

**Neue Wege zu
enantiomerenreinen Alkaloidbausteinen**

Dem Fachbereich Chemie
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. -

genehmigte

Dissertation

von

Dipl. Chem. Jan-Dirk Arndt
geboren am 7. Januar 1970 in Hildesheim

1998

Referent: Prof. Dr. Dr.h.c. E. Winterfeldt

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. M. Kalesse

Tag der Promotion: 28. Mai 1998

Abstract

Arndt, Jan-Dirk

Neue Wege zu enantiomerenreinen Alkaloidbausteinen

Die Darstellung enantiomerenreiner Alkaloidbausteine wurde ausgehend von unterschiedlichen Dienophilen durch Reaktion mit dem chiralen p-Methoxydien **1** untersucht. Die bisher unerprobten Dienophile **48** und **51** konnten erfolgreich über Dehydrierung ihrer gesättigten Formen **45** und **34** synthetisiert werden. Die Untersuchung ihrer Diels-Alder-Reaktion mit **1** ergab, daß vinyloge Amide als Dienophile nicht geeignet sind.

Zur Überprüfung der Frage, ob über eine intramolekulare *Schmidt-Reaktion* stereoselektiv bicyclische Lactame unterschiedlicher Ringgrößen aufzubauen sind, wurde das Azidoketon-Cycloaddukt **66** hergestellt. Die Untersuchung ergab, daß Cyclopentenonaddukte wegen ihrer allgemeinen Säurenlabilität ungeeignete Edukte für eine *Schmidt-Reaktion* darstellen. Basenkatalysiert war jedoch sehr wohl ausgehend von **69 β** der stereoselektive Aufbau des Bicyclus **70** möglich. Mit der Pyrolyse von **70** wurde erstmals die Retro-Diels-Alder-Spaltung einer Verbindung, die keine Akzeptoraktivierung erfährt, erfolgreich durchgeführt.

Die Synthese des Amaryllidacea-Alkaloids ent- γ -Lycoran **75** ausgehend vom Maleinimid-Cycloaddukt **13** erfordert den Aufbau von drei Stereozentren innerhalb eines pentacyclischen Systems. Die Darstellung des β -Ester-Cycloaddukts **105**, in dem bereits vier Ringe und zwei Stereozentren in der gewünschten Weise aufgebaut vorliegen, gelang über eine intramolekulare Radikalcyclisierung von **102**. Über fünf weitere Umformungen war es möglich die zum kompletten γ -Lycoran-System fehlende C₂-Einheit einzuführen. Die Synthese am Cycloaddukt endete mit dem Methylketon-Cycloaddukt **93**, einem geschickt funktionalisiertem Vorläufer des γ -Lycorans. In den Pyrolyse-Versuchen wurde erkannt, daß der Erfolg der Retro-Diels-Alder-Spaltung von **93** stark von der Funktionalisierung der Seitenkette am B-Ring abhängt. Zur effizienteren Darstellung von **93** wurden abschließend Optimierungsversuche durchgeführt.

Abstract

Arndt, Jan-Dirk

New approaches to enantiomerically pure alkaloid building blocks

The preparation of enantiomerically pure alkaloid building blocks by asymmetric Diels-Alder reaction was investigated with different dienophiles using the chiral p-methoxydiene **1**. Two conceptionally new dienophiles **48** and **51** have been synthesized successfully in a dehydrogenation step from **45** and **34**. Unfortunately the vinylogous amides **48** and **51** turned out to be unsuitable compounds for a Diels-Alder reaction with **1**.

In order to investigate whether it is possible to prepare bicyclic lactams stereoselectively by an intramolecular Schmidt reaction, the azidoketone cycloadduct **66** was synthesized. This approach showed cyclopentenone adducts to be unstable towards acidic conditions and thus unfavorable starting materials for alkaloid synthesis. On the other hand bicyclic compounds such as **70** could be prepared by a base catalysed pathway from **69 β** . For the first time unactivated polycyclic compounds like **70** could be cleanly cleaved by flash vacuum pyrolysis in a retro Diels-Alder reaction in quantitative yield.

Studies towards the total synthesis of the Amaryllidacea alkaloid γ -Lycorane **75** from the maleic imide cycloadduct **13** indicate the necessity to assemble three stereocenters in a pentacyclic system. The intramolecular radical cyclization of **102** led to the β -ester cycloadduct **105** with four rings and two stereocenters already configured correctly. The five subsequent transformations lead to a compound **100** with all carbon atoms of the lycoran skeleton already present. This provided access to the methylketone cycloadduct **93** as an ideal precursor for the synthesis of γ -Lycorane. Pyrolysis experiments of **93** and **100** indicate a strong dependence of the success of the retro Diels-Alder reaction on the side chain functionalization of the B-ring. To improve the synthesis of **93** numerous attempts have been investigated.

Schlagworte

Asymmetrische Diels-Alder Reaktion / Alkaloidbausteine / γ -Lycoran

Keywords

Asymmetric Diels-Alder reaction / alkaloid building blocks / γ -Lycorane

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 1995 bis Dezember 1997 am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Dr.h.c. E. Winterfeldt angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Dr.h.c. E. Winterfeldt danke ich sehr herzlich für sein stetes Interesse, die vielen Anregungen und die mir gewährte Freiheit bei der Durchführung dieser Arbeit.

Frau G. Haß und Frau M. Mettig danke ich für die gute Zusammenarbeit, nicht nur in Fragen der Chemikalienversorgung des Instituts.

Weiterhin gilt mein Dank den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der analytischen Abteilung des Instituts, insbesondere Frau D. Körtje, Frau M. Rettstadt und Herrn Dr. E. Hofer.

Für die kräftige Unterstützung bei der Durchführung zahlreicher Optimierungsversuche danke ich Jürgen Fischer.

Allen Freunden sowie Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, möchte ich Dank sagen.

Mein besonderer Dank gilt Annette Koch (☺), Daniel Meibom (Humor der trockensten Sorte und Gesang), Uli Scholz (Rat und Tat) und Yung-Sing Wong dem Franzosen (feinste Küche).

„Identifizieren Sie sich nicht mit ihrer Arbeit. Wenn Sie etwas leisten wollen, wenn Sie ein Buch schreiben oder ein Bild malen wollen, vergewissern Sie sich, daß der Schwerpunkt ihres Lebens irgendwoanders liegt und daß er eine solide Grundlage hat. Nur dann werden Sie in der Lage sein, die Angriffe, die Ihnen ins Haus stehen, fröhlich und selbstsicher zu bewältigen.“

Warnung von *Paul Feyerabend* an seine Studenten¹

INHALTSVERZEICHNIS

I Theorieteil

1	Einleitung.....	1
1.1	Allgemeines	1
1.2	Chiralität und biologische Wirksamkeit.....	1
1.3	Stereoselektive Synthesen mit dem p-Methoxydien	2
1.4	Wege zu neuen Alkaloid-Synthesen am p-Methoxydien	7
2	Aufgabenstellung.....	9
3	Neue Alkaloidsynthesen durch neue Dienophile.....	10
3.1	Synthese der Dienophile.....	13
3.1.1	Dehydrierungsversuche in der Pyrrolidinonreihe	14
3.2	Dehydrierungsversuche in der Piperidonreihe	23
3.3	Untersuchung des Cycloadditionsverhaltens vinyloger Amide	24
3.3.1	Diels-Alder-Versuche in der Piperidonreihe	24
3.3.2	Diels-Alder-Versuche in der Pyrrolidinonreihe	26
3.4	Fazit der Untersuchung	31
4	Bicyclische Lactame durch Transformationen am Cycloaddukt	32
4.1	Wege zu bicyclischen Lactam-Cycloaddukten	32
4.2	Syntheseplanung	35
4.3	Synthese des Azidoketon-Cycloaddukts.....	36
4.4	Untersuchung der <i>Schmidt-Reaktion</i> am Azidoketon-Cycloaddukt.....	37
4.5	Stereoselektive Bicyclus-Synthese am Cycloaddukt	39
4.6	Fazit der Untersuchungen	42
5	γ -Lycoran-Synthese	43
5.1	Stand der Forschung	45
5.2	Neue Überlegungen zur γ -Lycoran-Totalsynthese.....	46
5.3	Aufbau des B-Rings durch Radikalcyclisierung	48
5.3.1	Untersuchung der Radikalcyclisierung.....	49
5.4	Synthese des γ -Lycoran-Vorläufers am Cycloaddukt	54
5.4.1	Stereochemische Überlegungen	55
5.4.2	Syntheseplanung.....	56

5.4.3 Synthese allylsubstituierter Enamide.....	58
5.4.4 Synthese akzeptorsubstituierter Enamide	63
5.4.5 Synthese der Methylketon-Seitenkette	66
5.5 Retro-Diels-Alder-Versuche	75
5.6 Syntheseoptimierung.....	78
5.6.1 Neue Wege zum Methylketon-Cycloaddukt.....	80
5.6.2 Erste Ergebnisse der Optimierungsversuche	83
6 Zusammenfassung und Ausblick	87

II Experimenteller Teil

1 Allgemeine Bemerkungen.....	89
2 Versuche zu Kapitel 3.....	92
3 Versuche zu Kapitel 4.....	101
4 Versuche zu Kapitel 5.....	114

III Anhang

1 Röntgenstrukturanalyse von 70	167
2 Röntgenstrukturanalyse von 120	171
3 Literaturverzeichnis.....	177

Abkürzungsverzeichnis

α	Substituent unterhalb der Ringebene bzw. in 2-Position
abs.	absolut
AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitril
β	Substituent oberhalb der Ringebene bzw. in 3-Position
CAN	Cerammoniumnitrat
CSA	Camphersulfonsäure
Δ	Erwärmen
DC	Dünnschichtchromatographie
DEAD	Azodicarbonsäurediethylester
DIBALH	Di-Isobutyl-Aluminiumhydrid
DMAP	4-N,N-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
E	Diethylether
Et	Ethyl
Exp. Teil	Experimenteller Teil
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
M	Molar
NIS	N-Iodsuccinimid
NMO	N-Methylmorpholin-N-Oxid
<i>p</i>	Hochdruck
PE	Petrolether
PTSA	p-Toluolsulfonsäure
RT	Raumtemperatur
TBTH	Tri-n-Butylzinnhydrid
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPSCI	Triisopropylsilylchlorid

TMSCl

TosCl

TPAP

Trimethylsilylchlorid

p-Toluolsulfonsäurechlorid

Tetrapropylammoniumperruthenat

I Theorieteil

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Die Verwendung von Naturstoffen als pharmakologische Wirksubstanzen hat in der Medizin eine lange Tradition. Zwar sind nur wenige in chemisch unveränderter Form Arzneimittel geworden (z.B. die Alkaloide Morphin und Codein), aber der größte Teil unseres Arzneimittelschatzes stammt direkt oder indirekt von Naturstoffen ab.²

Die Entwicklung von Medikamenten ist eine interdisziplinäre Aufgabe, die eine enge Zusammenarbeit von Chemikern, Pharmakologen, Toxikologen und Medizinern verlangt. Die Leitstruktur, d.h. eine bereits als pharmakologisch bedeutsam erkannte Verbindung, stellt dabei den Ausgangspunkt bei der Suche nach einem Wirkstoff dar. Die Natur bietet ein reichhaltiges Angebot strukturell vielfältiger Moleküle, von denen viele Verbindungen als Leitstrukturen genutzt werden können. Die Aufgabe eines präparativ arbeitenden organischen Chemikers ist es, Leitstrukturen durch strukturelle Abwandlungen in ihren erwünschten Eigenschaften zu verstärken und gleichzeitig die unerwünschten Nebenwirkungen zu minimieren. Dazu stehen ihm leistungsfähige moderne Technologien wie z.B. automatisierte Testsysteme (high-throughput screening), die kombinatorische Chemie (Parallelsynthese) und das rationale Wirkstoff-Design (z.B. Ermittlung der 3D-Gestalt einer Bindestelle im Enzym) zur Verfügung.³

1.2 Chiralität und biologische Wirksamkeit

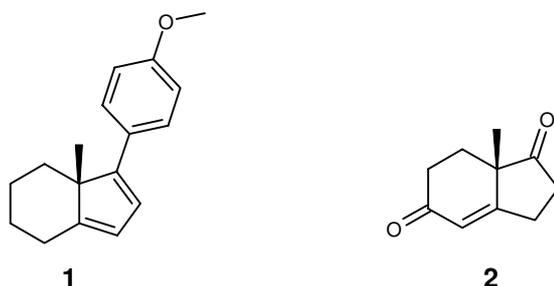
Die Erkenntnis, daß in vielen Fällen ein Zusammenhang zwischen der Chiralität einer Verbindung und seiner biologischen Wirksamkeit besteht, führte in

den letzten Jahren zu dem deutlichen Trend der Entwicklung und Vermarktung enantiomerenreiner Wirkstoffe.⁴ In der pharmazeutischen Industrie etablieren sich dafür immer stärker asymmetrische Syntheseverfahren zur Herstellung optisch reiner Moleküle.⁵ Die Grundlage enantioselektiver Synthesen ausgehend von achiralen Verbindungen bilden chirale Reagenzien bzw. Katalysatoren. Die asymmetrische Diels-Alder-Reaktion wurde zuerst durch Anwendung chiraler Auxiliare realisiert, die entweder am 1,3-Dien⁶ oder am Dienophil⁷ verankert waren. Später begann die systematische Erforschung von durch chirale Lewis-Säuren katalysierten enantioselektiven Diels-Alder-Reaktionen.⁸ Die asymmetrische Diels-Alder-Reaktion erlaubt die Synthese von bis zu vier Stereozentren mit voraussagbarer relativer und absoluter Konfiguration in einem Reaktionsschritt. Deshalb eignet sich diese Methode besonders gut zur Darstellung komplizierter Ringsysteme.

1.3 Stereoselektive Synthesen mit dem p-Methoxydien

Für die Herstellung enantiomerenreiner Synthesebausteine über eine asymmetrische Diels-Alder-Reaktion wurden im Arbeitskreis Winterfeldt in der Vergangenheit verschiedene chirale Diene entwickelt.⁹ Das p-Methoxydien **1** stellte sich als das reaktivste und stabilste Dien heraus (Schema 1).

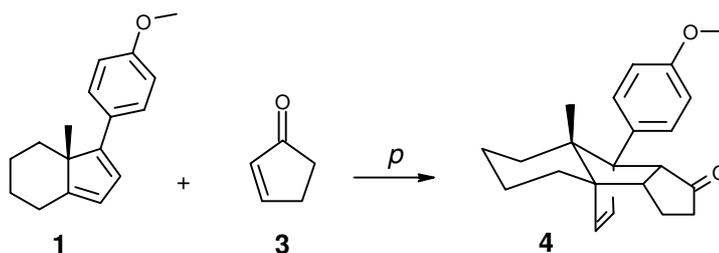
Schema 1



Ausgehend vom enantiomerenreinen Hajos-Wiechert-Keton **2** (Schema 1) läßt sich das p-Methoxydien **1** in fünf Stufen synthetisieren.¹⁰ Der Zugang zu beiden Antipoden des chiralen Diens **1** ist gesichert, da von der Ausgangsverbindung **2** beide Enantiomere erhältlich sind.¹¹

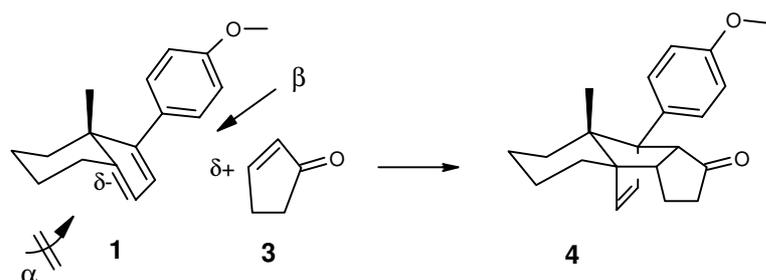
Die Diels-Alder-Reaktion des p-Methoxydiens **1** mit α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen ist durch eine bemerkenswert hohe Stereokontrolle gekennzeichnet. Beispielhaft soll dies anhand der in Schema 2 abgebildeten Synthese des Cyclopentenon-Cycloaddukts **4** erläutert werden. Die Cycloaddition des p-Methoxydiens **1** mit Cyclopentenon **3** verläuft streng endo-, seiten- und regioselektiv.

Schema 2



Die Ursache der hohen *Endo-Selektivität* sind die im Übergangszustand der Diels-Alder-Reaktion auftretenden und stabilisierend wirkenden sekundären Orbitalwechselwirkungen (Alder-Regel).¹² Aus Diels-Alder-Reaktionen des Diens **1** mit α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen resultieren deshalb ausschließlich die kinetisch kontrollierten ENDO-Produkte. Der hohen *Seitenselektivität* liegt die konkav/konvexe Geometrie des Diens **1** zugrunde. Eine Annäherung des Dienophils **3** von der α -Seite des Diens ist sterisch betrachtet sehr viel ungünstiger als von der β -Seite und wird deshalb auch nicht beobachtet. Die *Regioselektivität* einer Diels-Alder-Cycloaddition wird durch die Wahl der Substituenten an der 2π - bzw. 4π -Komponente eingestellt. Im Übergangszustand richten sich beide Reaktionspartner entsprechend ihrer Partialladungen gegeneinander aus. Im Fall der Reaktion des p-Methoxydiens **1** mit Cyclopentenon **3** hat das zur Folge, daß im Cycloadditionsprodukt **4** die Carbonylgruppe in Richtung Arylrest orientiert ist (Schema 3).

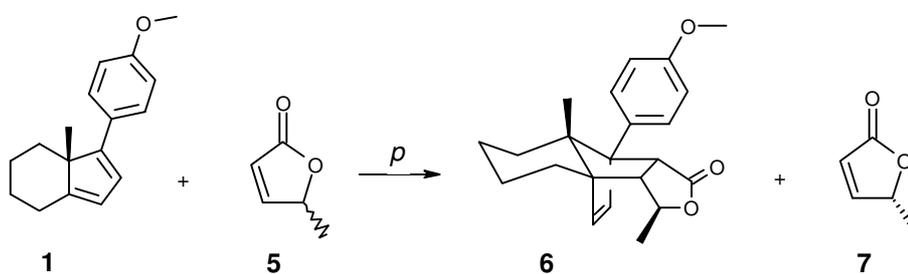
Schema 3



Für die Synthese enantiomerenreiner Moleküle unter Zuhilfenahme des p-Methoxydiens **1** lassen sich unterschiedliche Konzepte nutzen.¹³ Die wesentlichen Strategien sollen an dieser Stelle kurz erläutert werden.

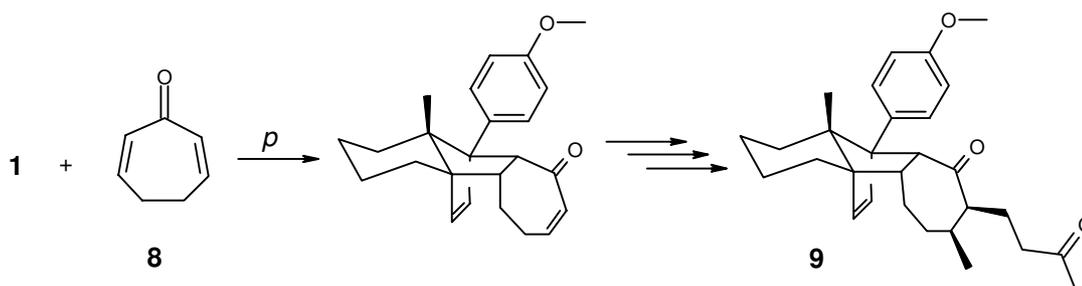
Das p-Methoxydien **1** bietet die Möglichkeit, racemische Dienophile über eine kinetische Resolution in ihre beiden optisch reinen Enantiomere aufzutrennen.¹⁴ Das R-Enantiomer **7** des racemischen Angelicalactons **5** wird direkt nach der Diels-Alder-Reaktion mit **1** erhalten. Das S-Enantiomer ist nach Retro-Diels-Alder-Spaltung des Cycloadduktes **6** zugänglich (Schema 4).

Schema 4



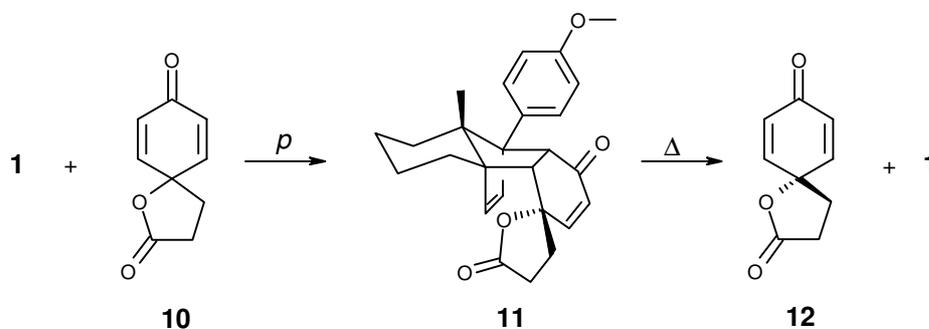
Des weiteren besteht die Möglichkeit, nach der Cycloaddition eines achiralen Dienophils **8** an das p-Methoxydien **1** am Cycloaddukt vielfältige diastereoselektive Transformationen durchzuführen.¹⁵ Nach Retro-Diels-Alder-Reaktion von **9** kommt man auf diese Weise zu einer enantiomerenreinen Verbindung (Schema 5).

Schema 5



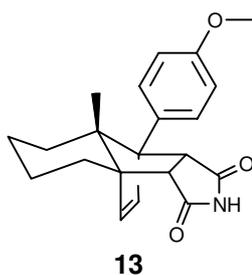
Von besonderem Interesse ist die folgende Anwendungsmöglichkeit des *p*-Methoxydiens **1**: Die Unterscheidung enantiotoper Doppelbindungen in einer Diels-Alder-Cycloaddition.¹⁶ Das *p*-Methoxydien **1** ist in der Lage, zwischen den beiden Positionen (O bzw. CH₂), die dem prochiralen sp³-Zentrum im Dienophil **10** folgen, zu unterscheiden (Schema 6). Die Diels-Alder-Reaktion liefert diastereoselektiv das Cycloaddukt **11**, in dem das Sauerstoffatom in Richtung Addukt-Innenraum weist. Als Produkte der Retro-Diels-Alder-Reaktion von **11** werden der enantiomerenreine Synthesebaustein **12** und das *p*-Methoxydien **1** erhalten.

Schema 6



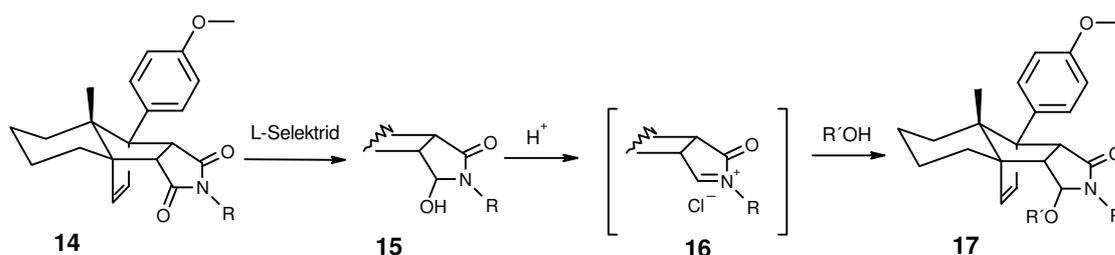
Die Synthese enantiomerenreiner Alkaloidbausteine mit Hilfe des *p*-Methoxydiens **1** wurde bisher vor allem ausgehend vom Maleinimid-Cycloaddukt **13** durchgeführt (Schema 7).

Schema 7



Die Derivatisierung des Imidstickstoffs in **13** mit verschiedenen Substituenten gelingt sehr gut über eine Mitsunobu-Alkylierung.¹⁷ Außerdem bieten 1,3-Dicarbonyl-Cycloaddukte wie **14** die stereochemisch bedeutsame Möglichkeit der regioselektiven Imidcarbonylgruppen-Transformation (Schema 8).¹⁸ Durch Verwendung eines sterisch anspruchsvollen Hydrid-Reagenzes (z.B. L-Selektrid) gelingt es, in **14** regioselektiv die dem Arylrest abgewandte Carbonylgruppe zu reduzieren. Die Überführung des resultierenden α -Aminoalkohols **15** in den Ether **17** gelingt durch Behandlung mit Säure in Gegenwart eines Alkohols als Nucleophil über das N-Acyl-Imminiumsalz **16**. Auf diese Weise ist bei Verwendung von Thiophenol statt eines Alkohols auch die entsprechende Thioetherverbindung herzustellen.

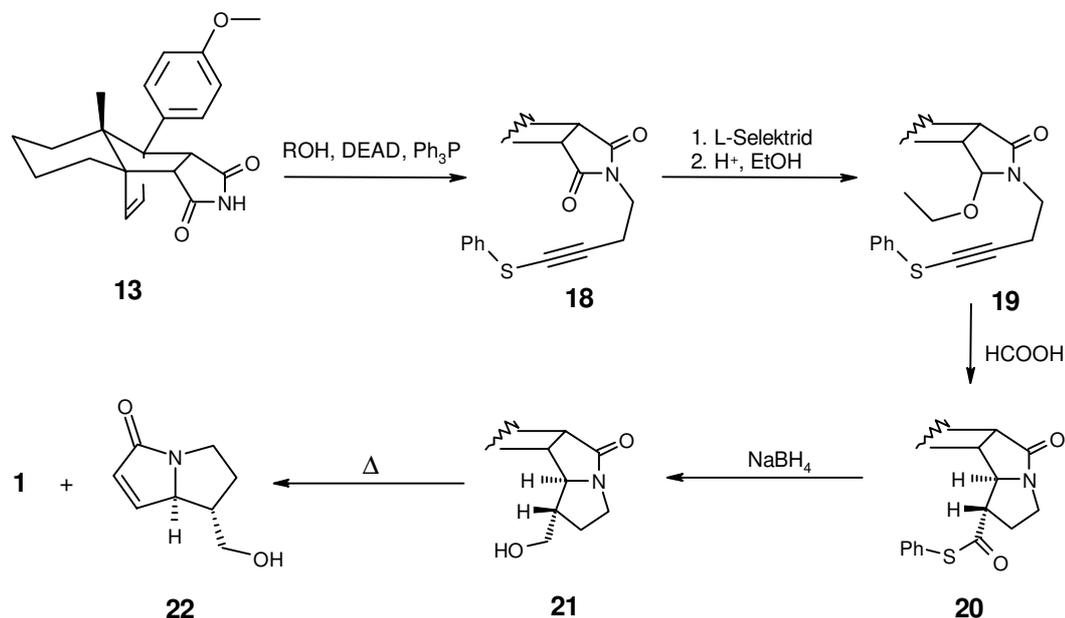
Schema 8



Im folgenden Schema 9 ist gezeigt, wie die N-Alkylierung des Maleinimid-Cycloaddukts **13** und anschließende regioselektive L-Selektrid-Reduktion von **18** die Voraussetzung für die Synthese des enantiomerenreinen Pyrrolizidins **22** schaffen.¹⁹ Die Verbindung **19** stellt den Ausgangspunkt für eine intramolekulare, stereoselektive Cyclisierung über ein Acyl-Imminium dar, aus der das Cyclisierungsprodukt **20** resultiert. Die Retro-Diels-Alder-Reaktion von **21**

liefert abschließend das enantiomerenreine Pyrrolizidin **22** und das chirale Auxiliar **1**.

Schema 9



Ein Aspekt, der für die gesamte p-Methoxydien-Chemie gilt ist, daß das Dien **1** nach seiner Nutzung als chirales Auxiliar durch die Retro-Diels-Alder-Spaltung immer wieder effizient zurückgewonnen werden kann und anschließend für weitere Reaktionen zur Verfügung steht.

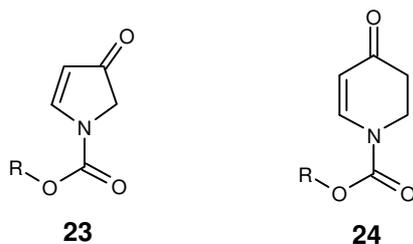
Die Grundlage für den konsequenten Ausbau der Synthesemöglichkeiten am p-Methoxydien **1** ist die Suche nach neuen, synthetisch nützlichen Dienophilen. Für die stereoselektive Alkaloidsynthese am p-Methoxydien ist es deshalb interessant nach Heterocyclen zu suchen, die sich als Dienophile für eine Diels-Alder-Reaktion eignen.

1.4 Wege zu neuen Alkaloid-Synthesen am p-Methoxydien

Allen bisher erfolgreich an das p-Methoxydien **1** addierten Dienophilen ist gemeinsam, daß sie eine einfach- oder sogar doppelt-akzeptorsubstituierte Doppelbindung tragen.¹³ Je elektronenärmer das Olefin, desto höher ist seine Reaktivität als Dienophil in der Cycloaddition mit dem elektronenreichen

4 π -System des p-Methoxydiens. Aus diesem Grund wurde für die ersten Alkaloid-Synthesen am Dien das sehr reaktive Maleinimid als Dienophil genutzt (vgl. Schema 7). Bisher noch nicht untersucht wurde die Verwendung von Heterocyclen wie **23** oder **24** als Reaktionspartner in einer Cycloaddition mit dem p-Methoxydien **1** (Schema 10).

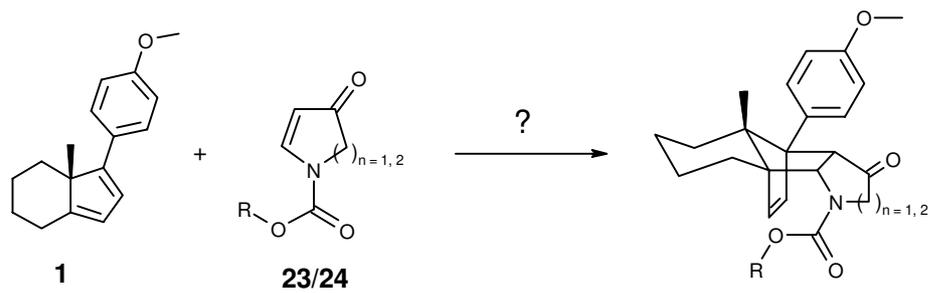
Schema 10



Beide Verbindungen enthalten eine push/pull-substituierte Doppelbindung. Dieses Strukturmerkmal bestimmt die Elektronendichte der Doppelbindung in **23** und **24**. Auch wenn der Donor-Charakter des Stickstoffs in beiden Verbindungen durch die Carbamat-Situation gesenkt sein sollte, dürfen diese Heterocyclen nicht als elektronenarme Dienophile bezeichnet werden. Sie werden deshalb gegenüber dem p-Methoxydien **1** in einer Cycloaddition eine veränderte Reaktivität als z.B. Maleinimid zeigen. Als potentielle Ausgangsverbindungen für stereoselektive Alkaloidsynthesen am p-Methoxydien **1** stellen sowohl das α,β -ungesättigte Pyrrolidinon **23** als auch sein homologes Piperidon **24** äußerst interessante Strukturen dar.

Wie bei allen Reaktionen mit negativen Reaktionsvolumen, bietet es sich bei der Diels-Alder-Reaktion an, Ausbeute und Reaktionsgeschwindigkeit der Cycloaddition, durch die Verwendung hohen Drucks zu steigern.²⁰ Zu Beginn dieser Arbeit stand in Aussicht, daß für Hochdruck-Diels-Alder-Experimente, neben der bereits bestehenden 6.5kbar-Pressen, in kürze eine 14kbar-Hochdruck-Anlage zur Verfügung stehen würde. Die Aussicht, Hochdruck-Experimente unter 14kbar durchführen zu können, eröffnete die Möglichkeit, das Cycloadditionsverhalten unreaktiverer Dienophile, wie wir es für **23** und **24** vermuteten, zu untersuchen (Schema 11).

Schema 11



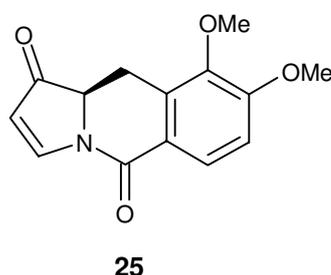
2 Aufgabenstellung

Das Ziel dieser Arbeit war, mit Hilfe des p-Methoxydiens **1** als chiraalem Auxiliar Synthesekonzepte zur Herstellung enantiomerenreiner Alkaloidstrukturen auszuarbeiten. Dafür sollte zunächst der Schwerpunkt auf die Untersuchung des Cycloadditionsverhaltens von Heterocyclen, die eine push/pull-substituierte Doppelbindung tragen, gelegt werden.

3 Neue Alkaloidsynthesen durch neue Dienophile

Eine erfolgreiche Synthese des Pyrrolidinon-Cycloaddukts **29** (Schema 13) hätte zur Folge, daß nunmehr auch Alkaloidstrukturen zugänglich wären, die ausgehend vom bisher für Alkaloidsynthesen genutzten Maleinimid-Cycloaddukt **13** nicht herzustellen sind. Die folgende retrosynthetische Betrachtung des Indolizidinalkaloids Tamynin **25** (Schema 12) soll beispielhaft das Synthesepotential des Pyrrolidinon-Cycloaddukts **29** zeigen.

Schema 12

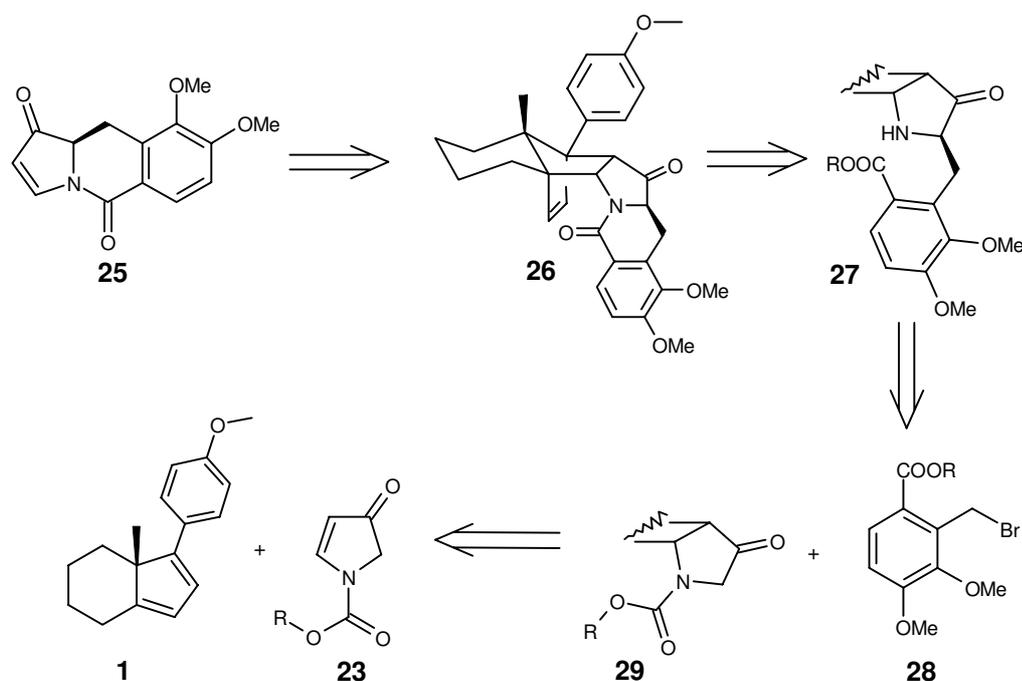


Das Tamynin **25** wurde 1994 erstmals in Pakistan aus Extrakten der pharmakologisch interessanten Pflanze²¹ *Murraya paniculata* isoliert und charakterisiert.²² Unklarheit bestand damals über die absolute Konfiguration der Verbindung. Zur Klärung dieser Frage sind zwei Schritte notwendig: Zunächst muß das Tamynin enantioselektiv synthetisiert werden, um anschließend vergleichende Untersuchungen bezüglich des Stereozentrums mit dem Naturstoff durchzuführen.

Ein auffälliges Strukturmerkmal des Tamynins **25** ist das vinyloge Imid, das sich über zwei Ringe erstreckt. Es ist leicht zu erkennen, daß die Funktionalisierung des Fünfrings im Tamynin der des Dienophils **23** entspricht (Schema 13). Die Einführung der Doppelbindung in den Fünfring des Alkaloids sollte dementsprechend als letzter Syntheseschritt durch Retro-Diels-Alder-Spaltung des Cycloaddukts **26** in Tamynin **25** und chirales Auxiliar **1** möglich sein. Der mittlere Ring des Tricyclus ist ein Sechsringlactam. Ausgehend vom Cycloaddukt **27** könnte er durch eine intramolekulare Kondensationsreaktion zwischen dem durch Carbamatentschützung freizulegenden sekundären Amin und dem Ester-Substituenten am Aromaten aufgebaut werden.

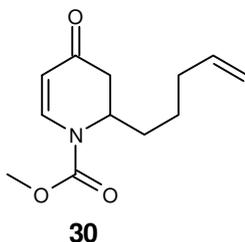
Das zweite wichtige Strukturmerkmal des Tamynins **25** ist sein einziges Stereozentrum zwischen der Carbonylgruppe und dem Stickstoff. Die konkav/konvexe Geometrie des Pyrrolidinon-Cycloaddukts **29** stellt die strukturelle Voraussetzung dar, die eine gezielte Einführung des β -ständigen benzylicischen Substituenten ermöglichen sollte (diastereoselektive Transformation). Nach Überführung von **29** in sein Enolat ist zu erwarten, daß ein Elektrophil wie **28** ausschließlich von der sterisch ungehinderten β -Seite angreift. Die Synthese des Pyrrolidinon-Cycloaddukts **29** sollte durch eine Cycloaddition des bisher unerprobten Dienophils **23** mit dem p-Methoxydien **1** erfolgen. Die Verwendung des chiralen Auxiliars **1** gilt als Grundvoraussetzung für eine stereoselektive Synthese des Tamynins **25**.

Schema 13



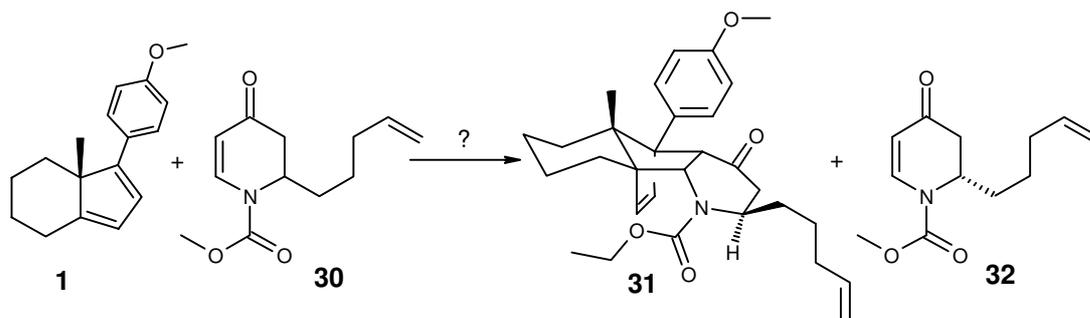
Ein α,β -ungesättigtes Piperidon, wie z.B. **30**, steht seiner homologen Fünfringstruktur in Synthesemöglichkeiten nicht nach (Schema 14).

Schema 14



Wenn es gelingt, α,β -ungesättigte Piperidone als Dienophile in einer Diels-Alder-Reaktion mit dem p-Methoxydien **1** umzusetzen, dann sollte die Verbindung **30**, die in einem Schritt aus p-Methoxypyridin herzustellen ist,²³ eine gute Grundlage für stereoselektive Synthesen unterschiedlicher Heterocyclen darstellen. Unter dem Gesichtspunkt der asymmetrischen Heterocyclensynthese wird an dieser Stelle die Frage aufgeworfen, ob die Möglichkeit besteht, durch kinetische Resolution in einer Cycloaddition mit p-Methoxydien **1** ein racemisches Gemisch von **30** in seine beiden Enantiomeren aufzutrennen (Schema 15).

Schema 15



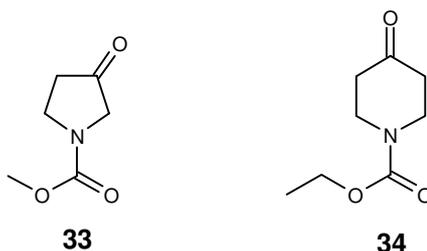
Eine erfolgreiche kinetische Resolution hätte zur Folge, daß mit dem Cycloaddukt **31** und dem enantiomerenreinen Baustein **32** zwei synthetisch äußerst flexible Ausgangsverbindungen für die Herstellung bicyclischer Heterocyclen zur Verfügung stünden. Durch entsprechende Transformationen an der terminalen Doppelbindung in **31** bzw. **32** eröffnen sich vielfältige Wege für stereoselektive Bicyclensynthesen.

Die Synthese von Pyrrolidinon- bzw. Piperidon-Cycloaddukten bietet die Möglichkeit, das Spektrum an stereoselektiven Alkaloidsynthesen am p-Methoxydien **1** zu erweitern. Die Aufgabe, das Cycloadditionsverhalten von vinylogenen Amiden mit dem p-Methoxydien **1** aufzuklären, forderte die Synthese eines α,β -ungesättigten Pyrrolidinons bzw. Piperidons.

3.1 Synthese der Dienophile

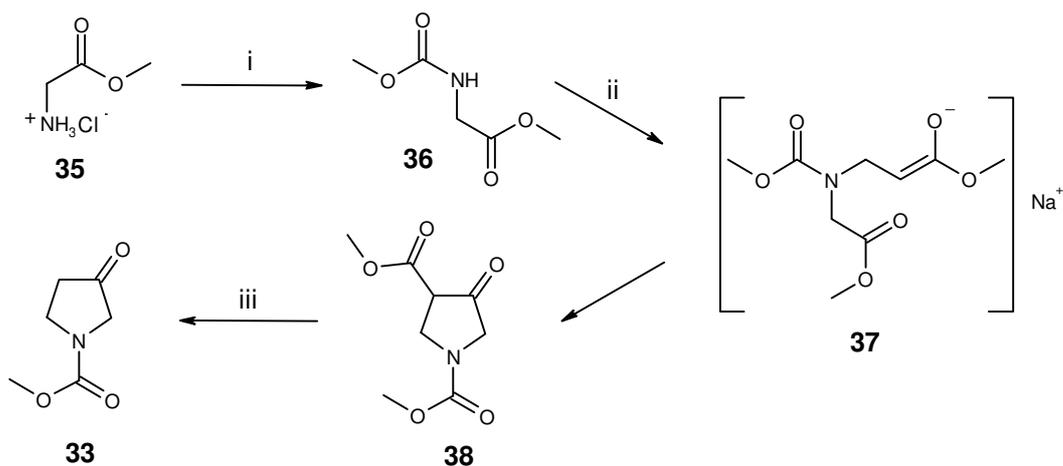
Die Synthese der Dienophile **23** und **24** war in beiden Fällen über die gesättigten Aminoketone **33** und **34** geplant, die abschließend dehydriert werden sollten (Schema 16). Während das gesättigte Pyrrolidinon **33** nach einer Literaturvorschrift synthetisiert werden mußte,²⁴ war das gesättigte Piperidon **34** käuflich erhältlich.

Schema 16



Die Darstellung des Pyrrolidinons **33** erfolgte ausgehend vom Glycinmethylester-Hydrochlorid **35**, das im ersten Schritt mit Chlorameisensäuremethylester zum N-Alkoxy-carbonylamino-säureester **36** umgesetzt wurde (Schema 17). Der Aufbau des Fünfrings erfolgte über eine Dieckmann-Cyclisierung. Dazu wurde das Amin **36** deprotoniert und durch Reaktion mit Acrylsäuremethylester in das Enolat **37** überführt, das intramolekular zu dem β -Ketoester **38** reagierte. Abgeschlossen wurde die Synthese des Pyrrolidinons **33** mit der Decarboxylierung des β -Ketoesters **38**.

Schema 17



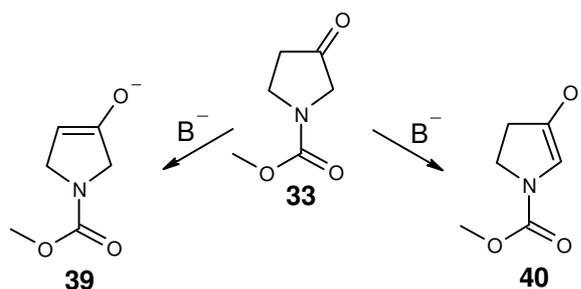
(i) Chlorameisensäuremethylester, NaOH , H_2O , RT; (ii) Acrylsäuremethylester, NaH , Toluol, Δ ;
(iii) Oxalsäure, H_2O , Δ

Nachdem die Bereitstellung des Pyrrolidinons **33** und des Piperidons **34** gesichert war, galt es ein Verfahren für die Transformation der gesättigten Ketone in ihre α,β -ungesättigten Formen zu finden. Eine Literaturrecherche zeigte eine Vielzahl von Möglichkeiten auf, gesättigte Ketone zu dehydrieren. Viele etablierte Techniken basieren auf der Einführung von Heteroatomen (Br, S, Se) in α -Carbonylposition und einer darauffolgenden β -Eliminierung. Die Überführung gesättigter Ketone in ihre α,β -ungesättigte Formen durch Oxidation ihrer korrespondierenden Enolether, stellt eine weitere weit verbreitete Dehydrierungsmethode dar. Die regioselektive Dehydrierung asymmetrischer Ketone ist bei beiden Techniken an die Bedingung geknüpft, eine der beiden möglichen Enol- bzw. Enolatformen eines Ketons gezielt herstellen zu können.²⁵

3.1.1 Dehydrierungsversuche in der Pyrrolidinonreihe

Das Pyrrolidinon **33** ist ein unsymmetrisches Molekül. Die beiden α -Methylengruppen des Ketons tragen unterschiedliche Substituenten (Schema 18). Grundsätzlich ist deshalb die Bildung von zwei regioisomeren Enolaten **39** bzw. **40** denkbar.

Schema 18

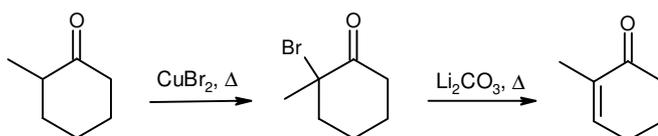


Für die Dehydrierung des gesättigten Pyrrolidinons **33** ist die Orientierung der Doppelbindung im Enolat von entscheidender Bedeutung. Die Synthese eines α,β -ungesättigten Pyrrolidinons kann nur über das Enolat **39** gelingen.

Die Frage, welchen Effekt das Stickstoffatom in α -Aminoketonen auf die Enolisierungsrichtung des Ketons ausübt, ist bereits von *M. E. Garst* untersucht worden.²⁶ Im Falle des N-Methoxycarbonyl-substituierten Pyrrolidinons **33** kam er zu dem Ergebnis, daß weder unter kinetisch, noch unter thermodynamisch kontrollierten Bedingungen regioselektive Enolatbildung möglich ist und immer Enolatgemische nahe dem Verhältnis 1:1 erhalten werden. Ausgehend vom gesättigten Pyrrolidinon **33** bedeutete dies für die geplante Dienophil-Synthese, daß im Dehydrierungsschritt mit einer maximalen Ausbeute von nur 50% gerechnet werden mußte. Dieser Aspekt der vorgegebenen Ausbeutebeschränkung war aber von untergeordneter Bedeutung, da zunächst im Vordergrund stand, einen Zugang zu α,β -ungesättigten Pyrrolidinonen zu finden, um ihre Eigenschaften als Dienophil zu untersuchen.

Nach einer klassischen Methode werden gesättigte Carbonylverbindungen in ihre α,β -ungesättigten Formen durch eine Halogenierung/Dehydrohalogenierungs-Sequenz überführt. Dieses Verfahren ist gut geeignet für Aldehyde und Ketone, d.h. für Carbonyle mit hoher Enolisierungstendenz. Eine einfache Methode zur Dehydrierung gesättigter Carbonylverbindungen ist, sie zusammen mit CuBr_2 in Essigester zu erhitzen (Schema 19).²⁷ Unter diesen Bedingungen wird das thermodynamisch stabilere Enol halogeniert.

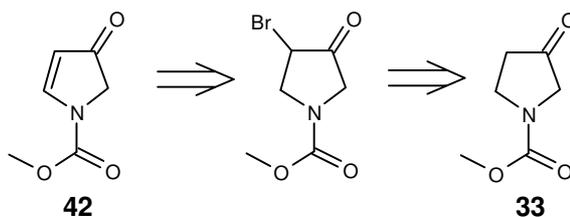
Schema 19



Die Einstellung kinetisch kontrollierter Reaktionsbedingungen ermöglicht es, das kinetisch stabilere Enol zu bromieren. Die Eliminierung der α -Halogen-Carbonylverbindungen erfolgt baseninduziert und ist mit einer Vielzahl von organischen und anorganischen Basen möglich.²⁸

Die ersten Dehydrierungsexperimente am gesättigten Pyrrolidinon **33** wurden nach dieser klassischen Methode der Olefinsynthese durchgeführt (Schema 20).

Schema 20

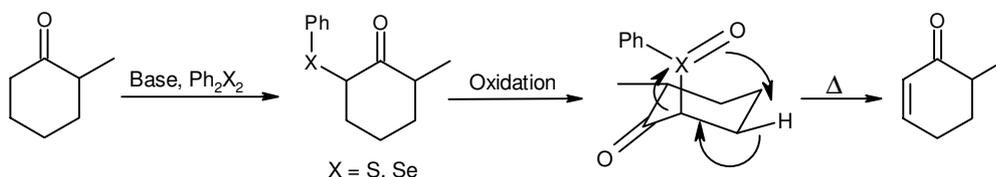


Wie oben bereits erläutert, ist es grundsätzlich nicht möglich, das Pyrrolidinon **33** regioselektiv zu bromieren. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird aber an dieser Stelle und auch in der folgenden Diskussion nur das für die Dehydrierungsreaktion relevante Regioisomer gezeigt.

Für die Überführung von **33** in seine beiden regioisomeren Bromide wurden verschiedene Bromierungstechniken angewendet.²⁹ Leider stellten sich die erhaltenen Bromierungsprodukte als sehr instabil heraus. Es war deshalb nicht möglich, ein α -bromiertes Pyrrolidinon als Ausgangsmolekül für eine basische Eliminierung zu verwenden. Aus diesem Grund schied die klassische Dehydrierungsvariante zur Darstellung α,β -ungesättigter Pyrrolidinone aus. Als nächstes sollte eine Dehydrierungs-Technik untersucht werden, die über im Vergleich zu α -Brom-Carbonylverbindungen stabilere Intermediate verläuft.

Die Dehydrierung von Carbonylverbindungen über ihre korrespondierenden α -Arylsulfoxide bzw. α -Arylselenoxide durch thermisch induzierte syn-Eliminierung ist eine sehr milde Methode, um regioselektiv α,β -ungesättigte Ketone herzustellen (Schema 21).³⁰

Schema 21



Sowohl für die Schwefel- als auch für die Selenroute existieren Methoden, sie als Elektrophile in der II-wertigen (Sulfonylierung, bzw. Selenylierung mit PhSSPh oder PhSeBr) oder in der IV-wertigen Oxidationsstufe (Sulfonylierung, bzw. Selenylierung mit PhSO₂Me oder (PhSeO)₂O) an Enolate zu addieren. Durch Einstellung von kinetisch oder thermodynamisch kontrollierten Bedingungen bei der Enolatbildung ist es möglich, unsymmetrische Ketone regioselektiv zu derivatisieren.

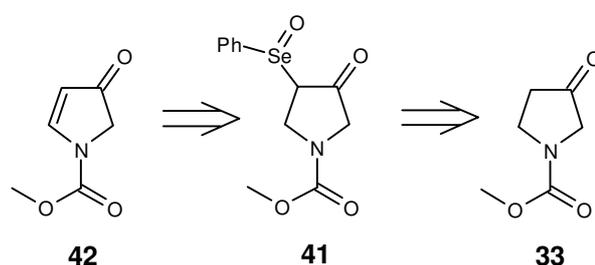
In der Literatur wird am häufigsten der zweistufige Weg beschrieben: Die gesättigten Carbonylverbindungen werden in ihre korrespondierenden α -Arylsulfide bzw. α -Arylselenide überführt und anschließend oxidiert. Auf diese Weise werden α -Arylsulfoxide bzw. α -Arylselenoxide erhalten, die unter Bildung der gewünschten Doppelbindung thermisch eliminiert werden können. Die Verwendung von Reagenzien in der IV-wertigen Oxidationsstufe ist bei der Schwefelmethode häufiger anzutreffen als beim Selen. Grund dafür ist die starke Oxidationskraft der Selen-(IV)-Reagenzien, die dazu führt, daß viele funktionelle Gruppen nicht mehr toleriert werden.²⁵

Im Vergleich der Selenmethode mit der Schwefelmethode fällt ein entscheidender Unterschied auf. Die Selenide sind grundsätzlich leichter zu oxidieren und unterliegen dann wegen der im Vergleich zu S-C schwächeren Se-C σ -Bindung einer beschleunigten β -Eliminierung.³¹ Dieser Unterschied offenbart sich sehr deutlich bei den zur Eliminierung benötigten Reaktionstemperaturen. Während die α -Arylselenoxide bereits bei Raumtemperatur zu eliminieren sind, müssen bei α -Arylsulfoxiden Temperaturen bis 120°C eingestellt werden. Bei empfindli-

chen Molekülen ist die Selenmethode demnach eindeutig vorzuziehen. Ein Punkt, der gegen die Verwendung von Selen-Reagenzien spricht, ist ihre Toxizität.³² Dieses Problem sollte durch die Entwicklung katalytischer Prozesse oder polymergebundener Systeme in naher Zukunft überwunden werden.

Die Dehydrogenierungstechnik über eine α -Arylselenierung, deren breite Anwendbarkeit in der Literatur durch viele Beispiele dokumentiert ist, versprach gute Aussichten auf eine erfolgreiche Dehydrierung des Pyrrolidinons **33** (Schema 22).

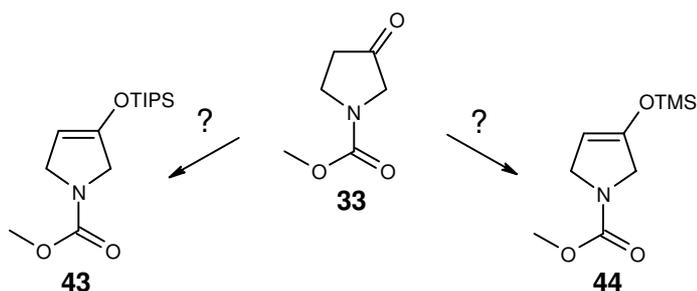
Schema 22



Nach Enolatbildung von **33** mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) bei -78°C in Tetrahydrofuran (THF) konnte per Dünnschichtchromatographie sehr deutlich bei Zugabe des Phenylselenenylbromids die vollständige Umsetzung in zwei Produkte festgestellt werden. Die beiden Produkte wurden nach ihrer Isolierung sofort in die Oxidationsreaktion mit NaIO_4 eingesetzt. Dabei konnte nur Zersetzung beobachtet werden. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der beiden Rohprodukte aus der Phenylselenierungsreaktion ließen darauf schließen, daß beide regioisomeren Phenylseleniden vorlagen. Es ist zu vermuten, daß die Oxidation des Selenids **41** und die darauffolgende Eliminierung zwar stattfinden, aber das gebildete Dehydrierungsprodukt **42**, ein elektronenreiches Hydroxypyrrol, den Reaktionsbedingungen nicht standhält.

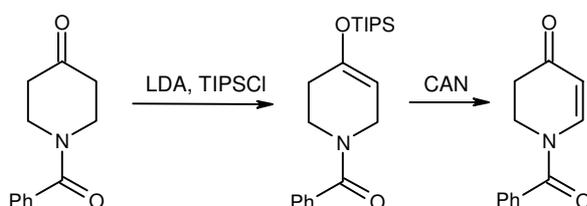
Nachdem die direkten Dehydrierungsversuche am Pyrrolidinon **33** als Methoden ausgeschieden waren, wurde versucht, die gewünschte Doppelbindung über einen korrespondierenden Silylenolether einzuführen. Deshalb war die Möglichkeit zu prüfen, ob das Keton **33** in seinen Triisopropylsilylenolether **43** bzw. Trimethylsilylenolether **44** zu überführen ist (Schema 23).

Schema 23



Eine Methode zur Dehydrierung von Ketonen durch radikalische Oxidation ihrer korrespondierenden Triisopropylsilylenolether mit Cerammoniumnitrat (CAN) ist vor kurzem von *P. A. Evans* veröffentlicht worden.³³ Evans konnte zeigen, daß auf diese Weise die Synthese vinyloger Amide möglich ist (Schema 24).

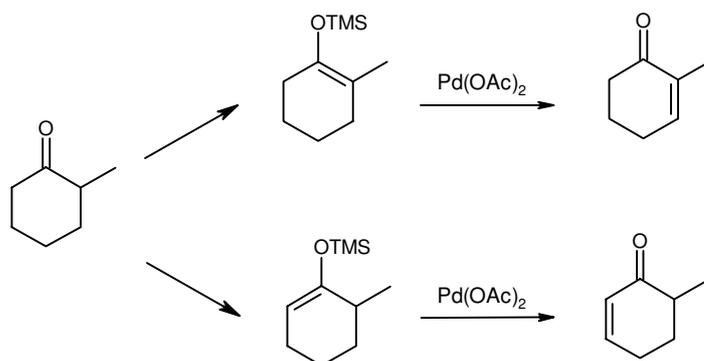
Schema 24



Die Anwendung dieser Technik für die Dehydrierung des Pyrrolidinons **33** erschien sehr aussichtsreich. Für die Synthese des TIPS-Enolethers **43** wurde das Pyrrolidinon **33** bei -78°C mit LDA in sein Enolat überführt und mit Triisopropylsilylchlorid (TIPSCl) versetzt. Nach langsamem Erwärmen der Reaktionslösung auf -30°C konnte dünnschichtchromaphisch der vollständige Umsatz des Edukts in zwei Produkte beobachtet werden. Es bestand keine Möglichkeit die Reaktionsprodukte chromatographisch zu reinigen. Ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes ließ darauf schließen, daß der gewünschte TIPS-Enolether **43** neben seinem Regioisomer entstanden war. Der Einsatz des Rohprodukts in die CAN-Oxidation lieferte jedoch kein Dehydrierungsprodukt, sondern nur Zersetzung. Das Ergebnis der CAN-Oxidation läßt den Schluß zu, daß auch diese Reaktionsbedingungen für das Dehydrierungsprodukt **42** ungeeignet sind. Wenn also **33** über einen Silylenolether dehydriert werden soll, dann muß dies über eine Methode geleistet werden, die sehr viel mildere Reaktionsbedingungen bietet als eine CAN-Oxidation.

Saegusa führte 1978 eine Methode ein, unsymmetrische Ketone durch regio-selektive Bildung der Silylenolether und darauffolgender Dehydrierung mit Palladiumacetat über einen Oxo- π -allylpalladium-Komplex, gezielt in ihre α,β -ungesättigte Formen zu überführen (Schema 25).³⁴ Die Geometrie des Silylenolethers im Edukt bestimmt die Position der Doppelbindung im Produkt.

Schema 25



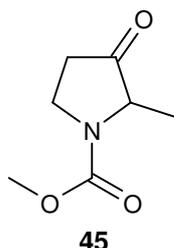
Die *Saegusa-Reaktion* ist unter äußerst milden Bedingungen durchführbar und bietet somit eine Alternative zur weitverbreiteten Selen-Chemie. Aus diesem Grund sollte untersucht werden, ob mit Hilfe der *Saegusa-Reaktion* das Pyrrolidinon **33** dehydriert werden kann.

Die Oxidation des TMS-Enolethers **44** durch Pd(II) in der *Saegusa-Reaktion* zeigte ein ähnliches Resultat wie der Versuch, den TIPS-Enolether **43** zu oxidieren. Die Überführung von **33** in seine beiden regioisomeren TMS-Enolether gelang quantitativ, die Umsetzung mit Pd(OAc)₂ lieferte praktisch nur Zersetzung. Die Untersuchung des Reaktionsrückstands erbrachte in diesem Fall aber ein Indiz, das daraufhindeutete, daß das Syntheseziel näherrückte: Im UV-Spektrum des Rückstands konnte eine Absorptionsmaximum bei 285nm beobachtet werden. Diese Absorptionsbande ist ein Charakteristikum für eine push/pull-substituierte Doppelbindung, wie sie im Zielmolekül **42** vorliegt.³⁵

Die bisherigen Untersuchungen haben ergeben, daß die Dehydrierung des Pyrrolidinons **33** mit Standardmethoden nicht zu erreichen ist. Ein Schwachpunkt der Dehydrierungsbemühungen war sicherlich, daß keine Möglichkeit bestand, das Keton **33** regioselektiv zu deprotonieren, d.h., daß alle Reaktio-

nen mit einem 1:1 Gemisch aus zwei regioisomeren Enolaten durchgeführt wurden. Eine Voraussetzung für die folgende, eingehendere Untersuchung der Dehydrierung von gesättigten Pyrrolidinonen war, Bedingungen für eine regio-selektive Enolatbildung einzustellen. Da das Regioselektivitätsproblem am Pyrrolidinon **33** nicht zu lösen war, wurde beschlossen, die Experimente an diesem Keton einzustellen und weitere Dehydrierungsversuche an dem Methyl-Pyrrolidinon **45** durchzuführen (Schema 26).

Schema 26

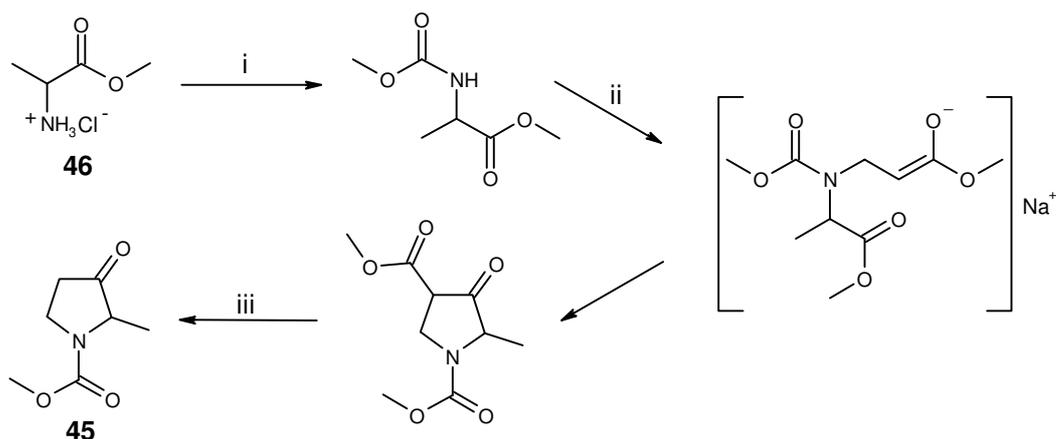


Aufgrund des unterschiedlichen Substitutionsmusters in α -Ketoposition sollte es in diesem Fall unter kinetisch kontrollierten Bedingungen möglich sein, regioselektiv am α -Methylenkohlenstoff von **45** zu deprotonieren.

Mit der Einführung einer Methylgruppe in das Pyrrolidinonsystem wurde die Option einer Tamyninsynthese nach erfolgreicher Cycloaddition zunächst in den Hintergrund gestellt. Die Untersuchungen wurden statt dessen auf die Bereitstellung einer vinylogenen Amidstruktur fokussiert, um deren Verhalten in der Diels-Alder-Reaktion als Modellreaktion mit dem *p*-Methoxydien **1** zu studieren.

Die racemische Synthese des Methyl-Pyrrolidinons **45** erfolgte nach der bewährten Methode, die bereits für die Bereitstellung des Pyrrolidinons **33** genutzt wurde (Schema 27). Durch den Austausch der Aminosäure Glycin gegen D,L-Alanin **46** in der Synthesesequenz war es möglich, das Methyl-Pyrrolidinon **45** zu synthetisieren.

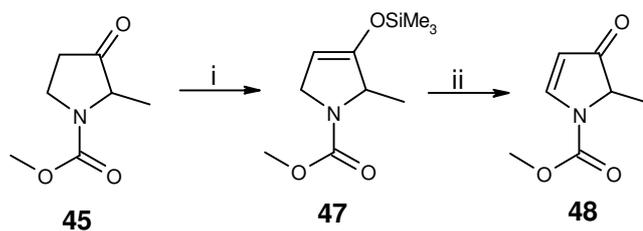
Schema 27



(i) Chlorameisensäuremethylester, NaOH, H₂O, RT; (ii) Acrylsäuremethylester, NaH, Toluol, Δ;
 (iii) Oxalsäure, H₂O, Δ

Die Erfahrungen aus den Dehydrierungsversuchen am Pyrrolidinon **33** führten zu dem Schluß, daß die *Saegusa-Reaktion* bei den Bemühungen, das Methylpyrrolidinon **45** zu dehydrieren, die größte Aussicht auf Erfolg bot. Bereits durch das erste Saegusa-Experiment am Methylpyrrolidinon **45** wurde die Richtigkeit dieser Vermutung bestätigt (Schema 28). Die Überführung des α -Aminoketons **45** in seinen korrespondierenden TMS-Enolether **47** gelang unter kinetisch kontrollierten Bedingungen regioselektiv. Die darauffolgende Oxidation von **47** mit Palladiumacetat lieferte in guter Ausbeute das gewünschte Dehydrierungsprodukt **48**.

Schema 28



(i) LDA, TMSCl, THF, -78°C; (ii) Pd(OAc)₂, CH₃CN, RT; 64%

Während der Aufarbeitung des TMS-Enolethers **47** und seiner Umsetzung mit Palladiumacetat mußte auf größtmöglichen Feuchtigkeitsausschluß geachtet werden, um das Dehydrierungsprodukt **48** in hoher Ausbeute zu erhalten. Eine Abtrennung des durch Hydrolyse rückgebildeten gesättigten Ketons **45** vom

Dehydrierungsprodukt **48** war chromatographisch nicht möglich. Es wurde versucht, die *Saegusa-Reaktion* direkt im Anschluß an die TMS-Enoletherbildung durchzuführen, um so der Hydrolysegefahr des TMS-Enolethers **47** während des Lösungsmittelwechsels aus dem Weg zu gehen. Es zeigte sich aber, daß die *Saegusa-Reaktion* weder in THF, noch in THF/Acetonitril-Gemischen durchzuführen ist. Der Lösemittelwechsel von THF auf Acetonitril ist für die Dehydrierungs-Reaktion essentiell.

Daß die Dehydrierung des Methyl-Pyrrolidinons **45** keineswegs eine triviale Aufgabe darstellt, zeigten die anschließend durchgeführten Dehydrierungs-Experimente, zur Untersuchung der Frage, ob die am Pyrrolidinon **33** fehlgeschlagenen Dehydrierungstechniken am Methyl-Pyrrolidinon **45** mit mehr Erfolg durchzuführen waren. Das Ergebnis war enttäuschend. Allein die *Saegusa-Reaktion* bietet die Möglichkeit, das gesättigte Methyl-Pyrrolidinon **45** durch Dehydrierung in seine α,β -ungesättigte Form **48** zu überführen.

