Entwicklung einer Diversitäts-orientierten Synthesestrategie an einem tricyclischen γ-Butyrolacton-Naturstoffanalogon

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. **rer**. **nat**.

an der Fakultät für Chemie und Pharmazie

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Gudrun Geyer

aus

Weisendorf

Regensburg 2008

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

Promotionskolloquium am: 04. 04. 2008

Prüfungsausschuß:

Vorsitz:	Prof. Dr. G. Schmeer
1.Gutachter:	Prof. Dr. O. Reiser
2.Gutachter:	Prof. Dr. B. König
3.Prüfer:	Prof. Dr. J. Heilmann

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. O. Reiser in der Zeit von Oktober 2004 bis Februar 2008 am Institut für Organische Chemie der Universität Regensburg angefertigt.

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

Meinen Eltern

Abkürzungsverzeichnis

A EINLEITUNG 1

1. Arzneistoffentwicklung und DOS 1

1.1. Wirkstoffe aus der Natur 1

1.2. Synthetische kombinatorische Methodik bei der Wirkstoffsuche 2

1.3. Was ist eine Leitstruktur? 4

1.4. Diversitäts-orientierte Synthese 5

2. Problemstellung der Arbeit 8

B HAUPTTEIL 12

1. Stereoselektive Synthese des Start-Templats 12

1.1. Synthesestrategien zur Darstellung von Eudesmanolid-Gerüsten 12

1.2. Darstellung des (5,6,5)-tricyclischen γ-Butyrolactons nach *Reiser et al.* 14

1.2.1. Darstellung der trans-disubstituierten γ-Butyrolactonaldehyd-Einheit 14

1.2.2. Carbonyl-En-Reaktion: Aufbau des Tricylus 15

2. Entwicklung einer vorwärts-orientierten Synthese-Strategie 21

2.1. Umlagerung des Lactons zum Lactam mittels reduktiver Aminierung 21

2.1.1. Theorie und Überlegungen 21

2.1.2. Oxidation des sekundären Alkohols 21

2.1.3. Reduktive Aminierung 22

2.2. Funktionalisierung der trisubstituierten Doppelbindung 25

2.2.1. Oxidative Funktionalisierung 1: Epoxidierung und Ringöffnungsversuche 25

2.2.2. Oxidative Funktionalisierung 2: Aziridinierung und Ringöffnungsversuche 28

2.2.3. Oxidative Funktionalisierung 3: Ketohydroxylierung 30

2.2.4. Oxidative Funktionalisierung 4: Bromierung 34

2.2.5. Oxidative Funktionalisierung 5: Bromoacetoxylierung und HBr-Eliminierung 35

2.3. Modifizierungen am doppelseitigen „Twin-Allyl“-Templat. 38

2.3.1. Palladium-katalysierte allylische Substitution in homogener Phase 38

2.3.2. Zweiphasen-katalysierte allylische Substitution 45

2.4. Variation der Gerüststruktur. 54

2.4.1. Umlagerung zum cis-Lacton 54

2.4.2. Umlagerung zum cis-Lactam 55

2.4.3. trans-Lactam: Interessante Pd(0)-kat. Nebenreaktion 57

2.5. Heck-Studie am Homoallylalkohol Start Templat 60

C ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE UND AUSBLICK 67

D EXPERIMENTELLER TEIL 74

1. Allgemeines 74

2. Arbeitsvorschriften und Produktdaten 77

2.1. Darstellung des Start Templat 1 77

2.2. Versuche zur Reduktiven Aminierung: Aromatisierung des Tricyclus 82

2.3. Oxidative Funktionalisierungen 87

2.4. Darstellung des Start Templat 2 90

2.5. Nukleophile Lactonöffnung (Nebenreaktion) 92

2.6. Trans-Lactam 98

2.7. Pd-kat. Allylische Substitution unter Zweiphasenkatalyse 101

2.8. Gerüstumlagerungen 117

2.9. Heck-Reaktionen 124

E SPEKTRENANHANG 131

F RÖNTGENOGRAPHISCHE DATEN 177

G LITERATURVERZEICHNIS 196

Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut
Äquiv./eq.	Äquivalente
B	Base
Bn	Benzyl
Boc	Tert-Butoxycarbonyl
Bu	Butyl
CAN	Cerammoniumnitrat
d	Tage
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undece-7-en
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DOS	Diversitäts-orientierte Synthese
dv	Diastereomerenverhältnis
EE	Ethylacetat
ee	Enantiomerenüberschuss
ent	Enantiomer
Et	Ethyl
EWG	Elektronenziehende Gruppe
h	Stunde
Hauptdiast.	Hauptdiastereomer
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy
IR	Infrarot(spektrum)
kat.	katalytisch
L	Ligand
Lsg.	Lösung
M	Metall
***m*-CPBA**	*meta*-Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MG	Molekulargewicht
min.	Minute
MS	Molsieb, Massenspektrum
Nebendiast.	Nebendiastereomer
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Effekt
Nu	Nukleophil
OAc	Acetat
PE	Petrolether
PG	Protecting group
Ph	Phenyl
TOS	Target-oriented Synthesis
***p*-TsOH**	*para*-Toluolsulfonsäure
quant.	quantitativ
quart.	quartär
R	Rest
RT	Raumtemperatur
t (*tert*)	tertiär
TES-	Triethylsilyl
THF	Tetrahdrofuran
TMS-	Trimethylsilyl
TPPTS	Tris(3-sulfophenyl)-phosphin

A Einleitung

1. Arzneistoffentwicklung und DOS

1.1. Wirkstoffe aus der Natur

Die Natur als Lieferant wirksamer Heilmittel und Drogen stellte über Jahrtausende bis in die-heutige Zeit die einzige Grundlage der Medizin. Bis Anfang des 20. Jahrhunderts basierten nahezu alle Arzneimittel ausschließlich auf tierischen oder pflanzlichen Extrakten. Als wichtigste Vertreter gelten das aus *Papaver somniferium* (Schlafmohn) gewonnene Alkaloid Morphin (**1**)[1], das stärkste natürlich vorkommende Analgetikum, sowie der Acetylcholinrezeptorinhibitor Atropin (**2**)[2] aus *Atropa belladonna*. Bis heute hat sich daran nicht viel geändert, erinnert man sich beispielsweise an den Siegeszug des derzeit in der modernen Krebstherapie eingesetzten Tumorhemmstoffs Taxol® (**3**)[3] (Paclitaxel; Inhibitor des Mikrotubuliabbaus), welcher 1971 als Inhaltsstoff der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) isoliert wurde.

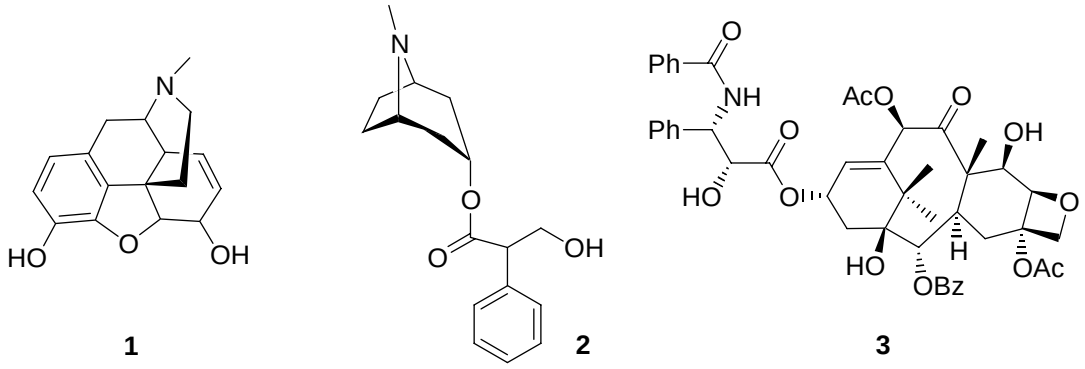


Abbildung 1: Die Naturstoffe Morphin (**1**), Atropin (**2**) und Taxol (**3**).

Die Möglichkeit der artifiziellen Generierung verschiedenster Naturstoffe und deren Analoga durch die immer schneller fortschreitende Entwicklung der organischen Synthesechemie in den letzten Jahrzehnten, machte uns erst von der uns umgebenden Flora und Fauna in weiten Bereichen unabhängig. Ohne jedoch das härente Potential der immensen Anzahl noch unentdeckter hoch komplexer Substanzen, wie sie etwa in den artenreichsten, bislang jedoch weitgehend unerforschten, Territorien unseres Planten zu finden sind, zu vergessen. Gerade dieser im tropischen Regenwald oder der Tiefsee verborgene Schatz an Biodiversität[4] könnte eine viel versprechende Quelle für neuartige Ansätze in der medizinische Chemie sein, um neue „lead-structures“ für die Entwicklung humaner Therapeutika zu liefern.

1.2. Synthetische kombinatorische Methodik bei der Wirkstoffsuche

Die endgültige Entschlüsselung des letzten Chromosoms 1[5] im Jahre 2005/2006 war ein entscheidender Erfolg für das im Jahre 1990 in den USA gestartete „Human Genom Project“. Mit Hilfe der Genom- und Proteomforschung erhofft sich die humanbiologische Grundlagenforschung vor allem einen tieferen Einblick in molekulare Mechanismen wie sie bei der Entstehung verschiedenster Krankheiten eine Rolle spielen, allen voran neue Erkenntnisse über das Tumorwachstum bei Krebs. In vergleichbar kurzer Zeit konnte so bereits eine immense Anzahl potentieller Bindungsstellen für Arzneistoffe aufgedeckt werden. Die interdisziplinäre Herausforderung der chemischen Biologie besteht nun darin, diese potentiellen Angriffspunkte effizient auf ihre mögliche pharmakologische Relevanz hin zu untersuchen. Im Gegensatz zum traditionellen genetischen Ansatz („genetic approach“)[6], in welchem durch zufällige Mutation versucht wird, einen spezifischen Phänotyp des untersuchten biologischen Systems zu generieren, befasst sich die chemisch-genetische Vorgehensweise („chemical genetic approach“)[7] mit Bibliotheken kleiner niedermolekularer Verbindungen sog. „small molecules“. Gerade bei der Aufklärung komplizierter biologischer Prozesse und der dabei beteiligten Proteinfunktionen haben sich diese kleinen „molekularen Sonden“ bereits als äußerst wertvoll erwiesen (Abb. 2).

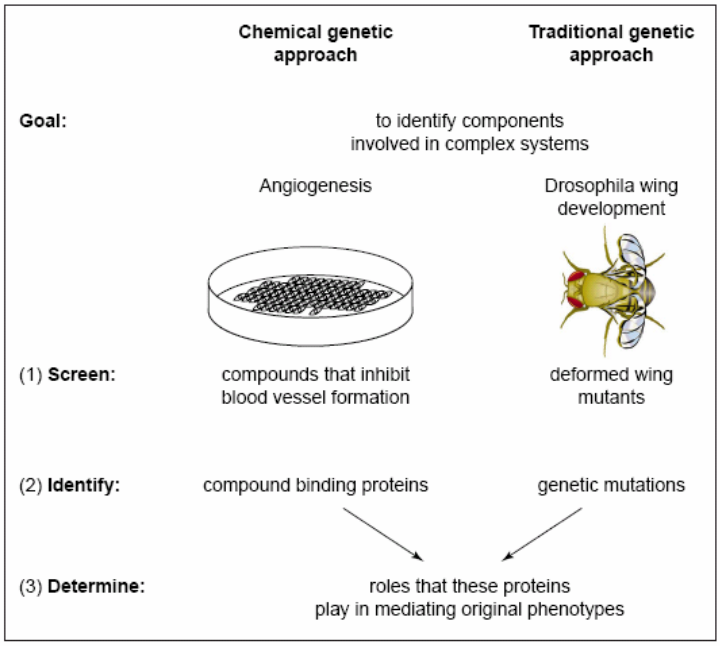


Abbildung 2: Traditionelle und chemisch-genetische Methode im direkten Vergleich [Crews *et al.*][7]

Die Chemische Biologie vereint als noch junges Forschungsgebiet die Ansätze von Chemikern und Biologen gleichermaßen, um in einer interdisziplinären Betrachtungsweise progres-

sive, wissenschaftliche Strategien zum besseren Verständnis unserer Umwelt zu erarbeiten. Seitens der Chemie bedeutet diese neuartige, chemisch-genetische Herangehensweise an biologische Sachverhalte einen enormen Bedarf an ebenfalls neuen verfügbaren Testverbindungen. Diese werden dann in umfangreichen High-Throughput Screens (HTS)[8] (Abb. 3) zur Evaluierung möglicher medizinisch-biologischer oder auch materialwissenschaftlicher Eigenschaften geprüft.

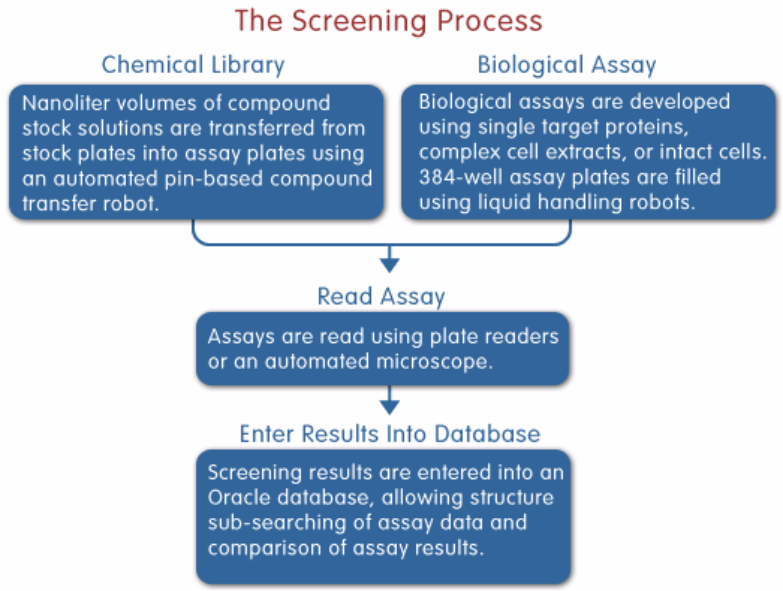


Abbildung 3 Schematische Darstellung des Screening Prozesses (Bildquelle[9])

Mit dem Aufkommen der kombinatorischen Chemie[9] in den 80er Jahren bekam die präparative organische Chemie jenen Zuwachs an synthetischer Methodik um dieser Herausforderung gerecht werden zu können. Als ein wichtiger Eckpfeiler der kombinatorischen Chemie sei in diesem Kontext auch die von Merrifield [Nobelpreis 1984] etablierte Festphasensynthese von Peptiden[10] genannt. Beliebtestes Trägermaterial sind hierbei immer noch Polymerharze, jedoch wurden auch schon andere Alternativen wie etwa Glas[11] verwendet. Bei dem Syntheseprinzip der vorliegenden Arbeit handelte es sich jedoch ausschließlich um eine sog. Lösungsphasensynthese, weshalb an dieser Stelle nicht detaillierter auf die Chemie an fester Phase eingegangen werden soll. Die kombinatorische „Massensynthese“ findet vor allem im pharmazeutischen Sektor und in den Materialwissenschaften ihre Anwendung und ist Schnittstelle der verschiedensten ingenieur- sowie naturwissenschaftlichen Disziplinen. Zu ihrer Realisierung spielt neben der Infrastruktur der vorhandenen Syntheseroboter auch die Handhabung der großen Datensätze seitens der Informatik[12] eine wichtige Rolle.

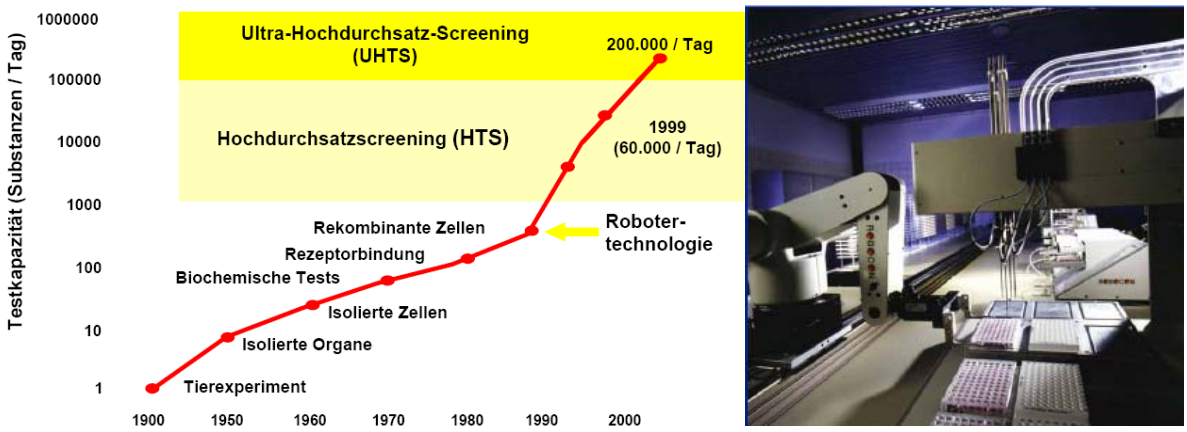


Abbildung 4 Signifikante Erhöhung der Screeningkapazität mittels Robotertechnologie[13].

Mit Beginn dieser Fortschritte in der Automatisierungstechnik der chemischen Synthese hat sich die Pharmaindustrie zuerst von der einstigen Chemie der Naturstoffe losgesagt. Die Herstellung synthetischer Strukturen war sehr viel einfacher und auch kostengünstiger geworden als die Beschaffung von Naturstoffen. Der anfänglichen Euphorie wich jedoch die Enttäuschung, als die ersten umfangreichen Bibliotheken nur wenige, bzw. keine Leitstrukturen bargen. Nicht die Quantität an Molekülen scheint somit primär über die Qualität einer Bibliothek zu entscheiden, als vielmehr die Parameter wie Diversität, biologische Bedeutung und „Wirkstoffähnlichkeit“, die es nicht zu vernachlässigen gilt[14].

1.3. Was ist eine Leitstruktur?

Die Beantwortung dieser fundamentalen Frage ist Ziel vieler Bemühungen der Pharmazeutischen Industrie. Mittels umfangreicher Analysen und durch statistische Evaluierung verschiedener Molekülparameter, versuchen Großkonzerne wie Bayer[15] oder Roche[16] Leitlinien für ein erfolgreiches Bibliotheks-Design anzugeben. Bezüglich der daraus abgeleiteten Faustregel, der sog. „Lipinski´s rule of five“[17], konnte eine signifikante Verwandtschaft zwischen Naturstoff und Medikament erhalten werden (Abb. 4). Die Forderungen an einen potentiellen Wirkstoffkandidaten sind demnach die Eingrenzung des Molekulargewichts auf cirka 500 $\frac{g}{mol}$, der LogP sollte < 5 sein (P: Octanol-Wasser Verteilungskoeffizient), das Molekül sollte nicht mehr als 5 Wasserstoffbrückendonoren besitzen und die Anzahl der Stickstoff und Sauerstoffatome (Wasserstoffbrückenakzeptoren) sollte 10 nicht überschreiten. Bei Verletzung von mehr als zwei dieser Kriterien kann es zum Verlust der verlangten Bioverfügbarkeit führen. Die Lipinski Regeln erlauben jedoch nur eine grobe Abschätzung beim Design einer Testverbindung. Weitere die ADME-Eigenschaften (**A**dministration, **D**istribution, **M**etabolism, **E**xcretion) beeinflussende Eigenschaften sind auch die freie Rotationsmöglichkeit der einzelnen

	Medikamente[a]	**Naturstoffe**[a]
Molekulargewicht	356 (261)	360 (166)
Log P	2.1 (3.0)	2.9 (2.9)
⟨H Donoren/Molekül⟩	2.5	1.8
⟨N-Atome/Molekül⟩	2.3	1.4
⟨O-Atome/Molekül⟩	4.1	4.3
„rule-of-5"-Verletzung	10%	12%

[a] Standardabweichung

Abbildung 5 Vergleich struktureller und physikalischer Parameter von Naturstoffen und Medikamenten

Bindungen[18] („cyclicity"-Konzept), sowie die sog. „polar surface area"[19], d. h. der Anteil der hydrophilen Oberfläche in Relation zur molekularen Gesamtoberfläche einer Verbindung. Diese empirisch gewonnenen Zusammenhänge müssen jedoch im Einzelfall geprüft werden, um sie zur Auffindung und Optimierung von Leitstrukturen heranziehen zu können[20].

1.4. Diversitäts-orientierte Synthese

Im Gegensatz zur „target-oriented synthesis" ist die „diversity-oriented synthesis" nicht auf ein spezielles Syntheseziel fokussiert, sondern versucht durch die Erzeugung eines komplexen Verbindungskollektivs eine möglichst breite Streuung im chemischen Strukturraum[21] („chemical space") zu erlangen (Abb. 6). Die Strategie des hierbei zugrunde liegenden Konzeptes der Syntheseplanung wird als vorwärts-orientiert bezeichnet. Ausgehend von einem einfachen Substratkollektiv zielt es mittels gemeinsamer Prozesse auf ein möglichst komplexes Kollektiv von Produkten ab[22]. Bei einer gut ausgearbeiteten DOS-Synthesestrategie sind alle Produkte eines Diversitäts-erzeugenden Schrittes auch gleichzeitig Startmaterial für die nächste Komplexitäts-generierende Manipulation. Auf eine Schutzgruppentechnik, wie aus der klassischen Retrosynthese bekannt, wird hier bewusst verzichtet, um so in rascher Abfolge ein hohes Maß an Komplexität gewährleisten zu können.

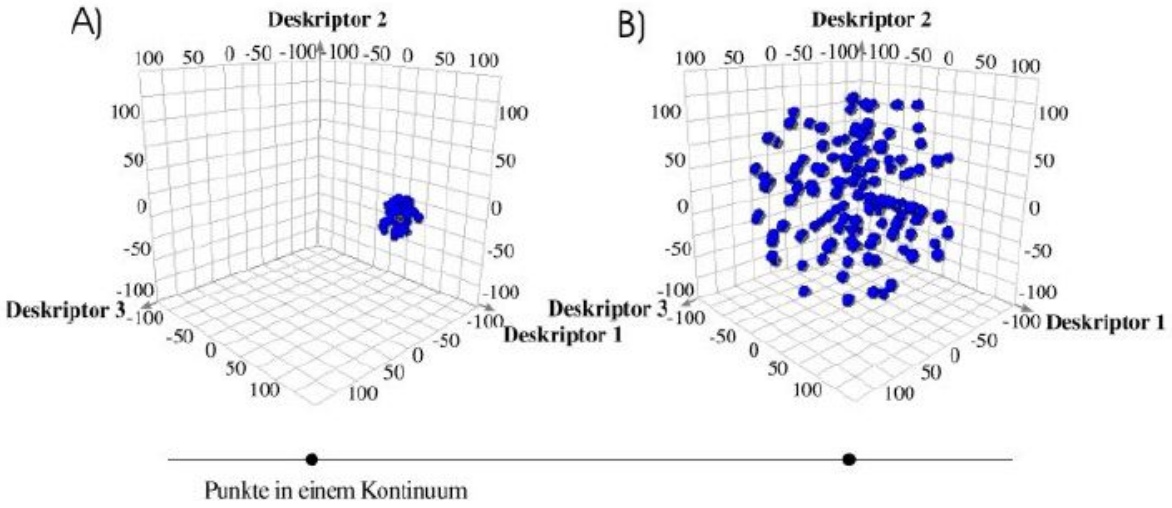
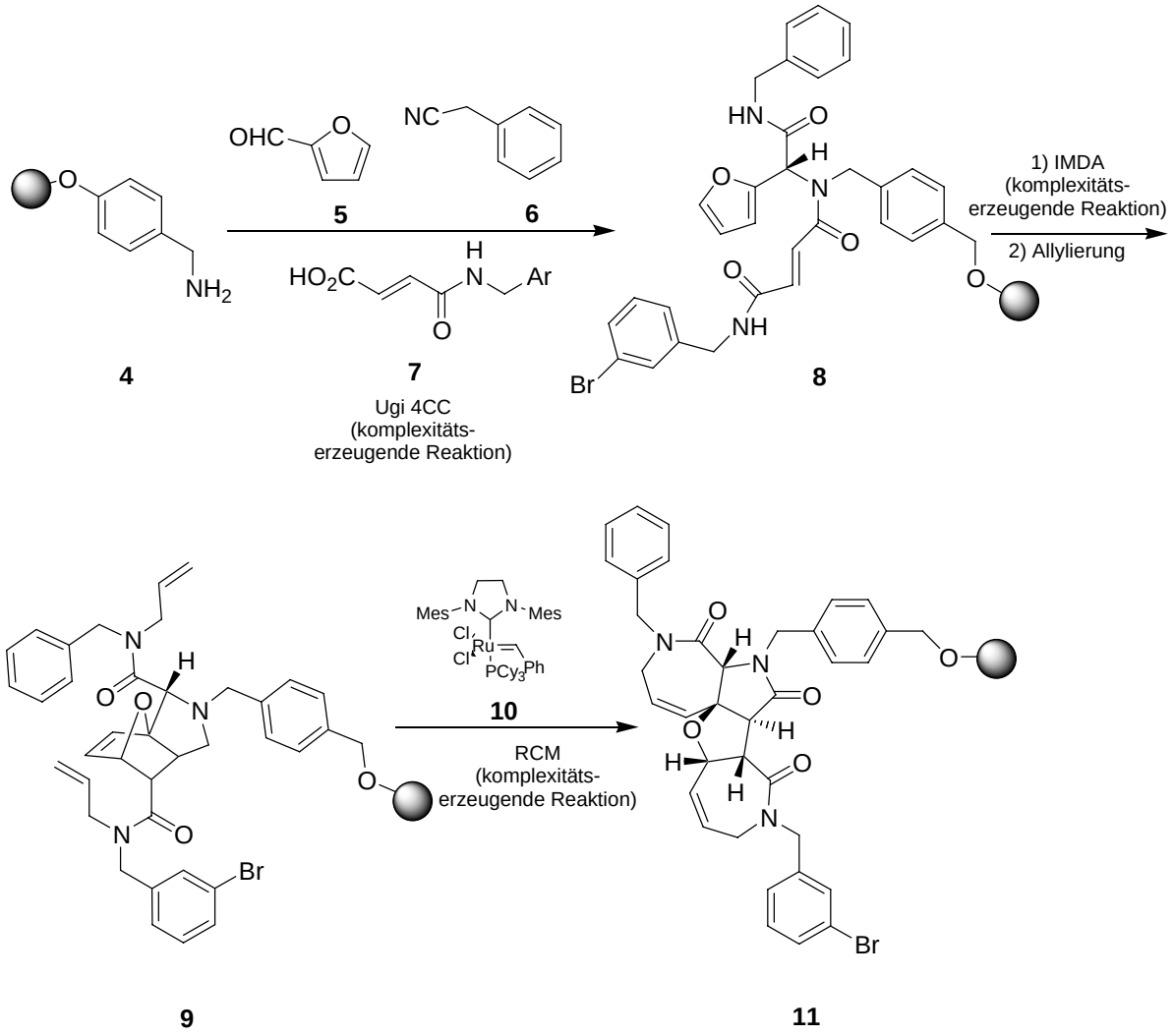


Abbildung 6 Vergleich von Naturstoff-basierten Bibliotheken (A) und Diversitäts-orientierten Bibliotheken (B). Die Achsen beschreiben berechenbare oder messbare Deskriptoren eines Moleküls, wie beispielsweise Molekulargewicht oder logP, welche allesamt den chemischen Raum[23] definieren. (Bildquelle[23])

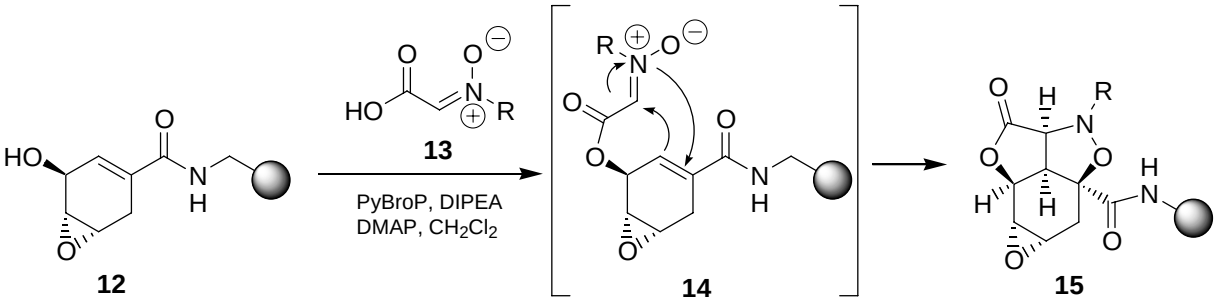
Sog. Multikomponentenreaktionen, wie etwa die Dreikomponentenreaktionen von *Passerini et al.*[24]- oder die von *Biginelli et al.*[25]werden in diesem Zusammenhang besonders häufig verwendet. Beispiel für die Verwendung einer solchen Komplexitäts-erzeugenden Reaktion findet sich in der Arbeitsgruppe um *Schreiber et al.*, welche sich die Ugi-Vierkomponenten-Kupplung[26, 27] zu Nutze macht (Schema 1). Eine Carbonylverbindung **5**, ein Isocyanid **6** und ein Amin **4**, lassen sich mit schwachen bis mittelstarken Säuren **7** in einer Kondensationsreaktion zu einem strukturell anspruchvollen α-Acylaminocarbonsäureamid **8** aufbauen. Mechanistisch handelt es sich hierbei um einen ionischen Ablauf. Die in situ gebildete Schiffbase wird durch Anwesenheit der Carbonsäure protoniert und damit aktiviert. Auf den sich anschließenden nucleophilen Angriff des ambivalenten Isocyanids folgt im nächsten Schritt die Reaktion als Elektrophil. Das hierbei gebildete Primärprodukt ist nicht stabil und lagert sich durch eine intramolekulare Acylwanderung (Mummsche Umlagerung) zum Endprodukt **8** der Ugi-Reaktion um. Als Bausteine bei dieser vorgestellten Ugi-Variante handelte es sich um ein Dien **5** und ein Dienophil **7** welche beide in einer intramolekularen Diels-Alder-Cycloaddition zu **6** weiterreagieren. Nach Bisallylierung bildet sich schließlich durch Ringschluss / Ringöffnungsmetathese der komplexe Tetracyclus **11**.

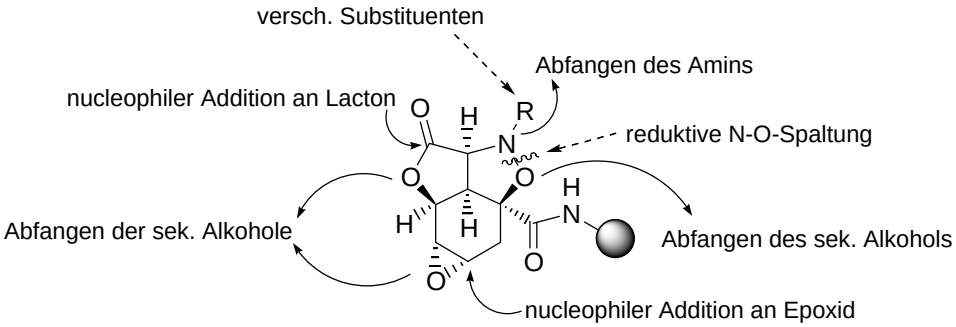


Schema 1: Dreistufige Tandem Ugi-Diels-Alder-Ring Opening/Closing Metathesis zum Aufbau eines polycyclischen [7-5-5-7]-Ringsystems[28].

Ein ebenfalls interessantes Beispiel für den Aufbau einer hochfunktionalisierten viergliedrigen Gerüststruktur ist eine Tandem Acylierung/1,3-dipolare Cycloadditions-Sequenz[28]. Diese Reaktion baut auf der Arbeit von Tamura *et al.*[29] auf und wurde in der amerikanischen Gruppe um *Schreiber et al.* weiterentwickelt wurde (Schema 2). Das Festphasen gebundene Shikimisäure-Analoga **12** wird hierbei direkt mit Hilfe des Peptid-Kupplungsreagenz PyBroP in Anwesenheit von DIPEA und DMAP zum Intermediat **14** acyliert. Daraufhin kommt es dann zur dipolaren Cycloaddition des Nitrons an die allylische Doppelbindung der Shikimisäure und man erhält den interessanten „Building block“ **15**. Besonderes Merkmal der erzeugten Struktur ist ihr kugelförmiges, starres Molekülgerüst. Dieser zentrale Octahydrobenzisoxazol-Grundkörper kann nun auf zahlreiche Art und Weise variiert werden (Abb. 8) und stellt somit den Idealfall eines Ausgangstemplats für die Diversitäts-orientierte Synthese dar. Ähnlich wie bei den Naturstoffen erhofft man sich durch die dreidimensionale Raumerfassung eine bessere

Bindungsaffinität und Anpassung an potentielle Rezeptorproteine. Deshalb wird dieser Ansatz der zwar Diversitäts-orientierten jedoch fokussierten Bibliothekssynthese auch als „Naturstoff-ähnlich“ bezeichnet.

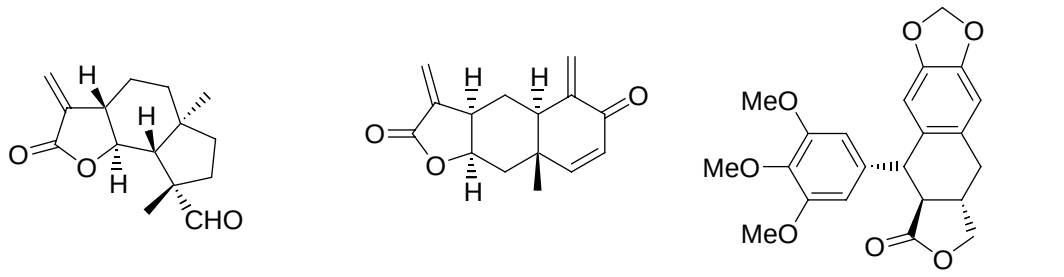




Schema 2: Festphasen gestützte Tandem Acylierungs-/1,3-dipolare Cycloadditionskaskade an Shikimisäure-Derivat und Angriffspunkte für weitere Funktionalisierung.

2. Problemstellung der Arbeit

Ziel dieser Forschungsarbeit ist die Entwicklung einer vorwärts-orientierten DOS-Strategie auf Grundlage eines tricyclischen γ-Butyrolacton-Naturstoffgerüsts. Die in der Natur außerordentlich häufig anzutreffende Struktureinheit eines γ-Butyrolactons (ca. 10% aller Naturstoffe[30]) macht diese Verbindungsklasse im Hinblick auf die Entwicklung einer Bibliotheksynthese zur Leitstruktursuche besonders attraktiv. Abbildung 7 zeigt eine kleine Auswahl strukturanaloger Sesquiterpenlactone mit biologischer Relevanz.



16 **17** **18**

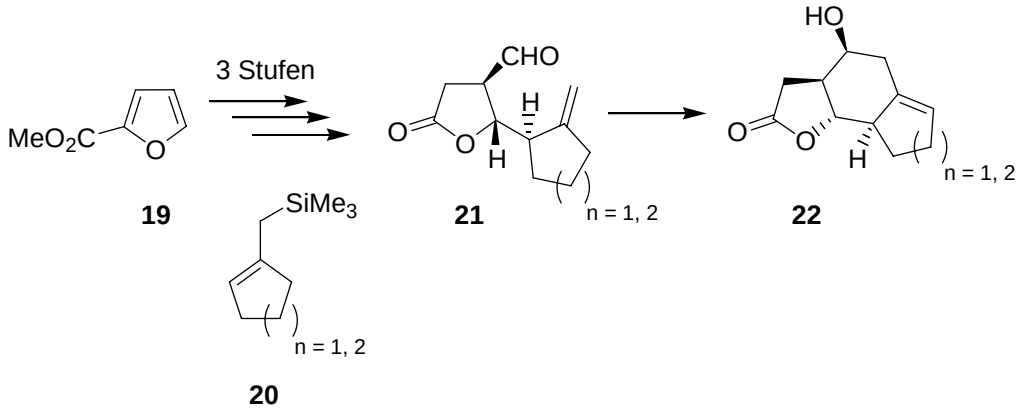
Saussureal
Wachstumsinhibitor

Encelin
antifungizide Wirkung

Isodeoxypodophyllotoxin
Tubulin Polymerisationsinhibitor

Abbildung 7: Ausgewählte Naturstoffe mit γ-Butyrolactoneinheit.

Saussureal[31] beispielsweise hemmt die Wurzelbildung bei Pflanzen und ist somit ein potentes Herbizid. Im Hinblick auf agrarwirtschaftliche Aspekte stellt es somit eine interessante Leitstruktur für weitere Forschungsbemühungen dar. Allerdings konnte seine Totalsynthese bislang noch nicht verwirklicht werden. Das in der mexikanischen Volksmedizin schon lang bekannte Fungizid Encelin[32], besitzt ein interessantes lineares cis-anneliertes Dreiringsystem und unterscheidet sich damit vom typischen eudesmanoliden Aufbau. Ein lineares jedoch ebenfalls trans-verknüpftes Gerüst findet sich ebenso bei dem Tubulin Polymerisationsinhibitor Isodeoxypodophyllotoxin[33]. In der Arbeitsgruppe *Reiser et al.* wurde auf Basis des preiswerten Rohstoffes Furan-2-carbonsäuremethylester **19** ein effektiver Zugang zu dieser interessanten Klasse von Eudesmanoliden **22** geschaffen, der die gewünschten Bausteine in diastereo- und enantiomerenreiner Form im Grammmaßstab darzustellen erlaubt(Schema 3).



19 **20** **21** **22**

Schema 3: Darstellung von tricyclischen γ-Butyrolacton **21** ausgehend von 2-Furancarbonsäureester **19** und versch. Allylsilanen **20**.

Eine Kupfer(I)-katalysierte asymmetrische Cyclopropanierung von **19** mit Ethyldiazoacetat bildet dabei den Schlüsselschritt der Templatsynthese. Daran schließt sich eine reduktive ozo-

nolytische Spaltung der verbliebenen Doppelbindung an. Der dabei generierte Cyclopropylcarbaldehyd wird in einer hoch diastereoselektiven Sakurai-Allylierung mit darauffolgender basenkatalysierter Retroaldol-Lactonisierungskaskade in das anti-substituierte γ-Butyrolactonaldehyd **21** überführt. Die Erzeugung des tricyclischen Gerüsts **22** wird mit dem Werkzeug einer Bortrifluoretherat katalysierten regio-und stereoselektiven intramolekularen Carbonyl-En-Reaktion verwirklicht.

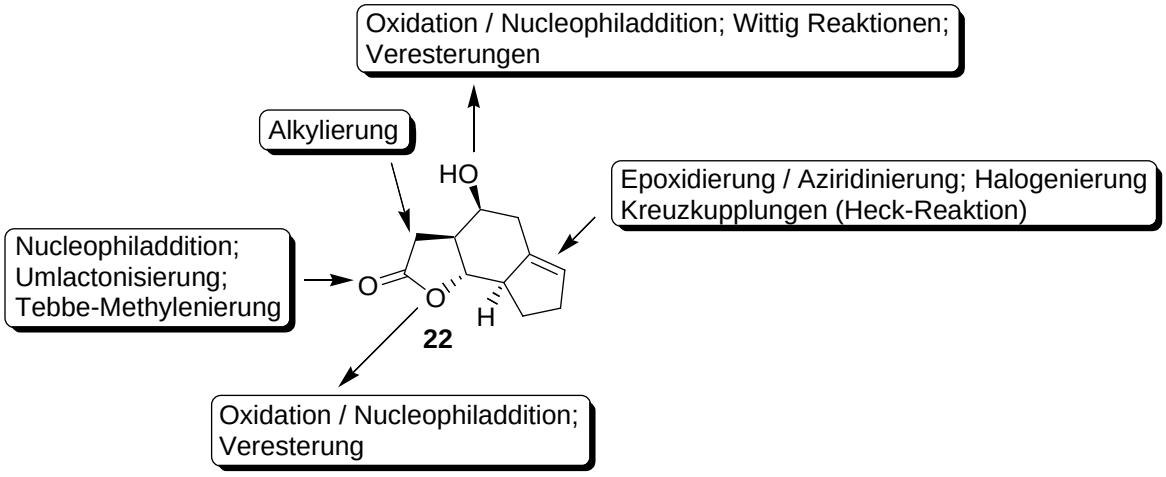
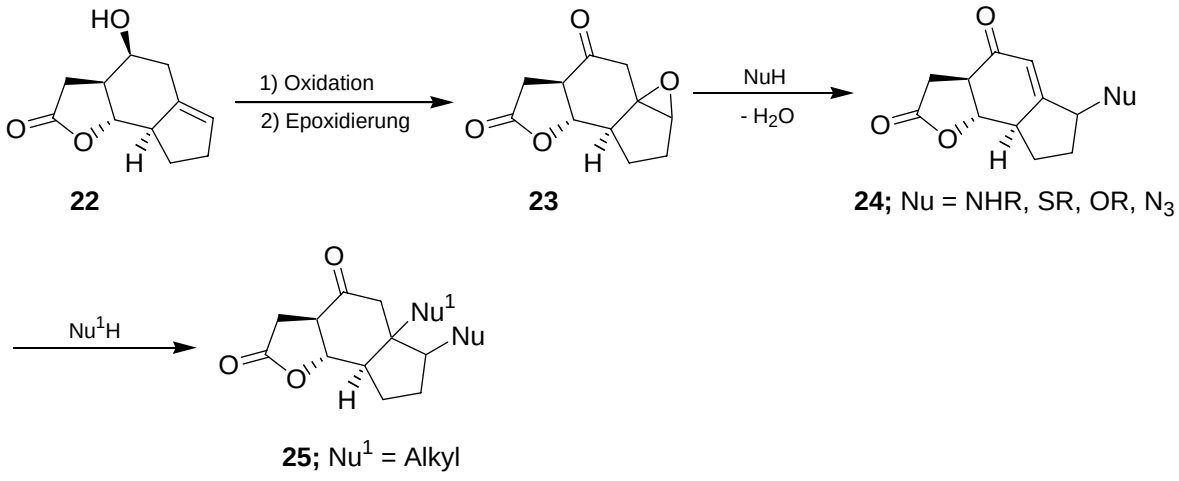


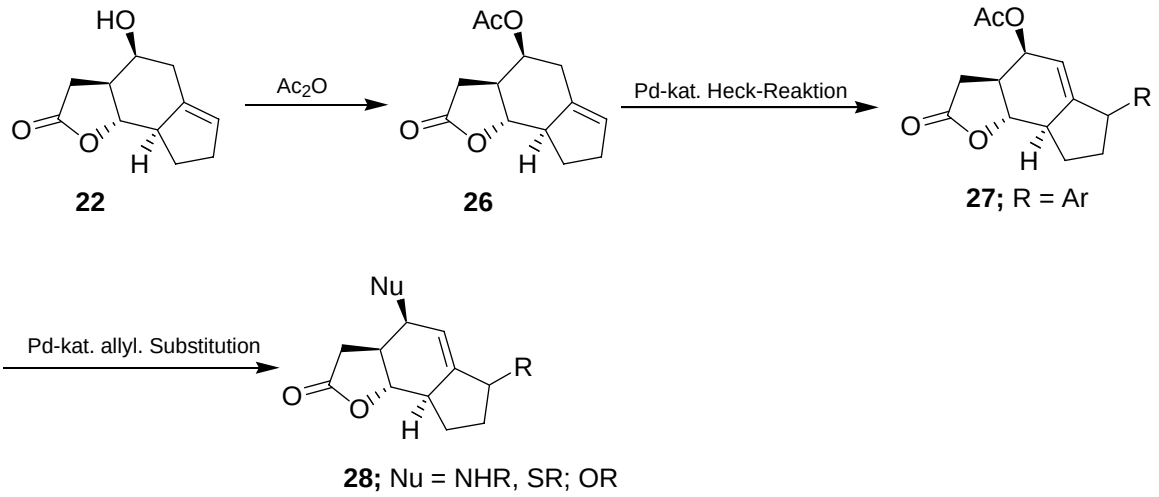
Abbildung 8: Modellverbindung **22** und mögliche Funktionalisierungen.

Dieser Baustein **22** soll nun Ausgangspunkt einer strategischen Syntheseplanung (Abb. 8) zur Darstellung einer fokussierten und diversen Substanzbibliothek sein. Alle drei Ringe sollen dabei in die Funktionalisierung einbezogen werden, wobei zunächst das Hauptaugenmerk auf die Transformation der Homoallylalkoholeinheit gelegt werden soll.



Schema 4: Denkbare Oxidations- / Epoxidierungs- / Ringöffnungssequenz.

Oxidation der Modellverbindung zum Keton und eine nachfolgende Modifikation der trisubstituierten Doppelbindung durch Epoxidierung zu **23** sollte einen aussichtsreichen Precursor liefern, um im direkten Anschluss durch nucleophile Ringöffnung und Dehydratisierung zu **24** zu führen, dessen α,β-ungesättigtes Michael-System durch konjugierte 1,4-Addition weiter zu Verbindungen des Typs **25** modifiziert werden kann. Weiterhin wäre auch eine Diversifizierung der Doppelbindung durch Palladium-katalysierte Heck-Reaktion denkbar; das in **27** entstandene Allylacetat könnte in einer Palladium-katalysierten Allylierung weiter zu **28** umgesetzt werden. Diese beiden aussichtsreichen Vorschläge (Schema 4 +5) für eine Templat-Funktionalisierung machen das enorme Potential der Homoallylalkoholeinheit deutlich. Eine besonders effektive Diversifizierung würde allerdings erreicht werden, wenn zusätzlich zu den vorgestellten Anbindungsprozessen, stereochemische Diversität durch enantio- oder diastereoselektive Reaktionen oder auch durch sog. Gerüstumlagerungen erzeugt würde.



Schema 5: Denkbare Palladium-katalysierte Reaktionssequenz.

Im Rahmen dieser Arbeit sollen nun unter dem Gesichtspunkt der synthetischen Herausforderung diese theoretisch postulierten Reaktionswege beschritten, die hierbei jeweils auftretenden Probleme erörtert und daraus letztlich ein optimierter Lösungsansatz entwickelt werden, um schließlich ein sinnvolles Synthesekonzept für eine Bibliothek zahlreicher Naturstoffabkömmlinge des vorgestellten Eudesmanolid-Gerüsts **22** angeben zu können.

B Hauptteil

1. Stereoselektive Synthese des Start-Templats

1.1. Synthesestrategien zur Darstellung von Eudesmanolid-Gerüsten

Eudesmanolide stellen eine der Hauptgruppen der natürlich vorkommenden Sesquiterpene dar. Man kann diese Verbindungsklasse in zwei weitere Untergruppen einteilen, nämlich die 12,6-Eudesmanolide wie etwa (+)-Tuberiferin **29** und die 12,8-Eudesmanolide wie beispielsweise (+)-β-Cyclopyrethrosin **30**, die sich beide in der Verknüpfung ihrer Ringstruktur unterscheiden (Abb. 9) [34].

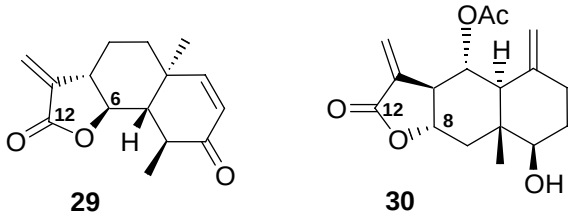
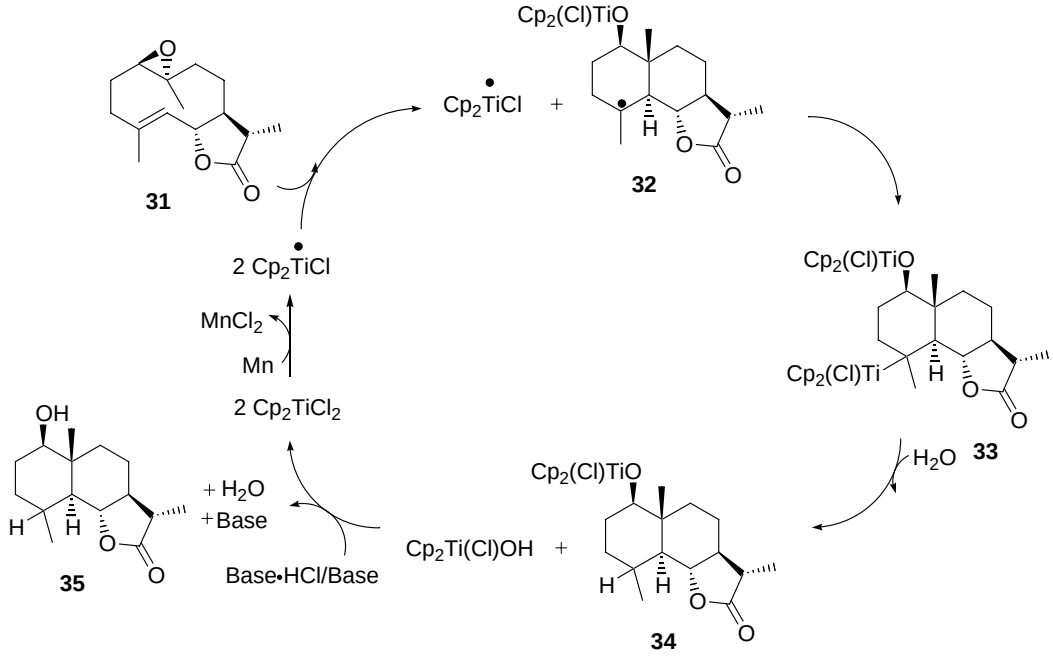


Abbildung 9: Beispiele für 12,6- und 12,8-Eudesmanolid.

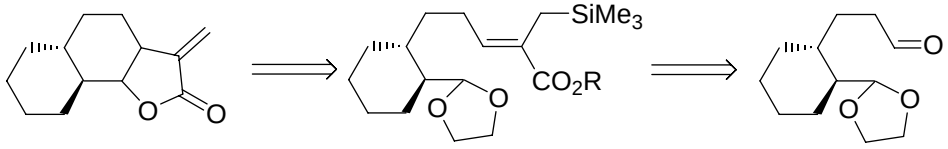
Ein elegantes Beispiel zum Aufbau solch unterschiedlicher Eudesmanolid-Gerüste präsentiert *A. F. Barrero et al.*[35]. Ausgehend von einem leicht zugänglichen Epoxygermacrolid **31** als biogenem Vorläufer wird hier eine Cp_2TiCl_2 katalysierte, radikalisch vermittelte Cyclisierung beschrieben.



Schema 6: Katalytischer Kreis im wässrigen Medium (Base: 2,4,6-Collidin)[35].

Diese biomimetische Methode bedient sich kostengünstiger, bioverfügbarer Reagenzien und toleriert aufgrund der milden Reaktionsbedingungen eine Reihe unterschiedlicher Funktionalitäten. Schlüsselschritt ist hierbei die Ausbildung eines intermediären tertiären Radikals **32**. Radikalstarter hierbei ist $Cp_2Ti^{III}Cl$ welches *in situ* durch Reduktion mit Manganstaub aus Cp_2TiCl_2 generiert wird[36].Die Regenerierung des während des katalytischen Prozesses gebildeten $Cp_2Ti(Cl)OH$ erfolgt nach der Methode von Gänsauer *et al.*[37] durch Kombination von 2,4,6-Collidin mit seinem Hydrochlorid.

Einen weiteren Zugang zur Substanzklasse der Eudesmanolide stellt die Arbeit von *Kuroda et al.* [38] dar. Der Aufbau der Ringstruktur erfolgt hier ausgehend von einem einfach darstellbaren Dialdehyd-Monoacetal **38**, dessen freies Carbonyl über eine Wittig Reaktion zum α,β-ungesättigten Ester **37** mit α-ständiger Trimethylsilangruppe modifiziert wurde. Der eigentliche Ringschluß zum Lacton **36** erfolgt direkt in einem Schritt durch Zusatz eines Überschusses an para-Toluolsulfonsäure in refluxierendem Aceton. Die Stereochemie der Reaktion wird dabei von der Geometrie des α-Trimethylsilylmethyl-α,β-ungesättigten Esters bestimmt.



36 **37** **38**

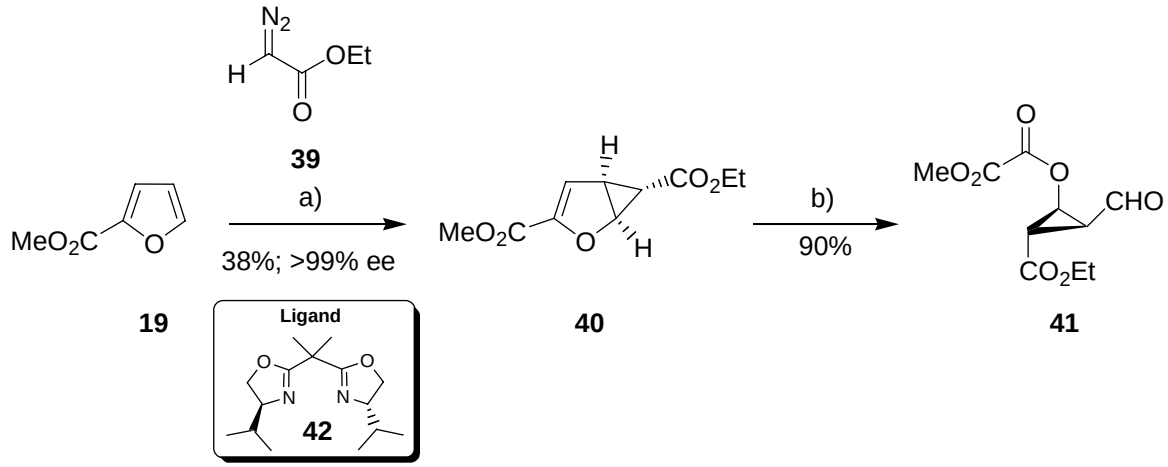
Schema 7: Retrosynthetische Betrachtung des Eudesmanolid-Ringschlusses nach *Kuroda et al.*

Im Zuge der vorliegenden Arbeit wurde ein alternativer Zugang zur Naturstoffklasse der Eudesmanolide gewählt, der über eine anti-disubstituierte γ-Butyrolactoneinheit führen sollte und bereits in der Dissertation von B. Nosse (2004) beschrieben ist. Im Folgenden soll daher nur ein kurzer zusammenfassender Rückblick auf die bereits in der Arbeitsgruppe Reiser *et al.* entwickelte hoch enantio- und diastereoselektive Synthese des γ-Butyrolactons und auch dessen Ringschluß zum all-trans-verknüpften Tricyclus[39] gegeben werden, ohne detailliert auf die mechanistischen Grundlagen einzugehen. An dieser Stelle sei deshalb auf die Dissertationen von C. Böhm (2001), B. Nosse (2004) und W. B. Jeong (2006)[40] verwiesen.

1.2. Darstellung des (5,6,5)-tricyclischen γ-Butyrolactons nach *Reiser et al.*

1.2.1. Darstellung der trans-disubstituierten γ-Butyrolactonaldehyd-Einheit

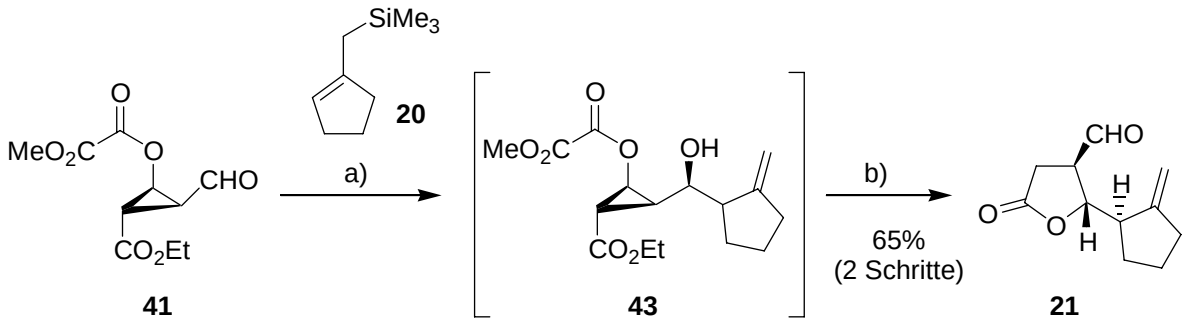
Wie bereits eingangs (siehe Einleitung: Schema 3) kurz beschrieben, setzt sich die Synthese des Lactonaldehyd Schlüsselbausteins aus drei wesentlichen Schritten zusammen: Einer regio-, diastereo- und enantioselektiven Cyclopropanierung von Furan-2-carbonsäuremethylester **19** mit Ethyldiazoacetat **39** unter Kupfer(I)-Katalyse. Der hierbei zur stereoselektiven Reaktionsführung benötigte Bisoxazolin-Ligand **42** konnte analog einer von *Evans et al.* beschriebenen Methode ausgehend von *L*-Valin dargestellt werden[41].



Reagenzien und Bedingungen: a) $Cu(OTf)_2$ (0.75 mol%), Ligand **42** (1 mol%), Diazoessigsäureethylester (10-15 %-ige Lösung in CH_2Cl_2, 1.0 Äquiv.), Phenylhydrazin (0.9 mol%), CH_2Cl_2, 0°C, 3-5d; b) O_3, DMS (4.0 Äquiv.), CH_2Cl_2, -78 °C → RT, 18h, 90%.

Schema 8: Enantioselektive Cyclopropanierung von **19** und anschließende Ozonolyse.

Nach Aufreinigung mittels Kieselgelchromatographie und anschließender Kristallisation aus n-Pentan/CH_2Cl_2 (9:1) wird die verbliebene Doppelbindung des Bicyclus **40** ozonolytisch gespalten, um so nach reduktiver Aufarbeitung das 1,2,3,-trisubstituierte Cyclopropancarbaldehyd **41** zu erhalten. Dieses wird nachfolgend in einer BF_3-Etherat-vermittelten Sakurai-Allylierung[42] zu **43** umgesetzt. Das hierbei verwendete Cyclopentylallylsilan **20** kann auf einfachem, literaturbekanntem Weg[43] in einer zweistufigen Synthese aus Cyclopentanon über den Zwischenschritt des korrespondierenden Silylenolethers zugänglich gemacht werden. Eine basenvermittelte Spaltung des Oxoessigsäuremethylesters in **43** liefert ein Donor-Akzeptor substituiertes Cyclopropan, welches dann in einer basenvermittelten Retroaldol-



Reagenzien und Bedingungen: a) **20** (1.3 Äquiv.), BF_3-Etherat (1.1 Äquiv.), CH_2Cl_2, -78°C, 17h; b) Methode 1: $Ba(OH)_2$*8 H_20 (0.55 Äquiv.), 0°C; 4h; MeOH; Methode 2: NEt_3 (2.0 Äquiv.), RT, 5h, MeOH.

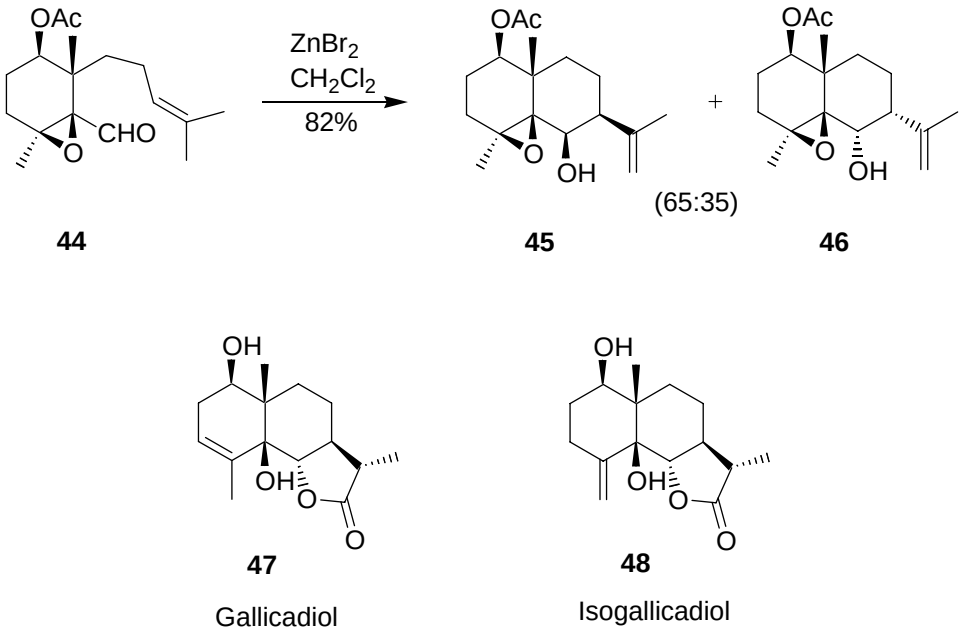
Schema 9: Hosomi-Sakurai-Allylierung und Retroaldol-Laktonisierungskaskade

Lactonisierungskaskade („Cyclopropan-Trick“[44]) über sein korrespondierendes, offenkettiges Homoaldolderivat zum trans-disubstituierten γ-Butyrolacton **21** umlagert. Als Basen haben sich Bariumhydroxid und Triethylamin bewährt. Bei Aufarbeitung eines mit Bariumhydroxid behandelten Ansatzes zeigt sich, dass eine Aufarbeitung mit Hilfe einer Zentrifuge entgegen der etablierten Extraktionsmethode (Probleme der Phasengrenzbildung bei Multigrammansätzen; >10g) zu bevorzugen ist. Hierbei wird der Reaktionsrückstand nach Entfernung des Methanols in Ethylacetat aufgenommen und die hierbei ausfallenden, voluminösen Bariumsalze mittels Zentrifugalkraft abgetrennt. Eine Alternative zu dieser Methode stellt die Verwendung der organischen Base Triethylamin dar. Bei der Aufreinigung kann hier auf eine wässrige Zweiphasen-Extraktion zurückgegriffen werden. Die Wahl der Reaktionsführung hat jedoch keinen Einfluss auf die Ausbeute von **21**, welche für beide Fälle mit 65% nach erfolgter Reinigung an Kieselgel angegeben werden kann. Die Darstellung von substituierten γ-Butyrolactonbausteinen, wie sie hier kurz skizziert wurde, ist ein wertvolles Werkzeug im Hinblick zur stereoselektiven Totalsynthese einer Reihe von tricyclischen Naturstoffsystemen. Basierend auf diesem eleganten Synthesekonzept konnte *Reiser et al.* [45] kürzlich die Totalsynthese des Guaianolids Arglabin, ein sog. Farnesyltransferaseinhibitor, erstmalig erfolgreich durchführen. In Kasachstan hat der Einsatz des Naturstoffs Arglabin bereits erfolgreich Einzug in der Therapie verschiedenster Krebsarten gehalten.

1.2.2. Carbonyl-En-Reaktion: Aufbau des Tricylus

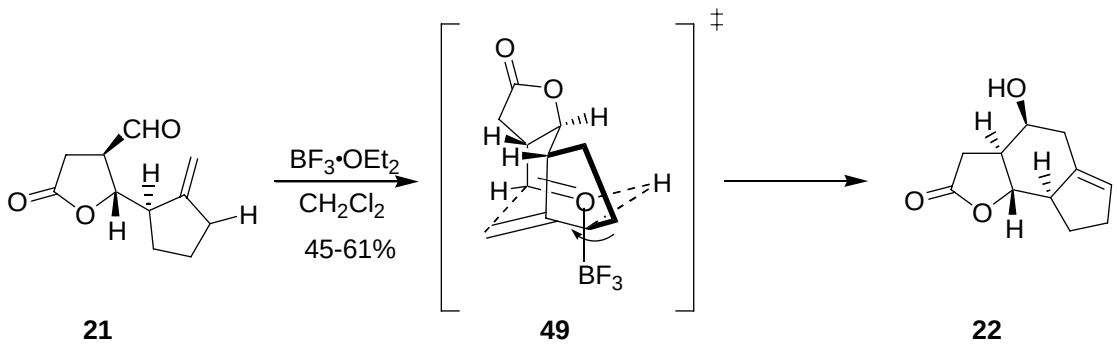
Den Abschluss der vierstufigen Sequenz bildet eine intramolekulare Carbonyl-En-Reaktion, die den Ringschluss zum 5,6,5-γ-Butyrolacton **22** komplettiert. Lewis-Säure vermittelte En-Reaktionen sind ein beliebtes Werkzeug in der Organischen Chemie[46]. Anwendung finden

sie vorwiegend in der stereoselektiven Konstruktion komplexer Ringstrukturen. Ein interessantes Beispiel für eine intramolekulare, stereoselektive En-Cyclisierung stellt die von *Li et al.* [47] publizierte Totalsynthese von (±)-Gallicadiol und (±)-Isogalicadiol dar. Das dort vorgestellte Konzept macht sich die Lewissäure $ZnBr_2$ als Carbonyl-Aktivator zu Nutze (siehe Schema 10).



Schema 10: Aufbau der Naturstoffe Gallicadiol und Isogallicadiol nach *Li et al.* über eine intramolekulare Carbonyl-En-Reaktion als Schlüsselschritt.

Das in dieser Arbeit beschriebene Carbonyl-En-Produkt **22** konnte durch Aktivierung mit der Lewissäure BF_3-Etherat aus dem Lacton **21** erhalten werden.



Schema 11: Synthese des 12,6-Eudesmanolid-Grundgerüstes durch intramolekulare Carbonyl-En-Reaktion nach *Reiser et al.*

Die Reaktion zum Tricyclus verläuft dabei wie bereits publiziert in hoher Diastereomerenreinheit, jedoch konnten die vormals diskutierten Ausbeuten nicht verifiziert werden. Führte man die Umsetzung mit einem großen Überschuss an Lewissäure (30 Äquiv.) bei Raumtemperatur durch, so beobachtete man in kurzer Zeit (~ 5-10 min) eine rasche Farbvertiefung des Reaktionsgemisches, was mit einer Zersetzung des Startmaterials erklärt werden kann. Es konnte nach zwei Stunden Reaktionszeit kein Produkt isoliert werden. Eine Reduzierung der Menge an Bortrifluorid auf nur zwei Äquivalente bei gleichen Randbedingungen ergab eine Produktbildung, allerdings kam es auch hier zur teilweisen Zersetzung des Startmaterials und es konnte nach Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenchromatographie nur 20% Produkt erhalten werden. Um die Ausbeute zu steigern wurden daher verschiedene Reaktionsparameter variiert. Zuerst wurde der Einfluss der Temperatur auf die Reaktion untersucht. Kühlt man das in absolutem Dichlormethan gelöste Startmaterial auf -78°C und startet dann mit der Zugabe des BF_3-Etherats (3.0 Äquiv.), so kommt es zu einer geringen Farbänderung von farblos nach hellbraun. D. h. der Zersetzungsprozess kann auch durch tiefe Temperaturen nicht vollständig unterbunden werden. Kontrolliert man den Reaktionsverlauf per Dünnschichtchromatographie, so zeigt sich nur ein sehr langsamer Umsatz von Edukt zu Produkt und nach mehreren Stunden Reaktionsdauer (>6h) kommt es zusätzlich zur Ausbildung eines Nebenprodukts, welches geringfügig polarer ist, als das erwartete Produkt. Die Ausbeute bewegt sich auch hierbei in einem moderaten Bereich und so konnte man durchschnittlich 25% Produkt gewinnen, während man etwa 10-15% bis dahin unbekanntes Nebenprodukt isolieren konnte. Nach zahlreichen Syntheseversuchen beobachtete man, dass das beste Ausbeuteergebnis bei leicht reduzierter Temperatur von 0-5°C (Eisbad), einer maximalen Reaktionsdauer von 15-30 Minuten und einer Katalysatormenge von zwei Äquivalenten zu erzielen ist. Auf diese Art und Weise konnte die Ausbeute auf 45-61% Produkt (nach kompletter Reinigung) gesteigert werden und es wurde eine Nebenproduktbildung vermieden. In der Hoffnung die Ausbeutesteigerung voranzutreiben, wurde in der Folge versucht weitere Lewissäuren zu testen. Die Wahl fiel hierbei auf $SnCl_4$[48] und $Bi(OTf)_3 \bullet x\ H_2O$[49]. Umsetzungen mit diesen Lewissäuren erwiesen sich allerdings als wenig Erfolg versprechend. Ein Monitoring per DC-Kontrolle ergab in beiden Fällen ein unsauberes Multispotgemisch, zwar war das gewünschte Hauptprodukt in der Mischung klar erkennbar, jedoch wurde auf eine weitere Aufarbeitung verzichtet, da es sich um kleine Testansätze (<100mg) handelte, weshalb in diesem Fall keine detaillierte Aussage bezüglich der Ausbeuten getroffen werden kann.

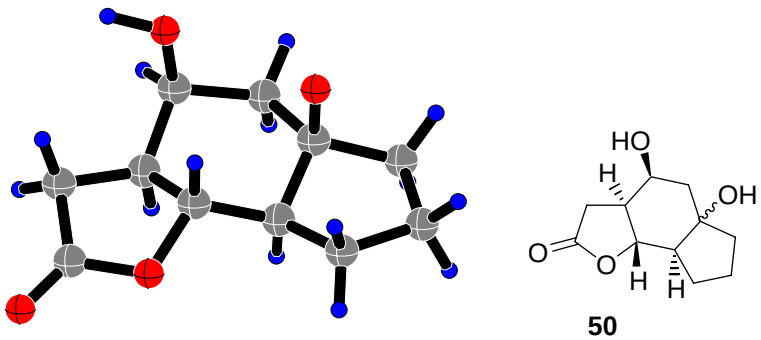
Tabelle 1: Synthese des 12,6-Eudesmanolid-Grundgerüsts **22** durch intramolekulare Carbonyl-En-Reaktion.

BF_3-Etherat [Äquiv.]	Temp. [°C]	Reaktionszeit	Farbe vor Aufarbeitung	Ausbeute ermittelt / (berichtet)
30.0	RT	12h	schwarz	0% (84%)[A]
2.0	RT	2h	dunkelbraun	20% (70%)[A]
3.0	-78	17h	hellbraun	25% + 15%* (~80%)[B]
2.0	0-5	max. 30min	hellbraun	40-61%

[A] B. Nosse, Diss. **2004**; Quelle [40].
[B] Ratschlag per e-mail von R. B. Chhor (**Okt. 2005**). *isoliertes Nebenprodukt

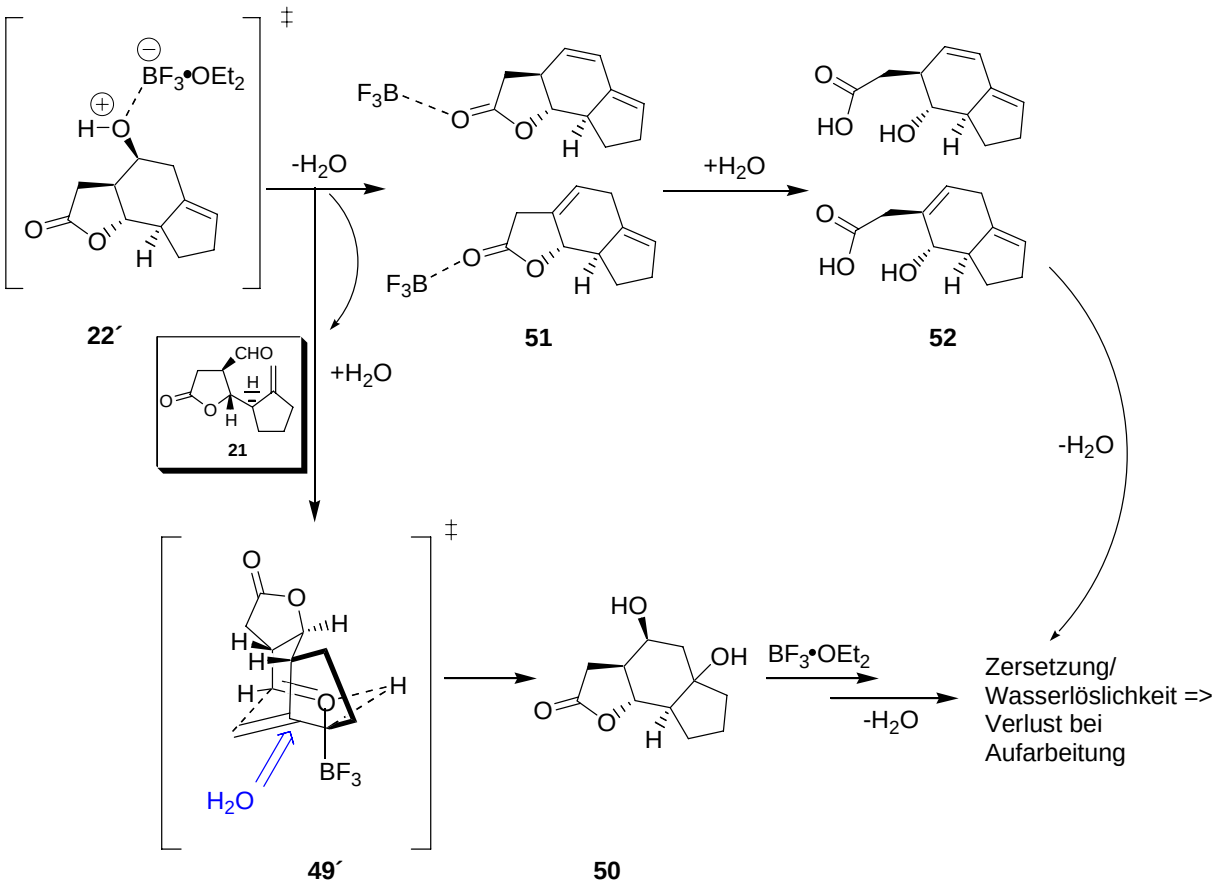
Die Strukturaufklärung des bei der En-Reaktion gebildeten Nebenprodukts (siehe Tabelle 1, Methode B) gestaltete sich zu Beginn als recht schwierig. Als denkbares Nebenprodukt der En-Reaktion könnte neben der trisubstituierten auch die tetrasubstituierte Doppelbindung aufgebaut werden. Einfache Kernresonanzspektroskopie allerdings ergab, dass bei der gemessenen Verbindung keine vierfach-substituierte Doppelbindung vorliegen kann, so hätte man in diesem Fall zwei quartäre Kohlenstoffsignale bei etwa 130 ppm erwartet. Stattdessen lieferte die genaue Auswertung ein Diastereomerengemisch mit einem quartären Kohlenstoff bei cirka 109 ppm und einer CH-Gruppe bei 52 ppm. Nach einer Massenspektroskopie war zudem klar, dass es sich hierbei nicht um einen normalen intramolekularen Ringschluss handelte, sondern eine zusätzliche Wasser-Komponente den Reaktionsverlauf bestimmt hatte.

Abbildung 10: Röntgenstrukturanalyse des Carbonyl-En-Nebenprodukts **50** (Diastereomeren-Mix).



50

Eindeutigen Beweis für die Struktur der Nebenverbindung lieferte nach einigen Kristallisationsbemühungen eine Einkristall-Röntgenstrukturanalyse (Abb. 10). Um das Einschleppen von Wasserspuren durch unsaubere Lösungsmittel oder atmosphärisches Wasser systematisch auszuschließen, wurde der Ansatz erneut unter den gleichen Reaktionsbedingungen (Tabelle 1, Methode B) gefahren, jedoch mit gesteigertem Augenmerk auf eine exakte und wasserfreie Durchführung. Dichlormethan wurde frisch über CaH_2 getrocknet und statt einer Stickstoffatmosphäre wurde das Inertgas Argon verwendet. Bei dieser Versuchwiederholung wurde die Reproduzierbarkeit der beschriebenen Nebenproduktbildung auch bei genauem Wasser- und Luftausschluss bestätigt. Das Wasser kann somit nur *in situ* während der Reaktion gebildet werden. Mechanistisch wäre folgender, aus dem Schema 12 ersichtlicher, Ablauf denkbar:



Schema 12: Möglicher Mechanismus der Bildung des En-Nebenprodukts durch Lewissäure katalysierte Dehydratisierung.

Nach Erzeugung des Tricyclus **22** durch intramolekulare, säurekatalysierte Carbonyl-En-Cyclisierung kommt es zu einer ebenfalls durch die Lewissäure BF_3-Etherat vermittelten Dehydratisierung und somit zu einer Ausbildung der potentiellen Zwischenprodukte **51**. Eine Isolierung dieser postulierten Zwischenstufen ist nicht möglich, vielmehr muss von einer nachfolgenden Öffnung des Lactons durch nucleophilen Angriff von H_2O ausgegangen werden. Der hierbei freigesetzte sekundäre Alkohol kann weiterhin, ebenfalls durch die Lewissäurespuren aktiviert, eine zweite Dehydratisierung zur Folge haben. Durch die Anwesenheit des freigesetzten Wassers kommt es nun zu einer intermolekularen, nucleophilen Konkurrenzreaktion mit **21** und damit zur Bildung von **50**. Dieses Nebenprodukt **50** stellt erneut ein potentielles Target für eine anschließende Wassereliminierung dar, weshalb man hier von einem sich selbst verstärkendem Zersetzungsprozess sprechen kann. Somit wäre auch die Frage bezüglich der moderaten Ausbeuten beantwortet und eine sinnvolle Erklärung für die empirisch erhaltenen „best case“ - Reaktionsbedingungen gefunden.

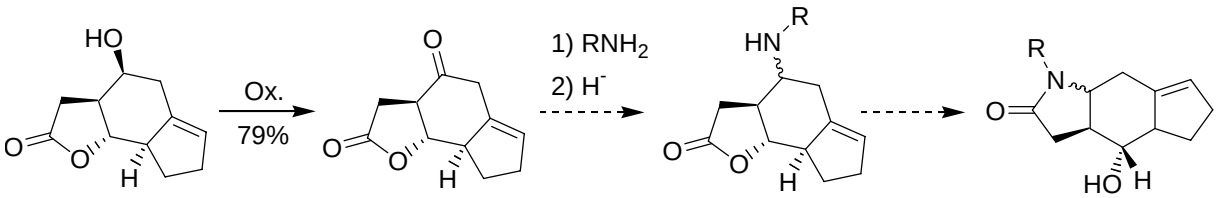
2. Entwicklung einer vorwärts-orientierten Synthese-Strategie

2.1. Umlagerung des Lactons zum Lactam mittels reduktiver Aminierung

2.1.1. Theorie und Überlegungen

Im Rahmen dieser Arbeit sollte eine Route ausgearbeitet werden, die eine diversitätsorientierte Modifizierung des zuvor vorgestellten Eudesmanolid-Bausteins im Zuge einer kombinatorischen Synthese möglich macht. Eine effektive Strategie zur Erlangung eines hohen Maßes an Diversität stellt vor allem die Umwandlung von Naturstoffgerüsten dar, besonders wenn dies unter Generierung neuer funktioneller Ansatzpunkte geschieht.

Die Möglichkeit einer potentiellen Lacton-Lactam-Gerüstumlagerung war daher das erste Ziel der Syntheseplanung. Zunächst sollte eine reduktive Aminierung am oxidierten Startmaterial **53** getestet werden. Theoretisch müsste nach erfolgter Reduktion des Imins die basenkatalysierte Lactambildung zu **55** möglich sein. Treibende Kraft hierfür wäre die Ausbildung des stabileren cyclischen Amids[50].



22 **53** **54** **55**

Schema 13: Oxidation zum Keton / Reduktive Aminierung / Lactambildung .

2.1.2. Oxidation des sekundären Alkohols

Ausgehend vom Homoallylalkohol **22** sollte das Keton über eine Dess-Martin-Oxidation dargestellt werden. Die Verwendung von hypervalenten Iodreagenzien, wie hier des Periodinans, hat sich als äußerst effiziente und milde Oxidationsmethode bewährt, so ist sie stabil an Luft und toleriert eine große Bandbreite verschiedener funktioneller Gruppen[51]. Die Reaktion wurde in einem sog. „ionic liquid"-Medium durchgeführt gemäß einer von *Yadav et al.*[52] publizierten Variante. Ein Vorteil hierbei ist die Umweltfreundlichkeit des recyclebaren Lösungsmittels, sowie ein beschleunigter Reaktionsumsatz. Bei der Reaktionskontrolle konnte eine klare Umsetzung innerhalb kurzer Zeit beobachtet werden. Nach der Aufarbeitung durch

Extraktion des Ansatzgemisches mit Diethylether wurde versucht das Rohprodukt chromatographisch aufzureinigen. Es konnte allerdings kein Produkt von der Säule isoliert werden, was eine chemische Absorption oder eine Zersetzung des Produkts an dem Kieselgel nahe legt. Wurde die Kontaktzeit zwischen Produkt und Silicagel minimiert (kurze Säule; Flash-Chromatograhie), so konnte eine geringe Menge Keton **53** (<20%) erhalten werden. Umgangen wurde dieses Problem durch eine alternative schwefelsaure Jones Oxidation[53] mit Chrom(VI)-oxid in Aceton, bei welcher eine einfache wässrige Extraktion zur Abtrennung der reduzierten Chromspezies vom Produkt möglich ist. Im Anschluss konnte das Produkt **53** in einer durchschnittlichen Ausbeute von 90% umkristallisiert werden. Die Struktur des Ketons **53** konnte eindeutig durch Röntgenstrukturanalyse des racemischen Gemisches geklärt werden.

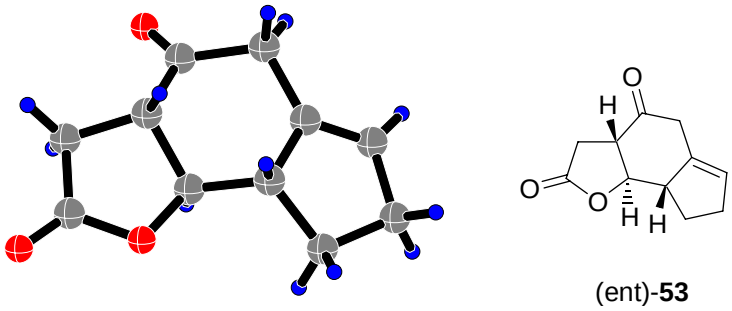


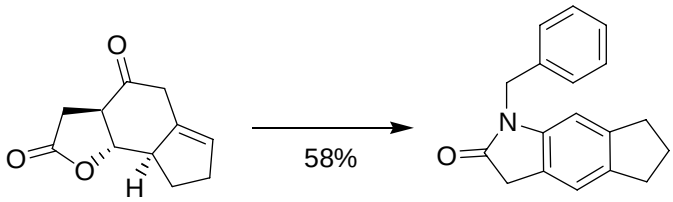
Abbildung 11: Röntgenstruktur von **53** (Racemat).

2.1.3. Reduktive Aminierung

1994 beschreiben *Abdel-Magid et al.*[54] eine interessante Synthese zur Darstellung von tertiären Lactamen. Ihre Entdeckung einer reduktiven Tandem-Aminierungs- / Lactamisierungssequenz machten sie während ihrer Forschungsarbeit mit dem milden Reduktionsmittel Natriumtriacetoxyborhydrid. Mehr als 10 Jahre später wurde das analoge Konzept zur Darstellung verschiedener 1-Piperidin-4-yl-substituierter Butyro- und Valerolactame von *Mapes et al.*[55] erneut aufgegriffen. Ausgehend von einem Piperidon läuft die Synthese ebenfalls über einen offenkettigen Aminosäureester in einer zweistufigen, reduktiven Lactamisierung.

Eine analoge Umsetzung der vorliegenden Verbindung **53** mit Benzylamin unter reduktiven Bedingungen, wie von *Abdel-Magid et al*[56] gezeigt, sollte zu einem intramolekularen Lacton-öffnungs-/ Lactamschließungsprozess führen, um schließlich wie bereits in Schema 13 beschrieben, eine Verbindung des Typs **55** zu isolieren. Allerdings lieferte die Bemühung

nicht das gewünschte Produkt. Statt auf der Stufe des Homoallylalkohol-Lactams **55** stehen zu bleiben, läuft die Reaktion durch die Essigsäurespuren katalysierte Dehydratisierung weiter zum Energieminimum des tricyclischen Dihydroindols **56** (siehe Schema 14). Mit der unerwünschten Teilaromatisierung des Systems kommt es zusätzlich auch zum Verlust der gesamten stereochemischen Information.

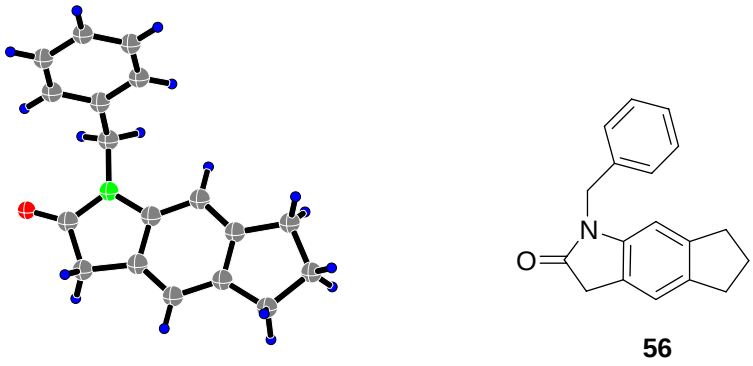


53 **56**

Reagenzien und Bedingungen: Benzylamin (1.0 Äquiv.), Essigsäure (0.5 Äquiv.), $NaBH(OAc)_3$ (1.5 Äquiv.), Acetophenon (kat.), Dichlorethan, 0°C→RT.

Schema 14: Aromatisierung zum Dihydroindol **56** bei Versuch der reduktiven Aminierung.

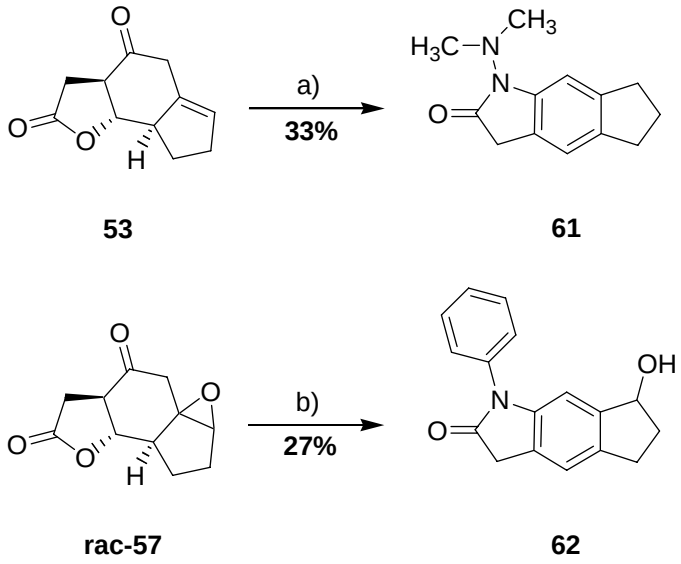
Die Struktur des aromatischen Lactams **56** konnte über Röntgenstrukturanalyse verifiziert werden.



56

Abbildung 12: Röntgenstrukturanalyse von **56**.

Dieser säurekatalysierte Aromatisierungsprozess konnte noch weitere Male beobachtet werden. Der Versuch die Ketofunktion von **53** in ein Hydrazonderivat[57] zu verändern, lieferte katalysiert durch TFA das Dimethylaminodihydroindol **61.** Auch eine mit Montmorillonit K10[58] katalysierte Lactamgerüstumlagerungssequenz begünstigte die Aromatenbildung, hier mit zusätzlicher Öffnung des Epoxids zum sekundären Alkohol **62**.



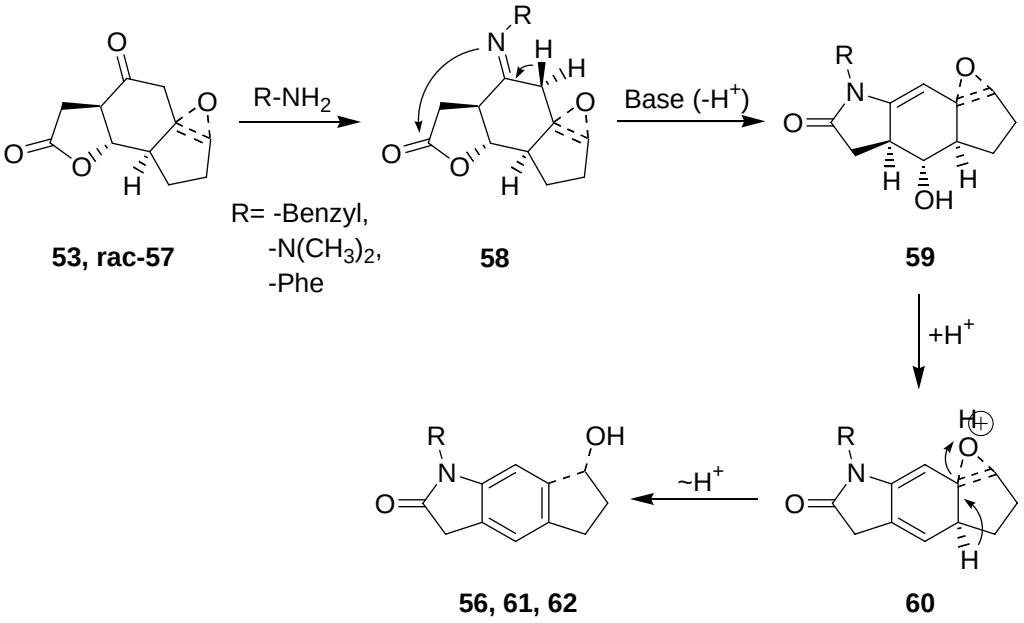
53 **61**

rac-57 **62**

Reagenzien und Bedingungen: a) N,N-Dimethylhydrazin (2.0 Äquiv.), TFA (kat.), Benzol, Reflux, 17h; b) Anilin (2.0 Äquiv.), Montmorillonit K10 (~ 10% w/w); Et_2O:CH_3CN (1:2); RT, 14h.

Schema 15: Weitere Beispiele für die säurekatalysierte Aromatisierung.

Einen denkbaren Einblick in den mechanistischen Ablauf dieser unerwarteten Umsetzung gibt das folgende Schema 16:



Schema 16: Mechanismus der Aromatisierung zu den Dihydroindolen.

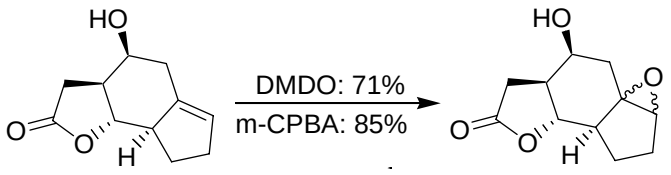
2.2. Funktionalisierung der trisubstituierten Doppelbindung

Olefine gehören zu den interessantesten Ausgangsverbindungen für den Synthesechemiker, denn sie sind in großem Maßstab und in unterschiedlichen Variationen durch die petrochemische Industrie leicht zugänglich[59]. Der Olefinoxidation kommt hierbei eine besondere Bedeutung zu. Sie spielt eine wichtige Rolle für den Aufbau reaktiver, energiereicher Zwischenverbindungen, wie etwa den dreigliedrigen Epoxiden oder Aziridinen. Diese oxidative Addition von Heteroatomen an ein Alken kann im Hinblick auf das Anknüpfen unzähliger neuer Funktionalitäten sehr nützlich sein. Ein Teil der synthetischen Anstrengungen konzentrierte sich daher auf die Chemie elektrophiler, heterocyclischer Dreiringe und die riesige Strukturvielfalt bei der nucleophilen Öffnung dieser gespannten Ringsysteme.

2.2.1. Oxidative Funktionalisierung 1: Epoxidierung und Ringöffnungsversuche

Zur Darstellung wertvoller Zwischenstufen stellt die Epoxidierung von Alkenen eine der wichtigsten Reaktionen in der organischen Chemie dar. Neben der Verwendung von einfachen Persäuren steht auch eine Vielzahl weiterer Methoden zur Verfügung. Darunter auch asymmetrische Varianten wie beispielsweise die Titan-katalysierte Sharpless-Epoxidierung[60] von primären Allylalkoholen oder etwa das von E. N. Jacobsen und T. Katsuki[61] entwickelte Katalysatorsystem eines chiralen Mangan(salen)-Komplexes unter Zuhilfenahme von Hypochlorit oder Iodosobenzol als Sauerstoffdonoren.

Im vorliegendem Fall wurde auf die zwei bekanntesten achiralen Reagenzien zur Epoxidierung zurückgegriffen: meta-Chlorperbenzoesäure (m-CPBA) und Dimethyldioxiran. Letzteres kann nach *Murray et al.*[62] aus Aceton, Oxone™ und Natriumhydrogencarbonat verdünnt in Wasser erhalten werden. Beide Epoxidierungen verliefen in guter Ausbeute und es konnte in keinem der Fälle eine substratkontrollierte Diastereoselektivität beobachtet werden.



22 **63 (up + down)**
dr (50:50)

Schema 16: Epoxidierung des Startmaterials **22**.

Eine Erklärung hierfür liefert die fehlende Unterscheidbarkeit in eine konvexe und eine konkave Seite des Alkens[63]. Die räumliche Molekülgeometrie von **22** ist nahezu planar und zeigt keine schüsselförmige Anordnung, wie etwa vermutet. Mittels einfacher Kieselgelchromatographie konnte eine Trennung des Diastereomerenpaares **63** erreicht werden und es kam zur Kristallisation des Epoxids **63-up**, dessen Struktur röntgenographisch untersucht wurde (siehe Abbildung 13). Das komplementäre „down"-Analogon behielt eine zähe, ölige Konsistenz.

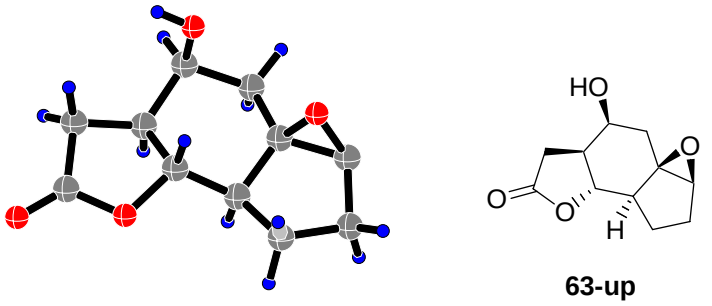
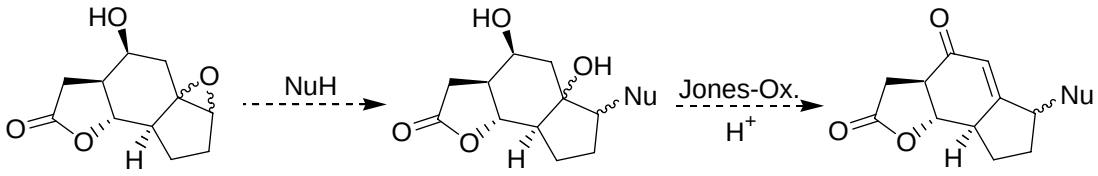


Abbildung 13: Röntgenstrukturanalyse des Epoxids **63-up**.

Nachfolgend konzentrierte man sich auf die Öffnung des reaktiven Oxirans mit verschiedenen Stickstoff-Nucleophilen. Dabei lag das Hauptaugenmerk vorerst nicht auf einer stereoselektiven, enantiomerenreinen Reaktionsführung, vielmehr sollte zunächst die Regioselektivität dieser Ringöffnung näher untersucht werden. Als Startmaterial für die Testreihe zur Epoxid-öffnung fungierte daher das Diastereomerengemisch von **63**.



63 **64** **65**

Schema 17: Theorie: Nucleophile Epoxidöffnung von **63** und mögliche Umwandlung zum Michael System **65**.

Schema 17 veranschaulicht die Eignung einer derartigen Reaktionssequenz für den Aufbau von Bibliotheken. Im idealen Fall dieser Epoxidöffnung von **63** kommt es zur Ausbildung eines tertiären α-Aminoalkohols. Der Angriff des Nucleophils ist aus sterischen Gründen von der Epoxidrückseite zu erwarten und sollte in einem stereo- und hoch regioselektiven S_N2-artigen Mechanismus erfolgen. Eine anschließende schwefelsaure Jones-Oxidation mit kombinierter Dehydratisierung könnte dann das stabile α, β-ungesättigte Ketonderivat **65** liefern.

Triebkraft hierbei ist die Bildung des stabilen Michael-Akzeptors, der wiederum eine ideale Ausgangsverbindung für weitere Diversifizierungsschritte durch konjugierte 1,4-Addition darstellt.

