

**INTRAMOLEKULARE CYCLISIERUNGEN CHIRALER, "C-ZENTRIERTER"
PROPARGYLSILANE UND ENANTIOSELEKTIVE SYNTHESEN ANELLIERTER
AZEPINE ZUM AUFBAU DES BD-GRUNDGERÜSTES VON CEPHALOTAXIN**

H a b i l i t a t i o n s s c h r i f t

von Dr. rer. nat. Martin Cordes
geb. am 14. Januar 1965 in Wildeshausen
zur Verleihung des akademischen Grades

Doktor rerum naturalium habitatus
(Dr. rer. nat. habil.)

genehmigt von der Fakultät für Verfahrens- und Systemtechnik der Otto-von-Guericke-
Universität Magdeburg am 07.06.2005

Gutachter:

Prof. Dr. rer. nat. habil. D. Schinzer
Prof. Dr. rer. nat. habil. M. E. Maier
Prof. Dr. rer. nat. habil. H. – J. Knölker

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 Habilitationsberatung in Anspruch genommen.

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

Magdeburg, den 09.11.2004

DANKSAGUNG

Die vorliegende Habilitationsschrift entstand in den Jahren 1998 bis 2004 während meiner Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Chemischen Institut der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

Herrn Prof. Dr. D. Schinzer danke ich für sein stetes Interesse und die großzügige Förderung meiner Arbeit. Besonders zu Dank verpflichtet bin ich ihm für die großzügige Gewährung wissenschaftlichen Freiraums.

Teil B der vorliegenden Studien ist durch die engagierte Mitarbeit von Frau Dagmar Franke wesentlich ergänzt worden.

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 meinerseits und der von Frau Dagmar Franke.

VORWORT

Die vorliegende Habilitationsschrift ist in zwei Teilbereiche gegliedert. Beiden Teilen gemeinsam ist die Synthese von kleinen, organischen Molekülen als Vorläufer von Naturstoffen mit biologischer bzw. biochemischer Relevanz.

Der erste Teil (Teil A) dieser Arbeit hat stereoselektive C–C-Verknüpfungsreaktionen mit chiralen, "C-zentrierten" Propargylsilanen zum Inhalt. Vorgestellt wird ein Konzept zum enantioselektiven Aufbau von spirocyclischen Ringsystemen durch eine Weiterentwicklung der HOSOMI-SAKURAI-Reaktion. Die dargestellten Cyclisierungen repräsentieren die ersten Beispiele einer *intramolekularen* Variante dieser Reaktion mit chiralen Auxiliaren am Siliciumatom. Hintergrund dieser Untersuchungen sind Naturstoffe des Spiro[4.5]decan-Typs. Fredericamycin A, ein ungewöhnlicher spirocyclischer Naturstoff aus *Streptomyces griseus*, und vor allem sein Spiro[4.5]decan-Analogon **A94** (siehe Kapitel A.11, Schema 35) stehen aufgrund ihrer tumorhemmenden Eigenschaften im Blickpunkt der organischen Synthese. Das vielversprechende biologische Wirkprofil, aber auch ihre einmalige, bislang unbekannte Struktur machen diese Verbindungen recht interessant als Leitstrukturen für neuartige Chemotherapeutika.

Im zweiten Teil (Teil B) dieser Habilitationsschrift stehen Synthesen und enantioselektive Radikalcyclisierungen chiraler, vinyloger Amide im Blickpunkt. Zunächst wird ein sehr 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 eröffnete einen direkten Zugang zu optisch aktiven, anellierten Azepinen. Mechanistisch gesehen kommt dabei ein sehr seltener *7-endo-trig*-Prozess zum tragen. Die in Teil B vorgestellte Studie ist eine Annäherung an den cytotoxisch wirksamen Naturstoff (–)-Cephalotaxin. Esterderivate des Cephalotaxins, isoliert aus *Cephalotaxus fortunei* bzw. *Cephalotaxus drupacea*, sind aufgrund ihrer tumorhemmenden Wirkung von großem synthetischen Interesse. Cephalotaxin wurde innerhalb der letzten Jahre mehrfach totalsynthetisiert und 1995 wurde der erste asymmetrische Zugang publiziert.

HABILITATIONSSCHRIFT TEIL A

[A.1]	EINLEITUNG	1
[A.2]	MOTIVATION	7
[A.3]	DAS PROLIN MODELL TEIL I	8
[A.3.1]	SYNTHESE DER HALOGENVERBINDUNGEN A45 UND A46	8
[A.3.2]	VERSUCHE ZUR SYNTHESE VON CHIRALEN SILYLHALOGENIDEN	11
[A.4]	DAS PROLIN MODELL TEIL II	12
[A.4.1]	SYNTHESE VON 7-PENT-4-INYL-1,4-DIOXA-SPIRO[4.5]DEC-6-EN A68	12
[A.4.2]	SYNTHESE DER ZIELVERBINDUNG A44	13
[A.5]	DAS SUPERQUAT MODELL NACH EVANS	14
[A.6]	DAS SEEBACH HYPERQUAT AUXILIAR	14
[A.7]	DAS MYRTENAL MODELL TEIL I	15
[A.8]	DAS MYRTENAL MODELL TEIL II	18
[A.9]	DAS MYRTENAL MODELL TEIL III	19
[A.10]	ASYMMETRISCHE <i>INTRAMOLEKULARE</i> HOSOMI-SAKURAI-REAKTIONEN	20
[A.11]	ZUSAMMENFASSUNG	24
[A.12]	EXPERIMENTALTEIL A	26
[A.13]	LITERATURVERZEICHNIS TEIL A	49

HABILITATIONSSCHRIFT TEIL B

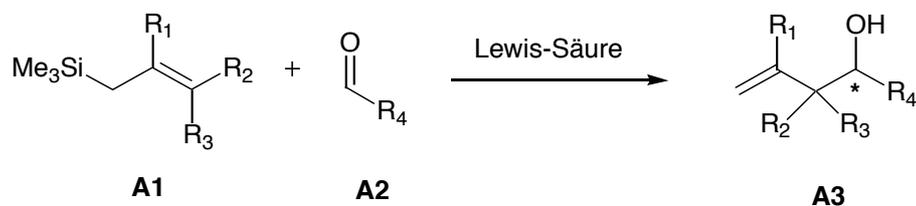
[B.1]	EINLEITUNG	52
[B.2]	AUFBAU DER CYCLISIERUNGSVORSTUFEN (CYCLOHEXANDERIVATE)	54
[B.2.1]	(1 <i>S</i>)-(+)-CAMPHER-10-SULFONSÄUREDERIVATE	54
[B.2.2]	(<i>R</i>)-(+)-1-PHENYLETHYLAMINDERIVAT	58
[B.2.3]	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-(+)-CAMPHERSÄUREDERIVAT	59
[B.2.4]	SYNTHESE DER ENAMINONE B33, B35, B37 UND B39	61
[B.3]	CYCLISIERUNGEN DER SECHSRINGMODELLSYSTEME	62
[B.4]	AUFBAU DER CYCLISIERUNGSVORSTUFEN (CYCLOPENTANDERIVATE)	67
[B.5]	CYCLISIERUNGEN DER FÜNFRINGMODELLSYSTEME	68
[B.6]	ZUSAMMENFASSUNG	75
[B.7]	EXPERIMENTALTEIL B	77
[B.8]	LITERATURVERZEICHNIS TEIL B	99

ANHANG

[A.1] EINLEITUNG

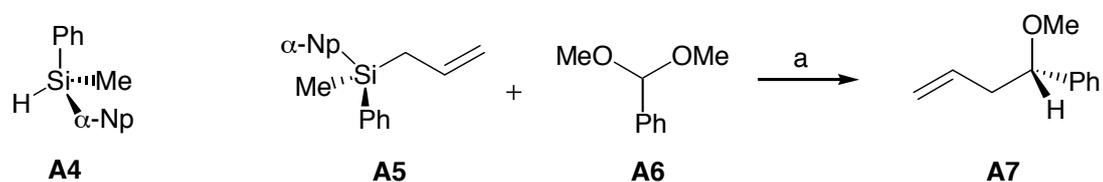
Die letzten vier Jahrzehnte stehen für eine enorme Methodenentwicklung von Organosiliciumverbindungen in der Organischen Synthese. Heutzutage kommt in fast jeder größeren Totalsynthese ein Organosiliciumreagenz zur Anwendung, sei es zur C–C-Verknüpfung, Transformation einer funktionellen Gruppe oder aber zu einer Schutzgruppentransformation.¹

Ein Meilenstein dieser Entwicklungen war sicherlich die von HOSOMI und SAKURAI entwickelte C–C-Verknüpfungsreaktion eines Aldehyds mit einem Allylsilan unter Lewis-Säure Katalyse (Schema 1).² Die HOSOMI-SAKURAI-Reaktion findet bis heute extensive Anwendung in der Organischen Synthese.³



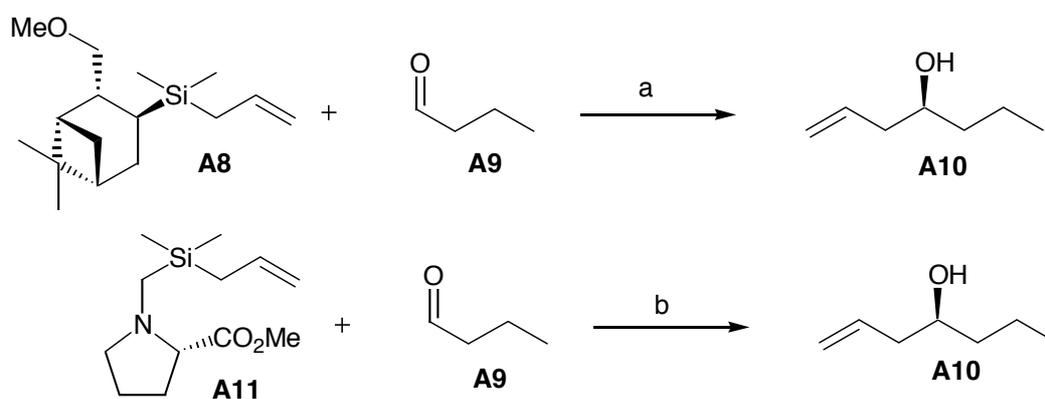
Schema 1 HOSOMI-SAKURAI-Reaktion.

Der in der HOSOMI-SAKURAI-Reaktion anfallende Homoallylkohol **A3** entsteht als Racemat. Die immer komplexer werdenden Ansprüche bezüglich der Enantio- und Diastereoselektivität von chemischen Prozessen zwingen zu einer verstärkten Anwendung von chiralen Organosiliciumverbindungen in der asymmetrischen Synthese. Die ersten Pionierarbeiten auf diesem Gebiet sind von SOMMER und CORRIU aus den frühen sechziger Jahren und befassen sich hauptsächlich mit Methyl- α -naphthylphenylsilan **A4** und seiner Derivate (Schema 2). Diese Arbeiten legten zudem den Grundstein für die Synthese von "Si-zentrierten", optisch aktiven Allylsilanen.⁴ PAQUETTE hat auf dieser Basis als erster das optisch aktive Allylmethyl- α -naphthylphenylsilan **A5** einer HOSOMI-SAKURAI Reaktion unterworfen (Schema 2).⁵



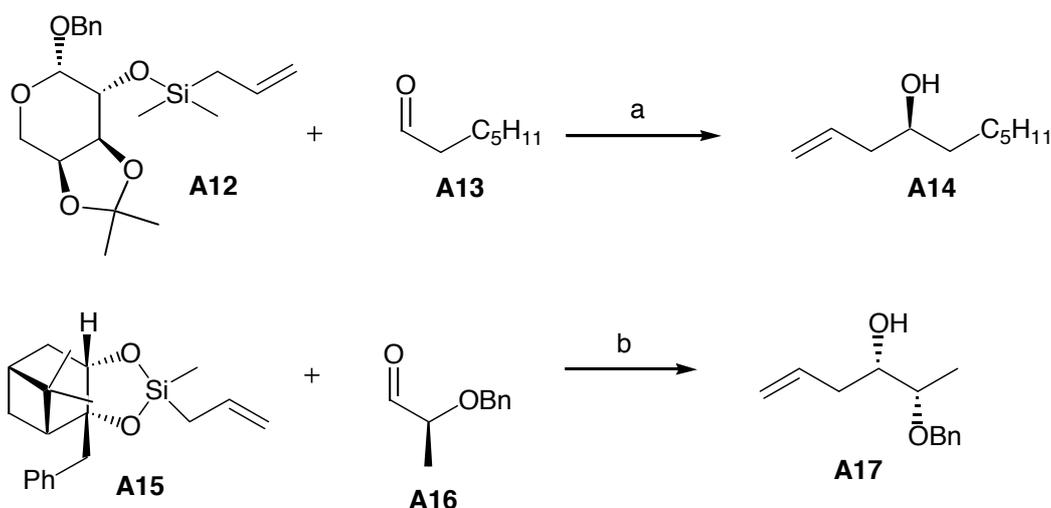
Schema 2 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (5% ee).

Das Ergebnis war ernüchternd. Die geringe Stereoselektion und vor allem die Tatsache, dass "Si-zentrierte", chirale Organosilane durch Racematspaltung generiert werden müssen und zudem sehr leicht racemisieren, waren die Motivation für die Synthese von "C-zentrierten", chiralen Silanen. Nach einem Vorschlag von PAQUETTE sollten demnach chirale Organosilane grundsätzlich in zwei Klassen eingeteilt werden: "Si-zentriert" und "C-zentriert".⁵ Im ersten Fall stellt das Siliciumatom selbst ein Chiralitätszentrum dar, im zweiten trägt ein C-Atom am Silicium die chirale Information. In den späten 80er Jahren wurden erste Beispiele bekannt, "C-zentrierte", chirale Allylsilane unter Lewis-Säure Katalyse mit Aldehyden zu Homoallylalkoholen umzusetzen (Schema 3).



Schema 3 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) TiCl₄ (46% ee). b) SnCl₄ (50% ee).

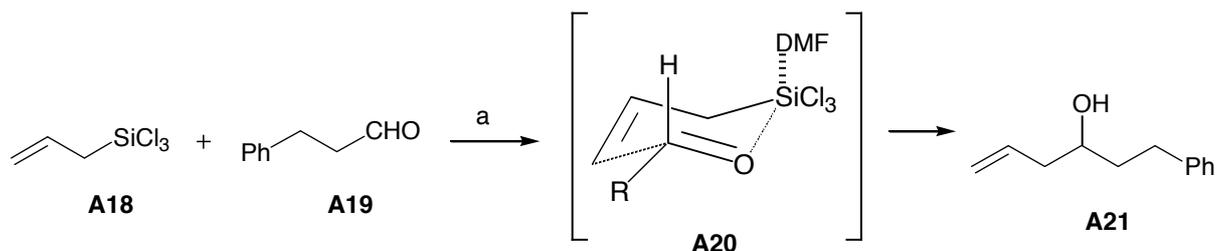
Mit den von TADDEI und CHAN beschriebenen Allylsilanen **A8**⁶ und **A11**⁷ ließen sich moderate und für den Anfang recht vielversprechende Enantioselektivitäten erzeugen (Schema 3). Bis heute sind jedoch nur sehr wenige Beiträge zu dieser Thematik bekannt geworden. Zwei Beispiele jüngerer Datums sind die Arbeiten von SHING (**A12**)⁸ und JENSEN (**A15**).⁹ Das auf der Basis von (-)-10-Phenylpinandiol generierte chirale Allylsilan **A15**⁹ zeigt dabei eine erstaunliche Diastereoselektivität (Schema 4).



Scheme 4 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (45% ee). b) SnCl_4 (100% de).

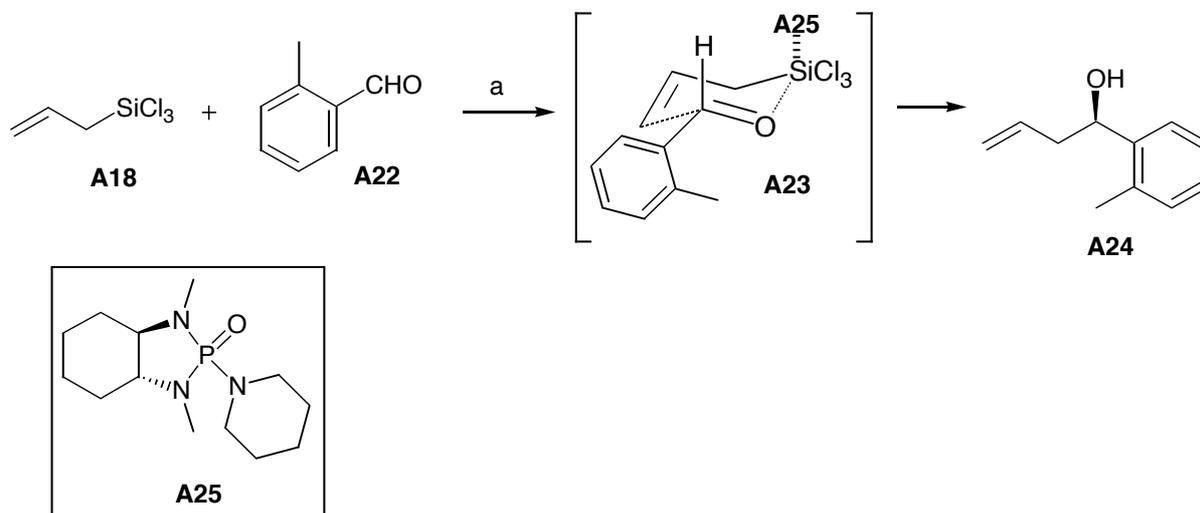
Bis auf das von JENSEN beschriebene Beispiel, bei dem offensichtlich Chelatkontrolle zur asymmetrischen Induktion beiträgt, verläuft die asymmetrische HOSOMI-SAKURAI-Reaktion in allen anderen bisher gezeigten Fällen über einen acyclischen, antiperiplanaren Übergangszustand. Dieser Befund ist allgemein akzeptiert und konsistent mit Beobachtungen von KUMADA und FLEMING.¹⁰ Die moderate Stereoselektion in diesen Reaktionen ist die Konsequenz.

Demzufolge ist es evident, dass nur ein wirklich rigider, synclinal-cyclischer Übergangszustand zu einer nachhaltigen Verbesserung der Stereoselektion führen kann.¹¹ KOBAYASHI konnte dieses Prinzip zunächst einmal achiral unter Beweis stellen. Durch Zusatz von DMF als Lewis-basischem *O*-Donor verlief die Reaktion von Allyltrichlorsilan **A18** mit verschiedenen Aldehyden über ein pentakoordiniertes Silicat in einem synclinal-cyclischen, sechsgliedrigen Übergangszustand **A20** (Schema 5).¹²

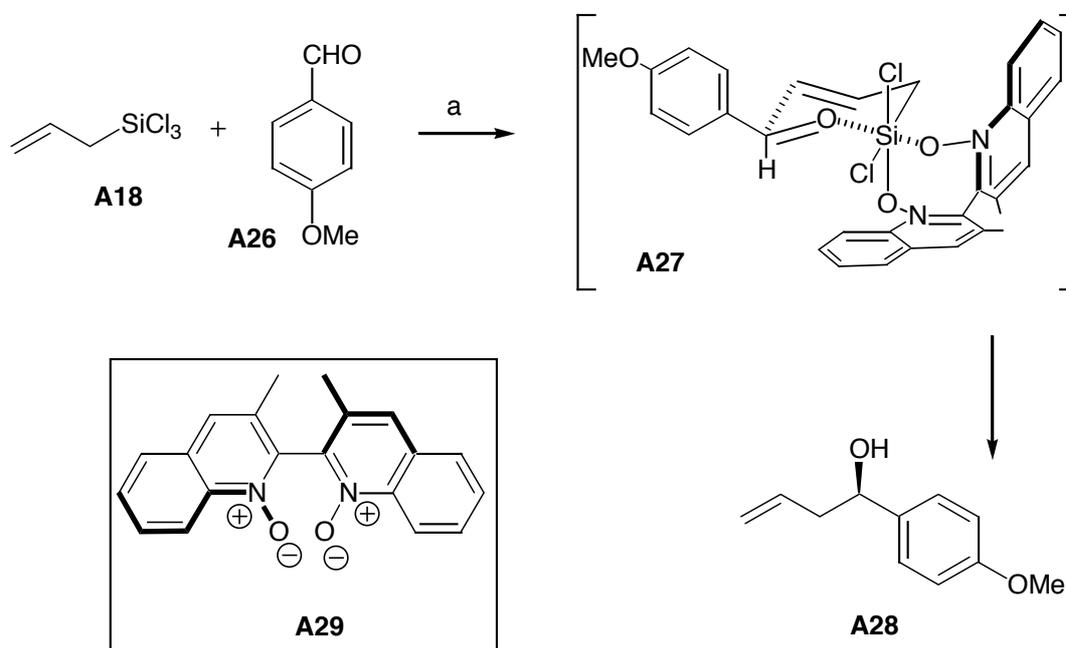


Scheme 5 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) $\text{CH}_3\text{CN}-\text{DMF}$ (5:1), 0 °C, 4 h (91%).

Als Erweiterung dieser Befunde konnte DENMARK zeigen, dass eine asymmetrische Allylierung mit chiralen Lewis-Basen (chirales Phosphorsäureamid **A25**) möglich ist (Schema 6).¹³



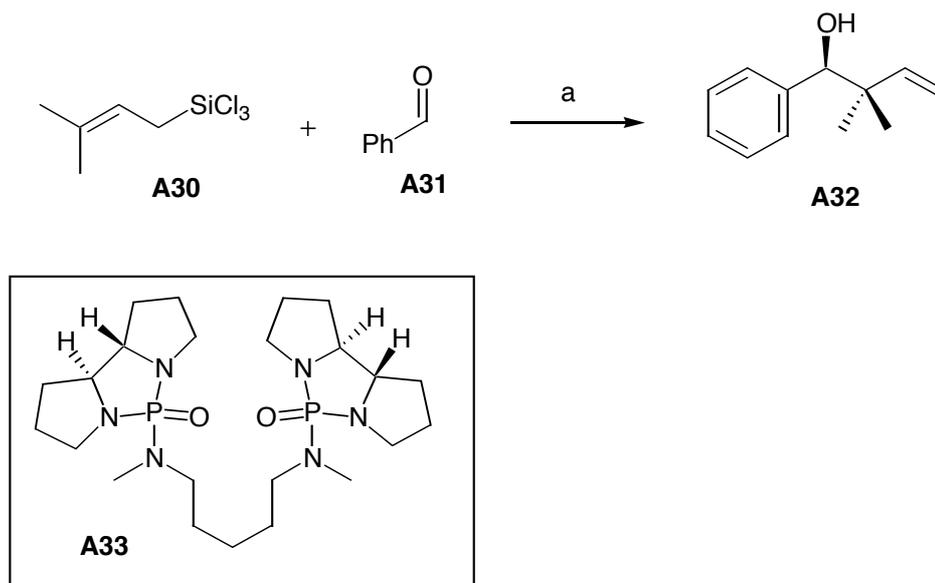
Schema 6 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) **A25**, CH_2Cl_2 , -78°C , 6 h (81%), 65% ee.



Schema 7 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) **A29** (10 mol%), CH_2Cl_2 , $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, -78°C , 6 h (91%), 92% ee.

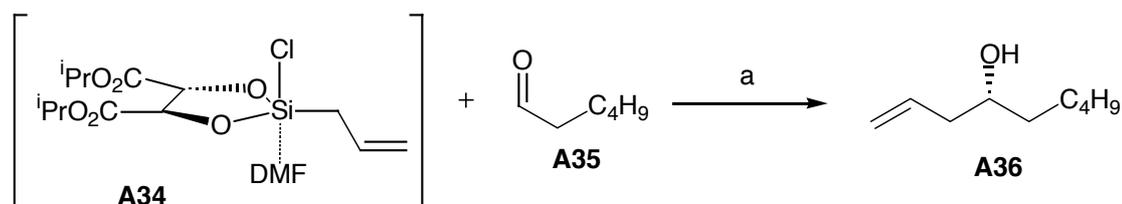
NAKAJIMA gelang 1998 mit der Nutzung des chiralen Bisisochinolins **A29** als Lewis-basischem *O*-Donor die wesentliche Weiterentwicklung in der enantioselektiven Addition von Allyltrichlorsilanen an Aldehyde (Schema 7).¹⁴ Das zweizählige Auxiliar **A29** stabilisiert dabei den cyclisch-hexagonalen Übergangszustand **A27** ideal. Zudem

wirkt der Lewis-saure Charakter des hypervalenten Silicats als perfekter Promoter der Reaktion.¹⁵ Neuere Studien von DENMARK zeigen interessante Weiterentwicklungen dieser Konzepte (Schema 8). Die Synthese eines chiralen Phosphorsäurediamids **A33** zur asymmetrischen Allylierung unterstreicht dabei die Notwendigkeit eines zweizähligen, Lewis-basischen *O*-Donors.¹⁶



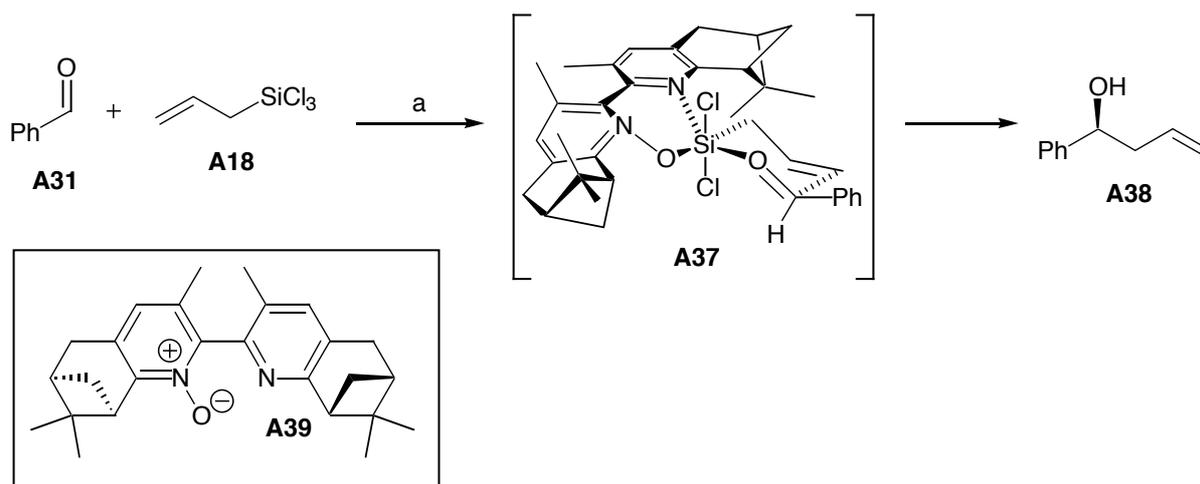
Schema 8 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) **A33** (5 mol%), CH_2Cl_2 , $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, -78°C , 8–10 h (89%), 96% ee.

Ein sehr gelungener Beitrag zu diesem Thema stammt von WANG aus dem Jahre 1999. Ihm gelang mit Hilfe von Tatraten eine recht eindrucksvolle Lenkung der Stereoselektion (Schema 9). Bemerkenswert daran ist, dass er seine Strategie auf nichtaromatische Aldehyde erweitern konnte. Zusätzlich von Interesse ist die Tatsache, dass das verwendete Tatrat keines großen synthetischen Aufwands bedarf (Schema 9).¹⁷



Schema 9 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) CH_2Cl_2 –DMF (1:1), -10°C , 36 h (52%), 81% ee.

Das bislang neueste Beispiel eines hypervalenten Silicats gelang MALKOV.¹⁸ Im Prinzip stellt dies eine Weiterentwicklung von NAKAJIMA dar.¹⁴ Der chirale, hexakoordinierte Komplex **A37** zeigt dabei die bisher höchste Selektivität und unterstreicht damit das Potential dieser Methode (Schema 10).

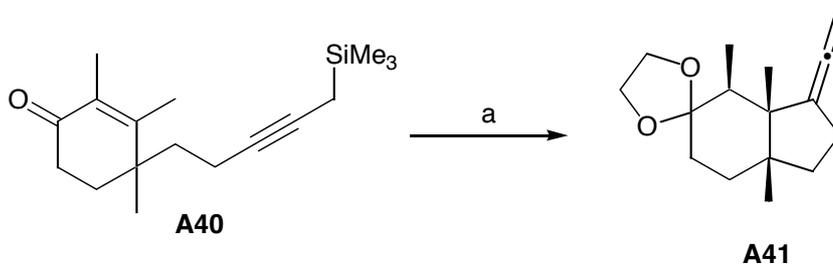


Schema 10 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) **A39**, CH_2Cl_2 , $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, $-60\text{ }^\circ\text{C}$, 12 h (72%), 98% ee.

Einen generellen Überblick zu sämtlichen Studien von HOSOMI-SAKURAI-Reaktionen mit "C-zentrierten", chiralen Silanen liefern die Übersichtsartikel von CHAN, PANEK und FLEMING.¹⁹

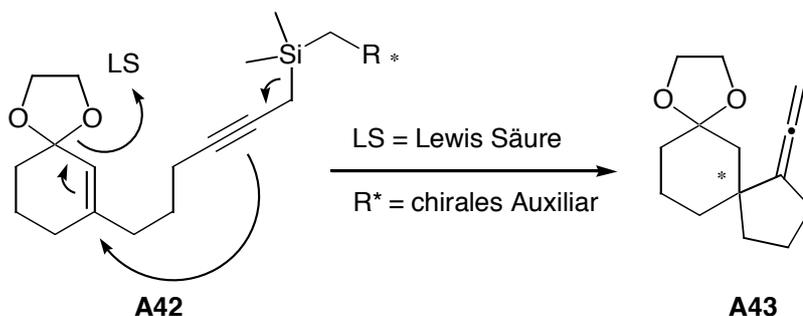
[A.2] MOTIVATION

Die in Kapitel A.1 beschriebenen asymmetrischen Allylierungen sind *intermolekular*. Eine interessante Fragestellung war daher die Erweiterung auf *intramolekulare* Prozesse, bei denen Cyclen generiert werden. Bis heute sind viele achirale, *intramolekulare* Varianten der HOSOMI-SAKURAI-Reaktion bekannt geworden und haben sich zu einem potenten Werkzeug in der Naturstoffsynthese entwickelt. Diese *intramolekularen* Varianten der HOSOMI-SAKURAI-Reaktion wurden dabei entweder Fluorid induziert oder aber Lewis-Säure katalysiert ausgelöst.²⁰ Ein sehr gelungenes Beispiel stellt die Lewis-saure Cyclisierung von Propargylsilan **A40** dar (Schema 11).²¹



Schema 11 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) 2-Methoxy-[1,3]dioxolan, Amberlyst® 15, Toluol, RT, 22 h (74%).

Das Potential dieser racemischen Cyclisierungen war schnell erkannt und so hat es nicht an Versuchen gefehlt, eine asymmetrische Variante dieser Cyclisierungsreaktion zu erdenken, und zwar mit chiralen Lewis-Säuren.²² Der diesem Teil der Arbeit zugrunde liegende Lösungsansatz besteht darin, asymmetrische Induktionen durch chirale Liganden am Silicium zu erzeugen.



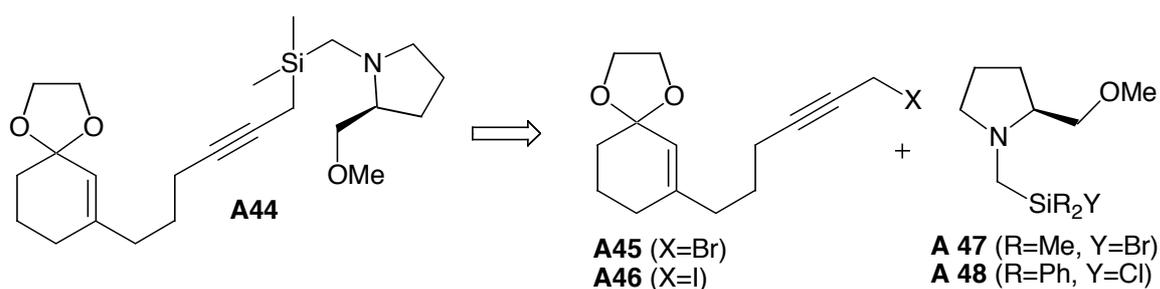
Schema 12 Asymmetrische *intramolekulare* HOSOMI-SAKURAI-Reaktionen.

Die einfachsten Modellsysteme stellen chirale, "C-zentrierte" Propargylsilane des Typs **A42** dar (Schema 12). Unterstellt wird dabei, dass bei geeigneter Auxiliar- und Lewis-Säure-Wahl, ein rigider, synclinal-cyclischer Übergangszustand durchlaufen wird.¹¹

Die Produkte dieser Reaktion sind Spiro[4.5]decane wie Verbindung **A43** und sind in der Natur wohlbekannt.²³ Obwohl diese Verbindungsklasse recht interessant ist und zu ihrer Darstellung unterschiedlichste Synthesewege beschrrieben wurden, sind keine Beispiele *intramolekularer* Cyclisierungen mit chiralen, "C-zentrierten" Propargylsilanen bekannt geworden. Der nun folgende Teil der Habilitationsschrift beschäftigt sich mit der Synthese und Cyclisierung von "C-zentrierten", chiralen Propargylsilanen.

[A.3] DAS PROLIN MODELL TEIL I

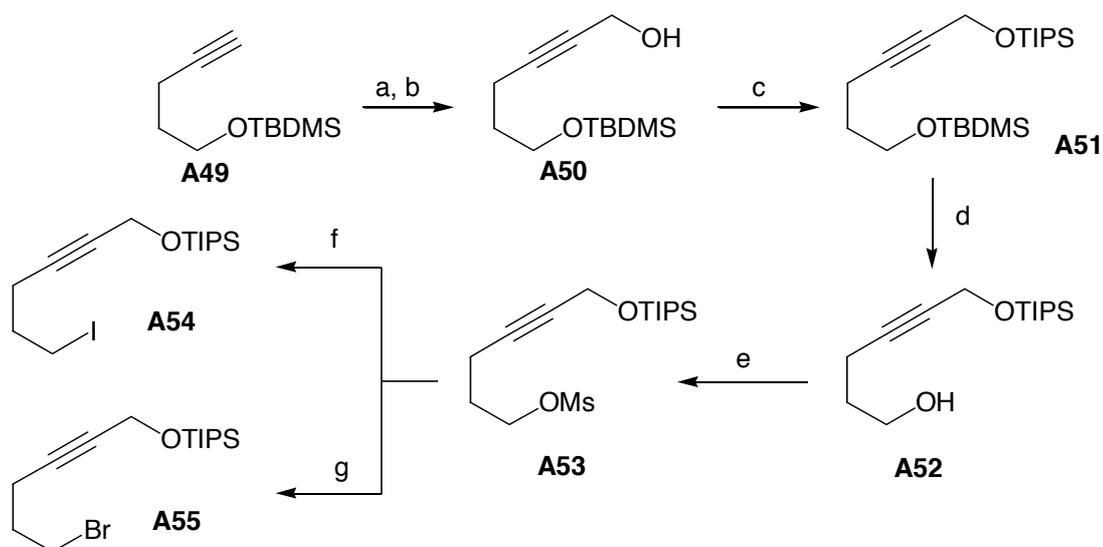
Das von CHAN entwickelte Allylsilan **A11**⁷ (Schema 3) auf der Basis von (*S*)-Prolin wurde zum Anlass genommen, dieses *intermolekulare* Konzept einer chiralen HOSOMI-SAKURAI-Reaktion auf einen *intramolekularen* Ansatz zu erweitern (Schema 12 und 13). Als vielversprechende Zielverbindung wurde das chirale, "C-zentrierte" Propargylsilan **A44** erkannt. Dazu sollten aus den Silylhalogeniden **A47** bzw. **A48** zu generierende Organosilylanionen¹ mit den Halogenverbindungen **A45** bzw. **A46** abgefangen werden (Schema 13).



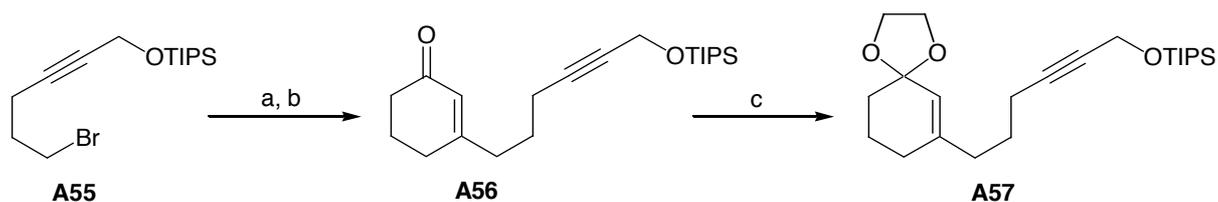
Schema 13 Propargylsilan **A44** Retrosynthese I.

[A.3.1] SYNTHESE DER HALOGENVERBINDUNGEN **A45** UND **A46**

Der Aufbau von Bromid **A45** und Iodid **A46** erforderte zunächst einmal die Synthese der Seitenketten **A54** bzw. **A55**. Dazu wurde das silylgeschützte Pentinol **A49**²⁴ mit Paraformaldehyd homologisiert²⁵ und nach entsprechender Schutzgruppenmanipulation mesyliert. Eine abschließende FINKELSTEIN-Reaktion lieferte die Halogenide **A45** und **A46** (Schema 14).



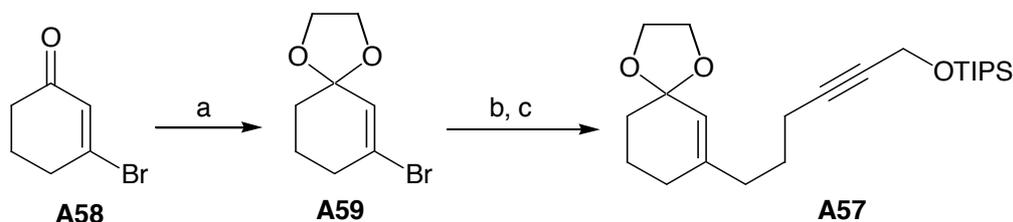
Schema 14 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) $n\text{BuLi}$, THF, $-50\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h; b) $[\text{CH}_2\text{O}]_n$, $-50\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 12 h (93%); c) Imidazol, TIPS-Cl, DMF, RT, 12 h (82%); d) HCl_{aq} (37%), EtOH, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 0.5 h (82%); e) NEt_3 , MsCl, CH_2Cl_2 , $-30\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 12 h (100%); f) NaI, Aceton, RT, 12 h (100%); g) LiBr, Aceton, RT, 5 h (94%).