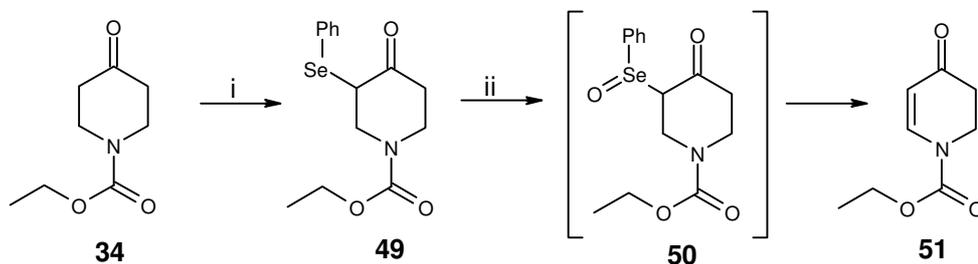
Von α -Aminoketonen der Struktur **48**, die auch als 3-Hydroxypyrrole bezeichnet werden können, ist bekannt, daß sie in unpolaren Solventien, z.B. CHCl_3 in der Keto-Form vorliegen.³⁵ Nur in sehr polaren Solventien, wie z.B. DMSO dominierte die Enolform zu etwa 85-95%. Diese Angaben konnten spektroskopisch bestätigt werden. Erfüllt war damit die Vorgabe für die folgenden Diels-Alder-Versuche, daß es sich bei dem Dienophil **48** in unpolaren Lösungsmitteln um eine Struktur handelt, deren Doppelbindung vicinal push/pull-substituiert ist.

3.2 Dehydrierungsversuche in der Piperidonreihe

Die Dehydrierung des Ketons im symmetrischen Piperidon **34** beinhaltete kein Regioselektivitätsproblem und erfolgte mit Hilfe der oben erläuterten Selen-Technik (Schema 29). Das gesättigte Keton **34** wurde bei -78°C in THF durch Zugabe von LDA in sein Enolat überführt und anschließend mit Phenylselenylbromid umgesetzt. Nach Isolierung des Phenylselenids **49** erfolgte dessen Oxidation mit Natriummetaperiodat in wäßrigem Aceton zum Phenylselenoxid **50**,

das unter den gegebenen Bedingungen mit einem syn-ständigen β -Wasserstoff zu dem α,β -ungesättigten Keton **51** eliminierte.

Schema 29



(i) LDA, PhSeBr, THF, -78°C ; (ii) NaIO₄, Aceton/H₂O, RT; Σ 42%

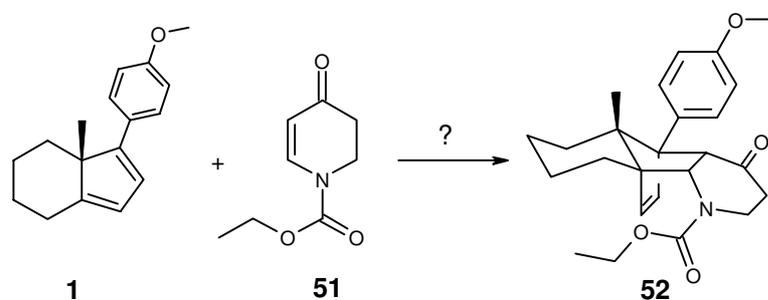
3.3 Untersuchung des Cycloadditionsverhaltens vinyloger Amide

Nachdem die Bereitstellung der beiden Heterocyclen **48** und **51** sichergestellt war, sollte ihre Eignung als Dienophile in der Cycloaddition mit dem p-Methoxydien **1** untersucht werden.

3.3.1 Diels-Alder-Versuche in der Piperidonreihe

Die Darstellung des Piperidoncycloaddukts **52** durch eine Diels-Alder-Reaktion des α,β -ungesättigten Piperidons **51** mit p-Methoxydien **1** wurde zunächst unter Hochdruckbedingungen untersucht (Schema 30).

Schema 30



Dazu wurden p-Methoxydien **1** und Dienophil **51** in CH₂Cl₂ gelöst und eine Woche lang einem Druck von 14kbar ausgesetzt. Die anschließende Reak-

tionskontrolle durch Dünnschichtchromatographie zeigte, daß beide Edukte unverändert vorlagen und kein Produkt entstanden war. Auch nach Ausdehnung der Reaktionszeit auf drei Wochen konnte ebenfalls keine Produktbildung verzeichnet werden. Das α,β -ungesättigte Piperidon **51** ist also unter reinen Hochdruckbedingungen nicht als Dienophil für eine Cycloaddition an das p-Methoxydien **1** geeignet.

Daraufhin wurde versucht, eine thermische Diels-Alder-Reaktion durchzuführen. Dazu wurden Dien **1** und Dienophil **51** in Toluol gelöst und bis zum Sieden erhitzt. Die Reaktionskontrolle zeigte, daß beide Edukte auch nach Stunden unverändert vorlagen und keine Produktbildung stattgefunden hatte.

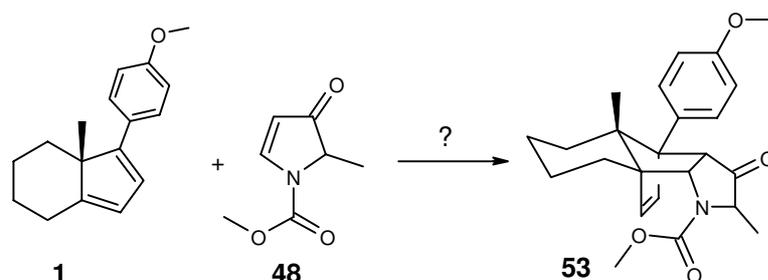
Viele Cycloadditionen werden erst durch den Einsatz von Lewis-Säuren ermöglicht.³⁶ Sie treten mit der Carbonylgruppe des Dienophils in Wechselwirkung und verstärken damit die Akzeptorwirkung dieser Gruppe auf die Doppelbindung. Die Folge ist eine elektronenärmere, d.h. reaktivere Doppelbindung. Aus diesem Grund wurde versucht, die Cycloaddition des ungesättigten Piperidons **51** mit dem Dien **1** unter Hochdruckbedingungen durch Lewis-Säuren Zusatz auszulösen. Da im Dienophil **51** zwei Carbonylgruppen vorliegen, wurden in den Versuchen jeweils zwei Äquivalente Lewis-Säure zugegeben (ZnCl_2 -Etherat, LiPF_6). In beiden Fällen war jedoch keine Cycloadduktbildung zu beobachten.

Das Fazit der Untersuchungen war, daß das Dihydropyridon **51** selbst unter Hochdruckbedingungen von 14kbar keine Cycloaddition mit dem p-Methoxydien **1** eingeht. Der Einsatz von Lewis-Säuren ändert nichts an der Tatsache, daß das α,β -ungesättigte Piperidon **51** eine zu geringe Reaktivität als Dienophil gegenüber dem Dien **1** zeigt. Es ist allgemein bekannt, daß ungesättigte Fünfringe im Vergleich zu ungesättigten Sechsringen eine höhere Ringspannung aufweisen und deshalb reaktivere Dienophile darstellen. Aus diesen Gründen wurden die Diels-Alder-Versuche in der Piperidon-Reihe eingestellt, um mit den Untersuchungen in der Pyrrolidinon-Reihe fortzufahren.

3.3.2 Diels-Alder-Versuche in der Pyrrolidinonreihe

Die Frage, ob das α,β -ungesättigte Methyl-Pyrrolidinon **48** mit dem p-Methoxydien **1** zu einem Diels-Alder-Addukt reagiert, wurde zuerst unter Hochdruckbedingungen untersucht (Schema 31).

Schema 31



Das Dienophil **48** wurde zusammen mit dem p-Methoxydien **1** in CH_2Cl_2 gelöst und bis zu vier Wochen lang Hochdruckbedingungen (14kbar) ausgesetzt. Reaktionskontrolle durch Dünnschichtchromatographie zeigte nur leichte Zersetzung des Dienophils aber keine Produktbildung. Reine Hochdruckbedingungen reichten also auch in diesem Fall nicht aus, um eine Cycloaddition zu bewirken.

Eine thermische Diels-Alder-Reaktion war leider nicht möglich. Das Erhitzen einer Lösung von **1** und **48** in Toluol bis zum Sieden führte nach kurzer Zeit zur vollständigen Zersetzung des Dienophils. Daraufhin wurde versucht, die Reaktivität des Dienophils in der Cycloaddition unter Hochdruckbedingungen durch den Zusatz von Lewis-Säuren zu erhöhen. Einige Lewis-Säuren unterstützten die Diels-Alder-Reaktion nicht (z.B. $\text{Eu}(\text{fod})_3$ oder Li-Trifluoressigsäuresalz), andere führten sogar zu Zersetzung des Dienophils (z.B. Chlortriisopropoxytitan, ZnCl_2 -Etherat oder BF_3 -Etherat).

Die Zugabe der Lewis-Säure LiPF_6 zu den in Methylchlorid gelösten Edukten **1** und **48** führte jedoch zu einem interessanten Ergebnis. Unter diesen Bedingungen konnte die Bildung zweier Produkte beobachtet werden. In einem Kontrollversuch stellte sich heraus, daß das Hinzufügen von LiPF_6 zu einer Methylchloridlösung aus Dien/Dienophil im Verhältnis 1:1 genügte, um die Reaktion unter Normaldruck auszulösen. Es war also keine Voraussetzung,

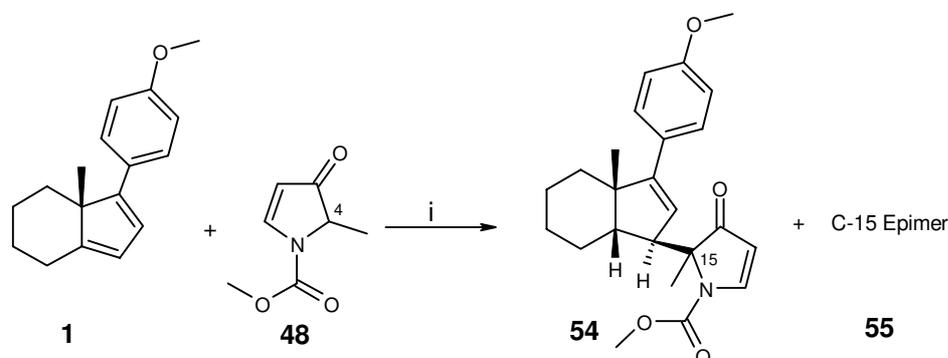
das Experiment unter Hochdruckbedingungen durchzuführen. $^1\text{H-NMR}$ Spektren belegten schnell, daß es sich bei den beiden Produkten nicht um Diels-Alder-Addukte handelte. Neben den Aromatenprotonen zeigten sie drei weitere olefinische Signale, die mit dem gewünschten Cycloaddukt **53** unvereinbar waren. Es schien vielmehr, als sei die Doppelbindung im Dienophil unverändert vorhanden. Ein weiteres auffälliges Merkmal war, daß die Protonen-Spektren jeweils kein Dublettsignal, sondern ein deutliches Singulett im Aliphatenbereich zeigten. Daraus konnte geschlossen werden, daß sich die α -Methylgruppe des Dienophils in beiden Produkten an einem quartären Kohlenstoffatom gebunden war.

Die Massenspektren der beiden unbekanntenen Produkte zeigten, daß eine verlustlose Vereinigung der Edukte **1** und **48** stattgefunden hat. Offensichtlich liegen also in den Produkten Dien und Dienophil im Verhältnis 1:1 vor.

Nach einer Routinemessung der $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren (100MHz, DEPT) offenbarte sich zunächst ein Widerspruch zu den Massenspektren. In den Kernresonanzaufnahmen fehlten jeweils zwei Kohlenstoffatome. Diese Signale konnten erst durch eine Langzeit-Messung (72 Stunden) bei 60MHz sichtbar gemacht werden.

Alle Hinweise zusammengenommen deuteten darauf hin, daß eine Addition des α,β -ungesättigten Pyrrolidinons **48** über das Methinkohlenstoffatom C-4 zwischen Carbonylgruppe und dem Stickstoff an eine Doppelbindung des p-Methoxydiens stattgefunden hatte. Durch C,H-COSY und NOE-Messungen wurden die Strukturen beider Produkte schließlich aufgeklärt (Schema 32).

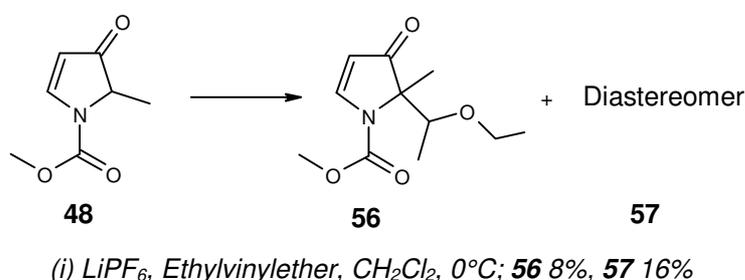
Schema 32



Die spektroskopischen Daten ließen eindeutig darauf schließen, daß die Lewis-Säure LiPF_6 eine Addition des Pyrrolidinons **48** an die terminale Doppelbindung des Diensystems von der β -Seite verursachte und dabei die beiden epimeren Produkte **54** und **55** resultierten. Prinzipiell kann sowohl ein radikalischer wie auch ein ionischer Reaktionsverlauf für diesen Prozeß erwogen werden, denn am C-4 des Pyrrolidinons **48** wäre ein capto-dativ stabilisiertes Radikal denkbar, das sich dann an Doppelbindungen addieren könnte. Die Tatsache jedoch, daß die Lewis-Säure unerlässlich ist und daß thermisch keine Reaktion erfolgt, läßt, zusammen mit der Regioselektivität der Addition, dieser Deutung keine Chance.

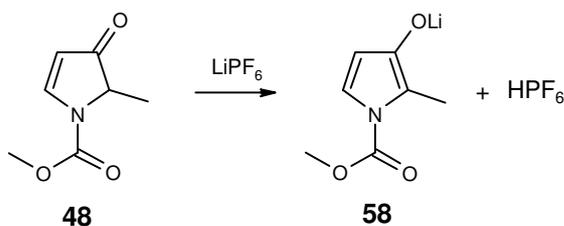
Diese unerwartete Reaktion warf jedoch die Frage auf, ob das Pyrrolidinon **48** in Anwesenheit von LiPF_6 auch mit einfacheren, elektronenreichen Olefinen mit der gleichen Regioselektivität reagieren würde. Dies wurde in einem Experiment mit Ethylvinylether überprüft (Schema 33). Es entstanden auf diese Weise zwei diastereomere Produkte **56** und **57**, deren Struktur in der Tat auf den gleichen Reaktionsmechanismus wie in der p-Methoxydien-Reaktion schließen ließ.

Schema 33



Zur detaillierten Erklärung der beiden Ergebnisse soll zunächst die Wirkung von LiPF_6 auf beide Reaktionspartner einzeln betrachtet werden. Das Methinproton in **48** zwischen Stickstoff und Keton ist acidifiziert. Aktiviert eine starke Lewis-Säure wie LiPF_6 die Carbonylgruppe in **48**, so ist die Überführung in sein Enolat **58** möglich (Schema 34).

Schema 34



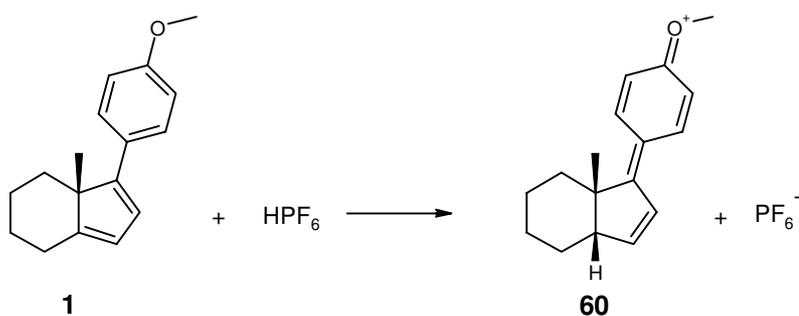
Die Wirkung des gebildeten HPF_6 auf den Enolether kann mit einer protonenkatalysierten Enolether-Reaktion verglichen werden. Die Annahme, daß durch Protonierung der Doppelbindung des Ethylvinylethers durch HPF_6 eine elektrophile Oxoniumstruktur **59** entsteht, ist plausibel (Schema 35).

Schema 35



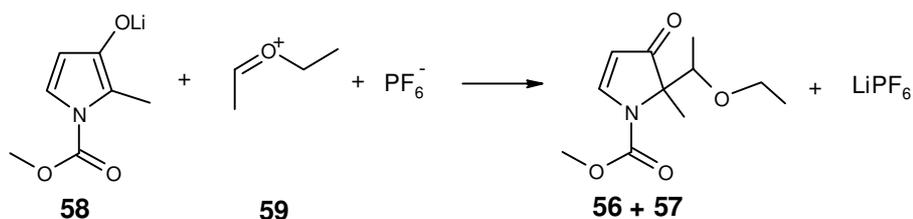
Auf die gleiche Art und Weise kann aus dem p-Methoxydien **1** die Oxoniumstruktur **60** resultieren (Schema 36). Die Protonierung der Doppelbindung im Dien erfolgt stereoselektiv von der β -Seite.

Schema 36



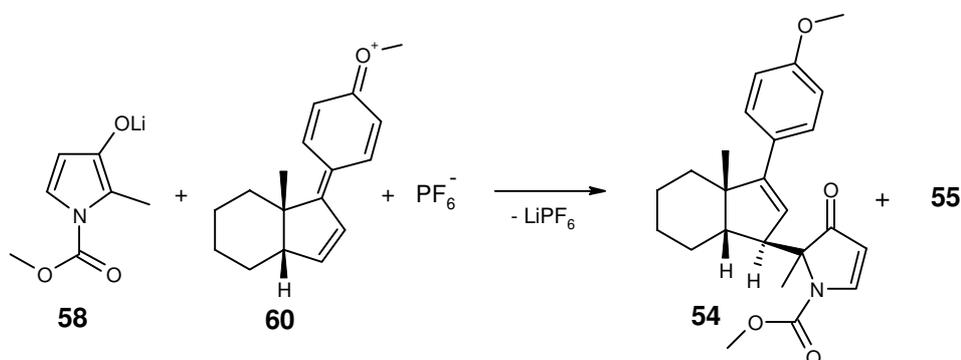
Beide Oxoniumionen **59** und **60** stellen ideale Reaktionspartner für das nucleophile Lithium-Enolat **58** dar. Es reagiert mit dem aus dem Ethylvinylether gebildeten elektrophilen Oxoniumion **59** unter Bildung zweier diastereomerer Produkte **56** und **57** (Schema 37). Besonders bemerkenswert ist hierbei die spontane Bildung zweier benachbarter hochsubstituierter ($\text{C}_{\text{tert.}}$ - $\text{C}_{\text{quart.}}$) C-Atome, die einen guten Eindruck von der Triebkraft dieses Prozesses vermittelt.

Schema 37



Das aus dem p-Methoxydien gebildete Oxoniumion **60** reagiert entsprechend mit dem Lithium-Enolat **58** unter Bildung zweier epimerer Produkte **54** und **55** (Schema 38). Der nucleophile Angriff des Enolats auf die Doppelbindung im Fünfring des Oxoniumions erfolgt β -selektiv.

Schema 38



Der geschilderte Mechanismus erklärt, weshalb sich das Dienophil **48** in Anwesenheit der Lewis-Säure LiPF_6 auf so ungewöhnliche Weise an das p-Methoxydien **1** addiert.

Es wurde erwartet, daß das α,β -ungesättigte Methyl-Pyrrolidinon **48** im Vergleich zu dem ungesättigten Piperidon **51** aufgrund der höheren Ringspannung gegenüber dem p-Methoxydien **1** eine erhöhte Reaktionsbereitschaft zeigt. Leider führten die Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß auch in der Fünfringreihe keine Cycloaddition mit dem Dien durchzuführen war. Erschwerend wirkte dabei der Umstand, daß es in diesem Fall keine Aktivierungsmöglichkeit durch Lewis-Säuren gab, da sie entweder zur Zersetzung des Dienophils oder zu der eben beschriebenen Reaktion führten.

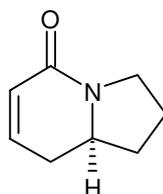
3.4 Fazit der Untersuchung

Die Synthese der Cycloaddukte **52** und **53**, die als Ausgangsverbindungen für stereoselektive Alkaloidsynthesen dienen sollten, gelang nicht. Der Grund dafür war die zu geringe Dienophilie des α,β -ungesättigten Pyrrolidinons **48**, bzw. Piperidons **51** gegenüber dem p-Methoxydien **1**. Weder durch sehr hohen Druck (14kbar), noch thermisch war eine Cycloaddition zu beobachten. Auch die Aktivierung der Dienophile durch Lewis-Säuren konnte an diesem Reaktionsverhalten etwas ändern. Die Verwendung von push/pull-substituierten Doppelbindungen als Dienophile für Synthesen am p-Methoxydien ist somit ausgeschlossen. Zwar bestand die Möglichkeit, den Donor-Charakter des Stickstoffs im α,β -ungesättigten Methyl-Pyrrolidinon **48** durch einen Wechsel vom Methoxycarbonyl-Substituenten am Stickstoff zu Tosylat weiter zurückzunehmen und auf diese Weise die Dienophilie der Doppelbindung zu erhöhen. Da aber in keinem Diels-Alder-Experiment mit **48** und **51** auch nur kleinste Mengen Cycloaddukt gebildet worden sind, wurde auf weitere Modifikationen verzichtet.

4 Bicyclische Lactame durch Transformationen am Cycloaddukt

Nachdem vinyloge Amide ihren Dienst als Dienophile versagt hatten, stellte sich die Frage, ob α,β -ungesättigte Lactame diese Rolle übernehmen könnten. Mit Hilfe von *p*-Methoxydien **1** als chiraalem Hilfsreagenz würde man in diesem Falle zu einem enantiomerenreinen Alkaloidbaustein mit Indolizidonstruktur gelangen (Schema 39).

Schema 39

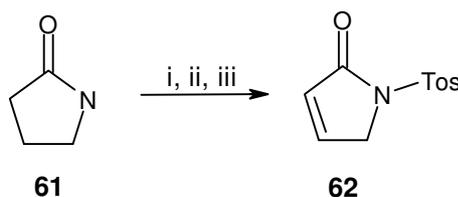


Die Frage, ob die Aktivierung eines Olefins durch eine Amidgruppe als Elektronenakzeptor ausreicht, um die Cycloaddition am *p*-Methoxydien zu bewirken, war nicht geklärt. Da α,β -ungesättigte Lactame als Dienophile für Alkaloidsynthesen am *p*-Methoxydien von Interesse waren, sollte ihr Reaktionsverhalten in der Cycloaddition näher untersucht werden.

4.1 Wege zu bicyclischen Lactam-Cycloaddukten

Um einschätzen zu können, wie sich ein α,β -ungesättigtes Lactam als Dienophil gegenüber dem *p*-Methoxydien **1** verhält, wurde ausgehend von γ -Butyrolactam **61** das elektronenarme ungesättigte Lactam **62** hergestellt (Schema 40).

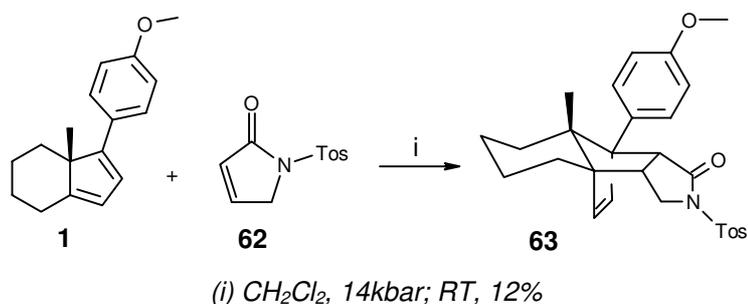
Schema 40



(i) PTSA, NaH, THF, 0°C; (ii) LDA, PhSeBr, THF, -78°C; (iii) NaIO₄, Aceton/H₂O; Σ 40%

Es wäre falsch, die Verbindung **62** als ein normales Lactam zu bezeichnen. Das Tosylat-substituierte α,β -ungesättigte Lactam **62** erfährt durch den starken Akzeptorsubstituenten am Elektronendonator Stickstoff eine Verstärkung der Akzeptorwirkung der Amidgruppe auf die Doppelbindung im Vergleich zu einem unsubstituierten sekundären Lactam. Mit der Verbindung **62** wurde für das Cycloadditions-Experiment mit dem p-Methoxydien **1** ein α,β -ungesättigtes Lactam mit elektronisch optimiertem Akzeptorcharakter bereitgestellt. Dennoch war das Ergebnis des Cycloadditions-Experiments nicht befriedigend (Schema 41). Selbst nach 7 Tagen Reaktionszeit unter Hochdruckbedingungen wurde das Cycloaddukt **63** nur in einer unbefriedigenden Ausbeute von 12% erhalten.

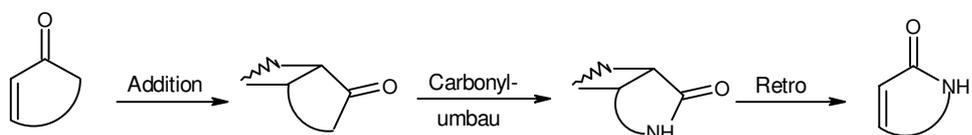
Schema 41



Auch wenn dieses Experiment nur einen ersten Einblick in das Cycloadditionsverhalten α,β -ungesättigter Lactame zuließ und das Potential zur Ausbeuteverbesserung noch nicht ausgeschöpft wurde (längere Reaktionszeiten, Lewis-Säuren-Katalyse), so war doch erkennbar, daß α,β -ungesättigte Lactame nicht in die Reihe präparativ verwertbarer Dienophile einzuordnen sind.

Eine Alternative zu der Bemühung, ein α,β -ungesättigtes Lactam direkt an das p-Methoxydien zu addieren, besteht darin, ein viel reaktiveres α,β -ungesättigtes Keton in die Cycloaddition einzusetzen, um anschließend am Addukt die Carbonyl-Lactamtransformation durchzuführen, so daß nach Retro-Diels-Alder-Reaktion ein α,β -ungesättigtes Lactam resultiert (siehe Schema 42).

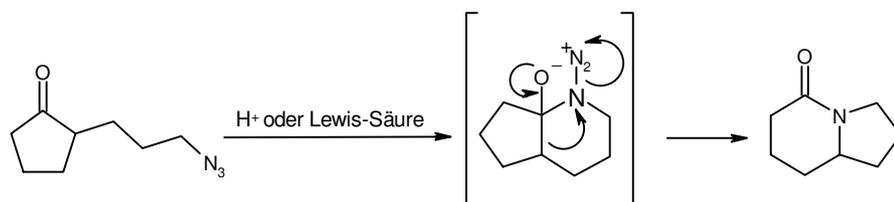
Schema 42



Für den stereoselektiven Aufbau eines Indolizidongrundgerüsts am p-Methoxydien **1** wird demnach ein cyclisches α,β -ungesättigtes Keton benötigt, das eine Seitenkette mit einer terminalen Funktionalität trägt, die es nach der Cycloaddition und der anschließenden Überführung des Ketons in ein Lactam ermöglicht, den zweiten Ring zu schließen. Optimal wäre ein Verfahren, welches Carbonyltransformation und Ringschlußreaktion zum Indolizidongrundkörper in einem Schritt erlaubt.

Eine aus der Literatur bekannte Methode, Ketone in Amide zu überführen, ist die *Schmidt-Reaktion*.³⁷ Ausgehend von einem Keton und einem Alkylazid wird nach Aktivierung des Ketons durch eine Protonen- oder Lewis-Säure, über die Bildung eines Azidohydrins und dessen anschließende Umlagerung ein Amid hergestellt. Auf diese Weise gelingt auch die Synthese bicyclischer Lactame. Dazu werden cyclische Ketone, die in α -Carbonylposition eine Azidseitenkette tragen, in die Reaktion einsetzt. Die Darstellung von bicyclischen Lactamen unterschiedlicher Ringgrößen über eine intramolekulare *Schmidt-Reaktion* ist intensiv von *Milligan et al.* untersucht worden.³⁸ Das folgende Beispiel zeigt die racemische Synthese eines Indolizidongrundgerüsts (Schema 43).

Schema 43



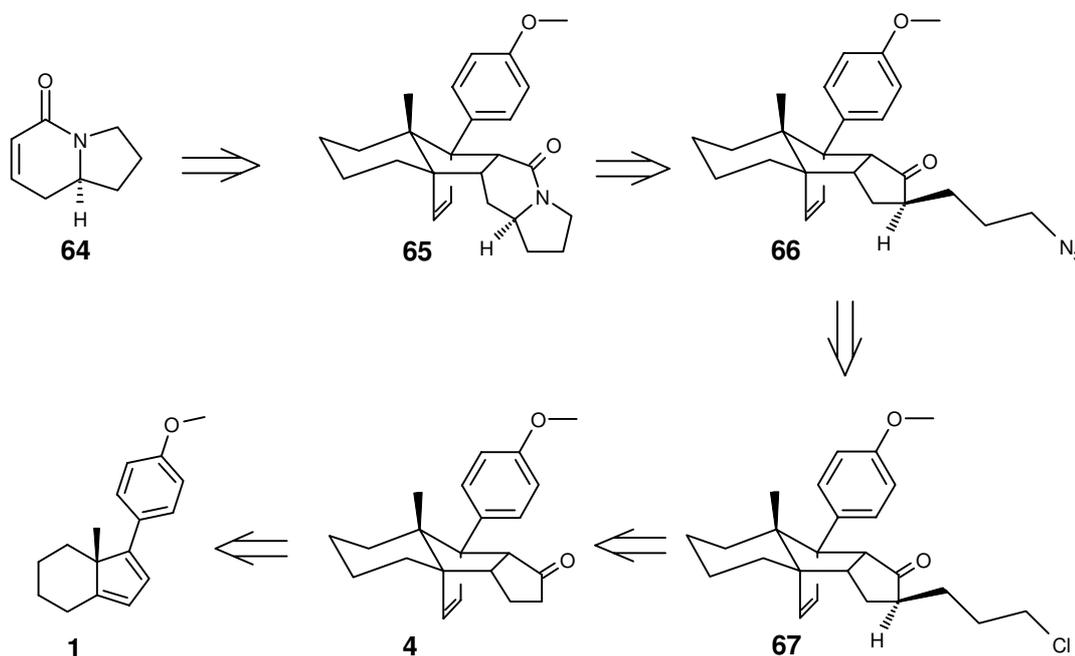
Mit Hilfe der intramolekularen *Schmidt-Reaktion* schien es möglich, die Forderungen für eine stereoselektive Indolizidonsynthese am p-Methoxydien **1** zu erfüllen. Auf der Grundlage einer Azidoketonstruktur, wie sie in Schema 43 abgebildet ist, sollte der Umbau der Carbonylfunktion am Cycloaddukt zu leisten sein. Die Synthese eines cyclischen Azidoketons am p-Methoxydien sollte möglich sein, wenn es gelingt, nach Diels-Alder-Reaktion des Diens mit Cyclopentenon über eine Alkylierungsreaktion eine entsprechende Seitenkette einzuführen. Es war deshalb zu untersuchen, ob die oben gezeigte racemische

Literatursynthese einer Indolizidongrundstruktur stereoselektiv am p-Methoxydien **1** durchgeführt werden kann.

4.2 Syntheseplanung

Nachdem der grundsätzliche Ablauf der geplanten Indolizidonsynthese geklärt war, ergab sich retrosynthetisch folgender Syntheseverlauf (Schema 44).

Schema 44

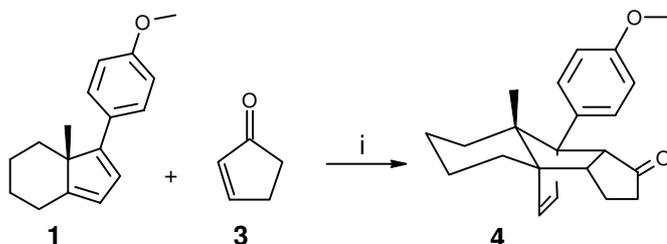


Das Zielmolekül der Synthese, der enantiomerenreine Indolizidongrundkörper **64**, sollte nach Retro-Diels-Alder-Reaktion aus dem Cycloaddukt **65** hervorgehen. Für den Aufbau des Bicyclus **65** am Cycloaddukt war eine intramolekulare *Schmidt-Reaktion* ausgehend vom Azidoketon-Cycloaddukt **66** vorgesehen. Die Planung sah für die Synthese des Azidoketons **66** eine Azid-Substitution des terminalen Chlorids in **67** vor. Die Darstellung der Halogen-substituierten Seitenkette sollte in bekannter Weise durch stereoselektive Alkylierung des Cyclopentenonaddukts **4** von der β -Seite erfolgen.¹³ Das Keton **4** repräsentiert das Diels-Alder-Addukt des p-Methoxydiens **1** an Cyclopentenon.

4.3 Synthese des Azidoketon-Cycloaddukts

Die Synthese des Cycloaddukts **4** aus Cyclopentenon **3** und p-Methoxydien **1** verlief unter Hochdruckbedingungen in guter Ausbeute (Schema 45).

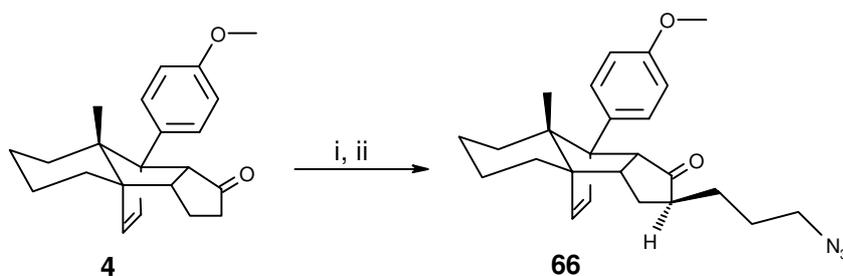
Schema 45



(i) CH_2Cl_2 , 14kbar; RT, 67% (98% umsatzbereinigt)

Die darauffolgende diastereoselektive Alkylierung des Cyclopentenonaddukts **4** bedurfte etwas eingehenderer Untersuchungen (Schema 46). Das Keton **4** wurde durch Behandlung mit LDA in THF bei -78°C in sein Enolat überführt. Nach der Zugabe des 1-Chlor-3-Iodpropan konnte dünnschichtchromatographisch eine sehr langsame Überführung in das Alkylierungsprodukt **67** beobachtet werden. Auch nach einer Reaktionszeit von mehreren Stunden ließ sich kein vollständiger Umsatz verzeichnen. Die Steigerung der Reaktivität des Enolats gelang durch Zugabe von Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) als Cosolvens. Unter diesen Bedingungen war es möglich, das Keton **4** quantitativ in sein Alkylierungsprodukt **67** zu überführen. Die darauffolgende Transformation des Chlorids **67** in das terminale Azid **66** durch nucleophile Substitution mit NaN_3 in Dimethylformamid (DMF) verlief problemlos.

Schema 46



(i) LDA, 1-Chlor-3-Iodpropan, THF, HMPA, -78°C - RT; **67** 98% (ii) NaN_3 , DMF, 80°C ; **66** 95%

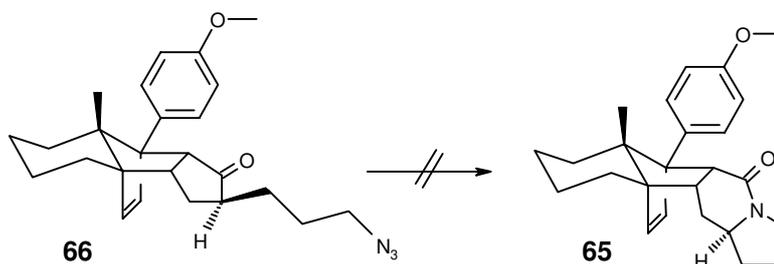
Nach erfolgreicher Synthese des Azidoketon-Cycloaddukts **66** war der nächste Schritt, die Schlüsselreaktion der geplanten Indolizidinsynthese zu untersuchen.

4.4 Untersuchung der *Schmidt-Reaktion* am Azidoketon-Cycloaddukt

Für die Überführung des Azidoketon-Cycloaddukts **66** in ein bicyclisches Lactam muß die Carbonylgruppe des Ketons aktiviert werden. Dazu wurden Reaktionsbedingungen eingestellt, die sich in *Milligans* Untersuchungen zur intramolekularen *Schmidt-Reaktion* bewährt hatten.³⁸ Bei Durchführung der Reaktionen in purer Trifluoressigsäure (TFA) hatte er schnellen und vollständigen Umsatz beobachtet. In einigen Fällen war es auch möglich, die Reaktion in einer 1M $\text{TiCl}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Lösung durchzuführen. Bei dieser Methode mußte aber grundsätzlich mit längeren Reaktionszeiten gerechnet werden.

Bei dem Versuch, das Azidoketon-Cycloaddukt **66** bei Raumtemperatur durch Versetzen mit reiner TFA in das Lactam-Cycloaddukt **65** zu überführen, konnte nur Zersetzung beobachtet werden (Schema 47). Die Variation von Temperatur und TFA-Konzentration in den folgenden Experimenten lieferte das gleiche Ergebnis.

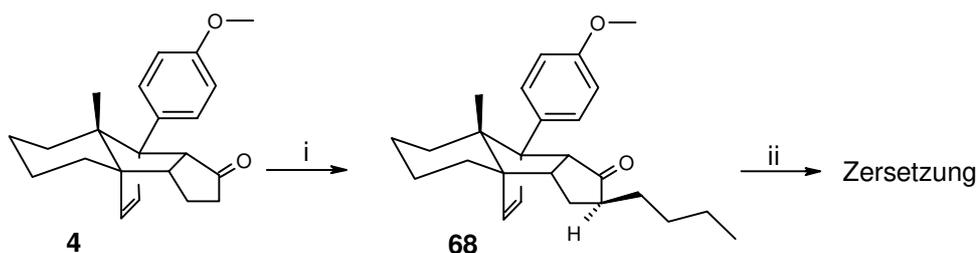
Schema 47



Die Übertragung der TiCl_4 -Methode gelang ebenfalls nicht. Unter diesen Bedingungen war neben Zersetzung vor allem Retro-Diels-Alder-Reaktion zu verzeichnen. Die Retrosplaltung des Azidoketon-Cycloaddukts **66** war auch bei Katalyseversuchen mit BF_3 -Etherat und SnCl_2 zu beobachten.

Es lag die Vermutung nahe, daß die beobachtete Säureempfindlichkeit für Cyclopentenonaddukte allgemein gilt und unabhängig von der Anwesenheit einer Azidfunktion besteht. Um in diesem Punkt Klarheit zu schaffen, wurde das Cyclopentenonaddukt **68**, das eine Seitenkette ohne terminale Azidfunktionalisierung trägt, synthetisiert und den oben erläuterten Reaktionsbedingungen der *Schmidt-Reaktion* ausgesetzt (Schema 48).

Schema 48



(i) LDA, 1-Butyliodid, THF, HMPA, -78°C - RT; 21% (ii) Säuren

Das Cyclopentenonaddukt **68** zeigt im Vergleich zum Azidoketon **66** die gleiche Empfindlichkeit gegenüber Behandlung mit Säuren. Das Versetzen von **68** mit TFA führte auch bei tiefen Temperaturen und Verdünnung durch Lösungsmittel zu Zersetzung. Dünnschichtchromatographisch konnte nach Zugabe von Lewis-Säuren wie TiCl_4 oder BF_3 -Etherat zu einer Methylenchlorid-Lösung des Cyclopentenonaddukts **68** dessen Retro-Diels-Alder-Reaktion beobachtet werden.

Die von *Milligan et al.* vorgestellte Synthese eines Indolizidongrundkörpers konnte nicht auf das Azidoketon-Cycloaddukt **66** übertragen werden, weil es unter den Reaktionsbedingungen der *Schmidt-Reaktion* entweder zersetzt wurde oder einer Retro-Diels-Alder-Spaltung unterlag. Es besteht deshalb keine Hoffnung darauf nach einem Baukastenprinzip, mit Hilfe der intramolekularen *Schmidt-Reaktion* am Cycloaddukt, stereoselektiv bicyclische Lactame unterschiedlicher Ringgrößen herzustellen.

Die Untersuchungen an dem Cyclopentenonaddukt **68**, das am Cyclopentanon eine rein aliphatische Seitenkette trägt, zeigten, daß die beobachtete Säureempfindlichkeit des Azidoketon-Cycloaddukts **66** unabhängig von der Azidfunktion besteht und daher als generelle Eigenschaft von Cyclopentenonaddukten einzustufen ist. Damit war aber nicht ausgeschlossen, daß die Mög-

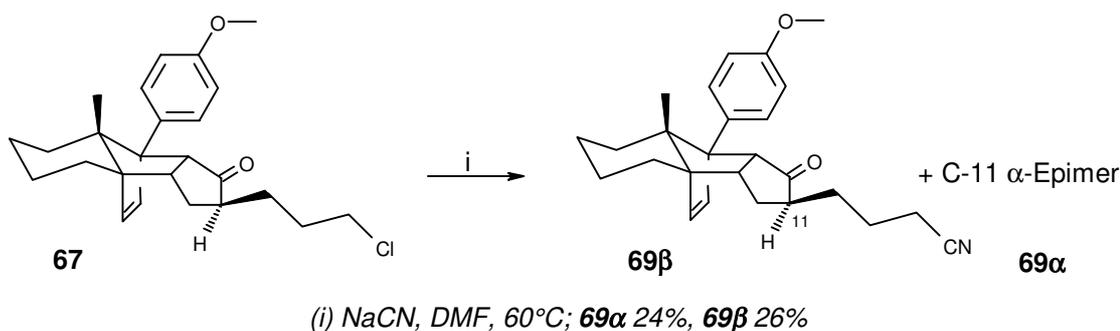
lichkeit besteht, ausgehend von einem Cyclopentenonaddukt mit terminal funktionalisierter Seitenkette, auf einem anderen Weg basenkatalysiert stereoselektive Bicyclussynthese zu betreiben. Um das zu zeigen, sollte ausgehend vom Chlorid **67** eine cyclisierungsfähige Vorstufe synthetisiert werden.

4.5 Stereoselektive Bicyclus-Synthese am Cycloaddukt

Der kürzeste Weg, aus dem Chlorid **67** ein solches System aufzubauen, war, das Halogen am Terminus der Alkylkette durch Cyanidionen zu substituieren, um ein Nitril mit aktivierter α -Methylengruppe zu erhalten. Es stellte sich die Frage, ob nach Überführung des Nitrils in sein Enolat letzteres die Carbonylgruppe des Ketons nucleophil unter stereoselektiver Bildung eines tertiären Alkohols angreifen würde.

Bei der Umsetzung des Chlorids **67** mit NaCN in DMF bei 60°C trat die Epimerisierung der Seitenkette ein (α/β -Epimerenverhältnis 1:1). Der Grund für den Verlust der einheitlichen Konfiguration in α -Ketoposition war die Basizität der Cyanidionen (Schema 49).

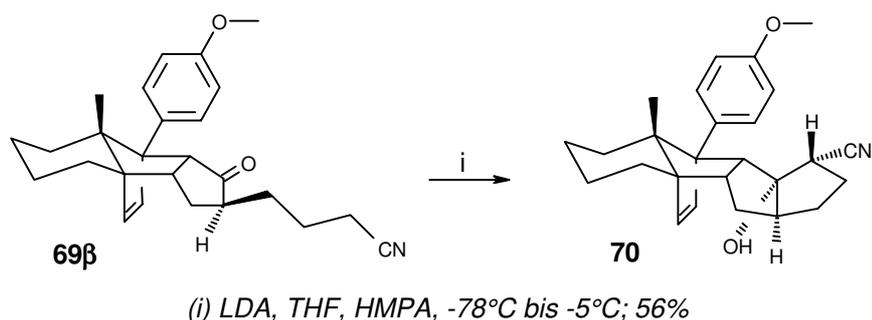
Schema 49



Da es gelang, die beide Epimere **69 α** und **69 β** chromatographisch zu trennen, wurde zunächst kein Versuch unternommen, diesen Verlust an stereochemischer Information zu verhindern. Im Prinzip sollte das durch Verwendung von CuCN zu verhindern sein, weil dieses Reagenz neben der Bereitstellung von Cyanidionen gleichzeitig die C-Cl Bindung aktiviert und so die Halogen-Substitution beschleunigt.

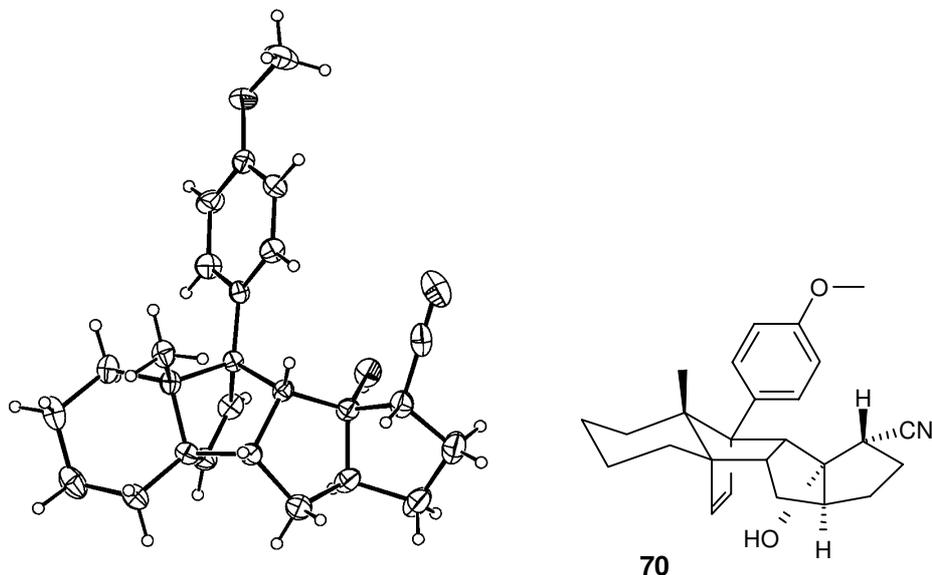
Die beiden epimeren Nitrile **69 α** und **69 β** standen nun für Cyclisierungsexperimente bereit. Zuerst wurde das β -Nitril bei -78°C in THF unter Zusatz von HMPA mit LDA in sein Enolat überführt und langsam erwärmt. Die Gefahr der Epimerisierung sollte bei der Verwendung von LDA nicht bestehen, da es sich um eine sterisch gehinderte Base handelt und bei tiefen Temperaturen gearbeitet wurde. Tatsächlich entstand unter diesen Bedingungen als einziges Cyclisierungsprodukt: Der tertiäre Alkohol **70** (Schema 50).

Schema 50



Der eindeutige Strukturbeweis gelang für das Nitril **70** mit Hilfe einer Röntgenstrukturaufnahme (Schema 51, Daten siehe Anhang).

Schema 51



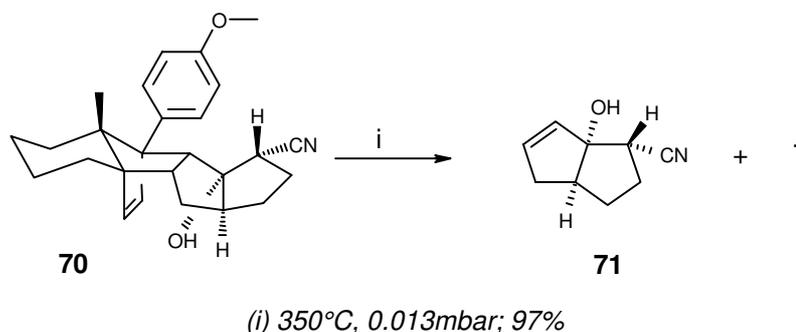
Die Chancen, das α -Nitril über sein Enolat in ein Cyclisierungsprodukt zu überführen, wurden als gering eingeschätzt, denn dazu müßte das Nucleophil aus dem Addukt-Innenraum heraus die Carbonylgruppe des Ketons angreifen.

Es war viel wahrscheinlicher, daß das Enolat intermolekular mit einem zweiten Molekül reagiert, statt einen sterisch ungünstigen intramolekularen Reaktionsweg einzuschlagen.

Bei Überführung des α -Nitrils **69 α** in sein Enolat durch LDA bei -78°C in THF unter Zusatz von HMPA konnte nach Erwärmen der Reaktionslösung auf etwa -40°C Produktbildung beobachtet werden. Im Gegensatz zum Cyclisierungsprodukt des β -Nitrils **69 β** zeigte in diesem Fall das Reaktionsprodukt auf dem Dünnschichtchromatogramm ein sehr viel polareres Laufverhalten als das Edukt. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Produkts waren alle charakteristischen Cycloadduktssignale verdoppelt vorhanden. Dieses Indiz deutete auf ein Dimerisierungsprodukt durch intermolekulare Reaktion hin. Da die Bedeutung dieser Struktur gering war, wurde von einer vollständigen Charakterisierung abgesehen.

Nach erfolgreicher Synthese eines eindeutig konfigurierten Bicyclus am Dien war zu klären, wie sich das Cycloaddukt **70** in der Retro-Diels-Alder-Reaktion verhält. Denkbar war, daß unter den drastischen Bedingungen einer Pyrolyse Nebenprodukte durch Eliminierung des tertiären Alkohols auftreten, zumal in direkter Nachbarschaft des Alkohols ein acides Proton steht. Der Alkohol **70** stellte insoweit eine Besonderheit da, als daß bisher im Arbeitskreis Winterfeldt ausschließlich akzeptorsubstituierte Olefine in die Pyrolyse-Reaktion eingesetzt wurden. Um so bemerkenswerter war das Ergebnis, daß das Cycloaddukt **70** in der Pyrolyse eine nahezu perfekte Spaltbarkeit zeigte (Schema 52). Das Olefin **71** wurde in einer Ausbeute von 97% erhalten.

Schema 52



Das Reaktionsprodukt **71** aus der Retro-Diels-Alder-Reaktion bietet aufgrund seiner hohen Funktionalisierung vielfältige Synthesemöglichkeiten. Da das Hauptaugenmerk dieser Arbeit auf der Synthese von Indolizidinstrukturen ruhte, wurde von der Nutzung des Alkohols **71** als Grundlage weiterer Synthesen abgesehen.

4.6 Fazit der Untersuchungen

Als Ergebnis der Untersuchungen bleibt festzuhalten, daß die von *Milligan et al.* vorgestellten Methode zur Synthese bicyclischer Lactame nicht auf das Dien-System übertragen werden kann. Die allgemeine Instabilität von Cyclopentenonaddukten gegenüber starken Protonen- bzw. Lewis-Säuren verhindert deren Nutzung für eine intramolekulare *Schmidt-Reaktion* des Azidoketon-Cycloaddukts **66**. Es wurde aber gezeigt, daß ausgehend vom Nitril **69** ein geeigneter Zugang zu enantiomerenreinen, bicyclischen Alkoholen besteht. In diesem Zusammenhang konnte erstmals das Retro-Diels-Alder-Verhalten eines Cycloadduktes, das zu einer Verbindung mit elektronenreicher Doppelbindung führt, untersucht werden. Es stellte sich heraus, daß das Cycloaddukt **70** sehr gut über eine Pyrolyse in p-Methoxydien **1** und den chiralen tertiären Allylalkohol **71** gespalten werden kann.

5 γ -Lycoran-Synthese

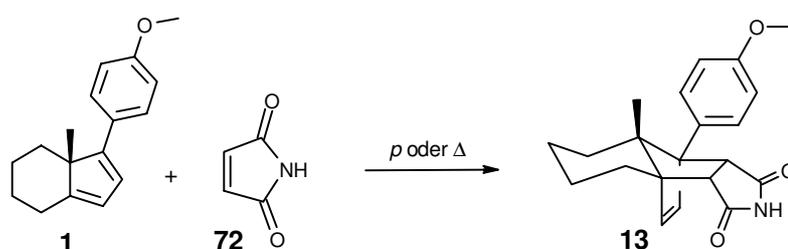
Die anfangs gestellte Aufgabe, ausgehend vom p-Methoxydien **1** als chiralem Hilfsreagenz einen Zugang zu enantiomerenreinen Indolizidinalkaloiden auszuarbeiten, wurde synthetisch auf unterschiedlichen Wegen verfolgt.

Zunächst wurde versucht, durch Cycloaddition des bisher unerprobten Dienophils **48** an das p-Methoxydien **1** eine Grundlage für die Synthese des Indolizidinalkaloids Tamynin **25** zu schaffen (Kapitel 3). Anschließend war das Ziel, eine Strategie für die Transformation von cyclischen Ketonen zu Lactamen am Cycloaddukt auszuarbeiten, um auf diese Weise Alkaloidsynthesen zu ermöglichen (Kapitel 4). Beide Ansätze konnten wegen der geschilderten Probleme nicht bis zu einer Alkaloidsynthese fortgesetzt werden.

Bei beiden Strategien stand auf dem Weg zu neuen Alkaloidsynthesen am p-Methoxydien **1** der Cycloadditionsschritt im Vordergrund der Untersuchungen. In der folgenden Planung einer Alkaloidsynthese sollte der Schwerpunkt nicht mehr auf die Diels-Alder-Reaktion gelegt werden. Von der Synthese des Cycloaddukts, das die Grundlage für eine Indolizidinalkaloid-Synthese bilden sollte, wurde verlangt, daß sie problemlos und in hoher Ausbeute durchführbar ist.

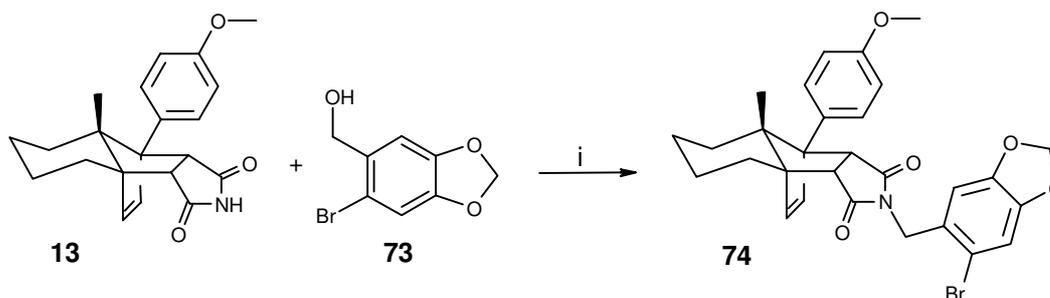
Ein Dienophil, das diesen Anforderungen entspricht, ist das Maleinimid **72**, mit dem im Arbeitskreis Winterfeldt bereits Alkaloidchemie betrieben worden war.³⁹ Die doppelt akzeptorsubstituierte Doppelbindung im Maleinimid reagiert sowohl unter thermischen als auch unter Hochdruckbedingungen quantitativ mit dem p-Methoxydien **1** unter Bildung des Maleinimid-Cycloaddukts **13** (Schema 53).¹⁸

Schema 53



Die Derivatisierung des Stickstoffs im Maleinimid-Cycloaddukt **13** war in der Vergangenheit bereits Gegenstand einer Studie im Arbeitskreis Winterfeldt.⁴⁰ Unter Anwendung der Mitsunobu-Alkylierung⁴¹ ist es möglich, den Imid-Stickstoff in **13** mit einer Vielzahl von Substituenten zu versehen. Ein Beispiel ist die Addition des o-Brompiperonylalkohols **73**⁴² (Schema 54).

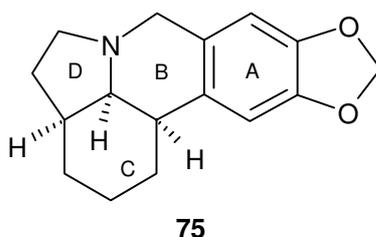
Schema 54



(i) DEAD, Ph_3P , THF, 0°C; 84%

Wie im folgenden gezeigt werden soll, stellt das N-Piperonyl-Imidaddukt **74** eine günstige Ausgangsverbindung für eine Totalsynthese des Indolizidin-alkaloids γ -Lycoran dar. Die Synthese zielte auf das unnatürliche Enantiomer des Alkaloids, das ent- γ -Lycoran **75** (Schema 55).

Schema 55



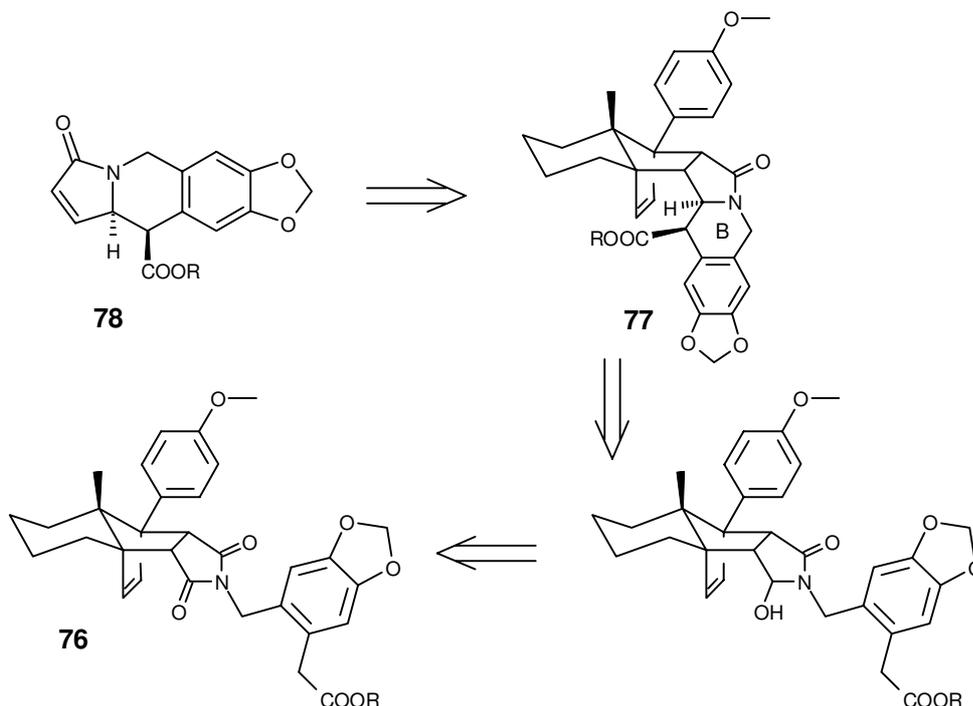
Das γ -Lycoran gehört zu den Amaryllidacea Alkaloiden, von denen zur Zeit etwa 100 unterschiedliche Verbindungen bekannt sind.⁴³ Die Gruppe dieser Alkaloide ist strukturell sehr vielfältig. Deshalb ist sie nach charakteristischen Strukturmerkmalen nochmals untergliedert. Der Pentacyclus γ -Lycoran gehört nach dieser Einteilung zu den Lycorinen. Pharmakologisch sind die Lycorine interessant, weil sie verschiedene biologische Aktivitäten aufweisen. Die meisten Lycorine besitzen eine trans-BC-Ring-Verknüpfung. Im γ -Lycoran sind die

drei Stereozentren alle cis zueinander orientiert, d.h. man findet eine cis-BC-Ring-Verknüpfung.

5.1 Stand der Forschung

Im Arbeitskreis Winterfeldt wurde in der Vergangenheit bereits eine erste Untersuchung zur Synthese von Vorstufen des γ -Lycorans durchgeführt, die allerdings bereits in einer sehr frühen Phase scheiterte.⁴⁰ Als Ausgangsverbindung hatte *M. Dockner* seinerzeit das N-Piperonyl-Imidaddukt **76** vorgesehen (Schema 56). Nach regioselektiver L-Selektrid-Reduktion des Imids **76** und darauffolgender stereoselektiver Cyclisierung zum Aufbau des B-Rings über ein N-Acyl-Iminiumsalz sollte die Pyrolyse von **77** den Lycoranvorläufer **78** bereitstellen.

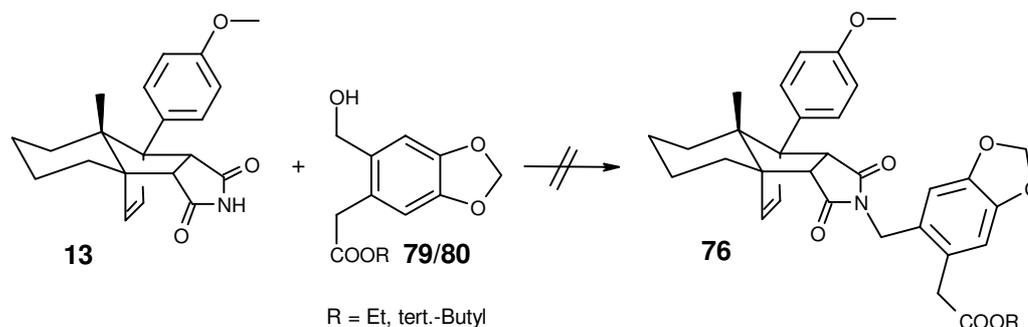
Schema 56



Für die Synthese des N-Piperonyl-Imidaddukts **76** durch eine Mitsunobu-Reaktion mußte ein entsprechend substituierter Piperonylalkohol bereitgestellt werden. Die Etablierung von Essigsäureestersubstituenten in ortho-Position ausgehend vom o-Brompiperonylalkohol gelang *M. Dockner* über Metall-Halogen-

austausch mit tert.-Butyllithium und anschließender Reaktion des Bisanions mit entsprechenden Elektrophilen.⁴⁰ Es stellt sich dann aber heraus, daß es nicht möglich war, die beiden Piperonylalkohole **79** und **80** über eine Mitsunobu-Alkylierung an das Maleinimidaddukt **13** zu koppeln (Schema 57).

Schema 57

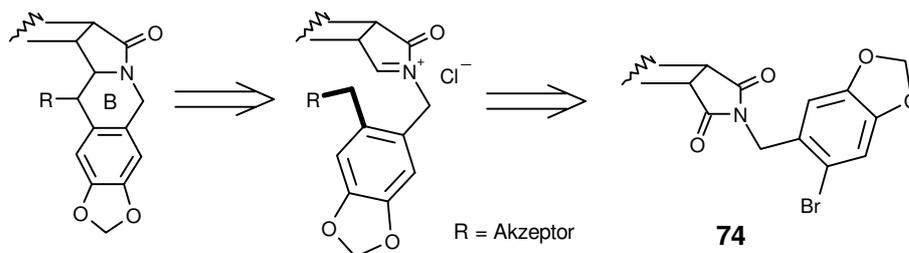


Das Cycloaddukt **13** eröffnet jedoch eine Vielfalt weiterer Möglichkeiten zur Synthese des γ -Lycorans, von denen einige im folgenden vorgestellt werden.

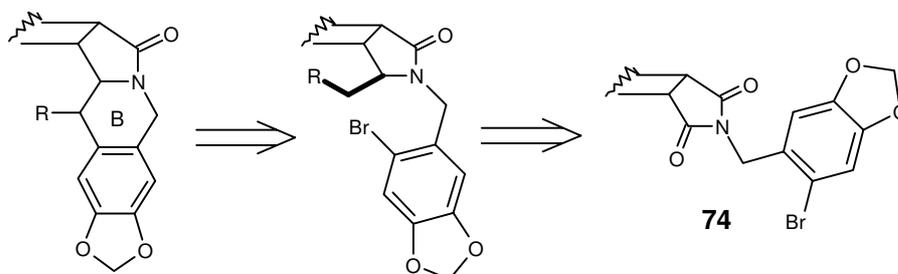
5.2 Neue Überlegungen zur γ -Lycoran-Totalsynthese

Im Rahmen einer γ -Lycoran-Synthese ausgehend vom N-Piperonyl-Imidaddukt **74** kann die Synthese des B-Rings von zwei verschiedenen Seiten vorbereitet werden.

1. Ist es das Ziel, eine Ringschlußreaktion über ein N-Acyl-Imminumsalz nach regioselektiver Reduktion des Imids anzuwenden, so sollten die Carbonylgruppen des Imids **74** zunächst unangetastet bleiben, während der Bromsubstituent des Piperonylrestes gegen eine Gruppe ausgetauscht werden müßte, die ein CH-acides Kohlenstoffatom für den späteren Ringschluß bereitstellt.



2. Ist es das Ziel, eine Ringschlußreaktion anzuwenden, die den Bromsubstituenten am Piperonylrest als Reaktionspartner einbezieht, dann sollte das Substitutionsmuster am Piperonylrest unangetastet bleiben, während eine Carbonylgruppe am Imid **74** derart modifiziert werden müßte, daß am Ende ein Ringschluß mit dem bromierten Aromaten möglich ist.



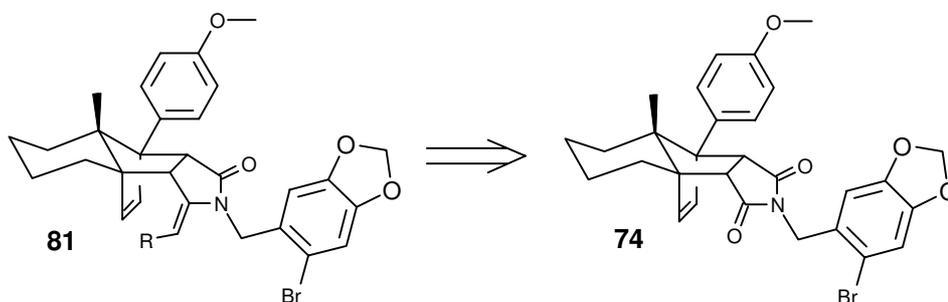
Mit der Synthese einer cyclisierungsfähigen Struktur ausgehend vom N-Piperonyl-Imidaddukt **74** muß auf beiden Routen die Einführung eines Kohlenstoffatoms einhergehen, um den B-Ring des Lycoran-Systems als einen Sechsering schließen zu können.

Die unternommenen Anstrengungen von *M. Dockner*, den Piperonylrest bereits vor seiner Addition an das Maleinimidaddukt **13** mit einem erforderlichen CH-aciden Substituenten für die geplante Ringschlußreaktion über ein N-Acyl-Imminium-Salz auszurüsten, entsprach einem Vorgehen nach der erstgenannten Methode (Schema 56). Die als zweites genannte Vorgehensweise war bisher noch kein Gegenstand der Untersuchungen.

5.3 Aufbau des B-Rings durch Radikalcyclisierung

Die Knüpfung neuer CC-Bindungen durch Addition eines Radikals an ein Alken stellt eine weitverbreitete Methode dar.⁴⁴ Der Halogen-Substituent am Piperonylrest in **74** bot die Möglichkeit der homolytischen Bindungsspaltung und war deshalb für radikalische Ringschlußreaktionen von Interesse, wenn es gelänge, durch Transformationen an der Imidstruktur von **74** einen entsprechenden Reaktionspartner, z.B. eine Doppelbindung bereitzustellen. Es war denkbar, eine der beiden Carbonylgruppen des Imids **74** in eine Doppelbindung zu überführen (Schema 58).

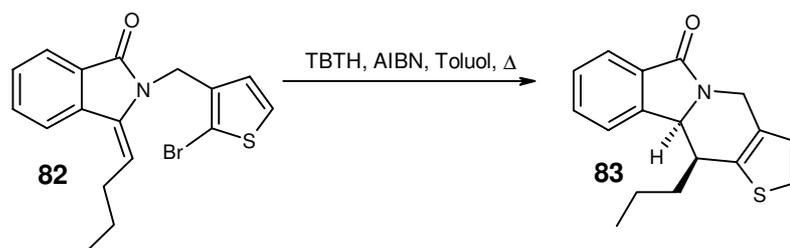
Schema 58



Die daraus resultierende Verbindung **81** enthielte eine Doppelbindung sowie einen bromierten Piperonylrest in geeignetem Abstand für eine intramolekulare Radikalcyclisierung. Die homolytische Spaltung der Brom-Kohlenstoffbindung am Piperonylrest durch ein Stannylradikal sollte ein Arylradikal generieren, von dem erwartet werden konnte, daß es mit der exocyclischen Doppelbindung des Enamids in einer 6-endo-trig Reaktion unter Bildung des B-Rings reagiert.