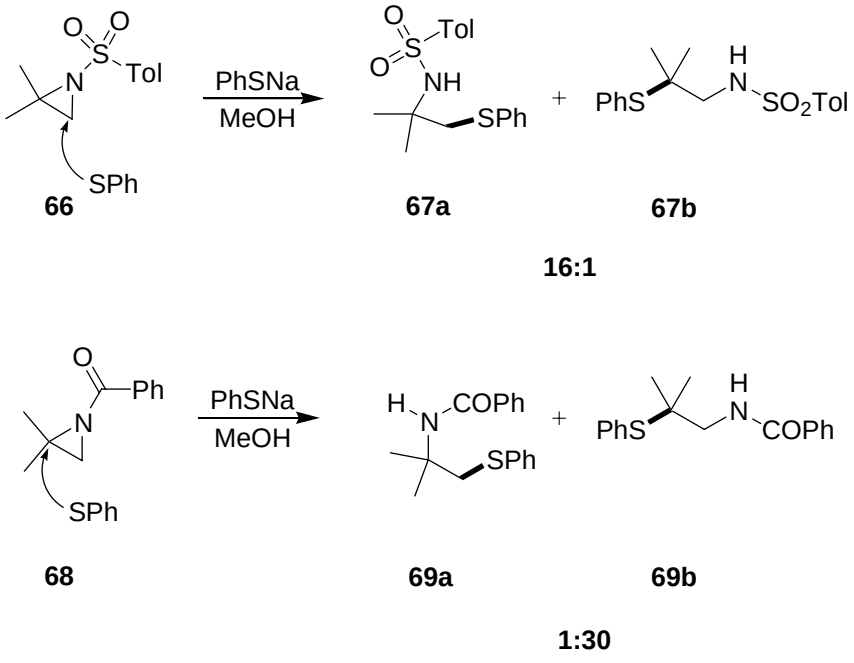
Die Literatur beschreibt eine Vielzahl verschiedenster Methoden zur Öffnung dieser energiereichen, heterocyclischen Dreiringe. *Heydari et al.*[64] konnten zeigen, dass die Verwendung einer 5.0 M-Lösung von Lithiumperchlorat in Diethylether eine milde Epoxidöffnung auch mit deaktivierten Aminen, wie beispielsweise para-Nitroanilin ermöglicht. Weiterhin kann eine Aktivierung durch Koordination einer Lewissäure wie BF_3-Etherat oder $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$ an die Etherbrücke des Oxirans eine erfolgreiche Strategie sein[65]. Nicht zu vernachlässigen sind auch Lösungsmitteleinflüsse. Ionische Flüssigkeiten[66] haben sich aufgrund ihrer guten Solvatisierungseigenschaften und ihres salzartigen Charakters als das perfekte Solvens in verschiedenen nucleophilen Ringöffnungssequenzen bewährt. Alle Bemühungen einer analogen Umsetzung des Epoxids **63** unter den in Tabelle 2 vorgestellten Bedingungen führten nicht zur Bildung des gewünschten Amino(Azido)-Alkohol. In den meisten Fällen wurde keine Reak-tion beobachtet und das Startmaterial wurde zurückgewonnen, nur im Falle des BF_3-Etherats wurde eine Zersetzung des Startmaterial beobachtet, wie sie bereits in Kapitel 1.2.2. (Schema 12) diskutiert wurde.

Tabelle 2: Versuche zur Epoxidöffnung von **63**.

	Nucleophil	**Kat.**	**LM**	**Temp.**	**Zeit**	**Beobachtung**	**Lit.**
1	p-Nitroanilin	$LiClO_4$	Et_2O	RT	2h	Keine Rkt.	[64]
2	Natriumazid	15-Krone-5	DMF	83°C	15h	Keine Rkt.	[67]
3	Anilin	BF_3-Etherat	THF; DCM	Reflux	22h 70h	Multispot u. Zersetzung	[65]
4	Anilin	-	[bim] BF_4	RT	24h	Keine Rkt.	[66]

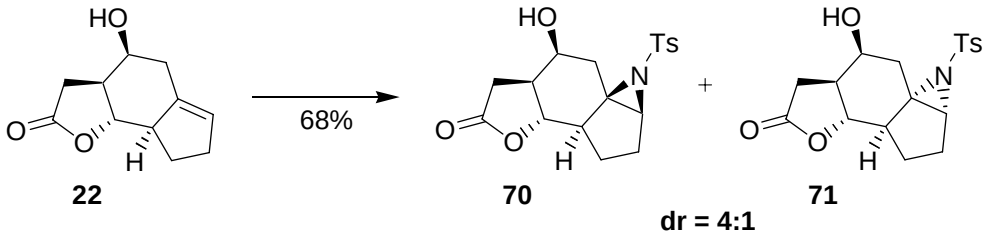
2.2.2. Oxidative Funktionalisierung 2: Aziridinierung und Ringöffnungsversuche

Die Stickstoffanaloga der Epoxide, die Aziridine, sind ebenfalls leicht durch direkte Aziridinierung[68] von Olefinen zu gewinnen. Weiterhin kann ihr Aufbau auch durch Umwandlung von Epoxiden[69] und Aminoalkoholen[70] erfolgen. Im Vergleich zu den Epoxiden, sind Aziridine vor allem interessant, da sie durch den variablen Substituenten am Stickstoff eine breitere Produktvielfalt zugänglich machen. Dieser zusätzliche Stickstoffsubstituent kann bei unsymmetrischen Systemen als dirigierender Faktor bezüglich der resultierenden Regioselektivität nutzbar gemacht werden. Ein anschauliches Beispiel für den Einfluss dieses Substituenteneffekts gibt der Vergleich einer nucleophilen Ringöffnung eines N-Sulfonylaziridins **66** mit pyramidaler räumlicher Struktur und eines N-Acylaziridins **68**, welches als Amid eher eine planare Geometrie aufweist[71].



Schema 18: Substituenten-gesteuerte Regioselektivität bei der Öffnung von Aziridinringen nach *Stamm et al*[71].

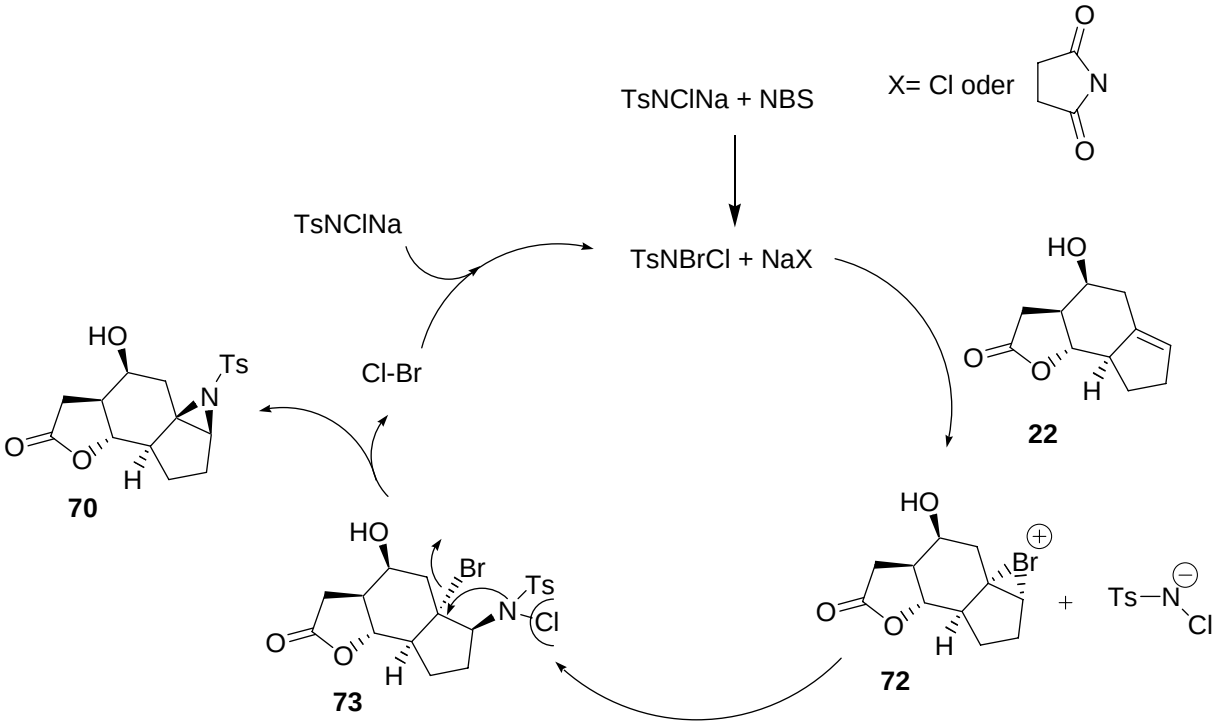
In der vorliegenden Arbeit erfolgte der Aziridinierungsschritt über eine NBS-katalysierte Chloramin T-Addition nach *Thakur et al.*[68a]. Substratkontrolliert beobachtete man hierbei die Präferenz der verstärkten Bildung eines Diastereoisomers. Die Erklärung hierfür liefert der Reaktionsmechanismus: Schlüsselschritt ist dabei die elektrophile Addition eines Bromoniumkations an die trisubstituierte Doppelbindung von **22**. Diese erfolgt aus sterischen Gründen von der der Hydroxylgruppe abgewandten Seite.



Reagenzien und Bedingungen: Chloramin T (1.0 Äquiv.), NBS (20 mol%), CH_3CN; RT, 4h.

Schema 19: Aziridinierung des Startmaterials **22**.

Eine nachfolgende, stereospezifische Öffnung des Heterocyclus **72** von dessen Rückseite in einem S_N2-artigen Verlauf führt somit zur Produktbildung von **70**. Die postulierte Stereochemie von **70** konnte mittels zweidimensionaler NMR-Spektroskopie (NOESY) eindeutig nachgewiesen werden.



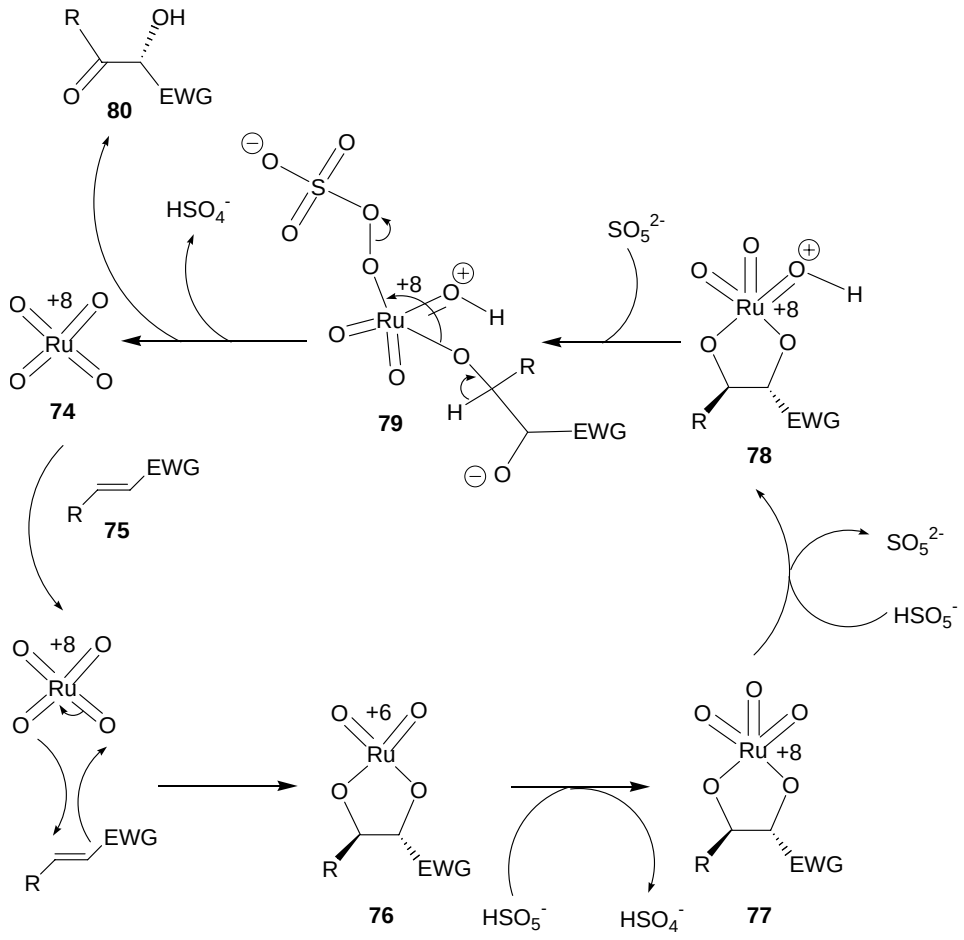
Schema 20: Mechanismus der diastereoselektiven Aziridinierung von **22** nach *Thakur et al.* [68a].

Schwierigkeiten traten, in Analogie zu den zuvor beschriebenen Epoxidöffnungsversuchen, auch bei den nachfolgenden Bemühungen einer nucleophilen Aziridinöffnung auf. Anwendung einer Bandbreite literaturbekannter Methoden, wie beispielsweise einer CAN/NBS kombinierten Oxidation[72] oder verschiedener sauer katalysierte Praktiken[73], blieben leider erfolglos und führten in den meisten Fällen zu einer Reisolierung des Startmaterials. Alle Experimente diesbezüglich wurden vorerst eingestellt und die Strategie einer nucleophilen Ringöffnung als Diversifizierungsmethode verworfen. Der Fokus wurde daraufhin auf weitere Möglichkeiten einer effektiveren Olefin-Transformation verlagert.

2.2.3. Oxidative Funktionalisierung 3: Ketohydroxylierung

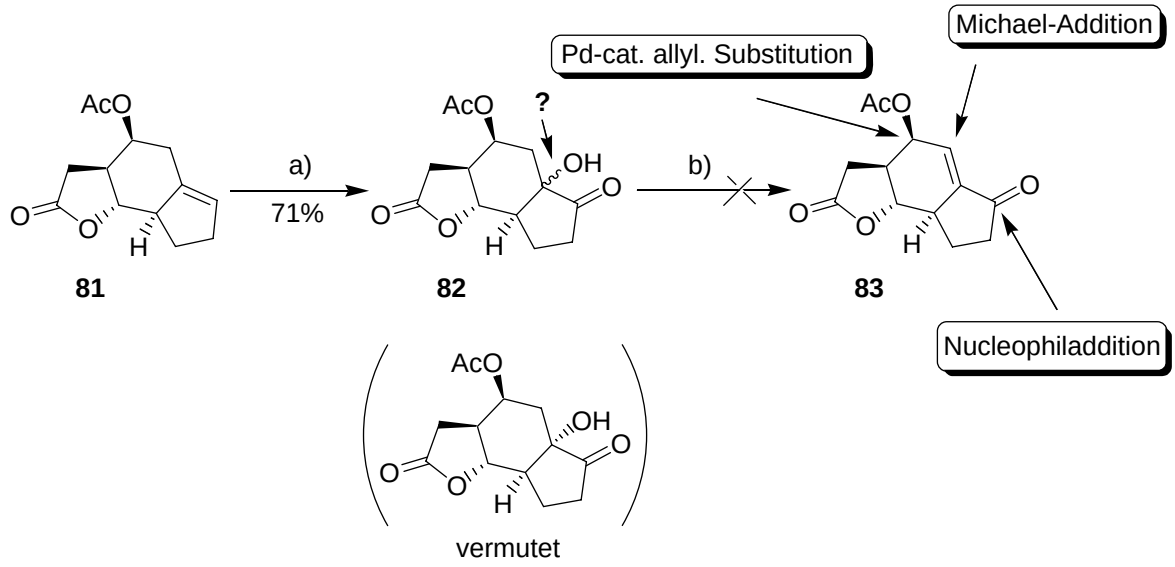
Die Einführung sauerstoffhaltiger Funktionalitäten stellt häufig eine Herausforderung für die organische Chemie dar. Ein wichtiger Stellenwert in der Forschung kommt deshalb der übergangsmetallkatalysierten Oxidation von C=C-Doppelbindungen zu, Aalen voran der Dihydroxylierung (asymmetrische Variante nach Sharpless)[74] mit verschiedenen Oxidationsmitteln wie zum Beispiel Kaliumpermanganat, Osmiumtetroxid oder auch Rutheniumtetroxid. Vorteil dieser eingesetzten Verbindungen ist ihre toxische Unbedenklichkeit (abgesehen von OsO_4), sie sind billig und zudem leicht in ihrer Handhabung. Weiterhin wird die Anwesenheit vieler funktioneller Gruppen wie Alkine, Ester, Ether, Amide, Azide im Molekül toleriert. Auch ergibt sich eine Art substratkontrollierte Diastereoselektivität der Reaktion; sind z. B. in der Nachbarschaft zum Olefin größere Substituenten vorhanden, wird das RuO_4 aufgrund des eigenen Platzbedarfs zum Angriff von der Rückseite gezwungen. Nachteil dieser Methode ist jedoch, dass cyclische Alkene nur in moderaten Ausbeuten oxidiert werden. Grund dafür ist die häufig auftretende Nebenreaktion einer Bindungsspaltung durch die intermediär erhöhte Ringspannung.

Eine weitere sehr interessante, aber noch weitgehend unbekannte olefinische Oxidation ist die von *Plietker et al.* entwickelte Ketohydroxylierung[75]. Sie steht in enger Verwandtschaft zur klassischen Dihydroxylierung. Olefine werden direkt in nur einem Schritt zu α-Hydroxyketonen (Acyloine) oxidiert. Bis dato waren diese wichtigen Bausteine, wie sie in einer Vielzahl von biologisch aktiven Naturstoffen[76] vorkommen, nur aus Carbonylverbindungen über mehrere Stufen darstellbar.



Schema 21: Vorschlag zum Mechanismus der Ketohydroxylierung nach *Plietker et al*.

Das eigentlich wirksame Reagenz RuO_4 **74** wird hier *in situ* durch Oxidation von $RuCl_3$ gebildet. Als Oxidationsmittel wirkt Oxone™. Erster Schritt des postulierten Mechanismus ist eine [3+2]-Cycloaddition der Ruthenium-Spezies **74** an das Olefin **75**. Es folgt eine Oxidation von **76** zum Ruthenat(VIII)-Intermediat **77**. Durch Protonierung mit HSO_5^- kommt es zur Aktivierung des Komplexes. Im aktivierten Zustand **78** kommt es dann zu einer Addition von Per-oxosulfat an das Metallzentrum. Gleichzeitig dazu kommt es an der Seite der EWG-Gruppe zur Ringöffnung. Das hierbei gebildete Peroxoruthenat **79** zerfällt unter Abspaltung von HSO_4^- zum gewünschten α-Hydroxyketon **80** und RuO_4 **74**. Große Substituenten an cyclischen Alkenen erzwingen einen Rückseitenangriff des RuO_4, was zu einem guten diastereomeren Verhältnis der Produkte führt.



Reagenzien und Bedingungen: Oxone (5.0 Äquiv.), $RuCl_3$ (0.02 Äquiv.), $NaHCO_3$ (2.5 Äquiv.), $H_2O/CH_3CN/EE$ (1:6:6).

Schema 22: Ketohydroxylierung an acetoxylierten Startmaterial **81**.

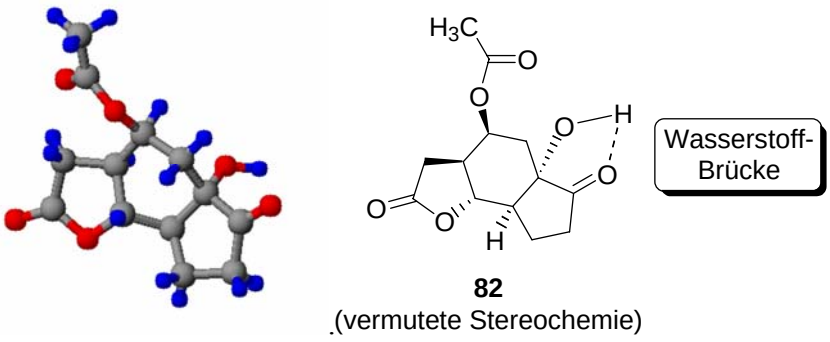
Eine Anwendung dieser beschriebenen Methodik auf das tricyclische γ-Butyrolacton lieferte im Falle des acetoxy-geschützten Startmaterials **81** ein diastereomerenreines, ketohydroxyliertes Produkt **82** in guter Ausbeute (siehe Schema 22). Die absolute Stereochemie des eingeführten tertiären Alkohols konnte nicht eindeutig durch zweidimensionale NMR-Experimente (NOESY) aufgeklärt werden. Es wird jedoch angenommen, dass sich die Hydroxygruppe in cis-Stellung zum benachbarten tertiären Proton befindet. Gestützt wird diese Annahme durch die Stabilität des gebildeten Produkts ohne spontane Dehydratisierung zur tetrasubstituierten Doppelbindung und aufgrund des Erfahrungsschatzes an empirischen Beobachtungen für dieses Molekülgerüst.

Von gesteigertem Interesse für die Entwicklung einer kombinatorischen Synthesesequenz ist das vorliegende α-Hydroxyketon-Intermediat **82** erst bei einer erfolgreichen Transformation in den multifunktionalen Michael-Akzeptor **83**. Leider konnte dieses avisierte Etappenziel nicht erreicht werden. Tabelle 3 fasst alle erfolglos durchgeführten Synthesebemühungen bezüglich einer Eliminierung des tertären Alkohols zusammen.

Tabelle 3: Versuche zur Eliminierung von tertiärem Alkohol aus **82**.

	Reagenz	Temp.	LM	Ergebnis	Lit.
1	Burgess-Reagenz (syn-selektiv)	RT → 50°C	Benzol	Zersetzung	[77]
2	CuCl-DCC	RT → Reflux	THF	keine Reaktion	[78]
3	Martin Sulfuran	RT → Reflux	CH_2Cl_2	keine Reaktion	[79]
4	Iod / PPh_3	RT → Reflux	CH_2Cl_2	keine Reaktion	[80]
5	Alox N	80°C	THF	keine Reaktion	[81]
6	Swern-Reagenz $(COCl)_2$ / DMSO	-60°C → RT	CH_2Cl_2	Zersetzung	[82]
7	$CeCl_3 \cdot 7H_2O$ / NaI	Reflux	CH_3CN	keine Reaktion	[83]

Die große Stabilität des tertiären Alkohols könnte durch die für Acyloine typischen intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen erklärt werden. Als weiterer problematischer Faktor muss sicherlich auch die sterische Situation betrachtet werden, die womöglich die Dehydratisierung verhindert. Es musste schließlich auch dieser DOS-Syntheseansatz verworfen werden und man konzentrierte sich auf weitere alternative Alken-Manipulationen.

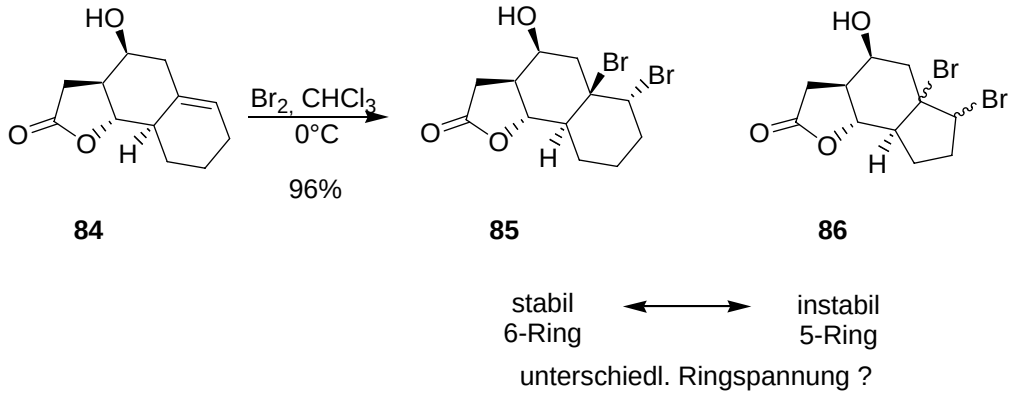


82
(vermutete Stereochemie)

Abbildung 14: Räumliche Geometrie von **82** (Theorie).

2.2.4. Oxidative Funktionalisierung 4: Bromierung

Die einfache Halogenierung stellt wohl die häufigste Art der Funktionalisierung von Alkenen dar. Durch weiterführende Substitutionsreaktionen, aber auch durch Eliminierungen lässt sich so eine Bandbreite zahlreicher Diversitätselemente einführen. Bei der elektrophilen Addition von Brom an eine C=C-Doppelbindung handelt es sich um eine trans-selektive Reaktion, intermediär bildet sich hierbei ein tricyclisches Bromoniumion[84], welches in einem S_N2-artigen Rückseitenangriff von dem nucleophilen Bromid geöffnet wird. Die Reaktion am 5,6,5-γ-Butyrolacton **23** erfolgte unter Lichtausschluss in CH_2Cl_2 bei ca. -10°C. Eine säulenchromatographische Reinigung war nicht möglich, da sich das gebildete weiße Produkt **86** auch unter Lichtausschluss bei tiefen Temperaturen (< 0°C) schnell zersetzte und sich ein schwarzes Öl bildete. Somit konnte auch keine brauchbare NMR-Auswertung durchgeführt werden. Interessant in diesem Zusammenhang sind die Ergebnisse von M. Pichlmaier,[85] der sich in seiner Diplomarbeit mit dem analogen 5,6,6-tricyclischen Startmaterial **84** befasste. Die Bromierung seines untersuchten Ringsystems lieferte das korrespondierende Dibromid **85** in nahezu quantitativer, diastereomerenreiner Ausbeute und mit ausreichender Stabilität für eine ausführliche analytische Bestimmung.

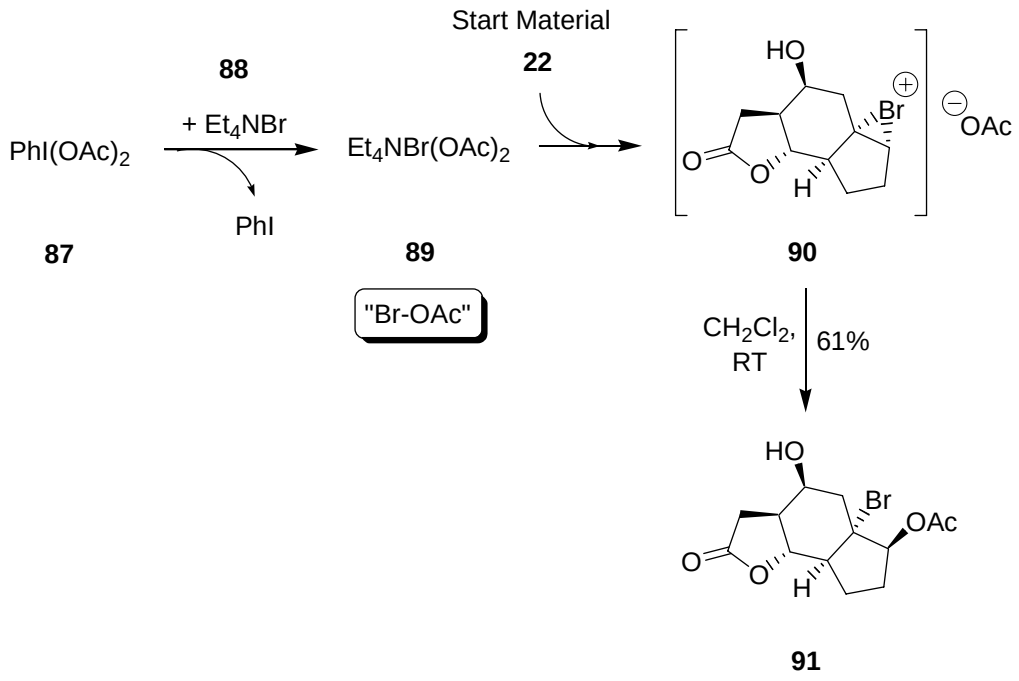


Schema 23: Bromierung des 5,6,6,-Startmaterial nach *Pichlmaier*.

Erklärt werden kann dieser fundamentale Stabilitätsunterschied dieser beiden bromierten Produkte nur durch die Ringspannung, die im Falle des Fünfrings zu einer spontanen Zersetzung des Produktes führt. Die *in situ* Erzeugung des 5,6,5-Dibromadduktes und eine direkte Umsetzung mit Nucleophilen wie etwa Natriumazid[86] lieferte hier nicht das gewünschte Vinylazid wie in der Diplomarbeit von M. Pichlmaier beschrieben, sondern laut DC nur ein Gemisch vieler verschiedener Komponenten, welche nicht näher spezifiziert wurden.

2.2.5. Oxidative Funktionalisierung 5: Bromoacetoxylierung und HBr-Eliminierung

Eine sehr elegante Methode der Modifizierung von Olefinen wurde von *Hashem et al.*[87] vorgeschlagen. Olefine werden hierbei mit Tetraethylammoniumbromid und Diacetoxyiodbenzol direkt zu 1-O-Acetylbromiden umgesetzt. Es kommt zur Bildung einer gelben Lösung von Tetraethylammonium[di(acyloxy)bromat (I)] durch Reduktion der hypervalenten Iod(III)-Spezies zu Iodbenzol. Man nimmt an, dass die Addition an die Doppelbindung wiederum über ein intermediär gebildetes cyclisches Bromoniumkation verläuft, welches dann trans-selektiv durch Acetationen abgefangen wird. Die Anwendung dieser kaum literaturbekannten und -verwandten, schonenden Methode zur Bromoacetoxylierung auf das vorliegende komplexe Alken verlief im Hinblick auf bereits dargestellte Probleme unerwartet gut und das gewünschte Produkt konnte enantiomerenrein und in moderater Ausbeute erhalten werden. Geringe Ausbeuteverluste sind hierbei wohl auf die Oxidationsfähigkeit hypervalenter Iodverbind-ungen zurückzuführen[88]. Das oxidierte Carbonylpendant zu **91** konnte allerdings nie isoliert und somit zweifelsfrei verifiziert werden. Grund hierfür kann die bereits in Kapitel 2.1.2. angesprochene Instabilität der homoallylischen Carbonyl-Verbindungen sein, welche sich bei der Aufreinigung an Kieselgel zersetzen.



Schema 24: Bromoacetoxylierung von Start Material **22** nach *Hashem et al.*.

Der Einsatz konventioneller Reagenzien zur Bromoacetoxylierung wie etwa NBS/Essigsäure[89] führten im vorliegenden Fall nicht zu dem gewünschten Produkt und es wurde größtenteils eine Zersetzung des Startmaterials beobachtet.

Nach Röntgenstrukturanalyse der Kristalle des racemischen Produkts konnte die absolute Struktur des Produktes eindeutig aufgeklärt werden (Abbildung 15). Im Vergleich dazu führte eine enantiomerenreine Syntheseführung nie zur Kristallisation des Produktes **91**.

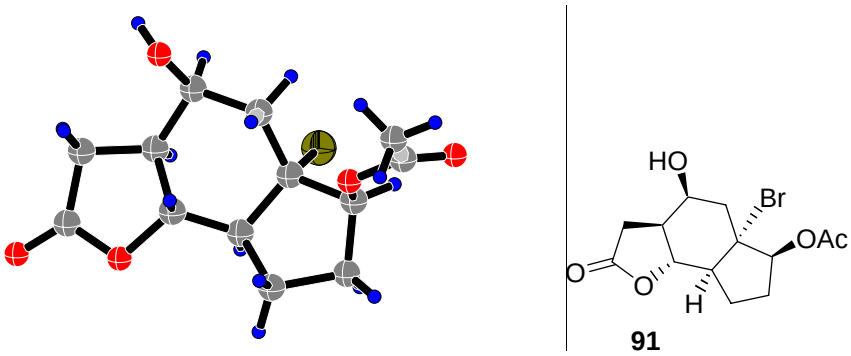
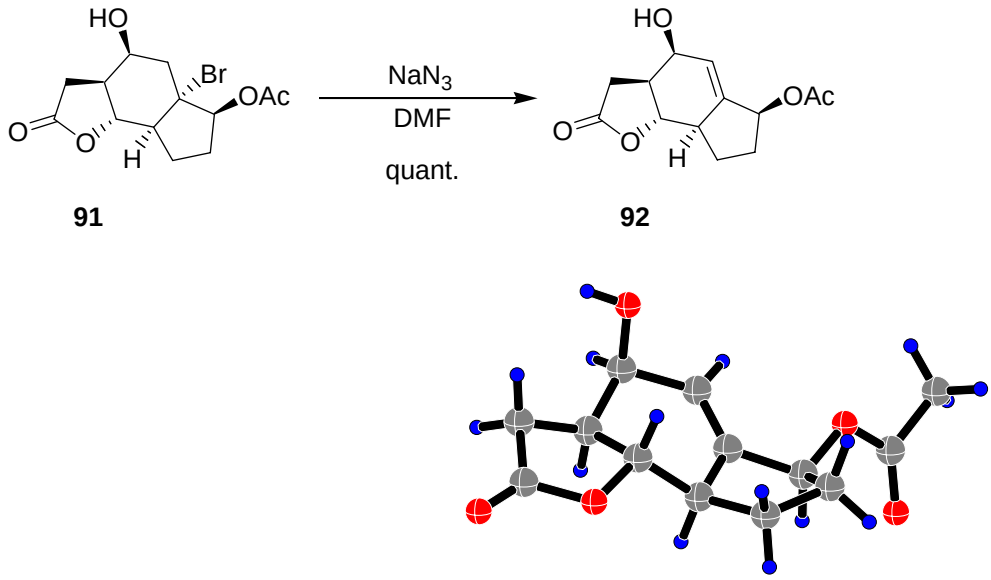


Abbildung 15: Röntgenstrukturanalyse des Racemats von **91**.

Vervollständigt werden sollte diese Sequenz durch eine transselektive HBr-Eliminierung. Aufgrund der vorgegebenen Stereochemie ist die resultierende Regioselektivität automatisch durch den mechanistischen Ablauf geregelt. Die Dehydrobromierung sollte zunächst literaturbekannten Vorschriften folgend durchgeführt werden. Standardgemäßen Einsatz finden dabei anorganische Basen wie z. B. KO^tBu[90] bzw. $NaHCO_3$[91] oder aber sterisch anspruchsvolle, nicht-nucleophile organische Basen wie Pyridin[92], DABCO[93] bzw. DBU[94]. Eliminierungsversuche unter diesen klassischen Methoden schlugen allerdings fehl und führten in den meisten Fällen zu einer Vielzahl nicht identifizierbarer Zersetzungsprodukte.

Im Anschluss an diese erfolglosen Versuche der Dehydrobromierung wurde eine alternative Substitution des Bromids mit Natriumazid in DMF gewählt. Das bromoacetoxylierte Edukt wurde hierbei bei Raumtemperatur in DMF gelöst und die resultierende klare hellbeige Lösung gemäß der Vorschrift von *Soli et al.*[95] mit Natriumazid versetzt. Mit dem Moment der Zugabe des Salzes kam es zu einer Farbvertiefung der Lösung und bereits nach einigen Minuten Reaktionszeit konnte eine Produktbildung festgestellt werden. Nach weiteren 6 Stunden bei 68°C und vollständigem Umsatz erfolgte die Aufreinigung der nun trüben, hellbraunen Lösung. Eine genaue Charakterisierung der isolierten Substanz ergab, dass es sich hierbei

nicht um das vermutetet Azid-Derivat, sondern das im Schritt zuvor avisierte Eliminierungsaddukt **92** handelte. Erstaunlicherweise ist die Anwesenheit der Azidkomponente von entscheidender Bedeutung für den erfolgreichen Verlauf der Reaktion. Weitere basenkatalysierte Bemühungen in DMF, aber in Abwesenheit von NaN_3 verliefen ohne zufriedenstellende Resultate. Dies scheint vor allem auf den nur schwachen basischen Charakter und besondere elektronische Effekte des Pseudohalogenids zurückzuführen zu sein. Eine untypische Anwendung wird auch von *Gómez et al.*[96] beschrieben. Die während einer Mitsunobu-Reaktion eingeführte para-Nitrobenzoesäure wird mittels NaN_3 unter milden Bedingungen selektiv abgespalten, ohne weiteren Einfluss auf säure- oder basenlabile Funktionalitäten zu nehmen.



91 **92**

Schema 25: Erfolgreiche Dehydrobromierung von **91** und gemessene Kristallstruktur von **92**.

Diese Transformation des Homoallylsystems **22** in den hoch-funktionellen Baustein **92**, ist der entscheidende erste Schlüsselschritt für das vorwärts-orientierte Synthesekonzept der vorgestellten Arbeit. Strukturell besonders wertvoll ist dabei das generierte doppelseitige Allyl-Element, welches ein raumgreifendes Muster für potentielle Manipulationen aufweist.

Folgendes Kapitel beschäftigt sich daher mit der weiteren Strategieentwicklung zur Nutzbarmachung dieses interessanten „Twin-Allyl“-Motivs.

2.3. Modifizierungen am doppelseitigen „Twin-Allyl"-Templat.

Die untersuchte eudesmanolid-ähnliche Leitstruktur **92** zeichnet sich insbesondere durch ihr hohes Maß an Rigidität aus und ist mit einer doppelten Allyleinheit und einem Lacton hoch funktionalisiert. Folglich stellt sie eine ideale Basis zur Herstellung niedermolekularer Bibliotheken dar, wie sie durch eine Vielzahl unterschiedlicher organischer und metallorganischer Reaktionen aufgebaut werden können.

Im Folgenden sollen nun sorgfältig ausgewählte Reaktionen validiert werden, um mit ihrer Hilfe kleine Substanzbibliotheken zu generieren. Abbildung 16 gibt einen kurzen Überblick über potentielle Prozessabläufe.

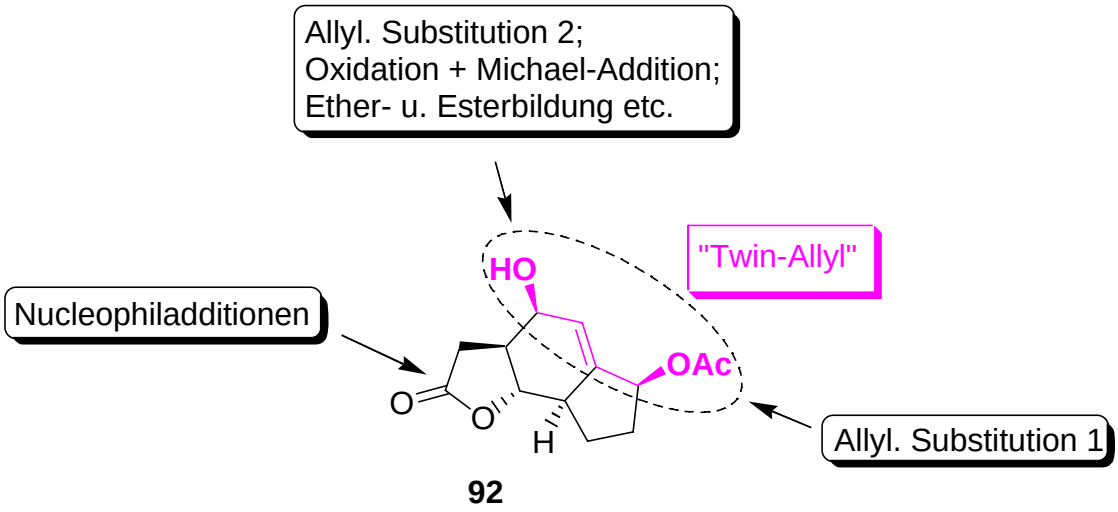


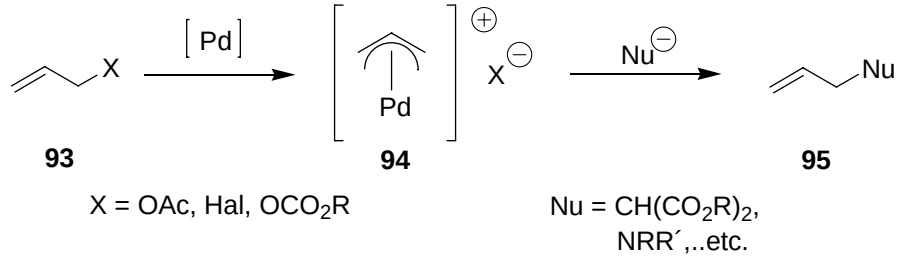
Abbildung 16: Bauplan zur vorwärtsorientierten Synthese an der transformierten Leitstruktur **92**.

2.3.1. Palladium-katalysierte allylische Substitution in homogener Phase

2.3.1.1. Einführung

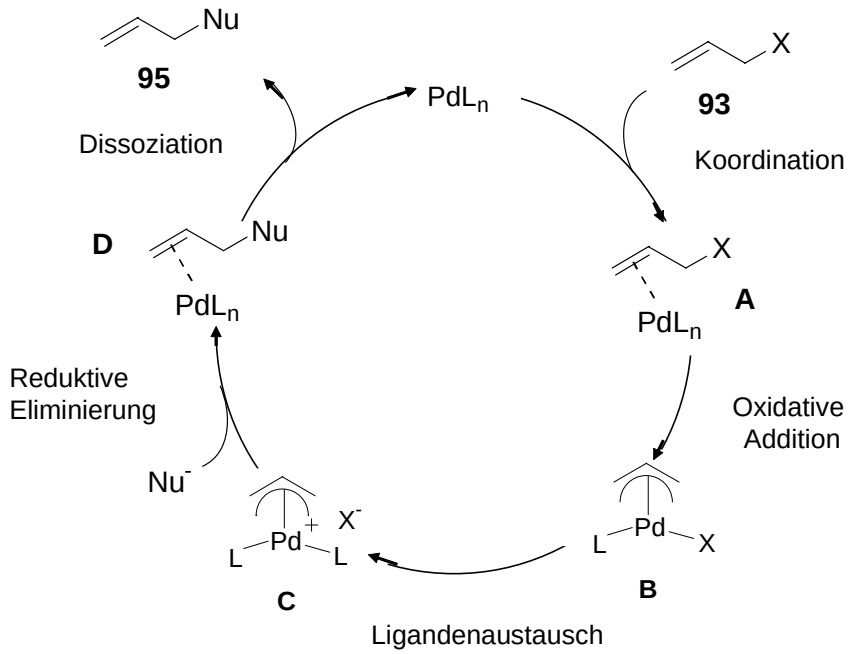
Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen gehören zu den wichtigsten Werkzeugen der modernen organischen Chemie. Ihre Vorteile liegen in den äußerst milden Reaktionsbedingungen und dem hohen Grad an Chemoselektivität sowie der Toleranz gegenüber einer Vielzahl von strukturellen Gruppen. In den letzten Jahrzehnten haben sie sich daher vor allem in der Naturstoffsynthese hochfunktionalisierter, komplexer Moleküle bewährt; meist zur Knüpfung

neuer Kohlenstoff-Kohlenstoffbindungen. Eine Sonderstellung bei den dafür verwendeten Metallen kommt hierbei dem Palladium zu, das in verschiedenen Kreuzkupplungsreaktionen eingesetzt wird[97]. Eine besonders gut erforschte und interessante Reaktion in diesem Zusammenhang stellt die Palladium-vermittelte allylische Substitution dar.



Schema 26: Palladium-katalysierte allylische Substitution.

Diese von *Tsuji et al.*[98] erstmals Mitte der 60er Jahre beschriebene und später von *Trost et al.*[99] weiterentwickelte Reaktion zeichnet sich vor allem durch ihre gute Regio- und Stereoselektivität zum Aufbau stereogener Zentren aus. Voraussetzung für potentielle Substrate ist eine Doppelbindung, die in allylischer Nachbarschaft über eine gute Abgangsgruppe verfügt. Typischerweise handelt es sich hierbei um Acetate, Carbonate, Phosphonate und Halogenide um nur einige Beispiele zu nennen. Der allgemeine Katalysezyklus stellt sich folgendermaßen dar:

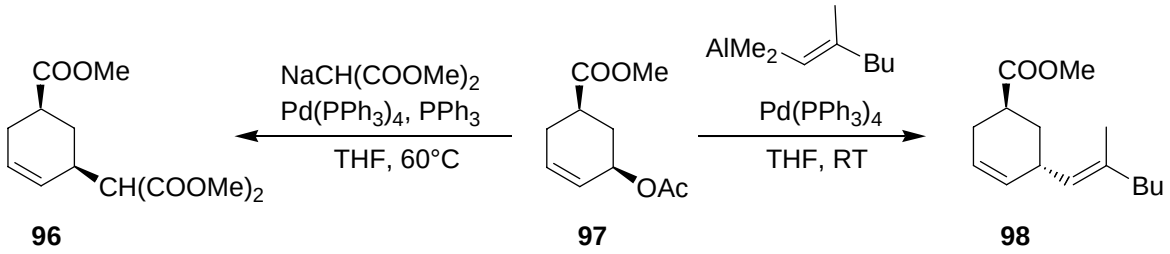


Schema 27: Katalysezyklus der Palladium-katalysierten allylischen Substitution.

Der Katalysezyklus beginnt mit einer Komplexierung der Palladium(0)-Spezies an der olefinischen Bindung **93**[100]. Aus dieser Vorkoordination **A** des Allylsubstrates kommt es dann zur Oxidativen Addition des Palladiums in die C-X-Bindung und ein η^3-Allyl-Palladium(II)-Komplex **B** wird gebildet. Nach anionischem Ligandenaustausch wird ein formal positiv geladener η^3-Komplex **C** erhalten. Dieser kann nun aufgrund der erhöhten Elektrophilie einfacher von einem Nukleophil angegriffen werden. Im letzten Schritt kommt es nach einer reduktiven Eliminierung erneut zu einem sog. η^2-Olefin-Palladium(0)-Komplex **D** und schließlich zur Dissoziation des Produktes **95** und der Regeneration des Palladiumkatalysators.

Da es sich in unserem Fall allerdings um ein dreifach-substituiertes Allylderivat handelt müssen hier auch stereochemische Aspekte näher beleuchtet werden. Die oxidative Addition des Palladiums erfolgt generell unter Inversion der Abgangsgruppenkonfiguration. Der weitere Fortgang der Reaktion wird allerdings vom Charakter des jeweiligen Nukleophils beeinflusst. Erfolgt der Angriff durch ein weiches Nukleophil (d.h. Amine, Malonate, Enolate) so kommt es zur Retention der Konfiguration am betroffenen Stereozentrum. Bei harten Nukleophilen

(Arylzink-; Alkenylaluminium-Verbindungen) wiederum kommt es zuvor zur Koordination an die oxidierte Palladiumspezies, was letztlich zu einer Gesamtinversion des Systems führt. Die Arbeiten von *Trost et al.*[101] und von *Negishi et al.*[102] veranschaulichen diese HSAB-Abhängigkeit[103]. Während das weiche Malonat durch zweifache Inversion das *cis*-Produkt **96** liefert, kommt es bei Verwendung der Aluminiumspezies zur einfachen Inversion und das *trans*-Produkt **98** wird gebildet (siehe Schema 28).



96 **97** **98**

92%, >99% cis 86%, 90% trans

Schema 28: HSAB-Prinzip in der allylischen Substitution.

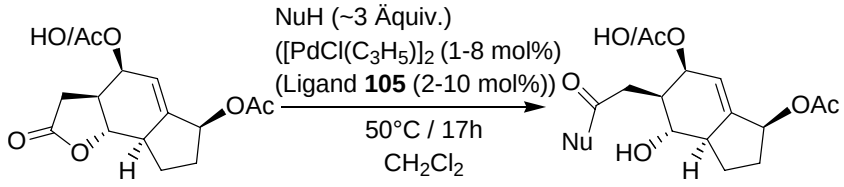
2.3.1.2. Allylische Aminierungsversuche

Zur Durchführung eines effizienten Aufbaus von Substanzbibliotheken ist es unerlässlich ein vielseitiges Repertoire an Synthesemethoden zur Verfügung zu haben. Die allylische Aminierung, als Vertreter einer übergangskatalysierten C-N-Verknüpfungsreaktion, erschien bezüglich dieses Vorhabens als besonders geeignet.

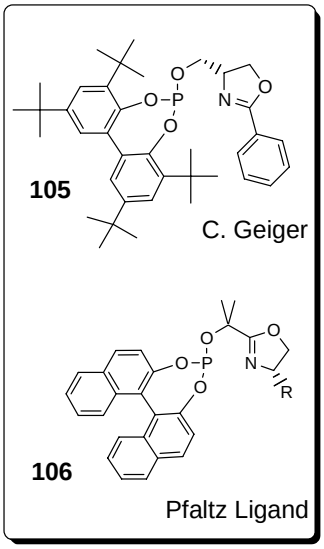
Das neue teilweise doppelt acetylierte Allyderivat **92** wurde in einer Allyl-Palladium-katalysierten Aminierung[104] mit verschiedenen N-Nukleophilen umgesetzt. Die Wahl des zweifachen Allylacetats wurde hier ganz bewusst getroffen. So sollte festgestellt werden, welche der beiden Allyleinheiten eine höhere Reaktivität aufweist. Die entscheidende Frage war daher: Kommt es zuerst zur Substitution am Sechsring oder am Fünfring und welche Regio-selektivität wird jeweils bevorzugt? Die ersten, zur Klärung durchgeführten Experimente, wurden in Gegenwart von 1 mol % $[Pd(\eta^3\text{-}C_3H_5)Cl]_2$ durchgeführt, ohne Zusatz eines Liganden, was allerdings zu keinem Umsatz des Eduktes führte. Später wurde der Katalysator *in situ* aus $[Pd(\eta^3\text{-}C_3H_5)Cl]_2$ (~ 1 mol %) und dem verwendeten Phosphit-Oxazolin-Liganden **105** (~ 2 mol %) von C. Geiger gebildet. Strukturell steht dieser Ligand in naher Verwandtschaft mit dem von *Pfaltz et al.*[105] entwickelten Liganden **106**, welcher bereits er-

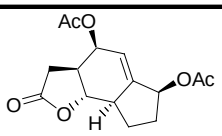
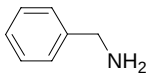
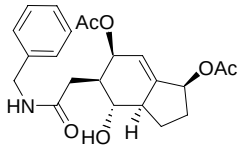
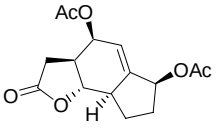
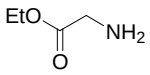
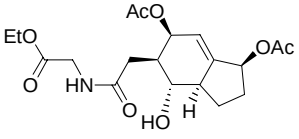
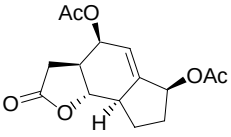
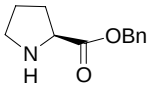
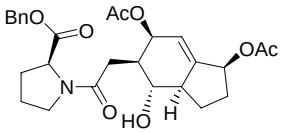
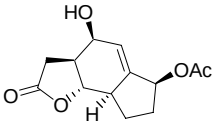
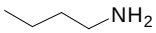
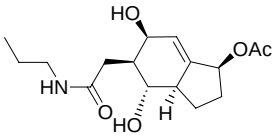
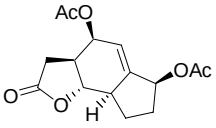
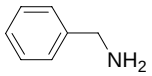
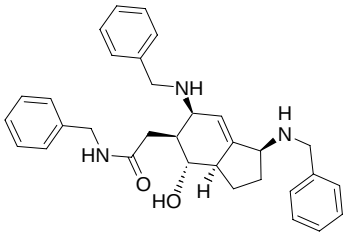
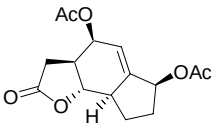
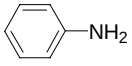
folgreich in der asymmetrischen Pd-katalysierten, allylischen Substitutionen eingesetzt wurde. Da auch hier bei Raumtemperatur keine Substratumsetzung beobachtet wurde, erhöhte man die Reaktionstemperatur von Raumtemperatur auf 50°C. Obgleich die konvexe Unterseite des Eduktmoleküls **92** in der Röntgenstruktur sterisch wenig gehindert zu sein scheint und somit die Ausbildung des η^3-Pd-Allylkomplex durchaus denkbar ist, lieferte die Reaktion nicht das gewünschte Substitutionsprodukt. Ebenso der Einsatz anderer Katalysatorsysteme wie $[Pd(\eta^3\text{-}C_3H_5)Cl]_2$ / PPh_3, $Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ bzw. $Pd(PPh_3)_4$ oder der Wechsel des Lösungsmittels zu THF : H_2O (2.5 : 1) verliefen ohne Erfolg. Mögliche Ursache hierfür könnte der hohe Substitutionsgrad der Doppelbindung und der damit verbundene sterische Anspruch sein. Bei Erhöhung der Reaktionstemperatur allerdings kam es zu einer erwarteten und literaturbekannten Nebenreaktion, nämlich zur nucleophilen Öffnung der γ-Butyrolactoneinheit. Die dabei erzielten Resultate sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Auch aufgeführt ist hierbei das nur einmalig erhaltene dreifach-modifizierte Produkt **104**, welches eindeutig Resultat einer zweifachen allylischen Aminierung unter Retention und einer nucleophilen Lactonöffnung ist. Spätere Bemühungen diese Manipulation zu reproduzieren blieben erfolglos. Jedoch bestärkte dieses Ergebnis die allgemeine Annahme, dass eine allylische Substitution unter Berücksichtigung definierter Parameter tatsächlich möglich sein sollte.

Tabelle 4: Nucleophile Lactonöffnung als Nebenreaktion zur allylischen Substitution in homogener Phase.



92, 99 **100-104**



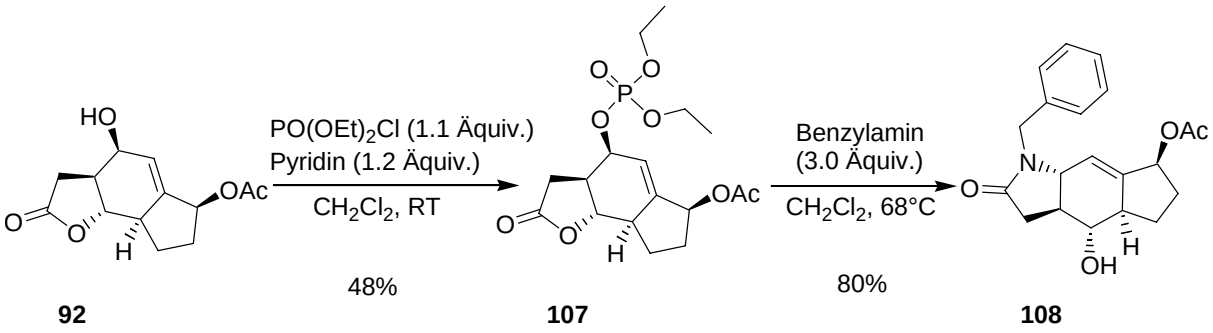
	Substrat	NuH	Produkt	Ausbeute
1.	 **99**		 **100**	64-90%[a]
2.	 **99**		 **101**	77%[b]
3.	 **99**		 **102**	73%[b]
4.	 **92**		 **103**	78%[a]
5.	 **99**		 **104**	22%[c]
6.	 **99**		Keine Reaktion	---

[a] Ausbeute unter optimierten Lactonöffungsbedingungen

[b] Produkt erhalten bei Versuch der allyl. Substitution

[c] einmalige Beobachtung; keine Reproduzierbarkeit

Auf der Suche nach den geeigneten Rahmenbedingungen wurde daher zunächst die Qualität der Abgangsgruppe näher beleuchtet. Das Austrittsvermögen verschiedener Fluchtgruppen korreliert mit der Fähigkeit des austretenden Anions die negative Ladung zu stabilisieren. Ihre Reihenfolge in der Reaktivität stellt sich dabei folgendermaßen dar[106]: Bei den Halogeniden wie z. B. Brom oder Chlor ist sie am größten, gefolgt von Phosphaten, Carbonaten, Triflaten und schließlich den Acetaten. Um einen allylischen Austausch zu erreichen wurde nun versucht statt des Acetats das korrespondierende Phosphat der zweiten Allyleinheit in **107** zu substituieren. In Analogie zu den bereits durchgeführten Versuchen des Palladium-vermittelten Austauschs kam es auch hier nicht zum erwarteten konfigurationsstabilen Ersatz des Phosphats. Stattdessen wurde die Bildung eines weiteren interessanten Produktes beobachtet, nämlich des trans-verknüpften Lactams **108**. Unklar ist bis dato der genaue mechanistische Ablauf dieser Umsetzung, d. h. es konnte nicht gezeigt werden, ob der erste Schritt der S_N2-Austausch der Phosphatschutzgruppe ist und sich nachfolgend die nucleophile Addition des sekundären Amins an das Lacton anschließt, oder ob die nucleophile Ringöffnung zeitlich vor der Eliminierung steht.



Schema 29: Gerüstumlagerung des Allylphosphats **107** zum trans-verknüpften Lactam **108**.

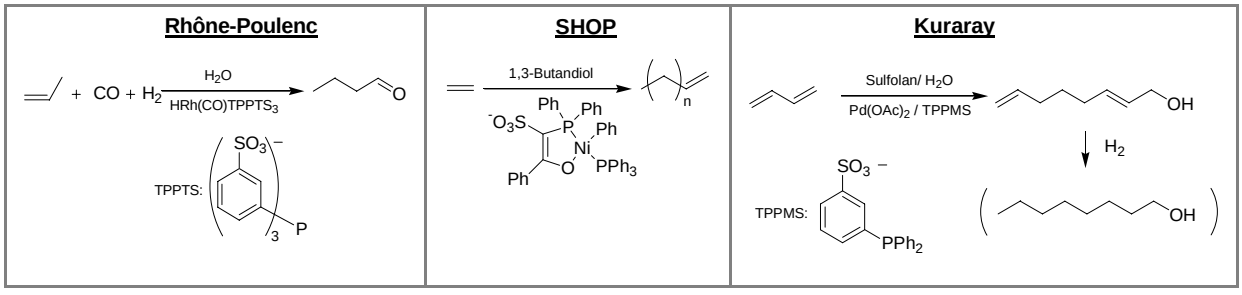
Trotz der fehlgeschlagenen Diversifikation des vorgestellten tricyclischen γ-Butyrolactongerüstes durch übergangsmetallkatalysierte, stereoselektive Einführung verschiedener Stickstoffnukleophile in homogener Phase, stellen die erhaltenen Ergebnisse eine wertvolle Basis für weitere Manipulationen dar und geben einen tieferen Einblick in den „chemischen Charakter" des untersuchten Templats **92**.

Auf diesem Erfahrungsschatz aufbauend soll in den nächsten Kapiteln die weitere Entwicklung einer „DOS planning strategy" erarbeitet werden.

2.3.2. Zweiphasen-katalysierte allylische Substitution

2.3.2.1. Einführung

Die technische Anwendung wasserlöslicher Katalysatoren für die Produktion vieler organischer Chemikalien hat in den letzten Jahrzehnten enorm an Bedeutung gewonnen[107]. Vor allem Prozessoptimierungen unter ökologischen und ökonomischen Gesichtspunkten verlangen die Entwicklung neuer ressourcensparender Verfahren. Ein Verzicht auf giftige Lösungsmittel oder neue Strategien zur Abfallvermeidung, sowie Einsparungen im Bereich der benötigten Energie, stehen hier verstärkt im Vordergrund. Untersuchungen, die sich mit der Verbesserung bereits existierender Technologien unter dem Aspekt einer umweltfreundlichen Problemlösung beschäftigen, bezeichnet man als sog. „Green Chemistry“[108]. Dementsprechend haben sich im direkten Zusammenhang mit dem Katalysatorrecycling neue mehrphasige Lösungsmittelsysteme fest in der Industrie und Forschung etabliert und die „klassische“ homogene Katalyse in den Hintergrund gedrängt[109] bzw. komplett abgelöst. Maßgeblich für das gesteigerte Interesse an der flüssig-flüssig Zweiphasenkatalyse verantwortlich sind wohl drei bekannte, großtechnische Verfahren und deren kommerzieller Erfolg. Die, vom damaligen Forschungsleiter der Ruhrchemie AG O. Roelen im Jahre 1938 entdeckte, Hydroformylierung (Oxo-Synthese)[110], welche heute im Rhône-Poulenc-Prozess[111] der Synthese von Butyraldehyd dient. Weiterhin die sog. „SHOP“-Oligomerisierung (Shell Higher Olefin Process)[112] von Ethylen zu 1-Olefinen und drittens die Hydrodimerisierung von Butadien nach dem Kuraray-Verfahren[113].



Schema 30: Industrielle Verfahren basierend auf einer flüssig-flüssig Zweiphasenkatalyse.

In allen drei aufgeführten industriell genutzten Verfahren beruht die Abtrennung der Produkte auf einer simplen Phasenseparation. Der Katalysator in der polaren Phase bleibt ortsfest im

Reaktor und kann im Anschluss weiteren Reaktionszyklen zur Verfügung stehen (siehe Abb. 17).

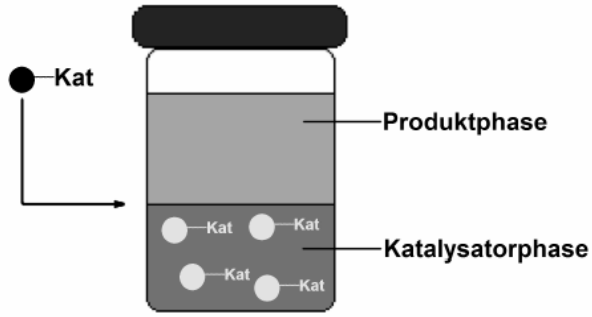
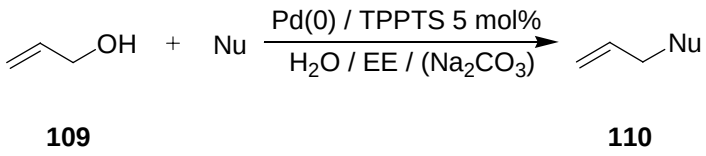


Abbildung 17: Schematische Darstellung einer flüssig-flüssig Zweiphasenkatalyse.

2.3.2.2. Pd-katalysierte allylische Aminierung als ideale Modellreaktion für die Zweiphasenkatalyse

Gerade die sogenannten Kreuzkupplungsreaktionen haben sich auf dem Gebiet der flüssig-flüssig Zweiphasenkatalyse bewährt. Die effektive Rückgewinnung des Katalysators, eine milde Reaktionsführung und eine Beschleunigung der Reaktion in wässrig/organischen Lösungsmittelsystemen offenbaren das immense Potential dieser Methodik[114]. Ein besonders interessantes Beispiel für eine Tsuji-Trost Reaktion im wässrigen Medium wird von *Kinoshita et al.*[115] beschrieben. Statt aktivierter Allylalkohole wie Halogenide, Carbonate oder Acetate setzen sie als Allylquelle direkt einen primären Allylalkohol **109** ein. Die Tatsache, dass es sich bei diesem Spezialfall um ein extrem deaktiviertes Beispiel handelt machte neugierig die beschriebene Katalysatorkombination auch auf das bearbeitete Problem zu übertragen.



Schema 31: Tsuji-Trost Reaktion von Allylalkohol im wässrigen Zweiphasensystem nach *Kinoshita et al.*[115].

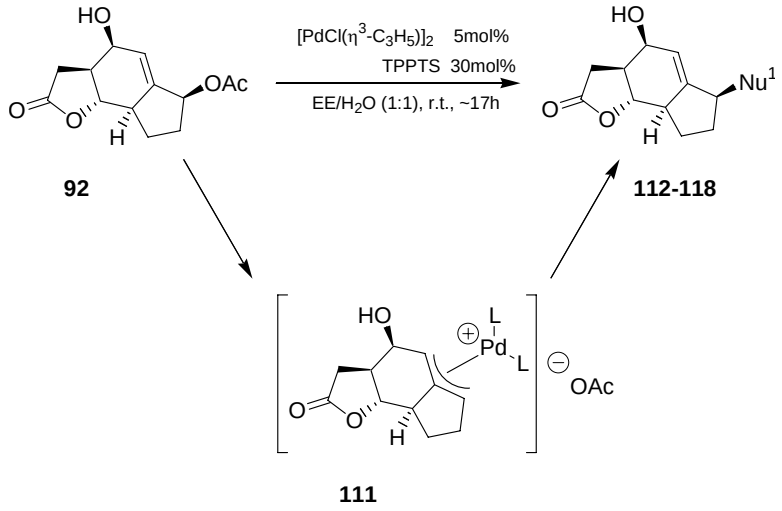
Im Unterschied zu den bereits vorangegangenen, erfolglosen Bemühungen zur diastereoselektiven allylischen Substitution des Allylacetats, trat diesmal eine vollständige Umsetzung des vorhandenen Startmaterials ein. Die Ergebnisse dieser Allyl-Palladium/TPPTS vermittelten Substitution sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Erstaunlich ist weiterhin die Tatsache,

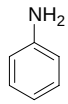
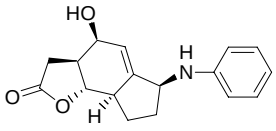
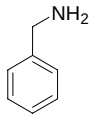
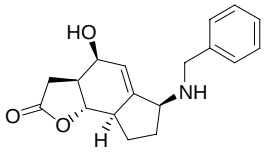
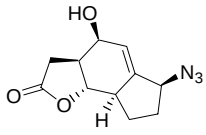
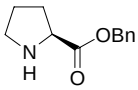
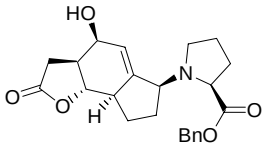
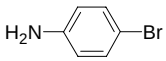
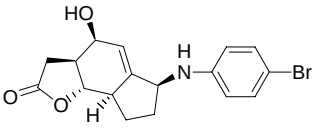
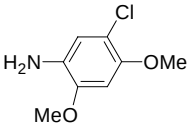
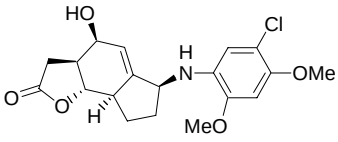
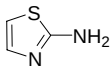
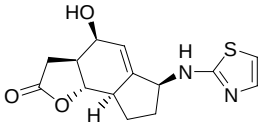
dass die Substitution der zweiten Allylalkoholfunktion trotz des Überschusses an Nukleophil nie als Nebenreaktion beobachtet wurde, d. h. eine direkte Hydroxy-Substitution wie in der Liter-atur beschrieben nicht bestätigt werden konnte.

Diese sehr effiziente Strategie des Acetat-Austausch kann sicherlich durch elektronische Effekte erklärt werden. Auch *Fontana et al.*[116] berichten von einer bevorzugten Bildung des π-Komplexes in Wasser und in Anwesenheit des wasserlöslichen Liganden TPPTS. Es wird angenommen, dass das zweiphasige Ethylacetat/Wasser-Medium im vorliegenden Fall einen stabilisierenden Effekt auf die Ausbildung des geladenen intermediären π-Allyl-Komplex hat. Auftretende Ladungen, z.B. die des austretenden Acetations, können durch Ausbildung einer Hydrathülle abgeschirmt werden, um dann in Wasser-Clustern delokalisiert zu werden. Von *Kinoshita et al.* durchgeführte Berechnungen zum hydratisierenden Charakter des Wassers ergaben eine deutliche Absenkung der benötigten Aktivierungsenergie. Weiterhin müssen auch Aspekte wie Gleichgewichtsbildungen berücksichtigt werden. Das Startmaterial **92**, welches ungeladen nur bedingt im wässrigen Medium des Katalysators löslich ist, wird über den Zwischenschritt des geladenen, wasserlöslichen Intermediats **111** zu den Produkten **112-118** umgesetzt. Diese wiederum zeigen erneut eine Phasenpräferenz für das organische Medium. Aufgrund dieser kontinuierlichen Diffusionsprozesse zwischen der organischen und der wässrigen Phase bleibt die Konzentration an geladenem Zwischenkomplex annähernd konstant und das Startmaterial kann vollständig zum Produkt abreagieren (Le Châtelier Prinzip). Die Bandbreite der möglichen Aminonukleophile ist dabei sehr vielfältig. Durchgeführt werden konnte diese Prozedur mit primären und sekundären Aminen. Allerdings lässt sie sich ebenso auf deaktivierte aromatische Amine übertragen, auf welche nur selten in der Literatur als Beispiele verwiesen wird. Auf eine Verwendung von Kohlenstoffnukleophilen, wie etwa 1,3-Diketone, welche zuerst durch Deprotonierung aktiviert werden müssen, wurde im vorliegenden Fall aufgrund der Basenlabilität der γ-Butyrolactoneinheit verzichtet.

Was die Regioselektivität betrifft, so ist bei unsymmetrisch substituierten Substraten generell ein Angriff des Nukleophils an zwei Positionen denkbar. Die Steuerung erfolgt daher nach Kriterien wie Substituenteneinflüsse, sog. Memory-Effekte[117], hervorgerufen durch die Bildung von Kontakt-Ionenpaaren und ligandenerzwungener Selektivität. Im vorliegenden Fall verlief die Umsetzung hoch regio- und diastereoselektiv. Der elektrophile Angriff des weichen Nukleophils erfolgte hierbei bevorzugt an der sterisch am wenigsten gehinderten Position, d. h. an der Stelle der vormaligen Abgangsgruppe. Die Ausbeuten für diesen Austausch des ersten Allylacetats rangieren dabei zwischen moderat bis sehr gut.

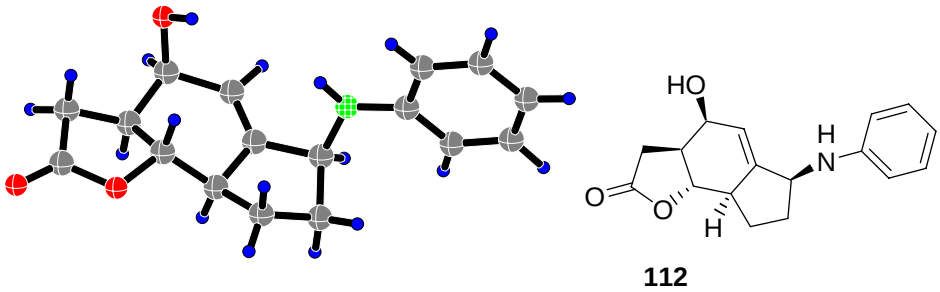
Tabelle 5: Punkt 1 Diversifizierung: Allylische Substitution.



	Nu[1]-H	Äquiv.	Produkt	Ausbeute
1.		2.2	 **112**	86%
2.		1.3	 **113**	89%
3.	NaN_3	3.0	 **114**	92%
4.		2.0	 **115**	(41%)[a]
5.		2.0	 **116**	62%
6.		3.0	 **117**	67%
7.		3.0	 **118**	55%

[a] Startmaterial leicht verunreinigt

Mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse von **112** konnte die Retention des Stereozentrums eindeutig untermauert werden (Abb. 18).

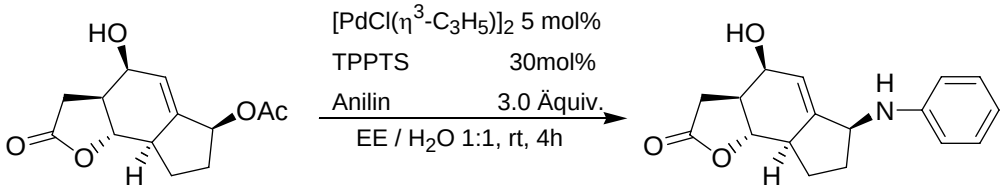


112

Abbildung 18: Röntgenstrukturanalyse von **112**.

Aufgrund des guten Erfolgs dieser biphasigen Reaktionsführung war es von besonderem Interesse, die in der Industrie und Literatur diskutierte, äußerst effektive Gestaltung des Katalysatorrecyclings auch für die vorliegende Problematik zu verifizieren. Neben den Umweltaspekten stehen hier auch ökonomische Fragestellungen im Mittelpunkt, da die Herstellungskosten für wasserlösliche Katalysatoren leicht erhöht sind.

Tabelle 6: Testreihe Katalysatorrecycling.



92 **112**

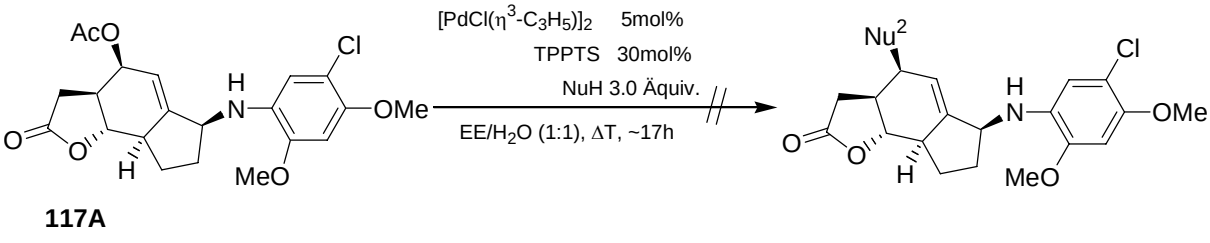
Zyklus	Startmaterial [mg]	Produkt [mg]	Ausbeute
1	40	41	90%
2	40	37	83%
3	40	24	53%

Aufarbeitung: Abdekantieren der organ. Produktphase

Dazu wurde eine Testreihe über drei Reaktionszyklen gefahren. Dabei zeichnete sich ein deutlicher Aktivitätseinbruch bei einer dreimaligen Verwendung des Katalysatorsystems ab, was möglicherweise durch ein „Ausbluten“ (leaching) des Katalysators in die Produktphase zu erklären ist bzw. auch durch ein Lösungsmittel-Leaching der wässrigen Phase. Genauere Untersuchungen müssten hier folgen, um eine Optimierung der Katalysatoraktivität zu erreichen und somit die Wirtschaftlichkeit einer angestrebten Bibliothekssynthese zu verbessern.

(Bemerkung: In der vorliegenden Arbeit wurde für jede Neusynthese ein frisches Katalysatorsystem verwendet, um so die Vergleichbarkeit der Ergebnisse untereinander gewährleisten zu können.)

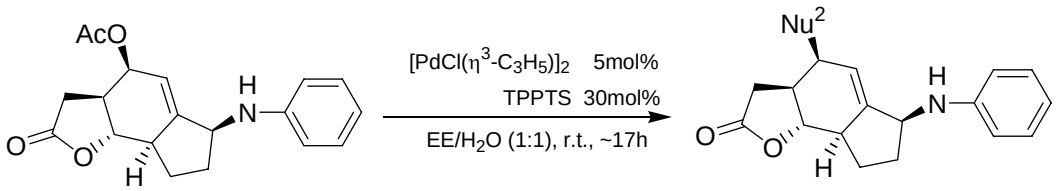
Als nächstes sollte nun die Modifikation am zweiten Allylzentrum erfolgen. Zunächst führte man daher eine Acetatschutzgruppe[118] unter Essigsäureanhydrid/Pyridin-Standardbedingungen ein. Im Anschluss an diesen Zwischenschritt wurde gemäß der bereits vorgestellten Methodik verfahren. Das geschützte Acetatanalogon **112A** wurde aufgrund seiner ausgeprägten UV-Aktivität ausgewählt und fungiert in den nachfolgenden Experimenten als Testverbindung (Tabelle 6). Auch hier waren die Umsetzungen des sekundären Allylacetats erfolgreich und man konnte die gewünschten Produkte in guter Ausbeute erhalten. Allerdings beobachtete man hier insgesamt eine längere Reaktionszeit. Während bei der Erstsubstitution bereits nach ca. 3-4 Stunden annähernd das gesamte Startmaterial verbraucht war, so verliefen die Zweitsubstitutionen mit ~10 Stunden deutlich langsamer. Einflüsse wie der gestiegene räumliche Anspruch, sowie deaktivierende elektronische Effekte kommen hier wohl zum Tragen. Nach etwa 17 Stunden (Reaktion über Nacht) war die Substratumsetzung in den meisten Fällen komplett abgeschlossen. Interessant in diesem Zusammenhang sind deshalb Untersuchungen, welche nicht von **112A** als Edukt ausgehen. Analoge übergangsmetall-katalysierte Experimente mit **117A** verliefen vollkommen ergebnislos und es konnte lediglich das Startmaterial reisoliert werden.



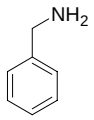
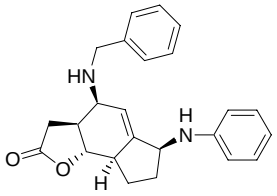
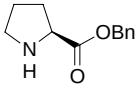
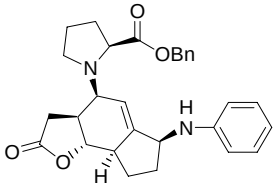
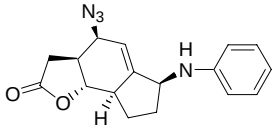
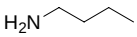
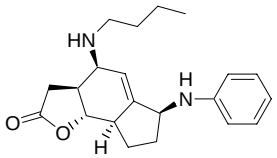
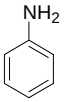
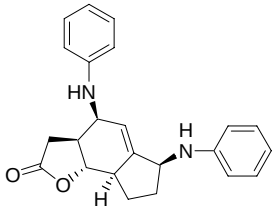
117A

Schema 32: Erfolglose Zweitsubstitutions-Kombi: Deaktivierender Erstsubstituent und Acetat-Abgangsgruppe.

Tabelle 7: Punkt 2 Diversifizierung: Allylische Substitution mit neutralem Erstsubstituent.



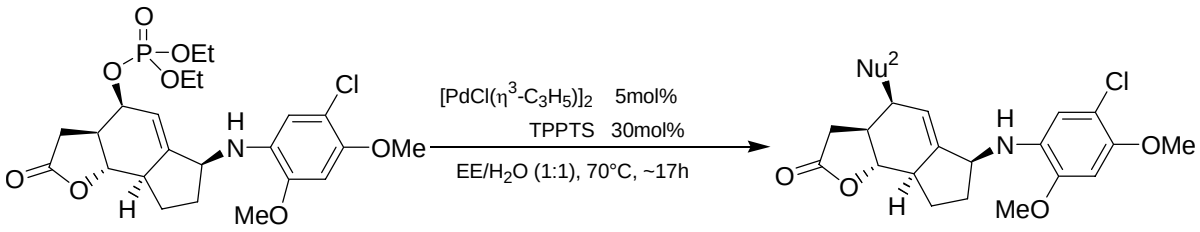
112A **119-123**

	Nu^2-H	Äquiv.	Produkt	Ausbeute
1.		3.0	 **119**	93%
2.		2.0	 **120**	89%
3.	NaN_3	3.0	 **121**	90%
4.		3.0	 **122**	67%
5.		3.0	 **123**	69%

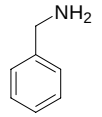
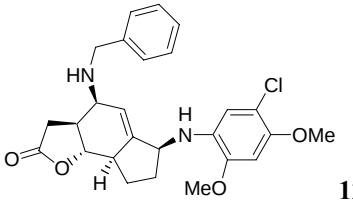
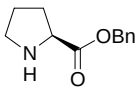
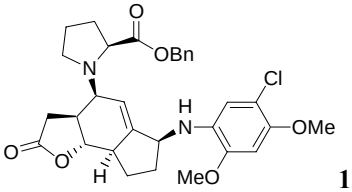
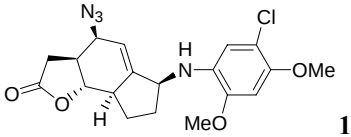
Doch welcher Natur sind diese deaktivierenden Substituenteneinflüsse? Kann der η^3-Allyl-Palladium-Komplex aufgrund der sterischen Hinderung der zusätzlichen Substituenten am Aromaten nicht mehr bzw. nur noch schlecht ausgebildet werden oder kommt es durch den elektronenziehenden Chlorsubstituenten in 5-Position zu einer verminderten Elektronendichte im betroffenen Ringsystem und somit zu einer schlechteren Wechselwirkung der Palladium-spezies mit der allylischen Doppelbindung?

Überlegungen diesbezüglich kamen zu dem Entschluss, eine andere Schutzgruppentaktik ins Auge zu fassen. Die Einführung einer besseren Abgangsgruppe im Vergleich zum herkömmlichen Acetat sollte die Ausbildung des intermediären η^3-Komplexes forcieren und somit den weiteren Reaktionsablauf garantieren. Man entschied sich schließlich erneut für eine Phosphatdiethylester-Schutzgruppe, welche mittels Diethylchlorphosphat und Pyridin in einer moderaten Ausbeute von ca. 70% eingeführt werden konnte.

Tabelle 8: Punkt 2 Diversifizierung: Allylische Substitution mit deaktivierendem Erstsubstituent.



117P **124-126**

	Nu^2-H	Äquiv.	Produkt	Ausbeute
1.		3.0	 **124**	73%
2.		6.0	 **125**	60%
3.	NaN_3	18.0	 **126**	69%

Betrachtet man die Ergebnisse dieser Umsetzung (Tabelle 7), so fällt auf, dass die erhaltenen Ausbeuten für das halogenierte Anilinderivat niedriger liegen, als für das unsubstituierte Anilin. Hinsichtlich der Reaktionsführung ist hier nun zu beachten, dass die Umsetzung bei Raumtemperatur stark verlangsamt ist, weshalb alle Reaktionen bei etwa 70°C realisiert wurden. Interessanterweise spielte die nukleophile Öffnung des Lactons bei heterogenen Reaktionsbedingungen keine Rolle und es wurde keine Konkurrenzreaktion beobachtet.

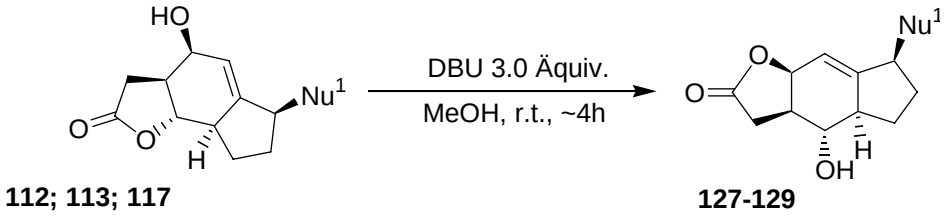
2.4. Variation der Gerüststruktur.

2.4.1. Umlagerung zum cis-Lacton

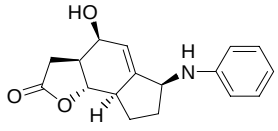
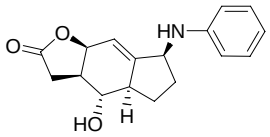
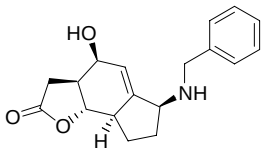
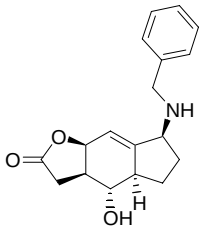
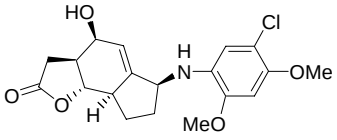
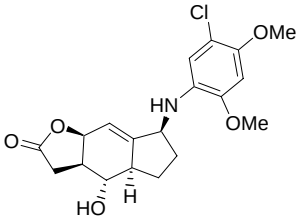
Durch die Einführung einer Vielzahl verschiedener Stickstoffnukleophile konnte bereits das immense Potential des vorliegenden komplexen Naturstoffgerüstes im Hinblick auf eine diversitäts-orientierte Syntheseplanung demonstriert werden. Weiterhin interessant für die Entwicklung einer DOS-Strategie ist neben einer möglichst umfangreichen Substituentenanbindung auch die Flexibilität des vorliegenden Molekülgerüsts. Deshalb sollte im Rahmen dieser Arbeit zusätzlich zur Synthese von 12,6-eudesmanoliden Ringsystemen auch die einfache Variation zu den 12,8-Eudesmanolidderivaten (*seco*-Eudesmanolid) verwirklicht werden, welche aufgrund ihrer cis-anellierten γ-Butyrolactoneinheit eine verminderte Ringspannung aufweisen und somit thermodynamisch stabiler sind[119].

Dass, das *trans*-disubstituierte Lacton **22** aufgrund der γ-ständigen sekundären Alkoholfunktionalität leicht in sein *cis*-verknüpftes Derivat-Pendant überführt werden kann, ist bereits durch vorangegangene Untersuchungen von B. Nosse gesichert. Die Umlactonisierung erfolgte in seinem Fall durch einen Überschuss an Salzsäure in Methanol und lieferte akzeptable Ausbeuten im Bereich von 54-62%[40b]. Erste identische Versuche unter den beschriebenen, sauren Katalysebedingungen umzulactonisieren blieben erfolglos. Um dennoch zu den gewünschten Produkten zu gelangen, entschied man sich schließlich für eine basenvermittelte Umlagerung. Hierbei lieferte die Kombination von DBU als nicht-nukleophile Base und Methanol als vermittelndes polar-protisches Medium die besten Ergebnisse (Tabelle 8)[120].

Tabelle 9: Umlactonisierung zum 12,8-Eudesmanolid-Gerüst.



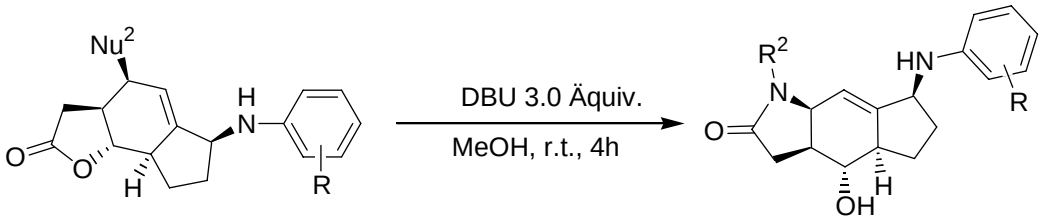
112; 113; 117 **127-129**

	Edukt	Produkt	Ausbeute
1.	 **112**	 **127**	77%
2.	 **113**	 **128**	83%
3.	 **117**	 **129**	74%

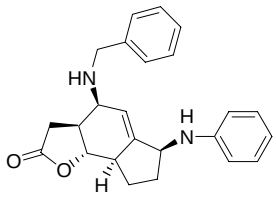
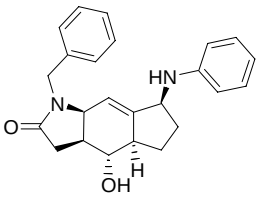
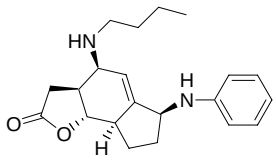
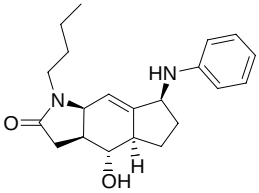
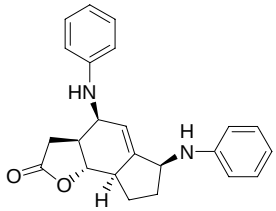
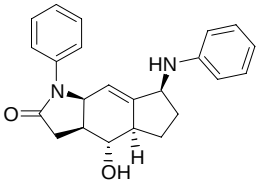
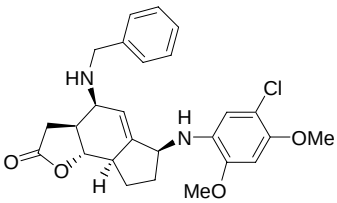
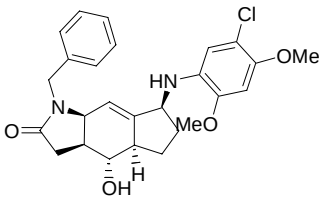
2.4.2. Umlagerung zum cis-Lactam

Um die Analogie des Kohlenstoffgrundgerüst-Umbaus weiter auszubauen, wurde das synthetische Potential dieser DBU vermittelten Umlagerung auch für den Lactamaufbau ausgereizt. Wie bereits bei der Umlactonisierung verlief auch diese Cyclisierung in guten Ausbeuten und die Ergebnisse finden sich in Tabelle 9 zusammengefasst. Dieser Komplexitäts-erzeugende Schritt wiederum liefert ein neues Molekül mit weiteren reaktiven Positionen für neue Anbindungsprozesse. Der durch den Ringumbau freigesetzte sekundäre Alkohol kann z.B. in einem weiteren Bindungsschritt mit einem Kollektiv von Carbonsäuren verestert werden und zeigt somit beispielhaft die Leistungsfähigkeit dieser bislang vorgestellten variablen, dreistufigen Funktionalisierungssequenz.

Tabelle 10: Umlagerung zum Lactam-Gerüst.

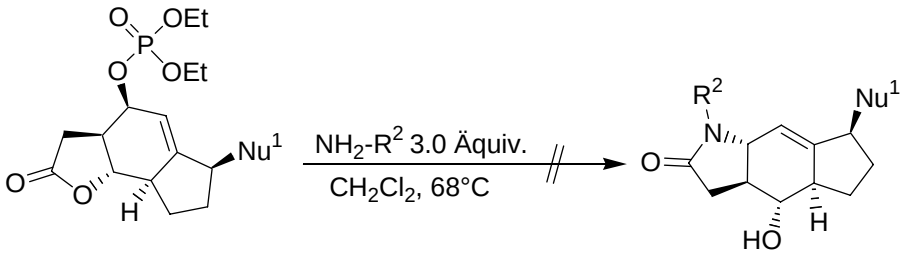


119-124 **130-133**

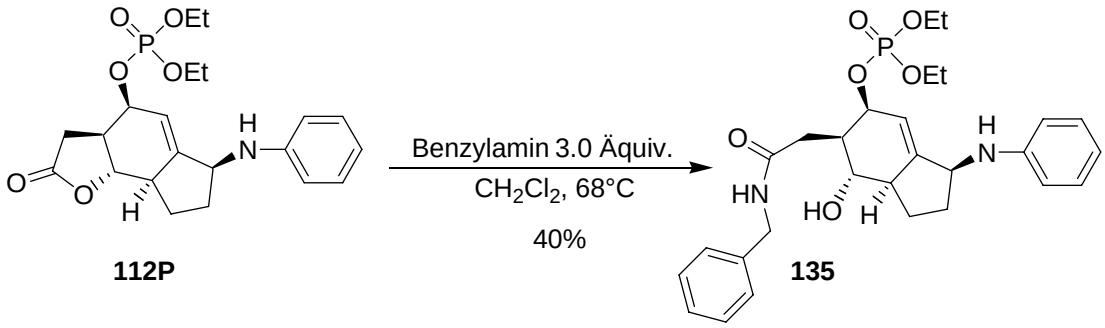
	Edukt	Produkt	Ausbeute
1.	 **119**	 **130**	75%
2.	 **122**	 **131**	68%
3.	 **123**	 **132**	50%
4.	 **124**	 **133**	67%

2.4.3. trans-Lactam: Interessante Pd(0)-kat. Nebenreaktion

Zur Darstellung der substituierten *cis*-Lactame sollten nun auch die komplementären *trans*-Analoga realisiert werden. Wie bereits in Kapitel 2.3.1.2. vorgestellt, kann das acetat-substituierte *trans*-Lactam **108** sehr einfach über nukleophile Addition eines Amins aus dem Allylphosphat **107** gewonnen werden. Die Anwendung dieser Methode zur Molekülgerüständerung sollte daher auch problemlos auf ein bereits Punkt 1 substituiertes Allylphosphat **112P-118P** übertragbar sein.



112P-118P **134**



112P **135**

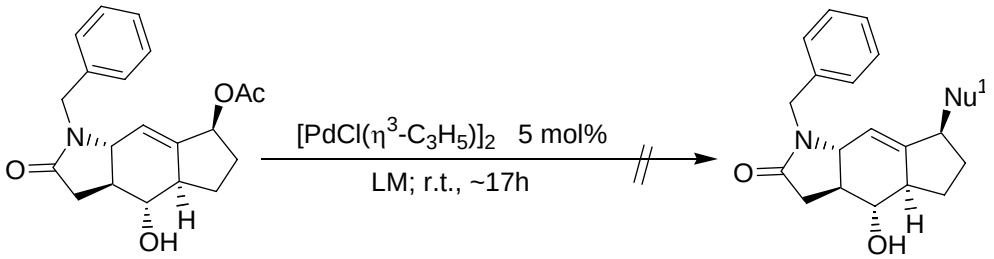
Schema 33: .Erfolgloser Aufbau von *trans*-Lactam **134** über Allylphosphate.

Im Kontrast zur Darstellung des trans-substituierten Lactams **108**, waren die Bemühungen zur Lactamisierung von **112P** nicht von Erfolg gekrönt und es kam lediglich zur Öffnung der Lactonstruktur zu **135** ohne S_N2-artige Substitution des Phosphatrestes. Hiermit wäre gleichzeitig die Frage nach dem Reaktionsablauf bei **108** geklärt. Mit großer Wahrscheinlichkeit kommt es zuerst zur nukleophilen Lactonöffnung und im zweiten Schritt zur intramolekularen Substitution des Phosphats. Dieser deaktivierende, elektronische Einfluss des allylischen Erstsubstituenten scheint auch hier eine entscheidende Rolle zu spielen. Diese systematischen Beobachtungen stehen daher in vollem Einklang mit dem bereits geschilderten Problem einer verminderten Reaktivität der zweiten Allylposition hinsichtlich ihrer übergangsmetallkataly-

sierten Substitution. Offensichtlich resultiert aus diesem Substitutionsmuster eine Abschwächung des Fluchtgruppencharakters des Phosphats.

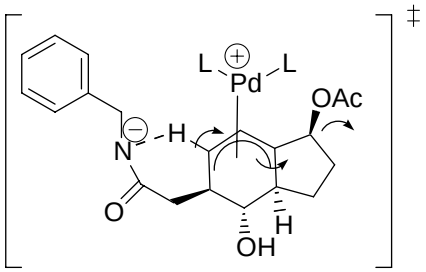
Um die dargestellte Problematik zu umgehen wurde daher versucht, die *trans*-Lactam-Synthese umzustellen. Theoretisch sollte es möglich sein das Allylacetat in **108** mittels allylischer Substitution umzuwandeln und somit Verbindungen des Typs **136** zugänglich zu machen. Erste Testreaktionen lieferten allerdings einen bis dato nicht in Betracht gezogenen Reaktionsverlauf. Nämlich kommt es im Gegensatz zur gewünschten Substitutionsreaktion zu einer intramolekularen Deallylierung des cyclischen Amids (siehe **138**). In Folge stabilisiert sich das System durch intramolekulare Eliminierung von Essigsäure und der damit verbundenen Ausbildung eines konjugierten π-Systems. Warum diese unerwartete Deallylierungstendenz nun gerade bei dem *trans*-verknüpften Lactamgerüst **109** eine Rolle spielt, ist sehr einfach durch die strukturell bedingte Ringspannung zu erklären, welche zum Aufbrechen des labilen Heterozyklus führt. Diese hier unerwünscht auftretende Nebenreaktion einer übergangsmetall-katalysierten Allylamin-Entschützung wird in der Peptidchemie gerne als hoch selektive Schutzgruppenstrategie verwendet[121], meist in Verbindung mit Ruthenium oder Rhodium als Katalysatoren. Sie ermöglicht eine gezielte Abspaltung unter sehr milden Bedingungen, weshalb sich *Moreau et al.* bei der Synthese des Coenzyms Biotin ebenfalls für diese schonende Methode entschlossen haben[122]. Eine erst kürzlich erschienene Veröffentlichung von *Zacuto et al.*[123] beschäftigt sich gleichermaßen mit einer einstufigen $RhCl_3$-katalysierten Entschützung von nicht-zyklischen N-Allyl Amiden in verschiedenen alkoholischen Lösungsmitteln, wobei mit n-Propylalkohol die besten Ergebnisse erzielt wurden. Bislang gibt es noch keine Berichte über Deallylierungen, die sich einer Palladium-katalysierten π-Allyl-Strategie bedienen und auch die Bemühungen von *Zacuto et al.* diesbezüglich waren nicht von Erfolg gekrönt. Die in der vorliegenden Arbeit beschriebene intramolekulare Deallylierungssequenz stellt somit den ersten Fall einer Palladium initiierten Allyl-Entschützung dar. Wohl auch aufgrund der Tatsache, dass es sich hierbei um einen intramolekularen Prozess handelt und dieser energetisch begünstigt scheint, wurde das vorgestellte Produkt **137** sowohl in homogener als auch heterogener Reaktionsführung gleichermaßen gebildet. (siehe Tabelle 11)

Tabelle 11: Palladium-katalysierte Deallylierung des Lactams **108**.

