

STUDIEN ZUR TOTALSYNTHESE VON (-)-CEPHALOTAXIN

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doktor rerum naturalium

(Dr. rer. nat.)

von: Dagmar Franke
geb. am: 1. September 1977
in: Quedlinburg

genehmigt durch die Fakultät für Verfahrens- und Systemtechnik
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

Gutachter: PD Dr. habil. M. Cordes
Prof. Dr. M. Kalesse

eingereicht am: 5. März 2007
Promotionskolloquium am: 2. Mai 2007

Für meine Eltern.

SCHRIFTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Informationen sind als solche kenntlich gemacht.

Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsberatung in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form als Dissertation eingereicht und ist als Ganzes auch noch nicht veröffentlicht.

Magdeburg, 05.03.2007

DANKSAGUNG

Die vorliegende Promotionsschrift entstand in den Jahren 2002 bis 2006 während meiner Tätigkeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Chemischen Institut der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

Herrn PD Dr. rer. nat. habil. M. Cordes danke ich für die Überlassung des Themas, sowie sein stetes Interesse und Herrn Prof. Dr. D. Schinzer für die großzügige Förderung meiner Arbeit.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern am Chemischen Institut der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg gebührt mein Dank für Ihre Hilfe und Unterstützung.

Ich danke dem Bundesland Sachsen-Anhalt für die finanzielle Unterstützung.

ABSTRAKT / ABSTRACT:

Im Blickpunkt dieser Dissertation stehen diastereoselektive Radikalcyclisierungen chiraler, vinyloger Amide. Zunächst wird ein einfaches Konzept zur Synthese chiraler Enaminone vorgestellt. Von zentraler Bedeutung für die nachfolgende Radikalcyclisierung war die Wahl des chiralen Auxiliars am Stickstoffatom dieser Verbindungen. Die dargestellte Methode eröffnet einen direkten Zugang zu optisch aktiven, anellierten Azepinen. Mechanistisch gesehen kommt dabei ein seltener *7-endo-trig*-Prozess zum Tragen.

Die im zweiten Abschnitt vorgestellte Studie ermöglicht aufgrund der gewonnenen Ergebnisse die Synthese des ABD-Grundgerüsts des cytotoxisch wirksamen Naturstoffes (–)-Cephalotaxin in nur vier Syntheseoperationen aus drei Fragmenten. Esterderivate des Cephalotaxins, isoliert aus *Cephalotaxus fortunei* bzw. *Cephalotaxus drupacea*, sind aufgrund ihrer tumorhemmenden Wirkung von großem synthetischem Interesse. Cephalotaxin wurde innerhalb der letzten Jahre mehrfach totalsynthetisiert und 1995 wurde der erste asymmetrische Zugang publiziert.

The radical promoted cyclization of various chiral vinylogous amides to annulated azepines and to an azaspirocyclic system is presented. Simple chiral enaminones were used as precursors to generate diastereopure azepines. A relatively rare *7-endo* cyclization process generated octahydrocyclopenta[*b*]azepines in fair yield and excellent stereoselectivity at the same time.

The successful development of this model compound turned the attention of this strategy to achieve a formal total synthesis of (–)-cephalotaxine. For that, the missing A ring should be a part of the appropriate cyclization precursor. An efficient access to the ABD ring moiety of (–)-cephalotaxine is developed.

INHALTSVERZEICHNIS

THEORETISCHER TEIL

[1]	EINLEITUNG	1
[1.1]	DIE NATUR ALS QUELLE NEUER WIRKSTOFFE	1
[1.2]	CEPHALOTAXINE	1
[2]	PUBLIZIERTE TOTALSYNTHESEN VON CEPHALOTAXIN	3
[2.1]	RACEMISCHE TOTALSYNTHESEN	3
[2.2]	ASYMMETRISCHE TOTALSYNTHESEN	4
[3]	THEMATIK UND AUFGABENSTELLUNG	8
[3.1]	REGIO- UND STEREOSELEKTIVE RADIKALCYCLISIERUNGEN	8
[3.2]	AUFGABENSTELLUNG	11
[4]	BETRACHTUNGEN ZU CYCLOHEXANDERIVATEN	14
[4.1]	AUFBAU DER SECHSRINGCYCLISIERUNGSVORSTUFEN	14
[4.2]	VERSUCHE ZUR DARSTELLUNG	16
	VON (<i>R</i>)-(+)-1-PHENYLETHYLAMINDERIVAT 36	16
[4.3]	CYCLISIERUNG DER SECHSRINGMODELLSYSTEME	20
[5]	BETRACHTUNGEN ZU CYCLOPENTANDERIVATEN	25
[5.1]	AUFBAU DER FÜNFRINGCYCLISIERUNGSVORSTUFEN	25
[5.2]	CYCLISIERUNG DER FÜNFRINGMODELLSYSTEME	26
[5.3]	WEITERFÜHRENDE BETRACHTUNGEN ZU FÜNFRINGMODELLSYSTEMEN	32
[6]	(-)-CEPHALOTAXIN-APPROACH	34
[6.1]	AUFBAU VON BENZAZEPIN-SYSTEMEN	34
[6.2]	AUFBAU DES ABD-GRUNDGERÜSTES	36
[6.2.1]	KETAL-VARIANTE	36
[6.2.2]	DIMETHOXY-VARIANTE	39
[7]	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	43
[7.1]	ZUSAMMENFASSUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE	43
[7.2]	EINFÜHRUNG DES C-RINGS	45

EXPERIMENTALTEIL

[8]	VERSUCHSBEDINGUNGEN- UND BESCHREIBUNGEN	49
-----	---	----

[8.1]	ALLGEMEINE ARBEITSMETHODEN	49
[8.1.1]	ARBEITSTECHNIK.....	49
[8.1.2]	PHYSIKALISCHE MESSUNGEN UND ANALYTIK.....	49
[8.1.3]	LÖSUNGSMITTEL UND REAGENZIEN.....	52
[8.2]	BESCHREIBUNG DER VERSUCHE	53
[8.2.1]	VERSUCHE ZU KAPITEL [4].....	53
[8.2.2]	VERSUCHE ZU KAPITEL [5].....	71
[8.2.3]	VERSUCHE ZU KAPITEL [6].....	96
[9]	RÖNTGENOGRAPHISCHE DATEN DER AUFGEKLÄRTEN STRUKTUREN.....	112
[10]	GC-CHROMATOGRAMM.....	120
[11]	LITERATURVERZEICHNIS.....	121
[12]	ANHANG	124

[1] EINLEITUNG

[1.1] DIE NATUR ALS QUELLE NEUER WIRKSTOFFE

Die Naturstoffchemie gehört zu einem stetig wachsenden Gebiet der organischen Chemie, deren Strukturvielfalt vor allem in der Pharmazie Anwendung findet. Bei der Suche nach neuen Leitstrukturen mit biologischer bzw. chemischer Relevanz dient der Pool der Naturstoffe. Das dabei entstehende Problem der begrenzten natürlichen Verfügbarkeit und der Möglichkeit zum Derivatisieren eines Wirkstoffes wird durch die Entwicklung und Optimierung der chemischen Synthese gelöst. Totalsynthesen stellen durch die zunehmende Komplexität der Naturstoffe eine Herausforderung in Bezug auf Effizienz und Ökonomie chemischer Transformationen dar, was aber nicht nur zu einem Fortschritt in der Synthesestrategie- und Methodenentwicklung, sondern auch zum neuartigen Reagenz- und Katalysatoreinsatz führt.

Die vorliegende Dissertation befasst sich mit dem Teilgebiet der Naturstoffchemie und medizinischen Chemie, welche durch die Retrosynthese von komplexen zu reduzierten Teilstrukturen die Möglichkeit zur Entwicklung neuer Synthesemethoden für bestimmte organische Substrukturen („buildingblocks“) bietet. Im Blickpunkt stehen Synthesen von Alkaloiden, die ursprünglich aus pflanzlichen, später aber auch aus tierischen (Mikroorganismen) und humanoiden Substraten isoliert wurden. Heute werden sie allgemein als natürliche basische *N*-Heterocyclen bezeichnet. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der gezielten Platzierung der Stereozentren mit hoher bis sehr hoher Selektivität durch Radikalreaktionen. Mit Hilfe einer generellen Methode soll die Synthese von Azaspirocyclen in verschiedenen Ringgrößen möglich werden.

Bei den thermischen diastereoselektiven Radikalcyclisierungen chiraler, vinyloger Amide wird das Augenmerk auf die Strukturelemente der Naturstoffe des Spiro[4,5]decan-Typs und speziell den cytotoxisch wirksamen Naturstoff (–)-Cephalotaxin **1** gelegt.

[1.2] CEPHALOTAXINE

Die nach der botanischen Klassifikation bezeichneten *Cephalotaxus*-Alkaloide zählen zu einer Klasse biologisch hochaktiver Wirkstoffe. *Cephalotaxus*, eine immergrüne Kopfeibe (gr. *kephale* = Kopf, lat. *taxus* = Eibe), bildet die einzige Gattung innerhalb

der Familie der *Cephalotaxaceae* (Ordnung *Coniferae*) und ist in Südostasien beheimatet. Zu weiteren *Cephalotaxaceae*-Arten zählen *C. harringtonia*, *C. manii* und *C. fortunei*.¹

Das in dieser Pflanzengattung enthaltene Hauptalkaloid^{2,3} (-)-Cephalotaxin **1** ist das Grundgerüst aller Alkaloide dieser Art und wurde erstmals 1963 von PAUDLER *et al.* kristallin aus der Gattung *C. harringtonia* gewonnen,⁴ nachdem neun Jahre zuvor das Vorhandensein von Alkaloiden in Vertretern dieser Gattung von WALL *et al.* bewiesen wurde.⁵ Die genaue Struktur von Cephalotaxinmethiodid zeigte 1969 die Röntgenstrukturanalyse von ABRAHAM *et al.*,⁶ und die absolute Konfiguration wurde 1974 von BATES und POWELL röntgenographisch aufgeklärt.⁷ PARRY zeigte, dass die Biosynthese von (-)-Cephalotaxin **1** aus den Aminosäuren Phenylalanin (2-Amino-3-phenylpropionsäure) und Tyrosin (*p*-Hydroxyphenylalanin) stattfindet und als modifiziertes 1-Phenethyltetrahydroisochinolinalkaloid zu betrachten ist.⁸

Das biologische Wirkprofil von (-)-Cephalotaxin **1** weist im Gegensatz zu dessen C-3 α -Hydroxysuccinateestern (Harringtonine) keine Aktivität gegenüber kultivierten Tumorzellen auf.⁹ Deshalb liegt, wie POWELL 1970 berichtete, der biochemische Syntheseschwerpunkt auf den Harringtoninen, die eine sehr starke antineoplastische Wirkung gegenüber Leukämie-Zellen der Stämme P-388 und L-1210 besitzen.⁹ Die Wirkung der Derivate beruht auf der Inhibition der Protein- und DNA-Biosynthese und wurde klinisch bereits gegen akute myelocytische Leukämie getestet.¹⁰

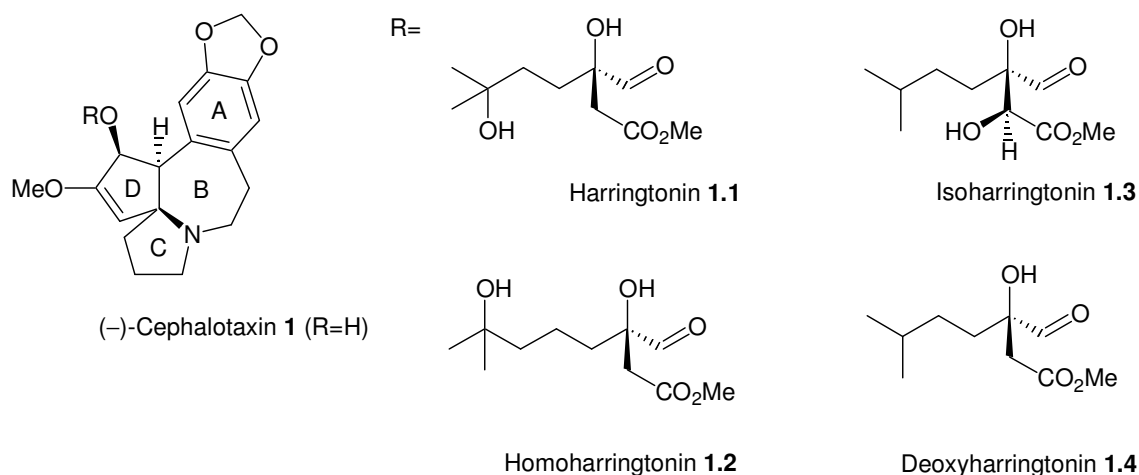


Abb. 1 (-)-Cephalotaxin **1** und natürliche Cephalotaxinester **1.1–1.4** mit antineoplastischen Eigenschaften.

[2] PUBLIZIERTE TOTALSYNTHESEN VON CEPHALOTAXIN

Das Interesse an der Totalsynthese von Cephalotaxin **1** und dessen Succinateestern begann durch das Bekanntwerden der tumorhemmenden Eigenschaften der Harringtonine.

In den sechziger Jahren wurden zahlreiche Totalsynthesen von racemischem (\pm)-Cephalotaxin *rac-1* publiziert.¹¹ Unter Berücksichtigung der therapeutischen Verwendung ist ein asymmetrischer Lösungsansatz gefordert. Interessanterweise ist seit dem ersten asymmetrischen Zugang von MORI 1995 dazu bislang wenig publiziert worden.¹²

[2.1] RACEMISCHE TOTALSYNTHESEN

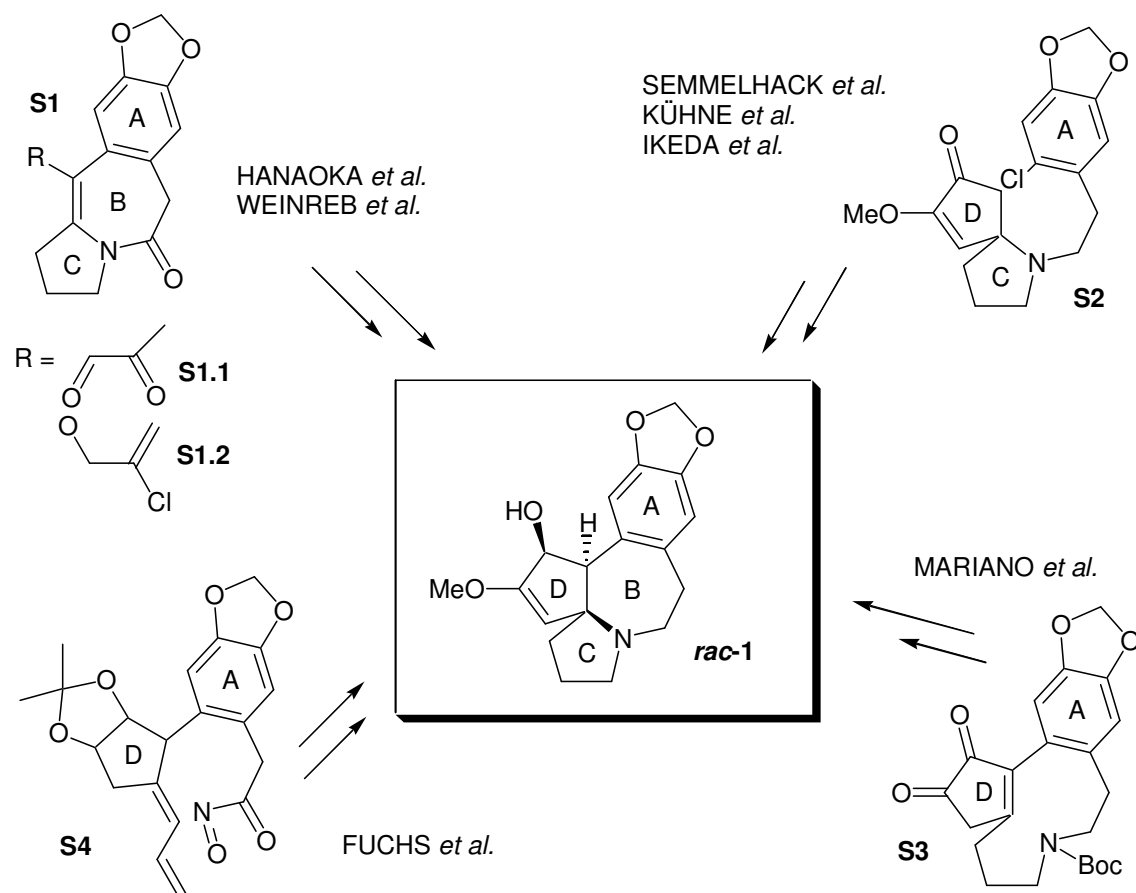
Die bisher entwickelten Totalsynthesen und formalen Synthesen für racemisches (\pm)-Cephalotaxin lassen sich für die Konstruktion des pentacyclischen Grundgerüsts auf vier Strategien reduzieren (**Schema 1**).¹¹

Nach WEINREB und HANAOKA verläuft die Syntheseroute von 1972 über ein Pyrrolobenzohydroazepin-Intermediat **S1**. WEINREB *et al.* gelingt dabei der Aufbau des Cephalotaxin D-Rings über eine intramolekulare Michael-Aldol-Addition, ausgehend von **S1.1**, während HANAOKA *et al.* das ABCD-Ringsystem durch eine thermisch induzierte Claisen-Umlagerung von Allylether **S1.2** und Reduktion der benzyllischen Carbonylgruppe über eine kationische Cyclisierung erreicht.

Die zeitgleich veröffentlichte Route nach SEMMELHACK, KUEHNE und IKEDA verläuft über spirocyclische, arylethyl-substituierte Amine **S2**. Die nachfolgende Bildung des B-Rings wird durch anionische C-Arylierung, Lewissäure-induzierte Allylalkohol-Kupplung oder mittels säurekatalysierter Kupplung eines Sulfinylacetamids erzielt.

Nach der ungewöhnlichen Sichtweise von MARIANO *et al.* wird die BC-Einheit von Cephalotaxin in einem einzigen Schritt mittels Einschnürung des zehngliedrigen Stickstoffheterocyclus **S3** erzeugt.

Bei FUCHS *et al.* wurde das Gerüst hingegen durch eine intramolekulare Hetero-Diels-Alder-Reaktion zwischen Acylnitrosoeinheit und exocyclischer Dienkette des Schlüsselintermediats **S4** verwirklicht.



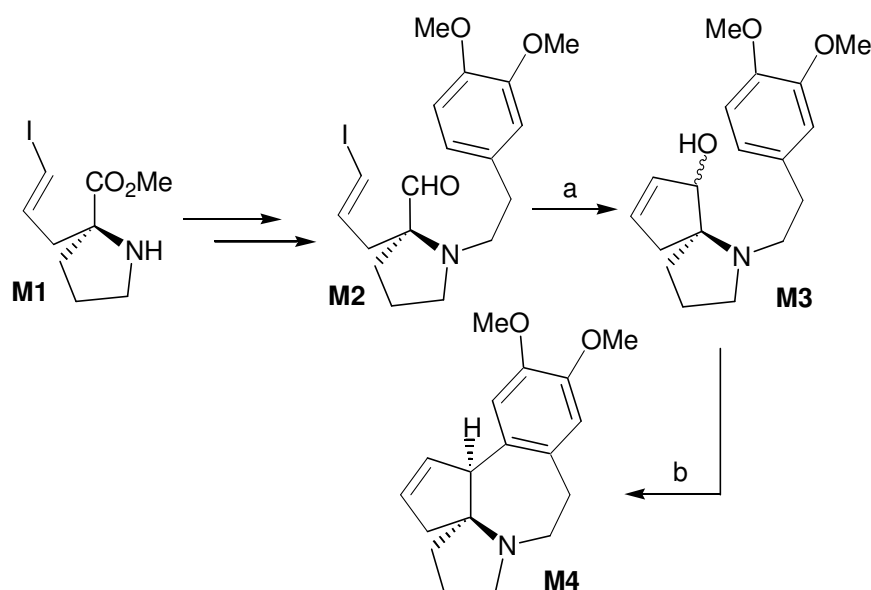
Scheme 1 Strategien zur racemischen Totalsynthese von (±)-Cephalotaxin **rac-1**.

[2.2] ASYMMETRISCHE TOTALSYNTHESEN

Für die pharmakologisch interessante Synthese von optisch reinem (–)-Cephalotaxin **1** besteht neben der Racematspaltung von (±)-Cephalotaxin **rac-1** oder dessen racemischen Vorstufen auch die Möglichkeit der gezielten enantiomerenreinen Synthese.

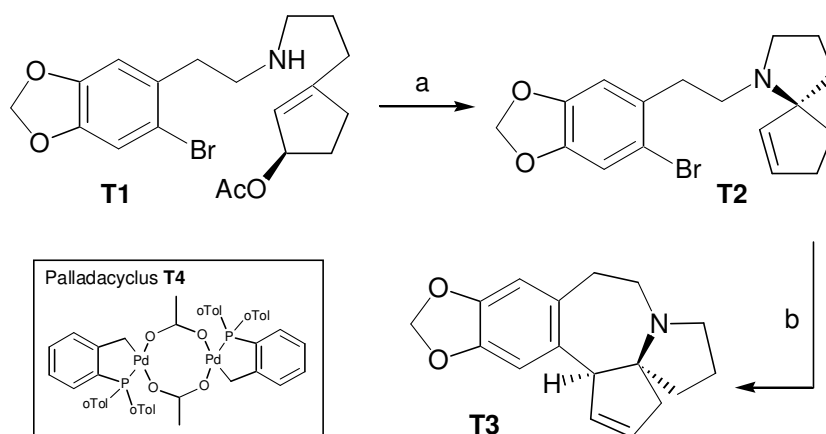
Nach MORI¹² *et al.* wird ausgehend vom D-(+)-Prolin durch Einführung einer Alkenyl-Seitenkette nach SEEBACH¹³ ein substituierter Prolinester **M1** dargestellt. Durch *N*-

Alkylierung und nachfolgender Reduktion der Esterfunktion und Reoxidation gelangt man zum entsprechenden Aldehyd. Die Spirocyclisierung des Vinylidiods zum D-Ring wird nach MORI mittels eines Stannylanions aus Trimethylstannan und Fluorid erreicht. Das vollständige ABCD-Gerüst **M4** wird durch die Umsetzung des Allylkohols **M3** mit Polyphosphorsäure in einer elektrophilen aromatischen Friedel-Crafts-Alkylierung erhalten. Die Synthese verläuft über 19 Stufen (Gesamtausbeute 1.8 %).



Schema 2 Erste Totalsynthese des Tetracyclus nach MORI *et al.* 1995
 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) $\text{Me}_3\text{SiSnBu}_3$, CsF, DMF, RT, 8 h (85%); b) PPA, 60 °C, 43 h (66%); PPA = Polyphosphorsäure.

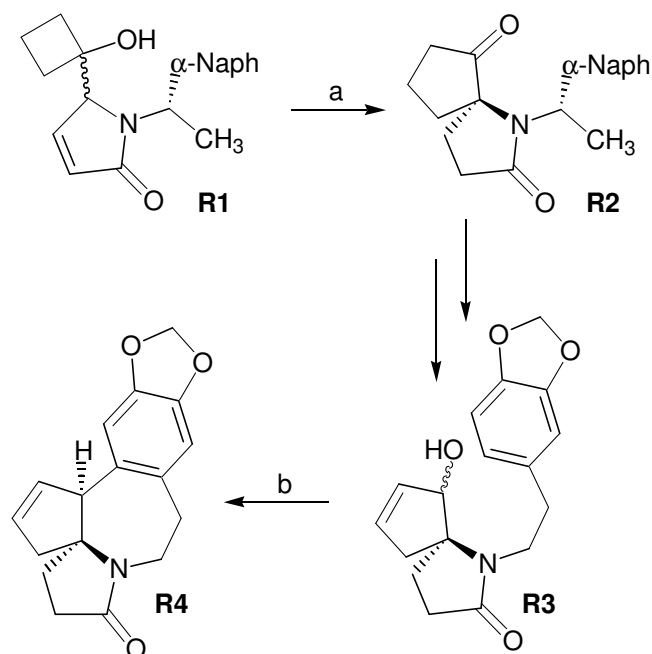
Ein besonders effizienter formaler Zugang zu (-)-Cephalotaxin **1** gelang TIETZE¹² 1999 mit einer neunstufigen, sehr kurzen und konvergenten Synthese von Pentacyclus **T3** (**Schema 3**). Die elegante Pd(0)-vermittelte Synthese verläuft über die retentive Aminierung des Allylacetats **T1** zum Spirocyclus **T2**. Als zweiter Schlüsselschritt dient eine nachgeschaltete intramolekulare HECK-Reaktion, die zum bereits von MORI synthetisierten Benzazepin **T3** führt. Aus dieser Verbindung kann in vier Stufen nach der Methode von KUEHNE¹¹ das gewünschte Alkaloid (-)-Cephalotaxin **1** generiert werden.



Schema 3 Schlüsselschritt der Synthesestrategie nach TIETZE *et al.*

Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) 7 mol% Pd(PPh₃)₄, 1.3 eq Tetramethylguanidin, CH₃CN, 45 °C, 15 h (88%); b) 4 mol% T4, 2.0 eq ^tBu₄NOAc, CH₃CN, DMF, H₂O, 120 °C, 7 h (81%).

Eine aktuelle enantioselektive Cephalotaxin-Synthese stammt aus dem Jahr 2004 von ROYER und wählt die Route über α , β -ungesättigte γ -Lactame.¹²



Schema 4 Synthesestrategie nach ROYER

Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) conc. HCl_{aq}, CH₂Cl₂, 0 °C, 24 h (86%); b) SnCl₄, CH₂Cl₂, CH₃NO₂, -78 °C (80%).

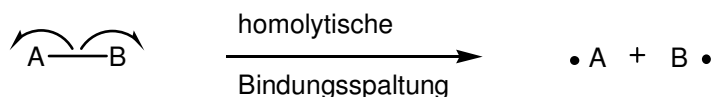
Dabei wird das α , β -ungesättigte γ -Lactam **R1** durch Säurekatalyse in ein α -Hydroxyiminiumkation überführt und durch eine Ringerweiterung zu dem Azaspirocyclus **R2** stabilisiert. Der Schlüsselschritt zum Benzazepin **R4** gelingt analog den Vorschriften von KUEHNE.¹¹ Hervorzuheben an der (-)-Cephalotaxin-Synthese nach ROYER ist die erzielte Enantioselektivität von 98.7% *ee*.

[3] THEMATIK UND AUFGABENSTELLUNG**[3.1] REGIO- UND STEREOSELEKTIVE RADIKALCYCLISIERUNGEN**

Bis Ende der 80'er Jahre bevorzugte man zum gezielten Aufbau von Stereozentren ausschließlich ionische Reaktionen, da radikalische Zwischenstufen aufgrund ihrer hohen Reaktivität und Flexibilität immer noch als zu unselektiv galten. Doch mit dem Wissensgewinn über kontrollierbare Reaktivität, Selektivität und Stabilität von freien Radikalen bot sich dieser Reaktionstyp für die stereoselektive Radikalcyclisierung von komplexen stickstoffhaltigen Heteroringssystemen an. Zudem bestätigte sich die Erkenntnis, dass sich die Prinzipien der Regio- und Stereoselektion ionischer Reaktionen auch auf Radikalreaktionen übertragen lassen und diese zudem unter mildereren Bedingungen und mit größerer Toleranz gegenüber vielen funktionellen Gruppen ablaufen.^{14,15}

Das Ziel der Synthese liegt ausgehend von effizient und ökonomisch darstellbaren Edukten in der regio- und stereoselektiven Knüpfung von C-C-Bindungen (Vgl. **Schema 7**). Dabei spielt bei der hier gewählten metallorganischen Zinnhydrid-Methode der leichte Zugang zu den gewünschten Radikalen eine wichtige Rolle. Doch auch die gezielte Auxiliarauswahl am Stickstoffatom ist entscheidend.

Durch die homolytische Spaltung einer Atombindung entstehen kurzlebige Fragmente mit jeweils einem ungepaarten Bindungselektron (Radikale, lat. *radix* = Wurzel).

**Schema 5** Homolytische Bindungsspaltung.

Unter Berücksichtigung der Notwendigkeit einer niedrigen Dissoziationsenergie, findet man z.B. bei Kohlenstoff-Selen- und Kohlenstoff-Halogen-Bindungen geeignete funktionelle Gruppen. Die Erklärung liegt in der näheren Betrachtung der relativen Bindungslänge, z.B. zwischen Kohlenstoff- und Bromatom. Die Überlappung des sp^3 -Hybridorbitals des Kohlenstoffs mit einem fast idealen p -Orbital des Broms (Bindungslänge 192.9 ppm, Bindungsstärke 297 kJ/mol)¹⁶ stellt durch die in Abhängigkeit zur

Ordnungszahl unterschiedlich großen Atomradien eine schlechte Orbitalüberlappung dar.

Praktisch lässt sich die Dissoziationsenergie zur Radikalbildung thermisch oder photochemisch, seltener auch durch Ultraschall oder mittels Redoxgleichgewichten erzeugen. Da die zugeführte Energiemenge allein nicht ausreicht, den Betrag der Dissoziationsenergie der Bindung aufzubringen, muss der Reaktionsstart noch durch Radikalinitiatoren verstärkt werden, z.B. 2,2'-Azobis-(2-methyl-propionitril) (AIBN), 1,1'-Azobis-(cyclohexancarbonitril) (ACN), Dibenzoylperoxid, 2,2'-Azobis-(2-methyl-butyrionitril) (Vazo 67). Diese zerfallen schon bei geringer Wärmezufuhr in Radikale. Bei AIBN beträgt der Energiegehalt bzw. die Aktivierungsenthalpie 134 kJ/mol^{17} , was für die Erzeugung von Radikalen durch thermischen Zerfall eine Mindesttemperatur von 67 °C bedeutet.

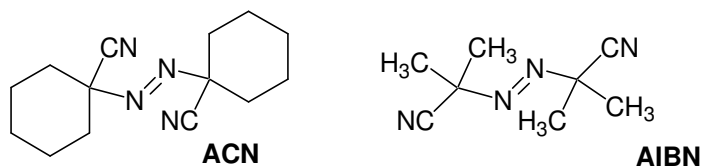
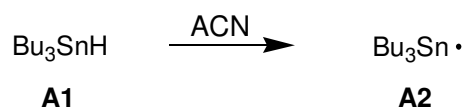


Abb. 2 Beispiele für Radikalstarter.

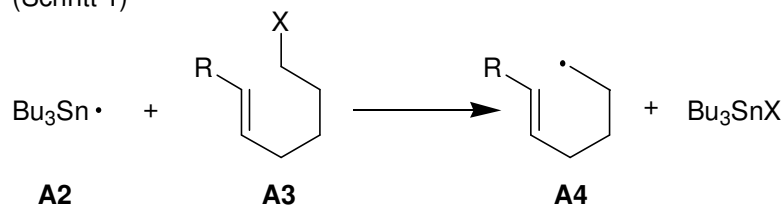
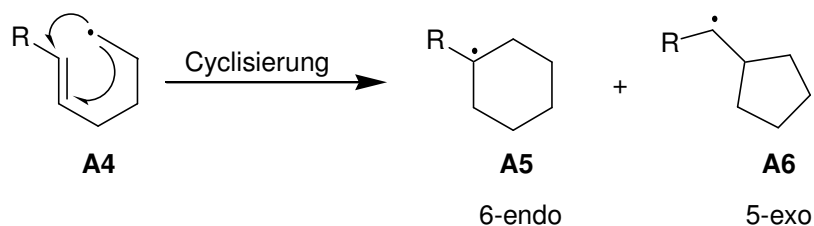
Die Problematik der Reaktion der hoch reaktiven Radikale mit sich selbst durch Rekombination oder Disproportionierung wird durch das Arbeiten in geringen Konzentrationen (Benzol, $< 0.05 \text{ M}$, Einsatz Syringe-pump-Technik) und eine selektive Wahl der Radikale in Hinblick auf die Lebenszeit minimiert.

Der Radikalmechanismus läuft wie folgend erläutert ab (**Schema 6**):

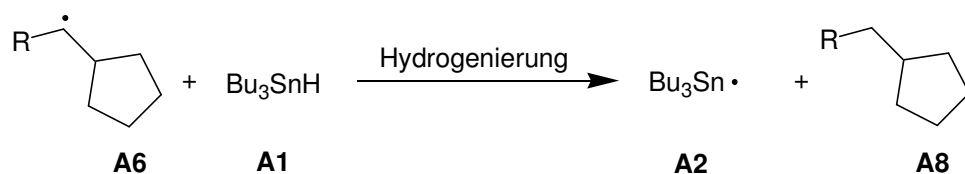
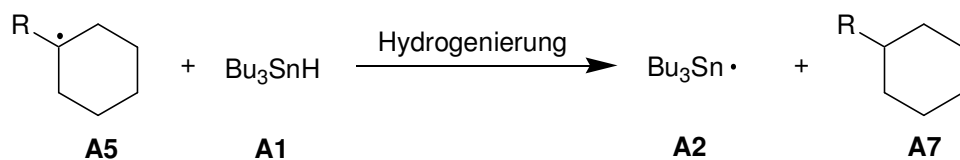
Bei der Zinnhydridmethode stellt die Erzeugung von $\text{Bu}_3\text{Sn}\cdot$ **A2** durch den Initiator ACN aus dem Stannan Bu_3SnH **A1** die Hauptbarriere dar. Nachfolgend wird reduktiv ein Atom oder eine Atomgruppe von **A3** zur Erzeugung des kohlenstoffzentrierten Radikals **A4** abgespalten (Schritt 1). Unter Vernachlässigung möglicher Nebenreaktionen reagiert das regioselektive Radikal **A4** schnell in einer intramolekularen *exo/endo*-Cycloaddition zu der radikalischen cyclischen Zwischenstufe **A5/A6** (Schritt 2), aus der durch Abstraktion eines Wasserstoffatoms vom Tributylzinnhydrid der 6- bzw. 5-Cyclus **A7/A8** entsteht (Schritt 3).

Radikalinitierung:**Kettenreaktion:**

(Schritt 1)

(Schritt 2 - Konkurrenz zwischen *endo*- und *exo*-cyclischer Produktbildung)

(Schritt 3)



Schema 6 Trialkylzinnhydridreduktion (R_3SnH) von verschiedenen organischen funktionellen Abspaltungsgruppen X (Halogene, SeR).

Die Synthese verläuft unter sehr milden und selektiven Bedingungen ohne die Notwendigkeit von Schutzgruppen für Carbonylverbindungen und Alkohole.

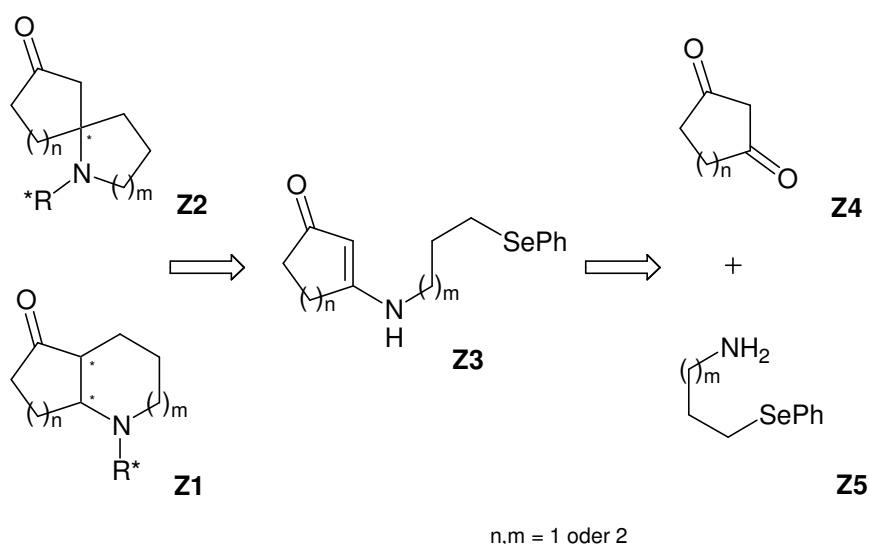
Die Limitierung dieser Methode liegt in der 3- und 4-Ringdarstellung, da in diesem Syntheseschritt die Ringöffnung schneller erfolgt als der Ringschluss.¹⁵

[3.2] AUFGABENSTELLUNG

Radikalische Cyclisierungen eignen sich sehr gut zum Aufbau von stickstoffhaltigen Heterocyclen, wie z.B. 1,2-anellierten Azepinen **Z1** und azaspirocyclischen Ketonen **Z2**.¹⁸

Die Methode der radikalischen Cyclisierung als Schlüsselsyntheseschritt für die Naturstofftotalsynthese wird wegen guter Ausbeuten und dem stereochemischen Verlauf beim Aufbau dieser Systeme verwendet.

Unter retrosynthetischer Betrachtung begann die Synthese mit der Verknüpfung von Dionen **Z4** und Aminen **Z5**.

**Schema 7** Retrosynthetische Übersicht.

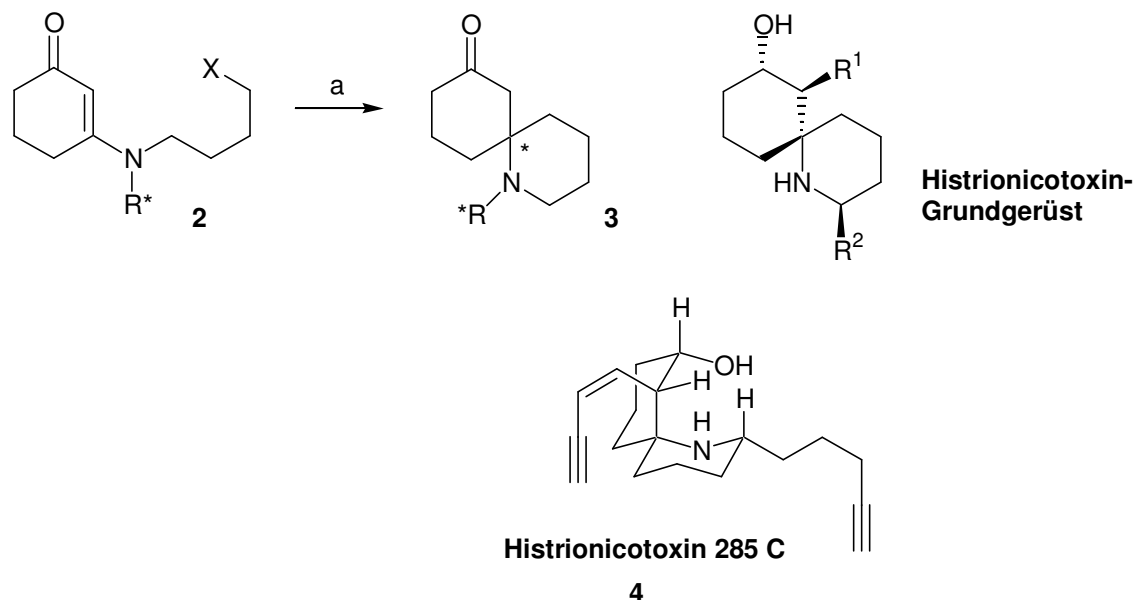
Zunächst wurde die Synthese chiraler Enaminone vom Typ **Z3** ($n = 1$ oder 2 , $m = 2$) mit unterschiedlichen chiralen Auxiliaren R^* am Stickstoffatom untersucht. Durch die gezielte Wahl des Auxiliars R^* sollte eine kontrollierte asymmetrische Induktion der Stereozentren bei der Cyclisierung der fünf- und sechsgliedrigen Vorstufen **Z3** möglich sein. Die so durch den Umsatz mit 1,1'-Azo-bis-cyclohexancarbonitril (ACN) als Starter und Bu_3SnH als Wasserstoffquelle in einer diastereoselektiven, intramolekularen Radikalcyclisierung entstehenden Produkte zählen entweder zu optisch aktiven, anellierten Azepinen **Z1** oder Azaspirocyclen **Z2**. Im ersten Fall werden zwei neue Stereozentren in einer 6- bzw. 7-*endo-trig*-Radikalcyclisierung, im zweiten ein quartäres Zentrum in einer 5- bzw. 6-*exo-trig*-Radikalcyclisierung gebildet. Alle Prozesse

sind nach BALDWIN erlaubt (**Tab. 1**).¹⁹ Allgemein ist belegt, dass die *7-endo-trig*-Radikalcyclisierung langsamer verläuft als die *6-exo-trig*-Cyclisierung. Deshalb sind nur wenige Beispiele für den gleichzeitigen Aufbau zweier Stereozentren aus der Literatur bekannt.¹⁵

Ringgröße		<i>trig(onal)</i>
5	<i>exo</i>	+
	<i>endo</i>	-
6	<i>exo</i>	+
	<i>endo</i>	+
7	<i>exo</i>	+
	<i>endo</i>	+

Tab. 1 BALDWIN-Voraussagen für 5-, 6- und 7-Ringschlüsse.

