

Synthese des geschützten Nonenolids Herbarumin I durch Kreuzmetathese
Darstellung tricyclischer Synthesebausteine durch Metathesekaskaden und
Diels-Alder Reaktion

Vorgelegt von
Diplom-Chemikerin Sonja Imhof
aus Luzern / Schweiz

Von der Fakultät II
– Mathematik und Naturwissenschaften, Institut für Chemie –
der Technischen Universität Berlin
zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften
– Dr. rer. nat. –

genehmigte Dissertation

Promotionsausschuss:

Vorsitzender: Prof. Dr. rer. nat. A. Grohmann

Erster Bericht: Prof. Dr. rer. nat. S. Blechert

Zweiter Bericht: Prof. Dr. rer. nat. K. Rück-Braun

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.2004

Berlin 2004

D83

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Siegfried Blechert in der Zeit von Juni 2001 bis September 2004 am Institut für Chemie der Fakultät II der Technischen Universität Berlin angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Siegfried Blechert danke ich sehr für die interessante Themenstellung und für die hervorragenden Arbeitsbedingungen. Insbesondere bedanke ich mich für die freundliche Betreuung und die gewährten Freiheiten bei der Durchführung dieser Arbeit.

Frau Prof. Dr. Karola Rück-Braun danke ich für die Übernahme der zweiten Berichterstattung und die engagierte Unterstützung im Bereich der Lehre.

Herrn Prof. Dr. Andreas Grohmann danke ich für die Übernahme des Vorsitzes im Promotionsausschuss.

Allen gegenwärtigen und ehemaligen Kollegen in der Arbeitsgruppe Prof. Dr. S. Blechert danke ich für die gute Zusammenarbeit und für viele gute Stunden auch außerhalb der Laboratorien. Besonders möchte ich in diesem Zusammenhang Aileen Dunne, Alex Niete, Jürgen Neidhöfer, Marco Schaudt, Monika Ulrich, Simon Gessler, Simon Maechling, Stephen Connon und Valérie Boucard erwähnen.

Den Mitarbeitern des Instituts für Chemie danke ich für die stets freundliche und hilfsbereite Zusammenarbeit: Juana Kern, Marianne Lehmann, Michael Grenz und Monika Ulrich für Informationen, Organisation und Lösungen aller Art, Herrn Hahn für schnellstmögliche Reparaturen und Dr. Reinhardt Zeisberg für die großartige Unterstützung in allen NMR-spektroskopischen Fragestellungen. Bei Frau Barbara Becker, Dr. Höhne und Frau Klose bedanke ich mich für die Anfertigung der Elementaranalysen, beziehungsweise der Aufnahmen von Massen- und Infrarotspektren, und bei Prof. Dr. Pickardt für das Messen und Auswerten der Röntgenstrukturanalysen. Dr. Silke Pelzer und Dr. Reuben Brown danke ich für die Berechnungen der *ab initio* Übergangszustände.

Für das Korrekturlesen dieser Arbeit bedanke ich mich ganz herzlich bei Dr. Jürgen Neidhöfer, Dr. Marco Schaudt und Dr. Simon Gessler.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und Dani.

Abstract, Sonja Imhof

**Synthese des geschützten Nonenolids Herbarumin I durch Kreuzmetathese
Darstellung tricyclischer Synthesebausteine durch Metathesekaskaden und
Diels-Alder Reaktion**

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurden zwei neuartige Strategien für den Zugang zum Naturstoff Herbarumin I untersucht.

Der ersten Syntheseroute folgend, wurde mittels einer Kreuzmetathese ein *trans*-selektiver Cyclisierungsvorläufer aufgebaut. Durch eine neuartige Cyclisierungsvariante sollte durch eine S_N2-Addition die terminale Säurefunktionalität das enantioselective Epoxid öffnen und ein Nonenolid ausbilden. Verschiedenste Bedingungen, der Zusatz von unterschiedlichen Auxiliaren, wie auch der Wechsel von der Säurefunktionalität zum nucleophileren Amid oder der Ersatz des Epoxids durch eine effizientere Abgangsgruppe führten nicht zu dem gewünschten Macrolacton.

Für den zweiten Zugang wurde analog der Strategie 1 ein Intermediat mit einem enantiomerenreinen Epoxyalkohol aufgebaut. Durch Addition von Phenylisocyanat wurde ein Urethan dargestellt, das unter Oxiranöffnung zum Carbonat cyclisiert wurde. Mit der anschließenden Kreuzmetathese wurde eine *trans*-Secosäure als Cyclisierungsvorläufer dargestellt, der mittels einer Yamaguchi-Macrocyclisierung erfolgreich zum geschützten Nonenolid Herbarumin I geschlossen werden konnte.

Im zweiten Kapitel wurde die Synthesestrategie einer Metathese-Diels-Alder-Kaskade zur Darstellung von Tricyclen vorgestellt. Damit wurde die Möglichkeit eröffnet, ausgehend von einfachen, cyclischen Enonen in Form von Malonat-, Ether- und Aminopropargylderivaten effizient eine große Anzahl an komplexen tricyclischen Synthesebausteine aufzubauen.

Acht enantiomerenreine Metathesevorläufer unterschiedlicher Ringgröße wurden in wenigen Schritten und guten bis sehr guten Ausbeuten aus den jeweiligen *cis*-Cycloalkendiolen aufgebaut und zusammen mit einem Metathesepartner in einer Kreuz-Enin-Ringumlagerungs-Kreuzmetathese eingesetzt, so dass heterocyclische Triene gebildet wurden. Diese Intermediate besaßen eine Butadien-Einheit, die als Dien fungierte und eine Enon-Funktionalität, die als Dienophil agierte und - im Falle von Ethylen als Metathesepartner - direkt eine [4+2]-Cycloaddition eingingen, so dass komplexe tricyclische Systeme aufgebaut werden konnten. Wurden substituierte Olefine als Metathesepartner eingesetzt, erhöhte sich die Stabilität der Trien-Intermediate, was sich positiv auf die Produktausbeuten auswirkte. Trotz der daraus folgenden geringeren Reaktivität fand die [4+2]-Cycloaddition bei 150 °C in guter Ausbeute stereoselektiv statt.

Kapitel I:

Synthese des geschützten Nonenolids Herbarumin I durch Kreuzmetathese

1	Einleitung	1
1.1	Die Familie der zehngliedrigen Lactone: Nonenolide	1
1.2	Herbarumin I, II und III	3
1.3	Aufbau von Nonenoliden	3
1.3.1	Oxidative Fragmentierung	5
1.3.2	C-C-Kupplungsreaktionen	5
1.3.3	Ringvergrößerung / Ringkontraktion	7
1.3.4	Macrolactonisierung	8
1.3.5	Ringschlussmetathese	9
2	Motivation und Synthesekonzept	12
3	Retrosynthetische Analyse	17
4	Synthesestrategien für Herbarumin I	19
4.1	Studie zur Vinylierung des Weinrebamids 88	19
4.1.1	Magnesium- und Cerorganyle	19
4.1.2	Lithiumorganyle	21
4.2	Studien zur Oxidation des Epoxyhexanols (-)- 79 und Vinylierung des Epoxyhexanals (-)- 98	23
4.3	Darstellung der Hexensäurederivate	25
4.4	Kreuzmetathesen zwischen Epoxidderivaten und Hexensäuren: Strategie A	26
4.5	Kreuzmetathesen mit 1,2-disubstituierten Doppelbindungen	27
4.6	Kreuzmetathesen mit geschützten Epoxyalkoholen	29
4.7	Epoxidöffnung	32
4.8	Studie zur Cyclisierung <i>via</i> Epoxidöffnung	32
4.9	Aufbau der Carbonatderivate: Strategie B	36
4.10	Macrocyclisierung	39
4.11	Entschützung der Diole	44
4.12	Addendum	45
5	Zusammenfassung	47
6	Ausblick	48

Kapitel II:

Darstellung tricyclischer Synthesebausteine durch Metathesekaskaden und Diels-Alder Reaktion

7	Einleitung	49
7.1	Synthesebausteine	49
7.2	Naturstoffe mit tricyclischem Gerüst	50
7.3	Tandemmetathesen	53
7.3.1	Ringumlagerungsmetathesen	54
7.3.2	Ringöffnungs- Kreuzmetathesen	54
7.3.3	Enin- Ringschlussmetathesen	55
7.3.4	Enin- Kreuzmetathesen	56
7.3.5	Metathesekaskaden in Kombination mit anderen Reaktionstypen	56
8	Motivation und Synthesekonzept	59
8.1	Aufbau variabler tricyclischer Bausteinen	59
9	Retrosynthetische Analyse	60
10	Synthese der Tricyclen	63
10.1	Aufbau der Metathesevorläufer	63
10.1.1	Die Malonatderivate 178-179	63
10.1.2	Die Etherderivate 184-185	64
10.1.3	Die Aminoderivate 196-199	64
10.2	Testversuche der Enin- Ringumlagerungs- Kreuzmetathesereaktionen	66
10.3	Enin- Ringumlagerungs- Kreuzmetathesereaktionen der Propargylmalonatsäurederivate mit Ethylen als Metathesepartner	71
10.4	Enin- Ringumlagerungs- Kreuzmetathesereaktionen der Propargyletherderivate mit Ethylen als Metathesepartner	72
10.5	Enin- Ringumlagerungs- Kreuzmetathesereaktionen der Propargylamidderivate mit Ethylen als Metathesepartner	73
10.6	Enin- Ringumlagerungs- Kreuzmetathesereaktionen der Propargylamidderivate mit substituierten Olefinen als Metathesepartner	75
11	Zusammenfassung	80
12	Ausblick	80
13	Abkürzungen	81
14	Experimenteller Teil	84
14.1	Generelle Methoden und Materialien	84
14.2	Versuchsvorschriften zu Kapitel I	86
14.3	Versuchsvorschriften zu Kapitel II	118
15	Literaturverzeichnis	156

Kapitel I:

Synthese des geschützten Nonenolids Herbarumin I durch Kreuzmetathese

1 Einleitung

Wie bedeutend mittlere Ringe in der organischen Chemie sind, zeigt die große Anzahl an biologisch wichtigen cyclischen Naturstoffen und die Fülle an Totalsynthesen, deren Potential in einer Reihe von Übersichtsartikeln Rechnung getragen wurde.^[1-3] Kontinuierlich werden neue acht- bis elfgliedrige cyclische Naturstoffe entdeckt - Kohlenwasserstoff- und Heterocyclen - die für die analytische, wie auch für die synthetische Chemie interessante Aufgabenstellungen bereit halten. Die Strukturaufklärung durch spektroskopische und chromatographische Methoden, die Prüfung der chemischen und biologischen Eigenschaften oder der möglichst elegante und kostengünstige Zugang zum Naturstoff und seinen - unter Umständen pharmazeutisch relevanten - Derivaten durch organische Synthese ist nur ein kleiner Ausschnitt aus den möglichen Arbeitsbereichen, die die Entdeckung eines neuen Naturstoffs mit sich bringt.

1.1 Die Familie der zehngliedrigen Lactone: Nonenolide

Die zehngliedrigen Lactone nehmen im Gebiet der mittleren Ringe mit ihren bis heute rund 55 bekannten Strukturen einen eher kleinen, aber dennoch beachtenswerten Raum ein. Sie wurden bei der Isolierung von Metaboliten aus Organismen mit biologisch interessanten Eigenschaften, bei biologischen Assays auf der Suche nach antibiotisch aktiven Substanzen und bei chemischen Screenings entdeckt. Bemerkenswert ist, dass Nonenolide als Sekundärmetaboliten von Mikroorganismen, Pflanzen und auch Tieren isoliert wurden. Die biologische Rolle, welche die Nonenolide in den betreffenden Organismen spielen, ist nur ansatzweise bekannt. So konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass die meisten Nonenolide aus Polyketiden gebildet werden,^[4] auch konnte die Biosynthese von Achaetolid A50 durch Fütterung der entsprechenden Organismen mit ¹³C-markierten Acetaten teilweise aufgeklärt werden.^[4]

Der am längsten bekannte Naturstoff, der ein Oxadecan-2-on-Gerüst aufweist, ist ein Jasmin-Ketolacton, der 1942 aus dem Öl der *Jasminum grandiflorum* isoliert worden ist.^[5] Die

Strukturaufklärung gelang 20 Jahre später durch Stoll *et al.*^[6] Erst 1975 isolierten Ishida und Wada die nächsten Nonenolide, die Diplodialide A-D.^[7] Die Lactone sind mikrobiologischen Ursprungs und wirken als Steroid-Hydroxylase-Inhibitoren.

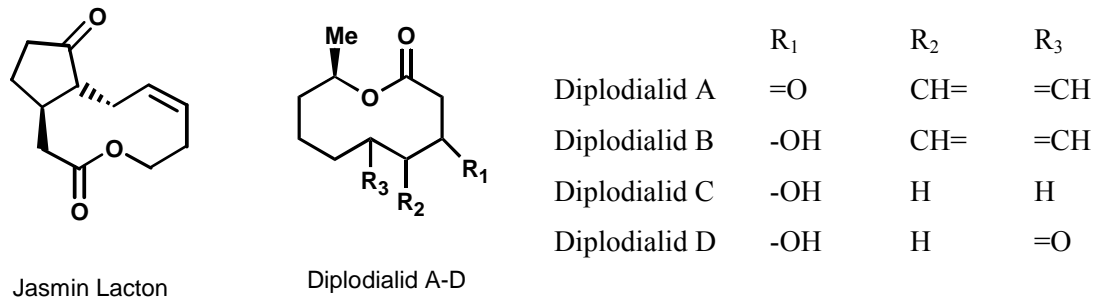


Abbildung 1: *Verschiedene Nonenolide, Teil 1.*

Bis heute werden laufend neue Nonenolide isoliert und mit Hilfe von spektroskopischen Methoden, häufig in Kombination mit der Darstellung von Teilstrukturen oder Totalsynthesen, beziehungsweise durch Degradation der isolierten Substanz aufgeklärt. Als exemplarische Vertreter sind in Abbildung 2 Decarestrictin B und D aus der 13 Substanzen beinhaltenden Familie der Decarestrictine A – K dargestellt. Sie alle haben inhibitorische Effekte auf die Cholesterol Biosynthese.^[8] Das Trichlogoniolid Lacton gehört zu den zehngliedrigen Lactonen mit der komplexesten Struktur und wurde von Bohlmann *et al.* 1981 bis 1984 isoliert und analysiert.^[9]

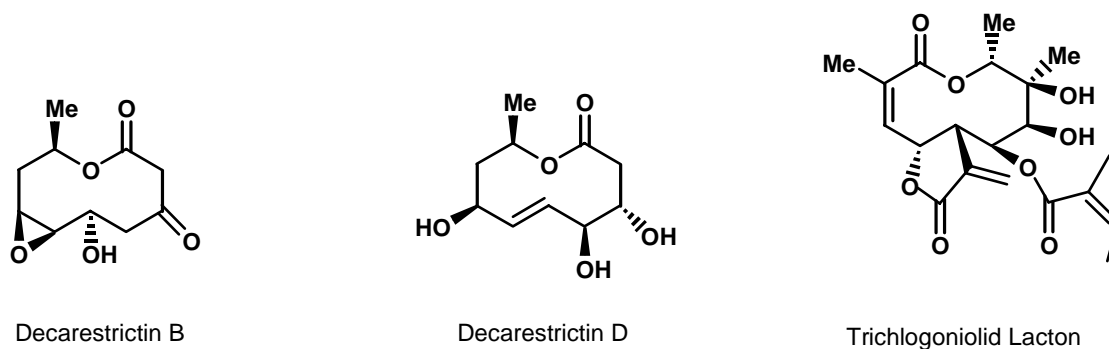
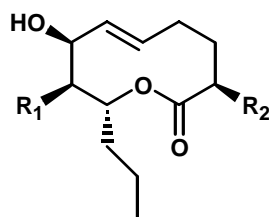


Abbildung 2: *Verschiedene Nonenolide, Teil 2.*

1.2 Herbarumin I, II und III

Herbarumin I - III wurden aus dem Pilz *Phoma Herbarum* isoliert.^[10, 11] Unter dem Namen *Phoma* werden rund 2000 Pilzarten vereint, viele davon sind als Phytopathogene bekannt. Sie greifen wirtschaftlich wichtige Pflanzen an und schädigen Blätter, Stiele und Früchte.^[12]

Phoma Herbarum ist weltweit verbreitet und kommt auf Pflanzen, in der Erde und im Wasser vor. Durch eine Extraktion mit Ethylacetat konnte ein Substanzgemisch isoliert werden, das Bioaktivität zeigte. Die Fraktionierung dieses Extrakts führte im Jahre 2000 zu den beiden Nonenoliden Herbarumin I und II^[10] und 2003 zu Herbarumin III.^[11] Die drei Lactone zeigten signifikante phytotoxische Effekte in einem Versuch mit Samen der *Amaranthus hypochondriacus*, der IC₅₀-Wert von Herbarumin III betrug 35.5 µg/ml,^[11] der eines Extrakts aus *Phoma Herbarum* war mit 5.43×10^{-5} µg/ml^[10] besonders gering. In einem zweiten biochemischen Versuch interagierten Herbarumin I, II und III mit Calmodulin in bovinen Hirnzellen und verhinderten die Aktivierung des Calmodulin-abhängigen Enzyms cAMP Phosphodiesterase. Dies bewirkte, dass der [Ca]²⁺-Anteil in der Zelle stieg und die Versorgung durch Phosphat ausblieb, was über längere Zeit zur Apoptose führte.^[11] Die hohe Bioaktivität sowie die Variabilität des Grundgerüsts, das eine Vielzahl an Derivatisierungsmöglichkeiten zulässt, macht die Familie der Herbarumine zu einer vielversprechenden Leitstruktur auf der Suche nach neuen phytotoxischen Substanzen.



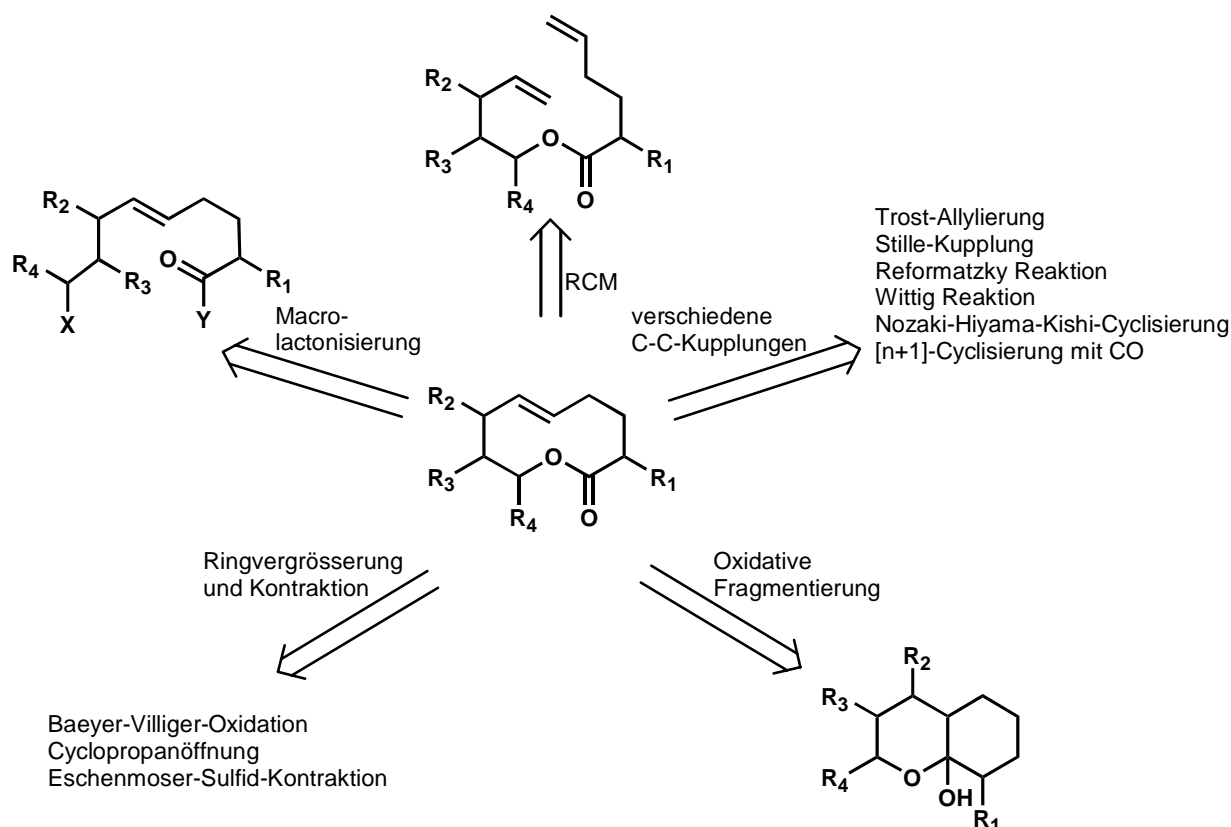
	R ₁	R ₂
Herbarumin I	OH	H
Herbarumin II	OH	OH
Herbarumin III	H	H

Abbildung 3: Herbarumin I - III.

1.3 Aufbau von Nonenoliden

Prinzipiell stehen für den Aufbau von Ringen drei Möglichkeiten zur Verfügung: Cycloaddition, Ringumwandlung und Cyclisierungsreaktion. Die Ringgröße ist entscheidend für die Wahl des Reaktionstyps, da der Entropie-Effekt (Wahrscheinlichkeit der Begegnung der Kettenenden) und der enthalpische Einfluss (Spannungsentwicklung im Übergangszustand) in ihrem Zusammenspiel ausschlaggebend für das Gelingen der

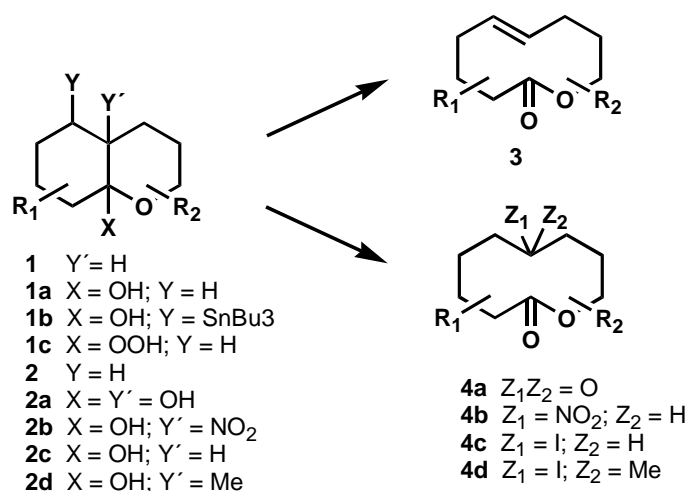
Ringbildung sind. Der enthalpische Einfluss wird unterteilt in die Torsionsspannung der Einfachbindungen (Pitzer Spannung), der Deformation der Bindungswinkel von ihrem optimalen Wert (Baeyer-Spannung) und der transannularen Spannung. Während der Ringschluss von fünf- bis siebengliedrigen Ketten vor allem vom Phänomen der Entropie und die Bildung großer Ringe von jenem der Enthalpie begünstigt ist, profitieren Ringe mittlerer Größe von keinem der beiden Effekte und sind daher am schwierigsten zu generieren. Nonenolide gehören als zehngliedrige Cyclen zur Familie der mittleren Ringe. Wie in Schema 1 aufgezeigt, sind in den letzten 30 Jahren eine Vielzahl an Versuchen unternommen worden, 10gliedrige Ringe aufzubauen.^[2, 3, 13] Zusammenfassend können die Darstellungsmöglichkeiten der Nonenolide in a) oxidative Fragmentierung, b) C-C-Bindungskupplung, c) Ringvergrößerung, Ringkontraktion, d) Macrolactonisierung und e) Ringschlussmetathese unterteilt werden.



Schema 1: Aufbau von Nonenoliden.

1.3.1 Oxidative Fragmentierung

Chronologisch betrachtet wurde die Darstellung von Nonenoliden zuerst *via* oxidative Fragmentierung in Angriff genommen, dan bereits in den 60er Jahren von Rapp *et al.*^[14] ähnliche Strukturen durch diese Methode erfolgreich aufgebaut worden sind. Die Hemiacetale **1a** und **1b** wurden unter Verwendung von Bleitetraacetat oder Iodbenzoldiacetat zum entsprechenden Macrolacton **3** fragmentiert,^[15] beim Hydroperoxid **1c** wurden Eisensulfat und Kupferacetat eingesetzt.^[16] Die σ -Brücke von **2a** wurde ebenfalls mit Bleitetraacetat^[17] geöffnet und in der Folge wurde Lacton **4a** generiert. Bei **2b** wurde alternativ 2-Aminoethanol, katalytische Mengen an Tetrabutylammoniumfluorid oder Natriumhydrid^[18] zur Darstellung von **4b** verwendet. **2c** und **2d** ergaben die entsprechenden Iodlactone **4c** und **4d** unter Zusatz von Iodbenzoldiacetat^[19] beziehungsweise dem Auxiliargemisch von Quecksilber(II)oxid / Iod / Pyridin (Schema 2).^[20]

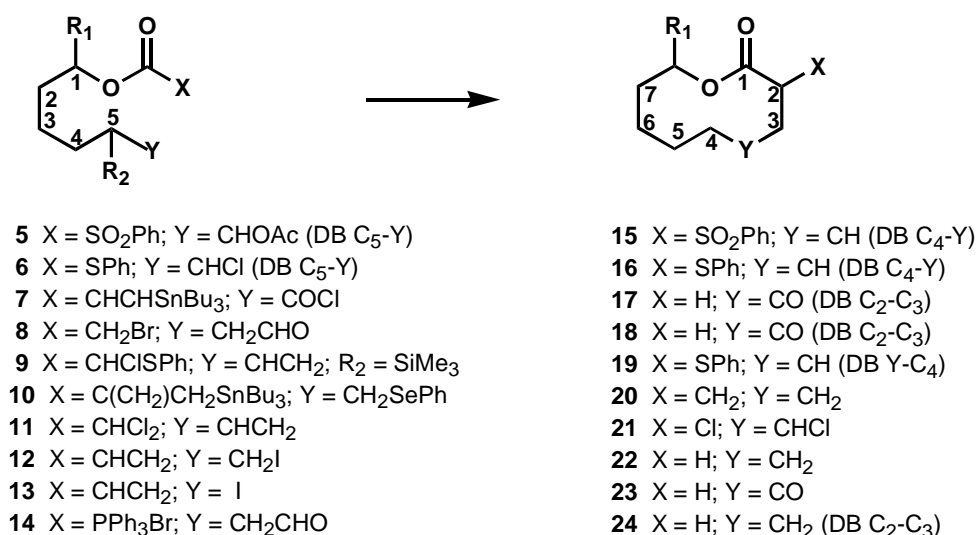


Schema 2: Darstellung von Nonenoliden durch oxidative Fragmentierung.

1.3.2 C-C-Kupplungsreaktionen

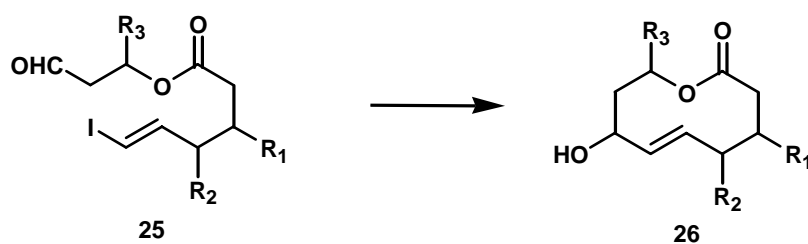
Im Zusammenhang mit der Entwicklung der metallkatalysierten Kupplungsreaktionen in den späten 70er Jahren wurde versucht, Nonenolide durch C-C-Bindungsknüpfung aufzubauen. Die palladiuminduzierte Kreuzkupplung von **5** beziehungsweise **6** mit Kaliumhexamethyldisilazanen führte zu Lacton **15** und **16** in guten Ausbeuten.^[21] Andererseits erwies sich die Stille-Kupplung mit Edukt **7** als problematisch, so dass **17** nur in 15 % Ausbeute isoliert werden konnte.^[22] Die durch Samariumdiodid^[23] oder

Diethylaluminiumchlorid^[24] induzierte Reformatzky-Reaktion setzte elegant Aldehyd **8** in Nonenolid **18** um. Das ungesättigte Lacton **19** wurde durch eine Lewisäure-induzierte Cyclisierung des Allylsilans **9** erhalten.^[25] Allylstannan **10** cyclisierte durch Zinnhydrid auf radikalischem Weg zu **20**,^[26] der Dichlorester **11** in Anwesenheit von Kupfer(I)chlorid zum Dichlornonenolid **21**,^[27] und das Iodacrylat **12** mit Natriumcyanoborhydrid zum entsprechenden Lacton **22**.^[28] In einer [n+1] Ringerweiterung wurde der Acrylester **13** mit Kohlenmonoxid als C₁-Baustein durch Tris(trimethylsilyl)silan-induzierte Macrocyclisierung zum Ketononenolid **23** umgewandelt.^[29] Die Anwendung einer intramolekularen Wittig Reaktion als nichtmetallkatalysierte C-C-Bindungkupplung setzte **14** zu einem Produktgemisch um, in dem Dimere und Trimere gegenüber dem gesuchten Produkt **24** überwogen.^[30]



Schema 3: Aufbau von Nonenoliden durch C-C-Kupplungsreaktionen.

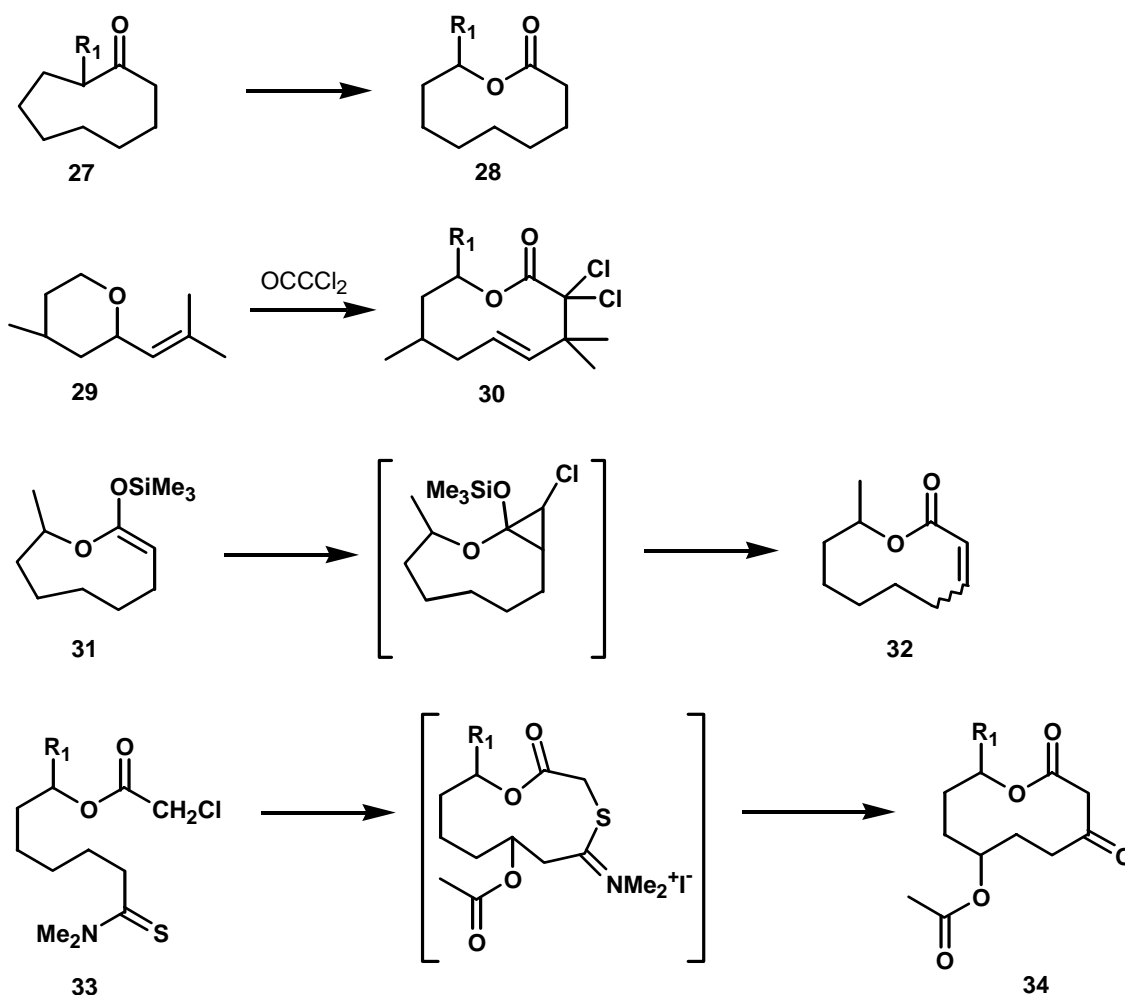
Der Versuch, die Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion^[31] zur Macrocyclisierung einzusetzen, führte ausgehend von **25** entweder zu moderaten Ausbeuten oder zu einem Diastereoisomerengemisch des neu gebildeten Alkohols **26**.^[32]



Schema 4: Aufbau von Nonenoliden durch die Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion.

1.3.3 Ringvergrößerung / Ringkontraktion

Für den Aufbau von Nonenoliden sind auch einige Ringvergrößerungen und Ringkontraktionen literaturbekannt. Eine Variante stellt die Baeyer-Villiger-Oxidation dar, mit der das neungliedrige Keton **27** direkt in das zehngliedrige Lacton **28** umgewandelt wurde.^[33] Eine andere Methode haben Bellu *et al.* mit der Erweiterung des cyclischen Allylethers **29** mit Dichlorketen zum Nonenolid **30** untersucht.^[34] Im Falle des Octenolids **31** fand die Ringerweiterung *via* Cyclopropanierung der Doppelbindung statt, wobei das hochreaktive, vierfach substituierte Cyclopropan direkt zu **32** umlagerte.^[35] Ireland und Mitarbeiter haben die Eschenmoser-Sulfid-Kontraktion angewandt und erhielten ausgehend von dem Thioamid **33** den Macrocyclus **34**.^[36]

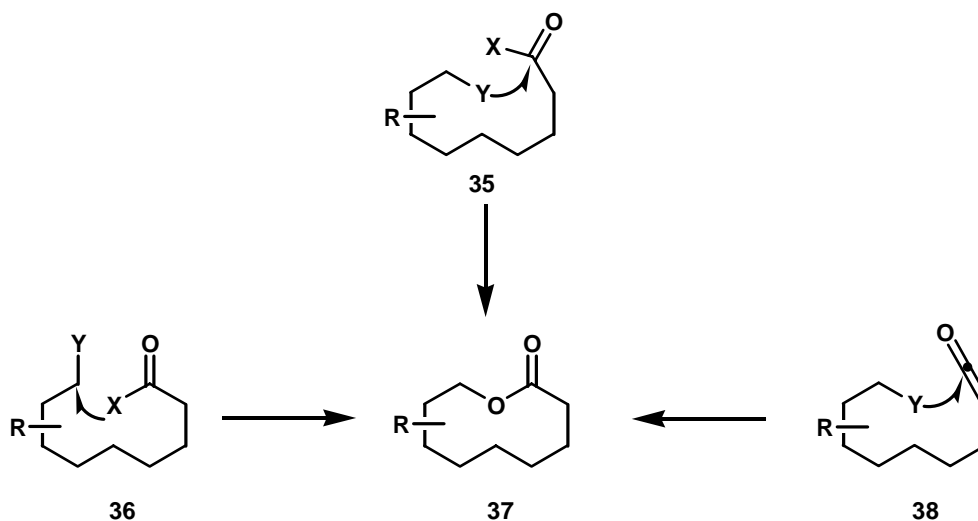


Schema 5: Aufbau von Nonenoliden durch Ringvergrößerung und Kontraktion.

1.3.4 Macrolactonisierung

Die Macrolactonisierung ist die wichtigste Strategie zum Aufbau cyclischer Ester des Typs **37** (Schema 6). Grundsätzlich stehen dabei zwei Varianten zur Verfügung: a) der nucleophile Angriff der Hydroxygruppe an die Carbonylfunktionalität unter Abspaltung der Fluchtgruppe X in **35** oder b) die nucleophile Substitution von Y durch ein Carboxylderivat (**36**). Im Falle von a) wird die Säure häufig durch die *in situ* Erzeugung eines gemischten Anhydrids aktiviert, wie zum Beispiel durch die Umsetzung mit Trifluoroacetanhydrid,^[13, 37] *p*-Trifluoromethylbenzoylanhydrid^[38] oder mit Yamaguchis Trichlorobenzoat.^[39-42] Alternativ kann die Säurefunktionalität auch temporär durch *N*-Methylpyridinium Salze (Mukaiyama-Methode),^[13, 43] mit den Kupplungsreagenzien DCC / DMAP,^[13] Trichlorotriazin,^[42, 44] oder *via* Thiolester wie zum Beispiel Coreys Pyridinthiolat (X = SPy)^[45] aktiviert werden. Es wurde ebenfalls von einem ω -Hydroxyketen des Typs **38** berichtet, das durch die Thermolyse eines Ethylalkenylethers^[46] oder Dioxolenons^[47] erzeugt wurde und spontan zu dem entsprechenden Macrocyclus reagierte.

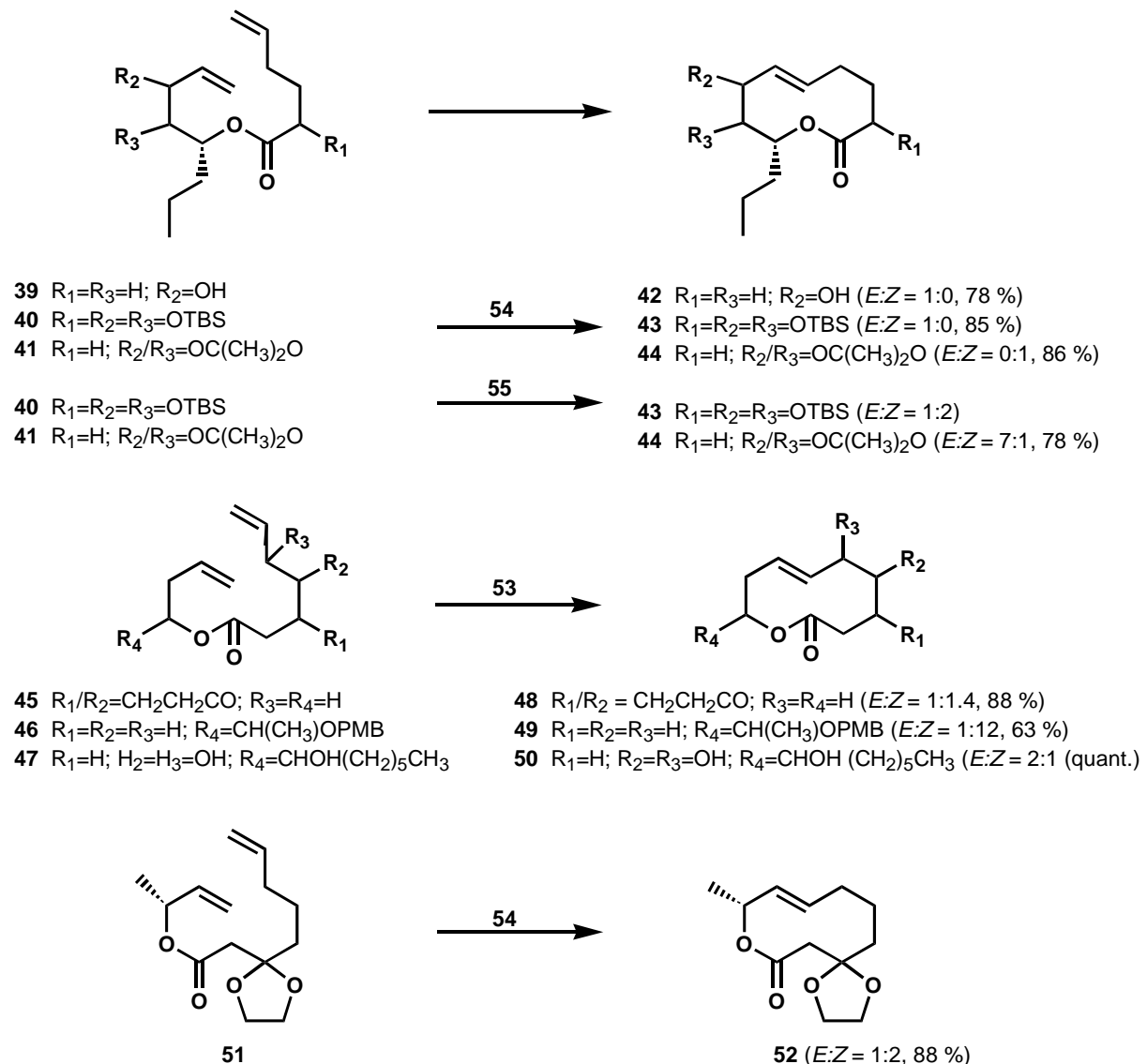
Im Fall b) kann eine Cyclisierung auch durch den Angriff der Säurefunktionalität auf eine aktivierte Hydroxygruppe bewirkt werden, die dabei meist in Form eines Mesylats oder Triflats vorliegt. Ebenso eignen sich Halogensubstituenten als effiziente Abgangsgruppen (**36**).^[13, 48]



Schema 6: Aufbau von Nonenoliden durch Macrocyclisierung.

1.3.5 Ringschlussmetathese

Die modernste Methode Macrolactone aufzubauen ist die Ringschlussmetathese (RCM). In den letzten fünf Jahren sind zahlreiche Totalsynthesen, mit dem Ziel ein Nonenolid *via* RCM darzustellen, publiziert worden.^[2] Abhängig von der Position der Doppelbindung im cyclisierten Molekül und den Nachbarsubstituenten unterschieden sich die Resultate bezüglich Ausbeute und *E/Z*-Selektivitäten erheblich. Auch scheint der Katalysator einen großen Einfluss auf beide Faktoren zu haben.



Schema 7: Aufbau von Nonenoliden durch Ringschlussmetathese.

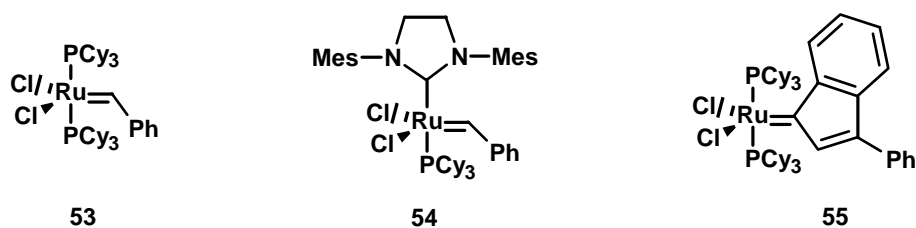


Abbildung 4: Metathesekatalysatoren.

In Schema 7 sind 3 Gruppen an möglichen Nonenolid-Vorläufer aufgeführt. Bei den Edukten **39** – **41** befindet sich die Doppelbindung zwischen C-5 und C-6, bei **45** – **47** zwischen C-6 und C-7 und bei **51** zwischen C-7 und C-8.

Eine erstaunliche Synthese von Herbarumin III (**39**) wurde dieses Jahr von Gurjar *et al.* mit einer nicht genannten Menge an Katalysator **54**^[49, 50] durchgeführt, wobei bei einer Ausbeute von 78 % nur das (*E*)-Isomer **42** isoliert wurde. Der Versuch der Cyclisierung mit Katalysator **53**^[51] führte zu einer Ausbeute von 36 % des (*E*)-Isomers.^[52] Das geschützte Triol **40** wurde mit 20 mol% des Katalysators **54** zum analogen (*E*)-Nonenolid **43** umgesetzt, wurde andererseits Katalysator **55** verwendet, resultierte ein *E/Z*-Gemisch von 1:2 des Cyclus.^[53] Gegenteilige Ergebnisse erhielt Fürstner *et al.* bei der Umsetzung von **41**. Wurde Katalysator **54** verwendet, resultierte das reine (*Z*)-Produkt **44**, bei Einsatz von **55** ein *E/Z*-Verhältnis von 7:1.^[54] Die Verwendung von Katalysator **53** führte bei **45** und **46** zu einem *E/Z*-Verhältnis von 1:1.4 (beziehungsweise 1:2.5 bei Verwendung von Toluol anstelle von Dichlormethan) bei **48**^[55, 56] und 1:12 bei **49**.^[56, 57] Der Vorläufer **47** von Microcarpalid **50** wurde einer RCM unterworfen, wobei sich unter Zusatz von Katalysator **54** fast exklusiv das (*Z*)-Isomer, unter Katalysator **53** ein *E/Z*-Gemisch von 2:1 ausbildete.^[58] Singh *et al.* schließlich synthetisierten eine Vorstufe von Diplodialid A (**52**) ausgehend von **51** mit einem *E/Z*-Gemisch von 1:2 bei der Verwendung von **54**, nachdem der Einsatz von **53** zu einem Produktgemisch geführt hatte.^[59, 60]

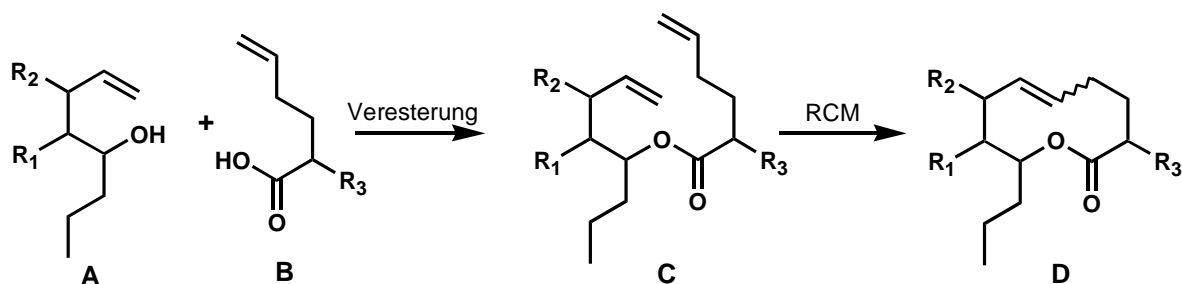
Allgemeine Tendenzen, an welcher Position eine Cyclisierung favorisiert ist, welcher Katalysator *E*- beziehungsweise *Z*-Isomerenbildung begünstigt und welchen Einfluss die Nachbarsubstituenten haben, lassen sich bisher nicht erkennen.

Neuere Veröffentlichungen von Fürstner *et al.*^[54] und Grubbs *et al.*^[60] beschreiben das Unterfangen, *via* Molecular Modelling das jeweils energetisch höher gelegene Isomer zu ermitteln, um anschließend durch kinetische Kontrolle mit einem wenig reaktiven Katalysator eine RCM zum thermodynamisch instabileren Produkt durchzuführen. Allerdings befinden diese Untersuchung noch in ihren Anfängen. Die Synthesepaltung eines Nonenolids *via* RCM

bleibt somit ein schwieriges Unterfangen und Aussagen über zu erwartende Ausbeuten an gesuchtem Isomer sind bis *dato* nahezu unmöglich.

2 Motivation und Synthesekonzept

Herbarium I - III wurden in den bis *dato* publizierten Totalsynthesen^[52-54, 61] mit einer einheitlichen Syntheseroute aufgebaut. Der Pentenol-Baustein **A** wurde enantioselektiv dargestellt, dann mittels einer Veresterung mit der käuflichen Hexensäure **B** beziehungsweise einem analogen Derivat zu **C** verknüpft und schließlich durch eine RCM zum Lacton **D** cyclisiert (siehe Schema 8). Dies führte zu den in Kapitel 1.3.5 beschriebenen, nicht vorhersagbaren *E/Z*-Isomerengemische.

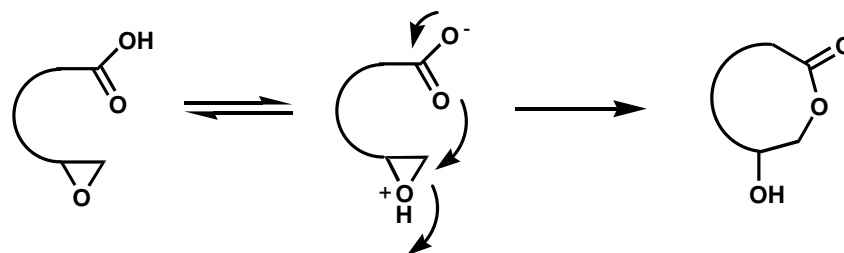


Schema 8: Herkömmliche Synthesestrategie für Herbarumin I - III.

In der vorliegenden Arbeit sollte ein alternativer Ansatz untersucht werden. Wir waren daran interessiert, durch eine neue Strategie einerseits die Möglichkeiten der Herbarumin-Synthesen zu erweitern, andererseits eine Alternative zu den gängigen Lactonisierungsreaktionen (siehe Kapitel 1.3) zu eröffnen.

Die Doppelbindung sollte mit einer Kreuzmetathesereaktion (CM) aufgebaut und der Ring anschließend zwischen der Hydroxy- und der Säurefunktionalität geschlossen werden. Die Unwägbarkeit der RCM als Cyclisierungsmethode bezüglich der unvorhersehbaren *E/Z*-Isomerengemische sollte so umgangen werden. Der Einsatz der CM wurde durch Studien gerechtfertigt, die eine von den α -Substituenten abhängige Bevorzugung der Ausbildung einer *E*- beziehungsweise *Z*-Doppelbindung belegen, und so aus der CM einen planbaren Syntheseschritt machen.^[49, 62, 63] Mit dem Einsatz einer CM sollte ein gespannter 10gliedriger Ring mit einer selektiven *trans*-Doppelbindung aufgebaut werden können.

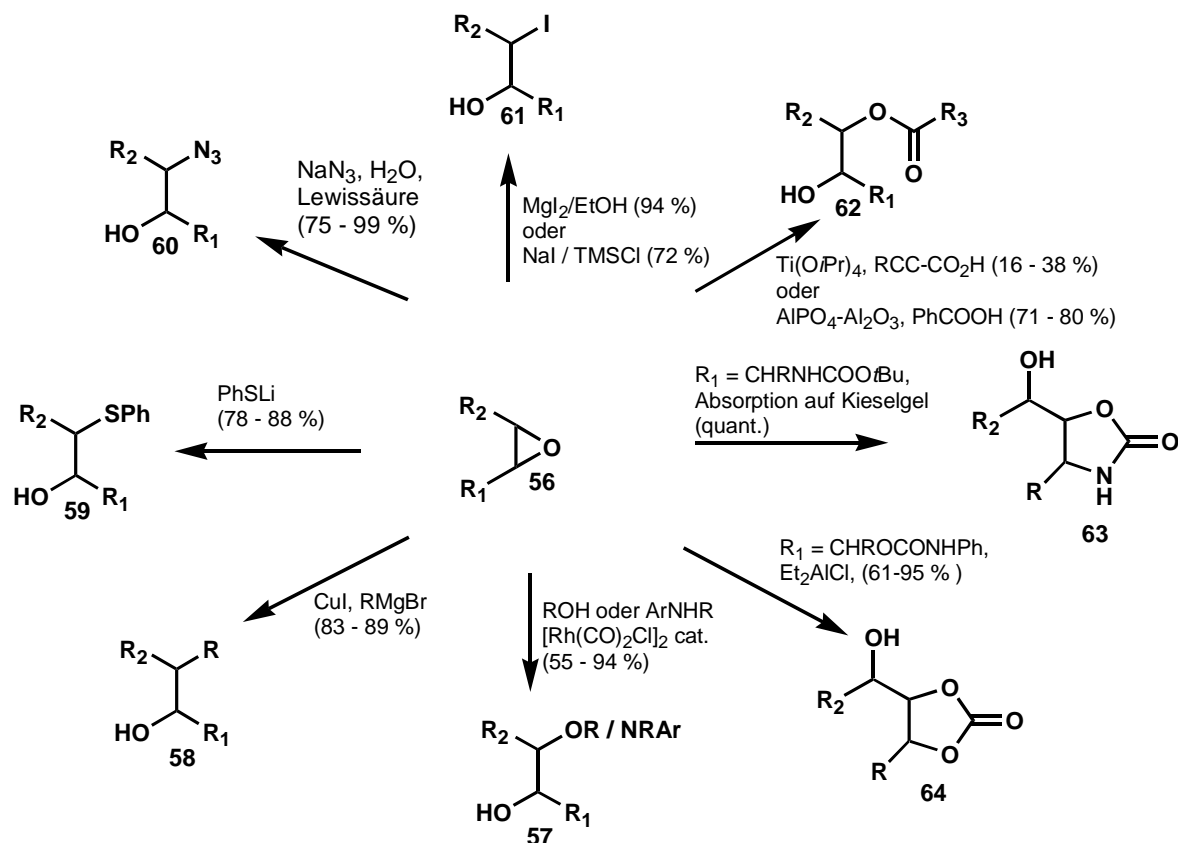
In einem ersten Ansatz sollte die anspruchsvolle Strategie verfolgt werden, die Cyclisierung auf einem noch nicht bekannten Syntheseweg zu erreichen, nämlich durch den intramolekularen Angriff einer Säurefunktionalität auf ein Epoxid.



Schema 9: Neue Synthesestrategie für Herbarumin I - III.

Epoxide sind wertvolle Intermediate in der organischen Synthese, wobei meist ihre nucleophile Öffnung zu *trans*-ständigen 1,2-difunktionalisierten Systemen synthetisch genutzt wird. Eine große Anzahl an Nucleophilen wird zur Addition an Epoxide eingesetzt, um so eine Vielzahl an Bausteinen mit unterschiedlichsten Substituenten zu generieren. In Schema 10 werden einige exemplarische Beispiele der Oxiranöffnung aufgezeigt.

Lautens *et al.* setzten Alkohole und aromatisch Amine unter Zusatz eines Rhodiumkatalysators mit Vinylepoxiden um und erhielten in guten Ausbeuten die *trans*-1,2-Additionsprodukte **57**.^[64, 65] Eine andere Möglichkeit der Aktivierung verwendeten Safavi und Mitarbeiter, indem sie Epoxid und Alkohole mittels einer Platinanode umsetzten (**57**).^[65] Grignardreagenzien unter Zusatz von Kupferiodid öffneten ebenfalls enantiomerenreine Epoxide, wobei Produkte vom Typ **58** mit hohem Enantiomerenüberschuss entstanden (ee > 98 %).^[66] Ausgehend von Diphenylphosphinoxid-Epoxiden fand die Epoxidöffnung mit Lithiumphenylsulfiden an der weniger gehinderten Stelle statt, und es entstanden β -Hydroxyallylsulfide **59**.^[67] Zum Aufbau von β - und γ -Aminosäuren wurden 2,3- und 3,4-Epoxymethylester mit Aziden regioselektiv in Position 3 beziehungsweise 4 (**60**) geöffnet,^[68] während der Zusatz von Lewisäuren zu einer Chelatisierung mit der 2,3-Epoxysäure führte, und die Epoxidöffnung in Position 2 stattfand.^[69] Ein erstaunliches Phänomen zeigten Weavers *et al* auf, indem sie einen Epoxyester einmal mit Magnesiumiodid in Diethylether zum C-3-Iodid (**61**) und einmal mit Natriumiodid und Trimethylsilylchlorid in Acetonitril zum C-2-Iodid regioselektiv umsetzten.^[70] Die Öffnung eines Epoxids mit Acetylsäure gelang trotz Komplexbildung mit Ti(OiPr)₄ nur in mäßigen Ausbeuten,^[70] der Zusatz von AlPO₄-Al₂O₃ andererseits führte bei Methyl- und Ethylepoxyestern zu regioselektiven Produkten **62** mit guten Ausbeuten.^[71] In beiden Fällen wurden konjugierte Säuren verwendet, was die mäßige Nucleophilie der Säuren steigerte. Die Epoxidöffnung unter Ausbildung eines Oxazolidinons **63**^[72] oder eines Carbonats **64**^[73, 74] stellte eine weitere interessante Möglichkeit dar, durch eine nachfolgende Entschützung diastereoselektive Aminodiole beziehungsweise Triole herzustellen.



Schema 10: Möglichkeiten der Epoxidöffnung.

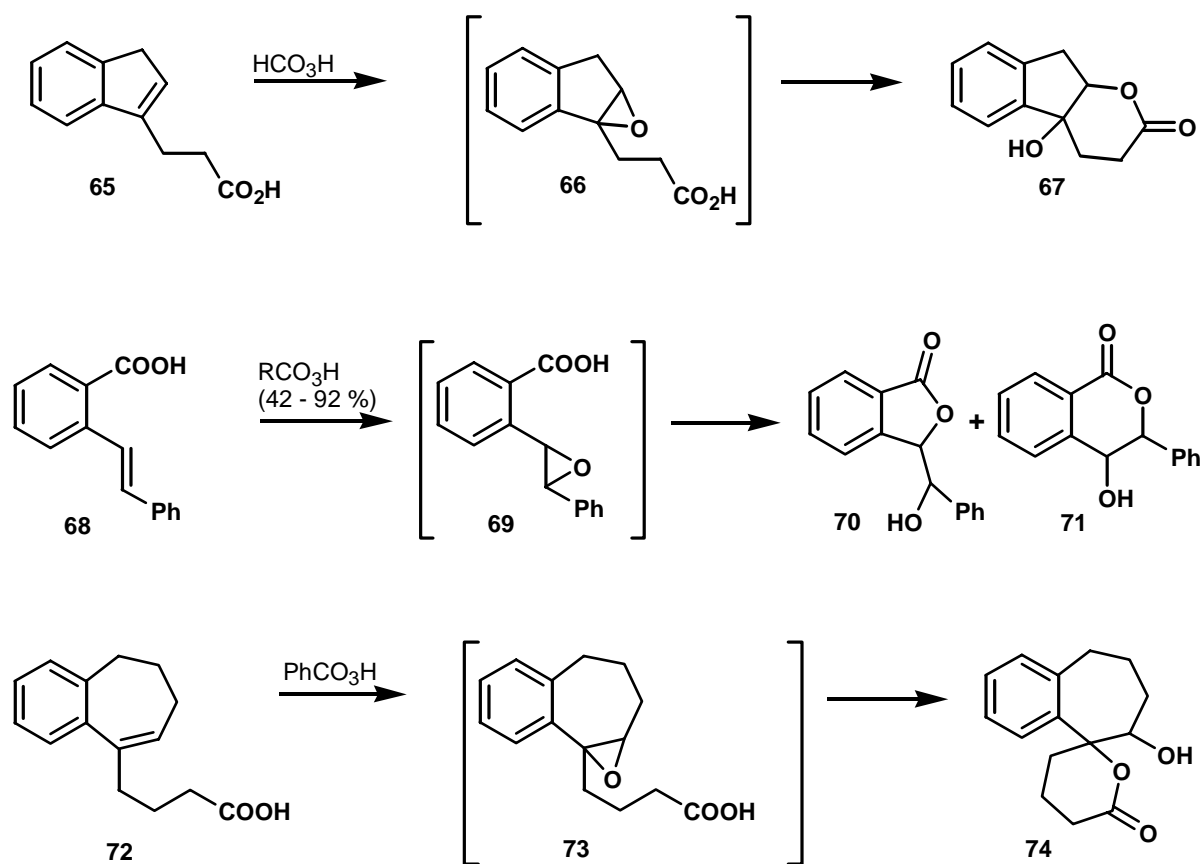
Unsere Strategie sah analog den beiden Beispielen **63** und **64** eine intramolekulare Oxiranöffnung unter Ausbildung eines neuen Cyclus vor. In den beschriebenen Fällen^[72] wurden dabei nucleophile Urethane unter aciden Bedingungen (Kieselgel beziehungsweise Lewissäuren) umgesetzt. Der Einsatz einer Säure als Nucleophil ist – da bedeutend weniger reaktiv – anspruchsvoller. Die folgenden Beispiele in Schema 11 zeigen dennoch die Durchführbarkeit auf.

Howell und Taylor publizierten 1958 einen intramolekularen Angriff der Säurefunktionalität **65** auf ein *in situ* generiertes Oxiran **66**, um so zum tricyclischen Lacton **67** zu gelangen.^[75]

Berti versuchte die Stilbensäure **68** mit Persäure zum analogen Epoxid **69** umzufunktionalisieren, erhielt dabei aber direkt die isomeren Lactone **70** und **71**.^[76]

Ähnliches berichteten Crabb und Schoefield, die nach der Epoxidierung von **72**, ohne **73** analytisch erkennen zu können, direkt das Spirolacton **74** isolierten.^[77] Die Intermediate mit einem Epoxid und einer Carbonsäurefunktionalität stellten somit in allen Publikationen instabile Verbindungen dar, die als Zwischenstufe zum Aufbau eines Fünf- oder Sechsrings

dienten. Beispiele eines isolierbaren Oxirans vom Typ **66** oder der Ausbildung von Ringen anderer Ringgrößen sind bis *dato* nicht veröffentlicht worden.

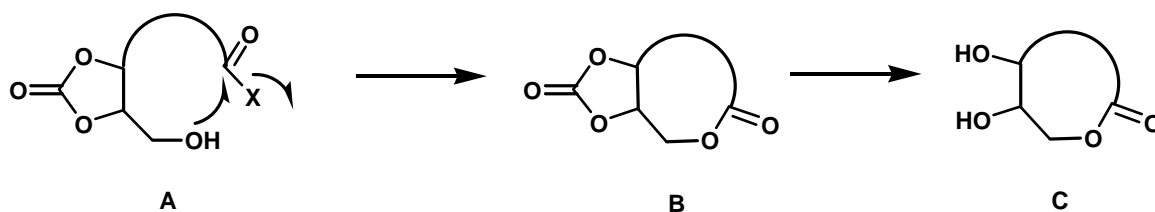


Schema 11: Intramolekulare Epoxidöffnung durch eine Säurefunktionalität.

Im Unterschied zu den publizierten Varianten der Oxiranöffnungen durch eine Säure sah unsere Strategie die Herstellung eines stabilen Epoxids in einem frühen Syntheseschritt vor. In der Folge sollte der Aufbau der Doppelbindung durch eine CM durchgeführt und die Carbonsäurefunktionalität geschützt werden. Die freie Säure sollte dann in Analogie zu den veröffentlichten Beispielen durch einen intramolekularen Angriff auf das Epoxid zum gewünschten Naturstoff cyclisieren (Schema 9). Da der Schlüsselschritt dieser Strategie die Bildung eines weder entropisch noch enthalpisch favorisierten Zehnrings durch eine bis *dato* unbekannte Art der Öffnung eines Epoxids darstellte, wurde zusätzlich ein alternativer Synthesepfad entworfen, der eine möglichst große Anlehnung an die bereits vorgestellte Strategie aufweisen sollte.

Es sollte ebenfalls ein Oxiran aufgebaut werden, das allerdings noch vor der Kreuzmetathese geöffnet und analog Roush *et al.*^[73, 74] (siehe Schema 10 -> **64**) zum Carbonat umfunktionalisiert werden sollte. Der Ringschluss (**A**) sollte dann durch eine der Macrolactonisierungsvarianten ermöglicht werden (Kapitel 1.3.4).