Schema 15 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) Mg, HgCl_2 (kat.), THF, RT, 1 h; b) 3-Ethoxy-cyclohex-2-enon, THF, RT, 12 h (29%); c) Ethylenglykol, PPTS, Benzol, $90\text{ }^\circ\text{C}$, 24 h (49%).

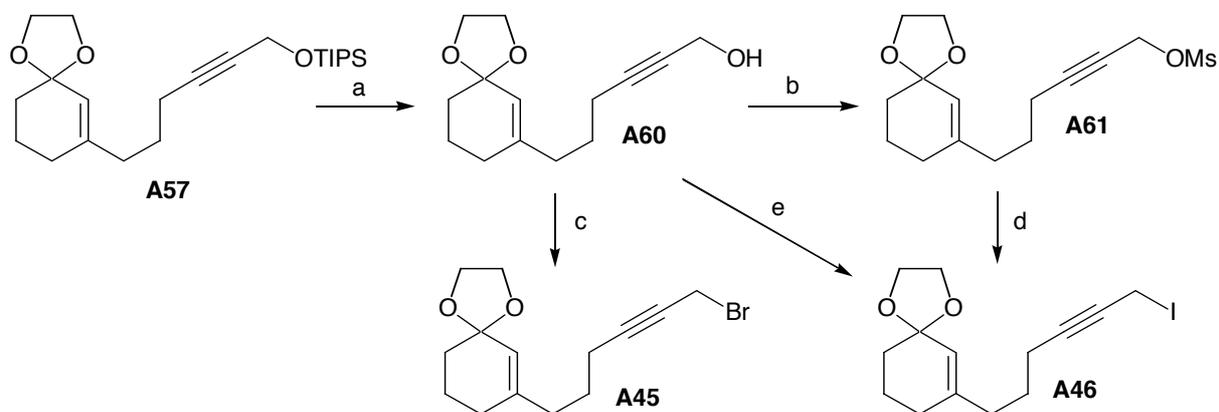
Die Reaktion der Grignardverbindung aus **A55** mit 3-Ethoxy-cyclohex-2-enon, auch salopp als "vinyloger Estertrick" bezeichnet,²⁶ erwies sich mit einer Ausbeute von 29 % als sehr unbefriedigend. Die nachfolgende Ketalisierung lieferte zwar den geschützten Propargylalkohol **A57**, jedoch auch nur in 49 % Ausbeute und mit ca. 40 % seines Doppelbindungsisomeren (3,4-Isomer) verunreinigt (Schema 15). Die sehr aufwendige Trennung der Regioisomere erwies sich zusätzlich als sehr unvorteilhaft. Die Synthese von Silylether **A57** wurde daraufhin umgestellt. Als Sechsringäquivalent wurde nun das Vinylbromid **A58**²⁷ gewählt (Schema 16). Eine Ketalisierung mit Amberlyst® 15 als Lewis-Säure lieferte das Ketal **A59** in exzellenter Ausbeute ohne Isomerisierung der Doppelbindung. Anzumerken bleibt, dass diese einfache Verbindung noch nie dargestellt wurde. SHIH und SWENTON berichteten schon 1982 über die Versuche zur Darstellung von **A59** aus **A58** mit Ethylenglykol und *p*-TsOH. Sie konnten lediglich 68 % des 3,4-isomerisierten Produktes isolieren.²⁸ Der nachfolgende Halogen-Metall-

Austausch gelang nach Vorschriften von SEEBACH und NEUMANN mit zwei Äquivalenten $t\text{BuLi}$.²⁹ Die anschließende Kupplung mit Iodid **A54** ergab dann den gewünschten Silylether **A57** in exzellenter Ausbeute (Schema 16).



Schema 16 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) 2-Methoxy-[1,3]dioxolan, Benzol, A 15, RT, 12 h (92%); b) $t\text{BuLi}$, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h; c) (6-Iod-hex-2-inyloxy)-triisopropyl-silan **A54**, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 12 h (88%).

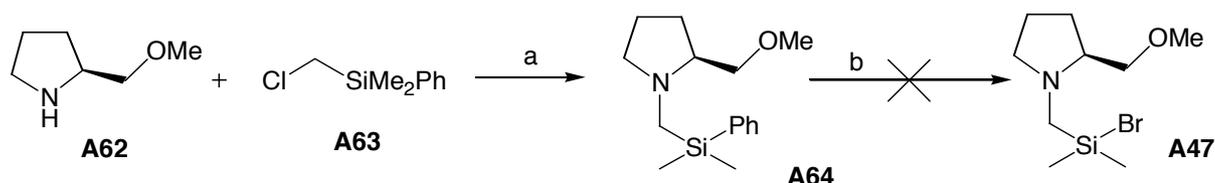
Die Abspaltung der Silylschutzgruppe und die direkte Halogenierung des entstandenen Alkohols **A60** mit Ph_3PBr_2 , beziehungsweise Ph_3PI_2 lieferte die beiden Halogenverbindungen **A45** und **A46** (Schema 17). Es bleibt anzumerken, dass diese Reaktionen wesentlich schneller und effektiver waren als der Umweg über das entsprechende Mesylat **A61**.



Schema 17 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) TBAF, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bis $-10\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h (63%); b) NEt_3 , MsCl , CH_2Cl_2 , $-30\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 12 h (63%); c) Ph_3PBr_2 , Lutidin, CH_2Cl_2 , $-40\text{ }^\circ\text{C}$, 0.25 h (85%); d) NaI , Aceton, RT, 12 h (68%); e) Ph_3PI_2 , Imidazol, CH_2Cl_2 , $-30\text{ }^\circ\text{C}$, 0.5 h (86%).

[A.3.2] VERSUCHE ZUR SYNTHESE VON CHIRALEN SILYLHALOGENIDEN

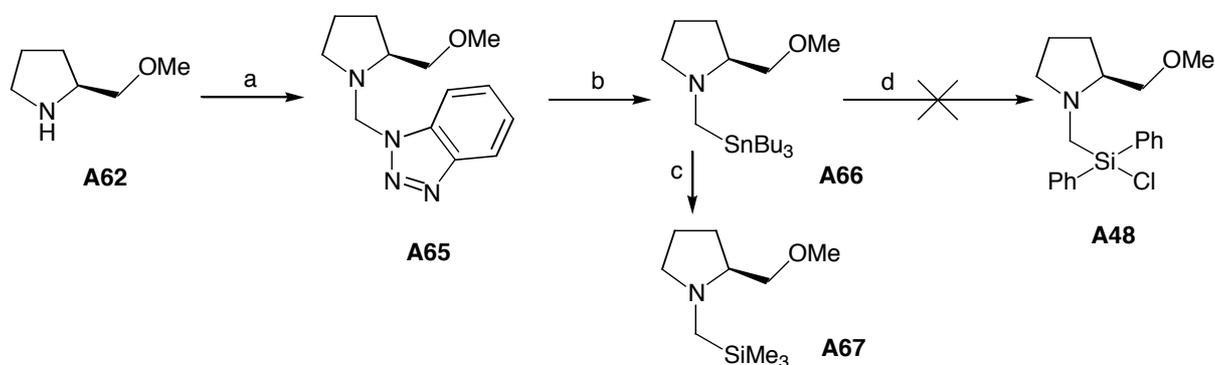
Der Aufbau der chiralen Siliciumverbindung **A64** gelang in Anlehnung an Arbeiten von CHAN und PELLON.³⁰ Das (2*S*)-(+)-2-Methoxymethyl-pyrrolidin **A62** wurde dabei aus (*S*)-Prolin nach einer Methode von ENDERS und SEEBACH dargestellt.³¹



Schema 18 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) 100 °C, 12 h (52%); b) Br₂, RT, 0.5 h (0%).

Der Austausch des Phenylrestes durch die Umsetzung von Phenylsilan **A64** mit elementarem Brom in einer Argonmatrix führte jedoch nicht zu dem gewünschten Silylbromid **A47** (Schema 18).³²

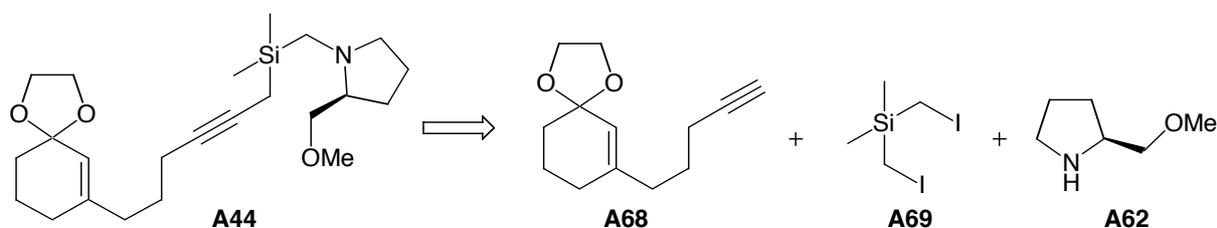
Nicht stabilisierte α -Aminocarbanionen lassen sich in der Regel nicht durch Wasserstoff-Lithium- oder Halogen-Lithium-Austausch mit Lithium-Basen bzw. metallischem Lithium erzeugen. (Lithiomethyl)amine können jedoch durch Metall-Lithium-, in der Regel Zinn-Lithium-Austausch generiert werden.³³ Dieser Strategie folgend wurde das Stannan **A66** in zwei simplen Syntheseoperationen aus Pyrrolidin **A62** aufgebaut (Schema 19). Die (Aminomethyl)lithium-Spezies aus Verbindung **A66** konnte in einem Kontrollexperiment mit TMSCl zu Verbindung **A67** abgefangen werden. Der Abfang mit Diphenyldichlorsilan zu Silylchlorid **A48** gelang jedoch nicht.



Schema 19 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) 1*H*-Benzotriazol(1,2,3), [CH₂O]_n, Benzol, 90 °C, 2 h (95%); b) Bu₃SnLi, THF, -78 °C bis RT, 12 h (60%); c) ⁿBuLi, THF, -78 °C, 0.5 h, dann TMSCl, 1 h (91%); d) ⁿBuLi, THF, -78 °C, 0.5 h, dann Ph₂SiCl₂, 1 h (0%).

[A.4] DAS PROLIN MODELL TEIL II

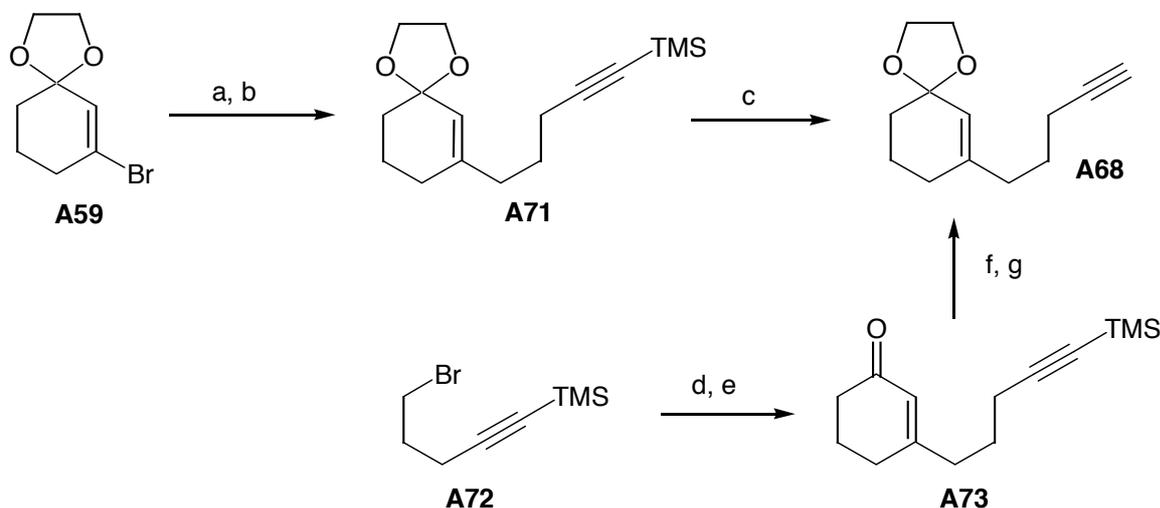
Die in Kapitel A.3.2 avisierten Silylhalogenide **A47** und **A48** waren nicht zugänglich (Schema 18 und 19). Dieser Umstand zwang zur Umstellung der gesamten Synthesestrategie (Schema 20). Die entsprechenden Schlüsselverbindungen **A68**, **A69** und **A62** sind in Schema 20 wiedergegeben.



Schema 20 Propargylsilan **A44** Retrosynthese II.

[A.4.1] SYNTHESE VON 7-PENT-4-INYL-1,4-DIOXA-SPIRO[4.5]DEC-6-EN **A68**

Das Konzept zum Aufbau von 7-Pent-4-ynyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-en **A68** wurde zunächst ausgehend von 7-Brom-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-en **A59** realisiert (Schema 21).



Schema 21 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) t BuLi, THF, -78 °C, 2 h; b) (5-Iod-pent-1-ynyl)-trimethyl-silan **A70**³⁴, THF, -78 °C bis RT, 12 h (29%); c) TBAF, THF, 0 °C, 5 min (100%); d) Mg, HgCl₂ (kat.), THF, 15 °C bis max. 25 °C, 2 h; e) 3-Methoxy-cyclohex-2-enon, THF, 0 °C bis RT, 12 h (57%); f) Ethylenglykol, PPTS, Benzol, 90 °C, 22 h; g) TBAF, THF, RT, 1 h (86%).

Nach Vorschriften von SEEBACH und NEUMANN wurde zunächst ein Halogen-Metall-Austausch mit zwei Äquivalenten t BuLi durchgeführt.²⁹ Das entstandene Vinylanion konnte erfolgreich mit (5-Iod-pent-1-ynyl)-trimethyl-silan **A70**³⁴ zu [5-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-6-en-7-yl)-pent-1-ynyl]-trimethyl-silan **A71** abgefangen werden. Die

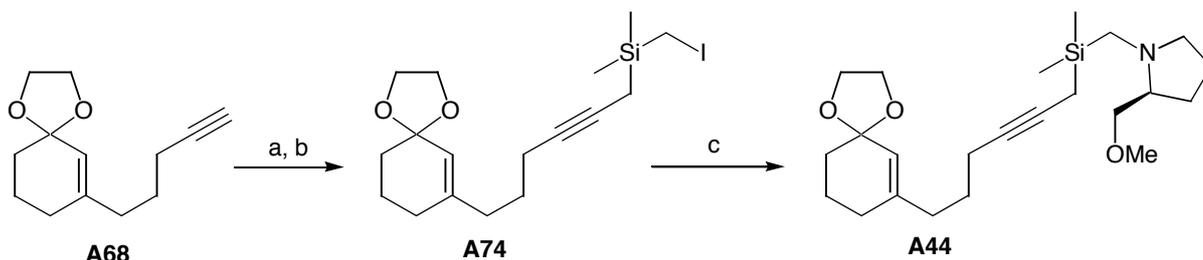
anschließende Desilylierung mit TBAF lieferte das gewünschte 7-Pent-4-ynyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-en **A68** in 29 % Gesamtausbeute über zwei Syntheseoperationen. Anzumerken bleibt, dass auch der stöchiometrische Zusatz von CuI zum Vinylianion aus 7-Brom-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-en **A59** keine entsprechende Verbesserung der Gesamtausbeute erbrachte.

Ein effizienterer Zugang zu Verbindung 7-Pent-4-ynyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-en **A68** ließ sich durch die Adaption einer Synthesestrategie von GLEITER realisieren.³⁵ Dazu wurde der nach PONARAS³⁶ dargestellte Grignard aus (5-Brom-pent-1-ynyl)-trimethyl-silan **A72**³⁷ mit 3-Methoxy-cyclohex-2-enon erfolgreich zur Reaktion gebracht. Das entstandene Enon 3-[5-(Trimethyl-silyl)-pent-4-ynyl]-cyclohex-2-enon **A73**³⁵ ließ sich dann problemlos in zwei einfachen Syntheseoperationen in das terminale Acetylen (7-Pent-4-ynyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-en) **A68** überführen. Die Gesamtausbeute dieser Synthesesequenz war mit 49 % mehr als annehmbar (Schema 21).

[A.4.2] SYNTHESE DER ZIELVERBINDUNG A44

Abgeschlossen wurde die Synthese des Cyclisierungsprecursors **A44** durch zwei aufeinanderfolgende Alkylierungen:

Die Alkylierung von 7-Pent-4-ynyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-en **A68** mit Bis-(iodmethyl)-dimethylsilan **A69**³⁸ und die abschließende Kupplung mit (2*S*)-(+)-2-Methoxymethyl-pyrrolidin **A62**³¹ lieferte das chirale Propargylsilan **A44** in vorzüglicher Gesamtausbeute (Schema 22).³⁹



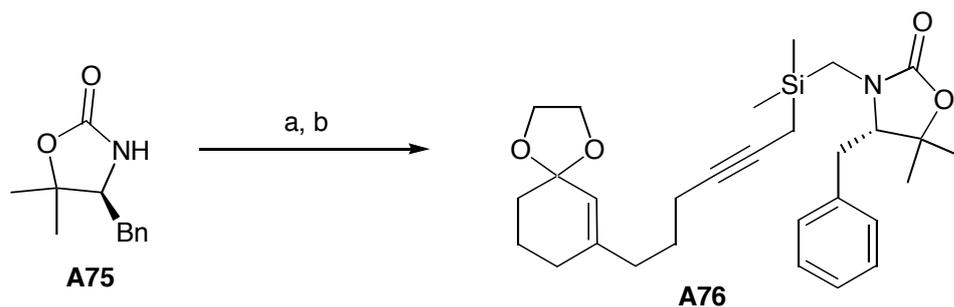
Schema 22 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) ⁿBuLi, DMPU, THF, -78 °C, 1 h; b) Me₂Si(CH₂I)₂ **A69**³⁸, THF, -78 °C bis RT, 15 h (94%); c) (2*S*)-(+)-2-Methoxymethyl-pyrrolidin **A62**³¹, 80 °C, 24 h (100%).

[A.5] DAS SUPERQUAT MODELL NACH EVANS

Die vielfältige, auf chiralen Oxazolidin-2-onen basierende, Methodik von EVANS,⁴⁰ hat mittlerweile eine breite Anwendung in der asymmetrischen Synthese von hochfunktionalisierten homochiralen Molekülen gefunden. Die überaus universelle Synthesestrategie hat unzählige Erfolge in asymmetrischen Totalsynthesen erst möglich werden lassen.⁴¹

Inspiziert durch solche Arbeiten wurden wir dazu angeregt, dieses kraftvolle Werkzeug auch in unsere Synthesestrategien miteinzubeziehen. Im Folgenden wird die einfache Synthese eines chiralen Propargylsilans beschrieben, das ein von DAVIES modifiziertes EVANS-Auxiliar am Silicium trägt.⁴²

Das in vier Syntheseoperationen aus (*L*)-Phenylalanin zugängliche Auxiliar (4*S*)-4-Benzyl-5,5-dimethyl-oxazolidin-2-on **A75**⁴² ließ sich in Gegenwart von ^{*n*}BuLi mit Iodid **A74** problemlos zu Verbindung **A76** umsetzen (Schema 23).



Schema 23 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) ^{*n*}BuLi, THF, -78 °C bis RT, 1 h; b) [6-(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en-7-yl)-hex-2-ynyl]-iodomethyl-dimethyl-silan **A74**, THF, 60 °C, 15 h (80%).

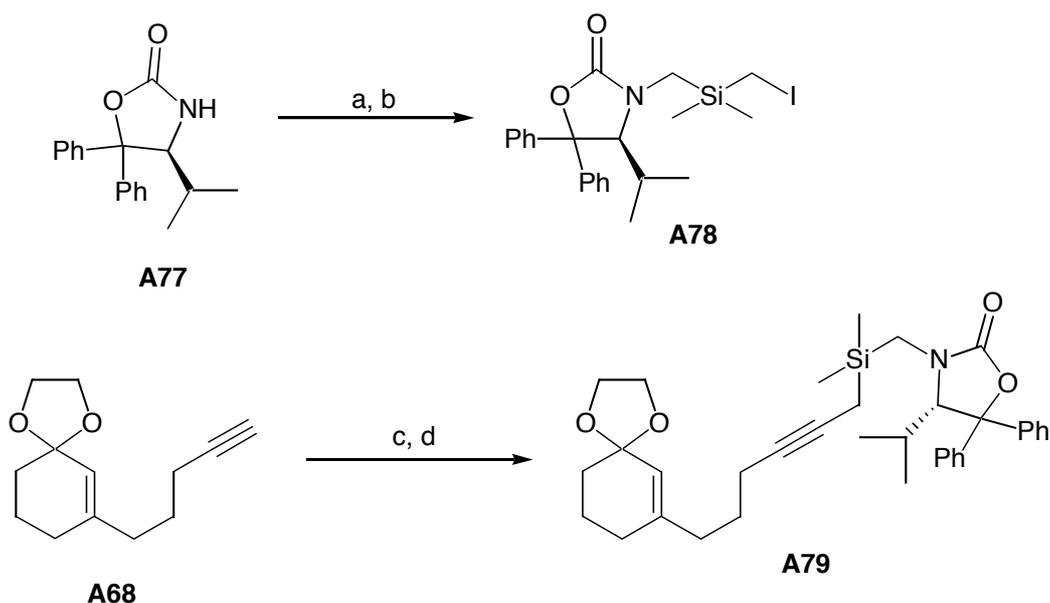
[A.6] DAS SEEBACH HYPERQUAT AUXILIAR

Zur Abrundung der Untersuchungen mit chiralen Oxazolidin-2-onen fand auch das sterisch anspruchsvollere, von SEEBACH entwickelte,⁴³ EVANS-Auxiliar (4*S*)-4-Isopropyl-5,5-diphenyl-oxazolidin-2-on **A77**⁴³ Verwendung. Das Auxiliar war in vier Synthesestufen aus (*L*)-Valin leicht zugänglich.

Die Synthese von Iodid **A78** aus (4*S*)-4-Isopropyl-5,5-diphenyl-oxazolidin-2-on **A77**⁴³ und Bis-(iodmethyl)-dimethylsilan **A69**³⁸ war jedoch anspruchsvoller als deren Trivialität vermuten läßt (Schema 24). Die Ausbeute von 21 % war ein ökonomischer Tiefschlag. Gemildert wurde dieser Umstand nur durch die Tatsache, das zusätzlich 73 % Startmaterial zurückisoliert werden konnten. Erstaunlicherweise konnte durch die Variation der Base (KHMDS, NaHMDS, NaH, KH), und damit des Gegenions, keine

merkliche Steigerung der Ausbeute erzielt werden. Auch die Variation des Lösungsmittels (Dioxan, Glyme, Diglyme, DMF, DMSO) führte zu keiner Verbesserung.

Abgeschlossen wurde die Synthese des Cyclisierungsprecursors **A79** durch die Alkylierung des terminalen Acetylens **A68** mit Iodid **A78**. Das dabei anfallende chirale Propargylsilan **A79** konnte in ausgezeichneter Ausbeute isoliert werden (Schema 24).



Schema 24 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) $n\text{BuLi}$, THF, $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis RT, 1 h; b) $\text{Me}_2\text{Si}(\text{CH}_2\text{I})_2$ **A69**³⁸, THF, $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, 6 h (21%, 73% Edukt reisoliert); c) $n\text{BuLi}$, THF, $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h; d) (4*S*)-3-[(Iodmethyl-dimethyl-silyl)-methyl]-4-isopropyl-5,5-diphenyl-oxazolidin-2-on **A78**, THF, $45\text{ }^{\circ}\text{C}$, 16 h (83%).

[A.7] DAS MYRTENAL MODELL TEIL I

Einen weiteren vielversprechenden Ansatz erkannten wir in der Verwendung von (1*R*)-(-)-Myrtenal als chiraalem Ausgangsmaterial zum Aufbau von chiralen Propargylsilanen. Das von TADDEI entwickelte Phenylsilan **A82**⁴⁴ sollte mit den Synthesebausteinen **A81** oder **A46** (Schema 25) gekuppelt werden. Die absolute Konfiguration von **A82** konnte erstmals durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden (Abbildung 1).⁴⁴

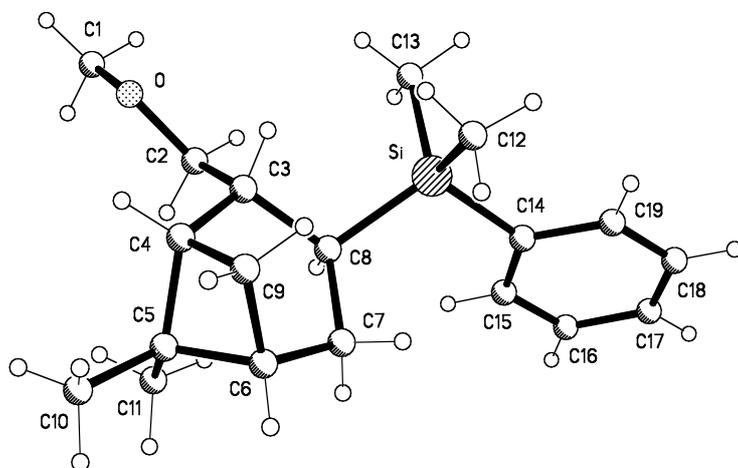
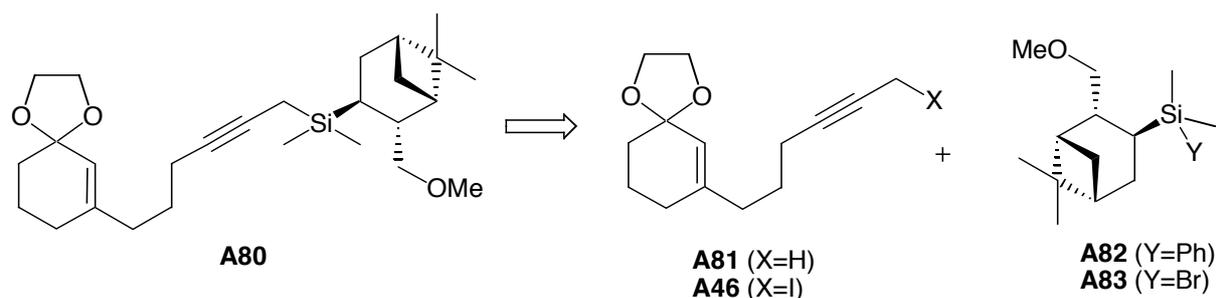


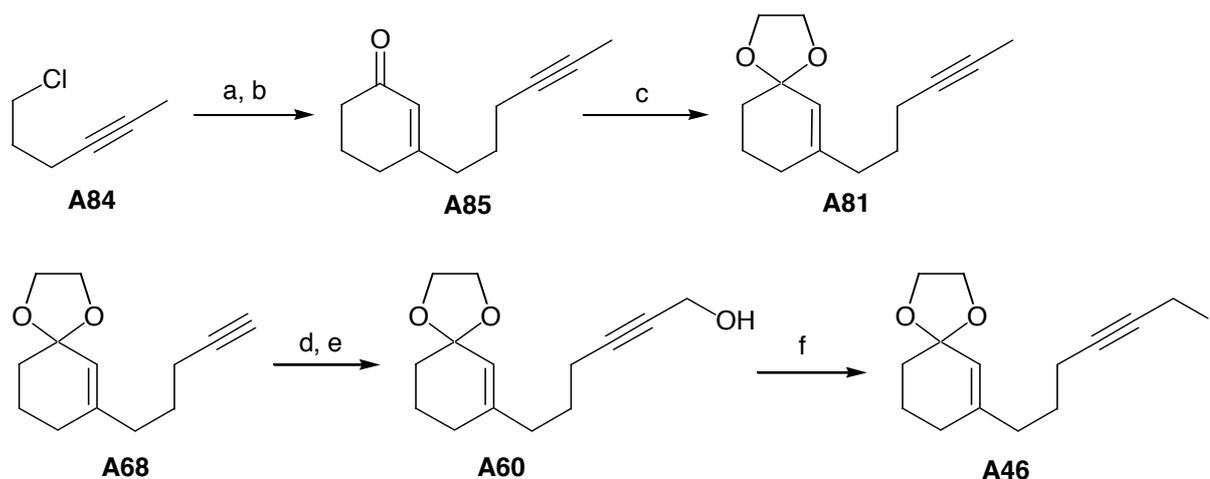
Abbildung 1 Röntgenstrukturanalyse von **A82**.



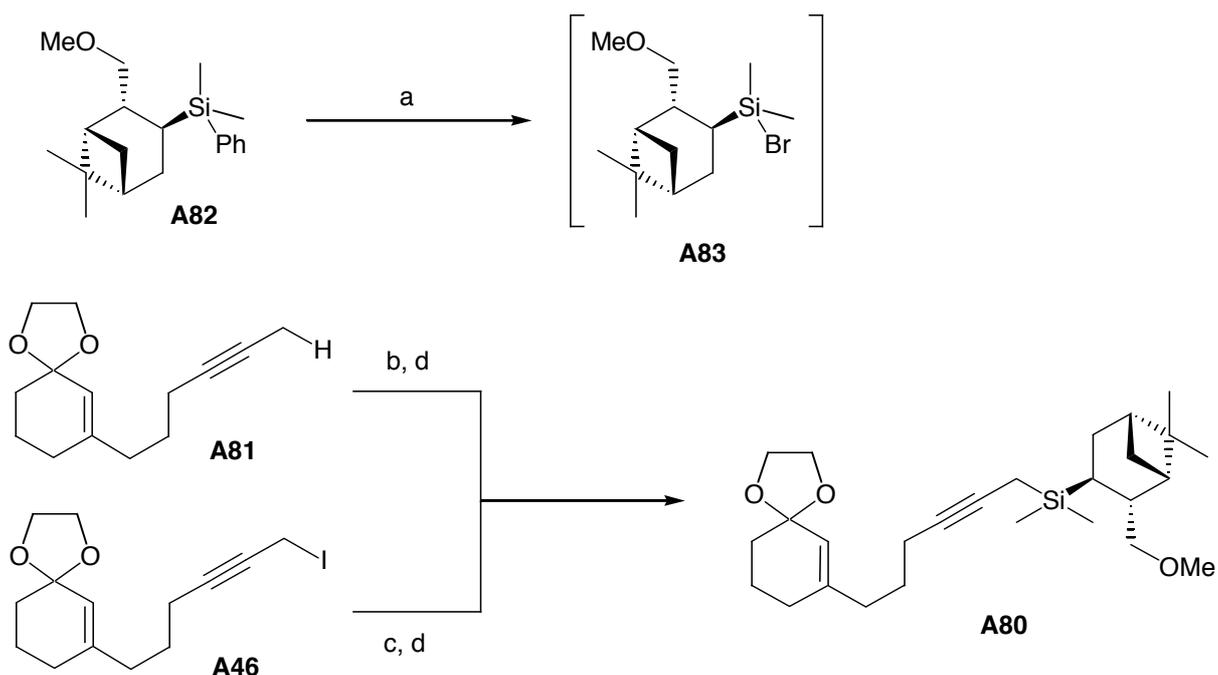
Schema 25 Propargylsilan **A80** Retrosynthese.

Zunächst wurde 7-Hex-4-ynyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-en **A81** in zwei Stufen aus 6-Chlor-hex-2-in **A84**⁴⁵ dargestellt. Der nach einer Vorschrift von PONARAS³⁶ dargestellte Grignard aus 6-Chlor-hex-2-in **A84** wurde nach PAQUETTE mit 3-Methoxy-cyclohex-2-enon gequench und das Enon **A85**⁴⁵ abschließend ketalisiert.

Die Kettenverlängerung des terminalen Acetylen **A68** mit Formaldehyd und anschließender Transformation zum Propargyliodid **A46** verlief auch mit annehmbarer Gesamtausbeute (Schema 26).



Schema 26 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) Mg, I₂ (kat.), 1,2-Diiodethan (kat.), THF, 15 °C bis max. 25 °C, 2 h; b) 3-Methoxy-cyclohex-2-enon, THF, 0 °C bis RT, 12 h (84%); c) Ethylenglykol, PPTS, Benzol, 90 °C, 17 h (70%); d) ⁿBuLi, THF, -78 °C bis RT, 1 h; e) [CH₂O]_n, 0 °C bis RT, 12 h (65%); f) Ph₃PI₂, Imidazol, CH₂Cl₂, -30 °C, 0.5 h (86%).



Schema 27 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) Br₂, 0 °C, 1 h; b) ^tBuLi, Et₂O, TMEDA, -78 °C bis 0 °C, 3 h; c) ^tBuLi, TRAPP-Mischung [THF–Et₂O–Pentan, 4:1:1],⁴⁸ -120 °C bis -78 °C, 3 h; d) (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-Brom-(2-methoxymethyl-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.1]hept-3-yl)-dimethyl-silan **A83**⁴⁴, THF, -78 °C bis RT, 12 h (4–9%).

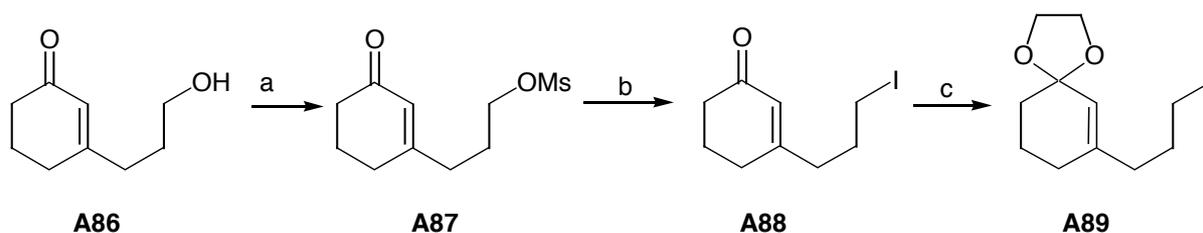
Das Silylbromid **A83**⁴⁴ war *in situ* aus dem entsprechenden Phenylsilan **A82**⁴⁴ darstellbar.³² Ein Abfang durch das entsprechende Carbanion sollte dann den Cyclisierungsprecursor **A80** ergeben (Schema 27). Für dieses Synthesziel boten sich zwei Strategien an:

[1] Nach ZWEIFEL sollte aus Ketal **A81** mit $t\text{BuLi}$ und TMEDA in Et_2O bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bis $0\text{ }^\circ\text{C}$ das entsprechende Lithiummethylacetylen darstellbar sein.⁴⁶

[2] Der Halogen-Metall-Austausch an Ketal **A46** wurde nach Vorschriften von MEYERS und anderen⁴⁷ mit $t\text{BuLi}$ in einer TRAPP-Mischung⁴⁸ bei $-120\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt.

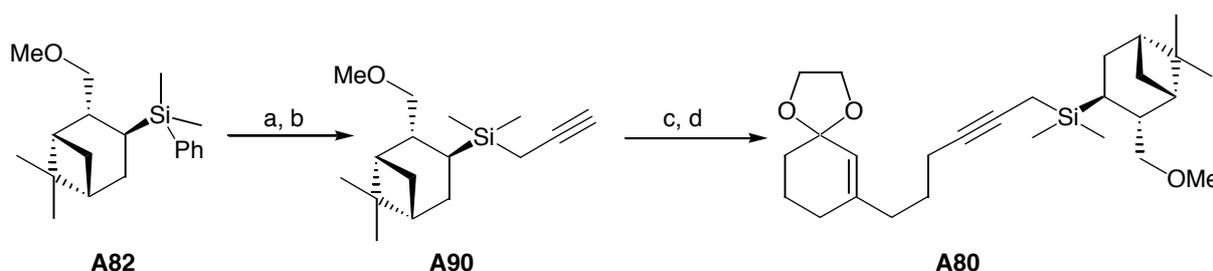
Das chirale Propargylsilan **A80** war auf diesem Reaktionsweg nur in Spuren isolierbar. Warum die Strategie letztendlich versagt, bleibt rätselhaft. Vielleicht birgt die Standardausrede, das Elektrophil **A83** sei sterisch zu anspruchsvoll, ein Körnchen Wahrheit, denn ZWEIFEL setzte nur das sterisch anspruchslosere TMSCl als Elektrophil um. Diese Syntheseroute wurde deshalb aufgegeben.

[A.8] DAS MYRTENAL MODELL TEIL II



Scheme 28 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) NEt_3 , MsCl , CH_2Cl_2 , $-30\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 12 h (91%); b) NaI , Aceton, RT, 12 h (70%); c) 2-Methoxy-[1,3]dioxolan, PPTS, Benzol, RT, 24 h (38%, 60% Edukt reisoliert).

Der literaturbekannte Alkohol 3-(3-Hydroxy-propyl)-cyclohex-2-enon **A86**⁴⁹ wurde mesyliert,⁵⁰ iodiert⁵¹ und abschließend in das Ketal (3-Iod-propyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en **A89** überführt.



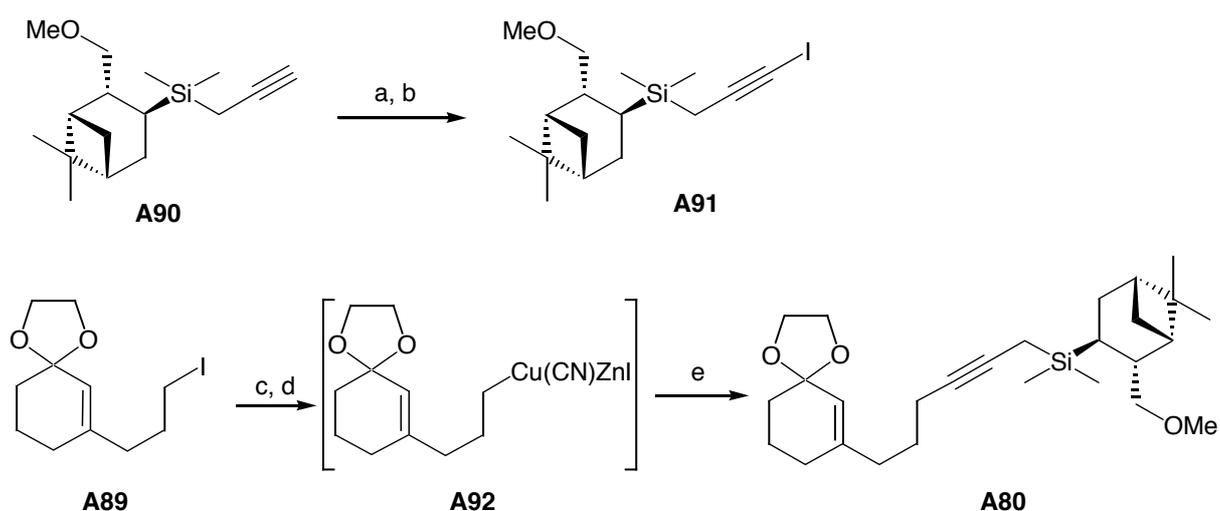
Scheme 29 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) Br_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h; b) Allenylmagnesiumbromid⁵², Et_2O , $-10\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 1 h (86%); c) $t\text{BuLi}$, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bis $-30\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h; d) 7-(3-Iod-propyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en **A89**, THF, $-30\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 12 h (7%).