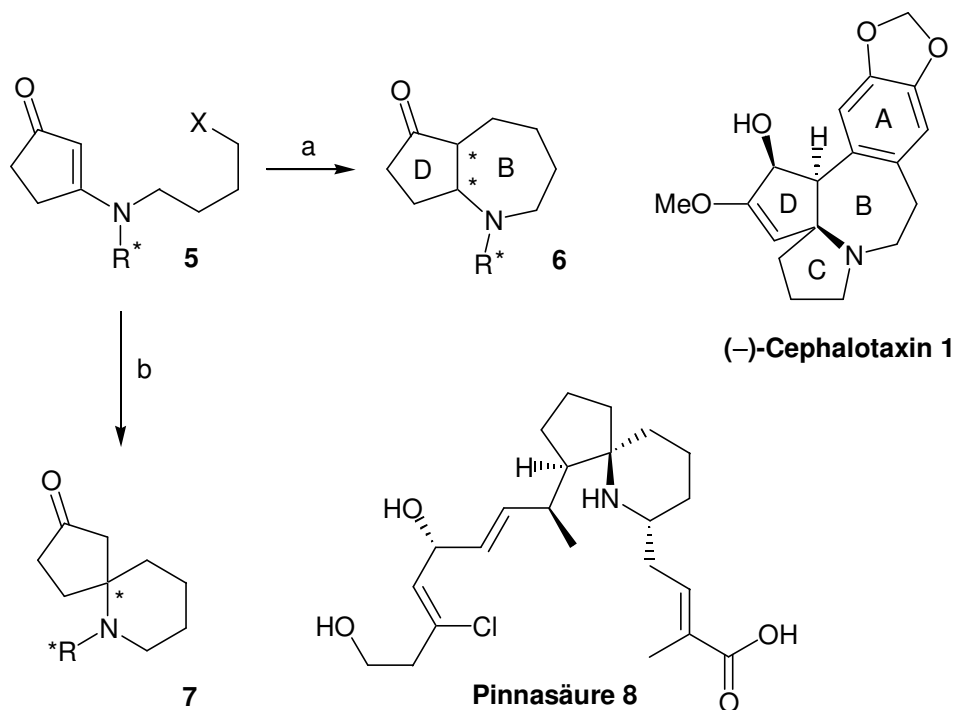
Das hohe synthetische Potential zur Darstellung von Naturstoffen wird anhand folgender Beispiele verdeutlicht:



Schema 8 Übersicht Radikalcyclisierung für $n = 2$, $m = 2$
Reaktionswege a) 6-exo-trig-Radikalcyclisierung; R^* = chirales Auxiliar.

Die 1,2-anellierten Azepine **Z1** (Vgl. **Schema 7**) der Ringgröße sechs und sieben sind für die Synthese ohne Bedeutung, da kaum Naturstoffe mit diesem Strukturelement existieren. Demgegenüber könnte die Synthese des 1-Azaspiro[5.5]undecan-

Ringsystems **3**, das z.B. eine potentielle Vorstufe des Neurotoxins Histronicotoxin **4** darstellt, somit über eine Radikalcyclisierung ermöglicht werden.²⁰

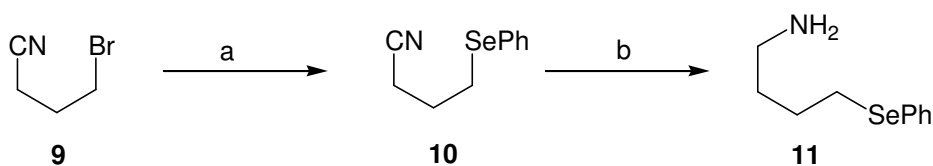


Schema 9 Übersicht Radikalcyclisierung für $n = 1$, $m = 2$
 Reaktionswege a) 7-endo-trig-Radikalcyclisierung; b) 6-exo-trig-Radikalcyclisierung;
 R^* = chirales Auxiliär.

Die über den neu eröffneten direkten Zugang gewonnenen anellierten Azepine und azaspirocyclischen Ketone zeigen ebenfalls Strukturelemente der Alkaloid-Grundgerüste Pinnasäure **8**²¹ und (-)-Cephalotaxin **1**¹¹ auf, wobei bei letzterem der asymmetrische Zugang zum ABD-Gerüst auf Grundlage der nachfolgenden Ergebnisse untersucht wurde.

[4] BETRACHTUNGEN ZU CYCLOHEXANDERIVATEN**[4.1] AUFBAU DER SECHSRINGCYCLISIERUNGSVORSTUFEN**

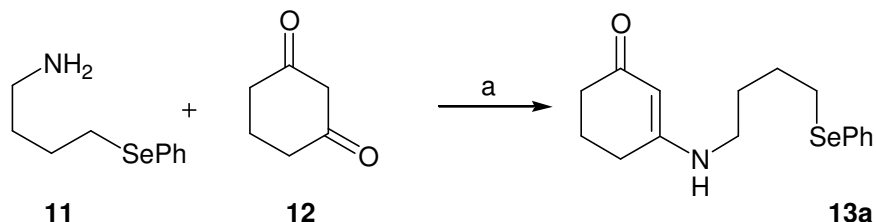
Die Darstellung der chiralen Enaminone **14** – **16**¹⁸ gelang durch den Umsatz des kommerziell erhältlichen Bromnitrils **9** mit Diphenyldiselenid. Nach Reduktion mit LAH erhielt man das primäre Amin **11**.

**Schema 10** Darstellung der Cyclisierungsvorstufen I

Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) $\text{KB}[\text{CHMeEt}]_3\text{H}$, PhSeSePh , THF, RT, 12 h (100%); b) LAH, THF, Reflux, 4 h (85%).

Durch die Kondensation von **11** mit 1,3-Cyclohexandion **12** unter HENRY-Bedingungen entstand das sekundäre Amin **13a**.

Alle Synthesestufen ergaben zufrieden stellende Ausbeuten.

**Schema 11** Darstellung der Cyclisierungsvorstufen II

Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) $p\text{-TsOH}$, Benzol, Reflux am Wasserabscheider, 20 h (64%).

SIMKINS¹⁸ *et al.* zeigten bereits, dass eine Cyclisierung nur durch Einführung einer Schutzgruppe am *N*-Atom möglich ist. Die zwei Begründungen liegen zum einen in dem *H*-Transfer der *NH*-Gruppe zum Radikal und zum anderen in der unvorteilhaften Resonanzstruktur von **13a** (Abb. 3).

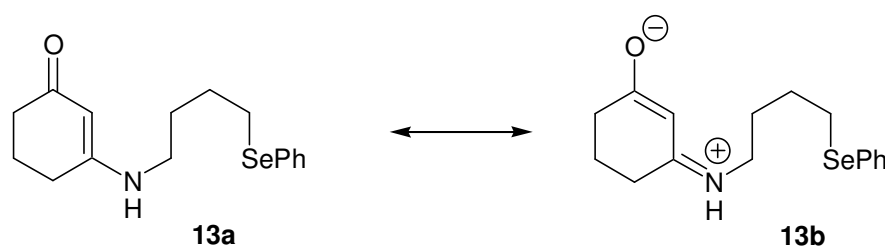
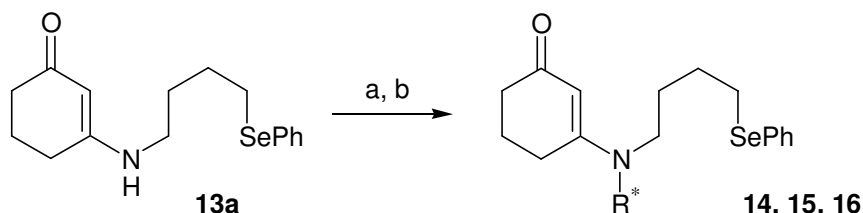


Abb. 3 Resonanzstruktur **13b** von Enon **13a**.

Mit der geeigneten Wahl der *N*-Schutzgruppe in Form eines Auxiliars zeigt sich an dem entstehenden Amid eine für die Cyclisierung vorteilhafte Elektronendichterniedrigung an der *C-C*-Doppelbindung. Für die Effektivität des späteren Reaktionsverlaufes ist wiederum die leichte Abspaltbarkeit dieser Auxiliargruppe nach der Cyclisierung zu beachten.

Die universelle Vorstufe **13a**¹⁸ konnte nach Deprotonierung mit ⁿBuLi und Zugabe der chiralen Carbonsäurechloride (–)-**17**, **18** und (+)-**19** in sehr guten Ausbeuten in die Cyclisierungsvorstufen **14**, **15** und **16** transformiert werden.



Schema 12 Alkylierung von **13a**

Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) ⁿBuLi, THF, –78 °C, 2 h; b) R*Cl, THF, –78 °C bis RT, 15 – 20 h.

b) R*Cl

(1 <i>S</i>)-(–)-Camphansäurechlorid (–)- 17	14	(89 %)
(2 <i>S</i>)-(–)-2-Acetoxypropionsäurechlorid 18	15	(82 %)
(2 <i>S</i>)-(+)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)-phenyllessigsäurechlorid (+)- 19	16	(95 %)

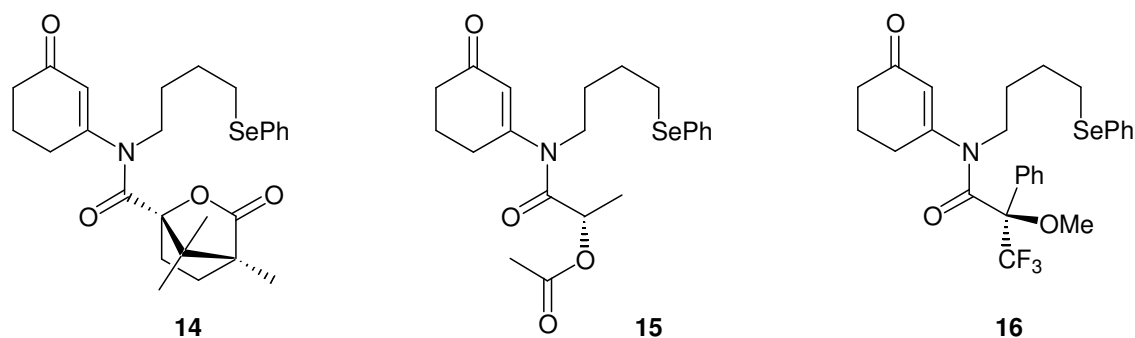


Abb. 4 Cyclisierungsprecursor **14**, **15** und **16**.

Anfängliche alternative Deprotonierungs- und Acylierungsversuche mit den nachfolgend aufgeführten Basen wurden aufgrund der unzureichenden Ausbeuten verworfen. Die Versuchsbedingungen und Ergebnisse sind in **Tab. 2** zusammengefasst.

Reaktionsbedingungen

DMAP, CH ₂ Cl ₂ , NEt ₃ , (-)- 17 , 0 °C	(0 %)
KH, (-)- 17 , THF, RT, 2 h	(33 %)
NaHMDS, THF, -78 °C, 3 h, dann 18 , THF, -78 °C bis RT, 20 h.	(57 %)
NaHMDS, THF, -78 °C, 3 h, dann (+)- 19 , THF, -78 °C bis RT, 20 h.	(68 %)

Tab. 2 Übersicht alternative Deprotonierungs- und Alkylierungsversuche.

[4.2] VERSUCHE ZUR DARSTELLUNG

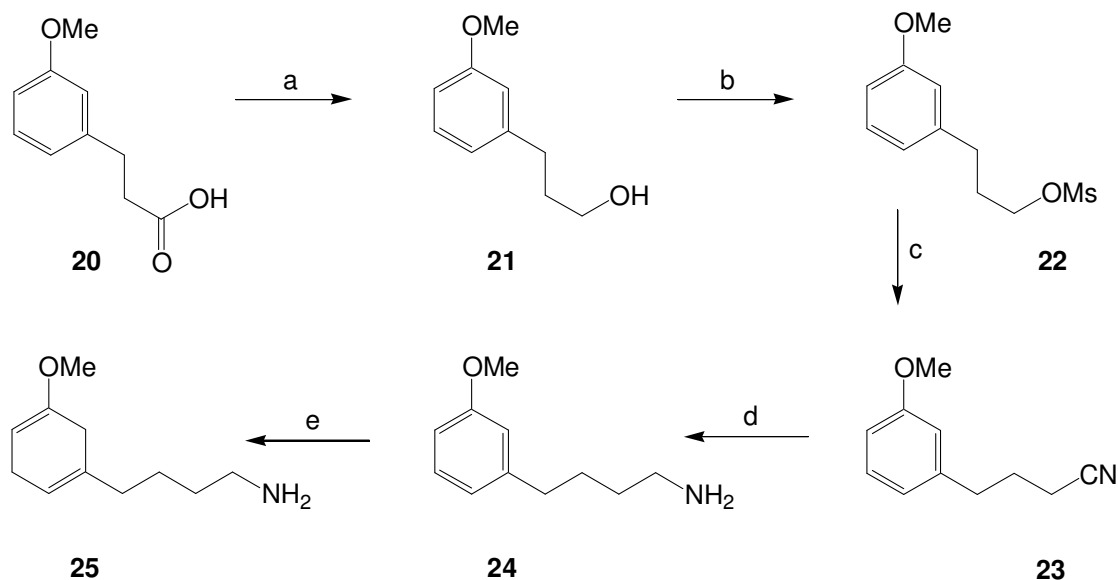
VON (*R*)-(+)-1-PHENYLETHYLAMINDERIVAT **36**

Nach IKEDA und ISHIBASHI lassen sich (*S*)-*N*-Phenylethylderivate von α -Bromacetnamiden diastereoselektiv cyclisieren.²²

Aufgrund dieser Ergebnisse sollte zunächst eine racemische Referenzsubstanz für den Bicyclustyp **3** (**Schema 8**) synthetisiert werden, mit deren Hilfe der radikalisch erzeugte Spirocyclus verglichen werden kann.

Zur Darstellung des Spirocyclus **26**²³ wurde die kommerziell erhältliche Carbonsäure **20** mit LAH zum Alkohol **21** reduziert und nach Zugabe von NEt₃ und MsCl erhielt man das Mesylat **22**. Dieses wurde in der weiteren Reaktionsfolge mit Hilfe von KCN in das

Nitril **23** transformiert und anschließend mit LAH zum primären Amin **24** reduziert. Unter BIRCH-Konditionen wurde aus dem substituierten Aromat **24** die direkte Cyclisierungsvorstufe **25** generiert.



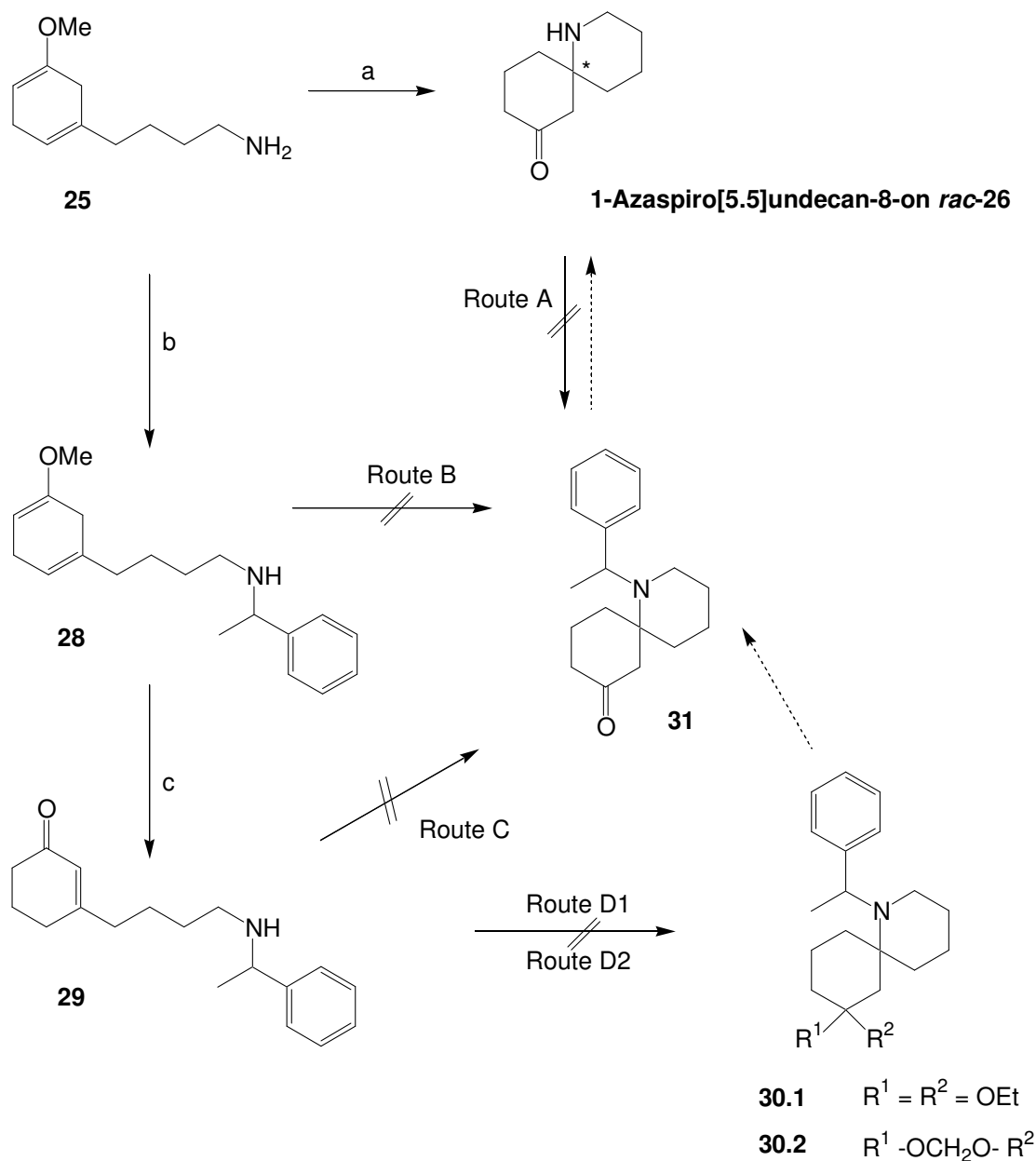
Schema 13 Syntheseübersicht der Vorstufen

Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) LAH, THF, Reflux, 3 h (70%); b) NEt_3 , MsCl , CH_2Cl_2 , -40°C , 3 h (89%); c) KCN, DMSO, 50°C , 6 h (91%); d) LAH, THF, Reflux, 2.5 h (84%); e) $\text{NH}_3(\text{aq})$, EtOH, Et_2O , Li, BIRCH-Kon. (98%).

Das primäre Amin **25** konnte unter sauren Reaktionsbedingungen in den Azaspirocyclus **rac-26** überführt werden. Die Synthese verlief mit sehr guten Ausbeuten.

Die analytische GC-Trennung über eine chirale Säule (siehe [Kapitel 8.2.1]) lieferte die beiden Enantiomeren der Verbindung **rac-26** im Verhältnis von 1:1. Praktisch wurde der Trennungsvorgang beginnend bei ca. 90°C in einem Temperaturerhöhungsintervall von $0.2^\circ\text{C}/\text{min}$ (bis max. 110°C) bis zur Trennung bei ca. 100°C durchgeführt (GC-Chromatogramm von **rac-26** siehe [Kapitel 10]).

Untersuchungen mit den sekundären Aminen **28** und **29** lieferten bei dem Versuch der Cyclisierung (Schema 14, Route B und C) jedoch ausschließlich das Enon **25** oder führten zur Zersetzung des Eduktes.



Schema 14 Syntheseroute zum racemischen Spirocyclus

Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) $\text{HCl}_{(\text{aq})}$, THF, RT, 1.5 h (85%); b) $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, Methylphenylbromid **27**, DMF, RT, 2 d (61%); c) $\text{HCl}_{(\text{aq})}$, THF, 60 °C, 0.5 h (46%).

Die einzelnen Bedingungen und Ergebnisse für die Syntheserouten A - D sind in **Tab. 3** zusammengefasst.

Route A

Methylphenylbromid 27 , KH, DMF, RT, 24 h	(0 %)
Methylphenylbromid 27 , K ₂ CO ₃ , NaI, Toluol, Δ	(0 %)
Methylphenylbromid 27 , K ₂ CO ₃ , THF, RT, 18 h	(0 %)
Methylphenylbromid 27 , MeCN, DIPEA	(0 %)
Methylphenylbromid 27 , AgNO ₃ , Aceton, RT	(0 %)

Route B

HCl, THF, RT und 60 °C	Enon 29
TMSCl, NEt ₃ , NaI, -20 °C	(0 %)
H ₂ SO ₄ , THF, RT	Enon 29
A 15, THF, RT	Enon 29
Montmorillonit [®] K10, THF, RT	Enon 29

Route C

TMSI, NEt ₃ , NaI, THF, -20 °C	(0 %)
TMSI, MS, NEt ₃ , NaI, CH ₃ CN, -20 °C	(0 %)
TMSCl, MS, NEt ₃ , NaI, CH ₃ CN, -20 °C	(0 %)
ⁿ BuLi, THF, -78 °C	Edukt 29
KH, THF, RT	Edukt 29
K ₂ CO ₃ , CH ₃ CN, Δ	(0 %)

Route D1

HC(OEt ₃), EtOH, CSA, RT	(0 %)
--------------------------------------	-------

Route D2

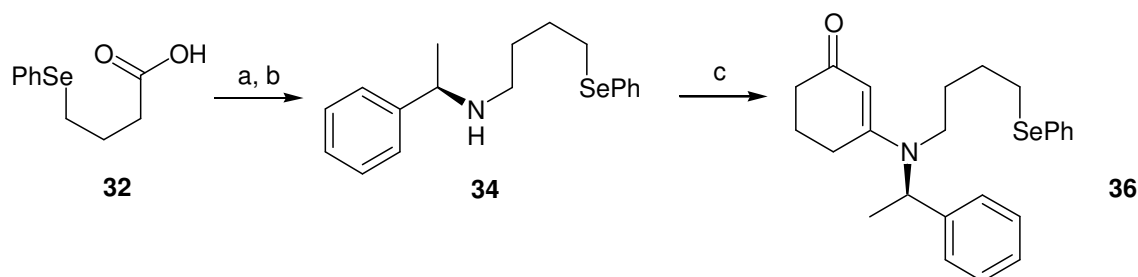
(CH ₂ OH) ₂ , <i>p</i> -TsOH, Glycol, Benzol, DEAN-STARK-Bed.	(0 %)
---	-------

Tab. 3 Versuchsbedingungen Routen A – D.

Versuche, die Ausbeute bei der Alkylierung (**Schema 14**, Reaktion b)) durch Verwendung von KH/THF/RT zu verbessern, schlugen fehl.

Die parallel durchgeführte Synthese des gewünschten vinylogenen Amids **36** verlief über die Amidierung von 4-Phenylselenenylbuttersäure **32**²⁴ mit (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin **33**.

Nach reduktiver Aufarbeitung zum chiralen Amin **34**, welches mit 3-Iod-cyclohex-2-enon **35**²⁵ zur Reaktion gebracht wurde, konnte die Cyclisierungsvorstufe **36** isoliert werden.²⁶



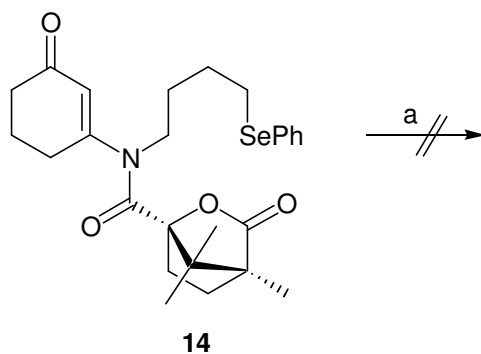
Schema 15 Darstellung des Cyclisierungsprecursors **36**

Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin **33**, DCC, HOBT, THF, RT, 5 h; b) LAH, THF, Reflux, 3 h (93%); c) ^tPr₂NEt, K₂CO₃, Toluol, 3-Iod-cyclohex-2-enon **35**²⁵, Reflux, 24 h (65%).

Der Schlüsselschritt dieser geplanten Synthese zeigte für Verbindung **36** unter typischen Cyclisierungsbedingungen [Bu₃SnH, ACN, Toluol (0.01 M)] jedoch keine cyclischen Produkte.

[4.3] CYCLISIERUNG DER SECHSRINGMODELLSYSTEME

Das Modellsystem **14** lieferte unter typischen Cyclisierungsbedingungen [Bu₃SnH, ACN, Toluol (0.01 M)] weder *6-exo*- noch *7-endo*-Reaktionsprodukte.

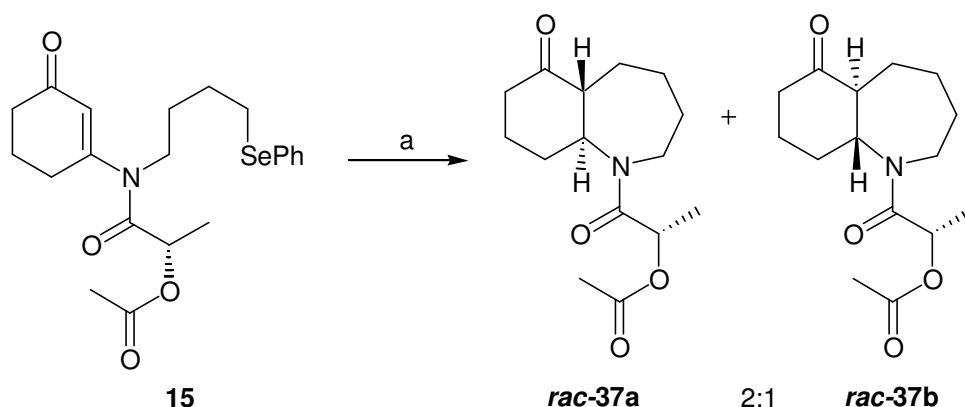


Schema 16 Radikalcyclisierung von **14**

Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) Bu₃SnH, ACN, Toluol (0.01 M), Reflux, 21 h.

Aus dem komplexen Produktgemisch konnte als Hauptprodukt dieser Reaktionen reduziertes Startmaterial (PhSe = H) oder das Edukt selbst isoliert werden. Versuche, den Verlauf der Reaktion bzw. die Geschwindigkeitskonstante der Radikalabbruchreaktionen zugunsten der Cyclisierungsgeschwindigkeit durch Variation der Reaktionsbedingungen [Additions- bzw. Reaktionszeit von Bu₃SnH/ACN, Äquivalente an Bu₃SnH/ACN, Einsatz von TTMS/ACN¹⁸, Reaktionstemperatur, Lösungsmittel (Benzol¹⁸, Toluol, Xylol)] zu lenken, zeigten keine positiven Resultate.

Die Cyclisierung von Enaminon **15** ergab überraschend eine 7-*endo*-Radikalcyclisierung. Das vinyloge Amid **15** konnte in die beiden Diastereomere *rac*-**37a** und *rac*-**37b** überführt werden. Mittels ¹H-NMR wurde ein Verhältnis von 2:1 bestimmt.



Schema 17 Radikalcyclisierung von **15**

Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) Bu₃SnH, ACN, Toluol (0.01 M), Reflux, 21 h (47%).

Die Konfiguration der beiden Diastereomere *rac*-**37a** und *rac*-**37b** wurde durch zwei Röntgenstrukturen belegt (**Kapitel [9.1]**).^{27, 28} Es handelt sich in beiden Fällen um monokline Kristallsysteme. Dabei kristallisiert Decahydrobenzo[*b*]azepin *rac*-**37a** in der zentrosymmetrischen Raumgruppe P 2₁/c [Nr. 14]²⁹ und das diastereomere Decahydrobenzo[*b*]azepin *rac*-**37b** in der zentrosymmetrischen Raumgruppe P 2₁/n [Nr. 11].²⁹ Die Verbindungen sind somit racemisch, d.h. die (*S*)-Konfiguration des Auxiliars in Verbindung **15** wurde während der radikalischen Cyclisierung zerstört.

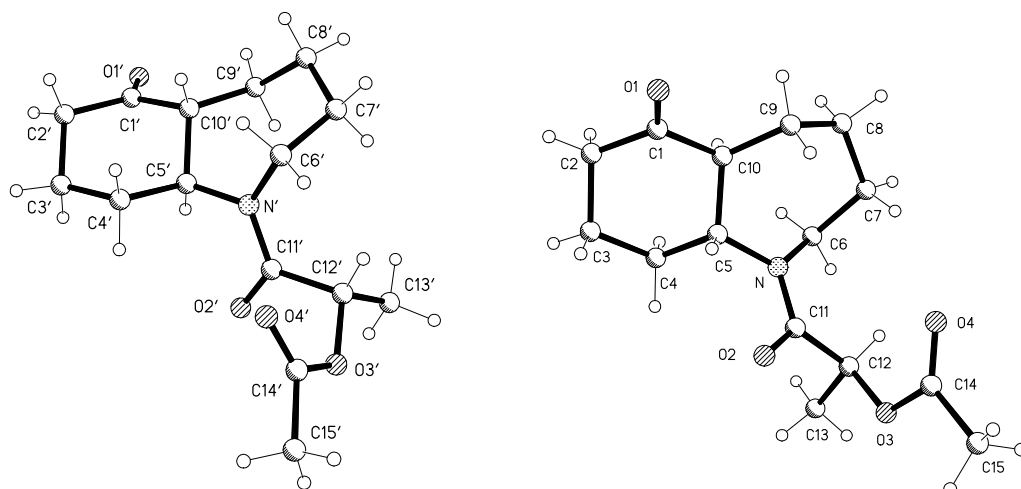
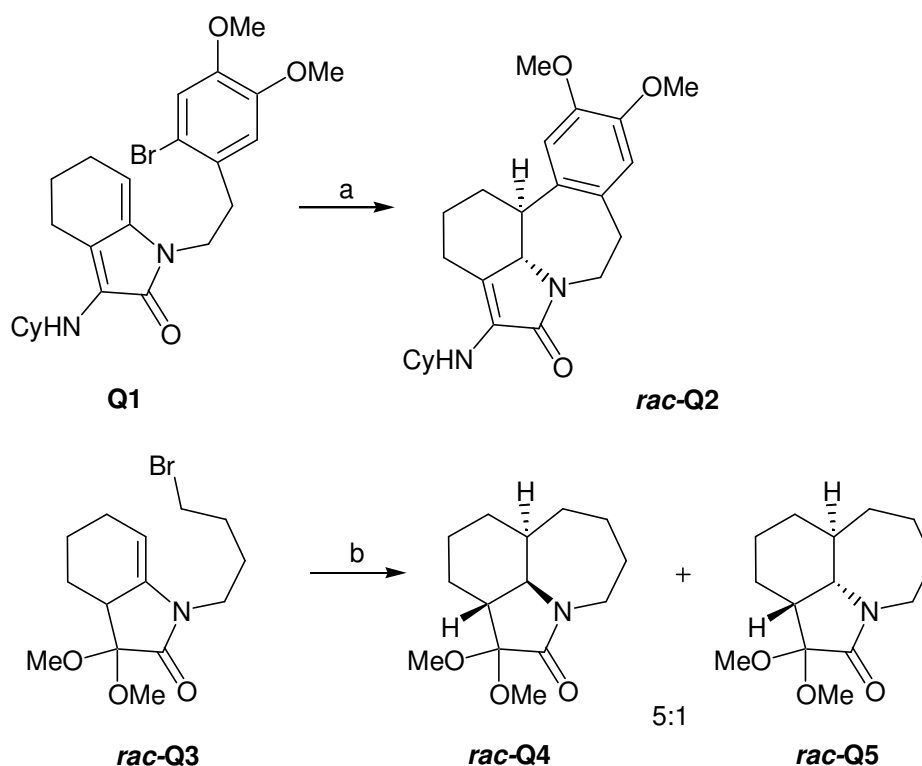


Abb. 5 Röntgenstrukturanalysen von *rac-37a*²⁷ und *rac-37b*²⁸.

Die Studien von RIGBY und QABAR aus den Jahren 1993 und 1998 zeigen in diesem Zusammenhang den Verlauf der Radikalcyclisierung von Tetrahydroindol **Q1**, der ebenfalls mit unerwarteter *7-endo*-Präferenz erfolgte und ausschließlich Hydroapoerysopin *rac-Q2* lieferte (**Schema 18**).³⁰ Apoerysopin selbst ist das säurekatalysierte Umlagerungsprodukt des *Erythrina* Alkaloids Erythralin.³¹

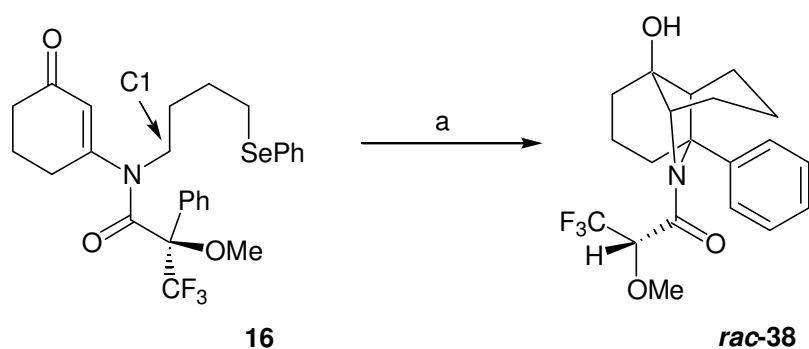
Im Zuge der Synthese von *Stemona* Alkaloiden konnte dieses Konzept dann erweitert werden und so gelangten sie über einen *7-endo*-Reaktionskanal zu den Decahydroazepinoindolen *rac-Q4* und *rac-Q5*.³²



Schema 18 Radikalcyclisierung nach RIGBY und QABAR

Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) Bu_3SnH , AIBN, Benzol, Reflux, 16 h (65%);
 b) Ph_3SnH , AIBN, Benzol, Reflux (85%).

Die Radikalcyclisierung von **16** führte unter identischen Reaktionsbedingungen [Bu_3SnH , ACN, Toluol (0.01 M)] nicht zu dem erwarteten Cyclisierungsprodukt. Es bildete sich ein durch Röntgenstrukturanalyse und NMR-Spektrum identifizierter ungewöhnlicher Tricyclus **rac-38**. Die Produktbildung läuft zunächst über einen initiierenden 7-endo-Modus ab. Zusätzlich dazu fand aber eine Bindungsbildung zwischen C1 und dem Carbonyl-C-Atom des Sechsrings statt, sehr wahrscheinlich eingeleitet durch die Abspaltung eines Phenylradikals vom Mosherfragment.



Schema 19 Radikalcyclisierung von 16

Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) Bu_3SnH , ACN, Toluol (0.01 M), Reflux, 19 h (23%).

Die Struktur der Verbindung konnte durch eine Röntgenstruktur zweifelsfrei geklärt werden (Abb. 7, Kapitel [9.2]).³³ Es handelt sich um ein monoklines Kristallsystem. Der Tricyclus *rac-38* kristallisiert in der zentrosymmetrischen Raumgruppe $P 2_1/n$ [Nr. 11].²⁹ Die Verbindung fällt also als Racemat an.

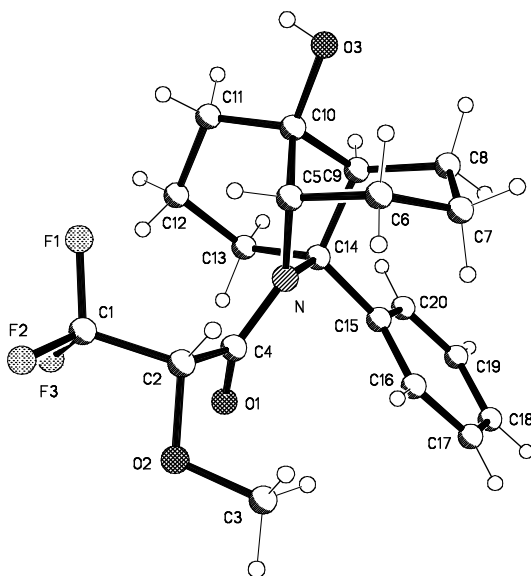


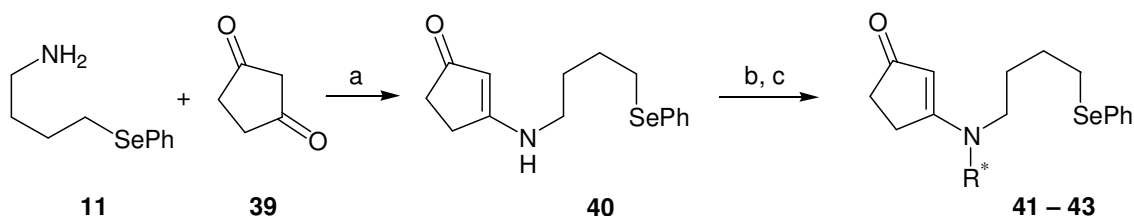
Abb. 6 Röntgenstrukturanalyse von *rac-38*.³³

Die Struktur *rac-38* besitzt durch ihre Komplexizität ihren speziellen Reiz und hat durchaus einen ästhetischen Wert.³⁴

[5] BETRACHTUNGEN ZU CYCLOPENTANDERIVATEN

[5.1] AUFBAU DER FÜNFRINGCYCLISIERUNGSVORSTUFEN

Analog zu den in **Kapitel [4.1]** beschriebenen Versuchen ließen sich alle Cyclopentanderivate einfach und in sehr guten Ausbeuten generieren (**Schema 20**). Eine Kupplung des Dions **39** mit 4-Phenylselenyl-1-butylamin **11**³⁵ führte zu der universellen Vorstufe **40**,¹⁸ die nach Deprotonierung mit ⁿBuLi und Zugabe von chiralen Carbonsäurechloriden **17** – **19** in die Cyclisierungsvorstufen **41** – **43** transformiert werden konnte.

**Schema 20** Darstellung der Cyclisierungsvorstufen III

Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) *p*-TsOH, Benzol, Reflux am Wasserabscheider, 20 h (61%); b) ⁿBuLi, THF, -78 °C, 2 h; c) R^{*}Cl, THF, -78 °C bis RT, 15 – 20 h.

c) R^{*}Cl

(1 <i>S</i>)-(-)-Camphansäurechlorid (-)- 17	(-)- 41	(92%)
(1 <i>R</i>)-(+)-Camphansäurechlorid (+)- 17	(+)- 41	(93%)
(2 <i>S</i>)-(-)-2-Acetoxypropionsäurechlorid 18	42	(83%)
(2 <i>S</i>)-(+)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)-phenylessigsäurechlorid (+)- 19	(+)- 43	(81%)
(2 <i>R</i>)-(-)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)-phenylessigsäurechlorid (-)- 19	(-)- 43	(69%)

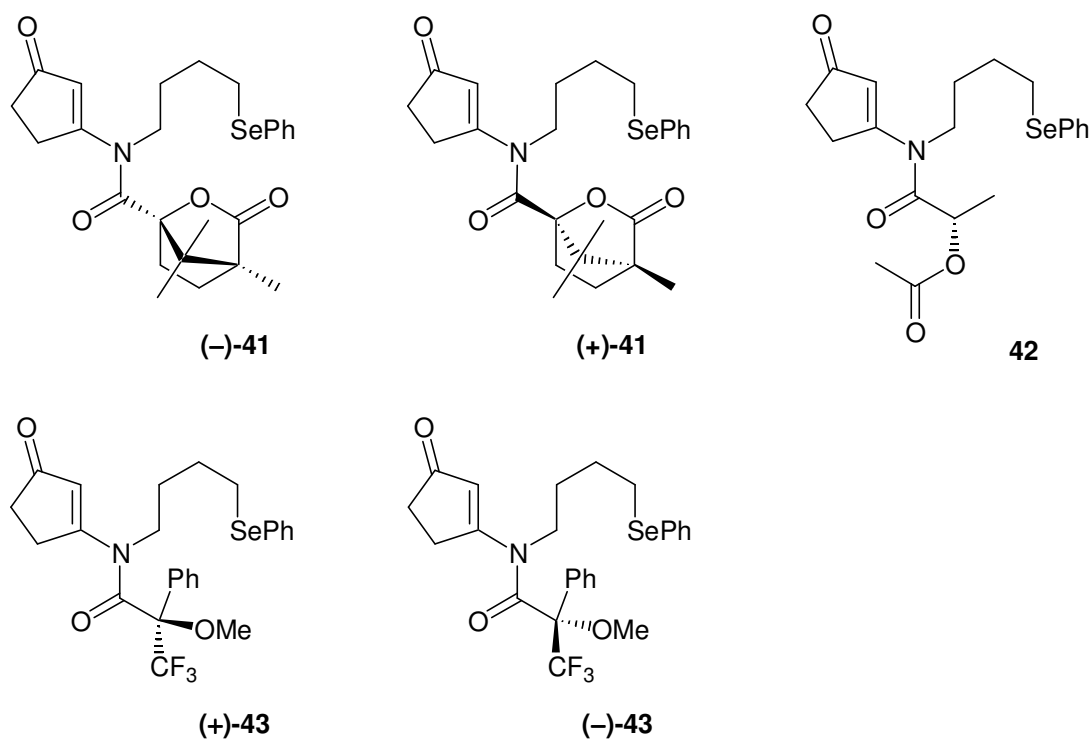
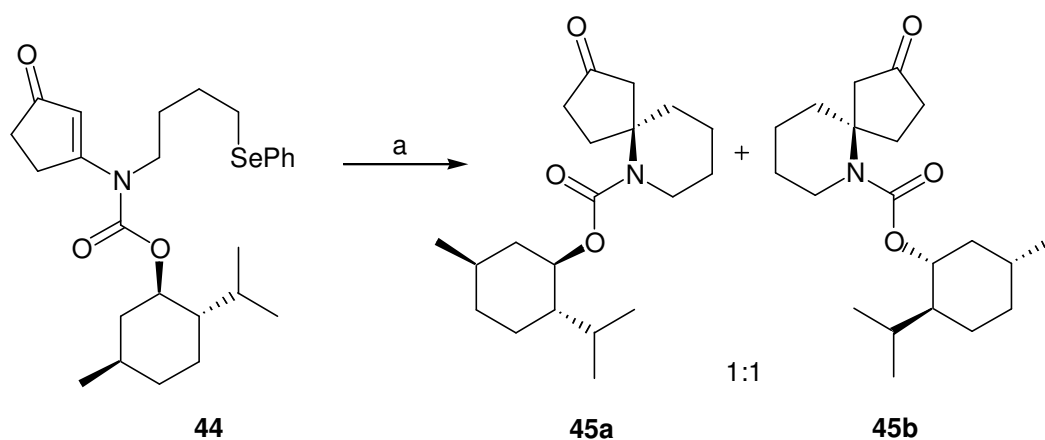


Abb. 7 Cyclisierungsprecursor **41** – **43**.