Im Rahmen ihrer Untersuchungen zur Synthese von Polyheterocylen, die eine Indolizidineinheit tragen, zeigten *P. Pigenon* und *B. Decroix*, daß ausgehend von dem Enamid **82** erfolgreich der Polycyclus **83** über eine intramolekulare Arylradikal-Cyclisierungen zu synthetisieren ist (Schema 59).⁴⁵

Schema 59

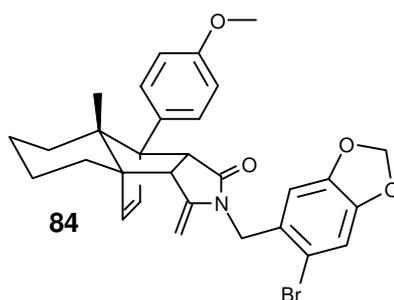


Die gleichen, für eine Radikalcyclisierung des Enamids **82** wesentlichen Strukturmerkmale, sind auch in Verbindungen der Struktur **81** vorhanden. Es erschien deshalb sehr aussichtsreich, die B-Ring-Synthese des γ -Lycoran-Systems über eine Radikalcyclisierung durchzuführen.

5.3.1 Untersuchung der Radikalcyclisierung

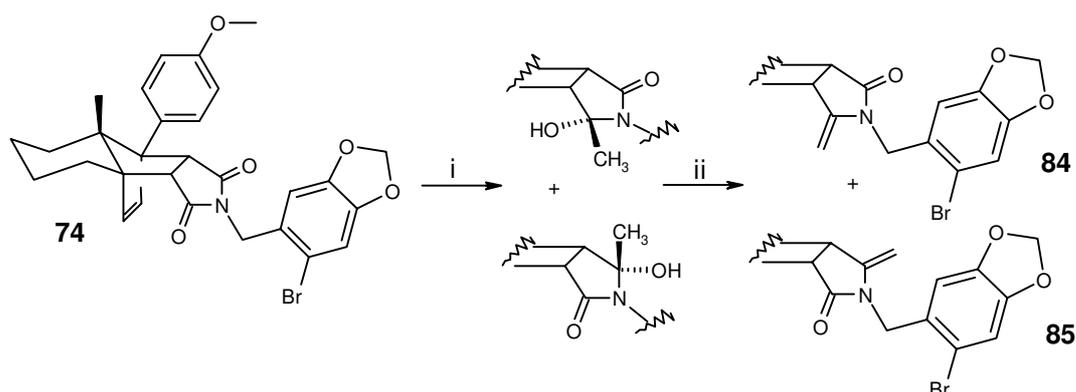
Zur Klärung der Frage, ob ein radikalischer Ringschluß zur gezielten Synthese des B-Rings auf eine Enamidstruktur wie **81** anzuwenden ist, sollte zunächst von der einfachsten Olefinvariante ausgegangen werden, einer exocyclischen, terminal unsubstituierten Doppelbindung (Schema 60). Es mußte daher ein Weg zur Synthese des Enamids **84** gefunden werden.

Schema 60



Die Darstellung der beiden isomeren Enamide **84** und **85** gelang durch Umsetzung des N-Piperonyl-Imidaddukts **74** mit Methylmagnesiumbromid zu den entsprechenden Hydroxylactamen, die nach saurer Aufarbeitung die beiden Olefine **84** und **85** als Eliminierungsprodukte lieferten (Schema 61).

Schema 61

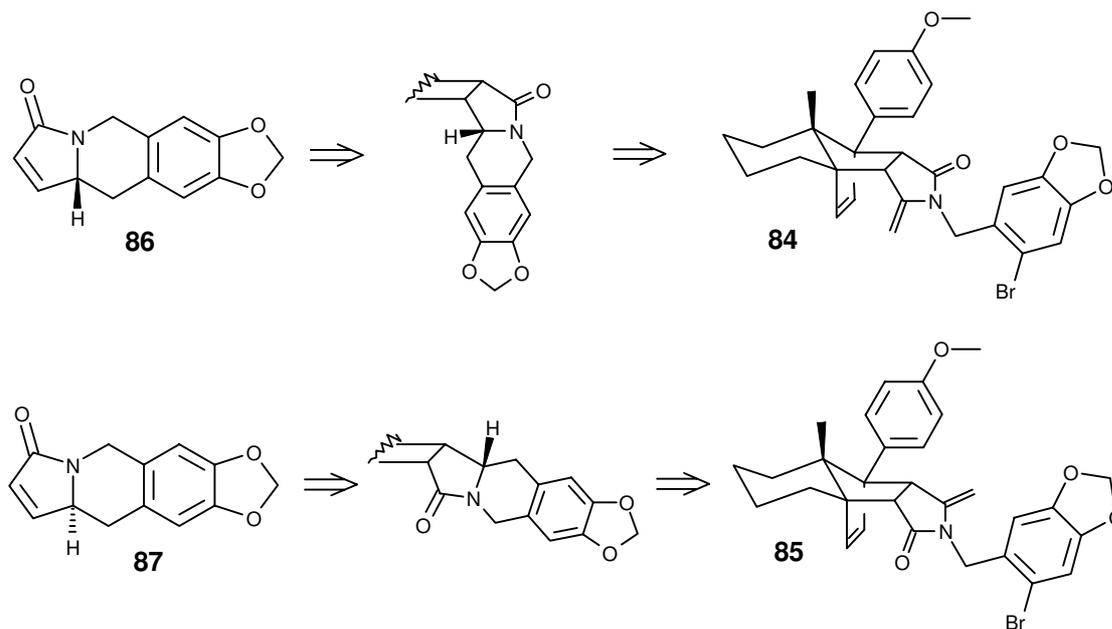


(i) MeMgBr, THF, -78°C bis 10°C; (ii) CSA, CH₂Cl₂, RT; **84** 28%, **85** 19%

In dieser Reaktion erfolgte der nucleophile Angriff des Methylmagnesiumbromids auf die Carbonylgruppen des Imids ohne Selektivität. Die beiden Produkte **84** und **85** entstanden in einem Regioisomerenverhältnis von 1:1 (¹H-NMR). Ihre Trennung war auf chromatographischen Weg nicht möglich, gelang jedoch durch Umkristallisieren aus Petrolether.

Die isomeren Olefine **84** und **85** eröffneten die Möglichkeit, die beide Antipoden **86** und **87** eines α,β -ungesättigten Lactams zu synthetisieren (Schema 62). Voraussetzung dafür war, daß die Enamide **84** und **85** mit der gleichen Seitenselektivität cyclisieren.

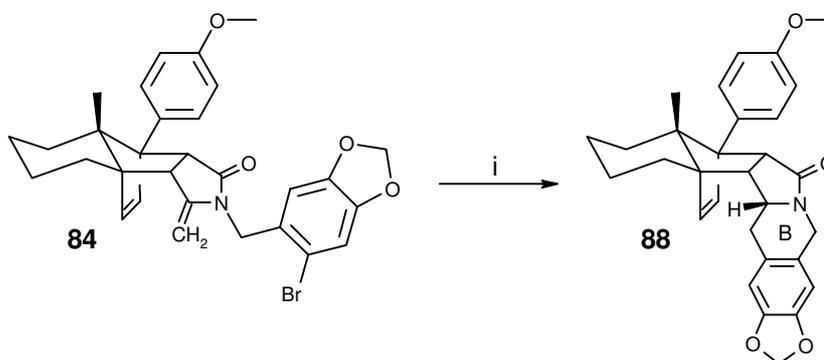
Schema 62



Es wurde erwartet, daß die Terminierung der Radikalreaktion, d.h. die Absättigung des nach dem Ringschluß entstehenden α -Aminoradikals, in beiden Fällen von der sterisch leichter zugänglichen β -Seite der Moleküle erfolgt.

Im nächsten Schritt mußte also geklärt werden, ob die Enamide **84** und **85** radikalisch cyclisiert werden können und ob dies seitenselektiv geschieht. Dazu wurde zunächst das Enamid **84**, das die Doppelbindung auf der dem p-Methoxyphenylrest abgewandten Seite trägt, in Benzol gelöst, mit Tri-n-butylzinnhydrid (TBTH) sowie 2,2'-Azobisisobuttersäuredinitril (AIBN) versetzt und zum Sieden erhitzt. Dünnschichtchromatographisch war die Bildung eines einzigen Produktes zu beobachten (Schema 63). Nach Isolierung des Produkts und seiner spektroskopischen Charakterisierung konnte eindeutig festgestellt werden, daß die Reaktion alle Erwartungen erfüllte. Die Radikalcyclisierung zum Aufbau des B-Rings gelang seitenselektiv und mit der hervorragenden Ausbeute von 93%.

Schema 63



(i) AIBN, TBTH, Benzol, Δ ; 93%

Aus der Beobachtung, daß keine reduktive Dehalogenierung des Edukts erfolgt war, konnte geschlossen werden, daß der intramolekulare radikalische Cyclisierungsschritt sehr viel schneller als die Wasserstoffabstraktion des Arylradikals am Stannan stattgefunden hatte. Die Konfiguration des im Cyclisierungsschritt aufgebauten Chiralitätszentrums wurde durch NOE-Experimente überprüft (siehe Exp. Teil). Das Ergebnis bestätigte die zuvor getroffene Annahme, daß die Absättigung des nach dem Cyclisierungsschritt verbleibenden α -Aminoradikals durch TBTH stereoselektiv von der β -Seite des Moleküls er-

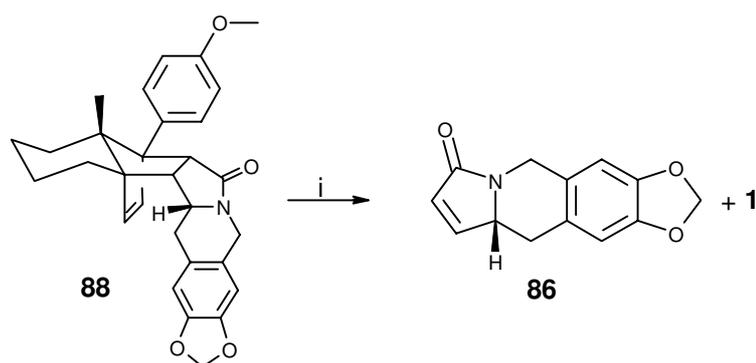
folgt. Bemerkenswert ist, daß in der Cyclisierungsreaktion der Piperonylrest in die sterisch ungünstige Richtung des Addukt-Innenraums verschoben wird. Dies ist wahrscheinlich nur deshalb ohne Probleme möglich, weil die benzyllische Methylengruppe neben dem Stereozentrum keine weiteren Substituenten trägt.

Der Versuch, das isomere Enamid **85**, das die Doppelbindung auf der Seite des p-Methoxyphenylrest trägt, radikalisch zu cyclisieren, wurde unter identischen Bedingungen durchgeführt, lieferte jedoch kein Cyclisierungsprodukt. Dünnschichtchromatographisch konnte nur Zersetzung des Edukts beobachtet werden. Es ist anzunehmen, daß das intermediär gebildete α -Aminoradikal in der Nähe des p-Methoxyphenylrests zu Wechselwirkungen mit dessen π -System neigt und daß es in Folge dessen zu unkontrollierten Reaktionen kam. Auf diese Weise blieb der Weg zum Antipoden von **86** leider versperrt.

Die stereoselektive Radikalcyklisierung des Enamids **84** zu dem Lactam **88** war als Erfolg zu werten, dem allerdings noch die Prüfung der Retro-Diels-Alder-Reaktion bevorstand. Nicht abzuschätzen war z.B. die Tendenz der thermisch freizulegenden Doppelbindung im α,β -ungesättigten Lactam **86**, durch Wasserstoffverschiebung in Konjugation zum aromatischen Piperonylrest zu wandern und damit das im Cyclisierungsschritt aufgebaute Stereozentrum zu zerstören.

Die Pyrolyse des Lactam-Cycloaddukts **88** wurde im Vakuum bei 320°C durchgeführt und führte in 62% Ausbeute zu dem interessanten chiralen Alkaloidbaustein **86** (Schema 64). Die Bildung von Nebenprodukten, z.B. durch Wanderung der Doppelbindung, wurde nicht beobachtet.

Schema 64



Auf diese Weise konnte gezeigt werden, daß ausgehend vom N-Piperonyl-Imidaddukt **74** nach Überführung in das Enamid **84** eine stereoselektive Radikalcyclisierung unter Erhalt des Lactam-Cycloaddukts **88** möglich ist. Das isomere Enamid **85** ließ sich aufgrund von Wechselwirkungen intermediär auftretender Radikale mit dem p-Methoxyphenylrest nicht cyclisieren. Der Weg zum Antipoden von **86** blieb deshalb auf dieser Syntheseroute verschlossen. Die abschließende Pyrolyse des Lactam-Cycloaddukts **88** lieferte das chirale α,β -ungesättigte Lactam **86** in guter Ausbeute.

Auf dem Weg zur Totalsynthese des γ -Lycorans waren damit zwei wichtige Punkte geklärt. Zum einen lag mit der erfolgreichen Radikalcyclisierung eine Methode vor, vier Ringe des Pentacyclus γ -Lycoran inklusive eines Stereozentrums gezielt aufzubauen. Zum anderen hatte sich gezeigt, daß das Lactam-cycloaddukt **88** als erster Stellvertreter eines neuen Addukttyps erfolgreich einer Retro-Diels-Alder-Reaktion durch Pyrolyse zu unterziehen war.

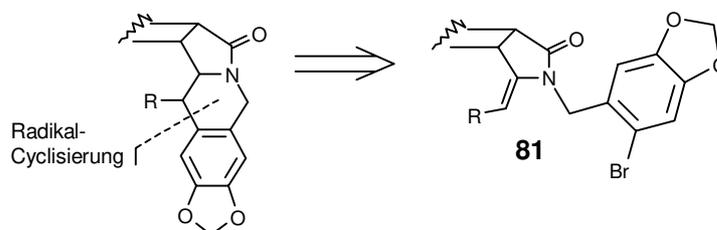
Eine Weiterführung der γ -Lycoran-Synthese ausgehend von **88** hätte zur Folge, für den Aufbau des C-Rings in einer folgenden Reaktion zwischen den beiden benzylicchen Positionen des B-Rings unterscheiden zu müssen. Die Nutzung von **88** für die Synthese des C-Rings war mit der Problematik verbunden, ein benzylicches Zentrum des Moleküls gezielt stereoselektiv zu funktionalisieren. Eine Lösung dieses Problems wurde nicht angestrebt, weil die Radikalcyclisierung eines terminal substituierten Enamids einen sehr viel einfacheren Weg

darstellte, den B-Ring aufzubauen und gleichzeitig die Grundlage für eine erfolgreiche C-Ring-Synthese zu schaffen.

5.4 Synthese des γ -Lycoran-Vorläufers am Cycloaddukt

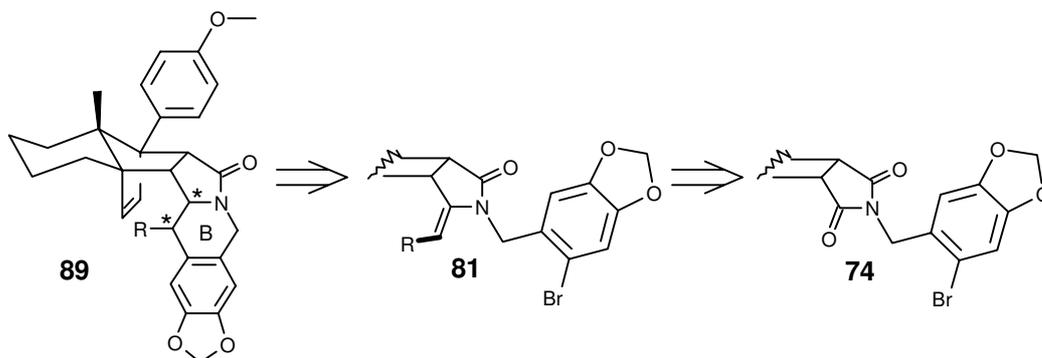
Retrosynthetisch betrachtet setzt die Radikalcyclisierung genau neben dem benzylichen Kohlenstoffatom einen Schnitt, das für die Fortführung der Synthese funktionalisiert werden mußte (Schema 65). Die Einführung des benzylichen Substituenten *R* im B-Ring sollte deshalb über ein terminal substituiertes Enamid **81** möglich sein.

Schema 65



Daraus folgte für die Enamid-Synthese, daß für die Einführung des Restes *R* ein metallorganisches Reagenz verwendet werden mußte, das den gewünschten Rest *R* mitführt (Schema 66).

Schema 66



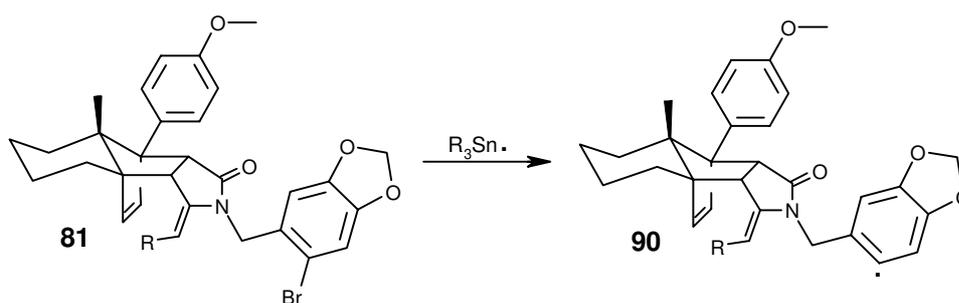
Die Radikalcyclisierung an einem terminal substituierten Enamid beinhaltet, wie die Verbindung **89** in Schema 66 deutlich zeigt, den Aufbau zweier Stereozentren. Sowohl die Konfiguration des Brückenkopfatoms, das im Lycoran die

Ringe B, C und D verknüpft, als auch die räumliche Ausrichtung des Restes *R* am B-Ring werden in diesem Syntheseschritt festgelegt. Im Rahmen der Total-synthese mußte beachtet werden, daß im Zielmolekül γ -Lycoran die Ringe B, C und D alle cis verknüpft vorliegen (Schema 55). Der stereochemische Verlauf der Radikalcyclisierung bestimmt den weiteren Verlauf der Synthese entscheidend und soll deshalb an dieser Stelle genauer betrachtet werden.

5.4.1 Stereochemische Überlegungen

Grundlage der Überlegungen bildete das Enamid **81**, das eine einheitlich konfigurierte Doppelbindung tragen sollte (Schema 67). Nach Behandlung von **81** mit Stannylradikalen war davon auszugehen, daß auf der Piperonylseite des Moleküls **90** ein Arylradikal gebildet wird.

Schema 67

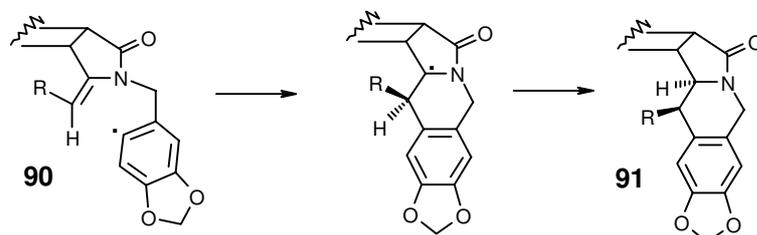


Aufgrund der konkav/konvexen Geometrie des Cycloaddukts sollte der intramolekulare Angriff des Arylradikals auf die Doppelbindung des Enamids **90** mit hoher Präferenz von der β -Seite stattfinden. Ein von der α -Seite initiiertes Ringschluß würde einen Angriff des Radikals von der sterisch ungünstigen Seite aus dem Addukt-Innenraum erfordern.

Setzen wir voraus, daß das Enamid **81** eine E-konfigurierte Doppelbindung trägt und daß der Ringschluß selektiv über die β -Seite des Moleküls erfolgt, so sollte nach der Radikalcyclisierung ein B-Ring resultieren, in dem der Rest *R* β -ständig steht (Schema 68). Das verbleibende α -Aminoradikal würde durch den Rest *R* von der β -Seite abgeschirmt, so daß die Terminierung der Radikalreaktion durch TBTH von der α -Seite erfolgen sollte und das Cyclisierungspro-

dukt **91** resultiert. Damit wären die beiden Wasserstoffatome an den neu gebildeten Stereozentren, wie es das γ -Lycoran fordert, zueinander cis-ständig.

Schema 68



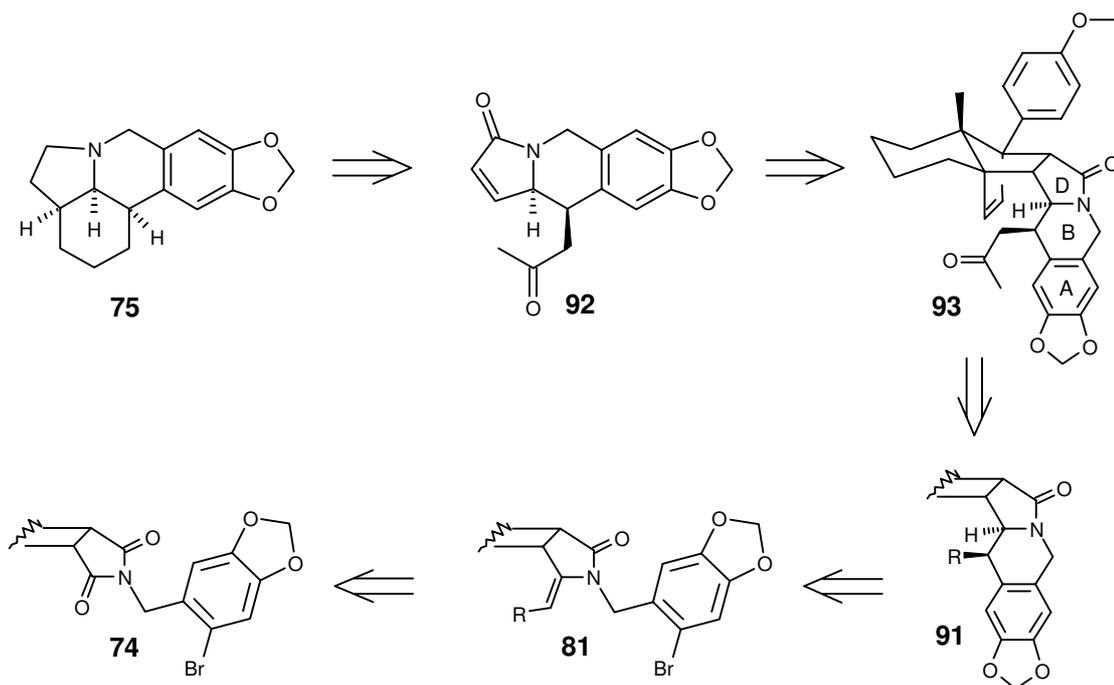
Zwei Punkte sind also für die richtige Einstellung der Stereozentren im Rahmen der γ -Lycoran-Synthese wichtig: Die einheitlich E-konfigurierte Doppelbindung im Enamid und der stereoselektive β -Angriff des Arylradikals auf die Doppelbindung.

Diese stereochemischen Überlegungen führten zu dem Schluß, daß terminal substituierte Enamide mit E-konfigurierter Doppelbindung vielversprechende Ausgangsverbindungen für den gezielten Aufbau der beiden Stereozentren des B-Rings darstellen. Deshalb wurde beschlossen, die γ -Lycoran-Synthese auf Grundlage einer Radikalcyclisierung terminal substituierter Enamide zu planen.

5.4.2 Syntheseplanung

Das Zielmolekül ent- γ -Lycoran **75** sollte aus dem Retro-Diels-Alder-Produkt **92** hervorgehen (Schema 69). Die Verbindung **92** besitzt einen Michael-Donor (Methylketon) und einen Michael-Akzeptor (α,β -ungesättigte Lactam), die für den Aufbau des C-Rings durch eine intramolekulare Michael-Addition genutzt werden sollten. Wichtig dabei ist, daß die beiden Wasserstoffatome im B-Ring an den Stereozentren cis-konfiguriert zueinander stehen, damit nach der Cyclisierung von **92** im Reaktionsprodukt alle drei Wasserstoffatome cis-ständig orientiert sein können. Aus der intramolekularen Michael-Addition von **92** resultiert ein Diketon, das durch Hydrierung der Carbonylgruppen in das Zielmolekül **75** überführt werden sollte.

Schema 69



Durch Pyrolyse sollte das Retro-Diels-Alder-Produkt **92** aus dem Methylketon-Cycloaddukt **93** hergestellt werden. Das Methylketon-Cycloaddukt stellt das Syntheseziel am Addukt dar. Die Ringe A, B und D des Lycoran-Systems liegen bereits vor, und die Synthese des C-Rings ist durch die Methylketon-Seitenkette am B-Ring sehr gut vorbereitet. Der Aufbau des Methylketon-Cycloaddukts **93** war ausgehend vom Cyclisierungsprodukt **91** geplant. In die Radikalcyclisierung sollte ein terminal substituiertes Enamid **81** mit E-konfigurierter Doppelbindung eingesetzt werden, damit am resultierenden B-Ring eine Anknüpfstelle (der Rest *R*) zum Aufbau einer Methylketonseitenkette besteht. Der zu erwartende stereochemische Verlauf der Reaktion wurde oben erläutert. Grundlage der Synthese bildete weiterhin das N-Piperonyl-Imidaddukt **74**, für das eine Methode gefunden werden mußte, um es in ein geeignetes terminal substituiertes Enamid **81** zu überführen.

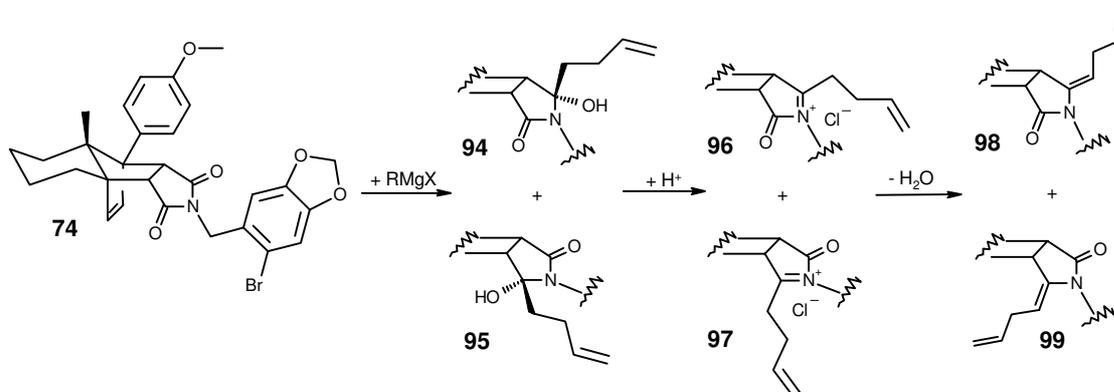
Im Idealfall sollte die Olefinsynthese am N-Piperonyl-Imidaddukt **74** zu einem Enamid führen, von dem aus eine Radikalcyclisierung unter gleichzeitigem Aufbau einer β -ständigen C_3 -Seitenkette am B-Ring durchzuführen ist. Als For-

derung an die Funktionalisierung der C₃-Seitenkette war zu berücksichtigen, daß sie auf kurzem Weg in ein Methylketon zu transformieren sein mußte.

5.4.3 Synthese allylsubstituierter Enamide

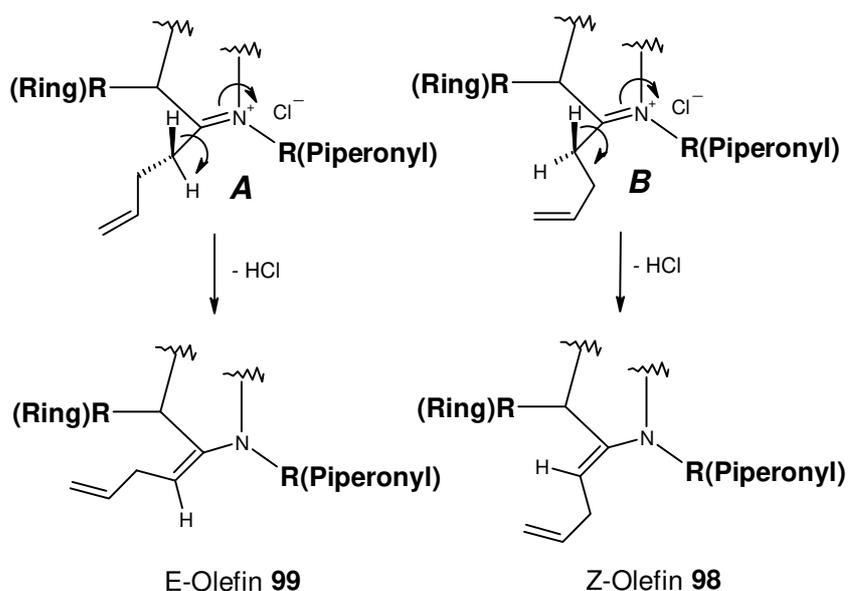
Für die Umsetzung des vorgestellten Syntheseentwurfs erschien die Addition eines Homoallyl-Grignardreagenzes an das N-Piperonyl-Imidaddukt **74** als eine ideale Methode, Enamide aufzubauen, die jeweils einen C₃-Rest an der Doppelbindung tragen (Schema 70).

Schema 70



Die aus der Grignard-Reaktion resultierenden Aminoalkohole **94** und **95** sollten durch Säurebehandlung in die beiden N-Acyl-Imminiumsalze **96** und **97** überführbar sein. Stereoelektronische Gründe sprechen dafür, daß im Eliminierungsschritt die Bildung E-konfigurierter Doppelbindungen bevorzugt sein sollte. In Schema 71 sind zwei Konformere des N-Acyl-Imminiumsalzes **97** abgebildet.

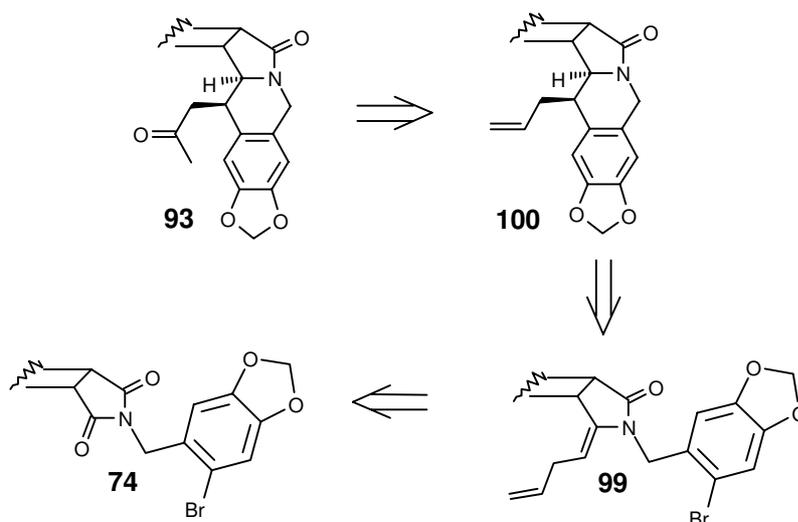
Schema 71



Erfolgt die Eliminierung aus dem Konformer **A**, so resultiert im Produkt eine E-konfigurierte Doppelbindung, während Konformer **B** zu einem Z-konfigurierten Olefin führt. Die Konformere unterscheiden sich in der räumlichen Ausrichtung der Alkylkette: In **A** ragt sie in Richtung Dien-Gerüst, in **B** in die Richtung des Piperonyl-Rests. Die Ausrichtung zum Dien-Gerüst sollte günstiger sein, weil dieser Rest sterisch zurückgebunden vorliegt und deshalb einen geringeren Raumbedarf einnimmt als der frei bewegliche, ortho-Brom-substituierte Piperonyl-Rest. Für das isomere N-Acyl-Imminiumion **96** gelten die gleichen Überlegungen.

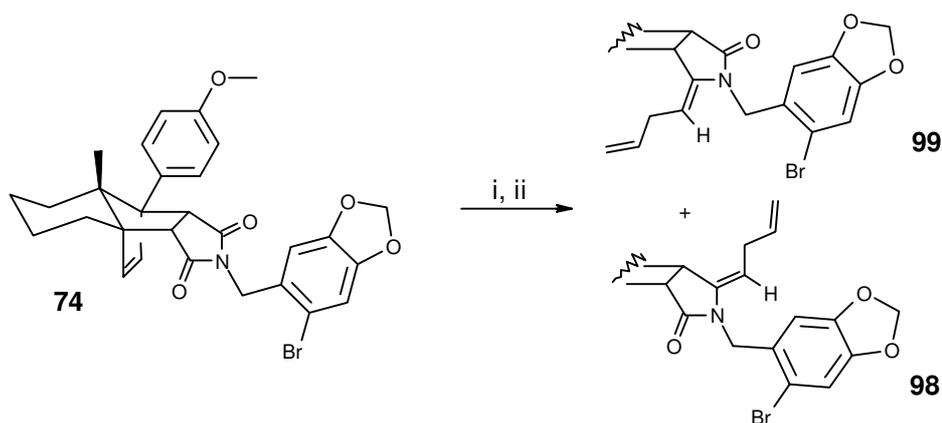
Unter der Voraussetzung, daß die Synthese von **100** stereoselektiv durch Radikalcyclisierung von Enamid **99** möglich ist, sollte das gewünschte Methylketon-Cycloaddukt **93** durch *Wacker-Oxidation*⁴⁶ der terminalen Doppelbindung in **100** zu erhalten sein (Schema 72).

Schema 72



Es wurde nicht damit gerechnet, die Addition des 3-Butenylmagnesiumbromids an das N-Piperonyl-Imidaddukt **74** regioselektiv durchführen zu können. In der Tat bildeten sich nach Versetzen des Imids **74** mit dem Homoallyl-Grignard-reagenz die beiden regioisomeren Alkohole **94** und **96**. Auf dieser Stufe wurden beide Alkohole chromatographisch getrennt und anschließend durch Säurebehandlung in die Olefine **98** und **99** überführt (Schema 73).

Schema 73



(i) 3-Butenylmagnesiumbromid, THF, 0°C;

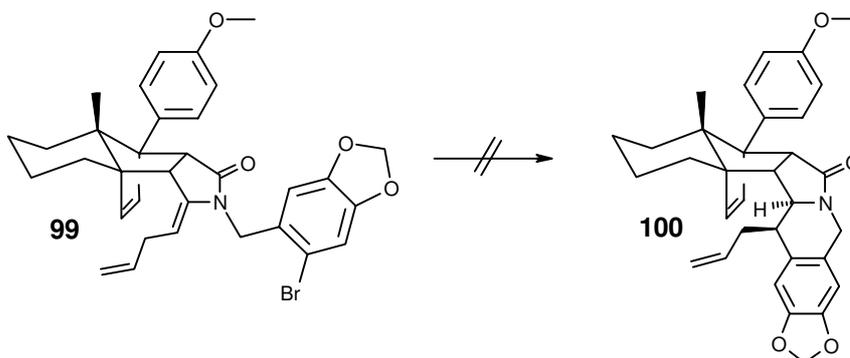
(ii) Nach chromatographischer Trennung der Alkohole: CSA, CH₂Cl₂; **99** 12%, **98** 20%

Die Regioisomerentrennung mußte auf der Alkoholstufe durchgeführt werden, weil die Olefine **98** und **99** weder chromatographisch noch durch Umkristallisation zu trennen waren.

Da zunächst geklärt werden mußte, ob der Synthese-Baustein **99** durch eine Radikalcyclisierung stereoselektiv in das Lactam **100** zu überführen ist, war die mäßige Ausbeute der Olefinsynthese an dieser Stelle unerheblich. Die Kernresonanzspektren zeigten deutlich, daß beide Enamide einheitlich E-konfigurierte Doppelbindungen tragen. Ebenfalls von Interesse war die Untersuchung der Frage, ob auch im Falle des terminal substituierten Enamids **98** die gleichen Probleme wie bei der Radikalcyclisierung des terminal unsubstituierten Enamids **85** auftreten.

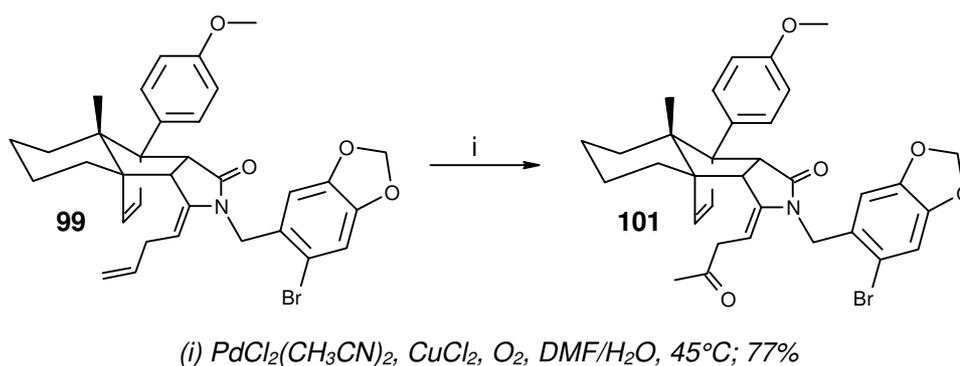
Für das Cyclisierungsexperiment wurden die Reaktionsbedingungen eingestellt, unter denen die Cyclisierung des Enamids **84** mit unsubstituierter Exomethylengruppe gelungen war. Im Fall des allylsubstituierten Enamids **99** mußte leider festgestellt werden, daß eine Radikalcyclisierung zum Aufbau des B-Rings ungeeignet war (Schema 74). Dünnschichtchromatographisch konnte lediglich die langsame Zersetzung des Edukts beobachtet werden.

Schema 74



Möglicherweise lag der Grund für die fehlgeschlagene Cyclisierung in unerwünschten Wechselwirkungen des Arylradikals mit der terminalen Doppelbindung der Seitenkette. Um dies in einem zweiten Cyclisierungsexperiment auszuschließen, wurde **99** einer *Wacker-Oxidation* unterworfen (Schema 75). Die Überführung der terminalen Doppelbindung von **99** in ein Methylketon gelang in guter Ausbeute.

Schema 75



Jedoch war die Synthese eines substituierten B-Rings durch Radikalcyklisierung des Enamids **101**, das terminal ein Methylketon trägt, ebenfalls nicht möglich. Auch in diesem Fall konnte nur langsame Zersetzung des Edukts beobachtet werden.

In Übereinstimmung mit dem Ergebnis der erfolglosen Bemühungen, das terminal unsubstituierte Enamid **85** in einer Radikalcyklisierung umzusetzen, gelang es auch im Fall des terminal allylsubstituierten Enamids **98** nicht, den B-Ring radikalisch zu schließen.

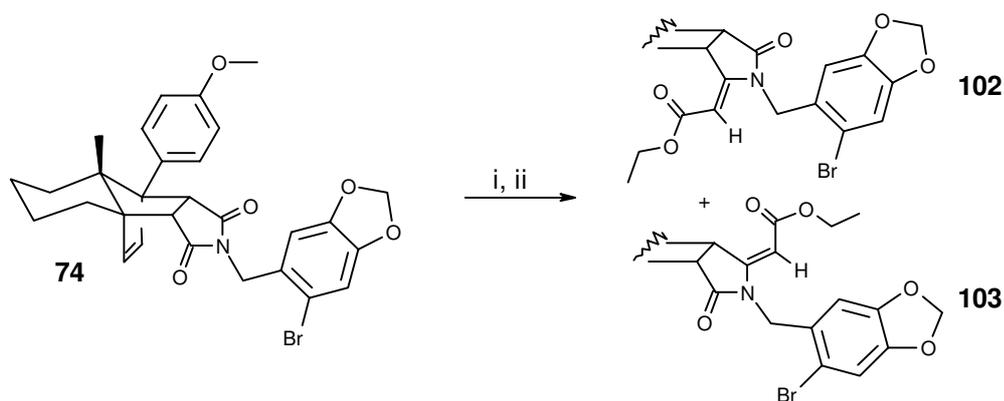
Mit Blick auf das Syntheseziel, am Cycloaddukt einen geeigneten γ -Lycoran-vorläufer aufzubauen, der nach Retro-Diels-Alder-Reaktion auf kurzem Weg zum Alkaloid führen sollte, waren das Allyl-Enamid **99** und das Methylketon-Enamid **101** sehr günstige Ausgangsverbindungen. Da es aber nicht möglich war, ausgehend von **99** und **101** den B-Ring aufzubauen, wurde von weiteren Versuchen mit diesen Verbindungen abgesehen.

Der Strategie, ein Enamid zu synthetisieren, in dem bereits alle Kohlenstoffatome mit geeigneter Funktionalisierung für den Aufbau des kompletten γ -Lycoran-Systems enthalten sind, wurde nicht weiter nachgegangen. An den Cyclisierungs-Vorläufer wurde nun als einzige Bedingung gestellt, daß er nach Radikalcyklisierung zu einem B-Ring führen sollte, der in benzylicher Position mit einem β -ständigen Substituenten versehen ist, von dem aus die Synthese des Methylketon-Cycloaddukts **93** weitergeführt werden konnte.

5.4.4 Synthese akzeptorsubstituierter Enamide

Als nächstes wurde das Cyclisierungsverhalten von akzeptorsubstituierten Enamiden untersucht. Dazu wurden die beiden isomeren Ethylester-substituierten Enamide **102** und **103** synthetisiert (Schema 76). Die Reaktion des N-Piperonyl-Imidaddukts **74** mit Lithiumethoxyacetylen lieferte nach saurer Aufarbeitung die beiden Enamide **102** und **103** in guten Ausbeuten.

Schema 76



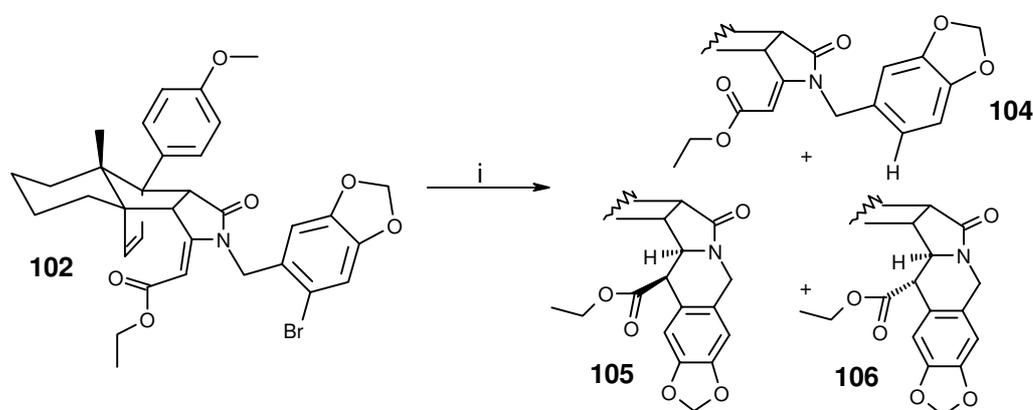
(i) Li-Ethoxyacetylen, THF, -30°C bis RT; (ii) 2n HCl; **102** 60%, **103** 27%

Interessanterweise war bei der Verwendung eines Lithiumorganyls eine leichte Regioselektivität beim Angriff auf die beiden Carbonylgruppen des Imids zu beobachten. Die beiden Regioisomere **102** und **103** entstanden im Verhältnis 2:1 zugunsten des erwünschten, dem vom p-Methoxyphenylrest abgewandten, ungesättigten Esters **102**. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der beiden akzeptorsubstituierten Enamide zeigten, daß ihre Enamid-Doppelbindungen einheitlich konfiguriert vorlagen. Ihre E-Konfiguration konnte in beiden Fällen durch NOE-Experimente (siehe Exp. Teil) bewiesen werden.

Zuerst wurde das akzeptorsubstituierte Enamid **103** mit der zum p-Methoxyphenylrest gewandten Estergruppe in die Radikalcyclisierung eingesetzt. In diesem Fall war das gleiche Reaktionsverhalten zu beobachten wie bei den Enamiden **85** und **98**, die ebenfalls die Doppelbindung zur Seite des p-Methoxyphenylrestes gerichtet tragen: Die Reaktion führte zu keinem Cyclisierungsprodukt.

Das isomere Enamid **102** jedoch konnte erfolgreich umgesetzt werden. Dazu wurde **102** in Benzol gelöst, mit TBTH sowie AIBN versetzt und bis zum Sieden erhitzt. Dünnschichtchromatographisch wurde die Bildung von drei Produkten beobachtet. Nach Isolierung und Charakterisierung der Reaktionsprodukte mußte leider festgestellt werden, daß das Edukt zu 57% reaktiv dehalogeniert worden war (Schema 77). Das gewünschte Cyclisierungsprodukt **105** mit β -ständiger Estergruppe am B-Ring war nur zu 25% entstanden. In 4% Ausbeute konnte der α -Ester **106** isoliert werden.

Schema 77

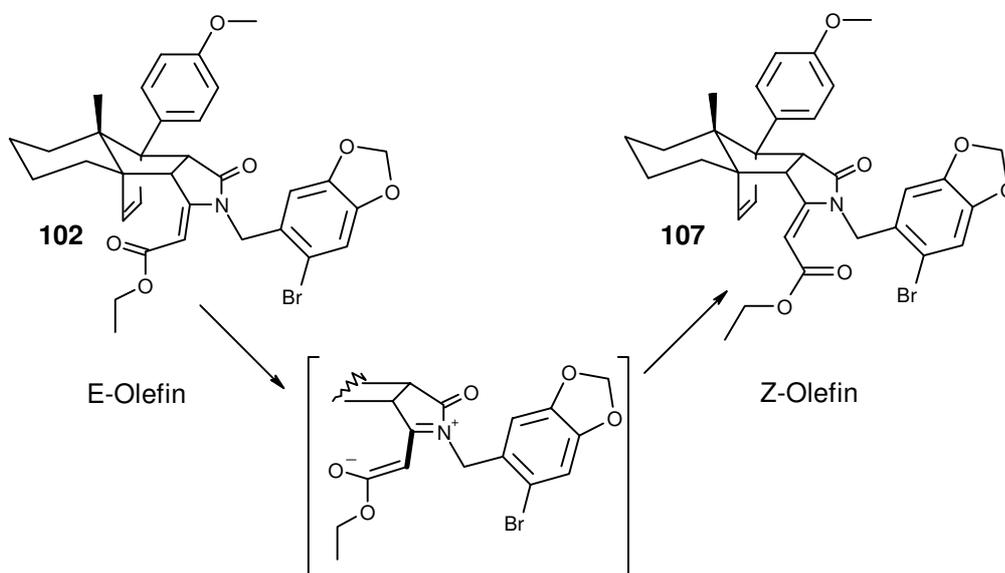


(i) AIBN, TBTH, Benzol, Δ ; **104** 57%, **105** 25%, **106** 4%

Die Konfigurationen der Stereozentren in **105** und **106** wurden durch NOE-Messungen eindeutig belegt (siehe Exp. Teil). Das Versuchsergebnis zeigt, daß die in Abschnitt 5.4.1 angestellten Überlegungen zur Stereokontrolle der Radikalcyclisierung zutreffen. Im Vergleich der beiden Cyclisierungsprodukte ist der β -Ester als Hauptprodukt entstanden. Die Bildung des Lactam-Cycloaddukts **106**, das am B-Ring einen α -ständigen Ethylestersubstituenten trägt, kann auf zweierlei Weise erklärt werden. Rein formal resultiert aus dem Enamid **102** der α -Ester **106**, wenn das am Piperonylrest gebildete Radikal die E-konfigurierte Doppelbindung des Enamids **102** aus dem Addukt-Innenraum angreift. Jedoch sprechen die dabei auftretenden sterischen Komplikationen gegen diesen Reaktionsweg. Viel plausibler ist dagegen die Erklärung, daß unter den drastischen Reaktionsbedingungen der Radikalcyclisierung die E-konfigurierte Doppelbindung zu einem kleinen Teil in seine Z-Konfiguration isomerisierte (Schema 78). Die radikalische Cyclisierung des Enamids **107** von

der β -Seite hätte die Bildung des Lactam-Cycloaddukts **106** mit α -ständiger Estergruppe am B-Ring zur Folge.

Schema 78

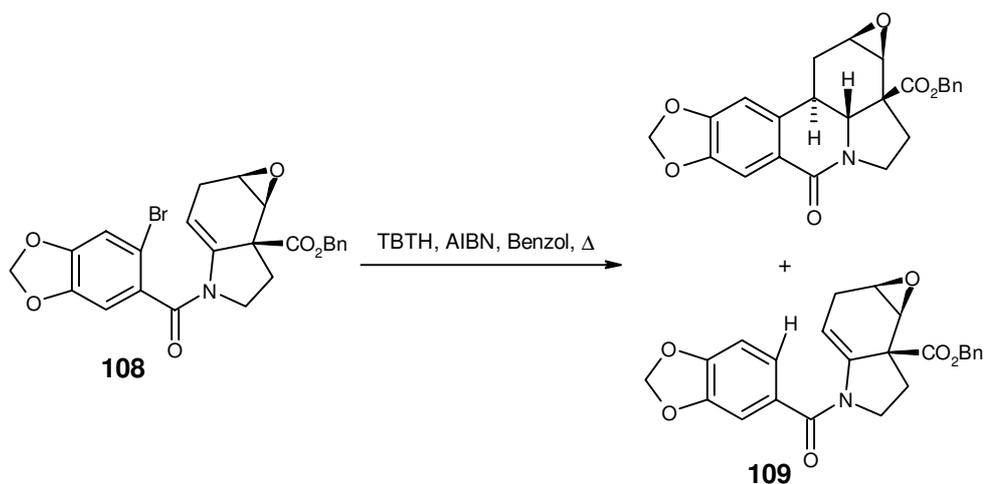


Auch im Fall des Enamids **107** mit einer Z-konfigurierten Doppelbindung wird die Radikalyclisierung von der α -Seite abgeschlossen. Daß die Terminierung nicht von der sterisch leichter zugänglichen β -Seite erfolgt, ist dann zu verstehen, wenn man bedenkt, daß dabei der Piperonylrest, der in diesem Fall in benzyllischer Position einen Substituenten mit hohem Raumanspruch trägt, sterisch ungünstig in Richtung Addukt-Innenraum verschoben würde.

Es wurden Versuche unternommen, die reduktive Dehalogenierung des Edukts in der Radikalcyclisierung zurückzudrängen, indem die Stationärkonzentration an TBTH klein gehalten wurde. Experimentell konnte jedoch auch im Fall einer sehr langsamen TBTH-Zugabe über mehrere Stunden keine Ausbeuteverbesserung des gewünschten Produkts **105** beobachtet werden.

Das Problem der reduktiven Dehalogenierung als Konkurrenzreaktion zu einer Radikalcyclisierung beobachtete A.G. Schultz an einem sehr ähnlichen System in seiner Synthese zum (+)-Lycorin (Schema 79).⁴⁷ Die Fertigstellung des gesamten Lycorin-Ringsystems gelang A.G. Schultz durch eine radikalischen Ringschlußreaktion von **108** in 53% Ausbeute und bemerkenswerter Seiten-selektivität. Das zweite Hauptprodukt **109** fiel in einer Ausbeute von 45% an und resultierte aus der reduktiven Dehalogenierung des Edukts.

Schema 79



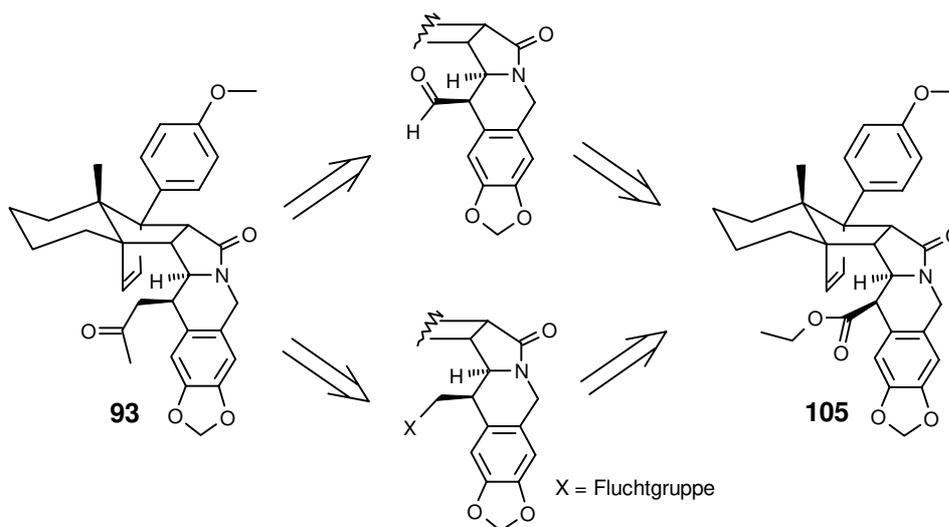
Auf dem Weg zur Totalsynthese des ent- γ -Lycorans **75** war die Synthese des β -Ester-Cycloaddukts **105** ein großer Fortschritt. Es war gelungen, beide Stereozentren des B-Rings in gewünschter Weise aufzubauen. Außerdem bot das Lactam-Cycloaddukt **105** durch den Ester-Substituenten am B-Ring gute Möglichkeiten, die Synthese des C-Rings voranzutreiben. Aus diesem Grund wurde von einer Optimierung der Radikalcyclisierung vorerst abgesehen.

5.4.5 Synthese der Methylketon-Seitenkette

Dem β -Ester-Cycloaddukt **105** fehlen zum Aufbau des γ -Lycoran-Systems formal zwei Kohlenstoffatome. Die fehlende C_2 -Einheit sollte über eine entsprechende Transformation des β -Esters eingeführt werden.

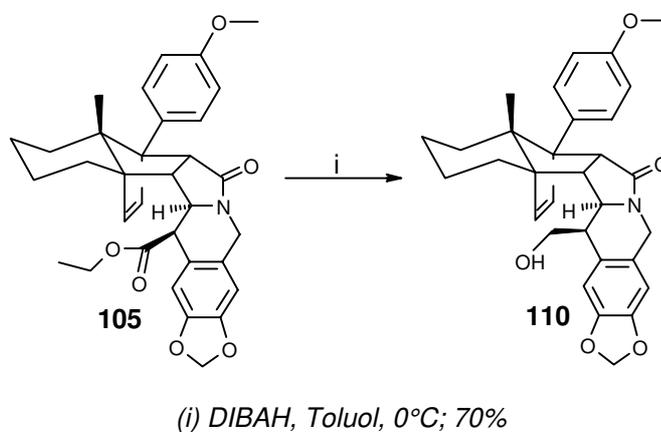
Zum einen war geplant, durch Überführung des β -Esters in einen Aldehyd die Voraussetzung zu schaffen, eine nucleophile C_2 -Einheit über eine Additions-Reaktion einzuführen (Schema 80). Zum anderen war denkbar, am Terminus der Seitenkette eine Fluchtgruppe zu etablieren, um eine nucleophile C_2 -Einheit über eine Substitutions-Reaktion einzuführen.

Schema 80



Beide Wege setzen voraus, daß der β -Ester **105** zunächst zum β -Alkohol reduziert wird (Schema 81). Die Reduktion des β -Esters **105** gelang in guter Ausbeute mit Di-Isobutyl-aluminiumhydrid (DIBAH).

Schema 81

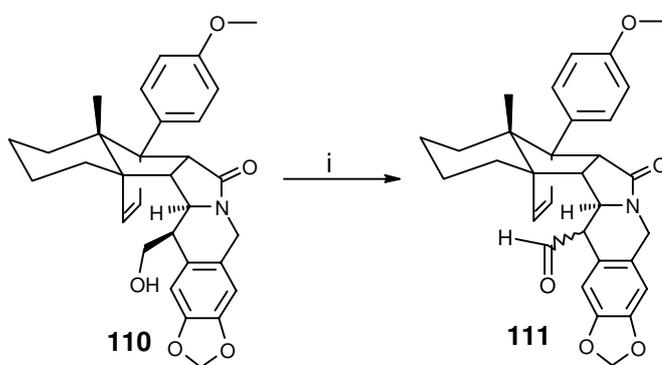


NOE-Experimente konnten eindeutig belegen, daß nach der DIBAH-Behandlung eine einheitlich β -ständige Seitenkette am B-Ring erhalten blieb (siehe Exp. Teil). Es nicht möglich, den entsprechenden α -Alkohol durch DIBAH-Reduktion des α -Esters **106** zu erhalten. Dadurch, daß die Estergruppe in **106** unterhalb der Ringebene liegt, wurde der alternative Angriff von DIBAH auf die Carbonylgruppe des Fünfringlactams bevorzugt. Dünnschichtchromatographisch konnte bei der Umsetzung des α -Esters **106** mit DIBAH die langsame Zersetzung des Edukts beobachtet werden. Das Interesse am α -Ester **106**

war von grundsätzlicher Natur, z.B. für die Synthese anderer Lycorin-Alkaloide. Der Versuch, den α -Ester durch saure oder basische Behandlung in den β -Ester zu isomerisieren schlug fehl. Für die geplante Totalsynthese des all-cis konfigurierten γ -Lycorans war der α -Ester **106** nicht von Nutzen, so daß keine weiteren Reduktionsversuche unternommen wurden.

Die Überführung des Alkohols **110** in den gewünschten Aldehyd **111** erfolgte nach der von *S. Ley* etablierten Methode mit katalytischen Mengen von Tetrapropyl-Ammoniumper Ruthenat (TPAP) und N-Methylmorpholin-N-Oxid (NMO) als Co-Oxidationsmittel (Schema 82).⁴⁸

Schema 82



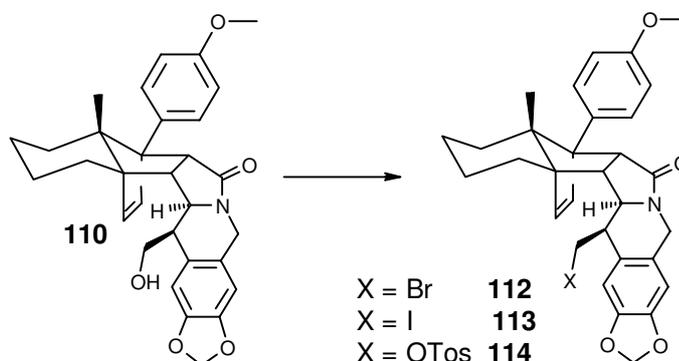
(i) TPAP, NMO, Molsieb, CH_2Cl_2 , 0°C ; 75%

Die Oxidation gelang in guter Ausbeute von 75%, aber leider stellte sich der resultierende Aldehyd **111** als konfigurationslabil heraus. Nach vollständigem Umsatz des Alkohols **110** konnte nur ein Epimerengemisch des Aldehyds **111** isoliert werden. Dieser Umstand machte den Aldehyd **111** für den weiteren Weg zur Synthese des γ -Lycorans wertlos.

Die zweite Route, ausgehend vom β -Ester **105** das Methylketon-Cycloaddukt **93** zu synthetisieren, sah vor, am Terminus der Seitenkette eine Fluchtgruppe zu etablieren und diese durch eine nucleophile C_2 -Einheit zu substituieren. Aus diesem Grund wurden ausgehend vom Alkohol **110** an der Seitenkette unterschiedliche Fluchtgruppen etabliert. Mit Hilfe der Appel-Technik gelang es, den Alkohol **110** in das Bromid **112** und in das Iodid **113** zu überführen (Schema 83).⁴⁹ Damit lagen zwei Verbindungen mit guten Fluchtgruppen am Terminus

der Seitenkette vor. Die Einführung einer noch besseren Fluchtgruppe gelang, indem der Alkohol **110** in sein Tosylat **114** überführt wurde.

Schema 83



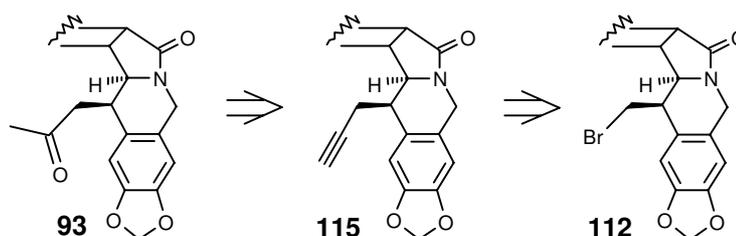
a. CBr_4 , PPh_3 , CH_2Cl_2 , RT; **112** 76%

b. NIS , PPh_3 , CH_2Cl_2 , RT; **113** 94%

c. TosCl , DMAP , CH_2Cl_2 , 0°C bis RT; **114** 99%

Die Synthese des Bromids **112** erschien reizvoll, weil in der Literatur die Darstellung terminaler Alkine durch Substitution von primären Bromiden mit Lithiumacetylid Ethylendiamin-Komplex bekannt war.⁵⁰ Wenn es gelänge, ausgehend vom Bromid **112** das Alkin **115** herzustellen, dann sollte die Überführung von **115** in ein Methylketon durch Hydratisierung zu leisten sein (Schema 84).

Schema 84

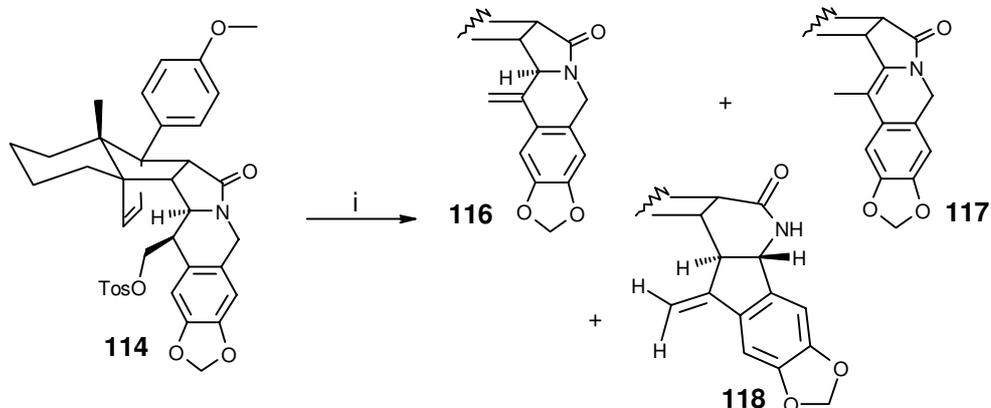


Leider wurde bei Versetzen des in DMSO gelösten Bromids **112** mit Lithiumacetylid Ethylendiamin-Komplex keine Reaktion beobachtet. Zu dem gleichen Ergebnis führte der Versuch, das Iodid **113** auf diese Weise umzusetzen. In beiden Fällen kam keine Substitutionsreaktion zustande.

Das Tosylat **114** zeigte bei Behandlung mit Lithiumacetylid Ethylendiamin-Komplex in DMSO eine sehr hohe Reaktionsbereitschaft. Jedoch wurde nicht

das gewünschte Substitutionsprodukt **115**, sondern das Eliminierungsprodukt **116** sowie zwei Nebenprodukte **117** und **118** erhalten (Schema 85).

Schema 85

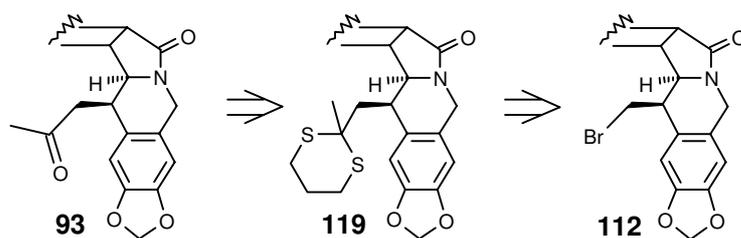


Das Auftreten der Nebenprodukte **117** und **118** war nur dann zu beobachten, wenn in die Reaktion mehr als 5 Äquivalente Lithiumacetylid Ethylendiamin-Komplex eingesetzt wurden. Bei Verwendung von genau 5 Äquivalenten war es möglich, eine saubere Eliminierungsreaktion durchzuführen und das Olefin **116** in 90% Ausbeute zu erhalten.

Daß bei der Behandlung des primären Tosylats **114** mit Lithiumacetylid Ethylendiamin-Komplex ausschließlich die Bildung des Eliminierungsproduktes **116** zu beobachten ist, liegt vermutlich daran, daß die erwünschte Substitution aus sterischen Gründen und wegen der hohen Basizität des Nucleophils nicht stattfinden kann. Trotzdem sollte noch ein zweites Lithiumorganyl auf seine Substitutionseigenschaften untersucht werden.

Zur Einführung einer maskierten Methylketoneinheit ist lithiiertes Methylthian ein vielgenutztes Reagenz.⁵¹ Nach erfolgter Substitution könnte das Methylketon durch Hydrolyse des Thioketals in **119** freigelegt werden (Schema 86).

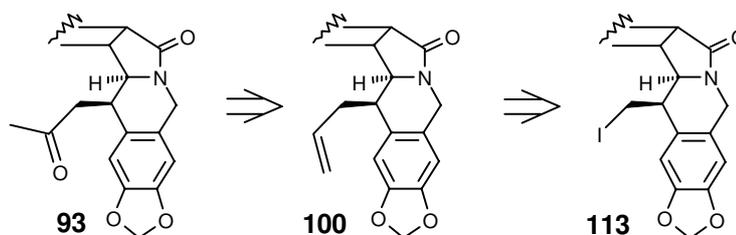
Schema 86



Die Anwendung der Dithian-Methode auf das Bromid **112** und auf das Iodid **113** gelang nicht, es wurde kein Umsatz beobachtet. Im Fall des Tosylats **114** konnte, wie schon bei der Behandlung mit Lithiumacetylid Ethylendiamin-Komplex, nur das Eliminierungsprodukt **116** isoliert werden. Damit stand fest, daß die Verwendung von Lithiumorganyleen zur Substitution ausgeschlossen werden konnte. Es mußte ein anderer Weg gefunden werden.

Die Alkylierung von primären Iodiden mit Vinylmagnesiumbromid in Anwesenheit von Kupferiodid ist in der Literatur beschrieben.⁵² Es war denkbar, mit Hilfe dieser Methode am B-Ring eine C₃-Kette mit terminaler Doppelbindung zu etablieren, die durch eine *Wacker-Oxidation* in das gewünschte Methylketon-Cycloaddukt **93** überführbar sein sollte (Schema 87).

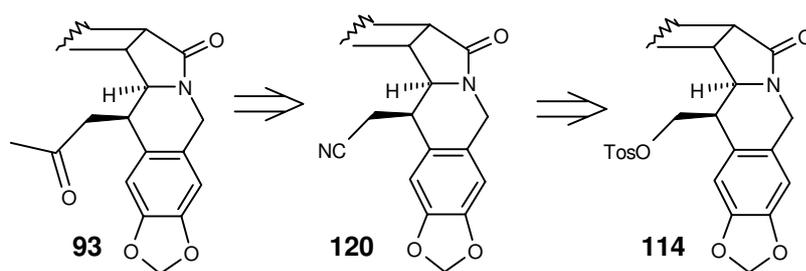
Schema 87



Ein Experiment zeigte jedoch, daß diese Form der Alkylierung am Iodid **113** nicht möglich war. Das Iodid **113** erwies sich unter entsprechenden Reaktionsbedingungen als inert, es war kein Umsatz zu beobachten.

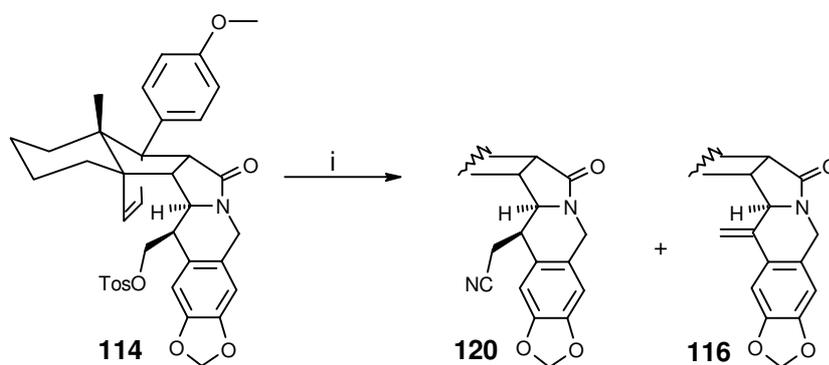
Der Ansatz, nucleophile C₂-Einheiten über den Aldehyd **111**, das Bromid **112**, Iodid **113** oder Tosylat **114** einzuführen, um so auf kurzem Weg zum Methylketon-Cycloaddukt **93** zu gelangen, konnte nicht verwirklicht werden. Für die Fortführung der γ -Lycoran-Synthese mußte ein Nucleophil gefunden werden, das im Vergleich zu den bisher genutzten Nucleophilen eine sehr viel geringere Basizität aufweist, um die konkurrierende Eliminierung zu unterdrücken. Des weiteren sollte das resultierende Substitutionsprodukt einfach in das gewünschte Methylketon-Cycloaddukt zu überführen sein. Eine gute Aussicht, die gestellten Forderungen zu erfüllen, bot die Verwendung von Cyanid-Anionen als Nucleophile (Schema 88).

