Darstellung von asymmetrisch substituierten Tetrahydrofuranen als Bausteine in der Naturstoffsynthese

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

vorgelegt von
Roland Weisser
aus Ingolstadt

Regensburg 2006

Die Arbeit wurde angeleitet von:	Prof. Dr. Oliver Reiser
Promotionsgesuch eingereicht am:	21. September 2006
Promotionskolloquium am:	20. Oktober 2006
Prüfungsausschuss:	Vorsitz: Prof. Dr. Georg Schmeer
	1. Gutachter: Prof. Dr. Oliver Reiser
	2. Gutachter: Prof. Dr. Burkhard König
	3. Prüfer: Prof. Dr. Sigurd Elz

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Oliver Reiser in der Zeit von August 2003 bis September 2006 am Institut für Organische Chemie der Universität Regensburg angefertigt.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

A Einleitung 1

1. Wozu Naturstoffsynthese? 1

2. Stereoselektiv substituierte Tetrahydrofurane als Bausteine in der Naturstoffsynthese 3

3. Aufgabenstellung 5

B Hauptteil 8

1. Spongian-Diterpen-Analoga mit Perhydrofuro[2,3-*b*]furan-2-on-Gerüst 8

1.1. Vorkommen und Bedeutung 8

1.2. Literaturbekannte Synthesen 10

1.3. Retrosynthetische Betrachtung 13

1.4. Palladium-katalysierte Einführung des Kohlenwasserstoffkerns 14

1.5. Hydrierung 18

1.6. Säurevermittelte Umlagerung 21

1.7. Überführung der Carbonsäure in eine Acetoxygruppe 25

1.8. Derivate 29

2. Glycosaminosäuren 30

2.1. Vorkommen und Bedeutung 30

2.2. Systematik der Glycosaminosäuren und ausgewählte Synthesen 31

2.3. Durch Haloniumionen induzierte Ringöffnung von Cyclopropanen 34

2.4. Umsetzung zu Desoxyglycosaminosäuren 36

2.5. Derivate 38

3. Untersuchungen zur Synthese von Aplytangene-1 40

3.1. Vorkommen und Bedeutung von 2,7-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-onen 40

3.2. Retrosynthetische Betrachtung 43

3.3. Einführung eines funktionalisierten C_2-Bausteins 44

3.4. Cyclisierung zum 2,7-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-on 47

3.5. Einführung des Kohlenwasserstoffrests 49

3.6. Selektive Überführung des Methylesters in eine Acetoxygruppe 53

4. Ein alternatives Verfahren zur Ringöffnung 55

4.1. Perspektiven und Methodik 55

4.2. Radikalvermittelte Öffnung des Cyclopropanrings 56

C Zusammenfassung 59

D Experimenteller Teil 61
1. Reagenzien und Methoden 61
1.1. Synthese 61
1.2. Reinigung 61
1.3. Charakterisierung 61
2. Synthesen 63
E Literaturverzeichnis 122
F Spektrenanhang 129
G Röntgenographische Daten 181

Abkürzungsverzeichnis

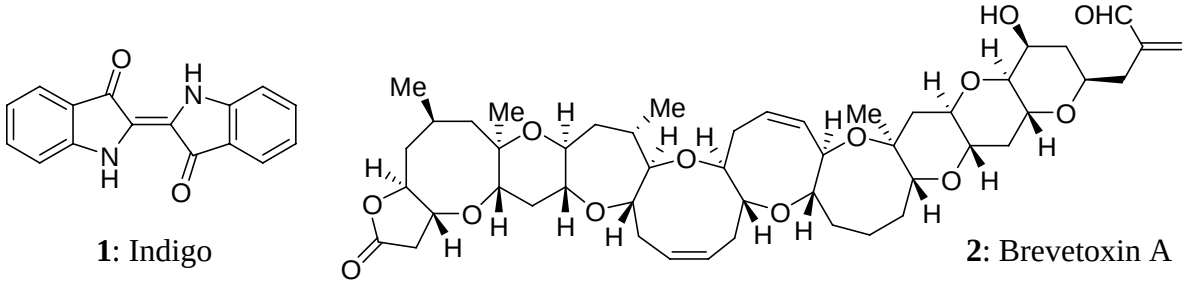
abs.	absolut	min.	Minuten
AIBN	Azoisobutyronitril	MS	Molsieb, Massenspektrum
Bn	Benzyl	NBS	*N*-Bromsuccinimid
Boc	*tert*-Butoxycarbonyl	NIS	*N*-Iodsuccinimid
COSY	Correlated Spectroscopy	NMR	Nuclear Magnetic Resonance
d	Tag(e)	NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en	Nu	Nucleophil
DCM	Dichlormethan	PE	Petrolether
DEAD	Diethylazodicarboxylat	Ph	Phenyl
4-DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin	*p*-TsOH	*p*-Toluolsulfonsäure
DMF	*N*,*N*´-Dimethylformamid	rt	Raumtemperatur
ee	enantiomeric excess	Schmp.	Schmelzpunkt
Et	Ethyl	TEMPO	Tetramethylpiperidin-Nitroxyl
eq.	Äquivalente	Tf	Trifluormethansulfonyl
GAA	Glycosaminosäure	THF	Tetrahydrofuran
h	Stunde(n)	TMS	Trimethylsilyl
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence		
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence		
IR	Infrarot		
kat.	katalytisch		
konz.	konzentriert		
Lsg.	Lösung		
m-CPBA	*meta*-Chlorperbenzoesäure		
Me	Methyl		

A Einleitung

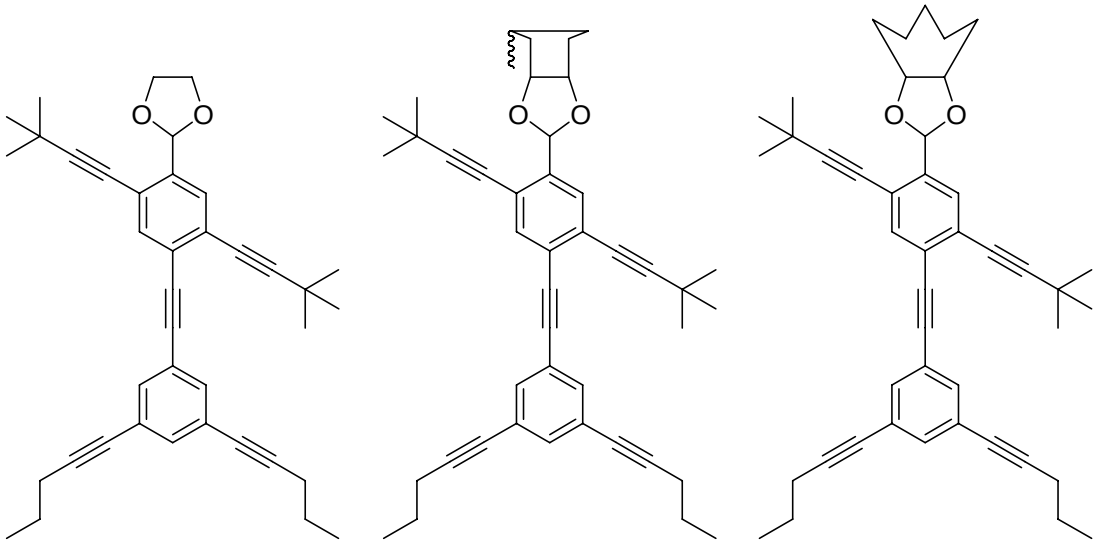
1. Wozu Naturstoffsynthese?

Unter Naturstoffen versteht man allgemein organische Substanzen, aus denen lebende Organismen – wie Pflanzen, Tiere, Bakterien oder Pilze – aufgebaut sind. Zu Ihnen zählen beispielsweise Zucker, Aminosäuren oder Fette. Im engeren Sinne als Naturstoffe bezeichnet man jedoch nur Verbindungen, die dem Sekundärstoffwechsel dieser Organismen entstammen. Diese zeichnen sich oft durch eine verhältnismäßig komplexe Struktur aus, verfügen nicht selten über bemerkenswerte biologische Aktivitäten und variieren zwischen verschiedenen Tier- oder Pflanzenarten in der Regel erheblich. Eine strikte Abgrenzung der ubiquitären Naturstoffe des Primärstoffwechsels von den eher artenspezifisch auftretenden Substanzen des Sekundärstoffwechsels ist jedoch kaum möglich.[1]

Für den Menschen haben Naturstoffe seit jeher eine ausgesprochen große Bedeutung: bereits in der Steinzeit dienten die Säfte von Tollkirsche oder Bilsenkraut als Pfeilgifte[2] wenngleich man zum damaligen Zeitpunkt natürlich noch nicht wußte, auf welcher Substanz die Wirkung beruhte. Im Verlauf des 19. Jahrhunderts begannen Chemiker zunehmend, die wirksamen Bestandteile gezielt aus Pflanzen und auch Tieren zu isolieren und ihre Struktur zu charakterisieren. In vielen Fällen wurde später sogar der Wirkmechanismus aufgeklärt. Die Naturstoffsynthese schließlich ermöglichte es, die unzureichende Versorgung der Menschheit durch die Natur mit so begehrten Verbindungen wie dem Farbstoff Indigo (**1**) (Abb. 1) durch künstliche Produktion zu decken.


O
H
N
N
H
O
HO
OHC
Me
Me
O
H
Me
H
H
Me
O
H
O
O
O

Kapital und bietet scheinbar trotzdem keine unmittelbare Anwendung, die diesen Aufwand rechtfertigt. Sind Totalsynthesen heute noch mehr als eine teure Spielerei, die der bloßen Befriedigung des Ehrgeizes synthetischer Chemiker dient? Geht es um mehr als die bloße Herausforderung, die ästhetischen Strukturen, die die Natur erschafft, auch auf künstlichem Wege zu erzeugen? Ist es derselbe Antrieb, aus dem heraus Chemiker die auf dem Papier zwar nett aussehenden aber ansonsten recht bedeutungslosen NanoPutians (**3a-c**)[4] (Abb. 2) darstellen, die im Zuge der Entwicklung molekularer Drähte[5] gewissermaßen nebenbei synthetisiert wurden, oder steckt auch heute noch mehr hinter der Naturstoffsynthese?



3a **3b** **3c**

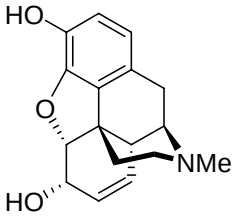
Abbildung 2. NanoPutians: NanoKid (**3a**), NanoScholar (**3b**) und NanoMonarch (**3c**).

Es gibt eine Reihe von Argumenten, die es erlauben, diese Fragen auch heute noch klar zu beantworten: Zum einen war und bleibt die Naturstoffsynthese mit ihren immer wachsenden Herausforderungen der Hauptantrieb für kreative und bahnbrechende Entdeckungen in der Organischen Chemie – Beispiele hierfür seien die Entwicklung von neuartigen Peptidkupplungsreagenzien im Verlauf der Penicillin-Synthese oder die Aufstellung der Woodward-Hoffmann-Regeln im Zuge der Synthese des Vitamin B_{12}.[6]

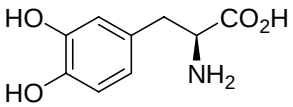
Zum anderen kommt den Naturstoffen immer noch eine überragende Bedeutung in der therapeutischen Medizin zu. Die Untersuchung der Wirkmechanismen pharmakologisch aktiver Naturstoffe bietet einen Einblick in die Funktionsweise unseres Körpers, dessen Verständnis wiederum eine zielgerichtete Synthese optimierter und strukturell dennoch oft einfach gebauter, analoger Wirkstoffe gestattet. Oft lassen sich zwar nur winzigste Mengen eines neuen Naturstoffs isolieren, doch mit den heutigen Methoden gelingt trotzdem meist dessen Strukturaufklärung. Für eingehende Untersuchungen über eventuelle biologische

Aktivitäten sind in der Regel jedoch größere Substanzmengen erforderlich, so dass letztlich wieder die Partial- oder Totalsynthese gefragt ist.

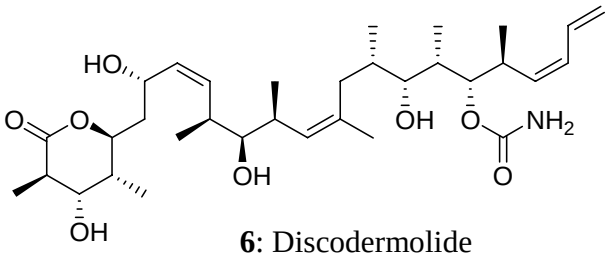
Etwa die Hälfte der führenden Arzneistoffe auf den heutigen Märkten sind entweder Naturstoffe oder leiten sich von deren Strukturen ab.[7] Bemerkenswert ist dabei, dass hierzu nicht nur leicht zugängliche Substanzen wie das in großem Maßstab aus dem Schlafmohn erhältliche Analgetikum Morphin (**4**) oder strukturell weniger anspruchsvolle und billig herzustellende Medikamente wie L-Dopa (**5**) zählen, sondern auch Verbindungen, die in ausreichenden Mengen erst seit wenigen Jahren und nur unter erheblichem synthetischen Aufwand zugänglich sind – genannt sei hier das hochwirksame Antitumormittel Discodermolide (**6**) (Abb. 3), das 2004 von *Novartis* für klinische Studien trotz der deutlich über 30 Einzelschritte im Multigrammmaßstab totalsynthetisiert wurde,[8] da der Meeresschwamm *discodermia dissoluta*, aus dem der Naturstoff 1990 erstmals isoliert wurde,[9] den Wirkstoff **6** nur in unzureichenden Mengen produziert. Offenbar stellen selbst extrem aufwändige Synthesen kein zwangsläufiges Hindernis für das Interesse des Markts an einem Wirkstoff dar.



4: Morphin



5: L-Dopa



6: Discodermolide

Abbildung 3. Bioaktive Naturstoffe: Morphin (**4**), L-Dopa (**5**) und Discodermolide (**6**).

Dies zeigt, dass auch zu Beginn des 21. Jahrhunderts die Bedeutung sowohl der Optimierung bereits bestehender Syntheserouten als auch der Synthese komplizierter neuer Naturstoffe ungebrochen ist und dass dieses Teilgebiet der Organischen Chemie nicht nur nach wie vor seine Berechtigung besitzt, sondern auch weiterhin von zentraler Wichtigkeit ist.

2. Stereoselektiv substituierte Tetrahydrofurane als Bausteine in der Naturstoffsynthese

Die strukturelle Vielfalt der Naturstoffe ist praktisch grenzenlos – selbst wenn man ausschließlich diejenigen Naturstoffe betrachten möchte, denen ein substituierter Tetrahydrofuranring gemeinsam ist, verbleibt eine kaum überschaubare Anzahl an Verbindungen. Am bedeutendsten sind dabei die allgegenwärtigen natürlichen Zucker wie die α-D-Fructofuranose (**7**), von denen sich so wichtige Moleküle wie die Desoxyribonucleoside

(**8**), aus denen die DNA aufgebaut ist, ableiten. Betrachtet man Vertreter der sekundären Naturstoffe, so stößt man auf komplexe Polyether-Antibiotika wie Monensin (**10**)[10] oder auf die medizinisch bedeutsamen Ginkgolide.[11] Hier gezeigt ist Ginkgolid A (**9**),[12] das aus kompliziert verknüpften γ-Butyrolactonen und Cyclopentanringen besteht, die sich um einen zentralen Tetrahydrofurankern anordnen. Man trifft anellierte Furanringe – wie im Schimmelpilzgift Asteltoxin (**12**)[13] oder dem Spongian-Diterpen Gracilin C (**11**)[14] – ebenso an wie Tetrahydrofurane als Teilstrukturen von Alkaloiden wie dem insektiziden Stemocochinin (**13**) (Abb. 4).[15] Diese Aufzählung ließe sich nahezu endlos fortsetzen.

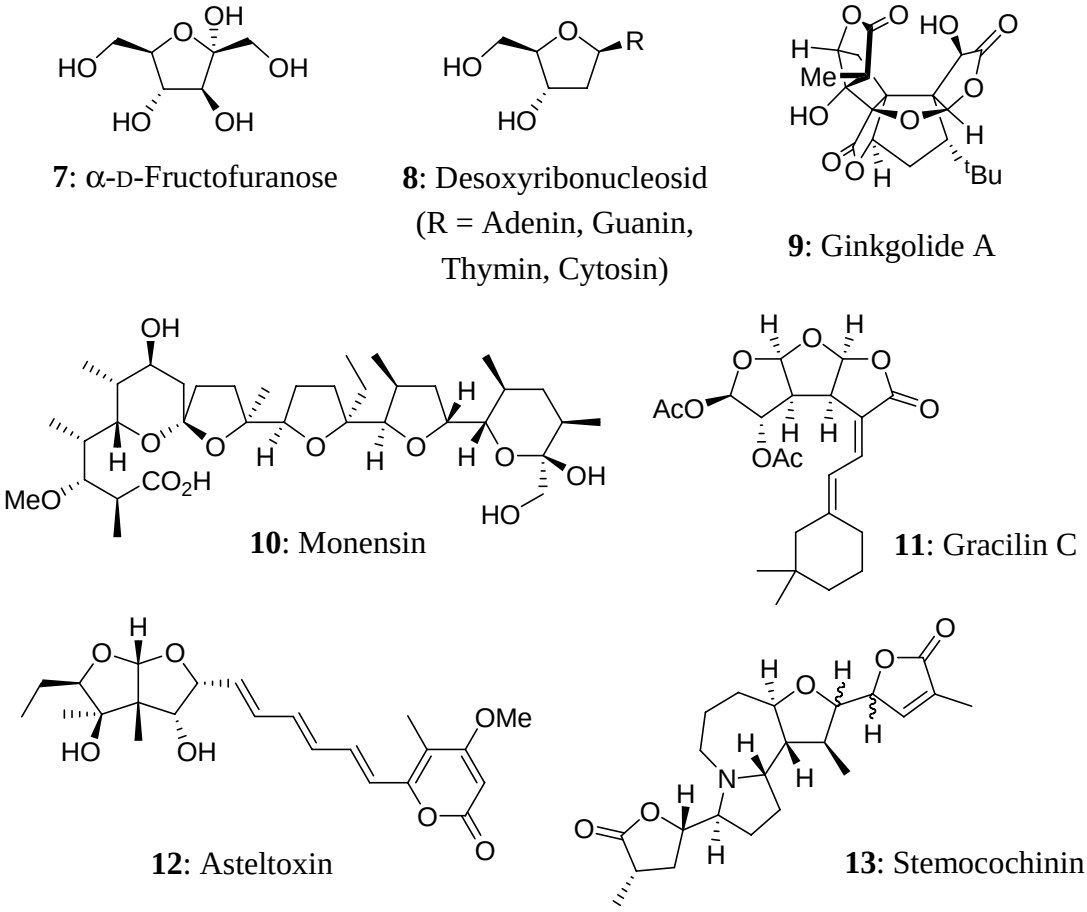


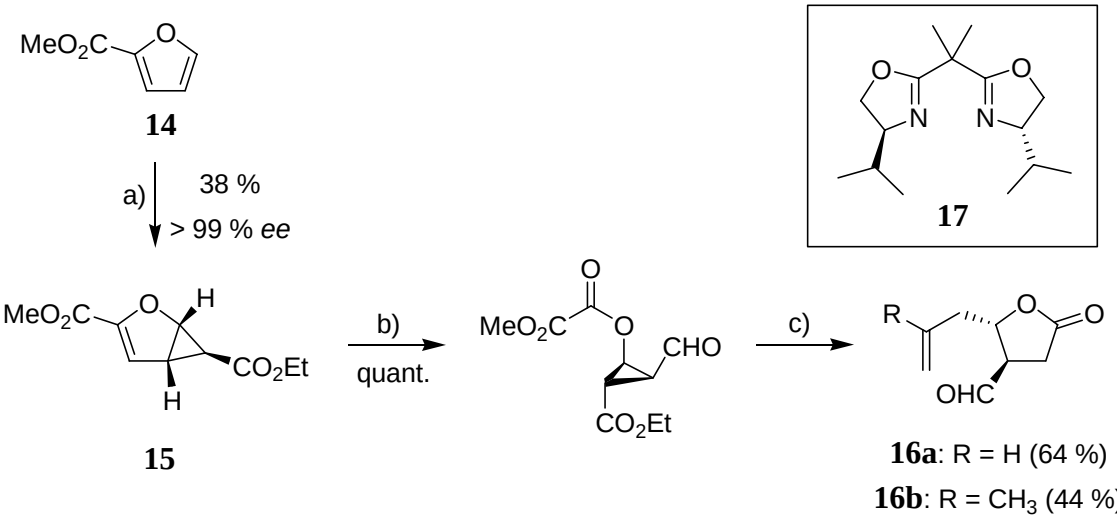
Abbildung 4. Primäre und sekundäre Naturstoffe mit substituierten Tetrahydrofuranen als Teilstrukturen.

Für viele dieser Verbindungen bestehen bereits gute synthetische Zugänge,[16] doch jeder Naturstoff stellt natürlich andere Anforderungen, so dass es naturgemäß keine allgemeingültige, immer geeignete Methode zum Aufbau substituierter Tetrahydrofurane gibt. Es würde jedoch den Rahmen dieser Einleitung sprengen, die unzähligen bekannten Zugänge zu Tetrahydrofuranen in Naturstoffen hier vorzustellen – so beschäftigen sich mehr als 15 Seiten eines Übersichtsartikel von *Boivin*[17] allein damit, wie von 1965 bis 1986 2,5-

disubstituierte Tetrahydrofurane, wie man sie in Polyether-Antibiotika wie Monensin (**10**) antrifft, dargestellt wurden. Für die bisher bekannten Synthesen substituierter Tetrahydrofurane, die für die Untersuchungen in dieser Arbeit von Bedeutung sind, sei daher auf die Einführungen zu den entsprechenden Hauptteilkapiteln verwiesen. Dennoch soll an dieser Stelle auch festgehalten werden, dass trotz der zahlreichen bekannten Zugänge zu substituierten Tetrahydrofuranen viele – insbesondere strukturell anspruchsvolle oder gespannte – Naturstoffe mit Tetrahydrofuranteilstrukturen bis heute noch nicht synthetisiert werden konnten und weiter großer Bedarf an neuen Synthesestrategien besteht.

3. Aufgabenstellung

2000 berichteten *Reiser et al.*[18] mit der katalytischen, asymmetrischen Cyclopropanierung von Furan-2-carbonsäuremethylester (**14**) von einem enantioselektiven Zugang zu dem hoch funktionalisierten Molekül **15**, das sich einfach in die *anti*-disubstituierten γ-Butyrolactone **16a,b** überführen ließ (Schema 1).



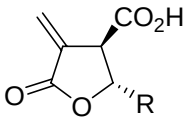
a) $Cu(OTf)_2$ (2.0 mol-%), Ligand **17** (2.5 mol-%), Diazoessigsäureethylester (5-15 %-ige Lösung in DCM, 2.5 eq.), Phenylhydrazin (2.0 mol-%), 0 °C, 3d; b) O_3, DCM, Dimethylsulfid (5.0 eq.), -78 °C → rt, 18 h; c) (i) $CH_2{=}CRCH_2SiMe_3$ (1.0-1.1 eq.), $BF_3 \times OEt_2$ (1.0 eq.), DCM, -78 °C, 18 h; (ii) $Ba(OH)_2 \times H_2O$ (0.5 eq.), MeOH, 0 °C, 2-4 h.

Schema 1. Darstellung *anti*-substituierter γ-Butyrolactone nach *Reiser et al.*[18]

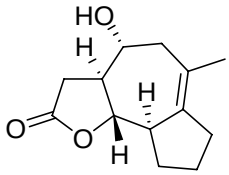
Ausgehend von Furan **14** lassen sich so zahlreiche Naturstoffgerüste, die eine γ-Butyrolactoneinheit enthalten, aufbauen. 2003 wurde die Synthese der Paraconsäuren **18a-e** über diese Route beschrieben[19] und im gleichen Jahr der Aufbau der bi- bzw. tricyclischen 5,7-, 5,6,5-, 5,6,6- und 5,7,5-verknüpften Grundgerüste der Xanthanolide, Guaianolide und

Eudesmanolide, von denen hier exemplarisch der dem (-)-Arglabin eng verwandte 5,7,5-verknüpfte Tricyclus **19** gezeigt sei.[20] 2005 gelang über die Vorstufe **15** die stereoselektive Synthese des (+)-Stemoamid-Analogons **20** (Abb. 5).[21]

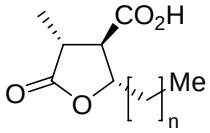
Wie aus Schema 1 ersichtlich, besteht bei all diesen Synthesen ausgehend vom anellierten Cyclopropan **15** der erste Schritt grundsätzlich in der ozonolytischen Spaltung der Doppelbindung, gefolgt von einer hoch diastereoselektiven Sakurai-Allylierung und einer baseninduzierten Retroaldol-Lactonisierungs-Kaskade.



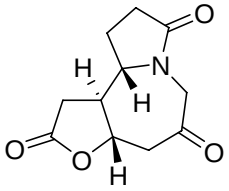
R = *n*-$C_{12}H_{24}CO_2H$: **18a**: (-)-Protopraesoridiosinsäure
R = *n*-$C_{12}H_{27}$: **18b**: (-)-Protolichesterinsäure
R = *n*-C_5H_{11}: **18c**: (-)-Methylenolactocin



19: (-)-Arglabin-Analogon



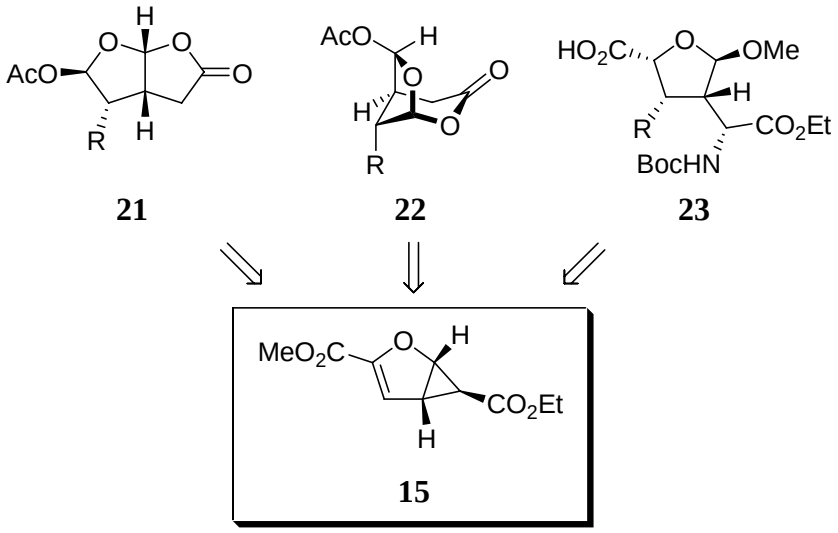
n = 10: **18d**: (-)-Nephrosteraninsäure
n = 12: **18e**: (-)-Roccellarinsäure



20: (+)-Stemoamid-Analogon

Abbildung 5. Naturstoffe und Analoga, die aus dem Vorläufer **15** aufgebaut wurden.

Da es fraglich schien, ob das synthetische Potential des Bicyclus **15** mit der Ozonolyse der Doppelbindung bereits vollständig ausgeschöpft war, sollte im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden, inwiefern dieses zentrale Vorläufermolekül durch anderweitige Manipulation der Doppelbindung als Baustein für Naturstoffe mit einem substituierten Tetrahydrofurankern dienen kann. Insbesondere sollten dabei die synthetisch anspruchsvollen Gerüste der substituierten Perhydrofuro[2,3-*b*]furan-2-one **21** und der 2,7-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-one **22**, die in marinen Naturstoffen aus der Klasse der Spongian-Diterpene verbreitet sind, als Zielstrukturen dienen. Darüber hinaus sollten auch Zugangsmöglichkeiten zu Glycosaminosäuren **23** betrachtet werden (Schema 2).



Schema 2. 2-Oxa[3.2.1]bicyclohexen **15** als potentieller, vielseitiger Baustein in der Naturstoffsynthese.

B Hauptteil

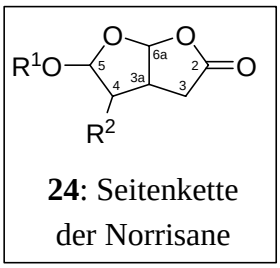
1. Spongian-Diterpen-Analoga mit Perhydrofuro[2,3-*b*]furan-2-on-Gerüst

1.1. Vorkommen und Bedeutung

Als sehr populäre und zuvor nur wenig erschlossene Naturstoffquelle haben sich in den letzten Jahrzehnten Meeresschwämme erwiesen. Sie enthalten ein ausgesprochen breites Spektrum verschiedenster Sekundärmetabolite, deren Bedeutung weitgehend noch unbekannt ist, vermutlich aber vorwiegend in der Verteidigung liegt. Einige dieser „chemischen Waffen" machen sich verschiedene Meeresnacktschnecken, die sich von Schwämmen ernähren, für ihre eigene Verteidigung zunutze, indem sie diese Substanzen nach der Aufnahme modifizieren oder einfach unverändert speichern. Oftmals ist es daher problematisch, den Organismus, der einen bestimmten Naturstoff erzeugt, eindeutig zu ermitteln, da sich diese Substanzen auch in anderen Organismen anreichern können, die sie nicht selbst erzeugen, sondern nur mit der Nahrung aufgenommen haben.[22]

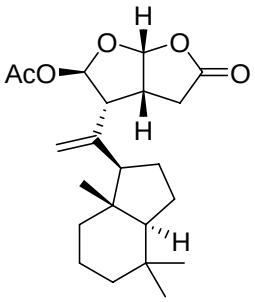
Ein Beispiel dafür ist das (+)-Norrisolid (**25**), das erstmals von *Faulkner* 1983 aus der Nacktschnecke *chromodoris norrisi* isoliert wurde,[23] später jedoch auch in verschiedenen Schwämmen nachgewiesen werden konnte.[24] Das Interesse an (+)-Norrisolid (**25**) beruht auf seiner einzigartigen Fähigkeit, den Golgi-Apparat irreversibel zu fragmentieren, was es zu einem nützlichen Werkzeug bei der Untersuchung der bislang unvollständig aufgeklärten Prozesse bei der Vesikulierung des Golgi-Apparats macht.[25] Neben **25** wurden in den letzten 25 Jahren rund ein Dutzend weiterer Diterpene aus Schwämmen isoliert, die ebenfalls den als Norrisan-Seitenkette[26] bezeichneten Bicyclus **24** enthalten. Als Beispiele seien hier Macfarlandin C (**28**)[27] und Spongionellin (**26**)[28] dargestellt (Abb. 6).

Die Norrisane zählen taxonomisch zu der über 150 Substanzen umfassenden Klasse der Spongian-Diterpene, die sich vom Spongiangerüst **27** ableiten und die eine große Strukturvielfalt aufweisen.[29] Der einzig bekannte Naturstoff, der ein in 4-Position substituiertes Perhydrofuro[2,3-*b*]furan-2-on enthält aber nicht zu den Spongian-Diterpenen zählt, ist das aus einem Schlauchpilz stammende Sesquiterpen (+)-Dermatolacton (**29**).[30]

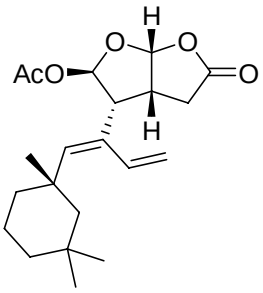


24: Seitenkette der Norrisane

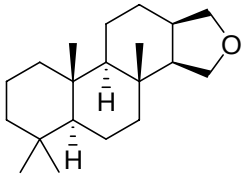
R^1 = Ac, H
R^2 = Alkyl-/Alkenyl



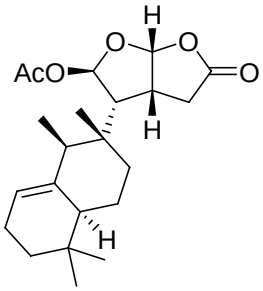
25: (+)-Norrisolid



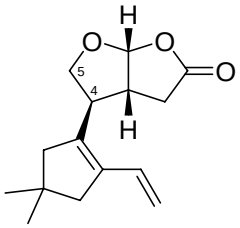
26: Spongionellin



27: Spongian



28: Macfarlandin C



29: (+)-Dermatolacton

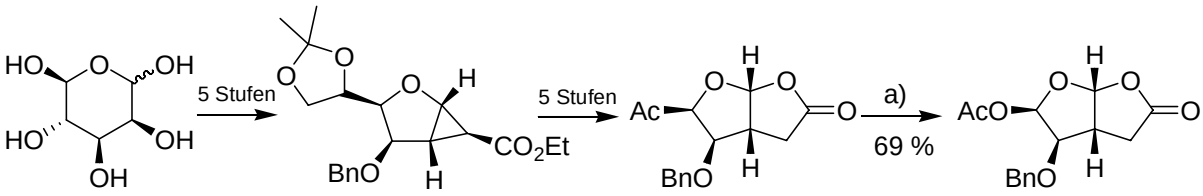
Abbildung 6. Spongian (**27**) und Naturstoffe mit Perhydrofuro[2,3-*b*]furan-2-on-seitenkette.

Biologische Untersuchungen der Norrisane **24** bzw. des Dermatolactons (**29**) liegen bislang nur wenige vor, was sicherlich vor allem am seltenen Vorkommen dieser Substanzen, aber auch an bislang fehlenden synthetischen Zugängen liegt. Uns sind lediglich zu drei Substanzen pharmakologische Untersuchungen bekannt: Macfarlandin C (**28**), das mit negativem Ergebnis auf antimikrobielle Eigenschaften untersucht wurde,[27] Dermatolacton (**29**), für das sowohl cytotoxische als auch antimikrobielle Eigenschaften dokumentiert sind[30] und das mit dem Golgi-Apparat wechselwirkende Norrisolid (**25**). Von den übrigen bisher bekannten Norrisanen wurden bis heute nur die Isolierung und Charakterisierung, jedoch keine weiteren biologischen Studien veröffentlicht. Das bedeutet aber keineswegs, dass es sich bei den Norrisanen um eine uninteressante Substanzklasse handelt – im Gegenteil: im Fall von Norrisolid (**25**), das mittlerweile eingehend untersucht worden ist, wurde die außergewöhnliche pharmakologische Wirkung erst 16 Jahre nach der erstmaligen Isolierung überhaupt bekannt.[26] So erklärt also nicht unbedingt die fehlende Wirkung, sondern eher das Fehlen umfassender Untersuchungen, weshalb das Interesse an den Norrisanen bis vor kurzem vergleichsweise gering war und warum bisher kaum Synthesen von Norrisanen in Angriff genommen wurden.

1.2. Literaturbekannte Synthesen

Da Norrisolid (**25**) bislang das einzige Spongian-Diterpen mit Perhydrofuro[2,3-*b*]furan-2-on-Gerüst ist, für das eine interessante biologische Wirkung belegt ist, konzentrierten sich die bisherigen Versuche einer Norrisan-Totalsynthese allein auf diese Substanz.

In einem ersten Ansatz zur Synthese von (+)-Norrisolid (**25**) ausgehend von D-Mannose (**30**) diente *Theodorakis* 1999 als Schlüsselschritt die säurekatalysierte Umlagerung des Cyclopropanrings **31** zum Lacton **32**. Die Einführung der empfindlichen Acetoxygruppe erfolgte erst im letzten Schritt durch eine Baeyer-Villiger-Oxidation (Schema 3).[26] Die so erstmals erhaltene Norrisan-Seitenkette **33** als auch verschiedene verwandte Verbindungen erwiesen sich jedoch in allen Versuchen zur Einführung eines Substituenten in 4-Position auf der konkaven Seite des Bicyclus als ungeeignet.[31]

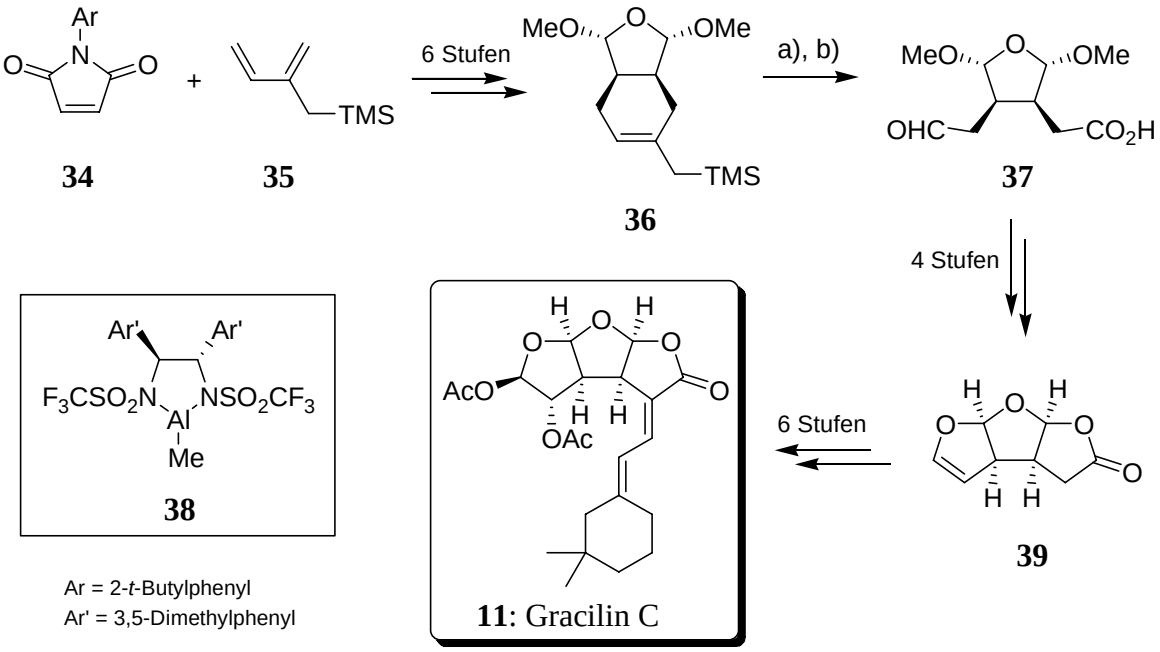


30: D-Mannose **31** **32** **33**

a) $(H_2N)_2CO \times H_2O_2$, $(CF_3CO)_2O$, DCM, 0 °C, 40 min. → 25 °C, 2 h.

Schema 3. Aufbau der Norrisan-Seitenkette nach *Theodorakis et al.*[26]

Die Totalsynthese gelang *Theodorakis* schließlich vor kurzem über eine andere Strategie, die vermutlich von *Corey*'s Synthese der Graciline B (nicht dargestellt)[32] und C (**11**) inspiriert worden war. *Corey* und *Letavic* hatten bereits 1995 die asymmetrische Diels-Alder-Reaktion des Diens **35** mit Maleinimid **34** unter Verwendung des Aluminiumkatalysators **38** zur Darstellung des Bicyclus **36** genutzt. Dieser wurde dann nach einer oxidativen C-C-Bindungsspaltung zum Tetrahydrofuran **37** beim eleganten Aufbau der tricyclischen Seitenkette **39** dieser Naturstoffe genutzt (Schema 4).[33]

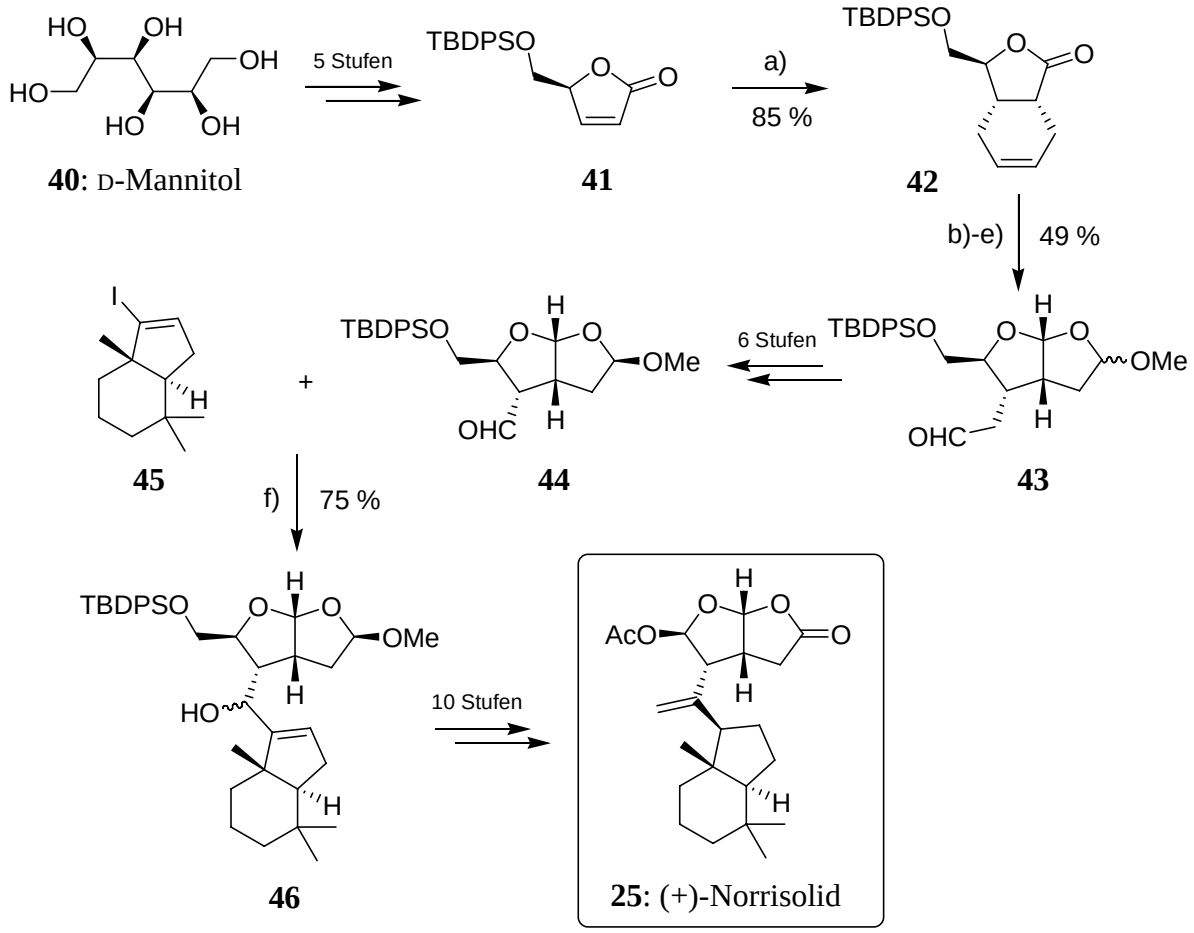


a) (i) 1.2 eq. Dimethyldioxiran, Aceton, 0 °C, 15 min.; (ii) 1.1 eq. *n*-Bu_4NF, THF, 0 °C, 40 min., 87 %; b) 3.2 eq. $NaIO_4$, 0.5 eq. OsO_4, *t*-BuOH/H_2O 1:1, 23 °C, 1 h, 100 %.

Schema 4. Totalsynthese von Gracilin C (**11**) nach *Corey* und *Letavic*.[33]

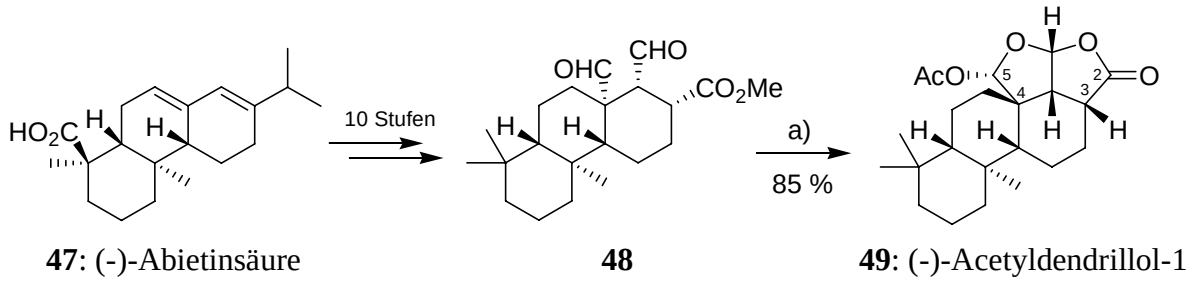
In einem sehr ähnlichen Verfahren erzeugte *Theodorakis* ausgehend von D-Mannitol (**40**) zunächst das chirale Butenolid **41**, das dann in einer stereospezifischen Diels-Alder-Reaktion mit Butadien in **42** überführt wurde. Oxidative Spaltung der Doppelbindung führte schließlich nach mehreren Schritten zum Aldehyd **43**, der bereits das erforderliche Substitutionsmuster am Bicyclus aufwies. Nach Verkürzung der Kohlenstoffkette an C-4 um eine Methyleneinheit zu **44** konnte an die Carbonylfunktion das Hexahydroinden-Kernstück **45** addiert werden, der resultierende Alkohol **46** wurde dann in 10 weiteren Schritten zu (+)-Norrisolid (**25**) umgewandelt (Schema 5).[31]

In diesem Zusammenhang erwähnt werden müssen auch die Arbeiten von *Zaragozá et al.*, die sich mit der Synthese von eng verwandten Spongian-Diterpenen beschäftigen. Die dort vorgestellten Synthesen führen allerdings zu polycyclischen Gerüsten, die neben der 4-substituierten Perhydrofuro[2,3-*b*]furan-Einheit auch eine zusätzliche C-C-Bindung an C-3 besitzen. Gezeigt sei hier die Synthese von (-)-Acetyldendrillol-1 (**49**) aus der Vorstufe **48**, die in zehn Schritten ausgehend von käuflicher (-)-Abietinsäure (**47**) gewonnen wurde (Schema 6).[34]



a) 0.33 eq. $AlCl_3$, Butadien, DCM, 60 °C, 6 d; b) 1.2 eq. DIBAL-H, DCM, -78°C, 0.5 h, 98 %; c) 0.01 eq. OsO_4, 1.1 eq. NMO, 3 Tropfen Pyridin, Aceton/H_2O 10:1, 25 °C, 8 h; d) 1.2 eq. $Pb(OAc)_4$, DCM, 0 °C, 0.5 h, 64 % (über 2 Stufen); e) 1.2 eq. MeOH, Amberlyst 15, 3 Å MS, Et_2O, 25 °C, 10 h, 77 % (α/β 1:1).

Schema 5. Totalsynthese von (+)-Norrisolid (**25**) nach *Theodorakis et al.*[31]

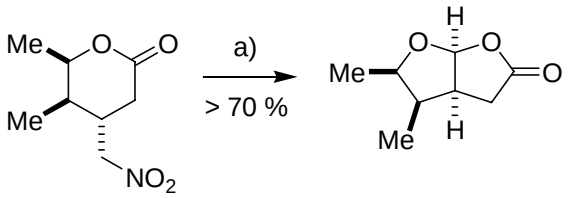


a) AcOH, Ac_2O, kat. H_2SO_4, 65 °C, 17 h.

Schema 6. Synthese von (-)-Acetyldendrillol-1 (**49**) nach *Zaragozá et al.*[34]

Der letzte Reaktionsschritt wurde unter einer Reihe verschiedener Reaktionsbedingungen durchgeführt, wobei teilweise unterschiedliche Produkte erhalten wurden, in Schema 6 sind die günstigsten Konditionen für die Darstellung von Acetyldendrillol-1 (**49**) angegeben.

Der älteste bekannte Zugang zu 4-substituierten Perhydrofuro[2,3-*b*]furanen ohne weiteren Substituenten an C-3 und C-3a stammt jedoch von *Nakata*, der schon 1985 die Nitrogruppe in Lacton **50** in das Aldehyd überführte, woraufhin sich das Lacton **51** bildete (Schema 7).[35]



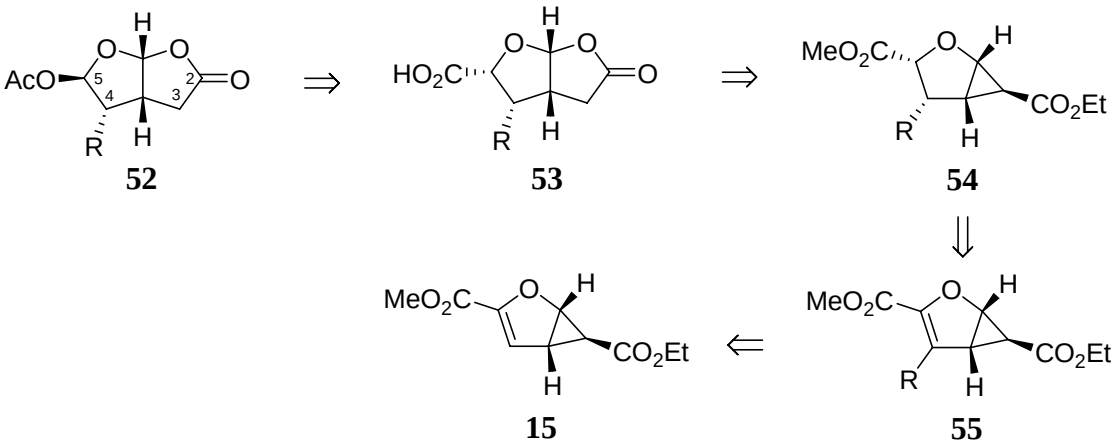
50 **51**

a) $TiCl_3$, NEt_3.

Schema 7. Darstellung des Perhydrofuro[2,3-*b*]furans **51** nach *Nakata et al.*[35]

1.3. Retrosynthetische Betrachtung

Da *Theodorakis'* ursprüngliche und prinzipiell elegant geplante Norrisolid-Synthese an der Verknüpfung der Norrisan-Seitenkette **33** mit einem Kohlenwasserstoffkern gescheitert war, sollte unser Ansatz zwar dieses Problem umgehen, trotzdem aber einem grundsätzlich ähnlichen Plan folgen. So wurde die Strategie, die Acetoxy-Gruppe erst im letzten Reaktionsschritt einzuführen, beibehalten. Die säurekatalysierte Umlagerung des Cyclopropanrings **54** in das Lacton **53** sollte ebenfalls Schlüsselschritt unserer Route sein, allerdings – im Unterschied zu *Theodorakis* – erst nach der Verknüpfung des Kohlenwasserstoffkerns mit der späteren Norrisan-Seitenkette erfolgen, um so die Schwierigkeiten zu umgehen, die bei eben dieser Verknüpfung beobachtet worden waren, wenn das Perhydrofuro[2,3-*b*]furan-2-on-Gerüst schon zuvor aufgebaut wurde. Mit diesem säurevermittelten Schritt sollte zugleich die Hydrolyse des Methylesters einhergehen. Die erforderliche Stereochemie – d. h. Lokalisierung des Kohlenwasserstoffkerns R auf der konkaven Seite des Bicyclus **54** – sollte durch Hydrierung der Doppelbindung bewerkstelligt werden, da ein Angriff des Wasserstoffs aus sterischen Gründen nur von der konvexen Seite des Bicyclus **55** erwartet wurde. Folglich bestand die erste Aufgabe in unserer Synthese ausgehend von Bicyclus **15** in der Einführung des Kohlenwasserstoffrests R in 4-Position, der – je nach gewünschtem Analogon aus der Norrisan-Familie – variabel sein sollte (Schema 8).

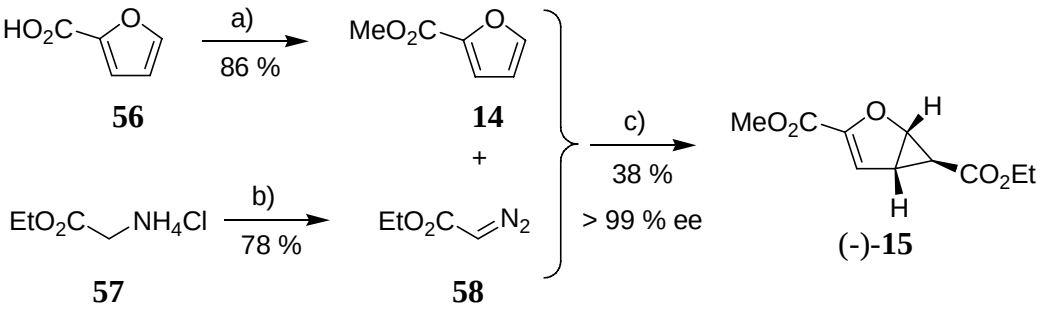


Schema 8. Retrosynthetische Betrachtung von Norrisolid-Analoga **52**.

Neben der Möglichkeit, wie in der Synthese von *Theodorakis* also verschiedene Reste R zum Einsatz bringen zu können, ist an der hier vorgestellten Route insbesondere die deutlich geringere Anzahl erforderlicher Reaktionsschritte attraktiv.

1.4. Palladium-katalysierte Einführung des Kohlenwasserstoffkerns

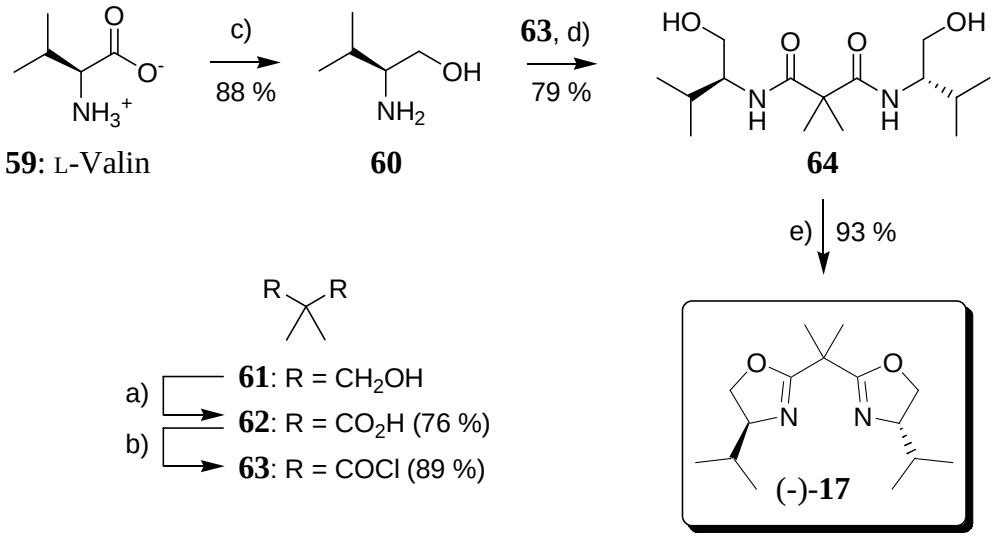
Das Cyclopropan **15**, von dem die Untersuchungen ausgehen sollten, ist erstmals 1990 von *Wenkert et al.* in racemischer Form durch Cyclopropanierung von Furan-2-carbonsäuremethylester (**14**) mittels eines Rhodiumkatalysators dargestellt worden.[36] Das in dieser Arbeit verwendete, enantiomerenreine Substrat (-)-**15** wurde nach der kupferkatalysierten, asymmetrischen Variante von *Reiser et al.* ausgehend von Furan-2-carbonsäure (**56**) und Glycinethylesterhydrochlorid (**57**) in drei Einzelschritten dargestellt.[18] Die Ausbeute an **15** fällt mit 38 % mäßig aus, es können jedoch 28 % des eingesetzten Esters **14** zurückgewonnen werden. Zum Teil beruht die niedrige Ausbeute auf einem Umkristallisationsschritt, der erforderlich ist, um die hohen *ee*-Werte zu gewährleisten.



a) kat. H_2SO_4, MeOH, Rückfluss, 19 h; b) 1.3 eq. $NaNO_2$, kat. H_2SO_4, DCM/H_2O, -20 → 0 °C; c) 1.0 mol-% Ligand **17**, 0.75 mol-% $Cu(OTf)_2$, 0.9 mol-% Phenylhydrazin, DCM, 0 °C, 4 d.

Schema 9. Darstellung von enantiomerenreinem Ausgangsmaterial (-)-**15**.

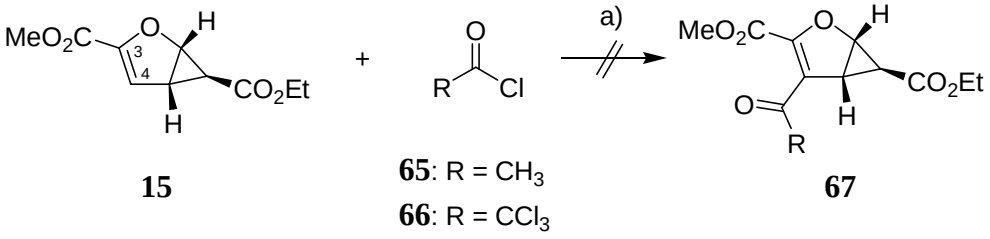
Der in der Cyclopropanierung eingesetzte, chirale Bis(oxazolin)ligand **17** wurde nach einer 1998 von *Evans et al.* veröffentlichten[37] und 2006 von *Reiser et al.* modifizierten[38] Vorschrift ausgehend von L-Valin (**59**) und 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol (**61**) in insgesamt fünf Einzelschritten synthetisiert (Schema 10).



a) 65 %-ige HNO_3, rt, 22 h; b) 3.0 eq. $(COCl)_2$, kat. DMF, DCM, 0 °C → rt, 20.5 h; c) 2.4 eq. $NaBH_4$, 1.0 eq. I_2, THF, rt → Rückfluss, 22 h; d) 1.3 eq. NEt_3, DCM, 0 °C → rt, 1 h; e) 1.9 eq. *p*-TsCl, 0.1 eq. 4-DMAP, NEt_3/DCM, rt, 27 h.

Schema 10. Darstellung des Bis(oxazolin)liganden **17**.

In einem ersten Versuch zur Einführung eines Kohlenwasserstoffrests an C-4 sollte **15** mit Acetyl- und Trichloracetylchlorid (**65**, **66**) umgesetzt werden. Carbonsäurechloride sind als geeignete Reagenzien zur Acylierung von Enolethern bekannt,[39] gewöhnlich bilden sich dabei bereits bei niedrigen Temperaturen die entsprechenden α,β-ungesättigten Ketone. Mit keinem der beiden Säurechloride wurde jedoch eine Umsetzung beobachtet (Schema 11).

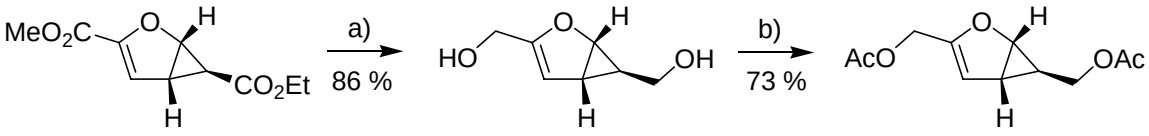


a) 1.8 eq. NEt_3, abs. THF, rt → Rückfluss, 7.5 h.

Schema 11. Versuche zur Acylierung von Enolether **15** mit Carbonsäurechloriden.

Zunächst wurde dies auf den elektronenziehenden und damit deaktivierenden Einfluss der Methylestergruppe in **15** zurückgeführt. In einem weiteren Versuch wurden daher beide

Esterfunktionen mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol **68** reduziert. Da sich das Diol **68** als labil erwies, wurde es diacetyliert (Schema 12). Auch das stabilere **69** zeigte jedoch keine Reaktion mit Acetylchlorid (**65**) oder Trichloracetylchlorid (**66**).

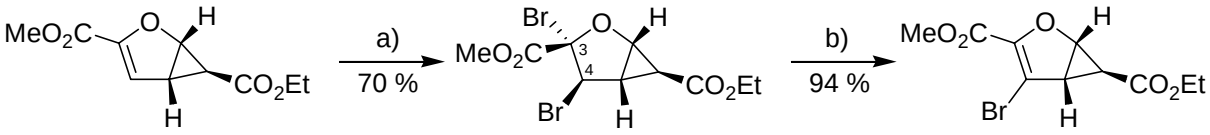


15 **68** **69**

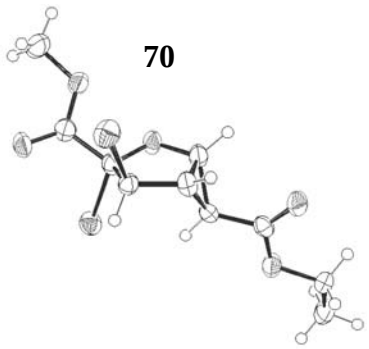
a) 2.0 eq. $LiAlH_4$, THF, 0 °C, 15 min.; b) NEt_3/Ac_2O/Ethylacetat 25:5:4, rt, 2.5 h.

Schema 12. Reduktion des Esters **15** zum Diol mit anschließender Acetatschützung.

Daraufhin wurden Versuche zur Epoxidierung sowie zur Hydroborierung/Oxidation der Doppelbindung unternommen, um eine geeignete Zwischenstufe zu erhalten, die eine spätere C-C-Bindungsknüpfung in 4-Position gestatten würde. Dies scheiterte ebenso wie Versuche einer Cupratаddition an das Michael-System von Verbindung **15**. Die Bromierung der Doppelbindung dagegen verlief glatt und lieferte das Dibromid **70** (Schema 13). Diese Verbindung ist relativ empfindlich und zersetzt sich auf Kieselgel, kann aber durch einfache Kristallisation aus Diethylether/Petrolether in guter Ausbeute und hoher Reinheit erhalten und bei entsprechender Kühlung monatelang gelagert werden.



15 **70** **71**



a) 1.04 eq. Br_2 (unter Lichtausschluss), $CHCl_3$, 0 °C – rt, 1 h; b) 1.15 eq. DBU, Et_2O, rt, 1 h.

Schema 13. Bromierung und Dehydrobromierung von **15**.

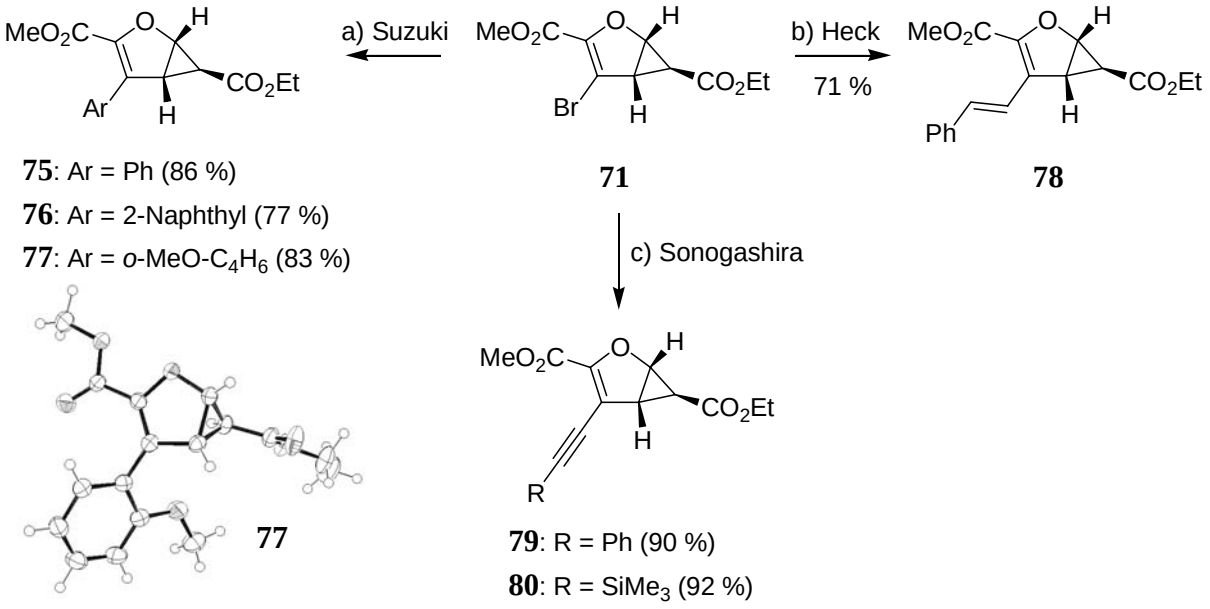
Der Angriff des Broms an **15** sollte aus sterischen Gründen zunächst von der konvexen Seite des Moleküls erfolgen, der anschließende Rückseitenangriff des Bromid-Ions ist dann aus elektronischen Gründen am höher substituierten C-3 zu erwarten. Die in Schema 13

dargestellte Röntgenkristallstruktur zeigt, dass die Konfiguration des stereospezifisch gebildeten Bromadditionsprodukts **70** diesen Erwartungen entspricht.

Anschließende Dehydrobromierung von **70** mit DBU lieferte glatt das Vinylbromid **71** (Schema 13), das zur Einführung von Kohlenwasserstoffresten an C-4 brauchbar sein sollte. Im Folgenden wurde untersucht, inwiefern sich palladiumkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen für eine derartige Umsetzung eignen.

Suzuki-Kupplung mit Phenylboronsäure (**72**), Naphthylboronsäure (**73**) und *o*-Methoxyphenylboronsäure (**74**) lieferte mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) als Katalysator in einem Dioxan/Wasser-Gemisch unter Einsatz von Kaliumcarbonat als Base[40] gute Ausbeuten der Kupplungsprodukte **75**, **76** und **77** (Schema 14). Die Röntgenkristallstruktur von **77** ist ebenfalls in Schema 14 wiedergegeben.

Darüber hinaus wurde die Kupplung von **71** mit Styrol unter Heck-Bedingungen[41] durchgeführt. Das Kupplungsprodukt **78** fällt dabei ausschließlich in *trans*-Konfiguration an (Schema 14).



a) 1.0 eq. Ar-B(OH)$_2$ (**72**: Ar = Ph, **73**: Ar = 2-Naphthyl, **74**: Ar = *o*-MeO-C$_4$H$_6$), 6.0 eq. K_2CO_3, 2-4 mol-% $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-Dioxan/Wasser 1:5, 65–90 °C, 2.5-5 h; b) 2.5 eq. Styrol, 2.0 eq. NEt_3, 0.2 eq. PPh_3, 11.6 mol-% $Pd(OAc)_2$, DMF; c) 20 mol-% CuI, 4.0-4.4 mol-% $Pd(PPh_3)_4$, 1.7 eq. Di-*n*-propylamin, DMF.

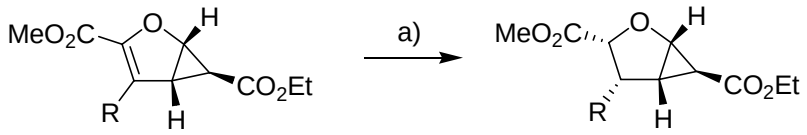
Schema 14. Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen mit Vinylbromid **71**.

Auch die Kupplung von **71** mit Phenylacetylen sowie Trimethylsilylacetylen unter Sonogashira-Bedingungen[42] verlief glatt und lieferte die entsprechenden Enine **79** und **80** in ausgezeichneten Ausbeuten (Schema 14).

Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen eignen sich demzufolge hervorragend zur Einführung verschiedener Aryl-, Alkenyl- und Alkinyl-Substituenten in **71** und ermöglichen damit eine hohe Substratvielfalt.

1.5. Hydrierung

Es ist bekannt, dass metallkatalysierte Hydrierungen mit elementarem Wasserstoff nicht nur unter *syn*-Addition sondern auch mit hoher Selektivität von der sterisch leichter zugänglichen Seite erfolgen.[43] Allerdings stellt die Möglichkeit einer reduktiven Öffnung des Cyclopropanrings unter Hydrierbedingungen[44] in unserem Fall grundsätzlich die Gefahr einer unerwünschten Nebenreaktion dar. Man weiß jedoch, dass Olefine als permanentes Katalysatorgift bezüglich der Umsetzung von gesättigten Systemen wirken,[45] so dass diese Nebenreaktion bei der Hydrierung von Cyclopropan **15** eher nicht zu befürchten war.
Tatsächlich lieferte die Hydrierung von Bicyclus **15** sowie der C-4-substituierten Derivate **75**, **76** und **78** moderate (**76** und **78**) bis sehr gute (**15** und **75**) Ausbeuten der entsprechenden Produkte **81**-**84**. Die Addition von Wasserstoff erfolgte in allen Fällen wie erwartet ausschließlich von der konvexen Seite und der Cyclopropanring blieb intakt (Schema 15).



15: R = H
75: R = Ph
76: R = 2-Naphthyl
78: R = *trans*-CH=CH-Ph

81: R = H (86 %)
82: R = Ph (93 %)
83: R = 2-Naphthyl (46 %)
84: R = $(CH_2)_2$Ph (67 %)

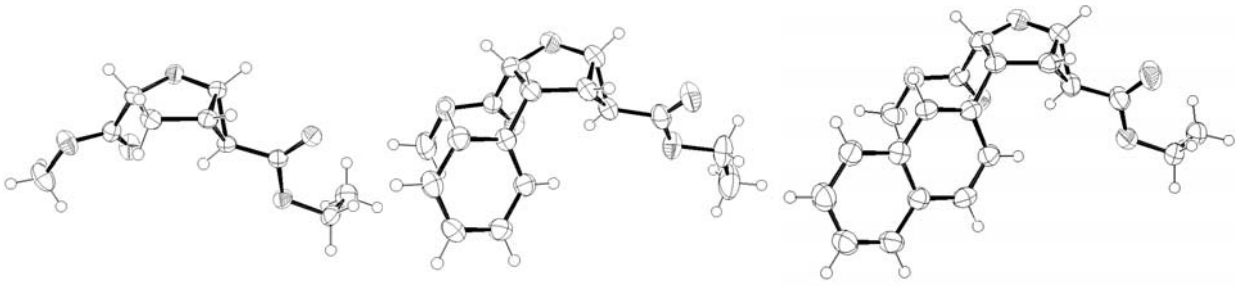
a) H_2, Pd/C, Ethylacetat oder Methanol oder deren Gemische als Lösemittel, rt, 2-20 h.

Schema 15. Hydrierung der Olefine **15**, **75**, **76** und **78**.

Die sterischen Verhältnisse in den drei Hydrierungsprodukten **81**, **82** und **83** wurden durch die in Abbildung 7 dargestellten Röntgenkristallstrukturen bestätigt.

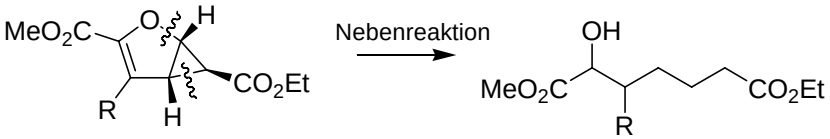
Anfänglich wurde bei der Hydrierung von Verbindung **15** mit Palladium auf Aktivkohle als Katalysator nur in mäßiger Ausbeute der gesättigte Bicyclus **81** erhalten. Als Nebenprodukt konnte in bis zu 34 % Ausbeute der Heptansäurediester **85** isoliert werden, der offenbar durch Spaltung der in Schema 16 markierten Bindungen gebildet wird. Ein analoges Verhalten

wurde in geringerem Ausmaß auch für das phenylsubstituierte Derivat **75** und das Phenethylderivat **78** beobachtet, die als Nebenprodukte der Hydrierung kleine Mengen der Verbindungen **86** und **87** lieferten (Schema 16).



81 **82** **83**

Abbildung 7. ORTEP-Darstellung der Röntgenstrukturen von **81**, **82** und **83**.

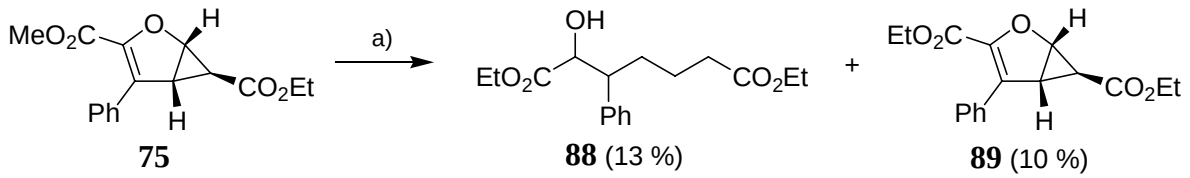


15: R = H
75: R = Ph
78: R = *trans*-CH=CH-Ph

85: R = H
86: R = Ph
87: R = $(CH_2)_2$Ph

Schema 16. Nebenproduktbildung bei der Hydrierung der Olefine **15**, **75** und **78**.

Auf der Suche nach Reaktionsbedingungen, die die Bildung dieses unerwünschten Nebenprodukts unterdrückten, wurden für die Hydrierung von Olefin **15** verschiedene Lösemittel, Katalysatoren und Wasserstoffübertragungsreagenzien untersucht. Wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist, führte Rhodium auf aktiviertem Aluminiumoxid trotz etwas verlängerter Reaktionszeit zu den besten Ausbeuten und unterdrückte die Bildung des Nebenprodukts **85** vollständig. Das Phenylderivat **75** bildete mit Natriumborhydrid/Nickelchlorid in Ethanol[46] dagegen neben Umesterung zum Bicyclus **89** nur die offenkettige (und umgeesterte) Spezies **88** (Tabelle 1, Schema 17). Es konnte nur ein Diastereomer isoliert werden, die Konfiguration wurde jedoch nicht ermittelt.



75 **88** (13 %) **89** (10 %)

a) 0.1 eq. $NiCl_2 \times 6\ H_2O$, 2.1 eq. $NaBH_4$, EtOH, rt, 4 h.

Schema 17. Ringöffnung bei Hydrierung mit Nickelchlorid/Natriumborhydrid in Ethanol.

Substrat	Katalysator, H_2-Quelle	Lösemittel und Reaktionszeit*	Produkte (Ausbeuten)
15	Pd/C, H_2	Ethylacetat, 1.5-10 h	**81** (37-86 %), **85** (5-34 %)
15	Rh/Al_2O_3, H_2	Ethylacetat, 16 h	**81** (91 %)
15	$Pd(PPh_3)_3Cl$, H_2	Ethylacetat, 72 h	**81** (62 %)
15	Pd/C, NH_4HCO_2	Essigsäure, 2 h**	**81** (9 %), **85** (10 %)
75	Pd/C, H_2	Ethylacetat, 1.5-36 h	**82** (66-93 %), **86** (0-8 %)
75	$NiCl_2$, $NaBH_4$/EtOH	Ethanol, 4 h	**88** (13 %), **89** (10 %)
78	Pd/C, H_2	Ethylacetat, 48 h	**84** (7 %)
78	Pd/C, H_2	Methanol, 48 h	**84** (44-67 %), **87** (11 %)
78	$Pd(PPh_3)_3Cl$, H_2	Methanol, > 100 h	kein Umsatz

* Wenn nicht anders angegeben immer bei Raumtemperatur und Normaldruck.

** bei 80 °C.

Tabelle 1. Hydrierung der Olefine **15**, **75** und **78** unter verschiedenen Bedingungen.

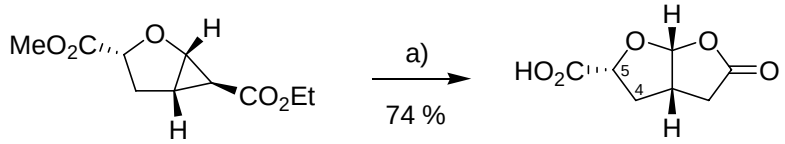
Platin oder Rhodium auf Aktivkohle (Ergebnisse in Tabelle 1 nicht dargestellt) waren dem Palladiumkatalysator ebenso unterlegen wie der Wilkinson-Katalysator. Auch eine Transferhydrierung[47] mit Ammoniumformiat als Wasserstoffdonor brachte keine Verbesserung. Außerdem zeigte sich im Verlauf dieser Untersuchungen, dass ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Alter der Charge an Palladium auf Aktivkohle und dem Versuchsergebnis bestand: je älter der Katalysator, desto langsamer erfolgte die Wasserstoffaufnahme, desto schlechter waren die Ausbeuten und desto höher war der Anteil an unerwünschtem, offenkettigem Nebenprodukt. Die besten Ergebnisse wurden mit ganz neuen Chargen erzielt, schon nach wenigen Wochen war jedoch ein deutlicher Reaktivitätsverlust des gealterten Katalysators zu beobachten.

Bei der Übertragung dieser Ergebnisse auf die anderen substituierten Derivate stellte sich heraus, dass frisches Palladium auf Aktivkohle im Allgemeinen der am besten geeignete Katalysator war und dass sich Methanol in einigen Fällen (**76**, **78**) als deutlich besseres Lösemittel erwies als Ethylacetat, das wesentlich schlechtere Ausbeuten lieferte. Darüber hinaus scheinen – mit Ausnahme von Phenylderivat **75** – substituierte Bicyclen generell problematischer zu hydrieren als die sterisch weniger gehinderte Verbindung **15**. So lieferte

die Hydrierung des Naphthylderivats **76** nur mäßige Ausbeuten während sie beim *o*-Methoxyphenylderivat **77** gänzlich scheiterte.

1.6. Säurevermittelte Umlagerung

Im Rahmen seines ersten Vorstoßes zur Synthese von (+)-Norrisolid (**25**) untersuchte *Theodorakis* eingehend die Möglichkeiten, Donor-Akzeptor-substituierte Cyclopropane direkt in γ-Butyrolactone zu überführen. Als beste Methode beschrieb er 2004 den Einsatz von katalytischen Mengen Methansulfonsäure in Aceton.[48] Da die Cyclopropanringöffnung und der Lactonringschluss in *Theodorakis* ursprünglicher Synthese von 1999 noch in zwei getrennten Schritten, beide aber säurevermittelt stattfanden,[26] stellten wir schon vor 2004 unsere eigenen Versuche an, beide Transformationen in nur einem Schritt durchzuführen. Weil für die später vorgesehene Einführung der Acetatgruppe in 5-Position von **90** außerdem die Hydrolyse des Methylesters erforderlich war, wurde versucht, Ringöffnung, Ringschluss und Esterhydrolyse in einer einzigen Reaktion zu erreichen. Dies gelang im Falle von Cyclopropan **81** mit einem 1:1-Gemisch von 2 M wässriger Salzsäure und 1,4-Dioxan schon bei Raumtemperatur (Schema 18).



81 **90**

a) 2 M HCl/1,4-Dioxan 1:1, rt, 20 h.

Schema 18. Säurekatalysierte Umlagerung von Bicyclus **81**.

Die sterischen Verhältnisse im so gebildeten Perhydrofuro[2,3-*b*]furan-2-on **90** konnten durch eine Röntgenstrukturanalyse ermittelt werden und sind in Abbildung 8 wiedergegeben.

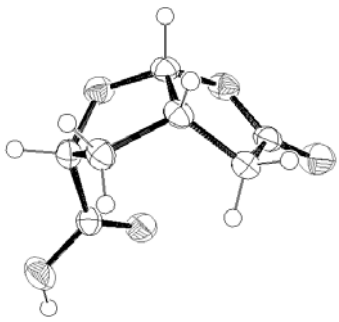
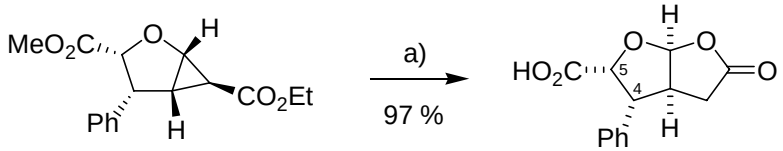


Abbildung 8. ORTEP-Darstellung von **90**.

Die durch Methansulfonsäure in Aceton katalysierte Umlagerung zum Lacton verlief in unserem Fall dagegen sehr unbefriedigend.

Im Fall des phenylsubstituierten Derivats **82** wurde bei Raumtemperatur mit 2 M Salzsäure keine Lactonbildung beobachtet. Es zeigte sich, dass hier – vermutlich wegen der größeren sterischen Hinderung – deutlich schärfere Bedingungen, d.h. höhere Temperatur und eine höhere Säurekonzentration, erforderlich waren (Schema 19). Überraschenderweise zeigte das NOESY-Spektrum des so erhaltenen Perhydrofuro[2,3-*b*]furan-2-ons **91** jedoch, dass sich der Phenylsubstituent und die Carboxyfunktion nicht mehr wie erwartet auf der konkaven, sondern auf der konvexen Seite des Bicyclus befanden.

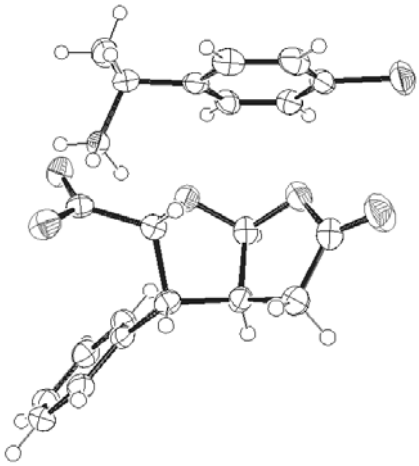


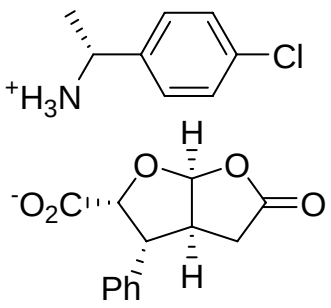
82 **91**

a) 6 M HCl/1,4-Dioxan 2:1, 90 °C, 4 h.

Schema 19. Säurekatalysierte Umlagerung von **82**.

Da über das NOESY-Spektrum nur die relative, nicht jedoch die absolute Konfiguration ermittelt werden konnte, wurde versucht, das Salz der Carbonsäure **91** mit (1*R*)-1-(4-Chlorphenyl)ethylamin zu kristallisieren. Es gelang, einen für die Röntgenstrukturanalyse geeigneten Salzkristall zu gewinnen, so dass sich die absolute Konfiguration eindeutig bestimmen ließ. Die in Abbildung 9 gezeigte Röntgenkristallstruktur des Ammoniumsalzes **92** belegt, dass die Konfiguration an C-4 und C-5 unverändert geblieben ist, der Lactonring dagegen auf die andere Seite des zentralen Tetrahydrofurans gewandert war.

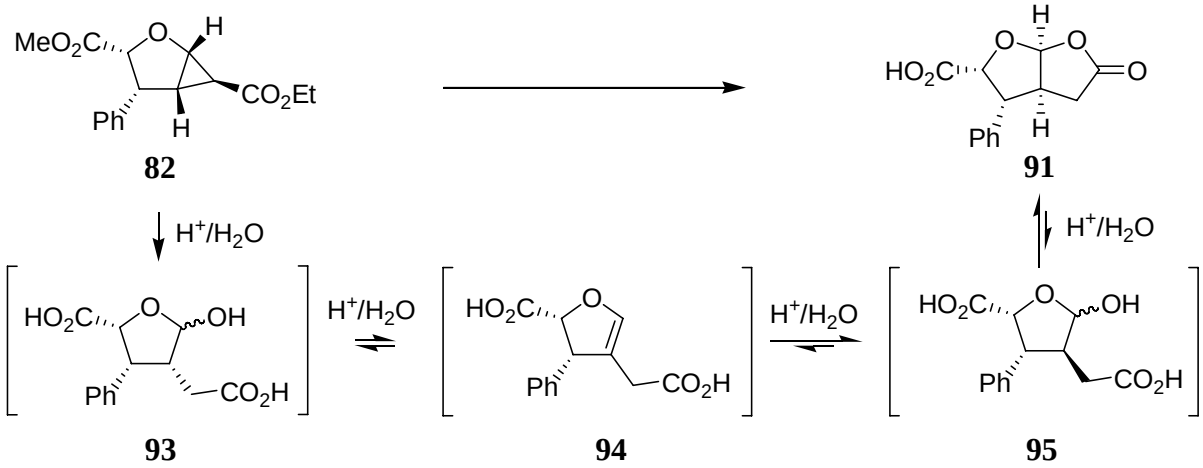




92

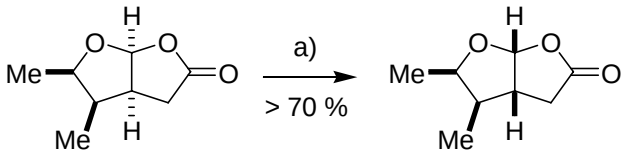
Abbildung 9. ORTEP-Darstellung des (1*R*)-1-(4-Chlorphenyl)ethylammonium-Salzes **92**.

Ein möglicher Mechanismus für diese – zweifelsohne durch den sterischen Anspruch der Phenylgruppe verursachte – Konfigurationsumkehr ist in Schema 20 dargestellt.



Schema 20. Säurekatalysierte Umlagerung von Cyclopropan **82**.

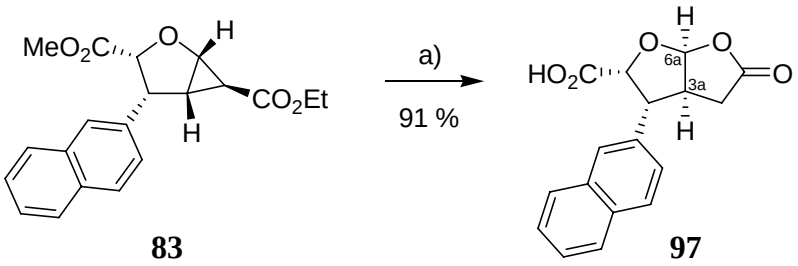
Nach der Öffnung von Cyclopropan **82** zum Halbacetal **93** wird die säureinduzierte, reversible Wasserabspaltung zum Enol **94** ermöglicht. Anschließend erfolgt wiederum eine reversible Hydratisierung – nun bevorzugt zu der Zwischenstufe **95** mit der thermodynamisch stabileren Konfiguration. Schließlich tritt unter Wasserabspaltung der Ringschluss zu Lacton **91** ein.
Eine derartige Isomerisierung ist schon zuvor von *Nakata* bei dem in Kapitel 1.2 erwähnten Lacton **51** unter sauren Bedingungen beobachtet worden (Schema 21).[35]



a) HCl, DCM.

Schema 21. Säurekatalysierte Umlagerung von **51** nach *Nakata*.[35]

Erwartungsgemäß erforderte auch die Lactonisierung des Naphthylderivats **83** harschere Reaktionsbedingungen und führte ebenfalls zu vollständiger Inversion an C-3a und C-6a (Schema 22).

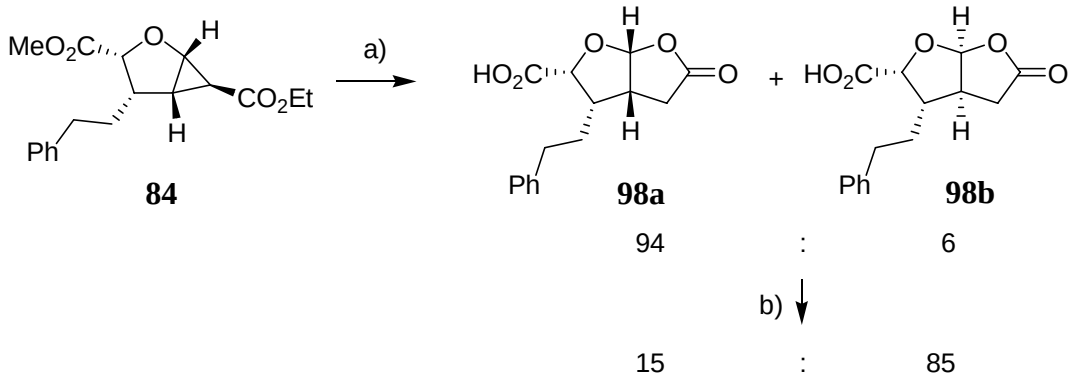


83 **97**

a) 6 M HCl/1,4-Dioxan 2:1, Rückfluss, 4 h.

Schema 22. Säurekatalysierte Umlagerung von **83**.

Das Reaktionsverhalten des Phenethylderivats **84** erwies sich aufgrund des nur mittleren sterischen Anspruchs des Substituenten als ein Grenzfall. Den NMR-Daten nach war es unter milden Konditionen möglich, nahezu ausschließlich das Lacton **98a** mit der unveränderten Konfiguration zu erhalten, unter Anwendung der harschen Bedingungen dagegen bildete sich vorwiegend der entsprechende invertierte Vertreter **98b** (Schema 23). Das nicht invertierte Produkt **98a** konnte durch Kristallisation in einer Ausbeute von 37 % auch rein isoliert werden, die Reinigung von Verbindung **98b** gelang dagegen nicht.

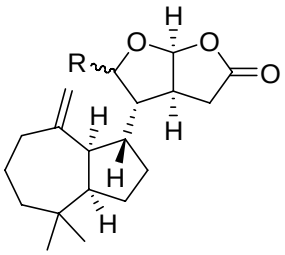


84 **98a** **98b**

a) 6 M HCl/1,4-Dioxan 2:1, rt, 24 h; b) 6 M HCl/1,4-Dioxan 2:1, Rückfluss, 4 h.

Schema 23. Säurekatalysierte Umlagerung von **84**.

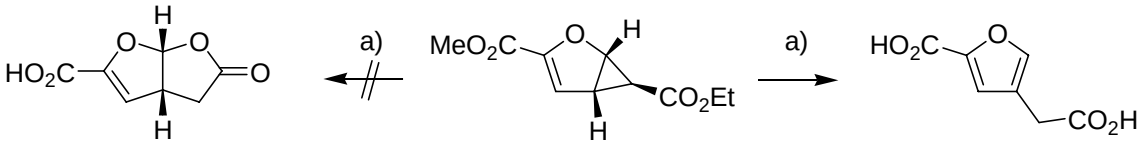
Da mit Ausnahme der Cheloviolene A (**99a**) und B (**99b**) (Abbildung 10) in den Norrisanen der Substituent an C-4 auf der konkaven Seite des Bicyclus liegt, wäre diese Ringinversion bei der Synthese der meisten Norrisane unerwünscht.



99a (R = α-OH): Cheloviolene A
99b (R = β-OH): Cheloviolene B

Abbildung 10. Cheloviolene A (**99a**) und B (**99b**).

Man könnte zur Umgehung dieses Problems deshalb erwägen, die Hydrierung der Doppelbindung erst nach der Lactonisierung vorzunehmen. Da aber in Gegenwart der Doppelbindung unter sauren Bedingungen Aromatisierung zu Furan **101** statt Lactonisierung eintritt,[49] ist ein solches Vorgehen ausgeschlossen (Schema 24).



100 **15** **101**

a) 6 M HCl/1,4-Dioxan.

Schema 24. Säurekatalysierte Umlagerung von **15**.

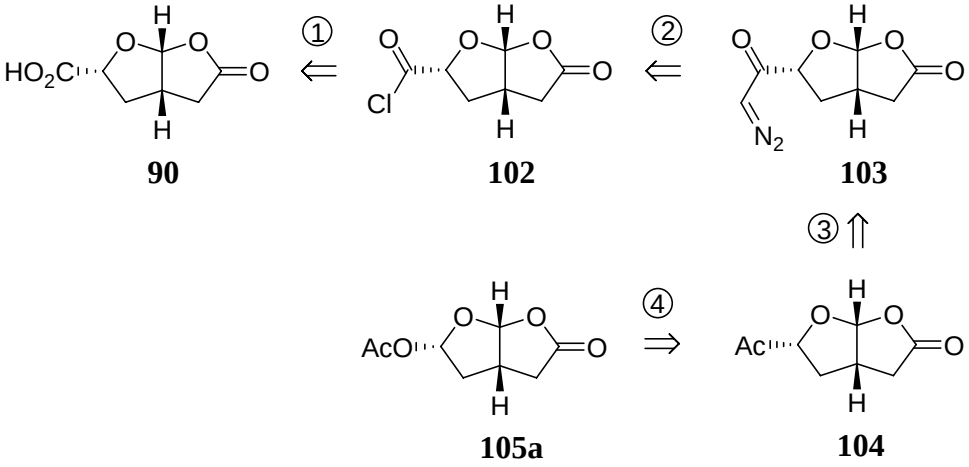
An Beispiel **84** konnte aber gezeigt werden, dass bei geeigneter Reaktionsführung unter Umständen durchaus nicht invertierte, 4-substituierte Perhydrofuro[2,3-*b*]furan-2-one gewonnen werden können.

1.7. Überführung der Carbonsäure in eine Acetoxygruppe

Die bekannteste Methode zur oxidativen Decarboxylierung von Carbonsäuren, wie sie zur Einführung der Acetoxygruppe in 5-Position der Carbonsäure **90** erforderlich ist, ist die Hunsdiecker-Reaktion,[50] bei der das Silbersalz der Carbonsäure mit Brom ins decarboxylierte Halogenid überführt wird. Allerdings eignet sich diese Methode schlecht für in α-Position verzweigte Carbonsäuren.

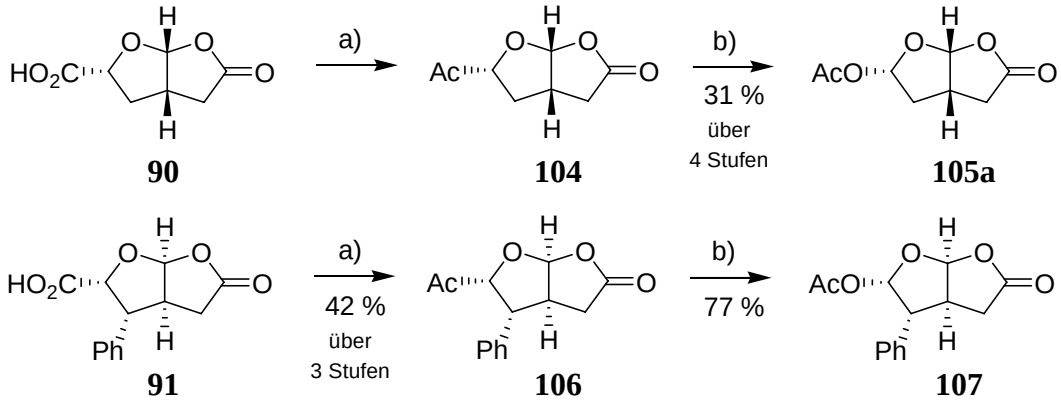
Zunächst wurde daher eine Einführung der Acetoxygruppe über vier Schritte ins Auge gefasst (Schema 25):

1. Überführung der Carbonsäure **90** ins entsprechende Säurechlorid **102**.
2. Umsetzung des Säurechlorids **102** mit Diazomethan zum Diazoketon **103**.
3. Reduktion des Diazoketons **103** zum Keton **104**.
4. Baeyer-Villiger-Oxidation des Ketons **104** zum entsprechenden Acetat **105a**.



Schema 25. Einführung der Acetoxygruppe in 4 Schritten.