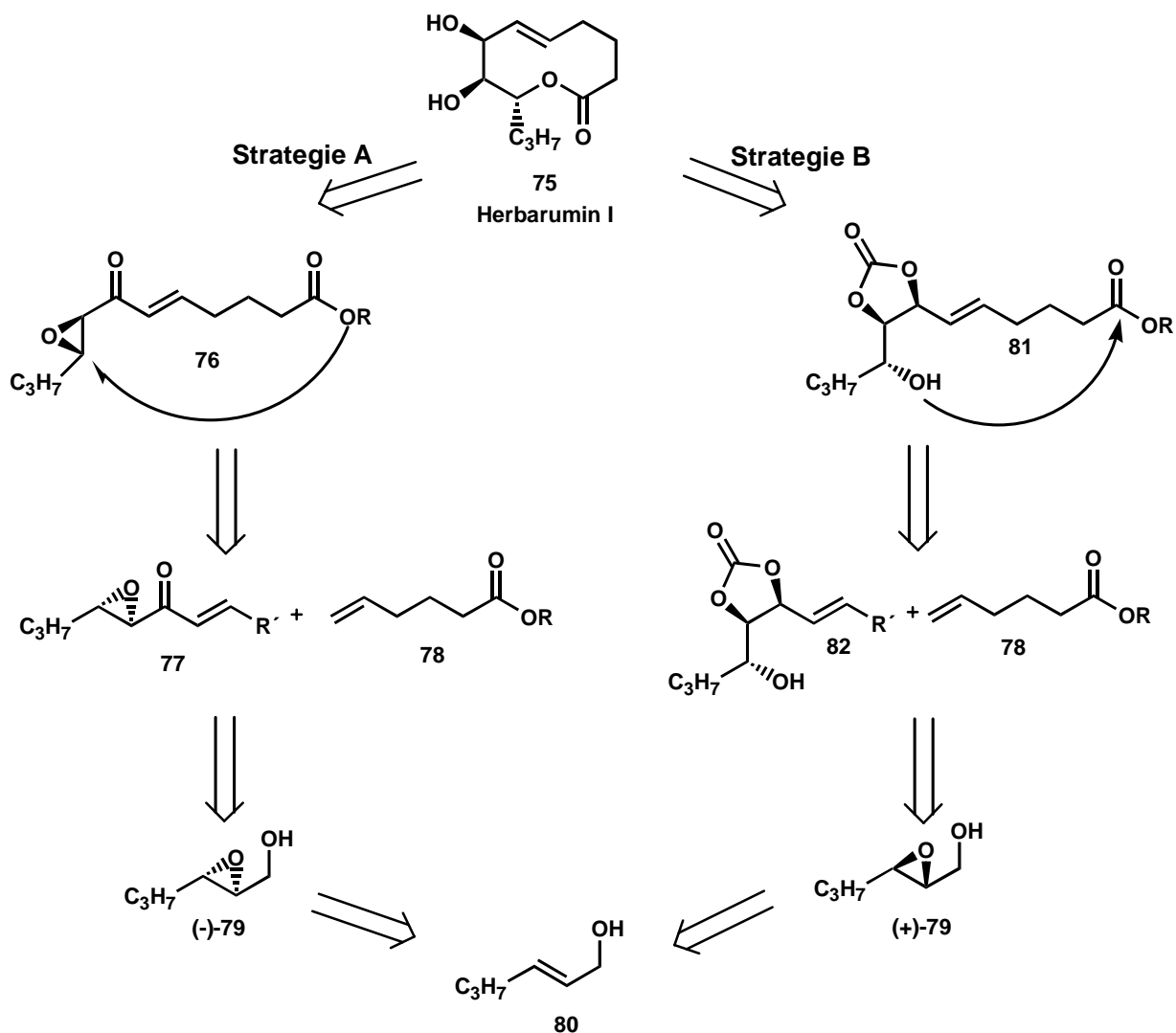
Das Carbonat würde gleichzeitig als Schutzgruppe für das Diol (**B**) dienen, so dass sich eine stringente und gleichzeitig elegante Totalsynthese ohne Umschüttung mit wenigen Stufen durchführen ließe. Obwohl Carbonat und Lacton verwandte Funktionalitäten sind, wurde in verschiedenen Publikationen belegt, dass sich ein Carbonat ohne Öffnung des Lactons selektiv spalten lässt (**C**).^[78-80] Die Synthese der Herbarumine I – III wäre so in sieben Schritten möglich (Schema 12).



Schema 12: Zweite Synthesestrategie zum Aufbau von Herbarumin I - III.

3 Retrosynthetische Analyse

Die formale, retrosynthetische Analyse von Herbarumin I ist in Schema 13 dargestellt, wobei von Anfang an zwei mögliche Konzepte in Betracht gezogen wurden. In beiden Synthesestrategien sollte aus den oben erwähnten Überlegungen die Zielstruktur auf die offenkettige *trans*-Epoxysäure **76** beziehungsweise *trans*-Secosäure **81** zurückgeführt werden, die mittels einer CM aus dem Epoxid **77** oder dem Hydroxycarbonat **82** mit einer gegebenenfalls geschützten Hexensäure **78** aufgebaut werden sollte. Das Oxiran (-)-**79** sollte ausgehend vom käuflichen 2-Hexenol **80** *via* Sharpless-Epoxidierung dargestellt und anschließend alkyliert werden. Das Hydroxycarbonat **82** sollte auf ein analog zu (-)-**79** darzustellendes Sharpless-Epoxid (+)-**79** zurückgeführt werden, das in der Folge zum Urethan umfunktionalisiert und unter Oxiranöffnung zum Carbonat **82** cyclisieren sollte.



Schema 13: Retrosynthetische Analyse von Herbarumin I.

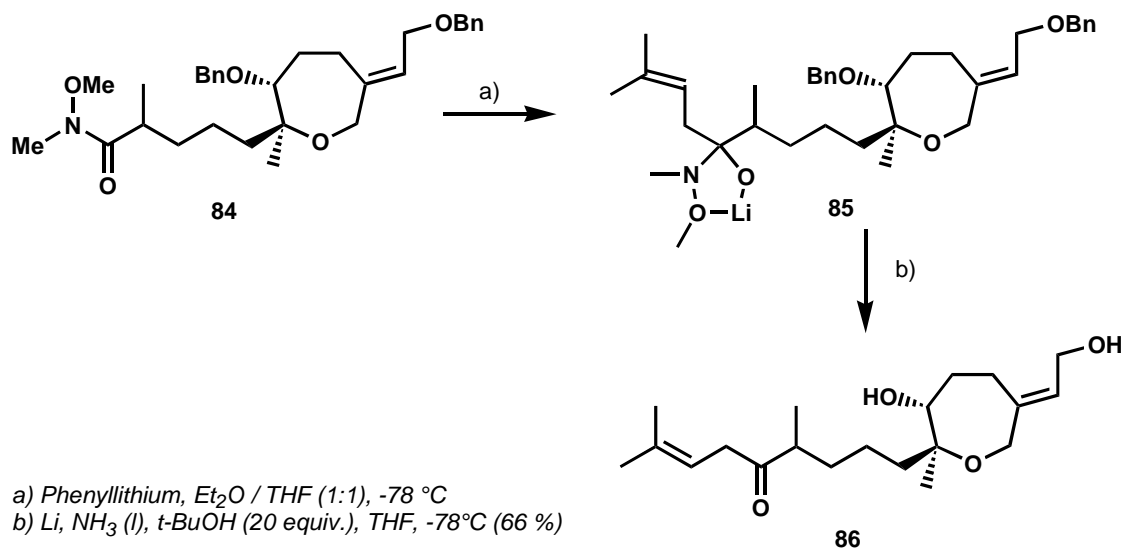
Die Strategien A und B beinhalten einen Kopf-Schwanz beziehungsweise einen Schwanz-Kopf-Angriff des Nucleophils auf das Elektrophil. Das hat zur Folge, dass einerseits ein sp^3 -Zentrum unter Inversion der Konfiguration, andererseits ein sp^2 -Zentrum unter Retention der Konfiguration der chiralen Zentren angegriffen werden sollte. Um das enantiomerenreine Herbarumin I zu erlangen, sollte für Plan A das (*S,S*)-Epoxid (-)-**79**, für Plan B das (*R,R*)-Epoxid (+)-**79** dargestellt werden, was durch den Einsatz von (+)-Tartrat beziehungsweise (-)-Tartrat in der Sharpless-Epoxidierung möglich sein sollte.

4 Synthesestrategien für Herbarumin I

4.1 Studie zur Vinylierung des Weinrebamids **88**

4.1.1 Magnesium- und Cerorganyle

Seit der ersten Veröffentlichung von Nahm und Weinreb^[81] über die Verwendung von *N*-Methoxy-*N*-methylenamiden als Carbonyl-äquivalent wurde diese funktionelle Gruppe in zahlreichen Synthesesequenzen und Totalsynthesen eingesetzt.^[82] Der Nutzen dieses Bausteins liegt in der Möglichkeit, ausgehend von Säurederivaten ohne zusätzliche Oxidationsstufe verschiedenst substituierte Ketone darzustellen. Erklärt wird dies durch das stabile Intermediat, das sich durch die nucleophile Addition an das Amid und die nachfolgende Chelatisierung ausbildet, wodurch die Gefahr einer Zweifachalkylierung unterbunden wird. Ein elegantes Beispiel für die Vielseitigkeit des Weinrebamids lieferten Cossey *et al.*. Sie verwendeten das Weinrebamid als klassisches Hilfsmittel zur Alkylierung von **84** unter Beibehaltung der Carbonylgruppe, wobei das dabei entstandene, stabile, tetraedrische Zwischenprodukt **85** als latente Schutzgruppe der Carbonylgruppe während der Debenzylierung der Hydroxygruppen durch eine Birch Reduktion diente (**86**).^[83]

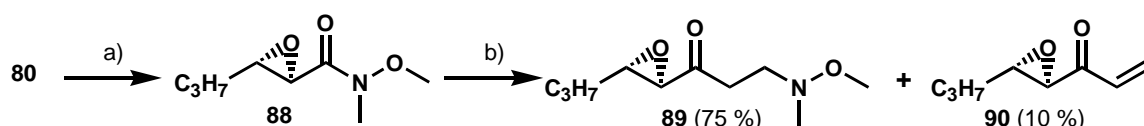


Schema 14: Synthetische Anwendung eines Weinrebamids.

In der vorliegenden Synthesestrategie sollte das Weinrebamid gewählt werden, um eine kontrollierte Monoalkylierung durchzuführen und ohne zusätzliche Oxidationsstufe zu einem Vinylketon zu gelangen.

Die Darstellung des (*R,S*)-Epoxyweinrebamids **88** wurde ausgehend von 2-Hexenol **80** analog den Veröffentlichungen von Liebscher^[84] und Sharpless^[85, 86] durchgeführt.

Die klassische Variante der Vinylierung des Epoxyweinrebamids **88** mittels eines Grignard-Reagenzes wurde bereits mehrfach durchgeführt, unter anderem von Hatakeyama *et al.*,^[87] der ein Dihydroxyheptenweinrebamid alkylierte. Im vorliegenden Fall führte eine analoge Umsetzung zum Produkt **89** durch eine Ethylininsertion zwischen der Carbonylgruppe und der Weinrebunktionalität (Schema 15). Das gesuchte Produkt **90** wurde nur zu 10 % gebildet.



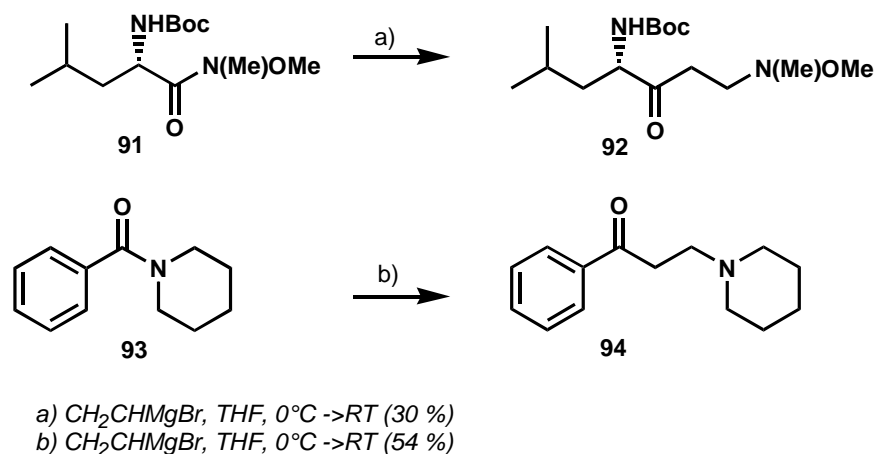
- a) i) $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (1 equiv.), (+)-DET (1.2 equiv.), TBHP (2 equiv.), Molsieb Å4, CH_2Cl_2 (0.65 molar), -78°C , 16 h ((-)-**79**)
 ii) CCl_4 (0.5 molar), CH_3CN (0.5 molar), H_2O (0.3 molar), NaIO_4 (4.1 equiv.), $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2.2 mol%), RT, 2 h (**87**)
 iii) *N,O*-Dimethylhydroxylamin.Hydrochlorid (1 equiv.), DCC (1 equiv.), Et_3N (1 equiv.), CH_2Cl_2 (0.8 molar), $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 20 h (**88**)
 b) Vinylmagnesiumbromid (2 equiv.), THF (0.1 molar), $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 14 h

Schema 15: Vinylgrignard-Addition an das Weinrebamid **88**.

Ähnliches wurde bereits 1988 von Wuts *et al.*^[88] beim Versuch der Synthese eines α -Aminoketons aus dem α -Aminoweinrebamid **91** berichtet, und im Jahre 2000 von Gomtsyan *et al.*^[89] als generelle Methode zur Transformation von Amidin **93** zu β -Aminoketonen **94** eingeführt (Schema 16). In mechanistischen Studien wurde dabei belegt, dass es zu einer Michael-Addition nach dem Quentschen mit dem *in situ* gebildeten Magnesiumamid kam. Entscheidend für die Produktführung ist folglich die Reaktivität des Zwischenproduktes bezüglich einer möglichen Michaelreaktion, so dass alternativ das Insertionsbeziehungsweise das Additionsprodukt erlangt wird.

Alternativ wurde daraufhin der Versuche einer Transmetallierung des Vinylmagnesiumchlorids mit Certrichlorid^[90] unternommen. Die Umsetzung des Weinrebamid **88** mit dem *in situ* gebildeten $\text{CH}_2\text{CHMgCl} \cdot \text{CeCl}_3$ führte allerdings unter Öffnung des Epoxids zum entsprechenden Diol.

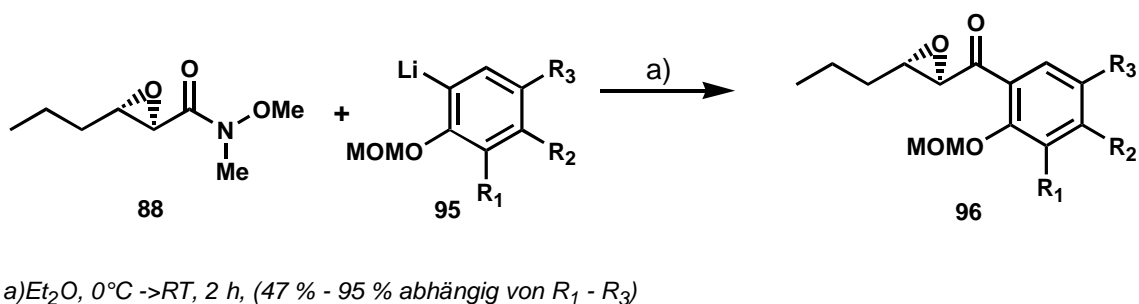
Dieser Umstand wurde der - im Vergleich zu den analogen Magnesiumorganyle - größeren Nucleophilie der Cerorganyle zugeschrieben, die in der längeren und somit schwächeren Bindung zwischen dem Metall und dem Kohlenstoffatom begründet ist.



Schema 16: Ethylininsertion durch das Vinylgrignardreagenz.

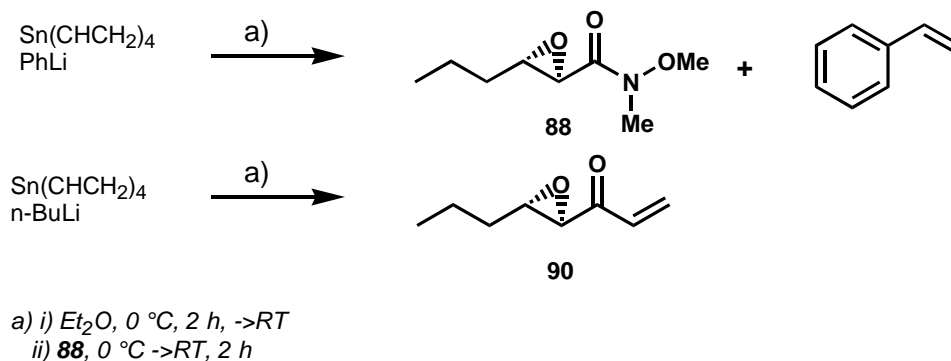
4.1.2 Lithiumorganyle

In der Folge wurde eine Testreihe mit verschiedenen Lithiumreagentien durchgeführt. Liebscher *et al.*^[84] setzten erfolgreich das Weinrebamid **88** mit aromatischen Lithiumsalzen **95** zum Additionsprodukt **96** um (Schema 17).



Schema 17: Addition eines aromatischen Lithiumorganyls an das Weinrebamid **88**.

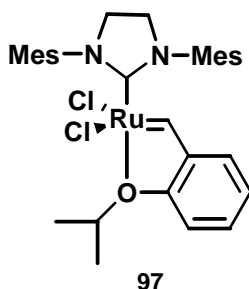
Die Vinylierung mittels Tetravinylzinn und Phenyllithium^[91] zeigte jedoch Reaktivitätsprobleme auf, wodurch die Vinylierung des Epoxyweinrebamids **88** in Anwesenheit von Tetraphenylzinn weitgehend ausblieb. Allerdings konnte Styren als neugebildetes Produkt isoliert werden. Das Phenylstannan schien schneller mit Vinylolithium zu reagieren als das Weinrebamid **88**.



Schema 18: Darstellung eines terminalen Enons.

Um die Stabilität des Alkylstannan-Intermediats zu erhöhen, wurde zu *n*-BuLi gewechselt. Auf einfachem Weg^[91] konnte Vinylolithium aus Tetravinylzinn und *n*-BuLi (1:2) dargestellt und mit der Gilman-Methode^[92] quantifiziert werden (Schema 18).

Die anschließende Umsetzung mit dem Weinrebamid **88** bei 0 °C verlief problemlos und eine NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigte eine nahezu quantitative Umsetzung mit wenig Nebenprodukten. Allerdings war das Epoxyoctenon **90** flüchtig und hoch labil. Eine



Darstellung 5: Metathesekatalysator **97**

flashchromatographische Reinigung führte zur Zersetzung des Produktes von bis zu 70 %. Eine klassische Destillation kam ebenfalls nicht in Frage, da sich das Produkt **90** bei erhöhten Temperaturen ebenfalls zersetzte. Der Versuch einer Kugelrohrdestillation im Hochvakuum führte wohl zu einer sehr sauberen Produktfraktion, allerdings konnte auf Grund der hohen Flüchtigkeit kombiniert mit einer durch Wärme bedingten Zersetzung maximal 20 % des Epoxyoctenons isoliert werden. Eine Testreaktion mit einer kleinstmenge an sauber isoliertem Enon **90** und TBDMS-geschützter 5-Hexensäure zeigte gemäß den Erwartungen, dass die CM in Gegenwart des Katalysators **54** (5 mol%) oder des Katalysators **97**^[93] (5 mol%) vollständig und unter selektiver Ausbildung der *trans*-Doppelbindung ablief.

Ermutigt von diesen Ergebnissen wurde das Epoxyoctenon **90** ungereinigt in die nachfolgende CM mit TBDMS-geschützter Hexensäure **104** eingesetzt, wieder wurden sowohl **54** (5 mol%) als auch **97** (5 mol%) verwendet. NMR-spektroskopische Untersuchungen des Rohmaterials zeigte nach 2 h bei 50 °C weder einen Umsatz zum gesuchten Kreuzmetatheseprodukt noch zum sich leicht bildenden Esterdimer. Dies führte zu

der ersten Vermutung, dass Zinnreste im ungereinigten Enon verblieben waren, die den Katalysator inhibierten.

Um Zinnderivate zu umgehen, wurde in der Folge Vinylolithium nach einer Methode von Seebach *et al.*^[94] dargestellt. Vinylbromid wurde in einer sogenannten „Trap-Mixture“ (THF / Diethylether / Ligroin im Verhältnis 4 / 1 / 1) vorgelegt, auf $-120\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und 10 min gerührt. Anschließend wurde *t*-BuLi zugegeben, 1 h gerührt und dann langsam auf $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit dem Weinrebamid **88** versetzt und langsam auf RT erwärmt. Obwohl das Roh-NMR einen quantitativen Umsatz zum Enon **90** ohne nennenswerte Nebenprodukte zeigte, konnte in der direkt anschließenden CM mit der TBDMS-geschützten Hexensäure **104** kein Produkt isoliert werden.

Diese Ergebnisse waren richtungsweisend: Da auf dem beschriebenen Weg nur unbefriedigende Ausbeuten an gereinigtem Enon **90** erhalten werden konnten, andererseits aber das ungereinigte Enon **90** keine Metathese einging, musste eine Möglichkeit der Enon-Darstellung gesucht werden, die so sauber ablief, dass das Substrat ohne weitere Aufreinigung in die Metathese eingesetzt werden konnte.

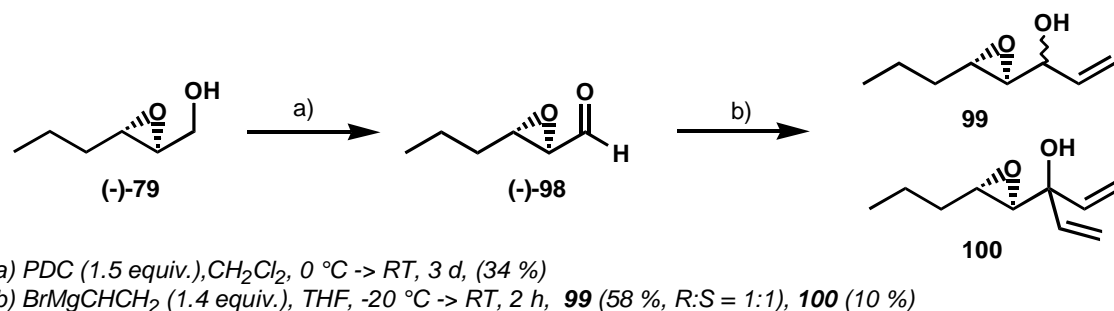
4.2 Studien zur Oxidation des Epoxyhexanols (-)-**79** und Vinylierung des Epoxyhexanals (-)-**98**

Eine Variante zur Vinylierung *via* Weinrebamid stellt der Weg über den analogen Aldehyd dar. Das Epoxyhexanol (-)-**79** sollte mittels einer einfachen Methode zum analogen Epoxyhexanal (-)-**98** oxidiert werden, welches anschließend vinyliert werden sollte. Der Nachteil dieser Methode ist die zusätzliche Oxidation vom Allylalkohol zum Enon, beziehungsweise der Aufbau eines chiralen Zentrums an C-3.

Es stehen heute eine Vielzahl an Möglichkeiten zur Verfügung,^[95-97] einen primären Alkohol zu einem Aldehyd zu oxidieren. Beim vorliegenden Beispiel sollte besonders darauf geachtet werden, dass das stereoselektiv aufgebaute Epoxid weder isomerisiert noch geöffnet wird.

Als erstes wurde Pyridiniumdichromat gemäß einer Vorschrift von Corey *et al.*^[95] eingesetzt. Die quantitative Umsetzung dauerte 3 Tage und ergab eine nur mäßige Ausbeute von 34%. Zudem führte die anschließende Vinylierung mit dem Grignardreagenz - selbst nach Chromatographie und Destillation des Aldehyds (-)-**98** - neben dem gesuchten Produkt **99** in 58% Ausbeute, auch zu 10% des dialkylierten Nebenproduktes **100**. Dies deutete darauf hin,

dass selbst nach vorsichtiger Reinigung noch Chromatreste im Produkt verblieben waren (Schema 19).



Schema 19: Vinylgrignard-Addition an den Aldehyden (-)-**98**.

In der Swernvariante^[97] unter Verwendung des Schwefeltrioxidpyridin-Komplexes wurde schließlich eine Methode gefunden, die sowohl einen schnellen Reaktionsverlauf als auch eine saubere Umsetzung ermöglichte. Zudem konnte der Aldehyd (-)-**98** durch Extraktion sauber aufgearbeitet werden, so dass das labile und hochflüchtige Substrat (-)-**98** ohne weitere Aufreinigung in die Vinylierung eingesetzt werden konnte. Die Umsetzung mit Vinylmagnesiumbromid verlief glatt und das Epoxyoctenol **99** konnte mit einer Ausbeute über 2 Stufen von bis zu 85% gewonnen werden.

Mit der Oxidationsmethode nach Dess-Martin^[98] waren im Arbeitskreis Blechert allgemein positive Erfahrungen im Zusammenhang mit der Olefinmetathese gemacht worden.^[99] Nach Umsetzungen von Enolen zu den entsprechenden Enonen konnte die Reaktionsmischung mittels Extraktion getrennt und das gewünschte Produkt ohne weitere Aufreinigung und mit guten Resultaten in die Olefinmetathese eingesetzt werden.

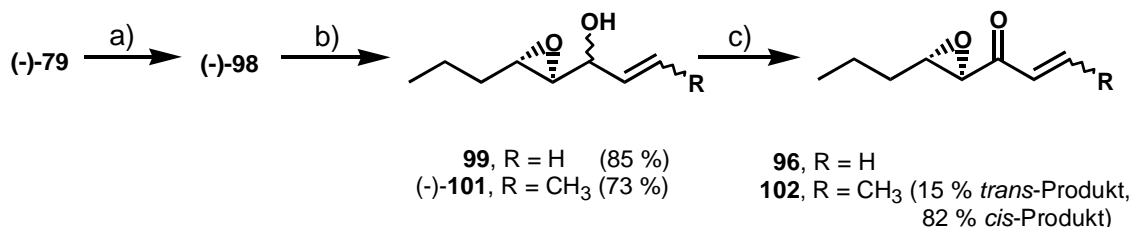
Auch hier wäre das Einsetzen des Rohproduktes von großem Vorteil, da – wie in Kapitel 4.1.2 beschrieben - eine Reinigung des Epoxyenons **96** zu großen Verlusten in der Ausbeute führen würde.

Die Oxidation von **99** mit dem Dess-Martin-Periodinan verlief quantitativ, allerdings zeigte das Produkt **96** eine hohe Flüchtigkeit auf, so dass eine genaue Quantifizierung vor dem Einsatz in die Olefinmetathese schwierig war (Schema 20).

In einem CM-Testansatz mit der TBDMS-geschützten 5-Hexensäure konnte gezeigt werden, dass die Umsetzung zum Kreuzprodukt **111** vollständig war, allerdings konnte im Roh-NMR auch ein beträchtlicher Teil an Zersetzungsprodukten festgestellt werden.

Um die Stabilität zu erhöhen und die Flüchtigkeit herabzusetzen, wurde in der Folge anstelle von Vinylmagnesiumbromid 1-Propenylmagnesiumbromid eingesetzt.^[100]

Die Dess-Martin-Oxidation verlief auch im Falle des Propenylderivates quantitativ, und durch Säulenchromatographie konnten 15% des *trans*-Produkts sowie 82 % des *cis*-Produkts (**102**) isoliert werden. Allerdings war die Flüchtigkeit der Produkte immer noch erheblich (Schema 20.)



a) SO₃-Pyridin-Komplex (3 equiv.), DMSO, NEt₃, RT, 30 min.

b) BrMgCHCHR (1.4 equiv.), THF, -20 °C -> RT, 2 h

c) Dess-Martin-Periodinan (1.5 equiv.), CH₂Cl₂, RT, 30 min.

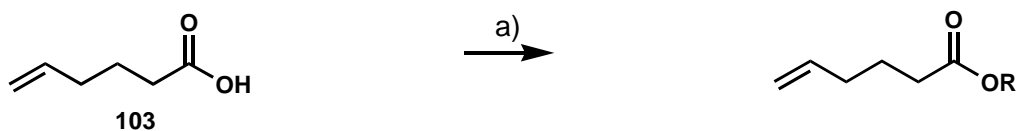
Schema 20: Aufbau von Epoxyoctenon **96** und Epoxynonenon **102**.

4.3 Darstellung der Hexensäurederivate

Erste Testreaktionen mit der ungeschützten 5-Hexensäure **103** lieferten unbefriedigende Resultate. Deshalb sollte eine Reihe von geschützten Hexensäuren bereitgestellt werden, von denen erwartet wurde, dass je nach Metathesepartner ein orthogonales oder auch gleichzeitiges Abspalten der Schutzgruppen möglich sein sollte.

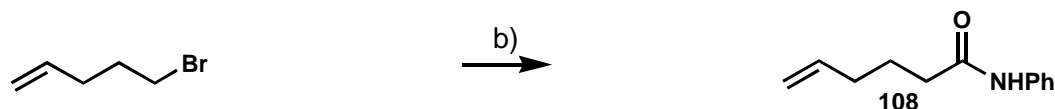
Ausgehend von der 5-Hexensäure **103** wurden fünf Esterderivate hergestellt. Die Reaktionen i) – iv) wurden unter klassischen Bedingungen ohne Optimierung durchgeführt, auf teure katalytische oder enzymatische Methoden wurde angesichts der billigen Ausgangsmaterialien verzichtet. Die Ausbeuten von **104** - **107** waren mäßig bis gut. Das Phenylamid **108** wurde analog den Umsetzungen von Roush *et al.*^[74] in guter Ausbeute ausgehend von 4-Pentenbromid dargestellt.

Der TBMDs-Ester **104** sollte sich in Gegenwart von Cäsiumfluorid verseifen und gleichzeitig in ein nucleophiles Cäsiumcarboxylat überführen lassen. Der *tert*-Butylester **105**^[101] sollte durch TFA, Methyl- **106** und Ethylester **107** als milde Variante in Phosphatpuffer (pH 7.4) mittels Schweineleber-Esterase^[102] zu entschützen sein. Das Phenylamid **108** wurde dargestellt, um eine nucleophilere Alternative zur Säure zu haben, die eine spätere Cyclisierung erleichtern könnte. Im Anschluss an die Cyclisierung sollte das Lactam durch Schwefelsäure zum entsprechenden Lacton umgewandelt werden können.



- a) i) THF, NaH, TBDMSCl, 1 h, 0 °C, 16 h, RT
 ii) DMF, N,N'-Carbonyldiimidazol, 1 h, 40 °C, t-BuOH, DBU, 24 h
 iii) MeOH, 0 °C, H₂SO₄, 16 h, RT
 iv) EtOH, 0 °C, H₂SO₄, 16 h, RT

- i) **104** R = TBMS (85 %)
 ii) **105** R = t-Bu (39 %)
 iii) **106** R = Me (27 %)
 iv) **107** R = Et (26 %)

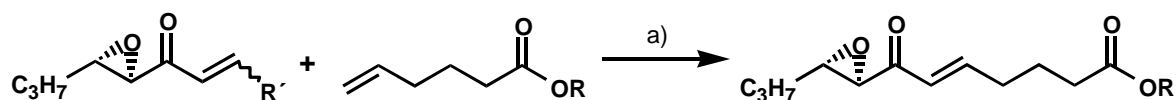


- b) Mg-Späne, Et₂O, -78 °C, PHNCO, 2 h (75 %)

Schema 21: Synthese der Hexensäurederivate.

4.4 Kreuzmetathesen zwischen Epoxiderivaten und Hexensäuren: Strategie A

Im Folgenden wurden die Kreuzmetathesen zwischen dem Epoxyoctenon **96** beziehungsweise dem Epoxynonenon **102** und den Hexensäurederivaten **103** – **106** durchgeführt. Dem Octenon **96** und dem Nonenon **102** gemeinsam ist die hohe Flüchtigkeit, wodurch eine Reaktionsführung in geschlossenen Gefäßen nötig war. Bei der Verwendung des Nonenons **102** konnte eine verbesserte Stabilität gegenüber dem Octenon **96** festgestellt werden, was sich in der einfacheren Aufreinigung, aber auch in besseren Metathese-Ausbeuten zeigte.



- 96** R' = H
96 R' = H
102 R' = CH₃
102 R' = CH₃
102 R' = CH₃, cis-DB
102 R' = CH₃, trans-DB

- 103** R = H
105 R = tBu
104 R = TBDMS
105 R = tBu
106 R = Me
106 R = Me

- 109** R = H (k.R)
110 R = tBu (28 %)
111 R = TBDMS (74 %)
110 R = tBu (28 %)
112 R = Me (34 %)
112 R = Me (37 %)

- a) **97** (2.5-5 mol%), CH₂Cl₂, 50 °C, 2-6 h

Schema 22: Kreuzmetathesen zwischen Epoxyenonen und Hexensäurederivaten.

Die CM-Reaktionen wurden unter den Standardbedingungen (2.5-5 mol% **97**, 0.1 molar CH₂Cl₂, 50°C) durchgeführt, bis dünnschichtchromatographisch der komplette Umsatz nachgewiesen werden konnte. Eine erste Reaktion mit der ungeschützten Hexensäure **103** zeigte keine Umsetzung, abgesehen von der Zersetzung des Enons **96**. Die *t*-butylgeschützte Hexensäure **105** bildete nach der CM-Reaktion eine stabile, gut zu reinigende Substanz **110** (28 %) aus. Die Abspaltungsbedingungen (0.4 molare TFA, RT, 1 h) erwiesen sich jedoch als ungeeignet und führten zur Öffnung der Epoxide.^[101]

Daraufhin wurde der Methylester **106** in die CM eingesetzt, und es wurde zu 34 % beziehungsweise 37 % das Kreuzprodukt **112** erhalten. Nach der Olefinmetathese konnte die Methylgruppe durch eine Schweineleber-Esterase in Phosphatpuffer (pH 7.4) quantitativ abgespalten werden.

Die CM zwischen **102** und der TBDMS-geschützten Hexensäure **104** ergab mit 74 % das beste Resultat (**111**), was einerseits mit der größeren Stabilität von **102** gegenüber **96** und andererseits mit dem reaktiven Silylester erklärt werden kann. **111** lieferte zudem einen Zugang zu **109** durch Rühren in TBAF und einfacher Extraktion.

Bemerkenswert an den Umsetzungen mit den Epoxypropenderivaten **102** war die Indifferenz der Doppelbindungskonfiguration des Eduktes bezüglich der Doppelbindungskonfiguration des Produktes. Unabhängig vom Einsatz des Edukte **102** als *E/Z*-Gemisch, oder als reines *E*- beziehungsweise *Z*-Konformer bildete sich immer ein Metatheseprodukt (**110** – **112**) mit einer reinen *trans*-Konfiguration aus.

Dennoch waren die Produktausbeuten mittelmäßig bis schlecht, was mit der Labilität von Enon **96** und – in einem geringeren Maße – von **102** erklärt wurde. Um sowohl die Stabilität als auch die molekulare Masse (Flüchtigkeit) der Edukte zu erhöhen, wurde die zwischen **96** und **102** beobachtete Tendenz aufgenommen und weiterentwickelt.

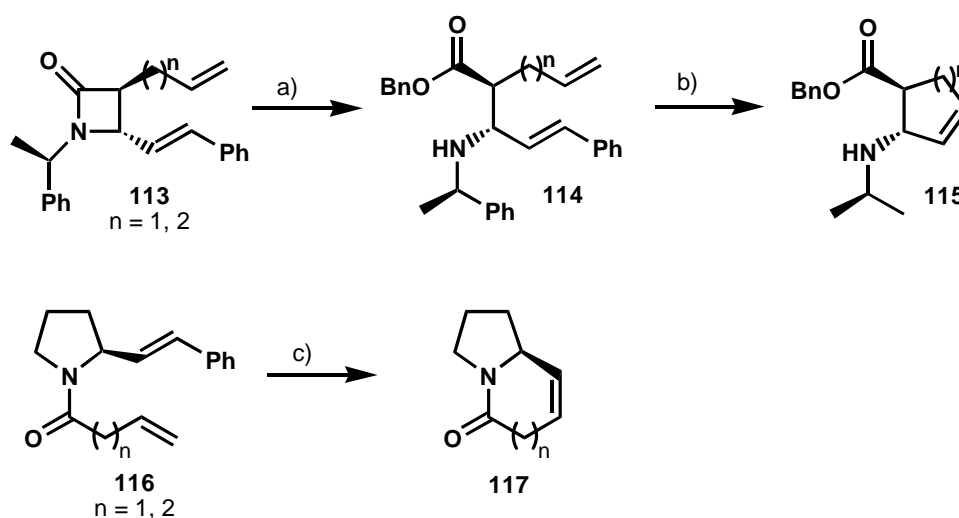
4.5 Kreuzmetathesen mit 1,2-disubstituierten Doppelbindungen

Substrate mit 1,2-disubstituierten Doppelbindungen wurden bereits erfolgreich in Kreuzmetathesen eingesetzt und in mehreren mechanistischen CM-Studien untersucht.^[103, 104]

In den meisten Fällen wurde – wie in dieser Arbeit bereits aufgezeigt – ein Methyl-2-derivat eingesetzt. Aber es gibt auch Beispiele, in denen symmetrische Hexendibromide, benzyl- oder acetylgeschützte Butendiole mit Erfolg in CM-Reaktionen verwendet wurden. In Ringschlussmetathesen wurden Doppelbindungen mit sterisch anspruchsvollen Phenylsubstituenten gekuppelt. In der Gruppe Perlmutter^[105] zum Beispiel wurde nach einer

stereoselektiven Lactamöffnung (**113** → **114**, Schema 23) eine phenylsubstituierte Doppelbindung in eine RCM-Reaktion eingesetzt und erfolgreich zum Cyclus **115** geschlossen. Beak und Mitarbeiter stellten bicyclische Lactame **117** mittels einer RCM dar, wobei sie ebenfalls Metathesevorläufer mit phenylsubstituierten Doppelbindungen **116** verwendeten.^[106] Kreuzmetathesen mit einer phenylsubstituierten Doppelbindung wurden bis *dato* nicht publiziert.

Das problemlose Umsetzen von Nonenon **102** in der CM-Reaktion mit den derivatisierten Hexensäuren motivierte zu weiterführenden Versuchen. Die zusätzliche Methylgruppe stabilisierte die vormals terminale Doppelbindung beträchtlich, die immer noch hohe Flüchtigkeit konnte gegenüber **96** aber nur marginal verbessert werden. So lag die Idee nahe, die Methylgruppe durch einen sterisch anspruchsvolleren Substituenten zu ersetzen. Um die gewünschte Molekülstruktur zu erlangen, musste ein Substrat mit einem vinylogem Magnesiumhalogenid gewählt werden. Die begrenzte Auswahl an derartigen Grignardreagenzien führte zur Wahl des Styrols.

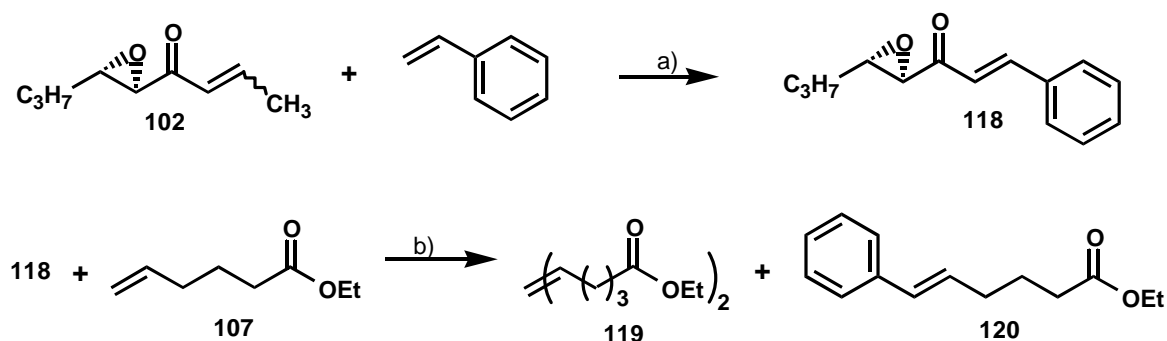


- a) $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$, BnOH , CH_2Cl_2 , 48 h, n = 1 (63 %), n = 2 (84 %)
 b) Toluol, **53** (10 mol%), 55°C , 48 h, n = 1 (56 %), n = 2 (46 %)
 c) CH_2Cl_2 , **54** (5 mol%), 50°C , 28 h, n = 1 (86 %), n = 2 (84 %)

Schema 23: Beispiele von Ringschlussmetathese mit phenylsubstituierten Doppelbindungen.

Um die Testsubstanz effizient darstellen zu können, wurde das bereits synthetisierte Nonenon **102** verwendet, um in einer ersten Olefinmetathese das entsprechende Styrolepoxyhexenon **118** aufzubauen. Die Möglichkeit einer direkten Grignardreaktion an das Epoxyhexenal (-)**98** ist literaturbekannt.^[84]

Anschließend wurden **118**, Hexensäureethylester **107** und 5 mol% des Katalysators **97** in CH_2Cl_2 16 h zum Sieden erhitzt. Es fand keine Umsetzung statt, und das Edukt konnte in quantitativ wiedergewonnen werden. **118**, **107** und 5 mol% des Katalysators **97** wurden daraufhin in Toluol gelöst und zum Sieden erhitzt. Eine NMR-Analyse zeigte nach 24 h allerdings auf, dass sich nur das Homodimer der Hexensäure **119** und das Kreuzprodukt zwischen Styrol und der Hexensäure **120** ausgebildet hatten.



a) **97** (5 %mol), CH_2Cl_2 , 2 h, 45 °C

b) **97** (5 %mol), Toluol, 24 h, RF

Schema 24: Versuch einer Kreuzmetathese mit Styrolderivaten.

Diese Resultate ließen zwei Vermutungen zu. Entweder war das Zwischenprodukt in Form des Epoxyoctenyl-Rutheniumalkyliden-Komplexes unter den benötigten Konditionen instabil, so dass die Zersetzung des Intermediats schneller vonstatten ging als das Finden eines entsprechenden Metathesepartners. Oder die Affinität zwischen dem freiwerdenden Styrol und dem Hexensäurederivat **107** waren gegenüber dem Epoxyd **102** bedeutend größer, so dass das Epoxyoctenon längere Zeit in unsubstituiertes Form verblieb und sich über Zeit zersetzte. Da der Katalysator **97** jedoch bevorzugt elektronenarme Olefine komplexiert,^[93] wäre das Epoxyoctenon ein idealer Kandidat für eine schnelle Addition an den Katalysator. Somit sollte der erste Erklärungsversuch naheliegender sein.

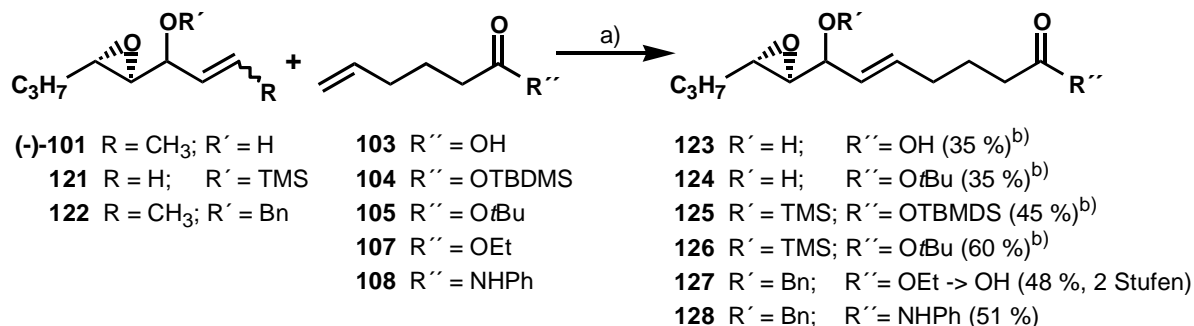
4.6 Kreuzmetathesen mit geschützten Epoxyalkoholen

Eine weitere Möglichkeit, die Substratmasse zu erhöhen, ist die Substitution der Epoxyalkohole nach der Grignardaddition. Der Ersatz der Enone durch geschützte Enole würde nicht nur die Flüchtigkeit heruntersetzen, sondern zugleich die Reaktivität und folglich

die Labilität der Metathesevorläufer reduzieren. Zugleich würde die Reaktivität des Metatheseprodukts in der nachfolgenden Cyclisierung durch den Ersatz des Michael-ähnlichen Epoxyketons durch einen Epoxyalkohol reduziert. Sollte sich dies als Problem herausstellen, wäre eine Reoxidation des Alkohols zum analogen Keton durch eine milde Dess-Martin-Oxidation möglich.

Ausgehend vom Epoxyalkohol (-)-**101** wurde mit TMS-Imidazol das silylgeschützte Derivat **121** dargestellt (Schema 25). Der benzylgeschützte Alkohol **122** wurde in drei Stufen ohne Aufreinigung ausgehend vom Epoxyalkohol (-)-**79** mittels Oxidation, Grignard-Reaktion und Schützung mit Benzylchlorid in einer Gesamtausbeute von 29 % aufgebaut.

Die ersten Versuche wurden mit je einem Äquivalent des ungeschützten Alkohols (-)-**101** und der freien Säure **103** durchgeführt (CH_2Cl_2 , 50 °C, 4h). Unabhängig, ob die Reaktion mit **54** oder **97** katalysiert wurde, zeigte das NMR des Rohprodukts 35 % des Kreuzproduktes **123** auf. 15 % des Enols (-)-**101**, 10 % der Säure **103** als Edukte sowie 10 % des Homodimere der Säure konnten ebenfalls ausgemacht werden. Zur Kalibrierung wurde 0.5 equiv. Stilben als externer Standard zugegeben.



a) CH_2Cl_2 , 50 °C, 10-20 h, **97** (5 mol%)

^{b)} Ausbeuten wurden NMR-spektroskopisch bestimmt mit Stilben als Standard.

Schema 25: Kreuzmetathesen mit Epoxyenolen und Hexensäurederivaten.

Die Umsetzungen des freien Alkohols (-)-**101** mit der *tert*-butyl geschützten Hexensäure **105** (je 1 equiv., CH_2Cl_2 , 50 °C, 16h) zeigten die gleichen Tendenzen auf. Die Verwendung von 5 mol% Katalysator **54** beziehungsweise 5 mol% von Katalystor **97** führten zu Ausbeuten von 30 % des Säuredimers und 35 % des Kreuzprodukts **124** im Roh-NMR.

Bei der Umsetzung der TBDMDS-geschützte Hexensäure **104** und des TMS-Epoxyalkohols **121** (je 1 equiv., CH_2Cl_2 , 50 °C, 24 h) konnten 40 % des gesuchten Kreuzprodukts **125** und 30 % des Säuredimers gefunden werden. Das erste Resultat der Kreuzpartner Hexensäure-*tert*-

butylester **105** und TMS-Epoxyalkohol **121** (je 1 equiv., CH₂Cl₂, 50 °C, 20 h) zeigte die komplette Umsetzung der Hexensäure **105** auf, wobei 40 % des Edukts ins Homodimer und 60 % ins Kreuzprodukt **126** eingegangen waren. Daraufhin wurden Testreaktionen unternommen, in denen die Anzahl der Equivalente der Hexensäure **105** erhöht wurde. Dennoch konnte das Gleichgewicht nicht auf die Produktseite verschoben werden. Auch eine längere Reaktionszeit oder der Wechsel von CH₂Cl₂ zu Toluol steigerte die Produktausbeute nicht über 60 % (Schema 25).

Tabelle 1: Optimierungsreaktionen der CM zwischen **105** und **121** mit **97** (5 mol%).

105 (equiv.)	Zeit (h)	Temperatur (°C)	LM	126 (%) ^{a)}
1	20	50	CH ₂ Cl ₂	60
2	20	50	CH ₂ Cl ₂	60
3	20	50	CH ₂ Cl ₂	60
3	60	50	CH ₂ Cl ₂	50
3	20	80	Toluol	50

^{a)}Ausbeuten NMR-spektroskopisch bestimmt mit Stilben als externen Standard.

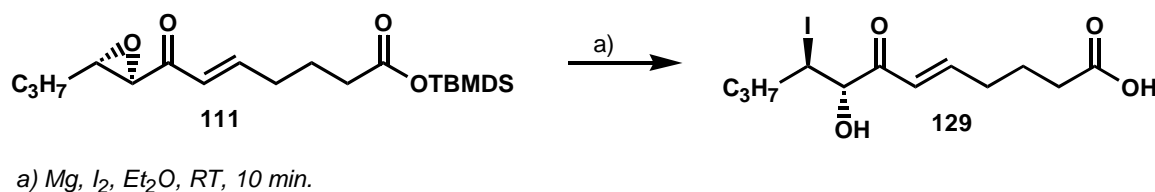
Der Benzylalkohol **122** wurde mit dem Hexensäureethylester **107** in einem Verhältnis von 1:3 mittels der bereits zuvor erfolgreich eingesetzten Bedingungen (Katalysator **97** 5 mol%, CH₂Cl₂, 50°C, 16 h) umgesetzt, und lieferte ein Produktgemisch aus dem geschützten Kreuzprodukt **127** und dem entsprechenden Säuredimer (1:1.2), die beide einen R_f-Wert von 0.35 in einem Laufmittelgemisch von CH/MTBE (10:1) aufwiesen. Um eine aufwändige Trennung der Produkte zu umgehen, wurde die eingeeengte Reaktionsmischung direkt in Phosphatpuffer (pH 7.4) gelöst und mit 0.3 Gewichtsequivalenten der Schweineleber-Esterase versetzt. Nach 60 h konnten die beiden Produkte in Form der freien Säure beziehungsweise Disäure problemlos säulenchromatographisch voneinander getrennt werden. 48 % des Kreuzproduktes **127** konnte so über zwei Stufen isoliert werden.

Um eine nucleophilere Variante für eine spätere Cyclisierung zu generieren, wurde aus dem Benzylalkohol **122** und dem *N*-Phenylhexenamid **108** in Gegenwart des Katalysators **97** (5 mol%) das Kreuzprodukt **128** mit einer Ausbeute von 51 % dargestellt (je 1 equiv., CH₂Cl₂, 50 °C, 13 h).

4.7 Epoxidöffnung

Eine zusätzliche Möglichkeit eines Cyclisierungsvorläufers stellt ein System mit bereits geöffnetem Epoxid dar. Sollte ein zu stabiles Epoxid die Cyclisierung verhindern, könnte der Ersatz des Epoxids durch eine gute Abgangsgruppe eine erfolgversprechende Alternative darstellen. Die Vermutung, dass das konjugierte Oxiran reaktionsträge sein könnte, wurde von den Beobachtungen gestützt, dass die Zugabe von konzentrierter Salzsäure, 50 %iger H_2SO_4 in Wasser / Aceton^[107] oder I_2 in Acetonitril / Wasser^[108] zu keiner Öffnung des Epoxids führte.

Erst durch die Vorschrift von Weavers *et al.*^[70] konnte ein geöffnetes Derivat von **111** erzeugt werden, wodurch gleichzeitig ein Iodid eingeführt wurde, das eine geeignete Abgangsgruppe darstellte.



Schema 26: Öffnung des Epoxids **111** mittels MgI_2 .

Das Epoxyketon **111** wurde gemäß Literatur zu *in situ* erzeugtem MgI_2 gegeben und konnte nach 10 min als Hydroxyiodid **129** quantitativ durch Extraktion isoliert werden. Bei einem erfolgreichen Ringschluss würde der Cyclisierungsvorläufer **129** durch die Inversion der Konfiguration an C-9 zu einer dem Herbarumin I alternativen Stereochemie führen. Das vorliegende Testsubstrat **129** sollte jedoch hinreichend aufzeigen, ob eine Cyclisierung auf diesem Wege stattfinden könnte.

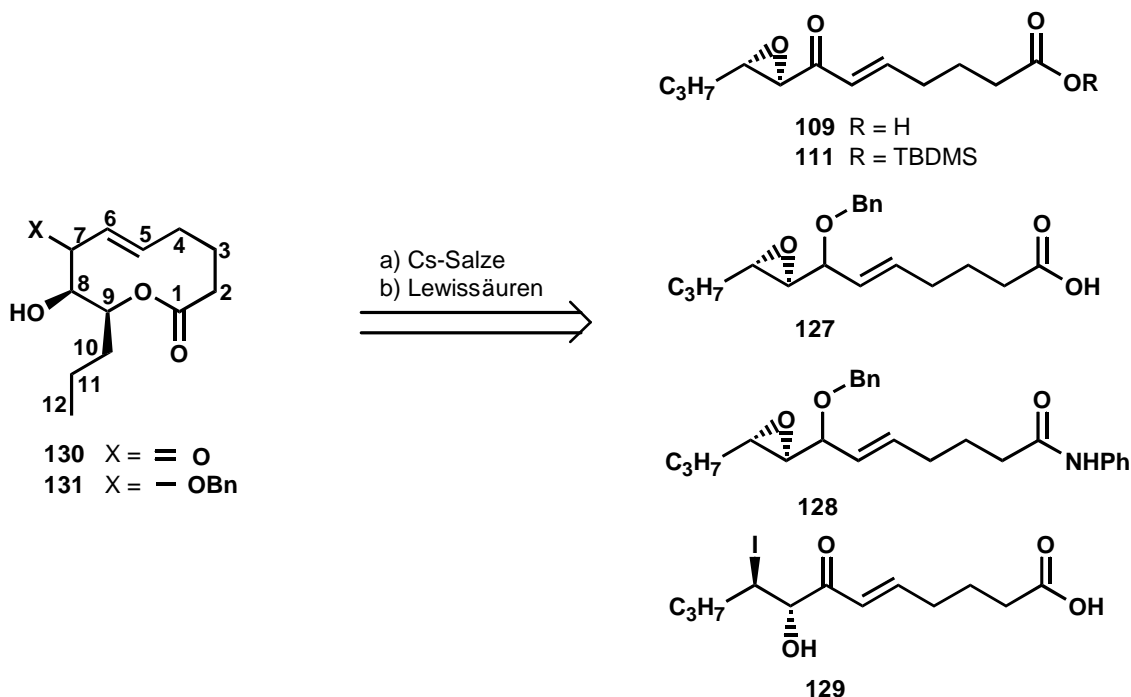
4.8 Studie zur Cyclisierung *via* Epoxidöffnung

Die mittels Kreuzmetathese aufgebauten Cyclisierungsvorläufer lassen sich in die reaktiven Epoxyketon-Derivate **109** und **111** und die weniger reaktiven Epoxyalkohol-Derivate **127** und **128** einteilen. Das Iodid **129** bildet eine zusätzliche Spezies. Die Cyclisierung sollte bei allen Derivaten durch den Angriff der Säure oder eines Analogons auf das Epoxid beziehungsweise Iodid an C-9 erfolgen.

Literaturbekannte Methoden, ein Epoxid nucleophil anzugreifen, wurden in Kapitel 2 vorgestellt. Neu an der hier vorliegenden Strategie ist einerseits der intramolekulare Angriff des Nucleophils auf das in früheren Stufen generierte Epoxid, sowie das Nucleophil, das in Form der Säure oder eines anionischen Intermediats ein eher unreaktiver Vertreter seiner Art sein dürfte.

Um eine Cyclisierung zu ermöglichen, sollte einerseits das Epoxid aktiviert werden. Eine Variante hierfür wäre ein partieller Bindungsbruch zwischen dem Sauerstoff und C-9 und eine daraus folgende partiell positive Ladung auf C-9, welche den Angriff der Säure begünstigen sollte. Dies könnte durch den Einsatz verschiedener Lewis-Säure oder durch eine Veränderung des pH-Werts realisiert werden.

Andererseits sollte auch die Säurefunktionalität aktiviert werden, um den Angriff des eher schwachen Nucleophils zu favorisieren. Der Einsatz von Lewissäuren sowie pH-Werte unter 4 könnten hier ebenfalls von Nutzen sein. Als weitere Möglichkeit könnte ausgehend von der Säure ein Cäsiumsalz als reaktivere Spezies generiert werden. Durch die Maskierung der Säure als Amid **128** stand zudem ein reaktiveres Nucleophil zur Verfügung, dass gute Erfolgchancen haben sollte.



Schema 27: Strategien des Ringschlusses.

In einer ersten Testreihe wurden **109** und **111** *in situ* in Cäsiumsalze umgewandelt. Unter verschiedenen Bedingungen (Rühren oder Ultraschall) bei Temperaturen zwischen 0 °C bis RT wurde versucht, die Moleküle zu cyclisieren. In beiden Fällen konnte eine vollständige

Umsetzung des Eduktes durch den Verlust der Epoxid-Signale im NMR-Spektrum detektiert werden. Das NMR-Spektrum zeigte zudem ein Produktgemisch im leicht hochfeldverschobenen ppm-Bereich und einen Hauptanteil an Zersetzungsprodukten.

Der Einsatz verschiedener Lewissäuren ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{La}(\text{OTf})_3$, $\text{Y}(\text{OTf})_3$) im Temperaturbereich zwischen -78 °C und RT führte bei **109** zu einem nicht identifizierbaren Produktgemisch, bei **111** zu keiner Umsetzung, von der partiellen Abspaltung der Schutzgruppe abgesehen. Eine Ausnahme bildete dabei Testreaktionen mit dem Zusatz von $\text{Y}(\text{OTf})_3$, hier konnte nur Zersetzung festgestellt werden.

Tabelle 2: Versuche der Cyclisierung von **109** und **111**.

Edukt	LS (equiv.)	Cs-Salz (equiv.)	pH	Lösungsmittel	Temperatur (°C)	Zeit
109		CsCO_3 (0.55)	3	$\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (10:1)->DMF	RT	10' + 10' ^{a)}
111		CsF (1.1)	3	$\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$	0	10' + 10'
109	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.5)		3	CH_2Cl_2	-78	14h
111	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1)			CH_2Cl_2	0	5 h
111	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2)			CH_2Cl_2	0 -> 10	40 h
111	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$			CH_2Cl_2	0	b)
111	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (0.5)			CH_2Cl_2	RT	5 h
111	$\text{La}(\text{OTf})_3$ (0.5)			CH_2Cl_2	RT	5 h
111	$\text{Y}(\text{OTf})_3$ (1)			CH_2Cl_2	RT	5 h

^{a)}Cs-Salz in DMF wurde 10 min mit Ultraschall behandelt. ^{b)}Umsetzungen wurden in der Mikrowelle vorgenommen unter verschiedenen Konditionen i) 10 min, 30 °C, 150 V, 1 equiv. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ii) 2 x 10 min, 30 °C, 150 V, 1 equiv. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ iii) 20 min, 30 °C, 50 V, 2 equiv. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ iv) 10 min, 40 °C, 50 V, 3 equiv. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

Die Cyclisierungsversuche von **109** und **111** führten in vielen Fällen zu Zersetzung, so dass die auf alternativem Weg hergestellten Alkohole **127** und **128** nicht zum Keton oxidiert, sondern direkt in ihrer weniger reaktiven Form eingesetzt wurden.

127 wurde unter dem Zusatz von 2 equiv. beziehungsweise 6 equiv. Et_2AlCl während 40 min, 18 h bzw. 24 h umgesetzt. Beim Zusatz von 2 equiv. der Lewissäure konnte ein Edukt-Produkt-Gemisch NMR-spektroskopisch ausgemacht werden, wurden 6 equiv. Et_2AlCl addiert, waren keine Signale im Bereich der Epoxyprotonen mehr vorhanden. Die Zersetzungsprodukte waren in allen Umsetzungen vorherrschend.

Tabelle 3: Versuch der Cyclisierung von **127**.

Edukt	LS (equiv.)	Lösungsmittel	Temperatur (°C)	Zeit
127	Et_2AlCl (2)	Et_2O	-60 -> 10	40 min
127	Et_2AlCl (2.2)	Et_2O	-78 -> RT	24 h
127	Et_2AlCl (6)	Et_2O	-78 -> RT	18 h

In der Folge wurde zu den Systemen **128** und **129** übergegangen, wobei das Amid **128** ein gegenüber der Säure stärkeres Nucleophil darstellte, das Iodid **129** eine gegenüber dem Epoxid bessere Abgangsgruppe beinhaltete.

Das Amid **128** wurde bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 1.1 equiv. Et_2AlCl versetzt und 2 h bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlte 1M H_2SO_4 wurde zur Reaktionsmischung zugegeben, welche anschliessend über Nacht auf RT erwärmt wurde. Dünnschichtchromatographie wie auch NMR-Spektroskopie zeigten das unzersetzte Edukt. Die Zugabe von 2.2 equiv. Lewissäure bei ansonsten analogen Versuchsbedingungen führten zu einem neuen, leicht polareren Produkt, das aber die klassischen Merkmale einer Cyclisierung vermissen ließ (Verschiebung von H-9 von 2.8 ppm auf 5.0 ppm).

Tabelle 4: Versuch der Cyclisierung von **128**

Edukt	LS (equiv.)	Lösungsmittel	Temperatur ($^{\circ}\text{C}$)	Zeit
128	Et_2AlCl (1.1)	Et_2O	$-60 \rightarrow -20 \rightarrow \text{RT}$	10' \rightarrow 7 h \rightarrow 16 h
128	Et_2AlCl (2.2)	Et_2O	$-60 \rightarrow -20 \rightarrow \text{RT}$	10' \rightarrow 7 h \rightarrow 16 h

Das geöffnete Hydroxyiodid **129** wurde *in situ* in ein Cäsiumsalz umgewandelt und während 10 min im Ultraschallbad behandelt. Die Produktanalyse nach einer Extraktion bei pH 3 zeigte eine komplette Umsetzung zu einem neuen Produkt (neues Signal bei 8 ppm), eine Cyclisierung konnte jedoch nicht beobachtet werden.

Tabelle 5: Versuch der Cyclisierung von **129**

Edukt	Cäsium-Salz	pH	Lösungsmittel	Temperatur	Zeit
129	Cs_2CO_3	3	$\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (20:1) \rightarrow DMF	RT	10'+10' (Ultraschall)

Eine Vielzahl an Testreaktionen wurde durchgeführt, die letztendlich jedoch nicht den gewünschten Erfolg erbrachten. Kleine Umsetzungen konnten teilweise NMR-spektroskopisch ausgemacht werden, die eine sinnvolle Signalverschiebung aufwiesen (Die Doppelbindungsprotonen waren leicht hochfeldverschoben, ein neues Signal trat um 5 ppm auf, das H-9 zugeordnet wurde). Bei allen Umsetzungen bildeten jedoch die Zersetzungsfragmente den Hautanteil der präparativ nicht trennbaren Produktmischungen.

Wie bereits zu Beginn des Projektes aufgezeigt, stellt die Säure ein schwaches Nucleophil dar, was nun zu Problemen bei der Cyclisierung geführt hat. Zusätzlich wurde die Beobachtung gemacht, dass die Elektrophilie des Epoxids kleiner als erwartet, dessen

Stabilität jedoch ganz beachtlich war. Aufgrund der gewonnenen Ergebnisse sollte im weiteren Verlauf der Arbeit der Synthesepfad B verwirklicht werden.