Schema 88



Für die Transformation eines Nitrils in ein Methylketon stehen mehrere Methoden zur Verfügung.⁵³ Es erschien deshalb lohnend, der Synthese des Nitril-Cycloaddukts **120** nachzugehen. Dazu wurde das Tosylat **114** in DMF gelöst, auf 35°C erwärmt und mit NaCN versetzt. Unter diesen Bedingungen wurde eine langsame Umsetzung des Tosylats **114** zu dem Nitril-Cycloaddukt **120** als Hauptprodukt beobachtet (Schema 89). Auf diese Weise war es möglich, die Eliminierung des Tosylats **120** weitestgehend zurückzudrängen.

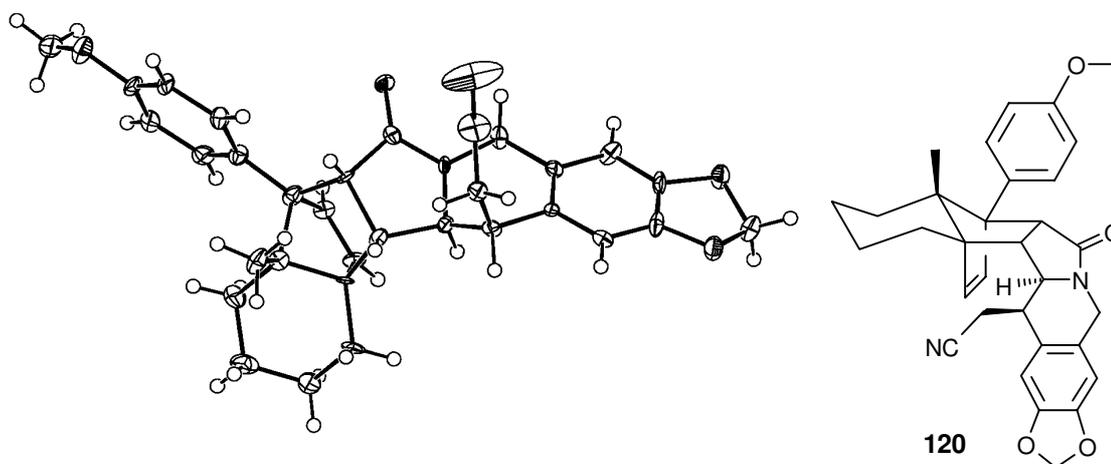
Schema 89



(i) NaCN, DMF, 35°C; **120** 67%, **116** 5%

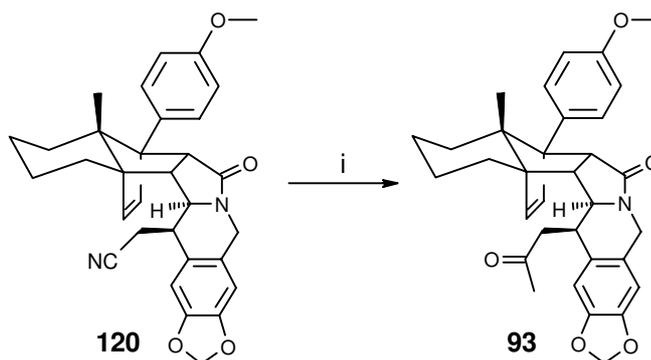
Das Nitril-Cycloaddukt **120** konnte sehr gut auskristallisiert werden. Aus diesem Grund bot es sich an, die Konfigurationen der asymmetrischen Kohlenstoffatome im B-Ring, die bisher nur über NOE-Experimente bestimmt worden waren, mit Hilfe einer Kristallstrukturbestimmung durch Röntgenbeugung zu überprüfen. Die Daten der Röntgenaufnahme bestätigen die Zuweisungen der Stereochemie im B-Ring, die aufgrund der NOE-Experimente getroffen worden waren (Schema 90, Daten siehe Anhang).

Schema 90



Das Ziel der Synthese am Addukt, das Methylketon-Cycloaddukt **93** war damit in greifbare Nähe gerückt. Der kürzeste Weg, aus einem Nitril ein Methylketon zu synthetisieren, ist die Umsetzung mit einem Methylgrignardreagenz.⁵⁴ Experimentell konnte gezeigt werden, daß die Synthese des Methylketon-Cycloaddukts **93** durch eine Grignard-Reaktion des Nitrils **120** grundsätzlich möglich ist (Schema 91).

Schema 91



(i) MeMgBr, THF/CH₂Cl₂, 0°C; 10-53%

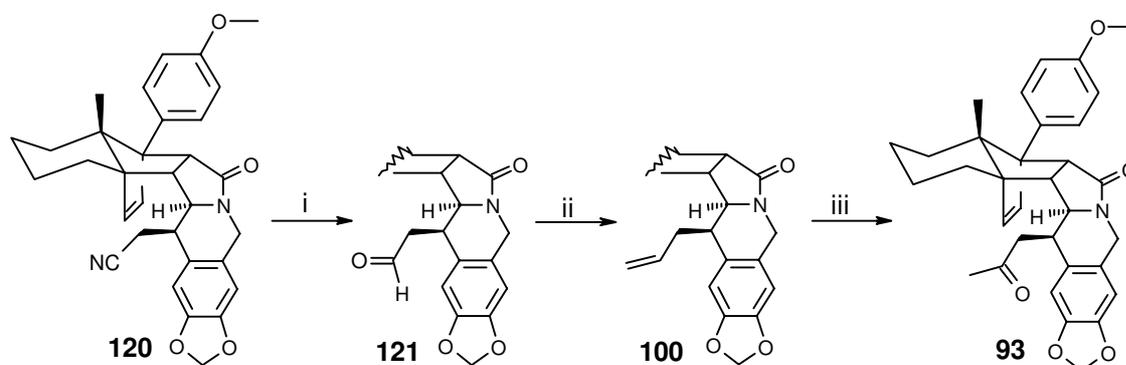
Es zeigte sich jedoch, daß die Reaktion schwer zu reproduzieren war und der Umsatz stark schwankte. Als Problem stellte sich die Deprotonierung als Konkurrenzreaktion zur nucleophilen Addition des Methylmagnesiumbromids an das Nitril **120** heraus. Ebenfalls problematisch ist die Isolierung des nichtum-

gesetzten Edukts, da das Nitril **120** und das Methylketon-Cycloaddukt **93** ein sehr ähnliches chromatographisches Laufverhalten zeigen. Die isolierten Ausbeuten schwankten deshalb im Bereich von 10% bis 53%. Der Versuch, durch einen Metallaustausch mit Certrichlorid die Basizität des Grignard-Reagenzes herabzusetzen und seine Nucleophilie zu stärken, führte zu keiner Umsatzverbesserung.⁵⁵

Da der kurze Weg zum Methylketon-Cycloaddukt **93** über die Addition eines Grignard-Reagenzes an das Nitril **120** mit der Unsicherheit großer Ausbeuteschwankungen verbunden war und nur noch wenig Material für Experimente zur Verfügung stand, sollte ein möglichst sicherer Syntheseweg gefunden werden, auch wenn er mehrere Stufen umfaßte. Ein alternativer Weg zum Methylketon-Cycloaddukt **93** war, das Nitril **120** zum Aldehyd zu reduzieren, diesen durch eine *Tebbe-Reaktion*⁵⁶ in ein terminales Olefin zu überführen, dessen *Wacker-Oxidation* dann zu dem Methylketon-Cycloaddukt **93** führen sollte. Diese Reaktionssequenz wurde gewählt, weil sie keine basischen Reaktionsbedingungen beinhaltete und somit die bei der Grignard-Reaktion beobachteten Probleme vermeiden sollte.

Die Reduktion des Nitrils **120** zum Aldehyd **121** gelang mit DIBAH in guter Ausbeute (Schema 92). Die Synthese des allylsubstituierten Cycloaddukts **100** durch Überführung der Carbonylgruppe des Aldehyds **121** in eine terminale Doppelbindung war über eine *Tebbe-Reaktion* ebenfalls in guter Ausbeute möglich.

Schema 92



(i) DIBAH, CH₂Cl₂, -30°C; **121** 65% (ii) Tebbe-Reagenz, THF, 0°C; **100** 66%
 (iii) PdCl₂(CH₃CN)₂, CuCl₂, O₂, DMF/H₂O, 45°C; **93** 85%

Die Überführung in das Methylketon-Cycloaddukts **93** durch eine *Wacker-Oxidation* des allylsubstituierten Cycloaddukts **100** konnte schließlich auch sehr erfolgreich bearbeitet werden (Schema 92).

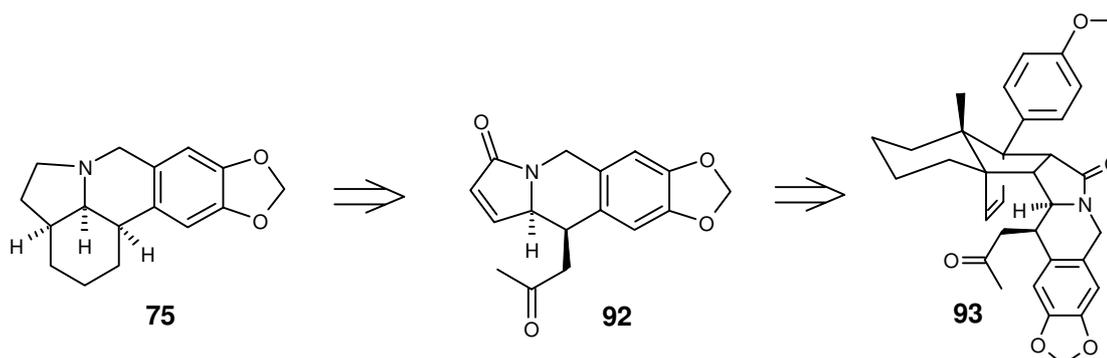
Zwar konnte der direkte Weg vom Nitril **120** zum Methylketon-Cycloaddukt **93** über eine Grignardreaktion nicht sinnvoll genutzt werden. Dafür stand aber mit den zuletzt vorgestellten Reaktionen eine sichere und effiziente Syntheselösung zur Verfügung.

Das Synthesziel am Cycloaddukt war damit erreicht. Es war geplant, die γ -Lycoran-Vorstufe **92** durch eine Pyrolyse-Reaktion freizulegen und dann über eine intramolekulare Michael-Reaktion den C-Ring aufzubauen.

5.5 Retro-Diels-Alder-Versuche

Durch Pyrolyse von **93** sollte das Methylketon **92** freigelegt werden und somit der stereoselektive Ringschluß über eine intramolekulare Michael-Addition vorbereitet werden (Schema 93). Nach reduktiver Entfernung der verbleibenden Carbonylgruppen sollte schließlich das ent- γ -Lycoran **75** erhalten werden.

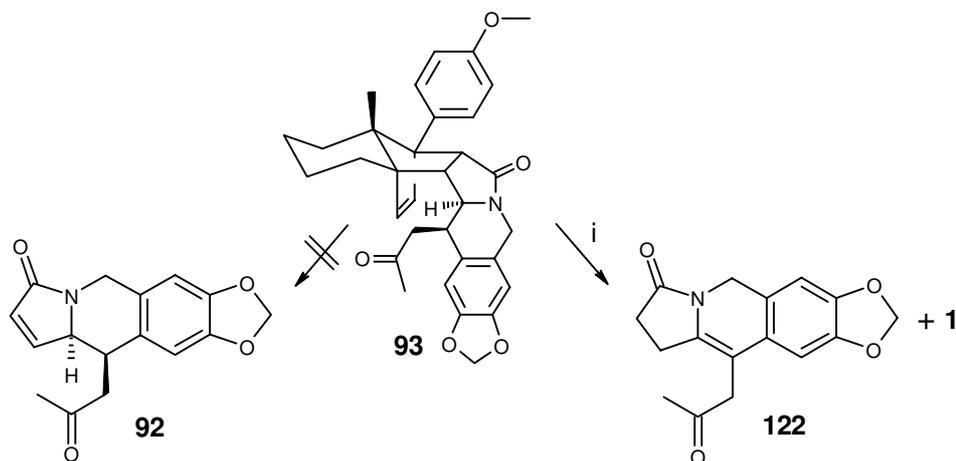
Schema 93



Die in Abschnitt 5.3.1 vorgestellte Retro-Diels-Alder-Reaktion des Lactam-Cycloaddukts **88**, das einen in benzylicher Position unsubstituierten B-Ring trägt, war unter den Bedingungen einer Pyrolyse in guter Ausbeute durchführbar. Dieses Ergebnis war leider nicht auf das Methylketon-Cycloaddukt **93** zu übertragen. Das Produkt der Retro-Diels-Alder-Reaktion von **93**, das

α,β -ungesättigte Lactam **92**, war unter den Reaktionsbedingungen der Pyrolyse nicht stabil. Die freigelegte Doppelbindung in **92** wanderte komplett in die Konjugation zum aromatischen π -System des Piperonylteils im Molekül (Schema 94).

Schema 94

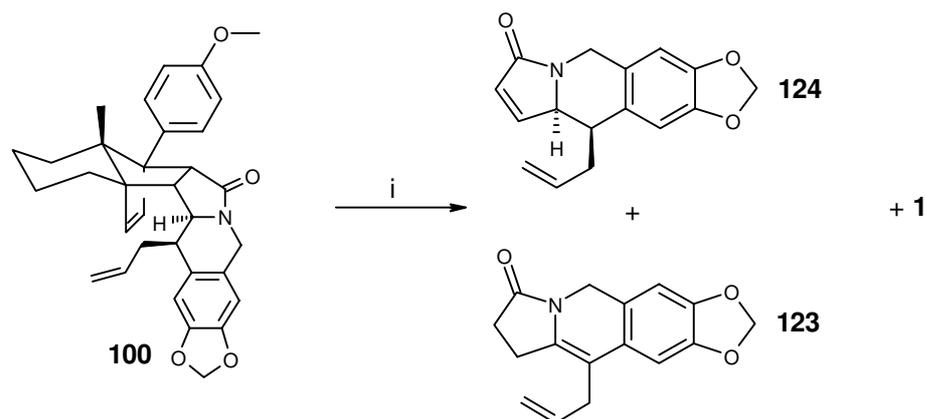


(i) 320°C, 0.013mbar; 61%

Mit der Doppelbindungsverschiebung ging einher, daß die Grundlage für die geplante Ringschlußreaktion zum Aufbau des C-Rings genommen war. Außerdem schloß der Verlust beider Stereozentren jede weitere Nutzung des Pyrolyseproduktes **122** aus. Versuche, die Wanderung der Doppelbindung durch eine geringere Pyrolysetemperatur zu unterdrücken, waren nicht erfolgreich.

Die anschließenden Pyrolyse-Experimente mit dem Allyl-Cycloaddukt **100** führten zu der Erkenntnis, daß selbst geringe strukturelle Veränderungen in der Seitenkette des B-Rings bereits zu einem verbesserten Retro-Diels-Alder-Verhalten führen können (Schema 95). Zwar wurde bei der Pyrolyse von **100** wiederum das gesättigte Lactam **123** als Hauptprodukt gebildet, d.h. die Doppelbindungsverschiebung fand auch in diesem Fall statt. Jedoch kam es, im Unterschied zur Pyrolyse des Methylketon-Cycloaddukts **93**, nicht ausschließlich zu Doppelbindungs-wanderung, und es konnte auch das gewünschte α,β -ungesättigte Lactam **124** mit 22% Ausbeute isoliert werden.

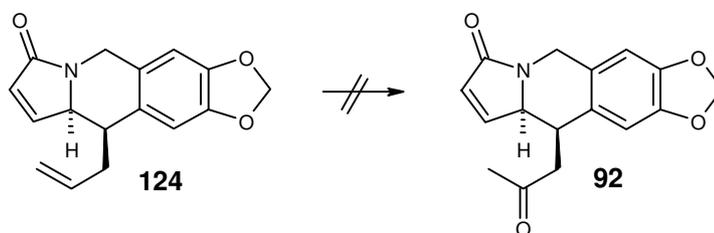
Schema 95



(i) 320°C, 0.013mbar; **124** 22%, **123** 49%

Es bot sich nun an, die terminale Doppelbindung in **124** über eine *Wacker-Oxidation* in das Methylketon **92** zu überführen. Während aber in dieser Arbeit an zwei Beispielen gezeigt werden konnte, daß die *Wacker-Oxidation* am Cycloaddukt zuverlässig durchführbar ist, zeigte die retrogespaltene Verbindung **124** unter den Bedingungen der *Wacker-Oxidation* ein völlig anderes Verhalten: Es konnte leider nur Zersetzung beobachtet werden (Schema 96).

Schema 96



Obwohl es also gelang, einen geschickt funktionalisierten Synthese-Vorläufer für das γ -Lycoran am Cycloaddukt zu synthetisieren, war es somit nicht möglich, das angestrebte Methylketon **92** auf diesem Wege zu erhalten.

Die in dieser Arbeit vorgestellte Synthese des Methylketon-Cycloaddukts **93** erfolgte unter der Prämisse, in möglichst kurzer Zeit die Zielverbindung zu synthetisieren, um ihre Eignung als γ -Lycoran-Vorläufer zu untersuchen. Deshalb mußte zunächst auf eine Optimierung der einzelnen Syntheseschritte verzichtet werden. Die Untersuchung der Retro-Diels-Alder-Reaktion des Methyl-

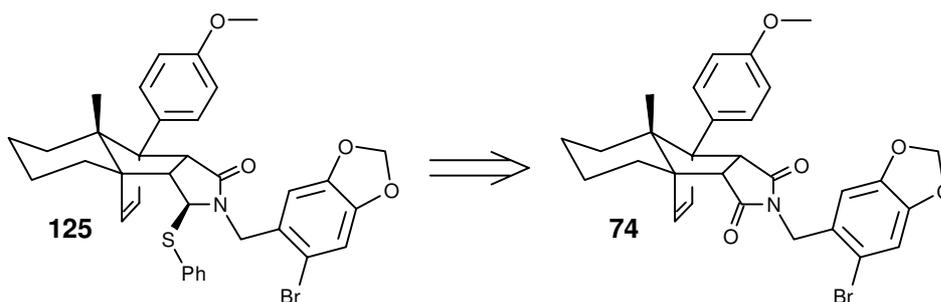
keton-Cycloaddukts **93** führte zu der Erkenntnis, daß das Problem der Doppelbindungsverschiebung in der Pyrolyse durch geschickte Wahl der Seitenkettenfunktionalisierung des B-Rings beeinflußt werden kann. Die Untersuchung der Pyrolyse von Cycloaddukten mit unterschiedlich funktionalisierten Seitenketten, die im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr durchgeführt werden konnte, forderte die Optimierung der Methylketon-Cycloaddukt-Synthese. Die abschließende Aufgabe dieser Arbeit bestand deshalb darin, nach Wegen für eine verbesserte Synthese des Methylketon-Cycloaddukts **93** bzw. seiner Derivate zu suchen.

5.6 Syntheseoptimierung

Mit der in dieser Arbeit vorgestellten Synthese des Methylketon-Cycloaddukts **93** ist es nicht möglich, das N-Piperonyl-Imidaddukt **74** regioselektiv in das akzeptorsubstituierte Enamid **102** zu überführen (Schema 76), dessen Radikalcyclisierung zu dem gewünschten β -Ester **105** führt. Dieser Punkt sollte im Rahmen einer Synthese-Optimierung unbedingt verbessert werden. Ein weiteres Problem stellt der bislang unbefriedigende Verlauf der Radikalcyclisierung von **102** dar (Schema 77). Sie führt in der Hauptsache zum Dehalogenierungsprodukt **104**, statt zu dem β -Ester **105**. Es gilt also die Regioselektivität zu sichern und die reduktive Dehalogenierung zu vermeiden.

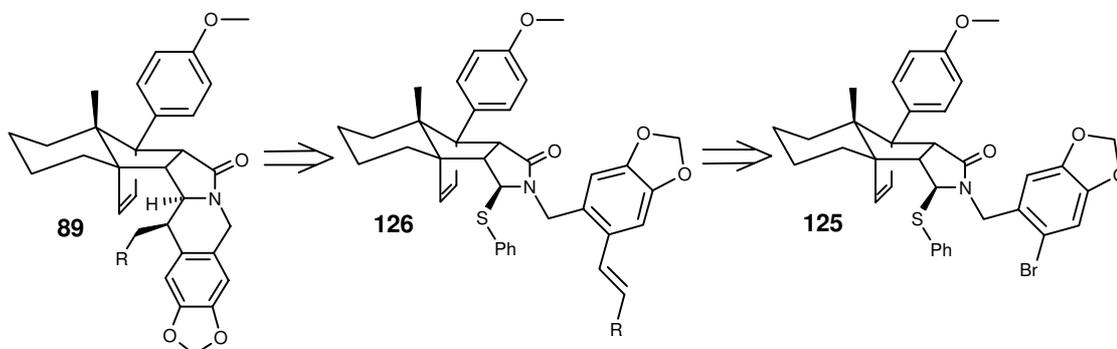
In Abschnitt 1.3 wurde bereits beschrieben, wie aus dem Imid-Cycloaddukt **14** regioselektiv der α -Aminoether **17** herzustellen ist (Schema 8). Auf diese Weise ist es ebenfalls möglich, einen entsprechenden α -Aminothioether **125** zu bereiten (Schema 97). Durch L-Selektrid-Reduktion des N-Piperonyl-Imidaddukts **74** und anschließender Überführung in den α -Aminothioether **125** sollte es gelingen, das oben genannte Regioselektivitätsproblem zu lösen.

Schema 97



Das Prinzip, den B-Ring über eine Radikalcyclisierung aufzubauen, kann unter diesen Umständen beibehalten werden. Es ist bekannt, daß aus dem α -Aminothioether am Cycloaddukt durch Behandlung mit TBTH α -Aminoradikale entstehen, die, wenn sie intramolekular einen Reaktionspartner finden, für Ring-schlußreaktionen genutzt werden können.¹⁹ Für den B-Ring-Aufbau über eine intramolekulare Cyclisierung folgt daraus, daß am Piperonylteil des α -Aminothioethers **125** ein entsprechend geeigneter Substituent eingeführt werden muß, z.B. eine Doppelbindung wie in **126** (Schema 98).

Schema 98



In einer optimierten Synthese des Methylketon-Cycloaddukts **93** sollten unbedingt die regioselektive Überführung des N-Piperonyl-Imidaddukts **74** in seinen α -Aminothioether **125** und die für eine Radikalcyclisierung erforderliche Funktionalisierung des Piperonylrestes berücksichtigt werden.

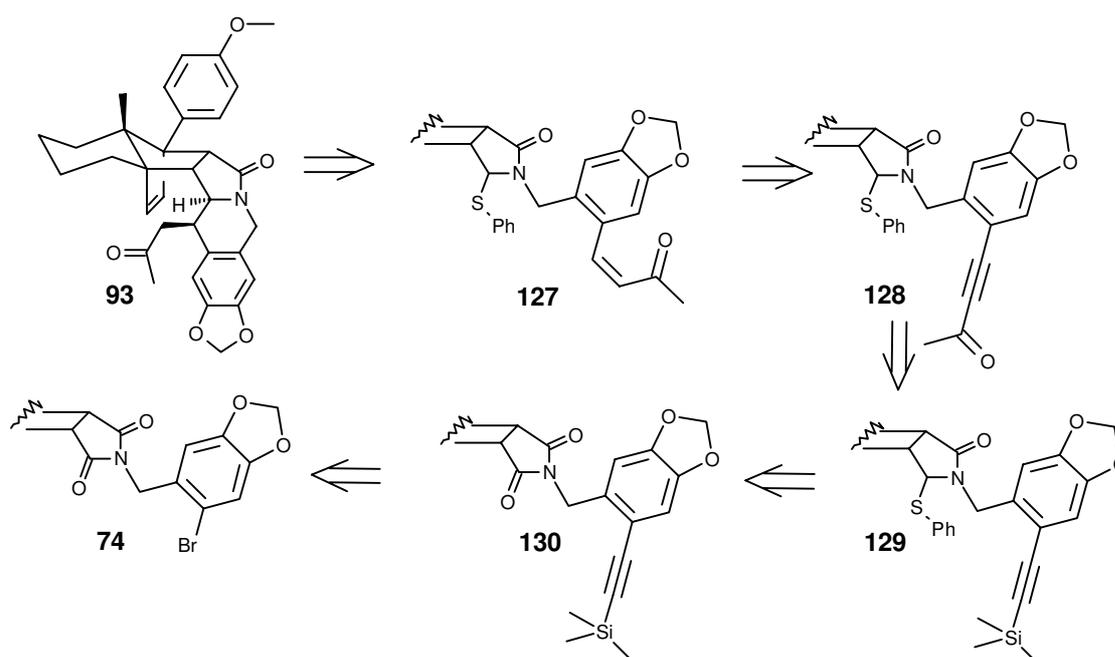
5.6.1 Neue Wege zum Methylketon-Cycloaddukt

Das folgende Synthesekonzept zur Darstellung des Methylketon-Cycloaddukts **93** beinhaltet wieder das N-Piperonyl-Imidaddukt **74** als Ausgangsverbindung (Schema 99). Der Aufbau des B-Rings sollte durch eine intramolekulare Radikalcyclisierung von **127** geleistet werden. Es ist zu erwarten, daß nach homolytischer Spaltung der Thioetherbindung ein elektronenreiches nucleophiles Radikal entsteht, das in der akzeptorsubstituierten Doppelbindung am Piperonylrest einen idealen Reaktionspartner findet.

Die Synthese des α,β -ungesättigten Ketons **127** kann dann ausgehend von **128** durch Hydrierung der Dreifachbindung unter Lindlar-Bedingungen⁵⁷ geschehen. Die Einführung des Methylketons am Terminus des Alkins unter Erhalt von **128** sollte durch Austausch der TMS-Gruppe in **129** mit Acetylchlorid oder ähnlichen Reagenzien erfolgen.

Durch regioselektive Reduktion des Imids **130** mit L-Selektrid und darauffolgende Säurebehandlung des α -Aminoalkohols in der Gegenwart von Thiophenol ist die Synthese des Thioethers **129** geplant. Die Einführung der Alkin-Komponente sollte über eine Palladium-katalysierte Kupplungsreaktion ausgehend von **74** durchzuführen sein.

Schema 99

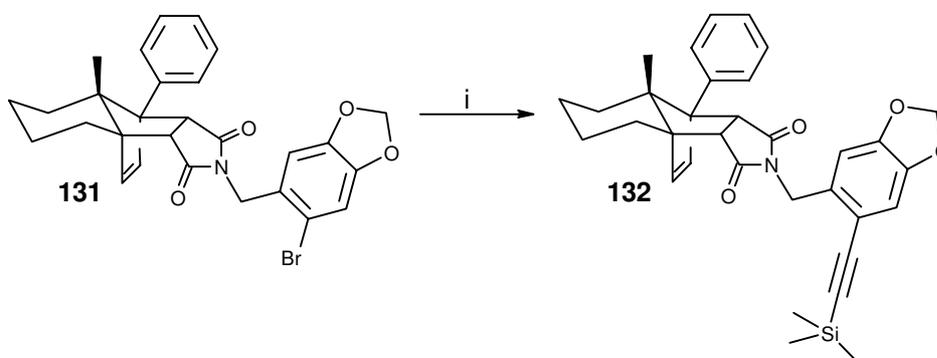


Im Rahmen dieser Arbeit wurden abschließend Teilsequenzen der vorgestellten Synthese untersucht. So konnte z.B. überprüft werden, auf welche Weise die TMS-Acetylen-Einheit in **74** eingeführt werden kann. Aus dem großen Angebot der Palladium-katalysierten Kupplungsreaktionen wurde dazu die *Stille-Reaktion* ausgewählt.⁵⁸

Das in dem folgenden Experiment verwendete N-Piperonyl-Imidaddukt **131** wurde ausgehend von Phenyldien¹⁰ hergestellt. Das Cycloaddukt **131** trägt deshalb an seinem Arylrest keinen p-Methoxysubstituenten. Die Verwendung einer Phenylgruppe statt eines p-Methoxyphenylrestes am Dien hat keine Auswirkungen auf die Chemie am Cycloaddukt.¹³

Für die Untersuchung der Kupplungsreaktion wurde zunächst TMS-Acetylen in sein Tri-n-Butyl-Stannan überführt.⁵⁹ Anschließend konnte gezeigt werden, daß der Austausch des Halogensubstituenten gegen TMS-Acetylen mit Hilfe der *Stille-Reaktion* in zufriedenstellender Weise gelingt (Schema 100).

Schema 100

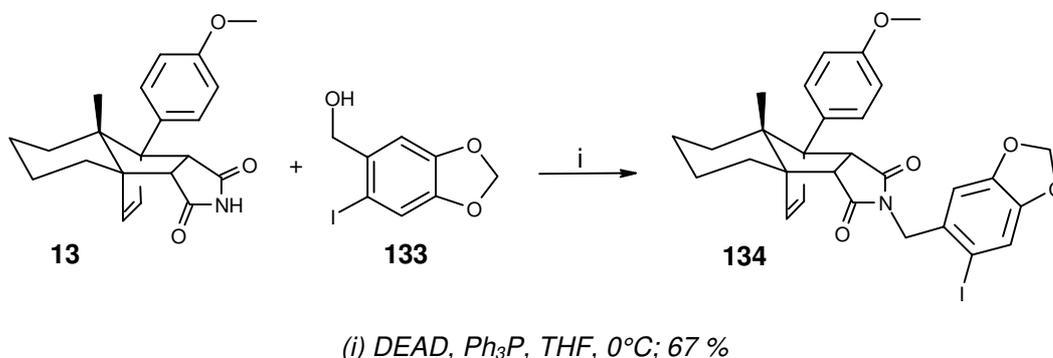


(i) $Pd(PPh_3)_4$, $(n-Bu)_3Sn-CC-TMS$, Toluol, 100°C; 80%

Die Umsetzung des Bromids **131** in das TMS-Acetylen **132** benötigt eine relativ lange Reaktionszeit von 48 Stunden. Sie kann entscheidend verkürzt werden (auf ½ Stunde), wenn statt des bromierten Cycloaddukts **131** eine Iodsubstituierte Verbindung in die *Stille-Reaktion* eingesetzt wird (siehe Exp. Teil, Darstellung von **138**). Die Synthese eines iodierten N-Piperonyl-Imidadduktes erfolgte entsprechend der Darstellung von **74** bzw. **131** (Schema 101). Statt des bromierten Piperonylalkohols **73** wurde der Iod-Alkohol **133**⁶⁰ in die Mitsunobu-

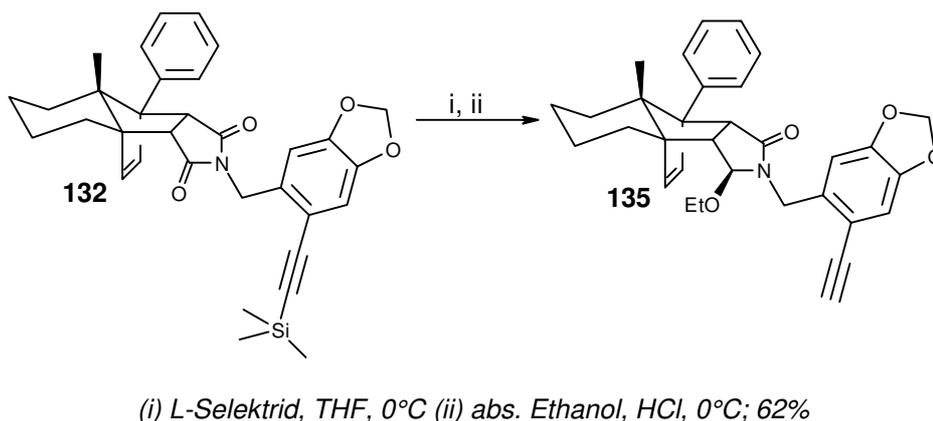
nobu-Alkylierung eingesetzt und so **13** in das iodidierte Cycloaddukt **134** überführt.

Schema 101



Als nächstes stellte sich die entscheidende Frage, ob das TMS-Acetylen-Cycloaddukt **132** regioselektiv durch L-Selektrid zu reduzieren ist. Dazu wurde **132** in THF gelöst, auf 0°C gekühlt und mit L-Selektrid versetzt. Nachdem dünnschichtchromatographisch vollständiger Umsatz des Edukts zu erkennen war, wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Ansatz in absoluten Ethanol aufgenommen. Das anschließende Ansäuern mit Salzsäure setzte die Bildung des α -Aminoethers **135** in Gang, der in einer Ausbeute von 62% isoliert werden konnte (Schema 102).

Schema 102

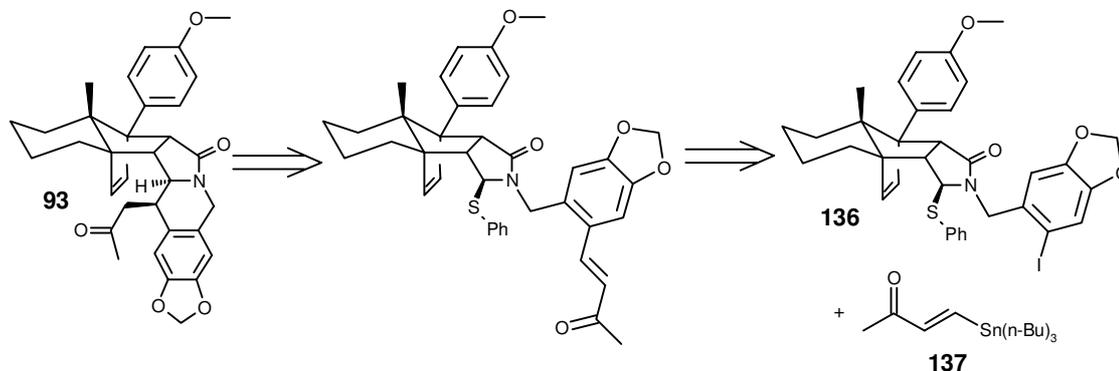


Das Reaktionsprodukt **135** hatte am Alkin die TMS-Gruppe verloren. Im Rahmen der Fortführung der γ -Lycoran-Synthese konnte *J. Fischer* zeigen, daß dies zu verhindern ist, wenn man nicht stärker als pH 3 ansäuert.⁶¹

Die L-Selektid-Reduktion wurde an **132** im Rahmen dieser Arbeit zum ersten Mal durchgeführt. Deshalb war es von besonderem Interesse zu untersuchen, ob sie, wie an anderen Cycloaddukten bereits beobachtet¹⁸, stereoselektiv zu einem β -ständigen Ether führt. Der Aminoether **135** wurde hergestellt, weil er sich für NOE-Experimente sehr viel besser eignete als der entsprechende Aminoether. Anschließend durchgeführte NOE-Messungen zeigten eindeutig, daß in **135** die Ethoxygruppe β -ständig vorliegt (siehe Exp. Teil).

Als Fazit der Untersuchungen läßt sich sagen, daß mit der erfolgreich durchgeführten *Stille-Reaktion* an **131** und der regioselektiven Überführung des TMS-Acetylen-Addukts **132** in seinen α -Aminoether **135** zwei Methoden vorliegen, die ein hohes Potential zur Optimierung der Methylketon-Cycloaddukt Synthese aufweisen. Die Übertragung dieser Sequenz auf das Stannan **137**⁶² (siehe Schema 103) muß damit als der optimale Weg zum Methylketon-Cycloaddukt **93** betrachtet werden.

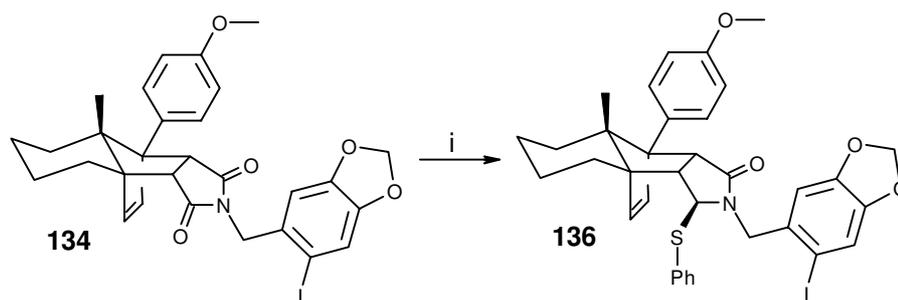
Schema 103



5.6.2 Erste Ergebnisse der Optimierungsversuche

Für die Überprüfung der in Schema 103 vorgestellten kurzen Synthesesequenz zur Darstellung des Methylketon-Cycloaddukts **93** mußten der Thioether **136** und das Stannan **137** bereitgestellt werden. Die regioselektive Einführung des Thioethers wurde in bewährter Weise durch L-Selektid-Reduktion des Imids **134** und anschließender Behandlung des resultierenden α -Aminoalkohols mit Thiophenol bei pH 3 in THF durchgeführt (Schema 104).

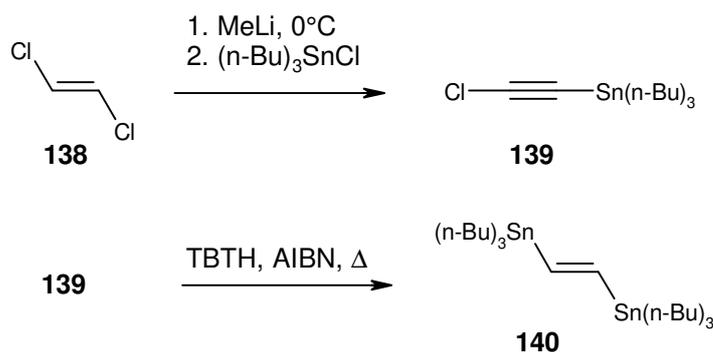
Schema 104



(i) *L*-Selektid, THF, 0°C (ii) Thiophenol, HCl, 0°C; 78%

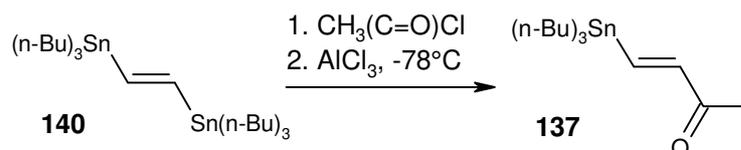
Für die Bereitstellung des Stannans **137** konnte auf eine Literaturvorschrift zurückgegriffen werden.⁶² Über eine zweistufige Synthese (Schema 105) wurde zunächst aus *trans*-1,2-Dichlorethylen **138** das Tri-*n*-Butylchloroethinylstannan **139** hergestellt, das nach Radikalreaktion mit TBTH in das *trans*-1,2-Bis(Tri-*n*-Butyl-Stannyl)Ethylen **140** überführt werden kann.

Schema 105



Ausgehend von **140** wird das gewünschte *trans*-4-(Tri-*n*-Butylstannyl)-3-Buten-2-on **137** durch Behandlung mit Acetylchlorid in Gegenwart von wasserfreiem Aluminiumtrichlorid bei tiefer Temperatur erhalten (Schema 106).

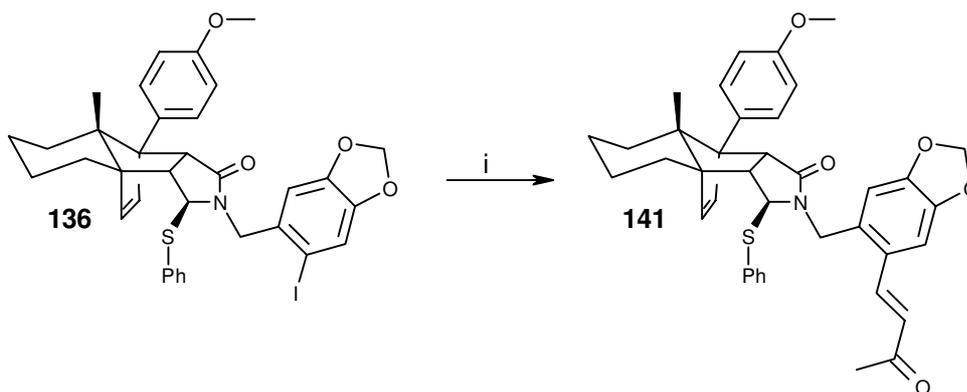
Schema 106



Das Ergebnis des anschließenden Kupplungsexperiments zeigte, daß neben dem stanniiertem TMS-Acetylen **132** auch das Stannan **137** einen sehr guten

Kupplungspartner für das Iod-substituierte N-Piperonyl-Imidaddukt **134** darstellt. Das Cycloaddukt **141**, das die gewünschte α,β -ungesättigten Methylketonseitenkette am Piperonylaromaten trägt, konnte über eine *Stille-Reaktion* von **134** mit dem Stannan **137** in guter Ausbeute von 83% dargestellt werden (Schema 107).

Schema 107

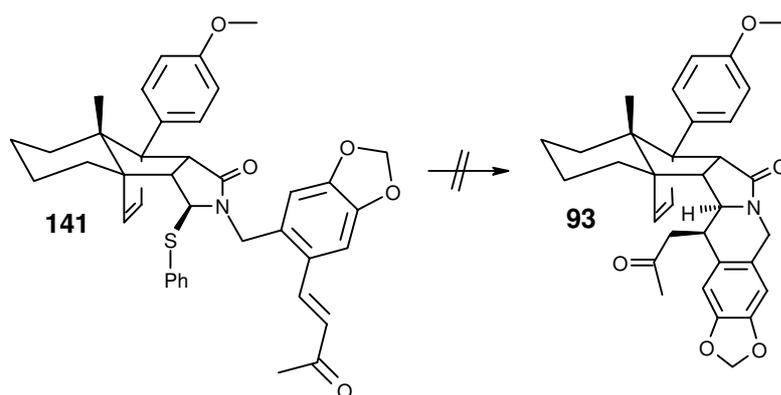


(i) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Stannan **137**, Toluol, 100°C; 83%

Die Verwirklichung der in Schema 103 vorgestellten Synthesesequenz zur Darstellung des Cycloaddukts **141** ist als Erfolg zu werten, weil auf diese Weise ein großer Teil der in Abschnitt 5.7 an eine optimierte Synthese des Methylketon-Cycloaddukts geknüpften Vorgaben, eingelöst werden konnte (regio-selektive Imid-Transformation und Piperonylfunktionalisierung zu einer cyclisierungsfähigen Struktur). Des weiteren ist positiv zu bewerten, daß das Cycloaddukt **141** auf kurzem Weg und in hoher Ausbeute ausgehend vom Maleinimid-Cycloaddukt **13** herzustellen ist.

Der Versuch einer intramolekularen Radikalcyclisierung von **141** wurde zunächst unter klassischen Bedingungen durchgeführt: In siedendem Benzol mit AIBN als Radikalstarter und TBTH als Radikalüberträger. Dabei stellte sich heraus, daß diese Variante für die angestrebte Überführung von **141** in **93** ungeeignet ist (Schema 108).

Schema 108



Das Ergebnis des ersten Cyclisierungs-Experiments darf nicht darüber hinwegtäuschen, daß das Potential der Verbindung **141** als Vorstufe des Methylketon-Cycloaddukts **93** bei weitem noch nicht ausgeschöpft ist. Die Verbindung **141** ist auf kurzem Weg und in guten Ausbeuten im Gramm-Maßstab herzustellen und bietet damit eine sehr gute Grundlage für ausführliche Untersuchungen der Radikalcyclisierung.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Das Ziel dieser Arbeit war die Herstellung enantiomerenreiner Alkaloidstrukturen unter Zuhilfenahme des p-Methoxydiens **1** als chiralem Auxiliar. Im Rahmen der neuen Möglichkeit am Institut, Hochdruck-Reaktionen bis 14kbar durchführen zu können, sollte das Cycloadditionsverhalten von Heterocyclen, die eine push/pull-substituierte Doppelbindung tragen, untersucht werden. Das Ziel war, durch Cycloaddition von **48** an das p-Methoxydien **1** eine Grundlage für die Synthese des Indolizidinalkaloids Tamynin zu schaffen. Nach der Synthese der beiden Dienophile **48** und **51**, die den oben genannten Kriterien entsprechen, konnte in Diels-Alder-Experimenten mit dem p-Methoxydien **1** gezeigt werden, daß die Verwendung von push/pull-substituierten Doppelbindungen als Dienophile zur Herstellung der Cycloaddukte **53** und **52** ungeeignet ist. Sämtliche getesteten Reaktionsbedingungen führten zu keiner Cycloadduktbildung. In der Pyrrolidinonreihe kam erschwerend hinzu, daß bei der Verwendung von Lewis-Säuren zur Steigerung der Reaktivität des Dienophils **48** entweder dessen Zersetzung oder eine Ausweichreaktion zu beobachten war. Wegen der geringen Aussicht, mit Dienophilen dieser Art Diels-Alder-Chemie betreiben zu können, wurden die Untersuchungen nicht fortgeführt.

Das zweite Synthesekonzept zur Herstellung enantiomerenreiner Indolizidinalkaloide beinhaltete die Synthese von Lactam-Cycloaddukten, die aber nicht über eine Cycloaddition relativ unreaktiver α,β -ungesättigter Lactame an das p-Methoxydien **1** erfolgen sollte. Statt dessen war vorgesehen, Lactam-Cycloaddukte über eine *Schmidt-Reaktion* entsprechender Azidoketon-Cycloaddukte herzustellen. Dieses Konzept zeichnete sich dadurch aus, daß es die Möglichkeit der stereoselektiven Synthese bicyclischer Lactame unterschiedlicher Ringgrößen bot. Das Azidoketon-Cycloaddukt **66** konnte in sehr guter Ausbeute hergestellt werden. Jedoch zeigten die Experimente zum Aufbau eines Bicyclus, daß **66** unter den erforderlichen Reaktionsbedingungen der *Schmidt-Reaktion* entweder zersetzt wurde oder einer sehr schnellen Retro-Diels-Alder-Reaktion unterlag. Es stellte sich heraus, daß dieses Verhalten allgemein für Cyclopentenon-Addukte gilt. Daraufhin wurden die Versuche, am

Azidoketon-Cycloaddukt **66** eine *Schmidt-Reaktion* durchzuführen, eingestellt. Es konnte aber erfolgreich gezeigt werden, daß der Azidoketon-Vorläufer **67** einen interessanten Zugang zu dem chiralen bicyclischen Alkohol **71** bietet. In diesem Zusammenhang wurde erstmals das Retro-Diels-Alder-Verhalten eines Cycloadduktes untersucht, das keiner Akzeptoraktivierung unterliegt.

Von der Verwendung unerprobter bzw. problematischer unsymmetrischer Dienophile wurde im dritten Anlauf einer Alkaloidsynthese Abstand genommen. Die Grundlage der geplanten Totalsynthese des Amaryllidacea-Alkaloids ent- γ -Lycoran **75** bildet das N-Piperonyl-Imidaddukt **74**. Die Synthese des γ -Lycorans ausgehend von dieser Verbindung forderte den gezielten Aufbau zweier weiterer Ringe und zweier Stereozentren.

Ausgehend von **74** wurde das Enamid **84** hergestellt, an dem erfolgreich gezeigt werden konnte, daß der B-Ring des γ -Lycoran-Systems sehr gut über eine Radikalcyclisierung stereoselektiv aufgebaut werden kann. Die Synthese des β -Esters **105**, in dem bereits der B-Ring mit seinen beiden Stereozentren in der gewünschten Weise vorliegt, bestätigte die Überlegungen zur Stereokontrolle der Radikalcyclisierung terminal substituierter, E-konfigurierter Enamide. Nach einer DIBAH-Reduktion des β -Esters **105** zu dem Alkohol **110** wurden unterschiedliche Wege eingeschlagen, um die C-Ring Synthese vorzubereiten. Über das Tosylat **114** gelang es, nach Substitution mit Cyanid und drei weiteren Transformationen das Methylketon-Cycloaddukt **93** herzustellen. Die Synthese des ent- γ -Lycoran-Vorläufers am Cycloaddukt war damit erfolgreich abgeschlossen.

In der anschließend durchgeführten Retro-Diels-Alder-Reaktion von **93** konnte das gewünschte α,β -ungesättigte Lactam **92** nicht erhalten werden, weil es unter den Bedingungen der Pyrolyse zu einer Doppelbindungsverschiebung kam. Die Pyrolyse-Experimente zeigten aber insgesamt deutlich, daß bei der beobachteten Doppelbindungsverschiebung ein enger Zusammenhang mit der Funktionalisierung der Seitenkette am B-Ring besteht. Das Ziel, die Totalsynthese des ent- γ -Lycorans zügig fertigzustellen, ist demnach erreichbar, wenn nach einer eingehenden Untersuchung der Pyrolyse-Reaktion genauere Kenntnisse über die Ursache der Doppelbindungsverschiebung vorliegen.

Für diese Untersuchung ist es notwendig, die Synthese des Methylketon-Cycloaddukts **93** zu optimieren. Die im letzten Teil der Arbeit vorgestellten Überlegungen und Experimente zur Syntheseoptimierung zeigen, daß eine gute Aussicht darauf besteht, das Methylketon-Cycloaddukt **93** ausgehend von **134** über die Transformation in den Thioether **136**, der anschließenden *Stille-Reaktion* mit **137** und einer Radikalcyclisierung zu synthetisieren, was zu einer drastischen Verkürzung des Verfahrens führen würde. Als erstes positives Ergebnis in diese Richtung ist die erfolgreiche Synthese des Cyclisierungsvorläufers **141** zu nennen. Mit dieser Struktur liegt eine Verbindung vor, die auf kurzem Weg und in guten Ausbeuten im Gramm-Maßstab herzustellen ist und damit eine gute Grundlage für die ausführliche Untersuchung der Radikalcyclisierung von **141** zum Methylketon-Cycloaddukt **93** bietet.

II Experimenteller Teil

1 Allgemeine Bemerkungen

IR-Spektren wurden mit dem Spektrometer FT 1710 der Firma Perkin-Elmer aufgenommen. Die Proben wurden dazu in Chloroform gelöst. Die Wellenzahlen ν der charakteristischen Banden sind in cm^{-1} angegeben. Ihre Intensitäten sind wie folgt gekennzeichnet: s (stark), m (mittel) und w (schwach).

$^1\text{H-NMR-Spektren}$ wurden mit den Geräten WP 200 (200MHz) und AM 400 (400MHz) der Firma Bruker aufgenommen. Die Messungen wurden in dem jeweils aufgeführten deuterierten Lösungsmittel mit Tetramethylsilan als interner Standard durchgeführt. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm, die Kopplungskonstanten J in Hz angegeben. Für die Signalmultiplizitäten gelten folgende Abkürzungen: s (Singulett), d (Dublett), dd (Doppeldublett), ddd (Dublett von dd), tr (Triplet), q (Quartett), dq (Dublett von q). Sind die Signale breit, so ist ihnen ein br angefügt. Treten die Protonen einer Methylengruppe bei unterschiedlichen Verschiebungen auf, so sind sie jeweils durch die Suffixe a bzw. b gekennzeichnet. Ist ihre Stereochemie, z.B. durch NOE-Experimente, zu klären gewesen, so wurde ihre Lage durch α (unterhalb der Ringebene) und β (oberhalb der Ringebene) gekennzeichnet.

$^{13}\text{C-NMR-Spektren}$ wurden mit den Geräten WP 200 (50MHz) und AM 400 (100MHz) der Firma Bruker aufgenommen. Die chemische Verschiebungen δ sind relativ zum jeweils verwendeten deuterierten Lösungsmittel angegeben. Die Multiplizität der Signale wurde durch die APT-(Attached Proton Test) oder durch die DEPT-(Distorsionless Enhancement by Polarisation Transfer) Aufnahmetechnik bestimmt.

Massenspektren-Niederauflösung wurden mit dem Spektrometer MAT 312 der Firma Finnigan bei einem Ionisierungspotential von 70eV und der jeweils

angegebenen Temperatur aufgenommen. Die relativen Signalintensitäten sind in % bezogen auf den Basispeak angegeben.

Massenspektren-Hochauflösung wurden mit dem VG Autospec nach der Peak-Matching Methode gemessen.

Elementaranalysen wurden mit dem Gerät CHN-Rapid der Firma Heraeus und dem Gerät varioEL der Firma elementar Analysesysteme GmbH gemessen.

Drehwerte wurden mit dem Polarimeter 241 der Firma Perkin-Elmer in Chloroform gemessen. Die Angabe der Konzentration c erfolgte in g/100ml. Alle Messungen wurden mit der Na-D-Linie durchgeführt.

Hochdruck von max. 14kbar wurde mit der Hochdruckpresse der Firma Hofer erzielt.

FVP erfolgte in einer Apparatur nach *Seybold* und *Jersak*.⁶³

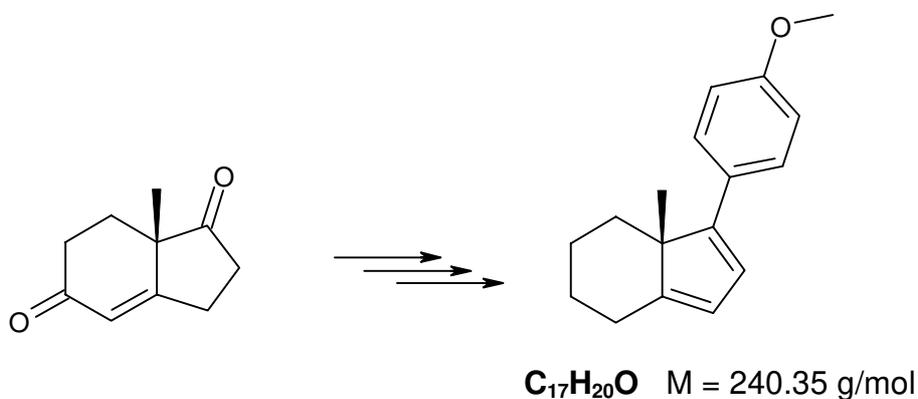
Präparative Chromatographie erfolgte nach dem Prinzip der Flash-Chromatographie an Kieselgel der Firma Baker (Korngröße 0.03-0.06mm) bei einem Überdruck von ca. 0.3bar. Die genutzten Lösungsmittelgemische sind jeweils angegeben.

Analytische Dünnschichtchromatographie wurde mit Kieselgel-Fertigfolien 60F₂₅₄ der Firma Merck durchgeführt. Die Detektion erfolgte zum einem bei UV-aktiven Substanzen mit einer UV-Lampe ($\lambda=254\text{nm}$) und durch Anfärben mit Cer(IV)-Sulfat/Phosphormolybdänsäure-Regenz.⁶⁴

Lösungsmittel wurden vor ihrer Nutzung stets destilliert, wenn nötig nach den gängigen Methoden absolutiert.⁶⁵

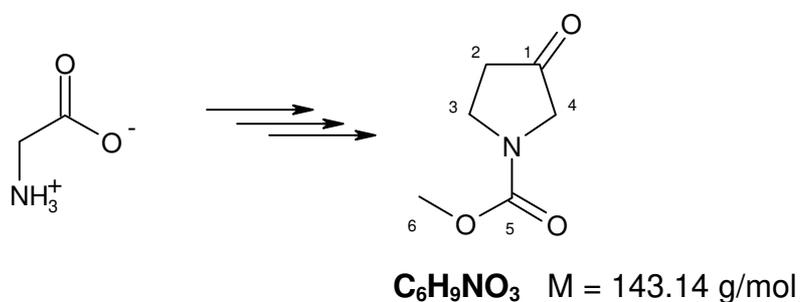
2 Versuche zu Kapitel 3

p-Methoxydien 1



Darstellung und spektroskopische Daten siehe Literatur.¹⁰

N-Methoxycarbonyl-1-oxo-pyrrolidin 33



Darstellung siehe Literatur.²⁴

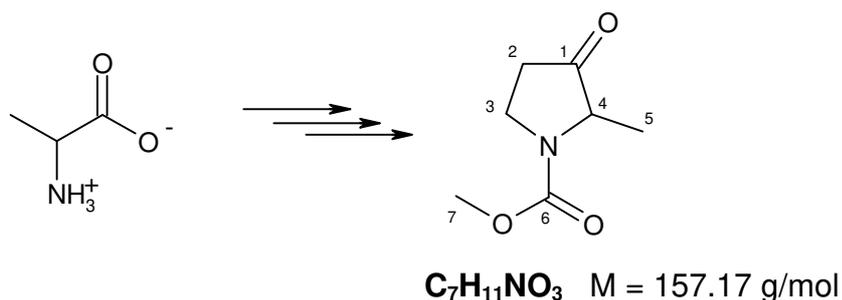
IR (CHCl_3): $\nu = 3000 \text{ (m)}$; 2956 (m) ; 2900 (m) ; 1764 (s) ; 1704 (s) ; 1456 (s) ; 1396 (s) ;

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): $\delta = 2.62 \text{ (tr, } J = 8\text{Hz, 2H, H-2)}$; $3.76 \text{ (s, 2H, H-4)}$; $3.80 \text{ (s, 3H, H-6)}$; $3.84 \text{ (tr, } J = 8\text{Hz, 2H, H-3)}$;

MS (RT): $m/z = 143 \text{ (M}^+, 62)$; 115 (100) ; 100 (16)

UV (CH_3CN): 195 ; 215

***N*-Methoxycarbonyl-1-oxo-4-methyl-pyrrolidin 45**



Darstellung siehe Literatur.²⁴

IR (CHCl₃): ν = 2980 (m); 2932 (m); 2896 (m); 1760 (s); 1700 (s); 1456 (s); 1392 (s); 1196 (s)

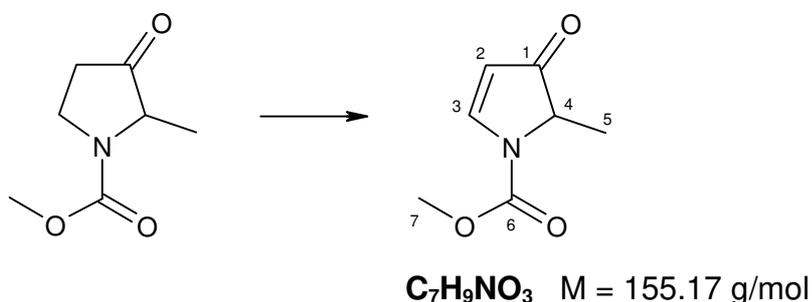
¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (d, J = 7Hz, 3H, H-5); 2.62 (m, 2H, H-2); 3.64 (m, 2H, H-3); 3.76 (s, 3H, H-7); 3.96 (qbr, J = 7Hz, 1H, H-4)

¹³C-NMR (50MHz, APT, CDCl₃): δ = 16.31 (CH₃, C-5); 35.62 (CH₂, C-2); 41.23 (CH₂, C-3); 52.59 (CH₃, C-7); 57.82 (CH, C-4); 155.56 (C, C-6); 213.33 (C, C-1)

MS (RT): m/z = 157 (M⁺, 15); 129 (100); 114 (22)

UV (CH₃CN): 195; 217

***N*-Methoxycarbonyl-4-Methyl-1-Hydroxypyrrol 48**



In 10ml abs. THF wurden bei -78°C 4.2mmol LDA bereitet und mit 505mg (3.21mmol) Keton **45** in wenig abs. THF gelöst versetzt. Dabei fiel das sich bildende Li-Enolat als weißer Niederschlag aus. Nach einstündigem Rühren bei dieser Temperatur folgte die Zugabe von 1.1ml (8.35mmol) TMSCl. Nach ab-

geschlossener Zugabe wurde das Kältebad entfernt. Innerhalb einer Stunde wurde RT erreicht und es war eine klare Lösung entstanden. DC-Kontrolle zeigte kompletten Umsatz zum TMS-Enolether. Die Lösung wurde daraufhin im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in abs. Diethylether aufgenommen. Mit Hilfe einer Umkehrfritte wurde der LiCl-Niederschlag unter Schutzgas abfiltriert. Das erhaltene Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt und in 50ml abs. Acetonitril aufgenommen. Nach Zugabe von 938mg (8.35mmol) Pd(OAc)₂ färbte sich die Lösung schnell dunkel. Nach einer Stunde konnte man an der Kolbenwand einen Spiegel aus elementarem Palladium beobachten. Nach zweistündigem Rühren bei RT zeigte ein DC, daß der TMS-Enolether abreagiert hatte. Die Lösung wurde über Kieselgur filtriert und in Diethylether aufgenommen. Nach Ausschütteln der organischen Phase mit ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösung wurde sie über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte flashchromatographisch an Kieselgel (E/PE 4:1).

Ausbeute: 323mg (2.08mmol); 64% d. Th.; hellgelbes Öl

IR (CHCl₃): ν = 2956 (w); 1736 (Schulter, m); 1715 (Schulter, m); 1700 (s); 1564 (s); 1444 (s); 1396 (s); 1360 (s); 1340 (m); 1236 (s)

¹H-NMR (200MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.46 (d, J = 7Hz, 3H, H-5); 3.84 (s, 3H, H-7); 3.96 (qbr, J = 7Hz, 1H, H-4); 5.53 (d, J = 4Hz, 1H, H-2); 8.39 (sbr, 1H, H-3)

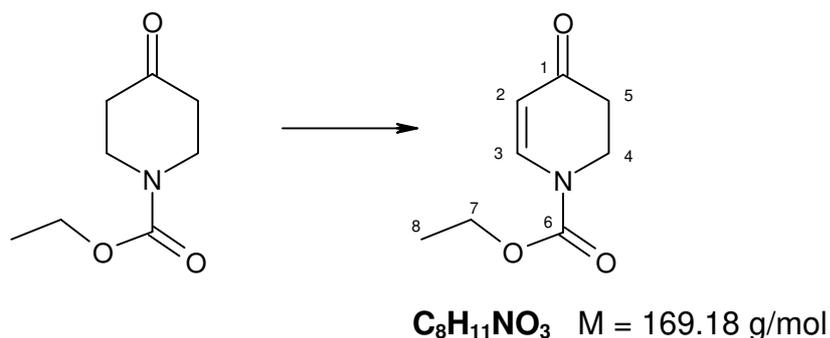
¹³C-NMR (50MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 15.66 (CH₃, C-5); 53.21 (CH₃, C-7); 59.58 (CH, C-4); 107.73 (CH, C-2); 150.11 (C, C-6); 156.47 (CH, C-3); 202.11 (C, C-1)

MS (RT): m/z = 155 (M⁺, 58); 145 (9); 112 (10); 96 (100)

MS-HA: berechnet: 155.0582; gefunden: 155.0578

UV (CH₃CN): 194; 285

***N*-Ethoxycarbonyl-Dihydropyridon 51**



In 30ml abs. THF wurden bei -78°C 3.8mmol LDA bereitet, mit 500mg (2.92mmol) des Ketons **34** versetzt und eine Stunde lang bei dieser Temperatur gerührt. Das sich bildende Li-Enolat fiel als weißer Niederschlag aus. Bei gleicher Temperatur wurde 758mg (3.21mmol) Phenylselenenylbromid in wenig abs. THF verdünnt der Suspension zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Kältebad entfernt. Der weiße Niederschlag löste sich langsam auf und man erhielt eine leicht gelb gefärbte Lösung. Als die Lösung sich bis auf +10°C erwärmt hatte, wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO₃ Lösung gestoppt. Die Lösung wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit ges. NaHCO₃-Lsg. ausgeschüttelt. Nach dem Ausschütteln der organischen Phase und Trocknen über MgSO₄ wurde die Lösung im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde in 30ml Aceton und 2ml Wasser aufgenommen, mit 625mg (2.92mmol) NaIO₄ versetzt und über Nacht gerührt. Nach vollendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde der Ansatz im Vakuum vom Lösemittel befreit und flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (A. E/PE 1:3, trennt unpolare Verunreinigungen ab; B. E/PE 1:1, eluiert Produkt).

Ausbeute: 211mg (1.25mmol); 42% d. Th.; klares Öl

IR (CHCl₃): ν = 2984 (m); 2831 (w); 1728 (s); 1668 (s); 1604 (s); 1300 (s); 1228 (s); 1184 (s); 1112 (s)

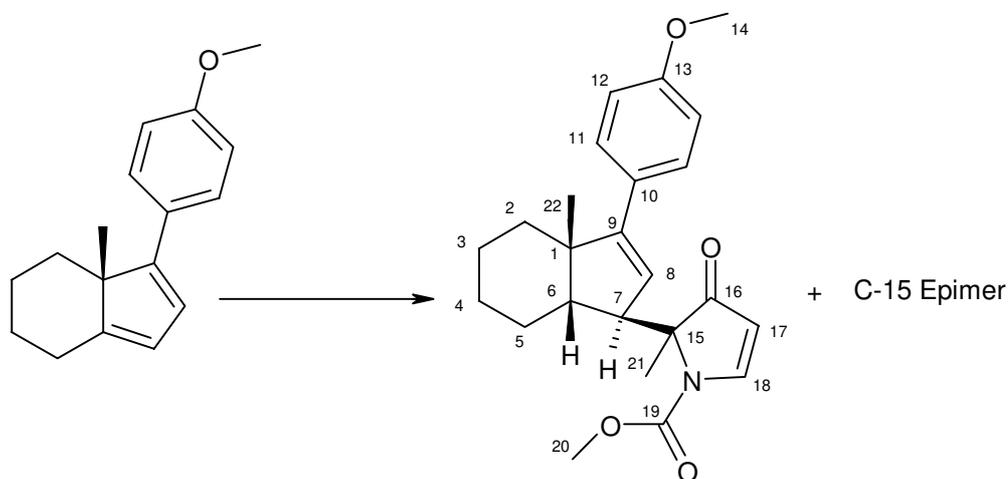
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.36 (tr, *J* = 7.1Hz, 3H, H-8); 2.57 (tr, *J* = 8.3Hz, 2H, H-5); 4.04 (tr, *J* = 8.3Hz, 2H, H-4); 4.32 (q, *J* = 7.1Hz, 2H, H-7); 5.36 (d, *J* = 7.8Hz, 1H, H-2); 7.87 (dbr, *J* = 7.8Hz, 1H, H-3)

MS (RT): *m/z* = 169 (M⁺, 100); 142 (19); 96 (41)

MS-HA: berechnet: 169.0738; gefunden: 169.0737

UV (CH₃CN): 282

Produkte der *p*-Methoxydien-Addition **54** und **55**



In 10ml abs. CH₂Cl₂ wurden 394mg (2.54mmol) α,β-ungesättigtes Keton **48** und 610mg (2.54 mmol) *p*-Methoxydien **1** vorgelegt, auf 0°C gekühlt und mit 771mg (5.08mmol) LiPF₆ versetzt. Nach 2 Stunden zeigte DC-Kontrolle vollständigen Umsatz. Die Lösung wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen und nacheinander mit ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen der organischen Phase über MgSO₄ wurde die Lösung einrotiert und flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Es sind zwei Produkte zu trennen gewesen, die ein sehr ähnliches Laufverhalten zeigten. Die Trennung gelang durch Einsatz folgender Laufmittelgemische: A. E/PE 1:10 ; B. E/PE 1:5; C. E/PE 1:3 (eluiert die getrennten Produkte).