Dieser Strategie folgend wurde die Carbonsäure **90** mit Oxalylchlorid ins Säurechlorid überführt, dann ohne weitere Reinigung mit einem Überschuss an Diazomethan versetzt und danach wiederum ohne Reinigung nach der Methode von *Wolfrom* und *Brown*[51] mit einem Überschuss an konzentrierter Iodwasserstoffsäure reduziert. Baeyer-Villiger-Oxidation des wenig stabilen Rohprodukts **104** mit einem Überschuss an *m*-Chlorperbenzoesäure lieferte in moderater Ausbeute das Acetat **105a** (Schema 26).



a) (i) 1.5-3.5 eq. $(COCl)_2$, 0.3 eq. DMF, DCM, rt, 19-24 h; (ii) CH_2N_2 im Überschuss, 0 °C – rt, 1 h; (iii) konz. HI, DCM, rt, 3 min.; b) 4.0-6.0 eq. *m*-CPBA; 4.3-4.4 eq. $NaHCO_3$, DCM, rt, 40 h.

Schema 26. Einführung der Acetoxygruppe an den bicyclischen Verbindungen **90** und **91**.

In vergleichbarer Ausbeute wurde so auch die phenylsubstituierte Carbonsäure **91** in das Acetat **107** überführt (Schema 26). Das in diesem Fall stabilere, intermediär auftretende Keton **106** konnte isoliert und kristallisiert werden, die Ergebnisse der Röntgenstrukturanalyse dieser Verbindung sind in Abb. 11 graphisch dargestellt.

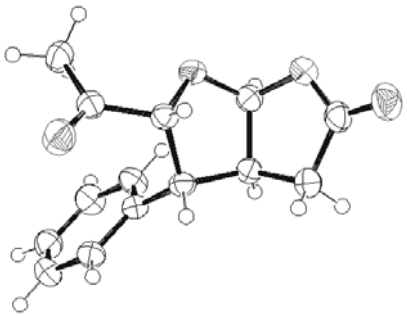
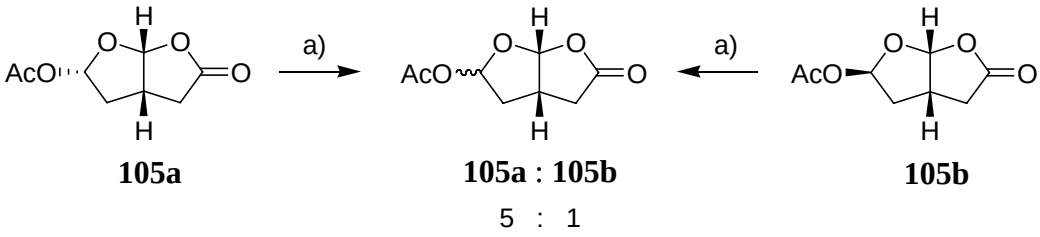


Abbildung 11. ORTEP-Darstellung der Röntgenkristallstruktur von **106**.

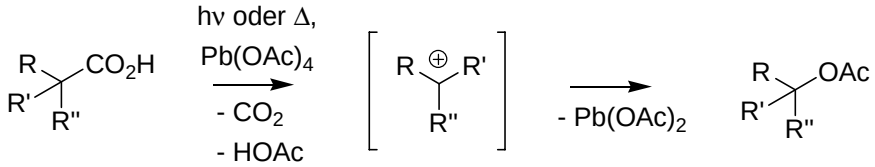
Da das Kohlenstoffatom C-5, das die Acetoxygruppe trägt, in den Norrisanen **24** nahezu ausnahmslos die umgekehrte Konfiguration aufweist wie in Verbindung **105a**, sollte in einem letzten Schritt durch Säurezugabe eine Umlagerung in das sterisch günstigere Diastereomer **105b**, bei dem die Acetoxygruppe auf der konkaven Seite des Bicyclus liegt, induziert werden. Hierzu wurde das Acetat **105a** in deuteriertem Chloroform gelöst und mit Acetanydrid sowie katalytischen Mengen Methansulfonsäure versetzt. Den NMR-spektroskopischen Untersuchungen nach stellte sich hierbei tatsächlich ein Gleichgewicht zwischen Acetat **105a** und der invertierten Verbindung **105b** ein, das aber überraschenderweise auf der Seite der mutmaßlich sterisch ungünstigeren Verbindung **105a** lag (Schema 27). Das gleiche Ergebnis wurde erhalten, als von – später auf anderem Wege synthetisierten – reinem Acetat **105b** ausgegangen wurde. Der spezifische Drehwert dieses 5:1-Gemischs entsprach mit [α] = -124 ° genau dem zu erwartenden Wert für ein 5:1-Gemisch aus den beiden reinen, diastereomeren Acetaten ([α] (**105a**) = -152 °, [α] (**105b**) = +18 °), was belegt, dass unter diesen Bedingungen tatsächlich nur die Acetoxygruppe invertiert und nicht etwa – wie im vorigen Kapitel beschrieben – der Lactonring.



a) Ac_2O, kat. $MeSO_3H$, $CDCl_3$, rt, 72 h.

Schema 27. Säureinduzierte Equilibrierung der diastereomeren Acetate **105a** und **105b**.

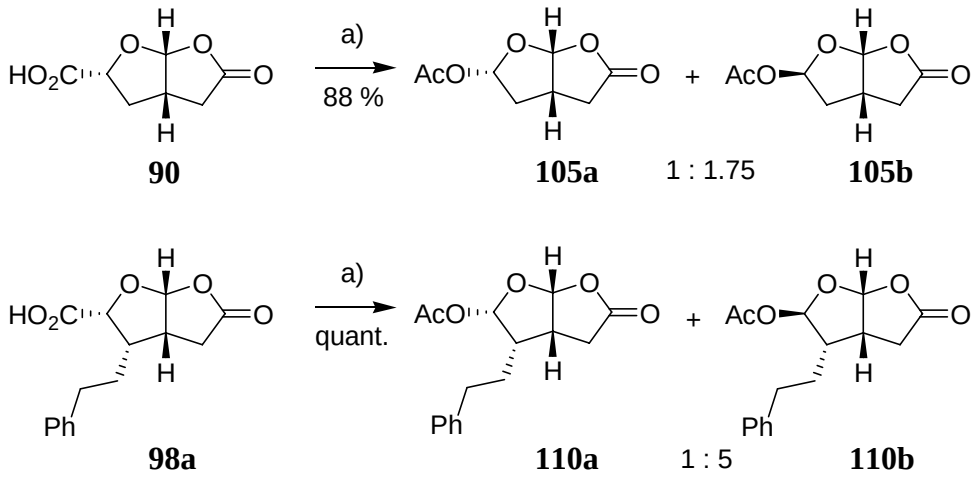
Da auf diese Weise ohnehin nur Diastereomerengemische gewonnen werden konnten, wurde eine weitere Methode zur oxidativen Decarboxylierung in Betracht gezogen, bei der aufgrund des Reaktionsmechanismus mit der Decarboxylierung auch der Verlust der sterischen Information am betreffenden Kohlenstoffatom einhergeht. Dieses von *Kochi*[52] eingehend untersuchte Verfahren, bei dem Blei(IV)-acetat als Oxidationsmittel fungiert, eignet sich im Gegensatz zur Hunsdiecker-Reaktion auch gut für α-verzweigte Carbonsäuren **108** und liefert in einem einzigen Schritt Acetate **109** (Schema 28). Im Falle unserer Verbindungen war aus sterischen Gründen auf eine bevorzugte Bildung der gewünschten Diastereomere, die die Acetoxygruppe auf der konvexen Seite des Bicyclus tragen, zu hoffen.



108 **109**

Schema 28. Oxidative Decarboxylierung von Carbonsäuren **108** nach *Kochi*.[52]

Die oxidative Decarboxylierung der Carbonsäure **90** nach diesem Verfahren lieferte in hoher Ausbeute ein 1:1.75-Gemisch der Acetate **105a** und **105b** (Schema 29), das ohne Schwierigkeiten chromatographisch getrennt werden konnte. Für die phenethylsubstituierte Carbonsäure **98a** ergab sich wie zu erwarten sogar eine noch günstigere Diastereomerenverteilung: Die Acetate **110a** und **110b** wurden im Verhältnis 1:5 quantitativ erhalten (Schema 29). Eine chromatographische Trennung war in diesem Fall leider nicht möglich.



90 **105a** **105b**

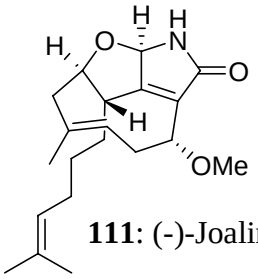
98a **110a** **110b**

a) 1.3 eq. $Pb(OAc)_4$, 4.0 mol-% $Cu(OAc)_2 \times H_2O$, HOAc, THF, hν, 18 °C, 2 h.

Schema 29. Einführung der Acetoxygruppe in die Bicyclen **90** und **98a** durch oxidative Decarboxylierung mit Blei(IV)-acetat.

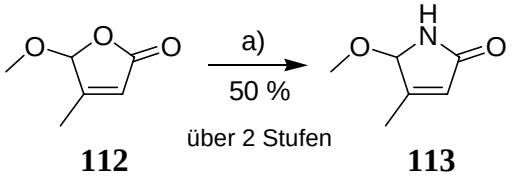
1.8. Derivate

Weitere möglicherweise interessante Norrisan-Analoga könnten durch Überführung des Lactonrings in das entsprechende Lactam erhalten werden. Eine zu derartigen Bicyclen verwandte Struktur findet sich beispielsweise in dem leicht cytotoxischen Xenican-Diterpen Joalin (**111**),[53] das aus einem Seetang isoliert wurde (Abb. 12).



111: (-)-Joalin

Abbildung 12. Das Diterpen Joalin (**111**).



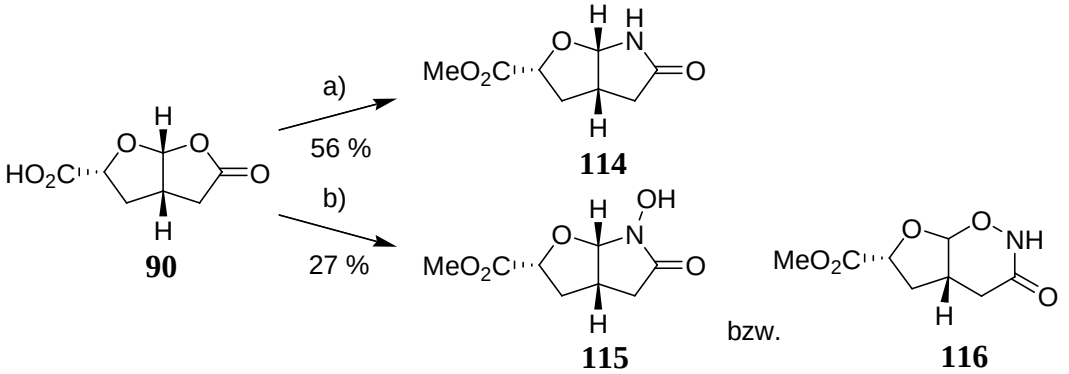
112 **113**

a) (i) konz. NH_3-Lsg, rt, 1 h; (ii) HCl, MeOH, Rückfluss, 20 min.

Schema 30. Lactambildung nach *Fariña*.[54]

Für diese Umwandlung wurde nach einer Vorschrift von *Fariña*[54] vorgegangen, bei der das Lacton mit Ammoniak versetzt und anschließend mit einer methanolischen Säurelösung behandelt wird (Schema 30).

Auf diese Weise konnte das Lacton **90** in zufriedenstellender Ausbeute in das Lactam **114** überführt werden (Schema 31). Auch mit Hydroxylamin konnte eine derartige Umsetzung – allerdings nur in mäßiger Ausbeute – zum entsprechenden *N*-Hydroxylactam **115** bewirkt werden. Die analytischen Daten lassen allerdings auch die mögliche Bildung von Bicyclus **116** nicht ausschließen. Als leichtes Indiz dafür, dass aber doch eher das *N*-Hydroxylactam **115** vorliegt, kann gewertet werden, dass nur ein einziges Produkt isoliert wurde, während im Fall von Verbindung **116** ein Gemisch der beiden Diastereomere, in denen die Ringe *cis*- bzw. *trans*-verknüpft sind, erwartet werden könnte.



90 **114** **115** **116**

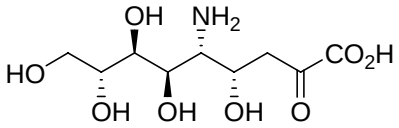
a) (i) konz. NH_3, rt, 30 min.; (ii) kat. H_2SO_4, MeOH, 60 °C, 45 min.; b) 1.5 eq. $NH_2OH \times HCl$, 2.6 eq. $NaHCO_3$, MeOH, rt (2d) → 50 °C (2 h); (ii) kat. H_2SO_4, MeOH, 60 °C, 1 h.

Schema 31. Austausch von Sauerstoff durch Stickstoff im Lacton **90**.

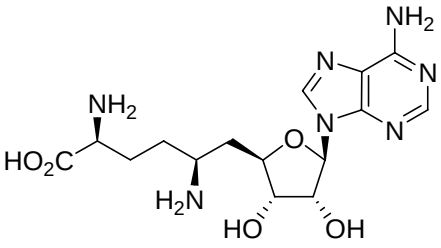
2. Glycosaminosäuren

2.1. Vorkommen und Bedeutung

Als Glycosaminosäuren (*engl.: glycosamino acids*, GAAs) werden Substanzen bezeichnet, deren Gerüst sich von einem Monosaccharid ableiten lässt und die zugleich eine Amino- sowie eine Säurefunktion besitzen.[55] Ein natürlich vorkommender Vertreter ist beispielsweise die Neuraminsäure (**117**), die in ihrer *N*-acetylierten Form (Sialinsäure) in Glycoproteinen nahezu aller lebenden Organismen auftritt (Abb. 13).[56] Als Bestandteil bakterieller Zellwände spielen GAAs ebenso eine Rolle[57] wie als Antibiotika – so bilden Bakterien der Gattungen *pseudomonas* oder *streptomyces* eine ganze Reihe antibiotisch wirkender GAAs wie etwa Sinefungin (**118**)[58] (Abb. 13).



117: Neuraminsäure



118: Sinefungin

Abbildung 13. Die natürlich vorkommende Glycosaminosäure Neuraminsäure (**117**) in ihrer offenkettigen Form und das antibiotisch wirkende Sinefungin (**118**).

Das große Interesse an GAAs beruht aber vor allem darauf, dass sie potentielle Bausteine für glyco- und peptidomimetische Oligomere darstellen. Schon 1996 schlugen *McDevitt* und *Lansbury*[55] GAAs als vielseitige Grundkörper für die kombinatorische Synthese vor. Mit den etablierten Methoden der automatisierten Peptidsynthese könnten sich auf einem einfachen Weg Bibliotheken von Oligoglycopeptiden erstellen lassen, die interessante Arzneistoffkandidaten darstellen. Aufgrund der unnatürlichen Verknüpfung von Zuckerresten mit dem Aminosäurerückgrat könnte man im Gegensatz zu rein glycosidischen oder peptidischen Wirkstoffen auf eine höhere Glycosidase- bzw. Proteasestabilität der Oligomere hoffen,[55] womit eine höhere Bioverfügbarkeit gewährleistet wäre, die bis heute beim Einsatz rein peptidischer Arzneimittel aufgrund der raschen Metabolisierung ein großes Problem darstellt. Erste biologisch aktive Oligoglycopeptide aus GAAs sind auf diese Weise bereits entwickelt worden.[59]

2.2. Systematik der Glycosaminosäuren und ausgewählte Synthesen

Grundsätzlich lassen sich GAAs unter Betrachtung ihrer strukturellen Eigenheiten in fünf Gruppen, A_0 bis A_4, einteilen (Abb. 14).[56] In den Zuckeraminosäuren vom Typ A_0 ist die Aminosäuregruppe direkt in den Furanose- bzw. Pyranosering eingebaut, während sie in den Gruppen A_1 und A_2 über den Kohlenstoff, der dem Sauerstoff im Ring benachbart ist, an den Zucker gebunden werden. In den Gruppen A_3 und A_4 schließlich erfolgt die Bindung über einen beliebigen anderen Kohlenstoff des Rings.

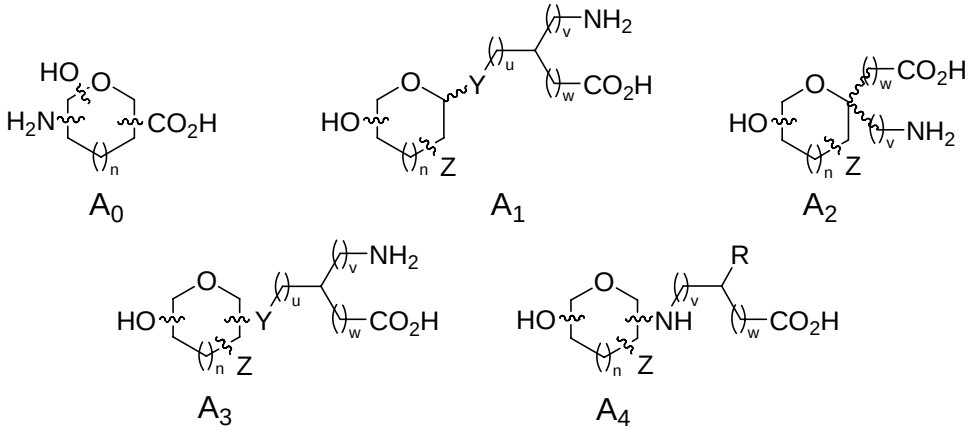
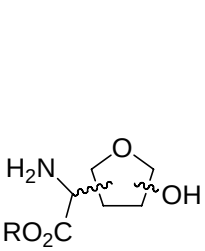
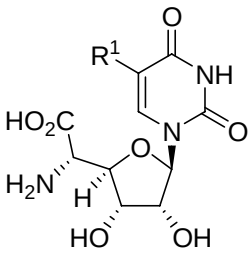


Abbildung 14. Die fünf Gruppen der Glycosaminosäuren.[56]

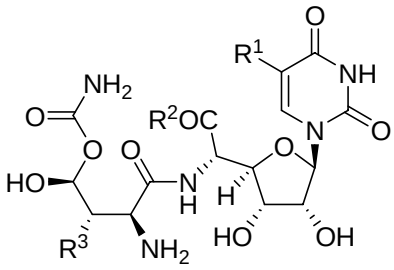
In einem Übersichtsartikel aus dem Jahr 2002 erwähnt *Schweizer*,[56] dass GAAs der Gruppe A_3 schwer zu synthetisieren seien und bislang nur in kurze Peptidsequenzen eingebaut wurden. Im selben Artikel sind insgesamt 17 Beispiele für synthetisch zugängliche GAAs einer Untergruppe **119** (Abb. 15) des Typs A_3, die einen Tetrahydrofuranring beinhaltet, vorgestellt worden. In diesen Synthesen dienten in der Regel Monosaccharide als Ausgangsmaterial,[60] was den Vorteil bereits in der Startverbindung enthaltener chiraler Information mit sich brachte. Nachteilig wirkte sich dies allerdings insofern aus, als die Umsetzung dieser Substrate oft eine aufwändige Schutzgruppenchemie erforderte. Eine der so synthetisierten GAAs ist Deoxypolyoxin C (**121**)[61] (Abb. 15), für das verschiedene Zugänge beschrieben sind. Die von Streptomyzeten gebildeten Polyoxine **120**, **122** (Abb. 15) sind eine Gruppe hochwirksamer Chitin-Synthase-Inhibitoren, die aufgrund ihrer antibiotischen Eigenschaften gegenüber bestimmten Organismen von großem Interesse sind.[62] Zwei der Totalsynthesen von Deoxypolyoxin C (**121**) sollen hier in Kurzform vorgestellt werden.



119



120 ($R^1 = CH_2OH$): Polyoxin C
121 ($R^1 = CH_3$): Deoxypolyoxin C



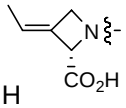
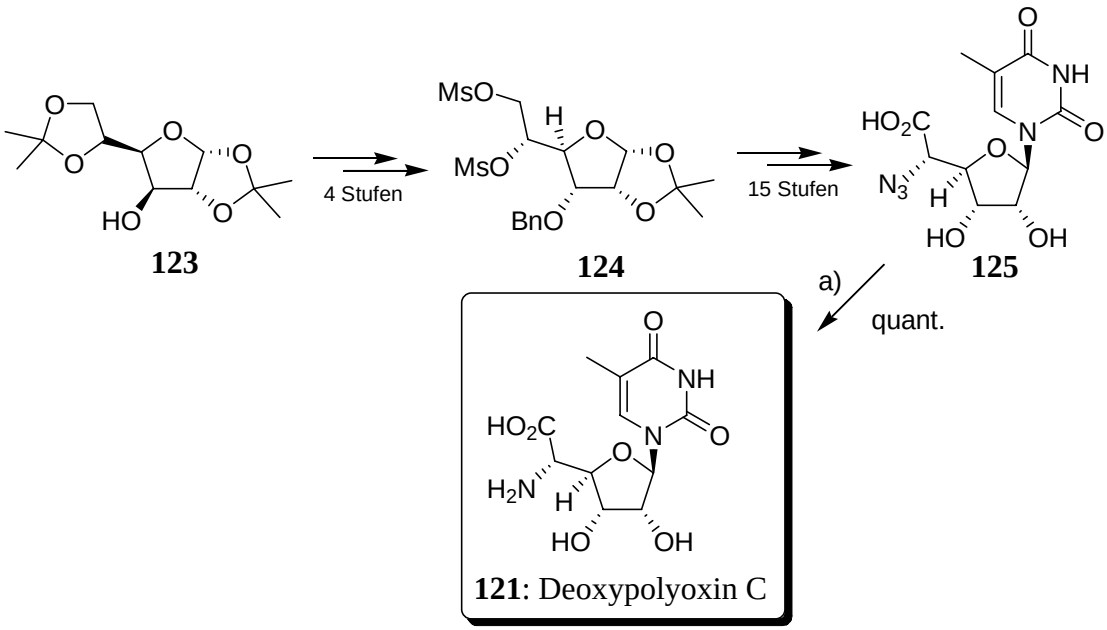
122: Polyoxine A, B, D-H, K und L
$R^1 = CH_2OH, CO_2H, CH_3, H$
$R^2 =$  , OH
$R^3 = OH, H$

Abbildung 15. Allgemeine Struktur der Untergruppe **119** des Glycosaminosäuretyps A_3 und Struktur der Polyoxine **120** und **122** sowie von Deoxypolyoxin C (**121**), die zu dieser Untergruppe gehören.

Emoto et al.[63] gingen 1971 in einer recht aufwändigen Synthese von der geschützten α-D-Glucofuranose **123** aus, die zunächst in die geschützte α-D-Allose **124** überführt wurde, um sie dann in 15 Schritten zum Azid **125** umzusetzen, das nach Hydrierung quantitativ Deoxypolyoxin C (**121**) lieferte (Schema 32). Die vielen Synthesestufen, auf die hier nicht einzeln eingegangen werden soll, waren zur selektiven Manipulation der verschiedenen Hydroxygruppen erforderlich und zeigen die Schwierigkeiten bei einer von Monosacchariden ausgehenden Synthesestrategie auf.



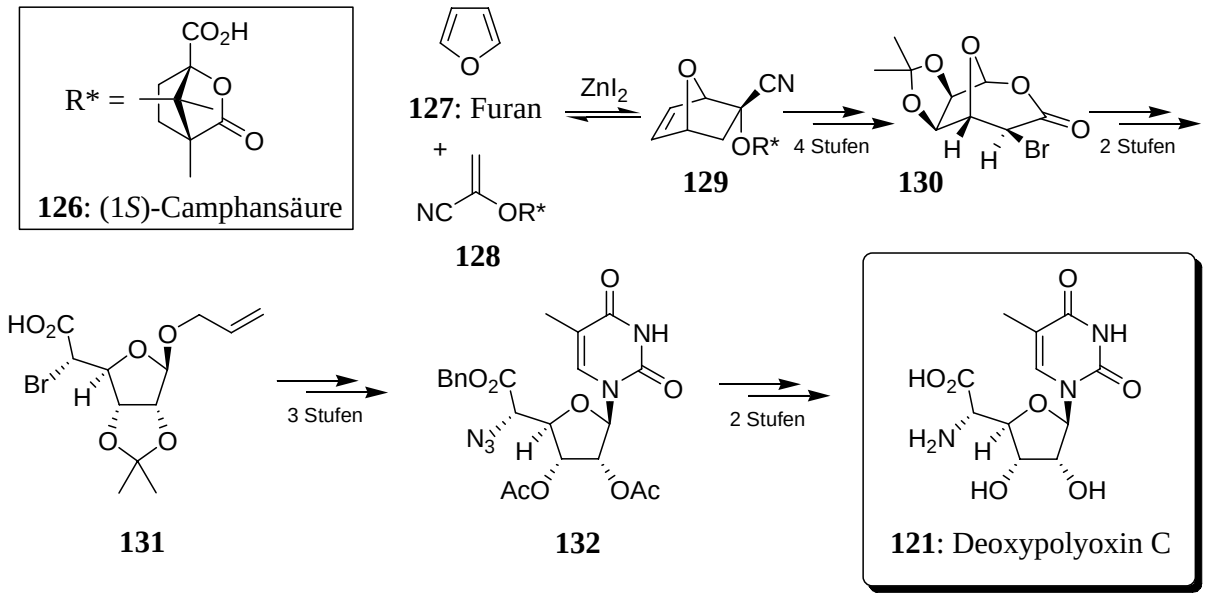
123 **124** **125**

121: Deoxypolyoxin C

a) H_2, Pd/C.

Schema 32. Synthese von Deoxypolyoxin C (**121**) nach *Emoto et al.*[63]

19 Jahre später beschrieben *Auberson* und *Vogel*[64] einen deutlich kürzeren Weg, der ausgehend von dem Diels-Alder-Addukt **129** von Furan (**127**) mit 1-Cyanovinyl-(1*S*)-Camphanat (**128**) in 11 Schritten mit einer Gesamtausbeute von 4.8 % zu Deoxypolyoxin C (**121**) führte (Schema 33). Dabei diente (1*S*)-Camphansäure (**126**), die im Laufe der Reaktion weitgehend zurückgewonnen werden konnte, als chirales Auxiliar. Die Retention der Konfiguration bei der Substitution des Bromids **131** mit Cäsiumazid wurde auf den Einfluss der benachbarten Carbonsäurefunktion zurückgeführt.[65] Dieses Beispiel verdeutlicht, dass Monosaccharide nicht zwangsläufig die idealen Ausgangsverbindungen für die Synthese von GAAs darstellen und auch ein achirales Ausgangsmaterial wie Furan (**127**) gut zum Aufbau des asymmetrisch substituierten Tetrahydrofurangrundkörpers der GAAs **119** geeignet sein kann.

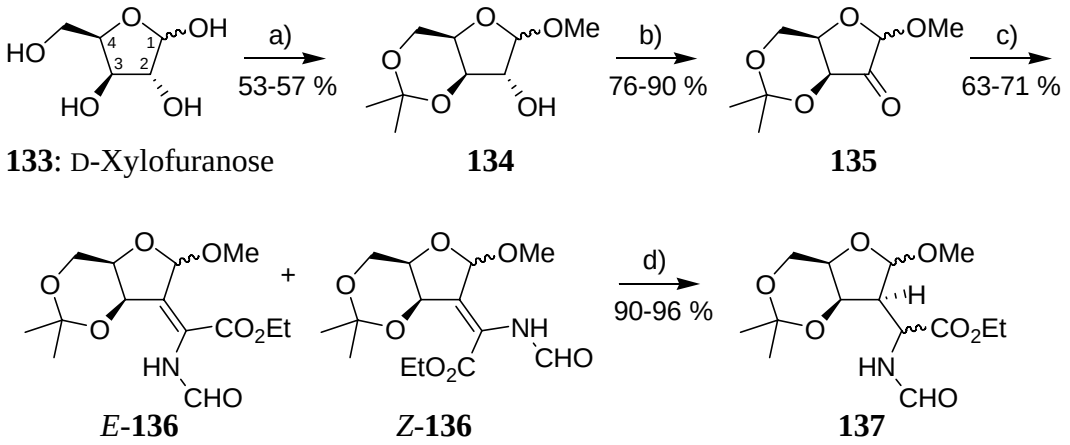


Schema 33. Synthese von Deoxypolyoxin C (**121**) nach *Auberson* und *Vogel*.[64]

Darüber hinaus sind auch Totalsynthesen von Deoxypolyoxin C (**121**) bekannt, die von L-Weinsäure[66] bzw. D-Serin[67] als Startmaterial ausgehen.

GAAs der Untergruppe **119**, in denen der Aminosäureanteil über C-2 mit dem Furanosering verknüpft ist, sind in der Natur nicht bekannt, wegen ihrer Verwandtschaft zu den biologisch aktiven Polyoxinen und für den Aufbau von unnatürlichen GAA-Oligomeren aber trotzdem interessant. Die Synthese einer derartigen GAA ist bislang nur von *Brink et al.*[68] beschrieben worden und geht ebenfalls von einem Monosaccharid, der D-Xylofuranose (**133**), aus (Schema 34). Nach Schützen der 1-, 3- und 4-Position wurde das Furanosid **134** zum Keton **135** oxidiert. Kondensation mit Ethyl-2-isocyanoacetat lieferte ein Gemisch der Olefine *E*-**136** und *Z*-**136**, die sich durch Hydrierung bei Normaldruck in die vier geschützten,

diastereomeren GAAs **137** umsetzen ließen. Die Gewinnung der reinen Diastereomere war durch chromatographische Verfahren möglich.



133: D-Xylofuranose **134** **135**

E-**136** *Z*-**136** **137**

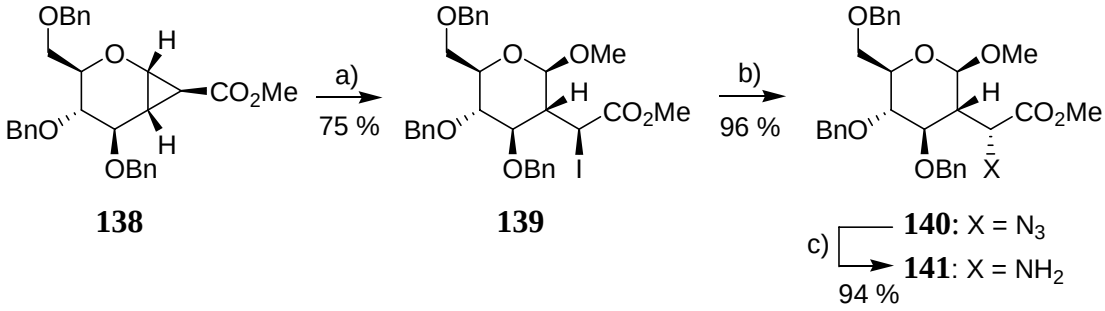
a) (i) HCl, MeOH; (ii) kat. H_2SO_4, Aceton; b) $RuO_2 \times H_2O$, $NaIO_4$-Lsg., $NaHCO_3$-Lsg., CCl_4; c) 1.0 eq. Ethyl-2-isocyanoacetat, 1.0 eq. KH, THF; d) H_2, Ra-Ni, Ethanol.

Schema 34. Synthese von GAA **137** nach *Brink et al.*[68]

Eine weitere, erst vor kurzem veröffentlichte Methode zur Darstellung von Pyranose-GAAs der Klasse A_3, deren Aminosäureanteil ebenfalls an C-2 des Zuckerbausteins gebunden ist, soll im nächsten Kapitel vorgestellt werden. Ihre Anwendung auf das Cyclopropan **81** sollte in wenigen Schritten Furanose-GAAs liefern, die zu *Brink*'s GAA **137** analog aufgebaut sind.

2.3. Durch Haloniumionen induzierte Ringöffnung von Cyclopropanen

2004 veröffentlichten *Chandrasekaran et al.*[69] eine effiziente, dreistufige Synthese von GAAs wie **141** ausgehend von 1,2-cyclopropancarboxylierten Zuckern wie **138** (Schema 35). Der entscheidende Schritt ist dabei die Öffnung des Dreirings in Gegenwart von *N*-Iodsuccinimid (NIS), eine Methode, die an Cyclopropanen erstmals 1986 – hier unter Verwendung von *N*-Bromsuccinimid (NBS) – beschrieben wurde.[70] An die Ringöffnung schließt sich die Substition des Iodids durch Azid unter Inversion an, gefolgt von der Reduktion des Azids zur Amino-Gruppe.



138 **139**

140: X = N_3

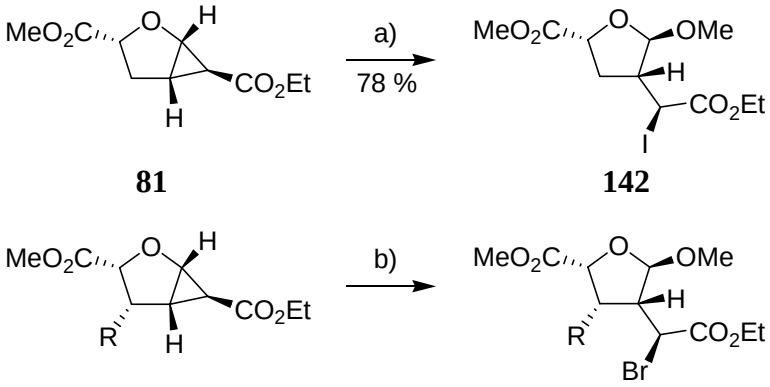
141: X = NH_2

a) NIS, MeOH, rt, 8 h; b) NaN_3, DMF, rt, 24 h; c) (i) PPh_3, THF, rt, 6 h; (ii) H_2O, Rückfluss, 6 h.

Schema 35. Glycosaminosäuresynthese nach *Chandrasekaran et al.*[69]

Aufgrund der großen strukturellen Ähnlichkeit der von *Chandrasekaran* verwendeten Cyclopropane mit den von uns dargestellten Verbindungen **81**, **82** und **84** wurde untersucht, ob sich aus ihnen in Analogie zu den Pyranose-Aminosäuren von *Chandrasekaran* Furanose-Aminosäuren darstellen lassen würden.

In einem ersten Experiment konnte Cyclopropan **81** mit NIS in Methanol in guter Ausbeute zum Glycosid **142** umgesetzt werden. Die entsprechende Reaktion mit dem billigeren NBS verlief am Bicyclus **81** ebenso zufriedenstellend und auch das phenethylsubstituierte Derivat **84** lieferte – allerdings mit verlängerter Reaktionszeit – mit NBS Glycosid **145** in guter Ausbeute. Die entsprechende Umsetzung des phenylsubstituierten Derivats **82** dagegen gelang nicht (Schema 36).



81

142

81: R = H

82: R = Ph

84: R = $(CH_2)_2Ph$

143: R = H (82 %)

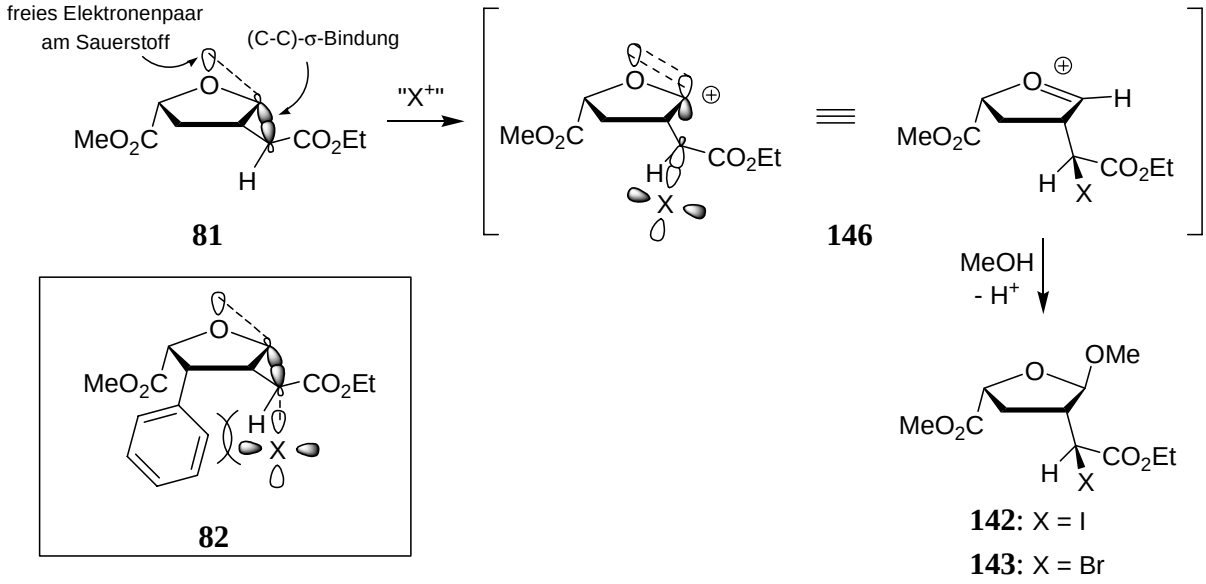
144: R = Ph (0 %)

145: R = $(CH_2)_2Ph$ (81 %)

a) 1.2 eq. NIS, MeOH, rt, 19 h (unter Lichtausschluss); b) NBS, 1.2–3.0 eq. NBS, MeOH, rt, 20-45 h (unter Lichtausschluss).

Schema 36. NIS- bzw. NBS-vermittelte Cyclopropanringöffnung.

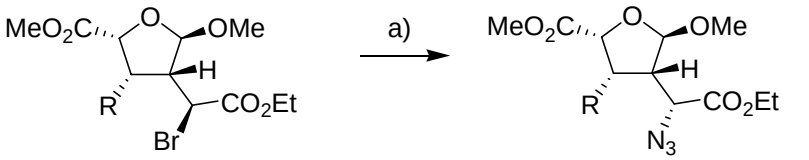
Bemerkenswert an dieser Reaktion ist die hohe Stereoselektivität unter der sie verläuft. So entsteht ausschließlich das Produkt mit *S*-Konfiguration am halogenierten Kohlenstoff, der Angriff des Alkohols erfolgt bevorzugt von der konvexen Seite des Moleküls. Ersterer Befund erklärt sich anschaulich aus der Betrachtung der beteiligten Orbitale beim Angriff des Haloniumions auf das Cyclopropan **81**. Als Mechanismus dieses Angriffs wird eine bimolekulare elektrophile Substitution (S_E2)[71] unter Inversion angenommen, deren Folge zunächst die Bildung des Oxoniumions **146** ist (Schema 37). Nur bei einem Angriff von der Seite, die zur *S*-Konfiguration führt, ist eine Stabilisierung des unbesetzten p-Orbitals im entstehenden Kation durch das freie Elektronenpaar am Sauerstoff möglich. Das Scheitern des Angriffs auf den phenylsubstituierten Bicyclus **82** lässt sich daher so deuten, dass der sperrige Phenylsubstituent den Zugang des Haloniumions von dieser Seite zu sehr behindert. Die vergleichsweise hohe Selektivität des Alkoholangriffs ist dagegen weniger schlüssig, da das intermediär mutmaßlich entstehende Oxoniumion **146** grundsätzlich von beiden Seiten attackiert werden könnte. Möglicherweise spielen hier vorwiegend sterische Faktoren eine Rolle.



Schema 37. Mechanismus der Haloniumion-induzierten Cyclopropanringöffnung.

2.4. Umsetzung zu Desoxyglycosaminosäuren

Die so erhaltenen α-Bromoester **143** und **145** konnten durch eine bimolekulare nucleophile Substitution mit Azid in guten Ausbeuten in die entsprechenden α-Azidoester **147** und **148** überführt werden (Schema 38).



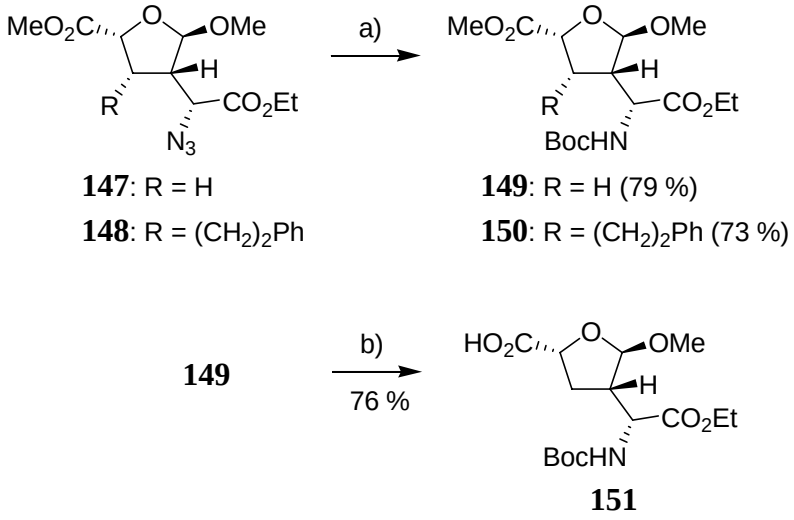
143: R = H **147**: R = H (78 %)

145: R = $(CH_2)_2Ph$ **148**: R = $(CH_2)_2Ph$ (83 %)

a) 1.8 eq. NaN_3, DMF, rt, 20-24 h.

Schema 38. Bimolekulare nucleophile Substitution mit Azid.

Die anschließende Reduktion der Azidofunktion zur Aminogruppe und *N*-Boc-Schützung erfolgte in einem Schritt durch Hydrierung in Gegenwart von Boc-Anhydrid und lieferte die geschützten 3-Desoxy-GAAs **149** und **150** (Schema 39). An Desoxy-GAA **149** wurde durch selektive Verseifung des Methylesters mit Lithiumhydroxid zur Desoxy-GAA **151** exemplarisch eine Möglichkeit aufgezeigt, zwischen den beiden Estergruppen zu unterscheiden (Schema 39).



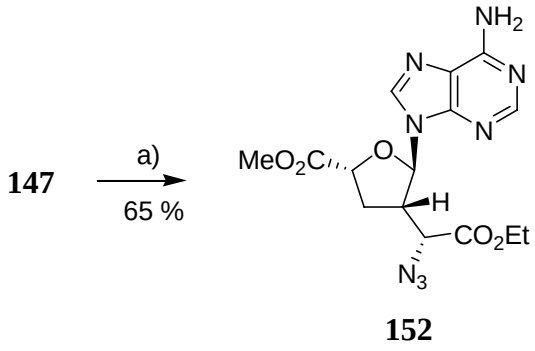
147: R = H **149**: R = H (79 %)

148: R = $(CH_2)_2Ph$ **150**: R = $(CH_2)_2Ph$ (73 %)

a) 1.1-1.5 eq. Boc_2O, H_2, Pd/C, MeOH, rt, 24 h; b) 1.0 eq. LiOH, THF/H_2O 10:3, 0 °C, 45 min.

Schema 39. Umsetzung zur geschützten Desoxyglycosaminosäure.

Darüber hinaus wurde an Azid **147** aufgezeigt, dass unter Einsatz einer Lewissäure grundsätzlich auch die Einführung einer Nucleinbase am glycosidischen Kohlenstoffatom, wie sie beispielsweise in Sinefungin (**118**) auftritt, möglich ist (Schema 40). Es wird nur ein einziges Diastereomer **152** gebildet. Auf eine Reduktion zur entsprechenden GAA wurde verzichtet.

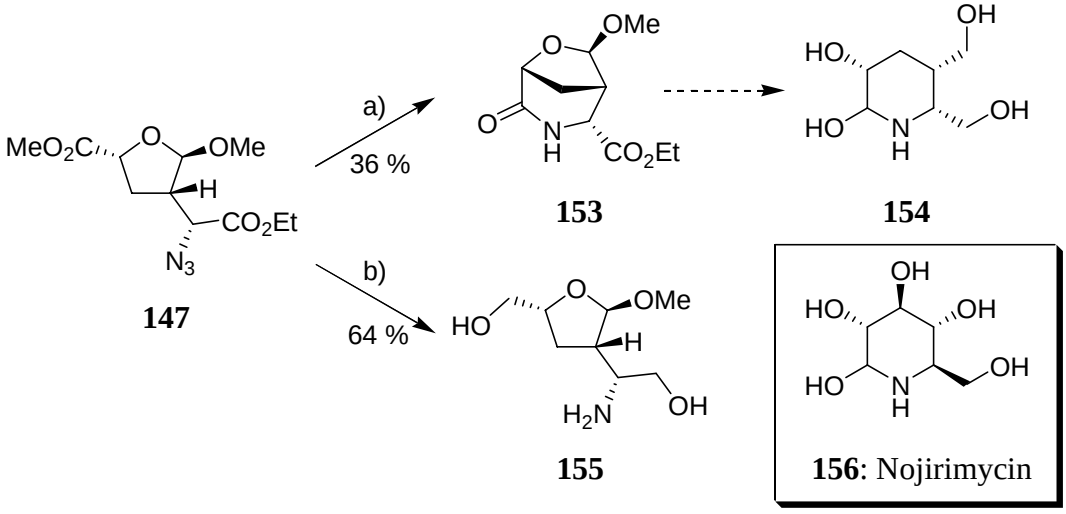


a) 2.5 eq. $SnCl_4$, 1.5 eq. Adenin, CH_3CN, rt, 20 h.

Schema 40. Einführung von Adenin am glycosidischen Kohlenstoff von Acetal **147**.

2.5. Derivate

Im Laufe der Untersuchungen zur Synthese unnatürlicher GAAs wurden zwei weitere interessante Verbindungen dargestellt. Das bicyclische Lactam **153** bildete sich in basischer Lösung nach Reduktion des Azids **147** unter Staudinger-Bedingungen (Schema 41).[72] Die dabei entstehende Aminogruppe reagierte intramolekular mit dem Methylester. Da Lactam **153** ein unerwünschtes Produkt war, wurde die Reaktion nicht optimiert. Grundsätzlich ist der Bicyclus **153** aber eine potentielle Ausgangsverbindung zur Synthese von Azazuckern wie **154**. Derartige Verbindungen – beispielsweise auch das aus Streptomyzeten isolierte Antibiotikum Nojirimycin (**156**)[73] – sind aufgrund ihrer Wirkung als Glycosidaseinhibitoren von Interesse.[74]



a) (i) 1.5 eq. PPh_3, THF, rt, 16 h; (ii) H_2O/THF, Rückfluss, 6.5 h; (iii) Na_2CO_3, H_2O, rt, 20 min.; b) 3.1 eq. $LiAlH_4$, THF, 0 °C → rt, 4 h.

Schema 41. Weitere Umsetzungsmöglichkeiten von Azid **147**.

Der Aminoalkohol **155**, der bei Reduktion des Azids **147** mit Lithiumaluminiumhydrid gebildet wurde (Schema 41), fiel als kristalliner Feststoffs an, so dass anhand einer Röntgenstrukturanalyse auch die Konfiguration des aminosubstituierten Kohlenstoffs ermittelt werden konnte (Abb. 16). Er ist in Übereinstimmung mit dem für die NBS-vermittelte Cyclopropanringöffnung postulierten Mechanismus *R*-konfiguriert.

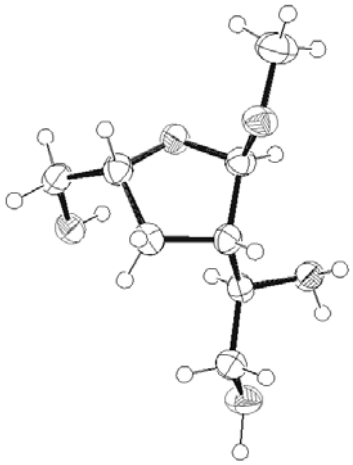
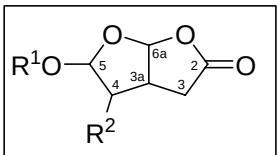


Abbildung 16. ORTEP-Darstellung der Röntgenkristallstruktur von Aminoalkohol **155**.

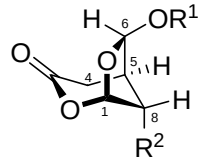
3. Untersuchungen zur Synthese von Aplytangene-1

3.1. Vorkommen und Bedeutung von 2,7-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-onen

Eine derzeit neun Verbindungen umfassende Untergruppe der in Kapitel 1 eingeführten Spongian-Diterpene enthält anstelle der Norrisan-Seitenkette **24** ein 2,7-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-on-Gerüst **157** (Abb. 17).[29] Die Verknüpfung mit dem Kohlenwasserstoffrest erfolgt über C-8. Als Beispiele seien Polyrhaphin C (**158**),[75] Chelonaplysin C (**159**)[76] oder Macfarlandin D (**160**)[27] genannt (Abb. 17). Die enge Verwandtschaft dieser Stoffe mit den Norrisanen wird deutlich, wenn man sich vor Augen führt, dass sie durch einfaches Vertauschen der Carboxy-Substituenten an C-5 bzw. C-6a im Norrisan (d.h. C-1 bzw. C-6 im Bicyclus **157**) erhalten werden. Im Folgenden werde ich aufgrund dieser strukturellen Verwandtschaft den Terminus *Isonorrisane* für Spongian-Diterpene mit einer 2,7-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-on-Seitenkette verwenden. Weitere sechs Vertreter der Spongian-Diterpene – wie beispielsweise Chromodorolide A (**161**)[77] – besitzen zwar ebenfalls eine 2,7-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-on-Seitenkette, darüber hinaus aber auch ein oder zwei zusätzliche Substituenten in 4-Position und sollen hier deshalb nicht als Isonorrisane bezeichnet werden.



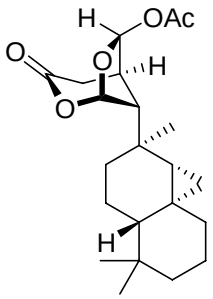
24: Seitenkette der Norrisane



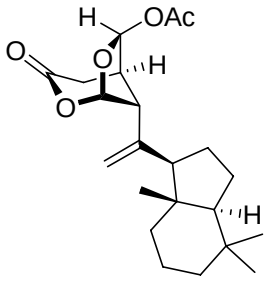
157: Seitenkette der Isonorrisane

R^1 = Ac, H

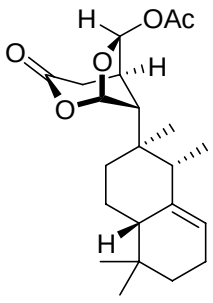
R^2 = Alkyl-/Alkenyl



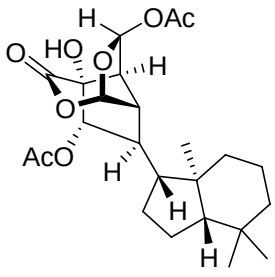
158: Polyrhaphin C



159: Chelonaplysin C



160: Macfarlandin D

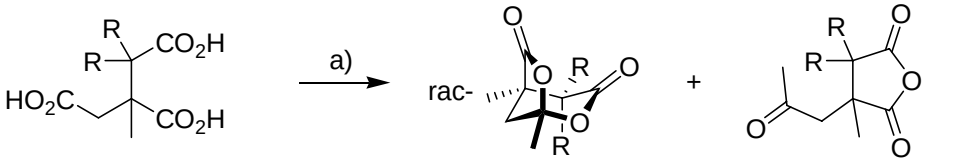


161: Chromodorolide A

Abbildung 17. Die Norrisan- (**24**) und Isonorrisanseitenkette (**157**). Vier Spongian-Diterpene mit 2,7-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-on-Gerüst.

Über die biologische Wirkung der Isonorrisane ist ähnlich den Norrisanen ausgesprochen wenig bekannt, zumal hier erst wenige Untersuchungen stattgefunden haben. Die einzig bislang bekannten Wirkungen beschränken sich auf die antimikrobiellen Eigenschaften von Macfarlandin D (**160**)[27] sowie die ichthyotoxische Wirkung von Polyrhaphin C (**158**) und Chelonaplysin C (**159**), die an Fischen der Spezies *gambusia affinis* nachgewiesen wurde.[78] Vom strukturell eng verwandten Chromodorolide A (**161**) sind auch cytotoxische sowie antimikrobielle und nematozide Wirkungen belegt.[79]

Synthesen von 2,7-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-onen sind sehr rar und bisher lediglich von drei Autoren erwähnt worden. 1985 und 1986 wurden die 2,7-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-3,6-dione **163a** und **163b** racemisch von *Strunz et al.* als Decarboxylierungsprodukte der Tricarbonsäuren **162a** und **162b** in siedendem Acetanhydrid erhalten (Schema 42).[80]



162a: R = H
162b: R = Me

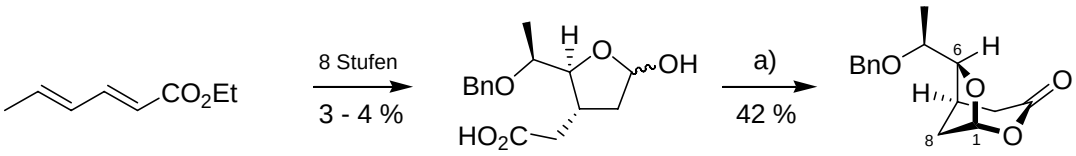
163a: R = H (7 %) **164a**: R = H (47 %)
163b: R = Me (37 %) **164b**: R = Me (24 %)

a) Ac_2O, kat. 4-DMAP, Rückfluss, 4-5 h.

Schema 42. 2,7-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-3,6-dion-Synthese nach *Strunz et al.*[80]

Nicht nur aufgrund der schlechten Ausbeuten und weil das Produkt als Racemat anfällt, sondern vor allem wegen des doch recht großen strukturellen Unterschieds zum Bicyclus **157** ist eine solche Syntheseroute zur Gewinnung von Isonorrisanen ungeeignet.

2002 beschrieben *Wendeborn et al.*[81] die säurekatalysierte Synthese von Bicyclus **167** aus dem Halbacetal **166**, das in acht Schritten aus Sorbinsäureethylester (**165**) erhalten wurde (Schema 43). Die Ausbeuten der Einzelschritte waren überwiegend gering, so dass die Gesamtausbeute von Bicyclus **167** unter 2 % lag. Die mäßige Ausbeute von 42 % im letzten Schritt deutet auf eine gewisse Gespanntheit des Bicyclus hin. Im Zuge einer Isonorrisan-Synthese wäre der geschützte Alkohol **167** zwar hervorragend für eine spätere Umwandlung des Substituenten in 6-Position in eine Acetoxygruppe geeignet, allerdings fehlt der Substituent in 8-Position bzw. eine Möglichkeit zu dessen Einführung.

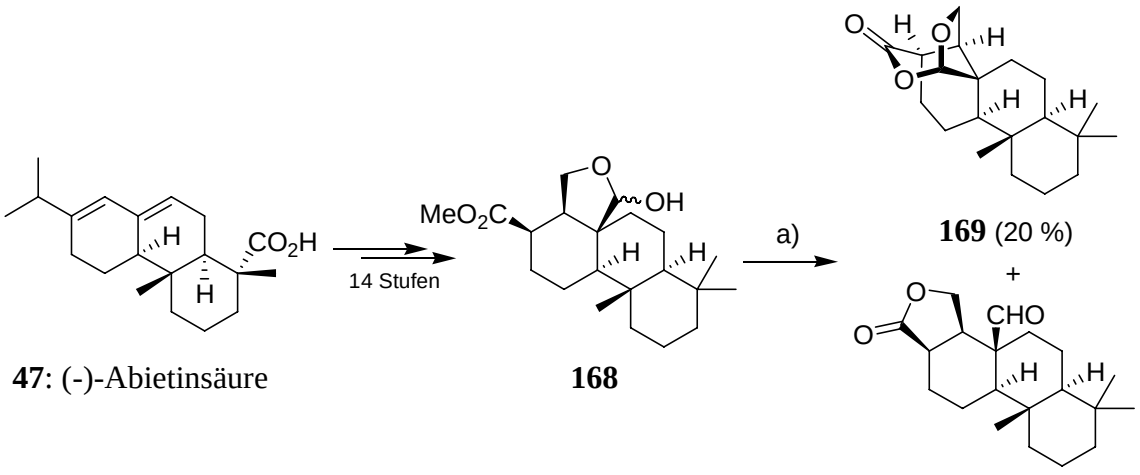


165: Sorbinsäureethylester **166** **167**

a) 0.1 eq. Pyridinium-*p*-toluolsulfonat, 3 Å MS, Toluol, 70 °C.

Schema 43. 2,7-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-on-Synthese nach *Wendeborn et al.*[81]

Zaragozá et al. erhielten 2003 im Zuge der Synthese des natürlich vorkommenden Spongian-Diterpens (-)-Spongian-16-oxo-17-al (**170**)[34] als Nebenprodukt in geringer Ausbeute auch das 2,7-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-on **169**. Als Vorstufe diente hier ebenfalls ein entsprechendes Halbacetal **168**, das mit Säure cyclisiert wurde (Schema 44). Tetracyclus **168** war zuvor aus käuflicher (-)-Abietinsäure (**47**) in 14 Schritten gewonnen worden.



47: (-)-Abietinsäure **168**

169 (20 %)

+

170: (-)-Spongian-16-oxo-17-al (65 %)

a) *p*-TsOH, Benzol, Rückfluss, 18 h.

Schema 44. 2,7-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-on-Synthese nach *Zaragozá et al.*[34]

Wenngleich Verbindung **169** schon eine hohe strukturelle Verwandtschaft zu den Isonorrisanen erreicht, fehlt auch hier die Acetoxygruppe an C-6 bzw. eine Möglichkeit zu deren Einführung.

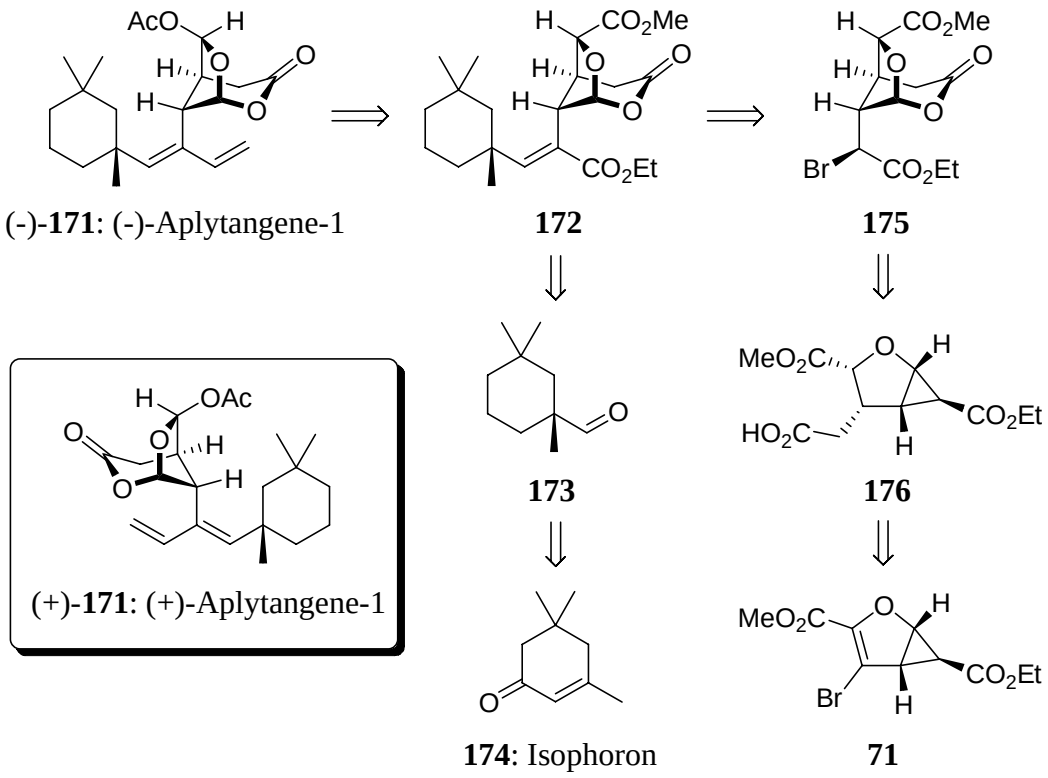
Erwähnenswert ist, dass die Bildung des Acetals **169** nur möglich ist, weil der Kohlenstoff C-6 in der Oxidationsstufe –1, d.h. als Alkohol und nicht als Aldehyd vorliegt. Andernfalls wäre unter den hier eingesetzten sauren Reaktionsbedingungen wie in Kapitel 1 (Schema 6) die Reaktion zum Perhydrofuro[2,3-*b*]furan **49**, der thermodynamisch bevorzugteren Struktur, zu erwarten gewesen.

Abschließend kann festgehalten werden, dass Synthesen von 6-Acetoxy-2,7-dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-onen mit einer Methylengruppe an C-4 und nur einem einzigen Substituenten an C-8, wie sie in allen Isonorrisanen vorliegen, bislang nicht berichtet wurden.

3.2. Retrosynthetische Betrachtung

Der aus unserer Sicht totalsynthetisch am einfachsten zugängliche Vertreter der Isonorrisane ist das von *Poiner* und *Taylor* 1990 aus dem Meeresschwamm *aplysilla tango* isolierte (+)-Aplytangene-1 ((+)-**171**) (Schema 45).[82]

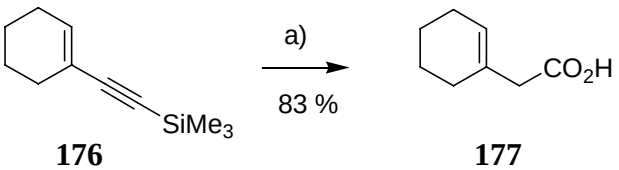
Ziel unserer Synthese sollte aus praktischen Gründen das nicht natürlich vorkommende (-)-**171** sein. Ebenso wie bei der Synthese der Norrisan-Analoga (Kapitel 1) sollte die Acetoxygruppe an C-6 erst im letzten Schritt durch oxidative Decarboxylierung eingeführt werden. Die terminale Methylengruppe des Kohlenwasserstoffgrundkörpers sollte am Ende der Synthese aus einem Ethylester – durch Reduktion zum Aldehyd gefolgt von einer Wittig-Reaktion – dargestellt werden. Sicherlich würde die Unterscheidung des Ethyl- und Methylesters – zudem in Gegenwart eines Lactons – eine große Herausforderung darstellen. Die Lösung dieses Problems sollte aber im Rahmen des Möglichen liegen. Geeignete Vorstufen – in Form des Kohlenwasserstoffrests **173** und der Isonorrisan-Seitenkette **175** – sollten zuvor in einer Wittig-Reaktion verknüpft werden. Das benötigte Enantiomer des in racemischer Form käuflichen Aldehyds **173** könnte entweder durch Enantiomerentrennung oder durch asymmetrische Reaktionsführung ausgehend von billigem Isophoron (**174**) erhalten werden. Das Isonorrisangerüst **175** sollte durch eine intramolekulare Variante der in Kapitel 2 vorgestellten, durch ein Haloniumion induzierten Cyclopropanringöffnung aus der Carbonsäure **176** aufgebaut werden. Der erste Schritt auf dem Weg zur Endverbindung (-)-**171** ist daher die Einführung eines geeignet funktionalisierten C_2-Körpers an C-4 des Vinylbromids **71** gefolgt von der Hydrierung der Doppelbindung (Schema 45).



Schema 45. Mögliche Retrosynthese von (-)-Aplytangene-1 ((-)-**171**).

3.3. Einführung eines funktionalisierten C_2-Bausteins

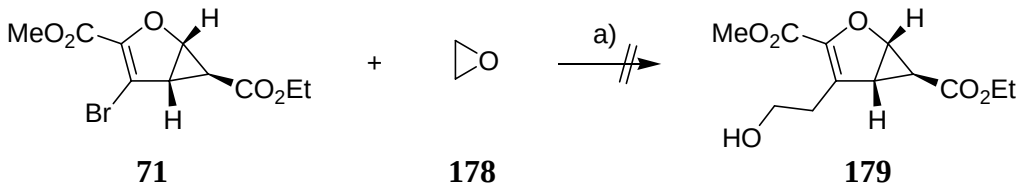
Die verschiedenen, unter Palladiumkatalyse verlaufenden Kreuzkupplungsreaktionen, die an **71** erfolgreich durchgeführt worden sind (Kapitel 1.4), eignen sich wenig zur Einführung eines funktionalisierten C_2-Körpers. Es sind zwar vereinzelt brauchbare Heck-Reaktionen – beispielsweise mit Vinylacetat – beschrieben worden, häufig leiden diese Umsetzungen mit elektronenreichen Alkenen jedoch unter geringen Ausbeuten und Isomerenbildung,[83] so dass es wenig überraschte, dass die Umsetzung von Vinylbromid **71** mit Vinylacetat unter Heck-Bedingungen fehlschlug. Durchaus denkbar wäre zwar eine Überführung des über eine Sonogashira-Kupplung erhaltenen Trimethylsilylacetylens **80** in die β,γ-ungesättigte Carbonsäure gewesen, eine Variante, die in der Literatur erstmals von *Zweifel* und *Backlund* beschrieben worden ist (Schema 46).[84] Allerdings wäre hier aufgrund der basischen Reaktionsbedingungen die unerwünschte Verseifung des Diesters **80** zu befürchten gewesen.



a) (i) Dicyclohexylboran, THF, 0-5 °C; (ii) 30 %-iges H_2O_2, 3 M NaOH, 30-50 °C.

Schema 46. Funktionalisierung von Trimethylsilylacetylenen nach *Zweifel und Backlund*.[84]

Zunächst wurde daher ein Halogen-Metall-Austausch mit Butyllithium bei -78 °C, gefolgt von einem nucleophilen Angriff auf Oxiran (**178**) ins Auge gefasst, eine literaturbekannte Methode,[85] die bei uns jedoch lediglich zur Zersetzung des Edukts führte (Schema 47). Dies mag an der Labilität des Cyclopropanrings im Bicyclus **71** gegenüber starken Basen liegen, die 1990 bereits von *Wenkert* beschrieben worden ist.[36]



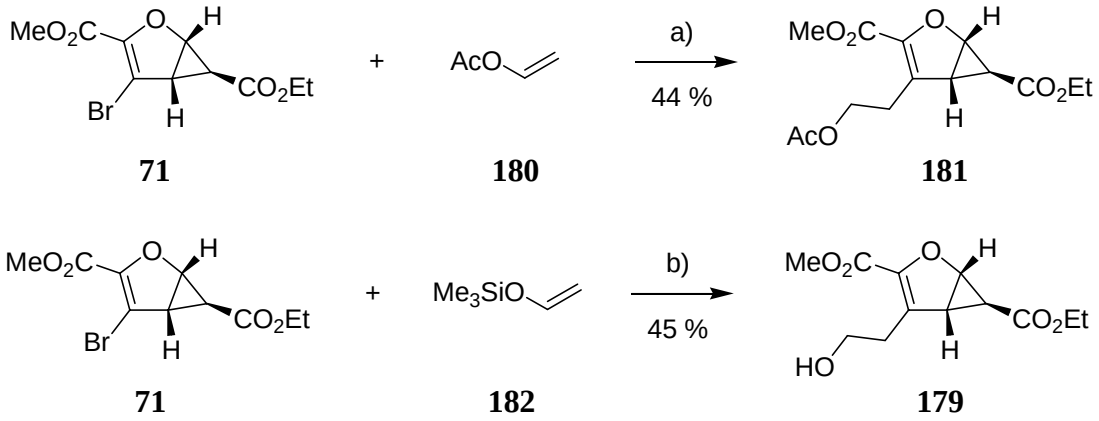
71 **178** **179**

a) (i) 1.0 eq. BuLi, THF, -78 °C, 0.5 h; (ii) 5.0 eq. Oxiran, 5.0 eq. $BF_3 \times OEt_2$, THF, -78 °C, 1 h.

Schema 47. Versuch zur Einführung eines C_2-Körpers an **71** mit Hilfe von Oxiran (**178**).

In einem weiteren Experiment wurde deshalb die intermolekulare, radikalische Addition des Vinylbromids **71** an Vinylacetat (**180**) untersucht. Derartige Additionen werden häufig intramolekular für Ringschlüsse eingesetzt,[86] für intermolekulare Varianten finden sich dagegen nur wenige Beispiele, oft wird das Halogenid dabei nur reduziert.[87] Um die Reduktion von Vinylbromid **71** zur Ausgangsverbindung **15** möglichst weitgehend zu unterdrücken, wurde Vinylacetat (**180**) daher in großem Überschuss – das heißt als Lösemittel – eingesetzt und das Reduktionsmittel Tributylzinnhydrid in mehreren Portionen zugegeben. So konnte der Bicyclus **181** in 44 % Ausbeute gewonnen werden (Schema 48).

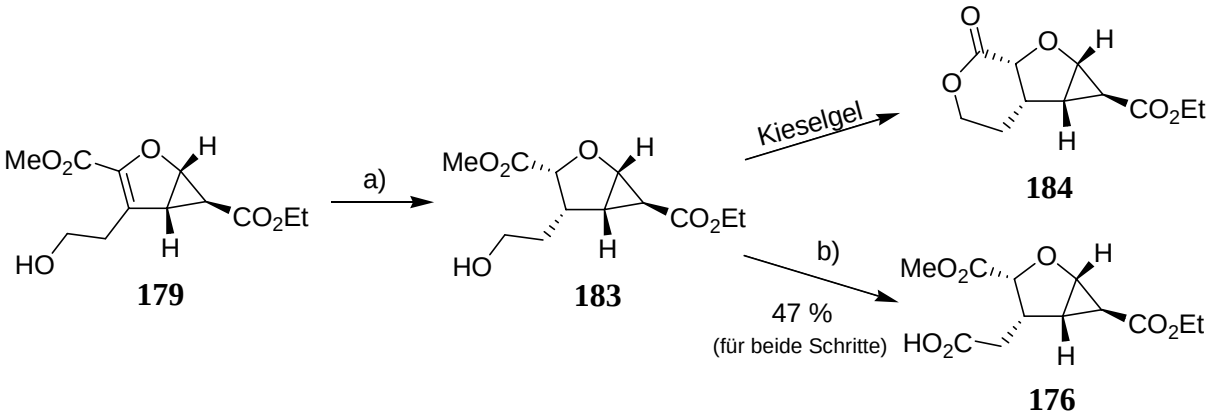
Um das Problem der selektiven Hydrolyse des Acetats in Gegenwart der beiden Ester zu umgehen, sollte ein besser geeignetes Olefin, Trimethylvinyloxysilan (**182**), zum Einsatz kommen. Diese Verbindung ist – insbesondere zur Verwendung als Lösemittel – vergleichsweise teuer, kann aber aus billigen Ausgangsstoffen einfach und in guten Ausbeuten gewonnen werden.[88] Die geringen Mengen an Xylol, die das Produkt dann synthesebedingt enthält, stören die Radikaladdition nicht. Der Alkohol **179** konnte auf diese Weise nach Aufarbeitung mit wässriger Essigsäure zur Abspaltung der Trimethylsilylschutzgruppe in einer Ausbeute von 45 % erhalten werden (Schema 48). Das wertvolle Lösemittel **182** kann noch vor der wässrigen Aufarbeitung rasch bei Unterdruck abdestilliert und später durch eine fraktionierende Normaldruckdestillation gereinigt und wieder verwendet werden.



a) 0.1 eq. AIBN, 1.4 eq. Bu_3SnH, Vinylacetat als Lösemittel, Rückfluss, 5 h; b) (i) 0.1 eq. AIBN, 2.0 eq. Bu_3SnH, Trimethylvinyloxysilan als Lösemittel, Rückfluss, 6 h; (ii) $HOAc/H_2O$ 1:5, rt, 1 h, 45 % (für beide Schritte).

Schema 48. Radikalische Einführung eines C_2-Körpers in 4-Position von **71**.

Wegen der Säureempfindlichkeit des Cyclopropanrings wurde für die Oxidation des Alkohols zur Carbonsäure ein sehr schonendes Verfahren gewählt, bei dem Trichlorisocyanursäure und katalytische Mengen TEMPO in einem Gemisch aus Aceton und wässriger $NaHCO_3$-Lsg. zum Einsatz kommen.[89] Da sich diese Methode nur für gesättigte Alkohole eignet, sollte die Hydrierung von Olefin **179** zum Alkohol **183** vor der Oxidation zur Carbonsäure **176** stattfinden (Schema 49). Die in den bisherigen Untersuchungen erfolgreichsten Hydrierbedingungen – Palladium auf Aktivkohle mit Methanol als Lösemittel (siehe Kapitel 1.5) – erbrachten zunächst keinen Erfolg und auch der Wechsel von Lösemittel oder Katalysator trug keine Früchte. Erst Erhöhung der Temperatur auf 45 °C und Anlegen eines Wasserstoffüberdrucks von 90 bar führte schließlich zur Umsetzung des Substrats. Für akzeptable Ausbeuten war wiederum die Verwendung möglichst frischer Chargen an Palladium auf Aktivkohle erforderlich, gealterter Katalysator führte praktisch kaum zum Alkohol **183**. Beim Versuch, das Produkt **183** chromatographisch zu reinigen, wurde ein deutlicher Substanzverlust beobachtet, dem NMR-spektroskopischen Befund nach höchstwahrscheinlich aufgrund Bildung des Lactons **184** (Schema 49).



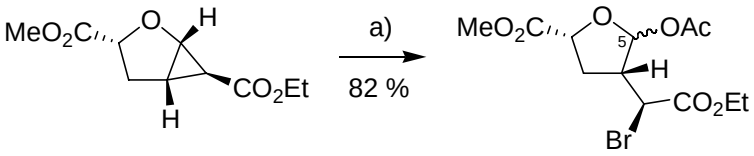
a) 90 bar H_2-Überdruck, Pd/C, MeOH, 45 °C, 48 h; b) 1.9 eq. Trichlorisocyanursäure, 0.2 eq. NaBr, 2.1 mol-% TEMPO, Aceton/ges. $NaHCO_3$-Lsg. 10:3, rt, 24 h.

Schema 49. Hydrierung und Oxidation von Olefin **179**.

Die Oxidation von Alkohol **183** zur Carbonsäure **176** musste deshalb unmittelbar nach Entfernung des Lösemittels aus der Hydrierreaktion ohne weitere Aufreinigung durchgeführt werden. Die Carbonsäure **176** konnte so in einer Ausbeute von 47 % ausgehend vom Olefin **179** erhalten werden.

3.4. Cyclisierung zum 2,7-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-on

Eine intramolekulare Variante der in Kapitel 2.3 vorgestellten, durch ein Haloniumion induzierten Cyclopropanringöffnung könnte von Carbonsäure **176** zu einem 2,7-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-on führen. Dagegen sprach allerdings die Beobachtung, dass der Angriff des Nucleophils stets mit hoher Selektivität von der konvexen Seite des Bicyclus erfolgt war, während in der erforderlichen intramolekularen Variante nur ein Angriff von der konkaven Seite in Frage kam. Was würde geschehen, wenn man durch Einsatz eines nicht-nucleophilen Lösemittels einen Angriff von der konvexen Seite ausschließen würde? War eine Carbonsäure in dieser bislang immer nur mit Alkoholen durchgeführten Reaktion überhaupt als Nucleophil geeignet? Zumindest die letztere Frage ließ sich durch ein einfaches Experiment beantworten: statt in Methanol wurde Cyclopropan **81** in Essigsäure mit NBS zur Reaktion gebracht. Dabei bildete sich das erwartete Acetat **185** sogar deutlich rascher als das Acetal **143** mit Methanol, außerdem wurde mit einem Diastereomerenverhältnis von 7:3 eine schwächer ausgeprägte Stereoselektivität für den Angriff des Acetats beobachtet (Schema 50).



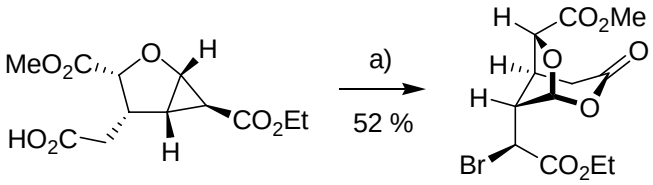
81 **185**

(5*S*):(5*R*) = 7:3

a) 1.4 eq. NBS, AcOH, rt, 1.5 h (Lichtausschluss).

Schema 50. NBS-induzierte Ringöffnung von Cyclopropan **81** in Essigsäure.

Ermutigt durch dieses Ergebnis wurde nun Carbonsäure **176** in trockenem Dichlormethan mit einem Überschuss an NBS versetzt. Tatsächlich konnte so der Bicyclus **175** in moderater Ausbeute erhalten werden (Schema 51). Dessen Struktur wurde durch zweidimensionale NMR-Experimente (COSY, HSQC, HMBC und NOESY) bestätigt. In Abbildung 18 sind einige ausgewählte NOE- und HMBC-Kopplungen an einem Modell des Bicyclus **175**, das durch Energieminimierung mit dem Programm Chem3D Ultra 8.0 erstellt wurde, dargestellt (vgl. Spektrenanhang). Da nur ein einziges Diastereomer gebildet wurde, wurde für die Position des Bromatoms die zu den bisherigen Experimenten analoge *S*-Konfiguration angenommen.



176 **175**

a) 3.0 eq. NBS, abs. DCM, rt, 45 h (Lichtausschluss).

Schema 51. Aufbau des bicyclischen Grundkörpers **175** der Isonorrisanseitenkette.

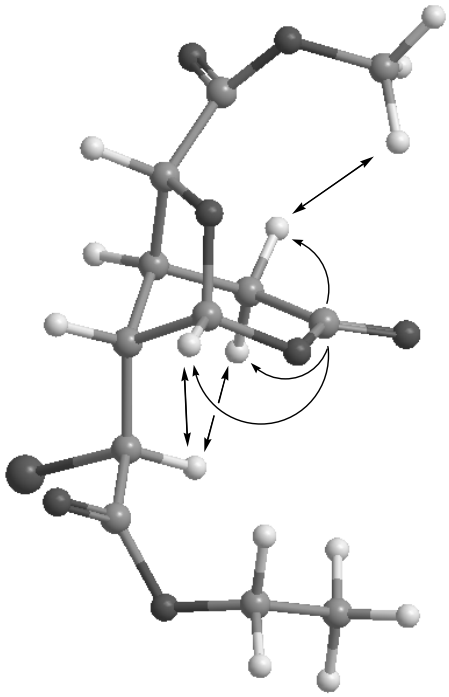
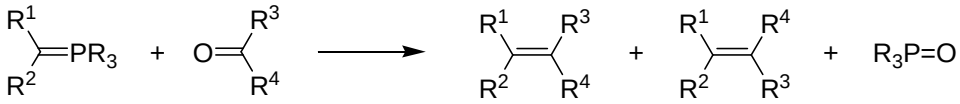


Abbildung 18. Einige ausgewählte NOE- (gerade Pfeile) und HMBC-Kopplungen (geschwungene Pfeile) aus den NMR-Spektren des Bicyclus **175**.

3.5. Einführung des Kohlenwasserstoffrests

Die vielleicht eleganteste Methode, Aldehyde und Halogenalkane über eine Doppelbindung zu verknüpfen, geht auf die in den 1950ern von *Wittig* entwickelte Olefinsynthese zurück, bei der Phosphor-Ylide **186** mit Carbonylverbindungen **187** unter Abgabe eines Phosphanoxids **189** zu den Olefinen **188a** und **188b** umgesetzt werden (Schema 52).[90] Phosphor-Ylide **186** sind durch Deprotonierung von α-CH-aciden Phosphoniumsalzen zugänglich, die man durch Umsetzung von Halogenalkanen typischerweise mit Triphenylphosphin erhält.

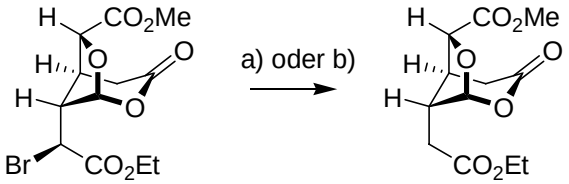


186 **187** **188a** **188b** **189**

Schema 52. Die Wittig-Reaktion.

Im Laufe der letzten Jahrzehnte sind einige Varianten der Wittig-Reaktion publiziert worden, beispielsweise die Horner-[91] oder die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion.[92] Bei letzterer kommen Phosphonate zum Einsatz, die mit Triethylphosphit in einer Arbuzov-Reaktion[93] aus α-Halogenestern erhältlich sind.

Beim Versuch, den α-Bromoester **175** mit Tri-*n*-butylphosphin zum entsprechenden Phosphoniumsalz umzusetzen, wurde anstatt der gewünschten Substitution lediglich reduktive Debromierung zum Bicyclus **190** beobachtet (Schema 53). Auch der Einsatz von Triethylphosphit lieferte nicht das gewünschte Phosphonat sondern ebenfalls nur Debromierungsprodukt **190**, das, ohne weiter aufgereinigt zu werden, anhand von NMR- und Massenspektrum eindeutig identifiziert werden konnte. Vergleichbare Reaktionen sind bei sterisch anspruchsvollen Alkylhalogeniden literaturbekannt.[94]

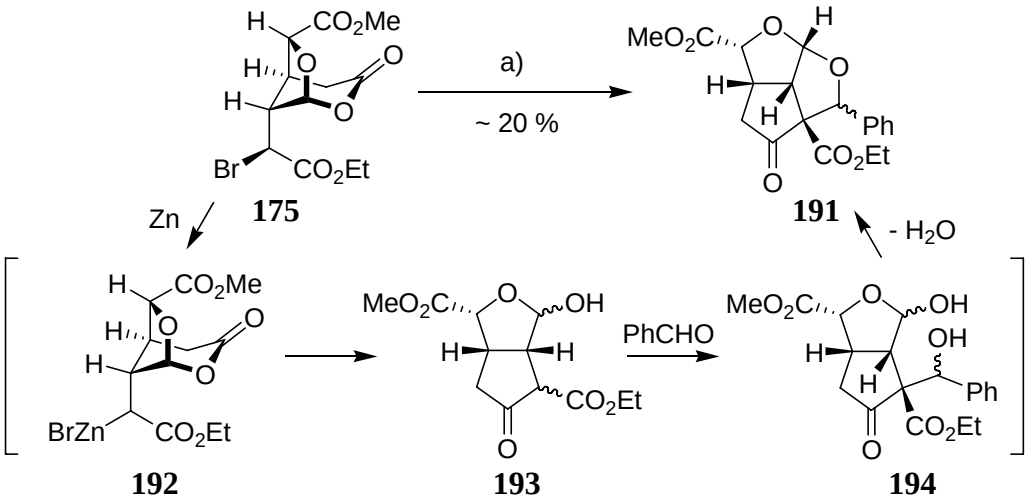


175 **190**

a) 1.5 eq. PBu_3, abs. THF, rt, 42 h; b) $P(OEt)_3$ (als Lösemittel), 110 °C, 17 h.

Schema 53. Reduktive Debromierung von Bicyclus **175** durch Phosphorreagenzien.

Auf der Suche nach Alternativen der Verknüpfung von Bicyclus **175** mit einem Aldehyd schien die Reformatzky-Reaktion das nächste Mittel der Wahl: der vorliegende α-Bromoester **175** sollte nach einer Umpolung durch Zink selektiv mit einer geeigneten Modellverbindung – beispielsweise Benzaldehyd – reagieren, ohne dass andere Funktionalitäten in Mitleidenschaft gezogen werden dürften. In einem ersten Versuch konnte jedoch lediglich in etwa 20 % Ausbeute ein Produkt erhalten werden, dessen Massenspektrum zwar die Inkorporierung des Benzaldehyds, zudem aber auch Dehydratisierung nahe legte. Nach Auswertung der NMR-Spektren konnte das Produkt als ein Diastereomerengemisch des Tricyclus **191** identifiziert werden. Die Bildung erfolgt – wie in Schema 54 dargestellt – höchstwahrscheinlich durch einen intramolekularen Angriff auf die Estergruppe des Lactonrings, gefolgt von einem nucleophilen Angriff der entstehenden 1,3-Dicarbonylverbindung **193** auf Benzaldehyd. Letzter Schritt ist die möglicherweise bei der Aufarbeitung eintretende Dehydratisierung zum Acetal **191**.

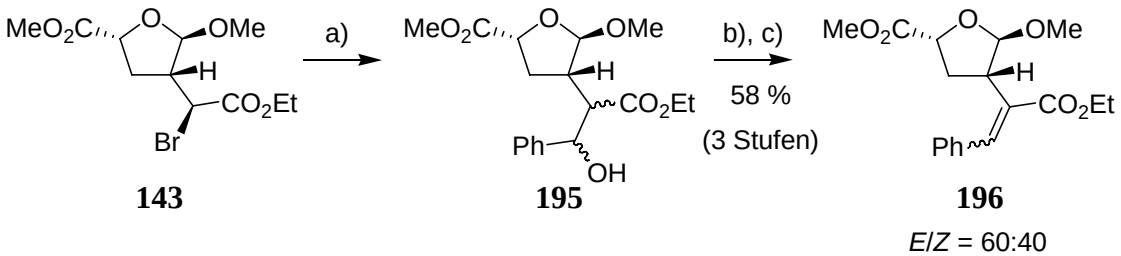


a) 1.1 eq. PhCHO, kat. I_2, 1.4 eq. Zn/Cu-Paar, Benzol, Rückfluss, 21 h.

Schema 54. Reformatzky-Reaktion von α-Bromoester **175** mit Benzaldehyd.

Um diesen alternativen Reaktionspfad zu vermeiden, wurde eine Variante der Reformatzky-Reaktion gesucht, die unter milderen Bedingungen ablief. Besonders viel versprechend schien dabei ein 2000 von *Honda et al.*[95] veröffentlichtes Protokoll, das bei 0 °C unter Rhodium-Katalyse arbeitete.

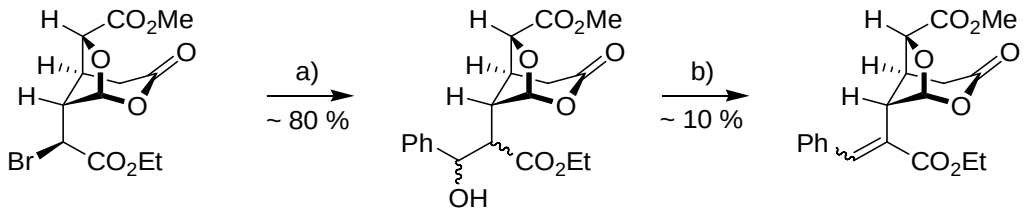
Diese neue Methode wurde zunächst an der etwas einfacher gebauten Modellverbindung **143** erprobt und lieferte ein Gemisch der vier möglichen Diastereomere **195** (Schema 55). Da die Diastereomere chromatographisch nicht voneinander getrennt werden konnten, war eine detaillierte Auswertung der ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren praktisch unmöglich. Die Anzahl der Signale und deren ungefähre Lage sprachen aber ebenso wie das Massenspektrum für die Bildung des gewünschten Benzylalkohols **195** in guter Ausbeute. Die Hydroxygruppe wurde daraufhin ohne weitere Reinigung durch ein mildes Verfahren mit Iodid substituiert[96] und anschließend mit DBU dehydroiodiert. Olefin **196** konnte so in drei Stufen in einer zufriedenstellenden Ausbeute von 58 % ausgehend von Bromid **143** als *E*/*Z*-Gemisch – mit leichter Bevorzugung des gewünschten *E*-Isomers – erhalten werden.



a) 1.6 eq. PhCHO, 5.0 mol-% $Rh(PPh_3)_3Cl$, CH_3CN, -15 bis +5 °C, 3 h; b) 6.4 eq. Imidazol, 3.2 eq. PPh_3, 3.2 eq. I_2, 0 °C – rt, 1 h; c) 1.3 eq. DBU, DCM, Rückfluss, 2 h.

Schema 55. Reformatzky-Reaktion von Bromid **143** mit anschließender Dehydratisierung.

Nach der erfolgreichen Umsetzung der Modellverbindung **143** sollte nun der Bicyclus **175** unter den gleichen Reaktionsbedingungen an Benzaldehyd addiert werden. Benzylalkohol **197** konnte so in guter Ausbeute erhalten werden, das zuvor gebildete Nebenprodukt **191** wurde bei dieser milden Reaktionsführung nicht mehr beobachtet (Schema 56). Auch hier war allerdings aufgrund der Bildung von vier Diastereomeren **197** keine eindeutige Interpretation der NMR-Spektren möglich. Ein Vergleich mit dem Spektrum für den analogen Benzylalkohol **195** als auch das mit dem erwarteten Produkt übereinstimmende Massenspektrum sprechen aber deutlich für die Bildung des Addukts **197**.

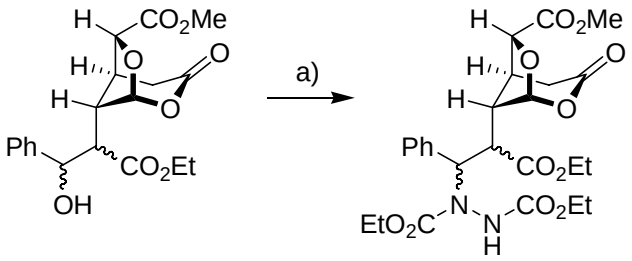


175 **197** **198**

a) 1.6 eq. PhCHO, 5.0 mol-% $Rh(PPh_3)_3Cl$, CH_3CN, -15 bis +5 °C, 3 h; b) 6.4 eq. Imidazol, 3.2 eq. PPh_3, 3.2 eq. I_2, 0 °C – rt, 1 h; c) 1.3 eq. DBU, DCM, Rückfluss, 2 h.

Schema 56. Rhodium-katalysierte Reformatzky-Reaktion von Bromid **175** mit Benzaldehyd.

Die darauffolgende Substitution der Hydroxygruppe mit Iodid und anschließende Eliminierung verliefen allerdings weitaus weniger günstig als im Fall von Benzylalkohol **195**. Das Olefin **198** wurde in so geringer Ausbeute erhalten, dass eine vollständige Reinigung und Charakterisierung nicht möglich war, wenngleich die analytischen Daten eine relativ eindeutige Identifizierung zuließen. Versuche, mit anderen Dehydratisierungsverfahren das gewünschte Olefin **198** zu bilden, verliefen noch weniger erfolgreich. So entstand unter Einsatz von DEAD und Triphenylphosphin, einer sehr milden und für gewöhnlich effizienten Methode, nur das Substitutionsprodukt **199** (Schema 57).

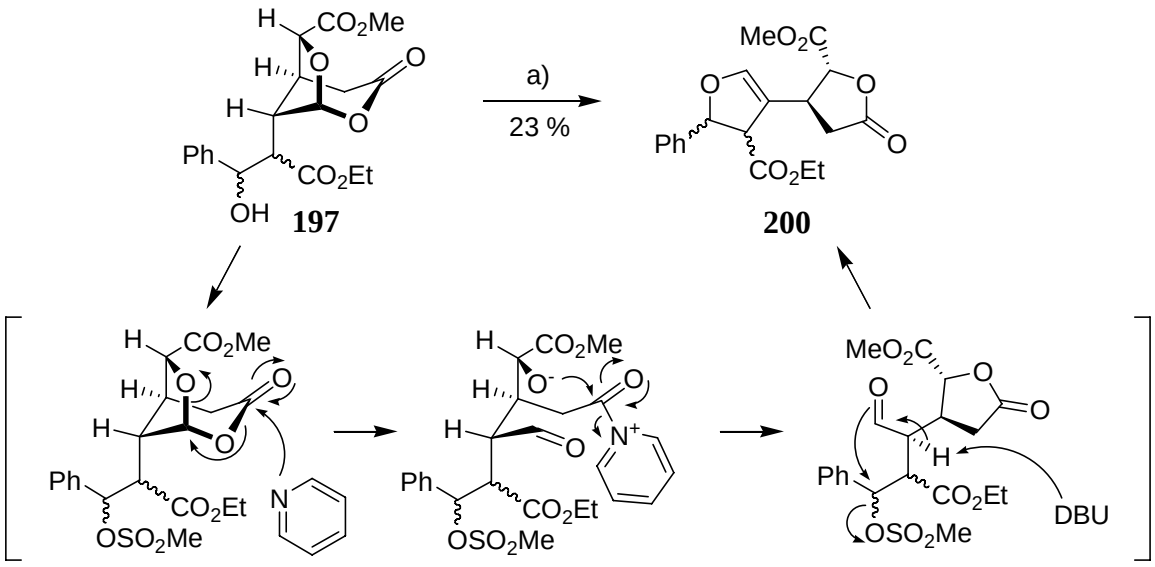


197 **199**

a) 1.3 eq. DEAD, 1.3 eq. Triphenylphosphin, DCM, rt, 6 h.

Schema 57. Reaktion von Benzylalkohol **197** mit DEAD und Triphenylphosphin.

Umsetzung mit Methansulfonylchlorid/Pyridin und anschließend DBU führte ebenso nicht zur Dehydratisierung sondern resultierte in der unerwarteten Bildung von vier Diastereomeren **200**, mutmaßlich über den in Schema 58 dargestellten Mechanismus. Dieser Befund unterstreicht die bereits zuvor beschriebene Gespanntheit des Bicyclus **175**. Auch verschiedene andere Versuche zur Darstellung von Olefin **198** scheiterten.

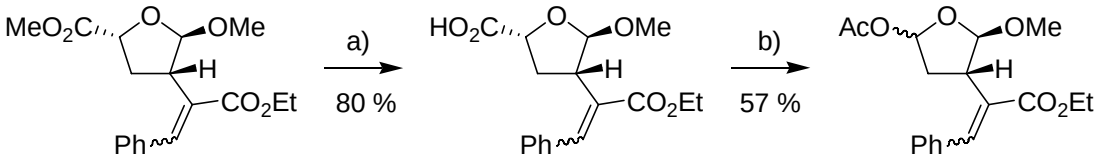


a) (i) 3.5 eq. $MeSO_2Cl$, Pyridin/DCM, Rückfluss, 3 h; (ii) 5.0 eq. DBU, DCM, Rückfluss, 2 h.

Schema 58. Reaktion von Benzylalkohol **197** mit Methansulfonylchlorid/Pyridin und DBU.

3.6. Selektive Überführung des Methylesters in eine Acetoxygruppe

Trotz des verbesserungswürdigen Zugangs zu Olefin **198** sollte an der Modellverbindung **196** getestet werden, ob die Einführung des Acetats über eine oxidative Decarboxylierung durchführbar war. Dazu wurde zunächst der Methylester **196** selektiv mit Lithiumhydroxid verseift. Die so erhaltenen diastereomeren Carbonsäuren *E*- und *Z*-**201** konnten anschließend mit Blei(IV)-acetat in die entsprechenden Acetate **202** überführt werden (Schema 59). Die entstandene Mischung von vier Diastereomeren ließ sich chromatographisch nicht trennen, so dass eine detaillierte Auswertung der NMR-Daten wegen zahlreicher Überlagerungen nicht möglich war. Dennoch lassen die gemessenen Spektren klar auf die Bildung von Acetat **202** schließen, mittels hochauflösender Massenspektrometrie wurde auch die Summenformel des erwarteten Produkts bestätigt.