[5.2] CYCLISIERUNG DER FÜNFRINGMODELLSYSTEME

Im Gegensatz zu seinem Sechsringanalogon ließ sich das Enaminon **44** in zwei diastereomere Spirocyclen **45a** und **45b** überführen.²⁶



Schema 21 Radikalcyclisierung von Enaminon **44**²⁶

Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) Bu_3SnH , ACN, Toluol (0.01 M), Reflux, 11 h (53%).

Eine *6-exo-trig*-Radikalcyclisierung²⁶ lieferte die spirocyclischen Diastereomere **45a** und **45b** ohne Stereoselektion im Verhältnis 1:1. Die Struktur konnte trotz fehlender Röntgenstrukturanalyse zweifelsfrei mittels der charakteristischen Verschiebungen der quartären Spirokohlenstoffatome der Diastereomere im ¹³C-NMR-Spektrum bei $\delta = 61.89$ ppm und $\delta = 61.99$ ppm geklärt werden.

Der Spirocyclus **45a** entspricht dabei strukturell dem Azaspirogrundgerüst der Pinnasäure **8**.²¹

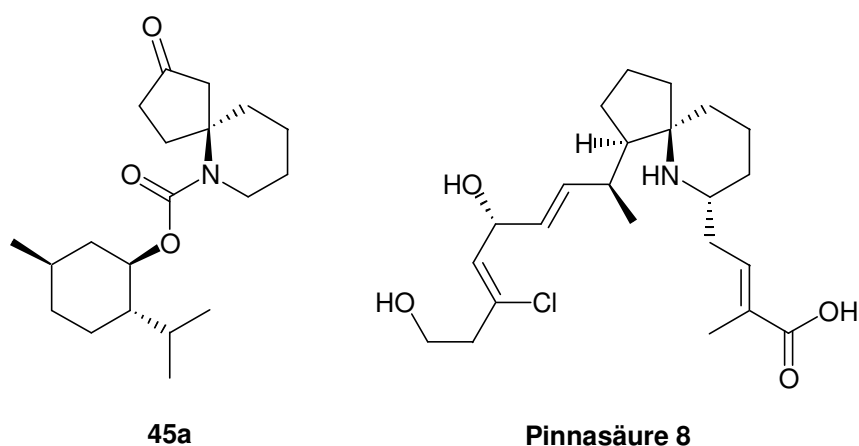
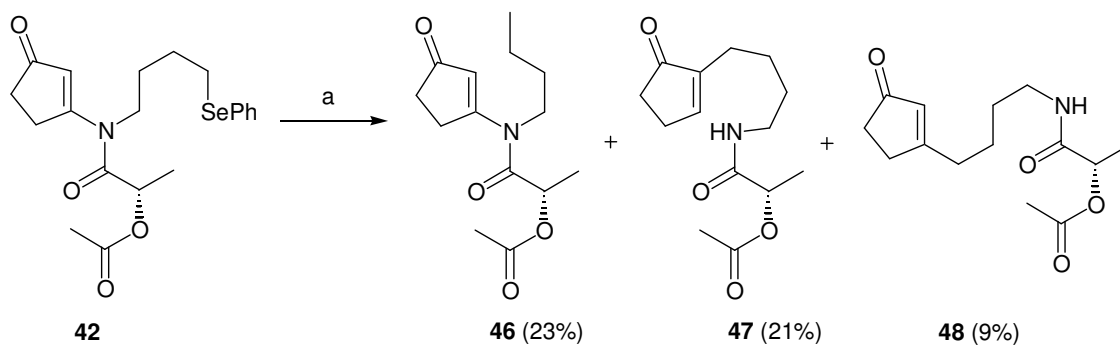


Abb. 8 Azaspirocyclus **45a** und Pinnaensäure **8**.

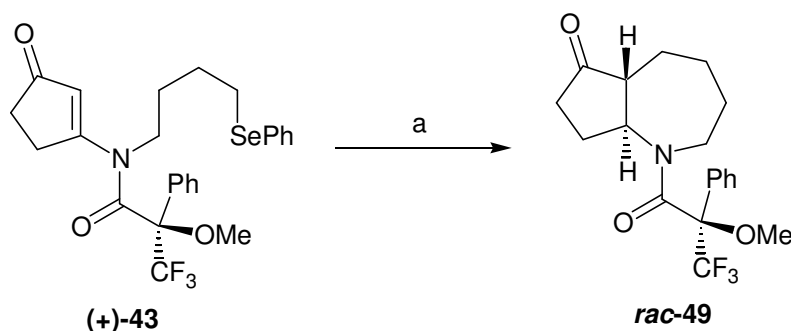
Im Gegensatz zum oben aufgeführten Beispiel lässt die Produktbildung von Enaminon **42** vermuten, dass ursprünglich ein *7-endo*-Reaktionskanal durchlaufen wurde. Die nichtcyclischen Verbindungen **47** und **48** sind vermutlich Retrocyclisierungsprodukte, während das Hauptprodukt **46** reduziertes Startmaterial (PhSe = H) darstellt.



Schema 22 Radikalcyclisierung von **42**

Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) Bu₃SnH, ACN, Toluol (0.01 M), Reflux, 22 h.

Das Enaminon **(+)-43** konnte analog zu den im **Kapitel [4.3]** gewonnenen Ergebnissen in einer regioselektiven Cyclisierung zu dem Octahydrocyclo-penta[*b*]azepin **rac-49** transformiert werden.



Schema 23 Radikalcyclisierung von **(+)-43**

Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) Bu_3SnH , ACN, Toluol (0.01 M), Reflux, 18 h (67%).

Die Struktur der Verbindung konnte mit Hilfe einer Röntgenstruktur verifiziert werden (**Abb. 9, Kapitel [9.7]**).³⁶

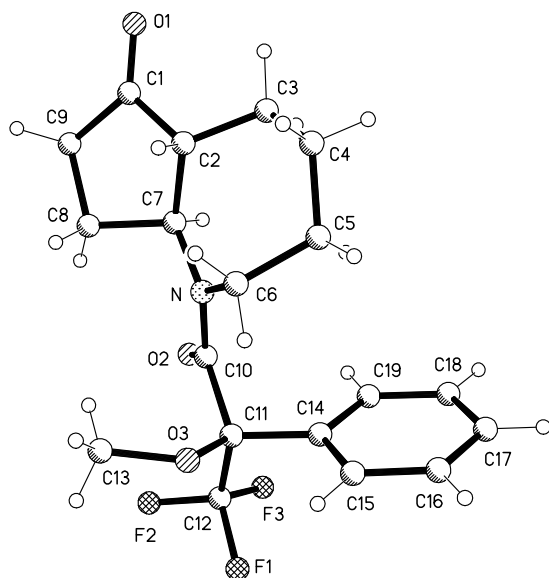
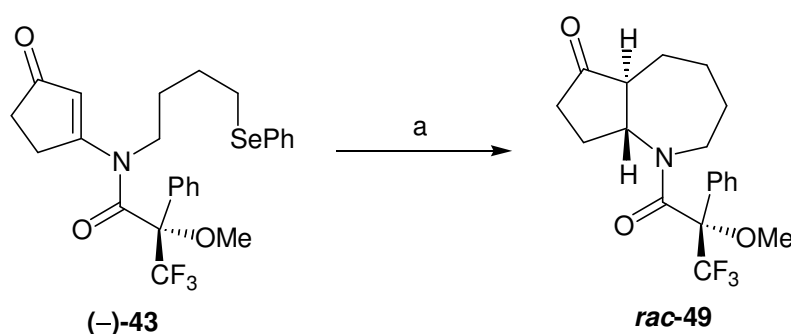


Abb. 9 Röntgenstrukturanalyse von **rac-49**.³⁶

Es handelt sich um ein monoklines Kristallsystem. Dabei kristallisiert Octahydrocyclopenta[*b*]azepin **rac-49** in der zentrosymmetrischen Raumgruppe $P 2_1/n$

[Nr. 11].²⁹ Die Verbindung fällt als Racemat an, d.h. die (*R*)-Konfiguration des Auxiliars in Verbindung (+)-**43** wurde während der radikalischen Cyclisierung zerstört.

Das Kontrollexperiment mit (–)-**43** ergab erwartungsgemäß den gleichen Befund. Das cyclisierte Produkt fiel als Racemat an, da die (*S*)-Konfiguration des Auxiliars in Verbindung (–)-**43** wahrscheinlich während der radikalischen Cyclisierung durch eine zeitweilige Phenylabstraktion am Mosherrest zerstört wurde.

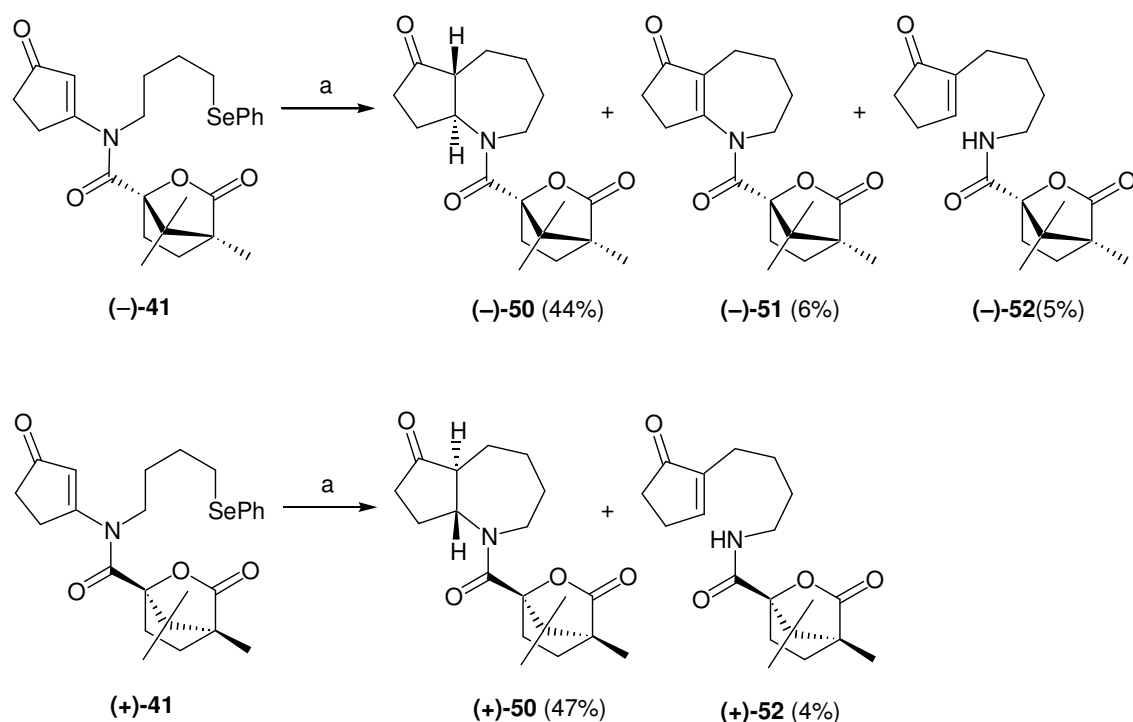


Schema 24 Radikalcyclisierung von (–)-**43**.

Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) Bu_3SnH , ACN, Toluol (0.01 M), Reflux, 18 h (49%).

Durch eine weitere Einkristallröntgenstrukturanalyse konnte die Identität von **rac-49** zweifelsfrei belegt werden. Die Daten des Kristallsystems sind identisch mit denen aus **Abb. 9**. Der Kristall ist monoklin und kristallisiert in der zentrosymmetrischen Raumgruppe $P 2_1/n$ [Nr. 11].²⁹

Die nachfolgenden enantio- bzw. diastereoselektiven Cyclisierungen repräsentieren die ersten Beispiele einer asymmetrischen 7-*endo*-Radikalcyclisierung zu anellierten Azepinen.



Schema 25 Radikalcyclisierung von (-)-41 und (+)-41

Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) Bu_3SnH , ACN, Toluol (0.01 M), Reflux, 18 h.

Als weitere Reaktionsprodukte fielen uncyclisiertes und/oder reduziertes Startmaterial ($\text{PhSe} = \text{H}$) an. Erste Versuchsansätze, die Ausbeute durch die Wahl einer anderen Wasserstoffquelle (TTMS) zu optimieren, schlugen jedoch fehl.

Für alle kristallinen Produkte existieren röntgenographische Daten (**Kapitel [9.3], [9.4], [9.5], [9.6]**). Die absolute Struktur von (+)-50 und (-)-50 konnte durch zwei Röntgenstrukturanalysen authentisiert werden (**Abb. 10**).^{37, 38} Es handelt sich in beiden Fällen um orthorhombische Kristallsysteme. Dabei kristallisieren die beiden Octahydro-cyclopenta[b]azepine (+)-50 und (-)-50 jeweils in der nichtzentrosymmetrischen Raumgruppe $P 2_12_12_1$ [Nr. 19].²⁹ Es sind dementsprechend enantiomerenreine Verbindungen. Die gemessenen Drehwerte der beiden Antipoden verhalten sich folglich entgegengesetzt.

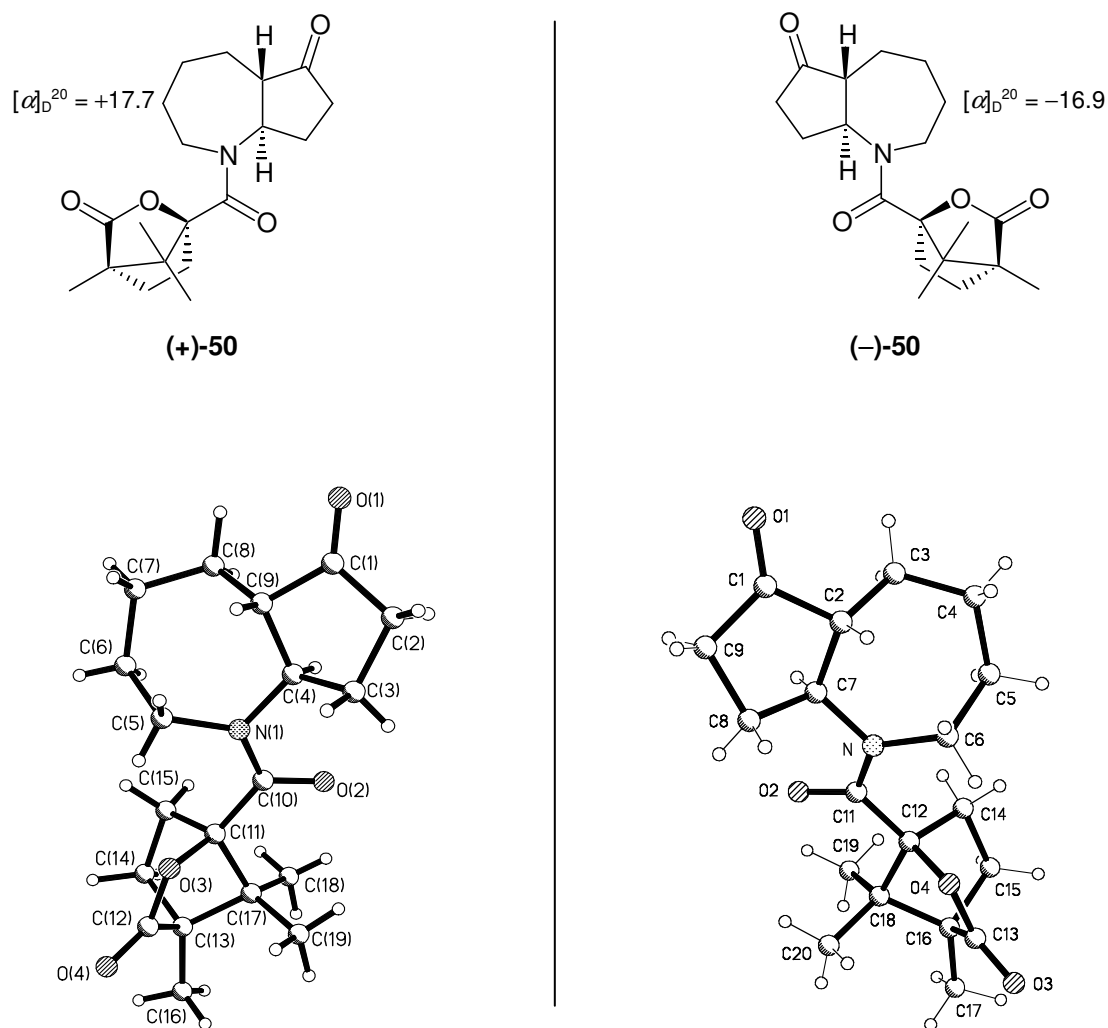
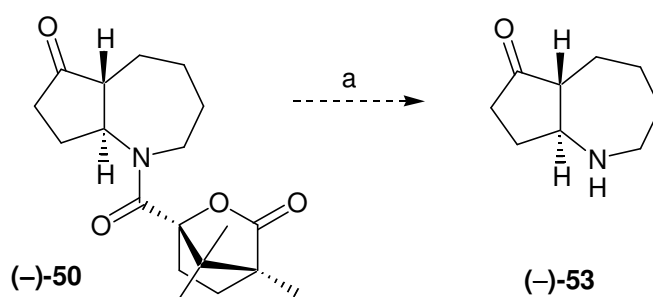


Abb. 10 Röntgenstrukturanalysen von **(+)-50**³⁷ und Röntgenstrukturanalyse **(-)-50**.³⁸

Die Ergebnisse (**Schema 25**) sind in zweierlei Hinsicht bedeutend. Heptenylradikale cyclisieren entweder über einen *6-exo*- oder *7-endo*-Reaktionskanal (**Schema 7**). Die Präferenz liegt dabei jedoch fast ausschließlich auf der Bildung von Sechsringen.³⁹ Die Begründung findet sich in dem zum Vergleich zur Bildung eines Siebenrings wesentlich schneller ablaufenden *6-exo*-Modus. Beispiele für stereoselektive *7-endo*-Radikalcyclisierungen zu Azepinen sind deshalb sehr rar.⁴⁰ Es handelt sich zudem meistens um racemische Prozesse.

Abschließende Versuchsansätze zur Auxiliarabspaltung⁴¹ scheiterten, es konnten ausschließlich Produkte unter Ringöffnung mit chiralen Rest oder unveränderte Edukte isoliert werden. Die Bedingungen und Ergebnisse sind in **Tab. 4** dargestellt.



Schema 26 Versuche zur Auxiliärabspaltung bei **(-)-50**
 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) siehe **Tab. 4**.

Versuchsbedingungen

DIBAH, CH₂Cl₂, -78 °C, 1 h, -78 °C bis RT, 12 h
 LiOH·H₂O, THF/H₂O, 0 °C, 4 h, 0 °C bis RT, 12 h
 Ambersep 900, MeOH, RT, 2 d

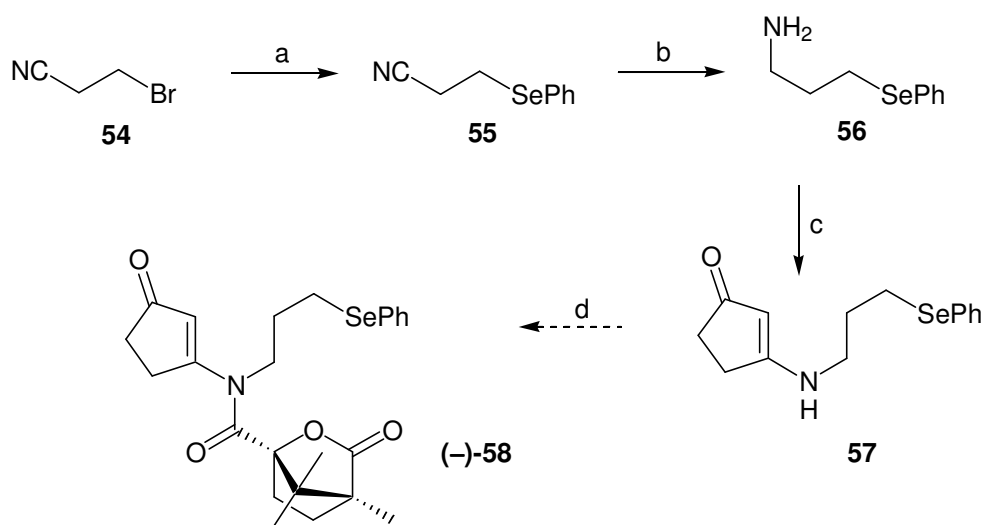
Edukt, Ringöffnung
 Ringöffnung
 (0 %)

Tab. 4 Übersicht Ergebnisse zur Auxiliärabspaltung.

[5.3] WEITERFÜHRENDE BETRACHTUNGEN ZU FÜNFRINGMODELLSYSTEMEN

Bei den noch offenen Modellstudien zur stereoselektiven Darstellung von 5/6- und 6/6-Ringen (**Schema 7**) sind folgende ergänzende Betrachtungen interessant:

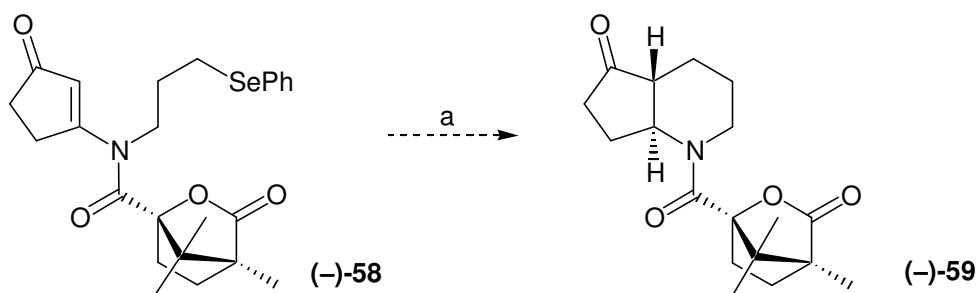
Die Ergebnisse der ersten Studien zur 5/6-Ringdarstellung über die Cyclisierungsvorstufe **(-)-58** zeigten sich analog zu den in **Kapitel [4.1]** aufgeführten Erkenntnissen. Zunächst erfolgte die Reaktion des kommerziell erhältlichen Bromnitrils **54** mit Diphenyldiselenid zu **55**. Nach Reduktion mit LAH zum Amin **56** und Kondensation mit Dion **39** erhielt man das Enon **57** in annehmbaren Ausbeuten.



Schema 27 Darstellung der Cyclisierungsvorstufen IV

Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) KB[CHMeEt]₃H, PhSeSePh, THF, RT, 12 h (100%); b) LAH, THF, Reflux, 4 h (40%); c) 1,3-Cyclopentandion **39**, *p*-TsOH, Benzol, Reflux, 20 h (42%); d) ⁿBuLi, THF, -78 °C, 2 h; e) R^{*}Cl (-)-**17**, THF, -78 °C bis RT, 15 – 20 h.

Aufbauend auf die bisherigen positiven Ergebnisse aus **Kapitel [5]** fiel die Wahl des Auxiliars bei der anschließenden Alkylierung auf (1*S*)-(-)-Camphansäurechlorid (-)-**17**. So könnte schließlich aus der direkten Cyclisierungsvorstufe (-)-**58** nach der enantio- bzw. diastereoselektiven Cyclisierung der Bicyclus (-)-**59** erzeugt werden.



Schema 28 Radikalcyclisierung von Cyclisierungsprecursor (-)-**58**

Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) Bu₃SnH, ACN, Toluol (0.01 M), Reflux, 9 h.

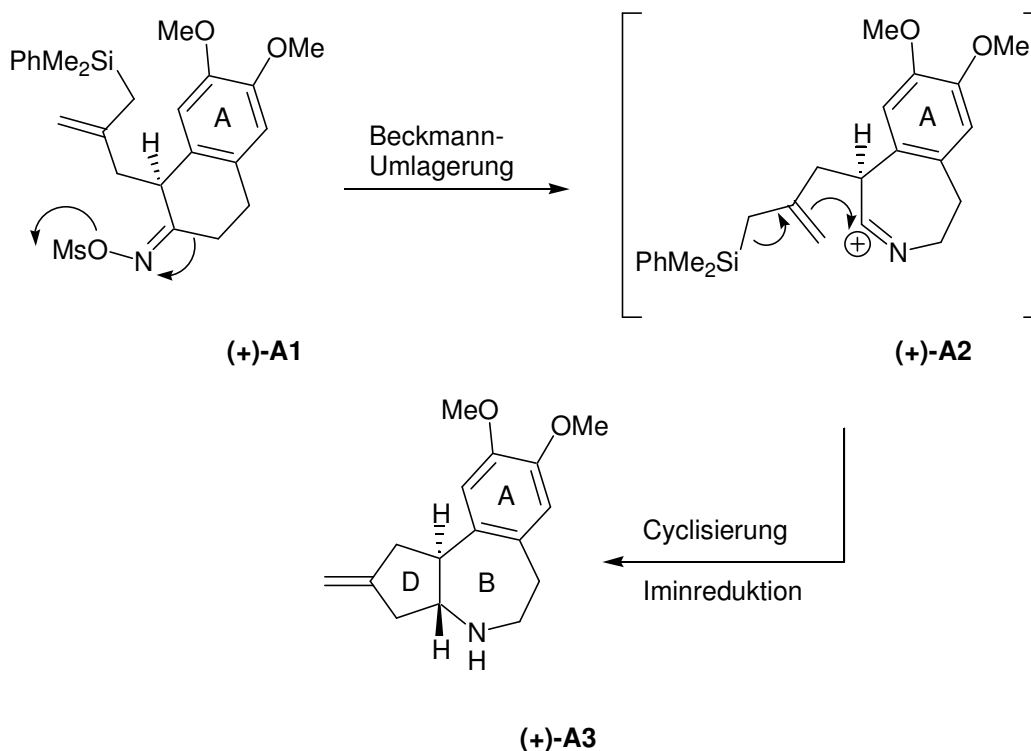
[6] (-)-CEPHALOTAXIN-APPROACH

[6.1] AUFBAU VON BENZAZEPIN-SYSTEMEN

Die Bedeutung der enantioselektiven Totalsynthese von (-)-Cephalotaxin **1** liegt, wie bereits in **Kapitel [1.2]** veranschaulicht, in dem enormen medizinischem Potential der Harringtonine. Da das Aglycon (-)-Cephalotaxin **1** der Vorläufer dieser Verbindungen ist, besteht auch weiterhin ein großes Interesse an seiner Synthese.

Die meisten Verfahren zur Darstellung von optisch aktivem (-)-Cephalotaxin **1** beschränken sich dabei auf eine Racematspaltung von (\pm)-Cephalotaxin oder dessen Vorstufen.⁴² Und die bisher veröffentlichten asymmetrischen Totalsynthesen von (-)-Cephalotaxin **1** beinhalten zudem zu viele Syntheseoperationen.²

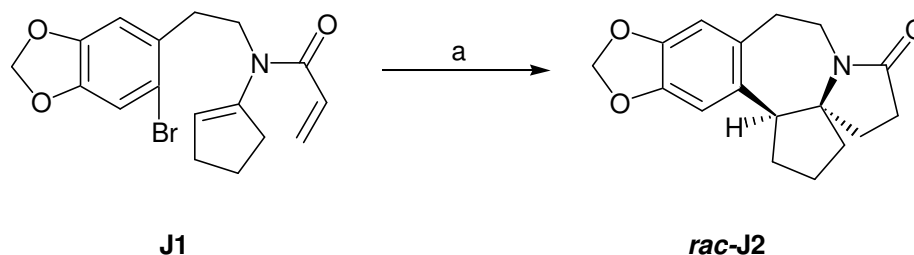
So konnte 1997 beispielsweise das ABD-Fragment (+)-**A3** durch eine asymmetrische Tandem-Reaktion (Beckmann-Allylsilancyclisierung) von SCHINZER und ABEL in 80 % *ee* (Gesamtausbeute 0.05 %) isoliert werden.⁴³



Schema 29 Schlüsselschritt der Synthese nach SCHINZER *et al.*⁴³
 Reagenzien und Reaktionsbedingungen DIBAH (4 eq), CH_2Cl_2 , 0 °C bis -78 °C.

In der 13-stufigen Synthese wurden im Schlüsselschritt die Stereozentren, ausgehend vom Allylsilan (+)-**A1**, in einer „Eintopfreaktion“ etabliert. Die Lewisäure DIBAH initiiert dabei die Abspaltung der Mesylatgruppe unter gleichzeitiger Beckmann-Umlagerung zu einem intermediären Carbeniumion (+)-**A2**, in das das Allylsilan hineinfällt. Dabei wandert der Rest, der *trans* zum Mesylat steht. Abschließend findet *in situ* eine Iminreduktion des cyclisierten Beckmann-Intermediats (+)-**A2** zum Heterocyclus (+)-**A3** statt (Schema 29).

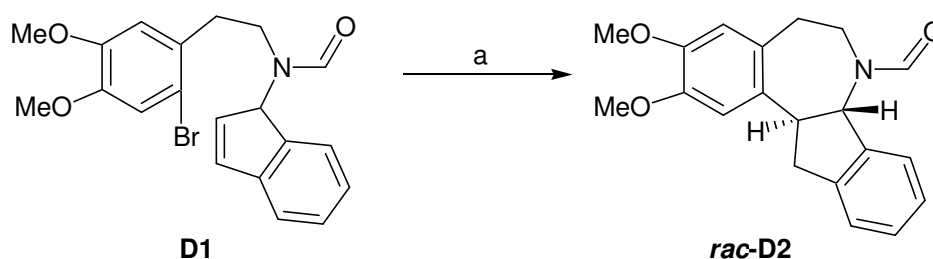
ISHIBASHI gelang 2005 die stereoselektive Synthese des Pyrrolobenzazepinons als Racemat *rac*-**J2**.⁴⁴



Schema 30 Radikalcyclisierung nach ISHIBASHI

Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) Bu_3SnH , ACN, Toluol (0.01 M), Reflux, 3 h (32%).

Für das ABD-Gerüst zeigte DOMINQUEZ bereits 1993 eine regioselektive, intramolekulare 7-*endo-trig*-Radikalcyclisierung mit dem Bromid **D1** zum Benzazepin **D2**. Die *trans*-Konfiguration konnte mit Hilfe von NOE-Spektren belegt werden.⁴⁵



Schema 31 Radikalcyclisierung nach DOMINQUEZ

Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) Bu_3SnH (2 eq), AIBN (0.2 eq), Benzol, 80 °C (85%).

Der Vergleich mit den Modellstudien aus **Kapitel [5.2]** zeigt eine Übereinstimmung des enantiomerenreinen und optisch aktiven Octahydrocyclopenta[*b*]azepin **(+)-50** mit dem BD-Ringsystem von (-)-Cephalotaxin **1**. Durch das Auxiliar könnte eine regio- und diastereoselektive Radikalcyclisierung erreicht werden. Für die weitere Synthesekonzeptentwicklung ist demzufolge die Integration des bislang fehlenden A-Rings vor der Cyclisierung entscheidend.

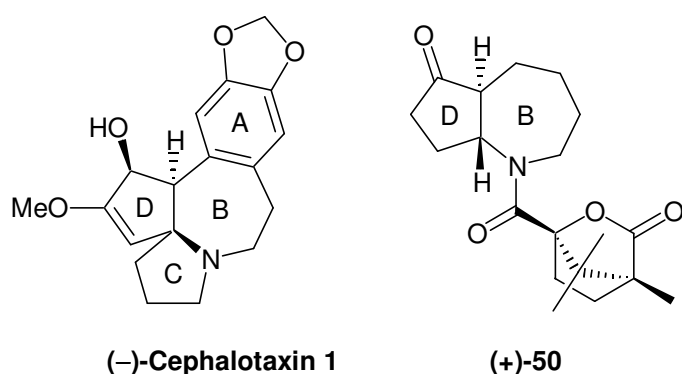


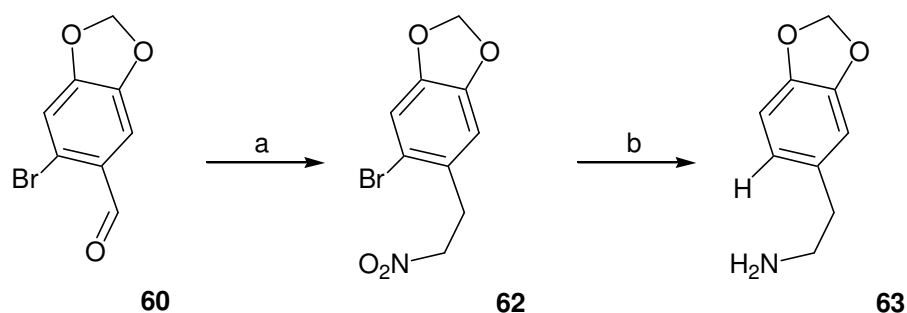
Abb. 11 (-)-Cephalotaxin **1** und das optisch aktive Fragment **(+)-50**.

[6.2] AUFBAU DES ABD-GRUNDGERÜSTES

Bezüglich der bisherigen Ergebnisse sollte unter Verwendung des Auxiliars **(+)-17** im Schlüsselschritt eine enantio- bzw. diastereoselektive *7-endo*-Radikalcyclisierung (**Schema 9**) den enantiomerenreinen Zugang zum ABD-Gerüst von (-)-Cephalotaxin **1** erschließen (**Abb. 11**).

[6.2.1] KETAL-VARIANTE

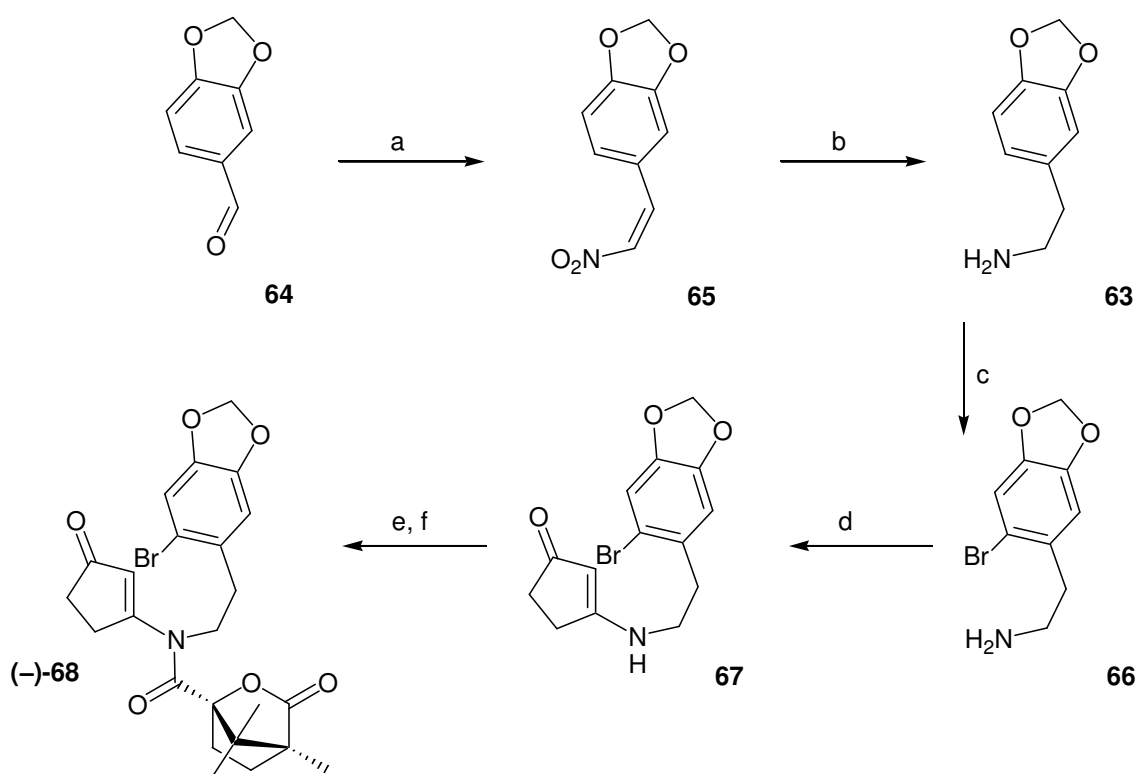
Ausgehend von 6-Brompiperonal **60** und Nitromethan **61** ließ sich unter Einsatz des Kondensationskatalysators Ammoniumacetat die Nitroverbindung **62** darstellen.⁴⁶ Die nachfolgende Reduktion mit LAH lieferte jedoch nicht das gewünschte bromierte primäre Amin **63**. Unter den durchgeführten Bedingungen wurde das Brom aufgrund der Instabilität gegenüber dem Reduktionsmittel LAH als Bromid abgespalten (**Schema 32**).



Schema 32 Kondensation und Reduktion von **60**

Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) CH_3NO_2 **61**, HENRY-Bed., RT, 12 h (83%); b) LAH, THF, Reflux, 12 h (67%).

Im Hinblick auf die weitere Synthese ergab sich daraus ein Wechsel zu einem alternativen Syntheseweg. Ausgehend von Piperonal **64** und Nitromethan **61** ließ sich nach Reduktion des HENRY-Aldolkondensates und anschließender Bromierung das primäre Amin **66** in sehr guten Ausbeuten generieren.

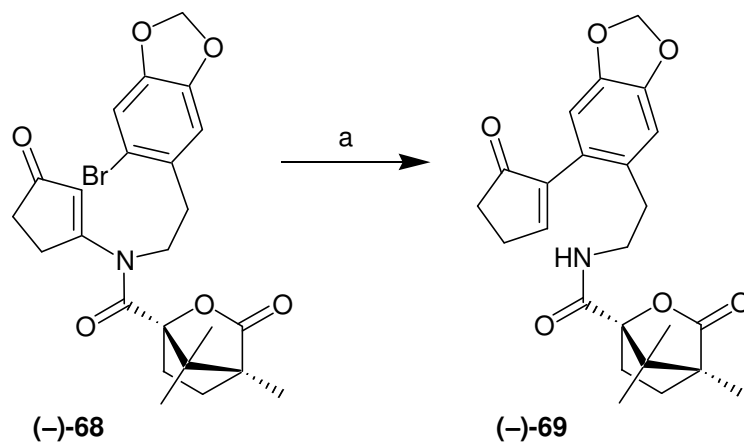


Schema 33 Syntheseübersicht Cyclisierungsvorstufen

Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) CH_3NO_2 **61**, HENRY-Bed., RT, 12 h (99%); b) LAH, THF, Reflux, 12 h (87%); c) Br_2 , AcOH, RT, 3 h (99%); d) 1,3-Cyclopentandion **39**, *p*-TsOH, Benzol, Reflux, 1.5 h (90%); e) $^t\text{BuLi}$, THF, -78°C ; f) (1*S*)-(-)-Camphansäurechlorid (-)-**17**, THF, -78°C bis RT (64%).

Die Kondensation von Verbindung **66**⁴⁶ mit 1,3-Cyclopentandion **39** und nachfolgender Acylierung mit (1S)-(-)-Camphansäurechlorid (-)-**17** ergab die direkte Cyclisierungsvorstufe (-)-**68** in guter Ausbeute (**Schema 33**). Anfängliche Versuche der Kondensation unter DEAN-STARK-Bedingungen (THF/Natriumsand im Wasserabscheider, 46%) oder CHCl₃/Reflux (43 %) erwiesen sich als zu ineffizient.

Der Schlüsselschritt, die nachfolgende radikalische Cyclisierung dieser Verbindung, ergab nicht das erhoffte ABD-Grundgerüst von (-)-Cephalotaxin 1. Es wurde ausschließlich das Retrocyclisierungsprodukt (-)-**69** isoliert; ein cyclisches Produkt konnte nicht in dem komplexen Produktgemisch nachgewiesen werden. Weitere Versuchsbedingungen Bu₃SnH/AIBN/Toluol (0.01 M)/Reflux oder Bu₃SnH/AIBN/Benzol (0.01 M)/Reflux führten nur in Spuren zum gewünschten Produkt oder ausschließlich zur Abspaltung des Bromatoms.



Schema 34 Radikalcyclisierungsversuch von Cyclisierungsprecursor (-)-**68**

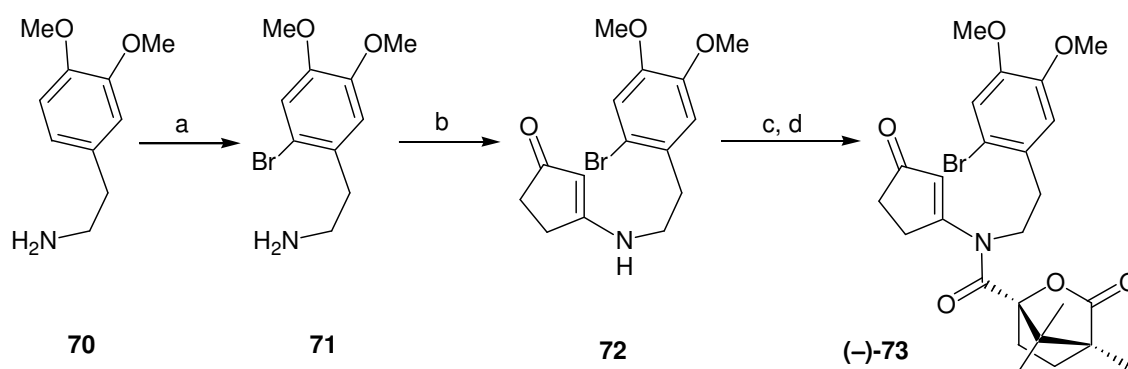
Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) Bu₃SnH, ACN, Toluol (0.01 M), Reflux, 9 h (24%).