Ausbeute: 76mg (0.192mmol) **54**; 7%d. Th.; glasartiger Feststoff
65mg (0.164mmol) **55**; 6%d. Th.; glasartiger Feststoff

Daten zu 54

IR (CHCl₃): ν = 3028 (w); 2956 (m); 2932 (m); 2860 (w); 1740 (m); 1696 (s); 1604 (w); 1568 (m); 1508 (m); 1444 (m); 1388 (m); 1336 (m); 1240 (m); 1224 (s); 1104 (m); 1036 (m)

¹H-NMR (400MHz, Aceton-d₆): δ = 1.09 (s, 3H, H-22); 1.3-1.6 (m, 7H); 1.56 (s, 3H, H-21); 1.85 (dbr, 1H); 2.02 (sbr, 1H, H-6); 3.43 (d, J = 9.7Hz, 1H, H-7); 3.77 (s, 3H, H-14); 3.83 (s, 3H, H-20); 5.58 (d, J = 4.1Hz, 1H, H-17); 5.63 (s, 1H, H-8); 6.86 (d, J = 8.8Hz, 2H, H-12/12'); 7.24 (d, J = 8.8Hz, 2H, H11/11'); 8.63 (d, J = 4.1Hz, 1H, H-18)

¹³C-NMR (50MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 20.44 (CH₂); 20.74 (CH₃, C-22); 20.98 (CH₂); 23.19 (CH₃, C-21); 24.65 (CH₂); 35.38 (CH₂); 45.15 (CH, C-6); 48.26 (C, C-1); 50.20 (CH, C-7); 53.27 (CH₃, C-20); 55.08 (CH₃, C-14); 70.71 (C, C-15); 107.55 (CH, C-17); 113.26 (CH, C-12/12'); 124.83 (CH, C-8); 128.44 (CH, C-11/11'); 130.02 (C, C-10); 150.07 (C, C-19); 152.80 (C, C-9); 156.46 (CH, C-18); 158.46 (C, C-13); 204.50 (C, C-4)

NOE-Experiment:

Eingestrahlt bei:	NOE:
H-22	+ 2.8% (H-6); + 2.1% (H-11/11')
H-21	+ 3.3% (H-8); + 2.1% (H-6); + 2.1% (H-7)
H-6	+ 5.5% (H-21); + 4.6% (H-22); + 1.2% (H-7); + 0.7% (H-8)
H-7	+ 9.5% (H-21); + 4.1% (H-8)
H-17	+ 5.4% (H-18)
H-8	+ 5.7% (H-11/11'); + 3.5% (H-7); + 3.5% (H-21)
H-11	+ 10.8% (H-12/12'); + 3.1% (H-8); + 1.9% (H-22)

MS (140°C): m/z = 395 (M⁺, 4); 364 (5); 319 (8); 241 (100); 225 (28); 212 (28); 121 (48)

MS-HA: berechnet: 395.2096; gefunden: 395.2100

UV (CHCl₃): 197; 273

Daten zu 55

IR (CHCl_3): $\nu = 3000$ (w); 2958 (m); 2932 (m); 2860 (w); 1733 (Schulter, m); 1717 (S); 1696 (s); 1604 (w); 1568 (m); 1508 (m); 1444 (s); 1392 (m); 1348 (m); 1296 (w); 1244 (m); 1176 (w); 1124 (w); 1100 (m); 1060 (w)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, Aceton- d_6): $\delta = 1.01$ (s, 3H, H-22); 1.3-1.55 (m, 7H); 1.61 (s, 3H, H-21); 1.63 (sbr, 1H, H-6); 1.84 (m, 1H), 3.75 (sbr, 1H, H-7); 3.79 (s, 3H, H-14); 3.89 (s, 3H, H-20); 5.55 (dbr, $J = 3.7$, 1H, H-17); 5.74 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H, H-8); 6.88 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H, H-12/12'); 7.29 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H, H-11/11'); 8.6 (dbr, $J = 3.7\text{Hz}$, 1H, H-18)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz, DEPT, CDCl_3): $\delta = 20.94$ (CH_2); 21.00 (CH_2); 22.13 (CH_3 , C-21); 22.83 (CH_3 , C-22); 24.54 (CH_2); 35.23 (CH_2); 48.0 (C, C-1); 48.32 (CH, C-6); 49.62 (CH, C-7); 53.39 (CH_3 , C-20); 55.12 (CH_3 , C-14); 71.03 (C, C-15); 108.31 (CH, C-17); 113.25 (CH, C-12/12'); 124.54 (CH, C-8); 128.68 (CH, C-11/11'); 130.24 (C, C-10); 149.64 (C, C-19); 153.33 (C, C-9); 156.31 (CH, C-18); 158.49 (C, C-13); 203.59 (C, C-16)

NOE-Experiment:

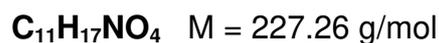
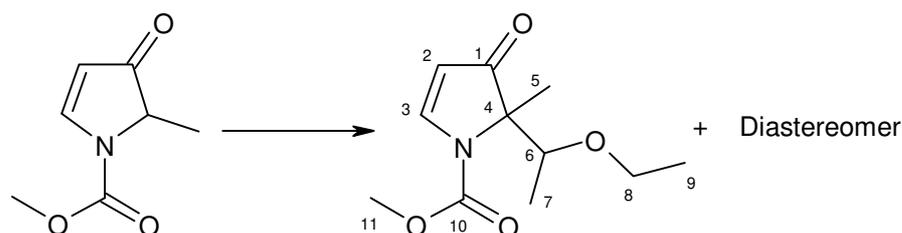
Eingestrahlt bei:	NOE:
H-22	+ 3.3% (H-6); + 2.8% (H-11)
H-6/H-21	+ 5.2% (H-8); + 3.1% (H-22); + 2.1% (H-7)
H-7	+ 7.1% (Ringprotonen); + 5.4% (H-8)
H-17	+ 6.9% (H-18)
H-8	+ 6.7% (H-11/11'); + 6.6% (H-21)
H-11/11'	+ 13.9% (H-12); + 3.9% (H-8)
H-18	+ 7.7% (H-17)

MS (100°C): $m/z = 395$ (M^+ , 3); 241 (83); 169 (22); 91 (100)

MS-HA: berechnet: 395.2096; gefunden: 395.2107

UV (CH_3CN): 195; 278

Produkte der Ethylvinylether-Addition 56 und 57



107mg α,β -ungesättigtes Keton **48** (0.89mmol) wurden in 1ml abs. CH_2Cl_2 gelöst und auf 0°C gekühlt. Es folgte die Zugabe von 330 μl (3.45mmol) Ethylvinylether und einer Spatelspitze LiPF_6 . Danach wurde in einstündigem Abstand weiter LiPF_6 zugegeben (Spatelspitze), bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Der Ansatz wurde in CH_2Cl_2 aufgenommen und nacheinander mit ges. NaHCO_3 - und ges. NaCl -Lösung ausgeschüttelt und über MgSO_4 getrocknet. Nach Einrotieren der Lösung wurde das Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (E/PE 1:2). Es wurden zwei Produkte im Verhältnis 1:2 erhalten.

Ausbeute: 13mg (0.05mmol) **56**; 8% d. Th.; klares Öl
25mg (0.11mmol) **57**; 16% d. Th.; klares Öl

Daten zu 56

IR (CHCl_3): $\nu = 2980$ (m); 1715 (Schulter, m); 1700 (Schulter, m); 1696 (s); 1572 (s); 1444 (s); 1392 (s); 1356 (s); 1228 (s); 1112 (s)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1.04$ (tr, $J = 7\text{Hz}$, 3H, H-9); 1.30 (d, $J = 6.5$, 3H, H-7); 1.44 (s, 3H, H-5); 3.26 (dq, $J = 7.0/9.6\text{Hz}$, 1H, H-9); 3.53 (dq, $J = 7.0/9.6\text{Hz}$, 1H, H-8); 3.87 (s, 3H, H-11); 4.16 (qbr, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H, H-6); 5.54 (d, $J = 4.1\text{Hz}$, 1H, H-2); 8.42 (dbr, $J = 4.1\text{Hz}$, 1H, H-3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DEPT, CDCl_3): $\delta = 12.95$ (CH_3 , C-7); 15.22 (CH_3 , C-9); 19.07 (CH_3 , C-5); 53.14 (CH_3 , C-11); 65.08 (CH_2 , C-8); 71.33 (C, C-4); 76.36

(CH, C-6); 108.11 (CH, C-2); 150.06 (C, C-10); 156.72 (CH, C-3); 203.14 (CH, C-1)

MS (RT): m/z = 227 (M⁺, 2); 155 (100); 110 (16); 91 (34)

MS-HA: berechnet: 227.1157; gefunden: 227.1155

UV (CH₃CN): 287

Daten zu 57

IR (CHCl₃): ν = 2980 (m); 1740 (m); 1700 (s); 1568 (s); 1444 (s); 1380 (s); 1340 (s); 1228 (s); 1104 (s); 1064 (m)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.10 (tr, J = 7Hz, 3H, H-9); 1.21 (d, J = 6.6Hz, 3H, H-7); 1.48 (s, 3H, H-5); 3.33 (dq, J = 7.0/9.5Hz, 1H, H-8); 3.58 (dq, J = 7.0/9.5Hz, 1H, H-8); 3.86 (s, 3H, H-11); 3.87 (qbr, 1H, H-6); 5.59 (d, J = 4.2Hz, 1H, H-2); 8.45 (sbr, 1H, H-3)

¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 15.11 (CH₃, C-7); 15.24 (CH₃, C-9); 18.01 (CH₃, C-5); 53.21 (CH₃, C-11); 65.71 (CH₂, C-8); 71.91 (C, C-4); 78.18 (CH, C-6); 107.82 (CH, C-2); 150.35 (C, C-10); 157.41 (CH, C-3); 204.26 (C, C-1)

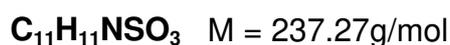
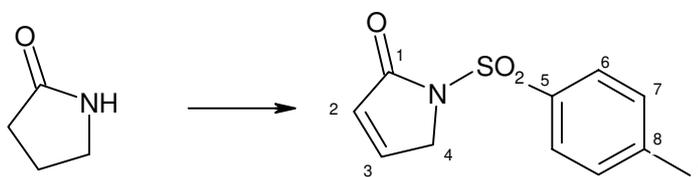
MS (RT): m/z = 227 (M⁺, 1); 155 (100); 110 (14); 74 (38)

MS-HA : berechnet: 227.1157; gefunden: 227.1150

UV (CH₃CN): 285

3 Versuche zu Kapitel 4

α,β -ungesättigtes γ -Butyrolactam 62



In 10ml abs. THF wurden 81mg (3.22mmol) NaH vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Anschließend erfolgte die Zugabe von 250mg (2.93mmol) γ -Butyrolactam. Nach einstündigem Rühren bei RT wurde wieder auf 0°C gekühlt und der Reaktion 560mg (2.93mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid in wenig abs. THF gelöst zugegeben. Nach zweistündigem Rühren bei RT wurde die Reaktionslösung in CH_2Cl_2 aufgenommen und mit ges. NaHCO_3 -Lsg. ausgeschüttelt. Nach Trocknen über MgSO_4 und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt flashchromatographisch gereinigt. (A. E/PE 1:10; B. E/PE 2:1, eluiert das Produkt). Das tosylierte γ -Butyrolactam wurde in einer Ausbeute von 57% erhalten und sofort in die folgende Reaktion eingesetzt.

Dazu wurden 384mg (1.6mmol) tosyliertes γ -Butyrolactam in 5ml abs. THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Nach Zugabe von LDA (1.76mmol) in THF wurde eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt und anschließend der Reaktionslösung 454mg (1.92mmol) Phenylselenenylbromid in wenig THF gelöst zugegeben. Nachdem dünnschichtchromatographisch vollständiger Umsatz festgestellt werden konnte, wurde die Reaktionslösung in CH_2Cl_2 aufgenommen und mit Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt in wäßrigem Aceton aufgenommen, mit 343mg (1.6mmol) NaIO_4 versetzt und solange bei RT gerührt, bis sämtliches Edukt abereagiert hatte (DC). Die Reaktionslösung wurde dann in CH_2Cl_2 aufgenommen und mit ges. NaHCO_3 -Lsg. ausgeschüttelt. Nach Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 und Entfernen des

Lösungsmittels im Vakuum erfolgte die Reinigung des Rohproduktes flashchromatographisch (A. E/PE 1:10; B. E/PE 2:1).

Ausbeute: 89mg (0.37mmol); 23% d. Th., weiße Kristalle

IR (CHCl₃): ν = 3032 (m); 1728 (s); 1596 (m); 1444 (m); 1368 (s); 1172 (s)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 2.42 (s, 3H, H-9); 4.50 (m, 2H, H-4); 6.09 (m, 1H, H-2); 7.25 (m, 1H, H-2); 7.35 (d, J = 8Hz, 2H, H-6/6'); 7.96 (d, J = 8Hz, 2H, H-7/7')

¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 21.66 (CH₃, C-9); 52.39 (CH₂, C-4); 126.98 (CH, C-2); 127.92 (C, C-6/6'); 129.79 (C, C-7/7'); 135.28 (C, C-8); 145.22 (C, C-5); 146.81 (CH, C-3); 168.40 (C, C-1)

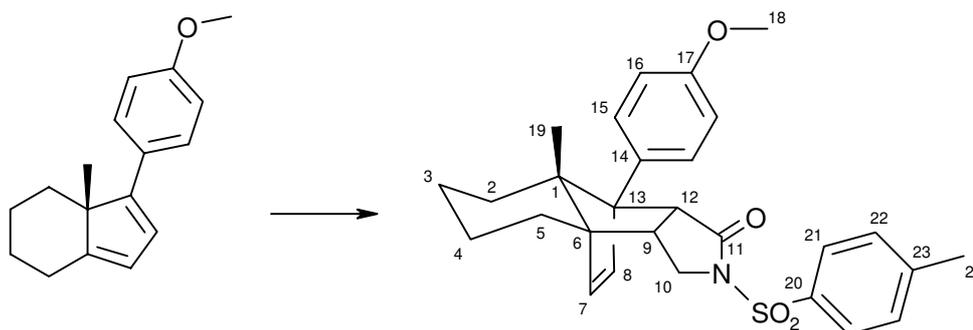
MS (90°C): m/z = 237 (M⁺, 11); 203 (12); 189 (19); 173 (68); 155 (28); 144 (37); 130 (29); 119 (37); 91 (100)

MS-HA: berechnet: 237.0459; gefunden: 237.0460

UV (CH₃OH): 206; 223; 235

Smp.: 158°C aus Diethylether

Lactam-Cycloaddukt **63**



C₂₈H₃₁NO₄S M = 477.63 g/mol

In einem Teflonschlauch wurden 81mg (0.03mmol) p-Methoxydien **1** und 80mg γ -Butyrolactam **62** (0.03mmol) in 1ml CH₂Cl₂ gelöst und anschließend 7 Tage einem Druck von 14kbar ausgesetzt. DC-Kontrolle zeigte, daß kein vollständi-

ger Umsatz stattgefunden hatte. Der Ansatz wurde im Vakuum von restlichem Lösemittel befreit und anschließend flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (A. E/PE 1:10, eluiert verbliebenes p-Methoxydien; B. E/PE 2:1, eluiert das Produkt).

Ausbeute: 20mg (0.004mmol); 12% d. Th., weiße Kristalle

IR (CHCl₃): ν = 3032 (w); 2932 (m); 2864 (w); 1724 (m); 1612 (w); 1516 (m); 1364 (m); 1244 (m); 1168 (s); 1128 (m)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.63 (d, J = 13.1Hz, 1H, H_{eq}-2); 0.69 (s, 3H, H-19); 1.10-1.65 (m, 7H); 2.40 (s, 3H, H-24); 2.73 (m, 1H, H-9); 3.41 (m, 1H, H-12); 3.77 (s, 3H, H-18); 3.87 (m, 2H, H-10); 5.71 (d, J = 5.7Hz, 1H, H-8); 5.90 (d, J = 5.7Hz, 1H, H-7); 6.83 (d, J = 8.8Hz, 2H, H-16/16'); 7.16 (d, J = 8.8Hz, 2H, H-15/15'); 7.28 (d, J = 8.6Hz, 2H, H-22/22'); 7.84 (d, J = 8.6Hz, 2H, H-21/21')

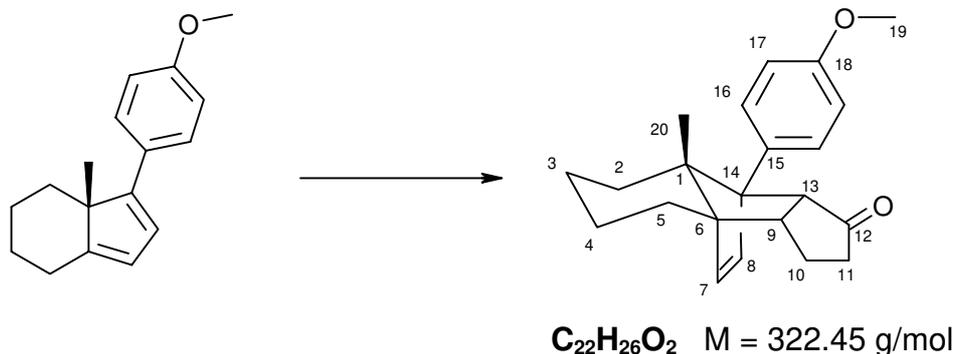
¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 14.79 (CH₃, C-19); 21.14 (CH₂, C-4); 21.69 (CH₃, C-24); 22.99 (CH₂, C-3); 25.75 (CH₂, C-5); 28.84 (CH₂, C-2); 39.03 (CH₂, C-9); 46.91 (CH, C-10); 52.63 (CH, C-12); 55.18 (CH₃, C-18); 60.29 (C, C-6); 64.84 (C, C-1); 68.74 (C, C-13); 113.49 (CH, C-15/15'); 128.19 (CH, C-16/16'); 128.58 (CH, C-21/21'); 129.00 (C, C-14); 129.34 (CH, C-22/22'); 135.38 (C, C-23); 137.40 (CH, C-7); 138.20 (CH, C-8); 144.83 (C, C-20); 158.45 (C, C-17); 137.41 (C, C-11)

MS (220°C): m/z = 477 (M⁺, 3); 321 (7); 266 (21); 240 (100); 173 (74); 91 (99)

MS-HA: berechnet: 477.1973; gefunden: 477.1968

UV (CH₃OH): 204; 229

Cyclopentenon-Cycloaddukt 4



In einem Teflonschlauch wurden 4g (16.64mmol) p-Methoxydien **1** in 4ml (47.75mmol) Cyclopentenon gelöst und anschließend 14 Tage einem Druck von 14kbar ausgesetzt. Nach dieser Zeit hatte sich im Teflonschlauch ein weißer Niederschlag gebildet. DC-Kontrolle zeigte, daß kein vollständiger Umsatz stattgefunden hatte. Der Ansatz wurde im Vakuum von restlichem Lösemittel befreit und anschließend flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (A. E/PE 1:10, eluiert verbliebenes p-Methoxydien; B. E/PE 1:3, eluiert das Produkt).

Ausbeute: 3.64g (11.28mmol); 67% d. Th. bzw. 98% umsatzbereinigt;
weiße Kristalle
1.25g (5.2mmol) reisoliertes p-Methoxydien **1**

IR (CHCl₃): ν = 3000 (w); 2936 (m); 2852 (w); 1724 (s); 1612 (w); 1512 (s); 1464 (w); 1248 (s); 1180 (m); 1036 (w); 828 (w)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.59 (d, J = 12.5Hz, 1H, H_{eq}-2); 0.74 (s, 3H, H-20); 1.15-1.69 (m, 6H); 1.94 (m, 3H); 2.15 (m, 2H); 2.86 (m, 1H, H-9); 3.62 (d, J = 8.6Hz, 1H, H-13); 3.8 (s, 3H, H-19); 6.03 (d, J = 5.9Hz, 1H, H-7); 6.09 (d, J = 5.9Hz, 1H, H-8); 6.88 (d, J = 9Hz, 2H, H-17/17'); 7.28 (d, J = 9Hz, 2H, H-16/16')

¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 15.31 (CH₃, C-19); 19.94 (CH₂, C-10); 21.40 (CH₂, C-4); 23.29 (CH₂, C-3); 25.90 (CH₂, C-5); 28.82 (CH₂, C-2); 41.22 (CH₂, C-11); 46.00 (CH, C-9); 55.19 (CH₃, C-19); 56.59 (CH, C-13); 60.59 (C,

C-6); 65.58 (C, C-1); 69.18 (C, C-14); 113.39 (CH, C-17/17'); 128.71 (CH, C-16/16'); 130.13 (C, C-15); 137.41 (CH, C-7); 138.68 (CH, C-8); 158.29 (C, C-18); 221.27 (C, C-12)

MS (100°C): m/z = 322 (M⁺, 12); 266 (16); 251 (19); 240 (100); 225 (77); 197 (73); 165 (48); 105 (73); 82 (75)

MS-HA: berechnet: 322.1932; gefunden: 322.1933

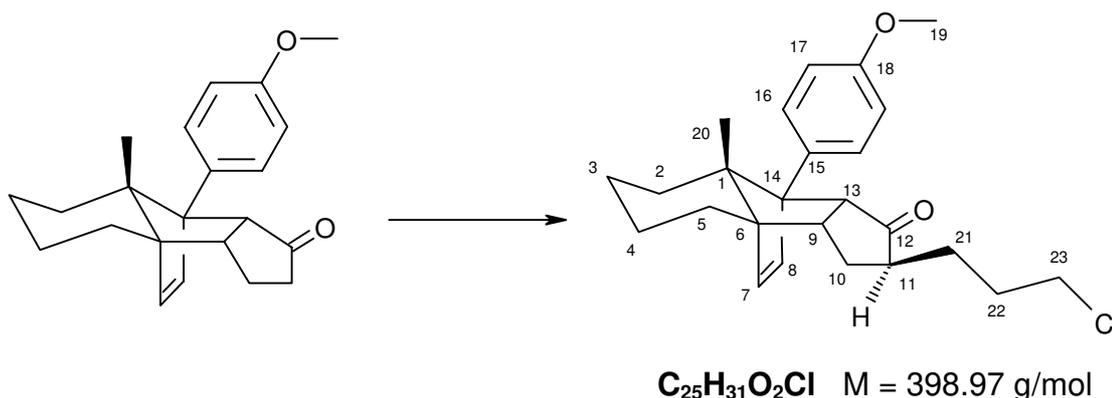
EA: berechnet: C 81.95, H 8.13; gefunden: C 81.99, H 8.09

UV (CH₃CN): 199; 228

Drehwert: $\alpha = -52.35^\circ$ (c = 1.02)

Smp.: 146°C aus Diethylether

Chlorpropylcyclopentenon-Cycloaddukt 67



In einer Lösung aus 2ml abs. THF und 722 μ l (4.13mmol) HMPA wurden bei -78°C 1.08mmol LDA bereit. Bei dieser Temperatur erfolgte die Zugabe von 269mg (0.83mmol) Keton **4**, das dazu in wenig abs. THF gelöst wurde. Nach einstündigem Rühren bei tiefer Temperatur erhielt man eine leuchtend gelbe Lösung. Nach Zugabe von 232 μ l (2.16mmol) 1-Chlor-3-iodpropan ließ man den Ansatz langsam auf RT kommen. Eine DC-Kontrolle zeigte nach 4 Stunden, daß der Umsatz vollständig war. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser gestoppt, die Lösung in Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wurde dreimal mit viel Wasser ausgeschüttelt, anschließend über MgSO₄ ge-

trocknet und im Vakuum eingeengt. Die Reinigung des Produkts erfolgte flashchromatographisch an Kieselgel (E/PE 1:10).

Ausbeute: 319mg (0.8mmol); 96% d. Th.; weiße Kristalle

IR (CHCl₃): ν = 3000 (w); 2932 (s); 2864 (m); 1720 (s); 1612 (m); 1512 (s); 1464 (m); 1444 (m); 1248 (s); 1180 (s); 1036 (m); 828 (w)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.62 (d, J = 12.7Hz, 1H, H_{eq}-2); 0.74 (s, 3H, H-20); 1.2-2.1 (m, 14H); 2.73 (m, 1H, H-9); 3.48 (m, 2H, H-23); 3.66 (d, J = 8.6Hz, 1H, H-13); 3.8 (s; 3H, H-19); 5.97 (d, J = 5.8Hz, 1H, H-7); 6.12 (d, J = 5.8Hz, 1H, H-8); 6.87 (d, J = 8.9Hz, 2H, H-17/17'); 7.29 (d, J = 8.9Hz, 2H, H-16/16')

¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 15.35 (CH₃, C-20); 21.40 (CH₂, C-4); 23.30 (CH₂, C-3); 25.94 (CH₂, C-5); 27.63 (CH₂, C-10); 28.83 (CH₂, C-21); 28.95 (CH₂, C-2); 30.59 (CH₂, C-22); 43.71 (CH, C-9); 44.90 (CH₂, C-23); 50.59 (CH, C-11); 55.17 (CH₃, C-19); 56.94 (CH, C-13); 60.43 (C, C-6); 65.51 (C, C-1); 69.83 (C, C-14); 113.34 (CH, C-17/17'); 128.78 (CH, C-16/16'); 130.01 (C, C-15); 137.56 (CH, C-7); 138.85 (CH, C-8); 158.29 (C, C-18); 221.67 (C, C-12)

MS (130°C): m/z = 399 (M⁺, 5); 266 (7); 251 (5); 240 (100); 225 (13); 197 (13); 82 (24)

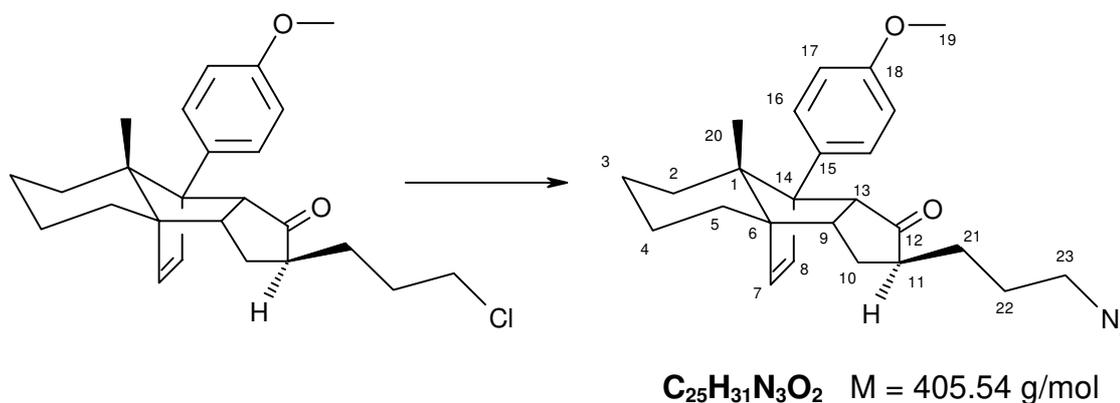
EA: berechnet: C 75.26; H 7.83; gefunden: C 75.24, H 7.76

UV (CH₃CN): 228

Drehwert: α = - 3.65° (c = 0.575)

Smp.: 151°C aus Ether

Azidopropylcyclopentenon-Cycloaddukt 66



In 2.5ml abs. DMF wurden 91mg (0.23mmol) Chlorid **67** und 74mg (113mmol) Natriumazid gelöst. Nach zweistündigem Erhitzen auf 80°C zeigte DC-Kontrolle vollständigen Umsatz. Die abgekühlte Lösung wurde in Diethylether aufgenommen und zweimal mit Wasser, einmal mit ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen über $MgSO_4$ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erfolgte die Reinigung des Produkt flashchromatographisch an Kieselgel (E/PE 1:5).

Ausbeute: 91mg (0.22mmol), 95% d. Th.; glasartiger Feststoff

IR ($CHCl_3$): $\nu = 3000$ (w); 2864 (m); 2099 (s); 1722 (s); 1613 (m); 1515 (s); 1455 (m); 1444 (m); 1249 (s); 1181 (m); 1037 (w); 829 (w)

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.62$ (d, $J = 12.7$ Hz, 1H, H_{eq} -2); 0.74 (s, 3H, H-20); 1.2-2.1 (m, 14H); 2.73 (m, 1H, H-9); 3.21 (m, 2H, H-23); 3.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-13); 3.8 (s, 3H, H-19); 5.97 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-7); 6.12 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-8); 6.87 (d, $J = 9$ Hz, 2H, H-17/17'); 7.29 (d, $J = 9$ Hz, 2H, H-16/16')

^{13}C -NMR (100MHz, DEPT, $CDCl_3$): $\delta = 15.36$ (CH_3 , C-20); 21.41 (CH_2 , C-4); 23.30 (CH_2 , C-3); 25.95 (CH_2 , C-5); 26.83 (CH_2 , C-21); 27.63 (CH_2 , C-10); 28.56 (CH_2 , C-22); 28.96 (CH_2 , C-2); 43.71 (CH, C-9); 50.81 (CH, C-11); 51.37 (CH_2 , C-23); 55.18 (CH_3 , C-19); 56.96 (CH, C-13); 60.45 (C, C-6); 65.53 (C,

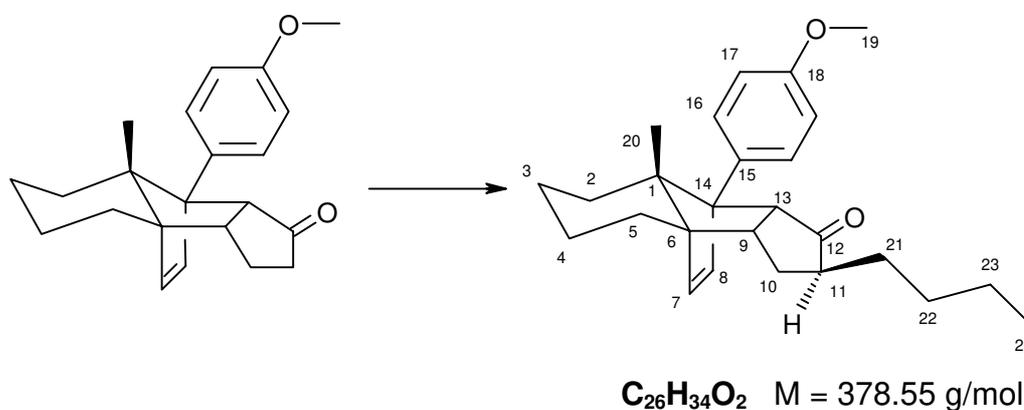
C-1); 69.87 (C, C-14); 113.36 (CH, 17/17'); 128.79 (CH, C-16/16'); 130.01 (C, C-15); 137.58 (CH, C-7); 138.85 (CH, C-8); 158.31 (C, C-18); 221.66 (C, C-12)
MS (140°C): m/z = 405 (M⁺, 1); 266 (3); 251 (3); 240 (100); 225 (24); 197 (20); 181 (8); 165 (11); 115 (9); 82 (25)

MS-HA: berechnet: 405.2416; gefunden 405.2399

UV (CH₃CN): 233

Drehwert: $\alpha = -5.42^\circ$ (c = 0.35)

Propcyclopentenon-Cycloaddukt 68



In einer Lösung aus 1ml abs. THF und 30 μ l (0.17mmol) HMPA wurden bei -78°C 1.55mmol LDA bereitet. Bei dieser Temperatur erfolgte die Zugabe von 100mg (0.31mmol) Keton **4**, das dazu in wenig abs. THF gelöst wurde. Nach einstündigem Rühren wurde 110 μ l (0.967mmol) 1-Butyliodid zugespritzt und das Kältebad entfernt. DC-Kontrolle zeigte, daß die Alkylierung erst bei etwa 0°C einsetzte. Nach 4 Stunden wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser gestoppt und der Ansatz in Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wurde dreimal mit viel Wasser ausgeschüttelt, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung des Produkts erfolgte flashchromatographisch an Kieselgel (E/PE 1:10).

Ausbeute: 25mg (0.07mmol); 21% d. Th.; glasartiger Feststoff

IR (CHCl₃): ν = 3000 (w); 2932 (s); 2860 (m); 1720 (s); 1612 (m); 1512 (s); 1464 (m); 1248 (s); 1180 (s); 1036 (m); 828 (w)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.62 (d, J = 12.7Hz, 1H, H_{eq}-2); 0.74 (s, 3H, H-20); 0.86 (tr, J = 6.8Hz, 3H, H-24); 1.1-2.1 (m, 16H); 2.72 (m, 1H, H-9); 3.64 (d, J = 8.4Hz, 1H, H-13); 3.8 (s, 3H, H-19); 5.97 (d, J = 5.7Hz, 1H, H-7); 6.09 (d, J = 5.7Hz, 1H, H-8); 6.87 (d, J = 8.8Hz, 2H, H-17/17'); 7.29 (d, J = 8.8Hz, 2H, H-16/16')

¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 13.95 (CH₃, C-24); 15.34 (CH₃, C-20); 21.43 (CH₂, C-4); 22.64 (CH₂, C-23); 23.30 (CH₂, C-3); 25.98 (CH₂, C-5); 27.57 (CH₂, C-10); 28.99 (CH₂, C-2); 29.65 (CH₂, C-22); 31.19 (CH₂, C-21); 43.78 (CH₂, C-9); 51.48 (CH, C-11); 55.16 (CH₃, C-19); 57.00 (CH, C-13); 60.38 (C, C-6); 65.41 (C, C-1); 69.62 (C, C-14); 113.31 (CH, C-17/17'); 128.79 (CH, C-16/16'); 130.24 (C, C-15); 137.54 (CH, C-7); 138.76 (CH, C-8); 158.24 (C, C-18); 222.44 (C, C-12)

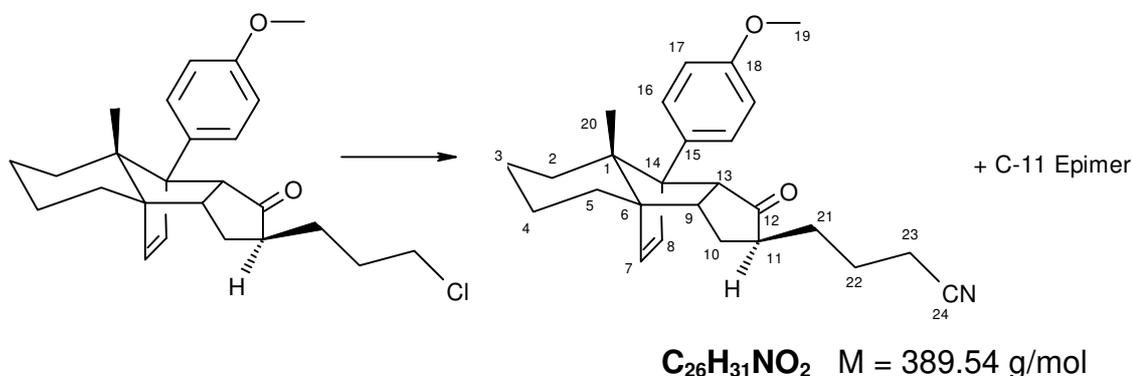
MS (90°C): m/z = 378 (M⁺, 5); 363 (2); 294 (6); 266 (10); 251 (7); 240 (100); 225 (14); 197 (14); 170 (10); 127 (11); 114 (13); 99 (27); 82 (12)

MS-HA: berechnet: 378.2558; gefunden: 378.2562

UV (CH₃CN): 217; 234

Drehwert: α = - 7.05° (c = 0.85)

α/β -Nitrilcyclopentenon-Cycloaddukte 69 α und 69 β



In 4ml abs. DMF wurden 184mg (0.46mmol) Chlorid **67** und 112mg (2.3mmol) Natriumcyanid gelöst und auf 60°C erwärmt. Nach zwei Stunden zeigte DC-

Kontrolle vollständigen Umsatz. Der Ansatz wurde in viel Diethylether aufgenommen und nacheinander mit ges. NaCO_3^- , ges. NaHCO_3^- und ges. NaCl -Lösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen über MgSO_4 und Abtrennung des Lösungsmittels im Vakuum erfolgte die Trennung des entstandenen Epimerengemisches flashchromatografisch an Kieselgel (E/PE 1:1).

Ausbeute: 47mg (0.12mmol) **69 α** ; 26% d. Th.; weiße Kristalle

43mg (0.11mmol) **69 β** ; 24% d. Th.; weiße Kristalle

Daten zu 69 α

IR (CHCl_3): $\nu = 3000$ (w); 2932 (s); 2852 (m); 2248 (w); 1728 (s); 1612 (m); 1516 (s); 1456 (m); 1248 (s); 1180 (m); 1128 (m); 1036 (m); 824 (w)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 0.61$ (d, $J = 12.5\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{eq-2}}$); 0.76 (s, 3H, H-20); 1.1-2.0 (m, 14H); 2.29 (m, 2H, H-23); 2.89 (m, 1H, H-9); 3.76 (dd, $J = 2.2/9.5\text{Hz}$, 1H, H-13); 3.8 (s, 3H, H-19); 5.93 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H, H-7); 6.08 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H, H-8); 6.86 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H, H-17/17'); 7.21 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H, H-16/16')

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DEPT, CDCl_3): $\delta = 15.13$ (CH_3 , C-20); 17.26 (CH_2 , C-23); 21.26 (CH_2 , C-4); 23.07 (CH_2 , C-3); 23.37 (CH_2 , C-21); 25.89 (CH_2 , C-5); 27.90 (CH_2 , C-10); 28.03 (CH_2 , C-2); 28.84 (CH_2 , C-21); 43.23 (CH, C-9); 50.76 (CH, C-11); 55.16 (CH_3 , C-19); 56.89 (CH, C-13); 60.01 (C, C-6); 66.12 (C, C-1); 66.34 (C, C-14); 113.33 (CH, C17/17'); 119.57 (C, C-24); 128.39 (CH, C-16/16'); 130.38 (C, C-15); 138.67 (CH, C-7); 139.21 (CH, C-8); 158.15 (C, C-18); 218.11 (C, C-12)

MS (150°C): $m/z = 389$ (M^+ , 15); 374 (4); 356 (2); 305 (4); 266 (17); 253 (16); 240 (100); 225 (15); 197 (18); 82 (29)

MS-HA: berechnet: 389.2354; gefunden: 389.2356

EA: berechnet: C 80.16, H 8.03, N 3.6; gefunden: C 80.13, H 7.93, N 3.89

UV (CH_3CN): 229

Drehwert: $\alpha = -108.67^\circ$ ($c = 0.15$)

Smp.: 160°C

Daten zu 69ß

IR (CHCl₃): ν = 3000 (w); 2936 (s); 2864 (m); 2248 (w); 1720 (s); 1612 (m); 1512 (s); 1460 (m); 1248 (s); 1180 (s); 1036 (m); 828 (w)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.62 (d, J = 12.5Hz, 1H, H_{eq}-2); 0.74 (s, 3H, H-20); 1,2-2.1 (m, 14H); 2.29 (m, 2H, H-23); 2.74 (m, 1H, H-9); 3.66 (d, J = 8.4Hz, 1H, H-13); 3.8 (s, 3H, H-19); 5.97 (d, J = 5.7Hz, 1H, H-7); 6.13 (d, J = 5.7Hz, 1H, H-8); 6.88 (d, J = 8.8Hz, 2H, H-17/17'); 7.28 (d, J = 8.8, 2H, H16/16')

¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 15.28 (CH₃, C-20); 17.13 (CH₂, C-23); 21.31 (CH₂, C-4); 23.21 (CH₂, C-3); 23.40 (CH₂, C-21); 25.85 (CH₂, C-5); 27.54 (CH₂, C-10); 28.86 (CH₂, C-2); 30.45 (CH₂, C-21); 43.63 (CH, C-9); 50.35 (CH, C-11); 55.12 (CH₃, C-19); 56.88 (CH, C-13); 60.42 (C, C-6); 65.50 (C, C-1); 69.87 (C, C-14); 113.31 (CH, C-17/17'); 119.46 (C, C-24); 128.70 (CH, C-16/16'); 129.83 (C, C-15); 137.49 (CH, C-7); 138.83 (CH, C-8); 158.26 (C, C-18); 221.36 (C, C-12)

MS (150°C): m/z = 389 (M⁺, 6); 373 (4); 353 (3); 305 (3); 266 (9); 251 (10); 240 (100), 225 (16); 197 (18); 82 (49)

MS-HA: berechnet: 389.2354; gefunden: 389.2354

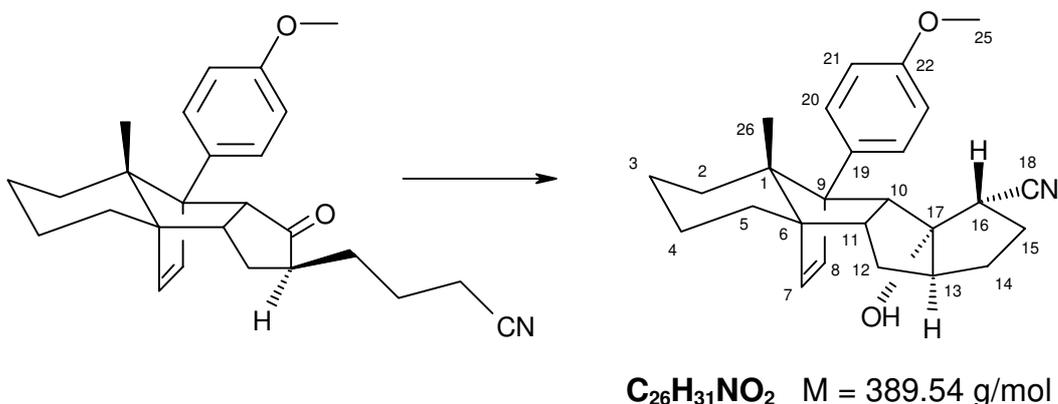
EA: berechnet: C 80.16, H 8.03, N 3.6; gefunden: C 79.85, H 8.03, N 3.84

UV (CH₃CN): 229

Drehwert: α = - 20.0° (c = 0.03)

Smp.: 162 °C

Cyclisierungsprodukt 70



In einer Lösung aus 10ml abs. THF und 91µl (0.52mmol) HMPA wurden bei -78°C 0.13mmol LDA bereitet. Nach Zugabe von 41mg (0.105mmol) Keton **69β** wurde der Ansatz 3 Stunden gerührt und auf -5°C erwärmt. DC-Kontrolle zeigte Produktbildung, aber noch keinen vollständigen Umsatz. Die Zugabe von weiteren 0.13mmol LDA führte nach 15 Minuten zu quantitativen Umsatz. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser gestoppt und in Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wurde dreimal mit viel Wasser ausgeschüttelt, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung des Produkts erfolgte flashchromatographisch an Kieselgel (E/PE 1:5).

Ausbeute: 23mg (0.059mmol); 56% d. Th.; weiße Kristalle

IR (CHCl₃): ν = 3560 (m); 2928 (s); 2860 (m); 2240 (w); 1612 (m); 1512 (s); 1464 (m); 1248 (s); 1180 (s); 828 (m)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.50 (d, J = 12.3Hz, 1H, H_{eq}-2); 0.74 (s, 3H, H-26); 1.0-2.1 (m, 14H); 2.54 (m, 1H, H-16); 2.66 (m, 2H, H-11/13); 3.71 (d, J = 7.9Hz, 1H, H-10); 3.80 (s, 3H, H-25); 6.05 (d, J = 5.7Hz, 1H, H-7); 6.22 (d, J = 5.7Hz, 1H, H-8); 6.93 (d, J = 8.6Hz, 2H, H-21/21'); 7.39 (d, J = 8.6Hz, 2H, H-20/20')

¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 14.96 (CH₃, C-26); 21.27 (CH₂, C-4); 23.31 (CH₂, C-3); 26.25 (CH₂, C-5); 28.04 (CH₂, C-15); 28.45 (CH₂, C-2); 30.02 (CH₂, C-14); 33.72 (CH₂, C-12); 42.69 (CH₂, C-11); 51.21 (CH, C-13); 51.56

(CH, C-16); 55.19 (CH, C-10); 55.77 (CH₃, C-25); 60.16 (C, C-6); 64.06 (C, C-1); 66.66 (C, C-9); 93.07 (C, C-17); 114.02 (CH, C-21/21'); 120.47 (C, C-18); 128.33 (CH, C-20/20'); 130.85 (C, C-19); 138.47 (CH, C-7); 138.56 (CH, C-8); 158.49 (C, C-22)

MS (150°C): m/z = 389 (M⁺, 2); 373 (2); 240 (100); 225 (4); 197 (13); 121 (5); 83 (27)

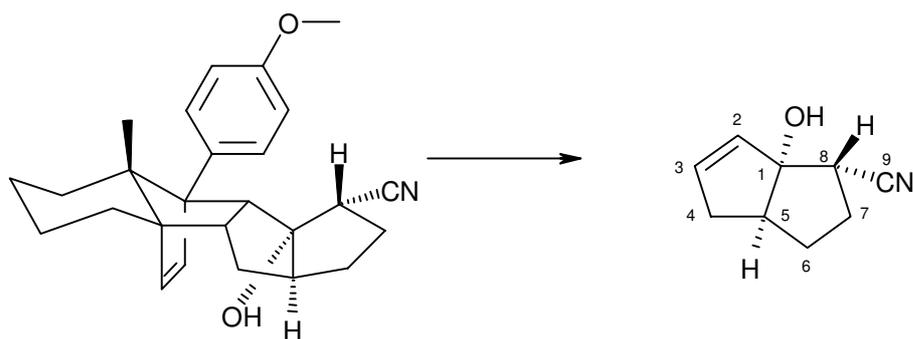
MS-HA: berechnet: 389.2354; gefunden: 389.2356

EA: berechnet: C 80.17, H 8.02, N 3.6; gefunden: C 79.48, H 8.04, N 3.33

UV (CH₃CN): 214; 225

Drehwert: $\alpha = -21.8^\circ$ (c = 1.0)

Retro-Diels-Alder Produkt 71



C₉H₁₁NO M = 149.19 g/mol

59mg (0.151mmol) Nitril **70** wurden einer Flash-Vakuum-Pyrolyse bei $1.3 \cdot 10^{-2}$ mbar und 350°C unterzogen. Das Nitril sublimierte bei einer Temperatur von etwa 150-200°C aus dem Vorlagekolben in das Spaltrohr. Die Reinigung des Produkts erfolgte flashchromatographisch an Kieselgel (E/PE 1:1).

Ausbeute: 22mg (0.147mmol); 97% d. Th.; weiße Kristalle

IR (CHCl₃): $\nu = 3596$ (m); 2964 (m); 2948 (m); 2876 (w); 2852 (w); 2240 (w); 1740 (w); 1700 (w); 1616 (m); 1448 (m); 1360 (m); 1056 (s)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.34 (m, 1H, H-7); 2.00 (m, 1H, H-6); 2.05 (m, 1H, H-4); 2.10 (m, 1H, H-6); 2.33 (m, 1H, H-7); 2.53 (m, 1H, H-8); 2.80 (m, 1H, H-5); 2.86 (m, 1H, H-4); 5.71 (m, 1H, H-3); 5.92 (m, 1H, H-2); (Das OH-Proton konnte nicht eindeutig zugewiesen werden.)

¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 30.66 (CH₂, C-6); 33.19 (CH₂, C-7); 39.34 (CH₂, C-4); 40.97 (CH, C-5); 48.75 (CH, C-8); 94.94 (CH, C-1); 119.72 (C, C-9); 132.65 (CH, C-3); 135.62 (CH, C-2)

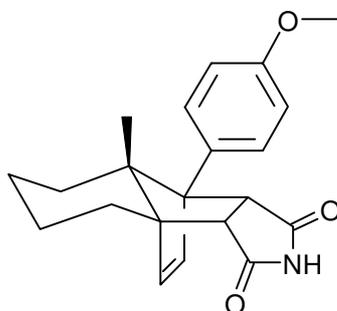
MS (RT): m/z = 149 (M⁺, 10); 132 (2); 120 (19); 105 (10); 95 (100); 83 (28); 67 (28)

MS-HA: berechnet: 149.0840; gefunden: 149.0841

Drehwert: α = - 46.84° (c = 1.54)

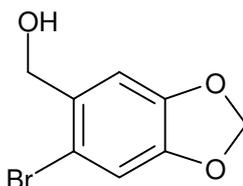
4 Versuche zu Kapitel 5

Maleinimid-Cycloaddukt 13



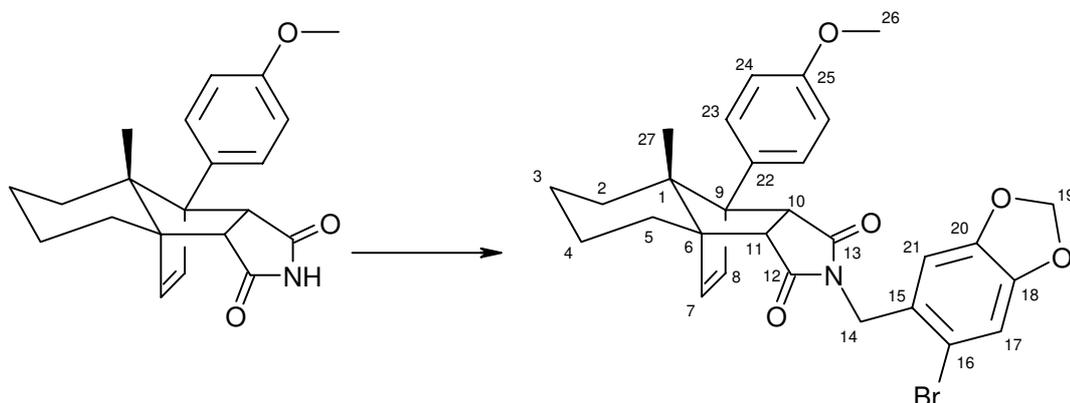
Darstellung und spektroskopische Daten siehe Literatur.¹⁸

Brom-Piperonylalkohol 73



Darstellung und spektroskopische Daten siehe Literatur.⁴²

***N*-Piperonyl-Imidaddukt 74**



In 15ml abs. THF wurden 500mg (1.48mmol) Maleinimidaddukt **13**, 429mg (1.85mmol) Alkohol **73** und 486mg (1.85mmol) Triphenylphosphin gelöst und auf 0°C gekühlt. Nach dem Zutropfen von 288µl (1.85mmol) DEAD wurde die Lösung 1 Stunde bei 0°C gerührt. Danach ließ man die Lösung auf RT kommen und rührte solange, bis DC-Kontrolle den vollständigen Umsatz des Imids zeigte (ca. 1-3 Stunden). Die Lösung wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen und nacheinander mit 5%iger NaOH-Lsg., 2N HCl-Lsg., ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt. Das Trocknen der organischen Phase geschah über MgSO₄. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erfolgte die Reinigung des Rohprodukts flashchromatographisch an Kieselgel (A. E/PE 1:3, B. E/PE 1:2 eluiert Produkt).

Ausbeute: 690mg (1.25mmol), 84% d. Th.; weißer Schaum

IR (CHCl₃): ν = 2932 (w); 2860 (w); 1768 (w); 1700 (s); 1612 (w); 1516 (m); 1480 (s); 1240 (m); 1224 (s); 1180 (m); 1040 (m); 836 (w); 824 (w)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.73 (dbr, J = 12.1Hz, 1H, H_{eq}-2); 0.78 (s, 3H, H-27); 1.1-1.55 (m, 4H); 1.68 (m, 1H); 1.94 (m, 1H); 2.30 (dbr, J = 13.1Hz, 1H); 3.16 (d, J = 7.5Hz, 1H, H-11); 3.79 (s, 3H, H-26); 4.04 (d, J = 7.5Hz, 1H, H-10); 4.51 (d, J = 14.8Hz, 1H, H_a-14); 4.56 (d, J = 14.8Hz, 1H_b, H-14); 5.903 (d, J = 2.4Hz, 1H, H_a-19); 5.906 (d, J = 2.4Hz, 1H, H_b-19); 6.06 (d, J = 5.8Hz, 1H, H-7);

6.08 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H, H-8); 6.68 (s, 1H, H-20); 6.89 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H, H-24/24'); 6.93 (s, 1H, H-17); 7.30 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H, H-23/23')

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DEPT, CDCl_3): $\delta = 14.72$ (CH_3 , C-27); 20.95 (CH_2 , C-4); 22.99 (CH_2 , C-3); 26.10 (CH_2 , C-5); 28.88 (CH_2 , C-2); 41.93 (CH_2 , C-14); 47.90 (CH , C-11); 50.38 (CH , C-10); 55.09 (CH_3 , C-26); 60.39 (C, C-6); 66.91 (C, C-1); 67.54 (C, C-9); 101.69 (CH_2 , C-21); 109.15 (CH , C-21); 112.48 (CH , C-17); 113.49 (C, C-16); 113.52 (CH , C-24/24'); 127.85 (C, C-15); 128.35 (C, C-22); 128.54 (CH , C-23/23'); 136.46 (CH , C-8); 138.21 (CH , C-7); 147.22 (C, C-20); 147.60 (C, C-18); 158.56 (C, C-25); 176.71 (C, C-12); 177.06 (C, C-13)

MS (200°C): $m/z = 551$ (M^+ , ^{81}Br , 6); 549 (M^+ , ^{79}Br , 7); 470 (8); 310 (3); 308 (4); 240 (100); 230 (55); 225 (19); 197 (18); 151 (23)

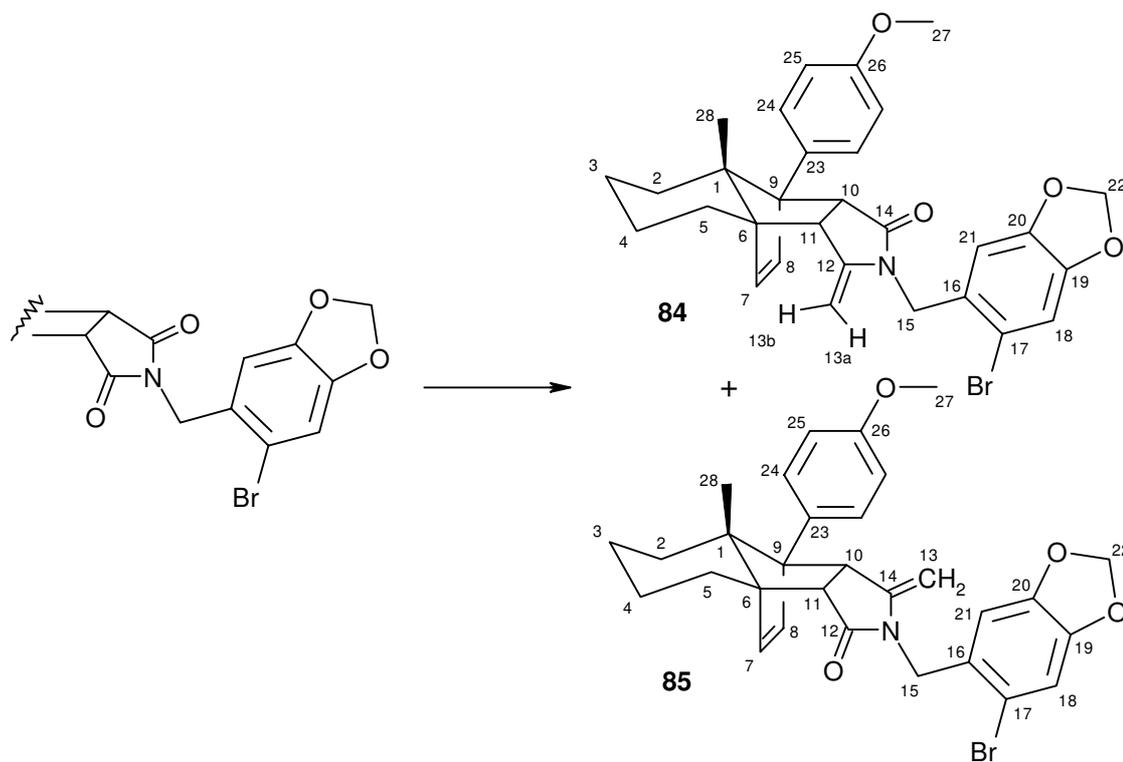
MS-HA: berechnet: 549.1150; gefunden: 549.1130

EA: berechnet: C 63.37, H 5.14, N 2.55; gefunden: C 62.92, H 5.13, N 2.51

UV (CH_3CN): 214; 228

Drehwert: $\alpha = -107.64^\circ$ ($c = 1.125$)

Terminal unsubstituierte Enamid-Cycloaddukte **84** und **85**



In 10ml abs. THF wurden 536mg (0.973mmol) Imid **74** gelöst und auf -78°C gekühlt. Nach Zugabe von 1.3ml (3.89mmol) CH_3MgBr -Lsg. (3M in Ether) wurde das Kältebad entfernt und die Lösung bis $+10^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Anschließende DC-Kontrolle zeigte, daß der Umsatz des Imids quantitativ war. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. gestoppt, die Lösung in CH_2Cl_2 aufgenommen und nacheinander mit ges. NH_4Cl -Lsg. und ges. NaCl -Lsg. ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgetrennt, das Rohprodukt in 20ml CH_2Cl_2 aufgenommen und unter Rühren mit wenig CSA (Spatelspitze) versetzt. Eine halben Stunde später zeigte DC-Kontrolle, daß die Eliminierung abgeschlossen war. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (E/PE 1:3): Man erhielt so 429mg (0.78mmol, 80% d. Th.) eines 1:1 Gemisches von **84** und **85** ($^1\text{H-NMR}$). Die Trennung der beiden Olefine gelang durch Umkristallisation aus PE. Dazu wurde die Mischung in wenig CH_2Cl_2 gelöst und in der Wärme mit PE versetzt.

In der erkalteten Lösung bildeten sich über Nacht Kristalle, in denen die Olefin-Komponente **84** stark angereichert war ($^1\text{H-NMR}$), während sich in der Mutterlauge die Olefin-Komponente **85** sammelte. Nach mehrfachen Umkristallisieren gelang es, beide Olefine in reiner Form zu erhalten.

Ausbeute: 152mg (0.27mmol) **84**, 28% d. Th.; weißer Schaum
103mg (0.18mmol) **85**, 19% d. Th.; weißer Schaum

Daten zu 84

IR (CHCl_3): $\nu = 3000$ (w); 2856 (w); 1708 (s); 1664 (s); 1632 (s); 1516 (s); 1480 (s); 1444 (w); 1396 (s); 1364 (s); 1240 (s); 1180 (s); 1040 (s); 936 (w); 824 (m)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 0.72$ (dbr, $J = 12.9\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{eq-2}}$); 0.81 (s, 3H, H-28); 1.2-1.55 (m, 5H); 1.68 (dbr, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H); 1.96 (m, 1H); 2.14 (dbr, $J = 12.5\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{eq-5}}$); 3.24 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H, H-11); 3.81 (s, 3H, H-27); 3.99 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H, H-10); 4.00 (m, 1H, H_a -13); 4.07 (m, 1H, H_b -13); 4.46 (d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H, H_a -15); 4.59 (d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H, H_b -15); 5.936 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H, H_a -22); 5.939 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H, H_b -22); 5.97 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H, H-7); 6.14 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H, H-8); 6.60 (s, 1H, H-21); 6.90 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H, H-25/25'); 6.95 (s, 1H, H-18); 7.35 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H, H-24/24')

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DEPT, CDCl_3): $\delta = 14.88$ (CH_3 , C-28); 21.31 (CH_2 , C-4); 23.19 (CH_2 , C-3); 26.12 (CH_2 , C-5); 29.24 (CH_2 , C-2); 43.48 (CH_2 , C-15); 46.42 (CH, C-11); 49.36 (CH, C-10); 55.16 (CH_3 , C-27); 60.77 (C, C-6); 65.61 (C, C-1); 66.84 (C, C-9); 85.08 (CH_2 , C-13); 101.66 (CH_2 , C-22); 108.02 (CH, C-21); 112.31 (CH, C-18); 112.75 (C, C-17); 113.45 (CH, C-25/25'); 128.20 (C, C-16); 128.68 (CH, C-24/24'); 129.42 (C, C-23); 136.41 (CH, C-9); 138.90 (CH, C-7); 146.62 (C, C-13); 147.35 (C, C-20); 147.56 (C, C-19); 158.36 (C, C-26); 175.39 (C, C-14)

NOE-Experiment:

Eingestrahlt bei:	NOE:
H-11	+ 13.1% (H-10); + 5.8% (H-28); + 5.3% (H_b -13)
H_b -13	+ 4.2% ($\text{H}_{\text{eq-5}}$); + 3.8% (H-11)
H-8	+ 7.8% (H-24/24'); + 5.5% (H-21); + 5% (H-7)

FAB: 550 (MH⁺, ⁸¹Br, 15); 548 (MH⁺, ⁷⁹Br, 16); 468 (7); 308 (25); 307 (24); 240 (82); 215 (27); 213 (26); 154 (100, NBA-Matrix)

EA: berechnet: C 65.70, H 5.51, N 2.55; gefunden: C 65.54, H 5.45, N 2.50

UV: 214, 230

Drehwert: $\alpha = -125.76^\circ$ (c = 1.145)

Daten zu 85

IR (CHCl₃): $\nu = 3000$ (w); 2860 (w); 1704 (m); 1672 (m); 1636 (m); 1516 (m); 1480 (s); 1244 (s); 1040 (s); 908 (m); 832 (w)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.59$ (dbr, $J = 12.8$ Hz, 1H, H_{eq}-2); 0.84 (s, 3H, H-28); 1.2-2.0 (m, 6H); 2.32 (dbr, $J = 11.8$ Hz, 1H); 3.10 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-11); 3.77 (m, 1H, H_a-13); 3.81 (s, 3H, H-27); 3.85 (m, 1H, H_b-13); 4.18 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-10); 4.45 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H_a-15); 4.59 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H_b-15); 5.93 (s, 2H, H-22); 6.08 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-8); 6.13 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-7); 6.60 (s, 1H, H-21); 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-25/25'); 6.93 (s, 1H, H-18); 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-24/24')

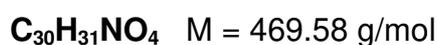
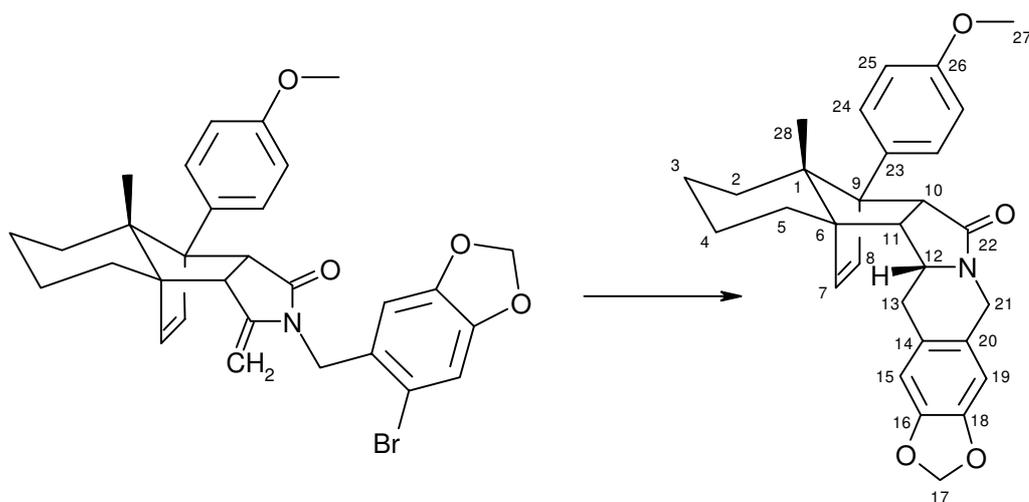
¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): $\delta = 14.65$ (CH₃, C-28); 21.01 (CH₂, C-4); 23.11 (CH₂, C-3); 26.13 (CH₂, C-5); 28.70 (CH₂, C-2); 43.61 (CH₂, C-15); 43.83 (CH, C-10); 51.61 (CH, C-11); 55.13 (CH₃, C-27); 60.07 (C, C-6); 65.11 (C, C-1); 68.18 (C, C-9); 85.48 (CH₂, C-13); 101.64 (CH₂, C-22); 107.82 (CH, C-21); 112.41 (CH, C-18); 112.70 (C, C-17); 113.46 (CH, C-25/25'); 128.02 (C, C-23); 128.68 (CH, C-24/24'); 129.51 (C, C-16); 136.96 (CH, C-8); 138.09 (CH, C-7); 146.66 (C, C-12); 147.31 (C, C-18); 147.52 (C, C-20); 158.35 (C, C-26); 175.82 (C, C-14)

FAB: 550 (MH⁺, ⁸¹Br, 7); 548 (MH⁺, ⁷⁹Br, 8); 307 (25); 240 (47); 215 (15); 213 (16); 154 (100, NBA-Matrix)

UV (CH₃CN): 213; 232

Drehwert: $\alpha = -59.82^\circ$ (c = 0.55)

Radikalcyclisierungsprodukt 88



In 70ml abs. Benzol wurden 324mg (0.59mmol) Olefin **84** gelöst und mit 235 μ l (0.88mmol) TBTH, sowie 50mg (0.3mmol) AIBN versetzt. Die entgaste Lösung wurde bis zum Rückfluß erhitzt. Nach 2 Stunden war der Umsatz vollständig (DC-Kontrolle). Die erkaltete Lösung wurde im Vakuum eingengt und das erhaltene Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Diethylether).

Ausbeute: 259mg (0.55mmol), 93% d. Th.; weißer Schaum

IR (CHCl₃): ν = 3000 (w); 2928 (m); 2856 (w); 1668 (s); 1612 (w); 1504 (m); 1488 (m); 1444 (m); 1040 (m); 936 (w); 824 (w)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.69 (dbr, J = 12.4Hz, 1H, H_{eq}-2); 0.81 (s, 3H, H-28); 1.1-1.55 (m, 4H); 1.67 (m, 1H); 1.96-2.13 (m, 2H); 2.76 (dd, J = 4.1/14.9Hz, 1H, β H-13); 2.84 (m, 1H, α H-13); 2.93 (tr, J = 8.7Hz, 1H, H-11); 3.79 (s, 3H, H-27); 3.81 (m, 1H, H-12); 4.00 (d, J = 8.7Hz, 1H, H-10); 4.09 (d, J = 17.3Hz, 1H, H-21); 4.49 (d, J = 17.3Hz, 1H, H-21); 5.89 (d, J = 3.6Hz, 1H, H_a-17); 5.90 (d, J = 3.6Hz, 1H, H_b-17); 6.08 (d, J = 5.8Hz, 1H, H-8); 6.11 (d, J = 5.8Hz, 1H, H-7); 6.56 (s, 1H, H-19); 6.58 (s, 1H, H-15); 6.88 (s, J = 8.7Hz, 2H, H_{25/25'}); 7.34 (d, J = 8.7Hz, 2H, H-24/24')

¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 15.66 (CH₃, C-28); 21.04 (CH₂, C-4); 23.32 (CH₂, C-3); 27.71 (CH₂, C-5); 29.39 (CH₂, C-2); 32.66 (CH₂, C-13); 42.68 (CH₂, C-21); 45.34 (CH₂, C-11); 52.96 (CH, C-10); 54.18 (CH, C-12); 55.07 (CH₃, C-27); 59.73 (C, C-6); 66.42 (C, C-9); 66.58 (C, C-1); 100.85 (CH₂, C-17); 106.55 (CH, C-19); 108.48 (CH, C-15); 113.30 (CH, C-25/25'); 124.36 (C, C-14); 126.71 (C, C-20); 128.55 (CH, C-24/24'); 130.12 (C, C-23); 136.67 (CH, C-8); 137.36 (CH, C-7); 146.22 (C, C-16); 146.44 (C, C-18); 158.10 (C, C-26); 173.89 (C, C-22)

NOE-Experiment:

Eingestrahlt bei:	NOE:
H-11	+ 12.9% (H-12); + 11.2% (H-28); + 6.6% (H-10)
H-10	+ 27.8% (H-24/24'); + 12.6% (H-28); + 7.3% (H-11)
H-12	+ 9.1% (H-11); + 3.7% (H _β -13)
H-21	+ 3.7% (H _a -21); + 2.3% (H _b -21)
H-15	+ 4.2% (H _β -13)

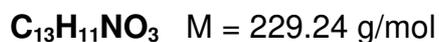
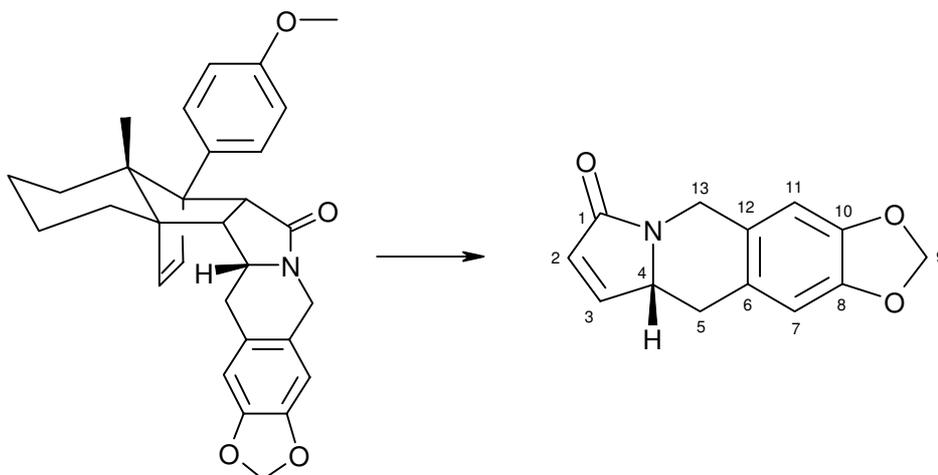
MS (100°C): m/z = 469 (M⁺, 3); 313 (1); 266 (7); 241 (100); 228 (11); 197 (19); 148 (6); 122 (5)

MS-HA: berechnet: 469.2253; gefunden: 469.2255

UV (CH₃CN): 224; 285

Drehwert: α = - 67.6° (c = 0.5)

Retro-Diels-Alder Produkt 86



200mg (0.42mmol) Cyclisierungsprodukt **88** wurden einer Flash-Vakuum-Pyrolyse bei $1.3 \cdot 10^{-2}$ mbar und 350°C unterzogen. Das Addukt sublimierte bei einer Temperatur von etwa 100-150°C aus dem Vorlagekolben in das Spaltrohr. Die Reinigung des Produkts erfolgte flashchromatographisch an Kieselgel (Essigester).