Der Aufbau von Propargylsilan **A90** gelang in exzellenter Ausbeute über das *in situ* dargestellte Silylbromid **A83**⁴⁴ durch Abfang mit Allenylmagnesiumbromid.⁵² Die sich anschließende Kupplung des Lithiumacetylids aus **A90** mit Iodid **A89** gelang nicht, zumindest aus ökonomischer Sicht, da nur Spuren des chiralen Propargylsilans **A80** isoliert werden konnten. Der Zusatz von Cosolventien (DMPU, HMPA) und/oder eine Ummetallierung mit CuCN•2LiCl in THF führte zu keiner nennenswerten Steigerung der Ausbeute.

[A.9] DAS MYRTENAL MODELL TEIL III

Die Reaktivität von Organozinkhalogeniden kann durch den Einsatz von in THF löslichem CuCN•2LiCl dramatisch erhöht werden. Die exakte Natur dieser Spezies ist nicht bekannt. Man beschreibt sie im Allgemeinen mit der Summenformel RCu(CN)ZnI.⁵³ Diese Reagentien besitzen eine außerordentlich große Reaktivität und reagieren wie Lithium-, Magnesium- oder Kupferorganyle (Cuprate) mit den gleichen Elektrophilen.

Dementsprechend wurde das terminale Acetylen **A90** in ein Elektrophil "umgepolt";⁵⁴ im Hinblick auf die Tatsache, dass deprotonierte Acetylene Nucleophile darstellen. Das Iodid **A89** wurde mit RIEKE-Zink^{®55} behandelt und gemäß KNOCHEL-Protokoll erfolgreich mit Iodalkin **A91** umgesetzt.⁵⁶



Schema 30 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) ⁿBuLi, THF, -78 °C, 1 h; b) I₂, THF, -20 °C bis RT, 1 h (95%); c) RIEKE Zn^{®55}, THF, 50 °C, 2 h; d) CuCN•2LiCl, THF, -20 °C, 20 min; e) (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-(3-Iod-prop-2-ynyl)-(2-methoxymethyl-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.1]hept-3-yl)-dimethylsilan **A91**, THF, -78 °C bis RT, 12 h (60%).

[A.10] ASYMMETRISCHE INTRAMOLEKULARE HOSOMI-SAKURAI REAKTIONEN

Die im Folgenden dargestellten Cyclisierungen (vgl. dazu auch Schema 12) verlaufen fast alle über einen synclinal-cyclischen Übergangszustand (Abbildung 2),¹¹ der je nach Wahl der Lewis-Säure mehr oder weniger rigide zu sein scheint, was in der erzielten Enantioselektion der jeweiligen Reaktion seinen Niederschlag findet. Ausschlaggebend ist hierbei die Stärke der Chelatisierung zwischen Substrat und Lewis-Säure (Abbildung 2).

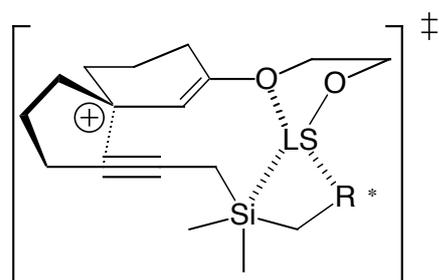


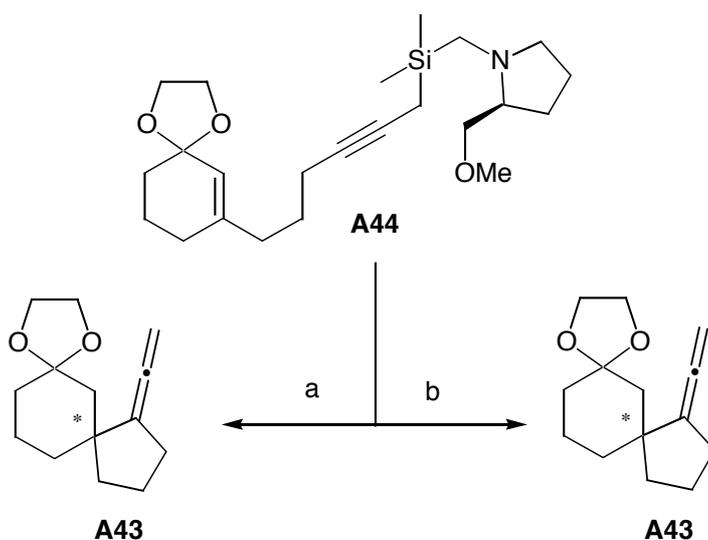
Abbildung 2 Synclinal-cyclischer Übergangszustand der Cyclisierungen.

Die Auswahl der Lewis-Säuren TiCl_4 und Et_2AlCl ist mit Bedacht gewählt und folgt nicht dem Zufallsprinzip. Hinreichend bekannt sind die Befunde, dass mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ und SnCl_4 nur Protodesilylierungsreaktionen ablaufen.⁵⁷ Bei Spirocyclisierungen mit achiralen Propargylsilanen erwiesen sich TiCl_4 und EtAlCl_2 als "Lewis-Säuren der Wahl".⁵⁸ Besonders gute Ausbeuten wurden zudem mit Et_2AlCl erzielt.⁵⁹

Für die Cyclisierung von **A44** (Schema 31) lassen sich nun folgende Befunde festhalten:

[1] Im Kontrollexperiment (Propargylsilan **A42** mit $\text{R}^* \equiv \text{H}$; vgl. dazu Kapitel A.2, Schema 12) wurde Verbindung **A43** als Racemat generiert.⁵⁹

[2] Die Cyclisierung von **A44** ergab mit TiCl_4 als Lewis-Säure die deutlichste Diskriminierung der Reaktionsprodukte (Schema 31). Das entsprechende Gaschromatogramm zeigte die beiden Enantiomere der Verbindung **A43** mit den Retentionszeiten t_{R} 28.598 min [Flächenintegral 70.803 %] und t_{R} 29.532 min [Flächenintegral 29.197 %] in einer Auflösung R_{S} von 100 %.⁶⁰ Wie noch auszuführen sein wird, ließen sich diese Verhältnisse umkehren (vgl. dazu die Cyclisierung von Modellsystem **A80** mit TiCl_4 in Schema 34). Die Verifizierung der Messung erfolgte über ein Vergleichschromatogramm mit racemischem Ketal **A43**.⁵⁹



Schema 31 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) Et_2AlCl , CH_2Cl_2 , $-95\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 10 h (73%), 25% *ee*; b) TiCl_4 , CH_2Cl_2 , $-95\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 10 h (71%), 42% *ee*.

Die erzielte Enantioselektivität (42% *ee*)⁶⁰ mag für den Anfang zu moderat erscheinen, beweist aber zumindest die Tragfähigkeit der theoretischen Überlegungen. Die Befunde lassen vermuten, dass tatsächlich ein synclinal-cyclischer Übergangszustand durchlaufen wird (Abbildung 3).

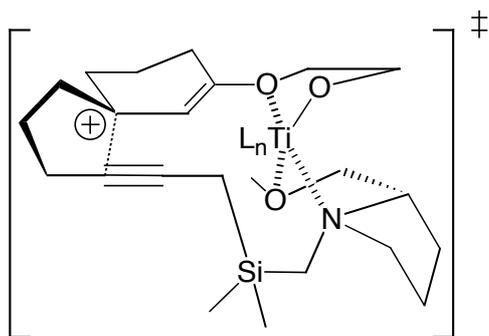
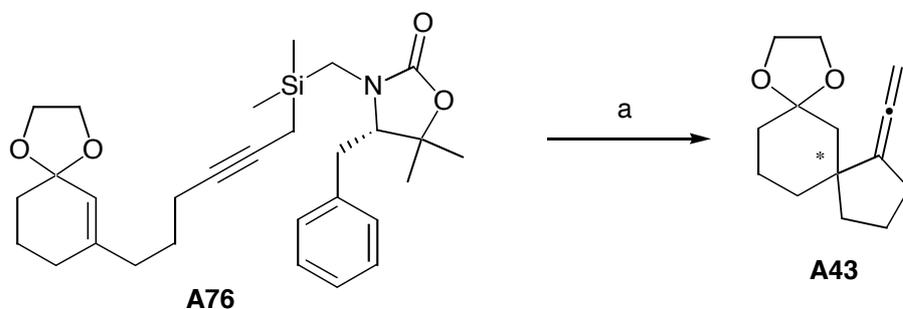


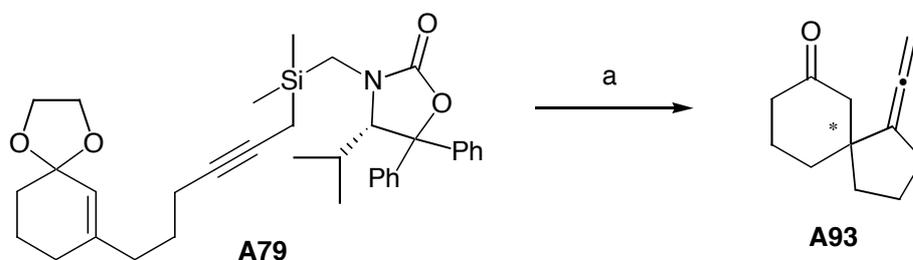
Abbildung 3 Verbindung **A44** im synclinal-cyclischen Übergangszustand.

Für das Reaktionsergebnis ist dabei die Stärke der Chelatisierung zwischen Substrat und Lewis-Säure von entscheidender Bedeutung. Auch der sterische Anspruch des Auxiliars spielt eine wesentliche Rolle beim Durchlaufen des jeweiligen Übergangszustandes. Die Ergebnisse der Cyclisierungen von **A76** und **A79** legen zumindest diesen Schluß nahe (Schema 32 und 33). Beide Auxiliare sind für einen synclinal-cyclischen Übergangszustand sterisch zu anspruchsvoll. Die Größe der Substituenten zwingt das

System zur antiperiplanaren Anordnung und übersteuert dabei die gewünschten Chelatisierungseffekte mit der jeweiligen Lewis-Säure.



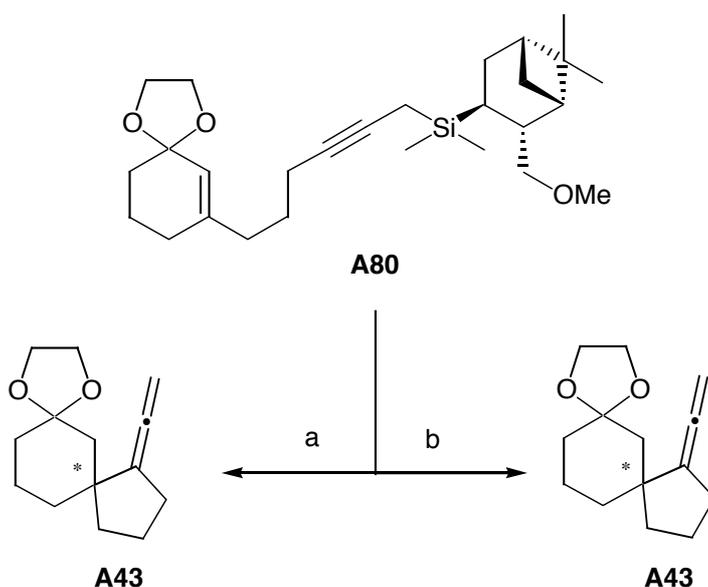
Schema 32 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) TiCl_4 oder Et_2AlCl , CH_2Cl_2 , $-95\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 10 h (76–79%), 0% *ee*.



Schema 33 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) Et_2AlCl , CH_2Cl_2 , $-95\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 10 h (80%), 4% *ee*.

Daraus ergibt sich zwangsläufig, dass die Wahl der Lewis-Säure keinen Einfluß mehr auf das Ergebnis der Stereoselektion der Reaktion hat. Genau dies wurde auch beobachtet. Das System **A76** ließ sich mit TiCl_4 oder Et_2AlCl hervorragend cyclisieren, jedoch ohne Stereoselektion (Schema 32). Abschließende Versuche mit $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ oder SnCl_4 ergaben das Desilylierungsprodukt **A81** (siehe Schema 25) als Hauptprodukt. Das chirale Propargylsilan **A79** reagierte mit Et_2AlCl ohne nennenswerte Enantioselektion zu Verbindung **A93** (Schema 33). Mit TiCl_4 fiel ein komplexes Produktgemisch an, sprich komplette Zersetzung des Startmaterials. $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ oder SnCl_4 ergaben wie erwartet das Desilylierungsprodukt **A81** (siehe Schema 25) als Hauptprodukt.

Das auf (1*R*)-(-)-Myrtenal basierende Modellsystem **A80** konnte in sehr guten chemischen Ausbeuten Lewis-Säure katalysiert in das von uns erwartete Spiroketal **A43** überführt werden (Schema 34). Die erzielte Stereoselektion (51% *ee*)⁶⁰ mit TiCl_4 als Lewis-Säure stellt einen beachtenswerten Befund dar.



Schema 34 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) Et_2AlCl , CH_2Cl_2 , -95°C bis RT, 10 h (77%), 8% *ee*; b) TiCl_4 , CH_2Cl_2 , -95°C bis RT, 10 h (76%), 51% *ee*.

Die gaschromatographische Untersuchung lieferte die beiden Enantiomere der Verbindung **A43** mit den Retentionszeiten t_{R} 28.518 min [Flächenintegral 24.3803 %] und t_{R} 29.367 min [Flächenintegral 75.6197 %] in einer Auflösung R_{S} von 100 %.⁶⁰ Die Verifizierung erfolgte zusätzlich wieder über ein Vergleichschromatogramm mit racemischem Ketal **A43**.⁵⁹ Im Vergleich zur Cyclisierung von **A44** mit TiCl_4 (Schema 31) entsteht hier der andere Antipode als Überschussenantiomer; das Enantiomerenverhältnis ist nahezu invertiert. Auch in diesem Fall lässt sich ein synclinal-cyclischer Übergangszustand postulieren (Abbildung 4).

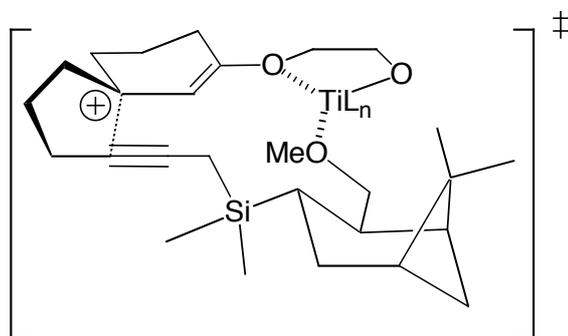


Abbildung 4 Verbindung **A80** im synclinal-cyclischen Übergangszustand.

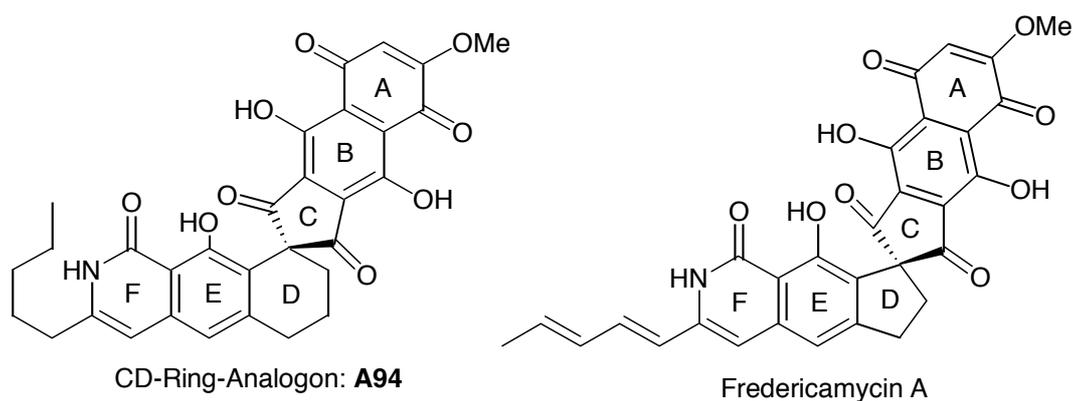
Die relative Richtung der Cyclisierung von **A44** und **A80** mit TiCl_4 konnten wir aufklären, nicht aber die absolute Struktur des Spiroketal **A43**.

[A.11] ZUSAMMENFASSUNG

Die dargestellten Cyclisierungen repräsentieren die *ersten* asymmetrischen Beispiele der *intramolekularen* Variante der HOSOMI-SAKURAI-Reaktion. Durch die klassische, *intermolekulare* Variante der HOSOMI-SAKURAI-Reaktion, die Reaktion eines Aldehyds mit einem Allylsilan unter Lewis-Säure Katalyse, wird ein neues Stereozentrum am entstehenden Homoallylkohol gebildet. Allerdings sind dazu in der Literatur nur wenige Beispiele mit chiralen, "C-zentrierten" Allylsilanen bekannt.

Bei den hier vorgestellten Cyclisierungen ist der Anspruch an die Stereoselektion wesentlich höher. Das hier neu generierte Stereozentrum ist quartär. Die erreichten Enantiomerenüberschüsse mit 42 % *ee* in die eine, respektive 51 % *ee* in die andere Richtung bezüglich des neu entstehenden Stereozentrums, sind zwar für eine Anwendung in Totalsynthesen noch nicht optimal, in Bezug auf das Potential einer solchen Methode aber recht beachtenswert, da der enantioselektive Aufbau quartärer Zentren ein nicht triviales Problem darstellt. Grundsätzlich muß aber für weitere Anwendungen von **A43** als möglichem Synthesebaustein die absolute Struktur der Verbindung aufgeklärt werden.

Durch unsere neu entwickelte Synthesestrategie, respektive einer *intramolekularen* HOSOMI-SAKURAI-Reaktion mit asymmetrischen Silylresten, sollte es aber mittelfristig gelingen, einen „approach“ zur gezielten asymmetrischen Synthese von Naturstoffen des Spiro[4.5]decan-Typs zu entwerfen. Es sind eine Vielzahl von unterschiedlichen Strukturen bekannt.²³ Die wohl interessanteste Struktur repräsentiert Verbindung **A94** (Schema 35).⁶¹ Diese Spiroverbindung stellt ein CD-Ring-Analogon zu Fredericamycin A dar. Fredericamycin A selbst ist ein sehr wirksames cytotoxisches Antitumor-Antibiotikum mit zusätzlicher Wirkung gegen Gram-positive Bakterien und Pilze,⁶² es wurde 1981 aus *Streptomyces griseus* isoliert.⁶³



Schema 35 CD-Ring-Analogon **A94** und Fredericamycin A.

Das CD-Ring-Analogon **A94** mit gesättigtem Alkylrest am F-Ring weist *in vitro* eine ähnliche Antitumoraktivität wie Fredericamycin A in einer Reihe von Antitumormodellen auf, darunter OVCAR-3-Eierstockkrebs, COLO-205-Darmkrebs und PC-3-Prostatakrebs.⁶¹ Das vielversprechende biologische Wirkprofil, aber auch ihre einmalige, bislang unbekannte Struktur machen diese Verbindungen recht interessant als Leitstrukturen für neuartige Chemotherapeutika. Nach weiteren methodischen Studien zur asymmetrischen, *intramolekularen* HOSOMI-SAKURAI-Reaktion haben wir uns deshalb die Synthese von Verbindung **A94** zum Ziel gesetzt.

[A.12] EXPERIMENTALTEIL

Die verwendeten Lösungsmittel und Reagenzien wurden zuvor destilliert und gegebenenfalls getrocknet eingesetzt. Soweit es sich um Feststoffe handelte, wurden diese vorher destilliert oder umkristallisiert. Reaktionen mit metallorganischen Verbindungen wurden unter trockenem, hochreinem N₂ oder Argon durchgeführt. Die zur wässrigen Aufarbeitung benutzten Lösungen waren über Bodensatz gesättigt. Für die Niederdruckchromatographie (1–2.5 bar) wurde Kieselgel 60, Korngröße 40–63 µm, 240–400 mesh, der Fa. MERCK verwendet. Zur DC-Kontrolle und Bestimmung der R_F-Werte wurden DC-Fertigfolien Polygram SIL G/UV₂₅₄ der Fa. MACHERY, NAGEL & Co., Düren verwandt. Die Detektion erfolgte im UV bei 254 nm, mit einer Vanillin-Lösung [8.6 g Vanillin, 200 mL EtOH, 2.5 mL konz. H₂SO₄] oder einem Cer-Reagenz [1 L H₂O, 10 g Ce(SO₄)₂, 80 mL konz. H₂SO₄, 25 g Molybdätophosphorsäure].

Massenspektren wurden mit einem FINNIGAN MAT 95 und einem SSQ 7000 Massenspektrometer aufgenommen. Hochauflösungen wurden mit ersterem ermittelt (Referenz PFK, Peak Matching Methode, Genauigkeit ± 2ppm). IR Spektren wurden mit PERKIN-ELMER 2000, 580, FT 1710 und Nicolet 320 FT-IR Spektrometern aufgenommen. NMR Spektren wurden auf BRUKER DPX 400 und AV 600 Spektrometern aufgenommen. Schmelzpunkte wurden mit einem Electrothermal 9100 capillary melting point apparatus der Fa. BÜCHI, Flavil (Schweiz) ermittelt und sind unkorrigiert. Drehwerte von enantiomerenreinen Verbindungen wurden mit einem PERKIN ELMER 341 Polarimeter bestimmt. Elementaranalysen wurden mit einem LECO CHNS 932 Analyzer ermittelt. Die Röntgenstrukturanalysen wurden mit einem Siemens SMART CCD-Diffraktometer mit monochromatischer Mo-K_α-Strahlung (λ = 71.073 pm) ermittelt.

GC-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 m × 0.25 mm] bei 120 °C und 1 bar H₂ durchgeführt.

Folgende Ausgangsverbindungen und Chemikalien wurden nach literaturbekannten Vorschriften dargestellt: 'Butyl-dimethyl-pent-4-inyloxy-silan **A49**²⁴, 3-Brom-cyclohex-2-enon **A58**²⁷, (2*S*)-(+)-2-Methoxymethyl-pyrrolidin **A62**³¹, (5-Iod-pent-1-inyl)-trimethyl-silan **A70**³⁴, Bis-(iodmethyl)-dimethylsilan **A69**³⁸, (5-Brom-pent-1-inyl)-trimethyl-silan **A72**³⁷, (4*S*)-4-Benzyl-5,5-dimethyl-oxazolidin-2-on **A75**⁴², (4*S*)-4-

Isopropyl-5,5-diphenyl-oxazolidin-2-on **A77**⁴³, (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-(2-Methoxymethyl-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.1]hept-3-yl)-dimethyl-phenyl-silan **A82**⁴⁴, 6-Chlor-hex-2-in **A84**⁴⁵, 3-(3-Hydroxy-propyl)-cyclohex-2-enon **A86**⁴⁹, Allenylmagnesiumbromid⁵², RIEKE-Zink^{®55}.

6-(^tButyl-dimethyl-silyloxy)-hex-2-in-1-ol **A50**²⁵

Bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden 22.26 g (112 mmol) ^tButyl-dimethyl-pent-4-inyloxy-silan **A49**²⁴ [198.38] in 150 mL THF mit 54 mL (135 mmol) ⁿBuLi [2.5 M] deprotoniert. Nach 1 h wurden 6.74 g (220 mmol) Paraformaldehyd [CH₂O]_n [30.03] im Stickstoffgegenstrom in die Reaktionslösung eingetragen. Die Reaktionsmischung wurde abschließend über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde mit 400 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt und mit Et₂O (5 × 150 mL) extrahiert. Nach Trocknung über MgSO₄ und Flashchromatographie an Kieselgel (Pentan–Et₂O, 5:1) erhielt man 23.71 g (93 %) Alkohol **A50**²⁵ [228.41] als farblose Flüssigkeit; R_f (Pentan–Et₂O, 4:1) = 0.19. Die Verbindung ist literaturbekannt.²⁵

¹H–NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.00 (s, 6 H), 0.84 (s, 9 H), 1.62–1.69 (m, 2 H), 2.25 (tt, *J* = 2.1 Hz, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.63 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 4.19 (dt, *J* = 2.3 Hz, *J* = 5.9 Hz, 2 H). ¹³C–NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = –5.41 (q), 15.10 (t), 18.24 (s), 25.85 (q), 31.55 (t), 51.28 (t), 61.51 (t), 78.39 (s), 86.02 (s).

6-(^tButyl-dimethyl-silyloxy)-1-(triisopropyl-silyloxy)-hex-2-in **A51**

Eine Mischung aus 2.46 g (10.8 mmol) Alkohol **A50**²⁵ [228.41], 1.47 g (21.6 mmol) Imidazol [68.08] und 2.97 mL (14.0 mmol) TIPSCl [192.81], *d* = 0.91, in 10 mL DMF wurde für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung addierte man 150 mL gesättigte NaCl-Lösung, extrahierte mit Et₂O (3 × 100 mL) und trocknete über MgSO₄. Nach Flashchromatographie an Kieselgel (Pentan–Et₂O, 100:1, dann 10:1) wurden 3.4 g (82 %) Bis-silylether **A51** [384.75] als farblose Flüssigkeit erhalten; R_f (Pentan–Et₂O, 1:1) = 0.83.

¹H–NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.00 (s, 6 H), 0.84 (s, 9 H), 1.00–1.07 (m, 21 H), 1.62–1.68 (m, 2 H), 2.23 (tt, *J* = 2.1 Hz, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.63 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 4.30

(t, $J = 2.2$ Hz, 2 H). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.43$ (q), 11.97 (d), 15.14 (t), 17.87 (q), 18.24 (s), 25.85 (q), 31.61 (t), 52.09 (t), 61.58 (t), 78.81 (s), 84.57 (s).

6-(Triisopropyl-silyloxy)-hex-4-in-1-ol A52

Bei 0 °C wurden 3.17 g (8.24 mmol) Bis-silylether **A51** [384.75] in 20 mL EtOH mit einer Lösung von 1.5 mL HCl_{aq} [37%] in 50 mL EtOH versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 30 min gerührt und anschließend langsam in 200 mL einer gesättigten NaHCO_3 -Lösung eingetragen. Nach Extraktion mit Et_2O (4×100 mL) und Trocknung über MgSO_4 wurde das Produkt an Kieselgel (Pentan– Et_2O , 2:1) gereinigt. Die Flashchromatographie lieferte 1.83 g (82 %) Alkohol **A52** [270.49] als farbloses Öl; R_f (Pentan– Et_2O , 1:1) = 0.32.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.03$ – 1.12 (m, 21 H), 1.76 (qui, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 1.89 (br s, 1 H), 2.33 (tt, $J = 2.2$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 3.74 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 4.36 (t, $J = 2.1$ Hz, 2 H). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.94$ (d), 15.29 (t), 17.83 (q), 31.15 (t), 52.04 (t), 61.60 (t), 79.29 (s), 84.19 (s).

Methansulfonsäure 6-(triisopropyl-silyloxy)-hex-4-inyl ester A53

Eine Reaktionslösung von 1.14 g (4.2 mmol) Alkohol **A52** [270.49] in 20 mL CH_2Cl_2 wurde bei Raumtemperatur mit 1.5 mL (10.5 mmol) NEt_3 [101.19], $d = 0.726$, versetzt. Nach 30 min addierte man bei -30 °C 650 μL (8.4 mmol) MsCl [114.55], $d = 1.48$, und ließ das Reaktionsgemisch über Nacht auftauen. Zur Aufarbeitung wurde mit NaHCO_3 -Lösung (50 mL) gewaschen, mit CH_2Cl_2 (3×50 mL) extrahiert und über MgSO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch an Kieselgel (Pentan– Et_2O , 3:1) gereinigt. Man erhielt 1.47 g (100 %) Mesylat **A53** [348.58] als farbloses Öl; R_f (Pentan– Et_2O , 1:1) = 0.36.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.05$ – 1.11 (m, 21 H), 1.94 (qui, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 2.39 (tt, $J = 2.1$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 4.32–4.36 (m, 4 H). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.91$ (d), 14.89 (t), 17.84 (q), 27.91 (t), 37.18 (q), 51.97 (t), 68.45 (t), 80.27 (s), 82.45 (s).

(6-Iod-hex-2-inyloxy)-triisopropyl-silan A54

Eine Reaktionslösung aus 3.5 g (10 mmol) Mesylat **A53** [348.58] und 30 mL Aceton wurde mit 7.5 g (50.2 mmol) NaI [149.89] bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Nach 12 h wurde das Reaktionsgemisch mit Pentan (200 mL) verdünnt und von den Feststoffen abfiltriert (Fritte). Nach Evaporieren der Lösungsmittel reinigte man durch Flashfiltration an Kieselgel (Pentan) und erhielt 3.82 g (100 %) Iodid **A54** [380.39] als farbloses Öl; R_f (Pentan–Et₂O, 1:1) = 0.73.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.05–1.15 (m, 21 H), 1.98 (qui, J = 6.7 Hz, 2 H), 2.36 (tt, J = 2.1 Hz, J = 6.7 Hz, 2 H), 3.30 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.36 (t, J = 2.1 Hz, 2 H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 5.28 (t), 11.96 (d), 17.89 (q), 19.77 (t), 32.02 (t), 52.05 (t), 80.00 (s), 82.68 (s).

(6-Brom-hex-2-inyloxy)-triisopropyl-silan A55

Eine Reaktionsmischung aus 3.69 g (10.6 mmol) Mesylat **A53** [348.58], 4.3 g (50.0 mmol) LiBr [86.85] und 40 mL Aceton wurde bei Raumtemperatur für 5 h gerührt. Zur Aufarbeitung addierte man 150 mL gesättigte NaCl-Lösung, extrahierte mit Et₂O (4 × 100 mL) und trocknete über MgSO₄. Nach Flashchromatographie an Kieselgel (Pentan–Et₂O, 10:1) konnten 3.3 g (94 %) Bromid **A55** [333.39] als farbloses Öl isoliert werden; R_f (Pentan–Et₂O, 1:1) = 0.68.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.06–1.12 (m, 21 H), 2.03 (qui, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.41 (tt, J = 2.1 Hz, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.51 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 4.36 (t, J = 2.2 Hz, 2 H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.97 (d), 17.45 (t), 17.86 (q), 31.38 (t), 32.22 (t), 52.03 (t), 79.95 (s), 82.79 (s).

3-[6-(Triisopropyl-silyloxy)-hex-4-ynyl]-cyclohex-2-enon A56

Am Hochvakuum wurden 500 mg (20.6 mmol) Mg [24.30] ausgeheizt und im Stickstoffgegenstrom mit katalytischen Mengen HgCl₂ aktiviert. Danach überschichtete man die Feststoffe vorsichtig mit 15 mL THF und addierte 572 mg (1.72 mmol) Bromid **A55** [333.39] in 10 mL THF über einen Zeitraum von 45 min. Abschließend versetzte man die Grignardverbindung mit 289 mg (2.06 mmol) 3-Ethoxy-cyclohex-2-enon [140.18] in 5 mL THF und ließ über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Zur

Aufarbeitung wurde mit 100 mL gesättigter NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Et_2O (4×50 mL) extrahiert. Nach Trocknung über MgSO_4 und Flashchromatographie an Kieselgel (Pentan– Et_2O , 4:1, dann 1:1) erhielt man 172 mg (29 %) Enon **A56** [348.60] als farbloses Öl; R_f (Pentan– Et_2O , 1:1) = 0.34.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.06–1.14 (m, 21 H), 1.68–1.75 (m, 2 H), 1.96–2.04 (m, 2 H), 2.23–2.38 (m, 8 H), 4.36 (t, J = 2.1 Hz, 2 H), 5.88 (t, J = 1.3 Hz, 1 H). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 11.95 (d), 17.86 (q), 18.36 (t), 22.64 (t), 25.71 (t), 29.67 (t), 36.81 (t), 37.28 (t), 52.04 (t), 79.77 (s), 83.75 (s), 125.82 (d), 165.35 (s), 199.65 (s).

7-Brom-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-en A59

Eine Reaktionsmischung aus 5.75 g (32.85 mmol) Vinylbromid **A58**²⁷ [175.03], 20 mL (214.8 mmol) 2-Methoxy-[1,3]dioxolan [104.11], d = 1.118, und 1.6 g Amberlyst[®] 15 in 50 mL Benzol wurde für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Evaporieren des Lösungsmittels wurde das Reaktionsgemisch ohne weitere Aufarbeitung direkt an Kieselgel (Pentan– Et_2O , 10:1) chromatographiert. Das Ketal **A59** [219.08] konnte als farbloses Öl isoliert werden (6.64 g, 92 %); R_f (Pentan– Et_2O , 1:1) = 0.48.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.77–1.81 (m, 2 H), 1.83–1.89 (m, 2 H), , 2.46 (dt, J = 1.8 Hz, J = 6.2 Hz, 1 H), 3.92–4.01 (m, 4 H), 5.98 (t, J = 1.7 Hz, 1 H). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.83 (t), 32.53 (t), 34.97 (t), 64.55 (t), 106.67 (s), 128.76 (s), 129.44 (d).

[6-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-6-en-7-yl)-hex-2-inyloxy]-triisopropyl-silan A57

Variante A

Eine Reaktionsmischung aus 82 mg (0.24 mmol) Enon **A56** [348.60], 500 μL Ethylenglykol [62.07], d = 1.113, und 10 mg (0.04 mmol) PPTS [251.31] in 5 mL Benzol wurde am Wasserabscheider für 24 h refluxiert. Zur Aufarbeitung wurde mit NaHCO_3 -Lösung (10 mL) gewaschen, mit Et_2O (4×20 mL) extrahiert und über MgSO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch an Kieselgel (Pentan– Et_2O , 10:1) gereinigt. Man erhielt 45 mg (49 %) Ketal **A57** [392.66] als farbloses Öl; R_f (Pentan– Et_2O , 1:1) = 0.51.

Variante B

Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde eine Reaktionslösung aus 143 mg (0.65 mmol) Vinylbromid **A59** [219.08] und 5 mL THF mit 1.13 mL (1.63 mmol) $t\text{-BuLi}$ [1.44 M] versetzt und 2 h gerührt. Das so erhaltene Vinylanion wurde anschließend mit 494 mg (1.3 mmol) (6-Iod-hex-2-inyloxy)-triisopropyl-silan **A54** [380.39] gequench und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde ohne weitere Aufarbeitung direkt an Kieselgel (Pentan– Et_2O , 10:1) chromatographiert. Man isolierte 225 mg (88 %) Ketal **A57** [392.66] als farbloses Öl; R_f (Pentan– Et_2O , 1:1) = 0.51.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.06–1.12 (m, 21 H), 1.64 (qui, J = 7.4 Hz, 2 H), 1.74–1.80 (m, 4 H), 1.94–1.96 (m, 2 H), 2.09 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 2.20 (tt, J = 2.1 Hz, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.92–4.01 (m, 4 H), 4.36 (t, J = 2.1 Hz, 2 H), 5.34 (br s, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 11.98 (d), 17.88 (q), 18.45 (t), 20.94 (t), 26.17 (t), 28.44 (t), 33.32 (t), 36.25 (t), 52.10 (t), 64.34 (t), 79.14 (s), 85.56 (s), 106.54 (s), 121.98 (d), 144.44 (s).

6-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-6-en-7-yl)-hex-2-in-1-ol A60

Variante A

Zu 1.6 g (4.1 mmol) Ketal **A57** [392.66] wurden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 20 mL (20 mmol) TBAF in THF [1.0 M] addiert. Die Reaktion war nach 3 h beendet und wurde ohne weitere Aufarbeitung direkt an Kieselgel (Pentan– Et_2O , 1:1, dann Et_2O) chromatographiert. Man isolierte 600 mg (63 %) Alkohol **A60** [236.31] als farbloses Öl; R_f (Pentan– Et_2O , 1:2) = 0.17.

Variante B

Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden 2.06 g (9.97 mmol) 7-Pent-4-inyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-en **A68** [206.28] in 40 mL THF mit 7 mL (10.97 mmol) $n\text{-BuLi}$ [1.6 M] metalliert. Die Reaktionslösung wurde innerhalb von 1 h auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und mit 3 g (99.9 mmol) Paraformaldehyd $[\text{CH}_2\text{O}]_n$ [30.03] im Stickstoffgegenstrom versetzt. Die Reaktionsmischung wurde abschließend über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde mit 100 mL gesättigter NaCl -Lösung versetzt und mit Et_2O (6 \times 150 mL) extrahiert. Nach Trocknung über MgSO_4 und Flashchromatographie an

Kieselgel (Pentan–Et₂O, 1:1, dann 1:2, dann Et₂O) erhielt man 1.53 g (65 %) Alkohol **A60** [236.31] als farbloses Öl; R_f (Et₂O) = 0.40.

¹H–NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (br s, 1 H), 1.66 (qui, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 1.74–1.80 (m, 4 H), 1.96–1.98 (m, 2 H), 2.10 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 2.22 (tt, *J* = 2.2 Hz, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 3.92–4.02 (m, 4 H), 4.23 (t, *J* = 2.1 Hz, 2 H), 5.37 (br s, 1 H). ¹³C–NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.40 (t), 20.84 (t), 25.86 (t), 28.33 (t), 33.21 (t), 36.32 (t), 50.97 (t), 64.26 (t), 78.86 (s), 85.61 (s), 106.53 (s), 122.04 (d), 144.36 (s).

Methansulfonsäure 6-(1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-en-7-yl)-hex-2-ynyl ester A61

Eine Reaktionslösung von 234 mg (0.99 mmol) Alkohol **A60** [236.31] in 3 mL CH₂Cl₂ wurde bei –30 °C mit 550 µL (3.96 mmol) NEt₃ [101.19], *d* = 0.726, versetzt. Nach 30 min addierte man bei –30 °C 150 µL (1.98 mmol) MsCl [114.55], *d* = 1.48, und ließ das Reaktionsgemisch über Nacht auftauen. Zur Aufarbeitung wurde das Rohprodukt ohne weitere Aufarbeitung flashchromatographisch an Kieselgel (Pentan–Et₂O, 1:1) gereinigt. Man erhielt 196 mg (63 %) Mesylat **A61** [314.40] als farbloses Öl; R_f (Pentan–Et₂O, 1:1) = 0.20.

¹H–NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.65–1.81 (m, 6 H), 1.94–1.97 (m, 2 H), 2.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.25 (tt, *J* = 2.2 Hz, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 3.93–4.02 (m, 4 H), 4.85 (t, *J* = 2.2 Hz, 2 H), 5.35 (br s, 1 H). ¹³C–NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.64 (t), 21.21 (t), 25.99 (t), 28.68 (t), 33.57 (t), 36.49 (t), 39.24 (q), 58.73 (t), 64.69 (t), 72.95 (s), 90.78 (s), 106.73 (s), 122.80 (d), 144.20 (s).