Es stellte sich heraus, dass das Methylenedioxy-Fragment am aromatischen A-Ring im Hinblick auf eine Cyclisierung problematisch ist. Untersuchungen von SHA belegen für ein derartiges Fragment eine erniedrigte Elektronendichte.⁴⁷ Die Begründung liegt in der Betrachtung der Orbitale. Methoxygruppen sind, z.B. im Vergleich zu den C-O-Bindungen des Methylenedioxyaromaten, starr im Fünfring angeordnet. Dadurch kommt es zu einer geringen Orbitalüberlappung, sodass nicht der +M-, sondern der -I-Effekt

der *O*-Atome überwiegt. Eine Erhöhung der Elektronendichte bzw. die damit einhergehende Erhöhung der Reaktivität des Phenylrings A lässt sich somit durch einen Wechsel zu Methoxygruppen erreichen.

[6.2.2] DIMETHOXY-VARIANTE

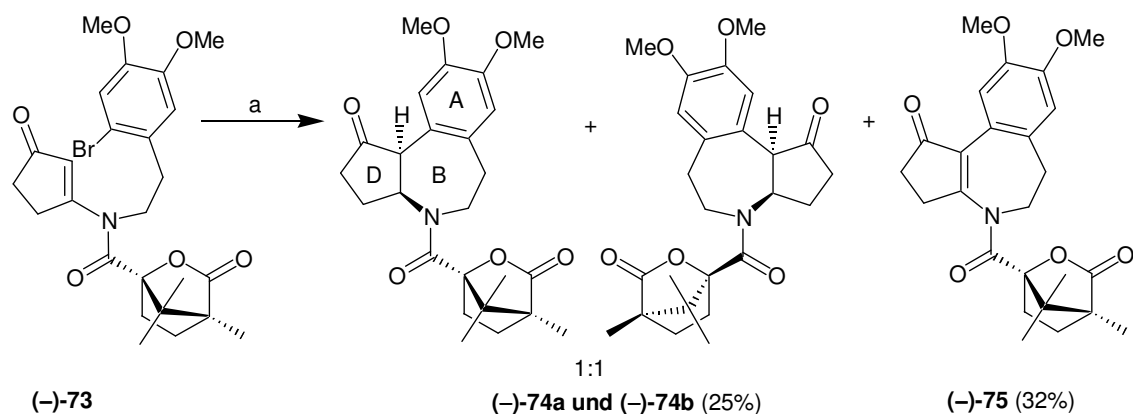
Ausgehend von dem kommerziell erhältlichen Homoveratrylamin **70** konnte die direkte Cyclisierungsvorstufe (-)-**73** in drei Synthesestufen in guter Ausbeute synthetisiert werden. Nach Bromierung von Amin **70** und Kondensation mit Dion **39** erhielt man Enon **72**. Durch Deprotonierung mit ^tBuLi und anschließender Acylierung mit dem Auxiliar (-)-**17** konnte schließlich die Vorstufe (-)-**73** erzeugt werden.



Schema 35 Syntheseübersicht Cyclisierungsvorstufen

Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) Br_2 , AcOH, RT, 3 h (89%); b) 1,3-Cyclopentandion **39**, *p*-TsOH, Benzol, Reflux, 1.5 h (83%); c) ^tBuLi, THF, -78 °C; d) (1*S*)-(-)-Camphansäurechlorid (-)-**17**, THF, -78 °C bis RT (87%).

Die Cyclisierung als Schlüsselsyntheseschritt zum Naturstoff führte unter den Standardbedingungen (Bu_3SnH , ACN, Toluol (0.01 M), Reflux) über einen *7-endo*-Reaktionskanal zu der ungesättigten cyclischen Verbindung (-)-**75** und den Zielmolekülen (-)-**74a** und (-)-**74b**. Die Diastereomere (-)-**74a** und (-)-**74b** zeigen ausschließlich die *cis*-Konfiguration.



Schema 36 Radikalcyclisierung von Cyclisierungsprecursor (-)-73

Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) Bu_3SnH , ACN, Toluol (0.01 M), Reflux, 9 h.

Die Struktur der gesättigten Verbindung (-)-74a konnte zusätzlich mit Hilfe einer Röntgenstruktur nachgewiesen werden.

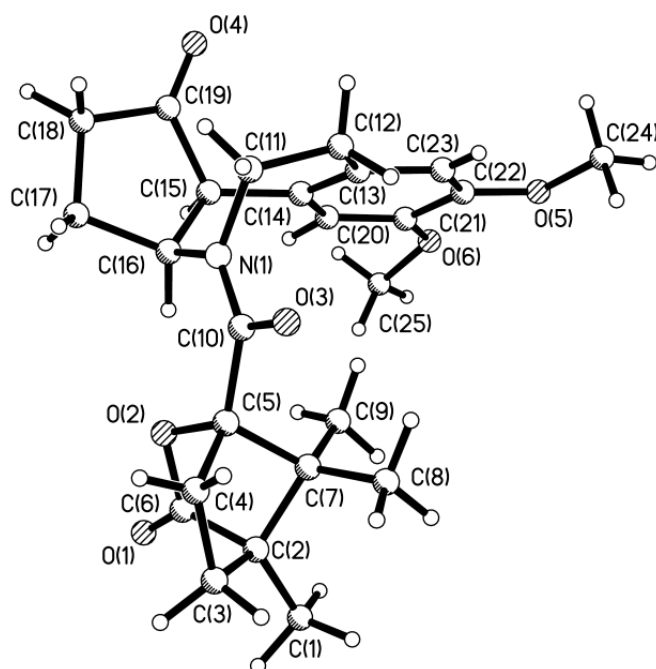


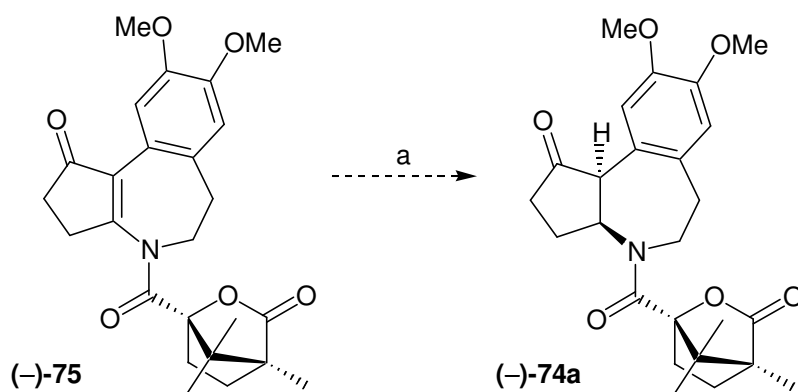
Abb. 12 Röntgenstruktur von Diastereomer (-)-74a.

Es handelt sich um ein monoklines Kristallsystem und das Azulen (-)-74a kristallisiert in der zentrosymmetrischen Raumgruppe $C2$ [Nr. 5].²⁹ Anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums konnte ein Diastereomerenverhältnis von 1:1 detektiert werden.

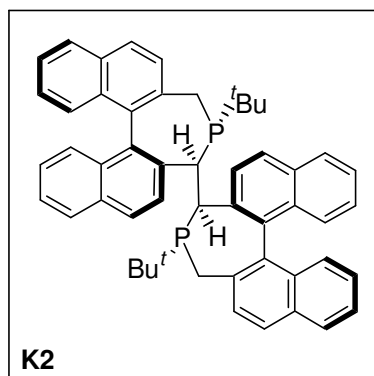
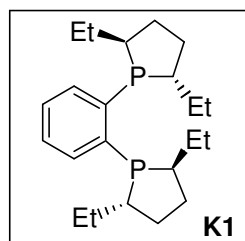
Für die Darstellung von enantiomerenreinem (-)-Cephalotaxin bleibt bei dem geplanten Syntheseweg eine Diastereomerentrennung unerlässlich.⁴²

Der Vergleich der stereochemischen Ergebnisse dieser Cyclisierung mit den von DOMINQUEZ (**Kapitel [6.1]**) erzielten Befunden zeigt trotz des oben aufgeführten Einsatzes des Auxiliars (-)-**17** am Stickstoffatom und dem Erhalt dessen Konfigurationen während der Cyclisierung eine Analogie.

Ein Ausweg liegt in der Betrachtung des ebenfalls in guten Ausbeuten anfallenden ungesättigten Nebenproduktes (-)-**75**. Durch eine asymmetrische Hydrierung nach KIHLEBERG *et al.* (Katalysator **K1**) oder TANG *et al.* (Katalysator **K2**) wird so die geplante (-)-Cephalotaxinvorstufe (-)-**74a** zugänglich.^{48, 49}



Katalysatoren:



Schema 37 Asymmetrische Hydrierung von (-)-**75** unter Katalysatoreinsatz. Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) siehe **Tab. 5**.

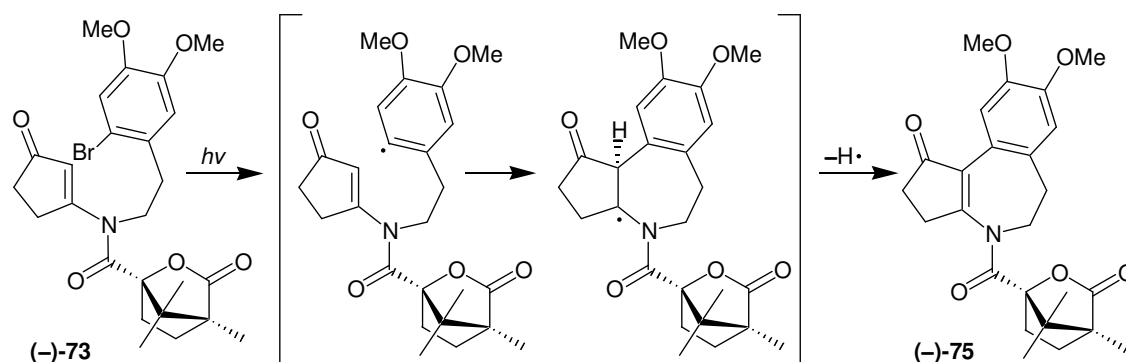
Versuchsbedingungen

K1, [(COD)Rh(*S,S*)-EtDuPHOS]OTf, *i*PrOH, H₂ (15 psi), 70°C

K2, [(NBD)Rh(*S*)-BINAPINE]SbF₆, THF, H₂ (20 psi), RT

Tab. 5 Übersicht Versuchsbedingungen zur asymmetrischen Hydrierung.

Alternativ gelang die Darstellung von (-)-**75** über eine intramolekulare photochemische Induktion. Als Produkt fiel ausschließlich das gewünschte ungesättigte Ringsystem (-)-**75** in annehmbarer Ausbeute an.⁵⁰



Schema 38 Photochemische Cyclisierung von (-)-**73**

Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) $h\nu$ (254 nm), CH₃CN, -40 °C, 1 h (53 %).

[7] ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Methode zur asymmetrischen Synthese von *N*-Heterobicyclen **Z1** (**Schema 7**) entwickelt. Als Cephalotaxinanaloga sollten diese den Weg für die Darstellung des ABD-Fragments des tricyclischen Benzazepins **1** eröffnen.

Alle Ansätze zur Ringschließung beruhen auf einer regio- und stereoselektiven Radikalreaktion nach der Zinnhydridmethode. Von zentraler Bedeutung war die Übertragung der chiralen Information mittels des Auxiliars R* am *N*-Atom auf das entstehende cyclische System.

[7.1] ZUSAMMENFASSUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE

Zunächst konnte ein einfaches Konzept zur Darstellung chiraler Enaminone vom Typ **Z3** (**Schema 7**) vorgestellt werden. Dabei zeigte die Verwendung von Camphansäurefragmenten als chirale Auxiliare R* am Stickstoffatom solcher Enaminone insgesamt die besten Resultate.

Im Gegensatz zu den Sechsringmodellssystemen erzielten die Cyclopentanderivate bei der Cyclisierung enantio- bzw. diastereoselektive Ergebnisse. Eine Ausnahme ist der racemische *6-exo*-Prozess bei der Bildung des Azaspirogrundgerüsts von Pinnsäure **8** (**Schema 21**).²¹

So wurde über die synthetisierten Enaminone (+)-**41** und (-)-**41** ein direkter Zugang zu optisch aktiven, anellierten Azepinen vom Typ **6** (**Schema 9**) ermöglicht. Die Synthesen der Cephalotaxinanaloga (+)-**50** und (-)-**50** (**Schema 25**) repräsentieren die ersten Beispiele von diastereoselektiven *7-endo*-Radikalcyclisierungen zu Azepinen.⁴⁰ Die absoluten Konfigurationen konnten mittels Röntgenbeugungsexperimenten bestätigt werden.

Das optisch aktive Octahydrocyclopenta[*b*]azepin (+)-**50** entspricht dabei dem BD-Ringsystem von natürlichem (-)-Cephalotaxin **1** (**Abb. 11**).¹¹

Die hohe Konvergenz der Synthese von **(+)-50** wird durch einen Vergleich deutlich. Die Etablierung der beiden Stereozentren dieser Verbindung gelang diastereomerenrein in drei Syntheseoperationen mit einer Gesamtausbeute von 27 %.

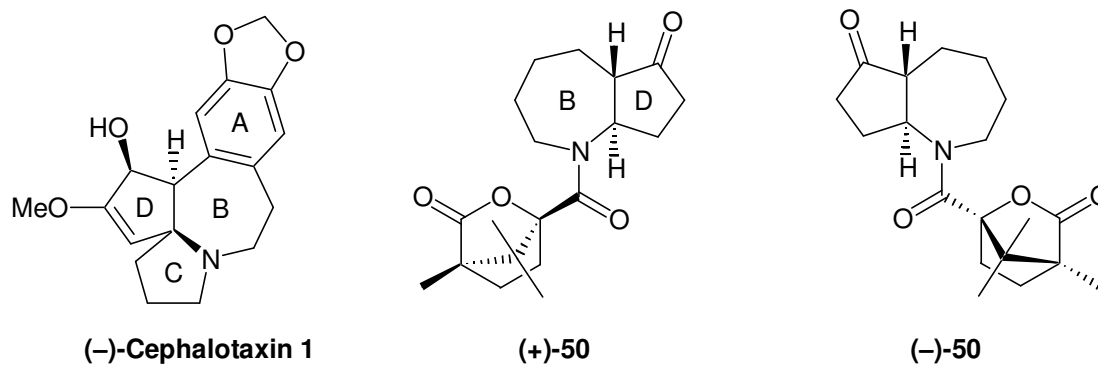


Abb. 13 (-)-Cephalotaxin **1** und die optisch aktiven Cephalotaxinanaloga **(+)-50** und **(-)-50**.

Für das effektive Synthesekonzept des ABD-Grundgerüsts von (-)-Cephalotaxin **1** bedeutete dies, dass der Zugang nach Integration des bislang fehlenden A-Rings in nur vier Syntheseoperationen aus drei Fragmenten möglich werden sollte.

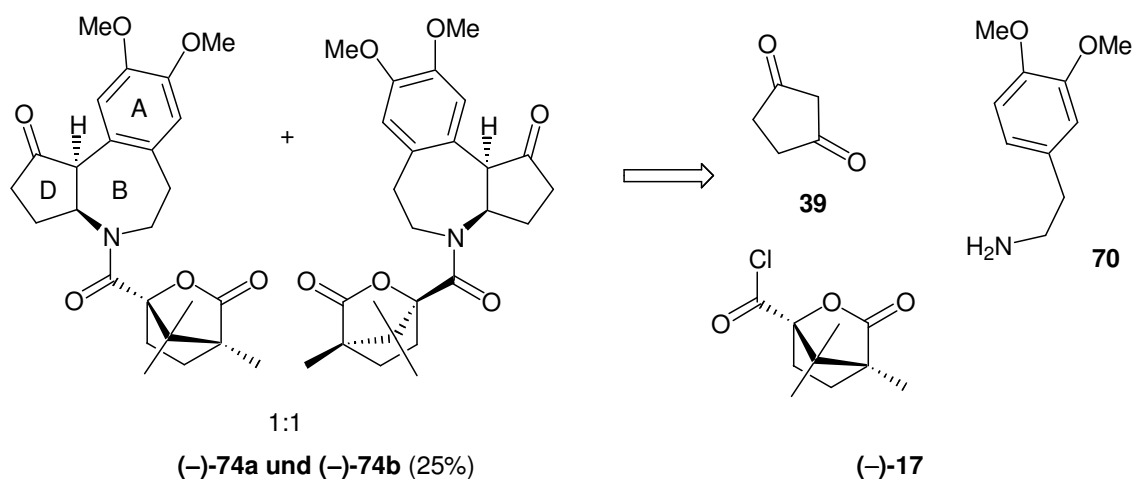


Abb. 14 Retrosynthetische Übersicht der 3 Fragmente.

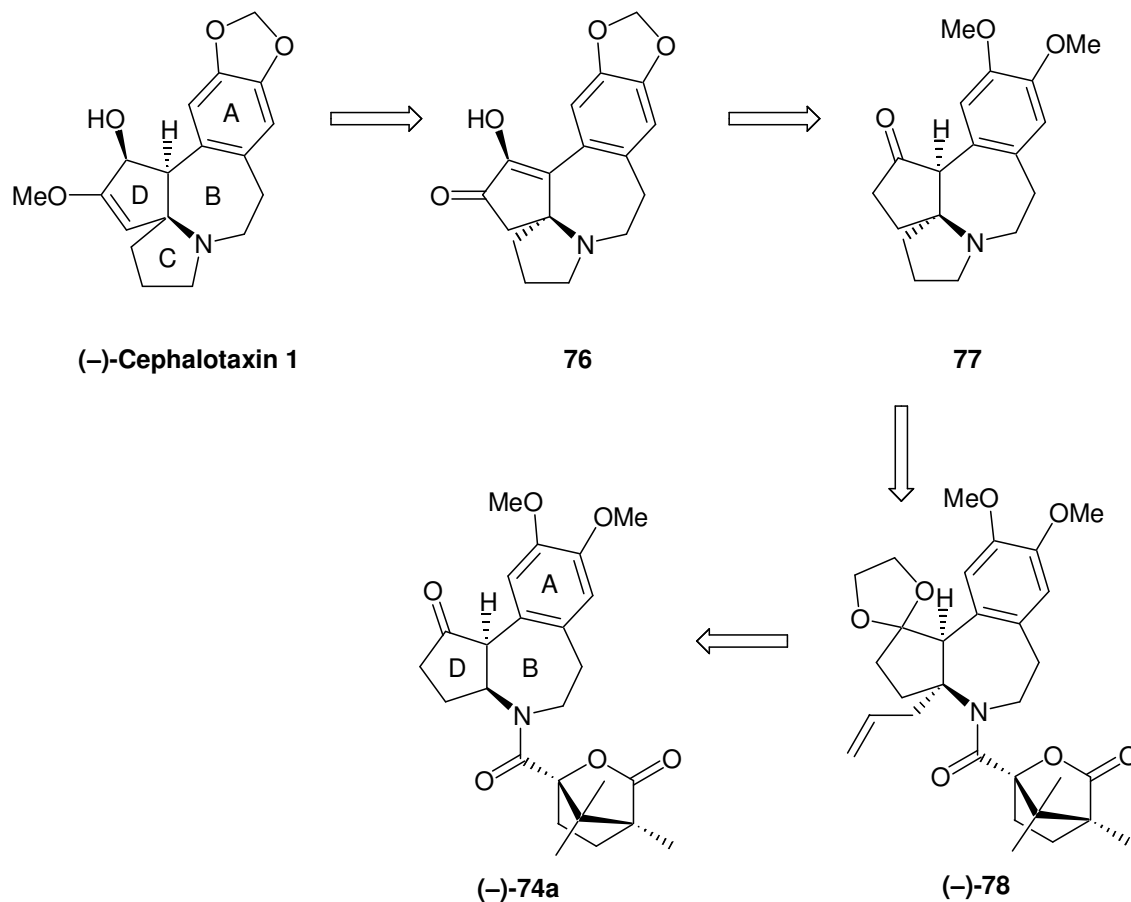
Die Schlüsselschrittradikalcyclisierung lieferte in einem *7-endo*-Prozess das Diastereomergemisch (-)-**74a** und (-)-**74b**, welches erst durch Diastereomerentrennung die Darstellung von (-)-Cephalotaxin **1** ermöglichen könnte.

Optional bietet sich deshalb die asymmetrische Hydrierung der ungesättigten Verbindung (-)-**75** an, wodurch sich die Synthese auf nur insgesamt fünf Stufen erweitert (**Schema 37**).

Weiterhin wäre unter Berücksichtigung der Totalsyntheseidee folgende formale Betrachtung zur Einführung des noch fehlenden C-Rings von (-)-Cephalotaxin **1** denkbar:

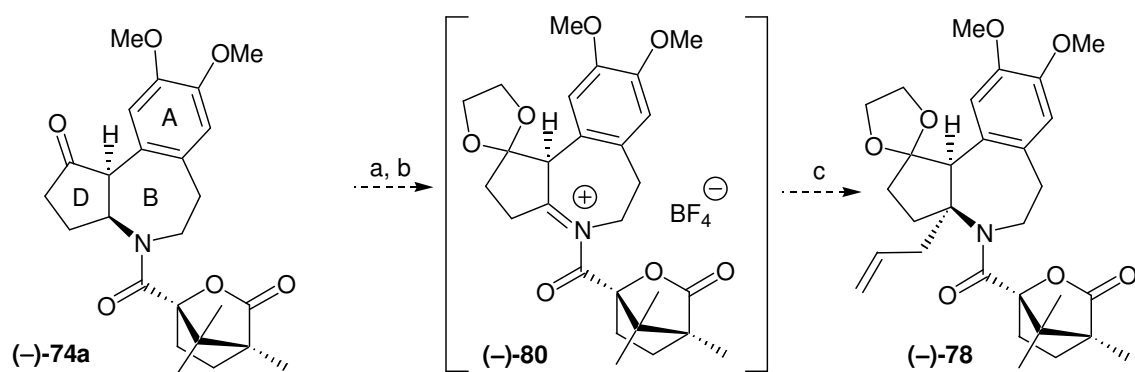
[7.2] EINFÜHRUNG DES C-RINGS

Eine Einführung des noch fehlenden C-Rings wäre nach folgender Retrosynthese möglich:



Schema 39 Retrosynthese der Zielverbindung (-)-Cephalotaxin **1**.

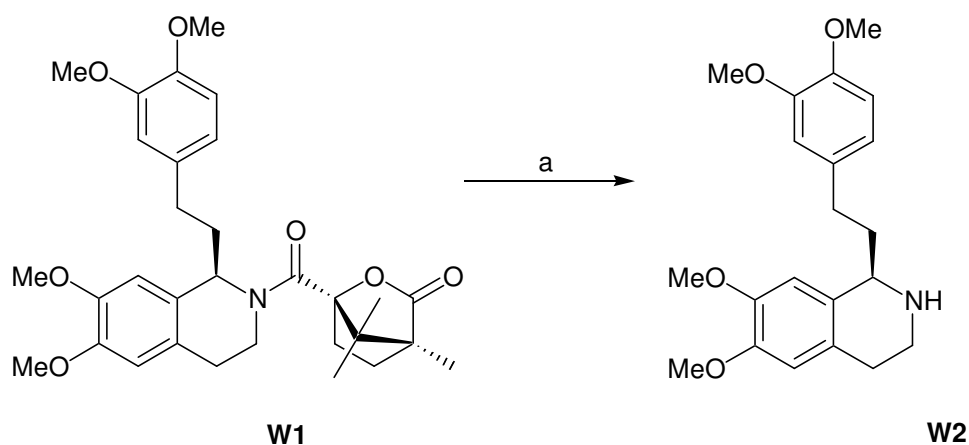
Die sich an Verbindung **(-)-74a** anschließende Synthese startet mit dem Schutz des α -chiralen Ketons (z.B. -O-CH₂-CH₂-O-). Im zweiten Schritt wird am Amid **(-)-74a** eine Seitenkette mittels α -Amidoalkylierung über ein Iminiumion **(-)-80** eingeführt, die stereoselektiv die Verbindung **(-)-78** liefern sollte.^{51, 52}



Schema 40 α -Amidoalkylierung chiraler Acyliminiumionen und Schutzgruppeneinführung

Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) 2-Methoxy-[1,3]dioxolan **79**, A 15, MeCN, RT; b) Ph₃C⁺BF₄⁻, CH₂Cl₂, RT; c) H₂C=CHCH₂SiMe₃ **81**, TiCl₄, CH₂Cl₂, -78 °C.

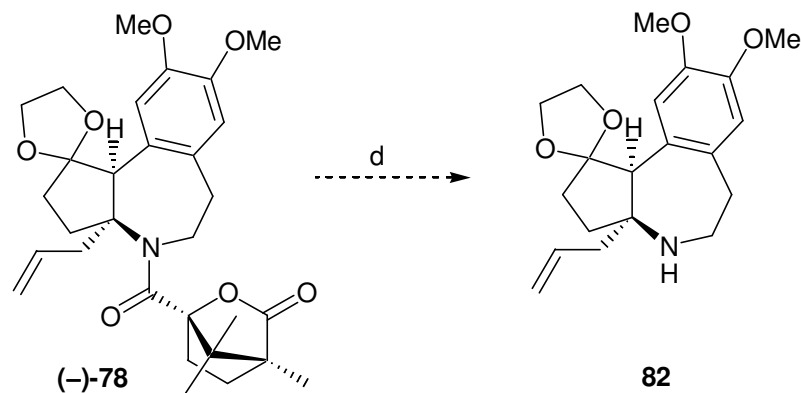
Erst an nachfolgender Stelle wäre dann die Auxiliarabspaltung an Verbindung **(-)-78** zum sekundären Amin **82** von Bedeutung. Die dazu von WANNER beschriebene Reduktion von Camphansäureamiden mit LAH ermöglicht den erwünschten Zwischenschritt ideal.⁵³



Schema 41 Auxiliarabspaltung nach WANNER

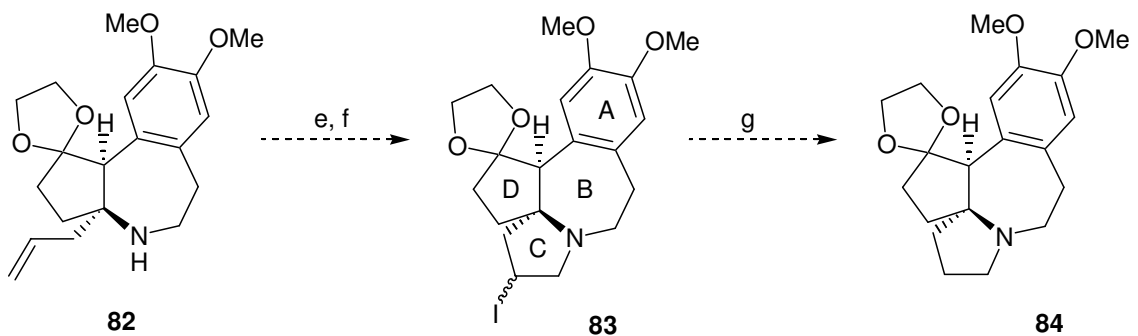
Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) LAH, THF, Reflux (77%).

Aus Verbindung (–)-**78** ließe sich so das sekundäre Amin **82** darstellen.



Schema 42 Auxiliärabspaltung nach Schutzgruppeneinführung nach WANNER
Reagenzien und Reaktionsbedingungen d) LAH, THF, Reflux.

Dem Ringschluss über das nach KIM⁵⁴ erzeugte Iodid **83** würde dann die Abspaltung des Iodatoms zu Molekül **84** folgen und man könnte über weitere fünf Schritte zu (–)-Cephalotaxin **1** gelangen.



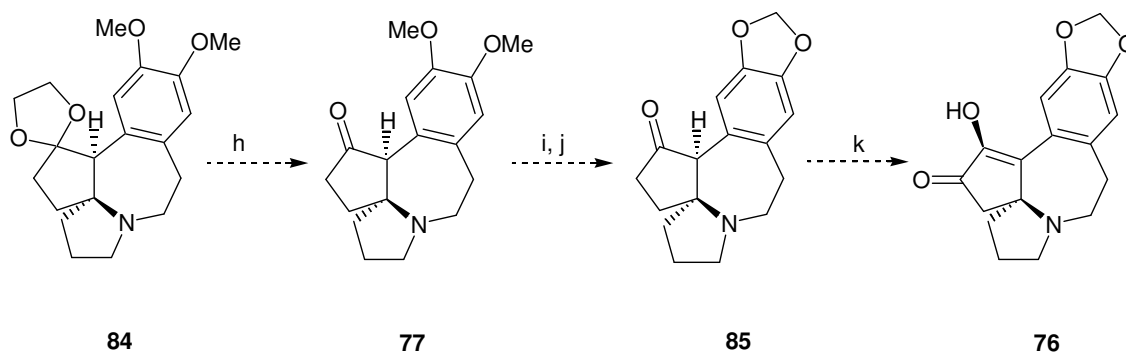
Schema 43 Darstellung des C-Rings von (–)-Cephalotaxin **1** nach KIM⁵⁴
Reagenzien und Reaktionsbedingungen e) I₂, NaHCO₃, THF; f) Na₂S₂O₃; g) Bu₃SnH, ACN, Toluol, Reflux.

Dazu müsste zunächst die Entfernung der Schutzgruppe erfolgen (**Schema 44**).⁵⁸

Ergänzend muss bei der Ketalvariante in Hinblick auf die Totalsynthese des Naturstoffes die Dimethoxygruppierung in die Methylendioxygruppe transformiert werden.

Nach der bereits von MORI angewendeten Methode folgt dabei der Spaltung des aromatischen Methylethers **77** mit dem Borreagenz BBr₃ zum Diphenol schließlich eine doppelte nucleophile Substitution zum Methylendioxyderivat **85**.¹²

Die anschließende doppelte Oxidation würde das schon durch MORI bekannte Intermediat **76**¹² erzeugen.



Schema 44 Darstellung des Diketons **76**

Reagenzien und Reaktionsbedingungen h) Entfernung der Schutzgruppe;⁵⁸ i) BBr_3 , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT; MeOH, $0\text{ }^\circ\text{C}$; j) CH_2Br_2 , NaOH, Toluol/ H_2O , Adogen[®] 464, $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis $100\text{ }^\circ\text{C}$ (51 % über zwei Stufen); k) SeO_2 , H_2O , Dioxan.

Verbindung **76** bildet den Abschluss der angestrebten formalen Totalsynthese;

(-)-Cephalotaxin **1** ist daraus nach der Syntheseidee von FUCHS in zwei Synthese-Operationen zugänglich.¹²

[8] VERSUCHSBEDINGUNGEN- UND BESCHREIBUNGEN

[8.1] ALLGEMEINE ARBEITSMETHODEN

[8.1.1] ARBEITSTECHNIK

Feuchtigkeits- und sauerstoffempfindliche **REAKTIONEN** wurden unter N₂-Schutzgasatmosphäre (Fa. MESSER-GRIESHEIM, 5.0, zusätzlich über einen P₄O₁₀-Trockenturm getrocknet) durchgeführt und die Reaktionsapparaturen vor der Reaktion mit einer Heißluftpistole im Ölpumpenvakuum ausgeheizt. Flüssigkeiten wurden mittels Spritzen durch Septen, feste Stoffe im Stickstoffgegenstrom in die Reaktionsapparaturen überführt. Die Cyclisierungen wurden ausschließlich unter trockenem, hochreinem Argon (5.0) durchgeführt.

PRÄPARATIVE SÄULENCHROMATOGRAPHIE

Für die Niederdruckchromatographie (1–2.5 bar) wurde Kieselgel 60, Korngröße 40–63 µm, 240–400 mesh, der Fa. MERCK verwendet. Alle Eluenten wurden vor Gebrauch destilliert. Bei Lösungsmittelgemischen wurden die Volumenverhältnisse angegeben.

[8.1.2] PHYSIKALISCHE MESSUNGEN UND ANALYTIK

Zur **ANALYTISCHEN DÜNNSCICHTCHROMATOGRAPHIE** -Kontrolle und Bestimmung der *R_f*-Werte wurden DC-Fertigfolien Polygram SIL G/UV₂₅₄ der Fa. MACHERY, NAGEL & Co., Düren verwandt. Die Detektion der mit Fluoreszenzindikator versehenen Karten erfolgte im UV-Licht bei 254 nm (sichtbar: UV(+), nicht sichtbar: UV(-)) und durch Eintauchen in eine der beschriebenen Färbereagenzlösungen und anschließendem Erhitzen im Heißluftstrom.

¹**H-NMR-SPEKTREN** wurden auf BRUKER DPX 400 oder AV 600 Spektrometern in CDCl₃ aufgenommen. Die Basisfrequenz der Spektrometer betrug 400.13 MHz bzw. 600.13 MHz. Als interner Standard diente Tetramethylsilan (δ = 0.00). Die chemischen Verschiebungen sind in [ppm] (δ-Skala), die Kopplungskonstanten in [Hz] angegeben. Für die Signal-multiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet:⁵⁵

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, sext = Sextett, sept = Septett, dd = verdoppeltes Dublett, dt = verdoppeltes Triplett, dq = verdoppeltes Quartett, ddd = zweifach verdoppeltes Dublett, m = Multiplett, br = breites Signal.

¹³C-NMR-SPEKTREN wurden auf BRUKER DPX 400 oder AV 600 Spektrometern mit einer Basissequenz von 100.61 MHz in Form von protonenbreitbandenkoppelten Spektren aufgenommen. Als interner Standard diente CDCl₃ ($\delta = 77.05$ ppm). Zur Bestimmung und Interpretation vom Protonierungsgrad der Kohlenstoffatome diente die DEPT-135- und DEPT-90-Technik. Die Signale sind folgendermaßen abgekürzt.⁵⁵

s = Singulett; quartäres C-Atom

d = Dublett; CH-Gruppe

t = Triplett; CH₂-Gruppe

q = Quartett; CH₃-Gruppe

Signalzuordnungen wurden zum Teil anhand von Vergleichsdaten und unter Zuhilfenahme von NOESY-; H, H-COSY-; HSQC/HMQC- und HMBC-Experimenten vorgenommen.

Durch die Anwesenheit von Fluor in einigen Molekülen kam es teilweise zur Aufspaltung von Signalen, deren Signalschwerpunkt in den einzelnen Spektren bezeichnet wurde. Die Multiplizitäten wurden in diesen Fällen mittels (¹⁹F, C)-Kopplung angegeben.

MASSENSPEKTREN wurden mit einem SSQ 7000 Massenspektrometer aufgenommen. Die relativen Intensitäten sind in [%] bezogen auf den Basispeak (100%) angegeben. Als Ionisierungsmethode wurde die Elektronenstoßionisation (EI) mit einem Ionisierungspotential von 70 eV angewendet.

MS-HOCHAUFLÖSUNGEN (HRMS) wurden mit einem FINNIGAN MAT 95-Massenspektrometer (Referenz PFK, Peak Matching Methode, Genauigkeit ± 2 ppm) ermittelt.

IR-SPEKTREN wurden mit einem PERKIN-ELMER FT-IR-2000-Spektrometer als Film (Durchlicht auf einer KBr-Schicht) oder KBr-Pressling aufgenommen. Die Wellenzahlen ν sind in $[\text{cm}^{-1}]$ angegeben.

Für die relativen Intensitäten der Adsorptionsbanden⁵⁵ werden folgende Abkürzungen verwendet:

w = schwach, m = mittel, s = stark, vs = sehr stark, br = breit

UV/VIS-SPEKTREN wurden mit einem PERKIN-ELMER Lambda 19-Spektrometer gemessen. Als Lösungsmittel dienten CHCl_3 , Diethylether oder Ethanol. Die Einheit für den molaren Extinktionskoeffizienten ϵ ist $[\text{m}^2\text{mol}^{-1}]$, angegeben wurde hier der dekadische Logarithmus im Extinktionsmaximum.⁵⁵

Die **RÖNTGENSTRUKTURANALYSEN** wurden mit einem SIEMENS SMART CCD-Diffraktometer mit monochromatischer Mo- K_α -Strahlung ($\lambda = 71.073 \text{ pm}$) ermittelt.

ELEMENTARANALYSEN wurden mit einem LECO CHNS 932 Analyzer gemessen.

GASCHROMATOGRAPHIE-Enantiomerentrennungen wurden mit einem HEWLETT PACKARD 5890A Gaschromatograph und einer chiralen Kapillarsäule [Octakis-(2,6-di-*O*-methyl-3-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin auf Silicagel, $12 \text{ m} \times 0.25 \text{ mm}$] bei $120 \text{ }^\circ\text{C}$ und 1 bar H_2 durchgeführt.

SPEZIFISCHE DREHWERTE von enantiomerenreinen Verbindungen wurden mit einem PERKIN-ELMER 341 - Polarimeter mit Licht der Wellenlänge $\nu = 588.99 \text{ nm}$ und 589.59 nm (Natrium-D-Linie) bestimmt. Die spezifischen Drehwerte $[\alpha]$ sind in $[100 \text{ deg kg}^{-1} \text{ m}^{-2}]$ bei einer Temperatur $T = 20 \text{ }^\circ\text{C}$ und einer Messkonzentration in $[\text{g}/100 \text{ mL}]$ angegeben.

SCHMELZPUNKTE wurden mit einem Electrothermal 9100 capillary melting point apparatus der Fa. BÜCHI, Flavil (Schweiz) in offenen Kapillaren ermittelt und sind unkorrigiert.

[8.1.3] LÖSUNGSMITTEL UND REAGENZIEN

Alle kommerziell erhältlichen **CHEMIKALIEN** wurden ohne weitere Reinigung umgesetzt. Lösungsmittel als Reaktionsmedien wurden nach den üblichen Methoden gereinigt, absolutiert und aufbewahrt.⁵⁶ THF und Et₂O wurden über Natrium/Benzophenon unter N₂ absolutiert und vor Gebrauch destilliert. Die zur wässrigen Aufarbeitung benutzten Lösungen waren über Bodensatz gesättigt.

Die nicht kommerziell erhältlichen Edukte wurden nach literaturbekannten Vorschriften dargestellt (siehe Literaturstellenangabe).

FÄRBEREAGENZIEN für die Dünnschichtchromatographie:

Vanillin-Reagenz:

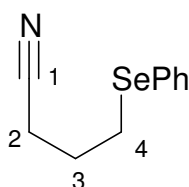
8.6 g Vanillin werden in 200 mL dest. EtOH gelöst und mit 2.5 mL konz. H₂SO₄ versetzt.

Kaliumpermanganat-Reagenz:

3 g KMnO₄ und 20 g K₂CO₃ werden in 300 mL Wasser gelöst und mit 5 mL 5 %iger NaOH-Lösung versetzt.

NOMENKLATUR

Die nachfolgend beschriebenen Verbindungen wurden im Wesentlichen nach IUPAC-Regeln benannt. Racemische Verbindungen sind zusätzlich mit der Abkürzung „rac“ gekennzeichnet.

[8.2] BESCHREIBUNG DER VERSUCHE**[8.2.1] VERSUCHE ZU KAPITEL [4]****4-Phenylselenyl-butyronitril **10**¹⁸**

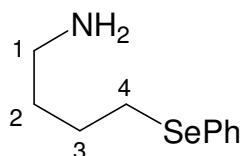
Ein Reaktionsgemisch aus 10.0 g (32.0 mmol) Diphenyldiselenid [312.13] und 100 mL (96.1 mmol) $\text{KB}[\text{CHMeEt}]_3\text{H}$ ([222.27], 1 M in THF) wurde in 300 mL THF 1 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 4.74 mL (57.7 mmol) 4-Brombutyronitril **9** [148.01], $d = 1.49$, wurde für weitere 12 h gerührt und anschließend mit 500 mL Pentan versetzt. Nach Abfritten über Seesand/Kieselgur wurde das Lösungsmittel evaporiert und es fielen 12.90 g (100 %) Nitril **10** [224.16] an.

Allgemeine Daten: $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NSe}$; farbloses, zähes Öl.

DC: R_f (Pentan– E_2O , 1:1) = 0.45; UV(+); Vanillin weiß; KMnO_4 (+).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.95$ (quin, $J = 7.1$ Hz, 2 H, H-3), 2.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H, H-4), 2.96 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H, H-2), 7.24–7.28 (m, 3 H, H-Ph), 7.46–7.50 (m, 2 H, H-Ph).

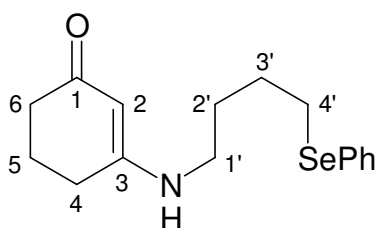
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.12$ (t, C-3), 25.43, 25.74 (t, C-2, C-4), 118.80 (s, C-1), 127.21, 129.05, 132.91 (d, Ph), 128.52 (s, Ph).

4-Phenylselenyl-1-butylamin **11**¹⁸

Eine Lösung von 3.29 g (14.7 mmol) 4-Phenylselenyl-butyronitril **10** [224.16] in 30 mL THF wurde zum Rückfluss erhitzt und eine Suspension aus 30 mL (29.3 mmol) LiAlH₄ [37.95, 1 M in THF] langsam zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde für weitere 4 h erhitzt, zur Aufarbeitung auf RT gekühlt und im Eisbad mit 2.5 N NaOH-Lösung gequenchet. Nach Abfritten über Seesand und Trocknung über MgSO₄ erhielt man 2.86 g (85 %) Amin **11** [228.19].

Allgemeine Daten: C₁₀H₁₅NSe; gelbes Öl.

DC: *R_f*(Pentan–E₂O, 1:1) = 0.00; UV(+); KMnO₄ (+).

3-(4'-Phenylselenyl-butylamino)-cyclohex-2-enon **13**¹⁸

Eine Mischung aus 3.8 g (34 mmol) 1,3-Cyclohexandion **12** [112.13] und 6.16 g (27 mmol) 4-Phenylselenyl-1-butylamin **11**¹⁸ [228.19] in 100 mL Benzol wurde für 20 h am Wasserabscheider refluxiert. Nach Evaporieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel (EE, dann CH₂Cl₂–EtOH, 10:1) gereinigt. Man erhielt 5.6 g (64 %) vinyloges Amid **13**¹³ [322.30]. Die Verbindung ist literaturbekannt, jedoch nicht charakterisiert.¹⁸

Allgemeine Daten: C₁₆H₂₁NOSe; leuchtend roter Feststoff.