Ausbeute: 60mg (0.26mmol), 62 % d. Th.; weißer Schaum

IR (CHCl₃): ν = 3000 (m); 2900 (w); 1680 (s); 1624 (w); 1504 (s); 1484 (s); 1460 (m); 1424 (m); 1040 (s); 936 (m); 856 (m)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 2.45 (m, 1H, H-5); 3.01 (dd, J = 4.2/14.5Hz, 1H, H-5); 4.18 (m, 1H, H-4); 4.30 (d, J = 16.9Hz, 1H, H-13); 4.99 (d, J = 16.9Hz, 1H, H-13); 5.943 (d, J = 5.5Hz, 1H, H-9); 5.947 (d, J = 5.5Hz, 1H, H-9); 6.27 (dd, J = 1.5/5.9Hz, 1H, H-2); 6.61 (s, 1H, H-11); 6.64 (s, 1H, H-7); 7.22 (dd, J = 1.5/5.6Hz, 1H, H-3)

¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 33.36 (CH₂, C-5); 41.79 (CH₂, C-13); 58.37 (CH, C-4); 101.11 (CH₂, C-9); 106.51 (CH, C-7); 108.52 (CH, C-11); 124.50 (C, C-6); 124.62 (C, C-12); 128.17 (CH, C-2); 146.62 (C, C-8); 146.99 (C, C-10); 147.10 (CH, C-8); 169.93 (C, C-1)

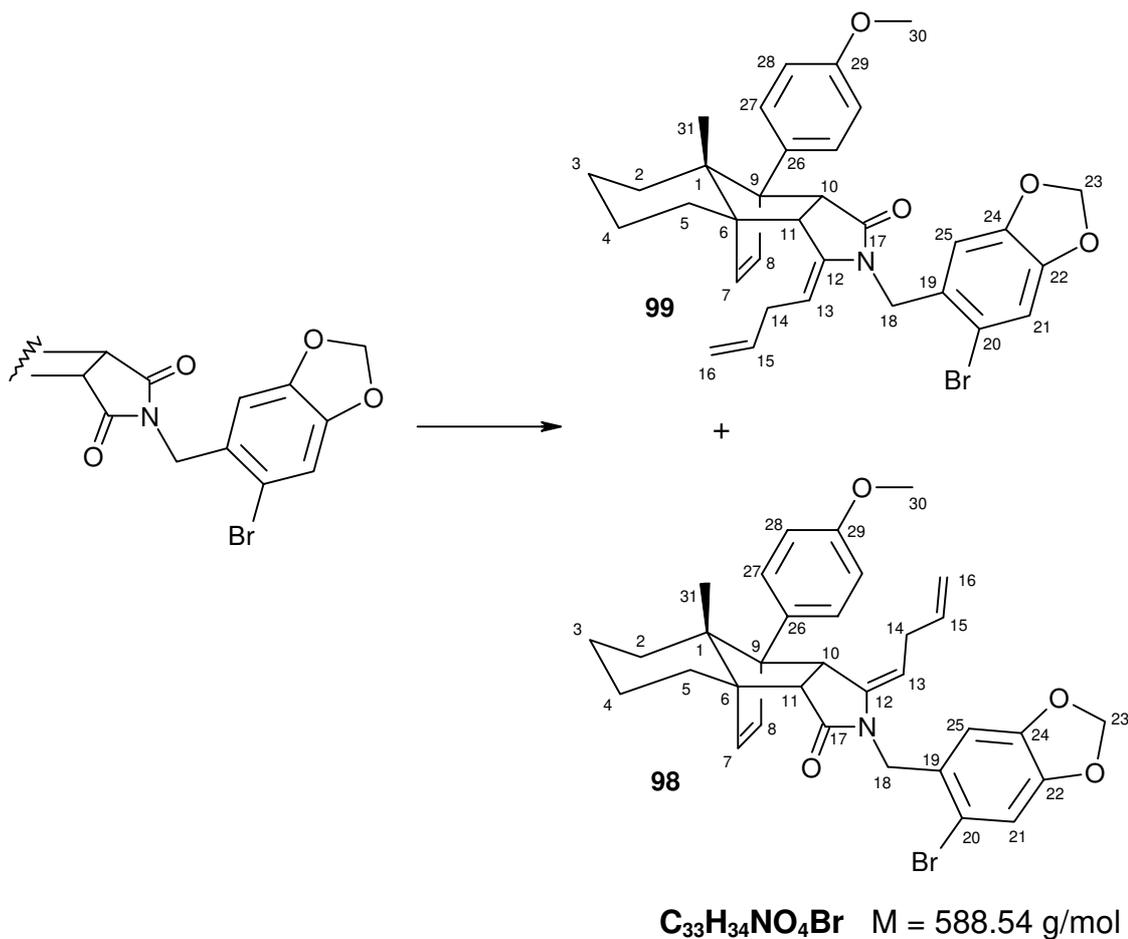
MS (130°C): m/z = 229 (M⁺, 71), 228 (100), 200 (29), 174 (8), 148 (23), 115 (4)

MS-HA: berechnet: 229.0738; gefunden: 229.0735

UV (CH₃CN): 213; 233; 290

Drehwert: $\alpha = + 173.33^\circ$ ($c = 0.195$)

Allyl-substituierte Enamid-Cycloaddukte 98 und 99



In 10ml abs. Diethylether wurden 500mg (0.9mmol) Imidaddukt **74** suspendiert und auf 0°C gekühlt. Nach Zugabe von 9ml (4.5mmol) 3-Butenylmagnesiumbromid (0.5M in THF) wurde der Ansatz 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt und anschließend auf RT erwärmt. Dabei bildete sich eine leicht gelbe Lösung. Nachdem DC-Kontrolle quantitativen Umsatz anzeigte, wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. gestoppt und in Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wurde mit Wasser ausgeschüttelt und über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels

im Vakuum erfolgte die Trennung der beiden Alkohole **94** und **95** über eine Alox-N Säule (E/PE 1:1).

Die getrennten Alkohole wurden jeweils in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit wenig CSA (Spatelspitze) versetzt. Nach abgeschlossener Reaktion wurden beide Ansätze im Vakuum eingengt und flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (E/PE 1:3). Die erhaltenen Olefine **98** und **99** zeigten, im Gegensatz zu den vorangegangenen Alkoholen, auf dem DC nahezu identisches Laufverhalten.

Ausbeute: 111mg (0.18mmol) **98**, 20% d. Th.; weißer Schaum
70mg (0.11mmol) **99**, 12% d. Th.; weißer Schaum

Daten zu 98

IR (CHCl₃): ν = 3000 (w); 2932 (m); 2860 (w); 1700 (m); 1660 (s); 1612 (w); 1516 (m); 1480 (s); 1244 (s); 1040 (m); 908 (m)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.39 (dbr, 1H, H_{eq}-2); 0.89 (s, 3H, H-31); 1.2-2.1 (m, 7H); 2.30 (m, 2H, H-14); 3.15 (d, J = 8.12Hz, 1H, H-11); 3.81 (s, 3H, H-30); 4.12 (dbr, J = 8.1Hz, 1H, H-10); 4.34 (m, 1H, H-13); 4.45 (d, J = 16.5Hz, 1H, H_a-18); 4.52 (m, 1H, H-16); 4.61 (d, J = 16.5Hz, 1H, H_b-18); 4.66 (m, 1H, H-16); 5.24 (m, 1H, H-15); 5.943 (d, J = 4.8Hz, 1H, H_a-23); 5.947 (d, J = 4.8Hz, 1H, H_b-23); 6.08 (d, J = 5.9Hz, 1H, H-7); 6.24 (d, J = 5.9Hz, 1H, H-8); 6.60 (s, 1H, H-25); 6.87 (d, J = 8.8Hz, 2H, H-28/28'); 6.95 (s, 1H, H-21); 7.32 (d, J = 8.8Hz, 2H, H-27/27')

¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 15.13 (CH₃, C-31); 20.93 (CH₂, C-4); 23.07 (CH₂, C-3); 25.74 (CH₂, C-5); 28.61 (CH₂, C-2); 31.02 (CH₂, C-14); 44.05 (CH₂, C-18); 45.53 (CH, C-10); 52.47 (CH, C-11); 55.22 (CH₃, C-30); 60.40 (C, C-6); 64.25 (C, C-1); 67.70 (C, C-9); 101.64 (CH₂, C-23); 102.31 (CH, C-13); 107.81 (CH, C-25); 112.50 (CH, C-21); 112.67 (C, C-20); 113.31 (CH, C-28/28'); 113.62 (CH₂, C-16); 128.28 (C, C-26); 128.55 (CH, C-27/27'); 129.80 (C, C-19); 134.98 (CH, C-15); 137.10 (CH, C-8); 137.69 (CH, C-7); 139.78 (C, C-12); 147.29 (C, C-22); 147.57 (C, C-24); 158.40 (C, C-29); 175.25 (C, C-17)

FAB: 590 (MH⁺, ⁸¹Br, 8); 588 (MH⁺, ⁷⁹Br, 10); 350 (7); 348 (10); 240 (100); 215 (20); 213 (21)

UV (CH₃CN): 214; 232; 287

Drehwert: $\alpha = -55,0^\circ$ (c = 0.8)

Daten zu 99

IR (CHCl₃): $\nu = 3000$ (w); 2932 (m); 2864 (w); 1704 (m); 1664 (s); 1612 (w); 1516 (m); 1480 (s); 1412 (m); 1240 (s); 1040 (m); 908 (w); 828 (w)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.70$ (dbr, $J = 12.9$ Hz, 1H, H_{eq}-2); 0.84 (s, 3H, H-31); 1.2-1.55 (m, 4H); 1.66 (m, 1H); 1.93 (m, 1H); 2.08 (m, 1H); 2.82 (m, 2H, H-14); 3.39 (dbr, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-11); 3.80 (s, 3H, H-30); 4.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-10); 4.42 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H_a-18); 4.50 (m, 1H, H-13); 4.64 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H_b-18); 4.93 (m, 2H, H-16); 5.80 (m, 1H, H-15); 5.92 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-7); 5.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H_a-23); 5.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H_b-23); 6.17 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-8); 6.60 (s, 1H, H-25); 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-28/28'); 6.96 (s, 1H, H-21); 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-27/27')

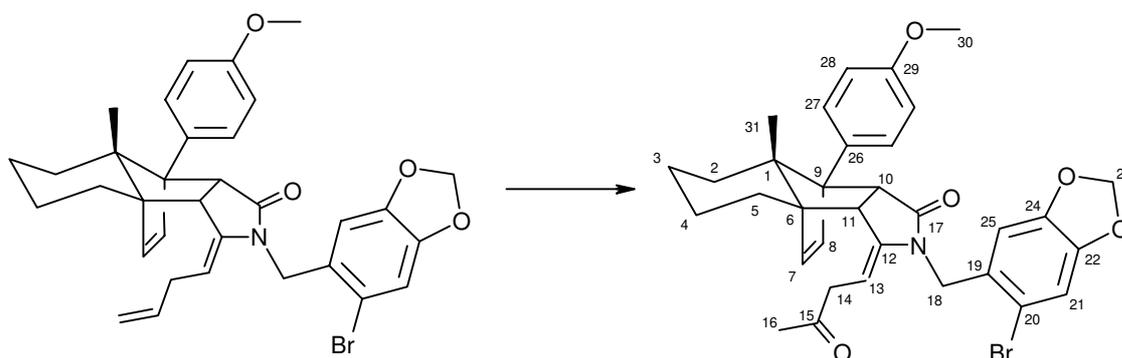
¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): $\delta = 15.20$ (CH₃, C-31); 21.02 (CH₂, C-4); 23.58 (CH₂, C-3); 27.68 (CH₂, C-5); 29.50 (CH₂, C-2); 31.60 (CH₂, C-12); 43.70 (CH₂, C-18); 44.68 (CH, C-11); 49.97 (CH, C-10); 55.21 (CH₃, C-30); 62.25 (C, C-6); 65.09 (C, C-1); 66.58 (C, C-9); 100.78 (CH, C-13); 101.66 (CH₂, C-23); 108.17 (CH, C-25); 112.38 (CH, C-21); 112.80 (C, C-20); 113.51 (CH, C-28/28'); 114.69 (CH₂, C-16); 128.47 (C, C-26); 128.75 (CH, C-27/27'); 129.46 (C, C-19); 137.13 (CH, C-15); 137.44 (CH, C-8); 138.00 (CH, C-7); 139.69 (C, C-12); 147.33 (C, C-22); 147.58 (C, C-24); 158.39 (C, C-29); 174.91 (C, C-17)

FAB: 590 (MH⁺, ⁸¹Br, 14); 588 (MH⁺, ⁷⁹Br, 15); 350 (17); 348 (19); 240 (95); 215 (27); 213 (26); 154 (100, NBA-Matrix)

UV (CH₃CN): 213; 231; 284

Drehwert: $\alpha = -92.0^\circ$ (c = 0.05)

2-Propanon-substituiertes Enamid-Cycloaddukt 101



In ein 4ml DMF/H₂O-Gemisch (9:1) wurden 6mg (0.006mmol) CuCl₂ und 5mg (0.0019mmol) PdCl₂(CH₃CN)₂ vorgelegt und auf 45°C erwärmt. Durch diese Suspension wurde ein leichter Sauerstoffstrom geleitet. Nach einer Stunde erfolgte die Zugabe von 45mg (0.076mmol) Olefin **99** in 2ml DMF/H₂O (9:1). DC-Kontrolle zeigte, daß die Reaktion nach 5 Stunden beendet war. Die Reaktionslösung wurde in 10%iger HCl-Lsg. aufgenommen und mit Diethylether ausgeschüttelt. Nach Ausschütteln der organischen Phase mit ges. NaHCO₃-Lsg. wurde über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte flashchromatographisch an Kieselgel (E/PE 1:2).

Ausbeute: 36mg (0.059mmol), 77% d. Th.; weißer Feststoff

IR (CHCl₃): ν = 3000 (w); 2932 (m); 2856 (w); 1708 (s); 1664 (s); 1608 (m); 1516 (m); 1480 (s); 1240 (s); 1180 (m); 1040 (m); 932 (w); 832 (w)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.71 (dbr, J = 13.0Hz, 1H, H_{eq}-2); 0.85 (s, 3H, H-31); 1.2-2.0 (m, 7H); 2.12 (s, 3H, H-16); 3.20 (m, 2H, H-14); 3.35 (dbr, J = 7.9Hz, 1H, H-11); 3.81 (s, 3H, H-30); 4.01 (d, J = 7.9Hz, 1H, H-10); 4.47 (d, J = 16Hz, 1H, H-18); 4.65 (m, 1H, H-13); 4.67 (d, J = 16Hz, 1H, H-18); 5.91 (d, J = 5.9Hz, 1H, H-7); 5.944 (d, J = 6.8Hz, 1H, H-23); 5.947 (d, J = 6.8Hz, 1H, H-23); 6.19 (d, J = 5.9Hz, 1H, H-8); 6.59 (s, 1H, H-25); 6.91 (d, J = 8.8Hz, 2H, H-28/28'); 6.95 (s, 1H, H-21); 7.35 (d, J = 8.8Hz, 2H, H-27/27')

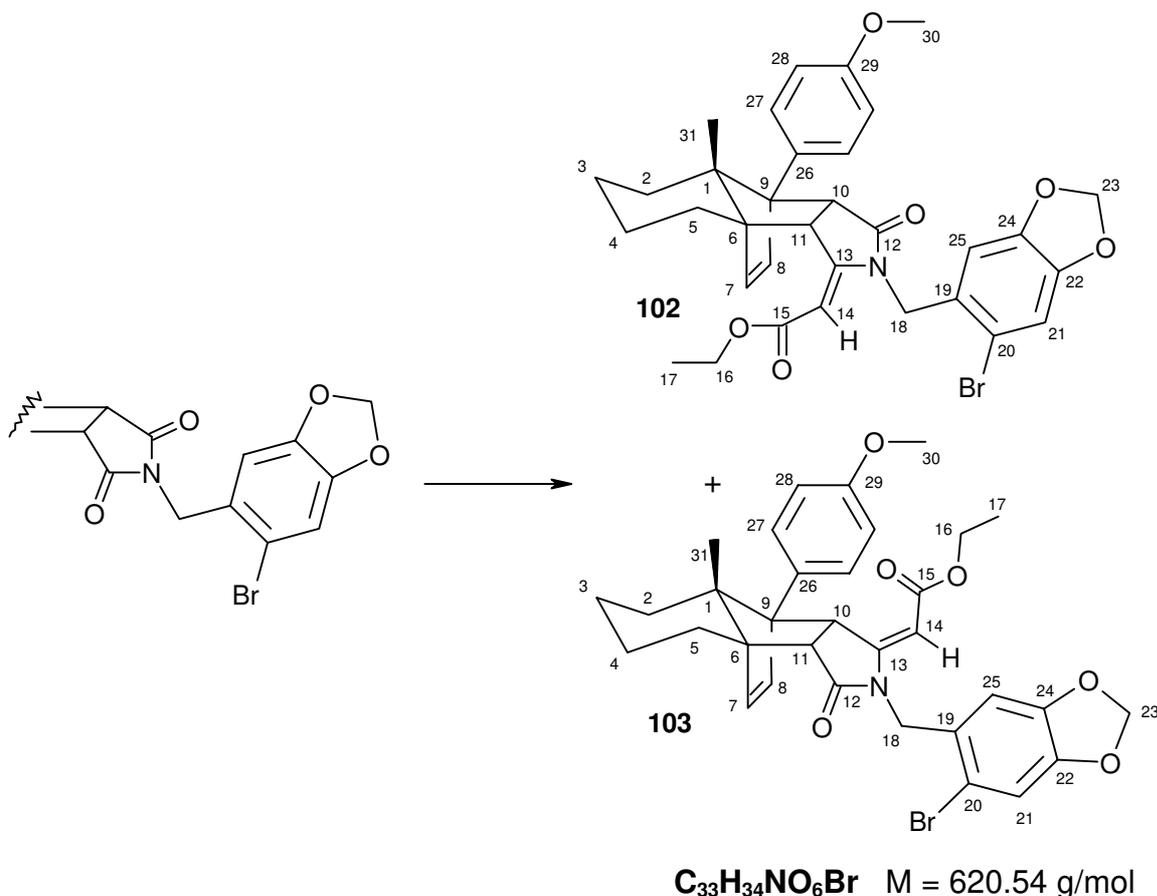
¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 15.24 (CH₃, C-31); 20.92 (CH₂, C-4); 23.53 (CH₂, C-3); 28.08 (CH₂, C-5); 29.34 (CH₃, C-16); 29.45 (CH₂, C-2); 43.01 (C, C-14); 43.66 (CH₂, C-18); 44.72 (CH, C11); 50.00 (CH, C-10); 55.22 (CH₃, C-20); 62.31 (C, C-6); 65.24 (C, C-1); 66.61 (C, C-9); 95.35 (CH, C-13); 101.72 (CH₂, C-23); 108.21 (CH, C-25); 112.4 (CH, C-21); 112.92 (C, C-20); 113.56 (CH, C-28/28'); 128.23 (C, C-26); 128.73 (CH, C-27/27'); 129.19 (C, C-19); 137.39 (C, C-8); 137.69 (CH, C-7); 141.76 (C, C-12); 147.47 (C, C-22); 147.64 (C, C-24); 158.46 (C, C-29); 174.94 (C, C-17)

FAB: 606 (MH⁺, ⁸¹Br, 7); 605 (MH⁺, ⁷⁹Br, 10); 240 (78); 215 (73); 213 (69); 154 (100, NBA-Matrix)

UV (CH₃CN): 219; 234; 286

Drehwert: α = - 3.3° (c = 0.6)

Ester-substituierte Enamid-Cycloaddukte **102** und **103**



Zubereitung des Li-Ethoxyacetyls: In 60ml abs. THF wurden 27.6ml (41.4mmol) n-BuLi (1.5M in Hexan) vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Nach Zugabe von 8ml (41.4mmol) Ethoxyacetylen (Merck, 50%ig in Hexan) wurde die Lösung 3 Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

In 40ml abs. THF wurden 4.56g (8.28mmol) Imid **74** gelöst und auf -30°C gekühlt. In diese Lösung wurde die zuvor bereitete Li-Ethoxyacetylen-Lösung über eine Nadel langsam zugetropft. Nach einstündigem Rühren bei dieser Temperatur wurde der Ansatz für eine weitere Stunde mit einem Eisbad gekühlt, danach rührte man eine weitere Stunde bei RT. Nachdem DC-Kontrolle kompletten Umsatz zeigte, wurde die Lösung auf 0°C gekühlt und die Reaktion durch Zugabe von ges. NH₄Cl gestoppt, die Lösung anschließend in einen mit Eis gefüllten Schütteltrichter überführt und mit Diethylether und 2N HCl ausgeschüttelt. Die organischen Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und im Vaku-

um eingeeignet. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte flashchromatographisch an Kieselgel (E/PE 1:3). Es wurden zwei Produkte isoliert.

Ausbeute: 2.90g (4.67mmol) Ester **102**, 60% d. Th.; weißer Schaum
1.43g (2.30mmol) Ester **103**, 27% d. Th.; weißer Schaum

Daten zu 102

IR (CHCl₃): ν = 2984 (w); 2936 (m); 2864 (w); 1724 (m); 1704 (m); 1620 (s); 1516 (m); 1480 (s); 1312 (m); 1240 (m); 1152 (s); 1040 (m); 908 (m); 828 (m)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.72 (dbr, J = 12.7Hz, 1H, H_{eq}-2); 0.91 (s, 3H, H-31); 1.24 (m, 1H); 1.28 (tr, J = 7.2Hz, 3H, H-17); 1.43 (m, 1H); 1.65 (m, 2H); 1.9 (m, 1H); 3.81 (s, 3H, H-30); 4.00 (d, J = 7.5Hz, 1H, H-10); 4.06 (dq, J = 3.9/7.2Hz, 1H, H_a-16); 4.17 (dq, J = 3.6/7.2Hz, 1H, H_b-16); 4.42 (dd, J = 1.4/7.5Hz, 1H, H-11); 4.45 (d, J = 15.6Hz, 1H, H_a-18); 4.66 (d, J = 15.6Hz, 1H, H_b-18); 4.98 (d, J = 1.4Hz, 1H, H-14); 5.93 (d, J = 5.8Hz, 1H, H-7); 5.950 (d, J = 4.3Hz, 1H, H_a-23); 5.953 (d, J = 4.3Hz, 1H, H_b-23); 6.18 (d, J = 5.8Hz, 1H, H-8); 6.52 (s, 1H, H-25); 6.91 (d, J = 8.7Hz, 2H, H-28/28'); 6.98 (s, 1H, H-21); 7.34 (d, J = 8.7Hz, 2H, H-27/27')

¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 14.25 (CH₃, C-17); 15.28 (CH₃, C-31); 20.97 (CH₂, C-4); 23.51 (CH₂, C-3); 27.67 (CH₂, C-5); 29.56 (CH₂, C-2); 43.92 (CH₂, C-18); 45.64 (CH, C-11); 48.99 (CH, C-10); 55.05 (CH₃, C-30); 59.50 (CH₂, C-16); 64.28 (C, C-1); 65.89 (C, C-6); 66.79 (C, C-9); 93.51 (CH, C-14); 101.73 (CH₃, C-23); 107.67 (CH, C-25); 112.48 (C, C-20); 112.75 (CH, C-21); 113.48 (CH, C-28/28'); 126.91 (C, C-19); 128.52 (CH, C-27/27'); 128.78 (C, C-26); 137.24 (CH, C-8); 137.98 (CH, C-7); 147.60 (C, C-24); 147.62 (C, C-22); 158.26 (C, C-13); 158.42 (C, C-29); 166.96 (C, C-15); 176.09 (C, C-12)

NOE-Experiment:

Eingestrahlt bei: NOE:

Eingestrahlt bei:	NOE:
H-14	+ 5.5% (H _a -18); + 2.9% (H _b -18); + 2.3% (H-25)

FAB: 622 (MH⁺, ⁸¹Br, 4); 620 (MH⁺, ⁷⁹Br, 7); 540 (2); 382 (13); 380 (17); 240 (100); 215 (66); 213 (68)

EA: berechnet: C 63.87, H 5.52, N 2.26; gefunden: C 63.03, H 5.51, N 2.14

UV (CH₃CN): 213; 228; 270

Drehwert: $\alpha = -168.54^\circ$ (c = 1.065)

Daten zu 103

IR (CHCl₃): $\nu = 2984$ (w); 2932 (m); 2860 (w); 1706 (Schulter, m); 1704 (m); 1624 (s); 1516 (m); 1480 (s); 1444 (w); 1240 (s); 1152 (s); 1040 (m); 932 (m)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.56$ (dbr, $J = 13$ Hz, 1H, H_{eq}-2); 0.94 (tr, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-17); 1.16 (s, 3H, H-31); 1.2-1.7 (m, 5H); 2.31 (dbr, $J = 13$ Hz, 1H); 3.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-11); 3.53 (dq, $J = 1.7/7.2$ Hz, 2H, H-16); 3.78 (s, 3H, H-30); 4.44 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_a-18); 4.65 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_b-18); 4.81 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-14); 4.93 (dd, $J = 1.7/7.5$ Hz, 1H, H-10); 5.965 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_a-23); 5.968 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_b-23); 6.10 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, H-7); 6.26 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, H-8); 6.56 (s, 1H, H-25); 6.83 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H-28/28'); 6.97 (s, 1H, H-21); 7.38 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H-27/27')

¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): $\delta = 13.89$ (CH₃, C-17); 15.93 (CH₃, C-31); 20.74 (CH₂, C-4); 22.97 (CH₂, C-3); 25.30 (CH₂, C-5); 28.71 (CH₂, C-2); 44.21 (CH₂, C-18); 46.05 (CH, C-10); 51.54 (CH, C-11); 55.08 (CH₃, C-30); 59.48 (CH₂, C-16); 60.24 (C, C-6); 64.61 (C, C-1); 69.21 (C, C-9); 94.68 (CH, C-14); 101.76 (CH₂, C-23); 107.57 (CH, C-25); 112.61 (CH, C-21); 112.65 (CH, C-28/28'); 112.67 (C, C-20); 126.92 (C, C-19); 128.39 (C, C-26); 129.53 (CH, C-27/27'); 134.34 (CH, C-8); 138.22 (CH, C-7); 147.62 (C, C-22); 147.68 (C, C-24); 155.47 (C, C-13); 158.20 (C, C-29); 166.43 (C, C-15); 176.40 (C, C-12)

NOE-Experiment:

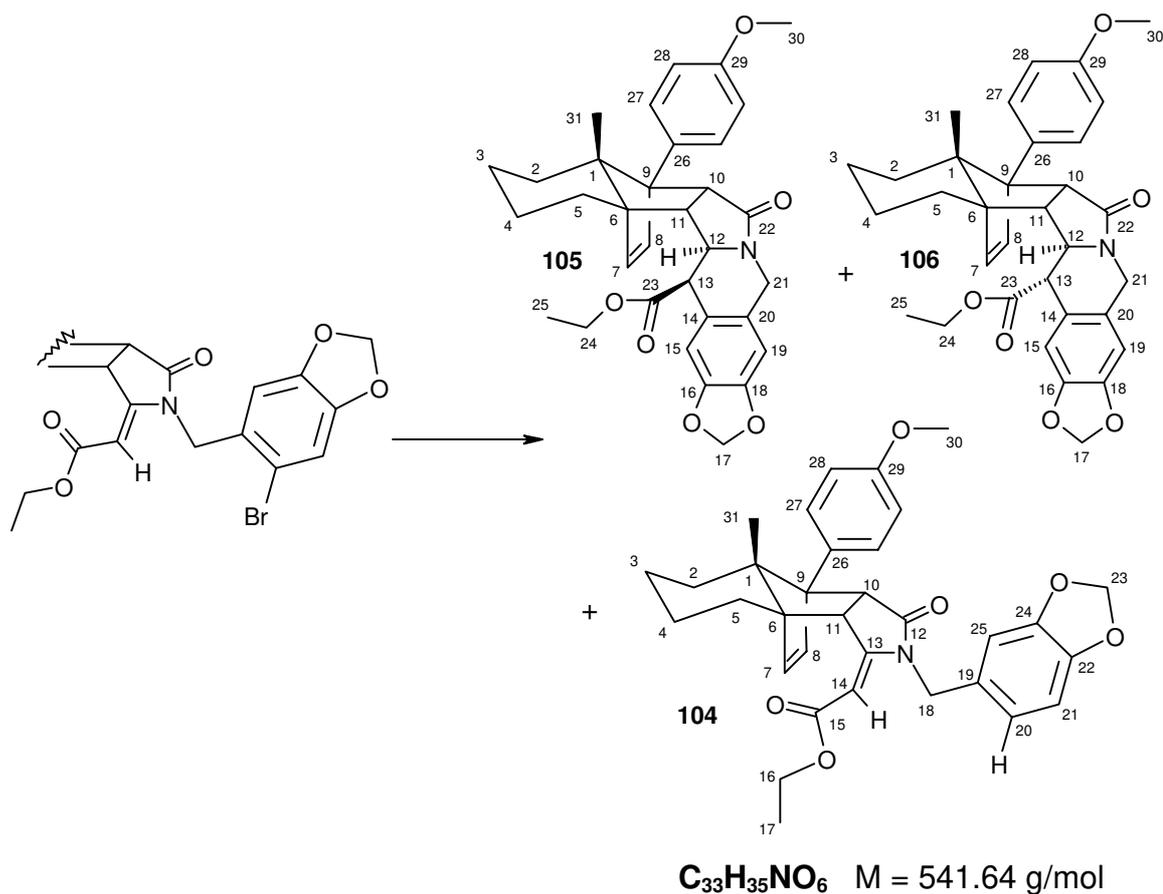
Eingestrahlt bei:	NOE:
H-14	+ 4.7% (H _a -18); + 3.3% (H _b -18); + 2.4% (H-25)
H-10	+ 15.6% (H-27/27'); + 11.5% (H-11)
H-7	+ 7% (H-25); + 6% (H-8)
H-8	+ 15.4% (H-27/27'); + 7.6% (H-7); + 5.7% (H-25)
H-27/27'	+ 15.8% (H-28/28'); + 8.1% (H-8); + 6.8% (H-10)

FAB: 622 (MH⁺, ⁸¹Br, 9); 620 (MH⁺, ⁷⁹Br, 10); 382 (13); 380 (15); 215 (61); 213 (64)

UV (CH₃CN): 219; 225; 268

Drehwert: $\alpha = -33.57^\circ$ (c = 0.545)

Produkte der Radikalcyclisierung 104, 105 und 106



In 500ml abs. Benzol wurden 2.9g (4.67mmol) Bromid **102**, 2.47ml TBTH (9.34mmol) und 400mg (2.43mmol) AIBN gelöst. Die entgaste Lösung wurde anschließend bis zum Rückfluß erhitzt. Nach 2 Stunden zeigte DC-Kontrolle den vollständigen Umsatz. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte flashchromatographisch an Kieselgel (E/PE1:1). Es wurden drei Produkte isoliert.

Ausbeute: 1.44g (2.65mmol) **104**, 57% d. Th., weißer Schaum
637mg (1.02mmol) **105**, 25% d. Th.; weißer Schaum
115mg (0.21mmol) **106**, 4% d. Th.; weißer Schaum

Daten zu 104

IR (CHCl₃): ν = 2932 (m); 2864 (w); 1720 (m); 1700 (m); 1616 (s); 1516 (m); 1492 (m); 1444 (m); 1248 (s); 1152 (s); 1040 (m); 908 (m)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.69 (dbr, J = 12.7Hz, 1H, H_{eq}-2); 0.88 (s, 3H, H-31); 1.28 (tr, J = 7.2Hz, 3H, H-17); 1.2-2.0 (m, 7H); 3.81 (s, 3H, H-30); 3.94 (d, J = 7.6Hz, 1H; H-10); 4.09 (dq, J = 7.2/11.0Hz, 1H, H_a-16); 4.16 (dq, J = 7.2/11.0Hz, 1H, H_b-16); 4.19 (d, J = 15.1Hz, 1H, H_a-18); 4.37 (dd, J = 1.5/7.6Hz, 1H, H-11); 4.69 (d, J = 15.1Hz, 1H, H_b-18); 5.10 (d, J = 1.5Hz, 1H, H-14); 5.76 (d, J = 5.7Hz, 1H, H-7); 5.93 (d, J = 3.1Hz, 1H, H_a-23); 5.94 (d, J = 3.1Hz, 1H, H_b-23); 6.08 (d, J = 5.7Hz, 1H, H-8); 6.68 (s, 1H, H-25); 6.69 (d, J = 8.4Hz, 1H, H-21); 6.73 (d, J = 8.4Hz, 1H, H-20); 6.91 (d, J = 8.8Hz, 2H, H-28/28'); 7.33 (d, J = 8.8Hz, 2H, H-27/27')

¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 14.41 (CH₃, C-17); 15.35 (CH₃, C-31); 21.12 (CH₂, C-4); 23.63 (CH₂, C-3); 27.75 (CH₂, C-5); 29.66 (CH₂, C-2); 43.78 (CH₂, C-18); 45.70 (CH, C-10); 48.90 (CH, C-11); 55.23 (CH₃, C-30); 59.60 (CH₂, C-16); 64.38 (C, C-6); 65.81 (C, C-1); 66.96 (C, C-9); 93.14 (CH, C-14); 101.07 (CH₂, C-23); 108.14 (CH, C-21); 108.27 (CH, C-25); 113.62 (CH, C-28/28'); 121.20 (CH, C-20); 128.68 (CH, C-27/27'); 129.05 (C, C-19); 129.06 (C, C-26); 137.08 (CH, C-8); 137.78 (CH, C-7); 146.99 (C, C-22); 147.84 (C, C-24); 158.52 (C, C-29); 158.67 (C, C-13); 167.16 (C, C-15); 176.24 (C, C-12)

FAB: 542 (MH⁺, 2); 302 (10); 240 (24); 179 (13)

UV (CH₃CN): 234; 275

Drehwert: α = - 202.86° (c = 0.35)

Daten zu 105

IR (CHCl₃): ν = 3000 (m); 2928 (s); 2856 (m); 1728 (m); 1672 (s); 1612 (w); 1516 (m); 1488 (m); 1444 (s); 1376 (m); 1180 (s); 1040 (s); 908 (s)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.71 (dbr, J = 12.6Hz, 1H, H_{eq}-2); 0.78 (s, 3H, H-31); 1.25 (tr, J = 7.2Hz, 3H, H-25); 1.2-2.0 (m, 7H); 2.61 (dd, J = 2.8/8.6Hz, 1H, H-11); 3.33 (m, 1H, H-12); 3.62 (d, J = 3.6Hz, 1H, H-13); 3.80 (s, 3H, H-30); 3.86 (d, J = 8.6Hz, 1H, H-10); 4.01 (d, J = 17.7Hz, 1H, α H-21); 4.10 (dq,

$J = 7.2/10.8\text{Hz}$, 1H, H_a-24); 4.17 (dq, $J = 7.2/10.8\text{Hz}$, 1H, H_b-24); 4.78 (d, $J = 17.7\text{Hz}$, 1H, βH-21); 5.92 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H, H_a-17); 5.93 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H, H_b-17); 5.99 (d, $J = 6\text{Hz}$, 1H, H-8); 6.21 (d, $J = 6\text{Hz}$, 1H, H-7); 6.59 (s, 1H, H-19); 6.69 (2, 1H, H-15); 6.88 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H, H-28/28'); 7.33 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H, H-27/27')

¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 14.20 (CH₃, C-25); 14.92 (CH₃, C-31); 21.36 (CH₂, C-4); 23.03 (CH₂, C-3); 25.11 (CH₂, C-5); 29.29 (CH₂, C-2); 41.97 (CH₂, C-21); 46.64 (CH, C-11); 50.44 (CH, C-13); 53.11 (CH, C-10); 55.15 (CH₃, C-30); 55.53 (CH, C-12); 59.51 (C, C-6); 61.11 (CH₂, C-24); 65.05 (C, C-1); 67.03 (C, C-9); 101.18 (CH₂, C-17); 106.67 (CH, C-19); 108.76 (CH, C-15); 113.37 (CH, C-28/28'); 124.01 (C, C-14); 126.12 (C, C-20); 128.75 (CH, C-27/27'); 129.80 (C, C-26); 137.13 (CH, C-7); 138.83 (CH, C-8); 146.38 (C, C-16); 147.70 (C, C-18); 158.22 (C, C-29); 171.18 (C, C-23); 173.81 (C, C-22)

NOE-Experiment:

Eingestrahlt bei:	NOE:
H-11	+ 8.8% (H-31); + 7.7% (H-10); + 5% (H-13); + 3% (H-12)
H-12	+ 13.3% (H-13); + 8.3% (H-7); + 2.5% (H-11); + 1.9% (αH-21)
H-13	+ 18% (H-15); + 13.6% (H-12); + 5% (H-11)
H-10	+ 23.2% (H-27/27'); + 12.1% (H-11); + 9.7% (H-31)
H-19	+ 3.8% (αH-21); + 3% (βH-21)
H-15	+ 9.9% (H-13)
H-27/27'	+ 16.8% (H-28/28'); + 7.9% (H-10); + 5.9% (H-8)

MS (RT): $m/z = 541$ (M⁺, 1); 301 (4); 266 (7); 240 (100); 228 (16); 197 (7)

MS-HA: berechnet: 541.2464; gefunden: 541.2463

UV (CH₃CN): 215; 227

Drehwert: α = - 116.0° (c = 0.05)

Daten zu 106

IR (CHCl₃): ν = 2936 (m); 2864 (w); 1728 (m); 1672 (s); 1612 (w); 1516 (m); 1488 (m); 1444 (m); 1248 (s); 1180 (m); 940 (w); 908 (w)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.67 (dbr, *J* = 12.5Hz, 1H, H_{eq}-2); 0.81 (s, 3H, H-31); 1.1-2.1 (m, 7H); 1.38 (tr, *J* = 7.1Hz, 3H, H-25); 3.03 (tr, *J* = 8.3Hz, 1H, H-11); 3.8 (s, 3H, H-30); 3.87 (dbr, *J* = 10.3Hz, 1H, H-12); 4.00 (d, *J* = 8.3Hz, 1H, H-10); 4.01 (d, *J* = 17.1Hz, 1H, αH-21); 4.27 (dd, *J* = 8.3/10.3Hz, 1H, H-13); 4.32 (dq, *J* = 0.8/7.1Hz, 2H, H-24); 4.57 (d, *J* = 17.1Hz, 1H, βH-21); 5.930 (d, *J* = 7Hz, 1H, H_a-17); 5.933 (d, *J* = 7Hz, 1H, H_b-17); 6.05 (d, *J* = 7Hz, 1H, H-8); 6.07 (d, *J* = 7Hz, 1H, H-7); 6.57 (s, 1H, H-19); 6.87 (d, *J* = 8.7Hz, 2H, H-28/28'); 6.89 (s, 1H, H-15); 7.32 (d, *J* = 8.7Hz, 2H, H-27/27')

¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 14.17 (CH₃, C-25); 15.63 (CH₃, C-31); 20.79 (CH₂, C-4); 25.52 (CH₂, C-3); 26.92 (CH₂, C-5); 29.40 (CH₂, C-2); 42.19 (CH₂, C-21); 45.17 (CH, C-11); 46.55 (CH, C-12); 52.71 (CH, C-10); 55.11 (CH₃, C-30); 55.26 (CH, C-13); 59.91 (C, C-6); 61.46 (CH₂, C-24); 66.21 (C, C-1); 66.66 (C, C-9); 101.18 (CH₂, C-17); 106.54 (CH, C-19); 106.73 (CH, C-15); 113.37 (CH, C-28/28'); 123.35 (C, C-14); 125.22 (C, C-20); 128.60 (CH, C-27/27'); 129.74 (C, C-26); 136.41 (CH, C-7); 137.47 (CH, C-8); 146.89 (C, C-16); 147.09 (C, C-18); 158.22 (C, C-29); 171.68 (C, C-23); 173.85 (C, C-22)

NOE-Experiment:

Eingestrahlt bei:	NOE:
H-11	+ 17.7% (H-13); + 9.4% (H-31); + 4% (H-10);
H-12	+ 6.1% (H-7)
H-10	+ 16.9% (H-27/27'); + 9.2% (H-31); + 4.5% (H-11)
H-13	+ 9.7% (H-11); + 3.4% (H-10)
H-7/8	+ 4.2% (H-27/27'); + 6.9% (H-12)
H-19	+ 3.7% (βH-21)

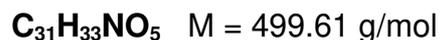
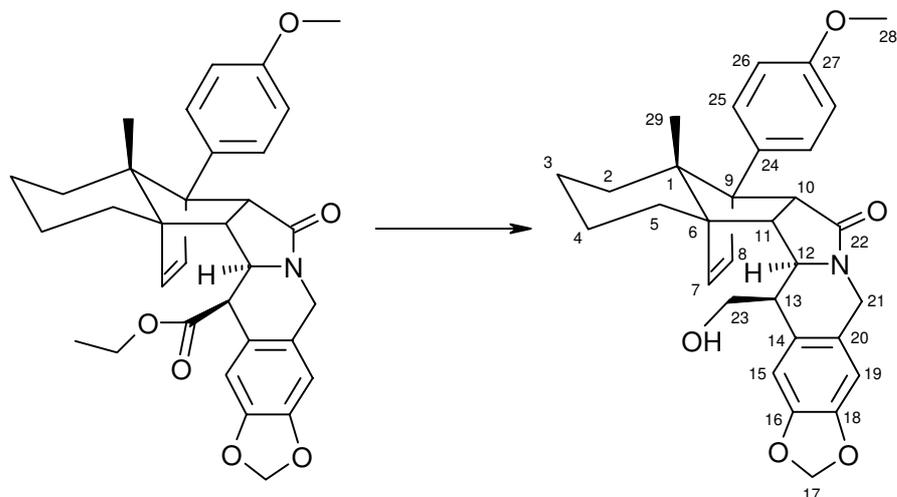
MS (180°C): *m/z* = 541 (M⁺, 2); 301 (4); 266 (5); 240 (100); 228 (24); 197 (10)

MS-HA: berechnet: 541.2464; gefunden: 541.2476

UV (CH₃CN): 215; 288

Drehwert: α = - 115.4° (c = 0.5)

***β*-Alkohol-Cycloaddukt 110**



In 25ml abs. Toluol wurden 470mg (0.867mmol) Ester **105** gelöst und auf 0°C gekühlt. Nach der Zugabe von 1.45ml (1.735mmol) DIBAH (1.2M in Toluol) wurde die Lösung eine Stunde lang gerührt. DC-Kontrolle zeigte, daß zu diesem Zeitpunkt etwa 50% Edukt umgesetzt waren. Die Lösung wurde daraufhin auf RT erwärmt und in halbstündigem Abstand dreimal mit jeweils 0.72ml (0.433mmol) DIBAH versetzt. Nachdem DC-Kontrolle kompletten Umsatz der Reaktion anzeigte, wurde die Reaktion durch Zugabe von K₂CO₃-Paste gestoppt und eine Stunde gerührt. Die trübe Lösung wurde in Wasser aufgenommen und viermal mit 100ml Diethylether ausgeschüttelt. Nach Ausschütteln der organischen Phase mit ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. wurde MgSO₄ getrocknet. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte flashchromatographisch an Alox N (A. Diethylether, eluiert unpolare Verunreinigungen, B. Essigester, eluiert Produkt).

Ausbeute: 305mg (0.61mmol), 70% d. Th.; weißer Feststoff

IR (CHCl₃): ν = 3616 (w); 3000 (m); 2932 (m); 2864 (m); 1668 (s); 1612 (m); 1516 (m); 1484 (s); 1444 (m); 1252 (s), 1180 (m); 1040 (s), 940 (w); 908 (m)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.70 (dbr, *J* = 13Hz, 1H, H_{eq}-2); 0.81 (s, 3H, H-29); 1.2-2.0 (m, 8H); 2.82 (m, 1H, H-13); 3.00 (dd, *J* = 2.6/8.6Hz, 1H, H-11); 3.36 (m, 1H; H-12); 3.53 (dd, *J* = 6.6/10.7Hz, 1H, H_a-23); 3.79 (s, 3H, H-28); 3.86 (dd, *J* = 5.6/10.7Hz, 1H, H_b-23); 3.93 (d, *J* = 8.6Hz, 1H, H-10); 4.00 (d, *J* = 17.1Hz, 1H, αH-21); 4.64 (d, *J* = 17.1Hz, 1H, βH-21); 5.920 (d, *J* = 7.7Hz, 1H, H_a-17); 5.924 (d, *J* = 7.7Hz, 1H, H_b-17); 6.00 (d, *J* = 5.8Hz, 1H, H-7); 6.18 (d, *J* = 5.8Hz, 1H, H-8); 6.57 (s, 1H, H-19); 6.65 (s, 1H, H-15); 6.87 (d, *J* = 8.7Hz, 2H, H-26/26'); 7.33 (d, *J* = 8.7Hz, 2H, H-25/25')

¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 15.04 (CH₃, C-29); 21.40 (CH₂, C-4); 23.07 (CH₂, C-3); 26.07 (CH₂, C-5); 29.31 (CH₂, C-2); 42.21 (CH₂, C-21); 44.57 (CH, C-11); 46.43 (CH, C-13); 52.95 (CH, C-10); 55.17 (CH₃, C-28); 56.83 (CH, C-12); 59.83 (C, C-6); 63.59 (CH₂, C-23); 64.94 (C, C-1); 67.31 (C, C-9); 101.05 (CH₂, C-17); 106.63 (CH, C-19); 109.51 (CH, C-15); 113.39 (CH, C-26/26'); 125.16 (C, C-14); 128.72 (CH, C-25/25'); 128.96 (C, C-24); 129.90 (C, C-20); 137.22 (CH, C-7); 138.37 (CH, C-8); 146.24 (C, C-16); 147.17 (C, C-18); 158.23 (C, C-27); 173.75 (C, C-22)

NOE-Experiment:

Eigestrahlt bei:	NOE:
H-13	+ 14.8% (H-15); + 9.3% (H-12); + 4.0% (H _b -23); + 2.4% (H _a -23); + 2.6% (H-11)
H-12	+ 8.8% (H-13); + 8.3% (H-7); + 2.3% (αH-21); + 1.5% (H-11)
H _a -23	+ 19% (H _b -23); + 3.4% (H-13)
H _b -23	+ 20.8 (H _a -23); + 6.0% (H-11); + 4.8% (H-13)
H-10	+ 19.3% (H-25/25'); + 7.0% (H-29); + 6.3% (H-11)
H-7	+ 8.7% (H-8); + 7.8% (H-12)
H-8	+ 7.3% (H-25/25'); + 5.5% (H-7)
H-19	+ 3.4% (αH-21); + 2.3% (βH-21);
H-15	+ 8.9% (H-13)
H-25/25'	+ 15.3% (H-26/26'); + 7.5% (H-10); + 5.6% (H-8)

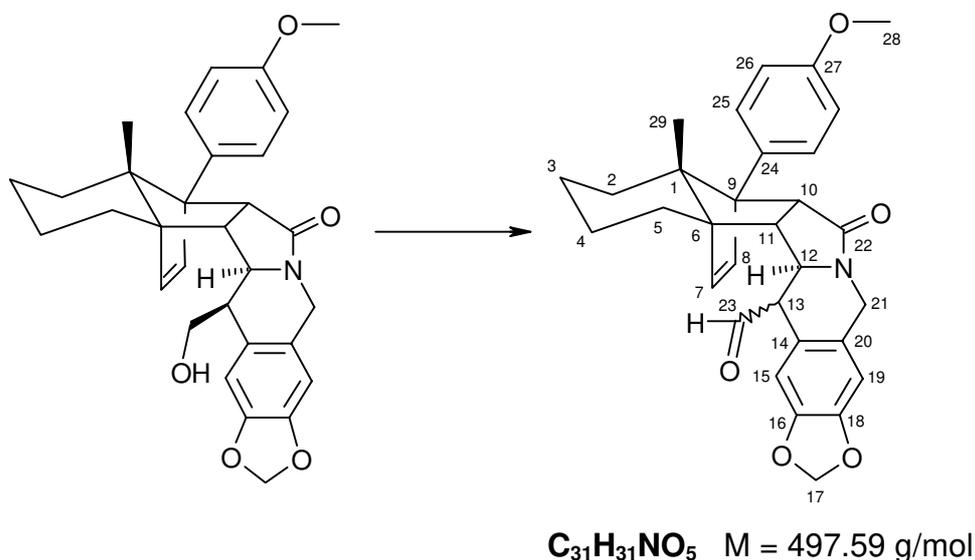
MS (240°C): *m/z* = 499 (M⁺, 1); 266 (5); 240 (100); 228 (18); 197 (8)

MS-HA: berechnet: 499.2358; gefunden: 499.2354

UV (CH₃CN): 213; 224; 284

Drehwert: $\alpha = -115.83^\circ$ ($c = 1.75$)

Aldehyd-Cycloaddukt 111



In 2ml abs. CH₂Cl₂ wurden 20mg (0.04mmol) Alkohol **110** gelöst und auf 0°C gekühlt. Es folgte die Zugabe von 7mg (0.06mmol) NMO, 10mg Molsieb (4Å, ausgeheizt) und einer Spatelspitze TPAP. Nach 20 Minuten wurde eine weitere Spatelspitze TPAP zugegeben und solange gerührt, bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt und flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Diethylether).

Ausbeute: 15mg (0.03mmol), 75% d. Th.; weißer Feststoff

Epimerenverhältnis: α/β -Aldehyd = 0.26 : 1

IR (CHCl₃): $\nu = 3000$ (w); 2932 (m); 2864 (w); 1716 (m); 1676 (s); 1612 (w); 1516 (m); 1484 (s); 1444 (m); 1252 (s); 1040 (s); 908 (s)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, Überschußepimer): $\delta = 0.71$ (dbr, $J = 12.7$ Hz, 1H, H_{eq}-2); 0.78 (s, 3H, H-29); 1.1-2.0 (m, 7H); 2.61 (dd, $J = 2.9/8.6$ Hz, 1H, H-11); 3.42 (m, 1H, H-12); 3.45 (m, 1H, H-13); 3.80 (s, 3H, H-28); 3.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-10); 4.04 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, α H-21); 4.83 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, β H-21); 5.952 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, H_a-17); 5.955 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, H_b-17); 6.04 (d, $J =$

5.7Hz, 1H, H-7); 6.23 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H, H-8); 6.60 (s, 1H, H-19); 6.63 (s, 1H, H-15); 6.89 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H, H-26/26'); 7.31 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H, H-25/25'); 9.54 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H, H-23)

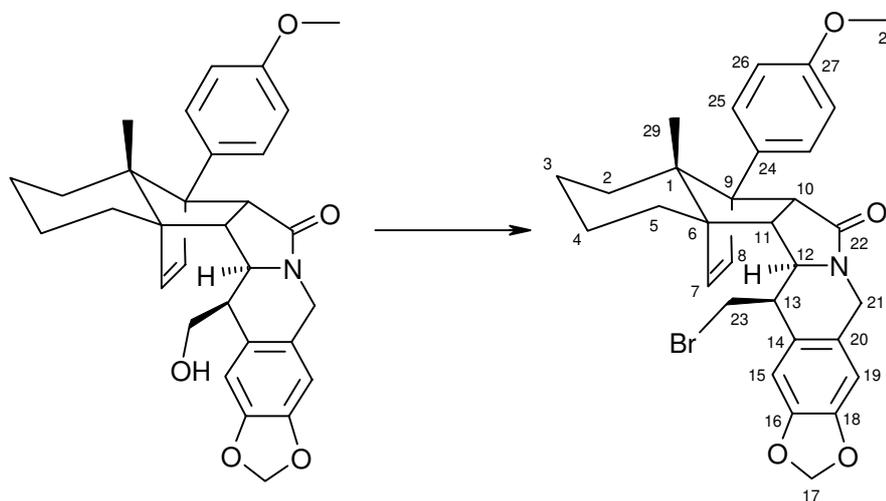
$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DEPT, CDCl_3 , Überschußepimer): $\delta = 14.94$ (CH_3 , C-29); 21.28 (CH_2 , C-4); 22.99 (CH_2 , C-3); 26.99 (CH_2 , C-5); 29.24 (CH_2 , C-2); 41.87 (CH_2 , C-21); 46.07 (CH, C-11); 52.64 (CH, C-10); 54.99 (CH, C-13); 55.17 (CH_3 , C-28); 57.32 (CH, C-12); 59.91 (C, C-6); 65.16 (C, C-1); 67.43 (C, C-9); 101.40 (CH_2 , C-17); 106.77 (CH, C-19); 109.27 (CH, C-15); 113.45 (CH, C-26/26'); 121.02 (C, C-14); 126.20 (C, C-20); 128.66 (CH, C-25/25'); 129.50 (C, C-24); 137.10 (CH, C-7); 138.94 (CH, C-8); 147.11 (C, C-16); 148.30 (C, C-18); 158.33 (C, C-27); 173.33 (C, C-22); 198.48 (C, C-23)

MS (140°C): $m/z = 597$ (M^+ , 1); 266 (5); 240 (100); 228 (6)

MS-HA: berechnet: 497.2202; gefunden: 497.2192

UV (CH_3CN): 214; 229; 284

Brom-Cycloaddukt 112



$\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{Br}$ $M = 562.50$ g/mol

In 1ml abs. CH_2Cl_2 wurden 14mg (0.028mmol) Alkohol **110** und 28mg (0.098mmol) Triphenylphosphin gelöst. Zu dieser Lösung wurden 35mg (0.098mmol) Tetrabrommethan gelöst in 1ml abs. CH_2Cl_2 gegeben. DC-Kontrolle zeigte nach 3 Stunden kompletten Umsatz. Die Lösung wurde im Va-

kuum eingengt und das Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (E/PE 2:1).

Ausbeute: 14mg (0.025mmol), 76% d. Th.; weißer Feststoff

IR (CHCl₃): ν = 3000 (w); 2928 (m); 2852 (w); 1672 (s); 1612 (w); 1516 (m); 1484 (s); 1444 (m); 1252 (s); 1040 (m); 940 (w); 824 (w)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.72 (dbr, J = 12.3Hz, 1H, H_{eq}-2); 0.83 (s, 3H, H-29); 1.2-2.0 (m, 7H); 2.94 (dd, J = 2.7/8.7Hz, 1H, H-11); 3.04 (m, 1H, H-13); 3.21 (dd, J = 7.4/10.7Hz, 1H, H_a-23); 3.40 (m, 1H, H-12); 3.65 (dd, J = 4.8/10.7Hz, 1H, H_b-23); 3.81 (s, 3H, H-28); 3.96 (d, J = 8.7Hz, 1H, H-10); 4.04 (d, J = 17.7Hz, 1H, α H-21); 4.67 (d, J = 17.7Hz, 1H, β H-21); 5.94 (d, J = 5Hz, 1H, H_a-17); 5.95 (d, J = 5Hz, 1H, H_b-17); 5.99 (d, J = 5.7Hz, 1H, H-7); 6.20 (d, J = 5.7Hz, 1H, H-8); 6.58 (s, 1H, H-19); 6.71 (s, 1H, H-15); 6.89 (d, J = 8.9Hz, 2H, H-26/26'); 7.33 (d, J = 8.9Hz, 2H, H-25/25')

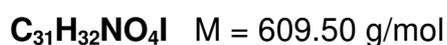
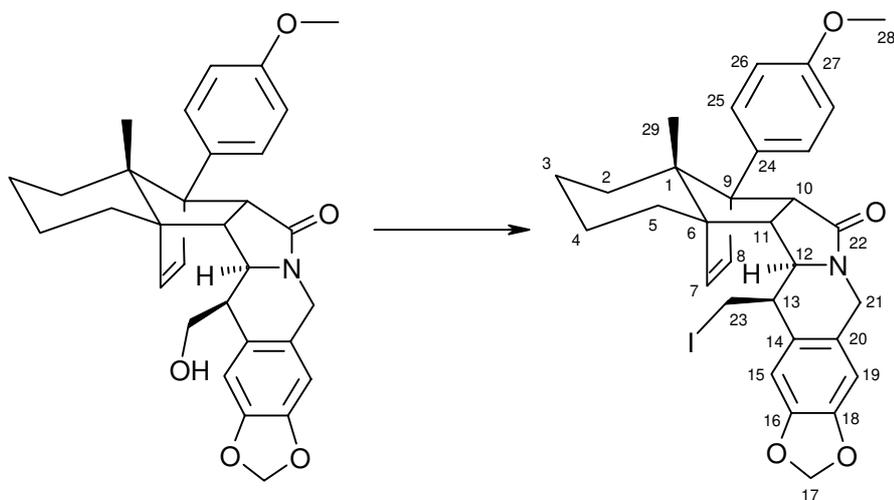
¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 15.08 (CH₃, C-29); 21.37 (CH₂, C-4); 23.05 (CH₂, C-3); 26.08 (CH₂, C-5); 29.31 (CH₂, C-2); 32.90 (CH₂, C-23); 42.31 (CH₂, C-21); 44.91 (CH, C-11); 46.37 (CH, C-13); 52.94 (CH, C-10); 55.21 (CH₃, C-28); 57.82 (CH, C-12); 59.95 (C, C-6); 65.07 (C, C-1); 67.38 (C, C-9); 101.20 (CH₂, C-17); 106.68 (CH, C-19); 109.78 (CH, C-15); 113.48 (CH, C-26/26'); 124.81 (C, C-14); 128.72 (CH, C-25/25'); 129.18 (C, C-24); 129.67 (C, C-20); 137.15 (CH, C-8); 138.71 (CH, C-7); 146.20 (C, C-16); 147.55 (C, C-18); 158.34 (C, C-27); 173.53 (C, C-22)

FAB: 564 (MH⁺, ⁸¹Br, 24); 562 (MH⁺, ⁷⁹Br, 28); 324 (24); 322 (25); 240 (50); 154 (100, NBA-Matrix)

UV (CH₃CN): 221; 286

Drehwert: α = - 129.2° (c = 0.75)

Iod-Cycloaddukt 113



In 5ml abs. THF wurden 61mg (0.122mmol) Alkohol **110** und 160mg (0.61mmol) Triphenylphosphin gelöst und in einer Portion mit 137mg (0.61mmol) NIS versetzt. Nach einer Stunde zeigte DC-Kontrolle vollständigen Umsatz. Die Lösung wurde einrotiert und über eine kurze Kieselgelsäule filtriert (E/PE 1:1). Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte flashchromatographisch an Kieselgel (A. E/PE 1:3; B. E/PE1:1 eluiert das Produkt).

Ausbeute: 70mg (0.115mmol), 94% d. Th.; weißer Feststoff

IR (CHCl₃): ν = 3000 (w); 2932 (m); 2864 (w); 1668 (s); 1612 (w); 1516 (m); 1484 (s); 1444 (m); 1252 (s); 1180 (m); 1040 (m); 940 (w); 824 (w)

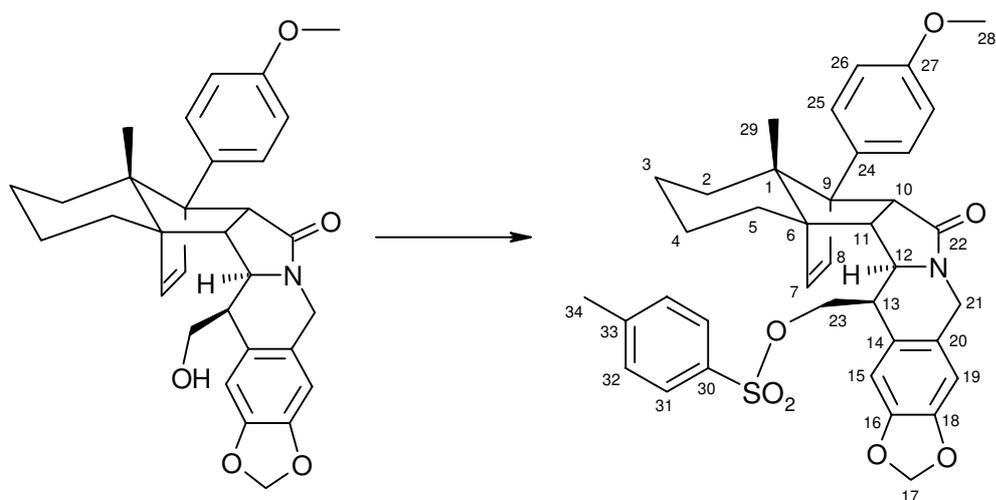
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.72 (dbr, J = 12.7Hz, 1H, H_{eq}-2); 0.84 (s, 3H, H-29); 1.2-2.0 (m, 7H); 2.86 (dd, J = 2.5/8.4Hz, 1H, H-11); 2.95 (dd, J = 7.7/9.4Hz, 1H, H_a-23); 3.00 (m, 1H, H-13); 3.38 (m, 1H, H-12); 3.46 (dd, J = 4.0/9.4Hz, 1H, H_b-23); 3.81 (s, 3H, H-28); 3.96 (d, J = 8.4Hz, 1H, H-10); 4.02 (d, J = 17.7Hz, 1H, α H-21); 4.66 (d, J = 17.7Hz, 1H, β H-21); 5.954 (d, J = 2.6Hz, 1H, H_a-17); 5.958 (d, J = 2.6Hz, 1H, H_b-17); 6.00 (d, J = 5.6Hz, 1H, H-7); 6.20 (d, J = 5.6Hz, 1H, H-8); 6.57 (s, 1H, H-19); 6.72 (s, 1H, H-15); 6.89 (d, J = 8.4Hz, 2H, H-26/26'); 7.33 (d, J = 8.4Hz, 2H, H-25/25')

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DEPT, CDCl_3): $\delta = 14.99$ (CH_3 , C-29); 21.25 (CH_2 , C-4); 22.94 (CH_2 , C-3); 25.93 (CH_2 , C-5); 26.80 (CH_2 , C-23); 29.11 (CH_2 , C-2); 42.36 (CH_2 , C-21); 45.12 (CH , C-11); 46.19 (CH , C-13); 53.20 (CH , C-10); 55.11 (CH_3 , C-28); 58.21 (CH , C-12); 59.88 (C, C-6); 64.94 (C, C-1); 67.21 (C, C-9); 101.11 (CH_2 , C-17); 106.70 (CH , C-19); 109.68 (CH , C-15); 113.28 (CH , C-26/26'); 124.34 (C, C-14); 128.73 (CH , C-25/25'); 129.56 (C, C-24); 129.92 (C, C-14); 137.08 (CH , C-8); 138.59 (CH , C-7); 145.97 (C, C-18); 147.37 (C, C-16); 158.08 (C, C-27); 173.82 (C, C-22)

FAB: 632 ($\text{M}+\text{Na}$, 19); 610 (MH^+ , 60); 370 (19); 240 (25); 154 (100, NBA-Matrix)

Drehwert: $\alpha = -109.0^\circ$ ($c = 0.5$)

Tosylat-Cycloaddukt 114



$\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{NO}_7\text{S}$ $M = 653.79$ g/mol

In 2ml abs. CH_2Cl_2 wurden 20mg (0.04mmol) Alkohol **110** und 11mg (0.06mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid gelöst. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und mit $6\mu\text{l}$ (0.08mmol) Pyridin und einer Spatelspitze DMAP versetzt. Nach zwei Stunden war der Umsatz quantitativ (DC-Kontrolle). Die Lösung wurde in CH_2Cl_2 aufgenommen und nacheinander mit 2N HCl-Lsg., ges. NaHCO_3 -Lsg. und ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte flashchromatographisch an Kieselgel (E/PE 2:1).