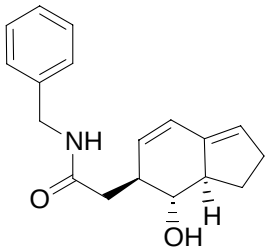
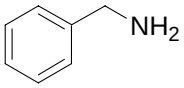
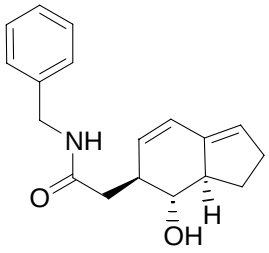


108 **136**

vermuteter Übergangszustand:

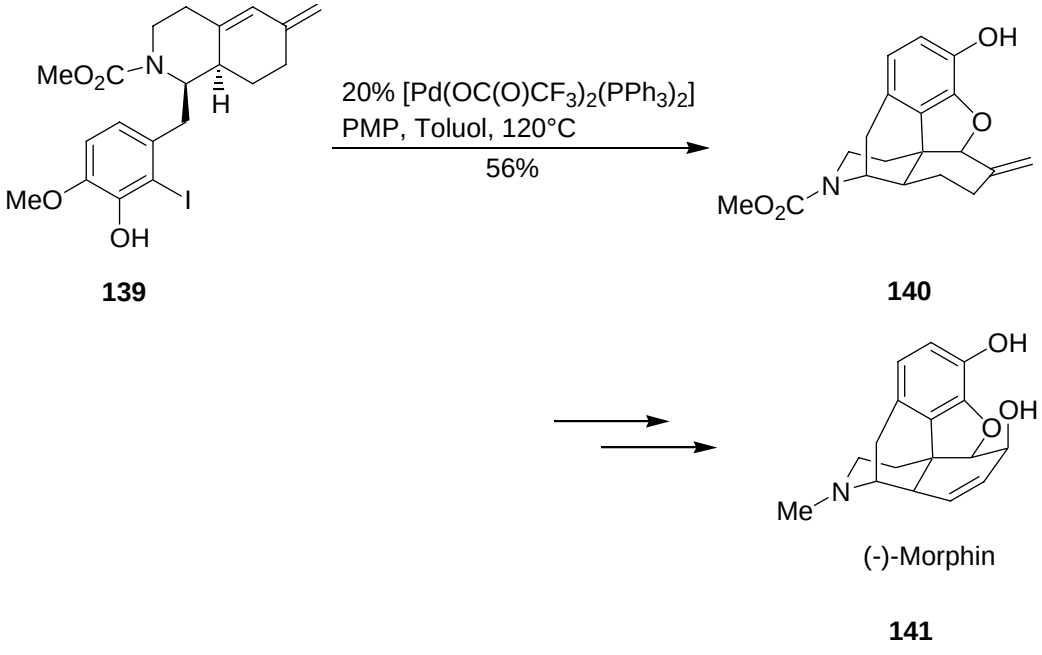


138

	Nu[1]	**Bedingungen**	**Äquiv**	**Produkt**	**Ausbeute**
1.	NaN_3	TPPTS 30mol% EE/H_20 1:1	3.0	 **137**	34%
2.		ohne Ligand CH_2Cl_2	3.0	 **137**	47%

2.5. Heck-Studie am Homoallylalkohol Start Templat

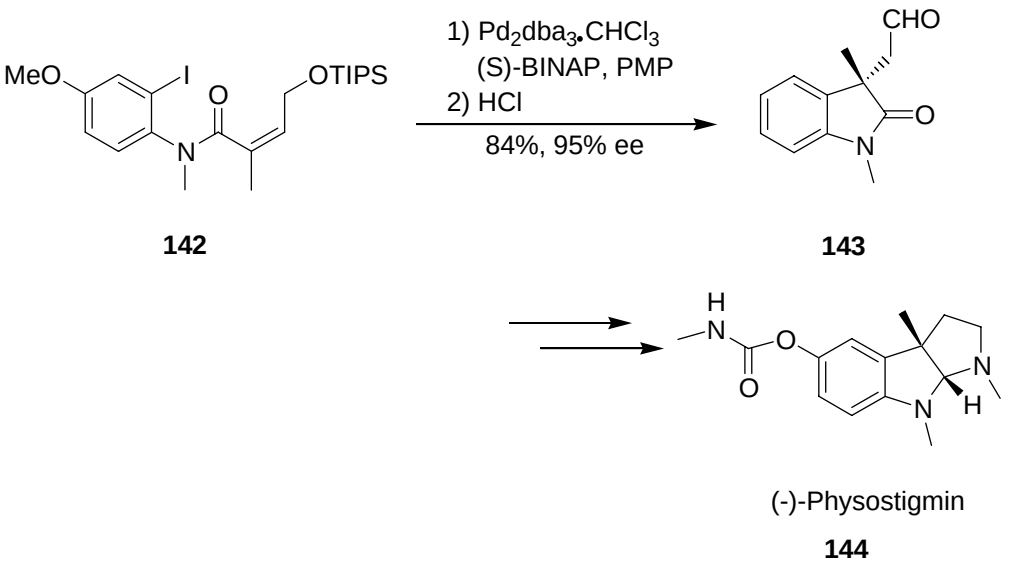
Eine weitere Palladium-katalysierte Kreuz-Kupplung von großer Beliebtheit ist die erstmals im Jahre 1968 von *R. F. Heck*[124] beschriebene gleichnamige Reaktion von Aryl- und Alkenylhalogeniden mit Alkenen. Nachdem diese Methode für lange Zeit in Vergessenheit geriet, zählt sie heute zu einer der nützlichsten und vielseitigsten Transformationen in der modernen organischen Chemie. Ihr großer Vorteil für die Diversitäts-orientierte Synthese liegt dabei in der Toleranz einer Vielzahl von funktionellen Gruppen wie Ketonen, Estern oder Amiden, was vor allem den Aufbau komplexer Molekülstrukturen stark vereinfacht. Ihre Leistungsfähigkeit diesbezüglich stellt sie beispielhaft in zahlreichen Naturstoffsynthesen unter Beweis. Sie stellt z. B. einen wichtigen Schlüsselschritt in der Synthese des Alkaloids Morphin dar[125] (Schema 34).



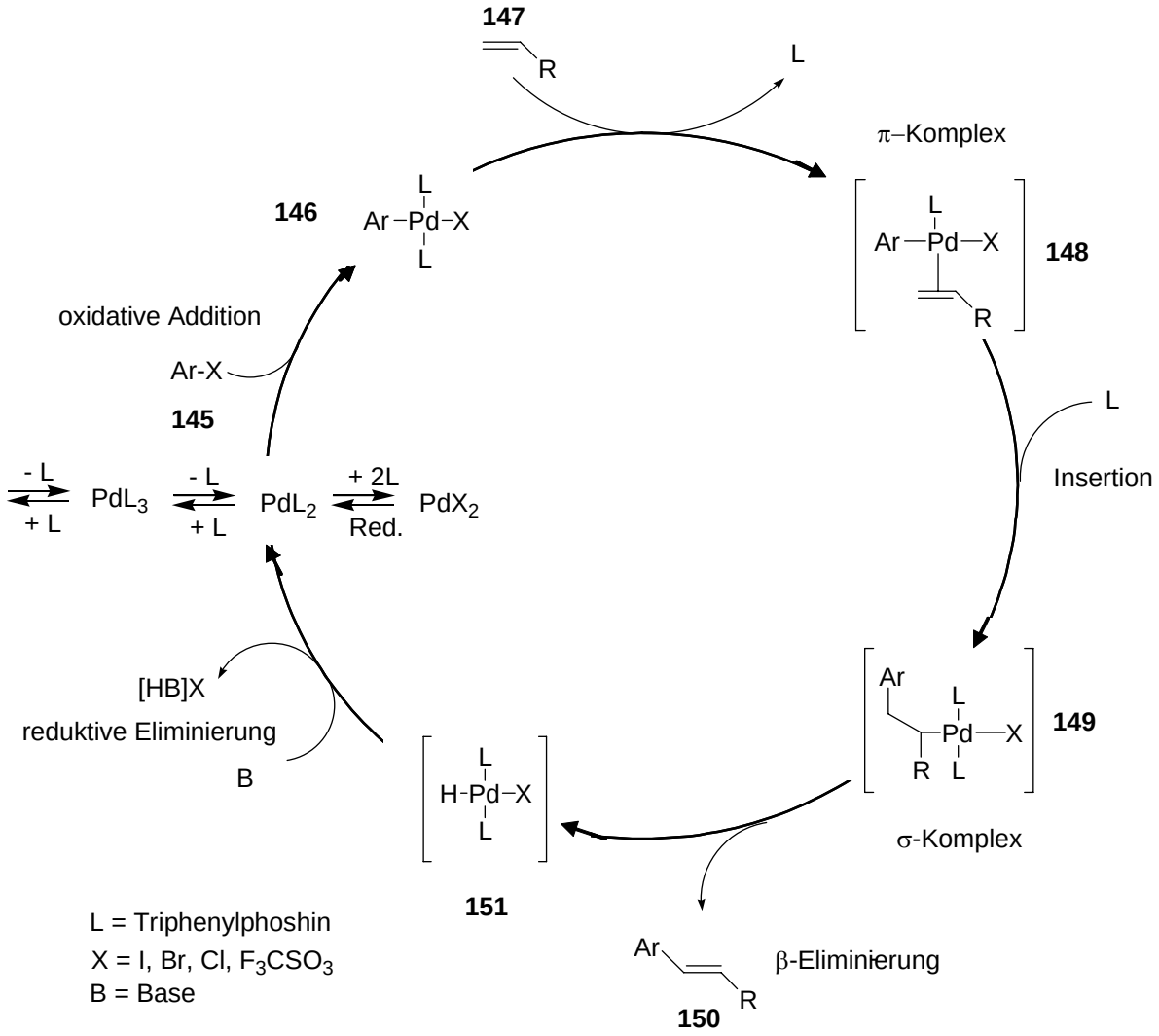
139 **140** **141**

Schema 34: (-)-Morphin-Synthese nach *L. E. Overman*.

Zusätzliches Interesse erfährt die Heck-Reaktion durch die Möglichkeit einer enantioselektiven Reaktionsführung durch den Einsatz chiraler Hilfsstoffe, welche erstmals im Jahre 1989 von *Shibasaki et al.*[126] und *Overman et al.*[127] unabhängig voneinander entwickelt wurde. So gelang *L. E. Overman* der Zugang zu (-)-Physostigmin **144**, einem indirekten Parasympathomimetikum, mit einem Enatiomerenüberschuss von 95%. Als chirales Auxiliar wurde hier (S)-BINAP eingesetzt (Schema 35).



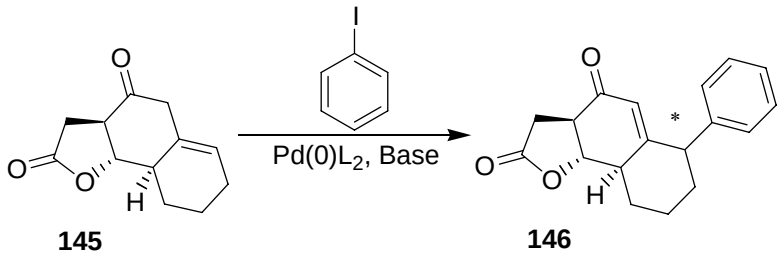
Schema 35: (-)-Physostigmin-Synthese nach *L. E. Overman*.



Schema 36: Allgemeiner Katalysecyclus der Heck-Reaktion.

Zwar ist der exakte Mechanismus der Heck-Reaktion noch nicht in allen Details geklärt, jedoch gibt das Schema 36 eine Übersicht über den allgemein akzeptierten Reaktionsablauf, welcher bislang bei der Deutung der Versuchsergebnisse gute Dienste leistet[128]. Bei dem Katalysator handelt es sich vermutlich um einen koordinativ ungesättigten 14-Elektronen-Palladium(0)-komplex, der meist aus Palladiumsalzen wie Palladium(II)-acetat *in situ* generiert wird. Zugesetzte tertiäre Amine wirken als basische Reduktionsmittel. Im ersten Schritt kommt es zu einer oxidativen Addition des Halogenids **145** an den Palladium(0)-Komplex. Unter Ausbildung des π-Komplexes **148** koordiniert das Palladium(II)-Ion **146** an das Olefin **147**. Nach einer Insertion in die Pd-Aryl-Bindung entsteht nun der σ-Komplex **149**. Unter synperiplanarer β-Hydrideliminierung löst sich schließlich die Hydrido-Palladium-Spezies **151** vom Produkt **150** ab. Im letzten Schritt des Katalysekreises kommt es zu einer baseninduzierten reduktiven Eliminierung von HX und somit zur Rückbildung der aktiven Palladium(0)-Spezies. Bei den meisten literaturbekannten Anwendungen handelt es sich um intramolekulare Varianten der Heck Reaktion. Sie sind in der Regel unproblematischer in ihrer Durchführung, da auch die Verwendung schwach reaktiver Alkene möglich ist. Im Gegensatz dazu hat sich die Arbeitsgruppe um *Larock et al.*[129] näher mit der intermolekularen Reaktionsführung beschäftigt. Ihre Untersuchungen konzentrierten sich dabei auf unsubstituierte cyclische Alkene mit einer Reihe verschieden substituierter Arylhalogenide.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte daher die Nutzbarmachung einer Palladiumkatalysierten Kreuzkupplung nach Heck näher beleuchtet werden. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf der Gewährleistung einer hohen Diversität der Produkte mit der anschließenden Möglichkeit von ebenfalls diversifizierenden Folgereaktionen. Im Rahmen der Diplomarbeit von *M. Pichlmaier*[130] wurde dieser interessante Aspekt der Transformation des Eudesmanolid-Grundgerüsts bereits aufgegriffen. Damals besonders aussichtsreich erschien es das Keton **152** auf beschriebene Weise zu funktionalisieren.



145 **146**

Schema 37: Versuch zur Heck Reaktion in homogener Phase (Diplomarbeit M. Pichlmaier).

Da es sich bei **152** um ein cyclisches Alken handelt und somit eine freie Drehbarkeit nicht möglich ist, um ein *trans*-Alken zu bilden, sollte in diesem Fall eine regioselektive *syn*-Eliminierung des α-ständigen Carbonyl-Protons ausschließlich zum Michaelsystem **153** führen.

Erstaunlicherweise finden sich in der Literatur kaum Beispiele für intermolekulare Heck-Reaktionen mit strukturell komplexen Olefinkomponenten wie der in dieser Arbeit vorgestellten. Alle von M. Pichlmaier durchgeführten Experimente in homogener Phase unter den in Tabelle 12 angegebenen Bedingungen lieferten kein Produkt und das Startmaterial wurde fast vollständig zurückisoliert.

Tabelle 12: Kupplungsversuche durch homogene, intermolekulare Heck-Reaktion (Diplomarbeit Pichlmaier).

	LM	**Kat.**	**Ligand**	**Base**	**T [°C]**	**Zeit [h]**	**Ergebnis**
1.	THF	$Pd(OAc)_2$	PPh_3	Ag_2CO_3	Reflux	17	Keine Rkt.
2.	DMF	$Pd(OAc)_2$	PPh_3	$NaOAc/Bu_4NBr$	RT	15	Keine Rkt.
3.	CH_3CN	$Pd(OAc)_2$	PPh_3	$CsCO_3$	Reflux	60	Keine Rkt.
4.	Toluol	$Pd(OAc)_2$	dppe	PMP/Bu_4NOAc	Reflux	17	Keine Rkt.

dppe:1,2-bis(diphenylphosphino)ethan; PMP: 1,2,6,6-Pentamethylpiperiden

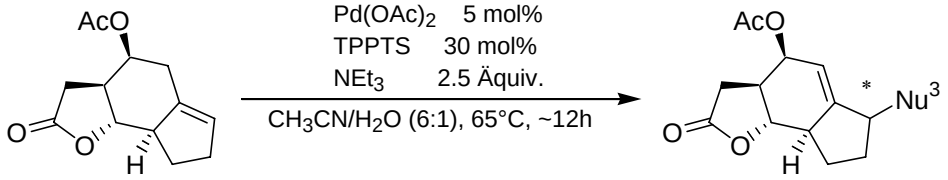
Als mögliche Erklärung für das Scheitern dieser Bemühungen sah man zunächst die sterisch anspruchsvolle Struktur des verwendeten Substrats, in welchem die Ausbildung des postulierten π-Komplexes mit der trisubstituierten Doppelbindung für das Palladium erschwert ist. Ein weiterer Hinderungsgrund könnte jedoch auch die fehlende Aktivierung des Olefins durch Substituenten sein. Zunächst wurden alle Bemühungen zur Heck-Reaktion eingestellt.

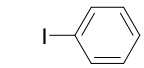
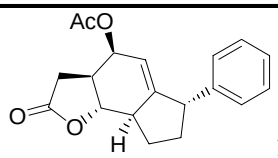
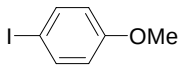
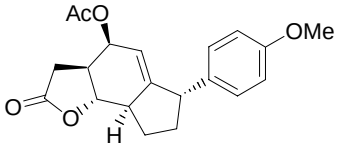
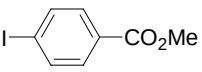
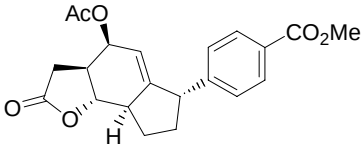
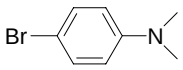
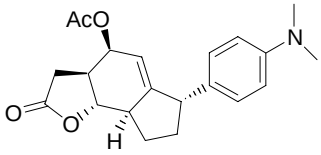
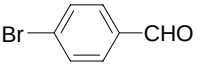
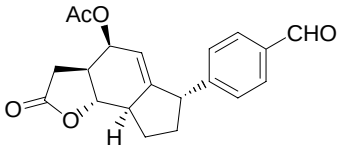
Erneut aufgegriffen wurde diese Thematik mit der erfolgreichen Durchführung der allylischen Substitution in heterogener Phase. Anfänglich zeigte eine homogene Reaktionsführung hier ebenfalls keinen Erfolg, jedoch lieferte ein Wechsel der Reaktionsbedingungen die gewünschten Resultate. Interessant ist daher die Untersuchung, ob ein analoger Effekt für eine Zweiphasen-katalysierte Heck-Reaktion zu beobachten ist. Arbeiten von Amatore und Jutand[131] haben gezeigt, dass die Anwesenheit von Wasserspuren im Lösungsmittel einen wesentlichen Faktor für einen erfolgreichen Reaktionsstart der Heck-Reaktion darstellt. Aus

Palladium(II)acetat, Triphenylphoshin und Wasser entsteht das Bis(triphenylphosphan)palladium(0)acetat, der aktive Katalysator der „klassischen“ Heck-Reaktion[132].

Erstaunlicherweise lieferten die Umsetzungen des 5,6,5-tricyclischen Eudesmanolids **154** mit verschiedenen Arylhalogeniden unter wässrig/organischer Reaktionsführung tatsächlich jeweils die erwarteten Heck-Produkte in moderater Ausbeute (Tabelle 13).

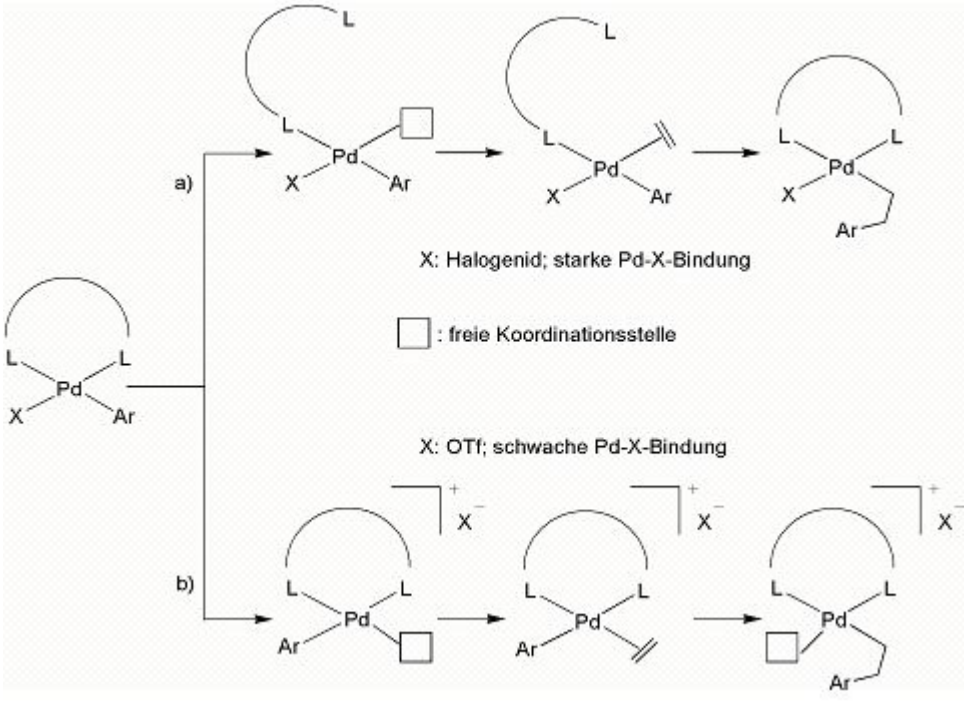
Tabelle 13: Zweiphasenkatalysierte Heck-Reaktion.



	Nu^3-X	Äquiv.	Produkt (Hauptdiastereoisomer)	dr	Ausbeute
1.		1.2	 **155**	74:26	51%
2.		1.3	 **156**	74:26	56%
3.		1.5	 **157**	67:33	47%
4.		1.2	 **158**	65:35	31%
5.		1.2	 **159**	87:13	50%

Weiterhin konnte eine leichte Diastereoselektivität beobachtet werden. So erfolgt die Addition der Palladiumspezies an die Doppelbindung bevorzugt *anti* zum axial-ständigen Homoallyl-acetat. Eine Steigerung der Selektivität kann somit durch die simple Einführung einer sterisch anspruchsvolleren Hydroxyschutzgruppe im Vergleich zum Acetat, sowie einer weiteren Verwendung räumlich stark abschirmender Liganden erreicht werden. Bislang wurde dieser Sachverhalt jedoch nicht näher analysiert. Führt man die Heck-Reaktion mit dem ungeschützten, sekundären Alkohols durch, so beobachtet man zusätzlich zur Kreuzkupplung auch die basenvermittelte Umlactonisierung (siehe Kapitel 2.4.1.) als auftretende Nebenreaktion und man erhält ein Gemisch verschiedener Reaktionsprodukte.

Bleibt nur noch zu klären, weshalb die Verwendung eines wasserlöslichen Phosphin-Liganden hier ebenfalls maßgeblich für einen erfolgreichen Reaktionsablauf notwendig ist? Man unterscheidet zwischen zwei möglichen Reaktionswegen der Heck-Reaktion: Einem neutralen und einem kationischen. Ob es sich nun um eine neutrale oder kationische Katalysatorspezies handelt hängt dabei weitgehend vom eingesetzten Liganden und der beteiligten Abgangsgruppe ab. Verschiedene Konkurrenzexperimente haben gezeigt, dass auch elektronische Effekte des Olefins eine Rolle spielen. Elektronenarme Alkene reagieren beispielsweise schneller über einen neutralen, elektronenreiche Alkene hingegen schneller über einen kationischen Reaktionsmechanismus[133].



Schema 38: Neutraler und kationischer Reaktionsweg der Heck-Reaktion nach *Wall et al.*.

Zwar berichten *Wall et al.*[134] von einem neutralen Reaktionsablauf wenn es sich bei der Abgangsgruppe des Substrats um ein Halogenid handelt, da die stärkere Koordination zum Palladium in diesem Fall bestehen bleibt und es in diesem Fall zu einer Entfernung eines Liganden aus der Koordinationssphäre kommt (siehe Schema 38). Ohne Zusatz eines wasserlöslichen Phosphinliganden wurde allerdings im vorgestellten Problemfall keine Reaktion beobachtet. Vermutlich muss daher im vorliegenden Beispiel dieser Arbeit von einem Reaktionsablauf mit geladenen Intermediaten ausgegangen werden, obwohl es sich bei den diskutierten Abgangsgruppen um die Halogenide Iodid und Bromid handelt. Wie bereits für die heterogene allylische Aminierung (siehe Kapitel 2.3.2.2.) postuliert, müssen hier ebenfalls elektronische Einflüsse, die eine Aktivierung des homoallylischen Substratmoleküls zur Folge haben, als Erklärung angeführt werden. Eine Literaturrecherche zur Diskussion einer analogen Problematik blieb leider ergebnislos. Über eine vergleichbare Abhängigkeit einer erfolgreichen Substrat-Umsetzung mit Palladium als Katalysator unter ausschließlich zweiphasenkatalytischen Synthesebedingungen wurde in der Literatur bislang nicht berichtet.

Mit der erfolgreichen Durchführung der beschriebenen Heck-Reaktionen eröffnet sich nun unmittelbar eine weitere Syntheseroute zum Aufbau komplexer Substanzbibliotheken. Zuerst müsste allerdings eine Optimierung der Kreuzkupplung vorgenommen werden. Ausbeute und Diastereoselektivität müssen noch verbessert werden, bevor an weitere Manipulationen zu denken ist. Zukünftige Untersuchungen sollen die im Rahmen dieser Arbeit bearbeiteten Synthesekonzepte als eine solide Basis aufgreifen und ihre Weiterentwicklung vorantreiben, um somit letztlich eine umfangreiche Bibliothek hochkomplexer Eudesmanolid-Derivative zu generieren.

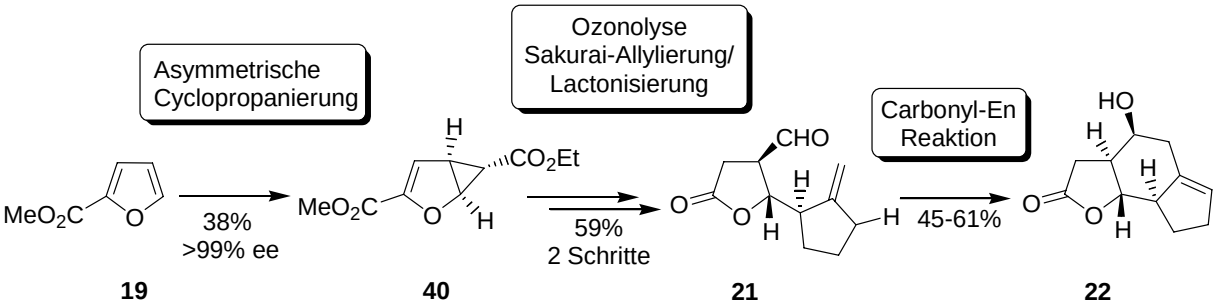
C Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausblick

Synthese der zentralen Eudesmanolid-Schlüsselbausteine

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Entwicklung eines flexiblen Bauplans für eine Diversitäts-orientierte Synthese. Zentraler Baustein dieser möglichst vielseitigen Derivatisierung ist das 5,6,5-tricyclische Eudesmanolidanalogon **22**. Es konnten verschiedene kleine Pilotbibliotheken dargestellt werden, die einen guten Einblick über das Potential und in das Reaktionsverhalten des diskutierten Naturstoffderivates geben. Im Folgenden werden die verschiedenen, erarbeiteten Synthesekonzepte übersichtlich zusammengefasst und es soll ein kurzer Ausblick auf weiterführende Manipulationen gegeben werden.

Start Templat 1

Ausgangsverbindung **22** konnte über eine von *Reiser et al.* bereits im Jahre 2004 etablierte, vierstufige Sequenz, welche als Grundbaustein von Furan-2-carbonsäuremethylester **19** ausgeht, stereoselektiv zugänglich gemacht werden. Schlüsselschritte hierbei waren eine regio-, diastereo- und enantioselektive Kupfer(I)-katalysierte Cyclopropanierung von **19**, welche den Bicyclus **40** lieferte, der nach Ozonolyse der zweiten C=C-Doppelbindung in den Cyclopropylcarbaldehyd **41** überführt werden konnte. Der weitere Aufbau zum γ-Butyrolactonaldehyd **21** erfolgte mittels einer hoch diastereoselektiven Sakurai-Allylierung des cyclischen Allylsilans **20** und einer sich unmittelbar anschließenden basenvermittelten Retroaldol / Lactonisierungs-Kaskade zu **21**. Das 5,6,5-tricyclische Grundgerüst **22** der 12,6-Eudesmanolide konnte schließlich mit Hilfe einer intramolekularen Carbonyl-En-Reaktion verwirklicht werden, die ebenfalls hoch regio- und diastereoselektiv verlief.

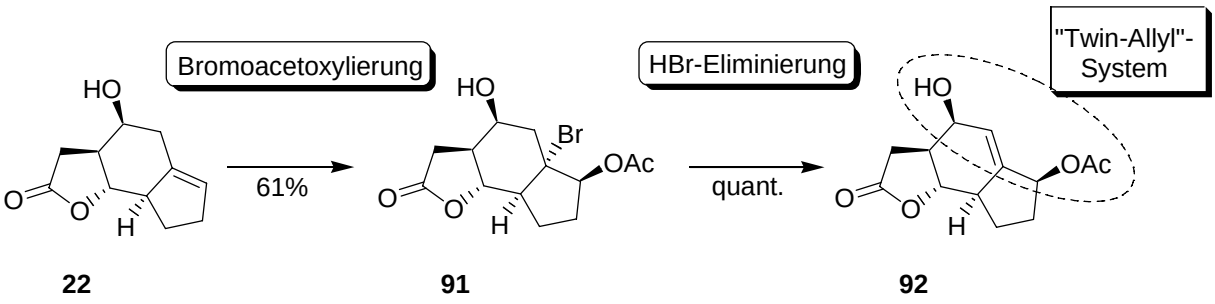


Schema 39: Darstellung des 5,6,5-tricyclischen Eudesmanolid-Grundgerüsts **22**..

Die Eudesmanolide, welche zur Familie der Sesquiterpenlactone gehören, zeigen ein breites Spektrum der verschiedensten biologischen Aktivitäten, wie bereits detailliert in der Einleitung dieser Arbeit geschildert. Das Molekülgerüst **22** stellt somit ein interessantes Target für die Entwicklung einer „DOS planning strategy“ dar. Ein daraus resultierender Aufbau einer wirkstoffähnlichen Substanzbibliothek und deren Screening machen diesen Ansatz besonders attraktiv für einen Einsatz in der modernen Arzneimittelforschung.

Start Templat 2

Weiterhin konnte Start Templat 1 mittels einer oxidativen Funktionalisierung der trisubstituierten Doppelbindung elegant in das Start Templat 2 **92** transformiert werden. Die Umsetzung erfolgte hierbei mittels einer diastereoselektiv verlaufenden Bromoacetoxylierungsreaktion von **22** und einer sich anschließenden regioselektiven HBr-Eliminierung von **91** zu **92**.



Schema 40: Darstellung des doppelseitigen Allylsystems durch Bromoacetoxylierung von Start Templat 1 (**22**).

Dieser zweite Grundbaustein **92** zeichnet sich vor allem durch sein hohes Maß an Flexibilität aus. Das Element eines doppelseitigen, skelettüberspannenden Allylsystems erlaubt eine besonders effektive und raumgreifende Funktionalisierung des starren Tricyclus in zwei cyclischen Domänen mit Hilfe nur einer zentralen Doppelbindung.

Bauplan-Entwicklung für eine Diversitäts-orientierte Synthese

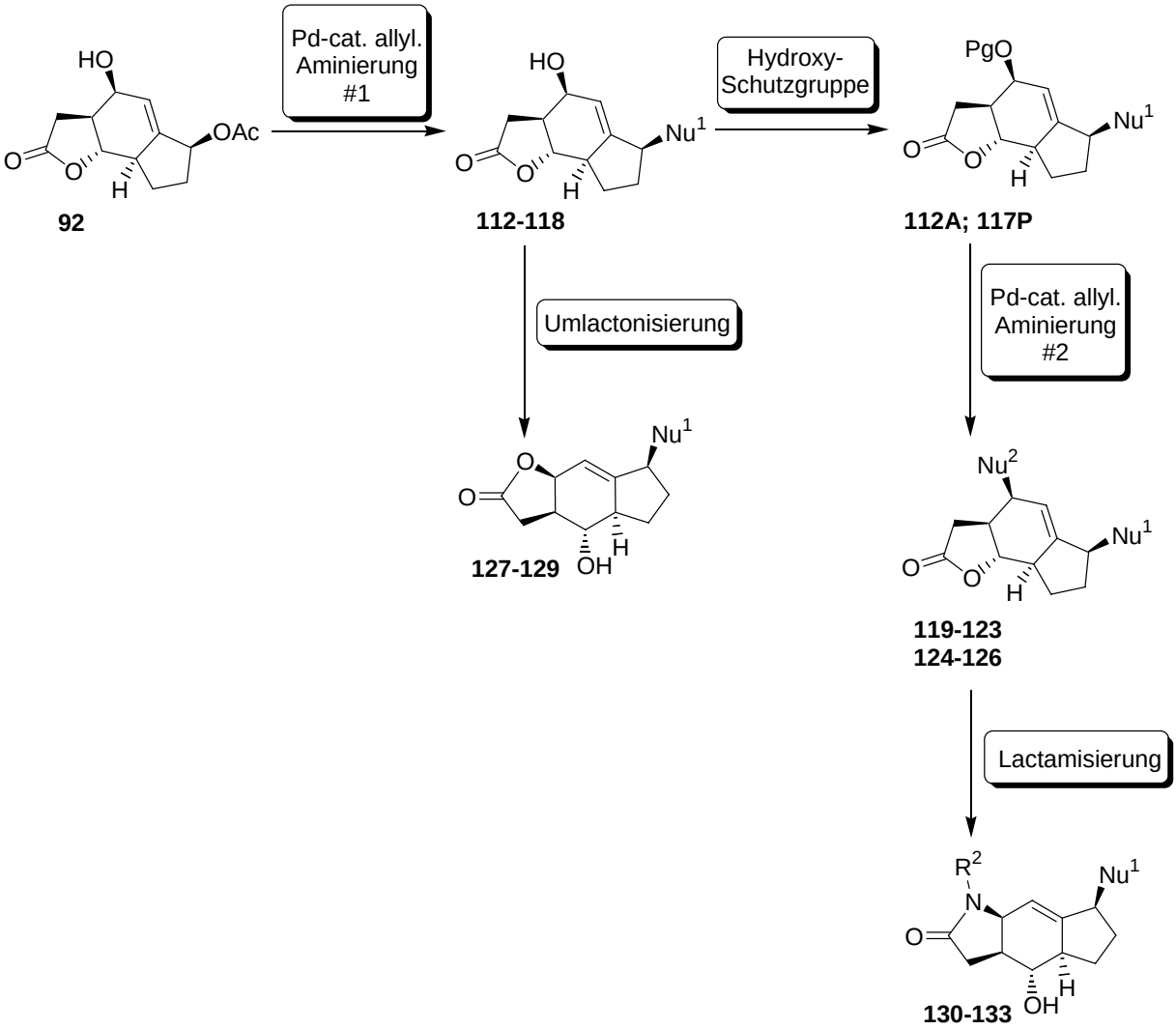
Im Rahmen verschiedener Untersuchungen zur Nutzbarmachung der homoallylischen bzw. der doppelt-allylischen Einheit entschied man sich schließlich für eine Palladium-gestützte Funktionalisierungssequenz beider Modellverbindungen. Schema 41 gibt einen zusammenfassenden, anschaulichen Überblick über die bereits ausgearbeitete sequenzielle Modifizierung des „Twin-Allyl"-Systems **92**. Mit Hilfe des hierbei gesammelten Erfahrungsschatzes soll dann kurz skizziert werden, welche zusätzlichen Derivatisierungswege für die beiden eudesmanolid-ähnlichen tricyclischen Grundkörper weiterhin denkbar sind und es wird ein weiterführender Ausblick auf sogenannte „second generation manipulations" gegeben.

DOS-Konzept für Start Templat 2 mit kleiner „Pilot-Library".

Der hier beschriebene und auch realisierte Ansatz ermöglicht es, eine große Vielzahl an naturstoffähnlichen Substanzen herzustellen. Mehrere aussichtsreiche Reaktionen wurden sorgfältig ausgewählt und einer individuellen Validierung unterzogen. Die Eignung wurde über kleine Referenzbibliotheken ermittelt, um so unvorhergesehene Probleme rechtzeitig zu erkennen und spätere Komplikationen zu vermeiden.

Bei der Strategieentwicklung zu diesem DOS-Konzept verließ man sich auf äußerst milde Reagenzien und effiziente stereoselektive Synthesemethoden. Schlüsselschritt zur Transformation des biallylischen Dreiringsystems **92** war eine stereoselektive Palladium-katalysierte allylische Aminierung, welche die gewünschten Substitutionsprodukte (**112-118**) in sehr guter Ausbeute lieferte. Die erfolgreiche Durchführung dieser Reaktion gelang ausschließlich unter Zweiphasenkatalyse, die einen Spezialfall der heterogenen Katalyse darstellt. Als wasserlösliches Katalysatorsystem diente $[PdCl(\eta^3\text{-}C_3H_5)]_2$ / TPPTS. Die Vorteile dieser Methode liegen in einer einfachen Abtrennung der Katalysatorlösung und deren Rückführung, sowie in der Separation der Produkte durch einfaches Dekantieren. Vor allem der Aspekt der mehrmaligen Verwendung der Katalysatorsubstanz liefert einen entscheidenden Beitrag zur modernen umwelt- und ressourcenschonenden „Green Chemistry" und macht dieses Verfahren besonders attraktiv für einen industriellen Einsatz. Im weiteren Verlauf dieser Modellstudie konnte zum einen die basenkatalysierte Umlagerung zum *cis*-Lacton (**127-129)** demonstriert werden und zum anderen eine zweite allylische Substitution (**119-123; 124-126**), welche nach Aktivierung des Allylalkohols durch Überführung in den jeweiligen Acetat- bzw. Phosphatester (**112A; 117P**) möglich war. Handelt es sich bei der zweiten allylischen Aminierung um ein primäres

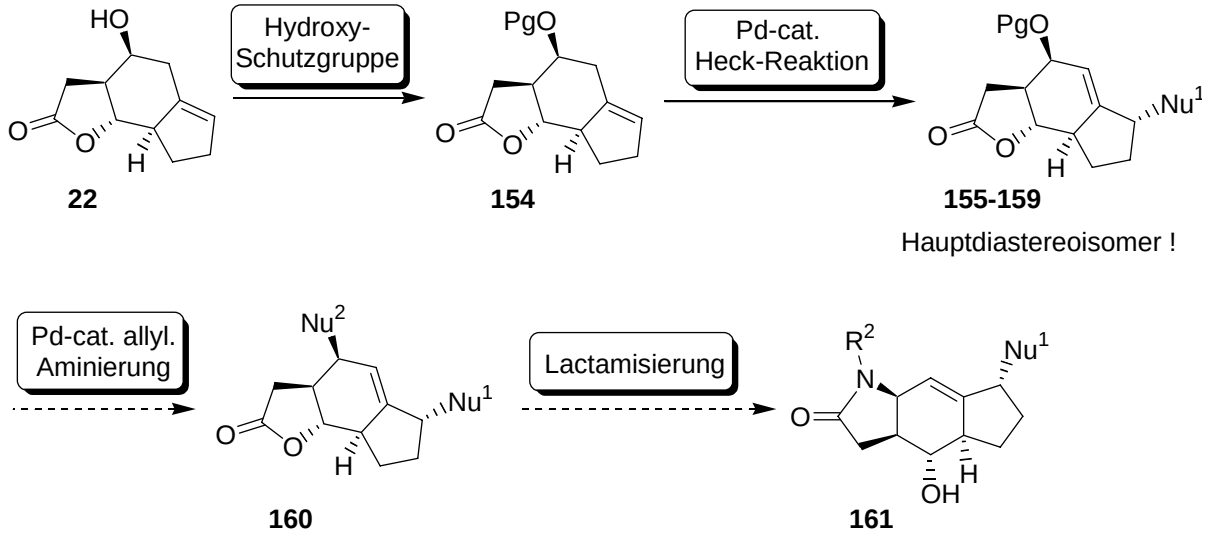
Amin als neu eingeführten Substitutenten, so kann analog zur Umlactonisierung eine basenkatalysierte Lactamisierung (**130-133**) durchgeführt und somit erneut eine neue Gerüststruktur zugänglich gemacht werden.



Schema 41: Übersicht zur Funktionalisierung am Start Templat 2.

Konzeptentwurf für Start Templat 1.

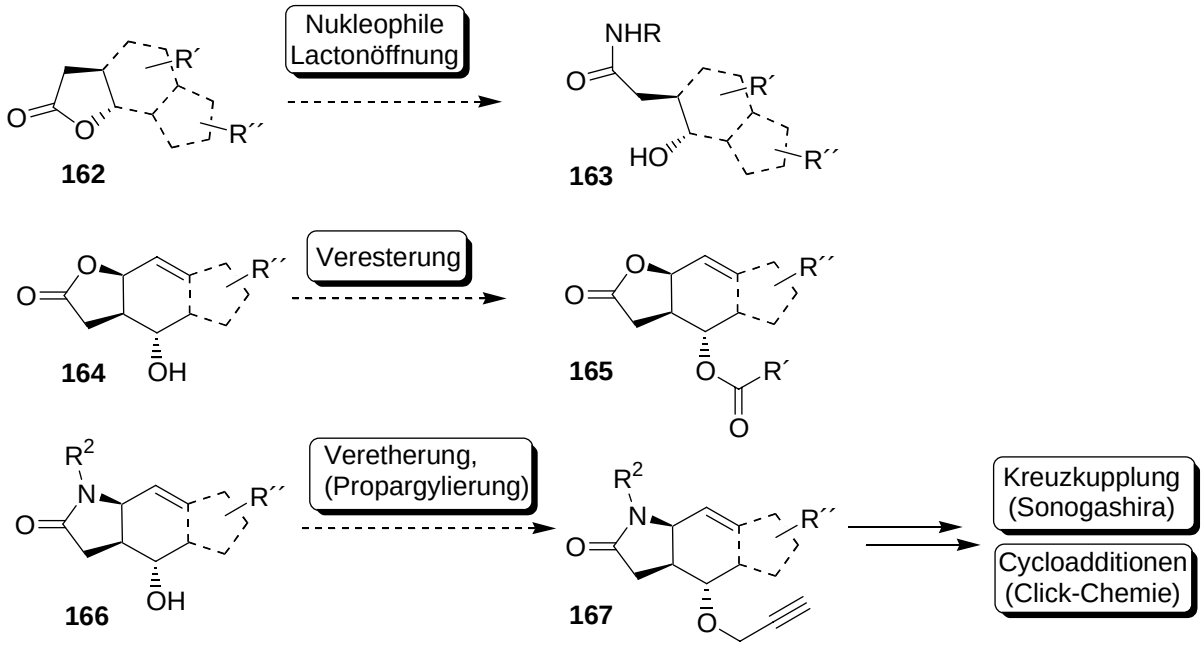
Im Rahmen weiterer Untersuchungen, deren Ziel ebenfalls die Vorbereitung einer effizienten DOS-Synthese war, wurde eine zweite Modellstudie entwickelt. Das zugehörige hydroxygeschützte 5,6,5-Ringsystem **154** wurde mittels einer intermolekularen Heck-Reaktion umgesetzt. Dies gelang ebenfalls nur mit Hilfe eines zweiphasigen katalytischen Verfahrens unter Verwendung des Übergangsmetalls Palladium und TPPTS als Liganden. Die Reaktionen verliefen dabei mit moderater Ausbeute, unter regioselektiver β-Eliminierung und es konnte eine leichte Präferenz der Diastereoselektivität aufgrund der räumlichen Struktur ausgemacht werden, welche aus der räumlichen Struktur der Doppelbindung im Substrat resultiert. Eine Optimierung der Heck-Reaktion wäre somit Aufgabe zukünftiger Bemühungen. Im weiteren Verlauf dieses Konzeptvorschlags könnte sich erneute eine Funktionalisierung mittels Palladiumkatalysierter Aminierung zu **160** anschließen und diese Sequenz wiederum durch eine Gerüstumlagerung zum *cis*-Lactam **161** abgerundet werden.



Schema 42: Möglicher Ansatz für Start Templat 1.

Ausblick

Ziel im Rahmen der vorliegenden Arbeit war die Planung eines möglichst vielseitigen und effektiven Syntheseweges zur Herstellung von Substanzbibliotheken basierend auf dem 5,6,5-tricyclischen Eudesmanolid-Gerüst. Die gewonnenen Ergebnisse sollen zur Herstellung einer großen Anzahl von neuartigen Substanzen genutzt werden und möglichst alle strukturellen Eigenschaften des Naturstoffderivats ausnutzen. Eine chemische Variabilität wurde dabei vor allem durch die Anwendung übergangsmetall-katalysierter Reaktionen erreicht (siehe Schema 41 + 42). Das Potential an möglichen Angriffspunkten für eine weitere Derivatisierung ist damit allerdings noch nicht ausgeschöpft. Jede Substanz **162** mit einer Lactoneinheit kann beispielsweise durch nukleophilen Angriff eines Stickstoffnukleophils zusätzlich geöffnet werden. Beispiele hierfür finden sich in Kapitel 2.3.1.2. wieder. Eine auf diese Weise freigesetzte sekundäre Alkoholfunktion steht dann für weitere Modifikationen offen, wie dies ebenfalls in den Umlagerungsfällen zu den *cis*-konfigurierten Gerüsten **164** und **166** der Fall ist.



Schema 43: Weitere Derivatisierungsmöglichkeiten an den verschiedenen Substrat-Kollektiven.

Bei all diesen Manipulationen wie sie in dieser Arbeit durchgeführt wurden, handelte es sich ausschließlich um Veränderungen am zentralen Gerüstkomplex selbst. Es kann daher von Manipulationen erster Ordnung gesprochen werden. Sie sind der Schlüssel zu einer weiteren Vorwärtsentwicklung in der Syntheseplannung. Zuvor eingeführte Propargylreste können beispielsweise für eine palladium-kupferkatalysierte Sonogashira-Kupplung nutzbar gemacht werden, oder man setzt das Augenmerk hier auf eine weitere Modifizierung mittels 1,3-

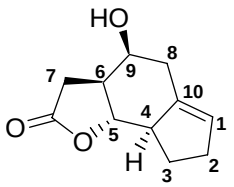
dipolarer Cycloaddition zum Aufbau verschiedener Heterocyclen. Eine Azidfunktion, wie sie durch allylische Substitution in das bearbeitete System integriert wurde, kann zum einen in einer sog. „Click Reaktion“ nach *Huisgen*[135] oder in einer Staudinger-Ligation[136] als ein wertvolles Diversitäts-erzeugendes Element fungieren. Dieses Potential an sogenannten Manipulationen zweiter Ordnung ist nahezu unbegrenzt und diese Logik kann stetig weiterentwickelt werden. Ziel weiterer Bemühungen ist daher die gewonnenen Erkenntnisse als grundlegendes Prinzip aufzugreifen und die Strategie dieses vorgestellten Diversitäts-orientierten Synthesekonzepts weiter voranzutreiben.

D Experimenteller Teil

1. Allgemeines

^{1}H-NMR-Spektren wurden an den Geräten Bruker Avance 300 (300 MHz), Bruker Avance 400 (400 MHz) und Bruker Avance 600 (600 MHz) aufgenommen. Die Angabe der chemischen Veschiebung δ erfolgt in [ppm], kalibriert wurde auf Chloroform-d_1 (7.26 ppm), Methanol-d_4 (3.34 ppm) oder Tetramethylsilan (0.00 ppm) als interner Standard. Die Spektren wurden nach 1. Ordnung ausgewertet und die Angabe der Kopplungskonstante *J* erfolgt in Hertz [Hz]. Die Spinmultiplizitäten wurden folgendermaßen abgekürzt: s = Singulett, bs = breites Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, dt = Dublett eines Tripletts, dd = doppeltes Dublett usw.. Die Bestimmung der Diastereomerenverhältnisse erfolgte aus der Relation der Integrale der entsprechenden Protonensignale.

^{13}C-Spektren wurden bei 75 MHz (Bruker Avance 300), 100 MHz (Bruker Avance 400) und 151 MHz (Bruker Avance 600) aufgezeichnet. Primäre und tertiäre Kohlenstoffsignale wurden mit „+“ gekennzeichnet, sekundäre mit „-“ und quartäre Signale mit „$C_{quart.}$“. Die Zuordnung der Signale erfolgte in den meisten Fällen anhand der Auswertung zweidimensionaler NMR-Experimente (COSY, HSQC, HMBC, NOESY).

Wichtig: Die Zuordnung der Signale erfolgte nach der in jeder Strukturformel angegebenen Nummerierung. Sie wurde willkürlich festgelegt und folgt nicht den IUPAC-Leitlinien. Durch Festlegung dieses intern einheitlichen Nummerierungsstandards wird ein einfacher Vergleich der verschiedenen Spektren ermöglicht und somit ein besserer Überblick über die dargestellte Substanzbibliothek erreicht. (siehe nebenstehend Start Templat 1 als Beispiel)	

Infrarotspektren wurden mit einem Bio-Rad Excalibur Series FTS3000MX FT-IR-Spektrometer als KBr-Presslinge oder als Flüssigfilm zwischen NaCl-Platten, sowie an einem Bruker Tensor 27 FT-IR-Spektrometer mit ATR-Messeinheit aufgenommen.

Massenspektren wurden mit den Geräten Varian MAT 311A, Finnigan MAT 95 und Thermoquest Finnigan TSQ 7000 aufgenommen. Die in Klammern gesetzten Prozentzahlen geben die

Intensität der Peaks bezogen auf den Basispeak (I = 100%) wieder. Hochauflösung: Die Summenformeln wurden durch Überprüfung der berechneten präzisen Massen [± 3ppm] bestätigt.

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

Schmelzpunkte wurden an einer Schmelzpunktapparatur Büchi SMP 20 in Silikonölbad bestimmt und sind unkorrigiert. Substanzen ohne angegebenen Schmelzpunkt konnten nicht als Feststoff erhalten werden.

Einkristall-Röntgenstrukturanalysen wurden an einem STOE-IPDS Diffraktometer (Stoe & Cie GmbH, Darmstadt) gemessen und in der zentralen Analytik der Universität Regensburg berechnet und ausgewertet.

Säulenchromatographien wurden an Kieselgel Geduran 60 (Merck, Korngröße 0.040-0.063 mm) als stationärer Phase durchgeführt.

Dünnschichtchromatographien wurden auf Kieselgel-DC-Aluplatten 60 F_{254} der Firma Merck erstellt. Der qualitative Substanznachweis erfolgte dann durch Bestrahlung mit einer UV-Lampe (λ = 254 nm, 366 nm) und zusätzlich durch Anfärben mit verschiedenen **Entwicklerlösungen** wie: Vanillinschwefelsäure (500 mg Vanillin, 10 mL Essigsäure, 3 mL konz. H_2SO_4, 85 mL Methanol); Mostain (4 g Ammoniummolybdat, 80 mg $Ce(SO_4)_2$, 80 ml 10 %-ige H_2SO_4).

Kommerzielle **Grundchemikalien** wurden in hoher Qualität bezogen und soweit nicht anders in der Vorschrift vermerkt, ohne weitere Reinigung verwendet. Die zur Synthese verwendeten **Lösungsmittel** wurden nach üblichen Vorschriften getrocknet und destilliert.

Schutzgas: Alle Reaktionen unter Beteiligung sauerstoff- oder hydrolyseempfindlicher Chemikalien wurden in ofengetrockneten und ausgeheizten Reaktionsgefäßen (~ 300°C) unter vorgetrockneter Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

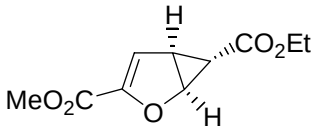
Externe Kühlung: Bei Kühlung auf Temperaturen < -40°C wurde ein Kryostat Haake EK 90 bzw. eine Kältemischung aus Trockeneis / Isopropanol (-78°C) verwendet.

Die folgenden Verbindungen wurden nach publizierten Vorschriften dargestellt:

Furancarbonsäuremethylester (**19**)[137], Diazoessigsäureethylester (**39**)[138], Cyclopent-1-enylmethyltrimethylsilan (**20**)[139], 2,2-Bis[4(S)-iso-propyl-1,3-oxazolinyl]propan (**42**)[140], Dimethyldioxiran (DMDO)[141], TPPTS[142].

2. Arbeitsvorschriften und Produktdaten

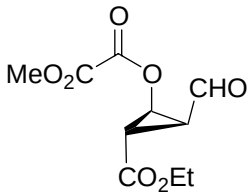
2.1. Darstellung des Start Templat 1



40

(1S,5S,6S)-(-)-2-Oxa-bicyclo[3.1.0]hex-3-ene-3,6-dicarboxylic acid 6-ethyl ester 3-methyl ester (40)[39, 40]

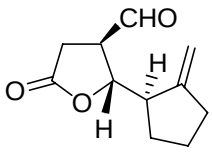
56.75 g (0.5 mol, MG = 126.11 g/mol) Furan-2-carbonsäureester (**19**) und 1.22 g (4.6 mmol, MG = 266.38 g/mol) Ligand **42** werden in einen Dreihalskolben vorgelegt und nach N_2-Spülung im Kryostat auf 0°C abgekühlt. Nach Zugabe von 1.22 g (3.4 mmol, MG = 361.69 g/mol) $Cu(OTf)_2$ wird die Reaktionsmischung 30 min. in der Kälte gerührt. Zu der entstandenen blauen Lösung gibt man 400 µL (4.1 mmol, MG = 108.14, ρ = 1.099 g/cm³) Phenylhydrazin und man beobachtet eine dunkelrote Verfärbung der Lösung. 653 g einer 8- %igen Lösung Ethyldiazoacetat in Dichlormethan (1.05 eq.) wird über 4 Tage mittels einer Volumenpumpe bei konstantem Volumenstrom zugetropft. Es kommt zu einer kontinuierlichen N_2-Entwicklung während der gesamten Reaktionsphase, die mittels eines Blasenzählers beobachtet werden kann. Nach Beendigung der Reaktion wird die Mischung über Aluminiumoxid (basisch, Aktivitätsstufe 1) filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der nicht umgesetzte Furanester wird mittels Vakuumdestillation (Ölpumpenvakuum: 0.1 mbar, $T_{Ölbad}$ = 75°C; T_{vap} = 50 °C) entfernt. Eine Reinigung des Rückstands erfolgt mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 5:1). Das Rohprodukt wird hierbei auf ca. drei Säulen verteilt (G0-Fritte, ∅ 12cm). Nach Kristallisation aus *n*-Pentan bei -25 °C erhält man 40.3 g (0.2 mol, 38 % der theoretischen Ausbeute) **40** als farblose Kristalle.



41

(1*S*,2*S*,3*S*)-(-)-Oxalsäure-2-formyl-3-ethoxycarbonyl-cyclopropylester-methylester (41):[40]

32.4 g (0.15 mol, MG = 212.12 g/mol) **41** werden in ca. 300 mL $CH_2Cl_{2abs.}$ gelöst und auf -78°C (Isopropanol/Trockeneisbad) abgekühlt. Anschließend wird mit Sauerstoff gespült und solange Ozon durch die Reaktionsmischung geleitet, bis sich die Reaktionsmischung blau verfärbt. Zur Entfernung des überschüssigen Ozons wird erneut solange Sauerstoff eingeleitet, bis sich das Reaktionsgemisch komplett entfärbt hat. Abschließend werden 44.6 mL (0.6 mol, 4.0 eq., MG = 62.13 g/mol, ρ = 0.85 g/cm³) DMS zugespritzt und der Reaktionskolben mit einem Trockenrohr verschlossen. Man rührt die Reaktionsmischung über Nacht im auftauenden Kältebad. Nach Zugabe von 30 mL gesättigter $NaHCO_3$-Lsg. wird die Reaktionsmischung in einen Scheidetrichter überführt und ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird einmal mit 10 mL CH_2Cl_2 rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch zweimal mit je 10 mL H_2O gewaschen, abgetrennt und dann über Na_2SO_4 getrocknet, abgesaugt und einrotiert. 33.0 g (0.14 mol, 90 % der theoretischen Ausbeute) **41** werden erhalten. Das hellgelbe, ölige Rohprodukt kann durch Rekristallisation und Kristallisation der Mutterlauge aus Diethylether bei -25°C als farblose Kristalle gewonnen werden. (In den meisten Fällen wurde es ohne Kristallisation weiter in der Allylierung umgesetzt.)



21

(2*S*,3*R*)-(-)-4-Formyl-5-(2-methyl-prop-2-enyl)-dihydro-furan-2-on (21):[40]

28.8 g (0.12 mol) **41** werden in 70 mL $CH_2Cl_{2abs.}$ gelöst und nach N_2-Spülung im Isopropanol/Trockeneisbad auf –78°C abgekühlt. Es folgt eine langsame Zugabe von 15.6 mL (1.05 eq., MG = 141.93 g/mol, ρ = 1.13 g/cm³) frisch-destilliertem, farblosem Bortrifluor-Etherat. Die Reaktionsmischung wird weitere 60 min. in der Kälte gerührt und im Anschluß 23.7 g

(1.3 Äquiv., MG = 154.32 g/mol) Allylsilan **20** zugegeben. Die Reaktionsmischung wird unter N_2-Schutz über Nacht in der Kälte gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 30-50 mL $NaHCO_3$-Lösung in der Kälte gequencht und langsam auf 0°C erwärmen lassen. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 30 mL CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einrotiert. Es erfolgt keine Trocknung mit Na_2SO_4. Man erhält 37.2 g (95 % der theoretischen Ausbeute) eines farblosen Öls, das ungereinigt in die Lactonisierung eingesetzt wird.

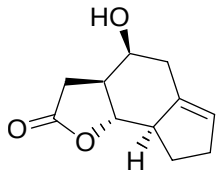
Für die Umsetzung zum Lacton wurden zwei verschiedene Strategien entwickelt, die von der bereits zuvor beschrieben Vorschrift leicht abweichen, in beiden Fällen jedoch die gleiche Ausbeute liefern.

Methode A (Base = Bariumhydroxid): 10 g (ungereinigt, max. 31 mmol) **43** werden unter N_2-Atmosphäre in 100 mL vorgekühltem $MeOH_{abs.}$ gelöst und im Eisbad auf ca. 0°C abgekühlt. Dann folgt die portionsweise Zugabe von 5.4 g (0.55 eq., MG = 315.48 g/mol) $Ba(OH)_2 \cdot 8\ H_2O$ gelöst in 10 mL $Methanol_{abs.}$ (30°C vorgewärmt) durch einen Tropftrichter. Die Reaktionsmischung verfärbt sich dabei von hellgelb nach gelb-orange. Eine zu schnelle Zugabe der Base oder eine zu hohe Reaktionstemperatur (>10°C) führen zu einer Violettfärbung des Ansatzes und sind Indikator für eine Zersetzung des Produktes. Der Reaktionsverlauf wird mittels DC-Kontrolle überprüft. Nach ca. 4h ist die Umsetzung abgeschlossen. Das Lösungsmittel Methanol wird am Rotationsverdampfer abgezogen (Vorsicht: $T_{Wasserbad} < 40$ °C) und der erhaltene Rückstand mehrmals mit Essigester aufgeschwemmt. Die Bariumsalze fallen hierbei als voluminöser Niederschlag aus. Die leichte Abtrennung der anorganischen Reste erfolgt mittels einer Zentrifuge. Die vereinigten organischen Zentrifugate werden am Rotationsverdampfer eingeengt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 1:1). Man erhält 3.9 g (20.1 mmol; 65 % der theoretischen Ausbeute für zwei Schritte, *dv* (2*S*/2*R*) = 95:5) **21** als farbloses Öl.

(Indiz für den Reinheitsgrad des erhaltenen Produkts ist, dass es bei einer Lagerung im Gefrierschrank (< - 25 °C) fest wird.)

Methode B (Base = Triethylamin): 10 g (ungereinigt, max. 31 mmol) des öligen Rückstands **43** werden unter N_2-Atmosphäre in 80 mL vorgekühltem $Methanol_{abs.}$ gelöst und im Eisbad auf 0°C abgekühlt. Über einen Tropftrichter gibt man kontinuierlich eine Lösung von 11.3 mL (2.0 eq., MG = 101.19 g/mol, $\rho = 0.73$ g/cm^3) NEt_3 gelöst in 20 mL $Methanol_{abs.}$ in der Kälte zu. Die Zugabe dauert ca. 15 min. Es wird auch eine orange Farbvertiefung beobachtet. Nach Zugabe der Base wird die Kühlung entfernt. Nach etwa 3-4h (DC-Monitoring) ist alles Start-

material verbraucht. Das Methanol wird am Rotationsverdampfer abrotiert (Vorsicht: $T_{Wasserbad}$ < 40 °C). Der ölige Rückstand wird in 150 mL CH_2Cl_2 aufgenommen und mit 50 mL 0.5 M HCl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 20 mL CH_2Cl_2 rückextrahiert und die vereinigten organischen Phasen noch einmal mit 50 mL H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 1:1) erhält man 4.1 g (21.1 mmol, 68 % der theoretischen Ausbeute für zwei Schritte, *dv* (2*S*/2*R*) = 95:5) **21** als farbloses Öl.

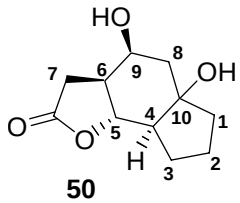


22

(3a*S*,4*S*,8a*R*,8b*S*)-4-Hydroxy-3,3a,4,5,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-2-one (22):[40b] (Achtung: veränderte Reaktionführung *)

860 mg (4.4 mmol) **21** werden unter N_2-Schutzatmosphäre in 70 mL vorgekühltem $CH_2Cl_{2abs.}$ gelöst und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Dann werden langsam 1.6 mL (2.0 eq., MG = 141.93 g/mol, ρ = 1.13 g/cm³) frisch-destilliertes Bortrifluor-Etherat zugegeben. Die farblose Reaktionsmischung verfärbt sich dabei nach hellbraun. Es wird noch weitere 15 - 20 Minuten. Bei 0 °C in der Kälte gerührt. Wird die Reaktionszeit verlängert kommt es zu einer weiteren Farbvertiefung, welche ein typisches Merkmal für den Zersetzungsprozess des Produktes ist. Die Reaktion wird durch Zugabe mit 10 mL gesättigter $NaHCO_3$-Lsg. gequencht und sofort ausgeschüttelt. Während der Hydrolyse der überschüssigen Lewissäure ändert sich die Farbe der organischen Phase wieder von braun nach gelb. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 10 mL CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und eingeengt. Das bräunliche Rohprodukt, welches einen kokosartigen Geruch aufweist wird mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 1:1) gereinigt und man erhält 393 mg (2.0 mmol, 46 % der theoretischen Ausbeute) **22** als weißen Feststoff.

(* Eine Reaktionsführung unter den beschriebenen Originalbedingungen[40b] bei RT und einem drastischen Überschuss an Lewissäure führte zu einer kompletten Zersetzung des Produktes.)



50

(3a*S*,4*S*,8a*S*,8b*R*)-4,5a-Dihydroxydecahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-2-one (50):[143]

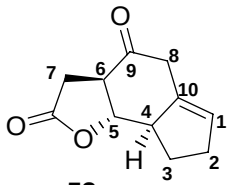
(* isoliertes Nebenprodukt)

1.1 g (5.7 mmol) **21** werden unter N_2-Schutzatmosphäre in 100 mL vorgekühltem $CH_2Cl_{2abs.}$ gelöst und auf -78 °C (Isopropanol/Trockeneisbad) abgekühlt. Dann werden langsam 2.1 mL (3.0 eq., MG = 141.93 g/mol, ρ = 1.13 g/cm³) frisch-destilliertes Bortrifluor-Etherat zugegeben. Die farblose Reaktionsmischung verfärbt sich hierbei im Gegensatz zur Darstellung von **22** kaum. Es wird weitere 17h in der Kälte bei -78 °C gerührt. Man entfernt die Kühlung und lässt den Ansatz auf ca. 0°C kommen (charakteristische Farbvertiefung ins Braune) und quencht dann das System durch Zugabe von 20 mL gesättigter $NaHCO_3$-Lsg. und sofortigem Ausschütteln. Die Aufarbeitung und Reinigung an Silicagel erfolgt in analoger Weise zu **22**. Als Produkte erhält man 166 mg (0.9 mmol, 15 % der theoretischen Ausbeute) **50** als farblosen Feststoff und 277 mg (1.4 mmol, 25 % der theoretischen Ausbeute) **22** als weißen Feststoff.

R_f = 0.50 (EE: PE, 3:1). **Schmp.** = 134 °C. *dv* = 48:52

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.59 (ddd, *J* = 14.0, 10.7, 7.2 Hz, 1 H, 1-H), 1.63-1.82 (m, 3 H, 3-H, 2-H, 8-H), 1.80-1.95 (m, 3 H, 4-H, 2-H, 1-H), 2.02-2.08 (m, 1 H, 6-H), 2.43 (dd, *J* = 16.4, 6.4 Hz, 1 H, 7-H), 2.51 (ddd, *J* = 15.4, 9.5, 2.0 Hz, 1 H, 8-H), 2.71 (dd, *J* = 16.3, 13.6 Hz, 1 H, 7-H), 4.21 (m, 1 H, 9-H), 4.32 (t, *J* = 10.7 Hz, 1 H, 5-H). (Protonensignale des Diastereomerengemisch, keine eindeutige Zuordnung möglich) **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.47 (-, C-2), 20.74 (-, C-2´), 25.03 (-, C-3), 25.04 (-, C-3´), 31.42 (-, C-7/7´), 35.47 (-, C-1), 35.62 (-, C-1´), 39.19 (+, C-8), 39.33 (+, C-8´), 49.67 (+, C-6/6´), 51.59 (+, C-4), 51.71 (+, C-4´), 66.35 (+, C-9/9´), 79.61 (+, C-5), 79.65 (+, C-5´), 108.84 (C_{quart}, C-10), 109.95 (C_{quart}, C-10´), 176.33 (C_{quart}, Lacton/Lacton´). (Kohlenstoffe beider Diastereomere) **IR (KBr):** $\tilde{\nu}$ = 3513, 2932, 1777, 1428, 1159, 1047, 861cm^{-1}. **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 194.1 (25) [M^+-H_2O], 150.1 (43), 113.0 (38), 95.1 (42), 85.1 (55), 79.1 (61), 67.1 (62), 57.1 (100). **HRMS** (EI, 70 eV): 194.0946 ($C_{11}H_{14}O_3$ (M^+-H_2O): ber. 194.0943 [M^+-H_2O]).

2.2. Versuche zur Reduktiven Aminierung: Aromatisierung des Tricyclus



53

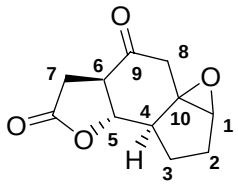
(3a*R*,8a*S*,8b*S*)-3a,5,7,8,8a,8b-Hexahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-2,4(3*H*)-dione (53):

80 mg (0.41 mmol) **22** werden in 4 mL Aceton gelöst und im Eisbad auf ca. 0 °C abgekühlt. Dann gibt man tropfenweise 200 µL Jones Reagenz (3.5 g CrO_3 gelöst in 10mL H_20 und 3 mL konz. H_2SO_4) zu. Die Mischung wird weitere 30 min in der Kälte gerührt, dabei bildet sich ein grüner Niederschlag. Anschließend versetzt man die Lösung mit 5 mL H_2O und 10 mL Diethylether. Man überführt alles in einen Scheidetrichter und schüttelt aus. Die wässrige Phase wird noch dreimal mit Ether rückextrahiert. Dann wird die vereinte organische Phase einmal mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung und einmal mit H_2O gewaschen. Die Farbe der organischen Etherfraktion ist nach dieser Prozedur farblos. Man trocknet mit Na_2SO_4, filtriert ab und engt am Rotationsverdampfer ein. Man erhält 62 mg (79% der theoretischen Ausbeute) **53** als weißen Feststoff.

(Achtung: Eine weitere Reinigung mittels Kieselgelchromatographie ist in diesem Fall nicht möglich, da es zu einer Zersetzung auf der Säule kommt. In einigen Fällen wurde daher aus n-Pentan und Ethylacetat umkristallisiert.)

R_f = 0.70 (EE). **Schmp.** = 117 °C. $[\alpha]_D^{20}$ = -12.3 (c = 1.03, CH_2Cl_2).

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.80-1.86 (m, 1 H, 3-H), 2.34-2.40 (m, 1 H, 3-H), 2.49-2.52 (m, 2 H, 2-H), 2.56 (dd, *J* = 17.2, 6.7 Hz, 1 H, 7-H), 2.76 (dd, *J* = 16.9, 12.6 Hz, 1 H, 7-H), 3.17-3.31 (m, 4 H, 4-H, 6-H, 8-H), 3.72 (dd, *J* = 11.5, 10.8 Hz, 1 H, 5-H), 5.70 (m, 1 H, 1-H). **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 27.25 (-, C-3), 29.45 (-, C-7), 32.87 (-, C-2), 44.52 (-, C-8), 51.17 (+, C-4), 54.37 (+, C-6), 85.03 (+, C-5), 130.77 (+, C-1), 134.45 (C_{quart}, C-10), 174.45 (C_{quart}, Lacton), 201.04 (C_{quart}, C-9). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2923, 2860, 1767, 1725, 1105, 1019 cm^{-1}. **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 292.1 (74) [M^+], 174.1 (19) [ΔH_2O], 164.0 (15) [Δ (H_2O + CO_2)], 146.1 (14) [Δ ($2H_2O$ + CO_2)], 111.0 (18), 80.1 (100). **HRMS** (EI, 70 eV): 192.0784 ($C_{11}H_{12}O_3$: ber. 192.0786 [M^+]).



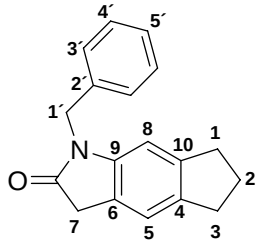
rac-57

rac-(3a*R*,6a*S*,6b*S*)Hexahydrooxireno[2',3':7a,1]indeno[4,5-*b*]furan-3,5(2*H*,4*H*)-dione (rac-57):

In einem Stickstoffkolben unter N_2-Atmosphäre legt man 6 mL (~ 0.06 mmol/mL; ~1.2eq) frisch-zubereitete DMDO-Lösung bei -78 °C (Isopropanol / Trockeneis) vor und gibt dann 52 mg (0.27 mmol) **rac-53** gelöst in 5 mL $Aceton_{abs.}$ zu. Man rührt die Lösung für 18h im auftauenden Kältebad (-78 °C → RT). Dann rotiert man das Aceton am Rotationsverdampfer ab und kristallisiert das Produkt aus CH_2Cl_2 und n-Pentan um. Man erhält 38 mg (0.18 mmol, 67% der theoretischen Ausbeute) **rac-57** als weißen Feststoff.

$\mathbf{R_f}$ = nicht bestimmbar (Zersetzung auf Silica). **Schmp.** = 105 °C.

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.35-1.42 (m, 1 H, 3-H), 1.78-1.92 (m, 2 H, 3-H, 2-H), 2.19 (dd, *J* = 13.5, 7.8 Hz, 1 H, 2-H), 2.43 (d, *J* = 15.3 Hz, 1 H, 8-H), 2.51 (ddd, *J* = 16.2, 11.1, 6.3 Hz, 1 H, 4-H), 2.60 (dd, *J* = 17.1, 6.5 Hz, 1 H, 7-H), 2.80 (dd, *J* = 17.0, 12.7 Hz, 1 H, 7-H), 3.11 (d, *J* = 14.5 Hz, 1 H, 8-H), 3.11-3.18 (m, 1 H, 6-H), 3.57 (bs, 1 H, 1-H), 4.15 (t, *J* = 11.2 Hz, 1 H, 5-H),. **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.60 (-, C-3), 27.92 (-, C-2), 29.50 (-, C-7), 44.69 (-, C-8), 45.94 (+, C-4), 55.31 (+, C-6), 59.87 (+, C-1), 66.41 (C_{quart}, C-10), 82.28 (+, C-5), 174.06 (C_{quart}, Lacton), 200.32 (C_{quart}, Keton). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2922, 1767, 1724, 1188, 1037, 945 cm^{-1}. **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 208.1 (17) [M^+], 180.1 (46) [Δ CO_2], 96.1 (100), 79.1 (38), 67.2 (29), 55.1 (89). **HRMS** (EI, 70 eV): 208.0736 ($C_{11}H_{12}O_4$: ber. 208.0736 [M^+]).



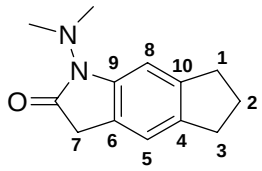
56

1-Benzyl-3,5,6,7-tetrahydrocyclopenta[*f*]indol-2(1*H*)-one (56):

In einem Stickstoffkolben werden 125 mg (0.65 mmol) **53** gelöst in 4 mL $DCE_{abs.}$ vorgelegt und im Eisbad gekühlt. Dann gibt man nacheinander 72 µL (0.65 mmol, M = 107.07 g/mol, ρ = 0.98 g/cm^3) Benzylamin, 3 Tropfen Essigsäure und 207 mg (0.98 mmol; M = 211.94 g/mol) $NaBH(OAc)_3$ zu. Zuletzt setzt man dem Ansatz noch eine katalytische Menge Acetophenon (kleine Spatelspitze) bei. Die Reaktion wird nach 3h mit 3 mL gesättigter $NaHCO_3$-Lösung gequenscht und die wässrige Phase zweimal mit je 5 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether / Ethylacetat 4:1) erhält man 100 mg (58% der theoretischen Ausbeute) **56** als weißen Feststoff.

$\mathbf{R_f}$ = 0.43 (EE:PE 1:4). **Schmp.** = 122-123 °C.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.76 (p, *J* = 7.4 Hz, 2 H, 2-H), 2.51 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, 1-H), 2.62 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, 3-H), 3.14 (s, 2 H, 7-H), 4.70 (s, 2 H, 1`-H), 6.39 (s, 1 H, 8-H), 6.60 (s, 1 H, 5-H), 6.95-7.01 (m, 1 H, 5`-H), 7.02-7.08 (m, 2 H, 4`-H), 7.21 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H, 3`-H). **^{13}C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 25.83 (-, C-2), 32.58 (-, C-3), 33.31 (-, C-1), 35.50 (-, C-7), 43.64 (-, C-1´), 105.39 (+, C-8), 120.81 (+, C-5), 122.85 (C_{quart}, C-6), 127.56 (+, C-5´), 127.59 (+, C-3´), 128.91 (+, C-4´), 137.18 (C_{quart}, C-2´), 137.27 (C_{quart}, C-4), 143.31 (C_{quart}, C-10), 143.40 (C_{quart}, C-9), 174.52 (C_{quart}, Lactam). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2915, 2361, 1697, 1455 cm^{-1}. **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 263.1 (100) [M^+], 172.1 (22) [ΔC_7H_7], 91.1 (46) [C_7H_7]. **HRMS** (EI, 70 eV): 263.1304 ($C_{18}H_{17}NO$: ber. 263.1310 [M^+]).



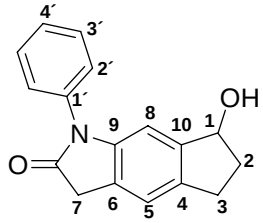
61

1-(Dimethylamino)-3,5,6,7-tetrahydrocyclopenta[*f*]indol-2(1*H*)-one (61):

Man legt 51 mg (0.27 mmol) **53** gelöst in 5 mL $Benzol_{abs.}$ vor und gibt dann zwei kleine Löffel Molsieb 4 Å zu. Unter Rühren werden nacheinander 41 µL (0.54 mmol, M = 60.1 g/mol, ρ = 0.79 g/cm^3) N,N-Dimethylhydrazin und 5 µl Trifluoressigsäure zugesetzt. Der Ansatz wird bei Raumtemperatur für cirka 20h rühren gelassen. Die Reaktionsmischung wird mit 5ml Ether und 5ml H_2O verdünnt. Die organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether / Ethylacetat 2:1) erhält man 19 mg (33% der theoretischen Ausbeute) **61** als weißen Feststoff.

R_f = 0.65 (EE:PE 1:2). **Schmp.** = 113-115 °C.

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.10 (tt, *J* = 7.4, 7.3 Hz, 2 H, 2-H), 2.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, 3-H), 2.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, 1-H), 3.00 (s, 6 H, CH_3), 3.41 (s, 2 H, 7-H), 6.95 (s, 1 H, 8-H), 7.06 (s, 1 H, 5-H). **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 25.70 (-, C-2), 32.41 (-, C-3), 33.18 (-, C-1), 35.47 (-, C-7), 43.32 (+, CH_3), 105.52 (+, C-8), 120.32 (C_{quart}, C-6), 120.61 (+, C-5), 137.80 (C_{quart}, C-4), 142.74 (C_{quart}, C-9), 143.80 (C_{quart}, C-10), 174.41 (C_{quart}, Lactam). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2887, 2844, 1709, 1620, 1466, 1260, 866, 659 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 234.1 (10) [M+NH_4^+], 217.1 (100) [M^+], 172.9 (5). **HRMS** (EI, 70 eV): 216.1263 ($C_{13}H_{16}N_2O$: ber. 216.1263 [M^+]).



62

7-Hydroxy-1-phenyl-3,5,6,7-tetrahydrocyclopenta[*f*]indol-2(1*H*)-one (62):

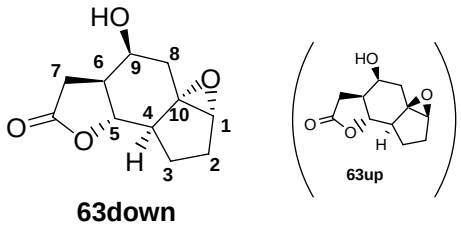
Man legt 20 mg (0.1 mmol) **rac-57** gelöst in 3 mL Diethylether / Acetonitril (1:2) vor und gibt dann 91 µL (1.0 mmol, M = 93.1 g/mol, ρ = 1.02 g/cm^3) frisch destilliertes Anilin und 7 mg Montmorillonit K10 zugesetzt. Der Ansatz wird dann bei Raumtemperatur für cirka 14h gerührt. Zur Entfernung des Montmorillonits filtriert man das Produktgemisch durch einen feinen Filter (0.2 µm). Eine anschließende Chromatographie des am Rotationsverdampfer eingeengten Gemisches (Laufmittel Petrolether / Ethylacetat 1:1) liefert 7 mg (27% der theoretischen Ausbeute) **62** als weißen Feststoff.

R_f = 0.24 (EE:PE 1:1). **Schmp.** = 117-118 °C.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, -OH), 1.97 (ddd, *J* = 6.4, 6.4, 7,9 Hz, 1 H, 2-H), 2.53 (ddd, *J* = 4.8, 7.5, 12.8 Hz, 1 H, 2-H), 2.80-2.85 (m, 1 H, 3-H), 3.28-3.10 (m, 1 H, 3-H), 3.71 (s, 2 H, 7-H), 5.18 (dd, *J* = 5.9, 6.2 Hz, 1 H, 1-H), 6.85 (s, 1 H, 8-H), 7.21 (s, 1 H, 5-H), 7.43 (t, *J* = 8.8 Hz, 3 H, 2`-H, 4`-H), 7.55 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H, 3`-H). **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 29.40 (-, C-3), 36.10 (-, C-7), 36.29 (-, C-2), 76.47 (+, C-1), 105.39 (+, C-8), 121.27 (+, C-5), 124.89 (C_{quart}, C-4/6), 126.74 (C_{quart}, C-2´), 128.15 (C_{quart}, C-4´), 129.72 (C_{quart}, C-3´), 134.62 (C_{quart}, C-1´), 137.61 (C_{quart}, C-4/6), 144.40 (C_{quart}, C-9/10), 144.57 (C_{quart}, C-9/10), 174.52 (C_{quart}, Lactam). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2924, 2853, 2359, 1717, 1501, 1371, 695 cm^{-1}. **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 265.1 (39) [M^+], 236.1 (19), 193.1 (9), 77.1 (10), 28.1 (100). **HRMS** (EI, 70 eV): 265.1108 ($C_{17}H_{15}NO_2$: ber. 265.1103 [M^+]).

2.3. Oxidative Funktionalisierungen

2.3.1. Epoxid / Aziridin



63down

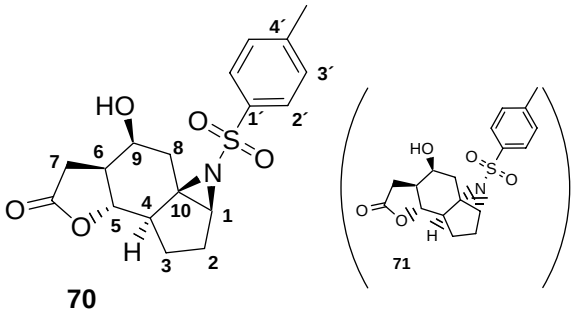
(1a*S*,3*S*,3a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*)-3-Hydroxyoctahydrooxireno[2',3':7a,1]indeno[4,5-*b*]furan-5(4*H*)-one (63):

In einem Stickstoffkolben unter N_2-Atmosphäre legt man 7.6 mL (~ 0.06 mmol/mL; ~1.2 Äquiv.) frisch-zubereitete DMDO-Lösung bei -78 °C (Isopropanol / Trockeneis) vor und gibt dann 73 mg (0.38 mmol) **22** gelöst in 5 mL $Aceton_{abs.}$ zu. Man rührt die Lösung für 50h im auftauenden Kältebad (-78 °C → RT). Dann rotiert man das Aceton am Rotationsverdampfer ab und nimmt den Rückstand in 10 mL CH_2Cl_2 auf. Die organische Phase wird noch einmal mit 5 mL Na_2SO_3-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Man erhält 55 mg (0.26 mmol, 68% der theoretischen Ausbeute) **63** als weißen Feststoff.

(**Achtung:** Das Diastereomerengemisch lässt sich mittels Kieselgelchomatographie (Laufmittel: Ethylacetat) trennen; *dv* = 67: 33 (down : up); die Analytikdaten wurde mit dem Stereoisomer **63down** bestimmt.)

R_f = 0.67 (EE). **Schmp.** = 112-114 °C. $[\alpha]_D^{20}$ = -7.07 (c = 1.06, CH_2Cl_2).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.54-1.62 (m, 1 H, 3-H), 1.75-1.77 (m, 1 H, 8-H), 1.79-1.82 (m, 1 H, 3-H), 1.85-1.92 (m, 1 H, 2-H), 2.04 (m, 1 H, -OH), 2.00-2.09 (m, 1 H, 2-H), 2.18-2.27 (m, 1 H, 6-H), 2.29-2.35 (m, 2 H, 4-H, 8-H), 2.47 (dd, *J* = 6.7, 16.3 Hz, 1 H, 7-H), 2.67 (dd, *J* = 13.3, 16.3 Hz, 1 H, 7-H), 3.33 (m, 1 H, 1-H), 4.13 (t, *J* = 11.0 Hz, 1 H, 5-H), 4.37 (m, 1 H, 9-H). **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.03 (-, C-3), 25.33 (-, C-2), 31.65 (-, C-7), 36.95 (-, C-8), 45.76 (+, C-4), 46.76 (+, C-6), 63.52 (+, C-1), 64.34 (+, C-9), 65.12 (C_{quart}, C-10), 78.31 (+, C-5), 176.52 (C_{quart}, Lacton). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3466, 2938, 1777, 1645, 1425, 1198, 1024 cm^{-1}. **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 210.0 (78) [M^+], 148.9 (16), 115.0 (45), 96.1 (100), 79.0 (34), 57.1.1 (43). **HRMS** (EI, 70 eV): 210.0891 ($C_{11}H_{14}O_4$: ber. 210.0892 [M^+]).



70

(1a*R*,3*S*,3a*S*,6a*S*,6b*R*,8a*S*)-3-hydroxy-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]decahydro-5*H*-furo[2',3':4,5]indeno[1,7a-*b*]aziren-5-one (70):

In einem Rundkolben legt man 60 mg (0.3mmol) **22** gelöst in 5 mL Acetonitril vor und gibt dann 87 mg (0.3 mmol, M = 281.69 g/mol) Chloramin T, sowie 20 mg (0.11 mmol, M = 177.99 g/mol) NBS zu. Man rührt die Lösung bei Raumtemperatur. Die Reaktion ist nach 4h beendet (DC-Monitoring). Zur Aufarbeitung gibt man 10 mL Ethylacetat zu und wäscht die organische Phase je einmal mit 5 mL H_2O und gesättigter 5 mL NaCl-Lösung. Die organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abrotiert. Nach Kieselgelchromatographie (Laufmittel: Chloroform / Methanol 9:1) erhält man 74 mg (0.20 mmol, 68% der theoretischen Ausbeute) des Diastereomerengemisches aus **70** und **71** als öligen Feststoff.

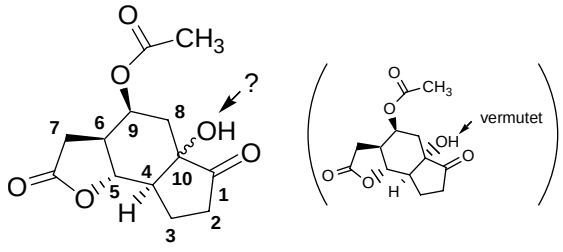
(**Achtung:** Das Diastereomerengemisch lässt sich bei nochmaliger, sorgfältiger Kieselgel-chomatographie (Laufmittel: Ethylacetat) trennen; *dv* = 80: 20 (**70** : **71**); die Analytikdaten wurde mit dem Stereoisomer **70** bestimmt.)

R_f = 0.48 ($CHCl_3$:MeOH 9:1). **Schmp.** = 114 °C. $[\alpha]_D^{20}$ = -12.0 (c = 1.02, CH_2Cl_2)

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.23-1.34 (m, 1 H, 3-H), 1.60-1.67 (m, 1 H, 2-H), 1.73 (td, *J* =7.0, 12.6 Hz, 1 H, 3-H), 1.82 (dd, *J* =7.3, 13.6 Hz, 1 H, 2-H), 2.08-2.11 (m, 1 H, 4-H), 2.15 (dddd, *J* = 2.0, 6.5, 10.2, 13.0 Hz, 1 H, 6-H), 2.45-2.48 (m, 1 H, 8-H), 2.47 (s, 3 H, -CH_3), 2.52 (dd, *J* = 6.5, 16.5 Hz, 1 H, 7-H), 2.90 (dd, *J* = 13.5, 16.5 Hz, 1 H, 7-H), 2.98 (dd, *J* =1.8, 16.1 Hz, 1 H, 8-H), 3.51-3.52 (m, 1 H, 1-H), 4.42 (m, 1 H, 9-H), 4.42-4.47 (m, 1 H, 5-H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, 3´-H), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, 2`-H). **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.64 (+, -CH_3), 21.73 (-, C-3), 27.25 (-, C-2), 31.37 (-, C-7), 32.84 (-, C-8), 49.16 (+, C-1), 49.93 (+, C-4), 50.51 (+, C-6), 60.75 (C_{quart}, C-10), 65.17 (+, C-9), 79.83 (+, C-5), 127.13 (+, C-2´), 129.75 (+, C-3´), 137.25 (C_{quart}, C-1´), 144.61 (C_{quart}, C-4´), 176.21 (C_{quart}, Lacton). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3517, 2938, 1775, 1629, 1444, 1304, 1155, 1091 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3):

m/z (%) = 381.1 (100) [M+NH_4^+], 364.1 (83) [M^+]. **HRMS** (EI, 70 eV): 364.1213 ($C_{18}H_{22}NO_5S$: ber. 364.1219 [MH^+]).

2.3.2. Ketohydroxylierung



82

(3a*S*,4*S*,5a*S*,8a*S*,8b*R*)-5a-Hydroxy-2,6-dioxodecahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-4-yl-acetate (82):

In einem Rundkolben legt man 74 mg (0.9 mmol, M = 84.01 g/mol) $NaHCO_3$ vor. Dann gibt man 70 µL einer 0.1 M wässrigen $RuCl_3$-Lösung dazu und verdünnt diese Mischung durch Zugabe von 20 ml des ternären Lösungsmittelgemisches aus H_2O / CH_3CN / EE (1:6:6). Zu diesem Ansatz werden dann 334 mg (1.75 mmol, M = 190.26 g/mol) Oxone gegeben. Dabei tritt eine Farbänderung von braun nach hellgelb ein und eine Gasentwicklung wird beobachtet. Man kühlt diesen Ansatz im Eisbad auf cirka 5°C ab und gibt dann 83 mg (0.35 mmol) **81** zu. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle; ca. 1h) wird der Ansatz mit 15 mL Ethylacetat verdünnt und die organische Phase mit 10 mL gesättigter Na_2SO_3-Lsg. ausgeschüttelt. Die organische Fraktion wird über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltiert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Eine anschließende Chromatographie mittels Kieselgel (Laufmittel: Ethylacetat) liefert 67 mg (71% der theoretischen Ausbeute) **82** als farbloses Öl.

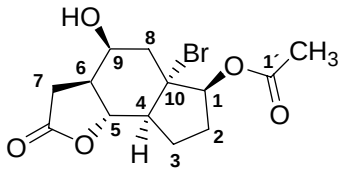
$\mathbf{R_f}$ = 0.7 (EE). $[\alpha]_D^{20}$ = -41.63 (c = 0.4, CH_2Cl_2).

^{1}H-NMR (600 MHz, CD_3CN): δ = 1.77 (dd, *J*= 14.9, 3.9 Hz, 1 H, 8-H), 1.92 (s, 3 H, -CH_3), 2.02-2.05 (m, 1 H, 3-H), 2.26-2.52 (m, 8 H, 8-H, 2-H, 6-H, 3-H, 2 x 7-H, 4-H, 2-H), 3.64 (bs, 1 H, -OH), 4.01 (t, *J*= 11.0 Hz, 1 H, 5-H), 5.06 (m, 1 H, 9-H). **^{13}C-NMR** (150 MHz, CD_3CN): δ = 20.96 (-, C-3), 21.04 (+, CH_3), 31.89 (-, C-7), 32.22 (-, C-2), 34.69 (-, C-8), 44.48 (+, C-6), 48.98 (+, C-4), 67.26 (+, C-9), 77.42 (C_{quart},, C-10), 78.30 (+, C-5), 170.94 (C_{quart}, Acetatcarbonyl), 176.42 (C_{quart}, Lacton), 214.64 (C_{quart}, C-1). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3423, 2963, 2935, 1768, 1738, 1375, 1213, 1182, 1007 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 268.1 (4)

[M^+], 208.1 (19), 180.1 (18), 166.1 (27), 152.1 (22), 43.0 (100). **HRMS** (EI, 70 eV): 268.0946 ($C_{13}H_{16}O_6$: ber. 268.0947 [M^+]).

2.4. Darstellung des Start Templat 2

2.4.1. Bromoacetoxylierung



91

(3a*S*,4*S*,5a*S*,6*S*,8a*S*,8b*R*)-5a-bromo-4-hydroxy-2-oxodecahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-6-yl acetate (91):

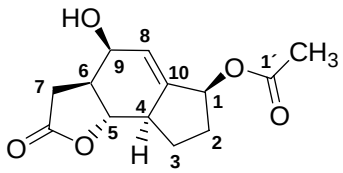
In einem Stickstoffkolben unter N_2-Atmosphäre löst man 580 mg (1.8 mmol) $PhI(OAc)_2$ in $CH_2Cl_{2abs.}$und gibt zu dieser Lösung 378 mg (1.8 mmol) Et_4NBr. Man rührt das Gemisch für weitere 40min, dabei färbt sich die Lösung von farblos nach gelb. Man gibt 120 mg (0.6 mmol) **22** dazu und rührt den Ansatz für weitere 2h bei Raumtemperatur. Zum Ansatz gibt man 20 mL gesättigte Na_2SO_3-Lösung und schüttelt aus. Die wässrige Phase wird noch weitere zwei Male mit CH_2Cl_2 extrahiert, dann über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Nach einer Aufreinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel: Petrolether / Ethylacetat 1:1) erhält man 122 mg (0.37 mmol, 61% der theoretischen Ausbeute) **91** als zähes, weißes Öl.

$\mathbf{R_f}$ = 0.70 (EE:PE 3:1). $[\alpha]_D^{20}$ = +1.33 (c = 0.98, CH_2Cl_2).

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.77-1.83 (m, 1 H, 2-H), 1.99-2.14 (m, 1 H, 3-H), 2.12 (s, 3 H, 1´-H), 2.27-2.34 (m, 1 H, 3-H), 2.47-2.49 (m, 1 H, 7-H), 2.51-2.53 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 2.54 (m, 1 H, -OH), 2.54-2.55 (m, 1 H, 2-H), 2.70-2.75 (dd, *J* = 15.5, 15.3 Hz, 1 H, 7-H), 2.75-2.79 (m, 1 H, 8-H), 2.80-2.85 (m, 1 H, 4-H), 4.12 (t, *J* = 11.0 Hz, 1 H, 5-H), 4.23 (m, 1 H, 9-H), 5.50 (dd, *J* = 6.13, 6.11 Hz, 1 H, 1-H) . **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.25 (+, -CH_3), 26.05 (-, C-3), 30.04 (-, C-2), 30.69 (-, C-7), 42.89 (-, C-8), 45.22 (+, C-6), 54.97 (+, C-4), 64.67 (+, C-9), 70.31 (C_{quart}, C-10), 78.67 (+, C-5), 83.92 (+, C-1), 169.06 (C_{quart}, C-1´) 175.74 (C_{quart}, Lacton). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3465, 2934, 1777, 1747, 1647, 1370, 1238, 1025 cm^{-1}. **MS** (EIMS): *m/z* (%) = 333.1 (17) [MH^+], 327.4 (19), 272.1 (8), 193.1 (100), 175.1 (25),

147.1 (17), 43.1 (54). **HRMS** (EI, 70 eV): 333.0349 ($C_{13}H_{18}BrO_5$: ber. 333.0338 [MH^+]).

2.4.2. HBr-Eliminierung



92

(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-4-hydroxy-2-oxo-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-6-yl acetate (92):

In einem Rundkolben löst man 95 mg (0.29 mmol) **91** in 10 mL DMF. Dann gibt man 117 mg (1.8 mmol, M = 65.01 g/mol) Natriumazid zu. Die Farbe des Reaktionsgemisches verändert sich dabei von beige nach hellbraun, die Lösung bleibt jedoch vorerst klar. Man lässt die Reaktion über Nacht (~17h) bei 68 °C laufen. Die trübe Lösung (NaBr-Niederschlag) wird dann mit Hilfe einer Kühlfalle und der Ölpumpe vom Lösungsmittel DMF befreit. Der hellbraune Reaktionsschlamm wird in Ethylacetat aufgeschwemmt und direkt über eine Kieselgelchromatographie (Laufmittel: Ethylacetat 1.1) gereinigt. Die anorganischen Verunreinigungen werden so abgetrennt und der Ansatz liefert 72 mg (98% der theoretischen Ausbeute) **99** als farblosen Feststoff.

R_f = 0.53 (EE:PE 3:1). **Schmp.** = 153 °C. $[\alpha]_D^{20}$ = -3.00 (c = 1.02, CH_2Cl_2).

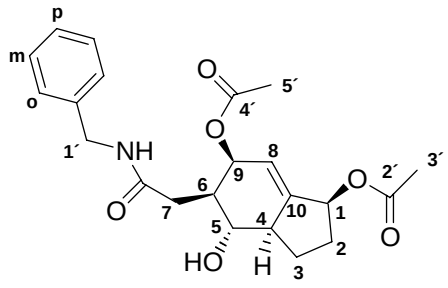
^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.60 (dtd, *J* = 8.6, 10.5, 18.9 Hz, 1 H, 3-H), 1.68 (bs, 1 H, -OH), 1.83 (tdd, *J* = 3.1, 8.2, 14.4 Hz,, 1 H, 2-H), 2.05-2.12 (m, 1 H, 2-H), 2.11 (s, 3 H, -CH_3), 2.19-2.24 (m, 1 H, 3-H), 2.24-2.30 (m, 1 H, 6-H), 2.51 (dd, *J* = 7.1, 16.6 Hz, 1 H, 7-H), 2.58 (q, *J* = 8.8 Hz, 1 H, 4-H), 2.77 (dd, *J* = 13.4, 16.6 Hz, 1 H, 7-H), 4.06 (dd, *J* = 9.7, 10.9 Hz, 1 H, 5-H), 4.46 (t, *J* = 3.8 Hz, 1 H, 9-H), 5.62-5.64 (m, 1 H, 1-H), 5.93 (td, *J* = 2.1, 4.1 Hz, 1 H, 8-H) . **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.27 (+, -CH_3), 27.80 (-, C-3), 30.28 (-, C-7), 31.73 (-, C-2), 45.68 (-, C-6), 46.06 (+, C-4), 63.83 (+, C-9), 73.71 (+, C-1), 81.08 (+, C-5), 123.75 (+, C-8), 146.00 (C_{quart}, C-10), 170.87 (C_{quart}, C-1´) 176.22 (C_{quart}, Lacton). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3495, 2922, 2883, 1777, 1747, 1380, 1249, 1021 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 270.1 (86) [M+NH_4^+], 252.1 (100) [M^+]. **HRMS** (EI, 70 eV): 234.0889 ($C_{13}H_{16}O_5$: ber. 234.0892 [$M^{\bullet+}$-H_2O]).