7-(6-Brom-hex-4-ynyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-en A45

Bei –40 °C wurden zu einer Reaktionslösung von 1.12 g (2.66 mmol) Ph₃PBr₂ [422.11] und 464 µL (3.99 mmol) Lutidin [107.16], *d* = 0.92, in 15 mL CH₂Cl₂ 314 mg (1.33 mmol) Alkohol **A60** [236.31] in 2 mL CH₂Cl₂ addiert. Nach maximal 15 min wurde die Reaktionsmischung über wenig Kieselgel flashfiltriert. Durch Flashchromatographie an Kieselgel (Pentan–Et₂O, 9:1) konnten 338 mg (85 %) Bromid **A45** [299.20] als farbloses Öl erhalten werden; R_f (Pentan–Et₂O, 1:1) = 0.38.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.65 (qui, J = 7.4 Hz, 2 H), 1.74–1.81 (m, 4 H), 1.95–1.98 (m, 2 H), 2.09 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.24 (tt, J = 2.3 Hz, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.92 (t, J = 2.4 Hz, 2 H), 3.93–4.02 (m, 4 H), 5.36 (br s, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 15.56 (t), 18.57 (t), 20.92 (t), 25.89 (t), 28.42 (t), 33.29 (t), 36.16 (t), 64.36 (t), 75.68 (s), 87.67 (s), 106.50 (s), 122.22 (d), 144.16 (s).

7-(6-Iod-hex-4-ynyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-en A46

Variante A

Eine Reaktionslösung aus 196 mg (0.62 mmol) Mesylat **A61** [314.40] und 10 mL Aceton wurde mit 750 mg (5 mmol) NaI [149.89] bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Nach 12 h wurde das Reaktionsgemisch mit Pentan (100 mL) verdünnt und von den Feststoffen abfiltriert (Fritte). Nach Evaporieren der Lösungsmittel reinigte man durch Flashfiltration an Kieselgel (Pentan– Et_2O , 8:1) und erhielt 147 mg (68 %) Iodid **A46** [346.20] als farbloses Öl; R_f (Pentan– Et_2O , 1:1) = 0.42.

Variante B

Bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ wurden 366 mg (1.55 mmol) Alkohol **A60** [236.31] und 527 mg (7.74 mmol) Imidazol [68.08] in 10 mL CH_2Cl_2 im Stickstoffgegenstrom mit 1.6 g (3.1 mmol) Ph_3PI_2 , [516.10] versetzt. Nach maximal 30 min wurde das Reaktionsgemisch über wenig Kieselgel flashfiltriert. Durch abschließende Reinigung an Kieselgel (Pentan– Et_2O , 5:1) konnten 459 mg (86 %) Iodid **A46** [346.20] als farbloses Öl erhalten werden; R_f (Pentan– Et_2O , 1:1) = 0.42.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.60–1.68 (m, 2 H), 1.74–1.81 (m, 4 H), 1.95–1.97 (m, 2 H), 2.08 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.17–2.21 (m, 2 H), 3.70 (t, J = 2.4 Hz, 2 H), 3.92–4.02 (m, 4 H), 5.36 (br s, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = -16.94 (t), 18.73 (t), 20.95 (t), 25.92 (t), 28.44 (t), 33.32 (t), 36.17 (t), 64.38 (t), 77.44 (s), 86.20 (s), 106.52 (s), 122.20 (d), 144.25 (s).

(2S)-1-[(Dimethyl-phenyl-silyl)-methyl]-2-methoxymethyl-pyrrolidin A64

300 mg (2.61 mmol) (2S)-(+)-2-Methoxymethyl-pyrrolidin **A62**³¹ [115.17] und 468 μL (2.61 mmol) Chlormethyl-dimethyl-phenyl-silan **A63** [184.74], d = 1.028, wurden für

12 h bei 100 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufarbeitung an wenig Kieselgel (Pentan–Et₂O, 1:1, dann Et₂O) flashfiltriert. Das tertiäre Amin **A64** [263.46] konnte als farbloses Öl (357 mg, 52 %) isoliert werden; R_f (CH₂Cl₂–Et₂O–*i*-PrNH₂, 15:15:1) = 0.71.

¹H–NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.31 (s, 3 H), 0.34 (s, 3 H), 1.50–1.58 (m, 1 H), 1.61–1.71 (m, 2 H), 1.81–1.90 (m, 1 H), 1.97 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 2.02–2.08 (m, 1 H), 2.35–2.41 (m, 1 H), 2.69 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 2.94–2.98 (m, 1 H), 3.21 (dd, *J* = 2.5 Hz, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 3.39 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 7.32–7.35 (m, 3 H), 7.53–7.56 (m, 2 H). ¹³C–NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = –2.76 (q), –2.67 (q), 23.24 (t), 28.38 (t), 45.70 (t), 57.56 (t), 59.06 (q), 67.49 (d), 76.42 (t), 127.67 (d), 128.86 (d), 133.67 (d), 139.24 (s).

(2*S*)-1-(2-Methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-1*H*-benzotriazol A65

Eine Mischung aus 4.8 g (40 mmol) 1*H*-Benzotriazol(1,2,3) [119.13], 1.2 g (40 mmol) Paraformaldehyd [CH₂O]_n [30.03] und 4.6 g (40 mmol) (2*S*)-(+)-2-Methoxymethyl-pyrrolidin **A62**³¹ [115.17] in 50 mL Benzol wurde für 2 h am Wasserabscheider refluxiert. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufarbeitung an wenig Kieselgel (Et₂O) flashfiltriert. Das tertiäre Amin **A65** [246.31] konnte als farbloses Öl (9.36 g, 95 %) isoliert werden; R_f (Et₂O) = 0.29.

¹H–NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.47–1.61 (m, 2 H), 1.65–1.79 (m, 2 H), 2.70–2.81 (m, 1 H), 3.12–3.21 (m, 2 H), 3.44–3.50 (m, 1 H), 3.46 (s, 3 H), 3.56 (dd, *J* = 5.5 Hz, *J* = 9.4 Hz, 1 H), 5.69 (d, *J* = 13.8 Hz, 1 H), 5.83 (d, *J* = 13.8 Hz, 1 H), 7.35–7.51 (m, 2 H), 7.77–8.07 (m, 2 H). ¹³C–NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 23.40 (t), 28.08 (t), 52.17 (t), 58.04 (d), 59.23 (q), 64.74 (t), 77.10 (t), 110.44 (d), 119.58 (d), 123.83 (d), 127.37 (d), 134.20 (s), 145.60 (s).

(2*S*)-2-Methoxymethyl-1-(tributyl-stannylmethyl)-pyrrolidin A66

Zu einer Reaktionslösung von 376 µL (2.66 mmol) *i*-Pr₂NH [101.19], *d* = 0.716, in 15 mL THF wurde bei 0 °C 1.1 mL (2.66 mmol) ^{*n*}BuLi [2.5 M] addiert. Nach 30 min wurde mit 672 µL (2.53 mmol) Bu₃SnH [291.05], *d* = 1.098, versetzt und für weitere 30 min gerührt. Das so erhaltene Stannylanion versetzte man bei –78 °C mit 1.31 g (5.3 mmol)

Benzotriazol **A65** [246.31] in 5 mL THF. Die blutrote Reaktionslösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Aufarbeitung addierte man 50 mL gesättigte NaCl-Lösung, extrahierte mit Et₂O (4 × 50 mL) und trocknete über MgSO₄. Nach Flashchromatographie an Aluminiumoxid I (Pentan–Et₂O, 1:1, dann Et₂O) konnten 449 mg (60 %) Stannan **A66** [418.25] als farbloses Öl isoliert werden; R_f (Alox I, Pentan–Et₂O, 1:1) = 0.64.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.74–0.96 (m, 2 H), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.31 (dt, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 1.43–1.55 (m, 2 H), 1.62–1.79 (m, 3 H), 1.86–1.95 (m, 1 H), 2.10–2.17 (m, 1 H), 2.22–2.28 (m, 1 H), 2.65 (d, *J* = 12.5 Hz, 1 H), 2.93 (d, *J* = 12.5 Hz, 1 H), 2.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 3.26 (dd, *J* = 3.0 Hz, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.42 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 9.3 Hz, 1 H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 10.33 (t), 13.67 (q), 22.85 (t), 27.41 (t), 28.85 (t), 29.25 (t), 41.34 (t), 58.39 (t), 59.13 (q), 66.39 (d), 75.99 (t).

(2S)-2-Methoxymethyl-1-(trimethyl-silylmethyl)-pyrrolidin A67

Bei –78 °C wurden 236 mg (0.56 mmol) Stannan **A66** [418.25] in 5 mL THF mit 340 mL (0.85 mmol) ⁿBuLi [2.5 M] lithiiert. Nach 30 min addierte man 800 µL (6.33 mmol) TMSCl [108.64], *d* = 0.86 und ließ für 1 h nachrühren. Zur Aufarbeitung versetzte man mit 25 mL gesättigter NaCl-Lösung, extrahierte mit Et₂O (4 × 25 mL) und trocknete über MgSO₄. Nach Flashchromatographie an Aluminiumoxid I (Pentan–Et₂O, 1:1, dann Et₂O) konnten 104 mg (91 %) Silan **A67** [201.38] als farbloses Öl isoliert werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.05 (s, 9 H), 1.24–1.27 (m, 1 H), 1.55–1.62 (m, 1 H), 1.67–1.73 (m, 2 H), 1.84–1.93 (m, 1 H), 2.11–2.19 (m, 1 H), 2.25–2.36 (m, 1 H), 2.43 (d, *J* = 14.2 Hz, 1 H), 3.07–3.17 (m, 1 H), 3.24 (dd, *J* = 2.5 Hz, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.44 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 8.3 Hz, 1 H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = –1.32 (q), 23.14 (t), 28.37 (t), 46.66 (t), 57.47 (t), 59.11 (q), 67.74 (d), 76.24 (t).

[5-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-6-en-7-yl)-pent-1-ynyl]-trimethyl-silan A71

Eine Lösung von 462 mg (2.11 mmol) 7-Brom-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-en **A59** [219.08] in 10 mL THF wurde bei –78 °C mit 2.88 mL (4.32 mmol) ^tBuLi [1.5 M] umgesetzt. Nach 2 h addierte man 562 mg (2.11 mmol) (5-Iod-pent-1-ynyl)-trimethyl-

silan **A70**³⁴ [266.19] in 2 mL THF und erwärmte das Reaktionsgemisch innerhalb von 12 h auf Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung versetzte man mit 25 mL gesättigter NaCl-Lösung, extrahierte mit Et₂O (4 × 25 mL) und trocknete über MgSO₄. Nach Flashchromatographie an Kieselgel (Pentan–Et₂O, 10:1) konnten 170 mg (29 %) Silan **A71** [278.46] als farbloses Öl isoliert werden; R_f (Pentan–Et₂O, 1:1) = 0.48.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.14 (s, 9 H), 1.60–1.69 (m, 2 H), 1.73–1.81 (m, 4 H), 1.97 (br t, *J* = 5.1 Hz, 2 H), 2.09 (br t, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 2.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.93–4.01 (m, 4 H), 5.35 (br s, 1 H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 0.14 (q), 19.56 (t), 20.99 (t), 26.29 (t), 28.50 (t), 33.35 (t), 36.25 (t), 64.41 (t), 84.82 (s), 106.59 (s), 107.06 (s), 122.12 (d), 144.49 (s).

3-[5-(Trimethyl-silyl)-pent-4-ynyl]-cyclohex-2-enon **A73**³⁵

Nach einer Vorschrift von PONARAS³⁶ wurden 3.74 g (154 mmol) Mg [24.30] im Hochvakuum ausgeheizt und im Stickstoffgegenstrom mit katalytischen Mengen HgCl₂ und I₂ aktiviert. Danach überschichtete man die Feststoffe vorsichtig mit 10 mL THF und addierte 9.87 g (45 mmol) (5-Brom-pent-1-ynyl)-trimethyl-silan **A72**³⁷ [219.19] in 10 mL THF über einen Zeitraum von 2 h so, dass die Innentemperatur der Reaktionsmischung nicht über 25 °C anstieg. Die olivgrüne Grignardverbindung wurde dann bei 0 °C mit 5.68 g (45 mmol) 3-Methoxy-cyclohex-2-enon [126.15] in 10 mL THF versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung per Spritze von überschüssigem Mg abgetrennt und mit 100 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung gequenchet. Abschließend wurde mit Et₂O (6 × 80 mL) extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Durch Flashchromatographie an Kieselgel (Pentan–Et₂O, 3:1) erhielt man 6 g (57 %) Enon **A73** [234.41] als farbloses Öl; R_f (Pentan–Et₂O, 1:1) = 0.21. Die Verbindung ist literaturbekannt.³⁵

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.01 (s, 9 H), 1.54–1.65 (m, 4 H), 1.81–1.89 (m, 2 H), 2.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 2.14–2.23 (m, 4 H), 5.74 (t, *J* = 1.3 Hz, 1 H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (q), 19.35 (t), 22.62 (t), 25.81 (t), 29.59 (t), 36.75 (t), 37.24 (t), 85.48 (s), 106.04 (s), 125.95 (d), 165.31 (s), 199.66 (s).

7-Pent-4-ynyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-en A68

Variante A

Zu 193 mg (0.69 mmol) [5-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-6-en-7-yl)-pent-1-ynyl]-trimethylsilan **A71** [278.46] in 1 mL THF wurden bei 0 °C 2 mL (2 mmol) TBAF in THF [1.0 M] addiert. Die Reaktion war nach 5 min beendet und wurde ohne weitere Aufarbeitung direkt an Kieselgel (Pentan–Et₂O, 10:1) chromatographiert. Man isolierte 143 mg (100 %) Acetylen **A68** [206.28] als farbloses Öl.

Variante B

Eine Mischung aus 11 g (177.2 mmol) Ethylenglykol [62.07], $d = 1.113$, 251 mg (1 mmol) PPTS [251.31] und 5.94 g (25.3 mmol) 3-[5-(Trimethyl-silyl)-pent-4-ynyl]-cyclohex-2-enon **A73**³⁵ [234.41] in 50 mL Benzol wurde am Wasserabscheider für 22 h refluxiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Et₂O (50 mL) aufgenommen. Dieses Gemisch wurde dann nacheinander mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (20 mL) und NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Zum evaporierten Rohprodukt in 10 mL THF addierte man 38 mL (38 mmol) TBAF in THF [1.0 M] und rührte 1 h bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung versetzte man mit 50 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung, extrahierte mit Et₂O (3 × 50 mL) und trocknete über MgSO₄. Nach Flashchromatographie an Kieselgel (Pentan–Et₂O, 10:1) konnten 4.5 g (86 %) Acetylen **A68** [206.28] als farbloses Öl isoliert werden; R_f (Pentan–Et₂O, 1:1) = 0.43.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.62\text{--}1.70$ (m, 2 H), 1.71–1.81 (m, 4 H), 1.95 (t, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 1.96 (t, $J = 1.5$ Hz, 2 H), 2.11 (br t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.18 (dt, $J = 2.7$ Hz, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.91–4.01 (m, 4 H), 5.36 (br t, $J = 1.1$ Hz, 1 H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.99$ (t), 20.88 (t), 26.00 (t), 28.38 (t), 33.26 (t), 36.06 (t), 64.30 (t), 68.46 (s), 84.04 (s), 106.45 (s), 122.15 (d), 144.13 (s). MS (EI): m/z (%) = 206 (10) [M⁺], 178 (20), 167 (95), 126 (100), 106 (45), 99 (27), 91 (35), 79 (16), 77 (18), 53 (10). MS (Hochauflösung): ber. C₁₃H₁₈O₂: 206.1307, gef.: 206.1306. IR (Film): $\nu = 3291$ (s), 2944 (s), 2875 (s), 2361 (s), 2341 (s), 1667 (m), 1439 (m), 1355 (m), 1099 (s), 1078 (s), 933 (s), 642 (m) cm⁻¹.

[6-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-6-en-7-yl)-hex-2-ynyl]-iodmethyl-dimethyl-silan A74

Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden 69 mg (0.33 mmol) 7-Pent-4-ynyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-en **A68** [206.28] in 3 mL THF gelöst und mit 150 μL (0.37 mmol) $^n\text{BuLi}$ [2.5 M] versetzt. Nach 1 h wurde die Reaktionsmischung mit 80 μL (0.67 mmol) DMPU [128.18], $d = 1.063$, behandelt und für weitere 10 min gerührt. Danach wurde das *in situ* generierte Lithiumacetylid mit 125 mg (0.37 mmol) Bis-(iodmethyl)-dimethylsilan **A69**³⁸ [340.02] in 1 mL THF gequenchet. Die Reaktionsmischung wurde über einen Zeitraum von 15 h auf Raumtemperatur erwärmt und mit 5 mL gesättigter NaHCO_3 -Lösung aufgenommen. Die Wasserphase wurde mit Et_2O ($3 \times 10\text{ mL}$) extrahiert und das Extrat an MgSO_4 getrocknet. Nach Flashchromatographie an Kieselgel (Pentan– Et_2O , 15:1) konnten 130 mg (94 %) Iodid **A74** [418.39] als farbloses Öl isoliert werden; R_f (Pentan– Et_2O , 1:1) = 0.53.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.24$ (s, 6 H), 1.56–1.65 (m, 4 H), 1.73–1.80 (m, 4 H), 1.94–1.97 (m, 2 H), 2.05–2.15 (m, 6 H), 3.92–4.02 (m, 4 H), 5.35 (br s, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -14.90$ (t), -3.56 (q), 5.49 (t), 18.69 (t), 21.02 (t), 26.99 (t), 28.53 (t), 33.38 (t), 36.46 (t), 64.42 (t), 76.36 (s), 79.18 (s), 106.63 (s), 121.99 (d), 144.71 (s). MS (EI): m/z (%) = 418 (5) [M^+], 199 (100), 170 (46), 167 (23), 128 (51), 99 (32), 73 (17), 55 (5). MS (Hochauflösung): ber. $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{IO}_2\text{Si}$: 418.0825, gef.: 418.0829. IR (Film): $\nu = 3292$ (w), 2941 (s), 2877 (s), 1669 (m), 1250 (s), 1099 (s), 933 (s), 842 (s) cm^{-1} .

(2S)-1-({[6-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-6-en-7-yl)-hex-2-ynyl]-dimethyl-silyl}-methyl)-2-methoxy-methyl-pyrrolidin A44

Eine Reaktionsmischung aus 522 mg (4.53 mmol) (2S)-(+)-2-Methoxymethyl-pyrrolidin **A62**³¹ [115.17] und 84 mg (0.20 mmol) Iodid **A74** [418.39] wurde für 24 h bei $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wurde ohne weitere Aufarbeitung direkt an Kieselgel (Et_2O , 1 % NEt_3) chromatographiert. Man isolierte 81 mg (100 %) Amin **A44** [405.65] als farbloses Öl; R_f (Et_2O , 1 % NEt_3) = 0.20; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -49.6$ ($c = 1.88$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.16$ (s, 6 H), 1.21 (t, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 1.50 (t, $J = 2.6$ Hz, 2 H), 1.56–1.66 (m, 2 H), 1.68–1.83 (m, 5 H), 1.86–1.98 (m, 4 H), 2.09 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.12–2.16 (m, 2 H), 2.18–2.24 (m, 1 H), 2.44–2.53 (m, 1 H), 2.57 (d, $J = 14.5$

Hz, 1 H), 3.09–3.19 (m, 1 H), 3.27 (dd, $J = 6.3$ Hz, $J = 9.4$ Hz, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 3.45–3.50 (m, 1 H), 3.92–4.00 (m, 4 H), 5.35 (br s, 1 H). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -3.38$ (q), -3.26 (q), 5.53 (t), 18.72 (t), 20.99 (t), 23.14 (t), 27.08 (t), 28.20 (t), 28.52 (t), 33.35 (t), 36.46 (t), 44.54 (t), 57.53 (t), 59.09 (q), 64.37 (t), 65.81 (d), 67.90 (t), 75.67 (s), 78.75 (s), 106.61 (s), 121.93 (d), 144.73 (s). MS (EI): m/z (%) = 405 (2) [M^+], 363 (4), 362 (20), 361 (74), 360 (100), 316 (4), 206 (5), 186 (6), 128 (18), 91 (4), 59 (4). MS (Hochauflösung): ber. $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NO}_3\text{Si}$: 405.2699, gef.: 405.2699. IR (Film): $\nu = 3501$ (w), 2944 (s), 2875 (s), 2830 (s), 2810 (s), 2219 (w), 1668 (m), 1456 (m), 1248 (s), 1186 (s), 1100 (s), 934 (s), 844 (s) cm^{-1} .

(4*S*)-4-Benzyl-3-([6-(1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-en-7-yl)-hex-2-ynyl]-dimethyl-silyl)-methyl)-5,5-dimethyl-oxazolidin-2-on A76

Bei -78 °C wurden 90 mg (0.44 mmol) (4*S*)-4-Benzyl-5,5-dimethyl-oxazolidin-2-on **A75**⁴² [205.25] in 2 mL THF mit 176 μL (0.44 mmol) $^n\text{BuLi}$ [2.5 M] lithiiert. Das rot-orange Reaktionsgemisch wurde innerhalb von 1 h auf Raumtemperatur erwärmt und mit 183 mg (0.44 mmol) [6-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-6-en-7-yl)-hex-2-ynyl]-iodmethyl-dimethyl-silan **A74** [418.39] in 1 mL THF versetzt und 15 h bei 60 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abschließend ohne weitere Aufarbeitung direkt an Kieselgel (Pentan– Et_2O , 1:2) chromatographiert. Man erhielt 173 mg (80 %) Oxazolidinon **A76** [495.73] als farbloses Öl; R_f (Et_2O) = 0.48; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -5.6$ ($c = 1.98$, CHCl_3).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.21$ (s, 3 H), 0.22 (s, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.54 (t, $J = 2.7$ Hz, 2 H), 1.57 (qui, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 1.73–1.78 (m, 4 H), 1.91–1.96 (m, 2 H), 2.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 2.11 (tt, $J = 2.7$ Hz, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.51 (d, $J = 15.4$ Hz, 1 H), 2.72 (dd, $J = 9.5$ Hz, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 2.83 (d, $J = 15.4$ Hz, 1 H), 3.13 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 3.74 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 3.91–4.00 (m, 4 H), 5.33 (br s, 1 H), 7.21–7.35 (m, 5 H). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -3.37$ (q), -3.13 (q), 5.99 (t), 18.75 (t), 20.97 (t), 22.21 (q), 27.02 (t), 28.06 (q), 28.47 (t), 32.04 (t), 33.33 (t), 34.73 (t), 36.47 (t), 64.38 (t), 67.79 (d), 77.06 (s), 79.11 (s), 80.85 (s), 106.59 (s), 121.98 (d), 126.86 (d), 128.79 (d), 128.88 (d), 136.89 (s), 144.64 (s), 157.56 (s). MS (EI): m/z (%) = 495 (2) [M^+], 278 (8), 277 (25), 276 (100), 232 (21), 145 (8), 99 (6), 91 (14), 86 (4), 75 (4). MS (Hochauflösung): ber. $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{Si}$: 495.2805, gef.:

495.2809. IR (Film): $\nu = 3474$ (w), 2942 (s), 1748 (s), 1456 (s), 1398 (s), 1098 (s), 1077 (s), 933 (s), 843 (s), 701 (m), 531 (w) cm^{-1} .

(4S)-3-[(Iodmethyl-dimethyl-silyl)-methyl]-4-isopropyl-5,5-diphenyl-oxazolidin-2-on A78

Zu einer Suspension aus 3 g (10.66 mmol) (4S)-4-Isopropyl-5,5-diphenyl-oxazolidin-2-on **A77**⁴³ [281.35] in 20 mL THF wurden bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 5 mL (12.5 mmol) $n\text{BuLi}$ [2.5 M] addiert. Die resultierende tiefviolette Reaktionslösung wurde innerhalb von 1 h auf Raumtemperatur erwärmt, mit 5.7 g (16.67 mmol) Bis-(iodmethyl)-dimethylsilan **A69**³⁸ [340.02] in 10 mL THF gequench und 6 h bei $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Abschließend wurde die Reaktionsmischung mit 50 mL gesättigter NaHCO_3 -Lösung hydrolisiert, mit Et_2O ($3 \times 100\text{ mL}$) extrahiert und an MgSO_4 getrocknet. Nach Flashchromatographie an Kieselgel (Pentan- Et_2O , 1:1) konnten 1.1 g (21 %) Iodid **A78** [493.45] als weißer Feststoff isoliert werden. Zusätzlich konnten 2.19 g (73 %) Startmaterial **A77** [281.35] zurückisoliert werden.; R_f (Pentan- Et_2O , 1:1) = 0.50; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -160.1$ ($c = 1.10$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.00$ (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H), 0.76 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.73 (d, $J = 12.5$ Hz, 1 H), 1.91 (d, $J = 12.5$ Hz, 1 H), 1.97–2.05 (m, 1 H), 2.71 (d, $J = 15.4$ Hz, 1 H), 3.22 (d, $J = 15.4$ Hz, 1 H), 4.31 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H), 7.24–7.68 (m, 10 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -14.10$ (t), -3.27 (q), -3.20 (q), 15.48 (q), 22.81 (q), 30.03 (d), 35.04 (t), 71.42 (d), 87.49 (s), 124.99 (d), 125.94 (d), 127.51 (d), 128.18 (d), 128.59 (d), 138.79 (s), 144.81 (s), 157.03 (s). MS (EI): m/z (%) = 493 (1) [M^+], 478 (14), 450 (14), 406 (22), 353 (29), 352 (98), 222 (66), 207 (100), 199 (32), 165 (22), 129 (16), 91 (16), 73 (14), 61 (16). MS (Hochauflösung): ber. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{INO}_2\text{Si}$: 493.0934, gef.: 493.0930. IR (KBr): $\nu = 3448$ (m), 2961 (m), 2928 (m), 2362 (w), 1740 (s), 1450 (s), 1255 (s), 1034 (s), 843 (s), 706 (s) cm^{-1} .

(4S)-3-({[6-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-6-en-7-yl)-hex-2-ynyl]-dimethyl-silyl}-methyl)-4-isopropyl-5,5-diphenyl-oxazolidin-2-on A79

Bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden 122 mg (0.59 mmol) 7-Pent-4-ynyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-en **A68** [206.28] in 10 mL THF gelöst und mit 300 μL (0.75 mmol) $n\text{BuLi}$ [2.5 M] deprotoniert. Die Lösung wurde innerhalb von 1 h auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gebracht, mit 255 mg (0.52 mmol) (4S)-3-[(Iodmethyl-dimethyl-silyl)-methyl]-4-isopropyl-5,5-diphenyl-oxazo-

lidin-2-on **A78** [493.45] versetzt und 16 h bei 45 °C gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung mit 20 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung gequencht. Die Wasserphase wurde mit Et₂O (3 × 50 mL) extrahiert und das Extrat an MgSO₄ getrocknet. Nach Flashchromatographie an Kieselgel (Pentan–Et₂O, 1:1) konnten 246 mg (83 %) Oxazolidinon **A79** [571.82] als farbloses Öl isoliert werden; R_f (Pentan–Et₂O, 1:1) = 0.25; [α]_D²⁰ –150.0 (*c* = 1.04, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = –0.12 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.77 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.27 (t, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 1.35 (t, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 1.64 (qui, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 1.78–1.82 (m, 4 H), 1.99–2.03 (m, 3 H), 2.11 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 2.16 (tt, *J* = 2.6 Hz, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 2.70 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H), 3.21 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H), 3.94–4.03 (m, 4 H), 4.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 5.39 (br s, 1 H), 7.23–7.69 (m, 10 H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = –4.18 (q), –4.16 (q), 5.29 (t), 15.35 (q), 18.60 (t), 20.86 (t), 22.64 (q), 26.94 (t), 28.40 (t), 29.90 (d), 33.22 (t), 34.33 (t), 36.33 (t), 64.24 (t), 71.13 (d), 76.91 (s), 78.80 (s), 87.22 (s), 106.44 (s), 121.98 (d), 124.91 (d), 125.31 (d), 125.88 (d), 127.33 (d), 127.96 (d), 128.02 (d), 128.41 (d), 138.87 (s), 144.41 (s), 144.79 (s), 156.86 (s). MS (EI): *m/z* (%) = 571 (1) [M⁺], 354 (8), 353 (24), 352 (100), 308 (18), 252 (8), 233 (8), 208 (12), 167 (12), 91 (8). MS (Hochauflösung): ber. C₃₅H₄₅NO₄Si: 571.3118, gef.: 571.3125. IR (Film): ν = 3474 (w), 2940 (s), 1736 (s), 1451 (s), 1252 (s), 1099 (s), 843 (s), 756 (s), 708 (s) cm^{–1}.

3-Hex-4-ynyl-cyclohex-2-enon **A85**⁴⁵

Nach einer Vorschrift von PONARAS³⁶ wurden 3.2 g (132 mmol) Mg [24.30] im Hochvakuum ausgeheizt, mit 10 mL THF überschichtet und mit katalytischen Mengen I₂ und 1,2-Diiodethan aktiviert. Anschließend addierte man 4.11 g (35.28 mmol) 6-Chlor-hex-2-in **A84**⁴⁵ [116.59] in 10 mL THF über einen Zeitraum von 2 h derart, dass die Innentemperatur der Reaktionsmischung nicht über 25 °C anstieg. Die olivgrüne Grignardverbindung wurde dann bei 0 °C mit 4.45 g (35.28 mmol) 3-Methoxy-cyclohex-2-enon [126.15] in 10 mL THF versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung per Spritze von überschüssigem Mg abgetrennt und mit 100 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung gequencht. Abschließend wurde mit Et₂O (6 × 80 mL) extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Durch Flashchromatographie an Kieselgel (Pentan–Et₂O, 2:1) erhielt man 5.2 g (84 %)

Enon **A85** [176.25] als farbloses Öl; R_f (Pentan–Et₂O, 1:1) = 0.26. Die Verbindung ist literaturbekannt.⁴⁵

¹H–NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.57 (qui, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.67 (t, J = 2.5 Hz, 3 H), 1.89 (qui, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.03–2.08 (m, 2 H), 2.19–2.26 (m, 6 H), 5.77 (t, J = 1.3 Hz, 1 H). ¹³C–NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 3.48 (q), 18.42 (t), 22.80 (t), 26.29 (t), 29.77 (t), 37.01 (t), 37.41 (t), 76.46 (s), 78.16 (s), 125.93 (d), 165.72 (s), 199.68 (s).

7-Hex-4-ynyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-en **A81**

Eine Mischung aus 4 mL (71.7 mmol) Ethylenglykol [62.07], d = 1.113, 251 mg (1 mmol) PPTS [251.31] und 726 mg (4.12 mmol) 3-Hex-4-ynyl-cyclohex-2-enon **A85**⁴⁵ [176.25] in 30 mL Benzol wurde am Wasserabscheider für 17 h refluxiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum evaporiert und der Rückstand ohne weitere Aufarbeitung an Kieselgel (Pentan–Et₂O, 7:1, dann 4:1) flashchromatographiert. Man isolierte 636 mg (70 %) Ketal **A81** [220.31] als farbloses Öl; R_f (Pentan–Et₂O, 1:1) = 0.45.

¹H–NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.60 (qui, J = 8.0 Hz, 2 H), 1.76 (t, J = 2.5 Hz, 3 H), 1.70–1.79 (m, 4 H), 1.96 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 2.05–2.13 (m, 4 H), 3.90–3.99 (m, 4 H), 5.33 (s, 1 H). ¹³C–NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 4.72 (q), 19.80 (t), 22.37 (t), 28.06 (t), 29.88 (t), 34.75 (t), 37.70 (t), 65.71 (t), 77.01 (s), 80.11 (s), 107.90 (s), 123.46 (d), 145.70 (s).

Methansulfonsäure 3-(3-oxo-cyclohex-1-enyl)-propylester **A87**⁵⁰

Eine Reaktionslösung von 4.27 g (27.69 mmol) 3-(3-Hydroxy-propyl)-cyclohex-2-enon **A86**⁴⁹ [154.21] in 60 mL CH₂Cl₂ wurde bei –30 °C mit 8.75 mL (62.78 mmol) NEt₃ [101.19], d = 0.726, versetzt. Nach 30 min addierte man bei –30 °C 3.6 mL (45.66 mmol) MsCl [114.55], d = 1.473, und ließ das Reaktionsgemisch über Nacht auftauen. Zur Aufarbeitung wurde mit NaHCO₃-Lösung (50 mL) gewaschen, mit CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch an Kieselgel (Et₂O) gereinigt. Man erhielt 5.85 g (91 %) Mesylat **A87** [232.30] als farbloses Öl. Die Verbindung ist literaturbekannt.⁵⁰

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.95\text{--}2.04$ (m, 4 H), 2.31–2.38 (m, 6 H), 3.03 (s, 3 H), 4.24–4.27 (m, 2 H), 5.87 (br s, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.04$ (t), 25.83 (t), 29.08 (t), 33.10 (t), 36.72 (t), 36.78 (q), 68.52 (t), 125.40 (d), 163.63 (s), 198.94 (s).

3-(3-Iod-propyl)-cyclohex-2-enon **A88**⁵¹

Eine Reaktionslösung aus 5.85 g (25.18 mmol) Methansulfonsäure 3-(3-oxo-cyclohex-1-enyl)-propyl ester **A87**⁵⁰ [232.30] und 80 mL Aceton wurde mit 11.3 g (75.54 mmol) NaI [149.89] bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Nach 12 h wurde das Reaktionsgemisch mit Pentan (100 mL) verdünnt und von den Feststoffen abfiltriert (Fritte). Nach Evaporieren der Lösungsmittel reinigte man durch Flashfiltration an Kieselgel (Pentan– Et_2O , 1:1) und erhielt 4.66 g (70 %) Iodid **A88** [264.10] als farbloses Öl; R_f (Pentan– Et_2O , 1:1) = 0.16. Die Verbindung ist literaturbekannt.⁵¹

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.97\text{--}2.06$ (m, 4 H), 2.29–2.38 (m, 6 H), 3.20 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 5.89 (t, $J = 1.3$ Hz, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.30$ (t), 22.46 (t), 29.49 (t), 30.20 (t), 37.11 (t), 38.25 (t), 125.98 (d), 163.83 (s), 199.31 (s).

7-(3-Iod-propyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-en **A89**

Eine Reaktionsmischung aus 4.07 g (15.4 mmol) 3-(3-Iod-propyl)-cyclohex-2-enon **A88**⁵¹ [264.10], 6 mL (61.6 mmol) 2-Methoxy-[1,3]dioxolan [104.11], $d = 1.092$ und 193 mg (0.77 mmol) PPTS [251.30] in 15 mL Benzol wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (20 mL) versetzt, mit Et_2O (3×50 mL) extrahiert und über MgSO_4 getrocknet. Der evaporierte Rückstand wurde abschließend an Kieselgel (Pentane– Et_2O , 8:1) flashchromatographiert. Man isolierte 1.79 g (38 %) Ketal **A89** [308.16] als farbloses Öl; R_f (Pentan– Et_2O , 1:1) = 0.38. Zusätzlich konnten 2.44 g (60 %) Startmaterial **A88** [264.10] zurückisoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.69\text{--}1.81$ (m, 4 H), 1.92–2.00 (m, 4 H), 2.11 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 14.9$ Hz, 2 H), 3.17 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 3.92–4.02 (m, 4 H), 5.37 (br s, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.55$ (t), 21.18 (t), 28.72 (t), 31.24 (t), 33.53 (t), 38.05 (t), 64.68 (t), 106.67 (s), 122.94 (d), 143.49 (s). MS (EI): m/z (%) = 308 (12)

[M⁺], 280 (44), 265 (4), 252 (17), 181 (72), 153 (12), 139 (14), 126 (100), 99 (12), 79 (10); 53 (6). MS (Hochauflösung): ber. C₁₁H₁₇IO₂: 308.0273, ber.: 308.0266. IR (Film): $\nu = 2940$ (s), 2878 (s), 2360 (s), 2342 (s), 1669 (m), 1438 (m), 1355 (m), 1219 (s), 1186 (s), 1095 (s), 933 (s) cm⁻¹.

(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-(2-Methoxymethyl-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.1]hept-3-yl)-dimethyl-prop-2-ynyl-silan A90

In einer Argonmatrix wurden bei 0 °C 240 mg (0.79 mmol) (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-(2-Methoxymethyl-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.1]hept-3-yl)-dimethyl-phenyl-silan **A82**⁴⁴ [302.53] mit 82 μ L (1.59 mmol) Br₂ [159.82], $d = 3.102$, versetzt und 1 h gerührt. Anschließend wurden bei -10 °C 16 mL (7.9 mmol) einer frisch dargestellten Lösung Allenylmagnesiumbromid⁵² in Et₂O [0.5 M] addiert. Das innerhalb von 1 h auf Raumtemperatur erwärmte Reaktionsgemisch wurde dann mit Eis und gesättigter NH₄Cl-Lösung (10 mL) gequenchet, mit Pentan (3 \times 30 mL) extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum evaporiert und der Rückstand an Kieselgel (Pentan–Et₂O, 100:1) flashchromatographiert. Man isolierte 180 mg (86 %) Propargylsilan **A90** [264.48] als farblose, stechende Flüssigkeit; R_f (Pentan–Et₂O, 10:1) = 0.32; $[\alpha]_D^{20} +34.0$ ($c = 1.60$, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.14$ (s, 3 H), 0.15 (s, 3 H), 0.75 (d, $J = 9.7$ Hz, 1 H), 0.93 (ddd, $J = 7.0$ Hz, $J = 8.4$ Hz, $J = 11.2$ Hz, 1 H), 1.05 (s, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 1.54 (d, $J = 2.9$ Hz, 2 H), 1.76 (ddd, $J = 2.8$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 13.4$ Hz, 1 H), 1.84 (t, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 1.91 (sept, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 2.01–2.08 (m, 1 H), 2.15 (dt, $J = 2.0$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 2.18–2.24 (m, 1 H), 2.27–2.33 (m, 1 H), 3.15 (dd, $J = 4.1$ Hz, $J = 9.4$ Hz, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 3.43 (t, $J = 9.6$ Hz, 1 H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.41$ (q), -5.12 (q), 4.24 (t), 15.52 (d), 22.84 (q), 27.84 (q), 27.92 (t), 31.82 (t), 38.85 (s), 41.17 (d), 42.46 (d), 42.68 (d), 58.73 (q), 67.04 (d), 77.20 (t), 82.65 (s). MS (EI): m/z (%) = 264 (1) [M⁺], 225 (38), 219 (8), 163 (8), 97 (40), 89 (100), 79 (6), 69 (8), 59 (10). MS (Hochauflösung): ber. C₁₆H₂₈OSi: 264.1909, gef.: 264.1907. IR (Film): $\nu = 3315$ (m), 2900 (s), 2116 (w), 1457 (m), 1250 (s), 1116 (s), 837 (s), 629 (m) cm⁻¹.