196 *E*/*Z* = 60:40

201 *E*/*Z* = 60:40

202

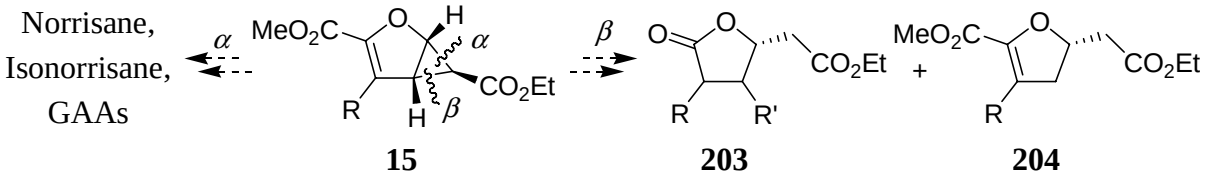
a) 1.0 eq. LiOH, THF/H_2O 1:1, 0 °C, 0.5 h; b) 1.6 eq. $Pb(OAc)_4$, kat. $Cu(OAc)_2$, HOAc/THF 1:10, hν, 18 °C, 1.5 h.

Schema 59. Selektive Methylesterspaltung von Olefin **196** und oxidative Decarboxylierung mit Blei(IV)-acetat.

4. Ein alternatives Verfahren zur Ringöffnung

4.1. Perspektiven und Methodik

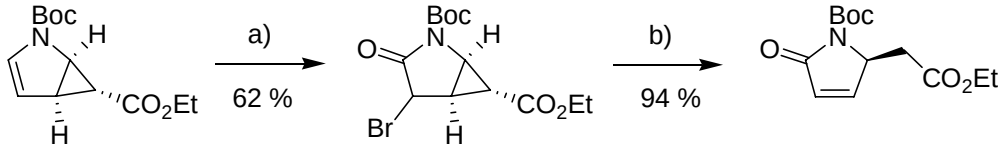
Alle bislang in dieser Arbeit vorgestellten Methoden zur Öffnung des Cyclopropanrings verliefen unter Bruch der in Schema 60 mit α bezeichneten Bindung. Eine weitere Ausweitung des synthetischen Potentials von **15** als Baustein in der Naturstoffsynthese könnte daher in einem Bruch der in Schema 60 mit β bezeichneten Bindung bestehen. Asymmetrisch substituierte γ-Butyrolactone **203** oder Dihydrofurane **204** könnten so über eine geeignete Route möglicherweise in wenigen Schritten zugänglich werden.



15 **203** **204**

Schema 60. Verschiedene Möglichkeiten zur Bindungsspaltung in Cyclopropanen **15**.

Eine bekannte Methode, den erwünschten Bruch der β-Bindung zu erreichen, besteht in der Generierung eines Cyclpropylmethylradikals, welches rasch unter Ringöffnung umlagert und mit einem geeigneten Reagenz wie Tri-*n*-butylzinnhydrid abgefangen werden kann. Eine solche Methode wurde am Pyrrolderivat **205** von *Reiser*[97] erfolgreich angewandt (Schema 61), eine Übertragung dieser Vorgehensweise auf das Furanderivat **15** sollte daher leicht möglich sein.



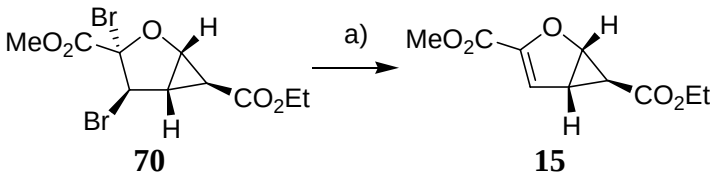
205 **206** **207**

a) (i) NBS, H_2O, Acetonitril, 5 °C, 5 min.; (ii) CrO_3, H_2SO_4, Aceton, rt, 2 h; b) Bu_3SnH, AIBN, Benzol, Rückfluss, 5 min.

Schema 61. Darstellung des Dihydropyrrolons **207** aus dem Cyclopropan **205** nach *Reiser*.[97]

4.2. Radikalvermittelte Öffnung des Cyclopropanrings

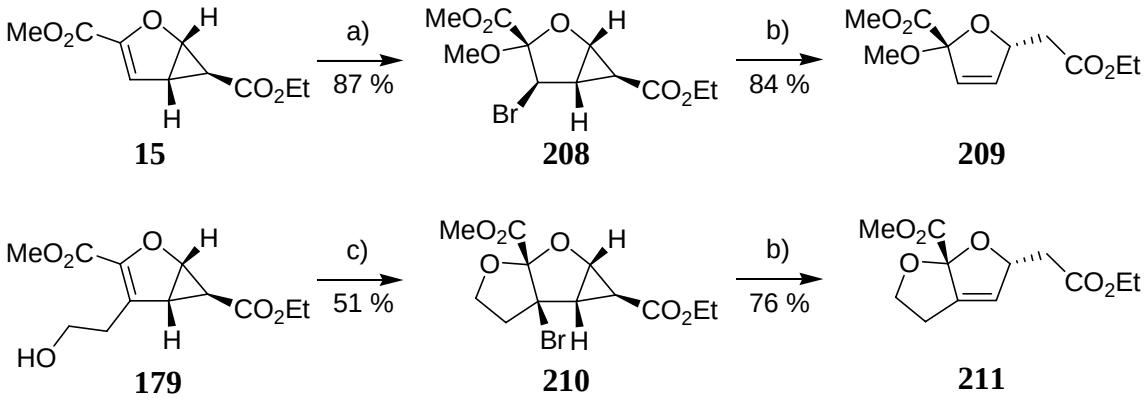
Der erste Schritt in der Öffnung des Cyclopropanrings von Bicyclus **15** über ein radikalvermitteltes Verfahren besteht in der Einführung eines Halogenids in unmittelbarer Nachbarschaft des Cyclopropanrings. Dibromid **70** erfüllt diese Voraussetzung zwar, führte allerdings in Gegenwart von Tri-*n*-butylzinnhydrid und einem Radikalstarter lediglich zu der reduzierten Ausgangsverbindung **15** zurück (Schema 62).



a) 0.1 eq. AIBN, 1.2 eq. $SnBu_3H$, Benzol, Rückfluss, 2.5-3 h.

Schema 62. Reduktion von Dibromid **70** unter radikalischen Bedingungen.

Ein geeigneteres Substrat **208** war durch Reaktion von Olefin **15** mit NBS in Methanol zugänglich (Schema 63). Die Überführung des Bromoacetals **208** in das Dihydrofuran **209** unter Spaltung der β-Bindung gelang hier in guter Ausbeute. Analog reagierte der Tricyclus **210** unter radikalischen Bedingungen zum Olefin **211**. Das eingesetzte Substrat **210** war zuvor aus dem Homoallylalkohol **179** in einer intramolekularen Cyclisierung gewonnen worden (Schema 63).

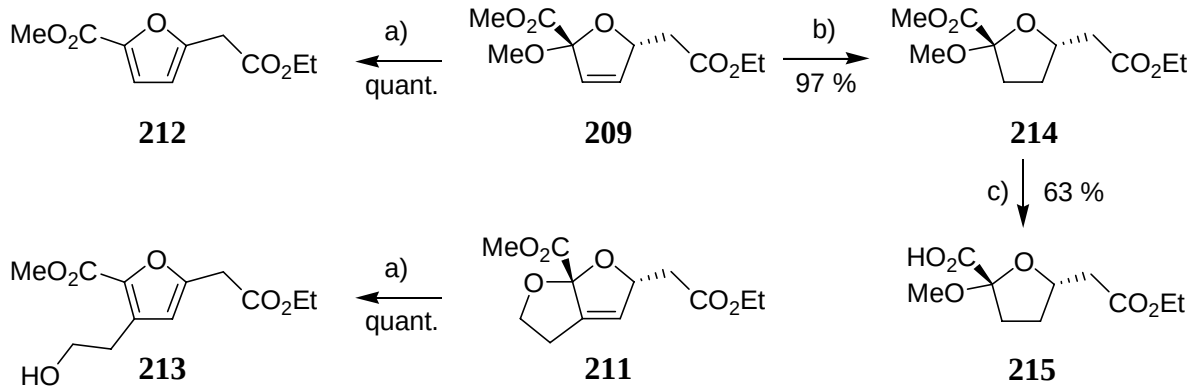


a) 1.0 eq. NBS, MeOH, rt, 2.5 h (Lichtausschluss); b) 0.1 eq. AIBN, 1.2 eq. $SnBu_3H$, Benzol, Rückfluss, 2.5-3 h; c) 1.0 eq. NBS, $CHCl_3$, rt, 24 h (Lichtausschluss).

Schema 63. Radikalvermittelte Cyclopropanringöffnung.

Die Olefine **209** und **211** konnten bei –18 °C etliche Tage unzersetzt gelagert werden, gelöst in Chloroform fand aber schon bei Raumtemperatur innerhalb von drei Tagen – vermutlich

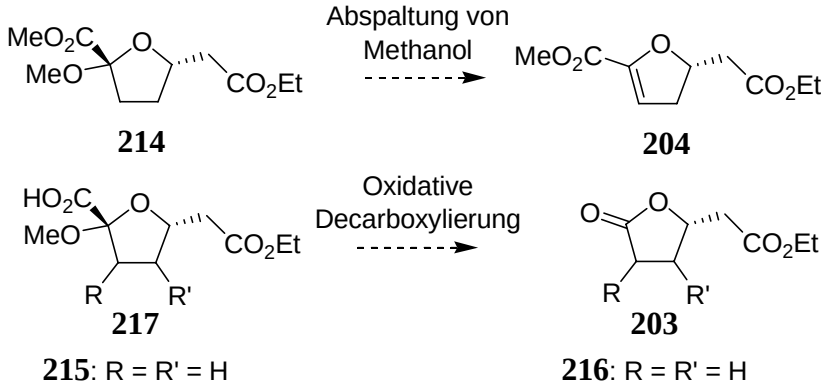
bedingt durch Säurespuren – quantitative Aromatisierung zu den Furanen **212** und **213** statt. Die Hydrierung von Dihydrofuran **209** zum stabilen Tetrahydrofuran **214** gelang mit einem Palladiumkatalysator problemlos (Schema 64).



a) $CHCl_3$, rt, 3 d; b) H_2, Pd/C, MeOH, rt, 2 h; c) 1.0 eq. LiOH, THF/H_2O, 0 °C, 45 min.

Schema 64. Aromatisierung der Olefine **209** und **211**, weitere Umsetzung des Olefins **209**.

Eine selektive Verseifung des so erhaltenen Methylesters **214** war mit Lithiumhydroxid möglich und lieferte Carbonsäure **215** (Schema 64), die mit Bleitetraacetat zum γ-Butyrolacton **216** decarboxyliert werden sollte (Schema 65). Das Massenspektrum wies hier zwar deutlich auf die Bildung des gewünschten Produkts **216** hin, eine ausreichende Menge gereinigten Materials für eine vollständige Charakterisierung konnte jedoch nicht isoliert werden, so dass noch erheblicher Optimierungsbedarf für diese Reaktion besteht. In weiteren Untersuchungen, die aber nicht mehr Inhalt dieser Arbeit waren, könnten ausgehend von dieser Methode Routen zu den erwähnten γ-Butyrolactonen **203** bzw. Dihydrofuranen **204** entwickelt werden (Schema 65). Unter Verwendung der Substituenten tragenden Verbindungen **75**-**80**, die im Rahmen dieser Arbeit dargestellt wurden, könnte so ein Zugang zu einer Vielzahl unterschiedlich substituierter Verbindungen geschaffen werden. Eine Funktionalisierung der Doppelbindung im Olefin **209**, die nach Verseifung zu Derivaten **217** führt, würde die Produktvielfalt weiter erhöhen.



214 **204**

217 **203**

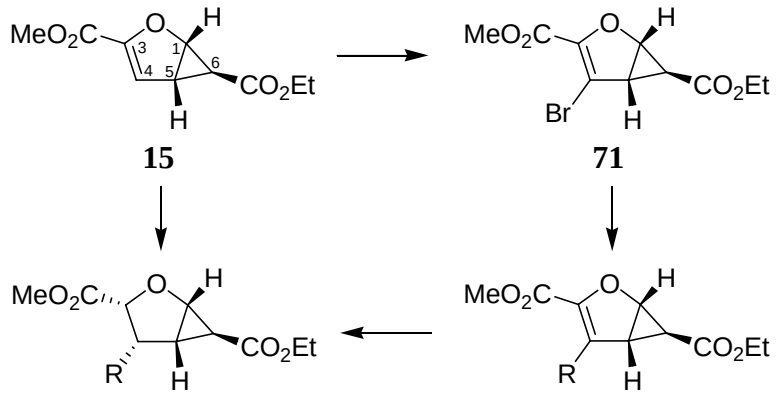
215: R = R' = H **216**: R = R' = H

Schema 65. Denkbare Umsetzung der Tetrahydrofurane **214** und **217** zu nützlichen Synthesebausteinen **203** und **204**.

C Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, inwiefern sich das bicyclische Olefin **15** durch Manipulationen, die über die Ozonolyse der Doppelbindung hinausgehen, als Baustein in der Naturstoffsynthese einsetzen lässt.

Das Olefin **15** ist aus Furan-2-carbonsäuremethylester (**56**) durch asymmetrische Cyclopropanierung praktisch enantiomerenrein zugänglich. Es konnte durch eine Bromierungs-/Dehydrobromierungssequenz in zufriedenstellender Ausbeute in das Vinylbromid **71** überführt werden. Ausgehend von dieser Verbindung konnten durch palladiumkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen sowie durch intermolekulare Radikaladditionen eine Reihe verschiedener Aryl-, Alkenyl-, Alkinyl- und Alkylsubstituenten in 4-Position eingeführt werden. Einige der so erhaltenen Olefine als auch die Ausgangsverbindung **15** selbst wurden durch Hydrierung der Doppelbindung in die gesättigten Bicyclo[3.2.1]hexane überführt, wobei die Wasserstoffaddition stets von der leichter zugänglichen, konvexen Seite erfolgte (Schema 66).



15 **71**

81: R = H, **82**: R = Ph
83: R = 2-Naphthyl
84: R = $(CH_2)_2Ph$
176: R = $(CH_2)_2OH$

75: R = Ph, **76**: R = 2-Naphthyl
77: R = *o*-MeO-C_6H_4, **78**: R = *trans*-$(CH)_2Ph$
181: R = $(CH_2)_2OAc$, **179**: R = $(CH_2)_2OH$
79: R = C_2Ph, **80**: R = C_2SiMe_3

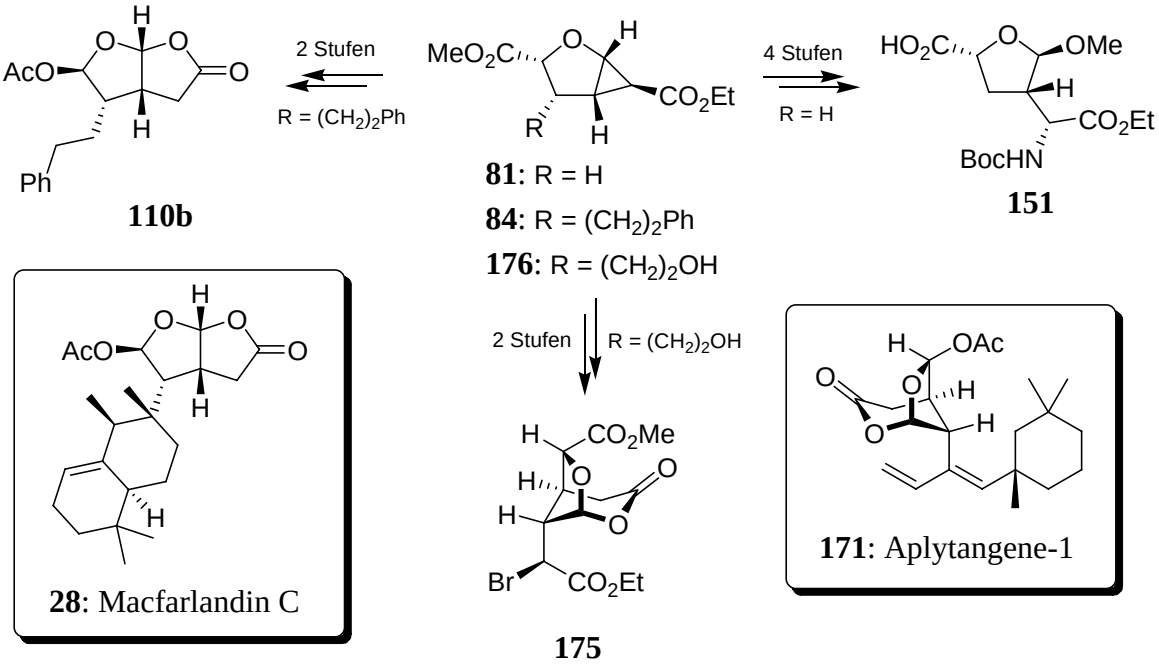
Schema 66. Überführung des Olefins **15** in das Vinylbromid **71**, Einführung von Substituenten an C-4 und Hydrierung der Doppelbindung.

Es wurde gezeigt, dass sich die so erhaltenen Verbindungen als vielseitige Substrate in der Synthese von Naturstoffanaloga einsetzen lassen. In erster Linie wurden dabei drei Syntheserouten beschritten:

1. Darstellung des 4-substituierten Perhydrofuro[2,3-*b*]furans **110b**, eine Teilstruktur von marinen Naturstoffen wie Macfarlandin C (**28**) (Schema 67).

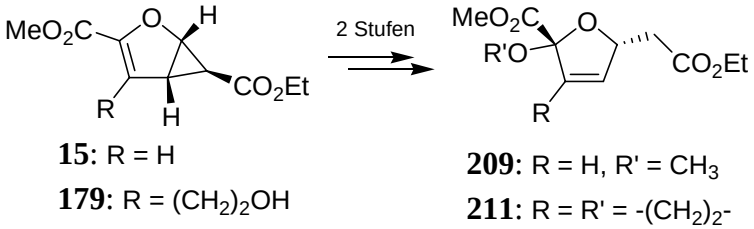
2. Synthese geschützter Desoxyglycosaminosäuren wie **151**, die für die Synthese unnatürlicher Glycopeptidoligomere von Interesse sind (Schema 67).

3. Stereospezifischer Aufbau des 2,7-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-ons **175**, dessen bicyclisches Gerüst in marinen Naturstoffen wie Aplytangene-1 (**171**) auftritt (Schema 67).



Schema 67. Cyclopropane **81**, **84** und **176** als vielseitige Substrate in der Synthese von Naturstoffanaloga bzw. –teilstrukturen.

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Dihydrofurane **209** oder **211** über eine radikalvermittelte Ringöffnungsreaktion ebenfalls aus Olefinen **15** bzw. **179** zugänglich sind (Schema 68).



Schema 68. Aufbau von Dihydrofuranen **209** und **211**.

D Experimenteller Teil

1. Reagenzien und Methoden

1.1. Synthese

Die verwendeten Chemikalien wurden in hoher Qualität bezogen und ohne weitere Reinigung verwendet. Die verwendeten Lösemittel wurden nach üblichen Vorschriften destilliert und getrocknet oder in entsprechender Qualität bezogen.

Die folgenden Verbindungen wurden nach publizierten Vorschriften dargestellt: Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0),[98] 2,4,6-Triphenylcyclotriboroxan,[99] 2,4,6-Tri-naphthalin-2-yl-cyclotriboroxan,[100] Diazomethan,[101] Trimethylvinyloxysilan (**182**).[88]

1.2. Reinigung

Die Reinigung zum qualitativen Nachweis erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie an DC-Alufolien Kieselgel 60 F_{254} der Firma Merck. Die Dünnschichtchromatogramme wurden durch Bestrahlung mit einer UV-Lampe (λ = 254 nm, 366 nm) sowie Anfärbung mit Tauchlösungen von Vanillin (500 mg Vanillin, 10 mL Essigsäure, 3 mL konz. H_2SO_4, 85 mL Methanol), Molybdophosphorsäure (5 g Molybdophosphorsäure, 100 mL 95 %-iger Ethanol), Kaliumpermanganat (1 g $KMnO_4$, 2 mL 1 M NaOH, 98 mL dest. Wasser) oder Mostain (4 g Ammoniummolybdat, 80 mg $Ce(SO_4)_2$, 80 mL 10 %-ige Schwefelsäure) interpretiert.

Bei der präparativen Reinigung mittels Säulenchromatographie wurde als stationäre Phase Kieselgel Geduran 60 (Korngröße 0.040 – 0.063 mm) der Firma Merck verwendet. Die verwendeten Laufmittel sind jeweils angegeben.

1.3. Charakterisierung

^{1}H-NMR-Spektren wurden bei 300 MHz (Bruker Avance 300), 400 MHz (Bruker Avance 400) und 600 MHz (Bruker Avance 600), **^{13}C-NMR-Spektren** bei 75 MHz (Bruker Avance 300), 100 MHz (Bruker Avance 400) und 151 MHz (Bruker Avance 600) aufgezeichnet. Es wurden die Abkürzungen s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), m (Multiplett) und br (breites Signal) sowie für ^{13}C-Spektren „+“ (primäre und tertiäre Kohlenstoffsignale),

„-“ (sekundäre Kohlenstoffsignale) und „C_q“ (quartäre Kohlenstoffsignale) verwendet. Die Zuordnung der Signale erfolgte jeweils anhand der DEPT-Spektren und ggf. anhand der zweidimensionalen NMR-Spektren (COSY, HMBC, HSQC, NOESY).

Infrarotspektren wurden mit einem Bio-Rad Excalibur Series FTS3000MX FT-IR-Spektrometer als Kaliumbromid-Presslinge oder als Flüssigkeitsfilm zwischen Natriumchlorid-Platten sowie an einem Bruker Tensor 27 FT-IR-Spektrometer mit ATR-Messeinheit gemessen.

Massenspektren wurden mit den Spektrometern Varian MAT 311A, Finnigan MAT 95 und Thermoquest Finnigan TSQ 7000 erhalten.

Schmelzpunkte wurden an einer Schmelzpunktapparatur Büchi SMP 20 bestimmt und sind unkorrigiert.

Spezifische Drehwinkel wurden an einem Perkin Elmer 241 Polarimeter gemessen. Die Konzentration der vermessenen Lösungen c wird in g/100 mL angegeben.

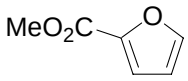
***ee*-Werte** wurden an einer HPLC-Anlage der Firma Kontron Instruments (HPLC 334 Detector, 325 System) bestimmt.

Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium der Universität Regensburg an den Geräten Vario EL III bzw. Mikro-Rapid CHN (Heraeus) in der Regel als Doppelbestimmungen angefertigt.

Die Daten für die **Einkristall-Röntgenstrukturanalysen** wurden an einem STOE-IPDS Diffraktometer (Stoe & Cie GmbH, Darmstadt) gesammelt und in der zentralen Analytik der Universität Regensburg ausgewertet.

2. Synthesen

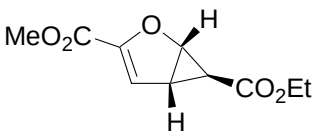
Furan-2-carbonsäuremethylester (14)



34.36 g (307 mmol) Furan-2-carbonsäure werden in 210 mL Methanol gelöst. Anschließend werden langsam 4.2 mL (79 mmol) konz. Schwefelsäure zugetropft. Man erhitzt 19 h unter Rückfluss und entfernt das Lösemittel anschließend am Rotationsverdampfer. Die zurückbleibende Flüssigkeit wird mit 140 mL Wasser versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit 3 x 80 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 110 mL gesättigter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt und über $MgSO_4$ getrocknet, anschließend filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Die zurückbleibende Flüssigkeit wird durch fraktionierende Destillation bei Unterdruck gereinigt (Sdp. 34-36 °C im Ölpumpenvakuum). Es verbleiben 33.36 g (265 mmol, 86 %) **14** als farblose, klare und aromatisch riechende Flüssigkeit. Die Aufbewahrung erfolgt bei –18°C als farbloser Feststoff.

Kp: 181 °C; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 3.87 (s, 3 H), 6.48 (dd, *J* = 1.7 Hz, 3.5 Hz, 1 H), 7.16 (dd, *J* = 3.5 Hz, 0.8 Hz, 1 H), 7.55 (dd, *J* = 1.7 Hz, 0.8 Hz, 1 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 51.87 (+), 111.81 (+), 117.89 (+), 144.58 (C_q), 146.26 (+), 159.09 (C_q); IR (NaCl-Platten): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3142, 2985, 2957, 2907, 1726, 1645, 1582, 1477, 1438, 1391, 1369, 1304, 1198, 1169, 1121, 1078, 1030, 971, 910, 885, 863, 833, 794, 766, 617; MS (EI): *m/z* (%) = 126.2 (48) [M^+], 95.2 (100) [$C_5H_3O_2^+$]; $C_6H_6O_3$: ber. C 57.14, H 4.80, gef. C 56.98, H 4.81.

(1*S*,5*S*,6*S*)-(-)-2-Oxa-bicyclo[3.1.0]hex-3-en-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methyl-ester (15)

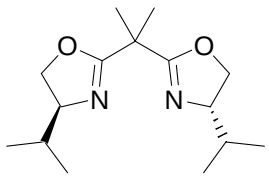


60.3 g (478 mmol) frisch destillierter Furan-2-carbonsäuremethylester (**14**) werden in einem trockenen Schlenkkolben mit aufgesetztem Mariotte-Rohr und Blasenzähler unter Stickstoff vorgelegt und im Ethanolbad auf 0 °C gekühlt. 1.3 g (4.9 mmol, 1.0 mol-%) (*S*,*S*)-^{iso}Propyl-bisoxazolin-ligand (**17**) und 1.3 g (3.6 mmol, 0.75 mol-%) Kupfer(II)-trifluormethansulfonat

werden unter Rühren zugegeben, wobei intensive Blaufärbung des Reaktionsgemischs auftritt. Nach der anschließenden Zugabe von 440 µL (4.4 mmol, 0.9 mol-%) Phenylhydrazin wird ein Farbumschlag nach intensiv rotviolett beobachtet. Nach 1.5 h Rühren bei 0 °C unter Stickstoff wird eine Lösung von ca. 110 g (964 mmol, 2.0 eq.) Diazoessigsäureethylester (**58**) in Dichlormethan (Gesamtvolumen ca. 860 mL) im Verlauf von 4 d langsam zugetropft, wobei deutliche Gasentwicklung beobachtet wird. Das Mariotte-Rohr wird während des Zutropfens vor Licht geschützt. Nach der vollständigen Zugabe rührt man weitere 4 h bei 0 °C, wobei die Gasentwicklung endet, filtriert dann durch 600 g basisches Aluminiumoxid und wäscht mit 1200 mL Dichlormethan nach. Das gelbe, leicht trübe Filtrat wird am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Nicht abreagierter Furan-2-carbonsäuremethylester (**14**) wird im Ölpumpenvakuum destillativ abgetrennt, wodurch 17.0 g (135 mmol, 28 %) Edukt **14** zurückgewonnen werden können. Der ölige, braungelbe Rückstand wird chromatographisch gereinigt und das resultierende, klare, gelbe Öl aus n-Pentan und Ethylacetat umkristallisiert. Mit Hilfe von Impfkristallen kann so nach 1 d bei –18 °C ein blaßgelber Feststoff erhalten werden, der nach dem Absaugen von der Mutterlauge am Ölpumpenvakuum getrocknet wird. Man erhält so 38.6 g (182 mmol, 38 %, > 99 % *ee*) **15** als farblosen Feststoff.

Schmp.: 42 °C; R_f = 0.16 (PE/EE 5:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -272 (c 1.0, CH_2Cl_2); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.09 (dd, *J* = 2.7 Hz, 1.1 Hz, 1 H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 2.80 (ddd, *J* = 5.4 Hz, 2.8 Hz, 2.7 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 4.08 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.90 (dd, *J* = 5.4 Hz, 1.1 Hz, 1 H), 6.32 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 14.20 (+), 21.46 (+), 31.97 (+), 52.25 (+), 61.07 (-), 67.54 (+), 116.18 (+), 149.16 (C_q), 159.54 (C_q), 171.77 (C_q); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3139, 3067, 2992, 2958, 2908, 2851, 1715, 1301, 1183; MS (EI): *m/z* (%) = 212.3 (10) [M^+], 153.4 (12), [$M^+\Delta CO_2Me$], 139.4 (100) [$M^+\Delta CO_2Et$], 125.4 (19), 97.3 (23).

(*S*,*S*)-(-)-Bis(4-*iso*propyloxazolin) (17)

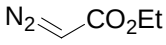


9.5 g (31.4 mmol) Dihydroxymalonodiamid (**64**) und 367 mg (3.0 mmol, 0.1 eq.) 4-DMAP werden in einem Rundkolben mit Septum vorgelegt und mit 120 mL über $CaCl_2$ getrocknetem Dichlormethan versetzt. Über eine Spritze werden 18.3 mL (132.0 mmol) trockenes

Triethylamin zugegeben. Der Kolben wird mit einem Wasserbad auf Raumtemperatur gehalten. Über eine Spritze gibt man zu der farblosen Suspension 11.44 g (60.0 mmol, 1.9 eq.) 4-Toluolsulfonsäurechlorid in 25 mL trockenem Dichlormethan und spült mit weiteren 10 mL nach. Die dann klare, gelbe Lösung wird 27 h bei Raumtemperatur gerührt. Die dann trübe Lösung wird mit 75 mL Dichlormethan versetzt, wobei sie aufklart, anschließend wird sie mit 125 mL ges. NH_4Cl-Lösung und 75 mL Wasser versetzt und die Phasen nach dem Ausschütteln getrennt. Die wässrige Phase wird mit 3 x 100 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen dann mit 100 mL ges. $NaHCO_3$-Lsg. gewaschen und die resultierende wässrige Phase mit 2 x 100 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Filtrieren wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt, es verbleibt eine braungelbe, klare Flüssigkeit. Der Rückstand wird mit 3 x 150 mL heißem *n*-Pentan behandelt und das *n*-Pentan abdekantiert und filtriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit und am Ölpumpenvakuum getrocknet. Man erhält 7.8 g (29.3 mmol, 93 %) **17** als eine klare, farblose Flüssigkeit.

$[\alpha]_D^{20}$ = -121 (CH_2Cl_2, c = 1.4); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 0.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H), 1.50 (s, 6 H), 1.79 (m, 2 H), 3.90-4.02 (m, 4 H), 4.13-4.23 (m, 2 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 17.34 (+, 2 C), 18.54 (+, 2 C), 24.45 (+, 2 C), 32.19 (+, 2 C), 38.55 (C_q), 69.91 (-, 2 C), 71.49 (+, 2 C), 168.75 (C_q, 2 C); IR (NaCl-Platten): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3410, 3225, 2960, 1660, 1468, 1385, 1352, 1301, 1247, 1146, 1109, 980, 925, 795, 737; MS (CI): *m/z* (%) = 267.3 (100) [MH^+].

Diazoessigsäureethylester (58)

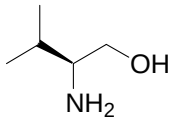


30.0 g (215 mmol) Glycinethylesterhydrochlorid werden in einem Dreihalskolben mit Tropftrichter und KPG-Rührgerät vorgelegt und in 60 mL Wasser gelöst. Man gibt 145 mL Dichlormethan zu und kühlt im Aceton-Trockeneisbad unter heftigem Rühren auf –5 °C. Dann wird im Verlauf von 5 min. eine Lösung von 19.8 g (287 mmol, 1.3 eq.) Natriumnitrit in 60 mL eiskaltem Wasser zugetropft. Nach Abkühlung des Aceton-Trockeneisbads auf –10 bis –20 °C wird unter heftigem Rühren eine Lösung von 0.9 mL (17 mmol) konz. Schwefelsäure in 18 mL Wasser ebenfalls über 5 min. hinweg zugetropft. Nach der vollständigen Zugabe lässt man im Verlauf von etwa 10 min. auf 0 °C erwärmen, trennt dann die gelbe, organische Phase ab, wäscht sie mit 100 mL gesättigter $NaHCO_3$-Lösung und

trocknet sie dann unter Lichtausschluss 15 min. unter Rühren über $MgSO_4$. Die organische Phase wird filtriert und das Filtrat in einen mit Stickstoff gefüllten Schlenkkolben überführt und unter Lichtausschluss bei –18 °C gelagert. Man erhält so 149 mL einer klaren, gelben Lösung der Konzentration c = 128.4 g/l, entsprechend 19.1 g (167 mmol, 78 %) **58**. Die Konzentration an Diazoessigsäureethylester in der Lösung wird auf NMR-spektroskopischem Weg anhand der Verhältnisse der Signalintegrale von Dichlormethan und dem darin gelösten Diazoessigsäureethylester bestimmt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.68 (s, 1 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 14.35 (+), 46.07 (+), 60.81 (-), 166.78 (C_q).

L-Valinol (60)

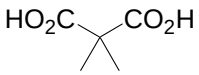


19.3 g (511 mmol, 2.4 eq.) $NaBH_4$ werden in einer Reibschale fein verrieben und in einem trockenen Dreihalskolben mit aufgesetztem Tropftrichter und KPG-Rührgerät unter Stickstoff vorgelegt. 500 mL trockenes THF und 25.0 g (213 mmol) L-Valin werden zugegeben und die Suspension unter kräftigem Rühren im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Die Apparatur wird mit einem Rückflusskühler versehen und über den Tropftrichter eine Lösung von 54.1 g (213 mmol, 1.0 eq.) Iod in 60 mL trockenem THF im Verlauf von 1.5 h langsam zugetropft, wobei sich die Iodlösung entfärbt und starke Gasentwicklung einsetzt. Nach der Zugabe entfernt man das Eisbad und läßt bei Raumtemperatur 1.5 h Rühren, die Gasentwicklung hält dabei an und es wird leichte Wärmeentwicklung beobachtet. Dann erhitzt man 19 h unter Rückfluss und kühlt anschließend im Wasserbad wieder auf Raumtemperatur ab. Über den Tropftrichter werden nun 55 mL Methanol langsam zugetropft, wobei heftige Gasentwicklung eintritt, der farblose Feststoff geht nahezu vollständig in Lösung. Die klare, leicht braungraue Lösung wird durch etwas Glaswolle filtriert und am Roationsverdampfer von den Lösemitteln befreit. Es verbleibt eine viskose, nahezu weiße Suspension, die man mit 400 mL 20 %-iger KOH-Lösung versetzt und 6 h bei Raumtemperatur rührt. Die dann vorliegende, schwach rotbraune Lösung wird mit 450 mL Dichlormethan extrahiert, dann mit 65 mL ges. NaCl-Lösung versetzt und nochmals mit 2 x 450 mL und 1 x 200 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wird über Nacht im evakuierten Exsikkator über KOH getrocknet. Es verbleiben 19.4 g (188 mmol, 88 %) **60** als ein leicht

trübes, nahezu farbloses, zähflüssiges Öl, das ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet werden kann.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 0.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 0.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 1.57 (dqq, *J* = 6.7 Hz, 6.7 Hz, 6.5 Hz, 1 H), 2.56 (ddd, *J* = 8.7 Hz, 6.5 Hz, 3.8 Hz, 1 H), 2.86 (s, br, 3 H), 3.29 (dd, *J* = 10.6 Hz, 8.7 Hz, 1 H), 3.61 (dd, *J*= 10.6 Hz, 3.8 Hz, 1 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 18.37 (+), 19.27 (+), 31.08 (+), 58.42 (+), 64.53 (-); IR (NaCl-Platten): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3350, 3286, 3186, 2959, 2931, 2874, 1593, 1468, 1388, 1368, 1267, 1114, 1054, 1011, 932, 874; MS (CI) *m/z* (%) = 104.1 (100) [MH^+].

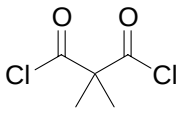
Dimethylmalonsäure (62)



180 mL 65 %-ige Salpetersäure werden in einem Rundkolben vorgelegt und im Eisbad gekühlt. 26.6 g (255 mmol) 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol werden unter Rühren zugegeben, dabei soll die Temperatur nicht über 30 °C steigen, was eine sehr langsame Zugabe über 2 h hinweg erfordert. Während der Reaktion bilden sich nitrose Gase, die Lösung färbt sich über gelb nach intensiv grün, ein farbloser Feststoff fällt aus. Man lässt nach der Zugabe noch 20 h bei Raumtemperatur rühren, engt dann das Gemisch am Wasserstrahlvakuum ein bis die Grünfärbung vollständig verschwunden ist und engt dann am Rotationsverdampfer weiter auf etwa die Hälfte des Lösemittelvolumens ein. Anschließend bewahrt man das Gemisch 2 h bei 5 °C im Kühlschrank auf, saugt dann den ausgefallenen Feststoff über einen Büchner-Trichter scharf ab und wäscht mit wenig eiskaltem Wasser nach. Nach 18 h Trocknen über KOH im evakuierten Exsikkator erhält man 25.5 g (193 mmol, 76 %) **62** als farblosen Feststoff.

Schmp.: 187 °C; ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ_H = 1.27 (s, 6 H), 12.57 (s, br, 2 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ_C = 22.50 (+, 2 C), 48.71 (C_q), 174.02 (C_q, 2 C); MS (ESI-MS): *m/z* (%) = 149.7 (100) [$M+NH_4^+$]; $C_5H_8O_4$: ber. C 45.46, H 6.10, gef. C 45.33, H 5.67.

Dimethylmalonsäurechlorid (63)

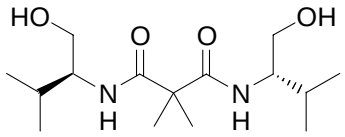


11.2 g (85 mmol) Dimethylmalonsäure (**62**) werden in einem Rundkolben mit aufgesetztem Tropftrichter und Blasenzähler vorgelegt. 125 mL trockenes Dichlormethan und 0.85 mL

(11 mmol, 0.13 eq.) DMF werden zugegeben und die farblose Suspension im Eisbad unter Rühren auf 0 °C gekühlt. Über den Tropftrichter werden 21.9 mL (255 mmol, 3.0 eq.) Oxalylchlorid über 1.5 h zugegeben, wobei deutliche Gasentwicklung beobachtet wird. Nach der vollständigen Zugabe wird das Eisbad entfernt, der Blasenzähler durch ein Trockenrohr ersetzt und 19 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei der suspendierte Feststoff langsam vollständig in Lösung geht und eine leicht gelbliche Färbung auftritt. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingeengt und dann durch fraktionierende Destillation unter Stickstoff in einer trockenen Destillationsapparatur vollständig vom Lösungsmittel befreit. Im Siedebereich von 152 - 156 °C werden 12.8 g (76 mmol, 89 %) **63** als klare, farblose Flüssigkeit gewonnen.

Kp: 152-156 °C; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.67 (s, 6 H). ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 23.13 (+, 2 C), 69.10 (C_q), 171.93 (C_q, 2 C).

(*S*,*S*)-*N*,*N*´-bis-(1-Hydroxymethyl-2-methyl-propyl)-2,2-dimethyl-malonamid (64)

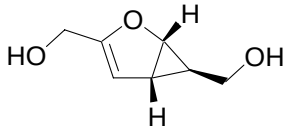


In einem trockenen Dreihalskolben mit KPG-Rührer und Septum werden unter Stickstoff über eine Spritze 14.53 g (141 mmol) L-Valinol (**60**) in 80 mL trockenem Dichlormethan vorgelegt. Die Mischung wird im Eisbad auf 0 °C gekühlt und mit 25.8 mL (186 mmol, 1.3 eq.) Triethylamin versetzt. Dann werden 10.4 mL (78 mmol, 0.55 eq.) Dimethylmalonsäurechlorid (**63**) in 25 mL trockenem Dichlormethan unter kräftigem Rühren im Verlauf von 5 min. allmählich in das Reaktionsgemisch eingespritzt. Das Eisbad wird entfernt und die farblose Suspension 50 min. bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 200 mL Dichlormethan zugegeben, worauf sich ein Großteil des farblosen Feststoffs löst. Die Mischung wird mit 52 mL 1 M HCl-Lösung gewaschen, die wässrige Phase mit 40 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nochmals mit 52 mL ges. $NaHCO_3$-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Es verbleibt ein farbloser Feststoff, der aus 160 mL Ethylacetat umkristallisiert wird. Man erhält 16.9 g (56 mmol, 79 %) **64** als farblose Kristalle.

Schmp.: 117-119 °C; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H), 1.47 (s, 6 H), 1.79 (dqq, *J* = 6.8 Hz, 6.8 Hz, 6.8 Hz, 2 H), 3.49 (dd, *J* = 11.4 Hz,

7.2 Hz, 2 H), 3.63 (s, br, 2 H), 3.68-3.82 (m, 4 H), 6.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 18.77 (+, 2 C), 19.64 (+, 2 C), 23.69 (+, 2 C), 29.11 (+, 2 C), 50.17 (C_q), 57.15 (+, 2 C), 63.54 (-, 2 C) 174.49 (C_q, 2 C); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3448, 3381, 3244, 2963, 2932, 2888, 1658, 1621, 1530, 1468, 1392, 1370, 1329, 1314, 1287, 1188, 1049, 1033, 924, 899, 831, 715, 693, 645; MS (CI): *m/z* (%) = 303.3 (100) [MH^+].

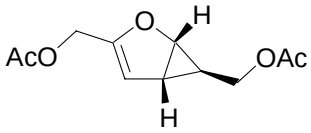
(1*S*,5*R*,6*R*)-(6-Hydroxymethyl-2-oxa-1,5-bicyclo[3.1.0]hex-3-en-3-yl)-methanol (68)



71 mg (1.88 mmol, 2.0 eq.) Lithiumaluminiumhydrid werden in einem trockenen Schlenkkolben mit aufgesetztem Tropftrichter und Blasenzähler unter Stickstoff vorgelegt und unter Rühren in 2 mL trockenem THF suspendiert. Man kühlt mit dem Eisbad auf 0 °C, füllt den Tropftrichter mit einer Lösung von 200 mg (0.94 mmol) des bicyclischen Diesters **15** in 2 mL trockenem THF und läßt diese dann im Verlauf von 10 min. langsam zutropfen. Nach der vollständigen Zugabe spült man noch mit 1 mL trockenem THF nach. Anschließend rührt man noch 5 min. unter fortgesetzter Eiskühlung und tropft dann langsam nacheinander 0.1 mL Wasser, 0.4 mL 3 M NaOH und erneut 0.2 mL Wasser zu, wobei zu Beginn heftige Gasentwicklung und eine vorübergehende Braunfärbung auftritt. Das Gemisch wird durch eine kurze Schicht Celite hindurch abgefrittet, man spült mit 15 mL THF nach. Das klare, farblose Filtrat wird am Rotationsverdampfer von den Lösemitteln befreit und dann an Kieselgel gereinigt. Es verbleiben 115 mg (0.81 mmol, 86 %) **68** als wenig stabiles, klares, farbloses Öl. R_f = 0.55 (EE/EtOH 20:1).

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ_H = 0.56 (dddd, *J* = 7.4 Hz, 7.3 Hz, 2.8 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 2.06 (ddd, *J* = 5.9 Hz, 2.8 Hz, 2.6 Hz, 1 H), 3.36 (dd, *J* = 11.8 Hz, 7.4 Hz, 1 H), 3.40 (dd, *J* = 11.8 Hz, 7.3 Hz, 1 H), 3.97 (dd, *J* = 13.7 Hz, 1.0 Hz, 1 H), 4.01 (dd, *J* = 13.7 Hz, 0.9 Hz, 1 H), 4.37 (dd, *J* = 5.9 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 5.26 (ddd, *J* = 2.6 Hz, 1.0 Hz, 0.9 Hz, 1 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, CD_3OD): δ_C = 23.58 (+), 26.33 (+), 57.88 (-), 62.59 (-), 65.10 (+), 103.96 (+), 159.39 (C_q); IR (NaCl-Platten): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3314, 2927, 2874, 1730, 1710, 1651, 1400, 1281, 1207, 1160, 1121, 1011, 976, 938, 891, 859, 790, 719; MS (CI): *m/z* (%) = 160.1 (46) [$M+NH_4^+$], 143.1 (100) [MH^+].

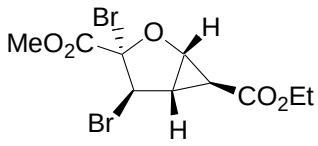
(1*S*,5*R*,6*R*)-(-)-Essigsäure-(6-acetoxymethyl-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hex-3-en-3-ylmethyl)-ester (69)



2.00 g (9.4 mmol) **15** werden mit 708 mg Lithiumaluminiumhydrid (18.6 mmol, 2.0 eq.) wie zuvor beschrieben zum Alkohol **68** reduziert. Das Rohprodukt wird nach dem Entfernen der Lösemittel ohne vorherige chromatographische Reinigung mit 8 mL Ethylacetat gelöst und mit 50 mL Triethylamin versetzt. Anschließend gibt man 10 mL Essigsäureanhydrid auf einmal zu und läßt 2.5 h bei Raumtemperatur rühren. Über 15 min. hinweg gibt man danach unter Eiskühlung 25 mL Wasser zu. Das verbleibende Gemisch wird in einen Scheidetrichter überführt, mit 4 x 80 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 3 x 100 mL 1 M HCl und anschließend 2 x 100 mL ges. $NaHCO_3$-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Es verbleibt ein trübes, gelbes Öl, das durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt wird. Danach verbleibt das Produkt als ein klares, farbloses Öl, das bei Aufbewahrung in der Kälte erstarrt. Der farblose Feststoff wird zerkleinert und am Ölpumpenvakuum getrocknet, man erhält 1.35 g (6.0 mmol, 63 % bezogen auf **15**, 73 % bezogen auf den Alkohol **68**) **69** als farblosen Feststoff.

Schmp.: 45 °C; R_f = 0.66 (PE/EE 1:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -80 (CH_2Cl_2, c = 1.2); ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 0.7 (dddd, *J* = 7.9 Hz, 7.7 Hz, 2.9 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 2.14 (dddt, *J* = 5.9 Hz, 2.9 Hz, 2.6 Hz, 0.5 Hz, 1 H), 3.90 (dd, *J* = 12.1 Hz, 7.9 Hz, 1 H), 3.93 (dd, *J* = 12.1 Hz, 7.7 Hz, 1 H), 4.44 (dd, *J* = 5.9 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 4.53 (dd, *J* = 0.8 Hz, 0.5 Hz, 2 H), 5.36 (dd, *J* = 2.6 Hz, 0.8 Hz, 1 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 19.26 (+), 20.82 (+), 20.95 (+), 26.11 (+), 58.43 (-), 63.91 (-), 64.26 (+), 106.43 (C_q), 153.14 (C_q), 170.48 (C_q), 171.17 (C_q); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3108, 3048, 2962, 1738, 1657, 1440, 1377, 1243, 1166, 1138, 1093, 1026, 947, 907, 856, 795, 761, 719, 611; MS (CI): *m/z* (%) = 225.2 (100) [MH^+]; $C_{11}H_{14}O_5$: ber. C 58.40, H 6.24, gef. C 58.14, H 6.21.

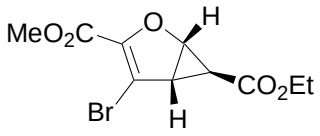
(1*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-(-)-3,4-Dibrom-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (70)



6.00 g (28.3 mmol) **15** werden in 60 mL Chloroform gelöst, der Reaktionskolben mit Aluminiumfolie als Lichtschutz umwickelt und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 1.5 mL (29.3 mmol, 1.04 eq.) Brom in 10 mL Chloroform zugetropft und 30 min. bei 0 °C sowie weitere 30 min. nach Entfernung des Eisbades gerührt. Das klare, orangefarbene Reaktionsgemisch wird dann in einen Scheidetrichter überführt und mit 50 mL ges. Na_2SO_3-Lösung gewaschen, wobei sich das Gemisch entfärbt. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase mit 50 mL Diethylether versetzt und erneut mit 50 mL Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 60 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Der noch warme, flüssige, gelbe Rückstand wird mit 8 mL Diethylether gelöst und dann langsam mit 40 mL *n*-Pentan versetzt. Dabei beginnt das Produkt sofort in Form farbloser Nadeln zu kristallisieren Die Lösung wird zur Vervollständigung der Kristallisation 2 h bei –18 °C aufbewahrt. Die Kristalle werden dann über einen Büchner-Trichter abgesaugt und der erhaltene Feststoff am Ölpumpenvakuum von Lösemittelresten befreit. Man erhält 7.40 g (19.9 mmol, 70 %) **70** in Form eines farblosen Feststoffs.

Schmp.: 97 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = -298 (CH_2Cl_2, c = 1.4); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 2.82 (dd, *J* = 5.3 Hz, 4.0 Hz, 1 H), 3.66 (dd, *J* = 4.0 Hz, 1.1 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.89 (dd, *J* = 5.3 Hz, 1.1 Hz, 1 H), 5.11 (s, 1 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 14.14 (+), 24.94 (+), 31.00 (+), 53.52 (+), 54.31 (+), 61.51 (-), 68.03 (+), 95.98 (C_q), 163.82 (C_q), 168.58 (C_q); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3089, 3039, 2990, 2976, 2958, 2908, 1769, 1753, 1709, 1474, 1440, 1409, 1388, 1315, 1294, 1184, 1128, 1115, 1089, 1066, 1039, 1022, 1002, 979, 947, 885, 840, 803, 785, 748, 731, 715, 690, 610; MS (CI): *m/z* (%) = 392.1 (5) [M(^{81}Br)$_2$+NH_4^+], 390.1 (10) [M(^{81}Br^{79}Br)+NH_4^+], 388.1 (5) [M(^{79}Br)$_2$+NH_4^+], 310.1 (7) [M(^{81}Br)+NH_4^+ΔBr], 308.1 (7) [M(^{79}Br)+NH_4^+ΔBr], 230.1 (100) [M+NH_4^+Δ2Br], 213.2 (14) [MH^+Δ2Br]; $C_{10}H_{12}Br_2O_5$: ber. C 32.29, H 3.25, gef. C 32.54, H 3.26.

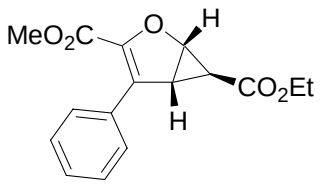
(1*R*,5*S*,6*S*)-(-)-4-Brom-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hex-3-en-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (71)



2.5 g (6.7 mmol) der Dibromverbindung **70** werden in einem trockenen Schlenk-Kolben mit Septum unter Stickstoff vorgelegt und mit 30 mL trockenem Diethylether gelöst. Zu der Lösung werden dann mit einer Spritze 1.15 mL (7.7 mmol, 1.15 eq.) DBU zugegeben. Die sich darauf bildende Suspension wird noch 1 h bei Raumtemperatur gerührt und das Reaktionsgemisch dann über Celite filtriert. Man wäscht mit 20 mL Diethylether gründlich nach. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit und der gelbe Rückstand an Kieselgel gereinigt, wozu der Rückstand zum Auftragen auf das Kieselgel in wenig Dichlormethan gelöst wird. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und am Rotationsverdampfer und anschließend am Ölpumpenvakuum von den Lösemitteln befreit. Es verbleiben 1.84 g (6.3 mmol, 94 %) eines klaren, farblosen Öls, das langsam zu einem farblosen Feststoff erstarrt.

Schmp.: 39 °C; R_f = 0.25 (PE/EE 5:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -154 (CH_2Cl_2, c = 1.6); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.36 (dd, *J* = 2.6 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 3.03 (dd, *J* = 5.6 Hz, 2.6 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.88 (dd, *J* = 5.6 Hz, 1.2 Hz, 1 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 14.17 (+), 21.34 (+), 37.54 (+), 52.40 (+), 61.42 (-), 66.16 (+), 108.14 (C_q), 143.51 (C_q), 158.82 (C_q), 170.83 (C_q); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3097, 3063, 3036, 2999, 2985, 2913, 2870, 2845, 1728, 1606,1483, 1437, 1403, 1378, 1354, 1326, 1298, 1271, 1180, 1171, 1139, 1103, 1075, 1029, 991, 910, 895, 870, 829, 801, 772, 729, 581, 523, 454; MS (EI): *m/z* (%) = 292.0 (15) [$M^+(^{81}Br)$], 290.0 (15) [$M^+(^{79}Br)$], 247.0 (4) [$M^+(^{81}Br)\Delta OEt$], 245.0 (4) [$M^+(^{79}Br)\Delta OEt$], 218.9 (99) [$M^+(^{81}Br)\Delta CO_2Et$], 216.9 (100) [$M^+(^{79}Br)\Delta CO_2Et$], 211.0 (17) [$M^+\Delta Br$]; $C_{10}H_{11}BrO_5$: ber. C 41.26, H 3.81, Br 27.45, gef. C: 41.42, H 3.78, Br 27.09.

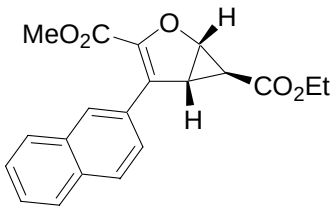
(1*S*,5*R*,6*S*)-(-)-4-Phenyl-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hex-3-en-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (75)



1.78 g (5.7 mmol, 0.33 eq.) 2,4,6-Triphenylcyclotriboroxan werden in einem Schlenkkolben unter Stickstoff vorgelegt und durch Zugabe einer Lösung von 13.2 g (95.5 mmol, 5.6 eq.) K_2CO_3 in 30 mL Wasser unter Rühren gelöst. Anschließend wird eine Lösung von 4.99 g (17.1 mmol, 1.0 eq.) des Vinylbromids **71** in 150 mL 1,4-Dioxan zugegeben. Nach dem Entgasen der Lösung gibt man 353 mg (0.3 mmol, 1.8 mol-%) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) zu, setzt einen Rückflusskühler mit Blasenzähler auf den Reaktionskolben und erwärmt das Reaktionsgemisch 5 h auf 75 °C. Die dann orange gefärbte Lösung wird nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur in einen Scheidetrichter überführt und mit 3 x 150 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Das verbleibende orange Öl wird an Kieselgel gereinigt. Man erhält 4.26 g (14.8 mmol, 86 %) **75** als farblosen Feststoff.

Schmp.: 68 °C; R_f = 0.22 (PE/EE 5:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -103 (CH_2Cl_2, c = 1.3); ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.29 (dd, *J* = 7.2 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 1.41 (dd, *J* = 2.7 Hz, 1.1 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 5.4 Hz, 2.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.17 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.21 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.2 Hz, 1 H), 4.94 (dd, *J* = 5.4 Hz, 1.1 Hz, 1 H), 7.37 (m, 3 H), 7.61 (m, 2 H); ^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 14.24 (+), 21.68 (+), 36.37 (+), 52.10 (+), 61.20 (-), 64.73 (+), 128.06 (+, 2 C), 128.87 (+), 129.04 (+, 2 C), 131.19 (C_q), 131.23 (C_q), 140.28 (C_q), 160.11 (C_q), 171.75 (C_q); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3064, 2984, 2956, 2906, 1712, 1616, 1495, 1437, 1400, 1381, 1354, 1304, 1263, 1173, 1138, 1096, 1082, 1041, 998, 986, 936, 878, 843, 807, 763, 743, 691, 667, 642, 613; MS (EI): *m/z* (%) = 288.0 (1) [M^+], 243.0 (5) [$M^+\Delta OEt$], 215.0 (63) [$M^+\Delta CO_2Et$], 201.0 (100) [$M^+\Delta CH_2CO_2Et$], 173.0 (52) [$M^+\Delta CH_2CO_2Et,\Delta CO$], 155.0 (15), 128.0 (19), 127.0 (19), 115.0 (10), 102.0 (11), 77.0 (6) [Ph^+]; $C_{16}H_{16}O_5$: ber. C 66.66, H 5.59, gef. C 66.53, H 5.41.

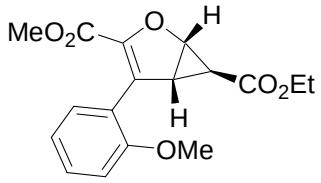
(1*S*,5*R*,6*S*)-(-)-4-Naphthalin-2-yl-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hex-3-en-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (76)



550 mg (1.19 mmol, 0.5 eq.) 2,4,6-Tri-naphthalin-2-yl-cyclotriboroxan werden unter Stickstoff in einem Schlenkkolben vorgelegt, mit 1.97 g (14.25 mmol, 6.0 eq.) K_2CO_3 versetzt und mit 9 mL Wasser gelöst. Dann wird eine Lösung von 693 mg (2.38 mmol, 1.0 eq.) Vinylbromid **71** in 45 mL 1,4-Dioxan zugegeben und nach dem Entgasen durch Durchleiten von Stickstoff durch die Lösung schließlich noch 108 mg (93 µmol, 3.9 mol-%) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugefügt. Man setzt dem Schlenk-Kolben einen Rückflusskühler mit Blasenzähler auf und erwärmt die blaßgrüne Lösung auf 90 °C. Nach 5 h lässt man auf Raumtemperatur abkühlen, überführt das Reaktionsgemisch in einen Scheidetrichter, gibt 100 mL Ethylacetat zu, wäscht mit 2 x 70 mL Wasser und trocknet die organische Phase dann über $MgSO_4$. Man filtriert vom Trockenmittel ab und befreit das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösemittel. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Es verbleiben 620 mg (1.83 mmol, 77 %) **76** als ein farbloser Feststoff.

Schmp.: 115 °C; R_f = 0.20 (PE/EE 5:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -23 (CH_2Cl_2, c = 0.2); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.31 (dd, *J* = 7.1 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 1.49 (dd, *J* = 2.7 Hz, 1.1 Hz, 1 H, H-6), 3.21 (dd, *J* = 5.4 Hz, 2.7 Hz, 1 H, H-5), 3.79 (s, 3 H), 4.20 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.24 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.98 (dd, *J* = 5.4 Hz, 1.1 Hz, 1 H, H-1), 7.46–7.53 (m, 2 H), 7.71 (dd, *J* = 8.6 Hz, 1.8 Hz, 1 H), 7.79–7.90 (m, 3 H), 8.06–8.08 (m, 1 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 14.29 (+), 21.83 (+, C-6), 36.41 (+), 52.20 (+), 61.47 (-), 64.82 (+, C-1), 126.44 (+), 126.63 (+), 126.82 (+), 127.51 (+), 127.68 (+), 128.35 (+), 128.64 (+), 128.69 (C_q), 131.30 (C_q), 132.89 (C_q), 133.30 (C_q), 140.48 (C_q, C-3), 160.19 (C_q), 171.86 (C_q); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3067, 2988, 2950, 2905, 1713, 1611, 1437, 1399, 1377, 1343, 1302, 1269, 1171, 1137, 1094, 1077, 1040, 995, 935, 857, 840, 816, 746; MS (EI): *m/z* (%): 338.2 (9) [M^+], 265.2 (73) [$M^+\Delta CO_2Et$], 251.2 (100) [$M^+\Delta CH_2CO_2Et$], 223.2 (60) [$M^+\Delta CH_2CO_2Et,\Delta CO$], 205.2 (38), 178.2 (22), 155.1 (27), 152.1 (21), 127.1 (5) [$C_{10}H_7^+$], 95.1 (8); $C_{20}H_{18}O_5$: ber. C 70.99, H 5.36, gef. C 70.66, H 5.33.

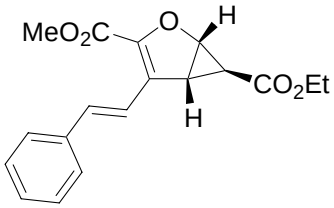
(1*S*,5*R*,6*S*)-(-)-4-(2-Methoxyphenyl)-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hex-3-en-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (77)



100 mg (0.66 mmol, 1.1 eq.) 2-Methoxyphenylboronsäure werden unter Stickstoff in einem Schlenkkolben vorgelegt, mit 498 mg (3.60 mmol, 6.0 eq.) K_2CO_3 versetzt und mit 2 mL Wasser gelöst. Dann wird eine Lösung von 175 mg (0.60 mmol, 1 eq.) Vinylbromid **71** in 8 mL 1,4-Dioxan zugegeben, die Lösung entgast und schließlich noch 23 mg (20 µmol, 3.0 mol-%) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugefügt. Man setzt dem Schlenk-Kolben einen Rückflusskühler mit Blasenzähler auf und erwärmt die blaßgrüne Lösung 2.5 h auf 65 °C. Dann läßt man auf Raumtemperatur abkühlen, überführt das Reaktionsgemisch in einen Scheidetrichter, gibt 25 mL Ethylacetat zu, wäscht mit 2 x 15 mL Wasser und trocknet die organische Phase dann über $MgSO_4$. Man filtriert vom Trockenmittel ab und befreit das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösemittel. Das verbleibende blaßgelbe Öl wird an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Es verbleiben 160 mg (0.50 mmol, 83 %) **77** als ein farbloser Feststoff.

Schmp.: 76 °C; R_f = 0.15 (PE/EE 5:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -102 (CH_2Cl_2, c = 0.5); ^{1}H-NMR (300 MHz, Aceton-d_6): δ_H = 1.24 (dd, *J* = 7.1 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 1.35 (dd, *J* = 2.6 Hz, 1.1 Hz, 1 H, H-6), 3.04 (dd, *J* = 5.3 Hz, 2.6 Hz, 1 H, H-5), 3.63 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 4.12 (dq, *J* = 10.9 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.16 (dq, *J* = 10.9 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.97 (dd, *J* = 5.3 Hz, 1.1 Hz, 1 H, H-1), 6.93–7.06 (m, 2 H), 7.31–7.38 (m, 2 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, Aceton-d_6): δ_C = 14.30 (+), 22.06 (+, C-6), 36.92 (+, C-5), 51.95 (+), 55.43 (+), 60.96 (-), 66.01 (+, C-1), 110.68 (+), 120.11 (+), 120.81 (C_q), 128.37 (C_q, C-4), 130.07 (+), 130.95 (+), 142.02 (C_q, C-3), 157.14 (C_q), 160.15 (C_q), 172.19 (C_q); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3067, 3008, 2985, 2964, 2946, 2877, 1719, 1707, 1617, 1598, 1493, 1462, 1444, 1402, 1381, 1356, 1305, 1258, 1200, 1179, 1138, 1098, 1078, 1034, 993, 940, 908, 876, 840, 811, 792, 781, 753, 650; MS (EI): *m/z* (%) = 318.1 (1) [M^+], 287.1 (2) [$M^+\Delta$OMe], 245.1 (51) [$M^+\Delta CO_2Et$], 231.1 (100) [$M^+\Delta CH_2CO_2Et$], 203.1 (35) [$M^+\Delta CH_2CO_2Et,\Delta CO$], 135.0 (87), 114.9 (22); HRMS (EI): ber. 318.1103 ($C_{17}H_{18}O_6$, [M^+]), gef. 318.1100; $C_{17}H_{18}O_6$: ber. C 64.14, H 5.70, gef. C 64.15, H 5.73.

***trans*-(1*S*,5*R*,6*S*)-(-)-4-Styryl-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hex-3-en-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (78)**

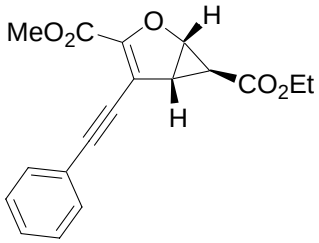


2.50 g (8.59 mmol) **71** werden in einem verschraubbaren, dickwandigen und druckstabilen Glaskolben mit 40 mL DMF gelöst, mit 2.39 mL (17.24 mmol, 2 eq.) Triethylamin, 2.50 mL (21.84 mmol, 2.5 eq.) Styrol und 463 mg (1.77 mmol, 0.2 eq.) Triphenylphosphan versetzt und durch Durchleiten von Stickstoff über mehrere Minuten entgast. Die Kolbengröße sollte so gewählt werden, dass die Lösung den Kolben fast völlig ausfüllt und nur mehr wenig Luft im Kolben ist (ggf. die Menge an DMF variieren). Dann werden zu der klaren, farblosen Lösung 225 mg (1.00 mmol, 11.6 mol-%) Palladium(II)-acetat unter Stickstoff zugegeben, das Reaktionsgefäß fest verschlossen und im Ölbad unter Rühren auf 95 °C erhitzt. Nach 24 h Reaktionszeit läßt man das dunkelbraune Reaktionsgemisch etwas abkühlen, entfernt das DMF weitgehend am Rotationsverdampfer, löst den Rückstand in 150 mL EE und überführt die Lösung in einen Scheidetrichter. Man wäscht mit 80 mL 1 M wässriger HCl-Lösung, extrahiert die wässrige Phase noch mit 3 x 50 mL EE und wäscht die vereinigten organischen Phasen erneut mit 60 mL 0.5 M wässriger HCl-Lösung. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet, dann vom Trockenmittel abfiltriert und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Chromatographische Reinigung des Rückstands liefert 1.91 g (6.08 mmol, 71 %) **78** als blaßgelben Feststoff .

Schmp.: 85-88 °C; R_f = 0.24 (PE/EE 5:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -30 (CH_2Cl_2, c = 1.0); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.31 (dd, *J* = 7.2 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 1.34 (dd, *J* = 2.9 Hz, 1.0 Hz, 1 H, H-6), 3.19 (dd, *J* = 5.5 Hz, 2.9 Hz, 1 H, H-5), 3.88 (s, 3 H), 4.19 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.2 Hz, 1 H), 4.23 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.92 (dd, *J* = 5.5 Hz, 1.0 Hz, 1 H, H-1), 6.91 (d, *J* = 16.2 Hz, 1 H), 7.25–7.39 (m, 3 H), 7.49–7.54 (m, 2 H), 7.72 (d, *J* = 16.2 Hz, 1 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 14.24 (+), 22.18 (+, C-6), 31.31 (+, C-5), 52.16 (+), 61.29 (-), 65.66 (+, C-1), 119.59 (+), 127.03 (+, 2 C), 128.53 (+), 128.80 (+, 2 C), 131.32 (C_q, C-4), 134.44 (+), 136.61 (C_q), 141.84 (C_q, C-3), 160.36 (C_q), 171.88 (C_q); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3062, 3026, 2986, 2945, 2904, 2871, 2846, 1713, 1618, 1582, 1496, 1476, 1448, 1436, 1402, 1377, 1308, 1290, 1259, 1230, 1184, 1165, 1131, 1089, 1067, 1039, 996, 987, 944, 926, 895, 879, 839, 814, 778, 763, 751, 690, 622; MS (EI): *m/z* (%) = 314.1 [M^+] (23), 241.1 [$M^+\Delta CO_2Et$] (78), 227.1 (67)

[$M^+\Delta CH_2CO_2Et$], 181.1 (100), 153.1 (64); $C_{18}H_{18}O_5$: ber. C 68.78, H 5.77, gef. C 68.85, H 5.52.

(1*S*,5*R*,6*S*)-(-)-4-Phenylethinyl-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hex-3-en-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (79)

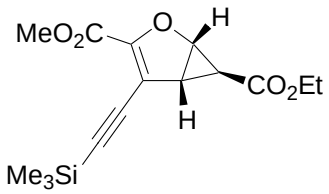


600 mg (2.06 mmol) **71** werden in einem trockenen Schlenkkolben unter Stickstoff vorgelegt, mit 20 mL DMF gelöst und die Lösung durch Durchleiten von Stickstoff entgast. Anschließend werden 76 mg (0.40 mmol, 19 mol-%) Kupfer(I)-iodid und 106 mg (92 µmol, 4.4 mol-%) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben, worauf sich die Lösung gelb färbt. Dann wird über 1.5 h hinweg eine Mischung aus 470 µl (3.44 mmol, 1.7 eq.) Di-*n*-propylamin und 373 µl (3.40 mmol, 1.6 eq.) Phenylacetylen allmählich in den mit einem Septum verschlossenen Kolben zugespritzt, worauf sich das Reaktionsgemisch dunkelbraun färbt. Anschließend rührt man noch 7 h bei Raumtemperatur. Man säuert mit 1 M Salzsäure an und gibt noch 10 mL Wasser und 25 mL EE zu. Nach dem Ausschütteln werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase wird noch mit 2 x 30 mL EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer von den Lösemitteln befreit. Reinigung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel und anschließende Umkristallisation aus wenig Methanol liefert 581 mg (1.86 mmol, 90 %) eines blaß orangen Feststoffs.

Schmp.: 63 °C; R_f = 0.20 (PE/EE 5:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -122 (CH_2Cl_2, c = 1.9). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.28 (dd, *J* = 7.2 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 1.40 (dd, *J* = 2.7 Hz, 1.1 Hz, 1 H, H-6), 3.09 (dd, *J* = 5.4 Hz, 2.7 Hz, 1 H, H-5), 3.89 (s, 3 H), 4.16 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.20 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.2 Hz, 1 H), 4.98 (dd, *J* = 5.4 Hz, 1.1 Hz, 1 H, H-1), 7.30-7.34 (m, 3 H), 7.46-7.55 (m, 2 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 14.24 (+), 21.35 (+, C-6), 35.42 (+, C-5), 52.42 (+), 61.35 (-), 66.47 (+, C-1), 81.19 (C_q), 100.51 (C_q), 112.57 (C_q, C-4), 122.56 (C_q), 128.47 (+, 2 C), 129.06 (+), 131.67 (+, 2 C), 149.37 (C_q, C-3), 158.96 (C_q), 171.19 (C_q); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3069, 2984, 2958, 2207, 1729, 1487, 1434, 1369, 1273, 1192, 1149, 1129, 1065, 1038, 951, 924, 895, 861, 839, 767, 690, 613; MS (EI): *m/z* (%) = 312.1 (9) [M^+],

239.1 (100) [$M^+\Delta CO_2Et$], 225.1 (35) [$M^+\Delta CH_2CO_2Et$], 197.1 (18) [$M^+\Delta CH_2CO_2Et,\Delta CO$], 129.0 (25), 125.9 (16); HRMS (EI): ber. 312.0998 ($C_{18}H_{16}O_5$, [M^+]), gef. 312.0999.

(1*S*,5*R*,6*S*)-(-)-4-Trimethylsilanylethinyl-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hex-3-en-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (80)

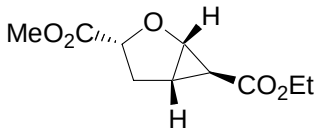


150 mg (0.52 mmol) **71** werden in einem trockenen Schlenkkolben unter Stickstoff vorgelegt, mit 5 mL DMF gelöst und die Lösung durch Durchleiten von Stickstoff entgast. Anschließend werden 20 mg (0.11 mmol, 20 mol-%) Kupfer(I)-iodid und 24 mg (21 µmol, 4.0 mol-%) Tetrakis(triphenylphospin)palladium(0) zugegeben. Die Lösung färbt sich dabei gelb. 120 µl (0.88 mmol, 1.7 eq.) Di-*n*-propylamin und 120 µl (0.87 mmol, 1.7 eq.) Trimethylsilylacetylen werden zugespritzt, wobei ein Farbwechsel über rot nach dunkelbraun auftritt. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur fügt man 1 mL 1 M Salzsäure, danach 10 mL Wasser und 20 mL EE zu. Man überführt in einen Scheidetrichter, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase mit 2 x 10 mL EE. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wird chromatographisch gereinigt. Man erhält so 148 mg (0.48 mmol, 92 %) eines blaßbraunen Feststoffs. Für analytische Zwecke wurde eine kleine Menge aus einem Methanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert und lieferte feine, farblose Kristalle.

Schmp.: 71 °C; R_f = 0.29 (PE/EE 5:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -153 (CH_2Cl_2, c = 0.8); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 0.20 (s, 9 H), 1.22 (dd, *J* = 7.2 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 1.27 (dd, *J* = 2.8 Hz, 1.1 Hz, 1 H, H-6), 2.95 (dd, *J* = 5.4 Hz, 2.8 Hz, 1 H, H-5), 3.79 (s, 3 H), 4.09 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.13 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.2 Hz, 1 H), 4.87 (dd, *J* = 5.4 Hz, 1.1 Hz, 1 H, H-1); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 0.00 (+, 3 C), 14.48 (+), 21.45 (+, C-6), 35.67 (+, C-5), 52.55 (+), 61.58 (-), 66.68 (+, C-1), 95.99 (C_q), 107.48 (C_q), 112.33 (C_q, C-4), 150.75 (C_q, C-3), 159.05 (C_q), 171.38 (C_q); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3067, 2993, 2960, 2907, 2150, 1721, 1603, 1438, 1400, 1379, 1360, 1307, 1275, 1250, 1215, 1180, 1150, 1088, 1071, 1035, 1007, 944, 897, 858, 843, 779, 758, 704, 623; MS (EI): *m/z* (%) = 308.1 (11) [M^+], 263.1 (3) [$M^+\Delta OEt$], 249.1 (5) [$M^+\Delta CO_2Me$], 235.1 (100) [$M^+\Delta CO_2Et$], 221.1 (40) [$M^+\Delta CH_2CO_2Et$],

193.1 (20) [$M^+\Delta CH_2CO_2Et,\Delta CO$], 177.0 (8), 73.0 (10) [$SiMe_3^+$]; HRMS (EI): ber. 308.1080 ($C_{15}H_{20}O_5Si$, [M^+]), gef. 308.1080; $C_{15}H_{20}O_5Si$: ber. C 58.42, H 6.54, gef. C 58.39, H 6.23.

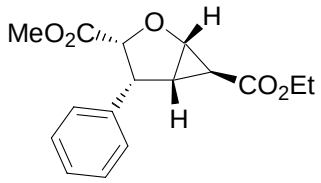
(1*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-(+)-2-Oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (81)



3.00 g (14.1 mmol) Bicyclohexen **15** werden in einem Schlenkkolben mit 90 mL Ethylacetat gelöst, mit 253 mg Palladium auf Aktivkohle (10 % Pd-Gehalt) versetzt und einige Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend evakuiert man den Kolben am Wasserstrahlvakuum bis das Lösemittel zu sieden beginnt und flutet den Kolben dann mit Wasserstoff aus einer Hydrierapparatur. Diesen Vorgang wiederholt man zweimal und lässt dann unter der Wasserstoffatmosphäre rühren, wobei man den Wasserstoffverbrauch beobachtet. Wenn die Hydrierkurve einen Knick verzeichnet (ca. nach 30-60 min.) prüft man mit dem DC, wie weit die Reaktion fortgeschritten ist und bricht die Reaktion ab, wenn das Edukt vollständig umgesetzt wurde. Die schwarze Suspension wird durch eine Schicht Celite abgesaugt, man wäscht mit Ethylacetat gründlich nach. Das klare, farblose Filtrat wird am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit und der Rückstand an Kieselgel gereinigt oder aus PE/EE umkristallisiert. Es verbleiben 2.61 g (12.2 mmol, 86 %) **81** als farblose Kristalle.

Schmp.: 69 °C; R_f = 0.11 (PE/EE 5:1); $[\alpha]_D^{20}$ = +27 (c 1.4, CH_2Cl_2); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.18 (dd, *J* = 7.1 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 1.83 (dd, *J* = 4.0 Hz, 0.9 Hz, 1 H), 2.13 (ddd, *J* = 6.0 Hz, 5.7 Hz, 4.0 Hz, 1 H), 2.23 (dd, *J* = 13.4 Hz, 4.3 Hz, 1 H), 2.60 (ddd, *J* = 13.4 Hz, 10.7 Hz, 6.0 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 4.02 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.06 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.28 (dd, *J* = 5.7 Hz, 0.9 Hz, 1 H), 4.74 (dd, *J* = 10.7 Hz, 4.3 Hz, 1 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 14.22 (+), 25.58 (+), 28.20 (+), 32.02 (-), 52.48 (+), 60.55 (-), 67.46 (+), 79.11 (+), 170.40 (C_q), 173.33 (C_q); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3070, 2986, 2943, 2905, 1744, 1713, 1416, 1211, 1115, 981, 845, 702; MS (EI): *m/z* (%) = 214.1 (4) [M^+], 169.1 (17) [$M^+\Delta OEt$], 168.1 (41), 155.1 (25) [$M^+\Delta CO_2Me$], 141.1 (28) [$M^+\Delta CO_2Et$], 136.1 (38), 113.1 (49), 109.1 (56), 81.1 (100), 55.1 (39), 53.1 (39), 29.2 (43) [Et^+]; HRMS (EI): ber. 214.0841 ($C_{10}H_{14}O_5$, [M^+]), gef.214.0841.

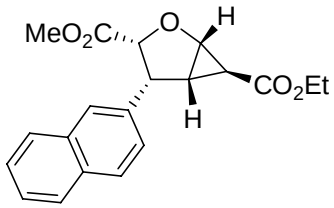
(1*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-(-)-4-Phenyl-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (82)



1.40 g (4.86 mmol) Bicyclohexen **75** werden in einem Schlenkkolben mit 35 mL Ethylacetat gelöst, mit 112 mg Palladium auf Kohlenstoff (10 % Pd-Gehalt) versetzt und einige Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend evakuiert man den Kolben am Wasserstrahlvakuum, bis das Lösemittel zu sieden beginnt und flutet den Kolben dann mit Wasserstoff aus einer Hydrierapparatur. Diesen Vorgang wiederholt man zweimal und lässt dann unter der Wasserstoffatmosphäre rühren, wobei man den Wasserstoffverbrauch beobachtet. Wenn die Hydrierkurve einen Knick verzeichnet prüft man mit dem DC, wie weit die Reaktion fortgeschritten ist und bricht die Reaktion ab, wenn das Edukt vollständig umgesetzt wurde. Die schwarze Suspension wird durch ein Schicht Celite abgesaugt, man wäscht mit Ethylacetat gründlich nach. Das klare, farblose Filtrat wird am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit und der Rückstand an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Es verbleiben 1.31 g (4.51 mmol, 93 %) **82** als farbloser Feststoff.

Schmp.: 67–69 °C; R_f = 0.20 (EE/PE 1:5); $[\alpha]_D^{20}$ = -54 (CH_2Cl_2, c = 1.0); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.28 (dd, *J* = 7.1 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 2.42 (ddd, *J* = 5.6 Hz, 5.2 Hz, 4.5 Hz, 1 H, H-5), 3.13 (s, 3 H), 3.13 (dd, *J* = 4.5 Hz, 1.0 Hz, 1 H, H-6), 4.11 (dd, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.17 (dd, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.35 (dd, *J* = 11.0 Hz, 5.2 Hz, 1 H), 4.40 (ddd, *J* = 5.6 Hz, 1.0 Hz, 0.4 Hz, 1 H, H-1), 5.01 (dd, *J* = 11.0 Hz, 0.4 Hz, 1 H, H-3), 7.39-7.19 (m, 5 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 13.24 (+), 25.12 (+, C-6), 28.47 (+, C-5), 47.33 (+, C-4), 50.39 (+), 59.68 (-), 64.71 (+), 81.36 (+, C-3), 126.60 (+), 127.30 (+, 2 C), 127.35 (+, 2 C), 134.73 (C_q), 169.61 (C_q), 170.84 (C_q); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3083, 3066, 3035, 3003, 2985, 2975, 2948, 2932, 2911, 1749, 1713, 1497, 1476, 1456, 1434, 1410, 1376, 1351, 1321, 1293, 1281, 1215, 1197, 1173, 1121, 1091, 1076, 1065, 1046, 1030, 999, 967, 937, 904, 888, 875, 848, 812, 759, 704; MS (EI): *m/z* (%) = 290.0 (1) [M^+], 162.0 (100), 131.9 (45), 129.0 (26); $C_{16}H_{18}O_5$: ber. C 66.19, H 6.25, gef. C 66.08, H 6.17.

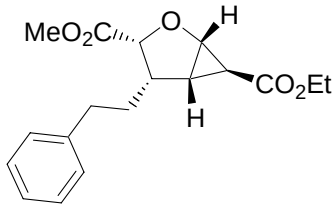
(1*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-(-)-4-Naphthalin-2-yl-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (83)



529 mg (1.56 mmol) **76** werden in 80 mL Methanol gelöst und mit 54 mg Palladium (10 % auf Aktivkohle) versetzt. Anschließend evakuiert man den Kolben am Wasserstrahlvakuum, bis das Lösemittel zu sieden beginnt und flutet den Kolben dann mit Wasserstoff aus einer Hydrierapparatur. Diesen Vorgang wiederholt man zweimal und lässt dann unter der Wasserstoffatmosphäre rühren, wobei man den Wasserstoffverbrauch beobachtet. Wenn die Hydrierkurve einen Knick verzeichnet prüft man mit dem DC, wie weit die Reaktion fortgeschritten ist und bricht die Reaktion ab, wenn das Edukt vollständig umgesetzt wurde oder wenn sich zunehmend Nebenprodukte bilden. Die schwarze Suspension wird durch Celite abgesaugt, man wäscht mit Methanol nach. Das klare, farblose Filtrat wird am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit und der Rückstand an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Es verbleiben 246 mg (0.72 mmol, 46 %) **83** als farbloses Öl, das aus Et_2O/PE farblose Kristalle bildet.

Schmp.: 69-70 °C; R_f = 0.17 (PE/EE 5:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -60 (CH_2Cl_2, c = 0.6); ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.32 (dd, *J* = 7.2 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 2.52 (ddd, *J* = 5.6 Hz, 5.2 Hz, 4.4 Hz, 1 H, H-5), 3.04 (s, 3 H), 3.22 (dd, *J* = 4.4 Hz, 1.0 Hz, 1 H, H-6), 4.16 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.22 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.2 Hz, 1 H), 4.47 (dd, *J* = 5.6 Hz, 1.0 Hz, 1 H, H-1), 4.53 (dd, *J* = 11.0 Hz, 5.2 Hz, 1 H, H-4), 5.12 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H, H-3), 7.40 (dd, *J* = 8.5 Hz, 1.7 Hz, 1 H), 7.46-7.50 (m, 2 H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.79-7.82 (m, 2 H), 7.84 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 14.33 (+), 26.29 (+, C-6), 29.65 (+, C-5), 48.59 (+, C-4), 51.46 (+), 60.78 (-), 65.83 (+, C-1), 82.36 (+, C-3), 126.11 (+), 126.28 (+), 126.71 (+), 126.99 (+), 127.56 (+), 127.78 (+), 127.96 (+), 132.69 (C_q), 133.14 (C_q), 133.29 (C_q), 170.69 (C_q), 171.86 (C_q); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3079, 3051, 2992, 2950, 1746, 1717, 1509, 1436, 1417, 1366, 1324, 1287, 1271, 1215, 1185, 1117, 1078, 1066, 1049, 1033, 1013, 973, 935, 893, 854, 827, 798, 745, 699; MS (EI): *m/z* (%) = 340.2 (9) [M^+], 212.1 (100) [$C_{10}H_7$-CH=CH-CO_2Me^+], 181.1 (34) [$C_{10}H_7$-CH=CH-CO^+], 179.1 (38), 178.1 (30), 165.1 (18), 153.1 (15) [$C_{10}H_7$-$CH=CH^+$], 152.1 (21), 141.1 (13), 128.1 (7), 127.1 (5) [$C_{10}H_7^+$]; $C_{20}H_{20}O_5$: ber. C 70.57, H 5.92, gef. C 70.58, H 5.86.

(1*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-(+)-4-Phenethyl-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (84)

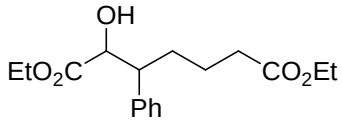


152 mg (0.48 mmol) **78** werden in einem Schlenk-Kolben vorgelegt und mit 7 mL Methanol gelöst. Anschließend wird die Lösung mit 20 mg Palladium auf Aktivkohle (10 % Pd-Gehalt) versetzt und 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend evakuiert man den Kolben am Wasserstrahlvakuum, bis das Lösemittel zu sieden beginnt und flutet den Kolben dann mit Wasserstoff aus einer Hydrierapparatur. Diesen Vorgang wiederholt man zweimal und lässt dann unter der Wasserstoffatmosphäre rühren, wobei man den Wasserstoffverbrauch beobachtet. Wenn die Hydrierkurve einen Knick verzeichnet prüft man mit dem DC, wie weit die Reaktion fortgeschritten ist und bricht die Reaktion ab, wenn das Edukt weitgehend umgesetzt wurde und auch nach mehreren Stunden kein weiterer Umsatz mehr stattzufinden scheint. Die schwarze Suspension wird durch ein Schicht Celite abgesaugt, man wäscht mit Methanol nach. Das klare, farblose Filtrat wird am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit und der Rückstand an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Es verbleiben 103 mg (0.32 mmol, 67 %) **84** als ein farbloser Feststoff.

Schmp.: 67 – 71 °C; R_f = 0.19 (PE/EE 5:1); $[\alpha]_D^{20}$ = +10.8 (CH_2Cl_2, c = 1.6); ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.26 (dd, *J* = 7.1 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 1.51 (dddd, *J* = 13.3 Hz, 11.3 Hz, 8.6 Hz, 5.6 Hz, 1 H), 1.85 (dddd, *J* = 13.3 Hz, 8.9 Hz, 7.2 Hz, 4.4 Hz, 1 H), 2.28 (ddd, *J* = 5.7 Hz, 5.6 Hz, 4.3 Hz, 1 H, H-5), 2.34 (dd, *J* = 4.3 Hz, 1.1 Hz, 1 H, H-6), 2.65 (ddd, *J* = 13.9 Hz, 8.6 Hz, 7.2 Hz, 1 H), 2.80 (ddd, *J* = 13.9 Hz, 8.9 Hz, 5.6 Hz, 1 H), 3.01 (dddd, *J* = 11.3 Hz, 10.4 Hz, 5.6 Hz, 4.4 Hz, 1 H, H-4), 3.71 (s, 3 H), 4.08 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.14 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.30 (dd, *J* = 5.7 Hz, 1.1 Hz, 1 H, H-1), 4.78 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H, H-3), 7.18 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 7.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.29 (dd, *J* = 7.7 Hz, 7.4 Hz, 2 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 14.24 (+), 25.21 (+, C-6), 29.48 (-), 29.93 (+, C-5), 34.64 (-), 42.33 (+, C-4), 51.98 (+), 60.58 (-), 66.99 (+, C-1), 82.24 (+, C-3), 126.18 (+), 128.37 (+, 2 C), 128.53 (+, 2 C), 140.94 (C_q), 170.61 (C_q), 172.17 (C_q); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3063, 3027, 2982, 2951, 2909, 2865, 1750, 1716, 1496, 1455, 1413, 1370, 1304, 1263, 1205, 1186, 1070, 1031, 990, 924, 874, 854, 749, 701; MS (EI): *m/z* (%) = 318.1 (1) [M^+], 229.1

(56), 213.1 (15), 185.1 (25), 129.1 (23), 104.0 (51), 91.0 (100) [$PhCH_2^+$]; HRMS (EI): ber. 318.1467 ($C_{18}H_{22}O_5$, [M^+]), gef. 318.1465.

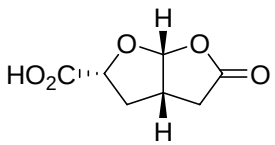
2-Hydroxy-3-phenylheptandisäurediethylester (88)



152 mg (0.53 mmol) Bicyclohexen **75** werden in 4 mL Ethanol gelöst und mit 13 mg (0.05 mmol, 0.1 eq.) $NiCl_2 \times 6\ H_2O$ versetzt. Man rührt, bis eine klare, blassgrüne Lösung entstanden ist. Dann werden 42 mg (1.11 mmol, 2.1 eq.) $NaBH_4$ in kleinen Portionen über 5 min. hinweg zugegeben. Dabei färbt sich das Reaktionsgemisch schwarz und es setzt Gasentwicklung ein. Man lässt 4 h bei Raumtemperatur rühren, filtriert dann durch Celite und wäscht mit Diethylether nach. Der Rückstand wird am Rotationsverdampfer von den Lösemitteln befreit und chromatographisch gereinigt. Neben 16 mg (0.05 mmol, 10 %) des umgeesterten Edukts erhält man 22 mg (0.07 mmol, 13 %) **88** als farbloses Öl.

R_f = 0.11 (EE/PE 1:5); $[\alpha]_D^{20}$ = -4.8 (CH_2Cl_2, c = 0.5); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.40-1.70 (m, 2 H), 1.81-2.04 (m, 2 H), 2.27-2.33 (m, 2 H), 2.71 (s, br, 1 H, OH), 3.06 (ddd, *J* = 9.2 Hz, 6.2 Hz, 3.1 Hz, 1 H), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.39 (s, 1 H), 7.16-7.29 (m, 5 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 13.15 (+), 13.21 (+), 21.93 (-), 30.41 (-), 33.12 (-), 47.77 (+), 59.25 (-), 60.63 (-), 72.43 (+) , 126.20 (+), 127.23 (+), 127.71 (+), 137.70 (C_q), 172.41 (C_q), 172.74 (C_q); MS (EI): *m/z* (%) = 308.1 (1) [M^+], 290.1 (6) [$M^+\Delta H_2O$], 244.1 (7) [$M^+\Delta H_2O$,ΔEtOH], 206.1 (22), 205.1 (77), 159.0 (26), 117.0 (100), 91.0 (26).

(2*R*,3a*S*,6a*R*)-(-)-Hexahydro-2-oxofuro[2,3-*b*]furan-2-carbonsäure (90)

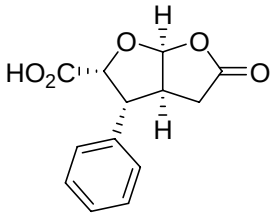


2.38 g (11.1 mmol) Bicylohexan **81** werden in 37 mL 1,4-Dioxan gelöst. Anschließend versetzt man mit 73 mL 2 M HCl, dabei tritt vorübergehend eine leichte Trübung auf. Man rührt die farblose Lösung 30 h bei Raumtemperatur, entfernt dann die Lösemittel am Rotationsverdampfer weitestgehend und trocknet den farblosen, öligen Rückstand anschließend 10 h am Ölpumpenvakuum. Dabei kristallisiert das Öl zu einem farblosen Feststoff aus. Der Feststoff wird aus EE/PE umkristallisiert. So erhält man nach 24 h bei

-18 °C einen blaßbraunen Feststoff, der abgesaugt, mit wenig Petrolether gewaschen und am Ölpumpenvakuum getrocknet wird. Es verbleiben 1.41 g (8.2 mmol, 74 %) **90** als blaßbrauner, kristalliner Feststoff .

Schmp.: 103 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = -77 (c 1.9, MeOH); ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ_H = 1.98 (ddd, *J* = 13.3 Hz, 4.3 Hz, 4.2 Hz, 1 H), 2.35 (dd, *J* = 18.3 Hz, 3.4 Hz, 1 H), 2.46 (ddd, *J* = 13.3 Hz, 9.6 Hz, 8.9 Hz, 1 H), 2.82 (dd, *J* = 18.3 Hz, 10.1 Hz, 1 H), 3.17 (ddddd, *J* = 10.1 Hz, 9.6 Hz, 5.7 Hz, 4.3 Hz, 3.4 Hz, 1 H), 4.66 (dd, *J* = 8.9 Hz, 4.2 Hz, 1 H), 6.07 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 12.89 (s, br, 1 H); ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ_C = 33.95 (-), 34.68 (-), 37.93 (+), 78.32 (+), 108.65 (+), 172.87 (C_q), 175.04 (C_q); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3436, 2983, 2955, 1762, 1731, 1715, 1220, 970; MS (CI): *m/z* (%) = 190.0 (100) [M+NH_4^+]; HRMS (EI): ber. 172.0372 ($C_7H_8O_5$, [M^+]), gef. 172.0376; $C_7H_8O_5$: ber. C 48.84, H 4.68, gef. C 48.76, H 4.79.

(2*R*,3*R*,3a*S*,6a*S*)-(-)-5-Oxo-3-phenyl-hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-2-carbonsäure (91)

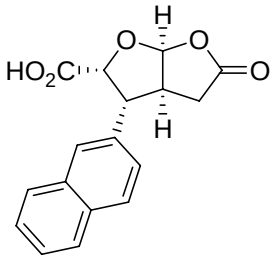


600 mg (2.07 mmol) **82** werden in einem Rundkolben vorgelegt und mit 18 mL 1,4-Dioxan gelöst, dann mit 18 mL Wasser und schließlich mit 18 mL konz. HCl versetzt. Anschließend erhitzt man mit aufgesetztem Rückflusskühler 4 h auf 90 °C. Man läßt erkalten, verdünnt mit 30 mL Wasser und extrahiert das Reaktionsgemisch mit 5 x 40 mL Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, dann vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird am Ölpumpenvakuum getrocknet und liefert 489 mg (2.01 mmol, 97 %) eines farblosen Feststoffs. Das Produkt ist ausreichend rein für die Weiterverarbeitung, für analytische Zwecke wurde eine kleine Menge aus EE/Cyclohexan umkristallisiert und lieferte farblose Kristalle.

Schmp.: 164 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = -66 (MeOH, c = 0.8); ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ_H = 2.70 (dd, *J* = 18.9 Hz, 3.9 Hz, 1 H, H-4), 3.02 (dd, *J* = 18.9 Hz, 10.4 Hz, 1 H, H-4), 3.43 (dddd, *J* = 10.4 Hz, 5.7 Hz, 3.9 Hz, 3.5 Hz, 1 H, H-3a), 3.63 (dd, *J* = 6.4 Hz, 3.5 Hz, 1 H, H-3), 4.91 (s, br, 1 H), 5.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H, H-2), 6.43 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H, H-6a), 7.21-7.35 (m, 5 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, CD_3OD): δ_C = 35.13 (-, C-4), 47.56 (+, C-3a), 55.27 (+, C-3), 82.33 (+, C-2), 109.95 (+, C-6a), 128.61 (+), 129.31 (+, 2 C), 129.58 (+, 2 C), 139.67 (C_q), 172.01 (C_q),

177.32 (C_q, C-5); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3446, 3063, 3034, 2926, 2855, 1787, 1763, 1630, 1495, 1456, 1417, 1377, 1339, 1300, 1255, 1192, 1104, 985, 906, 866, 830, 807, 775, 749, 703, 677, 651, 583, 519; MS (CI): *m/z* (%) = 266.1 (100) [M+NH_4^+]; HRMS (CI): ber. 249.0763 ($C_{13}H_{13}O_5$, [MH^+]), gef. 249.0769.