2.5. Nukleophile Lactonöffnung (Nebenreaktion)

(**Achtung:** Folgend aufgeführte Verbindungen sind Produkte einer nukleophilen Öffnung der γ-Butyrolactoneinheit. Die stattdessen erwartete allylische Substitution in homogener Phase war nicht erfolgreich.)

Allylische Substitution in homogener Phase (Allgemeine Versuchsvorschrift):

In einem zweifach ausgeheiztem Stickstoffkolben wird unter N_2-Schutzgas $[PdCl(\eta^3\text{-}C_3H_5)]_2$ in $CH_2Cl_{2abs.}$ vorgelegt. Dann gibt man den Liganden **105** zu. Es tritt eine Gelbfärbung ein (Inikator für Komplexierung). Man lässt den Komplex noch 20 min bei RT weiterrühren. Im zweiten Schritt gibt man die jeweilige Allylacetat-Komponente **92** oder **99** zu dem Katalysatorsystem und lässt erneut 10 min weiterrühren. Schließlich folgt die Zugabe des Nukleophils. (Da auch nach längerer Reaktionszeit keine Umsetzung des Startmaterials beobachtet wird, erhöht man die Temperatur auf 50 °C .) Nach etwa 17h ist die Umsetzung des Startmaterials komplett. Die Isolierung und Reinigung der Produkte erfolgt mittels einfacher Kieselgelchromatographie (siehe versch. Laufmittel-Systeme) ohne den Zwischenschritt einer wässrigen Aufarbeitung.



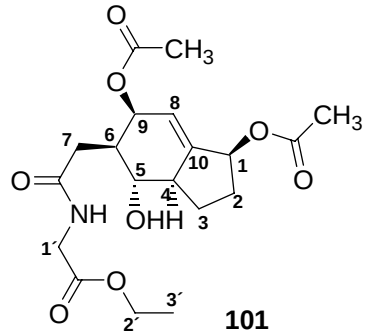
100

(1*S*,3a*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(Acetyloxy)-5-[2-(benzylamino)-2-oxoethyl]-4-hydroxy-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1*H*-inden-1-yl acetate (100):

3 mg (1 mol%) $[PdCl(\eta^3\text{-}C_3H_5)]_2$ und 2 mg (2 mol%) Ligand **105** werden in $CH_2Cl_{2abs.}$ vorgelegt. Es werden 55 mg (0.19mmol) **99** als Startmaterial zugegeben, dann folgen 61µL (0.6 mmol, M = 107,16 g/mol, ρ = 0.98 g/cm^3). Die Aufreinigung lieferte 47.8 mg (0.12mmol, 64% der theoretischen Ausbeute) **100** als weißen Feststoff.

$\mathbf{R_f}$ = 0.45 (EE). **Schmp.** = 119-121 °C. $[\alpha]_D^{20}$ = +10.4 (c = 0.9, CH_2Cl_2).

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.61 (ddd, *J* = 9.6, 12.4, 19.2 Hz, 1 H, 3-H), 1.74-1.79 (m, 1 H, 2-H), 2.02 (s, 3 H, 3´-CH_3), 2.09 (s, 3 H, 5´-CH_3), 2.10-2.17 (m, 1 H, 2-H), 2.20-2.25 (m, 1 H, 3-H), 2.32-2.38 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 2.44 (dd, *J* = 4.0, 15.7 Hz, 1 H, 7-H), 2.60 (dd, *J* = 7.3, 15.6 Hz, 1 H, 7-H), 3.59 (dd, *J* = 9.0, 10.9 Hz, 1 H, 5-H), 4.47 (ddd, *J* = 5.4, 5.7, 14.6 Hz, 2 H, 1´-H), 5.50 (t, *J* = 4.2 Hz, 1 H, 9-H), 5.58-5.60 (m, 1 H, 1-H), 5.65 (td, *J* = 2.3, 4.4 Hz, 1 H, 8-H), 6.02 (s, 1 H, -NH), 7.28-7.32 (m, 3 H, ortho-H, para-H), 7.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, meta-H). **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.20 (+, 3´-CH_3), 21.25 (+, 5´-CH_3), 27.51 (-, C-3), 31.22 (-, C-2), 35.50 (-, C-7), 41.97 (-, C-6), 44.08 (-, C-1´), 48.59 (+, C-4), 72.37 (+, C-9), 73.03 (+, C-5), 74.15 (+, C-1), 117.53 (+, C-8), 127.77 (+, ipso), 127.92 (+, para), 128.77 (+, ortho), 128.85 (+, meta), 148.16 (C_{quart}, C-10), 170.79 (2xC_{quart}, C-2´, C-4´), 175.57 (C_{quart}, Amid). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3402, 3296, 2918, 2105, 1740, 1642, 1549, 1372, 1242, 947 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 402.2 (16) [MH^+], 343.3 (21), 342.3 (100). **HRMS** (EI, 70 eV): 402.1915 ($C_{22}H_{28}NO_6$: ber. 402.1917 [MH^+]).



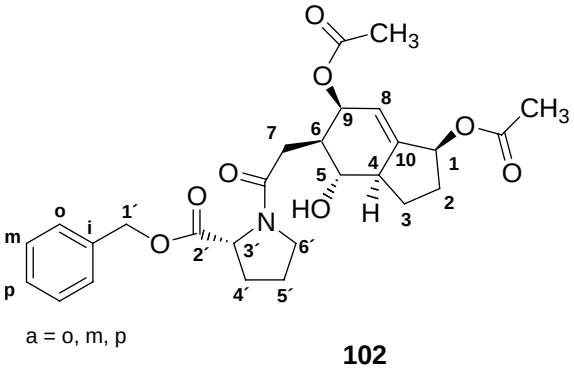
101

(1*S*,3a*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(acetyloxy)-4-hydroxy-5-{2-oxo-2-[(propionyloxy)amino]ethyl}-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1*H*-inden-1-yl acetate (101):

4 mg (8 mol%) [PdCl(η^3-C_3H_5)]$_2$ und 6 mg (8 mol%) Ligand **105** werden in $CH_2Cl_{2abs.}$ vorgelegt. Es werden 40 mg (0.14mmol) **99** als Startmaterial zugegeben, dann folgen 86 mg (0.84 mmol, M = 103,12 g/mol) Glycinethylester. Die Aufreinigung lieferte 42.8 mg (0.11mmol, 77% der theoretischen Ausbeute) **101** als farbloses Öl.

$\mathbf{R_f}$ = 0.37 (EE). $[\alpha]_D^{20}$ = +11.5 (c = 1.0, CH_2Cl_2).

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, 3´-H), 1.59 (ddd, *J* = 9.5, 12.3, 19.0 Hz, 1 H, 3-H), 1.72-1.78 (m, 1 H, 2-H), 2.07 (s, 3 H, -CH_3), 2.09 (s, 3 H, -CH_3), 2.07-2.14 (m, 1 H, 2-H), 2.18-2.23 (m, 1 H, 3-H), 2.30-2.35 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 2.46 (dd, *J* = 4.4, 15.5 Hz, 1 H, 7-H), 2.60 (dd, *J* = 7.3, 15.5 Hz, 1 H, 7-H), 3.57 (dd, *J* = 9.2, 10.9 Hz, 1 H, 5-H), 4.04 (dd, *J* = 1.9, 5.1 Hz, 2 H, 1´-H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, 2´-H), 5.49 (m, 1 H, 9-H), 5.58-5.60 (m, 1 H, 1-H), 5.67 (td, *J* = 2.3, 4.4 Hz, 1 H, 8-H), 6.26 (m, 1 H, -NH). **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.19 (+, C-3´), 21.13 (+, -CH_3), 21.18 (+, -CH_3), 27.45 (-, C-3), 31.20 (-, C-2), 35.21 (-, C-7), 41.63 (-, C-1´), 42.05 (+, C-6), 48.53 (+, C-4), 61.71 (-, C-2´), 72.19 (+, C-9), 73.11 (+, C-5), 74.09 (+, C-1), 117.65 (+, C-8), 147.89 (C_{quart}, C-10), 169.80 (C_{quart}, Glycin-Carbonyl), 170.62 (C_{quart}, Acetoxy), 170.70 (C_{quart}, Acetoxy), 173.34 (C_{quart}, Amid). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3318, 3229, 2975, 2360, 1740, 1647, 1552, 1377, 1238, 1026 cm^{-1}. **MS** (PI- LSIMS): *m/z* (%) = 398.1 (2) [MH^+], 338.2 (100), 260.2 (10). **HRMS** (EI, 70 eV): 398.1805 ($C_{19}H_{28}NO_8$: ber. 398.1815 [M^+]).



a = o, m, p

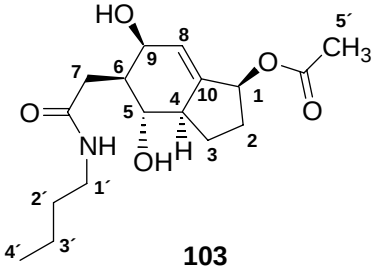
102

Benzyl (2*R*)-1-{2-[(1*S*,3a*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-1,6-bis(acetyloxy)-4-hydroxy-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1*H*-inden-5-yl]acetyl}-2-pyrrolidinecarboxylate (102):

3 mg (4 mol%) [PdCl(η^3-C_3H_5)]$_2$ und 5 mg (10 mol%) Ligand **105** werden in $CH_2Cl_{2abs.}$ vorgelegt. Es werden 22 mg (0.08mmol) **99** als Startmaterial zugegeben. Dann folgt die Zugabe von 110 mg (0.45 mmol, M = 241,71 g/mol) L-Benzylproline, welches zuvor in 2 mL CH_2Cl_2 mit 63 µL Triethylamin (0.45 mmol, M = 101.19 g/mol, ρ = 0.73 g/cm^3) für 10 min gerührt wird. Die Aufreinigung lieferte 27.6 mg (0.055 mmol, 73% der theoretischen Ausbeute) **102** als farbloses Öl.

$\mathbf{R_f}$ = 0.45 (EE). $[\alpha]_D^{20}$ = +11.0 (c = 0.8, CH_2Cl_2).

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.55-1.60 (m, 1 H, 3-H), 1.74 (ddd, *J* = 13.5, 8.2, 3.6 Hz, 1 H, 2-H), 1.91-2.08 (m, 3 H, 5´-H, 4´-H), 2.08 (s, 3 H, -CH_3), 2.09 (s, 3 H, -CH_3), 2.09-2.14 (m, 1 H, 2-H), 2.18-2.24 (m, 2 H, 3-H, 4´-H), 2.27-2.36 (m, 1 H, 4-H), 2.40-2.48 (m, 1 H, 6-H), 2.52-2.56 (m, 1 H, 7-H), 2.60 (dd, *J* = 16.9, 8.7 Hz, 1 H, 7-H), 3.49 (dd, *J* = 19.2, 8.7 Hz, 1 H, 5-H), 3.52-3.57 (m, 1 H, 6´-H), 3.63-3.69 (m, 1 H, 6´-H), 4.56 (dd, *J* = 3.8, 8.6 Hz, 1 H, 3´-H), 5.13-5.17 (m, 1 H, 1´-H), 5.18-5.24 (m, 1 H, 1´-H), 5.47-5.49 (m, 1 H, 9-H), 5.59 (m, 1 H, 1-H), 5.68 (td, *J* = 2.2, 4.3 Hz, 1 H, 8-H), 7.32-7.39 (m, 5 H, a-H). **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.18 (+, -CH_3), 21.20 (+, -CH_3), 24.69 (-, C-5´), 27.45 (-, C-3), 29.16 (-, C-4´), 31.24 (-, C-2), 33.83 (-, C-7), 40.92 (+, C-6), 47.31 (-, C-6´), 49.04 (+, C-4), 59.15 (+, C-3´), 66.90 (-, C-1´), 72.85 (+, C-9), 73.54 (+, C-5), 74.18 (+, C-1), 117.57 (+, C-8), 128.25 (+, C-a), 128.45 (+, C-a), 128.69 (+, C-a), 135.65 (C_{quart}, C-i), 148.25 (C_{quart}, C-10), 170.55 (C_{quart}, Acetoxy), 170.71 (C_{quart}, Acetoxy), 171.75 (C_{quart}, C-2´), 172.58 (C_{quart}, Amid). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3445, 2957, 2876, 2100, 1732, 1632, 1437, 1376, 1374, 1242, 1051, 939 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 500.0 (24) [MH^+], 440.0 (100), 162.0 (23). **HRMS** (EI, 70 eV): 499.2212 ($C_{27}H_{33}NO_8$: ber. 499.2206 [M^+]).



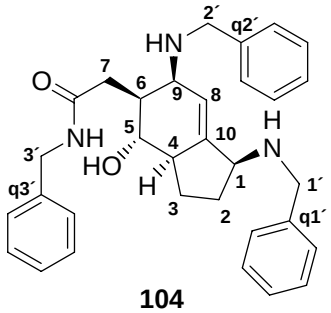
103

2-[(1*S*,3a*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-1-(Benzylamino)-4,6-dihydroxy-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1*H*-inden-5-yl]-*N*-butylacetamide (103): (Achtung: Hier optimierte Lactonöffnung)

Man legt 50 mg (0.2 mmol) **92** als Startmaterial in 4 mL CH_2Cl_2 vor und kühlt das Gemisch auf cirka -20 °C (Isopropanol / Trockeneis) ab. Dann folgt die Zugabe von 59 µL (0.6 mmol, M = 73,14 g/mol, ρ = 0.74 g/cm^3) n-Butylamin und 25 µL (0.2 mmol, M = 141.93 g/mol, ρ = 1.13 g/cm^3) frisch destilliertes Bortrifluoretherat Man lässt den Ansatz auf Raumtemperatur kommen und erhitzt dann auf 50 °C über Nacht. Die Aufreinigung lieferte 50 mg (0.15 mmol, 78 % der theoretischen Ausbeute) **103** als farbloses Öl.

$\mathbf{R_f}$ = 0.60 (EE:MeOH 10:1). $[\alpha]_D^{20}$ = +9.0 (c = 0.7, CH_2Cl_2).

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, 4´-H), 1.34 (m, 2 H, 3´-H), 1.45-1.53 (m, 3 H, 3-H, 2´-H), 1.74 (dddd, *J* = 3.3, 3.3, 11.9, 12.0 Hz, 1 H, 2-H), 1.98-2.04 (m, 1 H, 6-H), 2.06 (s, 3 H, 5´-H), 2.09-2.17 (m, 2 H, 3-H, 2-H), 2.25 (q, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 4-H), 2.50 (dd, *J* = 8.3, 14.2 Hz, 1 H, 7-H), 2.66 (dd, *J* = 5.3, 14.2 Hz, 1 H, 7-H), 3.23 (dt, *J* = 2.3, 7.6 Hz, 2 H, 1´-H), 3.43 (m, 1 H, 5-H), 3.51 (bs, 1 H, 9-OH), 3.98 (bs, 1 H, 5-OH), 4.31 (bs, 1 H, 9-H), 5.56 (m, 1 H, 1-H), 5.74 (m, 1 H, 8-H), 6.49 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H, -NH). **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.73 (+, C-4´), 19.06 (-, C-3´), 20.26 (+, C-5´), 26.75 (-, C-3), 30.41 (-, C-2), 30.47 (-, C-2´), 34.38 (-, C-7), 38.44 (-, C-1´), 43.74 (+, C-6), 47.54 (+, C-4), 67.60 (+, C-9), 71.44 (+, C-5), 73.26 (+, C-1), 121.08 (+, C-8), 143.91 (C_{quart}, C-10), 170.01 (C_{quart}, Aceoxy), 173.21 (C_{quart}, Amid). **IR** (Film): $\tilde{\nu}$ = 3402, 2930, 2360, 1628, 1601, 1504, 747, 693 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 398.1 (2) [MH^+], 338.2 (100), 260.2 (10). **HRMS** (EI, 70 eV): 325.1891 ($C_{17}H_{27}NO_5$: ber. 325.1889 [M^+]).



104

2-[(1*S*,3a*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-1,6-Bis(benzylamino)-4-hydroxy-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1*H*-inden-5-yl]-*N*-benzylacetamide (104):

(Achtung: Reaktionszeit hier 10 Tage! Ergebnis konnte nicht reproduziert werden.)

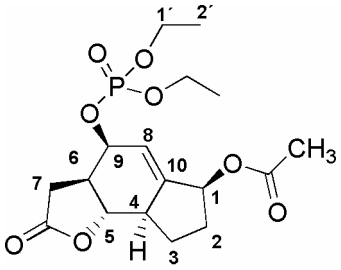
14 mg (4 mol%) $[PdCl(\eta^3\text{-}C_3H_5)]_2$ und 36 mg (6 mol%) Ligand **105** werden in 3 mL $CH_2Cl_{2abs.}$ vorgelegt. Es werden 284 mg (0.97mmol) **99** gelöst in 5 mL CH_2Cl_2 als Startmaterial zugegeben. Dann folgt die Zugabe von 634 µL (5.80 mmol, M = 107,16 g/mol, ρ = 0.98 g/cm^3) Benzylamin. Die Reaktionsmischung wird 10 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufreinigung lieferte 105 mg (0.21 mmol, 22% der theoretischen Ausbeute) **104** als weißen Schaum.

$\mathbf{R_f}$ = 0.17 (EE:MeOH 20:1). **Schmp**. = 134-135 °C. $[\alpha]_D^{20}$ = +10.4 (c = 0.5, CH_2Cl_2).

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.48 (ddd, *J* = 9.1, 12.6, 17.5 Hz, 1 H, 3-H), 1.57 (ddd, *J* = 5.4, 9.7, 13.0 Hz, 1 H, 2-H), 1.96 (qd, *J* = 7.9, 12.8 Hz, 1 H, 2-H), 2.12 (ddt, *J* = 8.1, 12.7 Hz, 1 H, 3-H), 2.18 (dt, *J* = 5.6, 11.6 Hz, 1 H, 6-H), 2.29 (dd, *J* = 8.4, 17.1 Hz, 1 H, 4-H), 2.59 (m, 2 H, 7-H), 3.24-3.29 (m, 2 H, 5-H, 9-H), 3.59 (m, 1 H, 1-H), 3.61 (d, *J* = 13.0 Hz, 1 H, 2´-H), 3.79 (d, *J* = 13.1 Hz, 1 H, 1´-H), 3.88 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H, 2´-H), 3.91 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H, 1´-H), 4.35 (dq, *J* = 5.8, 14.6 Hz, 2 H, 3´-H), 5.82 (m, 1 H, 8-H), 7.21-7.37 (m, 15 H, aromat.). **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 27.36 (-, C-3), 31.27 (-, C-2), 36.49 (-, C-7), 43.70 (-, C-3´), 44.01 (+, C-6), 48.58 (+, C-4), 51.97 (-, C-1´), 52.63 (-, C-2´), 57.39 (+, C-9), 59.26 (+, C-1), 73.35 (+, C-5), 117.98 (+, C-8), 127.01 (+, C-Aromat), 127.10 (+, C-Aromat), 127.46 (+, C-Aromat), 127.92 (+, C-Aromat), 128.15 (+, C-Aromat), 128.21 (+, C-Aromat), 128.45 (+, C-Aromat), 128.47 (+, C-Aromat), 128.66 (+, C-Aromat), 138.33 (C_{quart}, C-q3´), 140.46 (C_{quart}, C-q2´), 140.61 (C_{quart}, C-q1´), 146.80 (C_{quart}, C-10), 174.53 (C_{quart}, Keton). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3304, 2923, 1641, 1546, 1453, 1027, 734, 697 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 496.3 (52) [MH^+], 389.2 (37), 125.2 (21), 108.2 (100). **HRMS** (EI, 70 eV): 495.2878 ($C_{32}H_{37}N_3O_2$: ber. 495.2886 [M^+]).

2.6. Trans-Lactam

2.6.1. Darstellung des Trans-Lactams



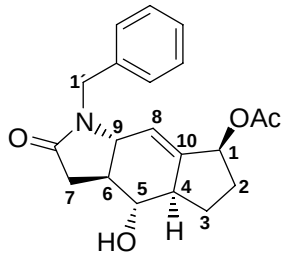
107

(3a*R*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-4-[(Diethoxyphosphoryl)oxy]-2-oxo-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-6-yl acetate (107):

40 mg (0.16 mmol) Allylalkohol **92** werden unter N_2-Schutzgas in 5 mL $CH_2Cl_{2abs.}$ gelöst und bei Raumtemperatur mit 15 µL (0.19mmol, M = 79.1 g/mol, ρ = 0.98 g/cm^3) Pyridin$_{abs.}$ versetzt. Nach anschließender Zugabe von 125 µL (0.87mmol, M = 172.55 g/mol, ρ = 1.2 g/cm^3) Diethylchlorphosphat wird die Reaktionsmischung 4 - 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird am Rotationsverdampfer eingeengt, in wenig Ethylacetat aufgenommen und mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Ethylacetat) aufgereinigt. Man erhält 30 mg (48 % der theoretischen Ausbeute) des Allylphosphats **107** als farblosen Feststoff.

R$_f$ = 0.85 (EE). **Schmp.** = 105 °C.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.41 (dt, *J* = 1.2, 7.1 Hz, 6 H, 2´-H), 1.49-1.59 (m, 1 H, 3-H), 1.75-1.82 (m, 1 H, 2-H), 2.08 (s, 3 H, -CH_3), 2.07-2.13 (m, 1 H, 2-H), 2.16-2.24 (m, 1 H, 3-H), 2.41 (dd, *J* = 13.1, 16.3 Hz, 1 H, 7-H), 2.55 (ddd, *J* = 5.2, 10.0, 13.5 Hz, 1 H, 6-H), 2.67-2.78 (m, 1 H, 4-H), 2.87 (dd, *J* = 6.6, 16.3 Hz, 1 H, 7-H), 3.83 (dd, *J* = 9.3, 10.9 Hz, 1 H, 5-H), 4.28 (tqdd, *J* = 7.1, 10.1, 14.1, 17.1 Hz, 4 H, 1´-H), 4.52 (m, 1 H, 9-H), 5.63 (m, 1 H, 1-H), 5.82 (dd, *J* = 2.5, 4.7 Hz, 1 H, 8-H). **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 15.68 (+, C-2´), 15.75 (+, C-2´), 21.11 (+, -CH_3), 27.72 (-, C-3), 31.81 (-, C-2), 33.65 (-, C-7), 45.23 (-, C-4), 49.38 (+, C-6), 56.74 (+, C-9), 65.79 (+, C-1´), 65.86 (+, C-1´), 73.40 (+, C-1), 83.83 (+, C-5), 123.88 (+, C-8), 145.41 (C_{quart}, C-10), 170.43 (C_{quart}, C-1´) 174.37 (C_{quart}, Lacton). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3447, 2982, 2362, 2102, 1784, 1734, 1230, 1036, 945, 887 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 270.1 (86) [M+NH_4^+], 252.1 (100) [M$^+$].



108

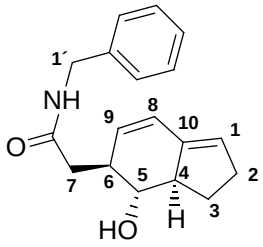
(3a*S*,4*S*,4a*R*,7*S*,8a*R*)-1-Benzyl-4-hydroxy-2-oxo-1,2,3,3a,4,4a,5,6,7,8a-decahydro-cyclopenta[*f*]indol-7-yl acetate (108):

137 mg (0.35 mmol) Allylphosphat **107** werden unter N_2-Schutzgas in 20 mL $CH_2Cl_{2abs.}$ gelöst und bei Raumtemperatur mit 116 µL (1.06 mmol, M = 107.16 g/mol, ρ = 0.98 g/cm^3) Benzylamin versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei Reflux über Nacht gerührt. Nach vollständiger Umsetzung des Startmaterials (DC-Kontrolle) überführt man die organische Phase in einen Schütteltrichter und wäscht einmal mit 10 mL 0.5M HCl-Lsg. Die organische Phase wird abgetrennt, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Eine abschließende Reinigung per Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat : Methanol 10:1) liefert 96 mg (0.28 mmol, 80 % der theoretischen Ausbeute) des trans-Lactams **108** als weißen Feststoff.

R_f = 0.37 (EE: MeOH 10:1). **Schmp.** = 103 °C. $[\alpha]_D^{20}$ = +12.3 (c= 0.9, CH_2Cl_2).

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.33-1.42 (m, 1 H, 3-H), 1.69 (ddd, *J* = 11.9, 8.4, 4.2 Hz, 1 H, 2-H), 1.95-2.04 (m, 2 H, 3-H, 2-H), 2.12 (s, 3 H, -CH_3), 2.30-2.34 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 2.88 (dd, *J* = 17.1, 7.9 Hz, 1 H, 7-H), 3.01 (d, *J* = 17.1 Hz, 1 H, 7-H), 3.13 (dd, *J* = 10.6, 9.3 Hz, 1 H, 5-H), 4.41 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H, 1´-H), 4.55 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H, 1´-H), 5.02 (m, 1 H, 9-H), 5.60 (m, 1 H, 1-H), 5.89 (m, 1 H, 8-H), 7.20-7.25 (m, 1 H, p-H), 7.31-7.32 (m, 4 H, o/m-H). **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.24 (+, -CH_3), 27.02 (-,C-3), 31.22 (-, C-2), 33.43 (-, C-7), 42.45 (-, C-6), 46.10 (+, C-4), 51.05 (-, C-1´), 71.46 (+, C-5), 74.46 (+, C-1), 80.84 (+, C-9), 117.57 (+, C-8), 126.49 (+, C-para), 127.72 (+, C-ortho), 128.29 (+, C-meta), 140.49 (C_{quart}, C-ipso), 148.45 (C_{quart}, C-10), 163.47 (C_{quart}, Lactam), 170.82 (C_{quart}, Acetoxy). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2365, 1734, 1694, 1210, 1028, 698 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 299.2 (2) [M^+], 281.2 (15), 106.1 (46), 91.1 (100), 44.1 (35). **HRMS** (EI, 70 eV): 299.1524 ($C_{18}H_{21}NO_3$: ber. 299.1521 [M^+]).

2.6.2. Intramolekulare Pd-kat. Deallylierung



137

2-[(6*S*,7*R*,7a*R*)-7-Hydroxy-2,6,7,7a-tetrahydro-1*H*-inden-6-yl]-*N*-benzylacetamide (137):

3 mg (6 mol%) $[PdCl(\eta^3\text{-}C_3H_5)]_2$ werden unter N_2-Schutzatmosphäre in 5 mL $CH_2Cl_{2abs.}$ vorgelegt. Dann gibt man 44 mg (0.13 mmol) des Edukts **108** zu. Es wird eine Veränderung der Färbung des Reaktionsansatzes beobachtet.. Dann folgt die Zugabe von 34 µL (0.39 mmol, M = 107,16 g/mol, ρ = 0.98 g/cm^3) Benzylamin. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Zur Aufreinigung wurde das Gemisch am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit, in wenig Ethylacetat aufgenommen und an Kieselgel gesäult. Die Prozedur liefert 17 mg (0.06 mmol, 46% der theoretischen Ausbeute) **137** als weißen Feststoff.

R_f = 0.6 (PE:EE 1:3). **Schmp.** = 110 °C. $[\alpha]_D^{20}$ = +7.0 (c = 0.1, CH_2Cl_2).

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.56 (qd, *J* = 12.2, 9.9, 9.9 Hz, 1 H, 3-H), 2.31-2.35 (m, 1 H, 3-H), 2.36 (dd, *J* = 14.9, 5.7 Hz, 1 H, 7-H), 2.43 (m, 2 H, 2-H), 2.61 (dd, *J* = 14.9, 7.3 Hz, 1 H, 7-H), 2.73-2.83 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 3.31 (dd, *J* = 10.4, 9.0 Hz, 1 H, 5-H), 4.47 (d, 2 H, 1´-H), 5.48 (m, 1 H, 9-H), 5.60 (m, 1 H, 8-H), 6.03 (bs, 1 H, -NH), 6.26 (dd, *J* = 9.6, 2.7 Hz, 1 H, 1-H), 7.28-7.37 (m, 5 H, Aromat). **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 29.43 (-, C-3), 32.32 (-, C-2), 40.87 (-, C-7), 42.41 (+, C-6), 43.90 (-, C-1´), 51.24 (+, C-4), 78.62 (+, C-5), 124.31 (+, C-1), 125.97 (+, C-8), 127.63 (+, C-para), 127.89 (+, C-ortho), 128.77 (+, C-meta), 131.93 (+, C-9), 137.96 (C_{quart}, C-ipso), 141.54 (C_{quart}, C-10), 172.69 (C_{quart}, Peptid). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3287, 2920, 2361, 1643, 1549, 1454, 1029, 695 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 301.3 (6) [$M+NH_4^+$], 284.2 (100) [MH^+]. **HRMS** (EI, 70 eV): 283.1565 ($C_{18}H_{21}NO_2$: ber. 283.1572 [$M^{\bullet+}$]).

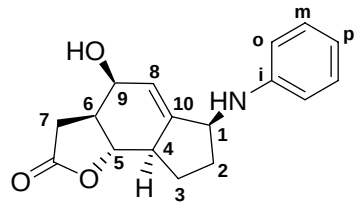
2.7. Pd-kat. Allylische Substitution unter Zweiphasenkatalyse

Allylische Substitution in heterogener Phase unter Zweiphasenkatalyse

(Allgemeine Versuchsvorschrift; gültig für alle folgenden Beispiele):

In einem zweifach ausgeheizten Stickstoffkolben wird unter N_2-Schutzgas $[PdCl(\eta^3\text{-}C_3H_5)]_2$ (~5 mol%) und der wässerlösliche Ligand TPPTS (~30 mol%) vorgelegt. Zum Stoffgemisch werden einige Milliliter entgastes Wasser dazugegeben und unter heftigem Rühren bei Raumtemperatur beobachtet man schließlich eine helle Gelbfärbung (Indikator für erfolgreiche Komplexierung). Man lässt bei RT weiterrühren. Nach cirka 10 Minuten gibt man das jeweilige Startmaterial gelöst in Ethylacetat in den Reaktionsansatz. Das System wird zweiphasig und die helle Gelbfärbung wird allmählich dunkler. Schließlich folgt die Zugabe des jeweiligen Nukleophils (1.0-3.0 Äquiv.). Nach etwa 14h ist die Umsetzung des Startmaterials komplett und die organische Phase wird vorsichtig von der wässrigen Phase abdekantiert. Die wässrige Phase wird noch einmal mit wenig Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Als weitere Aufreinigung wird eine Chromatographie an Kieselgel in verschiedenen Laufmitteln durchgeführt.

2.7.1. Punkt 1 Diversifizierung



112

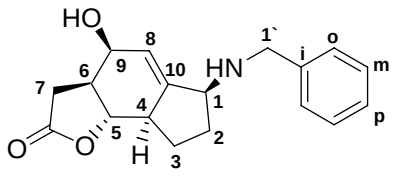
(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-6-Anilino-4-hydroxy-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-2-one (112):

Es werden 3 mg $[PdCl(\eta^3\text{-}C_3H_5)]_2$ und 22 mg des Liganden TPPTS in 2.5 mL entgasten Wasser vorgelegt. Dann versetzt man mit 32 mg **92** (0.13 mmol, M = 252.26 g/mol). Zuletzt erfolgt die Zugabe von 26 µL (2.2 Äquiv., 0.28 mmol, M = 93.13 g/mol, ρ = 1.02 g/cm^3) Anilin gelöst in 2.5 mL Ethylacetat. Eine Reaktionskontrolle erfolgt durch DC-Chromatographie. Das Startmaterial ist hier nach 2-4h komplett verbraucht und es erfolgt die chromatographische Aufarbeitung der Reaktionsmischung. Man erhält 31 mg (0.11 mmol, 86 % der theoreti-

schen Ausbeute) des Produkts **112** als weißen Feststoff. (Details zur Durchführung siehe Allg. Vorschrift)

$\mathbf{R_f}$ = 0.5 (EE:PE 1:1). **Schmp.** = 111 °C. $[\alpha]_D^{20}$ = + 60.8 (c = 0.25, CH_2Cl_2).

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.57-1.64 (m, 1 H, 3-H), 1.70-1.76 (m, 1 H, 2-H), 2.11-2.17 (m, 1 H, 2-H), 2.21-2.27 (m, 1 H, 3-H), 2.28-2.34 (m, 1 H, 6-H), 2.52 (dd, *J* = 16.6, 7.1 Hz, 1 H, 7-H), 2.67-2.72 (m, 1 H, 4-H), 2.77 (dd, *J* = 16.6, 13.4 Hz, 1H, 7-H), 4.07 (dd, *J* = 11.0, 9.7 Hz, 1 H, 5-H), 4.36 (t, *J* = 6.8 Hz, 1 H, 1-H), 4.47 (m, 1 H, 9-H), 5.94 (m, 1 H, 8-H), 6.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H, o), 6.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H, p) 7.20 (dd, *J* = 8.4, 7.4 Hz, 2 H, m). **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.93 (-, C-3), 30.39 (-, C-7), 32.01 (-, C-2), 45.54 (+, C-4), 45.81 (+, C-6), 55.34 (+, C-1), 63.81 (+, C-9), 81.42 (+, C-5), 113.08 (+, ortho), 117.73 (+, para), 121.21 (+, C-8), 129.37 (+, meta), 147.15 (C_{quart}, ipso), 149.42 (C_{quart}, C-10), 176.21 (C_{quart}, Lacton). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3493, 3394, 2920, 2360, 1749, 1601, 1506, 1021, 922, 751 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 285.2 (70) [M^+], 170.2 (14), 93.1 (100). **HRMS** (EI, 70 eV): 285.1361 ($C_{17}H_{19}NO_3$: ber. 285.1365 [$M^{\bullet+}$]).



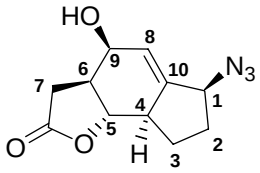
113

(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-6-(Benzylamino)-4-Hydroxy-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-2-one (113):

Es werden 2 mg $[PdCl(\eta^3\text{-}C_3H_5)]_2$ und 18 mg des Liganden TPPTS in 2.5 mL entgasten Wasser vorgelegt. Dann versetzt man mit 27 mg **92** (0.11 mmol, M = 252.26 g/mol). Zuletzt erfolgt die Zugabe von 16 µL (1.3 Äquiv., 0.14 mmol, M = 107.16 g/mol, ρ = 0.98 g/cm^3) Benzylamin gelöst in 2.5 mL Ethylacetat. Eine Reaktionskontrolle erfolgt durch DC-Chromatographie. Das Startmaterial ist hier nach 12h komplett verbraucht und es erfolgt die chromatographische Aufarbeitung der Reaktionsmischung. Man erhält 29 mg (0.10 mmol, 89 % der theoretischen Ausbeute) des Produkts **113** als weißen Feststoff. (Details zur Durchführung siehe Allg. Vorschrift)

R_f = 0.25 (EE). **Schmp.** = 108 °C. $[\alpha]_D^{20}$ = +61.4 (c = 0.3 , CH_2Cl_2).

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.54-1.64 (m, 1 H, 3-H), 1.64-1.72 (m, 1 H, 2-H), 1.81 (bs, 1 H, -OH), 1.89-2.04 (m, 1 H, 2-H), 2.08-2.18 (m, 1 H, 3-H), 2.18-2.28 (m, 1 H, 6-H), 2.46 (dd, *J* = 16.6, 7.0 Hz, 1 H, 7-H), 2.53-2.61 (m, 1 H, 4-H), 2.74 (dd, *J* = 16.6, 13.4 Hz, 1H, 7-H), 3.59-3.65 (m, 1 H, 1-H), 3.79 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, 1´-H), 3.91 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, 1´-H), 3.98 (dd, *J* = 11.0, 9.7 Hz, 1 H, 5-H), 4.38 (m, 1 H, 9-H), 5.88 (bs, 1 H, 8-H), 7.26 (m, 1 H, p), 7.34-7.35 (m, 4 H, m/o),. **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.99 (-, C-3), 30.46 (-, C-7), 31.23 (-, C-2), 45.77 (+, C-4), 46.03 (+, C-6), 51.99 (-, C-1´), 58.99 (+, C-1), 63.91 (+, C-9), 81.47 (+, C-5), 120.37 (+, C-8), 127.22 (+, para), 128.15 (+, ortho/meta), 128.52 (+, ortho/meta), 139.95 (C_{quart}, ipso), 149.89 (C_{quart}, C-10), 176.42 (C_{quart}, Lacton). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3269, 2903, 1740, 1443, 1187, 1109, 1024, 922 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 300.1 (100) [MH^+]. **HRMS** (EI, 70 eV): 299.1518 ($C_{18}H_{21}NO_3$: ber. 299.1521 [$M^{\bullet+}$]).



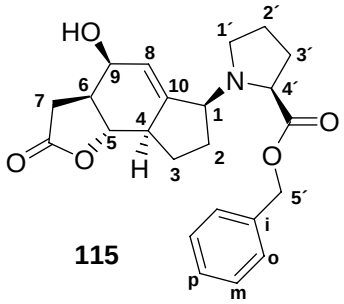
114

(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-6-Azido-4-hydroxydecahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-2-one (114) :
Es werden 2 mg $[PdCl(\eta^3\text{-}C_3H_5)]_2$ und 14 mg des Liganden TPPTS in 2.5 mL entgasten Wasser vorgelegt. Dann versetzt man mit 20 mg **92** (0.08 mmol, M = 252.26 g/mol). Zuletzt erfolgt die Zugabe von 15 mg (3.0 Äquiv., 0.24 mmol, M = 65.14 g/mol) Natriumazid gelöst in 2.5 mL Ethylacetat. Eine Reaktionskontrolle erfolgt durch DC-Chromatographie. Das Startmaterial ist hier nach 17h komplett verbraucht und es erfolgt die chromatographische Aufarbeitung der Reaktionsmischung. Man erhält 39 mg (0.07 mmol, 92 % der theoretischen Ausbeute) des Produkts **114** als weißen Feststoff. (Details zur Durchführung siehe Allg. Vorschrift)

R_f = 0.8 (EE). **Schmp.** = 114 °C. $[\alpha]_D^{20}$ = + 55.11 (c = 0.5, $CHCl_3$).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.50-1.62 (m, 2 H, 3-H, 2-H), 1.87-1.98 (m, 1 H, 2-H), 2.15-2.30 (m, 2 H, 3-H, 6-H), 2.50 (dd, *J* = 16.6, 7.1 Hz, 1 H, 7-H), 2.51-2.61 (m, 1 H, 4-H), 2.78 (dd, *J* = 16.6, 13.4 Hz, 1H, 7-H), 4.04 (dd, *J* = 11.0, 9.6 Hz, 1 H, 5-H), 4.29 (m, 1 H, 1-H), 4.46 (m, 1 H, 9-H), 6.03 (td, *J* = 4.3, 2.3 Hz, 1 H, 8-H).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 27.90 (-, C-3), 30.29 (-, C-7), 32.05 (-, C-2), 45.79 (+, C-4), 46.33 (+, C-6), 61.52 (+, C-1), 63.78 (+, C-9), 80.72 (+, C-5), 124.43 (+, C-8), 145.50 (C_{quart}, C-10), 176.21 (C_{quart}, Lacton). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3474, 2968, 2940, 2883, 2103, 1759, 1400, 1322, 1211, 1016, 658 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 253.1 (100) [M+NH_4^+], 225.1 (18), 212.1 (49), 208.0 (27). **HRMS** (EI, 70 eV): 236.1036 ($C_{11}H_{14}N_3O_3$: ber. 236.1035 [$M^{\bullet+}$]).



115

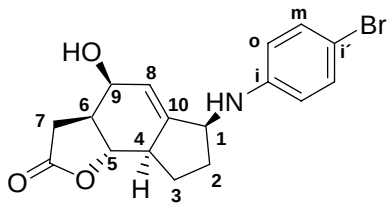
Benzyl (2*S*)-1-[(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-4-hydroxy-2-oxo-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-6-yl]-2-pyrrolidinecarboxylate (115):

Es werden 13 mg $[PdCl(\eta^3\text{-}C_3H_5)]_2$ und 121 mg des Liganden TPPTS in 10 mL entgasten Wasser vorgelegt. Dann versetzt man mit 179 mg (leicht verunreinigten) **92** (0.71 mmol, M = 252.26 g/mol). Zuletzt erfolgt die Zugabe von 343 mg (2.0 Äquiv., 1.40 mmol, M = 241.8 g/mol) O-Benzylprolin gelöst in 7.0 mL Ethylacetat, welches zuvor mit 155 µL (2.0 Äquiv., 1.40 mmol, M = 101.19 g/mol, ρ = 0.73 g/cm^3) NEt_3 versetzt wurde. Eine Reaktionskontrolle erfolgt durch DC-Chromatographie. Das Startmaterial ist hier nach 17h komplett verbraucht und es erfolgt die chromatographische Aufarbeitung der Reaktionsmischung. Man erhält 115 mg (0.29 mmol, 41 % der theoretischen Ausbeute) des Produkts **115** als farbloses Öl. (Details zur Durchführung siehe Allg. Vorschrift)

$\mathbf{R}_f$ = 0.55 (EE : PE 3:1). $[\alpha]_D^{20}$ = 63.4 (c = 0.3, CH_2Cl_2).

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.39-1.46 (m, 1 H, 3-H), 1.78-1.84 (m, 3 H, 3´-H, 2´-H), 1.89-1.94 (m, 1 H, 2-H), 1.96-2.06 (m, 2 H, 2´-H, 2-H), 2.13-2.24 (m, 2 H, 3-H, 6-H), 2.40-2.49 (m, 2 H, 7-H, 4-H), 2.69-2.76 (m, 2 H, 7-H, 1´-H), 3.17 (m, 1H, 1´-H), 3.46 (dd, *J* = 8.9 , 3.4 Hz, 1H, 4´-H), 3.88 (dd, *J* = 11.1, 9.6 Hz, 1 H, 5-H), 3.99 (m, 1 H, 1-H), 4.20 (bs, 1 H, 9-H), 5.10 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H, 5´-H), 5.17 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H, 5´-H), 5.88 (bs, 1 H, 8-H), 7.32-7.38 (m, 5 H, o/m/p).

^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.04 (-, C-2´), 24.38 (-, C-3´), 29.75 (-, C-3), 30.47 (-, C-7), 31.22 (-, C-2), 45.93 (+, C-4), 46.04 (+, C-6), 52.78 (-, C-1´), 60.89 (+, C-4´), 62.55 (+, C-1), 64.02 (+, C-9), 66.61 (-, C-5´), 81.50 (+, C-5), 123.03 (+, C-8), 128.19 (+, o/m/p), 128.36 (+, o/m/p), 128.62 (+, o/m/p), 135.68 (C_{quart}, ipso), 146.76 (C_{quart}, C-10), 176.72 (C_{quart}, Lacton/Carbonyl). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3491, 3394, 2920, 2360, 1740, 1506, 1021, 922, 751 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 398.1 (100) [MH^+]. **HRMS** (EI, 70 eV): 397.1894 ($C_{23}H_{27}NO_5$: ber. 397.1889 [$M^{\bullet+}$]).



116

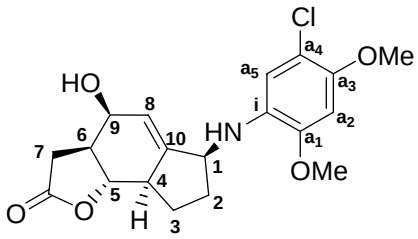
(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-6-(4-Bromoanilino)-4-hydroxy-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-2-one (116):

Es werden 3 mg $[PdCl(\eta^3\text{-}C_3H_5)]_2$ und 26 mg des Liganden TPPTS in 2.5 mL entgasten Wasser vorgelegt. Dann versetzt man mit 38 mg **92** (0.15 mmol, M = 252.26 g/mol). Zuletzt erfolgt die Zugabe von 52 mg (2.0 Äquiv., 0.30 mmol, M = 172.03 g/mol) 4-Bromanilin gelöst in 2.5 mL Ethylacetat. Eine Reaktionskontrolle erfolgt durch DC-Chromatographie. Das Startmaterial ist hier nach 17h komplett verbraucht und es erfolgt die chromatographische Aufarbeitung der Reaktionsmischung. Man erhält 34 mg (0.09 mmol, 62 % der theoretischen Ausbeute) des Produkts **116** als hellbraunen Feststoff. (Details zur Durchführung siehe Allg. Vorschrift)

$\mathbf{R_f}$ = 0.5 (EE : PE 1:1). **Schmp.** = 104 °C. $[\alpha]_D^{20}$ = + 62.30 (c = 0.5, $CHCl_3$).

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 1.51-1.60 (m, 1 H, 3-H), 1.62-1.70 (m, 1 H, 2-H), 2.01-2.19 (m, 2 H, 3-H, 2-H), 2.28-2.39 (m, 1 H, 6-H), 2.43 (dd, *J* = 16.4, 7.0 Hz, 1 H, 7-H), 2.63-2.72 (m, 2 H, 4-H, 7-H), 4.03 (dd, *J* = 11.0, 9.6 Hz, 1 H, 5-H), 4.28 (m, 1 H, 1-H), 4.33 (m, 1 H, 9-H), 5.80 (td, *J* = 4.5, 2.3 Hz, 1 H, 8-H), 6.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H, meta) 7.17 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H, ortho).

^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 27.80 (-, C-3), 31.35 (-, C-7), 32.53 (-, C-2), 46.43 (+, C-4), 47.21 (+, C-6), 56.30 (+, C-1), 64.46 (+, C-9), 83.62 (+, C-5), 108.91 (C_{quart}, C-i´), 115.61 (+, C-meta), 122.84 (+, C-8), 132.72 (+, C-ortho), 148.77 (C_{quart}, C-i), 148.92 (C_{quart}, C-10), 179.00 (C_{quart}, Lacton). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3459, 3393, 2920, 2361, 2340, 2112, 1748, 1593, 1495, 1198, 1021, 921, 815, 730 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 365.1 (65) [MH^+], 363.0 (70), 173.0 (88), 170.9 (100), 91.1 (38), 55.1 (46), 44.1 (84). **HRMS** (EI, 70 eV): 363.0461 ($C_{17}H_{18}BrNO_3$: ber. 363.0470 [$M^{\bullet+}$]).



117

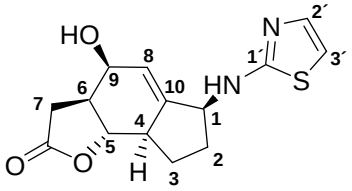
(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-6-(5-Chloro-2,4-dimethoxyanilino)-4-hydroxy-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-2-one (117):

Es werden 4 mg $[PdCl(\eta^3\text{-}C_3H_5)]_2$ und 46 mg des Liganden TPPTS in 5.0 mL entgasten Wasser vorgelegt. Dann versetzt man mit 60 mg **92** (0.24 mmol, M = 252.26 g/mol). Zuletzt erfolgt die Zugabe von 134 mg (3.0 Äquiv., 0.71 mmol, M = 187.63 g/mol) 5-Chlor-2,4-dimethoxyanilin gelöst in 3 mL Ethylacetat. Eine Reaktionskontrolle erfolgt durch DC-Chromatographie. Das Startmaterial ist hier nach 17h komplett verbraucht und es erfolgt die chromatographische Aufarbeitung der Reaktionsmischung. Man erhält 61 mg (0.16 mmol, 67 % der theoretischen Ausbeute) des Produkts **117** als farbloses zähes Öl. (Details zur Durchführung siehe Allg. Vorschrift)

$\mathbf{R_f}$ = 0.5 (EE : PE 1:1). $[\alpha]_D^{20}$ = + 63.3 (c = 0.06, $CHCl_3$).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.53-1.73 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 1.89 (bs, 1 H, -OH), 2.08-2.23 (m, 2 H, 3-H, 2-H), 2.24-2.33 (m, 1 H, 6-H), 2.48 (dd, *J* = 16.6, 7.1 Hz, 1 H, 7-H), 2.63-2.71 (m, 1 H, 4-H), 2.74 (dd, *J* = 16.6, 13.4 Hz, 1H, 7-H), 3.84 (bs, 3H, -OMe), 3.85 (bs, 3H, -OMe), 4.04 (dd, *J* = 11.0, 9.6 Hz, 1 H, 5-H), 4.21 (t, *J* = 6.7 Hz, 1 H, 1-H), 4.43 (m, 1 H, 9-H), 5.87 (td, *J* = 4.4, 2.2 Hz, 1 H, 8-H), 6.52 (s, 1 H, a_2), 6.57 (s, 1 H, a_5). **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.68 (-, C-3), 30.38 (-, C-7), 31.99 (-, C-2), 45.29 (+, C-4), 45.77 (+, C-6), 55.62 (+, -OMe), 55.80 (+, C-1), 57.83 (+, -OMe), 63.75 (+, C-9), 81.46 (+, C-5), 98.85

(+, a_2), 111.85 (+, a_5), 114.44 (C_{quart}, ipso), 120.96 (+, C-8), 132.39 (C_{quart}, a_4), 146.01 (C_{quart}, $a_{3/1}$), 146.55 (C_{quart}, $a_{3/1}$), 148.91 (C_{quart}, C-10), 176.34 (C_{quart}, Lacton). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3421, 2932, 2361, 1773, 1516, 1203, 1024, 924 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 379.2 (100) [MH^+], 187.1 (29), 186.1 (79), 172.0 (47), 123.1 (38). **HRMS** (EI, 70 eV): 379.1185 ($C_{19}H_{22}ClNO_5$: ber. 379.1187 [$M^{\bullet+}$]).



118

(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-4-Hydroxy-6-(1,3-thiazol-2-ylamino)-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-2-one (118):

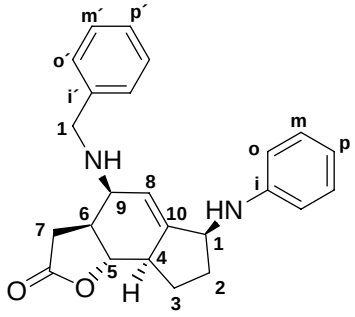
Es werden 11 mg $[PdCl(\eta^3\text{-}C_3H_5)]_2$ und 117 mg des Liganden TPPTS in 7.5 mL entgasten Wasser vorgelegt. Dann versetzt man mit 150 mg **92** (0.60 mmol, M = 252.26 g/mol). Zuletzt erfolgt die Zugabe von 180 mg (3.0 Äquiv., 1.80 mmol, M = 100.14 g/mol) 2-Aminothiazol gelöst in 10 mL Ethylacetat. Eine Reaktionskontrolle erfolgt durch DC-Chromatographie. Das Startmaterial ist hier nach 17h komplett verbraucht und es erfolgt die chromatographische Aufarbeitung der Reaktionsmischung. Man erhält 97 mg (0.33 mmol, 55 % der theoretischen Ausbeute) des Produkts **118** als farbloses Öl. (Details zur Durchführung siehe Allg. Vorschrift)

$\mathbf{R_f}$ = 0.2 (EE). $[\alpha]_D^{20}$ = +64.2 (c = 0.2, CH_2Cl_2).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.53-1.62 (m, 1 H, 3-H), 1.72-1.82 (m, 1 H, 2-H), 2.08-2.34 (m, 3 H, 6-H, 3-H, 2-H), 2.49 (dd, *J* = 16.6, 7.0 Hz, 1 H, 7-H), 2.64 (dd, *J* = 17.0, 8.6 Hz, 1 H, 4-H), 2.77 (dd, *J* = 16.5, 13.4 Hz, 1 H, 7-H), 4.06 (dd, *J* = 11.0, 9.8 Hz, 1 H, 5-H), 4.45 (m, 1 H, 9-H), 4.51 (m, 1 H, 1-H), 5.50 (bs, 1 H, -NH), 5.92 (td, *J* = 4.2, 2.1 Hz, 1 H, 8-H), 6.52 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H, 3´-H), 7.11 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H, 2´-H). **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 27.25 (-, C-3), 30.36 (-, C-7), 32.09 (-, C-2), 45.52 (+, C-4), 45.79 (+, C-6), 57.72 (+, C-1), 63.42 (+, C-9), 81.29 (+, C-5), 106.93 (+, C-3´), 122.55 (+, C-8), 138.75 (+, C-2´), 147.36 (C_{quart}, C-10), 169.58 (C_{quart}, C-1´), 176.26 (C_{quart}, Lacton).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3327, 2924, 1770, 1732, 1522, 1238, 1198, 1020, 923 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 292.1 (17) [M^+], 191.1 (10), 100.1 (100), 55.1 (45). **HRMS** (EI, 70 eV): 292.0883 ($C_{14}H_{16}N_2O_3S$: ber. 292.0882 [M^+]).

2.7.2. Punkt 2 Diversifizierung



119

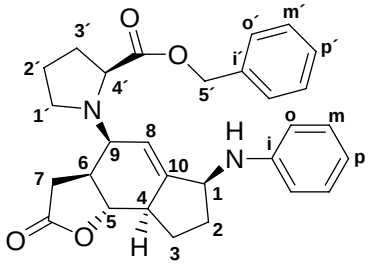
(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-6-Anilino-4-(benzylamino)-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-2-one (119):

Es werden 2 mg $[PdCl(\eta^3\text{-}C_3H_5)]_2$ und 6 mg des Liganden TPPTS in 2.5 mL entgasten Wasser vorgelegt. Dann versetzt man mit 11 mg **112A** (33.6 µmol, M = 327.37 g/mol). Zuletzt erfolgt die Zugabe von 11 µL (3.0 Äquiv., 0.10 mmol, M = 107.16 g/mol, ρ = 0.98 g/cm^3) Benzylamin gelöst in 3 mL Ethylacetat. Eine Reaktionskontrolle erfolgt durch DC-Chromatographie. Das Startmaterial ist hier nach 17h komplett verbraucht und es erfolgt die chromatographische Aufarbeitung der Reaktionsmischung. Man erhält 12 mg (31.2 µmol, 93 % der theoretischen Ausbeute) des Produkts **119** als weißen Feststoff. (Details zur Durchführung siehe Allg. Vorschrift)

$\mathbf{R_f}$ = 0.7 (EE:PE 3:1). **Schmp.** = 117 °C. $[\alpha]_D^{20}$ = +50.30 (c = 0.3, CH_2Cl_2).

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.48-1.59 (m, 1 H, 3-H), 1.63-1.69 (m, 1 H, 2-H), 2.08-2.13 (m, 1 H, 2-H), 2.16-2.22 (m, 1 H, 3-H), 2.25-2.32 (m, 1 H, 6-H), 2.43 (dd, *J* = 16.3, 6.8 Hz, 1 H, 7-H), 2.63 (q, *J* = 9.1 Hz, 1 H, 4-H), 2.88 (dd, *J* = 16.3, 13.4 Hz, 1H, 7-H), 3.42 (ddd, *J* = 6.1, 4.1, 1.6 Hz, 1 H, 9-H), 3.80 (d, *J* = 13.3 Hz, 1 H, 1´-H), 3.90 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H, 1´-H), 3.97 (dd, *J* = 10.9, 9.5 Hz, 1 H, 5-H), 4.29 (m, 1 H, 1-H), 5.88 (m, 1 H, 8-H), 6.62 (m, 2 H, ortho), 6.74 (m, 1 H, para), 7.20 (m, 2 H, meta) 7.20-7.36 (m, 5 H, o´,m´, p´).

^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 27.09 (-, C-3), 31.15 (-, C-7), 32.15 (-, C-2), 45.20 (+, C-4), 45.59 (+, C-6), 52.30 (+, C-9), 53.47 (-, C-1´), 55.34 (+, C-1), 82.57 (+, C-5), 113.12 (+, ortho), 117.63 (+, para), 121.15 (+, C-8), 127.35 (+, para´), 128.02 (+, meta), 128.55 (+, ortho´/meta´), 129.34 (+, ortho´/meta´), 140.13 (C_{quart}, ipso-benzyl), 146.61 (C_{quart}, C-10), 147.30 (C_{quart}, ipso-anilin), 176.86 (C_{quart}, Lacton). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3399, 3326, 2963, 2918, 2361, 1740, 1602, 1506, 1024, 752, 696 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 375.2 (100) [MH^+], 284.2 (34). **HRMS** (EI, 70 eV): 374.1990 ($C_{24}H_{26}N_2O_2$: ber. 374.1994 [$M^{\bullet+}$]).



120

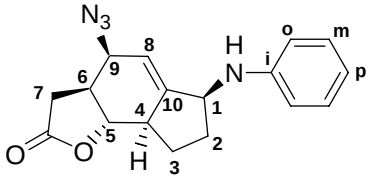
Benzyl (2*S*)-1-[(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-6-anilino-2-oxo-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-4-yl]-2-pyrrolidinecarboxylate (120):

Es werden 2 mg $[PdCl(\eta^3\text{-}C_3H_5)]_2$ und 6 mg des Liganden TPPTS in 5.0 mL entgasten Wasser vorgelegt. Dann versetzt man mit 16 mg **112A** (36.4 µmol, M = 327.37 g/mol). Zuletzt erfolgt die Zugabe von 18 mg (2.0 Äquiv., 72.8 µmol., M = 241.8 g/mol) O-Benzylprolin gelöst in 5.0 mL Ethylacetat, welches zuvor mit 10 µL (2.0 Äquiv., 72.8 µmol., M = 101.19 g/mol, ρ = 0.73 g/cm^3) NEt_3 versetzt wurde. Eine Reaktionskontrolle erfolgt durch DC-Chromatographie. Das Startmaterial ist hier nach 17h komplett verbraucht und es erfolgt die chromatographische Aufarbeitung der Reaktionsmischung. Man erhält 15 mg (32.4 µmol, 89 % der theoretischen Ausbeute) des Produkts **120** als farbloses Öl. (Details zur Durchführung siehe Allg. Vorschrift)

$\mathbf{R_f}$ = 0.9 (EE). $[\alpha]_D^{20}$ = +49.5 (c = 0.2, $CHCl_3$).

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.50-1.58 (m, 1 H, 3´-H), 1.60-1.67 (m, 1 H, 3-H), 1.70-1.77 (m, 1 H, 2-H), 1.80-1.91 (m, 1 H, 3´-H), 2.12 (bs, 2 H, 2´-H), 2.14-2.21 (m, 1 H, 2-H), 2.23-2.29 (m, 1 H, 3-H), 2.41-2.44 (m, 2 H, 7-H, 6-H), 2.55 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, 7-H), 2.68-2.73 (m, 1 H, 4-H), 3.21-3.28 (m, 2 H, 1´-H), 4.05 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H, 5-H), 4.35-4.41 (m, 2 H, 4´-H, 1-H), 5.20 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H, 5´-H), 5.30 (d, *J* = 12.2 Hz, 1 H, 5´-H), 5.54 (m, 1 H,

9-H), 5.88 (m, 1 H, 8-H), 6.62 (m, 2 H, ortho), 6.75 (m, 1 H, para), 7.20 (m, 2 H, meta), 7.32-7.40 (m, 5 H, o´/m´/p´). **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.94 (-, C-2´), 24.47 (-, C-3´), 26.84 (-, C-3), 30.70 (-, C-7), 31.98 (-, C-2), 43.89 (+, C-6), 45.15 (+, C-4), 52.63 (-, C-1´), 55.55 (+, C-1), 63.16 (+, C-4´), 65.90 (+, C-9), 67.86 (-, C-5´), 81.85 (+, C-5), 113.10 (+, o), 117.46 (+, C-8), 117.82 (+, p), 128.19-128.66 (+, o´/m´/p´/i´), 129.36 (+, m), 147.07 (C_{quart}, i), 151.33 (C_{quart}, C-10), 170.06 (C_{quart}, Carbonyl), 175.36 (C_{quart}, Lacton). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3441, 2965, 1782, 1740, 1602, 1230, 1026, 751 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 473.2 (18) [MH^+], 328.1 (80), 206.1 (100). **HRMS** (EI, 70 eV): 472.2358 ($C_{23}H_{27}NO_5$: ber. 472.2362 [$M^{\bullet+}$]).



121

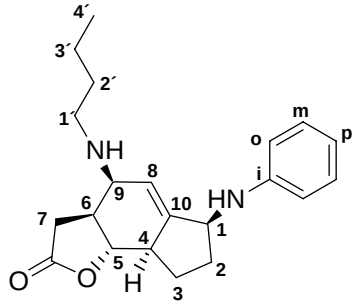
(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-6-Anilino-4-azido-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-2-one (121):

Es werden 1.5 mg $[PdCl(\eta^3\text{-}C_3H_5)]_2$ und 13 mg des Liganden TPPTS in 2.5 mL entgasten Wasser vorgelegt. Dann versetzt man mit 24 mg **112A** (73.3 µmol, M = 327.37 g/mol). Zuletzt erfolgt die Zugabe von 50 mg (9.0 Äquiv., 0.66 mmol, M = 65.14 g/mol) Natriumazid gelöst in 2.5 mL Ethylacetat. Eine Reaktionskontrolle erfolgt durch DC-Chromatographie. Das Startmaterial ist hier nach 17h komplett verbraucht und es erfolgt die chromatographische Aufarbeitung der Reaktionsmischung. Man erhält 39 mg (66.0 µmol, 90 % der theoretischen Ausbeute) des Produkts **121** als farbloses Öl. (Details zur Durchführung siehe Allg. Vorschrift)

$\mathbf{R_f}$ = 0.75 (EE). $[\alpha]_D^{20}$ = +52.1 (c =0.2, $CHCl_3$).

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.53-1.66 (m, 1 H, 3-H), 1.69-1.76 (m, 1 H, 2-H), 2.13-2.15 (m, 1 H, 2-H), 2.23-2.28 (m, 1 H, 3-H), 2.39-2.46 (m, 1 H, 6-H), 2.54 (dd, *J* = 16.6, 7.0 Hz, 1 H, 7-H), 2.56-2.63 (m, 1 H, 6-H), 2.77-2.87 (m, 1 H, 4-H), 2.88 (dd, *J* = 16.6, 6.8 Hz, 1H, 7-H), 2.69-2.74 (m, 2 H, 7-H, 4-H), 3.96 (dd, *J* = 10.8, 9.7 Hz, 1H, 5-H), 4.28 (m, 1H, 1-H), 4.38 (m, 1 H, 9-H), 5.94 (td, *J* = 4.5, 2.3, 2.3 Hz, 1H, 8-H), 6.64-6.66 (m, 2 H, ortho), 6.75-6.77 (m, 1 H, para), 7.19-7.23 (m, 2 H, meta).

^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.78 (-, C-3), 30.94 (-, C-7), 31.96 (-, C-2), 44.46 (+, C-6), 44.99 (+, C-6), 55.76 (+, C-1+ C-9), 81.41 (+, C-5), 113.12 (+, ortho), 116.33 (+, C-8), 117.90 (+, para), 129.40 (+, meta), 147.05 (C_{quart}, ipso), 151.60 (C_{quart}, C-10), 175.24 (C_{quart}, Lacton). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3398, 2925, 2103, 1783, 1602, 1504, 1256, 1026, 751cm^{-1}. **MS** (PI-EIMS): *m/z* (%) = 310.2 (13) $[M^+]$,.172.1 (10), 93.1 (36), 49.0 (100). **HRMS** (EI, 70 eV): 310.1431 ($C_{17}H_{18}N_4O_2$: ber. 310.1430 $[M^+]$).



122

(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-6-Anilino-4-(butylamino)-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-2-one (122):

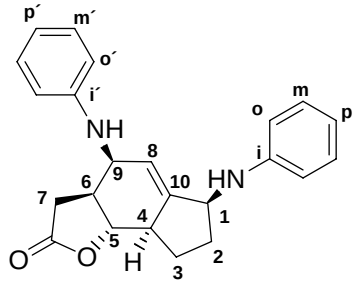
Es werden 2 mg $[PdCl(\eta^3\text{-}C_3H_5)]_2$ und 14 mg des Liganden TPPTS in 2.5 mL entgasten Wasser vorgelegt. Dann versetzt man mit 23 mg **112A** (70.3 µmol, M = 327.37 g/mol). Zuletzt erfolgt die Zugabe von 20 µL (3.0 Äquiv., 2.11 mmol, M = 73.14 g/mol, ρ = 0.74 g/cm^3) n-Butylamin gelöst in 5 mL Ethylacetat. Eine Reaktionskontrolle erfolgt durch DC-Chromatographie. Das Startmaterial ist hier nach 17h komplett verbraucht und es erfolgt die chromatographische Aufarbeitung der Reaktionsmischung. Man erhält 16 mg (47.0 µmol, 67 % der theoretischen Ausbeute) des Produkts **122** als farbloses Öl.

(Details zur Durchführung siehe Allg. Vorschrift)

$\mathbf{R_f}$ = 0.65 (EE). $[\alpha]_D^{20}$ = + 51.0 (c = 0.1, CH_2Cl_2).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, 4´-H), 1.28-1.44 (m, 4 H, 2´-H, 3´-H), 1.48-1.59 (m, 1 H, 3-H), 1.60-1.74 (m, 1 H, 2-H), 2.07-2.11 (m, 1 H, 2-H), 2.16-2.20 (m, 1 H, 3-H), 2.23-2.30 (m, 1 H, 6-H), 2.43 (dd, *J* = 16.2, 6.8 Hz, 1 H, 7-H), 2.47-2.54 (m, 1 H, 1´-H), 2.57-2.63 (m, 1 H, 4-H), 2.70-2.74 (m, 1 H, 1´-H), 2.77 (dd, *J* = 16.3, 13.4 Hz, 1 H, 7-H), 3.29 (m, 1 H, 9-H), 3.92 (dd, *J* = 10.8, 9.5 Hz, 1 H, 5-H), 4.28 (m, 1 H, 1-H), 5.85 (td, *J* = 4.4, 2.3 Hz, 1 H, 8-H), 6.59-6.63 (m, 2 H, ortho), 6.70-6.74 (m, 1 H, para), 7.15-7.21 (m, 2 H, meta).

^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.09 (+, C-4´), 20.36 (-, C-3´), 27.07 (-, C-3), 31.18 (-, C-7), 32.16 (-, C-2), 32.78 (-, C-2´), 45.19 (+, C-4), 45.65 (+, C-6), 49.72 (-, C-1´), 52.11 (+, C-9), 55.37 (+, C-1), 83.09 (+, C-5), 113.10 (+, ortho), 117.59 (+, para), 121.38 (+, C-8), 129.32 (+, meta), 146.36 (C_{quart}, C-10), 147.34 (C_{quart}, ipso), 176.93 (C_{quart}, Lacton). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3395, 2925, 2956, 2854, 2360, 2339, 1741, 1779, 1601, 1508, 1234, 1019, 749, 694 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 340.2 (100) $[MH^+]$, 268.2 (61), 248.2 (80), 93.1 (78). **HRMS** (EI, 70 eV): 340.2154 ($C_{21}H_{28}N_2O_2$: ber. 340.2151 $[M^{\bullet+}]$).



123

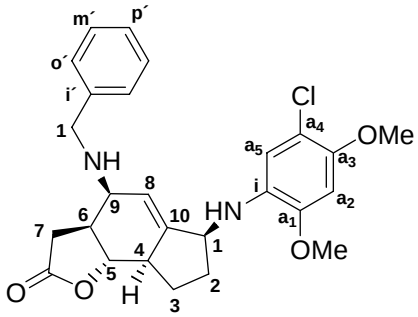
(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-4,6-Dianilino-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-2-one (123):

Es werden 7 mg $[PdCl(\eta^3\text{-}C_3H_5)]_2$ und 22 mg des Liganden TPPTS in 2.5 mL entgasten Wasser vorgelegt. Dann versetzt man mit 41 mg **112A** (0.13 mmol, M = 327.37 g/mol). Zuletzt erfolgt die Zugabe von 35 µL (3.0 Äquiv., 0.38 mmol, M = 93.13 g/mol, ρ = 1.02 g/cm^3) Anilin gelöst in 5 mL Ethylacetat. Eine Reaktionskontrolle erfolgt durch DC-Chromatographie. Das Startmaterial ist hier nach 17h komplett verbraucht und es erfolgt die chromatographische Aufarbeitung der Reaktionsmischung. Man erhält 31 mg (86.0 µmol, 69 % der theoretischen Ausbeute) des Produkts **123** als weißen Feststoff. (**Achtung**: Hier wurde keine Kieselgelchromatographie vorgenommen. Eine Aufreinigung erfolgte mittels Umkristallisation aus CH_2Cl_2 und n-Pentan)

R_f = 0.8 (EE:PE 3:1). **Schmp.** = 125 °C. $[\alpha]_D^{20}$ = + 26.6 (c = 0.05 , CH_2Cl_2).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.58-1.65 (m, 1 H, 3-H), 1.68-1.76 (m, 1 H, 2-H), 2.14-2.30 (m, 2 H, 3-H, 2-H), 2.42-2.49 (m, 1 H, 6-H), 2.54 (dd, *J* = 9.7, 1.8 Hz, 2 H, 7-H), 2.66-2.75 (m, 1 H, 4-H), 3.94 (t, *J* = 9.8 Hz, 1 H, 5-H), 4.25 (m, 1 H, 9-H), 4.34 (m, 1 H, 1-H), 5.83 (td, *J* = 4.4, 2.3 Hz, 1 H, 8-H), 6.56-6.58 (m, 2 H, ortho/ortho´), 6.61-6.64 (m, 2 H, ortho/ortho´), 6.70-6.76 (m, 2 H, para), 7.15-7.21 (m, 4 H, meta).

^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.98 (-, C-3), 31.87 (-, C-7), 32.19 (-, C-2), 45.00 (+, C-4), 45.63 (+, C-6), 49.24 (+, C-9), 55.58 (-, C-1), 82.50 (+, C-5), 112.63 (+, ortho), 113.15 (+, ortho), 117.84 (+, para), 118.33 (+, para), 119.62 (+, C-8), 129.35 (+, meta), 129.48 (+, meta), 147.07 (C_{quart}, ipso/ipso´), 147.17 (C_{quart}, ipso/ipso´), 148.28 (C_{quart}, C-10), 176.10 (C_{quart}, Lacton). **IR** (Film): $\tilde{\nu}$ = 3381, 2873, 1742, 1601, 1505, 1222, 1020, 752, 666 cm^{-1}. **MS** (EIMS): *m/z* (%) = 360.2 (100) $[M^+]$, 268.0 (79), 267.2 (82), 93.0 (65), 77.1 (27). **HRMS** (EI, 70 eV): 360.1836 ($C_{23}H_{24}N_2O_2$: ber. 360.1838 $[M^{\bullet+}]$).



124

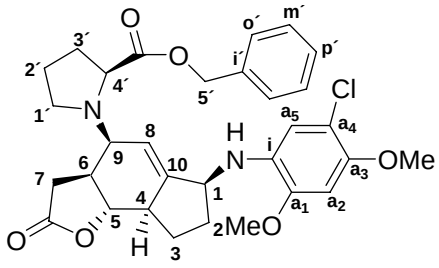
(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-4-(Benzylamino)-6-(5-chloro-2,4-dimethoxyanilino)-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-2-one (124):

Es werden 1.5 mg $[PdCl(\eta^3\text{-}C_3H_5)]_2$ und 6 mg des Liganden TPPTS in 2.5 mL entgasten Wasser vorgelegt. Dann versetzt man mit 16 mg **117P** (31.0 µmol, M = 515.92 g/mol). Zuletzt erfolgt die Zugabe von 10 µL (3.0 Äquiv., 93.0 µmol, M = 107.16 g/mol, ρ = 0.98 g/cm^3) Benzylamin gelöst in 2.5 mL Ethylacetat. Eine Reaktionskontrolle erfolgt durch DC-Chromatographie. Das Startmaterial ist hier nach 17h komplett verbraucht und es erfolgt die chromatographische Aufarbeitung der Reaktionsmischung. Man erhält 11 mg (22.6 µmol, 73 % der theoretischen Ausbeute) des Produkts **124** als farbloses Öl. (Details zur Durchführung siehe Allg. Vorschrift)

$\mathbf{R_f}$ = 0.65 (EE : PE 1:1). $[\alpha]_D^{20}$ = +55.4 (c = 0.1, CH_2Cl_2).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.50-1.69 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 2.04-2.12 (m, 1 H, 2-H), 2.13-2.22 (m, 1 H, 3-H), 2.24-2.33 (m, 1 H, 6-H), 2.41 (dd, *J* = 16.2, 6.9 Hz, 1 H, 7-H), 2.55-2.65 (m, 1 H, 4-H), 2.86 (dd, *J* = 16.3, 13.3 Hz, 1H, 7-H), 3.41 (m, 1 H, 9-H), 3.76 (d, *J* = 13.1 Hz, 1 H, 1´-H), 3.85 (s, 3 H, -OMe), 3.86 (s, 3 H, -OMe), 3.96 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H, 1´-H), 3.92 (dd, *J* = 8.7, 5.8 Hz, 1 H, 5-H), 4.83 (m, 1 H, 1-H), 5.86 (m, 1 H, 8-H), 6.53 (s, 1 H, a_2), 6.59 (s, 1 H, a_5), 7.30-7.35 (m, 5 H, o´m´p´).

^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.94 (-, C-3), 31.15 (-, C-7), 32.14 (-, C-2), 45.09 (+, C-4), 45.56 (+, C-6), 52.28 (+, C-9), 53.51 (-, C-1´), 55.82 (+, -OMe), 57.85 (+, -OMe), 65.03 (+, C-1), 82.57 (+, C-5), 98.81 (+, C-a_2), 112.14 (+, C-a_5), 114.53 (C_{quart}, C-i), 120.95 (+, C-8), 127.96 (+, p´), 128.04 (+, m´/o´), 128.53 (+, o´/ m´), 132.53 (C_{quart}, C-a_4), 140.04 (C_{quart}, C-i´), 146.02 (C_{quart}, C-10), 146.45 (C_{quart}, C-$a_{1/3}$), 146.60 (C_{quart}, C-$a_{1/3}$), 176.88 (C_{quart}, Lacton). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2923, 2361, 1774, 1512, 1201, 1025, 691 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 468.1 (10) [MH^+], 186.9 (11), 91.1 (23), 57.2 (3), 44.1 (100). **HRMS** (EI, 70 eV): 468.1805 ($C_{26}H_{29}ClN_2O_4$: ber. 468.1816 [$M^{\bullet+}$]).



125

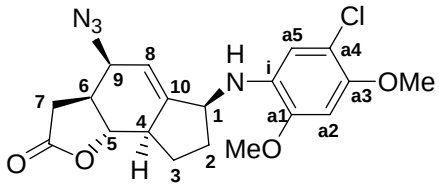
Benzyl(2*S*)-1-[(3a*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-6-(5-chloro-2,4-dimethoxyanilino)-2-oxo-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-4-yl]-2-pyrrolidinecarboxylate (125):

Es werden 2 mg [PdCl(η^3-C_3H_5)]$_2$ und 12 mg des Liganden TPPTS in 5.0 mL entgasten Wasser vorgelegt. Dann versetzt man mit 32 mg **117P** (62.0 µmol, M = 515.92 g/mol). Zuletzt erfolgt die Zugabe von 90 mg (6.0 Äquiv., 0.37 mmol., M = 241.8 g/mol) O-Benzylprolin gelöst in 5.0 mL Ethylacetat, welches zuvor mit 50 µL (6.0 Äquiv., 0.37 mmol., M = 101.19 g/mol, ρ = 0.73 g/cm^3) NEt_3 versetzt wurde. Eine Reaktionskontrolle erfolgt durch DC-Chromatographie. Das Startmaterial ist hier nach 17h komplett verbraucht und es erfolgt die chromatographische Aufarbeitung der Reaktionsmischung. Man erhält 21 mg (37.2 µmol, 60 % der theoretischen Ausbeute) des Produkts **125** als farbloses Öl. (Details zur Durchführung siehe Allg. Vorschrift)

$\mathbf{R_f}$ = 0.6 (EE). $[\alpha]_D^{20}$ = +46.6 (c = 0.1, $CHCl_3$).

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.35-1.38 (m, 1 H, 3´-H), 1.61-1.76 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 1.88-2.04 (m, 2 H, 3´-H, 2´-H), 2.19-2.24 (m, 1 H, 2-H), 2.28-2.37 (m, 1 H, 3-H), 2.37-2.44 (m, 1 H, 6-H), 2.52 (dd, *J* = 16.6, 7.1 Hz, 1 H, 7-H), 2.68-2.75 (m, 1 H, 4-H), 2.77 (dd, *J* =

16.6, 13.4 Hz, 1 H, 7-H), 3.31 (m, 2 H, 1´-H), 3.87 (2 x s, 6H, -OMe), 4.03-4.12 (m, 1 H, 5-H), 4.23 (m, 1 H, 1-H), 4.34 (m, 1 H, 4´-H), 4.47 (m, 1 H, 9-H), 5.13 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H, 5´-H), 5.20 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H, 5´-H), 5.90 (m, 1 H, 8-H), 6.54 (s, 1 H, a_2), 6.59 (s, 1 H, a_5), 7.37-7.39 (m, 5 H, o´/m´/p´). **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.77 (-, C-3´), 25.27 (-, C-2´), 26.83 (-, C-3), 30.47 (-, C-7), 32.02 (-, C-2), 45.35 (+, C-4), 45.84 (+, C-6), 47.13 (-, C-1´), 55.66 (+, C-1), 55.80 (+, -OMe), 57.84 (+, -OMe), 60.14 (+, C-4´), 63.83 (+, C-9), 66.67 (-, C-5´), 81.40 (+, C-5), 98.86 (+, C-a_2), 111.99 (+, C-a_5), 115.17 (C_{quart}, i), 120.93 (+, C-8), 128.14 (+, o´/m´), 128.23 (+, p´), 128.54 (+, o´/m´), 132.38 (C_{quart},, a_4), 135.78 (C_{quart}, i´), 146.02 (C_{quart}, $a_{1/3}$), 146.60 (C_{quart}, $a_{1/3}$), 149.12 (C_{quart},, C-10), 173.85 (C_{quart}, Carbonyl), 176.19 (C_{quart}, Lacton). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2925, 2358, 1781, 1736, 1261, 1203, 1025 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 566.3 (32) [M^+], 548.2 (30), 91.0 (47), 85.1 (100). **HRMS** (EI, 70 eV): 566.2167 ($C_{31}H_{35}ClN_2O_6$: ber. 566.2184 [$M^{\bullet+}$]).



126

(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-4-Azido-6-(5-chloro-2,4-dimethoxyanilino)-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-2-on (126):

Es werden 1.5 mg $[PdCl(\eta^3\text{-}C_3H_5)]_2$ und 5 mg des Liganden TPPTS in 2.0 mL entgasten Wasser vorgelegt. Dann versetzt man mit 10 mg **117P** (17.9 µmol, M = 515.92 g/mol). Zuletzt erfolgt die Zugabe von 20 mg (18.0 Äquiv., 0.32 mmol, M = 65.14 g/mol) Natriumazid gelöst in 2.5 mL Ethylacetat. Eine Reaktionskontrolle erfolgt durch DC-Chromatographie. Das Startmaterial ist hier nach 17h komplett verbraucht und es erfolgt die chromatographische Aufarbeitung der Reaktionsmischung. Man erhält 5 mg (12.4 µmol, 69 % der theoretischen Ausbeute) des Produkts **126** als farbloses Öl. (Details zur Durchführung siehe Allg. Vorschrift)

$\mathbf{R_f}$ = 0.4 (EE : PE 1:3). $[\alpha]_D^{20}$ = +21.4 (c = 0.05, CH_2Cl_2).

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.56-1.73 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 2.16 (ddd, *J* = 15.2, 12.7, 7.7 Hz, 1 H, 2-H), 2.20-2.26 (m, 1 H, 3-H), 2.38-2.44 (m, 1 H, 6-H), 2.52 (dd, *J* = 16.6, 7.0 Hz, 1 H, 7-H), 2.68-2.72 (m, 1 H, 4-H), 2.70 (dd, *J* = 16.6, 13.2 Hz, 1H, 7-H), 3.85 (s, 3 H, -OMe), 3.86 (s, 3 H, -OMe), 3.95 (dd, *J* = 10.7, 9.9 Hz, 1H, 5-H), 4.25 (m, 1H, 1-H), 4.27 (m, 1 H, 9-H), 5.89 (td, *J* = 4.3, 2.2 Hz, 1H, 8-H), 6.53 (s, 1 H, a_2), 6.57 (s, 1 H, a_5). **^{13}C-NMR** (150

MHz, $CDCl_3$): δ = 26.66 (-, C-3), 30.92 (-, C-7), 31.95 (-, C-2), 44.38 (+, C-6), 44.90 (+, C-4), 55.63 (+, C-9), 55.87 (+, -OMe), 56.14 (+, C-1), 57.77 (+, -OMe), 81.43 (+, C-5), 98.82 (+, a_2), 111.89 (+, a_5), 116.16 (C_{quart},, i), 116.25 (+, C-8), 132.28 (C_{quart}, a_4), 146.06 (C_{quart}, a_1/a_3), 146.71 (C_{quart}, a_1/a_3), 151.53 (C_{quart}, C-10), 175.26 (C_{quart}, Lacton). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2934, 2359, 2100, 1782, 1511, 1200, 1026, 632 cm^{-1}. **MS** (ES-MS): *m/z* (%) = 405.2 (100) [MH^+], 404.2 (18) [M^+], 285.3 (12). **HRMS** (EI, 70 eV): 405.1331 ($C_{19}H_{22}ClN_4O_4$: ber. 405.1330 [MH^+]).

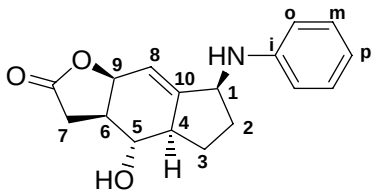
2.8. Gerüstumlagerungen

Basenkatalysierte trans-cis Gerüstumlagerung der γ-Butyrolactoneinheit

(Allgemeine Versuchsvorschrift; gültig für alle cis-Lactone / Lactame):

In einem normalen Rundkolben wird das Edukt gelöst in Methanol vorgelegt. Unter heftigem Rühren gibt man bei Raumtemperatur die organische Base DBU (~ 6 Äquiv.) dazu. Der Reaktionsfortgang wird mittels DC-Kontrolle überprüft. Nach etwa 4-12 h ist die Umsetzung des Startmaterials komplett. Die Aufreinigung des Produktes erfolgt ohne wässrige Extraktion. Dazu wird das Methanol am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand über eine Kieselgelchromatographie gereinigt.

2.8.1. Umlagerung zum cis-Lacton



127

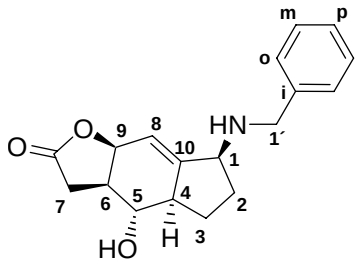
(3a*R*,4*S*,4a*R*,7*S*,8a*S*)-7-Anilino-4-hydroxy-3,3a,4,4a,5,6,7,8a-octahydro-2*H*-indeno[5,6-*b*]furan-2-one (127):

Es werden 24 mg (73.3 μmol, M = 252.26 g/mol) Edukt **112** gelöst in 2 mL Methanol vorgelegt. Dann gibt man 65 μL (0.44 mmol, M = 152.24 g/mol, ρ = 1.02 g/cm^3) DBU dazu. Nach 3 h ist die Umsetzung des Startmaterials komplett. Nach Reinigung des Produktes erhält man 14 mg (56.4 μmol, 77% der theoretischen Ausbeute) des Produkts **127** als farbloses Öl.

$\mathbf{R}_f$ = 0.5 (EE: PE 3:1). $[\alpha]_D^{20}$ = +11.7 (c = 0.07, CH_2Cl_2).

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.55-1.62 (m, 1 H, 3-H), 1.66-1.71 (m, 1 H, 2-H), 2.10-2.14 (m, 1 H, 2-H), 2.14-2.21 (m, 1 H, 3-H), 2.42-2.49 (m, 2 H, 6-H, 4-H), 2.83-2.84 (m, 2 H, 7-H), 3.27 (dd, *J* = 10.6, 9.4 Hz, 1 H, 5-H), 4.37 (m, 1 H, 1-H), 5.10 (m, 1 H, 9-H), 5.94 (m, 1 H, 8-H), 6.63-6.64 (m, 2 H, ortho), 6.74 (m, 1 H, para), 7.18-7.22 (m, 2 H, meta). **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.41 (-, C-3), 31.60 (-, C-2), 33.23 (-, C-7), 41.57 (+, C-6), 45.61 (+, C-4), 56.16 (+, C-1), 73.09 (+, C-5), 78.72 (+, C-9), 112.99 (+, C-ortho), 115.30 (+, C-8), 117.66 (+, C-para), 129.36 (+, C-meta), 147.13 (C_{quart}, C-ipso), 152.08 (C_{quart}, C-10), 175.63

(C_{quart}, Lacton). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3441, 2927, 2361, 2337, 1767, 1602, 669 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 285.1 (94) [M^+], 93.1 (100), 77.1 (32). **HRMS** (EI, 70 eV): 285.1359 ($C_{17}H_{19}NO_3$: ber. 285.1365 [M^+]).



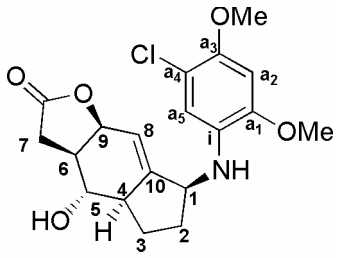
128

(3a*R*,4*S*,4a*R*,7*S*,8a*S*)-7-(Benzylamino)-4-hydroxy-3,3a,4,4a,5,6,7,8a-octahydro-2*H*-indeno[5,6-*b*]furan-2-one (128):

Es werden 18 mg (60.12 µmol, M = 299.36 g/mol) Edukt **113** gelöst in 3 mL Methanol vorgelegt. Dann gibt man 54 µL (0.36 mmol, M = 152.24 g/mol, ρ = 1.02 g/cm^3) DBU dazu. Nach 6 h ist die Umsetzung des Startmaterials komplett. Nach Reinigung des Produktes erhält man 15 mg (49.90 µmol, 83% der theoretischen Ausbeute) des Produkts **128** als farbloses Öl.

$\mathbf{R_f}$ = 0.5 (EE : PE 3:1). $[\alpha]_D^{20}$ = + 12.4 (c = 0.08, CH_2Cl_2).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.48-1.65 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 1.94-2.04 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 2.26-2.44 (m, 2 H, 6-H, 4-H), 2.78-2.79 (m, 2 H, 7-H), 3.20 (dd, *J* = 10.6, 9.5 Hz, 1 H, 5-H), 3.62 (m, 1 H, 1-H), 3.80 (d, *J* = 13.3 Hz, 1 H, 1´-H), 3.91 (d, *J* = 13.3 Hz, 1 H, 1´-H), 5.07 (m, 1 H, 9-H), 5.88 (dd, *J* = 5.3, 2.6 Hz, 1 H, 8-H), 7.23-7.37 (m, 5 H, H-o, H-m, H-p). **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.14 (-, C-2), 31.12 (-, C-3), 33.25 (-, C-7), 41.69 (+, C-6), 45.59 (+, C-4), 51.73 (+, C-1´), 59.99 (+, C-1), 72.89 (+, C-5), 79.07 (+, C-9), 113.99 (+, C-8), 127.03 (+, C-p), 128.02 (+, C-m), 128.42 (+, C-o), 140.19 (C_{quart}, C-i), 152.66 (C_{quart}, C-10), 175.89 (C_{quart}, Lacton). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3441, 2928, 2361, 1762, 1636, 1454, 1173, 745 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 299.2 (27) [M^+], 255.2 (18), 208.1 (18), 106.1 (44), 91.1 (100). **HRMS** (EI, 70 eV): 299.1517 ($C_{18}H_{21}NO_3$: ber. 299.1521 [M^+]).



129

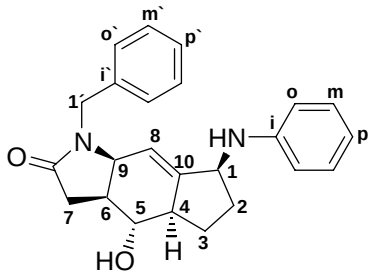
(3a*R*,4*S*,4a*R*,7*S*,8a*S*)-7-(5-Chloro-2,4-dimethoxyanilino)-4-hydroxy-3,3a,4,4a,5,6,7,8a-octahydro-2*H*-indeno[5,6-*b*]furan-2-one (129):

Es werden 12 mg (31.60 µmol, M = 379.83 g/mol) Edukt **117** gelöst in 2 mL Methanol vorgelegt. Dann gibt man 28 µL (0.19 mmol, M = 152.24 g/mol, ρ = 1.02 g/cm^3) DBU dazu. Nach 12 h ist die Umsetzung des Startmaterials komplett. Nach Reinigung des Produktes erhält man 9 mg (26.23 µmol, 83% der theoretischen Ausbeute) des Produkts **129** als farbloses Öl.

$\mathbf{R_f}$ = 0.5 (EE : PE 3:1). $[\alpha]_D^{20}$ = +9.8 (c = 0.05, CH_2Cl_2).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.52-1.66 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 2.07-2.18 (m, 2 H, 3-H, 2-H), 2.38-2.49 (m, 2 H, 6-H, 4-H), 2.81-2.82 (m, 2 H, 7-H), 3.24 (dd, *J* = 10.7, 9.4 Hz, 1 H, 5-H), 3.84 (bs, 3H, -OMe), 3.85 (bs, 3H, -OMe), 4.24 (m, 1 H, 1-H), 5.08 (m, 1 H, 9-H), 5.88 (dd, *J* = 5.3, 2.6 Hz, 1 H, 8-H), 6.52 (s, 1 H, a_2), 6.57 (s, 1 H, a_5). **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.18 (-, C-3), 31.58 (-, C-2), 33.20 (-, C-7), 41.55 (+, C-6), 45.41 (+, C-4), 55.76 (+, -OMe), 56.41 (+, C-1), 57.82 (+, -OMe), 73.04 (+, C-5), 78.75 (+, C-9), 98.82 (+, a_2), 111.61 (+, a_5), 114.28 (C_{quart}, ipso), 115.02 (+, C-8), 132.33 (C_{quart}, a_4), 146.10 (C_{quart}, $a_{3/1}$), 146.54 (C_{quart}, $a_{3/1}$), 151.59 (C_{quart}, C-10), 175.73 (C_{quart}, Lacton). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3424, 2937, 2102, 1787, 1736, 1516, 1232, 1202, 1027, 937 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 379.1 (23) [M^+], 186.0 (21), 123.1 (11), 44.0 (100). **HRMS** (EI, 70 eV): 379.1186 ($C_{19}H_{22}ClNO_5$: ber. 379.1187 [$M^{\bullet+}$]).

2.8.2. Umlagerung zum cis-Lactam:



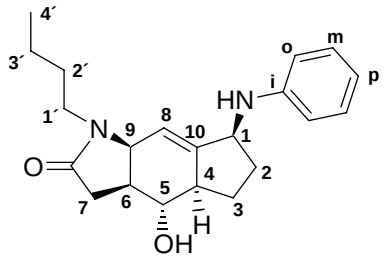
130

(3a*S*,4*S*,4a*R*,7*S*,8a*S*)-7-anilino-1-benzyl-4-hydroxy-3,3a,4,4a,5,6,7,8a-octahydro-cyclopenta[*f*]indol-2(1*H*)-one (130):

Es werden 20 mg (53.41 µmol, M = 374.48 g/mol) Edukt **119** gelöst in 3 mL Methanol vorgelegt. Dann gibt man 48 µL (0.32 mmol, M = 152.24 g/mol, ρ = 1.02 g/cm^3) DBU dazu. Nach 17 h ist die Umsetzung des Startmaterials komplett. Nach Reinigung des Produktes erhält man 15 mg (40.06 µmol, 75% der theoretischen Ausbeute) des Produkts **130** als farbloses Öl.

$\mathbf{R}_f$ = 0.7 (EE: MeOH 9:1). $[\alpha]_D^{20}$ = +52.00 (c = 0.3 , $CHCl_3$).

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.38-1.49 (m, 2 H, 3-H, 2-H), 1.95-2.01 (m, 1 H, 2-H), 2.05-2.12 (m, 1 H, 3-H), 2.26-2.30 (m, 1 H, 6-H), 2.33-2.39 (m, 1 H, 4-H), 2.68 (dd, *J* = 17.4, 8.3 Hz, 1 H, 7-H), 2.79 (d, *J* = 17.4 Hz, 1 H, 7-H), 3.21 (dd, *J* = 10.1, 9.7 Hz, 1 H, 5-H), 4.21 (m, 2 H, 9-H, 1-H), 4.41 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H, 1´-H), 4.61 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H, 1´-H), 5.60 (m, 1 H, 8-H), 6.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H, H-o), 6.72 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H, H-p), 7.17 (m, 2 H, H-m), 7.26-7.39 (m, 5 H, m´, o´, p´). **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.61 (-, C-3), 31.70 (-, C-2), 34.28 (-, C-7), 38.63 (+, C-6), 44.77 (-, C-1´), 45.82 (+, C-4), 55.81 (+, C-1), 58.58 (+, C-9), 73.56 (+, C-5), 113.12 (+, C-o), 115.23 (+, C-8), 117.46 (+, C-p), 127.48 (+, C-p´), 127.73 (+, C-m´ oder C-o´), 128.65 (+, C-m´ oder C-o´), 129.26 (+, C-m), 137.62 (C_{quart}, C-i´), 147.23 (C_{quart}, C-i), 149.27 (C_{quart}, C-10), 173.95 (C_{quart}, Lactam). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3447, 2361, 2340, 1508, 669 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 374.2 (68) [M^+], 282.2 (20), 91.1 (100). **HRMS** (EI, 70 eV): 374.1987 ($C_{24}H_{26}N_2O_2$: ber. 374.1994 [M^+]).



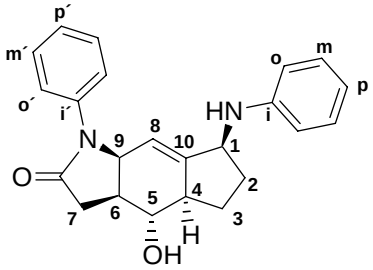
131

(3a*S*,4*S*,4a*R*,7*S*,8a*S*)-7-Anilino-1-butyl-4-hydroxy-3,3a,4,4a,5,6,7,8a-octahydro-cyclopenta[*f*]indol-2(1*H*)-one (131):

Es werden 22 mg (64.62 µmol, M = 340.46 g/mol) Edukt **122** gelöst in 4 mL Methanol vorgelegt. Dann gibt man 58 µL (0.39 mmol, M = 152.24 g/mol, ρ = 1.02 g/cm^3) DBU dazu. Nach 17 h ist die Umsetzung des Startmaterials komplett. Nach Reinigung des Produktes erhält man 15 mg (43.94 µmol, 68% der theoretischen Ausbeute) des Produkts **131** als farbloses Öl.

$\mathbf{R}_f$ = 0.45 (EE). $[\alpha]_D^{20}$ = + 12.7 (c = 0.15, CH_2Cl_2).

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$):): δ = 1.23-1.32 (m, 5 H, 4´-H, 3´-H), 1.39-1.45 (m, 1 H, 2´-H), 1.49-1.58 (m, 3 H, -OH, 3-H, 2´-H), 1.58-1.70 (m, 1 H, 2-H), 2.04-2.11 (m, 1 H, 2-H), 2.12-2.19 (m, 1 H, 3-H), 2.26-2.31 (m, 1 H, 6-H), 2.40-2.46 (m, 1 H, 4-H), 2.61 (d, *J* = 5.2 Hz, 2 H, 7-H), 2.99 (ddd, *J* = 13.8, 8.7, 5.1 Hz, 1 H, 1´-H), 3.17 (t, *J* = 9.7 Hz, 1 H, 5-H), 3.54 (ddd, *J* = 14.0, 8.8, 7.2 Hz, 1 H, 1´-H), 4.28 (m, 1 H, 9-H), 4.36 (m, 1 H, 1-H), 5.86 (dd, *J* = 5.0, 2.6 Hz, 1 H, 8-H), 6.61-6.64 (m, 2 H, ortho), 6.72-6.75 (m, 1 H, para), 7.17-7.20 (m, 2 H, meta). **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.15 (+, C-4´), 26.79 (-, C-3), 29.67 (-, C-2´), 29.69 (-, C-3´), 31.72 (-, C-2), 34.29 (-, C-7), 38.65 (+, C-6), 40.16 (-, C-1´), 46.30 (+, C-4), 56.48 (+, C-1), 57.64 (+, C-9), 74.33 (+, C-5), 113.19 (+, ortho), 115.03 (+, C-8), 117.76 (+, para), 129.49 (+, meta), 147.35 (C_{quart}, ipso), 150.12 (C_{quart}, C-10), 173.52 (C_{quart}, Lactam). **IR** (Film): $\tilde{\nu}$ = 3369, 2924, 2855, 2338, 1731, 1659, 1260, 749, 697 cm^{-1}. **MS** (EIMS): *m/z* (%) = 340.2 (100) [M^+], 285.2 (40), 248.2 (68), 247.2 (23), 172.1 (19), 93.0 (74), 83.9 (100), 57.1 (43). **HRMS** (EI, 70 eV): 340.2148 ($C_{21}H_{28}N_2O_2$: ber. 340.2151 [$M^{\bullet+}$]).