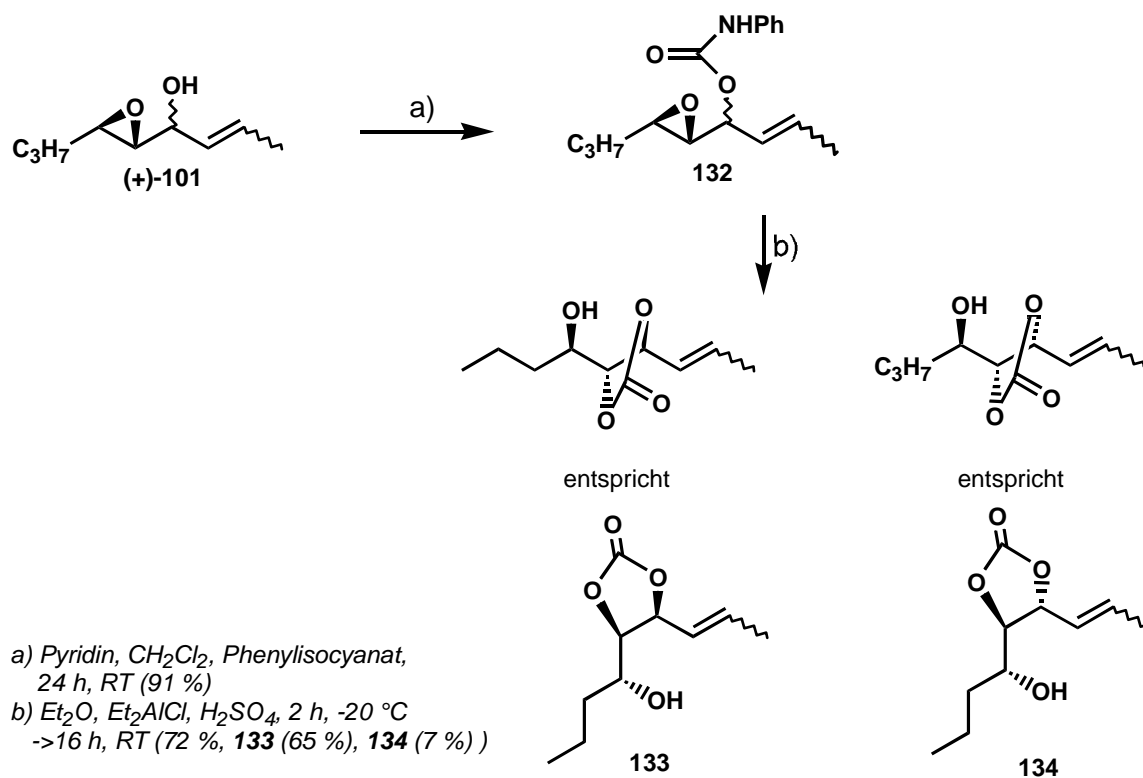
4.9 Aufbau der Carbonatderivate: Strategie B

Die Synthesestrategie B sollte bis zur Zwischenstufe **101** der gleichen Route wie Plan A folgen mit dem Unterschied, dass jetzt die Verwendung von (-)-Diethyltartrat für die Sharpless-Epoxidierung^[84, 86] zur richtigen Konfiguration des Herbarumins I führen sollte.

Nach der Darstellung des Urethans sollte analog Roush *et al.* unter Epoxidöffnung ein cyclisches Carbonat aufgebaut werden (Schema 10), das als Diol-Schutzgruppe wirken sollte. Dazu wurde Alkohol (+)-**101** in Pyridin und CH₂Cl₂ vorgelegt, mit Phenylisocyanat versetzt und 2 Tage bei RT gerührt. Das Urethan **132** konnte so mit einer Ausbeute von 91 % erlangt werden.^[73, 74] Da die flüchtigen und nicht sonderlich stabilen Vorstufen (Epoxyaldehyd (+)-**98** und Epoxyalkohol (+)-**101**) des Urethans eine gute Gesamtausbeute verhinderten, wurden die Swern-Oxidation, die Grignard- und die Isocyanataddition mit Vorteil ohne Aufreinigung der Zwischenprodukte durchgeführt. So konnte eine Ausbeute von 36 % über drei Stufen erreicht werden (Schema 28).

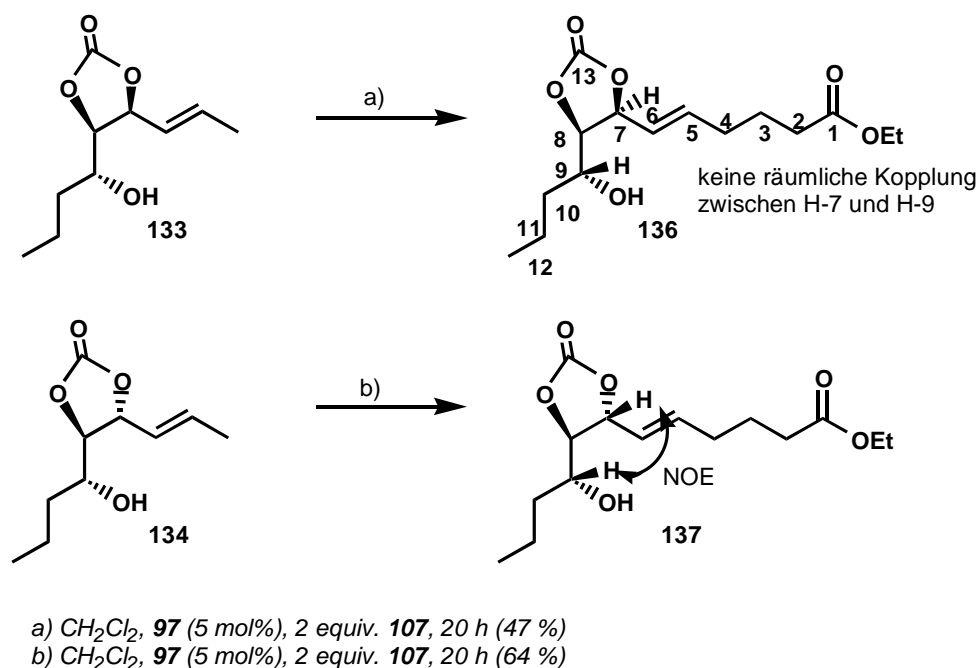
Die Epoxidöffnung unter Ausbildung der Carbonate **133** und **134** fand unter Zusatz von reinem Et₂AlCl statt. Das Epoxid **132** wurde in Et₂O auf -20 °C gekühlt, mit der Lewisäure versetzt und 2 h gerührt.^[73, 74] Nach der Zugabe von auf -10 °C gekühlter H₂SO₄ wurde die Reaktionslösung 5 h bei RT gerührt und aufgearbeitet, wodurch ein Diastereoisomeregemisch **133:134** mit unterschiedlichen Verhältnissen (3:2 bis 9:1) und mit einer Gesamtausbeute von bis zu 72 % erhalten wurde. Die Diastereoisomere konnten säulenchromatographisch getrennt werden, eine Zuweisung der Konfiguration liess sich allerdings erst in der nachfolgenden Stufe vornehmen.

Die Diastereoisomere **133** und **134** wurden getrennt und mit Hexensäureethylester **107** unter den standardisierten Metathesebedingungen (50 °C, 0.1 molar CH₂Cl₂, 5 mol% des Katalysators **97**) umgesetzt, wobei mittels Dünnschichtchromatographie nach 20 h ein kompletter Umsatz erkannt werden konnte. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden Ausbeuten von 47 % beziehungsweise 64 % der Diastereoisomeren **136** und **137** ermittelt. Mittels selNOE-Messungen konnte die Konfiguration der Substrate bestimmt werden. Die Konfiguration von H-8 und H-9 waren mittels Sharpless-Epoxidierung mit definierter Stereochemie aufgebaut worden und somit bekannt.



Schema 28: Synthese der Carbonatderivate.

Die Epoxidöffnung erfolgte durch einen Rückseitenangriff auf C-8 ($\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus), wobei C-9 seine Konfiguration behielt. Im Falle von **137** konnte die Konfiguration an C-7 durch eine Kopplung zwischen H-7 und H-9 bestimmt werden, die bei **136** fehlte. **137** musste demzufolge in der mit Molecular Modelling berechneten Konformation eine *trans-trans*-Stellung der Protonen H-7, H-8, H-9 haben, während **136** eine entsprechende *cis-trans*-Stellung aufwies, so dass keine räumliche Kopplung zustande kommen konnte. **136** konnte somit als gesuchtes Produkt für die weiterführenden Reaktionsschritte identifiziert werden.

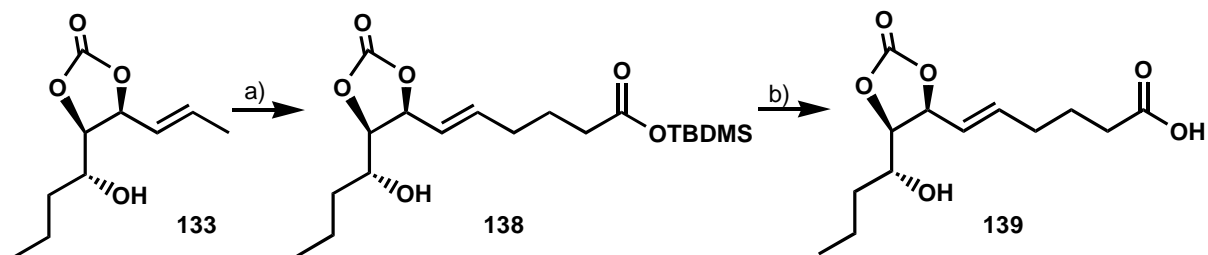


Schema 29: Kreuzmetathesen mit den Carbonatderivaten.

Die für die Cyclisierung notwendige Entschützung des Ethylester-Terminus von **136** sollte mittels einer Esterase ablaufen. Bei RT wurde das Carbonat **136** in Phosphatpuffer gelöst und mit einem Gewichtsäquivalent der auf Polymer gebundenen Schweineleber-Esterase versetzt.^[109] Nach einer Reaktionszeit von 20 h bei RT konnte NMR-spektroskopisch eine komplette Abspaltung der Ethylfunktion beobachtet werden. Entgegen den Erwartungen wurde jedoch auch die Carbonatschutzgruppe entfernt. Die Einhaltung kürzerer Reaktionszeiten zeigte auf, dass die Carbonatschutzgruppe zwar etwas langsamer als die Estergruppe aber doch von Beginn an abgespalten wurde. Somit stellte die Ethylgruppe keine geeignete Schutzgruppe für **136** dar.

In der Folge sollte der Hexensäureethylester **107** gegen die analoge TBDMS-geschützte Hexensäure **104** ausgetauscht werden. Hier sollte eine einfache Aufarbeitung mit TBAF eine Entschützung ermöglichen, ohne dass die Carbonatgruppe angegriffen würde.

Das Carbonat **133** wurde mit **104** unter Zusatz von Katalysator **97** (20 h, 50 °C, CH_2Cl_2 , 0.1 molar) zu **138** umgesetzt, eingengt, mit THF und TBAF versetzt und 30 min gerührt. Es konnte nach der Aufreinigung über Kieselgel und LiChroprep[®] RP-18 (40-63 μm) 45 % der ungeschützten Hydroxysäure **139** isoliert werden.

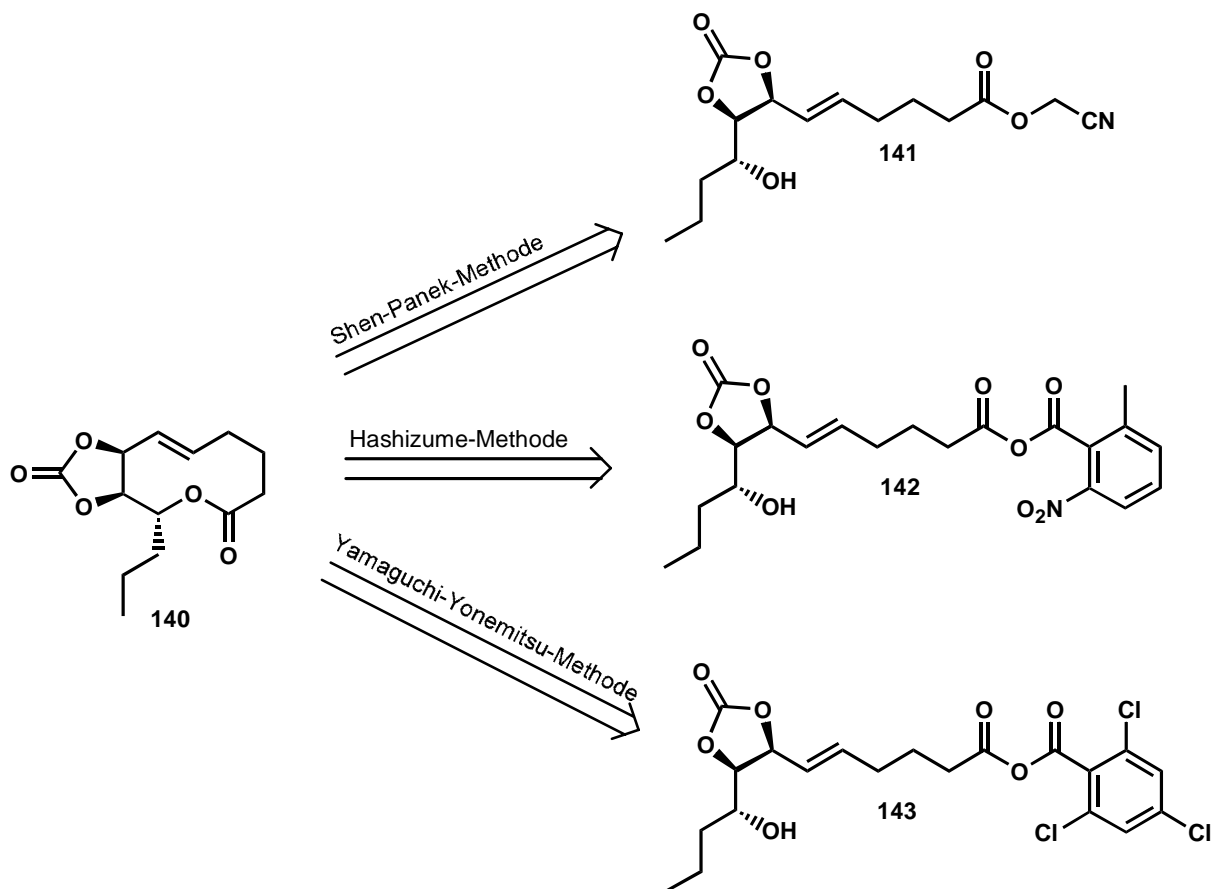


a) CH_2Cl_2 , **97** (5 mol%), 2 equiv. **104**, 20 h, 50 °C
 b) THF, TBAF, 30 min, RT (45 %, über 2 Stufen)

Schema 30: Aufbau des Cyclisierungsvorläufers **139** mittels Kreuzmetathese.

4.10 Macrocyclisierung

Macrolactonisierungen unter Angriff eines Alkohols auf eine Säurefunktionalität sind zahlreich durchgeführt worden (Kapitel 1.3.4). In allen Fällen wurde in einer Vorstufe oder *in situ* eine aktivierte Form der Säure erzeugt, die unter dem Einfluss einer Base die Macrolactonisierung einleitete.



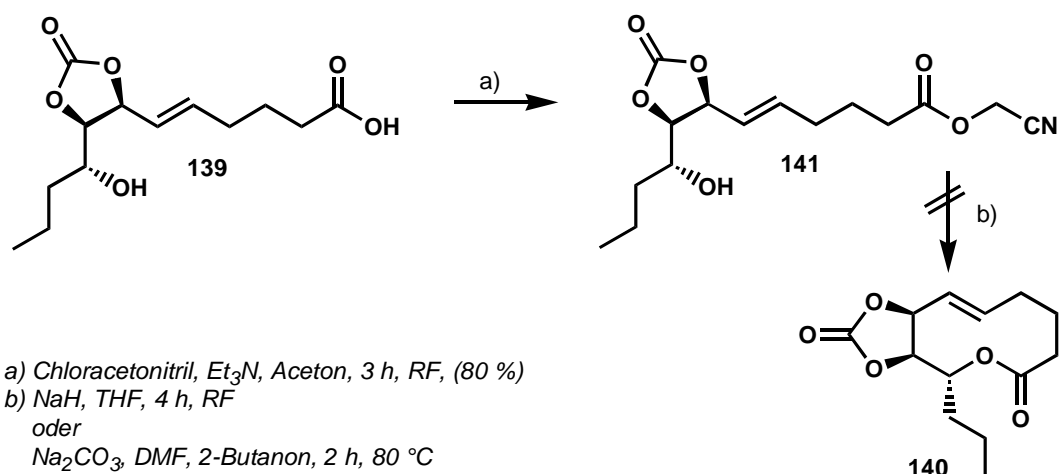
Schema 31: Strategien des Ringschlusses.

In der vorliegenden Synthese wurden drei Varianten getestet: Die Cyclisierung durch Darstellung eines stabilen säureanalogen Acetonitrils nach Shen-Panek,^[110, 111] die Cyclisierung *via in situ* generiertem aromatischen Anhydrid nach Hashizume^[112] und die Cyclisierung durch *in situ* generiertem Trichlorbenzoylanhydrid nach Yamaguchi-Yonemitsu (Schema 31).^[39, 40, 113, 114]

Als erstes wurde die Transesterifikation mittels eines einfach aufzubauenden Cyanomethylesters **141** in Angriff genommen. Die Secosäure **139** wurde dazu in frisch destilliertem Aceton gelöst und mit Et₃N und Chloracetonitril versetzt. Nach dreistündigem Erhitzen unter Rückfluss konnte der Cyanomethylester **141** in einer Ausbeute von 80 % säulenchromatographisch isoliert werden.

Analog literaturbekannten Macrolactonisierungen mit Acetonitrilen wurden erste Umsetzungen unter Zusatz von Natriumhydrid^[110] und Natriumcarbonat^[111] durchgeführt. Panek *et al.*^[110] verwendeten 30 equiv. und nach 2 h weitere 15 equiv. NaH, um die Cyclisierung des Apicular A-Vorläufers zu erreichen. Eine analoge Umsetzung von **141** mit unterschiedlichen stöchiometrischen Mengen an NaH führte im Falle der vorliegenden Synthese zu einem Produktgemisch, in dem zwar eine cyclisierte Form **140** des Eduktes **141** im Roh-NMR ausgemacht werden konnte (Verschiebung von H-9 von 4 ppm nach 5 ppm), deren Isolierung jedoch aus der Vielzahl an Produkten nicht möglich war.

Porco *et al.*^[111] verwendeten Na₂CO₃ in DMF und 2-Butanon, um einen Alkohol und ein aus der Säure aufgebautes Acetonitril zum acyclischen Vorläufer von Lobatamid C zu koppeln. Die vergleichbare Umsetzung von **141** mit 1 equiv. Na₂CO₃ zeigte keine Reaktion. Erst der Zusatz von 5 equiv. Na₂CO₃ lieferte die Umsetzung zu einem Produktgemisch, dies allerdings nur, wenn die Verdünnung der Reaktionslösung nicht zu hoch war (Tabelle 6). Der Wechsel zu Cs₂CO₃ führte zwar zu einer kompletten Umsetzung, allerdings wurde ein Produkt isoliert, das weder cyclisch war, noch eine Doppelbindung aufwies. In einem letzten Versuch wurde Imidazol als Base eingesetzt, wobei nach einer Reaktionszeit von 16 h zu 90 % das Edukt und zu 10 % ein Produktgemisch ausgemacht werden konnte (Schema 32).



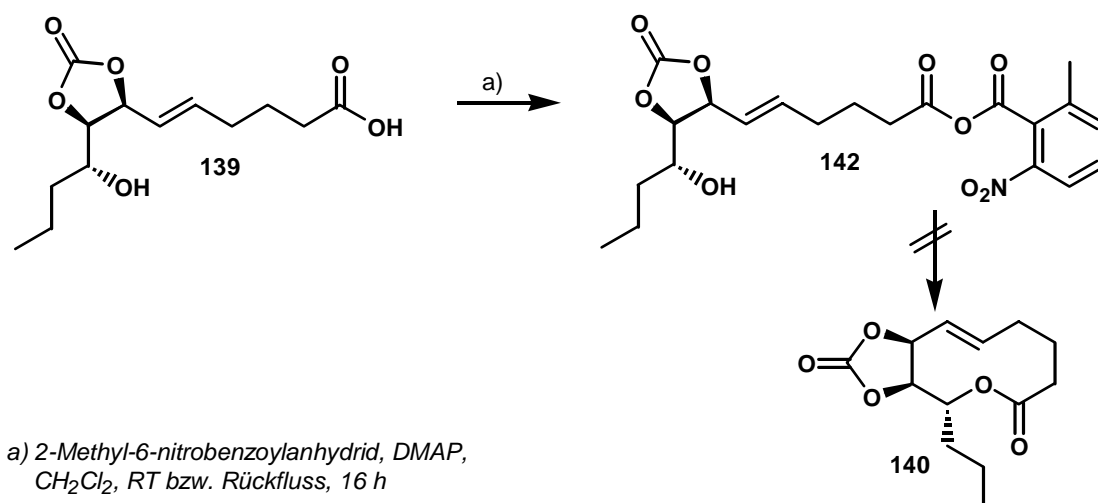
Schema 32: Versuch der Cyclisierung via eines Cyanoderivats.

Tabelle 6: Versuch der Cyclisierung von **141**

Lösungsmittel (molar)	Base (equiv.)	Temperatur	Zeit (h)	Produkt
THF (0.002)	NaH (3)	RF	2	Edukt
THF (0.002)	NaH (9)	RF	1	Produktgemisch
THF (0.0002)	NaH (6)	RF	3	Edukt
THF (0.0002)	NaH (12)	RF	16	Produktgemisch
THF (0.002)	NaH (30+15)	RF	2 + 2	Produktgemisch
DMF (0.1) / 2-Butanon (0.1)	Na_2CO_3 (1)	RF	2	Edukt
DMF (0.1) / 2-Butanon (0.1)	Na_2CO_3 (4)	RF	16	Produktgemisch
DMF (0.005) / 2-Butanon (0.005)	Na_2CO_3 (10)	RF	16	Edukt
DMF (0.1) / 2-Butanon (0.1)	Cs_2CO_3 (5)	RF	16	Produktgemisch
DMF (0.1) / 2-Butanon (0.1)	Imidazol (5)	RF	16	Produktgemisch

2-Methyl-6-nitrobenzoylanhydrid (MNBA) wurde von Hashizume *et al.*^[112] entwickelt und im Jahr 2002 zum ersten Mal publiziert. Durch die milden Reaktionsbedingungen (RT, 0.2 - 6 equiv. Base) weist die relativ neue Methode entscheidende Vorteile gegenüber früher vorgestellten Cyclisierungsreagenzien auf, und bei zahlreichen Cyclisierungen konnten vergleichsweise bessere Ausbeuten erzielt werden.

MNBA wurde gemäß Literaturvorschrift mit 2.4 equiv. DMAP in CH_2Cl_2 (0.002 molar) vorgelegt und die Secosäure **139** wurde, ebenfalls in CH_2Cl_2 gelöst (0.004 molar) während 16 h zugetropft. Testreaktionen wurden bei RT wie auch unter Rückfluss durchgeführt, es konnte jedoch keinerlei Umsetzung zu **142** oder **140** beobachtet werden, das Edukt wurde unzersetzt reisoliert.



Schema 33: Versuch der Cyclisierung des aromatischen Anhydrids 142.

Yamaguchi *et al.*^[39, 113, 115] führten 1979 mit 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid eine neue Generation von Aktivestern ein, die bei einer Macrolactonisierung *in situ* auf die Säure aufgebracht und unter nucleophilem Angriff des Alkohols abgespalten werden, was zur Cyclisierung führt. Während beim Yamaguchi-Protokoll der Aktivester innerhalb 2 h gebildet und anschließend langsam (4-6 h) unter Rückfluss zu einer Lösung aus DMAP (20 equiv.) und Toluol (0.001 molar) gegeben wird, wird bei der 1990 erschienen Yonemitsu-Vorschrift^[114] der Aktivester während 48 h gebildet und cyclisiert nach der Zugabe von DMAP (2 equiv.) innerhalb 10 min bis 1 h bei RT. Allerdings wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen bei beiden Varianten abhängig von der Konfiguration der Cyclisierungsvorläufer stark variierende Ausbeuten beobachtet. So fand die Cyclisierung einer 14gliedrigen Secosäure mit einem als (*R*)-Acetal geschützten Diol zu 98 % statt, während das analoge (*S*)-Acetal keinen Ringschluss zuließ.^[114]

Das Yonemitsu- wie auch das Yamaguchi-Protokoll wurden an der Secosäure **139** getestet und optimiert. Die gemäß Literaturvorschrift durchgeführte Yonemitsu-Cyclisierung ergab eine Ausbeute von 30 % eines Produktes, das eine mit CH-COSY bestätigte C-9-Verschiebung von 3.8 ppm nach 5.1 ppm, sowie eine HMBC-Kopplung zwischen C-1 und H-9 aufwies, was eine Cyclisierung bestätigte. Die massenspektroskopische Analyse ergab eine Molekülmasse von 256 g/mol und belegte damit, dass es sich bei der vorliegenden Verbindung um den gesuchten monomeren Cyclus **140** handelte. Um die Ausbeute zu erhöhen, wurde in der Folge die Dauer der DMAP-Zugabe, sowie die Lösungsmittelkonzentration variiert, was aber zu keiner Verbesserung des Syntheseprotokolls führte.

Tabelle 7: Optimierungsreaktionen der Cyclisierung nach Yonemitsu^{a)}

Esterbildung (h)	Konzentration (molar)	Zugabe DMAP (min)	Rühren (min)	140 (%) ^{b)}
48	0.001	1	15	30
48	0.001	240	60	0
48	0.0000725	1	900	0

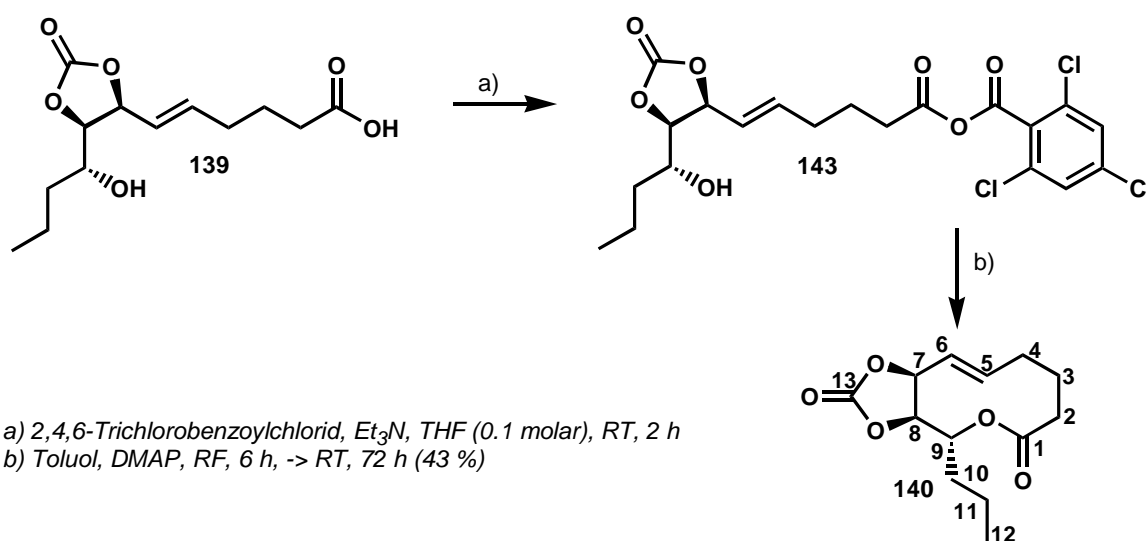
^{a)} 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (1.05 equiv.), Et₃N (1.2 equiv.), DMAP (2 equiv.), Toluol, RT, ^{b)} Ausbeuten NMR-spektroskopisch bestimmt mit Stilben als Standard.

Die erste Cyclisierung nach Yamaguchi wurde gemäß Literaturvorschrift durchgeführt und ergab eine Ausbeute von 25 % des Lactons **140**. Ein langsames Zutropfen (16 h) des *in situ* generierten Esters zur DMAP-Toluol-Lösung bei Raumtemperatur führte zu keiner Umsetzung. Erst die Verlängerung der Zugabe des Esters zur Toluol-DMAP-Lösung in der Siedehitze von 4 auf 6 h, sowie die langsame Abkühlung der Reaktionsmischung unter Rühren während 72 h führte zum optimierten Yamaguchi-Protokoll, wobei 43 % des gesuchten Cyclus **140** isoliert werden konnten.

Tabelle 8: Optimierungsreaktionen der Cyclisierung nach Yamaguchi^{a)}

Zutropfen Zeit (h)	Temperatur (°C)	Rühren Zeit (h)	Temperatur (h)	140 (%)
16	RT	1	RT	0 ^{b)}
4	RF	1	RF	25 ^{b)}
6	RF	1	RF	35 ^{b)}
6	RF	72	RF -> RT	43

^{a)} 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (1.05 equiv.), Et₃N (3 equiv.), THF (0.1 molar), DMAP (20 equiv.), Toluol (0.001 molar), ^{b)} Ausbeuten NMR-spektroskopisch bestimmt mit Stilben als Standard.

**Schema 34:** Cyclisierung des aromatischen Anhydrids **143**.

4.11 Entschützung der Diole

Für die Entschützung der cis-Diole sollte die Beobachtung der Esterase-Umsetzung von Kapitel 4.10 hilfreich sein. Dabei wurde festgestellt, dass die Verseifung des Ethylesters durch die Schweineleber-Esterase in Phosphatpuffer ebenfalls zur Entschützung der Carbonat-Funktionalität führte. Unklar war dabei, ob die Esterase, die generell für Methyl- und Ethylverseifungen eingesetzt wird oder der Phosphatpuffer das entschützende Agens darstellte.

In zwei Testreihen wurde der Cyclus einmal der Puffer-Lösung und einmal dem heterogenen Phosphatpuffer-Esterase-Gemisch ausgesetzt. Im ersten Fall konnte bei RT keine Umsetzung beobachtet werden, bei erhöhter Temperatur (100 °C) wurde neben kleinen Mengen an Edukt **140** und Produkt **75** vor allem Zersetzung beobachtet. Im zweiten Fall konnte nach 2 h eine Umsetzung von 30 % zu einem neuen Produkt detektiert werden, nach 72 h war die Reaktion beendet. Eine NMR-spektroskopische Analyse ergab, dass es sich dabei entgegen den Erwartungen um das geöffnete Produkt **144** handelte. H-5 und H-6 waren leicht hochfeldverschoben, H-7 verlagerte sich auf 3.6 ppm und H-8 auf 2.8 ppm. Die Methylengruppe C-9 verschob sich durch die Öffnung von 5.1 auf 2.1 ppm und zeigte im HMBC keine Kopplung mehr zu C-1 (Schema 35).

Tabelle 9: Versuche der Entschützung von **140**.

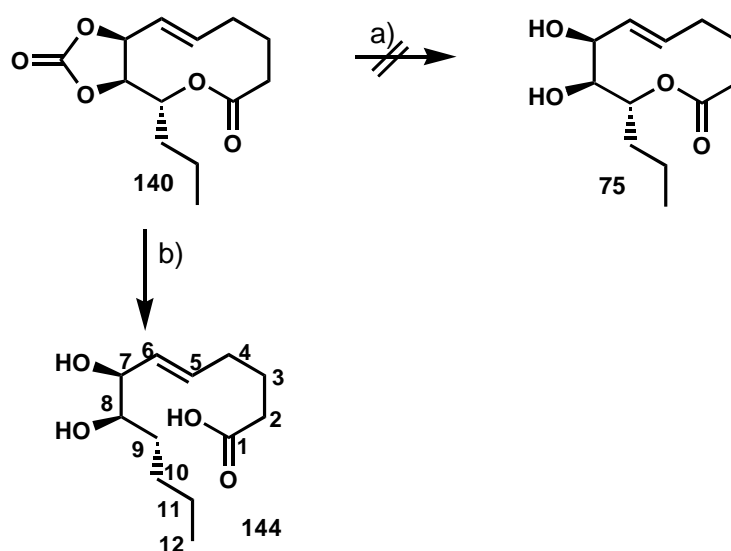
Reagenz	pH	Temperatur (°C)	Zeit (h)	140 : 75 : 144 : Zersetzung ^{a)}
Phosphatpuffer - Esterase		25	2.0	2 : 0 : 1 : 0
Phosphatpuffer	6.5	100	0.5	1 : 0 : 0 : 0
Phosphatpuffer	6.5	100	1.5	1 : 0 : 0 : 0
Phosphatpuffer	7.4	100	0.5	5 : 1 : 0 : 5
Phosphatpuffer	7.4	100	1.0	1 : 1 : 0 : 5
Phosphatpuffer	8.5	100	1.0	1 : 1 : 0 : 5
Phosphatpuffer	8.5	100	2.5	1 : 1 : 0 : 5
Phosphatpuffer	9.2	100	0.5	0 : 1 : 1 : 5
Phosphatpuffer	10.0	100	0.5	0 : 1 : 1 : 5
Essigsäure 60 %		25	5.0	1 : 0 : 0 : 0
Essigsäure 60 %		25	240.0	1 : 0 : 0 : 0
Essigsäure 100 %		100	14.0	1 : 0 : 0 : 1
Pyridin / H ₂ O (1:1)		110	0.3	1 : 0 : 0 : 1

a) Verhältnis NMR-spektroskopisch bestimmt

In der Folge wurde versucht, durch Variation des pH-Werts des Phosphatpuffers (6.5 – 10) eine schnellere und mildere Entschützung zu finden. Allerdings zeigte sich, dass bei pH <7 auch nach längeren Reaktionszeiten keine Umsetzung stattfand, wurde der pH auf >9 erhöht,

konnte eine komplette Umsetzung beobachtet werden, allerdings fand sich neben kleinen Mengen an Produkt **75** und viel Zersetzung auch der geöffnete Cyclus **144**. Die Testreaktionen mit Phosphatpuffer im Bereich pH 7.4 – 8.5 zeigten weder eine komplette noch einheitliche Umsetzung. In allen Fällen wurde ein nicht trennbares Produktgemisch erhalten.

Auch analoge Umsetzungen nach Letsinger *et al.*^[78] mit Pyridin oder nach Hashimoto *et al.*^[80] mit Essigsäure zeigten nicht die Entschützung zum gewünschten Produkt **75**. Die Kombination des 10gliedrigen Rings mit einer entsprechend großen Ringsspannung und einer Schutzgruppe mit einer im Ring ähnlich vorkommenden Funktionalität scheint für die stringente Abspaltung des Carbonats kritisch zu sein. Die zahlreichen Testreaktionen zeigten auf, dass die Reaktivität des Cyclus und der Schutzgruppe zu nahe beieinander liegen.



b) Phosphatpuffer pH = 7.4, Esterase, 6 h, RT, quant.

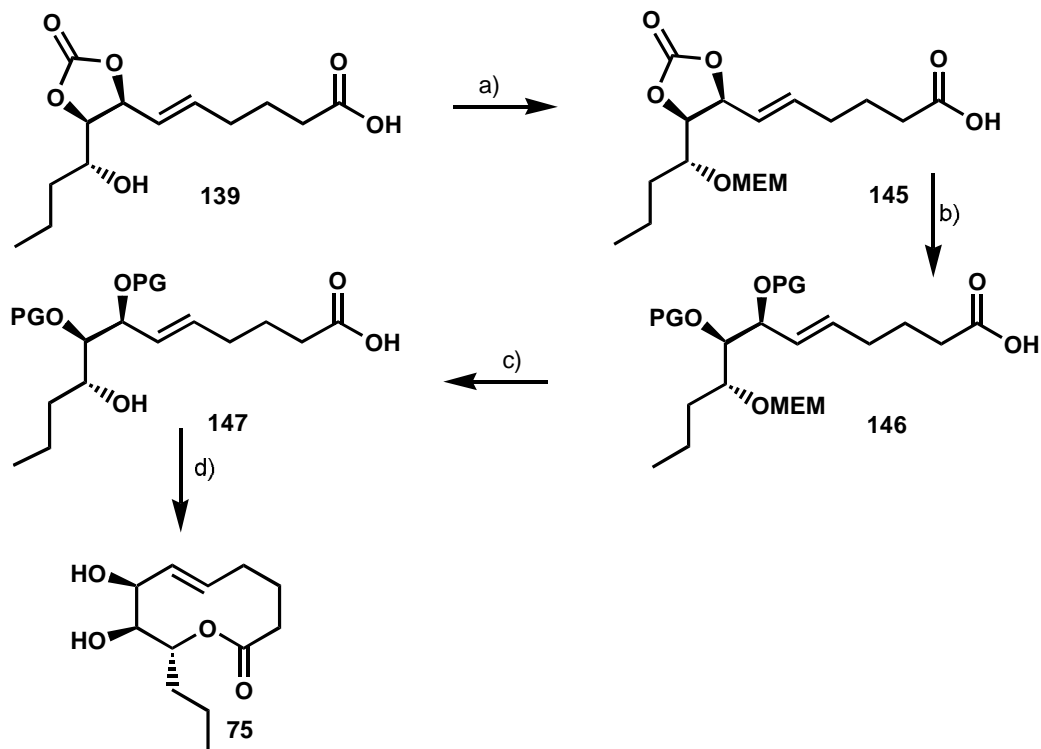
Schema 35: Versuche der Entschützung von **140**.

4.12 Addendum

Der stark gespannte, 10gliedrige Ring müsste für die erfolgreiche Synthese von Herbarumin I mit Schutzgruppen versehen werden, die entweder ein milderes Abspalten erlauben als dies beim Carbonat **140** der Fall ist oder deren Entschützungsbedingungen orthogonal zum Lacton

sind. Auf der gewählten Syntheseroute würde dies nur durch zusätzliche Stufen zu erreichen sein.

Ein mögliches Schutzgruppenkonzept ausgehend von der Secosäure **139**, die diesem Konzept Rechnung trägt, ist in Schema 36 abgebildet.



- a) MEMCl, Diisopropylethylamin, CH₂CH₂
 b) i) Phosphatpuffer (pH 7.4), Schweineleber-Esterase
 ii) TBDMSCl, Imidazol, DMF oder PMBCl, Diisopropylethylamin, CH₂Cl₂
 c) ZnBr₂, CH₂Cl₂
 d) i) 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid, Et₃N, THF, DMAP, Toluol.
 ii) TBAF, THF oder DDQ, CH₂Cl₂

Schema 36: Vorgeschlagene Synthesestrategie für Herbarumin I (**75**).

Die durch die Oxiranöffnung frei gewordene Hydroxygruppe in **139** sollte orthogonal zum Carbonat geschützt werden, wobei sich die MEM-Schutzgruppe^[116] anbieten würde. Wie in Kapitel 4.10 und 4.12 aufgezeigt, lässt sich das Carbonat unter milden Konditionen mit einer Schweineleber-Esterase spalten und anschließend mit einer Silyl- oder alternativ der stabileren Methoxybenzylschutzgruppe^[117] umschützen. Eine weitere Variante würde die Schützung der Diole als Acetonid^[61] darstellen, eine Schutzgruppe, die bereits erfolgreich in der Herbarumin-Synthese eingesetzt worden ist. Nach der Spaltung der MEM-Schutzgruppe mit Zinkdibromid zu **147** sollte eine Cyclisierung nach Yamaguchi möglich sein. Die Synthese von Herbarumin I sollte durch die Entschützung des Diols fertiggestellt werden können.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei neuartige Strategien für den Zugang zum Naturstoff Herbarumin I vorgestellt.

Mittels der Epoxidierung nach Sharpless mit (+)-Tartrat wurde aus 2-Hexenol **80** das enantiomerenreine (*S,S*)-Epoxyhexanol (-)-**79** erzeugt, nach Swern mit dem Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex zum Aldehyd (-)-**98** oxidiert und in der Folge mit Vinyl- und Prop-1-enylgrignardreagenzien alkyliert. Abhängig vom aufzubauenden Cyclisierungsvorläufer wurde die Verbindung nach Dess-Martin zum entsprechenden Keton (**96**, **102**) oxidiert, beziehungsweise mit Benzylchlorid geschützt (**122**). Mittels Kreuzmetathese wurden die Verbindungen **96**, (-)-**101**, **102**, **121** und **122** mit den unterschiedlich geschützten 5-Hexensäuren **104-108** gekuppelt, so dass die Cyclisierungsvorläufer **109** (5 Stufen, Gesamtausbeute 49 %), **111** (4 Stufen, Gesamtausbeute 62 %), **127** (5 Stufen, Gesamtausbeute 14 %) und **128** (4 Stufen, Gesamtausbeute 15 %), erhalten wurden. Durch die Öffnung des Epoxids von Verbindung **111** und der Einführung eines Iodids als potente Abgangsgruppe wurde mit Verbindung **129** (6 Stufen, Gesamtausbeute 47 %) eine zusätzliche Möglichkeit für einen erfolgreichen Ringschluss geschaffen. Die Cyclisierungsvorläufer wurden einer Anzahl von Lewisäuren und Salzen ausgesetzt und unter verschiedensten Bedingungen behandelt, wobei keiner zum gesuchten Produkt **130** beziehungsweise **131** reagierte.

Die zweite Strategie folgte der ersten Route bis zum Epoxynonenol (+)-**101**, das in der Folge durch Addition von Phenylisocyanat zum Urethan **132** aufgebaut und unter Oxiranöffnung zu den Carbonaten **133** und **134** cyclisiert wurde. Die Diastereoisomere konnten auf dieser Stufe chromatographisch getrennt und erfolgreich in die Kreuzmetathese mit unterschiedlich geschützten Hex-5-ensäuren (**104**, **107**) eingesetzt werden. Die selektiv erzeugte *trans*-Secosäure **139** wurde den Cyclisierungsmethoden nach Shen-Panek, Hashizume und Yamaguchi-Yonemitsu unterworfen und bildete mit der letztgenannten erfolgreich den Ringschluss zum geschützten Herbarumin I in 43 % (**75**). Die effiziente Syntheseroute gelang ausgehend vom literaturbekannten (*R,R*)-Epoxyhexanol ((+)-**79**) in sechs Stufen mit einer Gesamtausbeute von 9.3 %.

6 Ausblick

Das Potential der ersten Synthesestrategie (Ringschluss *via* Öffnung des Epoxids) sollte an kleinen oder großen Ringen getestet werden, um zu erproben, ob die Methode erfolgreich ist, wenn ungünstige enthalpische und entropische Effekte, wie sie bei mittleren Ringen in gewichtigem Maße auftreten, wegfallen. Sollte dies der Fall sein, könnte eine große Bandbreite an Ringen mittels einer neuen Ringschlussstrategie generiert werden.

Die zweite Herbarumin-Strategie könnte dahingehend optimiert werden, dass die Propenylierung des Aldehyds (+)-**98** enantioselektiv angegangen wird und so eine Diastereoisomerentrennung auf der Stufe des Carbonats (**133**, **134**) vermieden werden kann.^[118]

Nach Fertigstellung von Herbarumin I mittels eines konvergenten Schutzgruppenkonzeptes könnten auf analogem Weg auch Herbarumin II und III dargestellt werden, die sich nur geringfügig voneinander unterscheiden. So könnte Herbarumin II mit Ausnahme der enantioselektiven Einführung einer Hydroxygruppe in α -Position zur Säurefunktionalität der Hex-5-ensäure auf gleichem Weg dargestellt werden. Dies könnte zum Beispiel durch die selektive Alkylierung des käuflichen Glykolats mit But-1-eniodid geschehen.^[53] Für die Synthese von Herbarumin III müsste das Carbonat der Verbindung **139** gespalten, das konjugierte Enol durch Oxidation selektiv geschützt und die freie Hydroxygruppe reduziert werden.

Kapitel II:

Darstellung tricyclischer Synthesebausteine durch Metathesekaskaden und Diels-Alder Reaktion

7 Einleitung

7.1 Synthesebausteine

Wenn Verbindungen verschiedenster Größe und mit unterschiedlichsten Funktionalitäten retrosynthetisch auf ein gemeinsames Intermediat zurückgeführt werden können, dann ist das ein Hinweis auf eine erfolgsversprechende Syntheseroute. Essentiell für das Gelingen dieser Syntheseroute ist dabei der stringente Aufbau des Intermediats, eines sogenannten Synthesebausteins.

Der Baustein sollte über einfache Syntheseschritte darstellbar sowie hoch funktionalisiert sein, damit ein späteres, konvergentes Kuppeln weiterer Fragmente möglich ist, und er sollte kostengünstig im Kauf der Ausgangsmaterialien wie auch in der Darstellung sein.

Synthesebausteine werden heute in allen Bereichen der Chemie eingesetzt, in der Nanotechnologie zum kontrollierten Aufbau von molekularen Einheiten zu makroskopischen Strukturen,^[119] in der anorganischen Chemie für „self-assembly“ Prozesse, aber vor allem in der organischen Chemie, in denen Synthesebausteine zum Beispiel in den Bibliotheken der kombinatorischen Chemie in Form von „tags“^[120] oder „dyes“^[121] zur Entschlüsselung der Bibliotheken beziehungsweise der Kennzeichnung erfolgreicher Kupplungen verwendet werden. Aber auch im konventionellen synthetischen Bereich haben Bausteine schon lange Einzug gehalten, beispielsweise in Form des 2,2'-Bipyridins als Grundgerüst für Katalysatorliganden (148-149)^[122] oder Naturstoffe (150-153) (Abbildung 6).^[123]

Die synthetische Chemie verlangt durch die steigende Anzahl an asymmetrischen Synthesen nach chiralen Synthesebausteinen, um an späterer Stelle nicht verlustreiche Enantiomeren- oder Diastereoisomerentrennungen durchführen zu müssen. Prinzipiell können diese Building Blocks aus dem Chiral Pool stammen oder auf chemischem oder enzymatischem Weg ausgehend von achiralen oder racemischen Edukten aufgebaut werden.^[124]

Synthesebausteine für Naturstoffe sollten ebenfalls chiral sein, um die komfortable Grundlage einer Synthesestrategie zu bilden. Da Naturstoffe häufig abhängig von ihrer chemischen Struktur in Familien eingeteilt werden, könnten mit entsprechenden Synthesebausteinen ganze Strukturfamilien durch eine – gut überlegte – Synthesestrategie erzeugt werden.

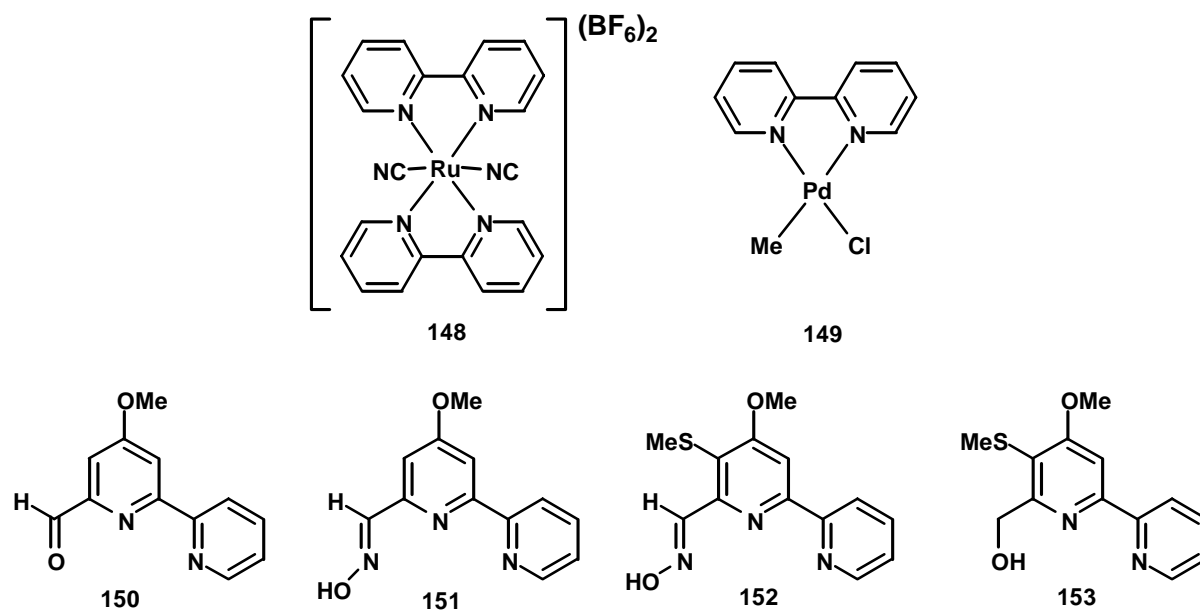
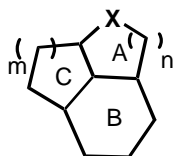


Abbildung 6: Beispiele des 2,2'-Bipyridin Synthesebausteins als Grundgerüst für Bipyridin-Ruthenium- beziehungsweise Palladium-Komplexe (148-149) und Naturstoffe aus der Caerulonmycin- (150-151) und der Collismycin-Familie (152-153).

7.2 Naturstoffe mit tricyclischem Gerüst



$X = \text{CR}_2, \text{NR}, \text{O}$
 $n = 1, 2$
 $m = 1, 2, 3, 4$

Abbildung 7

Es gibt eine ganze Reihe an Naturstoffen, die auf tricyclischen Grundgerüsten aufgebaut sind, wobei mit den Familien der Abietan-Diterpene, der C-Secolimonioide, der Pimarane-Diterpene, der Ergot-Alkaloide oder der Diterpenoid-Alkaloide nur fünf genannt sein sollen, welche die in Abbildung 7 gezeigte Konstitution vorweisen. Die Abietan-Diterpene haben eine Carbonylfunktionalität an der Stelle X. Sie stammen aus der Wurzel der *Salvia Montbretii* und stellen eine Auswahl aus über 20 bereits aus dieser Pflanze isolierten Diterpenen dar.^[125] Die meisten zeigen antimikrobielle Wirkungen, wobei die Bioaktivität stark von der Substitution an C-6 und C-7 abhängt (Abbildung 8).^[126]

Die Limonoide stellen eine große Familie von Terpenoiden dar, von denen die meisten eine beachtliche Bioaktivität aufzeigen. Die Untergruppe der C-Secolimonioide, wozu auch Ohchinolid und Nimboldin^[127] gehören, hat mit ihren Antitumor- und Antimalaria-Eigenschaften die höchste Bioaktivität. Biogenese, wie auch Synthese sind allerdings noch weitgehend unerforscht.

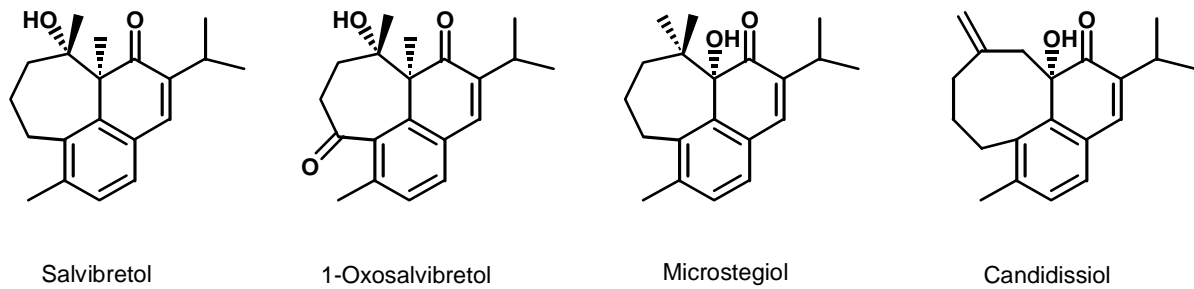


Abbildung 8: Vertreter tricyclischer Naturstoffe der Familie der Abietan-Diterpene.

Myrocin B^[128] und C^[129] wurden in den Jahren 1988 und 1989 isoliert, gehören der Familie der Pimaran-Diterpene an und weisen ebenfalls Antitumoraktivitäten auf. Zusätzlich wirken sie gegen ein breites Spektrum von grampositiven Bakterien. Die C-Secolimonoide wie auch die Pimaran-Diterpene besitzen ein Grundgerüst aus zwei sechsgliedrigen Ringen und einem Oxacyclopentanring. (Abbildung 9)

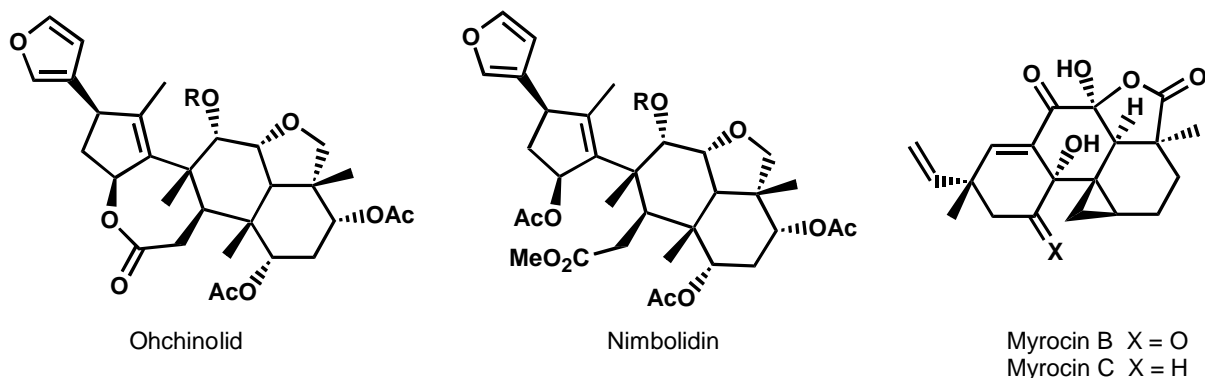


Abbildung 9: Tricyclische Naturstoffe mit einer Etherfunktionalität an der Stelle X.

Einzelne Vertreter der Ergot-Alkaloide^[130] sind seit Jahrzehnten bekannt. So wurde bereits 1956 von Woodward *et al.* eine Totalsynthese der Lysergsäure publiziert.^[131] Bis heute beschäftigen sich Forschungsgruppen mit der Ergot-Familie, nicht zuletzt, weil einzelne Vertreter noch immer Schäden in der Landwirtschaft hervorrufen. War früher vor allem das gefürchtete Mutterkorn Thema vieler Forschungsbereiche, so ist es heute die zunehmende Ausbreitung der Lysergsäureamide, die in Form von „drunken horse grass“ die Nutzung von Weidefläche einschränken (Abbildung 10).^[132]

Bis heute werden immer wieder neue Zugänge zur Lysergsäure und ihren Derivaten gesucht, zuletzt von Martin und Mitarbeitern, die ausgehend von **154** mit einer eleganten vinylogenen Mannich-Reaktion als Schlüsselschritt Rugulovasin A und B aufbauten (Schema 37).^[133]

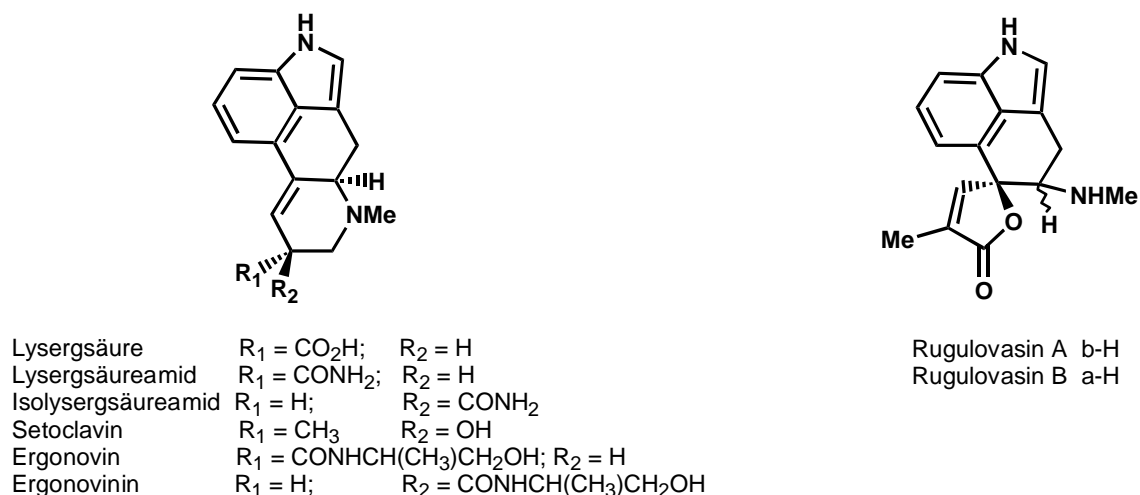
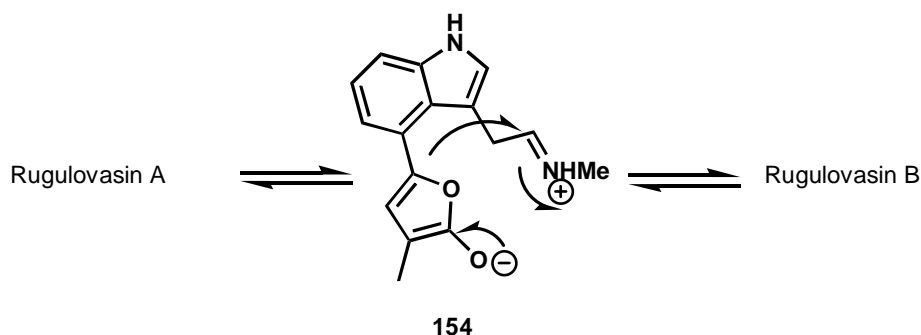


Abbildung 10: Vertreter tricyclischer Naturstoffe der Ergot-Alkaloide.



Schema 37: Aufbau von Rugulovasin A und B via vinyloge Mannich-Reaktion.

Auch die komplexen Diterpenoid-Alkaloide (Kobusin,^[134] Hetisin,^[135] Cardionin und 11-Acetylcardionin^[136]) besitzen ein tricyclisches Grundgerüst mit einem Pyrolidin und zwei sechsgliedrigen Ringen, wie in Abbildung 11 dargestellt. Die Alkaloid-Derivate sind weit verbreitet und können aus vielen Pflanzenarten isoliert werden (*Aconitum*, *Delphinium*, *Consolida*, *Thalictrum*, *Spiraea*). Die meisten Verbindungen besitzen biologische Aktivität und werden in der türkischen Volksmedizin für rheumatische Beschwerden, Läuse, Skorpionbisse, Epilepsie oder Tollwut eingesetzt. Die komplexen hexacyclischen Verbindungen haben in den letzten 40 Jahren das Interesse von Analytikern und Synthetikern gleichermaßen auf sich gezogen und zahlreiche Synthesestrategien und Totalsynthesen wurden aus diesem Bereich veröffentlicht.^[137]

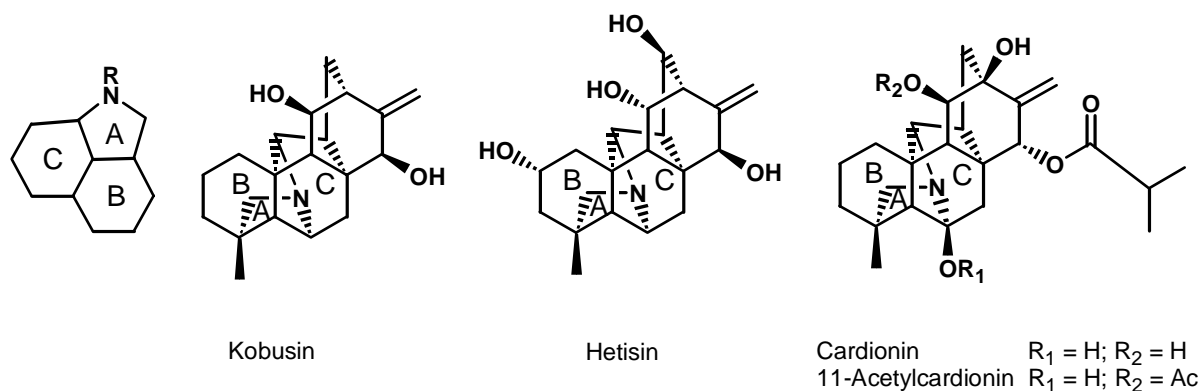


Abbildung 11: Vertreter tricyclischer Naturstoffe der Terpenoid-Alkaloide.

Die hier vorgestellten Verbindungen haben alle einen Ring A mit einer Position X, die durch ein Heteroatom (Sauerstoff oder Stickstoff), beziehungsweise durch einen substituierten Kohlenstoff besetzt ist. Der Ring B ist in allen Fällen ein Cyclohexan, -hexen oder Benzolring. Ring C weist eine Cyclohexanyl-, Cycloheptanyl-, Cyclooctanyl- oder im Falle der Ergo-Alkaloide eine arylische Form auf. Alle drei Ringe sind zudem mit unterschiedlichen Funktionalitäten substituiert.

Ein Konzept eines Synthesebausteins, mit dem die verschiedenen Grundgerüste der vorgestellten Naturstoffe oder analoger synthetischer Substrate variable aufgebaut werden können, existiert noch nicht.

7.3 Tandemmetathesen

Die moderne Synthese verlangt hohe Effizienz durch Minimalisierung der Anzahl der synthetischen Stufen in Kombination mit einem molekularen Aufbau von möglichst großer Komplexität.

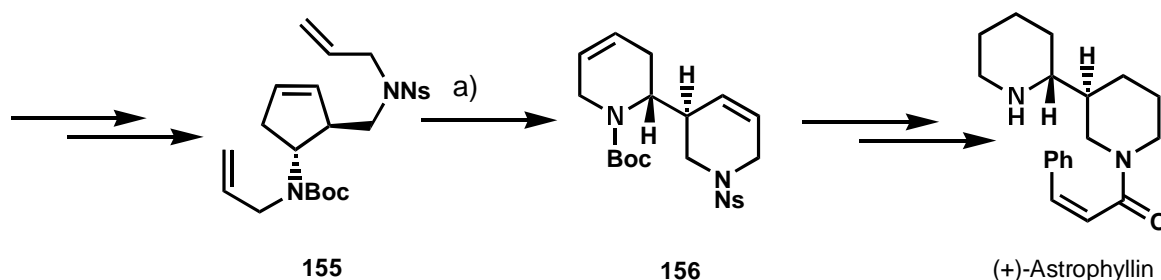
Tandem- oder Domino-Reaktionen sind deshalb von außerordentlichem Interesse für die synthetische Chemie, auch wegen der praktischen, zeit- und kostengünstigen experimentellen Durchführung, welche keine Isolierung oder Aufreinigung der Intermediate erfordert.

In der Olefinmetathese werden *per definitionem* Mehrfachbindungen in neue Mehrfachbindungen überführt. Durch die Wiedergewinnung der alten Struktureinheit, eignet sich die Olefinmetathese in geradezu idealer Weise, durch Tandemprozesse hintereinandergeschaltet zu werden. Von den zahlreichen Beispielen, die literaturbekannt

sind, sollen in der Folge kurz exemplarische Kaskadereaktionen aus Kreuzmetathese, Ringöffnungs- und Ringschlussmetathese sowie Enin-Metathese besprochen werden.