DC: R_f (CH₂Cl₂-EtOH, 10:1) = 0.35; UV (+).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.66–1.77 (m, 4 H, H-2', H-3'), 1.92 (qui, J = 6.1 Hz, 2 H, H-5), 2.28 (t, J = 6.4 Hz, 2 H, H-6), 2.32 (t, J = 6.2 Hz, 2 H, H-4), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 2 H, H-4'), 3.06 (q, J = 5.5 Hz, 2 H, H-1'), 5.07 (s, 1 H, H-2), 5.68 (br s, 1 H, NH), 7.22–7.28 (m, 3 H, H-Ph), 7.45–7.48 (m, 2 H, H-Ph).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.79 (t, C-5), 27.07, 27.26, 28.13 (t, C-2', C-3', C-4'), 29.38 (t, C-4), 36.20 (t, C-6), 42.10 (t, C-1'), 95.96 (d, C-2), 126.72 (d, Ph), 128.91 (d, Ph), 129.79 (s, Ph), 132.39 (d, Ph), 165.10 (s, C-3), 197.00 (s, C-1).

MS (EI): m/z (%) = 323 ([M⁺], 11), 321 ([M⁺], 6), 242 (30), 200 (8), 167 (18), 166 (100), 157 (12), 138 (20), 124 (18), 110 (9), 96 (14), 91 (10), 77 (12), 67 (14), 55 (24).

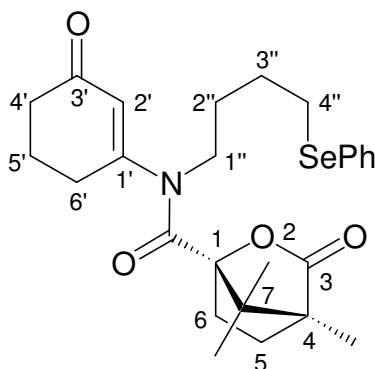
MS (Hochauflösung): ber. C₁₆H₂₁NO⁸⁰Se: 323.0788, gef.: 323.0791.

IR (KBr): ν_{max} = 3437, 3272, 2921, 1594, 1579, 1566, 1536, 1479, 1459, 1435, 1251, 1188, 1133, 816, 733 cm⁻¹.

Generelle Reaktionsvorschrift zur Synthese der Enaminone 14, 15 und 16

Standardgemäß wurde 1.0 eq Enaminon **13**¹⁸ [322.30] in THF [10 mL/1 mmol **13**¹⁸] gelöst und auf –78 °C temperiert. Diese Reaktionslösung wurde mit 1.1 eq ⁿBuLi [1.6 M in Hexan] versetzt und 2 h gerührt. Abschließend wurden 1.3 eq des betreffenden Elektrophils in THF [1 mL/1 mmol Elektrophil] addiert und das Gemisch über 15 – 20 h auf Raumtemperatur gebracht. Das Lösungsmittel wurde evaporiert und das Rohprodukt an Kieselgel flashchromatographiert.

(1*S*,4*R*)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1-carbonsäure-(3'-oxo-cyclohex-1'-enyl)-(4''-phenylselenyl-butyl)-amid **14**



Elektrophil: (1*S*)-(-)-Camphansäurechlorid (-)-**17**.

Enaminon **14** [502.50]; Flashchromatographie (Pentan–Et₂O, 1:1, dann 1:10); 89 %.

Allgemeine Daten: C₂₆H₃₃NO₄Se; farbloses Öl; [α]_D²⁰ –183.9 (*c* = 1.00, CHCl₃).

DC: *R_f* (Pentan–Et₂O, 1:5) = 0.30; UV (+); Vanillin orange.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.86, 1.15 (s, 3 H, 2 x C7-CH₃), 1.06 (s, 3 H, C4-CH₃), 1.60–1.74 (m, 5 H, H-2'', H-3'', H-5), 1.83–1.94 (m, 2 H, H-5, H-6), 2.09 (sextett, *J* = 6.8 Hz, 1 H, H-5'), 2.19 (sextett, *J* = 6.2 Hz, 1 H, H-5'), 2.43–2.53 (m, 5 H, H-4', H-6', H-6), 2.91 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, H-4''), 3.38–3.43 (m, 1 H, H-1''), 3.56–3.63 (m, 1 H, H-1'), 5.71 (s, 1 H, H-2'), 7.24–7.28 (m, 3 H, *H*-Ph), 7.47–7.49 (m, 2 H, *H*-Ph).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 9.63 (q, C4-CH₃), 16.50 (q, C7-CH₃), 17.58 (q, C7-CH₃), 21.53 (t, C-5'), 27.14 (t, C-4''), 27.41, 28.15 (t, C-2'', C-3''), 29.43 (t, C-6), 30.36 (t, C-6'), 33.06 (t, C-5), 36.97 (t, C-4'), 47.61 (t, C-1''), 54.29, 55.91 (s, C-4, C-7), 92.40 (s, C-1), 126.15 (d, C-2'), 126.89, 129.06, 132.68 (d, Ph) 129.93 (s, Ph), 161.80 (s, NC=O), 167.19 (s, C-1'), 177.46 (s, C-3), 199.56 (s, C-3').

MS (EI): *m/z* (%) = 503 ([M⁺], 23), 501 ([M⁺], 12), 346 (77), 318 (70), 290 (40), 212 (44), 166 (25), 135 (30), 83 (100), 55 (77).

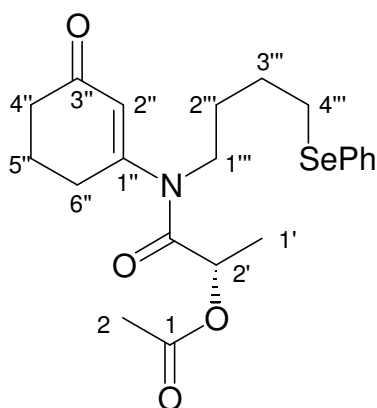
MS (Hochauflösung): ber. $C_{26}H_{33}NO_4^{78}Se$: 501.1586, gef.: 501.1586. ber. $C_{26}H_{33}NO_4^{80}Se$: 503.1575, gef.: 503.1578.

IR (Film): ν_{max} = 3056 (w), 2966 (s), 2937 (s), 2874 (m), 1792 (vs), 1653 (vs), 1623 (vs), 1406 (vs), 1111 (vs) cm^{-1} .

UV/Vis (Et₂O): $\lambda_{max}(lg \epsilon)$ = 245 nm (3.9); 260 nm (3.9).

Elementaranalyse: ber. $C_{26}H_{33}NO_4Se$: C, 62.14; H, 6.62; N, 2.79. gef.: C, 62.32; H, 6.65; N, 3.07.

(2'S)-Essigsäure-1-[(3''-oxo-cyclohex-1''-enyl)-(4'''-phenylselenyl-butyl)-carbamoyl]-ethylester **15**



Elektrophil: (2S)-(-)-2-Acetoxypropionsäurechlorid **18**.

Enaminon **15** [436.40]; Flashchromatographie (Pentan–Et₂O, 1:5, dann Et₂O); 82 %.

Allgemeine Daten: $C_{21}H_{27}NO_4Se$; farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20}$ -6.7 ($c = 1.00$, $CHCl_3$).

DC: R_f (Et₂O) = 0.27; UV (+); Vanillin orange.

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.39 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, H-1'), 1.61–1.74 (m, 4 H), 2.06 (qui, $J = 6.4$ Hz, 2 H, H-6''), 2.08 (s, 3 H, H-2), 2.44 (dt, $J = 2.2$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 2

H, H-4''), 2.49 (dt, $J = 5.6$ Hz, $J = 12.4$ Hz, 1 H, H-5''), 2.72 (dt, $J = 5.7$ Hz, $J = 18.5$ Hz, 1 H, H-5''), 2.90 (dt, $J = 3.2$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.40 (qui, $J = 7.0$ Hz, 1 H, H-1'''), 3.67 (qui, $J = 7.1$ Hz, 1 H, H-1'''), 5.14 (q, $J = 6.7$ Hz, 1 H, H-2'), 5.90 (s, 1 H, H-2''), 7.22–7.31 (m, 3 H, *H*-Ph), 7.45–7.48 (m, 2 H, *H*-Ph).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.32$ (q, C-1'), 20.45 (q, C-2), 21.85 (t, C-6''), 26.93 (t, C-4'''), 26.97, 27.93 (t, C-2''', C-3'''), 28.73 (t, C-5''), 36.86 (t, C-4''), 45.58 (t, C-1'''), 67.65 (d, C-2'), 126.71 (d, C-2''), 126.71 (d, Ph), 128.91 (d, Ph), 129.77 (s, Ph), 132.45 (d, Ph), 160.57 (s, C-1''), 169.27 (s, NC=O), 170.48 (s, C-1), 198.66 (s, C-3'').

MS (EI): m/z (%) = 437 ($[\text{M}^+]$, 20), 435 ($[\text{M}^+]$, 10), 280 (62), 252 (25), 224 (27), 166 (100), 138 (29), 124 (26), 87 (39).

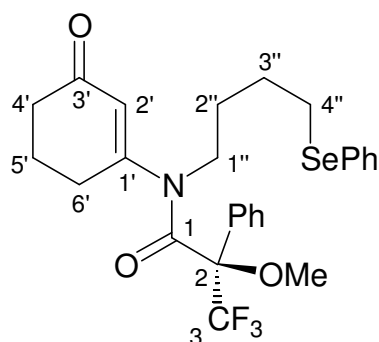
MS (Hochauflösung): ber. $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_4^{78}\text{Se}$: 435.1113, gef.: 435.1112. ber. $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_4^{80}\text{Se}$: 437.1105, gef.: 437.1104.

IR (Film): $\nu_{\text{max}} = 2939, 1740, 1670, 1623, 1405, 1372, 1240 \text{ cm}^{-1}$.

UV/Vis (Et₂O): $\lambda_{\text{max}}(\lg \epsilon) = 269 \text{ nm}$ (3.2).

Elementaranalyse: ber. $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{Se}$: C, 57.80; H, 6.24; N, 3.21. gef.: C, 54.62; H, 7.06; N, 3.40.

(2*R*)-3,3,3-Trifluoro-2-methoxy-*N*-(3'-oxo-cyclohex-1'-enyl)-2-phenyl-*N*-(4''-phenyl-selenyl-butyl)-propionsäureamid **16**



Elektrophil: (2*S*)-(+)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)-phenylessigsäurechlorid **(+)-19**.
Enaminon **16** [538.46]; Flashchromatographie (Pentan–Et₂O, 1:5, dann Et₂O); 95 %.

Allgemeine Daten: C₂₆H₂₈F₃NO₃Se; farbloses Öl; [α]_D²⁰ +34.9 (*c* = 1.00, CHCl₃).

DC: *R*_f (Et₂O) = 0.60; UV(+); Vanillin orange.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.03–1.05, 1.35–1.50 (m, 4 H, H-2'', H-3''), 1.95 (qui, *J* = 5.6 Hz, 2 H, H-5'), 2.24–2.32 (m, 1 H, H-6'), 2.34–2.38 (m, 2 H, H-4'), 2.41–2.50 (m, 1 H, H-6'), 2.66 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H, H-4''), 3.35–3.46 (m, 2 H, H-1''), 3.68 (d, *J* = 1.6 Hz, 3 H, OCH₃), 5.65 (br s, 1 H, H-2'), 7.22–7.58 (m, 10 H, 2 x *H*-Ph).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.03 (t, C-5'), 26.83 (t, C-4''), 27.14, 27.48 (t, C-2'', C-3''), 29.52 (t, C-6'), 37.09 (t, C-4'), 47.74 (t, C-1''), 55.99 (q, OCH₃), 84.89 (s, ²*J*_{CF} = 25.6 Hz, C-2), 125.39 (d, C-2'), 126.47, 126.94, 128.56, 129.06, 129.68, 132.56 (d, Ph), 129.82, 133.60 (s, Ph), 161.75 (s, C-1'), 165,17 (s, C-1), 199.13 (s, C-3') [ein quartäres C-Atom (CF₃) nicht aufgelöst].

MS (EI): *m/z* (%) = 539 ([M⁺], 13), 537 ([M⁺], 6), 382 (19), 213 (52), 189 (100), 105 (18), 91 (13), 77 (11), 55 (22).

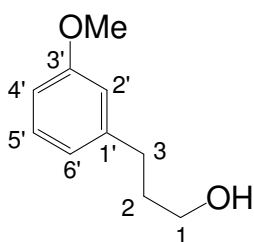
MS (Hochauflösung): ber. C₂₆H₂₈F₃NO₃⁸⁰Se: 539.1186, gef.: 539.1187.

IR (Film): $\nu_{max} = 2948$ (m), 1712 (m), 1663 (s), 1626 (m), 1261 (s), 1180 (s), 1165 (s), 711 (m) cm^{-1} .

UV/Vis (Et_2O): $\lambda_{max}(\lg \epsilon) = 265$ nm (4.0).

Elementaranalyse: ber. $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NO}_3\text{Se}$: C, 57.99; H, 5.24; N, 2.60. gef.: C, 56.81; H, 6.18; N, 3.22.

3-(3'-Methoxy-phenyl)-propan-1-ol **21**



Eine Suspension aus 3.2 g (83.2 mmol) LiAlH_4 [37.95] in 120 mL THF wurde zum Rückfluss erhitzt und eine Lösung von 10 g (55.5 mmol) 3-(3'-Methoxy-phenyl)-propionsäure **20** [180.20] in 30 mL THF langsam zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde für weitere 3 h erhitzt, zur Aufarbeitung auf RT gekühlt und im Eisbad gequenchet. Nach Abfritten über Seesand und Trocknung über MgSO_4 erhielt man 6.42 g (70 %) Alkohol **21** [166.22].

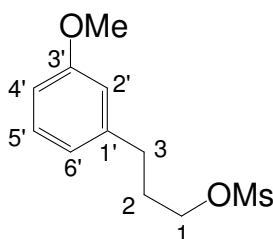
Allgemeine Daten: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$; farbloses Öl.

DC: R_f (Pentan– Et_2O , 1:1) = 0.29; UV (+); Vanillin violett.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.83$ – 1.92 (m, 3 H, H-2, OH), 2.68 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H, H-3), 3.66 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H, H-1), 3.79 (s, 3 H, OCH_3), 6.72–6.80 (m, 3 H, H-2', H-4', H-6'), 7.20 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H, H-5').

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 32.07 (t, C-3), 34.03 (t, C-2), 55.07 (q, OCH_3), 62.14 (t, C-1), 111.04 (d, C-4'), 114.15 (d, C-2'), 120.78 (d, C-6'), 129.29 (d, C-5'), 143.44 (s, C-1'), 159.58 (s, C-3').

Methansulfonsäure-3-(3'-Methoxy-phenyl)-propylester **22**



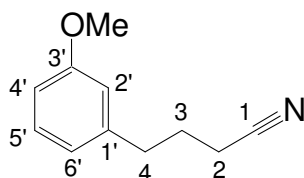
Eine Reaktionslösung von 6.42 g (38.6 mmol) Alkohol **21** [166.22] in 80 mL CH_2Cl_2 wurde bei RT mit 12.0 mL NEt_3 [101.19], $d = 0.726$, versetzt. Nach 30 min addierte man bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ 6.0 mL (8.9 mmol) MsCl [114.55], $d = 1.48$, und ließ das Reaktionsgemisch nach 3 h Rühren auf RT auftauen. Zur Aufarbeitung wurde mit NaCl -Lösung gewaschen, zwei Mal mit CH_2Cl_2 extrahiert und über MgSO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch an Kieselgel (Pentan– Et_2O , 3:1, 2:1, 1:1) gereinigt. Man erhielt 8.43 g (89 %) Mesylat **22** [244.31].

Allgemeine Daten: $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$; hellgelbes Öl.

DC: R_f (Pentan– Et_2O , 1:1) = 0.31; UV (+); Vanillin pink.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.08 (dt, $J = 6.6\text{ Hz}$, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2 H, H-2), 2.73 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2 H, H-3), 3.00 (s, 3 H, SCH_3), 3.80 (s, 3 H, OCH_3), 4.23 (t, $J = 6.3\text{ Hz}$, 2 H, H-1), 6.74–6.79 (m, 3 H, H-2', H-4', H-6'), 7.20–7.26 (m, 1 H, H-5').

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 30.48 (t, C-2), 31.51 (t, C-3), 37.30 (q, SCH_3), 55.13 (q, OCH_3), 69.08 (t, C-1), 111.50 (d, C-4'), 114.23 (d, C-2'), 120.75 (d, C-6'), 129.54 (d, C-5'), 141.84 (s, C-1'), 159.73 (s, C-3').

4-(3'-Methoxy-phenyl)-butyronitril 23

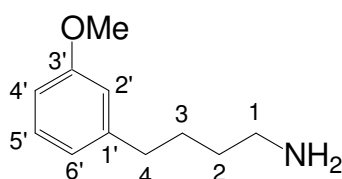
Eine Reaktionsmischung aus 8.43 g (34.5 mmol) Mesylat **22** [244.31], 9.0 g (137.9 mmol) trockenem KCN [137.9] und 90 mL DMSO wurde bei 50 °C für 6 h gerührt und auf RT abgekühlt. Zur Aufarbeitung wurde mit H₂O gequench, drei Mal mit Et₂O extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Nach Flashchromatographie an Kieselgel (Pentan–Et₂O, 6:1, 3:1) konnten 5.46 g (91 %) Nitril **23** [175.23] isoliert werden.

Allgemeine Daten: C₁₁H₁₃NO; farbloses Öl.

DC: *R_f* (Pentan–Et₂O, 1:1) = 0.66; UV (+); Vanillin rosa.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.96 (qui, *J* = 7.3 Hz, 2 H, H-3), 2.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H, H-2), 2.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, H-4), 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 6.72–6.78 (m, 3 H, H-2', H-4', H-6'), 7.22 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H, H-5').

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.20 (t, C-2), 26.66 (t, C-3), 34.23 (t, C-4), 55.01 (q, OCH₃), 111.56 (d, C-4'), 114.11 (d, C-2'), 119.41 (s, C-1), 120.64 (d, C-6'), 129.51 (d, C-5'), 141.19 (s, C-1'), 159.68 (s, C-3').

4-(3'-Methoxy-phenyl)-butylamin 24

Eine Suspension aus 4.4 g (115.7 mmol) LiAlH_4 [37.95] in 60 mL THF wurde zum Rückfluss erhitzt und eine Lösung von 3.38 g (19.3 mmol) Nitril **23** [175.23] in 40 mL THF langsam zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde für weitere 2.5 h erhitzt, zur Aufarbeitung auf RT gekühlt und im Eisbad gequenchet. Nach Abfritten über Seesand und Trocknung über MgSO_4 erhielt man 2.89 g (84 %) Amin **24** [179.26].

Allgemeine Daten: $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}$; hellgelbes Öl.

DC: R_f (Pentan– Et_2O , 1:1) = 0.00; UV (+); Vanillin pink.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.44–1.51 (m, 2 H, H-2), 1.61–1.68 (m, 2 H, H-3), 2.60 (t, J = 7.7 Hz, 2 H, H-4), 2.70 (t, J = 7.1 Hz, 2 H, H-1), 3.79 (s, 3 H, OCH_3), 6.71–6.78 (m, 3 H, H-2', H-4', H-6'), 7.17–7.21 (m, 1 H, H-5'), [NH_2 nicht aufgelöst].

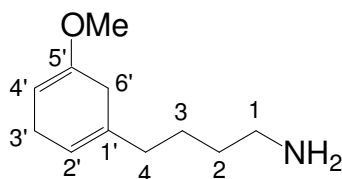
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 28.56 (t, C-3), 33.40 (t, C-2), 35.74 (t, C-4), 42.05 (t, C-1), 55.03 (q, OCH_3), 110.83 (d, C-4'), 114.11 (d, C-2'), 120.75 (d, C-6'), 129.14 (d, C-5'), 141.07 (s, C-1'), 159.51 (s, C-3').

MS (EI): m/z (%) = 179 ($[\text{M}^+]$, 48), 162 (100), 134 (77), 122 (35), 121 (56), 91 (34), 78 (20), 77 (17).

MS (Hochauflösung): ber. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}$: 179.1310, gef.: 179.1317.

IR (Film): ν_{max} = 3367 (br s), 3001 (s), 2931 (vs), 2857 (s), 1602 (vs), 1584 (vs), 1489 (vs), 1456 (vs), 1437 (s), 1261 (vs), 1153 (s) cm^{-1} .

UV/Vis (Et_2O): λ_{max} (lg ϵ) = 271 nm (3.2), 278 nm (3.2).

4-(5'-Methoxy-cyclohexa-1',4'-dienyl)-butylamin 25

Eine Reaktionsmischung aus 2.1 g (11.5 mmol) Amin **24** [179.26], 100 mL flüssigem Ammoniak [17.03], 10 mL Ethanol und 20 mL Et₂O wurde unter BIRCH-Reduktionsbedingungen mit metallischem Lithium behandelt. Zur Aufarbeitung wurde mit 100 mL 2.5 N NaOH-Lösung versetzt, mit gesättigter NaCl-Lösung getrocknet und mit Et₂O (3 x 300 mL) extrahiert. Nach Trocknung über MgSO₄ und Evaporieren des Lösungsmittels erhielt man 2.04 g (98 %) 4-(5'-Methoxy-cyclohexa-1',4'-dienyl)-butylamin **25** [181.28].

Allgemeine Daten: C₁₁H₁₉NO; hellgelbes Öl.

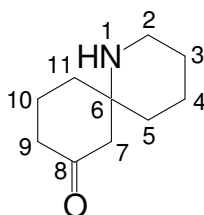
DC: *R_f*(CH₂Cl₂-EtOH, 2:1) = 0.65; UV (-); Vanillin dunkelgrün.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (t, *J* = 3.5 Hz, 2 H, H-3), 1.54–2.07 (m, 4 H, H-2, H-4), 2.61, 2.67 (t, *J* = 6.7 Hz, *J* = 7.6 Hz, 4 H, H-3', H-6'), 2.78 (d, *J* = 3.6 Hz, 2 H, H-1), 3.55 (s, 3 H, OCH₃), 4.62 (m, 1 H, H-4'), 5.42 (m, 1 H, H-2'), [NH₂ nicht aufgelöst].

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.24 (t, C-3), 26.49 (t, C-3'), 31.14 (t, C-2), 32.95 (t, C-4), 36.35 (t, C-6'), 41.75 (t, C-1), 53.54 (q, OCH₃), 90.10 (d, C-4'), 118.30 (d, C-2'), 133.75 (s, C-1'), 152.67 (s, C-5').

MS (EI): *m/z* (%) = 181 ([M⁺], 8), 164 (52), 163 (38), 122 (30), 121 (100), 109 (65), 91 (33).

IR (Film): *v*_{max} = 3365 (br m), 3049 (m), 2994 (m), 2931 (vs), 2857 (s), 2825 (s), 1698 (s), 1665 (s), 1389 (s), 1220 (vs) cm⁻¹.

1-Aza-spiro[5.5]undecan-8-on *rac*-26

Zu einer Lösung von 0.202 g (1.11 mmol) 4-(5'-Methoxy-cyclohexa-1',4'-dienyl)-butylamin **25** [181.28] in 2 mL THF wurden 2 mL 2 N HCl getropft. Nach 1.5 h bei RT wurde das Reaktionsgemisch mit 10 %iger wässriger KOH-Lösung auf pH 10 gebracht und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Extrahieren mit Et₂O (3 x 50 mL) und Trocknung über MgSO₄ erhielt man 0.159 g (85 %) Azaspirocyclus **rac-26** [167.25].

Allgemeine Daten: C₁₀H₁₇NO; hellgelbes Öl.

DC: *R_f* (CH₂Cl₂-EtOH, 2:1) = 0.69; UV (-); KMnO₄ (+).

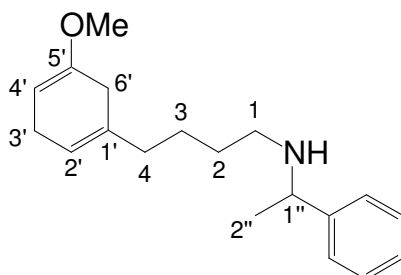
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.37–2.03 (m, 11 H, H-3, H-4, H-5, H-10, H-11, NH), 2.23–2.38 (m, 4 H, H-7, H-9), 2.71–2.83 (m, 2 H, H-2).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.07, 20.72 (t, C-4, C-10), 26.67 (t, C-3), 34.66, 36.81 (t, C-5, C-11), 40.62, 40.90 (t, C-2, C-9), 51.91 (t, C-7), 55.96 (s, C-6), 210.88 (s, C-8).

MS (EI): *m/z* (%) = 167 ([M⁺], 23), 124 (39), 110 (42), 98 (8), 97 (100), 96 (20), 82 (9).

MS (Hochauflösung): ber. C₁₀H₁₇NO: 167.1310, gef.: 167.1313.

IR (Film): ν_{max} = 3398 (br m), 3301 (m), 2929 (vs), 2862 (s), 1707 (vs), 1664 (s), 1442 (s), 1232 (m) cm⁻¹.

[4-(5'-Methoxy-cyclohexa-1',4'-dienyl)-butyl]-(1''-phenyl-ethyl)-amin 28

Zu einer Reaktionsmischung aus 1.16 g (6.9 mmol) CsOH·H₂O [167.93], frisch aktiviertem 4 Å Molsieb und 0.50 g (2.76 mmol) Amin **25** [181.28] in 14 mL DMF wurde 0.86 mL Methylphenylbromid **27** [185.07] langsam zugetropft. Nach 2 d bei RT wurde das Reaktionsgemisch mit 1 N KOH-Lösung gequenchet, drei Mal mit Et₂O extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Die Flashchromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂-EtOH, 10:1) lieferte 0.481 g (61 %) Phenylethylamin **28** [285.43].

Allgemeine Daten: C₁₉H₂₇NO; hellgelbes Öl.

DC: *R_f*(CH₂Cl₂-EtOH, 10:1) = 0.44; UV (+); KMnO₄ (+).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.42 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, H-2''), 1.44–1.54 (m, 4 H, H-2, H-3), 1.94–1.98 (m, 2 H, H-6'), 2.41–2.60 (m, 4 H, H-1, H-4), 2.73 (quin, *J* = 3.7 Hz, 2 H, H-3'), 3.55 (s, 3 H, OCH₃), 3.81 (q, *J* = 6.7 Hz, 1 H, H-1'), 4.61 (dd, *J* = 2.6 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1 H, H-4'), 5.37 (d, *J* = 1.1 Hz, 1 H, H-2'), 7.23–7.36 (m, 5 H, *H*-Ph), [NH nicht aufgelöst].

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 23.80 (q, C-2''), 24.88 (t, C-3), 26.72 (t, C-3'), 29.20 (t, C-2), 31.36 (t, C-4), 36.56 (t, C-6'), 47.40 (t, C-1), 53.85 (q, OCH₃), 58.47 (d, C-1'), 90.37 (d, C-4'), 118.59 (d, C-2'), 126.71, 127.16, 128.53 (d, Ph), 133.93 (s, C-1'), 152.92 (s, C-5'), [ein sekundäres Ph-Atom nicht aufgelöst].

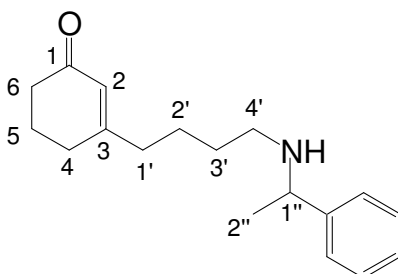
MS (EI): *m/z* (%) = 285 ([M⁺], 13), 284 (39), 270 (32), 180 (314), 121 (31), 106 (15), 105 (100), 81 (18).

MS (Hochauflösung): ber. $C_{19}H_{27}NO$: 285.2093, gef.: 285.2089.

IR (Film): ν_{max} = 2930 (s), 2857 (s), 2823 (s), 2337 (w), 1698 (m), 1664 (m), 1451(s), 1220 (vs), 1137 (s), 701 (s) cm^{-1} .

UV/Vis (Et₂O): $\lambda_{max}(\lg \epsilon) = 258 \text{ nm} (2.3)$.

3-[4'-(1''-Phenyl-ethylamino)-butyl]-cyclohex-2-enon **29**



Zu einer Lösung von 100 mg (0.351 mmol) Phenylethylamin **28** [285.43] in 10 mL THF wurden bei 60 °C 1.3 mL 20 %ige wässrige HCl-Lösung getropft. Nach 20 min wurde das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt, mit 5 %iger wässriger KOH-Lösung neutralisiert und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Extrahieren mit Et₂O (3 x 50 mL), Trocknung über MgSO₄ und Flashchromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂-EtOH, 20:1, 10:1, 1:1) erhielt man 44 mg (46 %) Enon **29** [271.40].

Allgemeine Daten: C₁₈H₂₅NO; hellgelbes Öl.

DC: R_f (CH₂Cl₂-EtOH, 10:1) = 0.15; UV (+); KMnO₄ (+).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.37 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, H-2''), 1.43–1.55 (m, 4 H, H-2', H-3'), 1.96 (quin, J = 6.4 Hz, 2 H, H-5), 2.17 (t, J = 6.7 Hz, 2 H, H-6), 2.25 (t, J = 6.1 Hz, 2 H, H-4), 2.34 (t, J = 6.7 Hz, 2 H, H-1'), 2.41–2.61 (m, 2 H, H-4'), 3.76 (q, J = 6.6 Hz, 1 H, H-1''), 5.84 (s, 1 H, H-2), 7.22–7.35 (m, 5 H, H-Ph), [NH nicht aufgelöst].

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.67$ (t, C-5), 24.24 (q, C-2''), 24.62 (t, C-2'), 29.60 (t, C-3'), 29.72 (t, C-4), 37.32 (t, C-1'), 37.83 (t, C-6), 47.35 (t, C-4'), 58.44 (d, C-1''), 125.73 (d, C-2), 126.53, 126.96, 128.45 (d, Ph), 166.22 (s, C-3), 199.90 (s, C-1), [ein sekundäres Ph-Atom nicht aufgelöst].

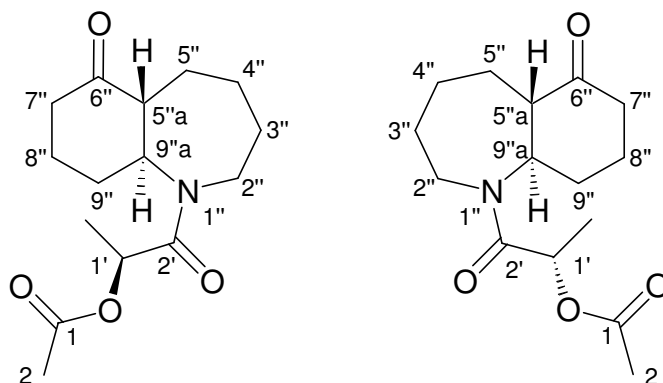
MS (EI): m/z (%) = 271 ($[\text{M}^+]$, 3), 256 (35), 149 (16), 134 (17), 120 (34), 105 (100).

MS (Hochauflösung): ber. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}$: 271.1936, gef.: 271.1939.

IR (Film): $\nu_{\text{max}} = 2954$ (s), 2804 (s), 2764 (s), 2463 (m), 1664 (vs), 1621 (s), 1590(s), 699 (s) cm^{-1} .

UV/Vis (Et_2O): $\lambda_{\text{max}}(\lg \epsilon) = 234$ nm (3.8).

(1'SR,5''aRS,9''aSR)-Essigsäure-1'-methyl-2'-oxo-2'-(6''-oxo-decahydro-benzo[b]azepin-1''-yl)-ethylester rac-37a und (1'SR,5''aSR,9''aRS)-Essigsäure-1'-methyl-2'-oxo-2'-(6''-oxo-decahydro-benzo[b]-azepin-1''-yl)-ethylester rac-37b



In 90 mL mit Argon gesättigtem Toluol wurden 419 mg (0.96 mmol) Enaminon **15** [436.40] gelöst und zum Rückfluss erhitzt. In diese refluxierende Reaktionslösung wurde eine Lösung aus 310 μL (1.15 mmol) Bu_3SnH [291.05], $d = 1.082$, und 70 mg (0.29 mmol) ACN^* [244.34], * [1,1'-Azo-bis-cyclohexancarbonitril], in 30 mL entgastem Toluol per Spritzenpumpe [3 mL/h] eingetragen. Nach Zugabe der Zinnhydridlösung wurde für weitere 11 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen und

Evaporieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand an Kieselgel (Pentan–Et₂O, 1:10, dann Et₂O) flashchromatographiert. Man erhielt 127 mg (47 %) eines Diastereomergemisches (2:1) der Decahydro-benzo[*b*]azepine **rac-37a** [281.35] und **rac-37b**.

Allgemeine Daten: C₁₅H₂₃NO₄; farblose Kristalle; Smp. = 98.8 °C.

DC: *R_f* (EE) = 0.37; UV (–); Vanillin rot.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.11–1.39 (m, 3 H, H-4'', H-5'', H-9''), 1.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, C1'-CH₃, Diastereomer **rac-37b**), 1.47 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, C1'-CH₃, Diastereomer **rac-37a**), 1.56–1.74 (m, 4 H, H-4'', H-8''), 1.86–2.06 (m, 8 H, H-3'', H-4'', H-8'', H-9''), 2.08 (s, 3 H, H-2, Diastereomer **rac-37b**), 2.11 (s, 3 H, H-2, Diastereomer **rac-37a**), 2.30 (dq, *J* = 6.8 Hz, *J* = 12.9 Hz, 4 H, H-7''), 2.39–2.51 (m, 7 H, H-5'', H-5''a, H-7''), 2.81 (dt, *J* = 1.5 Hz, *J* = 12.8 Hz, 2 H, H-2''), 3.65 (dt, *J* = 4.6 Hz, *J* = 11.1 Hz, 2 H, H-9''a), 4.02–4.16 (m, 2 H, H-2''), 5.24 (q, *J* = 6.4 Hz, 1 H, H-1', Diastereomer **rac-37b**), 5.32 (q, *J* = 6.6 Hz, 1 H, H-1', Diastereomer **rac-37a**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.46 (q, C1'-CH₃, Diastereomer **rac-37b**), 17.92 (q, C1'-CH₃, Diastereomer **rac-37a**), 20.65 (q, C-2, Diastereomer **rac-37b**), 20.77 (q, C-2, Diastereomer **rac-37a**), 22.38 (t, C-8''), 22.62 (t, C-8''), 23.36 (t, C-5''), 24.03 (t, C-5''), 27.66 (t, C-4''), 28.01 (t, C-4''), 29.84 (t, C-3''), 30.85 (t, C-9''), 32.65 (t, C-9''), 40.52 (t, C-7''), 40.94 (t, C-7''), 41.46 (t, C-2''), 58.12 (d, C-5''a), 60.39 (d, C-9''a), 66.60 (d, C-1', Diastereomer **rac-37b**), 66.82 (d, C-1', Diastereomer **rac-37a**), 169.79 (s, C-2'), 170.53 (s, C-2'), 170.77 (s, C-1), 170.87 (s, C-1), 207.65 (s, C-6'').

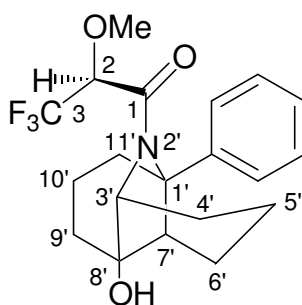
MS (EI): *m/z* (%) = 281 ([M⁺], 20), 221 (54), 194 (92), 193 (45), 165 (55), 124 (40), 73 (66), 61 (100).

MS (Hochauflösung): ber. C₁₅H₂₃NO₄: 281.1627, gef.: 281.1626.

IR (Film): *v_{max}* = 3444 (br w), 2941 (m), 2862 (m), 1741 (s), 1703 (s), 1651 (vs), 1436 (s), 1240 (s) cm⁻¹.

Elementaranalyse: ber. $C_{15}H_{23}NO_4$: C, 64.03; H, 8.24; N, 4.98. gef.: C, 63.06; H, 8.19; N, 5.15.

3,3,3-Trifluor-1-(8'-hydroxy-1'-phenyl-2'-aza-tricyclo[5.4.0.0^{0,0}]undec-2'-yl)-2-methoxy-propan-1-on *rac*-38



328 mg (0.61 mmol) Enaminon **16** [538.46] wurden in 60 mL entgastem Toluol unter Argon zum Rückfluss erhitzt. Zu dieser refluxierenden Reaktionslösung wurde eine Lösung aus 197 μ L (0.73 mmol) Bu_3SnH [291.05], $d = 1.082$, und 74 mg (0.31 mmol) ACN^* [244.34], * [1,1'-Azo-bis-cyclohexancarbonitril], in 20 mL entgastem Toluol per Perfusor [2.5 mL/h] addiert. Nach Zugabe der Zinnhydridlösung wurde für weitere 11 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen und Evaporieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand an Kieselgel (Pentan- Et_2O , 1:5, dann Et_2O) flashchromatographiert. Es fielen 54 mg (23 %) Tricyclus ***rac*-38** [383.40] an.

Allgemeine Daten: $C_{20}H_{24}F_3NO_3$; farblose Kristalle; Smp. = 247.7 °C.

DC: $R_f(Et_2O) = 0.29$; UV(+); Vanillin grau-grün.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.94$ (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 1.19–1.29 (m, 1 H), 1.48–1.58 (m, 2 H), 1.72–1.88 (m, 3 H), 1.90–2.02 (m, 4 H), 2.13 (sextett, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 2.76 (dd, $J = 5.5$ Hz, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H, OCH_3), 4.00 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H), 4.45 (q, $J = 6.3$ Hz, 1 H, H-2), 7.13–7.21, 7.26–7.34 (m, 5 H, $H-Ph$) [OH nicht aufgelöst].

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.32, 19.85, 20.90, 25.99, 33.44, 38.63$ (t, C-4', C-5', C-6', C-9', C-10', C-11'), 54.71, 63.82 (d, C-3', C-7'), 59.99 (q, OCH_3), 72.98 (s, C-1'), 73.94 (s, C-8'), 78.38 (d, $^2J_{CF} = 30.3$ Hz, C-2), 121.71 (s, C-3), 125.84, 126.14, 127.73 (d, Ph), 139.33 (s, Ph), 162.83 (s, C-1).

MS (EI): m/z (%) = 383 ($[\text{M}^+]$, 100), 312 (39), 270 (30), 252 (55), 209 (40), 208 (81), 172 (22), 149 (21), 91 (29).

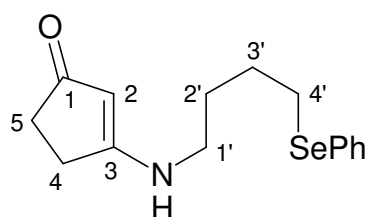
MS (Hochauflösung): ber. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_3$: 383.1708, gef.: 383.1706.

IR (KBr): $\nu_{\text{max}} = 3490$ (m), 3393 (m), 2944 (m), 1652 (vs), 1265 (m), 1184 (s), 1170 (s), 1141 (s), 1112 (m) cm^{-1} .

Elementaranalyse: ber. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_3$: C, 62.65; H, 6.31; N, 3.65. gef.: C, 62.03; H, 6.06; N, 3.76.

[8.2.2] VERSUCHE ZU KAPITEL [5]

3-(4'-Phenylselenenyl-butylamino)-cyclopent-2-enon **40**¹⁸



Eine Mischung aus 10.0 g (102 mmol) 1,3-Cyclopentandion **39** [98.10] und 19.4 g (85 mmol) 4-Phenylselenenyl-1-butylamin **11**¹⁸ [228.19] in 300 mL Benzol wurde für 20 h am Wasserabscheider refluxiert. Nach Evaporieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel (EE, dann CH_2Cl_2 -EtOH, 10:1) gereinigt. Man erhielt 16 g (61 %) vinyloges Amid **40**¹⁸ [308.28]. Die Verbindung ist literaturbekannt, aber nicht charakterisiert.¹⁸

Allgemeine Daten: C₁₅H₁₉NOSe; gelber Feststoff.

DC: R_f (CH₂Cl₂-EtOH, 10:1) = 0.38; UV(+).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.68–1.76 (m, 4 H, H-2', H-3'), 2.31–2.42 (m, 2 H, H-5), 2.50–2.58 (m, 2 H, H-4), 2.85–2.94 (m, 2 H, H-4'), 3.08–3.16 (m, 2 H, H-1'), 4.97 (s, 1 H, H-2), 6.59 (br s, 1 H, NH), 7.19–7.27 (m, 3 H, H-Ph), 7.29–7.49 (m, 2 H, H-Ph).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 27.08, 27.12 (t, C-3', C-4'), 27.85 (t, C-4), 28.41 (t, C-2'), 33.45 (t, C-5), 44.39 (t, C-1'), 98.21 (d, C-2), 126.75, 128.92, 132.42 (d, Ph), 129.79 (s, Ph), 177.48 (s, C-3), 204.52 (s, C-1).

MS (EI): m/z (%) = 309 ([M⁺], 15), 307 ([M⁺], 13), 254 (8), 228 (14), 186 (14), 157 (10), 152 (100), 124 (10), 110 (30), 98 (6), 82 (10), 77 (12), 55 (16).