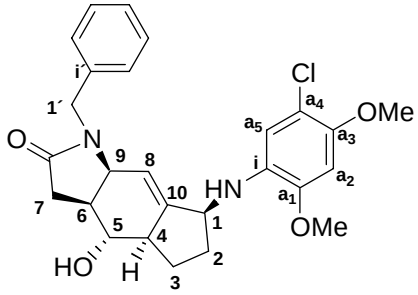
132

(3a*S*,4*S*,4a*R*,7*S*,8a*S*)-7-Anilino-4-hydroxy-1-phenyl-3,3a,4,4a,5,6,7,8a-octahydro-cyclopenta[*f*]indol-2(1*H*)-one (132):

Es werden 10 mg (27.74 µmol, M = 360.45 g/mol) Edukt **123** gelöst in 2 mL Methanol vorgelegt. Dann gibt man 25 µL (0.17 mmol, M = 152.24 g/mol, ρ = 1.02 g/cm^3) DBU dazu. Nach 17 h ist die Umsetzung des Startmaterials komplett. Nach Reinigung des Produktes erhält man 5 mg (13.87 µmol, 50% der theoretischen Ausbeute) des Produkts **132** als farbloses Öl..

$\mathbf{R}_f$ = 0.25 (EE). $[\alpha]_D^{20}$ = +52.1 (c = 0.25, CH_2Cl_2).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.50-1.59 (m, 1 H, 3-H), 1.60-1.66 (m, 1 H, 2-H), 1.98-2.08 (m, 1 H, 2-H), 2.11-2.20 (m, 1 H, 3-H), 2.42-2.50 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 2.82-2.84 (m, 2 H, 7-H), 3.26-3.31 (m,1 H, 5-H), 4.23-4.31 (m, 1 H, 1-H), 4.87-4.91 (m, 1 H, 9-H), 5.70 (dd, *J* = 5.0, 2.6 Hz, 1 H, 8-H), 6.47-6.49 (m, 2 H, ortho/ortho´), 6.65-6.70 (m, 1 H, para/para´), 7.09-7.14 (m, 4 H, meta/meta´), 7.16-7.20 (m, 1 H, para/para´), 7.26-7.28 (m, 2 H, ortho/ortho´), 7.36-7.42 (m, 4 H, meta/meta´). **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.98 (-, C-3), 31.82 (-, C-2), 35.00 (-, C-7), 38.49 (+, C-4), 46.33 (+, C-6), 56.31 (+, C-1), 59.28 (-, C-9), 74.23 (+, C-5), 113.61 (+, ortho/ortho´), 115.85 (+, C-8), 118.11 (+, para/para´), 124.88 (+, ortho/ortho´), 126.58 (+, para/para´), 129.67 (+, meta/meta´), 137.44 (C_{quart}, ipso/ipso´), 146.96 (C_{quart}, ipso/ipso´), 150.38 (C_{quart}, C-10), 173.20 (C_{quart}, Lactam). **IR** (Film): $\tilde{\nu}$ = 3480, 2926, 2362, 2338, 1647, 1600, 1323, 695 cm^{-1}. **MS** (EIMS): *m/z* (%) = 360.2 (100)[M^+], 342.2 (3), 268.2 (39), 93.1 (43), 77.1 (40). **HRMS** (EI, 70 eV): 360.1836 ($C_{23}H_{24}N_2O_2$: ber. 360.1838 [$M^{\bullet+}$]).



133

(3a*S*,4*S*,4a*R*,7*S*,8a*S*)-1-benzyl-7-(5-chloro-2,4-dimethoxyanilino)-4-hydroxy-3,3a,4,4a,5,6,7,8a-octahydrocyclopenta[*f*]indol-2(1*H*)-one (133)

Es werden 12 mg (25.59 µmol, M = 468.97 g/mol) Edukt **124** gelöst in 2.5 mL Methanol vorgelegt. Dann gibt man 23 µL (0.15 mmol, M = 152.24 g/mol, ρ = 1.02 g/cm^3) DBU dazu. Nach 17 h ist die Umsetzung des Startmaterials komplett. Nach Reinigung des Produktes erhält man 8 mg (17.15 µmol, 67% der theoretischen Ausbeute) des Produkts **133** als farbloses Öl.

$\mathbf{R}_f$ = 0.2 (EE:PE 1:1). $[\alpha]_D^{20}$ = +11.3 (c = 0.06, CH_2Cl_2).

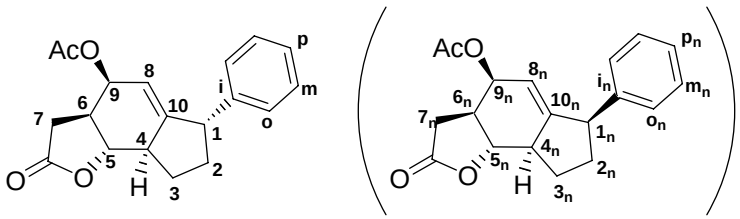
^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.48-1.55 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 2.06-2.15 (m, 2 H, 3-H, 2-H), 2.21-2.28 (m, 1 H, 6-H), 2.35-2.39 (m, 1 H, 4-H), 2.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 7-H), 3.21 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, 5-H), 3.86 (s, 3 H, -OMe), 3.89 (s, 3 H, -OMe), 4.02 (d, *J* = 15.0 Hz, 1 H, 1´-H), 4.10 (m, 1 H, 9-H), 4.18 (m, 1 H, 1-H), 4.89 (d, *J* = 15.0 Hz, 1 H, 1´-H), 5.73 (m, 1 H, 8-H), 6.55 (s, 1 H, a_2), 6.60 (s, 1 H, a_5), 7.26 (m, 5 H, Phenyl-). **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.41 (-, C-3), 31.73 (-, C-2), 34.35 (-, C-7), 38.50 (+, C-6), 44.23 (-, C-1´), 45.79 (+, C-4), 55.89 (+, -OMe), 56.53 (+, C-1), 57.11 (+, C-9), 57.83 (+, -OMe), 74.09 (+, C-5), 98.85 (+, C-a_2), 112.26 (+, C-a_5), 114.51 (C_{quart}, C-i), 127.51 (+, C-para´), 128.03 (+, C-meta´/ ortho´), 128.66 (+, ortho´/ C-meta´), 132.44 (C_{quart}, C-a_4), 136.46 (C_{quart}, C-i´), 146.13 (C_{quart}, C-$a_{1/3}$), 146.62 (C_{quart}, C-$a_{1/3}$), 149.49 (C_{quart}, C-10), 173.42 (C_{quart}, Lactam). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2358, 1671, 1511, 1204, 1030, 699 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 468.2 (46)[MH^+], 187.1 (24), 172.0 (22), 91.1 (100), 57.1 (18). **HRMS** (EI, 70 eV): 468.1813 ($C_{26}H_{29}ClN_2O_4$: ber. 468.1816 [$M^{\bullet+}$]).

2.9. Heck-Reaktionen

Heck Reaktion unter Zweiphasenkatalyse

(Allgemeine Versuchsvorschrift; gültig für alle folgenden Beispiele):

In einem zweifach ausgeheizten Stickstoffkolben wird unter N_2-Schutzgas $Pd(OAc)_2$ (~5 mol%) und der wässerlösliche Ligand TPPTS (~30 mol%) in einem Lösungsmittelgemisch von einigen Millilitern Acetonitril / entgastes Wasser (6:1) gelöst. Man lässt bei RT für einige Minuten weiterrühren und gibt dann das Startmaterial **154** zu. Schließlich folgt die Zugabe des jeweiligen Arylhalogenids (1.0-3.0 Äquiv.) und der Base Triethylamin. Ein Monitoring per Dünnschichtchromatographie gibt Auskunft über den Reaktionsverlauf. Nach vollständiger Umsetzung des Edukts wird der Reaktionsansatz mit Ethylacetat verdünnt und die organische Phase einmal mit H_2O gewaschen. Die wässrige Phase wird noch einmal mit wenig Ethylacetat rückextrahiert und die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Man filtriert vom Trockenmittel ab und engt die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfe ein. Als weitere Aufreinigung wird eine Chromatographie an Kieselgel in verschiedenen Laufmitteln durchgeführt.



155

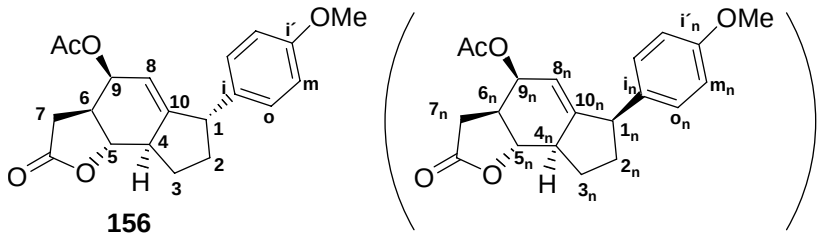
Hauptstereoisomer

(3a*S*,4*S*,8a*R*,8b*S*)-2-oxo-6-phenyl-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-4-yl acetate (155):

3 mg $Pd(OAc)_2$ (~5 mol%) und 53 mg TPPTS (~30 mol%) werden in 10 mL CH_3CN/H_2O (6:1) gelöst dem zusätzlich noch 0.5 mL CH_2Cl_2 zugesetzt sind. Nach einigen Minuten folgt die Zugabe von 65 mg (0.28 mmol, M = 236.26 g/mol) des Startmaterials **154**. Es folgen weiterhin 37 µL (0.33 mmol, M = 204.01 g/mol, ρ =1.83 g/cm^3) 4-Iodbenzol als Arylhalogenidkomponente und 97 µL (0.69 mmol, M = 101.19 g/mol, ρ = 0.73 g/cm^3) Triethylamin als Base. Nach 17 h hat sich das Startmaterial komplett umgesetzt. Die Aufreinigung des Reaktionsansatzes liefert 44 mg (0.14 mmol, 51 % der theoretischen Ausbeute) **155** als zähes farbloses Öl.

R_f = 0.55 (EE : PE 1:3). **dr** = 74:26.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.39-1.50 (m, 1 H, 3-H), 1.71-1.83 (m, 1 H, 2-H, N-dia [3_n-H]: 1.71-1.83), 2.08 (s, 3H, -CH_3, N-dia [CH_{3n}-H]: 2.08), 2.21-2.56 (m, 5 H, 7-H, 3-H, 7-H, 6-H, 2-H, N-dia [2x 7_n-H,3_n-H, 6_n-H, 2_n-H]: 2.21-2.56), 2.75-2.86 (m, 1 H, 4-H, N-dia [4_n-H, 2_n-H]: 2.75-2.86), 3.69-3.74 (m, 1 H, 1-H, N-dia [1_n-H]: 3.69-3.74), 4.09 (t, *J* = 10.0 Hz, 1 H, 5-H, N-dia [5_n-H]: 3.97 (t, *J* = 10.5 Hz)), 5.42 (m, 1 H, 9-H, N-dia [9_n-H]: 5.24), 5.62 (td, *J* = 4.6, 2.4 Hz, 1 H, 8-H, N-dia [8_n-H]: 5.60-5.61), 7.15-7.17 (m, 2 H, o, N-dia [o_n-H]: 7.09-7.17), 7.19-7.24 (m, 1 H, p, N-dia [p_n-H]: 7.19-7.24), 7.26-7.32 (m, 2 H, m, N-dia [m_n-H]: 7.26-7.32). **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.89 (+, -CH_3, N-dia [-CH_3]: 21.02), 30.47 (-, C-3, N-dia [3_n]: 27.64), 30.65 (-, C-7, N-dia [7_n]: 31.55), 34.56 (-, C-2, N-dia [2_n]: 33.13), 43.87 (+, C-6, N-dia [6_n]: 46.10), 48.64 (+, C-4, N-dia [4_n]: 50.80), 48.86 (+, C-1, N-dia [1_n]: 48.86), 66.53 (+, C-9, N-dia [9_n]: 68.12), 81.70 (+, C-5, N-dia [5_n]: 84.73), 119.33 (+, C-8, N-dia [8_n]: 129.71), 126.48 (+, p, N-dia [p_n]: 126.48), 127.36 (+, o, N-dia [o_n]: 127.44), 128.65 (+, m, N-dia [m_n]: 128.65), 144.60 (C_{quart}, C-i, N-dia [i_n]: 144.60), 152.95 (C_{quart}, C-10, N-dia [10_n]: 152.95), 170.09 (C_{quart}, Carbonyl, N-dia [$Carbonyl_n$]: 170.32), 175.57 (C_{quart}, Lacton, N-dia [$Lacton_n$]: 175.39). **IR** (Film): $\tilde{\nu}$ = 3493, 3394, 2920, 2360, 1749, 1506, 1021, 922, 751 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 312.1 (9) [M^+], 252.1 (100), 91.0 (21), 43.1 (30). **HRMS** (EI, 70 eV): 312.1354 ($C_{19}H_{20}O_4$: ber. 312.1362 [M^+]).



156

Hauptstereoisomer

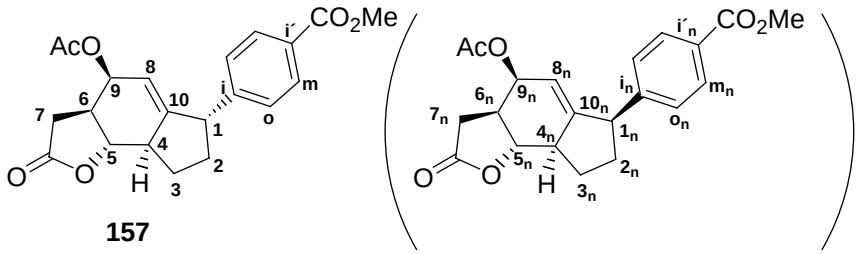
(3a*S*,4*S*,8a*R*,8b*S*)-6-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-4-yl acetate (156):

4 mg $Pd(OAc)_2$ (~5 mol%) und 64 mg TPPTS (~30 mol%) werden in 10 mL CH_3CN / H_2O (6:1) gelöst. Nach einigen Minuten folgt die Zugabe von 77 mg (0.33mmol, M = 236.26 g/mol) des Startmaterials **154**. Es folgen weiterhin 100 mg (0.43 mmol, M = 234.01 g/mol) 4-Iodanisol als Arylhalogenidkomponente und 114 µL (0.82 mmol, M = 101.19 g/mol, ρ = 0.73 g/cm^3) Triethylamin als Base. Nach 17 h hat sich das Startmaterial komplett umgesetzt. Die Aufreinigung des Reaktionsansatzes liefert 63 mg (0.18 mmol, 56 % der theoretischen Ausbeute) **156** als zähes hellbeiges Öl.

R_f = 0.3 (EE:PE 1:3), **dr** = 74:26.

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.42 (dq, *J* = 11.9, 6.7 Hz, 1 H, 3-H), 1.69-1.76 (m, 1 H, 2-H, N-dia [3_n-H]: 1.74-1.78), 2.07 (s, 3 H, -CH_3, N-dia [-CH_3]: 2.07), 2.26-2.42 (m, 3 H, 3-H, 6-H, 2-H, N-dia [2_n-H,3_n-H]: 2.26-2.42), 2.46 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H, 7-H, N-dia [7_n-H]: 2.46), 2.52 (dd, *J* = 16.0, 7.1 Hz, 1 H, 7-H N-dia [7_n-H]: 2.52), 2.72-2.79 (m, 1 H, 4-H, N-dia [2_n-H]: 2.79-2.87), 3.67 (m, 1 H, 1-H, N-dia [1_n-H]: 3.67), 3.79 (s, 3H, -OMe + N-dia [-OMe]: 3.79), 4.06 (t, *J* = 10.0 Hz, 1 H, 5-H, N-dia [5_n-H]: 3.97 (t, *J* = 10.4 Hz)), 5.41 (m, 1 H, 9-H, N-dia [9_n-H]: 5.24 (td, *J* = 3.8, 2.0 Hz)), 5.61 (ddd, *J* = 4.4, 4.3, 2.2 Hz, 1 H, 8-H, N-dia [8_n-H]: 5.61), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, meta, N-dia [$meta_n$-H]: 6.82-6.89), 7.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, ortho, N-dia [$ortho_n$-H]: 7.00-7.09). **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.60 (+, -CH_3, N-dia [-CH_3]: 21.01), 30.37 (-, C-3, N-dia [3_n]: 27.70), 30.66 (-, C-7, N-dia [7_n]: 31.71), 34.56 (-, C-2, N-dia [2_n]: 33.29), 43.89 (+, C-6, N-dia [6_n]: 46.13), 48.08 (+, C-1 + N-dia [1_n]), 48.52 (+, C-4, N-dia [4_n]: 51.00), 55.27 (+, -OMe + N-dia [-OMe]), 66.55 (+, C-9, N-dia [9_n]: 68.13), 81.73 (+, C-5, N-dia [5_n]: 84.80), 114.06 (+, C-meta + N-dia [$meta_n$]), 119.05 (+, C-8, N-dia [8_n]: 129.70), 128.28 (+, C-ortho + N-dia [$ortho_n$]), 136.67 (C_{quart}, C-i + N-dia [i_n]), 153.27 (C_{quart}, C-10 + N-dia [10_n]), 158.22 (C_{quart}, C-i´ + N-dia [i´$_n$]), 170.09 (C_{quart}, Carbonyl + N-dia [$Carbonyl_n$]:), 175.59 (C_{quart}, Lacton, N-dia [$Lacton_n$]: 175.38). **IR** (Film): $\tilde{\nu}$ = 2931,

1782, 1735, 1511, 1227, 1018, 753 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 342.1 (43) [M^+]. **HRMS** (EI, 70 eV): 342.1473 ($C_{20}H_{22}O_5$: ber. 342.1467 [M^+]).



157

Hauptstereoisomer

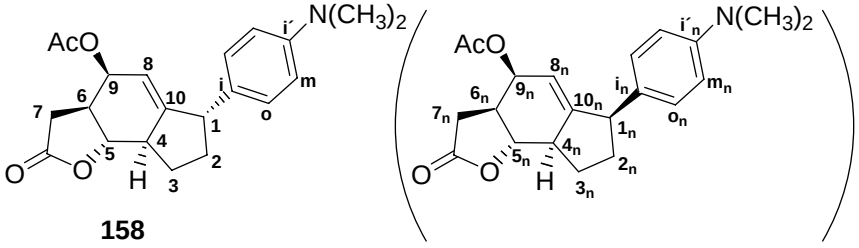
Methyl-4-[(3a*S*,4*S*,8a*R*,8b*S*)-4-(acetyloxy)-2-oxo-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-6-yl]benzoate (157):

9 mg $Pd(OAc)_2$ (~5 mol%) und 100 mg TPPTS (~30 mol%) werden in 10 mL CH_3CN / H_2O / THF (6:1:2) gelöst. Nach einigen Minuten folgt die Zugabe von 200 mg (0.85 mmol, M = 236.26 g/mol) des Startmaterials **154**. Es folgen weiterhin 333 mg (1.27 mmol, M = 262.04 g/mol) 4-Iodbenzoesäuremethylester als Arylhalogenidkomponente und 360 µL (2.55 mmol, M = 101.19 g/mol, ρ = 0.73 g/cm^3) Triethylamin als Base. Nach 17 h hat sich das Startmaterial komplett umgesetzt. Die Aufreinigung des Reaktionsansatzes liefert 147 mg (0.40 mmol, 47 % der theoretischen Ausbeute) **157** als farbloses Öl.

R_f = 0.3 (EE : PE 1:3). **dr** = 67:33.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.38-1.51 (m, 1 H, 3-H), 1.70-1.81 (m, 1 H, 2-H, N-dia [3_n-H]: 1.70-1.81), 2.07 (s, 3 H, -CH_3, N-dia [-CH_3]: 2.07), 2.21-2.62 (m, 5 H, 2 x 7-H, 3-H, 6-H, 2-H, N-dia [2x7_n-H, 6_n-H, 2_n-H, 3_n-H]: 2.21-2.62), 2.74-2.87 (m, 1 H, 4-H, N-dia [4_n-H, 2_n-H]: 2.74-2.87), 3.71-3.80 (m, 1 H, 1-H, N-dia [1_n-H]: 3.71-3.80), 3.90 (bs, 3H, -CO_2Me, N-dia [-CO_2Me]: 3.90), 4.06 (t, *J* = 10.0 Hz, 1 H, 5-H, N-dia [5_n-H]: 3.95-3.99), 5.41 (m, 1 H, 9-H, N-dia [9_n-H]: 5.23 (td, *J* = 3.8, 1.9 Hz), 5.62 (td, *J* = 4.5, 2.4 Hz, 1 H, 8-H, N-dia [8_n-H]: 5.60), 7.21-7.24 (m, 2 H, ortho, N-dia [ortho$_n$-H]: 7.16-7.20), 7.95-7.98 (m, 2 H, meta, N-dia [meta$_n$-H]: 7.92-8.03). **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.85 (+, -CH_3, N-dia [-CH_3]: 20.99), 30.57 (-, C-3, N-dia [3_n]: 27.61), 30.49 (-, C-7, N-dia [7_n]: 31.92), 34.57 (-, C-2, N-dia [2_n]: 33.10), 43.80 (+, C-6, N-dia [6_n]: 45.95), 48.67 (+, C-1, N-dia [1_n]: 48.67), 48.77 (+, C-4, N-dia [4_n]: 50.85), 55.03 (+, -OMe, N-dia [-OMe]: 52.03), 66.51 (+, C-9, N-dia [9_n]: 67.93), 81.48 (+, C-5, N-dia [5_n]: 84.50), 119.96 (+, C-8, N-dia [8_n]: 129.68), 127.38 (+, C-ortho, N-

dia [ortho$_n$]: 127.38), 128.46 (C_{quart}, C-i´, N-dia [i´$_n$]: 128.65), 130.13 (+, C-meta, N-dia [meta$_n$]: 130.13), 149.87 (C_{quart}, C-i´ + N-dia [i´$_n$]: 149.87), 152.27 (C_{quart}, C-10, N-dia [10$_n$]: 152.27), 166.76 (C_{quart}, Carbonyl-CO_2Me, N-dia [Carbonyl-CO_2Me$_n$]: 166.76), 170.15 (C_{quart}, Carbonyl, N-dia [Carbonyl$_n$]: 170.15), 175.42 (C_{quart}, Lacton, N-dia [Lacton$_n$]: 175.37). **IR** (Film): $\tilde{\nu}$ = 2955, 2362, 1784, 1720, 1435, 1281, 1230, 1114, 1019 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 370.1 (3) [M^+], 338.1 (14), 310.2 (100), 251.1 (20), 43.1 (44).



158

Hauptstereoisomer

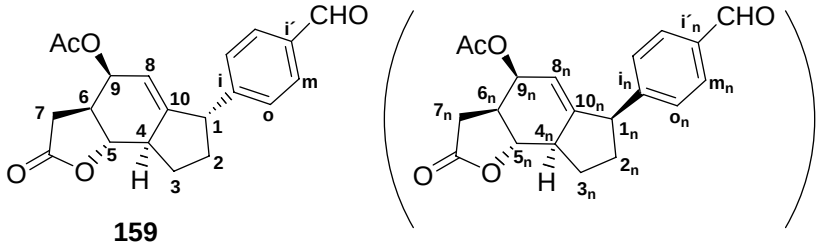
(3a*S*,4*S*,8a*R*,8b*S*)-6-[4-(Dimethylamino)phenyl]-2-oxo-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-4-yl acetate (158):

3 mg $Pd(OAc)_2$ (~5 mol%) und 44 mg TPPTS (~30 mol%) werden in 10 mL CH_3CN / H_2O (6:1) gelöst. Nach einigen Minuten folgt die Zugabe von 53 mg (0.22 mmol, M = 236.26 g/mol) des Startmaterials **154**. Es folgen weiterhin 54 mg (0.27 mmol, M = 200.08 g/mol) N,N-Dimethyl-4-bromanilin als Arylhalogenidkomponente und 80 µL (0.55 mmol, M = 101.19 g/mol, ρ = 0.73 g/cm^3) Triethylamin als Base. Nach 17 h hat sich das Startmaterial komplett umgesetzt. Die Aufreinigung des Reaktionsansatzes liefert 25 mg (68.20 µmol, 31 % der theoretischen Ausbeute) **158** als farbloses Öl.

R_f = 0.3 (EE : PE 1:3). **dr** = 65:35.

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 (ddd, *J* = 23.8, 12.0, 6.9 Hz, 1 H, 3-H), 1.69-1.89 (m, 1 H, 2-H, N-dia [3$_n$-H]: 1.69-1.89), 2.07 (s, 3 H, -CH_3, N-dia [-CH_3]: 2.07), 2.22-2.62 (m, 4 H, 7-H, 3-H, 7-H, 6-H, 2-H, N-dia [2x7$_n$-H, 6$_n$-H, 3$_n$-H, 2$_n$-H,]: 2.22-2.62), 2.71-2.83 (m, 1 H, 4-H, N-dia [4$_n$-H, 2$_n$-H]: 2.71-2.83), 2.92 (bs, 6 H, -$N(CH_3)_2$, N-dia [-$N(CH_3)_2$]: 2.92), 3.55-3.66 (m, 1 H, 1-H, N-dia [1$_n$-H]: 3.55-3.66), 4.06 (t, *J* = 10.0 Hz, 1 H, 5-H, N-dia [5$_n$-H]: 3.97 (t, *J* = 10.5 Hz), 5.41 (m, 1 H, 9-H, N-dia [9$_n$-H]: 5.23), 5.59-5.62 (m, 1 H, 8-H, N-dia [8$_n$-H]: 5.59-5.62), 6.66-6.70 (m, 2 H, meta, N-dia [meta$_n$-H]: 6.66-6.70), 7.02-7.05 (m, 2 H, ortho, N-dia [ortho$_n$-H]: 6.96-6.98).

^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.92 (+, -CH_3, N-dia [-CH_3]: 21.02), 30.34 (-, C-3, N-dia [3_n]: 27.64), 30.71 (-, C-7, N-dia [7_n]: 31.95), 34.32 (-, C-2, N-dia [2_n]: 33.13), 40.70 (+, C-6, N-dia [-$N(CH_3)_{2n}$]: 40.72), 43.90 (+, C-6, N-dia [6_n]: 45.89), 47.96 (+, C-1, N-dia [1_n]: 53.31), 48.54 (+, C-4, N-dia [4_n]: 50.80), 66.64 (+, C-9, N-dia [9_n]: 67.95), 81.87 (+, C-5, N-dia [5_n]: 84.52), 112.88 (+, C-meta, N-dia [meta$_n$]: 112.93), 118.63 (+, C-8, N-dia [8_n]: 129.71), 127.93 (+, C-ortho, N-dia [ortho$_n$]: 128.06), 132.47 (C_{quart}, C-i, N-dia [i_n]: 132.47), 149.37 (C_{quart}, C-i´, N-dia [i´$_n$]: 149.47), 153.66 (C_{quart}, C-10, N-dia [10_n]: 153.66), 170.31 (C_{quart}, Carbonyl, N-dia [Carbonyl$_n$]: 170.11), 175.69 (C_{quart}, Lacton, N-dia [Lacton$_n$]: 175.76). **IR** (Film): $\tilde{\nu}$ = 2927, 2853, 2360, 2343, 1783, 1737, 1521, 1230, 1019 cm^{-1}. **MS** (EI-MS, NH_3): *m/z* (%) = 355.2 (100) [M^+], 295.2 (15), 147.1 (27), 43.1 (49). **HRMS** (EI, 70 eV): 355.1778 ($C_{21}H_{25}NO_4$: ber. 355.1784 [M^+]).



159

Hauptstereoisomer

(3a*S*,4*S*,8a*R*,8b*S*)-6-(4-formylphenyl)-2-oxo-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-4-yl acetate (159):

3 mg $Pd(OAc)_2$ (~5 mol%) und 41 mg TPPTS (~30 mol%) werden in 8 mL CH_3CN / H_2O (6:1) gelöst. Nach einigen Minuten folgt die Zugabe von 50 mg (0.21 mmol, M = 236.26 g/mol) des Startmaterials **154**. Es folgen weiterhin 47 mg (0.25 mmol, M = 185.03 g/mol) 4-Brombenzaldehyd als Arylhalogenidkomponente und 75 µL (0.53 mmol, M = 101.19 g/mol, ρ = 0.73 g/cm^3) Triethylamin als Base. Nach 17 h hat sich das Startmaterial komplett umgesetzt. Die Aufreinigung des Reaktionsansatzes liefert 36 mg (0.11 mmol, 50 % der theoretischen Ausbeute) **159** als farbloses Öl.

R_f = 0.3 (EE : PE 1:3). **dr** = 87:13 .

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.42-1.54 (m, 1 H, 3-H), 1.75 (ddt, *J* = 12.9, 9.9, 6.3 Hz, 1 H, 2-H, N-dia [2_n-H]: 1.85-1.94), 2.07 (s, 3 H, -CH_3, N-dia [CH_{3n}-H]: 2.08 (s)), 2.34-2.55 (m, 5 H, 7-H, 3-H, 7-H, 6-H, 2-H, N-dia [2x 7_n-H, 2x 3_n-H, 2_n-H, 6_n-H, 4_n-H]: 2.34-2.55), 2.74-

2.83 (m, 1 H, 4-H), 3.78-3.83 (m, 1 H, 1-H N-dia [1_n-H]: 3.78-3.83), 4.07 (t, *J* = 10.0 Hz, 1 H, 5-H, N-dia [5_n-H]: 4.07), 5.41 (m, 1 H, 9-H, N-dia [9_n-H]: 5.30), 5.64 (td, *J* = 4.5, 2.4 Hz, 1 H, 8-H, N-dia [8_n-H]: 5.64), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H, meta N-dia [m_n-H]: 7.24-7.38), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H, ortho, N-dia [o_n-H]: 7.81), 9.97 (s, 1 H, -CHO, N-dia [CHO_n]: 9.65). **^{13}C-NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.83 (+, -CH_3, N-dia [-CH_3]: 20.83), 30.51 (-, C-7, N-dia [7_n]: 31.11), 30.53 (-, C-3, N-dia [3_n]: 31.75), 34.62 (-, C-2, N-dia [2_n]: 33.16), 43.77 (+, C-6, N-dia [6_n]: 43.77), 48.72 (+, C-4 + N-dia [4_n]: 45.55), 48.92 (+, C-1, N-dia [1_n]: 54.38), 66.33 (+, C-9, N-dia [9_n]: 66.45), 81.39 (+, C-5, N-dia [5_n]: 81.39), 120.23 (+, C-8, N-dia [8_n]: 120.23), 128.06 (+, C-meta, N-dia [$meta_n$]: 128.11), 130.19 (+, C-ortho, N-dia [$ortho_n$]: 130.24), 134.95 (C_{quart}, C-i, N-dia [i_n]: 134.95), 151.69 (C_{quart}, C-10, N-dia [10_n]: 151.17), 151.97 (C_{quart}, C-i´, N-dia [i'_n]: 151.97), 170.03 (C_{quart}, Carbonyl, N-dia [$Carbonyl_n$]: 170.20), 175.36 (C_{quart}, Lacton, N-dia [$Lacton_n$]: 175.38), 191.66 (C_{quart}, CHO, N-dia [CHO_n]: 192.49). 191.66 (+, -CHO). **IR** (Film): $\tilde{\nu}$ = 2923, 2853, 2361, 1781, 1736, 1696, 1605, 1229, 1019, 753 cm^{-1}. **MS** (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 340.1 (7) [M^+], 298.2 (28), 280.1 (41), 91.1 (36), 43.1 (100). **HRMS** (EI, 70 eV): 340.1307 ($C_{20}H_{20}O_5$: ber. 340.1311 [M^+]).

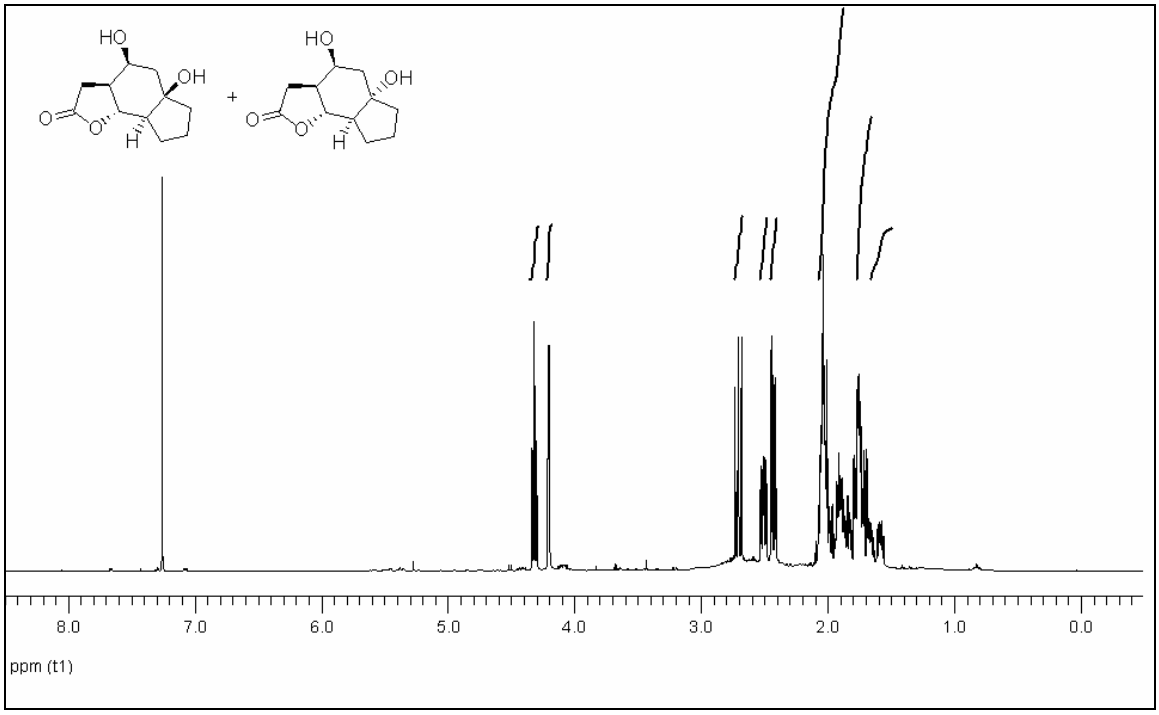
E Spektrenanhang

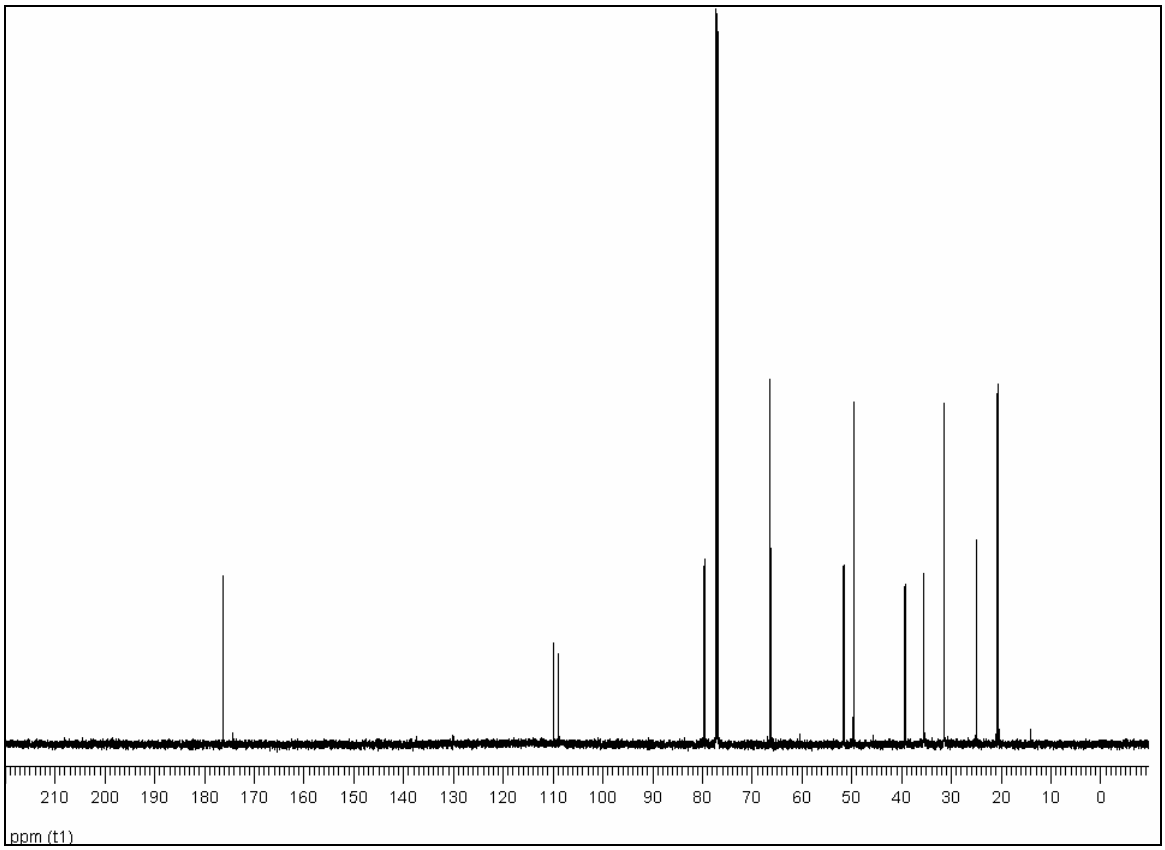
^{1}H-Spektren (obere Abbildung)

^{13}C-Spektren (untere Abbildung)

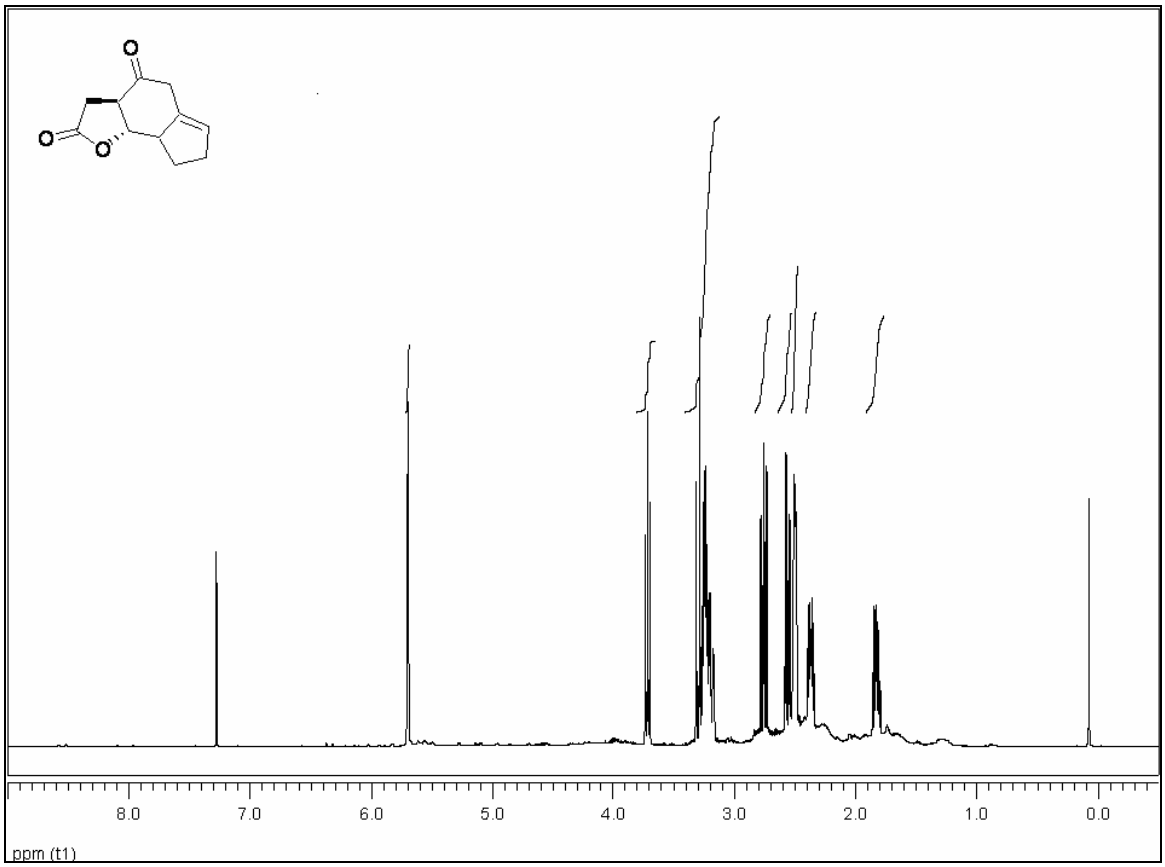
Lösungsmittel soweit nicht anders vermerkt: $CDCl_3$

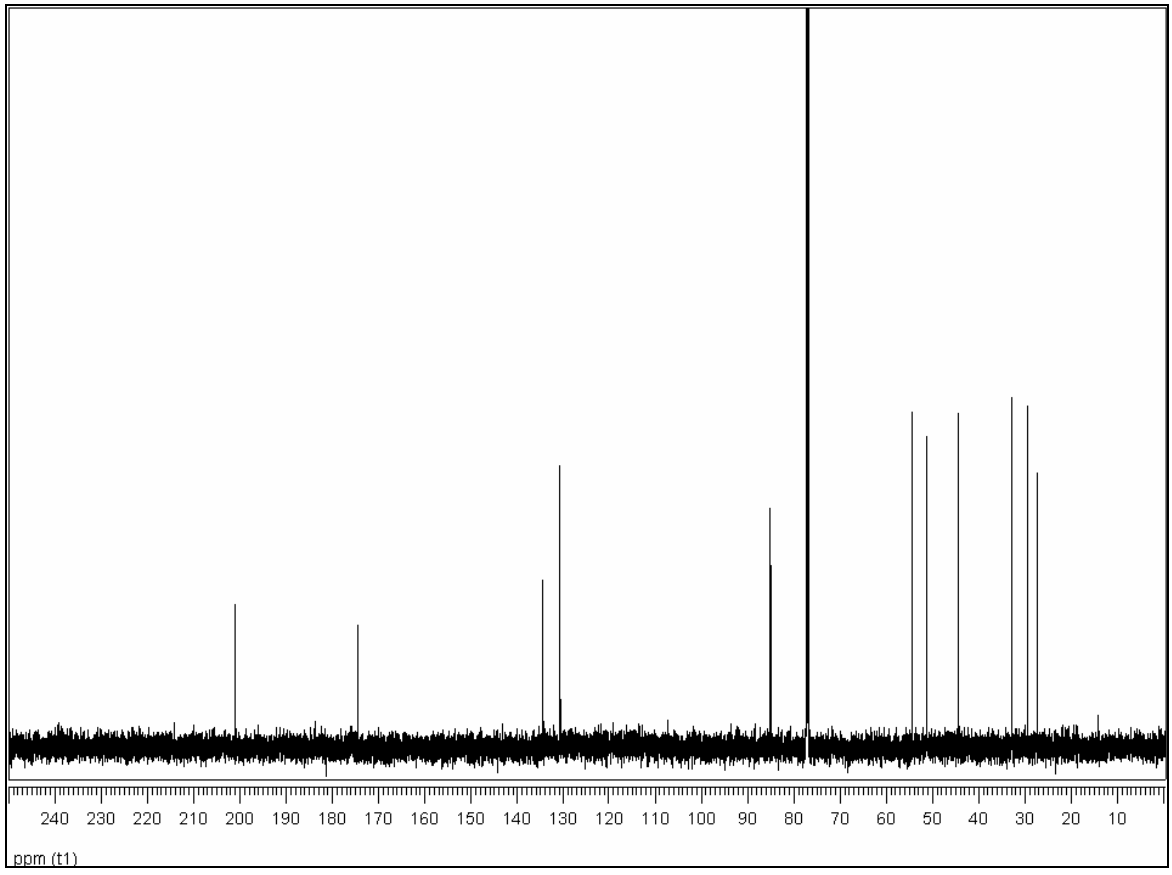
(3a*S*,4*S*,8a*S*,8b*R*)-4,5a-dihydroxydecahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-2-one (50)



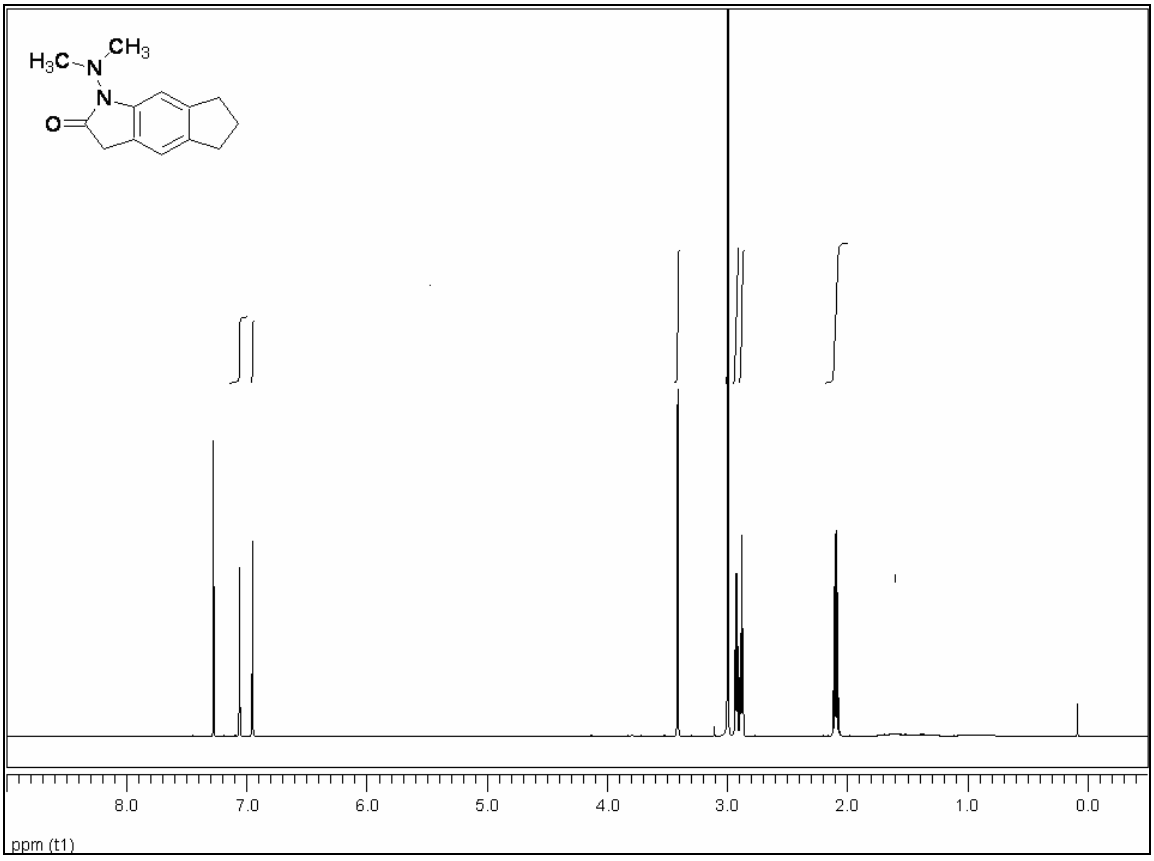


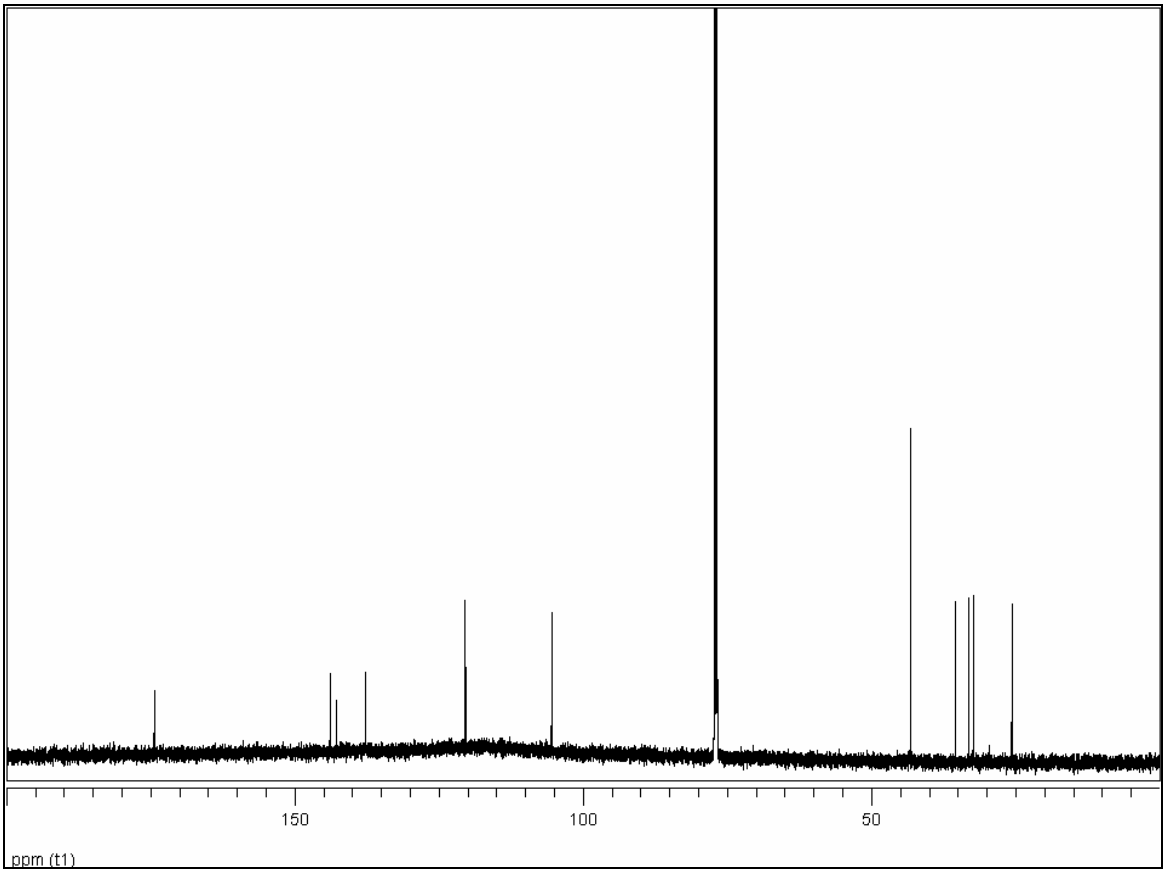
(3a*R*,8a*S*,8b*S*)-3a,5,7,8,8a,8b-hexahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-2,4(3*H*)-dione (53)



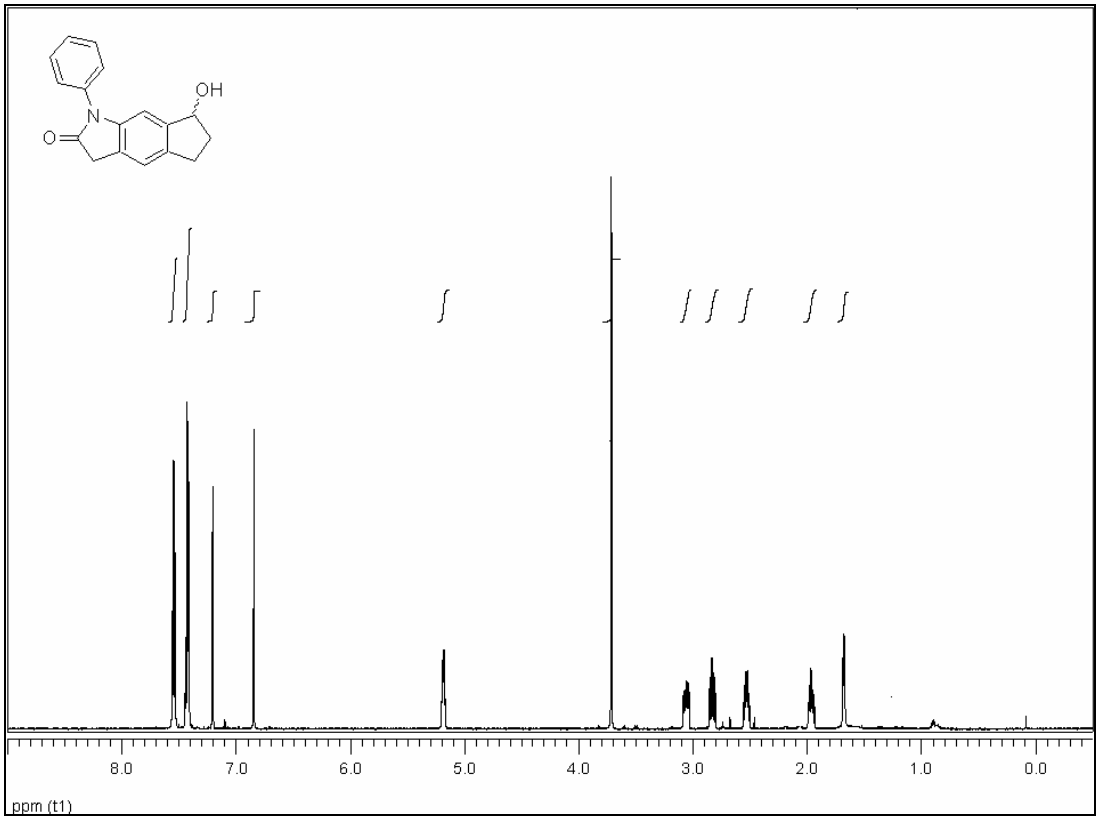


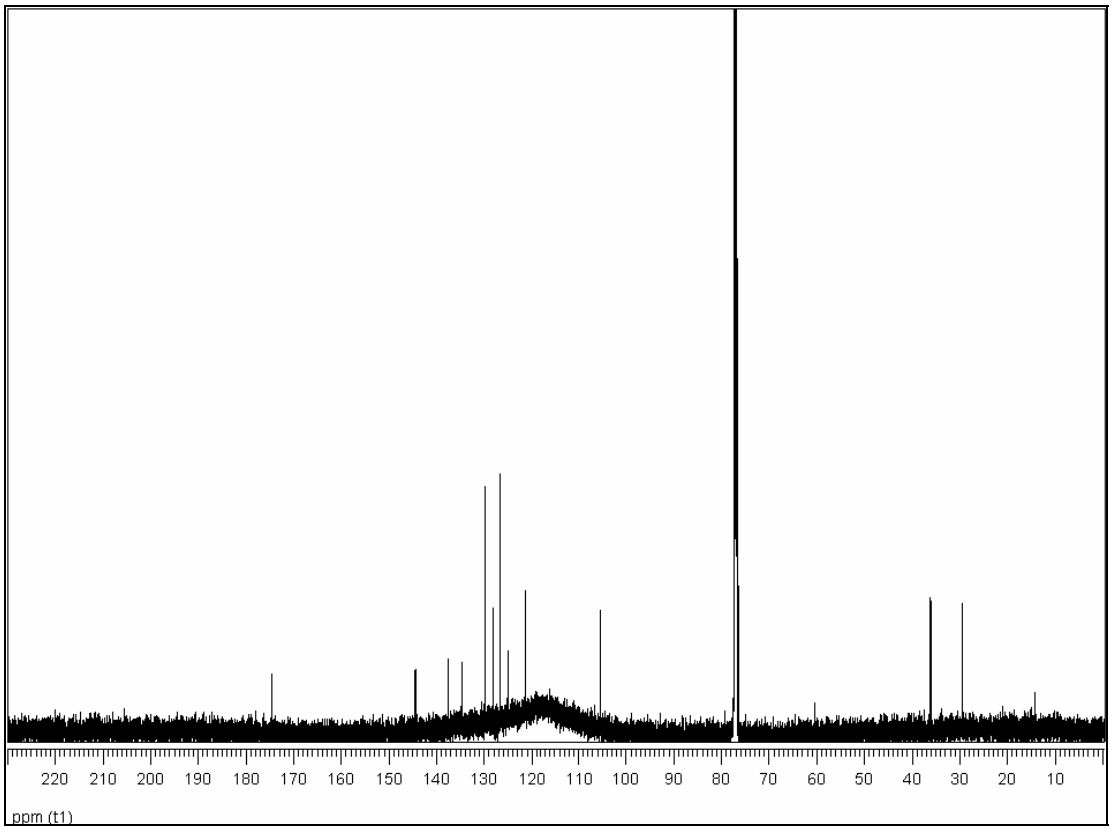
1-(Dimethylamino)-3,5,6,7-tetrahydrocyclopenta[*f*]indol-2(1*H*)-one (61)



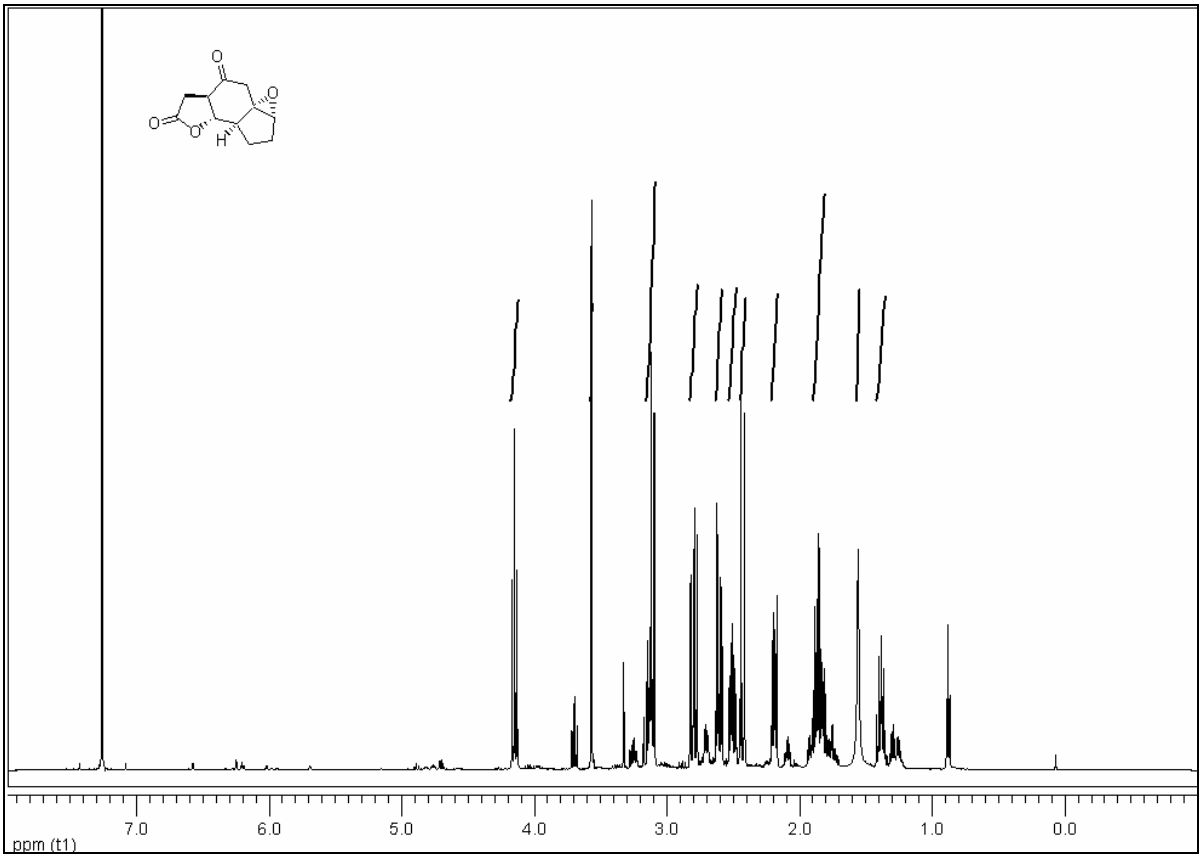


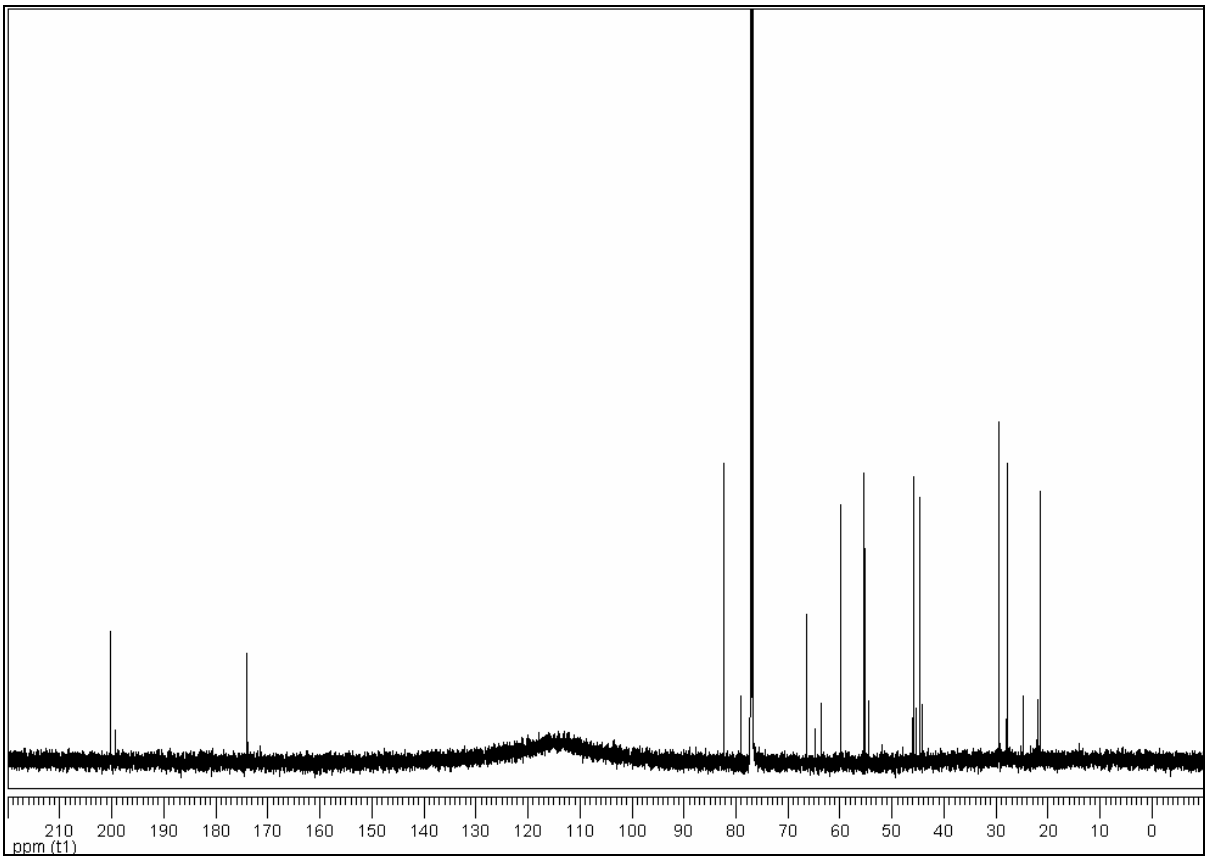
7-Hydroxy-1-phenyl-3,5,6,7-tetrahydrocyclopenta[*f*]indol-2(1*H*)-one (62)



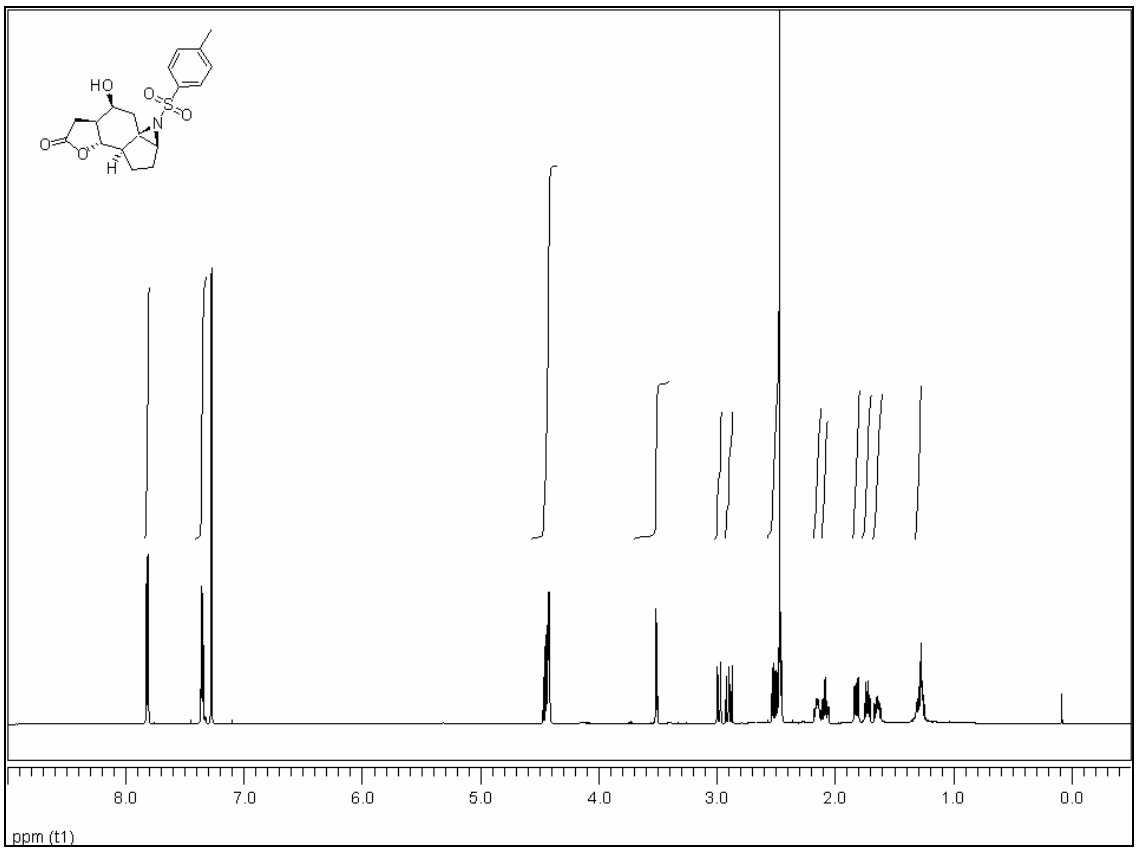


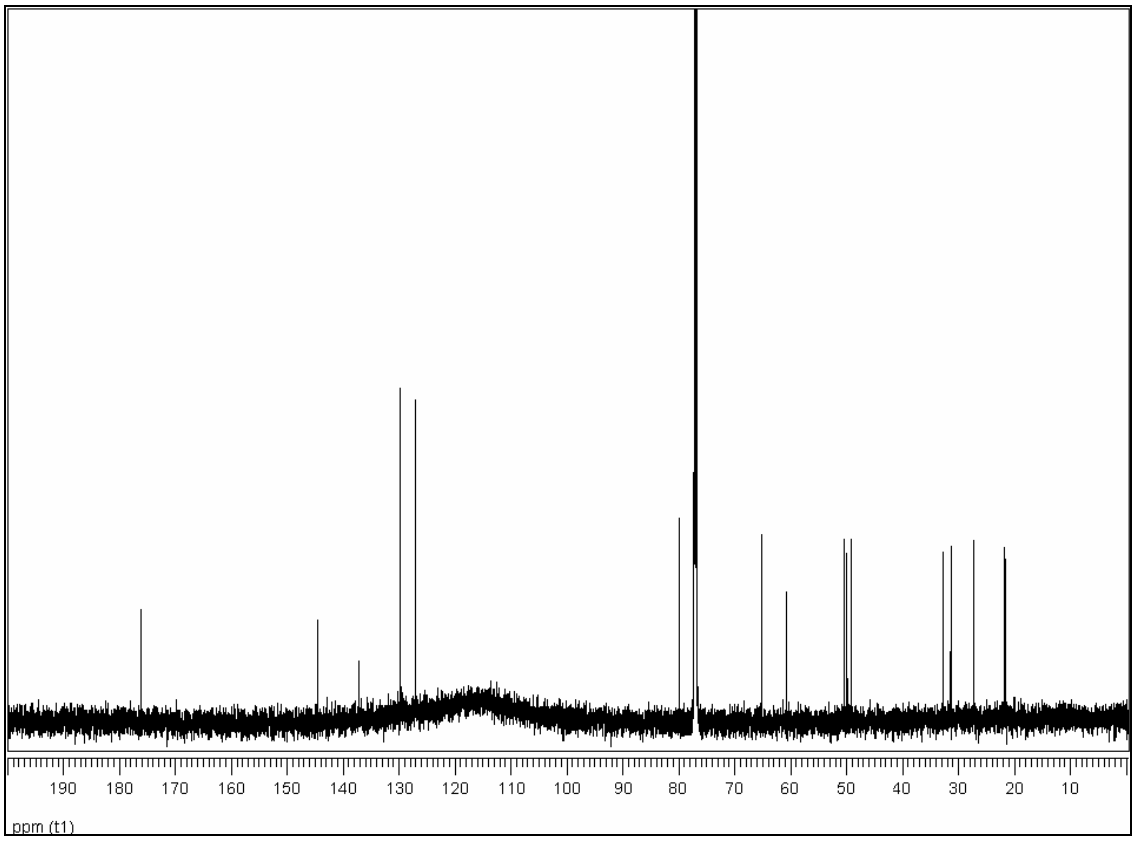
(1a*S*,3*S*,3a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*)-3-Hydroxyoctahydrooxireno[2',3':7a,1]indeno[4,5-*b*]furan-5(4*H*)-one (63):



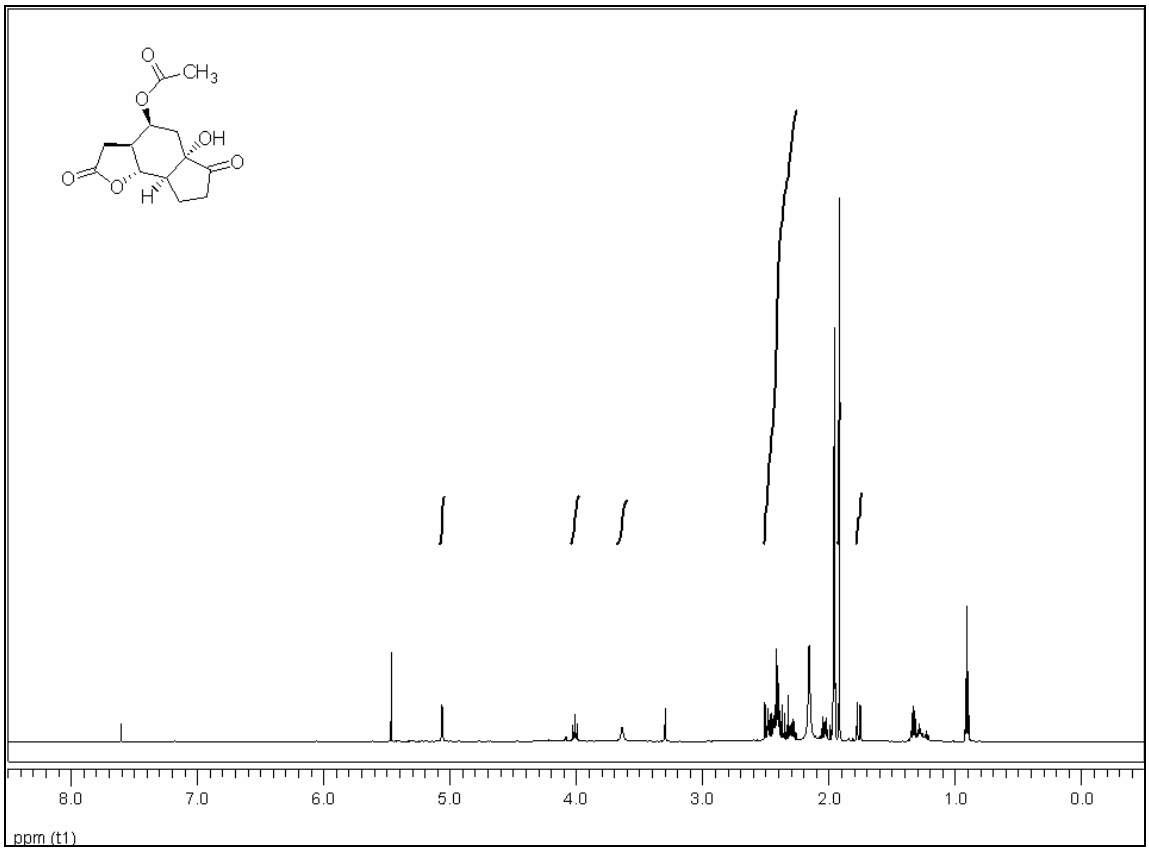


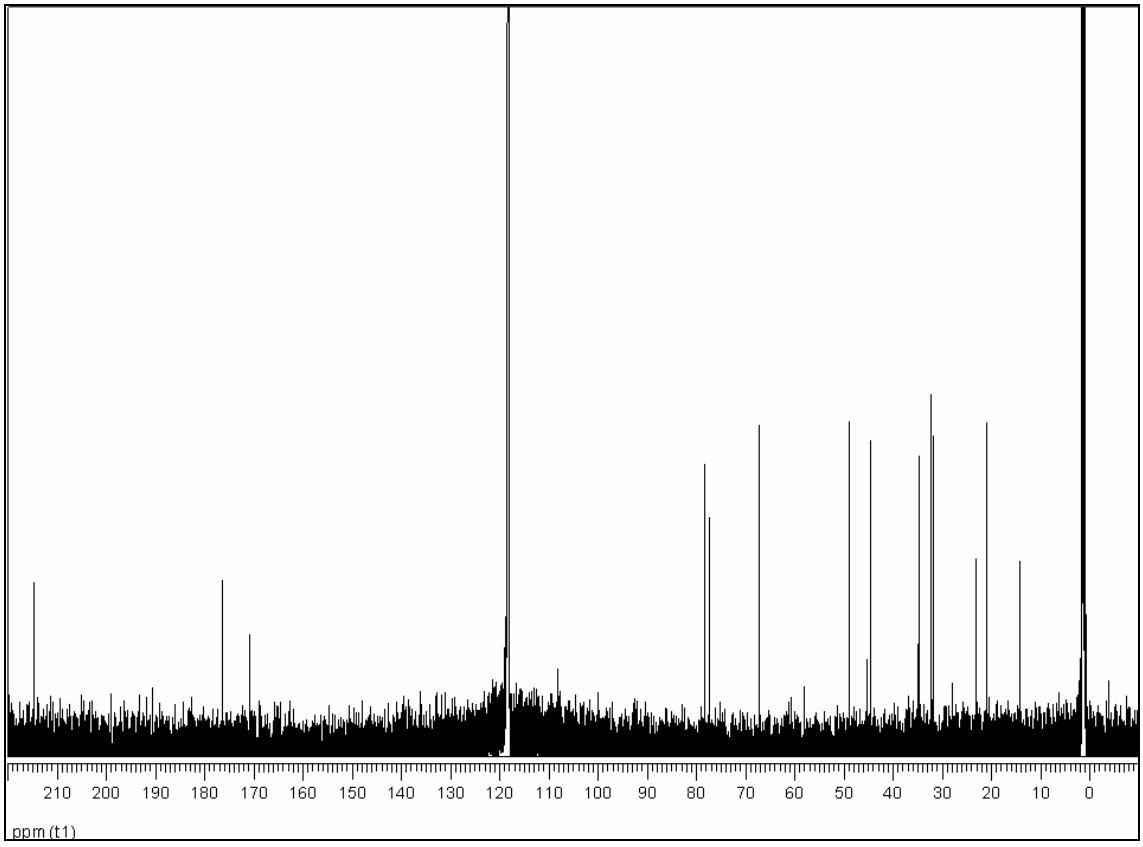
(1a*R*,3*S*,3a*S*,6a*S*,6b*R*,8a*S*)-3-hydroxy-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]decahydro-5*H*-furo[2',3':4,5]indeno[1,7a-*b*]aziren-5-one (70)



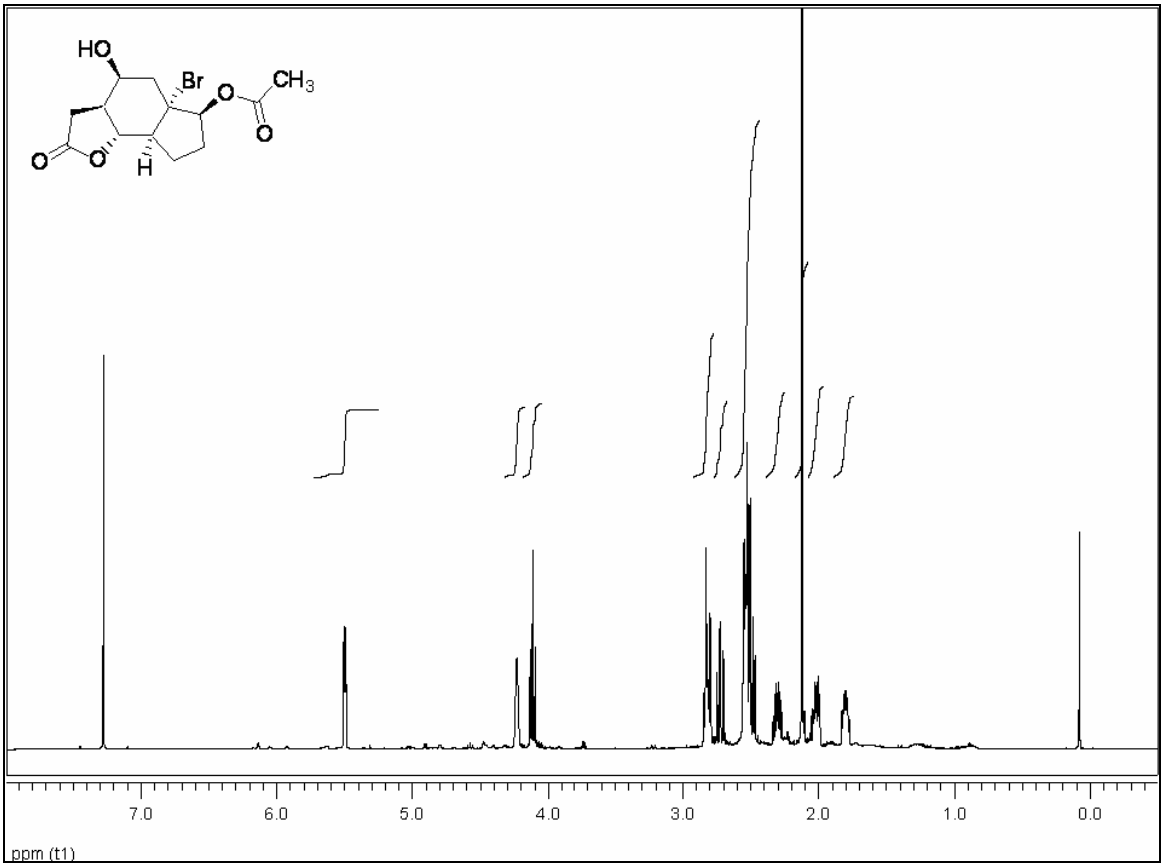


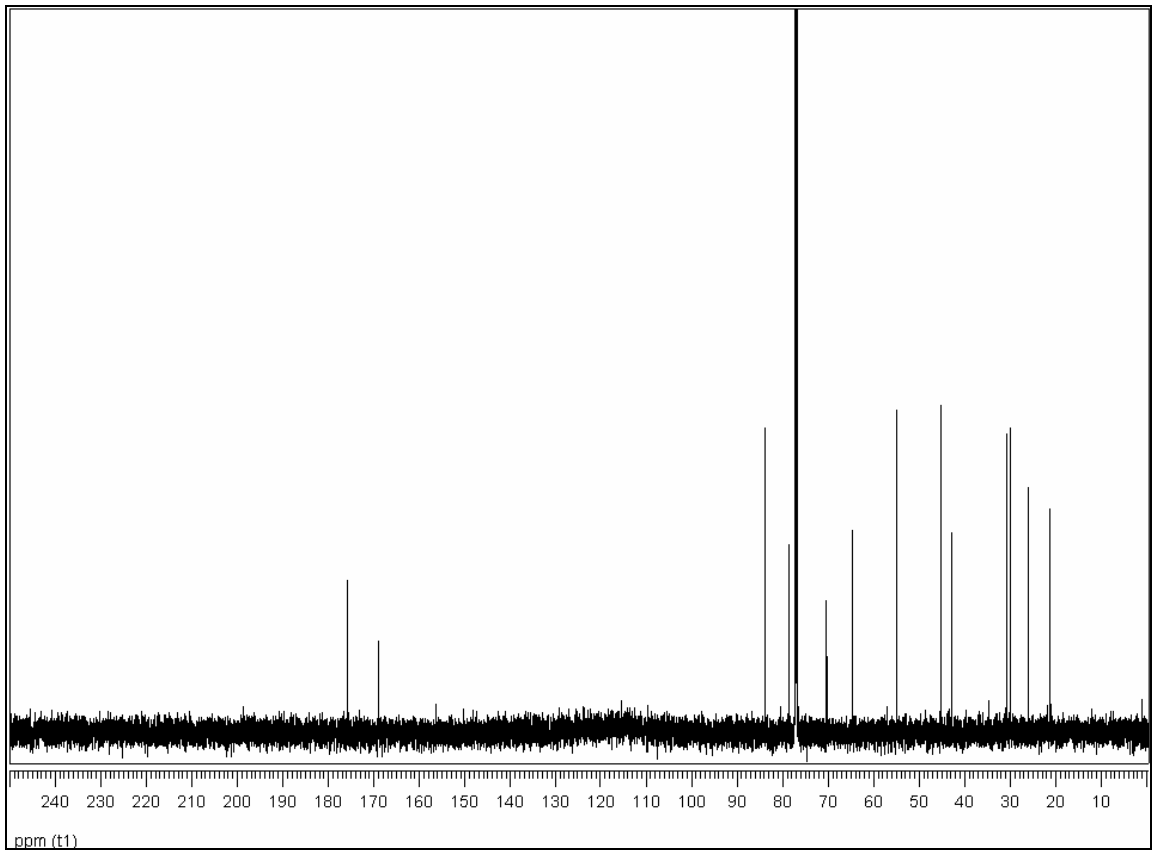
(3a*S*,4*S*,5a*S*,8a*S*,8b*R*)-5a-hydroxy-2,6-dioxodecahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-4-yl-acetate (82)



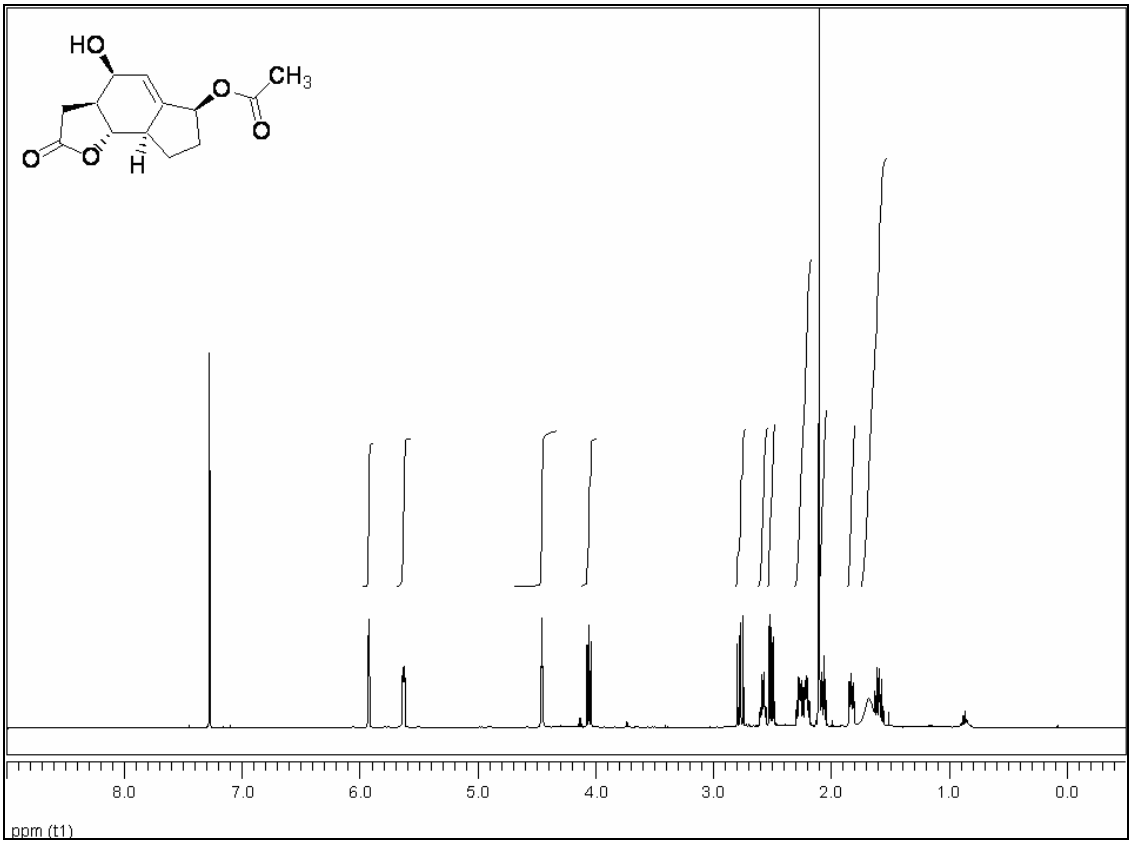


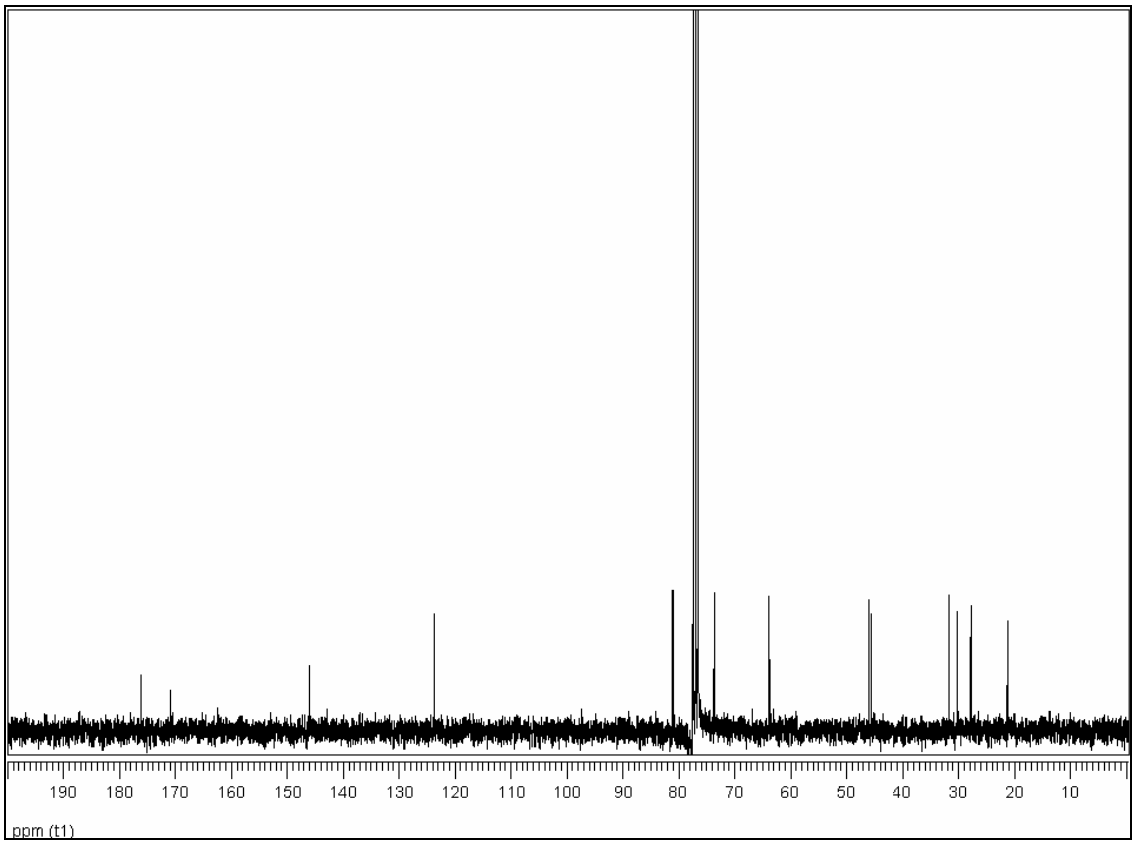
(3a*S*,4*S*,5a*S*,6*S*,8a*S*,8b*R*)-5a-bromo-4-hydroxy-2-oxodecahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-6-yl acetate (91)



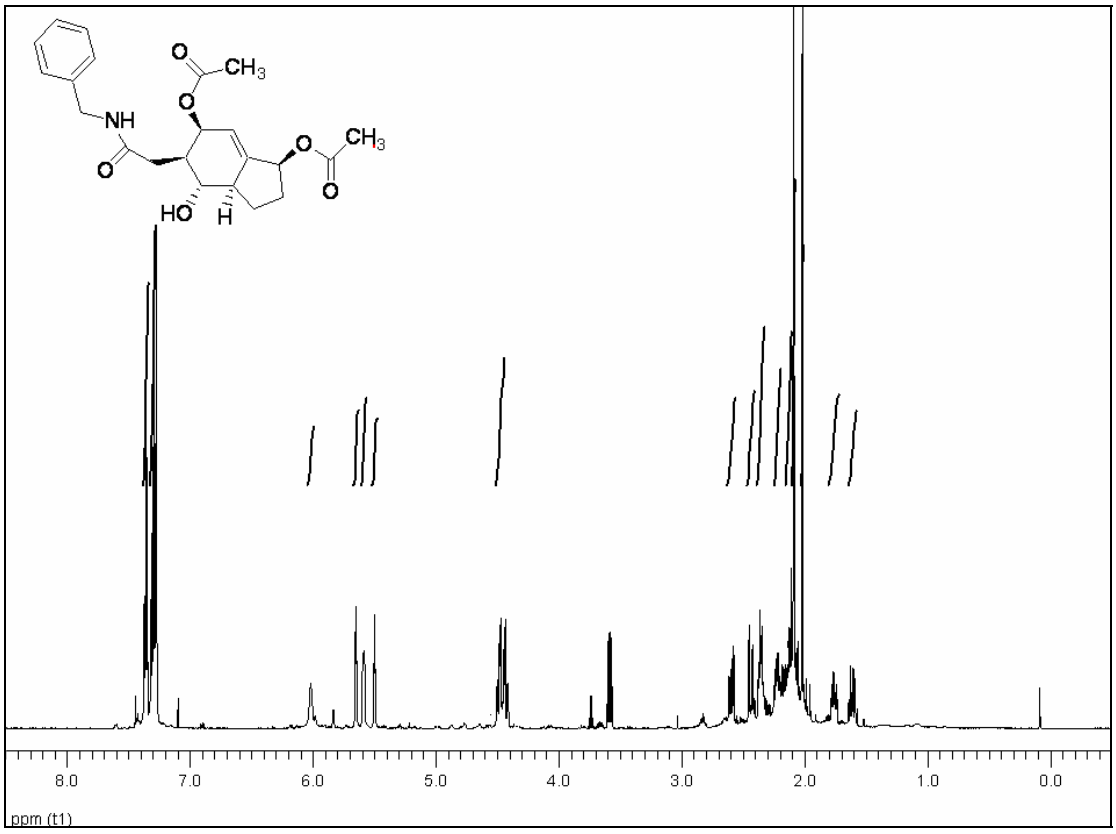


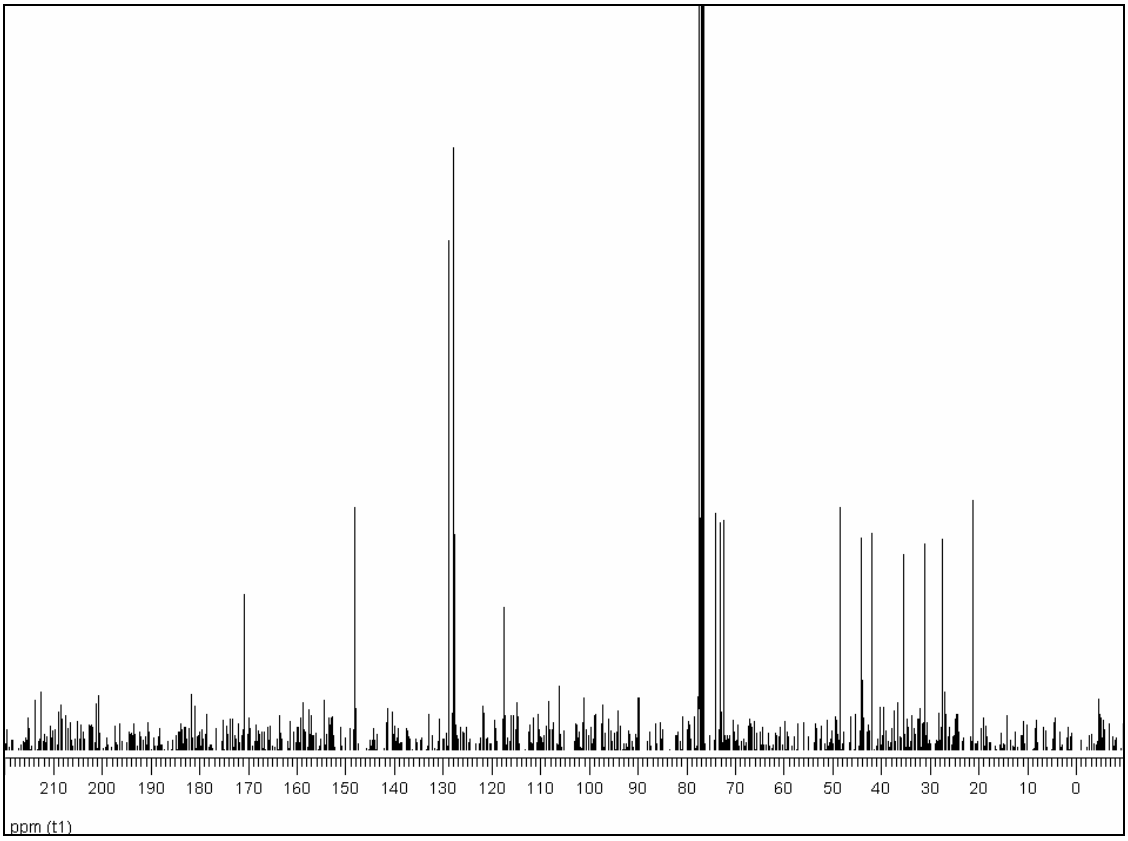
(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-4-hydroxy-2-oxo-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno-[4,5-*b*]-furan-6-yl acetate (92)



