

Synthese, Umlagerung und biologische Evaluierung von Guaianoliden

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften

Dr. rer. nat.

an der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Universität Regensburg



vorgelegt von

Martin Schanderl

aus

Freudenberg

Regensburg 2011

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

Promotionsgesuch eingereicht am: 23. August 2011

Promotionskolloquium am: 15. September 2011

Prüfungsausschuss:

- Vorsitz: Prof. Dr. A. Pfitzner
- 1. Gutachter: Prof. Dr. O. Reiser
- 2. Gutachter: Prof. Dr. J. Heilmann
- 3. Prüfer: Prof. Dr. A. Buschauer

Der experimentelle Teil der vorliegenden Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Oliver Reiser in der Zeit von Oktober 2006 bis August 2010 am Institut für Organische Chemie der Universität Regensburg angefertigt.

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

*Alle sagten: "Das geht nicht!"
Dann kam einer, der wusste das nicht und hat's gemacht.*

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung	1
1. Argabin TM und die Farnesyltransferase.....	4
2. Ras-Proteine und die MAP-Kinase-Kaskade	8
3. NPY und seine Y-Rezeptoren.....	14
4. Zielstellung der Arbeit.....	21
B. Hauptteil	23
1. Synthese der Modellguaianolide	23
1.1 Aufbau des <i>trans</i> -disubstituierten γ -Butyrolaktons.....	23
1.2 Sakurai Allylierung	25
1.3 Ringschlussmetathese.....	34
1.4 Aufbau des Michaelakzeptors durch Einführung einer exo-Methylen-gruppe..	40
1.5 Epoxidierung	42
1.6 Überblick über die Synthese des 5-7-5-trizyklischen Ringsystems	43
2. Synthese von Modellguaianoliden für die Peptidkupplung	44
2.1 Addition über die funktionelle Gruppe an C-4.....	45
2.2 Modellstudien für die Addition von Carrierpeptiden an das Michael System von α -Methylen- γ -Butyrolaktonen	55
3. Biologische Testung.....	60
3.1 Durchführung der Zellassays	60
3.2 Ergebnisse der biologischen Testungen	62
3.3 Zusammenfassung	73
4. Stereoselektive Umlagerung von Guaianoliden zu trizyklischen δ -Valerolaktonen	75
4.1 Entdeckung.....	77
4.2 Screening von Lewis Säuren	78
4.3 Screening von Modellguaianoliden.....	78
4.4 Möglicher Reaktionsmechanismus	83
4.5 Zusammenfassung	86
C. Experimenteller Teil	87
1. Allgemeines	87
2. Darstellung der Verbindungen	91
D. Spektrenanhang	137
E. Danksagung	221
F. Literaturverzeichnis	224

Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acyl	FTI	Farnesyltransferase Inhibitor
ACN	Acetonitril	GDP	Guanosindiphosphat
Boc	<i>tert.</i> Butyloxycarbonyl	GTP	Guanosintriphosphat
AS	Aminosäure	GPCR	G-Protein gekoppelter Rezeptor
Äquiv.	Äquivalente	h	Stunde(n)
CF	5(6)-Carboxyfluorescein	Hauptdiast.	Hauptdiastereomer
cp	cyclopentadienyl	hCT	humanes Calcitonin
CPP	<i>cell penetrating peptide</i>	hNPY	humanes NPY
Cy	Cyclohexyl	HPLC	Hochleistungsflüssigkeits- Chromatographie
Da	Dalton	HRMS	Hochaufgelöste MS
DC	Dünnschichtchromatographie	IR	Infrarotspektroskopie
DCC	<i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	LDA	Lithiumdiisopropylamid
DCM	Dichlormethan	LS	Lewis Säure
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin	MEM	<i>minimal essential medium</i>
DMEM	<i>Dulbecco's modified Eagle medium</i>	MALDI-TOF	<i>matrix assisted laser desorption ionization - time of flight</i>
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	Me	Methyl
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Dimethylamino)pyridin	Mesyl	Methansulfonyl
DMSO	Dimethylsulfoxid	min	Minute(n)
<i>dv</i>	Diastereomerenverhältnis	MS	Massenspektrometrie
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure	Nebendiast.	Nebendiastereomer
EE	Essigsäureethylester	NHC	N-heterocyclische Carbene
EI	Elektronenstoß (MS)	NHS	N-Hydroxysuccinimid
EGF	epidermaler Wachstumsfaktor	NMR	kernmagnetische Reso- nanz-Spektroskopie
ER	Endoplasmatisches Retikulum	NPY	Neuropeptid Y
Et	Ethyl	OAc	Acetat
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss	PBS	<i>phosphate buffered saline</i>
FCS	fötales Kälberserum		
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl		
FPP	Farnesylpyrophosphat		
FTase	Farnesyltransferase		

PDGF	Blutplättchen-Wachstumsfaktor
PE	Petrolether
Pg	Schutzgruppe
Ph	Phenyl
pNPY	Schweine NPY
PP	Pankreatisches Polypeptid
PP _i	Pyrophosphat
PYY	Peptid YY
quant.	quantitativ
quart	quartär
RT	Raumtemperatur
RTK	Rezeptortyrosinkinase
Smp.	Schmelzpunkt
TCEP	Tris(2-carboxyethyl)phosphin-hydrochlorid
TES	Triethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TES	Triethylsilyl
Vol	Volumen
v/v	Volumenprozent
w/v	Massenprozent
XTT	2,3-Bis(2-methoxy-4-nitro-5-sulfophenyl)-2H-tetrazolium-5-carboxyanilidZNS zentrales Nervensystem

Die verwendeten Ein- und Dreibuchstabencodes der Aminosäuren entsprechen den Vorschlägen der IUPAC-IUB-Kommission für biochemische Nomenklatur.

A. Einleitung

Guaianolide sind pflanzliche Sekundärmetabolite.^[1] Sie bestehen aus einem 5-7-5 gliedrigen Ringsystem, das aus 15 C-Atomen aufgebaut ist (**1**). Damit gehören sie zur großen Gruppe der Sesquiterpenlaktone. Ihr Name leitet sich dabei vom Naturstoff Guaian (**2**) ab.

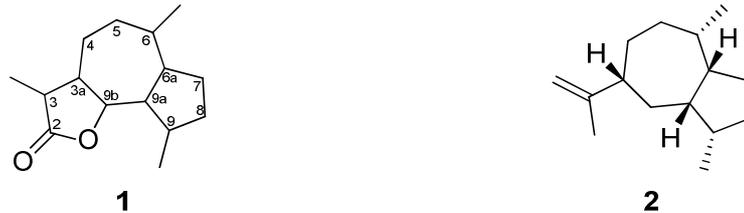
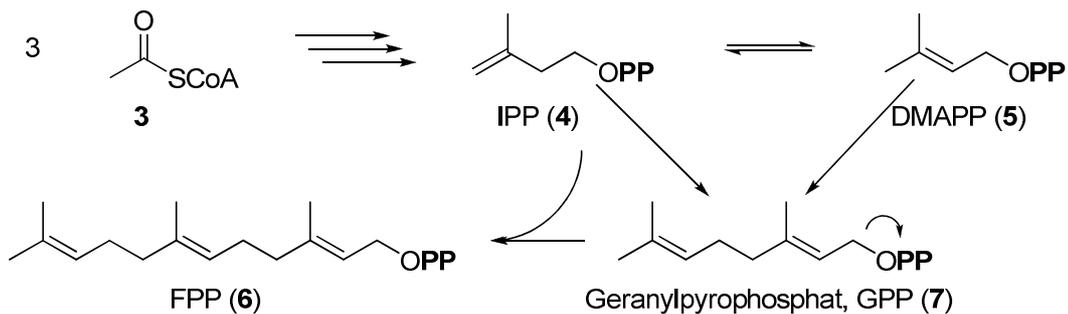


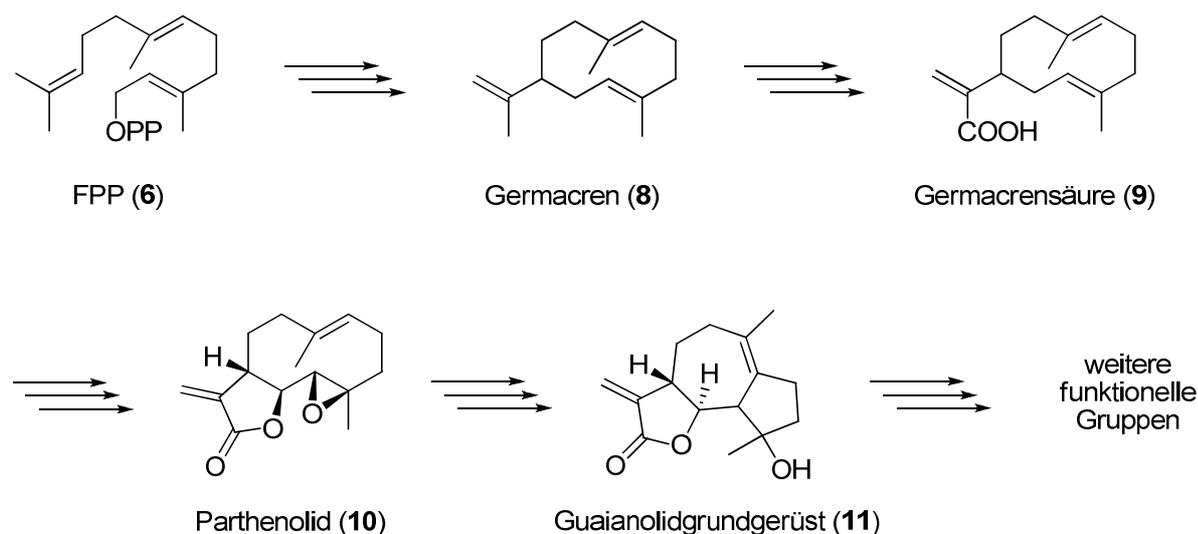
Abb. 1: Das Grundgerüst von Guaianoliden (**1**), sowie die Struktur von Guaian (**2**).²

In der Natur werden Guaianolide, wie alle Sesquiterpene aus Farnesylpyrophosphat (FPP, **6**) synthetisiert, einem Zwischenprodukt der Steroidbiosynthese. FPP (**6**) ist wiederum aus drei Isopreneinheiten, d.h. aus Isopentenylpyrophosphat (IPP, **4**) und seinem Isomer Dimethylallylpyrophosphat (DMAPP, **5**) aufgebaut. Diese C₅ Körper werden in der Natur im Mevalonatweg durch Kondensation von drei Acetyl-CoA (**3**) Molekülen unter Abspaltung von Kohlendioxid gewonnen.^[3]



Schema 1: Biosynthese von Farnesylpyrophosphat (**6**).

Durch Zyklasen und Oxidasen lagert sich FPP (**6**) über mehrere Reaktionsschritte stereoselektiv zum Guaianolidgrundgerüst (**11**) um, dem durch weitere Enzymreaktionen eine Vielzahl funktioneller Gruppen angefügt werden können (vgl. Abb. 2).^[4]

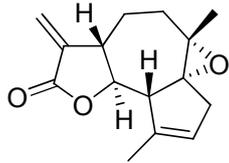


Schema 2: Übersicht über den Biosyntheseweg von FPP (6) zum Guaianolidgrundgerüst (11).

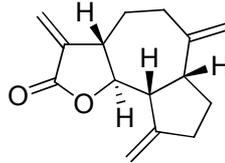
Wie man erkennen kann, gehören Guaianolide zur großen Naturstoffklasse der α -Methylen- γ -Butyrolaktone. Im Jahr 2009 waren ca. 5000 Naturstoffe bekannt, welche eine α -Methylen- γ -Butyrolaktone Struktureinheit trugen.^[5] Laut der Datenbank Beilstein Crossfire sind das 3 % aller bekannten Naturstoffe. Viele α -Methylen- γ -Butyrolaktone sind biologisch wirksam, sei es gegen Krebs, Malaria, als Antibiotika oder Entzündungshemmer.^[6, 7]

Aus diesem Grund erlebte diese Naturstoffklasse in den letzten zehn Jahren geradezu eine Renaissance bzgl. Synthese, Isolierung und auch Evaluierung ihres biologischen Potentials.^[6] Dies ist auch nicht verwunderlich, da man das Potential von Wirkstoffen aus der Natur nur erahnen kann, wenn man berücksichtigt, dass schätzungsweise erst 5 bis 15 % der höheren Pflanzen und Pilze systematisch auf biologisch aktive Verbindungen untersucht wurden, während Meeresorganismen und Bakterien mit weniger als 1 % noch nahezu unerforscht sind.^[8] Dennoch sind bereits viele Inhaltsstoffe von Arzneimittel Naturstoffe, oder zumindest leicht abgewandelte Derivate davon. Sie kommen in der Behandlung praktisch aller Krankheiten zumindest in Teilen zum Einsatz.^[9] Selbst bei sehr komplexen Krankheiten wie Krebs sind bereits viele Naturstoffe im Einsatz, unzählige weitere befinden sich in der Erprobungsphase.^[10] Im Bereich der klinischen Anwendung fristen α -Methylen- γ -Butyrolaktone bzw. Sesquiterpenlaktone jedoch noch ein Schattendasein, da sie bisher fast ausschließlich naturbelassen in unzähligen nicht verschreibungspflichtigen Heilkräutern wie z.B. Arnika (gegen Zerrungen, Verstauchungen und Quetschungen)^[11] oder im Mutterkraut (entzündungshemmend)^[12] zum Einsatz kommen.

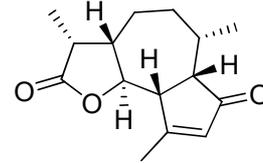
Dies ist umso verwunderlicher, da sie in vielen Studien beeindruckende Resultate erzielten, selbst bei Krankheiten, die auch die Schulmedizin noch vor große Herausforderungen stellen.

**Arglabin™ (12)**

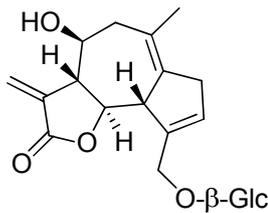
isoliert aus:
Artemisia glabella
Inhibitor der
Farnesyltransferase
(IC₅₀ = 0.9-5.0 µg/ml)

**Dehydrocostus Lactone (13)**

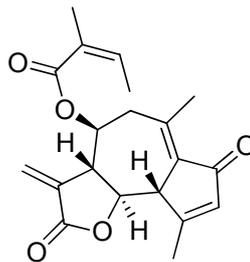
isoliert aus den Wurzeln der
Gattung *Costus*
Antimycobakterielle Aktivität
(MIC = 2-16 µg/ml)

**Cladantholide (14)**

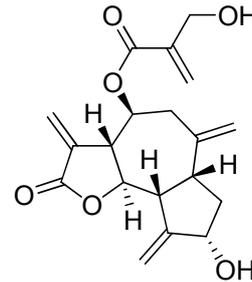
isoliert aus:
Cladanthus arabicus
senkt Appetit von
Fraßfeinden

**Ixerin Y (15)**

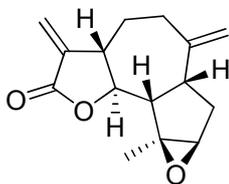
isoliert aus:
Ixeris denticulata
Inhibiert Wachstum von
Brustkrebszellen (MCF7)

**Moxartenolid (16)**

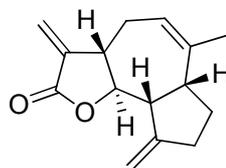
isoliert aus:
Artemisia sylvatica
NF-κB Inhibitor (Genregula-
tion bei Stressreaktionen)

**Cynaropicrin (17)**

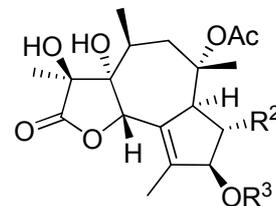
isoliert aus:
Cynara scolymus (Artischoke)
entzündungshemmend,
apoptoseinduzierend

**Estafiatin (18)**

isoliert aus:
Artemisia mexicana
gegen Wurmerkrankungen

**Eremanthin (19)**

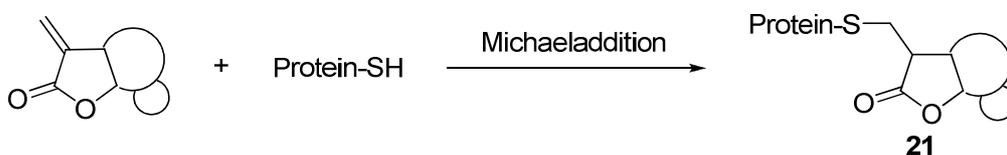
isoliert aus:
Eremanthus elaeagnus
gegen *Schistosoma mansoni*
Erreger der *Bilharziose*

**Thapsigargin (20)**

isoliert aus:
Thapsia garganica
IC₅₀: 0.21–12 nM
Hemmt SERCA -
Ca²⁺-Modulation

Abb. 2: Übersicht über die strukturelle Vielfalt und biologische Aktivitäten ausgewählter Guaianolide.^[13, 14]

Zumeist beruht diese biologische Aktivität auf einer Alkylierung von zellulären Proteinen. Dies geschieht durch Angriff eines nukleophilen Aminosäurestes, wie z.B. der Thiolgruppe eines Cysteins, an das reaktive Michaelssystem des α -Methylen- γ -Butyrolaktons. Dadurch wird das alkylierte Protein (**21**) im Regelfall inaktiviert oder abgebaut.



Schema 3: Alkylierung zellulärer Proteine durch Guaianolide.

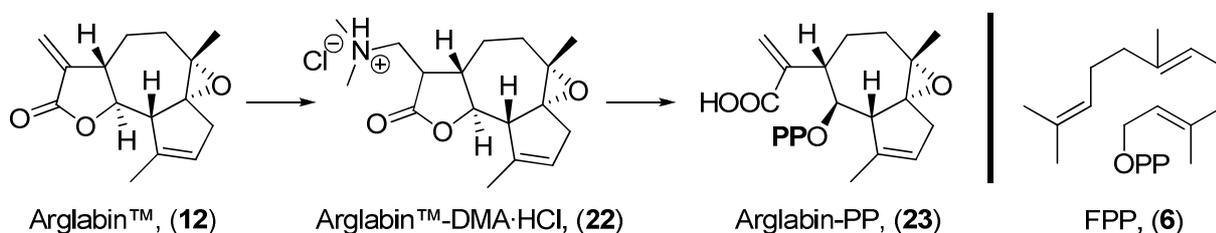
1. Arglabin™ und die Farnesyltransferase

Das Guaianolid Arglabin™ (**12**, vgl. Abb. 2) wurde Anfang der 80er Jahre aus den Blättern von dem nur in Kasachstan wachsenden Korbblütengewächs (*Asteraceae*) *Artemisia glabella* isoliert, in denen es mit bis zu 1.5 % Trockengewicht enthalten ist.^[15] Die genaue Funktion dieses Guaianolids für die Pflanze ist noch nicht bekannt.

Man begann 1982 mit der präklinischen Testung von Arglabin™ (**12**) am Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology. Wegen der besseren Wasserlöslichkeit und der damit verbundenen erhöhten Bioverfügbarkeit wurde Arglabin™ dabei an dessen *exo*-Methylengruppe in das Dimethylaminohydrochlorid (Arglabin™-DMA·HCl, **22**) überführt.^[14, 16, 17]

Dabei stellte sich heraus, dass Arglabin™ (**12**) einen inhibierenden Effekt auf eine Vielzahl von Tumorarten ausübte. Selbst bei Tumoren, die bereits resistent gegen herkömmliche Chemotherapeutika wie Fluoruracil, Sarcolysin, oder der Stickstoff-Lost-Verbindung Cyclophosphamid sind, zeigt Arglabin™ (**12**) Wirkung und übertraf sogar etablierte pflanzliche Zytostatika wie Vinblastin und Vincristin.^[18] Außerdem scheint Arglabin™ keine negativen Auswirkungen auf die Hämatopoiese zu haben, im Gegenteil, das Immunsystem schien sogar stimuliert zu werden.^[14, 19, 20]

Dieser Effekt ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass Arglabin™ (**12**) nicht nur wie in Schema 3 gezeigt, Nukleophile addiert, sondern auch mit einer IC_{50} von 2,7-15,2 nM die Farnesyltransferase (FTase), einem Enzym, das indirekt an der Regulation der Zellteilung beteiligt ist, hemmt. Man nimmt an, dass Arglabin™ (**12**) in der Zelle phosphoryliert wird (**22**) und mit FPP (**6**), einem Substrat der FTase, um dessen Bindungsplatz konkurriert.^[19] Damit wäre Arglabin™ (**12**) ein kompetitiver Farnesyltransferase Inhibitor (FTI).^[21]



Schema 4: Vermutete Verstoffwechslung von Arglabin™ (**12**) im Körper zu Arglabinpyrophosphat (**22**). Gut zu erkennen die strukturelle Ähnlichkeit zu seinem Ausgangsstoff FPP (**6**).

Die Farnesyltransferase (EC-Nummer: 2.5.1.59) ist ein Protein, das aus zwei Untereinheiten mit 379 (47 kDa) bzw. 437 Aminosäuren (45 kDa) besteht (α/β -Heterodimer). Im aktiven

Zentrum (β -Untereinheit) ist ein Zinkion über je einen Aspartat- und Histidinrest komplexiert. Laut EC-Nummer Klassifikation gehört die FTase zu den Transferasen (EC 2), genauer zu den Transferasen die Alkyl- oder Arylgruppen übertragen (EC 2.5). Sie kommt in allen Eukaryoten vor und addiert das Sesquiterpen Farnesylpyrophosphat unter Ausbildung eines Thioethers an das Cystein einer C-terminalen CaaX Sequenz von Proteinen (C = Cystein, a = aliphatische Aminosäure, z.B. Ala, Val, Leu, etc. X = variable Aminosäure).^[22] Sie ist damit an der posttranslationalen Modifikation von Proteinen beteiligt.

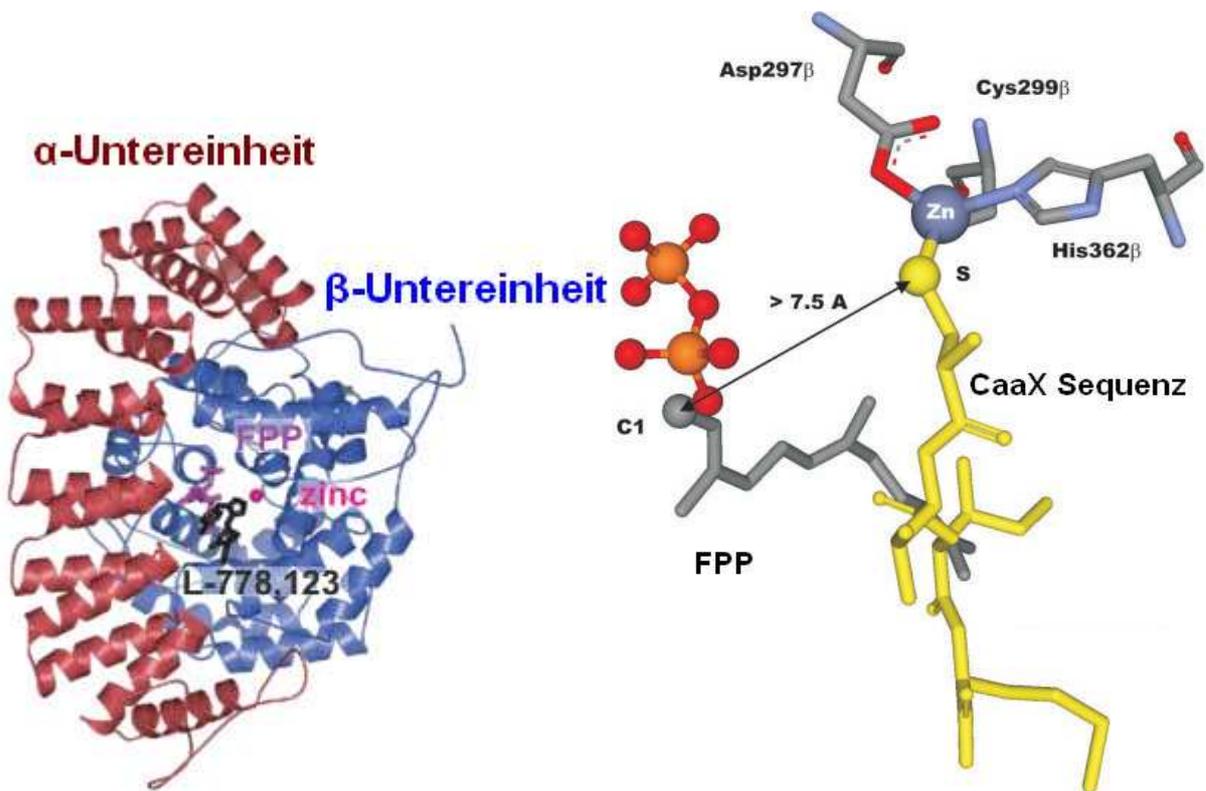


Abb. 3: Links: Kristallstruktur der Farnesyltransferase mit seinem Zinkion im aktiven Zentrum, gebundenem FPP und dem kompetitiven Inhibitor L-778,123 in der CaaX Bindungstasche. Verändert nach^[23]. Rechts: aktives Zentrum der FTase: Das Zinkion ist neben dem Aspartat- und Histidinrest auch an das Cys der CaaX Sequenz von Ras (gelb) gebunden. Grafik verändert nach^[24].

Durch diese Prenylierung wird der C-Terminus der Proteine lipophiler und kann in Zellmembranen verankert werden. Dies hat einen großen Einfluss auf die Regulation und die Aktivität der prenylierten Proteine, weshalb in den letzten Jahren intensiv an der Entwicklung von Farnesyltransferasen Inhibitoren (FTIs) gearbeitet wurde. Heute gibt es einige vielversprechende FTIs, die mittlerweile in der klinischen Phase I, II und sogar III sind.^[25]

Die meisten dieser Inhibitoren betreiben im Gegensatz zu Arglabin™ (**12**) molekulares Mimikry mit der CaaX Sequenz.^[26] Nur die wenigsten besetzen dagegen die Bindungsstelle

von FPP, so dass sich dadurch im Bereich der FTI Entwicklung neue Möglichkeiten erschließen könnten.

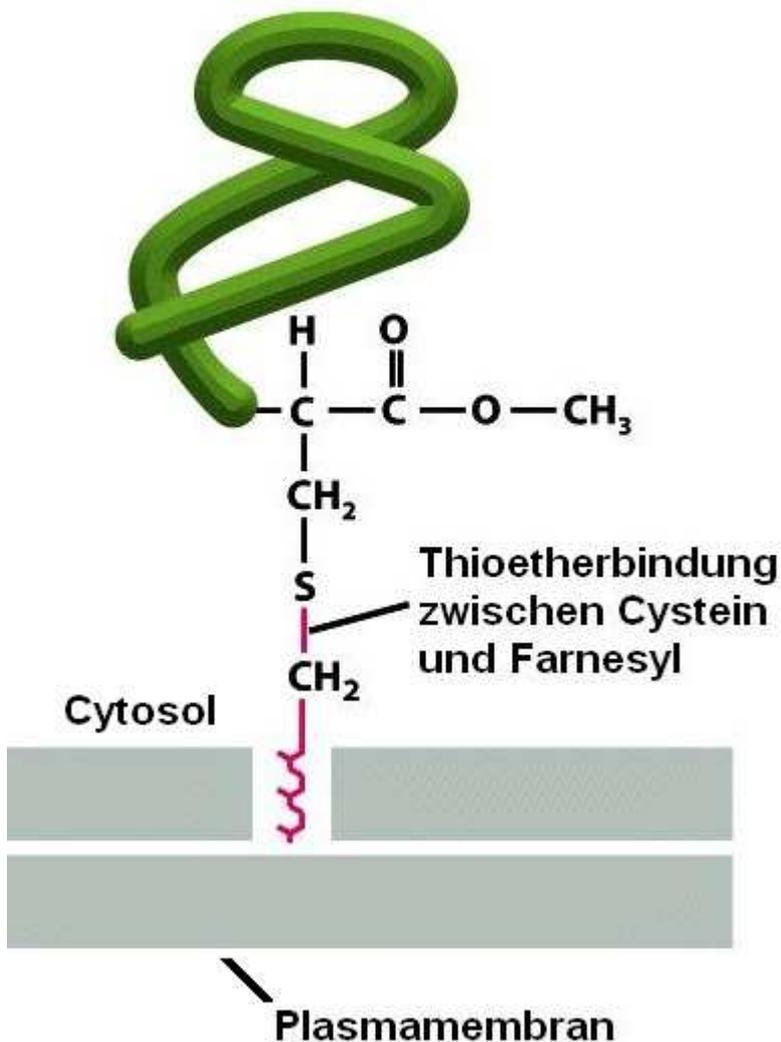


Abb. 4: C-terminale Verankerung von Ras in der Plasmamembran mittels eines Farnesylankers. Verändert nach^[27].

FTIs wurden in präklinischen Tests neben der Tumorthherapie auch als Anti-Malaria Mittel erprobt.^[28] Der entscheidende Effekt wird dabei nicht durch die Hemmung der menschlichen FTase hervorgerufen, sondern durch die Hemmung der FTase des Erregers (Gattung *Plasmodium*), der im Gegensatz zu viralen oder bakteriellen Erregern ebenfalls ein Eukaryot ist. Auch bei weiteren Krankheiten, die durch einzellige eukaryotische Parasiten ausgelöst werden, sind FTIs in der Erprobungsphase. So wurden z.B. gegen *Trypanosoma brucei*, der die Schlafkrankheit (*Afrikanische Trypanosomiasis*) auslöst,^[29] *Trypaosoma cruzi*: Chagas Krankheit (*Südamerikanische Trypanosomiasis*),^[30, 31] *Toxoplasma gondii*: Toxoplasmose^[32]

und gegen die Gattung *Leishmania*, welche die Leishmaniose hervorruft, gute Ergebnisse erzielt.^[31]

Zielproteine der FTase sind neben den Laminen A und B (Kernhüllenproteine), der β -Untereinheit von heterotrimeren G-Proteinen, Centromer Proteinen und einigen Proteinen die in die Signaltransduktion des Sehens involviert sind, auch die monomeren Ras G-Proteine, die an der Regulation des Zellzyklus beteiligt sind.^[33]

2. Ras-Proteine und die MAP-Kinase-Kaskade

Ein Substrat der FTase ist wie bereits erwähnt das monomere G-Protein Ras (*Rat adenocarcinoma*). G-Proteine sind sogenannte molekulare Schalter, die zwischen einer aktiven und einer inaktiven Form hin- und herwechseln können. Haben sie ein GTP gebunden, befinden sie sich im aktiven Zustand. Durch ihre intrinsische GTPase Aktivität können sie GTP zu GDP und anorganischem Phosphat (P_i) hydrolysieren und dadurch in den inaktiven Zustand wechseln. Durch diesen Schaltmechanismus sind monomere G-Proteine in der Lage, zelluläre Prozesse, wie Vesikeltransport, Kernimport oder im Falle von Ras, eine Signaltransduktionskaskade in Gang zu setzen, die den Zellzyklus reguliert.^[34]

In Säugetieren gibt es insgesamt drei Gene, die für ein Ras-Protein codieren. Daraus resultieren durch alternatives Spleißen vier Ras-Proteine: H-Ras, N-Ras, K-Ras4A und K-Ras4B.^[35]

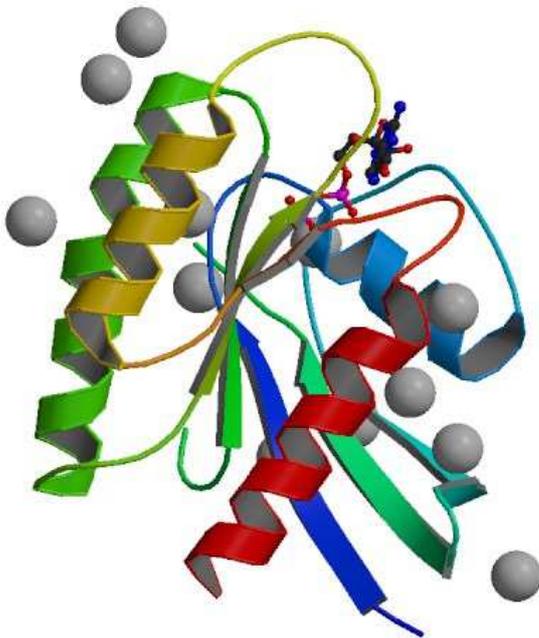


Abb. 5: Menschliches N-Ras im inaktiven GDP gebunden Zustand (nach PDB 3CON).

Nach der Farnesylierung werden Ras Proteine noch weiter modifiziert. Farnesyliertes Ras lagert sich in die Membran des Endoplasmatischen Retikulums (ER) ein und ist damit ein Substrat für eine CaaX-Endopeptidase, die das Tripeptid aaX abspaltet, so dass das farnesylierte Cys zur C-terminalen Aminosäure wird. Um den C-Terminus noch unpolarer zu

machen wird er durch eine Methyltransferase methyliert und im Falle von H-Ras und N-Ras mit Hilfe einer Palmitoyltransferase an zwei weiteren Cys mit Palmitinsäure verestert.^[36, 37]

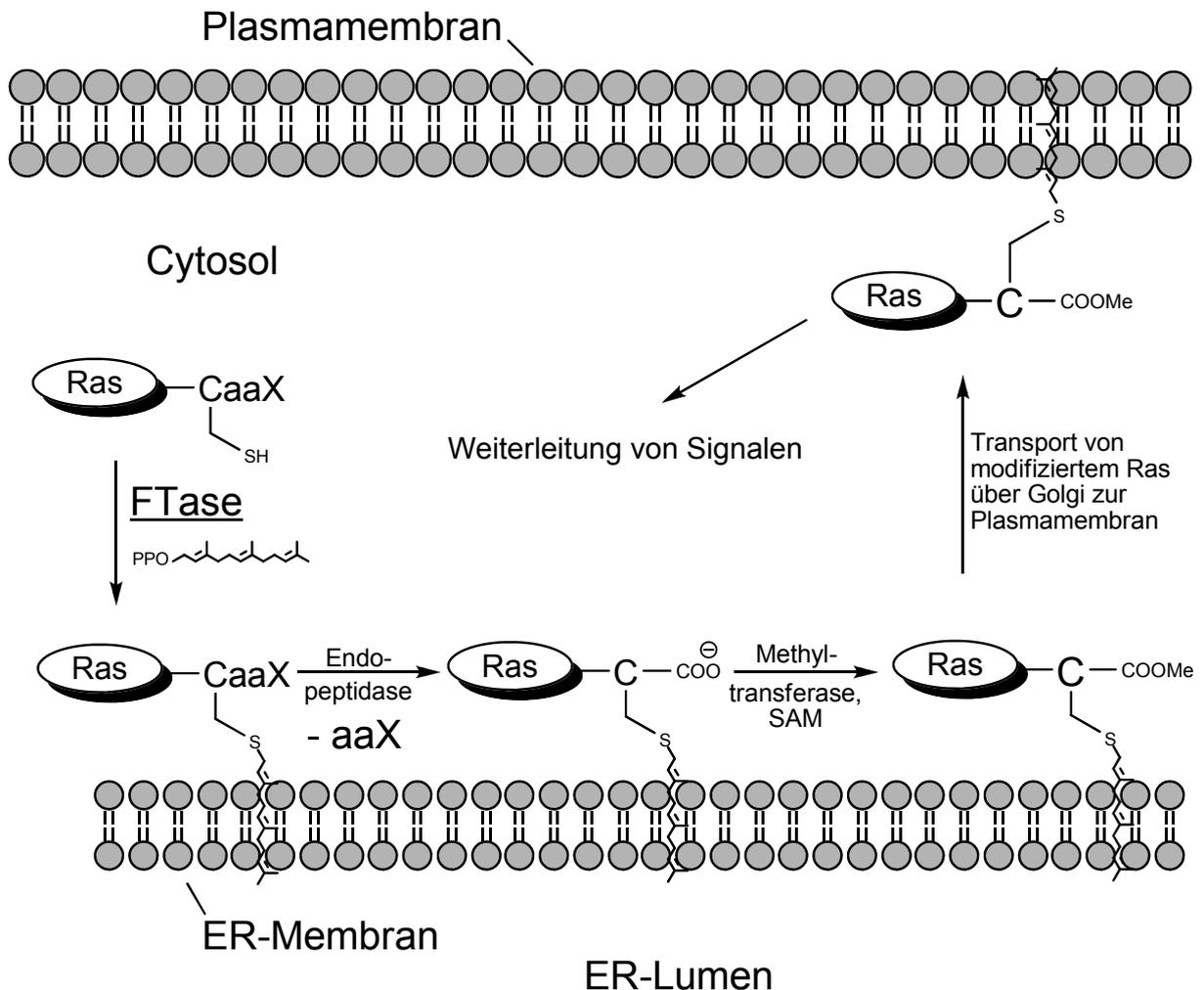


Abb. 6: Posttranslationale Modifikationen des Ras-Proteins.

Anschließend schnüren sich mithilfe von COPII-Protein, Vesikel mit dem modifizierten Ras vom ER ab und werden über den Golgi Apparat mit Hilfe von COPI Vesikel in die Plasmamembran transportiert. Dort verankert kann es wegen der nun herrschenden räumlichen Nähe zu seinem Rezeptor (Rezeptortyrosinkinase, s. später) Signale empfangen und weiterleiten.^[38]

K-Ras und N-Ras können bei Hemmung der Farnesyltransferase durch die Geranylgeranyl Transferase (GGTase) alternativ prenyliert werden. Dabei bestimmt die C-terminale Aminosäure X der CaaX Signalsequenz, ob das Protein ein Substrat für die FTase, GGTase oder für beide ist. Aus diesem Grund wurden zusätzlich GGTase Inhibitoren entwickelt, die in vorklinischen Studien vielversprechende Erfolge erzielten.^[39]

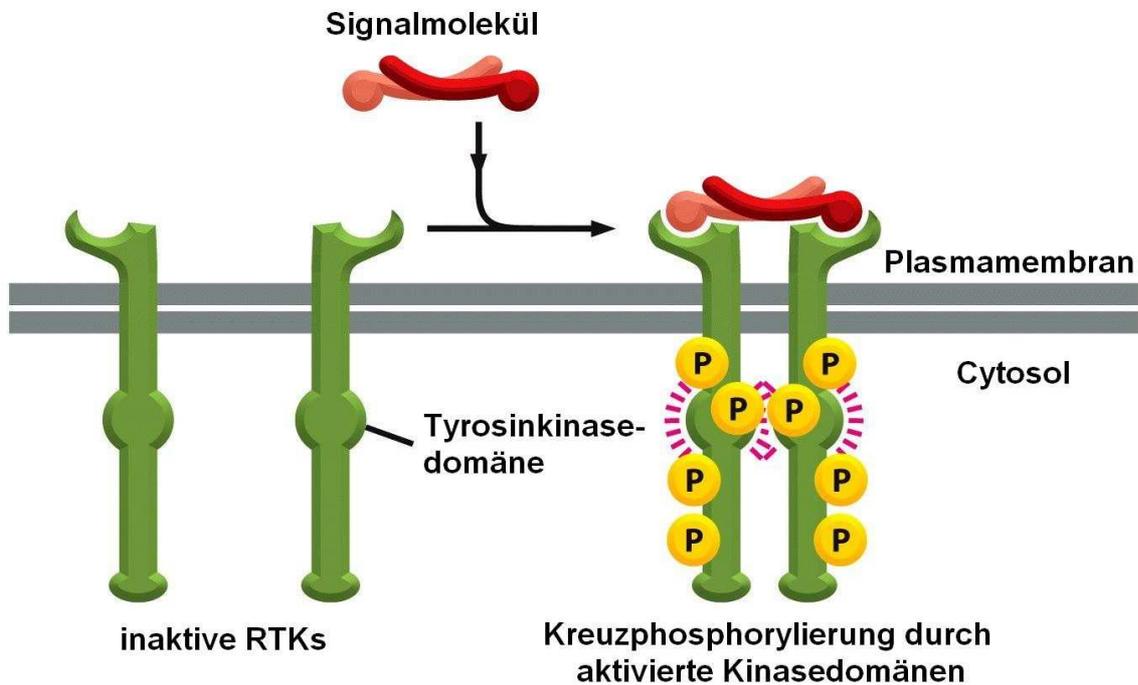


Abb. 7: Signaltransduktion durch Rezeptortyrosinkinasen. Verändert nach^[40].

Rezeptortyrosinkinasen (RTKs) sind Transmembran Rezeptoren, die durch Bindung des Signalmoleküls dimerisieren, so dass deren cytoplasmatischen Domänen in räumliche Nähe gebracht werden. Dadurch können sie sich gegenseitig aktivieren, indem sie sich durch ihre eigene Kinaseaktivität gegenseitig an bestimmten Tyrosin-OH-Gruppen phosphorylieren (Kreuzphosphorylierung). Als Signalmolekül, bzw. Liganden können bei RTKs Mitogene fungieren (z.B.: epidermaler Wachstumsfaktor EGF oder Blutplättchen-Wachstumsfaktor PDGF). Mitogene sind Signalpeptide von Nachbarzellen, welche die Empfängerzelle dazu bringen, sich einmalig zu teilen, da durch deren Bindung folgende Signalkaskade in Gang gesetzt wird:

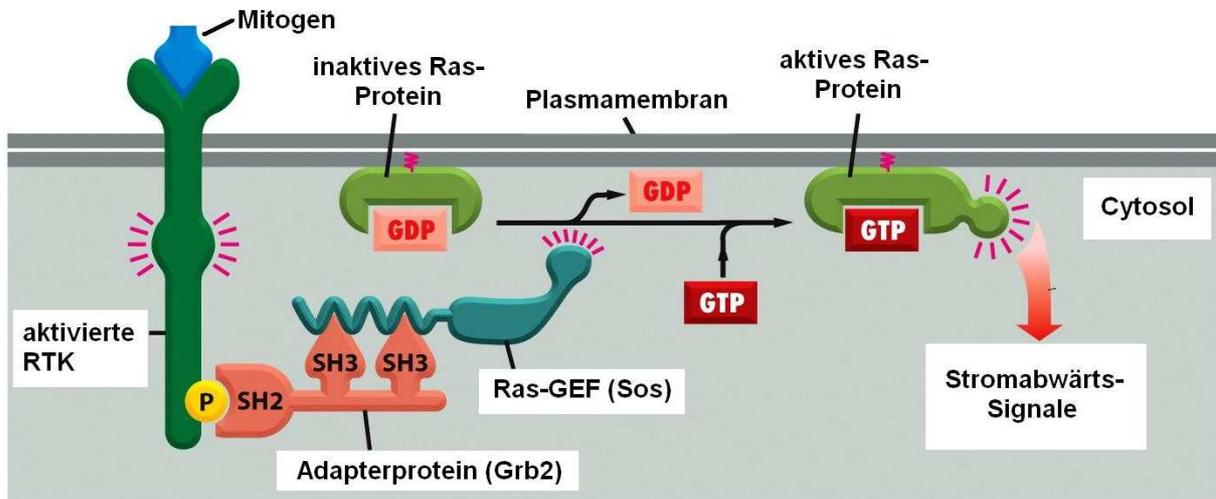


Abb. 8: Aktivierung von Ras durch den Guanidinaustauschfaktor Sos. Verändert nach^[41].

An die phosphorylierten Tyrosine der RTKs kann das Adapterprotein Grb2 mit dessen SH2 Domäne binden (*Src-homology 2*). Die SH3 Domäne (*Src-homology 3*) von Grb2 bindet im Gegensatz zur SH2 Domäne nicht phosphorylierte Tyrosinreste, sondern prolinreiche Aminosäuremotive, in diesem Fall an eine prolinreiche Seitenkette des Guaninnukleotid Austauschfaktors Sos (*guanine nucleotide exchange factor*, GEF), so dass dieser ebenfalls mit der Rezeptortyrosinkinase verbunden ist. Falls das Ras-Protein über dessen Farnesylrest in der Plasmamembran verankert ist, kann Sos nun eine Bindungstasche des Ras öffnen, so dass GDP gegen GTP ausgetauscht werden kann. Dadurch wird das Ras-Protein aktiviert und erfährt eine Konformationsänderung, durch die andere Proteine wie z.B. die Map-Kinase-Kinase Raf aktiviert werden können.

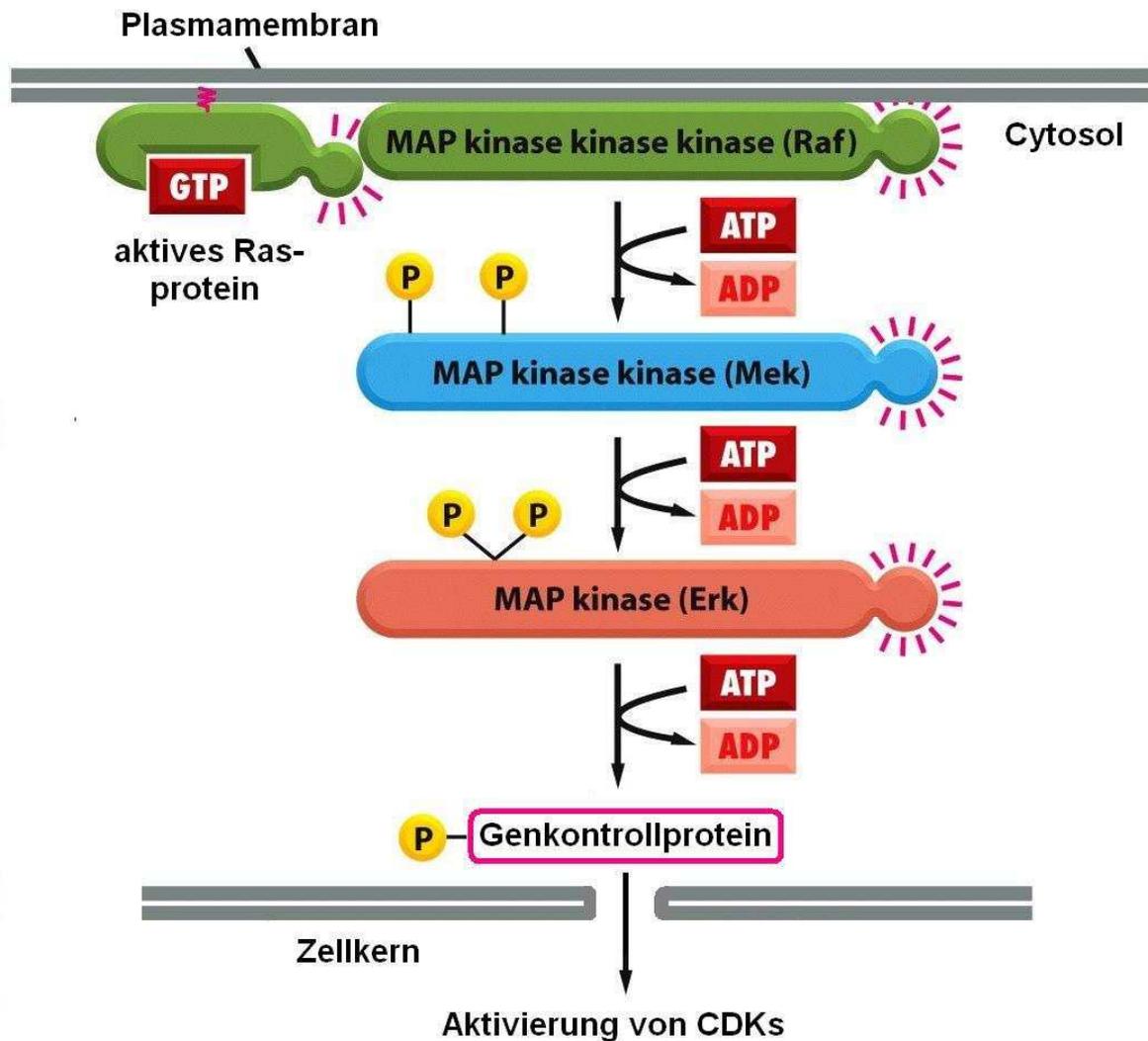


Abb. 9: Stromabwärts gerichtete Signalkaskade des aktivierten Ras Proteins. Verändert nach^[42].

Wie ihr Name schon sagt, phosphoryliert die Map-Kinase-Kinase-Kinase Raf nun die MAP-Kinase-Kinase Mek, welche dadurch ebenfalls aktiviert wird und wiederum die MAP-Kinase Erk phosphoryliert. Erk kann daraufhin Genkontrollproteine wie z.B. cMyc phosphorylieren, welche im Zellkern nun als Transkriptionsregulatoren wirken und die Expression von Cyclinen einleiten können, die durch Aktivierung von CDKs (*Cyclin dependent kinase*) den Zellzyklus in Gang setzen. Unterstützt durch viele andere Faktoren beginnt sich die DNS zu verdoppeln (S- und G₂-Phase des Zellzyklus), so dass die Zelle einmalig in die Mitose Phase eintreten und sich teilen kann.

Damit in einem mehrzelligen Organismus die verschiedenen Zellen korrekt zusammenarbeiten unterliegt die Zellteilung einer strengen Kontrolle. Wenn mehrere dieser Kontrollmechanismen versagen, beginnen Zellen sich unkontrolliert zu teilen, so dass sich ein

Krankheitsbild entwickelt, das man Krebs nennt. Eine dieser Kontrollen ist die eben beschriebene MAP-Kinase Kaskade, in der Ras Proteine eine Schlüsselrolle spielen.

Tatsächlich stellte man in 30 % aller Karzinome Mutationen an Ras fest.^[43] Bei bestimmten Tumorarten wie z.B. dem sehr schwer heilbaren und äußerst aggressiven Bauchspeicheldrüsenkrebs liegt Ras sogar in mehr als 90 % der Fälle mutiert vor.^[44] Die Ras-Proteine gehören damit zu den häufigsten Onkogenen, die in menschlichen Krebszellen exprimiert werden,^[45] weswegen bereits intensiv an der Inhibierung von Ras geforscht wird.^[46] Die Inhibition der FTase stellt somit einen möglichen Angriffspunkt für Chemotherapeutika dar.

3. NPY und seine Y-Rezeptoren

Wie jedes andere Chemotherapeutikum, das in den Zellzyklus eingreift, würden auch FTIs nicht nur Krebszellen sondern auch gesunde Zellen an ihrer Teilung hindern. Dies ist ein Hauptgrund für die vielfältigen Nebenwirkungen von Chemotherapeutika, welche die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen.

Ob es sich bei einem Medikament um ein gutes Chemotherapeutikum handelt, hängt somit nicht nur von seiner Wirksamkeit, sondern auch von dessen Selektivität ab. Im besten Fall wirkt der Arzneistoff nicht nur ausschließlich an Tumorzellen, sondern wird auch nur von diesen aufgenommen, so dass sich sowohl die Nebenwirkungen als auch die notwendigen Dosen verringern.

Um dies zu erreichen macht man sich die besonderen Eigenschaften bestimmter Tumorzellen zu Nutze:

Ein Angriffspunkt, Wirkstoffe speziell in Tumorzellen zu transportieren, ist deren meist erhöhte Endocytoserate.^[47] Auch der oftmals niedrigere pH im Inneren der Krebszelle sowie die verstärkte bzw. verminderte Expression bestimmter Enzyme eröffnen Möglichkeiten zur Verabreichung oder Freisetzung von Chemotherapeutika.^[48]

Mittlerweile existieren auch einige Ansätze, bei denen Wirkstoffe nicht mehr direkt, sondern mit Hilfe von sog. „Carriern“ appliziert werden. Dabei bindet man den Wirkstoff an den Carrier, der diesen selektiv in die Zelle transportiert und dort wieder freisetzt, so dass er seine Wirkung entfalten kann. Zu diesen Carriern zählen z.B. monoklonale Antikörper, Liposomen, Polyethylenglykol und nicht zuletzt auch Peptide.^[47]

Letztere sind besonders interessant, da deren Rezeptoren bei vielen Karzinomen ein ganz charakteristisches Expressionsmuster aufweisen, das sich von dem des gesunden Gewebes unterscheidet. Dadurch kann das Peptid mit dem gebundenen Wirkstoff direkt an die Zielzellen binden und mittels Rezeptor vermittelter Endocytose in diese hinein gelangen.^[49]

Rezeptor vermittelte Endocytose ist ein Mechanismus zur Rezeptor Herunterregulierung, damit die Signalkaskade, welche durch die Liganden initiiert wird, wieder abgeschaltet werden kann. Dabei werden die gebundenen Rezeptoren zumeist phosphoryliert, so dass das Protein β -Arrestin bindet und sie in einer Clathrin umhüllten Einstülpung der Plasmamembran aktiv angereichert werden.^[50] Anschließend werden Vesikel mit den Rezeptoren abgeschnürt und die zur Abschnürung notwendige Proteinhülle (Clathrin) entfernt. Die Vesikel verschmelzen nach ca. 1 min zu frühen Endosomen, die durch H^+ -ATPasen aktiv angesäuert und nach 5-15

min zu sog. späten Endosomen werden. Durch den niedrigen pH-Wert im Inneren der Endosomen werden die Liganden in den meisten Fällen freigesetzt und durch Vesikelabschnürungen aktiv zum Lysosom transportiert, in dem ein niedriger pH von 5-6 herrscht, der saure Hydrolasen (hydrolytische Enzyme) aktiviert. Dadurch werden die Liganden abgebaut und die daran gebundene Fracht wird freigesetzt. Die Rezeptoren werden zumeist aus den späten Endosomen recycelt und über Vesikel wieder zurück zur Plasmamembran transportiert. Im Falle des Wachstumsfaktors EGF wird allerdings auch der Rezeptor mit abgebaut, was eine geringere Rezeptordichte auf der Oberfläche zur Folge hat. Dadurch wird die Ligandempfindlichkeit der Zelle adaptiert, in diesem Fall also verringert (Desensibilisierung).^[51, 52]

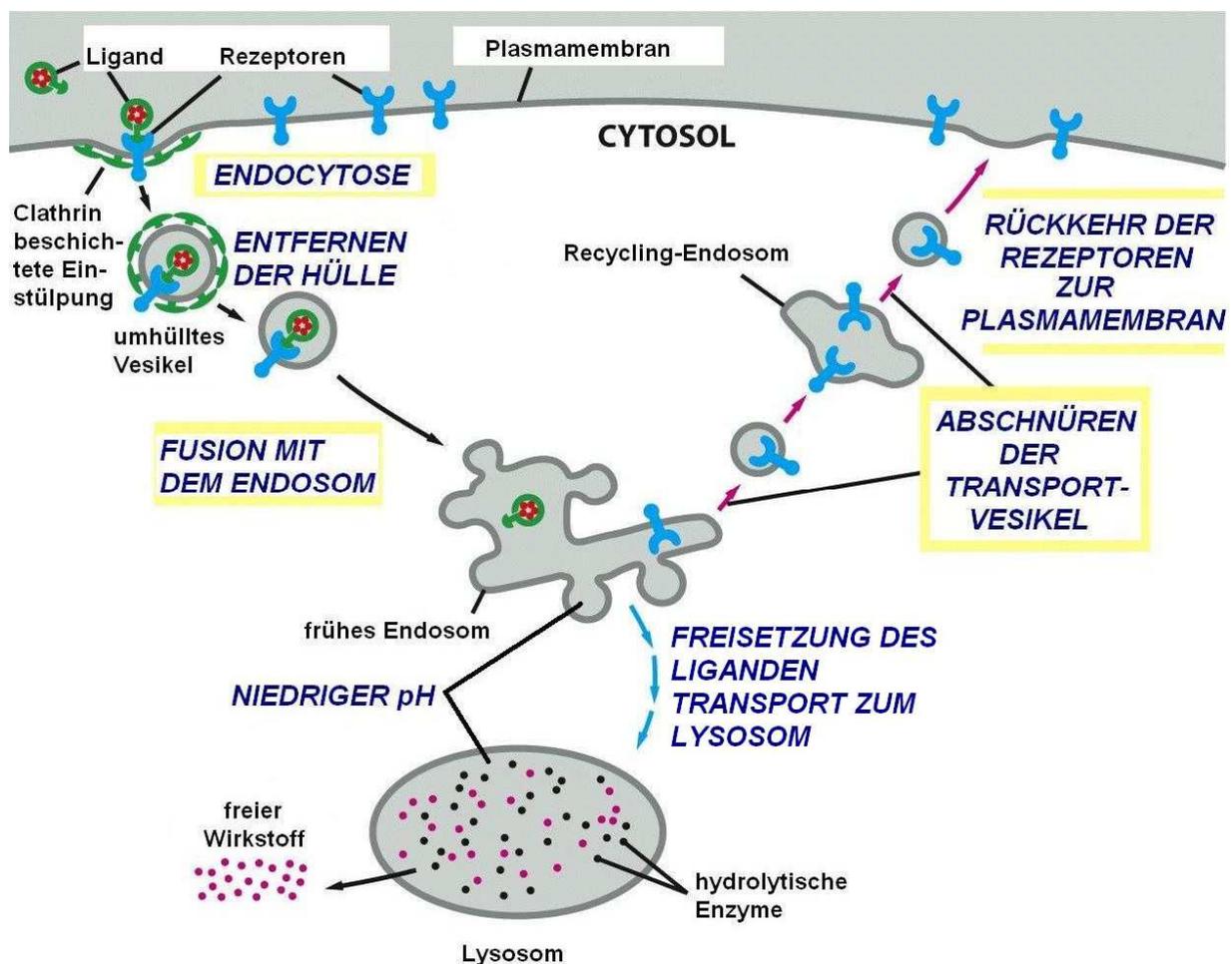


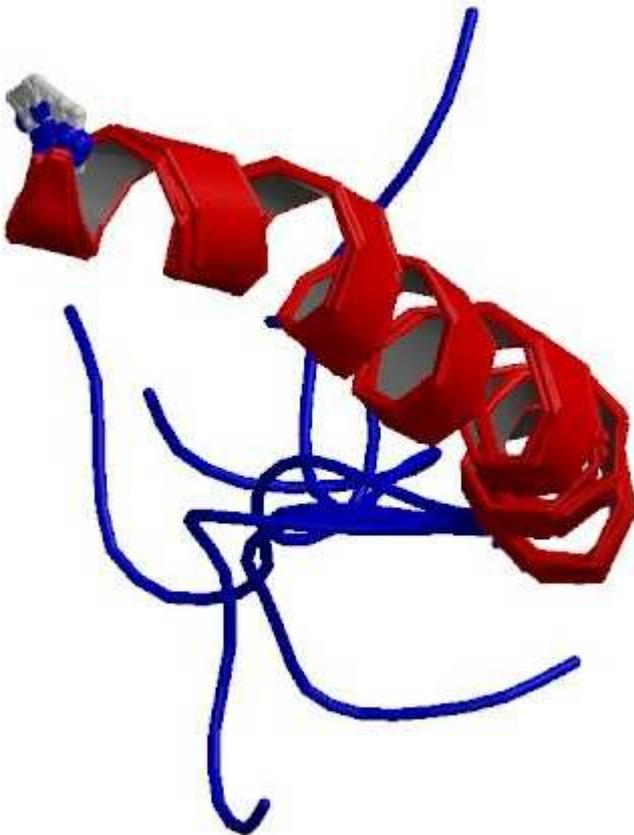
Abb. 10: Übersicht über die Rezeptorinternalisierung und die daraus resultierende Freisetzung des Wirkstoffs. Verändert nach^[53].

Um Wirkstoffe auf diese Weise selektiv in Tumorzellen zu transportieren, verwendet man meist regulatorische Peptide wie Neuropeptide des Gehirns, vasoaktive Peptide sowie Peptidhormone des Darms und des endokrinen Systems.^[54] Diese physiologischen Peptide

bieten den zusätzlichen Vorteil, dass sie gewöhnlich wenig toxisch wirken und keine Immunreaktionen hervorrufen.^[55] Weiterhin können dadurch auch Chemotherapeutika verabreicht werden, die normal nicht in Tumorzellen gelangen, sei es weil sie die Membranbarriere oder andere Hindernisse wie zum Beispiel die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können.^[56]

Ein potentieller Peptid Carrier, der über Rezeptor vermittelte Endocytose in Zellen gelangt, ist das Neuropeptid Y (NPY).

NPY wurde 1982 aus Schweinehirn isoliert und ist das namensgebende Protein der NPY Familie, die aus zwei weiteren regulatorischen Peptiden besteht: Das pankreatische Polypeptid (PP), das in den F-Zellen der Langerhansschen Inseln gebildet wird, sowie das Peptid YY (PYY). Sie alle haben eine Primärstruktur von 36 stark konservierten Aminosäuren mit einem hohen Tyrosinanteil. Der C-Terminus liegt jeweils amidiert vor und ist zu einer α -Helix aufgewunden. Der N-Terminus hat keine definierte Sekundärstruktur.^[57]



YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQRY-NH₂

Abb. 11: NMR-Struktur des menschlichen Neuropeptid Y (hNPY), sowie dessen Primärstruktur (nach PDB *IRON*).

Zu den physiologischen Funktionen von NPY zählen unter anderem die Regulation von Nahrungsaufnahme, Blutdruck und Hormonfreisetzung sowie Einfluss auf Alkoholkonsum, Angstgefühle und das Lern- und Erinnerungsvermögen. NPY ist eines der am häufigsten auftretenden Neurohormone im Zentralen Nervensystem (ZNS) der Säuger. Neben cerebralem Kortex, Hypothalamus (*Nucleus arcuatus*), Amygdala und Hippocampus tritt NPY auch in zahlreichen peripheren Geweben auf. Zirkulierendes NPY wird dabei hauptsächlich im Nebennierenmark, weiterhin in Leber, Herz, Milz, Gastrointestinal-Trakt und den Endothelzellen von Blutgefäßen gebildet.^[58]

Bei den Rezeptoren, an denen die Vertreter der NPY Familie binden, handelt es sich um Rhodopsin-ähnliche G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPCRs). Bislang wurden fünf der sechs so genannten Y-Rezeptoren von Säugetieren kloniert (Y_1 , Y_2 , Y_4 , Y_5 and y_6) und zum Teil pharmakologisch charakterisiert.^[59] Vergleichende Sequenzanalysen ergaben, dass Y_1 , Y_4 und y_6 untereinander eine höhere Homologie als Y_2 und Y_5 aufweisen. Das Neuropeptid Y bindet jedoch hochaffin an den Y_1 -, Y_2 - und Y_5 -Rezeptor.^[60]

Der Y_1 Rezeptor besteht aus 384 Aminosäuren und tritt sowohl im ZNS (cerebraler Kortex, Hippocampus, Thalamus und Amygdala) als auch in der glatten Gefäßmuskulatur auf, wo er hauptsächlich für die sympathische Vasokonstriktion in Blutgefäßen zahlreicher Organe wie Herz, Nieren, Gastrointestinaltrakt, Nebennieren und den Fortpflanzungsorganen verantwortlich ist und somit den Blutdruck regulieren kann.^[61]

Der Y_2 -Rezeptor besteht aus 381 Aminosäuren und wird im ZNS exprimiert (Hippocampus, Thalamus, Hypothalamus und Kortex). Er tritt aber gleichermaßen an sympathischen und parasymphatischen Nervenendigungen, sowie in Dünndarm, Blutgefäßen^[62] und den proximalen Tubuli der Nieren auf.^[63] Er vermittelt hauptsächlich inhibitorische Effekte von NPY, wofür beispielhaft die unterdrückte Freisetzung der Neurotransmitter Noradrenalin und Glutamat steht. Man nimmt daher an, dass er bei der Gedächtnisspeicherung und der circadianen Rhythmik eine wichtige Rolle spielt und auch an Krankheitsbildern wie Epilepsie beteiligt ist.^[64, 65]

Y_3 konnte bisher noch nicht kloniert werden, weshalb seine Existenz noch umstritten ist.^[66]

Im Gegensatz dazu bindet an Y_4 das pankreatische Polypeptid im picomolaren Bereich, während NPY und PYY Y_4 zwar aktivieren können aber erst bei deutlich höheren Dosen.^[67] Er wird hauptsächlich im Gastrointestinaltrakt exprimiert und besteht aus 375 Aminosäuren.^[68] Im ZNS tritt er dagegen nur in sehr niedriger Konzentration auf.^[64] Seine Hauptfunktion ist die Inhibition der Gallenblasenkontraktion^[69] und der Freisetzung von

Pankreas Hormonen,^[70] sowie die Stimulation der Freisetzung des luteinisierenden Hormons.^[71]

Vom Y₅ Rezeptor gibt es zwei Isoformen, die durch alternatives Spleißen entstehen. Sie unterscheiden sich in einem um 10 Aminosäuren verkürzten N-Terminus (455 und 445 Aminosäuren). Beide haben jedoch eine vergleichbare physiologische Funktion.^[72] Man findet ihn hauptsächlich im Hypothalamus und anderen Gehirnregionen, wo er für die Kontrolle des Appetits und der Nahrungsaufnahme verantwortlich ist.^[73] In der Peripherie findet man ihn jedoch kaum.^[74]

Bei den meisten Primaten und beim Menschen liegt y₆ aufgrund einer Rasterschubmutation nur noch als Pseudogen vor und übt keine Funktion mehr aus.^[66]

NPY ist als Peptidcarrier deshalb so interessant, da man 2001 bei 85 % aller Brustkrebsfälle eine Überexpression des Y₁ Rezeptors feststellte. Der Y₂ Rezeptor trat dagegen nur in 24 % der Fälle und nur zusammen mit Y₁ auf. Im Vergleich dazu ist beim gesunden Brustgewebe der Y₂ Rezeptor der vorherrschende Typ.^[75] Auch bei der Untersuchung von Eierstockkarzinomen konnte man eine Überexpression von Y-Rezeptoren, speziell von Y₁ und Y₂ feststellen.^[76] Eine starke Expression von Y-Rezeptoren wurde weiterhin für adrenokortikales Tumorgewebe sowie intratumorale Gefäße beschrieben, die als potentielles Angriffsziel in der Tumorthherapie dienen können, weil man dadurch die Versorgung des Tumors schwächen kann.^[77]

Die Aufnahme des von Y-Rezeptoren gebundenen Wirkstoff-Ligand-Konjugat in die Zelle erfolgt, wie beschrieben, über Clathrin umhüllte Vesikel und konnte mittels Radioligandbindung,^[78] Konfokalmikroskopie-Studien mit fluoreszenzmarkierten Liganden^[79] und GFP-markierten Rezeptoren^[80] belegt werden.^[81]

Die Desensibilisierung des Y₂ Rezeptors läuft dagegen nur in sehr geringem Maße über Internalisierung ab.^[78]

In den letzten Jahren wurden durch Austausch von Aminosäuren viele Analoga der NPY Familie hergestellt, so dass man mittlerweile für jeden Y-Rezeptor Subtyp Liganden besitzt, die z. T. mit über 1000-fach höherer Selektivität einen der fünf Y-Rezeptor Subtypen bevorzugen.^[52]

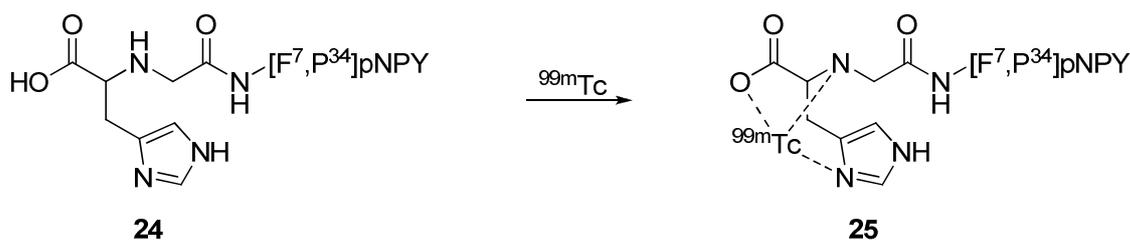
Tabelle 1: Veränderte Peptide aus der NPY Familie, die selektiv an Y_1 , Y_2 oder Y_5 binden. Verändert nach^[52].

Y-Rezeptor	selektive Liganden
Y_1	[Phe ⁷ ,Pro ³⁴]pNPY ^[82] [D-Arg ²⁵]NPY ^[83] [D-His ²⁶]NPY ^[83] [Leu ³¹ ,Pro ³⁴]pNPY ^[84] [Pro ³⁰ ,Nle ³¹ ,Bpa ³² ,Leu ³⁴]NPY(28–36) ^[85]
Y_2	NPY(3–36) up to NPY(22–36) ^[67] PYY(3–36) ^[86] (Ahx ^{5–24})NPY ^[67]
Y_5	[Ala ³¹ ,Aib ³²]NPY ^[87] [D-Trp ³⁴]NPY ^[88] [cPP ^{1–7} ,pNPY ^{19–23} ,Ala ³¹ ,Aib ³² ,Gln ³⁴]hPP ^[89]

So erreichte man z.B. durch den Austausch zweier Aminosäuren im Schweine NPY (pNPY), dass [Phe⁷,Pro³⁴]pNPY mit 9 pM an den Y_1 Rezeptor bindet und nur mit einem 3780-mal höheren K_M -Wert an den Y_5 Rezeptor.

Dieses Peptid wurde in ersten klinischen Versuchen bereits erfolgreich verwendet um Brustkrebs im Körper von Patientinnen zu detektieren. Als Marker wurde das metastabile Technetium Nuklid ^{99m}Tc verwendet, da es bei seinem Übergang zu ⁹⁹Tc gut detektierbare γ -Strahlung mit charakteristischer Wellenlänge aussendet. Dieses Nuklid wird in der Medizin sehr häufig in bildgebenden Verfahren eingesetzt.

Um das ^{99m}Tc an das NPY zu binden wurde an dessen N-Terminus ein N ^{α} -Histidinyl-Acetyl-Chelator (**24**) gebunden, der im Folgenden das ^{99m}Tc chelatisierte (**25**).^[90]

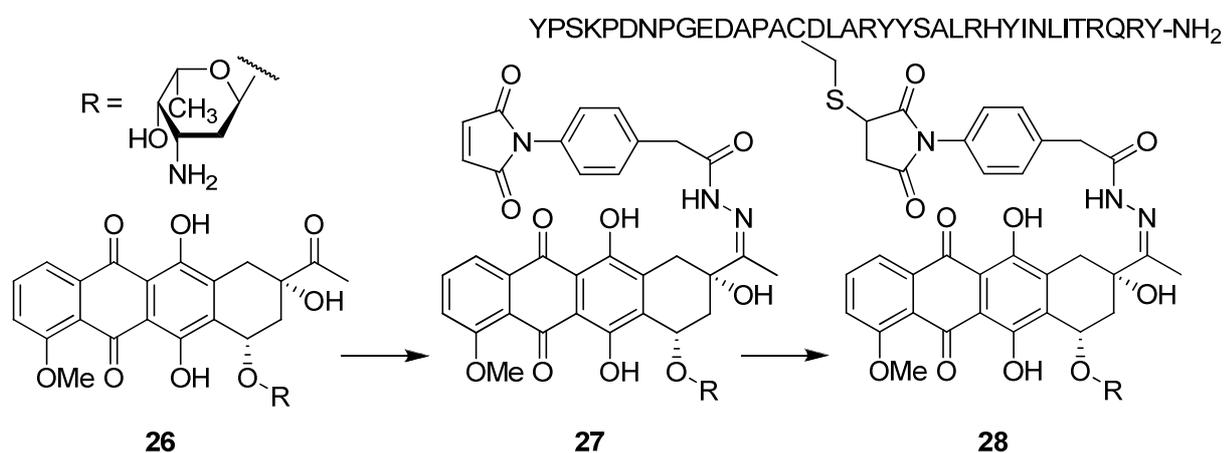


Schema 5: Chelatisierung des ^{99m}Tc mit Hilfe des N ^{α} -Histidinyl-Acetyl-Chelators am N-Terminus von [Phe⁷,Pro³⁴]pNPY (**24**).

Nach Verabreichung von **25** an die Patientinnen wurde eine Ganzkörper-Szintimammographie aufgenommen, deren Ergebnis sich mit dem tatsächlichen Befund deckte.^[90]

Damit zog NPY in die klinische Phase der Tumorthherapie ein, wenn auch noch nicht im therapeutischen, sondern nur im diagnostischen Bereich.

Es gibt jedoch schon *in vitro* Untersuchungen, bei denen Tumortherapeutika an NPY gebunden wurden, so z.B. die Anthracycline Doxorubicin und Daunorubicin (**26**), die bereits in der Tumorthherapie als Cytostatika eingesetzt werden und dort als DNS Interkalantien wirken.^[91] Um eines der Anthracycline an NPY zu binden, überführte man eine Carbonylgruppe des Wirkstoffes mithilfe eines Semicarbazidlinkers in das entsprechende Semicarbazon (**27**) und knüpfte dieses über eine Michaeladdition an [C^{15}]hNPY (**28**).

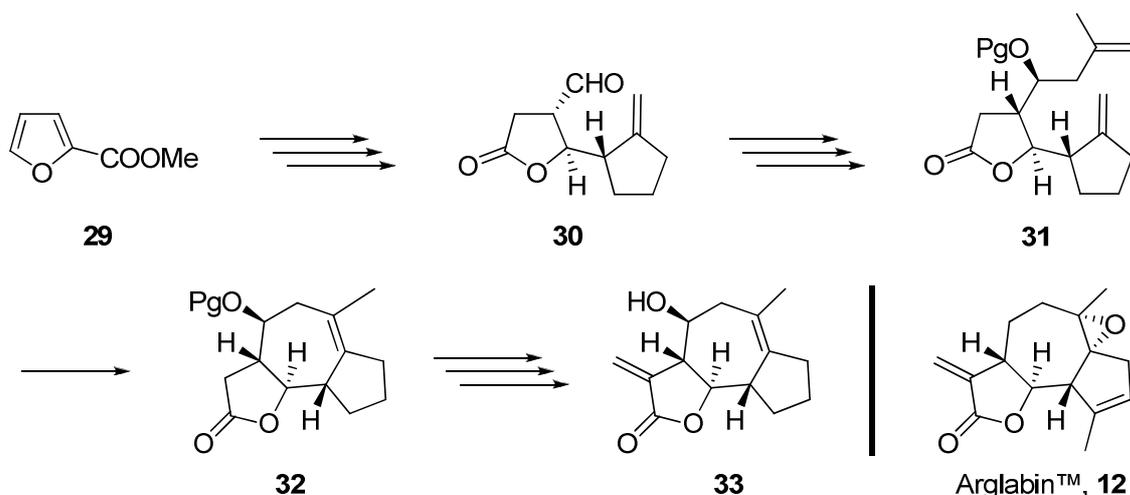


Schema 6: Synthese des Daunorubicin- $[C^{15}]$ hNPY Konjugats **28**.

Nach der selektiven Aufnahme des Konjugats **28** in die Lysosomen der Krebszellen, wurde das säurelabile Semicarbazon von **28** durch den niedrigen pH Wert innerhalb der Lysosomen gespalten und der Wirkstoff (**26**) freigesetzt. Dabei stellte man bei *in vitro* Studien eine vergleichbare Cytotoxizität wie bei direkt verabreichtem Daunorubicin (**26**) fest, mit der Möglichkeit, dessen Nebenwirkungen wie Myelosuppression und Kardiotoxizität herabzusetzen. Umgekehrt konnte bei Verwendung einer säurestabilen Amidbindung anstelle des Semicarbazons keine Cytotoxizität mehr festgestellt werden.^[92]

4. Zielstellung der Arbeit

Wie der Titel der Arbeit besagt („Synthese, Umlagerung und biologische Evaluierung von Guaianoliden“), soll im Rahmen dieser Arbeit eine Substanzbibliothek an Guaianoliden erstellt werden (s. Kapitel 1). Die stereoselektive Synthese des Guaianolidgrundgerüsts erfolgt dabei nach einer literaturbekannten Route von Reiser *et al.*,^[93] durch die auch die Totalsynthese von Arglabin™ (**12**) gelang.^[94]



Schema 7: Überblick über die Reaktionssequenz zum Aufbau des Guaianolidgrundgerüsts (**33**).^[95]

Die erstellte Substanzbibliothek soll in Kooperation mit der Arbeitsgruppe A. G. Beck-Sickinger in Leipzig durch *in vitro* Zellassays auf Inhibition des Wachstums von Tumorzellen evaluiert werden (s. Kapitel 3).

Dabei soll bestimmt werden, welchen Einfluss die unterschiedlichen funktionellen Gruppen und deren Stereochemie auf die Cytotoxizität der Guaianolide haben. Großes Augenmerk wird auf das Epoxid und die freie OH Gruppe von **33** gelegt werden (s. Kapitel 3).

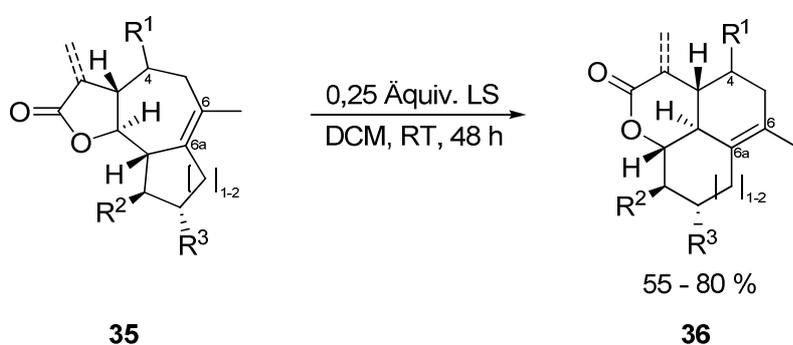
Da sich im Rahmen meiner Diplomarbeit gezeigt hat, dass die *exo*-Methylengruppe von **33** essentiell für dessen Cytotoxizität ist,^[96] das DMA-Derivat von Arglabin™ (**22**) aber eine hohe biologische Wirksamkeit aufweist, soll zudem die Auswirkung einer DMA-Derivatisierung von Guaianoliden (**34**) auf deren biologische Aktivität untersucht werden.



Schema 8: DMA Derivatisierung von Guaianoliden.

Anschließend soll versucht werden, die biologisch aktivsten Guaianolidmodellsubstanzen so an das Carrierpeptid pNPY zu binden, dass dieses Konjugat selektiv in Tumorzellen aufgenommen wird, die den Y_1 Rezeptor überexprimieren und in der Zelle das Guaianolid wieder freigesetzt wird. Dabei sollen verschiedene Anknüpfungspunkte am Peptid (Thiol/Aminogruppen) und am Guaianolid untersucht werden (s. Kapitel 2).

Das letzte Kapitel beschäftigt sich mit der Aufklärung und Evaluierung einer an unserem Arbeitskreis entdeckten Lewissäure katalysierten und stereoselektiven Umlagerungsreaktion von Modellguaianoliden (**35**) zu trizyklischen δ -Valerolaktonen (**36**).^[97, 98]



Schema 9: Stereoselektive Umlagerung von Guaianoliden zu trizyklischen δ -Valerolaktonen.

B. Hauptteil

1. Synthese der Modellguaianolide

1.1 Aufbau des *trans*-disubstituierten γ -Butyrolaktons

Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Reiser benutzt seit vielen Jahren eine bewährte Synthesestrategie, mit der sie *trans*-disubstituierte γ -Butyrolaktone aufbaut,^[93] die anschließend als Ausgangsmaterial für die Synthese verschiedener Naturstoffe oder unnatürlicher Aminosäuren dienen.^[93, 94]

Diese Route beginnt mit einer Kupfer katalysierten, regio-, diastereo- und enantioselektiven Cyclopropanierung^[99] von Furan-2-carbonsäuremethylester (**29**) mit Diazoessigsäureethylester in Gegenwart des chiralen Bisoxazolinliganden **37**, der ausgehend von der unnatürlichen Aminosäure D-Valin synthetisiert werden kann.^[100]

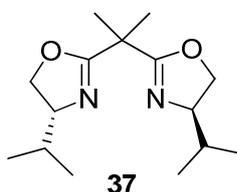
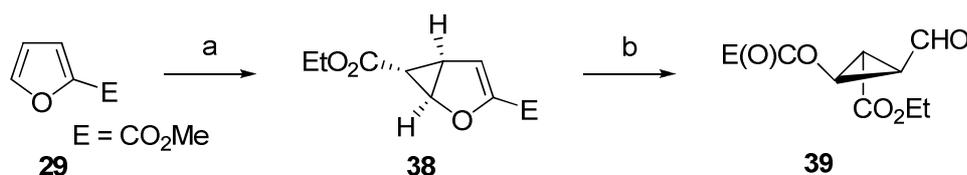


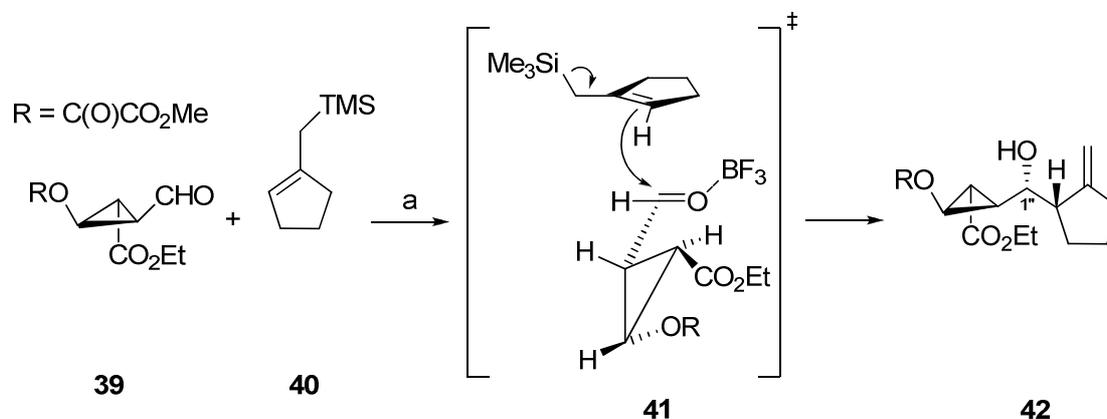
Abb. 12: (+)-(R,R)- Bis(4-Isopropylloxazolin) Ligand.

Bei Verwendung des (*S,S*)-*iso*-Propylbisoxazolin Liganden, der analog zu **37** aus der natürlichen Aminosäure L-Valin synthetisiert wird, erhält man bei der Cyclopropanierung zudem das Enantiomer von **38**.



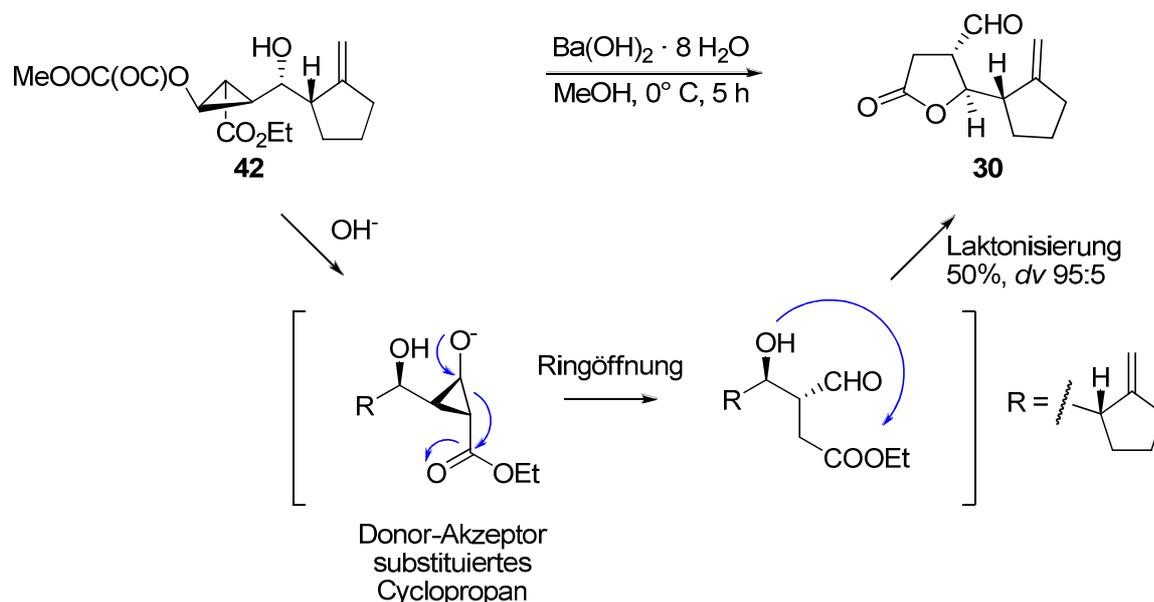
Schema 10: Cyclopropanierung and Ozonolyse: a) (i) Diazoessigsäureethylester (2.67 Äquiv.), Cu(OTf)₂ (0.75 mol%), (*R,R*)-**38** (1.0 mol%), PhNHNH₂ (0.9 mol%), CH₂Cl₂, 0 °C, 48 %, 85-90 % *ee*; nach Umkristallisation (CH₂Cl₂, n-Pentan), >99 % *ee*, 35 %; b) (i) O₃, CH₂Cl₂, -78 °C; (ii) DMS (4.00 Äquiv.), 22 h, -78 °C - RT, 90 %.

Nach reduktiver Ozonolyse der verbliebenen C=C-Doppelbindung von **24** erhält man den Cyclopropancarbaldehyd **39**, an dessen Aldehydfunktion sich über eine $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ katalysierte Sakurai Allylierung, nach dem Model von Felkin Anh^[101] und dem Curtin-Hammett-Prinzip,^[102] diastereoselektiv Allylsilane addieren lassen.



Schema 11: $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ katalysierte Sakurai Allylierung mit Cyclopent-1-enylmethyltrimethylsilan (**40**).^[103] a) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.1 eq.), CH_2Cl_2 , -78°C , 16 h, 95 %, *dr* 95:5.

Der neu entstandene Alkohol kann nach Quenchen und Ausschütteln der Reaktion direkt als Rohprodukt weiter umgesetzt und durch Zugabe von $\text{Ba}(\text{OH})_2$ die Oxalylgruppe abspalten werden. Dadurch erfolgt nach einer Ringöffnung des Donor-Akzeptor substituierten Cyclopropan **39** und einer Retroaldolreaktion durch die anschließende Laktonisierung der Aufbau des *trans*-disubstituierten γ -Butyrolaktonaldehyds **30** in einem sehr guten Diastereomerenverhältnis von 1''S/1''R = 95:5. Lediglich die moderate Ausbeute von 50 % trübt das Gesamtbild dieser interessanten Umlagerung und Umesterung.



Schema 12: $\text{Ba}(\text{OH})_2$ katalysierte Retroaldolumlagerung zum Lakton **30**.

1.2 Sakurai Allylierung

Um die restlichen C-Atome des späteren Siebenrings einzuführen, bediente sich unsere Gruppe bisher einer Hosomi-Sakurai-Reaktion bei der nach Aktivierung durch BF_3 -Etherat das Allylsilan **45** nukleophil an den α -chiralen Aldehyd **30** addiert.^[104] Dabei entsteht eine neue chirale Alkoholfunktionalität, die es stereoselektiv einzuführen gilt, da sie in vielen Guaianoliden wie Cynaropicrin (**12**), Ixerin X (**13**) oder Ixerin Y (**14**) zu finden ist.

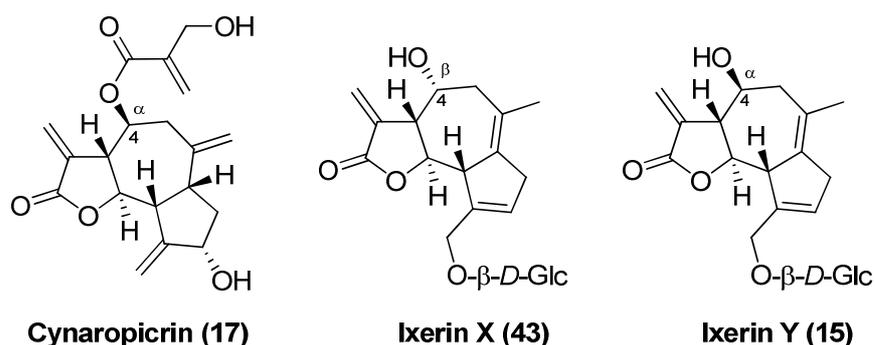
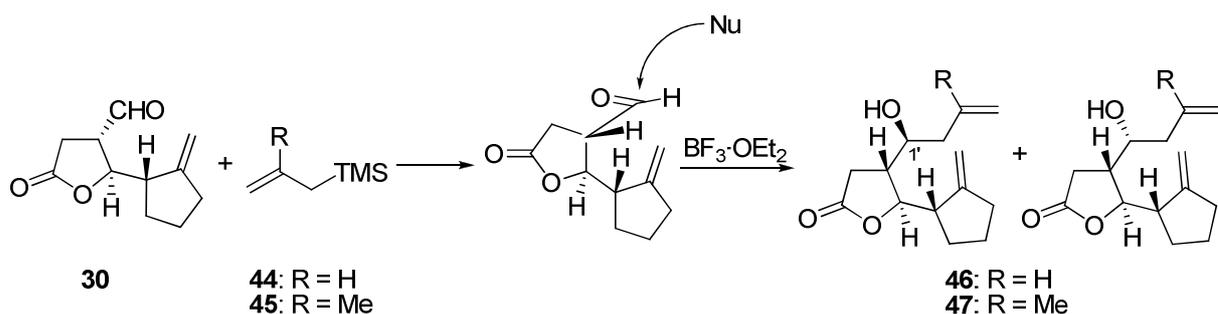


Abb. 13: Stereochemie ausgewählter Naturstoffe mit einer Hydroxylgruppe an der C-4 Position.

Im Fall der Hosomi-Sakurai-Reaktion ist die Selektivität der asymmetrischen C-C-Bindung durch die Stellung des α -chiralen Aldehyds substratkontrolliert, so dass man einen Felkin-Ahn^[101] kontrollierten Angriff des Allylsilans **45**, an die Carbonylgruppe von **30** beobachten kann.

Tabelle 2: Sakurai-Allylierung des γ -Butyrolaktonsaldehyds unter Substratkontrolle.

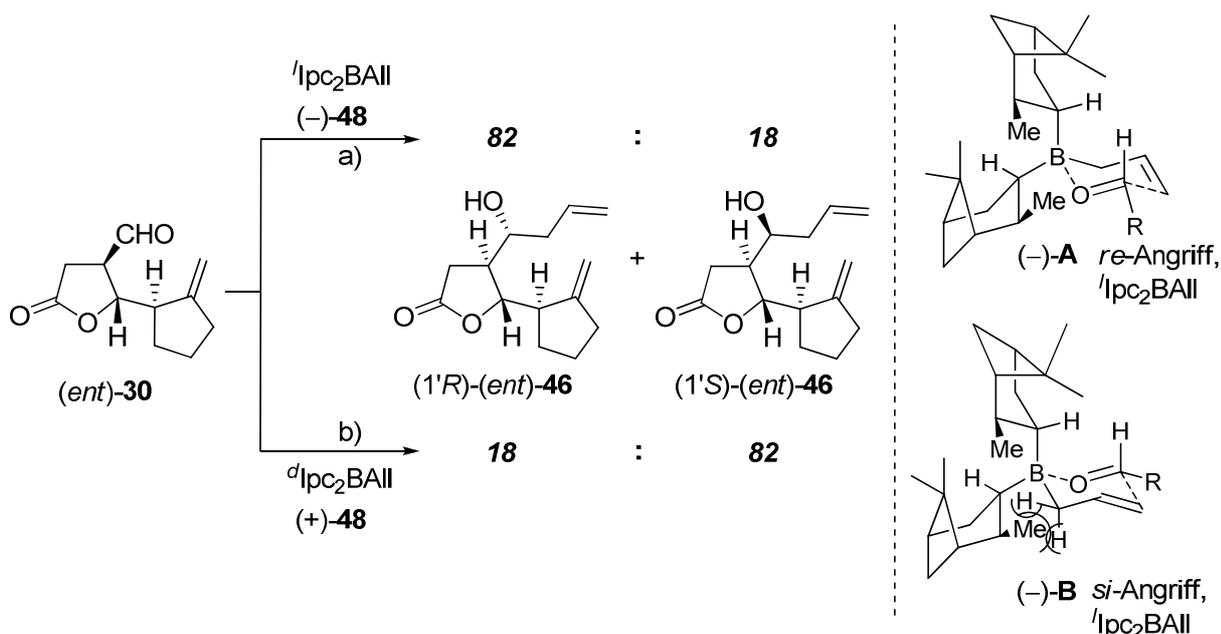


Eintrag	Aldehyd	R	Produkt	Felkin-Anh anti-Felkin-Anh	
				<i>dv</i> (F.A./anti-F.A.) ^[105]	Ausbeute [%] ^{a)}
1	30	H	46	80:20 (1'S/1'R)	59
2	(<i>ent</i>)- 30	H	(<i>ent</i>)- 46	80:20 (1'R/1'S)	66
3	30	Me	47	71:29 (1'S/1'R)	68
4	(<i>ent</i>)- 30	Me	(<i>ent</i>)- 47	72:28 (1'R/1'S)	61

a) **Reagenzien und Bedingungen:** Allylsilan (2.0 Äquiv.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.05-1.1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , $-50\text{ }^\circ\text{C}$, 12-38 h.

Die daraus resultierenden moderaten Diastereoselektivitäten des neu entstandenen Alkohols von $1'S/1'R = 70:30$, sowie $80:20$ bei den substituierten Fünfringen Argabin™ (**12**) und **154** (Tabelle 6),^[113, 122] waren trotz vieler Optimierungsversuche über viele Jahre die besten Werte die unsere Gruppe bei der Synthese des Guaianolidgrundgerüsts erzielte. Auch eine säulenchromatographische Trennung der beiden Diastereomere war auf dieser Stufe nicht möglich.

So wurde unter anderem versucht, die Selektivitäten durch Verwendung von chiralen Allylboran-Reagenzien nach *H. C. Brown*^[106] zu verbessern. Da diese eine starke Reagenzkontrolle ausüben, sollte die Konfiguration des α -chiralen Aldehyds nur eine untergeordnete Rolle spielen, so dass selbst in Fällen in denen Substrat- und Reagenzkontrolle einander entgegenwirken („mismatched case“) im Idealfall die Reagenzkontrolle überwiegen sollte.^[107] Das Boran kann je nach gewünschter Stereochemie aus (-)- α -Pinen oder (+)- α -Pinen zum allylsubstituierten Diisopinocampheylboran (Ipc_2BOMe) aufgebaut werden.^[108]

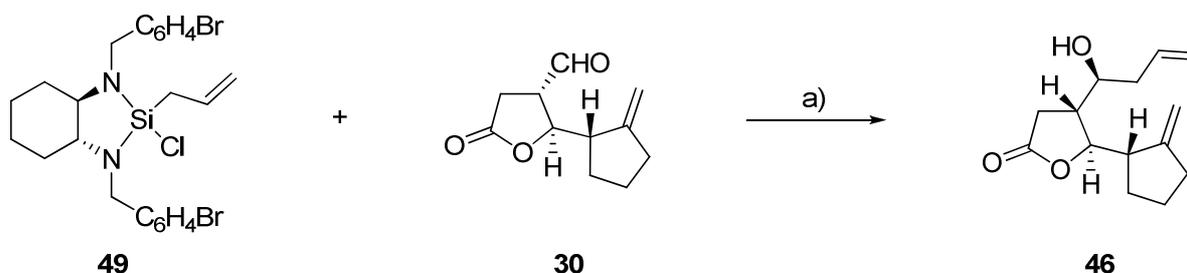


Reagenzien und Bedingungen: a) *i*) $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$, THF, 68 %, *ii*) MeOH (1.2 Äquiv.), 0 °C, 1.5 h, *iii*) Allylmagnesiumbromid (1.05 Äquiv.), Et_2O , -78 °C → RT, 1 h, *iv*) *ent*-**30** (1.0 Äquiv.), THF, -78 °C, 1 h, RT, 1 h, *v*) 3 N NaOH, H_2O_2 , Δ , 1 h, 44 % (3 Stufen), *dv* ($1'R:1'S$) = 82:18; b) *i*) dIpc_2BOMe (1.0 Äquiv.), Allylmagnesiumbromid (1.0 Äquiv.), Et_2O , -78 °C → RT, 1 h, *ii*) *ent*-**30** (1.0 Äquiv.), Et_2O , 3 N NaOH, H_2O_2 , Δ , 1 h, 46 %, *dv* ($1'R:1'S$) = 18:82.

Schema 13: Versuch einer asymmetrischen Allylierung mit Ipc_2BOMe .^[109]

Jedoch wurden auch hier keine besseren Ausbeuten und Diastereoselektivitäten als bei der BF_3 -Etherat katalysierten Sakurai Allylierung erhalten. Allerdings war man nun in der Lage, mit Hilfe von Ipc_2BOMe auch das $1'R$ -Diastereomer als Hauptprodukt zu synthetisieren, wengleich mit deutlich erhöhtem Syntheseaufwand.

Auch eine Methode von *J. L. Leighton*, in der man versuchte mit Hilfe von Silacyclen (**49**) die Stereochemie zu verbessern, brachte nicht den gewünschten Erfolg, da man auch nach Variation der Reaktionsbedingungen (Temperatur: $-27\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis Siedehitze, Zugabe einer Lewis-Säure), nur 6 % Ausbeute und eine Diastereomere Selektivität von $1'S/1'R = 78:22$ erhielt. Der Silacyclus **49** wurde ausgehend von Cyclohexan-1,2-diamin synthetisiert.^[110]

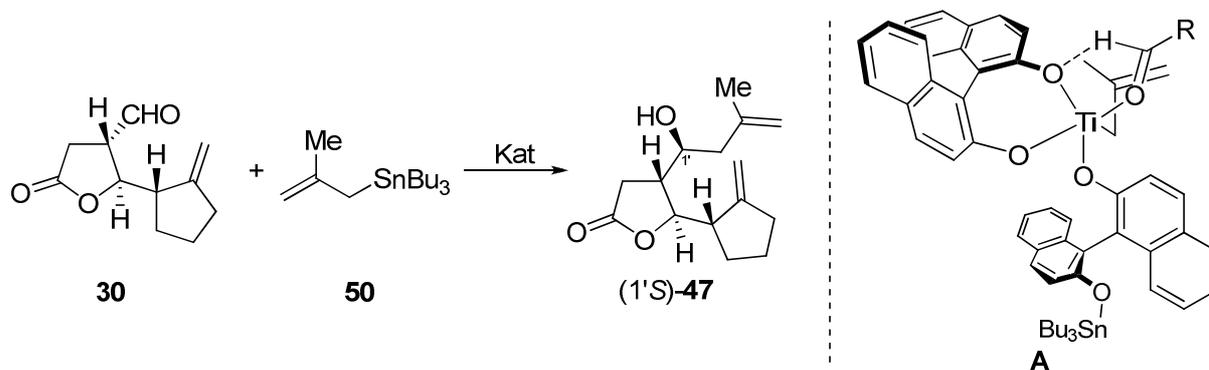


Reagenzien und Bedingungen: a) **49** (2.0 Äquiv.), **30** (1.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , $5\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 d (kein Umsatz), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.2 Äquiv.), RT, 6 d, 6 %, *dv* ($1'S/1'R$) = 78:22.

Schema 14: Versuch der diastereoselektiven Allylierung mit dem chiralen Silacyclus **49**.^[109]

Weiterhin wurde versucht durch eine Strategie von *E. J. Corey* bessere Ergebnisse zu erzielen, indem man Methylallyltributylstannan (**50**) mit Hilfe von BINOL-Titan-Komplexen diastereoselektiv an den Aldehyd **30** addiert.

Tabelle 3: Versuchsergebnisse einer BITIP^{a)} katalysierten asymmetrischen Allylierung von **28**.^[109]



Eintrag	Stannan	Kat	Temp.	<i>dv</i> ($1'S/1'R$)	Ausbeute [%]
1	Bu (1.2 Äquiv.)	Ti (IV) / (<i>S</i>)-BINOL 1 : 1 (10 mol%)	$-27\text{ }^{\circ}\text{C}$	69:31	29 ^{c)}
2	Bu (2.0 Äquiv.)	Ti (IV) / (<i>S</i>)-BINOL 1 : 2 (10 mol%) ^{b)}	$-27\text{ }^{\circ}\text{C}$	75:25	38 ^{c)}
3	Bu (4.0 Äquiv.)	Ti (IV) / (<i>S</i>)-BINOL 1 : 2 (10 mol%)	RT	70:30	61 ^{c)}

a) BITIP: BINOL/Titan-*iso*-propoxid;^[111] b) Zugabe 0.003 Äquiv. $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$; c) Bedingungen: CH_2Cl_2 , 4 Å Molsieb.