(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-(3-Iod-prop-2-ynyl)-(2-methoxymethyl-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.1]-hept-3-yl)-dimethyl-silan A91

Zu einer Reaktionslösung aus 58 mg (0.22 mmol) Propargylsilan **A90** [264.48] in 3 mL THF wurden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 200 μL (0.33 mmol) $^n\text{BuLi}$ [1.6 M] addiert. Nach 1 h wurde das Reaktionsgemisch auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und im Stickstoffgegenstrom mit 95 mg (0.37 mmol) I_2 [253.81] versetzt. Das violette Reaktionsgemisch wurde nach Entfernen des Trockeneisbades auf Raumtemperatur gebracht und mit festem $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (500 mg) versetzt. Die nun farblose Suspension wurde über Kieselgur (Pentane– Et_2O , 1:1) filtriert und der evaporierte Rückstand an Kieselgel (Pentan– Et_2O , 30:1) flashchromatographiert. Man erhielt 82 mg (95 %) Iodid **A91** [390.37] als farbloses Öl; R_f (Pentan– Et_2O , 10:1) = 0.38; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 30.5$ ($c = 3.09$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.13$ (s, 3 H), 0.14 (s, 3 H), 0.74 (d, $J = 9.7$ Hz, 1 H), 0.91 (ddd, $J = 7.0$ Hz, $J = 8.4$ Hz, $J = 11.2$ Hz, 1 H), 1.05 (s, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 1.74 (s, 2 H), 1.75 (ddd, $J = 2.8$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 13.4$ Hz, 1 H), 1.91 (sept, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 2.00–2.07 (m, 1 H), 2.12–2.16 (m, 1 H), 2.17–2.22 (m, 1 H), 2.26–2.33 (m, 1 H), 3.13 (dd, $J = 4.1$ Hz, $J = 9.4$ Hz, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 3.42 (t, $J = 9.6$ Hz, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.47$ (q), -5.22 (q), 6.89 (t), 15.60 (d), 22.55 (q), 27.55 (q), 27.68 (t), 31.56 (t), 38.54 (s), 40.93 (d), 42.32 (d), 42.42 (d), 58.42 (q), 77.00 (t), 91.92 (s) (ein acetylenisches C-Atom ist nicht aufgelöst). MS (EI): m/z (%) = 390 (1) [M^+], 225 (16), 167 (24), 135 (26), 105 (12), 97 (34), 93 (22), 91 (32), 89 (100), 77 (18), 59 (12). MS (Hochauflösung): ber. $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{IOSi}$: 390.0876, gef.: 390.0883. IR (Film): $\nu = 3314$ (w), 2900 (s), 2362 (s), 2342 (s), 1457 (m), 1250 (s), 1115 (s), 836 (s) cm^{-1} .

(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-[6-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-6-en-7-yl)-hex-2-ynyl]-(2-methoxymethyl-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.1]hept-3-yl)-dimethyl-silan A60

Unter Argon wurden 203 mg (3.1 mmol) RIEKE-Zink^{®55} [65.39] in 4 mL THF und 96 mg (0.31 mmol) 7-(3-Iod-propyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-en **A89** [308.16] für 2 h bei $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ zur Reaktion gebracht. Die komplette Zink-Insertion wurde durch DC-Analyse verifiziert. Man ließ zum Absetzen des Zinküberschusses 1 h stehen und transferierte das farblose Zinkreagenz per Spritze in eine auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperierte Lösung aus 28 mg (0.31 mmol) CuCN [89.56] und 26 mg (0.62 mmol) LiCl [42.39] in 2 mL THF. Nach 20 min wurde die grüne Lösung der Zink-Kupfer-Spezies auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperiert und mit

60 mg (0.15 mmol) Iodalkin **A91** [390.37] in 1 mL THF versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann innerhalb von 12 h auf Raumtemperatur gebracht und an wenig Kieselgel (Pentan, 20 mL) flashfiltriert. Der evaporierte Rückstand wurde dann an Kieselgel (Pentan–Et₂O, 5:1) chromatographiert und ergab 41 mg (60 %) Silan **A80** [444.72] als farbloses Öl; R_f (Pentan–Et₂O, 3:1) = 0.23; $[\alpha]_D^{20} + 24.0$ ($c = 2.48$, CHCl₃).

¹H–NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.11$ (s, 3 H), 0.12 (s, 3 H), 0.76 (d, $J = 9.7$ Hz, 1 H), 0.86–0.94 (m, 2 H), 1.05 (s, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 1.48 (t, $J = 2.6$ Hz, 2 H), 1.60 (qui, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 1.74–1.79 (m, 4 H), 1.90 (sept, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 1.96–2.04 (m, 4 H), 2.07–2.11 (m, 2 H), 2.12–2.18 (m, 2 H), 2.19–2.24 (m, 1 H), 2.26–2.32 (m, 1 H), 3.13–3.15 (m, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 3.42 (t, $J = 9.7$ Hz, 1 H), 3.92–4.01 (m, 4 H), 5.34 (br s, 1 H). ¹³C–NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.23$ (q), -4.97 (q), 4.37 (t), 15.70 (d), 18.73 (t), 20.98 (t), 22.82 (q), 27.07 (t), 27.86 (q), 27.98 (t), 28.52 (t), 31.83 (t), 33.36 (t), 36.44 (t), 38.86 (s), 41.27 (d), 42.50 (d), 42.73 (d), 58.67 (q), 64.36 (t), 77.21 (t), 77.75 (s), 78.58 (s), 106.60 (s), 121.88 (d), 144.72 (s). MS (EI): m/z (%) = 444 (1) [M⁺], 226 (8), 225 (42), 167 (26), 135 (8), 91 (12), 89 (100), 75 (8). MS (Hochauflösung): ber. C₂₇H₄₄O₃Si: 444.3060, gef.: 444.3065. IR (Film): $\nu = 2942$ (s), 2363 (w), 2342 (w), 1671 (m), 1456 (s), 1248 (s), 1099 (s), 1077 (s), 943 (s), 835 (s) cm⁻¹.

Cyclisierung von **A44** mit Et₂AlCl

Zunächst wurde eine Reaktionslösung aus 41 mg (0.1 mmol) Propargylsilan **A44** [405.65] in 10 mL CH₂Cl₂ auf -95 °C temperiert. Danach addierte man 400 μ L (0.4 mmol) Et₂AlCl [1.0 M in Hexan]. Das Reaktionsgemisch wurde innerhalb von 10 h auf RT temperiert. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit 2 mL NaHCO₃-Lösung gequenchet und die entstehende Suspension über wenig Kieselgel (Pentan–Et₂O, 1:1) flashfiltriert. Das Lösungsmittel wurde anschließend evaporiert und der Rückstand an Kieselgel (Pentan–Et₂O, 10:1) flashchromatographiert. Man erhielt 16 mg (73 %) Spiroketal **A43** [220.31] als farbloses Öl. Der Enantiomerenüberschuß (25 % *ee*) wurde gaschromatographisch⁶⁰ bestimmt und durch eine racemische Probe **A43**⁵⁹ verifiziert.

8-Vinyliden-1,4-dioxa-dispiro[4.1.4.3]tetradecan A43

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.18–1.27 (m, 2 H), 1.42–1.50 (m, 1 H), 1.54–1.83 (m, 9 H), 2.37–2.44 (m, 2 H), 3.87–3.95 (m, 4 H), 4.74 (dt, J = 1.0 Hz, J = 4.4 Hz, 2 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.10 (t), 24.37 (t), 30.11 (t), 34.91 (t), 36.07 (t), 36.53 (t), 44.13 (t), 46.67 (s), 63.71 (t), 64.47 (t), 77.92 (t), 109.54 (s), 113.31 (s), 201.92 (s). MS (EI): m/z (%) = 220 (8) [M^+], 205 (15), 192 (100), 177 (37), 136 (26), 119 (22), 99 (58), 91 (38). MS (Hochauflösung): ber. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$: 220.1463, gef.: 220.1463. IR (Film): ν = 2938 (s), 2871 (s), 1955 (m), 1729 (m), 1448 (m), 1172 (s), 1090 (s), 948 (s), 845 (s) cm^{-1} .

Cyclisierung von A44 mit TiCl_4

Zunächst wurde eine Reaktionslösung aus 70 mg (0.17 mmol) Propargylsilan **A44** [405.65] in 10 mL CH_2Cl_2 auf -95 °C temperiert. Danach addierte man 690 μL (0.69 mmol) TiCl_4 [1.0 M in CH_2Cl_2]. Das Reaktionsgemisch wurde innerhalb von 10 h auf RT temperiert. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit 2 mL NaHCO_3 -Lösung gequenchet und die entstehende Suspension über wenig Kieselgel (Pentan– Et_2O , 1:1) flashfiltriert. Das Lösungsmittel wurde anschließend evaporiert und der Rückstand an Kieselgel (Pentan– Et_2O , 10:1) flashchromatographiert. Man erhielt 27 mg (71 %) Spiroketal **A43** [220.31] als farbloses Öl. Der Enantiomerenüberschuß (42 % *ee*) wurde gaschromatographisch⁶⁰ bestimmt und durch eine racemische Probe **A43**⁵⁹ verifiziert.

Cyclisierung von A79 mit Et_2AlCl

Bei -95 °C addierte man 300 μL (0.3 mmol) Et_2AlCl [1.0 M in Hexan] zu einer Lösung aus 170 mg (0.297 mmol) Propargylsilan **A79** [571.82] in 10 mL CH_2Cl_2 . Das Reaktionsgemisch wurde innerhalb von 10 h auf Raumtemperatur gebracht und mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (5 mL) gequenchet. Nach Extraktion mit Et_2O (3×10 mL), Trocknung über MgSO_4 und Evaporation des Lösungsmittels wurde der Rückstand flashchromatographisch an Kieselgel (Pentan– Et_2O , 30:1) gereinigt. Man erhielt 42 mg (80 %) Spiroketon **A93** [176.25] als farbloses Öl. Der Enantiomerenüberschuß (4 % *ee*) wurde gaschromatographisch⁶⁰ bestimmt und durch eine racemische Probe **A93**⁵⁹ verifiziert.

1-Vinyliden-spiro[4.5]decan-7-on A93

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.42–1.54 (m, 2 H), 1.59–1.76 (m, 6 H), 1.93–2.00 (m, 1 H), 2.19–2.23 (m, 2 H), 2.29 (t, J = 13.8 Hz, 1 H), 2.37–2.43 (m, 2 H), 4.73 (dt, J = 0.6 Hz, J = 4.4 Hz, 2 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 22.95 (t), 23.68 (t), 30.33 (t), 35.82 (t), 37.63 (t), 41.03 (t), 49.27 (s), 52.32 (t), 78.64 (t), 110.82 (s), 202.31 (s), 211.39 (s). MS (EI): m/z (%) = 176 (29) [M^+], 134 (58), 119 (43), 105 (56), 91 (100), 84 (57), 79 (59), 50 (60), 41 (57), 39 (63). MS (Hochauflösung): ber. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}$: 176.1201, gef.: 176.1206. IR (Film): ν = 2953 (s), 2872 (s), 1956 (s), 1713 (s), 1446 (m) cm^{-1} .

Cyclisierung von A80 mit Et_2AlCl

Unter identischen Reaktionsbedingungen (vgl. Cyclisierung von Verbindung **A44** mit Et_2AlCl) wurden 52 mg (0.117 mmol) Propargylsilan **A80** [444.72] mit 234 μL (0.234 mmol) Et_2AlCl [1.0 M in Hexan] bei -95 °C zur Reaktion gebracht und lieferten 20 mg (77 %) Spiroketal **A43** [220.31] als farbloses Öl. Der Enantiomerenüberschuß (8 % *ee*) wurde gaschromatographisch⁶⁰ bestimmt und durch eine racemische Probe **A43**⁵⁹ verifiziert.

Cyclisierung von A80 mit TiCl_4

Unter identischen Reaktionsbedingungen (vgl. Cyclisierung von Verbindung **A44** mit TiCl_4) wurden 45 mg (0.1 mmol) Propargylsilan **A80** [444.72] mit 200 μL (0.2 mmol) TiCl_4 [1.0 M in CH_2Cl_2] bei -95 °C zur Reaktion gebracht und lieferten 17 mg (76 %) Spiroketal **A43** [220.31] als farbloses Öl. Der Enantiomerenüberschuß (51 % *ee*) wurde gaschromatographisch⁶⁰ bestimmt und durch eine racemische Probe **A43**⁵⁹ verifiziert.

[A.13] LITERATURVERZEICHNIS TEIL A

- (1) (a) Colvin, E. W. *Silicon in Organic Synthesis*; Butterworth: London, **1981**. (b) Weber, W. P. *Silicon Reagents for Organic Synthesis*; Springer-Verlag: New York, **1983**. (c) Colvin, E. W. *Silicon Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: London, **1988**.
- (2) (a) Hosomi, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1295. (b) Hosomi, A.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1673. (c) Sakurai, H. *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 1. (d) Hosomi, A. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 200.
- (3) (a) Majetich, G. *In Organic Synthesis, Theory and Application*; Hudlicky, T., Ed. JAI press: Greenwich, CT, **1989**. (b) Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207.
- (4) (a) Sommer, L. H.; Frye, C. L.; Parker, G. A.; Michael, K. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3271. (b) Sommer, L. H. *Stereochemistry, Mechanism and Silicon*; McGraw Hill: New York, **1965**. (c) Corriu, R. J.; Massé, J. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 5197. (d) Maryanoff, C. A.; Maryanoff, B. E. *Synthesis and Utilization of Compounds with Chiral Silicon Centers, In Asymmetric Synthesis*, Vol. 4; Morrison, J. D.; Scott, J. W., Eds.; Academic Press: New York, **1984**.
- (5) Hathaway, S. J.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3351.
- (6) Coppi, L.; Mordini, A.; Taddei, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 969.
- (7) Chan, T. H.; Wang, D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3041.
- (8) Shing, T. K. M.; Li, L.-H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1230.
- (9) Shanmuganathan, K.; French, L. G.; Jensen, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 797.
- (10) (a) Hagashi, T.; Konishi, M.; Ito, H.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4962. (b) Fleming, I., Terrett, N. V. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4153.
- (11) (a) Denmark, S. E.; Weber, E. J. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1655. (b) Denmark, S. E.; Weber, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7970. (c) Denmark, S. E.; Henke, B. R.; Weber, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2512. (d) Denmark, S. E., Willson, T. M. *Selectivities in Lewis Acid Promoted Reactions*; Schinzer, D., Ed., NATO ASI Series 289, **1989**; Chapter 13.
- (12) (a) Kobayashi, S.; Nishio, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3453. (b) Kobayashi, S.; Nishio, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6620.
- (13) Denmark, S. E.; Coe, D. M.; Pratt, N. E.; Griedel, B. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6161.
- (14) Nakajima, M.; Saito, M.; Shiro, M.; Hashimoto, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6419.
- (15) siehe Übersichten zu Hypervalenten Silicaten: (a) Sakurai, H. *Synlett* **1989**, 1. (b) Sakurai, H. *Selectivities in Lewis Acid Promoted Reactions*; Schinzer, D., Ed., NATO ASI Series 289, **1989**; Chapter 11. (c) Chuit, C.; Corriu, R. J. P.; Reye, C.; Young, J. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1371. (d) Holmes, R. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 927.
- (16) (a) Denmark, S. E.; Fu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12021. (b) Denmark, S. E.; Fu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9488.
- (17) Wang, D.; Wang, Z. G.; Wang, M. W.; Chen, Y. J.; Liu, L.; Zhu, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 327.
- (18) (a) Malkov, A. V.; Orsini, M.; Pernazza, D.; Muir, K. W.; Langer, V.; Meghani, P.; Kocovsky, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1047. (b) Malkov, A. V.; Dufkova, L.; Farrugia, L.; Kocovsky, P. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3802.
- (19) (a) Chan, T. H.; Wang, D. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 995. (b) Masse, C. E.; Panek, J. S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1293. (c) Fleming, I.; Barbero, A.; Walter, D. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2177.
- (20) (a) Schinzer, D. *Synthesis* **1988**, 263. (b) Langkopf, E.; Schinzer, D. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1375.
- (21) (a) Schinzer, D.; Ringe, K.; Jones, P. G.; Doering, D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4051. (b) Schinzer, D.; Ringe, K. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7475.
- (22) (a) Furuta, K.; Mouri, M.; Yamamoto, H. *Synlett* **1991**, 561. (b) Ahlers, A. Dissertation, Universität Hannover **1991**. (c) Mikami, K.; Matsukawa, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3133. (d) Kröger, A. Dissertation, Technische Universität Braunschweig **1995**. (e) Gauthier, Jr., D. R.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2363.
- (23) (a) Murai, A.; Sato, S.; Masamune, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 513. (b) Oppolzer, W.; Zutterman, F.; Bättig, K. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 522. (c) Matsuo, A.; Nozaki, H.; Nakayama, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 1220.
- (24) (a) Bishop, B. C.; Cottrell, I. F.; Hands, D. *Synthesis* **1997**, *11*, 1315. (b) Sabitha, G.; Reddy, C. S.; Srihari, P.; Yadav, J. S. *Synthesis* **2003**, *17*, 2699.
- (25) (a) Marshall, J. A.; DeHoff, B. S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 863. (b) Codesido, E. M.; Rodriguez, J. R.; Castedo, L.; Granja, J. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1651.

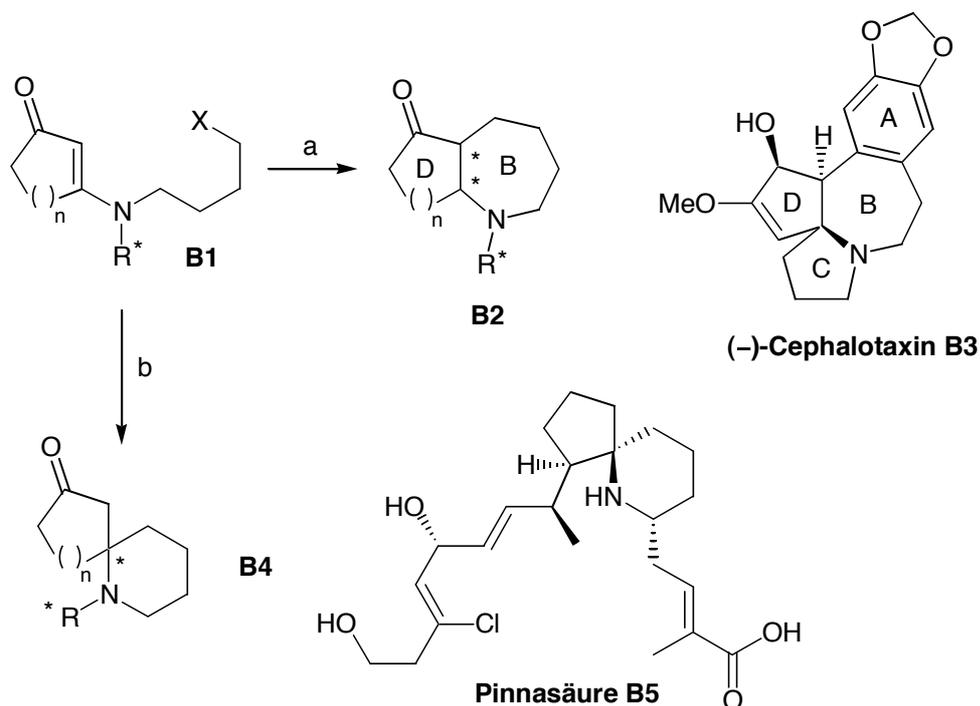
- (26) Stork, G.; Danheiser, R. L. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1775.
- (27) Piers, E.; Nagakura, I. *Synth. Commun.* **1975**, *5*, 193.
- (28) Shih, C.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2826.
- (29) Seebach, D.; Neumann, H. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 847.
- (30) Chan, T. H.; Pellon, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8737.
- (31) (a) Seebach, D.; Kalinowski, H.-O.; Bastani, B.; Crass, G.; Daum, H.; Dörr, H.; DuPreez, N. P.; Ehrig, V.; Langer, W.; Nüssler, C.; Oei, H.-A. N.; Schmidt, M. *Helv. Chim. Acta.* **1977**, *60*, 301. (b) Enders, D.; Eichenauer, H. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2933.
- (32) siehe Vorschriften zur Darstellung von Silylbromiden aus Phenylsilanen: (a) Pray, B. O.; Sommer, L. H.; Goldberg, G. M.; Kerr, G. T.; Di Giorgio, P. A.; Whitmore, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 433. (b) Mazerolles, P. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *87*, 269. (c) Omote, M.; Tokita, T.; Shimizu, Y.; Imae, I.; Shirakawa, E.; Kawakami, Y. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *611*, 20.
- (33) (a) Pearson, W. H.; Stevens, E. P. *Synthesis* **1994**, *9*, 904. (b) Katritzky, A. R.; Chang, H.-X.; Wu, J. *Synthesis* **1994**, *9*, 907.
- (34) (a) Cochrane, J. S.; Hanson, J. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1972**, 361. (b) Koft, E. R.; Smith, III, A. B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 832. (c) Smith, R.; Livinghouse, T. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3559.
- (35) Gleiter, R.; Fischer, E. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1899.
- (36) Ponas, A. A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *36*, 3105.
- (37) (a) Julia, M.; Maumy, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 2427. (b) Flahaut, J.; Miginiac, P. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2275. (c) Davison, E. C.; Forbes, I. T.; Holmes, A. B.; Warner, J. A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11601.
- (38) Roberts, J. D.; Dev, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1879.
- (39) Hartley, R. C.; Lamothe, S.; Chan, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1449.
- (40) (a) Evans, D. A.; Bartroli, H.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127. (b) Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757.
- (41) Schinzer, D.; Limberg, A.; Böhm, O. M. B. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1477.
- (42) Davies, S. G.; Sanganee, H. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 671.
- (43) Seebach, D.; Hintermann, T. *Helv. Chim. Acta.* **1998**, *81*, 2093.
- (44) (a) Coppi, L.; Ricci, A.; Taddei, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 965. (b) Cordes, M. *Synthesis* **2001**, *16*, 2470.
- (45) Wang, T.-Z.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5232.
- (46) (a) Rajagopalan, S.; Zweifel, G. *Synthesis* **1984**, *2*, 111. (b) Iyer, S.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2759. (c) Johnson, W. S.; Fletcher, V. R.; Chenera, B.; Bartlett, W. R.; Tham, F. S.; Kullnig, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 497. (d) Fish, P. V.; Johnson, W. S.; Jones, G. S.; Tham, F. S.; Kullnig, R. K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6150. (e) Reich, H. J.; Holladay, J. E.; Walker, T. G.; Thompson, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9769.
- (47) (a) Roth, G. P.; Rithner, C. D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6949. (b) Negishi, E.; Swanson, D. R.; Rousset, C. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5406. (c) Baeurle, S.; Peters, U.; Friedrich, T.; Koert, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *12*, 2207. (d) Williams, D. R.; Shamim, K.; Reddy, J. P.; Amato, G. S.; Shaw, S. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3361.
- (48) Köbrich, G.; Trapp, H. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 680.
- (49) Stanton, S. A.; Felman, S. W.; Parkhurst, C. S.; Godleski, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1964.
- (50) Becker, D.; Harel, Z.; Nagler, M.; Gillon, A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3297.
- (51) Miller, R. D.; McKean, D. R. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 11, 2412.
- (52) Brandsma, L.; Verkruijse, H. *Preparative Polar Organometallic Chemistry*, Vol. 1; Springer-Verlag: Berlin, **1987**, 63.
- (53) vgl. Übersichten zu Kupferkatalysierten Organozinkspezies: (a) Knochel, P.; Rozema, M. J.; Tucker, C. E.; Retherford, C.; Furlong, M.; AchyuthaRao, S. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 361. (b) Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117. (c) Knochel, P.; Rozema, M. J.; Tucker, C. E. in *A Practical Approach-Organocopper Reagents* (Ed.: Taylor, R. J. K.), Oxford University Press **1993**, 85. (d) Knochel, P.; Perea, J. J. A.; Jones, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8275.
- (54) zur Synthese von Iodalkinen siehe: (a) Brandsma, L. *Preparative Acetylenic Chemistry*, Elsevier: Amsterdam, London, New York **1971**, 99. (b) Chackalamannil, S.; Davies, R. J.; Wang, Y.; Asberom, T.; Doller, D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1932.
- (55) Rieke, R. D.; Hanson, M. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10775.
- (56) Knochel, P.; Yeh, M. C. P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4799.

- (57) (a) Majetich, G.; Desmond, R.; Casares, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1913. (b) Schinzer, D. *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 292.
- (58) (a) Schinzer, D.; Sólyom, S.; Becker, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1831. (b) Schinzer, D.; Steffen, J.; Sólyom, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 829. (c) Schinzer, D.; Dettmer, G.; Ruppelt, M.; Sólyom, S.; Steffen, J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3823.
- (59) (a) Kröger, A. Dissertation, Technische Universität Braunschweig **1995**. (b) Für die Überlassung von racemischem Spiroketal **A43** und racemischem Spiroketon **A93** danke ich Herrn Dr. Axel Kröger recht herzlich.
- (60) Analytische GC-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 m \times 0.25 mm] bei 120 °C und 1 bar H₂ durchgeführt. Die chirale Kapillarsäule [Octakis-(2,6-di-*O*-methyl-3-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin auf Silicagel, 12 m \times 0.25 mm] wurde von Prof. Dr. W. A. König, Universität Hamburg bezogen. Alle Enantiomerentrennungen waren Basislinientrennungen [Auflösung R_S zu 100 %]. Die absolute Konfiguration der Produkte **A43** und **A93** ist bislang nicht bekannt.
- (61) Clive, D. L. J.; Kong, X.; Paul, C. C. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6085.
- (62) Untersuchungen zur biologischen Aktivität: a) Warnick-Pickle, D. J.; Byrne, K. M.; Pandey, R. C.; White, R. J. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 1402.; b) Hilton, B. D.; Misra, R.; Zweier, J. L. *Biochemistry* **1986**, *25*, 5533.; c) Misra, R. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 976.; d) Latham, M. D.; King, C. K.; Gorycki, P.; Macdonald, T. L.; Ross, W. E. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1989**, *24*, 167.; e) Dalal, N. S., Shi, X. *Biochemistry* **1989**, *28*, 748.
- (63) Isolierung und Strukturklärung: a) Pandey, R. C.; Toussaint, M. W., Stroshane, R. M.; Kalita, C. C., Aszalos, A. A.; Garretson, A. L.; Wei, T. T.; Byrne, K. M.; Geoghegan, R. F., White, R. J. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 1389.; b) Misra, R.; Pandey, R. C.; Silverton, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4478.; c) Misra, R.; Pandey, R. C.; Hilton, B. D.; Roller, P. P.; Silverton, J. V. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 786.

[B.1] EINLEITUNG

In der Organischen Chemie wurden in den letzten Jahrzehnten unzählige Reaktionen entwickelt, durch die Stereozentren mit hohen bis sehr hohen Selektivitäten erhalten werden können. Solche stereoselektiven Reaktionen waren lange Zeit auf ionische Reaktionspfade beschränkt. Bis Ende der 80er Jahre war man der Auffassung, dass radikalische Zwischenstufen aufgrund ihrer hohen Reaktivität und Flexibilität zu unselektiv sind. Erst seit etwa 20 Jahren ist bekannt, dass sich die Prinzipien der Stereoselektion ionischer Reaktionen auch auf Radikalreaktionen übertragen lassen.¹

Im Gegensatz zu ionischen Reaktionen verlaufen Radikalreaktionen oftmals unter sehr milden Bedingungen und großer Toleranz gegenüber vielen funktionellen Gruppen, so dass diese besonders in der Naturstoffsynthese eingesetzt wurden und werden. Vor allem durch Radikalcyclisierungen lassen sich komplexe Ringsysteme einfach, effizient und elegant stereoselektiv aufbauen.²



Schema 1 Reaktionswege a) 7-endo-trig Radikalcyclisierung; b) 6-exo-trig Radikalcyclisierung; R^* = chirales Auxiliar; $n = 1$ oder 2 ; $X = \text{Br}$ oder SePh .

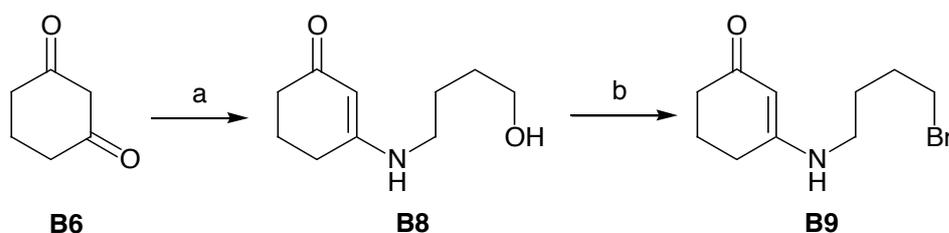
Radikalische Cyclisierungen eignen sich sehr gut zum Aufbau von unterschiedlichsten, stickstoffhaltigen Heterocyclen. Unser Augenmerk galt deshalb der Synthese und Radikalcyclisierung chiraler, vinyloger Amide vom Typ **B1** (Schema 1). Der Umsatz mit 1,1'-Azo-bis-cyclohexancarbonitril (ACN) als Starter und Bu_3SnH sollte zu

anellierten Azepinen **B2** oder Azaspirocyclen **B4** führen. Im ersten Fall entstehen zwei neue Stereozentren in einer *7-endo-trig*-Radikalcyclisierung, im zweiten ein quartäres in einer *6-exo-trig*-Radikalcyclisierung. Beide Prozesse sind nach BALDWIN erlaubt.³ Durch die geeignete Wahl eines chiralen Auxiliars R* am Stickstoffatom der Enaminone **B1** sollte die Stereochemie dieser Radikalcyclisierungen über eine asymmetrische Induktion kontrollierbar sein. Diese Methode erlaubt einen direkten Zugang zu anellierten Azepinen und azaspirocyclischen Ketonen. Solche Strukturelemente lassen sich unter anderem in den Alkaloiden (-)-Cephalotaxin **B3**⁴ und Pinnaensäure **B5**⁵ wiederfinden (Schema 1).

Der nun folgende Teil der Habilitationsschrift beschäftigt sich mit dem Aufbau von fünf- und sechsgliedrigen Cyclisierungsvorstufen **B1** und deren Cyclisierung.

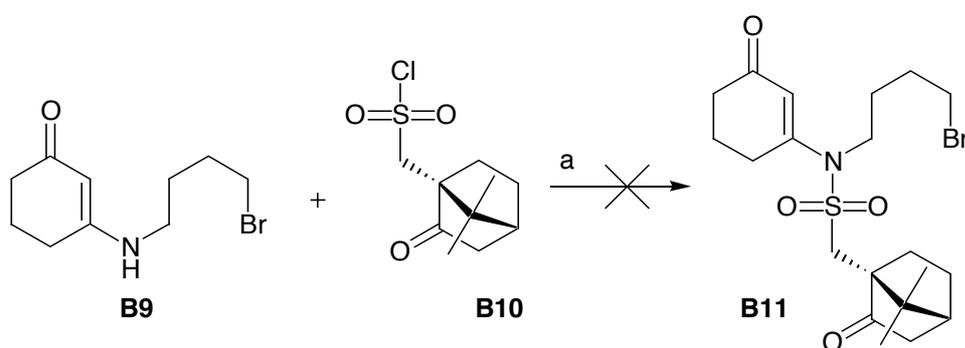
[B.2] AUFBAU DER CYCLISIERUNGSVORSTUFEN (CYCLOHEXANDERIVATE)**[B.2.1] (1S)-(+)-CAMPHER-10-SULFONSÄUREDERIVATE**

Gemäß unserem Synthesekonzept aus Schema 1 war das Halogenid **B9** als Vorläufer einer Cyclisierungsvorstufe vom Typ **B1** schnell und effizient zugänglich (Schema 2).



Schema 2 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) 4-Amino-1-butanol **B7**, THF, Reflux, 3 h (88%); b) PPh_3 , CBr_4 , CH_2Cl_2 , RT, 3.5 h (100%).

Die Kupplung von **B9** mit (1S)-(+)-Campher-10-sulfonsäurechlorid **B10** sollte dann einen ersten Cyclisierungsprecursor **B11** ergeben (Schema 3).



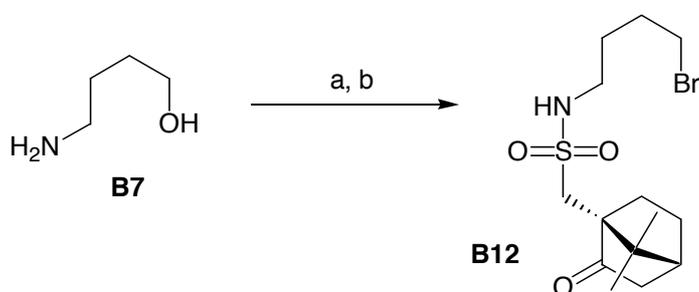
Schema 3 Reagenzien und Reaktionsbedingungen

a)			B11
Pyridin	CH_2Cl_2		–
KH oder NaH	THF		–
KH oder NaH	THF	18-Krone-6	–
KH oder NaH	DMF	18-Krone-6	–
NaHMDS	THF		–
$n\text{BuLi}$	THF		–
NaOH_{aq} (50%)	CH_2Cl_2	Adogen [®] 464	–

Die Sulfonierung von Enaminon **B9** zu **B11** schien zunächst problemlos zu sein, denn QUEGUINER gelang 1993 die Sulfonierung eines sekundären Enaminons mit (1S)-(+)-Campher-10-sulfonsäurechlorid **B10** und NaH als Base in THF.⁶ Dieses Ergebnis war für das System **B9** jedoch nicht reproduzierbar (Tabelle, Schema 3). Erfolglos blieb

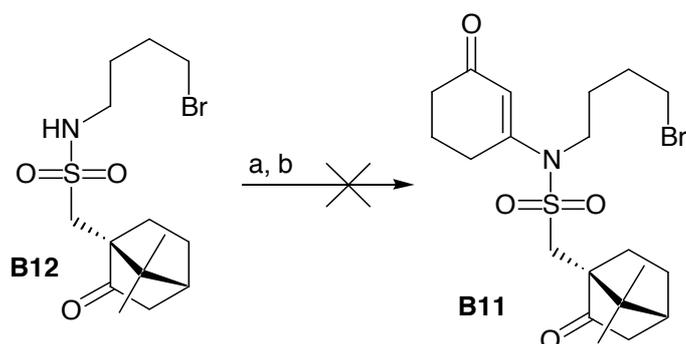
auch die von SWINDELL adoptierte Methode einer Phasentransferkatalyse mit Adogen[®] 464.⁷ Die von uns durchgeführten Varianten sind in der Tabelle zu Schema 3 zusammengefasst. Das eingesetzte vinyloge Amid **B9** konnte in allen Fällen zurückisoliert werden. Wirklich rätselhaft bleiben diese Befunde im Hinblick auf die erfolgreiche Sulfonierung von Enaminon **B19** (siehe weiter unten, Schema 8).

BRASSARD und Mitarbeiter beschrieben 1993 ein Verfahren zur regiospezifischen Substitution von halogenierten Chinonen durch Sulfonamide in Gegenwart von Fluoridionen.⁸ Dementsprechend wurde 4-Amino-1-butanol **B7** in zwei Syntheseoperationen in das Sulfonamid **B12** transformiert (Schema 4).



Schema 4 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) NEt_3 , (1S)-(+)-Campher-10-sulfonsäurechlorid **B10**, CH_2Cl_2 , -40°C bis RT, 12 h; b) LiBr, Aceton, RT, 12 h (43%).

Die nach Vorschriften von BRASSARD⁸ durchgeführte Reaktion von Sulfonamid **B12** mit 3-Chlor-cyclohex-2-enon **B13**⁹ und CsF als Base in DMF blieb jedoch erfolglos (Schema 5).

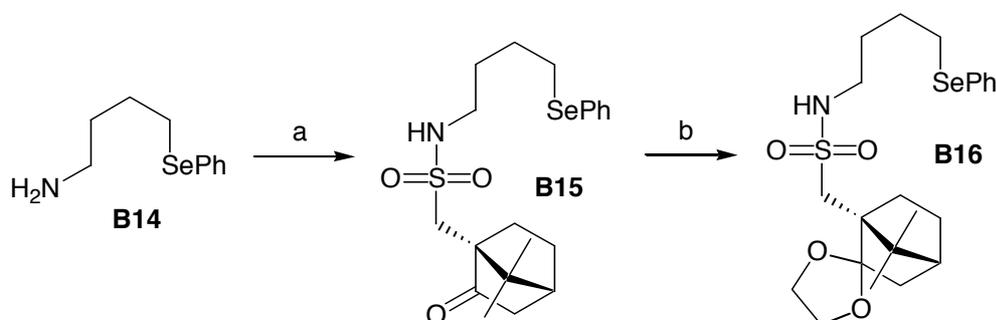


Schema 5 Reagenzien und Reaktionsbedingungen

a)	b)	B11
CsF, K_2CO_3 , 18-Krone-6, DMF, RT	B13 ⁹ , 45°C , 24 h	–
^t BuLi, THF, -78°C	B13 ⁹ , RT, 24 h	–
NaH, THF, RT	B13 ⁹ , Reflux, 12 h	–

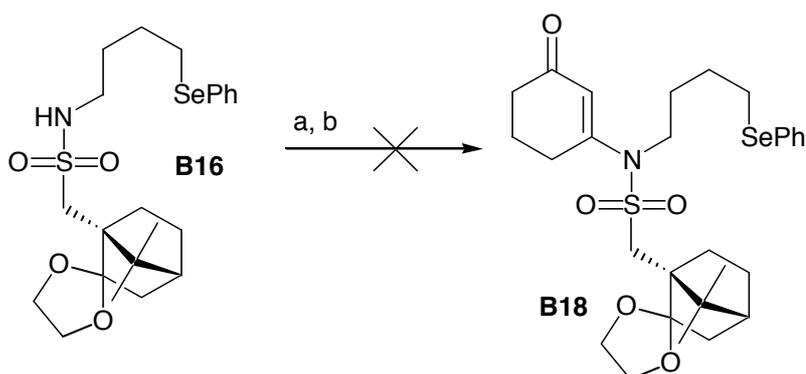
Auch eine Vorschrift von TADA, der Chlorpyrimidindione mit Sulfonamiden und NaH erfolgreich zur Reaktion brachte, führte nicht zum Ziel.¹⁰ Die von uns durchgeführten Versuche zur Synthese von **B11** sind der Tabelle von Schema 5 zu entnehmen.