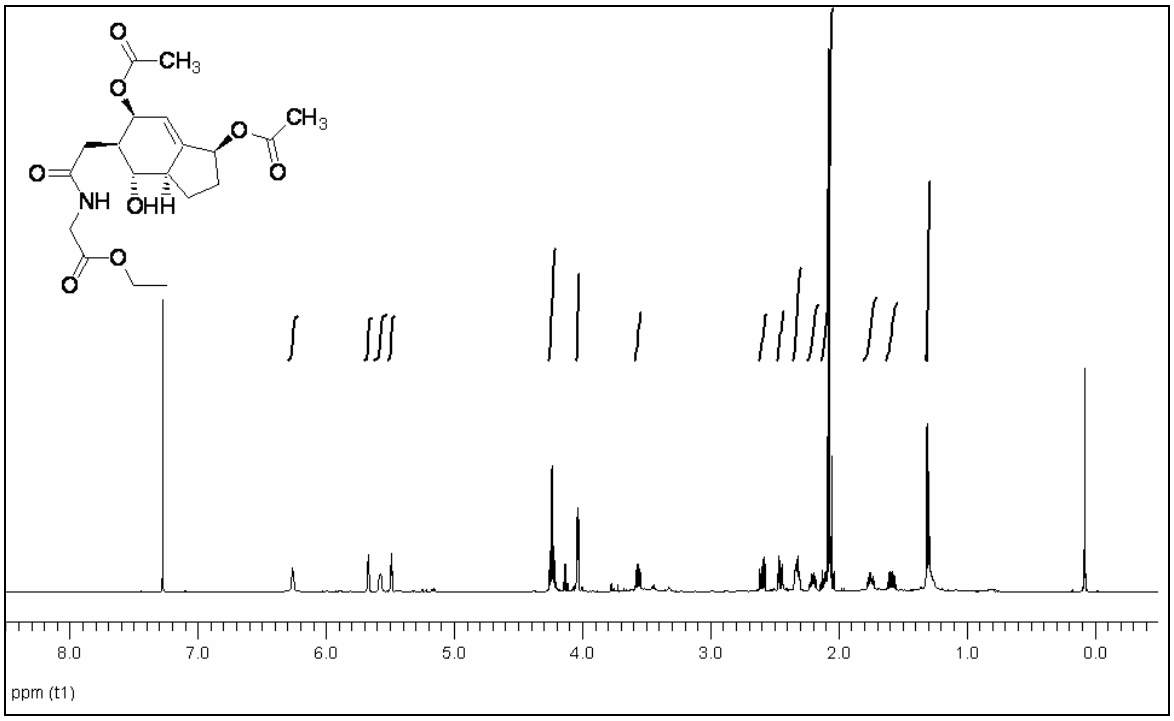


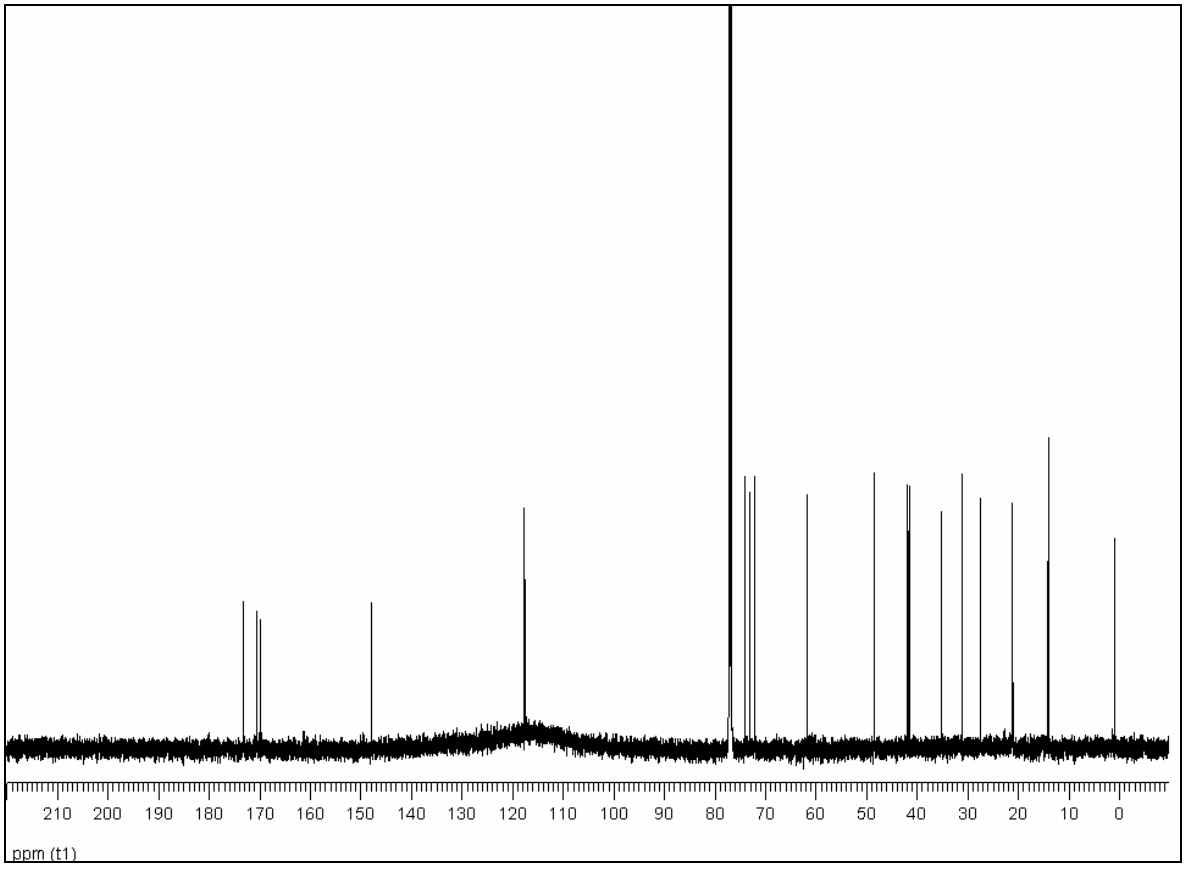
(1*S*,3a*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(acetyloxy)-5-[2-(benzylamino)-2-oxoethyl]-4-hydroxy-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1*H*-inden-1-yl acetate (100)



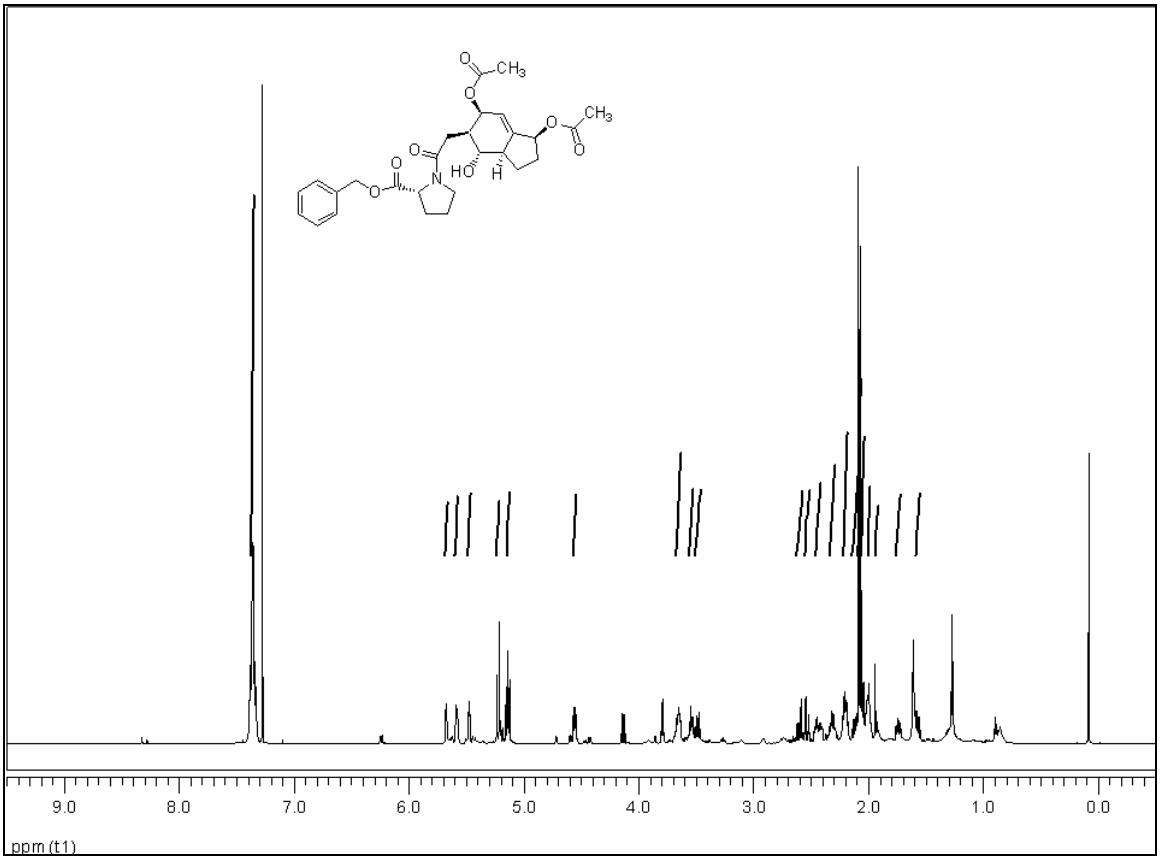


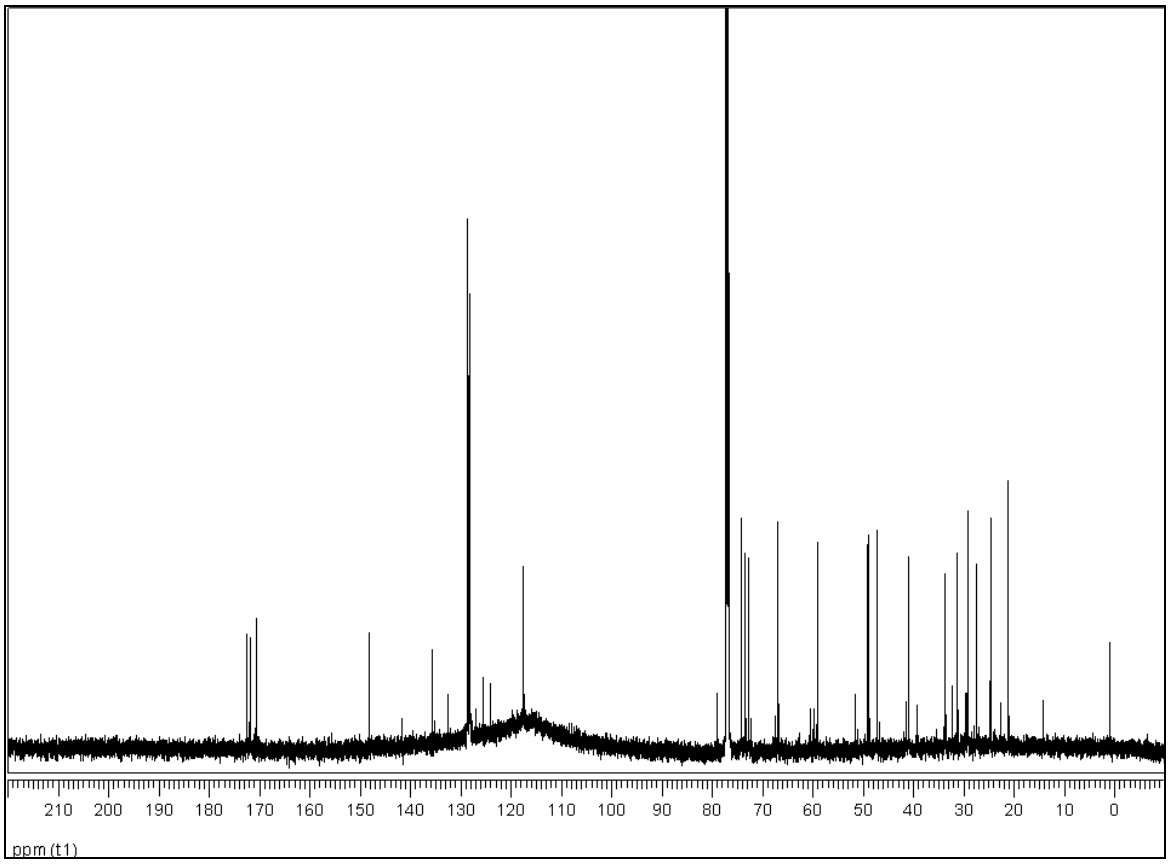
(1*S*,3a*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(acetyloxy)-4-hydroxy-5-{2-oxo-2-[(propionyloxy)amino]ethyl}-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1*H*-inden-1-yl acetate (101)


O
CH3
O
O
CH3
O
O
NH
OHH
O
O
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

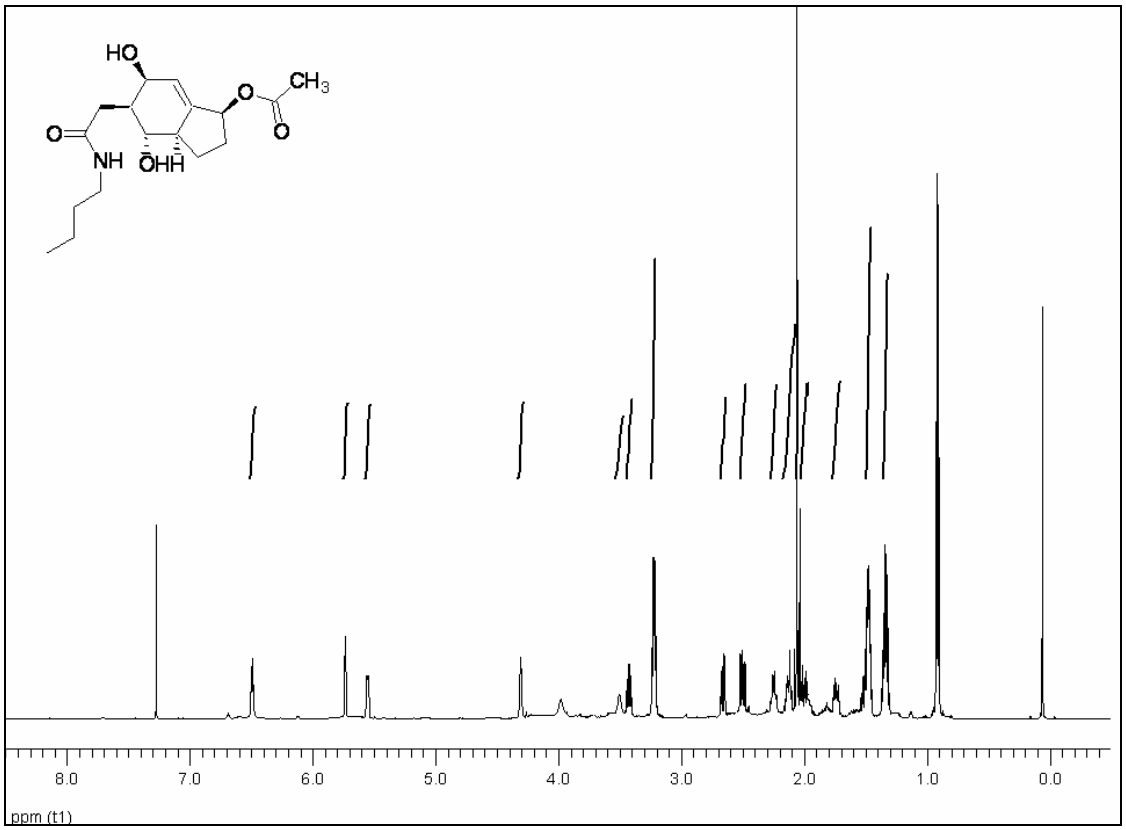

210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
ppm (t1)

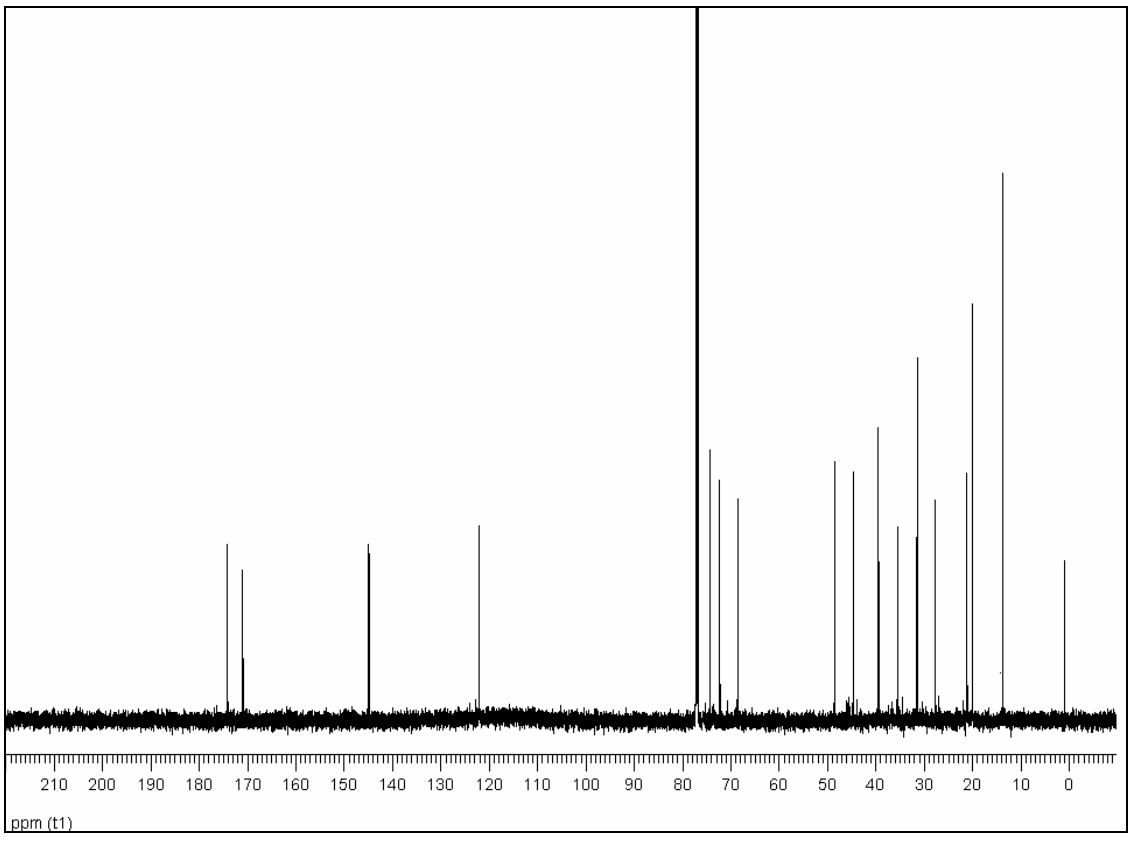
Benzyl (2*R*)-1-{2-[(1*S*,3a*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-1,6-bis(acetyloxy)-4-hydroxy-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1*H*-inden-5-yl]acetyl}-2-pyrrolidinecarboxylate (102)



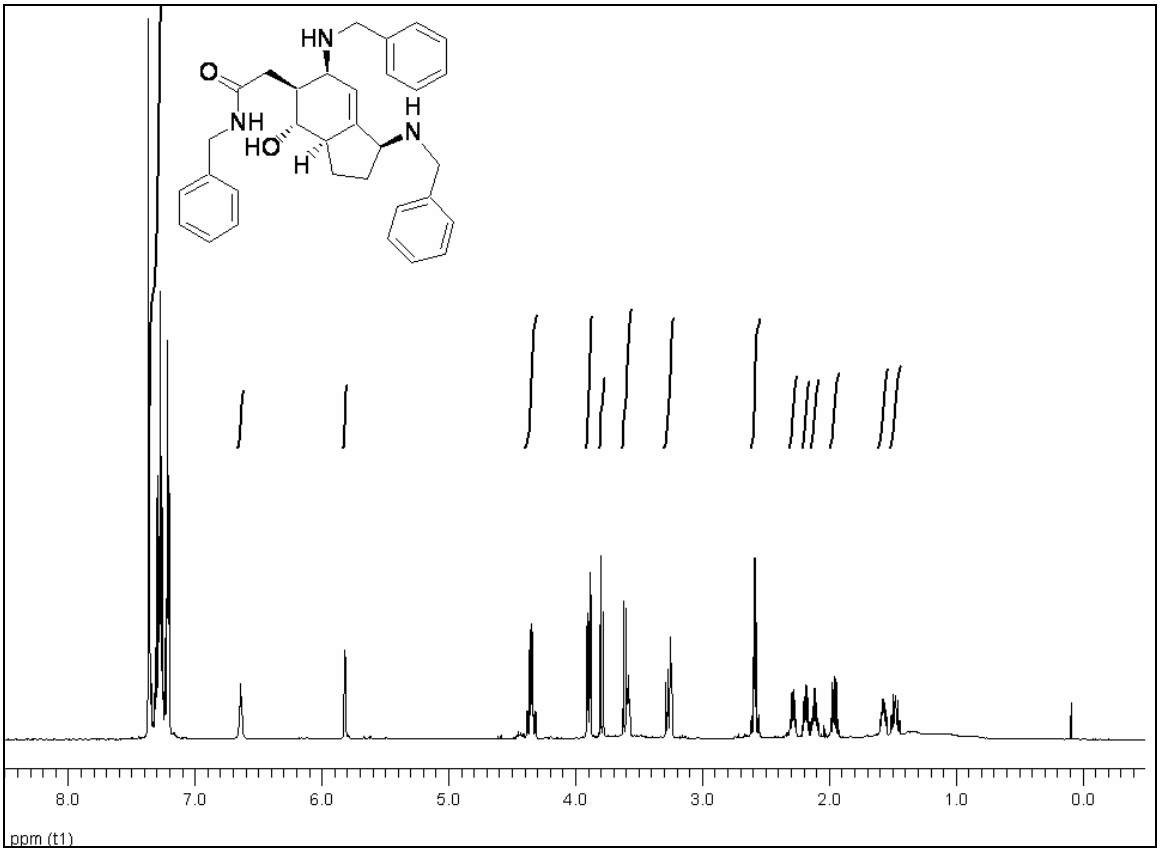

210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm (t1)

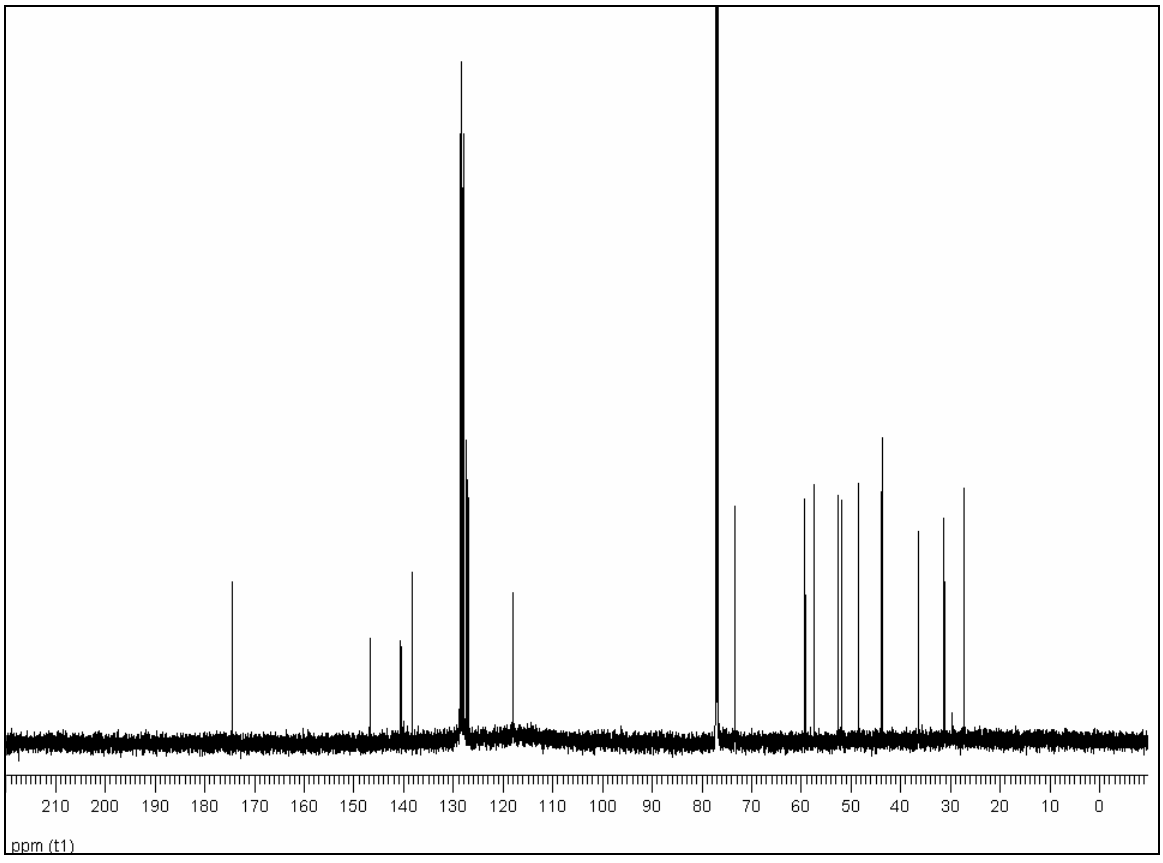
2-[(1*S*,3a*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-1-(benzylamino)-4,6-dihydroxy-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1*H*-inden-5-yl]-*N*-butylacetamide (103)



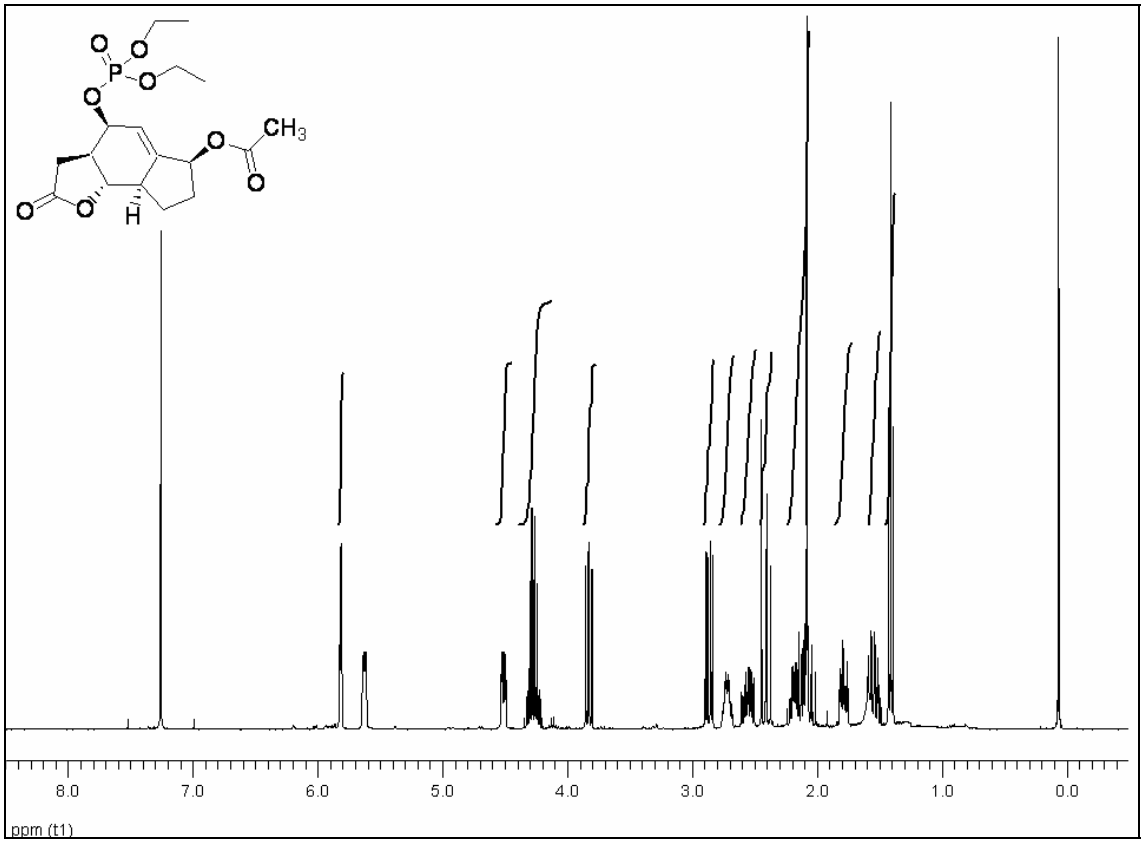


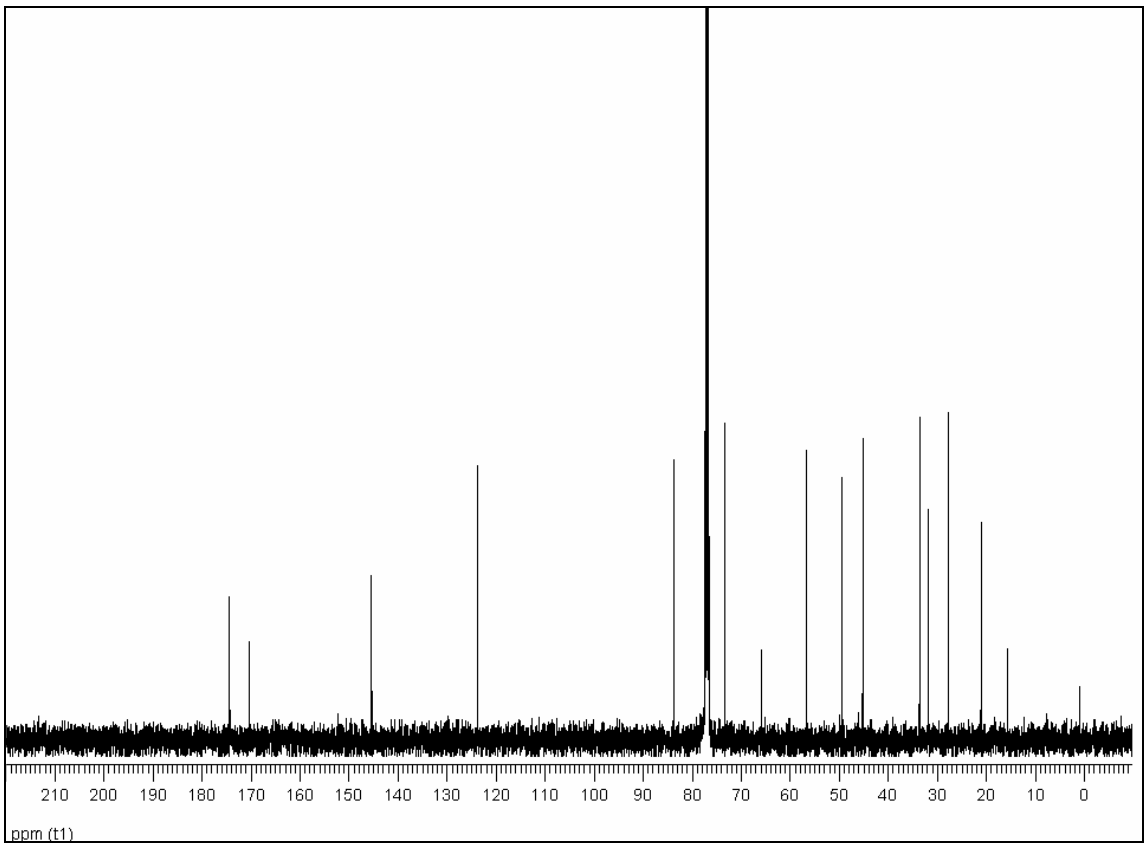
2-[(1*S*,3a*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-1,6-bis(benzylamino)-4-hydroxy-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1*H*-inden-5-yl]-*N*-benzylacetamide (104)



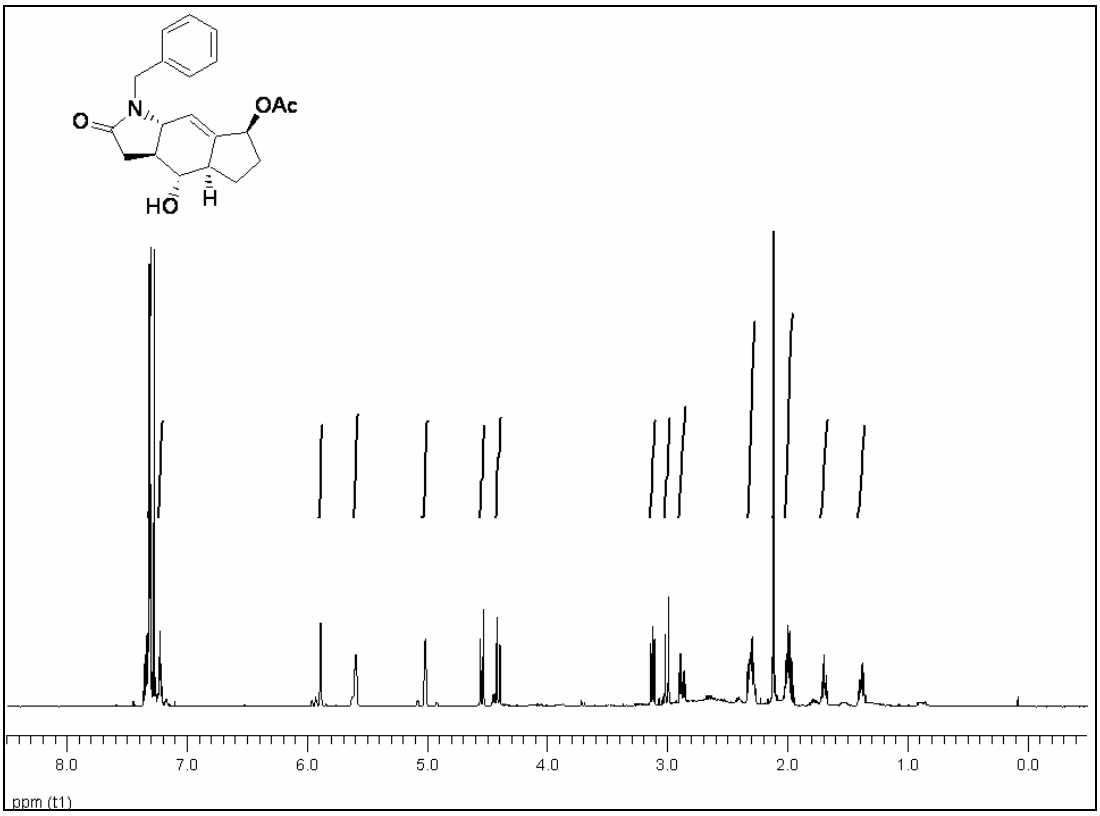


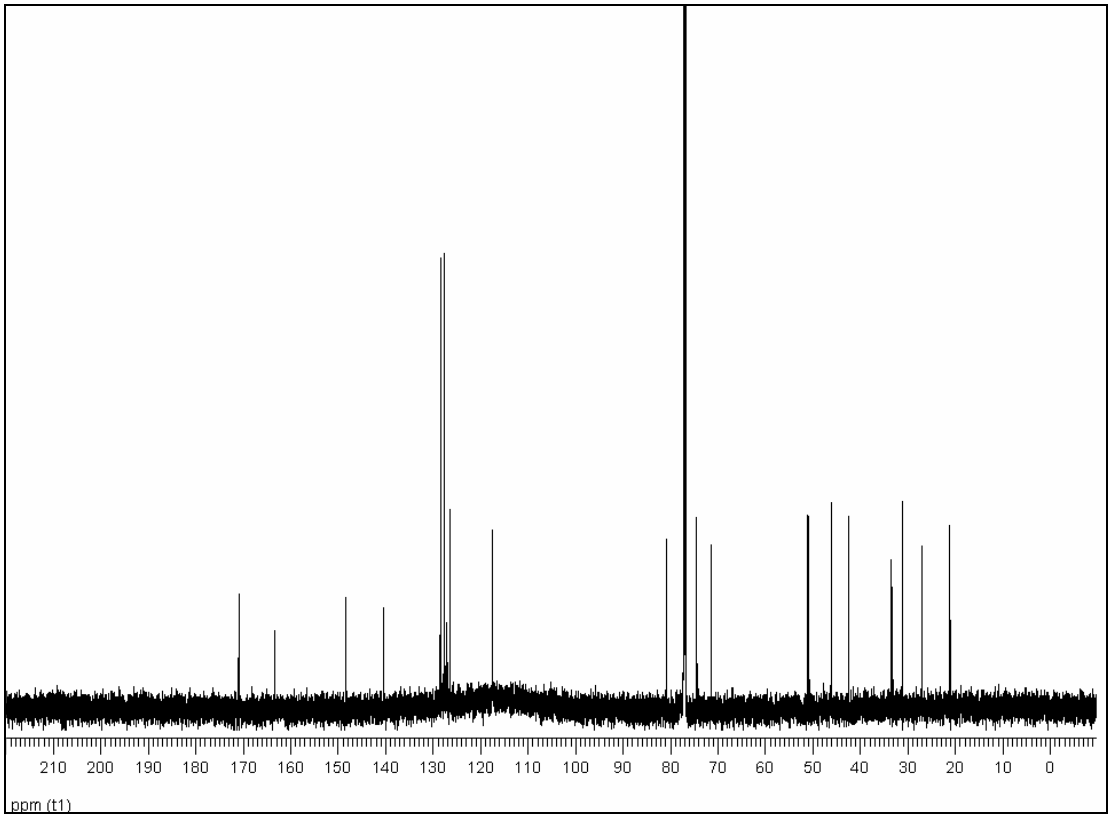
(3a*R*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-4-[(diethoxyphosphoryl)oxy]-2-oxo-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-6-yl acetate (107)



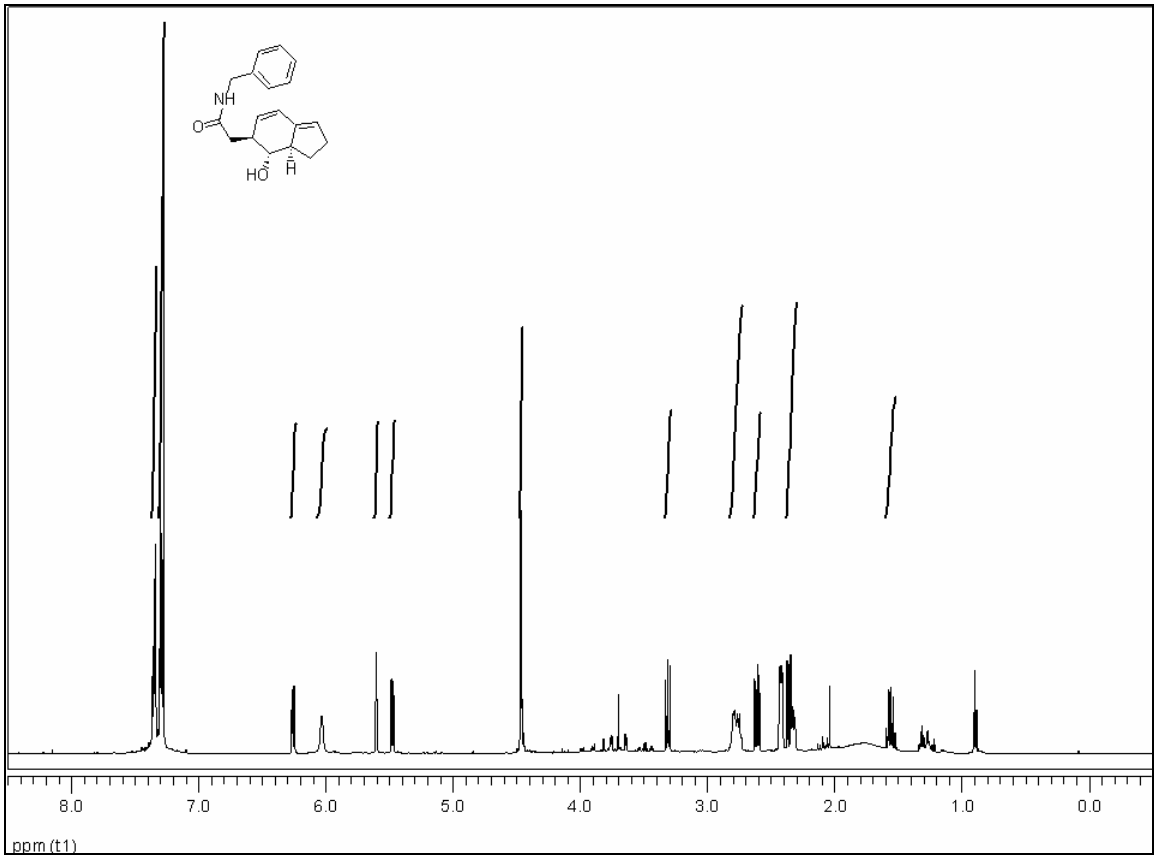


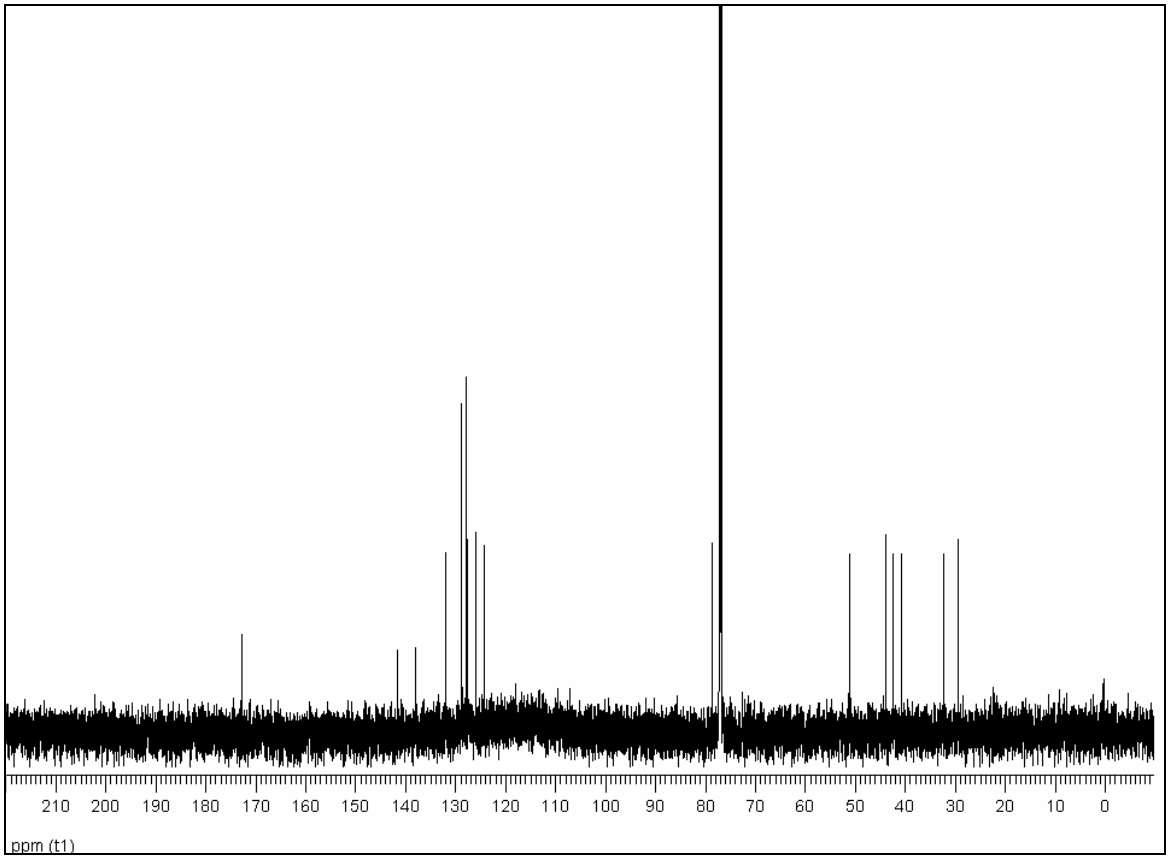
(3a*S*,4*S*,4a*R*,7*S*,8a*R*)-1-benzyl-4-hydroxy-2-oxo-1,2,3,3a,4,4a,5,6,7,8a-decahydrocyclopenta[*f*]indol-7-yl acetate (108)



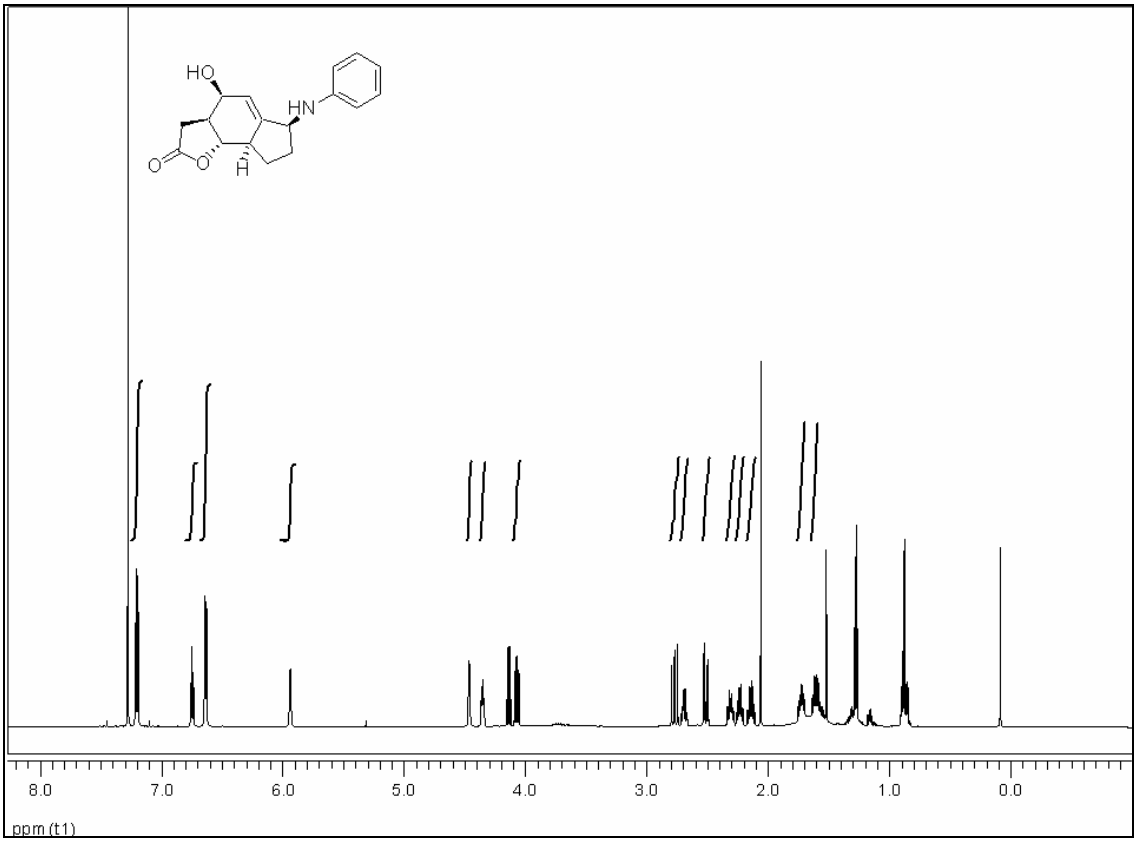


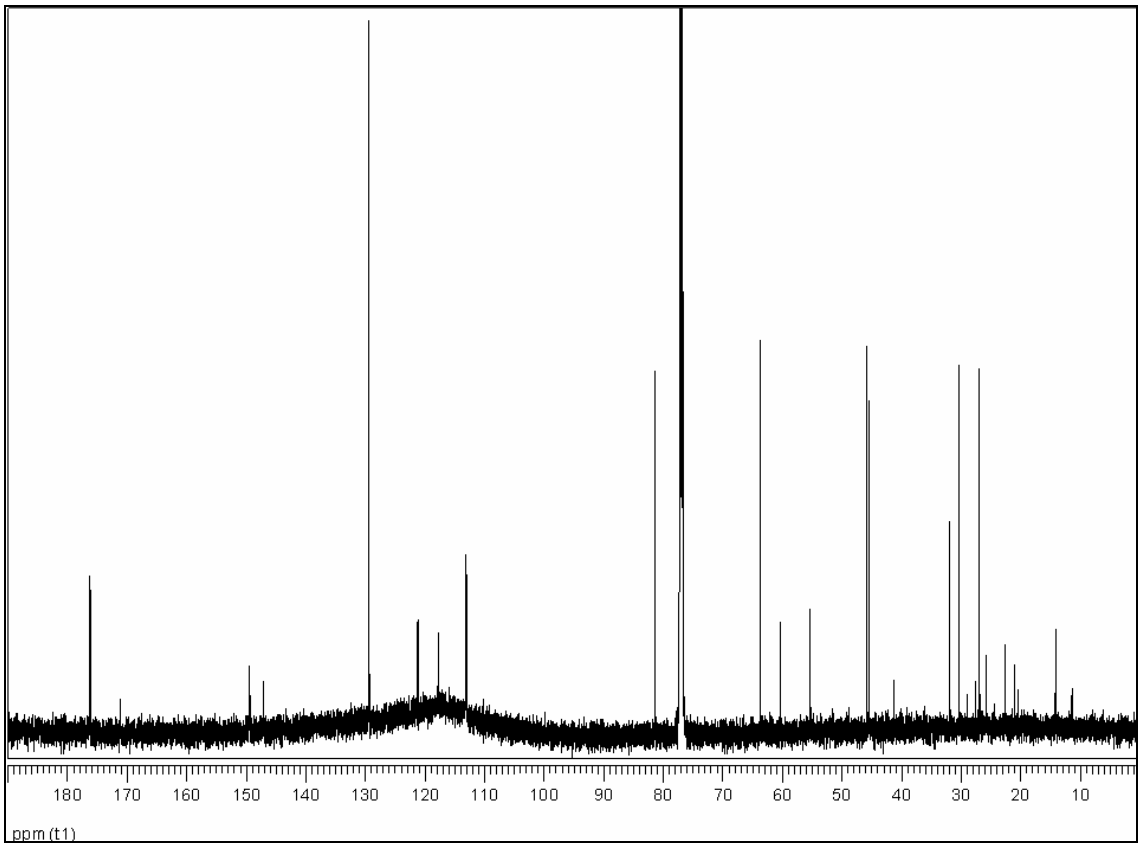
2-[(6*S*,7*R*,7a*R*)-7-hydroxy-2,6,7,7a-tetrahydro-1*H*-inden-6-yl]-*N*-benzylacetamide (137)



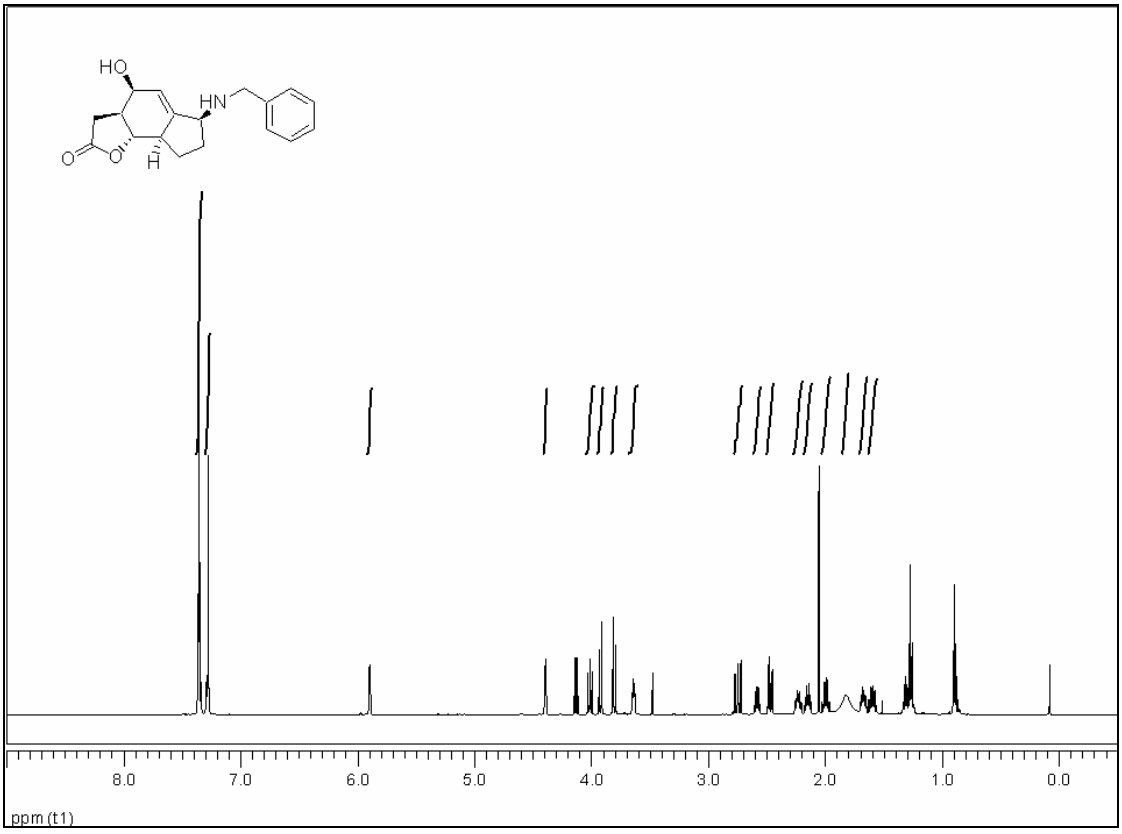


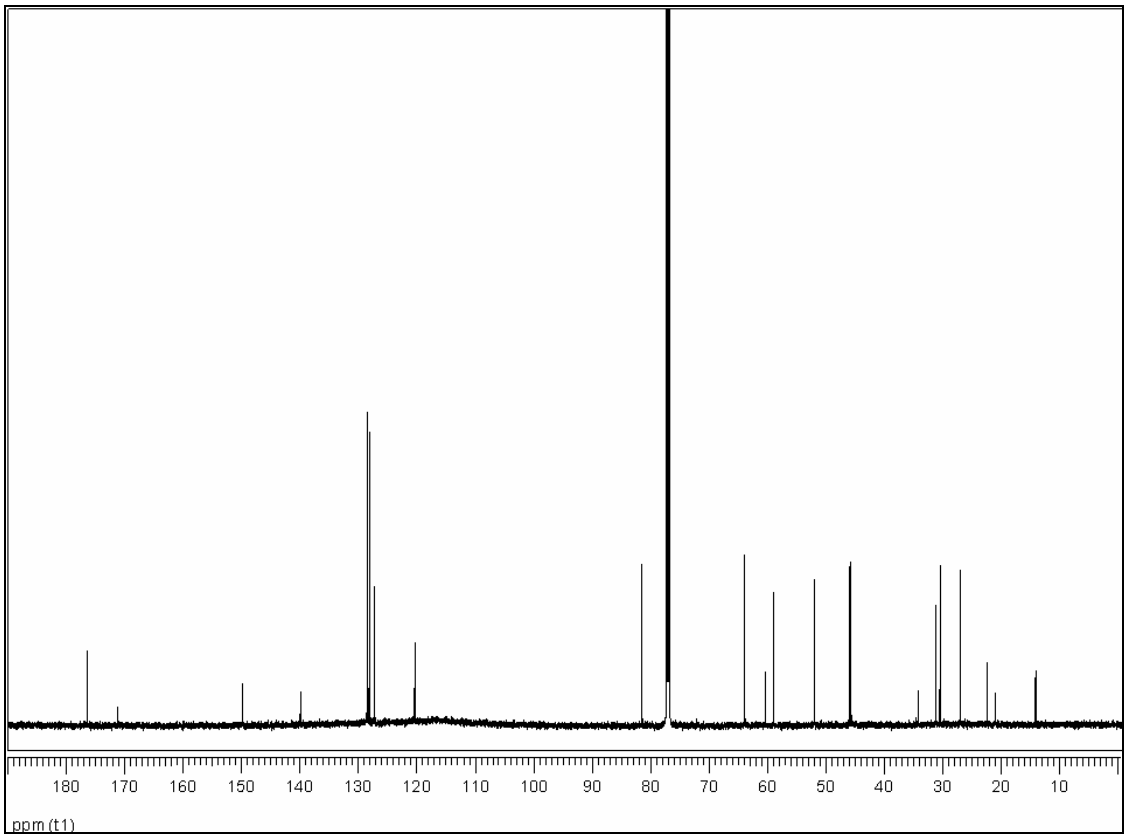
(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-6-anilino-4-hydroxy-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]-furan-2-one (112)



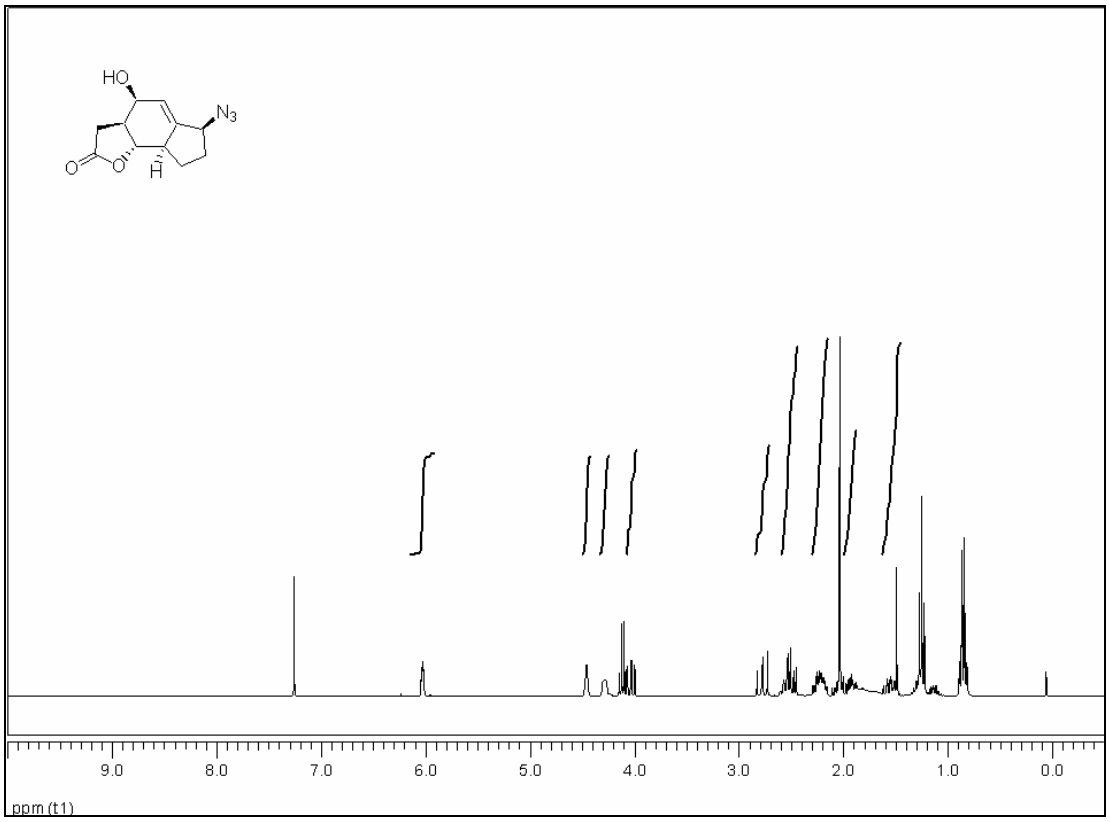


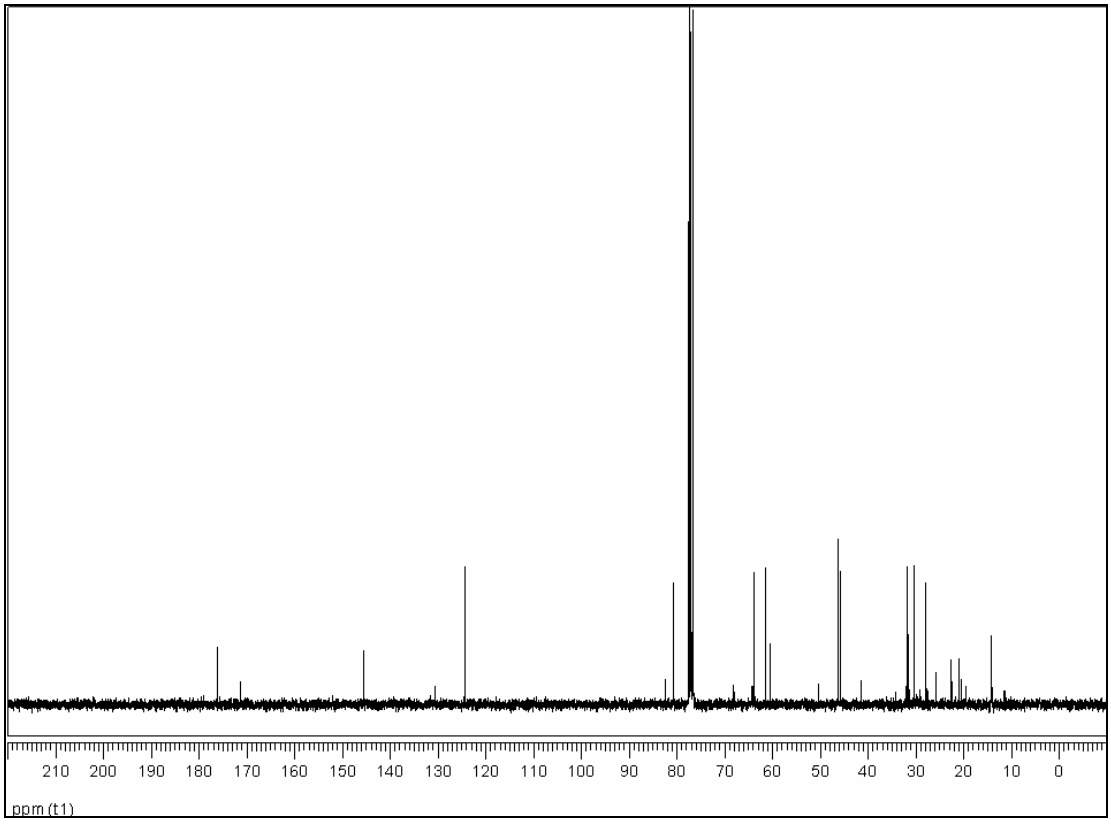
(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-6-(benzylamino)-4-hydroxy-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-2-one (113)



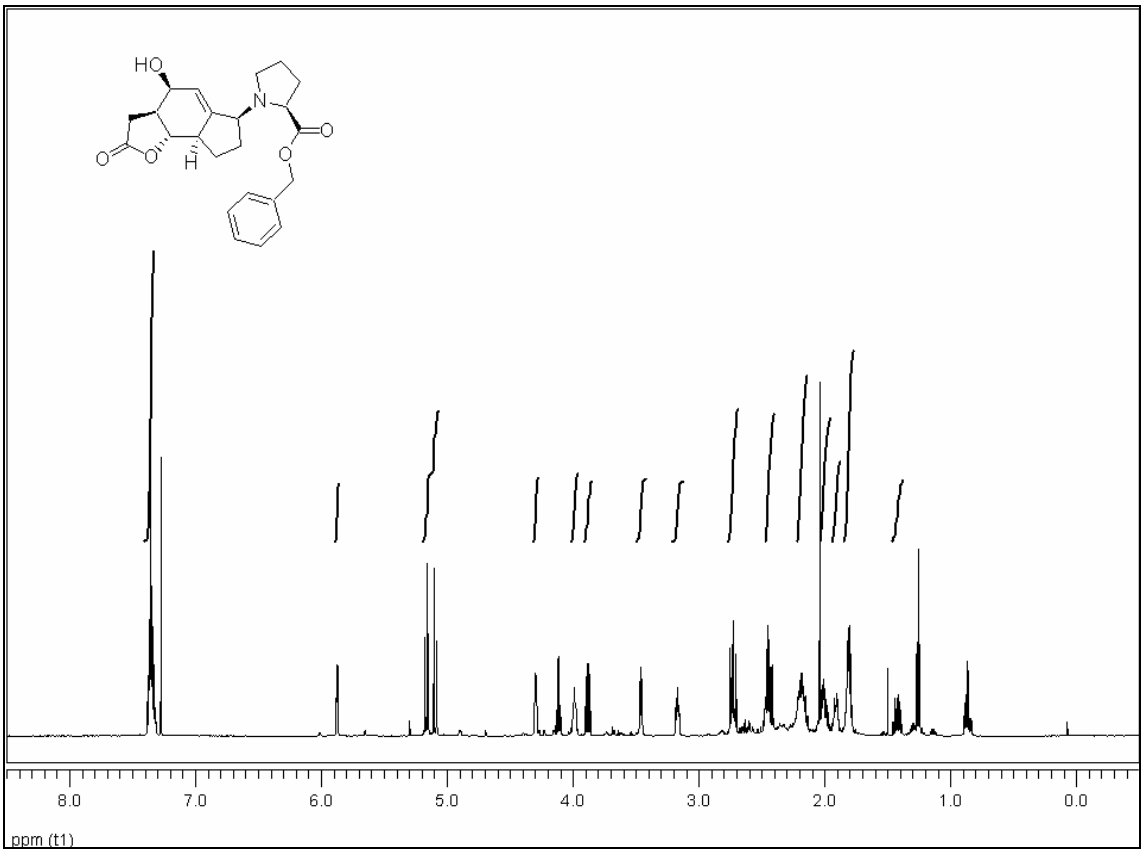


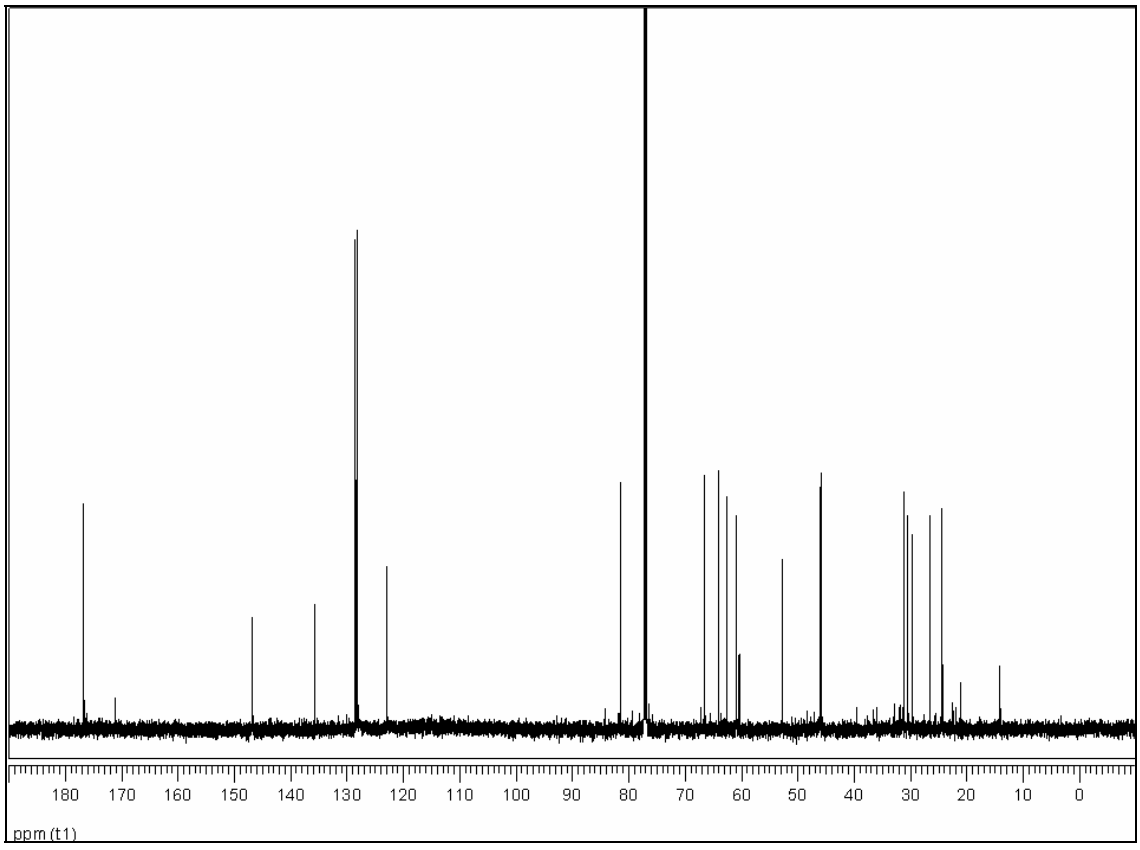
(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-6-azido-4-hydroxydecahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-2-one (114)





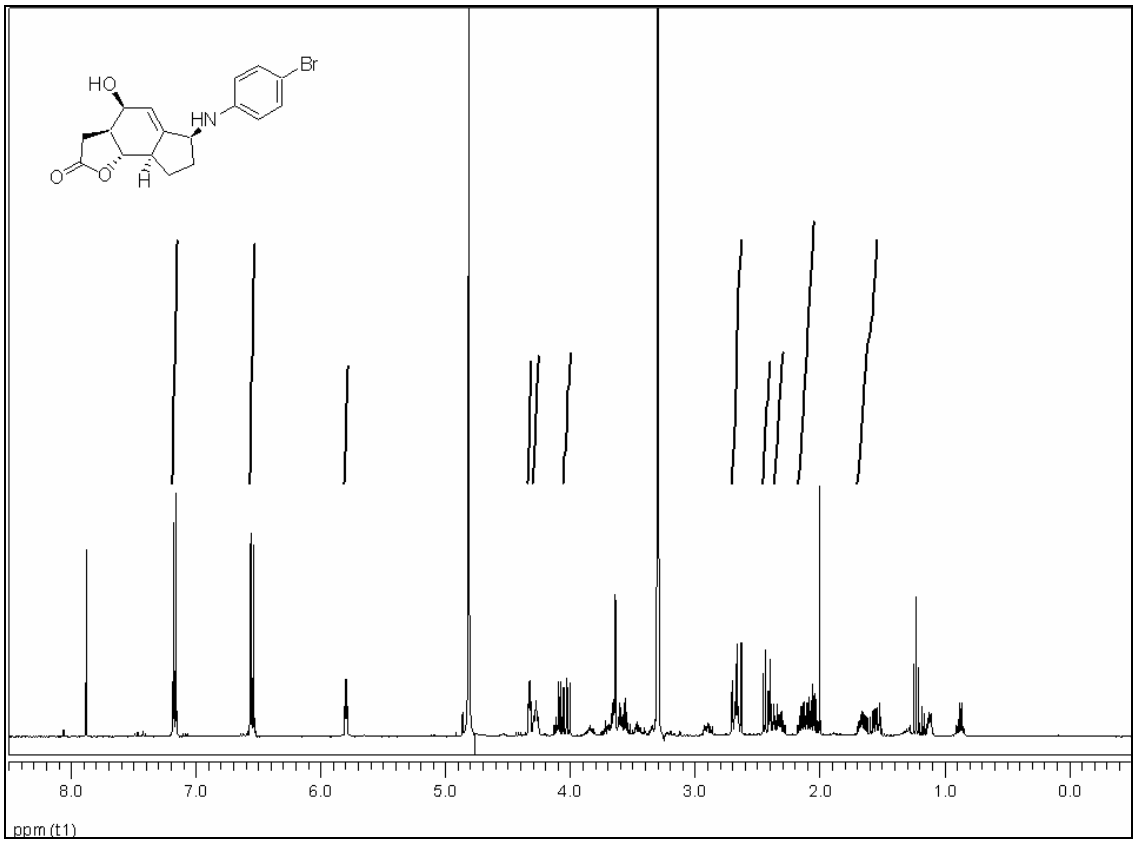
Benzyl (2*S*)-1-[(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-4-hydroxy-2-oxo-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-6-yl]-2-pyrrolidinecarboxylate (115)

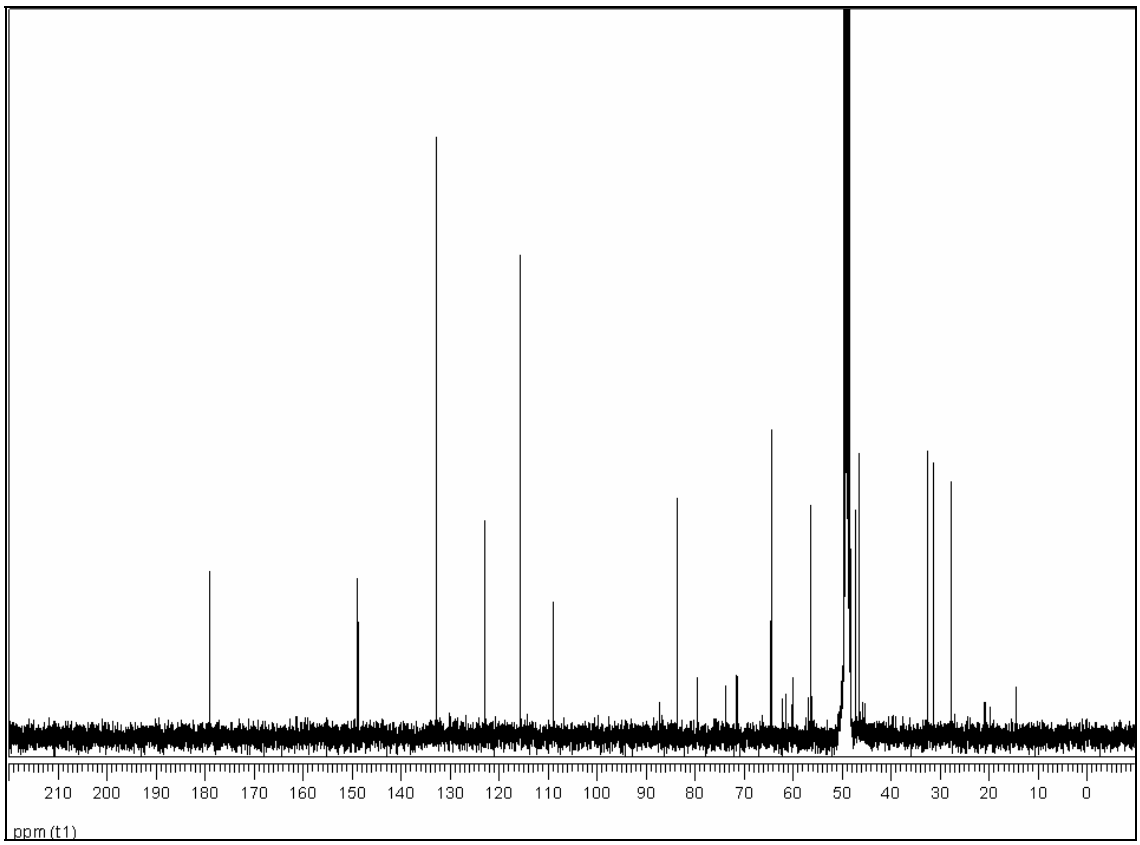




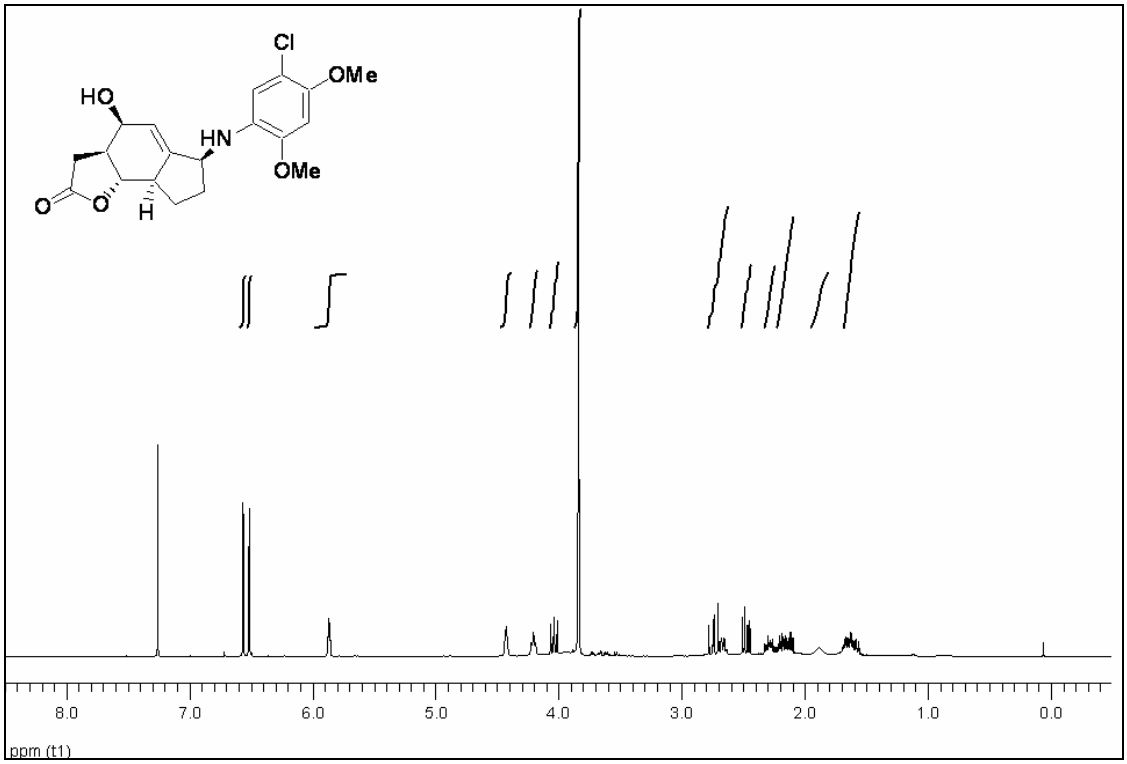
(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-6-(4-bromoanilino)-4-hydroxy-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-2-one (116)

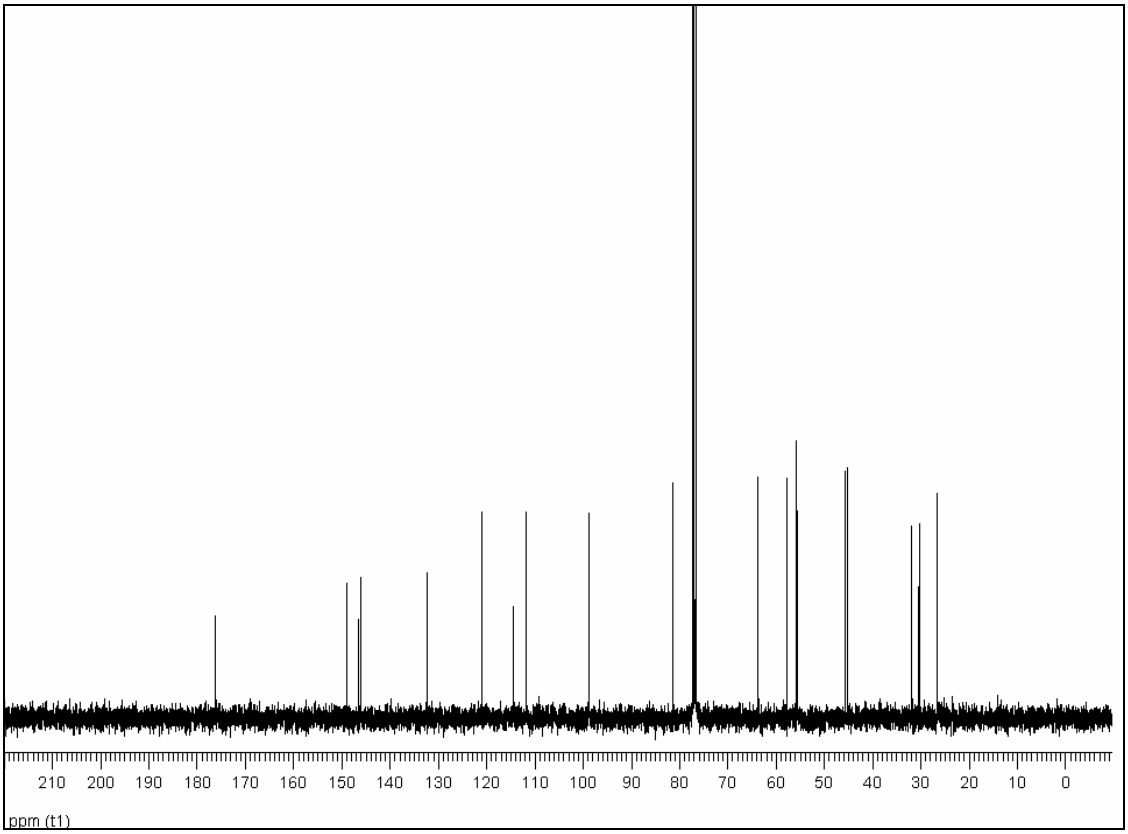
(MeOD)



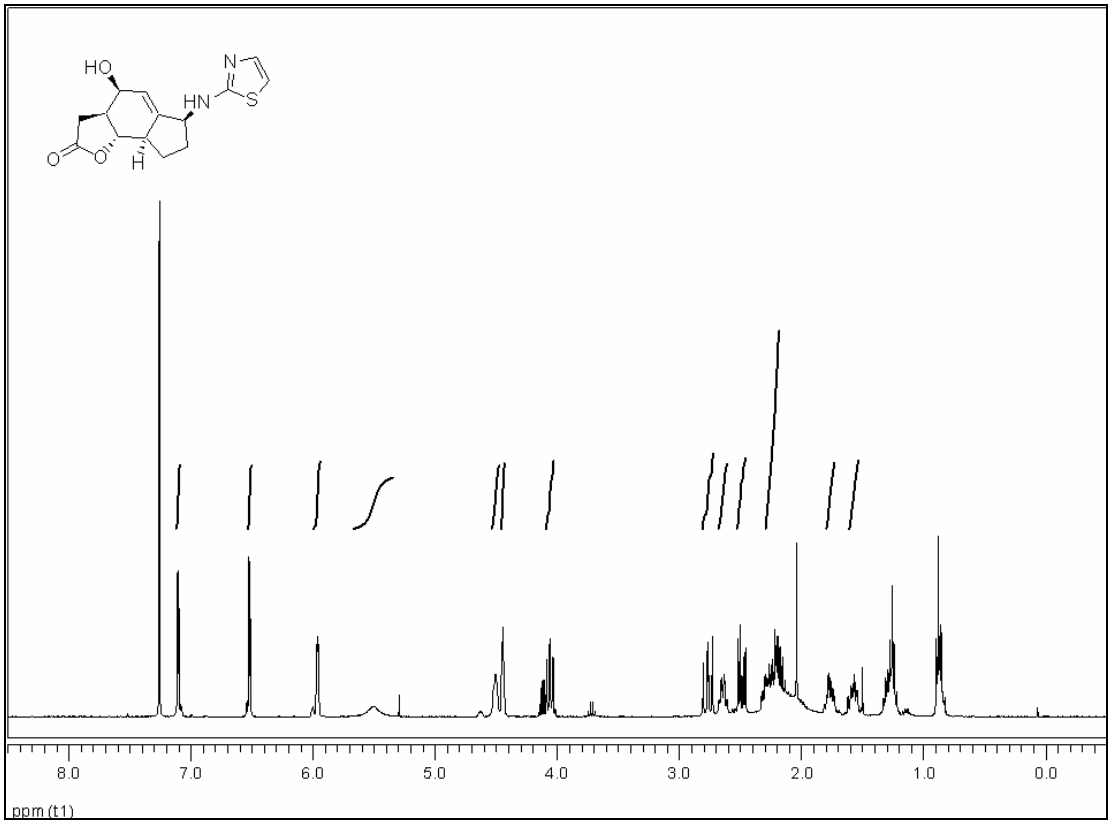


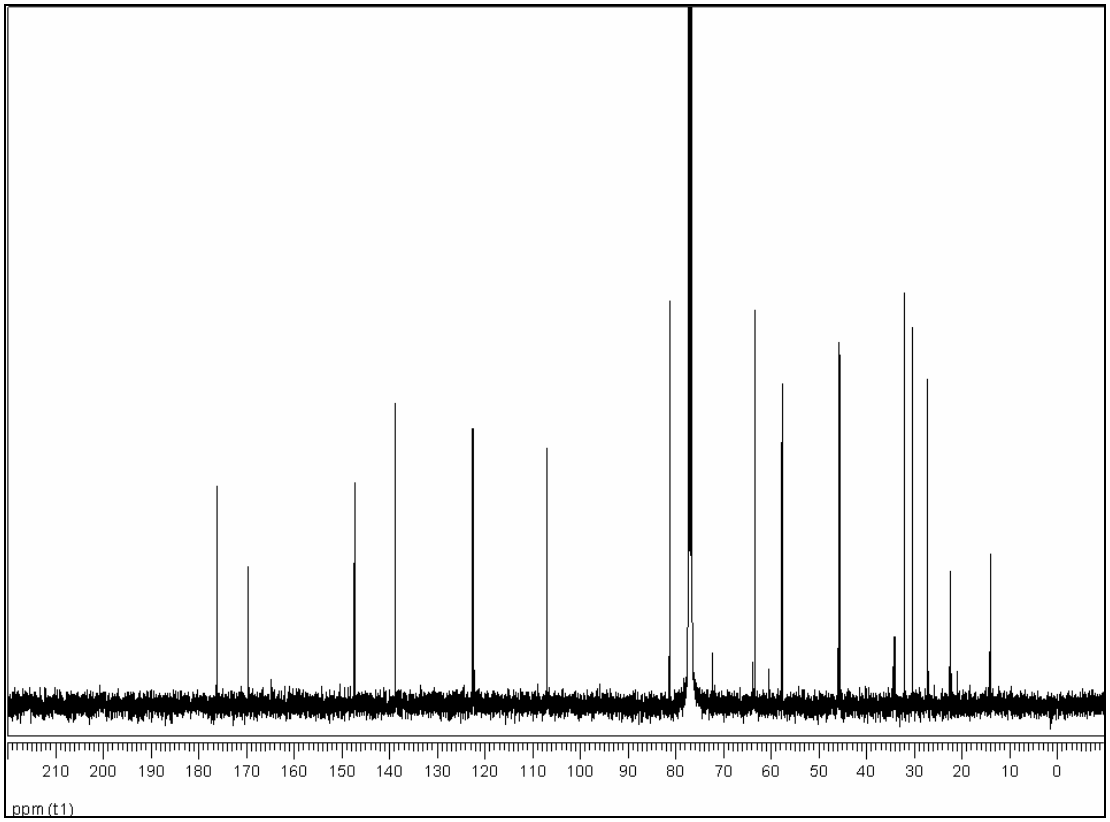
(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-6-(5-chloro-2,4-dimethoxyanilino)-4-hydroxy-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-2-one (117)



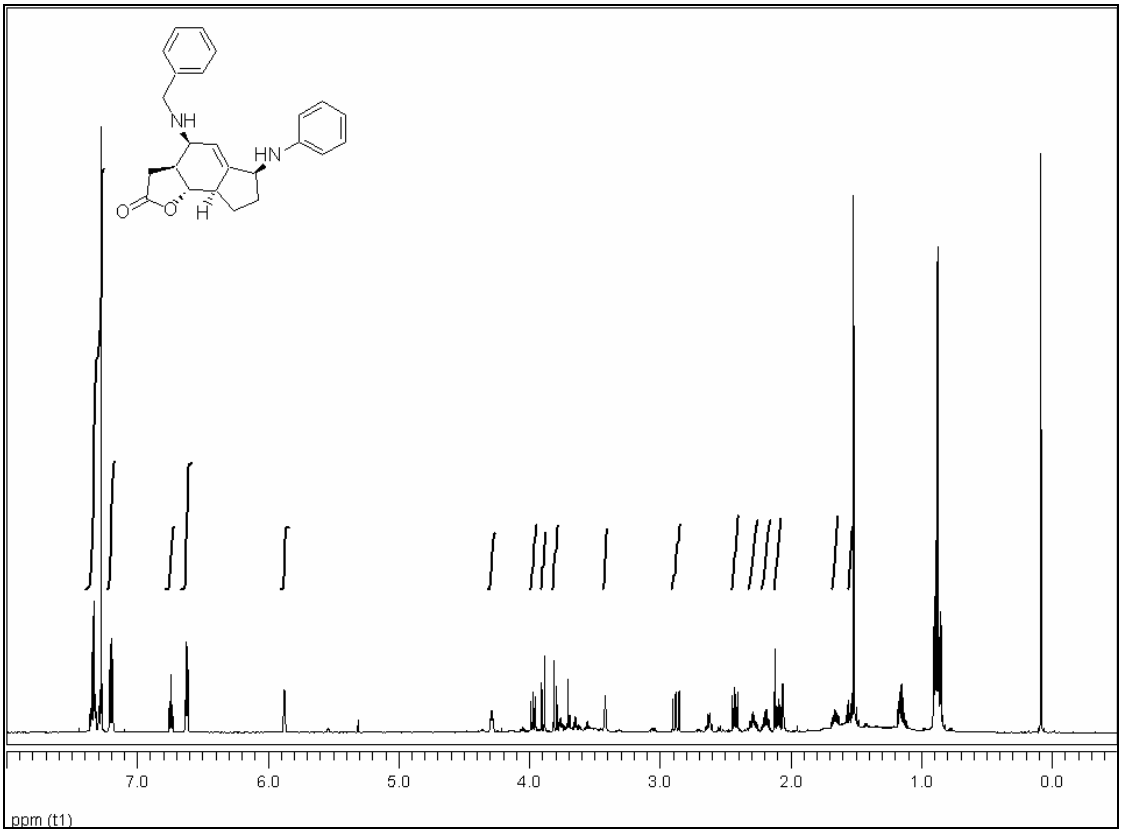


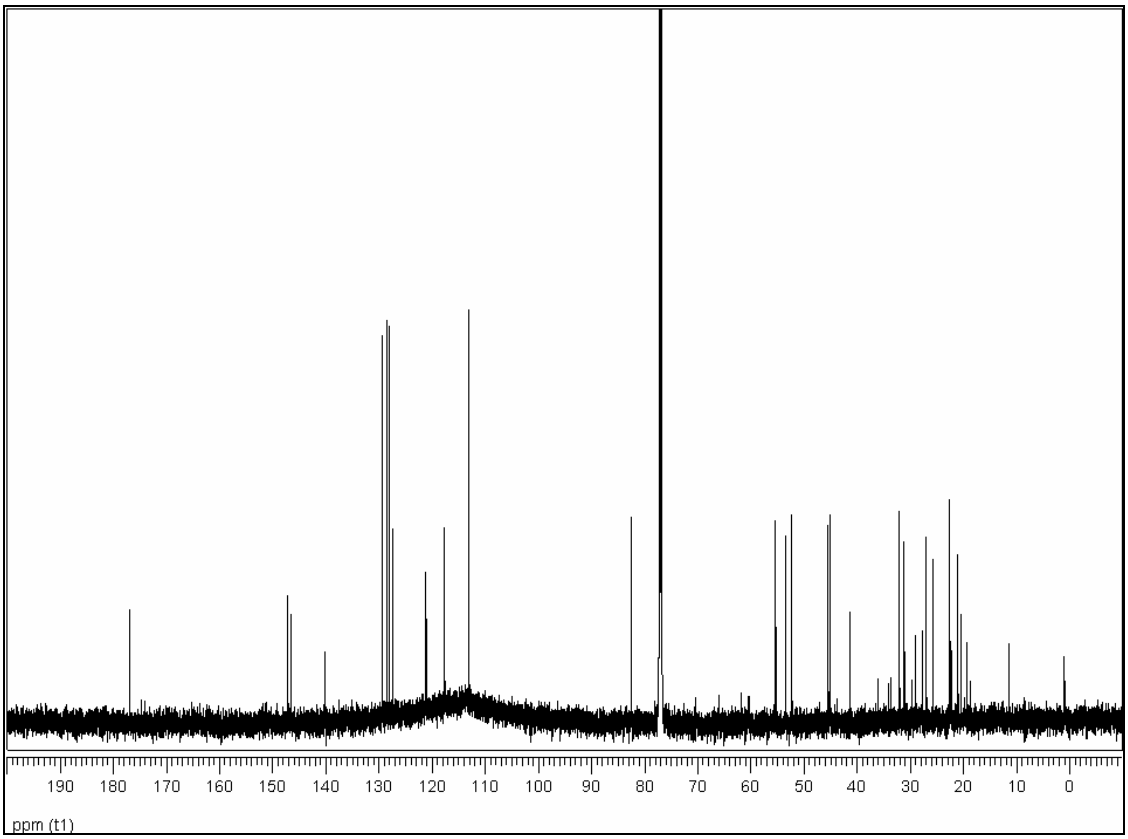
(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-4-hydroxy-6-(1,3-thiazol-2-ylamino)-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-2-one (515)



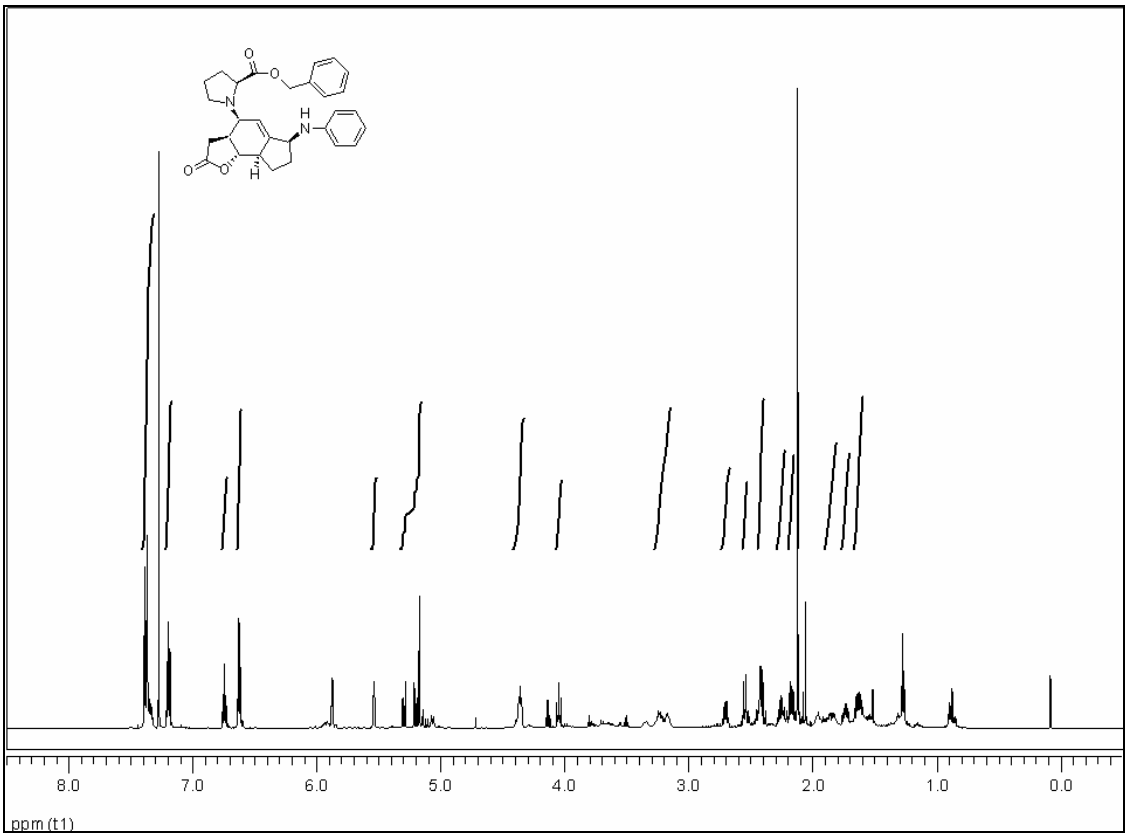


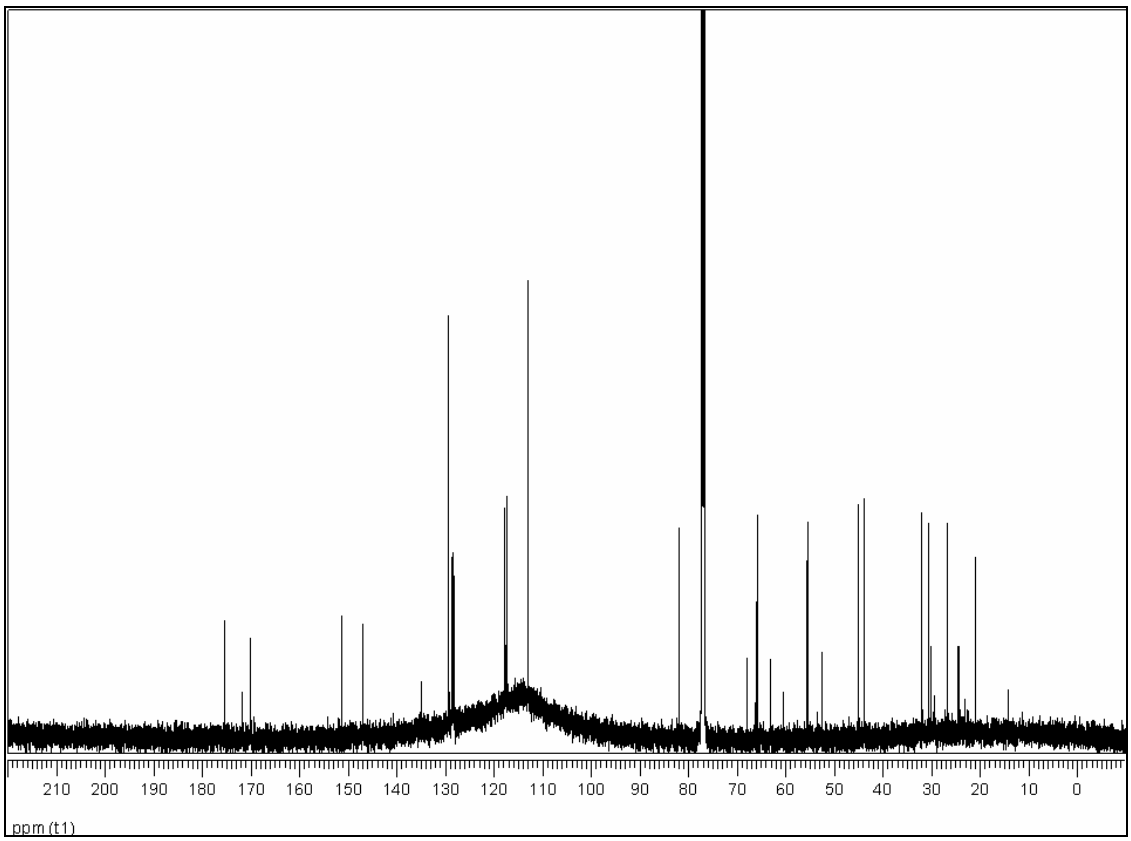
(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-6-anilino-4-(benzylamino)-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-2-one (119)