Bei den durchgeführten Versuchen konnte zwar bei -27 °C die Diastereoselektivität im Vergleich zur Felkin-Anh kontrollierten Allylierung (vgl. Tabelle 2) leicht gesteigert werden (75:25, Eintrag 2, Tabelle 3), die Ausbeute dagegen fiel auf 38 % zurück. Selbst eine Erhöhung der Reaktionstemperatur (Eintrag 3) konnte die Ausbeute auf nur 61 % verbessern, bei gleichzeitiger Verschlechterung der Diastereoselektivität.

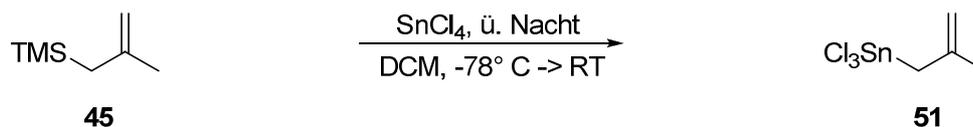
Die Oxidation des sekundären Alkohols **47** zum Keton mit anschließender Luche-Reduktion^[112] mit CeCl_3 und NaBH_4 war zwar selektiv, führte jedoch zum nicht erwünschten *R*-konfigurierten Alkohol. Eine ebenfalls durchgeführte Mitsunobu-Reaktion um den *R*- in den *S*-konfigurierten Alkohol überzuführen, führte zu keinem Umsatz.^[113]

Aufgrund der bisher nicht befriedigenden Ergebnisse der Vorgängerarbeiten, wurde im Rahmen dieser Arbeit versucht die bisher erfolgreichste Methode (Hosomi-Sakurai-Reaktion) durch Variation von Lewis-Säuren, Lösungsmittel und Temperaturen zu optimieren.

Tabelle 4: Variation von Lewis Säuren und Lösungsmitteln, zur Optimierung der Sakurai Allylierung.

Eintrag	Lewis Säure	Lösungsmittel	Temp.	<i>dv</i> (1' <i>S</i> /1' <i>R</i>)	Ausbeute [%]
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	DCM	-78 °C	70:30	71
2	TiCl_4	DCM	-95 °C	75:25	68
3	SnCl_4	DCM	-78 °C	81:19	68
4	SnCl_4	DCM	-95 °C	85:15	69
5	SnCl_4	Et_2O	-108 °C	-	-
6	SnCl_4	THF	-108 °C	65:35	44

Im Gegensatz zu den bisher durchgeführten $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ katalysierten Allylierungen wird bei den Lewis Säuren TiCl_4 und SnCl_4 zuerst nur das Allylsilan **45** bei -78 °C mit der jeweiligen Lewis Säure versetzt, so dass bei einer über Nacht Reaktion unter Auftauen das entsprechende Trichlormetallorganyl **51** entsteht.^[114] Erst danach wird bei -78 °C der Aldehyd **30** zugegeben.

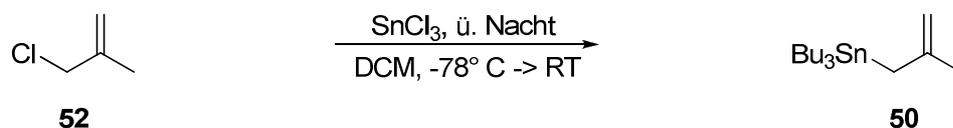


Schema 15: Herstellung von Trichlor(2-Methylallyl)stannan (**51**).

Das entstandene Trichlormetallorganyl wird im Anschluss bei den angegebenen Temperaturen zum Laktonaldehyd **30** zugegeben, ohne dass die Lösung mit weiteren Lewis-Säure-Katalysatoren versetzt werden musste. Dadurch verbesserte sich, unter vergleichbar einfachen experimentellen Bedingungen, die Diastereoselektivität von 70:30 auf 81:19 - ohne Ausbeuteverluste.

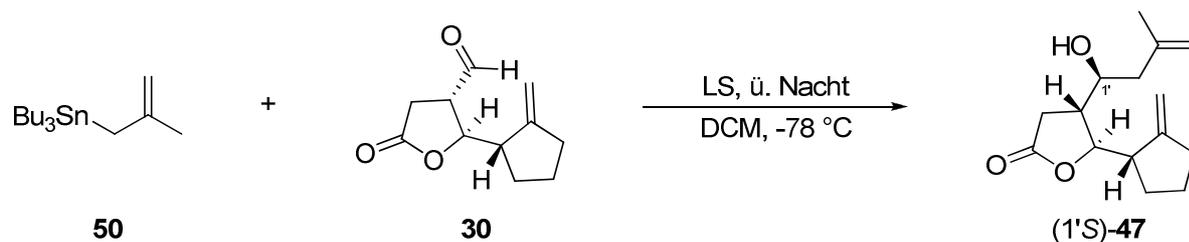
Da man laut DC Kontrolle bei -78°C bereits nach 5 min Reaktionszeit mit dem Allylstannan **35** (Tabelle 4, Eintrag 3) vollständigen Umsatz beobachten konnte, erniedrigte man die Temperatur auf -95°C . Damit sollte die Reaktionsgeschwindigkeit herabgesetzt, und die Diastereoselektivität weiter verbessert werden. Jedoch war auch bei -95°C bereits nach 5 min vollständiger Umsatz zu beobachten während sich die Selektivität nur leicht von 81:19 auf 85:15 erhöhte (Tabelle 4, Eintrag 4). Da DCM seinen Schmelzpunkt bei -97°C hat, verwendete man, um noch tiefere Temperaturen erreichen zu können, Diethylether und THF als Lösungsmittel. Im Vergleich zu DCM verschlechterten sich die Ausbeuten und Selektivitäten in diesen Lösungsmitteln jedoch (Tabelle 4, Eintrag 5 und 6).

Um die Selektivitäten temperaturunabhängig weiter zu erhöhen, setzte man das sterisch anspruchsvollere Tributyl(2-Methylallyl)stannan (**50**) ein. Die Herstellung des Stannans erfolgte nach Maruyama *et al.* mithilfe eines Grignardreagenz bei 0°C im Ultraschallbad.^[115]



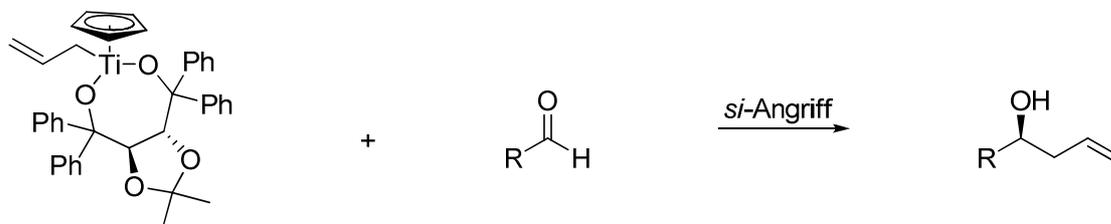
Schema 16: Herstellung des Tributyl(2-Methylallyl)stannans (**50**) mithilfe von Ultraschall.

Im Gegensatz zum Trichlorstannan **51** war bei der Allylierung mit dem Butyl substituierten Stannan **50** eine Aktivierung mit einer Lewis Säure notwendig, damit die Reaktion ablief. Dabei spielte es für das Diastereomerenverhältnis keine Rolle, welche Lewis Säure zum Einsatz kam (Tabelle 5). Bemerkenswert ist auch, dass man hier vergleichbare Ergebnisse erhielt, wie mit dem weitaus komplexeren Ti-BINOL Liganden aus Tabelle 3.

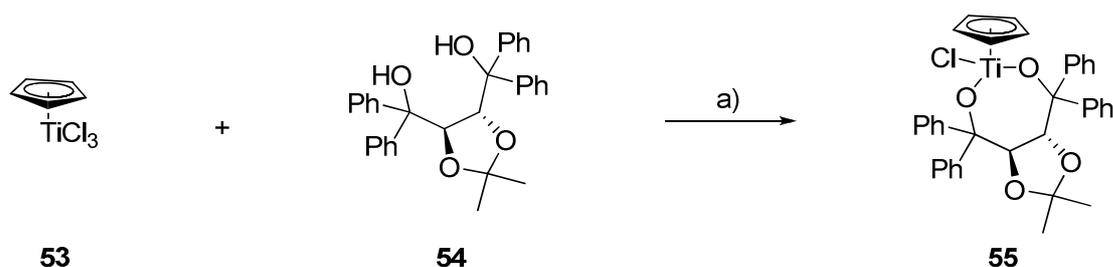
Tabelle 5: Lewis Säure katalysierte Allylierung mithilfe von Tributyl(2-Methylallyl)stannan (**35**).

Eintrag	Lewis Säure	Lösungsmittel	Temp.	<i>dv</i> (1'S/1'R)	Ausbeute [%]
1	BF ₃ ·OEt ₂	DCM	-95 °C	75:25	67
2	TiCl ₄	DCM	-95 °C	75:25	68
3	SnCl ₄	DCM	-95 °C	75:25	68
4	ohne LA	DCM	-95 °C	-	kein Umsatz

Da auch durch Verwendung des elektronenreicheren und sterisch anspruchsvolleren Tributylstannans keine Verbesserung erfolgte, versuchte man nun einen Ansatz der von Hafner *et al.* entwickelt wurde^[116] und heute von vielen Arbeitsgruppen wie z.B. von Prof. Dr. Janine Cosy^[117] bei stereoselektiven Allylierungen in der Naturstoffsynthese verwendet wird. Hierbei verwendet man TADDOL-Titan Komplexe, die einen an das Titan gebundenen Allylrest stereoselektiv an Aldehyde addieren können (Allyltitanierung).

**Schema 17:** Allyltitanierung: Übertragung eines an Ti gebundenen Allylrestes auf einen Aldehyd.

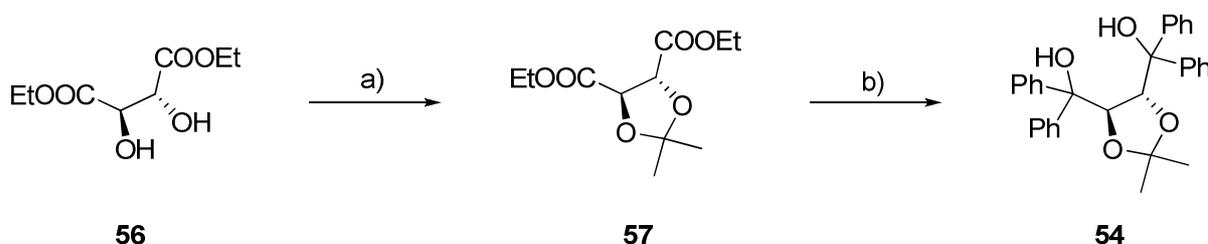
Unter den chiralen Cyclopentadienyldialkoxytitan(IV)-Komplexen erzielten die sogenannten TADDOLe ($\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanole) als organische Liganden die besten Ergebnisse bei der enantioselektiven Allyltitanierung.^[116] Hierbei deuten kristallographische und Ti-NMR Studien an, dass die guten Ergebnisse bezüglich der Enantioselektivitäten hauptsächlich auf die asymmetrische Umgebung des Titans und weniger auf die direkte Interaktion des Substrataldehydes mit dem chiralen TADDOL Liganden zurückzuführen ist, so dass es sich bei der Allyltitanierung um eine reagenzkontrollierte Reaktion handelt.^[118] Die Herstellung des zwar kommerziell erhältlichen, aber sehr teuren chiralen Cyclopentadienyldialkoxytitan(IV)chlorid-Komplexes **55** ist verhältnismäßig einfach.



Reagenzien und Bedingungen: a) 1,0 Äquiv., CpTiCl₃ (**53**), 1,0 Äquiv. (*4R,trans*)-2,2-dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraphenyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol (TADDOL, **54**), abs. Cyclohexanol, 12 h Reflux über Soxhlet Extraktion mit aktiviertem MgO, 97 %.

Schema 18: Herstellung des (*R,R*)-Ti-TADDOL-Komplexes **55**.

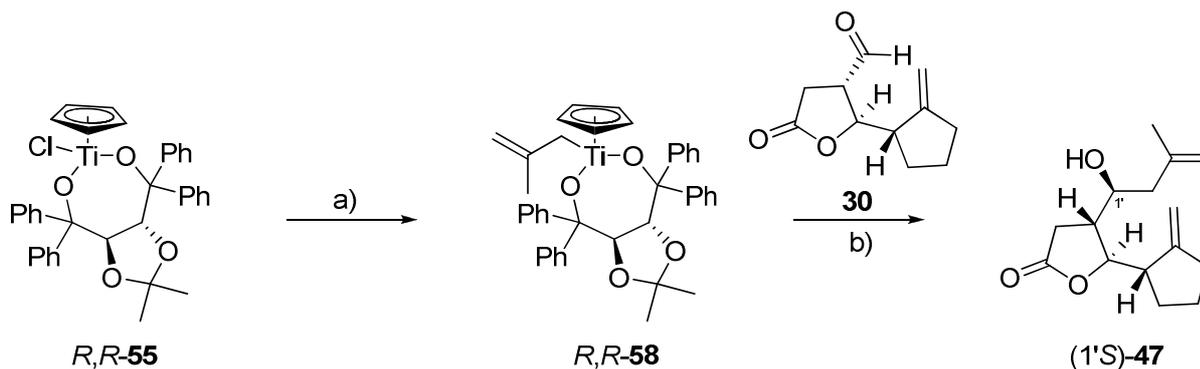
Hierbei wird lediglich Cyclopentadienyltitantrichlorid (CpTiCl₃, **53**) im Verhältnis 1:1 mit dem TADDOL Liganden **54** in abs. Cyclohexan gelöst und über einen Soxhlet Extraktor, der mit aktiviertem MgO befüllt ist, 12 h refluxiert um das dabei entstehende HCl zu neutralisieren. Da die Reaktion mit 97 % Ausbeute abläuft, war auch keine weitere Aufreinigung nötig, so dass man den entstandenen 7-gliedrigen Titanazyklus direkt weiterverwenden konnte. Im Rahmen dieser Arbeit erhielt man den TADDOL Liganden **54** aus dem organisch chemischen Studentenpraktikum der Universität Regensburg, der dort ausgehend von Weinsäureestern über drei Stufen synthetisiert wurde.^[119] Das immer noch sehr teure CpTiCl₃ erhielt man dankenswerterweise aus dem entsprechenden anorganisch chemischen Studentenpraktikum, wo es aus dem billigen Cp₂TiCl₂ hergestellt wurde.^[120]



Reagenzien und Bedingungen: a) 1.0 Äquiv. **56**, 1.0 Äquiv. (2,2)-Dimethoxypropan, 0.1 Äquiv. *p*-Toluolsulfonsäure, Reflux in Benzol über Spiegelkolonne und Kolonnenkopf, 50 %. b) 1.0 Äquiv. **57**, 8 Äquiv. PhMgBr in abs. THF, 5 h Reflux, 70 %.

Schema 19: Herstellung des (*R,R*)-TADDOL-Liganden (**54**) durch das 5. Semesterpraktikum der Universität Regensburg.

Nachdem man den chiralen Cyclopentadienyldialkoxytitan(IV)chlorid-Komplex **54** hergestellt hatte, konnte man aus diesem, durch eine Transmetallierung von Allylchloriden mit einem Allylgrignard, den für die Allyltitanierung benötigten Allyl-TADDOL-Titan-Komplex **58** synthetisieren.



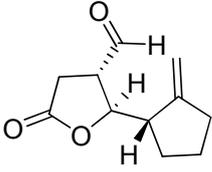
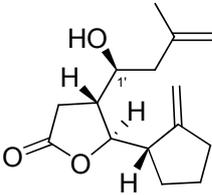
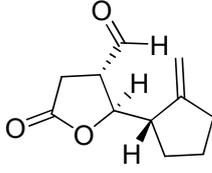
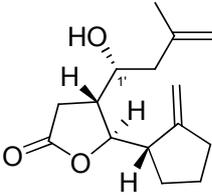
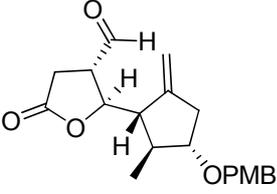
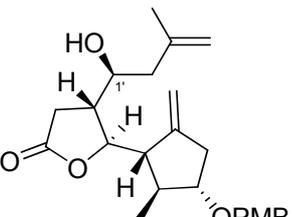
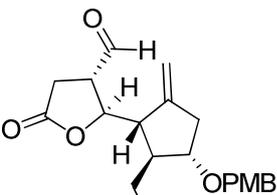
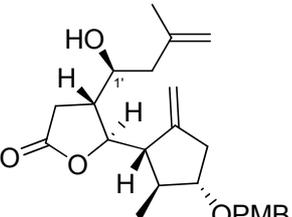
Reagenzien und Bedingungen: a) abs. THF, 0° C, zutropfen von Methylallylgrignard, 30 min. Diese Lösung wird direkt weiter umgesetzt: b) abkühlen auf -78° C, Zutropfen von **28** in abs. THF, 2 h, 58 %, $dv(1'S/1'R) = 93:7$.

Schema 20: Stereoselektive Allyltitanierung des Laktionaldehyds **28**.

Mithilfe dieses Komplexes konnten nun gute bis sehr gute Diastereoselektivitäten bei der Allylierung unserer Laktone erzielt werden. Im Falle des Modelllaktone **30**, das in dieser Arbeit verwendet wird, erhielt man ein Diastereomerenverhältnis von 93:7, bei einer Ausbeute von 58 %. Bei Verwendung des (*S,S*)-TADDOLs, das aus D-(-)-Weinsäureester synthetisiert wurde, erhält man bei der Allyltitanierung das 1'*R*-Diastereomer als Hauptprodukt (1'*S*/1'*R* = 9 : 91), bei einer Ausbeute von 54 % (Tabelle 6, Eintrag 2). Dabei handelt es sich also um einen „*re*“-Angriff.^[121]

Die Allyltitanierung konnte auch an weiteren Laktionaldehyden erfolgreich durchgeführt werden:

Tabelle 6: Übersicht, der am Arbeitskreis durchgeführten Allyltitanierungen.

Eintrag	Startmaterial	Produkt	TADDOL	<i>dv</i> (1'S/1'R)	Ausbeute [%]
1	 30	 1'S-47	<i>R,R</i> - 54	93:7	58
2	 30	 1'R-47	<i>S,S</i> - 54	9:91	54
3	 59	 60	<i>R,R</i> - 54	95:5	65 ^{a)}
4	 61	 62	<i>R,R</i> - 54	>99:1	50 ^{b)}

a) Lakton von Andreas Schall^[113]b) Lakton von Srinivas Kalidindi^[122]

Man erkennt die Tendenz, dass die Substrate **59** und **61** mit den höher substituierten 5-Ringen bessere Stereoselektivitäten erzielen (mit BF_3 -Etherat dv (1'S/1'R) = 80:20). Dies ist ein sehr wichtiger Punkt, da gerade die höher substituierten Laktone einen hohen Syntheseaufwand haben, wobei **59** eine Vorstufe der Arglabinsynthese ist.^[94]

1.3 Ringschlussmetathese

Um das aus der Sakurai Allylierung erhaltene Dien **47** in das 5-7-5 Ringsystem zu überführen, bediente man sich der Ringschlussmetathese. In den 1990er und 2000er Jahren wurde intensiv an der Entwicklung von Katalysatoren gearbeitet um die Effizienz dieser wichtigen Reaktion in der organischen Synthese zu verbessern. Besonders durch die Entwicklung von definierten, strukturell einheitlichen Metallalkylid-Komplexen mit hoher Stabilität, Aktivität und Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen war es möglich, dass viele neue Anwendungsgebiete erschlossen werden konnten.^[123] Die Bedeutung der Metathese wurde 2005 mit der Vergabe des Chemie Nobelpreises an *Yves Chauvin*, *Richard R. Schrock* und *Robert H. Grubbs* für deren ‚Forschungen zur Metathese in organischen Synthesen‘ gewürdigt. Letzterer hatte sich um die Entwicklung von Rutheniumalkyliden-Katalysatoren verdient gemacht, die sich durch verbesserte Toleranz in Bezug auf viele funktionelle Gruppen und durch erhöhte Stabilität im Vergleich zu den molybdänhaltigen Katalysatoren von *Schrock* auszeichnen. Besonders die Einführung heteroleptischer *N*-heterocyclischer Liganden (NHC-Liganden) brachte hier immense Fortschritte.^[124]

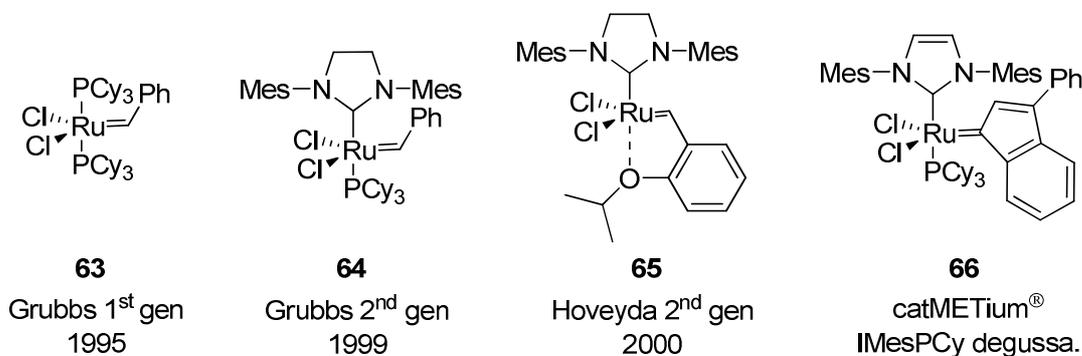
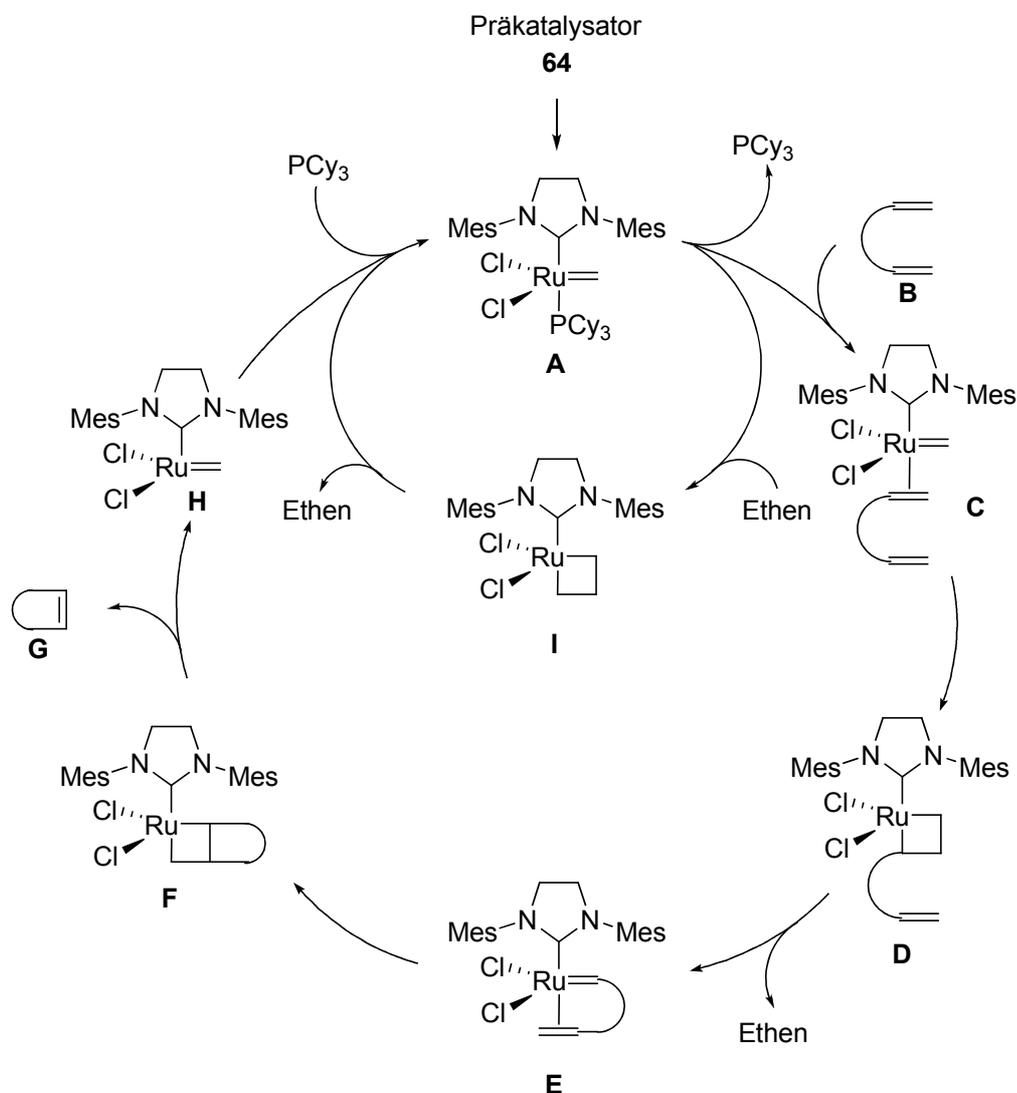


Abb. 14: Rutheniumhaltige Ringschlussmetathesekatalysatoren.^[125]

Die Aufklärung des Mechanismus der Metathesereaktion begann bereits 1971 durch *Yves Chauvin*^[126] und ist heute dank weiterführender experimenteller Beobachtungen und theoretischer Berechnungen allgemein anerkannt.^[127]

Demnach bildet sich nach Dissoziation der PCy₃-Gruppe aus **A** intermediär ein 14-Elektronenkomplex an dessen freie Koordinationsstelle sich das Dien **B** anlagert (Schema 21). Nach [2 + 2]-Cycloaddition des 16-Elektronenkomplexes **C** zerfällt das Metallacyclobutan **D** in einer anschließenden Cycloreversion unter Freisetzung von Ethen zu **E**, welches nach wiederholter Cycloaddition zu **F** unter Abgabe des cyclisierten Produkts **G** zum

14-Elektronenkomplex **H** reagiert. Dieser nimmt nach der Bindung von PCy_3 erneut am Katalysezyklus teil. Das abgespaltene Ethen kann ebenfalls in einer Nebenreaktion mit dem Katalysator reagieren, so dass das Intermediat **I** entsteht.^[109]

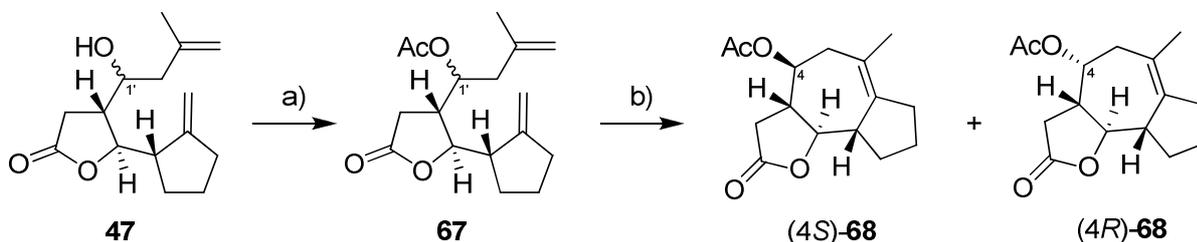


Schema 21: Katalysezyklus der Ringschlussmetathese mit dem Grubbs-Katalysator der zweiten Generation **64** (Schema und Erläuterung nach^[101]).

Für die Diene **47**, **60** und **62** erwies sich der Metathesekatalysator **64** als der Effizienteste.^[109] Obwohl dieser Katalysator allgemein eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen aufweist,^[125] verhinderten die freien OH Gruppen dieser Substrate eine direkte Metathesereaktion, so dass diese störende Funktionalität zuerst geschützt werden musste. Man versuchte dies zuerst mit Hilfe einer Acetylschutzgruppe, die durch Essigsäureanhydrid in fast quantitativen Ausbeuten eingeführt wurde.

Die anschließende Ringschlussmetathese wurde in wasserfreien Toluol bei 80 °C durchgeführt. Dabei waren Ansatzgrößen von bis zu 400mg **67** als Startmaterial möglich. Das

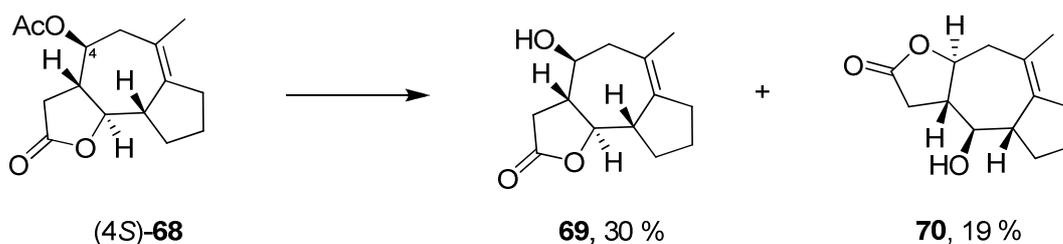
dabei entstehende Ethen (vgl. Schema 21) wurde durch kontinuierlichen Stickstoffstrom aus dem Reaktionsansatz vertrieben und somit das Gleichgewicht auf die Seite des Produkts verschoben.^[128]



Schema 22: Acetylschätzung des Diens **47** und anschließende Ringschlussmetathese zu **68**.

Reagenzien und Bedingungen: a) abs. DCM, N₂, 1.5 Äquiv. NEt₃, 0.1 Äquiv. DMAP, 1.5 Äquiv. Ac₂O, RT, 6 h, 90 %, *dv* (1'S/1'R) = 93:7; b) abs. Toluol, 80 °C, N₂, 15 mol% (4,5-DihydroIMES)(PCy₃)Cl₂Ru=CHPh (**49**), 7 h, 98 %, *dv* (4S/R) = 93:7.

Durch den schwierigen Aufbau der tetrasubstituierten Doppelbindung benötigte man für diesen Ansatz die verhältnismäßig große Menge von 15 mol% Metathese Katalysator (**64**), der in drei Tranchen á 5 mol% zugegeben werden musste. Die Reaktionsausbeute war mit 98 % dadurch aber hervorragend. Bedingt durch die Acetylschutzgruppe konnte man den Reaktionsverlauf durch DC-Kontrolle sehr gut verfolgen, da das Startmaterial **67**, sowie die beiden acetylierten Diastereomere **68** nach der Metathese unterschiedliches Laufverhalten zeigten. Dies hatte den Vorteil, dass man die Diastereomere nun chromatographisch trennen konnte, so dass man zum Aufbau einer Substanzbibliothek das Dien **67** auch als Diastereomerenmischung einsetzen konnte. Es zeigte sich zudem, dass sich das Diastereomerenverhältnis während der Ringschlussmetathese nicht änderte, die Stereochemie an C-4 also keinen Einfluss auf den Ablauf der Metathese hatte. Die anschließende Entschätzung des Alkohols führte allerdings gerade bei Substraten mit unsubstituierten 5-Ring (**68**) aufgrund einer Umlaktonisierungsreaktion^[109, 129] zu einem Umlagerungsgemisch zwischen gewinkelten (**69**) und linearen (**70**) Modellguaianoliden, bei einer für Entschätzungen schlechten Gesamtausbeute von nur 49 %.



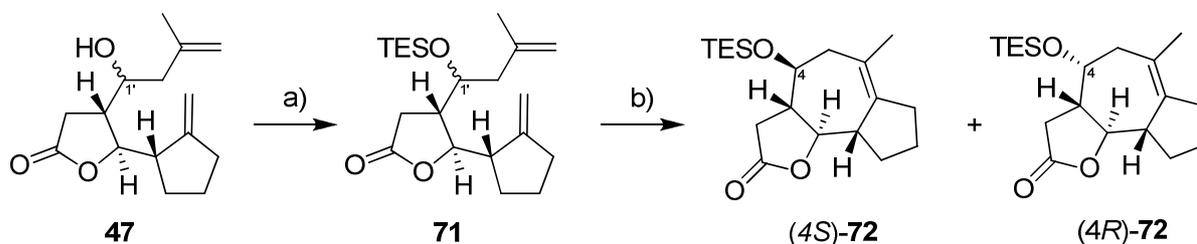
Schema 23: Umlagerung zum linearen Modellguaianolid **70** durch Umlaktonisierung während der Acetylschutzung.

Reagenzien und Bedingungen: MeOH, 0 °C - RT, 0.4 Äquiv. K₂CO₃, 15 h, 49 %.

Auch durch Variation der Entschützungsreagenzien (NEt_3 , NaOH , $t\text{BuOK}$, Hydrazin) und Lösungsmittel (THF, ACN) konnte diese Umesterung nicht minimiert werden, so dass die Acetyl-Schutzgruppenstrategie aufgegeben werden musste.

Als neue Schutzgruppe wählte man Triethylsilyl (TES) aus. Die Einführung mithilfe von Triethylsilylchlorid lief ebenfalls fast quantitativ ab. Bei der Metathese erreichte man mit dem obig beschriebenen Protokoll allerdings nur 80 % Ausbeute.^[109]

Wurde diese Reaktion hingegen in der Mikrowelle bei 300 Watt durchgeführt, so steigerte sich bei 18 mol% (DihydroIMES)(PCy_3) $\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ (**64**) die Ausbeute auf sehr gute 92 %. Auch die Reaktionszeit verringerte sich dadurch von 7 h auf 90 min, wobei nach 25 und 50 min die zweite und dritte Tranche des Metathesekatalysators zugegeben wurde. Allerdings war die Ansatzgröße hier auf 100 mg Startmaterial limitiert.



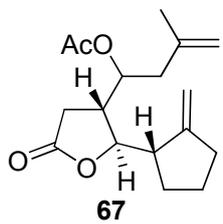
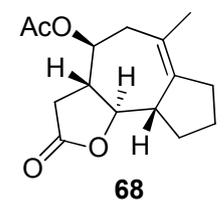
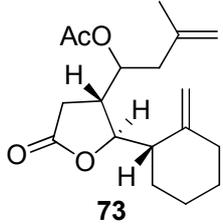
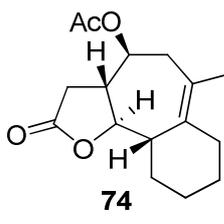
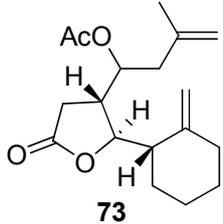
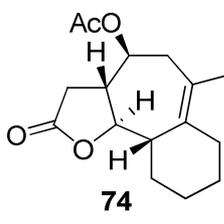
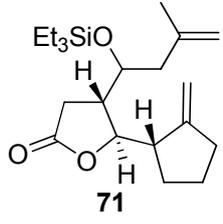
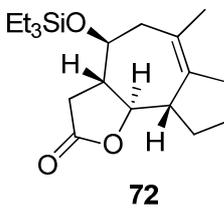
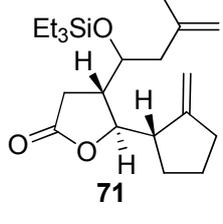
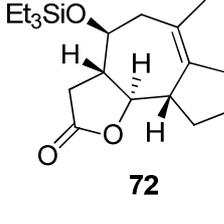
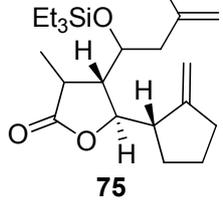
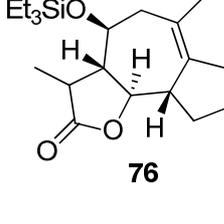
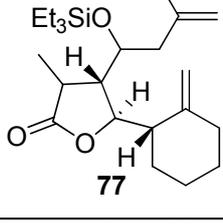
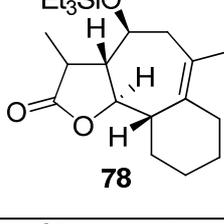
Schema 24: TES Schützung des Diens **47** und anschließende Ringschlussmetathese zu **72**.

Reagenzien und Bedingungen: a) abs. DCM, N_2 , 2.0 Äquiv. NEt_3 , 1.25 Äquiv. TESCl, RT, 48 h, 92 %, $dv(1'S/1'R) = 93:7$; b) abs. Toluol, Mikrowelle, 300 W, 90 min, kontinuierlicher N_2 -Strom, 18 mol% (DihydroIMES)(PCy_3) $\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ (**64**), 92 %, $dv(4S/R) = 93:7$.

Die Ausbeute konnte sogar auf 95 % erhöht werden, wenn das Lakton des Diens an der α -Position methyliert war (**75**, s. Kapitel 1.4).

Die Arbeitsgruppe von Karol Grela entdeckte 2008 die fördernde Wirkung von perfluorierten Lösungsmitteln bei Metathesereaktionen.^[130] Gerade die Bildung von tetrasubstituierten Doppelbindungen, die gewöhnlich sehr hohe Mengen an Metathesekatalysatoren benötigen,^[131] erbrachten in den Studien von Grela *et al.* bei Verwendung von perfluorierten aromatischen Lösungsmitteln bessere Ausbeuten, bei deutlich reduziertem Einsatz von Ru-Katalysatoren. Es bot sich deshalb an, diesen Ansatz mit den TES-geschützten Dienen zu erproben, deren Metathesereaktionen zwar sehr gute Ausbeuten lieferten, für einen vollständigen Umsatz aber mit 18 mol% sehr hohe Mengen an Katalysator nötig waren. Als Lösungsmittel wurde kommerziell erhältliches Perfluortoluol verwendet, als Substrat das α -methylierte Dien **75**, sowie das acetylgeschützte Cyclohexyllakton **73** die im obig beschriebenen Mikrowellenprotokoll mit (DihydroIMES)(PCy_3) $\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ (**64**) umgesetzt wurde. Obwohl sich **73** und **75** nicht optimal in Perfluortoluol zu lösen schienen, erhielt man eine Ausbeute von 93, bzw. 87 % bei einem Einsatz von nur noch 9, bzw. 8 mol% **64**.

Tabelle 7: Übersicht über Substrate von Ringschlussmetathesen mit (DihydroIMES)(PCy₃)Cl₂Ru=CHPh (**49**).

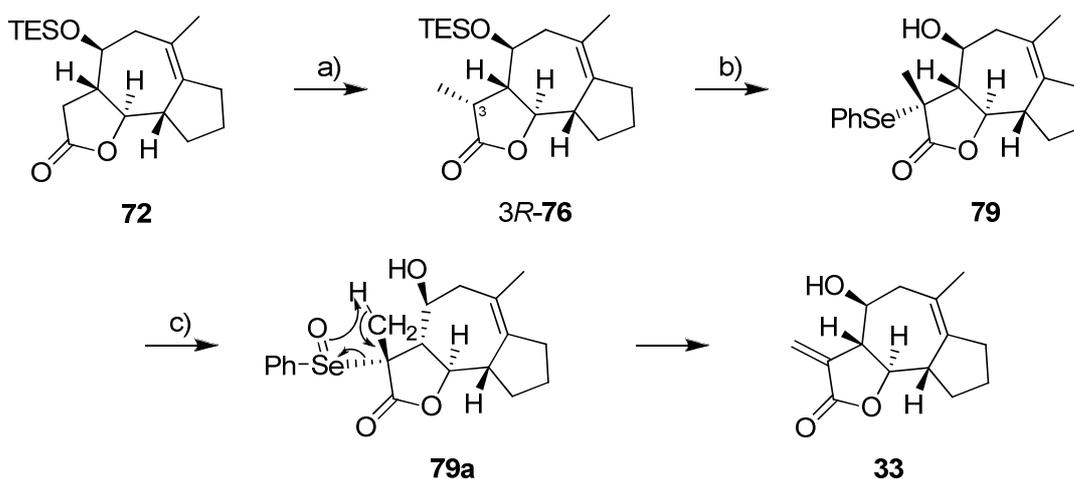
Eintrag	Substrat	Katalysator 49 [mol%]	Produkt	Ausbeute [%]
1	 67	15	 68	98 ^a
2	 73	18	 74	80 ^b
3	 73	8 ^c	 74	87 ^b
4	 71	18	 72	92 ^b
5	 71	9 ^c	 72	93 ^b
6	 75	18	 76	95 ^b
7	 77	20	 78	85 ^b

^a konventionell durchgeführte Metathese; ^b Metathese in der Mikrowelle; ^c Lösungsmittel: Perfluortoluol

Das verhältnismäßig teure Perfluortoluol konnte nach der Reaktion durch Re-Destillation teilweise wieder zurück gewonnen werden. Die 5-7-5 trizyklischen Ringsysteme waren durch **64** insgesamt besser zugänglich als die 5-7-6 trizyklischen Ringsysteme **74**, und **78** (C₁₅ Körper, s. Kapitel 3.2).

1.4 Aufbau des Michaelakzeptors durch Einführung einer *exo*-Methylengruppe

Um das reaktive Michaelsystem einzuführen, das viele Guaianolide enthalten und das mit ursächlich für ihre biologische Aktivität ist,^[96] muss nun noch eine *exo*-ständige Methylengruppe an die α -Position des Laktons angefügt werden. Hierfür sind in der Literatur mehrere Methoden wie die Verwendung des *Stiles Reagenz*, des *Eschenmoser Salzes*, oder auch eine basenvermittelte Addition von Formaldehyd mit anschließender Eliminierung beschrieben.^[132] Bei den in dieser Arbeit verwendeten Laktonen, erwies sich eine Methode von *P. Grieco et al.*, bei der die Doppelbindung durch Eliminierung von α -Phenylselanyl-laktonen eingeführt wird,^[133] als die Beste.^[109]



Schema 25: Ursprüngliche Reaktionssequenz zur Einführung der *exo*-Methylengruppe.^[96]

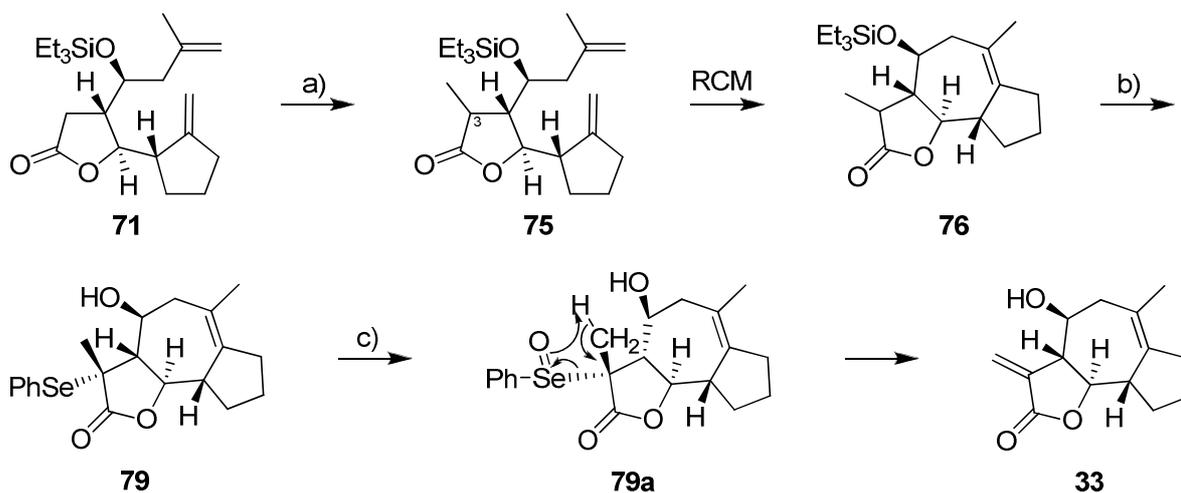
Reagenzien und Bedingungen: a) LDA (1.35 Äquiv.), MeI (9.6 Äquiv.), THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 6 h, 70 %; b) i) LDA (6.3 Äquiv.), PhSeCl (5.0 Äquiv.), THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow 0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1.5 h, ii) Bu_4NF (1.25 Äquiv.), THF, 30 min, RT, 82 %; c) H_2O_2 (7.0 Äquiv.), HOAc (3.0 Äquiv.), THF, 1.5 h, 70 %.

Dabei wird eines der aciden Protonen an der α -Position des Laktons von 72 mithilfe von LDA bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgespalten. Das entstandene Carbanion wird daraufhin durch Zugabe eines Überschusses von MeI α -methyliert. Man erhielt dabei nur ein Diastereomer, bei dem es sich um das 3R Diastereomer handelt, jedoch nur mit einer Ausbeute von 70 % (76). Der Angriff der Methylgruppe erfolgt somit von der konkaven Molekülseite.^[109] Eine deutlich höhere Ausbeute erhielt man (95 %), wenn die α -Methylierung bereits am TES-geschützten Dien 71 durchführt wird. Hierbei entsteht zwar ein Diastereomengemisch der α -ständigen C-3 Methylgruppe von 3R/3S = 3:1, was aber kein Problem darstellt, da nach der folgenden RCM,

bei der Phenylselanylierung, durch erneute Deprotonierung und der damit einhergehenden Enolisierung die Stereoinformation verloren geht (vgl. Schema 26). Eine säulenchromatographische Trennung der C-3 Diastereomere wäre jedoch möglich. Ein weiterer positiver Effekt der vorgezogenen α -Methylierung ist zudem eine um drei Prozentpunkte erhöhte Ausbeute bei der anschließenden Metathese (Tabelle 7, Eintrag 6).

Durch Abspaltung des verbliebenen Protons bei 0 °C und anschließender Zugabe eines Überschusses von Phenylselanylchlorids bei -40 °C erhielt man **79** mit einer Ausbeute von 88 %. Hierbei entstand nur ein Diastereomer, da der Angriff des Phenylselanyls am Enolat ebenfalls an der konkaven Seite des Moleküls, also unterhalb der Ringebene erfolgte, so dass das C-3-Atom weiter *R*-konfiguriert ist.^[109] Um den Überschuss des unpolaren Phenylselanylchlorids durch Kieselgelchromatographie entfernen zu können, spaltete man an dieser Stufe die TES Schutzgruppe mit NBu_3F ab, so dass das Molekül insgesamt polarer wurde. Spaltet man die TES Schutzgruppe schon nach der α -Methylierung ab, so sinkt bei der darauf folgenden Phenylselanylierung die Ausbeute von 88 % auf 37 %.

Mithilfe von Wasserstoffperoxid und Essigsäure oxidierte man das Selen von **79** zum Selenoxid **79a** auf. Nach anschließender *syn*-Eliminierung erhielt man schließlich die gewünschte *exo*-ständige Methylengruppe.^[109]



Schema 26: Neu entwickelte Reaktionssequenz zur Einführung der *exo*-Methylengruppe.

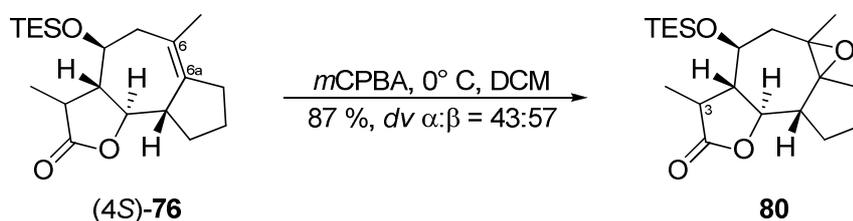
Reagenzien und Bedingungen: a) LDA (1.35 Äquiv.), MeI (9.6 Äquiv.), THF, -78 °C, 6 h, 95 %; b) i) LDA (6.3 Äquiv.), PhSeCl (5.0 Äquiv.), THF, -78 °C \rightarrow 0 °C, 1.5 h, 88 %, ii) Bu_4NF (1.25 Äquiv.), THF, 30 min, RT, 82 %; c) H_2O_2 (7.0 Äquiv.), HOAc (3.0 Äquiv.), THF, 1.5 h, 80 %.

Die dreistufige Einführung der *exo*-Methylengruppe erzielte eine Gesamtausbeute von 67 %. Bezieht man die Ringschlussmetathese und die TES-Entschützung mit ein, so ergibt das über fünf Stufen eine Ausbeute von 52 %.

1.5 Epoxidierung

Da bei Argabin™ die Doppelbindung zwischen C-6 und C-6a nicht frei sondern epoxidiert vorliegt, soll in dieser Arbeit ebenfalls untersucht werden, welchen Einfluss die Epoxidierung auf die biologische Aktivität von Guaianoliden hat. Man entschied sich, diesen Schritt direkt nach der Ringschlussmetathese durchzuführen.

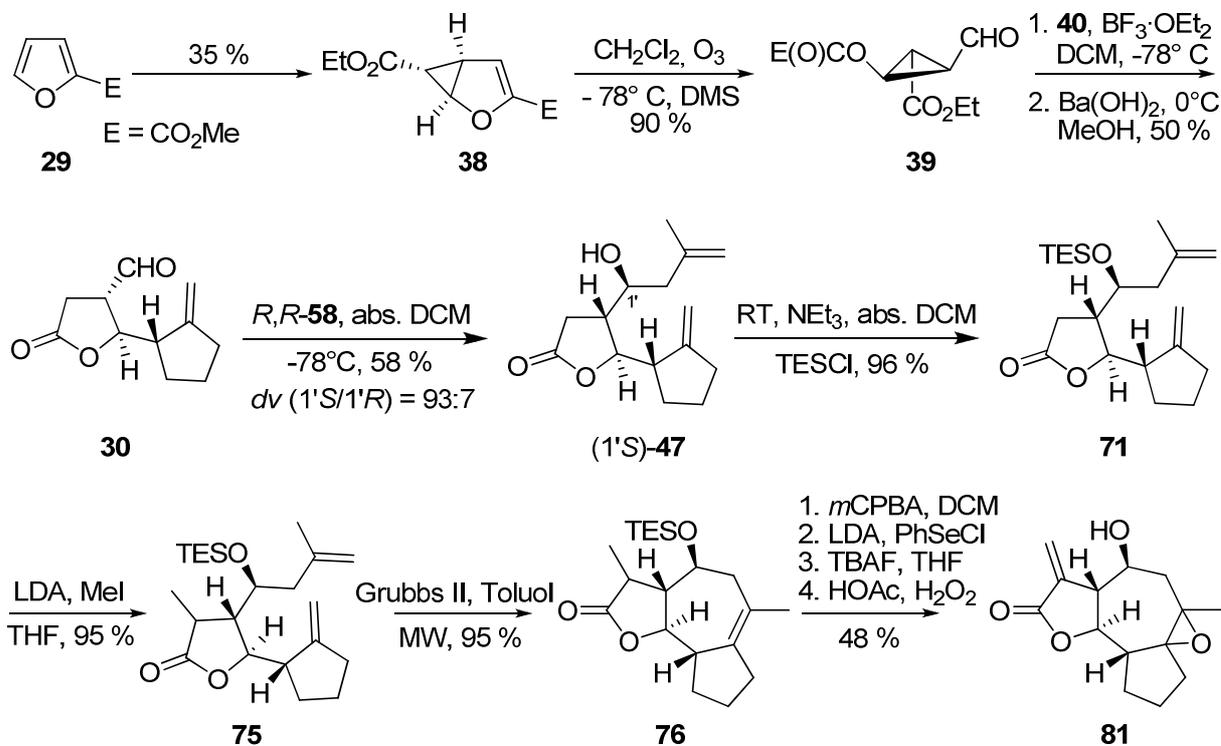
Da beide Diastereomere untersucht werden sollten, verzichtete man auf eine stereoselektive Epoxidierung, sondern trennte die beiden Stereoisomere säulenchromatographisch.



Schema 27: Epoxidierung von **76** mit *meta*-Chlorperbenzoesäure.

Anschließend kann über die bekannte Sequenz aus Schema 26 zur *exo*-Methylengruppe aufoxidiert werden. Die Trennung der Epoxididiastereomere muss jedoch auf dieser Stufe erfolgen, da dies säulenchromatographisch nach der Phenylsilylierung, der TES-Entschützung oder nach der Oxidation zur *exo*-Methylengruppe nicht mehr möglich ist. Die diastereomere Methylgruppe an C-3 beeinträchtigt die Trennung hingegen nicht, so dass man das jeweilige α - oder β -Epoxid in reiner Form erhalten kann. Bei Epoxidierung von *4R*-**76** mit *mCPBA*, erhielt man dagegen ausschließlich das α -Epoxid.

1.6 Überblick über die Synthese des 5-7-5-trizyklischen Ringsystems



Schema 28: Synthese des 5-7-5-trizyklischen γ -Butyrolaktongerüsts.

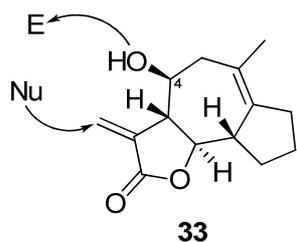
Die Gesamtausbeute dieser 12-stufigen Reaktionssequenz beträgt damit 3,8 %, wobei gerade die letzten sieben Stufen eine sehr gute Gesamtausbeute von 42 % erzielten.

2. Synthese von Modellguaianoliden für die Peptidkupplung

Um die biologische Selektivität der Guaianolide zu erhöhen, will ich mir im Folgenden eine Herangehensweise zu Nutze machen, die in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. A. Beck-Sickinger Verwendung findet. Um Wirkstoffe selektiv an den Wirkort zu transportieren, nutzt diese Arbeitsgruppe die veränderte Expression von Oberflächenrezeptoren in Krebszellen. Man bindet dabei die zu verabreichende Substanz an den Liganden eines Rezeptors, der in Krebszellen überexprimiert wird. Der sich daraus bildende Rezeptor-Ligand-Komplex wird in den Zellen anschließend in deren Lysosomen transportiert. Dort wird der Ligand abgebaut und der Wirkstoff selektiv in den Zellen freigesetzt, die diesen Rezeptor überexprimieren.^[47] *Reubi et al.* fand dabei heraus, dass bei 85 % aller Brustkrebsarten eine Überexpression des Rezeptor-Subtyps Y^1 im Tumorgewebe vorlag. Der Y^2 -Rezeptor konnte hingegen nur bei 24 % der Patienten bestimmt werden, tritt allerdings nie allein auf und stellt niemals den vorherrschenden Subtyp dar. Das gesunde Brustgewebe exprimiert ebenfalls Y-Rezeptoren, jedoch erwies sich in allen Fällen der Subtyp Y^2 als der dominierende. Y^1 dagegen wurde nur in wenigen Fällen und stets zusammen mit Y^2 detektiert. Es findet demnach während einer neoplastischen Transformation ein Wechsel in der Expression vom Rezeptorsubtyp Y^2 zu Y^1 statt.^[134] Ein Peptid, das selektiv an den Y^1 und nicht an den Y^2 Rezeptor bindet kann somit seine gebundene Fracht ausschließlich in das maligne Brustgewebe transportieren ohne dabei das gesunde Gewebe anzugreifen.

Das Ziel dieser interdisziplinären Arbeit ist damit, die stereoselektiv synthetisierten Modellguaianolide so an Carrier Peptide zu binden, dass der Wirkstoff nach der selektiven Aufnahme des Konjugats in die Zielzelle wieder freigesetzt wird. Als Peptid Carrier soll dabei $[Phe^7, Pro^{34}]pNPY$ dienen, das mit hoher Selektivität an den Y^1 Rezeptor bindet und anschließend durch Rezeptor vermittelte Endozytose internalisiert wird.^[82]

Im Rahmen dieser Arbeit sollen dabei zwei Möglichkeiten verfolgt werden, um die Modellsubstanzen an Carrierpeptide zu binden. Zum einen können nukleophile Aminosäureseitenketten direkt an das Michael-System der *exo*-Methylengruppe addiert werden, zum anderen kann die Verknüpfung auch mithilfe verschiedener Strategien an die OH-Gruppe von C-4 erfolgen.



Nu/E: nukleophile bzw. elektrophile Aminosäureseitenketten der Carrierpeptide.

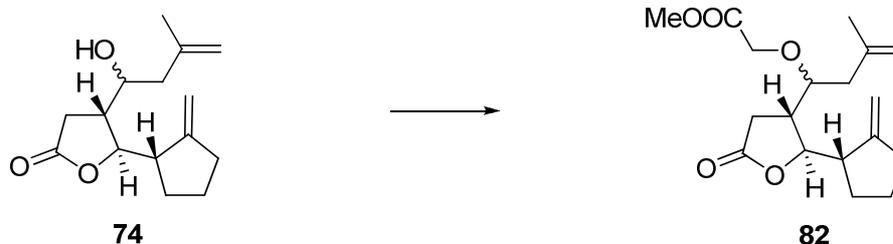
Abb. 15: zwei unterschiedliche Anknüpfungsstellen der Modellguaianolide.

2.1 Addition über die funktionelle Gruppe an C-4

Es gibt mehrere Möglichkeiten, Modellguaianolide wie **33** über deren funktionelle Gruppen an C-4 an Carrierpeptide zu koppeln. Zum einen, die in der Einleitung beschriebene Methode über ein Semicarbazon (vgl. Schema 6), bei der die notwendige funktionelle Gruppe ein Keton sein müsste. Weiterhin könnte man nach Einführung einer Thiolfunktionalität, das Modellguaianolid über eine Disulfidbrücke an ein Cystein des Carrierpeptids binden (**88**). Alternativ führt man über eine Ankergruppe einen Aktivester in das Guaianolid ein, über den man es an ein Amin des Carrierpeptids binden kann, wie z.B. den N-Terminus oder die ϵ -Aminogruppe eines Lysins. Diese Strategien sollen im Folgenden erläutert werden.

2.1.1 Addition über Aktivester^[96]

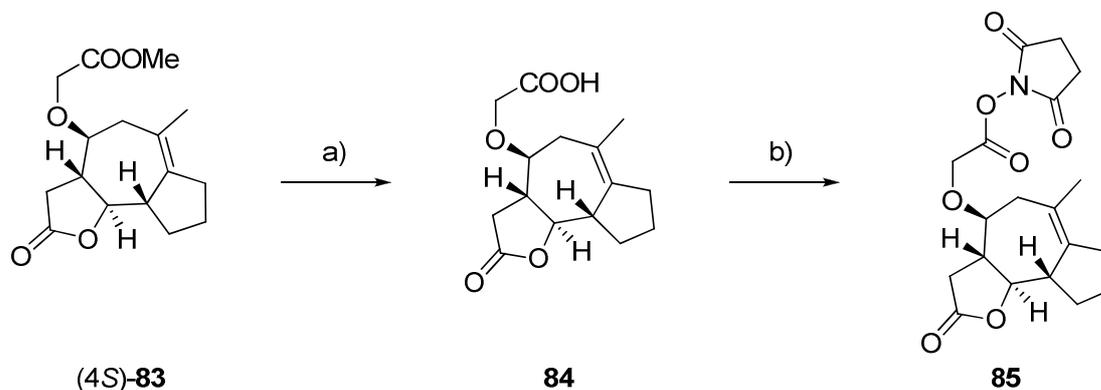
Im Rahmen meiner Diplomarbeit wurde versucht über eine Williamson'sche Ethersynthese eine Ankergruppe an die C-4-OH-Gruppe zu binden und diese dann in einen Aktivester zu überführen. Die Ethersynthese gelang jedoch nur, wenn sie vor der Metathese durchgeführt wurde und auch hier nur mit 50 % Ausbeute.



Schema 29: Erfolgreiche Williamson'sche Ethersynthese zu **82**.

Reagenzien und Bedingungen: abs. DCM, RT, 1.25 Äquiv. NaH, 2 Äquiv. BrCH₂COOMe, 3 h, 50 %.

Nach der Ringschlussmetathese (**82**), anschließender Esterhydrolyse (**83**) mittels LiOH und Versetzen mit DCC und NHS erhielt man zwar den gewünschten Aktivester **85**, dieser konnte wegen seiner Hydrolyselabilität jedoch nicht aufgereinigt werden, weshalb eine Ausbeutebestimmung nicht möglich war.



Reagenzien und Bedingungen: a) THF/Wasser, 0 °C, 1.0 Äquiv. LiOH, 1 h; b) abs THF, 1.0 Äquiv. NHS, 1.0 Äquiv. DCC, 2 Tage.

Schema 30: Synthese des Aktivesters **84**.

Diesen Aktivester konnte man anschließend auch an einen GFLG Linker von pNPY binden, was massenspektrometrisch bestätigt wurde. Das Konjugat zeigte jedoch wegen der fehlenden *exo*-Methylengruppe erwartungsgemäß keine biologische Aktivität. Wegen der ohnehin schon umständlichen Synthesemethode, sowie der ungenügenden Analysemöglichkeiten wurde auf dessen Einführung verzichtet und dieser Ansatz verworfen.

2.1.2 Addition über eine Disulfidbrücke

Bei dieser Methode sollte die OH-Gruppe an C-4 durch eine nukleophile Substitution in ein Thiol überführt werden (**87**) um das erhaltene Derivat mittels Oxidation über eine Disulfidbrücke an ein Cystein des Carrierpeptids zu binden (**88**). Damit wäre gleichzeitig das Problem der Derivatfreisetzung gelöst, da nach der Internalisierung des entstandenen Konjugats in die Zelle die S-S Bindung durch das reduktive Milieu in der Zelle gespalten werden würde. Problematisch ist hierbei die Möglichkeit einer Polymerisation (**86**) durch intermolekulare Michael Additionen der Thiolgruppen an die für die Cytotoxizität notwendigen *exo*-Methylengruppen. Aus diesem Grund muss diese geschützt werden. Da im Fall von Arglabin™ eine DMA-Derivatisierung (Addition von Dimethylamin) keine negative Auswirkung auf die biologische Aktivität hatte,^[15] entschied man sich für eine DMA-„Schutzgruppe“. In diesem Fall würde bei einer Aufnahme von **88** in die Zelle nach der reduktiven Spaltung der Disulfidbrücke, **87** in der Zelle freigesetzt werden.

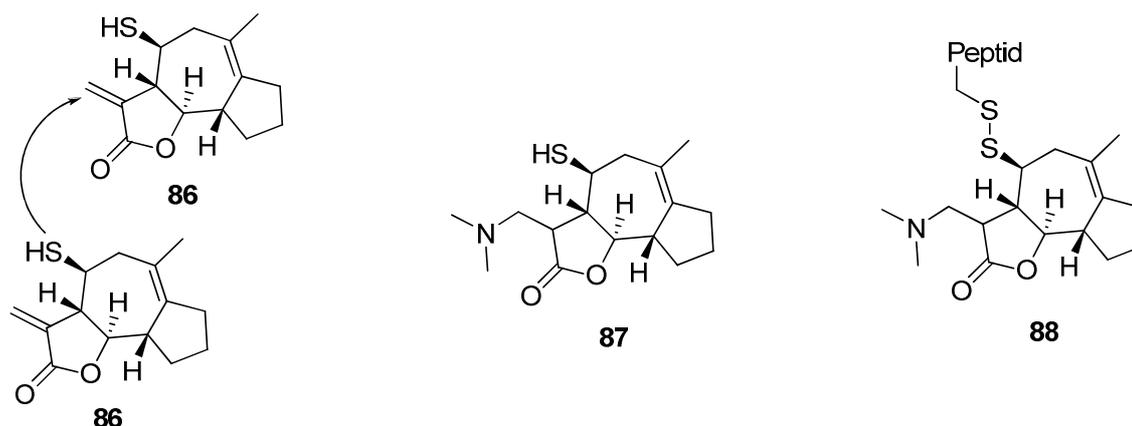
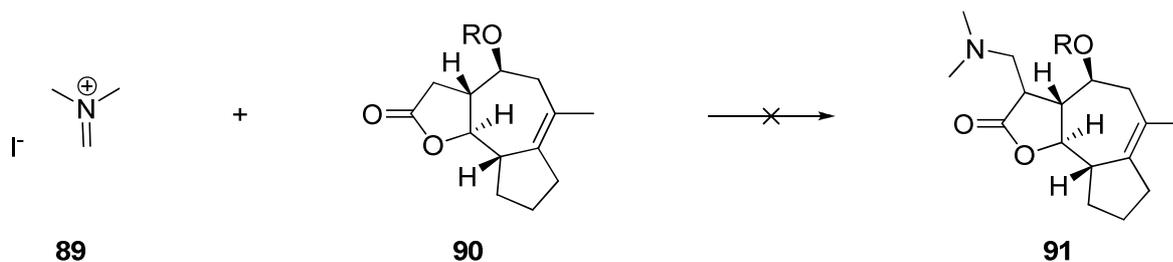


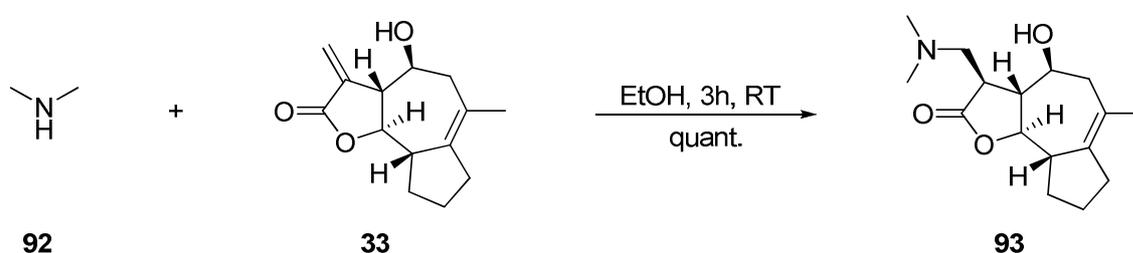
Abb. 16: Problematik der Polymerisation von **86**, angestrebtes Zielmolekül **87**, sowie die geplante Disulfidverknüpfung (**88**).

Vor der Einführung der Thiolgruppe galt es deshalb die DMA-Gruppe zu installieren, was am elegantesten über eine Mannich Reaktion mithilfe des Eschenmoser Salzes (**89**) gewesen wäre. Dies klappte bisher aber nur, wenn das Edukt an C-4 keine OH Gruppe trägt, sondern unsubstituiert, also als Methylengruppe vorliegt.^[122] Alle Versuche **90** nach vorhergehender Deprotonierung durch LDA mit dem Eschenmoser Salz umzusetzen misslingen, unabhängig von Temperatur (-78° C - RT), Reaktionsdauer (wenige Minuten - über Nacht), Schutzgruppe (ohne, Acetyl, TES) oder Stöchiometrie des Eschenmoser Salzes (1 - 10 Äquiv.).



Schema 31: Fehlgeschlagene Einführung der DMA-Gruppe mithilfe des Eschenmoser Salzes (**89**).

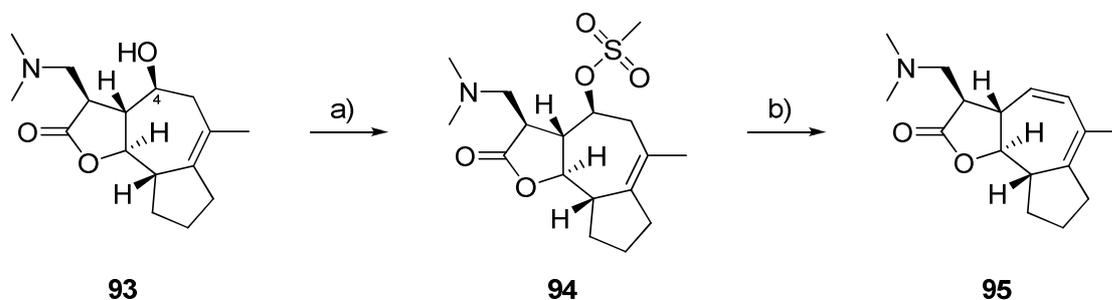
Da auch eine Einführung vor der Metathese an **71** ohne Umsatz blieb, musste man den Umweg der dreistufigen Einführung der *exo*-Methylengruppe gehen (vgl. Schema 26) und an diese anschließend in einer Michael-Addition Dimethylamin (**92**) addieren.



Schema 32: Michael Addition von Dimethylamin (**92**) an **33**.

Diese Reaktion lief dafür quantitativ und stereoselektiv ab, da auch in diesem Beispiel, wie auch schon bei der α -Methylierung und der Phenylselanylierung (vgl. Schema 25), der Angriff des Elektrophils (hier ein Proton) an der konkaven Seite des Moleküls erfolgte (vgl. Röntgenkristallstruktur des Epoxids von **93** (**96 β**) s. Tabelle 11).

Nach erfolgter DMA-Derivatisierung (**93**), galt es nun die OH Gruppe durch eine SH-Gruppe zu substituieren. Zur Verbesserung der Qualität der Abgangsgruppe wurde der Alkohol deshalb mesyliert (**94**) und anschließend in DMF mit Kaliumthioacetat versetzt.

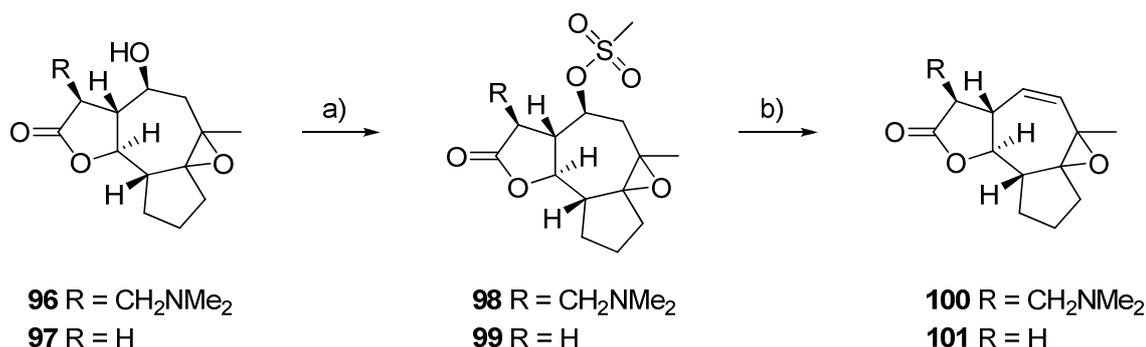


Schema 33: Fehlgeschlagene Reaktionssequenz zur SH-Substitution.

Reagenzien und Bedingungen: a) DCM, 1.2 Äquiv. Mesylchlorid, 1.7 Äquiv. Triethylamin, 1 h, 0° C, quant.; b) DMF, 2.0 Äquiv. KSAc, 140° C ü.N., 14 %.

Dabei erhielt man aber nicht das gewünschte Substitutionsprodukt, sondern ein teilweise unidentifizierbares Produktgemisch. Hauptbestandteil war darin, mit einer Ausbeute von 14 %, das Eliminierungsprodukt **95**. Bei niedrigeren Temperaturen als den angegebenen 140 °C kam es zu keinem bzw. nicht vollständigem Umsatz. Die Veränderung der Stöchiometrie des KSAC konnte das Ergebnis ebenfalls nicht verändern. Bei Einsatz von **4R-93** erfolgte die Mesylierung aufgrund der schlechten Zugänglichkeit der OH-Gruppe gar nicht und man konnte das Startmaterial quantitativ zurückgewinnen.

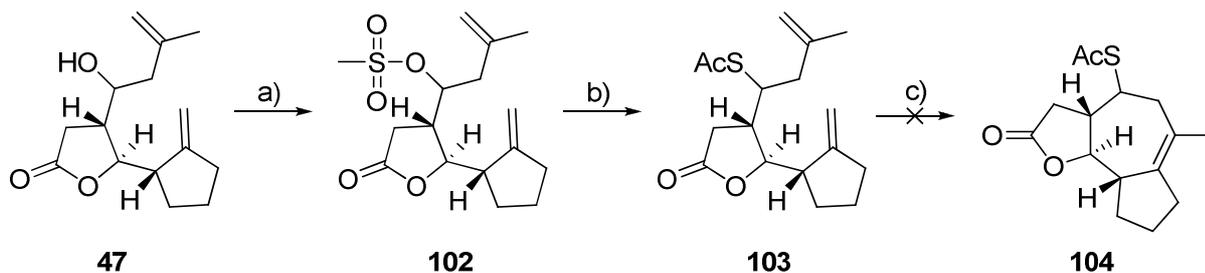
Da die Eliminierungsreaktion durch die anschließende Konjugation mit der vorhandenen Doppelbindung begünstigt wird, bzw. die DMA Gruppe (**94**) als Hilfsbase dienen könnte, epoxidierte man die Doppelbindung zwischen C-6 und C-6a (vgl. Schema 27) und setzte in einem weiteren Experiment, ein an C-3 unsubstituiertes Derivat ein (**99**). Doch auch hier erhielt man in beiden Fällen ein Produktgemisch, dessen Hauptbestandteil wiederum das Eliminierungsprodukt (**100** bzw. **101**) war. Dabei spielte die Stereochemie des Epoxids keine Rolle.



Schema 34: Fehlgeschlagene Reaktionssequenz zur SH-Substitution.

Reagenzien und Bedingungen: a) DCM, 1.2 Äquiv. Mesylchlorid, 1.7 Äquiv. Triethylamin, 1 h, 0° C, quant.; b) DMF, 2.0 Äquiv. KSAC, 140° C ü.N.

Aus diesem Grund entschied man sich, die Substitution bereits vor der Metathese durchzuführen, um die sterische Zugänglichkeit weiter zu erhöhen. Mit einer Ausbeute von 28 % war dieser Ansatz auch bedingt erfolgreich (**87**), weitere 26 % lagen erneut als Eliminierungsprodukt vor, welches man säulenchromatographisch jedoch nicht abtrennen konnte. Zudem scheint der entstandene Thioester in **87**, oder die konjugierte Doppelbindung des Eliminierungsprodukts, die anschließende Metathese in einem Maße zu beeinträchtigen, dass man keinen Umsatz beobachten, sondern lediglich die Startmaterialien reisolieren konnte, obwohl in der Literatur Beispiele bekannt sind, in denen der Grubbs Katalysator der zweiten Generation (**64**) tolerant gegenüber Thioestern ist.^[123, 125]



Schema 35: SH-Substitution an **47** vor der Metathese.

Reagenzien und Bedingungen: a) DCM, 1.2 Äquiv. Mesylchlorid, 1.7 Äquiv. Triethylamin, 1 h, 0° C, quant.; b) DMF, 2.0 Äquiv. KSAc, 140° C ü.N. 28 % + 26 % Eliminierungsprodukt; c) 12 mol % Grubbs II (**64**), Mikrowelle 300 W, 60 min.

Die Substitution der Mesylgruppe von **86** mit weiteren Thiolen lief ebenfalls teilweise ab, allerdings funktionierte in keinem der Fälle die anschließende Metathese, so dass der Versuch Modellguaianolide über Disulfidbrücken an Peptide zu binden, verworfen wurde.

Tabelle 8: Weitere SH-Substitutionen an **86**.

Eintrag	Thiol	Produkt	Ausbeute [%]
1			9 (7) ^{a)}
2			2 (9) ^{a)}
3			24 (0) ^{a)}

^{a)} In Klammern: Eliminierungsprodukt

2.1.3 Autokatalytische Re-Elimination der DMA Gruppe

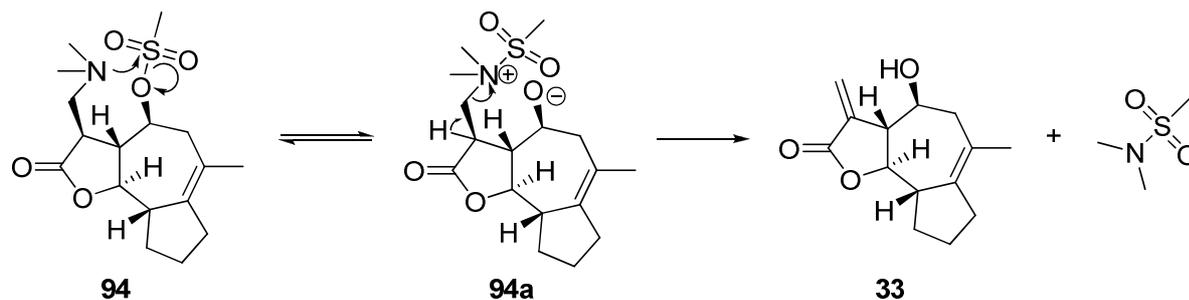
Trotz der Misserfolge während der SH-Substitutionen machte man hierbei eine interessante Entdeckung. So beobachtete man 24 h nach der Isolierung des mesylierten, DMA geschützten Derivats **94**, auf dem DC immer die Bildung eines sehr hoch laufenden Spots, der aufgrund seiner Unpolarität kein Amin mehr tragen konnte. Dieser Spot konnte säulenchromatographisch abgetrennt werden, bildete sich jedoch nach wenigen Tagen Lagerung von **94** immer wieder nach. Die Analyse dieses Stoffes, der bis zu 19 % immer vorlag, ergab das Vorhandensein der *exo*-Methylengruppe (**105**).



Schema 36: Autokatalytische Re-Elimination der DMA Gruppe.

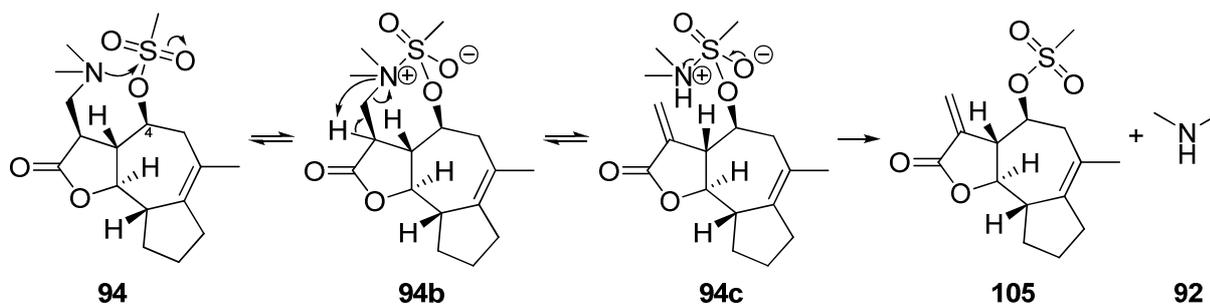
Bei dem zusätzlich epoxidierten Derivat **98**, lief die Freisetzung sogar innerhalb weniger Stunden ab und man konnte bis zu 25 % von **128** isolieren. Durchgeführte NMR-Studien zeigten aber, dass sich auch hier, selbst bei Lagerung über mehrere Monate hinweg als Feststoff oder in CDCl_3 , das Gleichgewicht nicht wesentlich weiter verschob.

Auch die Frage nach dem Mechanismus dieser Reaktion ist weitgehend ungeklärt. Die Tatsache, dass die Lagerung von **94** bzw. **98** als Feststoff unter Stickstoffatmosphäre im Kühlschrank (5 °C) erfolgte, also keine anderen Stoffe vorhanden waren, deutet jedoch daraufhin, dass diese Reaktion autokatalytisch abläuft. Somit stellt sich die Frage ob es sich um eine intermolekulare oder eine intramolekulare Autokatalyse handelt. Ein intramolekularer Mechanismus wäre insofern denkbar, da sowohl die DMA Gruppe, als auch die Mesylgruppe über der Ringebene liegen, also *cis*-ständig sind. Der Angriff des Stickstoffs auf den Schwefel der Mesylgruppe wäre damit ein 1,7-Angriff, d.h. es würde sich ein thermodynamisch relativ stabiler 7-Ring Übergangszustand bilden (**94b**). Auszuschließen ist mit hoher Wahrscheinlichkeit eine intramolekulare vollständige Übertragung des Mesylrests von der Hydroxygruppe auf die DMA-Gruppe (**94a**), die dann quaternisiert und eliminiert werden würde, da immer nur **105** isoliert wurde, also ein Molekül mit Mesylgruppe, nie jedoch **33** bzw. **81**. Auch könnte damit nicht erklärt werden, warum der Umsatz nicht vollständig ist, sondern das Gleichgewicht stark auf der linken Seite liegt (Schema 36).



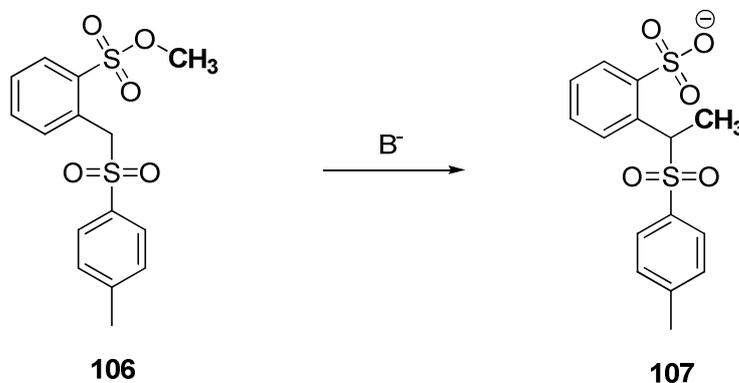
Schema 37: Unwahrscheinlicher Mechanismus der autokatalytischen Re-Elimination der DMA Gruppe.

Würde auf der anderen Seite der Mesylrest nicht vollständig auf die DMA Gruppe übertragen (**94b**), sondern die DMA Gruppe auf den Mesylrest (**94c**), so könnte Dimethylamin (**92**) freigesetzt werden und anschließend erneut an **105** addieren. Dies würde zudem die geringe Verschiebung des Gleichgewichts erklären.



Schema 38: Möglicher intramolekularer Mechanismus der autokatalytischen Re-Elimination der DMA Gruppe.

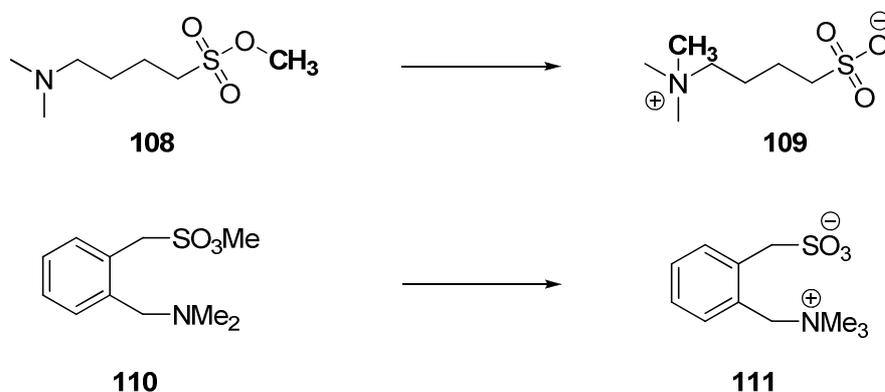
Dieser Mechanismus könnte natürlich auch intermolekular verlaufen, worauf auch das Eschenmoser Experiment^[135] hindeuten würde, das eine gewisse Ähnlichkeit zur Reaktion in Schema 36 aufweist:



Schema 39: Das Eschenmoser Experiment.^[135]

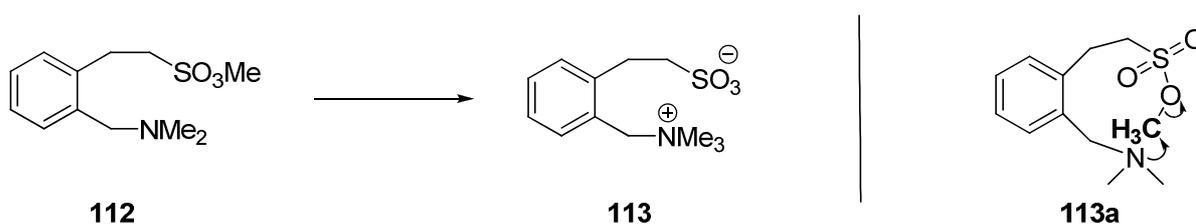
Bei dieser Reaktion wird eine Methylgruppe, die an einem Sulfonsäurerest hängt (**106**), über eine S_N2 Reaktion auf ein Nukleophil übertragen (**107**). In diesem Fall auf eine benzyliche CH_2 -Gruppe, die zuvor durch eine starke Base wie NaH deprotoniert wurde. Durch Deuterierungsexperimente konnte dabei nachgewiesen werden, dass die Methylübertragung ausschließlich intermolekular ablief. Auch NMR-unterstützte Kinetik Messungen zeigten auf, dass es sich um eine Reaktion zweiter Ordnung handelte.^[135]

J. F. King und M. J. McGarrity zeigten 20 Jahre später mit Hilfe von Deuterierungsexperimenten und Kinetikmessungen, dass es tatsächlich von der Ringgröße des Übergangszustands abhängt, ob diese Art von S_N2 Reaktionen endozyklisch oder intermolekular ablaufen.^[136]



Schema 40: Kettenlängen mit ausschließlich intermolekularem Methyltransfer.^[136]

Handelt es sich bei dem potentiell endozyklischen Übergangszustand um einen 8-Ring oder kleiner, so findet der Methyltransfer ausschließlich intermolekular statt (Schema 40). Ab einem 9-Ring Übergangszustand (**113a**) konnte man über Deuterierungsexperimente nachweisen, dass neben dem intermolekularen Hauptweg auch ein geringer konzentrationsabhängiger intramolekularer Methyltransfer stattfindet. Bei einer Konzentration von 1 mM stellte man gemäß dem Deuterierungsverhältnis 84 % intermolekularen und 16 % intramolekularen Methyltransfer fest.



Schema 41: Intramolekularer Methyltransfer, mit 9-gliedrigen endozyklischen Übergangszustand **113a**.^[136]

Der relativ große Ring in **113a** wird für den Übergangszustand benötigt, da bei S_N2 Reaktionen ein O-C-N Bindungswinkel von 180° nötig ist. Ist der Ring kleiner als 9 Atome, so läuft der intermolekulare Methyltransfer auch bei sehr niedrigen Konzentrationen viel schneller ab als der Intramolekulare.

Überträgt man diese Daten auf das Beispiel dieser Arbeit (Schema 38), so stellt man fest, dass der Fall einer intramolekularen Re-Elimination nur einen 7-gliedrigen Übergangszustand ergeben würde. Will man das Eschenmoser Experiment auf den Reaktionsmechanismus von Schema 38 übertragen, so würde aber nicht eine Methylgruppe, sondern das C-4 Atom übertragen werden.

Das Phänomen der autokatalytischen Re-Elimination der DMA-Gruppe wird bei den Cytotoxizitätsstudien (Kapitel 3.2.1) erneut aufgegriffen.

2.2 Modellstudien für die Addition von Carrierpeptiden an das Michael System von α -Methylen- γ -Butyrolaktonen

Da sich die Anbindung über die C-4 Funktionalität als wenig geeignet herausstellte, war es nun das Ziel, die Modellguaianolide über dessen *exo*-Methylengruppe mittels einer Michaeladdition an Carrierpeptide zu binden. Weil sich während meiner Diplomarbeit jedoch gezeigt hat, dass die *exo*-Methylengruppe an der α -Position für die cytotoxische Aktivität unabdingbar ist, muss die Kupplung an das Carrierpeptid so erfolgen, dass die Modellschubstanz nach der Internalisierung in die Zelle wieder eine freie *exo*-Methylengruppe besitzt.^[96] Als nukleophile Seitenketten, die an den Michael-Akzeptor addieren können, bieten sich Lysin, Cystein oder der N-Terminus des Carrierpeptids an. Die Kupplung von **33** an das Cystein von NPY oder hCT Derivaten gelang bereits während meiner Diplomarbeit. Allerdings zeigten diese Konjugate keine biologische Aktivität, so dass die Verknüpfung vermutlich irreversibel war und die Modellschubstanz in der Zelle nicht mehr freigesetzt wurde.^[96] Aus diesem Grund können cysteinhaltige Carrierpeptide bei dieser Strategie nicht mehr eingesetzt werden.

Da ArgabinTM-DMA·HCl (**22**) trotz einer Aminaddition an das reaktive Michaelsystem eine vergleichbare biologische Aktivität wie ArgabinTM (**12**) selbst aufweist, bietet es sich deshalb an, das Michaelsystem ebenfalls an eine Aminofunktionalität des Carrierpeptids zu binden.

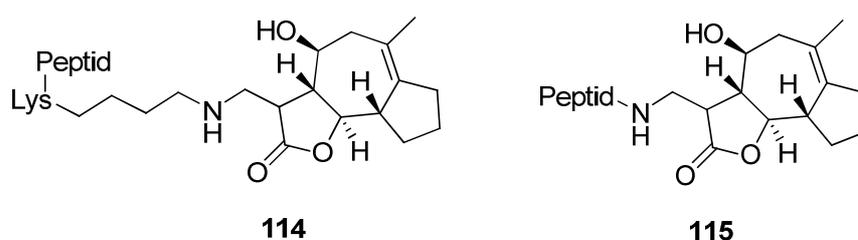


Abb. 17: Geplante Kupplung von **33** an Lysinseitenketten (**114**) oder den N-Terminus (**115**).

Bedauerlicherweise zeigte sich ebenfalls während meiner Diplomarbeit, dass **33** nicht vom N-Terminus oder der ϵ -Aminogruppe eines Lysins von NPY oder hCT Analoga nukleophil angegriffen wird. Diese fehlgeschlagenen Additionsversuche wurden in DMF als Lösungsmittel durchgeführt. Zur Verbesserung des Additionsverhalten der Modellguaianolide soll deshalb im Folgenden einerseits das Additionsverhalten von primären und sekundären Aminen sowie Thiolen an α -Methylen- γ -Butyrolaktoneinheiten untersucht werden und auf der anderen Seite, ob und wenn ja, unter welchen Bedingungen diese wieder freigesetzt werden können.

2.2.1 Addition von Aminen an α -Methylen- γ -Butyrolakton

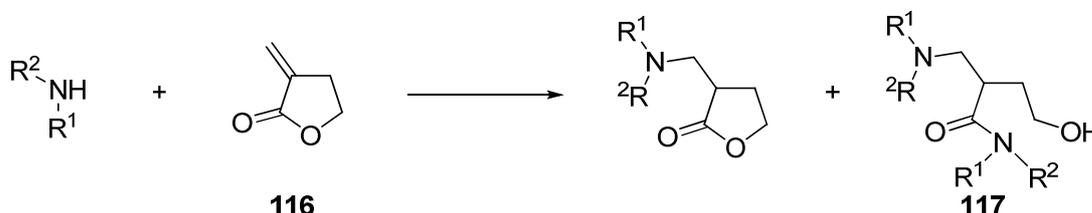
Als Modellsubstanz für diese Optimierungsstudien wurde kommerziell erhältliches α -Methylen- γ -Butyrolakton (**116**) verwendet. Als Lösungsmittel wurden DMF, THF, ACN und EtOH ausgewählt, da sich in diesen sowohl NPY als auch hCT lösen. Als Modellamine wurden neben dem primären *n*-Propylamin und dem sekundären Diethylamin auch Glycinethylester sowie Lysinethylester verwendet. Die Ausbeuten der Aminadditionen an α -Methylen- γ -Butyrolakton (**116**) sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9: Untersuchung von Aminadditionen an α -Methylen- γ -Butyrolakton (**116**).

Eintrag	R ¹	R ²	Lösungsmittel	Ausbeute [%]
1	<i>n</i> -Propyl	H	DMF	67
2	<i>n</i> -Propyl	H	THF	81
3	<i>n</i> -Propyl	H	ACN	83
4	<i>n</i> -Propyl	H	EtOH	95
5	Ethyl	Ethyl	DMF	70
6	Ethyl	Ethyl	THF	85
7	Ethyl	Ethyl	ACN	55
8	Ethyl	Ethyl	EtOH	94
9	-CH ₂ COOEt	H	DMF	77
10	-CH ₂ COOEt	H	THF	83
11	-CH ₂ COOEt	H	ACN	82
12	-CH ₂ COOEt	H	EtOH	91
13		H	EtOH	k.A. ^a

^a Lysinester und Produkt konnten säulenchromatographisch nicht getrennt werden. Das Produkt konnte zwar nachgewiesen werden, eine Bestimmung der Ausbeute war dadurch aber nicht möglich.

Insgesamt liefen die Additionsreaktionen sehr gut ab. Die besten Ausbeuten erhielt man bei Verwendung von Ethanol als Lösungsmittel. Von großer Bedeutung war jedoch, dass man das Amin nicht im Überschuss zugab, da es sonst zu einer zusätzlichen Amidbildung (**117**) kam.

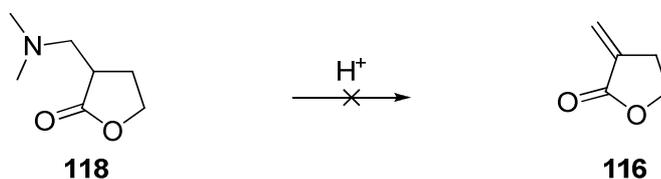


Schema 42: Amidbildung bei Aminüberschuss.

Es stellte sich nun die Frage, warum Arglabin™-DMA·HCl (**22**) trotz fehlender *exo*-Methyleneinheit eine vergleichbare biologische Aktivität wie Arglabin™ (**12**) selbst hat. Wird in der Zelle das Dimethylamin wieder abgespalten und die *exo*-Methylengruppe somit wieder freigesetzt oder ist Arglabin™ (**12**) auch mit DMA-Gruppe biologisch aktiv?

2.2.2 Freisetzung der *exo*-Methylengruppe

Da die Carrierpeptid Modellguaianolid-Konjugate in die Lysosomen der Zelle aufgenommen werden und dort ein pH von 4-5 herrscht, wurde untersucht, ob sich das Dimethylamin **118** unter leicht sauren Bedingungen wieder in α-Methylen-γ-Butyrolakton (**92**) zurückbildet, die Michael Addition also reversibel ist.



Schema 43: Geplante Freisetzung von α-Methylen-γ-Butyrolakton (**116**).

Doch weder unter leicht sauren Bedingungen noch in 10 %iger wässriger HCl Lösung oder 8 %iger Phosphorsäure konnte eine Freisetzung des α-Methylen-γ-Butyrolaktone (**116**) beobachtet werden. Unter Reflux kam es zwar zur Zersetzung von **118**, α-Methylen-γ-Butyrolakton (**116**) konnte in dem Produktgemisch aber nicht in nennenswerten Ausbeuten identifiziert werden. Auch mithilfe von NMR Studien in D₂O und DCl bzw. D₂SO₄ konnte keine Freisetzung der DMA Gruppe beobachtet werden.

Dennoch wurde die Substanzbibliothek aus Abb. 18, in Leipzig dankenswerterweise von Dr. Robert Rennert Cytotoxizitätsstudien unterzogen (Protokoll s. Kapitel 3.1). Dabei diente α -Methylen- γ -Butyrolakton (**116**) als Positivkontrolle und das Thioladditionsprodukt **122** als Negativkontrolle.

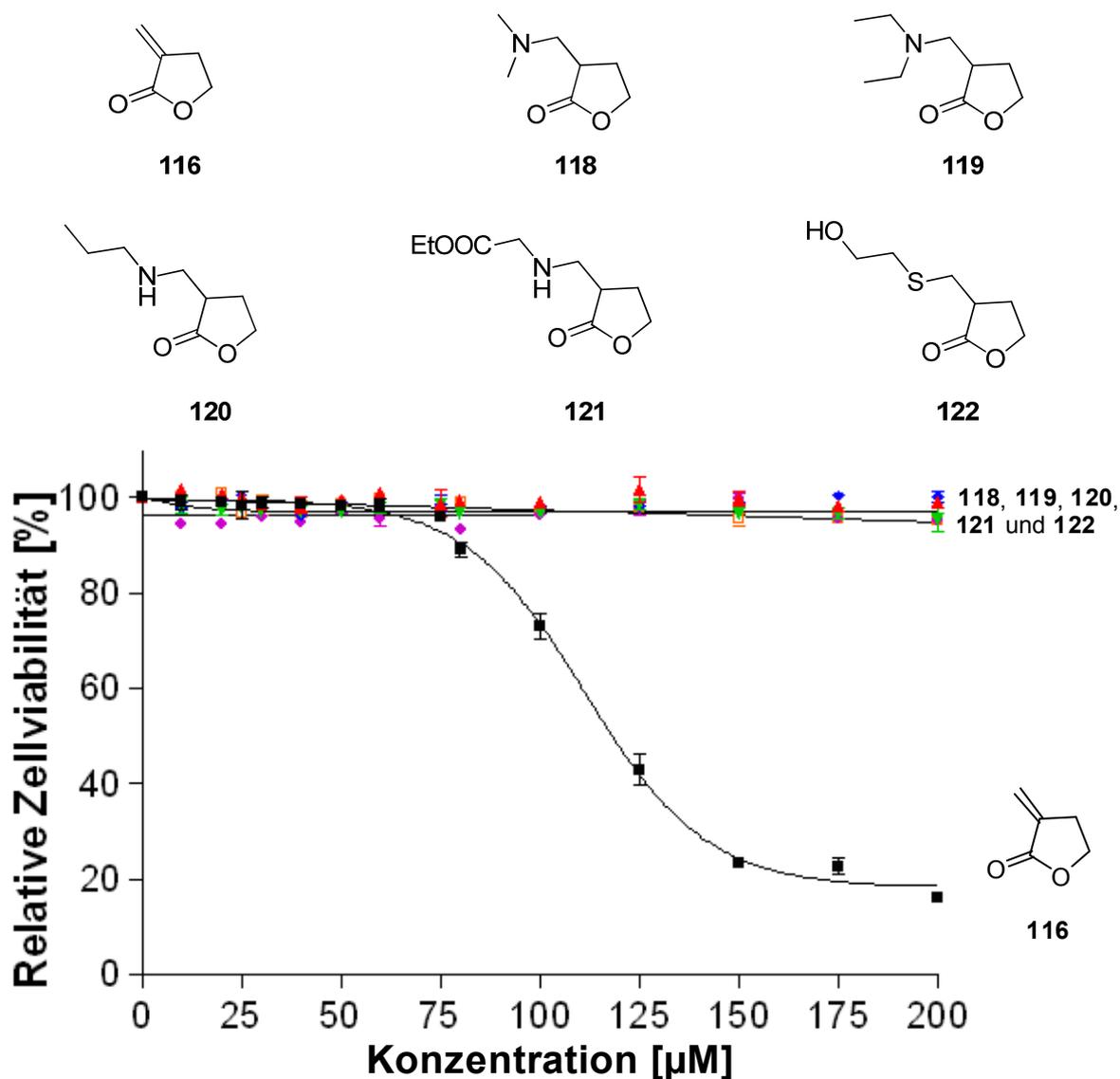


Abb. 18: Getestete Substanzbibliothek mit Viabilitätstests an HeLa-Zellen.

Die Positivkontrolle **116** zeigte hier eine IC_{50} von 111 μ M bei HeLa^[137] Zellen (93 μ M bei MCF-7^[138]), was sich damit um den Faktor 3-4 von ArglabinTM (33 μ M) unterschied. Alle anderen Substanzen inklusive der Negativkontrolle **122** zeigten bis zu einem Konzentrationsbereich von 200 μ M bei einer Inkubationszeit von 24 h mit HeLa Zellen keine Cytotoxizität. Das genaue Durchführungsprotokoll der biologischen Testung wird in Kapitel 3.1 erläutert.

Zusammenfassend kann man am Ende dieses Kapitels sagen, dass eine Addition von α -Methylen- γ -Butyrolaktonen an Amine und somit auch an Aminofunktionalitäten von Peptiden prinzipiell möglich ist. Die erneute Freisetzung des Michaelakzeptors ist auf dieser Stufe allerdings noch nicht möglich.

3. Biologische Testung

Getestet wurde eine Bibliothek an Modellguaianoliden, die am Ende dieses Kapitels zusammenfassend in Abb. 24 dargestellt sind, um zum einen Zusammenhänge zwischen Funktionalisierung und Stereochemie der Modellguaianolide mit deren Cytotoxizität zu untersuchen und andererseits neue Erkenntnisse über die biologische Aktivität DMA derivatisierter Modellguaianolide zu gewinnen. Alle biologischen Testungen wurden dankenswerterweise von Frau Dipl. biochem. Verena Ahrens, Arbeitskreis A. Beck-Sickinger, Universität Leipzig durchgeführt.