Das eingesetzte Sulfonamid **B12** in Schema 5 konnte in der Regel zurückisoliert werden. Als Nebenreaktion beobachteten wir aber auch den intramolekularen, nucleophilen Angriff des Sulfonamidstickstoffs auf das Bromid. Diese Beobachtung führte zu einem Wechsel dieser funktionellen Gruppe (Schema 6). Ausgehend von 4-Phenylselenyl-1-butylamin **B14**¹¹ wurde deshalb zunächst das geschützte Sulfonamid **B16** aufgebaut (Schema 6).



Schema 6 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) NEt₃, (1S)-(+)-Campher-10-sulfonsäurechlorid **B10**, CH₂Cl₂, RT, 12 h (95%); b) Ethylenglykol, p-TsOH, Benzol, Reflux, 30 h (63%).

Ketal **B16** wurde anschließend mit unterschiedlichen Basen und Elektrophilen zur Reaktion gebracht (Schema 7). Als elektrophile Sechsringäquivalente kamen 3-Chlor-cyclohex-2-enon **B13**⁹, 1,3-Cyclohexandion **B6** und 3-[(Methansulfonyl)oxy]-cyclohex-2-enon **B17**¹² zum Einsatz (Tabelle, Schema 7).

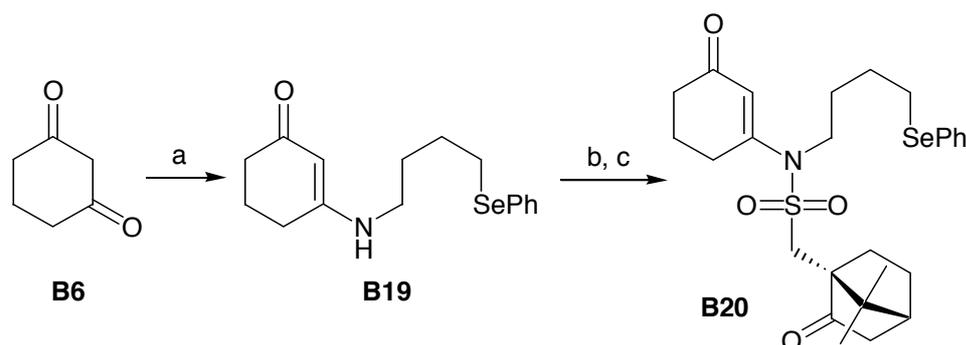


Schema 7 Reagenzien und Reaktionsbedingungen

a)	b)	B18
KH, THF, RT, 1 h	B13 ⁹ , RT, 8 h	–
ⁿ BuLi, THF, –78 °C, 1 h	B13 ⁹ , –78 °C bis 50 °C, 18 h	–
K ₂ CO ₃ , Toluol, RT, 1 h	B13 ⁹ , 100 °C, 19 h	–
K ₂ CO ₃ , CsF, 18-Krone-6, DMF, RT, 1 h	B13 ⁹ , 80 °C, 20 h	–
PPTS, Toluol	B6 , 150 °C, 12 h	–
ⁱ Pr ₂ NEt, PyBOP, DMF	B6 , RT, 3 d	–
KH, THF, RT, 1 h	B17 ¹² , 50 °C, 29 h	–
ⁱ Pr ₂ NEt, THF, 1 h	B17 ¹² , 50 °C, 18 h	–

Die Versuche zur Synthese von **B18** waren alle erfolglos (Tabelle, Schema 7). Festzuhalten bleibt, dass es trotz ähnlicher Beispiele in der Literatur^{8,10} nicht gelang die Sulfonamide **B12** und **B16** mit elektrophilen Sechsringäquivalenten zur Reaktion zu bringen (Schema 5 und 7).

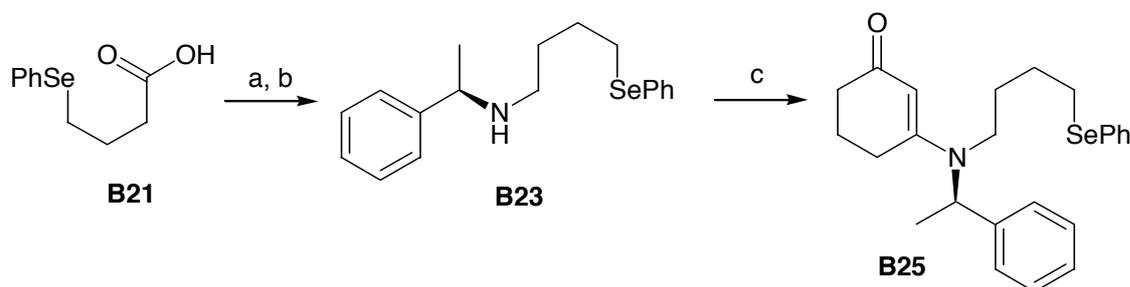
Um so überraschender war dann der abschließende Versuch einer Sulfonierung von Enaminon **B19**¹³ mit (1*S*)-(+)-Campher-10-sulfonsäurechlorid **B10** und NaHMDS als Base (Schema 8). Unerklärlich bleibt der problemlose Zugang zu Verbindung **B20** auch im Hinblick auf das Bromanalogon **B9**, das unter identischen Reaktionsbedingungen die Sulfonierung zu Enaminon **B11** hartnäckig verweigerte (Schema 3); insgesamt ein Pyrrhussieg verglichen mit der Trivialität des Moleküls.



Schema 8 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) 4-Phenylselenenyl-1-butylamin **B14**¹¹, Benzol, Reflux, 20 h (64%); b) ⁿBuLi oder NaHMDS, THF, -78 °C, 2 h; c) (1*S*)-(+)-Campher-10-sulfonsäurechlorid **B10**, THF, -78 °C bis 60 °C, 18 h (62%).

[B.2.2] (*R*)-(+)-1-PHENYLETHYLAMINDERIVAT

IKEDA und ISHIBASHI konnten zeigen, dass sich (*S*)-*N*-Phenylethyl-derivate von α -Bromacetenamiden erstaunlich diastereoselektiv cyclisieren lassen.¹⁴ Durch solche Ergebnisse inspiriert, entwarfen wir Cyclisierungsprecursor **B25** (Schema 9).



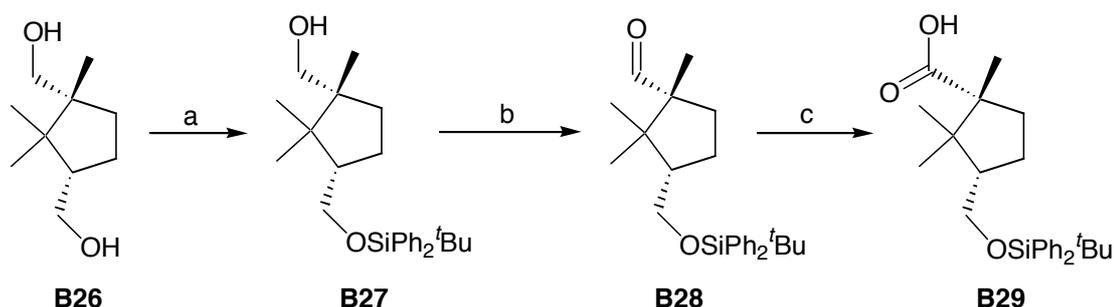
Schema 9 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin **B22**, DCC, HOBT, THF, RT, 5 h; b) LiAlH₄, THF, Reflux, 3 h (93%); c) ^tPr₂NEt, K₂CO₃, Toluol, 3-Iod-cyclohex-2-enon **B24**¹⁶, Reflux, 24 h (65%).

Dazu wurde zunächst 4-Phenylselenenyl-buttersäure **B21**¹⁵ mit dem kostengünstigeren (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin **B22** amidiert. Eine reduktive Aufarbeitung lieferte dann das chirale Amin **B23**. Verbindung **B23** wurde abschließend mit 3-Iod-cyclohex-2-enon

B24¹⁶ zur Reaktion gebracht und lieferte das gewünschte vinyloge Amid **B25** (Schema 9).

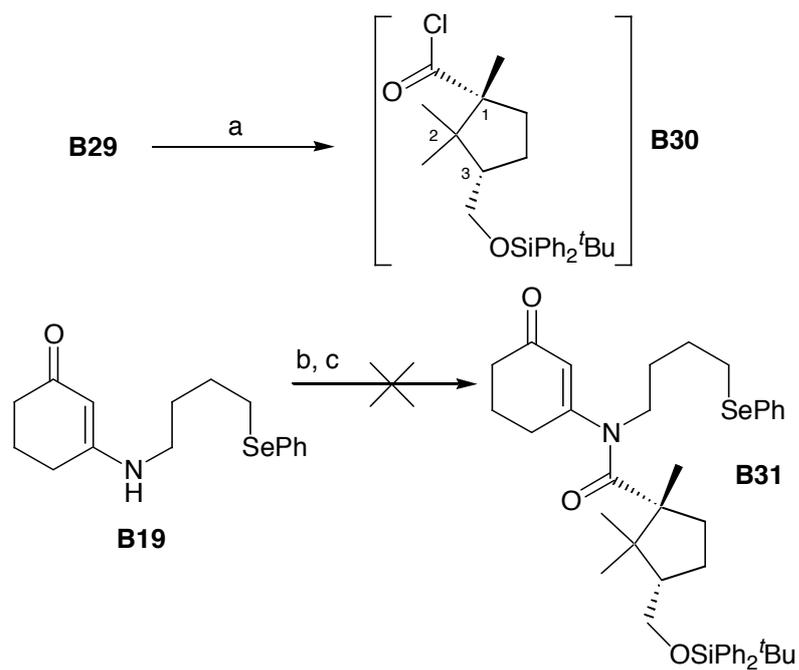
[B.2.3] (1R,3S)-(+)-CAMPHERSÄUREDERIVAT

Ein Auxiliar aus (+)-Camphersäure schien ob ihrer kostengünstigen Verfügbarkeit ökonomisch sehr sinnvoll. Die Reduktion zu Diol **B26**¹⁷ ist wohlbekannt. Die Differenzierung der beiden Alkohole gelang mit ^tBuPh₂SiCl und Imidazol in THF und lieferte den Monoalkohol **B27** (Schema 10). Die Reoxidation von Alkohol **B27** zu Monocarbonsäure **B29** wurde am besten in einer zweistufigen Reaktionssequenz realisiert. Die Oxidation mit Dess–Martin Periodinan ergab nach Flashfiltration Aldehyd **B28**. Die nachfolgende Oxidation mit NaClO₂ lieferte nach wässriger Aufarbeitung und Trocknung die Monocarbonsäure **B29** als kristalline Reinsubstanz (Schema 10).



Schema 10 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) Imidazol, ^tBuPh₂SiCl, THF, –20 °C bis RT, 5 h (95%); b) Dess–Martin Periodinan, CH₂Cl₂, –30 °C, 2 h (87%); c) ^tBuOH, 2-Methyl-2-buten, NaClO₂, NaH₂PO₄·xH₂O, H₂O, RT, 5 h (100%).

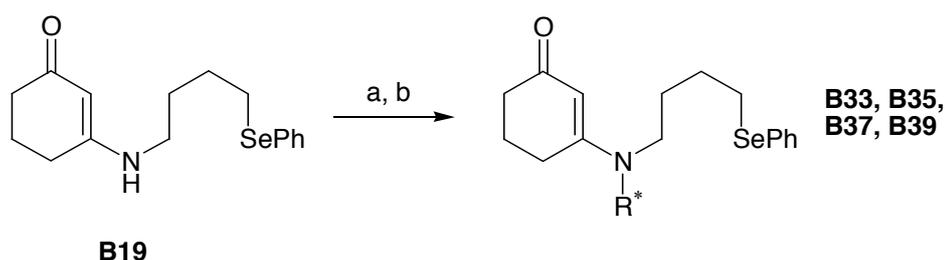
Das aus Verbindung **B19**¹³ generierte Anion versagte einen elektrophilen Abfang mit *in situ* dargestelltem Carbonsäurechlorid **B30** (Schema 11). Der sterische Anspruch von Elektrophil **B30** wird durch die drei Methylgruppen an C–1 und C–2 verursacht und ist viel zu groß. Ein Versuch war es aber im Hinblick auf die günstige Verfügbarkeit allemal wert. Die Synthese dieser Cyclisierungsvorstufe wurde aus vorangenannten Gründen nicht weiter verfolgt.



Schema 11 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , $40\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h; b) $^t\text{BuLi}$ oder NaHMDS , THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h; c) **B30**, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 15 h (0%).

[B.2.4] SYNTHESE VON (1R)-(-)-MENTHYLFORMIATDERIVAT B33, (1S)-(-)-CAMPHANSÄURE-DERIVAT B35, (-)-O-ACETYL-L-MILCHSÄUREDERIVAT B37 UND (+)-MOSHERDERIVAT B39

Die universelle Vorstufe **B19**¹³ ließ sich nach Deprotonierung mit ⁿBuLi mit chiralen Carbonsäurechloriden in sehr guten bis exzellenten Ausbeuten in die Cyclisierungsstufen **B33**, **B35**, **B37** und **B39** überführen (Schema 12 und Abbildung 1).



Schema 12 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) ⁿBuLi, THF, -78 °C, 2 h; b) R*Cl, THF, -78 °C bis RT, 15 – 20 h.

c) R*Cl

(1R)-(-)-Menthylchloroformiat B32	B33	(81%)
(1S)-(-)-Camphansäurechlorid (-)- B34	B35	(89%)
(2S)-(-)-2-Acetoxypropionsäurechlorid B36	B37	(82%)
(2S)-(+)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)-phenylessigsäurechlorid (+)- B38	B39	(95%)

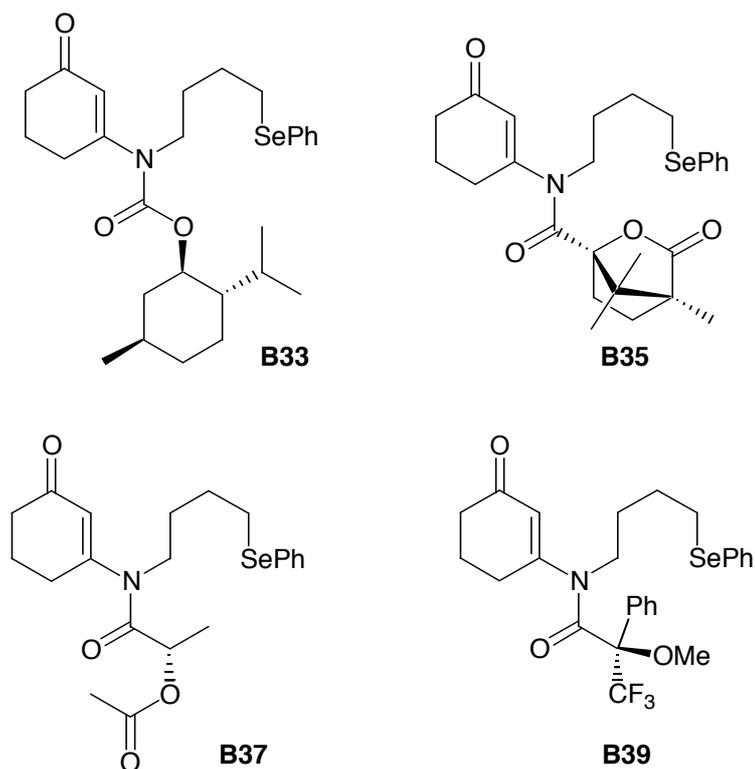
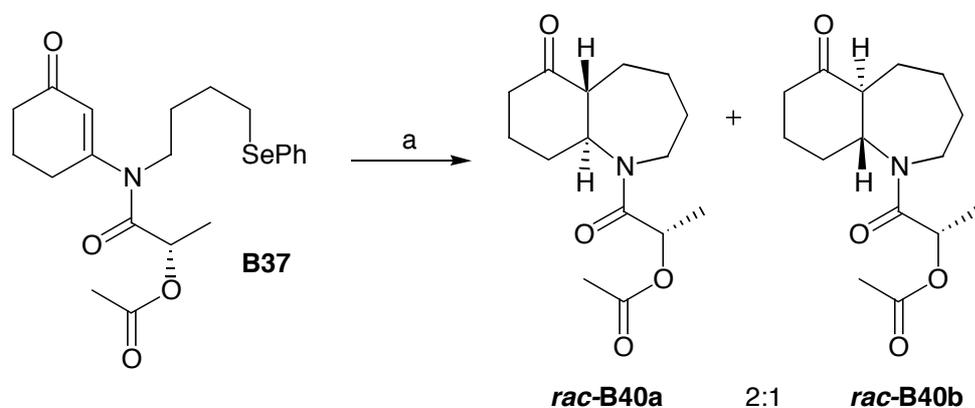


Abbildung 1 Cyclisierungsprecursor **B33**, **B35**, **B37** und **B39**.

[B.3] CYCLISIERUNGEN DER SECHSRINGMODELLSYSTEME

Die Modellsysteme **B20**, **B25**, **B33** und **B35** lieferten unter typischen Cyclisierungsbedingungen [Bu_3SnH , ACN, Toluol (0.01 M)] weder *6-exo*- noch *7-endo*-Reaktionsprodukte. Als Hauptprodukt dieser Reaktionen wurde meist reduziertes Startmaterial ($\text{PhSe} = \text{H}$) isoliert. Versuche, den Verlauf der Reaktion durch Variation der Reaktionsbedingungen [Additions- bzw. Reaktionszeit von $\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{ACN}$, Äquivalente an $\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{ACN}$, Reaktionstemperatur, Lösungsmittel (Benzol, Toluol, Xylol)] zu lenken, verliefen völlig erfolglos.



Schema 13 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) Bu_3SnH , ACN, Toluol (0.01 M), Reflux, 21 h (47%).

Aus diesem Grund war die glatte *7-endo*-Radikalcyclisierung von Enaminon **B37** angenehm überraschend. Das vinyloge Amid **B37** konnte in die beiden Diastereomere *rac*-**B40a** und *rac*-**B40b** in einem Verhältnis von 2:1 überführt werden (Schema 13).

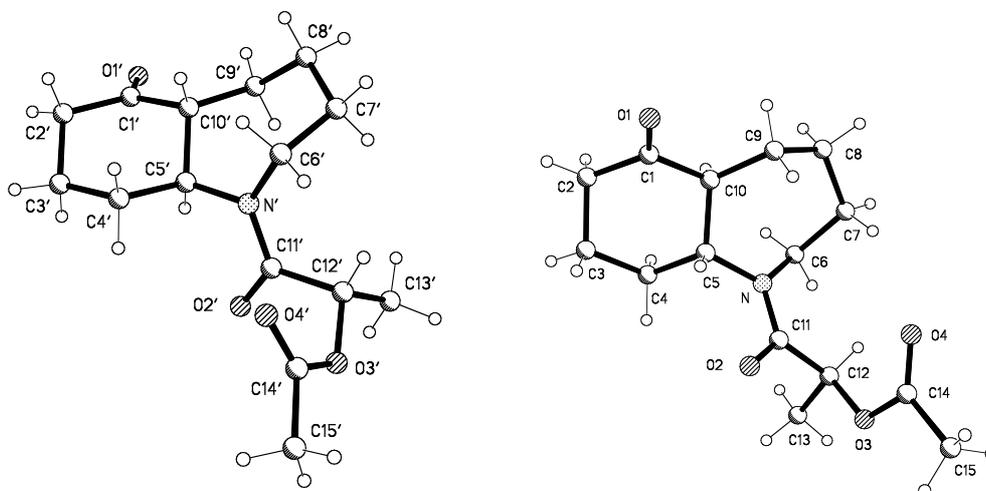
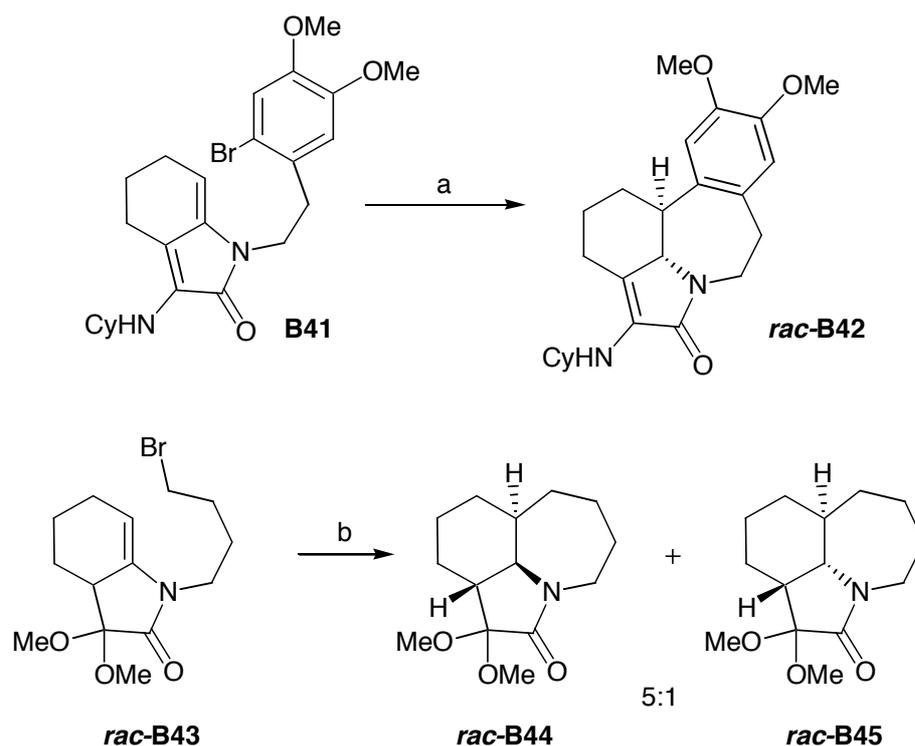


Abbildung 2 Röntgenstrukturanalyse von *rac*-**B40a**.¹⁸ **Abbildung 3** Röntgenstrukturanalyse von *rac*-**B40b**.¹⁹

Die Struktur der beiden Diastereomere *rac*-**B40a** und *rac*-**B40b** ließ sich durch zwei Röntgenstrukturen authentisieren (Abbildung 2 und 3).^{18,19} Es handelt sich in beiden Fällen um monokline Kristallsysteme. Dabei kristallisiert Decahydrobenzo[*b*]azepin *rac*-**B40a** in der zentrosymmetrischen Raumgruppe P 2₁/c [Nr. 14]²⁰ und das diastereomere Decahydrobenzo-*[b]*azepin *rac*-**B40b** in der zentrosymmetrischen Raumgruppe P 2₁/n [Nr. 11].²⁰ Die Verbindungen sind somit racemisch, was nichts anderes bedeutet, als das die (*S*)-Konfiguration des Auxiliars in Verbindung **B37** während der radikalischen Cyclisierung zerstört wird.

Interessant in diesem Kontext sind auch die Studien von RIGBY und QABAR aus den Jahren 1993 und 1998 (Schema 14). Die Radikalcyclisierung von Tetrahydroindol **B41** verlief auch mit unerwarteter *7-endo*-Präferenz und lieferte ausschließlich Hydroapoerysopin *rac*-**B42**.²¹

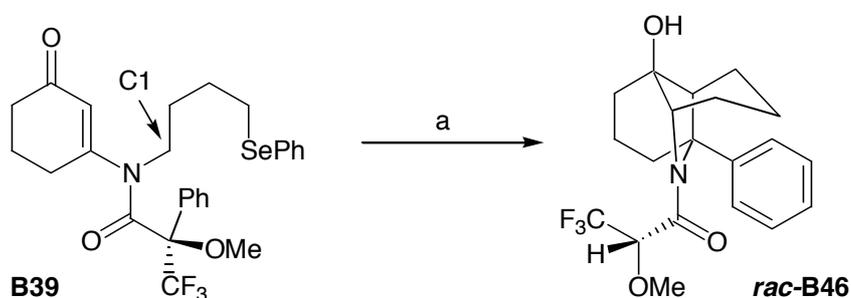


Schema 14 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) Bu_3SnH , AIBN, Benzol, Reflux, 16 h (65%); b) Ph_3SnH , AIBN, Benzol, Reflux (85%).

Apoerysopin selbst ist das säurekatalysierte Umlagerungsprodukt des *Erythrina* Alkaloids Erythralin.²² Im Zuge der Synthese von *Stemona* Alkaloiden konnten sie dieses Konzept dann erweitern und gelangten so zu den Decahydroazepinoindolen *rac*-**B44** und *rac*-**B45**.²³ Die Radikalcyclisierung von Hydroindolon *rac*-**B43** verlief auch hier ausschließlich über einen *7-endo*-Reaktionskanal (Schema 14).

Die Radikalcyclisierung von **B39** lieferte trotz identischer Reaktionsbedingungen [Bu_3SnH , ACN, Toluol (0.01 M)] einen auf den ersten Blick ungewöhnlichen Tricyclus *rac*-**B46** (Schema 15). Bei näherer Betrachtung stellte sich jedoch auch hier heraus, dass die Produktbildung über einen initiierenden *7-endo*-Modus abläuft. Zusätzlich dazu fand eine Bindungsbildung zwischen C-1 und dem Carbonyl-C-Atom des Sechsrings

statt, und zwar sehr wahrscheinlich eingeleitet durch die Abspaltung eines Phenylradikals vom Mosherfragment.



Schema 15 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) Bu_3SnH , ACN, Toluol (0.01 M), Reflux, 19 h (23%).

Die Struktur der Verbindung konnte durch eine Röntgenstrukturanalyse zweifelsfrei geklärt werden (Abbildung 4).²⁴ Es handelt sich um ein monoklines Kristallsystem. Der Tricyclus *rac*-**B46** kristallisiert in der zentrosymmetrischen Raumgruppe $P 2_1/n$ [Nr. 11].²⁰ Die Verbindung fällt also als Racemat an.

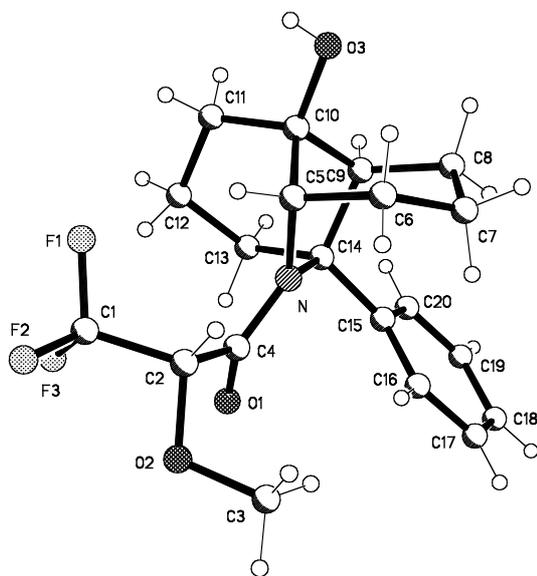


Abbildung 4 Röntgenstrukturanalyse von *rac*-**B46**.²⁴

Die Verbindung *rac*-**B46** besitzt durch ihre Komplexität ihren speziellen Reiz und hat durchaus einen ästhetischen Wert, fällt wohl aber insgesamt in die Kategorie

"esoterische Moleküle".²⁵ Der Tricyclus *rac*-**B46** ist für eine sinnvolle Anwendung in einer Naturstoffsynthese leider völlig ungeeignet.

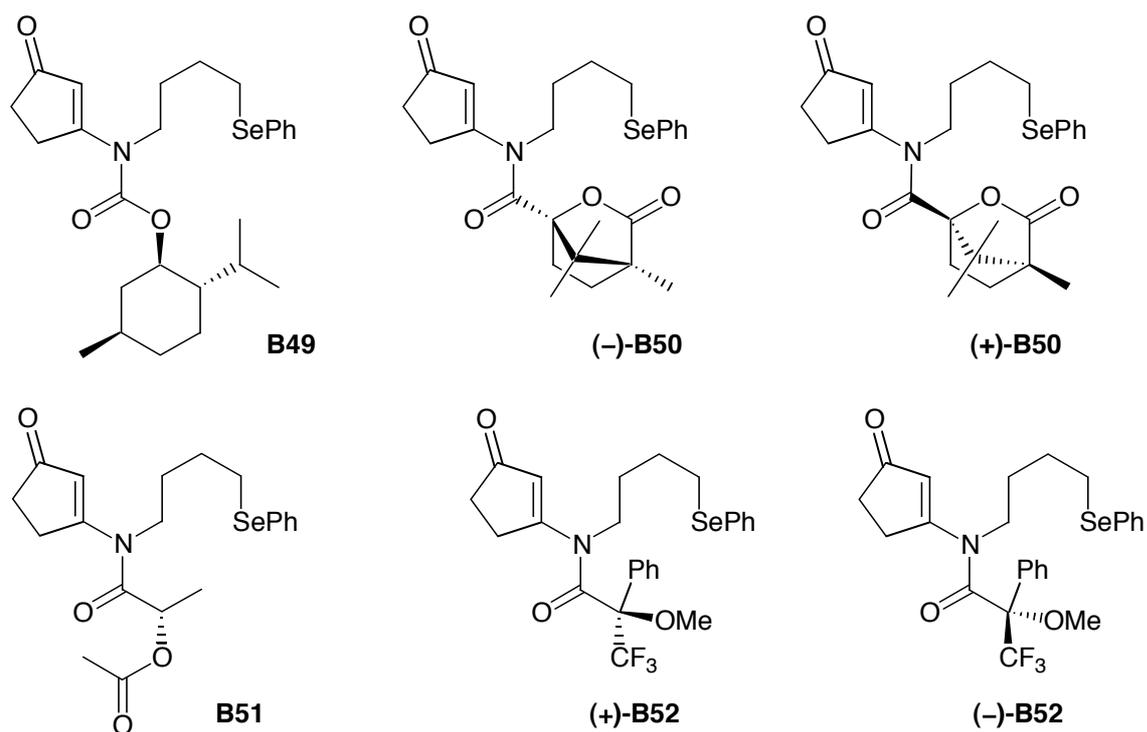
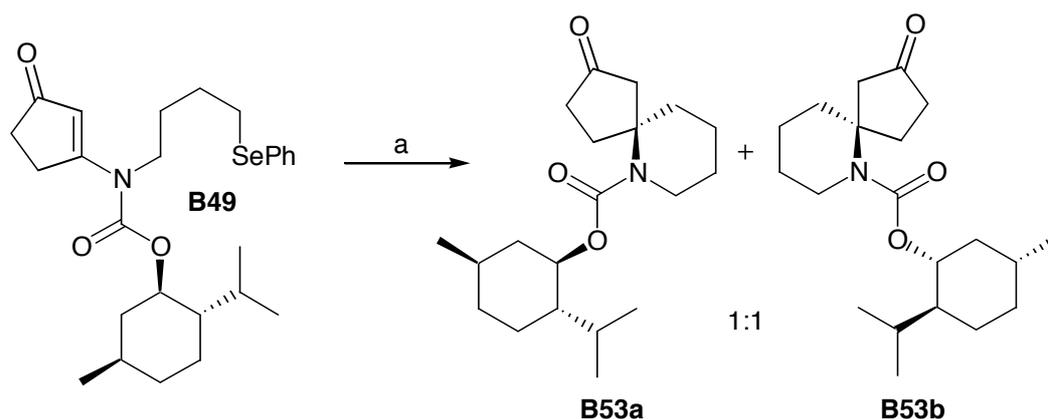


Abbildung 5 Cyclisierungsprecursor **B49** – **B52**.

[B.5] CYCLISIERUNGEN DER FÜNFRINGMODELLSYSTEME

Im Gegensatz zu seinem Sechsringanalogen **B33** ließ sich Enaminon **B49** in zwei diastereomere Spirocyclen überführen (Schema 17).



Schema 17 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) Bu_3SnH , ACN, Toluol (0.01 M), Reflux, 11 h (53%).

Trotz moderater Ausbeute konnte keine Stereoselektion beobachtet werden. Eine 6-*exo-trig*-Radikalcyclisierung lieferte die Diastereomere **B53a** und **B53b** zu gleichen Teilen. Das Produktgemisch fiel als Öl an. Die Struktur konnte aber trotz fehlender Röntgenstrukturanalyse zweifelsfrei geklärt werden. Ein eindeutiger Beweis sind die

charakteristischen Verschiebungen der quartären Spirokohlenstoffatome der Diastereomere im ^{13}C -NMR-Spektrum bei $\delta = 61.89$ ppm und $\delta = 61.99$ ppm. Dieses Beispiel stellt zudem den einzigen von uns gefundenen Fall dar, bei dem ein *6-exo*-Prozess durchlaufen wurde und zur Bildung eines Spirocyclus führte. Der Spirocyclus **B53a** entspricht dabei strukturell dem Azaspirogrundgerüst von Pinnsäure **B5** (Abbildung 6).⁵

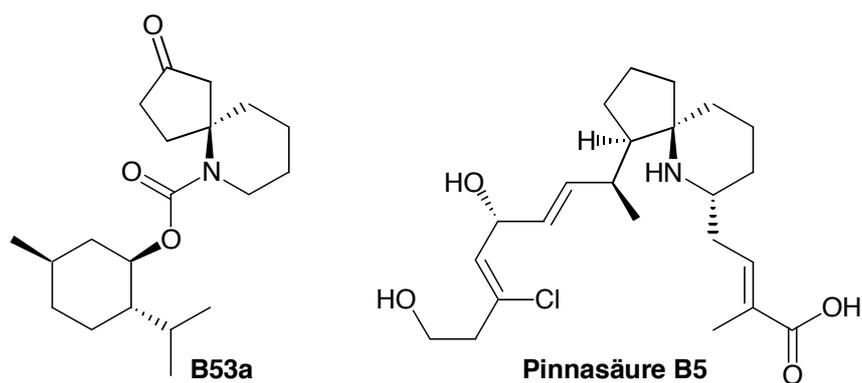
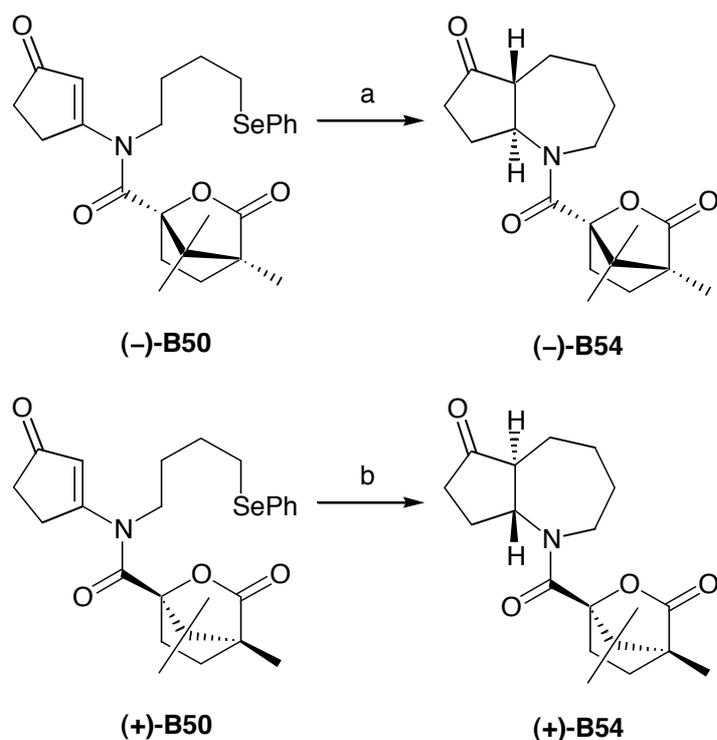


Abbildung 6 Azaspirocyclus **B53a** und Pinnsäure **B5**.

Die enantio- bzw. diastereoselektiven Cyclisierungen in Schema 18 repräsentieren die ersten Beispiele einer asymmetrischen 7-*endo*-Radikalcyclisierung zu anellierten Azepinen. Die Ausbeuten sind nicht optimiert.



Schema 18 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) Bu_3SnH , ACN, Toluol (0.01 M), Reflux, 18 h (44%); b) Bu_3SnH , ACN, Toluol (0.01 M), Reflux, 18 h (47%).

Als weitere Reaktionsprodukte fielen nur uncyclisiertes und/oder reduziertes Startmaterial ($\text{PhSe} = \text{H}$) an. Versuche, die Ausbeute durch die Wahl einer anderen Wasserstoffquelle (TTMS) zu erhöhen, schlugen jedoch fehl. Die absolute Struktur von (+)-B54 und (-)-B54 konnte durch zwei Röntgenstrukturanalysen eindrucksvoll belegt werden (Abbildung 7 und 8).^{26,27} Es handelt sich in beiden Fällen um orthorhombische Kristallsysteme. Dabei kristallisieren die beiden Octahydrocyclopenta[*b*]azepine (+)-B54 und (-)-B54 jeweils in der nichtzentrosymmetrischen Raumgruppe $P 2_12_12_1$ [Nr. 19].²⁰ Es handelt sich dementsprechend um enantiomerenreine Verbindungen. Die Höhe der Drehwerte der beiden Antipoden stimmen dabei nahezu exakt überein und sind entgegengesetzt.