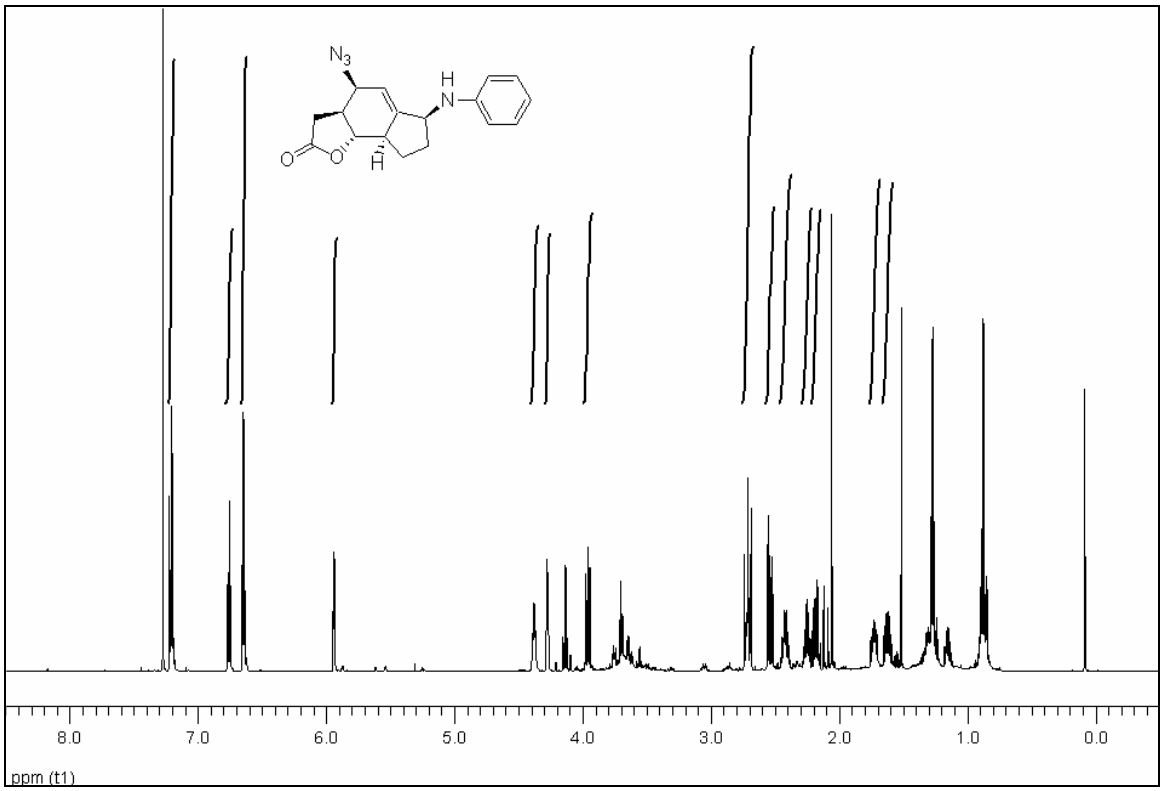


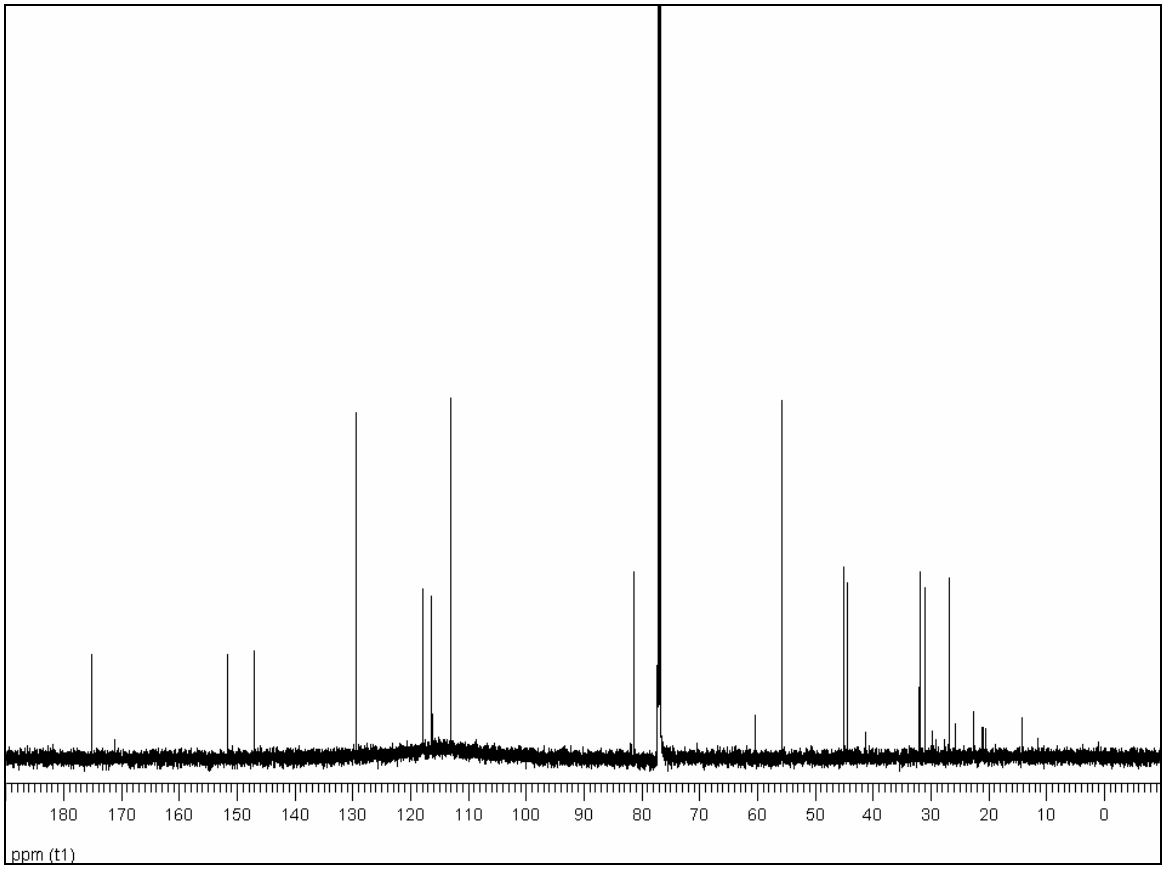
Benzyl-(2*S*)-1-[(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-6-anilino-2-oxo-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-4-yl]-2-pyrrolidinecarboxylate (120)



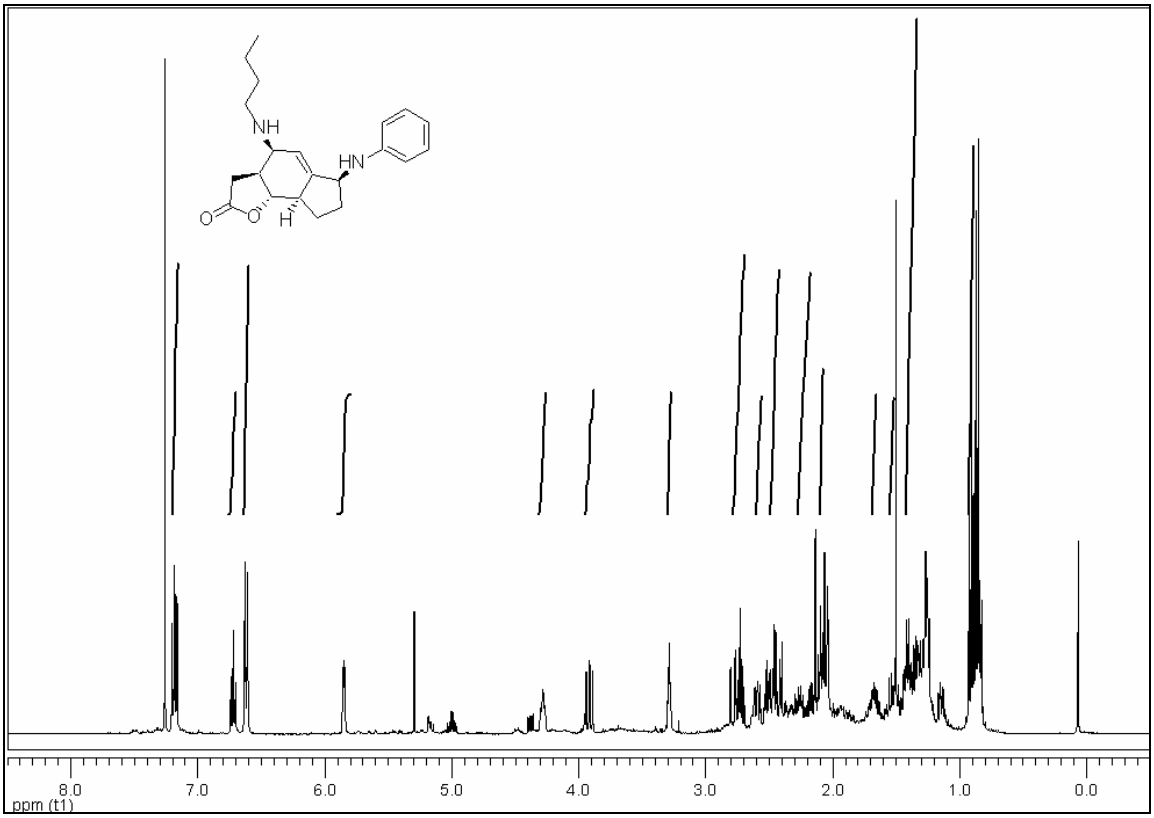


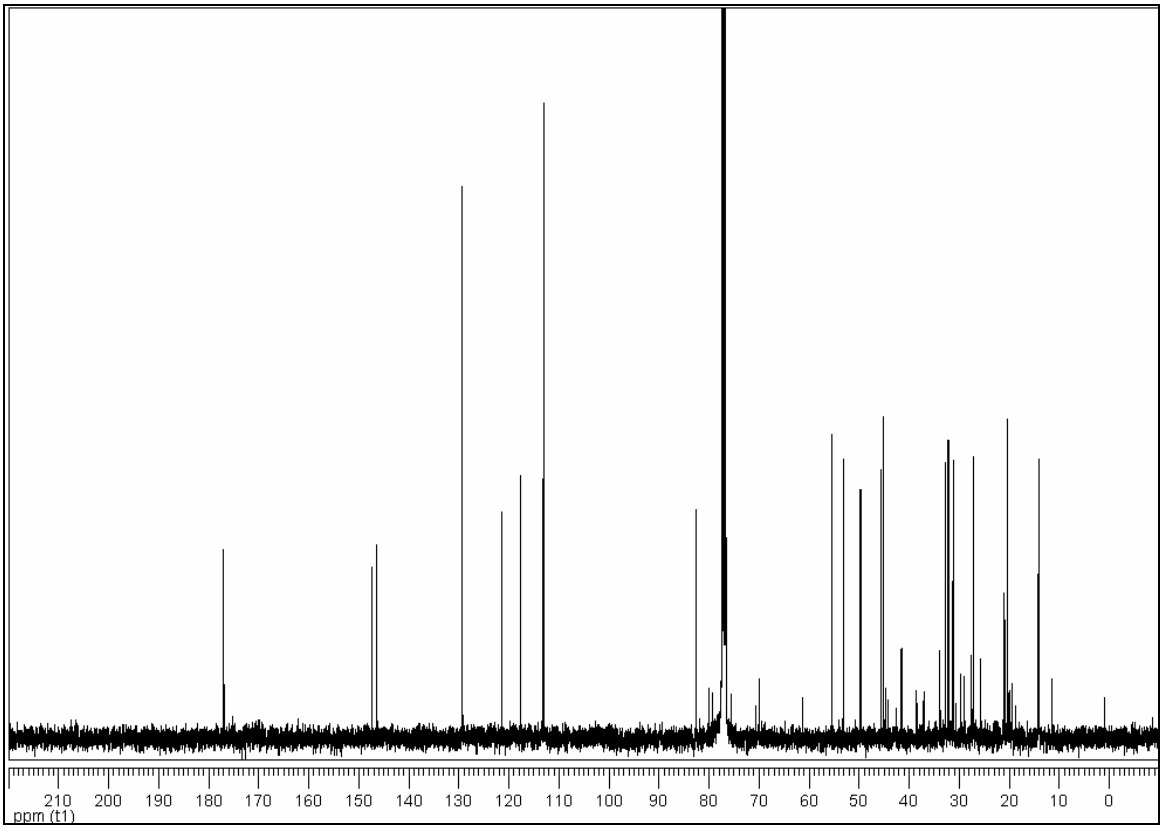
(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-6-anilino-4-azido-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-2-one (121)



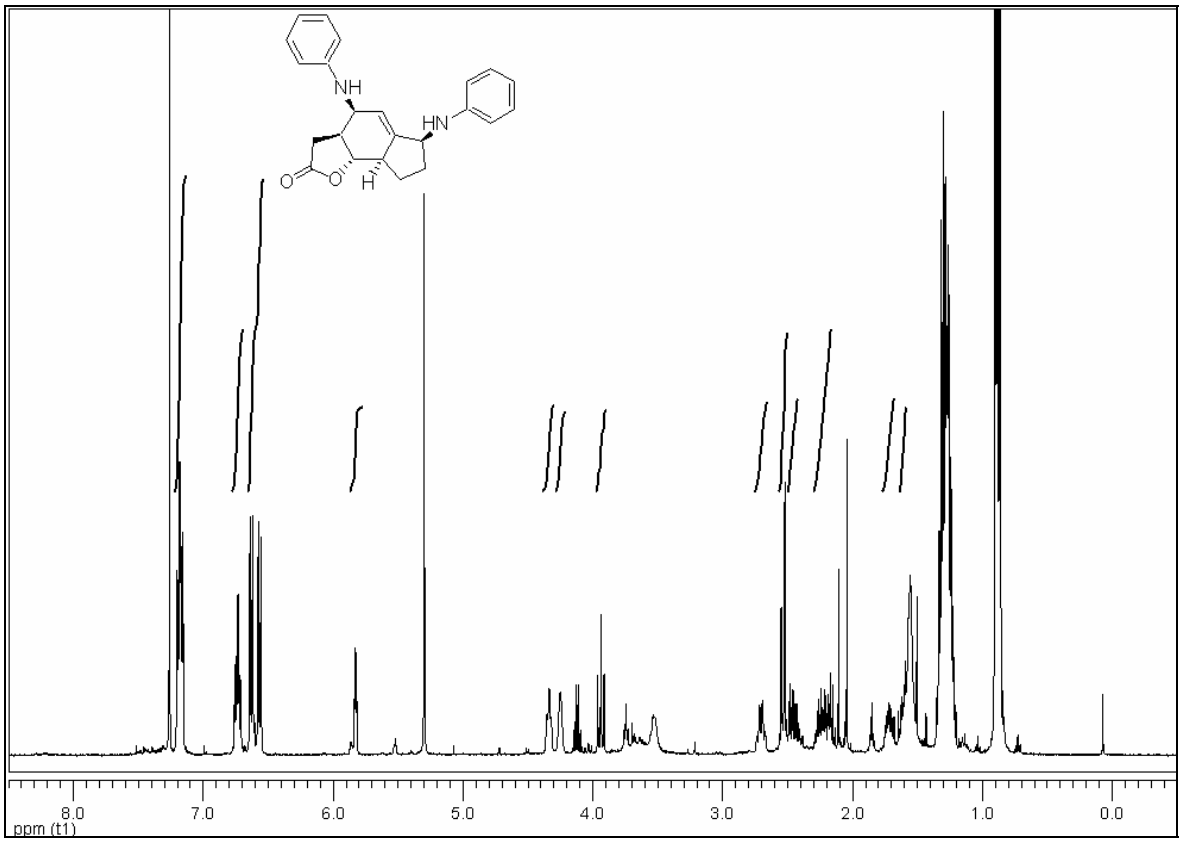


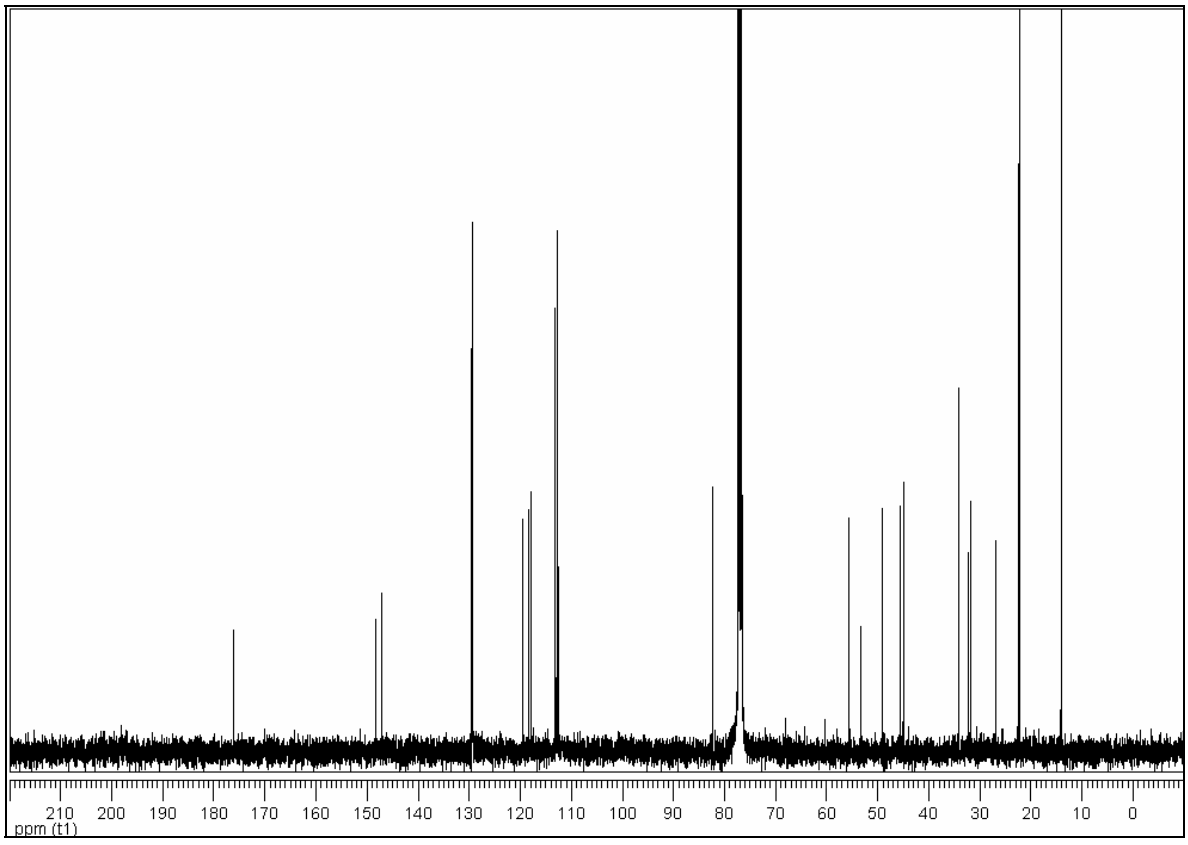
(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-6-anilino-4-(butylamino)-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno-[4,5-*b*]furan-2-one (122)



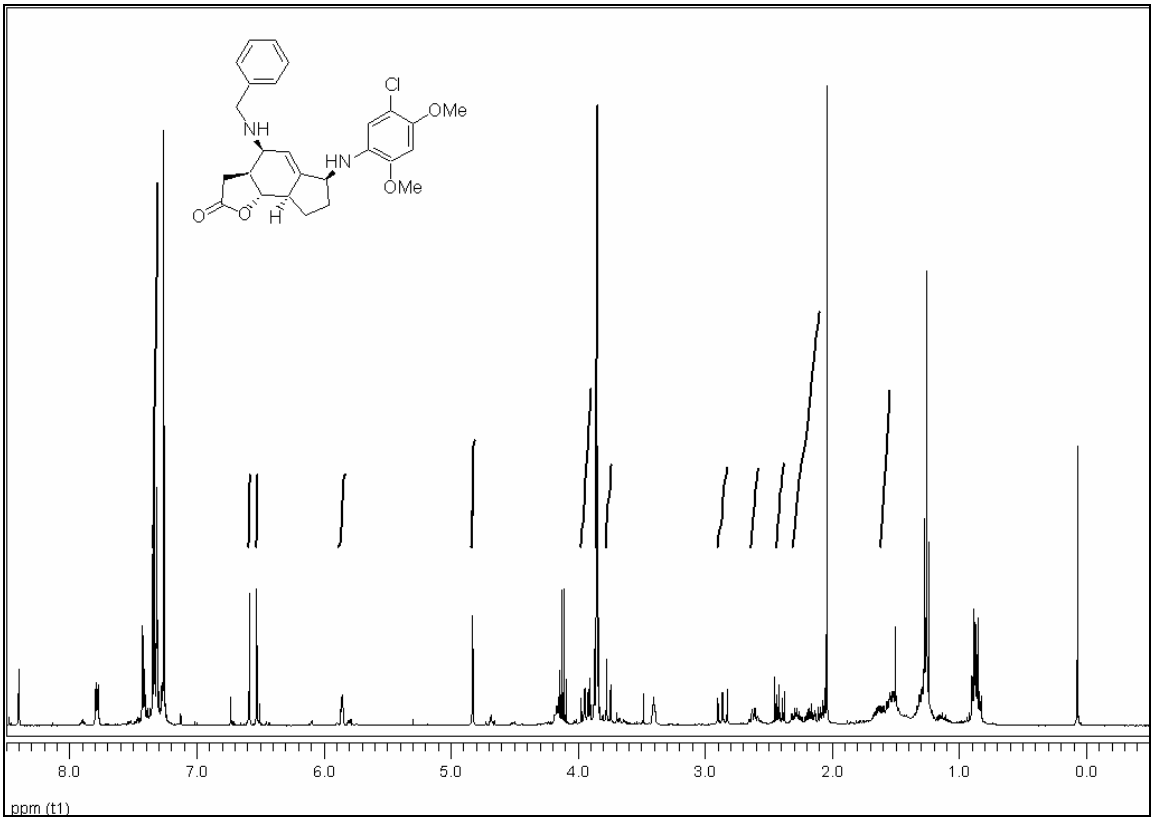


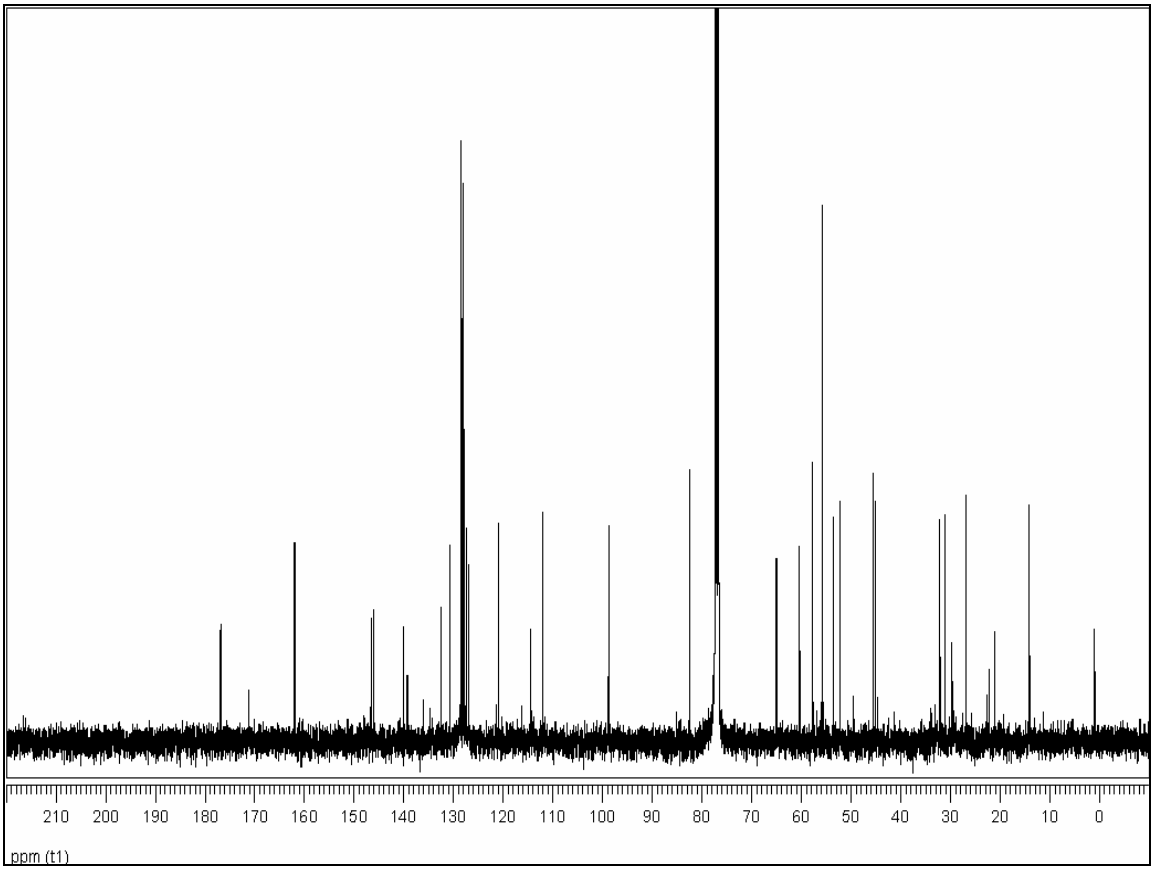
(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-4,6-dianilino-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-2-one (123)



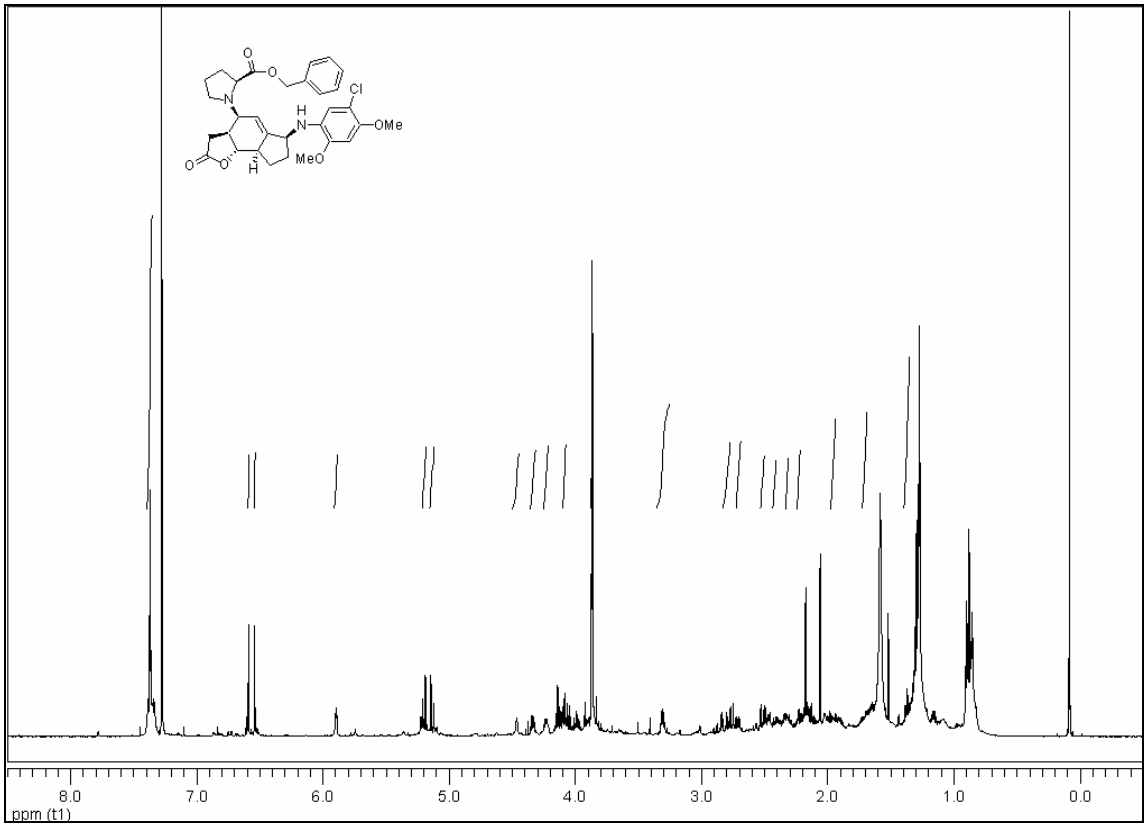


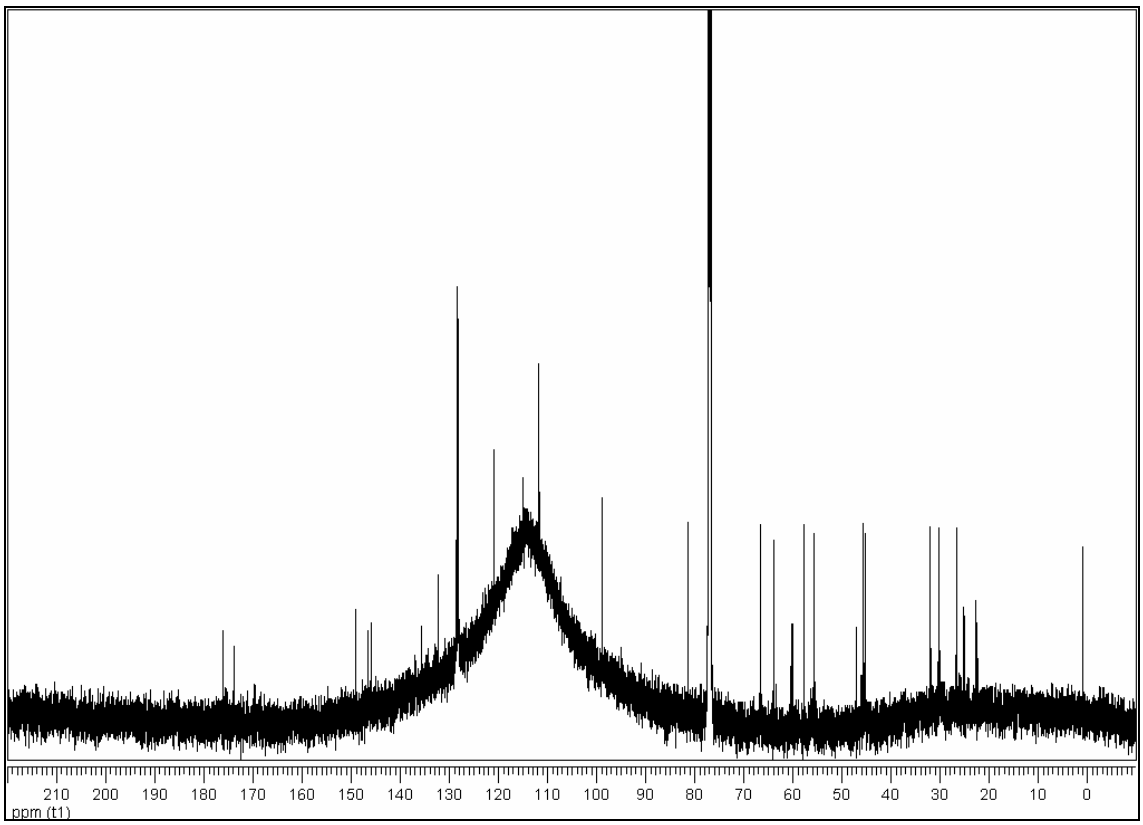
(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-4-(benzylamino)-6-(5-chloro-2,4-dimethoxyanilino)-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-2-one (124)



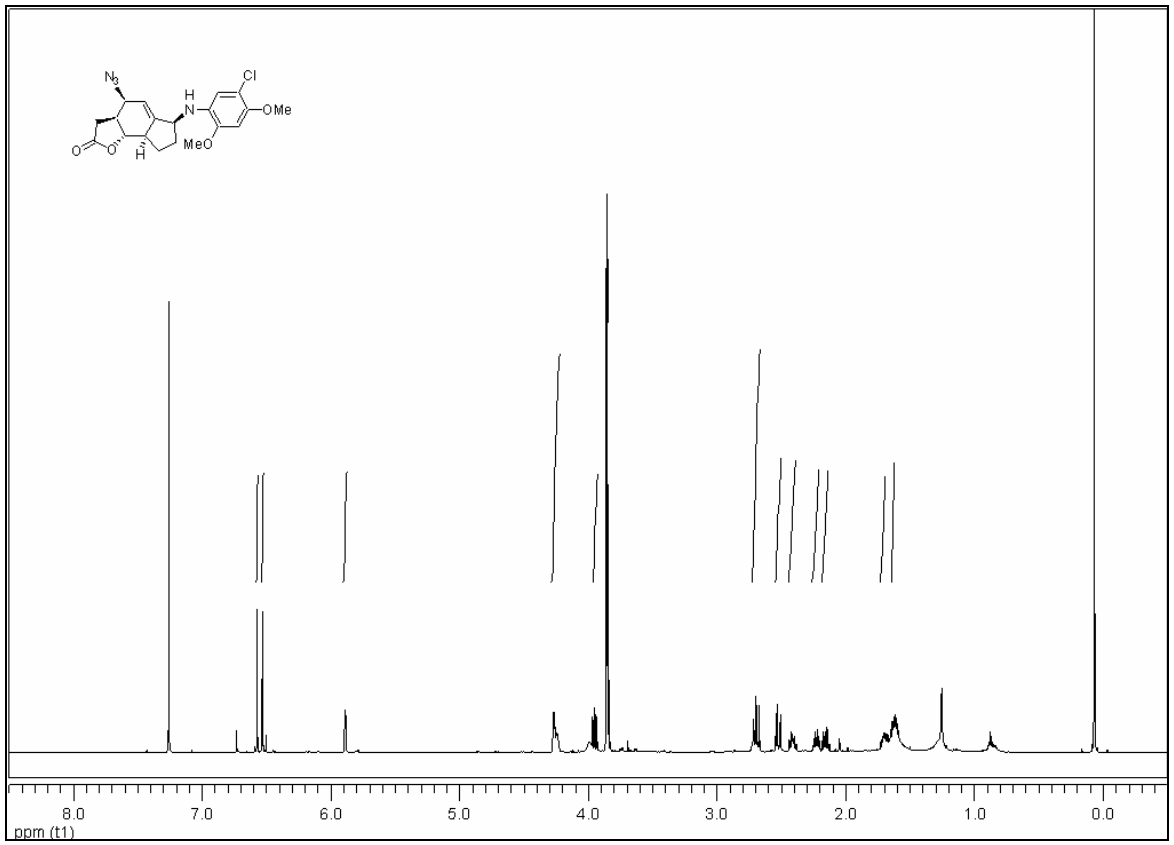


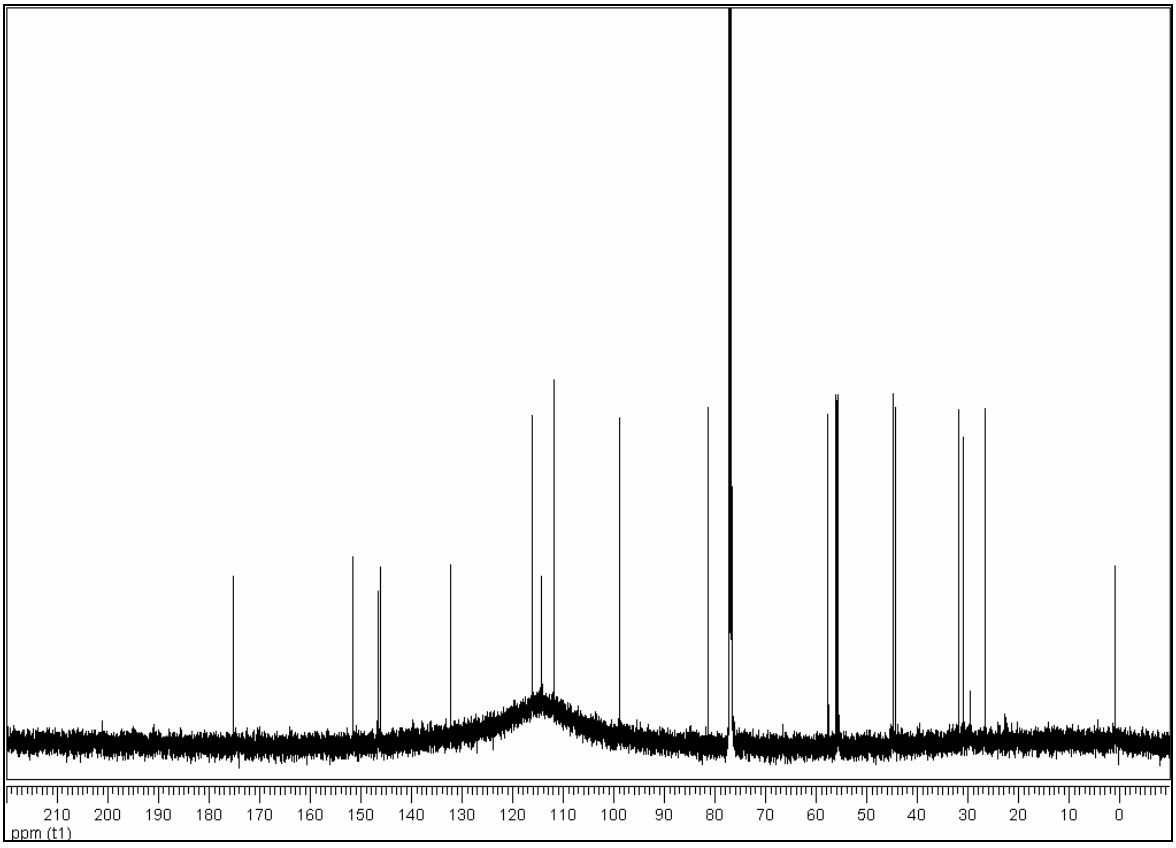
Benzyl(2*S*)-1-[(3a*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-6-(5-chloro-2,4-dimethoxyanilino)-2-oxo-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-4-yl]-2-pyrrolidinecarboxylate (125)



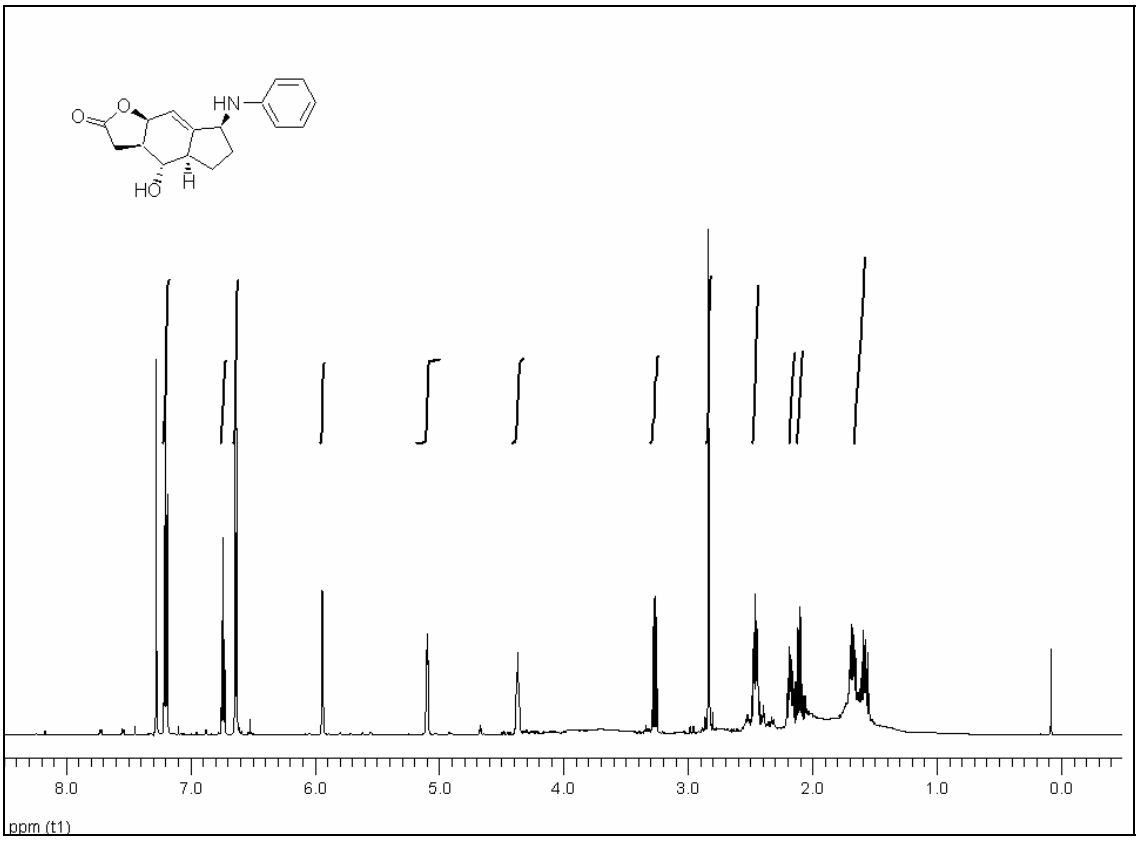


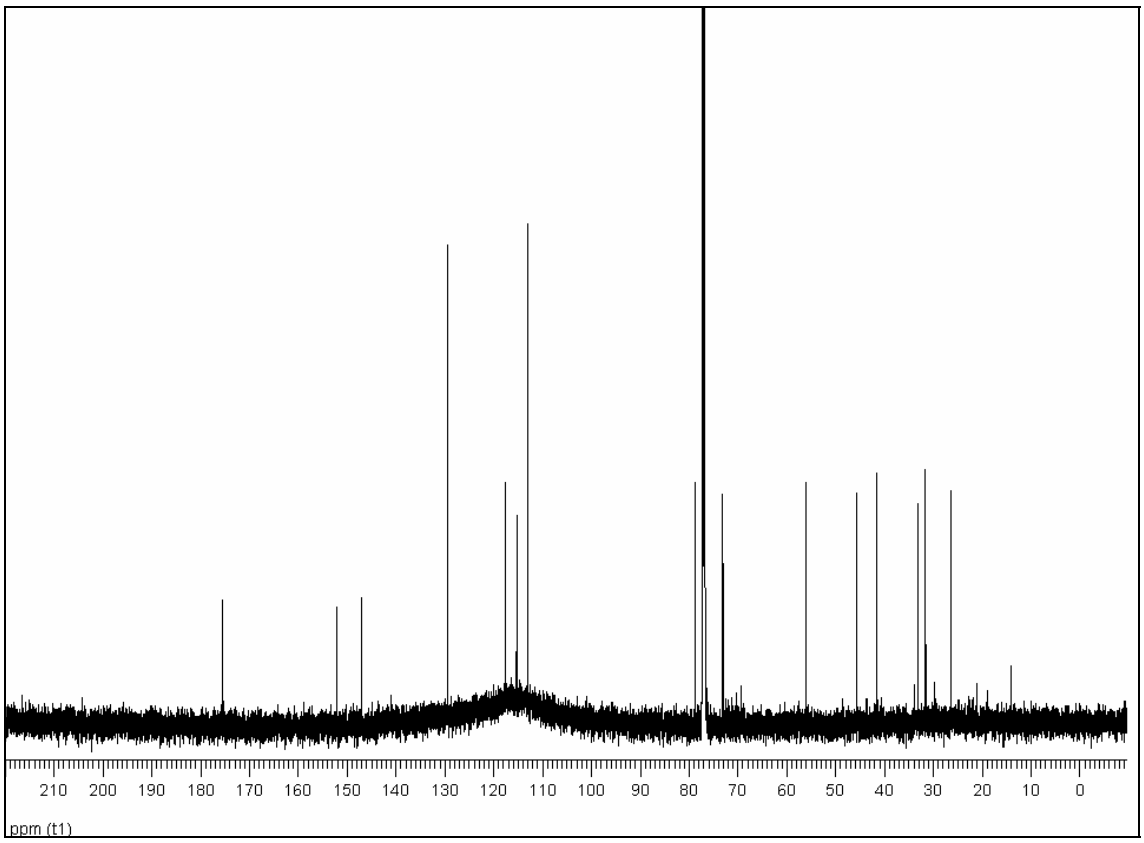
(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-4-azido-6-(5-chloro-2,4-dimethoxyanilino)-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-2-one (126)



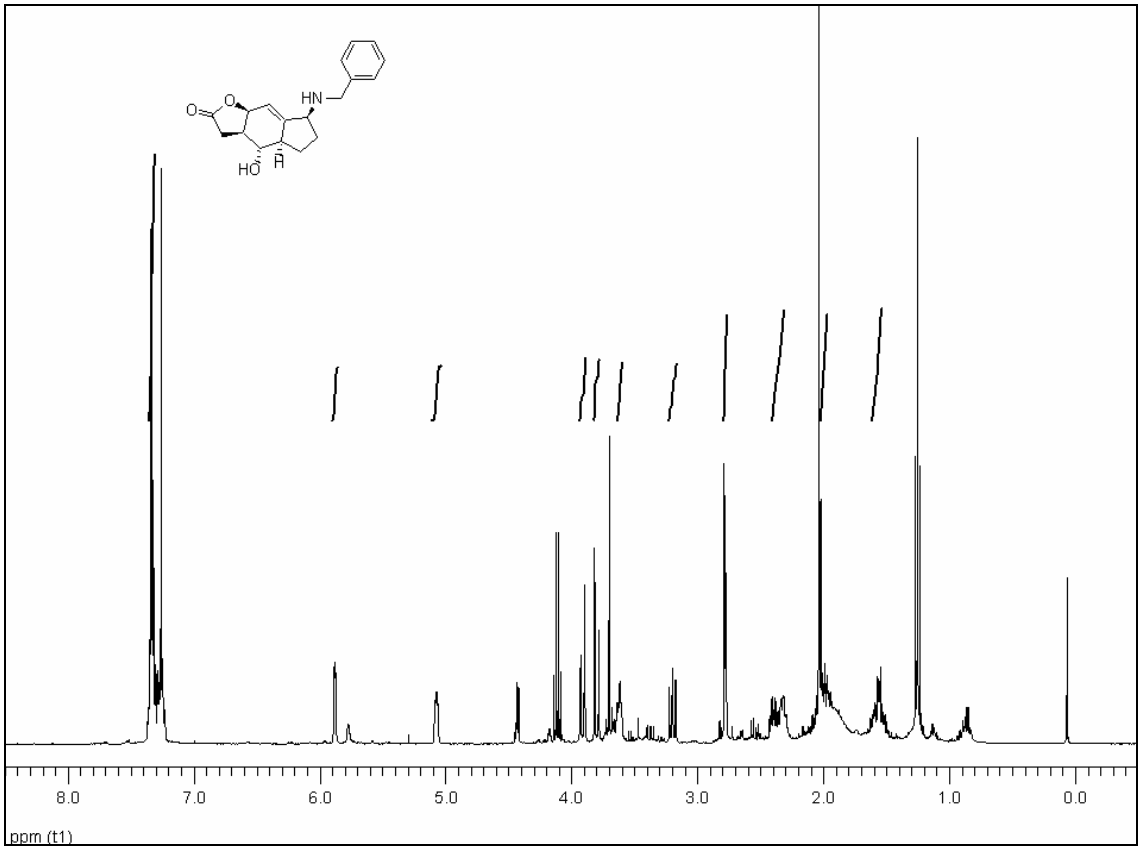


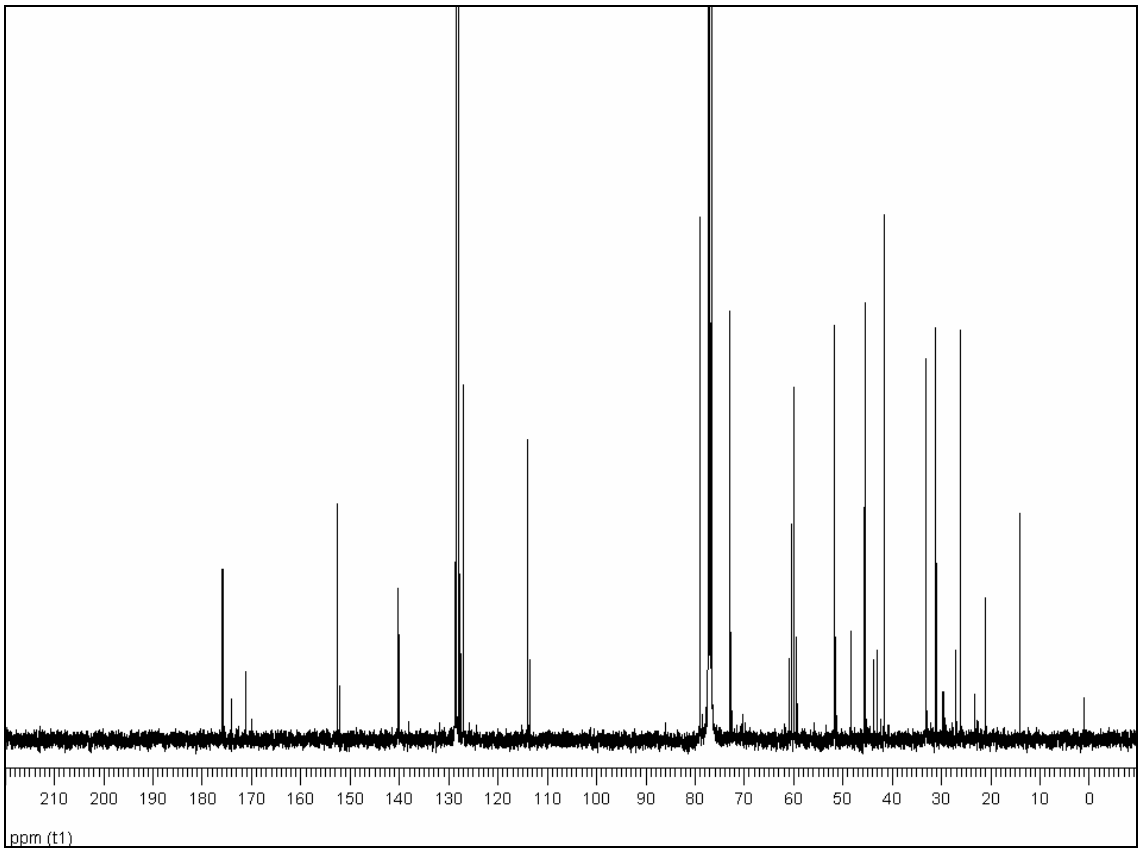
(3a*R*,4*S*,4a*R*,7*S*,8a*S*)-7-anilino-4-hydroxy-3,3a,4,4a,5,6,7,8a-octahydro-2*H*-indeno[5,6-*b*]furan-2-one (127)



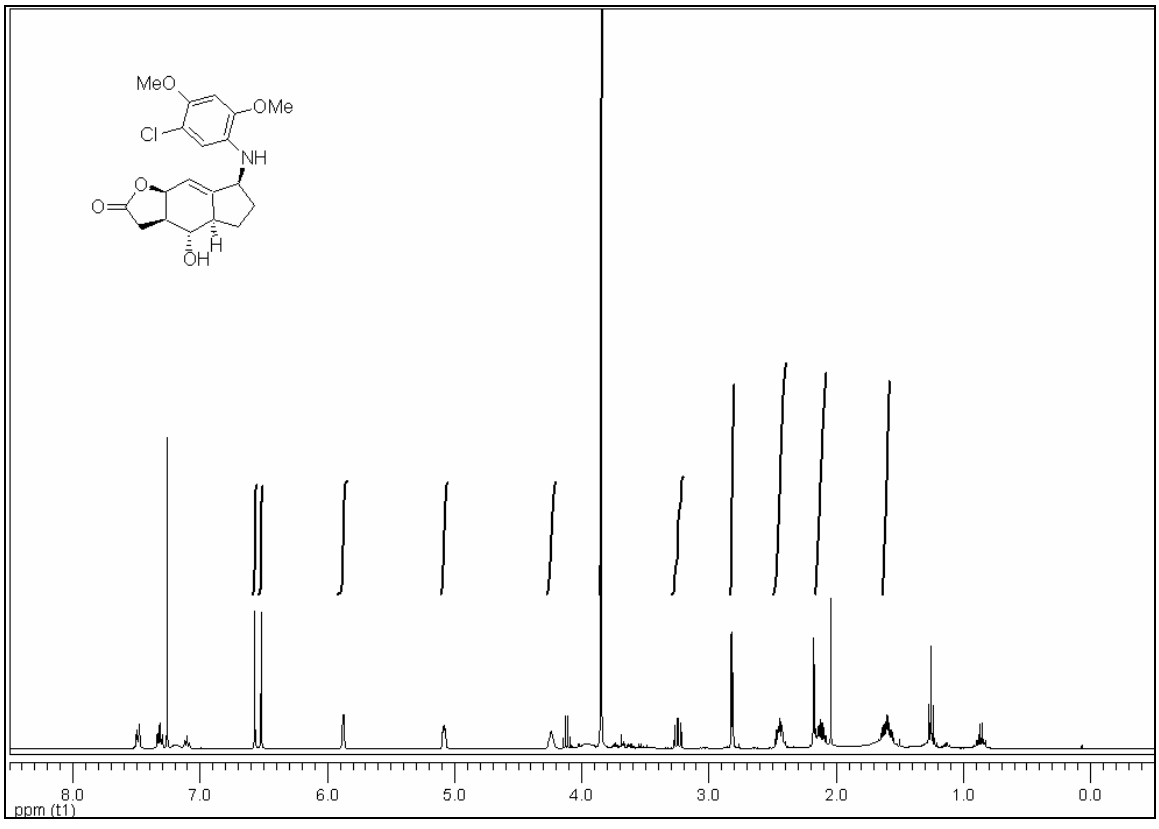


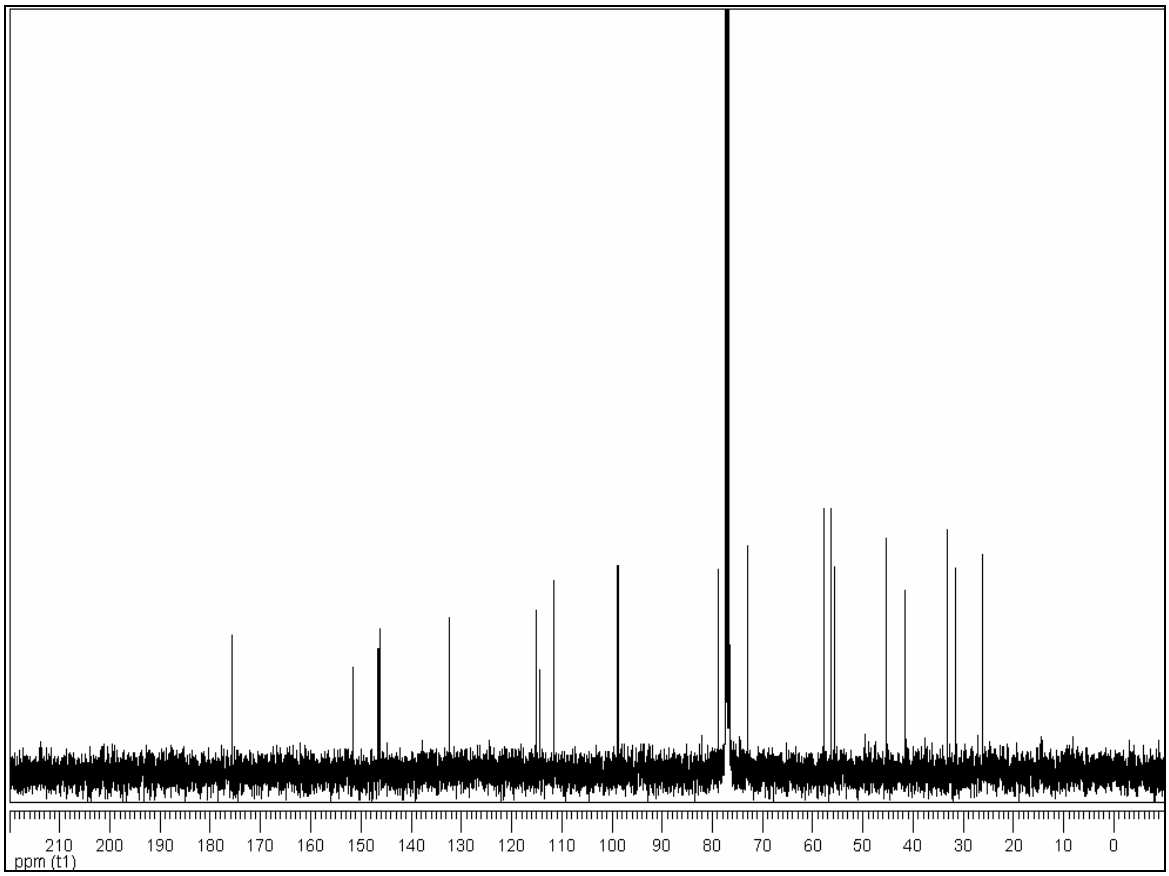
(3a*R*,4*S*,4a*R*,7*S*,8a*S*)-7-(benzylamino)-4-hydroxy-3,3a,4,4a,5,6,7,8a-octahydro-2*H*-indeno[5,6-*b*]furan-2-one (128)



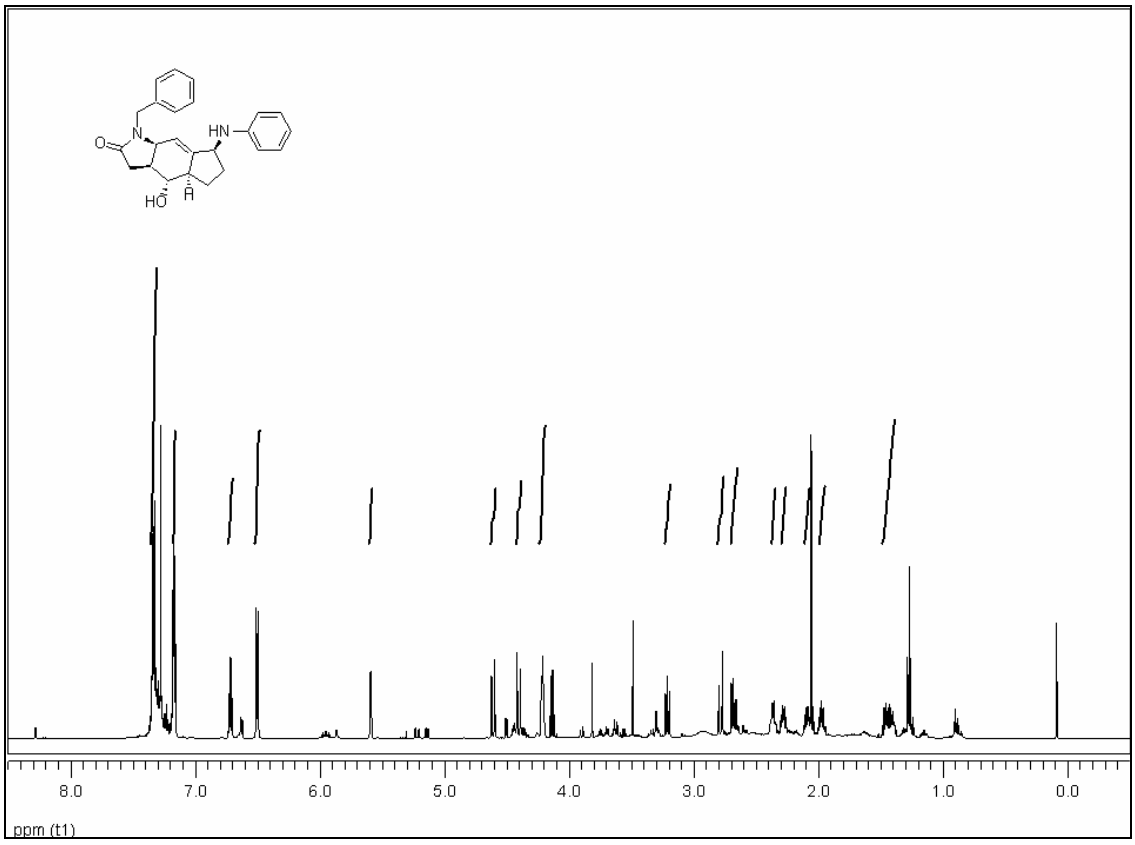


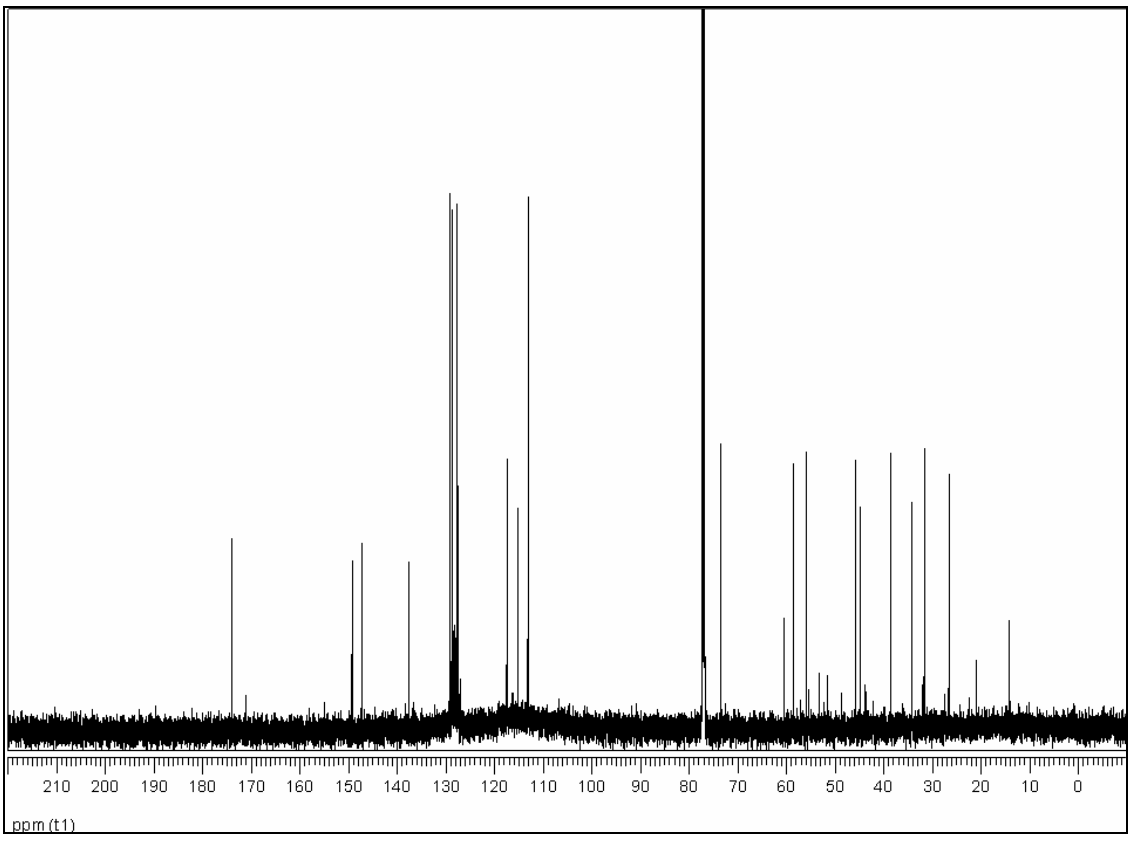
(3a*R*,4*S*,4a*R*,7*S*,8a*S*)-7-(5-chloro-2,4-dimethoxyanilino)-4-hydroxy-3,3a,4,4a,5,6,7,8a-octahydro-2*H*-indeno[5,6-*b*]furan-2-one (129)



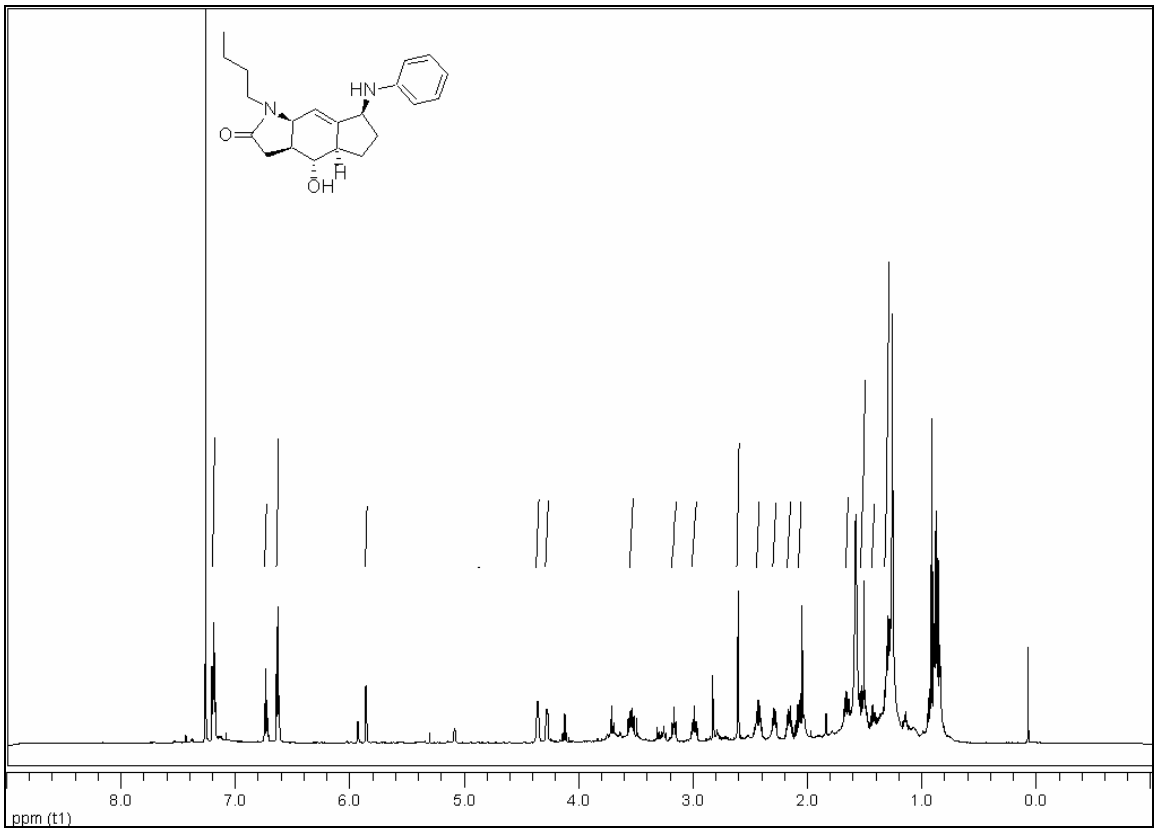


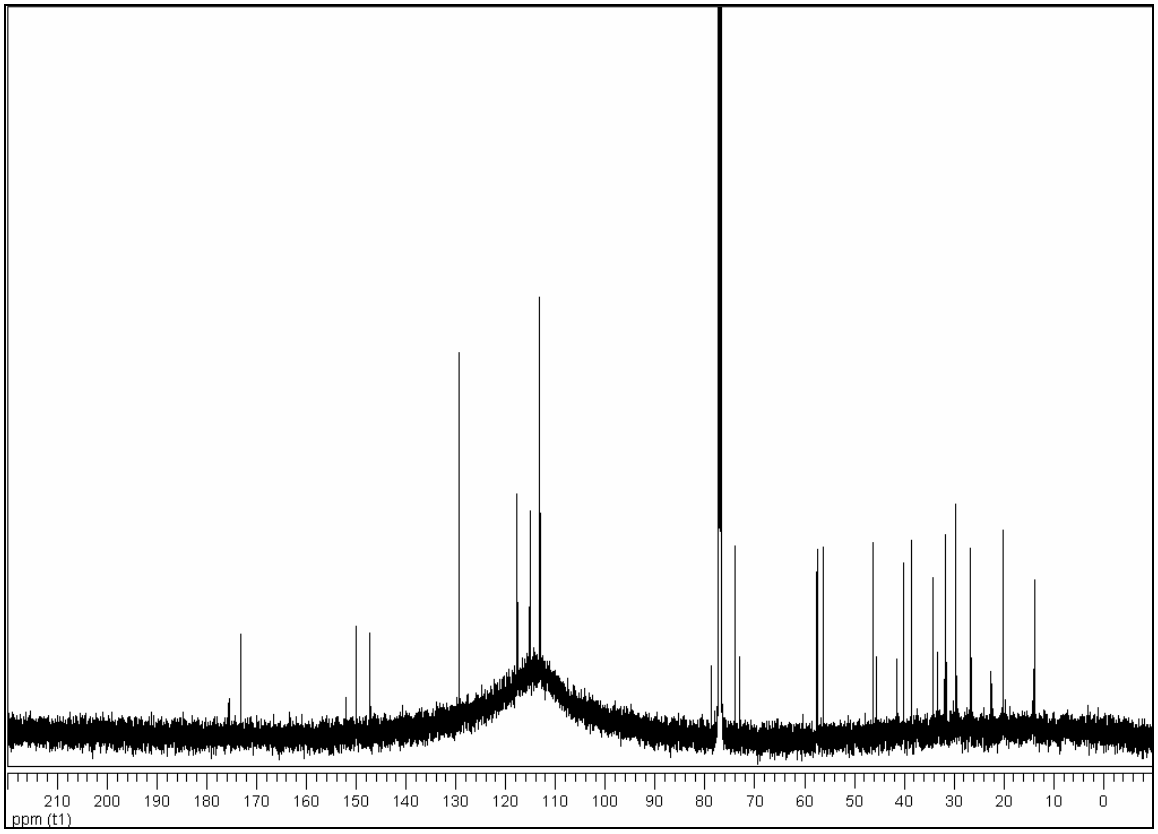
(3a*S*,4*S*,4a*R*,7*S*,8a*S*)-7-anilino-1-benzyl-4-hydroxy-3,3a,4,4a,5,6,7,8a-octahydrocyclopenta[*f*]indol-2(1*H*)-one (130)



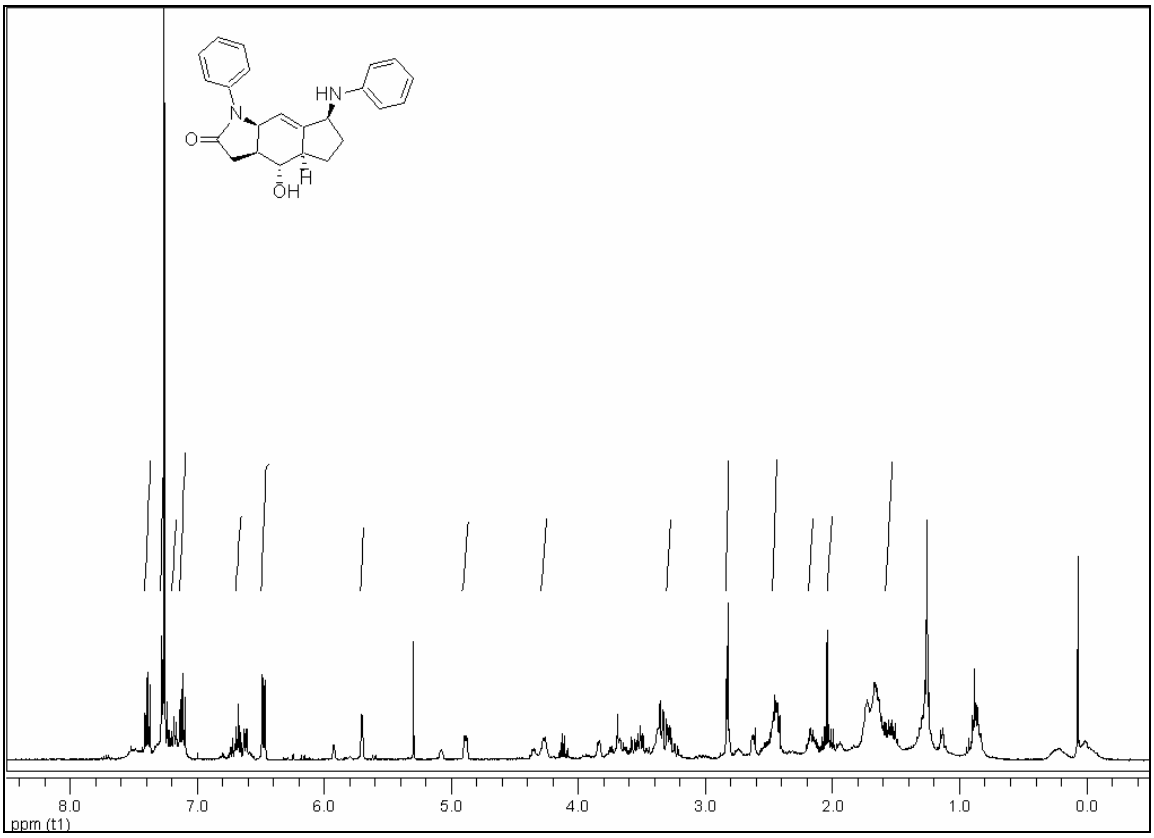


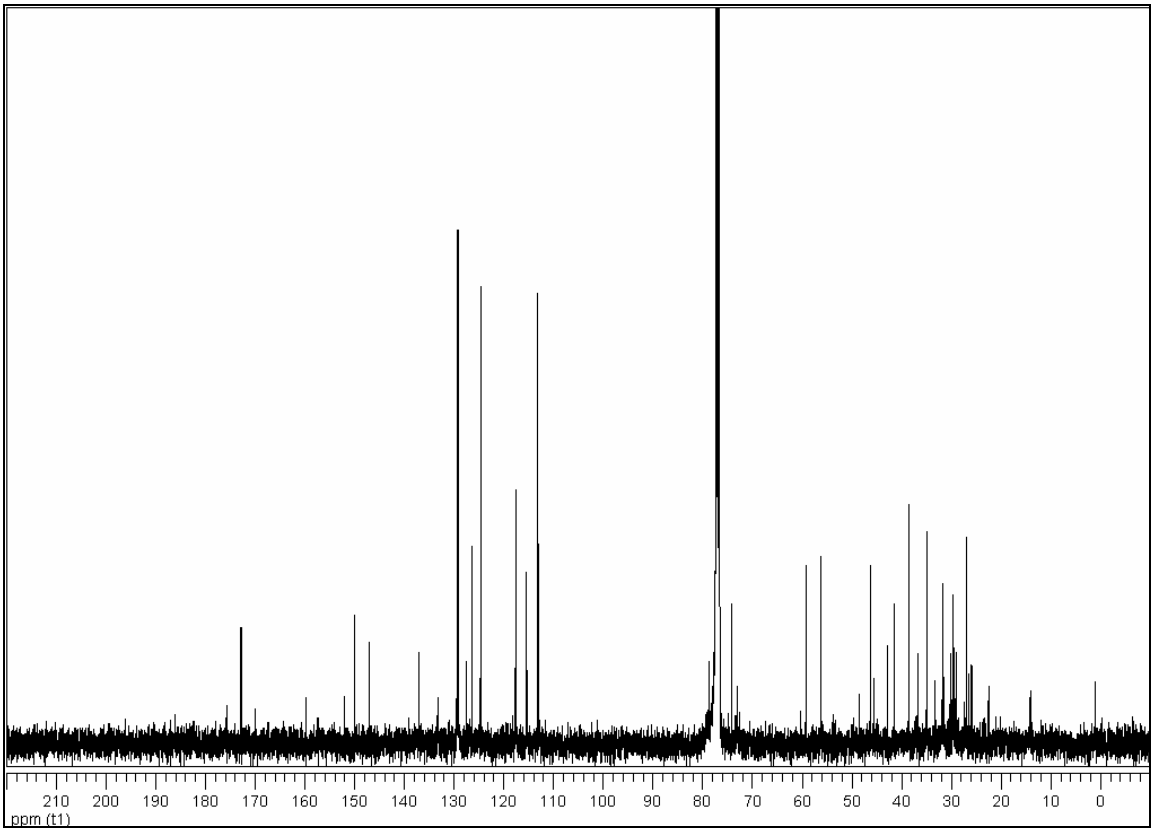
(3a*S*,4*S*,4a*R*,7*S*,8a*S*)-7-anilino-1-butyl-4-hydroxy-3,3a,4,4a,5,6,7,8a-octahydrocyclopenta[*f*]indol-2(1*H*)-one (131)



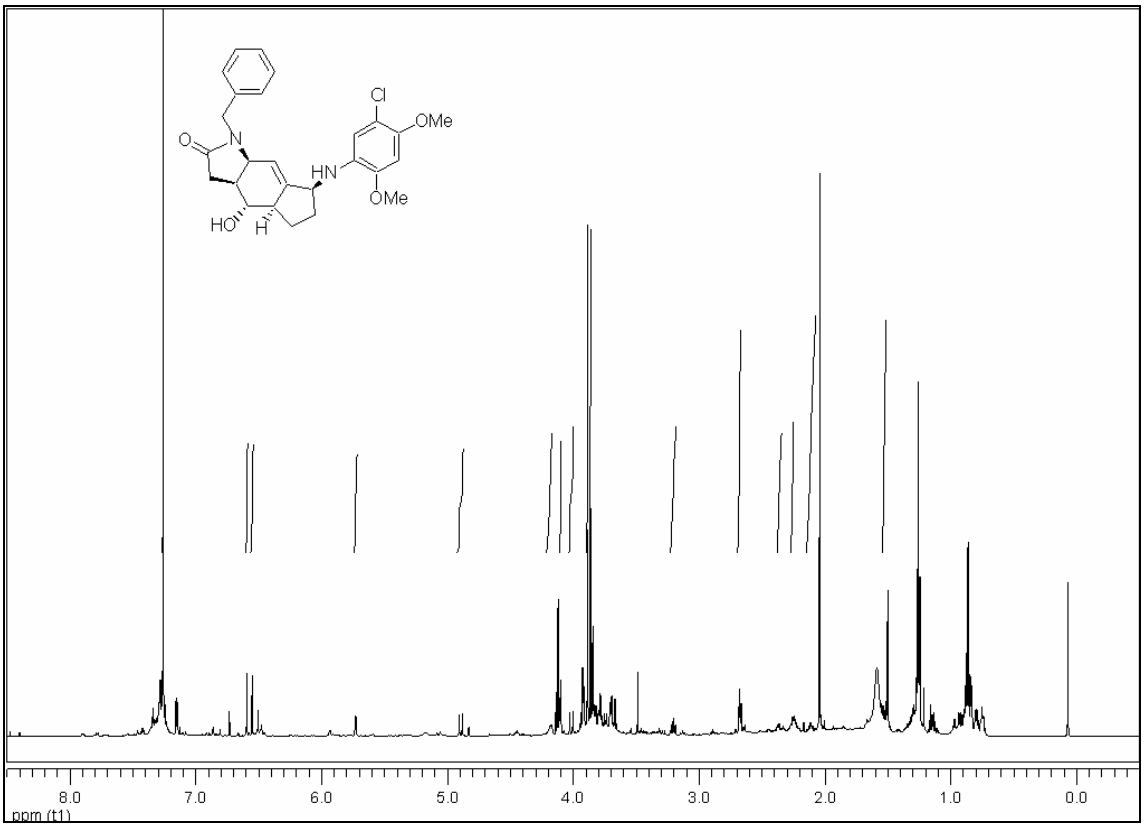


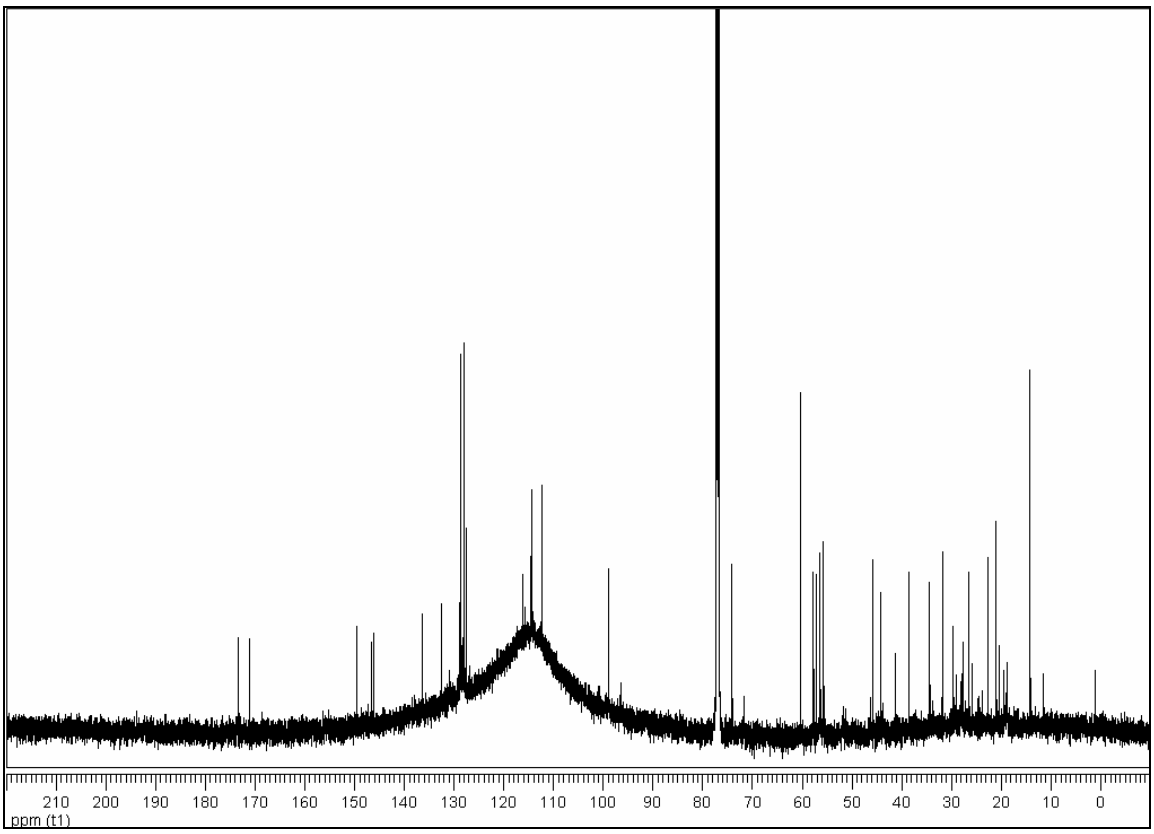
(3a*S*,4*S*,4a*R*,7*S*,8a*S*)-7-anilino-4-hydroxy-1-phenyl-3,3a,4,4a,5,6,7,8a-octahydrocyclopenta[*f*]indol-2(1*H*)-one (132)



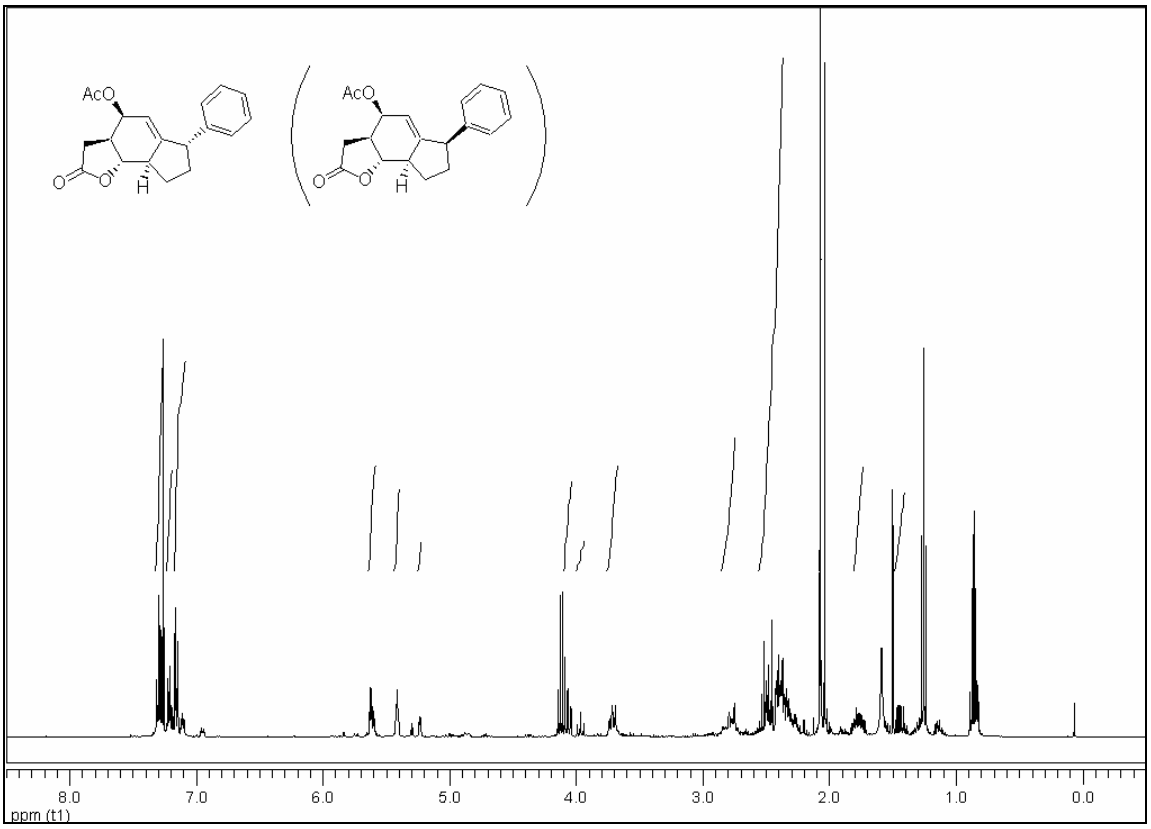


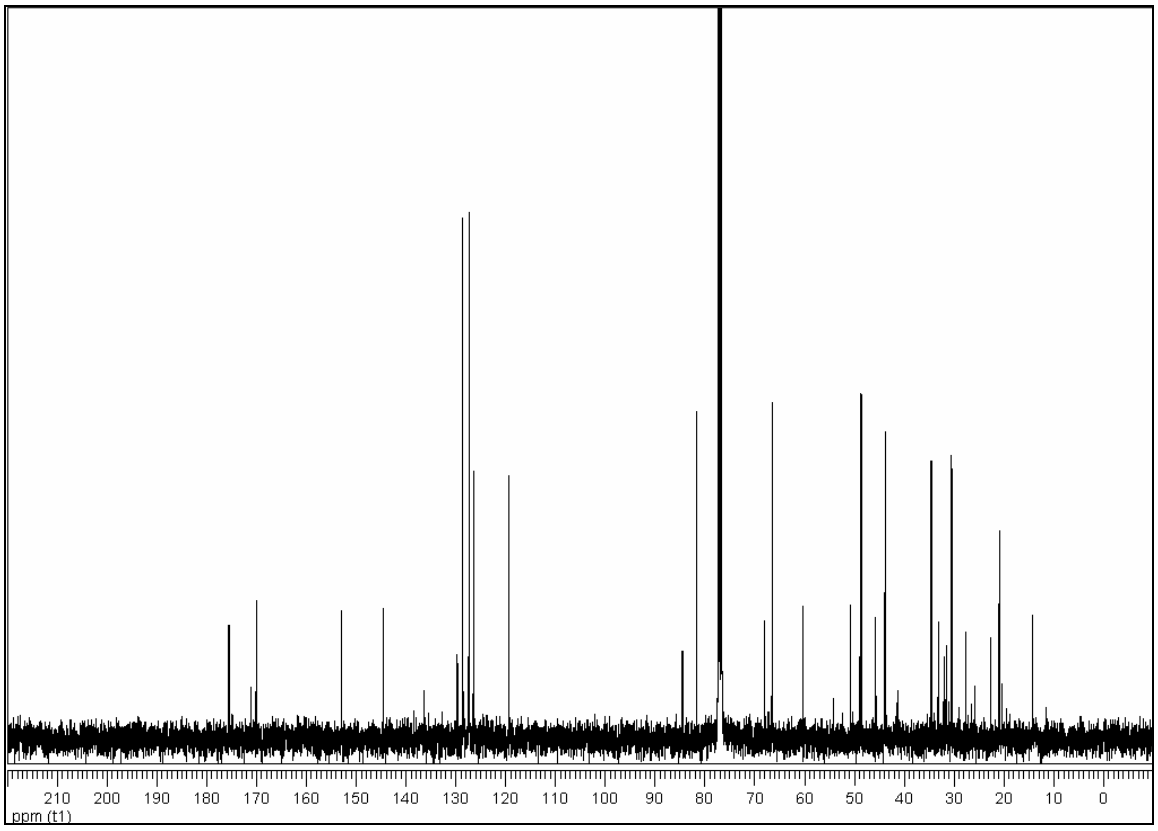
(3a*S*,4*S*,4a*R*,7*S*,8a*S*)-1-benzyl-7-(5-chloro-2,4-dimethoxyanilino)-4-hydroxy-3,3a,4,4a,5,6,7,8a-octahydrocyclopenta[*f*]indol-2(1*H*)-one (133)



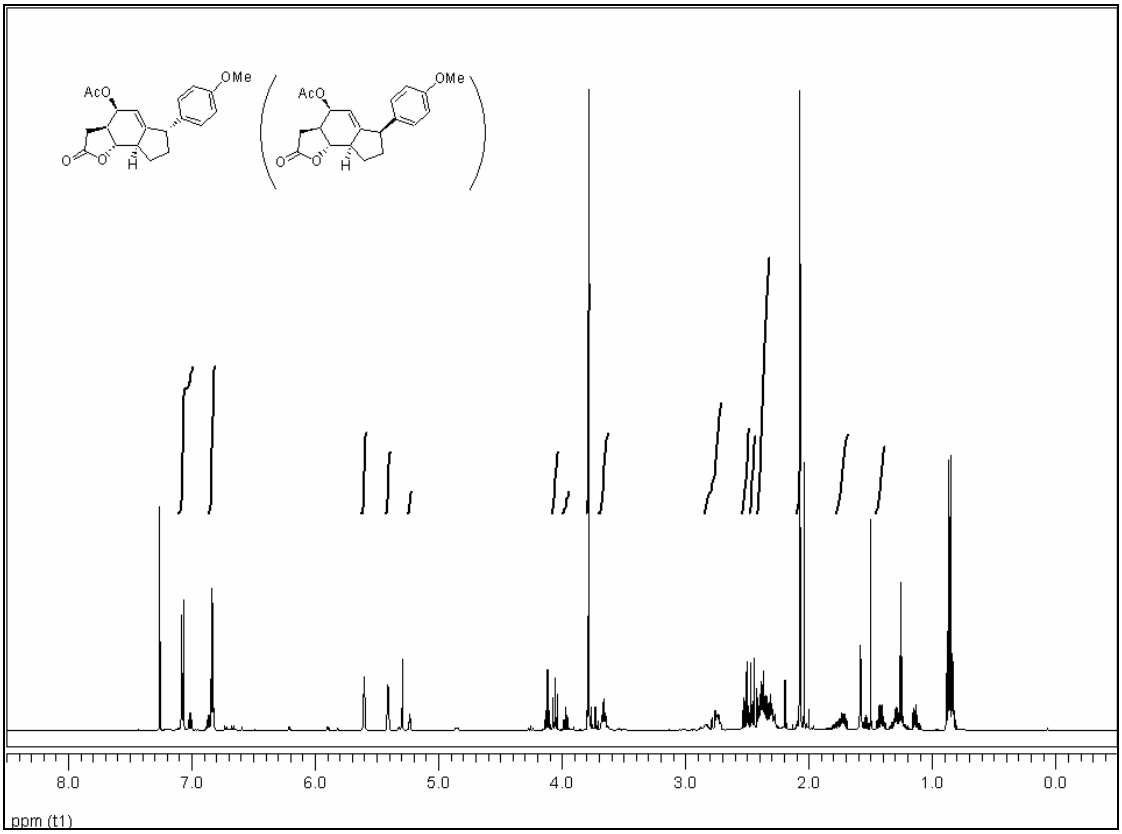


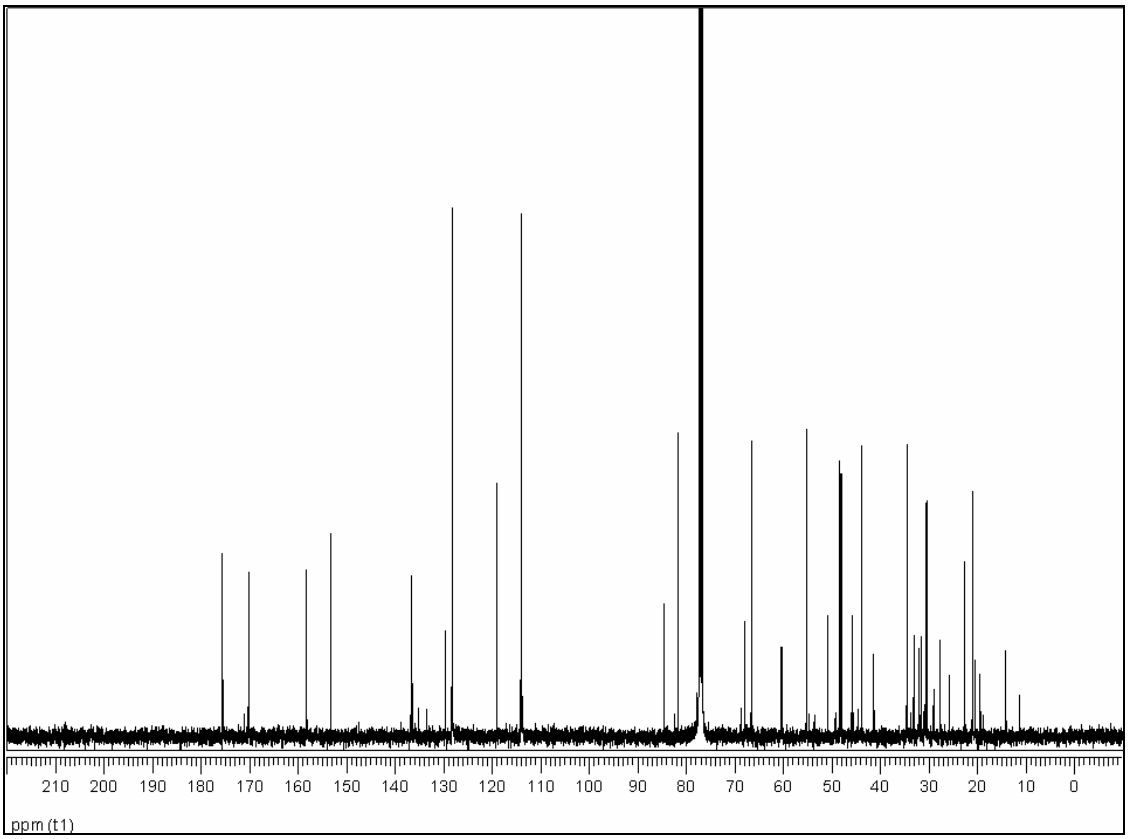
(3a*S*,4*S*,8a*R*,8b*S*)-2-oxo-6-phenyl-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-4-ylacetate (155)