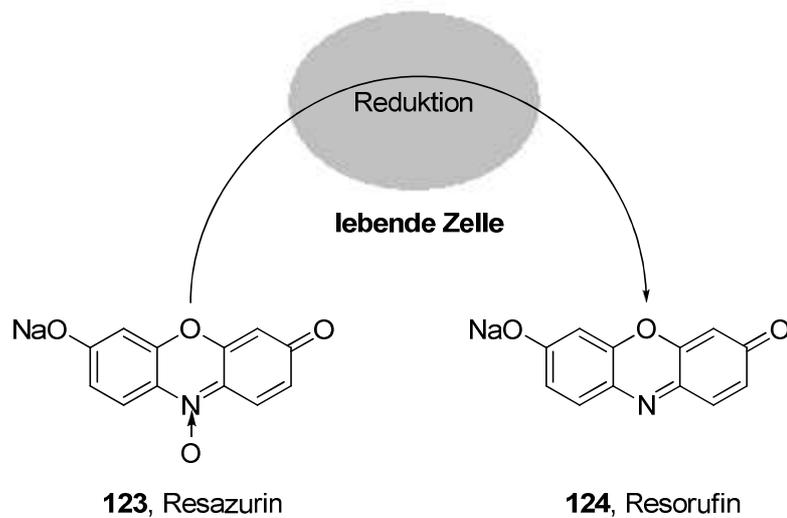
3.1 Durchführung der Zellassays

Die Untersuchungen wurden an humanen Brustkrebszelllinien (MCF-7)^[138] *in vitro* durchgeführt. Diese Zelllinien wurden als Monolayerkultur steril in 75 cm²-Zellkulturflaschen mit 15 ml Medium bei 37 °C im Inkubator kultiviert. Dabei herrschten ein CO₂-Gehalt von 5 % und eine relative Luftfeuchtigkeit von 95 %. Bei Erreichen der Konfluenz wurden die adhären Zellen passagiert und für die folgenden Assays in 96-Well Platten pipettiert. Bei einer geplanten Inkubationszeit mit der zu untersuchenden Substanz von 24 h, wurden jeweils 30.000 Zellen in 200 µl Medium (1x RPMI 1640, 10 % FCS) pro Kavität ausgesät. Bei einer geplanten Inkubationszeit von 72 h waren es jeweils 10.000 Zellen. Das Aussähen erfolgte steril an einer Sterilbank.

24 h nach dem Aussähen wurden die Zellkulturen in der angegebenen Zeit mit definierten Konzentrationen der zu untersuchenden Substanz, hergestellt aus einer 10 mM DMSO Stammlösung, inkubiert. Die Gesamtkonzentration an DMSO im Inkubationsmedium betrug 1 Vol%. Die Inkubation erfolgte ebenfalls bei 37 °C, 5 % CO₂ und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 95 %. Danach wurde das Medium in den 96-Well Platten durch 50 µl einer 10 %igen Resazurinlösung, die 10:1 in DMEM verdünnt wurde, ausgetauscht. Die Zellen wurden 2 h in den Inkubator gestellt, wobei lebende Zellen das Resazurin (**123**) aufnehmen und zu Resorufin (**124**) reduzieren können, welches fluoreszenzaktiv ist. Diese Fluoreszenz konnte mit dem Fluorometer bei $\lambda_{\text{ex}} = 550 \text{ nm}$ und $\lambda_{\text{em}} = 595 \text{ nm}$ bestimmt werden. Die Fluoreszenzintensität ist damit ein Maß für die Stoffwechselaktivität und Viabilität der Zellen.^[139] Pro Testlauf wurden jeweils drei Kavitäten (Triplikate) mit der

gleichen Konzentration an Substanz versetzt. Die so erhaltenen Fluoreszenzintensitäten wurden gemittelt, so dass pro Triplikate ein Messwert angegeben wird. Als Referenz (100 % Viabilität) verwendete man den Viabilitätswert von Zellen, die in 1x RPMI 1640, 10 % FCS mit 1 Vol% DMSO ohne Modellguanolid inkubiert wurden (Negativkontrolle). Die Positivkontrolle wurde vor dem Resazurinassay für 10 min mit 70 %igen Alkohol überschichtet.

Die IC_{50} entspricht dabei der Konzentration der zu untersuchenden Substanz, bei der die Zellviabilität 50 % der bereinigten Viabilität der Positivkontrolle beträgt.



Schema 44: Umwandlung von Resazurin zu Resorufin in lebenden Zellen.

3.2 Ergebnisse der biologischen Testungen

Diese Testungen wurden einerseits durchgeführt um das biologische Potential der synthetisierten Modellguaianolide zu untersuchen, zum zweiten um herauszufinden welchen Einfluss verschiedene Funktionalisierungen der Modellguaianolide auf deren biologische Aktivität hat und drittens um zu untersuchen wie sich eine DMA Derivatisierung des Michaelakzeptors, wie bei **93** oder **96**, auf die Cytotoxizität auswirkt. Gerade letzteres wäre auch ein Indikator, inwiefern sich eine Anbindung des Modellguaianolids an ein Carrierpeptid auf seine Cytotoxizität auswirken würde.

3.2.1 Cytotoxizitätsassays mit den freien Guaianolidmodellverbindungen^[96]

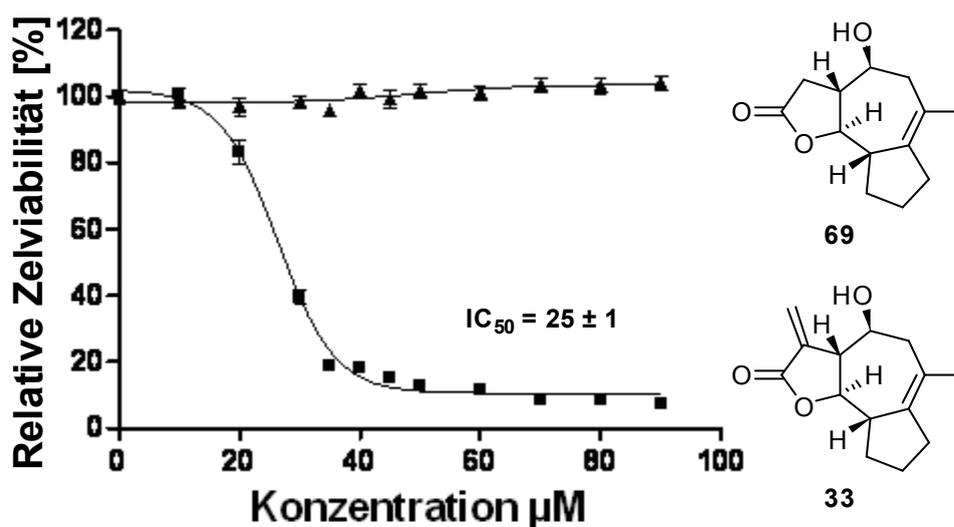


Abb. 19: Messpunkte des Cytotoxizitätsassays von **69** und **33**.

In Abb. 19 sieht man eine typische graphische Auswertung eines Resazurin Assays, der die Cytotoxizität zweier Substanzen vergleicht. Die Fehlerbalken ergeben sich aus dem Mittelwert aus den Triplikaten, der jeweiligen Konzentrationen in den 96 Well Platten.

Für **33** (mit *exo*-Methylengruppe) ergab sich dabei eine durchschnittliche IC₅₀ von 25 µM. Bei **69** war selbst bei einer Konzentration von 90 µM eine Viabilität von 100 % zu verzeichnen. Die *exo*-Methylengruppe scheint für die Cytotoxizität somit unabdingbar zu sein.

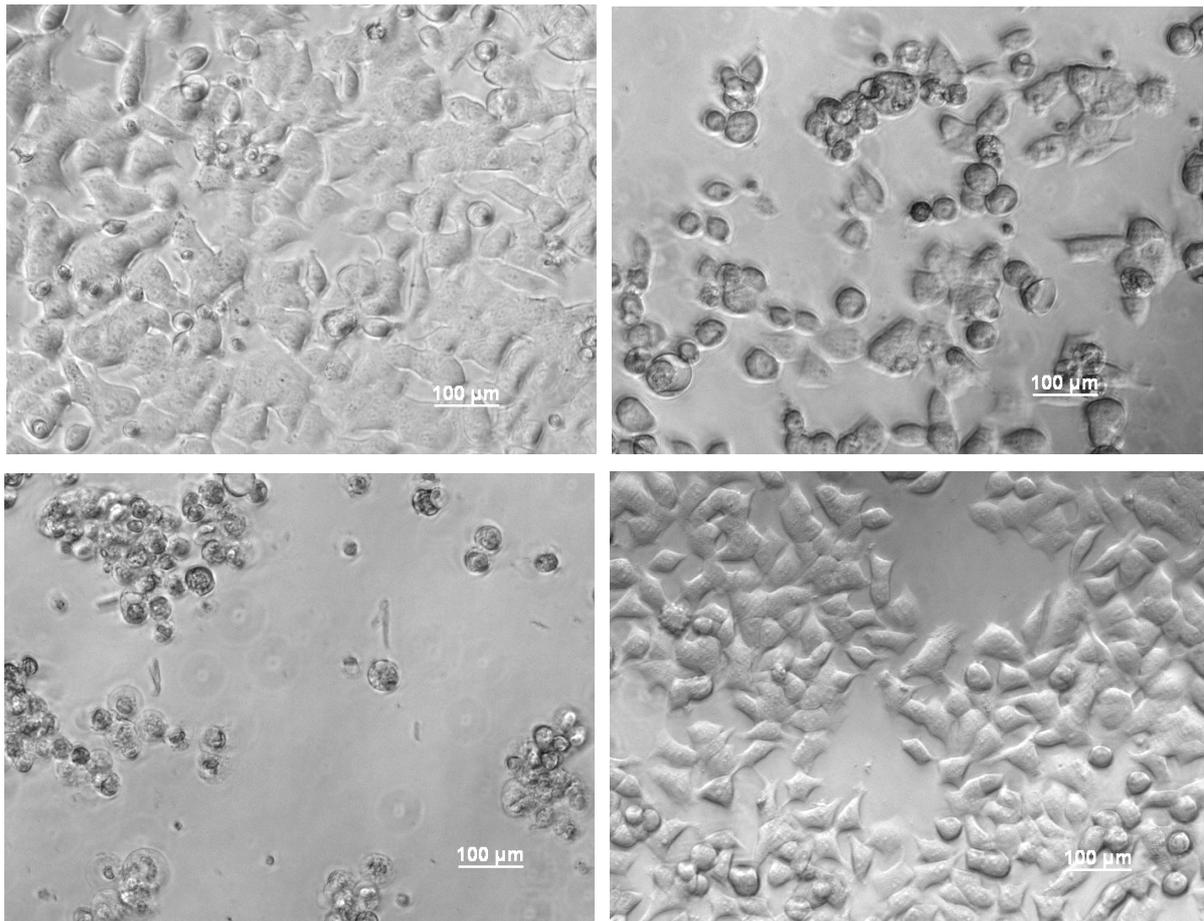
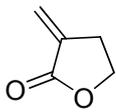
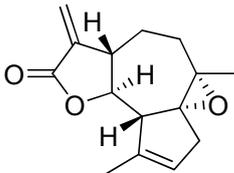
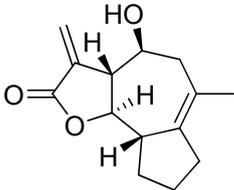
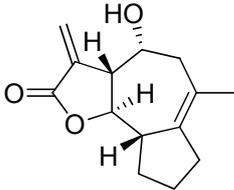
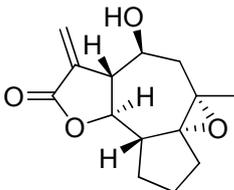
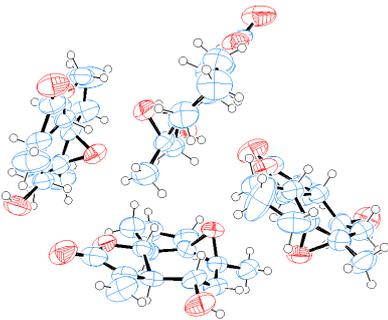
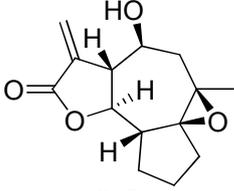
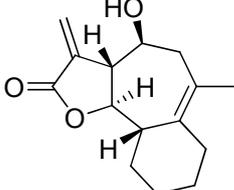
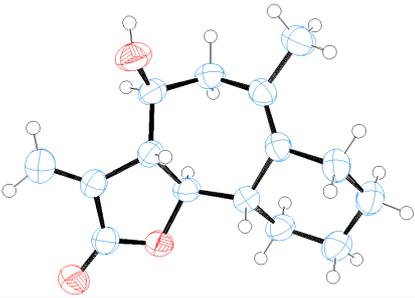


Abb. 20: MCF-7 Zellen nach 24 h Inkubation mit 0 μM , 20 μM , 70 μM **33** sowie 90 μM **69** in 40facher Vergrößerung (Aufzählung von links oben nach rechts unten).

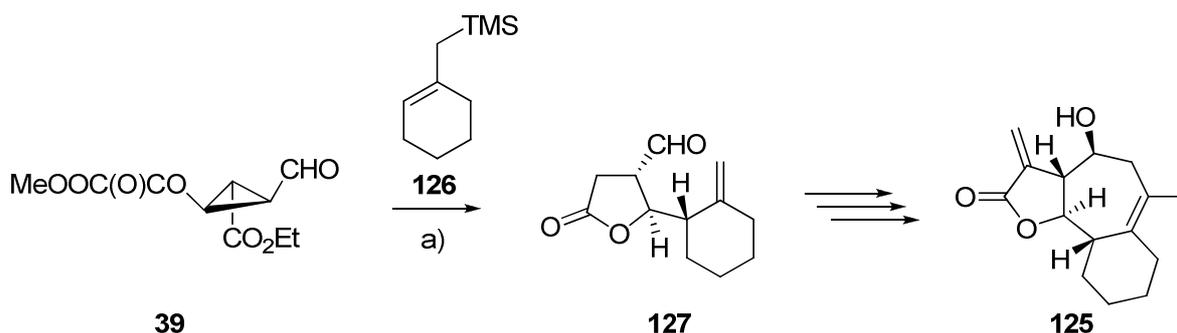
Die mikroskopischen Aufnahmen der Zellkulturen nach 24 h Inkubation mit **33** zeigten bei der Negativkontrolle (0 μM) konfluente und adhärenente Zellen. Bei einer Konzentration um die IC_{50} (20 μM) waren die Zellen bereits deutlich abgekugelt. Inkubierte man MCF-7 mit 70 μM **33** (Viabilität < 10 %), so konnte man nur noch verklumpte, nicht mehr adhärenente Zellen entdecken. Im Gegensatz dazu waren nach 24 h Inkubation mit 90 μM **69** noch alle Zellen adhärenent.

Folgende weitere Modellguaianolide wurden den gleichen Tests unterzogen:

Tabelle 10: IC₅₀ ausgewählter Modellguaianolide, einschließlich Röntgenkristallstrukturen.

Modellguaianolid	IC ₅₀ nach 24 Inkubation [μ M]	Röntgenkristallstruktur
 116	93 \pm 1	
 Arglabin™, 12	33 \pm 1	
 4S-33	25 \pm 1	
 4R-33	35 \pm 1	
 81α	25 \pm 1	
 81β	31 \pm 2	
 125	19 \pm 3	

Arglabin™ selbst wies eine IC_{50} von 33 μM auf. Den beiden epoxidierten Derivaten **81a** und **81b** fehlt im Vergleich dazu die Methylgruppe und die C=C Doppelbindung am Cyclopentylring. Es handelt sich somit um C_{14} Körper, also im Gegensatz zu Arglabin™ um keine Sesquiterpenlaktone. Sie erreichten mit 31 und 37 μM dennoch ähnliche Werte. Bemerkenswert dabei ist, dass das im Vergleich zu Arglabin™ inverse β -Epoxid etwas stärker cytotoxisch wirkt. Das 5-7-6 Ringsystem **125** hingegen ist wieder ein C_{15} Körper und damit wie Arglabin™ ein Sesquiterpenlakton. Es erreichte mit 19 μM den besten Wert dieser Reihe. Im Gegensatz zu den Guaianoliden und Pseudoguaianoliden weist **125** aber keine Methylgruppe am Cyclopentylring auf, sondern eine quasi in den 5-Ring eingelagerte Methylengruppe, so dass man einen Cyclohexylring erhielt. Dieser liegt laut Röntgenstrukturanalyse als perfekter Sessel vor, verzerrt den 7-Ring allerdings deutlich. Die Synthese von **125** läuft analog und mit vergleichbaren Ausbeuten zu den 5-7-5 Systemen (vgl. Schema 28), mit der Ausnahme, dass die Sakurai Allylierung des Cyclopropylaldehyds nicht mit dem Cyclopentenylallylsilan **40** sondern mit dem Cyclohexenylallylsilan **126** durchgeführt wurde.



Schema 45: Syntheseweg von **125**. a) i) abs. DCM, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1,1 Äquiv. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, ii) MeOH, 0°C , 0,55 Äquiv. $\text{Ba}(\text{OH})_2$, 36 %.

Mithilfe dieser Zellassays wurden auch DMA geschützte Modellguaianolide getestet um zu evaluieren, inwieweit die Cytotoxizität eines Modellguaianolids durch eine Anbindung über das Michael System an Aminofunktionalitäten von Carrierpeptiden beeinträchtigt wird.

Hierbei war interessant, dass diese DMA geschützten Substanzen **93** und **96** bei den oben beschriebenen Bedingungen nicht cytotoxisch waren. Verlängerte man jedoch die Inkubationszeit von 24 h auf 72 h, so erhielt man Werte die etwa halb so gut waren wie die entsprechenden Modellguaianolide aus Tabelle 10.

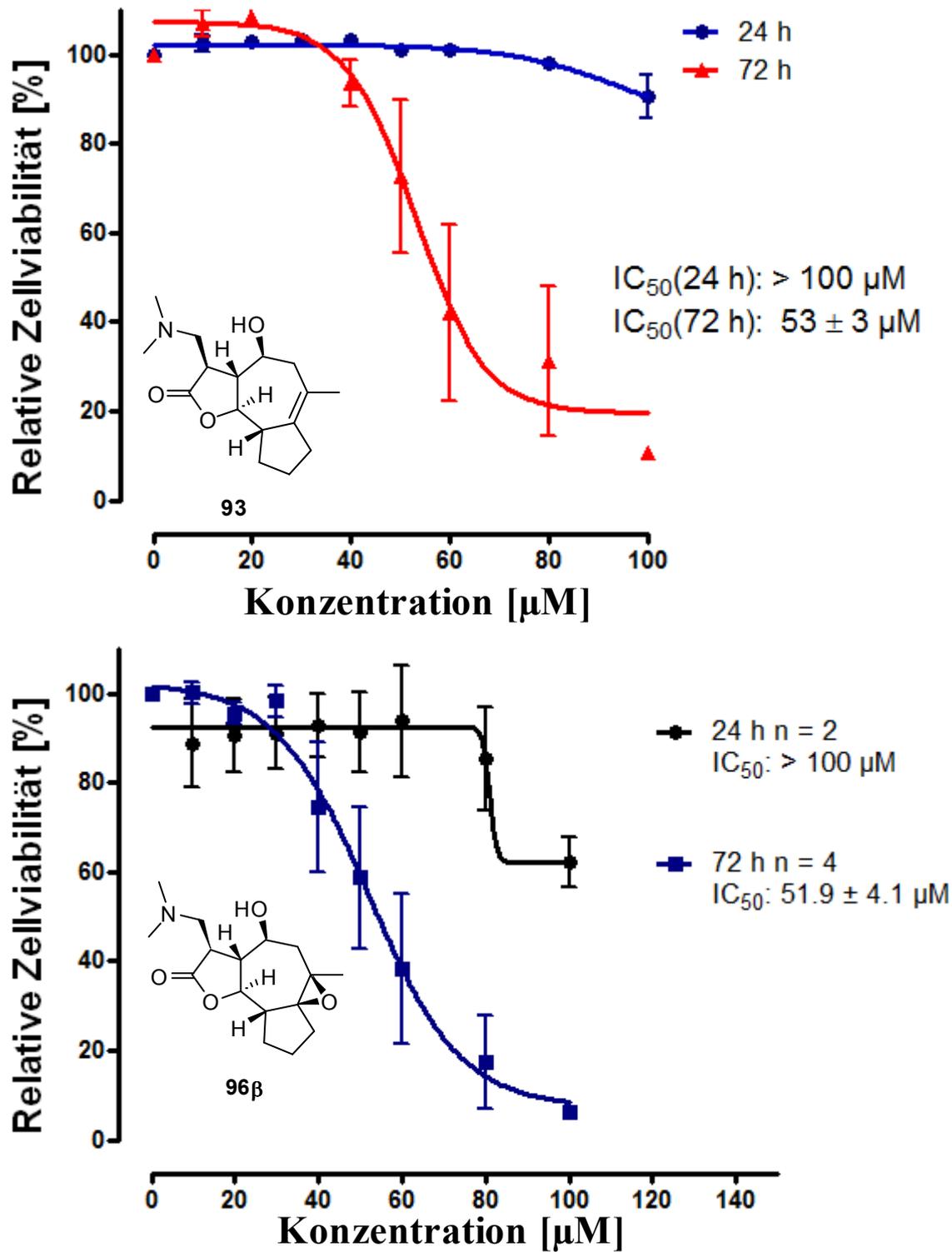
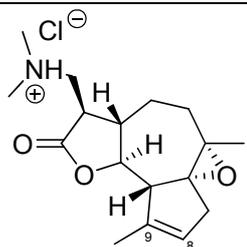
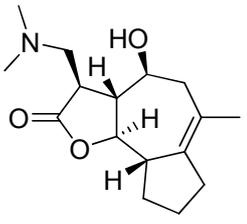
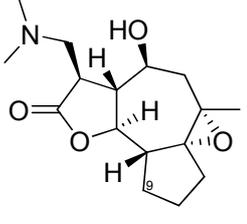
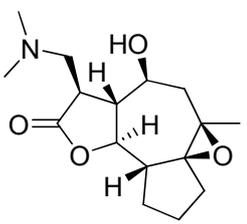
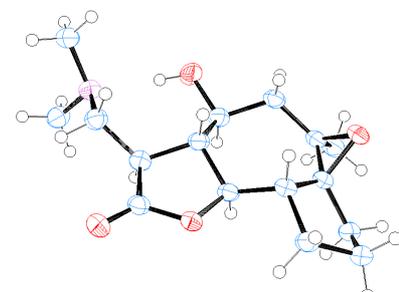


Abb. 21: Cytotoxizitätsassays DMA geschützter Modellguaianolide nach 24- und 72-stündiger Inkubation.

Tabelle 11: IC₅₀ ausgewählter DMA-derivatisierter Modellguaianolide, einschließlich Röntgenkristallstrukturen.

Modellguaianolid	IC ₅₀ nach 72 h Inkubation [μM]	Röntgenkristallstruktur
 Arglabin™-DMA-HCl, 22	21 ± 2 ^{a)}	
 93	53 ± 3	
 96α	51 ± 9	
 96β	52 ± 4	

^{a)} Inkubationszeit: 24 h.

Bemerkenswert an diesen Ergebnissen, dass Arglabin™-DMA·HCl (**22**), das sich von **96α** nur durch das Vorhandensein der C=C Doppelbindung am Cyclopentenylring zwischen C-8 und C-9 und der Methylgruppe an C-9 unterschied, die höchste Cytotoxizität aufwies und nur eine Inkubationszeit von 24 h benötigte. Auch der Umstand, dass die DMA Gruppe als Ammoniumion vorliegt, sollte keinen Einfluss auf das Ergebnis haben, da das wässrige Zellmedium gepuffert ist. Alle hatten mit ca. 52 μM eine vergleichbare IC₅₀, so dass sich die Stereochemie, ja sogar das Vorhandensein des Epoxids nicht auf die Cytotoxizität auswirkte.

Hierbei stellt sich nun erneut die Frage, woraus die Cytotoxizität resultiert. Spaltet sich die DMA-Gruppe in der Zelle ab und wird das Michaelssystem somit wieder freigesetzt, oder ist auch das DMA Derivat cytotoxisch?

Aus diesem Grund zog man das Ergebnis aus Schema 36 heran, wo die DMA Gruppe von **94** mithilfe seiner Mesylgruppe autokatalytisch reeliminiert wurde und ließ deshalb auch **94** in Leipzig einem Cytotoxizitätstest unterziehen.

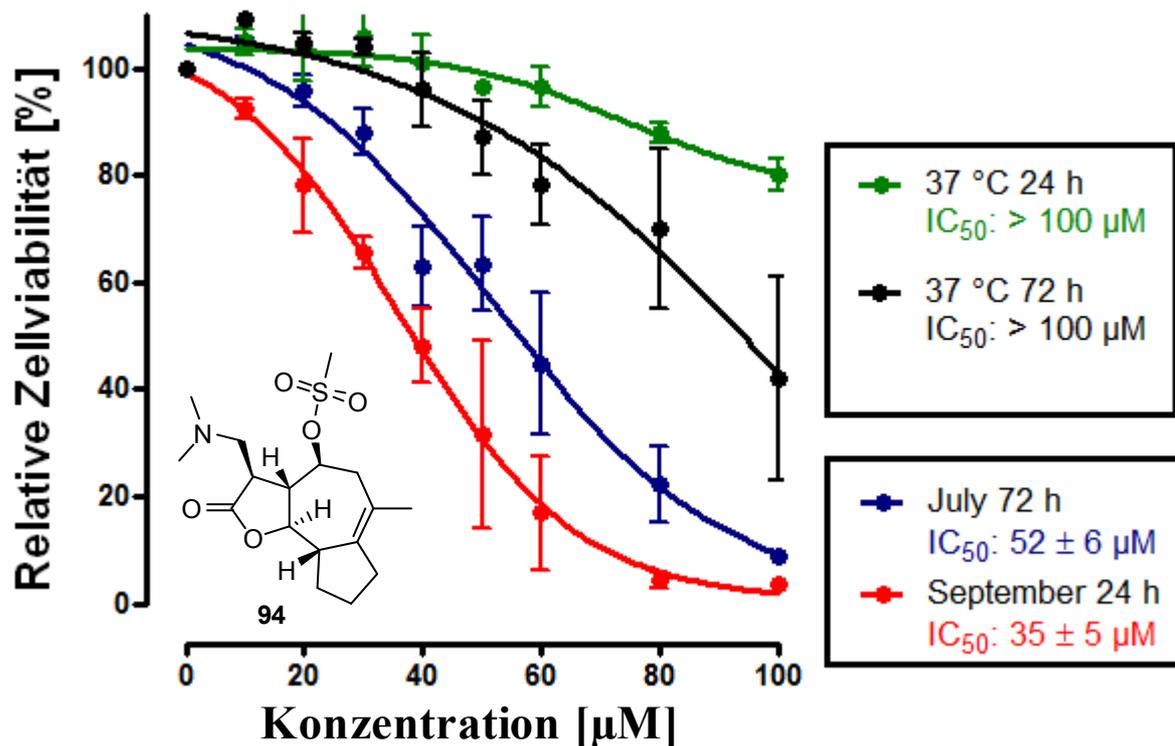


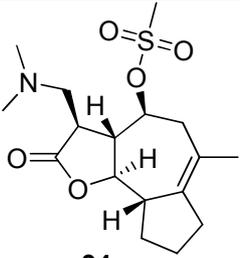
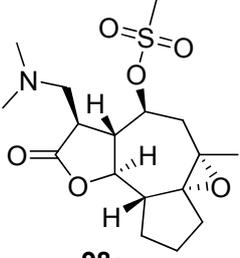
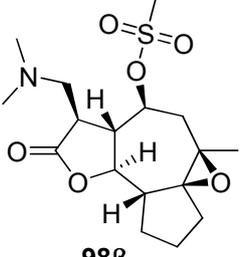
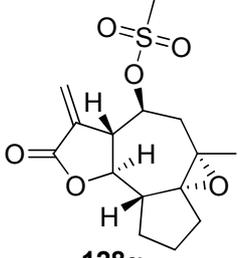
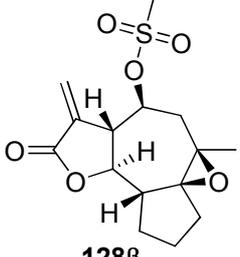
Abb. 22: Cytotoxizitätsassay von **94**.

Die blaue Kurve bildet die Viabilitäts/Konzentration nach einer 72-stündigen Inkubation mit **94** ab. Sie ist mit einer IC_{50} von 52 μM fast identisch mit ihrem unmesylierten Analogon **93** aus Tabelle 11 (53 μM). Nach 24 h lag die IC_{50} beider Substanzen bei > 100 μM (hier nicht abgebildet).

Dieselbe DMSO Stammlösung von **94** wurde zwei Monate später nach einer Lagerung bei 5 °C erneut in einem Cytotoxizitätsassay eingesetzt (rote Kurve). Hier waren lediglich 24 h Inkubation nötig um eine IC_{50} von 35 μM zu erhalten. Da sich bei der üblichen Lagerung als Feststoff, das Gleichgewicht nicht sehr weit in Richtung freier *exo*-Methylengruppe verschob, die Lagerung in DMSO dies aber anscheinend begünstigt, wurde erneut eine DMSO Stammlösung (10 mM) angesetzt, und zwecks beschleunigter Re-Elimination eine Woche bei 37° C gelagert und erneut eingesetzt. Die IC_{50} lag diesmal jedoch sowohl nach 24-stündiger als auch nach 72-stündiger Inkubation (grüne und schwarze Kurve) bei > 100 μM und somit

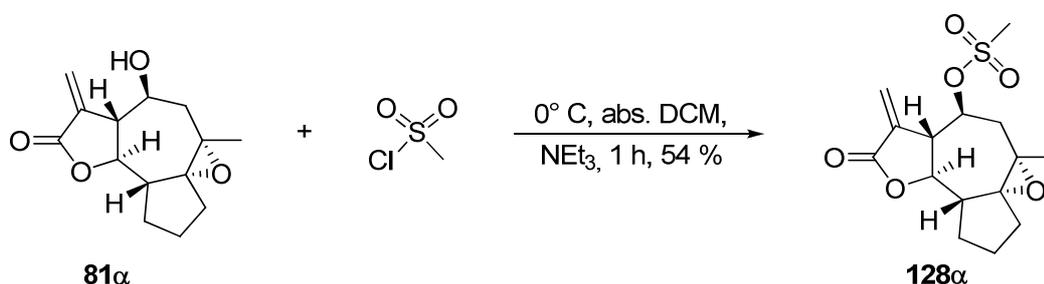
schlechter als beim Einsatz einer frischen Stammlösung. Eine Lagerung bei 37° C in DMSO scheint die Zersetzung von **94** mehr zu begünstigen als die autokatalytische Re-Elimination der DMA Gruppe. Folgende mesylierten Modellguaianolide wurden deshalb in Cytotoxizitätsassays eingesetzt:

Tabelle 12: IC₅₀ der mesylierten Modellguaianolide.

Modellguaianolid	IC ₅₀ nach 24 Inkubation [μM]
 94	> 100
 98α	27 ± 1
 98β	42 ± 2
 128α	18 ± 1
 128β	40 ± 1

Hier sticht ganz besonders heraus, dass die Epoxidierung auf die Cytotoxizität und damit auf die Freisetzung der *exo*-Methylengruppe einen sehr positiven Einfluss zu haben scheint, da sowohl das α - als auch das β -Epoxid von **98** bereits nach 24-stündiger Inkubation die übliche IC_{50} erreichen, wobei gerade das dem ArglabinTM analoge **98 α** mit 21 μ M einen deutlich besseren Wert aufweist als **98 β** (42 μ M). Dies deckt sich mit den Beobachtungen aus Kapitel 2.1.3, in dem aufgezeigt wurde, dass das epoxidierte DMA Derivat **96** eine beschleunigte Freisetzung der *exo*-Methylengruppe aufwies als das nicht epoxidierte Analogon **93**.

Um sicherzugehen, dass die erhöhte Cytotoxizität nicht durch den Mesylrest an sich hervorgerufen wird, testete man auch die mesylierten Derivate **128 α** und **128 β** , deren Lakton bereits ein Michaelssystem aufwies. Jedoch lagen beide IC_{50} im üblichen Rahmen, so dass **128 α** mit 18 μ M nur leicht cytotoxischer war als sein mesylfreies Analogon **81 α** (25 μ M) und **128 β** mit 40 μ M sogar etwas weniger cytotoxischer als das entsprechende Analogon **81 β** aus Tabelle 10 (31 μ M). Damit sollte das alleinige Vorhandensein einer Mesylgruppe nur einen sehr geringen Einfluss auf die Cytotoxizität der Modellguaianolide haben. Die Herstellung von **128** erfolgte durch direkte Mesylierung von **81**.



Schema 46: Mesylierung von **81 α** 54 %.

Interessant dabei, dass die Ausbeute hier nur 54 % betrug, beim äquivalenten DMA-Derivat **96** aus Schema 34 dagegen quantitativ ablief. Wie bei der autokatalytischen Reelimination aus Schema 36, scheinen sich auch bei der Einführung der Mesylgruppe, Mesyl- und DMA-Gruppe gegenseitig zu beeinflussen.

Zusammenfassend lassen gerade die Ergebnisse der Cytotoxizitätsassays mit den mesylierten DMA-Derivaten (Tabelle 12) darauf schließen, dass die Cytotoxizität DMA-derivatisierter Modellguaianolide, wie z.B. ArglabinTM-DMA (**22**), daraus resultieren, dass der Michaelakzeptor innerhalb der Zelle wieder freigesetzt wird.

3.2.2 Anbindung der Modellguaianolide an das Carrierpeptid Phe⁷-Pro³⁴-NPY

Durch die Ergebnisse der Cytotoxizitätsassays der DMA derivatisierten Modellguaianolide und der Modellstudien bezüglich der Aminaddition an α -Methylen- γ -Butyrolakton (**116**) ermutigt, wurde nun von Verena Ahrens (Arbeitskreis Beck-Sickinger, Uni Leipzig) versucht die Modellguaianolide an Phe⁷-Pro³⁴-NPY zu binden. Dieses Peptid wurde am Arbeitskreis Beck-Sickinger mithilfe automatisierter Festphasensynthese (Rink-Amid-Harz) nach der F_{MOC}-Strategie synthetisiert. Da die Addition der Aminoreste von Carrierpeptiden an das Michaelssystem von **33** in DMF während meiner Diplomarbeit nicht funktionierte und die Kupplung von Aminen an α -Methylen- γ -Butyrolakton (**116**) am besten in Ethanol gelangen, versuchte man die Anbindung in Leipzig in einem 1:1 DMF/Ethanol (v/v) Gemisch in einem über Nacht Ansatz durchzuführen, was dazu führte, dass **33** tatsächlich lösemittelabhängig an das Lysin 4 des Peptids gebunden wurde.

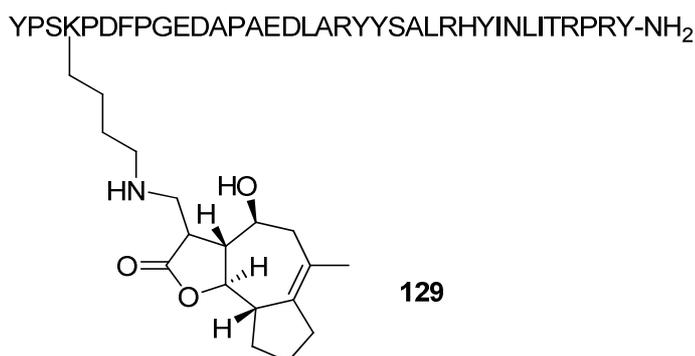
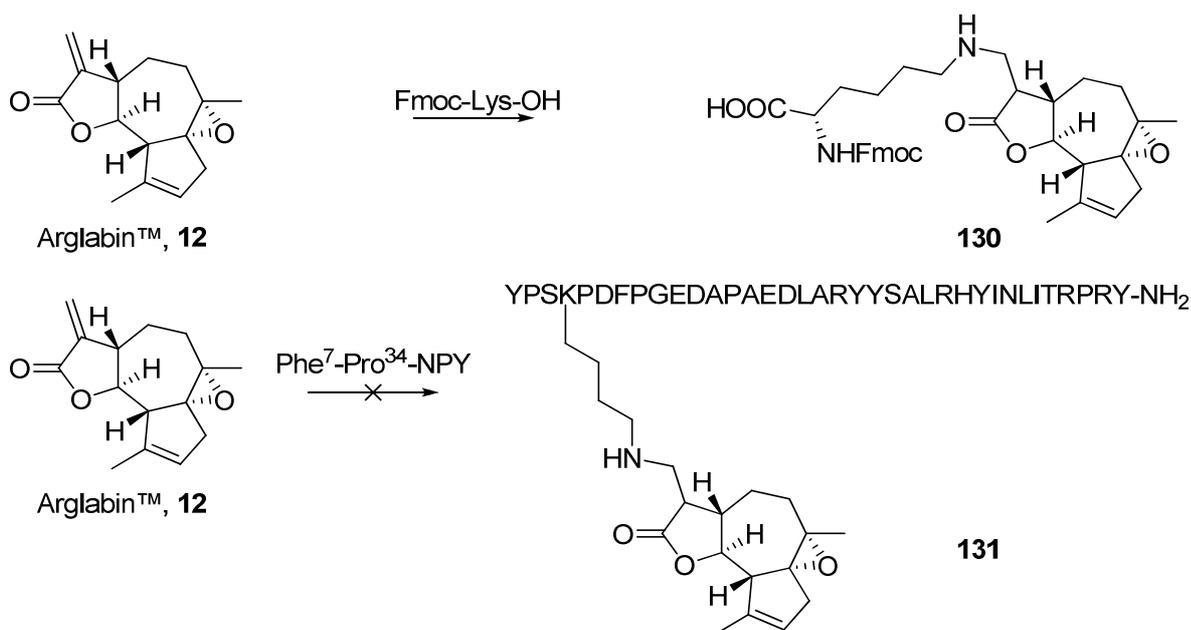


Abb. 23: Kupplungsprodukt von Phe⁷-Pro³⁴-NPY und **33**.

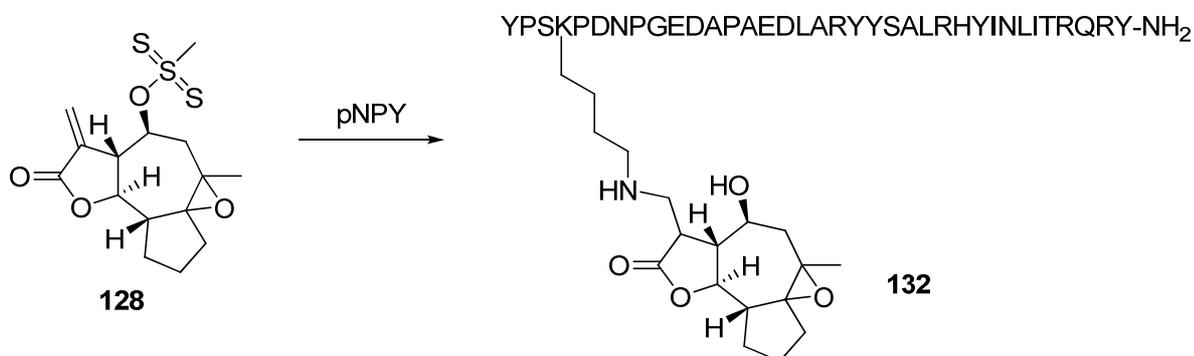
Das Kupplungsprodukt wurde durch HPLC aufgereinigt und mithilfe von MALDI-TOF Massenspektrometrie identifiziert. Bedauerlicherweise war dieses Kupplungsprodukt selbst bei einer Konzentration von 100 μ M und einer Inkubationszeit von 72 h nicht cytotoxisch. Zum Vergleich dazu hatte das DMA-geschützte **93** bei diesen Bedingungen eine IC₅₀ von 53 μ M (Tabelle 11), so dass zur Freisetzung entweder tatsächlich ein tertiäres Amin, d.h. für die Addition ein ϵ -N-methyliertes Lysin 4 benötigt wird, oder aber das Konjugat **129** wurde nicht in die Zelle internalisiert.

Da ArglabinTM-DMA·HCl (**22**) mit 21 μ M eine vergleichsweise sehr gute IC₅₀ aufwies, versuchte man auch ArglabinTM (**12**) selbst an Phe⁷-Pro³⁴-NPY zu binden, was jedoch misslang. Auch durch Zugabe der Base DIPEA sowie die Durchführung der Reaktion in DMSO oder bei 37° C brachte keinen Erfolg. Dies ist umso verwunderlicher, da ArglabinTM (**12**) in sehr guten Ausbeuten an Fmoc geschütztes Lysin addierte. Der direkte Einbau von **130** in die automatisierte Festphasensynthese von Phe⁷-Pro³⁴-NPY, gelang jedoch auch nicht.



Schema 47: Additionsexperimente von Arglabin™ (**12**) an Aminosäuren in DMF/EtOH (1:1) mit 0,01 % DIPEA.

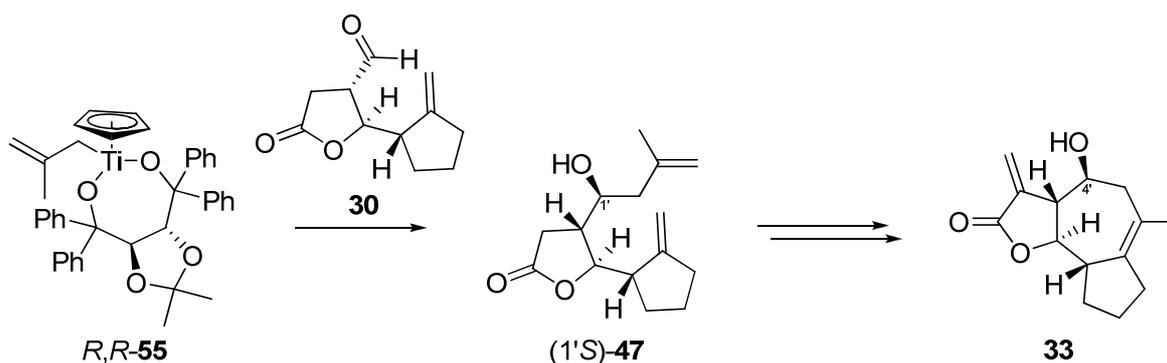
Da auch die DMA-geschützten, mesylierten Derivate **94**, **98a** und **98β** vergleichsweise gute IC₅₀ lieferten (Tabelle 12) wäre eine Addition des nicht DMA-geschützten, mesylierten **128** an ein Peptid ebenfalls sehr interessant. Diesmal wurde an natürliches Schweine-NPY (pNPY) addiert, das sich von Phe⁷-Pro³⁴-NPY durch eine verringerte Affinität an den Y¹-Rezeptor unterscheidet. Die Addition von **128** funktionierte nur, solange das Peptid noch am Synthescharz hing, allerdings hatte das isolierte Produkt **132**, im Vergleich mit dem erwarteten Produkt, eine Massendifferenz von 79. Man kann deshalb davon ausgehen, dass die Mesylgruppe durch das Abspalten des Peptids durch TFA vom Harz hydrolysiert wurde. Aber auch **132** wirkte nicht cytotoxisch.



Schema 48: Addition von **128** an pNPY mit Hydrolyse der Mesylgruppe.

3.3 Zusammenfassung

In den ersten drei Kapiteln dieser Arbeit gelang einerseits die Syntheseoptimierung zum Aufbau des trizyklischen Guaianolidgrundgerüsts. So konnte man mithilfe der Allyltitanierung die OH-Gruppe an C-4 für beide Diastereomere stereoselektiv einführen.



Schema 49: Neue Syntheseroute für den Aufbau von Modellguaianoliden.

Auch die Ausbeute der α -Methylierung konnte von 70 % auf 95 % erhöht und die Effizienz der Ringschlussmetathese durch Einsatz von perfluorierten Lösungsmitteln dahingehend verbessert werden, dass anstatt 18 mol% Metathesekatalysator, bei leicht erhöhter Ausbeute nur noch 9 mol% benötigt werden.

Auf der anderen Seite konnte man eine Substanzbibliothek an Modellguaianoliden aufbauen, die am Lehrstuhl Prof. Dr. Beck-Sickinger an der Universität Leipzig in *in vitro* Zellassays auf Cytotoxizität hin untersucht werden konnte. Mit dem 5-7-6 gliedrigen Ringsystem **125** konnte zudem ein neues unnatürliches Sesquiterpenlaktone synthetisiert werden.

Neben der bereits bekannten Cytotoxizität des laktonischen Michaelsystems konnte man Erkenntnisse über die biologische Aktivität von epoxidierten, sowie DMA geschützten Derivaten gewinnen, die nur nach einer längeren Inkubationszeit von 72 h in *in vitro* Assays cytotoxisch wirkten. Besonders interessant war dabei die Tatsache, dass eine Mesylierung des Alkohols an C-4 die Inkubationszeit auf die üblichen 24 h herabsetzen konnte. Auch das neue 5-7-6 gliedrige Ringsystem **125** erreichte sehr gute Ergebnisse.

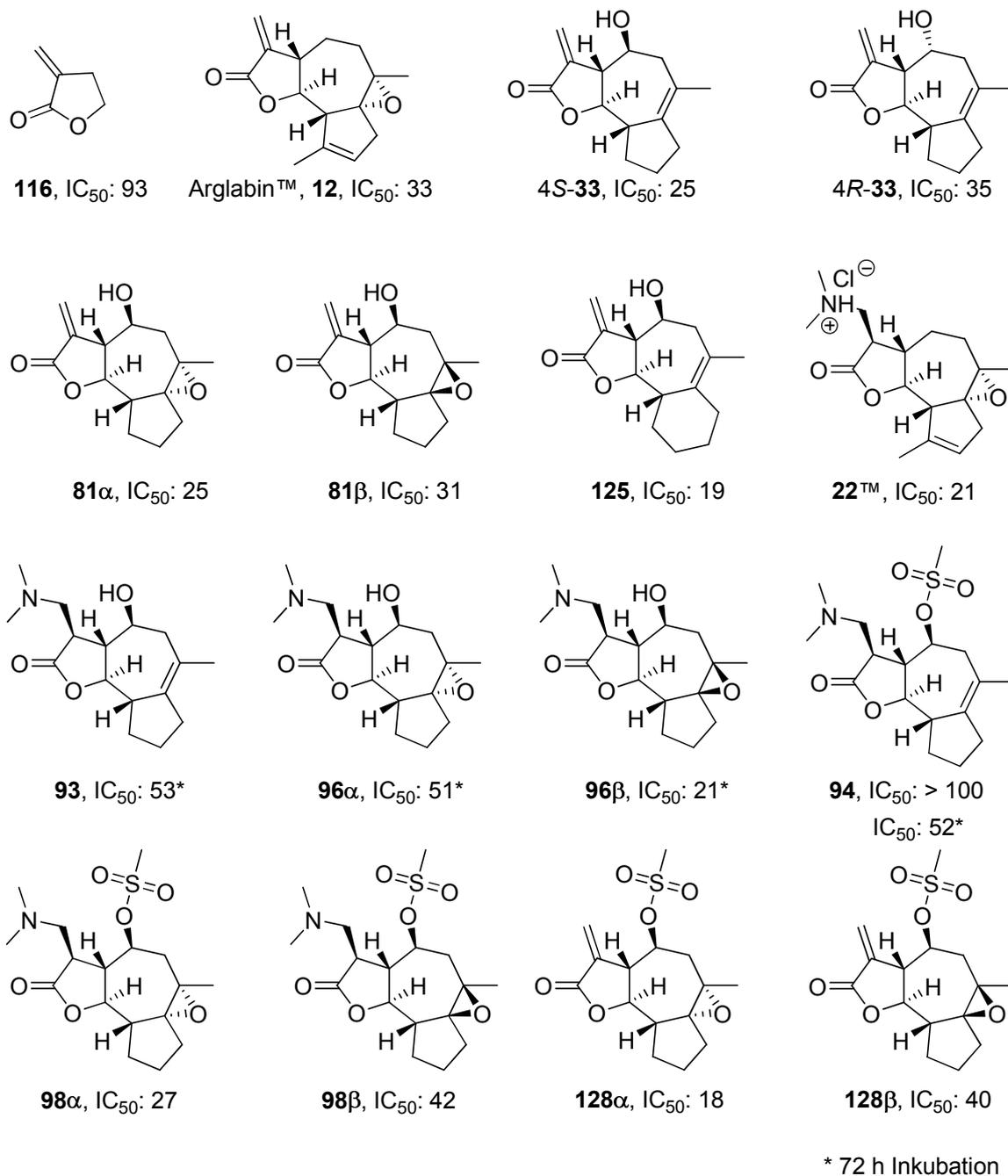


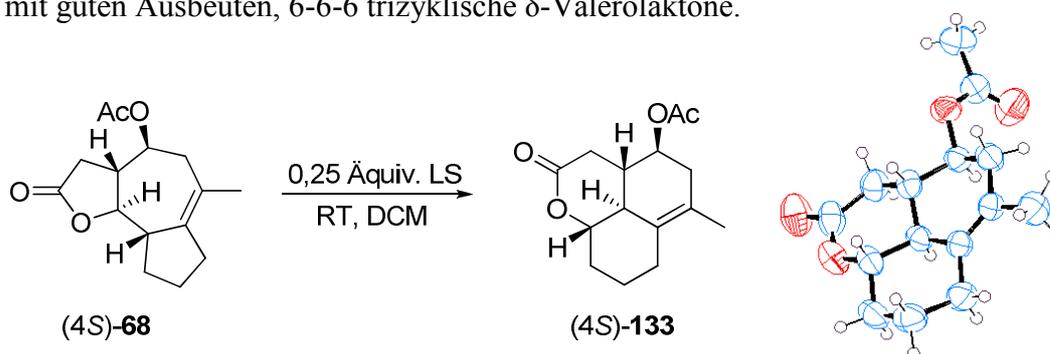
Abb. 24: Überblick der einzelnen IC_{50} nach 24-stündiger Inkubation in μM .

Das Michael System der Modellguaianolide erwies sich dabei als die einzige Möglichkeit diese an Carrierpeptide binden zu können. **33** konnte über dessen Michael System dadurch zwar an das Lysin 4 des Peptids Phe⁷-Pro³⁴-NPY gebunden werden, jedoch war dieses Konjugat nicht biologisch aktiv. Andere Modellguaianolide, sowie Arglabin™ (**12**) selbst konnten auf diesem Weg nicht an Phe⁷-Pro³⁴-NPY gebunden werden.

4. Stereoselektive Umlagerung von Guaianoliden zu trizyklischen δ -Valerolaktone

Das letzte Kapitel befasst sich mit der Lewis-Säure katalysierten Umlagerung der beschriebenen Modellguaianoliden zu δ -Valerolaktone.^[98]

Dabei entstanden bei Raumtemperatur durch einfache Lewis-Säure Katalyse, wie z.B. $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, aus dem 5-7-5 trizyklischen γ -Butyrolaktone, selektiv unter Stereo-inversion und mit guten Ausbeuten, 6-6-6 trizyklische δ -Valerolaktone.



Schema 50: Beispiel einer Lewis Säure katalysierten Umlagerung eines 5-7-5 trizyklischen γ -Butyrolaktone (**68**) in ein 6-6-6 trizyklisches δ -Valerolaktone (**133**).

Die Struktureinheit von **133** gehört abgesehen von der fehlenden Methylgruppe zu den Cadinenen (**134**), die wie Guaianolide zu den Sesquiterpenlaktone gehören und biosynthetisch aus Germacren hervorgehen.^[140]

Hierbei unterscheidet man je nach Stereochemie und dessen Enantiomer vier Grundtypen.

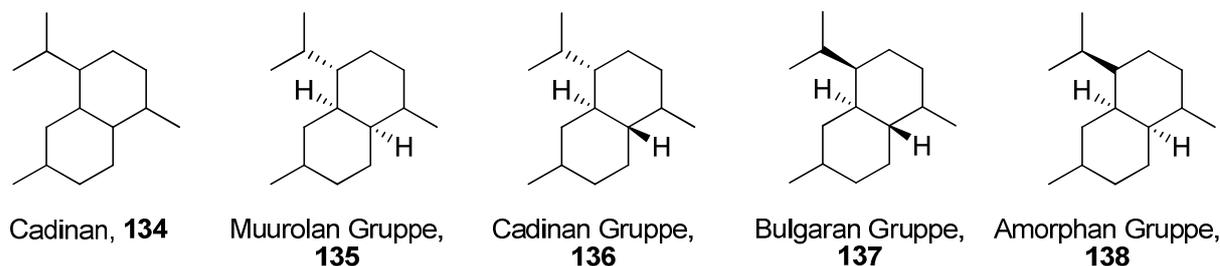


Abb. 25: Cadinan und die vier Grundtypen von Cadinenen.

Wie bei den Guaianoliden kann auch bei den Cadinenen eine Methylgruppe der Isopropylgruppe enzymatisch zur Säure oxidiert werden (Artemisinsäure, **139**), so dass in der Natur auch deren γ - und δ -Laktone auftreten.^[140]

Diese Laktone findet man vor allem im Korbblütler *Artemisia annua* (einhähriger Beifuß), der zur selben Gattung wie *Artemisia glabella* der Quelle für Arglabin™ (12) gehört.

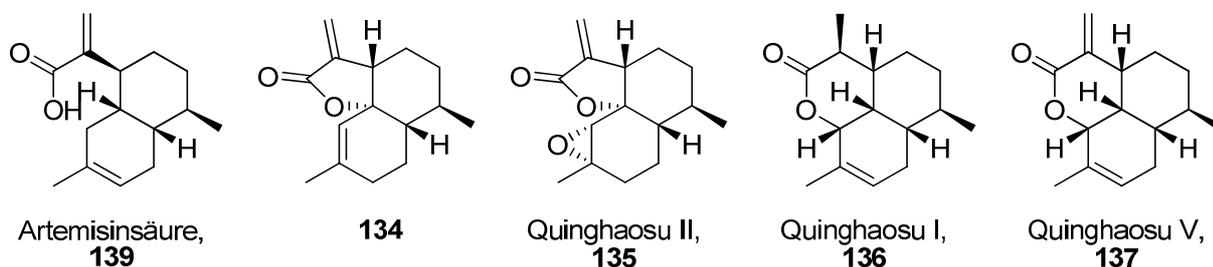


Abb. 26: Ausgewählte γ - und δ -Laktone von Cadinenen, die aus *Artemisia annua* isoliert wurden. Diese sind den Amorphenen zuzuordnen.

Artemisia annua wird in der traditionellen chinesischen Medizin als Heilmittel gegen Malaria verwendet. Der entscheidende Wirkstoff ist hierbei das Cadinan Artemisinin (140)^[141] ein polyoxidiertes Cadinen mit einer Peroxidbrücke, dessen stereoselektive Totalsynthese bereits 1992 gelang.^[142] Zur besseren Bioverfügbarkeit, wird Artemisinin (140) zusätzlich mit Bernsteinsäure zu Artesunat (140a) verestert. Dieses Produkt ist wasserlöslich und eines der besten Malaria Mittel, das auch gegen die meisten multiresistenten Plasmodium Stämme wirksam ist^[143] und zudem Antitumoraktivität zeigt.^[144] Als aktives Element wird dabei die Peroxidbrücke gesehen, die durch Fe^{2+} gespalten werden kann und dabei Kohlenstoffradikale erzeugt.^[145]

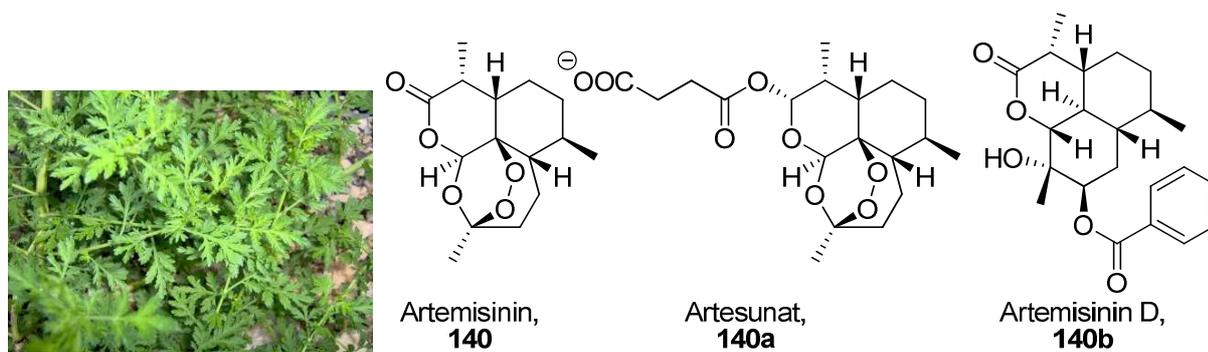
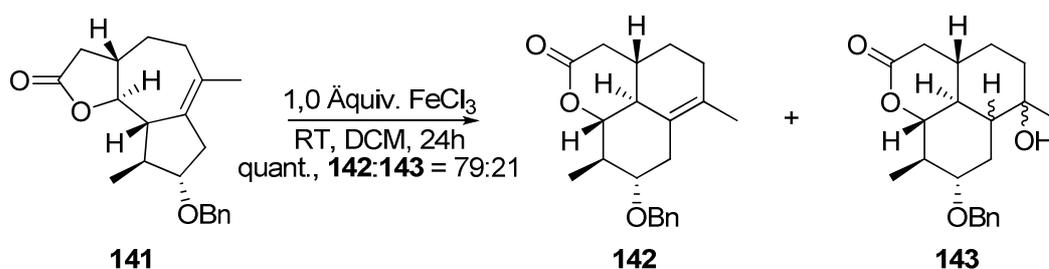


Abb. 27: *Artemisia Annua*, mit Artemisinin (140) und seinem Derivat Artesunat (140a), sowie seiner biologischen Vorstufe Artemisinin D (140b).

Die hier umgelagerten δ -Valerolaktone entsprechen am nächsten der Muurolan (135) und Cadinan Gruppe (136), wovon bisher kaum δ -Laktone charakterisiert wurden. Man kann jedoch davon ausgehen, dass diese existieren.

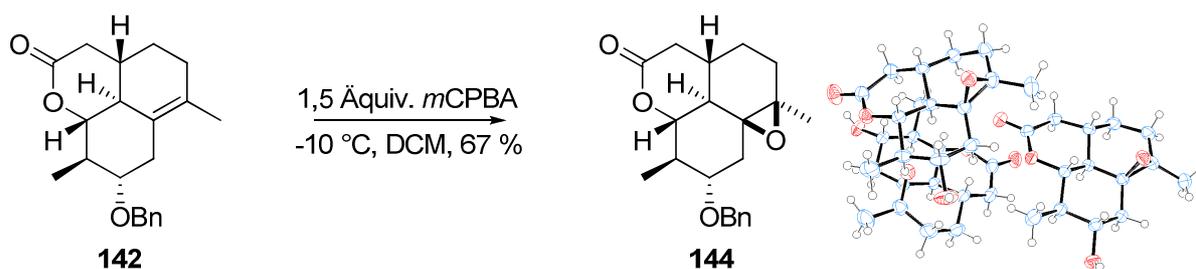
4.1 Entdeckung

Entdeckt wurde diese in der Literatur noch unbekannte Reaktion am AK Reiser, beim Versuch **141** mit FeCl_3 zu debenzylisieren.^[97]



Schema 51: FeCl_3 katalysierte Umlagerung, beim Versuch **141** zu debenzylisieren.^[97]

Dabei erhielt man anstatt des erwarteten debenzylierten Produkts jedoch eine Substanz die nach wie vor benzylgeschützt war und nach eingehender Analyse als **142** identifiziert werden konnte. Durch die hohe Hygroskopizität von wasserfreiem FeCl_3 wurde zusätzlich eine regioselektive, aber nicht stereoselektive Wasseraddition als Nebenreaktion beobachtet (**143**). Eine Debenzylierung konnte erst nach Zugabe von drei weiteren Äquiv. FeCl_3 beobachtet werden. Durch Epoxidierung von **142** konnte vom β -Epoxid (**144**), nach Kristallisation, zudem die Röntgenkristallstruktur erhalten werden.



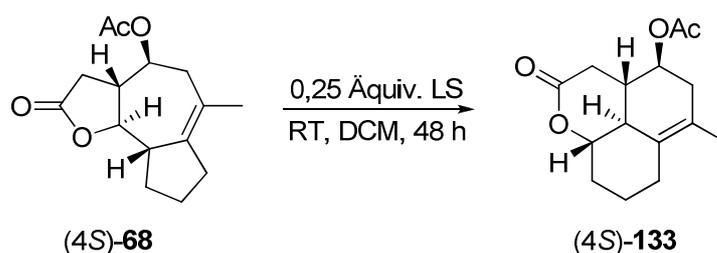
Schema 52: Epoxidierung von **142** mit *m*CPBA, sowie die Kristallstruktur von **144**.^[97]

Ausgehend von dieser interessanten Reaktion wurde im Rahmen dieser Arbeit evaluiert, inwieweit diese neuartige Umlagerung an weiteren Modellguaianoliden angewandt werden kann. Insbesondere wurde evaluiert, welche Lewis Säuren dafür verwendet werden können und welche funktionellen Gruppen notwendig bzw. limitierend für die Umlagerung sind, so dass zudem ein plausibler Reaktionsmechanismus postuliert werden konnte.

4.2 Screening von Lewis Säuren

Als Modellsubstanz für das Lewis Säure Screening wurde das relativ einfach zugängliche **4S-68** verwendet. Beim Screenen wurden nur die Lewis Säuren variiert. Alle anderen Parameter wie Stoffmenge, Temperatur, Lösungsmittel und Substrat blieben konstant.

Tabelle 13: Screening verschiedener Lewissäuren.



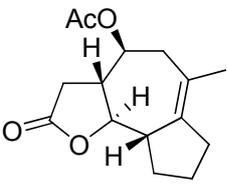
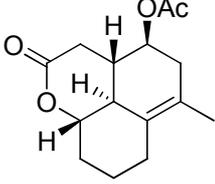
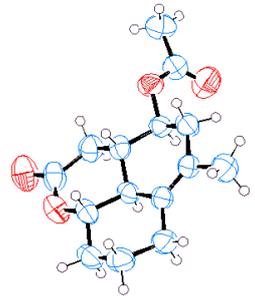
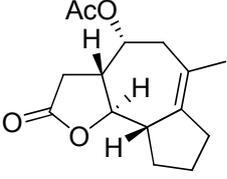
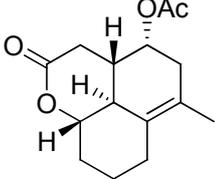
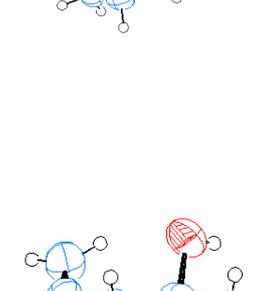
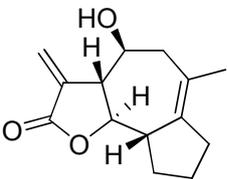
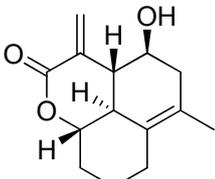
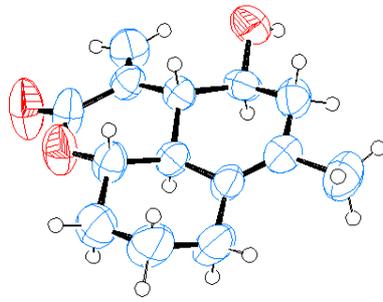
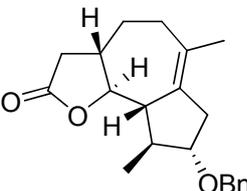
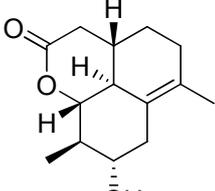
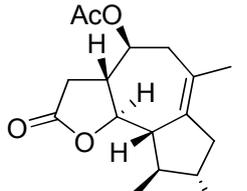
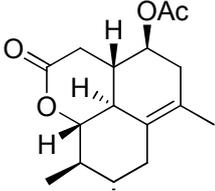
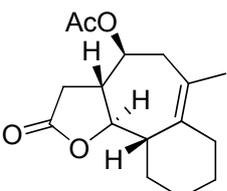
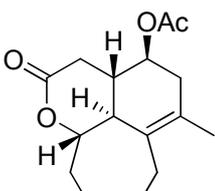
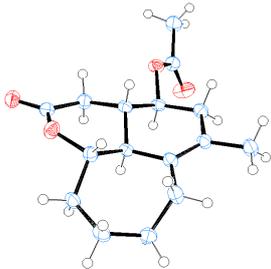
Eintrag	Lewis Säure	Ausbeute [%]
1	TiCl ₄	Zersetzung
2	SbCl ₃	keine Reaktion
3	MnCl ₂	keine Reaktion
4	SnCl ₂	keine Reaktion
5	ZnBr ₂	37
6	PCl ₃	39
7	AlCl ₃	56
8	FeCl ₃	66
9	SnCl ₄	70
10	Bi(OTf) ₃	80

Hier konnte man eine weite Bandbreite verzeichnen: Lewis Säuren, die zur Zersetzung führten (TiCl₄), die keinerlei Umsatz bewirkten und solche, die niedrige, moderate, sowie gute Ausbeuten lieferten. Das beste Ergebnis erzielte dabei Bi(OTf)₃ (80 %), welches in der Literatur bereits in diversen anderen Umlagerungsreaktionen erfolgreich eingesetzt wurde.^[146]

4.3 Screening von Modellguaianoliden

Folgende Modellguaianolide konnten erfolgreich mit Hilfe von 0.25 Äquiv. Bi(OTf)₃ umgelagert werden:

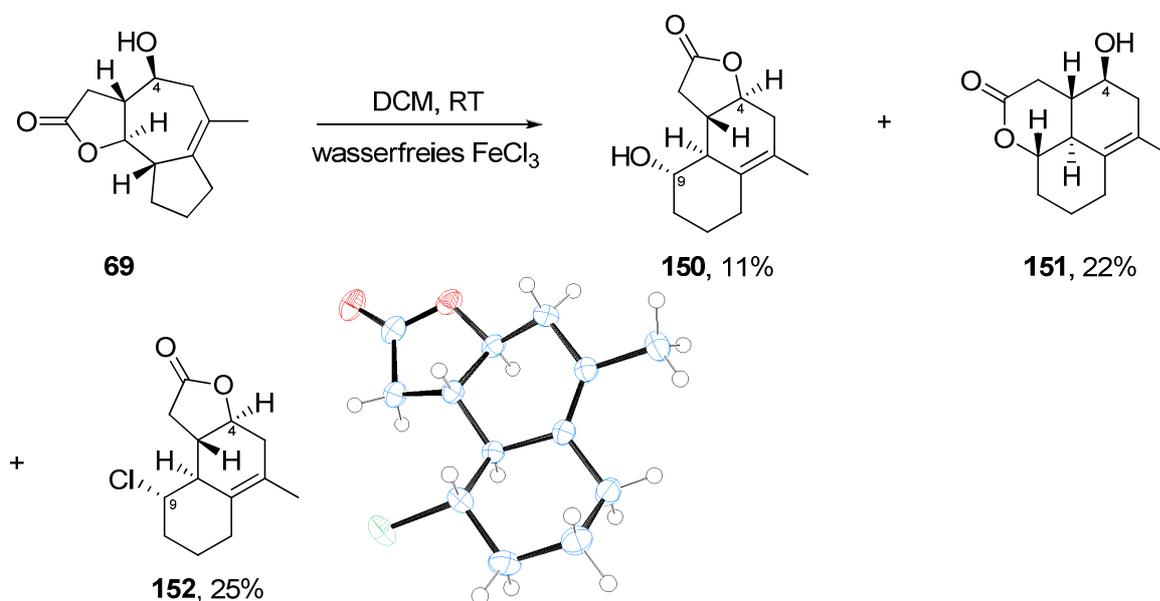
Tabelle 14: Bi(OTf)₃ katalysierte Umlagerungen von Modellguaianoliden.^a

Eintrag	Substrat	Produkt	Ausbeute [%]	Röntgenkristallstruktur
1	 (4S)-68	 (4S)-133	80	
2	 (4R)-68	 (4R)-133	78	
3	 33	 145	55	
4	 141	 142	71 ^b	
5	 146	 147	75 ^c	
6	 148	 149	57	

^a 0.25 Äquiv. Bi(OTf)₃, RT, DCM, 48 h. ^b 5 Äquiv. FeCl₃, 24 h, 0 °C, DCM.^[97] ^c 0.3 Äquiv. Bi(OTf)₃, 72 h, RT, DCM; von Dipl. Chem. Michael Schwarz zur Verfügung gestellt.

Bei Verwendung von weniger $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ war kein vollständiger Umsatz mehr festzustellen. Verwendete man mehr als die angegebenen Mengen an $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, so hatte das keine Auswirkungen auf Selektivität oder Ausbeute, jedoch verkürzte sich die Reaktionsdauer.

Behandelte man jedoch Substrat **69**, das am C-4 Atom eine freie Hydroxygruppe trägt mit wasserfreiem FeCl_3 , so erhielt man neben dem erwarteten Produkt **151** zwei weitere Substanzen, von denen das Hauptprodukt **152** überraschenderweise an C-9 ein Chloratom trug, das ausschließlich α -konfiguriert war und somit im Vergleich mit dem *S*-konfigurierten C-9 Atom von **152** eine Stereoretention durchläuft. Der lineare Aufbau der vom erwarteten Produkt abweichenden Substanzen **150** und **152** resultiert aus einer Umlaktonisierung auf die Hydroxygruppe des C-4 Atoms (vgl. auch Schema 23). Dies ist bei Guaianoliden ein bekanntes Phänomen.^[109, 96, 147]

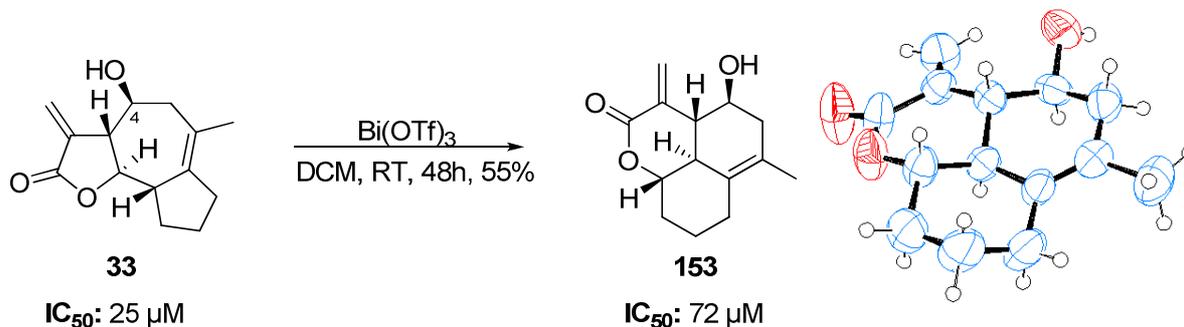


Schema 53: Umlagerung von **69** mit FeCl_3 zu drei Produkten, sowie die Röntgenkristallstruktur von **152**.

Versetzte man **69** mit $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, so erhielt man ebenfalls die Produkte **150** und **151**, sowie ein drittes nicht chloriertes Produkt, dessen Struktur aber nicht eindeutig aufgeklärt werden konnte.

Eine freie OH-Gruppe an C-4 scheint sich somit negativ auf die Selektivität der beschriebenen Umlagerung auszuwirken. Auch eine TES Schützung dieser funktionellen Gruppe (**72**, vgl. Schema 24) löst dieses Problem nicht, da bei Behandlung von **72** mit $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ nur Zersetzung beobachtet werden konnte. Eine Acetylschutzgruppe hingegen löst das Problem, so dass es zu keiner Umlaktonisierung kommt (vgl. Tabelle 14, Eintrag 1, 2, 5 und 6).

Ist hingegen der Laktonring Teil eines Michaelsystems wie bei **33** (Tabelle 14, Eintrag 3), so findet die Umlagerung selektiv statt, d.h. es entsteht nur ein Produkt, wenn auch mit verminderter Ausbeute (55 %).



Schema 54: Selektive Umlagerung von **33** zu **153** trotz einer ungeschützten OH-Gruppe an C-4, sowie deren IC_{50} Wert und die Röntgenkristallstruktur des Produkts **153**.

Interessant war dabei, dass das δ -Valerolakton **152** im Vergleich zu **33** bei Cytotoxizitätsassays mit MCF-7 Zellen (vgl. Kapitel 3.1) einen dreimal so hohen IC_{50} -Wert aufwies. Dies weist darauf hin, dass δ -Valerolaktone entweder schlechtere Michaelakzeptoren für zelluläre Nukleophile sind, oder aufgrund der veränderten dreidimensionalen Struktur (drei fast perfekte 6-Ring Sessel, vgl. Röntgenkristallstrukturen) kein kompetitiver Inhibitor der Farnesyltransferase mehr sind.

Eine Hydroxygruppe an C-8 wie bei **146**, beeinflusst dagegen weder die Selektivität noch die Ausbeute der Umlagerung nennenswert (Tabelle 14, Eintrag 4, 75 %).

Es gab auch einige Modellguaianolide, die nicht sauber umgelagert werden konnten. Folgende von Dr. Andreas Schall^[113] zur Verfügung gestellten Modellguaianolide, lieferten bei Behandlung mit Bi(OTf)_3 ein sehr vielfältiges Produktgemisch:

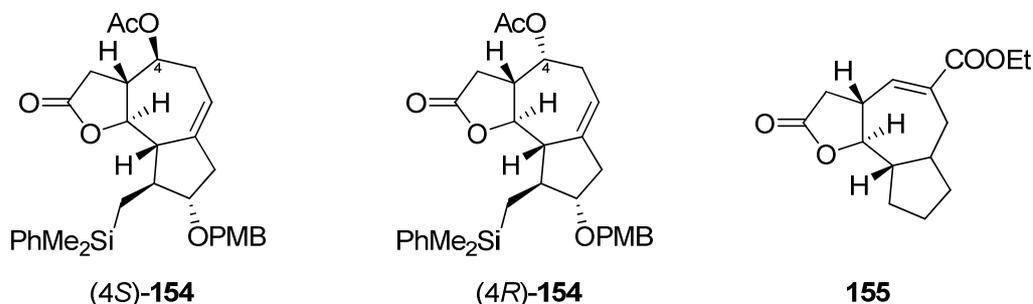
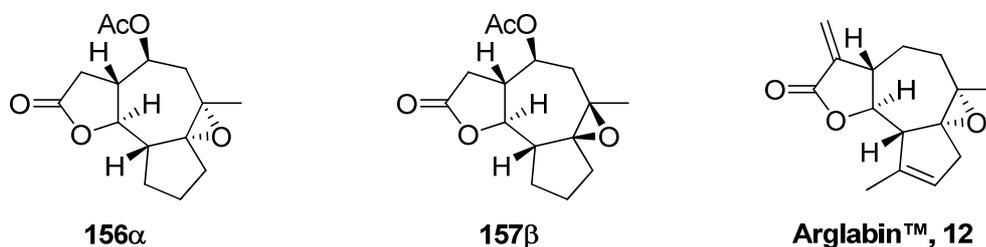


Abb. 28: Substrate, bei denen durch Behandlung mit Bi(OTf)_3 ein vielfältiges Stoffgemisch resultiert.

Hierbei stellte sich heraus, dass das Fehlen einer tetrasubstituierten Doppelbindung die Umlagerung beeinträchtigt und man kein sauberes Einzelprodukt mehr isolieren konnte.

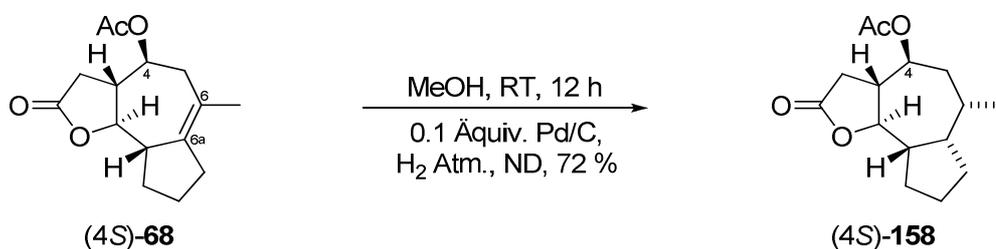
Wird die Doppelbindung epoxidiert (vgl. Schema 27), so werden diese Substrate sogar fast vollständig zersetzt.



Schema 55: Epoxidierte Substrate, die sich bei Behandlung mit $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ zersetzen.

Auch Arglabin™ (**12**) selbst wurde bei Behandlung mit $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ zersetzt. Im Gegensatz zu **33** (Tabelle 14, Eintrag 3), hatte das Michaelssystem des Laktone rings hier keinen positiven Einfluss auf die Selektivität der Umlagerung.

Da die Doppelbindung zwischen C-6 und C-6a für die Umlagerung sehr wichtig zu sein scheint, entschloss man sich als Kontrollexperiment **68** umzulagern, dessen Doppelbindung mit H_2/Pd reduziert wurde.



Schema 56: Reduktion der Doppelbindung von **4S-68**, mit H_2 über Pd/C.

Ausbeuten: **4S-158:** 70 %, 2 Diastereomere; **4R-158:** 72 %, nur 1 Diastereomer.

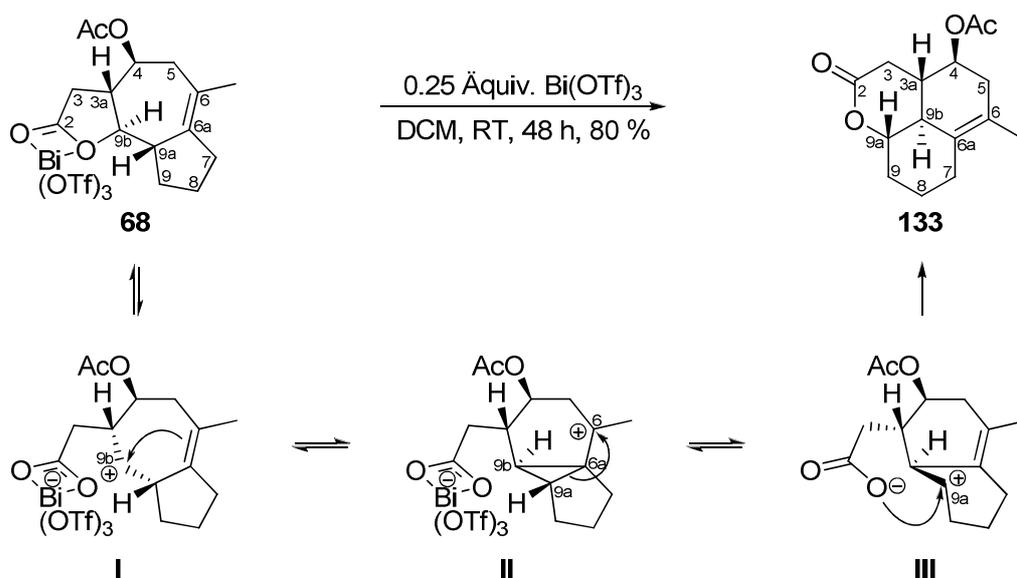
Sowohl **4S-158**, als auch **4R-158** wurden mit $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ versetzt. Jedoch fand keine Umlagerung statt. Stattdessen konnte **158** nach der Reaktion jeweils quantitativ reisoliert werden, was zeigt, dass die Doppelbindung zwischen C-6 und C-6a für die Umlagerung essentiell ist.

4.4 Möglicher Reaktionsmechanismus

Fassen wir kurz die bisher gewonnen Ergebnisse zusammen:

- Die Umlaktonisierung aus Schema 53 deutet darauf hin, dass das Laktone während der Umlagerung intermediär geöffnet wird.
- Schema 55 und Schema 56 zeigen auf, dass für die Umlagerung zwischen C-6 und C-6a eine C=C Doppelbindung vorliegen muss.
- Aus Abb. 28 kann man ableiten, dass die Umlagerung nur dann selektiv ist, wenn es sich um eine tetrasubstituierte Doppelbindung handelt.

Ausgehend von diesen Befunden lässt sich ein möglicher Reaktionsmechanismus postulieren:



Schema 57: Postulierter Mechanismus der Lewisäure katalysierten Umlagerung.

Die Triebkraft der Reaktion ist die Umwandlung des trizyklischen konvexen 5-7-5 Skeletts, in ein trizyklisches Skelett, das aus drei fast perfekten 6-Ring Sesseln besteht (s. Röntgenkristallstrukturen).

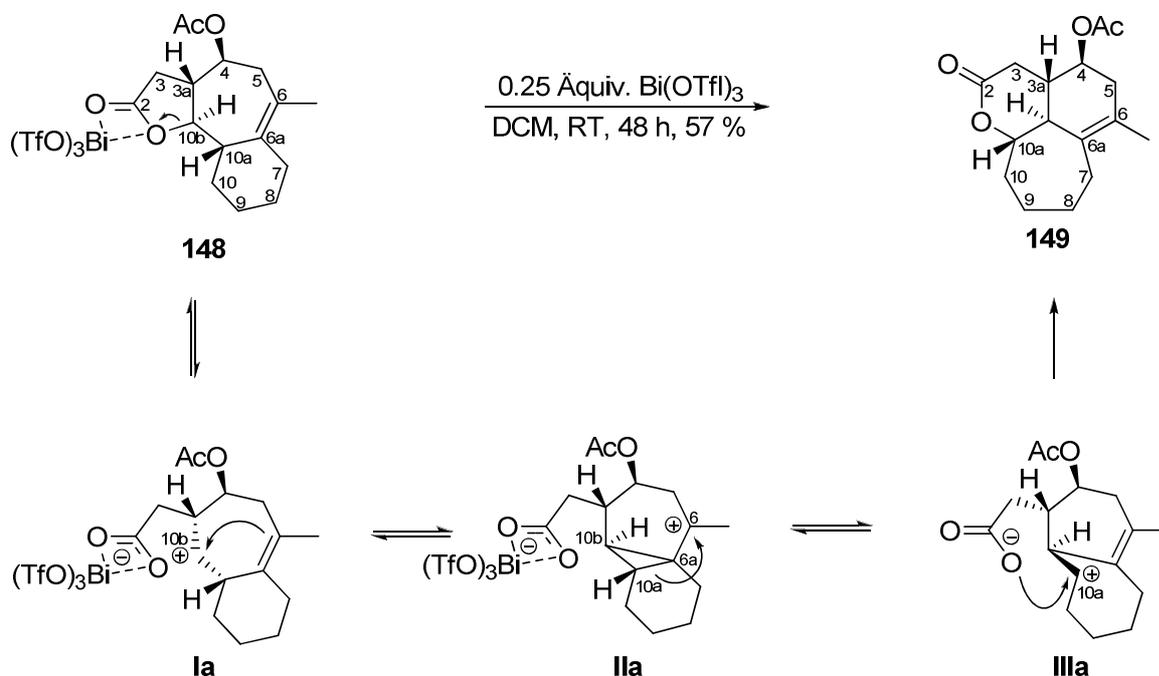
Dabei würde Bismut(III) an die Esterfunktionalität des Laktone koordinieren und am C-9b Atom eine partiell positive Ladung induzieren, so dass intermediär ein Homoallylkation entsteht (**I**). Dieses Homoallylkation wird durch Umklappen der für die Umlagerung essentiellen C-6 - C-6a Doppelbindung unter Bildung eines elektronisch stabilisierten tertiären Cyclopropylmethylkations^[148] stabilisiert (**II**). Da das C-9b Kation in **I** unter der Ringebene

liegt wird es von der C-6 - C-6a Doppelbindung von oben angegriffen so dass C-9b in **II** ausschließlich *S*-konfiguriert ist. Die starke Ringspannung des Cyclopropylrings wird durch Brechen der C-9a - C-6a Bindung und anschließenden Angriff der Carboxylatgruppe verringert (**III**). Dabei bildet sich sowohl das δ -Lakton als auch die C-6 - C-6a Doppelbindung neu aus. Da sich der Carboxylatarm in **III** unterhalb der Ringebene befindet, greift er C-9a von unten an, so dass dieses anschließend ausschließlich *S*-konfiguriert ist.

Bei diesem postulierten Mechanismus würde es sich somit um eine Homoallyl Cyclopropylmethyl Umlagerung handeln^[149], bei der die an der Umlagerung beteiligten C-9a und C-9b Atome stereoinvertiert werden.

Dieser postulierte Mechanismus kann auch auf die eher außergewöhnlichen Produkte, die in diesem Kapitel beschrieben sind, angewendet werden. So findet man die OH Gruppe von **143** bei der Wasseraddition an **141** (vgl. Schema 51) ausschließlich am C-6 Atom, an dem sich bei der postulierten Zwischenstufe **II** intermediär eine positive Ladung befindet.

Weiterhin kann der postulierte Mechanismus auch auf das 5-7-6 trizyklische Ringsystem **148** angewendet werden, so dass die Struktur des Produkts **149** bereits vor dem Vorliegen der Röntgenstrukturdaten korrekt vorhergesagt werden konnte.



Schema 58: Postulierter Reaktionsmechanismus, angewendet auf das 5-7-6 trizyklische **148**.

Die verminderte Ausbeute von 57 % resultiert wahrscheinlich aus der verminderten Triebkraft der Reaktion, da hier nur ein trizyklisches 5-7-6 in ein trizyklisches 6-6-7 Skelett umgelagert wird. Dennoch lief die Reaktion selektiv ab, so dass keine Nebenprodukte entstanden.

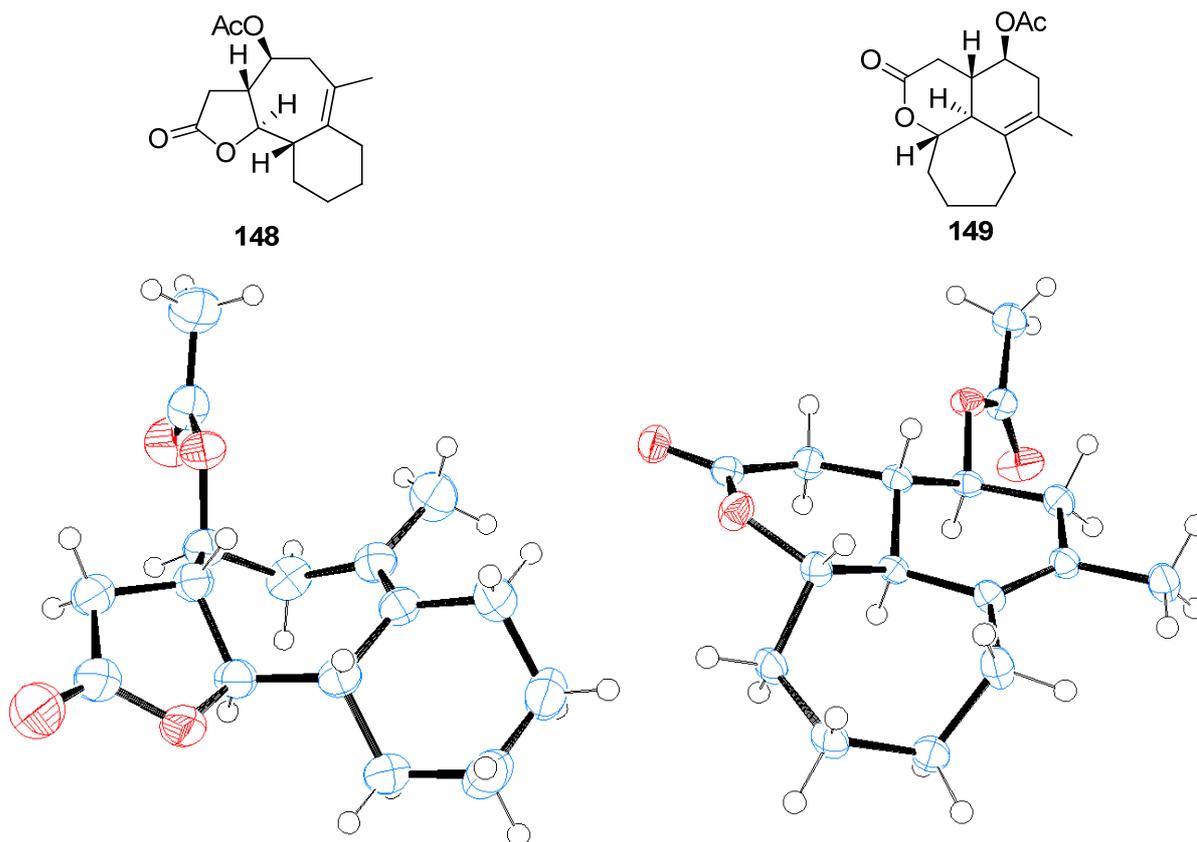
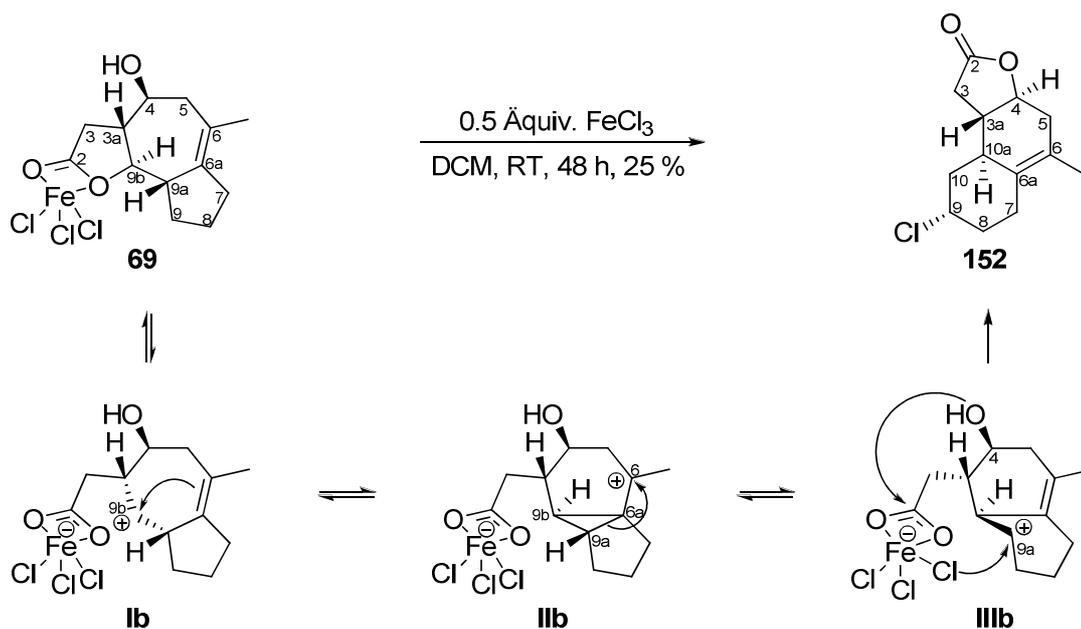


Abb. 29: Vergleich der Röntgenstrukturen von **148** und dessen Umlagerungsprodukt **149**.

Interessanterweise kann mit dem postulierten Reaktionsmechanismus auch die Entstehung des chlorierten Umlagerungsprodukts **152** aus Schema 53 erklärt werden.

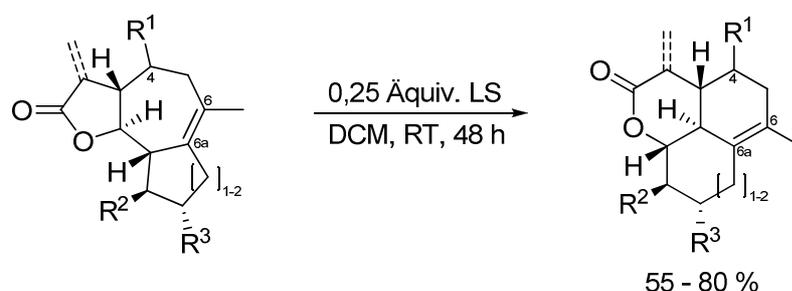


Schema 59: Postulierter Reaktionsmechanismus, angewendet auf das chlorierte Umlagerungsprodukt **152**.

Hierbei tritt im postulierten Übergangszustand **IIIb** eine Konkurrenzreaktion zum Angriff des Carboxylats an das C-9a Carbokation auf. So greift die Hydroxygruppe an C-4 das an FeCl₃ koordinierte Carboxylat an, sowie ein Chloridion des FeCl₃ das C-9a Carbokation. Da sich auch hier der Carboxylatarm und somit auch das daran koordinierte Eisen(III)chlorid unter der Ringebene befindet, kann das Chloridion das C-9a Carbeniumion nur von unten angreifen, so dass das neu gebildete Stereozentrum an C-9 (**152**) ausschließlich *S*-konfiguriert ist. Durch Angriff der Hydroxylgruppe auf das an FeCl₃ koordinierte Carboxylat, bildet sich erneut ein *trans*-disubstituiertes γ -Butyrolakton aus, so dass man das linear aufgebaute Umlagerungsprodukt (**150**) erhält. Da es sich wie gesagt um eine Konkurrenzreaktion handelt, d.h. die C-4 Hydroxygruppe auch noch andere Reaktionsmöglichkeiten zulässt, lässt sich hiermit auch die verminderte Ausbeute und Selektivität der Umlagerung erklären (vgl. Schema 53).

4.5 Zusammenfassung

Im letzten Kapitel wurde eine an Guaianoliden neuartige Homoallyl Cyclopropylmethyl Umlagerung beschrieben, die durch katalytische Mengen verschiedener Lewis Säuren durchgeführt werden kann, sofern sich zwischen C-6 und C-6a eine C=C Doppelbindung befindet.



Schema 60: Umlagerung von Modellguaianoliden zu δ -Valerolaktonen.

Dabei wurden durch Screening verschiedener Modellguaianolide Grenzen und Möglichkeiten dieser neuartigen Umlagerung evaluiert, sowie aufbauend auf diesen Daten, ein plausibler Reaktionsmechanismus postuliert. Die Struktur der meisten δ -Valerolaktone konnte mithilfe von Röntgenkristallstrukturen bestätigt werden. Da man davon ausgehen kann, dass es in der Natur einige Muurolan und Cadinan δ -Laktone gibt, die aber noch nicht literaturbekannt sind, kann sich diese interessante Umlagerungsreaktion zukünftig auch synthetisch als bedeutsam erweisen.

C. Experimenteller Teil

1. Allgemeines

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

^{13}C NMR Spektren wurden mit dem Bruker Avance 300 (75.5 Hz) Bruker Avance 400 (100.6 MHz) und Bruker Avance 600 (150.95 MHz) vermessen. Kalibriert wurde auf Chloroform- d_1 (77.00 ppm), Dimethylsulfoxid- d_6 (39.52 ppm), Aceton- d_6 (206.26 ppm) oder Tetramethylsilan (0.00 ppm) als interner Standard. Die Multiplizität der Signale wurde durch die DEPT-Aufnahmetechniken 135 und 90 (DEPT = distortionless enhancement by polarisation transfer) bestimmt und ist wie folgt angegeben: + = primäre und tertiäre C-Atome (jeweils positives DEPT 135 Signal; tertiäre C-Atome: DEPT 90 Signal), - = sekundäre C-Atome (negatives DEPT 135 Signal), quart = quartäre C-Atome (DEPT-Signalintensität Null).

^{31}P NMR Spektren: Bruker ARX 400 (400 MHz). H_3PO_4 (85 %) wurde als externer Standard benutzt.

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

Infrarot Spektren (IR) wurden mit einem Bio-Rad Excalibur FTS 3000 Spektrometer aufgenommen, das mit einem Specac Golden Gate Diamant Single Reflection ATR-System ausgerüstet war. Die Angabe der Wellenzahlen erfolgt in [cm^{-1}].

Inverses Phasenkontrast-Fluoreszenzmikroskop: Damit wurden in Leipzig die Zellkulturen mikroskopiert und fotografiert: Axiovert 200 mit Axio CamMRm (Zeiss).

Objektiv: LD-Achroplan 40 x /0.60 Ph2; Kondensor: NA: 0.35; 6-fach: H/Ph0/Ph1/Ph2/DIC/DIC; Okular: W-Pl 10 x / 23 Brillen Focus

Massenspektren wurden mit den Geräten Varian MAT 311A, Finnigan MAT 95 und Thermoquest Finnigan TSQ 7000 aufgenommen. Die in Klammern gesetzten Prozentzahlen geben die Intensität der Peaks bezogen auf den Basispeak ($I = 100\%$) an.

In Leipzig wurden die Massen der gekuppelten Peptide mithilfe von PerSeptive Biosystems: Voyager-DE RP, Biospectrometry Workstation durchgeführt.

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

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

HPLC (analytisch): Die Reinheit der gekuppelten Peptide wurde in Leipzig mit Merck Hitachi System: D-7000 Interface, L-7200 System Controller, L-7100 Pumpen, L-7455 Dioden-Array-Detektor, L-7612 Entgaser, Vydac 218 TP54 C18-Säule bestimmt.

HPLC semi-präparativ: Die gekuppelten Peptide wurden in Leipzig mit Shimadzu-System: SCL-10A System Controller, LC-8A Pumpen, SPD-10A UV-Detektor, FRC-10A Fraktionssammler, Vydac 218 TP510 C18-Säule durchgeführt.

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

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

Lösungsmittel: Tetrahydrofuran (THF), Ether (Et₂O), und Methylenchlorid (CH₂Cl₂) wurden aus einem Lösemittelautomaten gewonnen (Solvent purification system MB-SPS, MBraun GmbH, Baujahr 2005). Toluol wurde über Natrium refluxiert, abdestilliert und über Natrium gelagert. Chloroform (CHCl₃), Ethylacetat (EtOAc) und Petroether (PE) vom Siedebereich 40-60 °C wurden durch einmalige Destillation gereinigt. Weitere verwendete Lösungsmittel entsprachen kommerziell erhältlicher p. a. Qualität oder wurden nach üblichen Laboratoriumsmethoden gereinigt.^[150]

Feststoffe: Alle kommerziell erhältlichen Feststoffe entsprachen p. a. Qualität und wurden ohne vorherige Reinigung eingesetzt.

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

Medien und Puffer die in Leipzig verwendet wurden

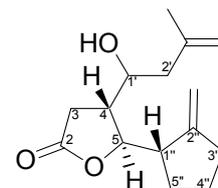
DMEM	PAA
DMEM-HAM'S F12	PAA
FCS	PAA
MEM	PAA
OptiMEM	Gibco
PBS Dulbecco's	PAA
RPMI 1640	PAA
Trypsin/EDTA	PAA
Medium für MCF-7:	1x RPMI 1640. 10 % FCS
PBS/EDTA	0.02 % (m/v) EDTA in PBS
HEPES-Puffer/ 25 mM/ pH 7,4:	3,67 g CaCl ₂ -Dihydrat 0.2 g MgCl ₂ -Dihydrat 5,96 g HEPES ad 1000 ml dest. Wasser (mit 1 N NaOH auf pH 7,4 eingestellt)

Die folgenden Verbindungen wurden nach publizierten Vorschriften dargestellt:

Furan-2-carbonsäuremethylester (**29**),^[151] (+)-(R,R)- Bis(4-Isopropylloxazolin) Ligand (**37**),^[100] Diazoessigsäureethylester,^[152] Cyclopent-1-enylmethyltrimethylsilan (**40**) und Cyclohex-1-enylmethyltrimethylsilan (**126**),^[153] Trimethyl-(2-methylallyl)silan (**23**),^[154] (4,5-DihydroIMES) (PCy₃)Cl₂Ru=CHPh (**64**),^[125] TADDOL (**54**),^[116] Cyclopentadienyl[(4*R*,*trans*)-2,2-dimethyl- α,α',α' -tetraphenyl-1,3-dioxolane-4,5-dimethanolato-O,O']Titanchlorid (**55**),^[155] 3-((dimethylamino)methyl)dihydrofuran-2(3H)-on (**118**),^[156] 3-((diethylamino)methyl)dihydrofuran-2(3H)-on (**119**),^[157]

2. Darstellung der Verbindungen

Die Vorstufen von **47** (vgl. Schema 10, Schema 11 und Schema 12) werden in diesem Abschnitt nicht explizit aufgeführt, können aber in vielen Dissertationen dieses Arbeitskreises nachgeschlagen werden.^[109, 113, 122, uvm.]



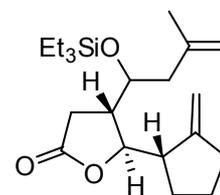
(1'S/R,1'R/S,4R,5R)-4-(1'-Hydroxy-3'-methylbut-3'-enyl)-5-(2''-methylcyclopentyl)-dihydrofuran-2-on (47):

In einem ausgeheizten 50 ml Schlenk Kolben werden zum Ansetzen eines Grignards in 10 ml trockenem THF, 12 mg (0.51 mmol, 2.0 Äquiv.) Mg gegeben und langsam 30 mg (0.33 mmol, 1.3 Äquiv.) 3-Chlor-2-Methyl-1-Propen (**52**) zugetropft. des Titanreagenz (*R,R*)-**55** wird ebenfalls in einem ausgeheizten 50 ml Schlenk Kolben in 5 ml THF gelöst, auf 0°C gekühlt und langsam mit dem abdekantierten Grignard versetzt. Dabei verfärbt sich die Lösung von schwach gelb nach orange.^[155] Nachdem 90 min bei 0° gerührt worden war, wurde die Lösung auf -78° C gekühlt und langsam mit 50 mg des Aldehyds **30**, der in 2 ml trockenem THF gelöst war versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 h bei -78 °C gerührt und dann durch Zugabe von 45 % NH₄F-Lösung beendet. Man ließ die Lösung über Nacht rühren um das TADDOL wieder freizusetzen, das damit zurück gewonnen werden könnte. Die Lösung entfärbte sich dabei wieder. Die Reaktionsmischung wurde drei Mal mit DCM extrahiert und über Kieselgel (PE/EtOAc 3:1) aufgereinigt. Man erhielt 38 mg **47** als farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis betrug 1'S/1'R = 93:7. Bei Verwendung von (*S,S*)-**55**, erhielt man ein *dv* von 1'S/1'R = 9:91 bei einer Ausbeute von 54 %.