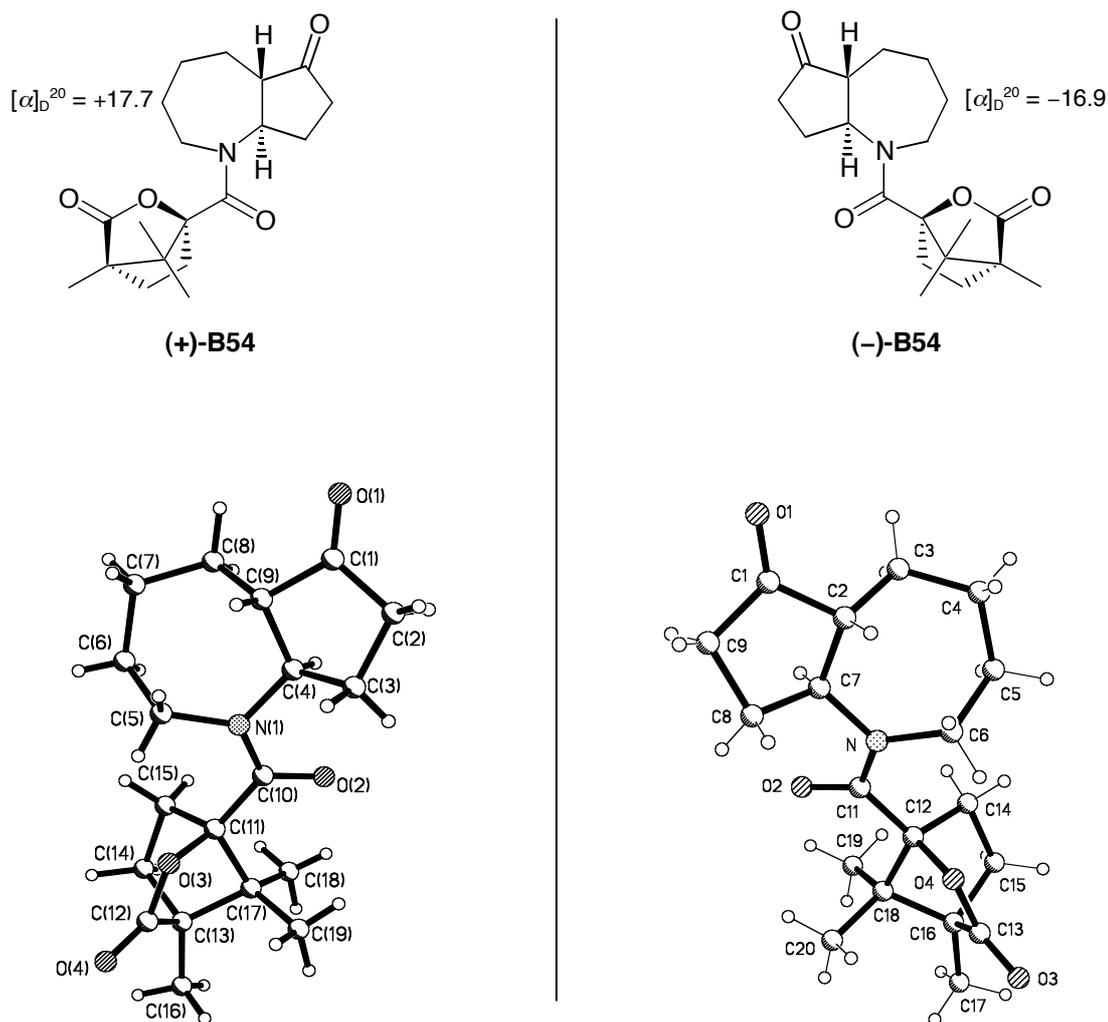
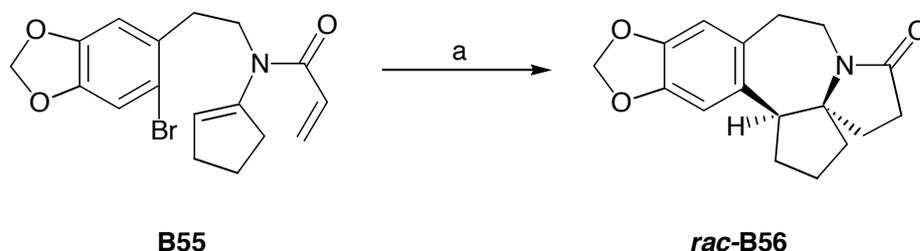


Abbildung 7 Röntgenstrukturanalyse von **(+)-B54**.²⁶ **Abbildung 8** Röntgenstrukturanalyse von **(-)-B54**.²⁷

Die Befunde aus Schema 18 sind in zweierlei Hinsicht sehr bemerkenswert. Heptenylradikale cyclisieren entweder über einen *6-exo*- oder *7-endo*-Reaktionskanal (Schema 1). Die Präferenz liegt dabei jedoch fast ausschließlich auf der Bildung von Sechsringen.²⁸ Das ist auf den ersten Blick nicht sehr überraschend, da die Cyclisierung über einen *6-exo*-Modus wesentlich schneller abläuft, als die Bildung eines Siebenrings. Beispiele für stereoselektive *7-endo*-Radikalcyclisierungen zu Azepinen sind deshalb sehr rar.²⁹ Es handelt sich zudem meistens um racemische Prozesse.

ISHIBASHI gelang 2005 beispielsweise die stereoselektive Synthese des Pyrrolobenzazepinons *rac*-**B56**, allerdings nur als Racemat (Schema 19).³⁰



Schema 19 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) Bu_3SnH , ACN, Toluol (0.01 M), Reflux, 3 h (32%).

Das optisch aktive Octahydrocyclopenta[*b*]azepin (+)-**B54** ist enantiomerenrein und entspricht dem BD-Ringsystem von (-)-Cephalotaxin **B3** (Abbildung 9). Die meisten Verfahren zur Darstellung von optisch aktivem (-)-Cephalotaxin **B3** beschränken sich auf eine Racematspaltung von (\pm)-Cephalotaxin oder dessen Vorstufen.³¹ Bemerkenswert ist, dass bis heute nur wenige asymmetrische Totalsynthesen von (-)-Cephalotaxin **B3** veröffentlicht wurden.³² Das ABD-Fragment (+)-**B57** konnte 1997 durch eine asymmetrische Tandem-Reaktion von SCHINZER und ABEL in 80 % *ee* isoliert werden (Abbildung 9).³³

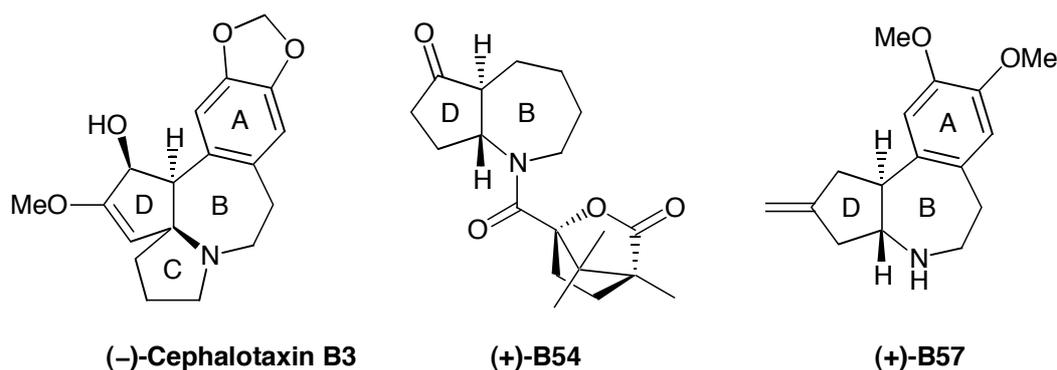
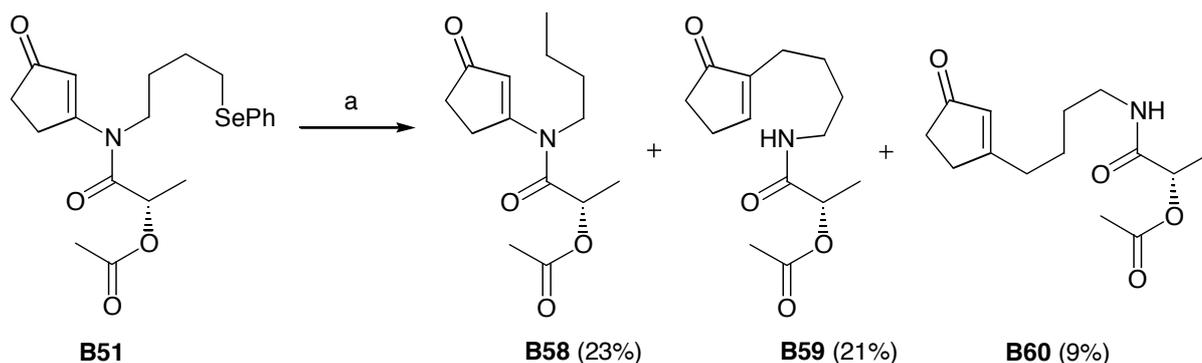


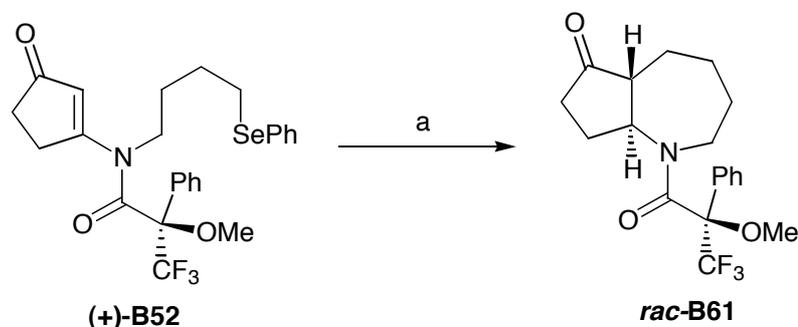
Abbildung 9 (-)-Cephalotaxin **B3** und optisch aktive Fragmente (+)-**B54** und (+)-**B57**.

Im Gegensatz zu **B37** (Schema 13) läßt die Produktbildung von Enaminon **B51** vermuten, dass ursprünglich ein 7-*endo*-Reaktionskanal durchlaufen wurde. Die Verbindungen **B58** – **B60** sind offensichtlich Retrocyclisierungsprodukte, zumindest ist das für **B59** sehr wahrscheinlich (Schema 20).



Schema 20 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) Bu_3SnH , ACN, Toluol (0.01 M), Reflux, 22 h.

Vorläufig abschließend zu diesen Studien konnte das Enaminon (+)-**B52** in das Octahydrocyclo-penta[*b*]azepin *rac*-**B61** überführt werden (Schema 21).



Schema 21 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 (Abbildung 10).³⁴ Es handelt sich um ein monoklines Kristallsystem. Dabei kristallisiert Octa-hydrocyclopenta[*b*]azepin *rac*-**B61** in der zentrosymmetrischen Raumgruppe $P 2_1/n$ [Nr. 11].²⁰ Die Verbindung fällt als Racemat an, was nichts anderes bedeutet, als das die (*R*)-Konfiguration des Auxiliars in Verbindung (+)-**B52** während der radikalischen Cyclisierung zerstört wird.

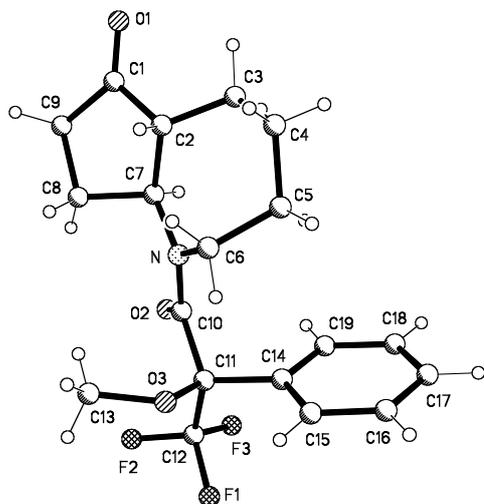
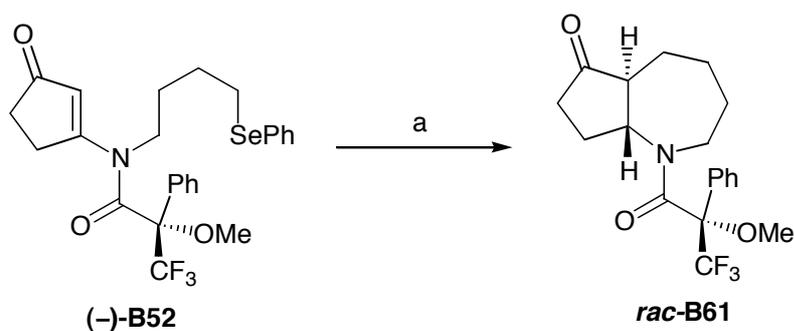


Abbildung 10 Röntgenstrukturanalyse von *rac*-B61.³⁴

Das Kontrollexperiment mit (–)-B52 ergab wie erwartet den gleichen Befund (Schema 22). Das cyclisierte Produkt fiel als Racemat an. Die (*S*)-Konfiguration des Auxiliars in Verbindung (–)-B52 wurde wahrscheinlich während der radikalischen Cyclisierung durch eine zeitweilige Phenylabstraktion am Mosherrest zerstört.



Schema 22 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) Bu_3SnH , ACN, Toluol (0.01 M), Reflux, 18 h (49%).

Durch eine weitere Einkristallröntgenstrukturanalyse konnte die Identität von *rac*-B61 zweifelsfrei belegt werden. Die Daten des Kristallsystems sind identisch mit denen aus Abbildung 10. Der Kristall ist monoklin und kristallisiert in der zentrosymmetrischen Raumgruppe $P 2_1/n$ [Nr. 11].²⁰

[B.6] ZUSAMMENFASSUNG

Insgesamt haben wir ein sehr einfaches Konzept zur Darstellung chiraler Enaminone vom Typ **B1** (Schema 1) realisieren können. Von zentraler Bedeutung ist die Verwendung von Camphansäurefragmenten als chirale Auxiliare R^* am Stickstoffatom solcher Enaminone.

Die von uns synthetisierten Enaminone **(+)-B50** und **(-)-B50** erlauben einen direkten Zugang zu optisch aktiven, anellierten Azepinen vom Typ **B2** (Schema 1). Die Synthesen der Cephalotaxinanaloga **(+)-B54** und **(-)-B54** (Schema 18) repräsentieren die ersten Beispiele von enantioselektiven *7-endo*-Radikalcyclisierungen zu Azepinen.²⁹

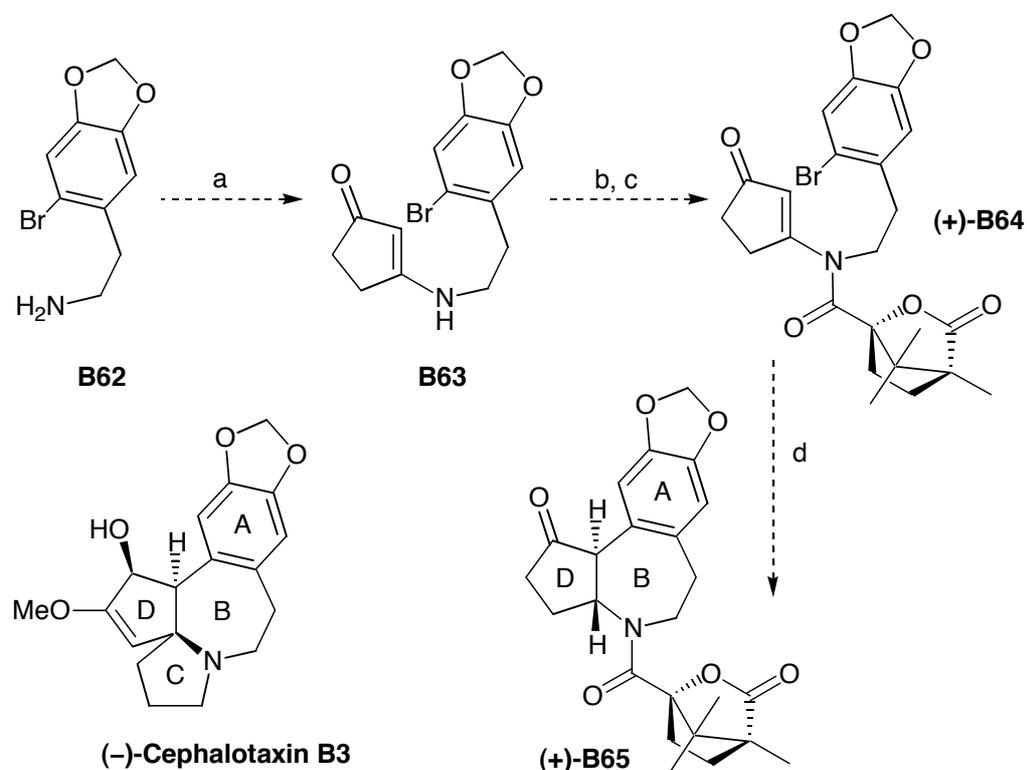
Das optisch aktive Octahydrocyclopenta[*b*]azepin **(+)-B54** entspricht dabei dem BD-Ringsystem von natürlichem **(-)-Cephalotaxin B3** (Abbildung 9).⁴

Die hohe Konvergenz der Synthese von **(+)-B54** wird durch einen Vergleich deutlich. Die Etablierung der beiden Stereozentren dieser Verbindung gelang enantiomerenrein in drei Syntheseoperationen mit einer Gesamtausbeute von 27 %.

Die diesem Molekül sehr ähnliche Verbindung **(+)-B57** (Abbildung 9) wurde dagegen nur enantiomerenangereichert (80 % *ee*) und in 13 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 0.05 % isoliert.³³

Wir haben uns deshalb zum Ziel gesetzt, unser Konzept für eine Totalsynthese von **(-)-Cephalotaxin B3** nutzbar zu machen. Dazu müßte der bislang fehlende A-Ring vor einer Cyclisierung in unser Synthesekonzept integriert werden (Schema 23).

Ausgehend von 6-Brompiperonal und Nitromethan ließe sich nach Reduktion des Aldolkondensates beispielsweise das primäre Amin **B62** generieren (Schema 23).



Schema 23 Reagenzien und Reaktionsbedingungen a) 1,3-Cyclopentandion **B47**, Benzol, Reflux; b) n -BuLi, THF, -78 °C; c) (1*R*)-(+)-Camphansäurechlorid (+)-**B34**, THF, -78 °C bis RT; d) Bu_3SnH , ACN, Toluol (0.01 M), Reflux.

Eine Kondensation mit 1,3-Cyclopentandion **B47** und nachfolgender Acylierung mit (1*R*)-(+)-Camphansäurechlorid (+)-**B34** würde die direkte Cyclisierungsvorstufe (+)-**B64** liefern. Die radikalische Cyclisierung von (+)-**B64** könnte dann das ABD-Grundgerüst (+)-**B65** des Naturstoffs ergeben.

Weiterhin erwähnenswert ist der von uns beobachtete 6-*exo*-Prozess bei der Bildung von **B53a** (Schema 17). Dieser interessante Spirocyclus entspricht strukturell dem Azaspirogrundgerüst von Pinnasäure **B5** (Abbildung 6).⁵

[B.7] EXPERIMENTALTEIL

Grundsätzlich gelten die gleichen Arbeitstechniken wie in Teil A dieser Arbeit. Die Cyclisierungen wurden jedoch ausschließlich unter trockenem, hochreinem Argon (5.0) durchgeführt. Die nicht kommerziell erhältlichen Edukte wurden nach literaturbekannten Vorschriften dargestellt; im einzelnen: 3-Chlor-cyclohex-2-enon **B13**⁹, 4-Phenylselenyl-1-butylamin **B14**¹¹, 3-[(Methansulfonyl)oxy]-cyclohex-2-enon **B17**¹², 4-Phenylselenyl-buttersäure **B21**¹⁵, 3-Iod-cyclohex-2-enon **B24**¹⁶, (1*R*,3*S*)-(3-Hydroxymethyl-1,2,2-trimethyl-cyclopentyl)-methanol **B26**¹⁷.

3-(4-Hydroxy-butylamino)-cyclohex-2-enon B8

Eine Reaktionsmischung aus 153 mg (1.36 mmol) 1,3-Cyclohexandion **B6** [112.13] und 130 μ L 4-Amino-1-butanol **B7** [89.14], $d = 0.96$, in 15 mL THF wurde am Wasserabscheider* für 3 h refluxiert. * (Im Wasserabscheider befand sich eine Mischung aus Na- und Seesand. Das Ende der H₂-Entwicklung markierte gleichzeitig das Reaktionsende.). Nach Evaporieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel (EE, dann EE–EtOH, 3:1, dann 2:1) gereinigt. Man erhielt 221 mg (88 %) Enaminon **B8** [183.25] als farbloses Öl; R_f (EE–EtOH, 1:1) = 0.47.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.59\text{--}1.65$ (m, 2 H), 1.66–1.76 (m, 2 H), 1.95 (qui, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 2.30 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 2.36 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 3.11 (q, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 3.27 (br s, 1 H), 3.66 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 5.10 (s, 1 H), 5.74 (br s, 1 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.93$ (t), 24.89 (t), 29.62 (t), 29.82 (t), 36.23 (t), 42.70 (t), 61.72 (t), 95.96 (d), 165.42 (s), 197.37 (s).

3-(4-Brom-butylamino)-cyclohex-2-enon B9

Eine Mischung aus 64 mg (0.35 mmol) Alkohol **B8** [183.25], 174 mg (0.52 mmol) CBr₄ [331.65] und 138 mg (0.52 mmol) PPh₃ [262.30] in 4 mL CH₂Cl₂ wurde für 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufarbeitung flashchromatographisch an Kieselgel (EE, dann EE–EtOH, 3:1) gereinigt. Man erhielt 86 mg (100 %) Bromid **B9** [246.14] als farbloses Öl; R_f (EE–EtOH, 1:1) = 0.59.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.77 (qui, J = 7.3 Hz, 2 H), 1.84–1.99 (m, 4 H), 2.32 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.38 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 3.14 (q, J = 6.5 Hz, 2 H), 3.43 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 5.14 (s, 1 H), 5.44 (br s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.85 (t), 26.94 (t), 29.61 (t), 29.98 (t), 33.00 (t), 36.08 (t), 42.01 (t), 96.39 (d), 165.25 (s), 197.23 (s).

(1*S*,4*R*)-*N*-(4-Brom-butyl)-*C*-(7,7-dimethyl-2-oxo-bicyclo[2.2.1]hept-1-yl)-methansulfonsäureamid **B12**

Eine Reaktionslösung von 412 mg (4.6 mmol) 4-Amino-1-butanol **B7** [89.14], d = 0.96, in 3 mL CH_2Cl_2 wurde bei Raumtemperatur mit 1.42 mL (10.2 mmol) NEt_3 [101.19], d = 0.726, versetzt. Nach 30 min addierte man bei -40 °C 2.43 g (9.7 mmol) (1*S*)-(+)-Campher-10-sulfonsäurechlorid **B10** [250.74] in 7 mL CH_2Cl_2 und ließ das Reaktionsgemisch über Nacht auftauen. Zur Aufarbeitung wurde mit gesättigter NaCl -Lösung (50 mL) gewaschen, mit CH_2Cl_2 (3 \times 50 mL) extrahiert und über MgSO_4 getrocknet. Nach Evaporieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt in 100 mL Aceton gelöst und mit 4.0 g (46.0 mmol) LiBr [86.85] zur Reaktion gebracht. Nach 12 h wurde das Reaktionsgemisch mit Pentan (200 mL) verdünnt und von den Feststoffen abfiltriert (Fritte). Nach Evaporieren der Lösungsmittel reinigte man durch Flashchromatographie an Kieselgel (Pentan– Et_2O , 1:1) und erhielt 730 mg (43 % über 2 Stufen) Sulfonamid **B12** [366.32] als farbloses Öl; R_f (Et_2O) = 0.43.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.92 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.46 (ddd, J = 4.1 Hz, J = 9.3 Hz, J = 12.8 Hz, 1 H), 1.72–1.79 (m, 2 H), 1.90–2.09 (m, 5 H), 2.14 (t, J = 4.5 Hz, 1 H), 2.24 (ddd, J = 4.1 Hz, J = 9.3 Hz, J = 12.8 Hz, 1 H), 2.40 (ddd, J = 1.2 Hz, J = 4.7 Hz, J = 9.3 Hz, 1 H), 2.93 (d, J = 15.1 Hz, 1 H), 3.17–3.22 (m, 2 H), 3.40 (d, J = 15.1 Hz, 1 H), 3.46 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 5.39 (t, J = 6.2 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 19.35 (q), 19.78 (q), 26.43 (t), 26.89 (t), 28.41 (t), 29.42 (t), 33.11 (t), 42.56 (t), 42.61 (d), 42.84 (t), 48.72 (s), 49.08 (t), 59.04 (s), 217.05 (s).

(1*S*,4*R*)-*C*-(7,7-Dimethyl-2-oxo-bicyclo[2.2.1]hept-1-yl)-*N*-(4-phenylselenyl-butyl)-methansulfonsäureamid **B15**

Eine Reaktionslösung aus 2.05 g (9.0 mmol) 4-Phenylselenyl-1-butylamin **B14**¹¹ [228.19], 2.5 mL (18.0 mmol) NEt_3 [101.19], d = 0.726, und 4.5 g (18.0 mmol) (1*S*)-

(+)-Campher-10-sulfonsäurechlorid **B10** [250.74] in 40 mL CH₂Cl₂ wurde für 12 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 150 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt und mit CH₂Cl₂ (3 × 150 mL) extrahiert. Nach Trocknung über MgSO₄ und Flashchromatographie an Kieselgel (Pentan–Et₂O, 1:1) erhielt man 3.78 g (95 %) Sulfonamid **B15** [442.48] als farbloses Öl; R_f (Pentan–Et₂O, 1:1) = 0.14.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 1.44 (ddd, *J* = 4.1 Hz, *J* = 9.4 Hz, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 1.69–1.82 (m, 4 H), 1.90–1.97 (m, 2 H), 2.01–2.07 (m, 1 H), 2.12 (t, *J* = 4.5 Hz, 1 H), 2.22 (ddd, *J* = 4.2 Hz, *J* = 9.3 Hz, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 2.38 (ddd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 4.6 Hz, *J* = 9.4 Hz, 1 H), 2.89 (d, *J* = 15.1 Hz, 1 H), 2.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.12–3.18 (m, 2 H), 3.37 (d, *J* = 15.0 Hz, 1 H), 5.22 (t, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 7.22–7.28 (m, 3 H), 7.47–7.50 (m, 2 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.44 (q), 19.86 (q), 26.60 (t), 26.98 (t), 27.07 (t), 27.18 (t), 33.02 (t), 42.74 (d), 42.91 (t), 43.02 (t), 48.76 (s), 49.24 (t), 59.16 (s), 126.78 (d), 129.00 (d), 130.10 (s), 132.57 (d), 217.01 (s).

(1S,4R)-C-2-(7,7-dimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-1-yl)-[1,3]dioxolan-*N*-(4-phenyl-selenyl-butyl)-methansulfonsäureamid B16

Eine Reaktionsmischung aus 626 mg (1.42 mmol) Keton **B15** [442.48], 500 µL Ethylenglykol [62.07], *d* = 1.113, und 10 mg (0.05 mmol) *p*-TsOH [190.22] in 10 mL Benzol wurde am Wasserabscheider für 30 h refluxiert. Zur Aufarbeitung wurde mit gesättigter NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, mit Et₂O (4 × 40 mL) extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch an Kieselgel (Pentan–Et₂O, 1:1) gereinigt. Man erhielt 435 mg (63 %) Ketal **B16** [486.53] als farbloses Öl; R_f (Pentan–Et₂O, 1:1) = 0.16.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 1.26–1.33 (m, 2 H), 1.41 (d, *J* = 12.9 Hz, 1 H), 1.64–1.70 (m, 2 H), 1.73–1.85 (m, 2 H), 1.90–2.00 (m, 2 H), 2.27 (ddd, *J* = 3.6 Hz, *J* = 9.2 Hz, *J* = 12.9 Hz, 1 H), 2.82 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 2.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 2.95–3.04 (m, 1 H), 3.09–3.20 (m, 1 H), 3.34–3.40 (m, 1 H), 3.49 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 3.74–3.96 (m, 4 H), 4.44 (t, *J* = 6.3 Hz, 1 H), 7.24–7.26 (m, 3 H), 7.46–7.49 (m, 2 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.34 (q), 20.57 (q), 26.10 (t), 27.01 (t), 27.14 (t), 27.23 (t), 30.36 (t), 42.71 (t), 43.46 (t), 44.27 (d), 49.80 (t), 50.59 (s), 52.49 (s), 62.24 (t), 63.84 (t), 115.56 (s), 126.87 (d), 129.07 (d), 130.05 (s), 132.59 (d).

3-(4-Phenylselenyl-butylamino)-cyclohex-2-enon B19¹³

Eine Mischung aus 3.8 g (34 mmol) 1,3-Cyclohexandion **B6** [112.13] und 6.16 g (27 mmol) 4-Phenylselenyl-1-butylamin **B14**¹¹ [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 **B19**¹³ [322.30] als leuchtend roten Feststoff; R_f (CH₂Cl₂-EtOH, 10:1) = 0.35. Die Verbindung ist literaturbekannt, jedoch nicht charakterisiert.¹³

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.66–1.77 (m, 4 H), 1.92 (qui, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 2.28 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 2.32 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 2.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 3.06 (q, *J* = 5.5 Hz, 2 H), 5.07 (s, 1 H), 5.68 (br s, 1 H), 7.22–7.28 (m, 3 H), 7.45–7.48 (m, 2 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.79 (t), 27.07 (t), 27.26 (t), 28.13 (t), 29.38 (t), 36.20 (t), 42.10 (t), 95.96 (d), 126.72 (d), 128.91 (d), 129.79 (s), 132.39 (d), 165.10 (s), 197.00 (s). 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 = 3437, 3272, 2921, 1594, 1579, 1566, 1536, 1479, 1459, 1435, 1251, 1188, 1133, 816, 733 cm⁻¹.

(1*S*,4*R*)-C-(7,7-Dimethyl-2-oxo-bicyclo[2.2.1]hept-1-yl)-N-(3-oxo-cyclohex-1-enyl)-N-(4-phenylselenyl-butyl)-methansulfonsäureamid B20

Bei -78 °C wurde eine Reaktionslösung aus 140 mg (0.65 mmol) Enaminon **B19**¹³ [322.30] und 6 mL THF mit 560 μL (0.56 mmol) NaHMDS [1.0 M in THF] versetzt und 2 h gerührt. Das so erhaltene Anion wurde anschließend im Stickstoffgegenstrom mit 298 mg (1.19 mmol) (1*S*)-(+)-Campher-10-sulfonsäurechlorid **B10** [250.74] gequenchet, auf RT erwärmt und über Nacht (18 h) bei 60 °C gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde nach Evaporieren des Lösungsmittels direkt flashchromatographiert (Pentan-Et₂O, 1:2, dann Et₂O). Es fielen 144 mg (62 %) vinyloges Amid **B20** [536.59] als farbloses Öl an; R_f (Et₂O) = 0.21.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (s, 3 H), 1.12 (s, 3 H), 1.42–1.48 (m, 1 H), 1.66–1.80 (m, 5 H), 1.95 (d, *J* = 18.5 Hz, 1 H), 2.00–2.11 (m, 3 H), 2.13 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H),

2.36–2.63 (m, 4 H), 2.75 (ddt, $J = 5.9$ Hz, $J = 9.3$ Hz, $J = 17.9$ Hz, 2 H), 2.91 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 2.96 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H), 3.53 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H), 3.58–3.73 (m, 2 H), 5.85 (s, 1 H), 7.24–7.27 (m, 3 H), 7.47–7.50 (m, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.78$ (q), 19.86 (q), 22.34 (t), 25.25 (t), 26.82 (t), 26.94 (t), 26.97 (t), 28.56 (t), 29.32 (t), 36.57 (t), 42.42 (t), 42.78 (d), 47.99 (s), 48.29 (t), 49.82 (t), 58.53 (s), 116.21 (d), 126.93 (d), 129.06 (d), 129.72 (s), 132.76 (d), 159.35 (s), 198.89 (s), 214.47 (s). MS (EI): m/z (%) = 537 ($[\text{M}^+]$, 8), 535 ($[\text{M}^+]$, 5), 380 (8), 322 (37), 320 (21), 215 (31), 166 (81), 164 (88), 151 (48), 123 (61), 109 (100), 81 (70), 67 (43), 55 (31). MS (Hochauflösung): ber. $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{S}^{78}\text{Se}$: 535.1460, gef.: 535.1457. ber. $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{S}^{80}\text{Se}$: 537.1452, gef.: 537.1451. IR (Film): $\nu = 2958, 1746, 1655, 1579, 1478, 1352, 1252, 1149, 1051, 737$ cm^{-1} .

(1R)-(1-Phenyl-ethyl)-(4-phenylselenyl-butyl)-amin **B23**

Eine Reaktionslösung aus 1.13 g (4.65 mmol) 4-Phenylselenyl-buttersäure **B21**¹⁵ [243.16] in 25 mL THF wurde bei RT nacheinander mit 2.4 g (11.63 mmol) DCC [206.33], 818 mg (6.05 mmol) HOBt [135.13] und 770 μL (6.05 mmol) (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin **B22** [121.18], $d = 0.952$, versetzt. Die Reaktion war nach 5 h beendet und wurde mit 100 mL gesättigter NH_4Cl -Lösung gequenchet. Anschließend wurde die Wasserphase mit CH_2Cl_2 (3×100 mL) extrahiert und die kombinierten organischen Phasen nach Trocknung über MgSO_4 im Vakuum evaporiert. Das Rohprodukt wurde in 10 mL THF gelöst und bei RT innerhalb von 10 min mit 7 mL (7 mmol) LiAlH_4 [1.0 M in THF] versetzt. Nach weiteren 3 h unter Rückfluß war die Reaktion abgeschlossen und wurde vorsichtig mit 2 mL einer 2.5 N NaOH-Lösung gequenchet. Die weiße Suspension wurde dann mit CH_2Cl_2 (50 mL) verdünnt und an Kieselgel (CH_2Cl_2) flashfiltriert. Der evaporierte Rückstand wurde abschließend flashchromatographisch (CH_2Cl_2 -EtOH, 30:1) an Kieselgel gereinigt und lieferte 1.44 g (93 % über 2 Stufen) Amin **B23** [332.34] als farbloses Öl; R_f (CH_2Cl_2 -EtOH, 10:1) = 0.34.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.27$ (br s, 1 H), 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.49–1.65 (m, 2 H), 1.70 (dt, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.45 (ddt, $J = 7.2$ Hz, $J = 11.5$ Hz, $J = 23.1$ Hz, 2 H), 2.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 3.72 (q, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 7.19–7.33 (m, 8 H), 7.45–7.47 (m, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.34$ (q), 27.65 (t), 27.88 (t), 30.31 (t), 47.07 (t), 58.28 (d), 126.48 (d), 126.62 (d), 126.81 (d), 128.37 (d), 128.95 (d), 130.42

(s), 132.41 (d), 145.69 (s). MS (EI): m/z (%) = 333 ($[M^+]$, 1), 331 ($[M^+]$, 1), 318 (4), 213 (8), 211 (4), 176 (21), 157 (8), 134 (12), 120 (8), 105 (100), 77 (16), 51 (8). MS (Hochauflösung): ber. $C_{18}H_{23}N^{78}Se$: 331.1004, gef.: 331.1004. ber. $C_{18}H_{23}N^{80}Se$: 333.0996, gef.: 333.0996. IR (Film): ν = 3059, 3025, 2961, 2929, 2854, 1579, 1492, 1477, 1450, 1438, 1130, 1074, 1023, 762, 735, 701, 691 cm^{-1} .

(1R)-3-[(1-Phenyl-ethyl)-(4-phenylselenenyl-butyl)-amino]-cyclohex-2-enon B25

Ein Reaktionsgemisch aus 700 mg (2.11 mmol) Amin **B23** [332.34], 1.44 mL (8.41 mmol) iPr_2NEt [129.25], $d = 0.755$, 590 mg (4.27 mmol) K_2CO_3 [138.21] und 880 mg (3.96 mmol) 3-Iod-cyclohex-2-enon **B24**¹⁶ [222.02] in 10 mL Toluol wurde für 24 h unter Rückfluß zur Reaktion gebracht. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel im Vakuum evaporiert und der Rückstand an Kieselgel flashchromatographisch (CH_2Cl_2 -EtOH, 50:1) gereinigt. Man erhielt 584 mg (65 %) Enaminon **B25** [426.45] als hochviskoses Öl; R_f (CH_2Cl_2 -EtOH, 10:1) = 0.47.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.44–1.56 (m, 4 H), 1.59 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 2.02 (qui, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 2.33 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 2.55 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 2.74 (dt, $J = 1.5$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 2 H), 2.88–3.05 (m, 2 H), 5.15 (q, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 5.26 (br s, 1 H), 7.18–7.43 (m, 10 H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 17.66 (q), 22.38 (t), 27.06 (t), 27.18 (t), 27.45 (t), 27.45 (t), 35.64 (t), 45.37 (t), 55.84 (d), 99.61 (d), 126.84 (d), 126.89 (d), 127.76 (d), 128.75 (d), 129.02 (d), 129.82 (s), 132.73 (d), 140.15 (s), 164.29 (s), 197.04 (s). MS (EI): m/z (%) = 427 ($[M^+]$, 14), 425 ($[M^+]$, 7), 270 (40), 242 (8), 214 (22), 213 (9), 166 (29), 157 (8), 138 (5), 124 (17), 105 (100). MS (Hochauflösung): ber. $C_{24}H_{29}NO^{78}Se$: 425.1423, gef.: 425.1423. ber. $C_{24}H_{29}NO^{80}Se$: 427.1414, gef.: 427.1421.

(1R,3S)-[3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxymethyl)-1,2,2-trimethyl-cyclopentyl]-methanol B27

Ein Reaktionsgemisch aus 1.21 g (7.0 mmol) (1R,3S)-(3-Hydroxymethyl-1,2,2-trimethyl-cyclopentyl)-methanol **B26**¹⁷ [172.26] und 714 mg (10.5 mmol) Imidazol [68.08] in 20 mL THF wurde bei -20 °C mit 2 mL (7.7 mmol) iBuPh_2SiCl [274.87], $d = 1.057$, versetzt und über 5 h auf Raumtemperatur gebracht. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit Pentan (150 mL) verdünnt und an wenig Kieselgel flashfiltriert (Pentan, dann Et_2O). Nach Evaporieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt

flashchromatographisch an Kieselgel (Pentan–Et₂O, 2:1) gereinigt. Man erhielt 2.73 g (95 %) Monoalkohol **B27** [410.66] als farbloses Öl; R_f (Pentan–Et₂O, 1:2) = 0.41.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.74 (s, 3 H), 0.98 (s, 6 H), 1.06 (s, 9 H), 1.26–1.35 (m, 2 H), 1.52 (ddd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 7.4 Hz, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 1.85–1.92 (m, 1 H), 2.06 (br s, 1 H), 2.11–2.17 (m, 1 H), 3.39 (d, *J* = 10.7 Hz, 1 H), 3.50 (d, *J* = 10.7 Hz, 1 H), 3.56 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 10.1 Hz, 1 H), 3.72 (dd, *J* = 6.4 Hz, *J* = 10.1 Hz, 1 H), 7.32–7.38 (m, 6 H), 7.67–7.70 (m, 4 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.28 (q), 19.06 (s), 20.37 (q), 24.25 (q), 25.14 (t), 26.77 (q), 33.62 (t), 43.72 (s), 48.71 (s), 49.94 (d), 65.44 (t), 68.86 (t), 127.47 (d), 129.39 (d), 129.41 (d), 133.82 (s), 133.87 (s), 135.47 (d).