Ausbeute: 26mg (0.039mmol), 99% d. Th.; weißer Feststoff

IR (CHCl₃): ν = 3000 (w); 2928 (m); 2852 (w); 1672 (s); 1612 (w); 1516 (m); 1484 (s); 1364 (m); 1288 (m); 1248 (m); 1176 (s); 1096 (w); 1040 (w)

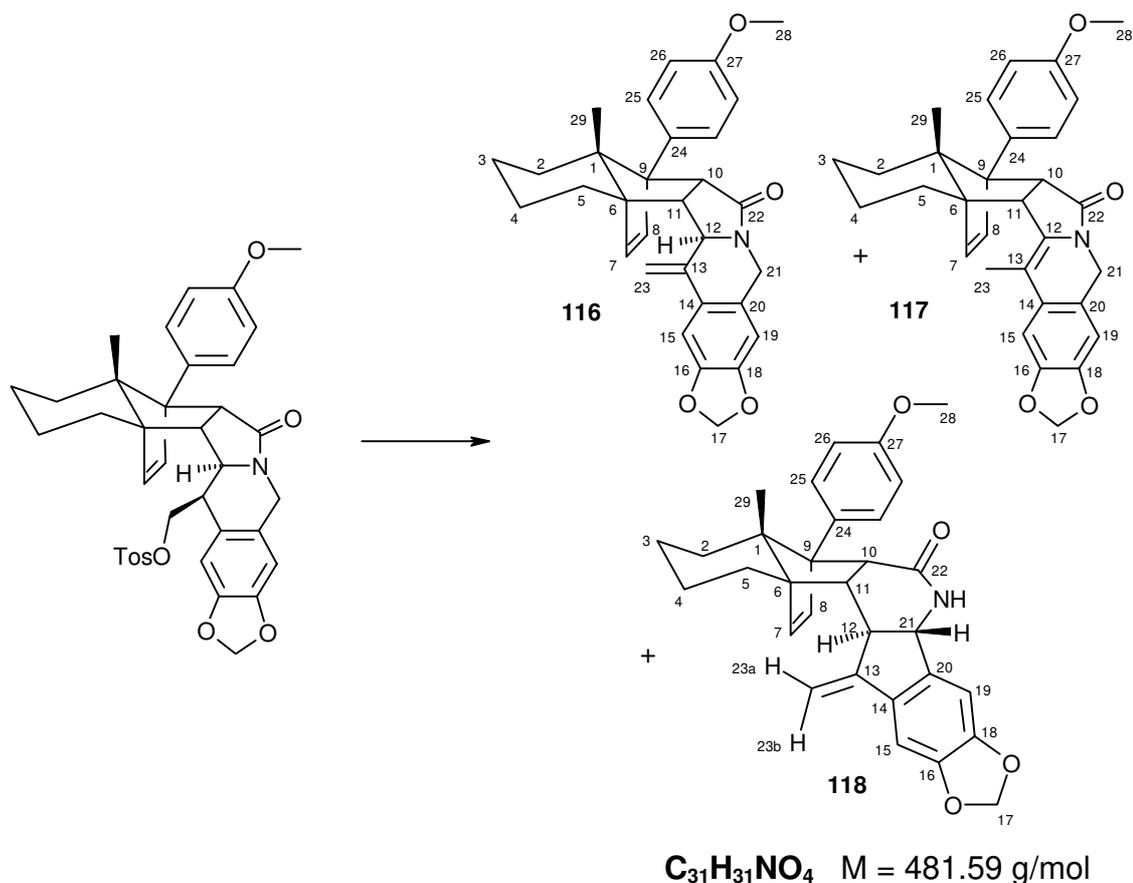
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.69 (dbr, J = 12.9Hz, 1H, H_{eq}-2); 0.75 (s, 3H, H-29); 1.2-2.0 (m, 7H); 2.46 (s, 3H, H-34); 2.89 (dd, J = 2.9/8.6Hz, 1H, H-11); 3.08 (m, 1H, H-13); 3.33 (m, 1H, H-12); 3.76 (d, J = 8.6Hz, 1H, H-10); 3.81 (s, 3H, H-28); 3.86 (dd, J = 4.8/10.6Hz, 1H, H_a-23); 3.92 (d, J = 17.7Hz, 1H, α H-21); 4.20 (dd, J = 7.3/10.6Hz, 1H, H_b-23); 4.53 (d, J = 17.7Hz, 1H, β H-21); 5.925 (d, J = 3.8Hz, 1H, H_a-17); 5.928 (d, J = 3.8Hz, 1H, H_b-17); 5.96 (d, J = 5.8Hz, 1H, H-7); 6.16 (d, J = 5.8Hz, 1H, H-8); 6.46 (s, 1H, H-19); 6.57 (s, 1H, H-15); 6.89 (d, J = 8.6Hz, 2H, H-26/26'); 7.27 (d, J = 8.6Hz, 2H, H-25/25'); 7.32 (d, J = 8.1Hz, 2H, H-32/32'); 7.71 (d, J = 8.1Hz, 2H, H-31/31')

¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 14.92 (CH₃, C-29); 21.31 (CH₂, C-4); 21.61 (CH₂, C-34); 22.99 (CH₂, C-3); 25.98 (CH₂, C-5); 29.25 (CH₂, C-2); 41.96 (CH₂, C-21); 43.84 (CH, C-13); 44.31 (CH, C-11); 52.56 (CH, C-10); 55.15 (CH₃, C-28); 56.56 (CH, C-12); 59.92 (C, C-6); 64.99 (C, C-1); 67.28 (C, C-9); 70.20 (CH₂, C-23); 101.17 (CH₂, C-17); 106.35 (CH, C-19); 109.29 (CH, C-15); 113.39 (CH, C-26); 125.33 (C, C-14); 126.70 (C, C-20); 127.78 (CH, C-32/32'); 128.65 (CH, C-25/25'); 129.71 (C, C-24); 129.89 (CH, C31/31'); 132.50 (C, C-30); 137.11 (CH, C-8); 138.66 (CH, C-7); 145.03 (C, C-33); 146.52 (C, C-16); 147.56 (C, C-18); 158.24 (C, C-27); 173.61 (C, C-22)

FAB: 676 (M+Na, 20); 654 (MH⁺, 97); 414 (37); 240 (80)

Drehwert: α = - 94.22° (c = 0.45)

Eliminierungsprodukt **116** / Umlagerungsprodukte **117** und **118**



In 4ml abs. DMSO wurden 90mg (0.137mmol) Tosylat **114** gelöst und mit 76mg (0.825mmol) Li-Acetylen-Ethylendiamin Komplex versetzt. Nach einer Stunde zeigte DC-Kontrolle vollständigen Umsatz. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. gestoppt. Die Lösung wurde in Diethylether aufgenommen und mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde anschließend über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte flashchromatographisch an Kieselgel (A. E/PE 1:2; B. E/PE 1:1). Es wurden drei Produkte isoliert.

Ausbeute: 35mg (0.073mmol) **116**, 52% d. Th.; weißer Feststoff
6mg (0.012mmol) **117**, 8% d. Th.; glasartiger Feststoff
6mg (0.012mmol) **118**, 8% d. Th.; glasartiger Feststoff

Daten zu 116

IR (CHCl_3): $\nu = 3000$ (m); 2928 (m); 2852 (m); 1672 (s); 1612 (w); 1516 (m); 1484 (s); 1452 (m); 1268 (m); 1248 (m); 1040 (m); 940 (w); 864 (w); 820 (w)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 0.73$ (dbr, $J = 12.7\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{eq-2}}$); 0.83 (s, 3H, H-29); 1.2-2.0 (m, 7H); 2.99 (dd, $J = 3.3/9.0\text{Hz}$, 1H, H-11); 3.74 (m, 1H, H-12); 3.80 (s, 3H, H-28); 3.90 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H, H-10); 3.92 (d, $J = 16.9\text{Hz}$, 1H, $\alpha\text{H-21}$); 4.80 (d, $J = 16.9\text{Hz}$, 1H, $\beta\text{H-21}$); 5.05 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H, H-23); 5.57 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H; H-23); 5.95 (s, 2H, H-17); 6.06 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H, H-7); 6.24 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H, H-8); 6.55 (s, 1H, H-19); 6.88 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H, H-26/26'); 7.11 (s, 1H, H-15); 7.32 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H, H-25/25')

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DEPT, CDCl_3): $\delta = 14.93$ (CH_3 , C-29); 21.42 (CH_2 , C-4); 23.15 (CH_2 , C-3); 26.24 (CH_2 , C-5); 29.38 (CH_2 , C-2); 41.71 (CH_2 , C-21); 48.51 (CH, C-11); 52.48 (CH, C-10); 55.16 (CH_3 , C-28); 57.58 (CH, C-12); 59.40 (C, C-6); 65.24 (C, C-1); 66.80 (C, C-9); 101.19 (CH_2 , C-17); 103.93 (CH, C-15); 105.76 (CH_2 , C-23); 106.11 (CH, C-19); 113.40 (CH, C-26/26'); 125.76 (C, C-14); 126.76 (C, C-20); 128.75 (CH, C-25/25'); 129.79 (C, C-24); 137.95 (CH, C-8); 138.26 (CH, C-7); 143.13 (C, C-13); 147.17 (C, C-16); 148.01 (C, C-18); 158.25 (C, C-27); 172.26 (C, C-22)

MS (210°C): $m/z = 481$ (M^+ , 2); 266 (6); 240 (100); 212 (19); 197 (12)

MS-HA: berechnet: 481.2253; gefunden: 481.2258

UV (CH_3CN): 221; 271; 313

Drehwert: $\alpha = -196.0^\circ$ ($c = 0.15$)

Daten zu 117

IR (CHCl_3): $\nu = 3000$ (w); 2928 (m); 2856 (w); 1700 (s); 1612 (w); 1516 (m); 1488 (m); 1252 (m); 1180 (m); 1040 (m); 908 (m)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 0.74$ (dbr, $J = 12.5\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{eq-2}}$); 0.80 (s, 3H, H-29); 1.2-1.6 (m, 4H); 1.70 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 2.29 (dbr, $J = 13.4\text{Hz}$, 1H); 2.53 (s, 3H, H-23); 3.17 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H, H-11); 3.81 (s, 3H, H-28); 4.05 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H, H-10); 4.77 (d, $J = 16.1\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_a\text{-21}$); 4.81 (d, $J = 16.1\text{Hz}$, 1H,

H_b-21); 5.99 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H, H_a-17); 6.00 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H, H_b-17); 6.04 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H, H-8); 6.07 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H, H-7); 6.67 (s, 1H, H-19); 6.90 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H, H-26/26'); 7.13 (s, 1H, H-15); 7.31 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H, H-25/25')

Daten zu 118

IR (CHCl₃): $\nu = 3576$ (w); 3000 (w); 2928 (m); 2864 (w); 1676 (s); 1612 (w); 1516 (m); 1484 (s); 1452 (m); 1420 (m); 1336 (w); 1268 (s); 1248 (s), 1040 (s); 940 (m); 908 (m)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.73$ (dbr, $J = 12.8\text{Hz}$, 1H, H_{eq}-2); 0.84 (s, 3H, H-29); 1.2-1.7 (m, 5H); 1.99 (m, 2H); 3.05 (dd, $J = 3.7/9.0\text{Hz}$, 1H, H-11); 3.60 (m, 1H, H-21); 3.81 (s, 3H, H-28); 3.95 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H, H-10); 4.03 (m, 1H, H-12); 5.13 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H, H_a-23); 5.60 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H, H_b-23); 5.97 (s, 2H, H-17); 6.09 (m, 1H, NH); 6.10 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H, H-7); 6.21 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H, H-8); 6.86 (s, 1H, H-19); 6.90 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H, H-26/26'); 7.08 (s, 1H, H-15); 7.32 (s, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H, H-25/25')

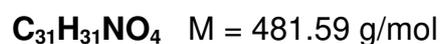
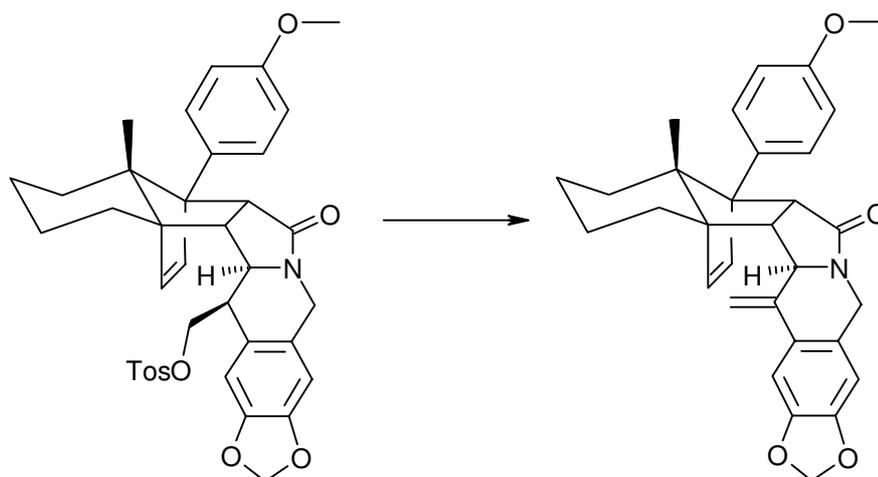
¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): $\delta = 14.91$ (CH₃, C-29); 21.38 (CH₂, C-4); 23.10 (CH₂, C-3); 26.15 (CH₂, C-5); 29.19 (CH₂, C-2); 46.88 (CH, C-11); 52.67 (CH, C-10); 53.42 (CH, C-12); 55.21 (CH₃, C-28); 59.61 (C, C-6); 65.42 (C, C-1); 66.73 (C, C-9); 71.54 (CH, C-21); 101.44 (CH₂, C-17); 103.72 (CH, C-19); 106.32 (CH₂, C-23); 108.18 (CH, C-15); 113.48 (CH, C-26/26'); 126.34 (C, C-14); 127.32 (C, C-20); 128.76 (CH, C-25/25'); 129.68 (C, C-24); 137.82 (CH, C-8); 138.79 (CH, C-7); 142.13 (C, C-13); 148.31 (C, C-16); 148.47 (C, C-18); 158.36 (C, C-27); 173.75 (C, C-22)

NOE-Experiment:

Eingestrahlt bei:	NOE:
H-11	+ 6.7% (H-29); + 6.11% (H _a -23); + 5.8% (H-10)
H-12	+ 7.8% (H-7); + 1.5% (H-8)
H _a -23	+ 26.3% (H _b -23); + 13.4% (H-11); - 6.2% (H-15)
H _b -23	+ 23.8% (H-15); + 21.9% (H _a -23)
H-19	+ 5.3% (NH)
H-15	+ 9.0% (H _b -23); - 2.8% (H _b -23)

FAB: 481 (M⁺, 24); 480 (60); 419 (35); 240 (85); 149 (100)

„Optimierte“ Eliminierung zu 116

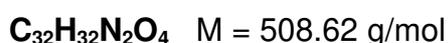
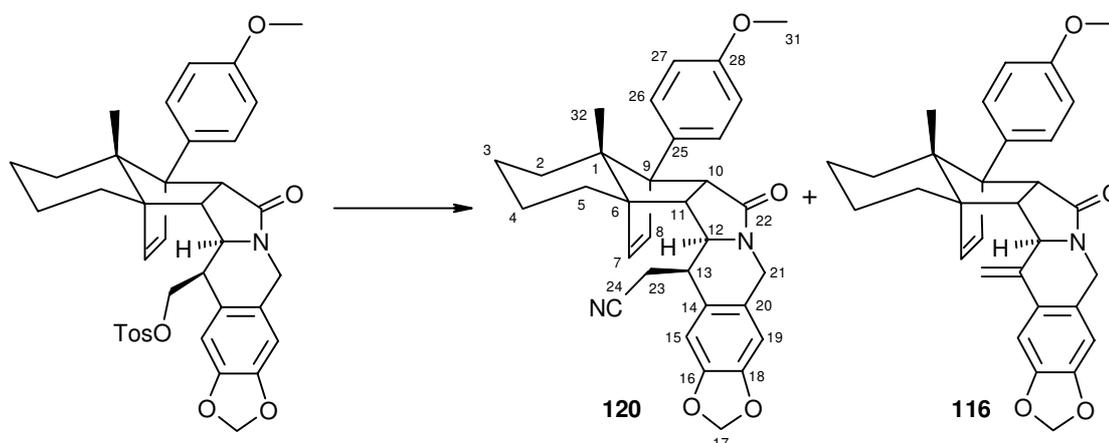


In 5ml abs. DMSO/THF (1:1) wurden 50 mg (0.076mmol) Tosylat **114** gelöst und mit 35mg (0.382mmol) Li-Acetylen Etylendiamin-Komplex versetzt. Nach 10 Minuten zeigte DC-Kontrolle quantitativen Umsatz des Edukts. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. gestoppt, die Lösung anschließend in Diethylether aufgenommen. Nach Ausschütteln der organischen Phase mit ges. NaHCO₃-Lsg. wurde über MgSO₄ getrocknet. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte flashchromatographisch an Kieselgel (E:PE 1:1).

Ausbeute: 33mg (0.069mmol), 90% d. Th.; weißer Feststoff

Spektroskopische Daten siehe oben.

Nitril-Cycloaddukt 120



In 5ml abs. DMF wurden 72mg (0.11mmol) Tosylat **114** gelöst, mit 270mg (5.5mmol) NaCN versetzt und auf 35°C erwärmt. Nach 5 Tagen zeigte DC-Kontrolle vollständigen Umsatz. Die Lösung wurde in Diethylether aufgenommen und nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt. Die Trocknung der organischen Phase erfolgte über MgSO₄. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (E/PE 2:1). Es wurden zwei Produkte isoliert.

Ausbeute: 38mg (0.075mmol) **120**, 67% d. Th, weißer Feststoff
5mg (0.006mmol) **116**, 5% d. Th.; weißer Feststoff

Daten zu 120

IR (CHCl₃): ν = 3000 (w); 2932 (m); 2864 (w); 1672 (s); 1612 (w); 1516 (m); 1484 (s); 1440 (m); 1252 (m); 1040 (m); 940 (w)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.73 (d, J = 12.3Hz, 1H, H_{eq}-2); 0.83 (s, 3H, H-32); 1.2-2.0 (m, 7H); 2.29 (dd, J = 8.5/16.9Hz, 1H, H_a-23); 2.66 (dd, J = 5.9/16.9Hz, 1H, H_b-23); 2.69 (dd, J = 2.5/8.5Hz, 1H, H-11); 3.00 (m, 1H, H-13); 3.41 (m, 1H, H-12); 3.81 (s, 3H, H-31); 3.93 (d, J = 8.5Hz, 1H, H-10); 4.03 (d, J = 17.8Hz, 1H, α H-21); 4.69 (d, J = 17.8Hz, 1H, β H-21); 5.950 (d, J = 8.3Hz,

1H, H_a-17); 5.953 (d, *J* = 8.3Hz, 1H, H_b-17); 6.00 (d, *J* = 1Hz, 1H, H-7); 6.21 (d, *J* = 6.1Hz, 1H, H-8); 6.58 (s, 1H, H-19); 6.71 (s, 1H, H-15); 6.89 (d, *J* = 8.4Hz, 2H, H-27/27'); 7.31 (d, *J* = 8.4Hz, 2H, H-26/26')

¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 15.01 (CH₃, C-32); 20.06 (CH₂, C-23); 21.26 (CH₂, C-4); 22.96 (CH₂, C-3); 26.02 (CH₂, C-5); 29.20 (CH₂, C-2); 41.37 (CH, C-13); 42.11 (CH₂, C-21); 45.26 (CH, C-11); 52.64 (CH, C-10); 55.16 (CH₃, C-31); 57.16 (CH, C-12); 60.00 (C, C-6); 65.04 (C, C-1); 67.38 (C, C-9); 101.30 (CH₂, C-17); 106.77 (CH, C-19); 109.08 (CH, C-15); 113.46 (CH, C-27/27'); 118.33 (C, C-24); 124.49 (C, C-14); 128.23 (C, C-20); 128.62 (CH, C-26/26'); 129.37 (C, C-25); 137.14 (CH, C-7); 138.77 (CH, C-8); 146.58 (C, C-16); 147.89 (C, C-18); 158.34 (C, C-28); 173.27 (C, C-22)

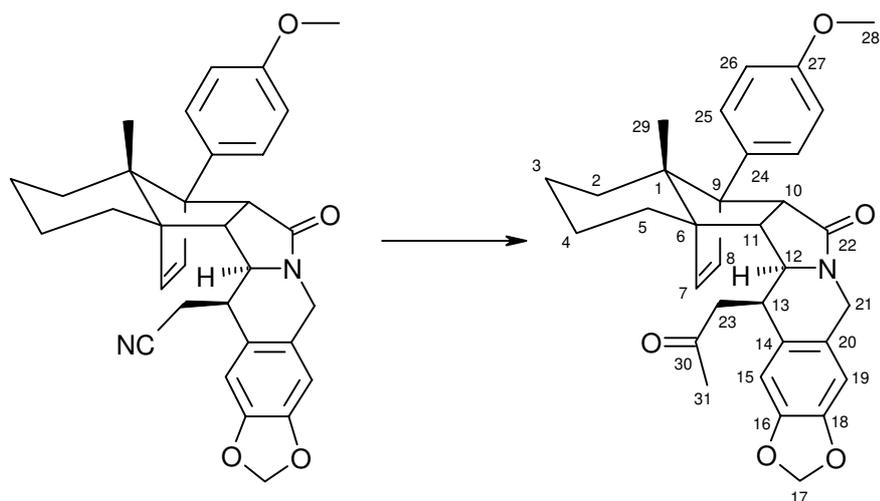
FAB: 531 (M+Na, 7); 509 (MH⁺, 15); 269 (19); 240 (19)

UV (CH₃CN): 217; 232; 288

Drehwert: α = - 193.0° (c = 0.5)

Spektroskopische Daten zum Eliminierungsprodukt siehe oben.

Methylketon-Cycloaddukt 93 (aus der Grignard-Reaktion)



20mg (0.039mmol) Nitril **120** wurden in 400μl abs. CH₂Cl₂ gelöst und mit 800μl abs. THF versetzt. In die auf 0°C gekühlte Lösung wurden 16μl (0.046mmol)

CH₃MgBr-Lösung (3M in Diethylether) gegeben. Nach einer Stunde wurde das Kühlbad entfernt. Nachdem die Lösung RT erreicht hatte zeigte DC-Kontrolle, daß Umsetzung erst zu ca. 50% stattgefunden hatte. Über die folgenden drei Stunden wurde weiter tropfenweise Grignardreagens zugegeben, bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. gestoppt, die Lösung in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit ges. NaHCO₃-Lsg. ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte flashchromatographisch an Kieselgel (E/PE 2:1).

Ausbeute: 11mg (0.021mmol), 10-53% d. Th.; weißer Feststoff

IR (CHCl₃): ν = 3000 (w); 2928 (m); 2856 (w); 1716 (w); 1672 (s); 1612 (w); 1516 (m); 1484 (s); 1444 (m); 1248 (s); 1040 (m); 940 (w); 824 (w)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.70 (dbr, J = 12.7Hz, 1H, H_{eq}-2); 0.78 (s, 3H, H-29); 1.2-2.0 (m, 7H); 2.07 (s, 3H, H-31); 2.42 (dd, J = 2.6/8.6Hz, 1H, H-11); 2.43 (dd, J = 8.3/17.1 Hz, 1H, H_a-23); 2.95 (dd, J = 3.7/17.1Hz, 1H, H_b-23); 3.32 (m, 1H, H-12); 3.34 (m, 1H, H-13); 3.81 (s, 3H, H-28); 3.89 (d, J = 8.6Hz, 1H, H-10); 4.04 (d, J = 17.7Hz, 1H, α H-21); 4.68 (d, J = 17.7Hz, 1H, β H-21); 5.902 (d, J = 4Hz, 1H, H_a-17); 5.906 (d, J = 4Hz, 1H, H_b-17); 6.00 (d, J = 5.9Hz, 1H, H-7); 6.18 (d, J = 5.9Hz, 1H, H-8); 6.54 (s, 1H, H-19); 6.64 (s, 1H, H-15); 6.89 (d, J = 8.8Hz, 2H, H-26/26'); 7.33 (d, J = 8.8Hz, 2H, H-25/25')

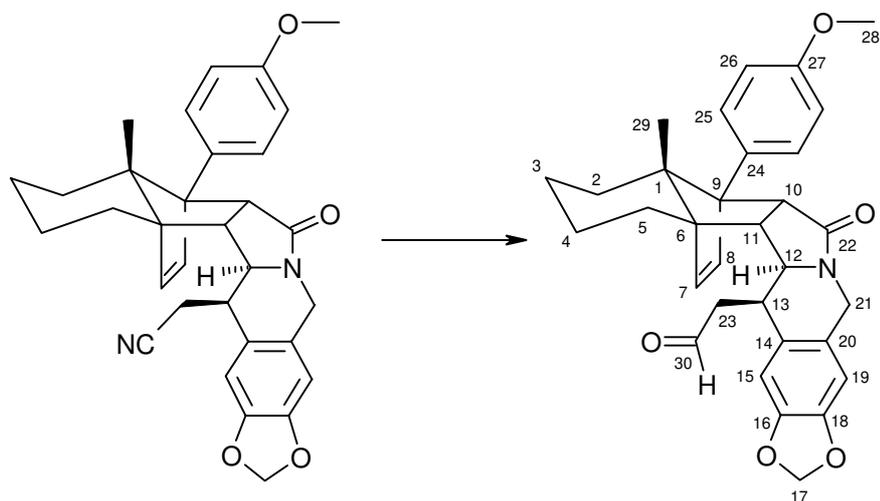
¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 15.05 (CH₃, C-29); 21.35 (CH₂, C-4); 23.03 (CH₂, C-3); 26.00 (CH₂, C-5); 29.30 (CH₂, C-2); 31.26 (CH₃, C-31); 39.42 (CH, C-13); 42.33 (CH₂, C-21); 45.67 (CH₂, C-23); 45.70 (CH, C-11); 53.08 (CH, C-10); 55.19 (CH₃, C-28); 58.07 (CH, C-12); 59.86 (C, C-6); 64.97 (C, C-1); 67.31 (C, C-9); 101.03 (CH₂, C-17); 106.65 (CH, C-19); 109.21 (CH, C-15); 113.44 (CH, C-26/26'); 124.00 (C, C-14); 128.68 (CH, C-25/25'); 129.74 (C, C-24); 131.64 (C, C-20); 137.69 (CH, C-7); 138.33 (CH, C-8); 146.24 (C, C-16); 146.95 (C, C-18); 158.31 (C, C-27); 173.55 (C, C-22); 207.15 (C, C-30)

FAB: 548 (M+Na, 5); 526 (MH⁺, 21); 441 (40); 419 (67); 240 (39); 154 (100, NBA-Matrix)

UV (CH₃CN): 215; 232; 288

Drehwert: $\alpha = -180.83^\circ$ ($c = 1.2$)

Aldehyd-Cycloaddukt **121**



C₃₂H₃₃NO₅ M = 511.62 g/mol

In 6ml CH₂Cl₂ wurden 239mg (0.469mmol) Nitril **120** gelöst und auf -30°C gekühlt. Zu dieser Lösung wurden 390µl (0.469mmol) DIBAH (1.2M in Toluol) gegeben. Nach einer halben Stunde zeigte DC-Kontrolle vollständigen Umsatz. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. gestoppt, die Lösung in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit ges. NaHCO₃-Lsg. ausgeschüttelt. Die Trocknung der organischen Phase geschah über MgSO₄. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erfolgte die Reinigung des Rohprodukts flashchromatographisch an Kieselgel (E/PE 2:1).

Ausbeute: 158mg (0.308mmol), 65% d. Th.; weißer Feststoff

IR (CHCl₃): $\nu = 3000$ (w); 2928 (m); 2852 (w); 1724 (m); 1668 (s); 1612 (w); 1516 (m); 1484 (s); 1444 (m); 1248 (s); 1224 (m); 1040 (m); 908 (w)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.73$ (dbr, $J = 12.9$ Hz, 1H, H_{eq}-2); 0.78 (s, 3H, H-29); 1.2-2.0 (m, 7H); 2.43 (dd, $J = 3.0/8.5$ Hz, 1H, H-11); 2.51 (ddd, $J = 1.1/9.2/17.5$ Hz, 1H, H_a-23); 2.74 (ddd, $J = 1.1/2.8/17.5$ Hz, 1H, H_b-23); 3.33 (m, 1H, H-13); 3.35 (m, 1H, H-12); 3.81 (s, 3H, H-28); 3.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H,

H-10); 4.05 (d, $J = 17.8\text{Hz}$, 1H, $\alpha\text{H-21}$); 4.68 (d, $J = 17.8\text{Hz}$, 1H, $\beta\text{H-21}$); 5.91 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_a\text{-17}$); 5.92 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_b\text{-17}$); 6.01 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H, H-7); 6.19 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H, H-8); 6.56 (s, 1H, H-19); 6.65 (s, 1H, H-15); 6.89 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H, H-26/26'); 7.32 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H, H-25/25'); 9.78 (d, $J = 1.1\text{Hz}$, 1H, H-30)

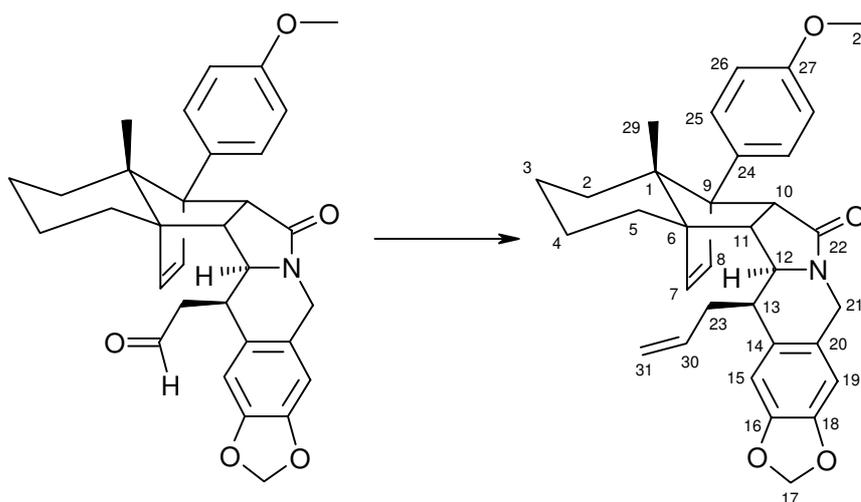
$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DEPT, CDCl_3): $\delta = 15.01$ (CH_3 , C-29); 21.33 (CH_2 , C-4); 23.01 (CH_2 , C-13); 26.02 (CH_2 , C-5); 29.26 (CH_2 , C-2); 38.58 (CH , C-13); 42.48 (CH_2 , C-21); 45.75 (CH , C-11); 46.31 (CH_2 , C-23); 52.91 (CH , C-10); 55.17 (CH_3 , C-28); 57.90 (CH , C-12); 59.82 (C, C-6); 65.00 (C, C-1); 67.25 (C, C-9); 101.11 (CH_2 , C-17); 106.76 (CH , C-19); 109.02 (CH , C-15); 113.43 (CH , C-26/26'); 124.27 (C, C-14); 128.66 (CH , C-25/25'); 129.62 (C, C-20); 130.82 (C, C-24); 137.58 (CH , C-7); 138.51 (CH , C-8); 146.36 (C, C-16); 147.12 (CH , C-18); 158.29 (C, C-27); 173.48 (C, C-22); 200.53 (CH , C-30)

FAB: 534 ($\text{M}+\text{Na}$, 8); 512 (MH^+ , 34); 441 (25); 419 (50); 272 (22); 240 (100)

UV (CH_3CN): 215; 230; 288

Drehwert: $\alpha = -172.5^\circ$ ($c = 0.6$)

Allyl-Cycloaddukt 100



$\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{NO}_4$ $M = 509.65$ g/mol

In 30ml abs. THF wurden 202mg (0.394mmol) Aldehyd **121** gelöst und auf -78°C gekühlt. Nach der Zugabe von 788 μl (0.394mmol) Tebbe-Reagenz (0.5M

in Toluol) wurde die Lösung mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt. Nachdem DC-Kontrolle vollständigen Umsatz zeigte, wurde die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von 1ml 15%iger NaOH-Lsg. gestoppt und die Lösung in CH₂Cl₂ aufgenommen. Die organische Phase wurde mit ges. NaHCO₃-Lsg. ausgeschüttelt und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (E/PE 2:1).

Ausbeute: 134mg (0.026mmol), 66% d. Th.; weißer Feststoff

IR (CHCl₃): ν = 3000 (m); 2928 (m); 2864 (m); 1668 (s); 1612 (w); 1516 (m); 1484 (s); 1444 (m); 1248 (s); 1040 (m); 940 (w); 908 (m); 824 (w)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.72 (dbr, J = 12.8Hz, 1H, H_{eq}-2); 0.80 (s, 3H, H-29); 1.2-1.9 (m, 7H); 2.03 (m, 1H, H_a-23); 2.44 (m, 1H, H_b-23); 2.66 (m, 1H, H-13); 2.68 (m, 1H, H-11); 3.34 (m, 1H, H-12); 3.80 (s, 3H, H-28); 3.87 (d, J = 8.6Hz, 1H, H-10); 4.02 (d, J = 17.6Hz, 1H, α H-21); 4.67 (d, J = 17.6Hz, 1H, β H-21); 5.00 (m, 2H, H-31); 5.70 (m, 1H, H-30); 5.92 (s, 2H, H-17); 6.00 (d, J = 5.9Hz, 1H, H-7); 6.18 (d, J = 5.9Hz, 1H, H-8); 6.50 (s, 1H, H-19); 6.56 (s, 1H, H-15); 6.88 (d, J = 8.8Hz, 2H, H-26/26'); 7.33 (d, J = 8.8Hz, 2H, H-25/25')

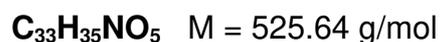
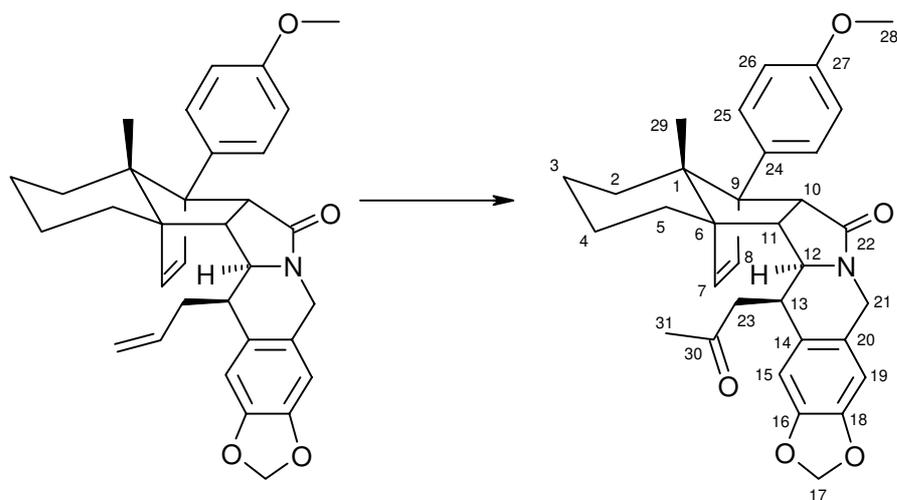
¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 15.03 (CH₃, C-29); 21.43 (CH₂, C-4); 23.07 (CH₂, C-3); 26.14 (CH₂, C-5); 29.34 (CH₂, C-2); 35.83 (CH₂, C-23); 42.35 (CH₂, C-21); 44.91 (CH, C-13); 45.44 (CH, C-11); 53.20 (CH, C-10); 55.18 (CH₃, C-28); 58.11 (CH, C-12); 59.71 (C, C-6); 64.94 (C, C-1); 67.17 (C, C-9); 100.93 (CH₂, C-17); 106.63 (CH, C-19); 109.43 (CH, C-15); 113.40 (CH, C-26/26'); 116.50 (CH₂, C-31); 124.43 (C, C-14); 128.74 (CH, C-25/25'); 129.95 (C, C-24); 131.35 (C, C-20); 136.00 (CH, C-30); 137.41 (CH, C-7); 138.38 (CH, C-8); 145.79 (C, C-16); 146.72 (C, C-18); 158.25 (C, C-27); 173.59 (C, C-22)

FAB: 532 (M+Na, 11); 510 (MH⁺, 62); 270 (60); 240 (100)

UV (CH₃CN): 286; 230; 217

Drehwert: α = - 194.57° (c = 0.7)

Methylketon-Cycloaddukt 93 (aus der Wacker-Oxidation)

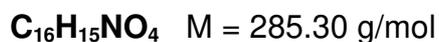
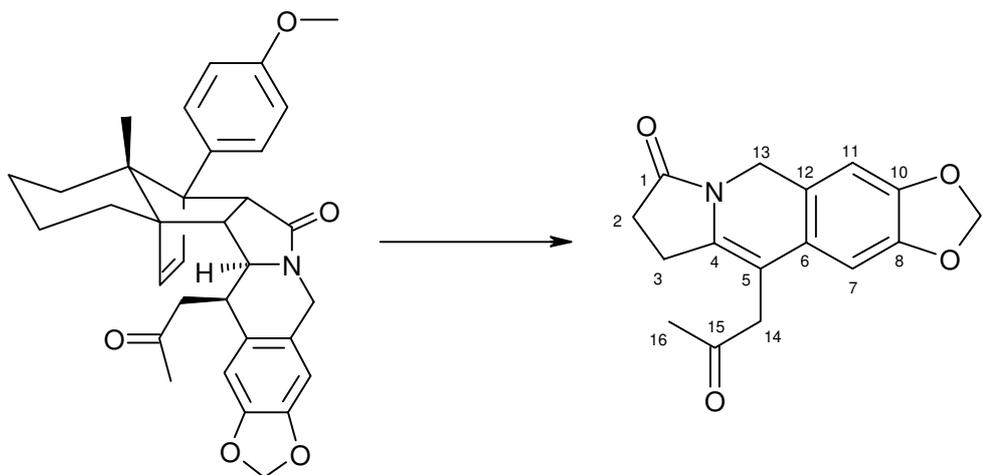


In ein 2ml DMF/H₂O-Gemisch (9:1) wurden 6mg (0.006mmol) CuCl₂ und 5mg (0.0019mmol) PdCl₂(CH₃CN)₂ vorgelegt und auf 45°C erwärmt. Durch diese Suspension wurde ein leichter Sauerstoffstrom geleitet. Nach einer Stunde erfolgte die Zugabe von 14mg (0.027mmol) Olefin **100** in 1ml DMF/H₂O (9:1). DC-Kontrolle zeigte, daß die Reaktion nach einer Stunde beendet war. Die Reaktionslösung wurde in 10%iger HCl-Lsg. aufgenommen und mit Diethylether ausgeschüttelt. Nach Ausschütteln der organischen Phase mit ges. NaHCO₃-Lsg. wurde über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte flashchromatographisch an Kieselgel (E/PE 2:1).

Ausbeute: 12mg (0.023mmol), 85% d. Th.; weißer Feststoff

Spektroskopische Daten siehe oben.

Gesättigtes Methylketonlactam 122



36mg (0.068mmol) Keton **93** wurden einer Flash-Vakuum-Pyrolyse bei $1.3 \cdot 10^{-2}$ mbar und 320°C unterzogen. Das Keton verdampfte bei einer Temperatur von etwa 150-200°C aus dem Vorlagekolben in das Spaltrohr. Die Reinigung des Produkts erfolgte flashchromatographisch an Kieselgel (E/PE 2:1).

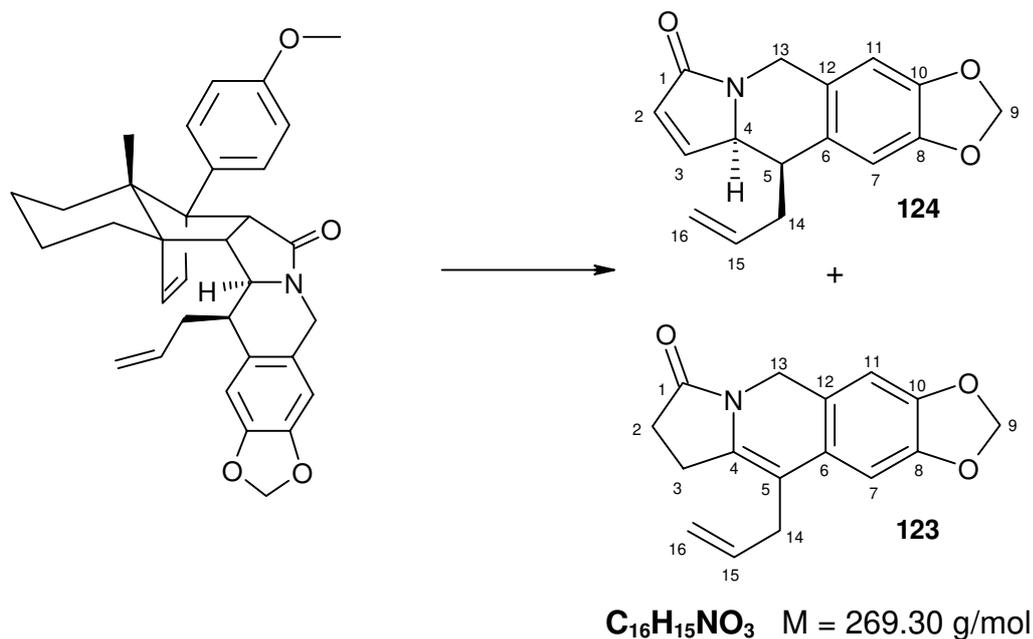
Ausbeute: 12mg (0.042mmol), 61% d. Th.; klares Öl

IR (CHCl₃): ν = 3000 (w); 2928 (w); 1704 (s); 1664 (s); 1620 (w); 1504 (m); 1488 (s); 1464 (m); 1376 (m); 1236 (m); 1040 (m); 936 (w); 908 (m); 860 (w)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 2.22 (s, 3H, H-16); 2.60 (m, 2H, H-3); 2.78 (m, 2H, H-2); 3.37 (s, 2H, H-14); 4.82 (s, 2H, H-13); 5.93 (s, 2H, H-9); 6.46 (s, 1H, H-11); 6.57 (s, 1H, H-7)

FAB: 285 (M⁺, 100); 242 (34)

Gesättigtes und ungesättigtes Allyllactam 123/124



92mg (0.18mmol) Olefin **100** wurden einer Flash-Vakuum-Pyrolyse bei $1.3 \cdot 10^{-2}$ mbar und 320°C unterzogen. Das Olefin verdampfte bei einer Temperatur von etwa 175°C aus dem Vorlagekolben in das Spaltrohr. Die Reinigung des Produkts erfolgte flashchromatographisch an Kieselgel (E/PE 1:1). Es wurden zwei Produkte isoliert.

Ausbeute: 24mg (0.089mmol) **123**, 49% d. Th.; glasartiger Feststoff

11mg (0.041mmol) **124**, 22% d. Th.; glasartiger Feststoff

Daten zu 123

IR (CHCl₃): ν = 3000 (w); 2904 (w); 1704 (s); 1664 (s); 1612 (w); 1504 (m); 1488 (s); 1460 (m); 1376 (m); 1236 (m); 1040 (m); 936 (w); 908 (w)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 2.58 (m, 2H, H-3); 2.77 (m, 2H, H-2); 3.07 (m, 2H, H-14); 4.79 (s, 2H, H-13); 5.06 (m, 2H, H-16); 5.86 (m, 1H, H-15); 5.92 (s, 2H, H-9); 6.56 (s, 1H, H-11); 6.66 (s, 1H, H-7)

¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 21.91 (CH₂, C-3); 28.97 (CH₂, C-2); 30.80 (CH₂, C-14); 43.68 (CH₂, C-13); 101.07 (CH₂, C-9); 103.06 (CH, C-7);

106.04 (C, C-5); 106.92 (CH, C-11); 115.76 (CH₂, C-16); 120.60 (C, C-6);
126.45 (C, C-12); 135.06 (CH, C-15); 135.73 (C, C-4); 145.78 (C, C-8); 147.19
(C, C-10); 174.89 (C, C-1)

MS (150°C): m/z = 269 (M⁺, 62); 268 (100); 240 (23); 226 (31); 212 (18); 202
(16); 154 (11); 115 (7)

MS-HA: berechnet: 269,1051; gefunden: 269.1041

Daten zu 124

IR (CHCl₃): ν = 3000 (w); 2928 (w); 2900 (w); 2856 (w); 1676 (s); 1504 (m);
1484 (s); 1040 (m); 936 (w); 856 (w)

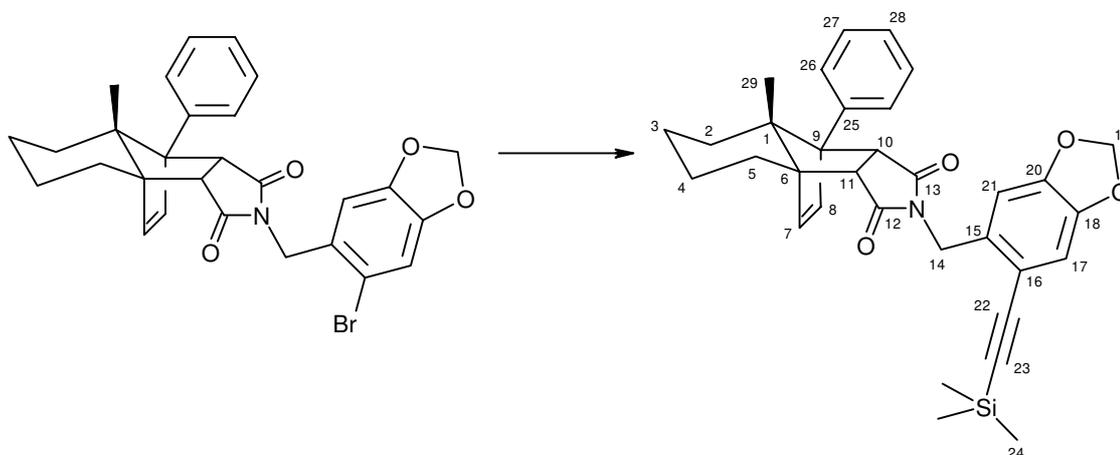
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.86 (m, 1H, H-14); 2.16 (m, 1H, H-14); 3.11 (m,
1H, H-5); 4.37 (d, J = 17.1Hz, 1H, H_a-13); 4.41 (m, 1H, H-4); 4.84 (m, 1H,
H-16); 4.89 (d, J = 17.1Hz, 1H, H_b-13); 4.95 (m, 1H, H-16); 5.55 (m, 1H, H-15);
5.95 (d, J = 2.6Hz, 1H, H_a-9); 5.96 (d, J = 2.6Hz, 1H, H_b-9); 6.29 (dd, J =
1.7/5.9Hz, 1H, H-2); 6.58 (s, 1H, H-11); 6.66 (s, 1H, H-7); 7.15 (dd, J =
1.7/5.9Hz, 1H, H-3)

¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 34.98 (CH₂, C-14); 42.19 (CH, C-5);
42.40 (CH, C-13); 62.19 (CH, C-4); 101.18 (CH₂, C-9); 106.80 (CH, C-11);
109.31 (CH, C-7); 117.28 (CH₂, C-16); 124.16 (C, C-12); 128.95 (CH, C-2);
129.59 (C, C-6); 135.46 (CH, C-15); 146.00 (CH, C-3); 146.34 (C, C-8); 147.13
(C, C-10); 170.83 (C, C-1)

FAB: 270 (MH⁺, 30); 228 (22); 133 (100)

Drehwert: α = - 25.81° (c = 0.55)

TMS-Acetylen-Phenyldienaddukt 135



In 20ml abs. Toluol wurden 420mg (0.807mmol) Imid **131**, 30mg (0.024mmol) Palladiumtetrakis(triphenylphosphin) und 375mg (0.968mmol) TMS-Acetylen-tri-n-butylstannan gelöst und auf 100°C erhitzt. Nach 48 Stunden zeigte DC-Kontrolle zeigte vollständigen Umsatz Die Lösung wurde im Vakuum von Lösemittel befreit und das Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (E/PE 1:5).

Ausbeute: 351mg (0.652mmol), 80% d. Th.; weißer Feststoff

IR (CHCl₃): ν = 3004 (w); 2932 (w); 2900 (w); 2148 (w); 1768 (w); 1700 (s); 1504 (m); 1484 (s); 1388 (m); 1368 (m); 1248 (s); 1168 (m); 1040 (m); 972 (w); 940 (w); 864 (m); 844 (m)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.25 (s, 9H, H-24); 0.75 (dbr, J = 12.7Hz, 1H, H_{eq}-2); 0.82 (s, 3H, H-29); 1.2-2.0 (m, 6H); 2.33 (dbr, J = 13.2Hz, 1H); 3.19 (d, J = 7.2Hz, 1H, H-11); 4.12 (d, J = 7.2Hz, 1H, H-10); 4.65 (d, J = 17.3Hz, 1H, H_a-14); 4.68 (d, J = 17.3Hz, 1H, H_b-14); 5.90 (s, 2H, H-19); 6.10 (d, J = 5.7Hz, 1H, H-7); 6.15 (d, J = 5.7Hz, 1H, H-8); 6.64 (s, 1H, H-21); 6.86 (s, 1H, H-17); 7.29 (m, 1H, H-28); 7.39 (m, 4H, H-26/26', H-27/27')

¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = - 0.14 (CH₃, C-24); 14.73 (CH₃, C-29); 20.95 (CH₂, C-4); 22.97 (CH₂, C-3); 26.08 (CH₂, C-5); 28.93 (CH₂, C-2); 40.32

(CH₂, C-14); 47.68 (CH, C-10); 50.32 (CH, C-11); 60.45 (C, C-6); 67.07 (C, C-1); 68.07 (C, C-9); 98.09 (C, C-23); 101.33 (CH₂, C-19); 102.30 (C, C-22); 107.82 (CH, C-21); 111.70 (CH, C-17); 115.07 (C, C-16); 126.97 (CH, C-28); 127.52 (CH, C-26/26'); 128.02 (CH, C-27/27'); 132.72 (C, C-15); 136.24 (CH, C-8); 136.32 (CH, C-25); 138.38 (CH, C-7); 146.28 (C, C-18); 147.98 (C, C-20); 176.53 (C, C-13); 176.90 (C, C-12)

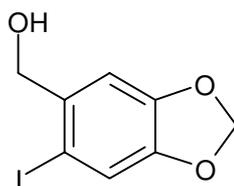
MS (160°C): m/z = 537 (M⁺, 45); 442 (6); 414 (5); 378 (5); 327 (24); 312 (26); 231 (47); 210 (100); 195 (25); 167 (42)

MS-HA: berechnet: 537.2335; gefunden: 537.2335

UV (CH₃CN): 219; 273; 307

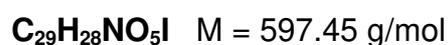
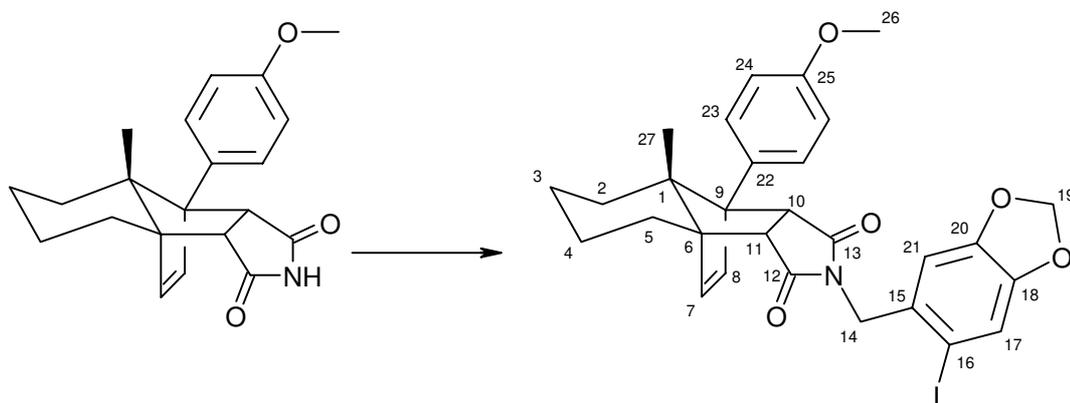
Drehwert: $\alpha = -104.57^\circ$ (c = 0.7)

Iod-Piperonylalkohol 133



Darstellung und spektroskopische Daten siehe Literatur.⁶⁰

Iodiertes *N*-Piperonyl-Imidaddukt **134**



In 230ml abs. THF wurden 7.65g (22.67mmol) Maleinimidaddukt **13**, 7.88g (28.33mmol) Alkohol **73** und 7.43g (28.33mmol) Triphenylphosphin gelöst und auf 0°C gekühlt. Nach dem Zutropfen von 4.41ml (28.33mmol) DEAD wurde die Lösung 1 Stunde bei 0°C gerührt. Danach ließ man die Lösung auf RT kommen und rührte solange, bis DC-Kontrolle den vollständigen Umsatz des Imids zeigte (ca. 1-3 Stunden). Die Lösung wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen und nacheinander mit 5%iger NaOH-Lsg., 2N HCl-Lsg., ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt. Das Trocknen der organischen Phase geschah über MgSO₄. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erfolgte die Reinigung des Rohprodukts flashchromatographisch an Kieselgel (A. E/PE 1:3, B. E/PE 1:2 eluiert Produkt).

Ausbeute: 9.14g (15.29mmol), 67% d. Th.; weißer Schaum

IR (CHCl₃): ν = 2924 (m); 2856 (w); 1768 (w); 1704 (s); 1612 (w); 1516 (m); 1480 (s); 1244 (m); 1180 (m); 1036 (m)

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): δ = 0.73 (dbr, J = 12.1Hz, 1H, H_{eq}-2); 0.80 (s, 3H, H-27); 1.1-1.55 (m, 4H); 1.70 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 2.30 (dbr, J = 12Hz, 1H); 3.18 (d, J = 7Hz, 1H, H-11); 3.80 (s, 3H, H-26); 4.05 (d, J = 7Hz, 1H, H-10); 4.50 (s, 2H, H-14); 5.90 (s, 2H, H-19); 6.08 (d, J = 6Hz, 1H, H-7); 6.12 (d, J =

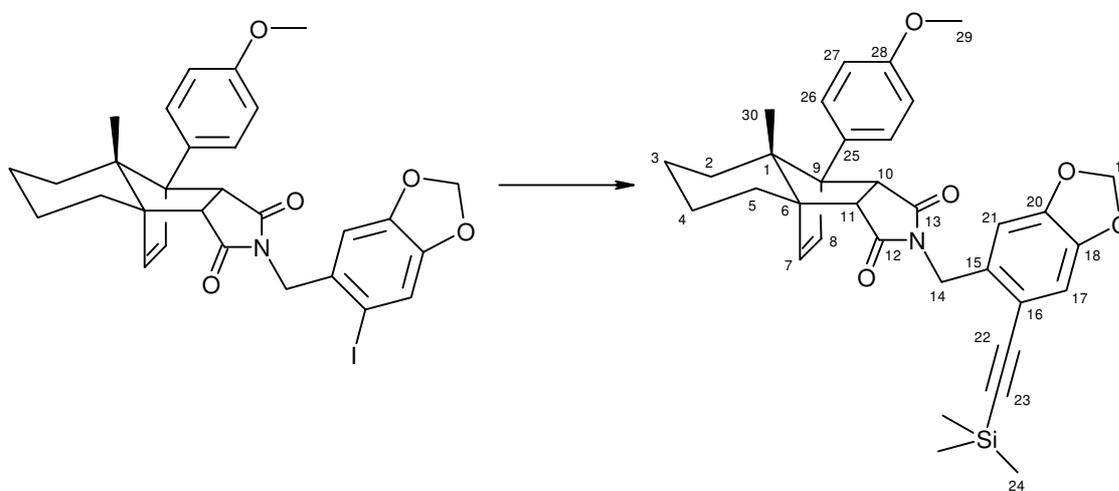
6Hz, 1H, H-8); 6.67 (s, 1H, H-20); 6.9 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H, H-24/24'); 6.93 (s, 1H, H-17); 7.30 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H, H-23/23')

$^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz, APT, CDCl_3): $\delta = 14.77$ (CH_3 , C-27); 20.97 (CH_2 , C-4); 23.01 (CH_2 , C-3); 26.14 (CH_2 , C-5); 28.91 (CH_2 , C-2); 46.84 (CH_2 , C-14); 47.97 (CH , C-11); 50.45 (CH , C-10); 55.14 (CH_3 , C-26); 60.43 (C, C-6); 66.98 (C, C-1); 67.59 (C, C-9); 86.08 (C, C-16); 101.62 (CH_2 , C-21); 108.46 (CH , C-21); 113.55 (CH , C-24/24'); 118.46 (CH , C-17); 128.35 (C, C-22); 128.56 (C, C-23/23'); 131.23 (C, C-15); 136.55 (CH , C-8); 138.28 (CH , C-7); 147.65 (C, C-20); 148.38 (C, C-18); 158.60 (C, C-25); 176.70 (C, C-12); 177.09 (C, C-13)

MS (200°C): $m/z = 557$ (M^+ , 4); 470 (5); 357 (10); 240 (100); 230 (82); 197 (4); 151 (43)

Drehwert: $\alpha = -104.50^\circ$ ($c = 1.1$)

TMS-Acetylen-*p*-Methoxydienaddukt 138



In 80ml abs. Toluol wurden 2g (3.34mmol) Imid **134**, 116mg (0.1mmol) Palladiumtetrakis(triphenylphosphin) und 1.56g (4.02mmol) TMS-Acetylen-tri-*n*-butylstannan gelöst und auf 100°C erhitzt. Nach einer halben Stunde zeigte DC-Kontrolle vollständigen Umsatz. Die Lösung wurde im Vakuum von Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (E/PE 1:3).

Ausbeute: 1.47g (2.58mmol), 77% d. Th.; weißer Feststoff

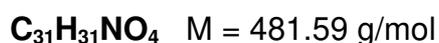
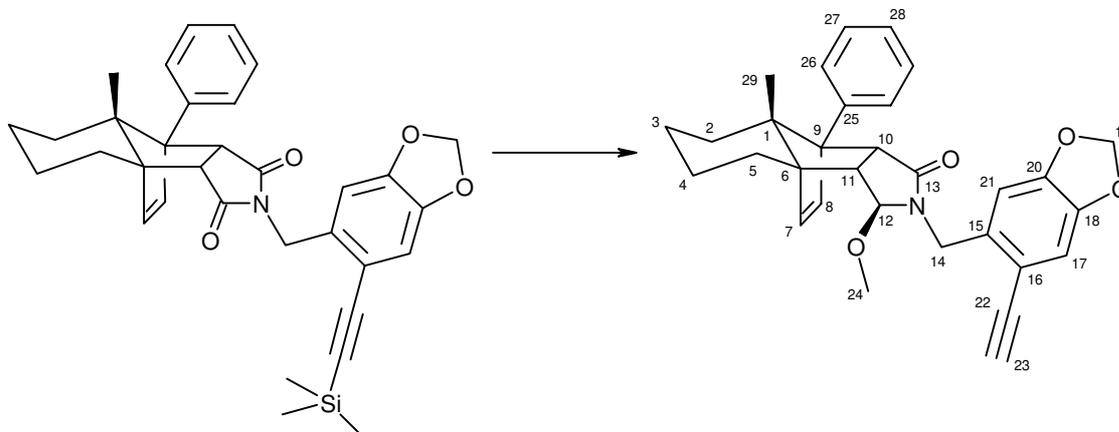
IR (CHCl₃): ν = 2924 (m); 2860 (w); 2148 (w); 1768 (w); 1704 (s); 1612 (w); 1516 (m); 1484 (s); 1388 (m); 1368 (m); 1248 (s); 1180 (m); 1036 (m); 864 (m)

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): δ = 0.20 (s, 9H, H-24); 0.70 (dbr, J = 13Hz, 1H, H_{eq}-2); 0.80 (s, 3H, H-30); 1.1-1.7 (m, 5H); 1.95 (m, 1H,); 2.20 (dbr, 1H); 3.17 (d, J = 7Hz, 1H, H-11); 3.80 (s, 3H, H-29); 4.13 (d, 1H, J = 7Hz, H-10); 4.62 (s, 2H, H-14); 5.90 (s, 2H, H-19); 6.07 (d, J = 6Hz, 1H, H-8); 6.10 (d, J = 6Hz, 1H, H-7); 6.60 (s, 1H, H-21); 6.83 (s, 1H, H-17); 6.90 (d, J = 9Hz, 2H, H-27/27'); 7.30 (d, J = 9Hz, 2H, H-26/26')

¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = -0.06 (CH₃, C-24); 14.81 (CH₃, C-30); 21.04 (CH₂, C-4); 23.07 (CH₂, C-3); 26.20 (CH₂, C-5); 29.01 (CH₂, C-2); 40.41 (CH₂, C-14); 47.98 (CH, C-10); 50.44 (CH, C-11); 55.17 (CH₃, C-29); 60.43 (C, C-6); 66.95 (C, C-1); 67.62 (C, C-9); 98.18 (C, C-23); 101.37 (CH₂, 19); 102.37 (C, C-22); 107.89 (CH, C-21); 111.81 (CH, C-17); 113.57 (CH, C-26/26'); 115.18 (C, C-16); 128.55 (C, C-25); 128.65 (CH, C-27/27'); 132.83 (C, C-15); 136.55 (CH, C-8); 138.30 (CH, C-7); 146.33 (C- C-18); 148.05 (C, C-20); 158.64 (C, C-28); 176.70 (C, C-13); 177.04 (C, C-12)

MS (180°C): m/z = 567 (M⁺, 16); 472 (5); 327 (14); 312 (16); 240 (100); 211 (31); 91 (61)

***α*-Aminoether-Cycloaddukt 133**



In 1ml abs. THF wurden 16mg (0.029mmol) TMS-Acetylen **132** gelöst und auf 0°C gekühlt. Zu dieser Lösung wurden 60 μ l (0.058mmol) L-Selektrid gegeben. Nach drei Stunden zeigte DC-Kontrolle, daß vollständiger Umsatz stattgefunden hatte. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, das Rohprodukt in 1ml abs. Methanol aufgenommen und mit drei Tropfen konz. HCl versetzt. Die Lösung wurde über Nacht gerührt, dann in Diethylether aufgenommen und mit ges. NaHCO₃-Lsg. ausgeschüttelt, anschließend über MgSO₄ getrocknet. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte flashchromatographisch an Kieselgel (E/PE 1:2).

Ausbeute: 9mg (0.0186mmol), 62% d. Th.; weißer Feststoff

IR (CHCl₃): ν = 3000 (w); 2928 (m); 2864 (w); 2100 (w); 1684 (w); 1616 (w); 1504 (m); 1484 (s); 1444 (m); 1372 (m); 1248 (m); 1084 (m); 1040 (m); 968 (w); 932 (w)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.68 (dbr, J = 12.5Hz, 1H, H_{eq}-2); 0.77 (s, 3H, H-29); 1.2-2.0 (m, 7H); 2.55 (d, J = 7.6Hz, 1H, H-11); 3.17 (2, 1H, H-23); 3.25 (2, 3H, H-24); 4.04 (d, J = 7.6Hz, 1H, H-10); 4.09 (s, 1H, H-12); 4.33 (d, J = 14.6Hz, 1H, H_a-14); 4.69 (d, J = 14.6Hz, 1H, H_b-14); 5.64 (d, J = 1H, H-7); 5.964 (d, J = 15.7Hz, 1H, H_a-19); 5.968 (d, J = 15.7Hz, 1H, H_b-19); 6.06 (d, J =

4.9Hz, 1H, H-8); 6.86 (s, 1H, H-21); 6.87 (s, 1H, H-17); 7.25 (m, 1H, H-28); 7.35 (m, 4H, H-26/26', H-27/27')

¹³C-NMR (100MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 14.87 (CH₃, C-29); 21.29 (CH₂, C-4); 23.07 (CH₂, C-3); 25.91 (CH₂, C-5); 29.00 (CH₂, C-2); 41.57 (CH₂, C-14); 48.83 (CH, C-10); 51.15 (CH, C-11); 53.32 (CH₃, C-24); 58.69 (C, C-6); 65.76 (C, C-1); 68.23 (C, C-9); 79.66 (CH, C-23); 81.70 (C, C-22); 89.63 (CH, C-12); 101.50 (CH₂, C-19); 110.03 (CH, C-21); 111.50 (CH, C-17); 114.57 (C, C-16); 126.68 (CH, C-28); 127.79 (CH, C-26/26'); 128.01 (CH, C-27/27'); 134.61 (C, C-15); 137.09 (CH, C-8); 137.45 (C, C-25); 137.83 (CH, C-7); 146.61 (C, C-18); 148.50 (C, C-20); 174.58 (C, C-13)

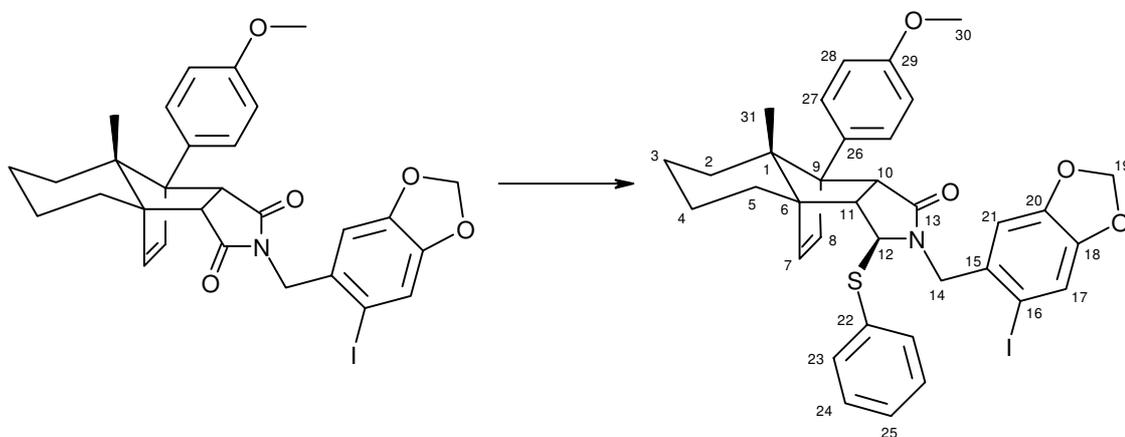
NOE-Experiment:

Eingestrahlt bei:	NOE:
H-11	+ 12.4% (H-10); + 8.2% (H-29); + 2.2% (H-24)
H-24	+ 3.7% (H-12); + 3.2% (H-11); + 1.2% (H-14)
H-12	+ 7.4% (H-7); + 2.2% (H-21)
H-7	+ 6.5% (H-12)
H-8	+ 9% (H-26/26'); + 7.4% (H-7); + 4.4% (H-21)

MS (170°C): m/z = 481 (M⁺, 12); 271 (6); 230 (14); 210 (100); 159 (35)

MS-HA: berechnet: 481.2253; gefunden: 481.2254

α-Thioether-Cycloaddukt 136



C₃₅H₃₄NO₄SI M = 691.63g/mol

In 20ml abs. THF wurden 500mg (0.836mmol) Imid **134** gelöst und auf 0°C gekühlt. Zu dieser Lösung wurden 1.67ml (1.672mmol) L-Selektrid gegeben. Nach eine Stunde zeigte DC-Kontrolle, daß vollständiger Umsatz stattgefunden hatte. Es folgte die Zugabe von 516µl (5mmol) Thiophenol. Anschließend wurde die Lösung solange mit konz. HCl angesäuert, bis etwa pH 3 erreicht war. Erneute DC-Kontrolle nach 30 Minuten zeigte vollständigen Umsatz. Die Lösung wurde dann in Diethylether aufgenommen und mit ges. NaHCO₃-Lsg. ausgeschüttelt, anschließend über MgSO₄ getrocknet. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte flashchromatographisch an Kieselgel (E/PE 1:2).