Alternative Synthese: Der Aldehyd **30** (2.60 g, 13.4 mmol), wurde unter Stickstoffatmosphäre in 70 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst, auf -50 °C gekühlt und langsam mit Trimethyl-(2-methylallyl)-silan **40** (3.18 g, 24.8 mmol, 2.0 Äquiv.) versetzt. Die Lösung wurde 30 min gerührt, bevor mittels einer Spritze tropfenweise BF₃·OEt₂ (1.99 g, 14.06 mmol,

1.08 Äquiv.) zugefügt wurde. Die Mischung wurde für 19 h bei -50 °C gerührt und die Reaktion anschließend durch Zugabe von 5 ml ges. NaHCO₃ (0.35 mL/mmol BF₃·OEt₂) gestoppt. Es wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und die organische Phase getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 3:1) gereinigt. Man erhielt **47** (2.40 g, 9.98 mmol, 74 %, *dv* (1'S/1'R) = 68:32) als farbloses Öl.

$R_f = 0.35$ (PE/EtOAc 2:1, Mostain). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.54\text{--}1.70$ (m, 2 H, CH₂), 1.77–1.91 (m, 2 H, CH₂), 1.76 (s, 3 H, CH₃, Nebendiast.: 1.77), 2.05–2.15 (m, 2 H, CH₂), 2.31–2.44 (m, 3 H, CH₂, CH), 2.51 (dd, $J = 17.4, 9.4$ Hz, 1 H, 3-H), 2.72 (dd, $J = 17.4, 7.1$ Hz, 1 H, 3-H), 2.65–2.77 (m, 1 H, CH), 3.83 (ddd, $J = 8.6, 4.9, 3.5$ Hz 1 H, 1'-H, Nebendiast.: 3.71 (ddd, $J = 9.9, 6.9, 2.8$ Hz), 4.64 (dd, $J = 6.2, 4.8$ Hz, 1 H, 5-H, Nebendiast.: 4.72–4.77), 4.81–4.85 (m, 1 H, =CH₂), 4.92–4.98 (m, 2 H, =CH₂), 5.02–5.07 (m, 1 H, =CH₂). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.26$ (+, CH₃, Nebendiast.: 22.29), 24.30 (-, CH₂, C-4''), Nebendiast.: 24.44), 27.12 (-, CH₂, C-5''), Nebendiast.: 26.65), 28.77 (-, CH₂, C-3, Nebendiast.: 32.29), 33.90 (-, CH₂, C-3''), Nebendiast.: 34.10), 43.50 (+, CH, C-4, Nebendiast.: 43.30), 44.31 (-, CH₂, C-2', Nebendiast.: 44.01), 47.07 (+, CH, C-1''), Nebendiast.: 47.64), 67.15 (+, CH, C-1', Nebendiast.: 70.28), 83.62 (+, CH, C-5, Nebendiast.: 84.26), 107.43 (-, =CH₂, Nebendiast.: 107.03), 114.56 (-, =CH₂, C-4', Nebendiast.: 114.68), 141.35 (C_{quart}, C-3', Nebendiast.: 141.28), 151.93 (C_{quart}, C-2''), Nebendiast.: 152.34), 176.79 (C_{quart}, C-2, Nebendiast.: 176.47). – IR (Film): $\tilde{\nu} = 3464, 3074, 2941, 1767, 1651, 1373, 1199, 889$ cm⁻¹. – MS (CI, NH₃): m/z (%) = 268.3 (100) [M+NH₄⁺]. – HRMS (EI, 70 eV): 251.1647 [MH⁺] (C₁₅H₂₂O₃: ber. 251.1649 [MH⁺]).

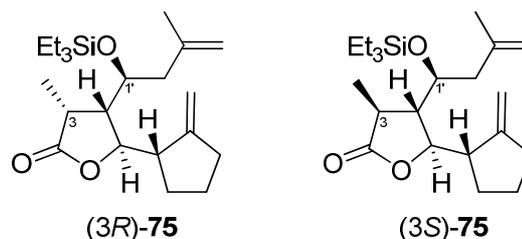


(1'S/R,1''S,4S,5R)-5-(2''-Methylcyclopentyl)-4-(3'-methyl-1'-triethylsilyloxybut-3'-enyl)-dihydrofuran-2-on (71):

Der Alkohol **47** (1.0 g, 3.99 mmol, *dv* = 71:29, 1.0 Äquiv.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 20 ml abs. CH₂Cl₂ (5 mL/mmol) gelöst und nacheinander mit Triethylamin (0.77 g,

7.59 mmol, 1.9 Äquiv.) und Triethylsilylchlorid (1.02 g, 6.79 mmol, 1.7 Äquiv.) versetzt und bei Raumtemperatur mit einer Reaktionszeit von 70 h umgesetzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 25 ml ges. NaHCO₃-Lösung (6 mL/mmol) gestoppt und die organische Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum eingengt. Nach Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 5:1) erhielt man **71** (1.41g, 3.87mmol, 97 %, *dv* (1'*S*/1'*R*) = 71:29) als farbloses Öl. Falls nötig, können die beiden Diastereomere durch Chromatographie an Flashkieselgel (PE/EtOAc 98:2) getrennt werden.

R_f = 0.58 (PE/EtOAc 9:1, Mostain). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.62 (q, *J* = 8.0 Hz, 6 H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 9 H, Si(CH₂CH₃)₃, Nebendiast.: 0.96), 1.52-1.67 (m, 2 H, 4''-H, 5''-H), 1.70 (s, 3 H, CH₃, Nebendiast.: 1.74), 1.74-1.85 (m, 2 H, 4''-H, 5''-H), 2.08 (dd, *J* = 13.3, 10.1 Hz, 1 H, 2'-H), 2.20-2.47 (m, 5 H, 2'-H, 3''-H (2x), 3-H, 4-H), 2.60-2.77 (m, 2 H, 1''-H, 3-H), 3.91-3.97 (m, 1 H, CHOTES, Nebendiast.: 3.86-3.91), 4.47 (dd, *J* = 6.3, 4.7 Hz, 1 H, 5-H, Nebendiast.: 4.69-4.73), 4.67-4.72 (m, 1 H, =CH₂), 4.79-4.86 (m, 1 H, =CH₂), 4.87-4.92 (m, 1 H, =CH₂, Nebendiast.: 4.92-4.98), 5.00-5.05 (m, 1 H, =CH₂). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 5.14 (-, 3 C, Si(CH₂CH₃)₃, Nebendiast.: 5.19), 6.90 (+, 3 C, Si(CH₂CH₃)₃), 22.59 (+, CH₃, Nebendiast.: 23.13), 24.33 (-, CH₂, C-4'', Nebendiast.: 24.44), 27.17 (-, CH₂, C-5'', Nebendiast.: 26.61), 28.01 (-, C-3, Nebendiast.: 32.75), 33.93 (-, CH₂, C-3'', Nebendiast.: 34.07), 42.10 (+, C-4, Nebendiast.: 42.05), 45.04 (-, C-2', Nebendiast.: 43.56), 46.98 (+, C-1'', Nebendiast.: 48.01), 69.32 (+, C-1', Nebendiast.: 72.60), 83.82 (+, C-5, Nebendiast.: 82.76), 107.35 (-, =CH₂, Nebendiast.: 107.02), 113.90 (-, =CH₂, C-4', Nebendiast.: 113.99), 141.31 (C_{quart}, C-3', Nebendiast.: 141.45), 151.94 (C_{quart}, C-2'', Nebendiast.: 152.11), 177.05 (C_{quart}, C-2, Nebendiast.: 176.83). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3074, 2955, 2877, 1778, 1651, 1416, 1375, 1186, 1103, 1006, 889 cm⁻¹. – MS (CI, NH₃): *m/z* (%) = 382.3 (100) [M+NH₄⁺], 365.3 (3) [MH⁺]. – HRMS (EI, 70 eV): 365.2509 [MH⁺] (C₂₁H₃₆O₃Si: ber. 365.2512 [MH⁺]).



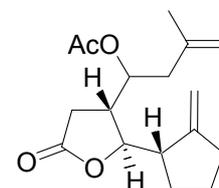
(3*R/S*,4*S*,5*R*)-3-methyl-4-((*S*)-3-methyl-1-(triethylsilyloxy)but-3-enyl)-5-((*S*)-2-methylcyclopentyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on (75):

In einem ausgeheizten 25 ml Schlenk Kolben wurde *n*-Butyllithium (1204 mg, 15 % in *n*-Hexan, 3.05 mmol, 1.45 Äquiv.) unter Stickstoffatmosphäre in 7 ml abs. THF bei -78 °C gelöst und langsam mit Diisopropylamin, (320 mg, 3.16 mmol, 1.50 Äquiv.) versetzt, auf 0 °C erwärmt und 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Die LDA-Lösung wurde erneut auf -78 °C gekühlt. Über eine Kanüle wurde aus einem weiteren Schlenk Kolben eine Lösung des γ -Butyrolaktons 4*S*-71 (768 mg, 2.1 mmol, 1.0 Äquiv.) in 7 ml abs. THF (3,5 mL/mmol Edukt) langsam zugetropft. Für eine vollständige Deprotonierung wurde die Reaktionsmischung für 1 h bei -78 °C gerührt und anschließend bei -78 °C mit einem Überschuss Methyljodid (591 mg, 4.16 mmol, 4.0 Äquiv.) versetzt. Die Mischung wurde für weitere 30 min gerührt und anschließend durch Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung gestoppt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die wässrige Phase vier Mal mit CH₂Cl₂ extrahiert (ist notwendig) und die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Mg₂SO₄), filtriert, im Vakuum eingedunstet und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 9:1) gereinigt. Man erhielt 760 mg einer 3:1 3*R/S*-75 Mischung (2.00 mmol, 95 %) als farbloses Öl. Durch Kieselgelchromatographie mit (PE/EtOAc 97:3) konnte man beide Diastereomere trennen (das 3*R*-75 Hauptprodukt kommt zuerst).

$R_f = 0.54$ (PE/EtOAc 2:1, Mostain). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.60$ (q, $J = 8.6, 8.2$ Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.95 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 1.32 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, C³-CH₃), 1.51 – 1.68 (m, 1H), 1.71 (s, 3H, CH₃), 1.83 – 1.72 (m, 2H), 2.12 (td, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 2.26 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.28 – 2.43 (m, 2H), 2.62 (dt, $J = 6.8, 4.7, 2.3$ Hz, 1H, 3-H), 2.93 (td, $J = 7.6$ Hz, 1H, 1'-H), 3.87 - 4.04 (m, 1H, 5-H), 4.36 (dd, $J = 7.5, 4.4$ Hz, 1H, =CH₂), 4.72 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, =CH₂), 4.83 – 4.86 (m, 1H, =CH₂), 5.02 (q, $J = 2.2$ Hz, 1H, =CH₂). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.02$ (-, 3 C, Si(CH₂CH₃)₃), 5.89 (+, 3 C, Si(CH₂CH₃)₃), 10.88 (+, CH₃), 21.54 (+, CH₃), 23.13 (-, CH₂, C-4''), 26.34 (-, CH₂, C-5''), 32.58 (-, CH₂, C-3''), 35.17 (+, C-3), 42.57 (-, C-2'), 43.83 (+, C-4), 45.47 (+, C-1''), 69.88 (+, C-1'), 81.33 (+, C-5), 106.55 (-, =CH₂), 112.97 (-, =CH₂, C-4'), 140.56 (C_{quart}, C-3'), 151.08 (C_{quart}, C-2''),

178.65 (C_{quart}, C-2). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3074, 2955, 2877, 1778, 1651, 1416, 1375, 1186, 1103, 1006, 889 cm⁻¹. – MS (CI, NH₃): m/z (%) = 396.3 (100) [M+NH₄⁺], 379.3 (6) [MH⁺].

3S-75: R_f = 0.54 (PE/EtOAc 2:1, Mostain). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.59 (q, J = 7.9 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.95 (t, J = 7.9 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 1.36 (d, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃, C³-CH₃), 1.52 – 1.70 (m, 2H), 1.71 (s, 3 H, CH₃), 1.71 – 1.87 (m, 2H), 2.30 – 2.14 (m, 2H), 2.33 (ddt, J = 11.9, 6.1, 2.5 Hz, 2H), 2.61 (tdd, J = 9.1, 5.6, 2.5 Hz, 1H), 2.43 (ddd, J = 8.7, 4.5, 2.3 Hz, 1H), 2.81 (p, J = 7.6 Hz, 1H, 3-H), 4.03 (td, J = 7.2, 2.3 Hz, 1H, 1'-H), 4.52 (t, J = 5.1 Hz, 1H, 5-H), 4.71 – 4.79 (m, 1H, =CH₂), 4.82 (d, J = 1.7 Hz, 1H, =CH₂), 4.91 (q, J = 2.2 Hz, 1H, =CH₂), 5.01 (q, J = 2.1 Hz, 1H, =CH₂). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 4.02 (-, 3 C, Si(CH₂CH₃)₃), 5.89 (+, 3 C, Si(CH₂CH₃)₃), 10.88 (+, CH₃), 21.54 (+, CH₃), 23.13 (-, CH₂, C-4''), 26.34 (-, CH₂, C-5''), 32.58 (-, CH₂, C-3''), 35.17 (+, C-3), 42.57 (-, C-2'), 43.83 (+, C-4), 45.47 (+, C-1''), 69.88 (+, C-1'), 81.33 (+, C-5), 106.55 (-, =CH₂), 112.97 (-, =CH₂, C-4'), 140.56 (C_{quart}, C-3'), 151.08 (C_{quart}, C-2''), 178.65 (C_{quart}, C-2).

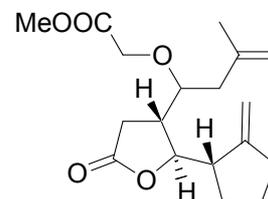


(1'S/R,1''S,4S,5R)-Essigsäure-3'-methyl-1'-[5-(2''-methylen-cyclopentyl)-2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl]-but-3-enyl Ester (67):

Der Alkohol **47** (2.45 g, 10.37 mmol) wurde in 100 ml abs. DCM gelöst und nacheinander mit abs. NEt₃ (1.57 g, 15.55 mmol, 1.5 Äquiv.), DMAP (130 mg, 1.04 mmol, 0.1 Äquiv.) und Ac₂O (1.59 g, 15.55 mmol, 1.5 Äquiv.) versetzt und für 15 h bei RT gerührt. Überschüssiges Ac₂O wurde durch Zugabe von 10 ml ges. NaHCO₃ entfernt und die entstandene wässrige Phase 3x mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und einrotiert. Die weitere Aufreinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 2:1) wodurch man 2.60 g (9.33 mmol, 90 %, dv (1'S/1'R) = 70:30) **67** erhielt.

R_f = 0.43 (PE/EtOAc 2:1, Mostain). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.45-1.61 (m, 2 H, CH₂), 1.68-1.82 (m, 2 H, CH₂), 1.66 (s, 3 H, CH₃, Nebendiast.: 1.67), 1.97 (s, 3 H, CH₃,

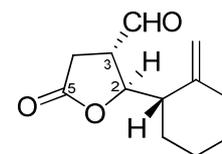
Nebendiast.: 1.96), 2.00-2.10 (m, 1 H, CH), 2.13-2.30 (m, 3 H, CH₂, CH), 2.45-2.54 (m, 3 H), 2.55-2.68 (m, 1 H, CH), 4.23 (dd, $J = 4.2, 5.4$ Hz, 1 H, 5-H, Nebendiast.: 4.51 $J = 4.4, 4.4$ Hz), 4.63-4.68 (m, 1 H, =CH₂), 4.73-4.76 (m, 1 H, =CH₂), 4.78-4.83 (m, 1 H, CH, Nebendiast.: 4.84-4.87), 4.73-4.92-4.99 (m, 1 H, =CH₂), 5.02-5.07 (m, 1 H, =CH₂). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.87$ (+, COOCH₃, Nebendiast.: 20.80), 22.16 (+, CH₃, Nebendiast.: 22.35), 24.16 (-, CH₂, C-4''), 24.46), 27.31 (-, CH₂, C-5''), Nebendiast.: 26.70), 29.13 (-, CH₂, C-3, Nebendiast.: 32.09), 33.63 (-, CH₂, C-3''), Nebendiast.: 33.96), 41.08 (-, CH₂, C-2', Nebendiast.: 40.72), 41.28 (+, CH, C-4, Nebendiast.: 41.20), 47.11 (+, CH, C-1''), Nebendiast.: 47.69), 70.52 (+, CH, C-1', Nebendiast.: 72.83), 83.54 (+, CH, C-5, Nebendiast.: 84.12), 107.81 (-, CH₂, =CH₂, Nebendiast.: 107.48), 114.27 (-, CH₂, C-4', Nebendiast.: 114.30), 140.40 (C_{quart}, C-3'), 151.64 (C_{quart}, C-2''), Nebendiast.: 151.79), 170.38 (C_{quart}, CH₃COOC-1'), 175.83 (C_{quart}, C-2, Nebendiast.: 175.66). – IR (Film): $\tilde{\nu} = 3074, 2955, 2872, 1776, 1738, 1651, 1429, 1374, 1234, 1190, 1030, 893$ cm⁻¹. – MS (C₄H₁₀): m/z (%) = 293.3 (100) [MH⁺], 233.2 (39) [Δ CH₃COOH].



(1'S,1''S/R,4R,5R){3'-Methyl-1-[5-(2''-methylcyclopentyl)-2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl]-but-3-enyloxy}-Essigsäuremethylester (82):

40 mg NaH (1.0 mmol, 1.25 Äquiv. 60 % in Paraffin) wurden in 10 ml abs. DCM gelöst. Anschließend wurden langsam 200 mg des Alkohols **47** (200 mg, 0.80 mmol) zutropft und 30 min bei RT gerührt. Nun tropfte man dieser Lösung langsam 245 mg Bromessigsäuremethylester (1.60 mmol, 2.0 Äquiv.) zu und ließ den Ansatz 15 h bei RT rühren. Überschüssiges NaH wurde bei 0 °C durch zutropfen von 0.5 ml 1M HCl vernichtet. Die wässrige Phase wurde 3x mit DCM ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgeld (PE/EtOAc 5:1) gereinigt und man erhielt **82** (96 mg 0.30 mmol, 37 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.37$ (PE/EtOAc 3:1, Mostain). – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.28-1.40 (m, 2 H, CH_2), 1.52-1.63 (m, 2 H), 1.70 (s, 3 H, CH_3), 1.76-1.83 (m, 2 H), 2.08 (dd, $J = 14.3, 8.5$ Hz, 1 H, 2'-H), 2.20-2.47 (m, 5 H, 2'-H, 3''-H (2x), 3-H, 4-H), 2.62-2.79 (m, 2 H, 1''-H, 3-H), 3.72 (s, 3 H, O- CH_3), 4.11 (s, 2 H, O- CH_2 , Nebendiast.: 4.16), 4.73 (m, 1 H, $=\text{CH}_2$), 4.83 (m, 1 H, $=\text{CH}_2$), 5.01 (m, 2 H, $=\text{CH}_2$). – $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.57$ (+, CH_3), 24.37 (-, CH_2 , C-4''), 26.94 (-, CH_2 , C-5''), 28.78 (-, CH_2 , C-3), 33.89 (-, CH_2 , C-3''), 40.24 (-, CH_2 , C-2'), 41.78 (+, CH, C-4), 46.72 (+, CH, C-1'), 51.89 (+, CH_3 , COOCH_3), 65.59 (-, CH_2 , $\text{OCH}_2\text{COOCH}_3$), 75.94, (+, CH, C-1'), 83.21 (+, CH, C-5), 107.36 (-, CH_2 , $=\text{CH}_2$), 114.30 (-, CH_2 , C-4'), 141.03 (C_{quart} , C-3'), 152.12 (C_{quart} , C-2''), 170.74 (C_{quart} , COOCH_3), 176.64 (C_{quart} , C-2).

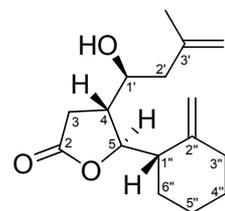


(2R,3S)-2-((S)-2-methylcyclohexyl)-5-oxotetrahydrofuran-3-Carbaldehyd (127):

Zu einer Lösung des Aldehyds **39**, 3.5 g, 14.3 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. CH_2Cl_2 (100 mL) wurde bei -78 °C $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.0 mL, 15.9 mmol, 1.1 Äquiv.) zugespritzt und 10 min gerührt. Anschließend wurde Cyclohex-1-enylmethyltrimethylsilan (**126**, 4.0 g, 21.5 mmol, 1.5 Äquiv.) zugefügt und weitere 12 h gerührt. Die Reaktion wurde bei -78 °C durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung (40 mL) gestoppt, auf 0 °C erwärmt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (5 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingengt. Das ungereinigte Zwischenprodukt wurde in MeOH (56 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$ (4.8 g, 15.1 mmol, 1.05 Äquiv.) in MeOH (26 mL) versetzt. Nach weiterem Rühren für 2 h bei 0 °C wurde H_2O (50 mL) zugefügt die Mischung mit CH_2Cl_2 (5 x 50 mL, 2 x 100 mL, 1 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und unter verminderten Druck abrotiert. Nach Chromatographie an Kieselgel (CHCl_3) erhielt man **127** (1.70 g, 8.16 mmol, 57 %, d_v (2S/2R) = 91:9) als leicht gelbliches Öl.

$R_f = 0.38$ (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.53 - 1.82$ (m, 5), 1.89 – 2.01 (m, 2H), 2.15 (dt, $J = 13.6, 4.6$ Hz, 1H), 2.34 (dt, $J = 9.9, 3.7$ Hz, 1H), 2.71 (dd, J

= 18.0, 10.0 Hz, 1H, 4-H), 2.89 (dd, $J = 17.9, 7.5$ Hz, 1H, 4-H), 3.29 (dddd, $J = 9.9, 7.3, 6.0, 1.0$ Hz, 1H, 3-H), 4.77 (bs, 1 H, =CH₂), 4.86 (bs, 1 H, =CH₂), 4.90 (dd, $J = 10.0, 6.0$ Hz, 1H, 2-H), 9.66 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, CHO, Hauptdiast.) und 9.77 (d, $J = 1.6$ Hz, CHO, Nebendiast.). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.66$ (-, CH₂), 27.95 (-, CH₂), 28.61 (-, CH₂), 29.55 (-, CH₂), 33.48 (-, CH₂), 49.13 (+, CH), 51.34 (+, CH), 78.70 (+, CH), 111.57 (-, =CH₂), 147.28 (C_{quart}), 174.28 (C_{quart}), 197.86 (+, CHO). – IR (Film): $\tilde{\nu} = 3435, 2934, 2859, 1645, 1771, 1448, 1020$ cm⁻¹. – MS (CI, NH₃): m/z (%) = 226.2 (100) [M+NH₄⁺]. – HRMS (EI, 70 eV): 208.1096 (C₁₂H₁₆O₃: ber. 208.1099 [M⁺]).

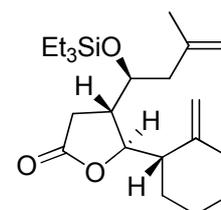


(4*R*,5*R*)-4-((*S*)-1-hydroxy-3-methylbut-3-enyl)-5-((*S*)-2-methylencyclohexyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on (159**):**

Der Aldehyd **127** (1.15 g, 5.52 mmol), wurde unter Stickstoffatmosphäre in 40 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst, auf -50 °C gekühlt und langsam mit Trimethyl-(2-methylallyl)-silan **40** (1.42 g, 11.0 mmol, 2.0 Äquiv.) versetzt. Die Lösung wurde 30 min gerührt, bevor mittels einer Spritze tropfenweise BF₃·OEt₂ (862 mg, 6.07 mmol, 1.08 Äquiv.) zugefügt wurde. Die Mischung wurde für 19 h bei -50 °C gerührt und die Reaktion anschließend durch Zugabe von 5 ml ges. NaHCO₃ (0.35 mL/mmol BF₃·OEt₂) gestoppt. Es wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und die organische Phase getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 3:1) gereinigt. Man erhielt **159** (1.0 g, 3.78 mmol, 68 %, *dv* (1'*S*/1'*R*) = 85:15) als farbloses Öl.

$R_f = 0.53$ (PE/EtOAc 14:1, Mostain). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.43 - 1.76$ (m, 5H), 1.70 (s, 3H, CH₃), 1.88 – 2.08 (m, 4H), 2.26 (dt, $J = 8.8, 4.1$ Hz, 1H), 2.35 (qd, $J = 6.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J = 17.5, 9.4$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 17.5, 6.9$ Hz, 1H), 3.75 (ddd, $J = 9.3, 6.1, 2.6$ Hz, 1H), 4.71 – 4.96 (m, 5H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.02$ (-, CH₂, C-5''), 22.08 (+, CH₃), 28.26 (-, CH₂, C-4''), 28.30 (-, C-6''), 28.63 (-, C-3''), 33.81 (-, C-3),

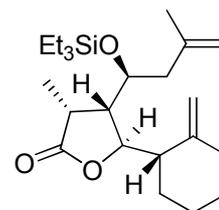
44.02 (+, C-4), 44.30 (-, C-2'), 48.94 (+, C-1''), 67.23 (+, C-1'), 80.50 (+, C-5), 110.17 (-, =CH₂ an C-2''), 114.42 (-, =CH₂, C-4'), 141.44 (C_{quart}, C-3'), 148.21 (C_{quart}, C-2''), 176.79 (C_{quart}, C-2). – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 264.2 (1) [M⁺], 246.1 (4) [ΔH₂O], 191.1 (8), 167.0 (41), 151.1 (46), 113.1 (100), 85.1 (83), 55.1 (62). – HRMS (EI, 70 eV): 264.1726 [M⁺], (C₁₆H₂₄SiO₃: ber. 264.1726 [M⁺]).



(4*S*,5*R*)-4-((*S*)-3-methyl-1-(triethylsilyloxy)but-3-enyl)-5-((*S*)-2-methylcyclohexyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on (160):

Der Alkohol **159** (550 mg, 2.08 mmol, *dv* (1'*S*/1'*R*) = 85:15, 1.0 Äquiv.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 10 ml abs. CH₂Cl₂ (5 mL/mmol) gelöst und nacheinander mit Triethylamin (400 mg, 3.95 mmol, 1.9 Äquiv.) und Triethylsilylchlorid (533 mg, 3.54 mmol, 1.7 Äquiv.) versetzt und bei Raumtemperatur mit einer Reaktionszeit von 70 h umgesetzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 25 ml ges. NaHCO₃-Lösung (6 mL/mmol) gestoppt und die organische Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 5:1) erhielt man **160** (640 mg, 1.69 mmol, 81 %, *dv* (1'*S*/1'*R*) = 85:15) als farbloses Öl. Die beiden Diastereomere durch Chromatographie an Flashkieselgel (PE/EtOAc 98:2) getrennt werden.

R_f = 0.53 (PE/EtOAc 14:1, Mostain). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.60 (q, *J* = 7.8 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.95 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 1.46 – 1.75 (m, 5H), 1.65 (s, 3H, CH₃), 1.79 – 1.97 (m, 1H), 2.03 – 2.28 (m, 5H), 2.35 – 2.52 (m, 2H), 2.59 – 2.74 (m, 1H), 3.86 (ddd, *J* = 10.0, 4.6, 1.3 Hz, 1H), 4.60 (dd, *J* = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 4.66 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H, =CH₂), 4.72 – 4.82 (m, 2H, =CH₂). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 5.23 (-, 3 C, Si(CH₂CH₃)₃), 6.87 (+, 3 C, Si(CH₂CH₃)₃), 22.34 (-, CH₂, C-5''), 22.41 (+, CH₃), 27.49 (-, CH₂, C-4''), 28.31 (-, C-6''), 28.54 (-, C-3''), 34.17 (-, C-3), 42.14 (+, C-4), 44.98 (-, C-2'), 48.82 (+, C-1''), 70.14 (+, C-1'), 81.12 (+, C-5), 110.22 (-, =CH₂ an C-2''), 113.76 (-, =CH₂, C-4'), 141.33 (C_{quart}, C-3'), 147.92 (C_{quart}, C-2''), 177.09 (C_{quart}, C-2).

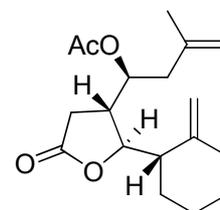


(3*R*,4*S*,5*R*)-3-methyl-4-((*S*)-3-methyl-1-(triethylsilyloxy)but-3-enyl)-5-((*S*)-2-methylencyclohexyl)dihydrofuran-2(3H)-on (77):

In einem ausgeheizten 25 ml Schlenk Kolben wurde *n*-Butyllithium (698 mg, 15 % in *n*-Hexan, 1.63 mmol, 1.65 Äquiv.) unter Stickstoffatmosphäre in 7 ml abs. THF bei -78 °C gelöst und langsam mit Diisopropylamin, (170 mg, 1.68 mmol, 1.50 Äquiv.) versetzt, auf 0 °C erwärmt und 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Die LDA-Lösung wurde erneut auf -78 °C gekühlt. Über eine Kanüle wurde aus einem weiteren Schlenk Kolben eine Lösung des γ -Butyrolaktons 4*S*-**160** (375 mg, 0.99 mmol, 1.0 Äquiv.) in 7 ml abs. THF langsam zugetropft. Für eine vollständige Deprotonierung wurde die Reaktionsmischung für 1 h bei -78 °C gerührt und anschließend bei -78 °C mit einem Überschuss Methyljodid (1406 mg, 9.90 mmol, 10.0 Äquiv.) versetzt. Die Mischung wurde für weitere 60 min gerührt und anschließend durch Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lsg Lösung gestoppt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die wässrige Phase vier Mal mit CH₂Cl₂ extrahiert (ist notwendig) und die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Mg₂SO₄), filtriert, im Vakuum eingengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 9:1) gereinigt. Man erhielt 355 mg einer 4:1 (3*R*/*S*)-**77** Mischung (0.90 mmol, 91 %) als farbloses Öl. Durch Kieselgelchromatographie mit (PE/EtOAc 97:3) konnte man beide Diastereomere trennen (das 3*R*-**75** Hauptprodukt kommt zuerst).

R_f = 0.50 (PE/EtOAc 14:1, Mostain). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.57 (q, J = 8.1 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.93 (t, J = 7.9 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 1.31 (d, J = 7.6 Hz, 3H, C³-CH₃), 1.44 – 1.61 (m, 4H), 1.61 – 1.74 (m, 2H), 1.65 (s, 3H, CH₃), 1.88 (dq, J = 9.7, 5.5 Hz, 1H, 3-H), 2.05 – 2.22 (m, 6H), 2.78 – 2.92 (m, 1H), 3.81 (ddd, J = 8.0, 6.2, 1.5 Hz, 1H, 1'-H), 4.46 (dd, J = 8.3, 5.7 Hz, 1H, 5-H), 4.67 (d, J = 1.9 Hz, 2H, =CH₂), 4.78 (d, J = 2.0 Hz, 2H, =CH₂). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 4.02 (-, 3 C, Si(CH₂CH₃)₃), 5.89 (+, 3 C, Si(CH₂CH₃)₃), 18.17 (+, C³-CH₃), 22.39 (-, CH₂, C-5''), 22.64 (+, CH₃), 28.31 (-, CH₂, 2C, C-6'', C-4''), 34.07 (+, C-3), 34.21 (-, CH₂, C-3''), 44.48 (-, C-2'), 49.02 (+, C-4), 49.24 (+, C-1''), 70.41 (+, C-1'), 79.69 (+, C-5), 110.46 (-, =CH₂ an C-2''), 114.11 (-, =CH₂, C-4'), 141.28 (C_{quart}, C-3'), 147.76 (C_{quart}, C-2''), 180.43 (C_{quart}, C-2). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 392.3 (1) [M⁺], 377.3

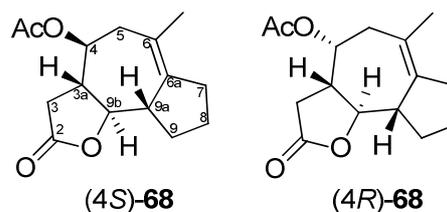
(1) [ΔCH_3], 363.2 (12) [$\Delta\text{C}_2\text{H}_5$], 279.2 (100), 205.1 (37), 115.1 (38), 87.0 (40). – HRMS (EI, 70 eV): 392.2754 [M^{++}], ($\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{SiO}_3$: ber. 392.2747 [M^{++}]).



(S)-3-methyl-1-((2R,3R)-2-((S)-2-methylcyclohexyl)-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)but-3-enyl Acetat (73):

Der Alkohol **159** (390 mg, 1.48 mmol, *dv* (1'S/1'R) = 85:15) wurde in 10 ml abs. DCM gelöst und nacheinander mit abs. NEt_3 (254 mg, 2.51 mmol, 1. Äquiv.), DMAP (18 mg, 0.15 mmol, 0.1 Äquiv.) und Ac_2O (226 mg, 2.21 mmol, 1.5 Äquiv.) versetzt und für 3 h bei RT gerührt. Überschüssiges Ac_2O wurde durch Zugabe von 10 ml ges. NaHCO_3 entfernt und die entstandene wässrige Phase 3x mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und einrotiert. Die weitere Aufreinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 2:1) wodurch man 375 mg (1.22 mmol, 83 %, *dv* (1'S/1'R) = 85:15) **73** erhielt.

$R_f = 0.53$ (PE/EtOAc 14:1, Mostain). – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.39 - 1.75$ (m, 5H), 1.68 (s, $\text{C}^{3'}$ - CH_3), 1.82 – 1.92 (m, 1H), 2.00 – 2.33 (m, 5H), 2.02 (s, 3H, COOCH_3), 2.50 – 2.61 (m, 3H), 4.49 (dd, $J = 9.7, 3.8$ Hz, 1H), 4.63 – 4.71 (m, 2H), 4.79 (dt, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 2H), 5.09 (td, $J = 7.2, 1.7$ Hz, 1H). – $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.38$ (+, COOCH_3), 25.33 (-, CH_2 , C-5''), 25.53 (+, CH_3), 31.62 (-, CH_2 , C-4''), 31.93 (-, C-6''), 32.03 (-, C-3''), 37.09 (-, C-3), 44.45 (-, C-2'), 44.75 (+, C-4), 52.36 (+, C-1''), 74.67 (+, C-1'), 84.05 (+, C-5), 114.02 (-, $=\text{CH}_2$ an C-2''), 117.66 (-, $=\text{CH}_2$, C-4'), 143.88 (C_{quart} , C-3'), 151.22 (C_{quart} , C-2''), 173.86 (C_{quart} , $\text{CH}_3\text{COOC-1}'$), 179.43 (C_{quart} , C-2).

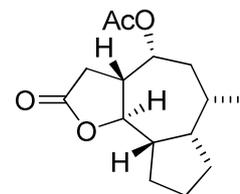


(3a*S*,4*S*/*R*,9a*S*,9b*R*)-Essigsäure-6-methyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydro-azuleno[4,5-*b*]furan-4-yl ester (68**):**

Das Dien **67** (300 mg, 0.960 mmol, $dv = 71:29$, 1.0 Äquiv.) wurde in einem 2 Hals N₂ Kolben mit aufgesetztem Rückflusskühler in abs. Toluol (30 mL, $c = 0.03$ M) gelöst. Stickstoff wurde mit Hilfe einer Kanüle mit kontinuierlichem Fluss langsam durch die Lösung geleitet und die Lösung wurde auf 80 °C erhitzt und mit (4,5-DihydroIMES)(PCy₃)Cl₂Ru=CHPh (**64**, 42 mg, 0.049 mmol, 5 mol%) versetzt. Man ließ 2 h bei 80 °C rühren, gab erneut 5 mol% des Rutheniumkatalysators **64** zu sowie nach weiteren 2 h nochmals 5 mol%. Man ließ über Nacht bei 80 °C rühren, wobei ständig Stickstoff eingeleitet wurde. Das Lösungsmittel wurde anschließend am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand auf Flashkieselgel chromatographiert (PE/EtOAc 5:1), wodurch man die beiden Diastereomere problemlos trennen konnte. Man erhielt **4S-68** (267 mg, 1.01 mmol, 70 %, bereinigt 98 %) als weißen Feststoff, sowie das Diastereomer **4R-68** (77 mg, 0.9 mmol, 28 %, bereinigt 98 %) als bräunliches Öl.

4S-68: $R_f = 0.28$ (PE/EtOAc 5:1, Mostain). – $[\alpha]_D^{20} = +21$. – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.42$ -1.53 (m, 1 H, 8-H), 1.57-1.62 (m, 1 H, 9-H), 1.65-1.72 (m, 1 H, 8-H), 1.75 (s, 3 H, CH₃), 2.05 (s, 3 H, CH₃), 2.10-2.18 (m, 1 H, 9-H), 2.18-2.27 (m, 2 H, 7-H, 5-H), 2.28-2.41 (m, 2 H, 3a-H, 7-H), 2.42-2.51 (m, 2 H, 5-H, 3-H), 2.58-2.70 (m, 2 H, 9a-H, 3-H), 3.71 (dd, $J = 10.2, 10.2$ Hz, 1 H, 9b-H), 4.71 (dt, $J = 10.5, 2.3$ Hz, 1 H, 4-H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.09$ (+, COOCH₃), 23.87 (+, CH₃), 24.48 (-, C-8), 31.97 (-, C-9), 32.94 (-, C-7), 35.25 (-, C-3), 41.44 (-, C-5), 46.79 (+, C-9a), 52.33 (+, C-3a), 71.02 (+, C-4), 84.19 (+, C-9b), 123.68 (C_{quart}, C-6), 139.55 (C_{quart}, C-6a), 170.09 (C_{quart}, CH₃COOC-4), 174.76 (C_{quart}, C-2). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2970, 2936, 2881, 1786, 1733, 1446, 1431, 1375, 1237, 1186, 1175, 1108, 1090, 1036, 995, 956, 911, 678, 607, 573$ cm⁻¹. – PiLSIMS (MeOH/Glycerin): m/z (%) = 257.5 (11) [MH⁺ + Glycerin], 205.2 (14) [Δ CH₂COOH], – HRMS (Pi-LSIMS. MeOH/Glycerin): 265.1442 [MH⁺], (C₁₅H₂₁O₄: ber. 265.1440 [MH⁺]).

4R-68: $R_f = 0.21$ (PE/EtOAc 5:1, Mostain). $[\alpha]_D^{20} = -48$. – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.42\text{--}1.54$ (m, 1 H, 8-H), $1.62\text{--}1.87$ (m, 2 H, 9-H, 8-H), 1.75 (s, 3 H, CH_3), 2.07 (s, 3 H, CH_3), $2.11\text{--}2.18$ (m, 1 H, 9-H), $2.22\text{--}2.28$ (m, 1 H), $2.31\text{--}2.37$ (m, 1 H), $2.40\text{--}2.47$ (m, 4 H), $2.52\text{--}2.60$ (m, 1 H), $2.56\text{--}2.72$ (m, 1 H), 4.01 (m, 1 H, 9b-H), 5.13 (m, 4-H). – $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.94$ (+, COOCH_3), 24.75 (+, CH_3), 25.07 (-, C-8), 32.04 (-, C-9), 32.83 (-, C-7), 33.26 (-, C-3), 38.26 (-, C-5), 47.87 (+, C-9a), 50.17 (+, C-3a), 67.70 (+, C-4), 81.71 (+, C-9b), 123.95 (C_{quart} , C-6), 138.58 (C_{quart} , C-6a), 170.51 (C_{quart} , $\text{CH}_3\text{COOC-4}$), 174.95 (C_{quart} , C-2). – IR (Film): $\tilde{\nu} = 2938, 2868, 1780, 1739, 1426, 1373, 1234, 1116, 1051, 990, 918, 732\text{ cm}^{-1}$.

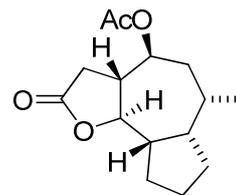


(3aR,4R,9aS,9bR)-6-methyl-2-oxododecahydroazuleno[4,5-b]furan-4-yl Acetat

(4R-158):

In einem 100 ml Rundkolben wurde in 10 ml Methanol 70 mg **4R-68** gelöst und mit 28 mg, (26 μmol , 0.1 Äquiv.) Palladium auf Aktivkohle (10 %) versetzt. Der Kolben wurde mit Wasserstoff gefüllt, mit einem Ballonaufsatz versehen und für 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde anschließend über Cellite filtriert, unter verminderten Druck eingengt und über Kieselgel (PE/EtOAc 3:1) aufgereinigt. Man erhielt 51 mg **4R-158** als weißen Feststoff (72 %, 27 μmol , *dv* 95:5).

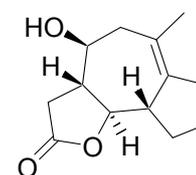
$R_f = 0.30$ (PE/EtOAc 5:1, Mostain). – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.92$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), $1.34\text{--}1.86$ (m, 6H), $1.91\text{--}2.11$ (m, 6H), 2.45 (dd, $J = 10.4, 4.0$ Hz, 2H), 2.59 (td, $J = 9.9, 4.2$ Hz, 1H, 3a), 4.24 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H, 9b-H), 5.08 (td, $J = 8.0, 4.2$ Hz, 1H, 4-H). – $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.09$ (+, COOCH_3), 22.20 (-, C-8), 22.87 (+ $\text{C}^6\text{-CH}_3$), 24.13 (-, C-9), 29.60 (+, C-6), 29.67 (-, C-7), 31.14 (-, C-3), 34.12 (-, C-5), 43.05 (+, C-6a), 47.19 (+, C-9a), 49.57 (+, C-3a), 68.75 (+, C-4), 80.96 (+, C-9b), 170.17 (C_{quart} , $\text{CH}_3\text{COOC-4}$), 175.67 (C_{quart} , C-2). – MS (CI, NH_3): m/z (%) = 284.2 (100) [$\text{M}+\text{NH}_4^+$], 267.2 (2) [MH^+].



(3aR,4S,9aS,9bR)-6-methyl-2-oxododecahydroazuleno[4,5-b]furan-4-yl Acetat (4S-158):

Ausbeute 70 %, *dv* 3:1.

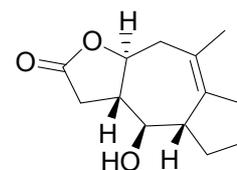
$R_f = 0.30$ (PE/EtOAc 5:1, Mostain). – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.91$ (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.30 – 1.45 (m, 3H), 1.52 (tdd, $J = 11.0, 5.0, 1.9$ Hz, 1H), 1.60 – 1.74 (m, 3H), 1.75 – 1.96 (m, 2H), 1.99 (s, 3H, $\text{C}^6\text{-CH}_3$), 2.00 – 2.27 (m, 3H), 2.33 – 2.69 (m, 3H), 4.03 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H, 9b-H), 4.92 (dt, $J = 9.5, 4.9$ Hz, 1H, 4-H). – $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.23$ (+, COOCH_3), 21.29 (+ $\text{C}^6\text{-CH}_3$), 23.02 (-, C-8), 25.51 (-, C-9), 29.32 (+, C-6), 30.66 (-, C-7), 35.68 (-, C-3), 36.39 (-, C-5), 45.43 (+, C-6a), 46.24 (+, C-9a), 49.22 (+, C-3a), 74.26 (+, C-4), 81.85 (+, C-9b), 170.20 (C_{quart} , $\text{CH}_3\text{COOC-4}$), 175.28 (C_{quart} , C-2).



(3aR,4S,9aS,9bR)-4-Hydroxy-6-methyl-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-azuleno[4,5-b]furan-2-on (69):

Man löste 4S)-68 (200 mg, 0.76 mmol, 1.0 Äquiv.) in 10 ml MeOH und kühlte auf 0° C. Anschließend versetzte man die Lösung langsam mit K_2CO_3 (32 mg, 0.23 mmol, 0.4 Äquiv.) und ließ sie auf RT kommen. Die Aufarbeitung erfolgte nach 3 h indem man zur Reaktionsmischung 3 ml Wasser zugab und 4x mit Et_2O extrahierte. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit gesättigter NaCl Lösung und destillierten Wasser. Nach Trocknung über MgSO_4 rotierte man ein und reinigte den Rückstand durch Flash Kieselgelchromatographie auf (PE/EtOAc 3:1). Man erhielt (52 mg, 0.24 mmol, 31 %, bereinigt 48 %) 69 als weißen Feststoff.

$R_f = 0.18$ (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.40\text{--}1.55$ (m, 1 H, 8-H), 1.60–1.72 (m, 1 H, 9-H), 1.70–1.84 (m, 1 H, 8-H), 1.75 (s, 3 H, CH_3), 2.08–2.18 (m, 1 H, 9-H), 2.18–2.27 (m, 2 H, 7-H, 5-H), 2.28–2.48 (m, 2 H, 3a-H, 7-H), 2.42–2.51 (m, 1 H, 5-H), 2.46 (dd, $J = 16.4, 12.9$ Hz, 1 H, 3-H), 2.60–2.70 (m, 1 H, 9a-H), 2.77 (dd, $J = 16.4, 6.5$ Hz, 1 H, 3-H), 3.54 (dt, $J = 10.1, 2.5$ Hz, 1 H, 4-H), 3.67 (t, $J = 10.2$ Hz, 1 H, 9b-H). – $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.11$ (+, CH_3), 24.83 (-, C-8), 32.07 (-, C-9), 33.01 (-, C-7), 35.56 (-, C-3), 45.65 (-, C-5), 46.85 (+, C-9a), 54.71 (+, C-3a), 69.87 (+, C-4), 84.44 (+, C-9b), 124.06 (C_{quart} , C-6), 139.16 (C_{quart} , C-6a), 175.56 (C_{quart} , C-2). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3446, 2930, 2866, 1776, 1421, 1184, 1039, 976, 732$ cm^{-1} . – MS (EI, 70eV): m/z (%) = 222.2 (44) [M^{++}], 120.2 (21), 109.2 (100), 95.2 (41), 67.2 (32). – HRMS (EI, 70 eV): 222.1258 ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$: ber. 222.1256 [M^{++}]).

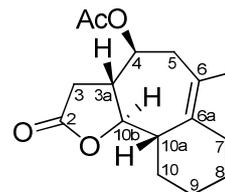


(3aS,4R,4aS,9aS)-4-Hydroxy-8-methyl-3a,4,4a,5,6,7,9,9a-octahydro-3H-azuleno[6,5-b]furan-2-on (34):

Man löste 4S-28 (200 mg, 0.76 mmol, 1.0 Äquiv.) in 10 ml MeOH und kühlte auf 0° C. Anschließend versetzte man die Lösung langsam mit K_2CO_3 (32 mg, 0.23 mmol, 0.4 Äquiv.) und ließ sie auf RT kommen. Die Aufarbeitung erfolgte nach 3 h indem man zur Reaktionsmischung 3 ml Wasser zugab und 4x mit Et_2O extrahierte. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit gesättigter NaCl Lösung und destillierten Wasser. Nach Trocknung über MgSO_4 rotierte man ein und chromatographierte den Rückstand auf Flash Kieselgel (PE/EtOAc 3:1). Man erhielt (32 mg, 0.24 mmol, 14 %, bereinigt 48 %) 34 als weißen Feststoff.

0.18 (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.38\text{--}1.51$ (m, 1 H), 1.52–1.58 (m, 1 H), 1.59–1.68 (m, 1 H), 1.69–1.85 (m, 1 H), 1.76 (s, 3 H, CH_3), 2.06–2.25 (m, 2 H), 2.27–2.38 (m, 1 H), 2.39–2.57 (m, 5 H), 2.78 (dd, $J = 6.5, 16.3$ Hz, 1 H, 3-H), 3.23 (dd, $J = 9.74, 9.74$, 1 H, 4-H), 3.86–3.95 (m, 1 H, 9a-H). – $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.84$ (+, CH_3), 24.32 (-, C-6), 32.11 (-, C-5), 33.69 (-, C-7), 35.70 (-, C-3), 39.06 (-, C-9), 51.21 (+,

C-4a), 54.82 (+, C-3a), 74.40 (+, C-4), 80.04 (+, C-9a), 124.39 (C_{quart}, C-8), 138.35 (C_{quart}, C-7a), 175.54 (C_{quart}, C-2). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3256, 2950, 2930, 2863, 1768, 1446, 1209, 1129, 1025, 971, 660 cm⁻¹. - MS (EI, 70eV): m/z (%) = 222.2 45) [M⁺], 204.1 (6) [Δ H₂O], 94.1 (100).

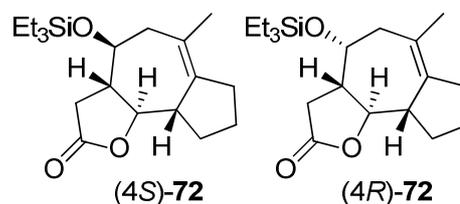


(3aS,4S/R,9aS,9bR)-Essigsäure-6-methyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydroazuleno[4,5-b]furan-4-yl Ester (74):

In einem ausgeheizten 25 ml Rundkolben werden 170 mg **73** in 6 ml trockenem Perfluortoluol gelöst (dauert ein bisschen) und mit 18 mg (9,5 μ mol, 0,04 Äquiv.) des Metathesekatalysators **64** versetzt (löst sich auch nicht sehr gut, macht aber nichts). Es wird ein Rückflusskühler mit Gummistopfen und zwei Teflonschläuchen aufgesetzt und für 70 min bei 300 W in der Mikrowelle gerührt. Dabei werden nach 30 min weitere 18 mg **64** in 800 μ l Perfluortoluol gelöst durch den einen Teflonschlauch gespritzt. Durch den anderen Teflonschlauch blubbert während der ganzen 90 min trockener Stickstoff. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und kann nach Redestillation wiederverwendet werden. Der Rückstand wird Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 5:1) gereinigt, wodurch man 135 mg **74** als weißen Feststoff erhält (0.485 mmol, 87 %). Bei Verwendung von absolutem Toluol benötigt man 0.18 Äquiv. **64** und erhält eine leicht verringerte Ausbeute von 80 %. Wenn man **74** in wenig DCM löst und bis zum Auftreten einer milchigen Trübung langsam mit *n*-Pentan versetzt, so erhält man nach wenigen Tagen bei + 5 °C Kristalle, die per Röntgenbeugung vermessen werden können.

R_f = 0.53 (PE/EtOAc 2:1, Mostain). - $[\alpha]_D^{20}$ = + 90 (c = 1.00, CHCl₃). - ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.23-1.30 (m, 1H, 8-H), 1.36 (ddd, J = 3.6, 12.1, 24.5 Hz, 1H, 10-H), 1.41-1.50 (m, 1H, 9-H), 1.69-1.75 (m, 1H, 7-H), 1.72 (s, 3H, CH₃), 1.77-1.84 (m, 2H, 8-C, 9-C), 2.05 (s, 3H, CH₃), 2.09-2.14 (m, 2H, 5-H, 10-H), 2.26 (t, J = 10.5 Hz, 1H, 3a-H), 2.49 (dd, J = 12.1, 17.0 Hz, 1H, 3-H), 2.55-2.60 (m, 2H, 10a-H, 5-H), 2.69 (td, J = 3.2, 13.0 Hz, 1H, 7-H), 2.75

(dd, $J = 8.0, 17.0$ Hz, 1H, 3-H), 4.19 (dd, $J = 9.9, 9.9$ Hz, 1H, 10b-H), 4.91 (td, $J = 3.5, 7.2$ Hz, 1H, 4-H). – ^{13}C NMR (150.95 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.973$ (+, CH_3), 22.988 (+, COOCH_3), 22.190 (-, C-9), 28.197 (-, C-8), 32.304 (-, C-10), 32.630 (-, C-7), 35.721 (-, C-3), 42.032 (-, C-5), 44.434 (+, C-10a), 53.535 (+, C-3a), 76.391 (+, C-4), 82.179 (+, C-10b), 120.244 (C_{quart} , C-6), 135.412 (C_{quart} , C-6a), 170.384 (C_{quart} , $\text{CH}_3\text{COOC-4}$), 175.824 (C_{quart} , C-2). – IR (pur): $\tilde{\nu} = 3001, 2971, 2942, 2855, 1764, 1723, 1454, 1370, 1307, 1250, 1232, 1204, 1160, 1107, 1026, 1009, 996, 955, 925, 908, 877, 861, 748, 657, 609, 533$ cm^{-1} . – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 218.1 (100), 161.1 (32), 147.1 (59), 109.1 (36). – HRMS (EI, 70 eV): 278.1525 [M^{+}], ($\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$: ber. 278.1518 [M^{+}]).



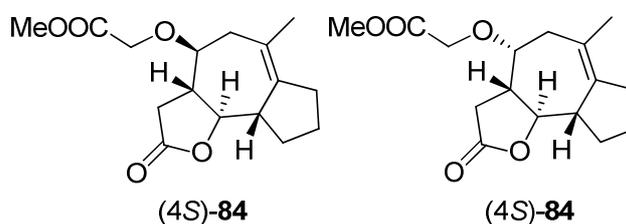
(3a*S*,4*S*/*R*,9a*S*,9b*R*)-6-Methyl-4-triethylsilyloxy-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-azuleno[4,5-*b*]furan-2-on (72):

Das Dien **71** (275 mg, 0.75 mmol, $d_v = 71:29$, 1.0 Äquiv.) wurde in einem 2 Hals N_2 Kolben mit aufgesetztem Rückflusskühler in abs. Toluol (25 mL, $c = 0.03$ M) gelöst. Stickstoff wurde mit Hilfe einer Kanüle mit kontinuierlichem Fluss langsam durchgeleitet und die Lösung wurde auf 80 °C erhitzt und mit 36 mg *CatMETium IMesPCy* (**66**) (0.037 mmol, 5 mol%) versetzt. Man ließ 2 h bei 80 °C rühren, gab erneut 5 mol% des Rutheniumkatalysators zu und ließ weitere 4 h rühren, wobei ständig Stickstoff eingeleitet wurde und das Volumen bedarfsweise durch Zugabe von abs. Toluol konstant gehalten wurde. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand auf Flashkieselgel chromatographiert (Gradient PE/EtOAc 19:1 auf 9:1), wodurch man die beiden Diastereomere trennen konnte. Man erhielt **4*S*-72** (165 mg, 0.49 mmol, 65 %, bereinigt 92 %) als leicht rötliches Öl, sowie Diastereomer **4*R*-30** (68 mg, 0.20 mmol, 27 %, bereinigt 92 %) als leicht rötliches Öl.

4*S*-72: $R_f = 0.51$ (PE/EtOAc 14:1, Mostain). – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.61$ (q, $J = 8.0$ Hz, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.95 (t, $J = 8.0$ Hz, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1.37-1.53 (m, 1 H, 8-H),

1.61-1.69 (m, 1 H, 9-H), 1.69-1.79 (m, 1 H, 8-H), 1.74 (s, 3 H, CH₃), 2.05-2.14 (m, 1 H, 9-H), 2.13 (dd, $J = 14.3, 2.5$ Hz, 1 H, 5-H), 2.14-2.24 (m, 1 H, 7-H), 2.24-2.39 (m, 3 H, 3a-H, 7-H), 2.40-2.49 (m, 1 H, 5-H), 2.59-2.68 (m, 1 H, 9a-H), 2.68-2.77 (m, 1 H, 3-H), 3.45-3.52 (m, 1 H, 4-H), 3.63 (t, $J = 10.2$ Hz, 1 H, 9b-H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.96$ (-, 3 C, Si(CH₂CH₃)₃), 6.89 (+, 3 C, Si(CH₂CH₃)₃), 24.11 (+, CH₃), 24.91 (-, C-8), 31.94 (-, C-9), 32.87 (-, C-7), 36.11 (-, C-3), 45.79 (-, C-5), 46.64 (+, C-9a), 55.54 (+, C-3a), 70.35 (+, C-4), 84.55 (+, C-9b), 124.46 (C_{quart}, C-6), 139.14 (C_{quart}, C-6a), 175.73 (C_{quart}, C-2). – IR (Film): $\tilde{\nu} = 2955, 2877, 1784, 1456, 1419, 1242, 1215, 1096, 987$ cm⁻¹. – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 336.3 (8) [M⁺], 227.2 (100), 199.2 (15), 145.2 (14), 103.1 (16). – HRMS (EI, 70 eV): 336.2115 (C₁₉H₃₂O₃Si: ber. 336.2121 [M⁺]).

4R-30: $R_f = 0.49$ (PE/EtOAc 14:1, Mostain). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.61$ (q, $J = 8.0$ Hz, 6 H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.95 (t, $J = 8.0$ Hz, 9 H, Si(CH₂CH₃)₃), 1.37-1.53 (m, 1 H, 8-H), 1.54-1.68 (m, 1 H, 9-H), 1.71 (s, 3 H, CH₃), 1.72-1.83 (m, 1 H, 8-H), 2.08-2.17 (m, 1 H, 9-H), 2.20-2.45 (m, 5 H, 7-H (2x), 3a-H, 5-H (2x)), 2.35 (dd, $J = 15.7, 6.4$ Hz, 1 H, 3-H), 2.55-2.66 (m, 1 H, 9a-H), 2.61 (dd, $J = 15.7, 12.5$ Hz, 1 H, 3-H), 4.03-4.08 (m, 1 H, 4-H), 4.09 (t, $J = 10.2$ Hz, 1 H, 9b-H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.00$ (-, 3 C, Si(CH₂CH₃)₃), 6.96 (+, 3 C, Si(CH₂CH₃)₃), 25.10 (-, C-8), 25.29 (+, CH₃), 32.39 (-, C-9), 32.92 (-, C-7), 33.63 (-, C-3), 42.65 (-, C-5), 48.17 (+, C-9a), 52.51 (+, C-3a), 66.13 (+, C-4), 81.84 (+, C-9b), 124.29 (C_{quart}, C-6), 137.39 (C_{quart}, C-6a), 176.19 (C_{quart}, C-2).



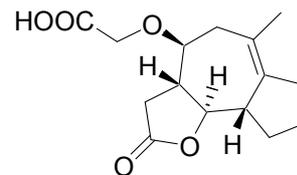
(3a*S*,4*S*/*R*,9a*S*,9b*R*)-(6-Methyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydro-azuleno[4,5-b]furan-4-yloxy)-Essigsäuremethylester (83):

Das Dien **82** (90 mg, 0.28 mmol, $dv = 70:30$, 1.0 Äquiv.) wurde in einem 2 Hals N₂ Kolben mit aufgesetztem Rückflusskühler in abs. Toluol (10 mL, $c = 0.03$ M) gelöst. Stickstoff wurde mit Hilfe einer Kanüle mit kontinuierlichem Fluss langsam durchgeleitet und die Lösung wurde auf 80 °C erhitzt und mit *CatMETium IMesPCy* (**66**) (13 mg, 0.013 mmol, 5 mol%)

versetzt. Man ließ 2 h bei 80 °C rühren, gab erneut 5 mol% des Rutheniumkatalysators **66** zu und ließ weitere 4 h rühren, wobei ständig Stickstoff eingeleitet wurde und das Volumen bedarfsweise durch Zugabe von abs. Toluol konstant gehalten wurde. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand auf Kieselgel chromatographiert (PE/EtOAc 5:1), wodurch man die beiden Diastereomere trennen konnte. Man erhielt **83** (43 mg, 0.15 mmol, 75 %) als weißen Feststoff.

4S-83 $R_f = 0.25$ (PE/EtOAc 3:1, Mostain). – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.38\text{--}1.50$ (m, 1 H, 8-H), 1.61–1.75 (m, 2 H, 9-H, 8-H), 1.69 (s, 3 H, CH_3), 2.01–2.18 (m, 2 H, 9-H, 5-H), 2.20–2.40 (m, 4 H, 7-H, 3-H, 3a-H, 7-H), 2.54–2.67 (m, 2 H, 5-H, 9a-H), 2.78 (dd, $J = 17.2, 7.0$ Hz, 1 H, 3-H), 3.15–3.25 (m, 1 H, 4-H), 3.59 (dd, $J = 10.2, 10.2$ Hz, 1 H, 9b-H), 3.70 (s, 3 H, O- CH_3), 3.99–4.15 (m, 2H, O- CH_2). – $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.88$ (+, CH_3), 24.89 (-, C-8), 31.93 (-, C-9), 32.93 (-, C-7), 35.52 (-, C-3), 40.21 (-, C-5), 46.69 (+, C-9a), 51.93 (+, C-3a), 53.52 (+, COOCH_3), 65.55 (-, $\text{OCH}_2\text{COOCH}_3$), 77.64 (+, C-4), 84.40 (+, C-9b), 123.59 (C_{quart} , C-6), 139.84 (C_{quart} , C-6a), 170.79 (C_{quart} , COOCH_3), 175.79 (C_{quart} , C-2). – MS (EI, 70eV): m/z (%) = 294.3 (<1) [$\text{M}^{+\bullet}$], 279.2 (2) [$\Delta\text{OCH}_2\text{COOMe}$], 279.2 (100) [$\Delta\text{OCH}_2\text{COOMe}$, H]. – MS (CI, NH_3): m/z (%) = 312.2 (100) [$\text{M}+\text{NH}_4^+$], 295.2 (7) [MH^+].

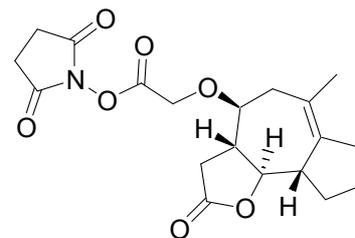
4R-83 $R_f = 0.18$ (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.38\text{--}1.50$ (m, 1 H, 8-H), 1.61–1.75 (m, 2 H, 9-H, 8-H), 1.67 (s, 3 H, CH_3), 2.03–2.12 (m, 1 H, 9-H), 2.18–2.25 (m, 1 H, 5-H), 2.40–2.51 (m, 4 H, 7-H, 3-H, 3a-H, 7-H), 2.53–2.61 (m, 1 H, 5-H), 2.62–2.73 (m, 1 H, 9a-H), 2.75–2.83 (dd, $J = 15.5, 5.6$ Hz, 1 H, 3-H), 3.10 (dd, $J = 9.7, 9.7$ Hz, 1 H, 9b-H), 3.77 (s, 3 H, O- CH_3), 3.84–3.93 (m, 1 H, 4-H), 4.15–4.22 (m, 2 H, O- CH_2). – $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.37$ (+, CH_3), 24.46 (-, C-8), 32.10 (-, C-9), 33.61 (-, C-7), 35.62 (-, C-3), 38.93 (-, C-5), 49.79 (+, C-9a), 52.08 (+, C-3a), 53.54 (+, COOCH_3), 67.80 (-, $\text{OCH}_2\text{COOCH}_3$), 80.11 (+, C-4), 82.85 (+, C-9b), 124.43 (C_{quart} , C-6), 138.33 (C_{quart} , C-6a), 169.99 (C_{quart} , COOCH_3), 175.10 (C_{quart} , C-2).



(3a*S*,4*S*,9a*S*,9b*R*)-(6-Methyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydro-azuleno[4,5-b]furan-4-yloxy)-Essigsäure (84**):**

Der Ester **83** (35 mg, 0.12 mmol) wurde in 5 ml THF vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren wurden 2.9 mg LiOH (0.12 mmol, 1.0 Äquiv.) in 5 ml dest. Wasser gelöst und über einen Zeitraum von 30 min langsam zugetropft. Anschließend ließ man noch weitere 30 min bei 0° C rühren. Um verbliebenes Startmaterial zu entfernen wurde ein Mal mit 10 ml EtOAc ausgeschüttelt. Anschließend wurde mit 1 M HCl auf pH 1 angesäuert und fünf Mal mit DCM ausgeschüttelt. Die vereinten DCM Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und einrotiert. Das erhaltene Rohprodukt **84** wurde ohne weitere Aufreinigung im folgenden Reaktionsschritt eingesetzt (gelbes Öl). Das Roh-NMR zeigte sich verunreinigt, charakteristische Peaks konnten aber zugeordnet werden. Aufgrund dieser Verunreinigungen verzichtete man auf die Angabe der Ausbeute.

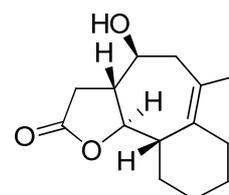
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.31-1.51 (m), 1.52-1.75 (m), 1.69 (s, 3 H, CH₃), 1.98-2.19 (m), 2.20-2.29 (m), 2.30-2.43 (m), 2.53-2.67 (m), 2.76 (dd, *J* = 17.3, 7.1 Hz, 3-H) 3.14-3.25 (m, 4-H), 3.30-3.46 (m), 3.59 (dd, *J* = 10.2, 10.2 Hz, 9b-H), 3.97-4.17 (m, O-CH₂), 8.86 (bs, COOH). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 23.89 (+, CH₃), 24.87 (-, C-8), 31.92 (-, C-9), 32.93 (-, C-7), 35.58 (-, C-3), 40.20 (-, C-5), 46.66 (+, C-9a), 53.41 (+, C-3a), 65.30 (-, OCH₂COOCH₃), 77.72 (+, C-4), 84.54 (+, C-9b), 123.55 (C_{quart}, C-6), 139.83 (C_{quart}, C-6a), 173.22 (C_{quart}, COOH), 175.15 (C_{quart}, C-2).



(3a*S*,4*S*,9a*S*,9b*R*)-(6-Methyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydro-azuleno[4,5-*b*]furan-4-yloxy)-acetic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl Ester (85**):**

Die Carbonsäure **84** (30 mg, 0.11 mmol, Rohprodukt), wurde in 2 ml abs. THF gelöst und unter Stickstoff mit NHS (14 mg, 0.12 mmol, 1.1 Äquiv.) versetzt. Anschließend gab man DCC (25 mg, 0.12 mmol, Äquiv.) zu und ließ den Ansatz bei RT 40 h rühren. Das entstandene Dicyclohexylurea wurde abfiltriert und das Filtrat einrotiert. Man erhielt ein gelbes Öl, mit etwas gelben Feststoff (52 mg). Das NMR zeigte sich verunreinigt, charakteristische Peaks konnten aber zugeordnet werden. Aufgrund dieser Verunreinigungen verzichtete man auf die Angabe der Ausbeute.

$R_f = 0.45$ (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.35\text{--}1.58$ (m), 1.58–1.74 (m), 1.69 (s, 3 H, CH_3), 1.76–1.89 (m), 2.00–2.18 (m), 2.20–2.41 (m), 2.53–2.65 (m), 2.67–2.92 (m, 2x CH_2 von NHS-Rest), 3.05–3.29 (m, 4-H), 3.52–3.63 (m), 3.64–3.72 (m), 4.29–1.48 (m, O- CH_2). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.94$ (+, CH_3), 24.59 (-, C-8), 31.92 (-, C-9), 25.61 (-, 2 C, CH_2CON) 32.96 (-, C-7), 33.90 (-, C-3), 40.21 (-, C-5), 46.67 (+, C-9a), 53.33 (+, C-3a), 63.68 oder 67.96 (-, $\text{OCH}_2\text{COOCH}_3$), 78.18 (+, C-4), 84.21 (+, C-9b), 122.25 (C_{quart} , C-6), 139.00 (C_{quart} , C-6a), 165.07 (C_{quart} , CH_2COON) 167.85 (2 C, C_{quart} , $\text{N}(\text{COCH}_2)_2$), 174.71 (C_{quart} , C-2).

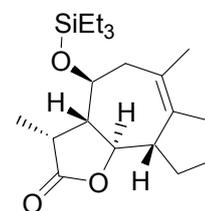


161:

In einem ausgeheizten 25 ml Rundkolben werden 100 mg **160** in 6 ml trockenem Toluol gelöst und mit 13 mg (16 μmol , 0.06 Äquiv.) des Metathesekatalysators **64** versetzt. Es wird

ein Rückflusskühler mit Gummistopfen und zwei Teflonschläuchen aufgesetzt und für 90 min bei 300 W in der Mikrowelle gerührt. Dabei wird nach 30 und 60 min jeweils 13 mg **64** in 800 μ l Toluol gelöst durch den einen Teflonschlauch gespritzt. Durch den anderen Teflonschlauch blubbert während der ganzen 90 min trockener Stickstoff. Das Lösungsmittel wird nach der Reaktion unter vermindertem Druck abdestilliert. Zur Abspaltung der TES-Schutzgruppe wurde das Rohprodukt in 10 ml THF gelöst und mit Tetrabutylammoniumfluorid (125 mg, 0.40 mmol, 1.5 Äquiv.) versetzt. Es wurde 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Kieselgelchromatographie aufgereinigt (PE/EtOAc 2:1). Man erhielt diastereomerenreines **161** (55 mg, 0.23 mmol, 88 %) als weißen Feststoff.

R_f = 0.14 (PE/EtOAc 2:1, Mostain). – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.18 – 1.43 (m, 3H, 8-H, 10-H, 9-H), 1.60 – 1.79 (m, 3H), 1.72 (s, 3H, CH_3), 1.96 – 2.08 (m, 3H), 2.13 – 2.25 (m, 1H), 2.30 – 2.44 (m, 2H), 2.48 – 2.64 (m, 2H), 2.74 – 2.93 (m, 1H, 3-H), 3.83 (dt, J = 7.1, 3.5 Hz, 1H, 4-H), 4.11 (t, J = 9.6 Hz, 1H, 10b-H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 23.51 (+, CH_3), 25.93 (-, C-9), 28.14 (-, C-8), 32.23 (-, C-10), 32.57 (-, C-7), 35.84 (-, C-3), 40.77 (-, C-5), 47.30 (+, C-10a), 52.92 (+, C-3a), 75.80 (+, C-4), 82.80 (+, C-10b), 120.45 (C_{quart} , C-6), 135.32 (C_{quart} , C-6a), 176.44 (C_{quart} , C-2). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 236.1 (85) [M^{+}], 218.1 (19) [$\Delta\text{H}_2\text{O}$], 193.1 (27), 164.1 (42), 147.1 (39), 134.1 (56), 133.1 (36), 123.1 (51), 119.1 (34), 109.1 (100), 108.1 (80), 107.1 (40), 105.1 (41), 93.1 (46), 91.1 (54), 81.1 (98), 79.1 (74), 67.1 (61), 57.1 (62), 55.1 (59), 41.1 (61). – HRMS (EI, 70 eV): 236.1414 [M^{+}], ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$: ber. 236.1412 [M^{+}]).



(3R,3aS,4S,9aS,9bR)-3,6-Dimethyl-4-triethylsilyloxy-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-azuleno[4,5-b]furan-2-on (76):

n-Butyllithium (620 mg, 15 % in *n*-Hexan, 1.45 mmol, 1.39 Äquiv.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 10 ml abs. THF gelöst und bei -78 °C langsam mit Diisopropylamin,

(147 mg, 1.46 mmol, 1.40 Äquiv.) versetzt, auf 0 °C erwärmt und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Die LDA-Lösung wurde erneut auf -78 °C gekühlt und eine Lösung des γ -Butyrolaktone 4S-77 (350 mg, 1.04 mmol, 1.0 Äquiv.) in 12 ml abs. THF (12 mL/mmol Edukt) wurde langsam mittels einer Spritze zugetropft. Für eine vollständige Deprotonierung wurde die Reaktionsmischung für 3 h bei -78 °C gerührt und anschließend bei -78 °C mit einem Überschuss Methyljodid (591 mg, 4.16 mmol, 4.0 Äquiv.) versetzt. Die Mischung wurde für weitere 3 h gerührt und anschließend die Reaktion durch Zugabe von H₂O Lösung gestoppt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die wässrige Phase drei Mal mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Mg₂SO₄), filtriert, im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 3:1) gereinigt. Man erhielt 262 mg diastereomerenreines **76** (0.78 mmol, 75 %) als leicht gelbliches Öl.

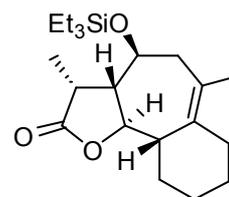
Alternativ über Mikrowellenreaktion:

In einem ausgeheizten 25 ml Rundkolben werden 120 mg **77** in 6 ml trockenem Perfluortoluol gelöst (dauert ein bißchen) und mit 8 mg (9,5 μ mol, 0,03 Äquiv.) des Metathesekatalysators **64** versetzt (löst sich auch nicht sehr gut, macht aber nichts). Es wird ein Rückflusskühler mit Gummistopfen und zwei Teflonschläuchen aufgesetzt und für 90 min bei 300 W in der Mikrowelle gerührt. Dabei wird nach 30 und 60 min jeweils 8 mg **64** in 800 μ l Perfluortoluol gelöst durch den einen Teflonschlauch gespritzt. Durch den anderen Teflonschlauch blubbert während der ganzen 90 min trockener Stickstoff. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und kann nach Redestillation wiederverwendet werden. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 9:1) gereinigt, wodurch man 103 mg **76** als leicht rötliches Öl erhält (294 μ mol, 93 %). Bei Verwendung von absolutem Toluol als Lösungsmittel benötigt man die doppelte Menge an **64** erhält dafür aber 95 % Ausbeute.

$R_f = 0.63$ (PE/EtOAc 14:1, Mostain). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.62$ (q, $J = 0.7$, 8.0 Hz, 6 H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.96 (t, $J = 1.0$, 7.8 Hz, 9 H, Si(CH₂CH₃)₃), 1.23 (d, $J = 1.2$, 7.6 Hz, 3 H, CH₃), 1.43-1.53 (m, 1 H, 8-H), 1.60-1.66 (m, 1 H, 9-H), 1.69-1.79 (m, 1 H, 8-H), 1.74 (s, 3 H, CH₃), 2.03-2.11 (m, 1 H, 9-H), 2.15 (m, 1 H, 5-H), 2.17-2.22 (m, 1 H, 7-H), 2.28-2.39 (m, 2 H, 3a-H, 7-H), 2.39-2.49 (m, 1 H, 5-H), 2.59-2.68 (m, 1 H, 9a-H), 2.68-2.77 (m, 1 H, 3-H), 3.64 (dt, $J = 2.5$, 10.3 Hz, 3.6, 1 H, 4-H), 3.75 (dd, $J = 10.2$, 10.4 Hz, 3.75, 1 H, 9b-H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.54$ (-, 3 C, Si(CH₂CH₃)₃), 6.94 (+, 3 C, Si(CH₂CH₃)₃), 9.63 (+, C³-CH₃), 23.84 (+, C⁶-CH₃), 25.00 (-, C-8), 31.67 (-, C-9), 32.61 (-, C-7), 39.42 (+, C-3), 45.54 (-, C-5), 46.59 (+, C-9a), 57.63 (+, C-3a), 67.16 (+, C-4), 81.59 (+, C-9b), 124.35

(C_{quart}, C-6), 139.66 (C_{quart}, C-6a), 179.42 (C_{quart}, C-2). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2955, 2876, 1780, 1456, 1379, 1240. 1213, 1177, 1095, 1080, 986 cm⁻¹. – MS (CI, NH₃): *m/z* (%) = 368.2 (6) [M+NH₄⁺].

3S-78: 0.59 (PE/EtOAc 14:1, Mostain). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.57 – 0.64 (m, 6H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 1.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.71 (s, 3H, CH₃), 1.38 – 1.85 (m, 6H), 2.08 – 2.40 (m, 6H), 2.51 – 2.62 (m, 2H, 9a-H, 3-H), 3.99 – 4.05 (m, 2H, 4-H, 9b-H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 5.54 (-, 3 C, Si(CH₂CH₃)₃), 6.94 (+, 3 C, Si(CH₂CH₃)₃), 9.63 (+, C³-CH₃), 23.84 (+, C⁶-CH₃), 25.00 (-, C-8), 31.67 (-, C-9), 32.61 (-, C-7), 39.42 (+, C-3), 45.54 (-, C-5), 46.59 (+, C-9a), 57.63 (+, C-3a), 67.16 (+, C-4), 81.59 (+, C-9b), 124.35 (C_{quart}, C-6), 139.66 (C_{quart}, C-6a), 179.42 (C_{quart}, C-2).

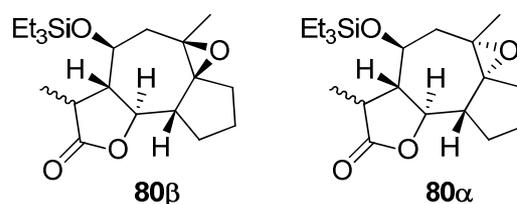


78:

In einem ausgeheizten 25 ml Rundkolben werden 90 mg **3R-77** in 6 ml trockenem Toluol gelöst und mit 15 mg (18 μ mol, 0.08 Äquiv.) des Metathesekatalysators **64** versetzt. Es wird ein Rückflusskühler mit Gummistopfen und zwei Teflonschläuchen aufgesetzt und für 90 min bei 300 W in der Mikrowelle gerührt. Dabei wird nach 30 und 60 min jeweils 12 mg (14 μ mol, 0.06 Äquiv.) **64** in 800 μ l Toluol gelöst durch den einen Teflonschlauch gespritzt. Durch den anderen Teflonschlauch blubbert während der ganzen 90 min trockener Stickstoff. Das Lösungsmittel wird nach der Reaktion unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand durch Kieselgelchromatographie aufgereinigt (PE/EtOAc 2:1). Man erhielt diastereomerenreines **78** (71 mg, 0.20 mmol, 85 %) als weißen Feststoff.

R_f = 0.55 (PE/EtOAc 14:1, Mostain). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.58 (q, *J* = 8.5, 8.1 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.92 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 1.14-1.40 (m, 3H, 8-H, 10-H, 9-H), 1.26 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, C³-CH₃), 1.56 – 1.79 (m, 3H), 1.69 (s, 3H, C⁶-CH₃), 1.92 (dd, *J* = 15.3, 3.0 Hz, 1H), 1.98 – 2.18 (m, 3H), 2.31 – 2.41 (m, 1H, 3-H), 2.42 – 2.51 (m, 1H), 2.52 – 2.56 (m, 1H), 3.90 (dt, *J* = 7.1, 3.3 Hz, 1H, 4-H) 3.98 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H, 10b-H). – ¹³C NMR

(75.5 MHz, CDCl₃): δ = 5.12 (-, 3 C, Si(CH₂CH₃)₃), 6.93 (+, 3 C, Si(CH₂CH₃)₃), 15.60 (+, C³-CH₃), 23.17 (+, C⁶-CH₃), 26.07 (-, C-9), 28.26 (-, C-8), 32.23 (-, C-10), 32.63 (-, C-7), 41.16 (-, C-5), 42.49 (+, C-3), 53.06 (+, C-10a), 54.11 (+, C-3a), 76.19 (+, C-4), 80.64 (+, C-10b), 120.71 (C_{quart}, C-6), 134.93 (C_{quart}, C-6a), 179.92 (C_{quart}, C-2). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 264.3 (12) [M⁺], 241.1 (87), 232.1 (100), 213.2 (59), 176.2 (36), 103.0 (30), 87.0 (33), 75.0 (32). – HRMS (EI, 70 eV): 364.2435 [M⁺], (C₂₁H₃₆SiO₃: ber. 364.2434 [M⁺]).



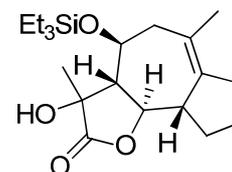
(3a*S*,4*S*,9a*R*,9b*S*)-3,6-Dimethyl-4-triethylsilyloxy-6,6a-Epoxy-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-2-on (80):

Das Alken **76** (200 mg, 0.45 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in CH₂Cl₂ (10 mL) gelöst und bei -10 °C mit *m*-Chlorperbenzoesäure (211 mg, 70 %ig, 0.86 mmol, 1.5 Äquiv.) versetzt. Man ließ langsam auf Raumtemperatur erwärmen und rührte für 6 h. Anschließend wurde Et₂O (30 mL) zugesetzt und die organische Phase mit ges. NaHCO₃-Lösung (2 x 15 mL) und ges. NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Die Trennung der Diastereomere erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 95:5) und man erhielt 103 mg **80β** (0,28 mmol, 49 %) und 78 mg **80α** (0,21 mmol, 37 %) jeweils als weißen Feststoff. Das entspricht einer Gesamtausbeute von 87 % und einem *dv* α : β = 43:57. Die Diastereomere an C³ störten die Chromatographie dabei nicht.

80β: R_f = 0.40 (PE/EtOAc 14:1, Mostain). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.64 (q, J = 7.9 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.97 (t, J = 7.9 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃, Nebendiast.: 0.96), 1.22 – 1.35 (m, 6H, 2x CH₃), 1.49 – 1.78 (m, 3H), 1.90 (ddd, J = 16.4, 8.3, 4.1 Hz, 1H), 2.03 – 2.27 (m, 6H), 2.37 – 2.51 (m, 1H, Nebendiast.: 2.68 - 2.79), 4.16 – 3.73 (m, 2H, 9b-H, 4-H, Nebendiast.: 4.04 - 4.16). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 4.98 (-, 3 C, Si(CH₂CH₃)₃), 6.97 (+, 3 C, Si(CH₂CH₃)₃), 16.10 (+, C³-CH₃), 22.18 (-, C-8), 23.82 (+, C⁶-CH₃), 31.02 (-, C-9), 32.47 (-, C-7), 41.59 (+, C-3), 45.00 (-, C-5), 46.91 (+, C-9a), 58.95 (+, C-3a), 60.92

(C_{quart}, C-6), 69.58 (+, C-4), 72.79 (C_{quart}, C-6a), 80.48 (+, C-9b), 179.36 (C_{quart}, C-2). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 367.2 (1) [M+H⁺], 366.2 (1) [M⁺], 335.2 (100) [ΔEt^+], 337.2 (100), 173.1 (96), 87.1 (69), 75.0 (62). – HRMS (EI, 70 eV): 366.2217 (C₂₀H₃₄SiO₄: ber. 366.2226 [M⁺]).

80a: R_f = 0.44 (PE/EtOAc 14:1, Mostain). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.63 (q, J = 7.7 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.97 (t, J = 7.9 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 1.29 – 1.40 (m, 6H, 2x CH₃), 1.59 – 1.87 (m, 5H), 2.93 – 1.14 (m, 4H), 2.21 – 2.27 (m, 1H), 2.47 (dq, J = 11.6, 6.9 Hz, 1H), 3.87 – 3.58 (m, 2H, 9b-H, 4-H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 4.93 (-, 3 C, Si(CH₂CH₃)₃), 6.85 (+, 3 C, Si(CH₂CH₃)₃), 15.76 (+, C³-CH₃), 22.03 (+, C⁶-CH₃), 23.02 (-, C-8), 28.95 (-, C-9), 31.29 (-, C-7), 42.49 (+, C-3), 48.10 (+, C-9a), 49.34 (-, C-5), 58.88 (C_{quart}, C-6), 58.95 (+, C-3a), 61.10 (+, C-4), 72.91 (C_{quart}, C-6a), 78.55 (+, C-9b), 178.35 (C_{quart}, C-2).

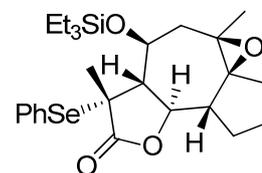


(3aS,4S,9aS,9bR)-3-hydroxy-3,6-dimethyl-4-(triethylsilyloxy)-3,3a,4,5,7,8,9,9a-octahydroazuleno[4,5-b]furan-2(9bH)-on (162)

In einem ausgeheizten 50 ml Schlenk Kolben werden bei -78 °C, 207 mg *n*-Butyllithium (15 % in *n*-Hexan, 0.48 mmol, 2 Äquiv.) unter Stickstoffatmosphäre in 10 ml abs. THF gelöst und langsam mit Diisopropylamin (51 mg, 0.09 mmol, 2.1 Äquiv.) versetzt, auf 0 °C erwärmt und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Die LDA-Lösung wurde erneut auf -78 °C gekühlt. Über eine Kanüle wurde aus einem weiteren Schlenk Kolben eine Lösung des α -methylierten γ -Butyrolaktons **76** (85 mg, 0.24 mmol, 1.0 Äquiv.) in 10 ml abs. THF langsam zugetropft. Für eine vollständige Deprotonierung wurde die Reaktionsmischung für 2 h bei -78 °C gerührt. Zum deprotonierten Startmaterial wurde nun 81 mg (0.48 mmol, 2.0 Äquiv.) Triethylphosphit zugegeben anschließend ließ man 45 min molekularen Sauerstoff durch die Lösung blubbern. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl Lösung gequencht und drei Mal mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird mit MgSO₄

getrocknet, einrotiert und über Kieselgel (PE:EtOAc 14:1) aufgereinigt. Man erhielt 64 mg **162**, als farbloses Öl (72 %, 0.17 mmol).

$R_f = 0.55$ (PE/EtOAc 14:1, Mostain). – $[\alpha]_D^{20} = +33$. – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.62$ (q, $J = 0.7, 8.0$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.96 (t, $J = 1.0, 7.8$ Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1.23 (d, $J = 1.2, 7.6$ Hz, 3H, CH_3), 1.43-1.53 (m, 1H, 8-H), 1.60-1.66 (m, 1H, 9-H), 1.69-1.79 (m, 1H, 8-H), 1.74 (s, 3H, CH_3), 2.03-2.11 (m, 1H, 9-H), 2.15 (m, 1H, 5-H), 2.17-2.22 (m, 1H, 7-H), 2.28-2.39 (m, 2H, 3a-H, 7-H), 2.39-2.49 (m, 1H, 5-H), 2.59-2.68 (m, 1H, 9a-H), 2.68-2.77 (m, 1H, 3-H), 3.64 (dt, $J = 2.5, 10.3$ Hz, 3.6, 1H, 4-H), 3.75 (dd, $J = 10.2, 10.4$ Hz, 3.75, 1H, 9b-H). – $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.19$ (-, 3 C, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 6.95 (+, 3 C, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 9.63 (+, $\text{C}^3\text{-CH}_3$), 23.84 (+, $\text{C}^6\text{-CH}_3$), 25.00 (-, C-8), 31.67 (-, C-9), 32.61 (-, C-7), 39.42 (+, C-3), 45.54 (-, C-5), 46.59 (+, C-9a), 57.63 (+, C-3a), 67.16 (+, C-4), 81.59 (+, C-9b), 124.35 (C_{quart} , C-6), 139.66 (C_{quart} , C-6a), 179.42 (C_{quart} , C-2). – IR (pur): $\tilde{\nu} = 2955, 2876, 1780, 1456, 1379, 1240, 1213, 1177, 1095, 1080, 986$ cm^{-1} . – MS (CI, NH_3): m/z (%) = 384.3 (100) [$\text{M}+\text{NH}_4^+$], 367.3 (23) [MH^+], 235.1 (10).

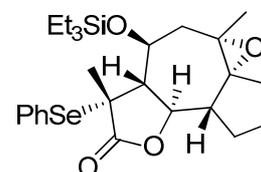


(3R,3aS,4S,6R,6aS,9aR,9bR)-3,6-Dimethyl-6,6a-Epoxy-3-phenylselanyl-4-triethylsilyloxy-decahydroazuleno[4,5-b]furan-2-on (163β):

In einem ausgeheizten 50 ml Schlenk Kolben werden bei -78°C , 1.34 g *n*-Butyllithium (15 % in *n*-Hexan, 3.27 mmol, 6.0 Äquiv.) unter Stickstoffatmosphäre in 15 ml abs. THF gelöst und langsam mit Diisopropylamin (337 mg, 3.33 mmol, 6.1 Äquiv.) versetzt, auf 0°C erwärmt und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Die LDA-Lösung wurde erneut auf -78°C gekühlt. Über eine Kanüle wurde aus einem weiteren Schlenk Kolben eine Lösung des α -methylierten γ -Butyrolaktons **80β** (200 mg, 0.55 mmol, 1.0 Äquiv.) in 5 ml abs. THF langsam zugetropft. Für eine vollständige Deprotonierung wurde die Reaktionsmischung für 2 h bei -78°C gerührt. Zum deprotonierten Startmaterial wurde nun Phenylselanylchlorid (522 mg, 2.73 mmol, 5.0 Äquiv.) als Lösung in 3 ml abs. THF zugespritzt und für 1 h bei -78°C und anschließend für 2 h bei 0°C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH_4Cl -

Lösung (10 mL) bei -78°C gestoppt. Der Ansatz wurde danach drei Mal mit DCM extrahiert, mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und einrotiert. Nach Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 95:1) erhielt man diastereomerenreines **163 β** (250 mg, 0.47 mmol, 88 %) als gelbes Öl.

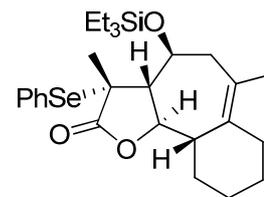
$R_f = 0.42$ (PE/EtOAc 14:1, Mostain). – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.72 - 0.84$ (m, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1.06 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1.40 (s, 3H, CH_3), 1.45 – 1.61 (m, 2H), 1.65 (s, 3H; CH_3), 1.69 – 1.89 (m, 3H), 1.89 – 2.07 (m, 4H), 2.33 (dd, $J = 13.9, 1.9$ Hz, 1H, 9a-H), 3.73 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H, 9b-H), 4.18 (ddd, $J = 11.2, 9.3, 1.8$ Hz, 1H, 4-H), 7.49 – 7.21 (m, 3H, *m*-Ph-H, *p*-Ph-H), 7.71 – 7.54 (m, 2H, *o*-Ph-H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.60$ (-, 3 C, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 7.08 (+, 3 C, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 21.75 (+, $\text{C}^3\text{-CH}_3$), 22.72 (-, C-8), 24.13 (+, $\text{C}^6\text{-CH}_3$), 28.70 (-, C-9), 30.69 (-, C-7), 47.67 (+, C-9a), 48.75 (-, C-5), 52.26 (C_{quart} , C-3), 58.61 (C_{quart} , C-6), 64.88 (+, C-3a), 68.85 (+, C-4), 72.83 (C_{quart} , C-6a), 76.19 (+, C-9b), 125.03 (C_{quart} , Ph-Se), 129.14 (+, 2C, Ph), 129.84 (+, *p*-Ph), 138.06 (+, 2C, Ph), 175.55 (C_{quart} , C-2). –



(3*R*,3*aS*,4*S*,6*S*,6*aR*,9*aR*,9*bR*)-3,6-Dimethyl-6,6a-Epoxy-3-phenylselanyl-4-triethylsilanyloxy-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-2-on (163 α**):**

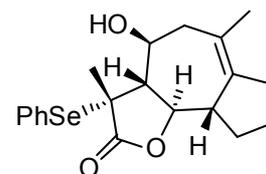
Gleiche Prozedur wie bei **163 β** . Ausbeute 74 %.

$R_f = 0.42$ (PE/EtOAc 14:1, Mostain). – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.73 - 0.83$ (m, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1.06 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1.33 (s, 3H, CH_3), 1.56 – 1.46 (m, 1H), 1.64 (s, 3H; CH_3), 1.65 – 1.96 (m, 4H), 2.03 – 2.19 (m, 4H), 2.30 (dd, $J = 14.9, 3.3$ Hz, 1H, 9a-H), 4.24 – 4.07 (m, 2H, 4-H, 9b-H), 7.20 – 7.44 (m, 3H *m*-Ph-H, *p*-Ph-H), 7.56 – 7.68 (m, 2H, *o*-Ph-H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.67$ (-, 3 C, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 7.17 (+, 3 C, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 22.56 (-, C-8), 23.80 (+, CH_3), 24.40 (+, CH_3), 31.25 (-, C-9), 32.23 (-, C-7), 44.55 (-, C-5), 46.22 (+, C-9a), 51.74 (C_{quart} , C-3), 60.49 (C_{quart} , C-6), 63.09 (+, C-3a), 68.26 (+, C-4), 72.39 (C_{quart} , C-6a), 78.63 (+, C-9b), 125.00 (C_{quart} , Ph-Se), 128.95 (+, 2C, *m*-Ph), 129.64 (+, *p*-Ph), 138.36 (+, 2C, *o*-Ph), 175.95 (C_{quart} , C-2). –

**164:**

In einem ausgeheizten 50 ml Schlenk Kolben werden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1.26 g *n*-Butyllithium (15 % in *n*-Hexan, 2.96 mmol, 6.0 Äquiv.) unter Stickstoffatmosphäre in 15 ml abs. THF gelöst und langsam mit Diisopropylamin (310 mg, 3.06 mmol, 6.2 Äquiv.) versetzt, auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Die LDA-Lösung wurde erneut auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Über eine Kanüle wurde aus einem weiteren Schlenk Kolben eine Lösung des α -methylierten γ -Butyrolaktons **78** (180 mg, 0.49 mmol, 1.0 Äquiv.) in 5 ml abs. THF langsam zugetropft. Für eine vollständige Deprotonierung wurde die Reaktionsmischung für 2 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Zum deprotonierten Startmaterial wurde nun Phenylselenanylchlorid (473 mg, 2.47 mmol, 5.0 Äquiv.) als Lösung in 3 ml abs. THF zugespritzt und für 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmen lassen. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 3 ml 1 M HCl gestoppt und mit 5 ml ges. wässriger Kochsalzlösung versetzt. Der Ansatz wurde danach drei Mal mit DCM extrahiert, mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und einrotiert. Nach Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 95:1) erhielt man diastereomerenreines **164** (250 mg, 0.48 mmol, 97 %) als leicht gelbliches Öl.

$R_f = 0.60$ (PE/EtOAc 14:1, Mostain). – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.77$ (q, $J = 8.6, 8.2$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1.06 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1.14–1.30 (m, 3H, 8-C, 10-C, 9-C), 1.59 (s, $\text{C}^3\text{-CH}_3$), 1.66 – 1.81 (m, 3H), 1.76 (s, 3H, $\text{C}^6\text{-CH}_3$), 2.04 – 1.94 (m, 1H), 2.09 (dd, $J = 15.1, 4.1$ Hz, 1H), 2.25 – 2.14 (m, 1H), 2.42 – 2.29 (m, 2H), 2.58 (dt, $J = 12.8, 4.7$ Hz, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 1H, 10b-H), 4.52 (dt, $J = 7.4, 3.6$ Hz, 1H, 4-H), 7.45 – 7.38 (m, 1H, *p*-Ph-H), 7.36 – 7.29 (m, 2H, *m*-Ph-H), 7.65 – 7.60 (m, 2H, *o*-Ph-H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.61$ (–, 3 C, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 7.16 (+, 3 C, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 23.05 (+, CH_3), 23.40 (+, CH_3), 25.58 (–, C-9), 27.74 (–, C-8), 31.71 (–, C-10), 31.94 (–, C-7), 41.33 (–, C-5), 52.10 (+, C-10a), 59.11 (+, C-3a), 72.15 (+, C-4), 79.39 (+, C-10b), 121.16 (C_{quart} , C-6), 125.18 (C_{quart} , Ph-Se), 129.04 (+, 2C, Ph), 129.84 (+, *m*-Ph), 134.96 (C_{quart} , C-6a), 138.16 (+, 2C, *o*-Ph), 176.55 (C_{quart} , C-2).

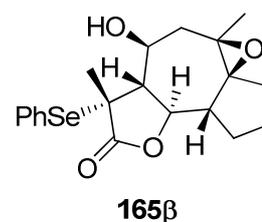


(3R,3aR,4S,9aS,9bR)-4-Hydroxy-3,6-dimethyl-3-phenylselanyl-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-azuleno[4,5-b]furan-2-one (79):

n-Butyllithium (1.68 g, 15 % in *n*-Hexan, 3.94 mmol, 6.0 Äquiv.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 10 ml abs. THF gelöst und bei -78 °C langsam mit Diisopropylamin (400 mg, 3.94 mmol, 6.0 Äquiv.) versetzt, auf 0 °C erwärmt und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Die LDA-Lösung wurde erneut auf -78 °C gekühlt und eine Lösung des α -methylierten γ -Butyrolaktons **76** (230 mg, 0.66 mmol, 1.0 Äquiv.) in 10 ml abs. THF mittels einer Spritze zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei -40 °C gerührt und erneut auf -78 °C gekühlt. Zum deprotonierten Startmaterial wurde nun Phenylselanylchlorid (630 mg, 3.28 mmol, 5.0 Äquiv.) als Lösung in 3 ml abs. THF zugespritzt und für 1 h bei -78 °C und anschließend für 2 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (10 mL) bei -78 °C gestoppt. Der Ansatz wurde danach 4 Mal mit DCM extrahiert, mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und einrotiert. Danach wurde zur Abspaltung der TES-Schutzgruppe der Rückstand in THF (20 mL) gelöst und Tetrabutylammoniumfluorid (510 mg, 1.97 mmol, 3.0 Äquiv.) zugegeben. Es wurde 60 min bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand auf Kieselgel aufgenommen. Nach Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 3:1) erhielt man diastereomerenreines **79** (212 mg, 0.55 mmol, 83 %) als leicht gelbliches Öl.

$R_f = 0.43$ (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.41$ -1.53 (m, 1 H, 8-H), 1.62-1.71 (m, 1 H, 9-H), 1.68 (s, 3 H, C³-CH₃), 1.71-1.77 (m, 1 H, 8-H), 1.77 (s, 3 H, C⁶-CH₃), 2.06-2.13 (m, 1 H, 9-H), 2.15 (t, $J = 10.0$ Hz, 1 H, 3a-H), 2.15-2.22 (m, 1 H, 7-H), 2.24 (dd, $J = 14.1, 2.4$ Hz, 1 H, 5-H), 2.31-2.37 (m, 1 H, 7-H), 2.51 (t, $J = 12.3$ Hz, 1 H, 5-H), 2.59 (dt, $J = 8.1, 8.2$ Hz, 1 H, 9a-H), 3.84 (t, $J = 10.2$ Hz, 1 H, 9b-H), 3.93 (dt, $J = 1.8, 10.2$ Hz, 1 H, 4-H), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H, *m*-Ph-H), 7.41 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H, *p*-Ph-H), 7.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H, *o*-Ph-H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.90$ (+, C³-CH₃), 24.89 (-, C-8), 24.95 (+, C⁶-CH₃), 32.01 (-, C-9), 32.79 (-, C-7), 45.58 (-, C-5), 46.73 (+, C-9a), 50.79 (C_{quart}, C-3), 64.62 (+, C-3a), 68.56 (+, C-4), 80.51 (+, C-9b), 124.20 (C_{quart}, Ph-CH), 124.22 (C_{quart}, C-6), 129.07 (+, 2 C, *m*-Ph-CH), 129.86 (+, *p*-Ph-CH), 138.32 (+, 2 C, *o*-Ph-CH), 139.27 (C_{quart}, C-6a), 175.80 (C_{quart}, C-2). – IR (Film): $\tilde{\nu} = 3441, 3058, 2932, 2866,$

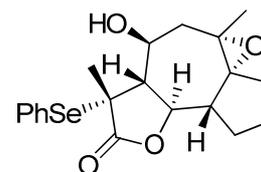
1749, 1439, 1374, 1246, 1137, 981 cm^{-1} . – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 392.2 (100) [M^{+}], 217.2 (59), 189.2 (30), 158.1 (44), 109.2 (52), 99.1 (41), 78.1 (38). – HRMS (EI, 70 eV): 392.0886 ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Se}$: ber. 392.0891 [M^{+} , ^{80}Se]).



(3*R*,3*aS*,4*S*,6*R*,6*aS*,9*aR*,9*bR*)-3,6-Dimethyl-6,6*a*-Epoxy-4-Hydroxy-3-phenylselenanyl-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-2-on (165β):

140 mg **163β** wird in 20 ml THF gelöst und mit 105 mg Tetrabutylammoniumfluorid (0.40 mmol, 1.5 Äquiv.) zugegeben. Es wurde 60 min bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand auf Kieselgel aufgenommen. Nach Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 3:1) erhielt man 102 mg **165β** (0.25 mmol, 93 %) als leicht gelbliches Öl. Wenn man das Produkt in wenig DCM löst und bis zum Auftreten einer milchigen Trübung langsam mit *n*-Pentan versetzt, so erhält man nach wenigen Tagen bei + 5 °C Kristalle, die per Röntgenbeugung vermessen werden können.