7.3.1 Ringumlagerungsmetathesen

In der Ringumlagerungsmetathese^[138] bestehend aus einer Ringöffnungs- und einer Ringschlussmetathese wird ein Kohlenwasserstoffcyclus in einen neuen Kohlenwasserstoff- oder Heterocyclus transformiert, unter Übertragung einer gegebenenfalls vorhandenen Chiralität, teilweise unter Aufbau neuer chiraler Zentren.^[139] Im Arbeitskreis Blechert sind auf diese Weise zahlreiche Naturstoffe aus einfachen Metathesevorläufern aufgebaut worden.^[140, 141] So wurde zum Beispiel (+)-Astrophyllin ausgehend vom enantiomerenreinen Vorläufer **155** mittels einer Ringumlagerungsmetathese und anschließender Hydrierung, Substitution und Entschützung des Metatheseprodukts **156** generiert.^[140]



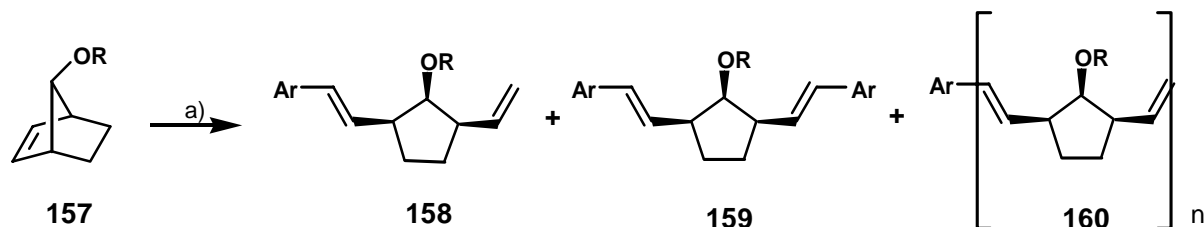
a) Katalysator **54** (1 mol%), CH₂Cl₂, RF (80 %)

Schema 38: Beispiel einer Ringumlagerungsmetathese zum Aufbau von (+)-Astrophyllin.

7.3.2 Ringöffnungs- Kreuzmetathesen

Die Ringöffnungs-Kreuzmetathese^[63, 142, 143] ist eine atomökonomische Methode und verläuft am effizientesten, wenn hochgespannte cyclische Olefine geöffnet werden, da das Freisetzen der Ringspannung ein energetisches Gegengewicht zur entropisch begünstigten RCM-Rückreaktion bildet. Als zwingende Voraussetzung für eine optimale Durchführung der Reaktion muss die Kreuzmetathese schneller ablaufen als die konkurrierende Ringöffnungsmetathese-Polymerisation. Bei asymmetrischen Ausgangsverbindungen stellt die Regioselektivität neben der Chemoselektivität eine zusätzliche Herausforderung dar.

Hoveyda und Schrock versuchten das Syntheseproblem durch den Einsatz eines asymmetrischen Molybdän-Katalysators zu lösen.^[144] Bei der Umsetzung eines *meso*-Norborens **157** mit Styrol erhielten sie die drei Produkte **158-160**, wobei **158** abhängig vom Rest R mit 75-98 % als Hauptprodukt resultierte.^[145]

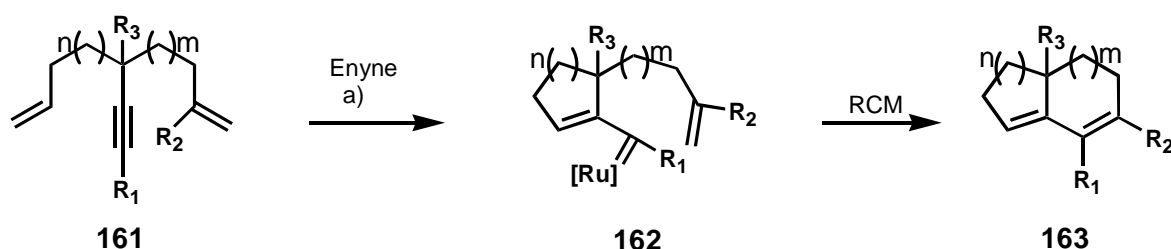


a) 4-Methoxystyrol, Mo-Katalysator, Benzol, 80°C

Schema 39: Beispiel einer Ringöffnungs- Kreuzmetathese.

7.3.3 Enin- Ringschlussmetathesen

Werden Enin Metathesen^[146] intramolekular durchgeführt, entsteht zusätzlich zur Butadien-Einheit ein Cyclus, wobei die Länge der Seitenkette des Eduktes die Größe des neugebildeten Rings bestimmt. Stehen zusätzliche Doppelbindungen zur Verfügung, können weitere Metathesereaktionen erfolgen. Grubbs *et al.* publizierten basierend auf diesem Konzept eine Enin- Ringschlussmetathesekaskade.^[147] Ausgehend von Indienen generierten sie eine Reihe an carbobicyclischen Systemen, wobei tri- und sogar tetrasubstituierte Alkene aufgebaut wurden. Die Reaktionen mussten in großer Verdünnung durchgeführt werden, um Dimerisierung durch Kreuzmetathesereaktionen zu verhindern.

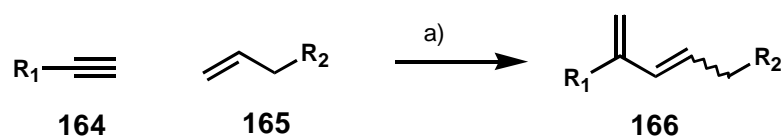


a) 3-15 mol% **53**, CH₂Cl₂, Toluol oder Benzol, 1.5-15 h, RT - 100 °C (78-95 %)

Schema 40: Beispiel einer Enin- Ringschlussmetathese.

7.3.4 Enin- Kreuzmetathesen

Die erste intermolekulare Enin- Kreuzmetathese wurde 1997 von Blechert *et al.* veröffentlicht.^[148] Während frühere Versuche mit Molybdän-Katalysatoren von Schrock^[149] zur Polymerisation der Alkine führte, ergaben Umsetzungen mit dem Katalysator **53** gute Ausbeuten an substituierten Butadien-Derivaten. Die Reaktionskombination zwischen einer Dreifach- (**158**) und einer Doppelbindung (**165**) verlief atomökonomisch und selektiv an der von R₁ entfernteren Doppelbindung, wobei die Chemoselektivität durch den sterischen Anspruch des Katalysators erklärt wurde. Seither sind zahlreiche Publikationen erschienen, die diese Tandemreaktion thematisieren.^[150]



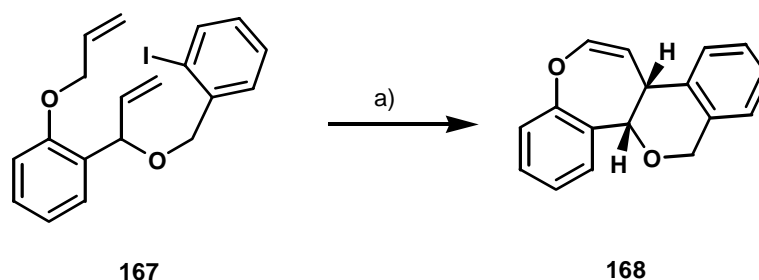
a) **54** (5-7 mol%), CH₂Cl₂, RT (63-90 %)

Schema 41: Beispiel einer Enin- Kreuzmetathese.

7.3.5 Metathesekaskaden in Kombination mit anderen Reaktionstypen

Die Anwendung von Übergangsmetallvermittelten Transformationen in Tandemsequenzen mit verschiedenen Reaktionstypen ist etabliert. Vor allem Pd-katalysierte Kreuzkupplungen sind in diesem Zusammenhang häufig benutzt worden.^[151] Aber auch Olefinmetathesen wurden in den letzten Jahren vermehrt mit anderen Reaktionsarten verknüpft, was vor allem mit den neueren Generationen von Ruthenium-Katalysatoren wie zum Beispiel **54**^[50, 152] oder **97**^[93, 153] und deren größeren Toleranz gegenüber verschiedenen Reaktionsbedingungen und Substitutionsmustern zu verdanken ist.

Bereits 1998 berichteten Grigg und Mitarbeiter von einer sequenziellen Metathese-Heck-Reaktion.^[154] Während bei der Mehrzahl der beschriebenen Beispiele die kombinierte Metathese-Heck-Reaktion schlechtere Ausbeuten oder längere Reaktionszeiten gegenüber der zweistufigen Reaktion aufwies, zeigte die in Schema 42 dargestellte Umsetzung des Dienaryliodids **167** zum tetracyclischen Substrat **168**, dass eine Eintopf- *versus* einer sequenziellen Reaktion vorteilhaft ausfallen kann.



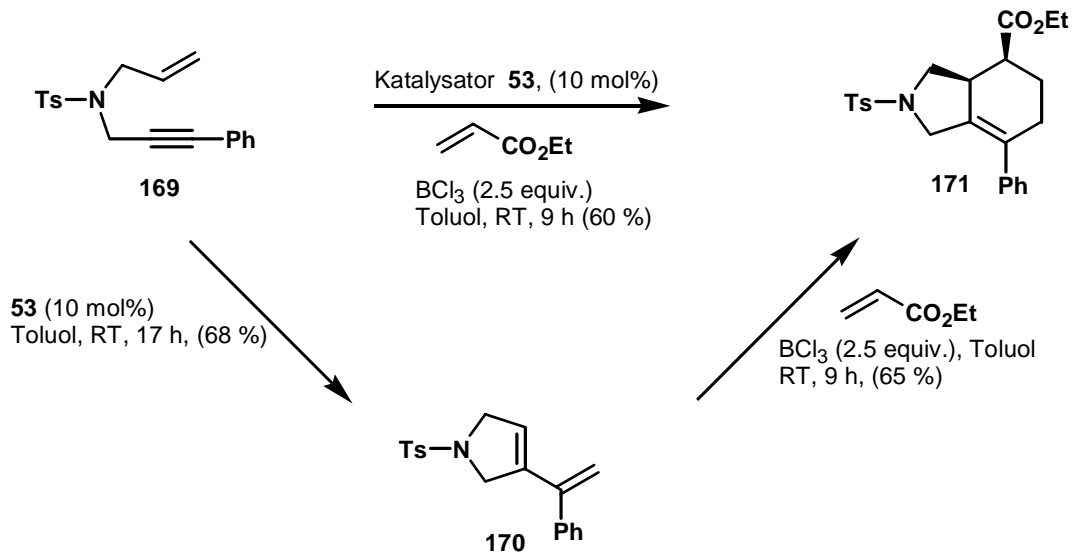
- a) i) **53** (5 mol%), CH_2Cl_2 , RT (87 %)
 ii) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%), PPh_3 (20 mol%), Et_4NCl , Toluol, 110 °C (85 %)
 oder
53 (5 mol%), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%), PPh_3 (20 mol%), Et_4NCl , Toluol, (83 %, 10:1 cis/trans)

Schema 42: Beispiel einer Metathese-Heck-Kaskadereaktion.

Aber auch Kombinationen einer Olefinmetathese mit anschließender Hydrierung der gebildeten Doppelbindung,^[155] mit [3,3]-sigmatropen Umlagerungen^[156] oder mit Allylborierungsreaktionen^[104, 157] sind in den letzten Jahren veröffentlicht worden.

Andererseits waren die meisten bis *dato* veröffentlichten Resultate über Syntheserouten von kombinierten Enin-Diels-Alder-Reaktionen keine Domino-Reaktionen im eigentlichen Sinne, denn sie wurden stufenweise durchgeführt. So berichtete Mori von N-Tosyl-3-vinyl-1,2,5,6-tetrahydropyridinen, welche durch Enin-Metathese aufgebaut und als modifizierte Diene in eine [4+2] Cycloaddition eingesetzt wurden.^[158, 159] Einen ähnlichen Ansatz wählte Heerding für die Synthese von Isoindolinen an fester Phase.^[160] *Rac*-Differolid wurde ebenfalls über mehrere Stufen durch eine Enin-Metathese/[4+2]-Cycloadditionsstrategie aufgebaut.^[161] Auch im Arbeitskreis Blechert wurde dieser Weg zum Aufbau von Pseudooligosacchariden besprochen, wobei entweder die Zugabe einer Lewisäure oder der Transfer der Reaktionsmischungen in den Autoklaven nach Beendigung der Olefinmetathese nötig waren, um die Verbindungen *via* Diels-Alder-Reaktionen darzustellen.^[162]

Laschat und Mitarbeiter hatten im Jahr 2000 zum ersten Mal Daten veröffentlicht, die aufzeigen, dass eine direkte Durchführung einer Enin-Reaktion und einer anschließenden Diels-Alder-Cycloaddition möglich ist. Sie setzten das Enin **169** mit dem Katalysator **53** zum entsprechenden Dien **170** um und gaben in der Folge Bortrichlorid zu, um eine Cycloaddition mit einem Acrylat einzuleiten. Eine analoge Umsetzung unter Zugabe des Katalysators und der Lewisäure zu Reaktionsbeginn führte mit bedeutend kleinerem Aufwand und einer merklich verbesserten Ausbeute zum gleichen Produkt **171**.^[163]



Schema 43: Beispiel einer Tandem Eninmetathese Diels-Alder-Reaktion.

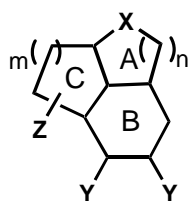
8 Motivation und Synthesekonzept

8.2 Aufbau variabler tricyclischer Bausteine

Die Zielsetzung des Projektes war es, einen variablen Synthesebaustein als Grundlage für die in Kapitel 7.1 vorgestellten Naturstoffe sowie analogen Verbindungen darzustellen. Der Synthesebaustein sollte in möglichst wenigen Schritten - bestenfalls mittels eines Tandemprozesses - aufgebaut werden. Der Anspruch, komplette Synthesestrategien für die Vielzahl an tricyclischen Naturstoffen vorzuweisen, wurde nicht erhoben.

Der Synthesebaustein sollte einen Tricyclus als Gerüst aufweisen, flexibel bezüglich den Ringgrößen und möglichen Heteroatomen sein und zudem Funktionalitäten beinhalten, die eine spätere Derivatisierung zu verschiedensten Zielsubstanzen erlauben.

Um dies zu erreichen, sollte Cyclus A alternativ ein Pyrrolidin, Piperidin, Oxacyclopentan beziehungsweise -hexan sein oder als Fünf- oder Sechsring an der Stelle X ein substituiertes



$X = CR_2, NR, O$

$Y = \text{variabel}$

$Z = OH, OR, =O$

$n = 1, 2$

$m = 1, 2, 3, 4$

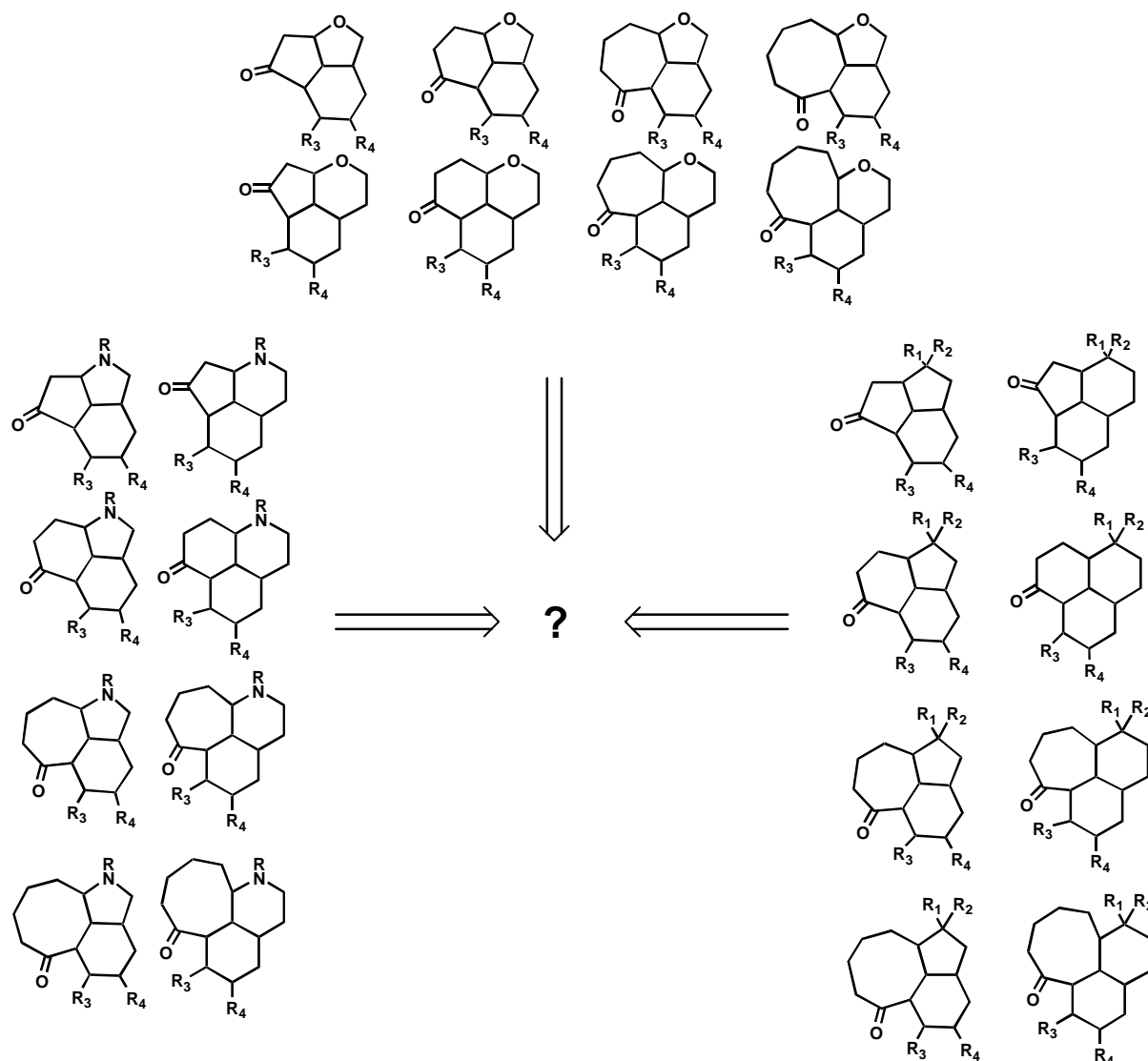
Abbildung 11

Kohlenstoffatom aufweisen. Ring B besäße als Cyclohexan, -hexen oder gegebenenfalls als Benzolderivat eine feste Ringgröße, müsste allerdings variabel zu substituieren sein. Das gleiche gälte für das Konzept des Rings C, das verschiedene Derivatisierungen, wie auch Ringgrößen von fünf bis acht zulassen sollte.

Als zusätzliche Herausforderung sollte der Synthesebaustein enantiomerenrein sein, damit eine spätere Derivatisierung zu den verschiedenen Zielstrukturen stringent und ohne Verluste durch eine Enantiomeren- beziehungsweise Diastereoisomerentrennung möglich wäre. Die Synthese sollte analog für alle Derivate sein, unabhängig der vorher genannten Variablen.

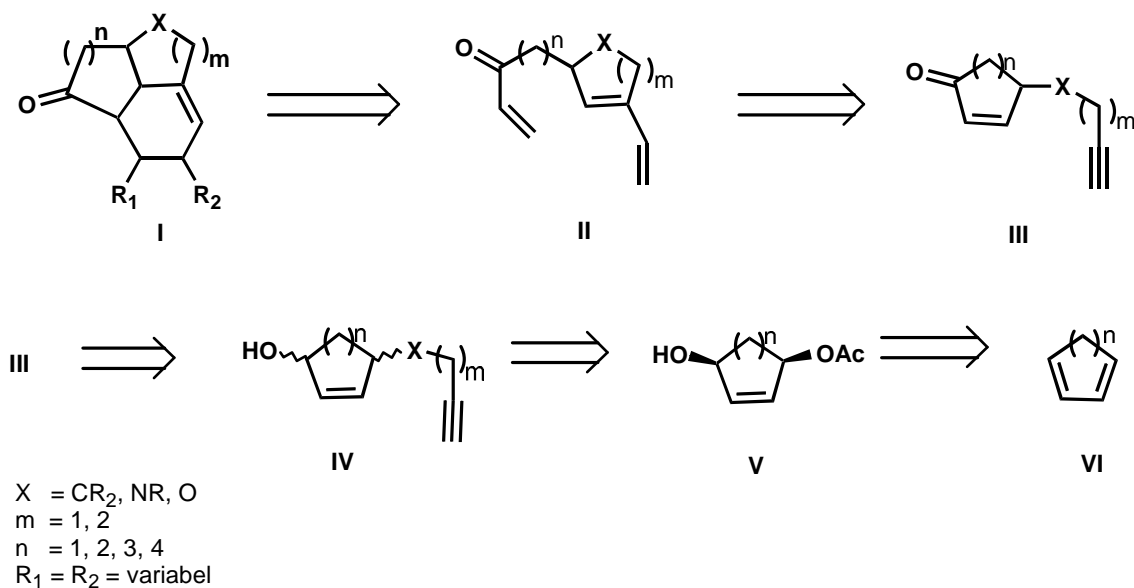
9 Retrosynthetische Analyse

In Schema 44 ist eine Übersicht über die Vielzahl an tricyclischen Bausteinen abgebildet, die den in Kapitel 8.1 angeführten Ansprüchen genügen und durch ein einheitliches Konzept dargestellt werden sollten.



Schema 44: Mit einer einheitlichen Strategie aufzubauende Synthesebausteine.

Die verschiedenen in Schema 45 dargestellten tricyclischen Derivate I sollten durch eine Retro-Diels-Alder Reaktion auf das Trien II zurückgeführt werden, das mittels einer Metathesekaskade auf ein einfaches monosubstituiertes Cycloalkenon III reduziert werden könnte. Die Enon-Funktionalität sollte von Anfang an mitgebracht werden, um während der Diels-Alder-Addition als elektronenarmes und somit reaktives Dienophil zu fungieren.

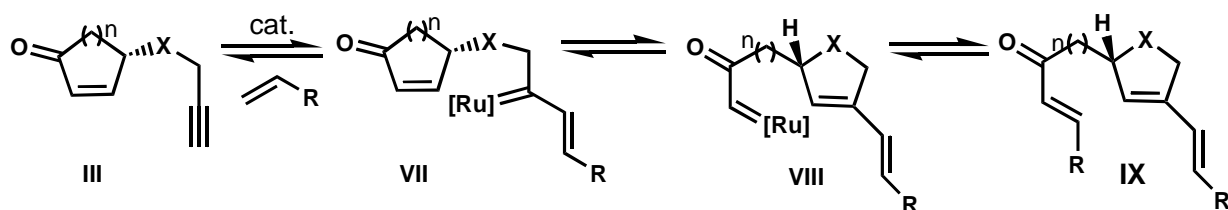


Schema 45: Retrosynthetische Analyse des tricyclischen Synthesebausteins.

Das cyclische Propargylenon **III** sollte ausgehend vom entsprechenden Alkohol **IV** durch Oxidation zu erlangen sein. Der Seitenarm des Metathesevorläufers könnte für die Aminoderivate mittels einer Mitsunobu-Reaktion, für die Etheranaloga *via* Alkylierung und für die substituierten Carbocyclen *via* palladiumkatalysierter allyllischer C-Alkylierung alternativ ausgehend von der Alkohol- beziehungsweise der Acetatfunktionalität aufgebaut werden. Das Hydroxyacetat **V** ist literaturbekannt und läßt sich aus dem Dien **VI** durch eine [4+2]-Cycloaddition mit Singulett-Sauerstoff, der Öffnung des auf diesem Weg generierten Endoperoxids zum *cis*-Diol und einer anschließenden Diacetylierung mit nachfolgender Lipase-Reaktion darstellen.^[164-167] Die Enantioselektivität würde somit enzymatisch aus der diacetylierten *meso*-Verbindung gewonnen. Die nachfolgenden Alkylierungsvarianten würden zu unterschiedlichen Stereoisomeren führen, wobei die Chiralität jedoch erhalten bliebe.

Als Cyclo diene **VI** sollten Cyclopentadien, -hexadien, -heptadien und -octadien dienen, so dass Ring C variabel zu einem Fünf-, Sechs-, Sieben- oder Achtring aufgebaut werden könnte. Ring A sollte alternativ zum Pyrolidin, Oxacyclopentan beziehungsweise substituierten Carbopentacyclus (Malonat) gekuppelt werden, was sich retrosynthetisch auf ein Propargylamin, Propargylalkohol und Propargylmalonat zurückführen ließe. Die homologen Sechsringe (Piperidin, Oxacyclohexan und Carbohexacyclus) könnten auf der gleichen Syntheseroute aufgebaut werden. Sie wurden in diesem Projekt jedoch außen vor gelassen. Durch eine Diels-Alder-Addition würde der Sechsring B sowie – sekundär – Ring C aufgebaut. Die Substituenten, die für eine spätere Derivatisierung des Synthesebausteins nötig

sind, würden durch die Carbonylfunktionalität in Ring C, sowie durch die Einführung der Metathesepartner in Ring B gegeben sein.



Schema 46: Konzept der Metathesekaskade.

Diese variabel zu wählenden Metathesepartner sollten katalysiert von einem Ruthenium-Komplex (**53**, **54** oder **97**) mit dem cyclischen Propargylenon **III** unter zweifacher [2+2]-Cycloaddition - Cycloreversion eine kombinierte Kreuz- Eninmetathese durchlaufen (**VII**), gefolgt von einer Ringöffnungs- Ringschlussmetathese, so dass sich der Rutheniumalkylidenkomplex am terminalen Enon des neugebildeten Seitenarms befinden (**VIII**) und durch eine letzte Kreuzmetathese abgespalten würde. So würde sich sowohl ein α,β -ungesättigtes Keto-Dienophil als auch eine Butadien-Struktur ausbilden (**IX**), die eine intramolekulare [4+2]-Cycloaddition favorisieren würden.

Die Enantioselectivität, die durch die Lipase-Reaktion aus dem racemischen Cyclodiacetat (\rightarrow **V**) generiert würde, sollte generell sowohl bei Metathesereaktionen wie auch bei [4+2]-Cycloadditionen erhalten bleiben.

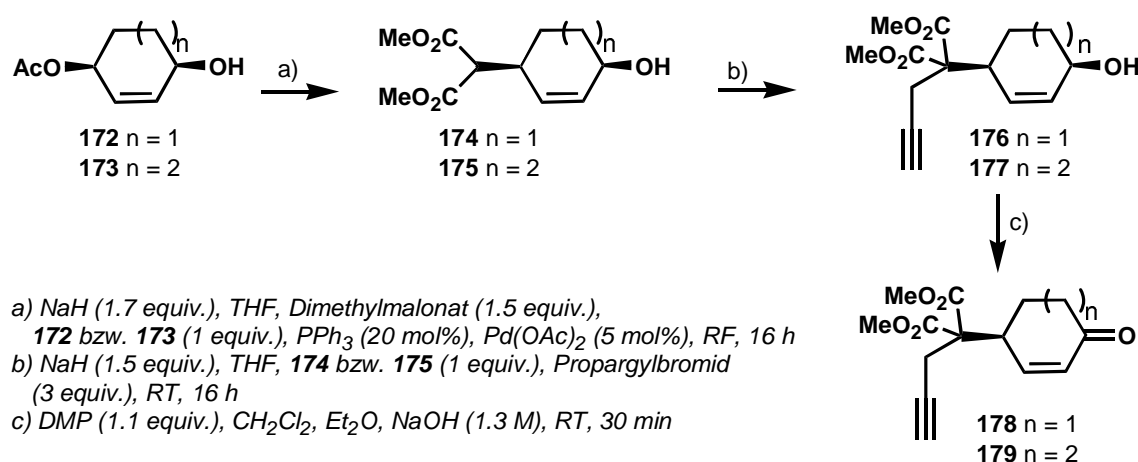
10 Synthese der Tricyclen

10.1 Synthese der Metathesevorläufer

10.1.1 Die Malonatderivate 178-179

Die Monoacetate **172-173** sollten ausgehend von Cyclohexadien und -heptadien nach Literaturvorschriften in vier Schritten mittels einer Photoreaktion aufgebaut werden.^[165, 166]

Die *meso*-Dirole wurden diacetyliert, gereinigt und einer enzymatischen Hydrolyse durch *Candida Antarctica* unterworfen, um die enantiomerenreinen Monoacetate **172** und **173** auszubilden.^[167] Für die Addition des Propargylmalonats als Seitenkette wurde in ersten Versuchen eine einstufige Variante getestet. Der Seitenarm sollte synthetisiert und in einer Vinylpalladium-Reaktion nach Trost addiert werden. Die Kupplung von Diethylmalonat an Propargylbromid lieferte jedoch mit 53 % eine nur mäßige Ausbeute, und die Addition des voluminösen Propargylmalonats an das cyclische Enol **172** ein nicht trennbares Gemisch. Die in Schema 47 beschriebene zweistufige Reaktion hingegen lieferte die Produkte (**174-175** → **176-177**) in guten bis sehr guten Ausbeuten und wurde auf alle Ringgrößen angewandt. In einem ersten Schritt wurde eine palladiumkatalysierte Substitution des Acetats durch Dimethylmalonat durchgeführt (**174-175**), anschließend wurde das Malonat mit Natriumhydrid deprotoniert und unter einer S_N2-Reaktion mit Propargylbromid umgesetzt (**176-177**).



Ausbeuten:

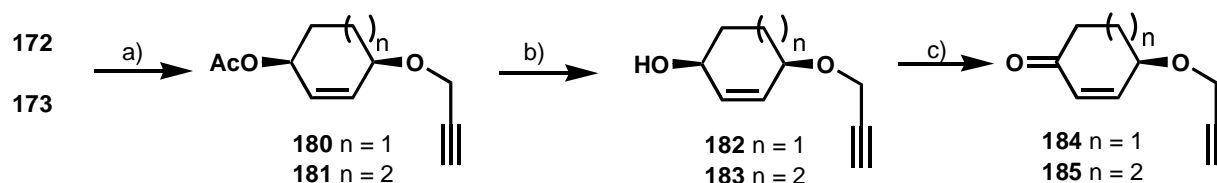
a) **174** n = 1 (70 %) b) **176** n = 1 (93 %) c) **178** n = 1 (95 %)
 175 n = 2 (77 %) **177** n = 2 (67 %) **179** n = 2 (94 %)

Schema 47: Aufbau der Malonatderivate als Metathesevorläufer.

Die Oxidation der Alkohole **176-177** nach dem Dess-Martin-Protokoll lieferte die Enone **178-179** in exzellenten Ausbeuten.

10.1.2 Die Etherderivate **184-185**

Veretherung von racemischen Cycloenolen sind literaturbekannt, wobei allgemein mit Natriumhydrid in THF deprotoniert und anschließend bei 50 °C mit Propargylbromid alkyliert wird.^[168] Die analoge Durchführung zeigte bei den cyclischen Hydroxyacetaten **172-173** keine Umsetzung. Der Zusatz von DMPU bewirkte die Darstellung des gesuchten Produktes **180** zu 5 % sowie die Dialkylierung zu 22 %.^[169] Erst die Umsetzung mit Propargylbromid und Natriumhydrid unter Zusatz von DMF (0.15 molar) ergab eine Alkylierung zum gesuchten Produkt **180** von 22 %. Zusätzlich konnten 43 % des entschützten Propargylenols **182** isoliert werden, so dass nach der Entschützung 35 % des Propargylalkohols **182** über zwei Stufen isoliert werden konnten. Im Falle des homologen Heptenol-Acetats **173** gelang die Alkylierung mit nachfolgender Spaltung des Acetats in 41 % Ausbeute über zwei Stufen (**183**). Die Oxidation nach Dess-Martin erfolgte wie in den vorangegangenen Beispielen in guten Ausbeuten (**184-185**).



a) Propargylbromid, NaH, DMF, THF, RF, 20 h

b) KCN, MeOH, RT, 18 h

c) DMP, CH₂Cl₂, RT, 30 min

Ausbeuten:

a) / b) **182** n = 1 (35 %, 2 Stufen)

183 n = 2 (41 %, 2 Stufen)

c) **184** n = 1 (81 %)

185 n = 2 (62 %)

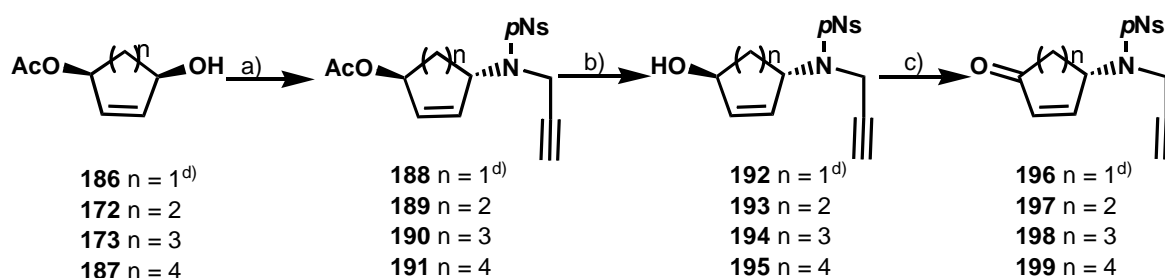
Schema 48: Synthese der Etherderivate als Metathesevorläufer.

10.1.3 Die Aminoderivate **196-199**

Die Aminoderivate wurden als fünf-, sechs-, sieben- und achtgliedrige Ringe bereitgestellt. Während die größeren, weniger gespannten Cyclen nach Beendigung der Photoreaktion in

einer zweiten Stufe mit Zink und Essigsäure reduziert wurden (**172**, **173**, **187**),^[166] wurde der Fünfring bereits zu Beginn der Photoreaktion mit Thioharnstoff versetzt.^[165] So wurde das durch die [4+2]-Cycloaddition mit Singulett-Sauerstoff und Bengalrosa aufgebaute, gespannte 1,4-Endoperoxid-2-cyclopenten (**186**) sofort geöffnet und eine Zersetzung in Nebenprodukte vermieden. Nach der Diacetylierung des *meso*-Cyclopentendiols wurde das Substrat ebenfalls der enzymatischen Hydrolyse mittels *Candida Antarctica* unterworfen. Im Unterschied zu den größeren Ringen wird beim Fünfring allerdings das Acetat im (*S*)-Zentrum gespalten, was zu einer inversen Konfiguration führt.^[167]

Zur Einführung des *para*-Nosyl-geschützten Propargylamins^[170] bot sich bei allen Ringen die Mitsunobu-Reaktion an. Die Seitenkette wurde unter Inversion der Konfiguration an das α -Kohlenstoffatom der Hydroxygruppe addiert, und es resultierten die Substrate **188-191** in guten Ausbeuten. Die Nosylschutzgruppe wurde gewählt, weil sie eine große Akzeptorstärke besitzt und generell in Mitsunobu-Reaktionen gute Ausbeuten liefert. Es ist ebenfalls bekannt, dass sich Nosyl-geschützte Amine gut in Olefinmetathesen einsetzen lassen, was für kommende Stufen von Vorteil wäre.^[140, 171]



a) Nosylgeschütztes Propargylamin (1.5 equiv.), PPh_3 (2 equiv.), DIAD (1.75 equiv.), THF, 18 h, RT.

b) MeOH, KCN (cat.), 16 h, RT.

c) DMP, CH_2Cl_2 , Et_2O , NaOH.

Ausbeuten:

a) 188 n = 1 (76 %)	b) 192 n = 1 (95 %)	c) 196 n = 1 (69 %)
189 n = 2 (87 %)	193 n = 2 (96 %)	197 n = 2 (97 %)
190 n = 3 (81 %)	194 n = 3 (94 %)	198 n = 3 (85 %)
191 n = 4 (69 %)	195 n = 4 (86 %)	199 n = 4 (86 %)

^{d)} inverse Konfiguration

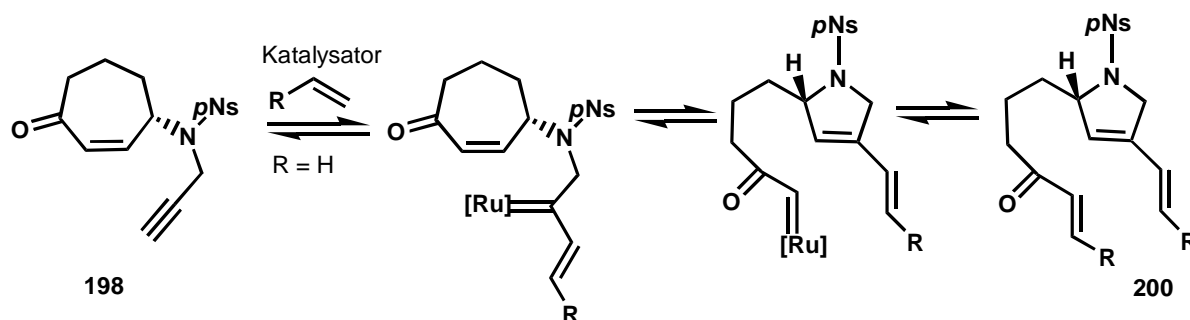
Schema 49: Aufbau der Aminopropargyl-derivate als Metathesevorläufer.

Anschließend wurde die Acetylfunktionalität der Verbindungen **188-191** mittels einer katalytischen Menge an Kaliumcyanid in Methanol in sehr guten Ausbeuten zu den entsprechenden Alkoholen (**192-195**) hydrolysiert und mit der Methode nach Dess-Martin zu den Enonen (**196-199**) oxidiert.

10.2 Testversuche der Enin- Ringumlagerungs- Kreuzmetathesereaktionen

Die vorliegenden Metathesevorläufer **178**, **179**, **184**, **185** und **196-199** sollten nun ihre Nützlichkeit als Substrate für Tandemreaktionen bestehend aus Kreuz- Enin-Ringumlagerungs- Kreuzmetathesen beweisen. Die cyclischen Enone sollten unter verschiedenen Reaktionsbedingungen, mit unterschiedlichen Metathesekatalysatoren und Metathesepartnern umgesetzt werden, um daraus optimale Konditionen ableiten zu können.

Aus zahlreichen Publikationen war bekannt, dass zwischen Ethylen und Alkinen Enin-Metathesen ablaufen können.^[172] Dies würde mit $R = H$ zu den einfachsten Synthesebausteinen führen, was als logische Startsituation erachtet wurde (Schema 50). Ethylen hat sich zudem generell als hilfreicher Zusatz bei verschiedenen Olefinmetathesen erwiesen. Erklärt wird dies durch einen schnelleren Katalysator-Turnover, der durch die Schutzfunktion des Ethylens gegenüber dem Katalysator durch die Ausbildung von $Ru=CH_2$ zustande kommt. Die Konkurrenzreaktion mit Tricyclohexanylphosphan und folglich die Zersetzung des Katalysators wird so verhindert.^[173] Mori sprach von einer erhöhten Konzentration an aktivem Katalysator.^[158]



Schema 50: Metathesekaskade ausgehend von Propargylamincycloheptenon mit Ethylen.

Dennoch wurden sauerstoffhaltende oder voluminöse Alkine nicht oder nur schlecht umgesetzt.^[174] Der Arbeitskreis von Diver führte daraufhin ausgiebige Untersuchungen bezüglich des Einflusses des Ethylendrucks durch, wobei klar wurde, dass durch die 20fache Erhöhung der Ethylenkonzentration im Lösungsmittel bedeutend bessere Umsetzungen zu den gesuchten 1,3-Dienen gelangen.^[175] Der große Überschuss an Ethylen schien die bereits bei 1 atm. vorhandene Schutzfunktion gegenüber dem Katalysator zu verstärken. Zudem kann davon ausgegangen werden, dass ein großer Überschuss eines Metathesepartners, der ansonsten keine erkennbaren Nebenreaktionen eingeht, zur schnellen Verschiebung des Gleichgewichtes auf die Produktseite beiträgt.

Analog zu diesen Beobachtungen sollte die Konzentration an Ethylen in den vorliegenden Reaktionsmischungen während der gesamten Reaktionsdauer möglichst hoch gehalten werden. Zu diesem Zweck wurden unter einer Stickstoffatmosphäre 50 ml Ethylen mittels Spritze in einen 10 ml Zweihalskolben zu Edukt, Katalysator und Lösungsmittel gegeben. Die Reaktionsmischung wurde dabei in flüssigem Stickstoff gekühlt, so dass das Ethylen direkt einkondensierte. Die Apparaturen wurden anschließend bei den angegebenen Temperaturen und Zeiten verschlossen gehalten, so dass bis zum Reaktionsende ein Überdruck an Ethylen erhalten blieb. Alternative Versuche, in denen das Reaktionsgemisch mit 50 ml Ethylen begast, und anschließend ein Ballon mit weiteren 50 ml Ethylen auf den Zweihalskolben aufgesetzt wurde, oder die Umsetzung in einem 10 ml Reacty Vial unter Zugabe eines Maximums an Ethylen (20 ml) führten wie erwartet zu schlechteren Ergebnissen.

In ersten Testversuchen wurde ausgelotet, welcher Katalysator zur Verwendung kommen sollte. Unabhängig von den verwendeten Konditionen wurden bei Reaktionen mit Katalysator **53** nur Edukte reisoliert, der reaktivere Katalysator **54**, sowie der Katalysator **97** zeigten jedoch von Anfang an Umsetzungen zum Trien **200**.

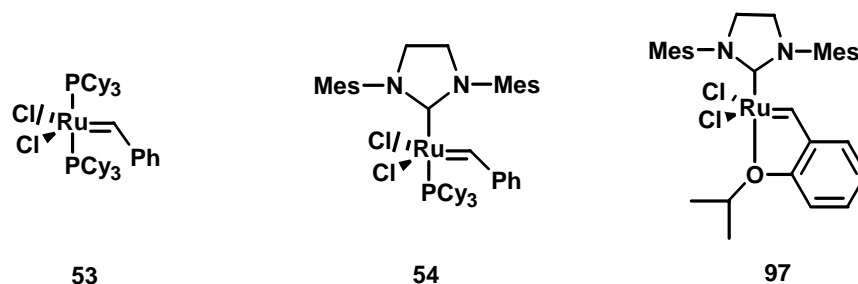


Abbildung 13: *Verwendete Metathesekatalysatoren in Kapitel II.*

Daraufhin wurden kinetische Messungen als orientierende Versuche mit dem cyclischen Enon **198** durchgeführt. Die Reaktionsmischung wurde wie im vorangehenden Abschnitt beschrieben zubereitet, wobei 5 mol% des Katalysator **54** zu Beginn und weitere 5 mol% nach 21 min zugesetzt wurden. Die NMR-spektroskopischen Messungen wurden im Abstand von 3 bis 30 min durchgeführt. Die Resultate zeigten auf, dass die Umsetzung zum Trien **200** bereits nach 6 min zu 50 % abgelaufen war. Anschließend verlangsamte sich die Umwandlung zum Trien, wobei allerdings die Eduktmenge stetig abnahm. Nach 60 min hatte sich das Edukt **198** vollständig umgesetzt, die Menge an Trien **200** hatte aber nur noch marginal zugenommen.

Table 10: Mechanistische Untersuchung von **198** mit 2 x 5 mol% **54** bei 50 °C in CH₂Cl₂.

Messung (min)	Edukt 198 ^{a)}	Trien 200 ^{a)}
0 (1. Zugabe)	100	0
3	75	25
6	50	50
9	40	56
15	30	57
21 (2. Zugabe)	30	50
30	15	60
60	4	70

^{a)}Ausbeuten wurden NMR-spektroskopisch bestimmt mit Stilben als externen Standard.

Optimierungsreaktionen bezüglich Katalysatormenge und Zugabemodus zeigten, dass bei der Zugabe von 1 beziehungsweise 2 mol% des Katalysators **54** nach 1 h erst 45 % beziehungsweise 60 % des Eduktes **198** umgesetzt worden waren, während bei der Zugabe von 5 beziehungsweise 10 mol% zu diesem Zeitpunkt ein fast vollständiger Umsatz festgestellt wurde. Auffällig war dabei vor allem die Ausbeute des Triens **200**, die bei 10 mol% bedeutend höher lag als bei der analogen Umsetzung mit 5 mol%.

Table 11: Untersuchung der benötigten Katalysatormenge (**54**) für die Umsetzung des Enons **198** bei 50 °C in CH₂Cl₂.

Katalysator 54 (mol%)	Zeit (h)	Edukt 198 ^{a)}	Trien 200 ^{a)}
1	1	55	20
2	1	40	30
5	1	10	55
10	1	5	70

^{a)}Ausbeuten wurden NMR-spektroskopisch bestimmt mit Stilben als externen Standard.

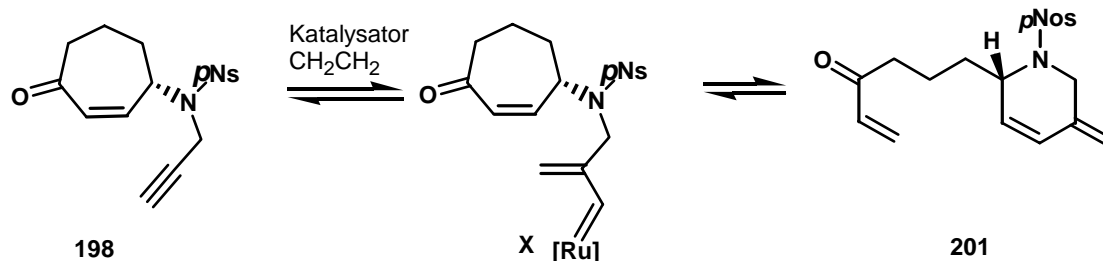
Untersuchungen mit dem Katalysator **97** ergaben nach 7 h ähnliche Trends. Die Zugabe von 5 mol% reichte nicht aus, um eine maximale Umsetzung zu garantieren, erst die Zugabe von 10 mol% führte zu einer vollständigen Konversion. Allerdings waren die Resultate der durch **54** katalysierten Reaktionen bedeutend besser als die Umsetzungen mit **97**. Auffällig war zudem, dass sich der Prozentsatz an Trien, der sich nach 7 h gebildet hatte bei unterschiedlichen Mengen an Katalysator nur marginal änderte. Diese Experimente führten zur Schlussfolgerung, dass der Katalysator **54** dem Katalysator **97** vorgezogen werden sollte und 10 mol% die optimale Katalysatormenge darstellte. Zudem stellten sich erstmals Fragen bezüglich der Stabilität des Triens **200**.

Tabelle 12: Untersuchung der benötigten Katalysatormenge (**97**) für die Umsetzung des Enons **198** bei 50°C mit Katalysator in CH₂Cl₂.

Katalysator 97 (mol%)	Zeit (h)	Edukt 198 ^{a)}	Trien 200 ^{a)}
3	7	30	30
4	7	10	45
5	7	10	35
10	7	5	3

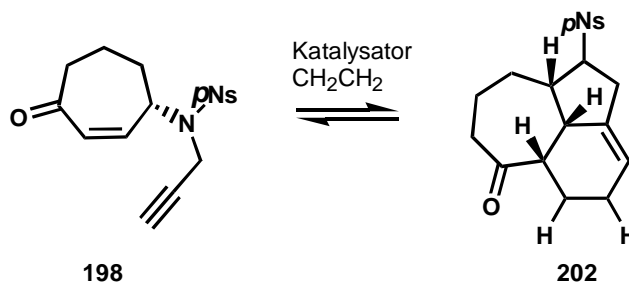
^{a)} Ausbeuten NMR-spektroskopisch bestimmt mit Stilben als internem Standard.

Zusätzlich zu dem gesuchten Trien **200** wiesen die NMR-Spektren Signale auf, die als nächstes untersucht werden sollten. Ohne die einzelnen Produkte zu isolieren wurden mittels NMR-Spektroskopie H-H-Korrelationsexperimente durchgeführt, so dass die Signale zugeordnet werden konnten. Die Signale bei 6.4 ppm (2H) und 5.8 ppm (1H) wiesen auf eine terminale Enon-Funktionalität, die markanten Singulets bei 4.7 ppm und 4.8 ppm auf eine exocyclische Doppelbindung hin und zeigten insgesamt große Ähnlichkeiten mit Produkten auf, von denen Mori 2001 berichtete.^[176] Diese Produkte konnten gebildet werden, weil eine Kupplung zwischen dem Ruthenium-Carbenkomplex und dem äußeren Kohlenstoff des Alkins stattgefunden hatte (**X**). Das exocyclische Produkt **201** konnte zu 20 % detektiert werden, was die Limitierung der gesuchten Enin-Ausbeuten erklärte.



Schema 51: Ausbildung des exocyclischen Nebenprodukts **201**.

Des weiteren wurde ein Satz an Signalen detektiert, der ein breites, prägnantes Singulett bei 5.7 ppm aufwies. Auch dieses Produkt konnte wiederum mit einer Publikation von Mori verglichen und dem Tricyclus **196** zugeordnet werden.^[159] Erfreulicherweise reichten die verwendeten Konditionen (50 °C, > 6 h) aus, um nicht nur die Metathesekaskade durchzuführen, sondern auch durch die Diels-Alder-Addition den Tricyclus **202** aufzubauen. Dieser konnte im Produktgemisch zu 10-20 % gefunden werden (Schema 52).



Schema 52: Umsetzung von **198** mittels einer sechsstufigen Dominoreaktion zu Tricyclus **202**.

Zielsetzung des weiteren Vorgehens war es nun, Reaktionsbedingungen zu finden, die diese Eintopfreaktion über sechs Schritte begünstigten, *ergo* die Metathese erlaubten und gleichzeitig die [4+2]-Cycloaddition favorisierten.

Dies sollte einerseits durch variable Temperaturen, Druck und verlängerte Reaktionszeiten, andererseits durch Zusätze von Auxiliaren bewerkstelligt werden.

Umsetzungen bei 20 °C führten erst bei längeren Reaktionszeiten zu kompletter Konversion. Nach 2 h konnte das Edukt **198** immer noch zu 30 % festgestellt werden. Eine [4+2]-Cycloaddition fand nur sehr zögerlich statt. Eine Reaktionstemperatur von 50 °C führte wie bereits in Tabelle 10 gesehen innerhalb einer Stunde zur vollständigen Umsetzung zum Trien **200**, für eine erfolgreiche Diels-Alder-Addition reichte die Temperatur jedoch nicht aus. Erst bei 80 °C konnte nach längeren Reaktionszeiten eine Zunahme am gesuchten Tricyclus **202** detektiert werden.

Tabelle 13: Untersuchung der Reaktionstemperatur für die Umsetzung des Enons **198** mit Katalysator **54** (10 mol%) in CH₂Cl₂.

Temperatur (°C)	Zeit (h)	Trien 198 ^{a)}	Tricyclus 202 ^{a)}
20	2	40	5 ^{b)}
20	96	40	10
50	1	70	5
50	9	35	15
50	24	35	15
80	0.5	35	15
80	2	40	25
80	48	0	45
100	48	0	40
120	48	0	40
50 + 80	24 + 72	5	35

^{a)} Ausbeuten NMR-spektroskopisch bestimmt mit Stilben als externen Standard.

^{b)} Es wurden zusätzlich 30 % Edukt konstatiert

Wurde die Temperatur auf 100 °C beziehungsweise 120 °C erhöht, konnte keine Verbesserung mehr festgestellt werden. Auch der Versuch, die Metathese bei 50 °C und die

Cycloaddition bei 80 °C ablaufen zu lassen, führte zu keiner Optimierung der Tricyclen-Ausbeute (Tabelle 13).

Diels-Alder-Cycloadditionen werden generell durch erhöhte Temperatur, erhöhten Druck und der Zugabe von Lewissäuren begünstigt.^[177] Durch die vorangegangenen Experimente wurde die Temperatur bereits hinlänglich optimiert. Reaktionen im Autoklaven sowie unter Zusatz von Auxiliaren sollten im Folgenden getestet werden.

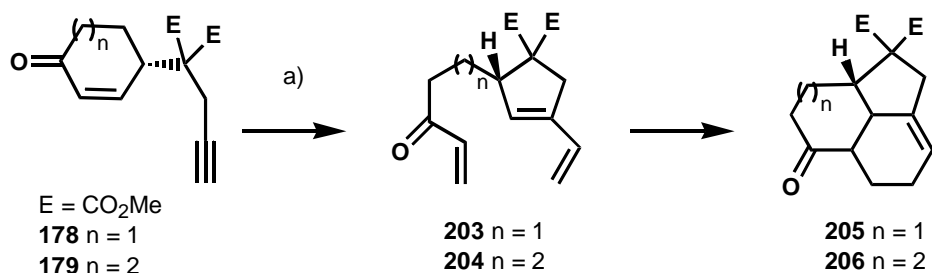
Laschat *et al.* führten wie in Kapitel 7.3.5 beschrieben, kombinierte Metathese- Diels-Alder-Reaktionen unter der Verwendung von BCl₃ durch.^[163]

Analoge Umsetzungen mit der gleichen Lewissäure (2 equiv.) bei RT führten allerdings nur zu Zersetzung der Substrate. Die Zugabe von MeAlCl₂ (2 equiv.) bei RT resultierte in einem Gemisch in dem die Zersetzungsprodukte überwiegen. Der Zusatz von MeAlCl₂ - nach kompletter Umsetzung des Edukts **198** zum Trien **200** (3 h) - bei -78 °C und einer anschließenden Reaktionszeit von 65 h bei -40 °C ergaben das gesuchte Produkt **202**, allerdings in geringeren Ausbeuten. Umsetzungen im Autoklaven bei 20 bar (RT, 42 h) ergaben ähnliche Ausbeuten, wie die Umsetzungen im Zweihalskolben, wobei der Druck bei der herkömmlichen Durchführung durch die Zugabe von 50 ml Ethylen in einen 10 ml Kolben bis zum Reaktionsende ebenfalls erheblich sein dürfte.

Die Vielzahl an Testreaktionen ergaben Rückschlüsse, die in den kommenden Kaskadereaktionen umgesetzt wurden: Die Dominoreaktionen sollten bei 80 °C rund 48 h gerührt werden und ein Überdruck, erzeugt durch die Zugabe von Ethylen, sollte bis zu Reaktionsende erhalten bleiben, um einerseits die Enin-Metathese, andererseits die Diels-Alder-Reaktion zu begünstigen.

10.3 Enin- Ringumlagerungs- Kreuzmetathesereaktionen der Propargylmalonatsäurederivate mit Ethylen als Metathesepartner

Wie in Kapitel 10.1.1 beschrieben, wurden von den Malonatderivaten das Cyclohexanon **178** und das Cycloheptanon **179** aufgebaut. Beide wurden analog den Befunden aus Kapitel 10.2 zu Tricyclen umgesetzt. Dabei konnte **205** in 48 h mit 29 % Ausbeute dargestellt werden, zudem konnten 15 % des Triens **203** bei Reaktionsende detektiert werden. Der Tricyclus **206** wurde in 60 h zu 33 % gebildet, wobei zwei Diastereoisomere zu 20 % und 13 % detektiert werden konnten.



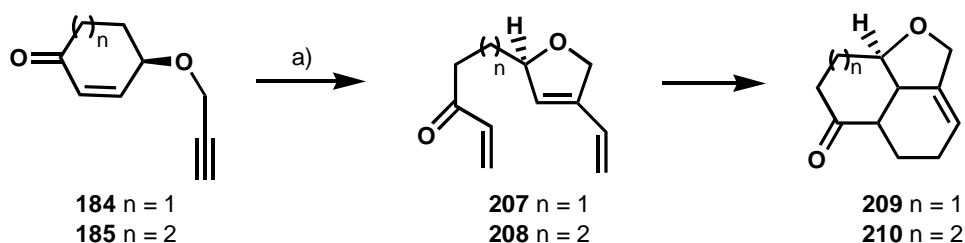
a) CH_2CH_2 , **54** (10 mol%), CH_2Cl_2 , 80 °C, 48-60 h

203 $n = 1$ (15 %) **205** $n = 1$ (29 %)
204 $n = 2$ (0 %) **206** $n = 2$ (33 %, 2 Diastereoisomere)

Schema 53: Tricyclische Synthesebausteine mit einer Malonatfunktionalität.

10.4 Enin- Ringumlagerungs- Kreuzmetathesereaktionen der Propargylether-derivate mit Ethylen als Metathesepartner

Von den Etherderivaten wurden das Cyclohexenon **184** und das Cycloheptonon **185** dargestellt und analog Kapitel 10.2 umgesetzt. Die Produkte (**209-210**) konnten allerdings in beiden Fällen mit nur 15 % Ausbeute dargestellt werden. Die labilen Triene **207-208** wurden vollständig umgesetzt, von den Produkten **209** und **210** wurde jeweils ein Enantiomer detektiert. Auf Grund der minimalen Ausbeuten wurden die Produkte nicht isoliert. In einem Testversuch wurde das Substrat **184** nach 1 h bei 80 °C NMR-spektroskopisch evaluiert. Das Edukt **184** hatte bereits vollständig umgesetzt, wobei nur 20 % des Triens **207** festgestellt werden konnte. Die vorliegenden Ethersubstrate **184-185** erschienen ungünstig für weitere Umsetzungen.



a) CH_2CH_2 , **54** (10 mol%), CH_2Cl_2 , 80 °C, 48-60 h

207 $n = 1$ (0 %) **209** $n = 1$ (15 %)^{b)}
208 $n = 2$ (0 %) **210** $n = 2$ (15 %)^{b)}

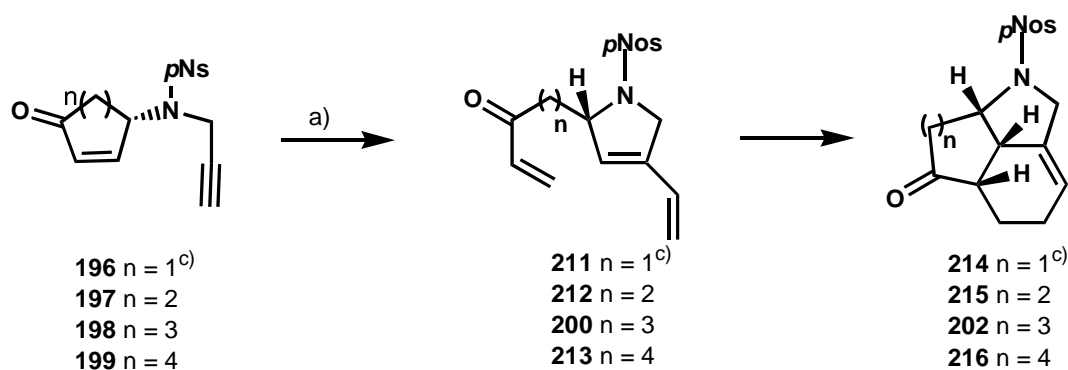
^{b)}Produkte wurden nicht isoliert

Schema 54: Tricyclische Synthesebausteine mit einer Etherfunktionalität.

10.5 Enin- Ringumlagerungs- Kreuzmetathesereaktionen der Propargylamid-derivate mit Ethylen als Metathesepartner

Die Nosyl-geschützten Aminoderivate wurden in den Ringgrößen fünf, sechs, sieben und acht aufgebaut und am ausführlichsten untersucht. Nach 48-60 h konnte in allen Fällen die höchsten Ausbeuten an tricyclischen Produkten **202** und **214-216** erzielt werden, die Resultate sind in Schema 55 zusammengefasst.

Ausgehend vom Fünfring **196** konnten nach 60 h 30 % des gesuchten Tricyclus **214** NMR-spektroskopisch beobachtet werden. Daneben wurden 8 % des Eduktes, 10 % des exocyclischen Triens (analog **201**) und 30 % eines umgelagerten, entschützten Triens detektiert. Im Falle des Metathesevorläufers **197** konnte das gesuchte Produkt **202** als einzige Verbindung in 55 % Ausbeute isoliert werden. Produkt **202**^[178] konnte mit 45 % detektiert werden, als Nebenprodukt bildete sich das exocyclische Substrat **201** zu 20 %. Der gespannte Tricyclus **216** bestehend aus einem Fünf-, einem Sechs- und einem Achtring konnte mit 20 % Ausbeute aus einem Gemisch analysiert werden. Zusätzlich wurde 20 % eines umgelagerten, entschützten Triens und 30 % des exocyclischen Produktes (analog zu **201**) gefunden.



a) CH_2CH_2 , **54** (10 mol%), CH_2Cl_2 , 80 °C, 48-60 h

211 n = 1 (0 %)	214 n = 1 (30 %) ^{b)}
212 n = 2 (0 %)	215 n = 2 (55 %)
200 n = 3 (0 %)	202 n = 3 (45 %)
213 n = 4 (0 %)	216 n = 4 (20 %) ^{b)}

^{b)}Produkte wurden nicht isoliert

^{c)}inverse Konfiguration

Schema 55: Tricyclische Synthesebausteine mit einer Aminofunktionalität.

Die stark variierenden Resultate verwiesen auf den Einfluss der Länge des Ketodienophils und den daraus resultierenden Ringgrößen. So gab zum Beispiel das Substrat **197**, das nach der [4+2]-Cycloaddition zwei ungespannte Sechsringe ausbildete, die besten Ausbeuten des

gesuchten Tricyclus **215**. Auch aus der Verbindung **198** konnte der Tricyclus **202** mit 45 % Ausbeute aufgebaut werden. Versuche mit dem Metathesevorläufer **199** erzielte schlechtere Resultate, was unter Umständen auf die verlangsamte Darstellung des gespannteren Achtrings zurückzuführen ist, der sich sekundär aus der Diels-Alder-Addition bildete. Die Zersetzung der Triene könnte somit eine wichtige Konkurrenzreaktion zur geschwindigkeitsbestimmenden Cycloaddition sein. Die schlechte Umsetzung von **196** erstaunte auf den ersten Blick, da das System des Produkts **214** nicht sonderliche gespannt erscheint. Molecular Modelling-Berechnungen^[179] ergaben relative Aktivierungsenergien von 72 kJmol^{-1} für **211**, von 47 kJmol^{-1} für **212** und von 61 kJmol^{-1} für **200** für die Übergangszustände der Diels-Alder-Additionen. Diese Daten zeigen deutlich auf, dass für **211** deutlich mehr Energie zur Erreichung des Übergangszustands aufgewandt werden musste. Das kann direkt auf die Länge respektiv Kürze des Seitenarms und somit auf die Schwierigkeit der Einnahme der für den Übergangszustand der Diels-Alder Reaktion nötigen Position zurückgeführt werden. Das LUMO-Orbital des Dienophils müsste direkt über oder unter der HOMO Butadien-Einheit zu liegen kommen, um eine symmetrieerlaubte Transformation eingehen zu können.

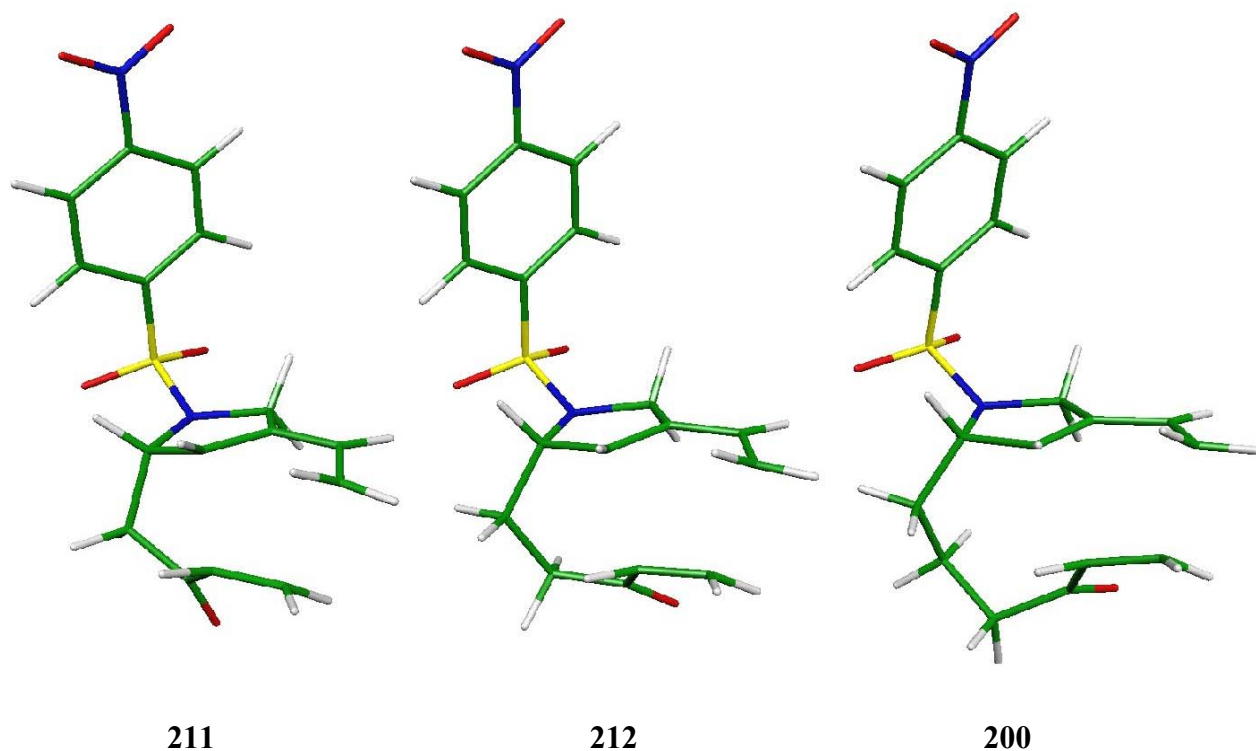


Abbildung 14: Übergangszustände der Triene **211**, **212** und **200** zur Bildung von **214**, **215** und **202**.