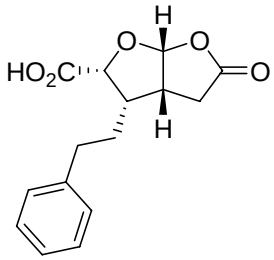
(2*R*,3*R*,3a*S*,6a*S*)-3-Naphthalin-2-yl-5-oxo-hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-2-carbonsäure (97)



78 mg (0.23 mmol) **83** werden in 2 mL 1,4-Dioxan gelöst, mit 2 mL Wasser und 2.6 mL konz. HCl versetzt (dabei Trübung) und unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Nach 4 h läßt man erkalten, verdünnt mit 10 mL Wasser und extrahiert das Reaktionsgemisch mit 5 x 15 mL Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, dann vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird am Ölpumpenvakuum getrocknet und liefert 63 mg (0.21 mmol, 91 %) eines farblosen Feststoffs. Die Verbindung ist ausreichend rein für die Weiterverarbeitung, für analytische Zwecke wurde jedoch eine kleine Menge aus EE/Cyclohexan umkristallisiert und lieferte farblose Kristalle.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ_H = 2.77 (dd, *J* = 18.8 Hz, 3.8 Hz, 1 H), 3.07 (dd, *J* = 18.8 Hz, 10.3 Hz, 1 H), 3.57 (dddd, *J* = 10.3 Hz, 5.6 Hz, 3.8 Hz, 3.7 Hz, 1 H), 3.82 (dd, *J* = 6.5 Hz, 3.7 Hz, 1 H, H-3), 4.84 (s, br, 1 H), 5.13 (d, *J* = 6.5 Hz, 1 H, H-2), 6.52 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 7.35–7.38 (m, 1 H), 7.40–7.48 (m, 2 H), 7.72 (m, 1 H), 7.76–7.84 (m, 3 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, CD_3OD): δ_C = 35.20 (-, C-4), 47.53 (+), 55.39 (+, C-3), 82.46 (+, C-2), 110.04 (+), 127.10 (+), 127.28 (+), 127.37 (+), 128.09 (+), 128.58 (+), 128.96 (+), 129.21 (+), 134.26 (C_q), 134.77 (C_q), 137.11 (C_q), 172.12 (C_q), 177.30 (C_q, C-5); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3233, 3053, 3018, 2936, 1757, 1373, 1317, 1252, 1195, 1099, 1024, 996, 984, 901, 870, 813, 752, 708, 632; MS (EI): *m/z* (%) = 298.1 (100) [M^+], 252.1 (15) [$M^+\Delta H_2O$,ΔCO], 224.1 (15) [$M^+\Delta H_2O$,Δ2CO], 207.1 (21), 195.1 (42), 182.1 (51), 181.1 (44), 165.1 (45), 152.1 (35), 141.1 (32), 128.1 (18), 127.1 (7) [$C_{10}H_7^+$], 115.1 (13); HRMS (EI): ber. 298.0841 ($C_{17}H_{14}O_5$, [M^+]), gef. 298.0839.

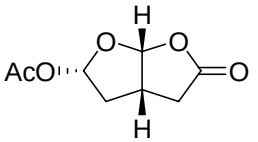
(2*R*,3*S*,3a*R*,6a*R*)-(-)-5-Oxo-3-phenethyl-hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-2-carbonsäure (98a)



350 mg (1.10 mmol) **84** werden werden in 10 mL 1,4-Dioxan gelöst. Anschließend versetzt man mit 5 mL Wasser und 5 mL konz. HCl, dabei tritt vorübergehend eine leichte Trübung auf. Man rührt die farblose Lösung 24 h bei Raumtemperatur, verdünnt dann mit 30 mL Wasser und extrahiert das Reaktionsgemisch mit 5 x 35 mL Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, dann vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird am Ölpumpenvakuum getrocknet und anschließend aus PE/EE umkristallisiert. Es verbleiben 114 mg (0.41 mmol, 37 %) **98a** als farblose Kristalle.

Schmp.: 146 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = -47 (MeOH, c = 0.6); ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ_H = 1.70–1.76 (m, 1 H), 1.90–1.96 (m, 1 H), 2.45 (dd, *J* = 18.8 Hz, 11.5 Hz, 1 H), 2.56 (dd, *J* = 18.8 Hz, 6.5 Hz, 1 H), 2.65–2.79 (m, 2 H), 2.78 (dd, *J* = 8.8 Hz, 8.4 Hz, 1 H, H-3), 3.29 (dddd, *J* = 11.5 Hz, 8.4 Hz, 6.5 Hz, 6.0 Hz, 1 H), 4.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, H-2), 4.90 (s, br, 1 H), 6.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 7.15–7.30 (m, 5 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, CD_3OD): δ_C = 29.43 (-, C-4), 29.87 (-), 35.36 (-), 42.33 (+), 44.58 (+, C-3), 82.76 (+, C-2), 110.68 (+), 127.24 (+), 129.46 (+, 2 C), 129.61 (+, 2 C), 142.81 (C_q), 174.62 (C_q), 179.28 (C_q, C-5); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3422, 3022, 2926, 2857, 1773, 1385, 1202, 1111, 1088, 1017, 993, 975, 751, 737, 700, 627; MS (EI-MS): *m/z* (%) = 258.1 (2) [$M^+\Delta H_2O$], 230.1 (11) [$M^+\Delta H_2O,\Delta CO$], 201.1 (37), 129.1 (27), 105.1 (14) [$Ph(CH_2)_2^+$], 104.1 (66) [$PhCH{=}CH_2^+$], 91.1 (100) [$PhCH_2^+$]; $C_{15}H_{16}O_5$: ber. C 65.21, H 5.84, gef. C 65.13, H 5.84.

(3a*S*,5*S*,6a*R*)-(-)-Hexahydro-2-oxofuro[2,3-*b*]furan-5-yl-acetat (105a)



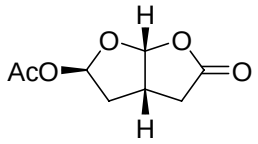
Methode A: 300 mg (1.74 mmol) der Carbonsäure **90** werden in einem trockenen Schlenk-Kolben unter Stickstoff vorgelegt und in 15 mL trockenem Dichlormethan suspendiert. Man kühlt im Eisbad auf 0 °C, spritzt dann unter Rühren 40 µl (0.52 mmol, 0.3 eq.) DMF und 225 µl (2.62 mmol, 1.5 eq.) Oxalylchlorid zu, entfernt dann das Eisbad und rührt 24 h bei

Raumtemperatur. Dabei ist anfangs Gasentwicklung sowie das baldige Auflösen des Feststoffs zu beobachten. Dann wird die klare Lösung zu einer eisgekühlten, etherischen Lösung von Diazomethan, die nach einer Standardvorschrift[101] aus 2.78 g (26.97 mmol, 15.5 eq.) *N*-Methyl-*N*-Nitrosoharnstoff frisch dargestellt wurde, unter Rühren zugetropft. Dabei nimmt die anfangs intensiv gelbe Färbung des Reaktionsgemischs ab, darf aber keinesfalls während der Zugabe bereits ganz verschwinden. Nach Beendung der Zugabe entfernt man das Eisbad und rührt noch 1 h bei Raumtemperatur. Dann überführt man die Reaktionsmischung in einen Scheidetrichter und gibt 3 mL 57 %-ige Iodwasserstoffsäure auf einmal zu. Man schwenkt den Scheidetrichter, wobei Gasentwicklung beobachtet werden kann. Nach 5 min. kräftigem Schütteln gibt man 25 mL ges. Na_2SO_3-Lösung zu und schüttelt bis zur vollständigen Entfärbung. Anschließend gibt man noch 30 mL ges. $NaHCO_3$-Lösung zu und extrahiert mit 7 x 25 mL Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Abfiltrieren vom Trockenmittel wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer auf ca. 75 mL eingeengt. Die Lösung des Rohprodukt wird mit 0.87 g (10.38 mmol, 6.0 eq.) Natriumhydrogencarbonat und 1.90 g (7.71 mmol, 4.4 eq.) ca. 70 %-iger 3-Chlorperbenzoesäure versetzt. Man rührt diese Suspension 26 h bei Raumtemperatur, wobei sich größere Mengen eines farblosen Niederschlags bilden, überführt sie dann in einen Scheidetrichter und wäscht mit 60 mL 0.6 M Natronlauge, wobei der Niederschlag in Lösung geht, und trennt die organische Phase ab. Die wässrige Phase wird mit 2 x 20 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phase über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Abfiltrieren vom Trockenmittel wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das zurückbleibende, orange Öl wird chromatographisch gereinigt. Man erhält so 101 mg (0.54 mmol, 31 %) eines farblosen Feststoffs.

Methode B: Siehe Darstellung von (2*R*,3a*S*,6a*R*)-(+)-Essigsäure-5-oxo-hexahydro-furo[2,3-*b*]furan-2-yl-ester (**105b**).

Schmp.: 65 °C; R_f = 0.42 (DCM/EE 5:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -152 (CH_2Cl_2, c = 1.1); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 2.05 (s, 3 H), 2.07 (dd, *J* = 14.0 Hz, 1.2 Hz, 1 H, H-4), 2.40 (ddd, *J* = 14.0 Hz, 9.6 Hz, 4.9 Hz, 1 H, H-4), 2.62 (dd, *J* = 18.6 Hz, 4.2 Hz, 1 H), 2.91 (dd, *J* = 18.6 Hz, 11.2 Hz, 1 H), 3.27 (ddddd, *J* = 11.2 Hz, 9.6 Hz, 6.1 Hz, 4.2 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 6.19 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 6.45 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 20.20 (+), 34.47 (-), 35.18 (+, C-3a), 37.27 (-), 97.42 (+, C-5), 107.41 (+, C-6a), 168.52 (C_q), 174.04 (C_q, C-2); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2985, 2959, 2928, 1783, 1722, 1381, 1359, 1260, 1242, 1179, 1112, 1067, 1024, 975, 933, 919, 866, 833, 792, 773, 685; MS (CI): *m/z* (%) = 204.0 (100) [$M+NH_4^+$]; $C_8H_{10}O_5$: ber. C 51.61, H 5.41, gef. C 51.76, H 5.60.

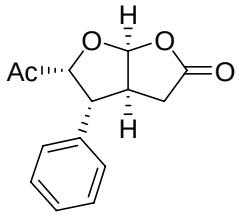
(3a*S*,5*R*,6a*R*)-(+)-Hexahydro-2-oxofuro[2,3-*b*]furan-5-yl-acetat (105b)



200 mg (1.16 mmol) **90** werden in einem ausgeheizten Schlenk-Kolben unter Stickstoff vorgelegt und mit 10 mL trockenem THF und 1 mL wasserfreier Essigsäure gelöst. Dann werden 9 mg (45 µmol, 4 mol-%) Kupfer(II)-acetat Monohydrat und 698 mg (1.50 mmol, 1.3 eq.) Blei(IV)-acetat (95 %-ig in Essigsäure) unter Stickstoff zugegeben. Der Schlenk-Kolben wird mit einem Blasenzähler versehen, mittels einer Wasserkühlung auf 18 °C gehalten und dann 2 h mit einer 250-Watt-Lampe aus einer Entfernung von ca. 15 cm bestrahlt. Dabei wird Gasentwicklung beobachtet. Anschließend wird die Reaktionsmischung in einen Scheidetrichter überführt, mit ges. $NaHCO_3$-Lsg. versetzt bis keine Gasentwicklung mehr auftritt und dann mit 7 x 40 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer von den Lösemitteln befreit. Der gelbliche Rückstand wird an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Man erhält so 120 mg (0.64 mmol, 56 %) **105b** als farblosen Feststoff und 69 mg (0.37 mmol, 32 %) des Diastereomers **105a** (Analytik siehe dort) ebenfalls als farblosen Feststoff.

Schmp.: 116–118 °C; R_f = 0.55 (**105b**, DCM/EE 5:1); $[\alpha]_D^{20}$ = +18 (CH_2Cl_2, c = 0.9); ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.97 (ddd, *J* = 13.9 Hz, 9.4 Hz, 5.2 Hz, 1 H, H-4), 2.07 (s, 3 H), 2.40 (ddd, *J* = 13.9 Hz, 8.7 Hz, 1.1 Hz, 1 H, H-4), 2.52 (dd, *J* = 18.1 Hz, 1.9 Hz, 1 H, H-3), 2.86 (dd, *J* = 18.1 Hz, 8.7 Hz, 1 H, H-3), 3.25 (dddddd, *J* = 9.4 Hz, 8.7 Hz, 8.7 Hz, 5.5 Hz, 1.9 Hz, 0.5 Hz, 1 H, H-3a), 6.10 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 6.49 (ddd, *J* = 5.2 Hz, 1.1 Hz, 0.5 Hz, 1 H, H-5); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 21.08 (+), 34.78 (-, C-3), 36.71 (+, C-3a), 36.81 (-, C-4), 98.76 (+, C-5), 107.59 (+, C-6a), 169.57 (C_q), 173.56 (C_q, C-2); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2975, 1786, 1739, 1443, 1420, 1374, 1355, 1332, 1296, 1241, 1219, 1184, 1165, 1103, 1088, 1048, 1009, 974, 952, 928, 860, 829, 780, 660, 642, 605; MS (CI): *m/z* (%) = 127.0 (66) [M^+ΔOAc], 109.0 (15), 99.0 (18) [M^+ΔOAc,ΔCO], 82.0 (28), 70.0 (23), 43.0 (100) [CH_3CO^+], 42.0 (17), 41.0 (12); $C_8H_{10}O_5$: ber. C 51.61, H 5.41, gef. C 51.35, H 5.34.

(3a*S*,4*R*,5*R*,6a*S*)-(-)-5-Acetyl-tetrahydro-4-phenylfuro[2,3-*b*]furan-2-on (106)

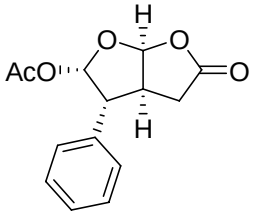


250 mg (1.01 mmol) **91** werden in einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Stickstoff vorgelegt und in 22 mL trockenem Dichlormethan gelöst. Anschließend gibt man 5 Tropfen DMF zu, kühlt im Eisbad auf 0 °C und spritzt über ein Septum 300 µl (3.49 mmol, 3.5 eq.) Oxalylchlorid ein. Man ersetzt das Septum durch einen Blasenzähler, entfernt das Eisbad und lässt 19 h bei Raumtemperatur rühren, wobei in den ersten Stunden Gasentwicklung zu beobachten ist. Dann wird die klare Lösung zu einer eisgekühlten, etherischen Lösung von Diazomethan, die nach einer Standardvorschrift[101] aus 2.0 g (19.40 mmol, 19.2 eq.) *N*-Methyl-*N*-Nitrosoharnstoff frisch dargestellt wurde, unter Rühren zugetropft. Nach Beendung der Zugabe entfernt man das Eisbad und rührt noch 1 h bei Raumtemperatur. Dann überführt man die Reaktionsmischung in einen Scheidetrichter und gibt 4 mL 57 %-ige Iodwasserstoffsäure auf einmal zu. Man schwenkt den Scheidetrichter, wobei Gasentwicklung beobachtet werden kann. Nach 3 min. kräftigem Schütteln gibt man 20 mL ges. Natriumsulfitlösung zu und schüttelt bis zur Entfärbung. Anschließend gibt man 20 mL ges. Natriumhydrogencarbonatlösung zu, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase mit 4 x 40 mL Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und nach Abfiltrieren vom Trockenmittel wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Es verbleiben 104 mg (0.42 mmol, 42 %) **106** als farbloser Feststoff.

Schmp.: 189 °C; R_f = 0.55 (DCM/EE 5:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -5.1 (CH_2Cl_2, c = 0.5); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.72 (s, 3 H), 2.63 (dd, *J* = 18.9 Hz, 4.1 Hz, 1 H), 3.03 (dd, *J* = 18.9 Hz, 10.6 Hz, 1 H), 3.42 (dddd, *J* = 10.6 Hz, 5.6 Hz, 4.1 Hz, 2.6 Hz, 1 H), 3.52 (dd, *J* = 6.1 Hz, 2.6 Hz, 1 H), 4.84 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 6.49 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 7.04–7.12 (m, 2 H), 7.24-7.36 (m, 3 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 27.83 (+), 34.50 (-), 46.00 (+), 54.77 (+), 86.26 (+), 107.87 (+), 127.86 (+, 2 C), 128.07 (+), 129.04 (+, 2 C), 137.25 (C_q), 174.13 (C_q), 205.54 (C_q); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3091, 3068, 3038, 3013, 2991, 2976, 2944, 2927, 2889, 2854, 1784, 1719, 1500, 1490, 1457, 1411, 1360, 1333, 1294, 1245, 1228, 1191, 1176, 1096, 1058, 1020, 994, 971, 920, 910, 881, 867, 834, 808, 798, 760, 718, 696, 641, 604; MS (EI): *m/z* (%): 246.1 (7) [M^+], 218.1 (31) [$M^+\Delta CO$], 203.1 (86) [$M^+\Delta COCH_3$], 157.1 (100),

129.1 (77), 115.1 (33), 91.1 (81), 85.1 (26), 77.0 (23) [Ph^+], 57.1 (14), 43.0 (57) [CH_3CO^+]; $C_{14}H_{14}O_4$: ber. C 68.28, H 5.73, gef. C 68.12, H 5.67.

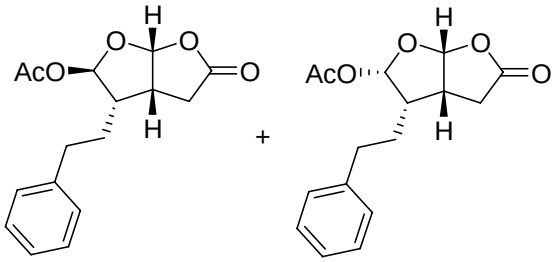
(3a*S*,4*R*,5*S*,6a*S*)-(-)-Hexahydro-2-oxo-4-phenylfuro[2,3-*b*]furan-5-yl-acetat (107)



22.6 mg (92 µmol) **106** werden in 10 mL Dichlormethan gelöst und mit 33 mg (393 µmol, 4.3 eq.) $NaHCO_3$ sowie 91 mg (369 µmol, 4.0 eq.) 3-Chlorperbenzoesäure (70%-ig in Wasser) versetzt. Man rührt 40 h bei Raumtemperatur, überführt das trübe Reaktionsgemisch dann in einen Scheidetrichter, versetzt mit 20 mL Dichlormethan und wäscht mit 5 mL 1 M Natronlauge, dabei verschwindet die Trübung. Die wässrige Phase wird mit 3 x 10 mL DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, anschließend filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Chromatographische Reinigung des Rückstands an Kieselgel liefert 18.6 mg (71 µmol, 77 %) **107** als farblosen Feststoff

Schmp.: 149 °C; R_f = 0.68 (DCM/EE 5:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -90 (CH_2Cl_2, c = 1.4); ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.90 (s, 3 H), 2.55 (dd, *J* = 18.2 Hz, 1.1 Hz, 1 H, H-3), 2.86 (dd, *J* = 18.2 Hz, 8.3 Hz, 1 H, H-3), 3.32 (dd, *J* = 11.1 Hz, 4.7 Hz, 1 H, H-4), 3.49 (dddd, *J* = 11.1 Hz, 8.3 Hz, 5.4 Hz, 1.1 Hz, 1 H, H-3a), 6.22 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H, H-6a), 6.59 (d, *J* = 4.7 Hz, 1 H, H-5), 7.24-7.40 (m, 5 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 20.84 (+), 34.18 (-, C-3), 42.36 (+, C-3a), 53.36 (+, C-4), 98.87 (+, C-5), 107.02 (+, C-6a), 128.31 (+), 128.81 (+, 2 C), 128.98 (+, 2 C), 132.65 (C_q), 168.89 (C_q), 172.99 (C_q, C-2); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3056, 3034, 3016, 2994, 2977, 2941, 2926, 2856, 1786, 1735, 1498, 1457, 1432, 1381, 1352, 1322, 1293, 1260, 1235, 1160, 1112, 1092, 1030, 1008, 992, 928, 915, 900, 871, 775, 731, 704, 674, 663, 633, 610; MS (EI): *m/z* (%): 262.2 [M^+] (2), 203.1 [M^+ΔOAc] (21), 175.1 (16), 174.1 (100) [M^+ΔHOAc,ΔCO], 158.1 (13), 157.1 (19), 146.1 (17), 145.1 (96), 132.1 (79), 131.1 (74) [Ph-CH=CCHCO$^+$], 129.1 (28), 117.1 (36), 91.1 (42) [$PhCH_2^+$], 77.1 (12) [Ph^+], 43.0 (64) [CH_3CO^+]; HRMS (EI): ber. 262.0841 ($C_{14}H_{14}O_5$, [M^+]), gef. 262.0838.

(3a*R*,4*S*,5*R*/*S*,6a*R*)-Hexahydro-2-oxo-4-phenethylfuro[2,3-*b*]furan-2-yl-actetat (110a,b)



70 mg (0.25 mmol) **98a** werden in einem ausgeheizten Schlenk-Kolben unter Stickstoff vorgelegt und mit 5.0 mL trockenem THF und 1.2 mL wasserfreier Essigsäure gelöst. Dann werden 2.4 mg (12 µmol, 4.8 mol-%) Kupfer(II)-acetat Monohydrat und 152 mg (0.33 mmol, 1.3 eq.) Blei(IV)-acetat (95 %-ig in Essigsäure) unter Stickstoff zugegeben. Der Schlenk-Kolben wird mit einem Blasenzähler versehen, mittels einer Wasserkühlung auf 18 °C gehalten und dann unter Rühren 2 h mit einer 250-Watt-Lampe aus einer Entfernung von 15 cm bestrahlt. Dabei wird Gasentwicklung beobachtet. Anschließend wird die Reaktionsmischung in einen Scheidetrichter überführt, mit ges. $NaHCO_3$-Lsg. versetzt bis keine Gasentwicklung mehr auftritt und dann mit 4 x 15 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert, am Rotationsverdampfer von den Lösemitteln befreit und schließlich am Ölpumpenvakuum getrocknet. Man erhält so 74 mg (0.25 mmol, 100 %) eines Diastereomerengemisches von **110a** und **110b** (1:5) als farbloses Öl.

NMR-spektroskopische-Daten für **110a**:

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.76 (dddd, *J* = 14.0 Hz, 8.7 Hz, 7.3 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 1.86 (dddd, *J* = 14.0 Hz, 8.3 Hz, 8.1 Hz, 6.0 Hz, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 2.42 (dddd, *J* = 8.1 Hz, 8.1 Hz, 7.3 Hz, 5.0 Hz, 1 H, H-4), 2.52 (dd, *J* = 18.4 Hz, 9.1 Hz, 1 H, H-3), 2.55 (dd, *J* = 18.4 Hz, 7.0 Hz, 1 H, H-3), 2.64 (ddd, *J* = 14.3 Hz, 8.3 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 2.76 (ddd, *J* = 14.3 Hz, 8.7 Hz, 6.0 Hz, 1 H), 3.21 (dddd, *J* = 9.1 Hz, 8.1 Hz, 7.0 Hz, 5.4 Hz, 1 H, H-3a), 6.09 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H, H-6a), 6.21 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H, H-5), 7.16-7.20 (m, 2 H), 7.22-7.26 (m, 1 H), 7.30-7.34 (m, 2 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 21.09 (+), 28.51 (-, C-3), 28.71 (-), 34.12 (-), 40.44 (+, C-3a), 44.75 (+, C-4), 100.84 (+, C-5), 106.33 (+, C-6a), 126.49 (+), 128.37 (+, 2 C), 128.69 (+, 2 C), 140.42 (C_q), 169.74 (C_q), 174.61 (C_q, C-2).

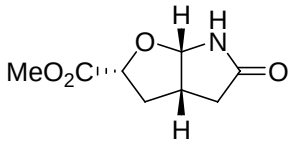
NMR-spektroskopische-Daten für **110b**:

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.76-1.84 (m, 1 H), 1.90-1.96 (m, 1 H), 2.05 (s, 3 H), 2.40-2.46 (m, 1 H, H-4), 2.52 (dd, *J* = 18.4 Hz, 11.4 Hz, 1 H, H-3), 2.65–2.69 (m, 1 H), 6.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H, H-6a), 2.73-2.78 (m , 1 H), 2.76 (dd, *J* = 18.4 Hz, 5.1 Hz, 1 H, H-3), 3.17 (dddd, *J* = 11.4 Hz, 8.6 Hz, 6.1 Hz, 5.1 Hz, 1 H, H-3a), 6.28 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H, H-5),

7.16-7.20 (m, 2 H), 7.22-7.26 (m, 1 H), 7.30-7.34 (m, 2 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 21.17 (+), 26.83 (-), 28.86 (-, C-3), 33.96 (-), 38.96 (+, C-3a), 44.32 (+, C-4), 98.00 (+, C-5), 107.86 (+, C-6a), 126.54 (+), 128.28 (+, 2 C), 128.74 (+, 2 C), 140.59 (C_q), 169.49 (C_q), 175.37 (C_q, C-2).

MS (EI): *m/z* (%): 231.0 (3) [$M^+\Delta OAc$] 230.0 (9) [$M^+\Delta HOAc$], 213.0 (13), 129.0 (19), 128.0 (37), 104.0 (100) [$PhCHCH_2^+$], 91.0 (59) [$PhCH_2^+$]; HRMS (LSI): ber. 291.1232 ($C_{16}H_{19}O_5$, [MH^+]), gef. 291.1232.

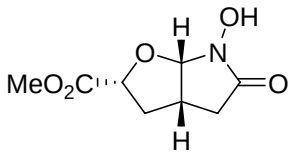
(2*R*,3a*S*,6a*S*)-(-)-5-Oxo-hexahydrofuro[2,3-*b*]pyrrol-2-carbonsäuremethylester (114)



325 mg (1.89 mmol) der Carbonsäure **90** werden in einem Kolben vorgelegt und mit 1 mL konz. wässriger Ammoniaklösung versetzt. Man lässt die farblose Lösung unter gelegentlichem Umschwenken 30 min. bei Raumtemperatur stehen. Anschließend entfernt man das Lösemittel am Ölpumpenvakuum mit zwischengeschalteter Kühlfalle weitestgehend. Dann löst man den Rückstand in 4 mL Methanol und gibt 0.7 mL konz. Salzsäure zu. Nach 45 min. entfernt man erneut das Lösemittel am Ölpumpenvakuum, löst den Rückstand in 10 mL Methanol und gibt 4 Tropfen konz. Schwefelsäure zu. Man rührt 45 min. bei 60 °C, engt die Lösung danach weitgehend ein und reinigt den Rückstand chromatographisch. Nach dem Trocknen am Ölpumpenvakuum verbleiben 195 mg (1.05 mmol, 56 %) eines farblosen Öls.

R_f = 0.53 (DCM/HOAc 4:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -1.5 (MeOH, c = 6.4); ^{1}H-NMR (600 MHz, CD_3OD): δ_H = 2.15 (ddd, *J* = 13.3 Hz, 3.6 Hz, 3.3 Hz, 1 H, H-3), 2.15 (dd, *J* = 17.9 Hz, 4.2 Hz, 1 H, H-4), 2.52 (ddd, *J* = 13.3 Hz, 9.4 Hz, 8.7 Hz, 1 H, H-3), 2.61 (dd, *J* = 17.9 Hz, 10.1 Hz, 1 H, H-4), 3.16 (ddddd, *J* = 10.1 Hz, 9.4 Hz, 6.4 Hz, 4.2 Hz, 3.3 Hz, 1 H, H-3a), 3.73 (s, 3 H, CH_3), 4.67 (dd, *J* = 8.7 Hz, 3.6 Hz, 1 H, H-2), 4.82 (s, br, 1 H, NH), 5.65 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H, H-6a); ^{13}C-NMR (151 MHz, CD_3OD): δ_C = 36.82 (-, C-3), 37.66 (-, C-4), 38.57 (+, C-3a), 52.84 (+), 78.74 (+, C-2), 93.29 (+, C-6a), 174.73 (C_q), 179.54 (C_q, C-5); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3429, 2956, 1736, 1702, 1439, 1382, 1344, 1269, 1228, 1161, 1107, 1076, 1040, 987, 928, 905, 787; HRMS (EI): ber. 185.0688 ($C_8H_{11}NO_4$, [M^+]), gef. 185.0687.

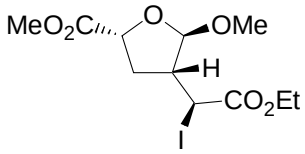
(2*R*,3a*S*,6a*S*)-(+)-*N*-Hydroxy-5-oxo-hexahydrofuro[2,3-*b*]pyrrol-2-carbonsäure-methylester (115)



168 mg (0.96 mmol) der Carbonsäure **90** werden in einem Kolben vorgelegt und mit 5 mL Methanol gelöst. Nach Zugabe von 102 mg (1.47 mmol, 1.5 eq.) Hydroxylammoniumchlorid un 213 mg (2.54 mmol, 2.6 eq.) $NaHCO_3$ lässt man 2 d bei Raumtemperatur und dann 2 h bei 50 °C rühren. Anschließend säuert man mit verdünnter methanolischer Schwefelsäure an und rührt eine weitere Stunde bei 60 °C. Man engt die Lösung am Rotationsverdampfer weitgehend ein und reinigt den Rückstand dann chromatographisch an Kieselgel (Laufmittel MeOH/Ethylacetat im Verhältnis 1:9). Nach dem Trocknen am Ölpumpenvakuum verbleiben 53 mg (0.26 mmol, 27 %) eines farblosen Öls.

R_f = 0.34 (DCM/HOAc 4:1); $[\alpha]_D^{20}$ = +11.9 (MeOH, c = 1.2); ^{1}H-NMR (600 MHz, CD_3OD): δ_H = 1.97 (ddd, *J* = 13.1 Hz, *J* = 4.1 Hz, *J* = 3.8 Hz, 1 H), 2.01 (dd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 3.7 Hz, 1 H), 2.41 (ddd, *J* = 13.1 Hz, *J* = 9.4 Hz, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 2.48 (dd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 10.2 Hz, 1 H), 2.96 (ddddd, *J* = 10.2 Hz, *J* = 9.4 Hz, *J* = 6.7 Hz, *J* = 3.8 Hz, *J* = 3.7 Hz, 1 H), 3.34 (s, br, 1 H, NOH), 3.62 (s, 3 H), 4.67 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 5.40 (d, *J* = 6.7 Hz, 1 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, CD_3OD): δ_C = 34.04 (+), 34.88 (-), 37.07 (-), 79.12 (+, C-2), 96.08 (+), 170.65 (C_q), 174.87 (C_q); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3471 (br), 2957, 2927, 2854, 1734, 1699, 1440, 1350, 1271, 1230, 1096, 1071, 1044, 922, 827, 662. MS (CI): *m/z* (%) = 202.0 (96) [$M+H^+$], 219.0 (100) [$M+NH_4^+$].

(1´*S*,2*R*,4*R*,5*R*)-(-)-4-(Ethoxycarbonyl-1´-iodo-methyl)-5-methoxy-tetrahydrofuran-2-carbonsäuremethylester (142)

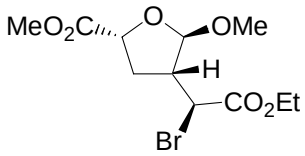


400 mg (1.87 mmol) **81** werden in 9 mL Monohydroxymethan gelöst. Man gibt 505 mg (2.24 mmol, 1.2 eq.) *N*-Iodsuccinimid zu und rührt unter Lichtausschluss 19 h bei Raumtemperatur. Dann überführt man die Lösung in einen Scheidetrichter, versetzt mit 30 mL Dichlormethan und 10 mL ges. Na_2SO_3-Lösung. Dann verdünnt man mit Wasser, bis sich der ausgefallene Feststoff wieder gelöst hat und trennt die Phasen. Anschließend extrahiert man die wässrige

Phase noch zweimal mit 30 mL Dichlormethan. Die organischen Phasen werden vereinigt und über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert, die Lösemittel am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Es verbleiben 540 mg (1.45 mmol, 78 %) **142** als ein farbloses Öl.

R_f = 0.19 (PE/EE 5:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -77 (CH_2Cl_2, c = 1.8); ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.29 (dd, *J* = 7.1 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 1.99 (ddd, *J* = 13.3 Hz, 7.2 Hz, 5.1 Hz, 1 H), 2.69 (ddd, *J* = 13.3 Hz, 8.3 Hz, 8.2 Hz, 1 H), 2.81 (dddd, *J* = 10.1 Hz, 8.3 Hz, 5.1 Hz, 1.7 Hz, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 4.21 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.25 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.41 (d, *J* = 10.1 Hz, 1 H), 4.63 (dd, *J* = 8.2 Hz, 7.2 Hz, 1 H), 4.82 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 13.73 (+), 23.54 (+), 35.46 (-), 49.85 (+), 52.42 (+), 55.47 (+), 62.03 (-), 75.17 (+), 107.21 (+), 170.46 (C_q), 171.96 (C_q); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2955, 1732, 1441, 1370, 1272, 1215, 1053; MS (CI): *m/z* (%): 391.2 (5), 390.2 (43) [$M+NH_4^+$], 342.2 (14), 341.1 (100) [$M^+\Delta$OMe]; HRMS (EI): ber. 370.9992 ($C_{11}H_{16}IO_6$, [MH^+]), gef. 370.9992.

(1´*S*,2*R*,4*R*,5*R*)-(-)-4-(1´-Bromo-ethoxycarbonyl-methyl)-5-methoxy-tetrahydrofuran-2-carbonsäuremethylester (143)

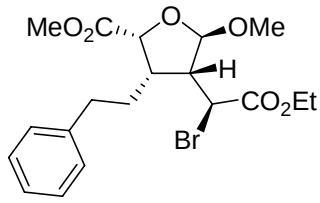


600 mg (2.80 mmol) **81** werden in 15 mL Methanol gelöst. Man gibt 590 mg (3.31 mmol) *N*-Bromsuccinimid zu und rührt 20 h bei Raumtemperatur. Dann überführt man die Lösung in einen Scheidetrichter, versetzt mit 40 mL Dichlormethan und 12 mL ges. Na_2SO_3-Lösung, verdünnt dann mit Wasser, bis sich der ausgefallene Feststoff wieder gelöst hat und trennt die Phasen. Anschließend extrahiert man die wässrige Phase noch zweimal mit 30 mL Dichlormethan. Die organischen Phasen werden vereinigt und über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert, die Lösemittel am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Es verbleiben 749 mg (2.30 mmol, 82 %) **143** als ein farbloses Öl.

R_f = 0.18 (PE/EE 5:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -61 (CH_2Cl_2, c = 2.2); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.28 (dd, *J* = 7.1 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 2.09 (ddd, *J* = 13.3 Hz, 7.6 Hz, 5.6 Hz, 1 H, H-3), 2.62 (ddd, *J* = 13.3 Hz, 8.2 Hz, 8.2 Hz, 1 H, H-3), 2.86 (dddd, *J* = 9.3 Hz, 8.2 Hz, 5.6 Hz, 1.9 Hz, 1 H, H-4), 3.35 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 4.16 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.20 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz,

1 H), 4.27 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 4.61 (dd, *J* = 8.2 Hz, 7.6 Hz, 1 H, H-2), 4.89 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H, H-5); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 13.91 (+), 32.85 (-, C-3), 43.78 (+, C-4), 49.36 (+), 52.43 (+), 55.57 (+), 62.30 (-), 75.36 (+, C-2), 107.39 (+, C-5), 168.73 (C_q), 171.89 (C_q); IR (NaCl-Platten): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2986, 2956, 2912, 2839, 1738, 1441, 1371, 1335, 1300, 1279, 1215, 1179, 1158, 1107, 1068, 1025, 964, 944, 862, 821, 704; MS (CI): *m/z* (%): 344.1 [M(^{81}Br)+NH_4^+] (63), 342.1 [M(^{79}Br)+NH_4^+] (73), 295.0 [M^+(^{81}Br)ΔOMe] (91), 293.0 [M^+(^{79}Br)ΔOMe] (100); $C_{11}H_{17}BrO_6$: ber. C 40.63, H 5.27, Br 24.57, gef. C 40.68, H 5.06, Br 24.29.

(1´*S*,2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-(-)-4-(Bromo-ethoxycarbonyl-methyl)-5-methoxy-3-phenethyl-tetrahydro-furan-2-carbonsäuremethylester (145)

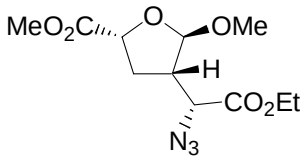


558 mg (1.75 mmol) **84** werden in 25 mL Methanol gelöst und unter Lichtausschluss mit 934 mg (5.25 mmol, 3.0 eq.) *N*-Bromsuccinimid versetzt. Man rührt 45 h bei 18 °C unter Lichtausschluss und versetzt dann mit 30 mL ges. Na_2SO_3-Lösung sowie 20 mL ges. $NaHCO_3$-Lösung und extrahiert das Gemisch dann mit 3 x 40 mL CH_2Cl_2. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel gereinigt. Es verbleiben 604 mg (1.41 mmol, 81 %) **145** als ein farbloses Öl.

R_f = 0.15 (PE/EE 5:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -71 (CH_2Cl_2, c = 1.3). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.30 (dd, *J* = 7.1 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 1.69–1.82 (m, 2 H), 2.51–2.60 (m, 2 H), 2.79–2.84 (m, 1 H, H-3), 2.96 (ddd, *J* = 12.0 Hz, 6.1 Hz, 5.4 Hz, 1 H, H-4), 3.35 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.20 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.26 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.27 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 4.73 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H, H-2), 4.89 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H, H-5), 7.14–7.21 (m, 3 H), 7.26-7.30 (m, 2 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 13.93 (+), 26.44 (-), 34.49 (-), 43.72 (+), 44.78 (+, C-3), 52.16 (+), 54.39 (+, C-4), 56.50 (+), 62.44 (-), 78.51 (+, C-2), 106.22 (+, C-5), 126.18 (+), 128.40 (+, 2 C), 128.51 (+, 2 C), 141.33 (C_q), 168.51 (C_q), 170.43 (C_q); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3063, 3027, 2985, 2951, 1756, 1735, 1497, 1454, 1391, 1370, 1294, 1212, 1161, 1111, 1066, 1046, 1023, 974, 935, 861, 755, 701, 634; MS (EI): *m/z* (%) = 398.8 (3) [^{81}Br-M^+ΔOMe], 396.9 (3) [^{79}Br-M^+ΔOMe], 316.9 (33) [M^+ΔOMe,ΔBr], 270.8 (43), 257.0

(16), 211.0 (25), 183.0 (36), 154.9 (34), 117.0 (25) [$PhC_3H_4^+$], 103.8 (25), 91.0 (100) [$PhCH_2^+$]; HRMS (EI): ber. 427.0756 ($C_{19}H_{25}BrO_6$, [^{79}Br-MH^+]), gef. 427.0755.

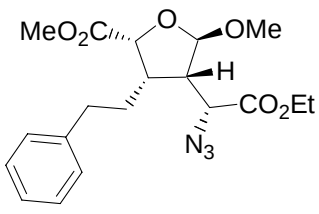
(1´*R*,2*R*,4*S*,5*R*)-(+)-4-(1´-Azido-ethoxycarbonyl-methyl)-5-methoxy-tetrahydrofuran-2-carbonsäure-methylester (147)



2.37 g (7.3 mmol) **143** werden in 36 mL DMF gelöst und mit 855 mg (13.2 mmol) Natriumazid versetzt. Anschließend rührt man 20 h bei Raumtemperatur. Dann wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer weitgehend abdestilliert. Den Rückstand löst man mit 50 mL Ethylacetat, überführt ihn in einen Scheidetrichter und wäscht mit 3 x 30 mL Wasser. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert, das Lösemittel am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Es verbleiben 1.63 g (5.7 mmol, 78 %) **147** als ein farbloses Öl.

R_f = 0.68 (PE/EE 1:1); $[\alpha]_D^{20}$ = +27 (CH_2Cl_2, c = 2.7); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.73-1.83 (m, 1 H), 2.39-2.50 (m, 1 H), 2.50-2.60 (m, 1 H), 3.33 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.72-3.76 (m, 1 H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.51-4.57 (m, 1 H), 5.07 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 14.16 (+), 31.42 (-), 46.92 (+), 52.42 (+), 55.58 (+), 62.18 (-), 62.42 (+), 75.43 (+), 107.18 (+), 168.92 (C_q), 171.83 (C_q); IR (NaCl-Platten): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2987, 2956, 2840, 2110, 1740, 1441, 1372, 1211, 1185, 1106, 1059, 963; MS (CI): *m/z* (%): 305.2 (87) [M+NH_4^+], 256.2 (100) [M^+ΔOMe]; $C_{11}H_{17}N_3O_6$: ber. C 45.99, H 5.96, N 14.63, gef. C 46.02, H 5.96, N 14.38.

(1´*R*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-(-)-4-(1´-Azido-ethoxycarbonyl-methyl)-5-methoxy-3-phenethyl-tetrahydro-furan-2-carbonsäuremethylester (148)

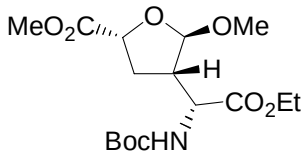


460 mg (1.07 mmol) **145** werden in 12 mL DMF gelöst und mit 124 mg (1.91 mmol, 1.8 eq.) Natriumazid versetzt. Man rührt 24 h bei Raumtemperatur und zieht anschließend das

Lösemittel am Rotationsverdampfer weitgehend ab. Der Rückstand wird mit 40 mL Ethylacetat versetzt, in einen Scheidetrichter überführt und mit 50 mL Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 3 x 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel verbleiben 348 mg (0.89 mmol, 83 %) **148** als farbloses Öl.

R_f = 0.24 (PE/EE 5:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -34 (CH_2Cl_2, c = 0.9); ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.24 (dd, *J* = 7.1 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 1.60–1.74 (m, 2 H), 2.53 (ddd, *J* = 13.7 Hz, 10.1 Hz, 6.2 Hz, 1 H), 2.63 (ddd, *J* = 13.7 Hz, 10.4 Hz, 5.5 Hz, 1 H), 2.74 (ddd, *J* = 9.8 Hz, 7.2 Hz, 2.5 Hz, 1 H, H-4), 2.87 (m, 1 H, H-3), 3.42 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 4.00 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H), 4.19 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.21 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, H-4), 5.19 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H, H-5), 7.11–7.12 (m, 2 H), 7.17–7.20 (m, 1 H), 7.26–7.29 (m, 2 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 14.05 (+), 27.31 (-), 34.57 (-), 42.50 (+, C-3), 49.51 (+, C-4), 52.12 (+), 55.85 (+), 59.67 (+), 62.20 (-), 78.93 (+, C-2), 106.86 (+, C-5), 126.19 (+), 128.22 (+, 2 C), 128.52 (+, 2 C), 141.18 (C_q), 169.25 (C_q), 171.09 (C_q); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3063, 3027, 2959, 2937, 2108, 1740, 1497, 1452, 1442, 1372, 1341, 1261, 1207, 1182, 1101, 1051, 1025, 945, 859, 800, 753, 701, 662; MS (EI): *m/z* (%) = 348.2 (4), 317.2 (9), 274.2 (20), 231.1 (47), 213.1 (40), 170.1 (23), 104.1 (28), 91.1 (100); HRMS (EI): ber. 390.1665 ($C_{19}H_{24}N_3O_6$, [MH^+]), gef. 390.1662.

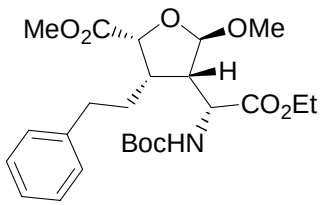
(1´*R*,2*R*,4*S*,5*R*)-(-)-4-(1´-*tert*-Butoxycarbonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-5-methoxy-tetrahydrofuran-2-carbonsäuremethylester (149)



222 mg (0.77 mmol) **147** werden in einem Schlenkkolben mit 16 mL Methanol gelöst und mit 22 mg Palladium auf Aktivkohle (10 % Pd-Gehalt) sowie 185 mg (0.85 mmol, 1.1 eq.) Boc-Anhydrid versetzt. Anschließend schließt man den Kolben an eine Hydrierapparatur an, evakuiert dreimal und flutet jeweils mit Wasserstoff. Anschließend wird 24 h bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Dann filtriert man die Reaktionsmischung über Celite, entfernt das Lösemittel am Rotationsverdampfer und reinigt den Rückstand chromatographisch an Kieselgel. Man erhält 220 mg (0.61 mmol, 79 %) **149** als farbloses Öl.

R_f = 0.35 (PE/EE 2:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -13 (CH_2Cl_2, c = 1.1); ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.27 (dd, *J* = 7.1 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 1.42 (s, 9 H), 1.89-1.94 (m, 1 H), 2.45-2.51 (m, 1 H), 2.57-2.65 (m, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 4.18 (dq, *J* = 10.7 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.21 (dq, *J* = 10.7 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.26-4.29 (m, 1 H), 4.57 (dd, *J* = 8.1 Hz, 8.1 Hz, 1 H), 4.98-4.99 (m, 1 H), 5.18-5.22 (m, 1 H); ^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 14.08 (+), 28.22 (+, 3 C), 31.59 (-), 47.31 (+), 52.29 (+), 54.31 (+), 55.53 (+), 61.59 (-), 75.56 (+), 80.13 (C_q), 106.89 (+), 155.63 (C_q), 171.29 (C_q), 171.57 (C_q); IR (ATR-Apparatur): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3360, 2979, 2935, 1738, 1714, 1508, 1453, 1368, 1343, 1248, 1208, 1161, 1103, 1060, 1022, 959, 862, 781; MS (EI): *m/z* (%) = 288.1 (41), 232.0 (42), 213.0 (38), 172.0 (45), 156.0 (54), 128.0 (100), 57.1 (93); HRMS (EI): ber. 362.1815 ($C_{16}H_{28}NO_8$, [MH^+]), gef. 362.1818.

(1´*R*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-(-)-4-(1´-*tert*-Butoxycarbonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-5-methoxy-3-phenethyl-tetrahydro-furan-2-carbonsäuremethylester (150)

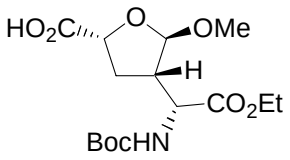


327 mg (0.84 mmol) **148** werden in einem Schlenkkolben mit 15 mL Methanol gelöst und mit 33 mg Palladium auf Aktivkohle (10 % Pd-Gehalt) sowie 270 mg (1.24 mmol, 1.5 eq.) Boc-Anhydrid versetzt. Anschließend schließt man den Kolben an eine Hydrierapparatur an, evakuiert dreimal und flutet jeweils mit Wasserstoff. Anschließend wird 24 h bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre gerührt (wegen Stickstoffbildung die Wasserstoffatmosphäre im Reaktionsverlauf 1-2 mal erneuern). Dann filtriert man die Reaktionsmischung über Celite, entfernt das Lösemittel am Rotationsverdampfer und reinigt den Rückstand chromatographisch an Kieselgel. Man erhält 283 mg (0.61 mmol, 73 %) **150** als farbloses Öl.

R_f = 0.10 (PE/EE 5:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -15 (CH_2Cl_2, c = 2.1); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.28 (dd, *J* = 7.2 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 1.43 (s, 9 H), 1.59-1.72 (m, 1 H), 1.80-1.92 (m, 1 H), 2.57-2.76 (m, 3 H), 2.86-2.98 (m, 1 H, H-3), 3.33 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 4.19 (dq, *J* = 10.7 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.24 (dq, *J* = 10.7 Hz, 7.2 Hz, 1 H), 4.34 (dd, *J* = 7.7 Hz, 5.5 Hz, 1 H), 4.67 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H, H-2), 5.06 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H, H-5), 5.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H, NH), 7.16-7.31 (m, 5 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 14.19 (+), 27.21 (-), 28.35 (+, 3 C), 34.93 (-), 41.46

(+, C-2), 48.18 (+), 51.48 (+), 52.21 (+), 55.36 (+), 61.58 (-), 78.52 (+, C-2), 79.95 (C_q), 105.98 (+, C-5), 126.13 (+), 128.45 (+, 2 C), 128.51 (+, 2 C), 141.19 (C_q), 155.66 (C_q), 170.49 (C_q), 171.98 (C_q); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3414, 3063, 3027, 2980, 2936, 1743, 1715, 1507, 1455, 1391, 1368, 1343, 1278, 1250, 1217, 1164, 1103, 1078, 1052, 1031, 960, 941, 860, 753, 702; MS (EI): *m/z* (%) = 392.1 (19) [$M^+\Delta CO_2Et$], 276.0 (39) [$M^+\Delta CO_2Et,\Delta NHBoc$], 232.1 (27), 231.8 (58), 213.0 (20), 199.9 (20), 172.0 (27), 101.7 (20), 91.0 (61), 57.0 (100) [$C(CH_3)^+$], 41.0 (21), 28.0 (22); HRMS (EI): ber. 465.2363 ($C_{24}H_{35}NO_8$, [M^+]), gef. 465.2356.

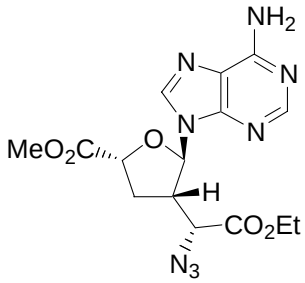
(1´*R*,2*R*,4*S*,5*R*)-(-)-4-(1´-*tert*-Butoxycarbonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-5-methoxy-tetrahydro-furan-2-carbonsäure (151)



420 mg (1.16 mmol) **149** werden in 10 mL THF gelöst und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Dann gibt man langsam eine Lösung von 28 mg (1.17 mmol, 1.0 eq.) Lithiumhydroxid in 3 mL Wasser zu und rührt 45 min. bei 0 °C. Anschließend überführt man die Mischung in einen Scheidetrichter und versetzt mit 30 mL Wasser und 30 mL Ethylacetat. Nach der Phasentrennung extrahiert man die organische Phase mit 20 mL Wasser und versetzt dann die vereinigten wässrigen Phasen mit 3 mL Essigsäure und extrahiert danach mit 3 x 20 mL Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer weitgehend von Lösemitteln befreit. Nach 3 Tagen am Ölpumpenvakuum verbleiben 307 mg (0.88 mmol, 76 %) **151** als farbloses Öl. Eine weitere Reinigung ist nicht nötig.

$[\alpha]_D^{20}$ = -13 (CH_2Cl_2, c = 0.7); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.19-1.24 (m, 3 H), 1.36 (s, 9 H), 1.85-1.96 (m, 1 H), 2.42-2.62 (m, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 4.09-4.20 (m, 2 H), 4.22-4.28 (m, 1 H), 4.52-4.58 (m, 1 H), 4.94-5.01 (m, 1 H), 5.27-5.32 (m, 1 H), 11.07 (s, br, 1 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 14.06 (+), 28.16 (+), 31.61 (-), 47.49 (+), 54.20 (+), 55.63 (+), 61.75 (-), 75.15 (+), 80.38 (C_q), 107.04 (+), 155.57 (C_q), 171.33 (C_q), 175.63 (C_q); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3433, 2982, 2936, 1740, 1718, 1370, 1062; MS (EI): *m/z* (%) = 274.2 (15), 218.1 (35), 199.1 (29), 114.0 (70), 57.1 (100); HRMS (LSI): ber. 348.1658 ($C_{15}H_{26}NO_8$, [MH^+]), gef. 348.1650.

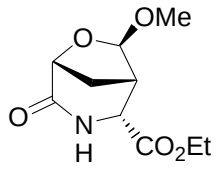
(1´*R*,2*R*,4*S*,5*R*)-(+)-5-(6´´-Amino-purin-9´´-yl)-4-(1´-azido-ethoxycarbonyl-methyl)-tetrahydrofuran-2-carbonsäuremethylester (152)



612 mg (2.13 mmol) **147** werden in einem trockenen Schlenkkolben unter Stickstoff vorgelegt und mit 30 mL abs. Acetonitril gelöst. 432 mg (3.20 mmol, 1.5 eq.) Adenin werden zugegeben und der Kolben mit einem Septum verschlossen. Unter Rühren spritzt man in die farblose Suspension 622 µL (5.32 mmol, 2.5 eq.) $SnCl_4$ zu, woraufhin das Gemisch rasch aufklart. Man lässt 20 h bei Raumtemperatur rühren und gibt dann 1.9 g $NaHCO_3$ und anschließend vorsichtig 6 mL Wasser zu. Das Acetonitril wird am Rotationsverdampfer weitgehend entfernt und der Rückstand in 30 mL DCM aufgenommen und mit 40 mL Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 3 x 20 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Chromatographische Reinigung liefert 544 mg (1.39 mmol, 65 %) **152** als farblosen Feststoff. Für analytische Zwecke ist Umkristallisation aus DCM/PE möglich und liefert feine, farblose Kristalle.

Schmp.: 92 °C; R_f = 0.59 (DCM/MeOH 10:1); $[\alpha]_D^{20}$ = +23 (MeOH, c = 1.2); ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ_H = 0.99 (dd, *J* = 7.1 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 2.23 (ddd, *J* = 12.8 Hz, 9.8 Hz, 9.0 Hz, 1 H, H-3), 2.84 (ddd, *J* = 12.8 Hz, 8.3 Hz, 6.9 Hz, 1 H, H-3), 3.79 (dddd, *J* = 9.8 Hz, 8.3 Hz, 6.9 Hz, 5.8 Hz, 1 H, H-4), 3.79 (s, 3 H), 3.81 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 3.97 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.53 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 5.12 (dd, *J* = 9.0 Hz, 1 H, H-2), 6.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H, H-5), 8.22 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, CD_3OD): δ_C = 14.03 (+), 34.23 (-, C-3), 45.81 (+, C-4), 52.93 (+), 62.83 (+), 63.31 (-), 78.43 (+, C-2), 88.05 (+, C-5), 120.80 (C_q), 142.21 (+), 150.45 (C_q), 154.00 (+), 157.45 (C_q), 170.15 (C_q), 173.36 (C_q); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3440, 3107, 2988, 2960, 2878, 2575, 2461, 2376, 2330, 2283, 2117, 1732, 1623, 1572, 1480, 1423, 1334, 1285, 1235, 1202, 1111, 1082, 1059, 1022, 812, 652; MS (EI): *m/z* (%) = 390.1 (3) [M^+], 331.1 (3) [$M^+\Delta CO_2Me$], 289.1 (14) [$M^+\Delta CO_2Me,\Delta N_3$], 262.1 (25), 168.1 (16), 155.1 (11), 154.1 (100), 135.1 (95), 108.1 (31), 94.0 (47), 28.0 (39); HRMS (EI): ber. 390.1400 ($C_{15}H_{18}N_8O_5$, [M^+]), gef. 390.1398.

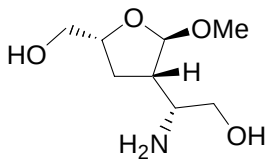
(1*S*,2*R*,5*R*,7*R*)-(-)-7-Methoxy-4-oxo-6-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-carbonsäureethylester (153)



391 mg (1.36 mmol) **147** werden in 22 mL abs. THF gelöst und mit 535 mg (2.04 mmol, 1.5 eq.) Triphenylphosphin versetzt. Nach 16 h Rühren bei Raumtemperatur setzt man 1.6 mL Wasser zu und erhitzt 6.5 h zum Rückfluss. Nach dem Erkalten versetzt man die Lösung mit 25 mL DCM und extrahiert 3 x mit 25 mL 0.5 M Salzsäurelösung. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 3 x 25 mL DCM gewaschen. Dann versetzt man die wässrige Phase mit 4.0 g Na_2CO_3 und läßt unter gelegentlichem Schütteln 20 min. bei Raumtemperatur im Scheidetrichter reagieren. Anschließend wird die wässrige Phase mit 3 x 40 mL DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet, abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Chromatographische Reinigung des Rückstands liefert 113 mg (0.49 mmol, 36 %) **153** als farbloses, zähes Öl.

R_f = 0.48 (EE); $[\alpha]_D^{20}$ = -69 (CH_2Cl_2, c = 0.8); ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.33 (dd, *J* = 7.1 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 2.05 (dd, *J* = 12.2 Hz, 0.8 Hz, 1 H, H-8), 2.50 (ddd, *J* = 12.2 Hz, 5.4 Hz, 5.2 Hz, 1 H, H-8), 3.02 (ddddd, *J* = 5.2 Hz, 4.3 Hz, 1.6 Hz, 0.8 Hz, 0.8 Hz, 1 H, H-1), 3.36 (s, 3 H), 4.20 (dd, *J* = 4.3 Hz, 1.1 Hz, 1 H, H-2), 4.27 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.34 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.41 (ddd, *J* = 5.4 Hz, 1.8 Hz, 0.8 Hz, 1 H, H-5), 4.76 (s, 1 H, H-7), 5.81 (br, 1 H, NH); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 14.19 (+), 29.72 (-, C-8), 41.95 (+, C-1), 55.15 (+), 56.10 (+, C-2), 62.23 (-), 76.90 (+, C-5), 104.83 (+, C-7), 169.05 (C_q), 170.20 (C_q); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3260, 2986, 2958, 2937, 2910, 2840, 1742, 1692, 1452, 1393, 1298, 1274, 1253, 1219, 1170, 1131, 1105, 1049, 1036, 989, 973, 961, 938, 917, 869, 833, 753, 664; MS (EI): *m/z* (%) = 229.1 (21) [M^+], 199.1 (29), 171.1 (68), 156.1 (39) [$M^+\Delta CO_2Et$], 128.1 (22), 124.0 (44), 112.0 (24), 101.0 (21), 96.0 (100), 68.0 (25); HRMS (EI): ber. 229.0950 ($C_{10}H_{15}NO_5$, [M^+]), gef. 229.0953.

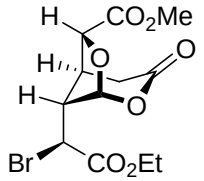
(2*R*,2´*R*,3´*S*,5´*R*)-(-)-2-Amino-2-(5´-hydroxymethyl-2´-methoxy-tetrahydrofuran-3´-yl)-ethanol (155)



490 mg (12.9 mmol, 3.1 eq.) Lithiumaluminiumhydrid werden in einem trockenen Schlenk-Kolben unter Stickstoff in 90 mL trockenem THF suspendiert. Unter Rühren werden 1.21 g (4.2 mmol) **147** in 50 mL trockenem THF über einen Tropftrichter im Verlauf von zehn Minuten unter Eiskühlung zugetropft. Nach der vollständigen Zugabe entfernt man das Eisbad und rührt noch 4 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend versetzt man vorsichtig mit 1.0 mL Wasser, gefolgt von 3.0 mL 3 M NaOH und schließlich erneut 2.0 mL Wasser. Dabei findet starke Gasentwicklung statt und ein Niederschlag bildet sich. Das Gemisch wird durch Celite filtriert, man wäscht gründlich mit THF nach. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer und anschließend am Ölpumpenvakuum vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wird aus DCM/PE umkristallisiert und liefert nach 1 d bei –18 °C 519 mg (2.71 mmol, 64 %) **155** als einen farblosen, kristallinen Feststoff.

Schmp.: 91 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = -86 (MeOH, c = 0.8); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.65 (ddd, *J* = 12.1 Hz, 9.0 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 2.08 (ddd, *J* = 12.1 Hz, 8.6 Hz, 6.5 Hz, 1 H), 2.19 (dddd, *J* = 8.6 Hz, 7.1 Hz, 7.1 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 2.37 (s, br, 4 H), 2.80 (ddd, *J* = 7.1 Hz, 7.0 Hz, 4.0 Hz, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 3.37 (dd, *J* = 11.0 Hz, 7.0 Hz, 1 H), 3.59 (dd, *J* = 12.0 Hz, 3.9 Hz, 1 H), 3.63 (dd, *J* = 11.0 Hz, 4.0 Hz, 1 H), 3.88 (dd, *J* = 12.0 Hz, 2.6 Hz, 1 H), 4.22 (dddd, *J* = 9.0 Hz, 6.5 Hz, 3.9 Hz, 2.6 Hz, 1 H), 4.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 29.57 (-), 48.96 (+), 55.03 (+), 55.08 (+), 63.56 (-), 65.98 (-), 78.49 (+), 107.41 (+); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3427, 3336, 3282, 2995, 2920, 2887, 1612, 1448, 1026; MS (CI): *m/z* (%): 192.1 (100) [MH^+], 160.1 (22) [$M^+\Delta$OMe]; HRMS (CI): ber. 192.1236 ($C_8H_{18}NO_4$, [MH^+]), gef.192.1237.

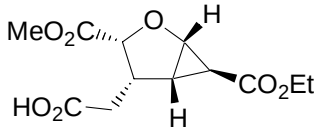
(1*R*,1´*S*,5*S*,6*R*,8*R*)-(-)-8-(1´-Bromo-ethoxycarbonyl-methyl)-3-oxo-2,7-dioxa-bicyclo[3.2.1]octan-6-carbonsäuremethylester (175)



121 mg (0.44 mmol) **176** werden in 4 mL Dichlormethan gelöst und unter Lichtausschluss mit 237 mg (1.33 mmol, 3.0 eq.) *N*-Bromsuccinimid versetzt. Man rührt 45 h bei Raumtemperatur im Dunkeln. Anschließend überführt man die Mischung in einen Scheidetrichter, wäscht mit 15 mL ges. Na_2SO_3-Lsg . und 15 mL ges. $NaHCO_3$-Lsg., extrahiert die vereinigten wässrigen Phasen dann mit 5 x 15 mL Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$. Nach dem Filtrieren und der anschließenden Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer wird der verbleibende Rückstand chromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhält so 81 mg (0.23 mmol, 52 %) **175** als farbloses Öl.

R_f = 0.52 (PE/EE 1:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -2.7 (CH_2Cl_2, c = 0.8); ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.34 (dd, *J* = 7.1 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 2.53-2.57 (m, 1 H), 2.81-2.87 (m, 1 H), 3.10-3.13 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 4.20-4.23 (m, 1 H), 4.29 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.32 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.81-4.82 (m, 1 H), 5.66-5.67 (m, 1 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 13.84 (+), 30.52 (-), 37.41 (+), 38.35 (+), 48.10 (+), 52.83 (+), 63.12 (-), 81.04 (+), 99.71 (+), 166.35 (C_q), 167.80 (C_q), 169.08 (C_q); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2986, 2959, 1765, 1736, 1440, 1373, 1300, 1251, 1214, 1184, 1149, 1081, 1041, 1019, 973, 950, 922, 910, 855, 792, 771, 737, 624; MS (EI): *m/z* (%) = 352.9 (5) [^{81}Br-MH$^+$], 350.9 (5) [^{79}Br-MH$^+$], 279.0 (10), 261.8 (65), 259.9 (62), 243.0 (41), 227.0 (31), 169.0 (36), 99.0 (100), 29.1 (43); HRMS (EI): ber. 351.0079 ($C_{12}H_{16}BrO_7$, [^{79}Br-MH$^+$]), gef. 351.0073.

(1*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-(+)-4-Carboxymethyl-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (176)

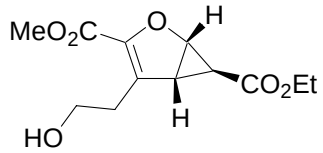


542 mg (2.12 mmol) **179** werden mit 60 mL Methanol und 4 mL Ethylacetat gelöst und mit 54 mg Palladium (10 % Pd auf Aktivkohle) versetzt. Man rührt einige Minuten bei Raumtemperatur und überführt die schwarze Suspension dann in einen Autoklaven. Man legt einen Wasserstoffüberdruck von 90 bar an und rührt 48 h bei 45 °C. Anschließend filtriert

man die Reaktionsmischung durch Celite, wäscht mit etwas Methanol nach und entfernt die Lösemittel am Rotationsverdampfer sowie anschließend am Ölpumpenvakuum. Auf diese Weise erhält man 528 mg Rohprodukt als farblosen, öligen Rückstand. Diesen löst man in 20 mL Aceton, versetzt mit 6 mL 15 %-iger $NaHCO_3$-Lösung und gibt 40 mg (0.39 mmol, 0.2 eq.) NaBr zu. Anschließend kühlt man im Eisbad auf 0 °C und gibt dann noch 7 mg (42 µmol, 2.1 mol-%) TEMPO und danach portionsweise 941 mg (4.05 mmol, 1.9 eq.) Trichlorisocyanursäure zu. Nach der vollständigen Zugabe wird das Eisbad entfernt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei Gasentwicklung beobachtet wird. Man versetzt mit 6 mL Isopropanol, filtriert die Suspension durch Celite und engt das Lösemittel dann am Rotationsverdampfer ein. Man löst den Rückstand in 30 mL ges. $NaHCO_3$-Lsg. und überführt ihn in einen Scheidetrichter. Man wäscht die wässrige Phase mit 2 x 20 mL Ethylacetat und verwirft die organischen Phasen, dann säuert man die wässrige Phase mit 1 M Salzsäure an und extrahiert mit 3 x 20 mL Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wird in wenig Dichlormethan aufgenommen, im Eisbad gekühlt und erneut durch Glaswolle filtriert, anschließend entfernt man das Lösemittel am Rotationsverdampfer. Nach dem Trocknen am Ölpumpenvakuum erhält man ohne weitere Reinigung 273 mg (1.00 mmol, 47 %) **176** als farblosen Feststoff.

Schmp.: 89 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = +15 (CH_2Cl_2, c = 0.6); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.23 (dd, *J* = 7.1 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 2.26 (dd, *J* = 4.2 Hz, 1.0 Hz, 1 H), 2.36 (ddd, *J* = 5.6 Hz, 5.4 Hz, 4.2 Hz, 1 H), 2.48 (dd, *J* = 17.1 Hz, 7.9 Hz, 1 H), 2.53 (dd, *J* = 17.1 Hz, 7.4 Hz, 1 H), 3.52 (dddd, *J* = 10.4 Hz, 7.9 Hz, 7.4 Hz, 5.4 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 4.06 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.10 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.30 (dd, *J* = 5.6 Hz, 1.0 Hz, 1 H), 4.83 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 14.16 (+), 24.80 (+), 29.80 (+), 33.38 (-), 38.66 (+), 52.27 (+), 60.86 (-), 66.36 (+), 80.23 (+), 170.54 (C_q), 171.91 (C_q), 176.78 (C_q); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3439, 3078, 2988, 2962. 1716, 1700, 1427, 1332, 1298, 1286, 1211, 1187, 1130, 1105, 1073, 1022, 991, 931, 874, 851, 698, 655; MS (EI): *m/z* (%) = 272.1 (12) [M^+], 254.1 (13) [$M^+\Delta H_2O$], 226.0 (58) [$M^+\Delta$EtOH], 208.0 (38) [$M^+\Delta H_2O$,ΔEtOH], 180.0 (53), 167.0 (67), 153.0 (72), 139.0 (100), 111.0 (43), 83.0 (44); HRMS (EI): ber. 272.0896 ($C_{12}H_{16}O_7$, [M^+]), gef. 272.0898.

(1*S*,5*R*,6*S*)-(-)-4-(2-Hydroxy-ethyl)-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hex-3-en-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester 3-methylester (179)

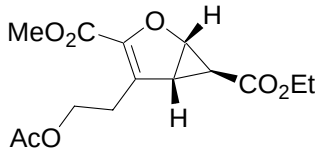


1.0 g (3.44 mmol) **71** werden in einem trockenen 2-Hals-Schlenkkolben mit aufgesetztem Rückflusskühler und Septum unter Stickstoff vorgelegt, mit 60 mg (0.37 mmol, 0.1 eq.) AIBN versetzt und unter Rühren in 10 mL (66.2 mmol) Trimethylvinyloxysilan (**182**)[88] gelöst. Man spritzt über das Septum 1.0 mL (3.78 mmol, 1.1 eq.) Bu_3SnH zu und erhitzt zum Rückfluss. Nach 3 h gibt man weitere 0.8 mL (3.02 mmol, 0.9 eq.) Bu_3SnH zu und rührt danach noch weitere 3 h unter Rückfluss. Anschließend lässt man etwas abkühlen, entfernt überschüssiges Trimethylvinyloxysilan durch Destillation bei vermindertem Druck möglichst vollständig (nach erneuter Destillation lässt sich das Trimethylvinyloxysilan wiederverwenden) und gibt dann 20 mL einer 80 %-igen, wässrigen Essigsäurelösung zu. Man rührt 1 h kräftig bei Raumtemperatur und gibt dann einen Überschuss an gesättigter $NaHCO_3$–Lösung zu, d.h. bis auch beim Schütteln keine Gasentwicklung mehr auftritt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit 3 x 70 mL EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer auf etwa 50 mL eingeengt. Dann werden 50 mL einer 20 %-igen KF-Lösung zugegeben. Man rührt 1 h kräftig bei Raumtemperatur und saugt den ausgefallenen, farblosen Feststoff am Büchnertrichter ab. Das klare, zweiphasige Filtrat wird in einen Scheidetrichter überführt und getrennt, die wässrige Phase mit 3 x 30 mL EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und schließlich am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographisch gereinigt (zunächst PE:EE = 5:1, später Wechsel auf 1:1). Es verbleiben 398 mg (1.55 mmol, 45 %) eines farblosen Öls.

R_f = 0.21 (PE/EE 1:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -161 (CH_2Cl_2, c = 0.7); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.15 (dd, *J* = 2.7 Hz, 1.1 Hz, 1 H, H-6), 1.25 (dd, *J* = 7.1 Hz, 7.2 Hz, 3 H), 1.96 (s, br, 1 H, OH), 2.74 (ddd, *J* = 14.2 Hz, 5.9 Hz, 5.9 Hz, 1 H), 2.83 (dd, *J* = 5.3 Hz, 2.7 Hz, 1 H, H-5), 2.97 (ddd, *J* = 14.2 Hz, 7.0 Hz, 6.2 Hz, 1 H), 3.73–3.86 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 4.06 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.10 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.2 Hz, 1 H), 4.78 (dd, *J* = 5.3 Hz, 1.1 Hz, 1 H, H-1); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 14.21 (+), 21.48 (+, C-6), 30.11 (-), 35.59 (+, C-5), 52.11 (+), 61.12 (-, 2 C), 65.48 (+, C-1), 131.01 (C_q, C-4), 142.70 (C_q, C-3), 160.74 (C_q), 171.96 (C_q); IR (ATR-Apparatur): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3466, 2983, 2955, 2906, 1711, 1633, 1439,

1379, 1300, 1162, 1129, 1090, 1043, 940, 892, 834, 779, 753; MS (EI): *m/z* (%) = 256.1 (18) [M^+], 183.1 (100) [$M^+\Delta CH_2CO_2Et$], 169.1 (28), 167.1 (10), 151.1 (44), 123.0 (63), 121.0 (19), 95.1 (13), 91.1 (22), 79.0 (14), 65.0 (18), 31.1 (15) [CH_2OH^+], 29.2 (24), 28.2 (26); HRMS (EI): ber. 256.0947 ($C_{12}H_{16}O_6$, [M^+]), gef. 256.0947.

(1*S*,5*R*,6*S*)-(-)-4-(2-Acetoxy-ethyl)-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hex-3-en-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (181)

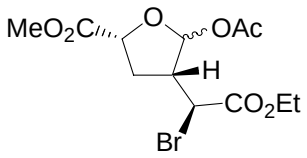


3.0 g (10.3 mmol) **71** werden in einem trockenen 2-Hals-Schlenkkolben mit aufgesetztem Rückflusskühler und Septum unter Stickstoff vorgelegt, mit 180 mg (1.1 mmol, 0.1 eq.) AIBN versetzt und unter Rühren in 30 mL Vinylacetat gelöst, das zuvor durch Einleiten von Stickstoff entgast wurde. Man spritzt über das Septum 2.7 mL (10.2 mmol, 1.0 eq.) Bu_3SnH zu und erhitzt zum Rückfluss. Nach 2 h gibt man weitere 1.2 mL (4.5 mmol, 0.4 eq.) Bu_3SnH zu und rührt danach noch weitere 3 h unter Rückfluss. Anschließend lässt man etwas abkühlen, entfernt überschüssiges Vinylacetat durch Anlegen eines Vakuums und gibt dann 50 mL EE und 50 mL einer 15 %-igen KF-Lösung zu. Man rührt 1 h kräftig bei Raumtemperatur und saugt den ausgefallenen, farblosen Feststoff am Büchnertrichter ab. Das klare, zweiphasige Filtrat wird in einen Scheidetrichter überführt und getrennt, die wässrige Phase mit 3 x 25 mL EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und schließlich am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographisch gereinigt (zunächst PE:EE = 5:1, später Wechsel auf 2:1). Es verbleiben 1.34 g (4.5 mmol, 44 %) **181** in Form eines farblosen Öls.

R_f = 0.11 (PE/EE 5:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -126 (CH_2Cl_2, c = 1.5); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.10 (dd, *J* = 2.7 Hz, 1.1 Hz, 1 H, H-6), 1.20 (dd, *J* = 7.2 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 1.97 (s, 3 H), 2.79 (dd, *J* = 5.3 Hz, 2.7 Hz, 1 H, H-5), 2.71–2.81 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.04–3.14 (m, 1 H), 4.07 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.10 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.2 Hz, 1 H), 4.17–4.22 (m, 2 H), 4.79 (dd, *J* = 5.4 Hz, 1.1 Hz, 1 H, H-1); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 14.22 (+), 20.84 (+), 21.47 (+, C-6), 26.29 (-), 35.69 (+, C-5), 52.06 (+), 61.12 (-), 62.69 (-), 65.57 (+, C-1), 129.82 (C_q, C-4), 142.68 (C_q, C-3), 160.17 (C_q), 170.82 (C_q), 171.80 (C_q); IR (ATR-Apparatur): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2983, 2956, 2909, 1713, 1635, 1438, 1400, 1380, 1365, 1336, 1299, 1228, 1195, 1162, 1131, 1095, 1043, 920, 894, 836, 811, 779, 734; MS (CI): *m/z* (%) = 316.1 (100)

[M+NH_4^+], 299.0 (3) [MH^+], 256.1 (31) [M+NH_4^+ΔHOAc], 239.1 (19) [MH^+ΔHOAc], 230.1 (12); HRMS (EI): ber. 298.1053 ($C_{14}H_{18}O_7$, [M^+]), gef. 298.1052.

(1´*S*,2*R*,4*R*,5*R/S*)-5-Acetoxy-4-(1´-bromo-ethoxycarbonyl-methyl)-tetrahydrofuran-2-carbonsäuremethylester (185)



200 mg (0.93 mmol) **81** werden in 3 mL Eisessig gelöst und mit 235 mg (1.32 mmol, 1.4 eq.) *N*-Bromsuccinimid versetzt. Man läßt 1.5 h bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss rühren, verdünnt das Reaktionsgemisch dann mit 15 mL EE und überführt es in einen Scheidetrichter. Man gibt ges. $NaHCO_3$-Lsg. zu, bis keine weitere Gasbildung mehr beobachtet wird, trennt die Phasen, wäscht die organische mit 15 mL ges. Na_2SO_3-Lsg., extrahiert die vereinigten wässrigen Phasen mit 2 x 30 mL EE und trocknet die vereinigten organischen Phasen dann über $MgSO_4$. Man filtriert vom Trockenmittel ab, entfernt das Lösemittel am Rotationsverdampfer und reinigt den Rückstand chromatographisch. Man erhält so 268 mg (0.76 mmol, 82 %) eines farblosen Öls als ein 70:30-Gemisch von **(5*S*)-185** und **(5*R*)-185**.

R_f (für beide Diastereomere) = 0.61 (PE/EE 2:1).

NMR-spektroskopische-Daten für **(5*S*)-185**:

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.30 (dd, *J* = 7.1 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 2.25 (ddd, *J* = 13.6 Hz, 7.2 Hz, 5.2 Hz, 1 H, H-3), 2.70 (ddd, *J* = 13.6 Hz, 8.3 Hz, 8.3 Hz, 1 H, H-3), 3.02 (dddd, *J* = 9.4 Hz, 8.3 Hz, 5.2 Hz, 1.6 Hz, 1 H, H-4), 3.79 (s, 3 H), 4.20-4.28 (m, 2 H), 4.40 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H), 4.72 (dd, *J* = 8.3 Hz, 7.2 Hz, 1 H, H-2), 6.20 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H, H-5); ^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 13.84 (+), 21.01 (+), 32.45 (-, C-3), 45.84 (+), 49.06 (+, C-4), 52.51 (+), 62.52 (-), 76.99 (+, C-2), 99.76 (+, C-5), 168.55 (C_q), 169.40 (C_q), 170.94 (C_q).

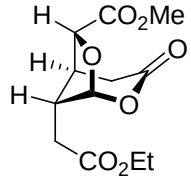
NMR-spektroskopische-Daten für **(5*R*)-185**:

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.27 (dd, *J* = 7.1 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 2.13 (ddd, *J* = 12.7 Hz, 11.9 Hz, 9.0 Hz, 1 H, H-3), 2.74 (ddd, *J* = 12.7 Hz, 8.0 Hz, 8.0 Hz, 1 H, H-3), 3.09 (dddd, *J* = 11.9 Hz, 10.9 Hz, 8.0 Hz, 4.5 Hz, 1 H, H-4), 3.75 (s, 3 H), 4.22 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H), 4.20-4.28 (m, 2 H), 4.68 (dd, *J* = 9.0 Hz, 8.0 Hz, 1 H, H-2), 6.26 (d, *J* = 4.5 Hz, 1 H, H-5); ^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 13.86 (+), 20.89 (+), 32.95 (-, C-3), 42.70 (+),

47.80 (+, C-4), 52.37 (+), 62.40 (-), 76.89 (+, C-2), 96.16 (+, C-5), 168.36 (C_q), 169.39 (C_q), 171.67 (C_q).

MS (EI): *m/z* (%) = 310.9 (3) [^{81}Br-M^+ΔAc], 309.0 (3) [^{79}Br-M^+ΔAc], 294.9 (31) [^{81}Br-M^+ΔOAc], 393.0 (30) [^{79}Br-M^+ΔOAc], 234.9 (54), 233.0 (54), 231.1 (29), 185.0 (26), 157.1 (35), 153.1 (74), 125.0 (22), 43.1 (100) [CH_3CO^+], 29.1 (27).

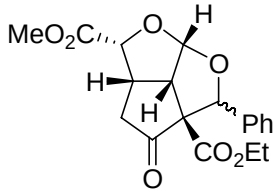
(1*S*,5*S*,6*R*,8*R*)-(-)-8-(Ethoxycarbonyl-methyl)-3-oxo-2,7-dioxa-bicyclo[3.2.1]octan-6-carbonsäuremethylester (190)



106 mg (0.30 mmol) **175** werden in einem trockenen Kolben in 1.0 mL Triethylphosphit gelöst. Mit aufgesetztem Rückflusskühler inklusive Trockenrohr wird unter Rühren 17 h auf 110 °C erhitzt. Das Lösemittel wird bei Unterdruck weitgehend abdestilliert. Der orange, ölige Rückstand wird nicht weiter aufgearbeitet. Er enthält neben Triethylphosphitresten praktisch ausschließlich **190**. Das gleiche Produkt wird beobachtet, wenn man **175** nach Versetzen mit 1.5 eq. Tri-*n*-butylphosphin in abs. THF 42 h bei Raumtemperatur rührt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.21 (dd, *J* = 7.1 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 2.33-2.94 (m, 6 H), 3.76 (s, 3 H), 4.00-4.20 (überlagert durch Triethylphosphit, 2 H), 4.70 (dd, *J* = 4.1 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 5.67 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 14.06 (+), 29.58 (-), 31.00 (-), 36.40 (+), 40.45 (+), 52.53 (+), 61.22 (-), 81.59 (+), 101.83 (+), 167.00 (C_q), 169.53 (C_q), 170.49 (C_q); MS (CI): *m/z* (%) = 290.1 (100) [$M+NH_4^+$], 273.1 (22) [MH^+].

(2*R*,2a*S*,4a*S*,5*R/S*,6a*S*,6b*S*)-1,6-Dioxa-4a-(ethoxycarbonyl)-4-oxo-5-phenyl-octahydrocyclopenta[cd]pentalene-2-carbonsäuremethylester (191)

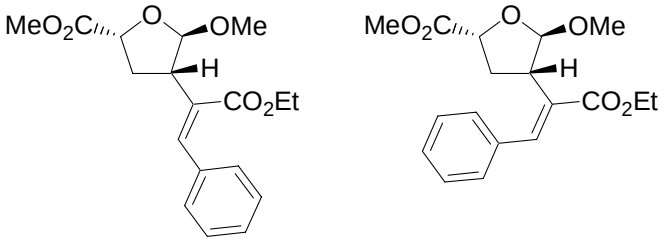


210 mg (0.60 mmol) **175** werden in 3.0 mL abs. Benzol gelöst und mit 67 µL (0.66 mmol, 1.1 eq.) Benzaldehyd versetzt. Nach Zugabe von 108 mg (0.84 mmol, 1.4 eq.) Zn/Cu-Paar wird eine Spatelspitze Iod zugefügt und 21 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 20 mL 2 M Salzsäurelösung und extrahiert rasch mit 3 x 20 mL

Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und vom Lösemittel befreit. Chromatographische Reinigung des Rückstands liefert 47 mg (0.13 mmol, 22 %) **191** als farbloses Öl.

R_f = 0.42 (PE/EE 1:1); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, nur Daten des Hauptdiastereomers): δ_H = 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 2.23 (dd, *J* = 17.5 Hz, 10.7 Hz, 1 H), 2.42 (dd, *J* = 17.5 Hz, 8.9 Hz, 1 H), 3.25-3.31 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.97 (dd, *J* = 9.5 Hz, 5.6 Hz, 1 H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 5.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 5.82 (s, 1 H), 6.01 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 7.28-7.53 (m, 5 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, nur Daten des Hauptdiastereomers): δ_C = 14.07 (+), 37.42 (+), 41.82 (-), 52.42 (+), 57.31 (+), 62.33 (-), 69.25 (C_q), 82.88 (+), 85.53 (+), 108.50 (+), 126.12 (+, 2 C), 128.18 (+, 2 C), 128.33 (+), 135.10 (C_q), 169.03 (C_q), 169.95 (C_q), 207.03 (C_q); MS (CI): *m/z* (%) = 378.1 (59) [M+NH_4^+], 289.9 (59), 288.0 (100).

_E_- und _Z_-(2_R_,4_S_,5_R_)-4-(1-Ethoxycarbonyl-2-phenyl-vinyl)-5-methoxy-tetrahydro-furan-2-carbonsäuremethylester (196)



916 mg (2.82 mmol) **143** werden in einem trockenen Schlenk-Kolben unter Stickstoff in 20 mL abs. Acetonitril gelöst, im Aceton/Trockeneis-Bad auf –15 °C abgekühlt und mit 450 µL (4.62 mmol, 1.6 eq.) frisch destilliertem Benzaldehyd sowie 130 mg (0.14 mmol, 5.0 mol-%) Wilkinson-Katalysator versetzt. Unter Rühren spritzt man dem Reaktionsgemisch 7.0 mL (7.0 mmol, 2.5 eq.) einer 1 M Lösung von Diethylzink in Hexan zu und rührt dann 3 h, während man das Kühlbad allmählich bis auf 5 °C erwärmen lässt. Anschließend gibt man vorsichtig 10 mL einer ges. $NaHCO_3$-Lsg. zu, wobei sich unter Gasentwicklung ein gelber Niederschlag bildet. Man gibt solange ges. NH_4Cl-Lsg. zu, bis der Niederschlag weitgehend gelöst ist, überführt dann in einen Scheidetrichter und extrahiert mit 3 x 25 mL Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer sowie anschließend am Ölpumpenvakuum vom Lösemittel befreit. Man erhält 1.16 g Benzylalkohol **195** als Rohprodukt, der ohne weitere Reinigung umgesetzt wird. Dazu löst man das Rohprodukt in einem trockenen Schlenk-Kolben unter Stickstoff in einem Gemisch aus 10 mL abs. Acetonitril und 5 mL Toluol, kühlt im Eisbad auf

0 °C und versetzt das Gemisch dann mit 1.23 g (18.1 mmol, 6.4 eq.) Imidazol, 2.36 g (9.0 mmol, 3.2 eq.) Triphenylphosphin sowie schließlich 2.53 g (9.0 mmol, 3.2 eq.) Iod. Man entfernt das Eisbad und lässt 1 h Rühren. Dann überführt man das Reaktionsgemisch in einen Scheidetrichter und versetzt mit 25 mL ges. Na_2SO_3-Lösung, extrahiert nach kräftigem Schütteln mit 3 x 20 mL Diethylether und trocknet die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$. Nach dem Filtrieren und Entfernen der Lösemittel an Rotationsverdampfer bzw. Ölpumpenvakuum löst man den festen Rückstand in 10 mL Dichlormethan, versetzt mit 550 µL DBU (3.7 mmol, 1.3 eq.) und erhitzt 2 h zum Rückfluss. Das Reaktionsgemisch wird dann in einen Scheidetrichter überführt und mit 15 mL ges. NH_4Cl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und nach dem Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer chromatographisch gereinigt. Man erhält 549 mg (1.64 mmol, 58 %) *E*-**196** und *Z*-**196** als ein 60:40-Diastereomerengemisch in Form eines farblosen Öls.

R_f (für beide Diastereomere) = 0.45 (PE/EE 2:1).

NMR-Spektrum des *E*-Isomers:

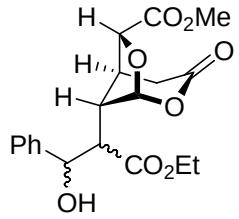
^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.29 (dd, *J* = 7.1 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 2.25 (ddd, *J* = 12.0 Hz, 8.8 Hz, 6.4 Hz, 1 H, H-3), 2.31 (ddd, *J* = 12.0 Hz, 10.3 Hz, 10.2 Hz, 1 H, H-3), 3.37 (s, 3 H), 3.58 (ddd, *J* = 10.2 Hz, 8.8 Hz, 4.2 Hz, 1 H, H-4), 3.71 (s, 3 H), 4.20 (dq, *J* = 10.7 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.26 (dq, 1 H, *J* = 10.7 Hz, 7.1 Hz), 4.56 (dd, *J* = 10.3 Hz, 6.4 Hz, 1 H, H-2), 5.29 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H, H-5), 7.16-7.38 (m, 5 H), 7.80 (s, 1 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 14.15 (+), 35.65 (-, C-3), 45.04 (+, C-4), 52.08 (+), 56.31 (+), 60.92 (-), 76.21 (+, C-2), 109.41 (+, C-5), 128.50 (+, 2 C), 128.67 (+), 129.20 (+, 2 C), 129.85 (C_q), 134.74 (C_q), 142.95 (+), 166.52 (C_q), 171.66 (C_q).

NMR-Spektrum des *Z*-Isomers:

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.04 (dd, *J* = 7.1 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 2.16 (ddd, *J* = 12.9 Hz, 7.9 Hz, 6.9 Hz, 1 H, H-3), 2.60 (ddd, *J* = 12.9 Hz, 8.2 Hz, 8.0 Hz, 1 H, H-3), 3.14 (ddd, *J* = 8.2 Hz, 6.9 Hz, 2.5 Hz, 1 H, H-4), 3.36 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 4.06 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.08 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.61 (dd, *J* = 8.0 Hz, 7.9 Hz, 1 H, H-2), 5.18 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H, H-5), 6.66 (s, 1 H), 7.16-7.38 (m, 5 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 13.69 (+), 34.12 (-, C-3), 49.98 (+, C-4), 52.20 (+), 55.63 (+), 60.97 (-), 75.68 (+, C-2), 108.94 (+, C-5), 128.01 (+, 3 C), 128.13 (+, 2 C), 133.02 (C_q), 133.23 (+), 135.53 (C_q), 168.79 (C_q), 171.77 (C_q).

MS (EI): *m/z* (%) 334.0 (1), 228.9 (30), 227.9 (100), 199.9 (37), 168.9 (66), 140.9 (55), 114.9 (29); HRMS (EI): ber. 334.1416 ($C_{18}H_{22}O_6$, [M^+]), gef. 334.1414.

(1*R*,1´*R/S*,2´*R/*S,5*S*,6*R*,8*S*)-8-(1´-Ethoxycarbonyl-2´-hydroxy-2´-phenylethyl)-3-oxo-2,7-dioxa-bicyclo[3.2.1]octan-6-carbonsäuremethylester (197)

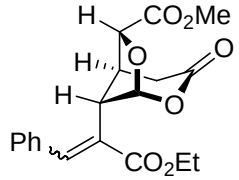


310 mg (0.88 mmol) **175** werden in einem trockenen Schlenk-Kolben unter Stickstoff in 15 mL abs. THF gelöst, im Aceton/Trockeneis-Bad auf –20 °C abgekühlt und mit 143 µL (1.41 mmol, 1.6 eq.) frisch destilliertem Benzaldehyd sowie 52 mg (56 µmol, 6.4 mol-%) Wilkinson-Katalysator versetzt. Unter Rühren spritzt man dem Reaktionsgemisch 2.6 mL (2.6 mmol, 3.0 eq.) einer 1 M Lösung von Diethylzink in Hexan zu und rührt dann 3 h, während man das Kühlbad allmählich bis auf 5 °C erwärmen lässt. Anschließend gibt man vorsichtig 10 mL einer ges. $NaHCO_3$-Lsg. zu, wobei sich unter Gasentwicklung ein gelber Niederschlag bildet. Man gibt solange ges. NH_4Cl-Lsg. zu, bis der Niederschlag weitgehend gelöst ist, überführt dann in einen Scheidetrichter und extrahiert mit 3 x 25 mL Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung (PE/EE 1:1) erhält man 251 mg (0.66 mmol, 75 %) **197** als farbloses Öl.

Eine detaillierte Auswertung der NMR-Spektren war aufgrund des Vorliegens von mehreren Diastereomeren nicht möglich.

MS (CI): *m/z* (%) = 396.1 (100) $[M+NH_4^+]$, 378.1 (14) $[M+NH_4^+ \Delta H_2O]$.

***E/Z*-(1*R*,5*S*,6*R*,8*S*)-8-(1´-Ethoxycarbonyl-2´-phenylethenyl)-3-oxo-2,7-dioxa-bicyclo[3.2.1]octan-6-carbonsäuremethylester (198)**



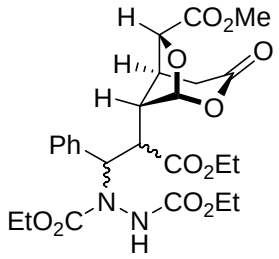
Man löst 222 mg (0.59 mmol) **175** in einem trockenen Schlenk-Kolben unter Stickstoff in einem Gemisch aus 5 mL abs. Acetonitril und 1 mL Toluol, kühlt im Eisbad auf 0 °C und versetzt das Gemisch dann mit 280 mg (4.11 mmol, 7.0 eq.) Imidazol, 464 mg (1.77 mmol, 3.0 eq.) Triphenylphosphin sowie schließlich 449 mg (1.77 mmol, 3.0 eq.) Iod. Man entfernt das Eisbad und lässt 14 h Rühren. Dann überführt man das Reaktionsgemisch in einen

Scheidetrichter und versetzt mit 25 mL ges. Na_2SO_3-Lösung, extrahiert nach kräftigem Schütteln mit 3 x 20 mL Diethylether und trocknet die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$. Nach dem Filtrieren und Entfernen der Lösemittel an Rotationsverdampfer bzw. Ölpumpenvakuum löst man den verbleibenden festen Rückstand in 5 mL Dichlormethan, versetzt mit 88 µL DBU (0.59 mmol, 1.0 eq.) und erhitzt 1.5 h zum Rückfluss. Das Reaktionsgemisch wird dann in einen Scheidetrichter überführt und mit 10 mL ges. $NaSO_3$-Lsg. und 15 mL ges. NH_4Cl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und nach dem Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer chromatographisch gereinigt. Man erhält 19 mg (0.053 mmol, 9 %) *E*- und *Z*-**198** als ein Diastereomerengemisch in Form eines farblosen Öls.

R_f (für beide Diastereomere) = 0.45 (PE/EE 1:1). Eine exakte Auswertung des NMR-Spektrums aufgrund des Vorliegens von untrennnbaren Diastereomeren nicht möglich.

MS (CI): *m/z* (%) = 378.2 (100) [$M+NH_4^+$], 361.2 (81) [MH^+].

(1*R*,1´*R/S*,2´*R/S*,5*S*,6*R*,8*S*)-8-(1´-Ethoxycarbonyl-2´-(hydrazino-*N*,*N*´-dicarbonsäure-diethylester)-2´-phenylethyl)-3-oxo-2,7-dioxa-bicyclo[3.2.1]octan-6-carbonsäure-methylester (199)

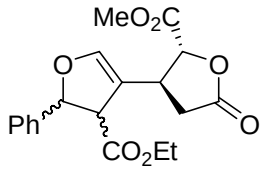


177 mg (0.47 mmol) **197** werden in 2 mL abs. DCM unter Stickstoff gelöst. Hierzu gibt man eine Lösung von 160 mg (0.61 mmol, 1.3 eq.) Triphenylphosphin in 10 mL abs. DCM, zu der man unter Stickstoff 96 µL (0.61 mmol, 1.3 eq.) DEAD zugespritzt und die man danach 15 min. bei Raumtemperatur gerührt hat. Nach 21 h Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (PE/EE 1:1). Man erhält 107 mg (0.20 mmol, 43 %) **199** als farbloses Öl.

Eine detaillierte Auswertung der NMR-Spektren war aufgrund des Vorliegens von mehreren untrennnbaren Diastereomeren nicht möglich.

MS (ES): *m/z* (%) = 554.3 (100) [$M+NH_4^+$], 537.2 (33) [MH^+].

(2*R/S*,3*R/S*,2´*R*,3´*S*)-4-(2´-(Methoxycarbonyl)-tetrahydro-5´-oxofuran-3´-yl)-2,3-dihydro-2-phenylfuran-3-carbonsäureethylester (200)

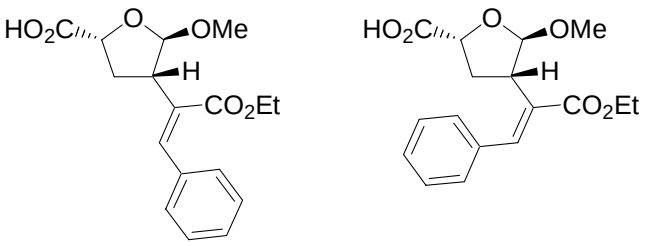


136 mg (0.36 mmol) **197** werden unter Stickstoff in 6 mL abs. DCM und 1.0 mL abs. Pyridin gelöst. Man gibt 0.1 mL (1.28 mmol, 3.5 eq.) Methansulfonylchlorid zu und erhitzt 3 h zum Rückfluss. Dann wird die Lösung mit 2 x 30 mL verdünnter HCl-Lsg. gewaschen und die Waschlösungen mit je 10 mL DCM rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und nach dem Filtrieren am Rotationsverdampfer auf ein Volumen von etwa 10 mL eingeengt. Man gibt 0.7 mL (4.7 mmol, 13.1 eq.) DBU zu und erhitzt 2 h zum Rückfluss. Das Reaktionsgemisch wird dann in einen Scheidetrichter überführt und mit 15 mL ges. NH_4Cl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und nach dem Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer chromatographisch gereinigt. Man erhält 30 mg (0.08 mmol, 23 %) **200** in Form eines farblosen Öls.