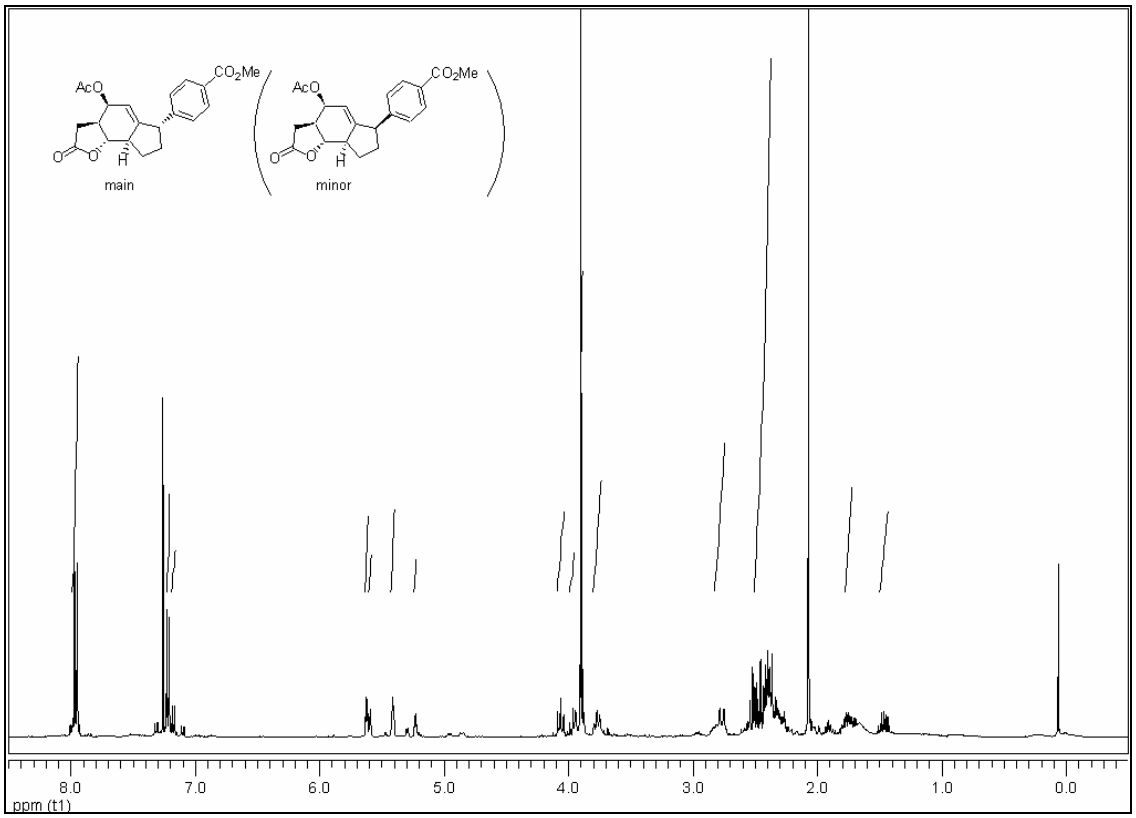


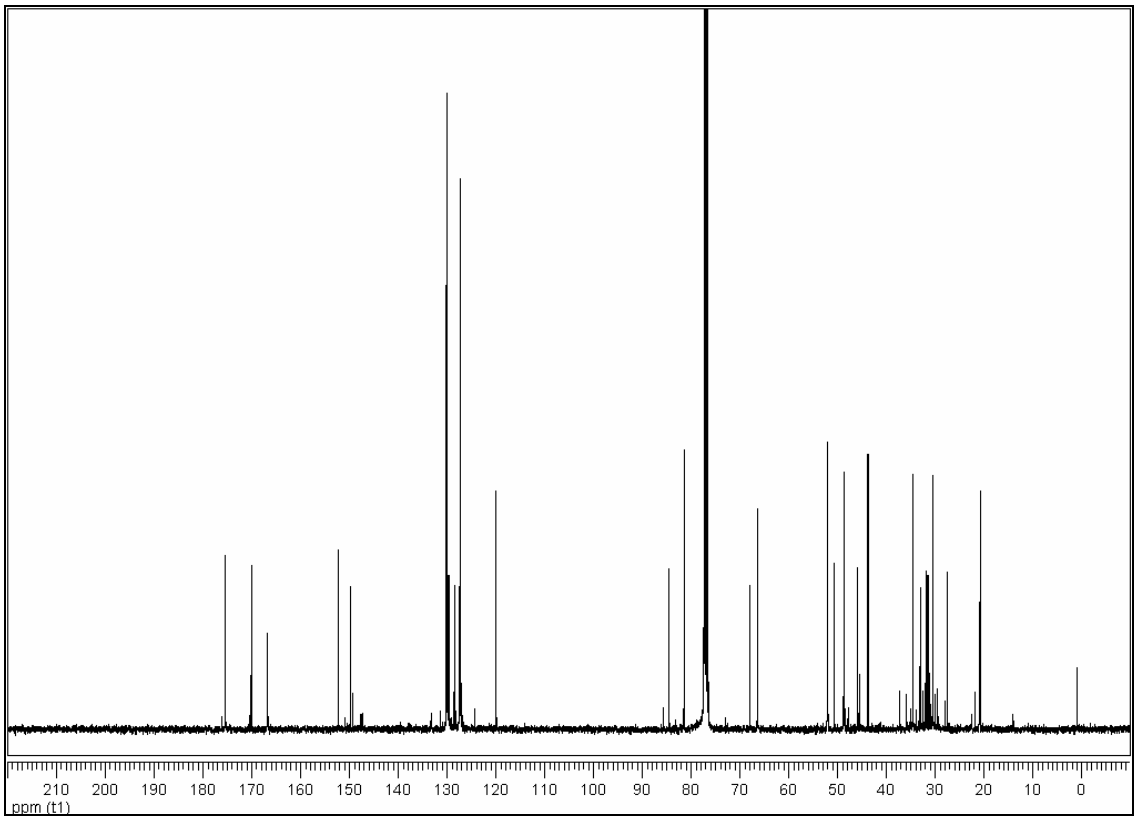
(3a*S*,4*S*,8a*R*,8b*S*)-6-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno-[4,5-*b*]furan-4-yl acetate (156)


AcO
OMe
AcO
OMe
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

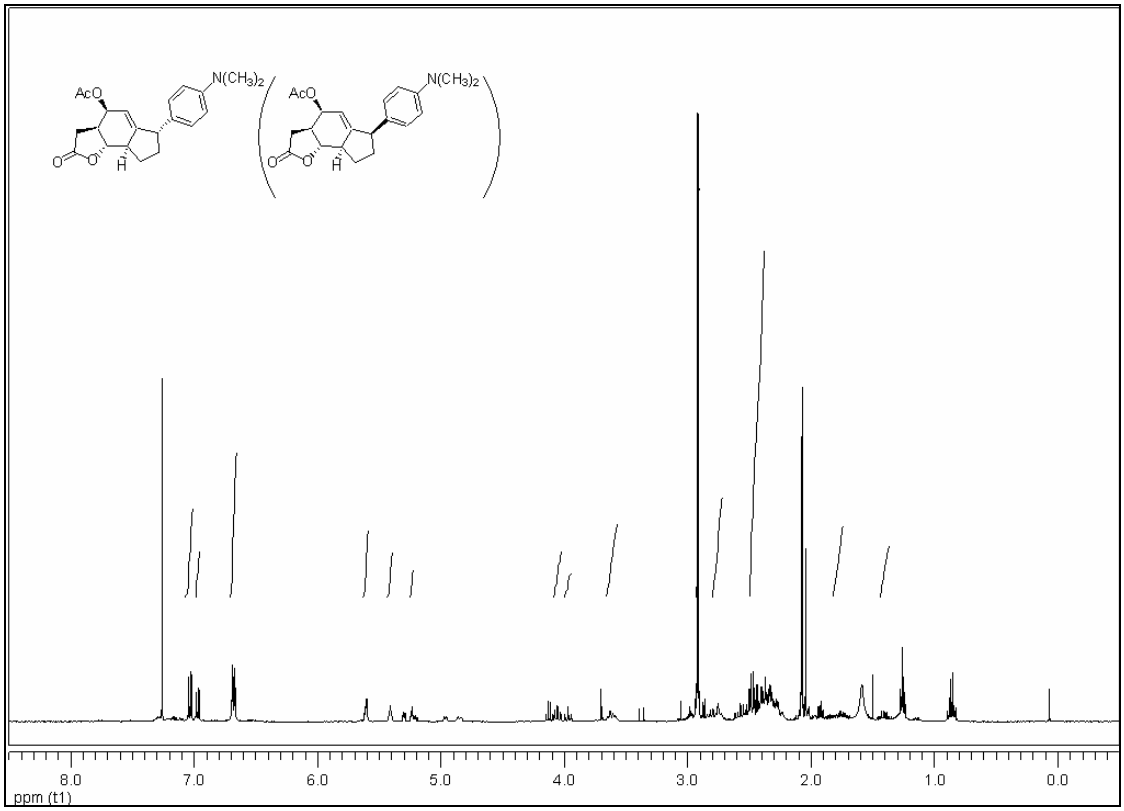

210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
ppm (t1)

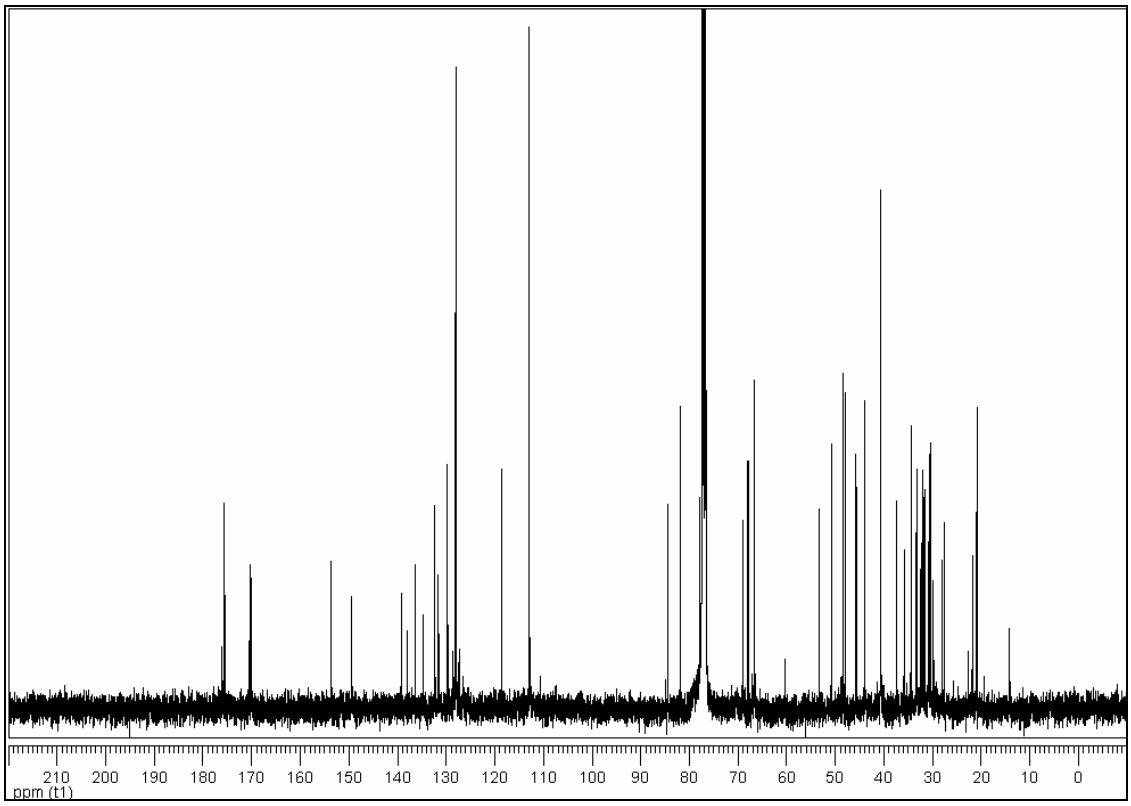
Methyl-4-[(3a*S*,4*S*,8a*R*,8b*S*)-4-(acetyloxy)-2-oxo-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-6-yl]benzoate (157)



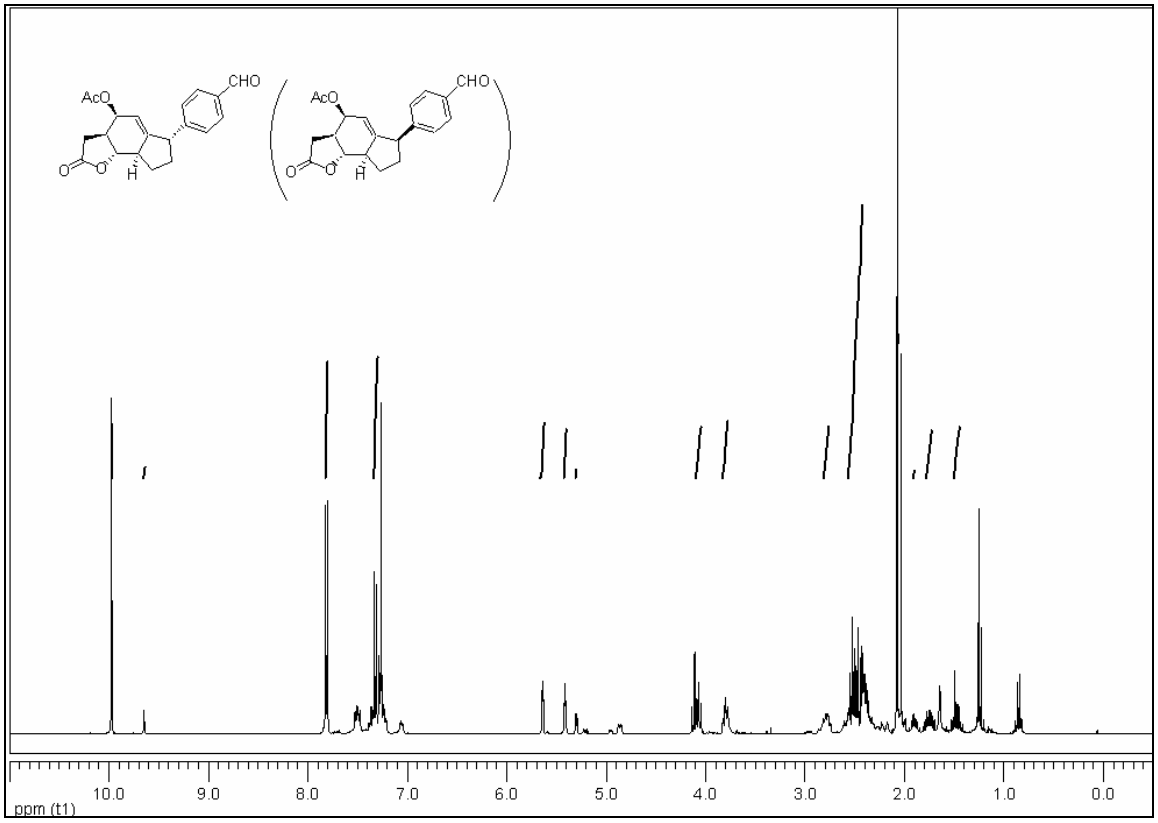


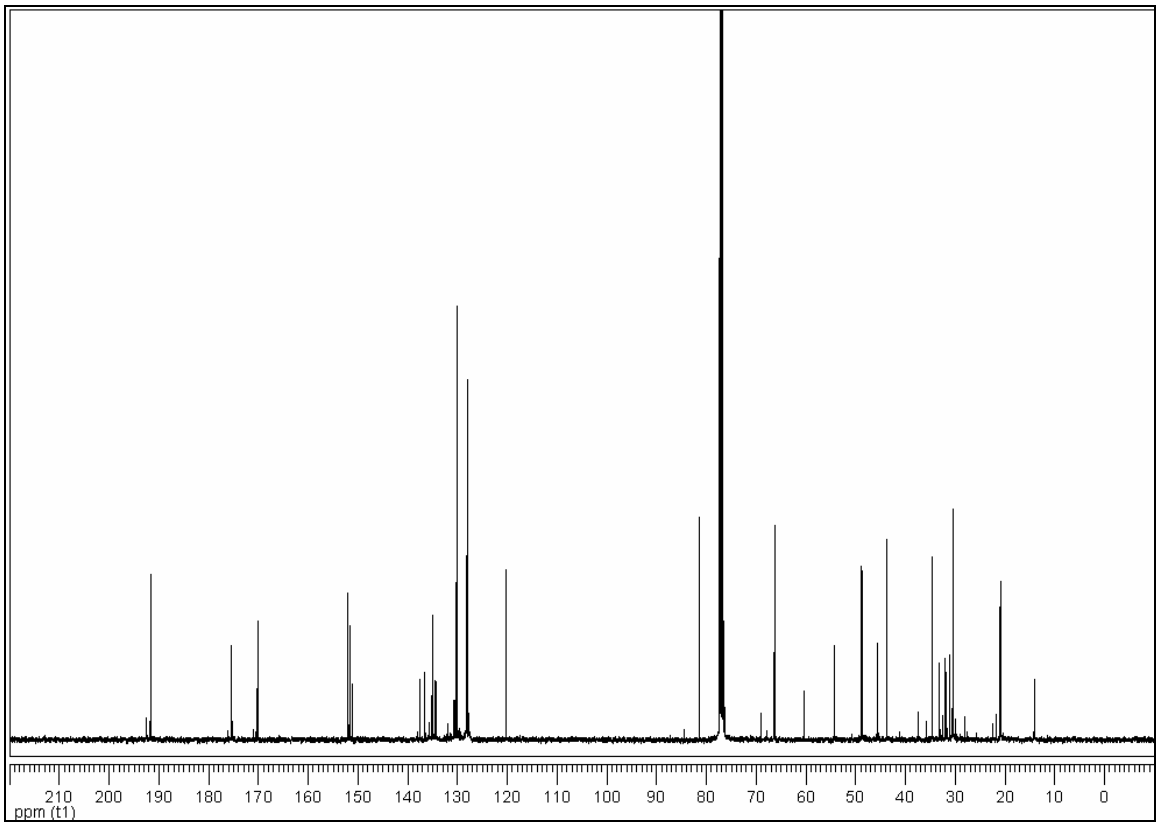
(3a*S*,4*S*,8a*R*,8b*S*)-6-[4-(dimethylamino)phenyl]-2-oxo-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-4-yl acetate (158)





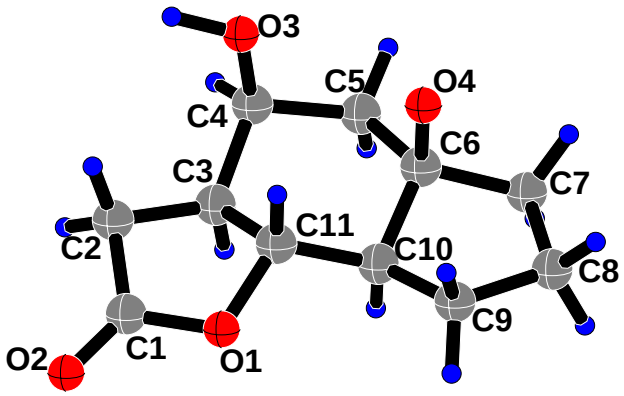
(3a*S*,4*S*,8a*R*,8b*S*)-6-(4-formylphenyl)-2-oxo-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-4-yl acetate (159)

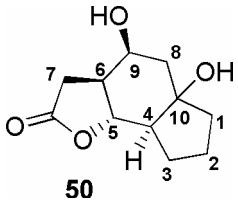



210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm (t1)

F Röntgenographische Daten

(3a*S*,4*S*,8a*S*,8b*R*)-4,5a-Dihydroxydecahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-2-one (50)





50

Tabelle G-1: Strukturdaten von **50**

Crystal Data		
Empirical formula:	$C_{11}H_{15}O_4$	
Formula weight:	211.23	
Crystal size:	0.180 x 0.070 x 0.050 mm	
Crytstal description:	needle	
Crystal color:	colourless	
Crystal System:	tetragonal	
Space group:	P 41	
Unit cell dimensions:	a = 7.28470(10) Å	alpha = 90 deg.
	b = 7.28470(10) Å	beta = 90 deg
	c = 19.4488(3) Å	gamma = 90 deg
Volume:	1032.09(3) $Å^3$	
Z, Calculated density:	4, 1.359 Mg/m^3	
Absorption coefficient:	0.858 mm^{-1}	
F(000)	452	

Data Collection:

Measurement device type:	Oxford Diffraction Gemini Ultra
Measurement method:	omega-scan
Temperature:	123 K
Wavelenght:	1.54184 Å
Monochromator:	graphite

Goodness-of-fit on F^2:	1.001	
Final R indices [I>2sigma(I)]:	R1 = 0.0343	wR2 = 0.0794
R indices (all data):	R1 = 0.0396	wR2 = 0.0821
Absolute structure parameter:	0.1(3)	
Largest diff. peak and hole:	0.255 and -0.196 e.$Å^{-3}$	

Tabelle G-2: Nicht-Wasserstoff-Atomkoordinaten (x 10^4) und äquivalente isotropische Auslenkungsparameter (in $Å^2$ x 10^3). U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij}-Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	6640(2)	-856(2)	5905(1)	33(1)
O(2)	9208(2)	-2372(2)	5681(1)	45(1)
O(3)	5336(2)	2510(2)	4230(1)	38(1)
O(4)	2398(2)	2386(2)	5164(1)	24(1)
C(1)	8201(3)	-1110(3)	5542(1)	34(1)
C(2)	8396(3)	352(3)	4993(1)	35(1)
C(3)	7117(3)	1825(3)	5271(1)	30(1)
C(4)	6279(3)	3294(3)	4804(1)	34(1)
C(5)	4916(3)	4422(3)	5237(1)	36(1)
C(6)	3591(3)	3282(3)	5651(1)	35(1)
C(7)	2307(4)	4176(4)	6167(1)	46(1)
C(8)	1633(4)	2584(4)	6622(2)	46(1)
C(9)	2861(3)	921(4)	6457(1)	41(1)
C(10)	4479(3)	1761(3)	6077(1)	32(1)
C(11)	5619(3)	650(3)	5588(1)	28(1)

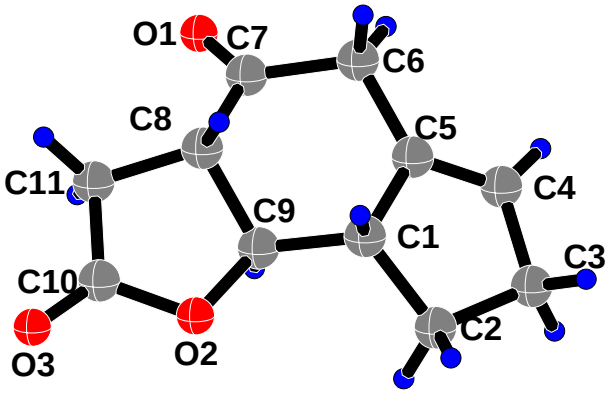
Tabelle G-3: Bindungslängen von **50** [Å]

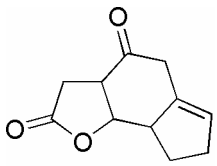
Atome	Abstand	Atome	Abstand
O(1)-C(1)	1.352(3)	C(9)-C(10)	1.520(3)
O(1)-C(11)	1.462(3)	C(10)-C(11)	1.500(3)
O(2)-C(1)	1.207(3)	C(2)-H(2A)	0.9900
O(3)-C(4)	1.429(3)	C(2)-H(2B)	0.9900
O(4)-C(6)	1.442(3)	C(3)-H(3)	10000
O(3)-H(3)	0.99(3)	C(4)-H(4)	10000
C(1)-C(2)	1.514(3)	C(5)-H(5A)	0.9900
C(2)-C(3)	1.520(3)	C(5)-H(5B)	0.9900
C(3)-C(11)	1.518(3)	C(7)-H(7A)	0.9900
C(3)-C(4)	1.531(3)	C(7)-H(7B)	0.9900
C(4)-C(5)	1.540(3)	C(8)-H(8A)	0.9900
C(5)-C(6)	1.507(3)	C(8)-H(8B)	0.9900
C(6)-C(10)	1.527(3)	C(9)-H(9A)	0.9900
C(6)-C(7)	1.519(4)	C(9)-H(9B)	0.9900
C(7)-C(8)	1.539(4)	C(10)-H(10)	10000
C(8)-C(9)	1.540(4)	C(11)-H(11)	10000

Tabelle G-4: Bindungswinkel von **50** [°]

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(1)-O(1)-C(11)	108.05(16)	C(2)-C(3)-H(3)	108.00
C(4)-O(3)-H(3)	111.5(18)	C(4)-C(3)-H(3)	108.00
O(1)-C(1)-O(2)	119.9(2)	C(11)-C(3)-H(3)	108.00
O(2)-C(1)-C(2)	129.6(2)	O(3)-C(4)-H(4)	109.00
O(1)-C(1)-C(2)	110.57(18)	C(3)-C(4)-H(4)	109.00
C(1)-C(2)-C(3)	100.88(19)	C(5)-C(4)-H(4)	109.00
C(2)-C(3)-C(11)	100.78(17)	C(4)-C(5)-H(5A)	109.00
C(4)-C(3)-C(11)	110.42(18)	C(4)-C(5)-H(5B)	109.00
C(2)-C(3)-C(4)	121.8(2)	C(6)-C(5)-H(5A)	109.00
O(3)-C(4)-C(3)	112.06(17)	C(6)-C(5)-H(5B)	109.00
C(3)-C(4)-C(5)	107.8(2)	H(5A)-C(5)-H(5B)	108.00
O(3)-C(4)-C(5)	109.30(17)	C(6)-C(7)-H(7A)	111.00
C(4)-C(5)-C(6)	114.30(18)	C(6)-C(7)-H(7B)	111.00
O(4)-C(6)-C(7)	104.91(18)	C(8)-C(7)-H(7A)	111.00
O(4)-C(6)-C(10)	106.47(17)	C(8)-C(7)-H(7B)	111.00
C(5)-C(6)-C(7)	120.8(2)	H(7A)-C(7)-H(7B)	109.00
C(5)-C(6)-C(10)	114.74(18)	C(7)-C(8)-H(8A)	110.00
C(7)-C(6)-C(10)	102.3(2)	C(7)-C(8)-H(8B)	110.00
O(4)-C(6)-C(5)	106.5(2)	C(9)-C(8)-H(8A)	110.00
C(6)-C(7)-C(8)	104.7(2)	C(9)-C(8)-H(8B)	110.00
C(7)-C(8)-C(9)	106.7(2)	H(8A)-C(8)-H(8B)	109.00
C(8)-C(9)-C(10)	103.6(2)	C(8)-C(9)-H(9A)	111.00
C(6)-C(10)-C(11)	106.38(19)	C(8)-C(9)-H(9B)	111.00
C(9)-C(10)-C(11)	121.4(2)	C(10)-C(9)-H(9A)	111.00
C(6)-C(10)-C(9)	103.14(18)	C(10)-C(9)-H(9B)	111.00
O(1)-C(11)-C(10)	114.78(19)	H(9A)-C(9)-H(9B)	109.00
C(3)-C(11)-C(10)	110.59(18)	C(6)-C(10)-H(10)	108.00
O(1)-C(11)-C(3)	103.24(17)	C(9)-C(10)-H(10)	108.00
C(1)-C(2)-H(2A)	112.00	C(11)-C(10)-H(10)	108.00
C(1)-C(2)-H(2B)	112.00	O(1)-C(11)-H(11)	109.00
C(3)-C(2)-H(2A)	112.00	C(3)-C(11)-H(11)	109.00
C(3)-C(2)-H(2B)	112.00	C(10)-C(11)-H(11)	109.00
H(2A)-C(2)-H(2B)	109.00		

3a,5,7,8,8a,8b-Hexahydro-3H-1-oxa-as-indacene-2,4-dione (53)





rac-53

Tabelle G-5: Strukturdaten von **rac-53**

Crystal Data		
Empirical formula:	$C_{11}H_{12}O_3$	
Formula weight:	192.21	
Crystal size:	0.480 x 0.200 x 0.030 mm	
Crytstal description:	rod	
Crystal color:	colourless	
Crystal System:	Monoclinic	
Space group:	P 21	
Unit cell dimensions:	a = 7.2450(7) Å	alpha = 90 deg.
	b = 5.5768(6) Å	beta = 98.388(11) deg
	c = 12.0718(12) Å	gamma = 90 deg
Volume:	482.53(9) $Å^3$	
Z, Calculated density:	2, 1.323 Mg/m^3	
Absorption coefficient:	0.096 mm^{-1}	
F(000)	204	

Data Collection:

Measurement device type:	STOE-IPDS diffractometer
Measurement method:	rotation
Temperature:	173 K
Wavelenght:	0.71073 Å
Monochromator:	graphite

Goodness-of-fit on F^2:	1.003	
Final R indices [I>2sigma(I)]:	R1 = 0.0546	wR2 = 0.1390
R indices (all data):	R1 = 0.0596	wR2 = 0.1429
Absolute structure parameter:	-0.4(14)	
Largest diff. peak and hole:	0.360 and -0.196 e.$Å^{-3}$	

Tabelle G-6: Nicht-Wasserstoff-Atomkoordinaten (x 10^4) und äquivalente isotropische Auslenkungsparameter (in Å^2 x 10^3). U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij}-Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	8283(2)	-2259(3)	746(1)	48(1)
O(2)	7293(2)	4375(3)	2782(1)	49(1)
O(3)	4457(3)	5508(4)	1949(2)	74(1)
C(1)	10650(2)	3048(3)	2953(2)	35(1)
C(2)	11379(3)	3438(5)	4209(2)	51(1)
C(3)	13153(4)	1876(6)	4463(2)	61(1)
C(4)	13019(3)	169(4)	3496(2)	47(1)
C(5)	11704(2)	808(3)	2659(2)	34(1)
C(6)	11189(2)	-405(3)	1535(2)	35(1)
C(7)	9089(2)	-514(3)	1171(2)	32(1)
C(8)	8139(2)	1819(3)	1395(2)	33(1)
C(9)	8598(2)	2446(3)	2644(2)	35(1)
C(10)	5768(3)	4149(4)	1974(2)	50(1)
C(11)	6029(3)	2081(4)	1191(2)	47(1)

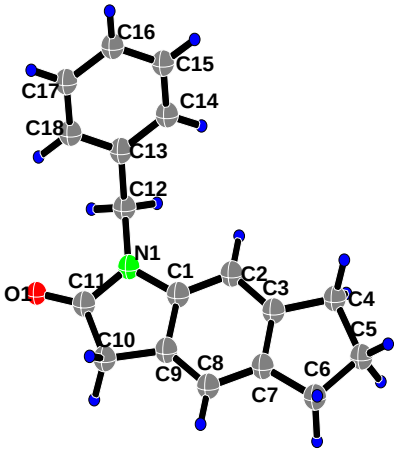
Tabelle G-7: Bindungslängen von **53** [Å]

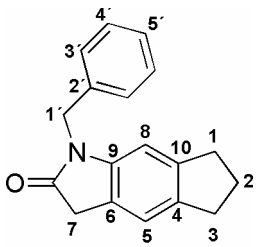
Atome	Abstand	Atome	Abstand
O(1)-C(7)	1.210(2)	C(8)-C(11)	1.520(3)
O(2)-C(9)	1.458(2)	C(10)-C(11)	1.520(3)
O(2)-C(10)	1.369(3)	C(1)-H(1)	0.95(3)
O(3)-C(10)	1.212(3)	C(2)-H(2A)	0.9904
C(1)-C(2)	1.547(3)	C(2)-H(2B)	0.9901
C(1)-C(5)	1.532(2)	C(3)-H(3A)	0.9898
C(1)-C(9)	1.517(2)	C(3)-H(3B)	0.9898
C(2)-C(3)	1.546(4)	C(4)-H(4A)	0.9500
C(3)-C(4)	1.498(4)	C(6)-H(6A)	1.03(3)
C(4)-C(5)	1.332(3)	C(6)-H(6B)	0.96(3)
C(5)-C(6)	1.513(3)	C(8)-H(8)	1.00(2)
C(6)-C(7)	1.522(2)	C(9)-H(9)	0.99(3)
C(7)-C(8)	1.515(2)	C(11)-H(11A)	0.96(3)
C(8)-C(9)	1.537(3)	C(11)-H(11B)	1.00(4)

Tabelle G-8: Bindungswinkel von **53** [°]

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(9)-O(2)-C(10)	108.67(16)	C(1)-C(2)-H(2B)	110.61
C(2)-C(1)-C(5)	103.35(15)	C(3)-C(2)-H(2A)	110.59
C(2)-C(1)-C(9)	117.01(15)	C(3)-C(2)-H(2B)	110.57
C(5)-C(1)-C(9)	105.46(13)	H(2A)-C(2)-H(2B)	108.73
C(1)-C(2)-C(3)	105.69(18)	C(2)-C(3)-H(3A)	110.91
C(2)-C(3)-C(4)	104.2(2)	C(2)-C(3)-H(3B)	110.91
C(3)-C(4)-C(5)	112.3(2)	C(4)-C(3)-H(3A)	110.92
C(1)-C(5)-C(4)	111.59(17)	C(4)-C(3)-H(3B)	110.87
C(1)-C(5)-C(6)	120.38(14)	H(3A)-C(3)-H(3B)	108.96
C(4)-C(5)-C(6)	128.03(16)	C(3)-C(4)-H(4A)	123.86
C(5)-C(6)-C(7)	112.48(13)	C(5)-C(4)-H(4A)	123.88
O(1)-C(7)-C(6)	123.71(15)	C(5)-C(6)-H(6A)	108.7(14)
O(1)-C(7)-C(8)	124.25(15)	C(5)-C(6)-H(6B)	111.3(15)
C(6)-C(7)-C(8)	112.04(14)	C(7)-C(6)-H(6A)	104.9(13)
C(7)-C(8)-C(9)	109.37(14)	C(7)-C(6)-H(6B)	109.5(17)
C(7)-C(8)-C(11)	121.76(15)	H(6A)-C(6)-H(6B)	110(2)
C(9)-C(8)-C(11)	101.85(14)	C(7)-C(8)-H(8)	106.6(13)
O(2)-C(9)-C(1)	115.95(14)	C(9)-C(8)-H(8)	104.3(14)
O(2)-C(9)-C(8)	103.24(14)	C(11)-C(8)-H(8)	111.6(13)
C(1)-C(9)-C(8)	110.81(14)	O(2)-C(9)-H(9)	107.2(17)
O(2)-C(10)-O(3)	120.6(2)	C(1)-C(9)-H(9)	113.2(16)
O(2)-C(10)-C(11)	110.63(18)	C(8)-C(9)-H(9)	105.5(14)
O(3)-C(10)-C(11)	128.8(2)	C(8)-C(11)-H(11A)	109.2(18)
C(8)-C(11)-C(10)	100.71(17)	C(8)-C(11)-H(11B)	115.8(18)
C(2)-C(1)-H(1)	112.5(15)	C(10)-C(11)-H(11A)	109.0(17)
C(5)-C(1)-H(1)	112.9(15)	C(10)-C(11)-H(11B)	110(2)
C(9)-C(1)-H(1)	105.6(14)	H(11A)-C(11)-H(11B)	112(3)
C(1)-C(2)-H(2A)	110.64		

1-Benzyl-3,5,6,7-tetrahydrocyclopenta[*f*]indol-2(1*H*)-one (56):





56

Tabelle G-9: Strukturdaten von **56**

Crystal Data

Empirical formula:	$C_{18}H_{17}NO$	
Formula weight:	263.33	
Crystal size:	0.48 x 0.08 x 0.03 mm	
Crytstal description:	rod	
Crystal color:	translucent colourless	
Crystal System:	orthorhombic	
Space group:	P 21 21 21	
Unit cell dimensions:	a = 4.8292(3) Å	alpha = 90 deg.
	b = 13.5088(13) Å	beta = 90 deg
	c = 21.0188(15) Å	gamma = 90 deg
Volume:	1371.20(19) $Å^3$	
Z, Calculated density:	4, 1.276 Mg/m^3	
Absorption coefficient:	0.079 mm^{-1}	
F(000)	560	

Data Collection:

Measurement device type:	STOE-IPDS diffractometer
Measurement method:	rotation
Temperature:	173 (1) K
Wavelenght:	0.71073 Å
Monochromator:	graphite

Goodness-of-fit on F^2:	0.906	
Final R indices [I>2sigma(I)]:	R1 = 0.0318	wR2 = 0.0698
R indices (all data):	R1 = 0.0424	wR2 = 0.0722
Absolute structure parameter:	-0.0(16)	
Largest diff. peak and hole:	0.142 and -0.097 $e.Å^{-3}$	

Tabelle G-10: Nicht-Wasserstoff-Atomkoordinaten (x 10^4) und äquivalente isotropische Auslenkungsparameter (in Å^2 x 10^3). U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij}-Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	11580(3)	-1064(1)	2351(1)	48(1)
N(1)	9334(3)	415(1)	2564(1)	36(1)
C(1)	7297(3)	757(1)	2996(1)	33(1)
C(2)	6381(4)	1721(1)	3090(1)	35(1)
C(3)	4395(4)	1866(1)	3564(1)	36(1)
C(4)	3047(4)	2832(1)	3754(1)	46(1)
C(5)	1258(4)	2578(1)	4333(1)	46(1)
C(6)	1222(4)	1433(1)	4396(1)	41(1)
C(7)	3361(3)	1081(1)	3926(1)	35(1)
C(8)	4330(3)	112(1)	3821(1)	37(1)
C(9)	6298(3)	-41(1)	3355(1)	36(1)
C(10)	7784(4)	-964(1)	3132(1)	42(1)
C(11)	9822(4)	-583(1)	2641(1)	39(1)
C(12)	10797(3)	1033(1)	2097(1)	40(1)
C(13)	9241(4)	1118(1)	1474(1)	38(1)
C(14)	7535(4)	1925(1)	1343(1)	45(1)
C(15)	6102(5)	1989(1)	774(1)	56(1)
C(16)	6355(5)	1244(2)	325(1)	62(1)
C(17)	8062(5)	435(1)	450(1)	59(1)
C(18)	9475(4)	375(1)	1017(1)	49(1)

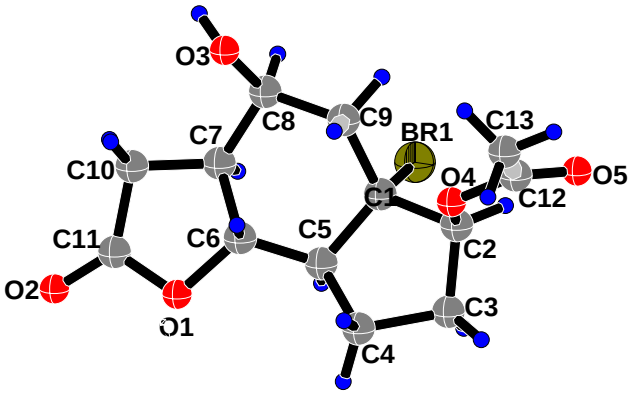
Tabelle G-11: Bindungslängen von **56** [Å]

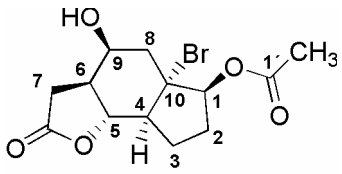
Atome	Abstand	Atome	Abstand
O(1)-C(11)	1.230(2)	C(15)-C(16)	1.386(3)
N(1)-C(1)	1.4154(19)	C(16)-C(17)	1.394(3)
N(1)-C(11)	1.3781(19)	C(17)-C(18)	1.376(2)
N(1)-C(12)	1.4698(19)	C(2)-H(2)	0.9506
C(1)-C(2)	1.390(2)	C(4)-H(4A)	0.9903
C(1)-C(9)	1.4017(19)	C(4)-H(4B)	0.9901
C(2)-C(3)	1.396(2)	C(5)-H(5A)	0.9899
C(3)-C(4)	1.512(2)	C(5)-H(5B)	0.9892
C(3)-C(7)	1.397(2)	C(6)-H(6A)	0.9891
C(4)-C(5)	1.530(2)	C(6)-H(6B)	0.9897
C(5)-C(6)	1.552(2)	C(8)-H(8)	0.9500
C(6)-C(7)	1.507(2)	C(10)-H(10A)	0.9906
C(7)-C(8)	1.407(2)	C(10)-H(10B)	0.9911
C(8)-C(9)	1.381(2)	C(12)-H(12A)	0.9898
C(9)-C(10)	1.512(2)	C(12)-H(12B)	0.9894
C(10)-C(11)	1.517(2)	C(14)-H(14)	0.9505
C(12)-C(13)	1.514(2)	C(15)-H(15)	0.9500
C(13)-C(14)	1.394(2)	C(16)-H(16)	0.9499
C(13)-C(18)	1.394(2)	C(17)-H(17)	0.9495
C(14)-C(15)	1.383(2)	C(18)-H(18)	0.9494

Tabelle G-12: Bindungswinkel von **56** [°]

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(1)-N(1)-C(11)	111.31(12)	C(3)-C(4)-H(4B)	110.72
C(1)-N(1)-C(12)	125.24(11)	C(5)-C(4)-H(4A)	110.77
C(11)-N(1)-C(12)	123.45(13)	C(5)-C(4)-H(4B)	110.79
N(1)-C(1)-C(2)	128.22(13)	H(4A)-C(4)-H(4B)	108.80
N(1)-C(1)-C(9)	109.47(12)	C(4)-C(5)-H(5A)	110.26
C(2)-C(1)-C(9)	122.28(14)	C(4)-C(5)-H(5B)	110.23
C(1)-C(2)-C(3)	116.86(13)	C(6)-C(5)-H(5A)	110.24
C(2)-C(3)-C(4)	127.24(13)	C(6)-C(5)-H(5B)	110.25
C(2)-C(3)-C(7)	121.82(13)	H(5A)-C(5)-H(5B)	108.54
C(4)-C(3)-C(7)	110.94(14)	C(5)-C(6)-H(6A)	110.84
C(3)-C(4)-C(5)	105.04(13)	C(5)-C(6)-H(6B)	110.81
C(4)-C(5)-C(6)	107.32(13)	C(7)-C(6)-H(6A)	110.80
C(5)-C(6)-C(7)	104.53(13)	C(7)-C(6)-H(6B)	110.87
C(3)-C(7)-C(6)	111.23(13)	H(6A)-C(6)-H(6B)	108.94
C(3)-C(7)-C(8)	120.15(13)	C(7)-C(8)-H(8)	120.72
C(6)-C(7)-C(8)	128.62(13)	C(9)-C(8)-H(8)	120.67
C(7)-C(8)-C(9)	118.61(13)	C(9)-C(10)-H(10A)	111.04
C(1)-C(9)-C(8)	120.29(13)	C(9)-C(10)-H(10B)	110.99
C(1)-C(9)-C(10)	107.69(12)	C(11)-C(10)-H(10A)	110.97
C(8)-C(9)-C(10)	132.02(13)	C(11)-C(10)-H(10B)	110.99
C(9)-C(10)-C(11)	103.84(11)	H(10A)-C(10)-H(10B)	108.97
O(1)-C(11)-N(1)	125.25(15)	N(1)-C(12)-H(12A)	109.06
O(1)-C(11)-C(10)	127.28(14)	N(1)-C(12)-H(12B)	109.10
N(1)-C(11)-C(10)	107.47(13)	C(13)-C(12)-H(12A)	109.15
N(1)-C(12)-C(13)	112.51(12)	C(13)-C(12)-H(12B)	109.11
C(12)-C(13)-C(14)	121.66(13)	H(12A)-C(12)-H(12B)	107.80
C(12)-C(13)-C(18)	120.04(14)	C(13)-C(14)-H(14)	119.51
C(14)-C(13)-C(18)	118.30(15)	C(15)-C(14)-H(14)	119.46
C(13)-C(14)-C(15)	121.03(15)	C(14)-C(15)-H(15)	120.01
C(14)-C(15)-C(16)	119.98(19)	C(16)-C(15)-H(15)	120.01
C(15)-C(16)-C(17)	119.53(17)	C(15)-C(16)-H(16)	120.24
C(16)-C(17)-C(18)	120.16(16)	C(17)-C(16)-H(16)	120.23
C(13)-C(18)-C(17)	121.00(16)	C(16)-C(17)-H(17)	119.95
C(1)-C(2)-H(2)	121.58	C(18)-C(17)-H(17)	119.89
C(3)-C(2)-H(2)	121.56	C(13)-C(18)-H(18)	119.50
C(3)-C(4)-H(4A)	110.70	C(17)-C(18)-H(18)	119.50

(3a*S*,4*S*,5a*S*,6*S*,8a*S*,8b*R*)-5a-bromo-4-hydroxy-2-oxodecahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-6-yl acetate (91)





91

Tabelle G-13: Strukturdaten von **91**

Crystal Data

Empirical formula:	$C_{13}H_{17}BrO_5$	
Formula weight:	333.17	
Crystal size:	0.12 x 0.08 x 0.02 mm	
Crytstal description:	thin plate	
Crystal color:	colourless	
Crystal System:	monoclinic	
Space group:	C 2/c	
Unit cell dimensions:	a = 9.280(3) Å	alpha = 90 deg.
	b = 10.9825(15) Å	beta = 99.72(3) deg
	c = 27.066(6) Å	gamma = 90 deg
Volume:	2718.9(12) $Å^3$	
Z, Calculated density:	8, 1.628 Mg/m^3	
Absorption coefficient:	3.037 mm^{-1}	
F(000)	1360	

Data Collection:

Measurement device type:	STOE-IPDS diffractometer
Measurement method:	rotation
Temperature:	123 (1) K
Wavelenght:	0.71073 Å
Monochromator:	graphite

Goodness-of-fit on F^2:	1.006	
Final R indices [I>2sigma(I)]:	R1 = 0.1184	wR2 = 0.3286
R indices (all data):	R1 = 0.2060	wR2 = 0.3744
Absolute structure parameter:		
Largest diff. peak and hole:	1.157 and -1.156 $e.Å^{-3}$	

Tabelle G-14: Nicht-Wasserstoff-Atomkoordinaten (x 10^4) und äquivalente isotropische Auslenkungsparameter (in Å^2 x 10^3). U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij}-Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
Br(1)	1986(2)	7353(2)	591(1)	107(1)
O(1)	2464(10)	6034(8)	2336(3)	66(3)
O(2)	4076(12)	6721(8)	2988(4)	78(4)
O(3)	-144(9)	9219(8)	1851(4)	79(4)
O(4)	-1927(9)	5985(10)	772(4)	76(4)
O(5)	-2860(11)	5960(20)	-18(5)	149(8)
C(1)	558(17)	6721(14)	999(5)	73(5)
C(2)	-466(13)	5861(15)	651(5)	70(5)
C(3)	124(17)	4642(16)	793(6)	85(6)
C(4)	560(15)	4680(13)	1379(6)	71(5)
C(5)	1404(12)	5941(13)	1436(5)	61(4)
C(6)	1476(12)	6564(12)	1921(5)	56(4)
C(7)	2040(13)	7859(13)	1875(5)	66(4)
C(8)	810(11)	8640(13)	1565(6)	66(5)
C(9)	-186(14)	7818(12)	1187(6)	68(5)
C(10)	2615(12)	8153(10)	2408(5)	59(4)
C(11)	3158(12)	6970(12)	2614(5)	57(4)
C(12)	-3006(15)	6038(16)	407(6)	75(6)
C(13)	-4464(15)	6184(16)	571(6)	87(6)

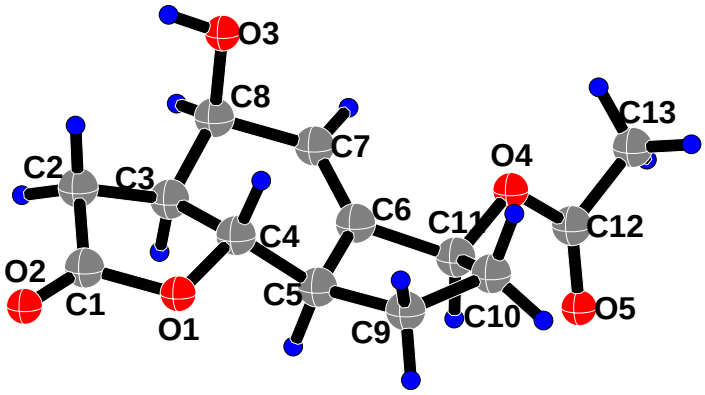
Tabelle G-15: Bindungslängen von **91** [Å]

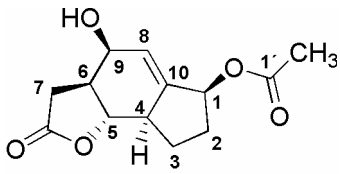
Atome	Abstand	Atome	Abstand
Br(1)-C(1)	1.988(15)	C(8)-C(9)	1.55(2)
O(1)-C(6)	1.447(15)	C(10)-C(11)	1.469(17)
O(1)-C(11)	1.369(16)	C(12)-C(13)	1.50(2)
O(2)-C(11)	1.239(17)	C(2)-H(2)	0.9800
O(3)-C(8)	1.421(16)	C(3)-H(3A)	0.9700
O(4)-C(2)	1.454(15)	C(3)-H(3B)	0.9700
O(4)-C(12)	1.284(18)	C(4)-H(4A)	0.9700
O(5)-C(12)	1.18(2)	C(4)-H(4B)	0.9700
O(3)-H(3)	0.8200	C(5)-H(5)	0.9800
C(1)-C(5)	1.56(2)	C(6)-H(6)	0.9800
C(1)-C(9)	1.52(2)	C(7)-H(7)	0.9800
C(1)-C(2)	1.54(2)	C(8)-H(8)	0.9800
C(2)-C(3)	1.47(2)	C(9)-H(9A)	0.9700
C(3)-C(4)	1.57(2)	C(9)-H(9B)	0.9700
C(4)-C(5)	1.59(2)	C(10)-H(10A)	0.9700
C(5)-C(6)	1.472(19)	C(10)-H(10B)	0.9700
C(6)-C(7)	1.528(19)	C(13)-H(13A)	0.9600
C(7)-C(8)	1.555(19)	C(13)-H(13B)	0.9600
C(7)-C(10)	1.487(19)	C(13)-H(13C)	0.9600

Tabelle G-16: Bindungswinkel von **91** [°]

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(6)-O(1)-C(11)	107.6(9)	C(2)-C(3)-H(3B)	111.00
C(2)-O(4)-C(12)	117.8(11)	C(4)-C(3)-H(3A)	111.00
C(8)-O(3)-H(3)	109.00	C(4)-C(3)-H(3B)	111.00
Br(1)-C(1)-C(5)	108.4(10)	H(3A)-C(3)-H(3B)	109.00
Br(1)-C(1)-C(9)	107.0(10)	C(3)-C(4)-H(4A)	112.00
C(2)-C(1)-C(5)	107.8(12)	C(3)-C(4)-H(4B)	112.00
C(2)-C(1)-C(9)	115.0(12)	C(5)-C(4)-H(4A)	112.00
C(5)-C(1)-C(9)	112.4(11)	C(5)-C(4)-H(4B)	112.00
Br(1)-C(1)-C(2)	105.9(9)	H(4A)-C(4)-H(4B)	110.00
O(4)-C(2)-C(3)	110.3(12)	C(1)-C(5)-H(5)	109.00
C(1)-C(2)-C(3)	103.5(12)	C(4)-C(5)-H(5)	109.00
O(4)-C(2)-C(1)	107.9(11)	C(6)-C(5)-H(5)	109.00
C(2)-C(3)-C(4)	105.1(13)	O(1)-C(6)-H(6)	109.00
C(3)-C(4)-C(5)	99.2(12)	C(5)-C(6)-H(6)	109.00
C(1)-C(5)-C(4)	103.2(11)	C(7)-C(6)-H(6)	109.00
C(1)-C(5)-C(6)	111.2(11)	C(6)-C(7)-H(7)	108.00
C(4)-C(5)-C(6)	116.1(11)	C(8)-C(7)-H(7)	108.00
O(1)-C(6)-C(5)	115.6(10)	C(10)-C(7)-H(7)	108.00
O(1)-C(6)-C(7)	104.9(10)	O(3)-C(8)-H(8)	109.00
C(5)-C(6)-C(7)	109.0(11)	C(7)-C(8)-H(8)	109.00
C(6)-C(7)-C(10)	101.2(10)	C(9)-C(8)-H(8)	109.00
C(8)-C(7)-C(10)	120.9(11)	C(1)-C(9)-H(9A)	108.00
C(6)-C(7)-C(8)	109.1(10)	C(1)-C(9)-H(9B)	109.00
O(3)-C(8)-C(7)	114.9(12)	C(8)-C(9)-H(9A)	108.00
C(7)-C(8)-C(9)	109.7(11)	C(8)-C(9)-H(9B)	109.00
O(3)-C(8)-C(9)	105.3(9)	H(9A)-C(9)-H(9B)	107.00
C(1)-C(9)-C(8)	115.4(11)	C(7)-C(10)-H(10A)	111.00
C(7)-C(10)-C(11)	102.7(10)	C(7)-C(10)-H(10B)	111.00
O(1)-C(11)-C(10)	110.9(10)	C(11)-C(10)-H(10A)	111.00
O(2)-C(11)-C(10)	130.5(12)	C(11)-C(10)-H(10B)	111.00
O(1)-C(11)-O(2)	118.6(11)	H(10A)-C(10)-H(10B)	109.00
O(4)-C(12)-C(13)	113.7(13)	C(12)-C(13)-H(13A)	110.00
O(5)-C(12)-C(13)	123.5(14)	C(12)-C(13)-H(13B)	109.00
O(4)-C(12)-O(5)	122.8(14)	C(12)-C(13)-H(13C)	109.00
O(4)-C(2)-H(2)	112.00	H(13A)-C(13)-H(13B)	110.00
C(1)-C(2)-H(2)	112.00	H(13A)-C(13)-H(13C)	109.00
C(3)-C(2)-H(2)	112.00	H(13B)-C(13)-H(13C)	109.00
C(2)-C(3)-H(3A)	111.00		

(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-4-hydroxy-2-oxo-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]-furan-6-yl acetate (92)





92

Tabelle G-17: Strukturdaten von **92**

Crystal Data

Empirical formula:	$C_{13}H_{16}O_5$	
Formula weight:	252.26	
Crystal size:	0.13 x 0.09 x 0.03 mm	
Crytstal description:	platelike	
Crystal color:	colourless	
Crystal System:	tetragonal	
Space group:	P 41 21 2	
Unit cell dimensions:	a = 6.3449(1) Å	alpha = 90 deg.
	b = 6.3449(1) Å	beta = 90 deg
	c = 58.142(2) Å	gamma = 90 deg
Volume:	2340.67(10) $Å^3$	
Z, Calculated density:	8, 1.432 Mg/m^3	
Absorption coefficient:	0.923 mm^{-1}	
F(000)	1072	

Data Collection:

Measurement device type:	Oxford Diffraction Gemini Ultra
Measurement method:	Omega-scan
Temperature:	123 K
Wavelenght:	1.54184 Å
Monochromator:	graphite

Goodness-of-fit on F^2:	1.151	
Final R indices [I>2sigma(I)]:	R1 = 0.0976	wR2 = 0.1972
R indices (all data):	R1 = 0.1098	wR2 = 0.2018
Absolute structure parameter:	0.4(10)	
Largest diff. peak and hole:	0.466 and -0.393 $e.Å^{-3}$	

Tabelle G-18: Nicht-Wasserstoff-Atomkoordinaten (x 10^4) und äquivalente isotropische Auslenkungsparameter (in Å^2 x 10^3). U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij}-Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	3011(7)	11486(7)	3269(1)	26(2)
O(2)	2520(8)	14486(8)	3463(1)	31(2)
O(3)	7140(8)	7659(8)	3648(1)	31(2)
O(4)	8263(8)	4251(8)	2896(1)	32(2)
O(5)	9328(9)	4462(9)	2527(1)	42(2)
C(1)	3550(12)	12941(12)	3435(1)	28(2)
C(2)	5523(12)	12175(12)	3559(1)	30(2)
C(3)	6497(12)	10649(11)	3385(1)	27(2)
C(4)	4517(11)	9761(12)	3273(1)	27(2)
C(5)	5074(11)	8899(11)	3039(1)	27(2)
C(6)	6952(11)	7497(12)	3071(1)	26(2)
C(7)	8207(12)	7374(13)	3256(1)	33(3)
C(8)	7973(11)	8886(11)	3457(1)	27(2)
C(9)	3453(12)	7469(12)	2914(1)	36(3)
C(10)	4612(12)	5465(13)	2846(1)	35(3)
C(11)	6944(13)	6039(12)	2865(1)	35(3)
C(12)	9339(12)	3598(13)	2710(1)	34(3)
C(13)	10428(12)	1555(11)	2764(1)	28(2)

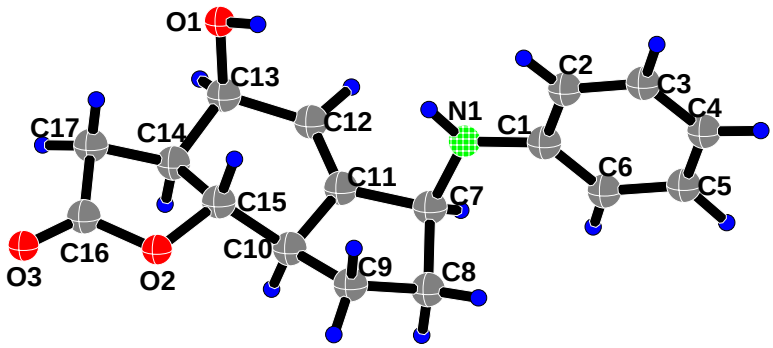
Tabelle G-19: Bindungslängen von **92** [Å]

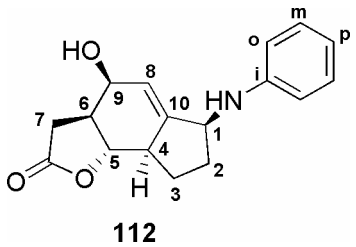
Atome	Abstand	Atome	Abstand
O(1)-C(1)	1.380(8)	C(9)-C(10)	1.522(11)
O(1)-C(4)	1.453(9)	C(10)-C(11)	1.528(11)
O(2)-C(1)	1.189(9)	C(12)-C(13)	1.502(11)
O(3)-C(8)	1.453(8)	C(2)-H(2A)	0.9900
O(4)-C(11)	1.421(9)	C(2)-H(2B)	0.9900
O(4)-C(12)	1.343(9)	C(3)-H(3)	10.000
O(5)-C(12)	1.200(9)	C(4)-H(4)	10.000
O(3)-H(3A)	0.8400	C(5)-H(5)	10.000
C(1)-C(2)	1.525(10)	C(7)-H(7)	0.9500
C(2)-C(3)	1.530(10)	C(8)-H(8)	10.000
C(3)-C(4)	1.524(10)	C(9)-H(9A)	0.9900
C(3)-C(8)	1.518(10)	C(9)-H(9B)	0.9900
C(4)-C(5)	1.509(10)	C(10)-H(10A)	0.9900
C(5)-C(6)	1.499(10)	C(10)-H(10B)	0.9900
C(5)-C(9)	1.551(10)	C(11)-H(11)	10.000
C(6)-C(11)	1.514(10)	C(13)-H(13A)	0.9800
C(6)-C(7)	1.340(10)	C(13)-H(13B)	0.9800
C(7)-C(8)	1.520(10)	C(13)-H(13C)	0.9800

Tabelle G-20: Bindungswinkel von **92** [°]

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(1)-O(1)-C(4)	109.2(5)	H(2A)-C(2)-H(2B)	109.00
C(11)-O(4)-C(12)	116.4(5)	C(2)-C(3)-H(3)	107.00
C(8)-O(3)-H(3A)	109.00	C(4)-C(3)-H(3)	107.00
O(1)-C(1)-C(2)	108.8(6)	C(8)-C(3)-H(3)	107.00
O(2)-C(1)-C(2)	130.5(7)	O(1)-C(4)-H(4)	109.00
O(1)-C(1)-O(2)	120.7(6)	C(3)-C(4)-H(4)	109.00
C(1)-C(2)-C(3)	102.7(6)	C(5)-C(4)-H(4)	109.00
C(2)-C(3)-C(4)	100.6(6)	C(4)-C(5)-H(5)	109.00
C(2)-C(3)-C(8)	122.3(6)	C(6)-C(5)-H(5)	109.00
C(4)-C(3)-C(8)	110.8(6)	C(9)-C(5)-H(5)	109.00
O(1)-C(4)-C(5)	114.3(5)	C(6)-C(7)-H(7)	119.00
C(3)-C(4)-C(5)	109.1(6)	C(8)-C(7)-H(7)	119.00
O(1)-C(4)-C(3)	105.7(6)	O(3)-C(8)-H(8)	110.00
C(4)-C(5)-C(9)	118.6(6)	C(3)-C(8)-H(8)	110.00
C(6)-C(5)-C(9)	103.8(6)	C(7)-C(8)-H(8)	110.00
C(4)-C(5)-C(6)	106.7(6)	C(5)-C(9)-H(9A)	110.00
C(5)-C(6)-C(11)	105.1(6)	C(5)-C(9)-H(9B)	110.00
C(7)-C(6)-C(11)	127.0(7)	C(10)-C(9)-H(9A)	110.00
C(5)-C(6)-C(7)	127.5(7)	C(10)-C(9)-H(9B)	110.00
C(6)-C(7)-C(8)	121.5(7)	H(9A)-C(9)-H(9B)	109.00
O(3)-C(8)-C(3)	112.4(6)	C(9)-C(10)-H(10A)	111.00
C(3)-C(8)-C(7)	108.3(6)	C(9)-C(10)-H(10B)	111.00
O(3)-C(8)-C(7)	106.5(6)	C(11)-C(10)-H(10A)	111.00
C(5)-C(9)-C(10)	106.9(6)	C(11)-C(10)-H(10B)	111.00
C(9)-C(10)-C(11)	104.4(6)	H(10A)-C(10)-H(10B)	109.00
O(4)-C(11)-C(10)	112.9(6)	O(4)-C(11)-H(11)	110.00
C(6)-C(11)-C(10)	102.0(6)	C(6)-C(11)-H(11)	110.00
O(4)-C(11)-C(6)	112.7(6)	C(10)-C(11)-H(11)	110.00
O(4)-C(12)-C(13)	109.5(6)	C(12)-C(13)-H(13A)	109.00
O(5)-C(12)-C(13)	125.6(7)	C(12)-C(13)-H(13B)	109.00
O(4)-C(12)-O(5)	124.8(7)	C(12)-C(13)-H(13C)	110.00
C(1)-C(2)-H(2A)	111.00	H(13A)-C(13)-H(13B)	109.00
C(1)-C(2)-H(2B)	111.00	H(13A)-C(13)-H(13C)	110.00
C(3)-C(2)-H(2A)	111.00	H(13B)-C(13)-H(13C)	109.00
C(3)-C(2)-H(2B)	111.00		

(3a*S*,4*S*,6*S*,8a*R*,8b*S*)-6-Anilino-4-hydroxy-3,3a,4,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-2-one (112)





112

Tabelle G-21: Strukturdaten von **112**

Crystal Data		
Empirical formula:	$C_{17}H_{19}NO_3$	
Formula weight:	285.33	
Crystal size:	0.400 x 0.060 x 0.020 mm	
Crytstal description:	rod	
Crystal color:	colourless	
Crystal System:	orthorhombic	
Space group:	P 21 21 21	
Unit cell dimensions:	a = 5.69810(10) Å	alpha = 90 deg.
	b = 11.8526(3) Å	beta = 90 deg
	c = 24.7212(6) Å	gamma = 90 deg
Volume:	1669.60(7) $Å^3$	
Z, Calculated density:	4, 1.135 Mg/m^3	
Absorption coefficient:	0.629 mm^{-1}	
F(000)	608	

Data Collection:

Measurement device type:	Oxford Diffraction Gemini Ultra
Measurement method:	Omega-scan
Temperature:	123 K
Wavelenght:	1.54184 Å
Monochromator:	graphite

Goodness-of-fit on F^2:	1.041	
Final R indices [I>2sigma(I)]:	R1 = 0.0399	wR2 = 0.0900
R indices (all data):	R1 = 0.0512	wR2 = 0.0953
Absolute structure parameter:	-0.4(3)	
Largest diff. peak and hole:	0.155 and -0.208 $e.Å^{-3}$	

Tabelle G-22: Nicht-Wasserstoff-Atomkoordinaten (x 10^4) und äquivalente isotropische Auslenkungsparameter (in $Å^2$ x 10^3). U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij}-Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	2500(3)	2420(1)	3110(1)	34(1)
O(2)	4173(3)	-742(1)	2401(1)	29(1)
O(3)	6615(3)	-1564(2)	2976(1)	34(1)
N(1)	-1129(4)	2578(2)	1474(1)	28(1)
C(1)	-1649(4)	3098(2)	979(1)	24(1)
C(2)	-113(5)	3913(2)	781(1)	28(1)
C(3)	-633(5)	4515(2)	323(1)	36(1)
C(4)	-2720(5)	4310(3)	43(1)	41(1)
C(5)	-4223(5)	3487(2)	231(1)	33(1)
C(6)	-3716(4)	2887(2)	698(1)	27(1)
C(7)	-2195(4)	1518(2)	1645(1)	26(1)
C(8)	-1704(4)	521(2)	1259(1)	31(1)
C(9)	696(5)	95(2)	1441(1)	32(1)
C(10)	481(4)	110(2)	2056(1)	26(1)
C(11)	-995(4)	1166(2)	2165(1)	24(1)
C(12)	-875(4)	1767(2)	2621(1)	27(1)
C(13)	793(4)	1525(2)	3079(1)	27(1)
C(14)	1943(4)	380(2)	2989(1)	24(1)
C(15)	2607(4)	233(2)	2398(1)	25(1)
C(16)	5170(4)	-825(2)	2892(1)	27(1)
C(17)	4250(4)	69(2)	3269(1)	27(1)

Tabelle G-23: Bindungslängen von **112** [Å]

Atome	**Abstand**	**Atome**	**Abstand**
O(1)-C(13)	1.442(3)	C(13)-C(14)	1.523(3)
O(2)-C(15)	1.460(3)	C(14)-C(15)	1.519(3)
O(2)-C(16)	1.346(3)	C(14)-C(17)	1.530(3)
O(3)-C(16)	1.220(3)	C(16)-C(17)	1.504(3)
O(1)-H(1O)	0.91(3)	C(2)-H(2)	0.96(3)
N(1)-C(1)	1.404(3)	C(3)-H(3)	1.03(3)
N(1)-C(7)	1.458(3)	C(4)-H(4)	1.00(3)
N(1)-H(1N)	0.95(3)	C(5)-H(5)	1.03(3)
C(1)-C(2)	1.392(3)	C(6)-H(6)	0.94(2)
C(1)-C(6)	1.390(3)	C(7)-H(7)	0.97(3)
C(2)-C(3)	1.372(4)	C(8)-H(8A)	1.00(3)
C(3)-C(4)	1.396(4)	C(8)-H(8B)	1.00(3)
C(4)-C(5)	1.379(4)	C(9)-H(9A)	1.02(3)
C(5)-C(6)	1.386(3)	C(9)-H(9B)	0.94(3)
C(7)-C(11)	1.515(3)	C(10)-H(10)	0.92(3)
C(7)-C(8)	1.545(3)	C(12)-H(12)	0.99(3)
C(8)-C(9)	1.526(4)	C(13)-H(13)	1.03(3)
C(9)-C(10)	1.527(3)	C(14)-H(14)	0.93(3)
C(10)-C(11)	1.531(3)	C(15)-H(15)	0.98(3)
C(10)-C(15)	1.484(3)	C(17)-H(17A)	0.98(3)
C(11)-C(12)	1.337(3)	C(17)-H(17B)	0.88(3)
C(12)-C(13)	1.505(3)		

Tabelle G-24: Bindungswinkel von **112** [°]

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(15)-O(2)-C(16)	108.66(18)	C(2)-C(3)-H(3)	119.5(17)
C(13)-O(1)-H(1O)	108(2)	C(4)-C(3)-H(3)	120.4(17)
C(1)-N(1)-C(7)	122.9(2)	C(3)-C(4)-H(4)	121.1(16)
C(1)-N(1)-H(1N)	113.2(16)	C(5)-C(4)-H(4)	119.6(16)
C(7)-N(1)-H(1N)	118.0(15)	C(4)-C(5)-H(5)	120.7(15)
N(1)-C(1)-C(2)	118.6(2)	C(6)-C(5)-H(5)	118.3(15)
N(1)-C(1)-C(6)	122.4(2)	C(1)-C(6)-H(6)	121.3(15)
C(2)-C(1)-C(6)	118.9(2)	C(5)-C(6)-H(6)	118.7(15)
C(1)-C(2)-C(3)	121.0(2)	N(1)-C(7)-H(7)	106.2(14)
C(2)-C(3)-C(4)	120.1(3)	C(8)-C(7)-H(7)	112.7(14)
C(3)-C(4)-C(5)	119.1(3)	C(11)-C(7)-H(7)	113.6(15)
C(4)-C(5)-C(6)	120.9(2)	C(7)-C(8)-H(8A)	110.7(15)
C(1)-C(6)-C(5)	120.0(2)	C(7)-C(8)-H(8B)	111.6(14)
N(1)-C(7)-C(8)	113.9(2)	C(9)-C(8)-H(8A)	107.7(16)
N(1)-C(7)-C(11)	107.15(19)	C(9)-C(8)-H(8B)	114.2(13)
C(8)-C(7)-C(11)	103.40(18)	H(8A)-C(8)-H(8B)	109(2)
C(7)-C(8)-C(9)	103.48(19)	C(8)-C(9)-H(9A)	115.2(15)
C(8)-C(9)-C(10)	102.6(2)	C(8)-C(9)-H(9B)	113.5(17)
C(9)-C(10)-C(15)	120.2(2)	C(10)-C(9)-H(9A)	109.5(16)
C(9)-C(10)-C(11)	103.21(19)	C(10)-C(9)-H(9B)	112.7(18)
C(11)-C(10)-C(15)	105.57(19)	H(9A)-C(9)-H(9B)	104(2)
C(7)-C(11)-C(10)	108.94(19)	C(9)-C(10)-H(10)	108.8(15)
C(7)-C(11)-C(12)	126.3(2)	C(11)-C(10)-H(10)	109.7(17)
C(10)-C(11)-C(12)	123.8(2)	C(15)-C(10)-H(10)	108.9(17)
C(11)-C(12)-C(13)	124.4(2)	C(11)-C(12)-H(12)	115.1(15)
C(12)-C(13)-C(14)	109.4(2)	C(13)-C(12)-H(12)	120.3(15)
O(1)-C(13)-C(14)	111.92(18)	O(1)-C(13)-H(13)	104.3(13)
O(1)-C(13)-C(12)	109.01(19)	C(12)-C(13)-H(13)	112.2(13)
C(13)-C(14)-C(15)	110.5(2)	C(14)-C(13)-H(13)	109.9(13)
C(13)-C(14)-C(17)	121.2(2)	C(13)-C(14)-H(14)	110.5(17)
C(15)-C(14)-C(17)	101.11(18)	C(15)-C(14)-H(14)	105.7(15)
C(10)-C(15)-C(14)	110.83(19)	C(17)-C(14)-H(14)	106.5(17)
O(2)-C(15)-C(10)	115.06(19)	O(2)-C(15)-H(15)	105.2(16)
O(2)-C(15)-C(14)	103.81(18)	C(10)-C(15)-H(15)	112.5(15)
O(2)-C(16)-O(3)	119.4(2)	C(14)-C(15)-H(15)	108.9(15)
O(2)-C(16)-C(17)	111.08(19)	C(14)-C(17)-H(17A)	118.7(14)
O(3)-C(16)-C(17)	129.6(2)	C(14)-C(17)-H(17B)	106.5(17)
C(14)-C(17)-C(16)	100.95(19)	C(16)-C(17)-H(17A)	107.3(14)
C(1)-C(2)-H(2)	120.3(15)	C(16)-C(17)-H(17B)	111.2(17)
C(3)-C(2)-H(2)	118.7(15)	H(17A)-C(17)-H(17B)	112(2)

G Literaturverzeichnis

[1] Poeaknapo, Ch. *Med. Sci. Monit*. **2005**, *11*, MS6-17.

[2] Kumari, A.; Sreetama, S.; Mohanakumar, K. P. *Neuroscience Letters* **2007**, *423*, 100-103.

[3] Kingston, D. G. I. *Phytochemistry* **2007**, *68*, 1844-1854.

[4] Tulp, M.; Bohlin, L. *TRENDS in Pharmacological Sciences* **2002**, *23*, 225-231.

[5] Gregory, S. G. et al. *Nature* **2006**, *441*, 315-321.

[6] Stockwell, B. R. *TRENDS in Biotechnology* **2000**, *18*, 449-455.

[7] Crews, C. M.; Splittgerber, U. *TRENDS Biochem. Sci.* **1999**, *24*, 317-320.

[8] Burbaum, J. J.; Sigal, N. H. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, *1*, 72-78.

[9] Lebl, Michal *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 3-24.

[10] a) Merrifield, R. B. *J. Am Chem. Soc.* **1963**, *14*, 2149-2154; b) Marshall, G. R. *J. Peptide Sci.* **2003**, *9*, 534-544; c) Kent, S. *Nature* **2006**, *441*, 824; d) Hudson, D. J. *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 333; e) Gravert, D. J.; Janda, K. D. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 489-509.

[11] Parr, W.; Grohmann, K. *Tetrahedron Letters* **1971**, *28*, 2633-2636.

[12] Lipkowitz, K. B.; Boyd, D. B. *Reviews in Computational Chemistry* **2001**, Vol. 17.

[13] http://www.heidolph-instruments.de/uploads/media/Prof_Braese_Seeheim_2005_01.pdf

[14] Adang, A. E. P.; Hermkens, P. H. H. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 985-998.

[15] Henkel, T.; Brunne, R. M.; Müller, H.; Reichel, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *5*, 643-647.

[16] Lee, M.-L.; Schneider, G. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 284-289.

[17] Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, *46*, 3-26.

[18] Veber, D. F.; Johnson, S. R.; Cheng, H.-Y.; Smith, B. R.; Ward, K. W.; Kopple, K. D. *J. Med. Chem* **2002**, *45*, 2615-2623.

[19] Bergström, C. A. S.; Strafford, M.; Lazorova, L.; Avdeef, A.; Luthmann, K.; Artursson, P. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 558-570.

[20] Teague, S. J.; Davis, A. M.; Leeson, P. D.; Oprea, T. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3962-3967.

[21] Haggarty, S. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 296-303.

[22] Burke, M. D.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46-58.

[23] Chemischer Raum: n-dim. Raum, der durch die Werte von n Deskriptoren definiert ist. Die chemischen oder biologischen Deskriptoren können berechnet oder gemessen werden.

[24] Andreana, P. R.; Liu, C. C.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4231-4233.

[25] a) Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879-888; b) Ryabukhin, S. V.; Plaskon, A. S.; Ostapchuk, E. N.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. A. *Synthesis* **2007**, *3*, 417-427.

[26] a) Paulvannan, K. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 1851-1854; b) Ugi, I.; Dömling, A.; Hörl, W. *Endeavour* **1994**, *18*, 115-122.

[27] Lee, D.; Sello, J. K.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2000**, *5*, 709-712.

[28] a) Tan, D. S.; Foley, M. A.; Stockwell, B. R.; Shair, M. D.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9073-9087; b) Tan, D. S.; Foley, M. A.; Shair, M. D.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8565-8566.

[29] a) Tamura, O.; Okabe, T.; Yamaguchi, T.; Gotanda, K.; Noe, K.; Sakamoto, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 107-118; b) Tamura, O.; Okabe, T.; Yamaguchi, T.; Gotanda, K.; Noe, K.; Sakamoto, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 119-128.

[30] Seitz, M.; Reiser, O. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 285-292.

[31] a) Talwar, K. K.; Singh, I. P.; Kalsi, P. S. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 336-338; b) Kalsi, P. S.; Kaur, G.; Sharma, S.; Talwar, K. K. *Phytochemistry* **1984**, *23*, 2855-2861.

[32] Sabanero, M.; Quijano, L.; Rios, T.; Trejo, R. *Planta Med.* **1995**, *61*, 185-186.

[33] Zavala, F. Guenard, D. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 546-549.

[34] a) Fischer, N. H.; Olivier, E. J.; Fischer, H. D. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1979**, *38*, 134-165; b) Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 650-672.

[35] a) Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2003**, *11*, 1935-1938; b) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566-2571.

[36] Enemærke, R. J.; Hjøllund, G. H.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. *Compt. Rend. Acad. Sc. II* **2001**, *4*, 435-438.

[37] Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Pierobon, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849-12859.

[38] Kuroda, C.; Shimizu, S.; Satoh, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1990**, *1*, 519-524.

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

[40] Detaillierte mechanistische Diskussion der Start Templat Synthese:

a) Böhm, C. *"Neue Strategien zur Darstellung enantiomerenreiner γ-Butyrolactone und deren Anwendung in der Naturstoffsynthese"* **2001**;

b) Nosse, B. *"Enantioselektive Synthese mono- und tricyclischer γ-Butyrolacton-Naturstoffe"* **2004**;

c) Jeong, W. B. *"Asymmetric methodologies for the construction of 5,7,5- and 6,6,6-tricyclic sesquiterpene lactones towards the synthesis of Arglabin"* **2006**.

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

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

[43] a) House, H. O.; Czuba, L. J.; Gall, M.; Olmstead, H. D. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2324-2336; b) Hayashi, T.; Katsuro, Y.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3915-3918.

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

[45] Kalidini, S.; Jeong, W. B., Schall, A.; Bandichhor, R.; Nosse, B.; Reiser, O. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6478-6481; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, *46*, 6361-6363.

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

[47] Li, W.-D.; Gao, Z.-H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2917-2920.

[48] Nakatani, Y.; Kawashima, K. *Synthesis* **1978**, 147-148.

[49] Anderson, E. D.; Ernat, J. J.; Nguyen, M. P.; Palma, A. C.; Mohan, R. S. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 7747-7750.

[50] Kurihara, K.-I.; Shinei, R.; Tanabe, K.; Tabata, Y.; Kurata, Y.; Hoshiko, S.; Okonogi, T. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, *14*, 4862-4878.

[51] Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.

[52] Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Basak, K.; Narsaiah, A. V. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2131-2135.

[53] a) Dudley, G. B.; Danishefsky, S. J. *Org. Lett.* **2001**, *15*, 2399-2402; b) Bowden, K.; Heilbron, I. M.; Jones, E. R. H. *J. Chem. Soc.* **1946**, 39; c) Heilbron, I. M.; Jones, E. R. H. *J. Chem. Soc.* **1949**, 604.

[54] Abdel-Magid, A. F.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A. *Synlett* **1994**, 81-83.

[55] Mapes, C. M.; Mani, N. S. *Organic Process Research & Development* **2007**, *11*, 482-487.

[56] Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849-3862.

[57] Mino, T.; Masuda, S.; Nishio, M.; Yamashita, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2633-2635.

[58] Chakraborti, A. K.; Kondaskar, A.; Rudrawar, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9085-9091.

[59] Wittcoff, H. A.; Reuben, B. G. *Industrial Organic Chemicals*, Wiley, New York, **1996**.

[60] a) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976; b) Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024-2032; c) Katsuki, T. in *Comprehensive A-symmetric Catalysis I-III* (Hrsg.: Jacobson, E. N.; Pfalz, A.; Yamamoto, H.), Springer-Verlag, Berlin **1999**, 621-648.

[61] a) Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobson, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801-2803; b) Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Matsumoto, N.; Katsuki, T. *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, 7345-7348; c) Katsuki, T *Coord. Chem. Rev.* **1995**, *140*, 189-214.

[62] Murray, R. W.; Jeyaraman, R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2847-2853.

[63] siehe hierzu die enantiomere Röntgenstruktur (-)-(ent)-**26a** in der Dissertation von Nosse, B. *"Enantioseletive Synthese mono- und tricyclischer γ-Butyrolacton Naturstoffe"* **2004**;

[64] Heydari, A.; Mehrdad, M.; Maleki, A. Ahmadi, N. *Synthesis* **2004**, *10*, 1563-1565.

[65] a) Concellón, J. M.; Suárez, J. R.; Solar, V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7447-7450; b) Concellón, J. M.; Riego, E.; Suárez, J. R.; García-Granda, S.; Díaz, M. R. Org. Lett.

2004, 6, 4499-4501; c) Grenier-Loustalot, M.-F.; Cazaux, F.; Grenier, P. *Makromol. Chem.* **1986**, *187*, 1855-1869; d) Agarwal, V.; Husain, S. J. Indian Chem. Soc. 1995, 72, 639-640; e) Caron, M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1557-1560.

[66] Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Basak, A. K.; Narsaiah, A. V. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 1047-1050.

[67] Aragonès, S.; Bravo, F.; Díaz, Y.; Matheu, I.; Castillón, S. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 1847-1856.

[68] a) Thakur, V. V.; Sudalai, A. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 989-992; b) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6744-6746; c) Vedejs, E.; Sano, H. *Tetrahedron Letters* **1992**, *33*, 3261-3264; d) Södergren, M. J.; Alonso, D. A.; Bede kar, A. V.; Andersson, P. G. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 6897-6900.

[69] a) Tanner, D. Birgersson, C. *Tetrahedron Letters* **1991**, *32*, 2533-2536; b) Tanner, D.; Almario, A.; Högberg, T. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6061-6070; c) Wipf, P.; Fritsch, P. C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4875-4886. d) Sommerdijk, N. A. J. M.; Buynsters, P. J. J. A.; Akdemir, H.; Geurts, D. G.; Nolte, R. J. M.; Zwanenburg, B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4955-4960.

[70] Galindo, A.; Orea, L.; Gnecco, D.; Enríquez, R. G.; Toscano, R. A.; Reynolds, W. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2877-2879.

[71] a) Stamm, H. *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 319-331; b) Bellos, K.; Stamm, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5661-5666.

[72] Surendra, K.; Srilakshmi Krishnaveni, N.; Rama Rao, K. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 4111-4113.

[73] a) Kumar, G. D.; Baskaran, S. *Synlett* **2004**, *10*, 1719-1722; b) Ferraris, D.; Drury III, W. J.; Cox, C.; Lectka, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4568-4569.

[74] a) Junttila, M. H.; Hormi, O. E. O. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4816-4820; b) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771; c) Shing, T. K. M.; Tai, V. W.-F.; Tam, E. K. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*,

2312-2313; d) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547; e) Plietker, B. *Synthesis* **2005**, *15*, 2453-2472.

[75] a) Plietker, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7123-7125; b) Plietker, B.; Niggemann, M. *Org. Lett.* **2003**, *18*, 3353-3356; c) Plietker, B.; Niggemann, M.; Pollrich, A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1116-1124; d) Plietker, B. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2403-2407; e) Plietker, B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8287-8296; e) Plietker, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1919-1929; f) Plietker, B. *Org. Lett.* **2004**, *2*, 289-291.

[76] Davis, F. A.; Weismiller, M. C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3715-3717.

[77] a) Manzano, F. L.; Guerra, F. M.; Morena-Dorado, F. J.; Jorge, Z. D.; Massanet, G. M. *Org. Lett.* **2006**, *13*, 2879-2882; b) Crabbé, P.; León, C. *J. Org. Chem.* **1970**, *8*, 2594-2596; c) Burgess, E. M.; Penton, H. R.; Taylor, E. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 26-31.

[78] Majetich, G.; Hicks, R.; Okha, F. *New. J. Chem.* **1999**, 129-131.

[79] a) Arhardt, R. J.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *14*, 4997-5003; b) Yokokawa, F.; Shioiri, T. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 8673-8677. c) Nicolaou, K. C.; Rodríguez, R. M.; Fylaktakidou, K. C.; Suzuki, H.; Mitchell, H. J. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3529-3534.

[80] Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Torres, E. C.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Haidour, A.; Ramos, J. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 4453-4455.

[81] Posner, G. H. *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 527-536.

[82] Vlad, P. F.; Ungur, N. D.; Aricu, A. N.; Andreeva, I. Yu. *Russian Chemical Bulletin* **1997**, *4*, 767-770.

[83] Di Deo, M.; Marcantoni, E.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2830-2833.

[84] Slebocka-Tilk, H.; Ball, R. G.; Brown, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4504-4508.

[85] Pichlmaier, M. *Diplomarbeit* **2005**, Universität Regensburg.

[86] Soli, E. D.; Manoso, A. S.; Patterson, M. C.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3171-3177.

[87] Hashem, M. A.; Jung, A.; Ries, M.; Kirschning, A. *Synlett* **1998**, *6*, 195-197.

[88] a) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523-2584; b) Thoma, H.; Kita, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 111-124; c) De Mico, A.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J. Org.Chem.* **1997**, *62*, 6974-6977.

[89] a) Jovtscheff, A.; Spassov, S. L.; Stefanovsky, J. N.; Stoilov, L.; Gotschewa, W. Monatshefte für Chemie 1969, 100, 51-63; b) Ahmad, S. M.; Braddock, D. C.; Cansell, G.; Hermitage, S. A. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 915-918.

[90] a) Marschall, H.; Renninger, J.; Wegerstahl, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, *1*, 68-72; b) Dressel, J.; Chasey, K. L.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5479-5489; c) Gleitner, R.; Toyota, A.; Bischoff, P.; Krennrich, G.; Dressel, J.; Pansegrau, P. D.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5490-5497.

[91] a) Yakhimovich, R. I.; Kurchenko, L. K.; Krisal´naya, L. Ya. *Kimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal* **1979**, *11*, 63-66; b) Öhler, E.; Zbiral, E. *Monatshefte f. Chemie* **1984**, *115*, 493-508.

[92] Menzenbach, B.; Hübner, M.; Ponsold, K. *Journal f. prakt. Chemie* **1984**, *6*, 893-898.

[93] Reding, M. T.; Kaburagi, Y.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Heterocycles* **2002**, *56*, 313f.

[94] a) Bis, S. J.; Whitaker, T. D.; Johnson, C. R. *Tetrahedron Asym.* **1993**, *4*, 875-878; b) Ohgiya, T.; Nishiyama, S. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 8273-8275.

[95] Soli, E. D.; Manoso, A. S.; Patterson, M. C.; DeShong, P.; Favor, D. A.; Hirschmann, R.; Smith, A. B. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3171-3177.

[96] Gómez-Vidal, J.; Forrester, M. T.; Silvermann, R. B. *Org. Lett.* **2001**, *16*, 2477-2479.

[97] Reiser, O. *Chemie in unserer Zeit* **2001**, *2*, 94-100.

[98] Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Letters* **1965**, *6*, 4387-4388.

[99] a) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422; b) Frost, C. G.; Howath, J.; Williams, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1089-1122; c) Tsuji, J. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4361-4401; d) Trost, B. M *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1199-1219.

[100] a) Kurosawa, H. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *334*, 243-253; b) Yamamoto, T.; Akimoto, M.; Saito, O.; Yamamoto, A. *Organometalics* **1986**, *5*, 1559-1567.

[101] a) Trost, B. M.; Weber, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1611-1612; b) Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3215-3216.

[102] Matsushita, H.; Negishi, E. *J. Chem. Soc.; Chem Commun.* **1982**, 160-161.

[103] a) Pearson, R. G.. *J. Chem. Ed.* **1968**, *45*, 581-587; b) Pearson, R. G. *Inorg. Chem.* **1972**, *12*, 3146.

[104] Pàmies, O.; Diéguez, M.; Claver, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3646-3647.

[105] Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336-345.

[106] Murahashi, S.-I.; Taniguchi, Y.; Imada, Y., Tanigawa, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3292-3303.

[107] Auch-Schwelk, B.; Kohlpaintner, C. *Chemie in unserer Zeit* **2001**, *5*, 306-312.

[108] Kidwai, M.; Mohan, R. *Foundations of Chemistry* **2005**, *7*, 269-287.

[109] a) Herrmann, W. A.; Kulpe, J. A.; Kellner, J.; Riepl, H.; Bahrmann, H.; Konkol, W. *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 408-414; b) Cornils, B. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1709-1711.

[110] a) Cornils, B.; Herrmann, W. A.; Rasch, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2144-2163; b) Evans, D.; Osborn, J. A.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. (A)* **1968**, 3133-3142.

[111] a) Wiebus, E.; Cornils, B. *Chem. Ing. Tech.* **1994**, *66*, 916-923; b) Cornils, B.; Wiebus, E. *CHEMTECH* **1995**, *25*, 33;

[112] a) Cornils, B.; Herrmann, W. A. *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, WILEY-VCH, Weinheim, **2000**, 245-258; b) Cornils, B.; Herrmann, W. A. *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis*, WILEY-VCH, Weinheim, **2004**, 639-645; c) Keim, W. *Chem. Ing. Techn.* **1984**, *56*, 850-853.

[113] Cornils, B.; Herrmann, W. A. *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, WILEY-VCH, Weinheim, **1996**, 351-358.

[114] a) Shaughnessy, K. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1827-1835; b) Safi, M.; Sinou, D. *Tetrahedron Letters* **1991**, *32*, 2025-2028; c) Kobayashi, S.; Lam, W. W.-L.; Manabe, K. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 6115-6119; d) Blart, E.; Genêt, J. P.; Safi, M.; Savignac,

M.; Sinou, D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 505-514; e) Chevrin, C.; LeBras, J.; Hénin, F.; Muzart, J. *Organometallics* **2004**, *23*, 4796-4799.

[115] Kinoshita, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2004**, *22*, 4085-4088.

[116] Fontana, G.; Lubineau, A.; Scherrmann, M.-C. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1375-1380.

[117] a) Lloyd, G. C.; Stephen, S. C. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2539-2549; b) Lloyd, G. C. *Synlett* **2001**, 161-183; c) Trost, B. M.; Bunt, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 235-236.

[118] Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene´s Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., 223.

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

[120] a) Bur, S. K.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3221-3242; b) Reichelt, A.; Bur, S. K.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6323-6328.

[121] a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2874-2879; b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5793-5799; c) Garro-Helion, F.; Merzouk, A., Guibé, F. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6109-6113; d) Guibé, F. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2967-3042.

[122] Moreau, B.; Lavielle, S.; Marquet, A. *Tetrahedron Letters* **1977**, *30*, 2591-2594.

[123] Zacuto, M. J.; Xu. F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6298-6300.

[124] a) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518-5520; b) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5526-5531; c) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *93*, 6896-6901.

[125] Hong, C. Y.; Kado, N.; Overmann, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11028-11029.

[126] Sato, Y.; Sdeoka, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738-4739.

[127] Carpenter, N. E.; Kucera, D. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1989**,*54*, 5846-5848.

[128] a) Meijere, A. de; Meyer, F. E. *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2473-2506; b) Herrmann, W. A. in *„Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds“*, Cornils, B.; Herrmann, W. A.; Hrsg., VCH, Weinheim, Bd. 2, 712-732.

[129] Larock, R. C.; Baker, B. E. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 905-908.

[130] Pichlmaier, Markus *Diplomarbeit* **2005**.

[131] a) Amatore, C.; Jutand, A. Suarez, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9531-9541; b) Amatore, C.; Carré, E.; Jutand, A.; M´Barki, M. A.; Meyer, G. *Organometallics* **1995**, *14*, 5605-5614; c) Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314-321.

[132] Brückner, R. in *„Reaktionsmechanismen“*, 2. Aufl., **2003**, 720.

[133] Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2-7.

[134] Wall, V. M.; Eisenstadt, A.; Ager, D. J.; Laneman, S. A. *Platinum Metals Rev.* **1999**, *43*, 138-145.

[135] a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599; b) Gothelf, K. V.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863-909.

[136] a) Staudinger, H.; Meyer, J. Helv. Chim. Acta 1919, 2, 635-646; b) Köhn, M.; Breinbauer, R. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3168-3178; c) Nilsson, B. L.; Kiessling, L. L.; Raines, R. T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1939-1941.

[137] Wong, H. N. C. *Synthesis* **1985**, 1111-1115.

[138] a) Tietze, F. in *Reaction and Synthesis*, 2. Aufl.; Thieme: Stuttgart, **1991**; 135; b) Warner, P.; Sutherland, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6294.

[139] a) Trimethylsilylenolether: House, H. O.; Czuba, L. J.; Gall, M.; Olmstead, H. D. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2324-2336; b) Trimethylallylsilan: Hayashi, T.; Katsuro, Y.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3915-3918.

[140] a) Sörgel, S. Diplomarbeit Universität Regensburg **2002**; b) Evans, D. A.; Peterson, G. S.; Johnson, J. S.; Barnes, D. M.; Campos, K. R.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4541.

[141] Murray, R. W.; Jeyaraman, R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2847-2853.

[142] Herrmann, W. A.; Albanese, G. P.; Manetsberger, R. B.; Lappe, P.; Bahrmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 811-813.

[143] Synthesebedingungen: Ratschlag per e-mail von R. B. Chhor (**Okt. 2005**). *isoliertes Nebenprodukt

Curriculum Vitae

Gudrun Geyer

geboren am 22. Dezember 1979 in Ansbach

Promotion

10/2004-04/2008	Dissertation bei Prof. Dr. O. Reiser, Institut für Organische Chemie, Universität Regensburg
10/2006-12/2006	Forschungsaufenthalt bei Prof. Dr. Shengming Ma, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Science, Shanghai, China

Studium

10/1999-09/2004	Studiengang Diplom-Chemie, Universität Regensburg
01/2004-09/2004	Diplomarbeit bei Prof. Dr. S. Elz, Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Regensburg: „ Histamin-H_3-Rezeptoragonisten mit potentiellem Histamin-H_1-Rezeptoragonismus basierend auf einem 4(5)-(3-Phenoxypropyl)-1*H*-imidazol-Grundgerüst“

Schulbildung

09/1990-06/1999	Allgemeine Hochschulreife, Gymnasium Herzogenaurach
09/1986-06/1990	Grundschule Weisendorf

Danksagung

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei:

Prof. Dr. Oliver Reiser für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die Ermöglichung meines sehr interessanten und lehrreichen Auslandsaufenthalts in China.

Prof. Dr. Shengming Ma danke ich für die freundliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe. Besonderer Dank gebührt dabei seinen Mitarbeitern Frau Chen-Jie und Herrn Chao Zhou. Für die Finanzierung dieses zweimonatigen Forschungsaufenthalts am SIOC (Shanghai) danke ich weiterhin dem Asia Link-MC.

Allen momentanen und ehemaligen Mitarbeitern des Lehrstuhls für die hervorragende, freundschaftliche Atmosphäre, die ganz entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Bei den zahlreichen Mitarbeitern in der zentralen Analytik:
Herrn Kiermaier und Herrn Söllner für die Messung und Interpretation der Massenspektren; Herrn Dr. Zabel und Frau Stempfhuber für ihre Geduld bei der Messung der oft winzigen Kristalle. Besonderer Dank gilt auch der NMR-Abteilung, Herrn Kastner, Frau Stühler, Frau Schramm und insbesondere Herrn Dr. Burgemeister für die (teilweise zeitaufwendigen) Messungen und ihre Hilfestellung bei der einen oder anderen Interpretationsschwierigkeit.
Herrn Dr. Vassold danke ich für die Messung einiger Proben.

Herrn Dr. Peter Kreitmeier möchte ich für seine große Hilfsbereitschaft in allen Lagen danken. Sei es bei labortechnischen Problemen, Computerfragen oder einfach nur für die vielen guten Gespräche beim „alltäglichen Mensen“.

Andrea Roithmeier für ihre tatkräftige Unterstützung in der Labor-Endphase und vor allem für ihre gute Freundschaft und ihre moralische Unterstützung und Hilfe in einer schweren Zeit. (Ich hoffe wir werden uns nicht aus den Augen verlieren und noch viele lustige Abende haben. Bleib so wie Du bist, kleine Tanzmaus!)

Weiterhin danken möchte ich den „Dreien“ von der morgendlichen Kaffeerunde: Klaus Döring, Georg Adolin und Robert Tomahogh. Der Start in den Tag mit Euch war klasse! Danke für die vielen hilfreichen Anregungen, Ratschläge und so manche Lebensweisheit.

Ein besonderer unschätzbarer Dank gilt weiterhin meinem langjährigen Laborkollegen Alex T. für die vielen Gespräche über Chemie und den Sinn des Lebens, sowie den Einblick in eine andere Kultur. (Ich habe viel von Dir gelernt! „ [Ja tebe kohaio]“)

Den ehemaligen Mitarbeitern Dr. Anja Gißibl und Dr. Roland Weisser möchte ich für ihre Freundschaft und so manch nettes Kaffeepäuschen danken in denen sie stets ein offenes Ohr für meine chemischen (und auch anderweitigen) Probleme hatten.

Ebenso danken möchte ich „meinen Jungs“: Markus, Flo, Alex S., Michi, Tobi und Hans, die mir nicht nur tatkräftig beim Korrekturlesen meiner Arbeit geholfen haben, sondern auch für das ein oder andere lustige Zusammensein beim „After-Mensen“ oder bei anderweitigen Unternehmungen.

Frau Dr. Kirsten Zeitler und Frau Dr. Sabine Amslinger danke ich für so manch weisen Ratschlag und ihre Motivation.

Großer Dank gebührt auch meinen Sport-Mädels und ehemaligen Mitbewohnerinnen Geli Stangl und Dr. med. Sandra Jungwirth, für die gemeinsame, schweißtreibende Ablenkung und die vielen interessanten Gespräche über den „chemischen Tellerrand“ hinaus!

Ebenso bedanken möchte ich mich bei meinen ehemaligen Studienkollegen und Freunden Dr. Stefan Lange und Dr. Michael Leitl für die vielen privaten und fachlichen Gespräche, die mir oft eine andere Sichtweise auf verschiedene Dinge ermöglichten und die schöne gemeinsame Zeit während unseres Studiums in Regensburg.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern für ihre langjährige Unterstützung bedanken, sowie ihrer beider Geduld und Beistand in jeder Lebenslage.