Dieser reaktionsverzögernde Umstand im Zusammenspiel mit der Labilität der terminalen Enone könnte die großen Unterschiede bezüglich den Ausbeuten erklären.

Diese Daten zeigten einige interessante Trends auf. Die Synthesestrategie war grundsätzlich erfolgreich, erlitt allerdings Rückschläge durch die Labilität der Triene, die relativ schnell gebildet wurden, dann jedoch bei der Ausbildung des Diels-Alder-Produkts neben den Cycloadditionsprodukten auch nichtidentifizierte Zersetzungsprodukte bildeten. Die Ringgrößen im neugebildeten Tricyclus wiederum waren ausschlaggebend für die Ausbeute, da die Übergangszustände teilweise nur unter Schwierigkeiten und verlängerten Reaktionszeiten erreicht werden konnten. Zudem wurde vermutet, dass sich das exocyclische Nebenprodukt (**201**) bilden konnte, weil der Katalysatorkomplex verglichen mit dem Ethylen voluminöser war und somit teilweise den Platz an der ungehinderten Doppelbindung der Butadien-Einheit einnahm (Schema 51).

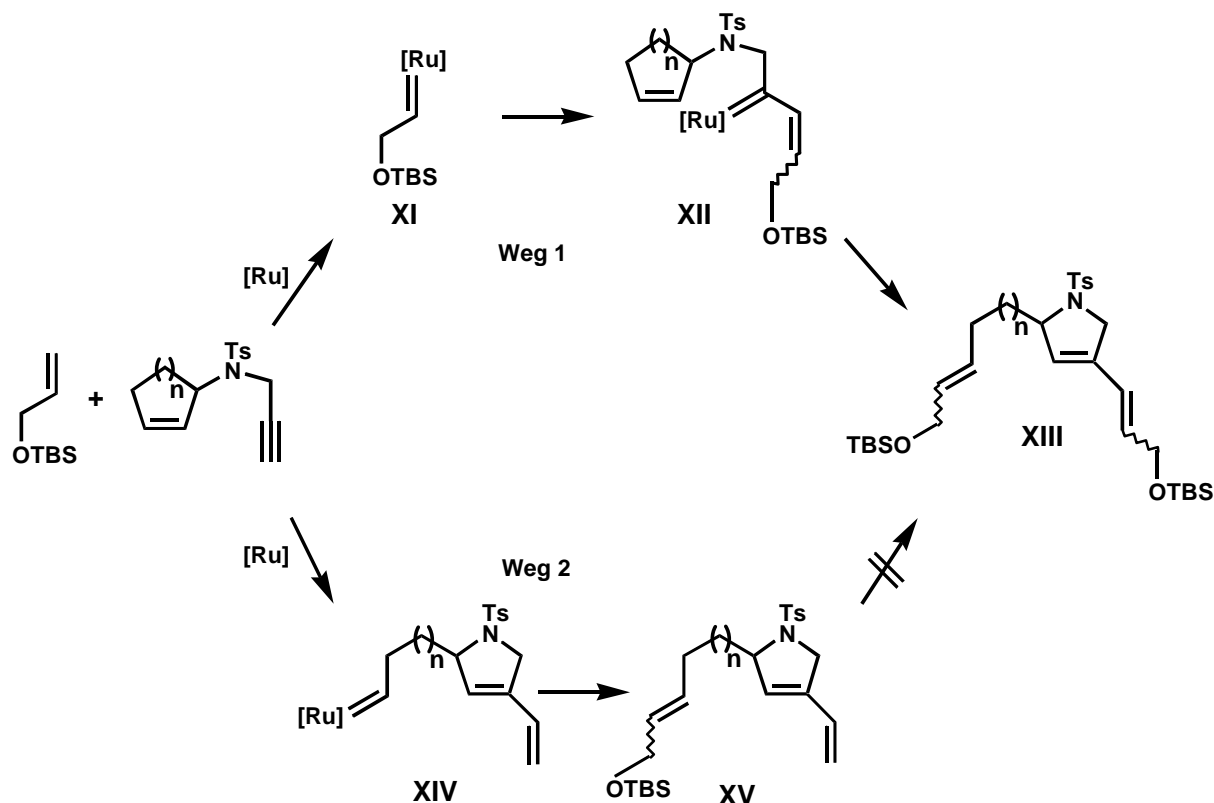
10.6 Enin- Ringumlagerungs- Kreuzmetathesereaktionen der Propargylamidderivate mit substituierten Olefinen als Metathesepartner

Zwei der drei in Kapitel 10.5 diskutierten Problematiken der Kaskadereaktion zum Aufbau von Tricyclen sollte mit dem Wechsel von Ethylen zu substituierten Olefinen behoben werden können. Würden Alkene mit höheren Massenzahlen eingesetzt, entstünden nach der zweiten Kreuzmetathesereaktion ein internes und somit thermodynamisch stabileres Enon anstelle der analogen terminalen Funktionalität. Dies würde die Stabilität der Triene erheblich vergrößern und dadurch Zersetzungsprodukte minimieren. Der Einsatz von substituierten Olefinen hätte zusätzlich den Vorteil, dass das Volumen des Metathesepartners gegenüber dem verwendeten Katalysator zunehmen würde, so dass die Konkurrenzreaktionen unter Bildung des exocyclischen Nebenprodukts (**201**) eingeschränkt werden könnte.

Um diese Überlegungen experimentell zu belegen, wurden die cyclischen Enone **196**, **197** und **199** mit den terminalen Olefinen **217-219** in Gegenwart des Katalysators **54** umgesetzt (Schema 58).

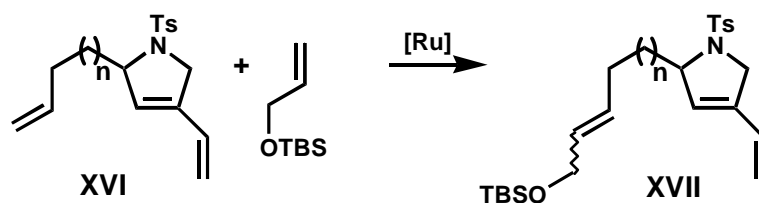
In ersten orientierenden Versuchen wurden stöchiometrische Mengen der Metathesepartner unter Standardmetathesebedingungen (10 mol% **54**, CH₂Cl₂, 50 °C, 3 h) umgesetzt, was zu zweifachsubstituierten Produkten **220-223** in moderaten Ausbeuten führte. Monosubstituierte Produkte konnten bei keinem der Experimente gefunden werden. Die Bildung von zweifachsubstituierten Produkten bestätigen Resultate aus früheren Publikationen von Blechert *et al.*, die aufzeigten, dass der Mechanismus dieser Umlagerungen mit Propargylaminen mit einer Kreuzmetathese zwischen dem Katalysator und dem terminalen

Olefin unter Bildung eines Alkylden-Komplexes **XI** beginnt. Anschließend wird die Alkin-Einheit angegriffen (**XII**), und ein disubstituiertes Produkt **XIII** ausbildet. Würde die initiierende Reaktion zwischen dem Propargyl und dem Katalysator verlaufen, wäre die Katalysator-Kaskade nach der ROM-RCM (**XIV**) und der Kreuzmetathese (**XV**) an der Enon-Funktionalität beendet (Schema 56).



Schema 56: Teil I: Mechanismus der Kaskadereaktion.

Eine erneute Kreuzmetathese zwischen einem terminalen Olefin und der konjugierten Dien-Einheit (**XVI**) wäre, wie frühere Resultate zeigen, unwahrscheinlich (Schema 57).^[143]



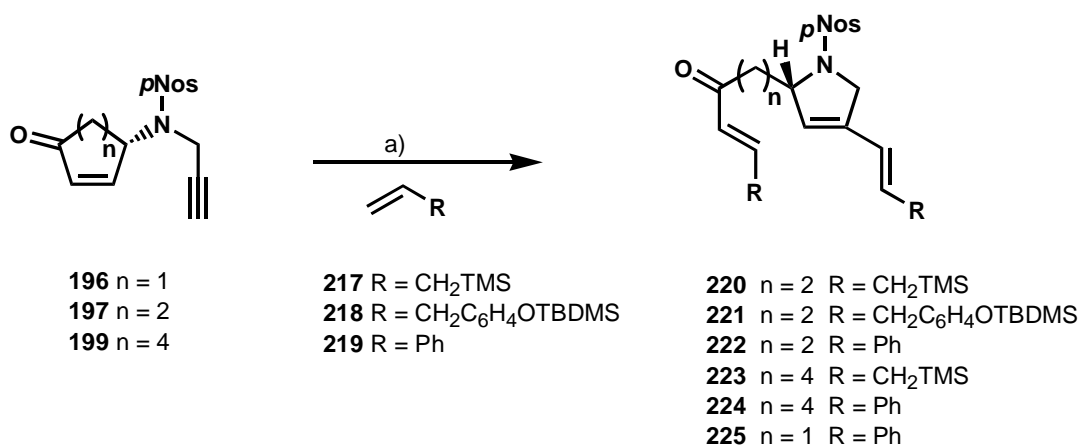
Schema 57: Teil II: Mechanismus der Kaskadereaktion.

Wurden diese empirischen Erkenntnisse in die Synthesepaltung mit einbezogen und 2-3 Äquivalente der substituierten Olefine als Metathesepartner zur Kaskadereaktion dazugegeben, verlief die Kreuz- Enin- Ringumlagerungsmetathese effizient und in guten bis

sehr guten Ausbeuten. Die Resultate schienen primär abhängig von den verwendeten Alkenen zu sein. Der Zusatz von Allyltrimethylsilanen **217** führte in allen Fällen zu niedrigeren Ausbeuten, während mit geschütztem Allylphenol **218** oder Styrol **219** als Metathesepartner 80-93 % Produktbildung erzielt werden konnte. Die Ringgröße der Enone schien keinen Einfluss auf die Umsetzungen zu haben, so ergaben die Dominoreaktionen mit dem Fünfring als Edukt (**196**) eine Ausbeute von 87 %, jene des Sechsrings (**197**) 93 % und jene des Achtrings (**199**) 80 % der jeweiligen styrolgebundenen Triene **222**, **224**, **225**. Die nahe beieinander liegenden Resultate widersprachen somit dem erwarteten Trend, dass die gespannteren Fünf- und Achtring-Edukte die besseren Ausbeuten liefern würden. Die Reaktivität der Enon-Carben-Intermediate schien bezüglich den substituierten Olefinen **217-219** ebenfalls unabhängig von der Ringgröße der Ausgangsprodukte, beziehungsweise der Länge des neugebildeten Seitenarms zu sein.

Die *E/Z*-Selektivität stimmte ebenfalls mit früheren Untersuchungen überein.^[49, 62, 63] Abhängig von den α -Substituenten wurden bei allen Kreuzmetathesen mit Enon-Funktionalität eine reine *trans*-Konfiguration gefunden. Die Kreuzmetathese zwischen dem konjugierten Dien und dem Allyltrimethylsilan **217** ergab ein *E/Z*-Verhältnis von 2:1 im Falle der Reaktion mit dem Sechsring-Enon **197**, und ein Verhältnis von 3:1 im Falle des Achtring-Enons **199**. Die Umsetzungen mit Styrol **219** und Allylphenol **218** ergaben in allen Fällen reine *trans-trans*-Konfigurationen.

Unter dem Zusatz von **217-219** wurden des weiteren wenig Zersetzungsprodukte und keine sechsgliedrigen isomeren Heterocyclen (analog **201**) gefunden, womit die Prämissen dieser Umsetzungen erfüllt wurden.



a) CH₂CH₂, **54** (10 mol%), CH₂Cl₂, 80 °C, 2-3 h

Schema 58: Metathesekaskade mit Enonen (**196**, **197**, **199**) und substituierten Olefinen.

Tabelle 14: Metathesekaskade mit Enonen (196, 197, 199) und substituierten Olefinen.

Edukt (n)	CM Partner(equiv.)	Produkt	Ausbeuten ^{a)}
197 (2)	217 (1)	220	41 ^{b)}
197 (2)	218 (1)	221	27
197 (2)	219 (1)	222	38
199 (4)	217 (1)	223	42 ^{c)}
197 (2)	217 (2)	220	70 ^{b)}
197 (2)	218 (3)	221	83
197 (2)	219 (3)	222	93
199 (4)	217 (3)	223	68 ^{c)}
199 (4)	219 (3)	224	80
196 (1)	219 (3)	225	87

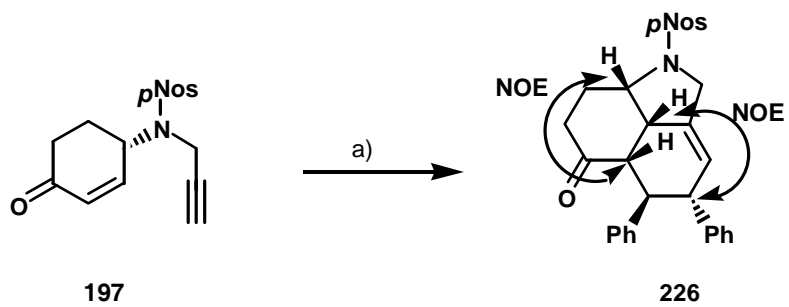
^{a)} Isolierte Ausbeuten, ^{b)} E/Z 2:1 am Butadien, ^{c)} E/Z 3:1 am Butadien.

Wie erwartet führte die gesteigerte Stabilität der substituierten Enone **217-222** zu einer verringerten Diels-Alder-Aktivität. Während die Intermediate **200, 203, 204, 207, 208, 211-213** mit der terminalen Enonfunktionalität bei 80 °C eine [4+2]-Cycloaddition eingingen, konnte unter den gleichen Bedingungen beim Einsatz der internen Enone nur Edukt reisoliert werden.

In der Folge sollten Bedingungen gefunden werden, die eine Förderung der Ringbildung mittels [4+2]-Cycloaddition bewirken sollten. Die am einfachsten zu variierende Kondition war die Temperatur, was auch direkt zum Erfolg führte. Die Reaktionsmischung mit **219** wurde evaporiert, in hochsiedendem Toluol gelöst und unter Schutzgasatmosphäre in ein Bombenrohr eingeschmolzen. Im Pyrolyseofen wurden Umsetzungen bei 150-300 °C durchgeführt, wobei die besten Resultate bei 150 °C erzielt wurden. Der Tricyclus **226** konnte mit der guten Ausbeute von 79 % isoliert werden. Mittels NMR-Spektroskopie konnten NOE-Signale zwischen den gekennzeichneten Protonen aufgezeigt und so die in Schema 59 dargestellte Konfiguration belegt werden. Die kombinierte Metathesekaskade wie auch die Diels-Alder-Reaktion verliefen somit enantioselektiv, wobei sich das exo-Produkt der [4+2]-Cycloaddition gebildet hatte.

Tabelle 15: Untersuchung der Reaktionstemperaturen für die Umsetzung des Triens **222** zum Tricyclus **226**.

Edukt	Temperatur (°C)	Zeit (h)	Produkt	Ausbeute (%)
222	150	4	226	79
222	200	4	226	Gemisch
222	300	4	Zersetzung	Zersetzung



a) i) **219** (3 equiv.), **54** (10 mol%), CH_2Cl_2 , 55 °C, 2 h
ii) Toluol, 150 °C, 4 h (79 % über sechs Stufen)

*Schema 59: Aufbau des Tricyclus **226** durch Metathesekaskade und Diels-Alder-Addition.*

11 Zusammenfassung

In wenigen Schritten konnten einfache cyclische Enone in der Form von Ether-, Malonat- und Aminoderivaten aufgebaut werden. Diese wurden in eine Kreuz- Enin- Ringumlagerungsmetathese eingesetzt, so dass heterocyclische Triene gebildet wurden. Die Intermediate besaßen eine Butadien-Einheit, die als Dien fungierte und eine Enon-Funktionalität, die als Dienophil agierte und direkt eine [4+2]-Cycloaddition eingingen, so dass komplexe tricyclische Systeme als Synthesebausteine aufgebaut werden konnten.

Führte man die Dominoreaktion in Kombination mit Ethylen durch, wurden labile Triene generiert. Abhängig von der Ringgröße des sekundär durch die nachfolgende Diels-Alder Reaktion gebildeten Rings wurden die Tricyclen in moderaten bis guten Ausbeuten (20-55 %) dargestellt. Die geschwindigkeitsbestimmende Reaktion verlief bei der Bildung der Sechs- und Siebenringe befriedigend, während die Bildung der Fünf- und Achtringen kritisch war. Tricyclen ausgehend von den Ether- beziehungsweise Malonatderivaten konnten ebenfalls mit Ausbeuten von 15 % beziehungsweise 29 – 33 % gebildet werden. Die Stabilität der Amino-Enone konnte durch eine Substitution mittels funktionalisierten Alkenen erheblich verbessert werden. So konnten die Triene nach der kombinierten Kreuz- Enin- Ringumlagerungs-Kreuzmetathese in guten bis sehr guten Ausbeuten isoliert werden (68-93 %). Diese Triene benötigen anschließend eine erhöhte Temperatur, um die [4+2]-Cycloaddition einzugehen. Bei 150 °C fand die Diels-Alder-Reaktion jedoch in guter Ausbeute (79 %) stereoselektiv statt.

12 Ausblick

Eine Synthesestrategie zur Darstellung tricyclischer Synthesebausteine ist aufgezeigt worden. Die Möglichkeit, mittels substituierter Olefine eine große Anzahl an variablen Tricyclen herzustellen, steht somit offen. Es bleibt zu zeigen, ob die in Kapitel 7.2 aufgeführten Naturstoffe oder ähnliche tricyclische Derivate auf diesem Weg zu erreichen sind, und sich die hier aufgezeigten Tricyclen oder ähnliche Substrate, die über die hier beschriebene Kaskadereaktion aufgebaut werden können, als Synthesebausteine bewähren.

13 Abkürzungen

ATR	Attenuated total reflexion
Ac	Acetat
ber.	berechnet
br	breit
Bu	<i>n</i> Butyl
BuLi	Buthyllithium
camp	Cyclische Adenosin Monophosphat
CH	Hexan
CM	Kreuzmetathese (<i>Cross metathesis</i>)
d	Tage; Duplett
DB	Doppelbindung
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DET	Diethyltartrat
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
(<i>E</i>)	entgegen
EE	Essigsäureethylester
ee	Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronische Ionisierung
equiv.	Äquivalente
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
g	Gramm
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunden
HOMO	Highest occupied molecular orbital
HR-MS	hochauflösende Massenspektrometrie
Hz	Hertz
IC ₅₀	Inhibitorkonzentration

<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kJ	Kilojoule
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital
<i>m</i>	Multipllett; mittel
<i>M</i>	Molar
<i>m/z</i>	Masse-Ladungs-Verhältnis
Me	Methyl
MHz	Megahertz
min	Minuten
MEM	Methoxyethyl
MNBA	2-Methyl-6-nitrobenzoylanhydrid
MOM	Methoxymethyl
ml	Milliliter
MS	Massenspektrometrie
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PDC	Pyridiniumdichromat
PG	Schutzgruppe (<i>Protecting group</i>)
Ph	Phenyl
NOE	Nuclear Overhauser Effect
<i>p</i> Ns	4-Nitrobenzolsulfonyl
ppm	Parts per million
Py	Pyridin
<i>q</i>	quartett
quant.	quantitativ
<i>R</i>	Rectus (rechts)
<i>R</i> _x	Substituent
RCM	Ringschlussmetathese (<i>Ring closing metathesis</i>)
RF	Rückfluss
<i>R</i> _f	Retentionsverhältnis
ROM	Ringöffnungsmetathese (<i>Ring opening metathesis</i>)
RP	Reverse Phase
RRM	Ringumlagerungsmetathese (<i>Ring rearrangement metathesis</i>)

RT	Raumtemperatur
S	Sinister (links)
s	Singulett; stark
sel	selectiv
S _N 2	Nukleophile Substitution 2. Ordnung
t	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBHP	Tetrabutylhydroperoxid
<i>t, tert</i>	tertiär
TES	Triethylsilyl
Tf	Triflat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TBDMS	Tetrabutyltrimethylsilyl
w	schwach
(Z)	zusammen
δ	Verschiebung
μg	Mikrogramm
ν	Schwingung

14 Experimenteller Teil

14.1 Generelle Methoden und Materialien

^1H NMR-Spektren wurden mit dem Spektrometer DRX 500 der Firma *Bruker* bei 500 MHz aufgenommen. Die Lösungsmittel sind für die jeweiligen Substanzen vermerkt. Die chemischen Verschiebungen sind als dimensionslose δ -Werte in ppm angegeben. Als externer Standard diente der jeweilige Lösungsmittelpeak. Die Anzahl der Protonen wurde durch Integration der Signale bestimmt. Die Signalmultiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Duplett, t = Triplet, q = Quadruplett, m = Multiplet, br = breites Signal.

^{13}C NMR-Spektren wurden mit dem Spektrometer DRX 500 der Firma *Bruker* bei 125.7 MHz aufgenommen. Die Lösungsmittel sind für die jeweiligen Substanzen vermerkt. Die chemischen Verschiebungen sind als dimensionslose δ -Werte in ppm angegeben. Als externer Standard diente der jeweilige Lösungsmittelpeak. Die Anzahl der direkt gebundenen Protonen wurde durch DEPT-Messungen ermittelt.

2D NMR-Spektren (COSY, HMBC, HMQC) wurden mit dem Spektrometer DRX 500 bei 500 MHz aufgenommen. COSY und HMBC wurden mit Gradientenfeld, HMBC Spektren ohne Gradienten aufgenommen

IR-Spektren wurden mit einem *Perkin-Elmer* Spektrometer 881 als ATR (*Attenuated Total Reflectance*) gemessen. Die Banden sind in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben. Die Bandenintensitäten sind wie folgt abgekürzt: s = stark, m = mittelstark, w = schwach, br = breite Bande.

MS- und HR-MS-Spektren wurden auf einem *Finnigan* MAT 95 SQ oder *Varian* MAT 711 aufgenommen. Die Proben wurden über einen Direkteinlass gemessen und bei einem Ionisierungspotential von 70 eV durch Elektronenstoß ionisiert. Die Verdampfungstemperatur wurde jeweils vermerkt. Die relativen Signalintensitäten sind als Prozentwerte in runden Klammern, die Hauptfragmente in eckigen Klammern angegeben.

Drehwerte wurden an einem Polarimeter 341 der Firma *Perkin-Elmer* bei RT und der Wellenlänge von 589 nm (Natrium-D-Linie) gemessen. Das verwendete Lösungsmittel ist

entsprechend vermerkt. Die Konzentrationen der vermessenen Lösungen sind in g / 100 ml angegeben.

Diethylether wurde über Kaliumhydroxid vorgetrocknet, über Natriumdraht/Benzophenon in einer Stickstoffatmosphäre bis zur Blaufärbung unter Rückfluss erhitzt und anschließend destilliert.

Tetrahydrofuran wurde über Kaliumhydroxid und CuI vorgetrocknet, über Natrium/Benzophenon in einer Stickstoffatmosphäre bis zur Blaufärbung unter Rückfluss erhitzt und anschließend destilliert.

Methanol wurde in einer Stickstoffatmosphäre über Magnesium getrocknet, unter Rückfluss erhitzt und anschließend destilliert.

Dichlormethan wurde über Calciumhydrid in einer Stickstoffatmosphäre getrocknet, unter Rückfluss erhitzt und anschließend destilliert.

DMSO und **DMF** wurden in p. a., bzw. absolut Qualität bezogen.

Deuteriertes Chloroform (CDCl₃) (Merck, 99.5 %), **deuteriertes Methanol (d₄-MeOH)** (Deutero, 99.5 %), **deuteriertes Dimethylsulfoxid (d₆-DMSO)** und **Deuterowasser (D₂O)** (Deutero, 99.5 %) wurden ohne weitere Behandlung eingesetzt.

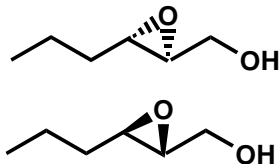
Dünnschichtchromatogramme wurden auf Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator 254 der Firma *Merck* (Kieselgel 60 F 254, Schichtdicke 0.2 mm) entwickelt. Zur Detektion wurden UV-Licht der Wellenlänge 254 nm oder Sprühreagenzien (Kaliumpermanganat-Lösung in Wasser, Molybdato-phosphorsäure-Lösung in Essigsäure) verwendet.

Säulenchromatographien wurden mit Flash-Kieselgel (Korngröße 0.040-0.063 mm) und LiChroprep® RP-18 (0.040 – 0.063 mm) der Firma *Merck* bei 0.8 - 1.0 bar Überdruck durchgeführt.

Chemische Namen für die synthetisierten Verbindungen wurden mit dem *BEILSTEIN* AutoNom Programm Version 4.0 erstellt und entsprechen der Beilstein Nomenklatur. In einigen Fällen wurde zum besseren Verständnis von dieser Nomenklatur abgewichen. Die Nummerierung der Atome in den Abbildungen dient ausschließlich der Signalzuordnung der NMR-Spektren und entspricht nicht der Nummerierung im Namen.

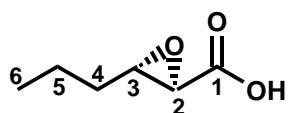
14.2 Versuchsvorschriften zu Kapitel I

((2S,3S)-3-Propyloxiranyl)-methanol (-79) / ((2R,3R)-3-Propyloxiranyl)-methanol (+79)
^[84, 85, 180]



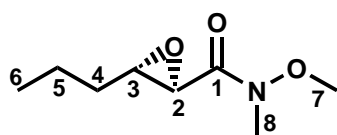
Vorschrift nach: P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *Journal of Organic Chemistry* **1981**, *46*, 19; Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *Journal of the American Chemical Society*, **1987**, *109*, 5765-5780; K. Woydowski, B. Ziemer, J. Liebscher, *Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64*, 3488 und Laborjournal von K. Woydowski, AK Liebscher, HU Berlin.

(2R,3S)-3-Propyloxiran-carbonsäure (87) ^[84, 180]



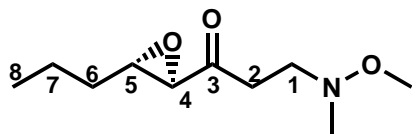
Vorschrift nach: P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *Journal of Organic Chemistry*, **46**, 19, **1981** und K. Woydowski, B. Ziemer, J. Liebscher, *Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64*, 3488-3491.

(2R,3S)-3-Propyloxiran-2-carbonsäuremethoxymethylamid (88) ^[84]



Vorschrift nach K. Woydowski, B. Ziemer, J. Liebscher, *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64*, 3488-3491.

3-(Methoxymethylamino)-1-((2*R*,3*S*)-3-propyl-oxiranyl-1-propanon (**89**)



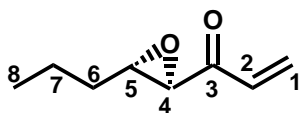
Weinrebamid **88** (200.0 mg, 1.16 mmol) wurde unter N₂ in 11.5 ml THF (0.1 molar) gelöst, auf –78 °C gekühlt und mit 2.3 ml Vinylmagnesiumbromid (1 M in THF, 2 eq) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf 0 °C erwärmt, 14 h gerührt und dann mit 10 ml einer auf 0 °C gekühlten, gesättigten NH₄Cl-Lösung gequentscht. Die wässrige Phase wurde mit 3 mal 10 ml CH₂Cl₂ extrahiert, die organische Phase mit 10 ml H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde flashchromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/MTBE 1:1). Ausbeute: 154.0 mg (75 %) eines leicht gelblichen Öls.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.77-3.74 (m, 2H, H-2), 4.47-4.46 (m, 3H, H-Me), 3.25-3.24 (br, 1H, H-4), 2.93-2.91 (m, 2H, H-1), 2.71-2.68 (m, 1H, H-5), 2.54 (s, 3H, H-OMe), 1.64-1.59 (m, 2H, H-6), 1.52-1.49 (m, 2H, H-7), 0.99-0.97 (m, 2H, H-8).

MS (EI, 100 °C): *m/z* (%) = 201 (12) [M⁺], 158 (8), 98 (8), 84 (8), 74 (100), 57 (6).

HR-MS (C₁₀H₁₉O₃N, M⁺): ber. 201.1365, gef. 201.1366.

1-((2*R*,3*S*)-3-Propyloxiranyl)-propenon (**90**)



In einem Dreihalskolben wurde Tetravinylzinn (800.0 mg, 3.54 mmol) unter N₂ in Pentan (35 ml) gelöst und mit n-BuLi (5.53 ml, 8.85 mmol) versetzt. Unter einem starken Stickstoffstrom und Rühren wurde das Pentan ausgetrieben. In der Glove Box wurde der verbleibende, weisse Feststoff über einer Fritte 5mal mit 10 ml Pentan gewaschen und anschließend in einer exakt abgemessenen Menge Et₂O (21 ml) in einem Zweihalskolben gelöst. Mittels Titration (Gilman-Methode)^[92] wurde eine Ausbeute von 1.900 mmol (86 %) an Vinylolithium festgestellt.^[91]

1/3 des gelösten Vinylolithiums (21.5 mg, 6.33 mmol) wurde auf 0 °C gekühlt, langsam mit Epoxyweinrebamid **88** (96.9 mg, 0.56 mmol) gelöst in 1 ml Et₂O versetzt und 1 h bei 0 °C

gerührt. Anschließend wurden 10 ml NH_4Cl auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und zur Reaktionsmischung gegeben. Das 2-Phasen-Gemisch wurde 10 min gerührt und anschließend 2 mal mit 10 ml Et_2O und 2 mal mit 10 ml NH_4Cl extrahiert. Die organische Phase wurde nach dem Trocknen über MgSO_4 vorsichtig im Vakuum eingeengt (400 mbar, $20\text{ }^\circ\text{C}$). Der saubere, labile und leicht flüchtige Rückstand wurde sofort in die folgende Stufe eingesetzt.

Gilman-Titration: Eine genau bestimmte Menge an in Diethylether gelöstem Vinylolithium wurde in H_2O gelöst, mit wenig Methylrot versetzt und gegen 0.1 molare HCl titriert. Eine zweite genau bestimmte Menge an Vinylolithium-Lösung wurde mit Dibromethan und anschließend H_2O und Indikator versetzt und ebenfalls gegen 0.1 molare HCl titriert. Durch die erste Titration wurde die Molarität aller sich gebildeten Lithiumorganyle bestimmt, durch die 2. Titration die Menge an Lithiumderivate ermittelt, die nicht als Vinylolithium vorlagen. Die beiden Werte wurden voneinander abgezogen und ergaben die Molarität der Vinylolithium-Lösung.

$R_f = 0.77$ (SiO_2 , CH/MTBE 1:1).

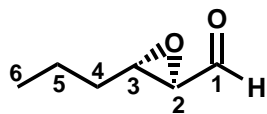
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 6.54-6.44 (m, 2H, H-1_{trans} / H-2), 5.85-5.83 (dd, $J=9.8\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, 1H, H-1_{cis}), 3.40-3.39 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H, H-4), 3.09-3.07 (dt, 1H, $J=5.3\text{Hz}$, $J=2.0\text{Hz}$, H-5), 1.67-1.61 (m, 2H, H-6), 1.55-1.48 (m, 2H, H-7), 1.00-0.97 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H, H-8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 195.98 (C-3), 130.57 (C-1), 130.48 (C-2), 58.88 (C-5), 57.23 (C-4), 33.80 (C-6), 19.20 (C-7), 13.82 (C-8).

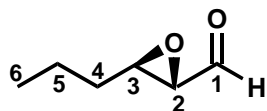
IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2960 (s), 2930 (s), 1721 (vs), 1428 (m), 1257 (s), 901 (w), 751 (w).

MS (EI, $100\text{ }^\circ\text{C}$): m/z (%) = 140 (16) [M^+], 106 (100), 92 (4), 77 (8), 66 (12).

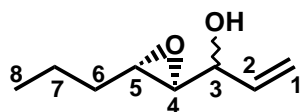
HR-MS ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$, M^+): ber. 140.0837, gef. 140.0831.

(2*R*,3*S*)-3-Propyloxiran-2-carbaldehyd ((-)-98)

Bei RT unter einer N₂-Atmosphäre wurden Epoxyhexanol (-)-79 (1.0 g, 8.62 mmol) und 10 ml NEt₃ in 22 ml DMSO gelöst und SO₃-Pyridin-Komplex (4.46 g, 28.05 mmol) wurde – gelöst in 22 ml DMSO – während 5 min zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 30 min gerührt, dann mit 20 ml CH₂Cl₂ verdünnt, auf 0 °C gekühlt und mit je 100 ml auf 0 °C gekühlte 10%ige HCl, 10 %ige NaHCO₃ und gesättigte NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und vorsichtig im Vakuum (400 mbar, 20 °C) eingengt. Der labile und hoch flüchtige Rückstand wurde direkt in die folgende Stufe eingesetzt.

(2*S*,3*R*)-3-Propyloxiran-2-carbaldehyd ((+)-98)

Verbindung (+)-98 wurde analog (-)-98 dargestellt.

1-((2*R*,3*S*)-3-Propyloxiranyl)-prop-2-enol (99)

Vorschrift a): Epoxyhexenol (-)-79 (7.60 g, 65.52 mmol) wurde unter N₂ in 250 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit PDC (36.97 g, 98.27 mmol) versetzt. Die viskose Reaktionsmischung wurde 3 Tage bei RT gerührt, mit 100 ml Diethylether verdünnt, über eine kurze Säule (MgSO₄ / SiO₂) filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde flashchromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/MTBE 2:1): Ausbeute: 2.56 g (34 %) einer flüchtigen, klaren Flüssigkeit mit zur Literatur analogen analytischen Daten.

Der Epoxyaldehyd (-)-98 (680.0 mg, 5.97 mmol) wurde in 100 ml THF gelöst, auf –20 °C gekühlt und mit Vinylmagesiumbromid (8.2 ml, 1 molar in THF) versetzt. Innerhalb von 2 h wurde die Reaktionsmischung auf RT erwärmt und anschließend mit 20 ml gesättigter NaCl-Lösung gequentscht. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten,

organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde flashchromatographisch gereinigt (SiO_2 CH/MTBE 4:1): Ausbeute: 608.2 mg (58 %) einer flüchtigen, klaren Flüssigkeit mit einem R/S-Verhältnis von 1:1, sowie 120.0 mg (10 %) des leicht polareren, dialkylierten Nebenproduktes **100** als klare Flüssigkeit.

Vorschrift b): Alternativ wurde Epoxyhexenol (-)-**79** (2.0 g, 17.24 mmol) in 20 ml NEt_3 und 44 ml DMSO unter N_2 vorgelegt. Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (8.92 g, 56.03 mmol) wurden mit 44 ml DMSO versetzt und während 5 min zur Reaktionsmischung zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 30 min bei RT gerührt, mit 50 ml CH_2Cl_2 versetzt auf 0°C gekühlt und mit jeweils 100 ml auf 0°C gekühlter 10 %iger HCl, 10 %iger NaHCO_3 und gesättigter NaCl gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 und Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum wurde der Rückstand in 170 ml THF gelöst, auf -20°C gekühlt und mit 18.1 ml einer 1M Lösung von Vinylmagnesiumbromid in THF versetzt. Die Aufarbeitung wurde analog Reaktionsvorschrift a) durchgeführt. Ausbeute: 2.06 g (85 % über 2 Stufen) einer flüchtigen farblosen Flüssigkeit mit einem R/S-Verhältnis von 8:5.

$R_f = 0.316$ (SiO_2 , CH/MTBE 2: 1).

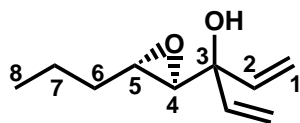
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.96-5.89 (m, 0.5H, H-2), 5.88-5.81 (m, 0.5H, H-2), 5.40-5.36 (m, 1H, H-1_{trans}), 5.26-5.23 (m, 1H, H-1_{cis}), 4.31 (b, 0.5H, H-3), 4.04-4.01 (m, 0.5H, H-3), 3.02-2.94 (m, 1H, H-5), 2.86-2.81 (m, 1H, H-4), 2.01-1.99 (m, 1H, H-OH), 1.58-1.45 (m, 4H, H-6, H-7), 0.97-0.95 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H, H-8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 136.52, 135.79 (C-2), 117.52, 116.69 (C-1), 72.33, 70.24 (C-3), 60.88, 60.11 (C-5), 56.42, 54.95 (C-4), 33.56 (C-6), 19.34, 19.30 (C-7), 13.94 (C-8).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3416 (br), 3081 (w), 2960 (vs), 2933 (vs), 2875 (s), 1723 (m), 1645 (w), 1460 (m), 1381 (w), 1260 (w), 1034 (vs), 993 (vs), 921 (vs), 739 (m).

MS (EI, 100°C): m/z (%) = 86 (20) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_4\text{O}$], 73 (16), 57 (96), 55 (100).

HR-MS ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}$, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_4\text{O}$): ber. 86.0731, gef. 86.0752.

3-((2*R*,3*S*)-3-Propyloxiranyl)-penta-1,4-dien-3-ol (100)

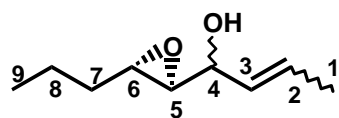
$R_f = 0.263$ (SiO₂, CH/MTBE 2:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.01-5.87 (m, 2H, H-2), 5.43-5.34 (m, 2H, H-1_{trans}), 5.27-5.22 (m, 2H, H-1_{cis}), 3.03-3.00 (m, 1H, H-5), 2.90 (m, 1H, H-4), 2.05 (s, 1H, H-OH), 1.53-1.44 (m, 4H, H-6, H-7), 0.96-0.90 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, H-8).

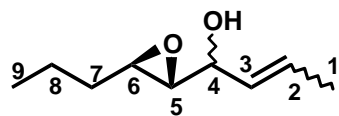
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 139.86, 138.13 (2C, C-2), 115.86, 115.05 (2C, C-1), 73.13 (C-3), 62.32 (C-5), 55.16 (C-4), 33.47 (C-6), 19.35 (C-7), 13.92 (C-8).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 151 (24) [$M^+ - H_2O$], 133 (20), 123 (100), 83 (60), 67 (8), 55 (36).

HR-MS (C₁₀H₁₅O, $M^+ - H_2O$): ber. 151.1123, gef. 151.1129.

1-((2*R*,3*S*)-3-Propyloxiranyl)-but-2-enol ((-)-101)

Aldehyd (-)-**98** (893.3 mg, 7.84 mmol) wurde in 80 ml THF gelöst, auf -78 °C gekühlt und 17.3 ml 1-Propenmagnesiumbromid (0.5 molare Lösung in THF) wurde langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde innerhalb 3h auf 0 °C erwärmt und mit auf 0 °C gekühlter, gesättigter NaCl-Lösung gequentscht. Die wässrige Phase wurde 3 mal mit 20 ml MTBE extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen nochmals kurz mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde flashchromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/MTBE 6:1). Ausbeute: 987.0 mg (81 %) eines leicht gelblichen Öls.

1-((2*S*,3*R*)-3-Propyloxiranyl)-but-2-enol ((+)-101)

Verbindung (+)-101 wurde analog (-)-101 dargestellt und teilweise direkt zu Verbindung 132 umgesetzt.

$R_f = 0.70$ (SiO₂, CH/MTBE 1:1).

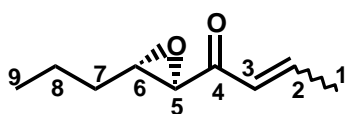
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.74-5.61 (m, 1H, H-2), 5.47-5.42 (m, 0.6H, H-3), 5.33-5.29 (m, 0.4H, H-3), 4.62-4.61 (br, d, $J=8.1$ Hz, 0.4H, H-4), 4.23 (br, 0.4H, H-4), 4.14 (br, 0.1H, H-4), 3.85-3.84 (br, d, $J=4.3$ Hz, 0.1H, H-4), 2.96-2.95 (br, 0.4H, H-5 / H-6), 2.88-2.86 (br, 0.4H, H-5, H-6), 2.76-2.74-2.71 (br, 1.2H, H-5 / H-6), 2.49 (br, 1H, H-OH), 1.68-1.63 (m, 3H, H-1), 1.54-1.35 (m, 4H, H-7 / H-8), 0.92-0.89 (m, 3H, H-9).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 129.62, 129.42, 128.96, 128.83, 128.65, 128.47, 128.26, 128.20 (C-2, C-3), 72.44, 70.24, 67.81, 64.89 (C-4), 61.59, 61.50, 60.47, 60.27, 56.79, 56.63, 55.22, 54.90 (C-5, C-6), 19.29, 19.26, 19.25, 19.22 (C-7, C-8), 17.84, 17.82, 13.87, 13.84 (C-1), 13.57, 13.52 (C-9).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3424 (br, s), 3019 (w), 2961 (vs), 2934 (vs), 2874 (s), 1710 (w), 1661 (w), 1466 (s), 1380 (m), 1226 (m), 1032 (s), 969 (s), 907 (vs), 734 (m).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 138 (1) [M⁺ - H₂O], 95 (4), 86 (12), 84 (16), 71 (100), 57 (60).

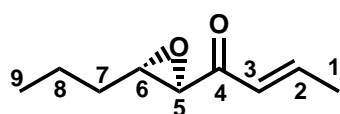
HR-MS (C₉H₁₄O, M⁺ - H₂O): ber. 138.1045, gef. 138.1057.

1-((2*R*,3*S*)-3-propyloxiranyl)-but-2-enon (102)

Alkohol (-)-101 (620.0 mg, 3.97 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (40 ml) gelöst und unter Rühren wurde Dess-Martin-Periodinan (2.53 g, 5.96 mmol) zugegeben. Nach 20 min wurde die Reaktionsmischung mit 40 ml Et₂O und 20 ml 1.3 M NaOH versetzt und weitere 10 min

gerührt. Das 2-Phasen-Gemisch wurde anschließend mit 1.3 M NaOH (2 mal 20 ml) und H₂O (1 mal 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde nach Trocknen über MgSO₄ eingengt, der Rückstand flash-chromatographisch gereinigt und die Isomere getrennt (SiO₂ CH/MTBE 12:1). Ausbeute: 94 mg (15 %) des trans-5-Epoxy-non-2-en-4-ons und 503 mg (82 %) des cis-5-Epoxy-non-2-en-4-ons, farblose Öle.

(E)-1-((2R,3S)-3-propyloxiranyl)-but-2-enon (trans-102)



$R_f = 0.86$ (SiO₂, CH/MTBE 2:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.09-7.04 (dq, $J=15.6\text{Hz}$, $J=6.9\text{Hz}$, 1H, H-2), 6.26-6.23 (dd, $J=15.6\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$, 1H, H-3), 3.32-3.31 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H, H-5), 3.04-3.02 (dt, $J=5.6\text{Hz}$, $J=1.9\text{Hz}$, 1H, H-6), 1.90-1.89 (dd, $J=6.8\text{Hz}$, $J=1.4\text{Hz}$, 3H, H-1), 1.64-1.59 (m, 2H, H-7), 1.57-1.46 (m, 2H, H-8), 0.97-0.94 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H, H-9).

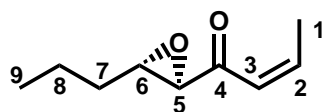
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 195.49 (C-4), 145.53 (C-2), 125.76 (C-3), 58.96 (C-5), 58.17 (C-6), 33.84 (C-7), 19.22 (C-8), 18.59 (C-1), 13.82 (C-9).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3036 (w), 2963 (s), 2935 (s), 2875 (m), 1685 (vs), 1616 (vs), 1437 (s), 1225 (m), 1193 (m), 904 (m), 793 (m).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 153 (1) [M⁺], 139 (8), 111 (16), 69 (100), 41 (36), 28 (80).

HR-MS (C₉H₁₃O₂, M⁺): ber. 153.0916, gef. 153.0929.

CHN (C₉H₁₄O₂, M⁺): ber.: C: 70.10, H: 9.15 gef. C: 70.07, H: 9.432.

(Z)-1-((2R,3S)-3-propyloxiranyl)-but-2-enon (cis-102)

$R_f = 0.76$ (SiO₂, CH/MTBE 2:1).

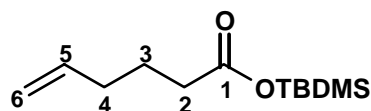
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.34-6.30 (dq, $J=11.5\text{Hz}$, $J=7.2\text{Hz}$, 1H, H-2), 6.16-6.13 (dd, $J=11.4\text{Hz}$, $J=1.7\text{Hz}$, 1H, H-3), 3.15-3.14 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H, H-5), 2.99-2.96 (dt, $J=3.6\text{Hz}$, $J=1.9\text{Hz}$, 1H, H-6), 2.10-2.08 (dd, $J=7.3\text{Hz}$, $J=1.7\text{Hz}$, 3H, H-1), 1.59-1.52 (m, 2H, H-7), 1.47-1.41 (m, 2H, H-8), 0.93-0.90 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H, H-9).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 197.43 (C-4), 146.95 (C-2), 121.66 (C-3), 60.05 (C-5), 58.13 (C-6), 33.81 (C-7), 19.17 (C-8), 16.31 (C-1), 13.75 (C-9).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3036 (w), 2963 (s), 2935 (s), 2875 (m), 1685 (vs), 1616 (vs), 1437 (s), 1225 (m), 1193 (m), 904 (m), 793 (m).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 153 (1) [M⁺], 139 (8), 111 (16), 69 (100), 41 (36), 28 (80).

HR-MS (C₉H₁₃O₂, M⁺): ber. 153.0916, gef. 153.0929.

Hex-5-en-(tert-butyldimethylsilyloxy)-ester (104)

5-Hexensäure **103** (450.0 mg, 3.95 mmol) wurde in absolutem THF (12 ml) unter N₂ vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und mit 100 %igem NaH (99.5 mg, 4.14 mmol) vorsichtig versetzt. Nach

Beendigung der H₂-Entwicklung wurde TBDMSCl in 1 ml THF gelöst und langsam zur Reaktionsmischung gegeben, welche 1 h bei 0 °C und dann über Nacht bei RT gerührt wurde. Nach der Zugabe von 10 ml H₂O wurde sofort 3 mal mit 20 ml MTBE extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der

Rückstand wurde mittels Kugelrohrdestillation (120 °C, $1 \cdot 10^{-2}$ mbar) aufgereinigt. Ausbeute: 577.6 mg (85 %), klare Flüssigkeit.

$R_f = 0.86$ (SiO₂, CH/MTBE 1:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.81-5.76 (ddt, $J=16.9\text{Hz}$, $J=10.2\text{Hz}$, $J=6.7\text{Hz}$, 1H, H-5), 5.04-5.01 (dd, $J=17.1\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$, 1H, H-6_{trans}), 4.99-4.97 (dd, $J=10.2\text{Hz}$, $J=1.0\text{Hz}$, 1H, H-6_{cis}), 2.37-2.31 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 2H, H-2), 2.11-2.07 (dt, $J=7.3\text{Hz}$, $J=7.3\text{Hz}$, 2H, H-4), 1.73-1.68 (tt, $J=7.4\text{Hz}$, $J=7.4\text{Hz}$, 2H, H-3), 0.99 (s, 9H, H-TBDMS), 0.26 (s, 6H, H-TBDMS).

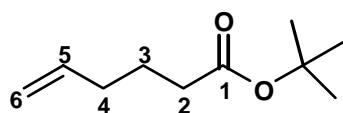
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 174.10 (C-1), 137.90 (C-5), 115.30 (C-6), 35.35 (C-2), 33.12 (C-4), 25.62 (3C, C-TBDMS), 24.27 (C-3), 17.66 (C_q-TBDMS), -4.74 (2C, C-TBDMS).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3078 (w), 2956 (m), 2932 (s), 1720 (vs), 1253 (vs), 1178 (m), 827 (vs), 790 (vs).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 171 (20) [M⁺ - *tert*.But], 136 (56), 97 (12), 83 (100), 69 (44).

HR-MS (C₈H₁₅O₂Si, M⁺ - *tert*.But): ber. 171.0841, gef. 171.0849.

Hex-5-ensäure-*tert*-butylester (105)



5-Hexensäure 103 (2.20 g, 19.30 mmol) wurde in DMF (20 ml) unter N₂ vorgelegt, mit N,N'-Carbonyldiimidazol (3.13g, 19.30 mmol) versetzt und während 1 h bei 40 °C gerührt.

Anschließend wurden *tert*.Butanol (2.86 g, 38,51) und DBU (2.93 g, 19.30 mmol) zugegeben und bei 40 °C 24 h gerührt. Der Reaktionsmischung wurden 100 ml Diethylether zugegeben und die organische Phase mit 10 %iger HCl (40 ml), H₂O (40 ml) und 10 %ige K₂CO₃-Lösung (40 ml) gewaschen, über NaSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mittels Kugelrohrdestillation (70 °C, $7 \cdot 10^{-1}$ mbar) aufgereinigt. Ausbeute:

1.293 g (39 %), der farblosen Flüssigkeit 105 und 1.81 g (35 %) der farblosen Flüssigkeit als Nebenprodukt, die durch einer Ester-Claisen-Kondensation aus 105 entstanden ist.

$R_f = 0.84$ (SiO₂, CH/MTBE 20:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.67-5.62 (ddt, $J=17.0\text{Hz}$, $J=10.2\text{Hz}$, $J=6.7\text{Hz}$, 1H, H-5), 4.91-4.88 (dd, $J=17.2\text{Hz}$, $J=0.7\text{Hz}$, 1H, H-6_{trans}), 4.98-4.95 (dd, $J=10.2\text{Hz}$, $J=1.6\text{Hz}$, 1H, H-6_{cis}), 2.23-2.20 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H, H-2), 2.09-2.05 (dt, $J=7.1\text{Hz}$, $J=7.1\text{Hz}$, 2H, H-4), 1.71-1.65 (tt, $J=7.5\text{Hz}$, $J=7.5\text{Hz}$, 2H, H-3), 1.43 (s, 9H, H-*tert*.But).

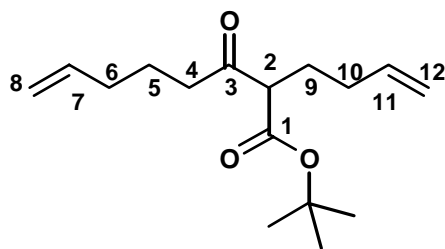
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 173.08 (C-1), 137.98 (C-5), 115.22 (C-6), 80.07 (C_q-*tert*.But), 34.91 (C-2), 33.12 (C-4), 28.16 (3C, C-*tert*.But), 24.31 (C-3).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3079 (w), 2978 (m), 2933 (m), 1730 (vs), 1367 (vs), 1150 (vs), 912 (s), 845 (s).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 114 (36) [M⁺ - *tert*.But], 97 (40), 69 (36), 57 (100).

HR-MS (C₆H₁₀O₂, M⁺ - *tert*.But): ber. 114.0688, gef. 114.0688.

Nebenprodukt von 105: 2-But-3-enyl-3-oxo-oct-7-ensäure-*tert*-butylester



$R_f = 0.70$ (SiO₂, CH/MTBE 20:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.80-5.71 (m, 2H, H-7, H-11), 5.04-5.00 (m, 4H, H-8, H-12), 3.38-3.34 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H, H-2), 2.60-2.43 (m, 2H, H-4), 2.07-2.02 (m, 4H, H-6, H-10), 1.92-1.87 (m, 2H, H-9), 1.72-1.65 (m, 2H, H-5), 1.45 (s, 9H, H-*tert*.But).

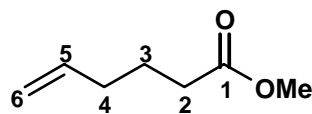
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 205.07 (C-3), 168.77 (C-1), 137.75 / 137.21 (C-7, C-11), 115.63 / 115.18 (C-8, C-12), 81.55 (C_q -*tert.*But), 59.05 (C-2), 41.00 (C-4), 32.96 / 31.31 (C-6, C-10), 27.82 (3C, C-*tert.*But), 27.03 (C-9), 22.44 (C-5).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3078 (w), 2978 (m), 2934 (m), 1737 (vs), 1712 (vs), 1369 (vs), 1153 (vs), 912 (s), 844 (s).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 210 (3) [M^+ -*tert.*But], 156 (16), 138 (20), 128 (12), 97 (44), 69 (36), 57 (100).

HR-MS ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$, M^+ -*tert.*But): ber. 210.1256, gef. 210.1257.

Hex-5-ensäuremethylester (106)



5-Hexensäure **103** (4.00 g, 35.09 mmol) wurde in Methanol gegeben (200 ml), auf 0 °C gekühlt und mit 98 %iger H_2SO_4 (10.32 g, 105.26 mmol) vorsichtig versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt, mit 100 ml gesätt. NaCl-Lösung versetzt und mit gesätt. NaHCO_3 -Lösung neutral gestellt. Das Produkt wurde mit Pentan (5 mal 100 ml) aus der Wasser/Methanol-Phase extrahiert, über NaSO_4 getrocknet und vorsichtig bei 800 mbar und 20 °C eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Kugelrohrdestillation (RT, $5 \cdot 10^{-1}$ mbar) aufgereinigt. Ausbeute: 1.21 g (27 %), durchsichtige Flüssigkeit.

R_f = 0.82 (SiO_2 , CH/MTBE 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.81-5.76 (ddt, $J=16.9\text{Hz}$, $J=10.2\text{Hz}$, $J=6.7\text{Hz}$, 1H, H-5), 5.04-5.01 (dd, $J=17.2\text{Hz}$, $J=1.3\text{Hz}$, 1H, H-6_{trans}), 4.99-4.97 (dd, $J=10.2\text{Hz}$, $J=1.0\text{Hz}$, 1H, H-6_{cis}), 3.53 (s, 3H, H-Me), 2.23-2.18 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H, H-2), 1.98-1.94 (dt, $J=6.5\text{Hz}$, $J=6.5\text{Hz}$, 2H, H-4), 1.63-1.57 (tt, $J=7.4\text{Hz}$, $J=7.4\text{Hz}$, 2H, H-3).

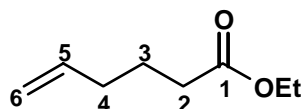
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 173.72 (C-1), 137.54 (C-5), 115.17 (C-6), 51.23 (C-Me), 33.13 (C-2), 32.96 (C-4), 23.95 (C-3).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3079 (w), 2954 (m), 2931 (m), 1738 (vs), 1171 (m), 995 (w), 915 (m).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 128 (8) [M^+], 113 (4), 97 (32), 74 (100), 68 (44), 59 (16), 55 (12).

HR-MS ($\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2$, M^+): ber. 128.0837, gef. 128.0859.

Hex-5-ensäureethylester (107)



5-Hexensäure **103** (4.00 g, 35.09 mmol) wurde in Ethanol gegeben (200 ml), auf 0 °C gekühlt und mit 98 %iger H_2SO_4 (8.00 g, 81.63 mmol) vorsichtig versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über

Nacht bei RT gerührt, mit 100 ml gesätt. NaCl-Lösung versetzt und mit gesätt. NaHCO_3 -Lösung neutral gestellt. Das Produkt wurde mit Pentan (5 mal 100 ml) aus der Wasser/Ethanol-Phase extrahiert, über NaSO_4 getrocknet und vorsichtig bei 800 mbar und 20 °C eingengt. Der Rückstand wurde mittels Kugelrohrdestillation (RT, $5 \cdot 10^{-1}$ mbar) aufgereinigt. Ausbeute: 1.32 g (26 %), klare Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.68-5.63 (ddt, $J=17.8\text{Hz}$, $J=10.1\text{Hz}$, $J=6.7\text{Hz}$, 1H, H-5), 4.92-4.88 (dd, $J=17.1\text{Hz}$, $J=0.8\text{Hz}$, 1H, H-6_{trans}), 4.86-4.84 (dd, $J=10.2\text{Hz}$, $J=0.6\text{Hz}$, 1H, H-6_{cis}), 4.02-3.98 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H, H-Et), 2.19-2.16 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H, H-2), 1.99-1.95 (dt, $J=7.2\text{Hz}$, $J=7.2\text{Hz}$, 2H, H-4), 1.63-1.58 (tt, $J=7.3\text{Hz}$, $J=7.3\text{Hz}$, 2H, H-3), 1.14-1.11 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H, H-Et).

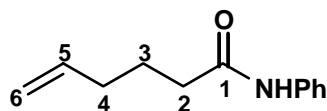
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 173.29 (C-1), 137.58 (C-5), 115.16 (C-6), 60.00 (C-Et), 33.42 (C-2), 32.99 (C-4), 24.00 (C-3), 14.11 (C-Et).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3079 (w), 2980 (m), 2937 (m), 1734 (vs), 1175 (s), 1031 (s), 913 (m).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 142 (10) [M^+], 97 (70), 88 (85), 69 (80), 68 (95), 60 (100), 55(70).

CHN ($C_8H_{14}O_2$, M^+): ber.: C: 67.57, H: 9.92 gef. C: 67.65, H: 9.942.

Hex-5-ensäurephenylamid (108)^[74]



Unter N_2 wurden Mg-Späne (45.0 mg, 1.88 mmol) vorgelegt, ausgeheizt und mit 1.7 ml Diethylether überdeckt. Mittels Spritze wurde 1-Brompenten (280.0 mg, 1.88 mmol) langsam zugegeben bis das Reaktionsgemisch eine leichte Trübung aufzeigte. Das restliche 1-Brompenten wurde mit 0.3 ml Diethylether versetzt, und der Reaktionsmischung so zugegeben, dass diese gelinde siedete. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf -78 °C gekühlt und langsam mit Phenylisocyanat (88.8 mg, 0.75 mmol) versetzt. Nach 30 min konnte mittels DC ein kompletter Umsatz festgestellt werden. Die Reaktionsmischung wurde mit 1.7 ml MeOH gequentscht und eingengt. Der Rückstand wurde mit H_2O verdünnt und mit 10 %iger HCl auf pH 2 eingestellt. Das Produkt wurde mit Diethylether (5 mal 10 ml) aus der wässrigen Phase extrahiert, mit 2 mal 10 ml H_2O gewaschen, über $NaSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde flash-chromatographisch gereinigt (SiO_2 CH/MTBE, 5:1). Ausbeute: 105.1 mg (75 %), eines weissen Feststoffes.

R_f = 0.35 (SiO_2 , CH/MTBE 4:1).

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.52-7.50 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, H-Ph), 7.31-7.28 (dd, $J=7.7$ Hz, $J=7.7$ Hz, 2H, H-Ph), 7.11-7.08 (dd, $J=7.4$ Hz, $J=7.3$ Hz, 1H, H-Ph), 5.82-5.77 (ddt, $J=16.9$ Hz, $J=10.2$ Hz, $J=6.8$ Hz, 1H, H-5), 5.06-5.02 (dd, $J=17.2$ Hz, $J=0.8$ Hz, 1H, H-6_{trans}), 5.02-4.99 (dd, $J=10.3$ Hz, $J=0.6$ Hz, 1H, H-6_{cis}), 2.37-2.34 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, H-2), 2.16-2.11 (dt, $J=7.1$ Hz, $J=7.1$ Hz, 2H, H-4), 1.86-1.78 (tt, $J=7.4$ Hz, $J=7.4$ Hz, 2H, H-3).

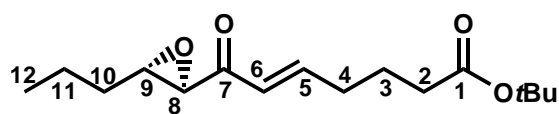
^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 171.38 (C-1), 138.04 (C_q -Ph), 137.88 (C-5), 129.02 (2C, C-Ph), 124.27 (C-Ph), 119.96 (2C, C-Ph), 115.53 (C-6), 36.91 (C-2), 33.15 (C-4), 24.67 (C-3).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3299 (m), 3076 (w), 2931 (w), 1942 (w), 1660 (vs), 1600 (vs), 1544 (vs), 1499 (vs), 1443 (vs), 1310 (m), 1254 (m), 914 (m), 754 (s).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 189 (16) [M^+], 135 (24), 93 (100), 69 (12).

HR-MS ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$, M^+): ber. 189.1153, gef. 189.1153.

(E)-7-Oxo-7-((2R,3S)-3-propyloxiranyl)-hept-4-ensäure-tert-butylester (110)



Bei 45 °C wurden Enone **102** (399.3 mg, 2.85 mmol), Hexensäure **104** (484.9 mg, 2.85 mmol)

und **97** (53.5 mg, 3.0 mol%) in 28 ml CH_2Cl_2 gelöst und 4h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, und der Rückstand flash-chromatographisch gereinigt (SiO_2 CH/MTBE 3.5:1). Ausbeute: 212.0 mg (28 %) einer farblosen Flüssigkeit.

R_f = 0.56 (SiO_2 , CH/MTBE 2:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.07-7.01 (dt, $J=15.8\text{Hz}$, $J=6.8\text{Hz}$, 1H, H-5), 6.27-6.24 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H, H-6), 3.34 (s, 1H, H-8), 3.05-3.04 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 1H, H-9), 2.22-2.28 (m, 4H, H-2, H-4), 1.79-1.74 (m, 2H, H-3), 1.66-1.61 (m, 2H, H-10), 1.55-1.49 (m, 2H, H-11), 1.48 (s, 9H, H-*t*Bu), 0.99-0.96 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H, H-12).

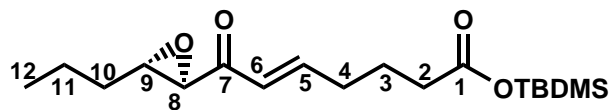
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 195.65 (C-7), 172.43 (C-1), 149.08 (C-5), 124.50 (C-6), 72.85 (C-*q-t*Bu), 59.08 (C-8), 58.22 (C-9), 33.77 (C-2 oder C-4), 33.86 (C-10), 31.98 (C-2 oder C-4), 28.17 (3C, C-*t*Bu), 23.35 (C-3), 19.24 (C-11), 13.86 (C-12).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2965 (m), 2935 (m), 2875 (m), 1728 (vs), 1690 (s), 1626 (s), 1457 (m), 1436 (w), 1367 (m), 1251 (m), 1148 (mv), 982 (m), 846 (w).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 301 (1) [$\text{M}^+ - \textit{tBu}$], 226 (20), 209 (8), 183 (16), 153 (12), 141 (60), 113 (72), 95 (20), 81 (12), 71 (40), 57 (100).