R_f = 0.57 (PE/EE 1:1). Eine detaillierte Auswertung der NMR-Spektren war aufgrund des Vorliegens von mehreren untrennnbaren Diastereomeren nicht möglich.

MS (CI): *m/z* (%) = 378.3 (100) [$M+NH_4^+$].

***E*- und *Z*-(2*R*,4*S*,5*R*)-4-(1-Ethoxycarbonyl-2-phenyl-vinyl)-5-methoxy-tetrahydro-furan-2-carbonsäure (201)**



229 mg (0.68 mmol) **196** werden in 10 mL THF gelöst und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Dann gibt man langsam eine Lösung von 16.4 mg (0.68 mmol, 1.0 eq.) Lithiumhydroxid in 10 mL Wasser zu und rührt 30 min. bei 0 °C. Anschließend versetzt man mit 30 mL ges. NaCl-Lösung und 30 mL Ethylacetat. Nach der Phasentrennung extrahiert man die organische Phase mit 20 mL Wasser und verwirft die organische Phase anschließend. Die vereinigten

wässrigen Phasen versetzt man mit 5 mL Essigsäure und extrahiert danach mit 3 x 20 mL Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer weitgehend von Lösemitteln befreit. Nach dem vollständigen Trocknen am Ölpumpenvakuum verbleiben 174 mg (0.54 mmol, 80 %) *E*-**201** und *Z*-**201** als ein 60:40-Diastereomerengemisch in Form eines farblosen Öls.

NMR-Spektrum des *E*-Isomers:

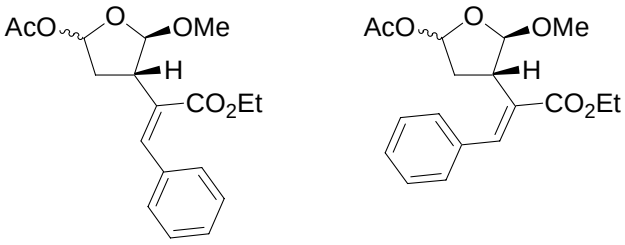
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.33 (dd, *J* = 7.2 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 2.30 (ddd, *J* = 12.2 Hz, 9.1 Hz, 6.7 Hz, 1 H, H-3), 2.43 (ddd, *J* = 12.2 Hz, 10.2 Hz, 9.7 Hz, 1 H, H-3), 3.41 (s, 3 H), 3.66 (ddd, *J* = 9.7 Hz, 9.1 Hz, 3.8 Hz, 1 H, H-4), 4.24 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.29 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.2 Hz, 1 H), 4.66 (dd, *J* = 10.2 Hz, 6.7 Hz, 1 H, H-2), 5.31 (d, *J* = 3.8 Hz, 1 H, H-5), 7.17-7.41 (m, 5 H), 7.86 (s, 1 H), 10.81 (s, br, 1 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 13.16 (+), 34.59 (-, C-3), 44.07 (+, C-4), 55.25 (+), 60.23 (-), 75.19 (+, C-2), 108.79 (+, C-5), 127.57 (+), 127.84 (+), 128.18 (+), 128.71 (C_q), 133.56 (C_q), 142.35 (+), 165.72 (C_q), 174.37 (C_q).

NMR-Spektrum des *Z*-Isomers:

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 2.22 (ddd, *J* = 13.0 Hz, 8.0 Hz, 6.8 Hz, 1 H, H-3), 2.71 (ddd, *J* = 13.0 Hz, 8.3 Hz, 8.0 Hz, 1 H, H-3), 3.21 (dddd, *J* = 8.3 Hz, 6.8 Hz, 2.4 Hz, 0.8 Hz, 1 H, H-4), 3.41 (s, 3 H), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.69 (dd, *J* = 8.0 Hz, 8.0 Hz, 1 H, H-2), 5.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H-5), 6.72 (d, *J* = 0.8 Hz, 1 H), 7.17-7.41 (m, 5 H), 10.81 (s, br, 1 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 12.67 (+), 33.11 (-, C-3), 49.13 (+, C-4), 54.77 (+), 60.18 (-), 74.36 (+, C-2), 108.11 (+, C-5), 127.04 (+), 127.09 (+), 127.15 (+), 131.67 (C_q), 132.79 (+), 134.41 (C_q), 167.89 (C_q), 175.10 (C_q).

MS (NI-EI): *m/z* (%) 321.6 (10), 320.2 (100) [M^-], 305.2 (5); HRMS (NI-EI): ber. 320.1260 ($C_{17}H_{20}O_6$, [M^-]), gef. 320.1261.

E- und *Z*-(2*R*,3*S*,5*R/S*)-2-(5-Acetoxy-2-methoxy-tetrahydro-furan-3-yl)-3-phenyl-acrylsäureethylester (202)

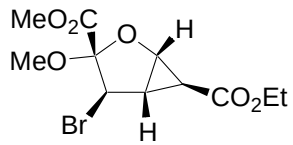


116 mg (0.36 mmol) **201** werden in einem trockenen Schlenk-Kolben unter Stickstoff mit 20 mL abs. THF gelöst und mit 2 ml wasserfreier Essigsäure sowie einer Spatelspitze

Kupfer(II)-acetat Monohydrat versetzt. Anschließend werden 253 mg (0.57 mmol, 1.6 eq.) $Pb(OAc)_4$ zugegeben und mit einer 250-Watt-Lampe aus ca. 10 cm Entfernung 1.5 h lang bestrahlt, wobei anfangs deutliche, später schwächere Gasentwicklung beobachtet wird. Die Temperatur wird dabei mittels Wasserkühlung konstant bei 18 °C gehalten. Anschließend wird die klare, hellblaue Lösung mit 50 mL Ethylacetat versetzt und mit 20 mL Wasser sowie anschließend 20 mL ges. $NaHCO_3$-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel verbleiben 69 mg (0.21 mmol, 57 %) *E*-(5*R*)-**202**, *E*-(5*S*)-**202,** *Z*-(5*R*)-**202** und *Z*-(5*S*)-**202** als ein Diastereomerengemisch in Form eines farblosen Öls.

R_f (für alle vier Diastereomere) = 0.60 (PE/EE 2:1). Eine detaillierte Auswertung der NMR-Spektren war aufgrund des Vorliegens von mehreren untrennnbaren Diastereomeren nicht möglich. MS (EI): *m/z* (%) 333.0 (1) [$M^+\Delta H$], 274.0 (43), 214.0 (86), 186.0 (100), 185.0 (47), 158.0 (43), 141.0 (47), 129.0 (80), 115.0 (38), 91.0 (21), 42.9 (61); HRMS (LSI): ber. 335.1495 ($C_{18}H_{23}O_6$, [MH^+]), gef. 335.1487.

(1*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-(-)-4-Brom-3-methoxy-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (208)

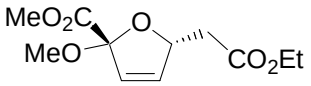


1.00 g (4.71 mmol) **15** werden in 25 mL Methanol gelöst und unter Lichtausschluss mit 839 mg (4.71 mmol, 1.0 eq.) *N*-Bromsuccinimid versetzt. Man rührt 2.5 h bei Raumtemperatur, überführt die Lösung dann in einen Scheidetrichter, wäscht mit 50 mL DCM nach und wäscht schließlich mit 30 mL ges. Na_2SO_3-Lösung. Die wässrige Phase wird mit 2 x 50 mL DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet. Die Lösung wird filtriert und vom Lösemittel am Rotationsverdampfer befreit, der Rückstand anschließend an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Es verbleiben 1.33 g (4.12 mmol, 87 %) eines farblosen Feststoffs.

Schmp.: 57 °C; R_f = 0.20 (PE/EE 5:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -52 (CH_2Cl_2, c = 1.5); ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.25 (dd, *J* = 7.2 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 2.42 (dd, *J* = 3.9 Hz, 1.3 Hz, 1 H, H-6), 2.59 (dd, *J* = 5.3 Hz, *J* = 3.9 Hz, 1 H, H-5), 3.23 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.10 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.2 Hz, 1 H), 4.13 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.34 (s, 1 H, H-4), 4.67 (dd, *J* = 5.3 Hz,

1.3 Hz, 1 H, H-1); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 14.18 (+), 28.25 (+, C-6), 30.80 (+, C-5), 50.57 (+, C-4), 52.28 (+), 52.94 (+), 61.12 (-), 66.28 (+, C-1), 111.44 (C_q, C-3), 165.62 (C_q), 169.19 (C_q); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3080, 2982, 2961, 2939, 2838, 1764, 1717, 1456, 1438, 1407, 1386, 1313, 1271, 1181, 1126, 1106, 1066, 1017, 988, 939, 873, 847, 823, 760, 710, 681, 588; MS (EI-MS): *m/z* (%) = 324.1 (1) [^{81}Br-M^+], 322.1 (1) [^{79}Br-M^+], 295.1 (97), 293.1 (100), 265.1, (57), 263.1 (66), 249.0 (54), 247.0 (65), 211.1 (60), 197.0 (41), 196.0 (42), 194.0 (42), 160.1 (92), 155.1 (54), 141.1 (63), 111.0 (61), 83.0 (64); HRMS (EI): ber. 322.0052 ($C_{11}H_{15}BrO_6$, [^{79}Br-M^+]), gef. 322.0047.

(2*S*,5*R*)-(-)-5-Ethoxycarbonylmethyl-2-methoxy-2,5-dihydro-furan-2-carbonsäure-methylester (209)

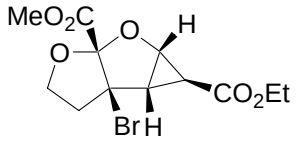


250 mg (0.77 mmol) **208** werden in einem trockenen Zweihals-Schlenkkolben mit aufgesetztem Rückflusskühler und Septum unter Stickstoff in 6.0 mL abs. Benzol gelöst und mit 13 mg (0.08 mmol, 0.1 eq.) AIBN versetzt. 244 µl (0.92 mmol, 1.2 eq.) Tri-*n*-butylzinnhydrid werden über das Septum zugespritzt. Man erhitzt 2.5 h zum Rückfluss. Danach läßt man etwas abkühlen, entfernt das Benzol am Rotationsverdampfer und nimmt den Rückstand in 25 mL EE auf und überführt ihn in einen Erlenmeyerkolben. Man gibt 30 mL einer 15 %-igen KF-Lösung zu und rührt 1 h kräftig bei Raumtemperatur. Der dabei ausfallende, farblose Niederschlag wird mittels Filtration durch Celite abgetrennt und das zweiphasige Filtrat im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird noch mit 3 x 20 mL EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dann über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Chromatographische Reinigung des Rückstands an Kieselgel (zunächst PE/EE 5:1, später Wechsel auf PE/EE 1:1) liefert 138 mg (0.57 mmol, 73 %) **209** in Form eines farblosen Öls.

R_f = 0.59 (PE/EE 1:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -126 (CH_2Cl_2, c = 2.6); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.20 (dd, *J* = 7.2 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 2.54 (dd, *J* = 15.6 Hz, 7.4 Hz, 1 H), 2.73 (dd, *J* = 15.6 Hz, 6.8 Hz, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 4.09 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.13 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.2 Hz, 1 H), 5.20 (dddd, *J* = 7.4 Hz, 6.8 Hz, 2.2 Hz, 1.5 Hz, 1 H, H-5), 5.79 (dd, *J* = 5.9 Hz, 2.2 Hz, 1 H, H-3), 6.33 (dd, *J* = 5.9 Hz, 1.5 Hz, 1 H, H-4); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 14.10 (+), 40.02 (-), 50.68 (+), 52.67 (+), 60.76 (-), 82.32 (+, C-5), 111.15 (C_q, C-2), 126.47 (+, C-3), 136.58 (+, C-4), 168.55 (C_q), 169.91 (C_q); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2983,

2958, 2910, 2835, 1737, 1438, 1376, 1274, 1200, 1176, 1101, 1080, 1058, 1027, 942, 799, 726; MS (EI): *m/z* (%) = 185.1 (100) [$M^+\Delta CO_2Me$], 167.1 (22), 111.0 (20), 81.1 (20), 29.2 (25); HRMS (LSI): ber. 245.1025 ($C_{11}H_{17}O_6$, [MH^+]), gef. 245.1028.

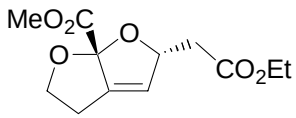
(1*S*,1a*S*,1b*R*,4a*R*,5a*R*)-(+)-1b-Bromo-hexahydro-4,5-dioxa-cyclopropa[*a*]pentalen-1,4a-dicarbonsäure-1-ethylester-4a-methylester (210)



795 mg (3.1 mmol) **179** werden in 45 mL Chloroform gelöst und unter Lichtausschluss mit 556 mg (3.1 mmol, 1.0 eq.) *N*-Bromsuccinimid versetzt. Man rührt 24 h bei Raumtemperatur, überführt das Reaktionsgemisch dann in einen Scheidetrichter und wäscht mit 30 mL ges. Na_2SO_3-Lösung. Die wässrige Phase wird mit 2 x 20 mL Chloroform extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und unter Lichtausschluss am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Chromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 526 mg (1.57 mmol, 51 %) **210** als farblosen Feststoff.

Schmp.: 81 °C; R_f = 0.20 (PE/EE 5:1); $[\alpha]_D^{20}$ = +43 (CH_2Cl_2, c = 0.6); ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.26 (dd, *J* = 7.2 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 2.31 (dd, *J* = 4.2 Hz, 1.0 Hz, 1 H, H-1), 2.79 (ddd, *J* = 13.6 Hz, 10.2 Hz, 7.6 Hz, 1 H, H-2), 2.82 (dd, *J* = 5.3 Hz, 4.2 Hz, 1 H), 3.01 (ddd, *J* = 13.6 Hz, 8.1 Hz, 4.3 Hz, 1 H, H-2), 3.85 (s, 3 H), 4.11 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.13 (ddd, *J* = 8.6 Hz, 8.1 Hz, 7.6 Hz, 1 H, H-3), 4.15 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.2 Hz, 1 H), 4.29 (ddd, *J* = 10.2 Hz, 8.6 Hz, 4.3 Hz, 1 H, H-3), 4.68 (dd, *J* = 5.3 Hz, 1.0 Hz, 1 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 14.16 (+), 28.94 (+, C-1), 36.99 (+), 39.42 (-, C-2), 52.97 (+), 61.26 (-), 65.25 (C_q), 67.64 (+), 68.36 (-, C-3), 118.21 (C_q), 166.85 (C_q), 168.98 (C_q); IR (ATR-Apparatur): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3081, 2986, 2960, 2920, 2850, 1760, 1710, 1405, 1307, 1271, 1182, 1140, 1118, 1098, 1075, 1048, 1020, 939, 895, 854, 799, 752, 714, 623; MS (EI): *m/z* (%) = 307.0 (13), 305.0 (12), 209.1 (100), 208.0 (40), 206.0 (41), 181.1 (79), 179.0 (31), 149.0 (18); HRMS (LSI): ber. 335.0130 ($C_{12}H_{16}BrO_6$, [^{79}Br-MH^+]), gef. 335.0127; $C_{12}H_{15}BrO_6$: ber. C 43.00, H 4.51, gef. C 42.93, H 4.55.

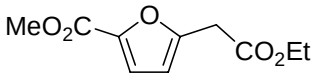
(5*R*,6a*S*)-(-)-5-Ethoxycarbonylmethyl-3,5-dihydro-2H-furo[2,3-*b*]furan-6a-carbonsäure-methylester (211)



268 mg (0.80 mmol) **210** werden in einem trockenen Zweihals-Schlenkkolben mit aufgesetztem Rückflusskühler und Septum unter Stickstoff in 8 mL abs. Benzol gelöst und mit 13 mg (0.08 mmol, 0.1 eq.) AIBN versetzt. 254 µL (0.96 mmol, 1.2 eq.) Tributylzinnhydrid werden über das Septum zugespritzt. Man erhitzt 3 h zum Rückfluss. Danach läßt man etwas abkühlen, entfernt das Benzol am Rotationsverdampfer und nimmt den Rückstand in 20 mL EE auf und überführt ihn in einen Erlenmeyerkolben. Man gibt 30 mL einer 15 %-igen KF-Lösung zu und rührt 1 h kräftig bei Raumtemperatur. Der dabei ausfallende, farblose Niederschlag wird durch Filtration durch Celite abgetrennt und das zweiphasige Filtrat im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird noch mit 3 x 20 mL EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dann über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Chromatographische Reinigung des Rückstands an Kieselgel (zunächst PE:EE = 5:1, später Wechsel auf PE:EE = 1:1) liefert 156 mg (0.61 mmol, 76 %) eines farblosen Öls.

R_f = 0.25 (PE/EE 1:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -151 (CH_2Cl_2, c = 1.0); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 2.51 (dd, *J* = 15.8 Hz, 8.0 Hz, 1 H), 2.54-2.73 (m, 2 H), 2.77 (dd, *J* = 15.8 Hz, 5.9 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 4.01-4.10 (m, 1 H), 4.09 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 4.25-4.32 (m, 1 H), 5.47-5.54 (m, 1 H), 5.93-5.95 (m, 1 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 14.12 (+), 25.32 (-), 40.42 (-), 52.58 (+), 60.71 (-), 71.65 (-), 88.02 (+), 115.11 (C_q), 127.47 (+), 141.92 (C_q), 169.49 (C_q), 169.85 (C_q); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2983, 2901, 1737, 1438, 1377, 1273, 1173, 1111, 1065, 1033, 980, 943, 876, 828, 809, 771, 631; MS (EI): *m/z* (%) = 256.1 (2) [M^+], 197.1 (100) [$M^+\Delta CO_2Me$], 155.1 (33), 151.1 (28) [$M^+\Delta CO_2Me,\Delta EtOH$], 125.1 (17); HRMS (EI): ber. 256.0947 ($C_{12}H_{16}O_6$, [M^+]), gef. 256.0947.

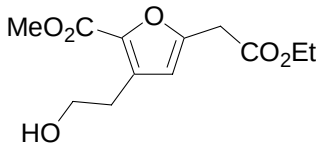
5-Ethoxycarbonylmethylfuran-2-carbonsäuremethylester (212)



20 mg (0.08 mmol) **209** werden in einem NMR-Messröhrchen in $CDCl_3$ gelöst. Entfernen des Lösemittels nach zwei Tagen liefert 17 mg (0.08 mmol, 100 %) des Furans **212** als farbloses Öl.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 3.69 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 6.33 (d, *J* = 3.5 Hz, 1 H), 7.07 (d, *J* = 3.5 Hz, 1 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 13.35 (+), 33.51 (-), 51.73 (+), 60.77 (-), 109.88 (+), 118.51 (+), 143.09 (C_q), 151.76 (C_q), 158.38 (C_q), 167.74 (C_q).

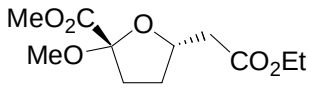
5-Ethoxycarbonylmethyl-3-(2-hydroxy-ethyl)-furan-2-carbonsäuremethylester (213)



100 mg (0.39 mmol) **211** werden in einem NMR-Messröhrchen in $CDCl_3$ gelöst. Entfernen des Lösemittels nach zwei Tagen liefert 100 mg (0.39 mmol, 100 %) des umgelagerten Furans **213** als farbloses Öl.

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 2.65 (s, br, 1 H), 2.98 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 3.67 (s, 2 H), 3.77 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 6.34 (s, 1 H); ^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 14.03 (+), 29.21 (-), 34.12 (-), 51.60 (+), 61.44 (-), 62.09 (-), 113.08 (+), 133.93 (C_q), 139.47 (C_q), 151.05 (C_q), 159.82 (C_q), 168.49 (C_q); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3432, 2985, 2958, 1730, 1716, 1615, 1551, 1443, 1401, 1371, 1314, 1201, 1156, 1097, 1044, 1028, 985, 878, 853, 825, 772, 691, 624; MS (EI): *m/z* (%) = 256.0 (24) [M^+], 238.0 (22) [$M^+\Delta H_2O$], 225.9 (86) [$M^+\Delta CH_2O$], 194.1 (100), 165.1 (46), 151.0 (29), 153.2 (63), 65.0 (46), 28.2 (73); HRMS (EI): ber. 256.0947 ($C_{12}H_{16}O_6$, [M^+]), gef. 256.0949.

(2*S*,5*S*)-(-)-5-Ethoxycarbonylmethyl-2-methoxy-tetrahydro-furan-2-carbonsäuremethylester (214)

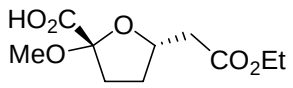


564 mg (2.31 mmol) **209** werden in einem Schlenk-Kolben in 25 mL Methanol gelöst und mit 56 mg Palladium auf Aktivkohle (10 % Pd-Gehalt) versetzt. Anschließend evakuiert man kurz und spült den Kolben dann mit Wasserstoff. Diesen Vorgang wiederholt man zweimal und lässt dann 2 h unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur rühren. Die schwarze Suspension wird durch Celite filtriert und das klare Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Lösemittelrückstände werden am Ölpumpenvakuum entfernt. Man erhält

so ohne die Notwendigkeit einer weiteren Reinigung 549 mg (2.23 mmol, 97 %) **214** als farbloses Öl.

R_f = 0.60 (PE/EE 1:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -43 (CH_2Cl_2, c = 1.3); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.21 (dd, *J* = 7.2 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 1.75-1.90 (m, 1 H), 2.04-2.24 (m, 3 H), 2.49 (dd, *J* = 15.4 Hz, 7.3 Hz, 1 H), 2.77 (dd, *J* = 15.4 Hz, 6.5 Hz, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 4.08 (dq, *J* = 10.9 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.12 (dq, *J* = 10.9 Hz, 7.2 Hz, 1 H), 4.60-4.70 (m, 1 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 14.18 (+), 29.93 (-), 37.16 (-), 41.69 (-), 51.18 (+), 52.64 (+), 60.60 (-), 78.57 (+), 106.26 (+), 169.84 (C_q), 170.67 (C_q); IR (NaCl-Platten): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2983, 2955, 2836, 1738, 1439, 1370, 1282, 1198, 1152, 1079, 1049, 802; MS (EI): *m/z* (%) = 215.0 (10) [$M^+\Delta$OMe], 201.0 (18), 187.0 (100), 141.0 (40), 126.9 (37), 113.0 (32), 70.9 (34); HRMS (LSI): ber. 379.0158 ($C_{11}H_{18}CsO_6$, [MCs^+]), gef. 379.0166.

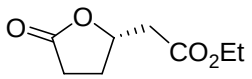
(2*S*,5*S*)-(-)-5-Ethoxycarbonylmethyl-2-methoxy-tetrahydro-furan-2-carbonsäure (215)



204 mg (0.83 mmol) **214** werden in 10 mL THF gelöst und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Dann gibt man langsam eine Lösung von 20 mg (0.84 mmol, 1.0 eq.) Lithiumhydroxid in 10 mL Wasser zu und rührt 40 min. bei 0 °C. Anschließend versetzt man mit 30 mL ges. NaCl-Lösung und wäscht mit 30 mL Ethylacetat. Die wässrige Phase versetzt man dann mit 2.5 mL Essigsäure und extrahiert danach mit 3 x 20 mL Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer weitgehend vom Lösemittel befreit. Nach dem vollständigen Trocknen am Ölpumpenvakuum verbleiben 121 mg (0.52 mmol, 63 %) **215** als ein farbloses Öl.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.20 (dd, *J* = 7.2 Hz, 7.1 Hz, 3 H), 1.67-1.93 (m, 1 H), 2.05-2.27 (m, 3 H), 2.51 (dd, *J* = 15.4 Hz, 6.5 Hz, 1 H), 2.72 (dd, *J* = 15.4 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 4.09 (dq, *J* = 10.9 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 4.13 (dq, *J* = 10.9 Hz, 7.2 Hz, 1 H), 4.61-4.71 (m, 1 H), 9.87 (s, br, 1 H, OH); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 14.10 (+), 29.93 (-), 36.90 (-), 41.54 (-), 51.24 (+), 60.81 (-), 78.78 (+), 106.12 (C_q), 170.97 (C_q), 173.02 (C_q); MS (ESI): *m/z* (%) = 250.1 (100) [$M+NH_4^+$].

(*S*)-Ethyl-2-(tetrahydro-5-oxofuran-2-yl)-acetat (216)



92 mg (0.39 mmol) **215** werden in einem trockenen Schlenkkolben unter Stickstoff in 15 mL abs. THF gelöst und mit 4 mg (0.02 mmol, 5.1 mol-%) $Cu(OAc)_2 \times H_2O$ sowie 289 mg (0.65 mmol, 1.7 eq.) $Pb(OAc)_4$ versetzt. Unter Kühlung auf 18 °C wird die Lösung unter Rühren 2 h mit einer 250-Watt-Lampe aus einer Entfernung von ca. 15 cm bestrahlt. Anschließend wird die klare, hellblaue Lösung mit 100 mL ges. $NaHCO_3$-Lösung versetzt und mit 4 x 20 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Es verbleiben 55 mg (0.32 mmol, 82 %) eines farblosen Öls. Die säulenchromatographische Reinigung gelingt nicht zufrieden stellend, so dass keine verlässlichen NMR-Daten angegeben werden können.
MS (CI): *m/z* (%) = 191.2 (8), 190.2 (100) $[M+NH_4^+]$.

E Literaturverzeichnis

[1] P. Nuhn, *Naturstoffchemie*, S. Hirzel Verlag Stuttgart **1997**, 3. Auflage, S. 23f.

[2] G. Habermehl, P. E. Hamann, *Naturstoffchemie: Eine Einführung*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg **1992**, S. 1.

[3] K. C. Nicolaou, Z. Yang, G. Shi, J. L. Gunzner, K. A. Agrios, P. Gärtner, *Nature* **1998**, *392*, 264-269.

[4] S. H. Chanteau, J. M. Tour, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8750-8766.

[5] D. K. James, J. M. Tour, *Topics in Current Chemistry* **2005**, *257*, 33-62.

[6] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Proc. Nat. Ac. Sci.* **2004**, *101*, 11929-11936.

[7] D. L. Boger, J. Deharnais, K. Capps, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4138-4176.

[8] (a) S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, R. Daeffler, A. Osmani, K. Schreiner, M. Seeger-Weibel, B. Bérod, K. Schaer, R. Gamboni, S. Chen, W. Chen, C. T. Jagoe, F. R. Kinder jr., M. Loo, K. Prasad, O. Repič, W.-C. Shieh, R.-M. Wang, L. Waykole, D. D. Xu, S. Xue, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 92-100. (b) S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, F. Schuerch, D. Grimler, G. Koch, R. Daeffler, A. Osmani, A. Hirni, K. Schaer, R. Gamboni, A. Bach, A. Chaudhary, S. Chen, W. Chen, B. Hu, C. T. Jagoe, H.-Y. Kim, F. R. Kinder jr., Y, Liu, Y. Lu, J. McKenna, M. Prashad, T. M. Ramsey, O. Repič, L. Rogers, W.-C. Shieh, R.-M. Wang, L. Waykole, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 101-106. (c) S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, F. Schuerch, G. Koch, E. Kuesters, R. Daeffler, A. Osmani, M. Seeger-Weibel, E. Schmid, A. Hirni, K. Schaer, R. Gamboni, A. Bach, S. Chen, W. Chen, P. Geng, C. T. Jagoe, F. R. Kinder jr., G. T. Lee, J. McKenna, T. M. Ramsey, O. Repič, L. Rogers, W.-C. Shieh, R.-M. Wang, L. Waykole, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 107-112. (d) S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, F. Schuerch, M. Seger, K. Schreiner, R. Daeffler. A. Osmani, D. Bixel, O. Loiseleur, J. Cercus, H. Staettler, K. Schaer, R. Gamboni, A. Bach, G.-P. Chen, W. Chen, P. Geng, G. T. Lee, E. Loeser, J. McKenna, F. R. Kinder jr., K. Konigsberger, K. Prasad, T. M. Ramsey, N. Reel, O. Repič, L. Rogers, W.-C. Shieh, R.-M. Wang, L. Waykole, S. Xue, G. Florence, E. Paterson, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 113-121. (e) S. J. Mickel, D. Niederer, R. Daeffler, A. Osmani, E. Kuesters, E. Schmid, K. Schaer, R. Gamboni, W. Chen, E. Loeser, F. R. Kinder jr., K. Konigsberger, K. Prasad, T. M. Ramsey, O. Repič, R.-M. Wang, G. Florence, I. Lyothier, I. Paterson, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 122-130.

[9] S. P. Gunasekera, M. Gunasekera, R. E. Longley, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4912-4915.

[10] W. L. Duax, G. D. Smith, P. D. Strong, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6725-6729.

[11] K. Stromgaard, K. Nakanishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1640-1658.

[12] (a) A. Maruyama, A. Terahara, Y. Nakadeira, M. C. Woods, K. Nakanishi, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *4*, 309-313; (b) A. Maruyama, A. Terahara, Y. Nakadeira, M. C. Woods, Y. Takagi, K. Nakanishi, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *4*, 315-319.

[13] G. J. Kruger, P. S. Steyn, R. Vleggaar, C. J. Rabie, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 441-442.

[14] L. Mayol, V. Piccialli, S. Donato, *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 823-828.

[15] E. Kaltenegger, B. Brem, K. Mereiter, H. Kalchhauser, H. Kahlig, O. Hofer, S. Vajrodaya, H. Greger, *Phytochemistry* **2003**, *63*, 803-816.

[16] (a) *Totalsynthese von Gracilin C*: E. J. Corey, M. A. Letavic, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9616-9617; (b) *Totalsynthese von Asteltoxin*: K. Tadano, H. Yamada, Y. Idogaki, S. Ogawa, T. Suami, *Tetrahedron* **1990**, *46 (7)*, 2353-2366; (c) *Totalsynthese von Monensin*: T. Fukuyama, K. Akasaka, D. S. Karanewsky, C. L. J. Wang, G. Schmid, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 262-263; (d) *Totalsynthese von Ginkgolide A*: E. J. Corey, A. K. Ghosh, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29 (26)*, 3205-3206.

[17] T. L. B. Boivin, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3309-3362.

[18] (a) C. Böhm, M. Schinnerl, C. Bubert, M. Zabel, T. Labahn, E. Parisini, O. Reiser, *Eur. J. Chem.* **2000**, 2955-2965; (b) C. Böhm, O. Reiser, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1315-1318.

[19] R. B. Chhor, B. Nosse, S. Sörgel, C. Böhm, M. Seitz, O. Reiser, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 260-270.

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

[21] E. Jezek, Dissertation, Universität Regensburg **2005**.

[22] J. R. Pawlik, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1911-1922.

[23] J. E. Hochlowski, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1141-1142.

[24] (a) A. Rudi, Y. Kashman, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4019-4022; (b) S. C. Bobzin, D. J. Faulkner, *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 225-232; (c) J. R. Pawlik, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1911-1922.

[25] (a) T. P. Brady, E. K. Wallace, S. H. Kim, G. Guizzunti, V. Malhotra, E. A. Theodorakis, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5035-5039. (b) G. Guizzunti, T. P. Brady, V. Malhotra, E. A. Theodorakis, *J. Am Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4190-4191.

[26] C. Kim. R. Hoang, E. A. Theodorakis, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1295-1297.

[27] T. F. Molinski, D. J. Faulkner, H. Cun-heng, G. G. Van Duyne, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4564-4567.

[28] L. Mayol, V. Piccialli, D. Sica, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5369-5376.

[29] R. A. Keyzers, P. T. Northcote, M. T. Davies-Coleman, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 321-334.

[30] A. Mayer, B. Köpke, H. Anke, O. Sterner, *Phytochemistry* **1996**, *43*, 375-376.

[31] T. P. Brady, S. H. Kim, K. Wen, C. Kim, E. A. Theodorakis, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7175-7190.

[32] L. Mayol, V. Piccialli, D. Sica, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1253-1256.

[33] E. J. Corey, M. A. Letavic, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9616-9617.

[34] (a) M. Arnó, M. A. González, R. J. Zaragozá, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1242-1251; (b) A. Abad, M. Arnó, L. R. Domingo, R. J. Zaragozá, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4937-4940.

[35] T. Nakata, S. Nagao, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6465-6468.

[36] E. Wenkert, M. Guo, R. Lavilla, B. Porter, K. Ramachandran, J.-H. Sheu, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6203-6214.

[37] 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.

[38] D. A. Evans, K. A. Woerpel, B. Nosse, A. Schall, Y. Shinde, E. Jezek, M. M. Haque, R. B. Chhor, O. Reiser, *Org. Synth.* **2006**, *83*, 97-99.

[39] F. Effenberger, R. Maier, K.-H. Schönwälder, T. Ziegler, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2766-2782.

[40] E. Negishi, A. de Meijere, *Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis*, Vol. 1, John Wiley & Sons, New York **2002**, S. 249ff.

[41] E. Negishi, A. de Meijere, *Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis*, Vol. 1, John Wiley & Sons, New York **2002**, S. 1133ff.

[42] E. Negishi, A. de Meijere, *Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis*, Vol. 1, John Wiley & Sons, New York **2002**, S. 493ff.

[43] K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, H. Butenschön (Hrsg.), *Organische Chemie*, VCH Weinheim **1995**, 2. Auflage, S. 449.

[44] K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, H. Butenschön (Hrsg.), *Organische Chemie*, VCH Weinheim **1995**, 2. Auflage, S. 111.

[45] I. Pálinkó, F. Notheisz, M. Bartók, *Catalysis Letters* **1988**, *1*, 127-131.

[46] T. Satoh, K. Nanba, S. Suzuki, *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 817-820.

[47] E. Müller, O. Bayer, H. Kropf (Hrsg.), *Methoden der Organischen Chemie - Reduktion I*, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1980**, S. 67ff.

[48] C. Kim, T. Brady, S. H. Kim, E. A. Theodorakis, *Synth. Comm.* **2004**, *34*, 1951-1965.

[49] (a) E. Wenkert, M. E. Alonso, H. E. Gottlieb, E. L. Sanchez, *J. Org. Chem.* **1977**, 3945-3949; (b) W. Yue, Universität Regensburg **2003**, unveröffentlichte Ergebnisse.

[50] T. Laue, A. Plagens, *Namen- und Schlagwort-Reaktionen der Organischen Chemie*, 3. Auflage, Teubner Verlag, Stuttgart **1998**, S. 184ff.

[51] M. L. Wolfrom, R. L. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 1516-1521.

[52] (a) J. D. Bacha, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 83-93; (b) J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3609-3619.

[53] G. Guella, I. N'Diaye, G. Chiasera, F. Pietra, *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1: Org. Bioorg. Chem.* **1993**, *14*, 1545-1546.

[54] F. Fariña, M. V. Martin, M. C. Paredes, *Heterocycles* **1984**, *22*, 1733-1739.

[55] J. P. McDevitt, P. T. Lansbury Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3818-3828.

[56] F. Schweizer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 230-253.

[57] G. Baschang, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6331-6360.

[58] R. L. Hamill, M. M. Hoehn, *J. Antibiot.* **1973**, *26*, 463-465.

[59] (a) Y. Suhara, M. Ichikawa, J. E. K. Hildreth, Y. Ichikawa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2549-2552; (b) Y. Suhara, J. E. K. Hildreth, Y. Ichikawa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1575-1578; (c) A. Lohse, K. B. Jensen, K. Lundgren, M. Bols, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1965-1971; (d) A. Lohse, K. B. Jensen, M. Bols, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3033-3036.

[60] siehe Ref. 80-86 der *Supporting Information* von F. Schweizer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 230-253.

[61] K. Isono, K. Asahi, S. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7490-7505.

[62] D. Zhang, M. J. Miller, *Curr. Pharm. Des.* **1999**, *5*, 73-99.

[63] H. Ohrui, H. Kuzuhara, S. Emoto, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *45*, 4267-4270.

[64] Y. Auberson, P. Vogel, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7019-7032.

[65] E. Grunwald, S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 841-846.

[66] T. Mukaiyama, K. Suzuki, T. Yamada, F. Tabusa, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 265-276.

[67] P. Garner, J. M. Park, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5065-5068.

[68] K. Bischofsberger, A. J. Brink, O. G. de Villiers, R. H. Hall, A. Jordaan, *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1* **1977**, *12*, 1472-1476.

[69] P. R. Sridhar, K. C. Ashalu, S. Chandrasekaran, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1777-1779.

[70] O. G. Kulinkovich, I. G. Tishchenko, Y. N. Romashin, *Zhurnal Organicheskoi Khimii* **1986**, *22*, 2474-2479.

[71] S. Winstein, T. G. Traylor, C. S. Garner, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3741-3747.

[72] M. Vaultier, N. Knouzi, R. Carrié, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 763-764.

[73] S. Inouye, T. Tsuruoka, T. Ito, T. Niida, *Tetrahedron* **1968**, *23*, 2125-2144.

[74] U. K. Pandit, H. S. Overkleeft, B. C. Borer, H. Bieraugel, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 959-968.

[75] S. C. Bobzin, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3902-3907.

[76] S. C. Bobzin, D. J. Faulkner, *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 225-232.

[77] E. J. Dumdei, E. D. De Silva, R. J. Andersen, M. I. Choudhary, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2712-2713.

[78] M. Gavagnin, R. R. Vardaro, C. Avila, G. Cimino, J. Ortea, *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 368-371.

[79] W. Rungprom, W. Chavasiri, U. Kokpol, A. Kotze, M. J. Garson, *Marine Drugs* **2004**, *2*, 101-107.

[80] (a) G. M. Strunz, P. Giguère, *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 2123-2126; (b) G. M. Strunz, P. Giguère, *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 204-205; (c) G. M. Strunz, C.-M. Yu, L. Ya, P. S. White, E. A. Dixon, *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 782-786.

[81] S. Wendeborn, H. Nussbaumer, F. Robert, M. Jörg, J. P. Pachlatko, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5461-5464.

[82] A. Poiner, W. C. Taylor, *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 1713-27.

[83] E. Negishi, A. de Meijere, *Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis*, Vol. 1, John Wiley & Sons, New York **2002**, S.1134f, S. 1168, S. 1170.

[84] G. Zweifel, S. J. Backlund, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3184-3185.

[85] (a) E. J. Griffen, D. G. Roe, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1484-1485; (b) G. W. Gribble, T. C. Barden, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5900-5902.

[86] (a) E. Jezek, A. Schall, P. Kreitmeier, O. Reiser, *Synlett* **2005**, *6*, 915-918. (b) A. Padwa, P. Rashatasakhon, A. D. Ozdemir, J. Willis, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 519-528.

[87] (a) A. A. G. Faraco, M. A. F. Prado, R. B. Alves, R. F. P. Faraco, R. J. Alves, J. D. Souza-Filho, E. C. Meurer, M. N. Eberlin, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3317-3320; (b) E. Lee, D. S. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4341-4342.

[88] R. A. Olofson, J. Cuomo, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2538-2541.

[89] L. De Luca, G. Giacomelli, S. Masala, A. Porcheddu, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4999-5001.

[90] T. Laue, A. Plagens, *Namen- und Schlagwort-Reaktionen der Organischen Chemie*, 3. Auflage, Teubner Verlag, Stuttgart **1998**, S. 328ff.

[91] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie*, VCH Weinheim **1995**, S. 847.

[92] J. Boutagy, R. Thomas, *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 87-99.

[93] T. Laue, A. Plagens, *Namen- und Schlagwort-Reaktionen der Organischen Chemie*, 3. Auflage, Teubner Verlag, Stuttgart **1998**, S. 16ff.

[94] (a) I. J. Borowitz, L. J. Grossman, *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 471-474; (b) J. W. Chern, M. Huang, J. H. Tien, S. H. Pai, *Heterocycles* **1988**, *27*, 1349-1351; (c) S. Inokawa, K. Yoshida, T. Ogata, *Carbohyd. Res.* **1973**, *26*, 230-233.

[95] K. Kanai, H. Wakabayashi, T. Honda, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2549-2551.

[96] S. Usse, G. Guillaumet, M.-C. Viaud, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 914-917.

[97] A. Gheorghe, M. Schulte, O. Reiser, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2173-2176.

[98] D. R. Coulson, *Inorganic Syntheses* **1972**, *13*, 121-123.

[99] R. M. Washburn, E. Levens, C. F. Albright, F. A. Billig, *Organic Syntheses* **1959**, *39*, 3-7.

[100] A. Ford, E. Sinn, S. Woodward, *J. Org. Met. Chem.* **1995**, *493*, 215-220.

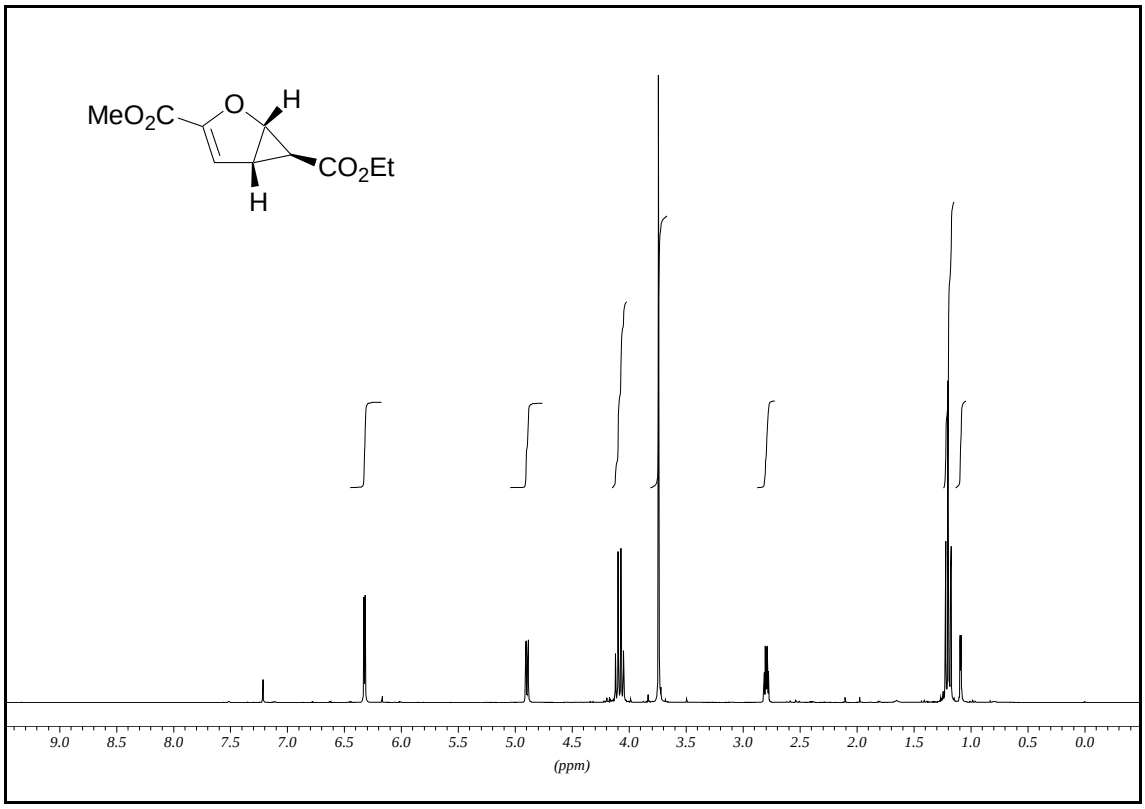
[101] *Organikum*, 22. Auflage, Wiley-VCH: Weinheim **2004**, S. 647.

F Spektrenanhang

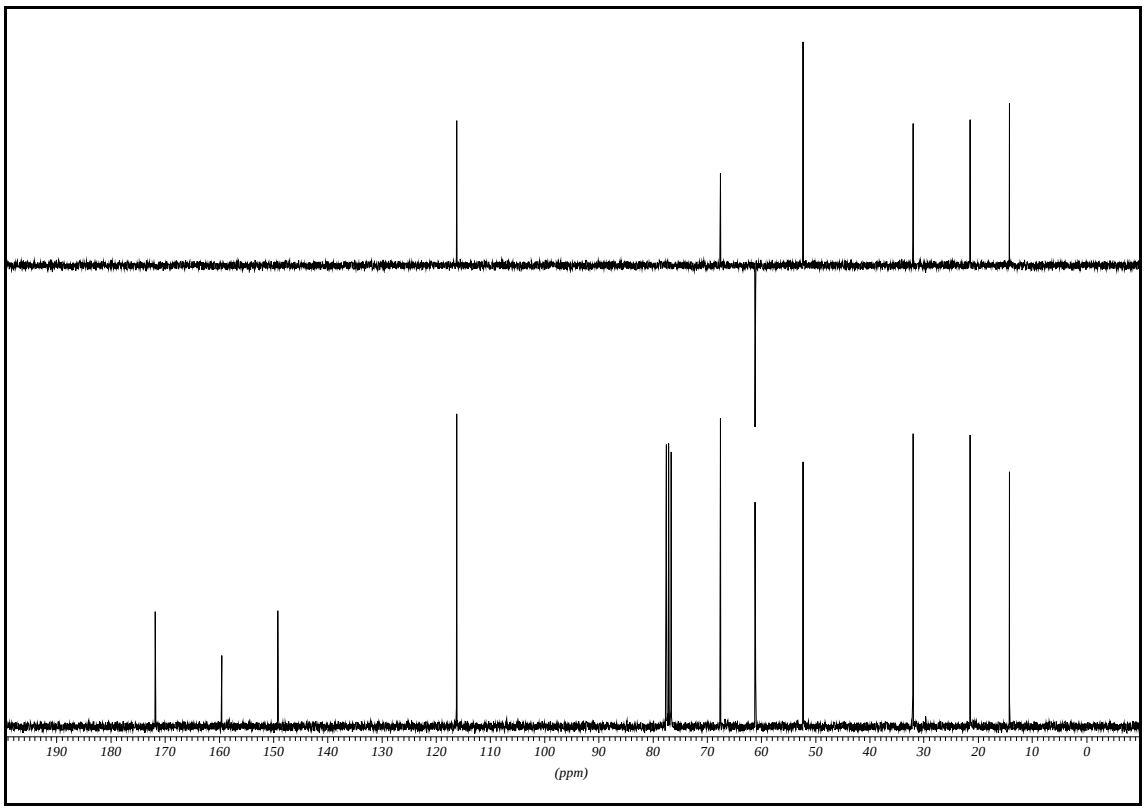
Im folgenden Abschnitt sind ausgewählte ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren (inklusive DEPT 135) sowie zweidimensionale NMR-Spektren der synthetisierten Verbindungen abgebildet. Das jeweils verwendete Lösemittel und die Messbedingungen sind angegeben.

(1*S*,5*S*,6*S*)-(-)-2-Oxa-bicyclo[3.1.0]hex-3-en-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (15)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

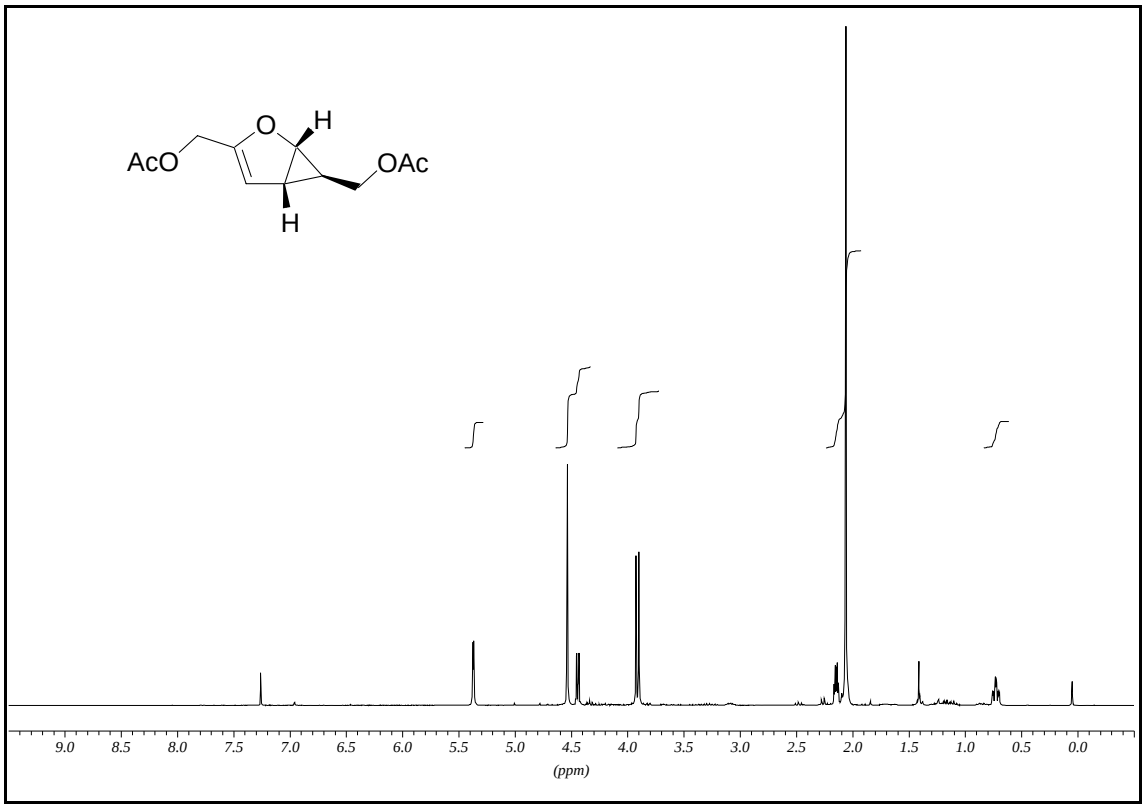


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

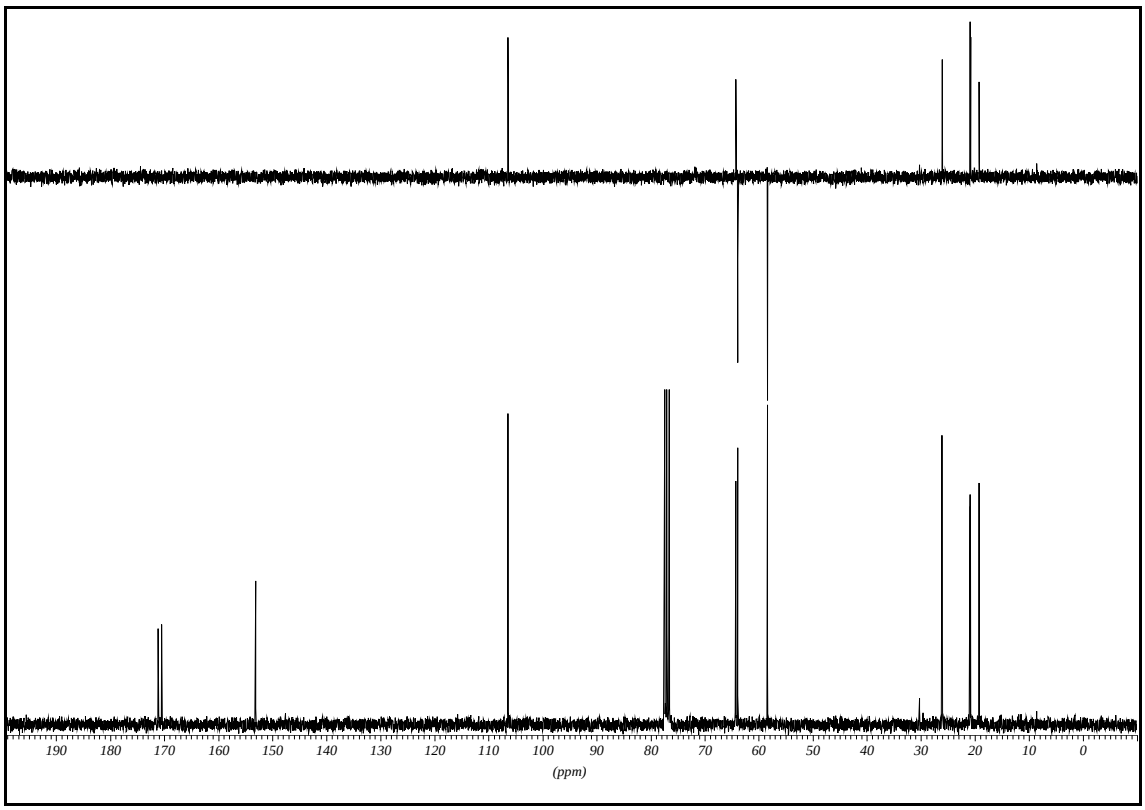


(1*S*,5*R*,6*R*)-(-)-Essigsäure-3-acetoxymethyl-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hex-3-en-6-yl-methylester (69)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

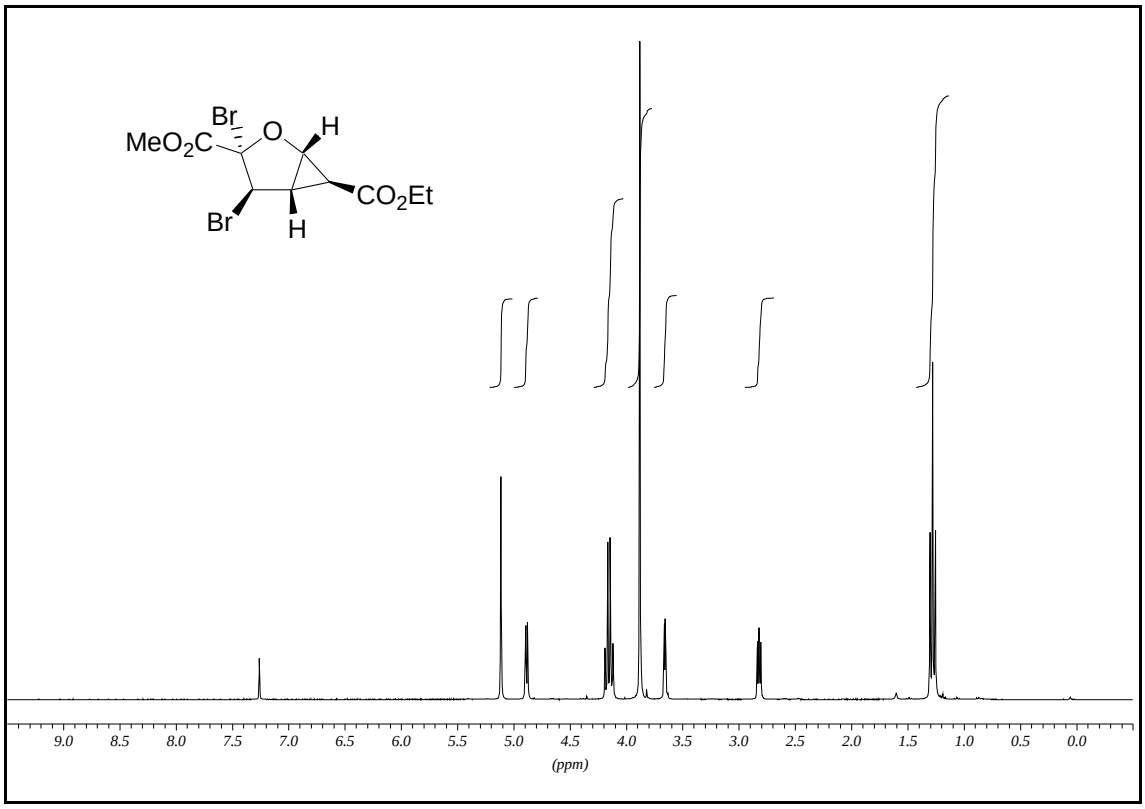


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

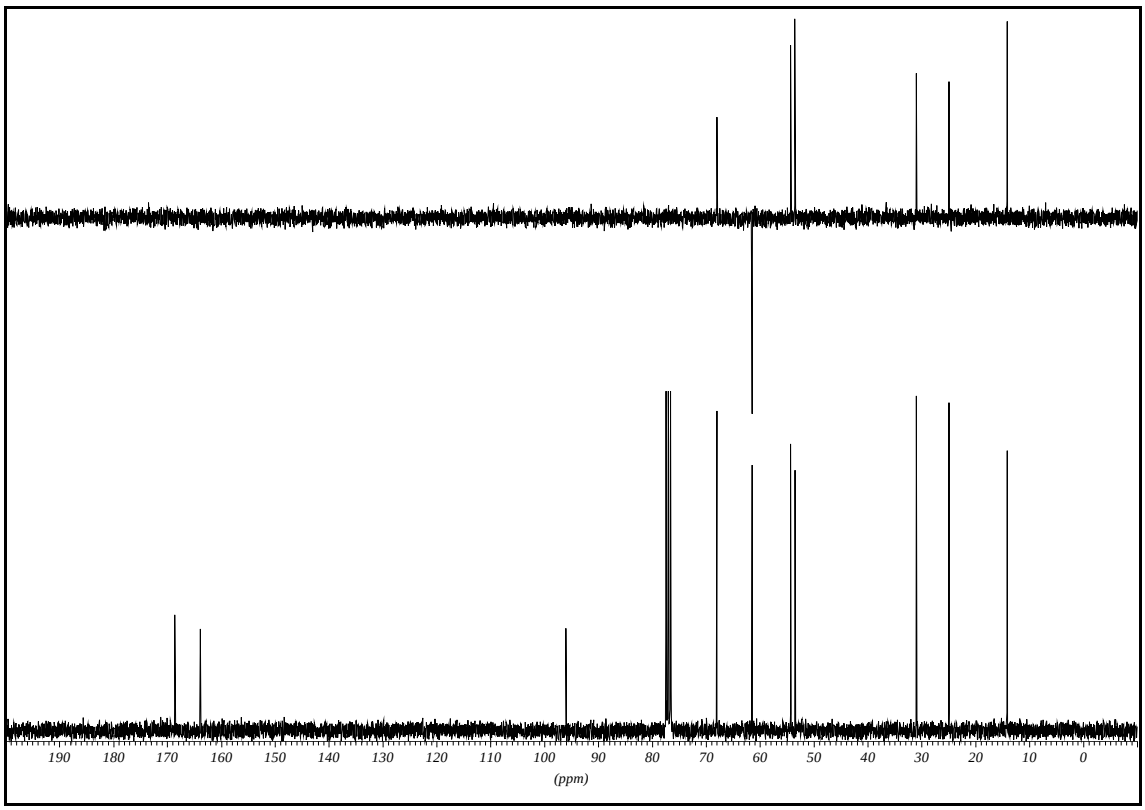


(1*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-(-)-3,4-Dibromo-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (70)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

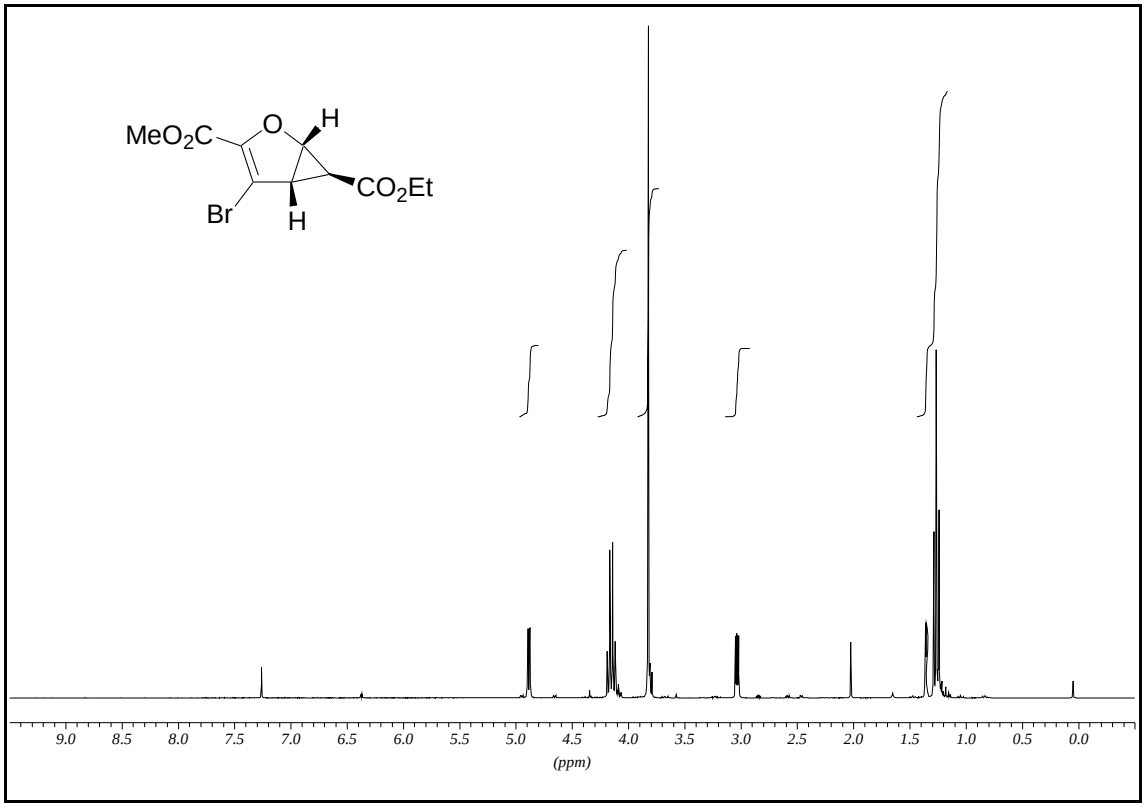


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

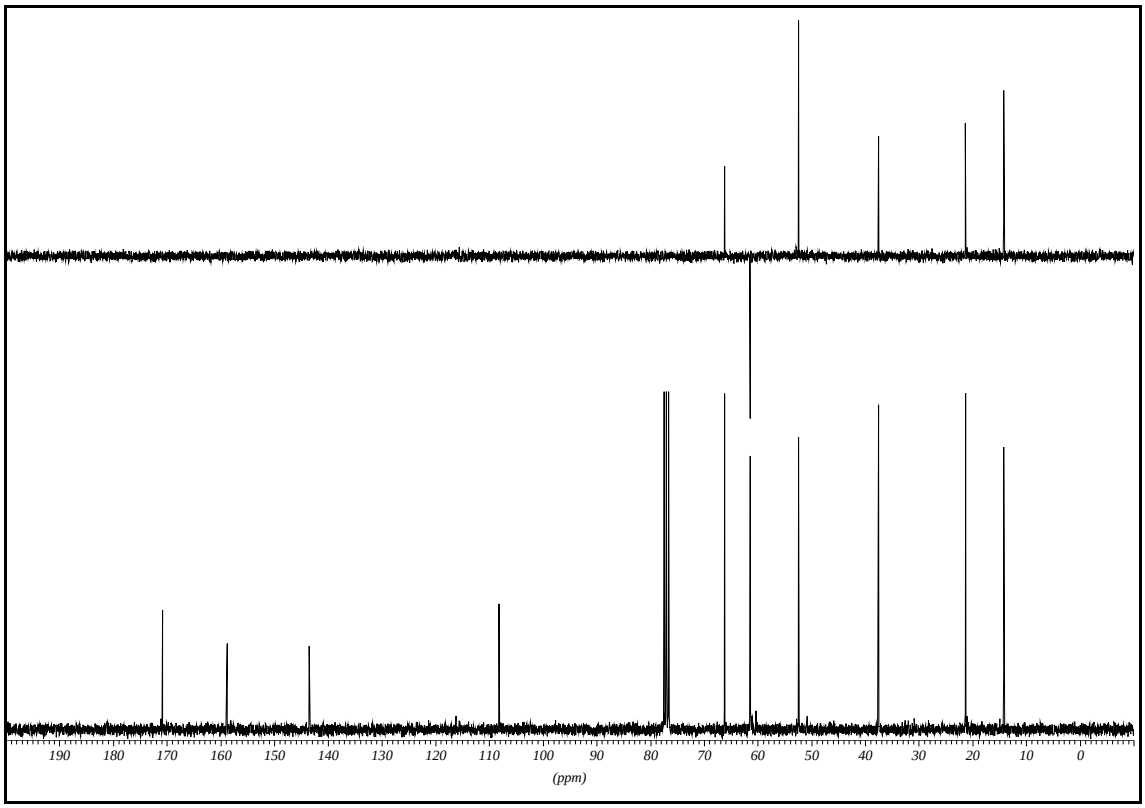


(1*R*,5*S*,6*S*)-(-)-4-Brom-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hex-3-en-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (71)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

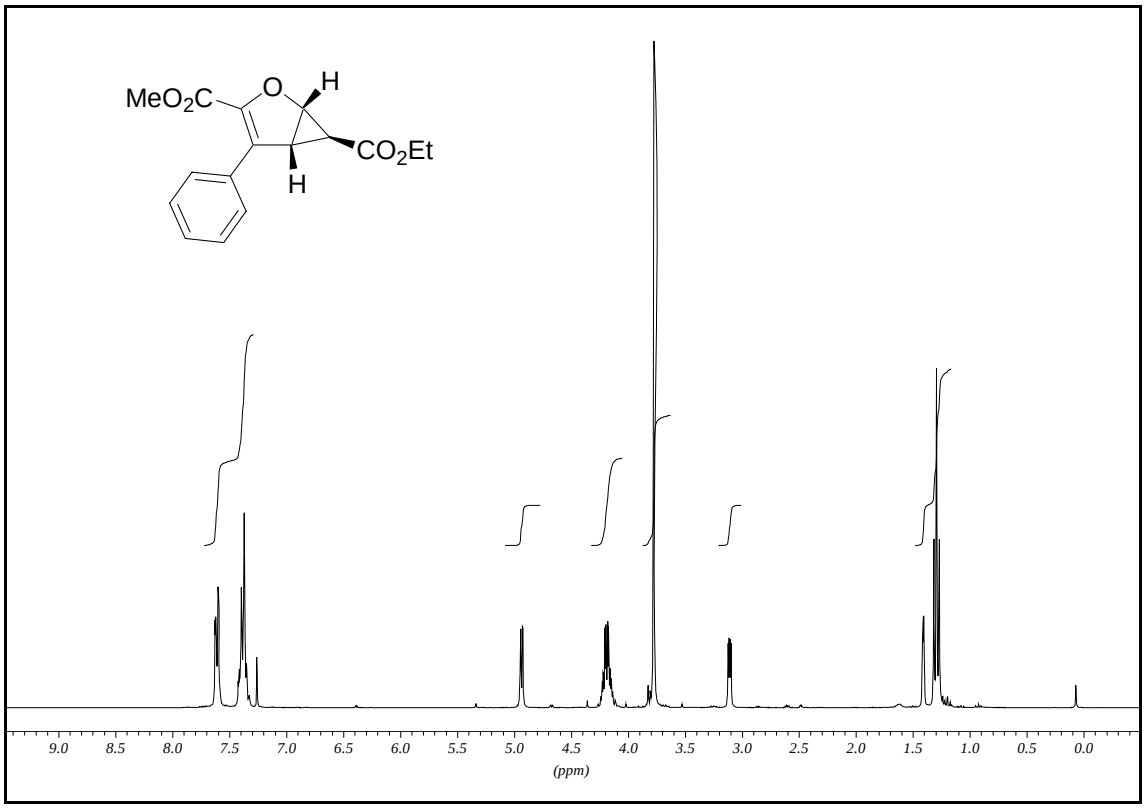


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

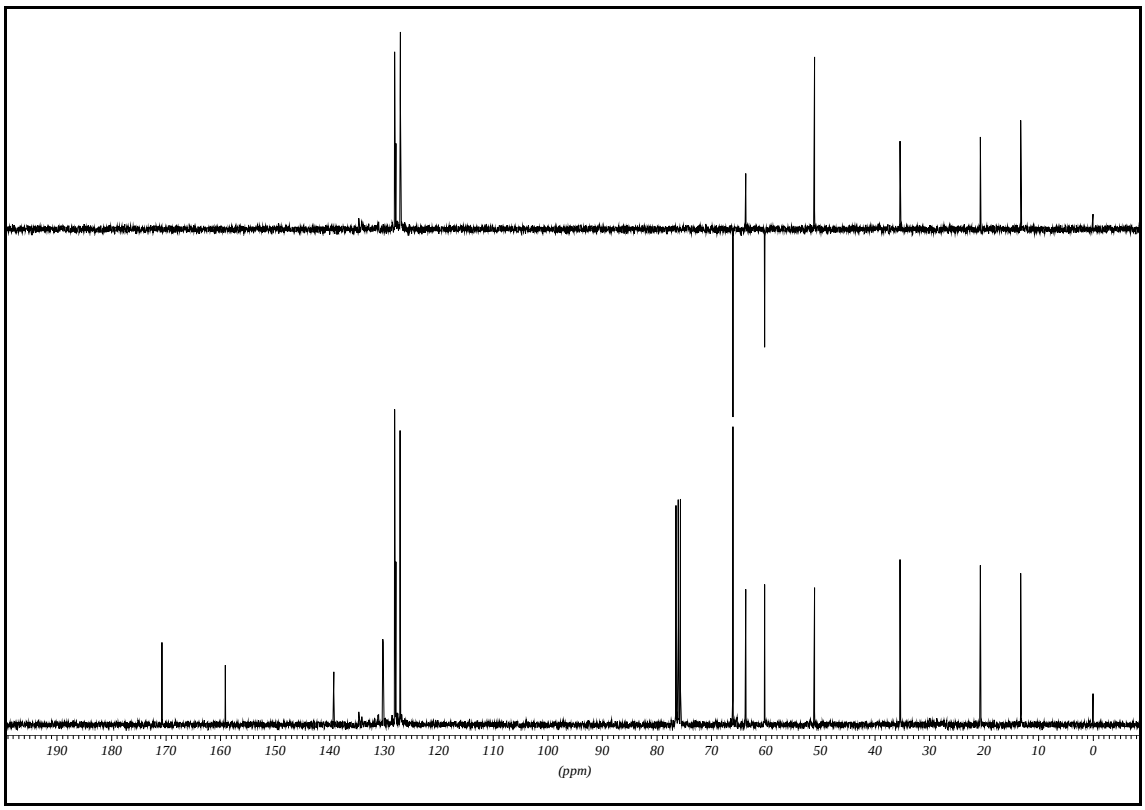


(1*S*,5*R*,6*S*)-(-)-4-Phenyl-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hex-3-en-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (75)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

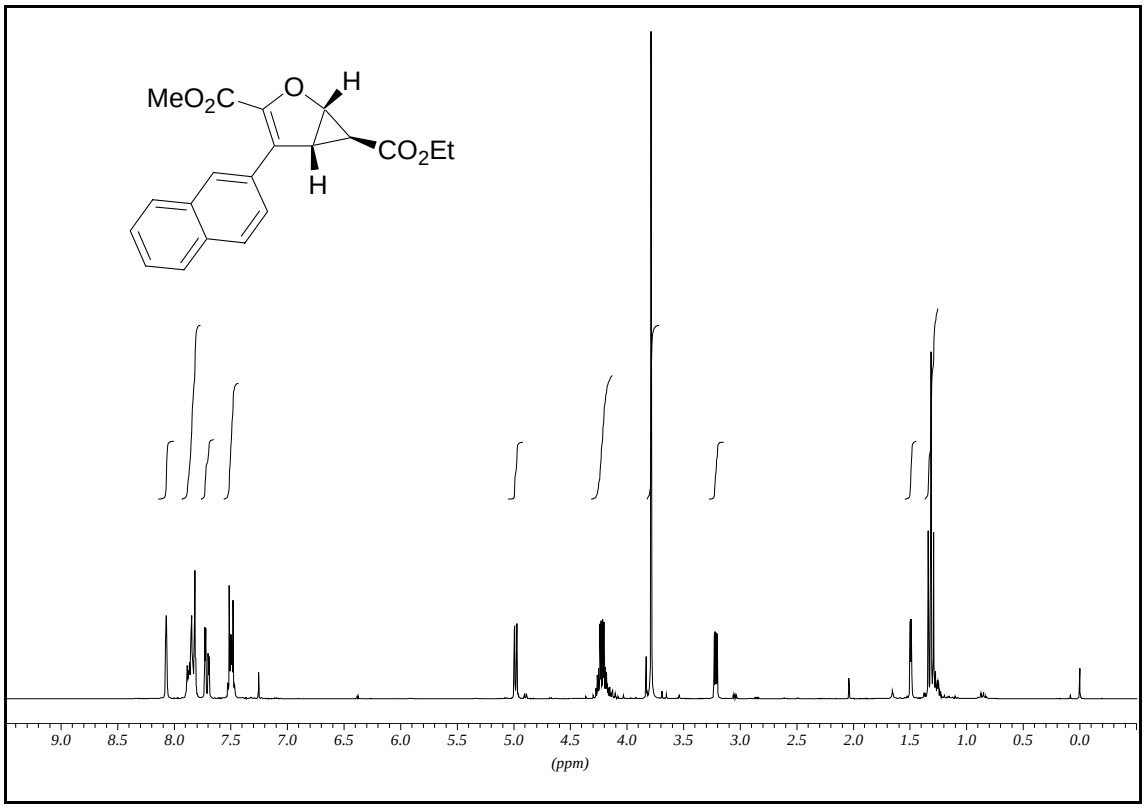


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

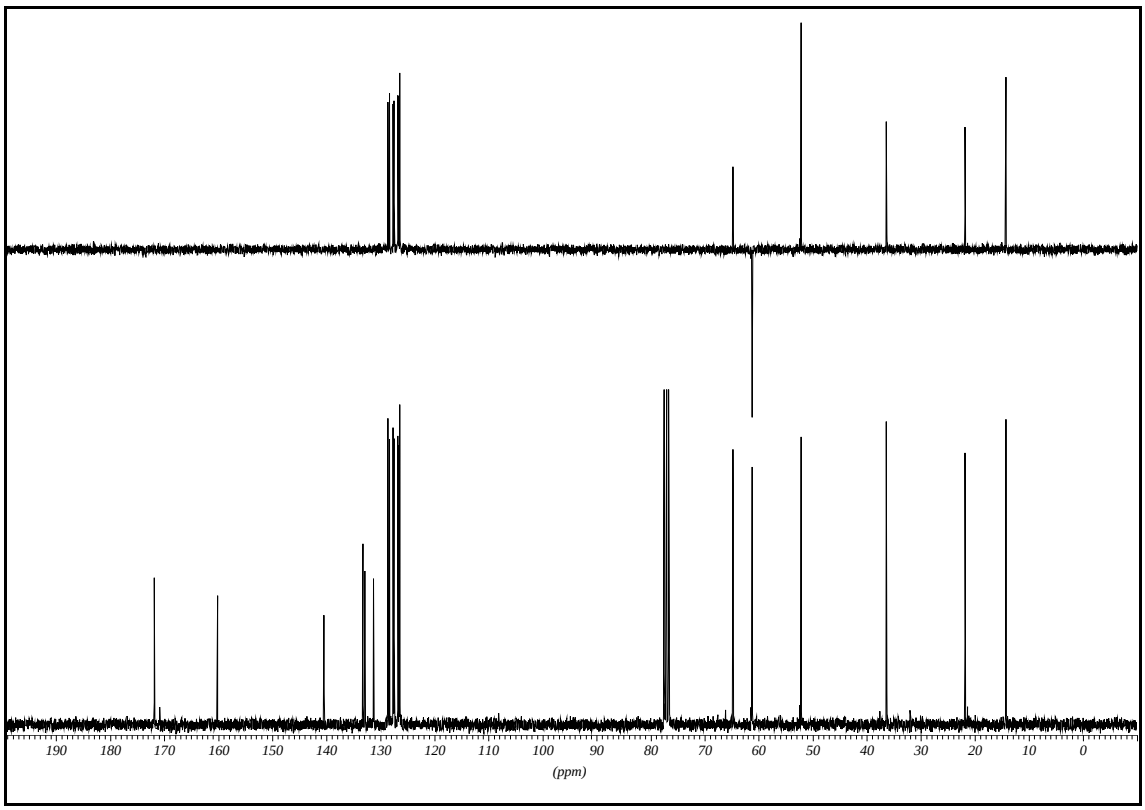


(1*S*,5*R*,6*S*)-(-)-4-Naphthalin-2-yl-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hex-3-en-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (76)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

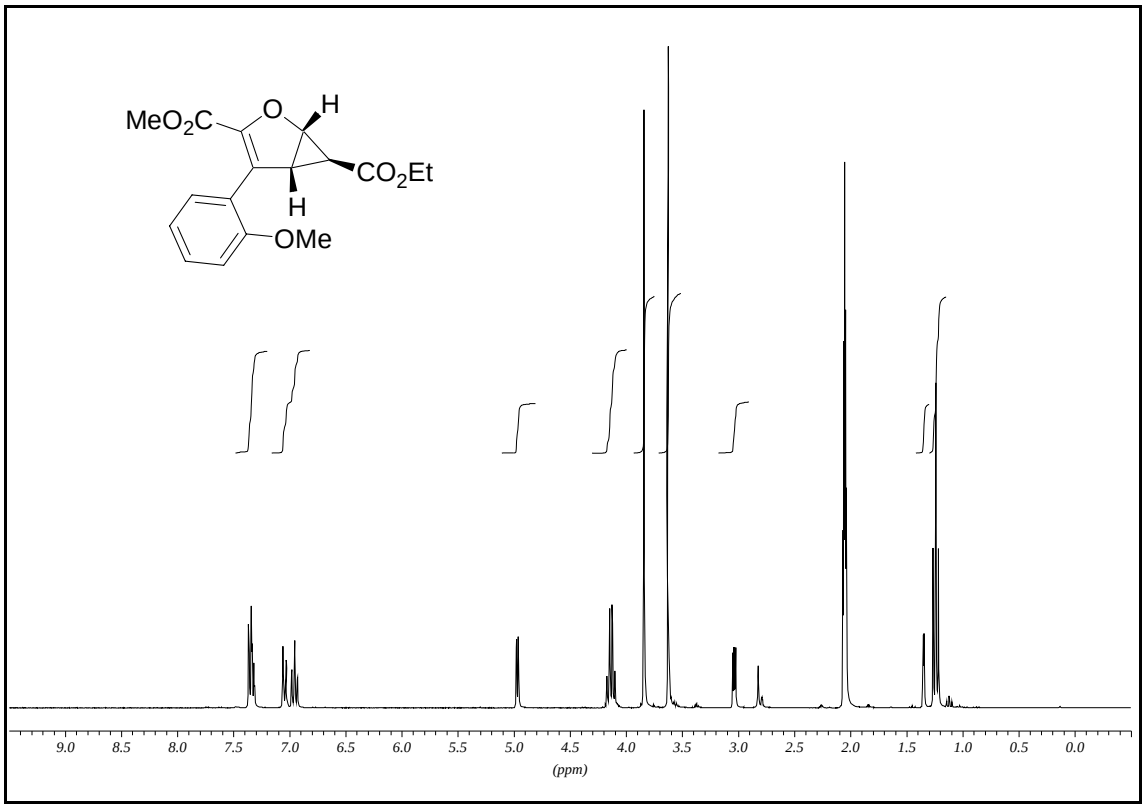


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

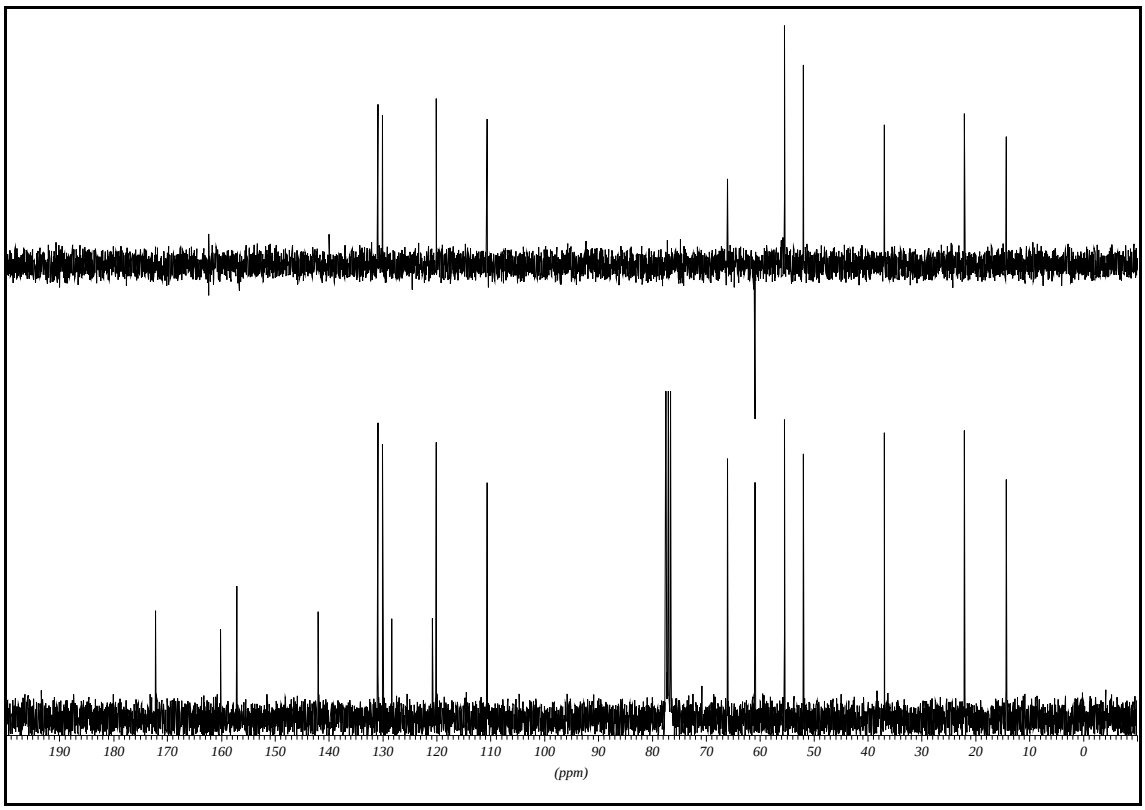


(1*S*,5*R*,6*S*)-(-)-4-(2-Methoxy-phenyl)-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hex-3-en-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (77)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

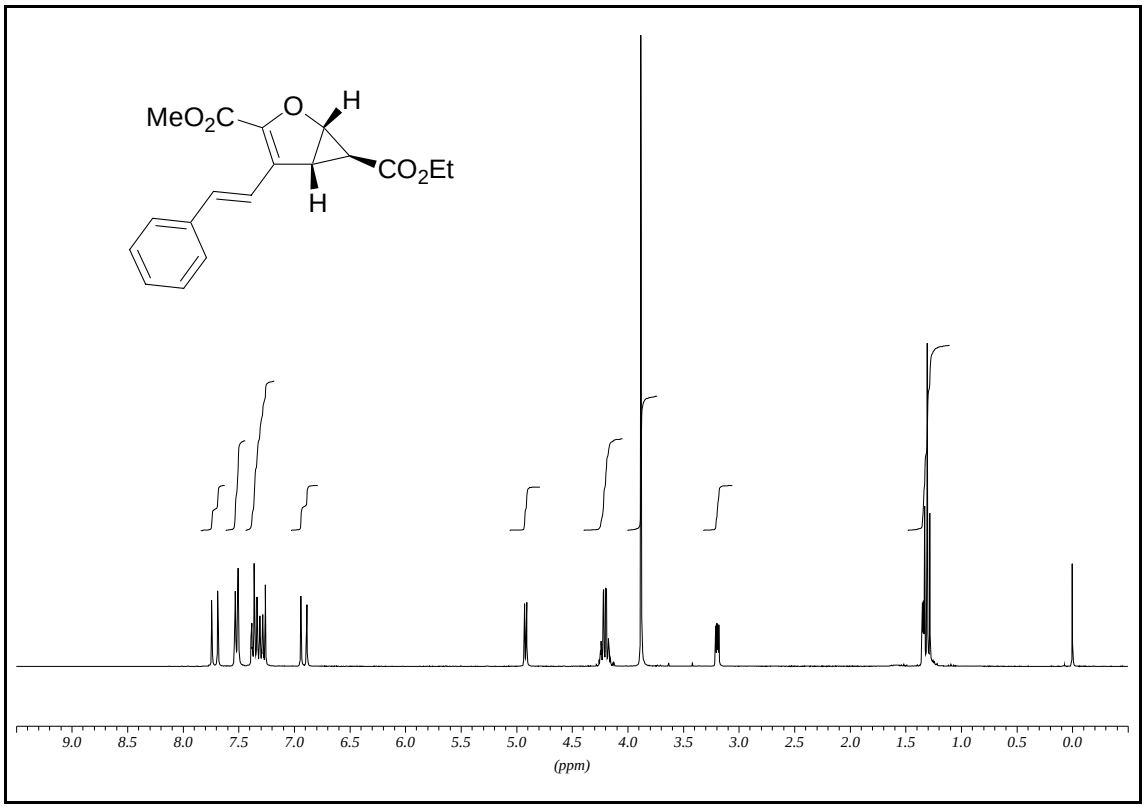


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

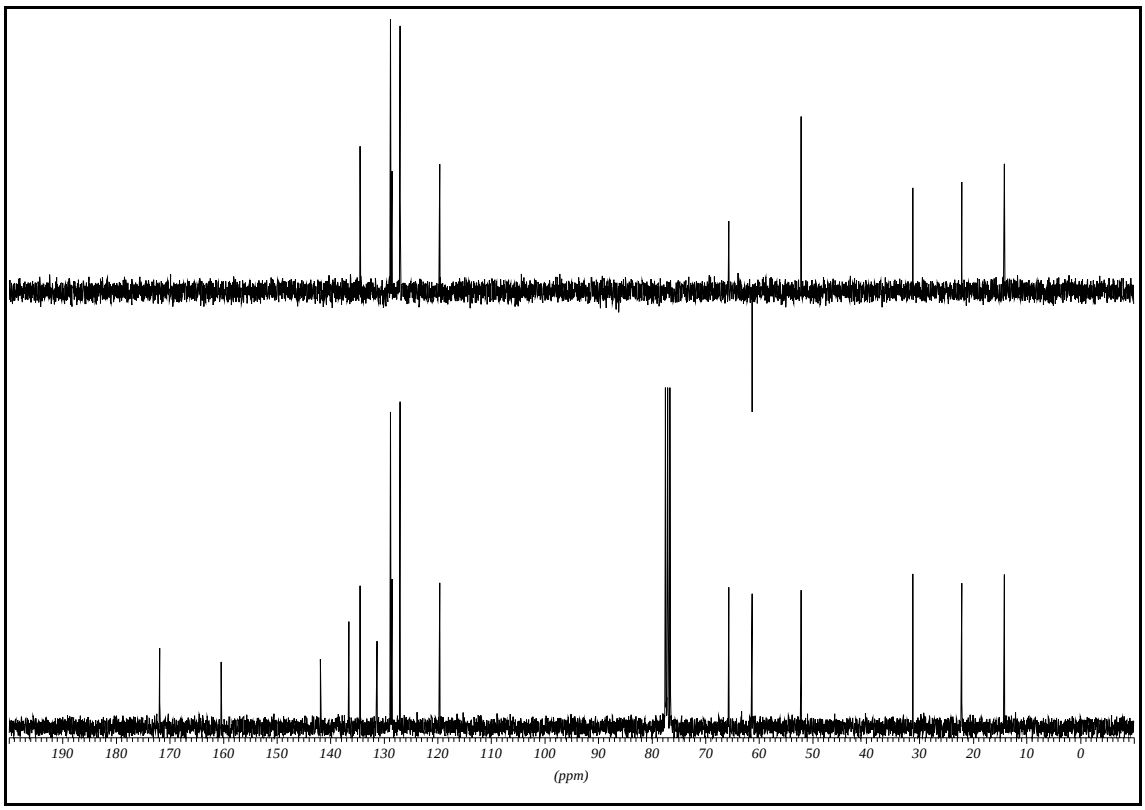


trans-(1_S_,5_R_,6_S_)-(-)-4-Styryl-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hex-3-en-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (78)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

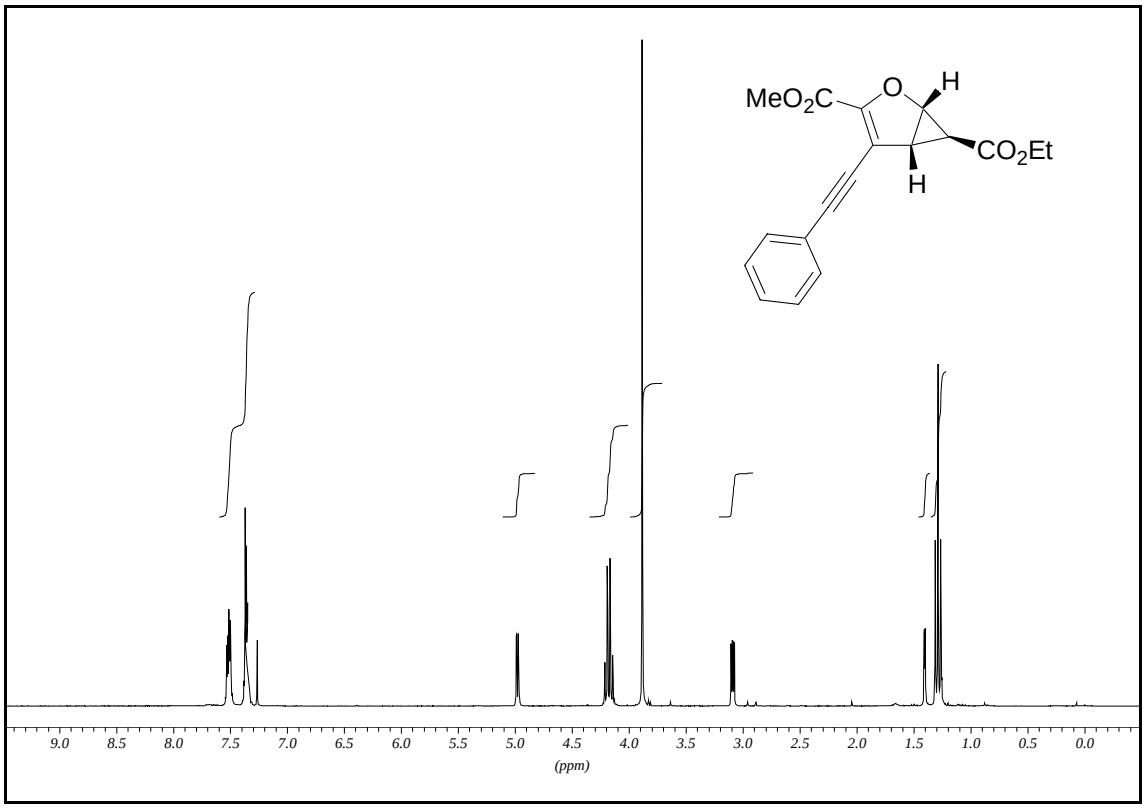


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

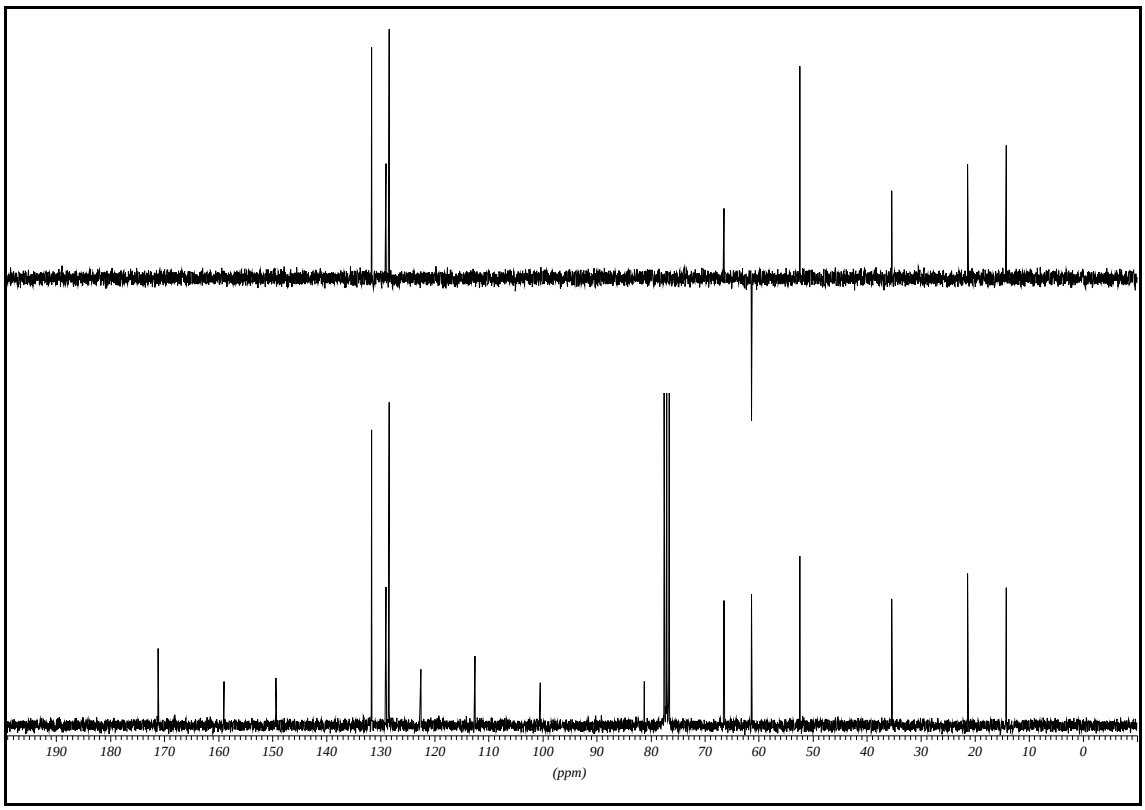


(1*S*,5*R*,6*S*)-(-)-4-Phenylethinyl-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hex-3-en-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (79)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