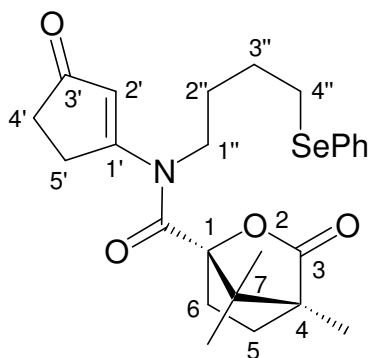
MS (Hochauflösung): ber. C₁₅H₁₉NO⁷⁸Se: 307.0640, gef.: 307.0642. ber. C₁₅H₁₉NO⁸⁰Se: 309.0632, gef.: 309.0631.

IR (KBr): ν_{max} = 3436, 3192, 2926, 2858, 1635, 1576, 1524, 1476, 1201, 729, 687, 624 cm⁻¹.

Generelle Reaktionsvorschrift zur Synthese der Enaminone 41 – 43

Standardgemäß wurde 1.0 eq Enaminon **40**¹⁸ [308.28] in THF [10 mL/1 mmol **40**¹⁸] gelöst und auf -78 °C temperiert. Diese Reaktionslösung wurde mit 1.1 eq ⁿBuLi [1.6 M in Hexan] versetzt und 2 h gerührt. Abschließend wurden 1.3 eq des betreffenden Elektrophils in THF [1 mL/ 1 mmol Elektrophil] addiert und das Gemisch über 15 – 20 h auf Raumtemperatur gebracht. Das Lösungsmittel wurde evaporiert und das Rohprodukt an Kieselgel flashchromatographiert.

(1*S*,4*R*)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1-carbonsäure-(3'-oxo-cyclopent-1'-enyl)-(4''-phenylselenyl-butyl)-amid (-)-41



Elektrophil: (1*S*)-(-)-Camphansäurechlorid (-)-17.

Enaminon (-)-41 [488.48]; Flashchromatographie (Et₂O); 92 %.

Allgemeine Daten: C₂₅H₃₁NO₄Se; farbloses Öl; [α]_D²⁰ -183.2 (*c* = 1.00, CHCl₃).

DC: *R*_f (Et₂O) = 0.37; UV(+); Vanillin gelb.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (s, 3 H, C7-CH₃), 1.11 (s, 3 H, C4-CH₃), 1.19 (s, 3 H, C7-CH₃), 1.69–1.77 (m, 4 H, H-5, H-2'', H-3''), 1.84 (dd, *J* = 4.9 Hz, *J* = 10.2 Hz, 1 H, H-2''), 1.94–2.04 (m, 2 H, H-5, H-6), 2.43 (dq, *J* = 4.2 Hz, *J* = 10.6 Hz, 1 H, H-6), 2.48 (qui, *J* = 6.3 Hz, 2 H, H-4'), 2.72–2.76 (m, 1 H, H-5'), 2.89–2.95 (m, 2 H, H-4''), 3.28–3.32 (m, 1 H, H-5'), 3.65–3.70 (m, 1 H, H-1'), 3.77–3.81 (m, 1 H, H-1'), 5.74 (s, 1 H, H-2'), 7.24–7.28 (m, 3 H, *H*-Ph), 7.47–7.49 (m, 2 H, *H*-Ph).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 9.56 (q, C7-CH₃), 16.56 (q, C4-CH₃), 17.65 (q, C7-CH₃), 26.97, 26.98 (t, C-3'', C-4''), 28.36 (t, C-2''), 29.44 (t, C-5), 30.02 (t, C-5'), 32.56 (t, C-6), 34.61 (t, C-4'), 48.14 (t, C-1''), 54.01 (s, C-7), 56.51 (s, C-4), 92.31 (s, C-1), 117.66 (d, C-2'), 126.95, 129.08, 132.75 (d, Ph), 129.64 (s, Ph), 169.59 (s, NC=O), 173.46 (s, C-1'), 177.22 (s, C-3), 206.77 (s, C-3').

MS (EI): *m/z* (%) = 489 ([M⁺], 35), 487 ([M⁺], 17), 332 (100), 304 (24), 222 (21), 152 (31), 83 (70), 55 (36).

2.00–2.05 (m, 1 H, H-6), 2.23–2.44 (m, 1 H, H-6), 2.45–2.49 (m, 2 H, H-4'), 2.70–2.77 (m, 1 H, H-5'), 2.90 (dq, $J = 5.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 2 H, H-4''), 3.25–3.33 (m, 1 H, H-5'), 3.67 (sextett, $J = 5.0$ Hz, 1 H, H-1'), 3.78 (sextett, $J = 5.1$ Hz, 1 H, H-1'), 5.73 (t, $J = 1.2$ Hz, 1 H, H-2'), 7.23–7.28 (m, 3 H, *H*-Ph), 7.46–7.49 (m, 2 H, *H*-Ph).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.60$ (q, C7- CH_3), 16.59 (q, C4- CH_3), 17.69 (q, C7- CH_3), 27.01, 27.01 (t, C-3'', C-4''), 28.39 (t, C-2''), 29.47 (t, C-5), 30.05 (t, C-5'), 32.60 (t, C-6), 34.65 (t, C-4'), 48.18 (t, C-1''), 54.05 (s, C-7), 56.56 (s, C-4), 92.34 (s, C-1), 117.70 (d, C-2'), 126.99, 129.12, 132.79 (d, Ph), 129.66 (s, Ph), 169.63 (s, $\text{NC}=\text{O}$), 173.47 (s, C-1'), 177.26 (s, C-3), 206.79 (s, C-3').

MS (EI): m/z (%) = 489 ($[\text{M}^+]$, 8), 487 ($[\text{M}^+]$, 4), 332 (46), 152 (30), 150 (37), 109 (23), 97 (29), 83 (100), 55 (90).

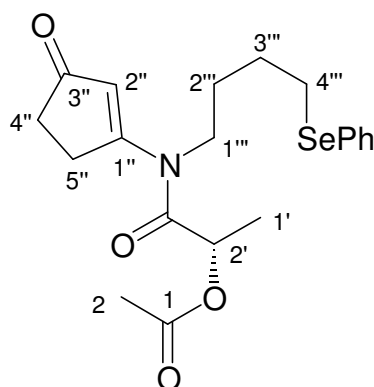
MS (Hochauflösung): ber. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_4^{78}\text{Se}$: 487.1426, gef.: 487.1428. ber. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_4^{80}\text{Se}$: 489.1418, gef.: 489.1421.

IR (Film): ν_{max} = 2969 (s), 2935 (s), 2874 (m), 1793 (vs), 1679 (vs), 1575 (vs), 1376 (s), 1341 (s), 1163 (s), 1021 (vs) cm^{-1} .

UV/Vis (EtOH): $\lambda_{\text{max}}(\lg \epsilon) = 280$ nm (4.4).

Elementaranalyse: ber. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{Se}$: C, 61.47; H, 6.40; N, 2.87. gef.: C, 61.30; H, 5.72; N, 2.91.

**(2'S)-Essigsäure-1-[(3''-oxo-cyclopent-1''-enyl)-(4''''-phenylselenyl-butyl)-
carbamoyl]-ethylester **42****



Elektrophil: (2*S*)-(–)-2-Acetoxypropionsäurechlorid **18**.

Enaminon **42** [422.38]; Flashchromatographie (Et₂O, dann CH₂Cl₂–EtOH 10:1); 83 %.

Allgemeine Daten: C₂₀H₂₅NO₄Se; farbloses Öl; [α]_D²⁰ +15.9 (*c* = 1.00, CHCl₃).

DC: *R*_f (CH₂Cl₂–EtOH 10:1) = 0.48; UV(+); Vanillin gelb.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, H-1'), 1.73 (qui, *J* = 7.3 Hz, 2 H, H-3'''), 1.80–1.84 (m, 1 H, H-2'''), 1.90–1.94 (m, 1 H, H-2'''), 2.13 (s, 3 H, H-2), 2.44 (qui, *J* = 2.0 Hz, 2 H, H-4''), 2.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H, H-4'''), 3.00–3.23 (m, 2 H, H-5''), 3.57–3.71 (m, 2 H, H-1'''), 5.28–5.31 (m, 1 H, H-2'), 5.78 (s, 1 H, H-2''), 7.25–7.29 (m, 3 H, *H*-Ph), 7.47–7.49 (m, 2 H, *H*-Ph).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.01 (q, C-1'), 20.36 (q, C-2), 26.75, 26.82 (t, C-3''', C-4'''), 27.69 (t, C-2'''), 30.20 (t, C-5''), 34.30 (t, C-4''), 47.37 (t, C-1'''), 67.99 (d, C-2'), 116.37 (d, C-2''), 126.93, 128.98, 132.68 (d, Ph), 129.39 (s, Ph), 170.52 (s, C-1), 171.54 (s, NC=O), 172.67 (s, C-1''), 206.51 (s, C-3'').

MS (EI): *m/z* (%) = 423 ([M⁺], 20), 421 ([M⁺], 9), 266 (45), 224 (12), 157 (12), 152 (100), 115 (16), 87 (47).

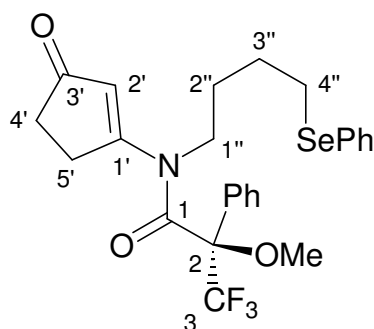
MS (Hochauflösung): ber. $C_{20}H_{25}NO_4^{78}Se$: 421.0957, gef.: 421.0956. ber. $C_{20}H_{25}NO_4^{80}Se$: 423.0949, gef.: 423.0945.

IR (Film): ν_{max} = 2987 (m), 2937 (m), 1744 (vs), 1707 (vs), 1684 (vs), 1570 (vs), 1242 (vs) cm^{-1} .

UV/Vis (Et₂O): $\lambda_{max}(lg \epsilon)$ = 268 nm (4.3).

Elementaranalyse: ber. $C_{20}H_{25}NO_4Se$: C, 56.87; H, 5.97; N, 3.32. gef.: C, 55.91; H, 6.02; N, 3.12.

(2R)-3,3,3-Trifluoro-2-methoxy-N-(3'-oxo-cyclopent-1'-enyl)-2-phenyl-N-(4''-phenyl-selenyl-butyl)-propionsäureamid (+)-43



Elektrophil: (2S)-(+)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)-phenyllessigsäurechlorid **(+)-19**.
Enaminon **(+)-43** [524.43]; Flashchromatographie (Et₂O); 81 %.

Allgemeine Daten: $C_{25}H_{26}F_3NO_3Se$; farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20}$ +37.9 ($c = 1.00$, $CHCl_3$).

DC: R_f (Et₂O) = 0.35; UV(+); Vanillin orange.

¹H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.54–0.57, 1.05–1.07, 1.19–1.24, 1.46–1.47 (m, 4 H, H-3'', H-4''), 2.44 (t, $J = 4.9$ Hz, 2 H, H-4'), 2.48–2.51 (m, 2 H, H-2''), 3.02 (dt, $J = 4.7$ Hz, $J = 18.8$ Hz, 1 H, H-5'), 3.24 (dq, $J = 4.2$ Hz, $J = 11.4$ Hz, 1 H, H-1''), 3.33 (dt,

$J = 4.7$ Hz, $J = 18.8$ Hz, 1 H, H-5'), 3.72 (s, 3 H, OCH₃), 3.85 (dq, $J = 4.8$ Hz, $J = 11.0$ Hz, 1 H, H-1''), 5.69 (s, 1 H, H-2'), 7.25–7.54 (m, 10 H, 2 x H-Ph).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 26.57$ (t, C-2''), 26.84, 26.94 (t, C-3'', C-4''), 30.46 (t, C-5'), 34.36 (t, C-4'), 47.21 (t, C-1''), 56.10 (q, OCH₃), 85.55 (s, ² $J_{CF} = 25.9$ Hz, C-2), 117.21 (d, C-2'), 126.31, 132.49 (s, Ph), 126.93, 128.70, 128.99, 129.63, 129.88, 132.61 (d, Ph), 166.51 (s, C-1), 172.55 (s, C-1'), 206.41 (s, C-3'), [ein quartäres C-Atom (CF₃) nicht aufgelöst].

MS (EI): m/z (%) = 525 ([M⁺], 18), 523 ([M⁺], 10), 368 (29), 336 (10), 213 (39), 189 (100), 105 (12), 55 (10).

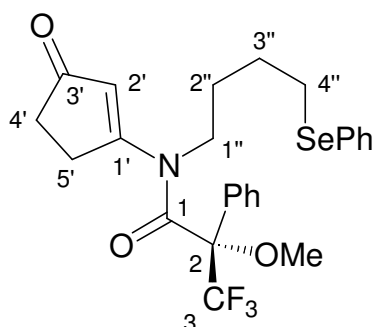
MS (Hochauflösung): ber. C₂₅H₂₆F₃NO₃⁷⁸Se: 523.1038, gef.: 523.1042. ber. C₂₅H₂₆F₃NO₃⁸⁰Se: 525.1030, gef.: 525.1031.

IR (KBr): ν_{max} = 2947 (m), 1792 (vs), 1684 (vs), 1575 (vs), 1258 (s), 1182 (vs), 1166 (vs), 708 (s) cm⁻¹.

UV/Vis (Et₂O): $\lambda_{max}(\lg \epsilon) = 271$ nm (3.6).

Elementaranalyse: ber. C₂₅H₂₆F₃NO₃Se: C, 57.26; H, 5.00; N, 2.67. gef.: C, 54.84; H, 5.29; N, 2.42.

(2S)-3,3,3-Trifluoro-2-methoxy-N-(3'-oxo-cyclopent-1'-enyl)-2-phenyl-N-(4''-phenyl-selenyl-butyl)-propionsäureamid (-)-43



Elektrophil: (2*R*)-(-)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)-phenyllessigsäurechlorid (-)-**19**.
Enaminon (-)-**43** [524.43]; Flashchromatographie (Pentan–Et₂O, 1:30, dann Et₂O);
69 %.

Allgemeine Daten: C₂₅H₂₆F₃NO₃Se; farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20}$ –37.6 (*c* = 1.00, CHCl₃).

DC: *R_f*(Et₂O) = 0.63; UV(+); Vanillin orange; KMnO₄ (+).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.55–0.57, 1.06–1.07, 1.09–1.26, 1.43–1.48 (m, 4 H, H-3'', H-4''), 2.45 (t, *J* = 5.0 Hz, 2 H, H-4'), 2.45–2.52 (m, 2 H, H-2''), 2.99–3.06 (m, 1 H, H-5'), 3.20–3.35 (m, 2 H, H-5', H-1''), 3.72 (d, *J* = 1.7 Hz, 3 H, OCH₃), 3.85 (dq, *J* = 4.9 Hz, *J* = 11.8 Hz, 1 H, H-1''), 5.68 (s, 1 H, H-2'), 7.25–7.54 (m, 10 H, 2 x *H*-Ph).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 26.55 (t, C-2''), 26.80, 26.93 (t, C-3'', C-4''), 30.48 (t, C-5'), 34.35 (t, C-4'), 47.22 (t, C-1''), 56.11 (q, OCH₃), 85.52 (s, ²*J*_{CF} = 25.8 Hz, C-2), 117.07 (d, C-2'), 126.28, 126.93, 128.69, 128.98, 129.87, 132.60 (d, Ph), 129.59, 132.45 (s, Ph), 166.53 (s, C-1), 172.62 (s, C-1'), 206.49 (s, C-3'), [ein quartäres C-Atom (CF₃) nicht aufgelöst].

MS (EI): *m/z* (%) = 525 ([M⁺], 1), 523 ([M⁺], 0.5), 367 (9), 189 (100), 105 (22), 77 (23), 55 (54).

MS (Hochauflösung): ber. C₂₅H₂₆F₃NO₃⁷⁸Se: 523.1038, gef.: 523.1046. ber. C₂₅H₂₆F₃NO₃⁸⁰Se: 525.1030, gef.: 525.1027.

IR (Film): ν_{max} = 2948 (m), 1684 (vs), 1575 (vs), 1258 (vs), 1183 (vs), 1120 (vs), 708 (s) cm⁻¹.

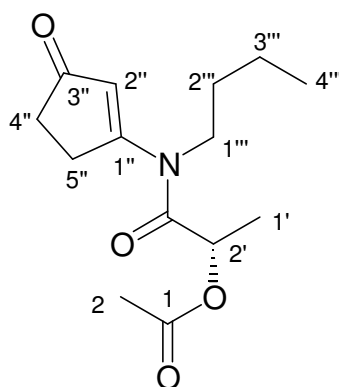
UV/Vis (Et₂O): λ_{max} (lg ϵ) = 270 nm (4.1).

Elementaranalyse: ber. C₂₅H₂₆F₃NO₃Se: C, 57.26; H, 5.00; N, 2.67. gef.: C, 57.49; H, 5.02; N, 2.68.

Cyclisierungsversuch von (2'S)-Essigsäure-1-[(3'-oxo-cyclopent-1'-enyl)-(4''-phenyl-selenyl-butyl)-carbamoyl]-ethylester **42**

In 160 mL mit Argon gesättigtem Toluol wurden 1.65 g (3.91 mmol) Enaminon **42** [422.38] gelöst und zum Rückfluss erhitzt. In diese refluxierende Reaktionslösung wurde eine Lösung aus 1.37 mL (5.08 mmol) Bu₃SnH [291.05], d = 1.082, und 478 mg (1.95 mmol) ACN* [244.34], * [1,1'-Azo-bis-cyclohexancarbonitril], in 50 mL entgastem Toluol via Spritzenpumpe [5.6 mL/h] eingetragen. Nach Zugabe der Zinnhydridlösung wurde das Reaktionsgemisch für weitere 13 h bei 140 °C gerührt, danach abgekühlt und evaporiert. Der Rückstand wurde abschließend an Kieselgel flashchromatographiert.

(2'S)-Essigsäure-1-[butyl-(3''-oxo-cyclopent-1''-enyl)-carbamoyl]-ethylester **46**



Flashchromatographie (CH₂Cl₂-EtOH, 50:1, dann 30:1, dann 10:1); 23 %.

Allgemeine Daten: C₁₄H₂₁NO₄; farbloses Öl; [α]_D²⁰ +15.1 (c = 1.00, CHCl₃).

DC: R_f(Et₂O) = 0.13; UV(+); Vanillin dunkelgrün.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3 H, H-4'''), 1.53 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, H-1'), 1.38–1.42, 1.62–1.85 (m, 4 H, H-2''', H-3'''), 2.15 (s, 3 H, H-2), 2.44–2.47 (m, 2 H, H-4''), 3.03–3.10 (m, 1 H, H-5''), 3.23–3.30 (m, 1 H, H-5'), 3.60–3.73 (m, 2 H, H-1''), 5.32 (s, 1 H, H-2'), 5.80 (t, J = 1.2 Hz, 1H, H-2'').

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.44$ (q, C-4'''), 17.00 (q, C-1'), 20.38 (q, C-2), 19.80, 29.77 (t, C-2''', C-3'''), 30.31 (t, C-5''), 34.28 (t, C-4''), 47.97 (t, C-1'''), 68.94 (d, C-2'), 115.70 (d, C-2''), 170.55 (s, C-1), 171.60 (s, NC=O), 172.96 (s, C-1''), 206.73 (s, C-3'').

MS (EI): m/z (%) = 267 ($[\text{M}^+]$, 8), 180 (37), 152 (40), 124 (35), 111 (38), 110 (36), 87 (100), 53 (25).

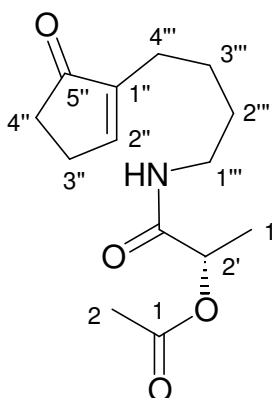
MS (Hochauflösung): ber. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: 267.1471, gef.: 267.1472.

IR (Film): $\nu_{\text{max}} = 2936$ (s), 2875 (m), 1741 (vs), 1683 (vs), 1569 (vs), 1373 (vs), 1242 (vs) cm^{-1} .

UV/Vis (EtOH): $\lambda_{\text{max}}(\lg \epsilon) = 277$ nm (4.0).

Elementaranalyse: ber. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: C, 62.90; H, 7.92; N, 5.24. gef.: C, 59.97; H, 8.35; N, 4.89.

(2'S)-Essigsäure-1-[4'''-(5''-oxo-cyclopent-1''-enyl)-butylcarbamoyl]-ethylester 47



Flashchromatographie (CH_2Cl_2 -EtOH, 50:1, dann 30:1, dann 10:1); 21 %.

Allgemeine Daten: $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_4$; farbloses Öl; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -5.8$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

DC: $R_f(\text{Et}_2\text{O}) = 0.10$; UV(+); Vanillin orange.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.46$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, H-1'), 1.50–1.56 (m, 4 H, H-2'', H-3'''), 2.15 (s, 3 H, H-2), 2.20 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H, H-4'''), 2.39, 2.59 (qui, $J = 2.2$ Hz, 4 H, H-3'', H-4''), 3.29 (q, $J = 6.4$ Hz, 2 H, H-1'''), 5.16 (q, $J = 6.8$ Hz, 1 H, H-2'), 6.56 (br s, 1 H, NH), 7.35–7.38 (m, 1 H, H-2'').

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.68$ (q, C-1'), 20.82 (q, C-2), 24.06 (t, C-4'''), 24.75, 28.82 (t, C-2''', C-3'''), 26.22, 34.31 (t, C-3'', C-4''), 38.54 (t, C-1'''), 70.29 (d, C-2'), 145.48 (s, C-1''), 157.90 (d, C-2''), 169.35 (s, C-1), 170.17 (s, NC=O), 209.81 (s, C-5'').

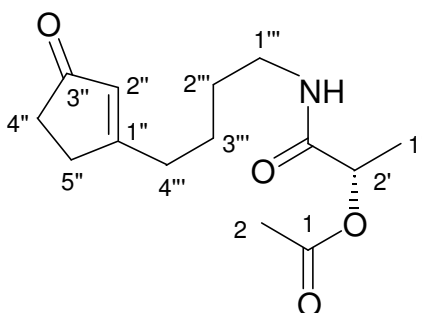
MS (EI): m/z (%) = 267 ($[\text{M}^+]$, 13), 207 (35), 180 (63), 137 (100), 136 (76), 87 (47), 85 (33), 67 (46), 56 (43).

MS (Hochauflösung): ber. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: 267.1470, gef.: 267.1468.

IR (Film): $\nu_{\text{max}} = 3319$ (m), 2937 (s), 2338 (m), 2331 (m), 1742 (vs), 1698 (vs), 1544 (s), 1443 (m), 1372 (s), 1234 (vs) cm^{-1} .

UV/Vis (EtOH): $\lambda_{\text{max}}(\lg \epsilon) = 225$ nm (3.7); $\lambda_{\text{min}}(\lg \epsilon) = 208$ nm (3.4).

Elementaranalyse: ber. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: C, 62.90; H, 7.92; N, 5.24. gef.: C, 61.44; H, 8.47; N, 5.14.

(2'S)-Essigsäure-1-[4'''-(3''-oxo-cyclopent-1''-enyl)-butylcarbamoyl]-ethylester 48

Flashchromatographie (CH₂Cl₂-EtOH, 50:1, dann 30:1, dann 10:1); 9 %.

Allgemeine Daten: C₁₄H₂₁NO₄; farbloses Öl; [α]_D²⁰ +3.3 (*c* = 1.00, CHCl₃).

DC: *R_f* (Et₂O) = 0.04; UV(+); Vanillin braun.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, H-1'), 1.56–1.66 (m, 4 H, H-2''', H-3'''), 2.15 (s, 3 H, H-2), 2.42, 2.63 (qui, *J* = 2.4 Hz, 4 H, H-4'', H-5''), 2.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H, H-4'''), 3.32 (septett, *J* = 6.5 Hz, 2 H, H-1'''), 5.18 (q, *J* = 6.8 Hz, 1 H, H-2'), 5.95 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-2''), 6.23 (br s, 1 H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.88 (q, C-1'), 21.08 (q, C-2), 24.14, 29.25 (t, C-2''', C-3'''), 31.47, 35.25 (t, C-4'', C-5''), 32.91 (t, C-4'''), 38.69 (t, C-1'''), 70.64 (d, C-2'), 129.57 (d, C-2''), 169.46 (s, C-1), 170.45 (s, NC=O), 182.34 (s, C-1''), 210.08 (s, C-3'').

MS (EI): *m/z* (%) = 267 ([M⁺], 10), 225 (28), 180 (42), 136 (100), 109 (68), 96 (35), 87 (37), 67 (28), 55 (26).

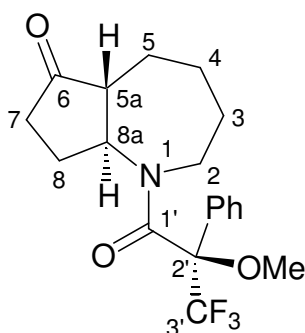
MS (Hochauflösung): ber. C₁₄H₂₁NO₄: 267.1470, gef.: 267.1468.

IR (Film): ν_{max} = 3320 (m), 2935 (s), 2870 (m), 1742 (vs), 1703 (vs), 1672 (vs), 1614 (s), 1541 (s), 1372 (s), 1235 (vs) cm⁻¹.

UV/Vis (EtOH): $\lambda_{max}(\lg \epsilon) = 225 \text{ nm} (4.0)$.

Elementaranalyse: ber. $C_{14}H_{21}NO_4$: C, 62.90; H, 7.92; N, 5.24. gef.: C, 61.06; H, 8.82; N, 4.52.

(2'*RS*,5a*RS*,8a*SR*)-1-(3',3',3'-Trifluor-2'-methoxy-2'-phenyl-propionyl)-octahydro-cyclopenta[*b*]-azepin-6-on *rac*-49



In 180 mL mit Argon gesättigtem Toluol wurden 1.92 g (3.66 mmol) Enaminon (+)-**43** [524.43] gelöst und zum Rückfluss erhitzt. In diese refluxierende Reaktionslösung wurde eine Lösung aus 1.28 mL (4.75 mmol) Bu_3SnH [291.05], $d = 1.082$, und 447 mg (1.83 mmol) ACN^* [244.34], * [1,1'-Azo-bis-cyclohexancarbonitril], in 50 mL entgastem Toluol via Spritzenpumpe [5.6 mL/h] eingetragen. Nach Zugabe der Zinnhydridlösung wurde das Reaktionsgemisch für weitere 9 h bei 140 °C gerührt, danach abgekühlt und evaporiert. Der Rückstand wurde abschließend an Kieselgel (Et_2O) flashchromatographiert. Man erhielt 906 mg (67 %) Octahydro-cyclopenta[*b*]-azepin *rac*-**49** [369.38].

Allgemeine Daten: $C_{19}H_{22}F_3NO_3$; farbloser, kristalliner Feststoff; Smp. = 198.1 °C.

DC: $R_f(Et_2O) = 0.45$; UV(+); Vanillin orange.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.14-0.23$, $0.94-1.08$, $1.42-1.53$ (m, 6 H, H-3, H-4, H-5, H-8), $2.15-2.32$ (m, 3 H, H-5, H-5a, H-7), $2.48-2.55$ (m, 1 H, H-7), $2.92-3.03$ (m,

2 H, H-2, H-8), 3.72 (q, $J = 1.55$ Hz, 3 H, OCH₃), 4.18–4.24 (m, 2 H, H-2, H-8a), 7.38–7.43 (m, 3 H, *H*-Ph), 7.53–7.58 (m, 2 H, *H*-Ph).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 25.31$ (t, C-8), 26.58, 28.32 (t, C-4, C-3), 27.22 (t, C-5), 36.11 (t, C-7), 43.18 (t, C-2), 53.94 (d, C-5a), 55.30 (q, OCH₃), 62.56 (d, C-8a), 84.71 (s, ² $J_{CF} = 25.4$ Hz, C-2'), 126.51, 128.36, 129.30 (d, Ph), 133.60 (s, Ph), 165.31 (s, C-1'), 213.00 (s, C-6), [ein quartäres C-Atom (CF₃) nicht aufgelöst].

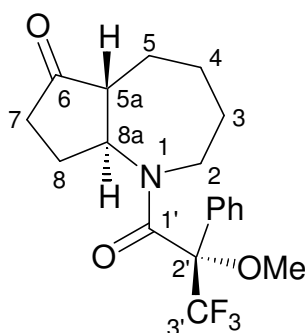
MS (EI): m/z (%) = 369 ([M⁺], 2), 350 (3), 189 (14), 180 (100), 163 (11), 137 (36), 105 (9), 67 (11).

MS (Hochauflösung): ber. C₁₉H₂₂F₃NO₃: 369.1552, gef.: 369.1551.

IR (KBr): $\nu_{max} = 3468$ (br w), 2936 (s), 1749 (vs), 1647 (vs), 1420 (s), 1265 (s), 1181 (vs), 1155 (vs), 998 (s) cm⁻¹.

Elementaranalyse: ber. C₁₉H₂₂F₃NO₃: C, 61.78; H, 6.00; N, 3.79. gef.: C, 61.08; H, 5.98; N, 3.98.

(2'*SR*,5a*SR*,8a*RS*)-1'-(3',3',3'-Trifluor-2'-methoxy-2'-phenyl-propionyl)-octahydro-cyclopenta[*b*]-azepin-6-on *rac*-49



In 180 mL mit Argon gesättigtem Toluol wurden 1.19 g (2.27 mmol) Enaminon (–)-**43** [524.43] gelöst und zum Rückfluss erhitzt. In diese refluxierende Reaktionslösung

wurde eine Lösung aus 0.79 mL (2.95 mmol) Bu₃SnH [291.05], d = 1.082, und 277 mg (1.14 mmol) ACN* [244.34], *[1,1'-Azo-bis-cyclohexancarbonitril], in 40 mL entgastem Toluol via Spritzenpumpe [4.5 mL/h] eingetragen. Nach Zugabe der Zinnhydridlösung wurde das Reaktionsgemisch für weitere 9 h bei 140 °C gerührt, danach abgekühlt und evaporiert. Der Rückstand wurde abschließend an Kieselgel (Et₂O) flashchromatographiert. Man erhielt 411 mg (49 %) Octahydro-cyclopenta[*b*]-azepin *rac*-**49** [369.38].

Allgemeine Daten: C₁₉H₂₂F₃NO₃; farbloser, kristalliner Feststoff; Smp. = 198.1 °C.

DC: *R_f*(Et₂O) = 0.45; UV(+); Vanillin orange; KMnO₄(+).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.14–0.24, 0.95–1.08, 1.42–1.53 (m, 6 H, H-3, H-4, H-5, H-8), 2.15–2.33 (m, 3 H, H-5, H-5a, H-7), 2.52 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 19.5 Hz, 1 H, H-7), 2.92–3.03 (m, 2 H, H-2, H-8), 3.72 (q, *J* = 1.50 Hz, 3 H, OCH₃), 4.18–4.24 (m, 2 H, H-2, H-8a), 7.39–7.41 (m, 3 H, *H*-Ph), 7.56–7.58 (m, 2 H, *H*-Ph).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.33 (t, C-8), 26.60, 28.34 (t, C-3, C-4), 27.24 (t, C-5), 36.13 (t, C-7), 43.20 (t, C-2), 53.96 (d, C-5a), 55.29 (q, OCH₃), 62.58 (d, C-8a), 84.74 (s, ²*J*_{CF} = 25.11 Hz, C-2'), 126.52, 128.37, 129.31 (d, Ph), 133.63 (s, Ph), 165.33 (s, C-1'), 212.99 (s, C-6), [ein quartäres C-Atom (CF₃) nicht aufgelöst].

MS (EI): *m/z* (%) = 369 ([M⁺], 1), 367 (2), 189 (25), 180 (100), 163 (15), 137 (45), 105 (16), 67 (8).

MS (Hochauflösung): ber. C₁₉H₂₂F₃NO₃: 369.1552, gef.: 369.1558.

IR (KBr): *v*_{max} = 3468 (br m), 2936 (vs), 1749 (vs), 1647 (vs), 1420 (vs), 1265 (vs), 1181 (vs), 1155 (vs), 999 (s) cm⁻¹.

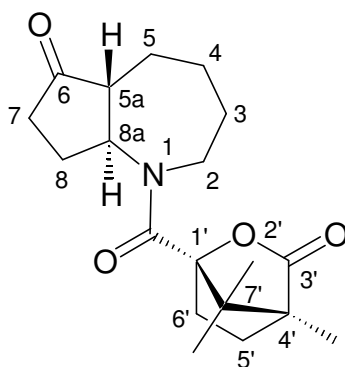
UV/Vis (Et₂O): λ_{max}(lg ε) = 270 nm (4.1).

Elementaranalyse: ber. $C_{19}H_{22}F_3NO_3$: C, 61.78; H, 6.00; N, 3.79. gef.: C, 61.69; H, 5.56; N, 3.95.

Cyclisierungsversuch von (1*S*,4*R*)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-carbonsäure-(3'-oxo-cyclopent-1'-enyl)-(4''-phenylselenyl-butyl)-amid (-)-41

In 210 mL mit Argon gesättigtem Toluol wurden 2.54 g (5.2 mmol) Enaminon (-)-41 [488.48] gelöst und zum Rückfluss erhitzt. In diese refluxierende Reaktionslösung wurde eine Lösung aus 1.96 mL (7.3 mmol) Bu_3SnH [291.05], $d = 1.082$, und 889 mg (3.6 mmol) ACN^* [244.34], * [1,1'-Azo-bis-cyclohexancarbonitril], in 50 mL entgastem Toluol via Spritzenpumpe [5 mL/h] eingetragen. Nach Zugabe der Zinnhydridlösung wurde das Reaktionsgemisch für weitere 8 h refluxiert, danach abgekühlt und evaporiert. Der Rückstand wurde abschließend an Kieselgel (Pentan-Et₂O, 1:1, dann Et₂O) flashchromatographiert.

(1'*S*,4'*R*,5a*R*,8a*S*)-1'-(4',7',7'-Trimethyl-3'-oxo-2'-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1'-carbonyl)-octahydro-cyclopenta[*b*]azepin-6-on (-)-50



Man erhielt 763 mg (44 %) enantiomerenreines Octahydro-cyclopenta[*b*]azepin (-)-50 [333.42].

Allgemeine Daten: $C_{19}H_{27}NO_4$; farbloser, kristalliner Feststoff; Smp. = 145.9 °C; $[\alpha]_D^{20} -16.9$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$).

DC: $R_f(\text{Et}_2\text{O}) = 0.40$; UV(-); Vanillin rot.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.04$ (s, 3 H, $\text{C}7'\text{-CH}_3$), 1.12 (s, 3 H, $\text{C}4'\text{-CH}_3$), 1.19 (s, 3 H, $\text{C}7'\text{-CH}_3$), 1.27–1.31 (m, 2 H), 1.35 (q, $J = 10.8$ Hz, 1 H), 1.49 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 11.3$ Hz, 1 H), 1.73 (dq, $J = 4.1$ Hz, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 1.87–1.96 (m, 2 H), 1.99–2.03 (m, 1 H), 2.06–2.09 (m, 1 H), 2.23–2.28 (m, 1 H, H-5a), 2.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 2.41–2.45 (m, 2 H), 2.52 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 19.5$ Hz, 1 H), 2.71 (dq, $J = 5.4$ Hz, $J = 12.4$ Hz, 1 H), 3.16 (dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 9.9$ Hz, 1 H, H-2), 4.17 (dq, $J = 5.5$ Hz, $J = 13.7$ Hz, 1 H, H-8a), 4.55 (dd, $J = 6.3$ Hz, $J = 9.5$ Hz, 1 H, H-2).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.62$ (q, $\text{C}4'\text{-CH}_3$), 16.76 (q, $\text{C}7'\text{-CH}_3$), 17.68 (q, $\text{C}7'\text{-CH}_3$), 25.37, 27.20, 27.33, 29.31, 31.44, 32.26, 36.24 (t, C-3, C-4, C-5, C-7, C-8, C-5', C-6'), 44.32 (t, C-2), 53.70, 55.29 (s, C-4', C-7'), 54.13 (d, C-5a), 62.50 (d, C-8a), 92.56 (s, C-1'), 167.34 (s, $\text{NC}=\text{O}$), 178.60 (s, C-3'), 213.09 (s, C-6).

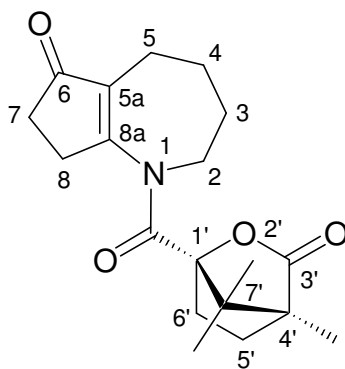
MS (EI): m/z (%) = 333 ($[\text{M}^+]$, 56), 274 (90), 152 (100), 136 (57), 109 (31), 83 (55), 55 (38).

MS (Hochauflösung): ber. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_4$: 333.1940, gef.: 333.1942.

IR (KBr): $\nu_{\text{max}} = 3456$ (br w), 2957 (m), 2935 (s), 2849 (m), 1786 (vs), 1747 (s), 1732 (s), 1626 (vs), 1427 (s), 1101 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse: ber. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_4$: C, 68.44; H, 8.16; N, 4.20. gef.: C, 68.40; H, 8.18; N, 4.28.

(1'S,4'R)-1-(4',7',7'-Trimethyl-3'-oxo-2'-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1'-carbonyl)-2,3,4,5,7,8-hexahydro-1H-cyclopenta[*b*]azepin-6-on (-)-51



Man erhielt 103 mg (6 %) des ungesättigten 5,7-Ring-Nebenproduktes (-)-51 [331.41].

Allgemeine Daten: C₁₉H₂₅NO₄; farbloser, kristalliner Feststoff; Smp. = 168.7 °C; [α]_D²⁰ -213.6 (*c* = 1.00, CHCl₃).

DC: *R_f* (Et₂O) = 0.20; UV(+); Vanillin orange.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (s, 3 H, C7'-CH₃), 1.11 (s, 3 H, C4'-CH₃), 1.19 (s, 3 H, C7'-CH₃), 1.54–1.57 (m, 1 H), 1.73 (sept, *J* = 4.5 Hz, 1 H), 1.78–1.84 (m, 2 H), 1.96–2.03 (m, 2 H), 2.07 (sept, *J* = 4.5 Hz, 1 H), 2.25 (dd, *J* = 10.1 Hz, *J* = 13.9 Hz, 1 H), 2.42–2.56 (m, 2 H), 2.58 (dd, *J* = 2.8 Hz, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.71 (dt, *J* = 2.4 Hz, *J* = 17.7 Hz, 1 H), 3.00 (dd, *J* = 5.8 Hz, *J* = 17.6 Hz, 1 H), 3.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H, H-2), 4.35 (d, *J* = 13.4 Hz, 1 H, H-2).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 9.63 (q, C4'-CH₃), 16.65 (q, C7'-CH₃), 17.64 (q, C7'-CH₃), 21.99, 23.29, 28.72, 29.36, 30.50, 31.90, 36.61 (t, C-3, C-4, C-5, C-7, C-8, C-5', C-6'), 49.14 (t, C-2), 53.93, 56.09 (s, C-4', C-7'), 92.42 (s, C-5a), 134.63 (s, C1'), 167.37 (s, NC=O), 172.37 (s, C-8a), 177.76 (s, C-3'), 206.68 (s, C-6).

MS (EI): *m/z* (%) = 331 ([M⁺], 39), 152 (15), 151 (21), 150 (100), 136 (26), 83 (45), 55 (23).

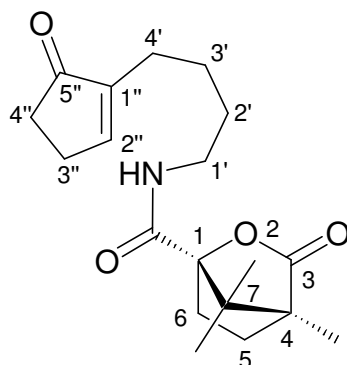
MS (Hochauflösung): ber. $C_{19}H_{25}NO_4$: 331.1784, gef.: 331.1783.

IR (KBr): ν_{max} = 3376 (br w), 2940 (s), 2851 (m), 1790 (vs), 1697 (vs), 1634 (vs), 1387 (s), 1375 (s), 1259 (s) cm^{-1} .

UV/Vis (EtOH): $\lambda_{max}(\lg \epsilon) = 272 \text{ nm} (3.7)$.

Elementaranalyse: ber. $C_{19}H_{27}NO_4$: C, 68.86; H, 7.60; N, 4.23. gef.: C, 67.51; H, 7.93; N, 4.13.

(1*S*,4*R*)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylsäure-[4'-(5''-oxo-cyclopent-1''-enyl)-butyl]-amid (-)-52



Man erhielt 87 mg (5 %) des ungesättigten, offenkettigen Nebenproduktes (-)-52 [333.42].

Allgemeine Daten: $C_{19}H_{27}NO_4$; farbloser, kristalliner Feststoff; Smp. = 92.2 °C.

DC: R_f (Et₂O) = 0.19; UV(+); Vanillin orange.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.91, 1.11 (s, 6 H, 2 x C7-CH₃), 1.11 (s, 3 H, C4-CH₃), 1.51-1.57 (m, 4 H), 1.66-1.71 (m, 1 H), 1.87-1.98 (m, 2 H), 2.20-2.21 (m, 2 H), 2.40 (qui, $J = 2.3$ Hz, 2 H), 2.51-2.56 (m, 1 H), 2.58 (heptett, $J = 2.3$ Hz, 2 H), 3.28-3.37 (m, 2 H, H-1'), 6.57 (s, 1 H, NH), 7.33 (qui, $J = 1.3$ Hz, 1 H, H-2'').