HR-MS ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$, $\text{M}^+ - \textit{tBu}$): ber. 226.1205, gef. 226.1205.

(E)-7-Oxo-7-((2R,3S)-3-propyloxiranyl)-hept-5-en-(tert-butyldimethylsilyloxy)-ester (111)



Bei 50 °C wurde Enon **102** (600.0 mg, 4.29 mmol), Hexensäure **104** (977.0 mg, 4.39 mmol) und **97** (68.4 mg, 2.5 mol%) in 43 ml CH₂Cl₂ gelöst und 2 h gerührt. Die

Reaktionsmischung wurde eingengt, und der Rückstand flash-chromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/MTBE 10:1). Ausbeute: 1.41 g (74 %) einer farblosen Flüssigkeit.

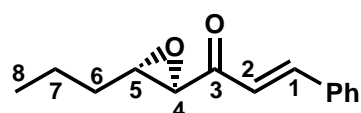
R_f = 0.70 (SiO₂, CH/MTBE 2:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.06-7.03 (dt, *J*=15.7Hz, *J*=7.0Hz, 1H, H-5), 6.27-6.24 (d, *J*=15.8Hz, 1H, H-6), 3.34-3.33 (d, *J*=1.9Hz, 1H, H-8), 3.06-3.04 (dt, *J*=6.1Hz, *J*=1.9Hz, 1H, H-9), 2.36-2.33 (t, *J*=7.3Hz, 2H, H-2), 2.29-2.26 (dt, *J*=7.0Hz, *J*=7.0Hz, 2H, H-4), 1.80-1.77 (m, 2H, H-3), 1.66-1.48 (m, 4H, H-10, H-11), 0.99-0.96 (t, *J*=7.4Hz, 3H, H-12), 0.93 (s, 9H, H-TBDMS), 0.26 (s, 6H, H-TBDMS).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 195.98 (C_q-7), 173.40 (C_q-1), 148.92 (C-5), 124.49 (C-6), 59.07 (C-8), 58.20 (C-9), 35.18 (C-2), 33.84 (C-10), 31.96 (C-4), 25.70 (3C, C-TBMDS), 23.33 (C-3), 19.23 (C-11), 17.64 (C_q-TBMDS), 13.84 (C-12), 1.06 (2C, C-TBMDS).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2958 (m), 2925 (s), 2873 (m), 1706 (vs), 1457 (m), 1425 (m), 1238 (m), 1173 (m), 970 (w), 877 (w).

(E)-3-Phenyl-1-((2R,3S)-3-propyloxiranyl)-propenon (118)



Bei 50 °C wurde Epoxid **102** (25.0 mg, 0.16 mmol), Styrol (50.6 mg, 0.49 mmol) und **97** (9.0 mg, 5 mol%) in 1.6 ml CH₂Cl₂ gelöst und 6 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde

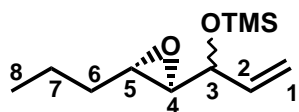
eingengt, und der Rückstand flash-chromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/MTBE 25:1). Ausbeute: 17.0 mg (41 %) eines weissen Feststoffes.

$R_f = 0.45$ (SiO₂, CH/MTBE 3:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.80-7.76 (d, $J=16.0$ Hz, 1H, H-1), 7.59-7.57 (d, $J=6.5$ Hz, 2H, H-Ph), 7.40-7.39 (m, 3H, H-Ph), 6.88-6.85 (d, $J=16.1$ Hz, 1H, H-2), 3.43-3.42 (d, $J=1.6$ Hz, 1H, H-4), 3.15-3.13 (dt, $J=5.7$ Hz, $J=1.8$ Hz, 1H, H-5), 1.71-1.60 (m, 2H, H-6), 1.57-1.51 (m, 2H, H-7), 1.01-0.96 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, H-8).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 195.92 (C-3), 144.97 (C-1), 134.40 (C_q-Ph), 131.01 (C-Ph), 129.03 (2C, C-Ph), 128.73 (2C, C-Ph), 119.44 (C-2), 59.61 (C-4), 58.27 (C-5), 33.91 (C-6), 19.28 (C-7), 13.88 (C-8).

Trimethyl-[1-((2*R*,3*S*)-3-propyloxiranyl)-allyloxy]-silan (121)



Epoxyoctenol **99** (370.0 mg, 2.61 mmol) wurde unter N₂ in 10 ml

THF gelöst und mit TMS-Imidazol (1.09 g, 7.82 mmol) versetzt.

Die Reaktionsmischung wurde 24 h bei RT gerührt, mit 10 ml

NH₄Cl gequentscht, die wässrige Phase 2 mal mit 10 ml MTBE extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen 1 mal mit 20 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde destillativ gereinigt (Kugelrohrdestillation, 40°C, 4·10⁻¹ mbar). Ausbeute: 193 mg (39 %) einer klaren, flüchtigen Flüssigkeit.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.93-5.81 (m, 1H, H-2), 5.32-5.27 (m, 1H, H-1_{trans}), 5.18-5.16 (m, 1H, H-1_{cis}), 3.98-3.96 (dd, $J=5.2$ Hz, $J=5.2$ Hz, 0.5H, H-3), 3.89-3.87 (dd, $J=5.7$ Hz, $J=5.7$ Hz, 0.5H, H-3), 2.87-2.85 (m, 0.5H, H-5), 2.83-2.81 (m, 0.5H, H-5), 2.73-2.72 (dd, $J=5.9$ Hz, $J=2.1$ Hz, 0.5H, H-4), 2.71-2.69 (dd, $J=5.0$ Hz, $J=2.0$ Hz, 0.5H, H-4), 1.56-1.44 (m, 4H, H-6, H-7), 0.97-0.95 (m, 3H, H-8), 0.14 (s, 4.5H, H-TMS), 0.12 (s, 4.5H, H-TMS).

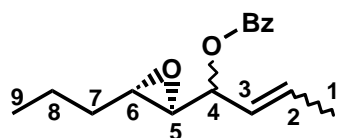
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 137.57, 136.77 (C-1), 115.90, 115.83 (C-2), 74.70, 73.18 (C-3), 61.55, 60.66 (C-4), 56.80, 56.11 (C-5), 33.75, 33.72 (C-6), 19.35, 19.32 (C-7), 13.95, 13.94 (C-8), 0.19, 0.14 (3C, C-TMS).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3079 (w), 2959 (s), 2929 (m), 2874 (m), 1251 (s), 841 (vs).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 199 (4) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 171 (8), 158 (8), 143 (16), 129 (100), 99 (4), 75 (22), 73 (64), 57 (8).

HR-MS ($\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{Si M}^+ - \text{CH}_3$): ber. 199.1154, gef. 199.1149.

(2R,3S)-2-(1-Benzyloxybut-2-enyl)-3-propyloxiran (122)



Unter N_2 wurde Oxalylchlorid (602.2 mg, 4.74 mmol) in 9 ml CH_2Cl_2 gelöst und auf -60 °C gekühlt. Langsam wurden 725 mg DMSO gelöst in 2 ml CH_2Cl_2 und dann Epoxyhexanol (-)-**79** (500 mg, 4.31 mmol) gelöst in 4 ml CH_2Cl_2 zugetropft. Nach 15 min wurden 2180 mg Et_3N zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde innerhalb 2 h auf RT erwärmt, mit 10 ml H_2O gequentscht und mit 3 mal 10 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wurde mit 40 ml gesättigter NaCl -Lösung, 20 ml 1 %iger H_2SO_4 , 20 ml H_2O und 20 ml 5 %iger NaHCO_3 gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Das ungereinigte Reaktionsprodukt (-)-**98** wurde in 45 ml THF gelöst, auf -78 °C gekühlt und mit 1-Propenmagesiumbromid (0.5 molar in THF, 9.5 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde innerhalb 3 h auf 0 °C erwärmt und mit 50 ml auf 0 °C gekühlter, gesättigter NH_4Cl -Lösung gequentscht. Die wässrige Phase wurde 3 mal mit 20 ml MTBE extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen nochmals kurz mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt.

In 30 ml THF wurde Benzylbromid (814.7 mg, 6.47 mmol) vorgelegt und mit NaH (60 % in Paraffinöl, 344.8 mg, 14.37 mmol) versetzt. (-)-**101** wurde dazugegeben, und die Reaktionsmischung wurde 12 h bei RT gerührt. Anschließend wurden mit 30 ml H_2O gequentscht und die wässrige Phase mit 3 mal 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde flashchromatographisch gereinigt (SiO_2 CH/MTBE 40:1). Ausbeute: 303 mg (28.6 %, über 3 Stufen) eines gelblichen Öls.

$R_f = 0.57$ (SiO_2 , CH/MTBE 10:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.38-7.30 (m, 4H, H-Bz), 7.28-7.27 (m, 1H, H-Bz), 5.85-5.75 (m, 1H, H-2), 5.50-5.44 (m, 1H, H-3), 4.66-4.60 (m, 1H, H-Bz), 4.57-4.55 (m, 0.5H, H-Bz), 4.47-4.45 (m, 0.5H, H-Bz), 4.24-4.21 (dd, *J*=8.9Hz, *J*=3.9Hz, 0.4H, H-4), 4.03-4.00 (dd, *J*=8.7Hz, *J*=6.6Hz, 0.4H, H-4), 3.72-3.70 (dd, *J*=7.3Hz, *J*=4.7Hz, 0.1H, H-4), 3.60-3.57 (dd, *J*=6.8Hz, *J*=6.8Hz, 0.1H, H-4), 2.91-2.79 (m, 2H, H-5, H-6), 1.78-1.75 (m, 1H, H-1), 1.65-1.62 (m, 2H, H-1), 1.58-1.43 (m, 4H, H-7, H-8), 0.99-0.96 (m, 3H, H-9).

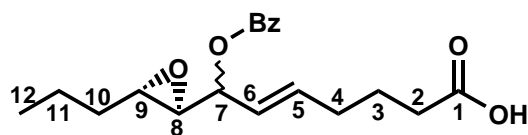
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 138.59 / 138.54 (C_q-Bz), 130.01, 129.49 (C-2), 128.39, 128.37, 128.33, 128.30, 127.83, 127.75, 127.68, 127.60, 127.55, 127.49 (5C, C-Bz), 127.44, 126.90 (C-3), 80.64, 79.19, 75.11, 73.03 (C-4), 70.38, 70.28, 70.26 (C-Bz), 60.66, 60.55, 59.60, 56.77, 56.27, 55.34, 55.19 (2C, C-5, C-6), 33.82, 33.81, 33.77 (C-7), 19.37, 19.33 (C-8), 17.96 (C-1), 14.00, 13.93 (C-9), 13.70, 13.63 (C-1).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3088 (w), 3064 (w), 3029 (m), 2960 (vs), 2932 (vs), 2873 (s), 1948 (w), 1875 (w), 1734 (m), 1454 (s), 1089 (vs), 1070 (vs), 907 (s).

MS (EI, 100 °C): *m/z* (%) = 161 (12) [M⁺ - C₅H₉O], 139 (1), 123 (1), 91 (100), 69 (4), 55 (60).

HR-MS (C₁₁H₁₃O, M⁺ - C₅H₉O): ber. 161.0966, gef. 161.0966.

(*E*)-7-Benzyloxy-7-((2*R*,3*S*)-3-propyloxiranyl)-hept-5-ensäure (127)



Bei 45 °C wurden Epoxid **122** (115.0 mg, 0.47 mmol), Hexenethylester **107** (199.1 mg, 1.40 mmol) und **97** (14.6 mg, 5 mol%) in 4.6 ml

CH₂Cl₂ gelöst und 16 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und flash-chromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/MTBE 25:1). Da das ethylgeschützte Produkt **127** und das Ethylester-Homodimer den gleichen R_F-Wert aufwiesen, wurde das Gemisch in 200 ml Phosphatpuffer-Lösung (pH 7.4) gelöst und mit 100 mg Schweineleberesterase (auf Polymer) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 60 h am Rotationsverdampfer (RT, Normaldruck) gedreht und anschließend 10 mal mit 50 ml MTBE aus der Wasserphase extrahiert, über

MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Produkt konnte anschließend vom Säuredimer flash-chromatographisch getrennt werden (SiO₂ CH/MTBE 1:1). Ausbeute: 88 mg (48 %) über 2 Stufen eines leicht gelblichen Feststoffes als *R/S*-Gemisches (40/60).

$R_f = 0.22$ (SiO₂, CH/MTBE 1:2).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.36-7.32 (m, 4H, H-Bz), 7.28-7.27 (m, 1H, H-Bz), 5.72-5.69 (m, 1H, H-5), 5.52-5.47 (m, 1H, H-6), 4.63-4.56 (m, 1.6H, H-Bz), 4.46-4.44 (d, $J=12.1$ Hz, 0.4H, H-Bz), 3.71-3.70 (dd, $J=6.2$ Hz, $J=2.8$ Hz, 0.4H, H-7), 3.61-3.59 (dd, $J=6.7$ Hz, $J=6.7$ Hz, 0.6H, H-7), 2.87-2.79 (m, 2H, H-8, H-9), 2.38-2.31 (m, 2H, H-2), 2.17-2.05 (m, 2H, H-4), 1.77-1.67 (m, 2H, H-3), 1.54-1.45 (m, 4H, H-10, H-11), 1.97-1.94 (m, 3H, H-12).

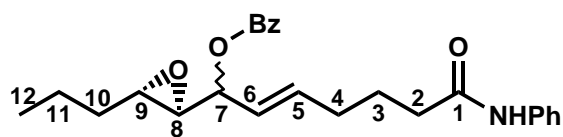
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 179.89, 179.60 (C-1), 138.39, 138.37 (C_q-Bz), 134.72, 133.90 (C-5), 128.43, 128.40, 127.84, 127.76, 127.71, 127.64 (5C, C-Bz), 127.57, 127.39 (C-6), 80.45, 79.04 (C-7), 70.51, 70.39 (C-Bz), 60.66, 60.40 (C-8), 56.96, 55.46 (C-9), 33.74, 33.71 (C-2), 33.56, 33.37 (C-10), 31.74, 31.61 (C-4), 23.98, 23.96 (C-3), 19.34 (C-11), 13.98, 13.94 (C-12).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3089 (w), 3031 (w), 2960 (m), 2933 (m), 2873 (m), 1940 (w), 1735 (s), 1708 (vs), 1454 (m), 1241 (m), 1092 (m), 1067 (m), 972 (m), 909 (m).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 301 (1) [M⁺ - H₂O], 233 (8), 150 (12), 123 (8), 91 (100), 81 (16).

HR-MS (C₁₉H₂₅O₃, M⁺ - H₂O): ber. 301.1804, gef. 301.1809.

(*E*)-7-Benzyloxy-7-((2*R*,3*S*)-3-propyloxiranyl)-hept-5-ensäurephenylamid (**128**)



Bei 50 °C wurden Epoxid **122** (60.0 mg, 0.24 mmol), Hexenamid **108** (4.1 mg, 0.24 mmol) und **97** (7.6 mg, 5 mol%) in 2.4 ml CH₂Cl₂

gelöst und 13 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingengt, und der Rückstand flash-

chromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/MTBE 4:1). Ausbeute: 49.1 mg (51 %) eines leicht gelblichen Feststoffes als *R/S*-Gemisches (40/60).

$R_f = 0.50$ (SiO₂, CH/MTBE 1:1).

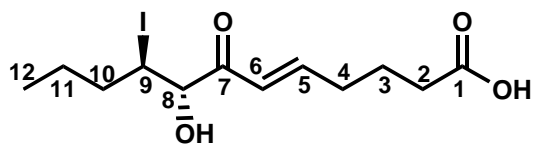
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.54-7.49 (m, 2.7H, H-Ph, H-Bz), 7.40 (br, 0.3H, H-Ph, H-Bz), 7.35-7.27 (m, 6H, H-Ph, H-Bz), 7.10-7.08 (m, 1H, H-Ph, H-Bz), 5.74-5.65 (m, 1H, H-5), 5.51-5.46 (m, 1H, H-6), 4.63-4.56 (m, 1.6H, H-Bz), 4.46-4.43 (d, $J=12.0$ Hz, 0.4H, H-Bz), 3.69-3.65 (m, 1H, H-7), 2.87-2.85 (m, 1H, H-8), 2.84-2.83 (m, 1H, H-9), 2.35-2.31 (m, 2H, H-2), 2.20-2.17 (m, 2H, H-4), 1.93-1.77 (m, 2H, H-3), 1.56-1.44 (m, 4H, H-10, H-11), 1.98-1.93 (m, 3H, H-12).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 171.01 (C-1), 138.42, 138.33, 138.19, 138.04 (2C, C_q-Ph, C_q-Bz), 135.04, 134.08 (C-5), 129.04, 129.01, 128.47, 128.43 (4C, C-Ph, C-Bz), 127.74, 127.71 (C-6), 127.60, 127.36 (2C, C-Ph, C-Bz), 124.26, 124.17 (2C, C-Ph, C-Bz), 119.83, 119.78 (2C, C-Ph, C-Bz), 80.10, 79.43 (C-7), 70.59, 70.38 (C-Bz), 60.59 (C-8), 59.68 (C-9), 57.73 (C-8'), 55.44 (C-9'), 36.77, 36.45 (C-2), 33.77, 33.74 (C-10), 31.72, 31.41 (C-4), 24.69, 24.44 (C-3), 19.36, 19.34 (C-11), 13.99, 13.96 (C-12).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3307 (br), 3197 (w), 3087 (w), 3062 (w), 3030 (w), 2959 (m), 2931 (m), 2871 (m), 2863 (m), 1946 (w), 1873 (w), 1805 (w), 1662 (vs), 1600 (vs), 1541 (vs), 1499 (vs), 1454 (s), 1442 (vs), 1309 (m), 1251 (m), 1089 (m), 1066 (m), 907 (m), 754 (s).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 393 (1) [M⁺], 308 (20), 269 (20), 242 (16), 184 (12), 135 (16), 91 (100).

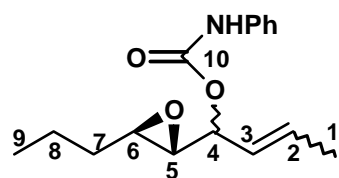
HR-MS (C₂₅H₃₁O₃N, M⁺): ber. 393.2304, gef. 393.2310.

(E)-(8*S*,9*R*)-8-Hydroxy-9-iodo-7-oxo-dodeca-5-ensäure (129)

Magnesiumspäne (10.0 mg, 0.41 mmol) und Iodid (74.7 mg, 0.29 mmol) wurden in 1 ml Diethylether vorgelegt und mit **111** (20 mg, 0.059

mmol) in 2 ml Diethylether versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 10 min bei RT gerührt und mit 1 ml 5 %iger HCl gequentscht. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit 1 ml 5 %iger Thiosulfat-Lösung und mit 3 mal 1 ml H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Es resultierte quantitativ ein farbloses Öl, das direkt in die Cyclisierung eingesetzt wurde.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.12-7.04 (dt, *J*=16.0Hz, *J*=10.0Hz, 1H, H-5), 6.39-6.36 (d, *J*=16.5Hz, 1H, H-6), 5.50-5.47 (d, *J*=2.0Hz, 1H, H-8), 3.41-3.35 (dt, *J*=15.5Hz *J*=2.0Hz, 1H, H-9), 2.44-2.33 (m, 4H, H-2, H-4), 1.89-1.81 (m, 2H, H-3), 1.72-1.42 (m, 2H, H-10), 1.16-1.12 (m, 2H, H-11), 1.92-1.86 (t, *J*=7.5Hz, 3H, H-12).

(5*S*,6*R*)-Phenylcarbamatsäure-3-propyloxiranyl-but-2-enylester (132)

Epoxynonenol (+)-**101** (10.0 mg, 0.064 mmol) wurde mit 0.1 ml Pyridin in 0.5 ml CH₂Cl₂ vorgelegt und mit Phenylisocyanat (17.6 mg, 0.15 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 24 h bei RT gerührt und anschließend mit 0.1 ml H₂O und 1 ml

Aceton gequentscht und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in 2 ml CHCl₃ gelöst, und der verbleibende Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wurde eingengt, und der Rückstand flash-chromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/MTBE 20:1). Ausbeute: 16.0 mg (91 %) eines weissen Feststoffes.

Alternativ wurden ausgehend von Epoxyhexenol (+)-**79** (1.00 g, 8.63 mmol) die beschriebenen Umsetzungen (Swern-Oxidation, Grignard-Addition, Phenylisocyanat-Addition) ohne Aufreinigung durchgeführt, wobei **132** in 36 % Ausbeute (385.0 mg, über 3 Stufen) erhalten wurde.

R_f = 0.8 (SiO₂, CH/MTBE 1:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.38-7.36 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H, H-Ph), 7.33-7.29 (dd, $J=7.4\text{Hz}$, $J=7.4\text{Hz}$, 2H, H-Ph), 7.08-7.05 (dd, $J=7.4\text{Hz}$, $J=7.4\text{Hz}$, 1H, H-Ph), 6.64 (br, 1H, H-NH), 5.91-5.88 (m, 0.2H, H-2), 5.84-5.77 (m, 0.8H, H-2), 5.72-5.70 (dd, $J=9.0\text{Hz}$, $J=3.3\text{Hz}$, 0.8H, H-4), 5.51-5.46 (m, 0.2H, H-3), 5.42-5.38 (m, 0.8H, H-3), 5.25-5.23 (dd, $J=7.8\text{Hz}$, $J=6.0\text{Hz}$, 0.2H, H-4), 2.97-2.87 (m, 2H, H-5, H-6), 1.78-1.77 (dd, $J=7.0\text{Hz}$, $J=1.7\text{Hz}$, 2.4H, H-1), 1.75-1.73 (dd, $J=6.5\text{Hz}$, $J=1.3\text{Hz}$, 0.6H, H-1), 1.56-1.44 (m, 4H, H-7, H-8), 1.97-1.95 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H, H-9).

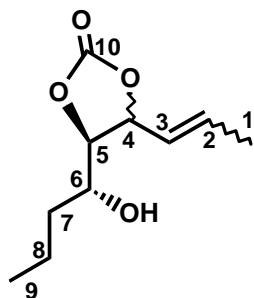
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 152.69 (C-10), 137.78 (C_q-Ph), 132.65, 131.32, 131.20, 130.64, 129.08, 129.06, 125.59, 124.97, 124.71, 124.12, 123.55, 123.50, 120.72, 118.80 (7C, C-Ph, C-2, C-3), 74.79, 71.09, 69.72 (C-4), 59.06, 59.03, 58.46 (C-5), 56.62, 56.59, 56.53, 56.23 (C-6), 33.63, 33.55 (C-7), 19.03, 19.27 (C-8), 17.99, 13.94, 13.90 (C-1), 13.74 (C-9).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3320 (br), 3025 (w), 2961 (m), 2933 (m), 2873 (w), 1734 (s), 1710 (s), 1601 (s), 1540 (s), 1444 (s), 1314 (s), 1217 (vs), 1049 (m), 905 (w), 753 (m).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 275 (8) [M⁺], 232 (8), 188 (12), 148 (28), 146 (52), 139 (48), 119 (20), 106 (16), 93 (64), 83 (40), 77 (36), 67 (100), 55 (80).

HR-MS (C₁₆H₂₁O₃N, M⁺): ber. 275.1521, gef. 275.1522.

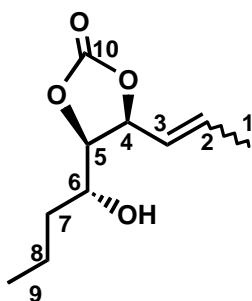
4,5-Carbonat geschütztes (5*R*,6*R*)-Non-2-en-4,5,6-triol (133, 134)



Das Epoxyurethan **132** (2000.0 mg, 7.27 mmol) wurde in 73 ml Diethylether gelöst und auf -20 °C gekühlt. Vorsichtig wurde die Lösung mit Et₂AlCl (994.90 mg, 8.29 mmol) versetzt und 2h bei -20 °C gerührt. Dann wurden 150 ml einer 1 M H₂SO₄-Lösung auf -10 °C gekühlt und zur Reaktionsmischung gegeben. Diese wurde langsam auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase 3 mal mit 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden im Vakuum eingeeengt, der Rückstand flash-chromatographisch über eine

lange Säule gereinigt (SiO₂ CH/MTBE 12:1 bis 1:2) und die Diastereoisomeren getrennt. Ausbeute: 492.2 mg (34 %) des (4S,5R,6R)-Produktes und 345.9 mg (24 %) des (4R,5R,6R)-Produktes, als farblose, flüchtige Flüssigkeiten. Die Verhältnisse der (4S,5R,6R)- zu (4R,5R,6R)-Produkte können variieren. Im besten Falle wurde eine Ausbeute von 65% (4S,5R,6R)- zu 7 % (4R,5R,6R)-Produkt erhalten. Welche Konditionen das Verhältnis beeinflussen ist unklar.

4,5-Carbonat geschütztes (4S,5R,6R)-Non-2-en-4,5,6-triol (133)



$R_f = 0.22$ (SiO₂, CH/MTBE 1:1).

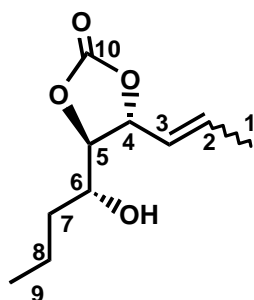
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.94-5.91 (m, 1H, H-2), 5.51-5.46 (m, 1.8H, H-3, H-4), 5.09-5.05 (dd, $J=7.4$ Hz, $J=7.4$ Hz, 0.2H, H-4), 4.22-4.21 (dd, $J=6.0$ Hz, $J=3.2$ Hz, 1H, H-5), 3.99 (br, 1H, H-6), 2.16 (br, 1H, H-OH), 1.80-1.77 (dd, $J=7.1$ Hz, $J=1.4$ Hz, 3H, H-1), 1.60-1.58 (m, 1H, H-8a), 1.41-1.37 (m, 3H, H-7, H-8b), 0.95-0.91 (t, $J=6.7$ Hz, 3H, H-9).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 154.50 (C-10), 134.25 (C-2_{cis}), 133.69 (C-2_{trans}), 126.48 (C-3_{cis}), 125.38 (C-3_{trans}), 84.45, 83.86 (C-5), 78.20, 72.64 (C-4), 69.73, 69.45 (C-6), 33.63, (C-7), 18.75, 17.84 (C-8), 13.89, 13.61 (C-1, C-9).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3444 (br), 3138 (w), 3026 (w), 2960 (m), 2933 (m), 2874 (w), 1788 (vs), 1734 (m), 1600 (m), 1445 (m), 1220 (m), 1184 (s), 1052 (vs).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 201 (1) [M⁺], 128 (8), 109 (12), 95 (16), 84 (76), 73 (28), 55 (100).

HR-MS (C₁₀H₁₇O₄, M⁺): ber. 201.1127, gef. 201.1130.

4,5-Carbonat geschütztes (4*R*,5*R*,6*R*)-Non-2-en-4,5,6-triol (134)

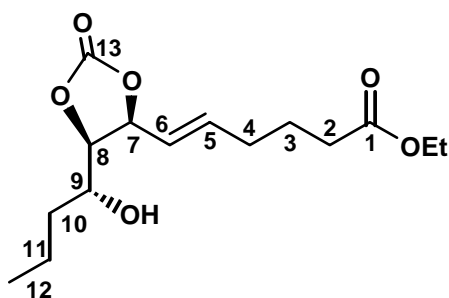
$R_f = 0.32$ (SiO_2 , CH/MTBE 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 6.03-5.97 (dt, $J=10.9\text{Hz}$, $J=7.1\text{Hz}$, 1H, H-2), 5.70-5.66 (dd, $J=11.0\text{Hz}$, $J=9.5\text{Hz}$, 1H, H-3), 5.58-5.54 (dd, $J=9.1\text{Hz}$, $J=8.2\text{Hz}$, 1H, H-4), 4.50-4.44 (dd, $J=7.8\text{Hz}$, $J=7.8\text{Hz}$, 1H, H-5), 3.84-3.83 (m, 1H, H-6), 1.78-1.77 (dd, $J=7.1\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$, 3H, H-1), 1.82-1.81 (m, 1H, H-7a), 1.54-1.49 (m, 1H, H-7b), 1.41-1.35 (m, 1H, H-8a), 1.72-1.64 (m, 1H, H-8b), 0.97-0.93 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H, H-9).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3442 (br), 3138 (w), 3028 (w), 2959 (m), 2931 (m), 2873 (w), 1783 (vs), 1731 (m), 1540 (m), 1185 (s), 1047 (s).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 200 (1) [M^+], 128 (4), 95 (4), 84 (100), 83 (24), 73 (36), 71 (20), 55 (92).

HR-MS ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4$, M^+): ber. 200.1049, gef. 200.1055.

7,8-Carbonat geschütztes (*E*)-(7*S*,8*R*,9*R*)-7,8,9-Trihydroxydodec-5-ensäureethylester (136)

Bei 50 °C wurden Carbonat **133** (20.0 mg, 0.10 mmol), Hexensäureethylester **107** (29.2 mg, 0.20 mmol) und **97** (3.1 mg, 5 mol%) in 1.0 ml CH_2Cl_2 gelöst und 20 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingengt, und der Rückstand flash-chromatographisch gereinigt (SiO_2 CH/MTBE 3:1). Ausbeute: 14.1 mg (47 %) einer farblosen Flüssigkeit.

$R_f = 0.41$ (SiO₂, CH/MTBE 1:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.94-5.88 (dt, $J=15.4\text{Hz}$, $J=6.8\text{Hz}$, 1H, H-5), 5.73-5.69 (dd, $J=15.4\text{Hz}$, $J=7.9\text{Hz}$, 1H, H-6), 5.18-5.15 (dd, $J=7.7\text{Hz}$, $J=7.7\text{Hz}$, 1H, H-7), 4.46-4.43 (dd, $J=8.0\text{Hz}$, $J=8.0\text{Hz}$, 1H, H-8), 4.16-4.12 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H, H-Et), 3.85-3.81 (m, 1H, H-9), 2.41-2.40 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H, H-OH), 2.33-2.30 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H, H-2), 2.21-2.18 (dt, $J=14.7\text{Hz}$, $J=7.3\text{Hz}$, 2H, H-4), 1.80-1.76 (m, 2H, H-3), 1.69-1.67 (m, 1H, H-10a), 1.57-1.39 (m, 2H, H-10b, H-11a), 1.41-1.39 (m, 1H, H-11b), 1.28-1.25 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H, H-Et), 0.97-0.94 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H, H-12).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 173.69 (C-1), 154.26 (C-13), 137.65 (C-5), 122.96 (C-6), 80.69 (C-8), 79.89 (C-7), 68.70 (C-9), 60.66 (C-Et), 35.84 (C-10), 33.47 (C-2), 31.42 (C-4), 23.73 (C-3), 18.04 (C-11), 14.28 (C-Et), 13.94 (C-12).

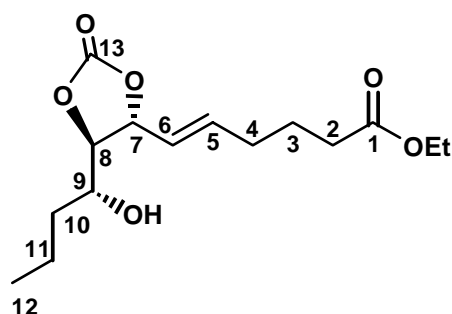
IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3476 (br), 2958 (m), 2925 (m), 2872 (w), 1797 (vs), 1729 (vs), 1373 (m), 1178 (vs), 1048 (vs), 968 (m).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 301 (1) [M⁺], 239 (4), 193 (12), 184 (16), 138 (20), 125 (20), 109 (16), 96 (100), 83 (28), 71 (24), 67 (20), 55 (44).

HR-MS (C₁₅H₂₅O₆, M⁺): ber. 301.1651, gef. 301.1605.

SelNOE belegt in der durch Molecular Modelling berechneten Konformation eine *cis*-Konfiguration C-7 / C-8 und eine *trans*-Konfiguration C-8 / C-9.

7,8-Carbonat geschütztes (*E*)-(7*R*,8*R*,9*R*)-7,8,9-Trihydroxydodec-5-ensäureethylester (137)



Bei 50 °C wurden Carbonat **134** (30.0 mg, 0.150 mmol), Hexensäureethylester **107** (43.8 mg, 0.300 mmol) und **97** (4.7 mg, 5 mol%) in 1.5 ml CH₂Cl₂ gelöst und 20h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingengt, und der Rückstand flash-chromatographisch

gereinigt (SiO₂ CH/MTBE 5:1). Ausbeute: 29.0 mg (64 %) einer farblosen Flüssigkeit.

R_f = 0.49 (SiO₂, CH/MTBE 1:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.94-5.88 (dt, *J*=15.3Hz, *J*=7.6Hz, 1H, H-5), 5.56-5.52 (dd, *J*=15.2Hz, *J*=7.2Hz, 1H, H-6), 5.09-5.06 (dd, *J*=7.2Hz, *J*=7.2Hz, 1H, H-7), 4.21-4.19 (dd, *J*=6.5Hz, *J*=3.5Hz, 1H, H-8), 4.14-4.10 (q, *J*=7.1Hz, 2H, H-Et), 3.85-3.81 (br, 1H, H-9), 2.59 (br, 1H, H-OH), 2.32-2.28 (t, *J*=7.4Hz, 2H, H-2), 2.16-2.12 (dt, *J*=7.1Hz, *J*=7.2Hz, 2H, H-4), 1.78-1.72 (m, 2H, H-3), 1.56-1.50 (m, 1H, H-11a), 1.43-1.36 (m, 3H, H-10, H-11b), 1.26-1.23 (t, *J*=7.1Hz, 3H, H-Et), 0.94-0.92 (t, *J*=7.3Hz, 3H, H-12).

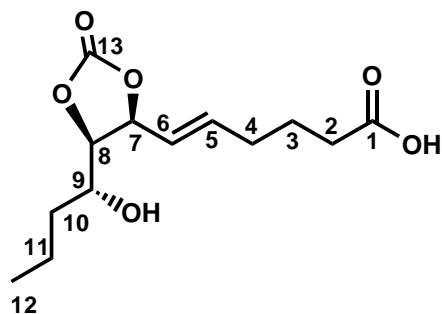
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 173.36 (C-1), 154.57 (C-13), 137.79 (C-5), 126.18 (C-6), 83.72 (C-8), 77.97 (C-7), 69.88 (C-9), 60.49 (C-Et), 33.77 (C-2), 33.50 (C-10), 31.44 (C-4), 23.77 (C-3), 18.71 (C-11), 14.28 (C-Et), 13.84 (C-12).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3481 (br), 2959 (m), 2933 (m), 2873 (w), 1798 (vs), 1729 (vs), 1374 (m), 1179 (vs), 1050 (vs), 970 (m).

MS (EI, 100 °C): *m/z* (%) = 301 (1) [M⁺], 184 (20), 138 (24), 125 (12), 110 (16), 96 (100), 83 (24), 71 (20), 55 (36).

HR-MS (C₁₅H₂₅O₆, M⁺): ber. 301.1651, gef. 301.1655.

SelNOE belegt in der durch Molecular Modelling berechneten Konformation eine *trans*-Konfiguration C-7 / C-8 und eine *trans*-Konfiguration C-8 / C-9.

7,8-Carbonat geschütztes (*E*)-(7*S*,8*R*,9*R*)-7,8,9-Trihydroxydodec-5-ensäure (139)

Bei 50 °C wurden Carbonat **133** (200.0 mg, 0.10 mmol), TBDMS-geschützte 5-Hexensäure **104** (456.0 mg, 0.20 mmol) und **97** (31.0 mg, 5 mol%) in 10.0 ml CH₂Cl₂ gelöst und 20 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingengt, mit 10 ml THF und 1.5 ml 1M TBAF in THF versetzt und 30 min bei RT gerührt. Der Rückstand wurde eingengt und flash-chromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/MTBE 1:4, dann RP-18, H₂O/MeOH 5:1 bis 1:1). Ausbeute: 127.0 mg (45 % über 2 Stufen) einer farblosen, viskosen Flüssigkeit.

$R_f = 0.07$ (SiO₂, CH/MTBE 1:1).

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ (ppm) = 5.94-5.88 (dt, $J=15.3\text{Hz}$, $J=7.2\text{Hz}$, 1H, H-5), 5.56-5.52 (dd, $J=15.3\text{Hz}$, $J=7.9\text{Hz}$, 1H, H-6), 5.09-5.06 (dd, $J=7.2\text{Hz}$, $J=7.2\text{Hz}$, 1H, H-7), 4.23-4.21 (dd, $J=6.3\text{Hz}$, $J=6.3\text{Hz}$, 1H, H-8), 3.89-3.86 (dt, $J=6.0\text{Hz}$, $J=6.0\text{Hz}$, 1H, H-9), 3.16-3.13 (m, 1H, H-OH), 2.32-2.29 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H, H-2), 2.15-2.12 (m, 2H, H-4), 1.74-1.69 (m, 2H, H-3), 1.60-1.54 (m, 1H, H-11a), 1.42-1.32 (m, 3H, H-10, H-11b), 0.92-0.89 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H, H-12).

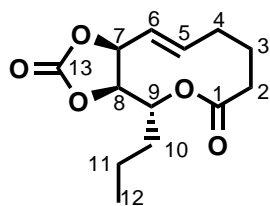
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 177.99 (C-1), 154.97 (C-13), 137.76 (C-5), 126.17 (C-6), 83.88 (C-8), 78.81 (C-7), 70.15 (C-9), 34.06 (C-10), 33.83 (C-2), 31.45 (C-4), 23.76 (C-3), 18.63 (C-11), 13.92 (C-12).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3442 (br), 2959 (m), 2936 (m), 2875 (w), 1799 (vs), 1708 (vs), 1381 (w), 1189 (s), 1055 (s), 972 (m), 773 (w).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 273 (1) [M⁺], 211 (4), 193 (6), 156 (12), 139 (16), 125 (16), 109 (20), 96 (48), 81 (76), 77 (52), 67 (68), 55 (100).

HR-MS (C₁₃H₂₁O₆, M⁺): ber. 273.1338, gef. 273.1357.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +26.1$ (c=0.003125 g/ml, EtOH).

(E)-(8R,9R,10S)-8,9-Dihydroxy-10-propyl-3,4,5,8,9,10-hexahydro-oxecin-2-on (140)

Secosäure **139** (40.0 mg, 0.15 mmol) wurde unter N₂ in THF gelöst, mit Et₃N (44.6 mg, 0.44 mmol) versetzt und 10 min gerührt. 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid (37.7 mg, 0.15 mmol) wurde zugegeben, und die Reaktionsmischung 2 h bei RT gerührt. Unter N₂ wurde die

Reaktionsmischung filtriert, mit 140 ml Toluol verdünnt und in einen Tropftrichter überführt. Während 6 h wurde die Reaktionsmischung zu einer unter Rückfluss erhitzten Mischung aus 60 ml Toluol und DMAP (358.8 mg, 2.94 mmol) zugetropft (150°C). Um eine möglichst große Verdünnung zu erreichen, wurde der Tropftrichter über eine Vigreuxkolonne gesetzt, die bis zur Hälfte mit rückflussierendem Toluol benetzt wurde. Anschließend wurde die Reaktionsmischung 1 h unter Rückfluss erhitzt, auf RT gebracht und eingengt. Der Rückstand wurde flashchromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/MTBE 3:1). Ausbeute: 12.9 mg (35 %) als farblose Flüssigkeit.

Alternativ wurde die Reaktionsmischung (**139**, 10 mg, 0.039 mmol) 6 h rückflussiert, unter langsamer Abkühlung auf RT 3 Tage gerührt und dann eingengt. Der Rückstand wurde flashchromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/MTBE 3:1). Ausbeute: 4.0 mg (43 %) als farblose Flüssigkeit.

R_f = 0.775 (SiO₂, CH/MTBE 1: 4).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.81-5.78 (ddd, *J*=15.3Hz, *J*=8.0Hz, *J*=2.3Hz, 1H, H-5), 5.55-5.50 (dd, *J*=15.2Hz, *J*=8.0Hz, 1H, H-6), 5.13-5.09 (dt, *J*=8.9Hz, *J*=3.1Hz, 1H, H-9), 4.87-4.84 (dd, *J*=7.3Hz, *J*=7.3Hz, 1H, H-7), 4.23-4.20 (dd, *J*=8.3Hz, *J*=8.3Hz, 1H, H-8), 2.30-2.23 (m, 3H, H-2, H-4a), 2.11-2.08 (m, 1H, H-4b), 1.81-1.75 (m, 2H, H-3a, H-10a), 1.71-1.64 (m, 2H, H-3b, H-10b), 1.41-1.32 (m, 2H, H-11), 0.96-0.94 (t, *J*=7.4Hz, 3H, H-12).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 172.23 (C-1), 153.36 (C-13), 137.80 (C-5), 126.02 (C-6), 80.93 (C-8), 80.91 (C-7), 73.12 (C-9), 33.66 (C-2), 33.21 (C-3), 31.69 (C-4), 23.57 (C-10), 17.89 (C-11), 13.77 (C-12).

HMBC (f1=125 MHz, f2=500 MHz, CDCl₃): Kopplung zwischen C-1 und H-9.

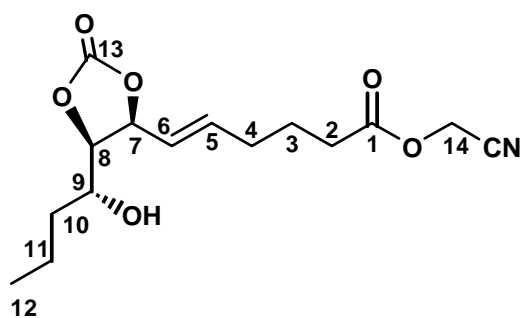
IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2959 (m), 2927 (m), 2873 (w), 1807 (vs), 1736 (s), 1378 (w), 1217 (m), 1186 (m), 1158 (m), 1069 (s), 1027 (m), 972 (m), 768 (m).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 256 (3) [M^+], 196 (40), 150 (16), 137 (8), 125 (12), 109 (16), 104 (20), 97 (32), 81 (40), 69 (92), 57 (100).

HR-MS ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_5$, M^+): ber. 256.1311, gef. 256.1319.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 18.16$ ($c=0.00259$ g/ml, EtOH).

(E)-(7S,8R,9R)-7,8,9-Trihydroxydodec-5-ensäurecyanomethylester (141)



Secosäure **139** (45 mg, 0.17 mmol) wurde unter N_2 in 1.6 ml Aceton gelöst, mit Et_3N (31.4 mg, 0.33 mmol) und Chloroacetonitril (24.8 mg, 0.33 mmol) versetzt und unter RF 6h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingengt und flashchromatographisch gereinigt (SiO_2

CH/MTBE 3:2). Ausbeute: 41.1 mg (80 %) einer farblosen, viskosen Flüssigkeit.

$R_f = 0.5$ (SiO_2 , CH/MTBE 1:4).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.93-5.90 (dt, $J=14.6\text{Hz}$, $J=6.8\text{Hz}$, 1H, H-5), 5.59-5.54 (dd, $J=15.3\text{Hz}$, $J=7.8\text{Hz}$, 1H, H-6), 5.09-5.06 (dd, $J=7.2\text{Hz}$, $J=7.2\text{Hz}$, 1H, H-7), 4.22-4.20 (dd, $J=6.6\text{Hz}$, $J=3.7\text{Hz}$, 1H, H-8), 3.98-3.96 (m, 1H, H-9), 2.44-2.41 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H, H-2), 2.20-2.16 (dt, $J=6.8\text{Hz}$, $J=6.8\text{Hz}$, 2H, H-4), 1.82-1.78 (tt, $J=7.3\text{Hz}$, $J=7.3\text{Hz}$, 2H, H-3), 1.56-1.53 (m, 1H, H-11a), 1.40-1.36 (m, 3H, H-10, H-11b), 0.92-0.89 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H, H-12).

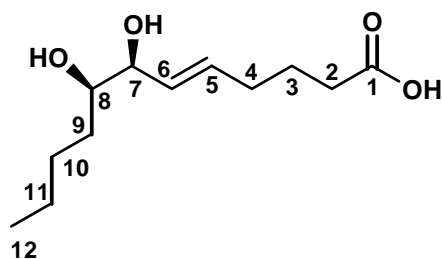
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 171.61 (C-1), 154.40 (C-13), 137.09 (C-5), 126.61 (C-6), 114.42 (C-CN), 83.61 (C-8), 77.80 (C-7), 69.99 (C-9), 48.34 (C-14), 33.77 (C-10), 32.59 (C-2), 31.26 23.36 (C-3), 18.70 (C-11), 13.85 (C-12).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3465 (br), 2956 (m), 2924 (vs), 2853 (s), 1792 (vs), 1751 (vs), 1378 (w), 1177 (s), 1144 (vs), 1050 (vs), 970 (m), 771 (w).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 312 (1) [M^+], 195 (32), 182 (12), 151 (8), 138 (16), 125 (16), 110 (24), 96 (68), 83 (100), 73 (40), 67 (20), 55 (100).

HR-MS ($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}$, M^+): ber. 312.1447, gef. 312.1450.

(E)-(7S,8R)-7,8-Dihydroxy-dodec-5-ensäure (144)

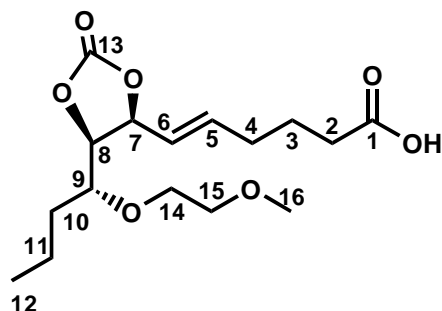


Macrolacton **140** (10.0 mg, 0.039 mmol) wurden mit 10 ml eines Phosphatpuffers (pH 7.4) und 20.0 mg einer Schweineleber-Esterase auf Polymer versetzt und 6 h bei RT gerührt. Nach Extraktion mit EE resultierte quantitativ das Diol **144**.

R_f = 0.40 (SiO_2 , CH/MTBE 1:10).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.72-5.68 (m, 1H, H-5), 5.50-5.46 (m, 1H, H-6), 5.61-5.58 (m, 1H, H-7), 2.80-2.78 (m, 1H, H-8), 2.65-2.63 (br, 2H, H-2), 2.17-2.11 (m, 2H, H-4), 1.75-1.72 (m, 2H, H-3), 1.48-1.40 (m, 6H, H-9, H-10, H-11), 0.96-0.92 (m, 3H, H-12).

7,8-Carbonat geschütztes (E)-(7R,8S,9S)-7,8-Dihydroxy-9-(2-methoxyethoxy)-dodec-5-ensäure (145)



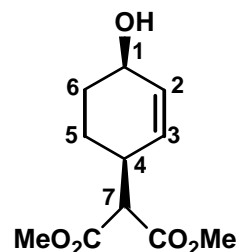
Unter N_2 wurde Hydroxysäure **139** (10.0 mg, 0.037 mmol) in 1 ml CH_2Cl_2 vorgelegt, Diisopropylethylamin (7.2 mg, 0.055 mmol) und MEMCl (6.8 mg, 0.055 mmol) wurden dazugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei RT über Nacht gerührt, eingengt und

flashchromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/MTBE 1:1 bis 1:4. Ausbeute: 7.1 mg (58 %) einer gelblichen Flüssigkeit.

$R_f = 0.40$ (SiO₂, CH/MTBE 1:2).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.94-5.91 (dt, $J=15.3\text{Hz}$, $J=6.7\text{Hz}$, 1H, H-5), 5.58-5.54 (dd, $J=15.4\text{Hz}$, $J=7.9\text{Hz}$, 1H, H-6), 5.08-5.05 (dd, $J=7.2\text{Hz}$, $J=7.2\text{Hz}$, 1H, H-7), 4.22-4.20 (dd, $J=6.6\text{Hz}$, $J=3.7\text{Hz}$, 1H, H-8), 3.97 (br, 1H, H-9), 3.79-3.77 (t, $J=4.5\text{Hz}$, 2H, H-14), 3.57-3.55 (t, $J=4.5\text{Hz}$, 2H, H-15), 3.39 (s, 3H, H-16), 2.37-2.35 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H, H-2), 2.19-2.09 (m, 2H, H-4), 1.80-1.76 (tt, $J=7.1\text{Hz}$, $J=7.1\text{Hz}$, 2H, H-3), 1.40-1.35 (m, 2H, H-11), 1.23 (br, 2H, H-10), 0.96-0.92 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H, H-12).

14.3 Versuchsvorschriften zu Kapitel II

2-((1*S*,4*R*)-4-Hydroxy-cyclohex-2-enyl)-malonsäuredimethylester (174)

Unter N₂ wurde 60 %iges NaH (26.2 mg, 1.09 mmol) in 13 ml abs. THF vorgelegt und mit Dimethylmalonat (126.9 mg, 0.962 mmol) versetzt. Nach Beenden der Wasserstoff-Entwicklung wurde das Reaktionsgemisch mit Acetat **172** (100 mg, 0.641 mmol), Triphenylphosphin (33.6 mg, 20 mol%) und Palladium(II)acetat (7.2 mg, 5 mol%) versetzt und 16 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend in 10 ml gesättigter, wässriger NaCl aufgenommen und dreimal mit 10 ml MTBE extrahiert. Die organische Phase wurde nach dem Trocknen über MgSO₄ eingeeengt, und der Rückstand flash-chromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/EE, 3:1, 1:1). Ausbeute: 101.3 mg (70 %), gelbliches Öl.

R_f = 0.68 (SiO₂, CH/MTBE 1:3)

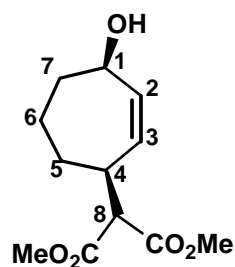
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.89-5.86 (dt, *J*=10.0Hz, *J*=2.6Hz, 1H, H-2), 5.70-5.68 (dd, *J*=10.0Hz, *J*=1.1Hz, 1H, H-3), 4.13 (br, 1H, H-1), 3.73 (s, 6H, H-Me), 3.36-3.34 (d, *J*=8.8Hz, 1H, H-7), 2.83-2.82 (dt, *J*=8.0Hz, *J*=1.8Hz, 1H, H-4), 1.88-1.84 (m, 1H, H-6a), 1.77-1.73 (m, 1H, H-6b), 1.68-1.65 (m, 1H, H-5a), 1.60-1.55 (m, 1H, H-5b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 168.80 (C_q), 168.72 (C_q), 131.12 (C-2), 131.05 (C-3), 63.78 (C-1), 55.94 (C-7), 52.58 (C-Me), 52.56 (C-Me), 41.16 (C-4), 29.98 (C-6), 21.79 (C-5).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3393 (m), 3028 (w), 2952 (m), 2871 (w), 1732 (vs), 1435 (s), 1267 (s), 1150 (vs), 1020 (m), 739 (m).

MS (EI, 100 °C): *m/z* (%) = 227 (<1) [M⁺], 209 (8), 150 (48), 133 (40), 119 (32), 101 (28), 96 (100), 79 (30), 67 (12), 59 (14).

HR-MS (C₁₁H₁₅O₅, M⁺): ber. 227.0919, gef. 227.0915

2-((1*S*,4*R*)-4-Hydroxy-cyclohept-2-enyl)-dimethylmalonsäureester (175)

Unter N₂ wurde 60 %iges NaH (21.1 mg, 0.877 mmol) in 10 ml abs. THF vorgelegt und mit Dimethylmalonat (115.8 mg, 0.877 mmol) versetzt. Nach Beenden der Wasserstoff-Entwicklung wurde das Reaktionsgemisch mit Acetat **173** (100 mg, 0.585 mmol), Triphenylphosphin (45.9 mg, 20 mol%) und Palladium(II)acetat (9.87 mg, 0.044 mmol) versetzt und 16 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend in 10 ml H₂O gequentscht und mit 2mal 20 ml MTBE extrahiert. Die organische Phase wurde nach dem Trocknen über MgSO₄ eingengt, und der Rückstand flash-chromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/EE, 3:1). Ausbeute: 109.1 mg (77 %), gelbliches Öl.

R_f = 0.1 (SiO₂, Pentan/MTBE 3:1)

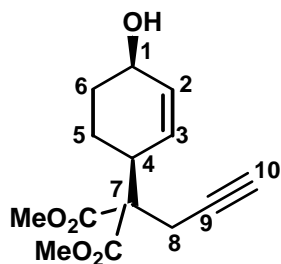
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.75-5.72 (d, *J*=11.5Hz, 1H, H-2), 5.50-5.48 (d, *J*=10.9Hz, 1H, H-3), 4.42-4.40 (d, *J*=9.8Hz, 1H, H-1), 3.69 (s, 6H, H-Me), 3.40-3.39 (d, *J*=8.0Hz, 1H, H-8), 2.87 (br, 1H, H-4), 2.30 (br, 1H, H-OH), 1.97-1.95 (m, 1H, H-7a), 1.79-1.77 (m, 1H, H-7b), 1.67-1.62 (m, 1H, H-5a), 1.56-1.48 (m, 2H, H-5b, H-6a), 1.28-1.20 (m, 1H, H-6b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 169.14 (2C, C_q), 138.86 (C-2), 130.23 (C-3), 71.95 (C-1), 56.91 (C-8), 52.57 (C-Me), 52.55 (C-Me), 39.68 (C-4), 36.02 (C-7), 30.74 (C-5), 22.71 (C-6).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3366 (m), 2954 (m), 2923 (vs), 28.53 (s), 1732 (vs), 1436 (m), 1227 (s), 1150 (m), 1020 (m), 797 (m).

MS (EI, 100 °C): *m/z* (%) = 227 (16) [M⁺], 208 (8), 176 (24), 164 (36), 149 (56), 132 (72), 110 (100), 105 (36), 91 (32), 81 (52), 67 (36), 55 (56).

HR-MS (C₁₁H₁₅O₅, M⁺): ber. 227.0919, gef. 227.0931.

2-((1*R*,4*S*)-4-Hydroxy-cyclohex-2-enyl)-2-prop-2-ynyl-malonsäuredimethylester (176)

Unter N₂ wurde NaH (60 %) (31.3 mg, 1.302 mmol) in 7 ml absolutem THF vorgelegt und mit Malonat **174** (200 mg, 0.877 mmol) versetzt. Nach Beenden der Wasserstoff-Entwicklung wurde Propargylbromid (271.8 mg, 2.843 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei RT gerührt und anschließend mit 10 ml 10 %iger HCl gequentscht. Die organische Phase wurde nach dem Trocknen über MgSO₄ eingengt, und der Rückstand flash-chromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/EE, 2:1). Ausbeute: 217.0 mg (93 %), weißlicher Feststoff.

R_f = 0.32 (SiO₂, CH/MTBE 3:2)

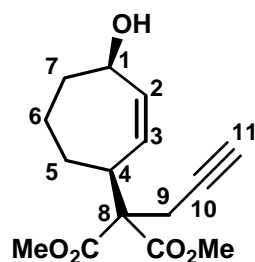
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.98-5.96 (d, *J*=10.3Hz, 1H, H-2), 5.91-5.89 (dt, *J*=10.1Hz, *J*=1.1Hz, 1H, H-3), 4.11 (br, 1H, H-1), 3.77 (s, 3H, H-Me), 3.73 (s, 3H, H-Me), 3.05 (br, 1H, H-4), 2.94-2.90 (dd, *J*=17.3Hz, *J*=2.5Hz, 1H, H-8a), 2.87-2.84 (dd, *J*=17.3Hz, *J*=2.5Hz, 1H, H-8a), 2.04-2.03 (t, *J*=2.6Hz, 1H, H-10), 1.90-1.88 (m, 1H, H-6a), 1.72-1.68 (m, 2H, H-5a, H-6b), 1.61-1.56 (m, 1H, H-5b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.10 (C_q), 169.86 (C_q), 131.91 (C-2), 129.81 (C-3), 79.14 (C-9), 71.73 (C-7), 62.94 (C-1), 52.78 (C-Me), 52.95 (C-Me), 39.15 (C-4), 30.65 (C-6), 22.74 (C-8), 18.47 (C-5).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3287 (m), 3034 (w), 2953 (m), 2874 (w), 1730 (vs), 1436 (s), 1270 (s), 1229 (s), 1202 (s), 1074 (m), 736 (m).

MS (EI, 100 °C): *m/z* (%) = 266 (1) [M⁺], 247 (32), 207 (12), 188 (24), 171 (36), 147 (36), 139 (40), 129 (76), 96 (100), 91 (36), 79 (36), 59 (28).

HR-MS (C₁₄H₁₈O₅, M⁺): ber. 266.1154, gef. 266.1155.

2-((1*R*,4*S*)-4-Hydroxy-cyclohept-2-enyl)-2-prop-2-ynyl-dimethylmalonsäureester (177)

Unter N₂ wurde NaH (60 %) (15.9 mg, 0.661 mmol) in 10 ml absolutem THF vorgelegt und mit Malonat **175** (100 mg, 0.413 mmol) versetzt. Nach Beenden der Wasserstoff-Entwicklung wurde Propargylbromid (143.7 mg, 1.239 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei RT gerührt und anschließend mit 10 ml 10 %iger HCl gequentscht. Die organische Phase wurde nach dem Trocknen über MgSO₄ eingengt, und der Rückstand flash-chromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/EE, 3:1). Ausbeute: 72.1 mg (62 %), gelber Feststoff.

R_f = 0.21 (SiO₂, CH/MTBE 3:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.74-5.72 (d, *J*=11.4Hz, 1H, H-2), 5.63-5.61 (dt, *J*=11.4Hz, *J*=2.1Hz, 1H, H-3), 4.51-4.48 (d, *J*=10.3Hz, 1H, H-1), 3.71 (s, 6H, H-Me), 3.04-3.01 (m, 1H, H-4), 2.80 (s, 2H, H-9), 2.01-1.99 (m, 2H, H-7a, H-11), 1.79-1.72 (m, 3H, H-6, H-7b), 1.48-1.46 (dt, *J*=11.5Hz, *J*=11.5Hz, 1H, H-5a), 1.10-1.07 (dt, *J*=12.5Hz, *J*=12.5Hz, 1H, H-5b).

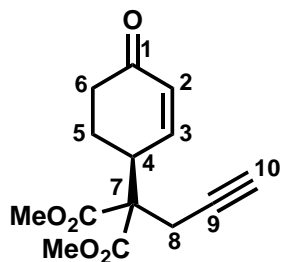
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.17 (C_q), 170.11 (C_q), 138.82 (C-2), 129.16 (C-3), 79.13 (C-1), 71.70 (C-11) 71.66 (C_q-8), 60.29 (C-10), 52.72 (C-Me), 52.64 (C-Me), 43.16 (C-4), 35.86 (C-7), 28.98 (C-5), 28.13 (C-6), 23.45 (C-9).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3286 (m), 3030 (w), 2927 (m), 2854 (w), 1729 (vs), 1436 (s), 1275 (s), 1216 (vs), 1206 (vs), 1028 (s), 688 (m).

MS (EI, 100 °C): *m/z* (%) = 263 (100) [M⁺ - H₂O], 203 (84), 171 (32), 143 (28), 110 (28), 93 (76), 81 (48), 69 (84), 57 (32).

HR-MS (C₁₅H₁₉O₅, M⁺ - H₂O): ber. 263.1283, gef. 263.1288.

2-((S)-4-Oxo-cyclohex-2-enyl)-2-prop-2-ynyl-malonsäuredimethylester (178)



Alkohol **176** (200 mg, 0.752 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (7.5 ml) gelöst, und unter Rühren wurde Dess-Martin-Periodinan (350.8 mg, 0.827 mmol) zugegeben. Nach 20 min wurde die Reaktionsmischung mit 10 ml Et_2O und mit 5 ml NaOH (1.3 M) versetzt und weitere 10 min gerührt. Das 2-Phasen-Gemisch wurde anschließend 2mal mit 10 ml NaOH (1.3 M) und einmal mit 10 ml H_2O extrahiert. Die organische Phase wurde nach dem Trocknen über MgSO_4 eingengt und flash-chromatographisch gereinigt (SiO_2 CH/EE, 3:2). Ausbeute: 189.0 mg (95 %), weißlicher Feststoff.

$R_f = 0.45$ (SiO_2 , CH/MTBE 1:1)

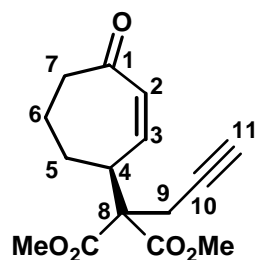
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.09-7.07 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H, H-2), 5.96-5.94 (dd, $J=10.2\text{Hz}$, $J=1.1\text{Hz}$, 1H, H-3), 3.75 (s, 3H, H-Me), 3.69 (s, 3H, H-Me), 3.44-3.41 (dt, $J=11.4\text{Hz}$, $J=1.4\text{Hz}$, 1H, H-4), 2.93-2.89 (dd, $J=17.6\text{Hz}$, $J=1.9\text{Hz}$, 1H, H-8a), 2.86-2.82 (dd, $J=17.7\text{Hz}$, $J=1.8\text{Hz}$, 1H, H-8a), 2.50-2.47 (dt, $J=16.6\text{Hz}$, $J=1.3\text{Hz}$, 1H, H-6a), 2.41-2.37 (dt, $J=16.5\text{Hz}$, $J=4.4\text{Hz}$, 1H, H-6b), 2.10-2.07 (m, 1H, H-5a), 2.06 (s, 1H, H-10), 1.69-1.66 (ddd, $J=26.7\text{Hz}$, $J=11.9\text{Hz}$, $J=4.1\text{Hz}$, 1H, H-5b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 198.63 (C-1), 169.55 (C_q), 169.07 (C_q), 151.19 (C-2), 129.41 (C-3), 78.05 (C-10), 72.74 (C-9), 59.49 (C-7), 53.11 (C-Me), 52.89 (C-Me), 39.14 (C-4), 37.38 (C-6), 24.45 (C-5), 22.73 (C-8).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3282 (m), 3040 (w), 2955 (m), 2848 (w), 1731 (vs), 1684 (vs), 1436 (m), 1272 (s), 1223 (vs), 1205 (vs), 1060 (m), 744 (w).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 265 (4) [M^+], 233 (12), 205 (100), 193 (48), 177 (28), 170 (56), 149 (52), 145 (60), 117 (52), 95 (48), 91 (40), 77 (36), 59 (50).

HR-MS ($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_5$, M^+): ber. 265.1076, gef. 265.1072.

2-((S)-4-Oxo-cyclohept-2-enyl)-2-prop-2-ynyl-dimethylmalonsäureester (179)


Alkohol **177** (50 mg, 0.178 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (4 ml) gelöst, und unter Rühren wurde Dess-Martin-Periodinan (83.3 mg, 15 %ige Lösung in CH_2Cl_2 , 0.196 mmol) zugegeben. Nach 20 min wurde die Reaktionsmischung mit 5 ml Et_2O und mit 2.5 ml NaOH (1.3 M) versetzt und weitere 10 min gerührt. Das 2-Phasen-Gemisch wurde anschließend 2mal mit 10 ml NaOH (1.3 M) und einmal mit 10 ml H_2O extrahiert. Die organische Phase wurde nach dem Trocknen über MgSO_4 eingengt und ergaben einen beigen Feststoff als Produkt. Ausbeute: 46.2 mg (94 %).