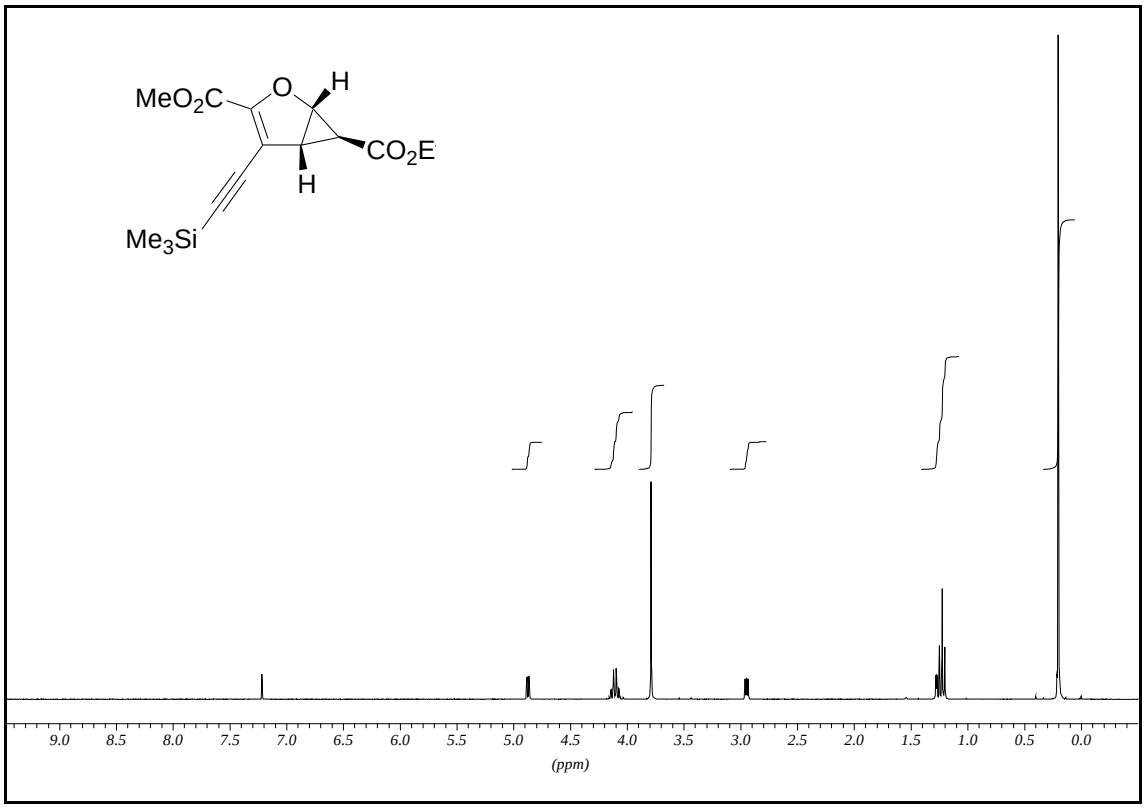


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

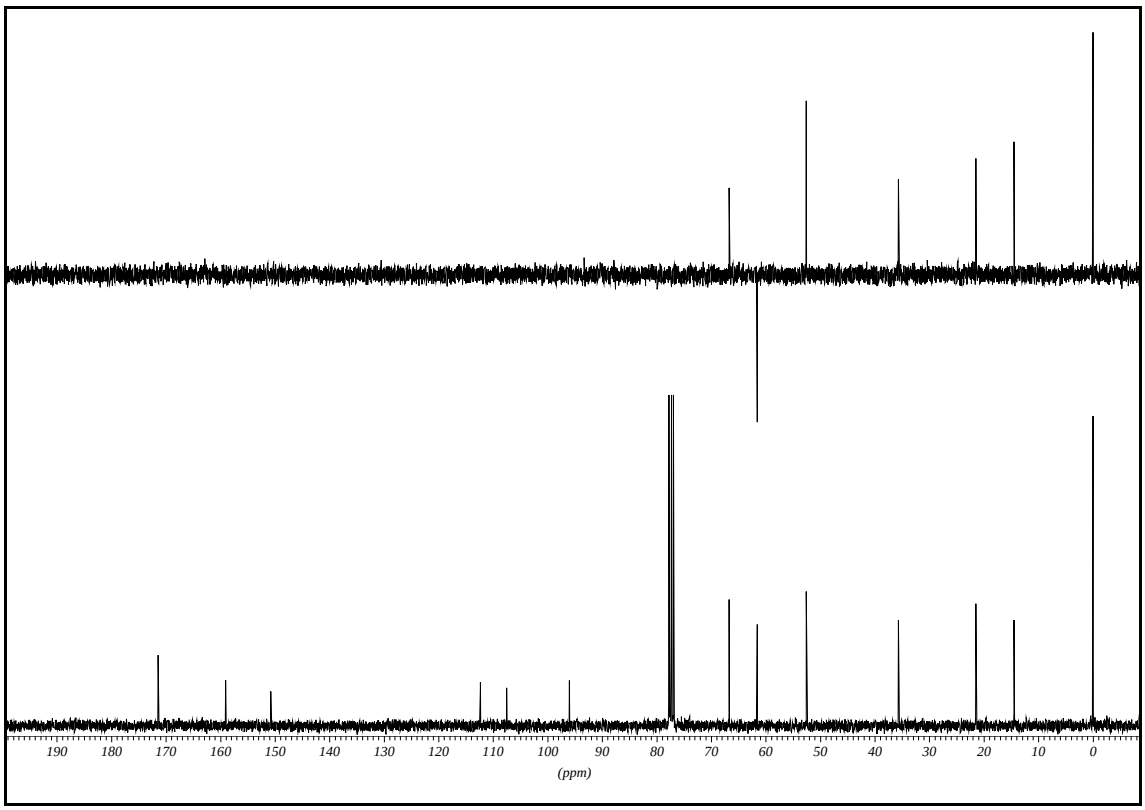


(1*S*,5*R*,6*S*)-(-)-4-Trimethylsilanylethinyl-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hex-3-en-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (80)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

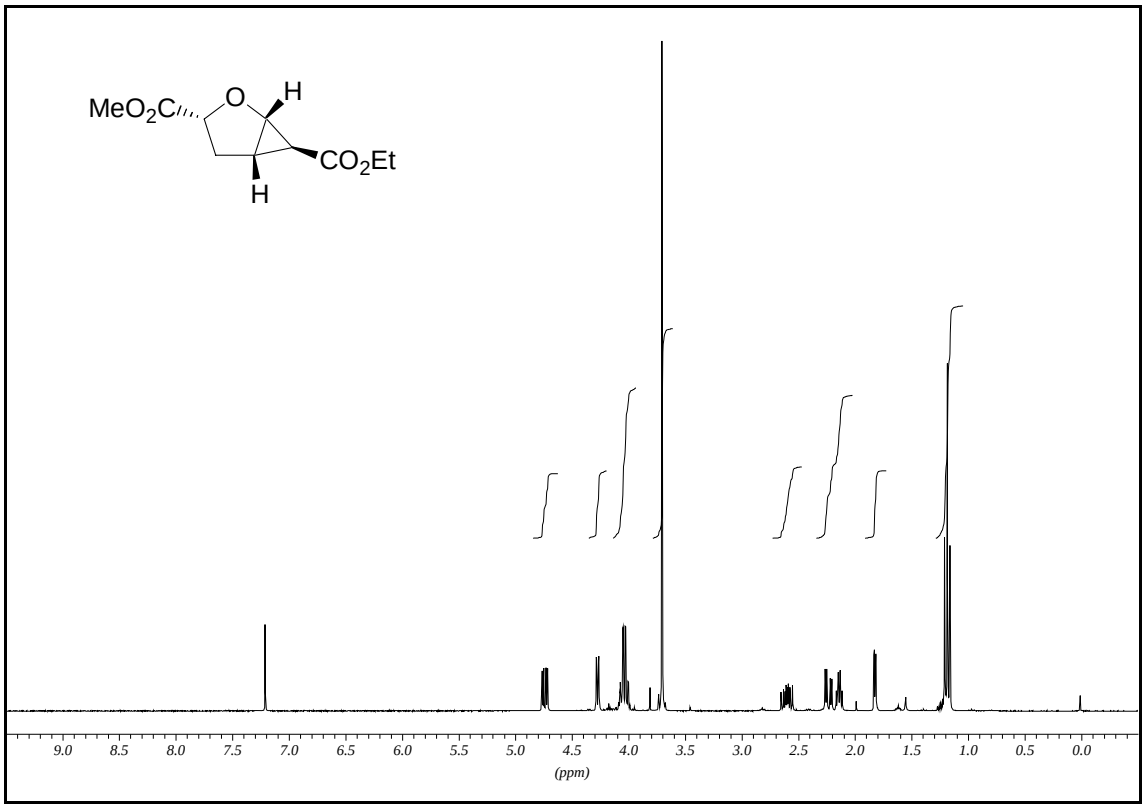


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

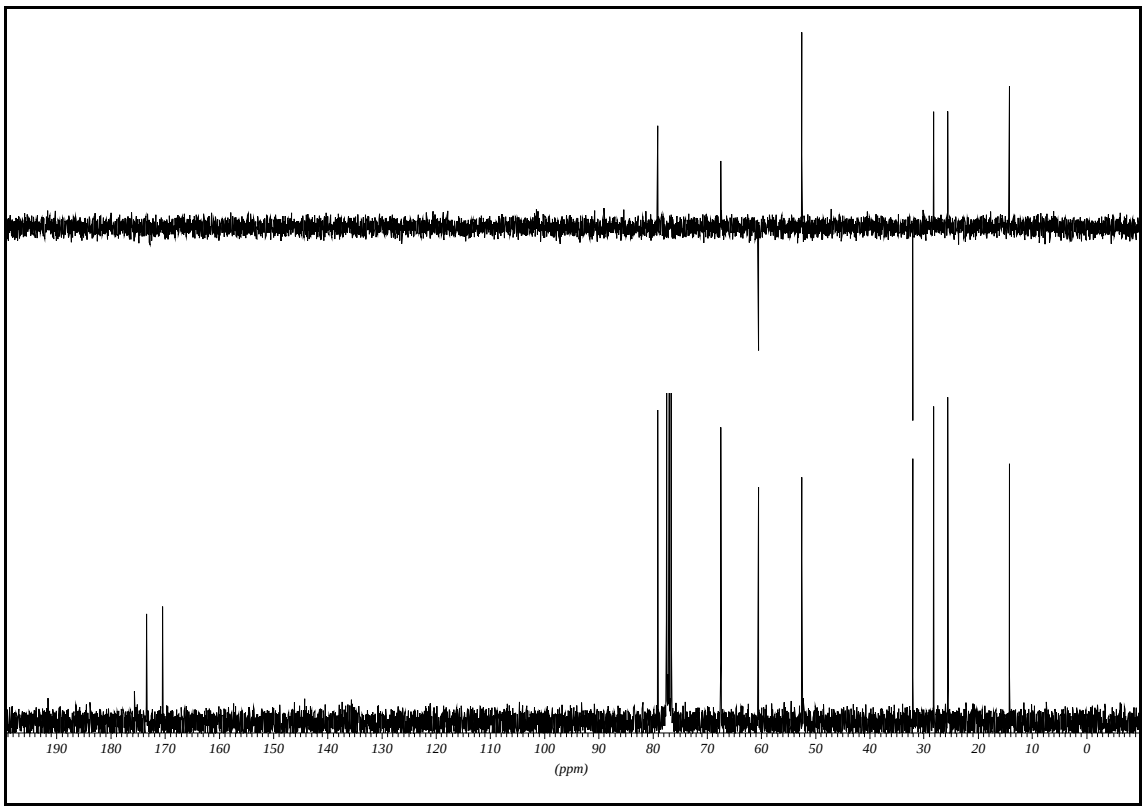


(1*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-(+)-2-Oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (81)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

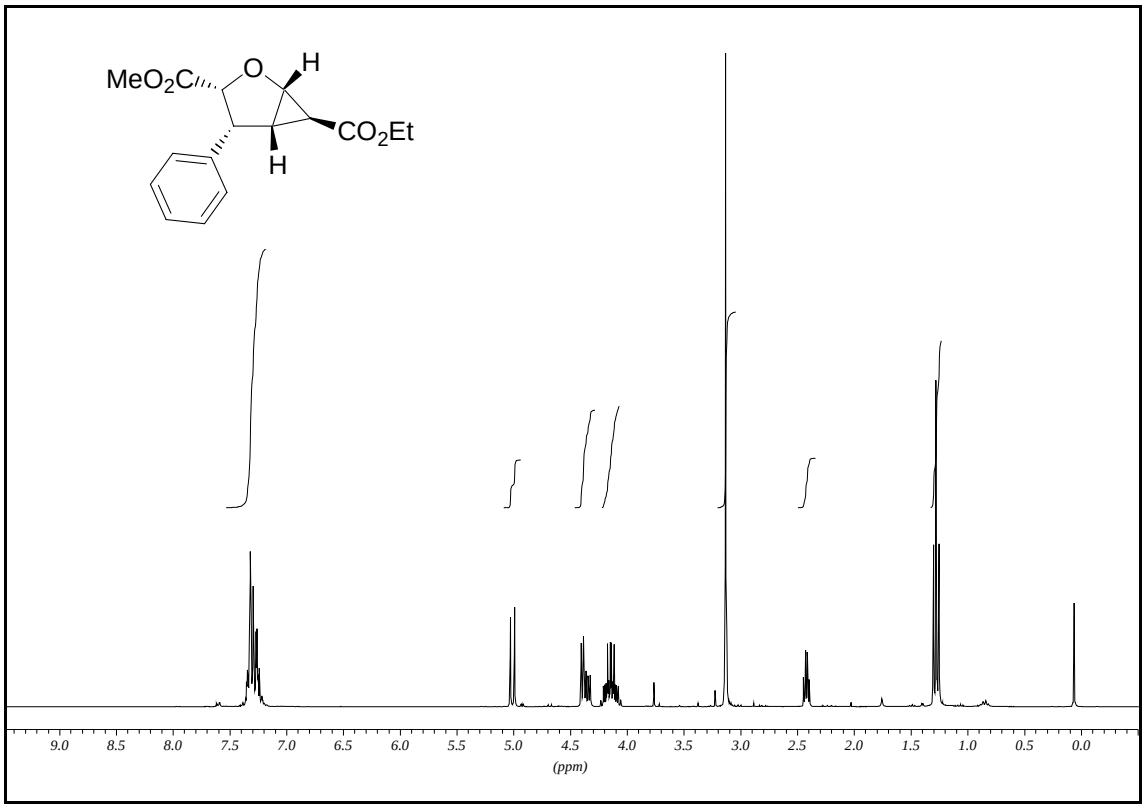


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

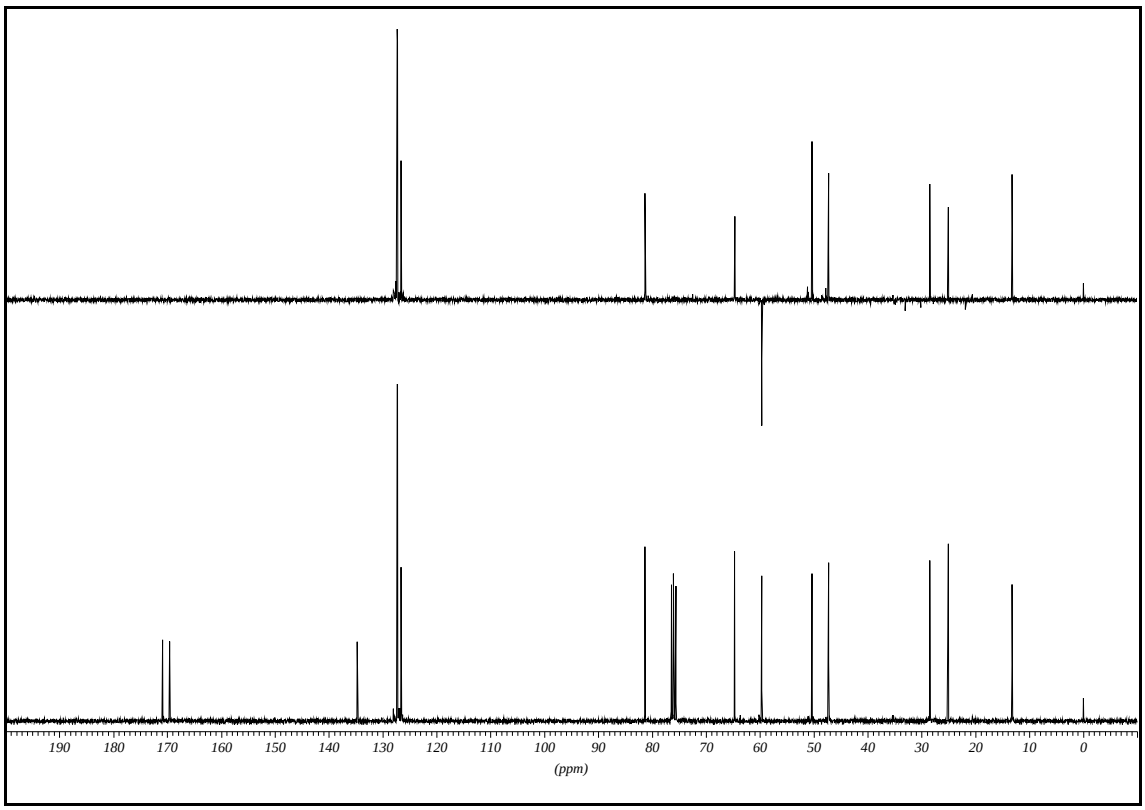


(1*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-(-)-4-Phenyl-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-3,6-dicarbosäure-6-ethylester-3-methylester (82)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

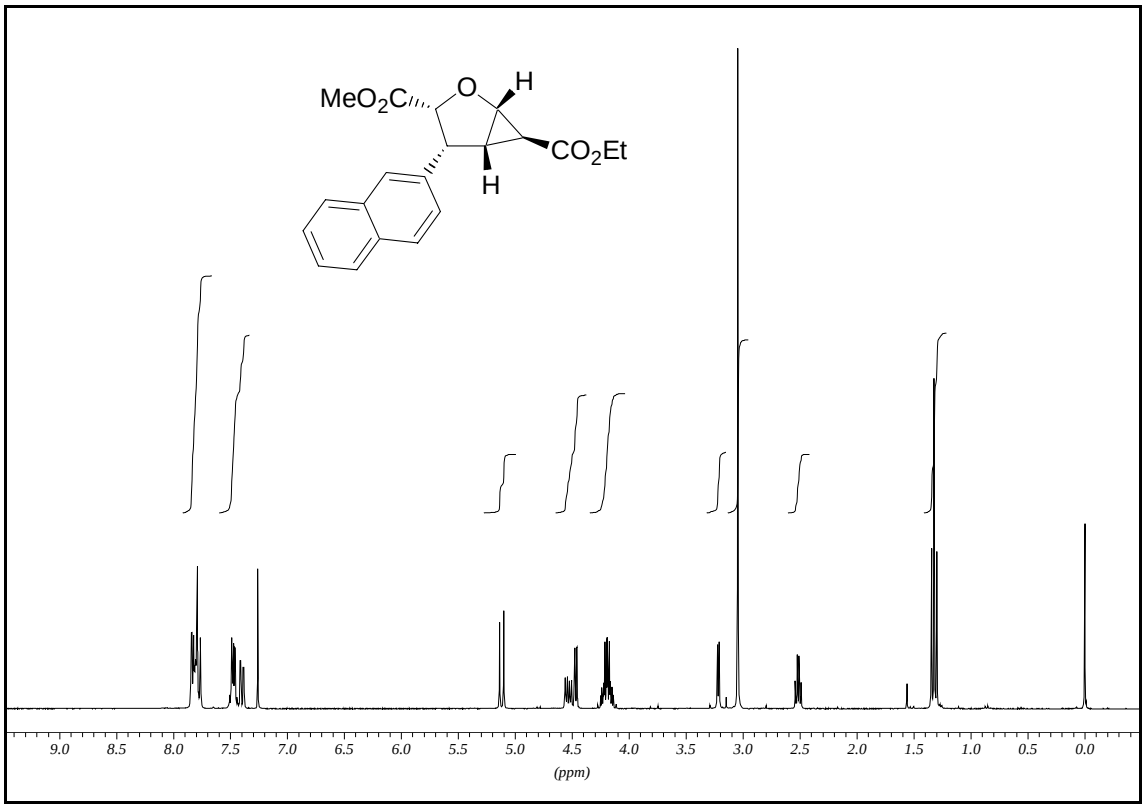


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

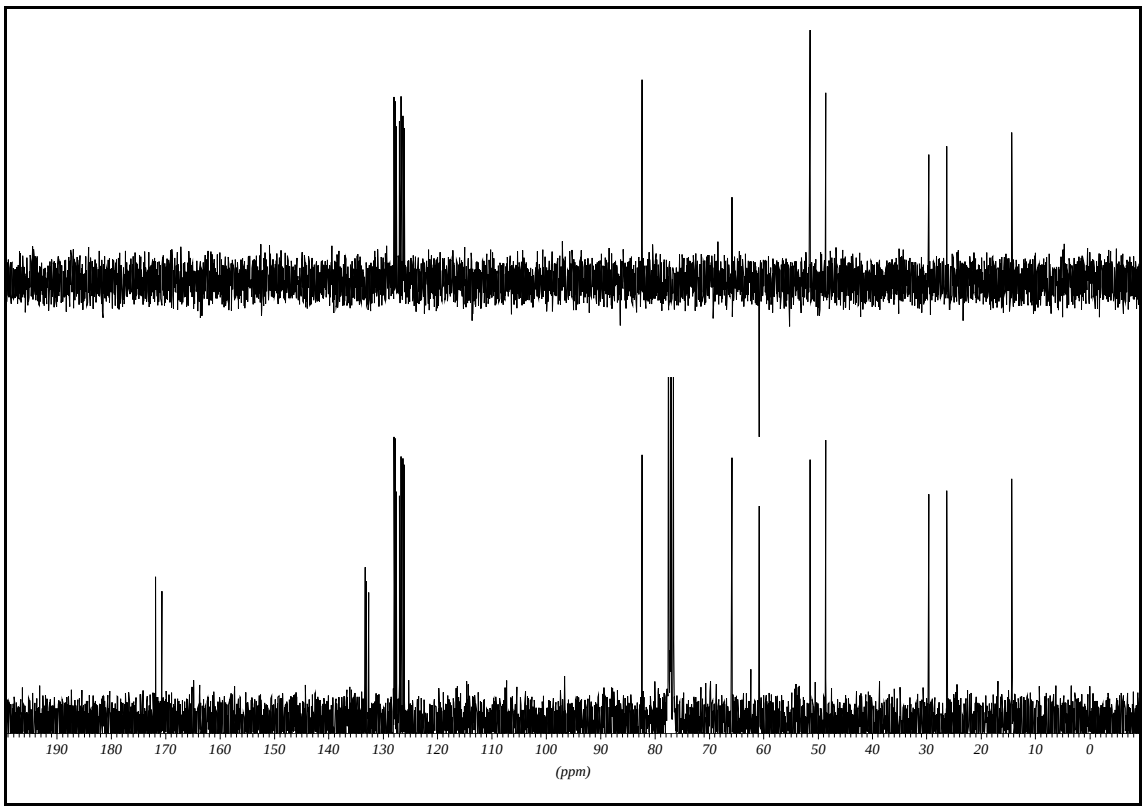


(1*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-(-)-4-Naphthalin-2-yl-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (83)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

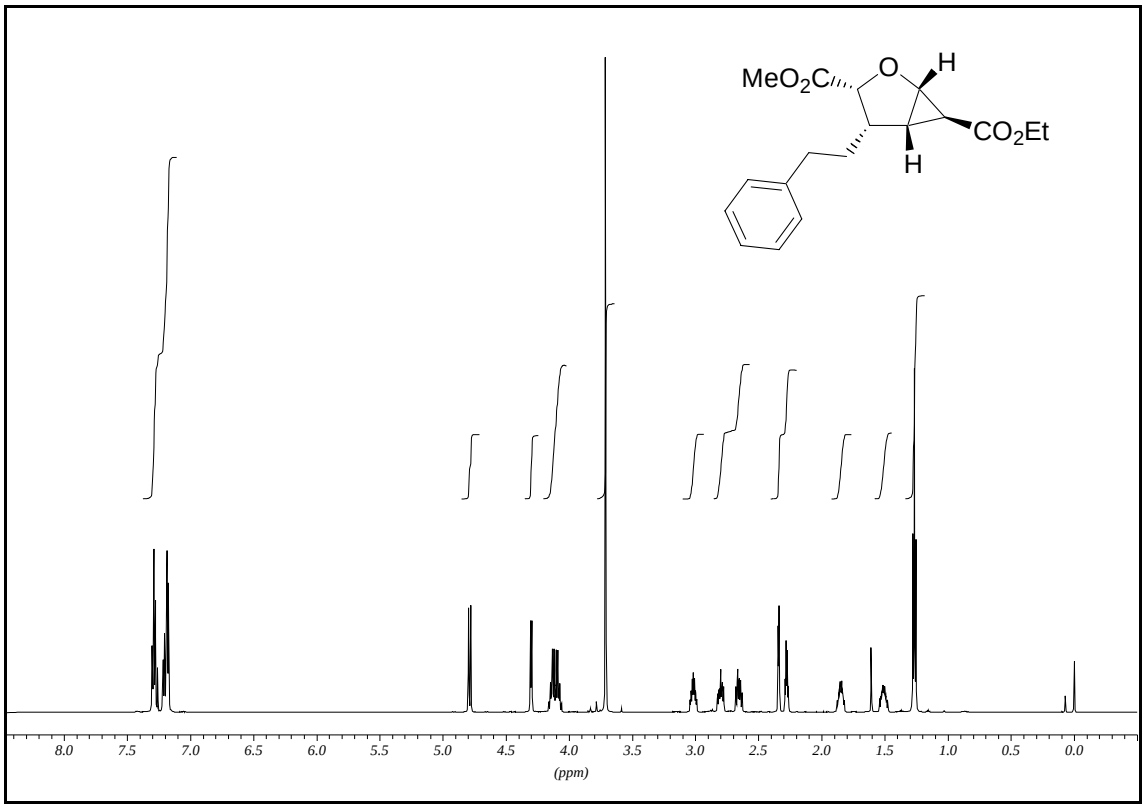


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

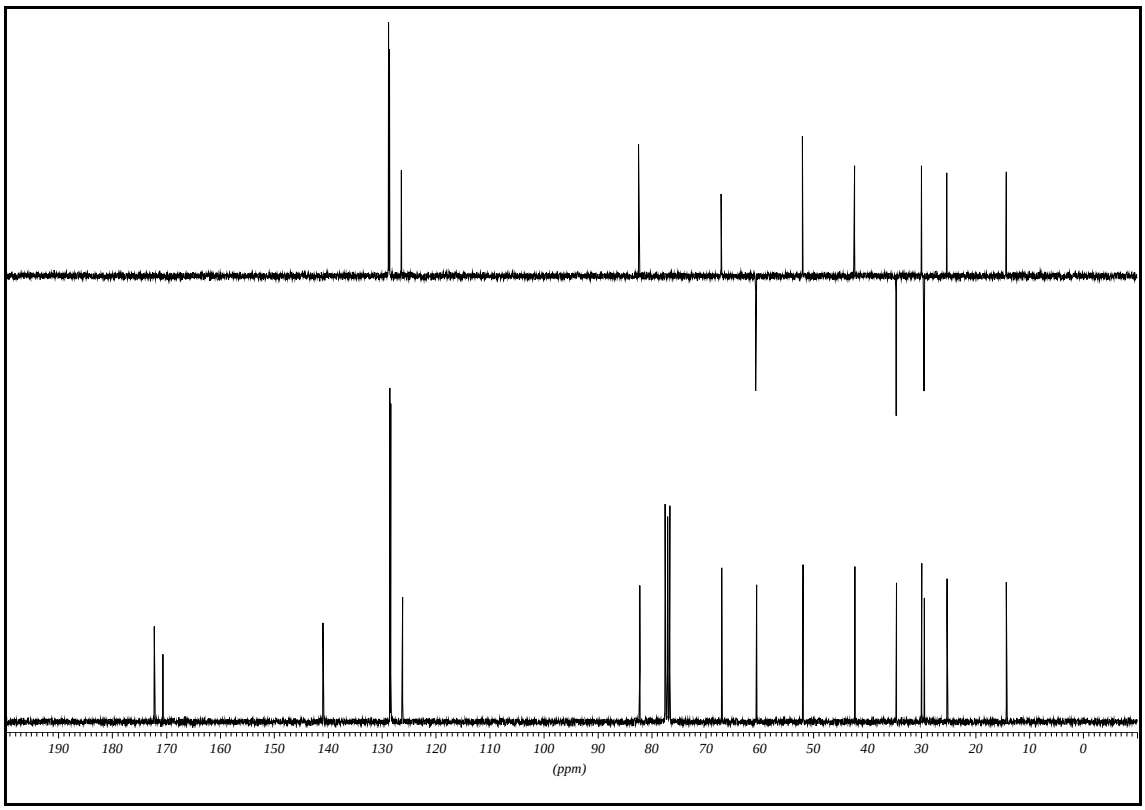


(1*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-(+)-4-Phenethyl-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (84)

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$)

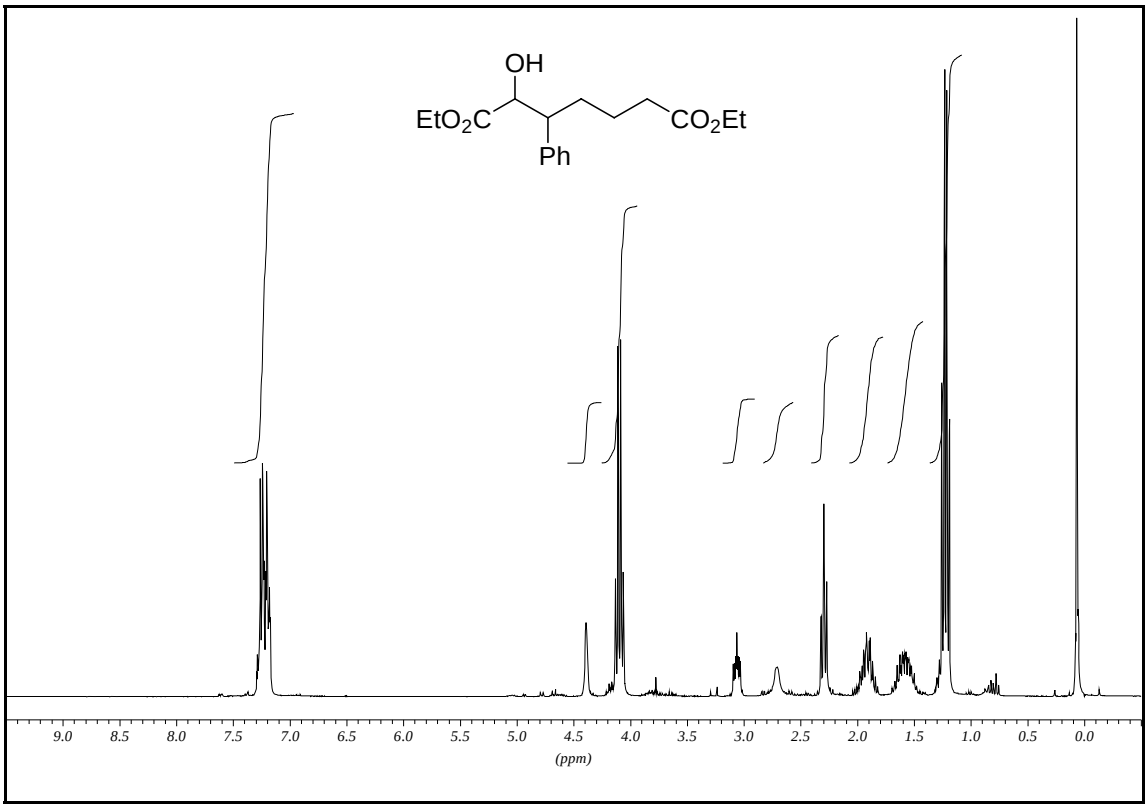


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

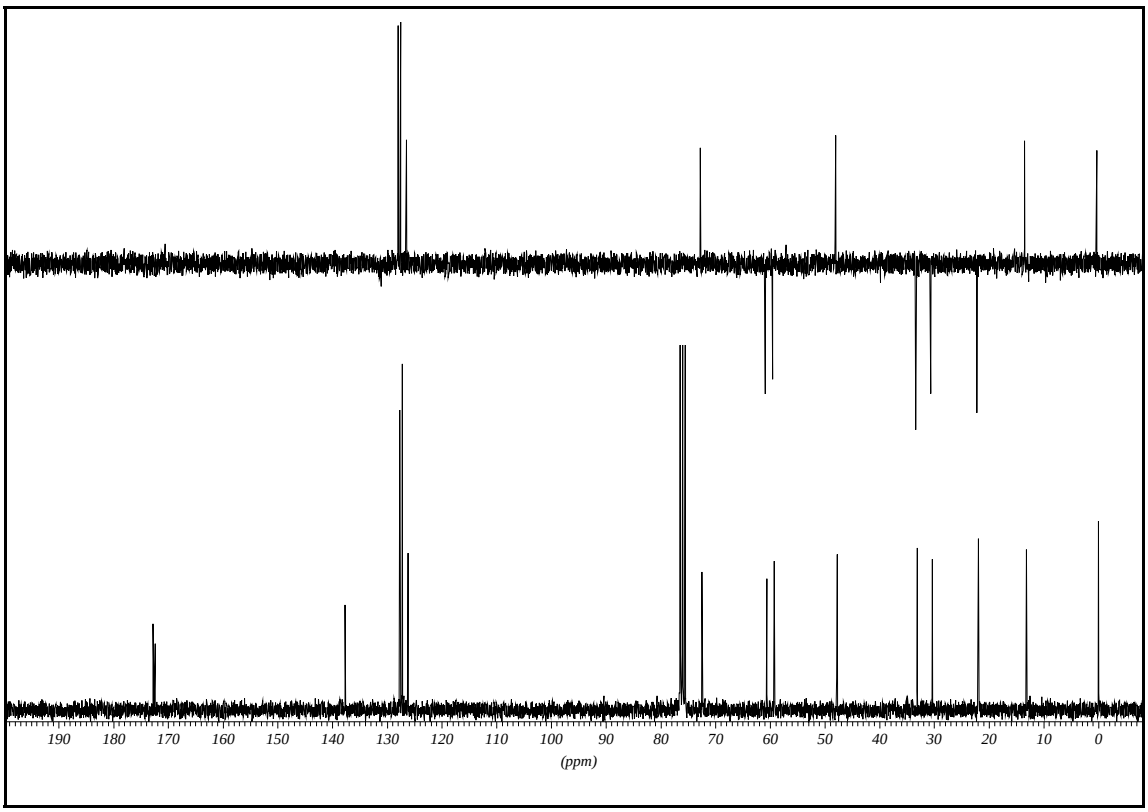


2-Hydroxy-3-phenylheptandisäurediethylester (88)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

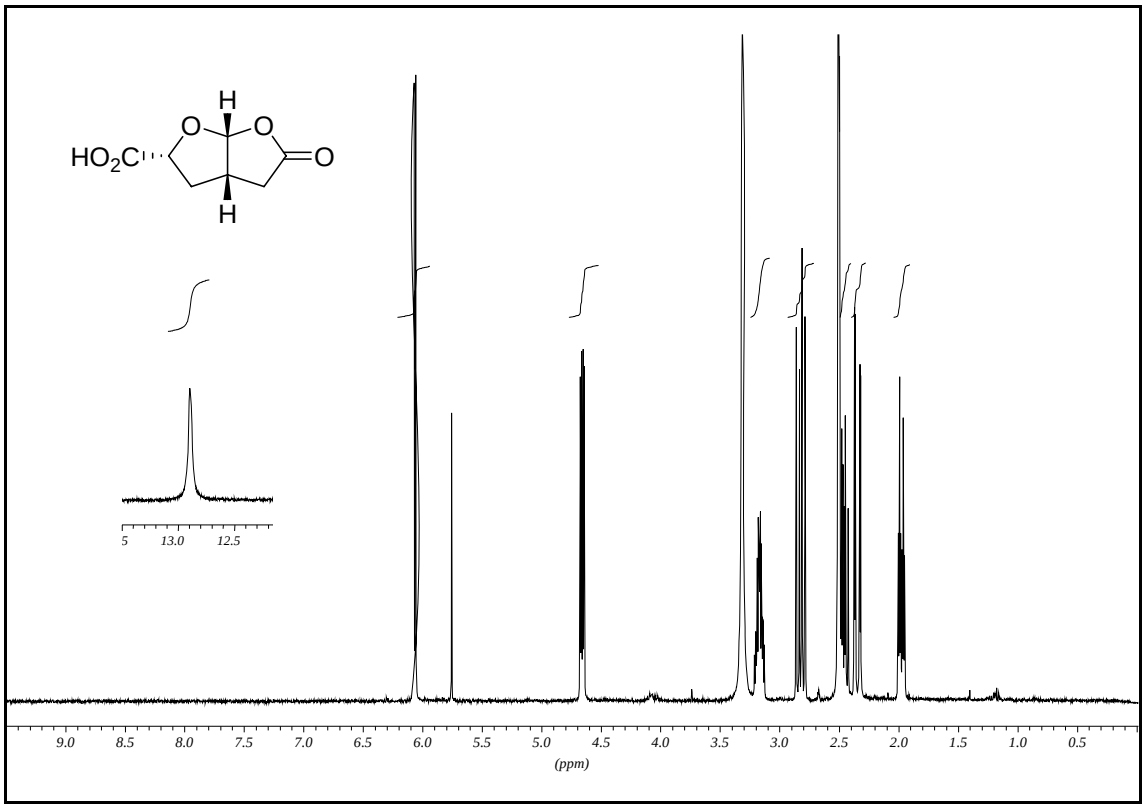


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

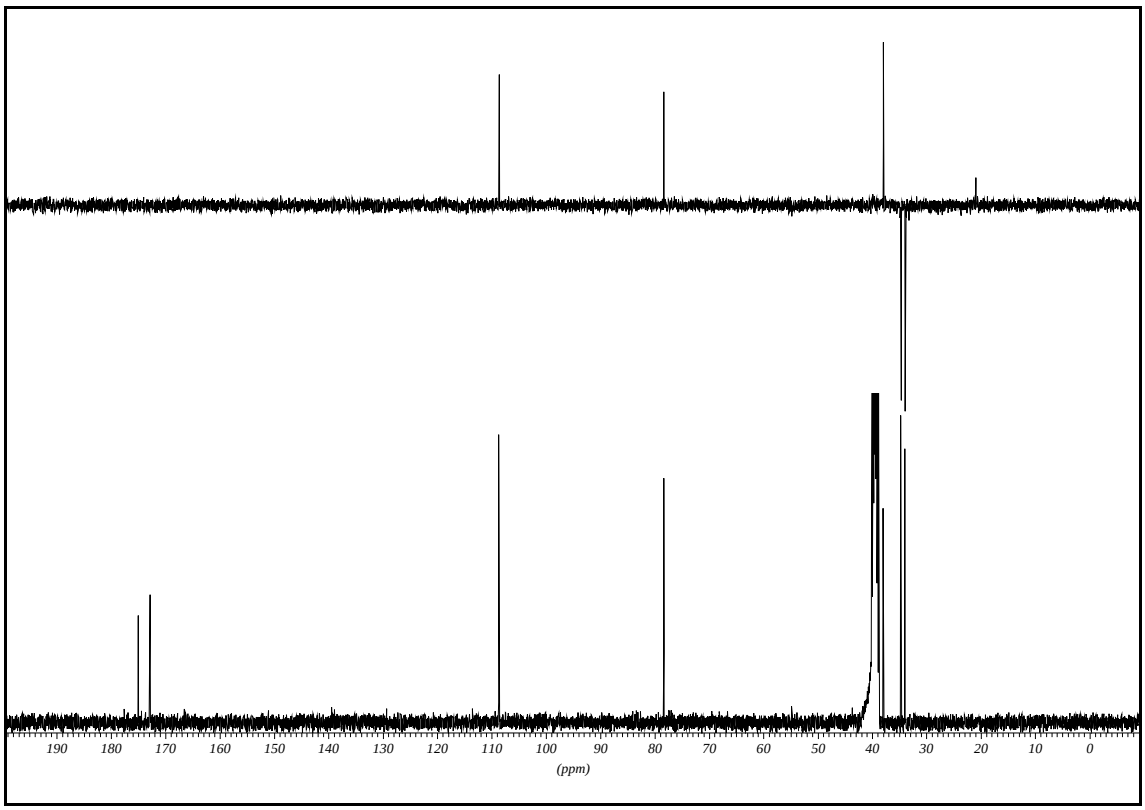


(2*R*,3a*S*,6a*R*)-(-)-5-Oxo-hexahydro-furo[2,3-*b*]furan-2-carbonsäure (90)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

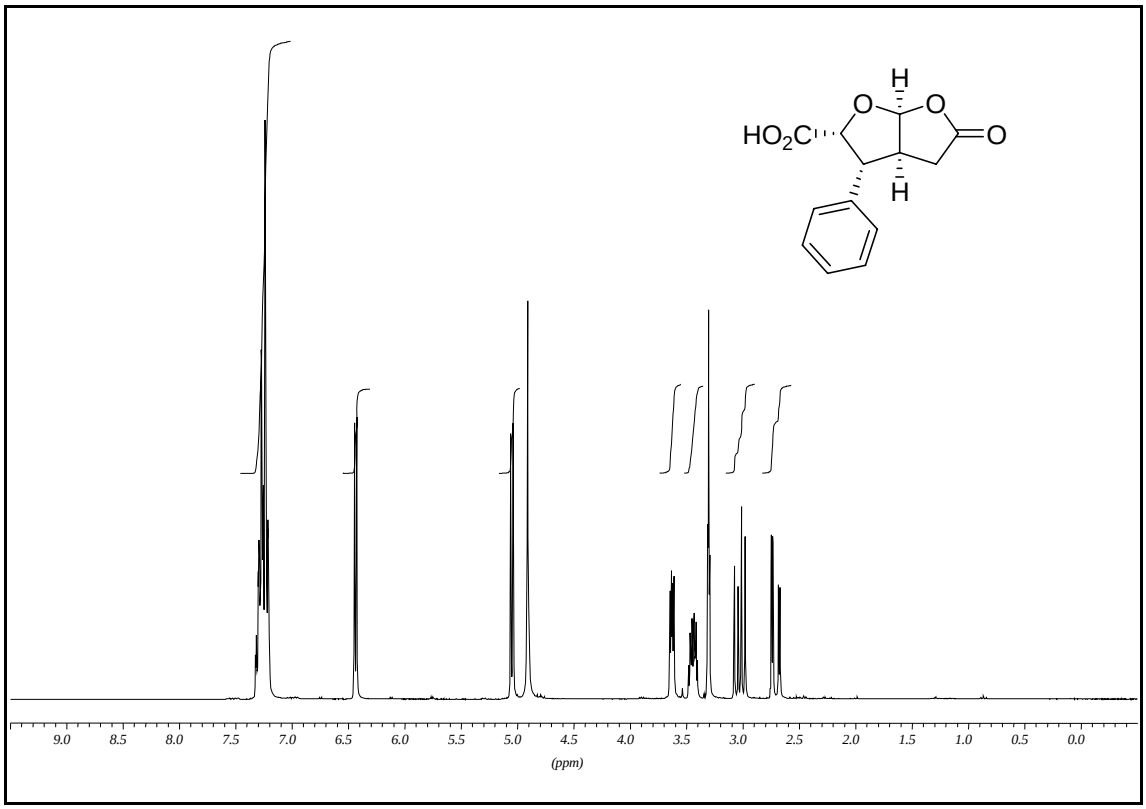


^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO-d_6)

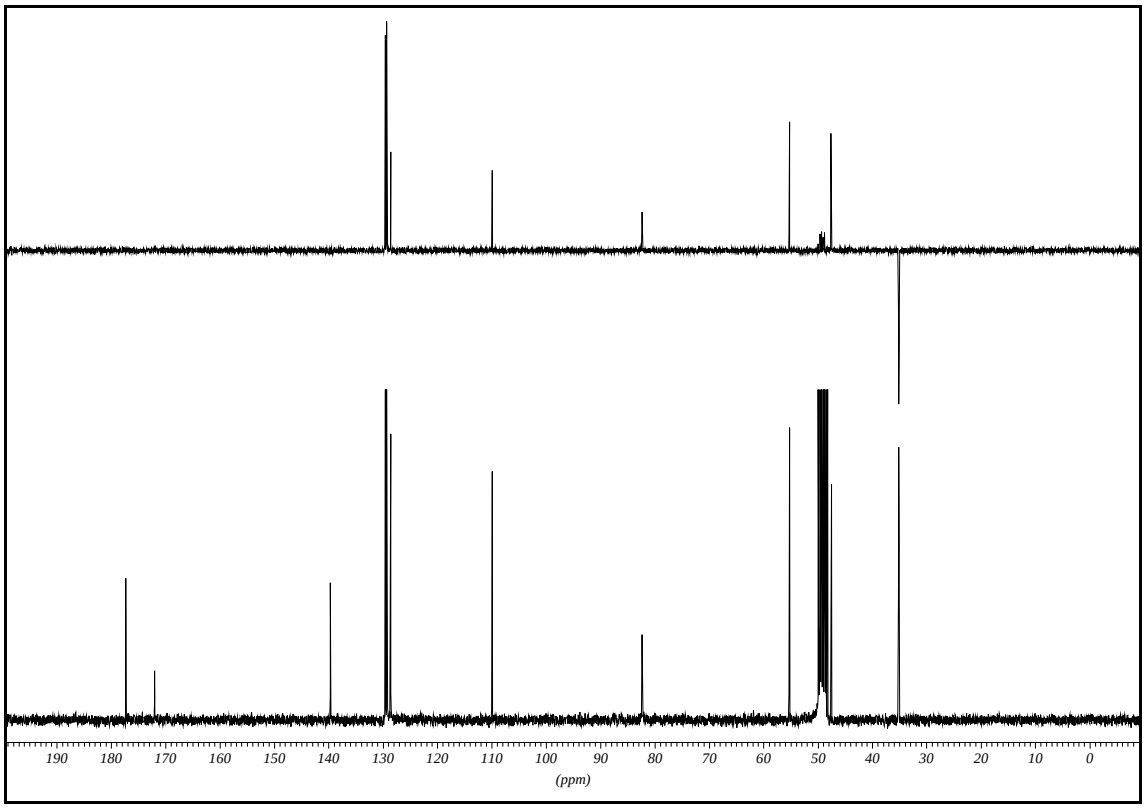


(2*R*,3*R*,3a*S*,6a*S*)-(-)-5-Oxo-3-phenyl-hexahydro-furo[2,3-*b*]furan-2-carbonsäure (91)

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD)

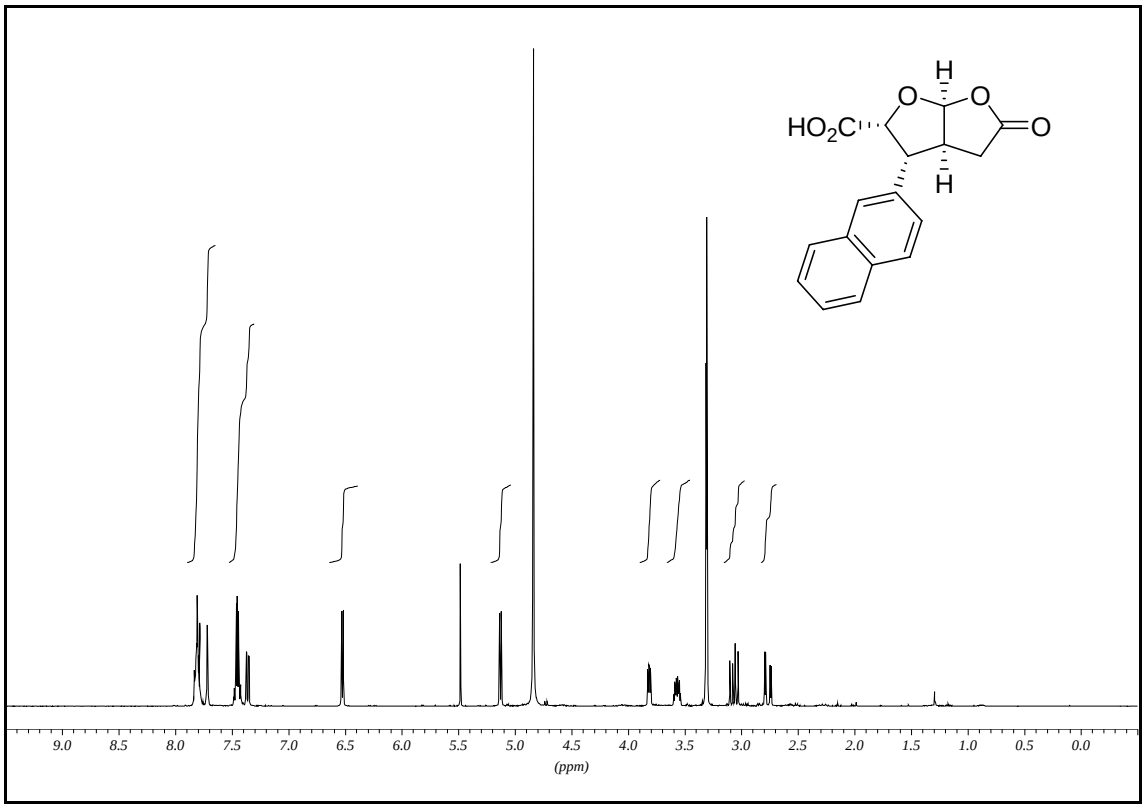


^{13}C-NMR (75.5 MHz, CD_3OD)

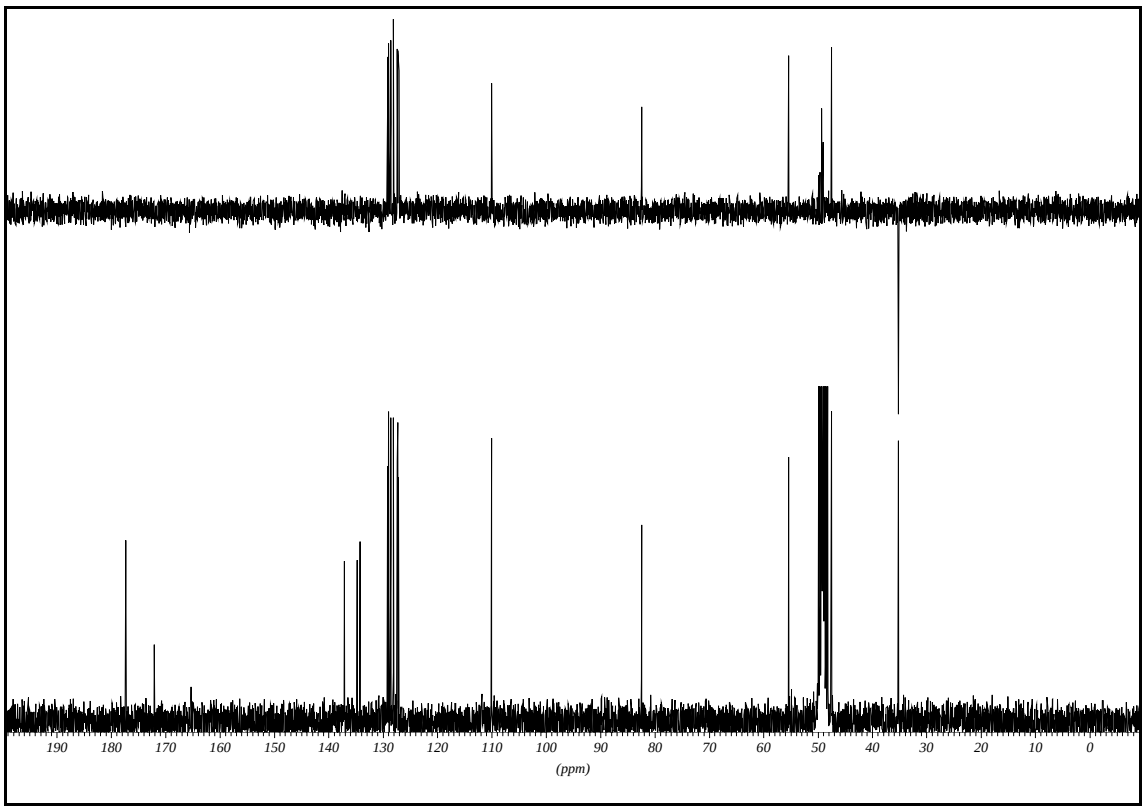


(2*R*,3*R*,3a*S*,6a*S*)-3-Naphthalin-2-yl-5-oxo-hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-2-carbonsäure (97)

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD)

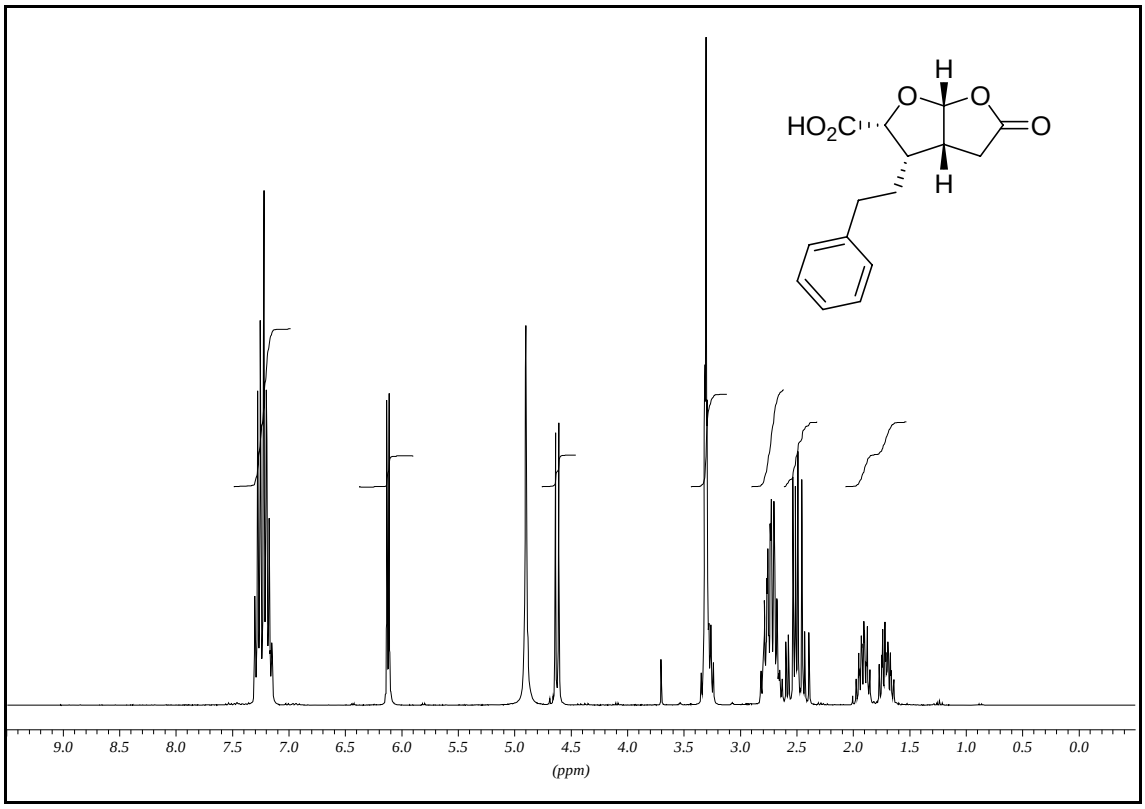


^{13}C-NMR (75.5 MHz, CD_3OD)

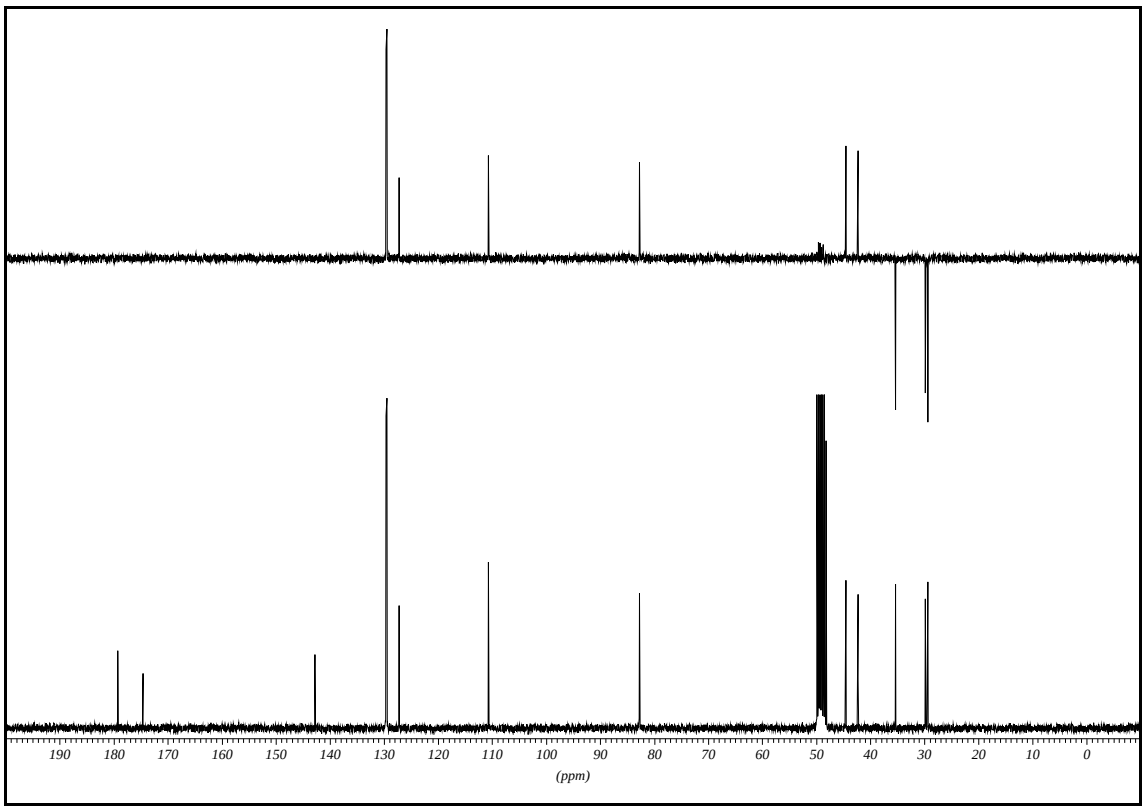


(2*R*,3*S*,3a*R*,6a*R*)-(-)-5-Oxo-3-phenethyl-hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-2-carbonsäure (98a)

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD)

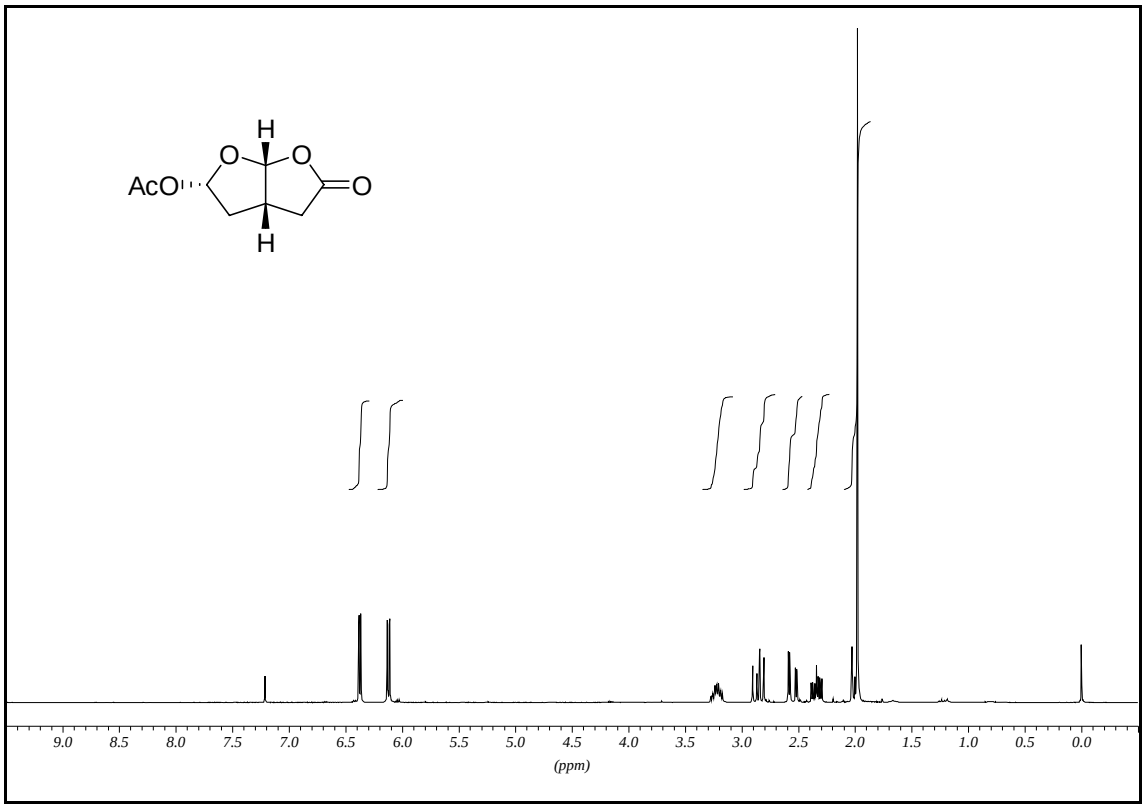


^{13}C-NMR (75.5 MHz, CD_3OD)

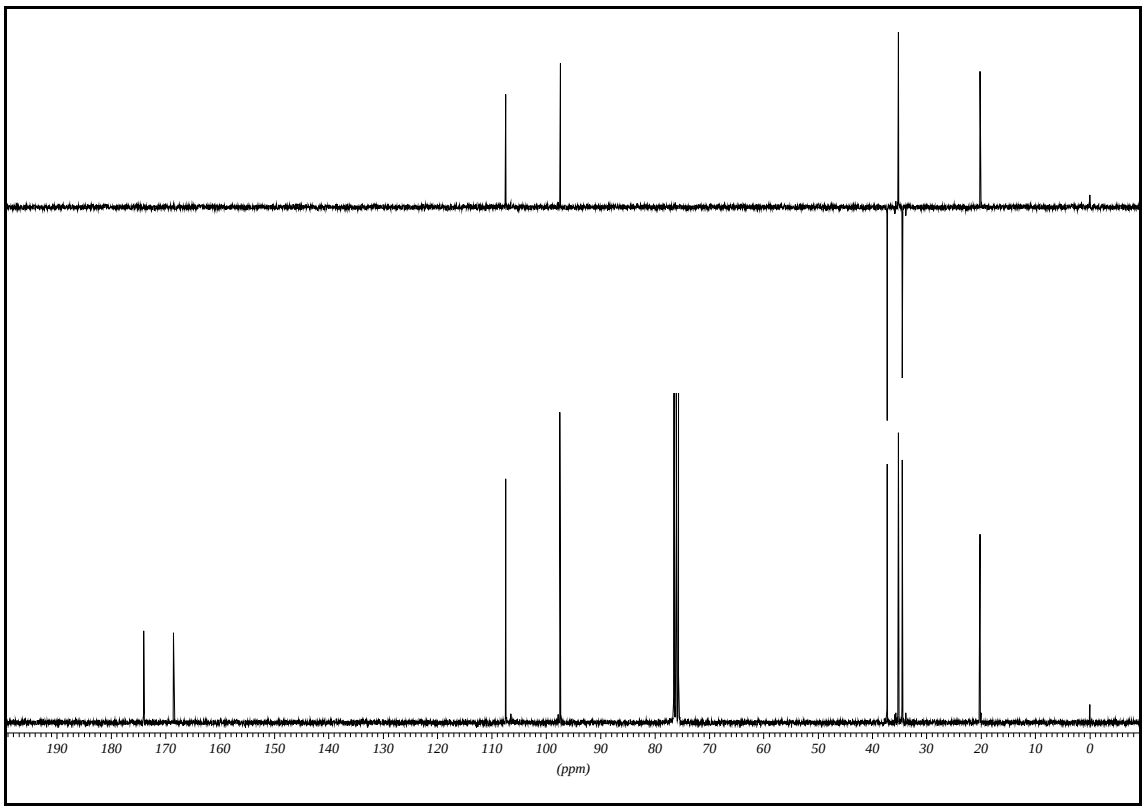


(3a*S*,5*S*,6a*R*)-(-)-Hexahydro-2-oxofuro[2,3-*b*]furan-5-yl-acetat (105a)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

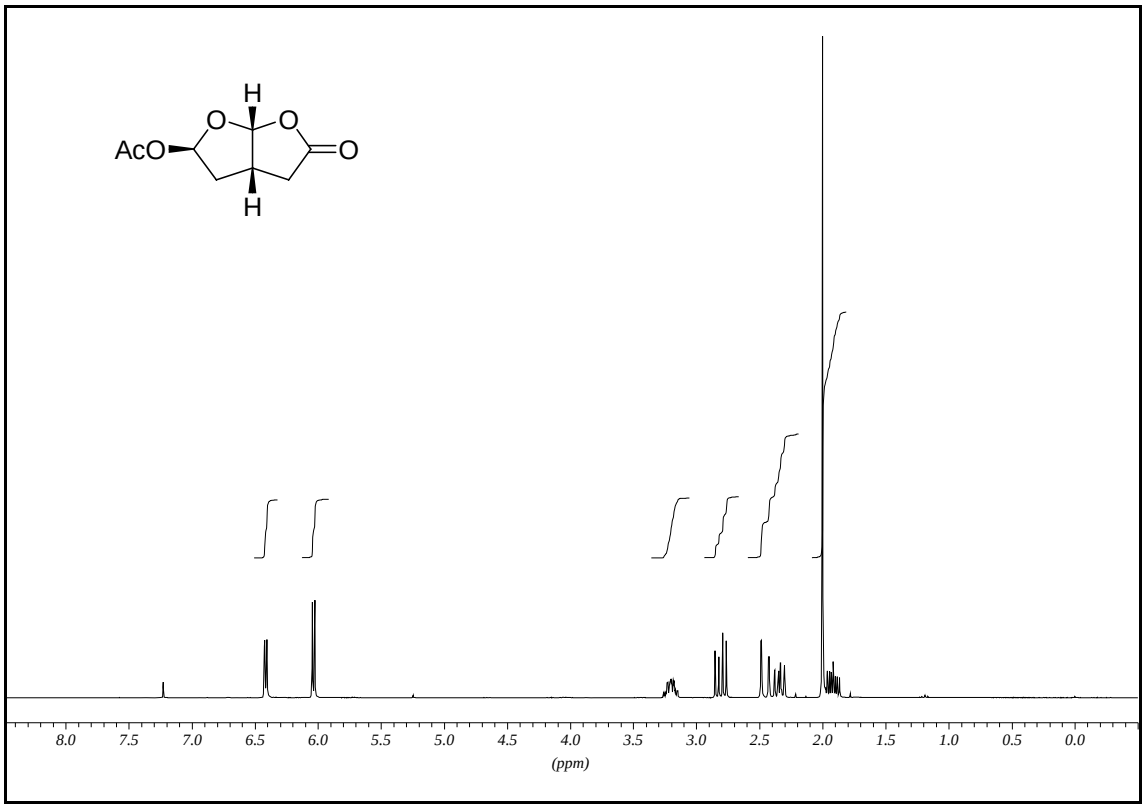


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

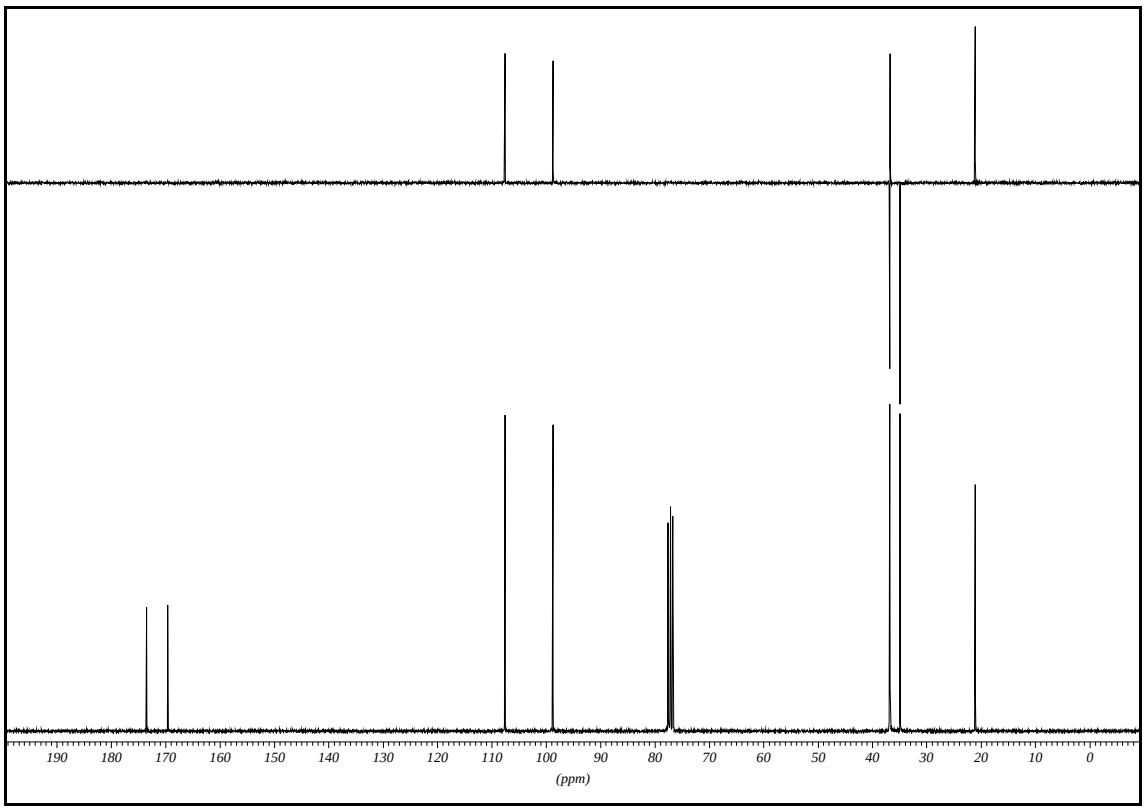


(3a*S*,5*R*,6a*R*)-(+)-Hexahydro-2-oxofuro[2,3-*b*]furan-5-yl-acetat (105b)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

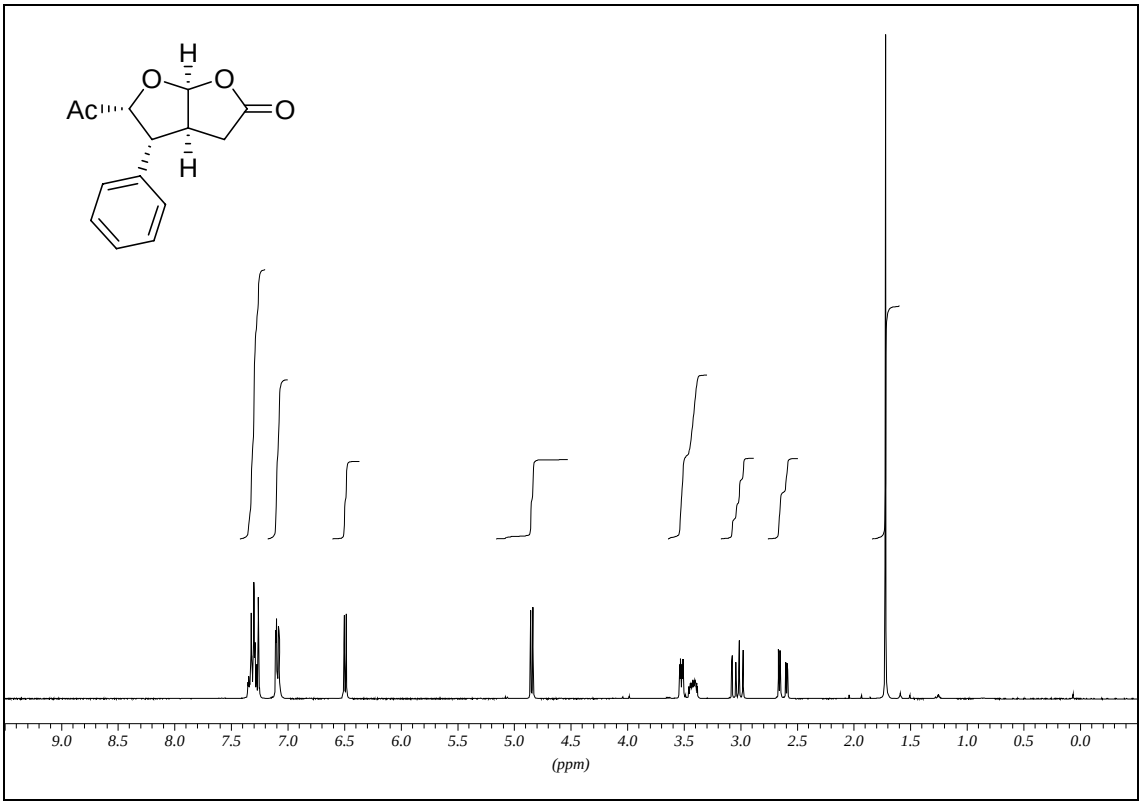


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

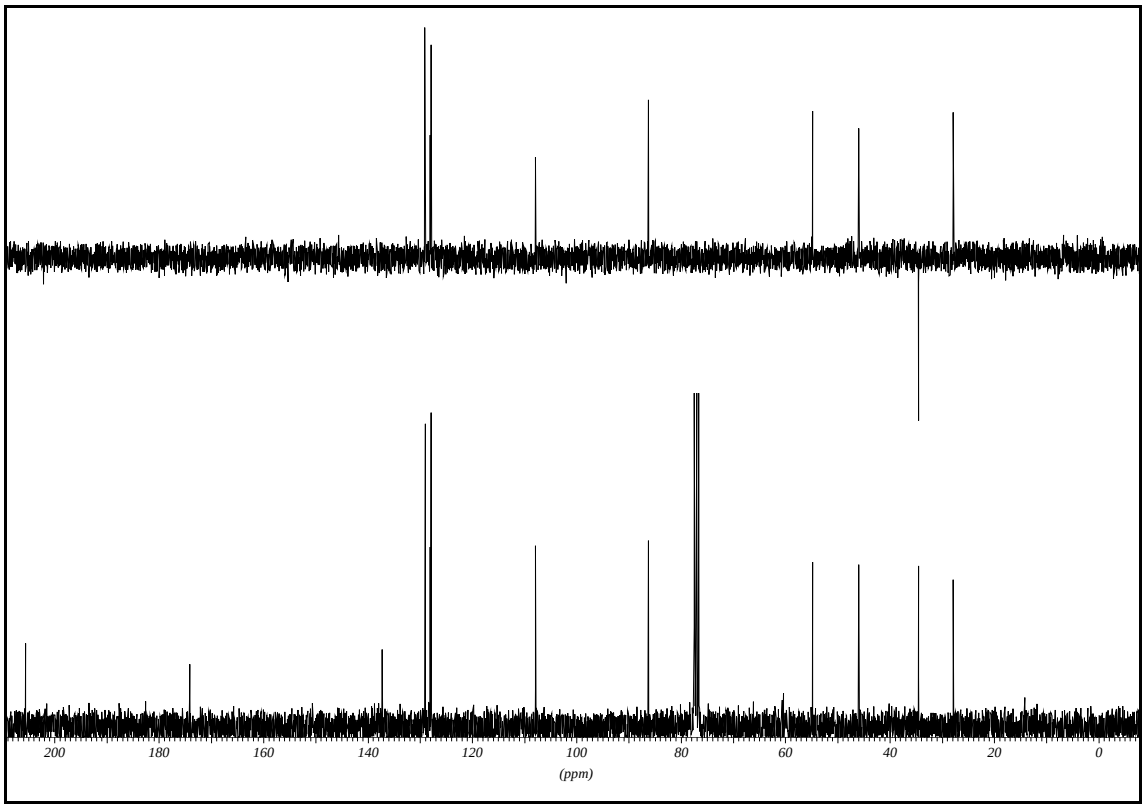


(3a*S*,4*R*,5*R*,6a*S*)-(-)-5-Acetyl-tetrahydro-4-phenylfuro[2,3-*b*]furan-2-on (106)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

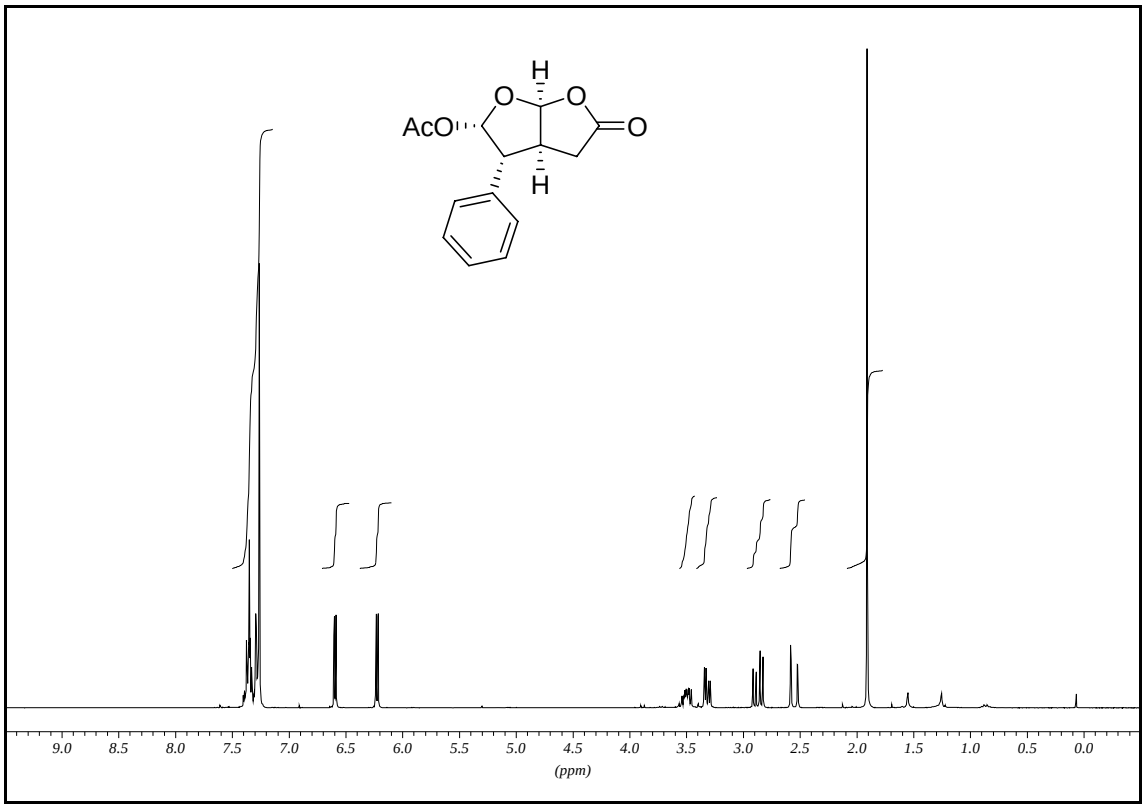


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

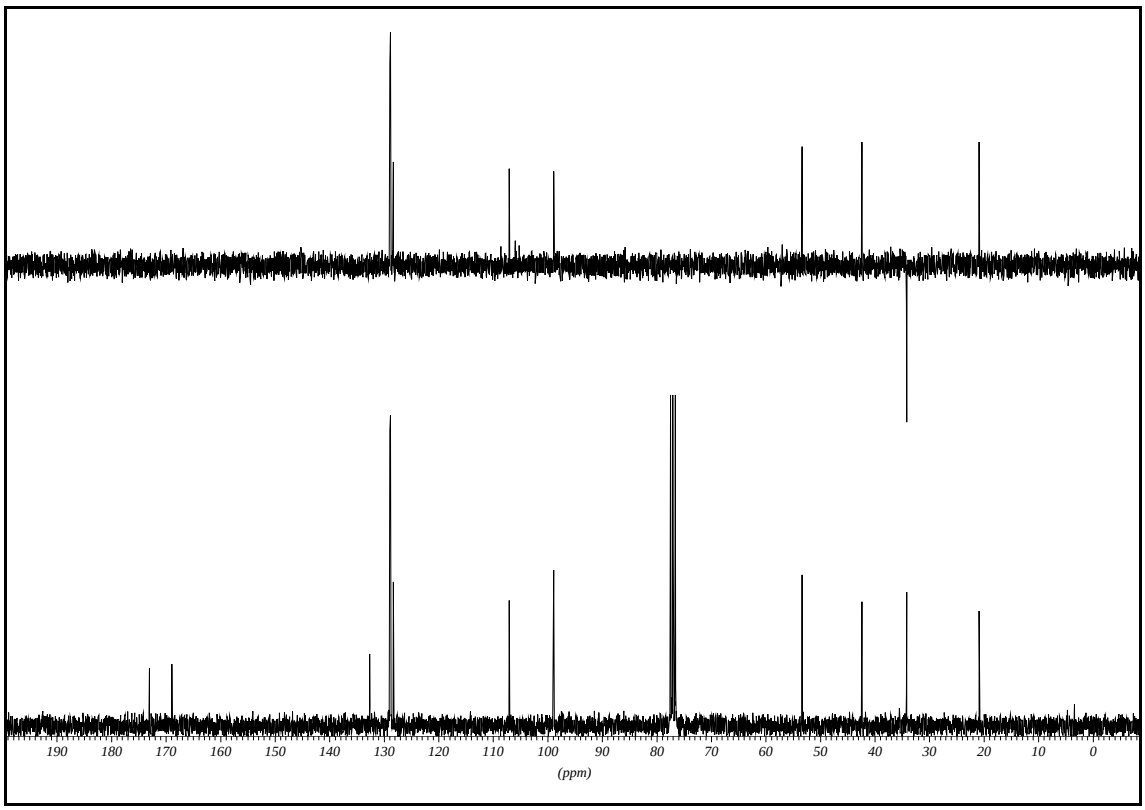


(3a*S*,4*R*,5*S*,6a*S*)-(-)-Hexahydro-2-oxo-4-phenylfuro[2,3-*b*]furan-5-yl-acetat (107)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

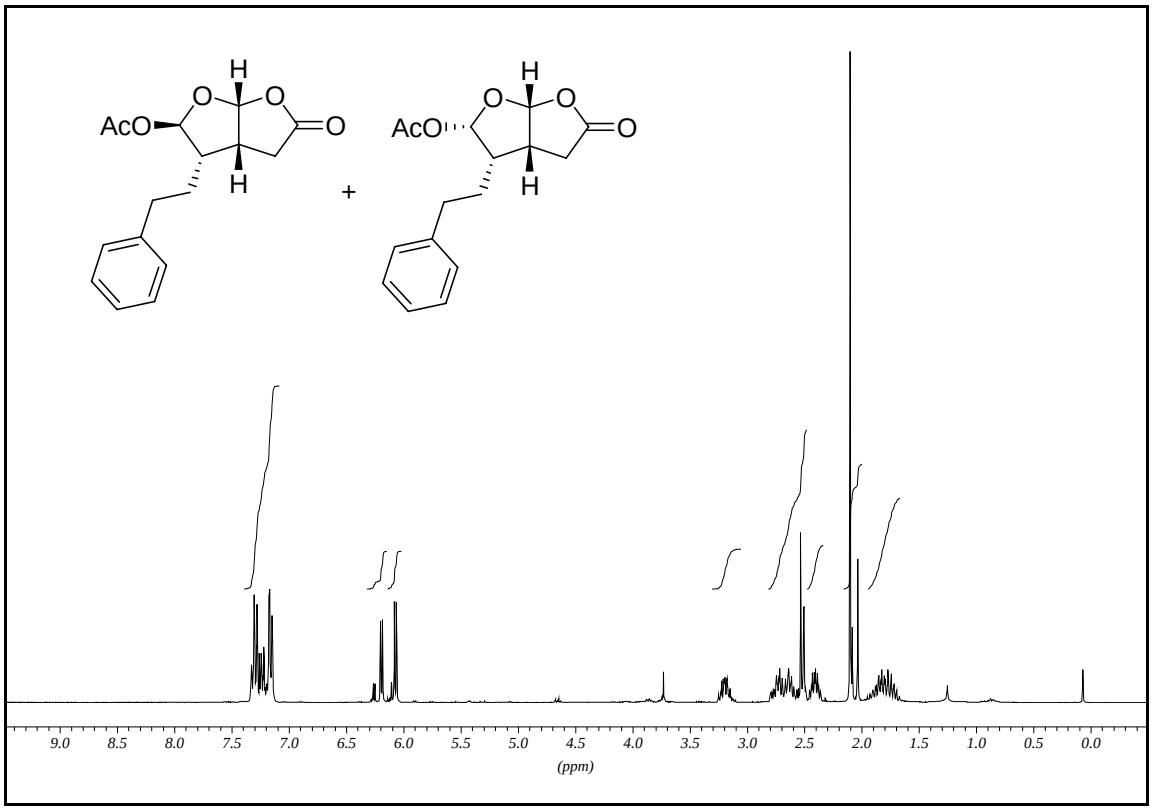


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

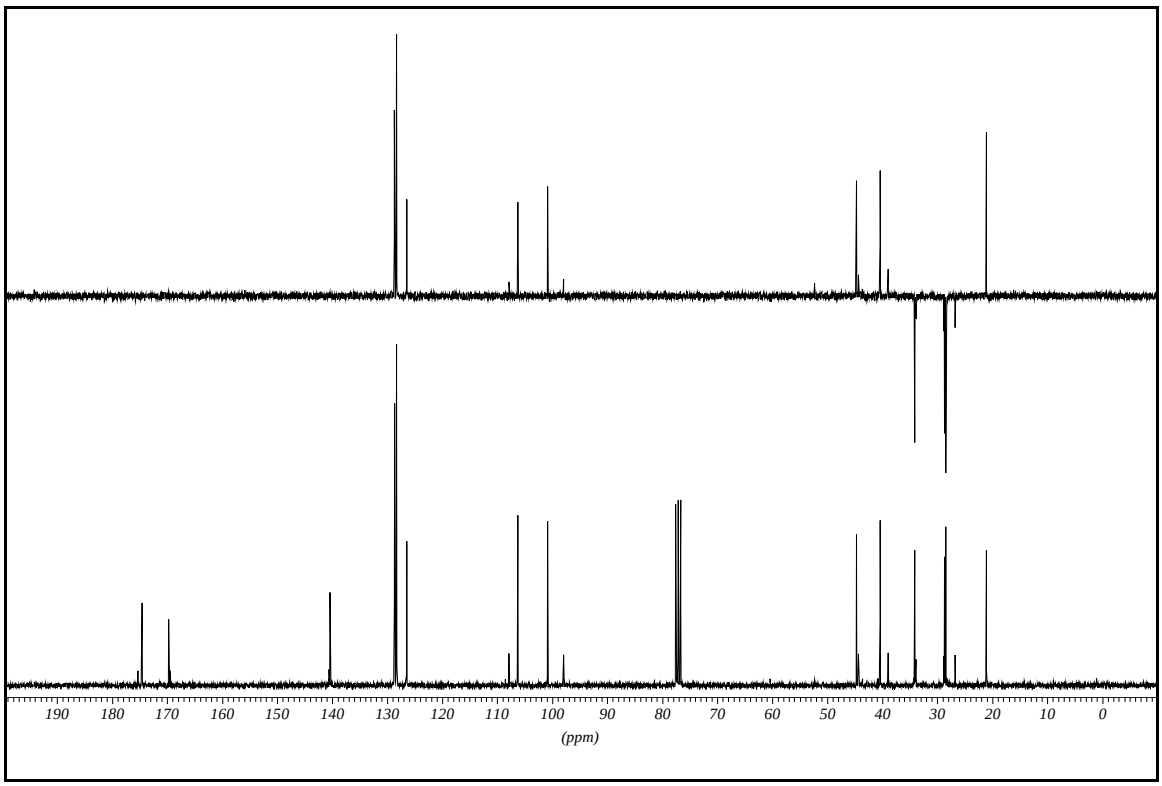


(3a*R*,4*S*,5*R*/*S*,6a*R*)-Hexahydro-2-oxo-4-phenethylfuro[2,3-*b*]furan-2-yl-actetat (110a, 110b)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

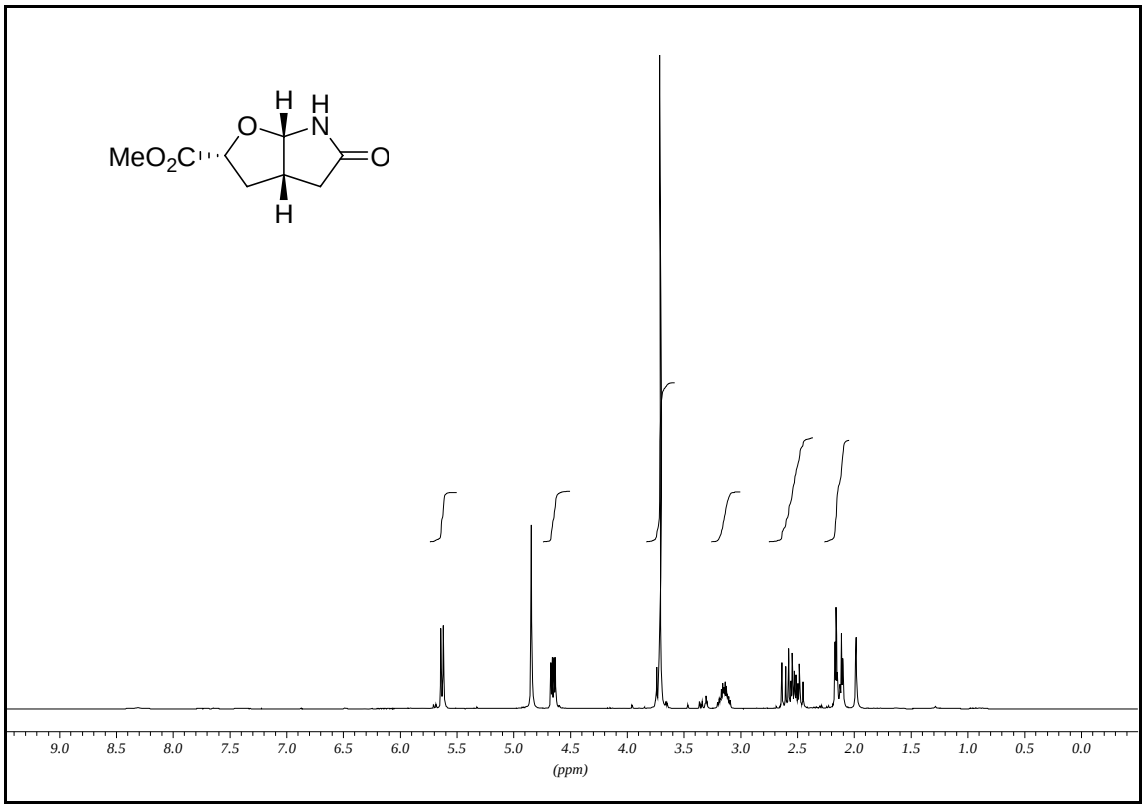


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

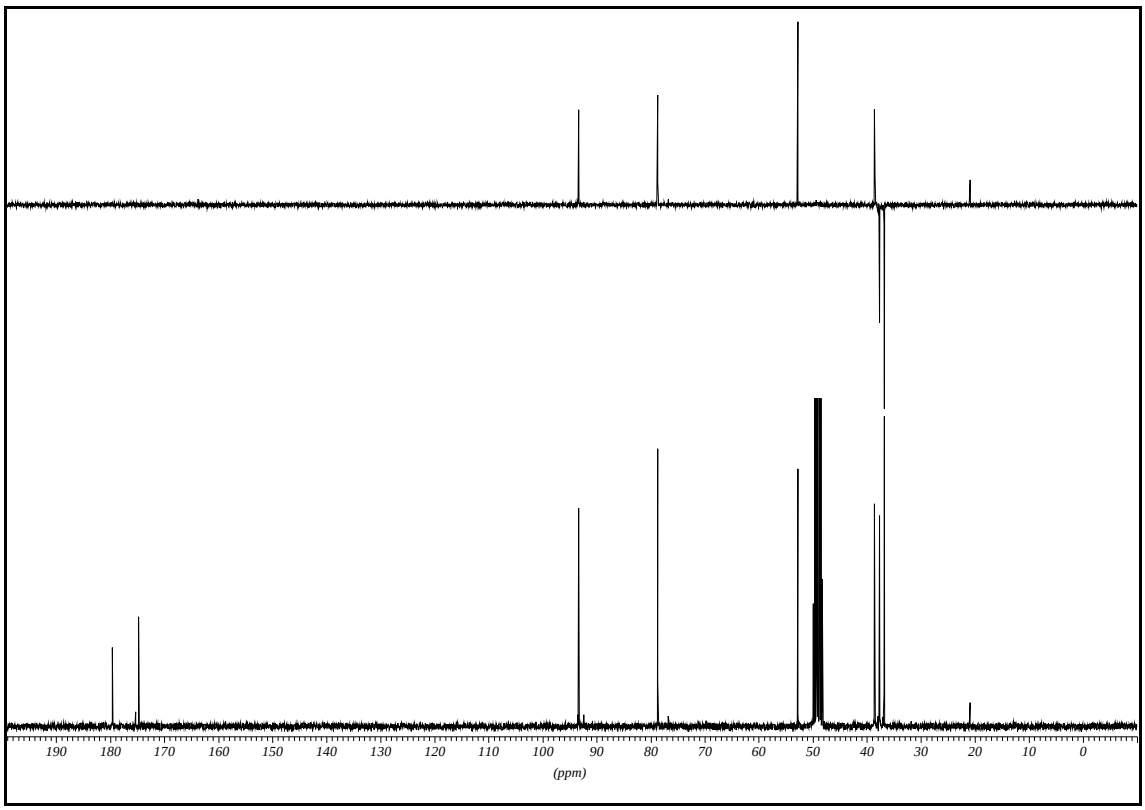


(2*R*,3a*S*,6a*S*)-(-)-5-Oxo-hexahydro-furo[2,3-*b*]pyrrol-2-carbonsäuremethylester (114)

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD)

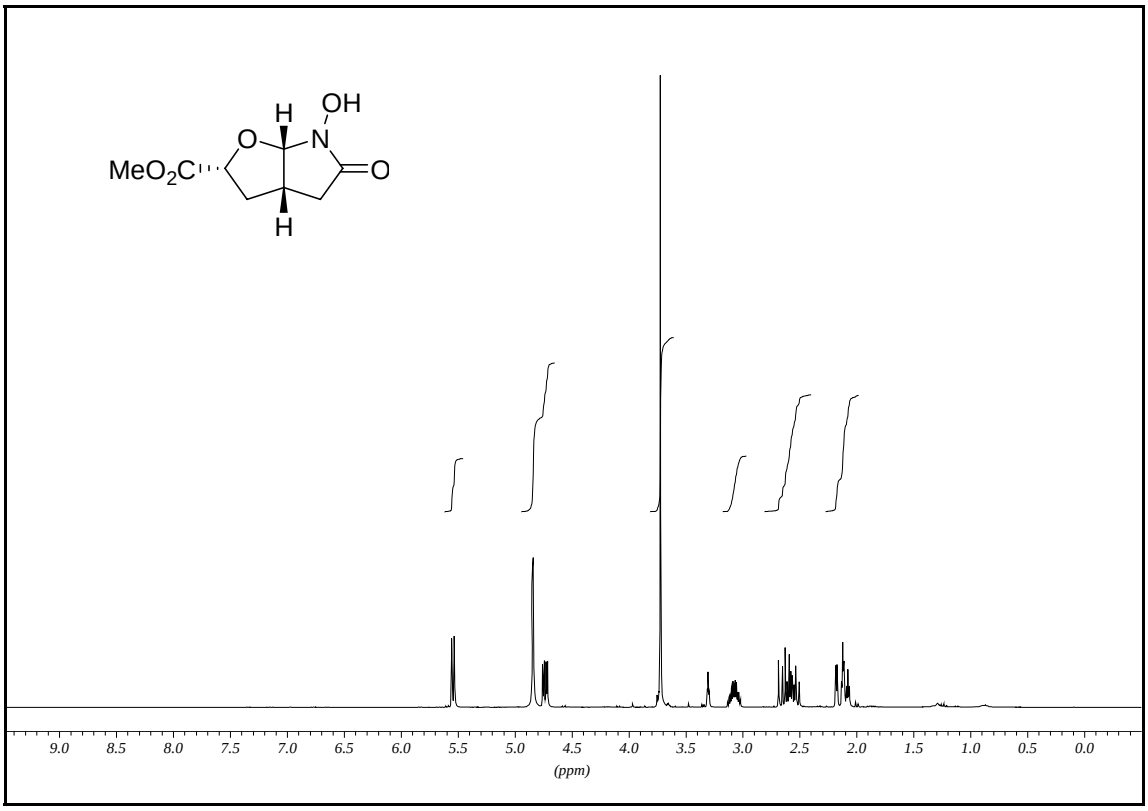


^{13}C-NMR (75.5 MHz, CD_3OD)