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 8.53 (q, C4- CH_3), 16.36 (q, C7- CH_3), 16.58 (q, C7- CH_3), 24.24, 24.87, 26.30, 28.91, 29.10, 30.10, 34.38 (t, C-5, C-6, C-2', C-3', C-4', C-3'', C-4''), 38.59 (t, C-1'), 53.61, 55.07 (s, C-4, C-7), 92.41 (s, C-1), 145.60 (s, C-1''), 157.60 (d, C-2''), 166.70 (s, $\text{NC}=\text{O}$), 178.13 (s, C-3), 209.64 (s, C-5'').

MS (EI): m/z (%) = 333 ($[\text{M}^+]$, 10), 238 (12), 152 (23), 137 (21), 136 (100), 109 (33), 83 (21), 55 (18).

MS (Hochauflösung): ber. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_4$: 333.1940, gef.: 333.1939.

IR (KBr): ν_{max} = 3313 (br s), 2935 (s), 2870 (m), 1784 (vs), 1691 (vs), 1667 (vs), 1276 (s), 1445 (m), 924 (s) cm^{-1} .

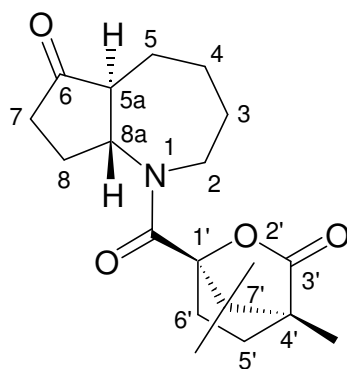
UV/Vis (EtOH): $\lambda_{\text{max}}(\lg \varepsilon)$ = 225 nm (4.1); 279 nm (2.8).

Elementaranalyse: ber. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_4$: C, 68.44; H, 8.16; N, 4.20. gef.: C, 67.87; H, 8.19; N, 4.14.

Cyclisierungsversuch von (1R,4S)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-carbonsäure-(3'-oxo-cyclopent-1'-enyl)-(4''-phenylselenyl-butyl)-amid (+)-41

In 160 mL mit Argon gesättigtem Toluol wurden 904 mg (1.85 mmol) Enaminon (+)-41 [488.48] gelöst und zum Rückfluss erhitzt. In diese refluxierende Reaktionslösung wurde eine Lösung aus 0.60 mL (2.22 mmol) Bu_3SnH [291.05], $d = 1.082$, und 136 mg (0.56 mmol) ACN^* [244.34], $^*[1,1'$ -Azo-bis-cyclohexanarbonitril], in 40 mL entgastem Toluol via Spritzenpumpe [4.5 mL/h] eingetragen. Nach Zugabe der Zinnhydridlösung wurde das Reaktionsgemisch für weitere 9 h bei 140 °C gerührt, danach abgekühlt und evaporiert. Der Rückstand wurde abschließend an Kieselgel (Pentan-Et₂O, 1:1, dann Et₂O) flashchromatographiert.

(1'R,4'S,5aS,8aR)-1-(4',7',7'-Trimethyl-3'-oxo-2'-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1'-carbonyl)-octahydro-cyclopenta[*b*]azepin-6-on (+)-50



Man erhielt 290 mg (47 %) enantiomerenreines Octahydro-cyclopenta[*b*]-azepin (+)-50 [333.42].

Allgemeine Daten: C₁₉H₂₇NO₄; farbloser, kristalliner Feststoff; Smp. = 146.1 °C; [α]_D²⁰ +17.7 (*c* = 1.00, CHCl₃).

DC: *R*_f (Et₂O) = 0.40; UV(-); Vanillin orange.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (s, 3 H, C7'-CH₃), 1.12 (s, 3 H, C4'-CH₃), 1.19 (s, 3 H, C7'-CH₃), 1.21–1.37 (m, 3 H), 1.43–1.55 (m, 1 H), 1.69–1.76 (m, 1 H), 1.86–2.10 (m, 4 H), 2.21–2.31 (m, 2 H, H-5a), 2.40–2.52 (m, 3 H), 2.68–2.74 (m, 1 H), 3.16 (dd, *J* = 6.3 Hz, *J* = 9.5 Hz, 1 H, H-2), 4.17 (dq, *J* = 5.5 Hz, *J* = 13.7 Hz, 1 H, H-8a), 4.55 (dd, *J* = 6.3 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1 H, H-2).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 9.55 (q, C7'-CH₃), 16.69 (q, C4'-CH₃), 17.60 (q, C7'-CH₃), 25.28, 27.12, 27.25, 29.22, 31.35, 32.19, 36.17 (t, C-3, C-4, C-5, C-7, C-8, C-5', C-6'), 44.23 (t, C-2), 53.61, 55.20 (s, C-4', C-7'), 54.04 (d, C-5a), 62.41 (d, C-8a), 92.47 (s, C-1'), 167.25 (s, NC=O), 178.54 (s, C-3'), 213.04 (s, C-6).

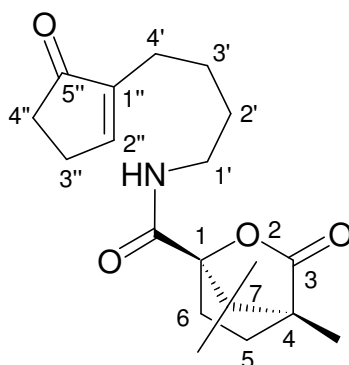
MS (EI): *m/z* (%) = 333 ([M⁺], 56), 274 (100), 152 (87), 136 (61), 109 (40), 83 (64), 74 (41), 59 (69), 55 (50).

MS (Hochauflösung): ber. $C_{19}H_{27}NO_4$: 333.1940, gef.: 333.1944.

IR (KBr): $\nu_{max} = 3455$ (br w), 2957 (m), 2937 (m), 2872 (m), 2860 (m), 1786 (vs), 1748 (s), 1732 (s), 1626 (vs), 1427 (m), 1101 (m) cm^{-1} .

Elementaranalyse: ber. $C_{19}H_{27}NO_4$: C, 68.44; H, 8.16; N, 4.20. gef.: C, 67.67; H, 7.98; N, 4.19.

(1R,4S)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylsäure-[4'-(5''-oxo-cyclopent-1''-enyl)-butyl]-amid (+)-52



Man erhielt 25 mg (4 %) des ungesättigten, offenkettigen Nebenproduktes (+)-52 [333.42].

Allgemeine Daten: $C_{19}H_{27}NO_4$; farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20} +23.9$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$).

DC: R_f (Et_2O) = 0.12, UV(+), Vanillin grau.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.90$, 1.11 (s, 6 H, 2 x C7- CH_3), 1.11 (s, 3 H, C4- CH_3), 1.53 (q, $J = 3.4$ Hz, 4 H), 1.66–1.71 (m, 1 H), 1.86–1.97 (m, 2 H), 2.20 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 2.40 (qui, $J = 2.3$ Hz, 2 H), 2.50–2.54 (m, 1 H), 2.57 (heptett, $J = 2.3$ Hz, 2 H), 3.32 (q, $J = 6.3$ Hz, 2 H, H-1'), 6.48 (s, 1 H, NH), 7.32 (qui, $J = 1.4$ Hz, 1 H, H-2'').

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.65$ (q, C4- CH_3), 16.49 (q, C7- CH_3), 16.71 (q, C7- CH_3), 24.38, 25.00, 26.44, 29.04, 29.23, 30.23, 34.51 (t, C-5, C-6, C-2', C-3', C-4', C-3'', C-4''), 38.73 (t, C-1'), 53.78, 55.23 (s, C-4, C-7), 92.56 (s, C-1), 145.74 (s, C-1''), 157.78 (d, C-2''), 166.85 (s, $\text{NC}=\text{O}$), 178.30 (s, C-3), 209.88 (s, C-5'').

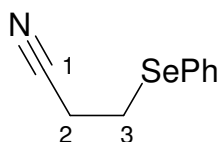
MS (EI): m/z (%) = 333 ($[\text{M}^+]$, 18), 238 (10), 152 (25), 137 (19), 136 (100), 109 (27), 83 (17), 55 (14).

MS (Hochauflösung): ber. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_4$: 333.1940, gef.: 333.1942.

IR (Film): ν_{max} = 3366 (br m), 2935 (s), 2875 (s), 1790 (vs), 1700 (vs), 1668 (vs), 1542 (s), 1445 (s), 923 (s) cm^{-1} .

UV/Vis (EtOH): λ_{max} (lg ϵ) = 222 nm (3.8), 277 nm (3.0).

3-Phenylselenenyl-propionitril **55**¹⁸



Ein Reaktionsgemisch aus 10.0 g (32.0 mmol) Diphenyldiselenid [312.13] und 100 mL (96.1 mmol) $\text{KB}[\text{CHMeEt}]_3\text{H}$ ([222.27], 1 M in THF) wurde in 300 mL THF 1 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 4.74 mL (57.7 mmol) 3-Brompropionitril **54** [133.98], $d = 1.63$, wurde für weitere 12 h gerührt und anschließend mit 500 mL Pentan versetzt. Nach Abfritten über Seesand/Kieselgur wurde das Lösungsmittel evaporiert und es fielen 9.48 g (81 %) Nitril **55** [210.07] an.

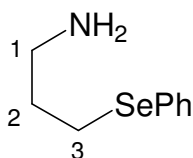
Allgemeine Daten: $\text{C}_9\text{H}_9\text{NSe}$; farbloses Öl.

DC: R_f (Pentan-Et₂O, 1:1) = 0.45; UV(+); Vanillin gelb.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.46$ (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 3.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 7.28–7.35 (m, 3 H, *H*-Ph), 7.54–7.58 (m, 2 H, *H*-Ph).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.88$, 21.66 (t, C-2, C-3), 118.53 (s, C-1), 128.14, 129.40, 134.07 (d, Ph), 127.44 (s, Ph).

3-Phenylselenenyl-propylamin **56**

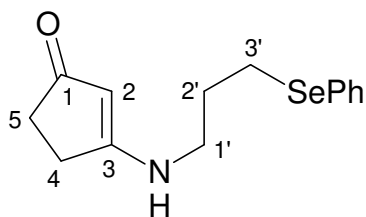


Eine Lösung von 4.56 g (21.7 mmol) 3-Phenylselenenyl-propionitril **55** [210.07] in 50 mL THF wurde zum Rückfluss erhitzt und eine Suspension aus 45 mL (43.4 mmol) LiAlH_4 [37.95, 1 M in THF] langsam zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde für weitere 4 h erhitzt, zur Aufarbeitung auf RT gekühlt und im Eisbad mit 2.5 N NaOH-Lösung gequenchet. Nach Abfrühen über Seesand und Trocknung über MgSO_4 erhielt man 1.89 g (40 %) Amin **56** [214.17].

Allgemeine Daten: $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NSe}$; gelbes Öl.

DC: R_f (Pentan– E_2O , 1:1) = 0.00; UV(+); Vanillin gelb.

3-(3'-Phenylselenenyl-propylamino)-cyclopent-2-enon **57**¹⁸



Eine Mischung aus 1.13g (11.48 mmol) 1,3-Cyclopentandion **39** [98.10] und 1.89g (8.83 mmol) 3-Phenylselenyl-propylamin **56** [214.17] in 100 mL Benzol wurde für 15 h am Wasserabscheider refluxiert. Nach Evaporieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel (EE, dann CH₂Cl₂-EtOH, 30:1, 20:1, 10:1) gereinigt. Man erhielt 1.08 g (42 %) vinyloges Amid **57** [294.25].

Allgemeine Daten: C₁₄H₁₇NOSe; gelber Feststoff.

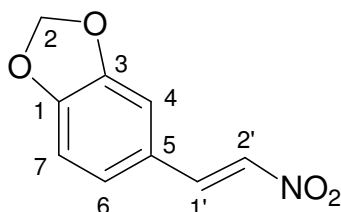
DC: R_f (CH₂Cl₂-EtOH,) = 0.38; UV(+); Vanillin rot.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.98 (quin, J = 6.9 Hz, 2 H, H-2'), 2.35–2.39 (m, 2 H, H-5), 2.54 (t, J = 5.3 Hz, 2 H, H-4), 2.94 (t, J = 7.0 Hz, 2 H, H-3'), 3.27 (q, J = 6.3 Hz, 2 H, H-1'), 5.01 (s, 1 H, H-2), 5.71 (br s, 1 H, NH), 7.25–7.28 (m, 3 H, H-Ph), 7.47–7.50 (m, 2 H, H-Ph).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.73 (t, C-3'), 27.98 (t, C-4), 28.70 (t, C-2'), 33.58 (t, C-5), 44.50 (t, C-1'), 99.08 (d, C-2), 127.11, 129.10, 132.75 (d, Ph), 129.45 (s, Ph), 176.45 (s, C-3), 204.41 (s, C-1).

[8.2.3] VERSUCHE ZU KAPITEL [6]

5-(Nitro-vinyl)-benzo[1,3]dioxol **65**⁵⁷



Eine Reaktionsmischung aus 10.0 g (66.6 mmol) Piperonal **64** [150.13], 10.0 g NH₄OAc [77.08], 43 mL Nitromethan **61** und 15 mL Eisessig wurde über 12 h mit Ultraschall behandelt. Die Wasserphase wurde drei Mal mit CH₂Cl₂ extrahiert und

danach aus einer $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ -Lösung umkristallisiert. Nach Trocknung im Hochvakuum erhielt man 11.64 g (99 %) 5-(Nitro-vinyl)-benzo[1,3]dioxol **65** [177.16].

Allgemeine Daten: $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_4$; gelber, kristalliner Feststoff.

DC: R_f (Pentan– Et_2O , 1:1) = 0.59; UV (+); Vanillin rotbraun.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.07 (s, 2 H, H-2), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, *H*-Ph), 7.00 (d, J = 1.6 Hz, 1 H, *H*-Ph), 7.08 (dd, J = 1.6 Hz, J = 8.0 Hz, 1 H, *H*-Ph), 7.47, 7.91 (d, J = 13.6 Hz, 2 H, H-1', H-2').

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 102.05 (t, C-2), 106.96 (d, Ph), 109.05 (d, Ph), 124.16 (s, C-5), 126.63 (d, Ph), 135.36, 139.09 (d, C-1', C-2'), 148.75 (s, C-3), 151.36 (s, C-1).

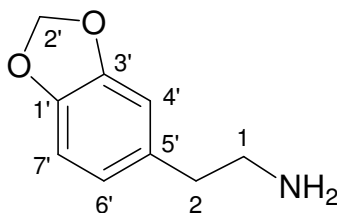
MS (EI): m/z (%) = 193 ($[\text{M}^+]$, 100), 147 (10), 146 (61), 145 (17), 117 (8), 89 (30), 63 (15).

MS (Hochauflösung): ber. $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_4$: 193.0375, gef.: 193.0375.

IR (KBr): ν_{max} = 3446 (br w), 2924 (m), 1629 (s), 1604 (s), 1494 (vs), 1455 (vs), 1335 (vs), 1265 (vs), 1103 (m), 1033 (s) cm^{-1} .

UV/Vis (EtOH): $\lambda_{\text{max}}(\lg \epsilon)$ = 257 nm (3.5), 362 nm (3.7).

Elementaranalyse: ber. $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_4$: C, 55.96; H, 3.65; N, 7.25. gef.: C, 55.91; H, 3.54; N, 7.29.

2-Benzo[1',3']dioxol-5'-yl-ethylamin **63**⁵⁷

Eine Suspension von 110 mL LiAlH₄ [37.95, 1 M in THF] wurde zu einer Lösung von 5.90 g (33.3 mmol) 5-(Nitro-vinyl)-benzo[1,3]dioxol **65** [177.16] in 180 mL THF langsam zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde für 12 h refluxiert, zur Aufarbeitung mit 2 N NaOH-Lösung gequenchet. Nach Abfritten über Seesand und Trocknung über MgSO₄ erhielt man 4.78 g (87 %) Amin **63** [165.19].

Allgemeine Daten: C₉H₁₁NO₂; rotes Öl.

DC: *R_f* (Pentan–Et₂O, 1:1) = 0.00; UV (+); Vanillin gelb .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.62–2.67 (m, 2 H, H-2), 2.87–2.92 (m, 2 H, H-1), 5.90 (d, *J* = 5.5 Hz, 2 H, H-2'), 6.80–6.62 (m, 3 H, *H*-Ph), [NH₂ nicht aufgelöst].

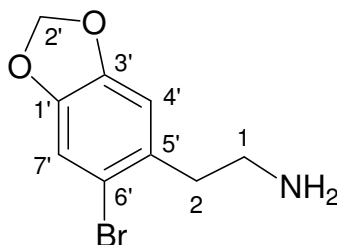
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 39.62 (t, C-2), 43.56 (t, C-1), 100.68 (t, C-2'), 108.08 (d, Ph), 109.00 (d, Ph), 121.54 (d, Ph), 133.46 (s, C-5'), 145.78 (s, C-3'), 147.54 (s, C-1').

MS (EI): *m/z* (%) = 165 ([M⁺], 52), 137 (25), 136 (100), 135 (97), 105 (19), 78 (24), 77 (63), 51 (43).

MS (Hochauflösung): ber. C₉H₁₁NO₂: 165.0790, gef.: 165.0790.

IR (KBr): *v*_{max} = 3268 (br m), 2896 (br s), 1607 (s), 1490 (s), 1444 (vs), 1248 (vs), 1040 (vs), 934 (s), 812 (s) cm⁻¹.

UV/Vis (EtOH): λ_{max}(lg ε) = 234 nm (3.4), 286 nm (3.4).

2-(6'-Brom-benzo[1',3']dioxol-5'-yl)-ethylamin **66**

Eine Reaktionslösung aus 0.696 g (4.213 mmol) Amin **63** [165.19] in 5 mL AcOH wurde bei RT mit 0.43 mL (8.427 mmol) Brom [159.82], $d = 3.11$, versetzt. Die Reaktion war nach 3 h beendet und wurde mit gesättigter Na_2SO_3 -Lösung bis zur Entfärbung gequenchet. Anschließend wurde das Gemisch mit einer gesättigten NaOH-Lösung auf pH 10 gebracht. Die Suspension wurde vier Mal mit CH_2Cl_2 extrahiert und die kombinierten organischen Phasen nach Trocknung über MgSO_4 im Vakuum evaporiert. Man erhielt 1.023 g (99 %) bromiertes Amin **66** [244.09].

Allgemeine Daten: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$; braunes Öl.

DC: R_f (Pentan– Et_2O , 1:1) = 0.00; UV (+).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.64\text{--}2.95$ (m, 4 H, H-1, H-2), 5.94 (s, 2 H, H-2'), 6.74 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, H-4'), 6.99 (s, 1 H, H-7'), [NH_2 nicht aufgelöst].

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 39.24$ (t, C-2), 41.83 (t, C-1), 101.58 (t, C-2'), 110.35 (d, C-4'), 112.72 (d, C-7'), 114.52 (s, C-6'), 131.57 (s, C-5'), 146.90 (s, C-3'), 147.29 (s, C-1').

MS (EI): m/z (%) = 242 ($[\text{M}^+]$, 8), 228 (30), 216 (61), 215 (59), 214 (63), 213 (55), 190 (55), 164 (100); 144 (55), 84 (81), 56 (41).

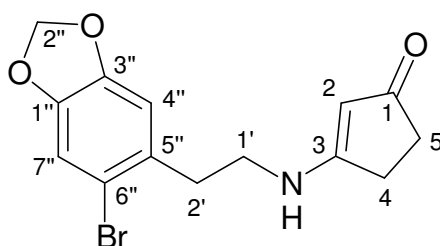
MS (Hochauflösung): ber. $\text{C}_9\text{H}_{10}^{81}\text{BrNO}_2$: 244.9875, gef.: 244.9877.

IR (KBr): $\nu_{max} = 3438$ (br m), 2926 (s), 1734 (m), 1608 (m), 1478 (vs), 1406 (m), 1236 (s), 1115 (m), 1037 (s) cm^{-1} .

UV/Vis (CHCl_3): $\lambda_{max}(\lg \epsilon) = 293$ nm (3.4).

Elementaranalyse: ber. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$: C, 44.29; H, 4.13; N, 5.74. gef.: C, 44.67; H, 4.39; N, 3.95.

3-[2'-(6''-Brom-benzo[1'',3'']dioxol-5''-yl)-ethylamino]-cyclopent-2-enon **67**



Eine Mischung aus 2.43 g (24.7 mmol) 1,3-Cyclopentandion **39** [98.10] und 6.04 g (24.7 mmol) 2-(6'-Brom-benzo[1',3']dioxol-5'-yl)-ethylamin **66** [244.09] in 100 mL Benzol wurde für 20 h am Wasserabscheider refluxiert. Nach Evaporieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel (CH_2Cl_2 , dann CH_2Cl_2 -EtOH, 30:1, 20:1, 10:1) gereinigt. Man erhielt 4.00 g (50 %) vinyloges Amid **67** [324.17].

Allgemeine Daten: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$; braunes Öl.

DC: R_f (CH_2Cl_2 -EtOH, 10:1) = 0.28; UV (+); Vanillin rot.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.41$ -2.44 (m, 2 H), 2.60 (t, $J = 4.9$ Hz, 2 H), 2.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.40 (q, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 5.13 (s, 1 H, H-2), 5.97 (s, 2 H, H-2''), 6.15 (br s, 1 H, NH), 6.69 (s, 1 H, H-Ph), 6.99 (s, 1 H, H-Ph).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 28.07 (t, C-4), 33.34, 34.92, 44.97 (t, C-1', C-2', C-5), 98.81 (d, C-2), 101.73 (t, C-2''), 110.09 (d, Ph), 112.79 (d, Ph), 114.41 (s, C-6''), 130.13 (s, C-5''), 147.36, 147.54 (s, C-1'', C-3''), 177.74 (s, C-3), 205.19 (s, C-1).

MS (EI): m/z (%) = 323 ($[\text{M}^+]$, 1), 245 (29), 244 (100), 216 (26), 215 (32), 214 (28), 213 (28), 110 (97), 82 (16), 53 (14).

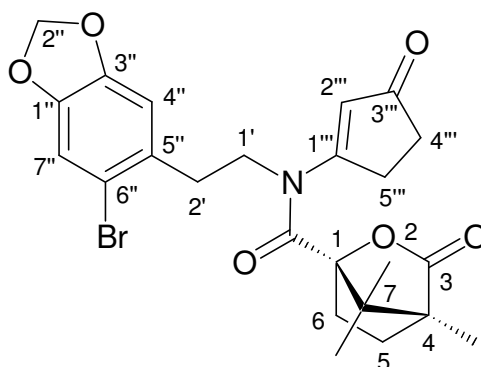
MS (Hochauflösung): ber. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$: 323.0157, gef.: 323.0156.

IR (KBr): ν_{max} = 3446 (br w), 3237 (m), 3049 (m), 2927 (s), 1647 (s), 1564 (vs), 1492 (vs), 1456 (vs), 1179 (s) cm^{-1} .

UV/Vis (EtOH): $\lambda_{\text{max}}(\lg \varepsilon)$ = 270 nm (4.4).

Elementaranalyse: ber. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$: C, 51.87; H, 4.35; N, 4.32. gef.: C, 51.35; H, 4.67; N, 4.41.

(1*S*,4*R*)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylsäure[2'-(6''-bromo-benzo[1'',3'']dioxol-5''-yl)-ethyl]-(3'''-oxo-cyclopent-1'''-enyl)-amid (-)-68



86 mg (0.265 mmol) Enaminon **67** [324.17] wurden in 10 mL THF gelöst und auf -78 °C temperiert. Diese Reaktionslösung wurde mit 0.17 mL (0.265 mmol) $^n\text{BuLi}$ [1.6 M in Hexan] versetzt und 3 h gerührt. Nach Auftauen auf 0 °C wurden 63 mg (0.292 mmol) (-)-Camphansäurechlorid (-)-**17** [216.66] in 3 mL THF addiert und das Gemisch

für 15 h auf 40 °C gebracht. Das Lösungsmittel wurde evaporiert und das Rohprodukt an Kieselgel flashchromatographiert (Et₂O, dann CH₂Cl₂-EtOH, 20:1). Man erhielt 84 mg (64 %) alkyliertes Enaminon (–)-**68** [504.37].

Allgemeine Daten: C₂₄H₂₆BrNO₆; farbloser Feststoff.

DC: *R_f* (CH₂Cl₂-EtOH, 10:1) = 0.78; UV (+); Vanillin gelb.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.01 (s, 3 H, C7-CH₃), 1.13 (s, 3 H, C4-CH₃), 1.21 (s, 3 H, C7-CH₃), 1.74–1.80 (m, 2 H), 1.95–2.09 (m, 2 H), 2.37–2.46 (m, 1 H), 2.49–2.52 (m, 2 H), 2.76–2.83 (m, 1 H), 3.00–3.15 (m, 2 H, H-1'), 3.38–3.46 (m, 1 H), 3.80–3.97 (m, 2 H, H-2'), 5.97 (s, 2 H, H-2''), 6.06 (s, 1 H, H-2'''), 6.98 (s, 1 H, H-7''), 7.03 (s, 1 H, H-4'').

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 9.55 (q, C4-CH₃), 16.62 (q, C7-CH₃), 17.68 (q, C7-CH₃), 29.44, 32.45 (t, C-5, C-6), 29.99, 34.62, 34.67 (t, C-1', C-4''', C-5'''), 48.29 (t, C-2'), 54.12, 56.70 (s, C-4, C-7), 92.36 (s, C-1), 101.77 (s, C-2''), 111.04 (d, C-7''), 112.55 (d, C-4''), 114.40 (s, C-6''), 117.67 (d, C-2'''), 129.95 (s, C-5''), 147.52, 147.72 (s, C-1'', C-3''), 169.85 (s, NC=O), 173.28 (s, C-1'''), 177.35 (s, C-3), 206.97 (s, C-3''').

MS (EI): *m/z* (%) = 503 ([M⁺], 1), 424 (50), 228 (99), 226 (100), 125 (26), 110 (29), 83 (56).

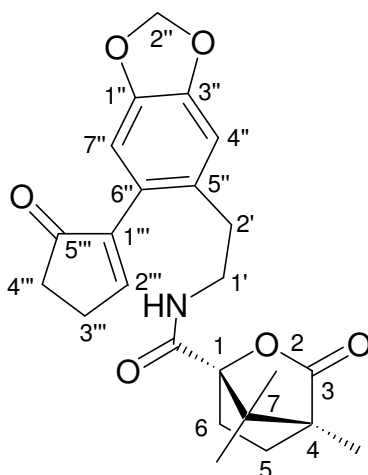
MS (Hochauflösung): ber. C₂₄H₂₆BrNO₆: 503.0944, gef.: 503.0945.

IR (KBr): *v*_{max} = 3437 (br w), 2927 (m), 1793 (s), 1680 (s), 1576 (s), 1479 (vs), 1019 (m) cm⁻¹.

UV/Vis (EtOH): *λ*_{max}(lg ε) = 287 nm (4.2).

Elementaranalyse: ber. C₂₄H₂₆BrNO₆: C, 57.15; H, 5.20; N, 2.78. gef.: C, 55.48; H, 5.71; N, 1.97.

(1*S*,4*R*)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylsäure{2'-[6''-(5'''-oxo-cyclopent-1'''-enyl)-benzo[1'',3'']dioxol-5''-yl]-ethyl}-amid (-)-69



In 120 mL mit Argon gesättigtem Toluol wurden 0.575 g (1.14 mmol) Enaminon (-)-**68** [504.37] gelöst und zum Rückfluss erhitzt. In diese refluxierende Reaktionslösung wurde eine Lösung aus 0.40 mL (1.5 mmol) Bu₃SnH [291.05], d = 1.082, und 139 mg (0.5 mmol) ACN* [244.34], *[1,1'-Azo-bis-cyclohexancarbonitril], in 40 mL entgastem Toluol via Spritzenpumpe [5 mL/h] eingetragen. Nach Zugabe der Zinnhydridlösung wurde das Reaktionsgemisch für weitere 9 h refluxiert, danach abgekühlt und evaporiert. Der Rückstand wurde abschließend an Kieselgel (Et₂O) flashchromatographiert. Man erhielt 117 mg (24 %) 4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylsäure{2'-[6''-(5'''-oxo-cyclopent-1'''-enyl)-benzo[1'',3'']dioxol-5''-yl]-ethyl}-amid [425.47] (-)-**69**.

Allgemeine Daten: C₂₄H₂₇NO₆; farbloses Öl.

DC: R_f (Et₂O) = 0.23; UV (+); Vanillin braun.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.77 (s, 3 H, C7-CH₃), 1.06 (s, 3 H, C7-CH₃), 1.07 (s, 3 H, C4-CH₃), 1.59-1.68, 1.80-1.94, 2.44-2.51 (m, 4 H, H-5, H-6), 2.59-2.63 (m, 4 H, H-2', H-4''), 2.78 (dt, J = 2.4 Hz, J = 4.6 Hz, 1 H, H-3''), 3.40 (dt, J = 6.0 Hz, J = 13.2 Hz, 2 H, H-1'), 5.92 (d, J = 0.5 Hz, 2 H, H-2''), 6.55, 6.73 (s, 2 H, H-4'', H-7''), 7.64 (t, J = 2.8 Hz, 1 H, H-2''), [NH nicht aufgelöst].

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 9.64 (q, C4- CH_3), 16.32 (q, C7- CH_3), 16.69 (q, C7- CH_3), 26.91, 29.01 (t, C-5, C-6), 30.16, 32.85, 34.80 (t, C-1', C-3''', C-4'''), 39.84 (t, C-2'), 53.74, 55.17 (s, C-4, C-7), 92.46 (s, C-1), 101.17 (s, C-2''), 109.27 (d, C-4''), 109.88 (d, C-7''), 125.13 (d, C-6''), 130.44 (s, C-5''), 145.97, 146.21 (s, C-1'', C-3''), 147.94 (s, C-1'''), 162.40 (s, C-2'''), 166.95 (s, NC=O), 178.25 (s, C-3), 208.13 (s, C-5''').

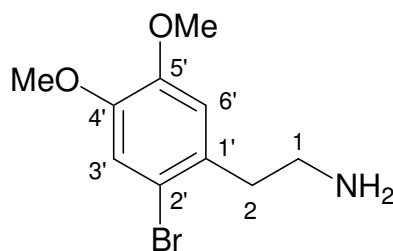
MS (EI): m/z (%) = 425 ($[\text{M}^+$], 17), 228 (100), 200 (28), 173 (33).

MS (Hochauflösung): ber. $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_6$: 425.1838, gef.: 425.1839.

IR (KBr): ν_{max} = 3379 (br m), 2970 (s), 2250 (w), 1789 (vs), 1701 (vs), 1545 (s), 1486 (vs), 733 (vs) cm^{-1} .

UV/Vis (EtOH): λ_{max} (lg ϵ) = 287 nm (3.3).

2-(2'-Brom-4',5'-dimethoxy-phenyl)-ethylamin **71**



Eine Reaktionslösung aus 34 mL (2.0 mol) Amin **70** [165.19] in 600 mL AcOH wurde bei RT mit 11 mL (2.2 mol) Brom [159.82], $d = 3.11$, versetzt. Die Reaktion war nach 3 h beendet, die Suspension wurde filtriert und das ausgefallene bromierte Amin vier Mal mit Pentan gewaschen. Nach Trocknung im Hochvakuum erhielt man 46.3 g (89 %) bromiertes Amin **71** [260.13].

Allgemeine Daten: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$; gelber Feststoff.

DC: R_f (Pentan–Et₂O, 1:1) = 0.00; UV (+).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 (br s, 2 H, NH₂), 2.80 (t, J = 7.1 Hz, 2 H, H-2), 2.93 (t, J = 7.2 Hz, 2 H, H-1), 3.83 (s, 3 H, OCH₃), 3.84 (s, 3 H, OCH₃), 6.72 (s, 1 H, H-6'), 6.99 (s, 1 H, H-3').

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 39.82 (t, C-2), 42.32 (t, C-1), 55.99 (q, OCH₃), 56.08 (q, OCH₃), 113.33 (d, C-6'), 114.25 (s, C-2'), 115.55 (d, C-3'), 130.98 (s, C-1'), 147.98 (s, C-5'), 148.25 (s, C-4').

MS (EI): m/z (%) = 259 ([M⁺], 1), 232 (78), 231 (30), 230 (80), 229 (23), 215 (11), 180 (100), 151 (11).

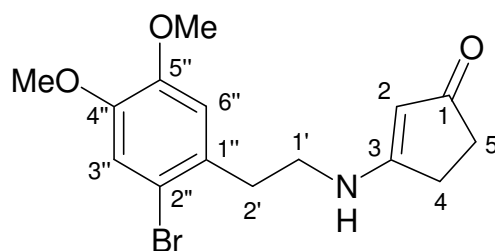
MS (Hochauflösung): ber. C₁₀H₁₄⁷⁹BrNO₂: 259.0208, gef.: 259.0213. ber. C₁₀H₁₄⁸¹BrNO₂: 261.0188, gef.: 261.0188.

IR (KBr): ν_{max} = 3350 (br m), 2926 (s), 2858 (m), 1604 (s), 1509 (vs), 1453 (s), 1259 (s), 1215 (s), 1164 (s) cm⁻¹.

UV/Vis (EtOH): $\lambda_{max}(\lg \epsilon)$ = 230 nm (3.9); 285 nm (3.4).

Elementaranalyse: ber. C₁₀H₁₄BrNO₂: C, 46.17; H, 5.42; N, 5.38. gef.: C, 46.18; H, 5.05; N, 5.39.

3-[2'-(2''-Brom-4'',5''-dimethoxy-phenyl)-ethylamino]-cyclopent-2-enon 72



Eine Mischung aus 2.15 g (24.7 mmol) 1,3-Cyclopentandion **39** [98.10] und 7.4 g (28.4 mmol) 2-(2'-Brom-4',5'-dimethoxy-phenyl)-ethylaminbromid **71** [260.13], mit CH₂Cl₂ aus gesättigter NaOH-Lösung extrahiert, in 350 mL Benzol wurde für 1.5 h am Wasserabscheider refluxiert. Nach Evaporieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂, dann CH₂Cl₂-EtOH, 20:1, 10:1) gereinigt. Man erhielt 8.03 (83 %) vinyloges Amid **72** [340.21].

Allgemeine Daten: C₁₅H₁₈BrNO₃; farbloser Feststoff.

DC: R_f (CH₂Cl₂-EtOH, 10:1) = 4.88; UV (+); Vanillin orange.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.36–2.39 (m, 2 H), 2.59–2.61 (m, 2 H), 2.95–2.98 (m, 2 H), 3.21 (br s, 1 H, NH), 3.37–3.40 (m, 2 H), 3.84 (s, 6 H, 2 x OCH₃), 5.12 (s, 1 H, H-2), 6.73 (s, 1 H, H-Ph), 6.99 (s, 1 H, H-Ph).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 27.82, 33.42, 34.63, 44.78 (t, C-4, C-5, C-1', C-2'), 55.89, 55.92 (q, 2 x OCH₃), 98.33 (d, C-2), 113.19 (d, Ph), 113.97 (s, C-2''), 115.41 (d, Ph), 129.30 (s, C-1''), 148.24, 148.30 (s, C-4'', C-5''), 177.23 (s, C-3), 204.59 (s, C-1).

MS (EI): m/z (%) = 339 ([M⁺], 1), 261 (26), 260 (100), 232 (22), 231 (45), 230 (23), 229 (44), 110 (63).

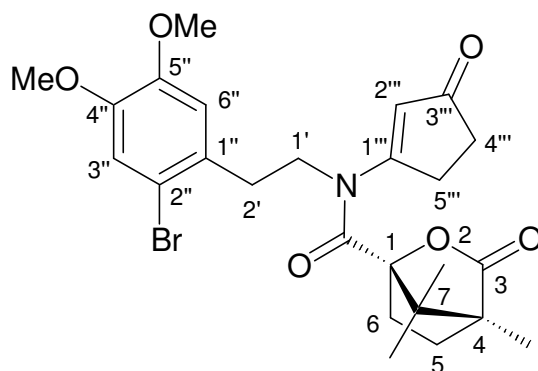
MS (Hochauflösung): ber. C₁₅H₁₈BrNO₃: 339.0470, gef.: 339.0471.

IR (KBr): ν_{max} = 3239 (m), 2926 (s), 1586 (br vs), 1495 (vs), 1453 (s), 1339 (s), 1258 (s), 1211 (s), 1165 (s) cm⁻¹.

UV/Vis (EtOH): $\lambda_{max}(\lg \epsilon)$ = 232 nm (3.9); 268 nm (4.4).

Elementaranalyse: ber. C₁₅H₁₈BrNO₃: C, 52.96; H, 5.33; N, 4.12. gef.: C, 52.67; H, 5.71; N, 3.76.

(1*S*,4*R*)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylsäure[2'--(2'')-brom-4'',5''-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-(3''''-oxo-cyclopent-1''''-enyl)-amid (-)-73



1.183 g (3.48 mmol) Enaminon **72** [340.21] wurden in 130 mL THF gelöst und auf -78 °C temperiert. Diese Reaktionslösung wurde mit 2.61 mL (4.17 mmol) n BuLi [1.6 M in Hexan] versetzt und 1.5 h gerührt. Abschließend wurden 0.904g (4.17 mmol) (-)-Camphansäurechlorid (-)-**17** [216.66] in 10 mL THF addiert und das Gemisch über 12 h auf Raumtemperatur gebracht. Das Lösungsmittel wurde evaporiert und das Rohprodukt an Kieselgel flashchromatographiert (Et₂O, dann CH₂Cl₂-EtOH, 10:1). Man erhielt 1.566 g (87 %) alkyliertes Enaminon (-)-**73** [520.41].

Allgemeine Daten: C₂₅H₃₀BrNO₆; farbloses Öl.

DC: R_f (Et₂O) = 0.21; UV (+); Vanillin gelb.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (s, 3 H, C7-CH₃), 1.05 (s, 3 H, C4-CH₃), 1.12 (s, 3 H, C7-CH₃), 1.62–1.69, 1.88–2.01, 2.26–2.33 (m, 4 H, H-5, H-6), 2.40–2.42 (m, 2 H, H-5'''), 2.76 (dt, J = 4.3 Hz, J = 18.4 Hz, 1 H, H-4'''), 2.88–2.95, 3.06–3.14 (m, 2 H, H-2'), 3.36–3.41 (m, 1 H, H-4'''), 3.60–3.87 (m, 2 H, H-1'), 3.76 (s, 3 H, OCH₃), 3.81 (s, 3 H, OCH₃), 6.10 (s, 1 H, H-2'''), 6.90, 7.03 (s, 2 H, H-3'', H-6'').

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 9.30 (q, C4-CH₃), 16.42 (q, C7-CH₃), 17.46 (q, C7-CH₃), 29.29, 32.08 (t, C-5, C-6), 29.85 (t, C-4'''), 34.25 (t, C-2', C-5'''), 34.32, 48.12 (t, C-1'), 53.26, 56.41 (s, C-4, C-7), 55.88, 56.08 (q, 2 x OCH₃), 92.26 (s, C-1), 113.57 (s, C-2''), 113.91, 115.00 (d, C-3'', C-6''), 116.89 (d, C-2'''), 128.73 (s, C-1'), 148.33,

148.60 (s, C-4''), 169.46 (s, NC=O), 173.01 (s, C-1'''), 177.27 (s, C-3), 206.84 (s, C-3''').

MS (EI): m/z (%) = 519 ($[M^+]$, 1), 441 (37), 244 (99), 242 (100), 125 (26), 97 (29), 83 (73), 55 (30).

MS (Hochauflösung): ber. $C_{25}H_{30}BrNO_6$: 519.1257, gef.: 519.1257.

IR (KBr): ν_{max} = 3446 (br w), 2935 (m), 1791 (s), 1681 (vs), 1577 (vs), 1509 (vs), 1384 (s), 1266 (s), 1165 (s), 1019 (s) cm^{-1} .

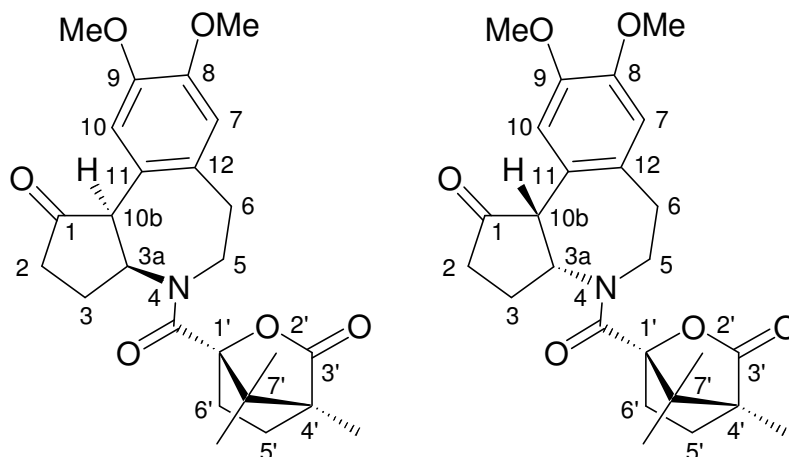
UV/Vis (EtOH): $\lambda_{max}(\lg \epsilon)$ = 232 nm (4.1); 284 nm (4.3).

Elementaranalyse: ber. $C_{25}H_{30}BrNO_6$: C, 57.70; H, 5.81; N, 2.69. gef.: C, 56.18; H, 5.19; N, 2.75.

Cyclisierungsversuch von (1*S*,4*R*)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylsäure[2'-(2''-brom-4'',5''-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-(3'''-oxo-cyclopent-1'''-enyl)-amid (-)-73

In 210 mL mit Argon gesättigtem Toluol wurden 1.146 g (2.20 mmol) Enaminon (-)-73 [520.41] gelöst und zum Rückfluss erhitzt. In diese refluxierende Reaktionslösung wurde eine Lösung aus 0.71 mL (2.6 mmol) Bu_3SnH [291.05], $d = 1.082$, und 161 mg (0.7 mmol) ACN^* [244.34], $^*[1,1'$ -Azo-bis-cyclohexanarbonitril], in 40 mL entgastem Toluol via Spritzenpumpe [5 mL/h] eingetragen. Nach Zugabe der Zinnhydridlösung wurde das Reaktionsgemisch für weitere 9 h refluxiert, danach abgekühlt und evaporiert. Der Rückstand wurde abschließend an Kieselgel (Et_2O) flashchromatographiert und aus Et_2O umkristallisiert.