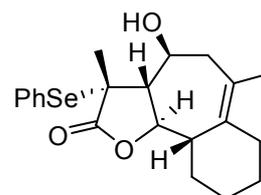
R_f = 0.42 (PE/EtOAc 2:1, Mostain). – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.35 (s, 3H, CH_3), 1.46 – 2.24 (m, 9H), 1.62 (s, 3H, CH_3), 2.40 (dd, J = 14.9, 3.2 Hz, 1H, 9*a*-H), 4.02 (t, J = 10.1 Hz, 1H, 9*b*-H), 4.10 – 4.18 (m, 1H, 4-H), 7.29 – 7.47 (m, 3H, *m*-Ph-H, *p*-Ph-H), 7.59 – 7.70 (m, 2H, *o*-Ph-H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 20.91 (+, C^3 - CH_3), 21.75 (-, C-8), 23.32 (+, C^6 - CH_3), 28.07 (-, C-9), 30.04 (-, C-7), 46.07 (-, C-5), 47.19 (+, C-9*a*), 50.59 (C_{quart} , C-3), 58.60 (C_{quart} , C-6), 62.98 (+, C-3*a*), 66.54 (+, C-4), 71.69 (C_{quart} , C-6*a*), 76.19 (+, C-9*b*), 123.40 (C_{quart} , Ph-Se), 128.22 (+, 2C, Ph), 129.02 (+, *o*-Ph), 137.03 (+, 2C, Ph), 174.67 (C_{quart} , C-2). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 408.1 (45) [M^{+}], 233.2 (36), 215.1 (42), 187.1 (100), 145.1 (47), 69.1 (51). – HRMS (EI, 70 eV): 408.0847 ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Se}$: ber. 408.0840 [M^{+} , ^{80}Se]).

**165α**

(3*R*,3*aS*,4*S*,6*S*,6*aR*,9*aR*,9*bR*)-3,6-Dimethyl-6,6a-Epoxy-4-Hydroxy-3-phenylselenanyl-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-2-on (165α):

Gleiche Prozedur wie (**165β**), Ausbeute 87 %.

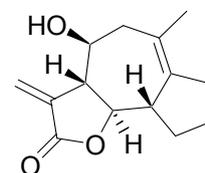
$R_f = 0.42$ (PE/EtOAc 2:1, Mostain). – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.38$ (s, 3H, CH_3), 1.49 – 1.61 (m, 2H), 1.66 (s, 3H, CH_3), 1.75 – 2.14 (m, 7H), 2.34 (dd, $J = 14.0, 2.0$ Hz, 1H, 9a-H), 2.45 – 2.64 (m, 1H, OH), 3.74 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H, 9b-H), 4.09 – 4.19 (m, 1H, 4-H), 7.28 – 7.47 (m, 3H, *m*-Ph-H, *p*-Ph-H), 7.65 (dd, $J = 7.1, 1.6$ Hz, 2H, *o*-Ph-H). – $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.91$ (+, $\text{C}^3\text{-CH}_3$), 21.75 (-, C-8), 23.32 (+, $\text{C}^6\text{-CH}_3$), 28.07 (-, C-9), 30.04 (-, C-7), 46.07 (-, C-5), 47.19 (+, C-9a), 50.59 (C_{quart} , C-3), 58.60 (C_{quart} , C-6), 62.98 (+, C-3a), 66.54 (+, C-4), 71.69 (C_{quart} , C-6a), 76.19 (+, C-9b), 123.40 (C_{quart} , Ph-Se), 128.22 (+, 2C, Ph), 129.02 (+, *o*-Ph), 137.03 (+, 2C, Ph), 174.67 (C_{quart} , C-2).

**166:**

250 mg **164** wird in 30 ml THF gelöst und mit 228 mg Tetrabutylammoniumfluorid (0.72 mmol, 1.5 Äquiv.) zugegeben. Es wurde 60 min bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand auf Kieselgel aufgenommen. Nach Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 3:1) erhielt man 170 mg **166** (0.42 mmol, 87 %) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.42$ (PE/EtOAc 2:1, Mostain). – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.19 - 1.43$ (m, 3H), 1.64 (s, 3H, $\text{C}^3\text{-CH}_3$), 1.66 – 1.77 (m, 3H), 1.77 (s, 3H, $\text{C}^6\text{-CH}_3$), 1.94 – 2.22 (m, 4H), 2.14

(dd, $J = 15.3, 4.2$ Hz, 1H, 7-H), 2.26 (dd, $J = 10.7, 7.3$ Hz, 1H, 7-H), 2.45 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, 5-H), 2.61 (dt, $J = 13.1, 4.0$ Hz, 1H, 10a-H), 3.90 – 4.02 (m, 1H, 10b-H), 4.52 (dt, $J = 7.2, 3.6$ Hz, 1H, 4-H), 7.28 – 7.35 (m, 2H, *m*-Ph-H), 7.38 – 7.45 (m, 1H, *p*-Ph-H), 7.60 – 7.67 (m, 2H, *o*-Ph-H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.45$ (+, CH_3), 23.48 (+, CH_3), 25.74 (-, C-9), 27.90 (-, C-8), 32.04 (-, C-10), 32.24 (-, C-7), 41.07 (-, C-5), 52.13 (C_{quart} , C-3), 52.47 (+, C-10a), 58.96 (+, C-3a), 71.15 (+, C-4), 79.43 (+, C-10b), 120.77 (C_{quart} , C-6), 124.94 (C_{quart} , Ph-CH), 129.11 (+, 2 C, *m*-Ph-CH), 129.92 (+, *p*-Ph-CH), 135.34 (C_{quart} , C-6a), 138.20 (+, 2 C, *o*-Ph-CH), 176.39 (C_{quart} , C-2).

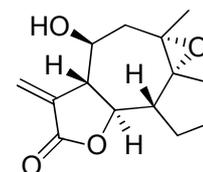


(3a*R*,4*S*,9a*S*,9b*R*)-(+)-4-Hydroxy-6-methyl-3-methylen-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-azuleno[4,5-b]furan-2-on (33):

Das Phenylselanylakton **79** (180 mg, 0.36 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in 8 ml THF (20 mL/mmol) gelöst und bei 0 °C mit Essigsäure (64 mg, 1.07, 3.0 Äquiv.) und Wasserstoffperoxid (280 mg, 30 %ig, 2.49 mmol, 7.0 Äquiv.) versetzt. Es wurde für 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend stoppte man die Reaktion durch Zugabe halbgesättigter 22 ml NaHCO_3 -Lösung (60 mL/mmol). Anschließend wurde 4 Mal mit EtOAc ausgeschüttelt, mit MgSO_4 getrocknet und filtriert. Nach Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 5:1) erhielt man **33** (86 mg, 0.37 mmol, 80 %) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.36$ (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – Schmp. = 142-144 °C. – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 83$. – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.40$ -1.55 (m, 1 H, 8-H), 1.69 (dddd, $J = 10.4, 8.2, 6.4, 6.4$ Hz, 1 H, 9-H), 1.72- 1.81 (m, 1 H, 8-H), 1.75 (bs, 3 H, CH_3), 2.11-2.23 (m, 2 H, 9-H, 7-H), 2.22 (dd, $J = 14.1, 2.8$ Hz, 1 H, 5-H), 2.31-2.41 (m, 1 H, 7-H), 2.50-2.60 (m, 1 H, 5-H), 2.66-2.75 (m, 1 H, 9a-H), 2.79 (ddt, $J = 10.1, 9.9, 3.1$ Hz, 1 H, 3a-H), 3.55 (t, $J = 10.2$ Hz, 1 H, 9b-H), 3.80 (ddd, $J = 10.4, 10.2, 2.5$ Hz, 1 H, 4-H), 4.80 (bs, 1 H, OH), 6.18-6.21 (m, 2 H, = CH_2). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.98$ (+, CH_3), 24.88 (-, C-8), 31.74 (-, C-9), 32.78 (-, C-7), 46.74 (-, C-5), 46.88 (+, C-9a), 57.12 (+, C-3a), 69.19 (+, C-4), 82.38 (+, C-9b), 122.28 (-, = CH_2), 123.28 (C_{quart} , C-6), 138.57 (C_{quart} , C-3), 139.73 (C_{quart} , C-6a), 170.32 (C_{quart} , C-2). – IR (KBr):

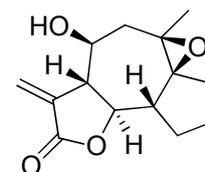
$\tilde{\nu} = 3497, 2957, 2857, 2360, 1749, 1430, 1394, 1337, 1271, 1157 \text{ cm}^{-1}$. – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 234.1 (20) [M^{+}], 216.1 (6) [ΔH_2O], 201.1 (4) [ΔCH_3], 190.0 (49) [ΔCO_2], 109.0 (100). – HRMS (EI, 70 eV): 234.1253 ($C_{14}H_{18}O_3$: ber. 234.1256 [M^{+}]).

**81 α**

(3*R*,3*aS*,4*S*,6*S*,6*aR*,9*aR*,9*bR*)-6,6*a*-Epoxy-4-Hydroxy-6-Methyl-3-Methylen-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-2-on (81 α**):**

Das Phenylselanylakton **165 α** (142 mg, 0.35 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in 10 ml THF gelöst und bei 0 °C mit Essigsäure (63 mg, 1.05, 3.0 Äquiv.) und Wasserstoffperoxid (277 mg, 30 %ig, 2.44 mmol, 7.0 Äquiv.) versetzt. Es wurde für 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend stoppte man die Reaktion durch Zugabe halbgesättigter 15 ml $NaHCO_3$ -Lösung (60 mL/mmol). Diese Mischung wurde vier Mal mit EtOAc ausgeschüttelt, mit $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Nach Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 3:1) erhielt man **81 α** (80 mg, 0.53 mmol, 92 %) als weißen Feststoff. Wenn man **81 α** in wenig DCM löst und bis zum Auftreten einer milchigen Trübung langsam mit *n*-Pentan versetzt, so erhält man nach wenigen Tagen bei + 5 °C Kristalle, die per Röntgenbeugung vermessen werden können.

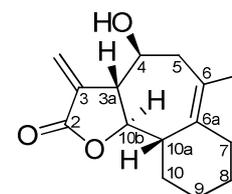
$R_f = 0.30$ (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – $[\alpha]_D^{20} = +112$. – 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.27$ (s, 3H, CH_3), 1.52 – 1.72 (m, 2H), 1.85 (ddd, $J = 11.4, 7.5, 2.7$ Hz, 1H), 2.07 – 2.19 (m, 4H), 2.19 – 2.28 (m, 1H), 2.31 (dd, $J = 14.9, 3.6$ Hz, 1H), 2.39 – 2.56 (m, 2H), 3.82 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H, 9*b*-H), 3.79 – 3.92 (m, 1H, 4-H), 6.13 (dd, $J = 3.3, 1.3$ Hz, 1H, = CH_2), 6.21 (dd, $J = 3.1, 1.3$ Hz, 1H, = CH_2). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 22.31$ (-, C-8), 23.63 (+, CH_3), 30.81 (-, C-9), 32.25 (-, C-7), 41.77 (-, C-5), 44.76 (+, C-9*a*), 54.33 (+, C-3*a*), 60.87 (C_{quart} , C-6), 67.68 (+, C-4), 72.65 (C_{quart} , C-6*a*), 80.52 (+, C-9*b*), 123.99 (-, = CH_2), 137.69 (C_{quart} , C-3), 171.03 (C_{quart} , C-2). – IR (pur): $\tilde{\nu} = 3437, 2999, 2959, 2936, 2931, 2876, 1738, 1659, 1145, 958, 471$. – MS (CI, NH_3): m/z (%) = 268.2 (100) [MNH_4^+], 250.2 (2) [ΔH_2O].

**81β**

(3*R*,3*aS*,4*S*,6*R*,6*aS*,9*aR*,9*bR*)-6,6*a*-Epoxy-4-Hydroxy-6-Methyl-3-Methylen-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-2-on (81β**):**

Gleiche Prozedur wie **81β**, Ausbeute 96 %.

$R_f = 0.30$ (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – $[\alpha]_D^{20} = +66$. – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.30$ (s, 3H, CH_3), 1.54 – 2.11 (m, 6H), 2.19 – 2.28 (m, 1H), 2.40 (dd, $J = 14.9, 3.2$ Hz, 1H), 2.45 – 2.59 (m, 1H), 2.68 – 2.83 (m, 1H), 3.76 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H, 9b-H), 3.87 (dtd, $J = 13.4, 8.9, 4.9$ Hz, 1H, 4-H), 6.04 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, $=\text{CH}_2$), 6.14 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, $=\text{CH}_2$). – $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.62$ (+, CH_3), 21.78 (-, C-8), 28.17 (-, C-9), 29.94 (-, C-7), 44.95 (-, C-5), 47.86 (+, C-9a), 54.13 (+, C-3a), 59.58 (C_{quart} , C-6), 67.84 (+, C-4), 71.89 (C_{quart} , C-6a), 77.63 (+, C-9b), 121.30 (-, $=\text{CH}_2$), 137.46 (C_{quart} , C-3), 168.78 (C_{quart} , C-2). – IR (pur): $\tilde{\nu} = 3492, 3461, 2967, 2950, 2870, 1747, 1661, 1276, 969, 512$. – MS (CI, NH_3): m/z (%) = 268.2 (100) [MNH_4^+], 250.2 (4) [MH^+].

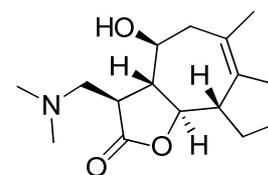


(3*aS*,4*S/R*,9*aS*,9*bR*)-Essigsäure-6-methyl-2-oxo-2,3,3*a*,4,5,7,8,9,9*a*,9*b*-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-4-yl ester (125**):**

Das Phenylselanylakton **166** (170 mg, 0.42 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in 10 ml THF gelöst und bei 0 °C mit Essigsäure (101 mg, 1.05, 4.0 Äquiv.) und Wasserstoffperoxid (428 mg, 30 %ig, 3.77 mmol, 9.0 Äquiv.) versetzt. Es wurde für 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend stoppte man die Reaktion durch Zugabe halbgesättigter 15 ml NaHCO_3 -Lösung (60 mL/mmol). Diese Mischung wurde vier Mal mit EtOAc ausgeschüttelt, mit MgSO_4 getrocknet

und filtriert. Nach Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 3:1) erhielt man **125** (80 mg, 0.32 mmol, 77 %) als weißen Feststoff. Wenn man **125** in wenig DCM löst und bis zum Auftreten einer milchigen Trübung langsam mit *n*-Pentan versetzt, so erhält man nach wenigen Tagen bei + 5 °C Kristalle, die per Röntgenbeugung vermessen werden können.

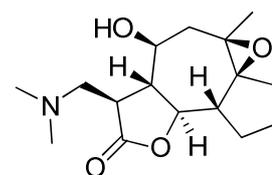
$R_f = 0.55$ (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – $[\alpha]_D^{20} = + 118.0$ ($c = 1.00$, CHCl_3). – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.17$ -1.52 (m, 3H, 8-C, 10-C, 9-C), 1.64 (t, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.78 (s, 3H, CH_3), 1.74-1.87 (m, 2H, 9-H, 10-H), 2.04 (dd, $J = 2.5, 15.7$ Hz, 1H, 7-H), 2.10-2.19 (m, 3a-H), 2.24 (t, $J = 10.8$, 1H, 10a-H), 2.39 (m, 1H, OH), 2.59-2.72 (m, 2H, 5-H, 7-H), 2.91 (tdd, $J = 3.4, 8.0, 9.9$ Hz, 1H, 3a-H), 4.04-4.11 (m, Hz, 1H, 4-H) 4.12 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H, 10b-H), 5.91 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{H}_2$), 6.17 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{H}_2$). – $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.90$ (+, CH_3), 26.45 (-, C-9), 28.70 (-, C-8), 32.69 (-, C-10), 33.29 (-, C-7), 40.81 (-, C-5), 49.93 (+, C-10a), 53.52 (+, C-3a), 74.19 (+, C-4), 80.45 (+, C-10b), 120.34 (C_{quart} , C-6), 121.11 (-, $=\text{CH}_2$), 135.39 (C_{quart} , C-6a), 139.45 (C_{quart} , C-3), 170.42 (C_{quart} , C-2). – IR (pur): $\tilde{\nu} = 3465, 2924, 2849, 1738, 1267, 1170, 1140, 1051, 992, 952, 818, 550 \text{ cm}^{-1}$. – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 248.1 (100) [M^+], 230 (55), 177.1 (34), 133.1 (34), 123.1 (55), 109.1 (72), 108.1 (43), 93.1 (36), 91.1 (49), 81.1 (74), 79.1 (60), 77.1 (31), 69.1 (61), 67.1 (55), 55.1 (34), 41.1 (84), 39.1 (37). – HRMS (EI, 70 eV): 248.1412 [M^+], ($\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$: ber. 248.1412 [M^+]).



(3R,3aR,4S,9aS,9bR)-3-((dimethylamino)methyl)-4-hydroxy-6-methyl-3,3a,4,5,7,8,9,9a-octahydroazuleno[4,5-b]furan-2(9b)-on (53):

22 mg (0.09 mmol) **33** wurden in 3 ml Ethanol gelöst und bei 0 °C mit 14 mg 40 %iger wässriger Dimethylaminlösung versetzt (0,11 mmol, 1.2 Äquiv.). Es wurde 1 h gerührt und die Lösung auf eine Kieselgelsäule (PE/EtOAc 1:1) aufgetragen, die nach einigen Minuten mit DCM:Methanol = 95:5 eluiert wurde. Man erhielt 26 mg **53** als weißen Feststoff (quant., 0.09 mmol).

$R_f = 0.50$ (EtOAc, Mostain). – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.35 - 1.48$ (m, 1H), 1.68 (s, 3H, CH_3), 1.54 – 1.76 (m, 2H), 1.94 (dt, $J = 11.4, 9.7$ Hz, 1H), 2.26 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.00 – 2.39 (m, 5H), 2.41 – 2.51 (m, 1H), 2.53 – 2.71 (m, 2H), 2.78 (dd, $J = 12.6, 2.2$ Hz, 1H), 3.41 (td, $J = 9.7, 2.8$ Hz, 1H, 4-H), 3.57 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H, 9b-H). – $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.56$ (+, CH_3), 24.96 (-, C-8), 31.86 (-, C-9), 32.37 (-, C-7), 44.23 (-, C-5), 44.56 (+, 2C, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 45.82 (+, C-9a), 46.17 (+, C-3), 58.95 (-, NCH_2), 62.37 (+, C-3a), 68.10 (+, C-4), 82.51 (+, C-9b), 125.35 (C_{quart} , C-6), 138.75 (C_{quart} , C-6a), 175.29 (C_{quart} , C-2). – IR (pur): $\tilde{\nu} = 3095, 2990, 2934, 2860, 2830, 1763, 1463, 1189, 1073, 1019, 982, 798$. – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 279.2 (3) [M^+], 170.1 (22), 58.1 (100) [NC_3H_8^+], 44.1 (14), 40.0 (13). – HRMS (EI, 70 eV): 279.1832 [M^+], ($\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_3$: ber. 279.1834 [M^+]).

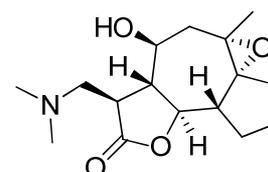


(3R,3aS,4S,6R,6aS,9aR,9bR)-3-((dimethylamino)methyl)-6,6a-Epoxy-4-Hydroxy-6-Methyl-decahydroazuleno[4,5-b]furan-2-on (96β):

20 mg (0,08 mmol) **81β** wurden in 3 ml Ethanol gelöst und bei 0 °C mit 13 mg 40 %iger wässriger Dimethylaminlösung versetzt (0,12 mmol, 1.5 Äquiv.). Es wurde 1 h gerührt und die Lösung auf eine Kieselgelsäule (PE/EtOAc 1:1) aufgetragen, die nach einigen Minuten mit DCM:Methanol = 95:5 eluiert wurde. Man erhielt 23 mg **96β** als weißen Feststoff (quant., 0,08 mmol). Wenn man **96β** in einer DCM/*n*-Pentan = 1:4 Mischung löst (es tritt dabei keine Trübung auf), so erhält man nach wenigen Tagen bei + 5 °C Kristalle, die per Röntgenbeugung vermessen werden können.

$R_f = 0.50$ (EtOAc, Mostain). – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 71$. – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.32$ (s, 3H, CH_3), 2.49 – 1.07 (m, 8H), 2.09 – 2.17 (m, 1H), 2.26 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.32 (dd, $J = 13.9, 2.0$ Hz, 1H), 2.51 – 2.40 (m, 1H), 2.63 (td, $J = 11.4, 2.2$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 12.8, 2.2$ Hz, 1H), 3.61 (ddd, $J = 11.3, 9.1, 1.9$ Hz, 1H, 4-H), 3.75 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H, 9b-H). – $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.49$ (+, CH_3), 22.90 (-, C-8), 28.76 (-, C-9), 30.83 (-, C-7), 44.40 (+, 2C, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 46.32 (+, C-9a), 47.29 (-, C-5), 47.38 (+, C-3), 58.93 (-, NCH_2), 59.16 (C_{quart} , C-6),

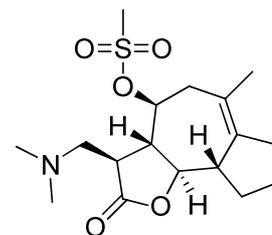
61.49 (+, C-3a), 67.70 (+, C-4), 72.87 (C_{quart}, C-6a), 78.29 (+, C-9b), 174.72 (C_{quart}, C-2). – IR (pur): $\tilde{\nu}$ = 3064, 3001, 2969, 2930, 2874, 2844, 2790, 2726, 2554, 1761, 1465, 1130, 989, 847, 413. – MS (EI, 70eV): m/z (%) = 295.2 (2) [M⁺], 170.1 (3), 142.1 (1), 84.1 (1), 59.2 (4), 58.1 (100) [NC₃H₈⁺]. – HRMS (EI, 70 eV): 295.1778 (C₁₆H₂₅NO₄: ber. 295.1784 [M⁺]).



(3R,3aS,4S,6S,6aR,9aR,9bR)-3-((dimethylamino)methyl)-6,6a-Epoxy-4-Hydroxy-6-Methyl-decahydroazuleno[4,5-b]furan-2-on (96β):

Gleiche Prozedur wie **96β**. Kristalle wurden nicht gewonnen. Ausbeute 97 %.

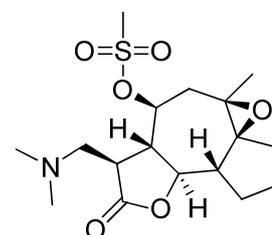
R_f = 0.50 (EtOAc, Mostain). – $[\alpha]_D^{20}$ = + 89. – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (s, 3H, CH₃), 1.45 – 1.73 (m, 3H), 1.79 – 1.89 (m, 1H), 1.96 (dd, J = 15.3, 10.4 Hz, 1H), 2.03 – 2.18 (m, 3H), 2.25 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.28 – 2.44 (m, 2H), 2.56 (td, J = 11.2, 2.0 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 12.8, 2.0 Hz, 1H), 3.58 (td, J = 10.0, 3.3 Hz, 1H, 4-H), 3.91 (t, J = 10.1 Hz, 1H, 9b-H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 22.62 (-, C-8), 23.57 (+, CH₃), 31.20 (-, C-9), 32.03 (-, C-7), 42.83 (-, C-5), 44.60 (+, 2C, N(CH₃)₂), 45.61 (+, C-9a), 45.94 (+, C-3), 59.02 (-, NCH₂), 60.35 (+, C-3a), 60.87 (C_{quart}, C-6), 66.46 (+, C-4), 72.19 (C_{quart}, C-6a), 80.55 (+, C-9b), 175.63 (C_{quart}, C-2). – IR (pur): $\tilde{\nu}$ = 3084, 2950, 2923, 2870, 2803, 2783, 2360, 1763, 1464, 1202, 990, 664.



(3R,3aS,4S,9aS,9bR)-3-((dimethylamino)methyl)-6-methyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydroazuleno[4,5-b]furan-4-yl Methansulfonat (94):

In 5 ml DCM werden 41 mg (0.14 mmol) **93** und 25 mg Triethylamin (25 mg, 0.25 mmol, 1.7 Äquiv.) Triethylamin gelöst und auf 0 °C gekühlt. Diese Mischung wird mit 20 mg (0.18 mmol, 1.2 Äquiv.) Mesylchlorid versetzt und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung eingengt und über Flash Kieselgel chromatographiert (DCM/CHCl₃ 9:1). Man erhielt dadurch 52 mg (quant., 0.14 mmol) **94** als weißen Feststoff.

$R_f = 0.45$ (EtOAc, Mostain). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.37 - 1.48$ (m, 1H), 1.55 – 1.64 (m, 2H), 1.66 – 1.78 (m, 1H), 1.72 (s, 3H, CH₃), 2.06 – 2.25 (m, 2H), 2.21 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.28 – 2.33 (m, 1H), 2.47 (dd, $J = 14.3, 2.7$ Hz, 1H), 2.56 – 2.79 (m, 6H), 3.04 (s, 3H, SO₂CH₃), 3.57 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H, 9b-H), 4.56 (td, $J = 10.6, 2.6$ Hz, 1H, 4-H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.95$ (+, CH₃), 24.76 (-, C-8), 32.15 (-, C-9), 33.00 (-, C-7), 38.68 (+, CH₃, SO₂CH₃), 42.98 (-, C-5), 46.74 (+, 2C, N(CH₃)₂), 46.93 (+, C-9a), 47.12 (+, C-3), 52.04 (+, C-3a), 56.36 (-, NCH₂), 79.19 (+, C-4), 81.86 (+, C-9b), 122.61 (C_{quart}, C-6), 140.54 (C_{quart}, C-6a), 176.57 (C_{quart}, C-2).

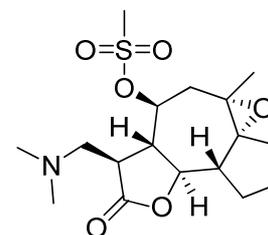


(3R,3aS,4S,6R,6aS,9aS,9bR)-3-((dimethylamino)methyl)-6,6a-Epoxy-6-methyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydroazuleno[4,5-b]furan-4-yl Methansulfonat (96β):

In 5 ml DCM werden 41 mg (0.14 mmol) **96β** und 25 mg Triethylamin (25 mg, 0.25 mmol, 1.7 Äquiv.) Triethylamin gelöst und auf 0 °C gekühlt. Diese Mischung wird mit 20 mg

(0.18 mmol, 1.2 Äquiv.) Mesylchlorid versetzt und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung eingengt und über Flash Kieselgel chromatographiert (DCM/CHCl₃ 9:1). Man erhielt dadurch 52 mg (quant., 0.14 mmol) **98β** als weißen Feststoff.

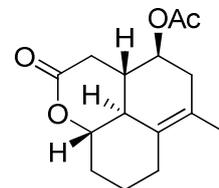
$R_f = 0.45$ (EtOAc, Mostain). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.44$ (s, 3H, CH₃), 1.56 – 1.94 (m, 6H), 2.18 – 2.29 (m, 1H), 2.25 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.57 – 2.90 (m, 5H), 3.11 (s, 3H, SO₂CH₃), 3.80 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H, 9b-H), 4.74 (ddd, $J = 11.7, 9.8, 1.8$ Hz, 1H, 4-H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.61$ (+, CH₃), 22.97 (-, C-8), 29.07 (-, C-9), 31.23 (-, C-7), 38.99 (+, CH₃, SO₂CH₃), 46.21 (-, C-5), 46.69 (+, 2C, N(CH₃)₂), 47.23 (+, C-9a), 47.96 (+, C-3), 51.57 (+, C-3a), 56.19 (-, NCH₂), 58.37 (C_{quart}, C-6), 72.77 (C_{quart}, C-6a), 77.46 (+, C-4), 78.12 (+, C-9b), 176.00 (C_{quart}, C-2). – MS (EI, 70eV): m/z (%) = 273.2 (1) [M⁺], 79.1 (2), 59.2 (3), 58.1 (100) [NC₃H₈⁺]. – HRMS (EI, 70 eV): 373.1551 [M⁺] (C₁₇H₂₇NO₆S: ber. 373.1559 [M⁺]).



(3R,3aS,4S,6R,6aS,9aS,9bR)-3-((dimethylamino)methyl)-6,6a-Epoxy-6-methyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydroazuleno[4,5-b]furan-4-yl Methansulfonat (98α):

Gleiche Prozedur wie **98β**. Ausbeute ebenfalls quant.

$R_f = 0.45$ (EtOAc, Mostain). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.36$ (s, 3H, CH₃), 1.50 – 1.79 (m, 3H), 1.92 (ddd, $J = 16.3, 8.1, 4.0$ Hz, 1H), 2.11 – 2.26 (m, 2H), 2.34 (ddd, $J = 11.8, 10.2, 6.5$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J = 14.8, 3.4$ Hz, 1H), 2.57 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.76 – 3.01 (m, 3H), 3.16 (s, 3H, SO₂CH₃), 3.22 – 3.36 (m, 2H), 4.00 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H, 9b-H), 4.80 (td, $J = 10.4, 3.3$ Hz, 1H, 4-H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.08$ (-, C-8), 23.52 (+, CH₃), 30.95 (-, C-9), 32.45 (-, C-7), 39.40 (+, CH₃, SO₂CH₃), 40.74 (-, C-5), 45.04 (+, C-9a), 45.74 (+, 2C, N(CH₃)₂), 46.17 (+, C-3), 49.42 (+, C-3a), 55.64 (-, NCH₂), 60.72 (C_{quart}, C-6), 72.76 (C_{quart}, C-6a), 79.14 (+, C-4), 80.13 (+, C-9b), 175.39 (C_{quart}, C-2).

Allgemeine Vorschrift zur Umlagerung zu trizyklischen δ -Valerolaktonen am Beispiel:**(3a*S*,4*S*,9a*S*,9b*S*)-6-methyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydrobenzo[de]chromen-4-yl Acetat (4*S*-133)**

In 4 ml trockenem DCM werden 100 mg (0.38 mmol) des Guaianolidmodellsubstrats 4*S*-**68** gelöst und mit 62 mg (0.10 mmol, 0.25 Äquiv.) Bismut(III)triflat versetzt. Die Lösung wird für 48 h bei Raumtemperatur gerührt und verfärbt sich dabei nach violett. Anschließend wird der Reaktionsansatz bei verminderten Druck eingeeengt und über Kieselgel (PE/EtOAc 3:1) aufgereinigt. Man erhielt 80 mg (80 %, 0.30 mmol) 4*S*-**133** als weißen Feststoff. Wenn man das Produkt in wenig DCM löst und bis zum Auftreten einer milchigen Trübung langsam mit *n*-Pentan versetzt, so erhält man nach wenigen Tagen bei + 5 °C Kristalle, die per Röntgenbeugung vermessen werden können.

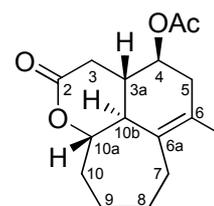
(R_f = 0.43 (PE/EtOAc 2:1, Mostain). – $[\alpha]_D^{20}$ = + 227. – $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.22-1.40 (m, 1H, 8-H), 1.53 (ddd, J = 3.7, 12.7, 16.0 Hz, 1H, 9-H), 1.64 (s, 3H, CH_3), 1.69 (t, J = 13.6 Hz, 1H, 7-H), 1.83-1.89 (m, 1H, 8-H), 1.96-2.02 (m, 1H, 9b-H), 2.02-2.05 (m, 1H, 3a-H), 2.05 (s, 3H, CH_3), 2.07-2.12 (m, 1H, 5-H), 2.11-2.17 (m, 1H, 9-H), 2.30 (dd, J = 11.8, 18.3 Hz, 1H, 3-H), 2.41 (dd, J = 5.6, 16.7 Hz, 1H, 5-H), 2.66 (d, J = 14.9, 1H, 7-H), 2.90 (dd, J = 5.1, 18.3 Hz, 1H, 3-H), 3.91 (ddd, J = 4.3, 10.0, 11.5 Hz, 1H, 9a-H), 4.71 (dt, J = 5.8, 10.2, 10.4 Hz, 1H, 4-H). – $^{13}\text{C NMR}$ (150.95 MHz, CDCl_3): δ = 18.87 (+, CH_3), 21.02 (+, COOCH_3), 22.73 (-, C-8), 27.06 (-, C-7), 31.73 (-, C-9), 34.51 (-, C-3), 37.39 (-, C-5), 38.97 (+, C-3a), 45.49 (+, C-9b), 72.10 (+, C-4), 83.77 (+, C-9a), 125.49 (C_{quart} , C-6), 126.12 (C_{quart} , C-6a), 169.95 (C_{quart} , C-2), 170.70 (C_{quart} , $\text{CH}_3\text{COOC-4}$). – IR (pur): $\tilde{\nu}$ = 2970, 2922, 2862, 1723, 1452, 1363, 1240, 1033 cm^{-1} . – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 205.1 (15) [M^+ $\Delta\text{H}_3\text{CO}$], 204.1 (100) [ΔHAc], 162.1 (66), 132.1 (77), 118.1 (74). – HRMS (LSIMS. Glycerin): 265.1435 [MH^+] ($\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_4$: ber. 265.1440 [MH^+])



(3aS,4R,9aS,9bS)-6-methyl-2-oxo-2,3,3a,3a1,4,5,7,8,9,9a-decahydrobenzo[de]chromen-4-yl Acetat (4R-133):

50 mg Ansatz: Ausbeute 78 % (39 mg, 0.29 mmol).

$R_f = 0.32$ (PE/EtOAc 2:1, Mostain). - $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20$ -1.37 (m, 1H, 8-H), 1.50-1.61 (m, Hz, 1H, 9-H), 1.63 (s, 3H, CH_3), 1.68-1.83 (m, 1H, 7-H), 1.83-1.94 (m, 1H, 8-H), 1.95-2.10 (m, 2H, 9b-H, 2a-H), 2.04 (s, 3H, CH_3), 2.10-2.16 (m, 1H, 5-H), 2.16-2.21 (m, 1H, 9-H), 2.40 (dd, $J = 3.2, 18.9$ Hz, 1H, 5-H), 2.46 (dd, $J = 11.9, 18.3$ Hz, 1H, 3-H), 2.62-2.74 (m, 1H, 7-H), 2.67 (dd, $J = 5.4, 18.3$ Hz, 1H, 3-H), 3.91 (ddd, $J = 4.3, 10.0, 11.5$ Hz, 1H, 9a-H), 4.97 (dt, $J = 1.7, 4.0$ Hz, 1H, 4-H). - $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.92$ (+, CH_3), 21.12 (+, COOCH_3), 22.84 (-, C-8), 27.06 (-, C-7), 31.78 (-, C-9), 33.63 (-, C-3), 36.84 (-, C-5), 36.99 (+, C-3a), 40.47 (+, C-9b), 67.85 (+, C-4), 84.08 (+, C-9a), 124.32 (C_{quart} , C-6), 126.08 (C_{quart} , C-6a), 170.25 (C_{quart} , C-2), 170.94 (C_{quart} , $\text{CH}_3\text{COOC-4}$).

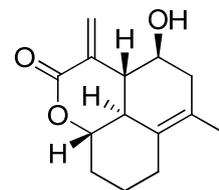


(3aS,4S,10aS,10bS)-6-methyl-2-oxo-3,3a,4,5,7,8,9,10,10a,10b-decahydro-2H-cyclohepta[ij]isochromen-4-yl Acetat (149):

Violettfrarbung stellte sich erst nach 24 h ein. Ausbeute 57 %.

Wenn man das Produkt in wenig DCM löst und bis zum Auftreten einer milchigen Trübung langsam mit *n*-Pentan versetzt, so erhält man nach wenigen Tagen bei + 5 °C Kristalle, die per Röntgenbeugung vermessen werden können.

$R_f = 0.40$ (PE/EtOAc 2:1, Mostain). – $[\alpha]_D^{20} = +184$ ($c = 1.00$, CHCl_3). – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.35\text{--}1.55$ (m, 2H, 8-H, 9-H), 1.63 (s, 3H, CH_3), 1.75–2.04 (m, 4H, 10-H, 7-H, 8-H, 9-H), 2.05 (s, 3H, CH_3), 1.07–2.32 (m, 5H, 10b-H, 3a-H, 5-H, 10-H, 3-H), 2.35–2.47 (m, 2H, 5-H, 7-H), 2.83 (dd, $J = 3.5, 17.1$ Hz, 1H, 3-H), 4.15 (ddd, $J = 2.5, 10.7, 10.5$ Hz, 1H, 10a-H), 4.70 (dt, $J = 5.8, 10.0, 9.9$ Hz, 1H, 4-H). – $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.66$ (+, CH_3), 21.04 (+, COOCH_3), 24.44 (-, C-9), 24.44 (-, C-8), 29.60 (-, C-7), 33.58 (-, C-10), 36.40 (-, C-3), 37.76 (-, C-5), 39.34 (+, C-3a), 47.95 (+, C-10b), 72.21 (+, C-4), 86.29 (+, C-10a), 127.43 (C_{quart} , C-6), 127.59 (C_{quart} , C-6a), 170.15 (C_{quart} , C-2), 170.69 (C_{quart} , $\text{CH}_3\text{COOC-4}$). – IR (pur): $\tilde{\nu} = 2926, 2858, 1725, 1448, 1367, 1326, 1234, 1203, 1134, 1013, 972, 908, 823, 801, 766, 691, 659, 613, 573, 520, 498$ cm^{-1} . – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 218.1 (45), 120.1 (33), 119.1 (57), 105.1 (81), 91.1 (42), 42.1 (100). – HRMS MS (EI, 70 eV): 279.1597 [M^+] ($\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_4$: ber. 279.1596 [M^+]).



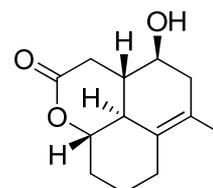
(3aR,4S,9aS,10bS)-4-hydroxy-6-methyl-3-methylen-3,3a,4,5,7,8,9,9a-octahydrobenzo[de]chromen-2(10bH)-on (145):

Ausbeute 55 %.

Wenn man das Produkt in wenig DCM löst und bis zum Auftreten einer milchigen Trübung langsam mit *n*-Pentan versetzt, so erhält man nach wenigen Tagen bei + 5 °C Kristalle, die per Röntgenbeugung vermessen werden können.

$R_f = 0.46$ (PE/EtOAc 1:1, Mostain). $[\alpha]_D^{20} = +333$ $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3) 1.20–1.36 (1 H, m, 8-H), 1.49 (1H, ddd, J 3.6, 12.7 and 15.9, 9-H), 1.64 (3 H, s, CH_3), 1.68 (1 H, bs, OH), 1.78–1.88 (1 H, m, 7-H), 1.90–2.09 (2 H, m, 8-H 9b-H), 2.11–2.24 (2 H, m, 9-H and 5-H), 2.33–2.46 (2 H, m, 5-H and 3a-H), 2.65 (1 H, d, J 14.7, 7-H), 3.96–4.05 (1 H, m, 4-H), 3.91 (1 H, ddd, J 4.3, 10.0 and 11.5, 9a-H), 6.38 (1 H, m, =C-H) and 6.49 (1 H, m, =C-H). – $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz; CDCl_3) 18.79 (+, CH_3), 22.68 (-, C-8), 27.13 (-, C-7), 32.10 (-, C-9), 42.19 (-, C-5), 46.13 (+, C-3a), 46.54 (+, C-9b), 68.03 (+, C-4), 83.46 (+, C-9a), 125.92 (C_q , C-6),

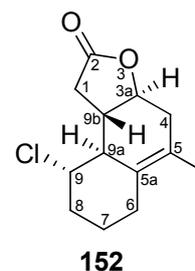
126.09 (Cq, C-6a), 127.46 (-, =CH₂), 137.40 (Cq, C-3) and 165.94 (Cq, C-2); IR (pur): $\tilde{\nu}$ = 3407, 2912, 2864, 2833, 1692, 1612, 1447, 1372, 1275, 1241, 1189, 1147, 1026, 973, 814, 653, 599, 571, 362, 445; *m/z* (EI) 234.1253 (M⁺. C₁₄H₁₈O₃ requires 234.1256), MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 234.1 (100) [M⁺], 216.1 (61) [Δ H₂O], 201.1 (4) [Δ CH₃], 190.1 (76) [Δ CO₂], 134.1 (59).



(3aS,4S,9aS,9bS)-4-hydroxy-6-methyl-3,3a,4,5,7,8,9,9a-octahydrobenzo[de]chromen-2(9bH)-on (151):

Es wurden 90 mg 4S-**133** in 6 ml THF/H₂O 1:1 gelöst und mit 8 mg (0.34 mmol, 1.0 Äquiv.) LiOH versetzt. Nach 3 h Rühren neutralisierte man die Lösung mit 0.1M HCl, gab bis zur Sättigung Kochsalz hinzu und extrahierte 5 Mal (ist notwendig) mit DCM. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet, einrotiert und über Kieselgel (PE/EtOAc 1:1) aufgereinigt. Man erhielt 62 mg (80 %, 0.28 mmol) 4S-**151** als weißen Feststoff. Bei Verwendung von 0.55 Äquiv. K₂CO₃ in MeOH, erhält man zudem **150** als Nebenprodukt.

R_f = 0.18 (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – $[\alpha]_D^{20}$ = + 77. – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.16-1.33 (m, 1H, 8-H), 1.50 (ddd, J = 3.6, 12.6, 15.7 Hz, 1H, 9-H), 1.64 (s, 3H, CH₃), 1.66 (bs, 1H, OH), 1.75-1.96 (m, 3H, 7-H, 8-H, 9b-H), 2.04-2.18 (m, 3H, 9-H, 5-H, 3a-H), 2.25-2.36 (m, 1H, 3-H), 2.34 (dd, J = 11.8, 18.4 Hz, 1H, 5-H), 2.66 (d, J = 14.8, 1H, 7-H), 3.10 (dd, J = 5.2, 18.4 Hz, 1H, 3-H), 3.54 (dt, J = 5.9, 9.9, 9.8 Hz, 1H, 4-H), 3.91 (ddd, J = 4.3, 10.0, 11.5 Hz, 1H, 9a-H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 18.93 (+, CH₃), 22.78 (-, C-8), 27.12 (-, C-7), 31.81 (-, C-9), 34.80 (-, C-3), 41.41 (-, C-5), 41.94 (+, C-3a), 45.76 (+, C-9b), 70.07 (+, C-4), 83.90 (+, C-9a), 126.14 (C_{quart}, C-6), 126.31 (C_{quart}, C-6a), 170.67 (C_{quart}, C-2). – IR (pur): $\tilde{\nu}$ = 3464, 2959, 2933, 2890, 2866, 1707, 1446, 1370, 1281, 1238, 1112, 1070, 1024, 950, 821, 682, 643, 612, 420 cm⁻¹. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 205.1 (100), 204.1 (26) [Δ H₂O], 176.1 (30), 162.1 (46), 147.1 (41), 145.1 (44), 136.1 (29) 134.1 (41), 123.1 (39), 121.1 (36), 119.1 (39), 118.1 (28). – HRMS MS (EI, 70 eV): 222.1253 [M⁺] (C₁₃H₁₈O₃: ber. 222.1256 [M⁺]).

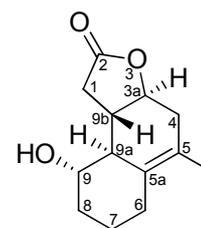


(3a*S*,9*S*,9a*S*,9b*S*)-9-chloro-5-methyl-1,3a,4,7,8,9,9a,9b-octahydronaphtho[2,1-b]furan-2(6H)-on (152):

In 4 ml trockenem DCM werden unter Stickstoffatmosphäre 100 mg (0.45 mmol) des Guaianolidmodellsubstrats 4*S*-**69** gelöst und mit 22 mg (0.13 mmol, 0.3 Äquiv.) Eisen(III)chlorid versetzt. Die Lösung wird für 48 h bei Raumtemperatur gerührt und verfärbt sich dabei nach violett. Anschließend wird der Reaktionsansatz eingengt und über Kieselgel (PE/EtOAc 4:1) aufgereinigt. Man erhielt 27 mg (25 %, 0.11 mmol) **152** als weißen Feststoff. Wenn man das Produkt in wenig DCM löst und bis zum Auftreten einer milchigen Trübung langsam mit *n*-Pentan versetzt, so erhält man nach wenigen Tagen bei + 5 °C Kristalle, die per Röntgenbeugung vermessen werden können.

Als Nebenprodukt erhielt man zudem **151** (22 mg, 0.10 mmol, 22 %, Analytik s. oben) und **150** (11 mg, 0.05 mg, 11 %).

$R_f = 0.41$ (PE/EtOAc 3:1, Mostain). – $[\alpha]_D^{20} = + 37$. – $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.23$ (td, $J = 3.6, 13.8$ Hz, 1H, 7-H), 1.60 (t, $J = 14.0$ Hz, 1H, 6-H), 1.69 (s, 3H, CH_3), 1.72-1.82 (m, 2H, 7-H, 8-H), 1.94 (dddd, $J = 6.8, 9.7, 11.0, 12.8$ Hz, 1H, 9b-H), 2.20-2.35 (m, 3H, 4-H, 9a-H, 8-H), 2.38-2.46 (m, 1H, 4-H), 2.45 (dd, $J = 12.8, J = 17.2$, 1H, 1-H), 2.70 (m, 1H, 6-H), 3.04 (dd, $J = 6.8, 17.1$ Hz, 1H, 1-H), 3.54 (ddd, $J = 4.3, 10.4, 11.6$ Hz, 1H, 9-H), 4.00 (dt, $J = 5.2, 10.6$ Hz, 1H, 3a-H). – $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.191$ (+, CH_3), 25.539 (-, C-7), 28.645 (-, C-6), 36.917 (-, C-4), 37.652 (-, C-1), 37.776 (-, C-8), 47.133 (+, C-9b), 51.890 (+, C-9a), 66.158 (+, C-9), 79.853 (+, C-3a), 125.297 (C_{quart} , C-5), 130.779 (C_{quart} , C-5a), 176.832 (C_{quart} , C-2). – IR (pur): $\tilde{\nu} = 2919, 2851, 1764, 1441, 1420, 1390, 1270, 1225, 1194, 1120, 1059, 1025, 989, 945, 914, 852, 803, 770, 709, 669, 567, 433$ cm^{-1} . – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 240.1 (42) [M^+], 225.1 (8) [ΔCH_3], 205.1 (100) [ΔCl], 105.1 (57), 91.1 (80), 79.1 (59), 77.0 (58), 41.1 (65). – HRMS (EI, 70 eV): 240.09116 [M^+] ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClO}_2$: ber. 240.0917 [M^+]).

**150**

(3aS,9S,9aS,9bS)-9-hydroxy-5-methyl-1,3a,4,7,8,9,9a,9b-octahydronaphtho[2,1-b]furan-2(6H)-on (150)

$R_f = 0.20$ (PE/EtOAc 3:1, Mostain). – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.18 - 1.63$ (m, 5H, u.a. OH), 1.71 (s, 3H, CH_3), 1.78 (dt, $J = 13.1, 3.5$ Hz, 1H), 1.93 - 2.04 (m, 3H), 2.28 - 2.49 (m, 3H), 2.69 (dq, $J = 14.3, 2.5, 1.7$ Hz, 1H, 6-H), 2.90 (dd, $J = 17.4, 5.9$ Hz, 1H, 1-H), 3.20 - 3.32 (m, 1H, 9-H), 4.03 (td, $J = 2710.5, 5.4$ Hz, 1H, 3a-H). – $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.05$ (+, CH_3), 22.40 (-, C-7), 36 (-, C-6), 34.94 (-, C-4), 35.92 (-, C-1), 36.16 (-, C-8), 45.57 (+, C-9b), 49.79 (+, C-9a), 76.20 (+, C-9), 79.41 (+, C-3a), 122.99 (C_{quart} , C-5), 129.67 (C_{quart} , C-5a), 176.74 (C_{quart} , C-2). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 205.1 (100), 204.1 (26) [$\Delta\text{H}_2\text{O}$], 176.1 (30), 162.1 (46), 147.1 (41), 145.1 (44), 136.1 (29), 134.1 (41), 123.1 (39), 121.1 (36), 119.1 (39), 118.1 (28).

D. Spektrenanhang

^1H -Spektren

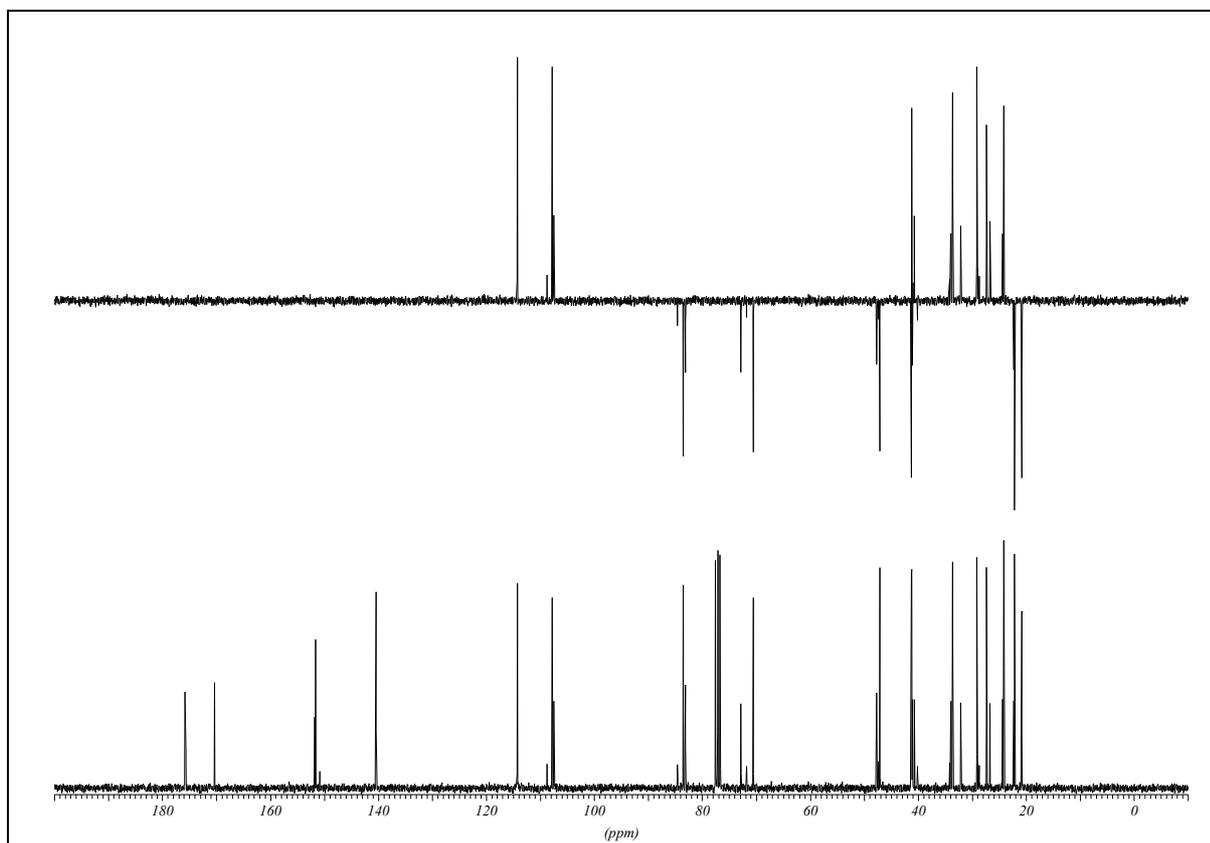
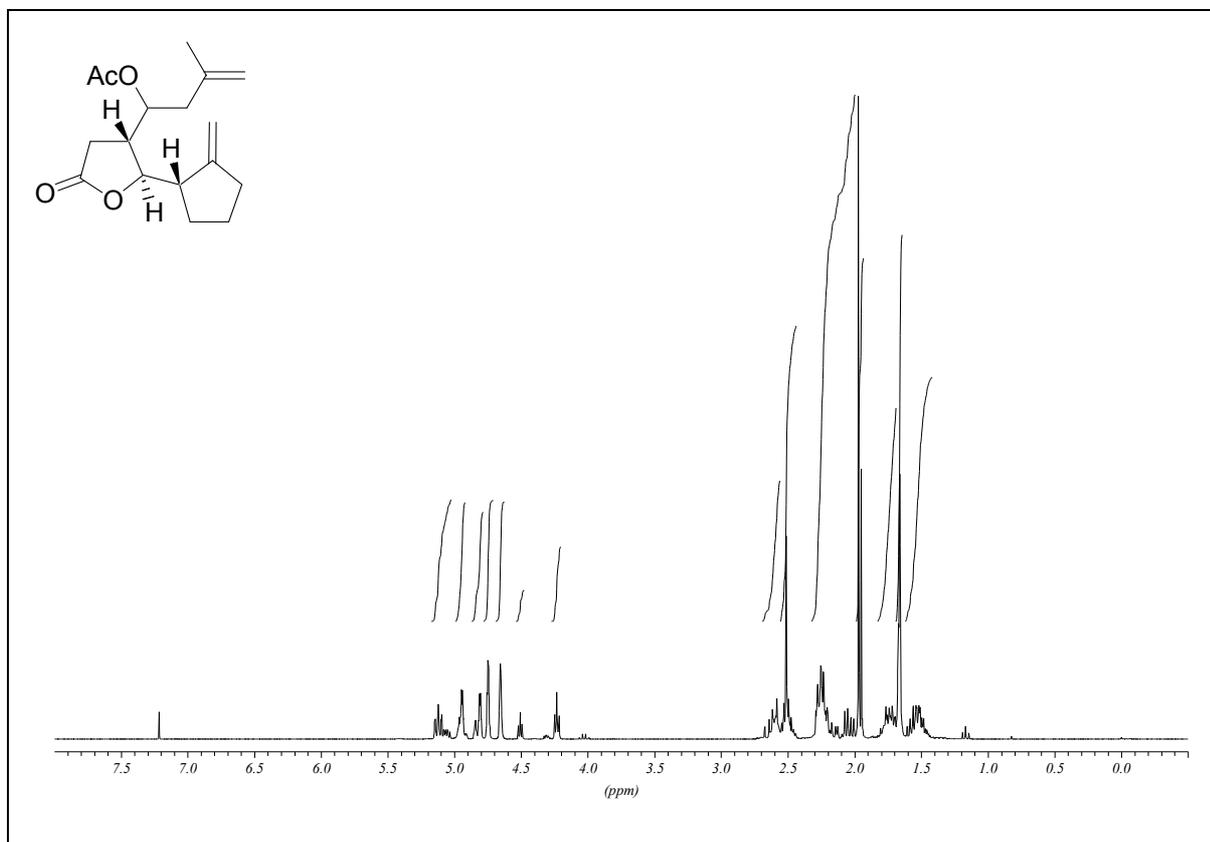
obere Abbildung

^{13}C -Spektren (DEPT 135 integriert)

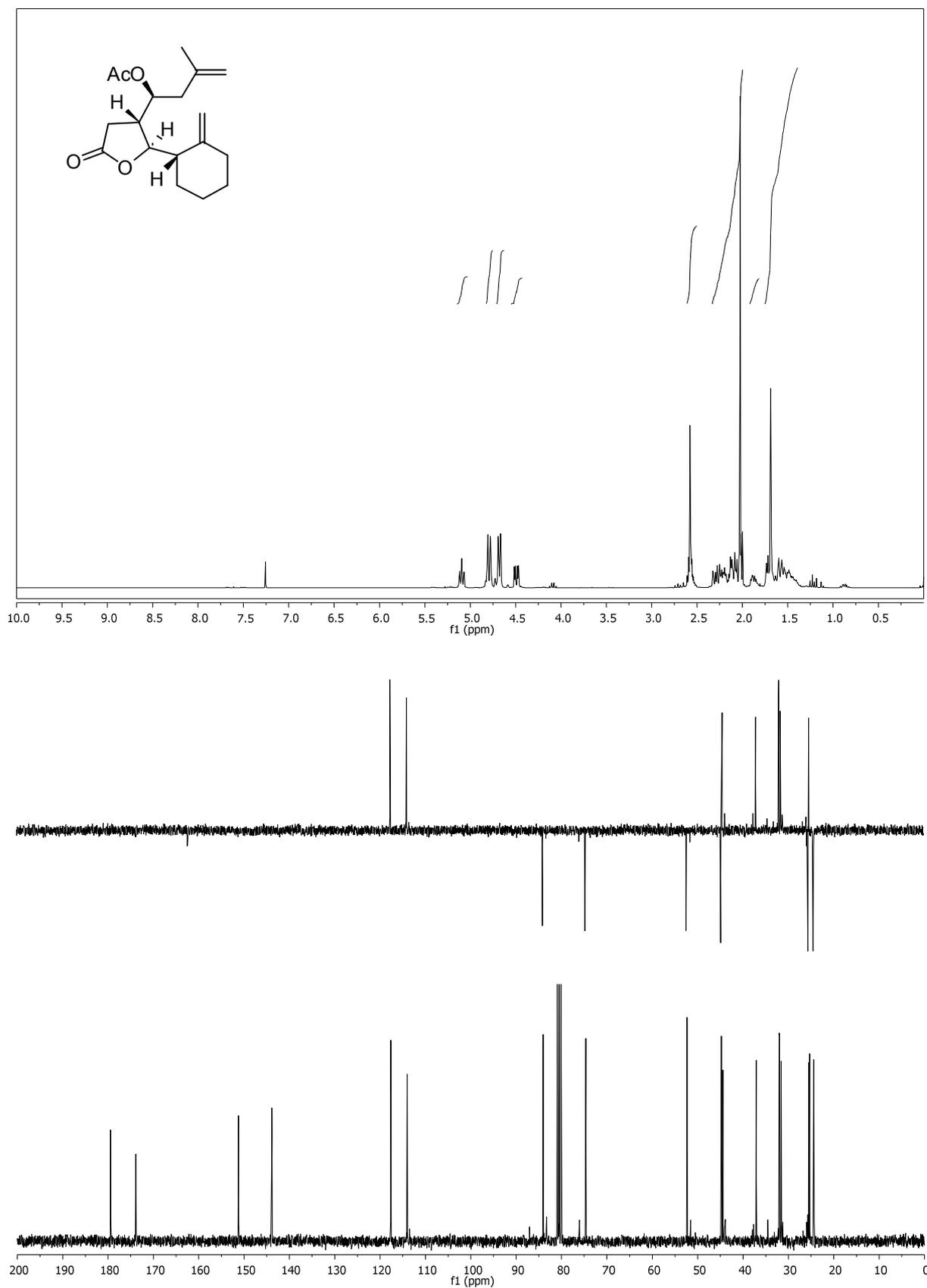
untere Abbildung

Lösungsmittel: CDCl_3

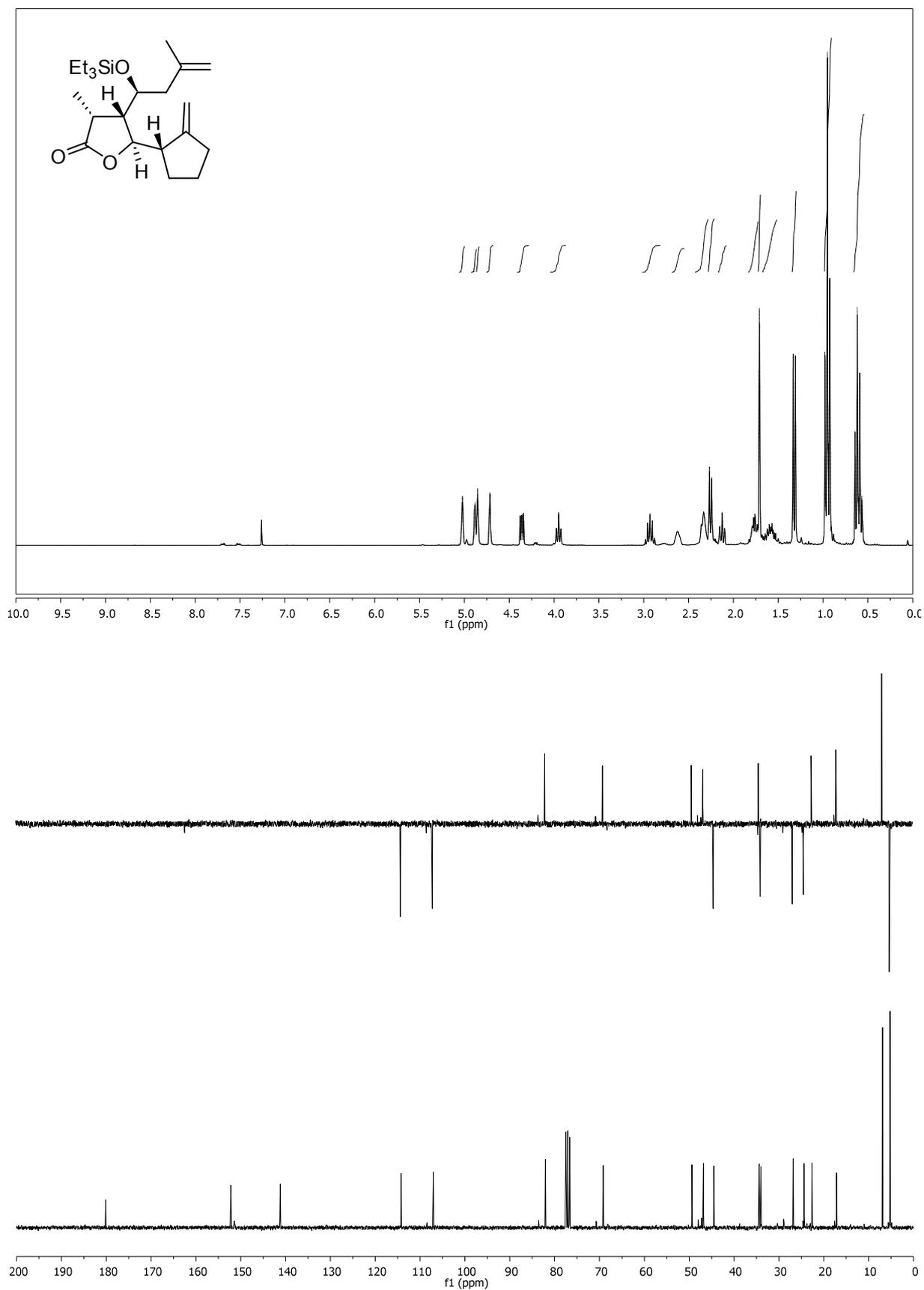
(1'S/R,1''S,4S,5R)-Essigsäure-3'-methyl-1'-[5-(2''-methylen-cyclopentyl)-2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl]-but-3-enyl Ester (67)



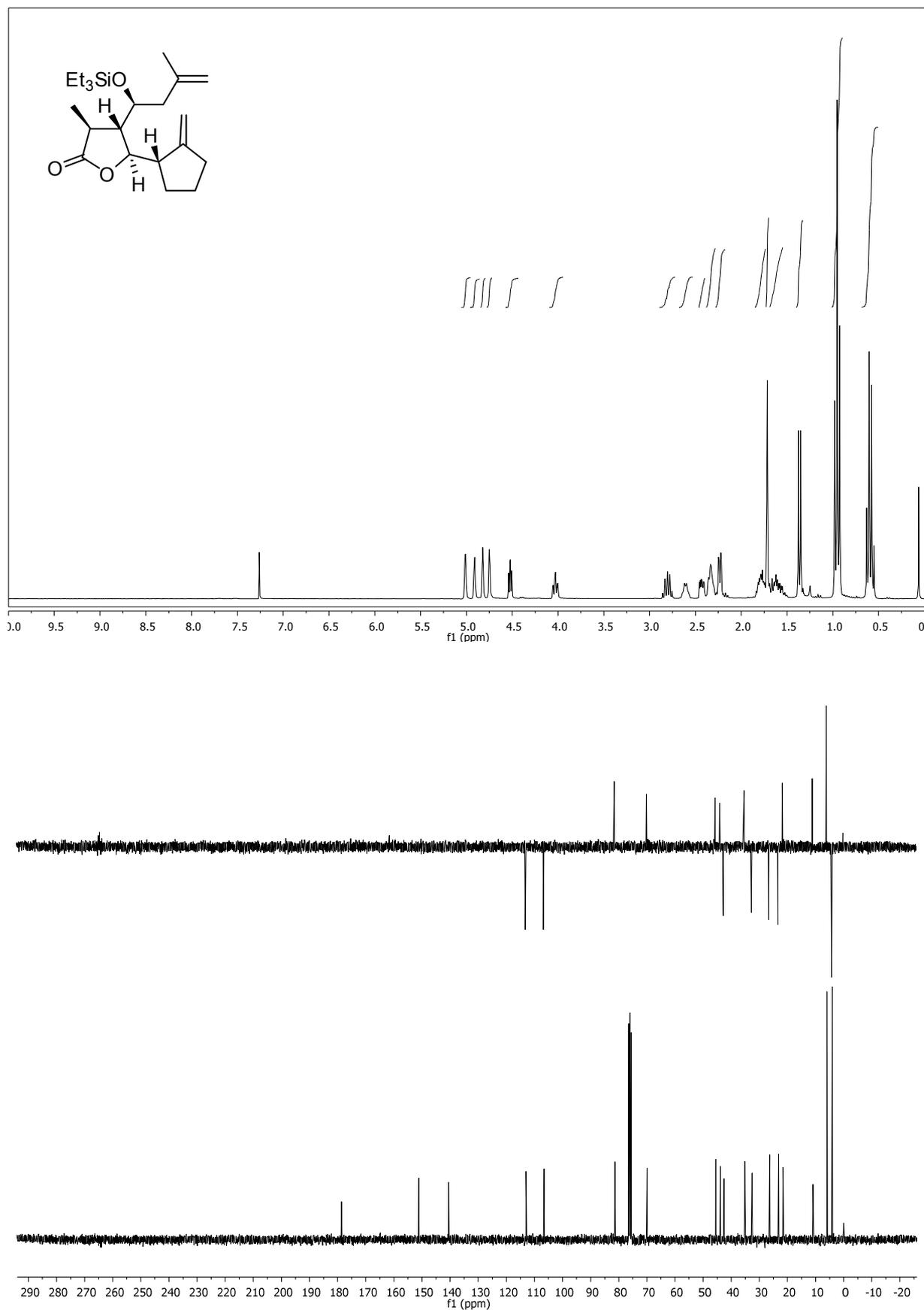
(S)-3-methyl-1-((2R,3R)-2-((S)-2-methylcyclohexyl)-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)but-3-enyl Acetat (73)



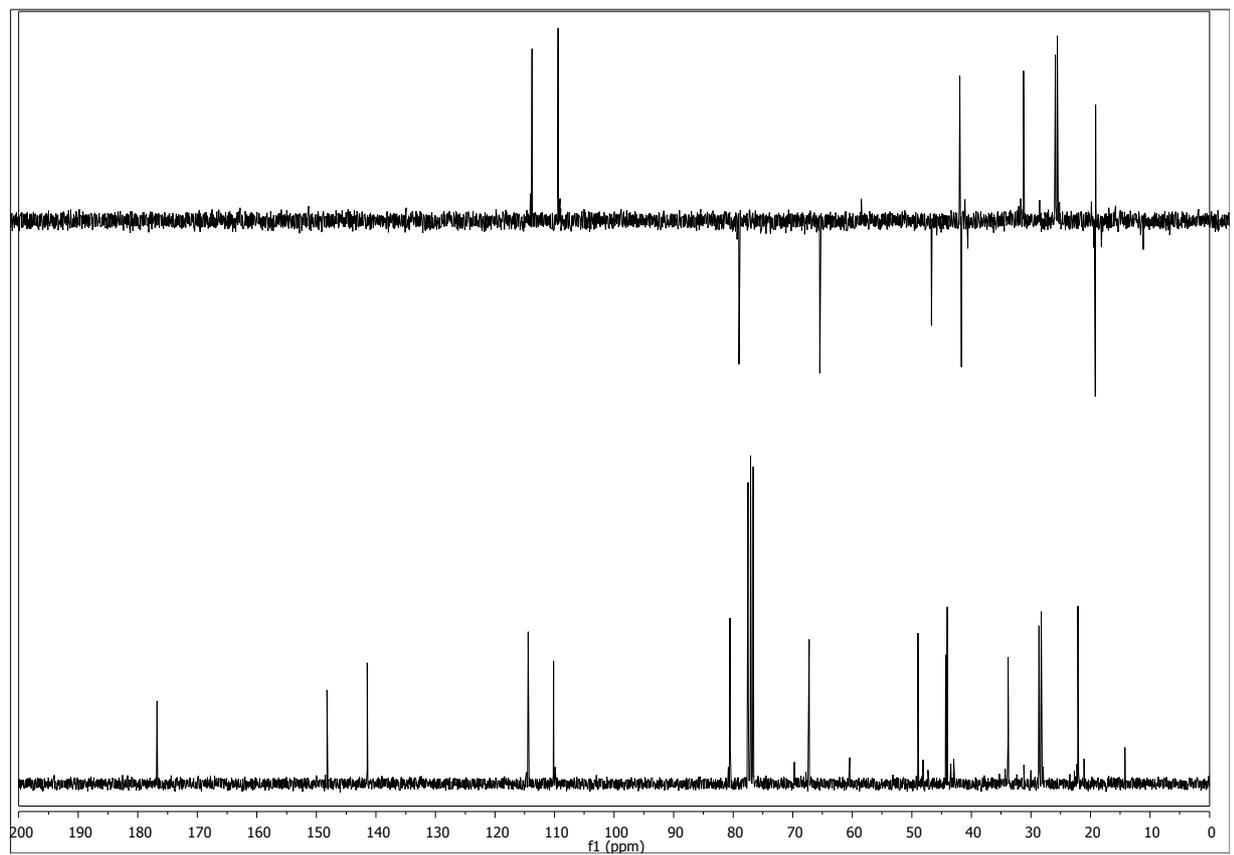
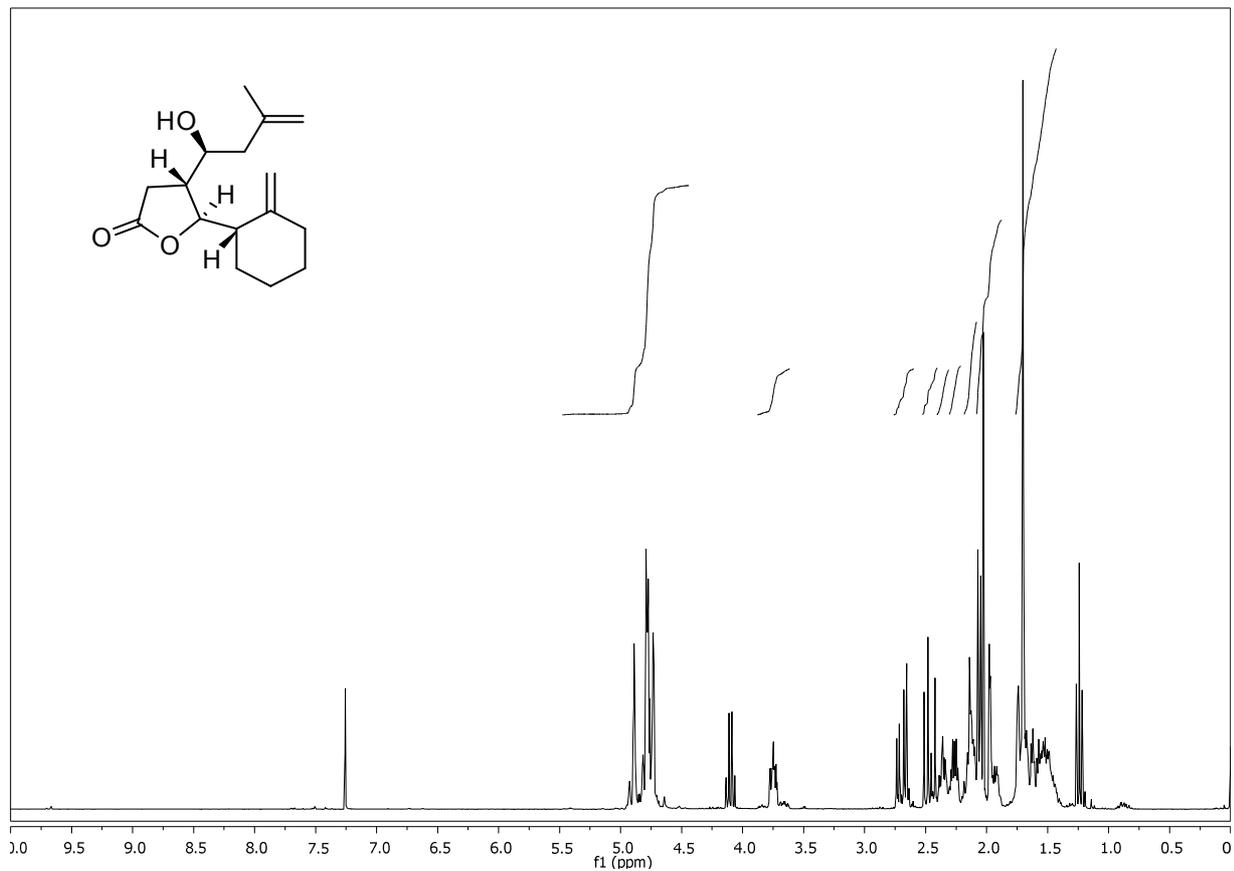
(3*R*,4*S*,5*R*)-3-methyl-4-((*S*)-3-methyl-1-(triethylsilyloxy)but-3-enyl)-5-((*S*)-2-methylenecyclopentyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on (3*R*-75)



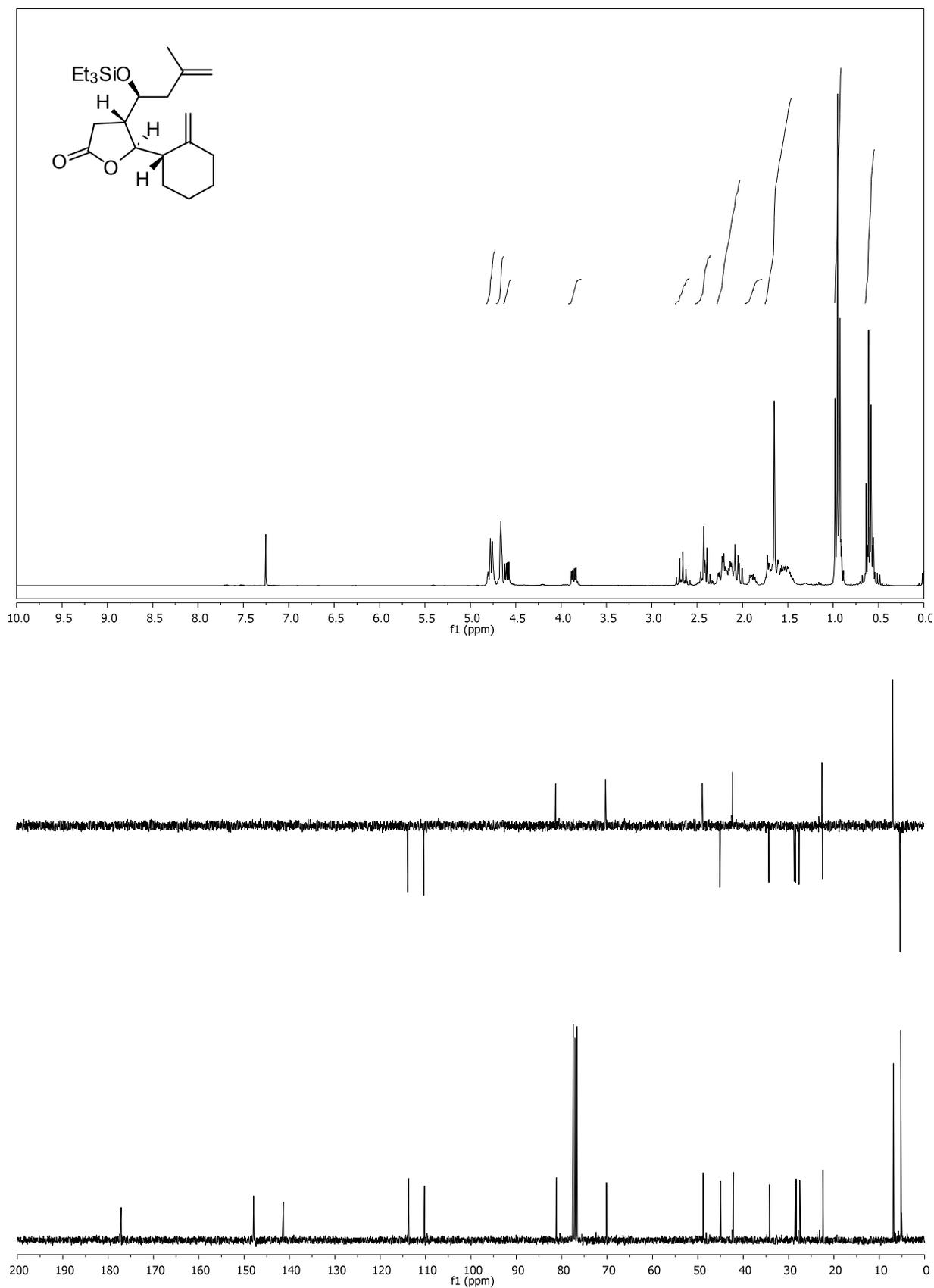
(3*S*,4*S*,5*R*)-3-methyl-4-((*S*)-3-methyl-1-(triethylsilyloxy)but-3-enyl)-5-((*S*)-2-methylenecyclopentyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on (3*S*-75)



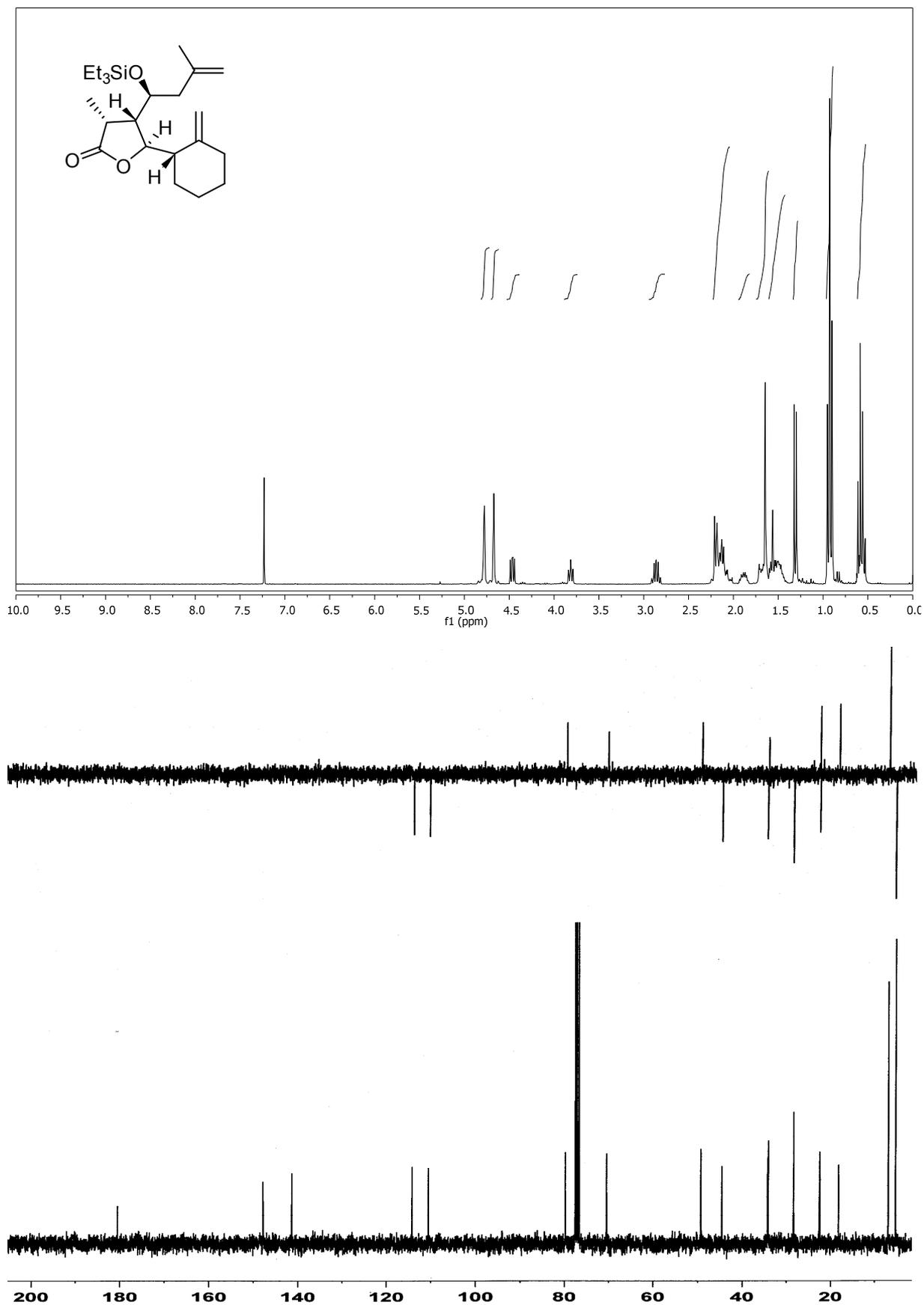
(4*R*,5*R*)-4-((*S*)-1-hydroxy-3-methylbut-3-enyl)-5-((*S*)-2-methylcyclohexyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on (159):



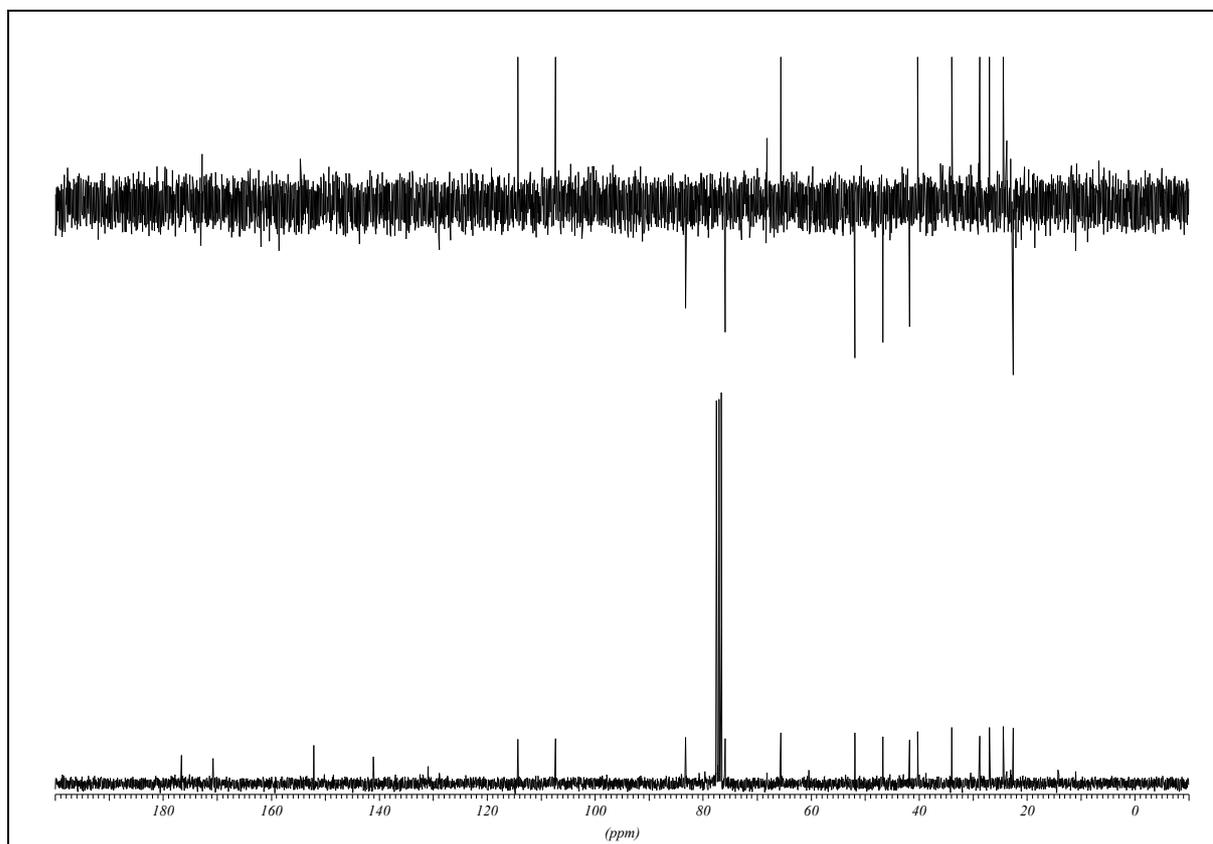
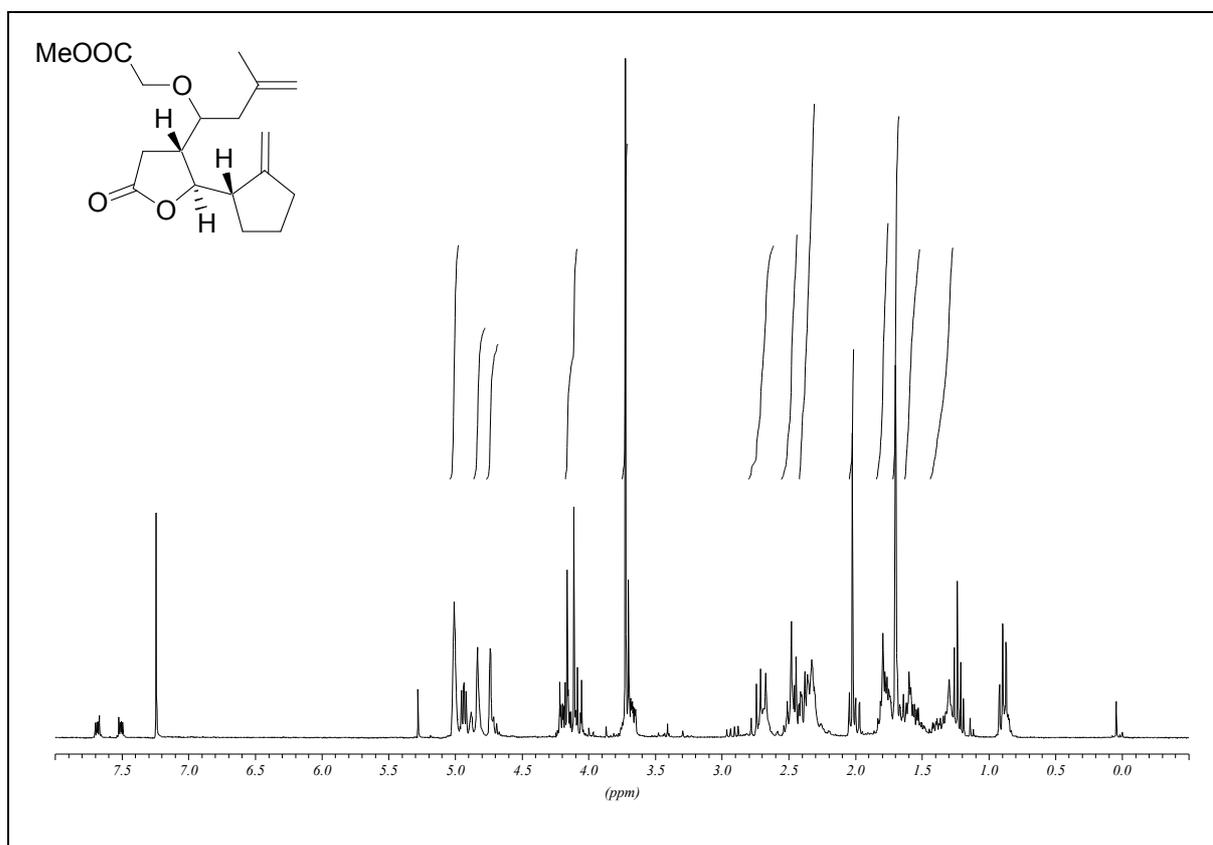
(4*S*,5*R*)-4-((*S*)-3-methyl-1-(triethylsilyloxy)but-3-enyl)-5-((*S*)-2-methylcyclohexyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on (160)

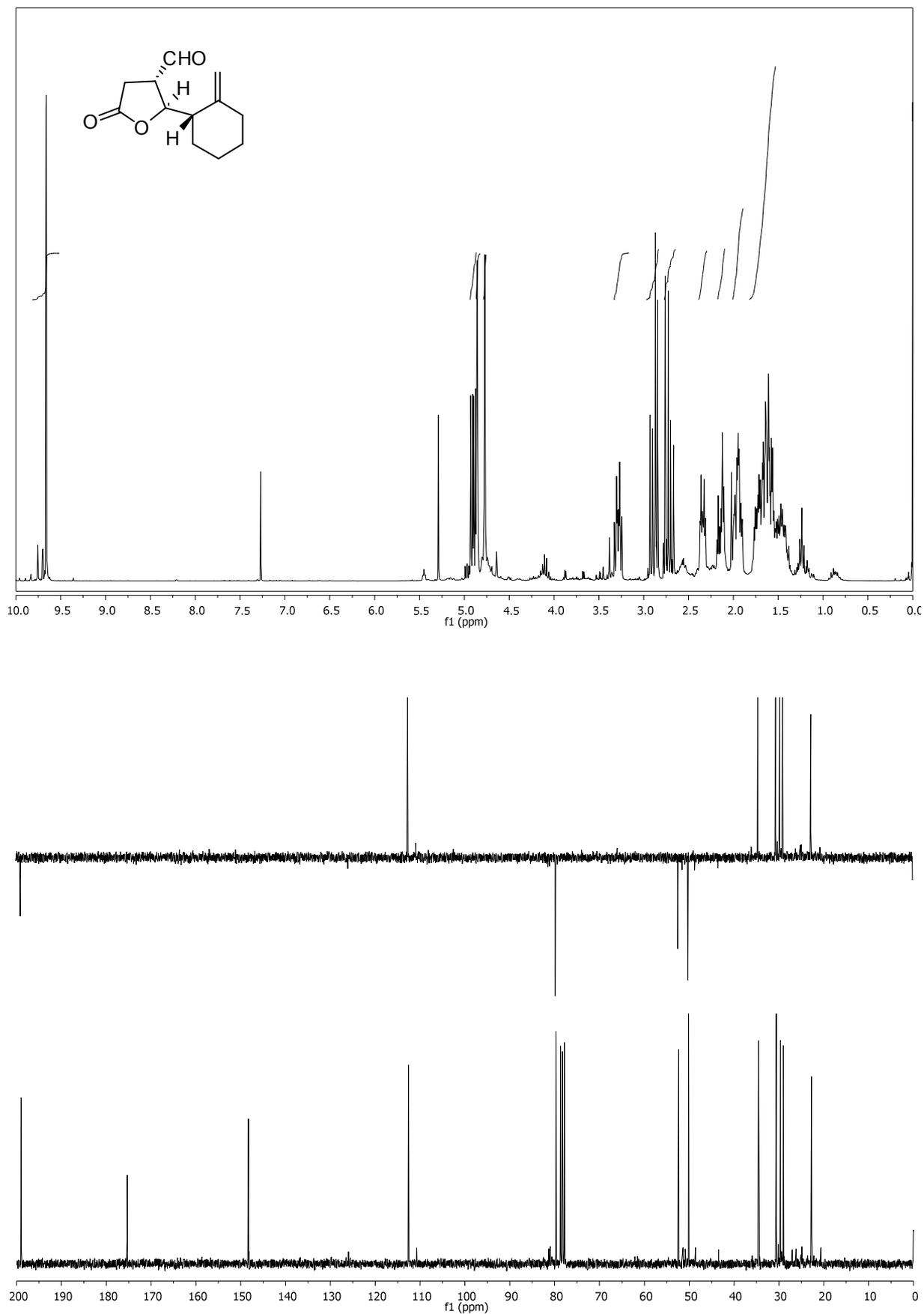


(3*R*,4*S*,5*R*)-3-methyl-4-((*S*)-3-methyl-1-(triethylsilyloxy)but-3-enyl)-5-((*S*)-2-methylenecyclohexyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on (77)^[158]

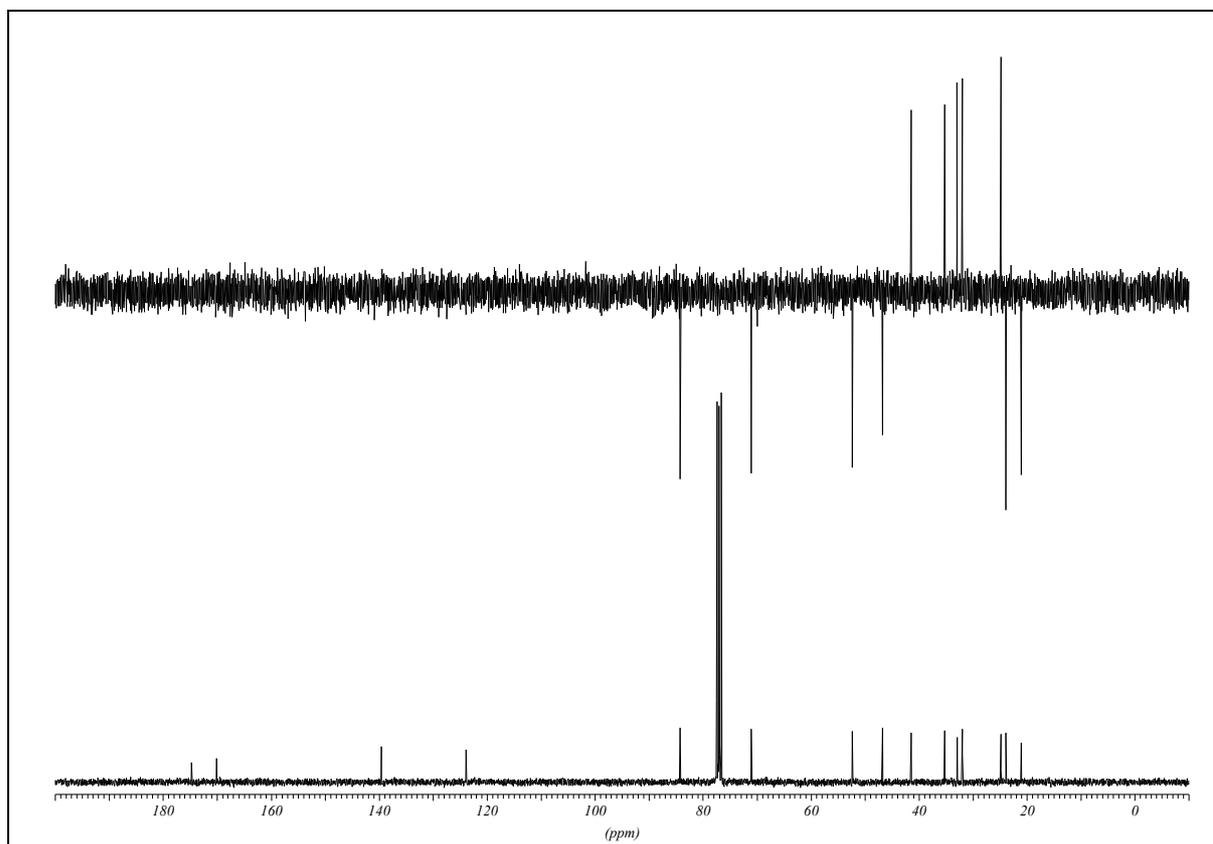
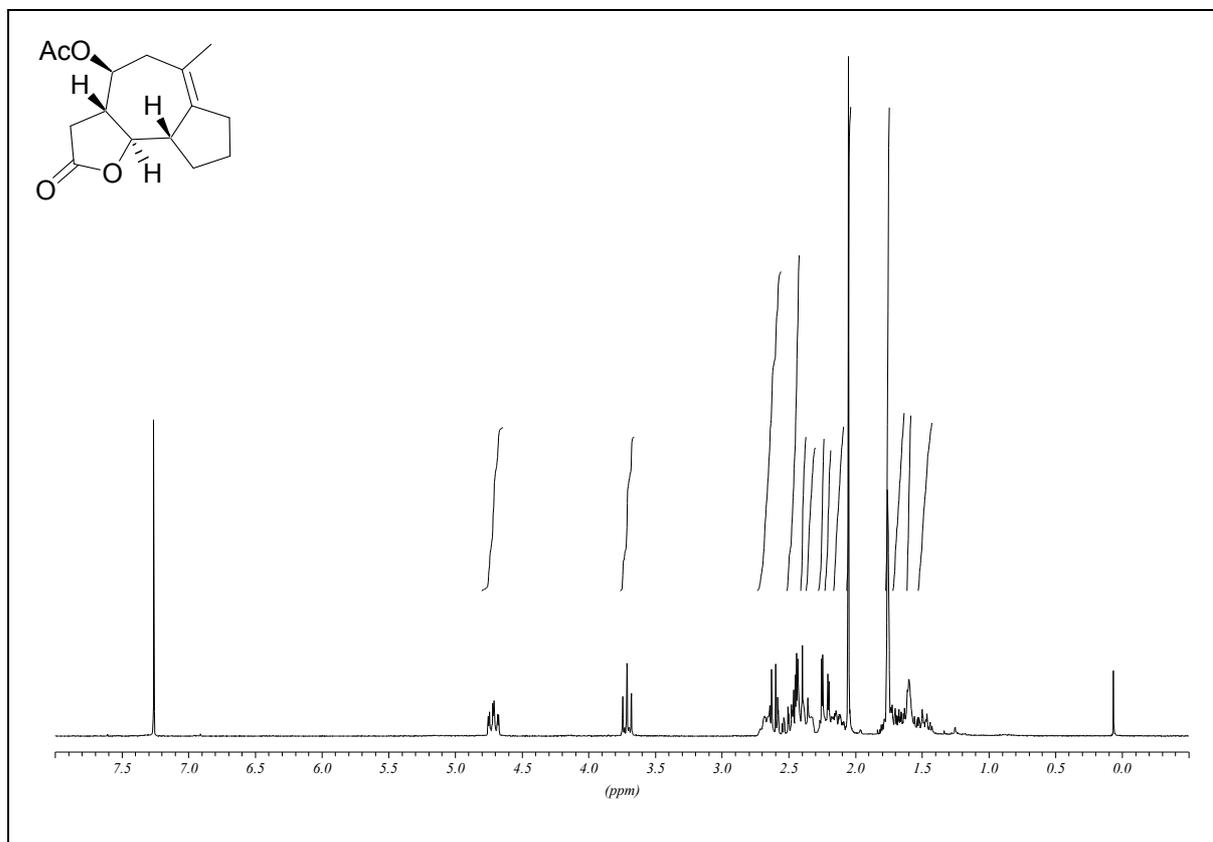


(1'S,1''S/R,4R,5R){3'-Methyl-1-[5-(2''-methylcyclopentyl)-2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl]-but-3-enyloxy}-Essigsäuremethylester (82)