$R_f = 0.64$ (SiO_2 , CH/MTBE 1:2)

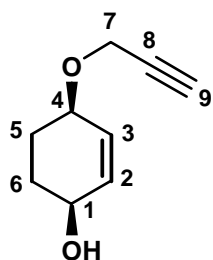
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 6.72-6.68 (dd, $J=12.2\text{Hz}$, $J=4.0\text{Hz}$, 1H, H-3), 6.02-5.99 (dd, $J=12.2\text{Hz}$, $J=2.0\text{Hz}$, 1H, H-2), 3.77 (s, 3H, H-Me), 3.75 (s, 3H, H-Me), 3.46-3.43 (m, 1H, H-4), 2.98-2.94 (dd, $J=17.5\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 1H, H-9a), 2.91-2.87 (dd, $J=17.6\text{Hz}$, $J=2.5\text{Hz}$, 1H, H-9b), 2.61-2.58 (m, 2H, H-7), 2.08-2.07 (t, $J=2.6\text{Hz}$, 1H, H-11), 2.05-2.02 (m, 1H, H-5a), 1.90-1.88 (m, 1H, H-6a), 1.80-1.78 (m, 1H, H-6b), 1.47-1.43 (m, 1H, H-5b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 203.72 (C-1), 169.85 (C_q), 169.63 (C_q), 145.87 (C-3), 131.95 (C-2), 78.42 (C-11), 72.54 (C-10), 60.03 (C-8), 53.06 (C-Me), 52.98 (C-Me), 42.18 (C-7), 42.03 (C-4), 27.50 (C-5), 23.31 (C-9), 20.50 (C-6).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3277 (m), 3004 (w), 2953 (m), 2871 (w), 1729 (vs), 1668 (s), 1434 (m), 1275 (m), 1206 (s), 1065 (m), 669 (w).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 279 (2) [M^+], 219 (96), 207 (40), 187 (28), 159 (72), 131 (76), 108 (100), 91 (44), 81 (48), 59 (40).

HR-MS ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_5$, M^+): ber. 279.1232, gef. 279.1228.

(1*S*,4*R*)-4-Prop-2-inoyl-cyclohex-2-enol (182)

4-Hydroxycyclohex-2-enylacetat **172** (200.0 mg, 1.280 mmol) wurde vor der Umsetzung 30 min am Hochvakuum erneut getrocknet, dann in absolutem THF (13.0 ml) unter N₂ gelöst und mit Propargylbromid (229 mg, 1.920 mmol) und Natriumhydrid (2.0 g, 3.572 mmol) versetzt. Nach Beendigung der H₂-Entwicklung wurden 9 ml DMF zugegeben. Die

Reaktionsmischung wurde 20 h bei 80 °C gerührt, anschließend mit 20 ml H₂O versetzt und mit 5mal 20 ml MTBE extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, eingeengt, in 100 ml Methanol aufgenommen und mit 0.2 equiv. Kaliumcyanat versetzt. Nach 16 h Rühren bei RT konnte die komplette Entschützung festgestellt werden. Das Reaktionsgemisch wurde in 10 ml gesättigter, wässriger NaCl aufgenommen und solange mit EE extrahiert, bis die DC-Probe negativ ausfiel. Die organische Phase wurde nach dem Trocknen über MgSO₄ eingeengt und der Rückstand flash-chromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/EE, 1:1, 1:2). Ausbeute: 68.0 mg (35 %), über zwei Stufen, gelbliches Öl.

R_f = 0.17 (SiO₂, CH/MTBE 1:1)

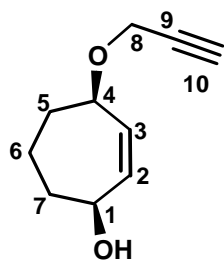
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.93-5.88 (m, 2H, H-2, H-3), 4.25-4.21 (dd, *J*=5.9Hz, *J*=2.3Hz, 2H, H-7), 4.14 (br, 1H, H-4), 4.03 (br, 1H, H-1), 2.43-2.42 (t, *J*=2.3Hz, 1H, H-9), 1.86-1.76 (m, 4H, H-5, H-6).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 133.42 (C-3), 129.84 (C-2), 80.12 (C-1), 74.29 (C-8), 71.31 (C-9), 65.47 (C-4), 55.76 (C-7), 28.32 (C-6), 24.46 (C-5).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3291 (br), 3030 (w), 2946 (m), 28.56 (w), 1724 (m), 1439 (m), 1392 (m), 1245 (m), 1057 (vs), 950 (s), 736 (m).

MS (EI, 100 °C): *m/z* (%) = 151 (2) [M⁺], 133 (8), 124 (12), 113 (20), 108 (20), 96 (100), 85 (36), 79 (36), 67 (48), 55 (40).

HR-MS (C₉H₁₁O₂, M⁺): ber. 151.0759, gef. 151.0753.

(1*S*,4*R*)-4-Prop-2-inoyl-cyclohept-2-enol (183)

Acetat **181** (54 mg, 0.259 mmol) wurde in 50 ml Methanol aufgenommen und mit 0.2 equiv. Kaliumcyanid versetzt. Nach 16 h Rühren bei RT konnte die komplette Entschützung festgestellt werden. Das Reaktionsgemisch wurde in 10 ml gesättigter, wässriger NaCl aufgenommen und solange mit EE extrahiert, bis die DC-Probe negativ ausfiel. Die organische Phase wurde nach dem Trocknen über MgSO₄ eingengt, und der Rückstand über eine kurze Kieselgelsäule mit MTBE filtriert. Ausbeute: 40.8 mg (96 %), gelbliches Öl.

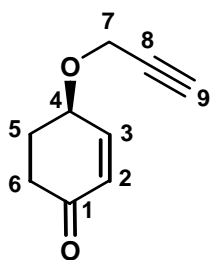
$R_f = 0.20$ (SiO₂, CH/MTBE 1:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.85-5.82 (dd, $J=13.1\text{Hz}$, $J=1.3\text{Hz}$ 1H, H-3), 5.79-5.75 (dd, $J=14.3\text{Hz}$, $J=1.2\text{Hz}$, 1H, H-2), 4.31-4.30 (br, 1H, H-1), 4.19-4.11 (m, 3H, H-4, H-8), 2.42-2.41 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 1H, H-10), 2.06-2.04 (m, 1H, H-7a), 1.88-1.84 (m, 2H, H-5a, H-7b), 1.79-1.77 (m, 1H, H-5b), 1.66-1.54 (m, 2H, H-6).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3389 (br), 3293 (br), 3031 (w), 2930 (s), 2856 (m), 1720 (w), 1444 (w), 1381 (w), 1265 (w), 1091 (vs), 1056 (vs), 1029 (vs), 679 (m).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 149 (4) [M⁺-H₂O], 137 (8), 109 (16), 95 (36), 81 (100), 69 (52), 57 (48).

HR-MS (C₁₀H₁₃O, M⁺-H₂O): ber. 149.096, gef. 149.0961.

(*R*)-4-Prop-2-inoyl-cyclohex-2-enon (184)

Alkohol **182** (60 mg, 0.395 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (4 ml) gelöst, und unter Rühren wurde Dess-Martin-Periodinan (184 mg, 0.434 mmol) zugegeben. Nach 20 min wurde die Reaktionsmischung mit 5 ml Et₂O und mit 2.5 ml NaOH (1.3 M) versetzt und weitere 10 min gerührt. Das 2-Phasen-Gemisch wurde anschließend 2mal mit 10 ml NaOH (1.3 M) und einmal mit 25 ml

H₂O extrahiert. Die organische Phase wurde nach dem Trocknen über MgSO₄ eingengt, und der Rückstand flash-chromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/MTBE 4:3). Ausbeute: 48.0 mg (81 %), gelbliches Öl.

R_f = 0.60 (SiO₂, CH/MTBE 1:1)

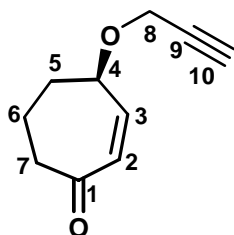
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.96-6.93 (dd, *J*=10.3Hz, *J*=0.8Hz, 1H, H-3), 5.99-5.97 (d, *J*=10.3Hz, 1H, H-2), 4.43-4.40 (m, 1H, H-4), 4.27-4.25 (dd, *J*=7.5, *J*=2.3, 2H, H-7), 2.60-2.57 (m, 1H, H-6a), 2.48-2.47 (t, *J*=2.3Hz, 1H, H-9), 2.37-2.31 (m, 2H, H-5a, H-6b), 2.98-2.00 (m, 1H, H-5b).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3261 (br), 3041 (w), 2923 (s), 2853 (m), 1677 (vs), 1554 (w), 1382 (m), 1248 (m), 1088 (vs), 864 (s).

MS (EI, 100 °C): *m/z* (%) = 150(2) [M⁺], 122 (36), 111 (32), 94 (28), 83 (100), 67 (16), 55 (56).

HR-MS (C₉H₁₀O₂, M⁺): ber. 150.0681, gef. 150.0682.

(*R*)-4-Prop-2-inoyl-cyclohept-2-enon (185)



Alkohol **183** (130 mg, 0.783 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (10 ml) gelöst und unter Rühren wurde Dess-Martin-Periodinan (663.9 mg, 1.566 mmol) zugegeben. Nach 20 min wurde die Reaktionsmischung mit 5 ml Et₂O und mit 2.5 ml NaOH (1.3 M) versetzt und weitere 10 min gerührt. Das 2-Phasen-Gemisch wurde anschließend 2mal mit 10 ml

NaOH (1.3 M) und einmal mit 25 ml H₂O extrahiert. Die organische Phase wurde nach dem Trocknen über MgSO₄ eingengt und der Rückstand flash-chromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/MTBE 4:1). Ausbeute: 85.0 mg (62 %), gelbliches Öl.

R_f = 0.26 (SiO₂, CH/MTBE 4:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.62-6.58 (dd, $J=12.5\text{Hz}$, $J=3.3\text{Hz}$, 1H, H-3), 6.03-5.99 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H, H-2), 4.45-4.41 (m, 1H, H-4), 4.25-4.24 (d, $J=2.2$, 2H, H-8), 2.65-2.50 (m, 2H, H-7), 2.46-2.45 (t, $J=2.2\text{Hz}$, 1H, H-10), 2.25-2.17 (m, 2H, H-5), 1.85-1.82 (m, 2H, H-6).

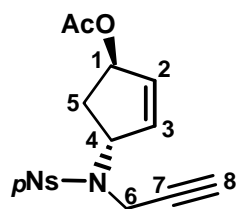
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 203.29 (C-1), 146.79 (C-3), 131.02 (C-2), 79.38 (C-4), 76.35 (C-10), 74.89 (C_q-9), 56.40 (C-8), 42.72 (C-5), 31.15 (C-7), 18.19 (C-6).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3267 (br), 3026 (w), 2941 (w), 2869 (w), 1669 (vs), 1451 (w), 1264 (w), 1083 (vs), 905 (w), 797 (w).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 164 (2) [M⁺], 145 (2), 135 (8), 125 (12), 108 (64), 97 (24), 79 (60), 67 (28), 55 (100).

HR-MS (C₁₀H₁₂O₂, M⁺): ber. 164.0837, gef. 164.0833.

(1*R*,4*R*)-4-[(4-Nitro-benzensulfonyl)-prop-2-ynyl-amino]-cyclopent-2-enylacetat (188)



Hydroxyacetat **186** (200 mg, 1.408 mmol) wurde in absolutem THF (14 ml) unter N₂ vorgelegt und nosylgeschütztes Propargylamin (473.1 mg, 2.112 mmol) und Triphenylphosphin (737.8 mg, 2.816 mmol) wurden zugesetzt. DIAD (497.7 mg, 2.464 mmol) wurde langsam zugetropft, und die gelbliche Reaktionsmischung wurde während 18h bei RT

gerührt. Nach dem Entfernen aller flüchtigen Bestandteile im Vakuum wurde der Rückstand in 20 ml gesättigter, wässriger NaCl aufgenommen, mit 10 ml 1.3 M NaOH versetzt und dreimal mit je 20 ml MTBE extrahiert. Die organische Phase wurde nach dem Trocknen über MgSO₄ eingengt und der Rückstand 2mal flash-chromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/MTBE, 3:1, 1:1 und SiO₂ CH/MTBE, 3:1). Ausbeute: 389 mg (76 %), hellgelber Feststoff.

R_f = 0.02 (SiO₂, CH/MTBE 3:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.37-8.35 (d, *J*=8.8Hz, 2H, nos. H), 8.13-8.11 (d, *J*=8.8Hz, 2H, nos. H), 6.12-6.11 (dt, *J*=8.6Hz, *J*=2.3Hz, 1H, H-3), 5.88-5.87 (dd, *J*=5.4Hz, *J*=1.1Hz, 1H, H-2), 5.76-5.75 (m, 1H, H-1), 5.33-5.32 (m, 1H, H-4), 4.11-4.07 (dd, *J*=18.6Hz, *J*=2.3Hz, 1H, H-6a), 3.95-3.91 (dd, *J*=19.6Hz, *J*=2.2Hz, 1H, H-6b), 2.29-2.23 (ddd, *J*=16.0Hz, *J*=7.0, *J*=3.1Hz, 1H, H-5a), 2.14-2.13 (t, *J*=2.1Hz, 1H, H-8), 2.08-2.03 (ddd, *J*=15.1Hz, *J*=8.0Hz, *J*=2.9Hz, 1H, H-5b), 2.02 (s, 3H, H-Ac).

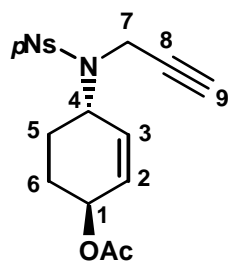
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.82 (ac. C_q), 150.23 (nos. C_q), 146.08 (nos. C_q), 135.55 (C-3), 135.32 (C-2), 128.91 (2C, nos. C), 124.27 (2C, nos. C), 78.53 (C-8), 78.14 (C-4), 73.78 (C-7), 63.46 (C-1), 34.84 (C-6), 32.90 (C-5), 21.09 (ac. C).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3283 (m), 3106 (w), 2924 (m), 2853 (w), 1730 (vs), 1527 (vs), 1347 (vs), 1235 (vs), 1162 (vs), 1018 (vs), 735 (vs).

MS (EI, 100 °C): *m/z* (%) = 364 (1) [M⁺], 321 (16), 305 (72), 239 (16), 136 (16), 122 (14), 118 (100), 106 (8), 91 (28), 81 (10).

HR-MS (C₁₆H₁₆N₂O₆S, M⁺): ber. 364.0729, gef. 364.0724

(1*S*,4*S*)-4-[(4-Nitro-benzensulfonyl)-prop-2-ynyl-amino]-cyclohex-2-enylacetat (189)



4-Hydroxycyclohex-2-enylacetat **172** (278 mg, 1.782 mmol) wurde in absolutem THF (18 ml) unter N₂ vorgelegt und nosylgeschütztes Propargylamin (600 mg, 2.673 mmol) und Triphenylphosphin (936 g, 3.572 mmol) wurden zugesetzt. DIAD (632 mg, 3.126 mmol) wurde langsam zugetropft, und die gelbliche Reaktionsmischung wurde während 18h bei RT gerührt. Nach dem Entfernen aller flüchtigen Bestandteile im Vakuum wurde der Rückstand flash-chromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/MTBE, 3:1 - 1:1). Ausbeute: 545 mg (87 %), hellgelber Feststoff.

R_f = 0.29 (SiO₂, CH/MTBE 3:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.36-8.35 (d, *J*=8.8Hz, 2H, nos. H), 8.14-8.12 (d, *J*=8.8Hz, 2H, nos. H), 5.86 (dd, *J*=9.7Hz, *J*=1.2Hz 1H, H-3), 5.55-5.53 (dd, *J*=10.3Hz, *J*=1.2Hz, 1H, H-2), 5.33-5.32 (m, 1H, H-4), 4.64-4.63 (m, 1H, H-1), 4.18-4.14 (dd, *J*=18.5Hz, *J*=2.2Hz, 1H, H-7a), 4.00-3.96 (dd, *J*=18.5, *J*=2.2, 1H, H-7b), 2.17 (s, 1H, H-9), 2.17-2.16 (m, 1H, H-6a), 2.05 (s, 3H, H-Ac), 1.93-1.90 (m, 2H, H-5), 1.62-1.58 (m, 1H, H-6b).

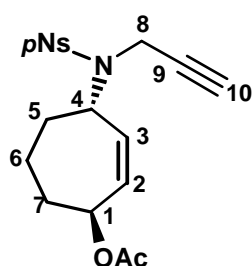
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.63 (ac. C_q), 150.17 (nos. C_q), 146.58 (nos. C_q), 133.56 (C-3), 130.00 (C-2), 128.78 (2C, nos. C), 124.26 (2C, nos. C), 79.07 (C-9), 73.53 (C-8), 68.37 (C-4), 55.44 (C-1), 33.09 (C-7), 28.01 (C-6), 26.58 (C-5), 21.21 (ac. C)

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3106 (w), 2920 (s), 2850 (m), 1726 (s), 1527 (vs), 1347 (vs), 1163 (vs), 1027 (vs), 733 (vs).

MS (EI, 100 °C): *m/z* (%) = 318 (12) [M⁺-HOAc], 293 (16), 253 (20), 192 (20), 150 (68), 132 (56), 122 (100), 96 (44), 91 (12), 79 (66).

HR-MS (C₁₅H₁₄N₂O₄S, M⁺-HOAc): ber. 318.0674, gef. 318.0674

(1*S*,4*S*)-4-[(4-Nitro-benzensulfonyl)-prop-2-ynyl-amino]-cyclohept-2-enylacetat (190)



4-Hydroxycyclohept-2-enylacetat **173** (1.0 g, 5.881 mmol) wurde in absolutem THF (150 ml) unter N₂ vorgelegt und nosylgeschütztes Propargylamin (1.975 g, 8.82 mmol) und Triphenylphosphin (3.081 g, 11.765 mmol) wurden zugesetzt. DEAD (1.791 g, 10.031 mmol) wurde langsam zugetropft, und die gelbliche Reaktionsmischung wurde während 18h bei RT gerührt. Nach dem Entfernen aller flüchtigen Bestandteile im Vakuum wurde der Rückstand flash-chromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/MTBE, 3:1, 2:1). Ausbeute: 1.730g (81 %), beiger Feststoff.

R_f = 0.35 (SiO₂, CH /MTBE 3:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.35-8.33 (d, *J*=8.8Hz, 2H, nos. H), 8.10-8.09 (d, *J*=8.8Hz, 2H, nos. H), 5.77-5.73 (dd, *J*=12.1Hz, *J*=2.8Hz, 1H, H-3), 5.51-5.49 (d (br), *J*=12.0Hz, 1H, H-2), 5.39 (br, 1H, H-4), 4.68-4.66 (dt, *J*=11.5Hz, *J*=2.1Hz, 1H, H-1), 4.21–4.17 (dd, *J*=18.5Hz, *J*=2.2Hz, 1H, H-8a), 4.08-4.04 (dd, *J*=18.5Hz, *J*=2.2Hz, 1H, H-8b), 2.16 (s, 1H, H-10), 2.06 (s, 3H, H-Ac), 1.94-1.92 (m, 1H, H-7a), 1.87-1.78 (m, 4H, H-5, H-6a, H-7b), 1.70-1.69 (m, 1H, H-6b).

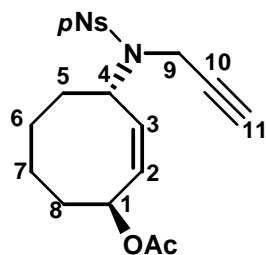
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.26 (ac. C_q), 150.14 (nos. C_q), 146.54 (nos. C_q), 134.59 (C-3), 132.46 (C-2), 128.75 (2C, nos. C), 124.23 (2C, nos. C), 78.87 (C-10), 73.57 (C-9), 70.38 (C-4), 58.77 (C-1), 33.52 (C-8), 31.85 (C-5), 31.10 (C-7), 21.22 (ac. C), 20.42 (C-6).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3286 (m), 3106 (w), 2942 (m), 2870 (w), 1731 (s), 1530 (vs), 1350 (vs), 1243 (vs), 1164 (vs), 1026 (s), 736 (s).

MS (EI, 100 °C): *m/z* (%) = 318 (12) [M⁺-HOAc], 293 (16), 253 (20), 192 (20), 150 (68), 132 (56), 122 (100), 96 (44), 91 (12), 79 (66).

HR-MS (C₁₈H₂₀N₂O₆S, M⁺): ber. 392.1042, gef. 392.1058.

(1*R*,4*R*)-4-[(4-Nitro-benzensulfonyl)-prop-2-ynyl-amino]-cyclooct-2-enylacetat (**191**)



4-Hydroxycyclooct-2-enylacetat **187** (500 mg, 2.717 mmol) wurde in absolutem THF (27 ml) unter N₂ vorgelegt, und nosylgeschütztes Propargylamin (913 mg, 4.076 mmol) und Triphenylphosphin (1423.7 mg, 5.434 mmol) wurden zugesetzt. DIAD (960.5 mg, 4.755 mmol) wurde langsam zugetropft, und die gelbliche Reaktionsmischung wurde während 18 h bei RT gerührt. Nach dem Entfernen aller flüchtigen Bestandteile im Vakuum wurde der Rückstand in 20 ml gesättigter, wässriger NaCl aufgenommen und dreimal mit je 20 ml MTBE extrahiert. Die organische Phase wurde nach dem Trocknen über MgSO₄ eingengt und der Rückstand flash-chromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/MTBE, 4:1). Ausbeute: 763 mg (69 %), hellgelber Feststoff.

$R_f = 0.38$ (SiO₂, CH/MTBE 3:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.34-8.33 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, nos. H), 8.11-8.09 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, nos. H), 5.83-5.82 (dt, $J=8.3$ Hz, $J=6.3$ Hz, 1H, H-4), 5.57-5.55 (dd, $J=12.1$ Hz, $J=6.3$ Hz, 1H, H-3), 5.46-5.45 (dd, $J=12.2$ Hz, $J=5.8$ Hz, 1H, H-2), 4.85-4.82 (dt, $J=12.7$ Hz, $J=4.9$ Hz, 1H, H-1), 4.25-4.21 (dd, $J=18.6$ Hz, $J=2.2$ Hz, 1H, H-9a), 4.16-4.12 (dd, $J=18.6$, $J=2.2$, 1H, H-9b), 2.18-2.15 (m, 1H, H-8a) 2.13 (t, $J=2.1$ Hz, 1H, H-11), 2.10 (s, 3H, H-Ac), 1.74-1.71 (m, 1H, H-7a), 1.87-1.78 (m, 4H, H-5, H-6a, H-7b), 1.70-1.69 (m, 1H, H-6b).

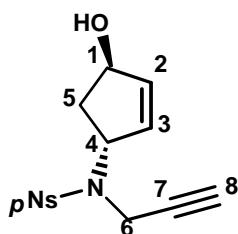
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.72 (ac. C_q), 150.84 (nos. C_q), 146.68 (nos. C_q), 132.83 (C-3), 128.81 (2C, nos. C), 128.54 (C-2), 124.12 (2C, nos. C), 79.15 (C-11), 73.40 (C-10), 71.00 (C-4), 58.51 (C-1), 33.28 (C-9), 32.47 (C-5), 31.63 (C-8), 27.04 (ac. C), 24.74, 21.71 (C-6, C-7).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3286 (m), 3107 (w), 2938 (m), 2867 (w), 1734 (s), 1530 (vs), 1350 (vs), 1248 (s), 1163 (vs), 1032 (m), 737 (m).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 407 (<2) [M⁺], 346 (12) [M⁺-HOAc], 266 (26), 220 (20), 178 (40), 160 (100), 133 (20), 122 (36), 95 (28), 91 (24), 57 (68).

HR-MS (C₁₉H₂₃N₂O₆S, M⁺): ber. 407.1277, gef. 407.1279.

N-((1*R*,4*R*)-4-Hydroxy-cyclopent-2-enyl)-4-nitro-*N*-prop-2-ynyl-benzensulfonamid (192)



Acetat **186** (300.0 mg, 0.824 mmol) wurde in MeOH (30 ml) vorgelegt, mit einer katalytischen Menge Kaliumcyanid (5.6 mg, 10 mol%) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend in 25 ml gesättigter, wässriger NaCl-Lösung aufgenommen und solange mit EE extrahiert, bis die DC-Probe negativ ausfiel. Die organische Phase wurde nach dem Trocknen über MgSO₄ eingengt und der Rückstand flash-chromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/EE, 1:1 - 1:2). Ausbeute: 252.0 mg (95 %), gelbliches Öl.

$R_f = 0.32$ (SiO₂, CH/MTBE 1:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.36-8.34 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, nos. H), 8.13-8.11 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, nos. H), 6.11-6.09 (m, 1H, H-3), 5.75-5.74 (dd, $J=5.4$ Hz, $J=1.1$ Hz, 1H, H-2), 5.33-5.31 (m, 1H, H-1), 5.00 (br, H-4), 4.08-4.04 (dd, $J=18.6$ Hz, $J=2.2$ Hz, 1H, H-6a), 3.92-3.87 (dd, $J=18.6$, $J=2.2$, 1H, H-6b), 2.20-2.18 (t, $J=14.9$ Hz $J=7.2$ Hz $J=4.2$ Hz, 1H, H-5a), 2.12-2.11 (t, $J=1.6$ Hz, 1H, H-8), 1.97-1.94 (ddd, $J=14.9$ Hz, $J=8.2$ Hz, $J=2.9$ Hz, H-5b).

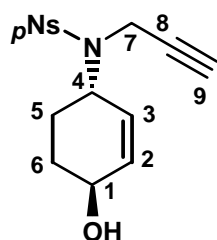
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 151.06 (nos. C_q), 146.98 (nos. C_q), 140.28 (C-3), 133.65 (C-2), 129.70 (2C, nos. C), 124.94 (2C, nos. C), 79.25 (C-8), 76.19 (C-4), 73.89 (C-7), 64.20 (C-1), 38.35 (C-6), 33.48 (C-5).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3283 (m), 3106 (w), 2931 (w), 2931 (w), 1527 (vs), 1348 (vs), 1161 (vs), 1092 (vs), 734 (vs).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 333 (8) [M⁺], 293 (4), 266 (100), 239 (6), 186 (16), 164 (50), 146 (32), 134 (8), 122 (50), 94 (36), 80 (84), 69 (32), 55(36).

HR-MS (C₁₄H₁₄N₂O₅S, M⁺): ber. 322.0623, gef. 322.0623.

N-((1*S*,4*S*)-4-Hydroxy-cyclohex-2-enyl)4-nitro-*N*-prop-2-ynyl-benzensulfonamid (193)



Acetat **189** (120 mg, 0.343 mmol) wurde in MeOH (7 ml) vorgelegt, mit einer katalytischen Menge Kaliumcyanid (4.5 mg, 20 mol%) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend in 10 ml gesättigter, wässriger NaCl aufgenommen und solange mit EE extrahiert, bis die DC-Probe negativ ausfiel. Die organische Phase wurde nach dem Trocknen über MgSO₄ eingeeengt und der Rückstand flash-chromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/EE, 2:1, 1:1, 1:2). Ausbeute: 101.4 mg (96 %), gelbliches Öl.

$R_f = 0.46$ (SiO₂, CH/MTBE 1:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.36-8.34 (d, *J*=8.8Hz, 2H, nos. H), 8.14-8.12 (d, *J*=8.8Hz, 2H, nos. H), 5.94-5.92 (dd, *J*=10.3Hz, *J*=1.2Hz 1H, H-3), 5.46-5.43 (dd, *J*=10.2Hz, *J*=1.2Hz, 1H, H-2), 4.61-4.59 (m, 1H, H-4), 4.30–4.28 (m, H-1), 4.17-4.13 (dd, *J*=18.5, *J*=2.0, 1H, H-7a), 4.00-3.97 (dd, *J*=18.5, *J*=2.0, 1H, H-7b), 2.16 (s, 1H, H-9), 1.95-1.93 (m, 1H, H-6a), 1.71-1.65 (m, 2H, H-5), 1.34-1.32 (m, H-6b).

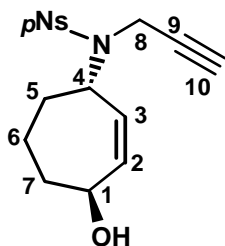
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 151.01 (nos. C_q), 147.30 (nos.C_q), 138.67 (C-3), 129.98 (2C, nos. C), 128.21 (C-2), 124.94 (2C, nos. C), 79.59 (C-9), 73.88 (C-8), 65.79 (C-4), 56.24 (C-1), 33.07 (C-7), 31.62 (C-6), 26.91 (C-5)

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3286 (m), 3105 (w), 2935 (s), 2866 (s), 1528 (vs), 1349 (vs), 1163 (vs), 1025 (s), 734 (s).

MS (EI, 100 °C): *m/z* (%) = 318 (6) [M⁺-H₂O], 292 (24), 253 (6), 150 (32), 132 (8), 122 (100), 96 (28), 79 (24), 67 (32).

HR-MS (C₁₅H₁₄N₂O₄S, M⁺- H₂O): ber. 318.0674, gef. 318.0671

N-((1*S*,4*S*)-4-Hydroxy-cyclohept-2-enyl)4-nitro-*N*-prop-2-ynyl-benzensulfonamid (**194**)



Acetat **190** (1.0 g, 2.747 mmol) wurde in MeOH (150 ml) vorgelegt, mit einer katalytischen Menge Kaliumcyanid (17.9 mg, 10 mol%) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend in 100 ml gesättigter, wässriger NaCl-Lösung aufgenommen und solange mit EE extrahiert, bis die DC-Probe negativ ausfiel. Die organische Phase wurde nach dem Trocknen über MgSO₄ eingengt und der Rückstand flash-chromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/EE, 7:3 - 1:1). Ausbeute: 0.860 g (94 %), gelbliches Öl.

R_f = 0.20 (SiO₂, Pentan/MTBE 1:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.34-8.33 (d, *J*=8.8Hz, 2H, nos. H), 8.11-8.09 (d, *J*=8.8Hz, 2H, nos. H), 5.85-5.83 (dt, *J*=12.1Hz, *J*=2.5Hz, 1H, H-3), 5.43-5.40 (d (br), *J*=12.1Hz, 1H, H-2), 4.67-4.64 (dt, *J*=11.4Hz, *J*=2.5Hz, 1H, H-4), 4.44–4.42 (m, H-1), 4.21-4.16 (dd, *J*=18.5Hz, *J*=2.3Hz, 1H, H-7a), 4.06-4.02 (dd, *J*=18.5Hz, *J*=2.3Hz, 1H, H-7b), 2.17-2.16 (t, *J*=2.3Hz, 1H, H-9), 1.86-1.72 (m, 6H, H-5, H-6, H-7).

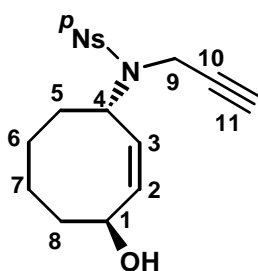
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 150.11 (nos. C_q), 146.55 (nos. C_q), 138.50 (C-3), 130.98 (C-2), 128.75 (2C, nos. C), 124.24 (2C, nos. C), 79.04 (C-10), 73.43 (C-9), 68.10 (C-4), 58.84 (C-1), 34.42 (C-8), 33.48 (C-5), 31.94 (C-7), 20.33 (C-6).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3287 (m), 3106 (w), 2939 (m), 2868 (w), 1529 (vs), 1349 (vs), 1162 (vs), 1029 (s), 736 (s).

MS (EI, 100 °C): *m/z* (%) = 333 (8) [M⁺], 293 (4), 266 (100), 239 (6), 186 (16), 164 (50), 146 (32), 134 (8), 122 (50), 94 (36), 80 (84), 69 (32), 55(36).

HR-MS (C₁₆H₁₇N₂O₄S, M⁺): ber. 333.0909, gef. 333.0901

N-((1*S*,4*S*)-4-Hydroxy-cyclooct-2-enyl)4-nitro-*N*-prop-2-ynyl-benzensulfonamid (**195**)



Acetat **191** (750 mg, 1.847 mmol) wurde in MeOH (50 ml) vorgelegt, mit einer katalytischen Menge Kaliumcyanid (12 mg, 20 mol%) versetzt und 24 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend in 25 ml gesättigter, wässriger NaCl aufgenommen und solange mit EE extrahiert, bis die DC-Probe negativ ausfiel. Die organische Phase wurde nach dem Trocknen über MgSO₄ eingeeengt und der Rückstand flash-chromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/EE, 3:1 - 1:1). Ausbeute: 581 mg (86 %), gelbliches Öl.

R_f = 0.25 (SiO₂, Pentan/MTBE 1:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.32-8.30 (d, *J*=8.8Hz, 2H, nos. H), 8.13-8.11 (d, *J*=8.8Hz, 2H, nos. H), 5.69-5.66 (dd, *J*=11.0Hz, *J*=5.1Hz, 1H, H-3), 5.42-5.38 (dd *J*=11.9Hz, *J*=6.3Hz, 1H, H-2), 5.03-5.01 (m, 1H, H-4), 4.83-4.81 (m, H-1), 4.23-4.19 (dd, *J*=18.6, *J*=2.3, 1H, H-9a), 4.07-4.02 (dd, *J*=18.6, *J*=2.3, 1H, H-9b), 2.16-2.15 (t, *J*=2.3Hz, 1H, H-11), 1.98-1.95 (m, 1H, H-5a), 1.71-1.52 (m, 6H, H-5b, H-6a, H-7, H-8), 1.40-1.37 (m, 1H, H-6b).

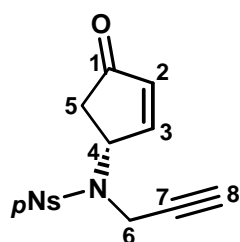
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 150.04 (nos. C_q), 146.46 (nos. C_q), 136.11 (C-3), 128.82 (2C, nos. C), 127.99 (C-2), 124.24 (2C, nos. C), 79.24 (C-11), 73.36 (C-10), 68.16 (C-4), 57.69 (C-1), 36.13 (C-9), 33.19, 31.99 (C-5, C-8), 23.21, 21.40 (C-6, C-7).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3287 (m), 3105 (w), 2932 (m), 2864 (w), 1528 (vs), 1348 (vs), 1164 (vs), 1092 (s), 737 (s).

MS (EI, 100 °C): *m/z* (%) = 347 (4) [M⁺], 279 (8), 266 (80), 186 (16), 178 (100), 160 (24), 132 (8), 122 (44), 94 (32), 80 (76), 67 (36), 55 (38).

HR-MS (C₁₇H₁₉N₂O₄S, M⁺): ber. 347.1066, gef. 347.1066

4-Nitro-*N*-((*R*)-4-oxo-cyclopent-2-enyl)-*N*-prop-2-ynyl-benzensulfonamid (**196**)



Alkohol **192** (300 mg, 1.056 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (10.5 ml) gelöst, und unter Rühren wurde Dess-Martin-Periodinan (492.5 mg, 1.162 mmol) zugegeben. Nach 20 min wurde die Reaktionsmischung mit 10 ml Et₂O und 5 ml NaOH (1.3 M) versetzt und weitere 10 min gerührt. Das 2-Phasen-Gemisch wurde anschließend 2mal mit 10 ml NaOH (1.3 M) und einmal mit 20 ml H₂O extrahiert. Die organische Phase wurde nach dem Trocknen über MgSO₄ eingengt und der Rückstand flash-chromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/EE 1:1). Ausbeute: 205.2 mg (69 %), gelblicher Feststoff.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.37-8.36 (d, *J*=8.4Hz, 2H, nos. H), 8.12-8.10 (d, *J*=8.4Hz, 2H, nos. H), 7.43-7.42 (d (br), *J*=3.1Hz, 1H, H-3), 6.37-6.36 (d (br), *J*=4.0Hz, 1H, H-2), 5.31 (br, 1H, H-4), 4.17-4.13 (dd, *J*=18.7Hz, *J*=1.5Hz, 1H, H-6a), 4.97-4.93 (dd,

$J=18.7\text{Hz}$, $J=1.3\text{Hz}$, 1H, H-6b), 2.65-2.59 (m, 2H, H-7), 2.59-2.55 (dd, $J=19.0\text{Hz}$, $J=6.8\text{Hz}$, H-5a), 2.47-2.43 (dd, $J=19.0\text{Hz}$, $J=2.2\text{Hz}$, H-5b), 2.20-2.19 (s, 1H, H-8).

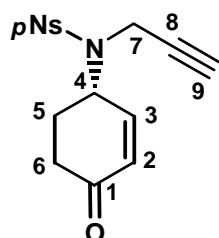
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 204.38 (C-1), 159.57 (C-2), 150.44 (nos. C_q), 145.52 (nos. C_q), 138.03 (C-3), 128.96 (2C, nos. C), 124.48 (2C, nos. C), 78.05 (C-8), 75.05 (C-7), 58.07 (C-4), 38.56 (C-5), 33.61 (C-6).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3282 (m), 3106 (w), 2974 (w), 2871 (w), 1718 (vs), 1529 (vs), 1350 (vs), 1162 (vs), 1092 (vs), 733 (s).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 334(2) [M^+], 306 (24), 292 (12), 186 (6), 148 (16), 120 (100), 92 (16), 77 (12), 65 (20).

HR-MS ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, M^+): ber. 320.0467, gef. 320.0466.

4-Nitro-*N*-((*S*)-4-oxo-cyclohex-2-enyl)-*N*-prop-2-ynyl-benzensulfonamid (197)



Alkohol **193** (160 mg, 0.476 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (4.8 ml) gelöst und unter Rühren wurde Dess-Martin-Periodinan (222.1 mg, 0.524 mmol) zugegeben. Nach 20 min wurde die Reaktionsmischung mit 5 ml Et_2O und mit 2.5 ml NaOH (1.3 M) versetzt und weitere 10 min gerührt. Das 2-Phasen-Gemisch wurde anschließend 2mal mit 10 ml NaOH (1.3 M)

und einmal mit 25 ml H_2O extrahiert. Die organische Phase wurde nach dem Trocknen über MgSO_4 eingengt und der Rückstand flash-chromatographisch gereinigt (SiO_2 CH/EE 1:1). Ausbeute: 155 mg (97 %), gelblicher Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.39-8.38 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H, nos. H), 8.16-8.14 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H, nos. H), 6.72-6.70 (dd, $J=10.3\text{Hz}$, $J=1.2\text{Hz}$ 1H, H-3), 6.09-6.06 (dd, $J=10.2\text{Hz}$, $J=1.2\text{Hz}$, 1H, H-2), 4.91-4.89 (dt, $J=10.0\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 1H, H-4), 4.25-4.21 (dd, $J=18.7$, $J=2.1$, 1H, H-7a), 4.15-4.11 (dd, $J=18.7$, $J=2.0$, 1H, H-7b), 2.61-2.57 (m, 1H, H-5a), 2.48-2.41 (dt, $J=16.5\text{Hz}$, $J=4.8\text{Hz}$, 1H, H-5b), 2.36-2.28 (ddd, $J=23.7\text{Hz}$, $J=12.8\text{Hz}$, $J=3.9\text{Hz}$, 1H, H-6a), 2.14-2.11 (m, 1H, H-6b).

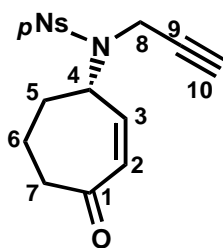
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 196.55 (C-1), 150.38 (nos. C_q), 148.84 (C-3), 146.09 (nos. C_q), 132.59 (C-2), 128.82 (2C, nos. C), 124.47 (2C, nos. C), 78.34 (C-9), 74.40 (C-8), 55.76 (C-4), 36.80 (C-5), 33.85 (C-7), 28.58 (C-6).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3284 (m), 3105 (w), 2925 (w), 2872 (s), 1684 (vs), 1528 (vs), 1348 (vs), 1164 (vs), 1094 (s), 741 (s).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 334(2) [M^+], 306 (24), 292 (12), 186 (6), 148 (16), 120 (100), 92 (16), 77 (12), 65 (20).

HR-MS ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, M^+): ber. 334.0623, gef. 334.0629.

4-Nitro-*N*-((*S*)-4-oxo-cyclohept-2-enyl)-*N*-prop-2-ynyl-benzensulfonamid (**198**)



Alkohol **194** (250 mg, 0.776 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (6.2 ml) gelöst und unter Rühren wurde Dess-Martin-Periodinan (362.1 mg, 15 %ige Lösung in CH_2Cl_2 , 0.854 mmol) zugegeben. Nach 20 min wurde die Reaktionsmischung mit 10 ml Et_2O und mit 5 ml NaOH (1.3 M) versetzt und weitere 10 min gerührt. Das 2-Phasen-Gemisch wurde anschließend

2mal mit 20 ml NaOH (1.3 M) und einmal mit 25 ml H_2O extrahiert. Die organische Phase wurde nach dem Trocknen über MgSO_4 eingengt und ergab einen beigen Feststoff als Produkt. Ausbeute: 212 mg (85 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.39-8.37 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H, nos. H), 8.14-8.12 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H, nos. H), 6.24-6.21 (dd, $J=12.7\text{Hz}$, $J=1.4\text{Hz}$, 1H, H-3), 6.04-6.01 (dd, $J=12.8\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 1H, H-2), 4.78-4.77 (m, 1H, H-4), 4.23-4.19 (dd, $J=18.6\text{Hz}$, $J=2.3\text{Hz}$, 1H, H-8a), 4.13-4.08 (dd, $J=18.7\text{Hz}$, $J=2.2\text{Hz}$, 1H, H-8b), 2.65-2.59 (m, 2H, H-7), 2.20-2.19 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 1H, H-10), 2.09-2.07 (m, 1H, H-5a), 2.03-1.99 (m, 1H, H-5b), 1.91-1.90 (m, 1H, H-6a), 1.78-1.75 (m, 1H, H-6b).

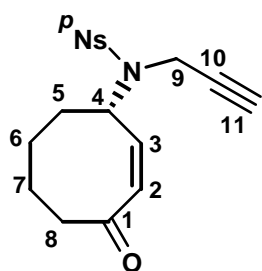
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 202.03 (C-1), 150.11 (nos. C_q), 146.19 (nos. C_q), 142.87 (C-3), 133.14 (C-2), 128.78 (2C, nos. C), 124.42 (2C, nos. C), 78.34 (C-10), 74.26 (C-9), 60.06 (C-4), 43.25 (C-8), 34.00 (C-7), 32.54 (C-5), 19.75 (C-6).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3283 (w), 3106 (w), 2935 (w), 2871 (w), 1660 (m), 1529 (vs), 1350 (vs), 1162 (vs), 1094 (s), 737 (s).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 334(2) [M⁺], 306 (24), 292 (12), 186 (6), 148 (16), 120 (100), 92 (16), 77 (12), 65 (20).

HR-MS (C₁₆H₁₇N₂O₅S, M⁺): ber. 349.0858, gef. 349.0853.

4-Nitro-*N*-((*S*)-4-oxo-cyclooct-2-enyl)-*N*-prop-2-ynyl-benzensulfonamid (199)



Alkohol **195** (570 mg, 1.566 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (15 ml) gelöst und unter Rühren wurde Dess-Martin-Periodinan (730.4 mg, 1.722 mmol) zugegeben. Nach 20 min wurde die Reaktionsmischung mit 10 ml Et₂O und 5 ml NaOH (1.3 M) versetzt und weitere 10 min gerührt. Das 2-Phasen-Gemisch wurde anschließend 2mal mit 10 ml NaOH (1.3 M) und einmal mit 20 ml H₂O extrahiert. Die organische Phase wurde nach dem Trocknen über MgSO₄ eingengt und ergab 485.0 mg (86 %) eines hellgelben Feststoff.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.37-8.35 (d, J =8.8Hz, 2H, nos. H), 8.12-8.10 (d, J =8.8Hz, 2H, nos. H), 6.00-5.99 (m, 2H, H-2, H-3), 4.91-4.89 (dt, J =11.1Hz, J =1.2Hz, 1H, H-4), 4.19-4.15 (dd, J =18.6Hz, J =2.4Hz, 1H, H-8a), 4.08-4.04 (dd, J =18.7Hz, J =2.4Hz, 1H, H-8b), 2.60-2.58 (m, 1H, H-8a), 2.52-2.49 (m, 1H, H-8b), 2.16-2.15 (t, J =2.3Hz, H-11), 1.86-1.82 (m, 3H, H-5, H-7a), 1.76-1.70 (m, 2H, H-6a, H-7b), 1.57-1.49 (m, 1H, H-6b).

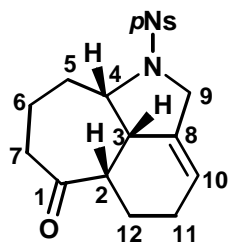
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 206.16 (C-1), 150.26 (nos. C_q), 146.31 (nos. C_q), 136.83 (C-3), 132.31 (C-2), 128.79 (2C, nos. C), 124.30 (2C, nos. C), 78.44 (C-11), 73.97 (C-10), 58.70 (C-4), 42.51 (C-8), 33.26 (C-9), 29.15 (C-7), 25.08 (C-6), 21.57 (C-5).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3282 (m), 3106 (w), 2941 (m), 2870 (w), 1663 (m), 1528 (vs), 1349 (vs), 1162 (vs), 1091 (s), 735 (s).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 361 (<1) [M^+], 365 (44), 201 (4), 186 (20), 148 (8), 122 (46), 92 (24), 80 (100), 65 (28), 53 (28).

HR-MS ($C_{17}H_{17}N_2O_5S$, M^+): ber. 361.0858, gef. 361.0866.

(5aR, 8aR, 8bR)-1-(4-Nitro-Benzensulfonyl)-2,4,5,5a,7,8,8a,8b-octahydro-1H-benzo[cd]indol-6-on (202)



Unter N_2 wurde in einem Zweihalskolben Enon **198** (150 mg, 0.431 mmol) in CH_2Cl_2 gelöst, mit Katalysator **54** (36.6 mg, 10 mol%) versetzt und sofort auf -120 °C gekühlt. *Via* Spritze wurden 50 ml CH_2CH_2 langsam zugegeben, so dass das Gas einkondensieren konnte. Das Septum wurde durch einen Stopfen ersetzt und mit einer Klammer gut verschlossen. Die Reaktionsmischung wurde 48 h bei 80 °C gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt, und der Rückstand flash-chromatographisch gereinigt (SiO_2 CH/MTBE, 1:1). Ausbeute: 72.9 mg (45 %), beige Kristalle.

R_f = 0.36 (SiO_2 , Pentan/MTBE 2:1)

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.39-8.38 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, nos. H), 8.04-8.02 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, nos. H), 5.76 (br, 1H, H-10), 4.05-4.03 (m, 1H, H-4), 4.03-4.00 (d, $J=14.2$ Hz, 1H, H-9a), 3.88-3.85 (d, $J=13.8$ Hz, 1H, H-9b), 2.90-2.89 (m, 1H, H-2), 2.67 (br, 1H, H-3), 2.57-2.55 (m, 1H, H-6a), 2.46-2.44 (m, 2H, H-7a, H-11a), 1.99-1.91 (m, 4H, H-6b, H-7b, H-11b, H-12a), 1.70-1.64 (m, 2H, H-5), 1.55-1.54 (m, 1H, H-12b).

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 212.36 (C-1), 150.22 (nos. C_q), 143.91 (nos. C_q), 132.52 (C-8), 128.51 (2C, nos. C), 124.58 (2C, nos. C), 122.17 (C-10), 63.42 (C-4), 50.54 (C-9), 45.47 (C-2), 42.13 (C-7), 41.71 (C-3), 30.77 (C-11), 25.09 (C-5), 22.49 (C-12), 19.27 (C-6).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3105 (w), 2934 (m), 2867 (w), 1698 (s), 1529 (vs), 1350 (vs), 1165 (vs), 1092 (s), 736 (m).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 376 (10) [M^+], 355 (12), 295 (6), 281 (10), 221 (16), 180 (36), 149 (24), 137 (16), 111(24), 97 (38), 81 (46), 69 (100), 57 (92).

HR-MS ($C_{19}H_{22}NO_5S$, M^+): ber. 376.1093, gef. 376.1099.

Röntgenstrukturanalyse

Tabelle 1. Kristalldaten und Strukturverfeinerung für Inhof1.:

Strukturkennzeichen	Inhof1
Summenformel	$C_{18}H_{20}N_2O_5S$
Molmasse	376.42
Temperatur	293(2) K
Wellenlänge	71.073 pm
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	$P2_1$
Zelldimensionen	a: = 593.89(2) pm alpha = 90° b: = 1124.25(4) pm beta = 95.4570(10)° c: = 1292.67(5) pm gamma = 90°
Zellvolumen, Z	0.85918(5) nm ³ , 2
Berechnete Dichte	1.455 Mg/m ³
Absorptionskoeffizient	0.222 mm ⁻¹
F(000)	396
Kristallgröße	0.44 x 0.46 x 0.80 mm
Gemessener θ -Bereich	1.58 bis 25.00°
Indexgrenzen	-6 < h: < 7, -13 < k: < 13, -15 < l: < 14
Anzahl der gemessenen Reflexe	5393
Unabhängige Reflexe	2867 ($R_{int} = 0.0739$)
Vollständigkeit bis $\theta = 25.00^\circ$	100.0 %
Strukturverfeinerung	Vollmatrix Least-Squares an F^2
Daten / Restraints / Parameter	2867 / 1 / 235
Goodness-of-Fit an F^2	1.036
Endgültige R-Werte [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0442$, $wR_2 = 0.1086$
R-Werte (sämtliche Daten)	$R_1 = 0.0479$, $wR_2 = 0.1119$
Absolutstrukturparameter	-0.13(9)
Größtes Maximum und Minimum	204 und -387 e.nm ⁻³

Tabelle 2. Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{pm}^2 \times 10^{-1}$) für Inhof1. $U(\text{eq})$ wird berechnet

als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	2020(4)	7124(3)	2352(2)	37(1)
C(2)	3384(4)	7362(2)	3418(2)	38(1)
C(3)	1969(5)	6877(2)	4229(2)	40(1)
C(4)	307(5)	6007(3)	3718(2)	45(1)
C(5)	1505(6)	8211(3)	1669(2)	47(1)
C(6)	-214(6)	9068(3)	2023(2)	52(1)
C(7)	-11(5)	9326(2)	3186(2)	44(1)
C(8)	2330(5)	9591(2)	3649(2)	40(1)
C(9)	4149(4)	8630(3)	3708(2)	41(1)
C(10)	5353(5)	8566(3)	4816(2)	53(1)
C(11)	3762(6)	8175(3)	5606(2)	53(1)
C(12)	2099(6)	7247(3)	5201(2)	47(1)
C(14)	304(5)	4471(2)	1517(2)	37(1)
C(15)	1761(5)	4610(3)	750(2)	44(1)
C(16)	3308(5)	3735(3)	595(2)	46(1)
C(17)	3346(5)	2733(3)	1209(2)	41(1)
C(18)	1896(5)	2566(3)	1966(2)	45(1)
C(19)	362(5)	3454(2)	2127(2)	42(1)
N(1)	-79(4)	6498(2)	2649(2)	36(1)
N(2)	5033(5)	1784(3)	1071(2)	59(1)
O(1)	2811(5)	10583(3)	3977(2)	69(1)
O(2)	-3339(3)	5168(2)	2309(2)	54(1)
O(3)	-1971(4)	6333(2)	866(2)	62(1)
O(4)	6531(5)	2018(3)	521(3)	84(1)
O(5)	4828(6)	844(3)	1487(3)	101(1)
S	-1517(1)	5655(1)	1796(1)	41(1)

Tabelle 3. Bindungslängen [pm] und -winkel [°] für Inhof1.

C(1)-N(1)	151.2(3)	N(1)-C(1)-C(5)	113.3(2)
C(1)-C(5)	152.2(4)	N(1)-C(1)-C(2)	103.22(19)
C(1)-C(2)	155.4(4)	C(5)-C(1)-C(2)	115.8(2)
C(2)-C(3)	150.7(4)	C(3)-C(2)-C(9)	109.8(2)
C(2)-C(9)	153.1(4)	C(3)-C(2)-C(1)	106.0(2)
C(3)-C(12)	131.9(4)	C(9)-C(2)-C(1)	119.7(2)
C(3)-C(4)	149.7(4)	C(12)-C(3)-C(4)	127.1(3)
C(4)-N(1)	148.6(3)	C(12)-C(3)-C(2)	124.2(3)
C(5)-C(6)	150.6(5)	C(4)-C(3)-C(2)	108.5(2)
C(6)-C(7)	152.4(4)	N(1)-C(4)-C(3)	101.8(2)
C(7)-C(8)	149.1(4)	C(6)-C(5)-C(1)	116.2(2)
C(8)-O(1)	121.7(4)	C(5)-C(6)-C(7)	115.4(3)
C(8)-C(9)	152.5(4)	C(8)-C(7)-C(6)	114.6(2)
C(9)-C(10)	154.1(4)	O(1)-C(8)-C(7)	120.1(3)
C(10)-C(11)	152.1(5)	O(1)-C(8)-C(9)	119.4(3)
C(11)-C(12)	149.6(4)	C(7)-C(8)-C(9)	120.5(2)
C(14)-C(15)	138.5(4)	C(8)-C(9)-C(2)	117.1(2)
C(14)-C(19)	138.8(4)	C(8)-C(9)-C(10)	110.0(2)
C(14)-S	177.4(3)	C(2)-C(9)-C(10)	106.6(2)
C(15)-C(16)	137.3(4)	C(11)-C(10)-C(9)	112.0(2)
C(16)-C(17)	137.7(4)	C(12)-C(11)-C(10)	113.5(2)
C(17)-C(18)	137.7(4)	C(3)-C(12)-C(11)	122.0(3)
C(17)-N(2)	148.6(4)	C(15)-C(14)-C(19)	121.0(3)
C(18)-C(19)	138.0(4)	C(15)-C(14)-S	119.7(2)
N(1)-S	163.1(2)	C(19)-C(14)-S	119.1(2)
N(2)-O(5)	119.7(4)	C(16)-C(15)-C(14)	119.7(3)
N(2)-O(4)	122.0(4)	C(15)-C(16)-C(17)	118.4(3)
O(2)-S	143.1(2)	C(16)-C(17)-C(18)	123.0(3)
O(3)-S	142.8(2)	C(16)-C(17)-N(2)	119.6(3)
		C(18)-C(17)-N(2)	117.5(3)
		C(17)-C(18)-C(19)	118.3(3)
		C(18)-C(19)-C(14)	119.5(2)
		C(4)-N(1)-C(1)	110.5(2)
		C(4)-N(1)-S	115.96(18)
		C(1)-N(1)-S	119.38(16)
		O(5)-N(2)-O(4)	124.3(3)
		O(5)-N(2)-C(17)	118.8(3)
		O(4)-N(2)-C(17)	116.9(3)
		O(3)-S-O(2)	120.26(15)
		O(3)-S-N(1)	107.70(13)

	O(2)-S-N(1)	106.25(12)
	O(3)-S-C(14)	107.40(14)
	O(2)-S-C(14)	108.04(13)
	N(1)-S-C(14)	106.42(12)

Tabelle 4. Anisotrope Auslenkungsparameter [$\text{pm}^2 \times 10^{-1}$] für Inhof1.

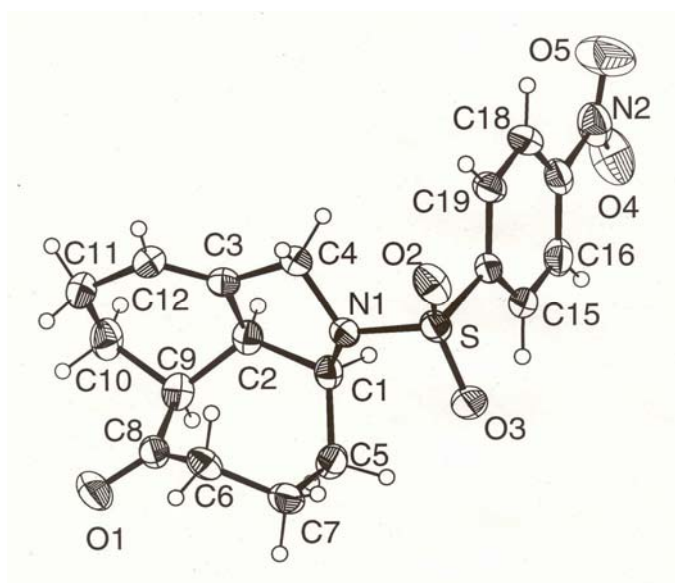
Der anisotrope Auslenkungsfaktor exponent hat die Form:

$$-2\pi^2 [(ha^*)^2U_{11} + \dots + 2hka^*b^*U_{12}]$$

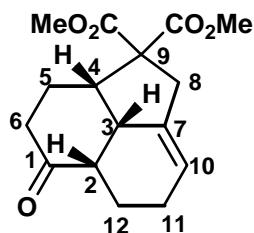
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	37(1)	38(1)	36(1)	-8(1)	4(1)	3(1)
C(2)	32(1)	42(2)	39(1)	-8(1)	1(1)	10(1)
C(3)	46(2)	33(1)	41(1)	2(1)	-3(1)	8(1)
C(4)	60(2)	31(1)	42(1)	1(1)	-3(1)	-1(1)
C(5)	57(2)	47(2)	35(1)	0(1)	2(1)	-9(1)
C(6)	59(2)	35(2)	57(2)	4(1)	-14(1)	0(1)
C(7)	44(2)	31(1)	57(2)	-2(1)	6(1)	8(1)
C(8)	51(2)	36(2)	35(1)	-3(1)	7(1)	-7(1)
C(9)	31(1)	51(2)	41(1)	-7(1)	6(1)	-5(1)
C(10)	40(2)	59(2)	57(2)	-14(2)	-11(1)	-2(1)
C(11)	66(2)	51(2)	38(1)	-6(1)	-8(1)	2(2)
C(12)	61(2)	43(2)	36(1)	2(1)	-1(1)	3(1)
C(14)	45(1)	29(1)	35(1)	-5(1)	-5(1)	0(1)
C(15)	68(2)	34(2)	30(1)	-1(1)	2(1)	-6(1)
C(16)	56(2)	47(2)	36(1)	-11(1)	10(1)	-9(1)
C(17)	44(1)	35(1)	44(1)	-12(1)	0(1)	4(1)
C(18)	58(2)	30(1)	48(2)	3(1)	5(1)	4(1)
C(19)	51(2)	32(1)	43(1)	1(1)	12(1)	-1(1)
N(1)	40(1)	30(1)	38(1)	-1(1)	-1(1)	1(1)
N(2)	58(2)	55(2)	62(2)	-19(1)	0(1)	12(1)
O(1)	85(2)	40(1)	77(2)	-10(1)	-13(1)	-10(1)
O(2)	36(1)	46(1)	78(2)	-11(1)	-2(1)	-2(1)
O(3)	76(2)	45(1)	57(1)	3(1)	-29(1)	8(1)
O(4)	62(2)	82(2)	112(2)	-34(2)	33(2)	2(2)
O(5)	120(3)	65(2)	123(3)	20(2)	41(2)	46(2)
S	42(1)	33(1)	47(1)	-3(1)	-11(1)	5(1)

Tabelle 5. H-Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{pm}^2 \times 10^{-1}$) für Inhofl.

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	2881	6560	1966	45
H(2A)	4752	6871	3441	46
H(4A)	938	5211	3716	54
H(4B)	-1081	5992	4058	54
H(5A)	2906	8641	1617	56
H(5B)	975	7940	976	56
H(6A)	-1712	8752	1824	62
H(6B)	-84	9814	1656	62
H(7A)	-973	9998	3311	52
H(7B)	-575	8644	3542	52
H(9A)	5278	8863	3240	49
H(10A)	6604	8011	4826	63
H(10B)	5967	9343	5011	63
H(11A)	4652	7864	6215	63
H(11B)	2941	8863	5822	63
H(12A)	1128	6922	5649	57
H(15A)	1691	5292	342	53
H(16A)	4307	3818	88	55
H(18A)	1948	1872	2360	54
H(19A)	-624	3370	2639	50



(5a*S*,8a*S*,8b*S*)-6-Oxo-4,5,5a,6,7,8,8a,8b-octahydro-2*H*-acenaphylen-1,1-malonsäuredimethylester (205)



Unter N₂ wurde in einem Zweihalskolben Enon **178** (150 mg, 0.568 mmol) in 11.4 ml Toluol gelöst, mit Katalysator **54** (48.2 mg, 10 mol%) versetzt und sofort auf -120 °C gekühlt. *Via* Spritze wurden 50 ml CH₂CH₂ langsam zugegeben, so dass das Gas einkondensieren konnte. Das Septum wurde durch einen Stopfen ersetzt und mit einer

Klammer gut verschlossen. Die Reaktionsmischung wurde 48 h bei 80 °C in der geschlossenen Apparatur gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand 2mal flash-chromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/MTBE, 4:1 und SiO₂ CH/MTBE, 5:1). Ausbeute: 48.1 mg (29 %), gelber Feststoff.

R_f = 0.35 (SiO₂, CH/MTBE 4:1)

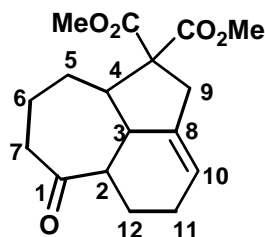
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.54 (br, 1H, H-10), 3.75 (s, 3H, H-Me), 3.72 (s, 3H, H-Me), 3.25-3.21 (m, 2H, H-3, H-8a), 3.16-3.11 (dt, *J*=12.8Hz, *J*=5.2Hz, 1H, H-4), 2.82-2.78 (d, *J*=17.8Hz, 1H, H-8b), 2.74-2.72 (dt, *J*=6.5Hz, *J*=3.1Hz, 1H, H-2), 2.36-2.27 (m, 3H, H-6a, H-6b, H-12a), 2.20-2.14 (m, 1H, H-12b), 1.92-1.88 (m, 1H, H-11a), 1.56-1.62 (m, 1H, C-5a), 1.34-1.25 (m, 2H, H-5b, H-11b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 210.69 (C-1), 172.42 (C_q), 170.14 (C_q), 135.88 (C-7), 121.51 (C-10), 61.62 (C-9), 52.96 (C-Me), 52.76 (C-Me), 45.50 (C-3), 43.68 (C-4), 43.52 (C-2), 40.02 (C-6), 35.48 (C-8), 24.60 (C-5), 21.31 (C-11), 21.10 (C-12).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3282 (m), 3040 (w), 2955 (m), 2848 (w), 1731 (vs), 1684 (vs), 1436 (m), 1272 (s), 1223 (vs), 1205 (vs), 1060 (m), 744 (w).

MS (EI, 100 °C): *m/z* (%) = 292 (32) [M⁺], 274 (36), 232 (48), 215 (100), 173 (84), 145 (40), 131 (52), 117 (56), 91 (68), 77 (48), 57 (32).

HR-MS (C₁₆H₂₀O₅, M⁺): ber. 292.1311, gef. 292.1317.

6-Oxo-2,4,5,5a,6,7,8,9,9a,9b-decahydro-benzo[cd]azulendimethylmalonsäureester (206)

Unter N₂ wurde in einem Zweihalskolben Enon 179 (20 mg, 0.072 mmol) in CH₂Cl₂ gelöst, mit Katalysator 54 (6.1 mg, 10 mol%) versetzt und sofort auf -120 °C gekühlt. *Via* Spritze wurden 50 ml CH₂CH₂ langsam zugegeben, so dass das Gas einkondensieren konnte. Das Septum wurde durch einen Stopfen ersetzt und mit einer Klammer gut verschlossen. Die Reaktionsmischung wurde 48 h bei 80 °C in der geschlossenen Apparatur gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand flash-chromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/MTBE, 20:1). Ausbeute: 7.3 mg (33 %), als Diastereoisomere im Verhältnis 3:2, beige Kristalle.