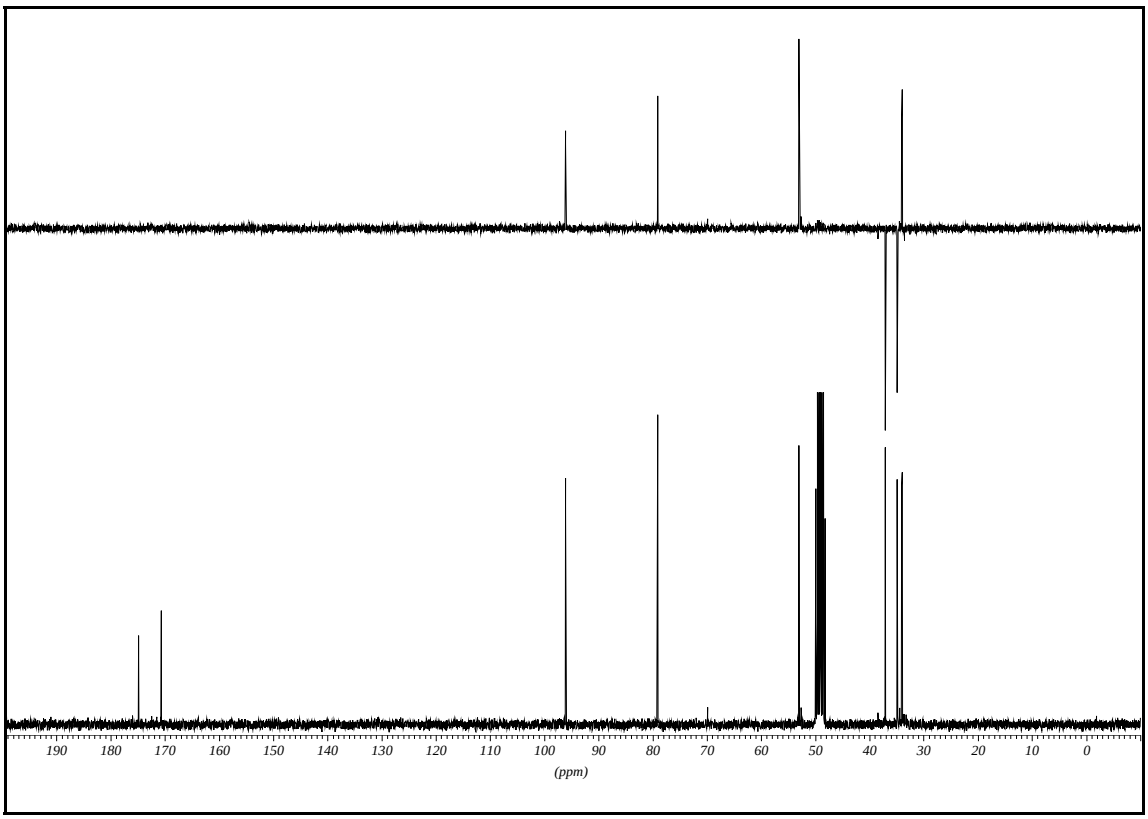


(2*R*,3a*S*,6a*S*)-(+)-*N*-Hydroxy-5-oxo-hexahydrofuro[2,3-*b*]pyrrol-2-carbonsäure-methylester (115)

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD)

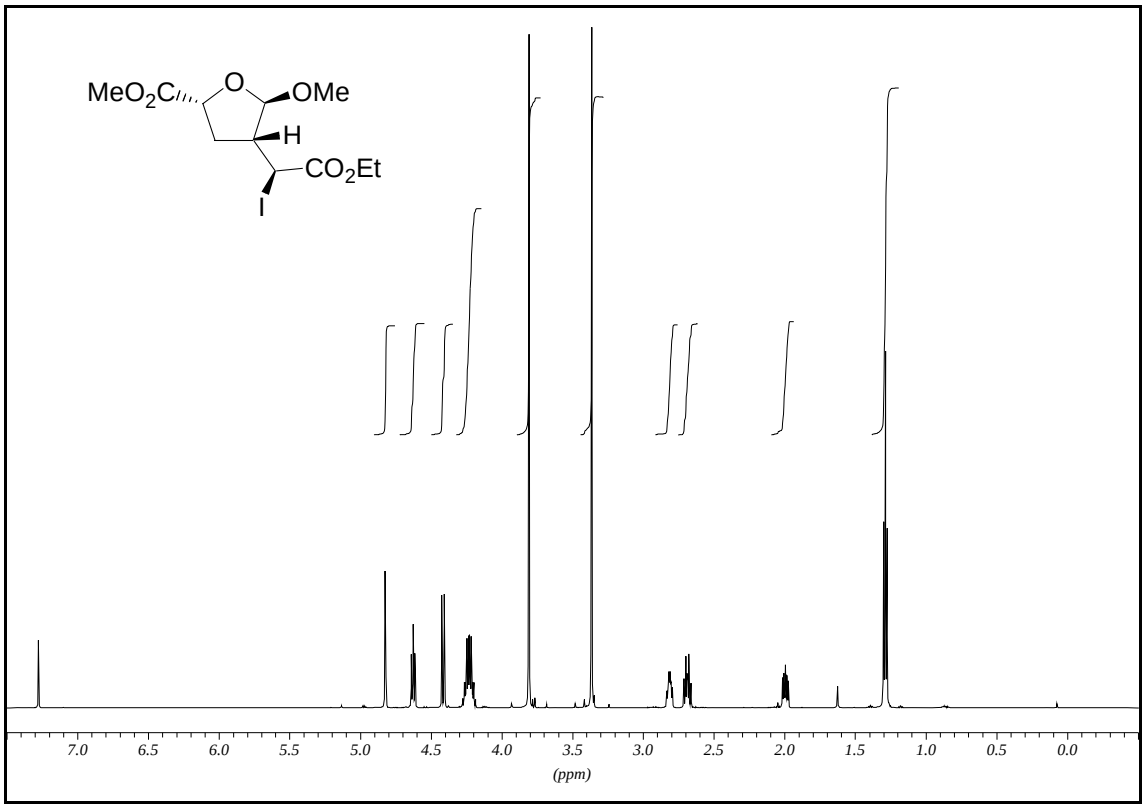


^{13}C-NMR (75.5 MHz, CD_3OD)

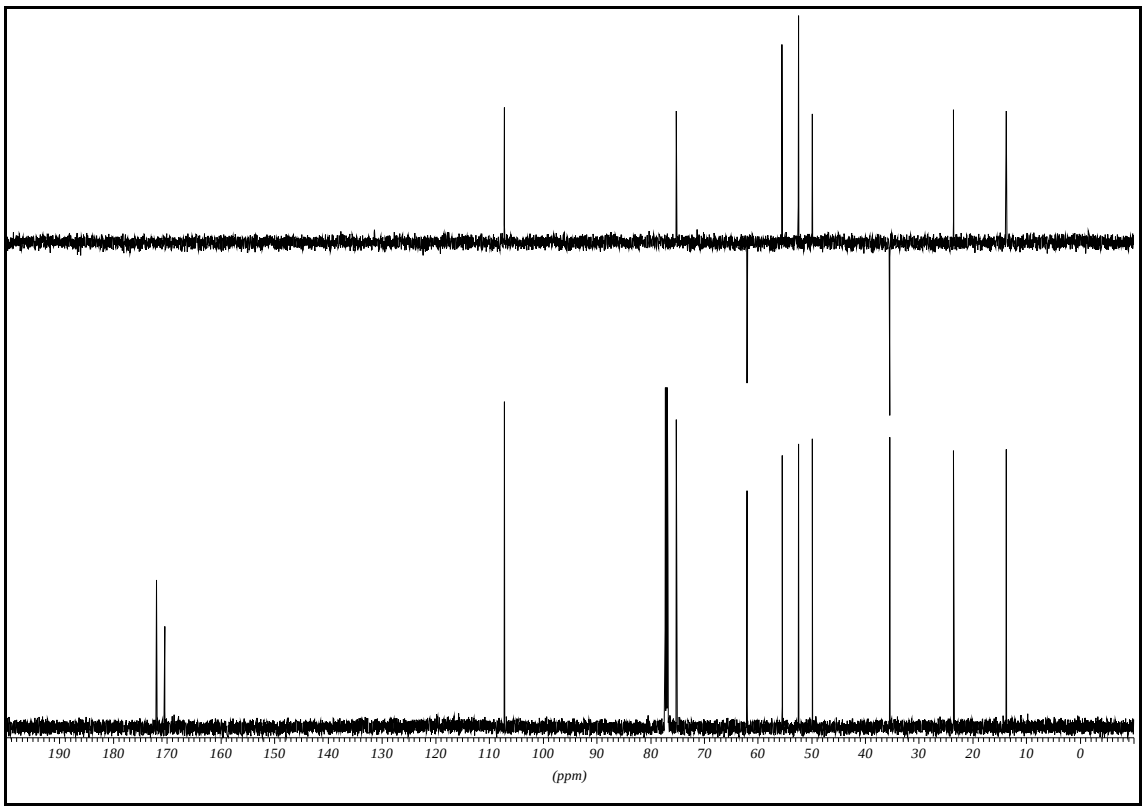


(1´*S*,2*R*,4*R*,5*R*)-(-)-4-(Ethoxycarbonyl-1´-iodo-methyl)-5-methoxy-tetrahydrofuran-2-carbonsäuremethylester (142)

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$)

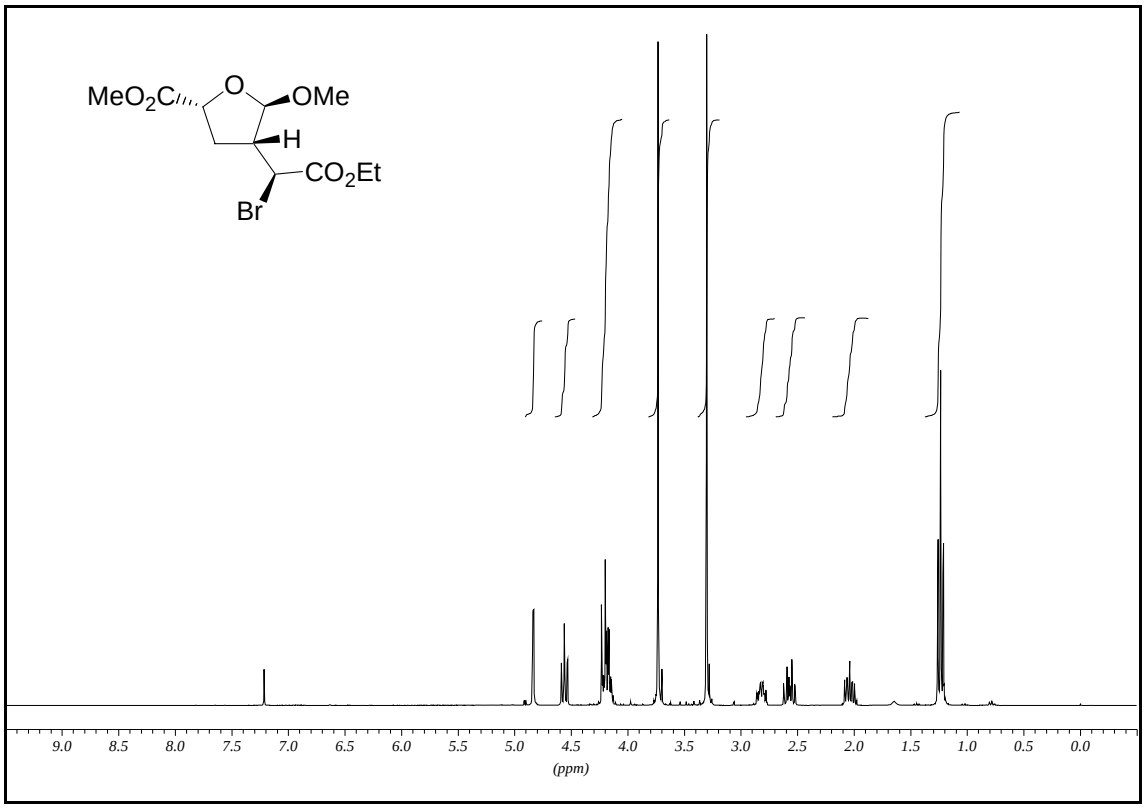


^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$)

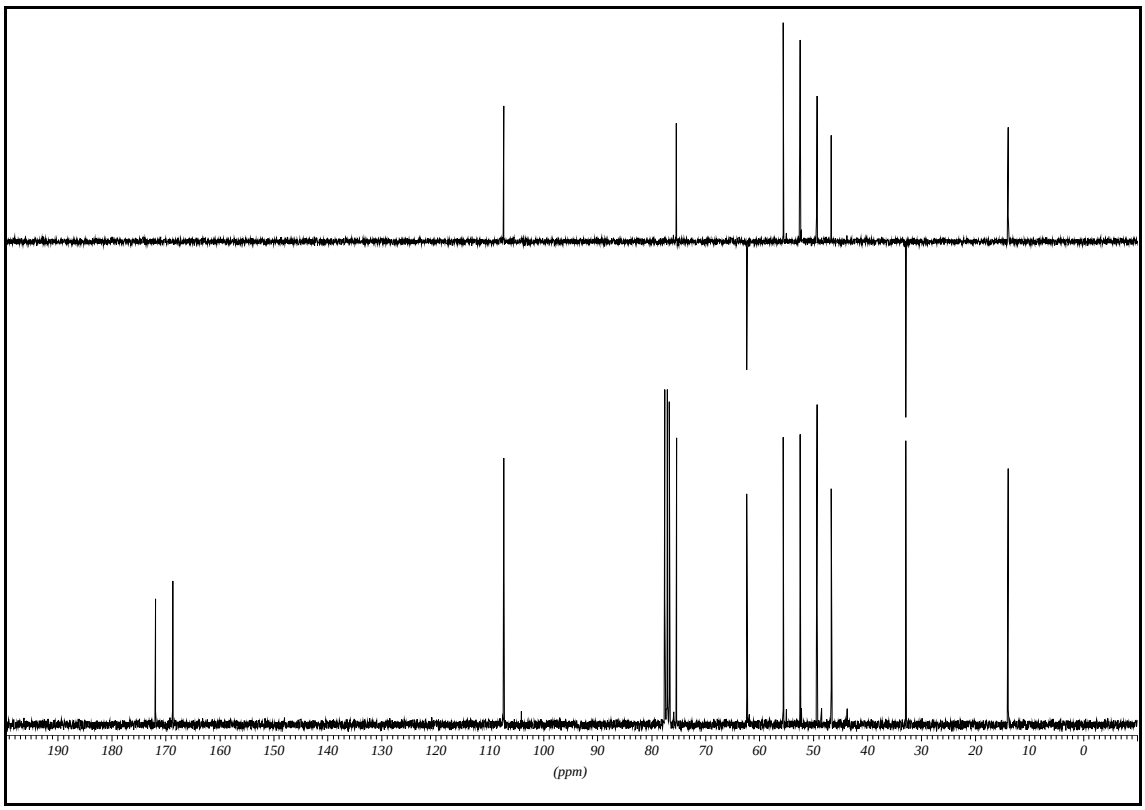


(1´*S*,2*R*,4*R*,5*R*)-(-)-4-(1´-Bromo-ethoxycarbonyl-methyl)-5-methoxy-tetrahydrofuran-2-carbonsäuremethylester (143)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

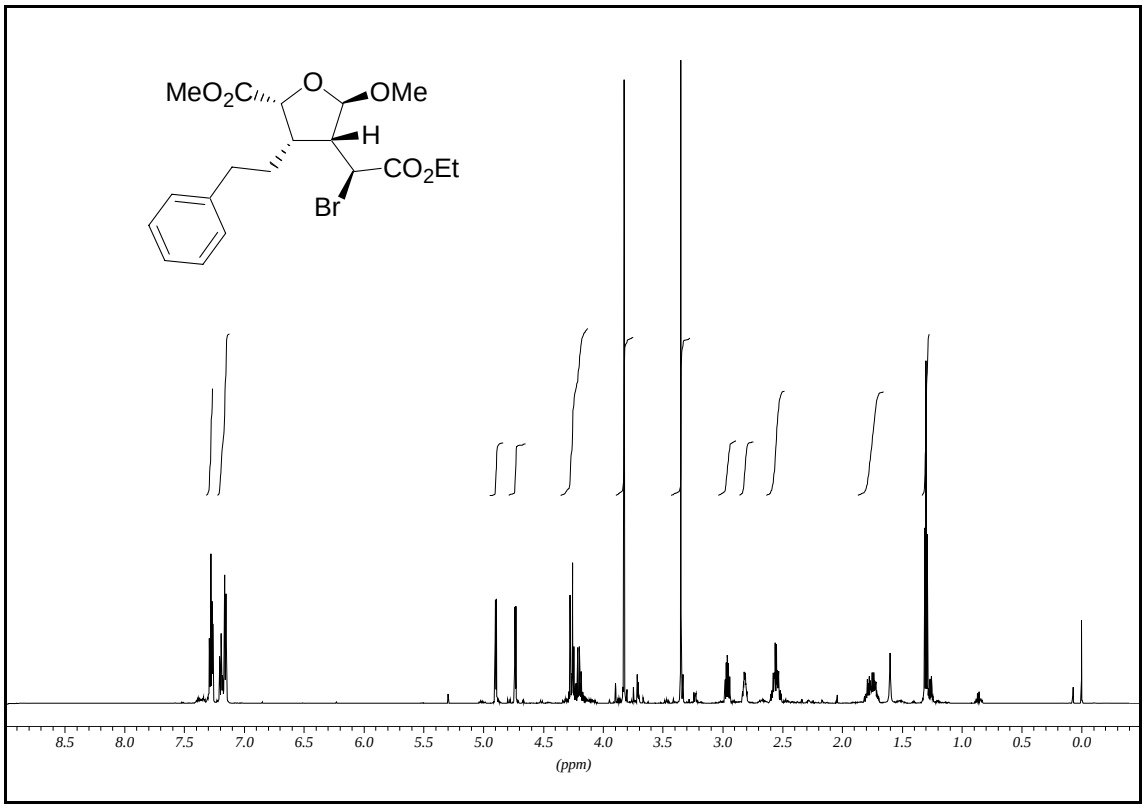


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

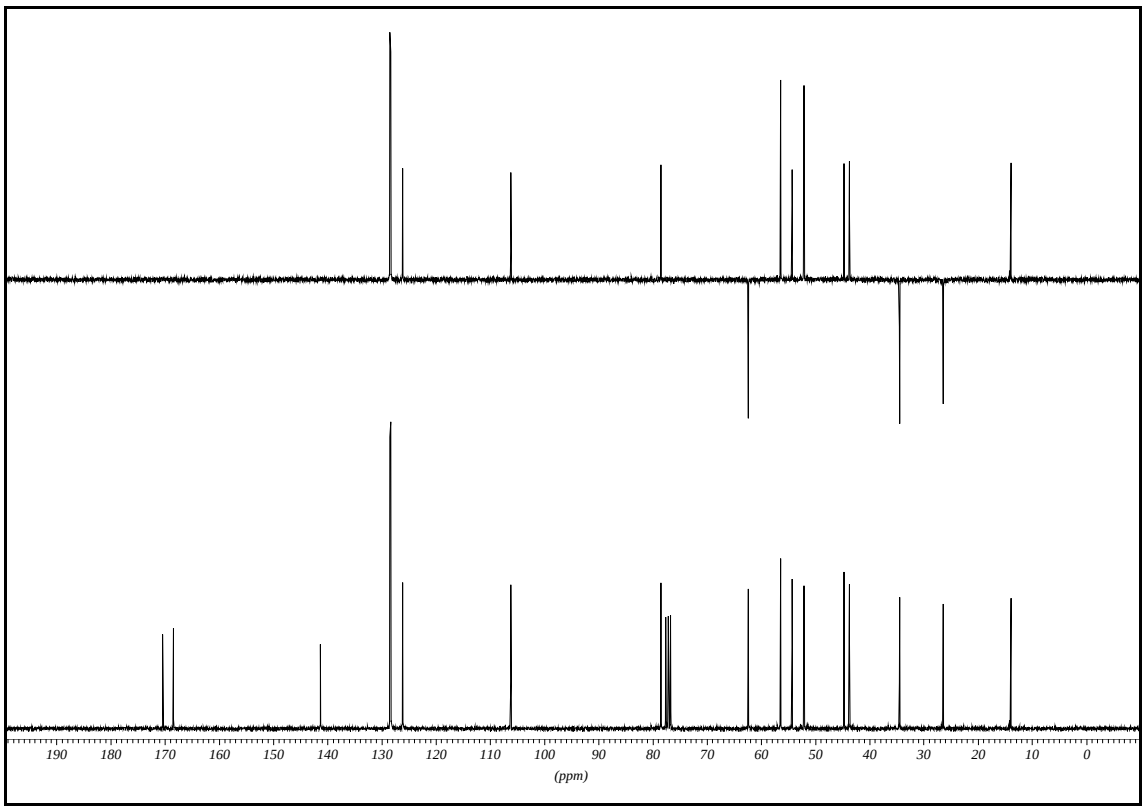


(1´*S*,2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-(-)-4-(1´-Bromo-ethoxycarbonyl-methyl)-5-methoxy-3-phenethyl-tetrahydrofuran-2-carbonsäuremethylester (145)

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$)

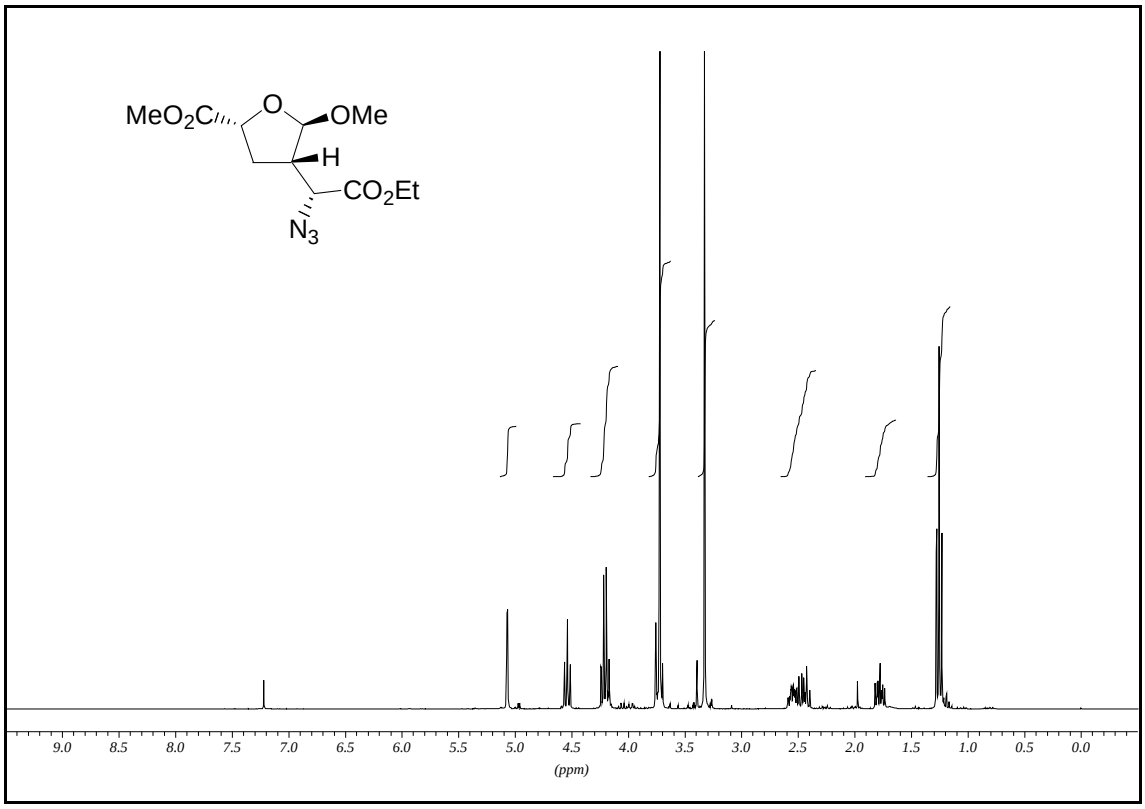


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

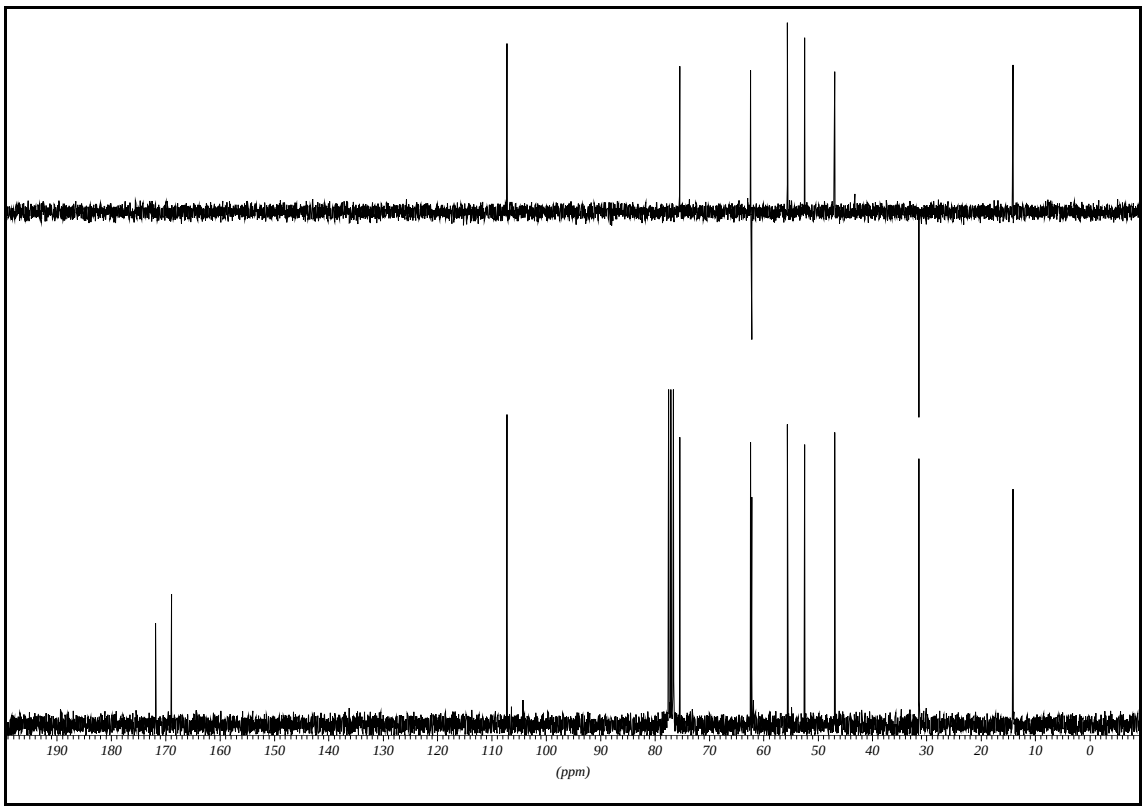


(1´*R*,2*R*,4*S*,5*R*)-(+)-4-(1´-Azido-ethoxycarbonyl-methyl)-5-methoxy-tetrahydrofuran-2-carbonsäuremethylester (147)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

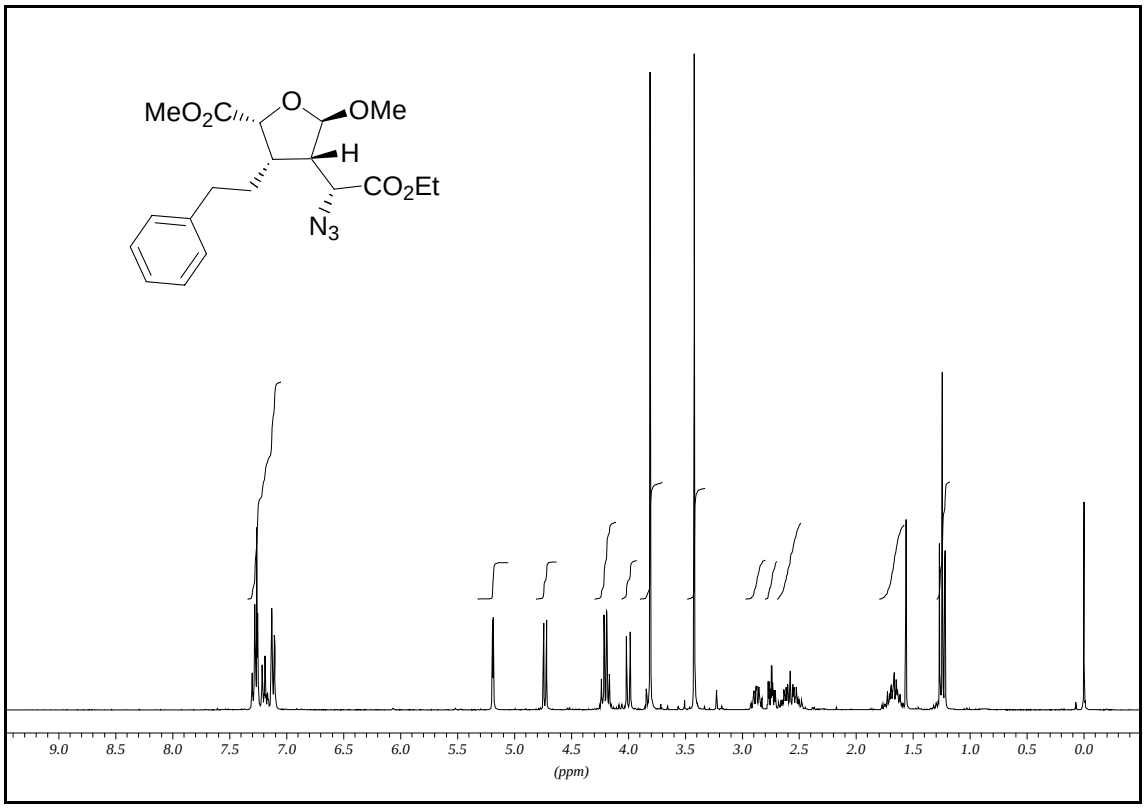


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

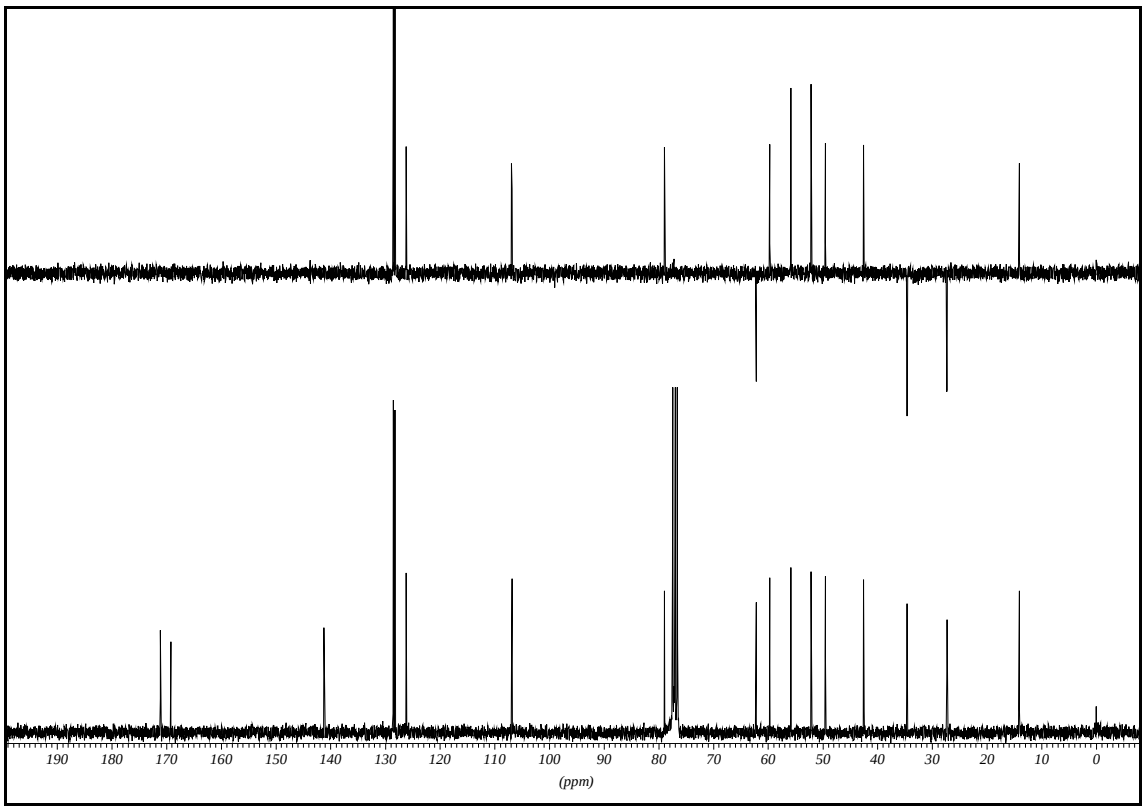


(1´*R*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-(-)-4-(1´-Azido-ethoxycarbonyl-methyl)-5-methoxy-3-phenethyl-tetrahydrofuran-2-carbonsäuremethylester (148)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

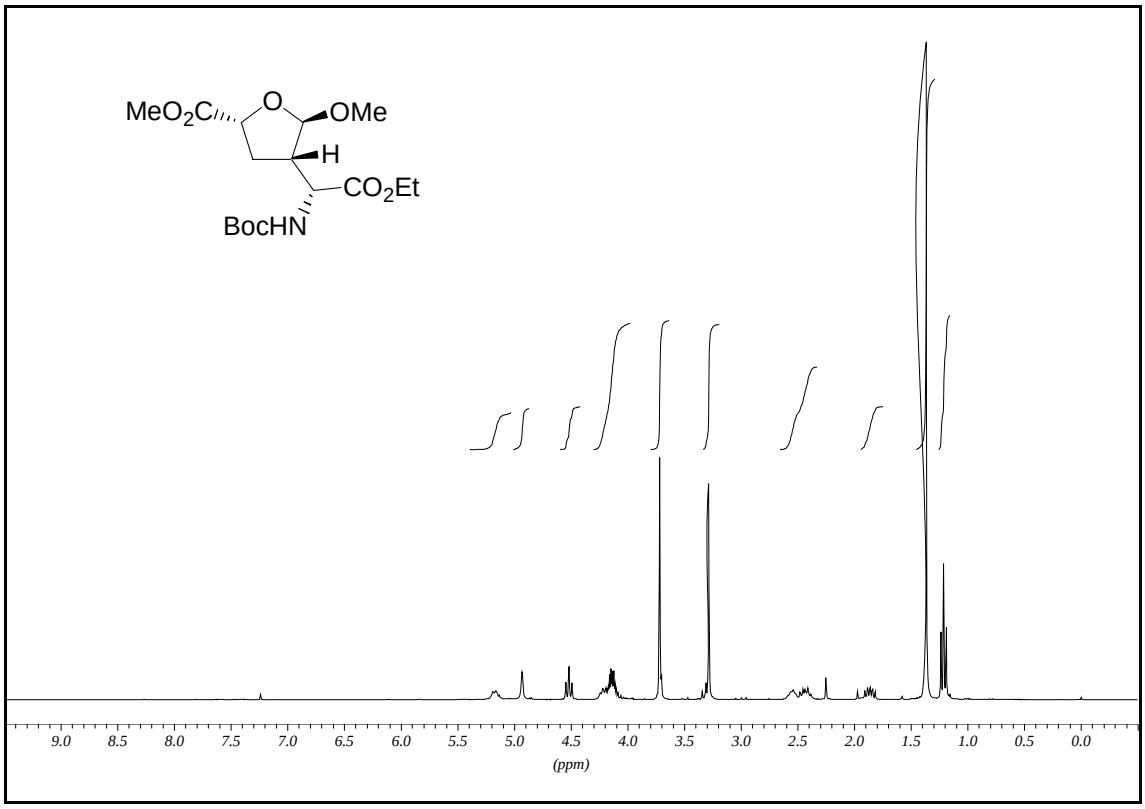


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

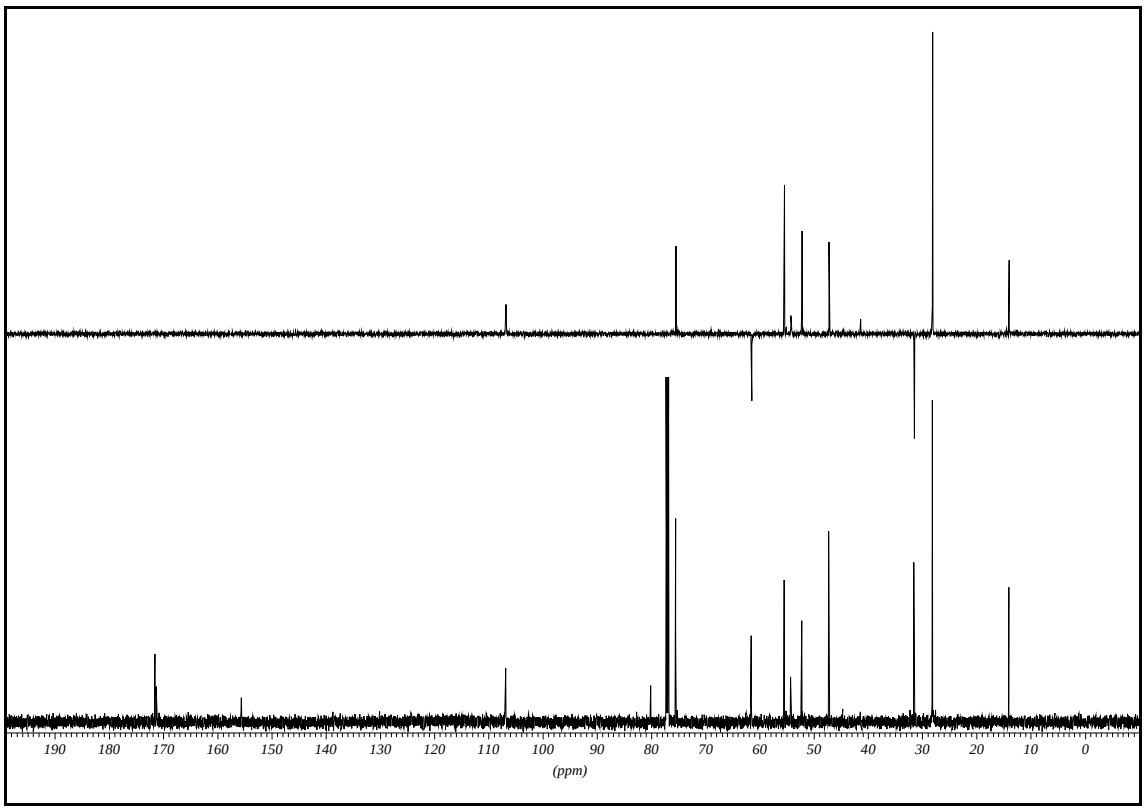


(1´*R*,2*R*,4*S*,5*R*)-(-)-4-(1´-*tert*-Butoxycarbonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-5-methoxy-tetrahydrofuran-2-carbonsäuremethylester (149)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

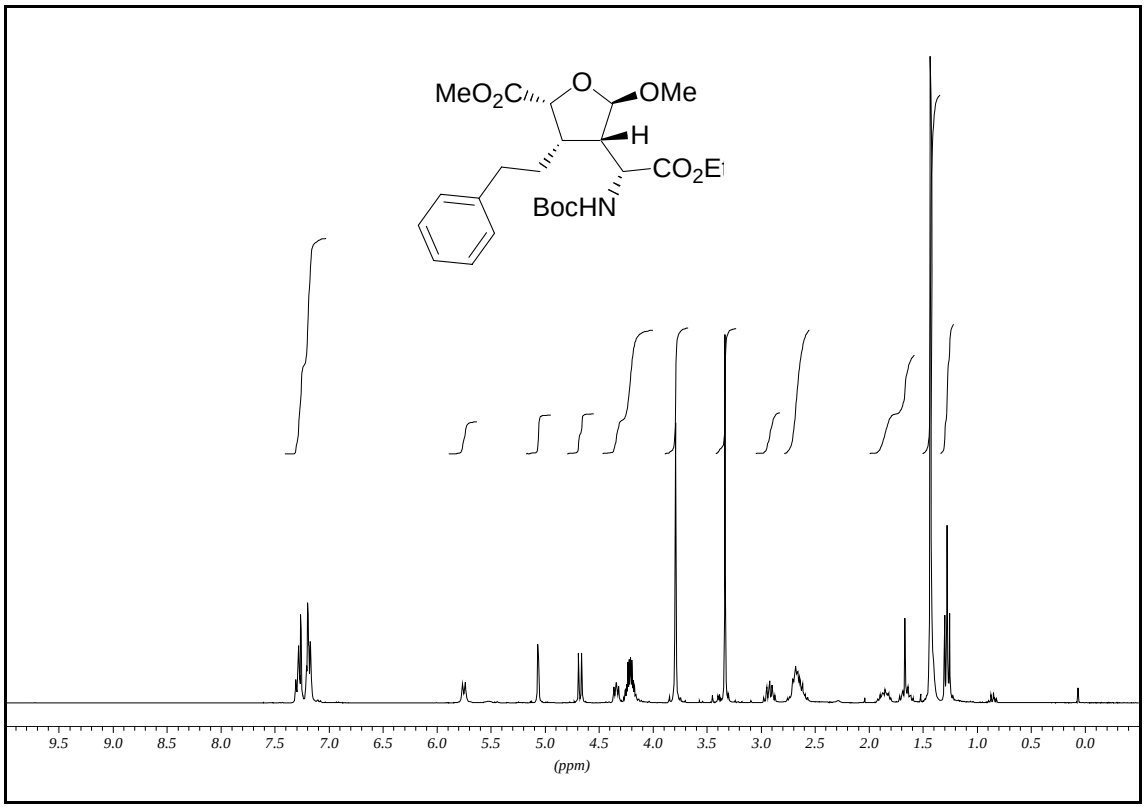


^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$)

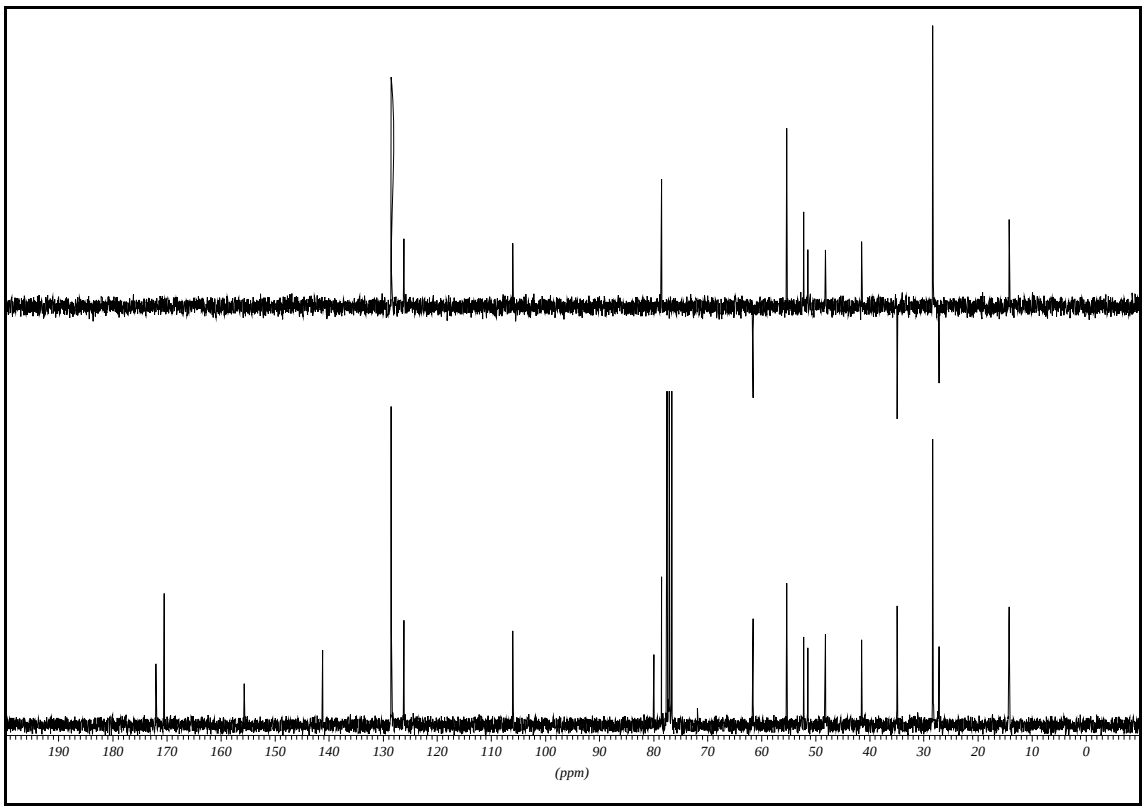


(1´*R*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-(-)-4-(1´-*tert*-Butoxycarbonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-5-methoxy-3-phenethyl-tetrahydro-furan-2-carbonsäuremethylester (150)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

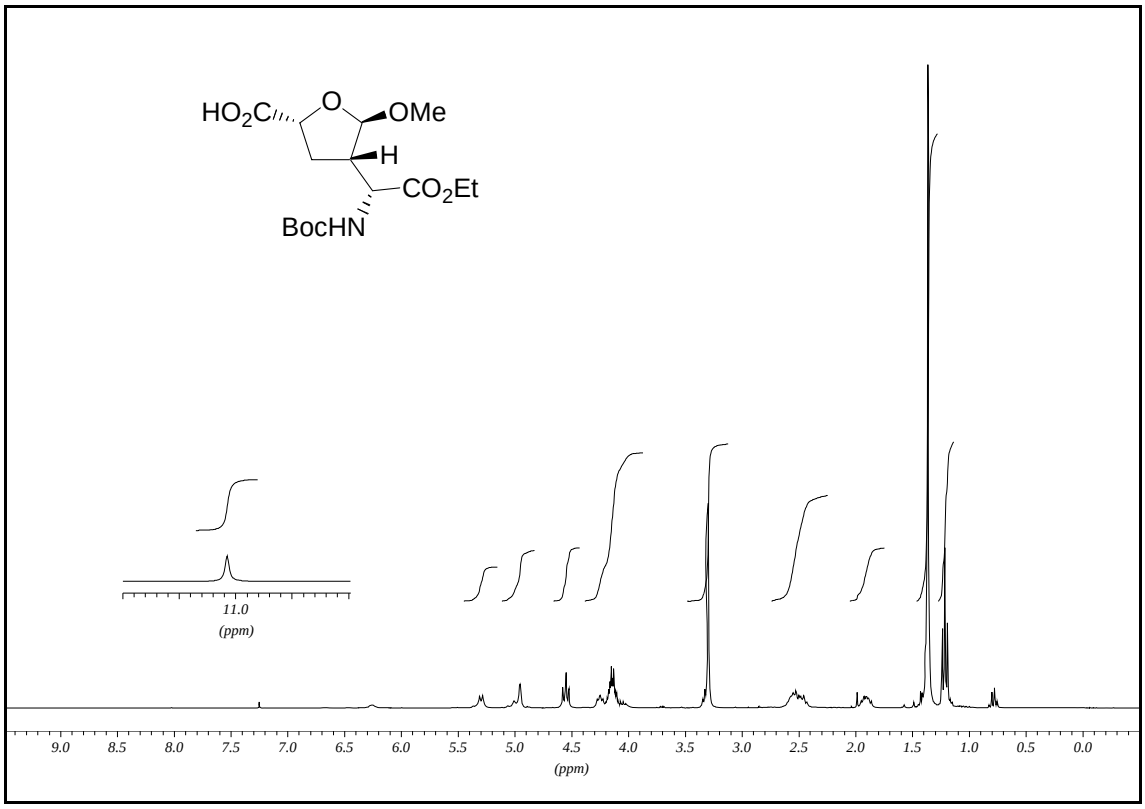


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

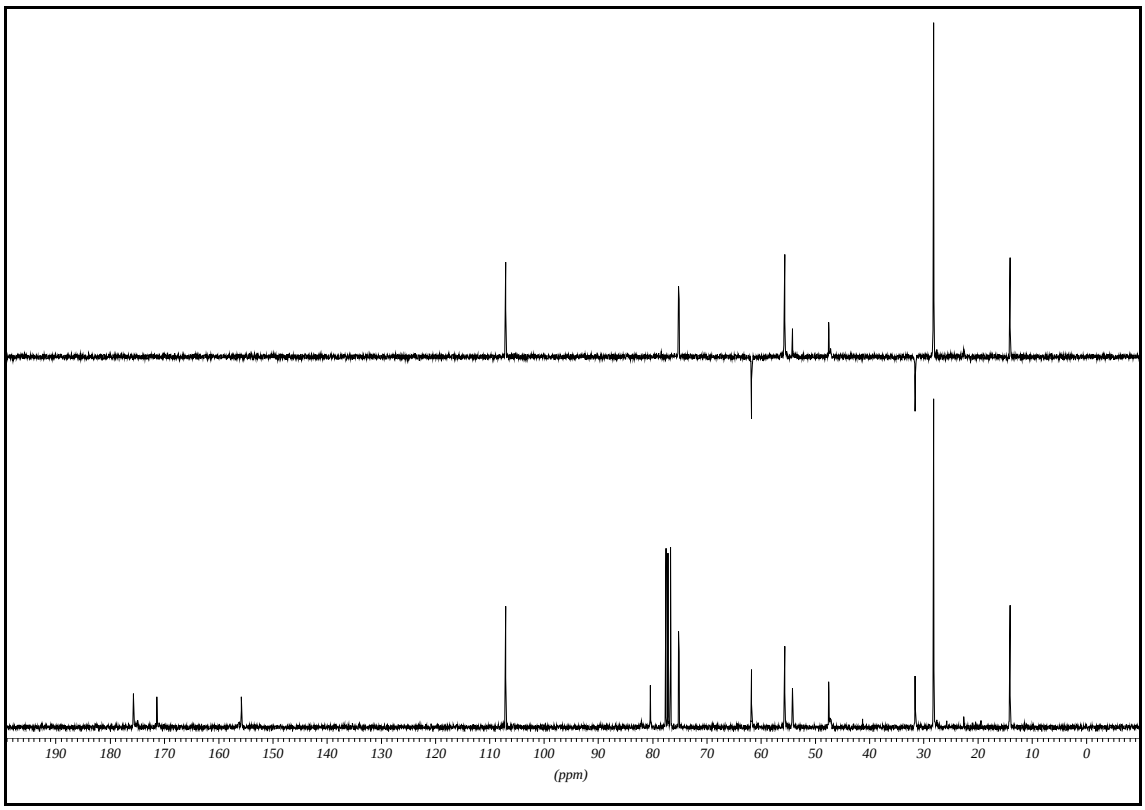


(1´*R*,2*R*,4*S*,5*R*)-(-)-4-(1´-*tert*-Butoxycarbonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-5-methoxy-tetrahydro-furan-2-carbonsäure (151)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

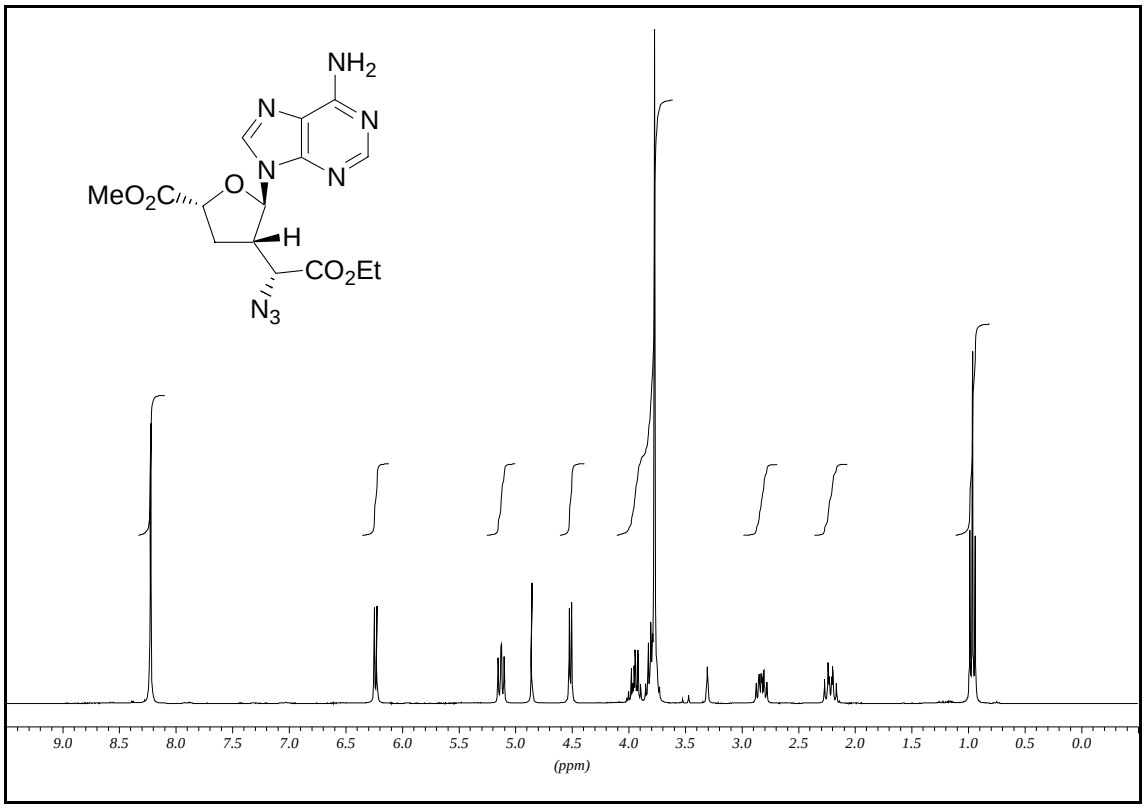


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

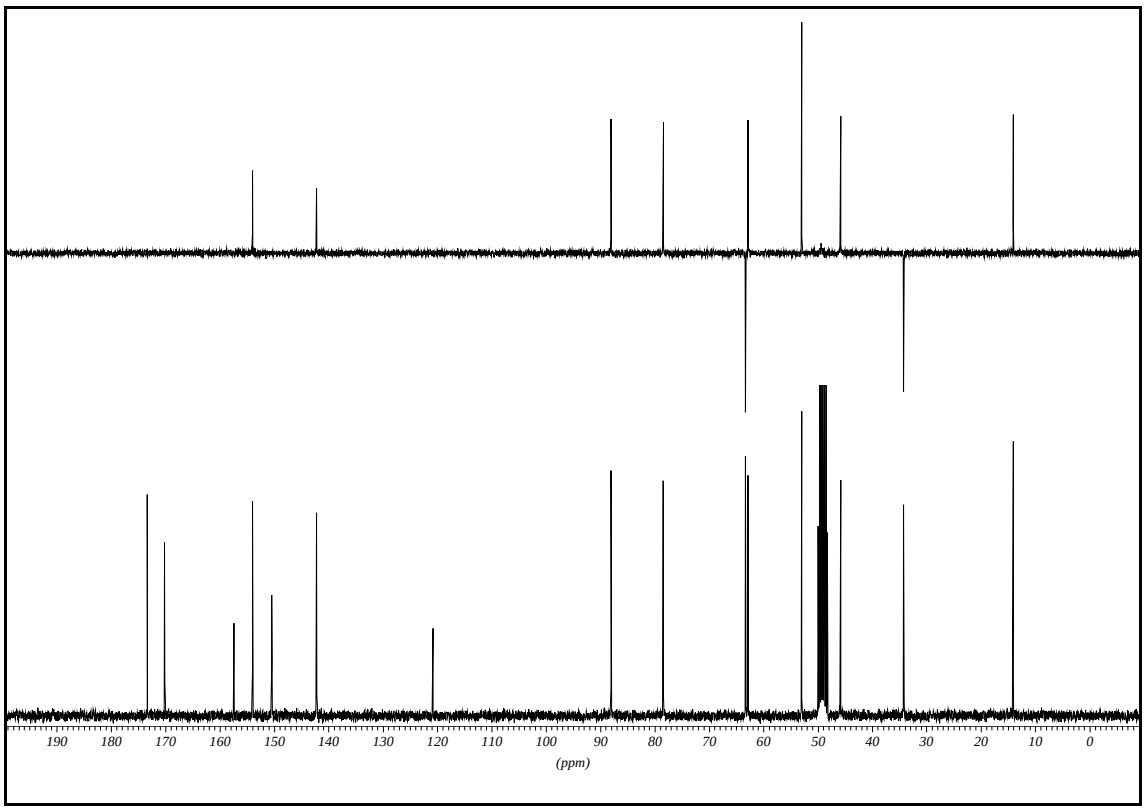


(1´*R*,2*R*,4*S*,5*R*)-(+)-5-(6´´-Amino-purin-9´´-yl)-4-(1´-azido-ethoxycarbonyl-methyl)-tetrahydrofuran-2-carbonsäuremethylester (152)

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD)

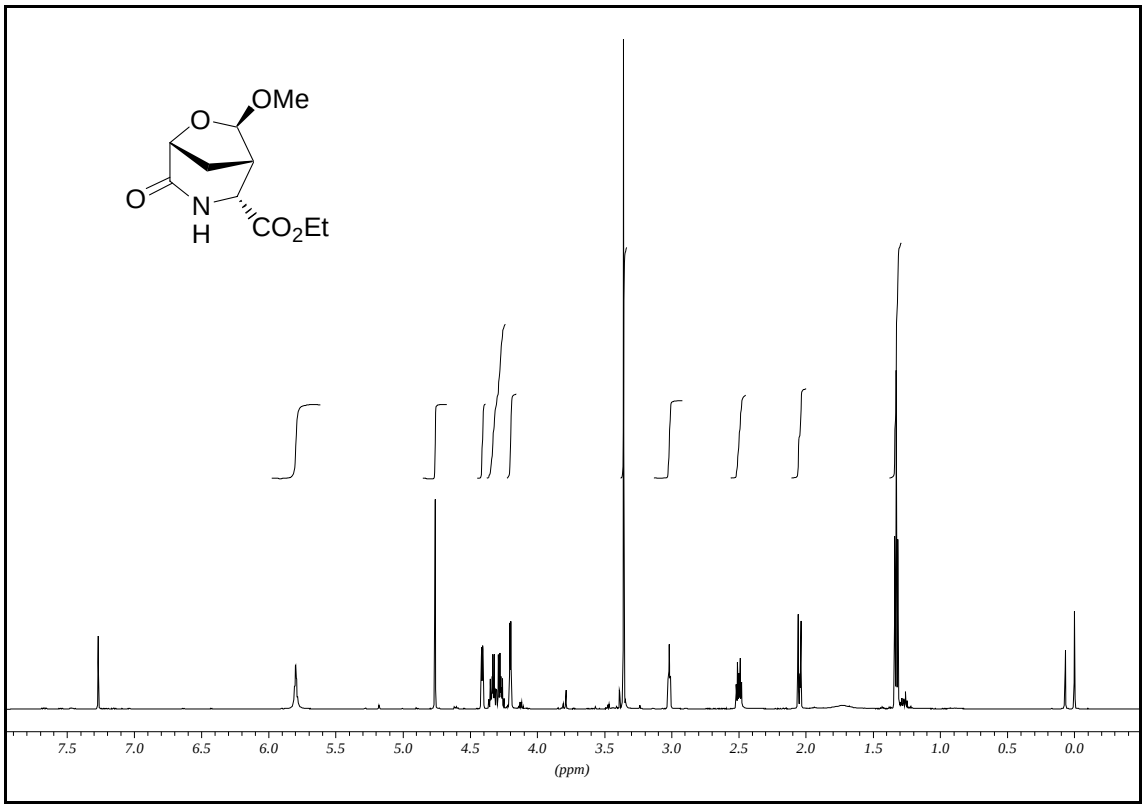


^{13}C-NMR (75.5 MHz, CD_3OD)

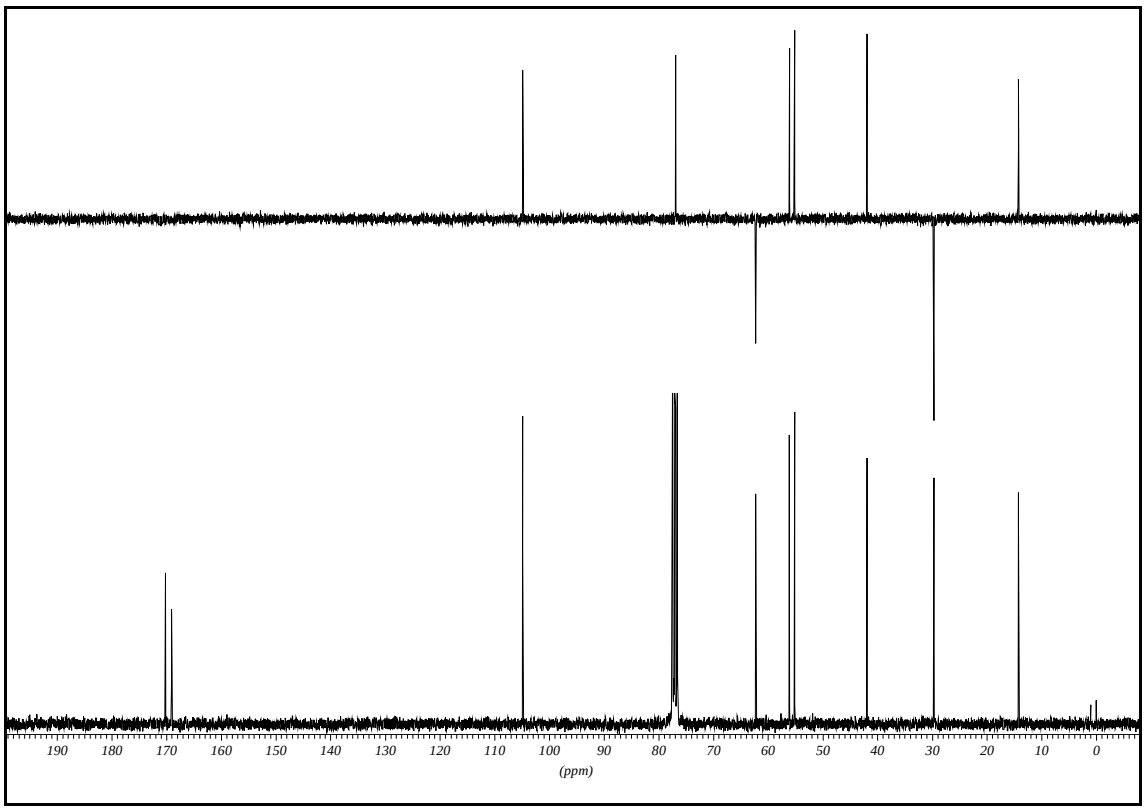


(1*S*,2*R*,5*R*,7*R*)-(-)-7-Methoxy-4-oxo-6-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-carbonsäure-ethylester (153)

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$)

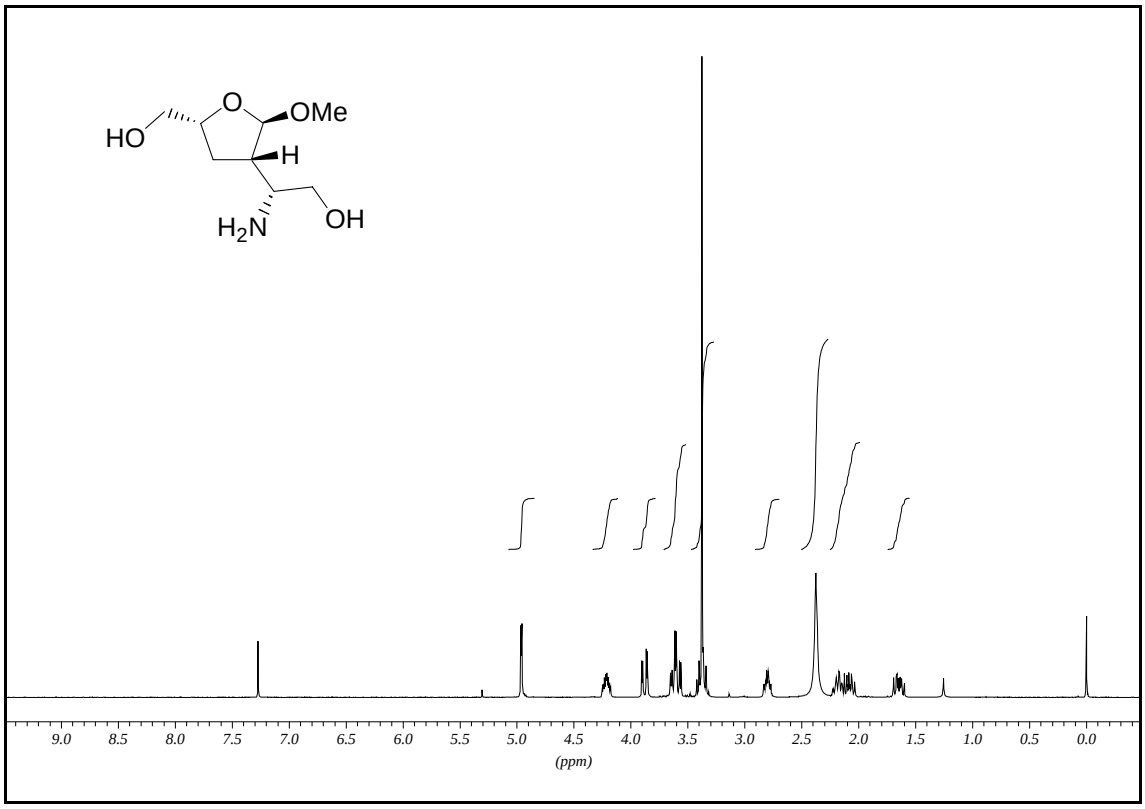


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

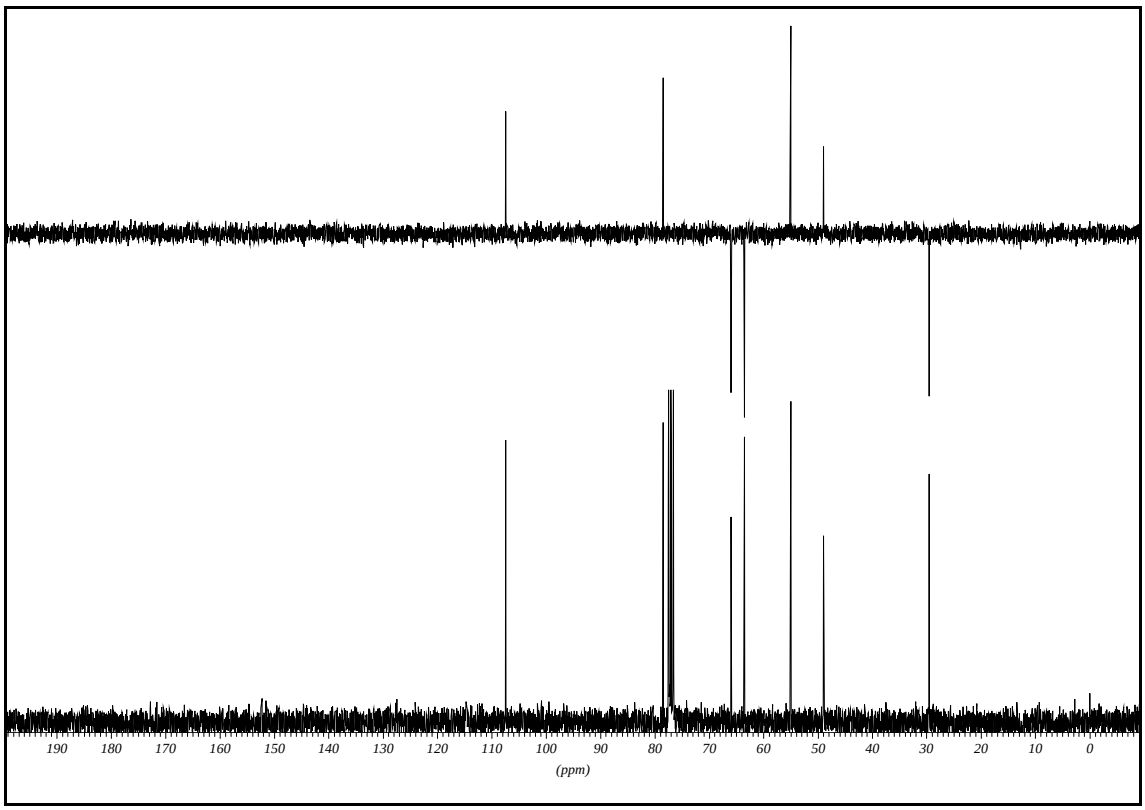


(2*R*,2´*R*,3´*S*,5´*R*)-(-)-2-Amino-2-(5´-hydroxymethyl-2´-methoxy-tetrahydrofuran-3´-yl)-ethanol (155)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

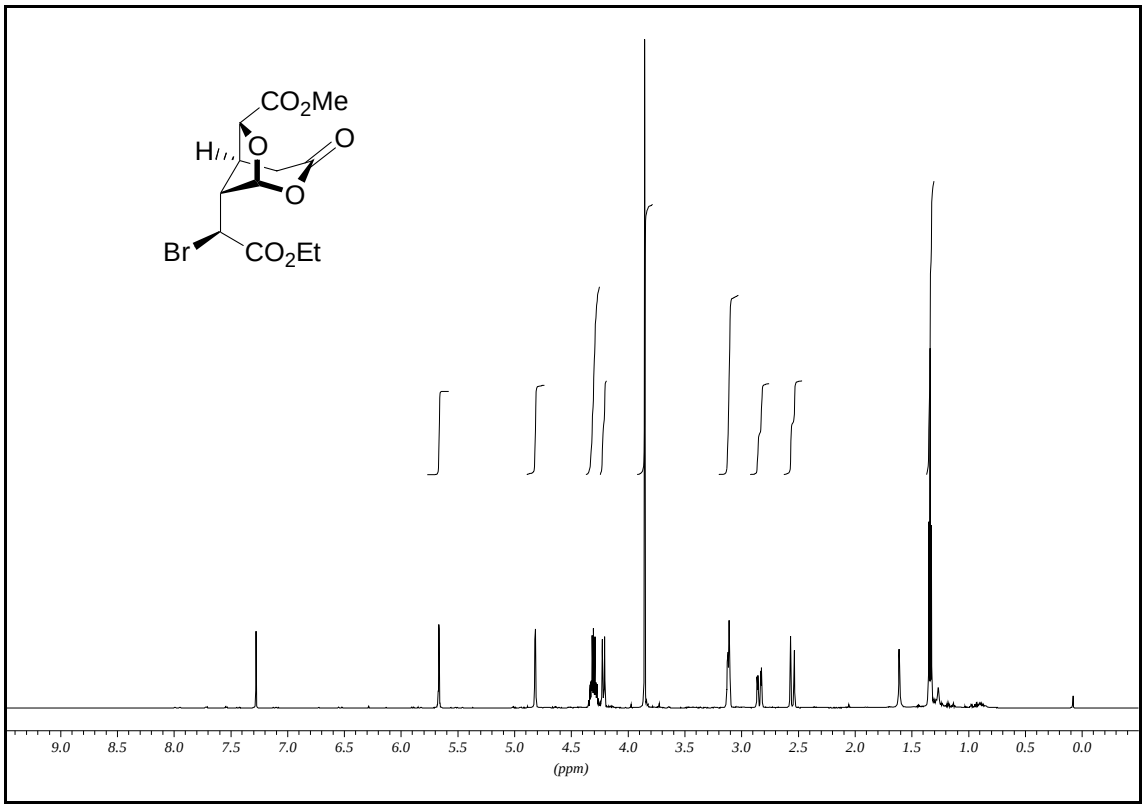


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

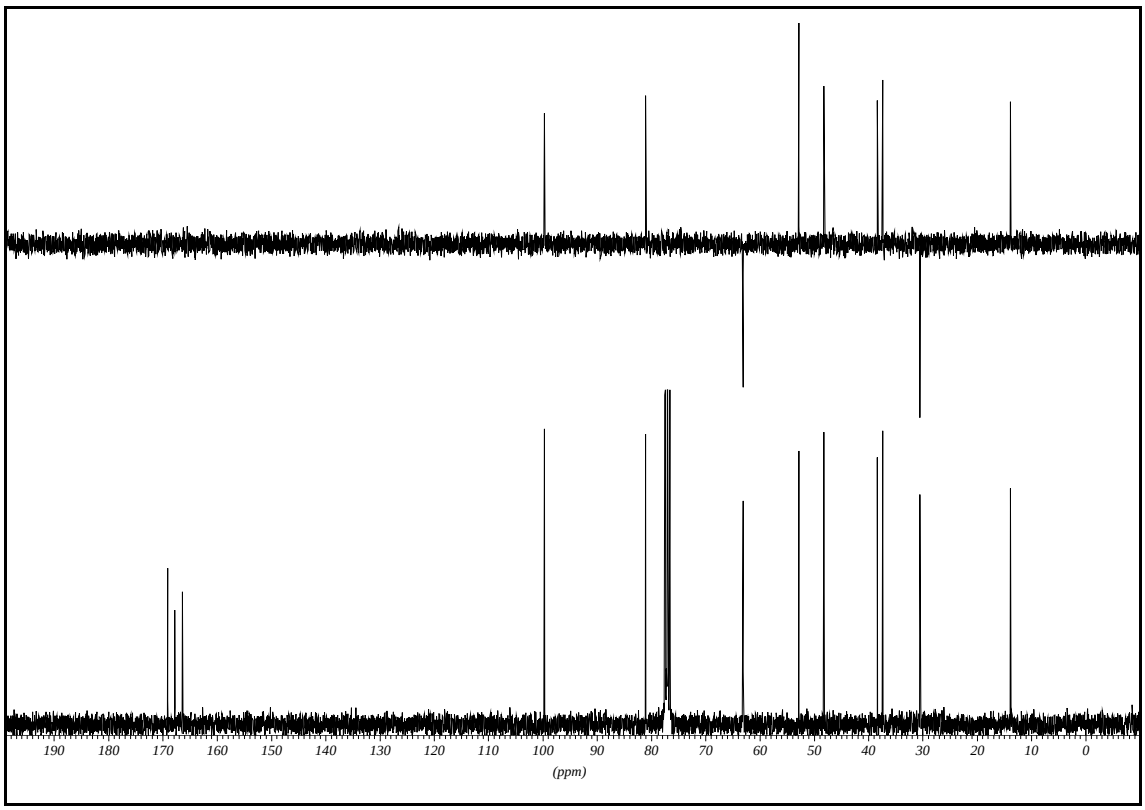


(1*R*,1´*S*,5*S*,6*R*,8*R*)-(-)-8-(1´-Bromo-ethoxycarbonyl-methyl)-3-oxo-2,7-dioxa-bicyclo[3.2.1]octan-6-carbonsäuremethylester (175)

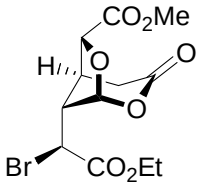
^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$)



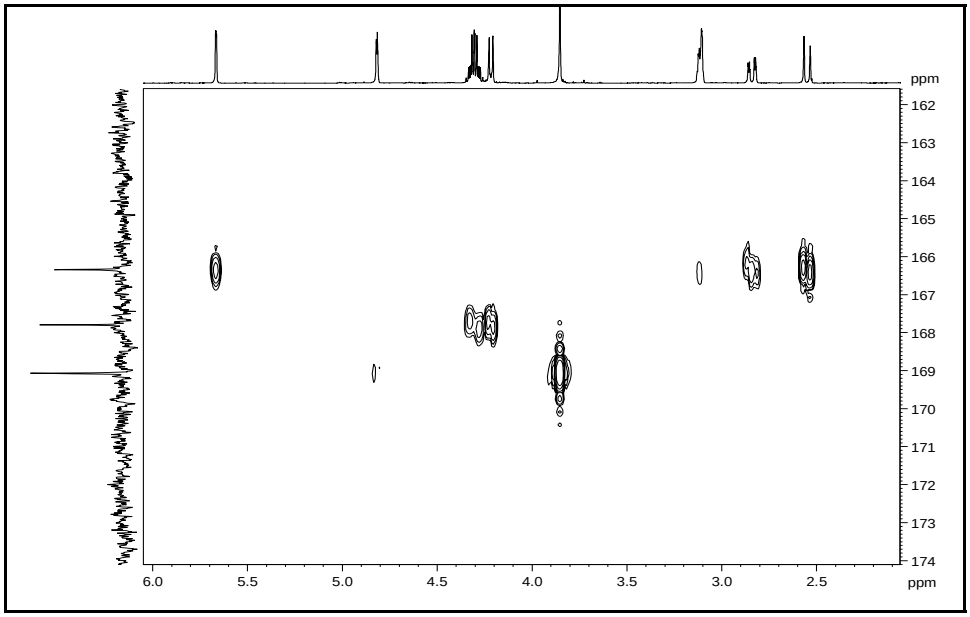
^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)



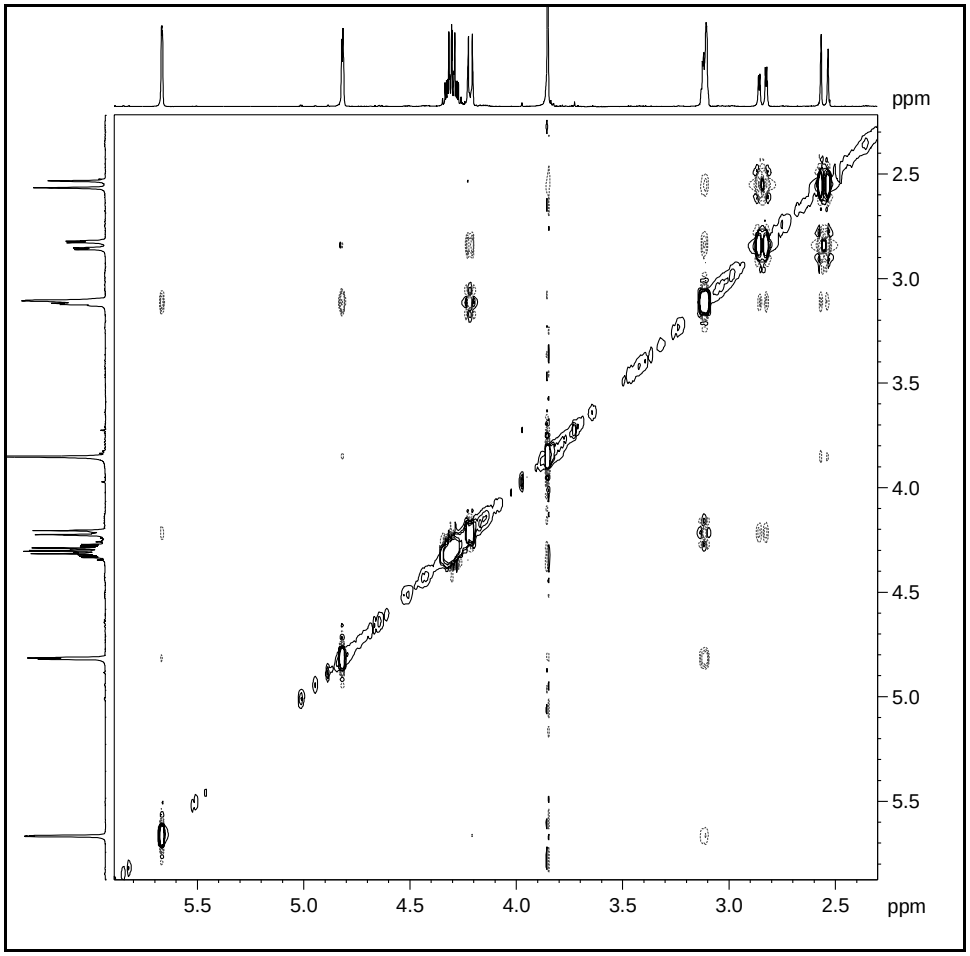
(1*R*,1´*S*,5*S*,6*R*,8*R*)-(-)-8-(1´-Bromo-ethoxycarbonyl-methyl)-3-oxo-2,7-dioxa-bicyclo[3.2.1]octan-6-carbonsäuremethylester (175)



HMBC (Ausschnitt)

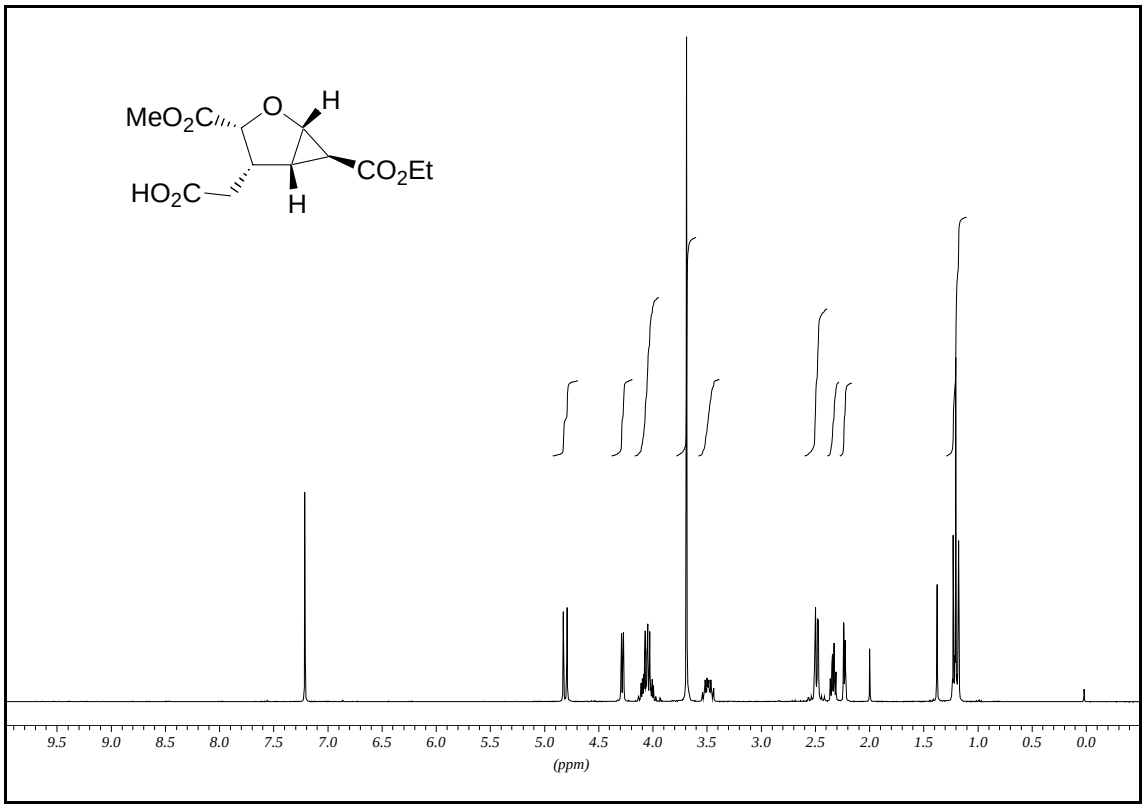


NOESY (Ausschnitt)

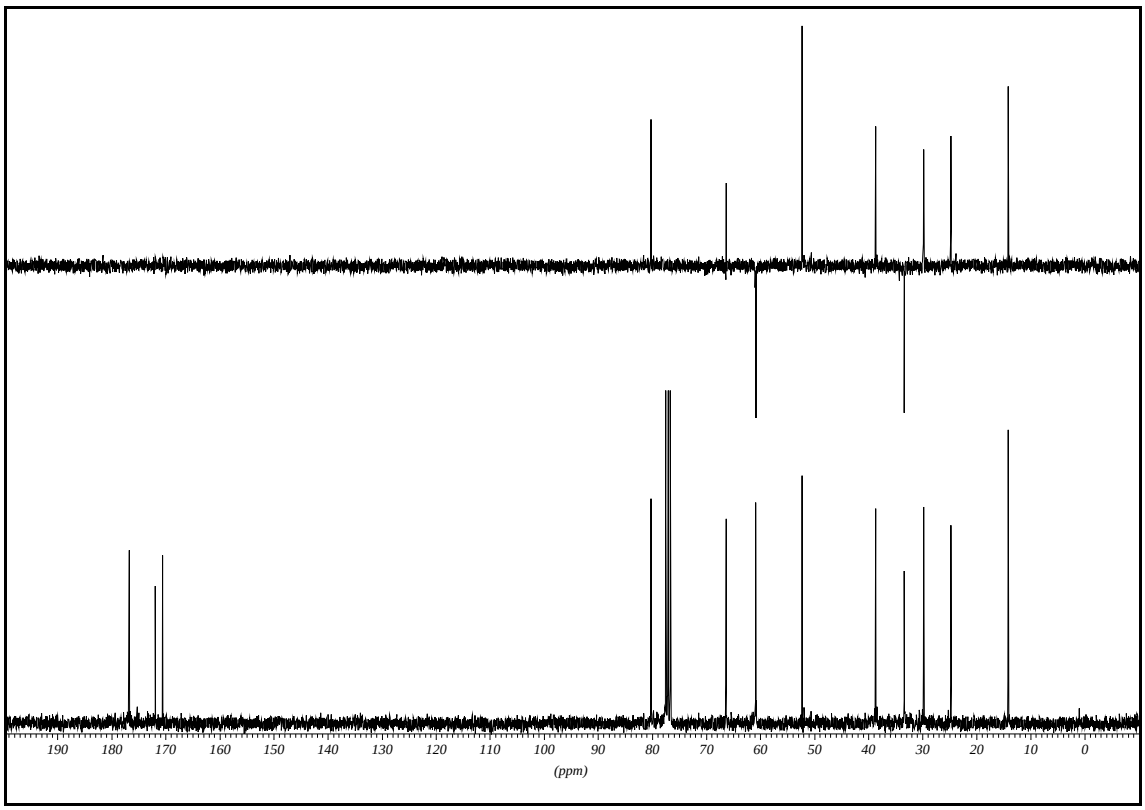


(1*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-(+)-4-Carboxymethyl-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (176)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

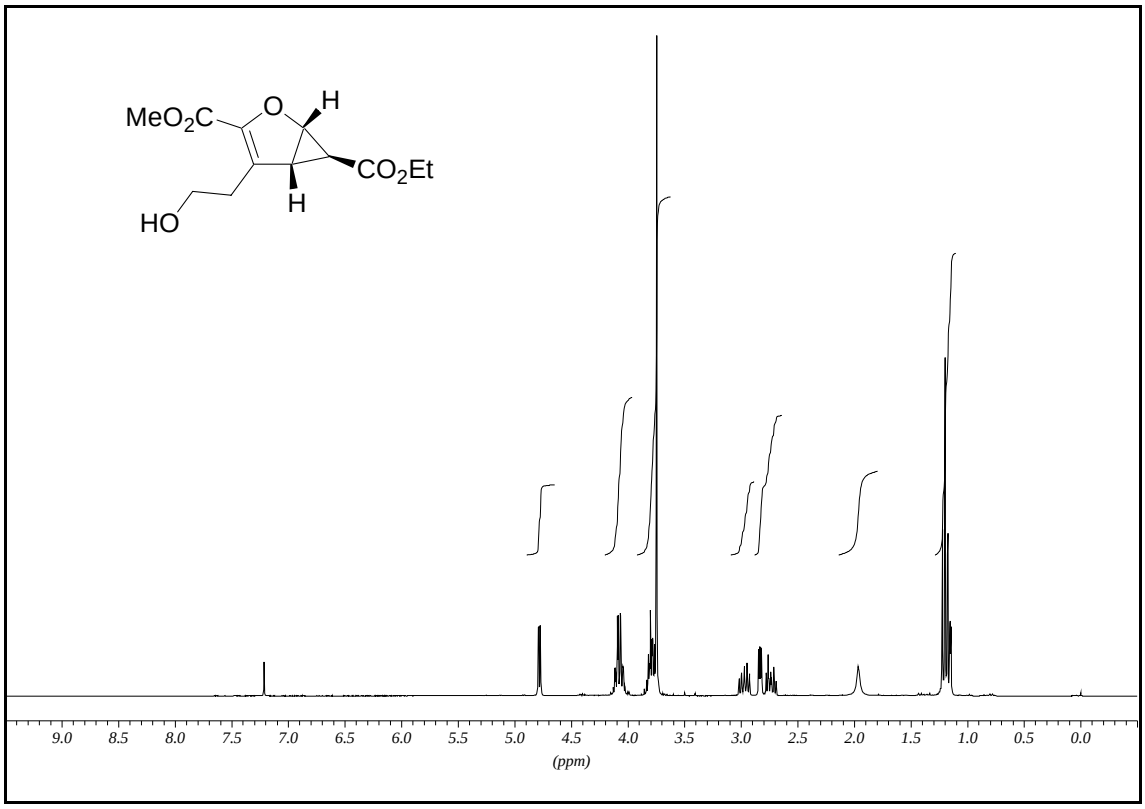


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

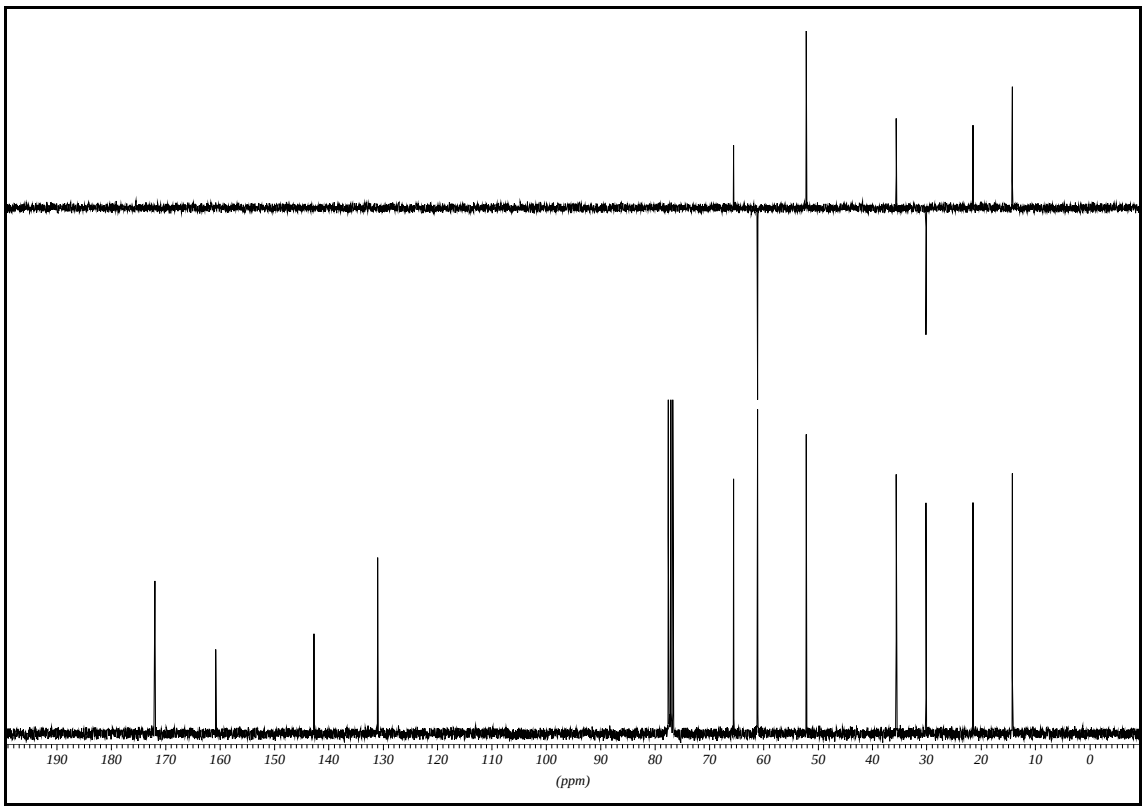


(1*S*,5*R*,6*S*)-(-)-4-(2-Hydroxy-ethyl)-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hex-3-en-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester 3-methylester (179)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