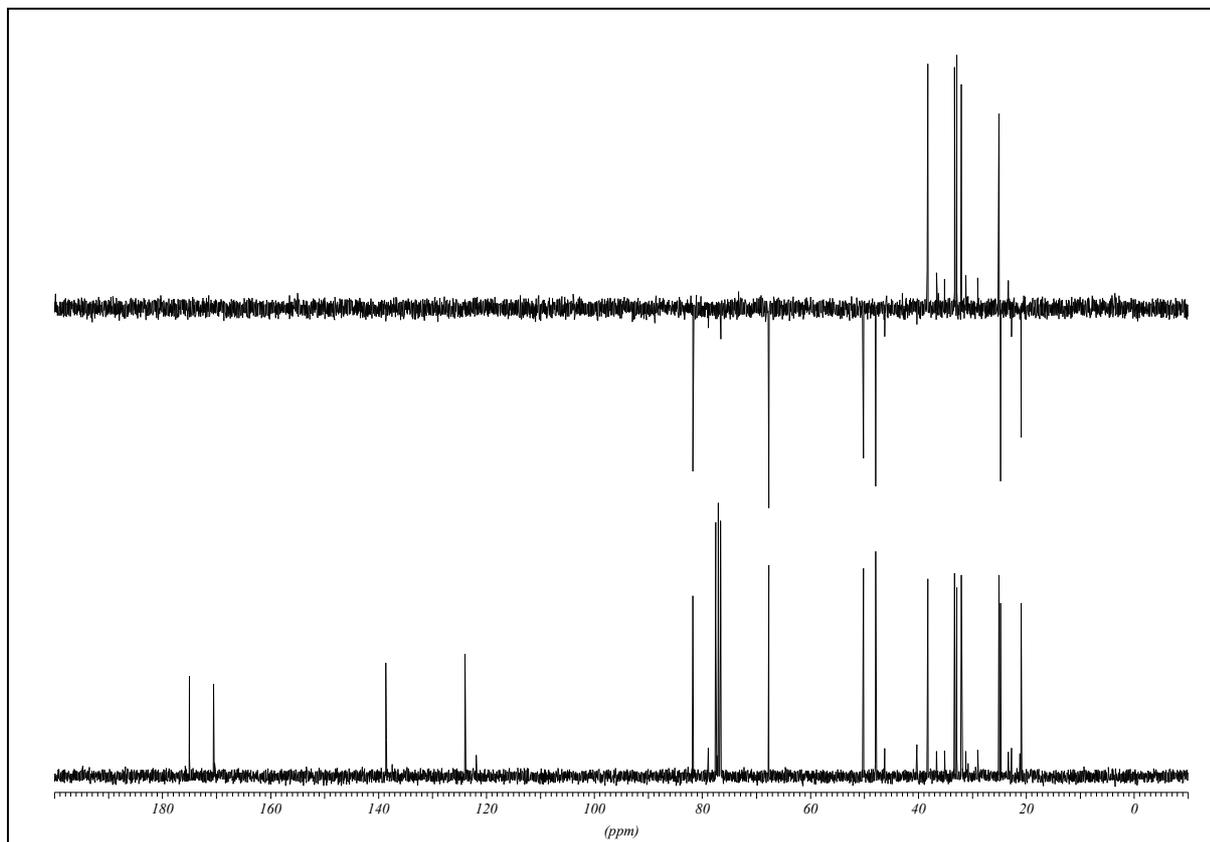
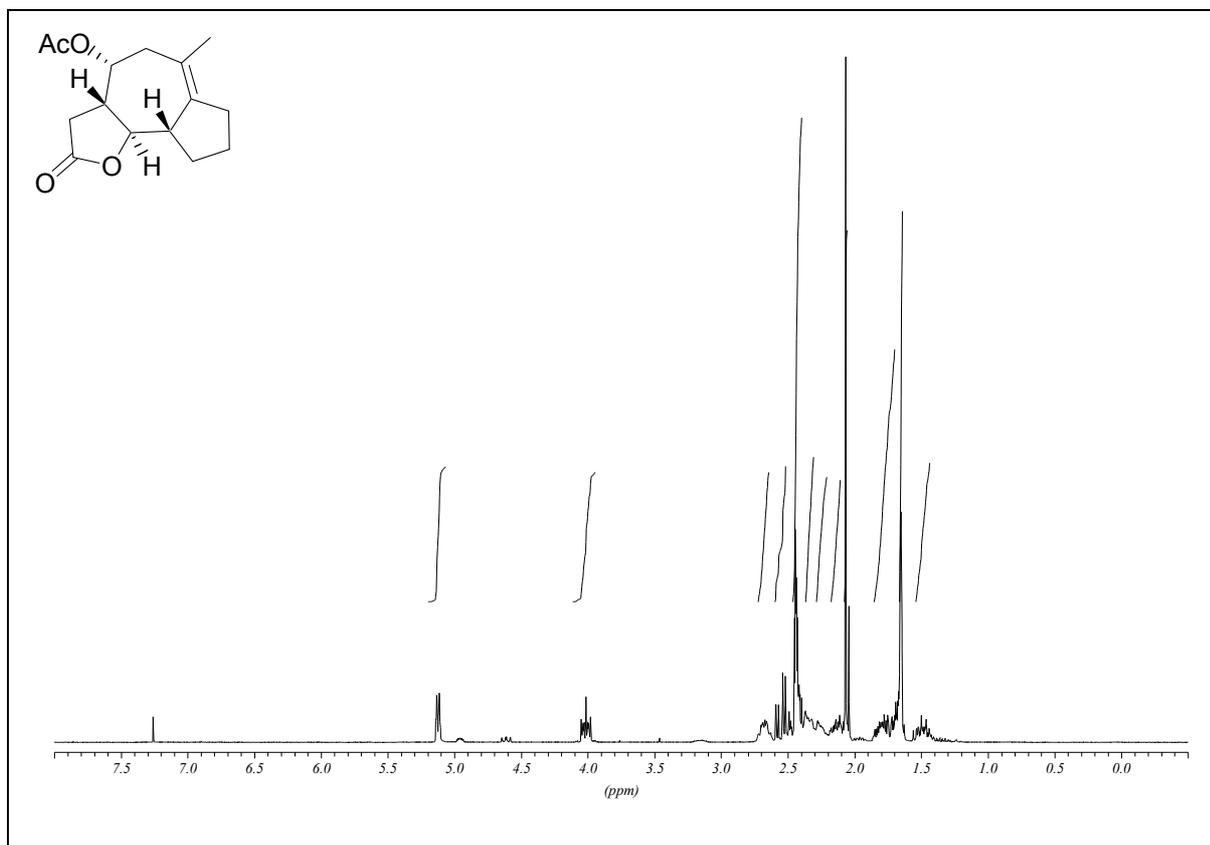


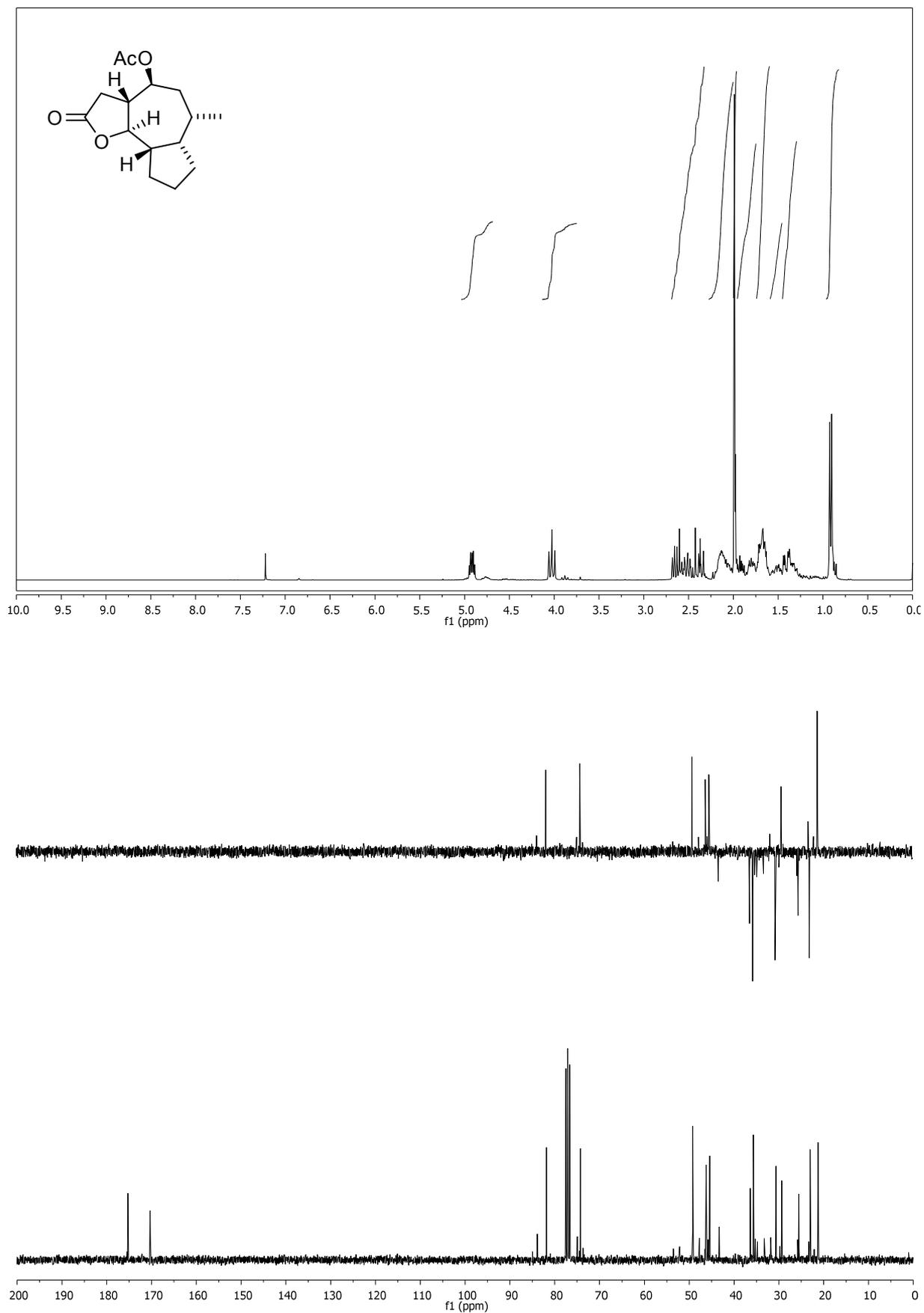
(2*R*,3*S*)-2-((*S*)-2-methylenecyclohexyl)-5-oxotetrahydrofuran-3-carbaldehyd (102)

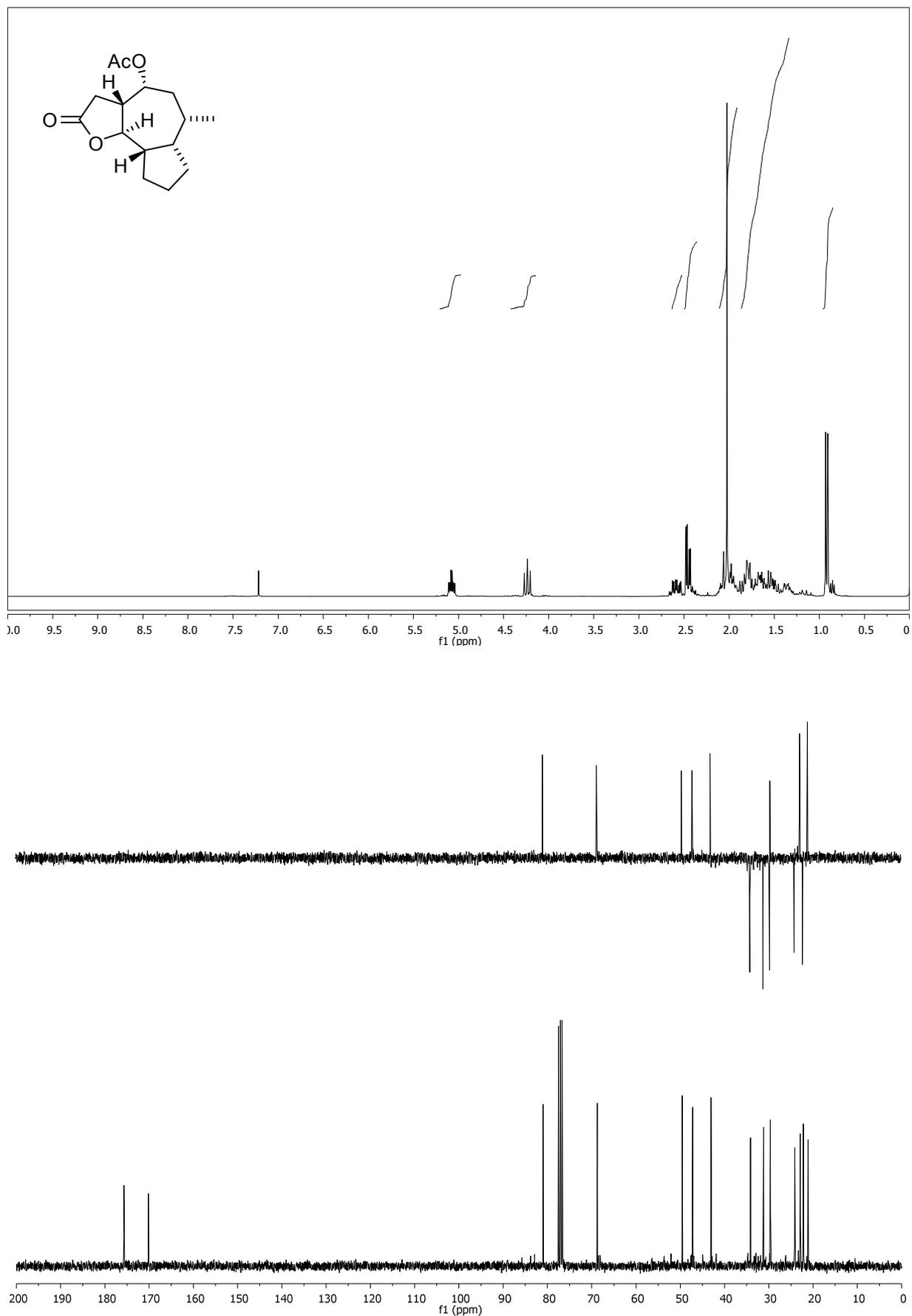
(3a*S*,4*S*,9a*S*,9b*R*)-Essigsäure-6-methyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydro-azuleno[4,5-*b*]furan-4-yl ester (4*S*-47)



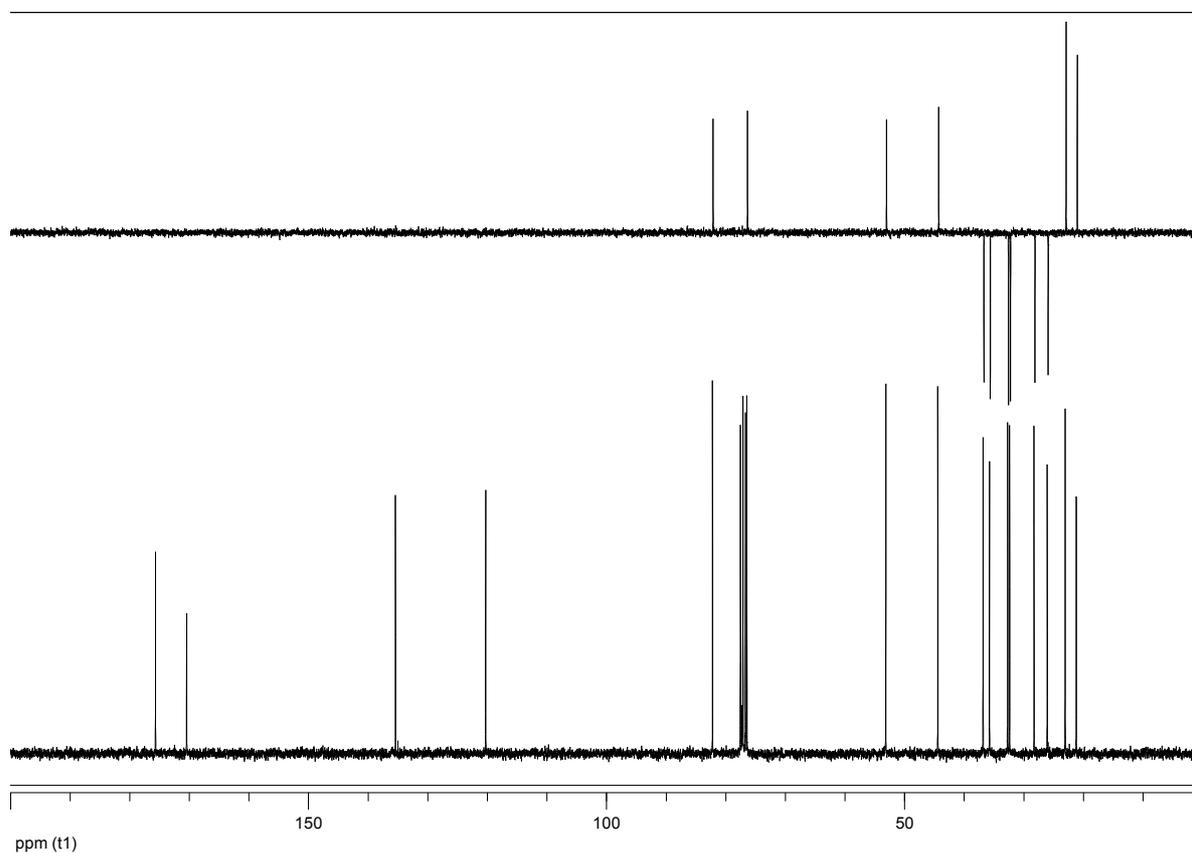
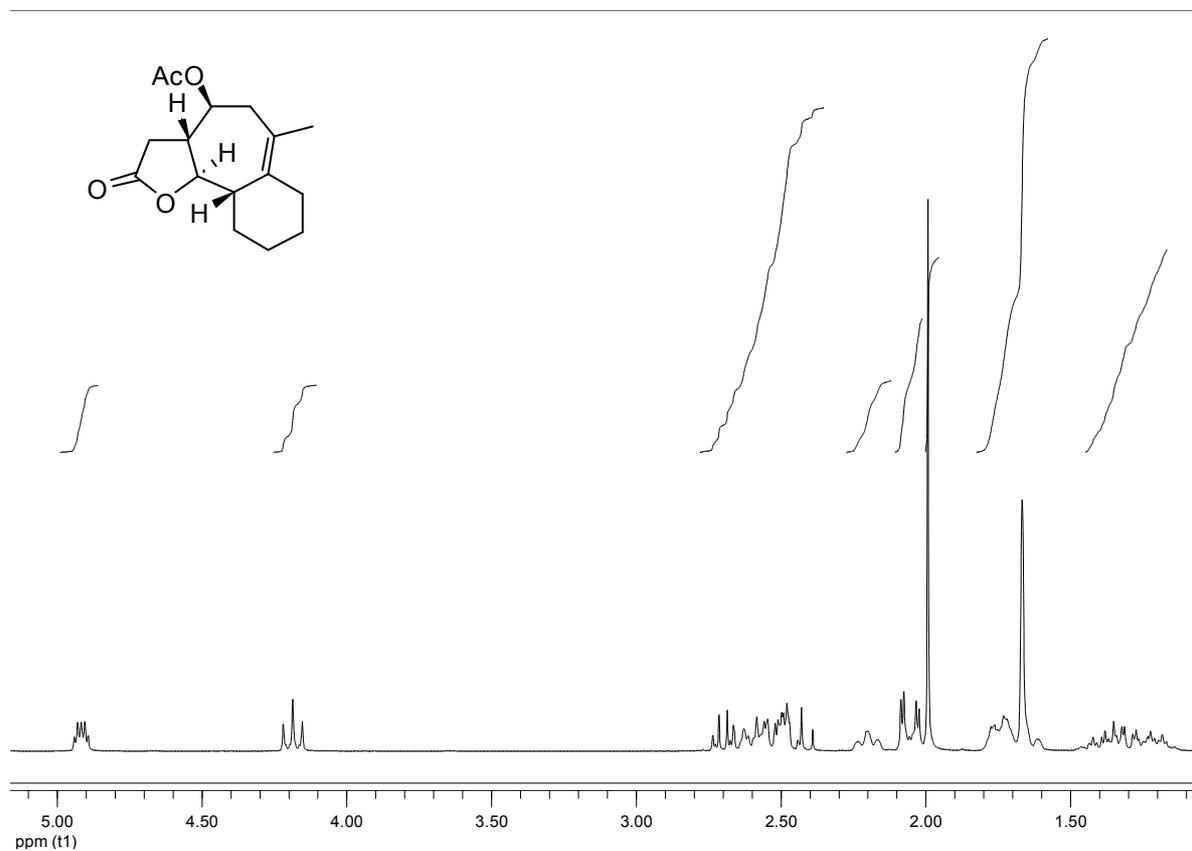
(3a*S*,4*R*,9a*S*,9b*R*)-Essigsäure-6-methyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydro-azuleno[4,5-*b*]furan-4-yl ester (4*R*-47)



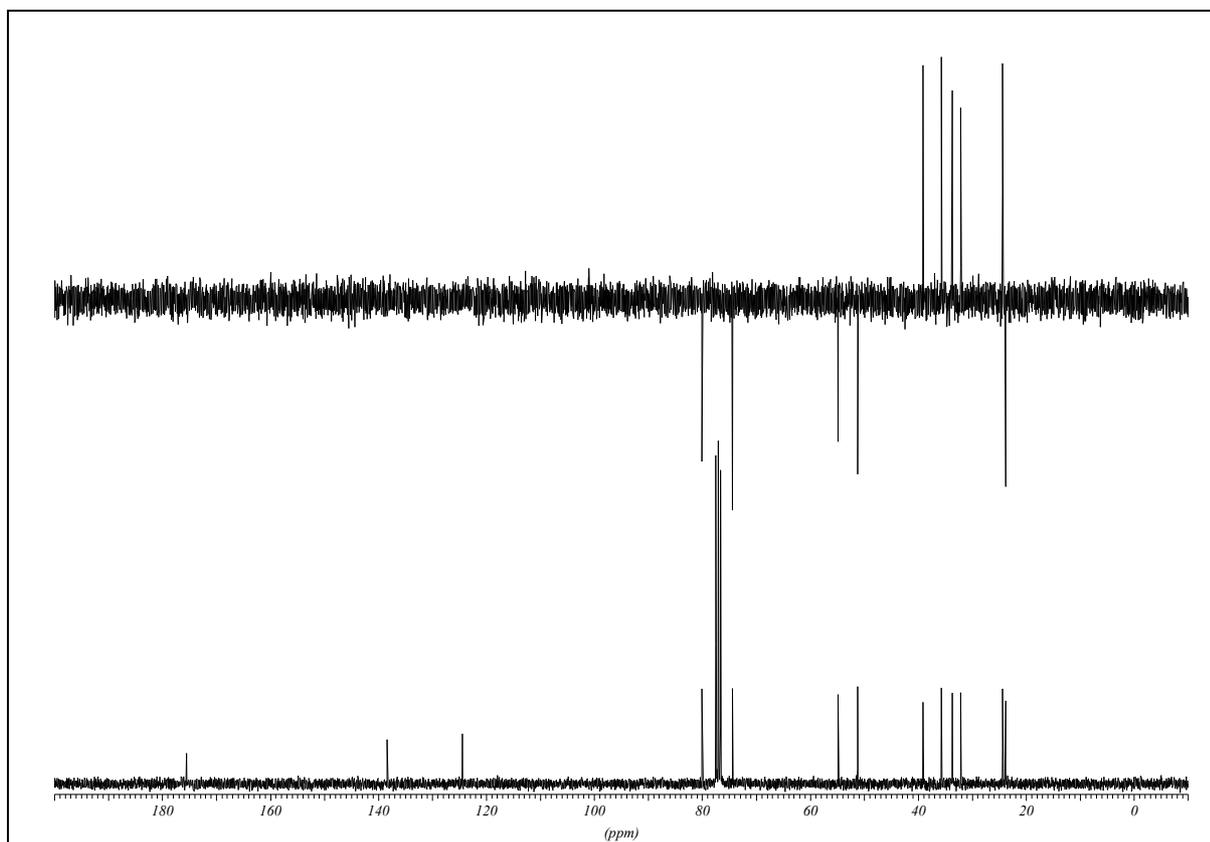
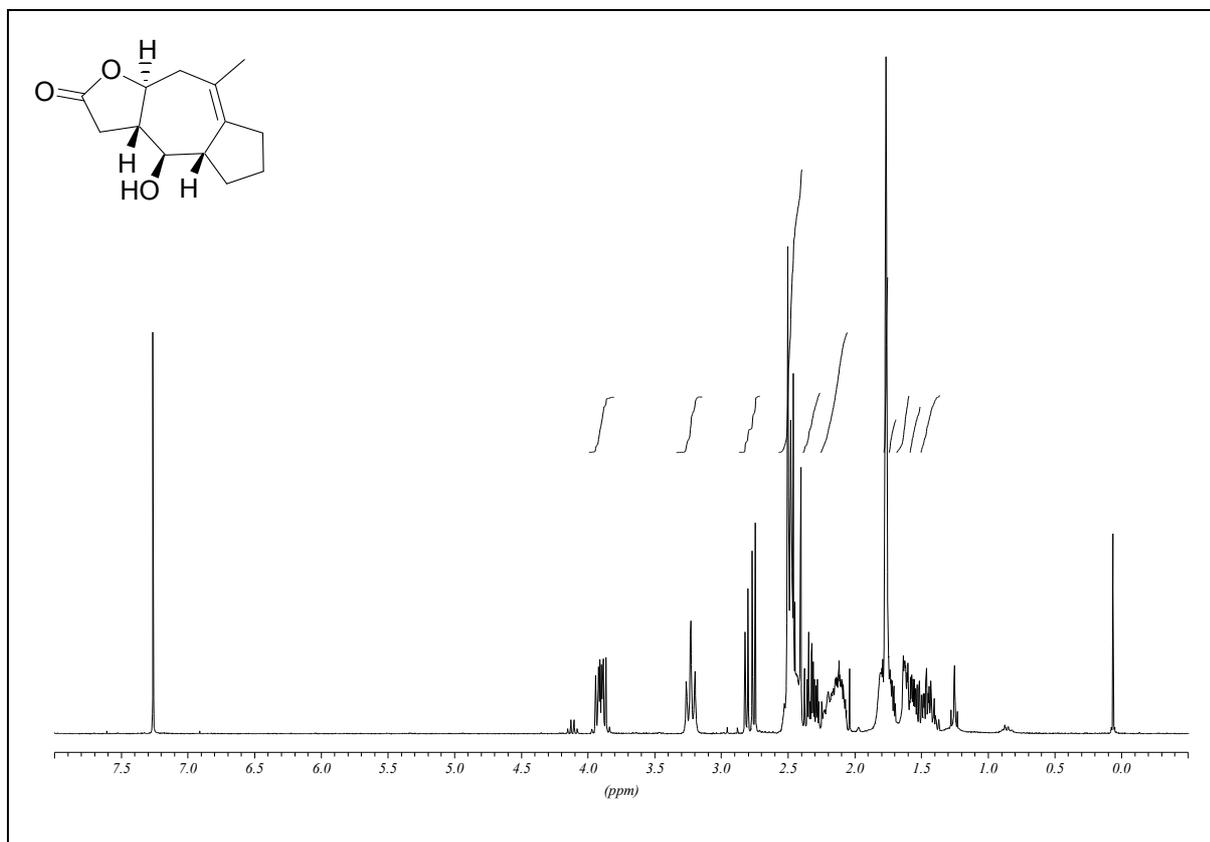
(3aR,4S,9aS,9bR)-6-methyl-2-oxododecahydroazuleno[4,5-b]furan-4-yl Acetat (4S-158):

(3aR,4R,9aS,9bR)-6-methyl-2-oxododecahydroazuleno[4,5-b]furan-4-yl Acetat (4R-158):

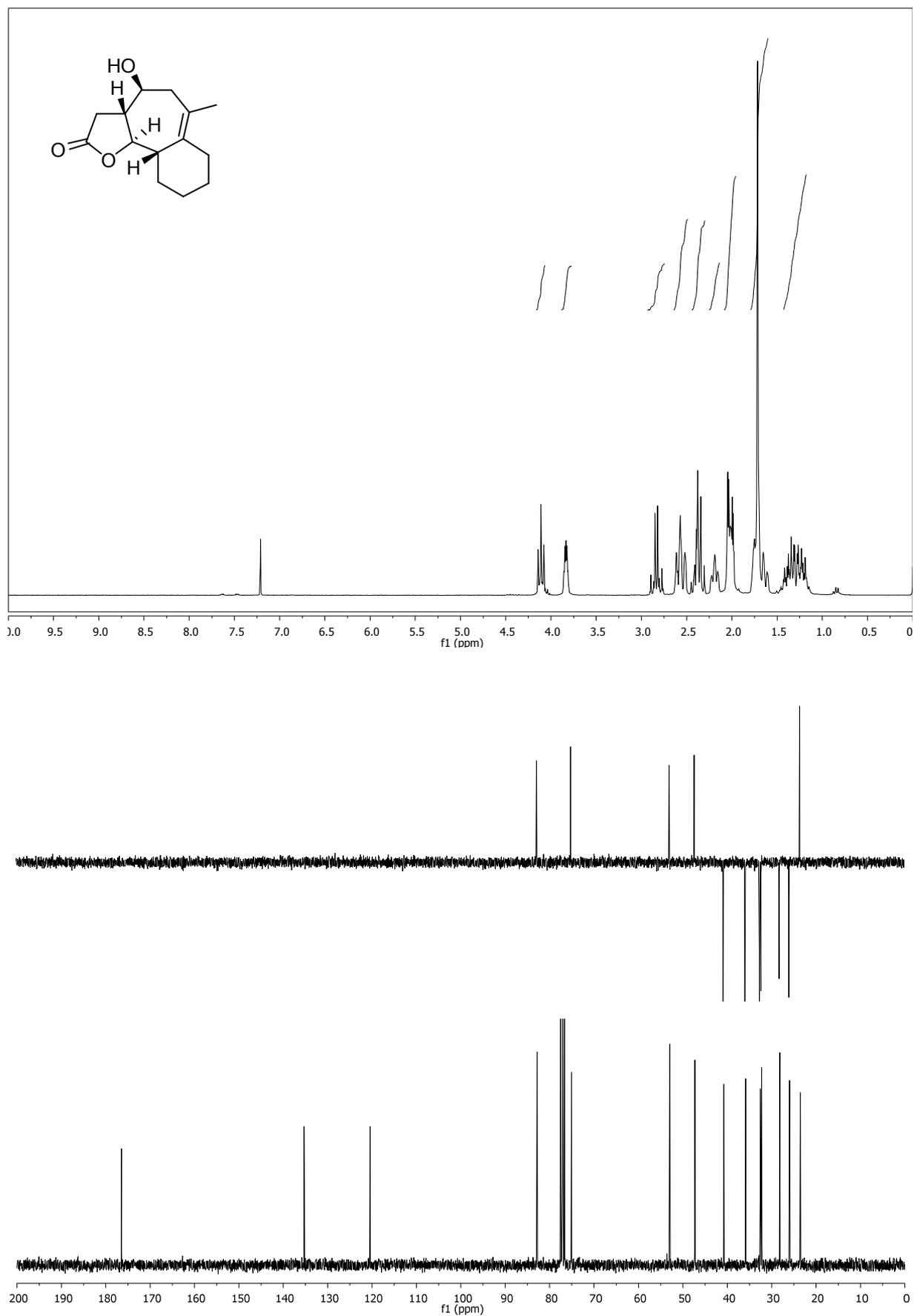
(74)



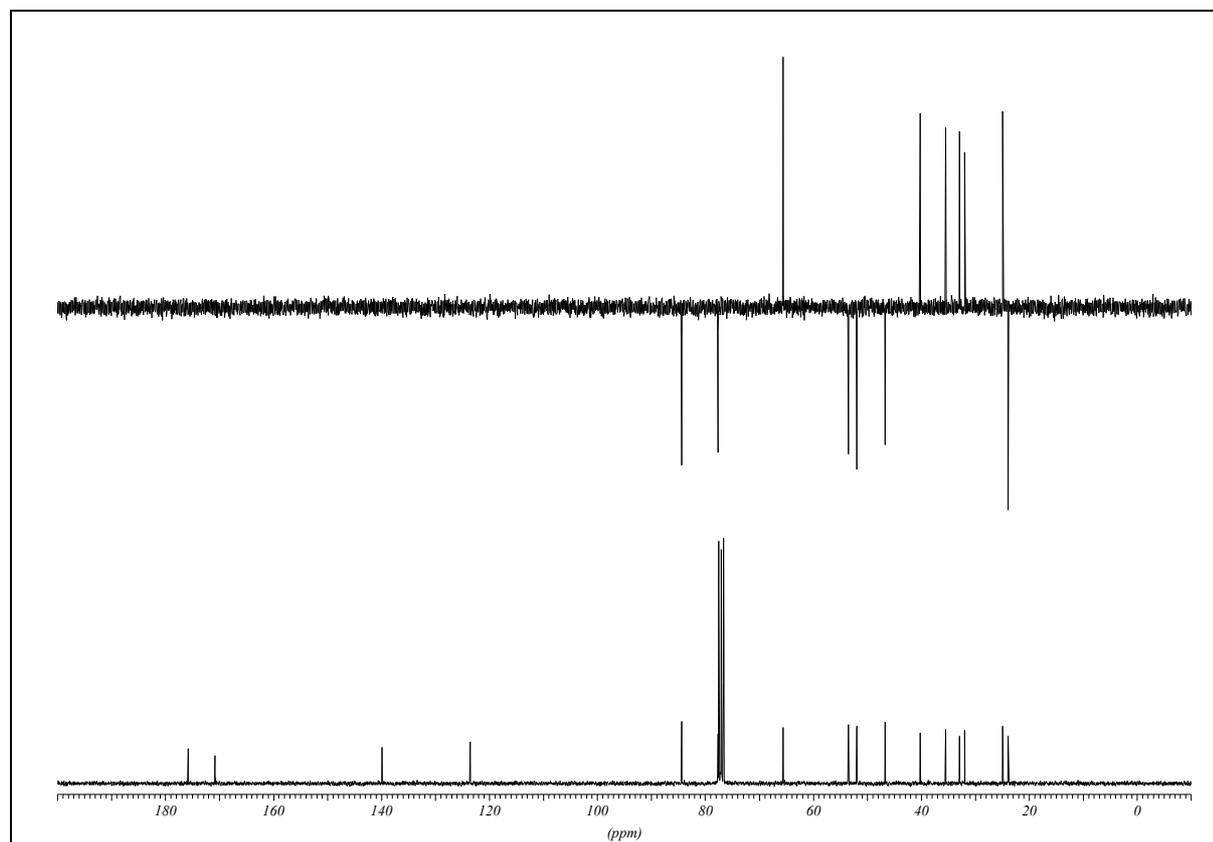
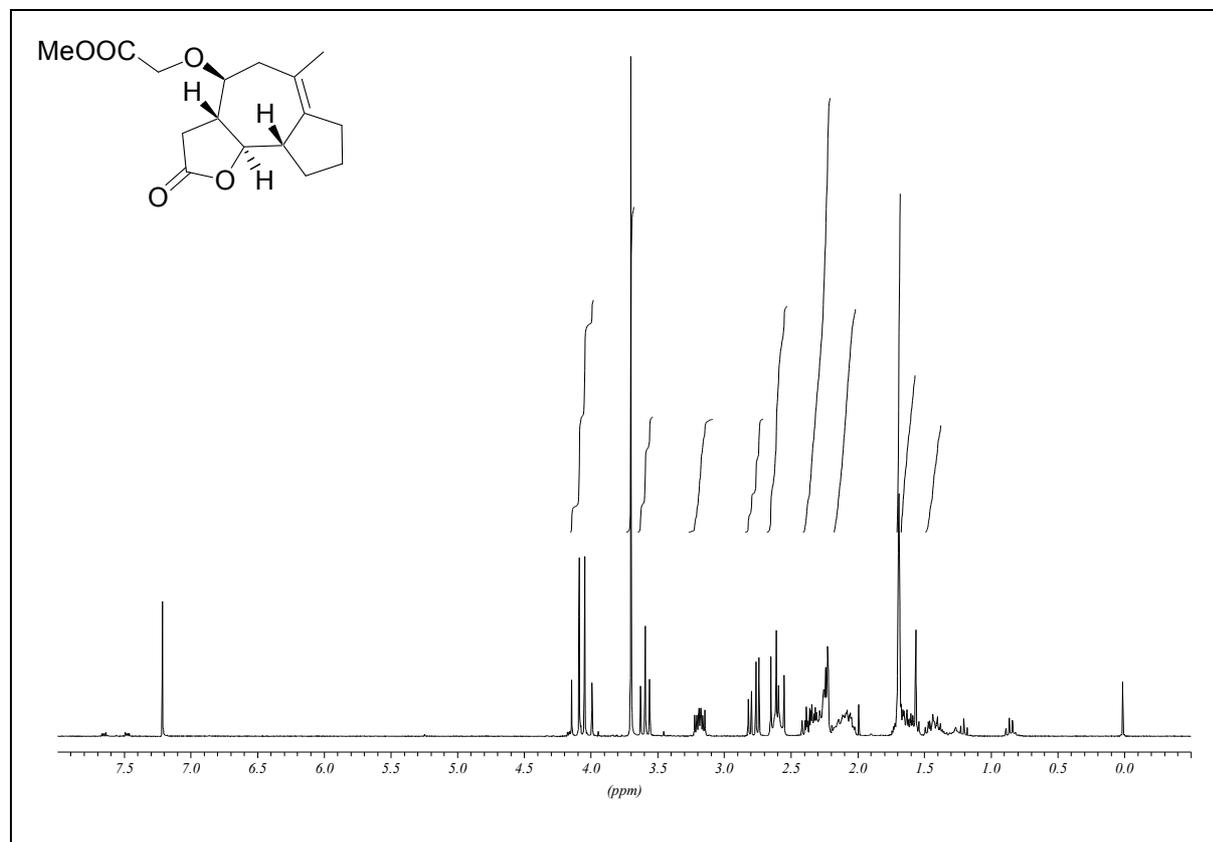
(3aS,4R,4aS,9aS)-4-Hydroxy-8-methyl-3a,4,4a,5,6,7,9,9a-octahydro-3H-azuleno[6,5-b]furan-2-on (70)



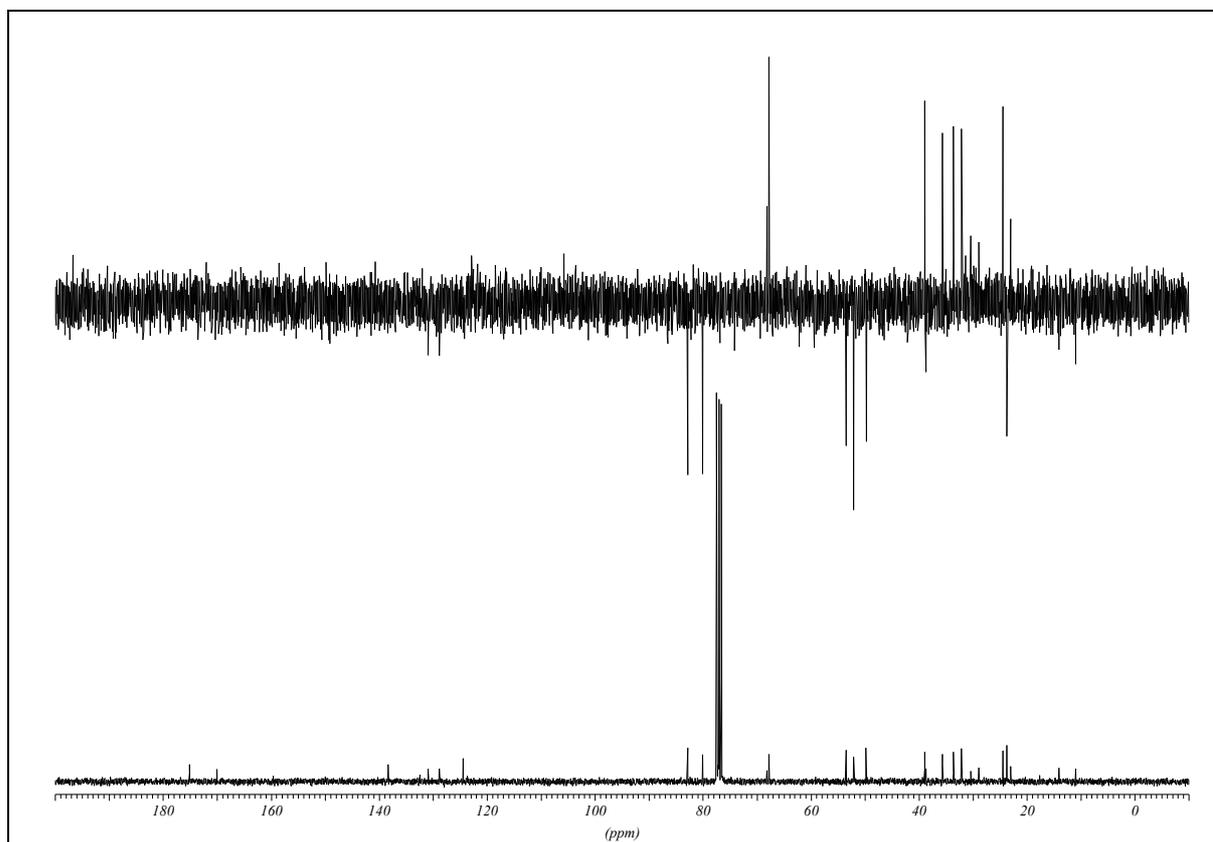
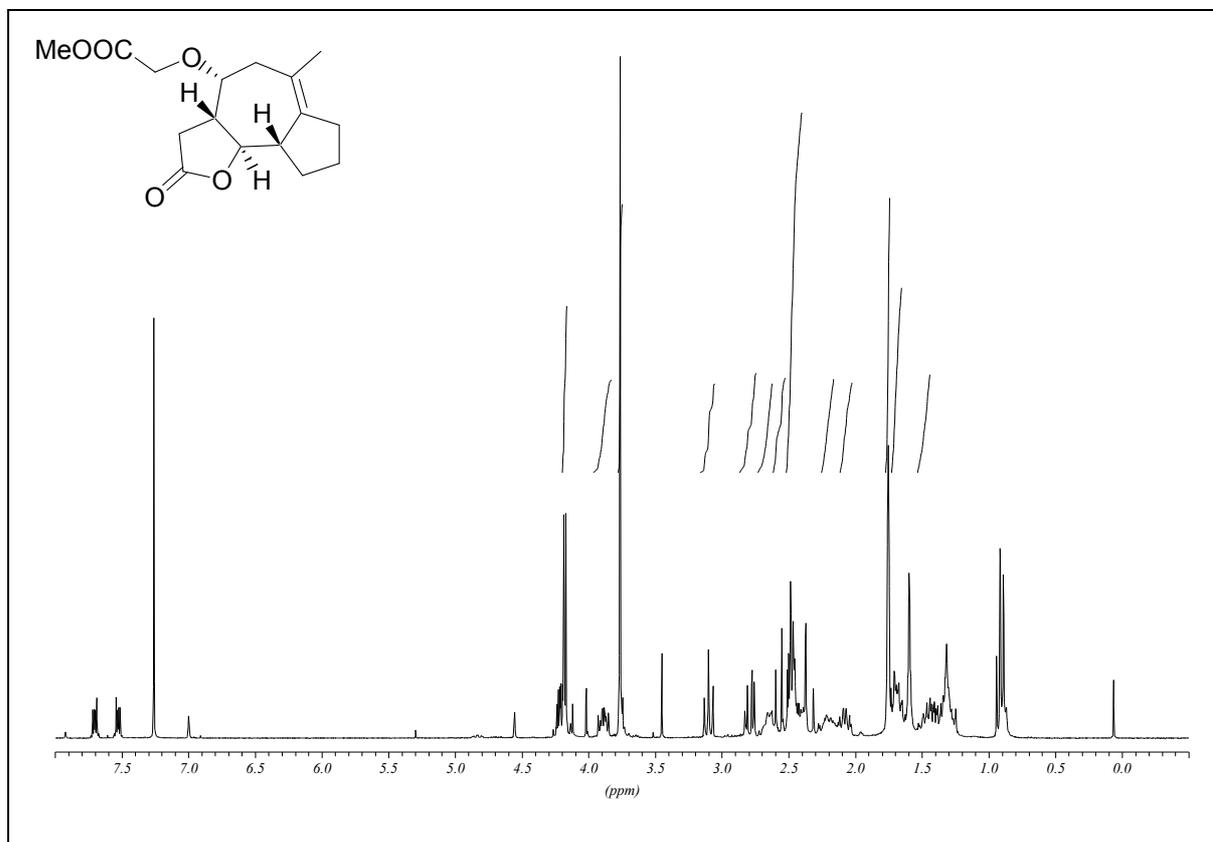
161



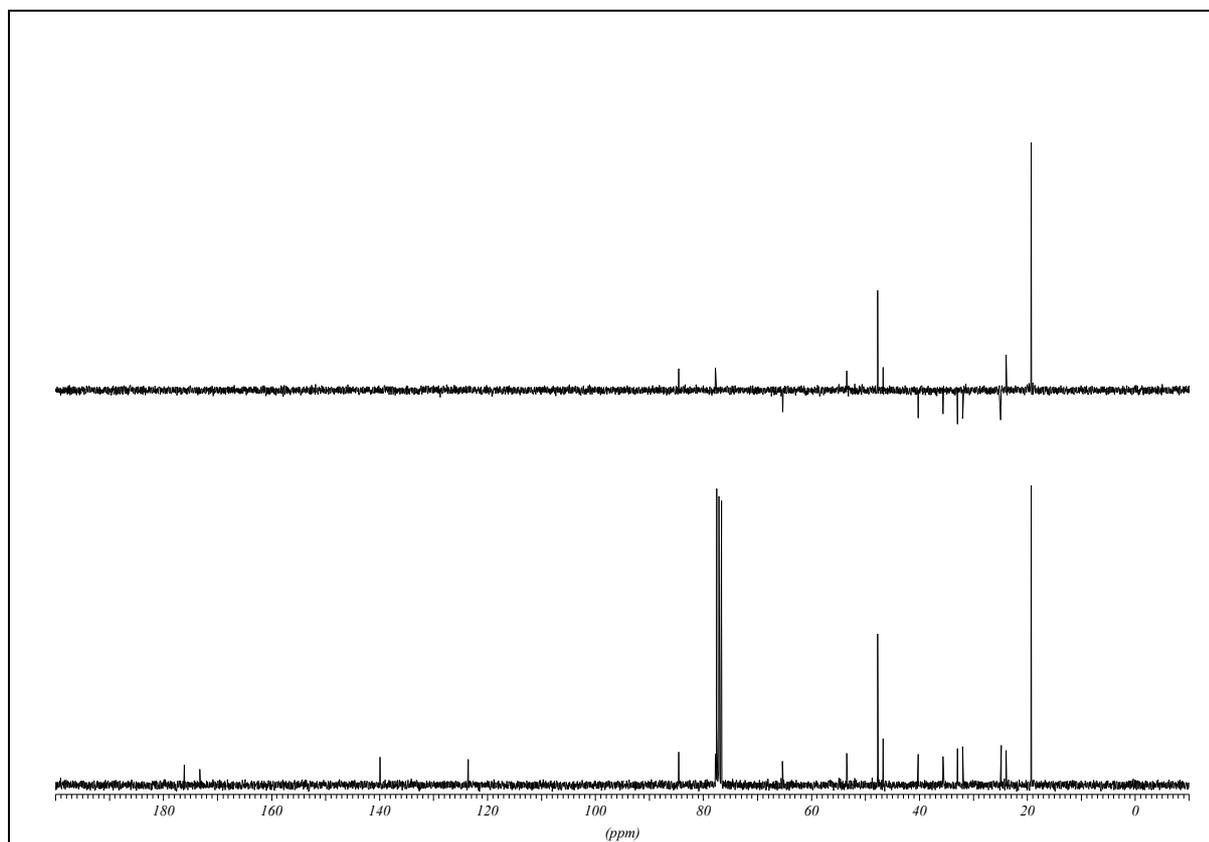
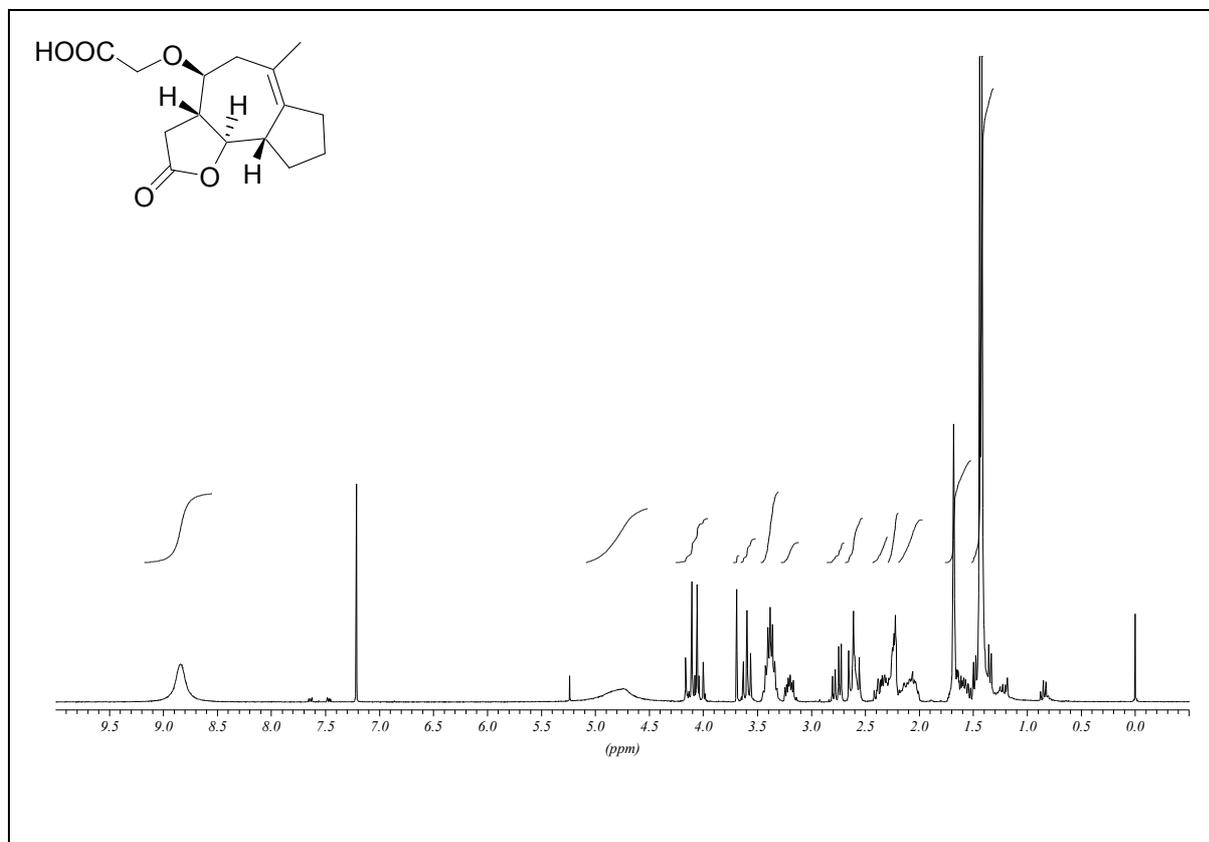
(3a*S*,4*S*/*R*,9a*S*,9b*R*)-(6-Methyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydro-azuleno[4,5-b]furan-4-yloxy)-Essigsäuremethylester (4*S*-83)



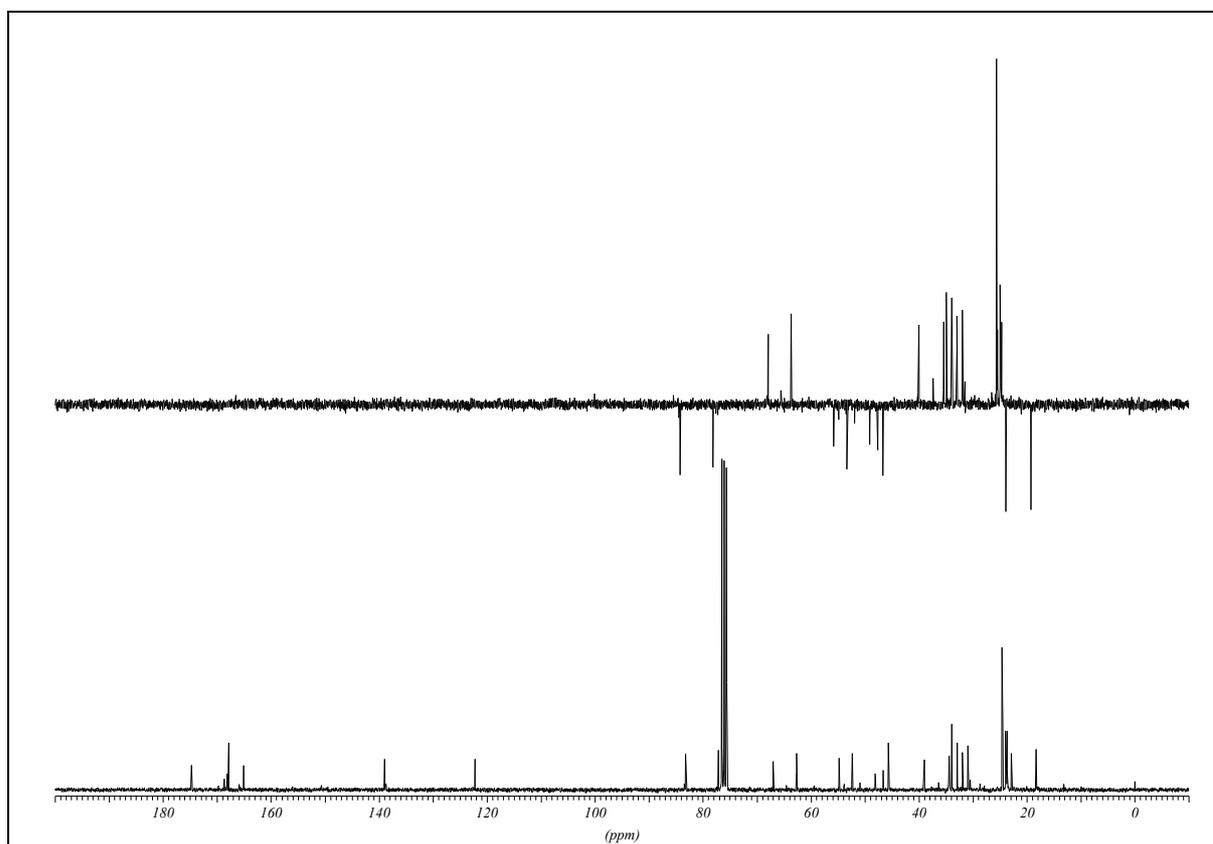
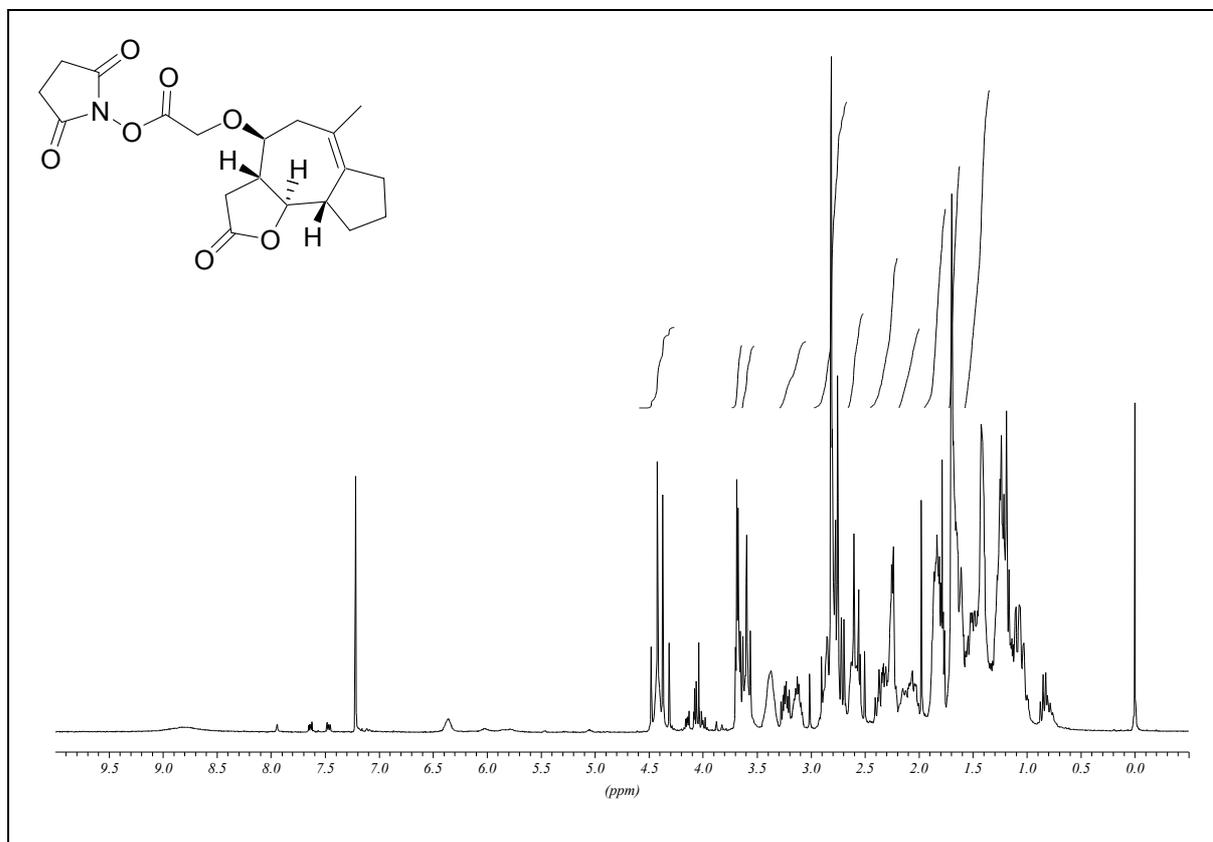
(3a*S*,4*S*/*R*,9a*S*,9b*R*)-(6-Methyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydro-azuleno[4,5-b]furan-4-yloxy)-Essigsäuremethylester (4*R*-83)



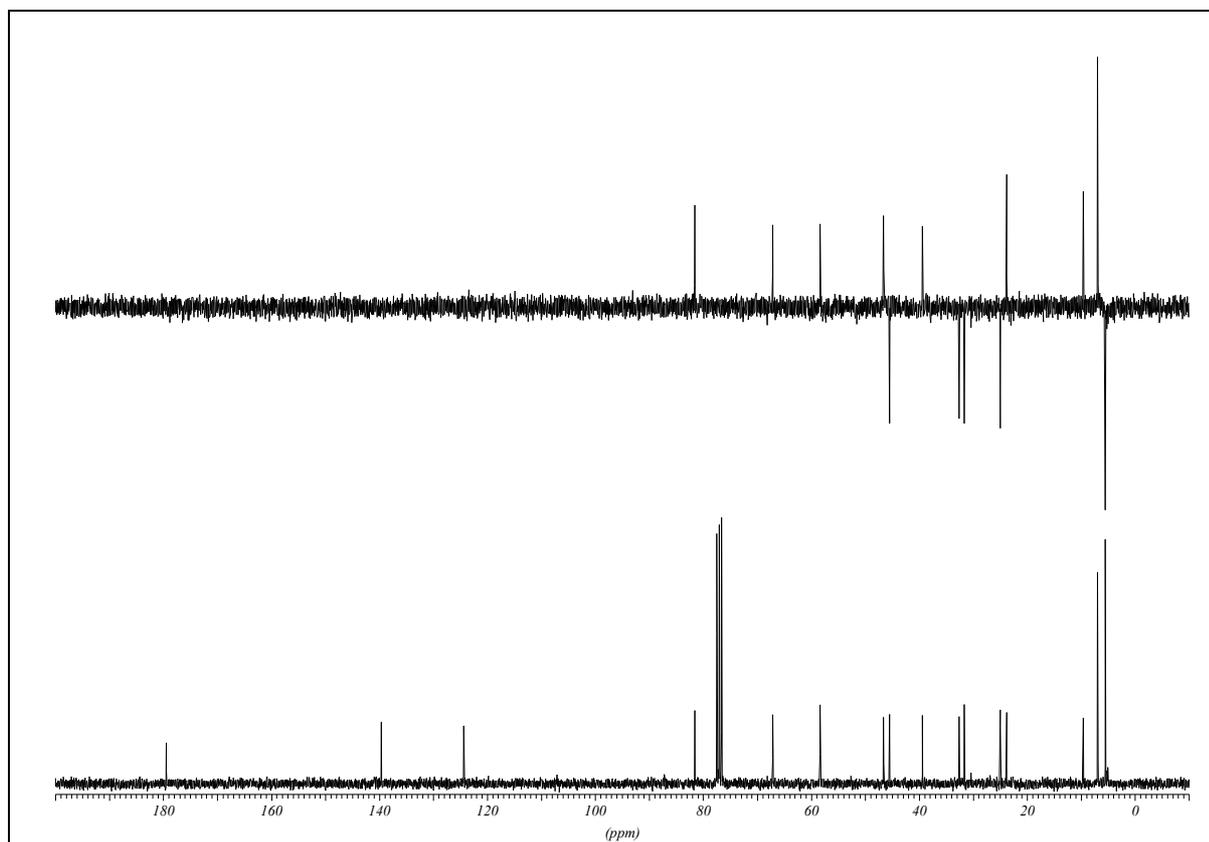
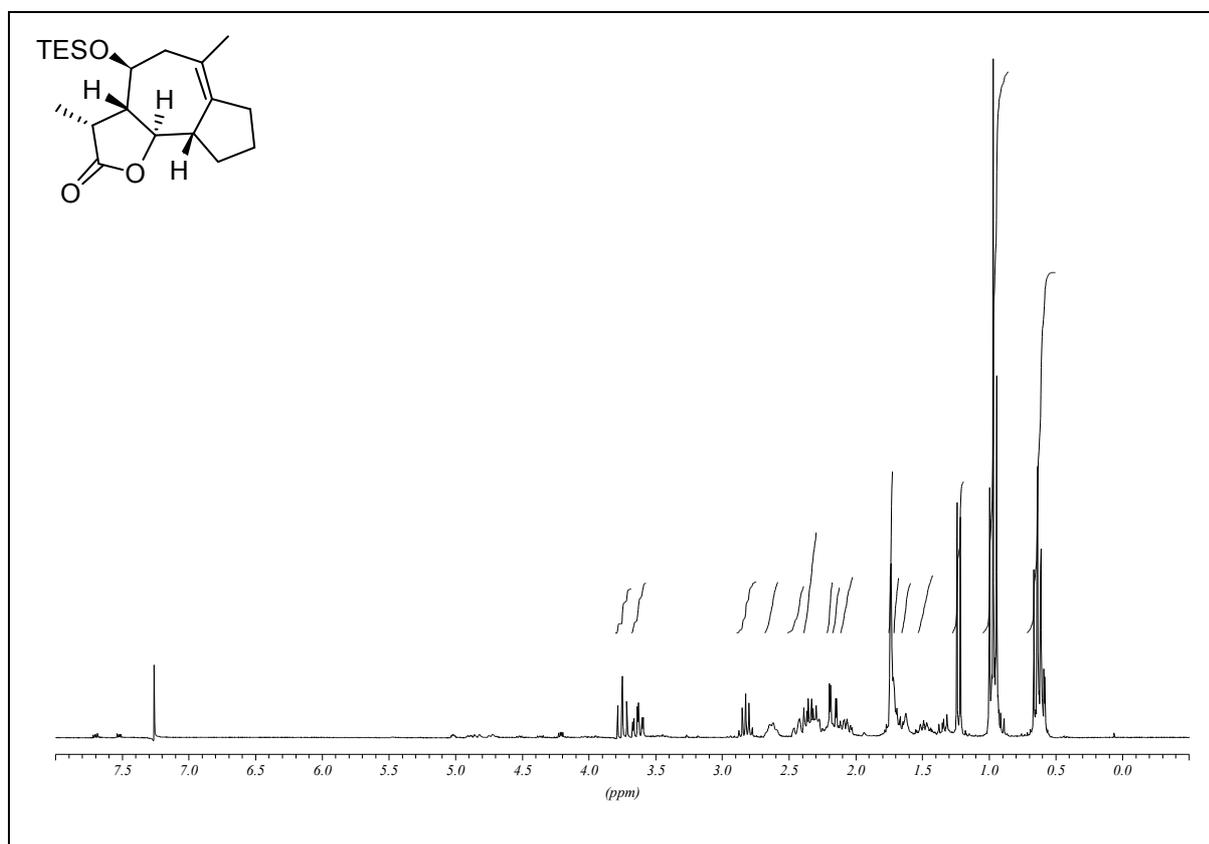
(3a*S*,4*S*,9a*S*,9b*R*)-(6-Methyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydro-azuleno[4,5-*b*]furan-4-yloxy)-Essigsäure (84)



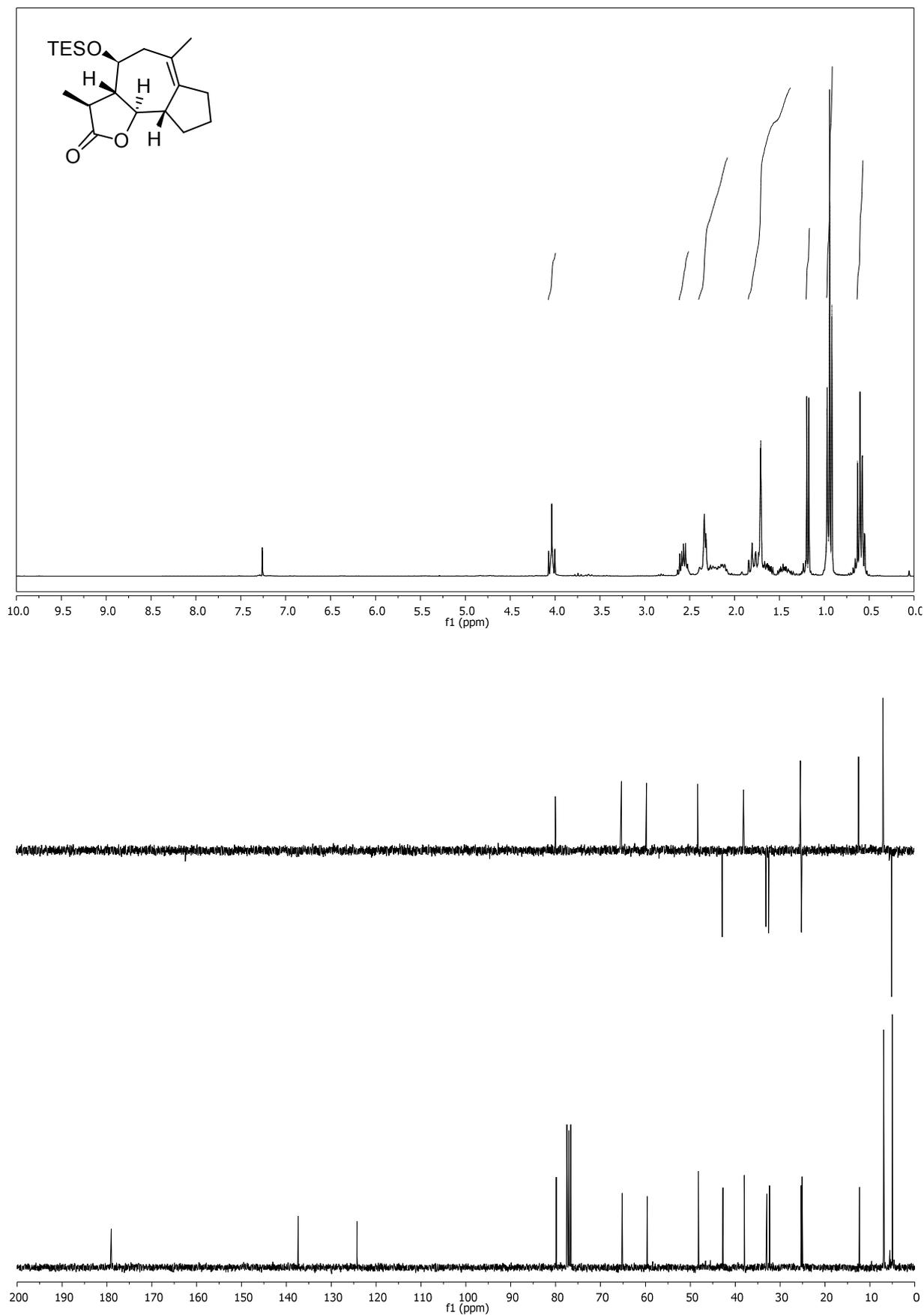
(3a*S*,4*S*,9a*S*,9b*R*)-(6-Methyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydro-azuleno[4,5-*b*]furan-4-yloxy)-acetic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl Ester (85)



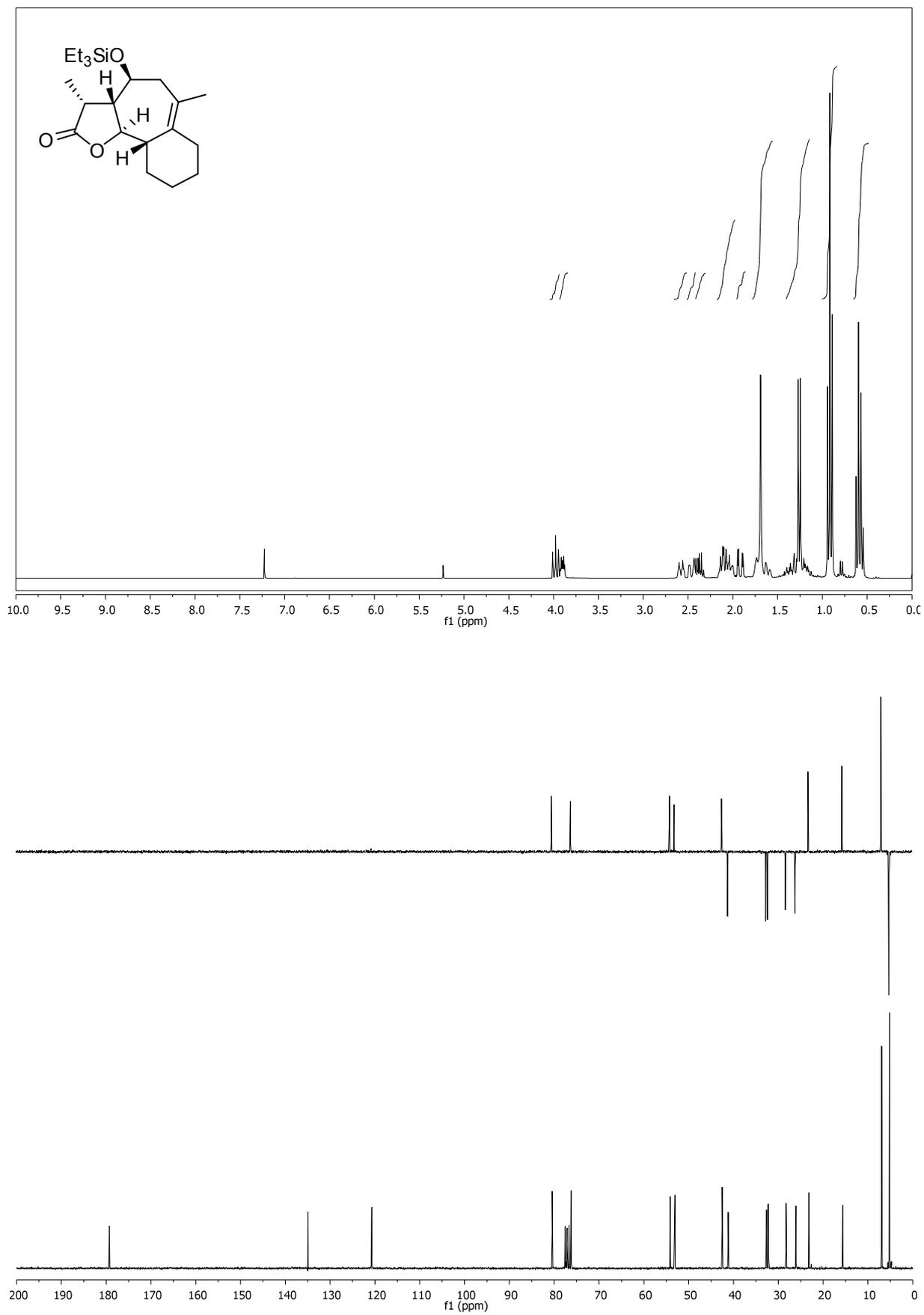
(3*R*,3*aS*,4*S*,9*aS*,9*bR*)-3,6-Dimethyl-4-triethylsilanyloxy-3*a*,4,5,7,8,9,9*a*,9*b*-octahydro-3*H*-azuleno[4,5-*b*]furan-2-on (3*R*-76)



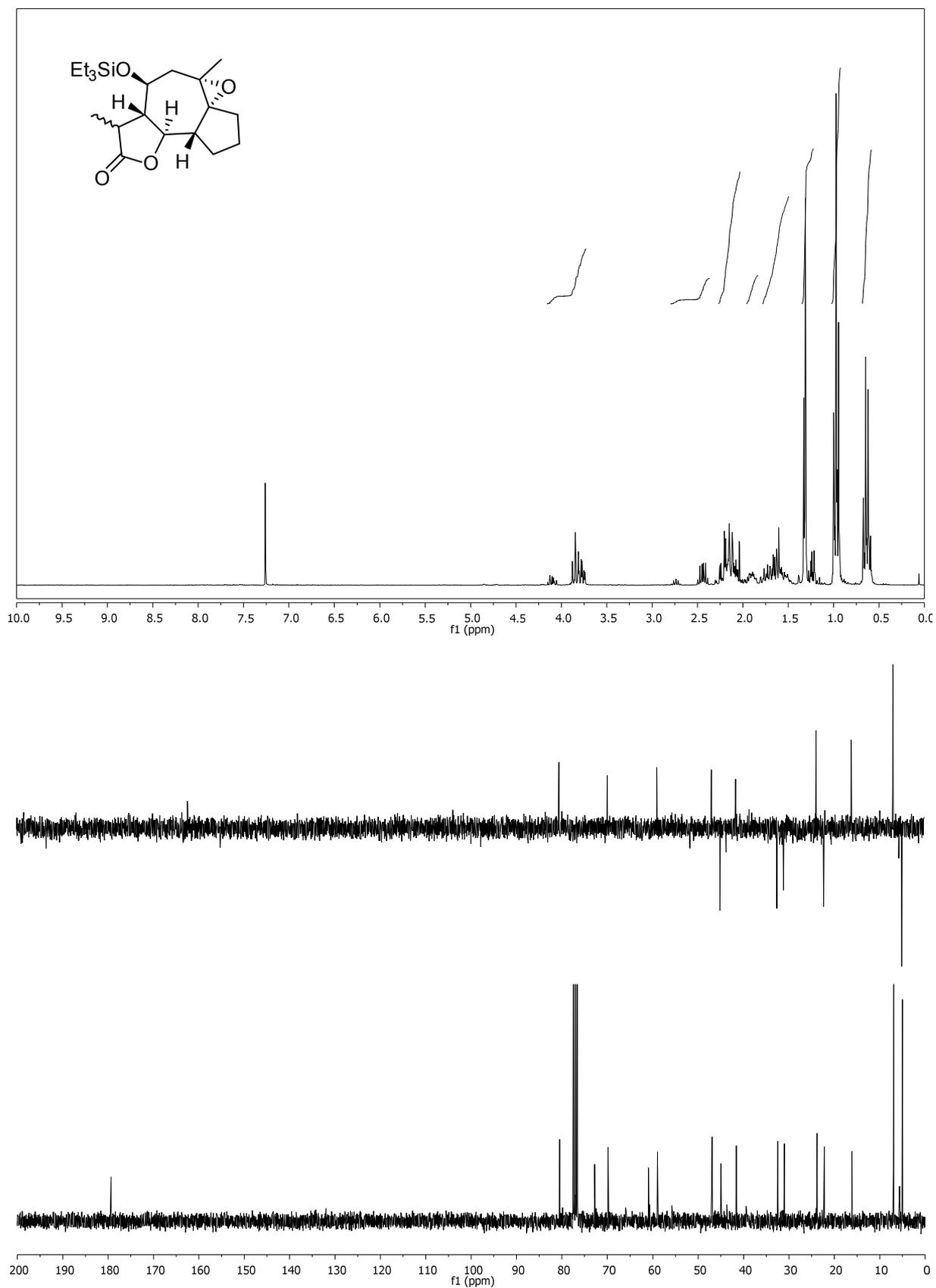
(3*S*,3*aS*,4*S*,9*aS*,9*bR*)-3,6-Dimethyl-4-triethylsilanyloxy-3*a*,4,5,7,8,9*a*,9*b*-octahydro-3*H*-azuleno[4,5-*b*]furan-2-on (3*S*-76)



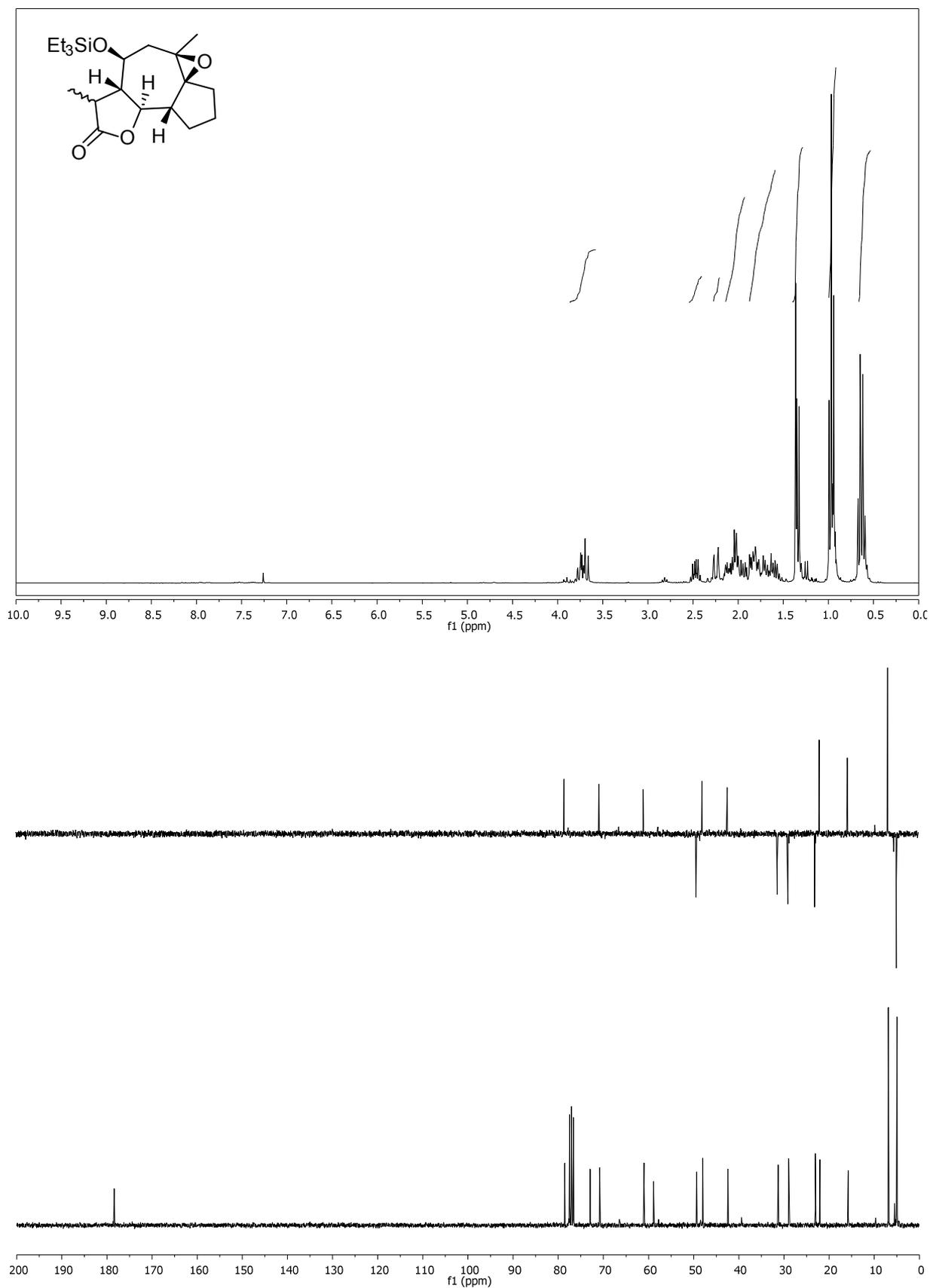
77



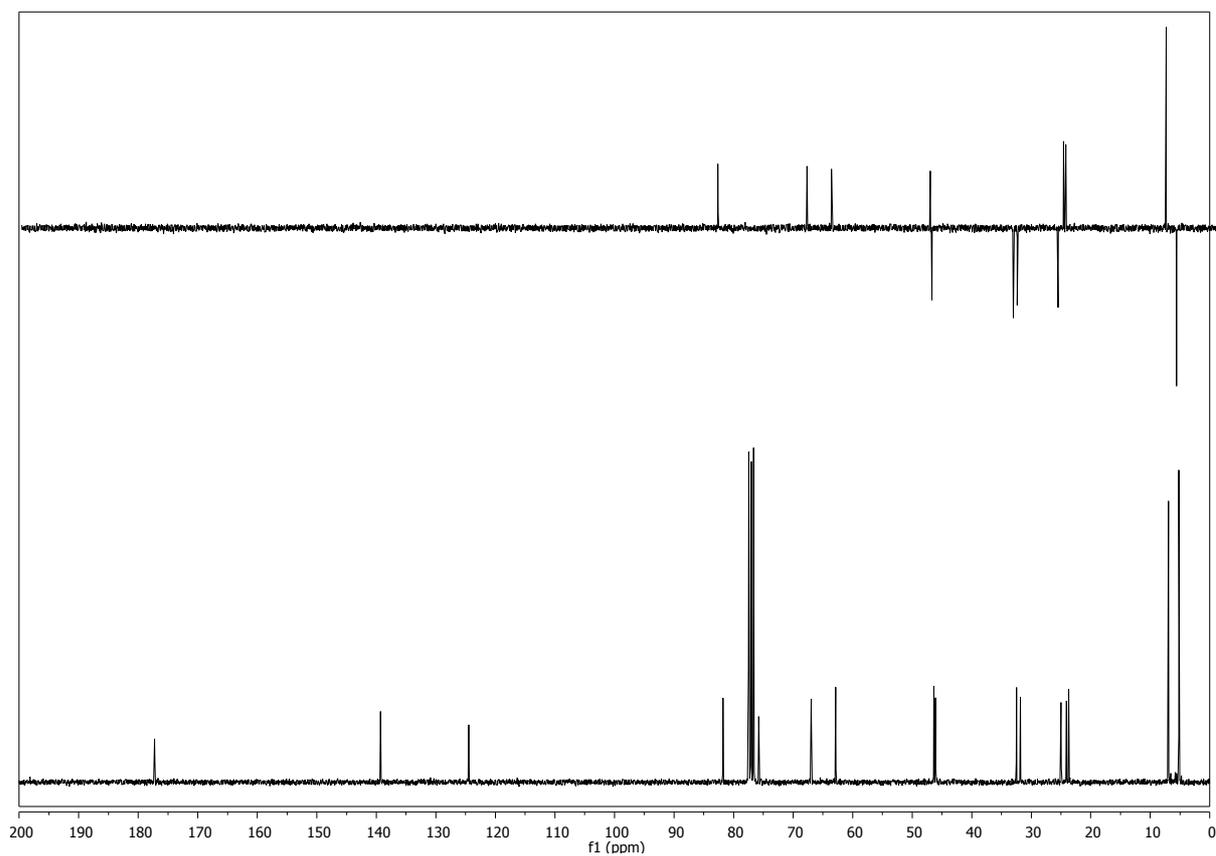
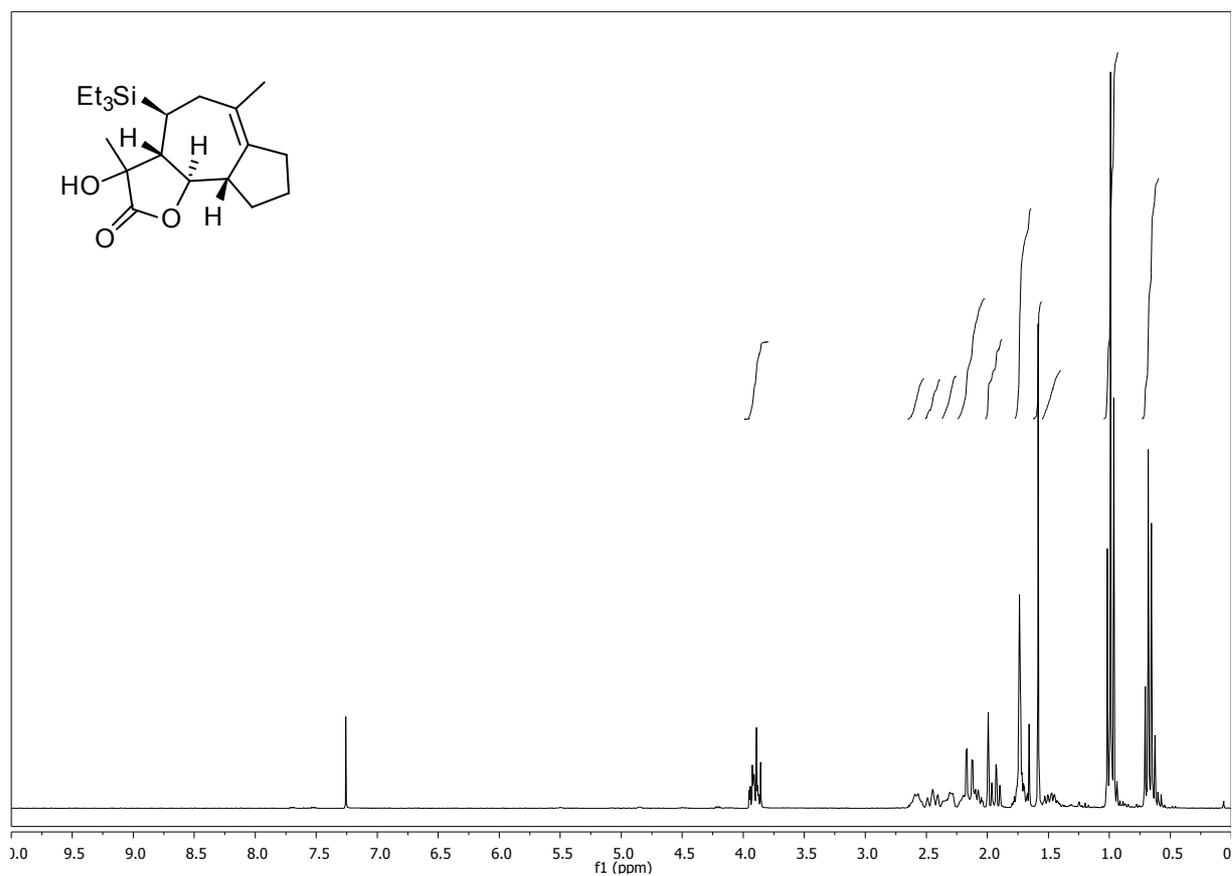
(3a*S*,4*S*,6*S*,6a*R*,9a*R*,9b*S*)-3,6-Dimethyl-6,6a-Epoxy-4-triethylsilyloxy-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-2-on (80*a*)



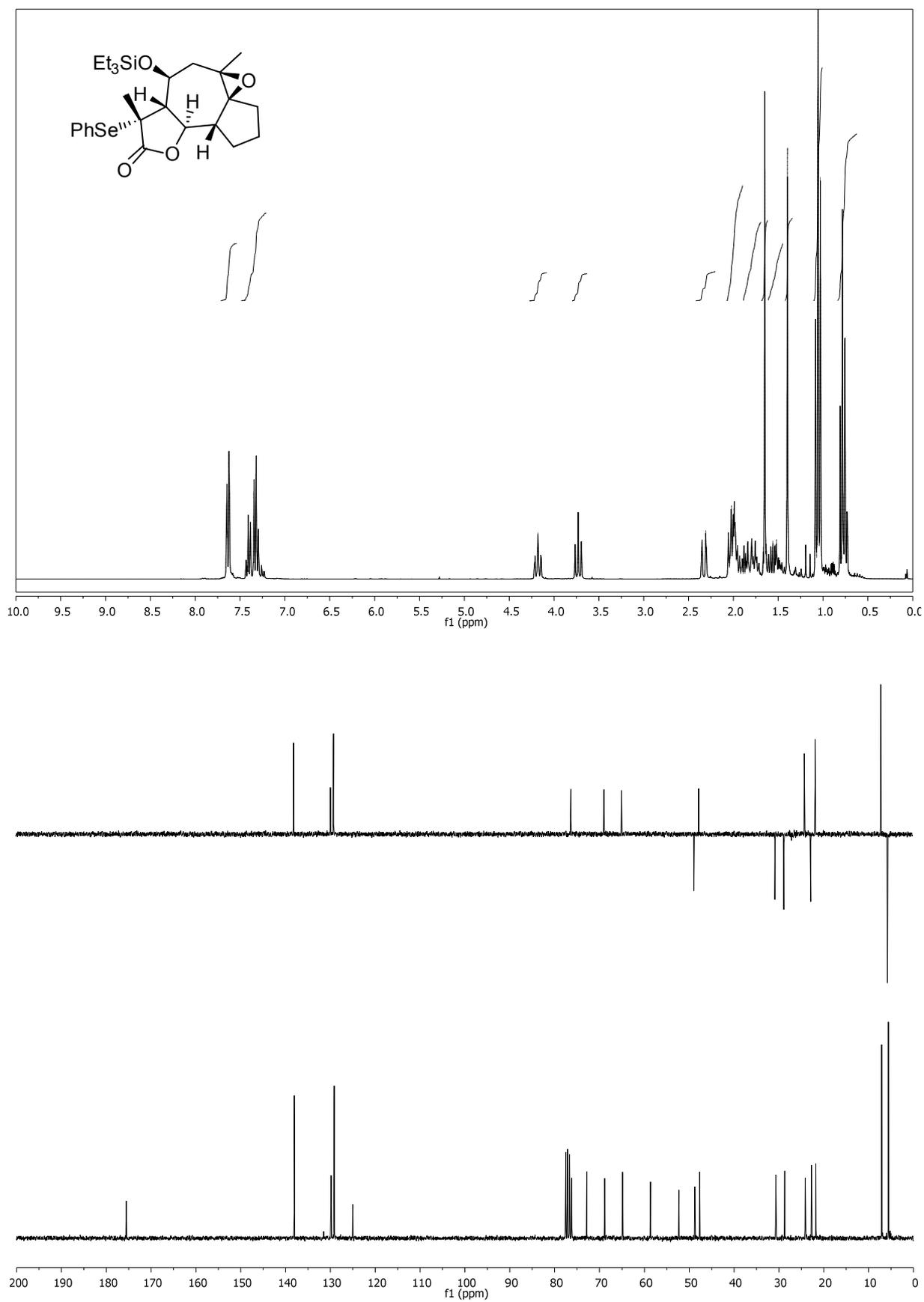
(3a*S*,4*S*,6*R*,6a*S*,9a*R*,9b*S*)-3,6-Dimethyl-6,6a-Epoxy-4-triethylsilanyloxy-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-2-on (80β)



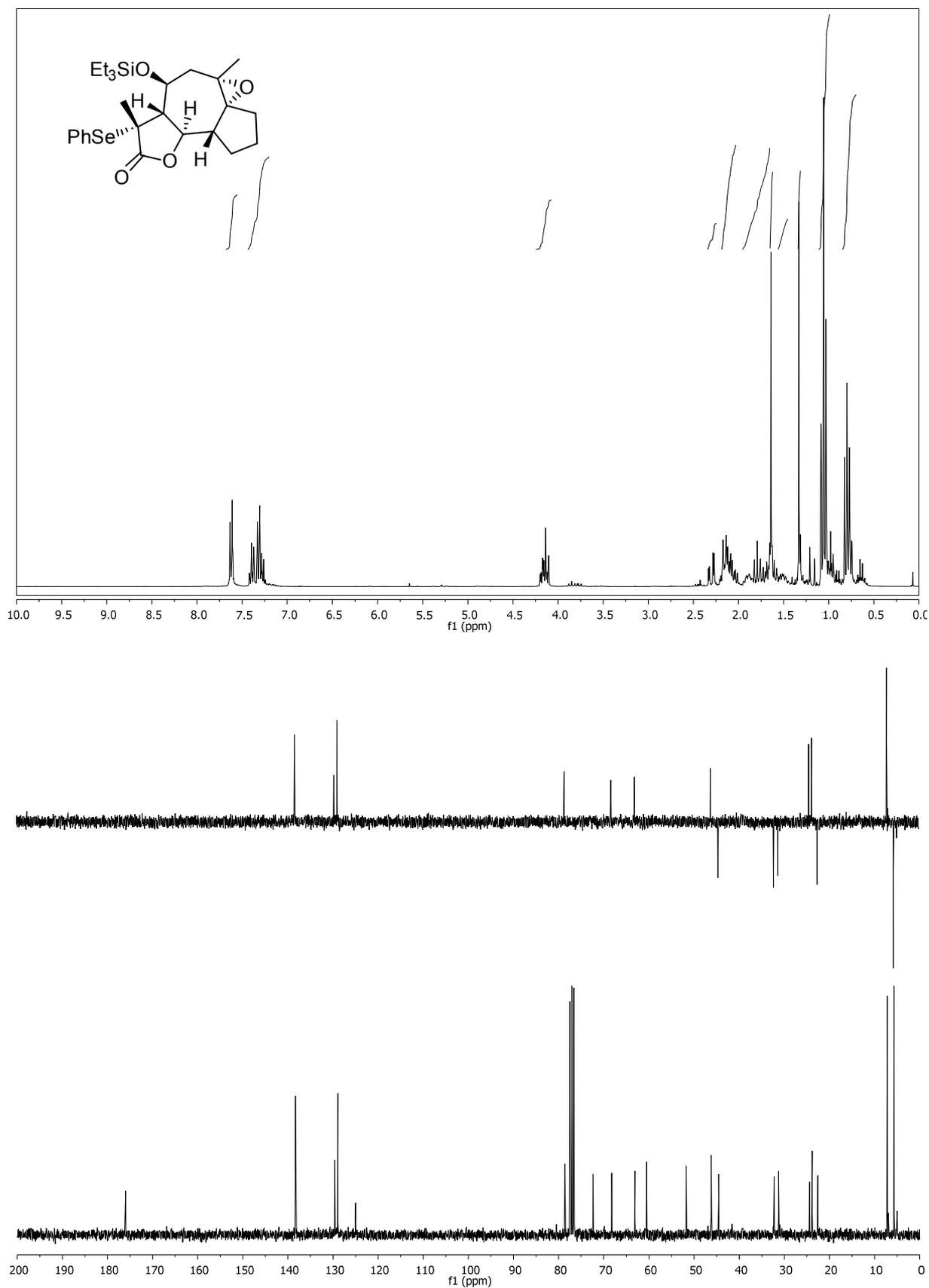
(3a*S*,4*S*,9a*S*,9b*R*)-3-hydroxy-3,6-dimethyl-4-(triethylsilyloxy)-3,3a,4,5,7,8,9,9a-octahydroazuleno[4,5-*b*]furan-2(9bH)-on (162)



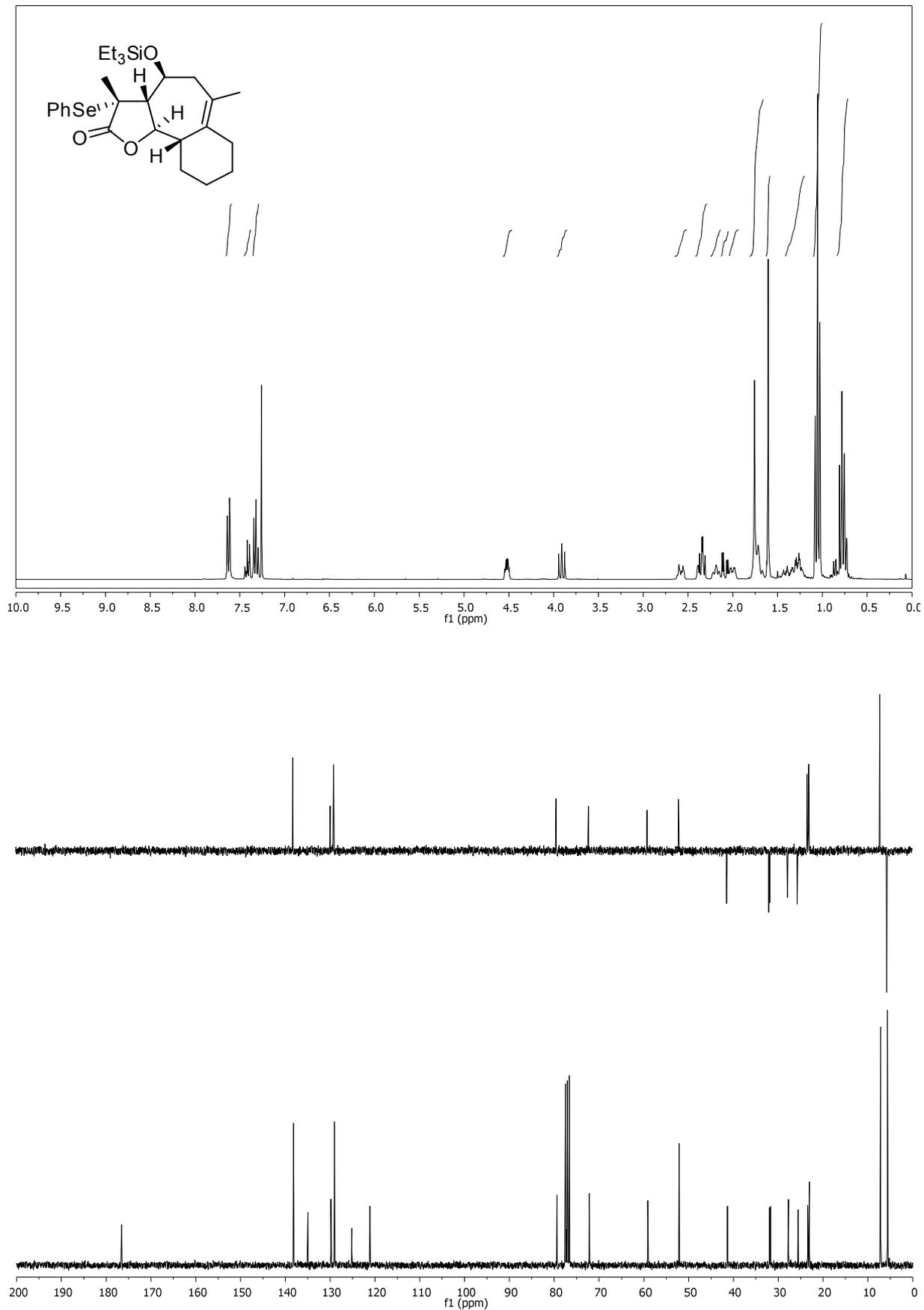
(3*R*,3*aS*,4*S*,6*R*,6*aS*,9*aR*,9*bR*)-3,6-Dimethyl-6,6a-Epoxy-3-phenylselanyl-4-triethylsilanyloxy-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-2-on (163 β)