(3a*S*,10b*S*,1'*S*,4'*R*)-8,9-Dimethoxy-4-(4',7',7'-trimethyl-3'-oxo-2'-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1'-carbonyl)-3,3a,4,5,6,10b-hexahydro-2*H*-4-aza-benzo[*e*]azulen-1-on (-)-74a und (3a*R*,10b*R*,1'*S*,4'*R*)-8,9-Dimethoxy-4-(4',7',7'-trimethyl-3'-oxo-2'-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1'-carbonyl)-3,3a,4,5,6,10b-hexahydro-2*H*-4-aza-benzo[*e*]azulen-1-on (-)-74b



Man erhielt 240 mg (25 %) des Diastereomerengemisches (-)-74a und (-)-74b [441.52].

Allgemeine Daten: C₂₅H₃₁NO₆; farblose Kristalle.

DC: *R_f* (Et₂O) = 0.06; UV (+); Vanillin orange.

Diastereomer 1:

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (s, 3 H, C7'-CH₃), 1.03 (s, 3 H, C7'-CH₃), 1.04 (s, 3 H, C4'-CH₃), 1.48–1.73 (m, 4 H, H-5', H-6'), 2.31–2.55 (m, 2 H, H-3), 2.55–2.61 (m, 2 H, H-2), 2.68 (ddd, *J* = 2.3 Hz, *J* = 6.3 Hz, *J* = 14.5 Hz, 2 H, H-6), 3.55 (ddd, 1 H, H-5), 3.78 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H, H-10b), 3.86 (s, 3 H, OCH₃), 3.86 (s, 3 H, OCH₃), 4.29–4.50 (m, 1 H, H-5), 5.67 (dt, *J* = 8.5 Hz, *J* = 11.3 Hz, 1 H, H-3a), 6.64 (s, 1 H, H-7), 6.67 (s, 1 H, H-10).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 9.6 (q, C4'-CH₃), 17.8 (q, C7'-CH₃), 17.8 (q, C7'-CH₃), 22.32 (t, C-3), 29.3 (t, C-5'), 31.6 (t, C-6'), 32.8 (t, C-6), 36.7 (t, C-2), 42.6 (t, C-

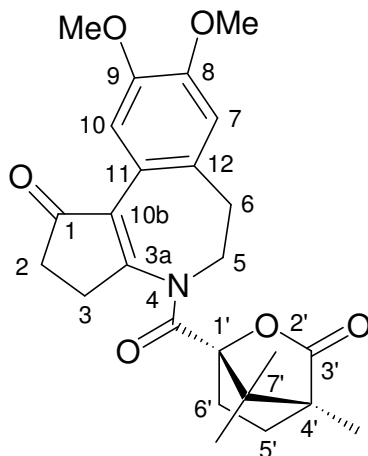
5), 50.6 (d, C-3a), 53.9 (s, C-4'), 55.6 (s, C-7'), 55.8 (q, OCH₃), 55.8 (q, OCH₃), 56.8 (d, C-10b), 92.8 (s, C-1'), 112.7 (d, C-7), 115.2 (d, C-10), 127.0 (s, C-12), 127.2 (s, C-11), 147.4 (s, C-8), 148.2 (s, C-9), 167.8 (s, NC=O), 178.2 (s, C-3'), 216.1 (s, C-1).

Diastereomer 2:

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.30 (s, 3 H, C7'-CH₃), 0.92 (s, 3 H, C7'-CH₃), 1.00 (s, 3 H, C4'-CH₃), 1.89 (ddd, *J* = 4.4 Hz, *J* = 13.0 Hz, *J* = 15.0 Hz, 2 H, H-5'), 2.00 (ddd, *J* = 4.4 Hz, *J* = 9.2 Hz, *J* = 13.6 Hz, 2 H, H-6'), 2.31–2.55 (m, 3 H, H-3, H-6), 2.55–2.61 (m, 2 H, H-2), 2.74 (ddd, *J* = 3.0 Hz, *J* = 7.2 Hz, *J* = 15.2 Hz, 1 H, H-6), 3.10 (ddd, *J* = 2.9 Hz, *J* = 6.8 Hz, *J* = 14.0 Hz, 1 H, H-5), 3.73 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H, H-10b), 3.81 (s, 3 H, OCH₃), 3.82 (s, 3 H, OCH₃), 4.38 (ddd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 10.0 Hz, *J* = 14.0 Hz, 1 H, H-5), 5.38–5.43 (m, 1 H, H-3a), 6.61 (s, 1 H, H-7), 6.73 (s, 1 H, H-10).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 9.4 (q, C4'-CH₃), 15.6(q, C7'-CH₃), 16.6 (q, C7'-CH₃), 24.1 (t, C-3), 29.4 (t, C-5'), 31.3 (t, C-6'), 31.7 (t, C-6), 36.9 (t, C-2), 39.3 (t, C-5), 53.4 (s, C-4'), 53.8 (d, C-3a), 55.6 (s, C-7'), 55.8 (q, OCH₃), 55.8 (q, OCH₃), 58.9 (d, C-10b), 92.9 (s, C-1'), 112.6 (d, C-7), 115.6 (d, C-10), 127.0 (s, C-12), 127.2 (s, C-11), 147.4 (s, C-8), 148.2 (s, C-9), 168.0 (s, NC=O), 178.0 (s, C-3'), 215.6 (s, C-1).

(1'S,4'R)-8,9-Dimethoxy-4-(4',7',7'-trimethyl-3'-oxo-2'-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1'-carbonyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-4-aza-benzo[e]azulen-1-on (-)-75



Man erhielt 312 mg (32 %) des ungesättigten Ketons (–)-**75** [439.50].

Allgemeine Daten: C₂₅H₂₉NO₆; farbloser Feststoff.

DC: *R_f* (Et₂O) = 0.05; UV (+); Vanillin rot.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.62, 1.02, 1.03 (s, 9 H, C4-CH₃, 2 x C7-CH₃), 1.63 (ddd, *J* = 4.1 Hz, *J* = 9.1 Hz, *J* = 13.1 Hz, 1 H, H-6'), 1.86–1.90 (m, 2 H, H-5'), 1.95 (ddd, *J* = 4.4 Hz, *J* = 8.8 Hz, *J* = 13.3 Hz, 1 H, H-6'), 2.43 (ddd, *J* = 4.3 Hz, *J* = 10.7 Hz, *J* = 13.3 Hz, 1 H, H-6), 2.62 (ddd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 7.4 Hz, *J* = 18.5 Hz, 2 H, H-3), 2.71–2.80 (m, 2 H, H-2), 2.89 (ddd, *J* = 4.5 Hz, *J* = 10.5 Hz, *J* = 15.1 Hz, 1 H, H-6), 3.07 (ddd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 7.3 Hz, *J* = 17.5 Hz, 1 H, H-5), 3.84 (s, 3 H, OCH₃), 3.85 (s, 3 H, OCH₃), 4.16–4.30 (m, 1H, H-5), 6.67 (s, 1 H, H-7), 7.26 (s, 1 H, H-10).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 9.49 (q, C4'-CH₃), 16.16 (q, C7'-CH₃), 17.27 (q, C7'-CH₃), 29.17, 29.73 (t, C-3, C-5'), 31.53 (t, C-6'), 32.40 (t, C-6), 35.28 (t, C-2), 53.99 (s, C-4'), 55.74, 55.90 (q, 2 x OCH₃), 55.93 (t, C-5), 56.27 (s, C-7'), 92.69 (s, C-1'), 111.40, 111.47 (d, C-7, C-10), 122.59 (s, C-10b), 131.15, 131.23 (s, C-11, C-12), 147.45, 148.34 (s, C-8, C-9), 167.98 (s, NC=O), 168.85 (s, C-3a), 177.43 (s, C-3'), 205.08 (s, C-1).

[9] RÖNTGENOGRAPHISCHE DATEN DER AUFGEKLÄRTEN STRUKTUREN**[9.1] Kristalldaten und Strukturverfeinerung für (1'SR,5''aRS,9''aSR)-Essigsäure-1'-methyl-2'-oxo-2'-(6''-oxo-decahydro-benzo[*b*]azepin-1''-yl)-ethylester *rac*-37a und (1'SR,5''aSR,9''aRS)-Essigsäure-1'-methyl-2'-oxo-2'-(6''-oxo-decahydro-benzo[*b*]-azepin-1''-yl)-ethylester *rac*-37b**

Identification code	fraktal <i>rac</i> -37a	
Empirical formula	C ₁₅ H ₂₃ NO ₄	
Formula weight	281.35	
Temperature	133(2) K	
Wavelength	71.073 pm	
Crystal system	monoclinic	
Space group	P2(1)/c	
Unit cell dimensions	a = 1509.1(3) pm	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 1113.5(2) pm	$\beta = 101.819(6)^\circ$.
	c = 1801.3(3) pm	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	2.9628(9) nm ³	
Z	8	
Density (calculated)	1.261 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.091 mm ⁻¹	
F(000)	1216	
Crystal size	0.32 x 0.21 x 0.18 mm ³	
θ -range for data collection	1.38 to 26.37°.	
Index ranges	-18 ≤ h ≤ 13, -13 ≤ k ≤ 13, -22 ≤ l ≤ 22	
Reflections collected	17891	
Independent reflections	6058 [R _{int} = 0.0490]	
Completeness to $\theta = 26.37^\circ$	99.9 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	6058 / 0 / 365	
Goodness-of-Fit on F ²	0.923	
Final R indices [I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0402, wR2 = 0.0867	
R indices (all data)	R1 = 0.0711, wR2 = 0.0953	
Largest diff. peak and hole	0.173 and -0.190 e.Å ⁻³	
Identification code	fraktur <i>rac</i> -37b	
Empirical formula	C ₁₅ H ₂₃ NO ₄	

Formula weight	281.35	
Temperature	133(2) K	
Wavelength	71.073 pm	
Crystal system	monoclinic	
Space group	P2(1)/n	
Unit cell dimensions	a = 543.8(2) pm	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 3765.5(11) pm	$\beta = 108.484(9)^\circ$.
	c = 764.0(2) pm	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	1.4836(8) nm ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.233 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.092 mm ⁻¹	
F(000)	600	
Crystal size	0.41 x 0.08 x 0.07 mm ³	
θ -range for data collection	2.16 to 26.38°.	
Index ranges	-6 ≤ h ≤ 6, -47 ≤ k ≤ 31, -9 ≤ l ≤ 9	
Reflections collected	9143	
Independent reflections	3033 [R _{int} = 0.0892]	
Completeness to $\theta = 26.38^\circ$	99.9 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3033 / 0 / 183	
Goodness-of-Fit on F ²	1.038	
Final R indices [I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0648, wR2 = 0.1308	
R indices (all data)	R1 = 0.1062, wR2 = 0.1437	
Largest diff. peak and hole	0.239 and -0.249 e.Å ⁻³	

[9.2] Kristalldaten und Strukturverfeinerung für 3,3,3-Trifluor-1-(8'-hydroxy-1'-phenyl-2'-aza-tricyclo[5.4.0.0^{0,0}]undec-2'-yl)-2-methoxy-propan-1-on rac-38

Identification code	fratern
Empirical formula	C ₂₀ H ₂₄ F ₃ NO ₃
Formula weight	383.40
Temperature	133(2) K
Wavelength	71.073 pm
Crystal system	monoclinic
Space group	P2(1)/n

Unit cell dimensions	a = 762.62(7) pm	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 2221.30(19) pm	$\beta = 99.794(6)^\circ$.
	c = 2148.06(19) pm	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	3.5858(6) nm ³	
Z	8	
Density (calculated)	1.420 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.115 mm ⁻¹	
F(000)	1616	
Crystal size	0.29 x 0.10 x 0.09 mm ³	
θ -range for data collection	1.33 to 26.37°.	
Index ranges	$-9 \leq h \leq 9, -27 \leq k \leq 27, -26 \leq l \leq 26$	
Reflections collected	31705	
Independent reflections	7338 [$R_{\text{int}} = 0.1320$]	
Completeness to $\theta = 26.37^\circ$	100.0 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	7338 / 0 / 491	
Goodness-of-Fit on F^2	0.985	
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0671, wR2 = 0.1400	
R indices (all data)	R1 = 0.1378, wR2 = 0.1605	
Largest diff. peak and hole	0.347 and -0.317 e.Å ⁻³	

[9.3] Kristalldaten und Strukturverfeinerung für (1'S,4'R,5aR,8aS)-1'-(4',7',7'-Trimethyl-3'-oxo-2'-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1'-carbonyl)-octahydro-cyclopenta[b]azepin-6-on (-)-50

Identification code	fracas	
Empirical formula	C ₁₉ H ₂₇ NO ₄	
Formula weight	333.42	
Temperature	133(2) K	
Wavelength	71.073 pm	
Crystal system	orthorhombic	
Space group	P2(1)2(1)2(1)	
Unit cell dimensions	a = 646.28(6) pm	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 665.09(6) pm	$\beta = 90^\circ$.
	c = 3979.3(4) pm	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	1.7104(3) nm ³	

Z	4
Density (calculated)	1.295 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.090 mm ⁻¹
F(000)	720
Crystal size	0.48 x 0.31 x 0.12 mm ³
θ -range for data collection	1.02 to 30.04°.
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -9 ≤ k ≤ 9, -55 ≤ l ≤ 56
Reflections collected	29467
Independent reflections	4980 [R _{int} = 0.0428]
Completeness to $\theta = 30.04^\circ$	99.7 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4980 / 0 / 220
Goodness-of-Fit on F ²	1.018
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0388, wR2 = 0.0954
R indices (all data)	R1 = 0.0481, wR2 = 0.0995
Absolute structure parameter	0.8(8)
Largest diff. peak and hole	0.297 and -0.170 e.Å ⁻³

[9.4] Kristalldaten und Strukturverfeinerung für (1*S*,4*R*)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylsäure-[4'-(5''-oxo-cyclopent-1''-enyl)-butyl]-amid (-)-52

Identification code	frail	
Empirical formula	C ₁₉ H ₂₇ NO ₄	
Formula weight	333.42	
Temperature	133(2) K	
Wavelength	71.073 pm	
Crystal system	orthorhombic	
Space group	P2(1)2(1)2(1)	
Unit cell dimensions	a = 766.04(8) pm	α = 90°.
	b = 819.51(8) pm	β = 90°.
	c = 2857.96(14) pm	γ = 90°.
Volume	1.7942(3) nm ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.234 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.086 mm ⁻¹	

F(000)	720
Crystal size	0.44 x 0.18 x 0.14 mm ³
θ -range for data collection	1.43 to 30.54°.
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 9, -9 ≤ k ≤ 11, -40 ≤ l ≤ 31
Reflections collected	14965
Independent reflections	5442 [R _{int} = 0.0373]
Completeness to $\theta = 30.54^\circ$	99.5 %
Absorption correction	SADABS
Max. and min. transmission	1.00 and 0.80
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5442 / 0 / 228
Goodness-of-Fit on F ²	0.931
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0435, wR2 = 0.0870
R indices (all data)	R1 = 0.0641, wR2 = 0.0933
Absolute structure parameter	0.0(8)
Largest diff. peak and hole	0.283 and -0.201 e.Å ⁻³

[9.5] Kristalldaten und Strukturverfeinerung für (1'S,4'R)-1-(4',7',7'-Trimethyl-3'-oxo-2'-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1'-carbonyl)-2,3,4,5,7,8-hexahydro-1H-cyclopenta[b]azepin-6-on (-)-51

Identification code	franjo	
Empirical formula	C ₁₉ H ₂₅ NO ₄	
Formula weight	331.41	
Temperature	133(2) K	
Wavelength	71.073 pm	
Crystal system	orthorhombic	
Space group	P2(1)2(1)2(1)	
Unit cell dimensions	a = 820.67(5) pm	α = 90°.
	b = 1336.56(8) pm	β = 90°.
	c = 1519.23(9) pm	γ = 90°.
Volume	1.66641(17) nm ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.321 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.092 mm ⁻¹	
F(000)	712	

Crystal size	0.55 x 0.13 x 0.11 mm ³
θ -range for data collection	2.03 to 30.51°.
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -19 ≤ k ≤ 18, -21 ≤ l ≤ 21
Reflections collected	19755
Independent reflections	5073 [R _{int} = 0.0462]
Completeness to $\theta = 30.51^\circ$	99.9 %
Absorption correction	SADABS
Max. and min. transmission	1.00 and 0.85
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5073 / 0 / 220
Goodness-of-Fit on F ²	0.985
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0441, wR2 = 0.0993
R indices (all data)	R1 = 0.0607, wR2 = 0.1065
Absolute structure parameter	0.8(9)
Largest diff. peak and hole	0.352 and -0.238 e.Å ⁻³

[9.6] Kristalldaten und Strukturverfeinerung für (1'R,4'S,5aS,8aR)-1-(4',7',7'-Trimethyl-3'-oxo-2'-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1'-carbonyl)-octahydro-cyclopenta[b]azepin-6-on (+)-50

Identification code	org
Empirical formula	C ₁₉ H ₂₇ NO ₄
Formula weight	333.42
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	orthorhombic
Space group	P2(1)2(1)2(1)
Unit cell dimensions	a = 6.4991(13) Å α = 90°. b = 6.7540(14) Å β = 90°. c = 40.096(8) Å γ = 90°.
Volume	1760.0(6) Å ³
Z	4
Calculated density	1.258 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.087 mm ⁻¹
F(000)	720
Crystal size	0.30 x 0.10 x 0.05 mm ³

θ -range for data collection	2.03 to 27.98°.
Limiting indices	$-8 \leq h \leq 8, -8 \leq k \leq 7, -52 \leq l \leq 52$
Reflections collected	13485
Independent reflections	4219 [$R_{\text{int}} = 0.0757$]
Completeness to $\theta = 27.98^\circ$	99.2 %
Absorption correction	No
Max. and min. Transmission	0.9956 and 0.9742
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	4219 / 0 / 325
Goodness-of-Fit on F^2	1.187
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0568, wR2 = 0.1186$
R indices (all data)	$R1 = 0.0818, wR2 = 0.1353$
Absolute structure parameter	-0.8(15)
Largest diff. peak and hole	0.263 and -0.266 e.Å ⁻³

**[9.7] Kistalldaten und Strukturverfeinerung für (2'*RS*,5a*RS*,8a*SR*)-1-(3',3',3'-
Trifluor-2'-methoxy-2'-phenyl-propionyl)-octahydro-cyclopenta[*b*]-azepin-
6-on *rac*-49**

Identification code	fraud
Empirical formula	$C_{19}H_{22}F_3NO_3$
Formula weight	369.38
Temperature	133(2) K
Wavelength	71.073 pm
Crystal system	monoclinic
Space group	P2(1)/n
Unit cell dimensions	$a = 898.24(5) \text{ pm}$ $\alpha = 90^\circ$. $b = 1622.98(9) \text{ pm}$ $\beta = 90.001(3)^\circ$. $c = 1206.31(6) \text{ pm}$ $\gamma = 90^\circ$.
Volume	$1.75859(16) \text{ nm}^3$
Z	4
Density (calculated)	1.395 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.115 mm^{-1}
F(000)	776
Crystal size	$0.41 \times 0.23 \times 0.15 \text{ mm}^3$
θ -range for data collection	2.10 to 30.50°.

Index ranges	$-12 \leq h \leq 12, -23 \leq k \leq 23, -17 \leq l \leq 17$
Reflections collected	20262
Independent reflections	5368 [$R_{\text{int}} = 0.0651$]
Completeness to $\theta = 30.50^\circ$	99.9 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	5368 / 0 / 236
Goodness-of-Fit on F^2	0.913
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0444, wR2 = 0.0928$
R indices (all data)	$R1 = 0.0951, wR2 = 0.1078$
Largest diff. peak and hole	0.374 and $-0.226 \text{ e.}\text{\AA}^{-3}$

[9.8] Kristalldaten und Strukturverfeinerung für (3aS,10bS,1'S,4'R)-8,9-Dimethoxy-4-(4',7',7'-trimethyl-3'-oxo-2'-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1'-carbonyl)-3,3a,4,5,6,10b-hexahydro-2H-4-aza-benzo[e]azulen-1-on (-)-74a

Identification code	ip214
Empirical formula	$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_6$
Formula weight	441.51
Temperature	180(2) K
Wavelength	0.71073 \AA
Crystal system	monoclinic
Space group	C2
Unit cell dimensions	$a = 20.752(4) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$. $b = 6.8149(14) \text{ \AA}$ $\beta = 106.20(3)^\circ$. $c = 16.166(3) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$.
Volume	$2195.5(8) \text{ \AA}^3$
Z	4
Calculated density	1.336 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.095 mm^{-1}
F(000)	944
Crystal size	0.40 x 0.10 x 0.10 mm
θ - range for data collection	3.53 to 27.92° .
Limiting indices	$-26 \leq h \leq 27, -8 \leq k \leq 8, -21 \leq l \leq 21$
Reflections collected / unique	12342 / 4832 [$R(\text{int}) = 0.1234$]
Completeness to $\theta = 27.92$	97.7 %
Absorption correction	Face indexed

Max. and min. Transmission	0.9906 and 0.9630
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4832 / 1 / 413
Goodness-of-fit on F ²	0.905
Final R indices [I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0673, wR2 = 0.0784
R indices (all data)	R1 = 0.1296, wR2 = 0.0916
Absolute structure parameter	-3.0(15)
Largest diff. peak and hole	0.211 and -0.230 e. \AA^{-3}

[10] GC-CHROMATOGRAMM

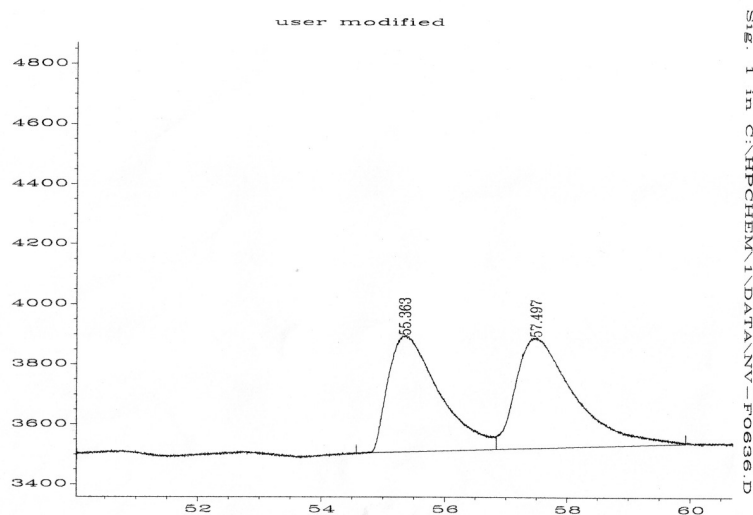


Abb. 15 GC-Chromatogramm von *rac*-23.

[11] LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Huang, L., Xue, Z. *The Alkaloids: Cephalotaxus-Alkaloids*, Vol. 23 (Hrsg.: A. Brossi), Academic Press, New York, **1984**, 157-226.
- (2) Hudlicky, T., Kwart, L. D., Reed, J. W. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Vol. 5 (Hrsg.: S. W. Pelletier), Wiley, New York, **1987**, 639.
- (3) (a) Takano, I., Yasuda, I., Nishijima, M., Hitotsuyanagi, Y., Takeya, K., Itokawa, H. *J. Nat. Prod.*, **1997**, 59, 965-967. (b) Takano, I., Yasuda, I., Nishijima, M. *J. Nat. Prod.*, **1996**, 59, 1192-1195.
- (4) Paudler, W. W., Kerley, G. I., McCay, J. *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 2194.
- (5) Wall, M. E., Eddy, C. R., Willaman, T. T., Corell, D. S., Schubert, B. G., Gentry, H. S. *J. Am. Pharm. Assoc.*, **1954**, 43, 503.
- (6) Abraham, D. J., Rosenstein, R. D., McGandy, E. L. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 4085.
- (7) (a) Arora, S. K., Bates, R. B., Grady, R. A., Powell, R. G. *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 1269. (b) Arora, S. K., Bates, R. B., Grady, R. A., Germain, G., Declercq, J. P., Powell, R. G. *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 551.
- (8) Parry, R. J.; Chang, M. N. T.; Schwab, J. M.; Foxman, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1099.
- (9) (a) Powell, R. G. *Phytochemistry*, **1972**, 11, 1467. (b) Powell, R. G.; Weisleder, D.; Smith, Jr., C. R.; Rohwedder, W. K. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 815. (c) Mikolajczak, K. L.; Powell, R. G.; Smith, Jr., C. R. *Tetrahedron* **1972**, 28, 1995.
- (10) (a) Cobb, W. R.; Bogden, A. E.; Reich, S. D. *Cancer Treatment Rep.* **1983**, 67, 173. (b) Suffness, M.; Cordell, G. A. in *The Alkaloids: Antitumor Alkaloids*, Vol. 2 (Hrsg.: Brossi, A.), Academic Press, Orlando FL, **1985**, 1. (c) Zhou, J. Y.; Chen, D. L.; Shen, Z.; Koeffler, H. P. *Cancer Res.* **1990**, 50, 2031. (d) *Römpp Lexikon Naturstoffe*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1997**, 120.
- (11) Racemische Totalsynthesen von (\pm)-Cephalotaxin, siehe: (a) Auerbach, J.; Weinreb, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 7172. (b) Semmelhack, M. F.; Chong, B. P.; Jones, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 8629. (c) Semmelhack, M. F.; Stauffer, R. D.; Rogerson, T. D. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4519. (d) Weinreb, S. M.; Semmelhack, M. F. *Acc. Chem. Res.* **1975**, 8, 158. (e) Auerbach, J.; Weinreb, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2503. (f) Semmelhack, M. F.; Chong, B. P.; Stauffer, R. D.; Rogerson, T. D.; Vhong, A.; Jones, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2507. (g) Yasuda, S.; Yamada, T.; Hanaoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2023. (h) Burkholder, T. P.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2341. (i) Kuehne, M. E.; Bornmann, W. G.; Parsons, W. H.; Spitzer, T. D.; Blount, J. F.; Zubieta, J. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3439. (j) Ishibashi, H.; Okano, M.; Tamaki, H.; Maruyama, K.; Yakura, T.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1436. (k) Burkholder, T. P.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 9601. (l) Fang, F. G.; Maier, M. E.; Danishefsky, S. J.; Schulte, G. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 831. (m) Ikeda, M.; Okano, M.; Kosaka, K.; Kido, M.; Ishibashi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41, 276. (n) Lin, X.; Kavash, R. W.; Mariano, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9791. (o) Lin, X.; Kavash, R. W.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7335. (p) Tietze, L. F.; Schirok, H. *Angew. Chemie* **1997**, 109, 1159.
- (12) Totalsynthesen von (–)-Cephalotaxin: (a) Isono, N.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 115. (b) Tietze, L. F.; Schirok, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10264. (c) Ikeda, M.; el Bialy, S. A.; Hirose, K.; Kotake, M.; Sato, T.; Bayomi, S. M.; Shehata, I. A.; Abdelal, A. M.; Gad, L. M.; Yakura, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, 47, 983. (d) Planas, L.; Pérard-Viret, J.; Royer, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3087; Burkholder, T. P.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2341. (e) Gewert, J. A.; Görlitzer, J., *Problems! Ein Übungsbuch zur organischen Synthese*, WILEY-VCH, **1989**; und darin zitierte Literatur.
- (13) (a) Seebach, D.; Boes, M.; Naef, R.; Schweizer, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5390. (b) Beck, A. K.; Blank, S.; Job, K.; Seebach, D.; Sommerfeld, T. *Org. Synth.* **1993**, 72, 62.
- (14) (a) Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, **1996**. (b) *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 1 and Vol. 2, Renaud, P., Sibi, M. P., Eds., Wiley-VCH, Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto, **2001**.
- (15) Reviews über Radikalcyclisierungen, siehe: (a) Curran, D. P. *Synthesis* **1988**, 417. (b) Porter, N. A.; Giese, B.; Curran, D. P. *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 296. (c) Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1237. (d) Ikeda, M.; Sato, T.; Ishibashi, H. *Reviews on Heteroatom Chem.* **1998**, 18, 169. (e) Yet, L. *Tetrahedron* **1999**, 55, 9349.
- (16) Vollhardt, K. P. C., *Organische Chemie*, VCH Weinheim, 2. korr. Auflage, **1995**.
- (17) Autorenkollektiv, *Organikum*, Deutscher Verlag der Wissenschaften, 19. bearb. Auflage, Berlin **1993**.

- (18) (a) Middleton, D. S.; Simpkins, N. S.; Terrett, N. K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3865. (b) Agani, C. *et al. Synlett* **2003**, *7*, 1058. (c) *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3868. (d) Scarborough, R. M. Jr.; Toder, B. H.; Smith, III, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3904. (e) Bowman, W. R.; Stephenson, P. T.; Terrett, N. K.; Young, A. R. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7959.; sowie darin zitierte Literatur.
- (19) (a) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734. (b) Baldwin, J. E.; Cutting, J.; Dupont, W.; Kruse, L.; Silberman, L.; Thomas, R. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 736. (c) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 738. (d) Baldwin, J. E.; Reiss, J. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 77.
- (20) Zur Synthese von Histrionicotoxin, siehe: (a) Witkop, B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1971**, *68*, 1870. (b) Manske *Monographie* **1992**, *43*, 185.; sowie darin zitierte Literatur.
- (21) Zur Totalsynthese und Strukturaufklärung von Pinnasäure, siehe: (a) Carson, M. W.; Kim, G.; Hentemann, M. F.; Trauner, D.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4582. (b) Carson, M. W.; Kim, G.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4585. (c) Hayakawa, I.; Arimoto, H.; Uemura, D. *Heterocycles* **2003**, *59*, 441. (d) Hayakawa, I.; Arimoto, H.; Uemura, D. *Chem. Commun.* **2004**, 1222. (e) Kuramoto, M.; Arimoto, H.; Uemura, D. *Mar. Drugs* **2004**, *1*, 39; sowie darin zitierte Literatur.
- (22) (a) Ishibashi, H.; Kameoka, C.; Sato, T.; Ikeda, M. *Synlett* **1994**, 445. (b) Ishibashi, H.; Kameoka, C.; Kodama, K.; Ikeda, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 489. (c) Ishibashi, H.; Fuke, Y.; Yamashita, T.; Ikeda, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2531. (d) Ikeda, M.; Ohtani, S.; Sato, T.; Ishibashi, H. *Synthesis* **1998**, *12*, 1803; vgl. dazu auch Referenz 15d.
- (23) Zur Totalsynthese und Strukturaufklärung von *rac*-1-Azaspiro[5.5]undecan-8-on, siehe: (a) *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9151. (b) Venit *et al. J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4299. (c) Salvatore, R. N.; Schmidt, S. E.; Shin, S. I.; Nagle, A. S.; Worrell, J. H.; Jung, K. W. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 9705. Versuche mit Phenylethylrest am N, siehe: (d) Tanaka, H.; Takamura, Y.; Shibata, M.; Ito, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 24. (e) Tanaka, H.; Doi, M.; Shimizu, H.; Etoh, H. *Heterocycles* **1999**, *51*, 2415. (f) Abramovitch, R. A.; Cooper, M.; Iyer, S.; Jeyaraman, R.; Rodriguez, J. A. R. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4820. (g) *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *51*, 6487. (f) Husson, H. B. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1982**, *91*, 12.; sowie darin zitierte Literatur.
- (24) Detty, M. R.; Wood, G. P. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 80.
- (25) Piers, E.; Nagakura, I. *Synth. Commun.* **1975**, *5*, 193.
- (26) (a) Cordes, M. Habilitation, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, **2005**. (b) Cordes, M.; Franke, D. *Synlett* **2004**, 917.
- (27) Die kristallographischen Daten der Verbindung **rac-37a** wurden am *Cambridge Crystallographic Data Centre* unter der Publikationsnummer CCDC 241704 hinterlegt. Kopien können kostenlos via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif, data_request@ccdc.cam.ac.uk oder The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12, Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033 bezogen werden.
- (28) Die kristallographischen Daten der Verbindung **rac-37b** wurden am *Cambridge Crystallographic Data Centre* unter der Publikationsnummer CCDC 241705 hinterlegt.
- (29) Zur Nomenklatur der 230 Raumgruppen, siehe: *International Tables for X-Ray Crystallography*, Vol. A: *Space-group symmetry*, Hahn, T (Ed.), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2002**.
- (30) Rigby, J. H.; Qabar, M. N. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4473.
- (31) Carmack, M.; McKusick, B. C.; Prelog, V. *Helv. Chim. Acta* **1951**, *34*, 1601.
- (32) Rigby, J. H.; Laurent, S.; Cavezza, A.; Heeg, M. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5587.
- (33) Die kristallographischen Daten der Verbindung **rac-38** wurden am *Cambridge Crystallographic Data Centre* unter der Publikationsnummer CCDC 241706 hinterlegt.
- (34) (a) Fuhrhop, J., Penzlin, G., *Organic Synthesis*, VCH, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, Second Edition, **1994**, p. 329: "Esoteric" is meant to indicate that we are considering polycyclic hydrocarbons which do not relate to natural compounds or fulfill society needs, but which are of interest only to chemists, to the "insiders", themselves..... (b) für ein besonders gelungenes Beispiel, siehe auch: El-Tamany, S.; Hopf, H. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 1682.
- (35) (a) Scarborough, R. M. Jr.; Toder, B. H.; Smith, III, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3904. (b) Bowman, W. R.; Stephenson, P. T.; Terrett, N. K.; Young, A. R. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7959.
- (36) Die kristallographischen Daten der Verbindung **rac-49** wurden am *Cambridge Crystallographic Data Centre* unter der Publikationsnummer CCDC 241708 hinterlegt.
- (37) Die kristallographischen Daten der Verbindung **(+)-43** wurden am *Cambridge Crystallographic Data Centre* unter der Publikationsnummer CCDC 251071 hinterlegt.

- (38) Die kristallographischen Daten der Verbindung (–)-**43** wurden am *Cambridge Crystallographic Data Centre* unter der Publikationsnummer CCDC 241707 hinterlegt.
- (39) Spellmeyer, D. C.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 959.
- (40) Azepinsynthesen über 7-endo-Radikalcyclisierungen: (a) Burnett, D. A.; Choi, J.-K.; Hart, D. J.; Tsai, Y.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8201. (b) Beckwith, A. L. J.; Boate, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1761. (c) Knight, J.; Parsons, P. J.; Southgate, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 78. (d) Sato, T.; Ishida, S.; Ishibashi, H.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 353. (e) Lamas, C.; Saa, C.; Castedo, L.; Dominguez, D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5653. (f) Fidalgo, J.; Castedo, L.; Dominguez, D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7317. (g) Colombo, L.; Giacomo, M. D.; Papeo, G.; Carugo, O.; Scolastico, C.; Manzoni, L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4031. (h) Colombo, L.; Giacomo, M. D.; Scolastico, C.; Manzoni, L.; Belvisi, L.; Molteni, V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 625. (i) Banik, B. K.; Subbaraju, G. V.; Manhas, M. S.; Bose, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1363. (j) Mohanakrishnan, A. K.; Srinivasan, P. C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2659. (k) Rodriguez, G.; Cid, M. M.; Saa, C.; Castedo, L.; Dominguez, D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2780. (l) Andres, C.; Duque-Soladana, J. P.; Iglesias, J. M.; Pedrosa, R. *Synlett* **1997**, 1391. (m) Gibson, S. E.; Guillo, N.; Tozer, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 637. (n) Andres, C.; Duque-Soladana, J. P.; Iglesias, J. M.; Pedrosa, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2421.
- (41) (a) Sammakia; Hurley *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4652. (b) Baxendale *et al. Tetrahedron* **2002**, *58*, 6285.; sowie darin zitierte Literatur.
- (42) Zur Synthese von (–)-Cephalotaxin durch Racematspaltung von (±)-Cephalotaxin und dessen Vorstufen, siehe: (a) Zhong, S.; Liu, W.; Ling, Y.; Li, R. *Zhongguo Yaowu Huaxue Zazhi* **1994**, *4*, 84. (b) Nagasaka, T.; Sato, H.; Saeki, S. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 191.
- (43) Schinzer, D.; Abel, U.; Jones, P. G. *Synlett* **1997**, *5*, 632.
- (44) Taniguchi, T.; Ishita, A.; Uchiyama, M.; Tamura, O.; Muraoka, O.; Tanabe, G.; Ishibashi, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1922.
- (45) Fidalgo, J.; Castedo, L.; Dominguez, D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7317.
- (46) (a) Iida, H.; Yuasa, Y.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1236. (b) Meyers *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 573.
- (47) Sha, C.-K.; Young, J.-J.; Yeh, C.-P.; Chang, S.-C.; Wang, S.-L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2694.
- (48) Gustafsson, T.; Hedenström, M.; Kihlberg, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1911.
- (49) Tang, W. *et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 3509.
- (50) Photochemische Cyclisierung: (a) Iida, H.; Yuasa, Y.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1236. (b) Tiner-Harding, T.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 482.
- (51) Rodriguez, J. G.; Urrutia, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 665.
- (52) Rodriguez, J. G.; Urrutia, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15613.
- (53) Wanner, K. T.; Praschak, I. *Heterocycles* **1989**, *29*, 29.
- (54) Kim, J. H.; Curtis-Long, M. J.; Seo, W. D.; Ryu, Y. B.; Yang, M. S.; Park, K. H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4082.
- (55) Hesse, Meier, *Zeeh Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, 3. bearb. Auflage, Stuttgart, New York **1987**.
- (56) W. L. F. Armarego and D. D. Perrin *Purification of laboratory chemicals*, Butterworth Heinenmann, 4. edition.
- (57) (a) *J. Org. Chem.*, **2000**, Vol. 65, No 15. (b) *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 44, 10264.
- (58) (a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley & Sons, 2. edition, New York **1991**; (b) Grieco, P. A.; Nishizawa, M.; Oguri, T.; Burke, S. D.; Marinovic, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5773.

[12] ANHANG**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

$[\alpha]_D^{20}$	Drehwert
α -Naph	α - Naphthyl
18-Krone-6	1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecan
A 15	Ionenaustauscher Amberlyst [®] 15
Ac	Acetyl
ACN	1,1'-Azo-bis-cyclohexancarbonsäurenitril
AIBN	2,2'-Azo-bis-isobutyronitril
Boc	<i>tert.</i> -Butyloxycarbonyl
Bu	Butyl
<i>c</i>	Konzentration
conc.	konzentriert
Cy	Cyclohexyl
Δ	Wärmezufuhr
<i>d</i>	Dichte, Tag
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin (Hünig-Base)
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMAP	4-Dimethylamino-pyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
EE	Essigsäureethylester
Et	Ethyl
<i>g</i>	Gramm
GC	Gaschromatographie
<i>h</i>	Stunde
HOBt	Hydroxybenzotriazol

<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
<i>J</i>	Kopplungskonstante
L	Liter
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LS	Lewis-Säure
M	Mol, Molar
Me	Methyl
mg	Milligramm
min	Minute
mL	Milliliter
mmol	Millimol
Ms	Methansulfonyl, Mesyl
MS	Molsieb
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -Butyl
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
<i>o</i> -Tol	<i>o</i> -Tolyl, 2-Methylphenyl
Ph	Phenyl
<i>p</i> -Ts	para-Toluolsulfonyl, para-Tosyl
<i>rac</i>	racemisch
<i>R_f</i>	Retentionsfaktor
Reflux	unter Refluxieren erhitzen
RT	Raumtemperatur
Smp.	Schmelzpunkt
<i>t</i> Bu	<i>tert.</i> -Butyl
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammoniumperuthenat
TTMS	Tris-(trimethylsilyl)-silan

CURRICULUM VITAE

Persönliche Daten

Geboren am 01.09.1977 in Quedlinburg
Staatsangehörigkeit deutsch
Familienstand ledig

Ausbildung

09/1984 – 07/1991 Gesamtschule *Maxim-Gorki-Oberschule* in Quedlinburg
09/1991 – 06/1996 *GutsMuths-Gymnasium* in Quedlinburg
Abschluss: Abitur, Gesamtnote „Gut“

10/1996 – 07/2002 Studium an der *Otto-von-Guericke-Universität
Magdeburg*, Studienfach: Lehramt an Gymnasien
für die Fächerkombination Chemie/Mathematik
Abschluss: 1. Staatsexamen, Gesamtnote „Gut“
Thema: „Beiträge zur Synthese von ¹³C-markiertem
Epothilon“ unter der Leitung von Prof. Dr. D. Schinzer

08/2000-03/2001 Auslandssemester an der *University of Uppsala* in
Uppsala/Schweden

seit 08/2002 Promotionsstudium am Institut für Chemie der *Otto-von-
Guericke-Universität Magdeburg* unter der Leitung von
PD Dr. habil. M. Cordes, Thema: „Studien zur
Totalsynthese von (–)-Cephalotaxin“

PUBLIKATIONEN

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Fakultät für Verfahrens- und Systemtechnik vorab veröffentlicht.

- [1] Studies toward Nitrogen-Containing Natural Products Using Radical Cyclizations of Chiral Vinylogous Amides.
Cordes, M.; Franke, D.
Synlett **2004**, 1917.
- [2] Enantioselective Syntheses of Annulated Azepines for the Assembly of the BD-Skeleton of (–)-Cephalotaxine
Cordes, M.; Franke, D.
Poster **2005**, Ischia/Italy.