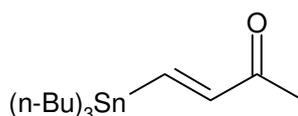
Ausbeute: 458mg (0.66mmol), 78% d. Th.; weißer Feststoff

IR (CHCl₃): ν = 3000 (w); 2928 (m); 2856 (w); 1680 (s); 1612 (w); 1516 (m); 1476 (s); 1248 (s); 1040 (m)

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): δ = 0.58 (s, 3H, H-31); 0.62 (dbr, 1H, H_{eq}-2); 0.9-1.9 (m, 7H, Ringprotonen); 2.87 (dd, J = 8.4/2Hz, 1H, H-11); 3.25 (d, J = 8.4Hz, 1H, H-10); 3.77 (s, 3H, H-30); 4.19 (m, 1H, H-12); 4.46 (d, J = 14.9Hz, 1H, H_a-14); 4.91 (d, J = 14.9Hz, 1H, H_b-14); 5.63 (d, J = 5.9Hz, 1H, H-8); 5.965 (d, J = 7.4Hz, 1H, H_a-19); 5.971 (d, J = 7.4Hz, 1H, H_b-19); 6.08 (d, J = 5.9Hz, 1H, H-7); 6.84 (d, J = 8.9Hz, 2H, H-28/28'); 6.93 (s, 1H, H-17); 7.19 (d, J = 8.9Hz, 2H, H-27/27'); 7.22 (s, 1H, H-21); 7.40 (m, 5H, Thiophenolprotonen)

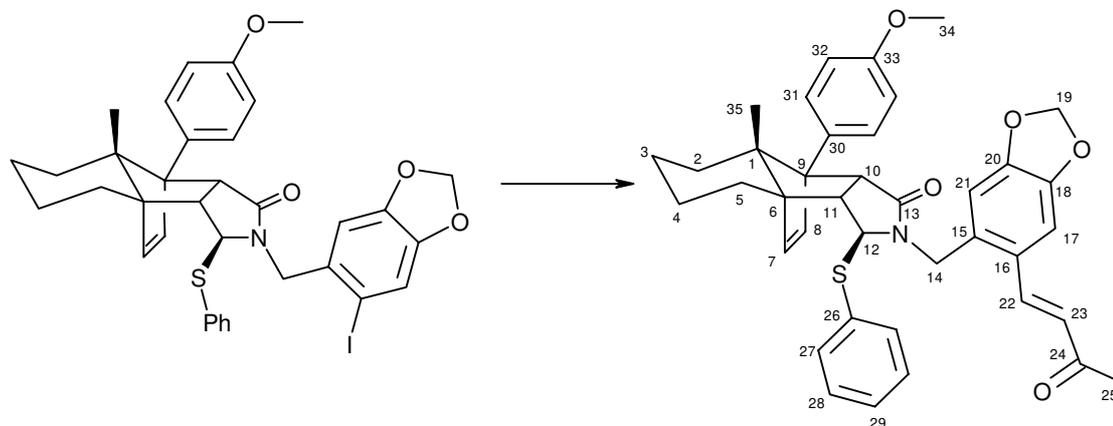
MS (190°C): m/z = 583 (M⁺-Thiophenol, 18); 342 (23); 324 (29); 261 (100); 240 (94); 215 (17); 197 (11)

trans-4-(Tri-*n*-Butylstannyl)-3-Buten-2-on 137



Darstellung und spektroskopische Daten siehe Literatur.⁶²

Cyclisierungsvorstufe 141



In 20ml abs. Toluol wurden 500mg (0.722mmol) Imid **136**, 25mg (0.02mmol) Palladiumtetrakis(triphenylphosphin) und 312mg (0.866mmol) Stannan **137** gelöst und auf 100°C erhitzt. Nach 8 Stunden zeigte DC-Kontrolle vollständigen Umsatz. Die Lösung wurde im Vakuum von Lösemittel befreit und das Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (E/PE 1:1).

Ausbeute: 380mg (0.6mmol), 83% d. Th.; weißer Feststoff

IR (CHCl₃): ν = 2924 (m); 2852 (w); 1684 (s); 1680 (m); 1616 (w); 1516 (m); 1484 (m); 1252 (s); 1180 (m); 1036 (m)

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): δ = 0.52 (dbr, J = 12Hz, 1H, H_{eq}-2); 0.57 (s, 3H, H-35); 0.8-1.8 (m, 7H, Ringprotonen); 2.16 (s, 3H, H-25); 2.82 (dd, J = 2/8Hz, 1H, H-11); 3.21 (d, J = 8Hz, 1H, H-10); 3.78 (s, 3H, H-34); 3.97 (m, 1H, H-12); 4.21 (d, J = 14.5Hz, 1H, H_a-14); 5.20 (d, J = 14.5Hz, 1H, H_b-14); 5.30 (d, J = 5.3Hz, 1H, H-8); 5.80 (d, J = 5.3Hz, 1H, H-7); 6.052 (d, J = 5.6Hz, 1H, H_a-19); 6.058 (d, J = 5.6Hz, 1H, H_b-19); 6.46 (d, J = 16.1Hz, 1H, H-23); 6.82 (d, J = 8.6Hz, 2H, H-32/32'); 6.87 (s, 1H, H-21); 7.10 (d, J = 8.6Hz, 2H, H-31/31'); 7.14 (s, 1H, H-17); 7.43 (m, 5H, Thiophenolprotonen); 7.89 (d, J = 16.1Hz, 1H, H-22)

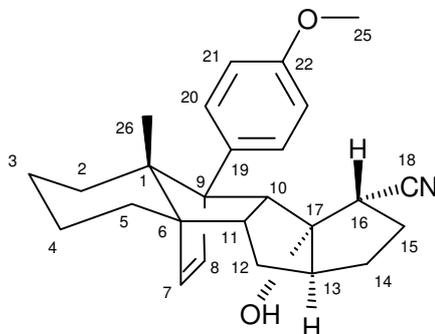
¹³C-NMR (100MHz, APT, CDCl₃): δ = 14.8 (CH₃, C-35); 21.2 (CH₂, C-4); 22.9 (CH₂, C-3); 25.5 (CH₂, C-5); 26.0 (CH₃, C-25); 28.8 (CH₂, C-2); 40.6 (CH₂, C-14); 50.0 (CH, C-10); 51.2 (CH, C-11); 55.2 (CH₃, C-34); 60.0 (C, C-6); 65.2

(C, C-1); 66.2 (C, C-12); 67.6 (C, C-9); 101.8 (CH₂, C-19); 105.5 (CH, C-21); 111.7 (CH, C-17); 113.4 (CH, C-32/32'); 127.9 (C, C-16); 128.2 (CH, C-31/31'); 128.5 (CH, C-29); 129.2 (CH, C-28/28'); 129.3 (C, C-26); 129.5 (CH, C-27/27'); 130.8 (C, C-30); 131.0 (C, C-15); 135.7 (CH, C-23); 136.7 (CH, C-7); 138.1 (CH, C-8); 141.2 (CH, C-22); 148.2 (C, C-20); 149.4 (C, C-18); 158.3 (C, C-33); 173.6 (C, C-13); 200.2 (C, C-24)

MS (220°C): m/z = 524 (M⁺-Thiophenol, 14); 394 (3); 285 (24); 241 (100); 240 (5); 225 (15); 197 (13)

III Anhang

1 Röntgenstrukturanalyse von 70



Kristalldaten

Empirical Formula	C ₂₆ H ₃₁ NO ₂
Formula Weight	389.54
Crystal System	Monoclinic
Space group	P 21 (No. 4)
a, b, c [Angstrom]	6.9140(10) 11.1650(10) 13.589(2)
alpha, beta, gamma [deg]	90, 90.38(2), 90
V [Ang ³]	1049.0(2)
Z	2
D(obs), D(calc) [g/cm ³]	0.000, 1.233
F(000) [Electrons]	420
Mu(MoKa) [/cm]	0.8
Crystal Size [mm]	0.37 x 1.1 x 0.04
Diffractometer	Stoe IPDS (Imaging Plate)
Temperature (K)	300
Radiation [Angstrom]	MoKa 0.71073 (fine-focus seal edtube, graphite monochromator)
2Theta Min-Max [Deg]	5.9, 56.3
Scan type	170 imaging plates, delta phi 1.5 degrees

Dataset -9: 9 ; -13: 13 ; -18: 17
 Tot., Uniq. Data 12792, 4787
 Observed data [$I > 2.0 \sigma(I)$] 2429
 Completeness of data set 96.1 %
 Absorption correction none
 Averaging symmetry equivalents, internal R(I) 0.0627
 Nref, Npar 4787, 270
 R, wR, S 0.0393, 0.0410, 1.28
 Extinction correction, parameter x 0.01
 $F_c'' = k * F_c * [1 + 0.001 * x * F_c^2 * \lambda^3 / \sin(2\theta)]^{-1/4}$
 $w = 1 / (\sigma^2(F_o^2) + (0.0 * P)^2)$
 where $P = (\max(F_o^{2,0}) + 2 * F_c^2) / 3$
 Min. and Max. resd. dens. [e/Ang^3] -0.15, 0.17
 R is based on 2429 reflections with $F_o > 4\sigma(F_o)$
 wR2 is based on all 4787 unique reflections
 Hydrogen atoms in geometrically calculated positions,
 bond length restraints O1-H1 and C17-H1

Table S2 - Final Coordinates and Equivalent Isotropic Thermal Parameters of the non-Hydrogen atoms
for: C₂₆H₃₁NO₂ WART_JD145I STOE IPDS

Atom	x	y	z	U(eq) [Ang ²]
O(1)	0.3761(3)	0.37144(11)	0.09225(10)	0.0518(6)
O(2)	0.6823(2)	0.89931(10)	0.18557(10)	0.0579(6)
N(1)	0.8791(3)	0.34514(19)	0.05962(14)	0.0854(10)
C(1)	0.3686(3)	0.42696(15)	0.41386(14)	0.0368(8)
C(2)	0.2526(3)	0.52038(16)	0.47405(14)	0.0480(8)
C(3)	0.1957(3)	0.4645(2)	0.57441(15)	0.0617(10)
C(4)	0.0834(3)	0.34791(18)	0.56253(14)	0.0622(10)
C(5)	0.1964(3)	0.25475(16)	0.50305(14)	0.0514(9)
C(6)	0.2558(3)	0.30788(15)	0.40533(14)	0.0378(8)
C(7)	0.0932(3)	0.34718(17)	0.33798(14)	0.0412(8)
C(8)	0.1569(3)	0.42840(16)	0.27688(14)	0.0416(8)
C(9)	0.3716(3)	0.44848(15)	0.29880(13)	0.0315(7)
C(10)	0.4727(3)	0.33055(13)	0.26585(13)	0.0339(8)
C(11)	0.3918(3)	0.23361(15)	0.33925(13)	0.0370(7)
C(12)	0.3051(3)	0.13269(16)	0.27590(15)	0.0557(9)
C(13)	0.2710(3)	0.18376(16)	0.17106(15)	0.0492(9)
C(14)	0.3098(4)	0.09552(18)	0.08505(15)	0.0682(10)
C(15)	0.5031(4)	0.13009(18)	0.04051(16)	0.0674(10)
C(16)	0.5969(3)	0.21043(17)	0.11852(15)	0.0481(9)
C(17)	0.4261(3)	0.28116(16)	0.16300(14)	0.0390(8)
C(18)	0.7534(4)	0.2860(2)	0.08491(16)	0.0587(10)
C(19)	0.4587(3)	0.56394(16)	0.26492(13)	0.0332(8)
C(20)	0.6459(3)	0.57468(16)	0.23327(13)	0.0434(9)
C(21)	0.7266(3)	0.68373(17)	0.20601(15)	0.0444(8)
C(22)	0.6186(3)	0.78686(19)	0.21134(14)	0.0433(9)
C(23)	0.4304(3)	0.77931(16)	0.24235(15)	0.0527(10)
C(24)	0.3516(3)	0.66962(17)	0.26840(15)	0.0484(9)
C(25)	0.8708(3)	0.9083(2)	0.14664(17)	0.0758(11)
C(26)	0.5735(3)	0.41767(15)	0.45964(13)	0.0450(8)

U(eq) = 1/3 of the trace of the orthogonalized U

Table S3 - Hydrogen Atom Positions and Isotropic Thermal Parameters
for: C₂₆H₃₁NO₂ WART_JD145I STOE IPDS

Atom	x	y	z	U(iso) [Ang ²]	
H(1)		0.254(2)	0.386(2)	0.0771(16)	0.118(12)
H(2)	0.1371(3)	0.54362(16)	0.43791(14)	0.0635(18)	

H(3)	0.3307(3)	0.59139(16)	0.48483(14)	0.0635(18)
H(4)	0.3120(3)	0.4493(2)	0.61269(15)	0.0635(18)
H(5)	0.1174(3)	0.5214(2)	0.61055(15)	0.0635(18)
H(6)	-0.0387(3)	0.36426(18)	0.52961(14)	0.0635(18)
H(7)	0.0552(3)	0.31543(18)	0.62706(14)	0.0635(18)
H(8)	0.3104(3)	0.23006(16)	0.53970(14)	0.0635(18)
H(9)	0.1163(3)	0.18466(16)	0.49189(14)	0.0635(18)
H(10)	-0.0328(3)	0.31813(17)	0.33969(14)	0.0363(17)
H(11)	0.0844(3)	0.46713(16)	0.22858(14)	0.0363(17)
H(12)	0.6130(3)	0.33807(13)	0.27432(13)	0.0363(17)
H(13)	0.4985(3)	0.20161(15)	0.37919(13)	0.0363(17)
H(14)	0.1839(3)	0.10562(16)	0.30368(15)	0.0635(18)
H(15)	0.3934(3)	0.06524(16)	0.27341(15)	0.0635(18)
H(16)	0.1413(3)	0.21857(16)	0.16524(15)	0.0363(17)
H(17)	0.3144(4)	0.01383(18)	0.10925(15)	0.0635(18)
H(18)	0.2077(4)	0.10131(18)	0.03595(15)	0.0635(18)
H(19)	0.4847(4)	0.17314(18)	-0.02084(16)	0.0635(18)
H(20)	0.5817(4)	0.05975(18)	0.02833(16)	0.0635(18)
H(21)	0.6489(3)	0.15825(17)	0.17028(15)	0.0363(17)
H(22)	0.7221(3)	0.50615(16)	0.22990(13)	0.0363(17)
H(23)	0.8536(3)	0.68689(17)	0.18417(15)	0.0363(17)
H(24)	0.3553(3)	0.84823(16)	0.24593(15)	0.0363(17)
H(25)	0.2236(3)	0.66650(17)	0.28878(15)	0.0363(17)
H(26)	0.8984(3)	0.9906(2)	0.13160(17)	0.117(4)
H(27)	0.8790(3)	0.8612(2)	0.08772(17)	0.117(4)
H(28)	0.9629(3)	0.8793(2)	0.19415(17)	0.117(4)
H(29)	0.6316(3)	0.49573(15)	0.46180(13)	0.117(4)
H(30)	0.6515(3)	0.36532(15)	0.42033(13)	0.117(4)
H(31)	0.5646(3)	0.38620(15)	0.52520(13)	0.117(4)

The Temperature Factor has the Form of $\text{Exp}(-T)$ Where $T = 8 \cdot (\text{Pi}^2) \cdot U \cdot (\text{Sin}(\text{Theta})/\text{Lambda})^2$ for Isotropic Atoms

Table S5 - Bond Distances (Angstrom)

for: $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_2$ WART_JD145I STOE IPDS

O(1)-C(17)	1.434(2)	C(19)-C(24)	1.394(3)
O(2)-C(22)	1.377(2)	C(20)-C(21)	1.391(3)
O(2)-C(25)	1.413(3)	C(21)-C(22)	1.375(3)
N(1)-C(18)	1.146(3)	C(22)-C(23)	1.373(3)
C(1)-C(2)	1.552(3)	C(23)-C(24)	1.387(3)
C(1)-C(6)	1.545(3)	O(1)-H(1)	0.883(15)
C(1)-C(9)	1.582(3)	C(2)-H(2)	0.970(3)
C(1)-C(26)	1.547(3)	C(2)-H(3)	0.970(3)
C(2)-C(3)	1.553(3)	C(3)-H(4)	0.970(3)
C(3)-C(4)	1.524(3)	C(3)-H(5)	0.970(3)
C(4)-C(5)	1.534(3)	C(4)-H(6)	0.970(3)
C(5)-C(6)	1.514(3)	C(4)-H(7)	0.970(3)
C(6)-C(7)	1.510(3)	C(5)-H(8)	0.970(3)
C(6)-C(11)	1.546(3)	C(5)-H(9)	0.970(3)

C(7)-C(8)	1.308(3)	C(7)-H(10)	0.930(3)
C(8)-C(9)	1.529(3)	C(8)-H(11)	0.930(3)
C(9)-C(10)	1.558(2)	C(10)-H(12)	0.980(3)
C(9)-C(19)	1.497(3)	C(11)-H(13)	0.980(3)
C(10)-C(11)	1.577(2)	C(12)-H(14)	0.970(3)
C(10)-C(17)	1.535(3)	C(12)-H(15)	0.970(3)
C(11)-C(12)	1.537(3)	C(13)-H(16)	0.980(3)
C(12)-C(13)	1.551(3)	C(14)-H(17)	0.970(3)
C(13)-C(14)	1.553(3)	C(14)-H(18)	0.970(3)
C(13)-C(17)	1.532(3)	C(15)-H(19)	0.970(3)
C(14)-C(15)	1.521(4)	C(15)-H(20)	0.970(3)
C(15)-C(16)	1.530(3)	C(16)-H(21)	0.980(3)
C(16)-C(17)	1.547(3)	C(20)-H(22)	0.930(3)
C(16)-C(18)	1.448(3)	C(21)-H(23)	0.929(3)
C(19)-C(20)	1.372(3)	C(23)-H(24)	0.930(3)
C(24)-H(25)	0.930(3)	C(26)-H(29)	0.960(2)
C(25)-H(26)	0.961(3)	C(26)-H(30)	0.960(3)
C(25)-H(27)	0.960(3)	C(26)-H(31)	0.960(2)
C(25)-H(28)	0.960(3)		

Table S6 - Bond Angles (Degrees)

for: $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_2$ WART_JD145I STOE IPDS

C(22)-O(2)-C(25)	117.22(15)	C(6)-C(11)-C(12)	118.82(17)
C(2)-C(1)-C(6)	110.82(16)	C(10)-C(11)-C(12)	106.71(14)
C(2)-C(1)-C(9)	115.40(15)	C(11)-C(12)-C(13)	107.53(15)
C(2)-C(1)-C(26)	107.95(15)	C(12)-C(13)-C(14)	115.59(15)
C(6)-C(1)-C(9)	93.81(14)	C(12)-C(13)-C(17)	102.97(16)
C(6)-C(1)-C(26)	115.65(15)	C(14)-C(13)-C(17)	105.78(17)
C(9)-C(1)-C(26)	112.93(16)	C(13)-C(14)-C(15)	107.17(18)
C(1)-C(2)-C(3)	109.13(15)	C(14)-C(15)-C(16)	104.05(17)
C(2)-C(3)-C(4)	112.46(16)	C(15)-C(16)-C(17)	104.41(17)
C(3)-C(4)-C(5)	111.97(17)	C(15)-C(16)-C(18)	115.93(18)
C(4)-C(5)-C(6)	109.79(15)	C(17)-C(16)-C(18)	113.56(17)
C(1)-C(6)-C(5)	114.27(16)	O(1)-C(17)-C(10)	113.97(14)
C(1)-C(6)-C(7)	99.72(14)	O(1)-C(17)-C(13)	112.41(17)
C(1)-C(6)-C(11)	101.33(15)	O(1)-C(17)-C(16)	106.15(16)
C(5)-C(6)-C(7)	116.13(17)	C(10)-C(17)-C(13)	109.44(16)
C(5)-C(6)-C(11)	117.97(15)	C(10)-C(17)-C(16)	112.52(17)
C(7)-C(6)-C(11)	104.90(15)	C(13)-C(17)-C(16)	101.66(15)
C(6)-C(7)-C(8)	109.50(18)	N(1)-C(18)-C(16)	178.8(3)
C(7)-C(8)-C(9)	107.98(17)	C(9)-C(19)-C(20)	123.65(17)
C(1)-C(9)-C(8)	98.70(15)	C(9)-C(19)-C(24)	120.24(18)
C(1)-C(9)-C(10)	99.47(13)	C(20)-C(19)-C(24)	116.05(17)
C(1)-C(9)-C(19)	116.28(15)	C(19)-C(20)-C(21)	122.76(18)
C(8)-C(9)-C(10)	104.89(15)	C(20)-C(21)-C(22)	120.02(19)
C(8)-C(9)-C(19)	117.29(16)	O(2)-C(22)-C(21)	125.15(18)
C(10)-C(9)-C(19)	117.22(16)	O(2)-C(22)-C(23)	116.07(18)
C(9)-C(10)-C(11)	103.69(15)	C(21)-C(22)-C(23)	118.75(19)
C(9)-C(10)-C(17)	118.27(15)	C(22)-C(23)-C(24)	120.47(18)

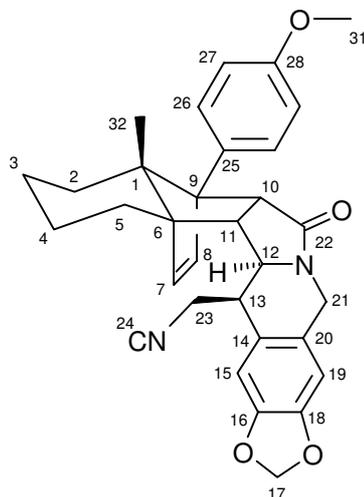
C(11)-C(10)-C(17)	104.85(14)	C(19)-C(24)-C(23)	121.94(19)	C(9)-C(1)-C(6)-C(7)	-49.43(16)
C(6)-C(11)-C(10)	102.65(13)	C(17)-O(1)-H(1)	120.8(14)	C(9)-C(1)-C(6)-C(11)	58.05(16)
C(1)-C(2)-H(2)	109.8(2)	C(12)-C(11)-H(13)	109.40(18)	C(26)-C(1)-C(6)-C(5)	68.3(2)
C(1)-C(2)-H(3)	109.9(2)	C(11)-C(12)-H(14)	110.2(2)	C(26)-C(1)-C(6)-C(7)	-167.14(16)
C(3)-C(2)-H(2)	109.9(2)	C(11)-C(12)-H(15)	110.2(2)	C(26)-C(1)-C(6)-C(11)	-59.67(19)
C(3)-C(2)-H(3)	109.9(2)	C(13)-C(12)-H(14)	110.2(2)	C(2)-C(1)-C(6)-C(11)	177.08(15)
H(2)-C(2)-H(3)	108.3(2)	C(13)-C(12)-H(15)	110.2(2)	C(9)-C(1)-C(6)-C(5)	-173.99(16)
C(2)-C(3)-H(4)	109.1(2)	H(14)-C(12)-H(15)	108.5(2)	C(2)-C(1)-C(9)-C(19)	60.7(2)
C(2)-C(3)-H(5)	109.1(2)	C(12)-C(13)-H(16)	110.7(2)	C(6)-C(1)-C(9)-C(8)	49.56(15)
C(4)-C(3)-H(4)	109.1(2)	C(14)-C(13)-H(16)	110.7(2)	C(6)-C(1)-C(9)-C(10)	-57.25(16)
C(4)-C(3)-H(5)	109.1(2)	C(17)-C(13)-H(16)	110.69(19)	C(6)-C(1)-C(9)-C(19)	175.92(17)
H(4)-C(3)-H(5)	107.8(3)	C(13)-C(14)-H(17)	110.3(2)	C(26)-C(1)-C(9)-C(8)	169.51(14)
C(3)-C(4)-H(6)	109.2(2)	C(13)-C(14)-H(18)	110.3(2)	C(26)-C(1)-C(9)-C(10)	62.70(17)
C(3)-C(4)-H(7)	109.2(2)	C(15)-C(14)-H(17)	110.3(3)	C(26)-C(1)-C(9)-C(19)	-64.1(2)
C(5)-C(4)-H(6)	109.2(2)	C(15)-C(14)-H(18)	110.3(2)	C(2)-C(1)-C(9)-C(10)	-172.46(16)
C(5)-C(4)-H(7)	109.2(2)	H(17)-C(14)-H(18)	108.5(3)	C(2)-C(1)-C(9)-C(8)	-65.65(18)
H(6)-C(4)-H(7)	107.9(3)	C(14)-C(15)-H(19)	110.9(3)	C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-55.8(2)
C(4)-C(5)-H(8)	109.7(2)	C(14)-C(15)-H(20)	110.9(2)	C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	57.1(2)
C(4)-C(5)-H(9)	109.7(2)	C(16)-C(15)-H(19)	111.0(2)	C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-54.3(2)
C(6)-C(5)-H(8)	109.7(2)	C(16)-C(15)-H(20)	111.0(3)	C(4)-C(5)-C(6)-C(11)	172.98(17)
C(6)-C(5)-H(9)	109.7(2)	H(19)-C(15)-H(20)	109.0(3)	C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	54.1(2)
H(8)-C(5)-H(9)	108.2(2)	C(15)-C(16)-H(21)	107.5(2)	C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-61.2(2)
C(6)-C(7)-H(10)	125.3(2)	C(17)-C(16)-H(21)	107.5(2)	C(11)-C(6)-C(7)-C(8)	-71.35(19)
C(8)-C(7)-H(10)	125.2(2)	C(18)-C(16)-H(21)	107.5(2)	C(1)-C(6)-C(11)-C(10)	-36.70(18)
C(7)-C(8)-H(11)	126.0(2)	C(19)-C(20)-H(22)	118.6(2)	C(1)-C(6)-C(11)-C(12)	-154.08(16)
C(9)-C(8)-H(11)	126.0(2)	C(21)-C(20)-H(22)	118.6(2)	C(5)-C(6)-C(11)-C(10)	-162.23(17)
C(9)-C(10)-H(12)	109.85(17)	C(20)-C(21)-H(23)	120.0(2)	C(5)-C(6)-C(11)-C(12)	80.4(2)
C(11)-C(10)-H(12)	109.85(18)	C(22)-C(21)-H(23)	120.0(2)	C(7)-C(6)-C(11)-C(10)	66.68(17)
C(17)-C(10)-H(12)	109.8(2)	C(22)-C(23)-H(24)	119.7(2)	C(7)-C(6)-C(11)-C(12)	-50.7(2)
C(6)-C(11)-H(13)	109.41(19)	C(24)-C(23)-H(24)	119.8(2)	C(1)-C(6)-C(7)-C(8)	33.2(2)
(10)-C(11)-H(13)	109.4(2)	C(19)-C(24)-H(25)	119.0(2)	C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	156.50(17)
C(23)-C(24)-H(25)	119.0(2)	C(1)-C(26)-H(29)	109.5(2)	C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	0.6(2)
O(2)-C(25)-H(26)	109.4(2)	C(1)-C(26)-H(30)	109.5(2)	C(7)-C(8)-C(9)-C(19)	-158.94(17)
O(2)-C(25)-H(27)	109.5(2)	C(1)-C(26)-H(31)	109.5(2)	C(7)-C(8)-C(9)-C(1)	-33.28(18)
O(2)-C(25)-H(28)	109.5(2)	H(29)-C(26)-H(30)	109.5(3)	C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	69.01(19)
H(26)-C(25)-H(27)	109.5(3)	H(29)-C(26)-H(31)	109.5(2)	C(1)-C(9)-C(10)-C(11)	36.01(18)
H(26)-C(25)-H(28)	109.5(3)	H(30)-C(26)-H(31)	109.5(2)	C(8)-C(9)-C(10)-C(17)	49.8(2)
H(27)-C(25)-H(28)	109.5(3)			C(1)-C(9)-C(10)-C(17)	151.49(16)
				C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-65.71(17)
				C(1)-C(9)-C(19)-C(20)	97.4(2)
				C(1)-C(9)-C(19)-C(24)	-79.7(2)
				C(8)-C(9)-C(19)-C(20)	-146.19(18)
				C(8)-C(9)-C(19)-C(24)	36.7(2)
				C(10)-C(9)-C(19)-C(20)	-20.0(3)
				C(10)-C(9)-C(19)-C(24)	162.89(17)
				C(19)-C(9)-C(10)-C(11)	162.20(16)
				C(19)-C(9)-C(10)-C(17)	-82.3(2)
				C(17)-C(10)-C(11)-C(6)	-124.99(16)
				C(17)-C(10)-C(11)-C(12)	0.7(2)
				C(9)-C(10)-C(17)-O(1)	29.5(2)
C(25)-O(2)-C(22)-C(23)	-175.53(18)				
C(25)-O(2)-C(22)-C(21)	2.9(3)				
C(9)-C(1)-C(2)-C(3)	158.39(16)				
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	53.4(2)				
C(2)-C(1)-C(6)-C(7)	69.60(18)				
C(26)-C(1)-C(2)-C(3)	-74.22(19)				
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-55.0(2)				

Table S7 - Torsion Angles (Degrees)

for: C₂₆H₃₁NO₂ WART_JD145I STOE IPDS

C(9)-C(10)-C(17)-C(13)	-97.35(19)	C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	-35.8(2)
C(9)-C(10)-C(17)-C(16)	150.42(16)	C(15)-C(16)-C(17)-C(10)	158.42(15)
C(9)-C(10)-C(11)-C(6)	-0.3(2)	C(15)-C(16)-C(17)-C(13)	41.46(19)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	125.35(16)	C(18)-C(16)-C(17)-C(10)	-74.4(2)
C(11)-C(10)-C(17)-C(16)	-94.72(18)	C(18)-C(16)-C(17)-C(13)	168.65(18)
C(11)-C(10)-C(17)-C(13)	17.5(2)	C(18)-C(16)-C(17)-O(1)	50.9(2)
C(11)-C(10)-C(17)-O(1)	144.35(17)	C(15)-C(16)-C(17)-O(1)	-76.26(18)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	-18.2(2)	C(9)-C(19)-C(24)-C(23)	176.69(18)
C(6)-C(11)-C(12)-C(13)	97.00(19)	C(20)-C(19)-C(24)-C(23)	-0.6(3)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	143.07(19)	C(9)-C(19)-C(20)-C(21)	-177.21(18)
C(11)-C(12)-C(13)-C(17)	28.2(2)	C(24)-C(19)-C(20)-C(21)	0.0(7)
C(17)-C(13)-C(14)-C(15)	9.6(2)	C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	0.8(3)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-103.6(2)	C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	-1.0(3)
C(12)-C(13)-C(17)-C(16)	90.85(17)	C(20)-C(21)-C(22)-O(2)	-179.38(18)
C(14)-C(13)-C(17)-O(1)	82.23(19)	O(2)-C(22)-C(23)-C(24)	178.93(18)
C(14)-C(13)-C(17)-C(10)	-150.06(16)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	0.4(3)
C(14)-C(13)-C(17)-C(16)	-30.88(19)	C(22)-C(23)-C(24)-C(19)	0.4(3)
C(12)-C(13)-C(17)-O(1)	-156.05(15)		
C(12)-C(13)-C(17)-C(10)	-28.34(19)		
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	16.1(2)		
C(14)-C(15)-C(16)-C(18)	-161.56(19)		

2 Röntgenstrukturanalyse von 120



Kristalldaten

Empirical Formula

$C_{32}H_{32}N_2O_4 \cdot 0.5(CH_2Cl_2)$

Formula Weight

551.06

Crystal System	Orthorhombic
Space group	P 2 21 21 (No. 18)
a, b, c [Angstrom]	10.908(2); 11.104(2); 23.127(3)
alpha, beta, gamma [deg]	90, 90, 90
V [Ang ³]	2801.2(8)
Z	4
D(obs), D(calc) [g/cm ³]	0.000, 1.307
F(000) [Electrons]	1164
Mu(MoKa) [/cm]	1.8
Crystal colorless, Size [mm]	0.11 x 0.41 x 0.03
Diffractometer	Stoe IPDS (Imaging Plate)
Temperature (K)	100
Radiation [Angstrom]	MoKa 0.71073 (fine-focus sealedtube, graphite monochromator)
2Theta Min-Max [Deg]	4.1, 48.2
Scan type	41 imaging plates, delta phi 1.2 degrees
Dataset	-11: 12 ; -10: 12 ; -11: 24
Total Data	4146
Unique Data	2945
Observed data [I > 2.0 sigma(I)]	1150
Completeness of data set	78.7%
Absorption correction	none
Averaging symmetry equivalents, internal R(I)	0.0681
Nref, Npar	2945, 369
R, wR, S	0.0449, 0.0816, 0.54
Extinction correction, parameter x	0.00252
$F_c'' = k * F_c * [1 + 0.001 * x * F_c^2 * \lambda^3 / \sin(2\theta)]^{(-1/4)}$	
Flack x parameter	0.3(5)
$w = 1/(\sigma^2(F_o^2))$	
Min. and Max. resd. dens. [e/Ang ³]	-0.24, 0.32

R is based on Fo of 1150 reflections with Fo>4sig(Fo)

wR2 is based on F² of all 2945 unique reflections

Hydrogen atoms in geometrically calculated positions

The largest difference peaks are in the vicinity of the disordered CH₂Cl₂ molecule.

The solvate molecule lies in the vicinity of the twofold axis, therefore an occupation factor of 0.5 was applied.

Bond distance restraints were applied to 'stabilize' the solvate molecule.

Table S2 - Final Coordinates and Equivalent Isotropic Thermal Parameters of the non-Hydrogen atoms
for: C₃₂H₃₂N₂O₄ WART_JD276 STOE IPDS me

Atom	x	y	z	U(eq) [Ang ²]
O(1)	1.0427(3)	0.5194(5)	0.3850(3)	0.031(2)
O(2)	0.4925(3)	0.5148(4)	0.2506(2)	0.0192(18)
O(3)	-0.2159(3)	0.2902(4)	0.1697(2)	0.026(2)
O(4)	-0.1873(3)	0.4940(4)	0.1525(2)	0.0242(18)
N(1)	0.3127(3)	0.4182(5)	0.2702(3)	0.013(2)
N(2)	0.4013(7)	0.3233(7)	0.1422(5)	0.089(5)
C(1)	0.5112(4)	0.2666(6)	0.4126(3)	0.015(2)
C(2)	0.5347(4)	0.2834(7)	0.4770(4)	0.028(3)
C(3)	0.4553(4)	0.1974(7)	0.5133(4)	0.031(3)
C(4)	0.3185(4)	0.2106(6)	0.4997(4)	0.029(3)
C(5)	0.2938(5)	0.1884(7)	0.4346(3)	0.026(3)
C(6)	0.3710(4)	0.2759(6)	0.3979(3)	0.014(3)
C(7)	0.3474(4)	0.4068(7)	0.4093(3)	0.022(3)
C(8)	0.4475(4)	0.4695(7)	0.3945(3)	0.017(3)
C(9)	0.5413(4)	0.3782(7)	0.3728(4)	0.021(3)
C(10)	0.4857(4)	0.3357(6)	0.3133(3)	0.017(2)
C(11)	0.3716(4)	0.2591(7)	0.3335(3)	0.019(3)
C(12)	0.2620(4)	0.3134(6)	0.2984(3)	0.015(2)
C(13)	0.1974(4)	0.2352(6)	0.2552(3)	0.016(3)
C(14)	0.1004(4)	0.3082(6)	0.2249(3)	0.015(3)
C(15)	-0.0092(4)	0.2520(7)	0.2097(3)	0.015(3)
C(16)	-0.0993(4)	0.3227(7)	0.1863(3)	0.023(3)
C(17)	-0.2811(4)	0.4023(6)	0.1612(4)	0.027(3)
C(18)	-0.0823(4)	0.4443(7)	0.1783(4)	0.022(3)
C(19)	0.0240(4)	0.5012(7)	0.1911(3)	0.022(3)
C(20)	0.1170(4)	0.4311(6)	0.2178(3)	0.019(3)
C(21)	0.2349(4)	0.4950(6)	0.2346(3)	0.019(2)
C(22)	0.4349(4)	0.4330(7)	0.2739(4)	0.019(3)
C(23)	0.2845(4)	0.1739(6)	0.2096(4)	0.0205(15)

C(24)	0.3491(5)	0.2587(8)	0.1732(4)	0.037(3)
C(25)	0.6739(4)	0.4179(6)	0.3743(3)	0.018(3)
C(26)	0.7623(4)	0.3726(6)	0.3363(3)	0.021(3)
C(27)	0.8860(4)	0.4085(6)	0.3422(3)	0.024(3)
C(28)	0.9189(4)	0.4905(7)	0.3846(4)	0.020(3)
C(29)	0.8340(4)	0.5361(6)	0.4219(3)	0.022(3)
C(30)	0.7106(4)	0.5021(7)	0.4168(3)	0.024(3)
C(31)	1.0778(5)	0.6126(7)	0.4242(4)	0.037(3)
C(32)	0.5750(4)	0.1511(6)	0.3933(4)	0.027(3)
*Cl(1)	0.1336(12)	0.3258(15)	0.0025(9)	0.334(13)
*Cl(2)	0.0396(14)	0.566(2)	0.0169(14)	0.51(3)
*C(41)	0.1658(17)	0.473(2)	0.0223(15)	0.140(12)

U(eq) = 1/3 of the trace of the orthogonalized U

Starred Atom sites have a Population less than 1.0

Table S3 - Hydrogen Atom Positions and Isotropic Thermal Parameters

for: C₃₂H₃₂N₂O₄ WART_JD276 STOE IPDS me

Atom	x	y	z	U(iso) [Ang ²]
H(1)	0.5166(4)	0.3659(7)	0.4877(4)	0.029(4)
H(2)	0.6206(4)	0.2684(7)	0.4851(4)	0.029(4)
H(3)	0.4804(4)	0.1151(7)	0.5058(4)	0.029(4)
H(4)	0.4687(4)	0.2138(7)	0.5540(4)	0.029(4)
H(5)	0.2914(4)	0.2909(6)	0.5100(4)	0.029(4)
H(6)	0.2720(4)	0.1532(6)	0.5225(4)	0.029(4)
H(7)	0.3147(5)	0.1060(7)	0.4248(3)	0.029(4)
H(8)	0.2074(5)	0.2004(7)	0.4264(3)	0.029(4)
H(9)	0.2753(4)	0.4391(7)	0.4242(3)	0.029(4)
H(10)	0.4578(4)	0.5525(7)	0.3971(3)	0.029(4)
H(11)	0.5444(4)	0.2850(6)	0.2924(3)	0.029(4)

H(12)	0.3832(4)	0.1740(7)	0.3237(3)	0.029(4)
H(13)	0.2007(4)	0.3414(6)	0.3263(3)	0.029(4)
H(14)	0.1559(4)	0.1709(6)	0.2766(3)	0.029(4)
H(15)	-0.0206(4)	0.1698(7)	0.2152(3)	0.029(4)
H(16)	-0.3306(4)	0.4212(6)	0.1948(4)	0.029(4)
H(17)	-0.3343(4)	0.3971(6)	0.1277(4)	0.029(4)
H(18)	0.0356(4)	0.5823(7)	0.1828(3)	0.029(4)
H(19)	0.2791(4)	0.5179(6)	0.1999(3)	0.029(4)
H(20)	0.2151(4)	0.5679(6)	0.2558(3)	0.029(4)
H(21)	0.3441(4)	0.1248(6)	0.2300(4)	0.029(4)
H(22)	0.2362(4)	0.1209(6)	0.1854(4)	0.029(4)
H(23)	0.7398(4)	0.3190(6)	0.3073(3)	0.029(4)
H(24)	0.9453(4)	0.3770(6)	0.3176(3)	0.029(4)
H(25)	0.8579(4)	0.5897(6)	0.4507(3)	0.029(4)
H(26)	0.6525(4)	0.5352(7)	0.4416(3)	0.029(4)
H(27)	1.1646(5)	0.6260(7)	0.4214(4)	0.027(8)
H(28)	1.0575(5)	0.5890(7)	0.4630(4)	0.027(8)
H(29)	1.0350(5)	0.6855(7)	0.4147(4)	0.027(8)
H(30)	0.5612(4)	0.1389(6)	0.3527(4)	0.027(8)
H(31)	0.5425(4)	0.0840(6)	0.4146(4)	0.027(8)
H(32)	0.6614(4)	0.1576(6)	0.4005(4)	0.027(8)
*H(33)	0.182(7)	0.461(6)	0.0645(17)	0.1500
*H(34)	0.243(4)	0.507(5)	0.007(4)	0.1500

C(3)-C(4)	1.532(7)	C(2)-H(1)	0.969(11)
C(4)-C(5)	1.549(11)	C(2)-H(2)	0.970(7)
C(5)-C(6)	1.541(9)	C(3)-H(3)	0.970(11)
C(6)-C(7)	1.499(10)	C(3)-H(4)	0.970(13)
C(6)-C(11)	1.501(10)	C(4)-H(5)	0.969(9)
C(7)-C(8)	1.339(8)	C(4)-H(6)	0.970(10)
C(8)-C(9)	1.525(9)	C(5)-H(7)	0.970(11)
C(9)-C(10)	1.576(11)	C(5)-H(8)	0.971(8)
C(9)-C(25)	1.512(7)	C(7)-H(9)	0.931(8)
C(10)-C(11)	1.578(8)	C(8)-H(10)	0.930(11)
C(10)-C(22)	1.518(10)	C(10)-H(11)	0.980(8)
C(11)-C(12)	1.566(8)	C(11)-H(12)	0.980(11)
C(12)-C(13)	1.500(9)	C(12)-H(13)	0.980(8)
C(13)-H(14)	0.980(9)	C(30)-H(26)	0.930(9)
C(15)-H(15)	0.930(11)	C(31)-H(27)	0.961(8)
C(17)-H(16)	0.969(11)	C(31)-H(28)	0.961(13)
C(17)-H(17)	0.970(11)	C(31)-H(29)	0.960(10)
C(19)-H(18)	0.929(11)	C(32)-H(30)	0.961(13)
C(21)-H(19)	0.970(9)	C(32)-H(31)	0.961(10)
C(21)-H(20)	0.971(9)	C(32)-H(32)	0.960(7)
C(23)-H(21)	0.971(9)	Cl(1)-C(41)	1.73(3)
C(23)-H(22)	0.968(10)	Cl(2)-C(41)	1.73(3)
C(26)-H(23)	0.930(9)	C(41)-H(33)	1.00(5)
C(27)-H(24)	0.930(8)	C(41)-H(34)	0.99(6)
C(29)-H(25)	0.931(9)		

The Temperature Factor has the Form of $\text{Exp}(-T)$ Where

$T = 8 \cdot (\text{Pi}^2) \cdot U \cdot (\text{Sin}(\text{Theta}) / \text{Lambda})^2$ for Isotropic Atoms

$T = 2 \cdot (\text{Pi}^2) \cdot \text{Sum}ij(h(i) \cdot h(j) \cdot U(i,j) \cdot \text{Astar}(i) \cdot \text{Astar}(j))$, for Anisotropic Atoms. Astar(i) are Reciprocal Axial Lengths and h(i) are the Reflection Indices.

Table S5 - Bond Distances (Angstrom)

for: $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ WART_JD276 STOE IPDS meas

O(1)-C(28)	1.388(6)	C(13)-C(14)	1.506(8)
O(1)-C(31)	1.428(10)	C(13)-C(23)	1.574(10)
O(2)-C(22)	1.229(9)	C(14)-C(15)	1.394(7)
O(3)-C(16)	1.377(6)	C(14)-C(20)	1.386(9)
O(3)-C(17)	1.447(8)	C(15)-C(16)	1.369(9)
O(4)-C(17)	1.457(7)	C(16)-C(18)	1.375(11)
O(4)-C(18)	1.404(7)	C(18)-C(19)	1.353(8)
N(1)-C(12)	1.444(9)	C(19)-C(20)	1.420(8)
N(1)-C(21)	1.458(8)	C(20)-C(21)	1.519(7)
N(1)-C(22)	1.346(6)	C(23)-C(24)	1.446(11)
N(2)-C(24)	1.163(13)	C(25)-C(26)	1.398(8)
C(1)-C(2)	1.523(11)	C(25)-C(30)	1.414(10)
C(1)-C(6)	1.570(6)	C(26)-C(27)	1.414(7)
C(1)-C(9)	1.578(11)	C(27)-C(28)	1.385(11)
C(1)-C(32)	1.526(9)	C(28)-C(29)	1.363(9)
C(2)-C(3)	1.538(10)	C(29)-C(30)	1.403(7)

Table S6 - Bond Angles (Degrees)

for: $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ WART_JD276 STOE IPDS meas

C(28)-O(1)-C(31)	115.6(6)	C(10)-C(9)-C(25)	118.4(6)
C(16)-O(3)-C(17)	105.5(5)	C(9)-C(10)-C(11)	101.9(5)
C(17)-O(4)-C(18)	103.8(5)	C(9)-C(10)-C(22)	116.8(6)
C(12)-N(1)-C(21)	120.2(4)	C(11)-C(10)-C(22)	105.9(4)
C(12)-N(1)-C(22)	116.7(5)	C(6)-C(11)-C(10)	103.3(5)
C(21)-N(1)-C(22)	122.8(6)	C(6)-C(11)-C(12)	117.6(5)
C(2)-C(1)-C(6)	111.6(5)	C(10)-C(11)-C(12)	104.0(5)
C(2)-C(1)-C(9)	116.1(6)	N(1)-C(12)-C(11)	104.6(4)
C(2)-C(1)-C(32)	108.2(6)	N(1)-C(12)-C(13)	110.2(6)
C(6)-C(1)-C(9)	91.4(4)	C(11)-C(12)-C(13)	118.8(5)
C(6)-C(1)-C(32)	115.9(5)	C(12)-C(13)-C(14)	109.2(5)
C(9)-C(1)-C(32)	113.2(6)	C(12)-C(13)-C(23)	114.4(4)
C(1)-C(2)-C(3)	111.3(6)	C(14)-C(13)-C(23)	110.2(6)
C(2)-C(3)-C(4)	112.1(6)	C(13)-C(14)-C(15)	118.6(6)
C(3)-C(4)-C(5)	110.7(6)	C(13)-C(14)-C(20)	119.6(5)
C(4)-C(5)-C(6)	109.9(5)	C(15)-C(14)-C(20)	121.5(5)
C(1)-C(6)-C(5)	111.8(5)	C(14)-C(15)-C(16)	117.3(7)
C(1)-C(6)-C(7)	101.1(5)	O(3)-C(16)-C(15)	128.5(7)
C(1)-C(6)-C(11)	101.7(4)	O(3)-C(16)-C(18)	110.1(5)
C(5)-C(6)-C(7)	114.9(5)	C(15)-C(16)-C(18)	121.3(5)
C(5)-C(6)-C(11)	118.1(5)	O(3)-C(17)-O(4)	105.9(3)
C(7)-C(6)-C(11)	107.2(6)	O(4)-C(18)-C(16)	109.4(5)

C(6)-C(7)-C(8)	108.6(5)	O(4)-C(18)-C(19)	127.5(7)	C(26)-C(27)-H(24)	119.9(7)	Cl(1)-C(41)-H(33)	100(4)
C(7)-C(8)-C(9)	106.6(6)	C(16)-C(18)-C(19)	123.0(6)	C(28)-C(27)-H(24)	120.0(6)	Cl(1)-C(41)-H(34)	116(4)
C(1)-C(9)-C(8)	101.0(5)	C(18)-C(19)-C(20)	116.8(7)	C(28)-C(29)-H(25)	120.0(6)	Cl(2)-C(41)-H(33)	107(5)
C(1)-C(9)-C(10)	101.2(5)	C(14)-C(20)-C(19)	119.9(5)	C(30)-C(29)-H(25)	120.1(6)	Cl(2)-C(41)-H(34)	115(4)
C(1)-C(9)-C(25)	114.5(5)	C(14)-C(20)-C(21)	122.7(5)	C(25)-C(30)-H(26)	119.8(6)	H(33)-C(41)-H(34)	104(7)
C(8)-C(9)-C(10)	103.2(5)	C(19)-C(20)-C(21)	117.4(6)				
C(8)-C(9)-C(25)	116.1(6)	N(1)-C(21)-C(20)	111.3(5)				
O(2)-C(22)-N(1)	124.7(7)	H(5)-C(4)-H(6)	108.1(9)				
O(2)-C(22)-C(10)	127.1(4)	C(4)-C(5)-H(7)	109.7(7)				
N(1)-C(22)-C(10)	108.2(6)	C(4)-C(5)-H(8)	109.7(7)				
C(13)-C(23)-C(24)	113.7(6)	C(6)-C(5)-H(7)	109.7(7)				
N(2)-C(24)-C(23)	177.2(10)	C(6)-C(5)-H(8)	109.7(8)				
C(9)-C(25)-C(26)	122.7(6)	H(7)-C(5)-H(8)	108.2(9)				
C(9)-C(25)-C(30)	118.6(5)	C(6)-C(7)-H(9)	125.7(8)				
C(26)-C(25)-C(30)	118.6(4)	C(8)-C(7)-H(9)	125.7(9)				
C(25)-C(26)-C(27)	119.7(6)	C(7)-C(8)-H(10)	126.6(7)				
C(26)-C(27)-C(28)	120.1(5)	C(9)-C(8)-H(10)	126.8(6)				
O(1)-C(28)-C(27)	114.1(6)	C(9)-C(10)-H(11)	110.6(6)				
O(1)-C(28)-C(29)	124.8(7)	C(11)-C(10)-H(11)	110.6(7)				
C(27)-C(28)-C(29)	121.1(5)	C(22)-C(10)-H(11)	110.6(7)				
C(28)-C(29)-C(30)	119.9(6)	C(6)-C(11)-H(12)	110.5(8)				
C(25)-C(30)-C(29)	120.5(5)	C(10)-C(11)-H(12)	110.5(6)				
C(1)-C(2)-H(1)	109.3(9)	C(12)-C(11)-H(12)	110.5(6)				
C(1)-C(2)-H(2)	109.3(8)	N(1)-C(12)-H(13)	107.6(7)				
C(3)-C(2)-H(1)	109.4(8)	C(11)-C(12)-H(13)	107.6(7)				
C(3)-C(2)-H(2)	109.4(9)	C(13)-C(12)-H(13)	107.6(5)				
H(1)-C(2)-H(2)	108.0(9)	C(12)-C(13)-H(14)	107.6(7)				
C(2)-C(3)-H(3)	109.2(7)	C(14)-C(13)-H(14)	107.6(5)				
C(2)-C(3)-H(4)	109.2(7)	C(23)-C(13)-H(14)	107.6(7)				
C(4)-C(3)-H(3)	109.2(7)	C(14)-C(15)-H(15)	121.3(6)				
C(4)-C(3)-H(4)	109.2(7)	C(16)-C(15)-H(15)	121.4(6)				
H(3)-C(3)-H(4)	107.9(10)	O(3)-C(17)-H(16)	110.6(8)				
C(3)-C(4)-H(5)	109.6(7)	O(3)-C(17)-H(17)	110.6(7)				
C(3)-C(4)-H(6)	109.6(7)	O(4)-C(17)-H(16)	110.5(7)				
C(5)-C(4)-H(5)	109.4(9)	O(4)-C(17)-H(17)	110.6(8)				
C(5)-C(4)-H(6)	109.4(8)	H(16)-C(17)-H(17)	108.7(7)				
C(18)-C(19)-H(18)	121.6(7)	C(29)-C(30)-H(26)	119.7(8)				
C(20)-C(19)-H(18)	121.6(6)	O(1)-C(31)-H(27)	109.5(8)				
N(1)-C(21)-H(19)	109.3(5)	O(1)-C(31)-H(28)	109.5(8)				
N(1)-C(21)-H(20)	109.4(7)	O(1)-C(31)-H(29)	109.6(8)				
C(20)-C(21)-H(19)	109.4(7)	H(27)-C(31)-H(28)	109.4(10)				
C(20)-C(21)-H(20)	109.3(5)	H(27)-C(31)-H(29)	109.5(9)				
H(19)-C(21)-H(20)	108.0(8)	H(28)-C(31)-H(29)	109.4(10)				
C(13)-C(23)-H(21)	108.7(9)	C(1)-C(32)-H(30)	109.5(7)				
C(13)-C(23)-H(22)	108.8(6)	C(1)-C(32)-H(31)	109.5(7)				
C(24)-C(23)-H(21)	108.8(6)	C(1)-C(32)-H(32)	109.5(7)				
C(24)-C(23)-H(22)	108.9(10)	H(30)-C(32)-H(31)	109.5(9)				
H(21)-C(23)-H(22)	107.7(9)	H(30)-C(32)-H(32)	109.5(9)				
C(25)-C(26)-H(23)	120.1(5)	H(31)-C(32)-H(32)	109.4(9)				
C(27)-C(26)-H(23)	120.1(6)	Cl(1)-C(41)-Cl(2)	112.6(14)				

Table S7 - Torsion Angles (Degrees)

for: C₃₂H₃₂N₂O₄ WART_JD276 STOE IPDS me

C(31)-O(1)-C(28)-C(29)	-6.3(11)
C(31)-O(1)-C(28)-C(27)	173.9(7)
C(17)-O(3)-C(16)-C(15)	166.7(7)
C(17)-O(3)-C(16)-C(18)	-11.0(8)
C(16)-O(3)-C(17)-O(4)	20.8(7)
C(17)-O(4)-C(18)-C(19)	-167.3(8)
C(18)-O(4)-C(17)-O(3)	-22.5(8)
C(17)-O(4)-C(18)-C(16)	16.3(8)
C(22)-N(1)-C(12)-C(13)	-120.3(7)
C(21)-N(1)-C(12)-C(13)	53.2(7)
C(12)-N(1)-C(22)-O(2)	177.3(7)
C(12)-N(1)-C(22)-C(10)	-5.2(9)
C(22)-N(1)-C(12)-C(11)	8.4(8)
C(21)-N(1)-C(22)-C(10)	-178.6(6)
C(21)-N(1)-C(22)-O(2)	3.9(13)
C(22)-N(1)-C(21)-C(20)	155.9(7)
C(12)-N(1)-C(21)-C(20)	-17.3(8)
C(21)-N(1)-C(12)-C(11)	-178.0(6)
C(2)-C(1)-C(6)-C(11)	179.0(6)
C(32)-C(1)-C(9)-C(10)	63.1(5)
C(32)-C(1)-C(9)-C(25)	-65.4(8)
C(32)-C(1)-C(9)-C(8)	169.1(5)
C(9)-C(1)-C(6)-C(7)	-50.2(6)
C(6)-C(1)-C(9)-C(10)	-56.0(5)
C(9)-C(1)-C(6)-C(5)	-172.9(6)
C(32)-C(1)-C(6)-C(5)	70.3(8)
C(32)-C(1)-C(6)-C(7)	-167.0(6)
C(32)-C(1)-C(6)-C(11)	-56.6(7)
C(2)-C(1)-C(9)-C(8)	-64.9(5)
C(2)-C(1)-C(9)-C(25)	60.6(7)
C(6)-C(1)-C(9)-C(8)	50.0(6)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	52.9(7)
C(6)-C(1)-C(9)-C(25)	175.5(6)
C(9)-C(1)-C(2)-C(3)	155.8(5)
C(32)-C(1)-C(2)-C(3)	-75.7(5)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-54.1(7)
C(2)-C(1)-C(6)-C(7)	68.6(7)
C(2)-C(1)-C(9)-C(10)	-170.9(4)
C(9)-C(1)-C(6)-C(11)	60.2(6)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-55.4(8)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	57.4(8)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-57.0(7)

C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	55.4(7)	N(1)-C(12)-C(13)-C(14)	-56.6(6)
C(4)-C(5)-C(6)-C(11)	172.8(5)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-177.1(5)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-59.1(6)	C(11)-C(12)-C(13)-C(23)	-53.1(8)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	155.1(6)	N(1)-C(12)-C(13)-C(23)	67.4(7)
C(11)-C(6)-C(7)-C(8)	-71.5(6)	C(12)-C(13)-C(14)-C(20)	29.6(8)
C(1)-C(6)-C(11)-C(10)	-41.4(6)	C(23)-C(13)-C(14)-C(15)	89.3(7)
C(7)-C(6)-C(11)-C(12)	-49.5(6)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-144.3(6)
C(1)-C(6)-C(7)-C(8)	34.5(7)	C(14)-C(13)-C(23)-C(24)	60.9(7)
C(7)-C(6)-C(11)-C(10)	64.3(5)	C(12)-C(13)-C(23)-C(24)	-62.5(8)
C(1)-C(6)-C(11)-C(12)	-155.1(5)	C(23)-C(13)-C(14)-C(20)	-96.8(7)
C(5)-C(6)-C(11)-C(12)	82.1(8)	C(15)-C(14)-C(20)-C(19)	-4.1(10)
C(5)-C(6)-C(11)-C(10)	-164.1(5)	C(15)-C(14)-C(20)-C(21)	179.3(6)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-0.3(8)	C(20)-C(14)-C(15)-C(16)	1.3(10)
C(7)-C(8)-C(9)-C(25)	-158.3(7)	C(13)-C(14)-C(20)-C(21)	5.6(10)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	70.5(7)	C(13)-C(14)-C(20)-C(19)	-177.8(6)
C(7)-C(8)-C(9)-C(1)	-33.9(7)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	175.0(6)
C(25)-C(9)-C(10)-C(22)	-85.7(7)	C(14)-C(15)-C(16)-C(18)	-0.2(10)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-70.7(6)	C(14)-C(15)-C(16)-O(3)	-177.6(6)
C(1)-C(9)-C(25)-C(26)	90.3(9)	O(3)-C(16)-C(18)-O(4)	-3.5(9)
C(1)-C(9)-C(10)-C(11)	33.6(5)	O(3)-C(16)-C(18)-C(19)	179.9(8)
C(1)-C(9)-C(25)-C(30)	-88.1(8)	C(15)-C(16)-C(18)-C(19)	2.0(12)
C(8)-C(9)-C(25)-C(26)	-152.6(7)	C(15)-C(16)-C(18)-O(4)	178.6(6)
C(8)-C(9)-C(10)-C(22)	44.1(7)	O(4)-C(18)-C(19)-C(20)	179.4(7)
C(1)-C(9)-C(10)-C(22)	148.4(5)	C(16)-C(18)-C(19)-C(20)	-4.7(12)
C(10)-C(9)-C(25)-C(30)	152.6(6)	C(18)-C(19)-C(20)-C(14)	5.6(10)
C(10)-C(9)-C(25)-C(26)	-29.0(10)	C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	-177.6(7)
C(8)-C(9)-C(25)-C(30)	29.0(10)	C(14)-C(20)-C(21)-N(1)	-13.2(9)
C(25)-C(9)-C(10)-C(11)	159.5(6)	C(19)-C(20)-C(21)-N(1)	170.1(6)
C(22)-C(10)-C(11)-C(6)	-118.2(6)	C(9)-C(25)-C(30)-C(29)	176.3(7)
C(11)-C(10)-C(22)-N(1)	-0.5(9)	C(26)-C(25)-C(30)-C(29)	-2.2(10)
C(9)-C(10)-C(22)-N(1)	-113.1(6)	C(9)-C(25)-C(26)-C(27)	-176.4(7)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	127.8(5)	C(30)-C(25)-C(26)-C(27)	2.0(10)
C(11)-C(10)-C(22)-O(2)	177.0(8)	C(25)-C(26)-C(27)-C(28)	-1.6(10)
C(9)-C(10)-C(22)-O(2)	64.4(10)	C(26)-C(27)-C(28)-C(29)	1.3(11)
C(9)-C(10)-C(11)-C(6)	4.4(6)	C(26)-C(27)-C(28)-O(1)	-179.0(6)
C(22)-C(10)-C(11)-C(12)	5.1(7)	O(1)-C(28)-C(29)-C(30)	178.8(7)
C(6)-C(11)-C(12)-N(1)	105.8(6)	C(27)-C(28)-C(29)-C(30)	-1.5(11)
C(10)-C(11)-C(12)-N(1)	-7.7(7)	C(28)-C(29)-C(30)-C(25)	1.9(11)
C(6)-C(11)-C(12)-C(13)	-130.8(6)		
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	115.7(6)		

3 Literaturverzeichnis

- ¹ P. Feyerabend, *Zeitverschwendung*, Suhrkamp **1995**
- ² E. Breitmeier, *Alkaloide*, Teubner Studienbücher **1997**
- ³ H.-J. Böhm, G. Klebe, H. Kubinyi, *Wirkstoffdesign*, **1996**
- ⁴ Chemical and Engineering News **1994**, Nr. 20, 10-14
- ⁵ Dr. K. Nickisch, Schering AG, Vorlesung: *Chiralität und biologische Wirksamkeit*, WS 1996
Universität Hannover
- ⁶ R.C. Gupta, P.A. Harland, R.J. Stoodley, *Tetrahedron* **1984**, 40, 4657
- ⁷ L.-F. Tietze, E. Voss, *Tet. Lett.* **1986**, 27, 6181; S. Murai et al., *Chem. Lett.* **1977**, 1219
- ⁸ K. Furuta, S. Shimizu, Y. Miwa, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1998**, 54, 1481
- ⁹ E. Winterfeldt, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 827
- ¹⁰ M. Beckmann, T. Meyer, F. Schulz, E. Winterfeldt, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 2505
- ¹¹ U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, 83, 492; Z. G. Hajos, D.R. Parrisch, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615; Z. G. Hajos, D. R. Parrisch, *Organic Synthesis* **1985**, 63, 26
- ¹² K. Alder, *Neue Methoden der präparativen Organischen Chemie*, **1943**
- ¹³ E. Winterfeldt, C. Borm, F. Nerenz, *Advances in Asymmetric Synthesis*, **1997**, 1
- ¹⁴ B. Wegener, Dissertation, Universität Hannover **1994**
- ¹⁵ M. Beckmann, H. Hildebrandt, E. Winterfeldt, *Tetrahedron Asymm.* **1990**, 1, 335
- ¹⁶ H. Weinmann, Dissertation, Universität Hannover **1995**
- ¹⁷ M. Dockner, T. Meyer, P. Nemes, M. Otten, E. Winterfeldt, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1994**, 379
- ¹⁸ T. Meyer, Dissertation, Universität Hannover **1991**
- ¹⁹ M. Otten, Dissertation, Universität Hannover **1994**
- ²⁰ W. J. le Noble, *Chem. i. u. Zeit* **1983**, 152; J. R. McCabe, C. A. Eckert, *Acc. Chem. Res.* **1974**, 7, 251
- ²¹ Hassan-du-din, S. Ghazanfar, *Flora of West Pakistan*, Pakistan Agrigultural Research Council, Islamabad, **1980**, 132
- ²² M. Kahn et al., *Heterocycles* **1994**, 38, 2005
- ²³ D. L. Comins, R. S. Al-awar, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 711
- ²⁴ Y. H. Wu, W. A. Gould, W. G. Lobeck, H. R. Roth, R. F. Feldkamp, *J. Med. Pharm. Chem.* **1962**, 5, 752
- ²⁵ *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 7, B. M. Trost Ed., Pergamon Press **1991**
- ²⁶ M. E. Garst, J. N. Bonfiglio, D. A. Grudoski, J. Marks, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2307
- ²⁷ W. G. Nigh, *Oxidation in Organic Chemistry*, ed. W. S. Trahanovsky, Academic Press, New York, **1973**, 67; E. R. Glazier, *J. Org. Chem.* **1962**, 23, 2937, 4397
- ²⁸ A. E. Greene, J. C. Muller, G. Ourisson, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 186; E. W. Warnhoff, D. R. Marshall, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 2000; H. O. House, R. W. Bashe, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2942; R. Zurflüh, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta.* **1972**, 55, 2495
- ²⁹ *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 7, B. M. Trost Ed., Pergamon Press **1991**

- ³⁰ D. Seebach, M. Teschner, *Chem. Ber.* **1976**, 109, 1601; H. J. Reich, J. M. Renga, I. L. Reich,
J. Am. Chem. Soc. **1975**, 97, 5434; H. J. Reich, *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 22; D. L. J. Clive
Tetrahedron **1978**, 34, 1049
- ³¹ H. J. Reich, S. Wollowitz, J. E. Trend, F. Chow, D. Wendleborn, *J. Org. Chem.* **1978**, 43,
1697
- ³² K. Schwartz, K. D. Pathak, *Chem. Scr.* **1975**, 8A, 85
- ³³ P. A. Evans, J. M. Longmire, D. P. Modi, *Tet. Lett.* **1995**, 36, 3985
- ³⁴ Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1011
- ³⁵ H. McNab, L. C. Monahan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 213
- ³⁶ U. Pindur, G. Lutz, C. Otto, *Chem. Rev* **1993**, 93, 741
- ³⁷ G. Fondor, S. Nagubandi, *Tetrahedron* **1980**, 36, 1279; E. P. Kyba, *The Chemistry of the
Azido Group*, S. Patai Ed., Wiley and Sons, London **1971**, 221
- ³⁸ G. L. Milligan, C. J. Mossman, J. Aubé, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10449
- ³⁹ M. Dockner, Dissertation, Universität Hannover **1994**; M. Otten, Dissertation, Universität
Hannover **1994**
- ⁴⁰ M. Dockner, Dissertation, Universität Hannover **1994**
- ⁴¹ O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1
- ⁴² W. H. Pearson, J. M. Schkeryantz, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6783;
P. C. Conrad, P. L. Kwiatkowski, P. L. Fuchs, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 588
- ⁴³ S. F. Martin, *The Alkaloids* **1987**, 30, 251
- ⁴⁴ B. Giese, *Radicals in Organic Synthesis; Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon,
Oxford **1986**
- ⁴⁵ P. Pigeon, B. Decroix, *Tet. Lett.* **1996**, 37, 7707
- ⁴⁶ J. Tsuji, *Synthesis* **1984**, 369; A. I. Meyers, K. Higashiyama, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 335
- ⁴⁷ A. G. Schultz, M. A. Holoboski, M. S. Smyth, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6210
- ⁴⁸ S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639
- ⁴⁹ R. Appel, M. Halstenberg, *Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*,
J. I. G. Codogan Ed., Academic New York, **1979**
- ⁵⁰ P. J. Kocienski, S. D. A. Steet, C. Yeats, S. F. Canbell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1987**,
2189
- ⁵¹ D. Seebach, *Synthesis* **1969**, 17
- ⁵² F. Derguini-Boumechal, G. Linstrumelle, *Tet. Lett.* **1976**, 36, 3226
- ⁵³ H. Hamana, T. Sugawara, *Chem. Lett* **1985**, 921; R. B. Moffett, R. L. Shriner, *Org. Synth. III*
1955, 562
- ⁵⁴ J. E. Callen, C. A. Dornfeld, G. H. Coleman, *Org. Synth. III* **1955**, 26
- ⁵⁵ T. Imamoto et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4392
- ⁵⁶ J. R. Stille, *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Bd. 12, L. S. Hegeudus Ed., **1995**,

- 577; S. H. Pine, G. S. Shen, H. Hoang, *Synthesis* **1991**, 165
- ⁵⁷ H. Lindlar, R. Dubuis, *Organic Synthesis* **1966**, 46, 89
- ⁵⁸ J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 504
- ⁵⁹ G. Himbert, L. Henn, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 771
- ⁶⁰ M. M. Abelman, L. E. Overman, V. D. Tran, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6959
- ⁶¹ J. Fischer, mündliche Mitteilung
- ⁶² C. R. Johnson, J. F. Kadow, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1493; E. J. Corey, R. H. Wollenberg, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 3788
- ⁶³ G. Seybold, U. Jersak, *Chem. Ber.* **1977**, 110, 1239
- ⁶⁴ *Anfärbereagenzien für Dünnschichtchromatographie*, E. Merck, Darmstadt **1970**
- ⁶⁵ J. Leonard, B. Lygo, G. Procter, *Praxis der Organischen Chemie*, VCH Weinheim, **1996**

Lebenslauf

Geburtstag: 07.01.1970 in Hildesheim
Eltern: Lucia Arndt, geb. Karpes
Christian Arndt
Nationalität: Deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung

1976 - 1980 Grundsule an der Glockenstraße und
Grundsule am Pürschweg in Bremen
1980 - 1982 Orientierungsstufe in Bremen-Nord
1982 - 1989 Sekundarstufe I/II in Bremen-Blumenthal
31. Mai 1989 Abitur

Ersatzdienst

1988 - 1996 Geleistet beim Deutschen Roten Kreuz
in Bremen und Hannover, Verpflichtung
nach § 8.2 KatSG

Hochschulbildung

Oktober 1989 Beginn des Chemiestudiums in Hannover
September 1991 Diplomchemiker-Vorprüfung
Juni 1994 Diplomchemiker-Hauptprüfung
Juni 1994 bis Anfertigung der Diplomarbeit
Januar 1995 „Untersuchungen zur Synthese von
Pyrrolinon-Derivaten“ unter Anleitung von
Prof. Dr. Dr.h.c. E. Winterfeldt

Promotion

Februar 1995	Beginn der Doktorarbeit „Neue Wege zu enantiomerenreinen Alkaloidbausteinen“ am Institut für Organische Chemie in Hannover unter Leitung von Prof. Dr. Dr.h.c. E. Winterfeldt
August 1995 bis September 1997	Wissenschaftlicher Angestellter der Universität Hannover, verantwortlich für den Chemikalien- einkauf
28. Mai 1998	Tag der Promotion