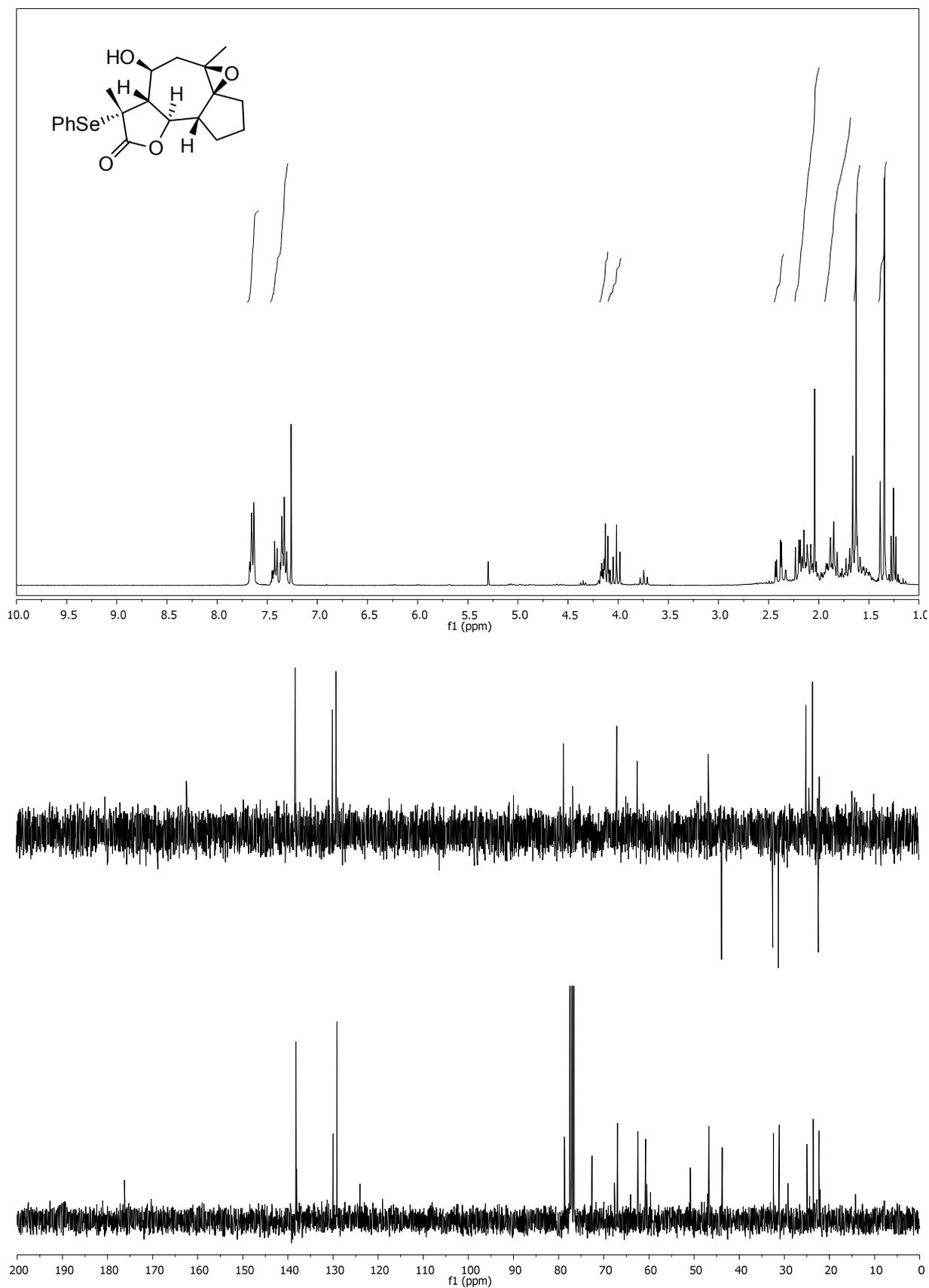
(3*R*,3*aS*,4*S*,6*S*,6*aR*,9*aR*,9*bR*)-3,6-Dimethyl-6,6a-Epoxy-3-phenylselanyl-4-triethylsilanyloxy-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-2-on (163*a*):



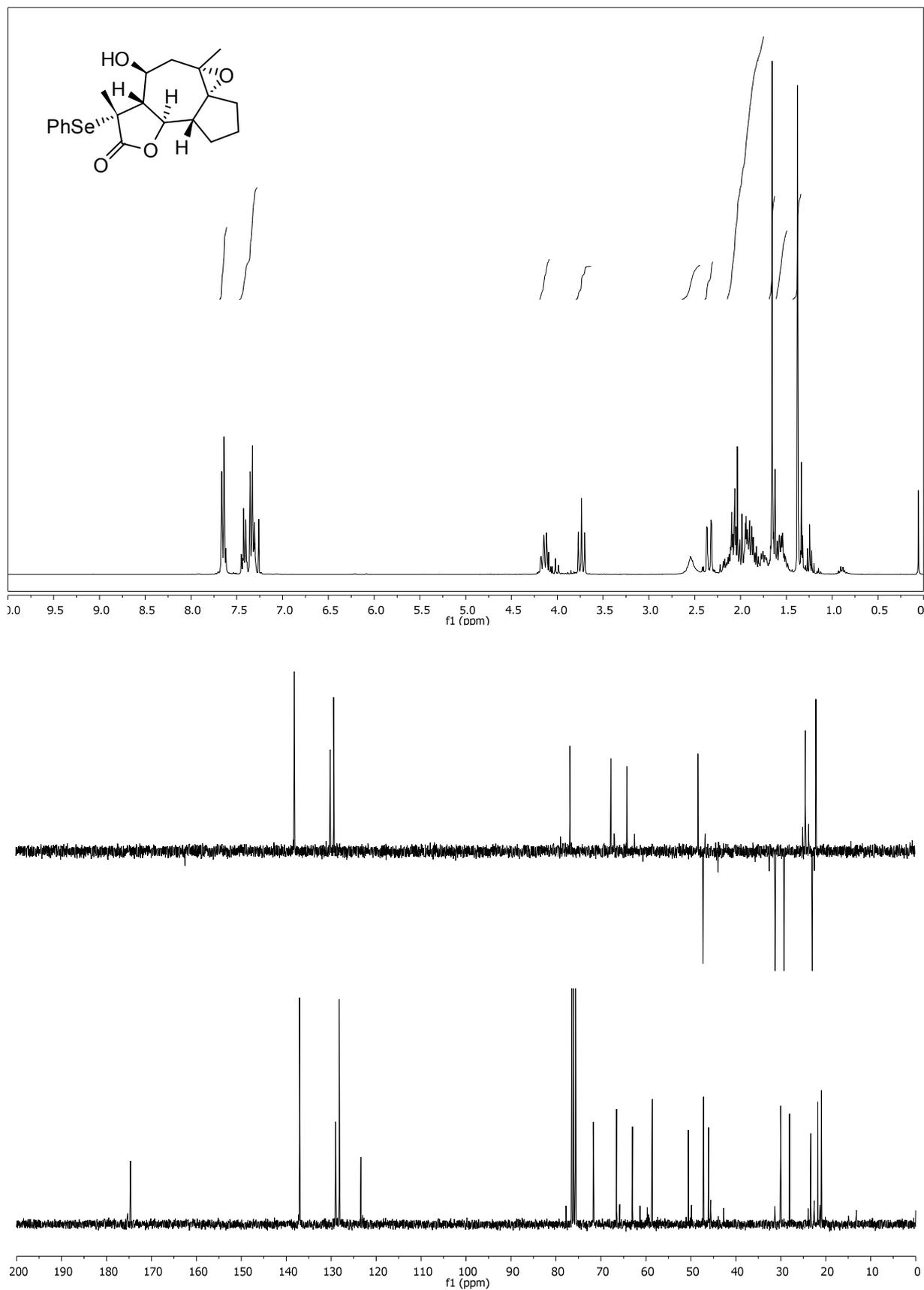
164



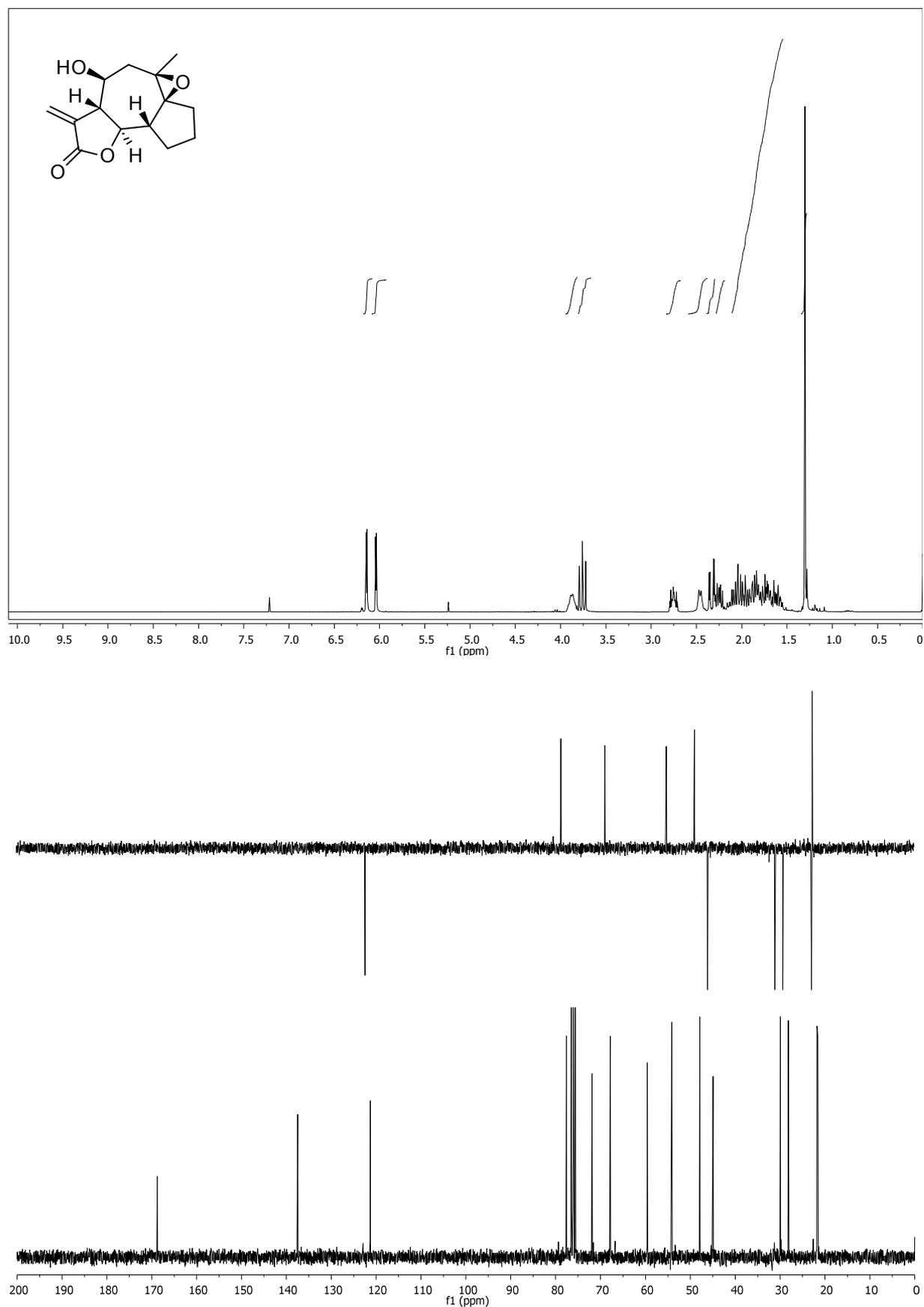
(3*R*,3*aS*,4*S*,6*R*,6*aS*,9*aR*,9*bR*)-3,6-Dimethyl-6,6*a*-Epoxy-4-Hydroxy-3-phenylselanyl-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-2-on (165 β):



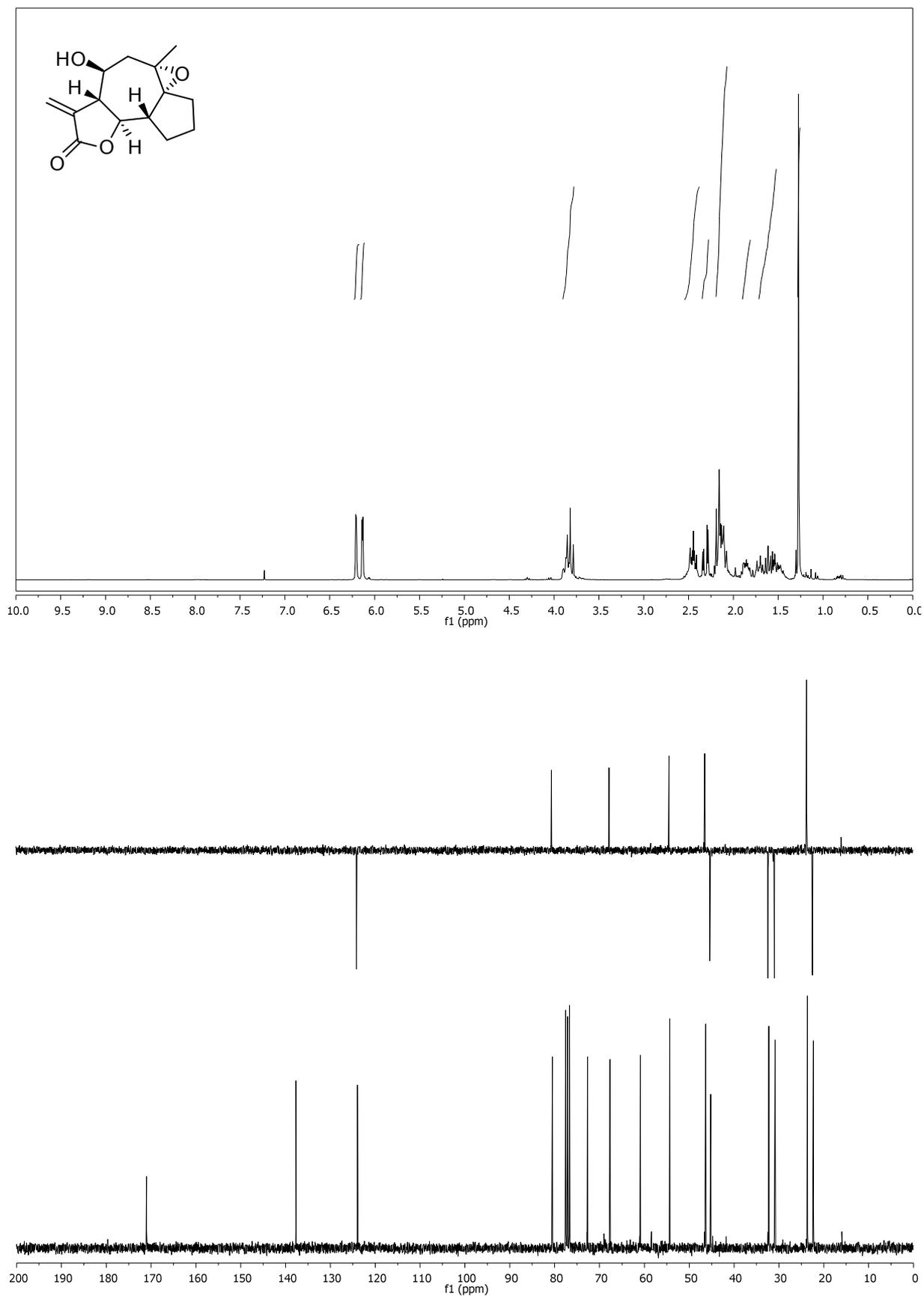
(3*R*,3*aS*,4*S*,6*S*,6*aR*,9*aR*,9*bR*)-3,6-Dimethyl-6,6a-Epoxy-4-Hydroxy-3-phenylselanyl-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-2-on (165*a*)



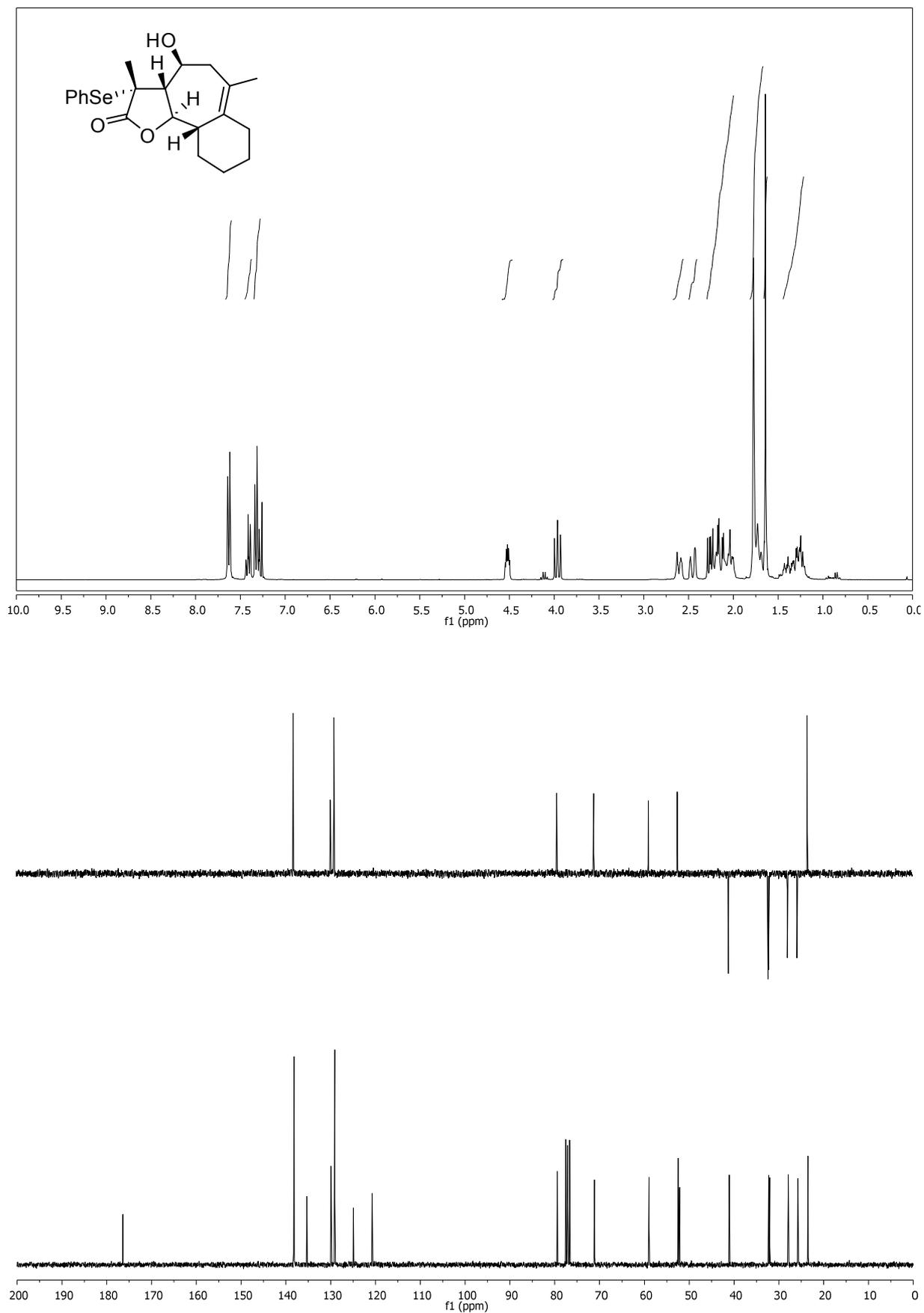
(3a*S*,4*S*,6*R*,6a*S*,9a*R*,9b*R*)-6,6a-Epoxy-4-Hydroxy-6-Methyl-3-Methylen-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-2-on (81 β)



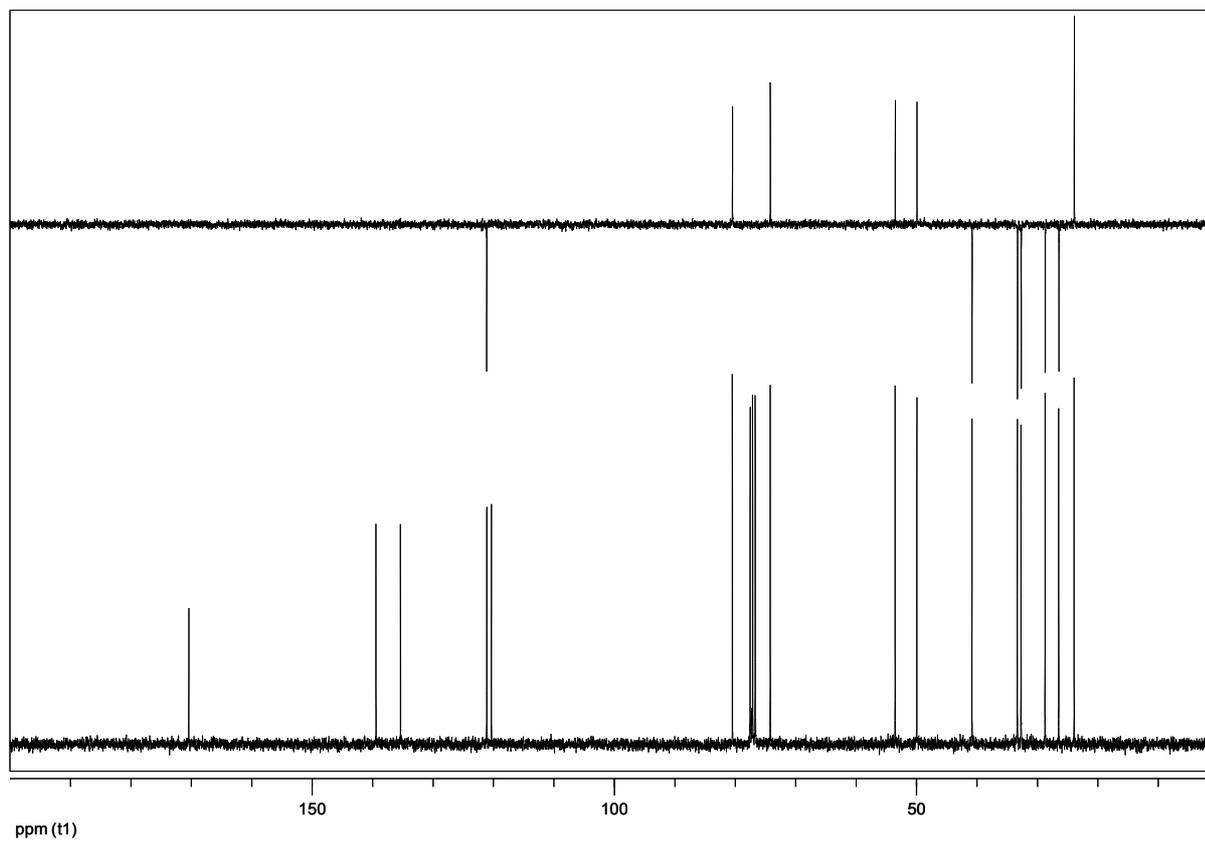
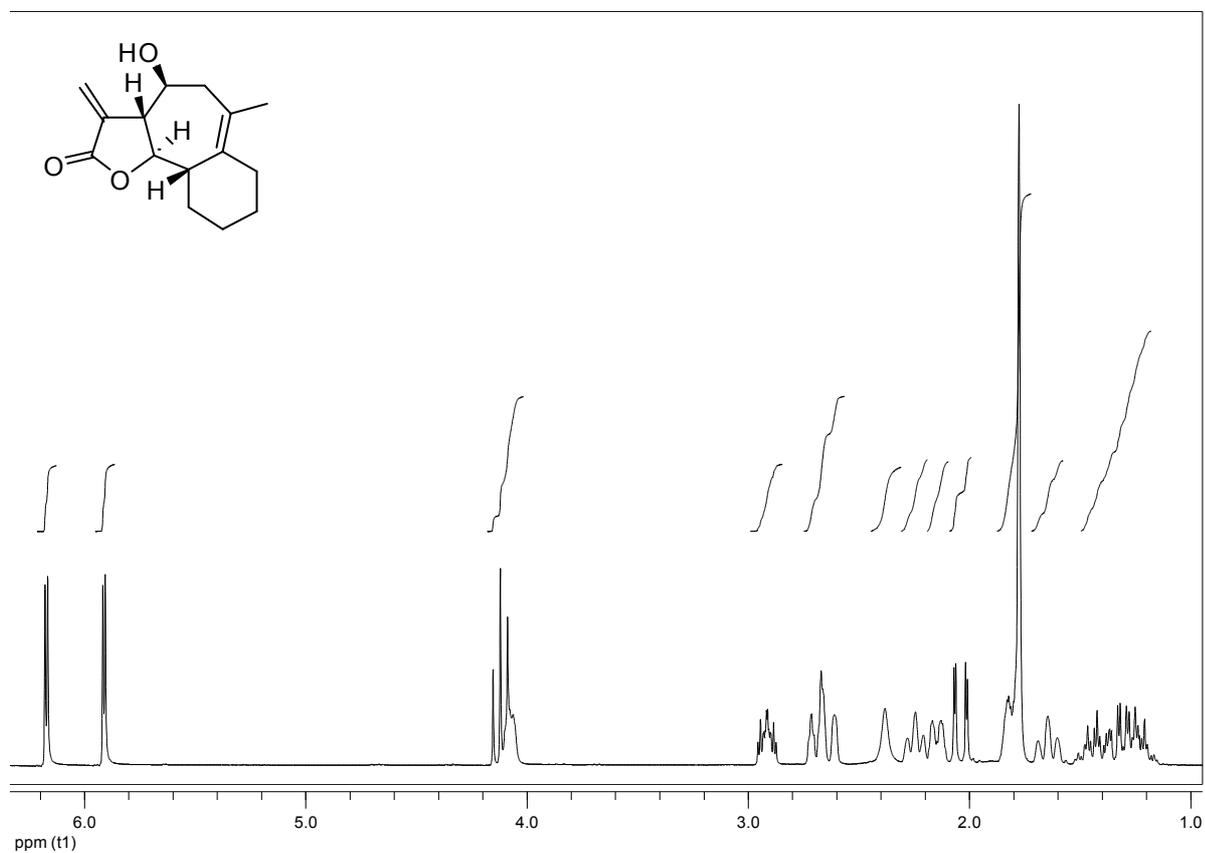
**(3a*S*,4*S*,6*R*,6a*S*,9a*R*,9b*R*)-6,6a-Epoxy-4-Hydroxy-6-Methyl-3-Methylen-
decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-2-on (81*α*)**



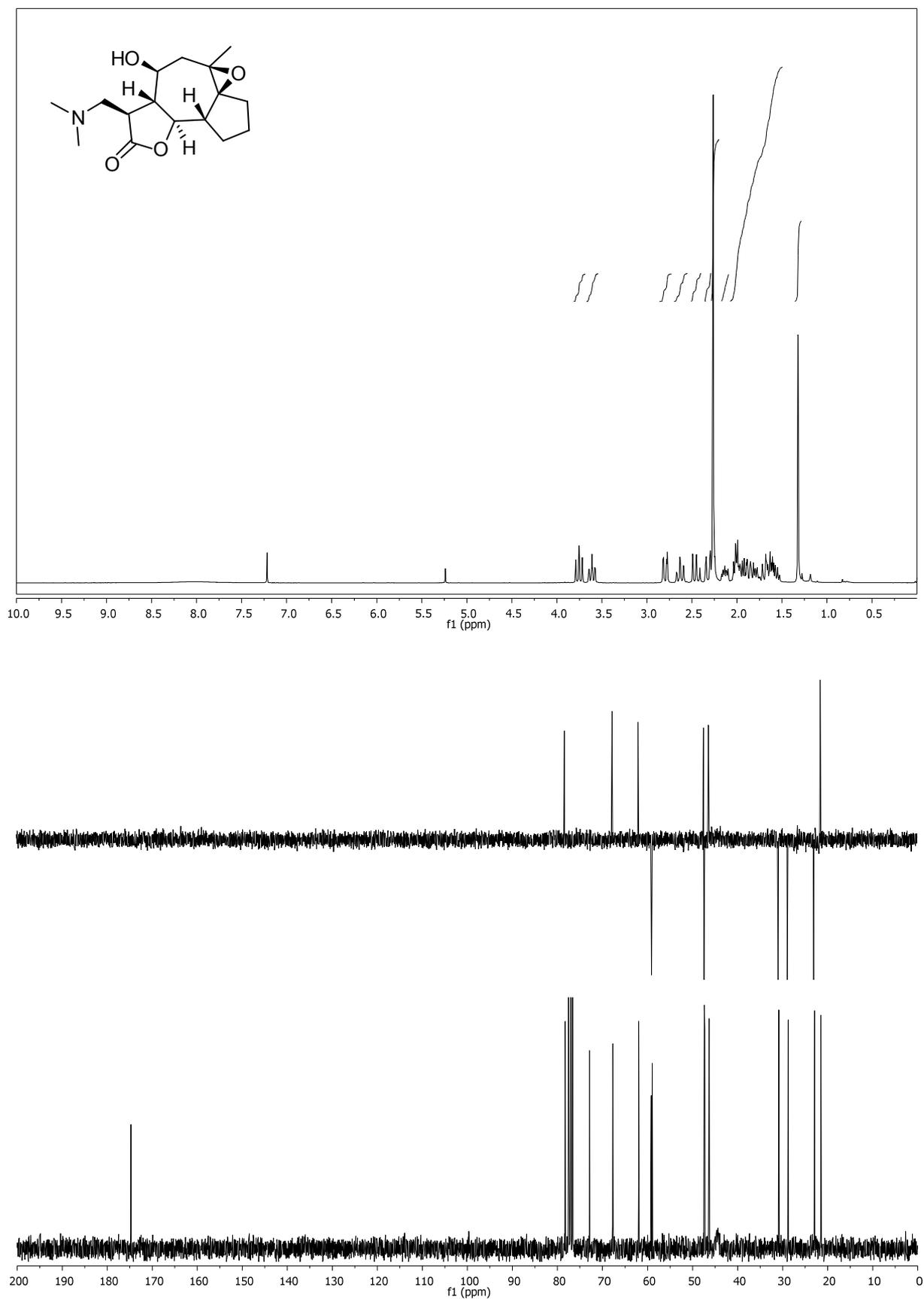
166



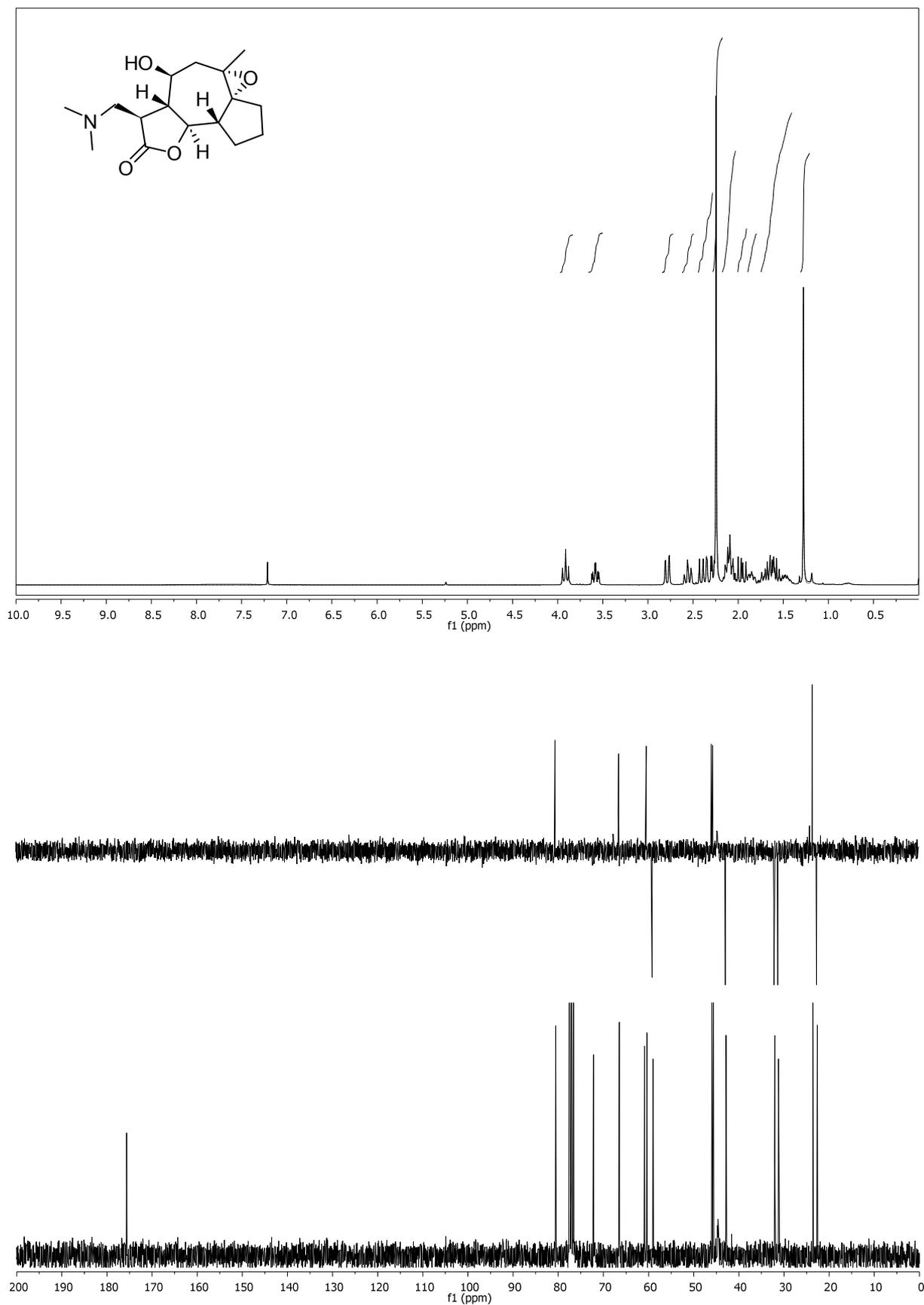
(3a*S*,4*S*/*R*,9a*S*,9b*R*)-Essigsäure-6-methyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydro-azuleno[4,5-*b*]furan-4-yl ester (125)



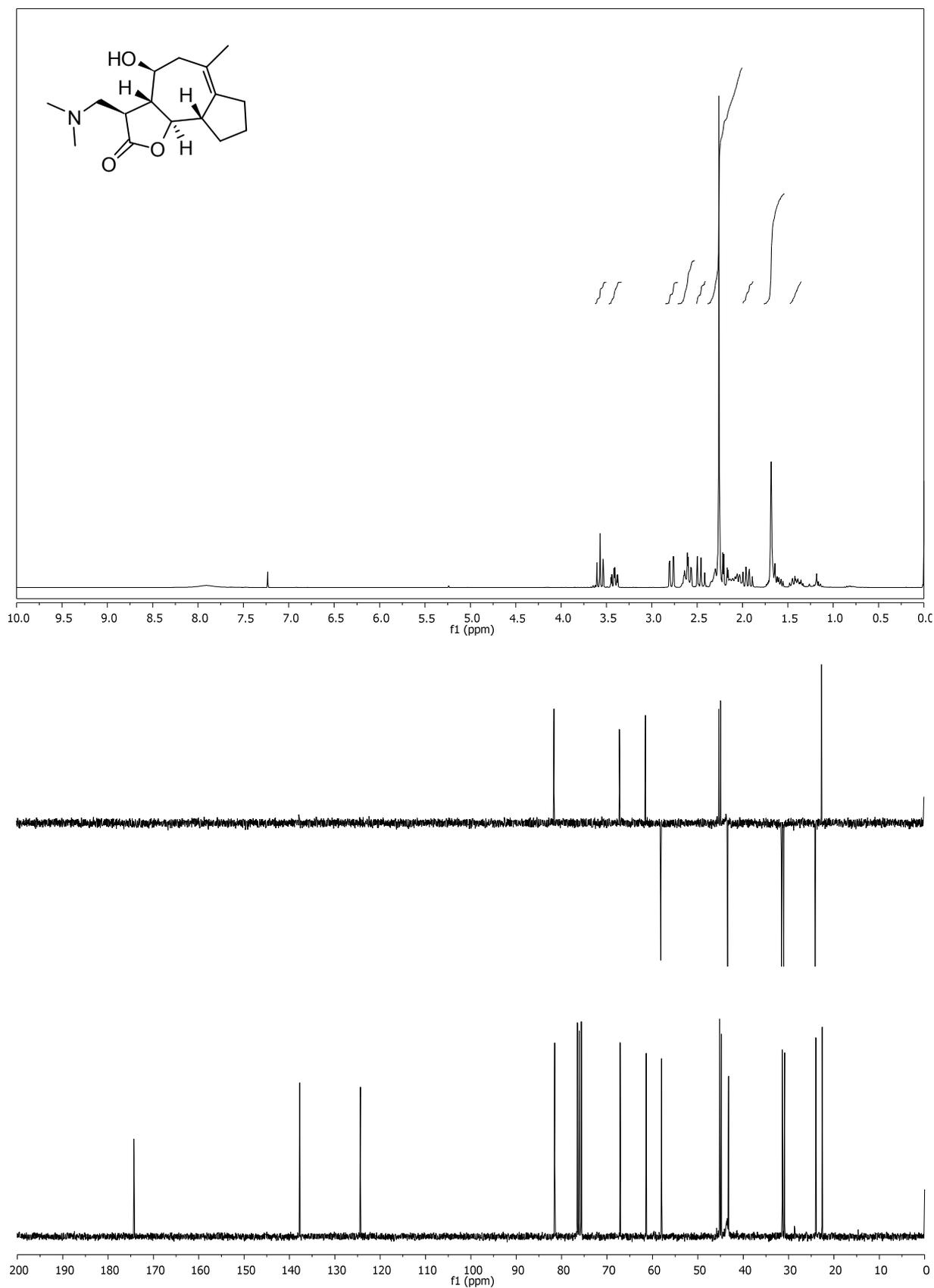
(3*R*,3*aS*,4*S*,6*S*,6*aR*,9*aR*,9*bR*)-3-((dimethylamino)methyl)-6,6*a*-Epoxy-4-Hydroxy-6-Methyl-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-2-on (96β):



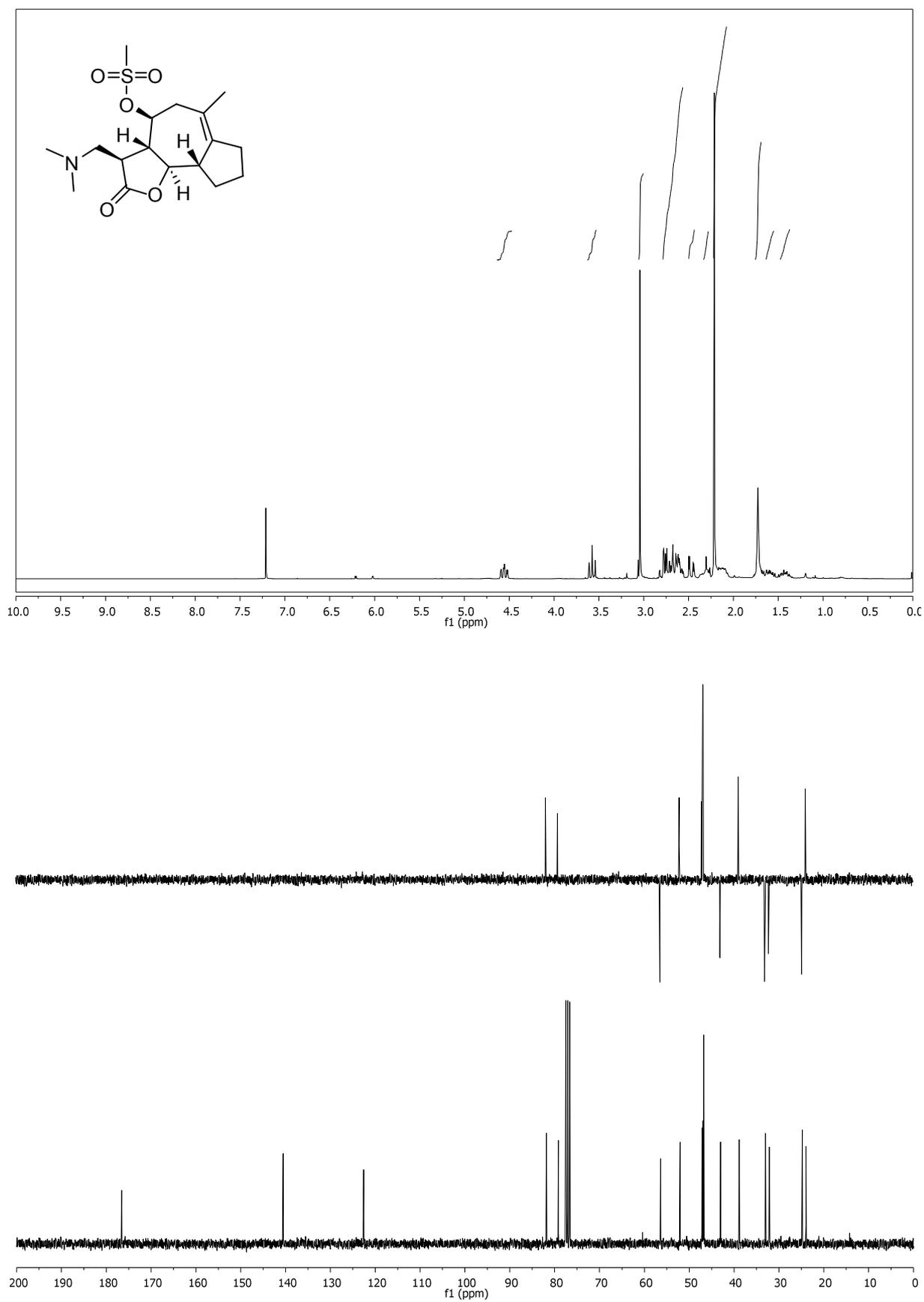
(3*R*,3*aS*,4*S*,6*R*,6*aS*,9*aR*,9*bR*)-3-((dimethylamino)methyl)-6,6*a*-Epoxy-4-Hydroxy-6-Methyl-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-2-on (96*a*):



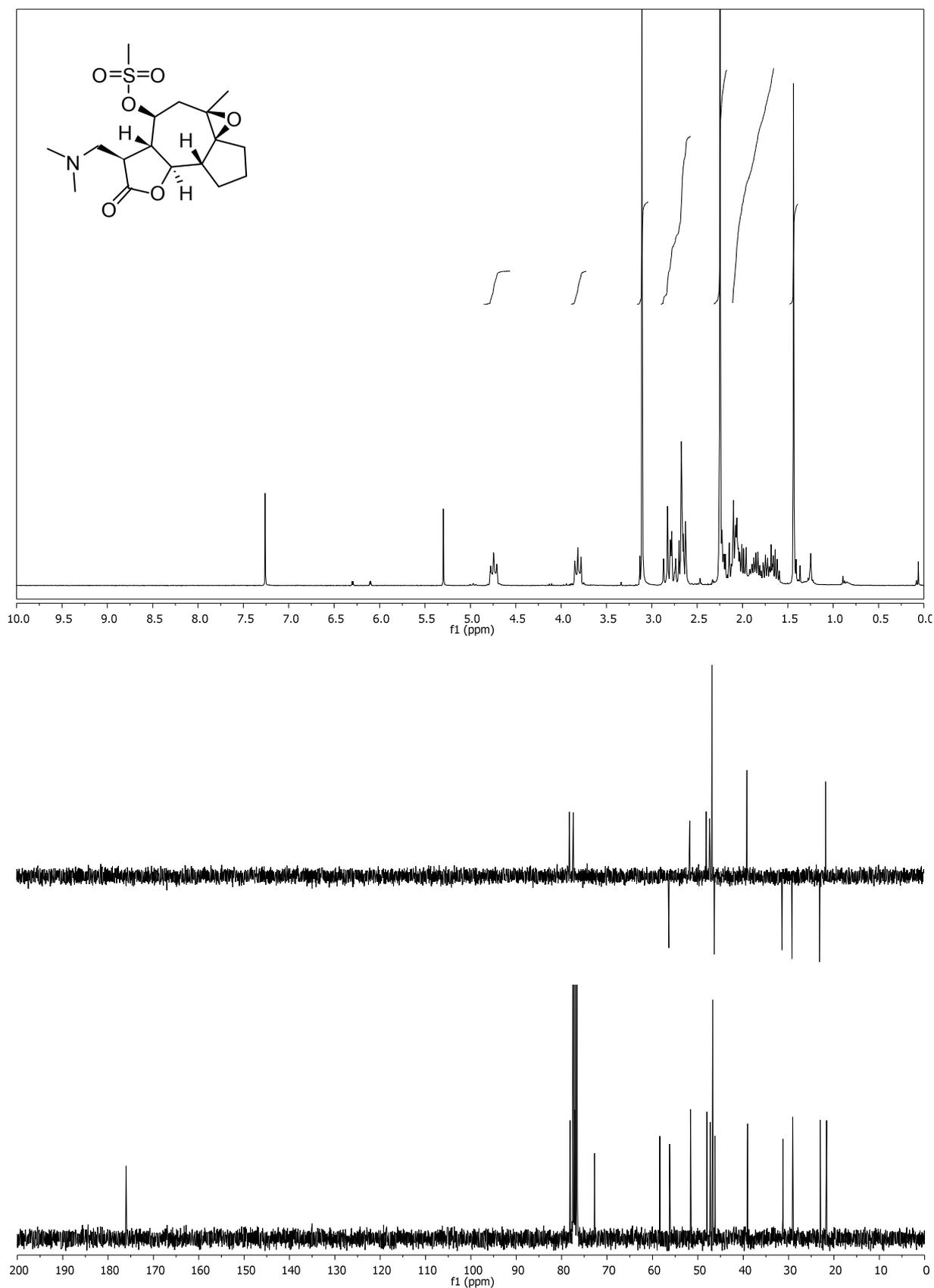
(3*R*,3*aR*,4*S*,9*aS*,9*bR*)-3-((dimethylamino)methyl)-4-hydroxy-6-methyl-3,3*a*,4,5,7,8,9,9*a*-octahydroazuleno[4,5-*b*]furan-2(9*b*)-on (93):



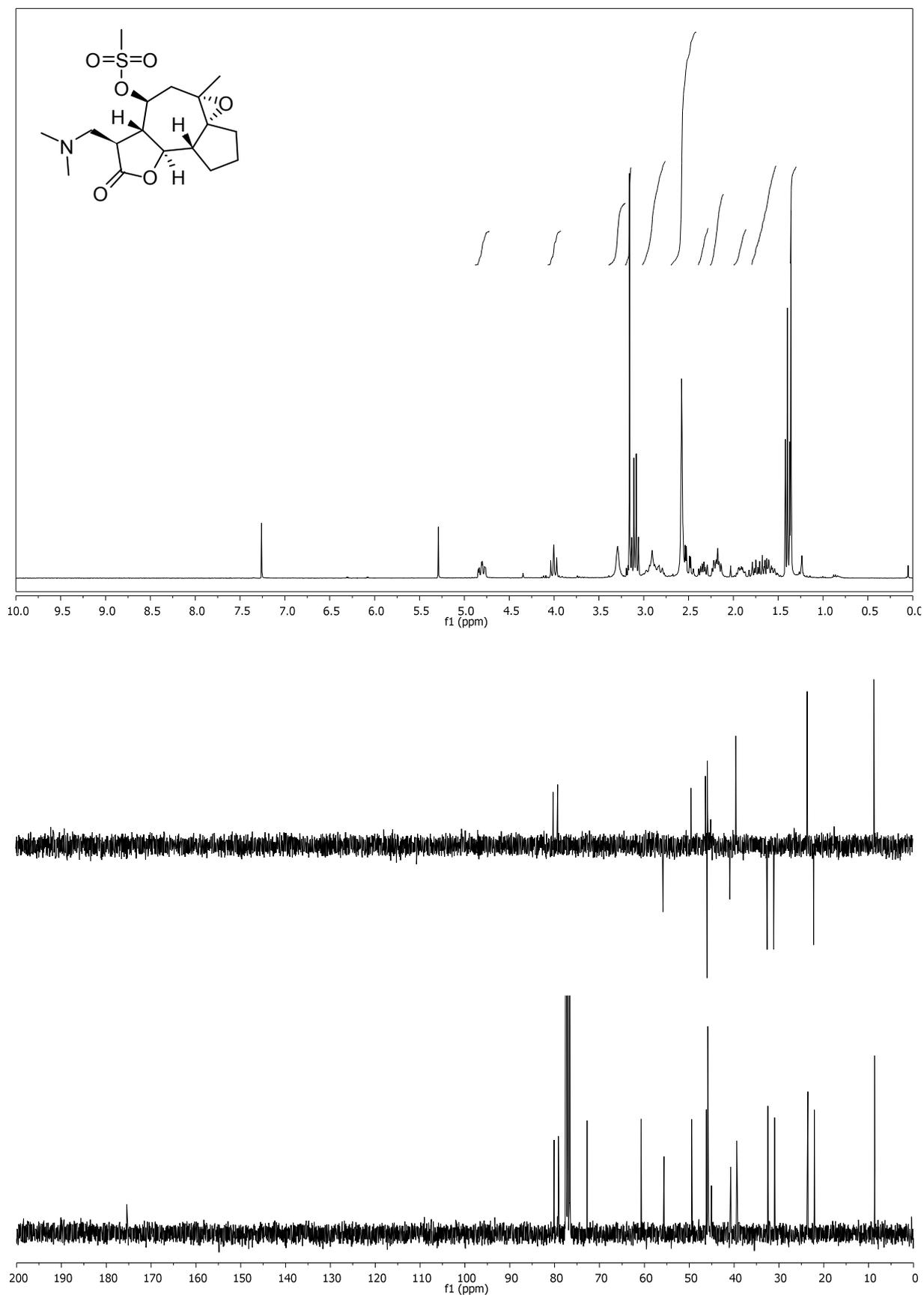
(3*R*,3*aS*,4*S*,9*aS*,9*bR*)-3-((dimethylamino)methyl)-6-methyl-2-oxo-2,3,3*a*,4,5,7,8,9,9*a*,9*b*-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-4-yl Methansulfonat (94):



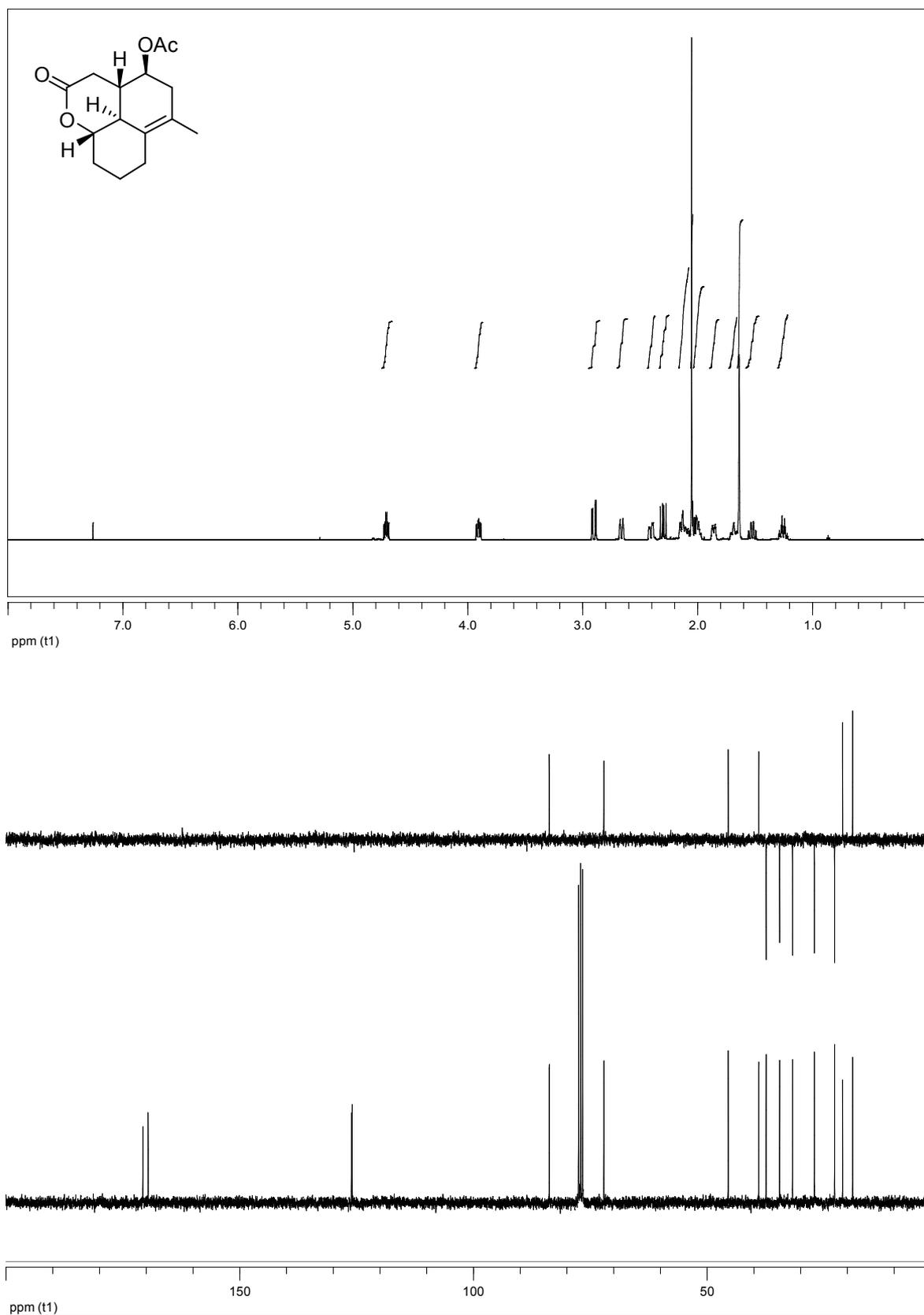
(3*R*,3*aS*,4*S*,6*R*,6*aS*,9*aS*,9*bR*)-3-((dimethylamino)methyl)-6,6*a*-Epoxy-6-methyl-2-oxo-2,3,3*a*,4,5,7,8,9,9*a*,9*b*-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-4-yl Methansulfonat (98β):



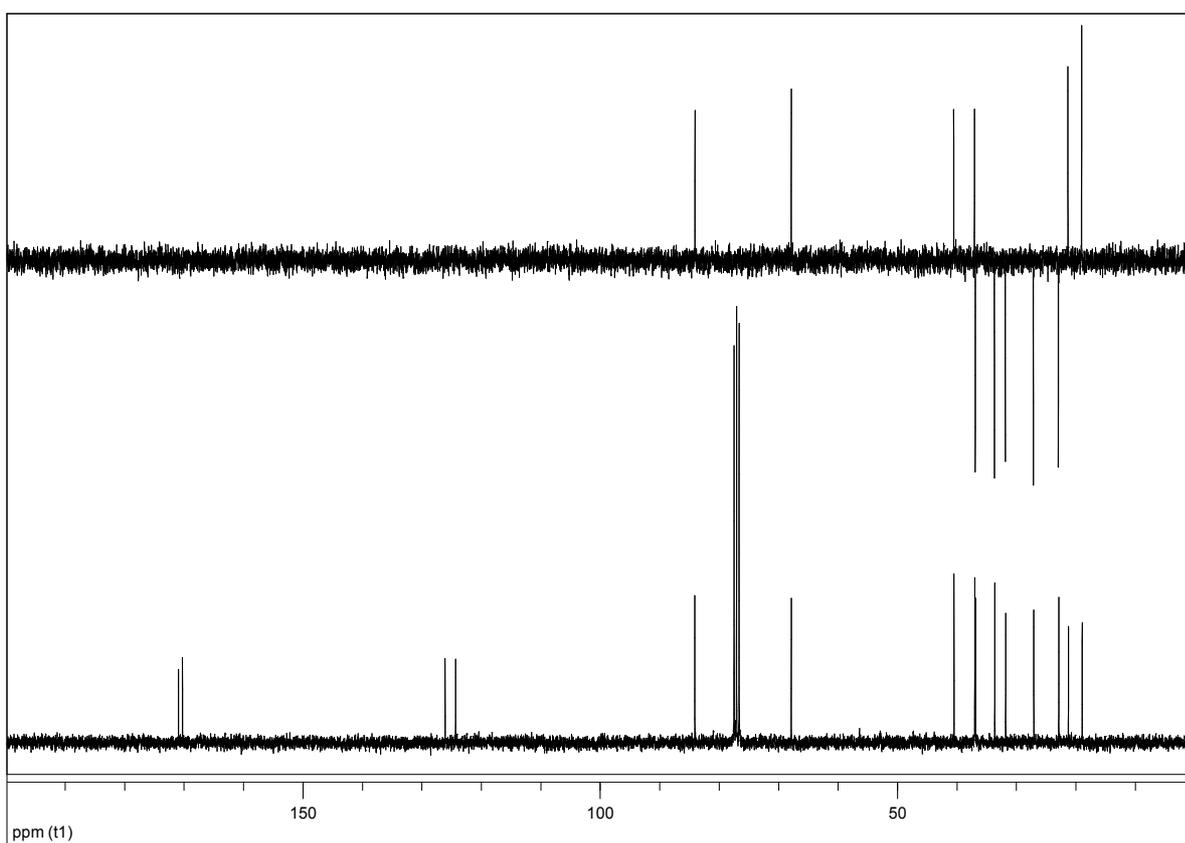
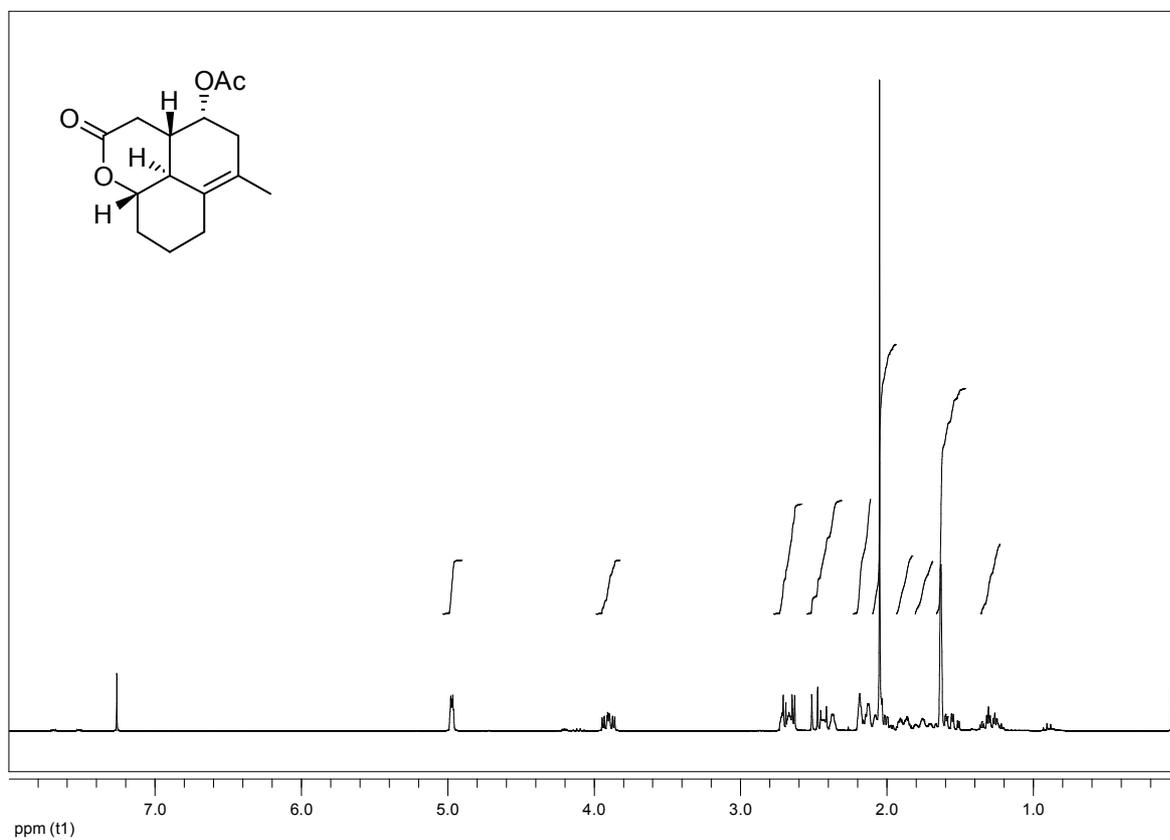
(3*R*,3*aS*,4*S*,6*S*,6*aR*,9*aS*,9*bR*)-3-((dimethylamino)methyl)-6,6*a*-Epoxy-6-methyl-2-oxo-2,3,3*a*,4,5,7,8,9,9*a*,9*b*-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-4-yl Methansulfonat (98a**):**

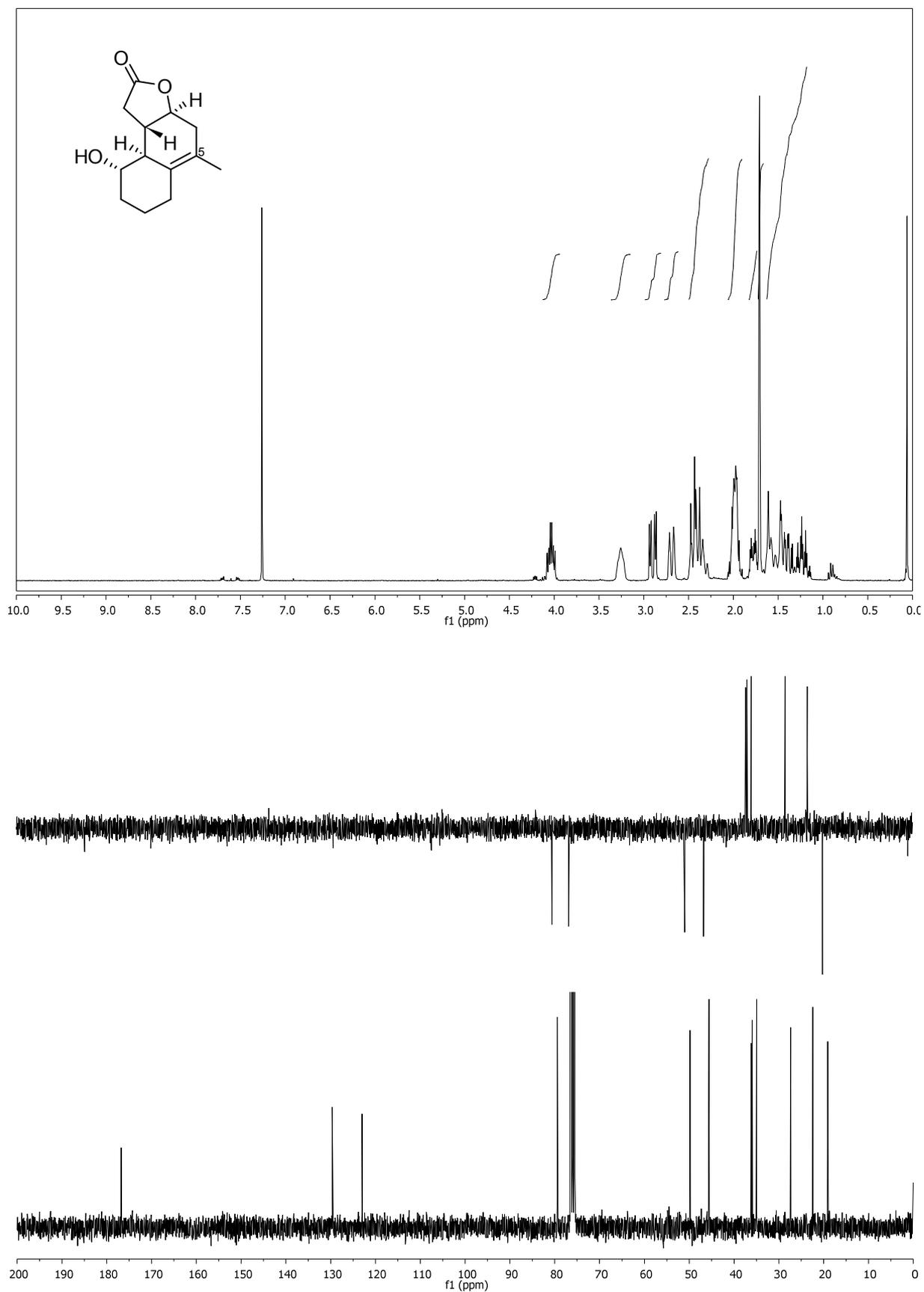


**(3a*S*,4*S*,9a*S*,9b*S*)-6-methyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydrobenzo[de]chromen-4-yl
Acetat (4*S*-133)**

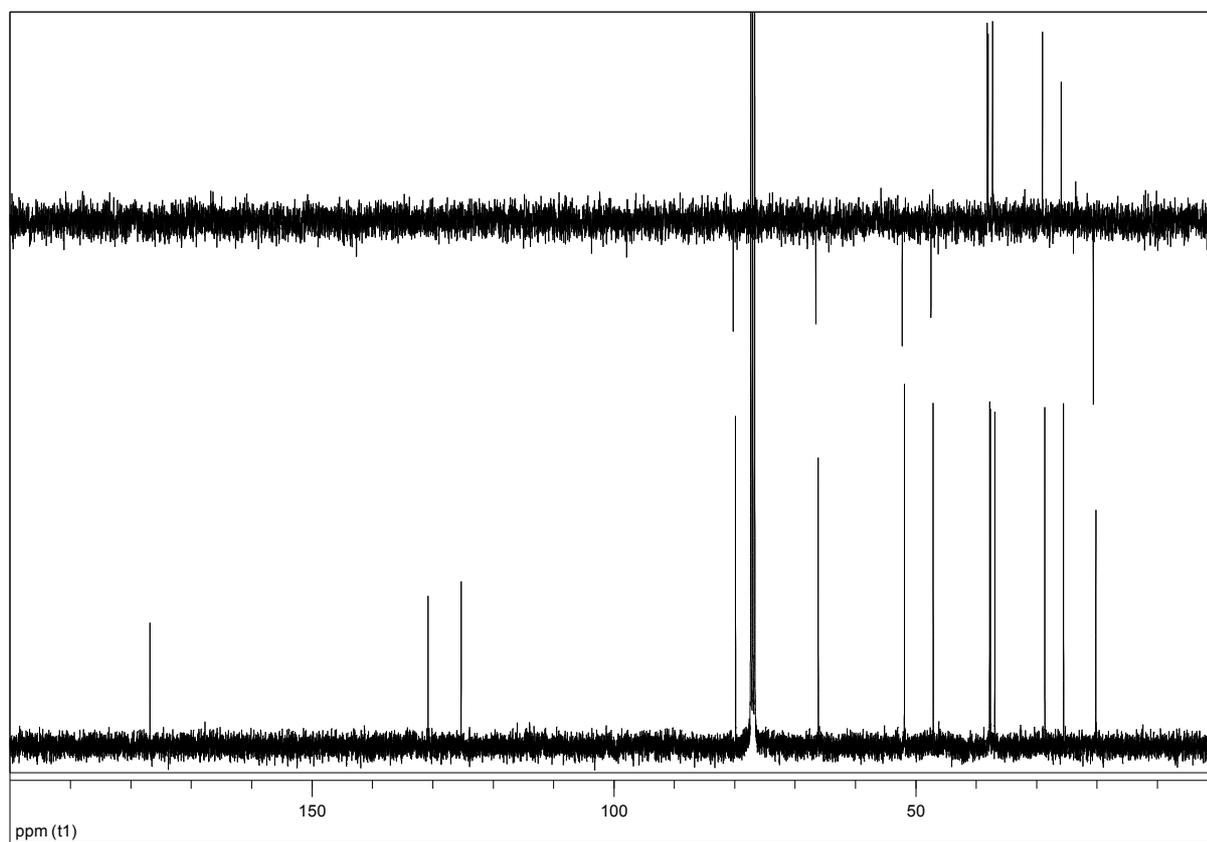
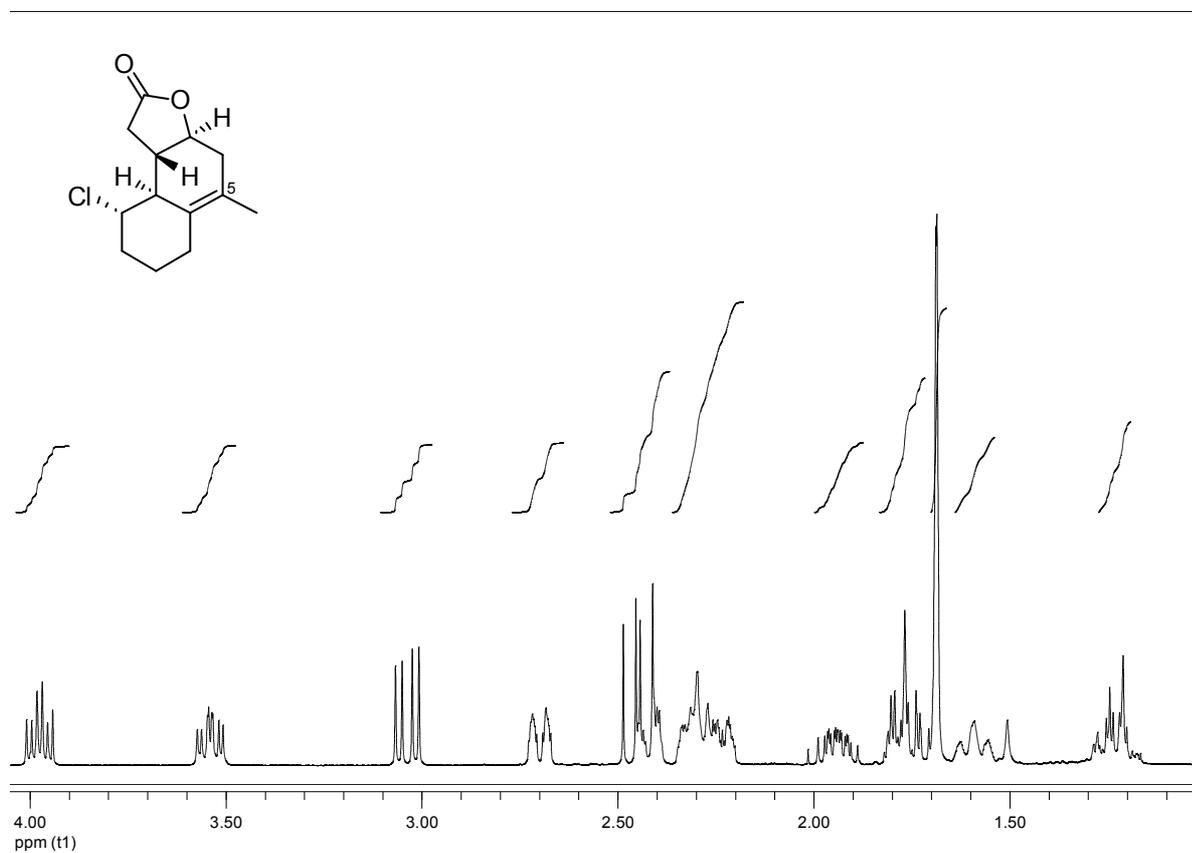


**(3a*S*,4*S*,9a*S*,9b*S*)-6-methyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydrobenzo[de]chromen-4-yl
Acetat (4*R*-133)**

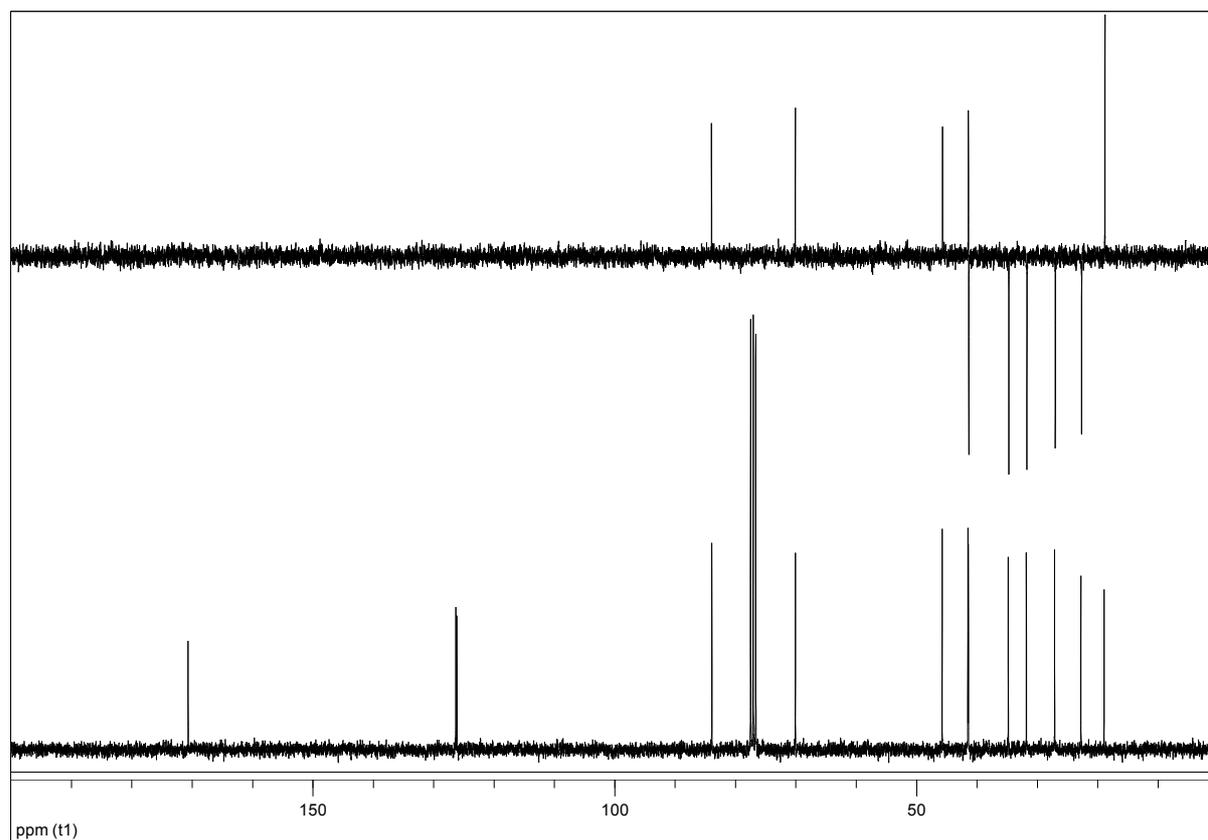
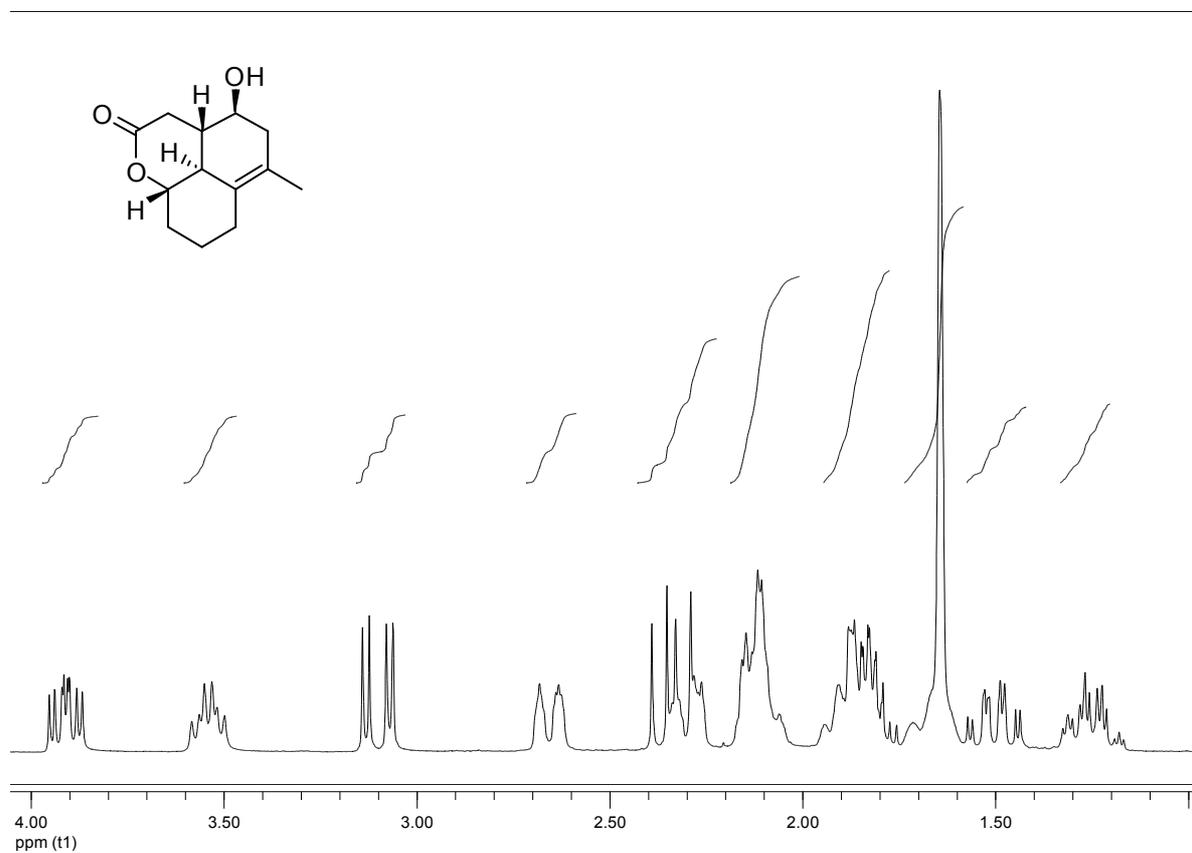


(3a*S*,9*S*,9a*S*,9b*S*)-9-hydroxy-5-methyl-1,3a,4,7,8,9,9a,9b-octahydronaphtho[2,1-b]furan-2(6H)-on (150)

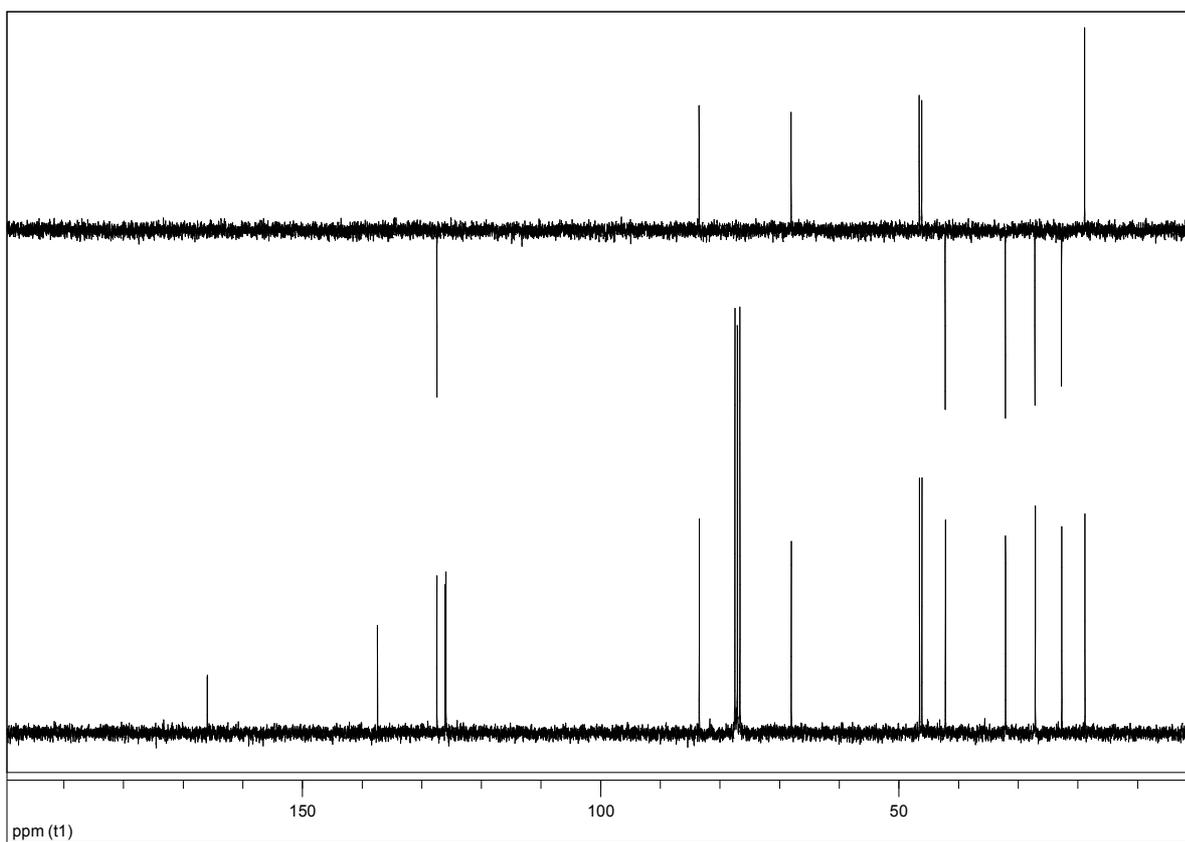
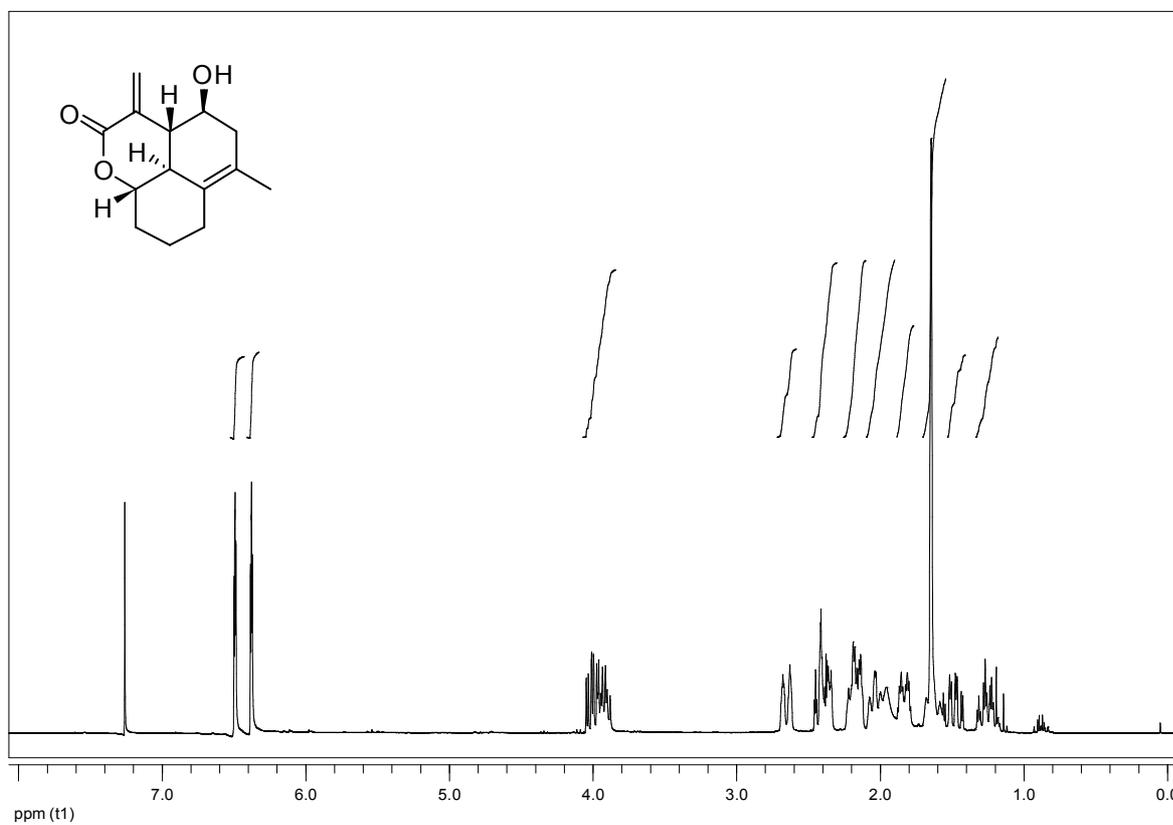
(3a*S*,9*S*,9a*S*,9b*S*)-9-chloro-5-methyl-1,3a,4,7,8,9,9a,9b-octahydronaphtho[2,1-*b*]furan-2(6*H*)-on (152):



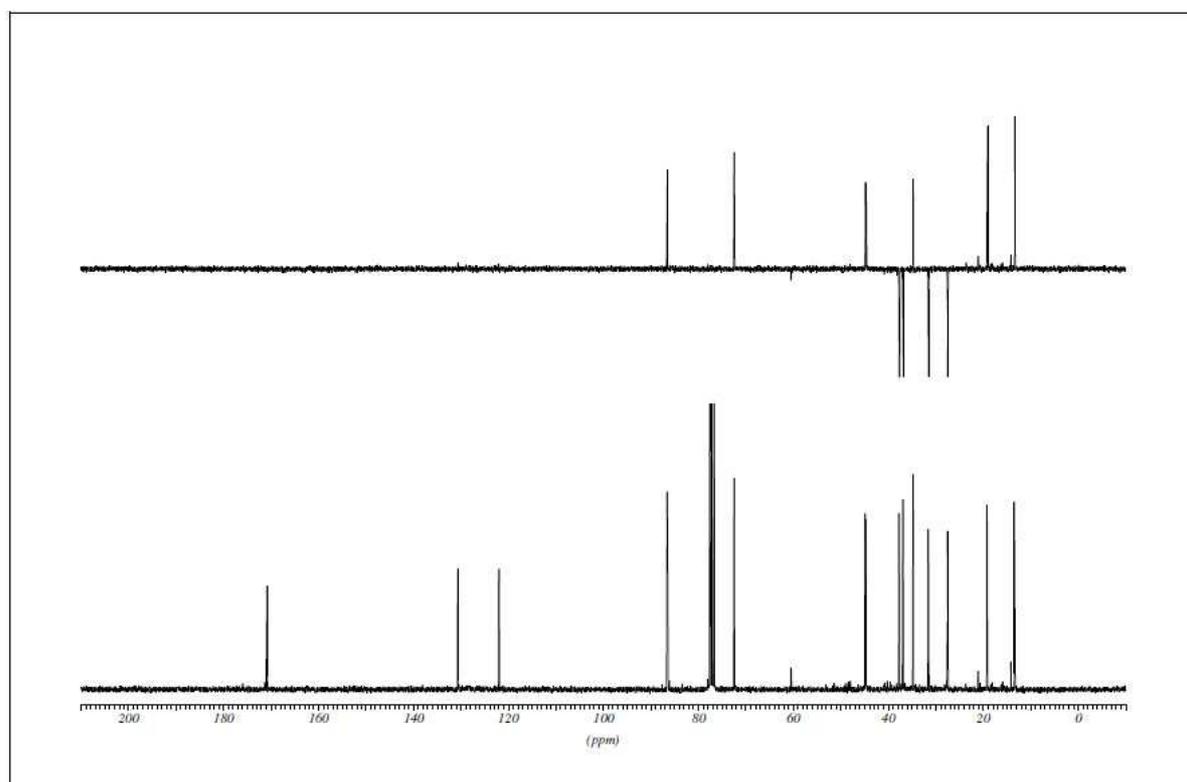
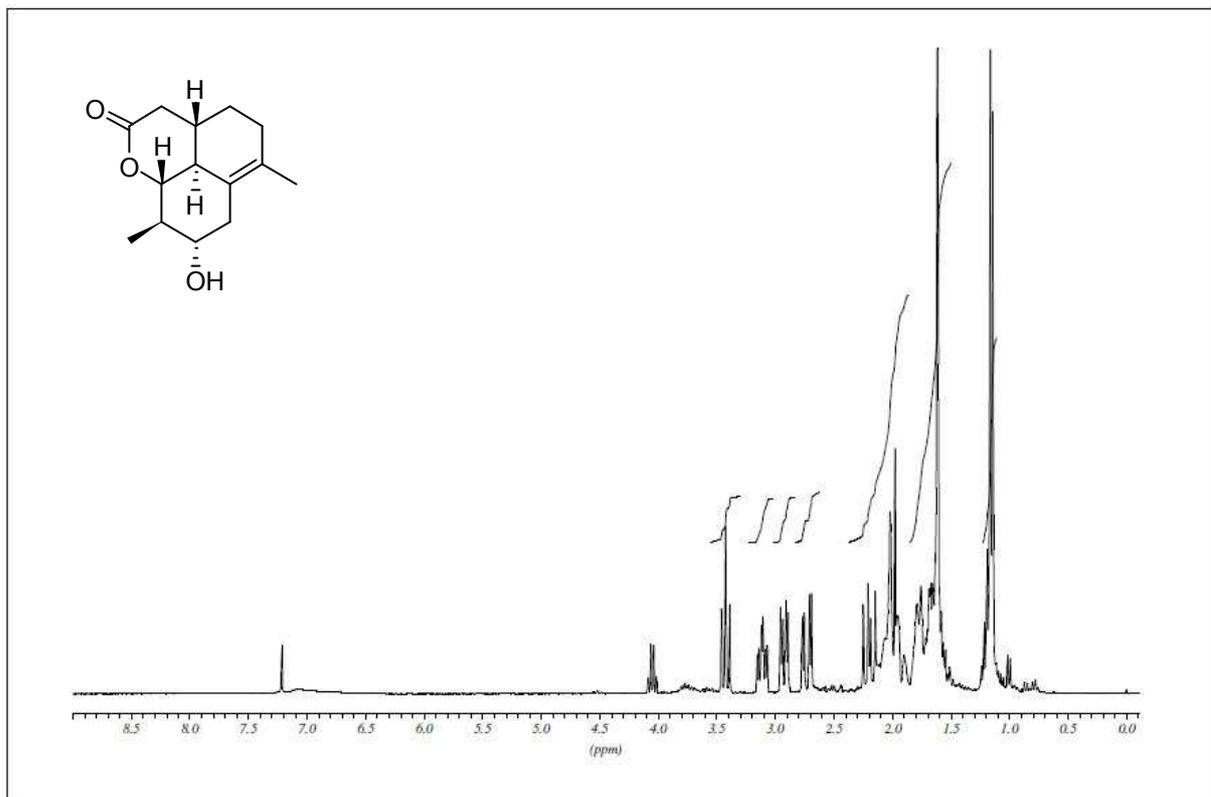
(3a*S*,4*S*,9a*S*,9b*S*)-4-hydroxy-6-methyl-3,3a,4,5,7,8,9,9a-octahydrobenzo[de]chromen-2(9bH)-on (151)



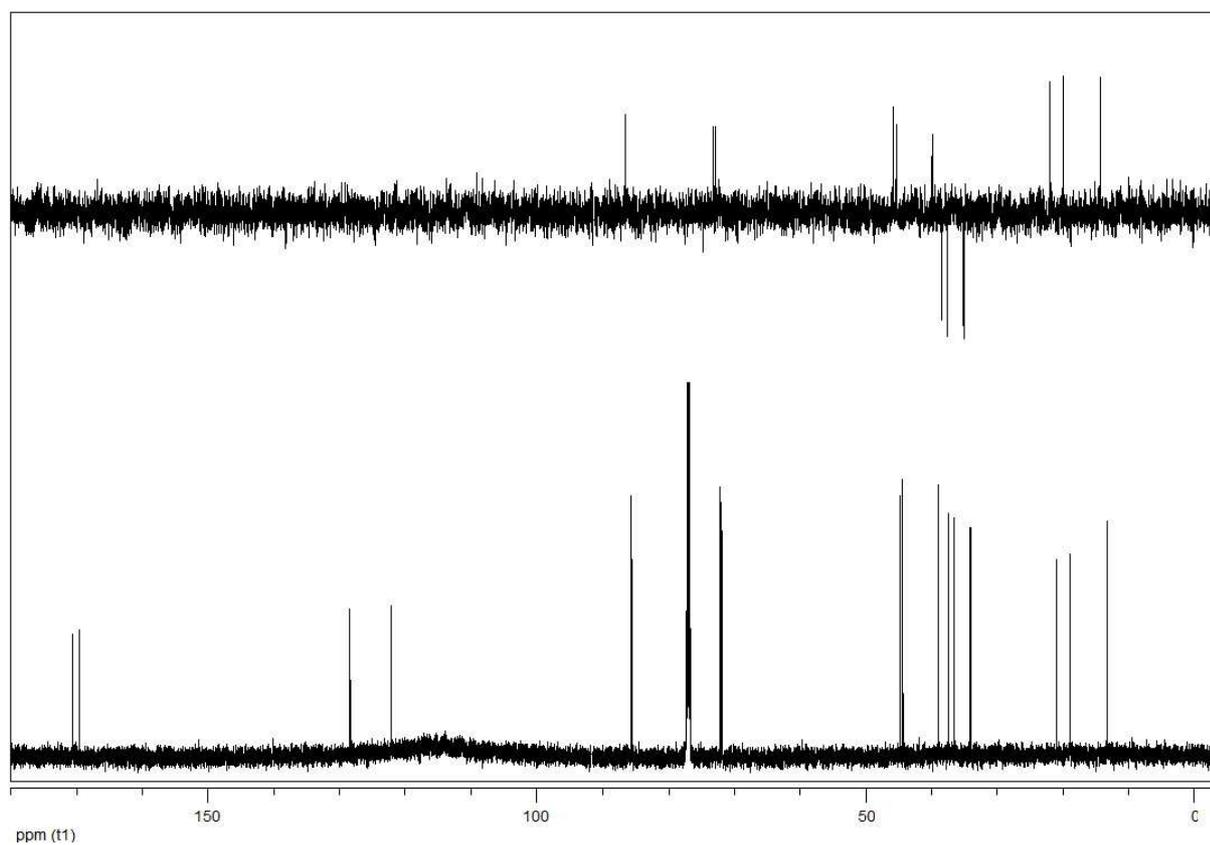
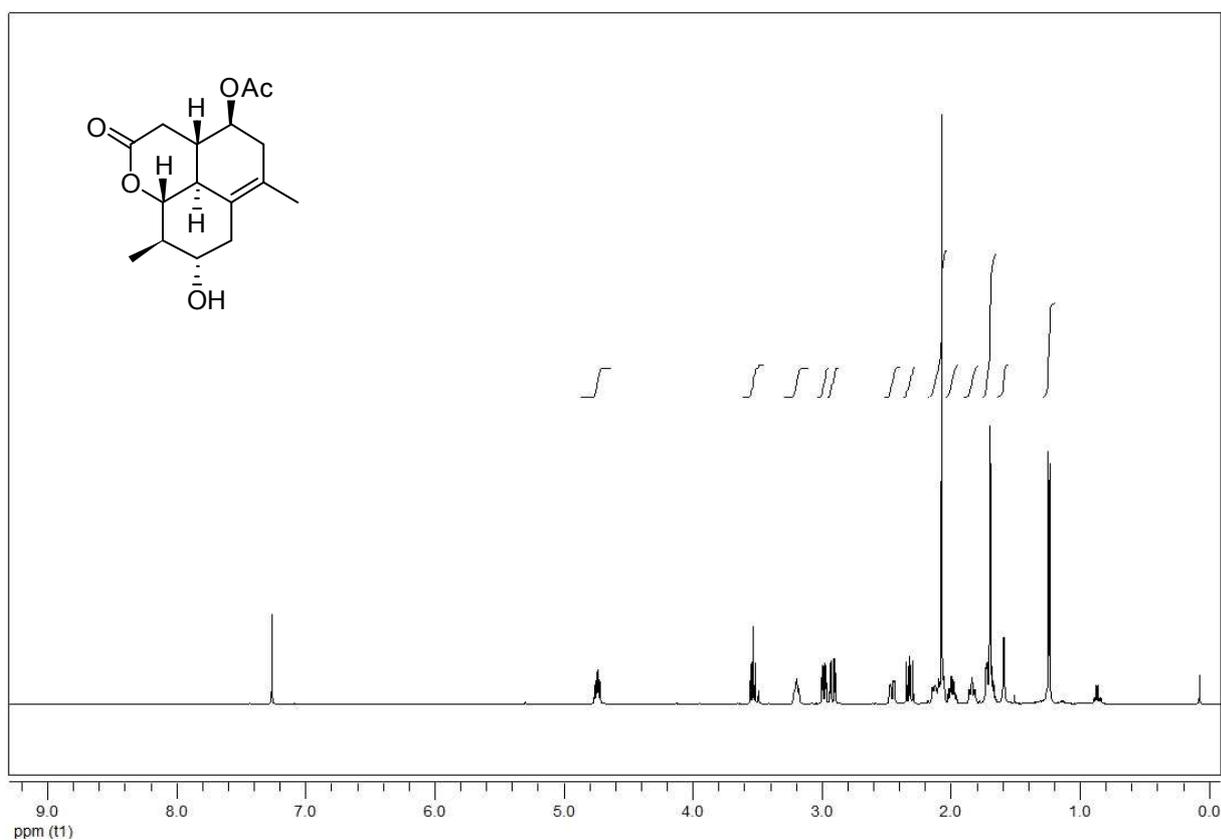
(3a*R*,4*S*,9a*S*,9b*S*)-4-hydroxy-6-methyl-3-methylene-3,3a,4,5,7,8,9,9a-octahydrobenzo[de]chromen-2(9bH)-on (145)



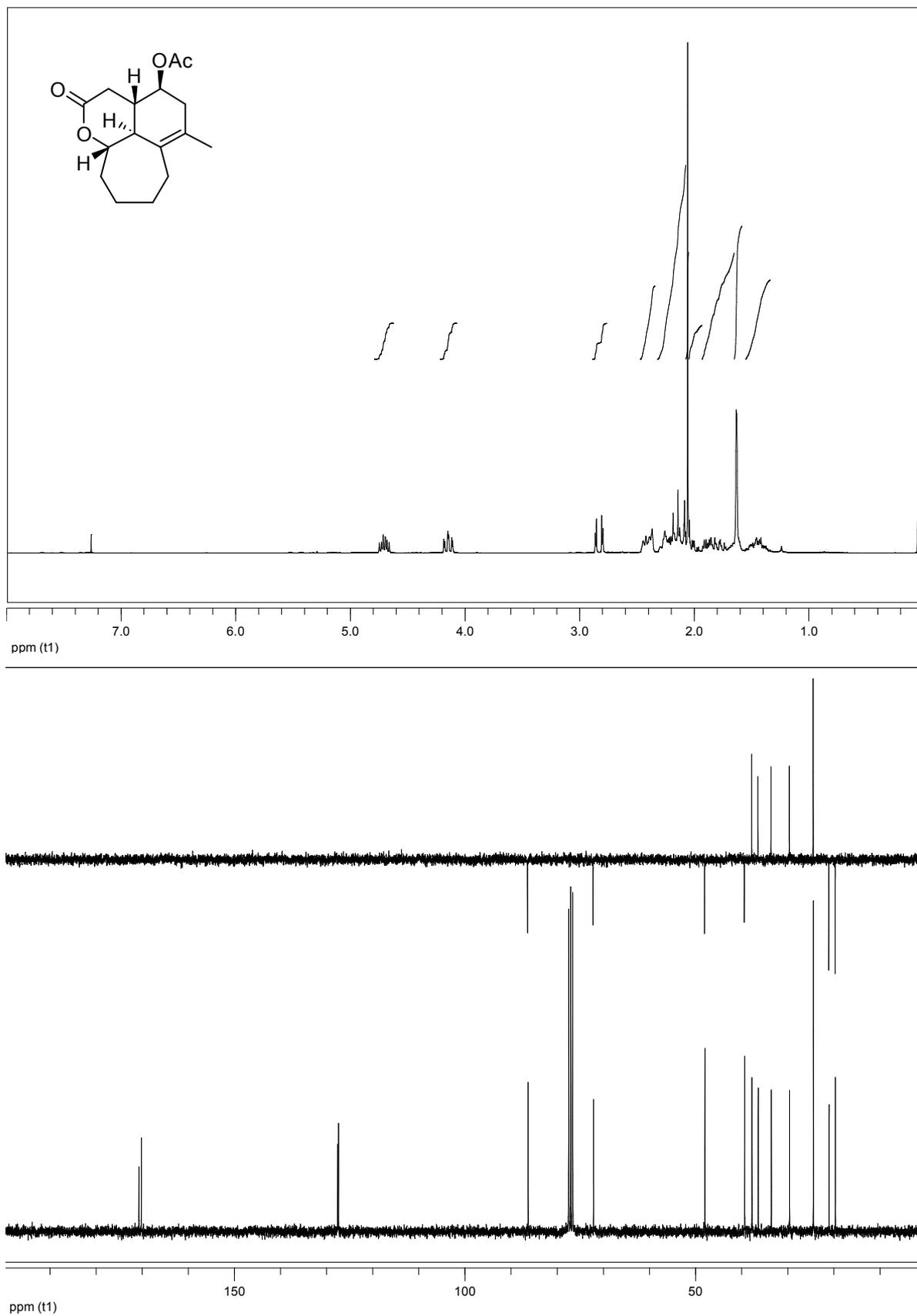
(3a*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,9b*R*)-8-hydroxy-6,9-dimethyl-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydrobenzo[*de*]chromen-2(3*H*)-on (142)



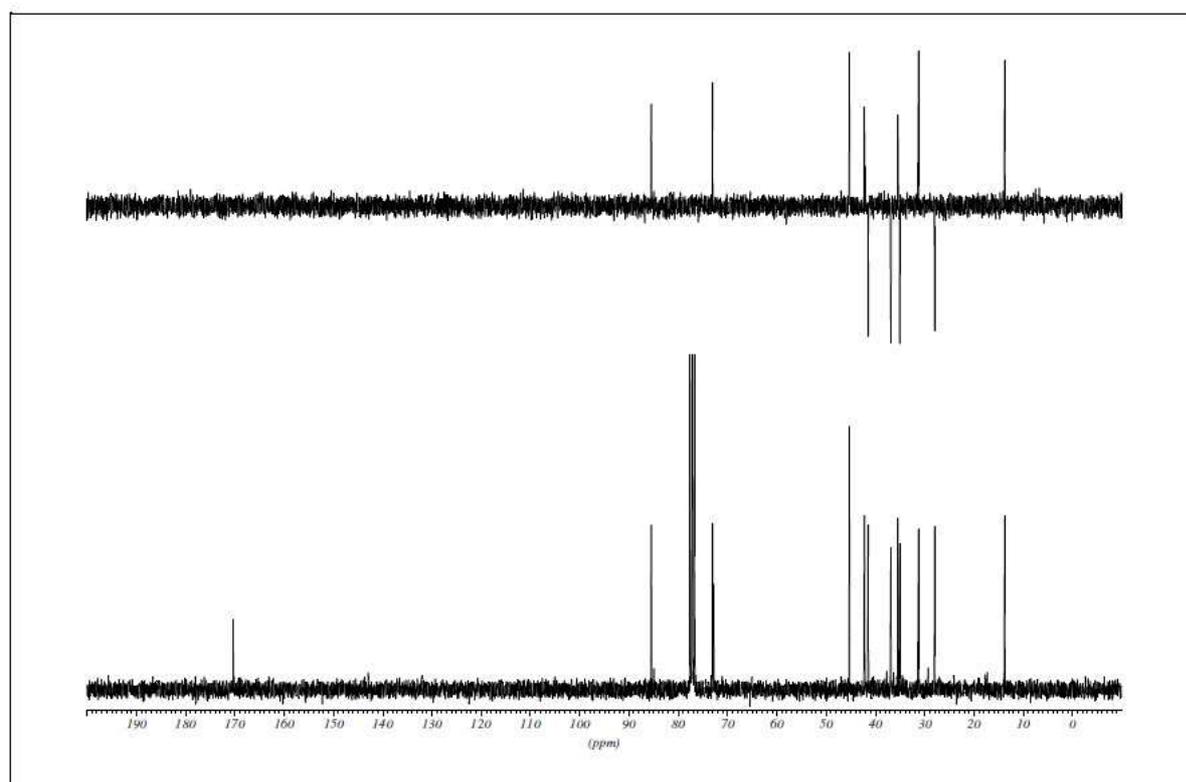
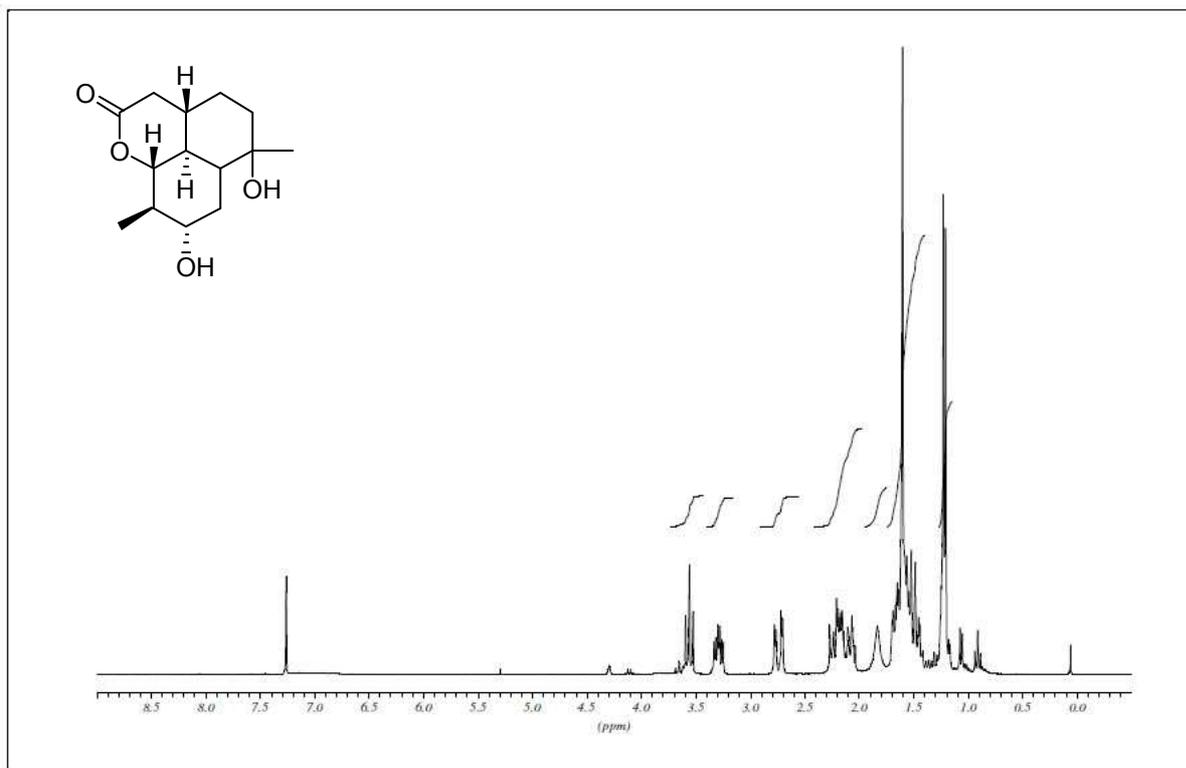
(3a*S*,4*S*,8*S*,9*R*,9a*R*,9b*S*)-8-hydroxy-6,9-dimethyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydrobenzo[*de*]chromen-4-yl Acetat (147)^[97]



(3a*S*,4*S*,10a*S*,9b*S*)-6-methyl-2-oxo-3,3a,4,5,7,8,9,10,10a,10b-decahydro-2H-cyclohepta[*ij*]isochromen-4-yl Acetat (149)



(3a*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,9b*R*)-6,8-dihydroxy-6,9-dimethyldecahydrobenzo[*de*]chromen-2(3*H*)-on
(143)^[97]



Röntgenstrukturen

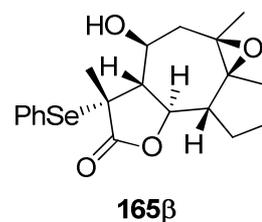
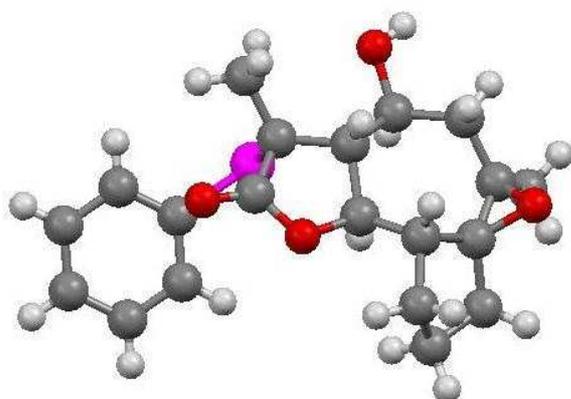


Tabelle 15: Kristallographische Daten von **165β**.