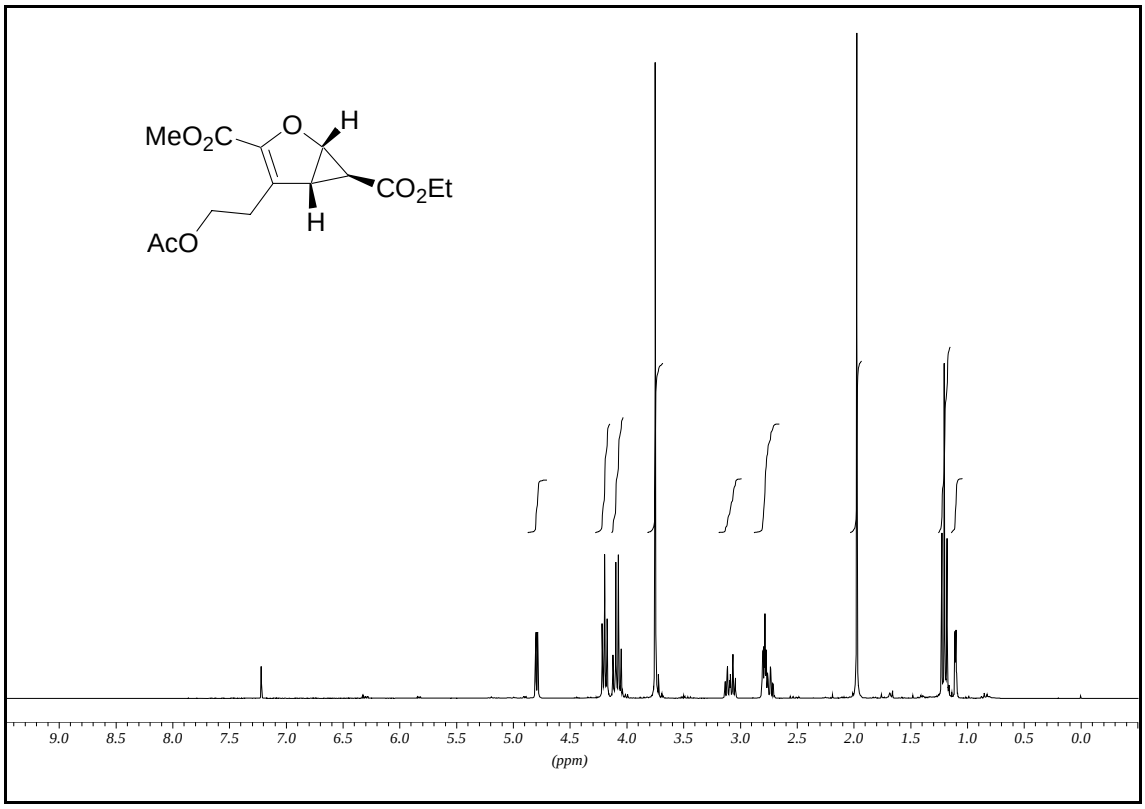


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

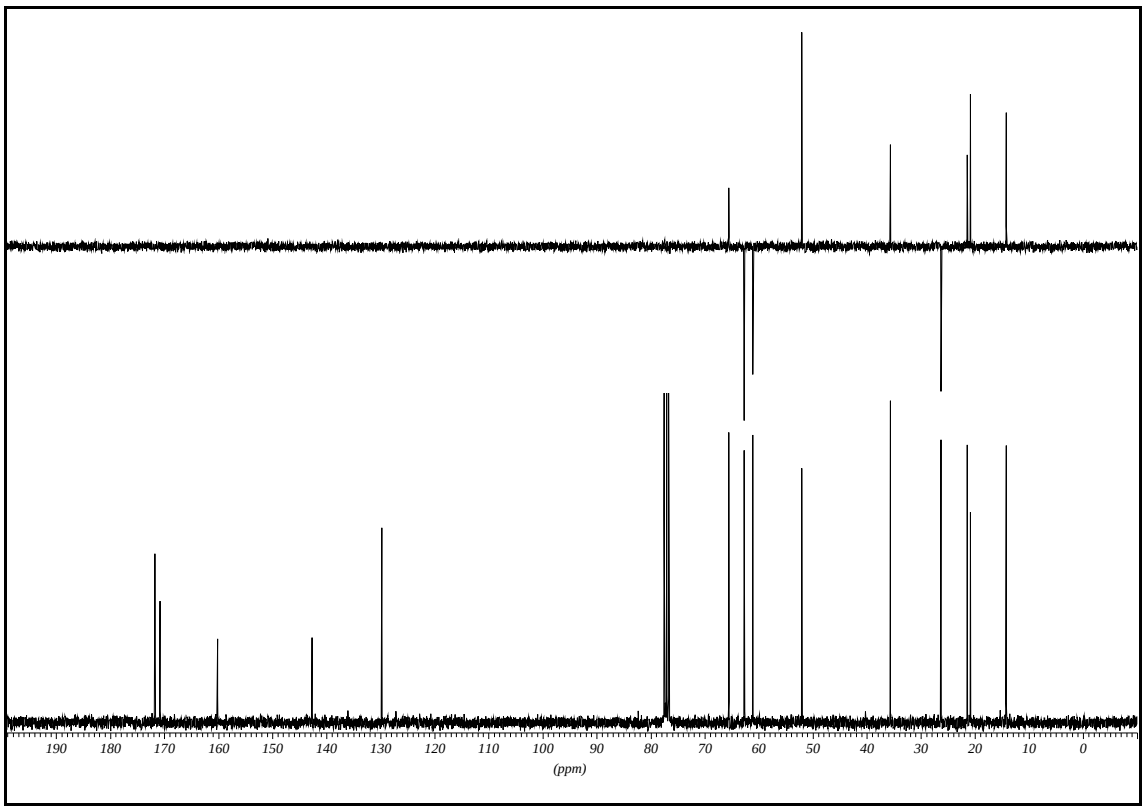


(1*S*,5*R*,6*S*)-(-)-4-(2-Acetoxy-ethyl)-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hex-3-en-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (181)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

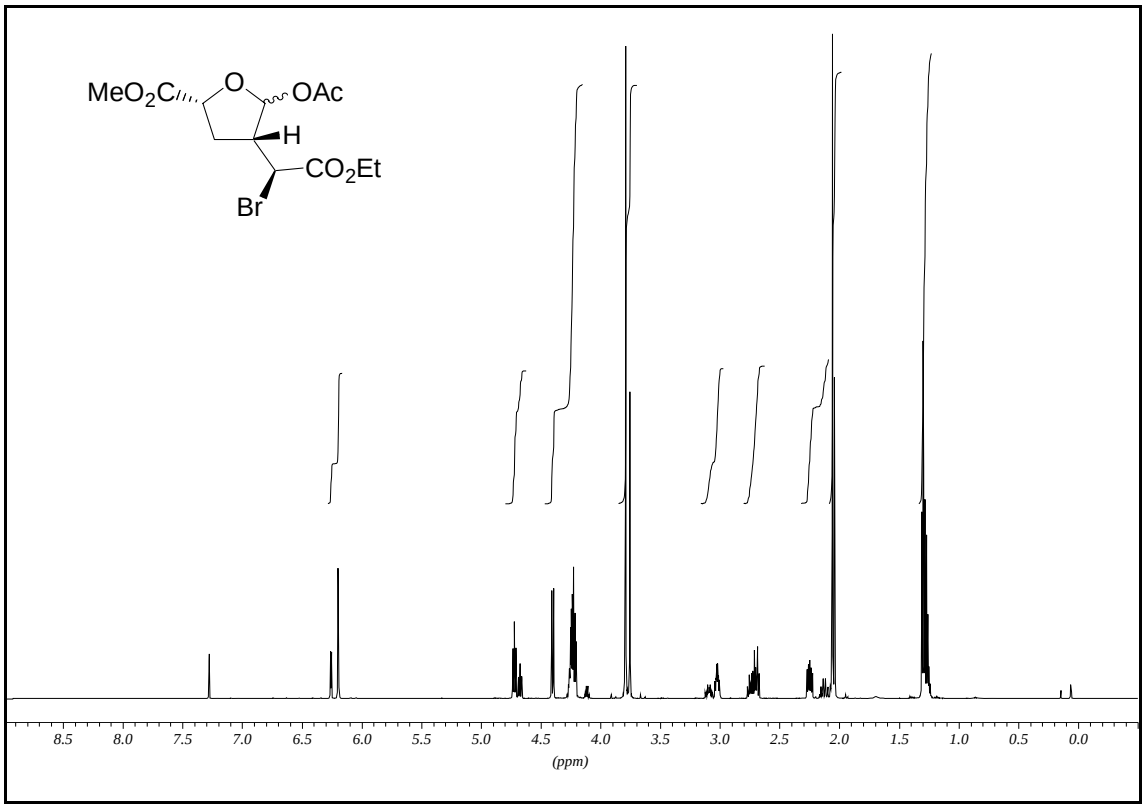


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

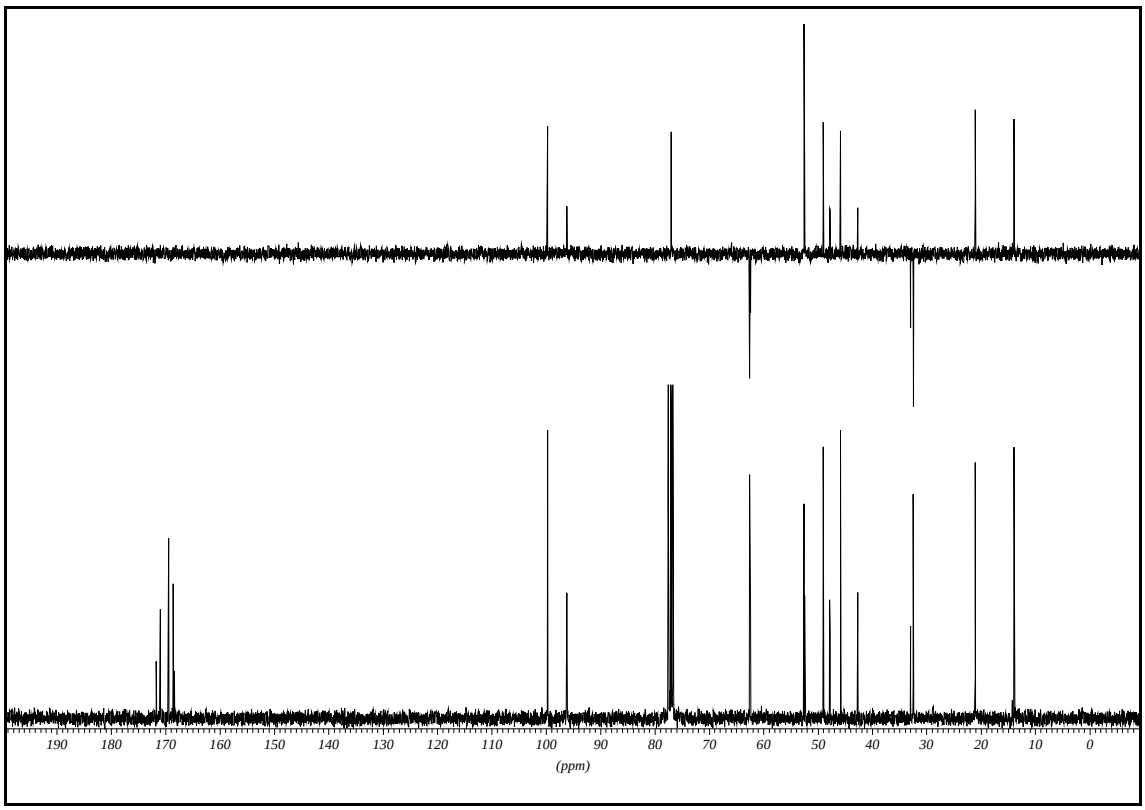


(1´*S*,2*R*,4*R*,5*R/S*)-5-Acetoxy-4-(1´-bromo-ethoxycarbonyl-methyl)-tetrahydrofuran-2-carbonsäure-methylester (185)

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$)

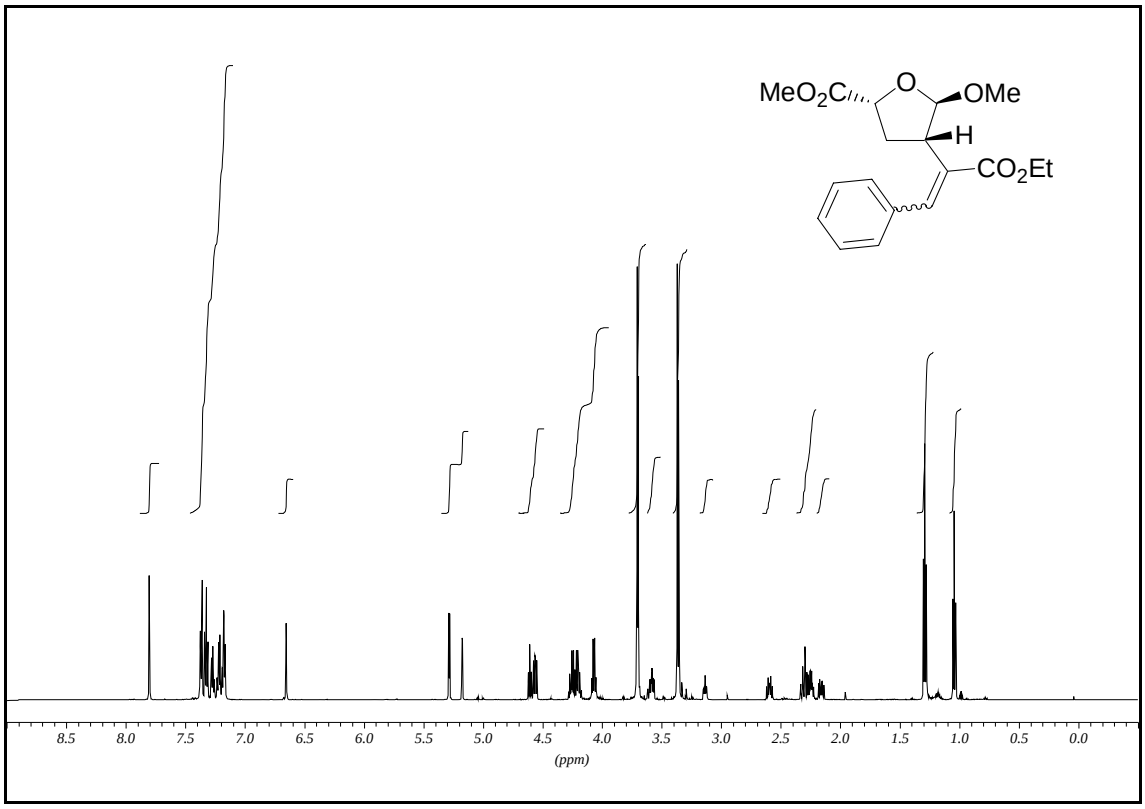


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

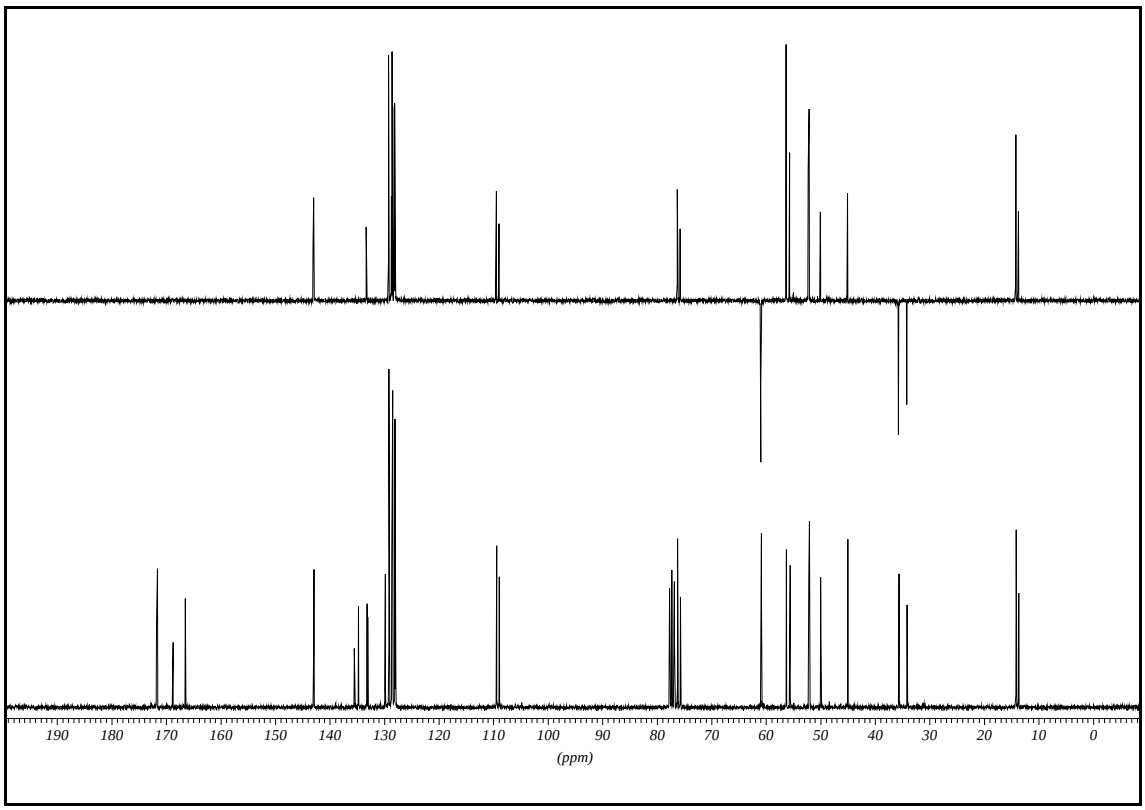


_E_- und _Z_-(2_R_,4_S_,5_R_)-4-(1-Ethoxycarbonyl-2-phenyl-vinyl)-5-methoxy-tetrahydro-furan-2-carbonsäuremethylester (_E_- und _Z_-196)

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$)

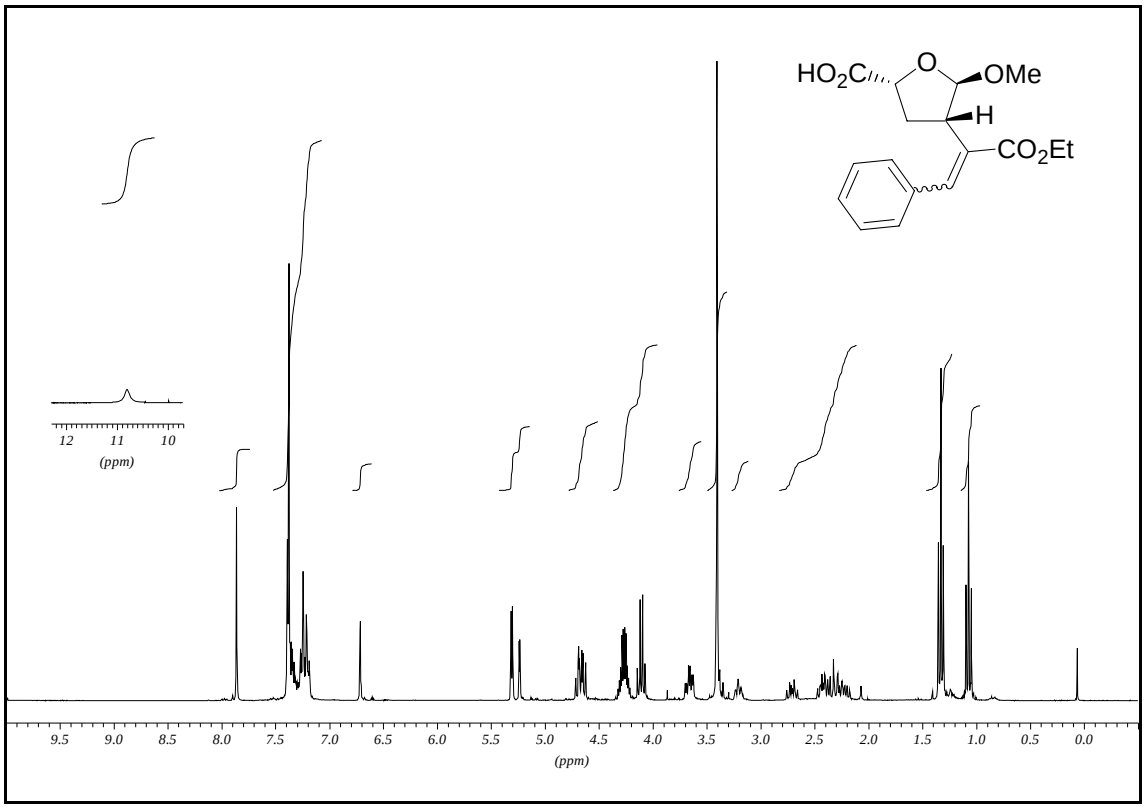


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

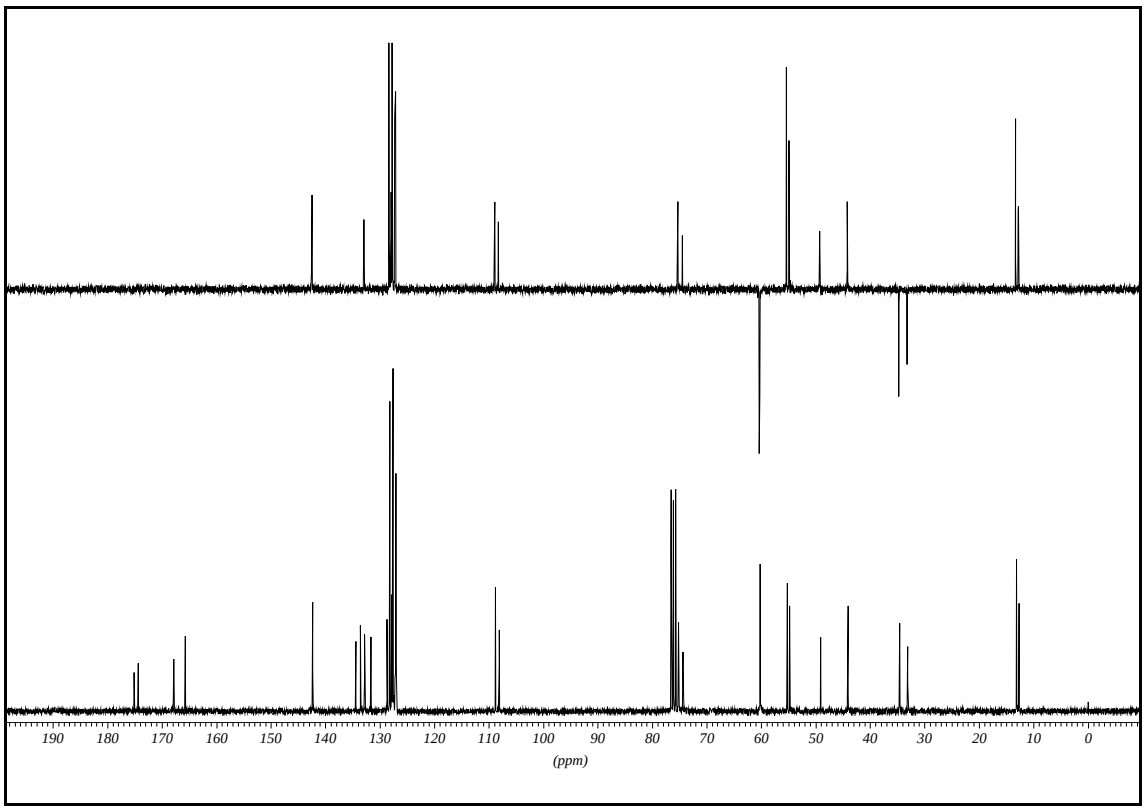


_E_- und _Z_-(2_R_,4_S_,5_R_)-4-(1-Ethoxycarbonyl-2-phenyl-vinyl)-5-methoxy-tetrahydro-furan-2-carbonsäure (_E_- und _Z_-201)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

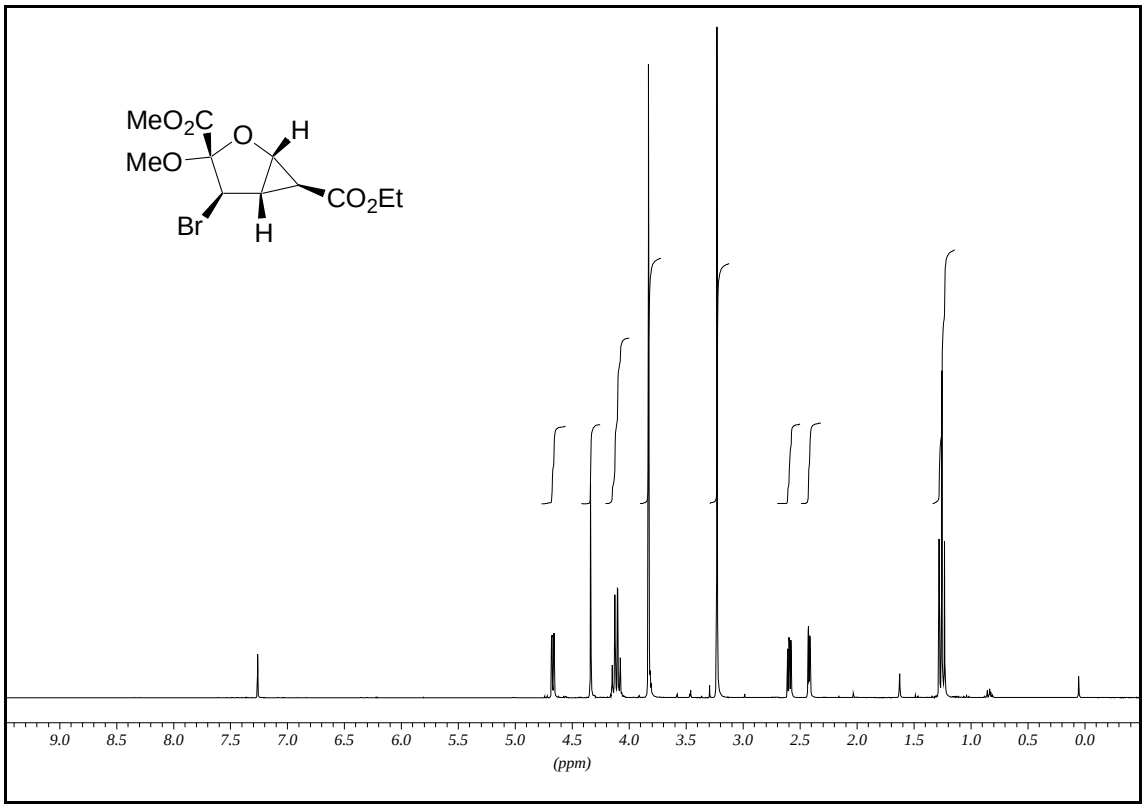


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

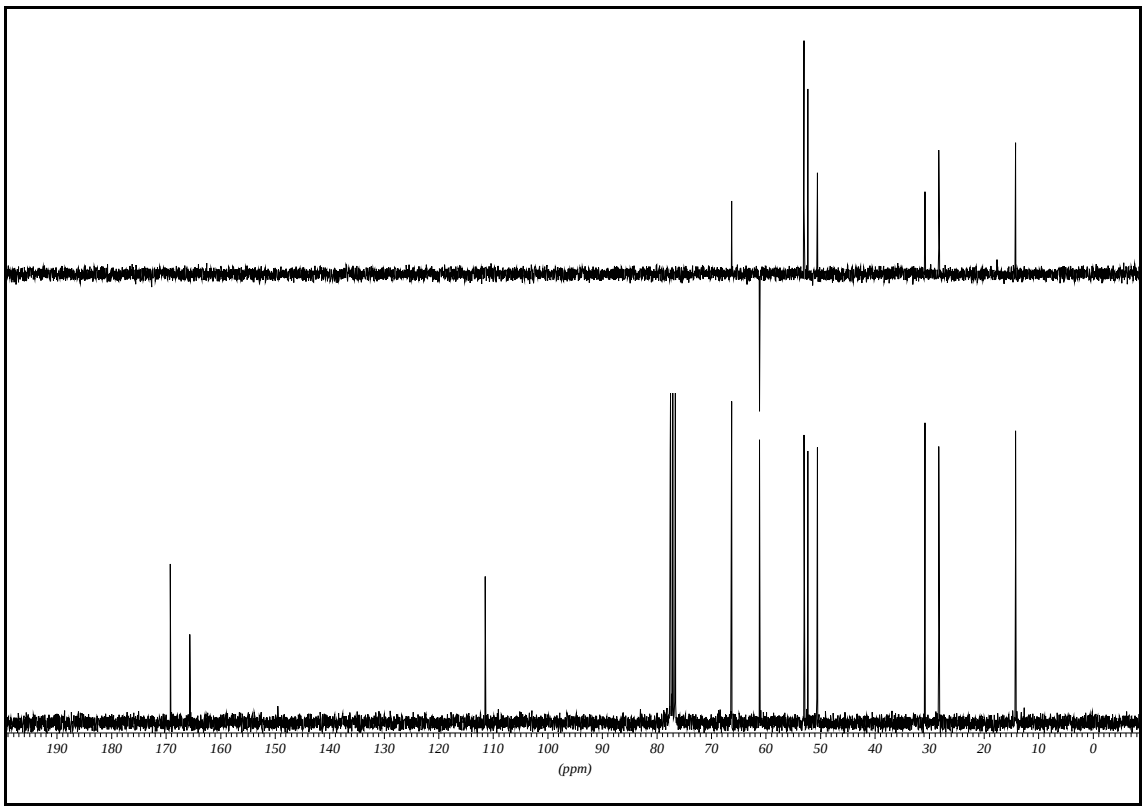


(1*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-(-)-4-Brom-3-methoxy-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (208)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

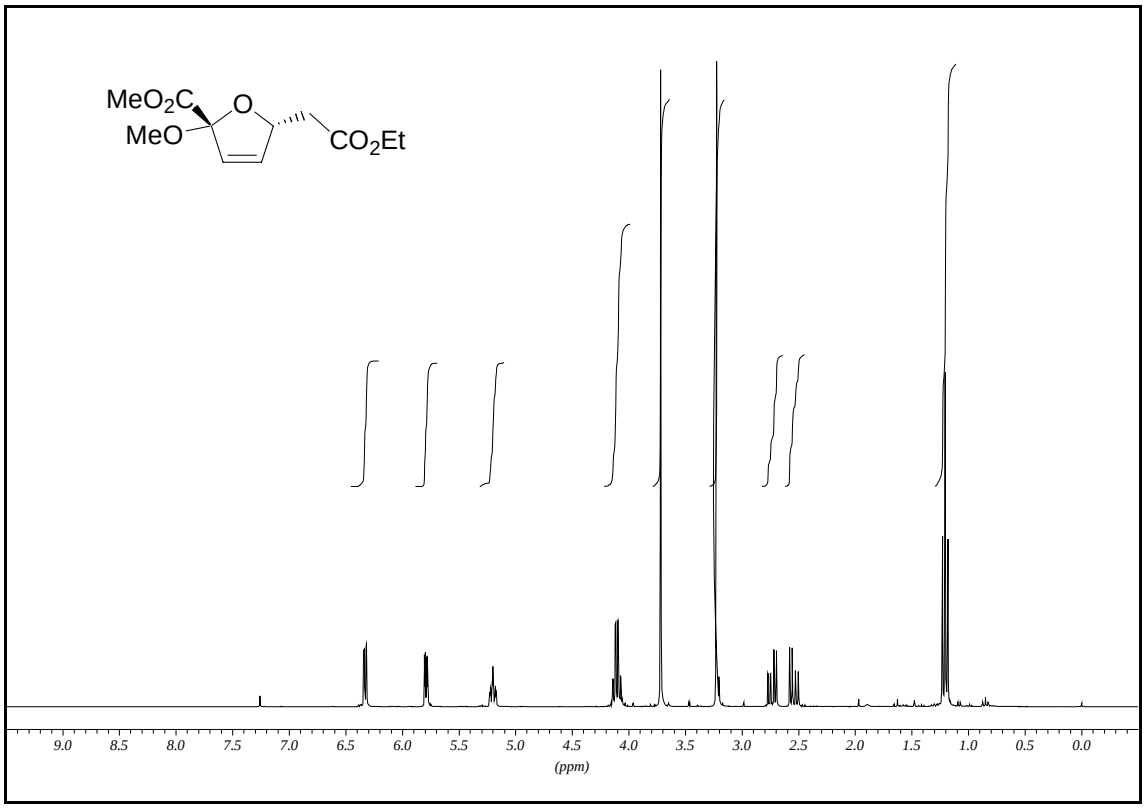


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

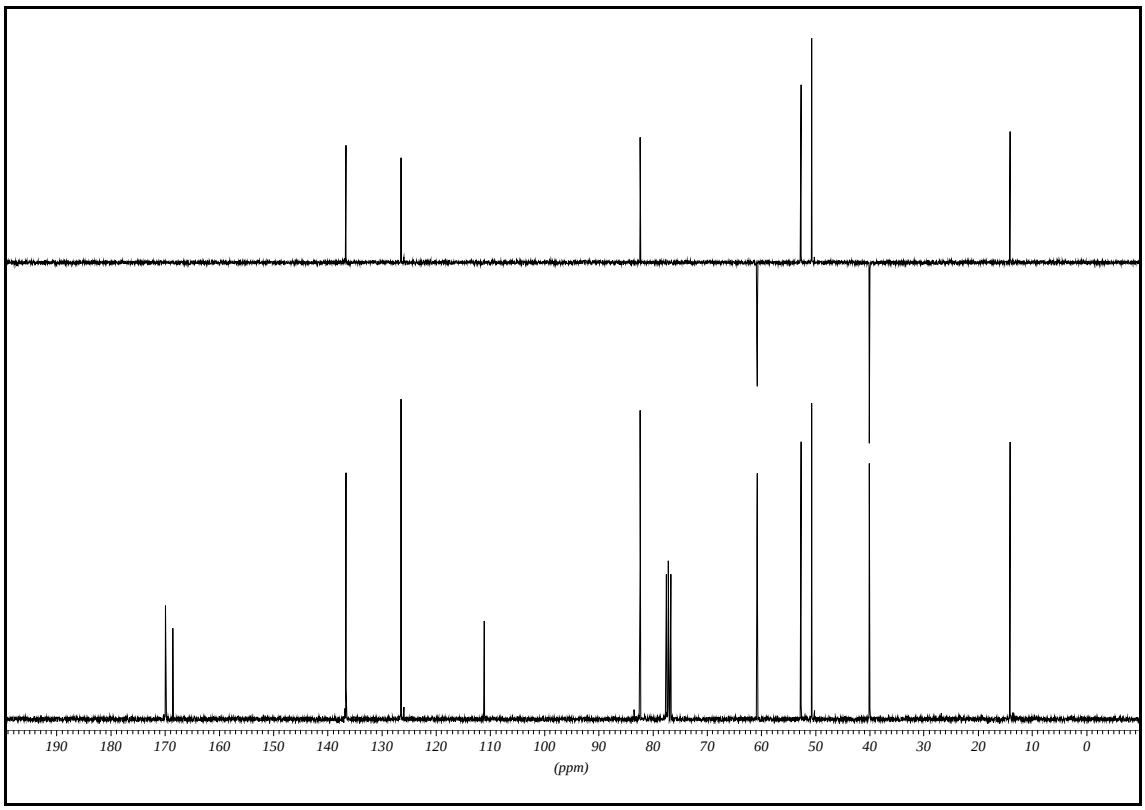


(2*R*,5*S*)-(-)-5-Ethoxycarbonylmethyl-2-methoxy-2,5-dihydro-furan-2-carbonsäure-methylester (209)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

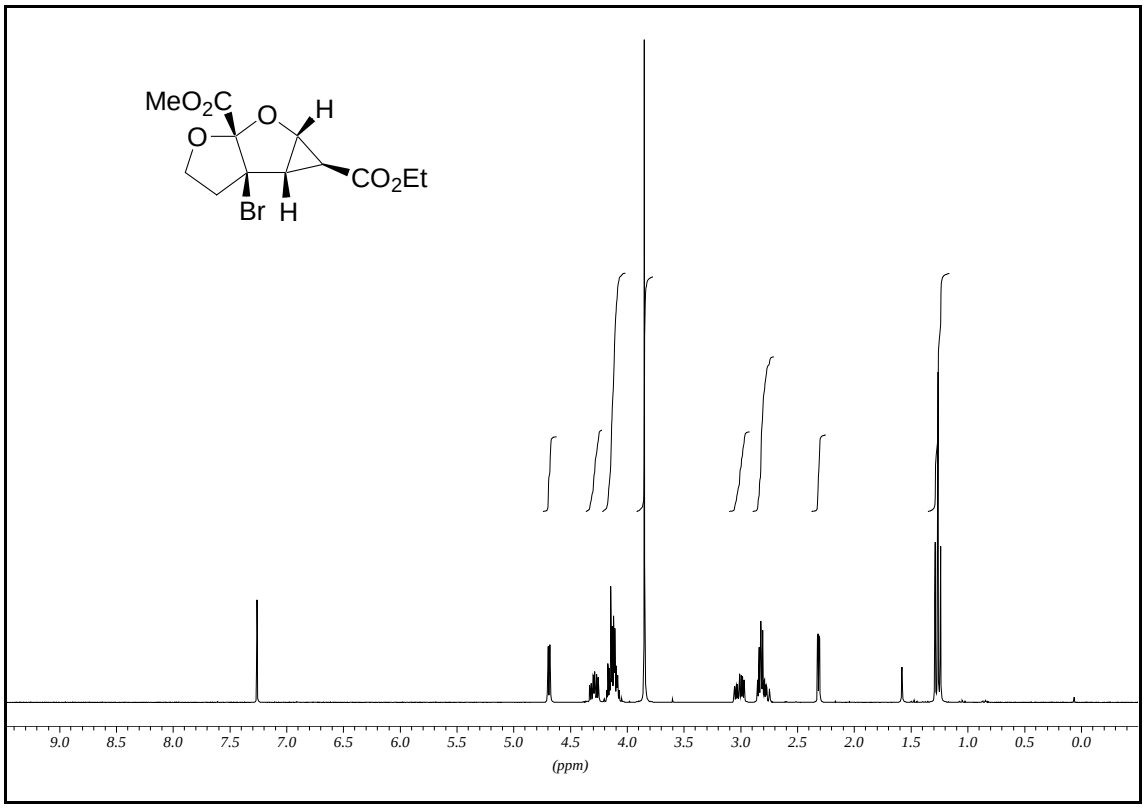


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

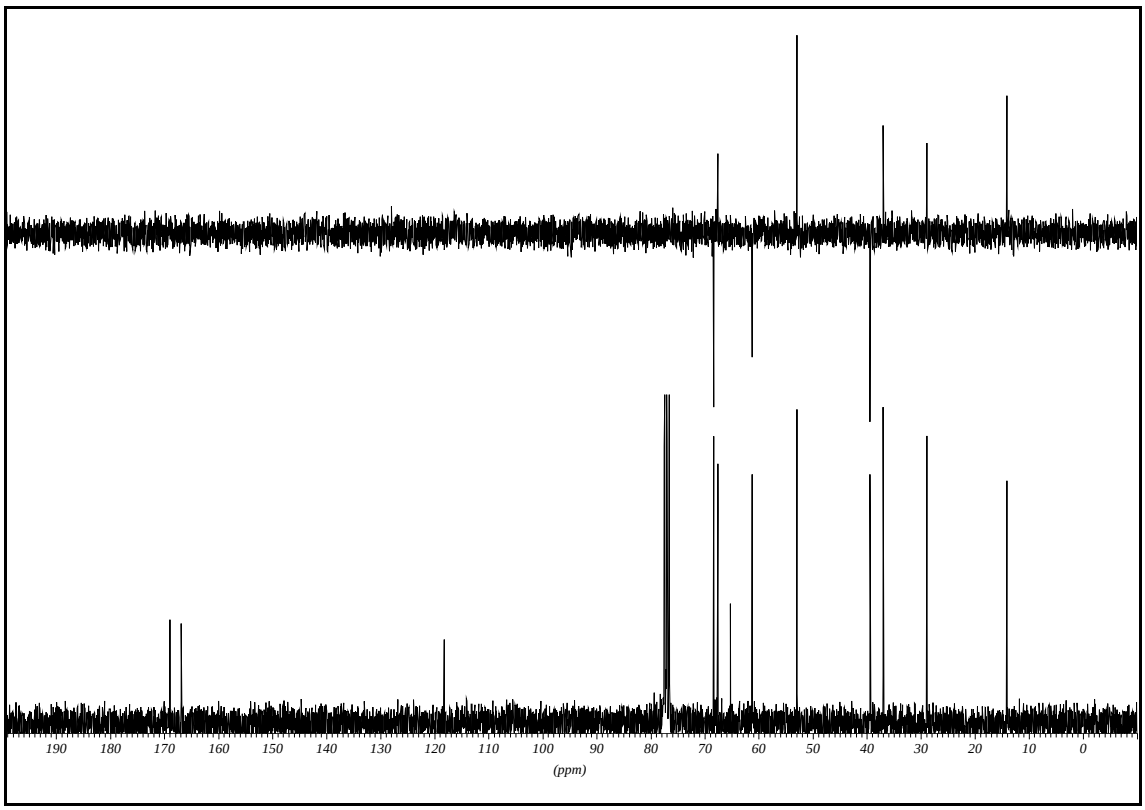


(1*S*,1a*S*,1b*R*,4a*R*,5a*R*)-(+)-1b-Bromo-hexahydro-4,5-dioxa-cyclopropa[*a*]pentalen-1,4a-dicarbonsäure-1-ethylester-4a-methylester (210)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

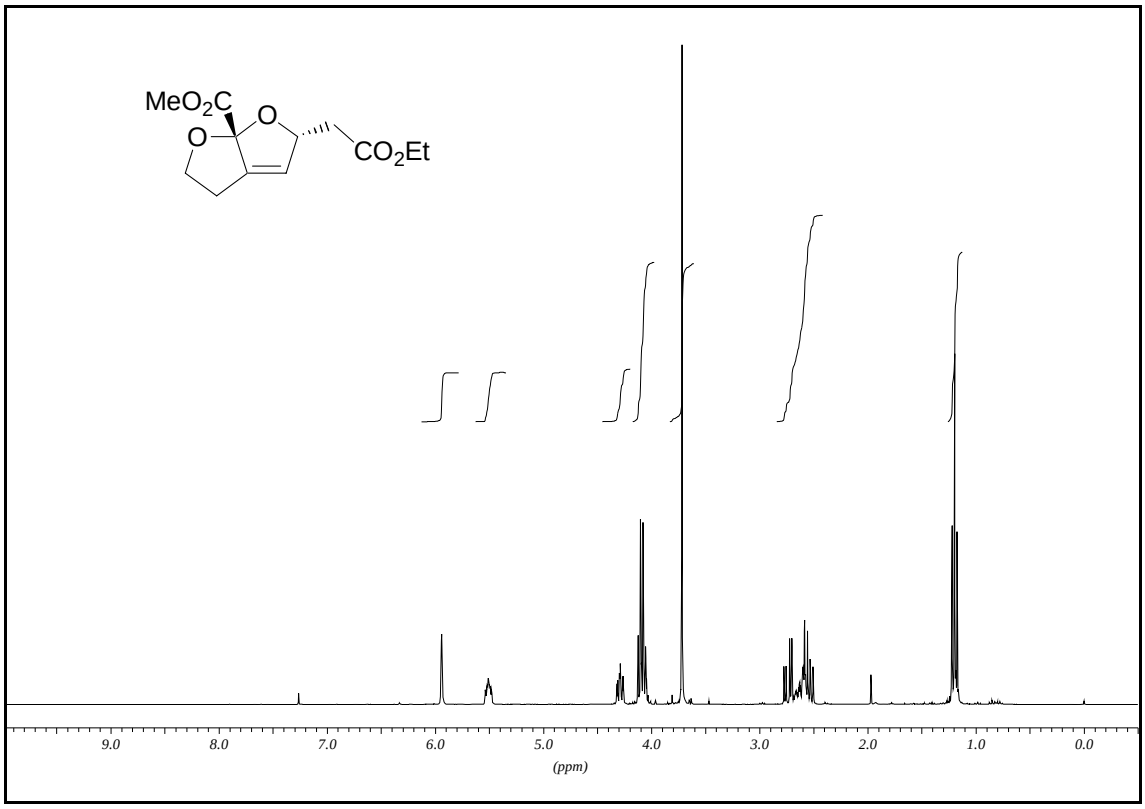


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

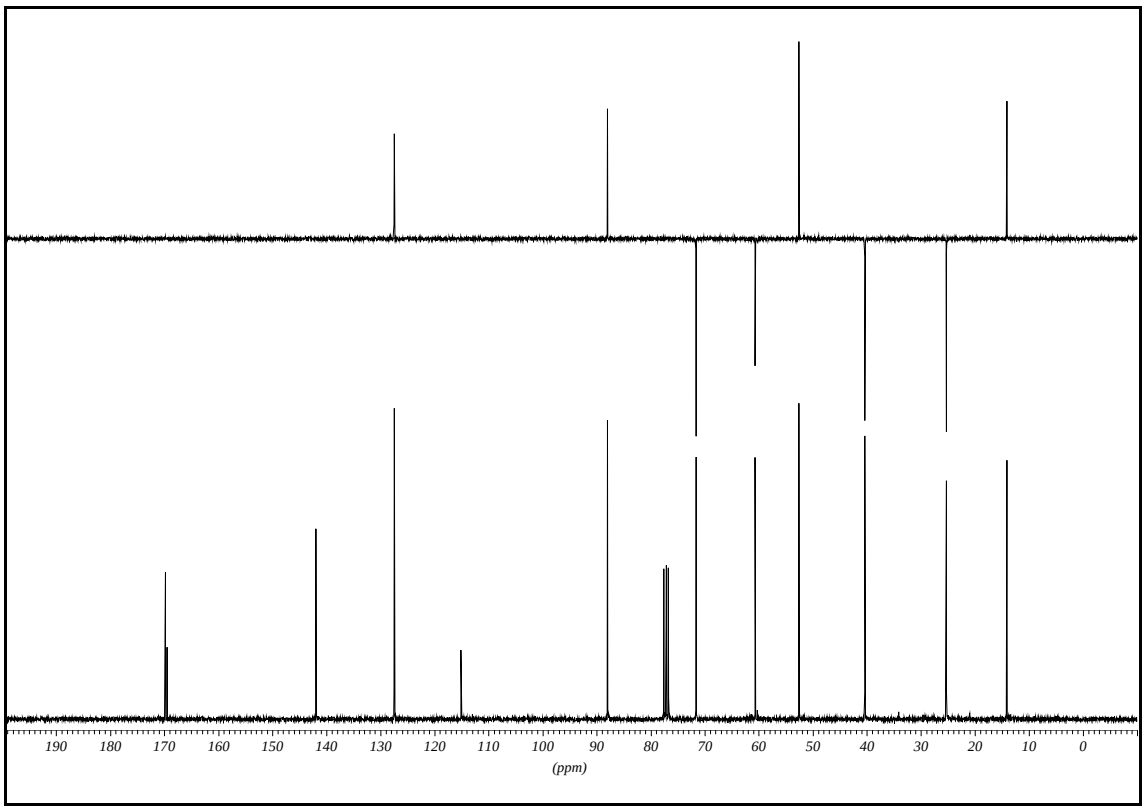


(5*R*,6a*S*)-(-)-5-Ethoxycarbonylmethyl-3,5-dihydro-2H-furo[2,3-*b*]furan-6a-carbonsäuremethylester (211)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

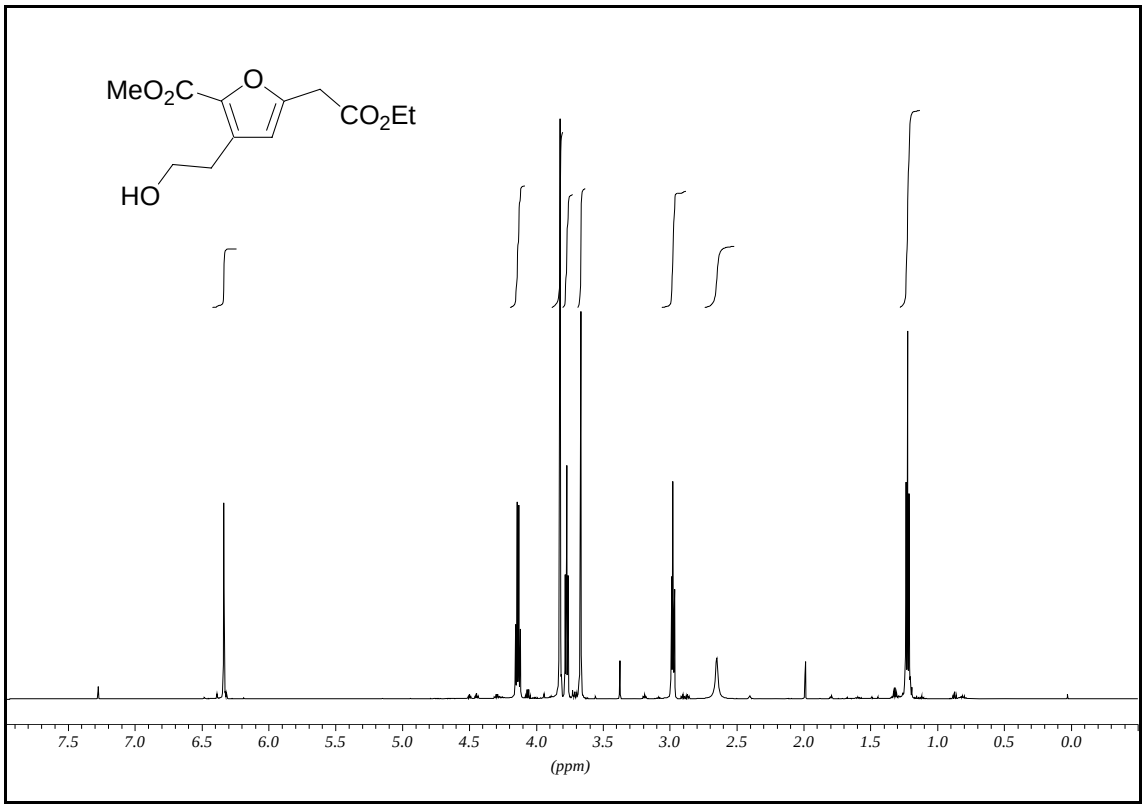


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)

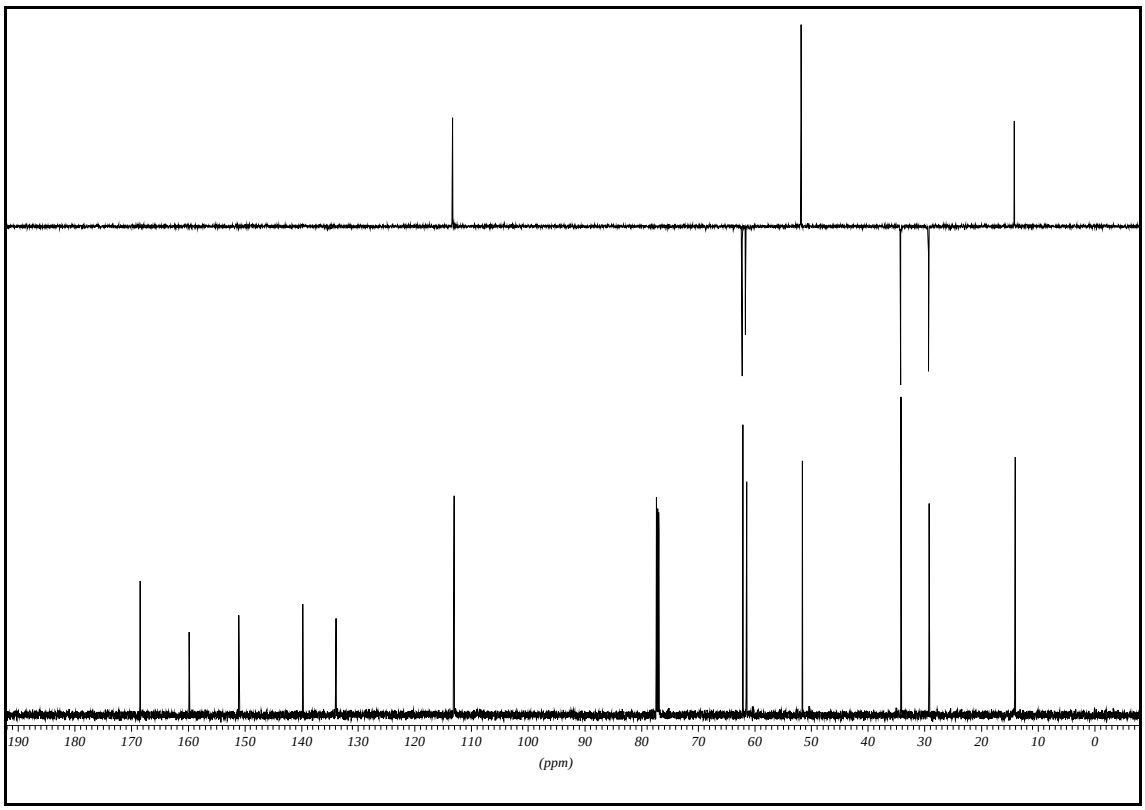


5-Ethoxycarbonylmethyl-3-(2-hydroxy-ethyl)-furan-2-carbonsäuremethylester (213)

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$)

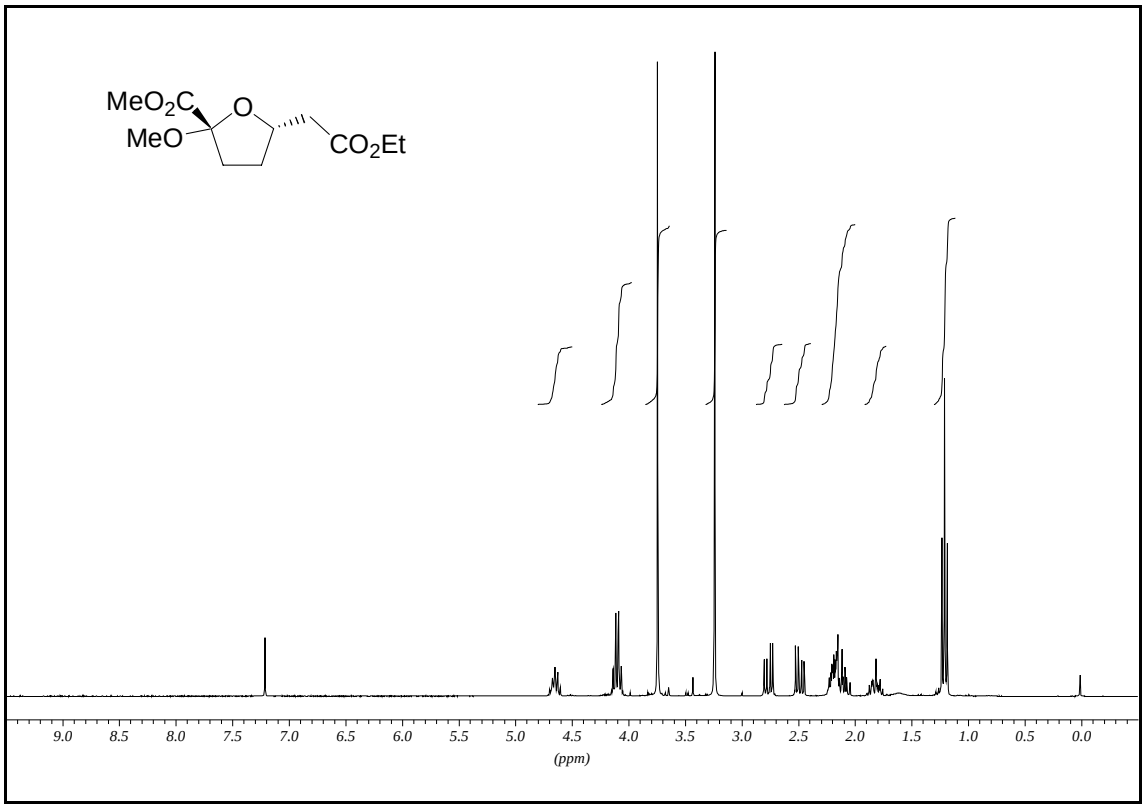


^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$)

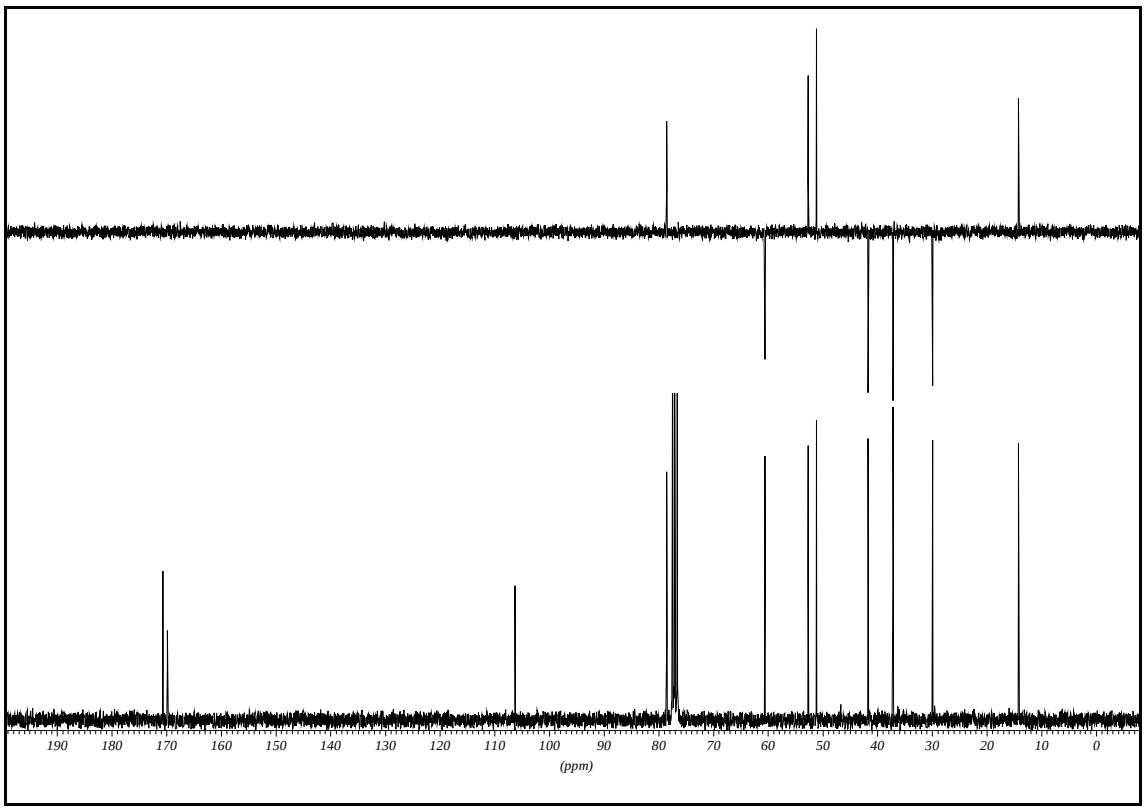


(2*S*,5*S*)-(-)-5-Ethoxycarbonylmethyl-2-methoxy-tetrahydro-furan-2-carbonsäure-methylester (214)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

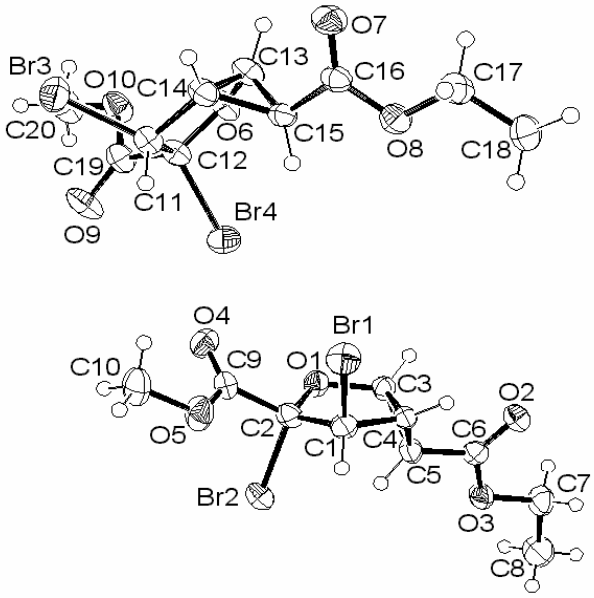


^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)



G Röntgenographische Daten

(1*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-(-)-3,4-Dibrom-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (**70**)



ORTEP-Darstellung von **70**.

Crystal Data

Empirical formula:	$C_{10}H_{12}Br_2O_5$	
Formula weight:	372.00	
Crystal size:	0.550 x 0.130 x 0.020 mm	
Crystal description:	plate	
Crystal colour:	colourless	
Crystal system:	Orthorhombic	
Space group:	P 21 21 21	
Unit cell dimensions	a = 7.3329(6) Å	alpha = 90 deg.
	b = 14.5129(11) Å	beta = 90 deg.
	c = 24.584(2) Å	gamma = 90 deg.
Volume:	2616.3(4) $Å^3$	
Z, Calculated density:	8, 1.889 Mg/m^3	
Absorption coefficient:	6.203 mm^{-1}	
F(000):	1456	

Data Collection:	Measurement device type:	STOE-IPDS diffractometer
	Measurement method:	rotation
	Temperature:	173(1) K
	Wavelength:	0.71073 Å
	Monochromator:	graphite

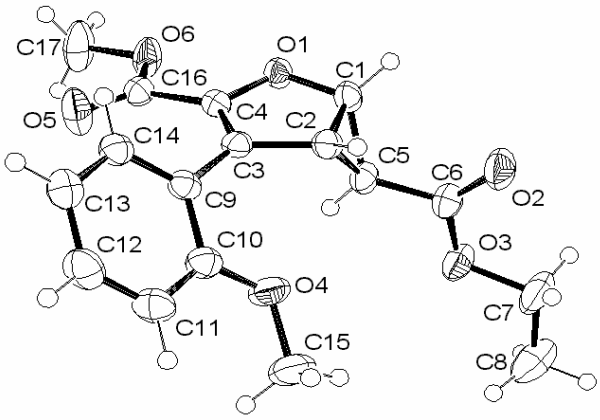
Goodness-of-fit on F^2:	0.901
Final R indices [I>2sigma(I)]:	R1 = 0.0267, wR2 = 0.0511
R indices (all data):	R1 = 0.0377, wR2 = 0.0535
Absolute structure parameter:	-0.014(9)
Largest diff. peak and hole:	0.415 and -0.318 e.A^{-3}

Nicht-Wasserstoff-Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotropische Auslenkungsparameter (in $Å^2 \times 10^3$). U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij}-Tensors.

Atom; x; y; z; U(eq)

Br(1);-10350(1);-2696(1);-1420(1);45(1)
Br(2);-5082(1);-1412(1);-714(1);42(1)
O(1);-8475(4);-598(2);-979(1);33(1)
O(2);-11789(4);-962(2);463(1);38(1)
O(3);-9146(4);-661(2);888(1);38(1)
O(4);-7303(4);-786(2);-1995(1);47(1)
O(5);-6253(4);-2217(2);-1823(1);49(1)
C(1);-8687(5);-2206(3);-857(2);33(1)
C(2);-7549(5);-1412(3);-1094(2);32(1)
C(3);-9759(5);-751(3);-549(2);30(1)
C(4);-9877(5);-1755(2);-437(2);27(1)
C(5);-8985(6);-1114(3);-19(2);32(1)
C(6);-10131(6);-908(3);467(2);31(1)
C(7);-10161(6);-416(3);1384(2);44(1)
C(8);-8801(7);-203(4);1816(2);56(2)
C(9);-7022(5);-1411(3);-1694(2);37(1)
C(10);-5742(7);-2316(4);-2394(2);57(2)
Br(3);-10895(1);-3157(1);-4775(1);45(1)
Br(4);-10782(1);-2873(1);-2919(1);41(1)
O(6);-13395(3);-2172(2);-3643(1);36(1)
O(7);-17396(4);-4340(2);-3881(1);39(1)
O(8);-16713(4);-4644(2);-3002(1);40(1)
O(9);-8635(4);-1859(2);-3791(2);47(1)
O(10);-11076(4);-1098(2);-4104(1);41(1)
C(11);-11683(5);-3404(3);-4025(2);30(1)
C(12);-11626(5);-2520(3);-3675(2);31(1)
C(13);-14679(5);-2859(3);-3806(2);35(1)
C(14);-13690(5);-3660(3);-4040(2);33(1)
C(15);-14637(5);-3760(2);-3491(2);29(1)
C(16);-16386(5);-4279(3);-3492(2);30(1)
C(17);-18400(6);-5183(3);-2948(2);40(1)
C(18);-18760(6);-5258(3);-2338(2);47(2)
C(19);-10261(5);-1783(3);-3856(2);34(1)
C(20);-9895(7);-404(3);-4348(2);59(2)

(1*S*,5*R*,6*S*)-(-)-4-(2-Methoxyphenyl)-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hex-3-en-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (**77**):



ORTEP-Darstellung von **77**.

Crystal Data

Empirical formula:	$C_{17}H_{18}O_6$	
Formula weight:	318.31	
Crystal size:	0.560 x 0.220 x 0.140 mm	
Crystal description:	stick	
Crystal colour:	colourless	
Crystal system:	Orthorhombic	
Space group:	P 21 21 21	
Unit cell dimensions	a = 5.5325(4) Å	alpha = 90 deg.
	b = 12.6755(9) Å	beta = 90 deg.
	c = 22.9048(19) Å	gamma = 90 deg.
Volume:	1606.2(2) $Å^3$	
Z, Calculated density:	4, 1.316 Mg/m^3	
Absorption coefficient:	0.100 mm^{-1}	
F(000):	672	

Data Collection:	Measurement device type:	STOE-IPDS diffractometer
	Measurement method:	rotation
	Temperature:	173(1) K
	Wavelength:	0.71073 Å
	Monochromator:	graphite

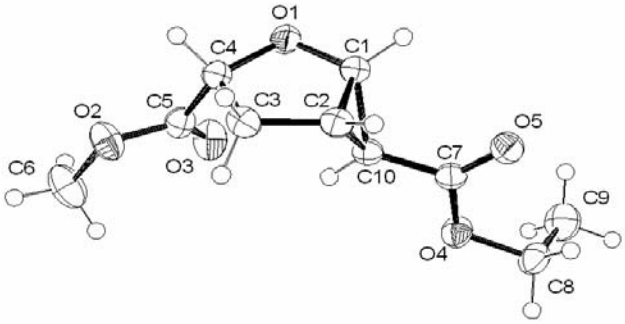
Goodness-of-fit on F^2:	0.927
Final R indices [I>2sigma(I)]:	R1 = 0.0320, wR2 = 0.0697
R indices (all data):	R1 = 0.0435, wR2 = 0.0731
Absolute structure parameter:	-0.5(8)
Largest diff. peak and hole:	0.186 and -0.128 e.A^{-3}

Nicht-Wasserstoff-Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotropische Auslenkungsparameter (in $Å^2 \times 10^3$). U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij}-Tensors.

Atom; x; y; z; U(eq)

O(1);2042(2);2518(1);294(1);32(1)
O(2);1641(2);-860(1);115(1);54(1)
O(3);-1228(2);-771(1);804(1);42(1)
O(4);3794(2);441(1);1880(1);44(1)
O(5);4045(2);4224(1);1421(1);54(1)
O(6);1499(2);4402(1);672(1);44(1)
C(1);2315(3);1417(1);212(1);31(1)
C(2);3869(2);994(1);686(1);29(1)
C(3);4437(2);1938(1);1044(1);27(1)
C(4);3287(2);2761(1);799(1);28(1)
C(5);1153(3);720(1);667(1);32(1)
C(6);591(3);-373(1);488(1);36(1)
C(7);-1842(4);-1869(1);690(1);60(1)
C(7);-1842(4);-1869(1);690(1);60(1)
C(8);-3692(5);-2193(2);1121(1);70(1)
C(9);6021(2);1901(1);1563(1);29(1)
C(10);5686(3);1098(1);1982(1);35(1)
C(11);7215(3);1032(1);2464(1);44(1)
C(12);9097(3);1740(1);2521(1);45(1)
C(13);9487(3);2523(1);2111(1);39(1)
C(14);7935(3);2605(1);1638(1);32(1)
C(15);3322(4);-380(2);2291(1);54(1)
C(16);3038(3);3864(1);1004(1);31(1)
C(17);1074(5);5481(1);850(1);63(1)

(1*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-(+)-2-Oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (**81**):



ORTEP-Darstellung von **81**.

Crystal Data

Empirical formula:	$C_{10}H_{14}O_5$	
Formula weight:	214.21	
Crystal size:	0.320 x 0.200 x 0.080 mm	
Crystal description:	plate	
Crystal colour:	translucent, colourless	
Crystal system:	Monoclinic	
Space group:	P 21	
Unit cell dimensions:	a = 6.4770(6) Å	alpha = 90 deg.
	b = 6.9795(7) Å	beta = 100.682(10) deg.
	c = 11.7926(10) Å	gamma = 90 deg.
Volume:	523.86(9) $Å^3$	
Z, Calculated density:	2, 1.358 Mg/m^3	
Absorption coefficient:	0.109 mm^{-1}	
F(000):	228	

Data Collection:	Measurement device type:	STOE-IPDS diffractometer
	Measurement method:	rotation
	Temperature:	173(1) K
	Wavelength:	0.71073 Å
	Monochromator:	graphite

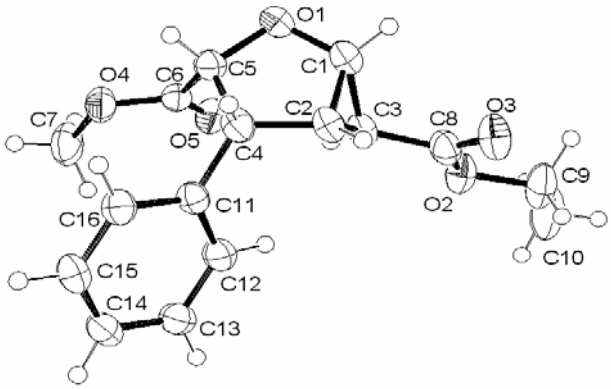
Goodness-of-fit on F^2:	0.947
Final R indices [I>2sigma(I)]:	R1 = 0.0311, wR2 = 0.0696
R indices (all data)	R1 = 0.0374, wR2 = 0.0716
Absolute structure parameter:	0.3(8)
Largest diff. peak and hole:	0.202 and -0.127 e.A^{-3}

Nicht-Wasserstoff-Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotropische Auslenkungsparameter (in $Å^2 \times 10^3$). U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij}-Tensors.

Atom; x; y; z; U(eq)

O(1);1735(2);2898(2);683(1);35(1)
O(2);-3188(2);1230(1);1237(1);40(1)
O(3);55(2);63(2);1890(1);43(1)
O(4);5202(2);3531(1);4495(1);34(1)
O(5);5943(2);5875(2);3317(1);36(1)
C(1);2953(2);4169(2);1450(1);29(1)
C(2);1607(2);5428(2);2008(1);28(1)
C(3);-634(2);4873(2);1523(1);30(1)
C(4);-416(2);3043(2);808(1);30(1)
C(5);-1087(2);1251(2);1380(1);31(1)
C(6);-4102(3);-348(3);1767(2);52(1)
C(7);4851(2);4566(2);3522(1);26(1)
C(8);7080(2);3988(2);5338(1);36(1)
C(9);8860(3);2722(3);5154(2);48(1)
C(10);2951(2);3902(2);2730(1);26(1)

(1*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-(-)-4-Phenyl-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (**82**):



ORTEP-Darstellung von **82**.

Crystal Data

Empirical formula:	$C_{16}H_{18}O_5$	
Formula weight:	290.30	
Crystal size:	0.480 x 0.080 x 0.080 mm	
Crystal description:	needle	
Crystal colour:	colourless	
Crystal system:	Monoclinic	
Space group:	P 21	
Unit cell dimensions:	a = 7.4910(6) Å	alpha = 90 deg.
	b = 11.0263(7) Å	beta = 93.624(10) deg.
	c = 8.9433(8) Å	gamma = 90 deg.
Volume:	737.22(10) $Å^3$	
Z, Calculated density:	2, 1.308 Mg/m^3	
Absorption coefficient:	0.097 mm^{-1}	
F(000):	308	

Data Collection:	Measurement device type:	STOE-IPDS diffractometer
	Measurement method:	rotation
	Temperature:	173(1) K
	Wavelength:	0.71073 Å
	Monochromator:	graphite

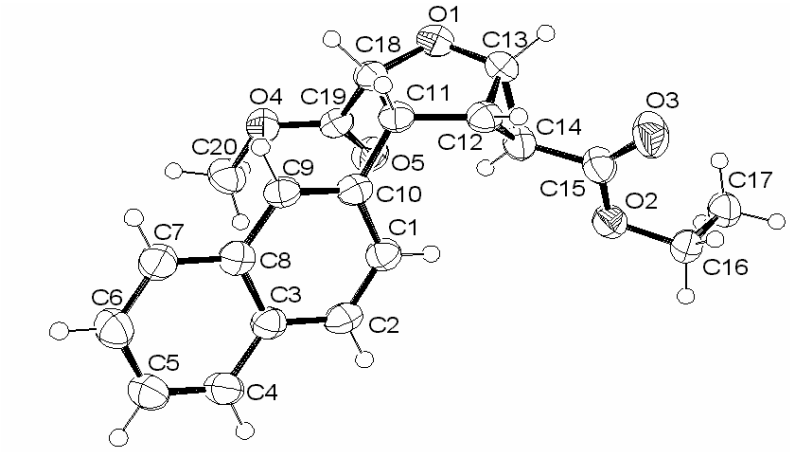
Goodness-of-fit on F^2:	0.975
Final R indices [I>2sigma(I)]:	R1 = 0.0352, wR2 = 0.0836
R indices (all data):	R1 = 0.0400, wR2 = 0.0853
Absolute structure parameter:	0.0(9)
Largest diff. peak and hole:	0.229 and -0.120 e.A^{-3}

Nicht-Wasserstoff-Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotropische Auslenkungsparameter (in $Å^2 \times 10^3$). U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij}-Tensors.

Atom; x; y; z; U(eq)

O(1);-1008(2);-4634(1);1619(1);43(1)
O(2);3760(2);-2054(1);2569(2);47(1)
O(3);4640(2);-3985(2);2316(2);55(1)
O(4);-3774(2);-3305(1);-1259(1);43(1)
O(5);-2065(2);-2316(1);490(2);44(1)
C(1);878(2);-4578(2);1751(2);41(1)
C(2);1613(3);-4489(2);278(2);37(1)
C(3);1749(3);-3389(2);1324(2);37(1)
C(4);36(2);-4637(2);-869(2);36(1)
C(5);-1615(2);-4467(2);84(2);38(1)
C(6);-2485(2);-3233(2);-154(2);35(1)
C(7);-4499(3);-2158(3);-1781(3);60(1)
C(8);3535(3);-3191(2);2099(2);41(1)
C(9);5458(3);-1840(3);3449(3);57(1)
C(10);5567(4);-554(3);3887(4);84(1)
C(11);3(2);-3911(2);-2304(2);33(1)
C(12);791(3);-2774(2);-2404(2);40(1)
C(13);717(3);-2144(2);-3745(2);42(1)
C(14);-185(3);-2641(2);-5014(2);41(1)
C(15);-1007(3);-3750(2);-4922(2);42(1)
C(16);-897(2);-4391(2);-3582(2);37(1)

(1*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-(-)-4-Naphthalin-2-yl-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (**83**):



ORTEP-Darstellung von **83**.

Crystal Data

Empirical formula:	$C_{20}H_{20}O_5$	
Formula weight:	340.36	
Crystal size:	0.320 x 0.040 x 0.020 mm	
Crystal description:	needle	
Crystal colour:	colourless	
Crystal system:	Orthorhombic	
Space group:	P 21 21 21	
Unit cell dimensions:	a = 5.7104(5) Å	alpha = 90 deg.
	b = 14.5249(16) Å	beta = 90 deg.
	c = 20.567(2) Å	gamma = 90 deg.
Volume:	1705.9(3) $Å^3$	
Z, Calculated density:	4, 1.325 Mg/m^3	
Absorption coefficient:	0.095 mm^{-1}	
F(000):	720	

Data Collection:	Measurement device type:	STOE-IPDS diffractometer
	Measurement method:	rotation
	Temperature:	173(1) K
	Wavelength:	0.71073 Å
	Monochromator:	graphite

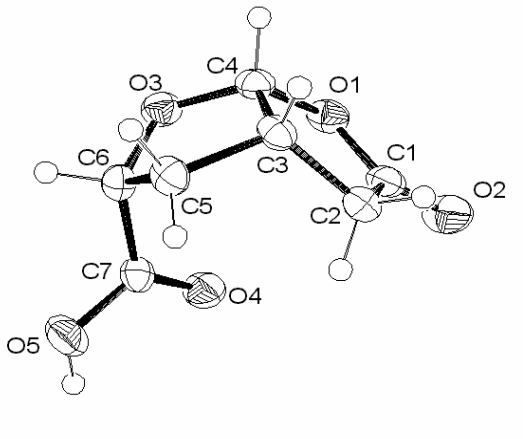
Goodness-of-fit on F^2:	0.694
Final R indices [I>2sigma(I)]:	R1 = 0.0392, wR2 = 0.0711
R indices (all data):	R1 = 0.0913, wR2 = 0.0817
Absolute structure parameter:	-0.3(17)
Largest diff. peak and hole:	0.210 and -0.131 e.A^{-3}

Nicht-Wasserstoff-Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotropische Auslenkungsparameter (in $Å^2 \times 10^3$). U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij}-Tensors.

Atom; x; y; z; U(eq)

O(1);9997(4);-1021(1);1825(1);46(1)
O(2);5354(4);1375(2);2662(1);47(1)
O(3);9085(5);1376(2);3019(1);66(1)
O(4);7813(4);-1342(2);241(1);43(1)
O(5);5685(4);-968(1);1121(1);47(1)
C(1);7195(6);1173(2);571(2);40(1)
C(2);6073(6);1567(2);53(2);41(1)
C(3);6984(6);1508(2);-585(2);38(1)
C(4);5863(7);1895(2);-1131(2);47(1)
C(5);6803(7);1820(2);-1736(2);54(1)
C(6);8954(7);1366(2);-1834(2);53(1)
C(7);10096(7);987(2);-1314(1);47(1)
C(8);9171(6);1045(2);-675(1);37(1)
C(9);10269(6);647(2);-125(1);38(1)
C(10);9358(6);698(2);489(1);35(1)
C(11);10606(6);208(2);1051(2);36(1)
C(12);10361(6);604(2);1728(1);38(1)
C(13);10109(6);-182(2);2171(1);42(1)
C(14);8068(6);461(2);2108(2);42(1)
C(15);7605(7);1110(2);2640(2);45(1)
C(16);4730(7);2006(2);3183(1);45(1)
C(17);4107(6);1489(2);3791(1);49(1)
C(18);9936(6);-828(2);1145(1);38(1)
C(19);7561(6);-1053(2);853(1);37(1)
C(20);5671(6);-1440(3);-134(2);50(1)

(2*R*,3a*S*,6a*R*)-(-)-Hexahydro-2-oxofuro[2,3-*b*]furan-2-carbonsäure (**90**):



ORTEP-Darstellung von **90**.

Crystal Data

Empirical formula:	$C_7H_8O_5$	
Formula weight:	172.13	
Crystal size:	0.520 x 0.120 x 0.040 mm	
Crystal description:	stick	
Crystal colour:	translucent, colourless	
Crystal system:	Orthorhombic	
Space group:	P 21 21 21	
Unit cell dimensions	a = 5.3100(6) Å	alpha = 90 deg.
	b = 10.8386(10) Å	beta = 90 deg.
	c = 12.8074(12) Å	gamma = 90 deg.
Volume:	737.10(13) $Å^3$	
Z, Calculated density:	4, 1.551 Mg/m^3	
Absorption coefficient:	0.135 mm^{-1}	
F(000):	360	

Data Collection:	Measurement device type:	STOE-IPDS diffractometer
	Measurement method:	rotation
	Temperature:	173(1) K
	Wavelength:	0.71073 Å
	Monochromator:	graphite

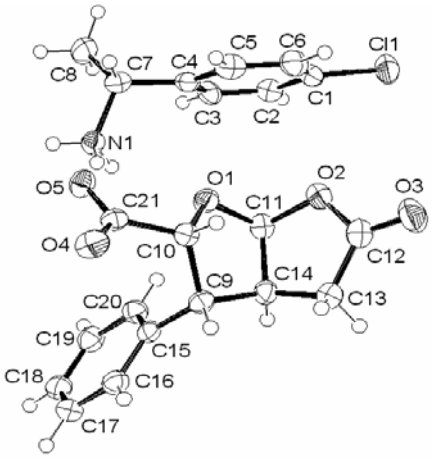
Goodness-of-fit on F^2:	0.988
Final R indices [I>2sigma(I)]:	R1 = 0.0226, wR2 = 0.0446
R indices (all data):	R1 = 0.0292, wR2 = 0.0458
Absolute structure parameter:	0.5(10)
Largest diff. peak and hole:	0.147 and -0.103 e.A^{-3}

Nicht-Wasserstoff-Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotropische Auslenkungsparameter (in $Å^2 \times 10^3$). U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij}-Tensors.

Atom; x; y; z; U(eq)

O(1);1352(2);2653(1);794(1);29(1)
O(2);555(2);4556(1);257(1);46(1)
O(3);1847(2);1529(1);2338(1);30(1)
O(4);2647(2);4023(1);2860(1);36(1)
O(5);1712(2);3551(1);4511(1);46(1)
C(1);-52(3);3682(1);783(1);29(1)
C(2);-2322(3);3556(1);1460(1);28(1)
C(3);-2250(3);2231(1);1869(1);26(1)
C(4);269(3);1726(1);1481(1);27(1)
C(5);-2075(3);2071(1);3057(1);28(1)
C(6);769(3);2042(1);3265(1);28(1)
C(7);1837(3);3311(1);3496(1);26(1)

(1*R*)-1-(4-Chlorphenyl)ethylammonium-(2*R*,3*R*,3a*S*,6a*S*)-5-oxo-3-phenyl-hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-2-carboxylat (**92**):



ORTEP-Darstellung von **92**.

Crystal Data

Empirical formula:	$C_{13}H_{11}O_5$, $C_8H_{11}ClN$	
Formula weight:	403.85	
Crystal size:	0.460 x 0.140 x 0.120 mm	
Crystal description:	prism	
Crystal colour:	translucent, colourless	
Crystal system:	Monoclinic	
Space group:	P 21	
Unit cell dimensions:	a = 11.9029(13) Å	alpha = 90 deg.
	b = 6.4499(4) Å	beta = 99.747(13) deg.
	c = 13.0137(14) Å	gamma = 90 deg.
Volume:	984.67(17) $Å^3$	
Z, Calculated density:	2, 1.362 Mg/m^3	
Absorption coefficient:	0.227 mm^{-1}	
F(000):	424	

Data Collection:	Measurement device type:	STOE-IPDS diffractometer
	Measurement method:	rotation
	Temperature:	173(1) K
	Wavelength:	0.71073 Å
	Monochromator:	graphite

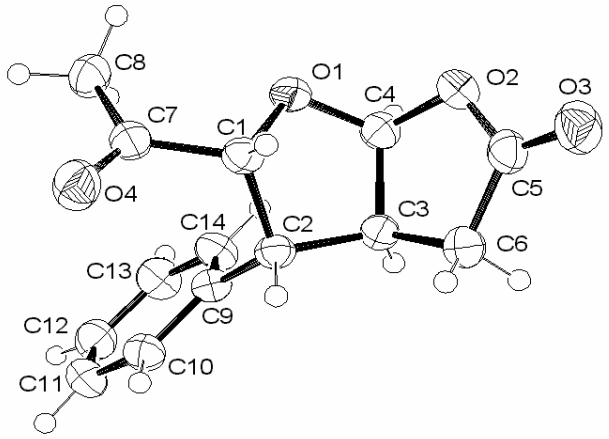
Goodness-of-fit on F^2:	0.894
Final R indices [I>2sigma(I)]:	R1 = 0.0308, wR2 = 0.0634
R indices (all data):	R1 = 0.0412, wR2 = 0.0658
Absolute structure parameter:	-0.05(6)
Largest diff. peak and hole:	0.192 and -0.215 e.A^{-3}

Nicht-Wasserstoff-Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotropische Auslenkungsparameter (in $Å^2 \times 10^3$). U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij}-Tensors.

Atom; x; y; z; U(eq)

O(1);7399(1);6454(2);7598(1);31(1)
O(2);5599(1);6208(3);6544(1);38(1)
O(3);4298(1);7941(3);5424(1);52(1)
O(4);9177(1);10941(3);8106(1);37(1)
O(5);9057(1);8051(2);9034(1);33(1)
C(9);8275(2);7983(3);6279(1);27(1)
C(10);7883(2);8392(3);7338(1);27(1)
C(11);6797(2);5605(4);6673(2);32(1)
C(12);5273(2);7366(4);5670(2);37(1)
C(13);6264(2);7739(4);5120(2);38(1)
C(14);7284(2);6574(3);5745(1);31(1)
C(15);9444(2);6989(3);6356(1);26(1)
C(16);10325(2);8091(4);6013(1);31(1)
C(17);11403(2);7191(4);6052(2);38(1)
C(18);11606(2);5198(4);6433(2);37(1)
C(19);10743(2);4085(4);6778(2);36(1)
C(20);9666(2);4977(3);6735(2);31(1)
C(21);8791(2);9171(3);8231(1);26(1)
Cl(1);3400(1);948(1);7613(1);57(1)
N(1);8850(1);3928(3);9596(1);29(1)
C(1);4713(2);1788(4);8318(2);37(1)
C(2);5587(2);353(4);8552(2);36(1)
C(3);6610(1);977(4);9156(1);34(1)
C(4);6781(2);3008(4);9508(1);31(1)
C(5);5887(2);4421(4);9251(2);38(1)
C(6);4852(2);3799(4);8655(2);42(1)
C(7);7889(2);3654(4);10210(2);36(1)
C(8);8253(2);2109(5);11089(2);51(1)

(3a*S*,4*R*,5*R*,6a*S*)-(-)-5-Acetyl-tetrahydro-4-phenylfuro[2,3-*b*]furan-2-on (**106**):



ORTEP-Darstellung von **106**.

Crystal Data

Empirical formula:	$C_{14}H_{14}O_4$	
Formula weight:	246.25	
Crystal size:	0.360 x 0.240 x 0.060 mm	
Crystal description:	plate	
Crystal colour:	translucent, colourless	
Crystal system:	Monoclinic	
Space group:	P 21	
Unit cell dimensions:	a = 8.9553(14) Å	alpha = 90 deg.
	b = 7.5652(9) Å	beta = 110.803(17) deg.
	c = 9.3539(15) Å	gamma = 90 deg.
Volume:	592.40(16) $Å^3$	
Z, Calculated density:	2, 1.380 Mg/m^3	
Absorption coefficient:	0.101 mm^{-1}	
F(000):	260	

Data Collection:	Measurement device type:	STOE-IPDS diffractometer
	Measurement method:	rotation
	Temperature:	173(1) K
	Wavelength:	0.71073 Å
	Monochromator:	graphite

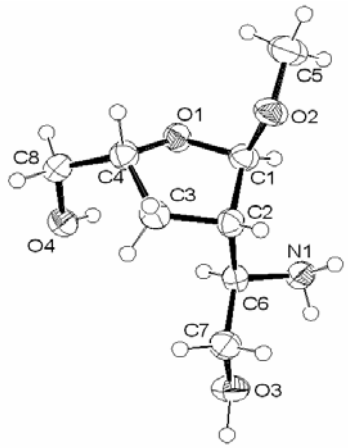
Goodness-of-fit on F^2:	0.974
Final R indices [I>2sigma(I)]:	R1 = 0.0361, wR2 = 0.0841
R indices (all data):	R1 = 0.0429, wR2 = 0.0869
Absolute structure parameter:	-0.9(11)
Largest diff. peak and hole:	0.240 and -0.132 e.A^{-3}

Nicht-Wasserstoff-Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotropische Auslenkungsparameter (in $Å^2 \times 10^3$). U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij}-Tensors.

Atom; x; y; z; U(eq)

O(1);9407(2);3558(2);7067(2);36(1)
O(2);10203(2);4455(2);5062(2);43(1)
O(3);9561(2);4117(2);2542(2);55(1)
O(4);6189(2);849(2);7151(2);51(1)
C(1);7828(2);2788(3);6408(2);32(1)
C(2);6689(2);4378(3);5783(2);31(1)
C(3);7752(2);5606(3);5229(2);32(1)
C(4);9474(2);5003(3);6156(2);35(1)
C(5);9168(3);4582(3);3591(2);39(1)
C(6);7605(3);5347(3);3554(2);40(1)
C(7);7434(2);1667(3);7582(2);34(1)
C(8);8565(3);1632(3);9207(2);42(1)
C(9);6139(2);5217(3);6991(2);31(1)
C(10);4584(2);4909(3);6956(2);36(1)
C(11);4073(3);5584(3);8092(2);43(1)
C(12);5091(3);6587(3);9277(2);43(1)
C(13);6626(3);6923(3);9314(2);44(1)
C(14);7142(2);6258(3);8178(2);39(1)

(2*R*,2´*R*,3´*S*,5´*R*)-(-)-2-Amino-2-(5´-hydroxymethyl-2´-methoxy-tetrahydrofuran-3´-yl)-ethanol (**155**):



ORTEP-Darstellung von **155**.

Crystal Data

Empirical formula:	$C_8H_{17}NO_4$	
Formula weight:	191.23	
Crystal size:	0.360 x 0.260 x 0.040 mm	
Crystal description:	plate	
Crystal colour:	translucent, colourless	
Crystal system:	Monoclinic	
Space group:	P 21	
Unit cell dimensions	a = 7.0936(15) Å	alpha = 90 deg.
	b = 7.4813(10) Å	beta = 105.88(2) deg.
	c = 9.746(2) Å	gamma = 90 deg.
Volume:	497.48(17) $Å^3$	
Z, Calculated density:	2, 1.277 Mg/m^3	
Absorption coefficient:	0.101 mm^{-1}	
F(000):	208	

Data Collection:	Measurement device type:	STOE-IPDS diffractometer
	Measurement method:	rotation
	Temperature:	173(1) K
	Wavelength:	0.71073 Å
	Monochromator:	graphite

Goodness-of-fit on F^2:	0.841
Final R indices [I>2sigma(I)]:	R1 = 0.0424, wR2 = 0.0845
R indices (all data):	R1 = 0.0706, wR2 = 0.0920
Absolute structure parameter:	4.1(19)
Largest diff. peak and hole:	0.168 and -0.166 e.A^{-3}

Nicht-Wasserstoff-Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotropische Auslenkungsparameter (in $Å^2 \times 10^3$). U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij}-Tensors.

Atom; x; y; z; U(eq)

O(1);6732(3);9344(3);2793(2);35(1)
O(2);6985(3);6618(3);4013(2);40(1)
O(3);-187(3);7689(4);-955(2);47(1)
O(4);4150(3);12346(3);1524(2);38(1)
N(1);3516(4);6186(4);31(3);36(1)
C(1);6168(4);7497(5);2694(3);34(1)
C(2);3939(4);7527(5);2413(3);33(1)
C(3);3606(4);9184(5);3257(3);34(1)
C(4);5507(4);10279(5);3524(3);36(1)
C(5);9069(5);6444(7);4330(5);56(2)
C(6);2854(4);7624(5);827(3);32(1)
C(7);643(4);7580(6);553(3);38(1)
C(8);5268(5);12195(5);2987(3);41(1)

CURRICULUM VITAE

Roland Christian Weisser

geboren am 24.03.1978 in Ingolstadt

09/1984 bis 07/1988	Besuch der Grundschule Haunwöhr in Ingolstadt
09/1988 bis 06/1997	Besuch des Apian-Gymnasiums in Ingolstadt
07/1997	Erlangung der Allgemeinen Hochschulreife
10/1997 bis 03/2000	Chemiestudium an der Universität Regensburg
08/1999	Ablegen der Diplomvorprüfung in Chemie
04/2000 bis 06/2003	Chemiehauptstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München
11/2002	Ablegen der mündlichen Diplomhauptprüfung
12/2002 bis 06/2003	Diplomarbeit an der Ludwig-Maximilians-Universität München im Arbeitskreis von Prof. Dr. T. Lindel
08/2003 bis 09/2006	Dissertation an der Universität Regensburg im Arbeitskreis von Prof. Dr. O. Reiser
seit 10/2005	Medizinstudium an der Universität Regensburg

Zusätzliche Praktika

09/1999 bis 11/1999	Praktikum an der University of Bath im Arbeitskreis von Prof. Dr. J. M. J. Williams
08/2000 bis 11/2000	Praktikum in der Neurochemischen Abteilung des Universitäts-Klinikums München (Innenstadt) als studentische Hilfskraft

Publikationen

1. M. J. Schwarz, M. Offenbaecher, A. Neumeister, T. Ewert, M. Willeit, N. Praschak-Rieder, J. Zach, M. Zacherl, K. Lossau, R. Weisser, G. Stucki, M. Ackenheil, *Neurobiology of Disease* **2002**, *11*, 434-442:
   Evidence for an altered Tryptophan metabolism in Fibromyalgia

2. R. Weisser, W. Yue, O. Reiser, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5353-5356:
   Enantioselective Synthesis of Furo[2,3-b]furans, a Spongiane Diterpenoid Substructure

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen herzlich danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Meinem Doktorvater, Herrn *Prof. Dr. Oliver Reiser*, für das Überlassen des interessanten Themas, seine hilfreichen Anregungen und Ratschläge im Verlauf der Arbeit und ganz besonders für die Ermöglichung eines Medizinstudiums.

Herrn *Prof. Dr. Burkhard König* für die freundliche Übernahme der Zweitbegutachtung.

Herrn *Dr. Peter Kreitmeier* für seine große Hilfsbereitschaft und seine geduldige und kompetente Unterstützung bei jeglichen Schwierigkeiten chemischer oder technischer Art sowie für die hervorragende Betreuung im Organischen Grundpraktikum im Sommer 1999.

Frau *Dr. Kirsten Zeitler* für ihr jederzeit offenes Ohr bei kniffligen Laborproblemen.

Meinen Lehrern, Herrn *Manfred Baumgarten* und Herrn *Alfred Stegmüller*, für ihren interessanten und motivierenden Chemie-Unterricht am Apian-Gymnasium.

Andrea Roithmeier, *Klaus Döring* und *Georg Adolin* für ihre Hilfsbereitschaft im Laboralltag und das gute Arbeitsklima.

Den Mitarbeitern der Fakultät, Herrn *Schüller* und Frau *Wandinger* (Elementaranalyse), Herrn *Dr. Mayer*, Herrn *Kiermaier* und Herrn *Söllner* (Massenspektroskopie), Herrn *Dr. Zabel* und Frau *Stempfhuber* (Röntgenstrukturanalyse), Herrn *Dr. Vasold* (HPLC) sowie Herrn *Kastner*, Frau *Stühler*, Frau *Schramm* und insbesondere Herrn *Dr. Burgemeister* von der NMR-Abteilung, für die Charakterisierung der Substanzen.

Meinen langjährigen Studienfreunden *Jochen Zimmermann* und *Christian Geiger* dafür, dass sie stets ein offenes Ohr für meine chemischen (und anderweitigen) Probleme hatten und nicht zuletzt für manch kurzweilige Kaffeepause und eine Reihe Unternehmungen außerhalb des Labors.

Den unzähligen ehemaligen und gegenwärtigen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Arbeitskreises, die für die hervorragende Atmosphäre in der Gruppe gesorgt haben, allen voran *Gudrun Geyer*.

Markus Hager für Unterstützung im Kampf mit MicrosoftWord.

Gudrun und *Kirsten* für das Korrekturlesen von Teilen dieser Arbeit.

Dominik Ehret, *Alexander Karrasch*, *Charlotte Siegerstetter*, *Marianne Döring* und *Susanne Knauer*, die meine Zeit in Regensburg auf die ein oder andere Weise verschönert haben.

Ganz besonders meinen Eltern *Helmut* und *Christel*, sowie meinen Brüdern *Jochen* und *Ulli* für die langjährige Unterstützung in jeder Lebenslage.