R_f = 0.36 (SiO₂, Pentan/MTBE 3:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.58 (br, 0.6H, H-10), 5.50 (br, 0.4H, H-10), 3.75 (s, 1.2H, H-Me), 3.73 (s, 1.8H, H-Me), 3.70 (s, 1.8H, H-Me), 3.68 (s, 1.2H, H-Me), 3.17-3.16 (m, 0.4H, H-4), 3.12-3.09 (m, 1H, H-9a), 3.04-3.02 (m, 0.6H, H-4), 2.87-2.68 (m, 2H, H-3, H-9b), 2.61-2.57 (m, 2H, H-2, H-7a), 2.50-2.35 (m, 1H, H-7b), 2.34-2.20 (m, 1H, H-11a), 1.95-2.05 (m, 1H, H-11b), 1.90-1.87 (m, 1H, H-6a), 1.72-1.62 (m, 2H, H-6b, H-12a), 1.45-1.41 (m, 1H, H-12b), 1.39-1.35 (m, 1H, H-5a), 0.90-0.85 (m, 1H, H-5b).

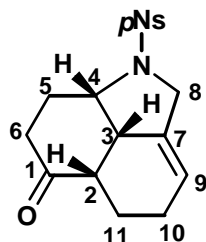
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 214.99 (C-1), 212.83 (C-1), 172.31 (C_q), 171.21 (C_q), 170.17 (C_q), 139.34 (C-8), 134.06 (C-8), 120.81 (C-10), 119.11 (C-10), 63.45 (C_q), 62.29 (C_q), 52.99 (C-Me), 52.73 (C-Me), 52.70 (C-Me), 52.16 (C-Me), 48.13 (C-4), 48.09 (C-3), 47.69 (C-3), 46.16 (C-4), 44.28 (C-7), 43.77 (C-7), 43.73 (C-2), 43.20 (C-2), 41.29 (C-9), 35.57 (C-9), 25.87 (C-5), 25.68 (C-5), 24.69 (C-12), 24.50 (C-6 oder C-11), 23.97 (C-6 oder C-11), 23.07 (C-6 oder C-11), 21.38 (C-6 oder C-11).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2954 (m), 2929 (m), 1731 (vs), 1436 (m), 1364 (m), 1259 (s), 1077 (m).

MS (EI, 100 °C): *m/z* (%) = 306 (28) [M⁺], 246 (40), 229 (28), 214 (52), 187 (44), 159 (36), 143 (16), 131 (24), 117 (28), 97 (16), 91 (44), 71 (100), 57 (44).

HR-MS (C₁₇H₂₂O₅, M⁺): ber. 306.1467, gef. 306.1467.

(5*aS*,8*aS*,8*bS*)-1-(4-Nitro-Benzensulfonyl)-2,4,5,5*a*,7,8,8*a*,8*b*-octahydro-1*H*-benzo[*cd*]indol-6-on (215)



Unter N₂ wurde in einem Zweihalskolben 197 (60 mg, 0.180 mmol) in Toluol (0.6 ml) gelöst, mit Katalysator 54 (17.8 mg, 10 mol%) versetzt und sofort auf -120 °C gekühlt. *Via* Spritze wurden 50 ml CH₂CH₂ langsam zugegeben, so dass das Gas einkondensieren konnte. Das Septum wurde durch einen Stopfen ersetzt und mit einer Klammer gut verschlossen. Die Reaktionsmischung wurde 60 h bei 80 °C gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde flash-chromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/MTBE, 1:1). Ausbeute: 72.9 mg (45 %), beige Kristalle.

R_f = 0.25 (SiO₂, CH/MTBE 1:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.41-8.39 (d, *J*=8.7Hz, 2H, nos. H), 8.08-8.06 (d, *J*=8.8Hz, 2H, nos. H), 5.68 (br, 1H, H-9), 4.33-4.29 (dt, *J*=8.2Hz, *J*=5.2Hz, 1H, H-4), 3.99-3.96 (d, *J*=13.2Hz, 1H, H-8*a*), 3.89-3.86 (d, *J*=13.1Hz, 1H, H-8*b*), 2.87 (br, 1H, H-3), 2.66-2.64 (dt, *J*=6.8Hz, *J*=3.6Hz 1H, H-2), 2.34-2.31 (m, 3H, H-6*a*, H-6*b*, H-10*a*), 2.20-2.14 (m, 2H, H-5*a*, H-11*a*), 1.94-1.88 (m, 2H, H-5*b*, H-10*b*), 1.32-1.29 (m, 1H, C-11*b*).

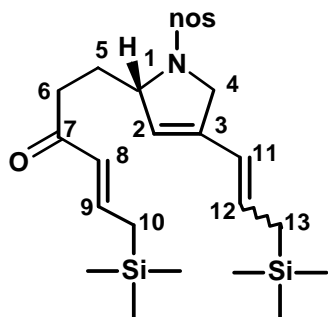
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 209.15 (C-1), 150.26 (nos. C_q), 144.11 (nos. C_q), 133.06 (C-7), 128.54 (2C, nos. C), 124.59 (2C, nos. C), 122.19 (C-9), 58.81 (C-4), 50.99 (C-8), 42.50 (C-2), 42.40 (C-3), 36.75 (C-10), 28.66 (C-5), 20.92 (C-6), 20.91 (C-11).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3103 (w), 2922 (w), 2867 (w), 1713 (s), 1529 (vs), 1350 (vs), 1167 (vs), 1093 (s), 737 (m).

MS (EI, 100 °C): *m/z* (%) = 362 (20) [M⁺], 305 (6), 176 (100), 160 (16), 147 (8), 120 (24), 91 (36), 77 (20), 69 (20).

HR-MS (C₁₇H₁₈N₂O₅S, M⁺): ber. 362.0936, gef. 362.0933.

CHN (C₁₆H₁₆N₂O₅S, M⁺): ber.: N: 8.04, C: 55.16, H: 4.63
gef.: N: 7.75, C: 54.81, H: 4.67.

(E)-5[(S)-1(4-Nitro-benzolsulfonyl)-4-(2-trimethylsilyl-vinyl)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-yl]-1-trimethylsilyl-pent-1-en-3-on (220)

Unter N₂ wurde Enon **197** (10 mg, 0.03 mmol) und Olefin **217** (6.8 mg, 0.06 mmol) in einem Zweihalskolben in 3 ml CH₂Cl₂ (0.01 molar) gelöst und mit 2.5 mg Katalysator **54** (10 mol%) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt, eingengt und der Rückstand wurde flash-chromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/MTBE 10:1). Ausbeute: 10.9 mg (70 %),

gelbliches Öl. *E/Z* 2:1

R_f = 0.20 (SiO₂, CH/MTBE 10:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.35-8.33 (d, *J*=6.9Hz, 2H, nos. H), 8.00-7.98 (d, *J*=8.8Hz, 2H, nos. H), 7.00-6.97 (dt, *J*=15.6Hz, *J*=8.8Hz, 1H, H-9), 6.00-5.97 (d, *J*=15.6, 1H, H-8), 5.85-5.82 (d, *J*=15.8Hz, 0.65H, H-11), 5.65-5.63 (d, *J*=9.7Hz, 0.35H, H-11), 5.54-5.49 (m, 1H, H-12), 5.36 (br, 0.35H, H-2), 5.23 (br, 0.65H, H-2), 4.56 (br, 1H, H-1), 4.40-4.36 (dd, *J*=14.2Hz, *J*=2.8Hz 0.35H, H-4a), 4.26-4.20 (dd, *J*=15.0Hz, *J*=14.7Hz 1H, H-4b), 4.16-4.13 (d, *J*=14.0Hz, 0.65H, H-4a), 2.74-2.70 (m, 1H, H-6a), 2.53-2.50 (m, 1H, H-6b), 2.12-2.10 (m, 1H, H-5a), 2.02-1.99 (m, 1H, H-5b), 1.76-1.75 (d, *J*=8.8Hz, 2H, H-10), 1.54-1.52 (d, *J*=8.3Hz, 2H, H-13), 0.07 (s, 9H, H-TMS), -0.02 (s, 9H, H-TMS).

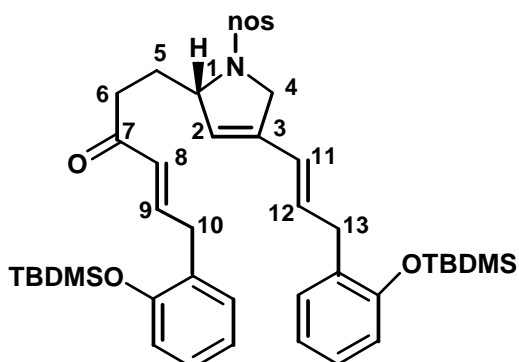
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 199.20/199.11 (C-7), 152.50 (nos. C_q), 146.94 (C-9), 143.00 (nos. C_q), 136.75 (C-3), 132.28 (C-12), 128.62 (2C, nos. C), 128.48 (C-8), 124.43 (2C, nos. C), 126.04/122.68 (C-2), 121.39/118.40 (C-11), 67.04/66.24 (C-1), 57.16/54.91 (C-4), 34.94/34.82 (C-6), 30.04/29.76 (C-5), 25.38 (C-10), 24.21 (C-13), -1.71 (3C, C-TMS), -1.87 (3C, C-TMS).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3103 (w), 2955 (m), 2925 (m), 1688 (m), 1531 (s), 1349 (vs), 1249 (s), 1167 (vs), 1097 (m), 854 (vs).

MS (EI, 100 °C): *m/z* (%) = 519 (2) [M⁺], 376 (16), 348 (44), 335 (<1), 276 (6), 192 (56), 106 (22), 91 (4), 79 (24), 73 (100).

HR-MS (C₂₄H₃₅N₂O₅SSi₂, M⁺): ber. 519.1805, gef. 519.1807.

(E)-6-[2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-phenyl]-1-[4-{(E)-3[2-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-phenyl]-propenyl}-1-(4-nitro-benzolsulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-yl]-hex-4-en-3-on (221)



Unter N₂ wurde Enon 197 (6 mg, 0.0180 mmol) und Olefin 218 (13.4 mg, 0.0539 mmol) in einem Zweihalskolben in 1.8 ml CH₂Cl₂ (0.01 molar) gelöst und mit 1.5 mg Katalysator 54 (10 mol%) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt, eingengt und der Rückstand wurde flash-chromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/MTBE 10:1 - 6:1). Ausbeute: 12.1 mg (83

%), gelblicher Feststoff.

R_f = 0.79 (SiO₂, CH/MTBE 1:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.33-8.31 (d, *J*=8.8Hz, 2H, nos. H), 7.97-7.95 (d, *J*=8.8Hz, 2H, nos. H), 7.13-7.08 (m, 3H, arom. H), 7.04-7.03 (d, *J*=7.4, 1H, arom. H), 7.01-6.95 (dt, *J*=15.8Hz, *J*=6.5Hz, 1H, H-9), 6.92-6.87 (dd, *J*=16.8Hz, *J*=8.3Hz, 2H, arom. H), 6.83-6.78 (dd, *J*=13.7Hz, *J*=8.1Hz, 2H, arom. H), 6.06-6.03 (d, *J*=15.9Hz, 1H, H-8), 5.97-5.94 (d, *J*=16.0Hz, 1H, H-11), 5.68-5.62 (dt, *J*=15.8Hz, *J*=6.6Hz, 1H, H-12), 5.30 (br, 1H, H-2), 4.55 (br, 1H, H-1), 4.26-4.22 (dd, *J*=13.6Hz, *J*=4.9Hz, 1H, H-4a), 4.14-4.11 (d, *J*=14.2Hz, 1H, H-4b), 3.52-3.51 (d, *J*=6.2Hz, 2H, H-10), 3.38-3.36 (dd, *J*=5.2Hz, *J*=4.8Hz, 2H, H-13), 2.76-2.71 (dt, *J*=17.3Hz, *J*=6.3Hz, 1H, H-6a), 2.54-2.49 (dt, *J*=17.3Hz, *J*=6.3Hz, 1H, H-6b), 2.13-2.09 (m, 1H, H-5a), 2.00-1.97 (m, 1H, H-5b), 1.00 (s, 9H, H-TBDMS), 0.97 (s, 9H, H-TBDMS), 0.24 (s, 6H, H-TBDMS), 0.20 (s, 6H, H-TBDMS).

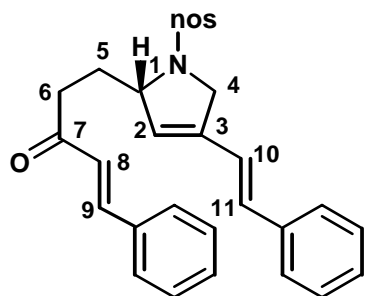
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 199.50 (C-7), 153.57 (2C, C-OTBDMS), 150.20 (nos. C_q), 145.74 (C-9), 143.00 (nos. C_q), 136.54 (C-3), 133.20 (C-11), 130.79 (C-8), 130.57 (aromat. C), 130.34 (aromat. C), 129.65 (aromat. C_q), 128.65 (2C, nos. C), 128.39 (aromat. C_q), 127.94 (aromat. C), 127.65 (aromat. C), 124.89 (C-2), 124.44 (2C, nos. C), 123.53 (C-12), 121.34 (aromat. C), 121.23 (aromat. C), 118.54 (aromat. C), 118.51 (aromat. C) 66.92 (C-1), 54.88 (C-4), 34.77 (C-6), 33.78 (C-13), 33.42 (C-10), 29.76 (C-5), 25.85 (3C, C-TBDMS), 25.81 (3C, C-TBDMS), 1.08 (2C, C_q-TBDMS), -4.04 (4C, C-TBDMS).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3103 (w), 3065 (w), 3033 (w), 2929 (s), 1696 (m), 1672 (m), 1491 (s), 1531 (s), 1349 (s), 1256 (vs), 1169 (vs), 1097 (m), 839 (s).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 802 (<1) [M⁺], 616 (20), 559 (<1), 499 (<1), 326 (8), 307 (100), 179 (12), 165 (10), 83 (12).

HR-MS (C₄₃H₅₈N₂O₇SSi₂, M⁺): ber. 802.3503, gef. 802.3503.

(E)-5-[4-Nitro-benzolsulfonyl]-4-((E)-styryl)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-yl]-1-phenyl-pent-1-en-3-on (222)



Unter N₂ wurde Enon **197** (6 mg, 0.0180 mmol) und Olefin **219** (5.6 mg, 0.0539 mmol) in einem Zweihalskolben in 1.8 ml CH₂Cl₂ (0.01 molar) gelöst und mit 1.5 mg Katalysator **54** (10 mol%) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt, eingengt und der Rückstand wurde flash-chromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/MTBE 5:1). Ausbeute: 8.6 mg (93 %), gelblicher Feststoff.

R_f = 0.43 (SiO₂, CH/MTBE 1:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.37-8.35 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, nos. H), 8.04-8.02 (d, 2H, $J=8.9$ Hz, 2H, nos. H), 7.57-7.55 (d, $J=16.2$, 1H, H-9), 7.55-7.54 (m, 2H, aromat. H), 7.38-7.37 (m, 3H, aromat. H), 7.33-7.31 (m, 7H, aromat. H), 6.78-6.74 (d, $J=16.1$ Hz, 1H, H-8), 6.72-6.69 (d, $J=16.4$ Hz, 1H, H-11), 6.35-6.31 (d, $J=16.4$ Hz, 1H, H-10), 5.60 (br, 1H, H-2), 4.69 (br, 1H, H-1), 4.49-4.46 (dd, $J=13.9$ Hz, $J=3.0$ Hz, 1H, H-4a), 4.35-4.32 (d, $J=14.0$ Hz, 1H, H-4b), 2.97-2.93 (dt, $J=17.0$ Hz, $J=7.5$ Hz, 1H, H-6a), 2.75-2.71 (dt, $J=17.6$, $J=6.4$, 1H, H-6b), 2.31-2.28 (dt, $J=21.6$, $J=6.6$, 1H, H-5a), 2.14-2.12 (dt, $J=21.1$ Hz, $J=7.4$ Hz, 1H, H-5b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 199.68 (C-7), 150.31 (nos. C_q), 143.09 (nos. C_q), 142.90 (C-8), 136.76 (C_q-Ph), 136.03 (C_q-Ph), 134.48 (C_q-3), 132.31 (C-11), 130.58 (C-Ph), 129.00 (2C, C-Ph), 128.84 (2C, C-Ph), 128.69 (2C, nos. C), 128.55 (C-Ph), 128.41 (2C, C-

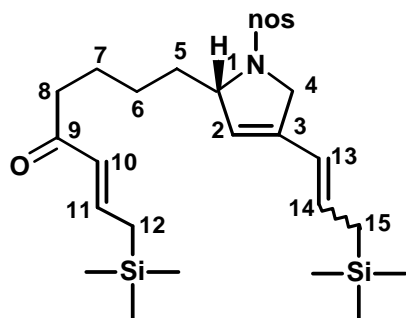
Ph), 127.40 (C-2), 126.61 (2C, C-Ph), 126.08 (C-9), 124.56 (2C, nos.C), 120.89 (C-10), 67.12 (C-1), 54.91 (C-4), 35.59 (C-6), 29.94 (C-5).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3103 (m), 3062 (m), 2925 (m), 1689 (s), 1660 (s), 1529 (vs), 1349 (vs), 1167 (vs), 1095 (s), 737 (s).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 514 (2) [M⁺], 328 (100), 196 (5), 182 (55), 168 (25), 91 (8).

HR-MS (C₂₉H₂₆N₂O₅S, M⁺): ber. 514.1562, gef. 514.1579.

(E)-7[(S)-1(4-Nitro-benzolsulfonyl)-4-(2-trimethylsilanyl-vinyl)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-yl]-1-trimethylsilanyl-pent-1-en-3-on (223)



Unter N₂ wurde Enon **199** (10 mg, 0.0276 mmol) und Olefin **217** (9.6 mg, 0.0829 mmol) in einem Zweihalskolben in 2.7 ml CH₂Cl₂ (0.01 molar) gelöst und mit 2.3 mg Katalysator **54** (10 mol%) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt, eingengt und der Rückstand wurde flash-chromatographisch gereinigt (SiO₂ CH/MTBE 6:1 - 2:1).

Ausbeute: 10.5 mg (68 %), gelbliches Öl. *E/Z* 3:1.

R_f = 0.75 (SiO₂, CH/MTBE 1:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.54-8.34 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, nos. H), 8.00-7.99 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, nos. H), 6.96-6.93 (dt, $J=15.5$ Hz, $J=7.7$ Hz, 1H, H-11), 5.98-5.95 (d, $J=15.7$, 1H, H-10), 5.87-5.84 (d, $J=15.9$ Hz, 0.75H, H-13), 5.52-5.49 (d, $J=15.8$ Hz, 0.25H, H-13), 5.52-5.49 (dt, $J=15.7$ Hz, $J=7.8$ Hz 1H, H-14), 5.41 (br, 0.25H, H-2), 5.29 (br, 0.75H, H-2), 4.47 (br, 1H, H-1), 4.39-4.35 (dd, $J=14.0$ Hz, $J=4.0$ Hz 0.25H, H-4a), 4.26-4.20 (m, 1H, H-4b), 4.16-4.13 (d, $J=13.7$ Hz, 0.75H, H-4a), 2.52-2.46 (m, 2H, H-8), 1.82-1.74 (m, 2H, H-5), 1.76-1.74 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, H-12), 1.63-1.53 (m, 2H, H-7), 1.54-1.53 (d, $J=8.9$ H, 2H, H-15), 1.35-1.34 (m, 2H, H-6), 0.06 (s, 9H, H-TMS), -0.02 (s, 9H, H-TMS).

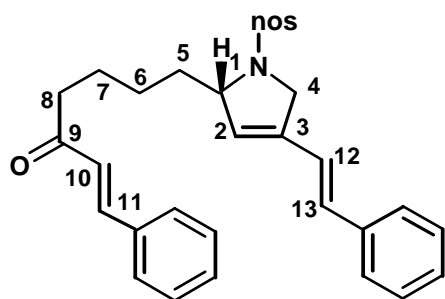
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 199.88 (C-9), 150.13 (nos. C_q), 146.59 (C-11), 143.80 (nos. C_q), 136.47/135.78 (C-3), 132.13/132.04 (C-14), 128.72 (C-10), 128.51/128.48 (2C, nos. C), 126.13/122.72 (C-2), 124.46/124.42 (2C, nos. C), 121.51/118.60 (C-13), 67.69/66.83 (C-1), 57.16/54.91 (C-4), 42.04/39.78 (C-8), 36.07/35.86 (C-7), 25.29 (C-12), 24.43 (1C, C-15, C-6 oder C-5), 24.33 (1C, C-15, C-6 oder C-5), 24.20 (1C, C-15, C-6 oder C-5), -1.72 (3C, C-TMS), -1.85 (3C, C-TMS).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3106 (w), 2953 (m), 2926 (m), 1685 (m), 1530 (vs), 1349 (vs), 1249 (m), 1167 (vs), 978 (w), 854 (vs), 688(m).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 547 (2) [M^+], 376 (52), 365 (32), 348 (8), 304 (12), 106 (28), 91 (4), 79 (20), 73 (100).

HR-MS ($\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_5\text{SSi}_2$, M^+): ber. 547.2118, gef. 547.2117

(E)-7-[1-(4-Nitro-benzolsulfonyl)-4-((E)-styryl)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-yl]-1-phenyl-hept-1-en-3-on (224)



Unter N_2 wurde Enon **199** (15 mg, 0.0414 mmol) und Olefin **219** (12.9 mg, 0.124 mmol) in einem Zweihalskolben in 4.2 ml CH_2Cl_2 (0.01 molar) gelöst und mit 3.5 mg Katalysator **54** (10 mol%) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt, eingengt und der Rückstand wurde flash-chromatographisch gereinigt (SiO_2 CH/MTBE 5:1).

Ausbeute: 17.9 mg (80 %), gelblicher Feststoff.

R_f = 0.50 (SiO_2 , CH/MTBE 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.37-8.36 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H, nos. H), 8.05-8.03 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H, nos. H), 7.57-7.55 (d, $J=17.1\text{Hz}$, 1H, H-11), 7.57-7.54 (m, 2H, aromat. H), 7.40-7.39 (m, 3H, aromat. H), 7.36-7.31 (m, 4H, aromat. H), 7.27-7.26 (m, 1H, aromat. H), 6.75-6.72 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H, H-10), 6.74-6.71 (d, $J=17.0\text{Hz}$, 1H, H-13), 6.34-6.31 (d,

$J=17.1\text{Hz}$, 1H, H-12), 5.65 (br, 1H, H-2), 4.59 (br, 1H, H-1), 4.42-4.41 (dd, $J=13.6\text{Hz}$, $J=3.0\text{Hz}$, 1H, H-4a), 4.34-4.31 (d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H, H-4b), 2.72–2.68 (m, 2H, H-8), 2.05-2.03 (m, 1H, H-5), 1.87-1.88 (m, 1H, H-7), 1.58-1.55 (m, 1H, H-6).

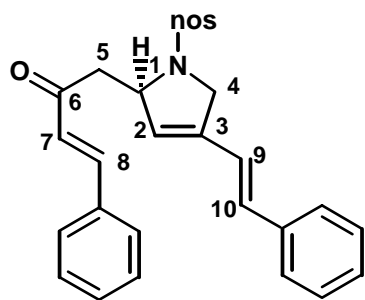
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 200.22 (C-9), 150.21 (nos. C_q), 143.64 (nos. C_q), 142.3 (C-11), 136.46 (aromat. C_q), 136.15 (aromat. C_q), 134.56 (C-3), 132.01 (C-12), 130.54 (aromat. C), 129.02 (2C, aromat. C), 128.85 (2C, aromat. C), 128.54 (2C, aromat. C), 128.47 (aromat. C), 128.35 (2C, nos. C), 127.50 (C-2), 126.58 (2C, aromat. C), 126.26 (C-10), 124.54 (2C, nos. C), 121.09 (C-13), 67.84 (C-1), 54.70 (C-4), 40.57 (C-8), 35.76 (C-5), 24.24 (C-7), 24.08 (C-6).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3103 (w), 3062 (w), 2925 (m), 1688 (m), 1659 (m), 1528 (vs), 1348 (vs), 1167 (vs), 1096 (m), 736 (s).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 542 (<1) [M^+], 409 (<1), 356 (100), 355 (88), 168 (75), 91 (12).

HR-MS ($\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, M^+): ber. 542.1875, gef. 542.1882

(*E*)-5-[4-Nitro-benzolsulfonyl]-4-((*E*)-styryl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-yl]-1-phenyl-but-1-en-3-on (225)



Unter N_2 wurde Enon **196** (20 mg, 0.0625 mmol) und Olefin **219** (19.5 mg, 0.188 mmol) in einem Zweihalskolben in 6 ml CH_2Cl_2 (0.01 molar) gelöst und mit 5.3 mg Katalysator **54** (10 mol%) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt, eingengt und der Rückstand wurde flash-chromatographisch gereinigt (SiO_2 CH/MTBE

6:1). Ausbeute: 27.1 mg (87 %), gelblicher Feststoff.

R_f = 0.38 (SiO_2 , CH/MTBE 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.41-8.39 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H, nos. H), 8.09-8.07 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$, 2H, nos. H), 7.61-7.58 (d, $J=12.7$, 1H, H-8), 7.57-7.56 (m, 2H, aromat. H),

7.43-7.42 (m, 3H, arom. H), 7.33-7.32 (m, 5H, arom. H), 6.76–6.73 (d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H, H-7), 6.72-6.69 (d, $J=16.6\text{Hz}$, 1H, H-10), 6.36-6.33 (d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H, H-9), 5.83 (br, 1H, H-2), 4.96 (br, 1H, H-1), 4.54-4.51 (dd, $J=13.7\text{Hz}$, $J=3.8\text{Hz}$, 1H, H-4a), 4.27-4.24 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H, H-4b), 3.69-3.65 (dd, $J=17.1\text{Hz}$, $J=3.6\text{Hz}$, 1H, H-5a), 3.12-3.07 (dd, $J=17.1$, $J=9.4$, 1H, H-5b).

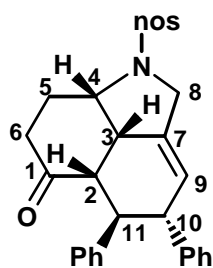
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 197.81 (C-6), 150.39 (nos.C_q), 143.94 (C-8), 142.62 (nos.C_q), 136.23, 134.23 (2C, C_q-Ph), 132.39, 130.93 (2C, C-Ph), 129.13, 128.86, 128.81, 128.54, 128.51, 127.68 (6C, C-Ph), 126.61 (2C, C-nos), 126.09 (C-7), 124.70 (2C, C-nos), 121.00 (C-10), 64.14 (C-1), 54.52 (C-4), 47.83 C-5).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3102 (w), 3060 (w), 2924 (m), 1685 (m), 1658 (m), 1607 (m), 1529 (vs), 1349 (vs), 1167 (vs), 1093 (m), 738 (s).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 500 (1) [M⁺], 411 (1), 355 (12), 314 (100), 243 (8), 182 (8), 168 (32), 131 (36), 103 (8).

HR-MS ($\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, M⁺): ber. 500.1406, gef. 500.1425.

(5aR, 8aR, 8bR)-1-(4-Nitro-Benzensulfonyl)-10,11-diphenyl-2,4,5,5a,7,8,8a,8b-octahydro-1H-benzo[cd]indol-6-on (226)



In einem kleinen Bombenrohr wurde Trien **222** (24 mg, 0.0467 mmol) unter N_2 in Toluol (2 ml) gelöst und 4 h bei 150 °C erwärmt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand flashchromatographisch gereinigt (SiO_2 CH/MTBE, 4:1). Ausbeute: 20.4 mg (79 %), weißes wachsartiges Produkt.

R_f = 0.40 (SiO_2 , CH/MTBE 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.41-8.39 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H, H-nos), 8.08-8.06 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$, 2H, H-nos), 7.25-7.19 (m, 6H, H-Ph), 7.06-7.00 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H, H-Ph), 6.99-6.98 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H, H-Ph), 6.10 (br, 1H, H-9), 4.33-4.31 (dd, $J=13.4\text{Hz}$, $J=1.2\text{Hz}$, 1H, H-8a), 4.22-4.18 (ddd, $J=8.7\text{Hz}$, $J=6.4\text{Hz}$, $J=6.4\text{Hz}$, 1H, H-4), 4.06-4.02 (ddd, $J=13.5\text{Hz}$, $J=1.8\text{Hz}$, $J=1.8\text{Hz}$, 1H, H-8b), 3.92-3.91 (dd, $J=2.9\text{Hz}$, $J=2.9\text{Hz}$, 1H, H-2), 3.66 (br, 1H, H-3), 2.75-

2.73 (ddd, $J=8.7\text{Hz}$, $J=8.7\text{Hz}$, $J=0.5\text{Hz}$, 1H, H-10), 2.58-2.57 (dd, $J=7.4\text{Hz}$, $J=3.2\text{Hz}$, 1H, H-11), 2.46–2.40 (m, 1H, H-6a), 2.30-2.24 (m, 2H, H-5a, H-6b), 2.10-2.06 (m, 1H, H-5b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 206.68 (C-1), 150.38 ($\text{C}_q\text{-nos}$), 144.73 ($\text{C}_q\text{-Ph}$), 144.20 ($\text{C}_q\text{-Ph}$), 143.30 ($\text{C}_q\text{-7}$), 136.05 ($\text{C}_q\text{-nos}$), 128.80 (2C, C-Ph), 128.75 (2C, C-nos), 128.30 (2C, C-Ph), 127.90 (2C, C-Ph), 127.34 (2C, C-Ph), 126.81 (C-Ph), 126.67 (C-Ph), 124.96 (C-9), 124.65 (2C, C-nos), 58.72 (C-4), 51.61 (C-8), 49.84 (C-11), 45.60 (C-2), 44.44 (C-3), 37.81 (C-10), 35.63 (C-6), 27.52 (C-5).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3103 (w), 3060(w), 2926 (w), 2867 (w), 1713(s), 1529 (vs), 1349 (vs), 1168 (vs), 1091 (m), 737 (m).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 514 [M^+] (1), 355 (20), 328 (100), 182 (60), 168 (24), 141 (8), 115 (4), 91 (6).

HR-MS ($\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, M^+): ber. 514.1562, gef. 514.1567.

15 Literaturverzeichnis

- [1] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. Baran, *Angewandte Chemie* **2000**, *112*, 46; *Angewandte Chemie Int. Ed.* **2000**, *2000*, 44.
- [2] G. Rousseau, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2777.
- [3] G. Dräger, A. Kirschning, R. Thiericke, M. Zerlin, *Natural Products Reports* **1996**, *13*, 365.
- [4] B. Bodo, L. Molho, D. Davoust, D. Molho, *Phytochemistry* **1983**, *22*, 447; D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 1.
- [5] Y. R. Naves, A. V. Grampoloff, *Helvetica Chimica Acta* **1942**, *25*, 1500.
- [6] E. Demole, B. Willhalm, M. Stoll, *Helvetica Chimica Acta* **1964**, *47*, 1152.
- [7] T. Ishida, K. Wada, *Chemical Communications* **1975**, 209.
- [8] A. Göhrt, A. Zeeck, K. Hütter, R. Kirsch, H. Kluge, R. Thiericke, *Journal of Antibiotics* **1992**, *45*; S. Grabley, P. Hammann, K. Hütter, R. Kirsch, H. Kluge, R. Thiericke, M. Mayer, A. Zeeck, *Journal of Antibiotics* **1992**, *45*, 1176; E. Granzer, P. Hammann, J. Wink, S. Grabley, *European Patent Application EP 477,552*; *Chemical Abstract* **1992**, *117*, 922; E. Granzer, P. Hammann, R. Kirsch, *European Patent Application EP 516,015*; *Chemical Abstract* **1993**, *119*, 8597.
- [9] F. Bohlmann, C. Zdero, J. Jakupovic, T. Gerke, M. Wallmeyer, R. M. King, H. Robinson, *Liebigs Annalen der Chemie* **1984**, 162; F. Bohlmann, C. Zdero, J. Pickard, H. Robinson, R. M. King, *Pytochemistry* **1981**, *20*, 1323.
- [10] J. F. Rivero-Cruz, G. Garcia-Aguirre, C. M. Cerda-Garcia-Rojas, R. Mata, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5337.
- [11] J. S. Rivero-Cruz, M. Marcias, C. M. Cerda-Garcia, R. J. Mata, *Journal of Natural Products* **2003**, *66*, 511.
- [12] K. H. Domsch, W. Gams, T. H. Anderson, *Compendium of Soil Fungi* **1980**, *1*.
- [13] M. Bartra, J. Vilarrasa, *Journal of Organic Chemistry* **1991**, *56*, 5132.
- [14] I. J. Borowitz, G. J. Williams, L. Gross, R. D. Rapp, *Journal of Organic Chemistry* **1968**, *33*, 2013.
- [15] K. S. Webb, E. Asirvatham, G. H. Posner, *Organic Synthesis* **1990**, *69*, 188; G. H. Posner, K. S. Webb, E. Asirvatham, S.-S. Jew, A. Degl'Innocenti, *Journal of the American Chemical Society* **1988**, *110*, 4754; T. Wang, J. Chen, D. W. Landrey, K. Zhao, *Synlett* **1995**; G. H. Posner, E. Asirvatham, K. S. Webb, S.-S. Jew, *Tetrahedron Letters* **1987**, *28*, 5071; M. Ochiai, S. Iwaki, T. Ukita, Y. Nagao, *Chemistry Letters* **1987**, 133.
- [16] S. L. Schreiber, T. Sammakia, B. Hulin, G. Schulte, *Journal of the American Chemical Society* **1986**, *108*, 2106; S. L. Schreiber, B. Hulin, W.-F. Liew, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2945; S. L. Schreiber, B. Hulin, *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 4561.
- [17] J. Tercio, B. Ferreira, F. Simonelli, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6311; T. Wakamatsu, K. Akasaka, Y. Ban, *Journal of Organic Chemistry* **1979**, *44*, 2008; T. Wakamatsu, K. Akasaka, Y. Ban, *Tetrahedron Letters* **1977**, 2755.
- [18] K. Kostova, H. Hesse, *Helvetica Chimica Acta* **1984**, *67*, 1713; S. Stanchev, M. Hesse, *Helvetica Chimica Acta* **1990**, *73*, 460; H. Stach, M. Hesse, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1573.
- [19] M. Kaino, Y. Naruse, H. Yamamoto, *Journal of Organic Chemistry* **1990**, *55*, 5814; R. Freire, J. J. Marrero, M. S. Rodríguez, E. Suárez, *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 383; M. T. Arencibia, R. Freire, A. Perales, M. S. Rodríguez, E. Suárez, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I* **1991**.
- [20] H. Sugimoto, S. Yamada, *Tetrahedron Letters* **1985**, *26*, 3715; G. H. Posner, R. D. Crouch, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7509; H. Sugimoto, S. Yamada, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3371.
- [21] B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *Journal of the American Chemical Society* **1979**, *101*, 1595; B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *Journal of the American Chemical Society* **1980**, *102*, 4743; T. Takahashi, S. Hashiguchi, K. Kasuga, J. Tsuji, *Journal of the American Chemical Society* **1978**, *100*, 7424.
- [22] J. E. Baldwin, R. M. Adlington, S. H. Ramcharitar, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2957.
- [23] T. Tabuchi, K. Kawamura, J. Inanaga, M. Yamagutschi, *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 3889.
- [24] J. Tsuji, T. Mandai, *Tetrahedron Letters* **1978**, *19*, 1817.
- [25] M. Wada, T. Shigehisa, K. Y. Akiba, *Tetrahedron Letters* **1985**, *26*, 5191.

- [26] J. E. Baldwin, R. M. Adlington, M. B. Mitchell, J. Robertson, *Chemical Communications* **1990**, 1574; J. E. Baldwin, R. M. Adlington, M. B. Mitchell, J. Robertson, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5901.
- [27] F. O. H. Pirrung, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, B. Kaptein, H. E. Schoemaker, *Tetrahedron* **1994**, 12415.
- [28] M. Abe, T. Hayashikoshi, T. Kurata, *Chemistry Letters* **1994**, 1789.
- [29] I. Ryu, K. Nagahara, H. Yamazaki, S. Tsunoi, N. Sonoda, *Synlett* **1994**, 643.
- [30] F. Yvergnaux, Y. L. Floc'h, R. Grée, *Tetrahedron Letters* **1989**, *30*, 7393; Y. L. Floc'h, F. Yvergnaux, L. Toupet, R. Grée, *Bulletin de la Société Chimique de France* **1991**, *128*, 742.
- [31] L. A. Wessjohann, G. Scheid, *Synthesis* **1999**, 1; M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, *Chemical Society Review* **1999**, *28*, 169; A. Fürstner, *Chemical Reviews* **1999**, *99*, 991.
- [32] R. A. Pilli, M. M. Victor, *Tetrahedron Letters* **1999**, *39*, 4421.
- [33] J. E. Baldwin, R. M. Adlington, R. Singh, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3385; T. Ohnuma, N. Hata, N. Miyachi, T. Wakamatsu, Y. Ban, *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 219; S. Suzuki, A. Tanaka, K. Yamashita, *Agricultural Biological Chemistry* **1987**, *51*, 3095; R. Ballini, E. Marcantoni, M. Petrini, *Liebigs Annalen der Chemie* **1995**, 1381.
- [34] R. Malherbe, G. Rist, D. Bellu, *Journal of Organic Chemistry* **1983**, *48*, 860.
- [35] E. Fouque, G. Rousseau, *Synthesis* **1989**, 661; E. Fouque, G. Rousseau, J. Seyden-Penne, *Journal of Organic Chemistry* **1990**, *55*, 4807.
- [36] R. E. Ireland, F. R. Brown Jr., *Journal of Organic Chemistry* **1980**, *45*, 1868.
- [37] D. H. Grayson, E. D. Roycroft, *Chemical Communications* **1993**, 269.
- [38] T. Mukaiyama, J. Izumi, M. Miyashita, I. Shiina, *Chemistry Letters* **1993**, 907.
- [39] J. Inanaga, T. Katsuki, S. Takimoto, S. Ouchida, K. Inoue, A. Nakano, N. Okukado, M. Yamaguchi, *Chemistry Letters* **1979**, 1021.
- [40] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1979**, *52*, 1989.
- [41] T. Hamada, K. Daikai, R. Irie, T. Katsuki, *Synlett* **1995**, 407; A. Sattler, G. Haufe, *Liebigs Annalen der Chemie* **1994**, 921.
- [42] J. Cossy, J.-P. Pète, *Bulletin de la Société Chimique de France* **1988**, 989.
- [43] M. M. Abelman, R. F. Funk, J. D. Munger Jr., *Journal of the American Chemical Society* **1982**, *104*, 4030; R. F. Funk, M. M. Abelman, J. D. M. Jr., *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2831; N. E. Schore, S. D. Najdi, *Journal of Organic Chemistry* **1987**, *52*, 5298; K. Narasaka, K. Maruyama, T. Mukaiyama, *Chemistry Letters* **1978**, 885.
- [44] J. Cossy, J.-P. Pète, *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 2369.
- [45] T. Ishida, K. Wada, *Chemical Communications* **1977**, 337; T. Kitahara, K. Koseki, K. Mori, *Agricultural Biological Chemistry* **1983**, *47*, 389; H. Gerlach, P. Künzler, K. Oertle, *Helvetica Chimica Acta* **1978**, *61*, 1226; G. B. Jones, B. J. Chapman, R. S. Huber, R. Beaty, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1199; E. Vedejs, D. W. Powell, *Journal of the American Chemical Society* **1982**, *104*, 2046; D. J. Plata, J. Kallmerten, *Journal of the American Chemical Society* **1988**, *110*, 4041; H. H. Wasserman, K. S. Prowse, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8199; T. Ishida, K. Wada, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1979**, 323; Y. Naoshima, H. Hasegawa, T. Nishiyama, A. Nakamura, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1989**, *62*, 608; Y. Naoshima, H. Hasegawa, *Chemistry Letters* **1987**, 2379.
- [46] L. Liang, M. Ramaseshan, D. I. MaGee, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2159.
- [47] R. K. B. Jr., J. R. Pruitt, *Journal of the American Chemical Society* **1989**, *111*, 8286.
- [48] M. Barbier, *Chemical Communications* **1982**, 668; J. Durman, J. Elliott, A. B. McElroy, S. Warren, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1985**, *6*, 1237.
- [49] A. K. Chatterjee, J. P. Morgan, M. Scholl, R. H. Grubbs, *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 3783.
- [50] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Organic Letters* **1999**, 953.
- [51] P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angewandte Chemie* **1995**, *107*, 2179; *Angewandte Chemie Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039.
- [52] M. K. Gurjar, S. Karmakar, D. K. Mohapatra, *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 4525.
- [53] E. Díez, D. J. Dixon, S. V. Ley, A. Polara, F. Rodríguez, *Helvetica Chimica Acta* **2003**, *86*, 3717.

- [54] A. Fürstner, K. Radkowski, C. Wirtz, R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Mynott, *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 7061.
- [55] A. Fürstner, T. Müller, *Synlett* **1997**, 1010; A. Fürstner, M. Piquet, C. Bruneau, P. Dixneuf, *Chemical Communications* **1998**, 1315.
- [56] K. Nakashima, R. Ito, M. Sono, M. Tori, *Heterocycles* **2000**, *53*, 301.
- [57] K. Gerlach, M. Quitschalle, M. Kalesse, *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 3553.
- [58] J. Murga, E. Falomir, J. Garcia-Fortanet, M. Carda, J. A. Marco, *Organic Letters* **2002**, *4*, 3447.
- [59] R. V. Anand, S. Baktharaman, V. K. Singh, *Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, 3356.
- [60] C. W. Lee, R. H. Grubbs, *organic Letters* **2000**, *2*, 2145.
- [61] A. Fürstner, K. Radkowski, *Chemical Communications* **2001**, 671.
- [62] D. J. O'Leary, H. E. Blackwell, R. A. Washenfelder, K. Miura, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 1091; H. E. Blackwell, D. J. O'Leary, A. K. Chattejee, R. A. Washenfelder, D. A. Bussmann, R. H. Grubbs, *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 58; S. Randl, S. Gessler, H. Wakamatsu, S. Blechert, *Synlett* **2001**, 430; A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 11360.
- [63] S. Connon, S. Blechert, *Angewandte Chemie* **2003**, *115*, 1944; *Angewandte Chemie Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900.
- [64] K. Fagnou, M. Lautens, *Organic Letters* **2000**, *2*, 2319.
- [65] A. Safavi, N. Iranpoor, L. Fotui, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1994**, *68*, 2591.
- [66] R. Tanikaga, N. Shibata, T. Yoneda, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1997**, 2253.
- [67] A. B. McElroy, S. Warren, *Tetrahedron Letters* **1985**, *26*, 5709.
- [68] F. Azzena, P. Crotti, L. Favero, M. Pineschi, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13409.
- [69] F. Fringuelli, F. Pizzo, L. Vaccaro, *Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 4719.
- [70] S. D. Mawson, R. T. Weavers, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11257.
- [71] J. Riego, A. Costa, J. M. Saa, *Chemistry Letters* **1986**, 1565.
- [72] N. Langlois, A. Moro, *European Journal of Organic Chemistry* **1999**, 3483; M. Inoue, H. Furuyama, H. Sakazaki, M. Hirama, *Organic Letters* **2001**, *3*, 2863.
- [73] W. R. Roush, R. J. Brown, M. DiMare, *Journal of Organic Chemistry* **1983**, *48*, 5083.
- [74] W. R. Roush, J. A. Staub, M. S. VanMieuwenhze, *Journal of Organic Chemistry* **1991**, *56*, 1636.
- [75] F. H. Howell, D. A. H. Taylor, *Journal of the Chemical Society, Abstracts* **1957**, 3011.
- [76] G. Berti, *Tetrahedron* **1958**, *4*, 934.
- [77] T. A. Crabb, K. Schofield, *Journal of the American Chemical Society* **1958**, 4276.
- [78] R. L. Letsinger, K. K. Ogilvie, *Journal of Organic Chemistry* **1967**, *32*, 296.
- [79] A. Hampton, A. W. Nichol, *Journal of Organic Chemistry* **1966**, *31*, 3402.
- [80] T. Hashimoto, H. Rathore, D. Sathe, G. Hong, J. F. Griffin, A. H. L. From, K. Ahmed, D. S. Fullerton, *Journal of Medicinal Chemistry* **1986**, *29*, 997.
- [81] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Letters* **1981**, *22*, 3815.
- [82] M. P. Sibi, *Organic Preparations and Procedures* **1993**, *25*, 15.
- [83] C. Taillier, V. Bellosta, J. Cossy, *Organic Letters* **2004**, *6*, 2149.
- [84] K. Woydowski, B. Ziemer, J. Liebscher, *Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64*, 3488.
- [85] Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *Journal of the American Chemical Society* **1987**, 5765.
- [86] P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *Journal of Organic Chemistry* **1981**, *46*, 3936.
- [87] H. Hiyamizu, H. Ooi, Y. Inomoto, T. Esumi, Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama, *Organic Letters* **2000**, *3*, 473.
- [88] P. G. M. Wuts, S. R. Putt, A. R. Ritter, *Journal of Organic Chemistry* **1988**, *53*, 4503.
- [89] A. Gomtsyan, *Organic Letters* **2000**, *2*, 11.
- [90] T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, *Tetrahedron Letters* **1985**, *26*, 4763.
- [91] D. Seyferth, M. A. Weiner, *Journal of Organic Chemistry* **1961**, 3583.
- [92] H. Gilman, F. K. Cartledge, *Journal of Organometallic Chemistry* **1964**, *2*, 447.

- [93] S. Gessler, S. Randl, S. Blechert, *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 9973; S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 8168; S. Imhof, S. Randl, S. Blechert, *Chemical Communications*, **2001**, 1692-1693.
- [94] H. Neumann, D. Seebach, *Tetrahedron Letters* **1976**, *52*, 4839.
- [95] V. Nair, T. S. Jahnke, *Tetrahedron* **1987**, *19*, 4257; E. J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Letters* **1979**, *5*, 399.
- [96] T. Mukaiyama, H. Arai, I. Shiina, *Chemistry Letters* **2000**, 580.
- [97] J. Ipaktschi, A. Hexdari, H. O. Kalinowski, *Chemische Berichte* **1994**, 905.
- [98] D. B. Dess, J. C. Martin, *Journal of Organic Chemistry* **1983**, *48*, 4156.
- [99] H. Kratz, *Persönliche Mitteilung, Arbeitskreis Blechert, TU Berlin* **2002**.
- [100] A. R. Katritzky, S. K. Singh, H.-Y. He, *Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 3115.
- [101] S. Ohta, A. Shimabayashi, M. Aono, M. Okamoto, *Synthesis* **1982**, 833.
- [102] W. K. Wilson, S. B. Baca, Y. J. Barber, T. J. Scallen, C. J. Morrow, *Journal of Organic Chemistry* **1983**, *48*, 3960.
- [103] A. K. Chatterjee, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *Organic Letters* **2002**, *4*, 1939; A. K. Chatterjee, R. H. Grubbs, *Organic Letters* **1999**, *1*, 1751; T.-L. Choi, C. Woo-Lee, A. K. Chatterjee, R. H. Grubbs, *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 10417; S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 8168; C. Brändli, T. R. Ward, *Helvetica Chimica Acta* **1998**, *81*, 1616; K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, S. Ninkovic, F. Sarabia, Y. He, D. Vourloumis, Z. Yang, T. Li, P. Giannakakou, E. Hamel, *Nature (London)* **1997**, *387*, 268; S. T. B. Nguyen, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *Journal of the American Chemical Society* **1993**, *115*, 9858; J. H. v. Maarseveen, J. J. d. Hartog, V. Engelen, E. Finner, G. Visser, C. G. Kruse, *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 8249; K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, T. Li, J. Pastor, N. Winssinger, Y. He, S. Ninkovic, F. Sarabia, H. Wallberg, F. Roschangar, N. P. King, M. R. V. Finlay, P. Giannakakou, P. Verdier-Pinard, E. Hamel, *Angewandte Chemie Int. Ed.* **1997**, *36*, 2097; H. S. Overkleeft, U. K. Pandit, *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 547.
- [104] S. D. Goldberg, R. H. Grubbs, *Angewandte Chemie* **2002**, *114*, 5, 835; *Angewandte Chemie Int. Ed.* **2002**, *41*, 807.
- [105] P. Perlmutter, M. Rose, R. Vounatsos, *European Journal of Organic Chemistry* **2003**, 756.
- [106] S. H. Lim, S. Ma, P. Beak, *Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 9056.
- [107] J. W. Clark-Lewis, P. G. Tucker, *Australian Journal of Chemistry* **1976**, *29*, 1397.
- [108] C. Wei-ping, M. Stanley, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1999**, 103.
- [109] D. Basavaiah, S. B. Raju, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4127; B. T. White, *Journal of Dairy Science* **1956**, *39*, 547.
- [110] Q. Su, J. S. Panek, *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 2425.
- [111] R. Shen, C. Lin, J. A. P. Jr., *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 5650.
- [112] I. Shiina, M. Kubota, H. Oshiumi, M. Hashizume, *Journal of Organic Chemistry* **2004**, *69*, 1822; I. Shiina, M. Kubota, R. Ibuka, *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 7535; I. Shiina, H. Oshiumi, M. Hashizume, Y. Yamai, R. Ibuka, *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 543.
- [113] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bulletin of the chemical society of Japan* **1979**, *52*, 1989; M. Honda, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Letters* **1984**, *25*, 3857; J. Mulzer, H. M. Kirsten, J. Buschmann, C. Lehmann, P. Luger, *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113*, 910; M. Yamaguchi, *Journal of the American Chemical Society* **1991**, 910; M. Yamaguchi, *Journal of the American Chemical Society* **1997**, 7483; M. Yamaguchi, *Journal of the American Chemical Society* **2000**, 10521.
- [114] M. Hikota, H. Tone, K. Horita, O. Yonemitsu, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4613.
- [115] J. Mulzer, H. M. Kirstein, J. Buschmann, C. Lehmann, P. Luger, *Journal of Organic Chemistry* **1991**, *113*, 910.
- [116] E. J. Corey, J. L. Gras, P. Ulrich, *Tetrahedron Letters* **1976**, 809.
- [117] A. P. Kozikowski, J. P. Wu, *Tetrahedron Letters* **1987**, *28*, 5125.
- [118] W. Oppolzer, N. Radinov, *Tetrahedron Letters* **1988**, *29*, 5645; S. Kusuda, Y. Ueno, T. Toru, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1045; G. E. Keck, M. B. Andrus, D. R. Romer, *Journal of Organic Chemistry* **1990**, *56*, 417; V. Ruiz-Garcia, *Persönliche Mitteilung über Forschungsfortschritte im AK Gilheany, University College Dublin* **2004**.
- [119] R. Shenhar, V. M. Rotello, *Account of Chemical Research* **2003**, *36*, 549.

- [120] H. Wennemers, *Combinatorial Chemistry and High Throughput Screening* **2001**, *4*, 273; R. H. Scott, C. Barnes, U. Gerhard, S. Balasubramanian, *Chemical Communications* **1999**, 1331; H. E. Blackwell, L. Perez, S. L. Schreiber, *Angewandte Chemie* **2001**, *18*, 3529; *Angewandte Chemie Int. Ed.* **2001**, *40*, 3421; Z.-J. Ni, D. Maclean, C. P. H. M. Murphy, B. Ruhland, J. W. Jacobs, E. M. Gordon, M. A. Gallop, *Journal of Medicinal Chemistry* **1996**, *39*, 1601.
- [121] M. Conza, H. Wennemers, *Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 2696; I. Roy, N. Munishwar, *Current Science* **2000**, *78*, 587.
- [122] T. Hirao, J. Shiori, N. Okahata, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **2004**, *77*, 1763; B. Soro, S. Stoccoro, M. A. Cinellu, G. Minghetti, A. Zucca, A. Bastero, C. Claver, *Journal of Organometallic Chemistry* **2004**, 689, 1521.
- [123] G. R. Newkome, A. K. Patri, E. Holder, U. S. Schubert, *European Journal of Organic Chemistry* **2004**, *2*, 235.
- [124] I. V. Hartung, H. M. R. Hoffmann, *Angewandte Chemie* **2004**, *35*, 1968; *Angewandte Chemie Int. Ed.* **2004**, *43*, 1934.
- [125] G. Topcu, A. Ulubelen, *Journal of Natural Products* **1996**, *59*, 734.
- [126] L. Moujir, A. M. Gutiérrez-Navarro, L. S. Andrés, J. G. Luis, *Phytochemistry* **1993**, *34*, 1493.
- [127] W. Kraus, M. Bokel, *Chemische Berichte* **1981**, *114*, 267.
- [128] Y.-H. Hsu, M. Nakagawa, A. Hirota, S. Shima, M. Nakayama, *Agricultural Biological Chemistry* **1988**, *52*, 1305.
- [129] M. Nakagawa, Y.-H. Hsu, A. Hirota, S. Shima, M. Nakayama, *Journal of Antibiotics* **1989**, *42*, 218.
- [130] I. Ninomiya, T. Kiguchi, In *"The Alkaloids"; Bossi, A. Ed.; Academic Press: San Diego, CA* **1990**, *38*, 1.
- [131] E. C. Kornfeld, E. J. Fornefeld, G. B. Kline, M. J. Mann, D. E. Morrison, R. G. Jones, R. B. Woodward, *Journal of the American Chemical Society* **1956**, *78*, 3087.
- [132] C. O. Miles, G. A. Lane, M. E. D. Menna, I. Garthwaite, E. L. Piper, O. J.-P. Ball, G. C. M. Latch, J. M. Allen, M. B. Hunt, L. P. Bush, F. K. Min, I. Fletcher, P. S. Harris, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **1996**, *44*, 1285; D. G. Panaccione, B. A. Tapper, G. A. Lane, E. Davies, K. Fraser, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2003**, *51*, 6429.
- [133] S. Liras, C. L. Lynch, A. M. Freyer, B. T. Vu, S. F. Martin, *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 5918.
- [134] T. Okamoto, M. Natsume, H. Zenda, S. Kamata, *Chemical Pharmaceutical Bulletin* **1962**, *10*, 883.
- [135] K. I. Varughese, S. W. Pelletier, *Journal of Natural Products* **1984**, *47*, 470.
- [136] G. d. I. Fuente, J. A. Gavin, M. Reina, R. D. Acosta, *Journal of Organic Chemistry* **1989**, *55*, 342.
- [137] D. Barker, M. D. McLeod, M. A. Brimble, G. P. Savage, *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 6019; D. Barker, M. A. Brimble, M. D. McLeod, G. P. Savage, D. J. Wong, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **2002**, 924; L. C. Baillie, J. R. Bearder, D. A. Whiting, *Chemical Communications* **1994**, 2487; G. A. Kraus, E. Dneprovskaia, *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 2451; K. Wiesner, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 485.
- [138] S. Basra, S. Blechert, *Strategies and Tactics in Organic Synthesis* **2004**, *4*, 315; S. Randl, S. Blechert, *Handbook of Metathesis, R. H. Grubbs (Ed.), Wiley-VCH Verlag* **2003**, *2*, 151.
- [139] J. Neidhöfer, *Dissertation, TU Berlin* **2004**.
- [140] M. Schaudt, S. Blechert, *Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, 2913.
- [141] R. Stragies, S. Blechert, *Tetrahedron* **1998**, *55*, 8179; R. Stragies, S. Blechert, *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 9584; U. Voigtmann, S. Blechert, *Synthesis* **2000**, 893; H. Ovaa, R. Stragies, G. A. v. d. Marel, J. H. v. Boom, S. Blechert, *Chemical Communications* **2000**, 1501; N. Buschmann, A. Rückert, S. Blechert, *Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 4325; C. Stapper, S. Blechert, *Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 6456.
- [142] M. F. Schneider, S. Blechert, *Angewandte Chemie* **1996**, *108*, 479; *Angewandte Chemie, Int. Ed.* **1996**, *35*, 411; M. F. Schneider, N. Lucas, J. Velder, S. Blechert, *Angewandte Chemie* **1997**, *109*, 257; *Angewandte Chemie Int. Ed.* **1997**, *36*, 257; R. Stragies, S. Blechert, *Synlett* **1998**, 169.
- [143] S. Randl, N. Lukas, S. Connon, S. Blechert, *Advanced in Synthesis and Catalysis* **2002**, 344.

- [144] J. B. Alexander, D. S. La, D. R. Cefalo, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *Journal of the American Chemical Society* **1998**, *120*, 4041.
- [145] D. S. La, J. G. Ford, E. S. Sattely, P. J. Bonitatebus, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121*, 11603; D. S. La, E. S. Sattely, J. G. Ford, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 7767; A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *Chemistry: A European Journal* **2001**, *7*, 945.
- [146] S. T. Diver, A. J. Giessert, *Chemical Review* **2004**, *14*, 1317.
- [147] A. Kinoshita, M. Mori, *Synlett* **1994**, 1020; S.-H. Kim, N. Bowden, R. H. Grubbs, *Journal of the American Chemical Society* **1994**, *116*, 10801.
- [148] R. Stragies, M. Schuster, S. Blechert, *Angewandte Chemie* **1997**, *109*, 2628; *Angewandte Chemie Int. Ed.* **1997**, *36*, 2518.
- [149] R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robins, M. DiMare, M. O'Regan, *Journal of the American Chemical Society* **1990**, *112*, 3875.
- [150] A. Rückert, D. Eisele, S. Blechert, *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 5245; S. C. Schürer, S. Blechert, *Chemical Communications* **1999**, 1203; R. Stragies, M. Schuster, S. Blechert, *Chemical Communications* **1998**, 237; R. Stragies, U. Voigtmann, S. Blechert, *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 5465.
- [151] F. Diederich, P. J. Stang, *Eds.; Wiley-VCH: Weinheim* **1997**.
- [152] M. Scholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 2247; T. Weskamp, W. C. Schattenmann, M. Spiegler, W. A. Herrmann, *Angewandte Chemie* **1998**, *110*, 2631; *Angewandte Chemie Int. Ed.* **1998**, *37*, 2490; L. Ackermann, A. Fürstner, T. Weskamp, F. J. Kohl, W. A. Herrmann, *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 4787; T. Weskamp.
- [153] J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, P. J. Bonitatebus, A. H. Hoveyda, *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121*, 791; J. S. Kingsbury, S. B. Garber, J. M. Giftos, B. L. Gray, M. M. Okamoto, R. A. Farrer, J. T. Fourkas, A. H. Hoveyda, *Angewandte Chemie* **2001**, *113*, 4381; *Angewandte Chemie Int. Ed.* **2001**, *40*, 4251.
- [154] R. Grigg, V. Sridharan, M. York, *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 4139.
- [155] J. Louie, C. W. Bielawski, R. H. Grubbs, *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 11312; P. Borsting, P. Nielsen, *Chemical Communications* **2002**, 2140; J. Cossy, F. Bargiggia, S. BouzBouz, *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 6715; J. Cossy, F. Bargiggia, S. BouzBouz, *Organic Letters* **2003**, *5*, 459.
- [156] A. G. M. Barrett, M. Ahmed, S. P. Baker, S. P. D. Baugh, D. c. Braddock, P. A. Procopiou, A. J. P. White, D. J. Williams, *Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65*, 3716; S. D. Burke, R. A. Ng, J. A. Morrison, M. J. Alberti, *Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63*, 3160.
- [157] G. C. Micalizio, S. L. Schreiber, *Angewandte Chemie* **2002**, *114*, 160; *Angewandte Chemie, Int. Ed.* **2002**, *41*; S. D. Goldberg, R. H. Grubbs, *Angewandte Chemie* **2002**, *114*, 835; A. G. M. Barrett, J. C. Beall, V. C. Gibson, M. R. Giles, G. L. P. Walker, *Chemical Communications* **1996**, *1996*, 2229.
- [158] M. Mori, N. Sakakibara, A. Kinoshita, *Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63*, 6082.
- [159] T. Kitamura, M. Mori, *Organic Letters* **2001**, *3*, 1161.
- [160] D. A. Heerding, D. T. Takata, C. Kwon, W. F. Huffman, J. Samanen, *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 6815.
- [161] T. R. Hoye, S. M. Donaldson, T. J. Vos, *Organic Letters*, 277.
- [162] S. C. Schürer, S. Blechert, *Chemical Communications* **1999**, 1203.
- [163] D. Bentz, S. Laschat, *Synthesis* **2000**, 1766.
- [164] G. O. Schenck, D. E. Dunlap, *Angewandte Chemie* **1956**, *68*, 248; K. Laumen, E. H. Reimerdes, M. Schneider, *Tetrahedron Letters* **1985**, *26*, 407; H. Dirkzwanger, T. J. Nienstad, A. M. v. Wijk, H. v. Bekkum, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1973**, *35*; W. Adam, A. J. Bloodworth, H. J. Eggelte, M. E. Loveitt, *Angewandte Chemie* **1978**, *3*, 216; *Angewandte Chemie Int. Ed.* **1978**, *17*, 209; O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1.
- [165] C. Kaneko, A. Sugimoto, S. Tanaka, *Synthesis* **1974**, 876.
- [166] S. J. Bis, D. T. Whitaker, C. R. Johnson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 875.
- [167] C. R. Johnson, S. J. Bis, *Tetrahedron Letters* **1992**, *33*, 7287.
- [168] D. Eisele, *Dissertation, TU Berlin* **2001**.
- [169] S. Ghosh, S. R. Raychaudhuri, R. G. Salomon, *Journal of Organic Chemistry* **1987**, *52*, 83.
- [170] K. M. Short, C. B. Z. Jr., *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 355.

- [171] H. Ovaa, C. Stapper, G. A. v. d. Marel, H. S. Overkleef, J. H. v. Boom, S. Blechert, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7503.
- [172] A. Kinoshita, N. Sakakibara, M. Mori, *Journal of the American Chemical Society* **1997**, *119*, 12388.
- [173] J. A. Smulik, S. T. Diver, *Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65*, 1788.
- [174] A. Kinoshita, N. Sakakibara, M. Mori, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8155.
- [175] J. A. Smulik, S. T. Diver, *Organic Letters* **2000**, 2271.
- [176] T. Kitamura, Y. Sato, M. Mori, *Chemical Communications* **2001**, 1258.
- [177] D. F. Taber, *Intramolecular Diels-Alder and Alder-Ene Reactions*; Springer-Verlag, Berlin **1984**; F. Fringuelli, A. Taticchi, *Dienes in the Diels-Alder Reactions*; Wiley, New York **1990**; W. Carruthers, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon, Oxford **1990**, 1; W. Oppolzer, *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost, I. Fleming Eds., Pergamon, Oxford **1991**, *5*, 315; H. Waldmann, *Synthesis* **1994**, 535; M. Santelli, J.-M. Pons, *Lewis Acids and Selectivity in Organic Synthesis*; CRC Press, Boca Raton **1996**, 267.
- [178] Die bereits durch NMR-Analysen belegte korbähnliche Konformation von Tricyclus **202** konnte mittels Kristallstrukturanalyse bewiesen werden.
- [179] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, R. E. S. Jr, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, *Gaussian, Inc., Pittsburgh PA* **1998**.
- [180] P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K.B. Sharpless, *Organic Chemistry* **1981**, *46*, 19.