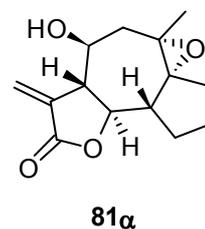
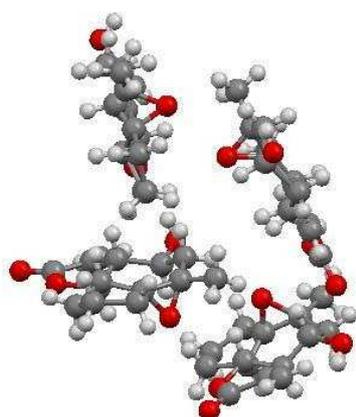
Crystal Data	
Empirical formula	C ₂₀ H ₂₄ O ₄ Se
Formula weight	407.35
Crystal size	0.374 x 0.158 x 0.052 mm
Crystal description	platelike
Crystal colour	colourless
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 21
Unit cell dimensions	a = 9.9458(5) Å alpha = 90 deg. b = 8.2207(3) Å beta = 112.497(6) deg. c = 11.7900(6) Å gamma = 90 deg.
Volume	890.61(8) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.519 Mg/m ³
Absorption coefficient	3.038 mm ⁻¹
F(000)	420
Data Collection	
Measurement device type	Goniometer Xcalibur, detector: Ruby (Gemini ultra Mo)
Measurement method	\w scans
Temperature	123 K
Wavelength	1.54184 Å
Monochromator	graphite
Theta range for data collection	4.06 to 66.64 deg.
Index ranges	-11<=h<=11, -9<=k<=9, -13<=l<=13
Reflections collected / unique	6832 / 3070 [R(int) = 0.0212]
Reflections greater I>2σ(I)	3042
Absorption correction	Analytical

Refinement	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Hydrogen treatment	:
Data / restraints / parameters	3070 / 1 / 228
Goodness-of-fit on F ²	1.023
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0260, wR2 = 0.0689
R indices (all data)	R1 = 0.0262, wR2 = 0.0692
Absolute structure parameter	-0.044(16)
Largest diff. peak and hole	0.306 and -0.254 e.A ⁻³

Tabelle 16: Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$).

Atom	x	y	z	U(eq)
Se(1)	7550(1)	3414(1)	3003(1)	20(1)
O(1)	9762(2)	4918(2)	1565(2)	21(1)
O(2)	7393(2)	-99(2)	1067(2)	25(1)
O(3)	12572(2)	-95(3)	1853(2)	25(1)
O(4)	7699(2)	6362(2)	894(2)	24(1)
C(1)	7612(2)	3457(5)	1305(2)	17(1)
C(2)	8310(3)	5074(3)	1232(2)	19(1)
C(3)	10198(2)	3234(4)	1932(2)	18(1)
C(4)	8794(3)	2267(3)	1276(2)	17(1)
C(5)	8810(3)	538(3)	1735(2)	20(1)
C(6)	9972(3)	-490(3)	1511(2)	21(1)
C(7)	11513(3)	-243(3)	2424(2)	22(1)
C(8)	12263(3)	1318(3)	2442(2)	21(1)
C(9)	11504(3)	2754(3)	1615(2)	20(1)
C(10)	12703(3)	4044(4)	1972(2)	25(1)
C(11)	13479(3)	3836(4)	3364(3)	26(1)
C(12)	13521(3)	1991(4)	3556(3)	27(1)
C(13)	11987(3)	-1339(4)	3533(2)	28(1)
C(14)	6097(2)	3290(4)	334(2)	25(1)
C(15)	7356(3)	5700(3)	3291(2)	18(1)

C(16)	6027(3)	6476(3)	2761(2)	21(1)
C(17)	5891(3)	8111(4)	3024(2)	26(1)
C(18)	7091(3)	8941(3)	3815(3)	26(1)
C(19)	8421(3)	8167(4)	4339(2)	26(1)
C(20)	8564(3)	6543(3)	4079(2)	23(1)
H(2)	7404	-1114	1154	29
H(3)	10478	3134	2839	21
H(4)	8678	2179	397	21
H(5)	9002	553	2632	23
H(6A)	9717	-1653	1521	25
H(6B)	9941	-241	680	25
H(9)	11186	2456	728	24
H(10A)	12284	5149	1764	30
H(10B)	13379	3851	1550	30
H(11A)	14475	4293	3657	31
H(11B)	12931	4377	3804	31
H(12A)	14461	1536	3598	32
H(12B)	13390	1719	4325	32
H(13A)	11859	-2478	3266	42
H(13B)	11395	-1115	4015	42
H(13C)	13014	-1138	4038	42
H(14A)	5509	4230	373	37
H(14B)	5648	2291	478	37
H(14C)	6150	3242	-478	37
H(16)	5206	5897	2219	25
H(17)	4979	8647	2661	31
H(18)	7001	10051	4000	31
H(19)	9242	8748	4880	31
H(20)	9479	6012	4436	27

**Tabelle 17:** Kristallographische Daten für **81 α** .

Crystal Data	
Empirical formula	C ₁₄ H ₁₈ O ₄
Formula weight	250.28
Crystal size	0.22 x 0.16 x 0.11 mm
Crystal description	prism
Crystal colour	colourless
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 2 ₁
Unit cell dimensions	a = 12.0198(14) Å b = 19.0659(14) Å c = 11.1770(12) Å
Volume	2561.4(4) Å ³
Z, Calculated density	8, 1.298 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.094 mm ⁻¹
F(000)	1072
Data Collection	
Measurement device type	STOE-IPDS diffractometer
Measurement method	rotation
Temperature	296(1) K
Wavelength	0.71073 Å
Monochromator	graphite
Theta range for data collection	2.00 to 27.70 deg.
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -23 ≤ k ≤ 23, -14 ≤ l ≤ 14
Reflections collected / unique	36820 / 9954 [R(int) = 0.1036]
Reflections greater I > 2σ(I)	3388

Absorption correction	None
Max. and min. transmission	STOE-IPDS diffractometer
Refinement	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Hydrogen treatment	:
Data / restraints / parameters	9954 / 1 / 657
Goodness-of-fit on F^2	0.736
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0529, wR2 = 0.0749
R indices (all data)	R1 = 0.1740, wR2 = 0.0983
Absolute structure parameter	-1.2(13)
Largest diff. peak and hole	0.149 and -0.168 e. \AA^{-3}

Tabelle 18: Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

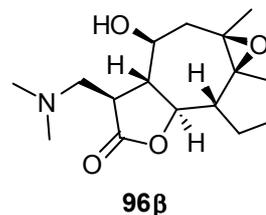
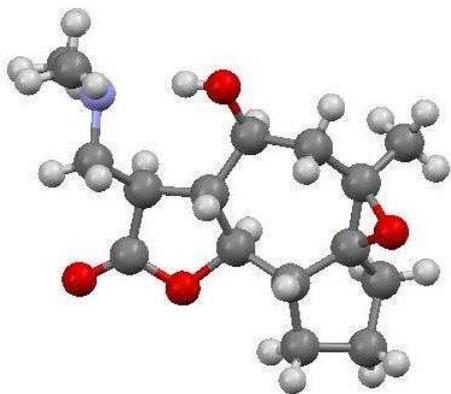
Atom	X	Y	Z	U(eq)
O(1)	-4307(4)	-4197(2)	4705(3)	81(2)
O(2)	-5090(5)	-5236(3)	5218(4)	128(2)
O(3)	-1222(3)	-3080(2)	3716(3)	75(2)
O(4)	-1440(4)	-5156(2)	2234(4)	103(2)
C(1)	-4305(7)	-4906(5)	4673(6)	94(3)
C(2)	-3371(6)	-5168(4)	3945(5)	87(3)
C(3)	-2956(5)	-4534(3)	3295(4)	70(2)
C(4)	-3207(5)	-3942(3)	4135(5)	66(2)
C(5)	-3488(4)	-3233(3)	3662(4)	58(2)
C(6)	-2354(4)	-2881(3)	3242(4)	58(2)
C(7)	-1423(5)	-3172(3)	2519(4)	65(2)
C(8)	-1387(5)	-3902(3)	2085(5)	72(2)
C(9)	-1689(5)	-4525(3)	2844(5)	69(2)
C(10)	-690(5)	-2678(4)	1799(5)	99(3)
C(11)	-2622(6)	-2082(3)	3316(6)	93(3)
C(12)	-3798(7)	-2026(4)	3905(7)	113(4)
C(13)	-3960(6)	-2690(4)	4491(6)	92(3)
C(14)	-2991(7)	-5812(4)	3993(7)	132(4)

O(5)	-3805(3)	-4363(2)	281(3)	75(2)
O(6)	-3363(5)	-5465(3)	703(4)	113(2)
O(7)	-4232(3)	-3018(2)	-2455(3)	82(2)
O(8)	-6270(4)	-4930(3)	-2746(4)	109(2)
C(15)	-3822(6)	-5060(4)	81(6)	91(3)
C(16)	-4534(5)	-5191(4)	-935(6)	79(3)
C(17)	-5126(5)	-4512(3)	-1212(4)	66(2)
C(18)	-4230(5)	-4010(3)	-738(4)	66(2)
C(19)	-4634(4)	-3284(3)	-419(4)	64(2)
C(20)	-4851(5)	-2807(3)	-1418(5)	74(3)
C(21)	-5542(5)	-2997(4)	-2390(5)	83(3)
C(22)	-6170(5)	-3677(4)	-2577(5)	84(3)
C(23)	-5505(5)	-4354(4)	-2399(5)	80(3)
C(24)	-6091(5)	-2411(4)	-3065(5)	110(3)
C(25)	-4627(6)	-2057(4)	-1042(6)	99(3)
C(26)	-3894(8)	-2128(4)	-14(8)	158(5)
C(27)	-3719(6)	-2869(3)	283(5)	88(3)
C(28)	-4452(7)	-5808(4)	-1476(6)	121(4)
O(9)	1130(3)	-3307(2)	5203(3)	70(2)
O(10)	810(4)	-2181(2)	5561(4)	97(2)
O(11)	1483(3)	-4749(2)	2583(3)	78(2)
O(12)	3622(4)	-2917(3)	2098(3)	98(2)
C(29)	1242(6)	-2625(4)	4973(5)	76(3)
C(30)	2012(5)	-2540(3)	3968(5)	69(2)
C(31)	2495(4)	-3246(3)	3732(4)	59(2)
C(32)	1547(4)	-3720(3)	4233(4)	57(2)
C(33)	1927(5)	-4433(3)	4590(4)	73(2)
C(34)	2058(5)	-4948(3)	3625(5)	69(2)
C(35)	2766(5)	-4804(4)	2625(5)	78(3)
C(36)	3467(5)	-4130(3)	2430(5)	78(3)
C(37)	2814(5)	-3447(3)	2511(4)	69(2)
C(38)	3274(6)	-5439(4)	1997(6)	117(3)
C(39)	1735(7)	-5673(4)	4031(6)	114(4)
C(40)	1173(9)	-5571(4)	5180(7)	156(5)

C(41)	984(5)	-4805(3)	5330(5)	83(3)
C(42)	2154(7)	-1920(4)	3525(6)	126(4)
O(13)	1623(3)	-3358(2)	-214(3)	74(2)
O(14)	2476(4)	-2348(2)	258(4)	107(2)
O(15)	-1495(3)	-4395(2)	-1236(3)	77(2)
O(16)	-1009(4)	-2347(2)	-2789(4)	97(2)
C(43)	1745(6)	-2659(4)	-295(6)	81(3)
C(44)	920(6)	-2394(4)	-1140(5)	74(3)
C(45)	409(5)	-3001(3)	-1731(4)	67(2)
C(46)	603(4)	-3591(3)	-854(4)	60(2)
C(47)	742(4)	-4314(3)	-1254(4)	62(2)
C(48)	-356(4)	-4644(3)	-1701(4)	63(2)
C(49)	-1260(5)	-4343(3)	-2450(4)	68(2)
C(50)	-1202(5)	-3587(3)	-2890(4)	69(2)
C(51)	-874(5)	-2978(3)	-2173(4)	70(2)
C(52)	-2020(5)	-4817(4)	-3145(5)	95(3)
C(53)	-183(6)	-5451(3)	-1604(5)	91(3)
C(54)	978(6)	-5551(4)	-947(6)	98(3)
C(55)	1201(5)	-4831(3)	-395(5)	83(3)
C(56)	832(7)	-1711(4)	-1277(6)	107(4)
H(4)	-1918	-5231	1726	123
H(3)	-3429	-4472	2589	84
H(4)	-2625	-3906	4746	79
H(5)	-3981	-3283	2969	70
H(8A)	-634	-3982	1804	87
H(8B)	-1863	-3920	1384	87
H(9)	-1216	-4510	3557	83
H(10A)	-994	-2624	1010	148
H(10B)	47	-2870	1743	148
H(10C)	-661	-2230	2187	148
H(11A)	-2627	-1874	2524	112
H(11B)	-2071	-1841	3800	112
H(12A)	-3821	-1645	4478	136
H(12B)	-4366	-1948	3303	136

H(13A)	-4745	-2776	4628	110
H(13B)	-3576	-2699	5254	110
H(14A)	-3314	-6135	4511	159
H(14B)	-2398	-5946	3510	159
H(8)	-6106	-5072	-3416	131
H(17)	-5769	-4479	-676	79
H(18)	-3637	-3970	-1336	79
H(19)	-5304	-3322	77	77
H(22A)	-6467	-3677	-3384	101
H(22B)	-6797	-3684	-2031	101
H(23)	-4866	-4353	-2943	96
H(24A)	-6842	-2356	-2790	165
H(24B)	-6093	-2518	-3904	165
H(24C)	-5688	-1983	-2933	165
H(25A)	-4267	-1797	-1679	118
H(25B)	-5312	-1820	-823	118
H(26A)	-4218	-1889	668	190
H(26B)	-3184	-1910	-189	190
H(27A)	-3796	-2944	1137	106
H(27B)	-2983	-3019	38	106
H(28A)	-3947	-6140	-1199	145
H(28B)	-4899	-5909	-2133	145
H(12)	3676	-2606	2602	117
H(31)	3148	-3304	4249	71
H(32)	965	-3765	3624	69
H(33)	2612	-4402	5064	87
H(36A)	4057	-4119	3022	94
H(36B)	3814	-4155	1647	94
H(37)	2162	-3460	1985	83
H(38A)	2874	-5854	2222	175
H(38B)	4039	-5486	2227	175
H(38C)	3227	-5376	1146	175
H(39A)	1239	-5891	3457	136
H(39B)	2389	-5966	4126	136

H(40A)	1632	-5749	5827	188
H(40B)	469	-5820	5188	188
H(41A)	1030	-4675	6168	100
H(41B)	256	-4674	5029	100
H(42A)	1771	-1540	3846	152
H(42B)	2639	-1854	2887	152
H(16)	-1475	-2397	-3318	116
H(45)	862	-3104	-2439	80
H(46)	-11	-3584	-277	71
H(47)	1251	-4303	-1939	74
H(50A)	-706	-3592	-3574	83
H(50B)	-1936	-3480	-3201	83
H(51)	-1349	-2964	-1461	84
H(52A)	-2174	-5231	-2684	143
H(52B)	-1669	-4948	-3884	143
H(52C)	-2704	-4576	-3313	143
H(53A)	-167	-5663	-2393	109
H(53B)	-778	-5663	-1144	109
H(54A)	930	-5910	-335	118
H(54B)	1557	-5677	-1511	118
H(55A)	835	-4789	376	100
H(55B)	1993	-4758	-285	100
H(56A)	1288	-1411	-841	129
H(56B)	313	-1528	-1810	129

**Tabelle 19:** Kristallographische Daten für **96β**.

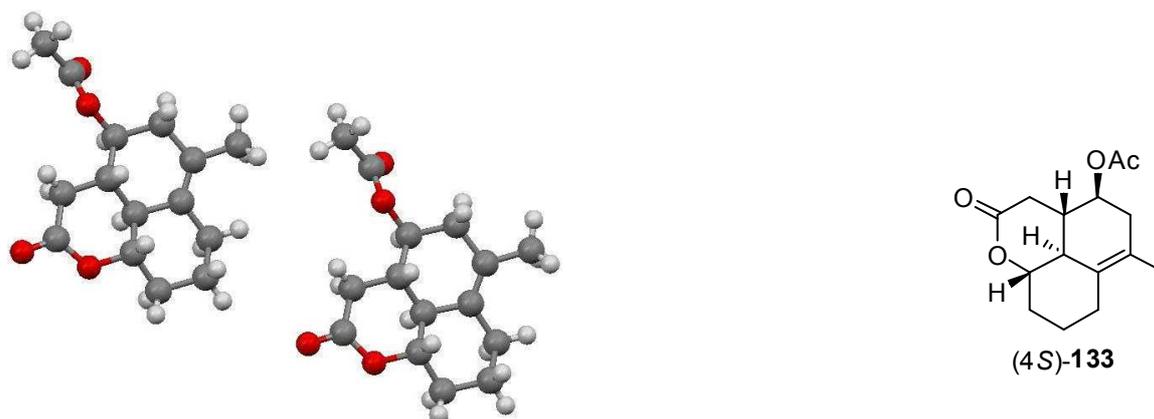
Crystal Data	
Empirical formula	C ₁₆ H ₂₅ NO ₄
Formula weight	295.37
Crystal size	0.286 x 0.097 x 0.070 mm
Crystal description	rod
Crystal colour	colourless
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 21 21 21
Unit cell dimensions	a = 5.8809(1) Å alpha = 90 deg. b = 13.1588(3) Å beta = 90 deg. c = 19.8178(4) Å gamma = 90 deg.
Volume	1533.61(5) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.279 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.742 mm ⁻¹
F(000)	640
Data Collection	
Measurement device type	Goniometer Xcalibur, detector: Ruby (Gemini ultra Mo)
Measurement method	\w scans
Temperature	123 K
Wavelength	1.54184 Å
Monochromator	graphite
Theta range for data collection	4.03 to 66.73 deg.
Index ranges	-6<=h<=6, -13<=k<=15, -23<=l<=18
Reflections collected / unique	5189 / 2647 [R(int) = 0.0246]
Reflections greater I>2σ(I)	2497

Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.69290
Refinement	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Hydrogen treatment	:
Data / restraints / parameters	2647 / 0 / 194
Goodness-of-fit on F ²	1.074
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0405, wR2 = 0.1064
R indices (all data)	R1 = 0.0427, wR2 = 0.1091
Absolute structure parameter	0.0(2)
Largest diff. peak and hole	0.228 and -0.197 e.A ⁻³

Tabelle 20: Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

Atom	X	Y	Z	U(eq)
O(1)	13045(2)	491(1)	6272(1)	29(1)
O(2)	14243(2)	94(1)	7308(1)	36(1)
O(3)	7540(2)	605(1)	4418(1)	32(1)
O(4)	6891(2)	-1868(1)	6185(1)	42(1)
N(1)	8907(3)	-2147(1)	7409(1)	33(1)
C(1)	13025(3)	-91(1)	6835(1)	29(1)
C(2)	11275(3)	-930(1)	6765(1)	30(1)
C(3)	10089(3)	-1166(1)	7435(1)	33(1)
C(4)	10460(4)	-2989(2)	7540(1)	38(1)
C(5)	7003(4)	-2179(2)	7892(1)	38(1)
C(6)	9761(3)	-531(1)	6187(1)	29(1)
C(7)	11502(3)	60(1)	5768(1)	28(1)
C(8)	10618(3)	891(1)	5304(1)	29(1)
C(9)	9837(3)	396(1)	4642(1)	29(1)
C(10)	8162(3)	-430(1)	4604(1)	29(1)
C(11)	6974(3)	-799(1)	5240(1)	31(1)
C(12)	8443(3)	-1318(1)	5774(1)	31(1)
C(13)	8184(3)	-1176(2)	4029(1)	36(1)

C(14)	11685(3)	591(1)	4126(1)	32(1)
C(15)	12447(3)	1664(1)	4307(1)	34(1)
C(16)	12490(3)	1652(1)	5084(1)	31(1)
H(2)	12064	-1559	6606	36
H(3A)	11230	-1178	7802	40
H(3B)	8979	-621	7537	40
H(4)	7549	-2055	6540	50
H(4A)	10888	-2990	8018	56
H(4B)	11827	-2911	7262	56
H(4C)	9709	-3632	7429	56
H(5A)	6259	-2844	7869	57
H(5B)	5902	-1646	7779	57
H(5C)	7581	-2067	8350	57
H(6)	8649	-35	6380	34
H(7)	12377	-438	5489	33
H(8)	9325	1260	5521	34
H(11A)	5765	-1281	5104	37
H(11B)	6218	-208	5453	37
H(12)	9528	-1798	5553	37
H(13A)	6623	-1385	3926	54
H(13B)	9081	-1773	4156	54
H(13C)	8862	-855	3631	54
H(14A)	11080	559	3661	38
H(14B)	12948	99	4173	38
H(15A)	11356	2177	4136	41
H(15B)	13973	1812	4121	41
H(16A)	12169	2337	5266	37
H(16B)	13997	1428	5250	37

**Tabelle 21:** Kristallographische Daten für 4S)-133.

Crystal Data	
Empirical formula	C ₁₅ H ₂₀ O ₄
Formula weight	264.31
Crystal size	0.320 x 0.240 x 0.200 mm
Crystal description	prism
Crystal colour	translucent colourless
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 21
Unit cell dimensions	a = 5.6695(5) Å alpha = 90 deg. b = 13.7791(13) Å beta = 95.532(11) deg. c = 18.0400(17) Å gamma = 90 deg.
Volume	1402.7(2) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.252 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.090 mm ⁻¹
F(000)	568
Data Collection	
Measurement device type	STOE-IPDS diffractometer
Measurement method	rotation
Temperature	297(1) K
Wavelength	0.71073 Å
Monochromator	graphite
Theta range for data collection	1.86 to 25.91 deg.
Index ranges	-6 ≤ h ≤ 6, -16 ≤ k ≤ 16, -22 ≤ l ≤ 22
Reflections collected / unique	19944 / 5396 [R(int) = 0.0551]
Reflections greater I > 2σ(I)	2515

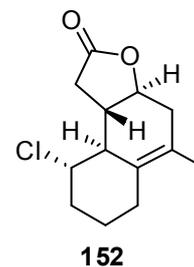
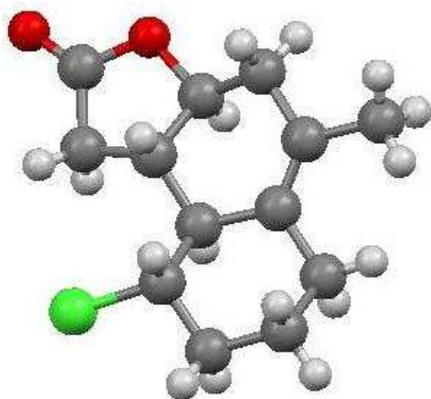
Absorption correction	None
Max. and min. transmission	0.982 and 0.972
Refinement	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Hydrogen treatment	:
Data / restraints / parameters	5396 / 1 / 343
Goodness-of-fit on F ²	0.788
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0469, wR2 = 0.1047
R indices (all data)	R1 = 0.1075, wR2 = 0.1228
Absolute structure parameter	0.3(13)
Largest diff. peak and hole	0.161 and -0.144 e.A ⁻³

Tabelle 22: Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

Atom	X	Y	Z	U(eq)
O(1)	-11080(5)	-4638(2)	-33(2)	85(1)
O(2)	-13139(6)	-4758(2)	-1121(2)	113(2)
O(3)	-7437(5)	-1922(2)	-1443(1)	69(1)
O(4)	-4019(6)	-1911(3)	-1951(1)	96(1)
C(1)	-11483(8)	-4372(3)	-755(3)	83(2)
C(2)	-9831(7)	-3680(3)	-1074(2)	75(1)
C(3)	-8414(6)	-3040(3)	-509(2)	59(1)
C(4)	-7409(6)	-3679(2)	131(2)	57(1)
C(5)	-9500(6)	-4094(3)	496(2)	63(1)
C(6)	-8789(8)	-4728(3)	1160(2)	79(2)
C(7)	-7286(8)	-4135(3)	1737(2)	81(2)
C(8)	-5097(7)	-3736(3)	1408(2)	78(2)
C(9)	-5690(6)	-3164(3)	701(2)	57(1)
C(10)	-4718(6)	-2318(3)	540(2)	59(1)
C(11)	-5210(7)	-1831(3)	-214(2)	64(1)
C(12)	-6404(6)	-2492(3)	-808(2)	60(1)
C(13)	-2982(7)	-1753(3)	1057(2)	76(1)
C(14)	-6063(7)	-1691(3)	-1979(2)	63(1)

C(15)	-7414(8)	-1136(3)	-2591(2)	86(2)
O(5)	-20704(5)	-4704(2)	-4817(2)	81(1)
O(6)	-22899(6)	-4884(2)	-5881(2)	104(1)
O(7)	-17363(5)	-2053(2)	-6375(1)	69(1)
O(8)	-14143(6)	-2144(3)	-6970(1)	108(2)
C(16)	-21235(8)	-4473(3)	-5541(3)	76(2)
C(17)	-19657(7)	-3783(3)	-5908(2)	72(1)
C(18)	-18176(6)	-3115(3)	-5389(2)	54(1)
C(19)	-17076(6)	-3715(2)	-4732(2)	53(1)
C(20)	-19087(6)	-4114(3)	-4331(2)	61(1)
C(21)	-18288(7)	-4707(3)	-3654(2)	75(2)
C(22)	-16768(7)	-4062(3)	-3110(2)	76(2)
C(23)	-14660(7)	-3671(3)	-3480(2)	73(1)
C(24)	-15327(6)	-3157(3)	-4204(2)	54(1)
C(25)	-14404(6)	-2322(3)	-4417(2)	58(1)
C(26)	-14982(7)	-1890(3)	-5182(2)	65(1)
C(27)	-16236(6)	-2586(3)	-5738(2)	55(1)
C(28)	-12680(7)	-1712(3)	-3929(2)	75(2)
C(29)	-16159(8)	-1897(3)	-6956(2)	64(2)
C(30)	-17563(8)	-1366(3)	-7558(2)	81(2)
H(2A)	-10743	-3266	-1430	89
H(2B)	-8733	-4047	-1344	89
H(3)	-9494	-2568	-316	71
H(4)	-6566	-4219	-78	68
H(5)	-10401	-3546	670	76
H(6A)	-7892	-5281	1009	94
H(6B)	-10190	-4967	1370	94
H(7A)	-6796	-4540	2165	98
H(7B)	-8217	-3602	1905	98
H(8A)	-4229	-3321	1774	93
H(8B)	-4070	-4272	1304	93
H(11A)	-6211	-1269	-162	77
H(11B)	-3724	-1603	-376	77
H(12)	-5246	-2952	-974	72

H(13A)	-3687	-1605	1507	91
H(13B)	-2574	-1161	820	91
H(13C)	-1578	-2134	1175	91
H(15A)	-8716	-1522	-2805	103
H(15B)	-6386	-982	-2967	103
H(15C)	-8008	-547	-2395	103
H(17A)	-20638	-3389	-6261	87
H(17B)	-18602	-4159	-6189	87
H(18)	-19229	-2631	-5198	65
H(19)	-16236	-4264	-4931	64
H(20)	-19989	-3560	-4166	73
H(21A)	-17374	-5261	-3795	90
H(21B)	-19652	-4944	-3423	90
H(22A)	-17712	-3526	-2954	91
H(22B)	-16210	-4435	-2672	91
H(23A)	-13786	-3226	-3139	88
H(23B)	-13613	-4207	-3569	88
H(26A)	-13522	-1676	-5370	77
H(26B)	-15974	-1323	-5140	77
H(27)	-15098	-3054	-5906	67
H(28A)	-13394	-1521	-3490	90
H(28B)	-12275	-1143	-4197	90
H(28C)	-11273	-2082	-3788	90
H(30A)	-18963	-1730	-7718	97
H(30B)	-16631	-1278	-7969	97
H(30C)	-18008	-743	-7376	97

**Tabelle 23:** Kristallographische Daten für **152**.

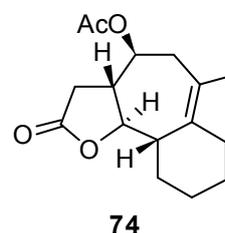
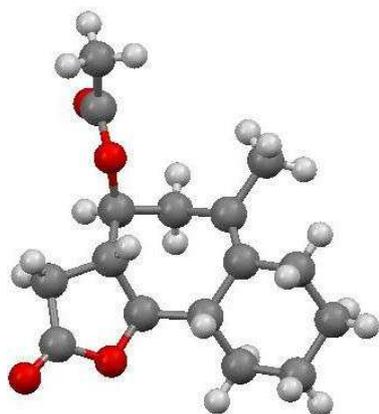
Crystal Data	
Empirical formula	C ₁₃ H ₁₇ ClO ₂
Formula weight	240.72
Crystal size	0.38 x 0.27 x 0.22 mm
Crystal description	rod
Crystal colour	colourless
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 21 21 21
Unit cell dimensions	a = 7.4561(7) Å alpha = 90 deg. b = 9.0977(8) Å beta = 90 deg. c = 17.5215(12) Å gamma = 90 deg.
Volume	1188.54(17) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.345 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.304 mm ⁻¹
F(000)	512
Data Collection	
Measurement device type	STOE-IPDS diffractometer
Measurement method	rotation
Temperature	123(1) K
Wavelength	0.71073 Å
Monochromator	graphite
Theta range for data collection	2.32 to 26.92 deg.
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -11 ≤ k ≤ 11, -22 ≤ l ≤ 22
Reflections collected / unique	18617 / 2545 [R(int) = 0.0291]
Reflections greater I > 2σ(I)	2403

Absorption correction	None
Max. and min. transmission	STOE-IPDS diffractometer
Refinement	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Hydrogen treatment	:
Data / restraints / parameters	2545 / 0 / 146
Goodness-of-fit on F ²	1.071
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0298, wR2 = 0.0749
R indices (all data)	R1 = 0.0315, wR2 = 0.0758
Absolute structure parameter	-0.03(5)
Largest diff. peak and hole	0.295 and -0.151 e.A ⁻³

Tabelle 24: Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

Atom	X	Y	Z	U(eq)
Cl(1)	3150(1)	6626(1)	7572(1)	35(1)
O(1)	1783(1)	885(1)	7738(1)	32(1)
O(2)	2291(2)	1020(1)	6485(1)	38(1)
C(1)	3234(2)	5890(1)	8534(1)	26(1)
C(2)	1960(2)	4576(1)	8609(1)	22(1)
C(3)	2520(2)	3295(2)	8107(1)	23(1)
C(4)	1498(2)	1936(1)	8352(1)	26(1)
C(5)	2105(2)	1636(2)	7087(1)	30(1)
C(6)	2177(2)	3271(2)	7251(1)	29(1)
C(7)	2132(2)	1408(1)	9114(1)	29(1)
C(8)	2048(2)	2680(2)	9672(1)	23(1)
C(9)	1902(2)	4087(2)	9451(1)	23(1)
C(10)	1567(2)	5335(2)	9997(1)	31(1)
C(11)	2880(2)	6593(2)	9896(1)	36(1)
C(12)	2826(2)	7146(2)	9075(1)	34(1)
C(13)	2043(2)	2170(2)	10493(1)	31(1)
H(1)	4484	5541	8636	31
H(2)	729	4896	8454	26

H(2)	729	4896	8454	26
H(3)	3826	3109	8193	27
H(4)	191	2176	8384	31
H(6A)	1029	3757	7122	35
H(6B)	3163	3752	6967	35
H(7A)	3378	1040	9074	34
H(7B)	1361	593	9294	34
H(10A)	1654	4962	10527	37
H(10B)	332	5707	9921	37
H(11A)	4107	6255	10021	43
H(11B)	2567	7403	10248	43
H(12A)	1624	7554	8961	40
H(12B)	3720	7939	9006	40
H(13A)	2383	2989	10826	47
H(13B)	2904	1365	10555	47
H(13C)	840	1826	10630	47

**Tabelle 25:** Kristallographische Daten für 74.

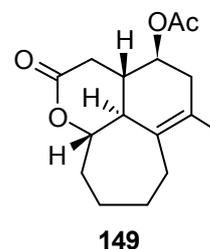
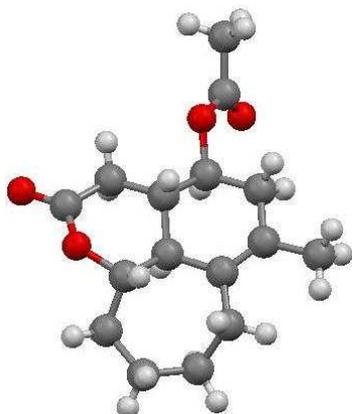
Crystal Data	
Empirical formula	C ₁₆ H ₂₂ O ₄
Formula weight	278.34
Crystal size	0.380 x 0.320 x 0.160 mm
Crystal description	prism
Crystal colour	translucent colourless
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 21 21 21
Unit cell dimensions	a = 6.9797(7) Å alpha = 90 deg. b = 11.9507(9) Å beta = 90 deg. c = 17.3512(12) Å gamma = 90 deg.
Volume	1447.3(2) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.277 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.091 mm ⁻¹
F(000)	600
Data Collection	
Measurement device type	STOE-IPDS diffractometer
Measurement method	rotation
Temperature	297(1) K
Wavelength	0.71073 Å
Monochromator	graphite
Theta range for data collection	2.07 to 26.94 deg.
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -15 ≤ k ≤ 14, -20 ≤ l ≤ 22
Reflections collected / unique	12883 / 3128 [R(int) = 0.0292]
Reflections greater I > 2σ(I)	2566

Absorption correction	None
Max. and min. transmission	0.986 and 0.966
Refinement	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Hydrogen treatment	:
Data / restraints / parameters	3128 / 0 / 181
Goodness-of-fit on F^2	0.958
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0415, wR2 = 0.1041
R indices (all data)	R1 = 0.0515, wR2 = 0.1087
Absolute structure parameter	-0.3(12)
Largest diff. peak and hole	0.261 and -0.234 e. \AA^{-3}

Tabelle 26: Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

Atom	X	Y	Z	U(eq)
O(1)	-3420(3)	1841(2)	-5226(1)	75(1)
O(2)	-4481(2)	1797(1)	-4019(1)	48(1)
O(3)	-9191(2)	-1062(1)	-4155(1)	40(1)
O(4)	-12390(2)	-854(2)	-4262(1)	64(1)
C(1)	-4559(3)	1493(2)	-4774(1)	50(1)
C(2)	-6248(3)	722(2)	-4900(1)	44(1)
C(3)	-6810(2)	353(2)	-4091(1)	35(1)
C(4)	-6071(3)	1312(1)	-3585(1)	38(1)
C(5)	-5275(3)	912(2)	-2813(1)	37(1)
C(6)	-6411(3)	22(1)	-2375(1)	35(1)
C(7)	-8243(3)	-272(2)	-2504(1)	39(1)
C(8)	-9496(3)	306(2)	-3106(1)	43(1)
C(9)	-8931(3)	114(2)	-3944(1)	38(1)
C(10)	-4784(3)	1873(2)	-2255(1)	49(1)
C(11)	-3592(3)	1442(2)	-1578(1)	57(1)
C(12)	-4560(3)	464(2)	-1173(1)	50(1)
C(13)	-5171(3)	-458(2)	-1741(1)	44(1)
C(14)	-9281(3)	-1185(2)	-2063(1)	55(1)

C(15)	-10985(3)	-1437(2)	-4279(1)	43(1)
C(16)	-10987(3)	-2667(2)	-4439(2)	56(1)
H(2A)	-5886	84	-5214	52
H(2B)	-7295	1114	-5150	52
H(3)	-6080	-323	-3964	42
H(4)	-7080	1870	-3505	45
H(5)	-4045	559	-2936	44
H(8A)	-10805	52	-3037	51
H(8B)	-9476	1104	-3006	51
H(9)	-9718	587	-4280	45
H(10A)	-4072	2447	-2528	59
H(10B)	-5958	2207	-2063	59
H(11A)	-2345	1208	-1765	68
H(11B)	-3398	2045	-1212	68
H(12A)	-5679	733	-899	61
H(12B)	-3683	149	-797	61
H(13A)	-4042	-802	-1965	53
H(13B)	-5879	-1033	-1467	53
H(14A)	-8625	-1884	-2133	65
H(14B)	-10569	-1249	-2250	65
H(14C)	-9303	-1000	-1524	65
H(16A)	-10227	-2816	-4889	68
H(16B)	-12277	-2915	-4526	68
H(16C)	-10458	-3059	-4005	68

**Tabelle 27:** Kristallographische Daten für **149**.

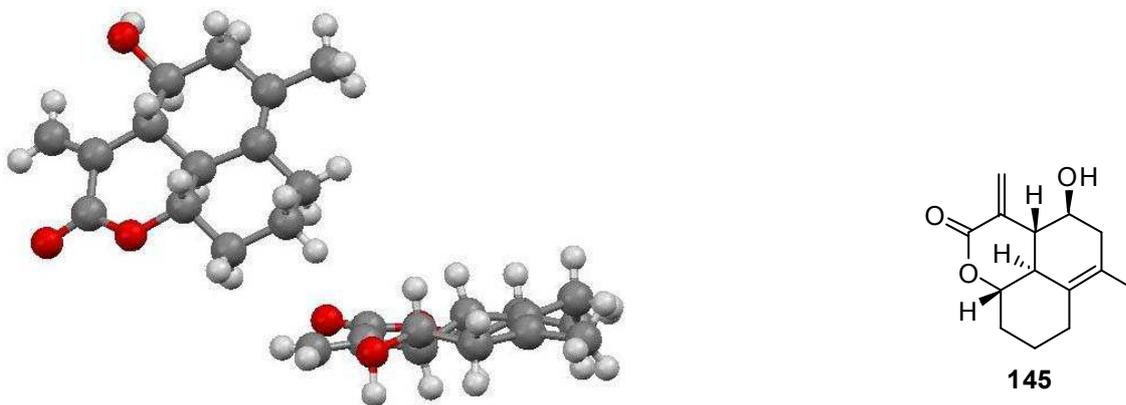
Crystal Data	
Empirical formula	C ₁₆ H ₂₂ O ₄
Formula weight	278.34
Crystal size	0.3052 x 0.1169 x 0.0594 mm
Crystal description	flat parallelepiped
Crystal colour	colourless
Crystal system	Monoclinic
Space group	C 2
Unit cell dimensions	a = 17.9518(3) Å alpha = 90 deg. b = 8.62335(15) Å beta = 96.1609(15) deg. c = 9.25071(15) Å gamma = 90 deg.
Volume	1423.78(4) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.298 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.750 mm ⁻¹
F(000)	600
Data Collection	
Measurement device type	SuperNova, Single source at offset), Atlas
Measurement method	\w scans
Temperature	123 K
Wavelength	1.54184 Å
Monochromator	graphite
Theta range for data collection	4.81 to 76.27 deg.
Index ranges	-20<=h<=22, -10<=k<=10, -10<=l<=11
Reflections collected / unique	4531 / 2765 [R(int) = 0.0104]
Reflections greater I>2σ(I)	2723

Absorption correction	Analytical
Max. and min. transmission	0.958 and 0.857
Refinement	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Hydrogen treatment	:
Data / restraints / parameters	2765 / 1 / 182
Goodness-of-fit on F^2	1.078
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0293, wR2 = 0.0815
R indices (all data)	R1 = 0.0298, wR2 = 0.0819
Absolute structure parameter	0.03(15)
Largest diff. peak and hole	0.163 and -0.184 e. \AA^{-3}

Tabelle 28: Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

Atom	X	Y	Z	U(eq)
O(1)	-1340(1)	-3724(1)	-6922(1)	25(1)
O(2)	-172(1)	-4040(2)	-7533(1)	42(1)
O(3)	-2344(1)	-5460(1)	-2227(1)	32(1)
O(4)	-2267(1)	-2935(1)	-2082(1)	31(1)
C(1)	-1197(1)	125(2)	-4049(1)	22(1)
C(2)	-1229(1)	1518(2)	-3066(1)	30(1)
C(3)	-834(1)	1337(2)	-1519(2)	32(1)
C(4)	-1343(1)	660(2)	-467(1)	32(1)
C(5)	-1547(1)	-1038(2)	-744(1)	28(1)
C(6)	-1898(1)	-1441(2)	-2283(1)	23(1)
C(7)	-1339(1)	-1482(2)	-3441(1)	20(1)
C(8)	-1615(1)	-2628(2)	-4655(1)	21(1)
C(9)	-1058(1)	-2639(2)	-5777(1)	22(1)
C(10)	-970(1)	-1057(2)	-6448(1)	25(1)
C(11)	-1032(1)	291(2)	-5428(1)	23(1)
C(12)	-836(1)	-4266(2)	-7770(1)	27(1)
C(13)	-1206(1)	-5166(2)	-9035(2)	34(1)
C(14)	-906(1)	1821(2)	-6151(2)	29(1)

C(15)	-1668(1)	-4232(2)	-3996(1)	25(1)
C(16)	-2113(1)	-4283(2)	-2711(1)	25(1)
H(2A)	-1762	1771	-2996	36
H(2B)	-1004	2412	-3530	36
H(3A)	-393	653	-1548	38
H(3B)	-652	2364	-1157	38
H(4A)	-1810	1277	-527	38
H(4B)	-1092	762	535	38
H(5A)	-1901	-1352	-49	34
H(5B)	-1087	-1668	-529	34
H(6)	-2292	-654	-2586	28
H(7)	-851	-1880	-2960	24
H(8)	-2119	-2300	-5122	25
H(9)	-560	-3006	-5312	26
H(10A)	-474	-1011	-6825	30
H(10B)	-1357	-940	-7287	30
H(13A)	-1557	-4491	-9626	41
H(13B)	-1479	-6046	-8677	41
H(13C)	-825	-5548	-9629	41
H(14A)	-1289	1968	-6977	35
H(14B)	-938	2664	-5450	35
H(14C)	-408	1826	-6496	35
H(15A)	-1901	-4945	-4752	30
H(15B)	-1156	-4615	-3691	30

**Tabelle 29:** Kristallographische Daten für **145**.

Crystal Data	
Empirical formula	C ₁₄ H ₁₈ O ₃
Formula weight	234.28
Crystal size	0.440 x 0.140 x 0.080 mm
Crystal description	stick
Crystal colour	colourless
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 21
Unit cell dimensions	a = 6.2097(7) Å alpha = 90 deg. b = 13.1829(14) Å beta = 90.202(14) deg. c = 15.2549(18) Å gamma = 90 deg.
Volume	1248.8(2) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.246 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.086 mm ⁻¹
F(000)	504
Data Collection	
Measurement device type	STOE-IPDS diffractometer
Measurement method	rotation
Temperature	297(1) K
Wavelength	0.71073 Å
Monochromator	graphite
Theta range for data collection	2.04 to 25.91 deg.
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 7, -16 ≤ k ≤ 16, -18 ≤ l ≤ 18
Reflections collected / unique	9892 / 4794 [R(int) = 0.0545]
Reflections greater I > 2σ(I)	2066

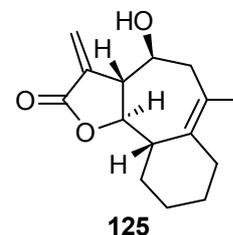
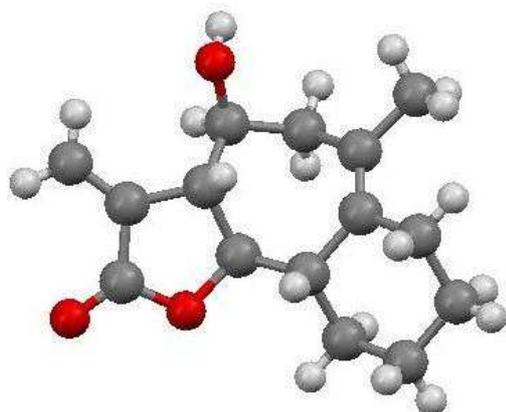
Absorption correction	None
Max. and min. transmission	0.993 and 0.963
Refinement	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Hydrogen treatment	:
Data / restraints / parameters	4794 / 1 / 313
Goodness-of-fit on F ²	0.781
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0456, wR2 = 0.0793
R indices (all data)	R1 = 0.1263, wR2 = 0.0969
Absolute structure parameter	1.6(16)
Largest diff. peak and hole	0.140 and -0.158 e.A ⁻³

Tabelle 30: Atomic coordinates (x10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å²x10³).

Atom	X	Y	Z	U(eq)
O(1)	739(5)	1491(2)	4391(2)	90(1)
O(2)	-1947(5)	1845(2)	5252(3)	123(1)
O(3)	3373(5)	4984(2)	5489(2)	88(1)
C(1)	-233(7)	2115(3)	4953(4)	83(2)
C(2)	757(6)	3120(3)	5174(2)	60(1)
C(3)	-310(6)	3666(3)	5730(3)	84(2)
C(4)	2811(5)	3396(2)	4729(2)	53(1)
C(5)	2816(5)	2907(2)	3822(2)	57(1)
C(6)	2725(6)	1758(2)	3958(2)	68(1)
C(7)	2803(7)	1164(3)	3118(3)	91(2)
C(8)	4783(8)	1446(3)	2608(3)	99(2)
C(9)	4829(7)	2571(3)	2420(3)	88(2)
C(10)	4653(6)	3214(3)	3231(2)	63(1)
C(11)	5824(6)	4025(3)	3406(3)	67(2)
C(12)	7631(6)	4412(4)	2835(3)	96(2)
C(13)	5413(5)	4690(3)	4177(3)	74(2)
C(14)	3280(5)	4514(3)	4644(2)	63(1)
O(4)	388(4)	3429(2)	-738(2)	86(1)

O(5)	-1375(6)	3413(3)	481(2)	134(2)
O(6)	3429(5)	64(2)	590(2)	88(1)
C(15)	-120(7)	2961(3)	16(3)	86(2)
C(16)	825(5)	1954(3)	224(3)	65(1)
C(17)	-4(7)	1521(4)	915(3)	109(2)
C(18)	2499(5)	1501(3)	-380(2)	58(1)
C(19)	3557(5)	2355(3)	-901(2)	56(1)
C(20)	1816(6)	2928(3)	-1373(2)	69(2)
C(21)	2587(6)	3746(3)	-1980(3)	84(2)
C(22)	4085(7)	3263(4)	-2656(3)	97(2)
C(23)	5966(7)	2765(3)	-2193(3)	88(2)
C(24)	5273(5)	1967(3)	-1527(2)	61(1)
C(25)	6152(5)	1061(3)	-1435(2)	64(2)
C(26)	7770(6)	617(3)	-2065(3)	87(2)
C(27)	5570(6)	369(3)	-693(3)	73(2)
C(28)	4197(5)	824(3)	16(2)	66(1)
H(3A)	196	4304	5889	101
H(3B)	-1582	3420	5969	101
H(3O)	3260(70)	5540(30)	5350(30)	106
H(4)	3991	3092	5067	64
H(5)	1476	3107	3528	68
H(6)	3939	1553	4330	81
H(7A)	1527	1306	2770	110
H(7B)	2824	444	3248	110
H(8A)	4800	1073	2059	118
H(8B)	6056	1258	2940	118
H(9A)	6163	2735	2123	105
H(9B)	3650	2737	2027	105
H(12A)	7086	4554	2258	115
H(12B)	8741	3907	2799	115
H(12C)	8213	5022	3086	115
H(13A)	5465	5391	3985	89
H(13B)	6572	4593	4597	89
H(14)	2125	4832	4301	76

H(6O)	2460(60)	-400(30)	280(30)	106
H(17A)	-1087	1845	1227	131
H(17B)	490	888	1095	131
H(18)	1711	1085	-806	70
H(19)	4248	2818	-484	67
H(20)	959	2443	-1714	83
H(21A)	3352	4263	-1652	101
H(21B)	1370	4061	-2273	101
H(22A)	3301	2761	-2996	116
H(22B)	4610	3780	-3056	116
H(23A)	6804	3282	-1896	106
H(23B)	6886	2448	-2627	106
H(26A)	9029	1040	-2079	104
H(26B)	7146	583	-2641	104
H(26C)	8164	-52	-1876	104
H(27A)	6891	123	-427	88
H(27B)	4817	-213	-933	88
H(28)	5143	1263	364	80

**Tabelle 31:** Kristallographische Daten für **125**.

Crystal Data	
Empirical formula	$C_{15}H_{20}O_3$
Formula weight	248.31
Crystal size	0.270 x 0.110 x 0.100 mm
Crystal description	prism
Crystal colour	translucent colourless
Crystal system	Triclinic
Space group	P -1
Unit cell dimensions	a = 8.0735(14) Å alpha = 62.59(2) deg. b = 9.805(2) Å beta = 88.823(15) deg. c = 10.246(2) Å gamma = 67.032(18) deg.
Volume	650.3(3) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.268 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.699 mm ⁻¹
F(000)	268
Data Collection	
Measurement device type	Goniometer Xcalibur, detector: Ruby (Gemini ultra Mo)
Measurement method	\w scans
Temperature	297 K
Wavelength	1.54184 Å
Monochromator	graphite
Theta range for data collection	4.96 to 62.20 deg.
Index ranges	-6<=h<=9, -10<=k<=11, -11<=l<=10
Reflections collected / unique	3268 / 1990 [R(int) = 0.0289]
Reflections greater I>2\sigma(I)	1594

Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.80793
Refinement	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Hydrogen treatment	:
Data / restraints / parameters	1990 / 0 / 165
Goodness-of-fit on F ²	1.065
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0457, wR2 = 0.1241
R indices (all data)	R1 = 0.0658, wR2 = 0.1358
Absolute structure parameter	.
Largest diff. peak and hole	0.290 and -0.179 e.A ⁻³

Tabelle 32: Atomic coordinates (x10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å²x10³).

Atom	X	Y	Z	U(eq)
O(1)	-847(2)	-159(2)	-8102(2)	53(1)
O(2)	-3243(2)	2111(2)	-9814(2)	66(1)
O(3)	3455(2)	2159(2)	-8709(2)	64(1)
C(1)	-1661(3)	1477(3)	-9197(2)	49(1)
C(2)	-350(3)	2244(3)	-9480(2)	46(1)
C(3)	1320(3)	981(2)	-8263(2)	43(1)
C(4)	1104(3)	-662(3)	-7643(2)	44(1)
C(5)	1622(3)	-1744(2)	-5958(2)	43(1)
C(6)	3395(3)	-1944(2)	-5239(2)	45(1)
C(7)	4732(3)	-1595(2)	-5926(2)	45(1)
C(8)	4694(3)	-944(3)	-7602(2)	50(1)
C(9)	3178(3)	803(2)	-8678(2)	47(1)
C(10)	-727(4)	3754(3)	-10626(3)	70(1)
C(11)	6449(3)	-1864(3)	-5104(3)	60(1)
C(12)	1613(3)	-3486(3)	-5368(2)	52(1)
C(13)	1791(3)	-4355(3)	-3676(3)	62(1)
C(14)	3438(3)	-4446(3)	-2902(3)	64(1)
C(15)	3493(3)	-2722(3)	-3560(2)	56(1)

H(3)	1205	1299	-7476	51
H(3A)	4379	2185	-9045	77
H(4)	1837	-1329	-8096	53
H(5)	647	-1139	-5576	52
H(8A)	5864	-917	-7801	60
H(8B)	4594	-1765	-7836	60
H(9)	3132	944	-9690	56
H(10A)	-1848	4373	-11287	83
H(10B)	127	4205	-10775	83
H(11A)	6299	-2051	-4112	72
H(11B)	7466	-2836	-5041	72
H(11C)	6680	-875	-5633	72
H(12A)	480	-3349	-5828	63
H(12B)	2625	-4189	-5634	63
H(13A)	689	-3734	-3424	74
H(13B)	1901	-5497	-3313	74
H(14A)	4549	-5244	-2994	76
H(14B)	3408	-4871	-1844	76
H(15A)	2470	-1963	-3351	67
H(15B)	4618	-2857	-3088	67

E. Danksagung

Bedanken möchte ich mich in ganz herzlicher Form bei allen, die irgendwie zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Sowohl in chemischer als auch in freundschaftlicher Hinsicht. Ich bedanke mich bei allen Mitarbeitern des AK Reisers für die gute Atmosphäre und die Events die außerhalb des Labors auf die Beine gestellt wurden.

Herzlichen Dank an die Studienstiftung des deutschen Volkes die mich materiell und vor allem ideell fast drei Jahre lang unterstützt hat.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern der Analytik, für ihre stets hervorragende Arbeit.

Herzlichen Dank an Dr. Robert Rennert und Dipl. biochem. Verena Ahrens für die biologischen Testungen am AK Beck-Sickinger der Universität Leipzig.

Besonderer Dank gilt Peter, und der technischen Crew, die mir trotz der vielen Arbeit, immer fachmännisch und kompetent geholfen haben.

Den Dank an meine Laborkollegen die ich über die Jahre hatte, denke ich, kann man kaum in Worte fassen. Sei es Srinivas, Andy als der Mann der ersten Stunden, Michael, mein ehemaliger Forschungspraktikant, Bachelorstudent und Masterand Andreas und natürlich ganz besonders Inga unsere Laborunterhaltung, Beauftragte für die Wahrung des Laborbestands und natürlich ganz spezielle Freundin, es war eine super Zeit ☺

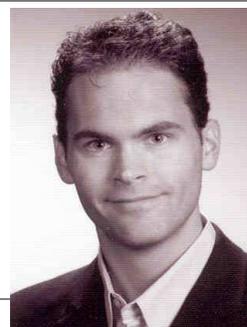
Herzlichen Dank an Dipl. Chem. Michael Pirtsch für das Korrekturlesen dieser Arbeit und die vielen Jahre die wir in Freundschaft verbunden waren.

Bei den Leuten die mich außerhalb des Labors unterstützt haben, möchte ich mich ganz am Ende bedanken, denn ohne sie wäre diese Arbeit nur schwer möglich gewesen. Meine wirklich tollen Eltern, die ganze Familie und auch bei meinen Freunden, für alles Gute das sie mir getan haben.

SCHANDERL MARTIN

PERSÖNLICHE ANGABEN:

- Staatsangehörigkeit: Deutsch
- Geburtsdatum: 20. Mai 1982
- Geburtsort: Amberg
- Hobbys: Fußball, Tanzen, Politik



AUSBILDUNG

09/2006	Staatsexamen Lehramt Gymnasium (B/C)
02/2010 - 07/2011	Aushilfslehrkraft am Musikgymnasium der Regensburger Domspatzen.
2010-2011	Promotionsbegleitendes Studium Lehramt für Gymnasium (B/C).
2007-2009	Promotionsbegleitendes Medizinstudium an der Universität Regensburg.
01/2008 - 09/2010	Promotionsstipendiat der Studienstiftung des Deutschen Volkes.
2006-2011	Promotion in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. O. Reiser, Regensburg
09/2006	Diplom Biochemiker (Note: 1,0)
04/2006 - 09/2006	Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. O. Reiser, Regensburg und Prof. Dr. A. Beck-Sickinger, Leipzig. <i>“Synthese und biologische Evaluierung von Argabin Analoga”</i>
09/2004	Vordiplom (Note: 2,0)
2002 - 2006	Biochemiestudium an der Universität Regensburg.
1993 - 2002	Gregor Mendel Gymnasium, Amberg <i>Allgemeine Hochschulreife</i>
1988 - 1993	Volksschule Freudenberg

MITGLIEDSCHAFTEN

-
- | | |
|--|-----------------------|
| ▪ Schiedsrichtergruppe Amberg | <i>Lehrwart</i> |
| ▪ FFW Hiltersdorf | <i>Jugendsprecher</i> |
| ▪ Junge Union Amberg | <i>Schatzmeister</i> |
| ▪ Musikverein Freudenberg | <i>Waldhorn</i> |
| ▪ SSV Paulsdorf | <i>Fußball</i> |
| ▪ Ministranten Paulsdorf | <i>Oberministrant</i> |
| ▪ Tanzlehrer für Standard/Latein am Sportzentrum der Uni Regensburg | |
| ▪ Burschenverein Hiltersdorf | |
| ▪ GBM | |

Publikation:

- M. Schanderl, W. B. Jeong, M. Schwarz, O. Reiser, **Stereoselective Rearrangement of Guaianolides to tricyclic δ -Valerolactones**. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 2543.

Doktorvater:**Prof. Dr. Oliver Reiser**

Institut für organische Chemie
Universität Regensburg
Universitätsstr. 31
D-93053 Regensburg
+49 941 943 3146
oliver.reiser@chemie.uni-regensburg.de

F. Literaturverzeichnis

- [1] Sekundärmetabolite sind Stoffwechselprodukte, die nicht primär für das Überleben eines Organismus benötigt werden, aber seine Fitness im Überlebenskampf erhöhen können. So z.B. Antibiotika oder Toxine. Im Gegensatz dazu sind Primärmetabolite überlebenswichtig. Beispiele hierfür wären Aminosäuren oder Zucker.
- [2] Die Kohlenstoffe des Guaianolidgrundgerüsts wurden nach der IUPAC Nomenklatur nummeriert. In der Literatur findet man häufig eine abweichende Nummerierung.
- [3] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Stryer Biochemie*, Elsevier GmbH, München, 6. Auflage **2007**, S. 824-827.
- [4] D. E. Cane, Enzymatic Formation of Sesquiterpenes. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1089-1103; D. P. Drew, N. Krichau, K. Reichwald, H. T. Simonsen, Guaianolides in apiaceae: perspectives on pharmacology and biosynthesis. *Phytochem. Rev.* **2009**, *8*, 581-599.
- [5] R. R. A. Kitson, A. Millemaggi, R. J. K. Taylor, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9590-615.
- [6] a) H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 96-112; b) A. Schall, O. Reiser, Synthesis of Biologically Active Guaianolides with a *trans*-Annulated Lactone Moiety. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2353–2364; c) B. T. Zhuzbaev, S. M. Adekenov, V. V. Veselovskii, Approaches to the total synthesis of sesquiterpenoids of the guaiane series. *Russ. Chem. Rev.* **1995**, *64*, 187-200.
- [7] A. K. Picman, *Biochem. Syst. Eco.* **1986**, *24*, 255-281.
- [8] a) G. M. Gragg, D. J. Newman, *Pharm. Bio.* **2001**, *39* (Supplement), 8-17; b) O. McConnell, R. E. Longley, F. E. Koehn in *The Discovery of Natural Products with Therapeutic Potential* (Hrsg.: V. P. Gullo), Butterworth-Heinemann, Boston, **1994**, S. 109-174; c) M. F. Balandrin, A. D. Kinghorn, N. R. Farnsworth in *Human Medicinal Agents from Plants* (Hrsg.: M. F. Balandrin, A. D. Kinghorn), Am. Chem. Soc., Washington, DC, **1993**, S. 2-12.
- [9] W. P. Jones, Y. W. Chin, A. D. Kinghorn, The Role of Pharmacognocny in Modern Medicine and Pharmacy, *Curr Drug Targets.* **2006**, *7*, 247-264. b) A.K. Mukherjee, S. asu, N. Sarkar, A. C. Ghosh, Advances in cancer therapy with plant based natural products, *Curr Med Chem*, **2001**, *8*, 1467-1486.
- [10] T.-H. Tseng, Y.-J. Lee, *Anticancer Agents Med Chem*, **2006**, *6*, 347-365.
- [11] G. Lyss, T. J. Schmidt, H. L. Pahl, I. Merfort, *Pharm. Pharmacol. Lett.* **1999**, *9*, 5.

- [12] a) B. H. B. Kwok, B. Koh, M. I. Ndubuisi, M. Elofsson, C. M. Crews, *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 759; b) H. Neukirch, N. C. Kaneider, C. J. Wiedermann, A. Guerriero, M. D'Ambrosio, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1503; c) M. T. Yip-Schneider, H. Wu, M. Ralstin, C. Yiannoutsos, P. A. Crooks, S. Neelakantan, S. Noble, H. Nakshatri, C. J. Sweeney, C. M. Schmidt, *Mol. Cancer Ther.* **2007**, *6*, 1736; d) D.-R. Hwang, Y.-S. Wu, C.-W. Chang, T.-W. Lien, W.-C. Chen, U.-K. Tan, J. T. A. Hsu, H.-P. Hsieh, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 83.
- [13] *Eremanthin*: J. C. F. Alves, *Organic Chemistry International* **2011**, *2011*, 1-35. *Dehydroscostus Laktone*: K. Ito, T. Iida, T. Kobayashi, *Phytochemistry* **1984**, *23*, 188. *Estafiatin*: A. A. Devreese, M. Demuynck, P. J. De Clercq, M. Vandewalle, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3049. *Cladantholide*: W. M. Daniewski, W. Danikiewicz, M. Gumulka, E. Pankowska, J. Krajewski, H. Grabarczyk, M. Wichlacz, Sesquiterpenes of *Cladanthus arabicus*. *Phytochemistry* **1993**, *34*, 1639-41. *Thapsigargin*: L. L. Wootton, F. Michelangeli, The effects of the phenylalanine²⁵⁶ to valine mutation on the sensitivity of sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase (SERCA) Ca²⁺ pump isoforms 1, 2, and 3 to thapsigargin and other inhibitors. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 6970–6976. *Cynaropicrin*: J. Y. Cho, A. R. Kim, J. H. Jung, T. Chun, M. H. Rhee, E. S. Yoo, *European Journal of Pharmacology* **2004**, *492*, 85-94; J. Y. Cho, A. R. Kim, H.-G. Joo, B. Kim, M. H. Rhee, E. S. Yoo, D. R. Katz, B. M. Chain, J. H. Jung, *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2004**, *313*, 954-961. J. Y. Cho, K. U. Baik, J. H. Jung, M. H. Park, *European Journal of Pharmacology* **2000**, *398*, 399-407. J. Y. Cho, J. Park, E. S. Yoo, K. H. Baik, J. H. Jung, J. Lee, M. H. Park, *Planta Medica* **1998**, *64*, 594-597. *Ixerin Y*: J.-Y. Ma, Z.-T. Wang, L.-S. Xu, G.-J. Xu, *Phytochemistry* **1998**, *50*, 113-115. *Moxartenolide*: H. Z. Jin, J. H. Lee, D. Lee, Y. S. Hong, Y. H. Kim, J. J. Lee, Inhibitors of the LPS-induced NF- κ B activation from *Artemisia sylvatica*. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 2247-2253.
- [14] D. D. Mukhambetov, A. V. Kostyuk, M. Z. Shaidarov, A. G. Afiyan, D. D. Abdirasilova, *Russisches biotherapeutisches Journal* **2005**, *4*, 29-31.
- [15] S. M. Adekenov, M. N. Mukhametsanov, A. N. Kupriyanov, *khim. Prir. Soedin* **1982**, *5*, 565.
- [16] K.-D. Goehler, J. Engelmann, Method for producing dimethylaminoarglabine hydrochloride. PCT Int. Appl. **2007**, 10 pp.

-
- [17] R. I. Jalmakhanbetova, G. A. Atazhanova, V. A. Raldugin, I. Yu. Bagryanskaya, Yu. V. Gatilov, M. M. Shakirov, S. M. Adekenov, Preparation and structure elucidation of two minor products from reaction of arglabin with chloroform in the presence of a crown ether. *Chemistry of Natural Compounds* **2007**, *43*, 548-551.
- [18] S. M. Adekenov, *Prospects of Production and using new original anti-tumor preparation „Arglabin“*. Institute of Phytochemistry, MES RK, Karaganda, Kazakhstan.
- [19] a) T. E. Shaikenov, S. M. Adekenov, *Arglabin: Its structure properties and usage*; Pourtmouth, Virginia **1997**; T. E. Shaikenov, S. M. Adekenov, M. R. Williams, F. L. Baker, N. Prashad, T. L. Madden, T. Newman, *Oncol. Rep.* **2001**, *8*, 173-9; b) N. S. Zhangabylov, L. Y. Dederer, L. B. Gorbacheva, S. V. Vasil'eva, A. S. Terekhov, S. M. Adekenov, *Pharm. Chem. J.* **2004**, *38*, 651; c) A. Z. AbilPdaeva, R. N. Pak, A. T. Kulyyasov, S. M. Adekenov, *Eksp. Klin. Farmakol.* **2004**, *67*, 37. d) N. Zhangabylov, L. Yu. Dederer, L. B. Gorbacheva, S. V. Vasil'eva, A. S. Terekhov, S. M. Adekenov, Sesquiterpene lactone arglabin influences DNA synthesis in P388 leukemia cells in vivo. *Pharmaceutical Chemistry Journal* **2004**, *38*, 651-653.
- [20] L. Zhaparova, Y. Tazhbayev, M. Burkeev, C. Adekenov, K. Ulbrich, J. Kreuter, Preparation and investigation of antitumor drug Arglabin -loaded human serum albumin (HSA) nanoparticles. *Trends in Cancer Research* **2008**, *4*, 43-47.
- [21] Qin, Xiaofei, Cellular mechanism of arglabin-dimethylaminohydrochloride cytotoxicity. Dissertation, Old Dominion Universität **2006**.
- [22] D. L. Pompliano, E. Rands, M. D. Schaber, S. D. Mosser, N. J. Anthony, J. B. Gibbs, Steady-State Kinetic Mechanism of **Ras** Farnesyl:Protein Transferase. *Biochemistry* **1992**, *31*, 3800-3807.
- [23] T. S. Reid, S. B. Long, L. S. Beese, *Biochemistry* **2004**, *43*, 9000–9008.
- [24] S. F. Sousa, P. A. Fernandes, M. J. Ramos, *Proteins* **2007**, *66*, 205–218.
- [25] P. Haluska, G. K. Dy, A. A. Adjei, *Eur. J. Cancer* **2002**, *38*, 1685-1700.
- [26] A. D. Basso, P. Kirchmeier, R. W. Bishop, Farnesyl transferase inhibitors. *Journal of Lipid Research* **2006**, *47*, 15-31.
- [27] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, Keith R. P. Walter, *Molekularbiologie der Zelle*, Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, Weinheim, **2011**, S. 710.
- [28] J. Wiesner, K. Kettler, J. Sakowski, R. Ortmann, A. M. Katzin, E. A. Kimura, K. Silber, G. Klebe, H. Jomaa, M. Schlitzer, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 254–257.

-
- [29] K. Yokoyama, P. Trobridge, F. S. Buckner, W. C. Van Voorhis, K. D. Stuart, M. H. Gelb, Protein farnesyltransferase from *Trypanosoma brucei*. A heterodimer of 61- and 65-kda subunits as a new target for antiparasite therapeutics. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 26497–26505. F. S. Buckner, K. Yokoyama, L. Nguyen, A. Grewal, H. Erdjument-Bromage, P. Tempst, C. L. Strickland, L. Xiao, W. C. Van Voorhis, M. H. Gelb, Cloning, heterologous expression, and distinct substrate specificity of protein farnesyltransferase from *Trypanosoma brucei*. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 21870–21876. J. Ohkanda, F. S. Buckner, J. W. Lockman, K. Yokoyama, D. Carrico, R. Eastman, K. Luca-Fradley, W. Davies, S. L. Croft, W. C. Van Voorhis, M. H. Gelb, S. M. Sebti, A. D. Hamilton, Design and synthesis of peptidomimetic protein farnesyltransferase inhibitors as anti-*Trypanosoma brucei* agents. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 432–445.
- [30] M. I. Esteva, K. Kettler, C. Maidana, L. Fichera, A. M. Ruiz, E. J. Bontempi, B. Andersson, H. M. Dahse, P. Haebel, R. Ortmann, G. Klebe, M. Schlitze, Benzophenone-based farnesyltransferase inhibitors with high activity against *Trypanosoma cruzi*. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7186–7191. O. Hucke, M. H. Gelb, C. L. Verlinde, F. S. Buckner, The protein farnesyltransferase inhibitor Tipifarnib as a new lead for the development of drugs against Chagas disease. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5415–5418.
- [31] F. S. Buckner, R. T. Eastman, J. L. Nepomuceno-Silva, E. C. Speelmon, P. J. Myler, W. C. Van Voorhis, K. Yokoyama, Cloning, heterologous expression, and substrate specificities of protein farnesyltransferases from *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania major*. *Mol. Biochem. Parasitol.* **2002**, *122*, 181–188.
- [32] M. Ibrahim, N. Azzouz, P. Gerold, R. T. Schwarz, Identification and characterisation of *Toxoplasma gondii* protein farnesyltransferase. *Int. J. Parasitol.* **2001**, *31*, 1489–1497.
- [33] W. R. Schafer, J. Rine, Protein prenylation—genes, enzymes, targets, and functions. *Annu. Rev. Genet.* **1992**, *26*, 209–237; J. A. Glomset, C. G. Farnsworth. Role of protein modification reactions in programming interactions between ras-related GTPases and cell membranes. *Annu. Rev. Cell Biol.* **1994**, *10*, 181–205; F. L. Zhang, P. J. Casey, Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences. *Annu. Rev. Biochem.* **1996**, *65*, 241–269.
- [34] Y. Takai, T. Sasaki, T. Matozaki, *Physiol. Rev.* **2001**, *81*, 153–208.
- [35] M. Barbacid, *Annu. Rev. Biochem.* **1987**, *56*, 779–827.

-
- [36] K. T. Lane, L. S. Beese, *J. Lipid Res.* **2006**, *47*, 681–699.
- [37] J. F. Hancock, A. I. Magee, J. E. Childs, C. J. Marshall, *Cell* **1989**, *57*, 1167–1177.
- [38] P. J. Casey, P. A. Solski, C. J. Der, J. E. Buss, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1989**, *86*, 8323–8327; K. Kato, A. D. Cox, M. M. Hisaka, S. M. Graham, J. E. Buss, C. J. Der, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 6403–6407; S. J. Leever, H. F. Paterson, C. J. Marshall, *Nature* **1994**, *369*, 411–414; D. Stokoe, S. G. Macdonald, K. Cadwallader, M. Symons, J. F. Hancock, *Science* **1994**, *264*, 1463–1467.
- [39] J. Sun, J. Ohkanda, D. Coppola, H. Yin, M. Kothare, B. Busciglio, A. D. Hamilton, S. M. Sebti, *Cancer Res* **2003**, *63*, 8922–8929.
- [40] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. R. P. Walter, *Molekularbiologie der Zelle*, Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, Weinheim **2011**, S. 1042.
- [41] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, Keith R. P. Walter, *Molekularbiologie der Zelle*, Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, Weinheim **2011**, S. 1249.
- [42] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, Keith R. P. Walter, *Molekularbiologie der Zelle*, Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, Weinheim **2011**, S. 1249.
- [43] a) K.-N. Cho, K.-I. Lee, *Arch. Pharm. Res.* **2002**, *25*, 759–769, b) A. Levitzki, *Eur. J. Biochem.* **1994**, *226*, 1; c) M. Barbacid, *Annu. Rev. Biochem.* **1987**, *56*, 779–827; c) K. Grunewald, J. Lyons, A. Frohlich, H. Feichtinger, R. A. Weger, G. Schwab, J. W. G. Janssen, C. R. Bartam, *Int. J. Cancer* **1989**, *43*, 1037–1041; d) K. Forrester, C. Almoguera, K. Han, W. E. Grizzle, M. Perucho, *Nature* **1987**, *327*, 298–303.
- [44] J. M. Dolence, C. D. Poulter, A mechanism for posttranslational modifications of proteins by yeast protein farnesyltransferase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 5008–5011; G. James, J. L. Goldstein, M. S. Brown, Resistance of K-RasBV12 proteins to farnesyltransferase inhibitors in rat1 cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 4454–4458. Y, Takai, T. Sasaki, T. Matozaki, Small GTP-binding proteins. *Physiol Rev.* **2001**, *81*, 153–208.
- [45] J. L. Bos, *Cancer Res.* **1989**, *49*, 4682–89; *Cancer Res.* **1990**, *50*, 1352 (erratum).
- [46] M. Barbacid, *Ras genes Annu. Rev. Biochem.* **1987**, *56*, 779–827; M. S. Boguski, F. McCormick, *Nature* **1993**, *336*, 643–654; J. L. Bos, *Eur. J. Cancer* **1995**, *31A*, 1051–1053.
- [47] U. Krauss, F. Kratz, A. G. Beck-Sickinger, *J. Mol. Recognit.* **2003**, *16*, 280–287.

-
- [48] V. Turk, B. Turk, G. Guncar, D. Turk, J. Kos, Lysosomal cathepsins: structure, role in antigen processing and presentation, and cancer. *Advances in Enzyme Regulation* **2002**, *42*, 285-303.
- [49] a) S. P. Vyas, A. Sigh, V. Sihorkar, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* **2001**, *18*, 1-76; b) M. Körner, B. Waser, J. C. Reubi, *Lab. Invest.* **2004**, *84*, 71-80.
- [50] O. B. Goodman, J. G. Krupnick, F. Santini, V. V. Gurevich, R. B. Penn, A. W. Gagnon, J. H. Keen, J. L. Benovic, β -Arrestin acts as a clathrin adaptor in endocytosis of the β 2-adrenergic receptor. *Nature* **1996**, *383*, 447-450.
- [51] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, Keith R. P. Walter, *Molekularbiologie der Zelle*, Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, Weinheim **2011**, S. 895.
- [52] C. Walther, K. Mörl, A. G. Beck-Sickinger, Neuropeptide Y receptors: ligand binding and trafficking suggest novel approaches in drug development. *J. Pept. Sci.* **2011**, *17*, 233-246.
- [53] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, Keith R. P. Walter, *Molekularbiologie der Zelle*, Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, Weinheim **2011**, S. 894.
- [54] J. C. Reubi, *Endocr Rev* **2003**, *24*, 389-427.
- [55] M. Langer, A. G. Beck-Sickinger, *Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agent* **2001**, *1*, 71-93.
- [56] R. Spector, J. Eells, *Fed. Proc.* **1984**, *43*, 196-200.
- [57] K. Tatemoto, M. Carlquist, V. Mutt, *Nature* **1982**, *296*, 659-60.
- [58] a) C. Cavadas *et al.*, *Ann. N Y Acad. Sci.* **2002**, *971*, 332-4; b) D. R. Gehlert, *Neuropeptides* **2004**, *38*, 135-40.
- [59] M. Körner, B. Waser, J. C. Reubi, *Lab. Invest.* **2004**, *84*, 71-80.
- [60] C. Cabrele, A. Beck-Sickinger, *J. Pept. Sci.* **2000**, *6*, 97-122.
- [61] T. Pedrazzini *et al.*, *Neuropeptides* **2004**, *38*, 267-75.
- [62] C. Cabrele, A. G. Beck-Sickinger, *J. Peptide Sci.* **2000**, *6*, 97-122.
- [63] B. Rist *et al.*, *Eur. J. Biochem.* **1997**, *247*, 1019-1028.
- [64] D. Lindner, J. Stichel, A. G. Beck-Sickinger, Molecular recognition of the NPY hormone family by their receptors. *Nutrition* **2008**, *24*, 907-917.
- [65] B. El Bahh, S. Balosso, T. Hamilton, H. Herzog, A. G. Beck-Sickinger, G. Sperk, D. R. Gehlert, A. Vezzani, W. F. Colmers, The anti-epileptic actions of neuropeptide Y in the hippocampus are mediated by Y and not Y receptors. *Eur. J. Neurosci.* **2005**, *22*, 1417-1430.
- [66] M. Michel *et al.*, *Pharmacol Rev.* **1998**, *50*, 143-150.

-
- [67] C. Cabrele, A. G. Beck-Sickinger, Molecular characterization of the ligand-receptor interaction of the neuropeptide Y family. *J. Pept. Sci.* **2000**, *6*, 97–122.
- [68] I. Lundell *et al.*, *Proc. Natl Acad. Sci. U S A* **1996**, *93*, 5111–5115.
- [69] M. Ledebøer, A. A. Masclee, I. Biemond, C. B. Lamers, Gallbladder motility and cholecystokinin secretion during continuous enteral nutrition. *Am. J. Gastroenterol.* **1997**, *92*, 2274–2279.
- [70] T. W. Schwartz, Pancreatic polypeptide: a hormone under vagal control. *Gastroenterology* **1983**, *85*, 1411–1425.
- [71] M. R. Jain, S. Pu, P. S. Kalra, S. P. Kalra, Evidence that stimulation of two modalities of pituitary luteinizing hormone release in ovarian steroid-primed ovariectomized rats may involve neuropeptide Y Y1 and Y4 receptors. *Endocrinology* **1999**, *140*, 5171–5177.
- [72] M. Rodriguez, V. Audinot, S. Dromaint, C. Macia, V. Lamamy, P. Beauverger, H. Rique, J. Imbert, J. P. Nicolas, J. A. Boutin, J. P. Galizzi, Molecular identification of the long isoform of the human neuropeptide Y Y5 receptor and pharmacological comparison with the short Y5 receptor isoform. *Biochem. J.* **2003**, *369*, 667–673.
- [73] C. Gerald *et al.*, *Nature* **1996**, *382*, 168–171.
- [74] H. M. Cox, Neuropeptide Y receptors; antisecretory control of intestinal epithelial function. *Auton. Neurosci.* **2007**, *133*, 76–85.
- [75] J. C. Reubi *et al.*, *Cancer Res.* **2001**, *61*, 4636–4641.
- [76] M. Körner, B. Waser, J. C. Reubi, *Lab. Invest.* **2004**, *84*, 71–80.
- [77] M. Körner, B. Waser, J. C. Reubi, *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 8426–8433.
- [78] S. L. Parker *et al.*, *Eur. J. Biochem.* **2001**, *268*, 877–86.
- [79] M. Fabry *et al.*, *Eur. J. Biochem.* **2000**, *267*, 5631–5637.
- [80] H. Gicquiaux *et al.*, *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 6645–6655.
- [81] verändert nach: S. Jungmichl, *Transport von Therapeutika in Tumorzellen mit Hilfe von Peptidcarriern*, Diplomarbeit, Leipzig **2005**.
- [82] R. M. Söll, M. C. Dinger, I. Lundell I, D. Larhammer, A. G. Beck-Sickinger, Novel analogues of neuropeptide Y with a preference for the Y1-receptor. *Eur. J. Biochem.* **2001**, *268*, 2828–2837.
- [83] D. Mullins, D. Kirby, L. Hwa, M. Guzzi, J. Rivier, E. Parker, Identification of potent and selective neuropeptide Y Y₁ receptor agonists with orexigenic activity in vivo. *Mol. Pharmacol.* **2001**, *60*, 534–540.

-
- [84] J. Fuhlendorff, U. Gether, L. Aakerlund, N. Langeland-Johansen, H. Thøgersen, S. G. Melberg, U. B. Olsen, O. Thastrup, T. W. Schwartz, [Leu³¹, Pro³⁴]neuropeptide Y: a specific Y1 receptor agonist. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1990**, *87*, 182–186.
- [85] D. Zwanziger, I. Böhme, D. Lindner, A. G. Beck-Sickinger, First selective agonist of the neuropeptide Y₁-receptor with reduced size. *J. Pept. Sci.* **2009**, *15*, 856–866.
- [86] R. Mentlein, P. Dahms, D. Grandt, R. Krüger, Proteolytic processing of neuropeptide Y and peptide YY by dipeptidyl peptidase IV. *Regul. Pept.* **1993**, *49*, 133–144; M. T. Neary, R. L. Batterham, Peptide YY: food for thought. *Physiol. Behav.* 2009; **97**: 616–619.
- [87] C. Cabrele, H. A. Wieland, N. Koglin, C. Stidsen, A. G. Beck-Sickinger, Ala³¹-Aib³²: identification of the key motif for high affinity and selectivity of neuropeptide Y at the Y5-receptor. *Biochemistry* **2002**, *41*, 8043–8049.
- [88] E. M. Parker, A. Balasubramaniam, M. Guzzi, D. E. Mullins, B. G. Salisbury, S. Sheriff, M. B. Witten, J. J. Hwa. [D-Trp(34)] neuropeptide Y is a potent and selective neuropeptide Y Y(5) receptor agonist with dramatic effects on food intake. *Peptides* **2000**, *21*, 393–399.
- [89] C. Cabrele, M. Langer, R. Bader, H. A. Wieland, H. N. Doods, O. Zerbe, A. G. Beck-Sickinger, The first selective agonist for the neuropeptide YY5 receptor increases food intake in rats. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 36043–36048.
- [90] I. Khan, D. Zwanziger, I. Böhme, M. Javed, H. Naseer, S. Hyder, A. G. Beck-Sickinger, Neuropeptid-Y-Analoga zur Brustkrebsdiagnostik: von der Synthese zur klinischen Anwendung. *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1174–1177.
- [91] W. Priebe, *Anthracycline antibiotics-new analogues, methods of delivery and mechanism of action*; ACS Symposium Series; ACS: Washington, DC, **1995**; Dorr, R. T.; von Hoff, D. D. *Cancer chemotherapy handbook*, 2nd ed., Appleton and Lange: Norwalk, **1994**.
- [92] M. Langer, F. Kratz, B. Rothen-Rutishauser, H. Wunderli-Allesnpach, A. G. Beck-Sickinger, Novel Peptide Conjugates for Tumor-Specific Chemotherapy, *J. Med. Chem.* **2011**, *44*, 1341-1348.
- [93] B. Nosse, R. Chhor, W. B. Jeong, C. Böhm, O. Reiser, *Organic letters*, **2003**, *5*, 941-944.
- [94] S. Kalidindi, W. B. Jeong, A. Schall, R. Bandichhor, B. Nosse, O. Reiser, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6478 –6481.

-
- [95] Bei den Guaianolidmodellverbindungen handelt es sich wegen der fehlenden Methylgruppe an C-9 zumeist um C-14 Körper, also um keine Sesquiterpenlaktone. Sie wurden als Modellverbindungen ausgewählt, da sie synthetisch deutlich einfacher zugänglich und in ihrer biologischen Aktivität gleichwertig sind.
- [96] M. Schanderl, *Synthese und biologische Evaluierung von Arglabin Analoga*, Diplomarbeit, Regensburg **2006**.
- [97] W. B. Jeong, *Asymmetric methodologies for the construction of 5,7,5- and 6,6,6-tricyclic sesquiterpenlactones towards the synthesis of Arglabin*, Dissertation, Regensburg **2006**.
- [98] M. Schanderl, W. B. Jeong, M. Schwarz, O. Reiser, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 2543.
- [99] C. Böhm, M. Schinnerl, C. Bubert, M. Zabel, T. Labahn, E. Parisini, O. Reiser, A new strategy for the stereoselective synthesis of 1,2,3-trisubstituted cyclopropanes. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *16*, 2955-2965.
- [100] Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Nosse, B.; Schall, A.; Shinde, Y.; Jezek, E.; Haque, M. M.; Chhor, R. B.; Reiser, O., Synthesis of (-)-(S,S)-bis(4-Isopropoxyoxazoline). *Org. Synth.* **2006**, *83*, 97-99.
- [101] A. Mengel, O. Reiser, *Chemical Reviews (Washington, D. C.)* **1999**, *99*, 1191-1223.
- [102] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*; 3. Auflage; Elsevier: München, 2004.
- [103] K. Ishihara, M. Mouri, Q. Gao, T. Maruyama, K. Furuta, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11490-11495.
- [104] a) T. K. Sarkar, *Science of Synthesis* **2000**, *4*, 837-925; b) I. Fleming, A. Barbero, D. Walter, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2063-2192; c) A. Hosomi, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 200-206; d) H. Sakurai, *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 1-22; e) A. Hosomi, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1673-1675; f) A. Hosomi, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1295-1299.
- [105] Die absolute Konfiguration der Hydroxygruppe konnte im weiteren Verlauf der Synthese durch Röntgenstrukturanalyse des Hauptdiastereomers nach Ringschlussmetathese (vgl. 4S)-**142**) gesichert werden.
- [106] H. C. Brown, P. K. Jadhav, P. T. Perumal, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5111-5114.
- [107] Beispiele: a) H. C. Brown, K. S. Bhat, R. S. Randad, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1570-1576; b) H. C. Brown, K. S. Bhat, R. S. Randad, *J. Org. Chem.* **1987**, *54*, 320-322.

-
- [108] P. K. Jadhav, K. S. Bhat, P. T. Perumal, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 432-439.
- [109] B. Nosse, *Enantioselektive Synthese Mono- und Tricyclischer γ -Butyrolacton-Naturstoffe*, Dissertation, Regensburg **2004**.
- [110] a) J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *Org. Synth.* **1998**, *75*, 1-11; b) F. Galsbol, P. Steenbol, B. S. Sorensen, *Acta Chem. Scand.* **1972**, *26*, 3605-3611.
- [111] G. E. Keck, X.-Y. Li, D. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5998-5999.
- [112] Luche, J.-L. *Journal of the American Chemical Society* **1978**, *100*, 2226-2227.
- [113] A. Schall, *Studies Towards the Total Synthesis of Biologically Active γ -Butyrolactones*, Dissertation, Regensburg, **2007**.
- [114] F. Allais, J. Cossy, *J. Org. Lett.* **2006**, *8*, 3655.
- [115] Y. Naruta, Y. Nishigaichi, K. Maruyama Extremely facile and stereoselective preparation of allylstannanes with the use of ultrasound. *Chem. Lett.* **1986**, *11*, 1857-60.
- [116] Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rhis, G.; Rothe-Streit, P.; Schwarzenbach, F. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114*, 2321-2336.
- [117] J. Cossy, S. BouzBouz, F. Pradaux, C. Willis, V. Bellosta, Chiral titanium complexes. Synthesis of optically active unsaturated alcohols, diols, polypropionates and their use in the synthesis of biologically active compounds. *Synlett.* **2002**, *10*, 1595-1606.
- [118] S. Legrand, H. Luukinen, R. Isaksson, I. Kilpelainen, M. Lindstroem, I. A. Nicholls, R. C. Unelius, Synthesis, NMR conformational studies and host-guest behaviour of new (+)-tartaric acid derivatives. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 635-640.
- [119] A. K. Beck, P. Gysi, L. La Vecchia, D. Seebach, *Org. Synth.*, **2004**, *10*, 349.
- [120] C. J. Ruffing, T. B. Rauchfuss, *Organometallics* **1985**, *4*, 524-8.
- [121] R. O. Duthaler, A. Hafner, P. L. Alsters, G. Bold, G. Rihs, P. Rothe-Streit, B. Wyss, The preparation of chiral titanium reagents: a comparison of new and known ligands. *Inorganica Chimica Acta*, **1994**, *222*, 95-113.
- [122] S. Kalidindi, *Studies Towards Synthesis of Biologically Active Guaianolides: Enantioselective Total Synthesis of (+)-Arglabin*, Dissertation, Regensburg **2009**.
- [123] a) A. H. Hoveyda, R. R. Schrock in *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer-Verlag, Berlin, **2004**, Supplement 1, S. 207-233; b) M. A. Walters, *Prog. Heterocyclic Chem.* **2003**, *15*, 1-36; c) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29; d) K. Karle, U. Koert in

- Organic Synthesis Highlights IV* (Hrsg.: H.-G. Schmalz), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 91-96; e) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140-3172; f) S. K. Armstrong, *J. Chem. Soc.* **1998**, 371-388. f) S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1944-1968; g) A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360-11370; h) S. Blechert, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1393-1399 und darin zitierte Literaturstellen; i) T. Kitamura, Y. Kuzuba, Y. Sato, H. Wakamatsu, R. Fujita, M. Mori, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7375-7389; j) V. Lapinte, L. Fontaine, V. Montembault, I. Campistron, D. Reyx, *J. Mol. Cat. A* **2002**, *190*, 117-129; k) D. Grande, J. L. Six, S. Breunig, V. Héroguez, M. Fontanille, Y. Gnanou, *Polym. Adv. Technol.* **1998**, *9*, 601.
- [124] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.
- [125] Garber, S. B. ; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.
- [126] Y. Chauvin, J.-L. Hérisson, *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161-167.
- [127] C. Adlhart, P. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3496-3510; b) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29.
- [128] B. Nosse, A. Schall, W. B. Jeong, O. Reiser, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1869-1874
- [129] P. T. Lansbury, T. E. Nickson, J. P. Vacca, R. D. Sindelar and J. M. Messinger, *Tetrahedron*, 1987, **43**, 5583.
- [130] Samojłowicz, C.; Bieniek, M.; Zarecki, A.; Kadyrov, R.; Grela K.; *Chem. Commun.* **2008**, 6282-6284.
- [131] T. Ritter, A. Hejl, A. G. Wenzel, T. W. Funk, R. H. Grubbs, *Organometallics* **2006**, *25*, 5740; (b) A. Fürstner, L. Ackermann, B. Gabor, R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Mynott, F. Stelzer, O. R. Thiel, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3236.
- [132] *Stiles Reagenz* a) M. M. Murta, M. B. M. de Azevedo, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7537-7541; b) L. A. Paquette, G. D. Annis, H. Schostarez, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6646-6653; c) J. Martin, P. C. Watts, F. Johnson, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1676-1681. *Eschenmoser Salz*: d) H. Mattes, K. Hamada, C. Benzra, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1948-1951; e) I. Marcos, E. Redero, F. Bermejo, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8451-8455. *Basenvermittelte Addition von Formaldehyd gefolgt von Eliminierung*: f) P. Klein, W. L. Nelson, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2438-2444; g) M. Tada, H. Yamada, A. Kanamori, K. Chiba, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1993**, 239-247; h) M. Schwaebe, R. D. Little, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3240-3244; i) L. A. Paquette, C. F.

- Sturino, X. Wang, J. C. Prodoger, D. Koh, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5620-5633.
- Alternative Methoden:* j) E. Krawczyk, A. Skowronska, *Heteroatom Chemistry* **2000**, *11*, 353-361.
- [133] a) M. Ando, H. Yoshimura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4127-4131; b) P. A. Grieco, M. Miyashita, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 120-122.
- [134] a) Reubi J. C. *et al. Cancer Res.* **2001**, *61*, 4636-4641. b) Körner M.; Waser B.; Reubi, J. C. *Lab. Invest.* **2004**, *84*, 71-80. c) Körner M.; Waser B.; Reubi J. C.; *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 8426-8433.
- [135] L. Tenud, S. Farooq, J. Seibl, A. Eschenmoser, *Helv. Chim Acta* **1970**, *53*, 2059.
- [136] J. F. King, M. J. McGarrity, *J. Cem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, *8*, 1140; J. F. King, M. J. McGarrity, *J. Cem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, *11*, 175.
- [137] http://www.dsmz.de/human_and_animal_cell_lines/info.php?dsmz_nr=57&term=hela&highlight=
- [138] http://www.dsmz.de/human_and_animal_cell_lines/info.php?dsmz_nr=115&from=cell_line_index&select=M&term=&preselect=human;hamster;mouse;rat;insect;other&firstload=0
- [139] <http://www.promega.com/paguide/chap4.htm>
- [140] M. Bordoloi, V. S. Shukla, S. C. Nath, R. P. Sharma, Naturally occurring cadinenes. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 2007-37.
- [141] J. N. Burrows, K. Chibale, T. N. C. Wells, The state of the art in anti-malarial drug discovery and development. *Current Topics in Medicinal Chemistry (Sharjah, United Arab Emirates)*, **2011**, *11*, 1226-1254.
- [142] M. A. Avery, W. K. M. Chong, C. Jennings-White, Stereoselective total synthesis of (+)-artemisinin, the antimalarial constituent of *Artemisia annua* L, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 974-9.
- [143] Q. Li, P. Weina, Artesunate: the best drug in the treatment of severe and complicated malaria. *Pharmaceuticals* **2010**, *3*, 2322-2332.
- [144] T. Efferth, P. C. H. Li, V. S. B. Konkimalla, B. Kaina, Bernd, From traditional Chinese medicine to traditional cancer therapy. *Trends in Molecular Medicine* **2007**, *13*, 353-361.
- [145] G. Posner, C. H. Oh, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8328-8329.
- [146] K. A. Bhatia, K. J. Eash, N. M. Leonard, M. C. Oswald, R. S. Mohan, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 8129; O. Mouhtady, H. Gaspard-Iloughmane, N. Roques, C. Le Roux,

- Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 6379; Y. Torisawa, T. Nishi, J.-I. Minamikawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, *12*, 387; J. A. R. Salvador, R. M. A. Pinto, R. C. Santos, C. Le Roux, A. M. Beja, J. A. Paixão, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 508.
- [147] P. T. Lansbury, T. E. Nickson, J. P. Vacca, R. D. Sindelar, J. M. Messinger, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 5583.
- [148] G. A. Olah, G. K. S. Prakash, Á. Molnár, J. Sommer, in *Superacid Chemistry*, Wiley, Hoboken, New Jersey, 2. Auflage, **2009**, Kap. 3, S. 120-123, sowie dort zitierte Referenzen.
- [149] G. A. Olah, V. P. Reddy and G. K. S. Prakash, *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 69; R. E. Taylor, F. C. Engelhardt and M. J. Schmitt, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 5623.
- [150] D. D. Perrin, W. L. F. Amarengo, D. R. Perrin in *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press: Oxford, **1980**.
- [151] H. N. C. Wong, *Synthesis* **1985**, 1111-1115.
- [152] F. Tietze, *Reaction and Synthesis*, Thieme, 2. Aufl., **1991**, S. 135.
- [153] a) Trimethylsilylenolether: H. O. House, L. J. Czuba, M. Gall, H. D. Olmstead, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2324-2336; b) Trimethylallylsilan: T. Hayashi, Y. Katsuro, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3915-3918.
- [154] K. Ishihara, M. Mouri, Q. Gao, T. Maruyama, K. Furuta, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11490-11495.
- [155] A. Hafner, R. O. Duthaler, R. Marti, G. Rihs, P. Rothe-Streit, F. Schwarzenbach, Enantioselective Allyltitanation of Aldehydes with Cyclopentadienyldialkoxyallyltitanium Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321-2336.
- [156] N. L. Holy, Y. F. Wang, New applications of the Mannich reaction. Use of dimethyl(methylene)ammonium trifluoroacetate for regiospecific carbanion quenching. A new route to α -methylene- γ -butyrolactone. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 944-946.
- [157] G. Kaku, M. Yoshihara, T. Maeshima, Synthesis and application of metal oxides immobilized by several protic compounds. *Chemistry Express* **1993**, *8*, 705-8.
- [158] ^{13}C NMR Spektrum eingescant.