(1*R*,3*S*)-3-(*tert*-Butyl-diphenyl-silyloxymethyl)-1,2,2-trimethyl-cyclopentancarbaldehyd B28

Eine Reaktionslösung aus 2.35 g (5.7 mmol) Alkohol **B27** [410.66] in 40 mL CH₂Cl₂ wurde bei –30 °C im Stickstoffgegenstrom mit 2.66 g (6.27 mmol) Dess-Martin-Periodinan* [424.15], *[1,1-Dihydro-1,1,1-triacetoxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-on], versetzt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend an wenig Kieselgel flashfiltriert (Pentan) und abschließend an Kieselgel (Pentan–Et₂O, 20:1) flashchromatographiert. Man erhielt 2.02 g (87 %) Aldehyd **B28** [408.65] als farbloses Öl; R_f (Pentan–Et₂O, 1:2) = 0.67.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.82 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.05 (s, 9 H), 1.07 (s, 3 H), 1.29–1.45 (m, 2 H), , 1.88–1.97 (m, 1 H), 2.12–2.17 (m, 1 H), 2.25–2.33 (m, 1 H), 3.57 (dd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 10.3 Hz, 1 H), 3.69 (dd, *J* = 6.9 Hz, *J* = 10.3 Hz, 1 H), 7.36–7.45 (m, 6 H), 7.65–7.68 (m, 4 H), 9.63 (s, 1 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.22 (q), 19.16 (s), 19.24 (q), 23.95 (q), 25.26 (t), 26.83 (q), 30.24 (t), 45.80 (s), 49.69 (d), 59.04 (s), 64.53 (t), 127.62 (d), 129.59 (d), 129.61 (d), 133.68 (s), 133.75 (s), 135.58 (d), 206.83 (s).

(1*R*,3*S*)-3-(*tert*-Butyl-diphenyl-silyloxymethyl)-1,2,2-trimethyl-cyclopentancarbonsäure B29

Ein Reaktionsgemisch aus 2.08 g (5.1 mmol) Aldehyd **B28** [408.65], 210 mL (2.2 mol) *t*BuOH [74.12], $d = 0.775$, und 42 mL (0.4 mol) 2-Methyl-2-buten [70.14], $d = 0.662$, wurde bei 0 °C mit einer Lösung von 5.11 g (56.5 mmol) NaClO₂ [90.44] und 4.6 g (33.3 mmol) NaH₂PO₄·H₂O [137.99] in 56 mL H₂O versetzt und 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend evaporiert, mit einer 2 N HCl-Lösung auf pH 4–5 gebracht und mit CH₂Cl₂ (8 × 100 mL) extrahiert. Nach Trocknung über MgSO₄ und Evaporation des Lösungsmittels fielen 2.16 g (100 %) Carbonsäure **B29** [424.65] als weißer Feststoff an.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.80$ (s, 3 H), 1.07 (s, 9 H), 1.14 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H), 1.24–1.46 (m, 2 H),), 1.80–1.87 (m, 1 H), 2.12–2.18 (m, 1 H), 2.39–2.47 (m, 1 H), 3.58 (dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 3.73 (dd, $J = 6.5$ Hz, $J = 10.1$ Hz, 1 H), 7.32–7.36 (m, 6 H), 7.67–7.70 (m, 4 H), 11.56 (br s, 1 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.11$ (s), 19.65 (q), 21.44 (q), 22.87 (q), 24.48 (t), 26.83 (q), 32.00 (t), 44.84 (s), 48.87 (d), 56.39 (s), 65.24 (t), 127.59 (d), 129.55 (d), 129.57 (d), 133.68 (s), 133.74 (s), 135.52 (d), 183.27 (s).

Generelle Reaktionsvorschrift zur Synthese der Enaminone B33, B35, B37 und B39

Standardgemäß wurde 1.0 eq Enaminon **B19**¹³ [322.30] in THF [10 mL/1 mmol **B19**¹³] gelöst und auf –78 °C temperiert. Diese Reaktionslösung wurde mit 1.1 eq *n*BuLi [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*R*,2*S*,5*R*)-(3-Oxo-cyclohex-1-enyl)-(4-phenylselenenyl-butyl)-carbaminsäure-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexylester B33

Elektrophil: (1*R*)-(-)-Menthylchloroformiat **B32**. Enaminon **B33** [504.21] als farbloses Öl (81 %): Flashchromatographie (Pentan–Et₂O, 3:1, dann 2:1); R_f (Pentan–Et₂O, 1:1) = 0.20.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.78 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 0.80–0.88 (m, 1 H), 0.90 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.92 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.03 (qui, J = 11.1 Hz, 1 H), 1.06 (q, J = 12.9 Hz, 1 H), 1.40 (dt, J = 3.0 Hz, J = 8.6 Hz, J = 11.1 Hz, 1 H), 1.45–1.51 (m, 1 H), 1.68–1.70 (m, 6 H), 1.87 (dqui, J = 2.6 Hz, J = 6.7 Hz, 1 H), 1.97 (qui, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.04–2.11 (m, 1 H), 2.38 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.65 (dt, J = 6.2 Hz, J = 17.8 Hz, 1 H), 2.75 (dt, J = 6.2 Hz, J = 17.8 Hz, 1 H), 2.90 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 3.59 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 4.66 (dt, J = 4.4 Hz, J = 10.9 Hz, 1 H), 5.71 (s, 1 H), 7.21–7.29 (m, 3 H), 7.46–7.49 (m, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 16.17 (q), 20.72 (q), 21.89 (q), 23.09 (t), 23.20 (t), 26.30 (d), 27.08 (t), 27.12 (t), 28.21 (t), 30.32 (t), 31.30 (d), 33.98 (t), 36.72 (t), 40.90 (t), 47.09 (d), 48.07 (t), 76.91 (d), 115.55 (d), 126.81 (d), 128.97 (d), 129.85 (s), 132.56 (d), 153.36 (s), 162.67 (s), 199.52 (s). MS (EI): m/z (%) = 505 ($[\text{M}^+]$, 4), 503 ($[\text{M}^+]$, 2), 366 (4), 242 (6), 210 (28), 166 (71), 138 (13), 97 (18), 83 (100), 69 (38), 55 (70). MS (Hochauflösung): ber. $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_3^{78}\text{Se}$: 503.2103, gef.: 503.2103. ber. $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_3^{80}\text{Se}$: 505.2095, gef.: 505.2098. IR (Film): ν = 2955, 2869, 1754, 1716, 1656, 1591, 1478, 1456, 1391, 1345, 1229, 1178, 992, 737, 691 cm^{-1} .

(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 B35

Elektrophil: (1*S*)-(–)-Camphansäurechlorid (–)-**B34**. Enaminon **B35** [502.50] als farbloses Öl (89 %): Flashchromatographie (Pentan– Et_2O , 1:1, dann 1:10); R_f (Pentan– Et_2O , 1:5) = 0.30; $[\alpha]_D^{20}$ –183.9 (c = 1.00, CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.86 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 1.60–1.74 (m, 5 H), 1.83–1.94 (m, 2 H), 2.09 (sextett, J = 6.8 Hz, 1 H), 2.19 (sextett, J = 6.2 Hz, 1 H), 2.43–2.53 (m, 5 H), 2.91 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 3.38–3.43 (m, 1 H), 3.56–3.63 (m, 1 H), 5.71 (s, 1 H), 7.24–7.28 (m, 3 H), 7.47–7.49 (m, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 9.63 (q), 16.50 (q), 17.58 (q), 21.53 (t), 27.14 (t), 27.41 (t), 28.15 (t), 29.43 (t), 30.36 (t), 33.06 (t), 36.97 (t), 47.61 (t), 54.29 (s), 55.91 (s), 92.40 (s), 126.15 (d), 126.89 (d), 129.06 (d), 129.93 (s), 132.68 (d), 161.80 (s), 167.19 (s), 177.46 (s), 199.56 (s). MS (EI): m/z (%) = 503 ($[\text{M}^+]$, 23), 501 ($[\text{M}^+]$, 12), 346 (77), 318 (70), 290 (40), 212 (44), 166 (25), 135 (30), 83 (100), 55 (77). MS (Hochauflösung): ber. $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_4^{78}\text{Se}$: 501.1586, gef.: 501.1586. ber. $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_4^{80}\text{Se}$: 503.1575, gef.: 503.1578. IR (Film): ν = 3056, 2966, 2937, 2874, 1792, 1653, 1623, 1406, 1111 cm^{-1} .

Elementaranalyse: ber. C₂₆H₃₃NO₄Se: C, 62.14; H, 6.62; N, 2.79. gef.: C, 62.32; H, 6.65; N, 3.07.

(2S)-Essigsäure-1-[(3-oxo-cyclohex-1-enyl)-(4-phenylselenyl-butyl)-carbamoyl]-ethylester B37

Elektrophil: (2S)-(-)-2-Acetoxypropionsäurechlorid **B36**. Enaminon **B37** [436.40] als farbloses Öl (82 %): Flashchromatographie (Pentan–Et₂O, 1:5, dann Et₂O); R_f (Et₂O) = 0.27; $[\alpha]_D^{20}$ -6.7 (*c* = 1.00, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.39 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 1.61–1.74 (m, 4 H), 2.06 (qui, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 2.44 (dt, *J* = 2.2 Hz, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 2.49 (dt, *J* = 5.6 Hz, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 2.72 (dt, *J* = 5.7 Hz, *J* = 18.5 Hz, 1 H), 2.90 (dt, *J* = 3.2 Hz, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 3.40 (qui, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 3.67 (qui, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 5.14 (q, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 7.22–7.31 (m, 3 H), 7.45–7.48 (m, 2 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.32 (q), 20.45 (q), 21.85 (t), 26.93 (t), 26.97 (t), 27.93 (t), 28.73 (t), 36.86 (t), 45.58 (t), 67.65 (d), 126.71 (d), 126.71 (d), 128.91 (d), 129.77 (s), 132.45 (d), 160.57 (s), 169.27 (s), 170.48 (s), 198.66 (s). MS (EI): *m/z* (%) = 437 ([M⁺], 20), 435 ([M⁺], 10), 280 (62), 252 (25), 224 (27), 166 (100), 138 (29), 124 (26), 87 (39). MS (Hochauflösung): ber. C₂₁H₂₇NO₄⁷⁸Se: 435.1113, gef.: 435.1112. ber. C₂₁H₂₇NO₄⁸⁰Se: 437.1105, gef.: 437.1104. IR (Film): ν = 2939, 1740, 1670, 1623, 1405, 1372, 1240 cm⁻¹. Elementaranalyse: ber. C₂₁H₂₇NO₄Se: C, 57.80; H, 6.24; N, 3.21. gef.: C, 54.62; H, 7.06; N, 3.40.

(2R)-3,3,3-Trifluoro-2-methoxy-N-(3-oxo-cyclohex-1-enyl)-2-phenyl-N-(4-phenylselenyl-butyl)-propionsäureamid B39

Elektrophil: (2S)-(+)-α-Methoxy-α-(trifluormethyl)-phenylelessigsäurechlorid (+)-**B38**. Enaminon **B39** [538.46] als farbloses Öl (95 %): Flashchromatographie (Pentan–Et₂O, 1:5, dann Et₂O); R_f (Et₂O) = 0.60; $[\alpha]_D^{20}$ +34.9 (*c* = 1.00, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.03–1.05 (m, 1 H), 1.35–1.50 (m, 3 H), 1.95 (qui, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 2.24–2.32 (m, 1 H), 2.34–2.38 (m, 2 H), 2.41–2.50 (m, 1 H), 2.66 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 3.35–3.46 (m, 2 H), 3.68 (d, *J* = 1.6 Hz, 3 H), 5.65 (s, 1 H), 7.22–7.58 (m, 10 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.03 (t), 26.83 (t), 27.14 (t), 27.48 (t), 29.52

(t), 37.09 (t), 47.74 (t), 55.99 (q), 84.89 (s, $^2J_{CF} = 25.6$ Hz), 125.39 (d), 126.47 (d), 126.94 (d), 128.56 (d), 129.06 (d), 129.68 (d), 129.82 (s), 132.56 (d), 133.60 (s), 161.75 (s), 165.17 (s), 199.13 (s) [ein quartäres C-Atom (CF_3) 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. $C_{26}H_{28}F_3NO_3^{80}Se$: 539.1186, gef.: 539.1187. IR (Film): $\nu = 2948, 1712, 1663, 1626, 1261, 1180, 1165, 711$ cm^{-1} . Elementaranalyse: ber. $C_{26}H_{28}F_3NO_3Se$: C, 57.99; H, 5.24; N, 2.60. gef.: C, 56.81; H, 6.18; N, 3.22.

(1SR,5aRS,9aSR)-Essigsäure-1-methyl-2-oxo-2-(6-oxo-decahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-ethylester *rac*-B40a und (1SR,5aSR,9aRS)-Essigsäure-1-methyl-2-oxo-2-(6-oxo-decahydro-benzo[b]-azepin-1-yl)-ethylester *rac*-B40b

In 90 mL mit Argon gesättigtem Toluol wurden 419 mg (0.96 mmol) Enaminon **B37** [436.40] gelöst und zum Rückfluß erhitzt. In diese refluxierende Reaktionslösung wurde eine Lösung aus 310 μ L (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– Et_2O , 1:10, dann Et_2O) flashchromatographiert. Man erhielt 127 mg (47 %) eines Diastereomeregemisches (2:1) der Decahydro-benzo[b]azepine *rac*-**B40a** [281.35] und *rac*-**B40b** als farblose Kristalle; R_f (EE) = 0.37; Smp. = 98.8 °C.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.11$ – 1.39 (m, 3 H), 1.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, Diastereomer *rac*-**B40b**), 1.47 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, Diastereomer *rac*-**B40a**), 1.56– 1.74 (m, 4 H), 1.86– 2.06 (m, 8 H), 2.08 (s, 3 H, Diastereomer *rac*-**B40b**), 2.11 (s, 3 H, Diastereomer *rac*-**B40a**), 2.30 (dq, $J = 6.8$ Hz, $J = 12.9$ Hz, 4 H), 2.39– 2.51 (m, 7 H), 2.81 (dt, $J = 1.5$ Hz, $J = 12.8$ Hz, 2 H), 3.65 (dt, $J = 4.6$ Hz, $J = 11.1$ Hz, 2 H), 4.02– 4.16 (m, 2 H), 5.24 (q, $J = 6.4$ Hz, 1 H, Diastereomer *rac*-**B40b**), 5.32 (q, $J = 6.6$ Hz, 1 H, Diastereomer *rac*-**B40a**). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 17.46$ (q), 17.92 (q), 20.65 (q), 20.77 (q), 22.38 (t), 22.62 (t), 23.36 (t), 24.03 (t), 27.66 (t), 28.01 (t), 29.84 (t), 30.85 (t), 32.65 (t), 40.52 (t), 40.94 (t), 41.46 (t), 58.12 (d), 60.39 (d), 66.60 (d), 66.82 (d), 169.79 (s), 170.53 (s), 170.77 (s), 170.87 (s), 207.65 (s). MS (EI): m/z (%) = 281 ($[M^+]$, 20), 221 (54), 194 (92), 193 (45), 165 (55), 124 (40), 73 (66), 61 (100). MS

(Hochauflösung): ber. $C_{15}H_{23}NO_4$: 281.1627, gef.: 281.1626. IR (Film): $\nu = 3444, 2941, 2862, 1741, 1703, 1651, 1436, 1240 \text{ cm}^{-1}$. 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*-B46

328 mg (0.61 mmol) Enaminon **B39** [538.46] wurden in 60 mL entgastem Toluol unter Argon zum Rückfluß erhitzt. Zu dieser refluxierenden Reaktionslösung wurde eine Lösung aus 197 μL (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*-**B46** [383.40] als farblose Kristalle an; R_f (Et_2O) = 0.29; Smp. = 247.7 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.94$ (dd, $J = 2.5 \text{ Hz}$, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 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, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 1 H), 2.76 (dd, $J = 5.5 \text{ Hz}$, $J = 13.2 \text{ Hz}$, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 4.00 (d, $J = 4.2 \text{ Hz}$, 1 H), 4.45 (q, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 1 H), 7.13–7.21 (m, 3 H), 7.26–7.34 (m, 3 H) [OH fehlt]. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.32$ (t), 19.85 (t), 20.90 (t), 25.99 (t), 33.44 (t), 38.63 (t), 54.71 (d), 59.99 (q), 63.82 (d), 72.98 (s), 73.94 (s), 78.38 (d, $^2J_{\text{CF}} = 30.3 \text{ Hz}$), 121.71 (s), 125.84 (d), 126.14 (d), 127.73 (d), 139.33 (s), 162.83 (s). 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 (Film): $\nu = 3490, 3393, 2944, 1652, 1265, 1184, 1170, 1141, 1112 \text{ cm}^{-1}$. 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.

3-(4-Phenylselenyl-butylamino)-cyclopent-2-enon **B48¹³**

Eine Mischung aus 10.0 g (102 mmol) 1,3-Cyclopentandion **B47** [98.10] und 19.4 g (85 mmol) 4-Phenylselenyl-1-butylamin **B14**¹¹ [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 **B48**¹³ [308.28] als gelben Feststoff; R_f (CH₂Cl₂–EtOH, 10:1) = 0.38. Die Verbindung ist literaturbekannt, aber nicht charakterisiert.¹³

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.68–1.76 (m, 4 H), 2.31–2.42 (m, 2 H), 2.50–2.58 (m, 2 H), 2.85–2.94 (m, 2 H), 3.08–3.16 (m, 2 H), 4.97 (s, 1 H), 6.59 (br s, 1 H), 7.19–7.27 (m, 3 H), 7.29–7.49 (m, 2 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 27.08 (t), 27.12 (t), 27.85 (t), 28.41 (t), 33.45 (t), 44.39 (t), 98.21 (d), 126.75 (d), 128.92 (d), 129.79 (s), 132.42 (d), 177.48 (s), 204.52 (s). 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 = 3436, 3192, 2926, 2858, 1635, 1576, 1524, 1476, 1201, 729, 687, 624 cm⁻¹.

Generelle Reaktionsvorschrift zur Synthese der Enaminone **B49** – **B52**

Standardgemäß wurde 1.0 eq Enaminon **B48**¹³ [308.28] in THF [10 mL/1 mmol **B48**¹³] 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*R*,2*S*,5*R*)-(3-Oxo-cyclopent-1-enyl)-(4-phenylselenyl-butyl)-carbaminsäure-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexylester **B49**

Elektrophil: (1*R*)-(-)-Menthylchloroformiat **B32**. Enaminon **B49** [490.54] als farbloses Öl (76 %): Flashchromatographie (Pentan–Et₂O, 1:1, dann Et₂O); R_f (Et₂O) = 0.27.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.79 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 0.87–0.90 (m, 1 H), 0.92 (d, J = 7.4 Hz, 3 H), 0.93 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.05 (q, J = 11.4 Hz, 1 H), 1.06–1.09 (m, 1 H), 1.43–1.47 (m, 1 H), 1.49–1.51 (m, 1 H), 1.67–1.76 (m, 6 H), 1.89 (dq, J = 2.6 Hz, J = 6.9 Hz, 1 H), 2.05–2.08 (m, 1 H), 2.42 (t, J = 5.0 Hz, 2 H), 2.90 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.11–3.13 (m, 2 H), 3.63–3.67 (m, 2 H), 4.72 (dt, J = 4.4 Hz, J = 10.9 Hz, 1 H), 5.63 (s, 1 H), 7.22–7.27 (m, 3 H), 7.46–7.48 (m, 2 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.95

(q), 20.66 (q), 21.75 (q), 22.98 (t), 26.15 (d), 26.89 (t), 26.95 (t), 27.39 (t), 30.42 (t), 31.20 (d), 33.81 (t), 34.23 (t), 40.71 (t), 46.95 (d), 47.86 (t), 77.47 (d), 112.46 (d), 126.74 (d), 128.86 (d), 129.63 (s), 132.51 (d), 152.60 (s), 172.97 (s), 206.08 (s). MS (EI): m/z (%) = 491 ($[M^+]$, 8), 489 ($[M^+]$, 4), 333 (8), 228 (5), 196 (33), 152 (43), 110 (10), 97 (16), 83 (100), 69 (26), 55 (38). MS (Hochauflösung): ber. $C_{26}H_{37}NO_3^{78}Se$: 489.1947, gef.: 489.1949. ber. $C_{26}H_{37}NO_3^{80}Se$: 491.1939, gef.: 491.1939. IR (Film): ν = 2953, 2869, 1747, 1686, 1456, 1388, 1372, 1260, 1167, 1081, 1048, 770 cm^{-1} .

(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 (-)-B50

Elektrophil: (1*S*)-(-)-Camphansäurechlorid (-)-B34. Enaminon (-)-B50 [488.48] als farbloses Öl (92 %): Flashchromatographie (Et_2O); R_f (Et_2O) = 0.37; $[\alpha]_D^{20}$ -183.2 (c = 1.00, $CHCl_3$).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.96 (s, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 1.69–1.77 (m, 3 H), 1.84 (dd, J = 4.9 Hz, J = 10.2 Hz, 2 H), 1.94–2.04 (m, 2 H), 2.43 (dq, J = 4.2 Hz, J = 10.6 Hz, 2 H), 2.48 (qui, J = 6.3 Hz, 1 H), 2.72–2.76 (m, 1 H), 2.89–2.95 (m, 2 H), 3.28–3.32 (m, 1 H), 3.65–3.70 (m, 1 H), 3.77–3.81 (m, 1 H), 5.74 (s, 1 H), 7.24–7.28 (m, 3 H), 7.47–7.49 (m, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.56 (q), 16.56 (q), 17.65 (q), 26.97 (t), 26.98 (t), 28.36 (t), 29.44 (t), 30.02 (t), 32.56 (t), 34.61 (t), 48.14 (t), 54.01 (s), 56.51 (s), 92.31 (s), 117.66 (d), 126.95 (d), 129.08 (d), 129.64 (s), 132.75 (d), 169.59 (s), 173.46 (s), 177.22 (s), 206.77 (s). MS (EI): m/z (%) = 489 ($[M^+]$, 35), 487 ($[M^+]$, 17), 332 (100), 304 (24), 222 (21), 152 (31), 83 (70), 55 (36). MS (Hochauflösung): ber. $C_{25}H_{31}NO_4^{78}Se$: 487.1426, gef.: 487.1426. ber. $C_{25}H_{31}NO_4^{80}Se$: 489.1418, gef.: 489.1420. IR (Film): ν = 2969, 2935, 1792, 1682, 1575, 1386, 1375, 1110, 1053 cm^{-1} . Elementaranalyse: ber. $C_{25}H_{31}NO_4Se$: C, 61.47; H, 6.40; N, 2.87. gef.: C, 61.31; H, 6.51; N, 2.66.

(1*R*,4*S*)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1-carbonsäure-(3-oxo-cyclopent-1-enyl)-(4-phenylselenyl-butyl)-amid (+)-B50

Elektrophil: (1*R*)-(+)-Camphansäurechlorid (+)-B34. Enaminon (+)-B50 [488.48] als farbloses Öl (93 %): Flashchromatographie (Pentan– Et_2O , 1:5, dann Et_2O); R_f (Et_2O) = 0.32; $[\alpha]_D^{20}$ +179.9 (c = 1.00, $CHCl_3$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.95 (s, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.67–1.79 (m, 3 H), 1.80–1.99 (m, 3 H), 2.00–2.05 (m, 1 H), 2.23–2.44 (m, 1 H), 2.45–2.49 (m, 2 H), 2.70–2.77 (m, 1 H), 2.90 (dq, J = 5.5 Hz, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.25–3.33 (m, 1 H), 3.67 (sextett, J = 5.0 Hz, 1 H), 3.78 (sextett, J = 5.1 Hz, 1 H), 5.73 (t, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.23–7.28 (m, 3 H), 7.46–7.49 (m, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 9.60 (q), 16.59 (q), 17.69 (q), 27.01 (t), 27.01 (t), 28.39 (t), 29.47 (t), 30.05 (t), 32.60 (t), 34.65 (t), 48.18 (t), 54.05 (s), 56.56 (s), 92.34 (s), 117.70 (d), 126.99 (d), 129.12 (d), 129.66 (s), 132.79 (d), 169.63 (s), 173.47 (s), 177.26 (s), 206.79 (s). 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}Se : 487.1426, gef.: 487.1428. ber. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ ^{80}Se : 489.1418, gef.: 489.1421. IR (Film): ν = 2969, 2935, 2874, 1793, 1679, 1575, 1376, 1341, 1163, 1021 cm^{-1} . 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.

(2S)-Essigsäure-1-[(3-oxo-cyclopent-1-enyl)-(4-phenylselenyl-butyl)-carbamoyl]-ethylester B51

Elektrophil: (2S)-(–)-2-Acetoxypropionsäurechlorid **B36**. Enaminon **B51** [422.38] als farbloses Öl (83 %): Flashchromatographie (Et_2O , dann CH_2Cl_2 – EtOH 10:1); R_f (CH_2Cl_2 – EtOH 10:1) = 0.48; $[\alpha]_D^{20}$ +15.9 (c = 1.00, CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.73 (qui, J = 7.3 Hz, 2 H), 1.80–1.84 (m, 1 H), 1.90–1.94 (m, 1 H), 2.13 (s, 3 H), 2.44 (qui, J = 2.0 Hz, 2 H), 2.92 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.00–3.23 (m, 2 H), 3.57–3.71 (m, 2 H), 5.28–5.31 (m, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 7.25–7.29 (m, 3 H), 7.47–7.49 (m, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 17.01 (q), 20.36 (q), 26.75 (t), 26.82 (t), 27.69 (t), 30.20 (t), 34.30 (t), 47.37 (t), 67.99 (d), 116.37 (d), 126.93 (d), 128.98 (d), 129.39 (s), 132.68 (d), 170.52 (s), 171.54 (s), 172.67 (s), 206.51 (s). MS (EI): m/z (%) = 423 ($[\text{M}^+$], 20), 421 ($[\text{M}^+$], 9), 266 (45), 224 (12), 157 (12), 152 (100), 115 (16), 87 (47). MS (Hochauflösung): ber. $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ ^{78}Se : 421.0957, gef.: 421.0956. ber. $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ ^{80}Se : 423.0949, gef.: 423.0945. IR (Film): ν = 2987, 2937, 1744, 1707, 1684, 1570, 1242 cm^{-1} . Elementaranalyse: ber. $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Se}$: 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 (+)-B52

Elektrophil: (2S)-(+)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)-phenylelessigsäurechlorid (+)-B38. Enaminon (+)-B52 [524.43] als farbloses Öl (81 %): Flashchromatographie (Et₂O); R_f (Et₂O) = 0.35; $[\alpha]_D^{20} +37.9$ ($c = 1.00$, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.54\text{--}0.57$ (m, 1 H), 1.05–1.07 (m, 1 H), 1.19–1.24 (m, 1 H), 1.46–1.47 (m, 1 H), 2.44 (t, $J = 4.9$ Hz, 2 H), 2.48–2.51 (m, 2 H), 3.02 (dt, $J = 4.7$ Hz, $J = 18.8$ Hz, 1 H), 3.24 (dq, $J = 4.2$ Hz, $J = 11.4$ Hz, 1 H), 3.33 (dt, $J = 4.7$ Hz, $J = 18.8$ Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.85 (dq, $J = 4.8$ Hz, $J = 11.0$ Hz, 1 H), 5.69 (s, 1 H), 7.25–7.54 (m, 10 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 26.57$ (t), 26.84 (t), 26.94 (t), 30.46 (t), 34.36 (t), 47.21 (t), 56.10 (q), 85.55 (s, $^2J_{CF} = 25.9$ Hz), 117.21 (d), 126.31 (s), 126.93 (d), 128.70 (d), 128.99 (d), 129.63 (d), 129.88 (d), 132.49 (s), 132.61 (d), 166.51 (s), 172.55 (s), 206.41 (s) [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 (Film): $\nu = 2947, 1792, 1684, 1575, 1258, 1182, 1166, 708$ cm⁻¹. 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 (-)-B52

Elektrophil: (2R)-(-)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)-phenylelessigsäurechlorid (-)-B38. Enaminon (-)-B52 [524.43] als farbloses Öl (69 %): Flashchromatographie (Pentan–Et₂O, 1:30, dann Et₂O); R_f (Et₂O) = 0.63; $[\alpha]_D^{20} -37.6$ ($c = 1.00$, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.55\text{--}0.57$ (m, 1 H), 1.06–1.07 (m, 1 H), 1.09–1.26 (m, 1 H), 1.43–1.48 (m, 1 H), 2.45 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H), 2.45–2.52 (m, 2 H), 2.99–3.06 (m, 1 H), 3.20–3.35 (m, 2 H), 3.72 (d, $J = 1.7$ Hz, 3 H), 3.85 (dq, $J = 4.9$ Hz, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 5.68 (s, 1 H), 7.25–7.54 (m, 10 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 26.55$ (t), 26.80 (t), 26.93 (t), 30.48 (t), 34.35 (t), 47.22 (t), 56.11 (q), 85.52 (s, $^2J_{CF} = 25.8$ Hz), 117.07 (d), 126.28 (d), 126.93 (d), 128.69 (d), 128.98 (d), 129.59 (s), 129.87 (d), 132.45 (s), 132.60 (d), 166.53 (s), 172.62 (s), 206.49 (s) [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. $C_{25}H_{26}F_3NO_3$ ^{78}Se : 523.1038, gef.: 523.1046. ber. $C_{25}H_{26}F_3NO_3$ ^{80}Se : 525.1030, gef.: 525.1027. IR (Film): ν = 2948, 1684, 1575, 1258, 1183, 1120, 708 cm^{-1} . Elementaranalyse: ber. $C_{25}H_{26}F_3NO_3Se$: C, 57.26; H, 5.00; N, 2.67. gef.: C, 57.49; H, 5.02; N, 2.68.

(1*R*,2*S*,5*R*,5'*S*)-2-Oxo-6-aza-spiro[4.5]decan-6-carbonsäure-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexylester B53a und (1*R*,2*S*,5*R*,5'*R*)-2-Oxo-6-aza-spiro[4.5]decan-6-carbonsäure-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexylester B53b

3.7 g (7.54 mmol) Enaminon **B49** [490.54] wurden in 600 mL entgastem Toluol unter Argon zum Rückfluß erhitzt. Zu dieser refluxierenden Reaktionslösung wurde eine Lösung aus 3.0 mL (11.3 mmol) Bu_3SnH [291.05], $d = 1.082$, und 2.0 g (8.3 mmol) ACN^* [244.34], * [1,1'-Azo-bis-cyclohexancarbonitril], in 100 mL entgastem Toluol via Perfusor [10 mL/h] addiert. Nach Zugabe der Zinnhydridlösung wurde für 1 h weiter unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen und Evaporieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand an Kieselgel (Pentan– Et_2O , 4:1, dann 2:1) flashchromatographiert. Man erhielt 1.34 g (53 %) eines Diastereomeregemisches (1:1) der Azaspiro[4.5]decane **B53a** [335.48] und **B53b** als farbloses Öl; R_f (Pentan– Et_2O , 1:1) = 0.28.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.78 (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 0.80–0.87 (m, 1 H), 0.88–0.91 (m, 6 H), 0.92–0.98 (m, 1 H), 1.01–1.07 (m, 1 H), 1.34–1.38 (m, 1 H), 1.44–1.48 (m, 1 H), 1.53–1.56 (m, 1 H), 1.62–1.76 (m, 7 H), 1.86–1.91 (m, 1 H), 1.99–2.02 (m, 1 H), 2.20–2.28 (m, 2 H), 2.37–2.51 (m, 3 H), {[2.97 (d, $J = 18$ Hz, Diastereomer **B53a**), 3.02 (d, $J = 18$ Hz, Diastereomer **B53b**)], 1 H}, {[3.31 (ddd, $J = 4$ Hz, $J = 10$ Hz, $J = 14$ Hz, Diastereomer **B53a**), 3.38 (ddd, $J = 4$ Hz, $J = 10$ Hz, $J = 14$ Hz, Diastereomer **B53b**)], 1 H}, {[3.67 (dt, $J = 5$ Hz, $J = 14$ Hz, Diastereomer **B53a**), 3.75 (dt, $J = 5$ Hz, $J = 14$ Hz, Diastereomer **B53b**)], 1 H}, 4.58 (tt, $J = 3$ Hz, $J = 11$ Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = [16.26, 16.28] (q), [19.34, 19.54] (t), 20.76, (q), 21.93 (q), 23.36 (t), [23.97, 24.13] (t), [26.35, 26.39] (d), 31.31 (d), [33.04, 33.26] (t), 34.19 (t), 35.82 (t), [36.13, 36.83] (t), 41.27 (t), 42.56 (t), [47.09, 47.12] (d), [51.63, 51.90] (t), [61.89, 61.99] (s), [75.08, 75.12] (d), [156.14, 156.24] (s), 216.67 (s). MS (EI): m/z (%) = 335 ($[M^+]$, 10), 198 (13), 180 (15), 153 (54), 138 (28), 124 (44), 110 (29), 97 (64), 83 (100), 69 (40), 55 (60). MS (Hochauflösung): ber. $C_{20}H_{33}NO_3$: 335.2461, gef.: 335.2461. IR (Film): ν =

2956, 2869, 1728, 1683, 1569, 1387, 1284, 1217, 1159, 986, 849, 735, 692, 510, 469 cm^{-1} .

(1*S*,4*R*,5*aR*,8*aS*)-1-(4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1-carbonyl)-octahydro-cyclopenta[*b*]azepin-6-on (-)-B54

In 210 mL mit Argon gesättigtem Toluol wurden 2.54 g (5.2 mmol) Enaminon (-)-**B50** [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. Man erhielt 763 mg (44 %) enantiomerenreines Octahydro-cyclopenta[*b*]azepin (-)-**B54** [333.42] als farblosen, kristallinen Feststoff; $R_f(\text{Et}_2\text{O}) = 0.40$; Smp. = 145.9 °C; $[\alpha]_D^{20} -16.9$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.04$ (s, 3 H), 1.12 (s, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 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), 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), 4.17 (dq, $J = 5.5$ Hz, $J = 13.7$ Hz, 1 H), 4.55 (dd, $J = 6.3$ Hz, $J = 9.5$ Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.62$ (q), 16.76 (q), 17.68 (q), 25.37 (t), 27.20 (t), 27.33 (t), 29.31 (t), 31.44 (t), 32.26 (t), 36.24 (t), 44.32 (t), 53.70 (s), 54.13 (d), 55.29 (s), 62.50 (d), 92.56 (s), 167.34 (s), 178.60 (s), 213.09 (s). 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 (Film): $\nu = 3456, 2957, 2935, 2849, 1786, 1747, 1732, 1626, 1427, 1101$ 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*R*,4*S*,5*aS*,8*aR*)-1-(4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1-carbonyl)-octahydro-cyclopenta[*b*]azepin-6-on (+)-B54

In 160 mL mit Argon gesättigtem Toluol wurden 904 mg (1.85 mmol) Enaminon (+)-**B50** [488.48] gelöst und zum Rückfluß erhitzt. In diese refluxierende Reaktionslösung wurde eine Lösung aus 0.60 mL (2.22 mmol) Bu₃SnH [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. Man erhielt 290 mg (47 %) enantiomerenreines Octahydro-cyclopenta[*b*]azepin (+)-**B54** [333.42] als farblosen, kristallinen Feststoff; *R*_f (Et₂O) = 0.40; Smp. = 146.1 °C; [α]_D²⁰ +17.7 (*c* = 1.00, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): *d* = 1.04 (s, 3 H), 1.12 (s, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 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), 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), 4.17 (dq, *J* = 5.5 Hz, *J* = 13.7 Hz, 1 H), 4.55 (dd, *J* = 6.3 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): *d* = 9.55 (q), 16.69 (q), 17.60 (q), 25.28 (t), 27.12 (t), 27.25 (t), 29.22 (t), 31.35 (t), 32.19 (t), 36.17 (t), 44.23 (t), 53.61 (s), 54.04 (d), 55.20 (s), 62.41 (d), 92.47 (s), 167.25 (s), 178.54 (s), 213.04 (s). 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. C₁₉H₂₇NO₄: 333.1940, gef.: 333.1944. IR (Film): ν = 3455, 2957, 2937, 2872, 2860, 1786, 1748, 1732, 1626, 1427, 1101 cm⁻¹. Elementaranalyse: ber. C₁₉H₂₇NO₄: C, 68.44; H, 8.16; N, 4.20. gef.: C, 67.67; H, 7.98; N, 4.19.

Cyclisierungsversuch von (2*S*)-Essigsäure-1-[(3-oxo-cyclopent-1-enyl)-(4-phenylselenyl-butyl)-carbamoyl]-ethylester B51

In 160 mL mit Argon gesättigtem Toluol wurden 1.65 g (3.91 mmol) Enaminon **B51** [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-cyclohexanarbonitril], 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.

(2S)-Essigsäure-1-[butyl-(3-oxo-cyclopent-1-enyl)-carbamoyl]-ethylester B58

Farbloses Öl (23 %): Flashchromatographie (CH₂Cl₂-EtOH, 50:1, dann 30:1, dann 10:1); R_f (Et₂O) = 0.13; [α]_D²⁰ +15.1 (*c* = 1.00, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 1.38–1.42 (m, 2 H), 1.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.62–1.85 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.44–2.47 (m, 2 H), 3.03–3.10 (m, 1 H), 3.23–3.30 (m, 1 H), 3.60–3.73 (m, 2 H), 5.32 (s, 1 H), 5.80 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.44 (q), 17.00 (q), 19.80 (t), 20.38 (q), 29.77 (t), 30.31 (t), 34.28 (t), 47.97 (t), 68.94 (d), 115.70 (d), 170.55 (s), 171.60 (s), 172.96 (s), 206.73 (s). MS (EI): *m/z* (%) = 267 ([M⁺], 8), 180 (37), 152 (40), 124 (35), 111 (38), 110 (36), 87 (100), 53 (25). MS (Hochauflösung): ber. C₁₄H₂₁NO₄: 267.1471, gef.: 267.1472. IR (Film): ν = 2936, 2875, 1741, 1683, 1569, 1373, 1242 cm⁻¹. Elementaranalyse: ber. C₁₄H₂₁NO₄: C, 62.90; H, 7.92; N, 5.24. gef.: C, 59.97; H, 8.35; N, 4.89.

(2S)-Essigsäure-1-[4-(5-oxo-cyclopent-1-enyl)-butylcarbamoyl]-ethylester B59

Farbloses Öl (21 %): Flashchromatographie (CH₂Cl₂-EtOH, 50:1, dann 30:1, dann 10:1); R_f (Et₂O) = 0.10; [α]_D²⁰ -5.8 (*c* = 1.00, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.46 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.50–1.56 (m, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 2.20 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 2.39 (qui, *J* = 2.2 Hz, 2 H), 2.59 (qui, *J* = 2.2 Hz, 2 H), 3.29 (q, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 5.16 (q, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 6.56 (br s, 1 H), 7.35–7.38 (m, 1 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.68 (q), 20.82 (q), 24.06 (t), 24.75 (t), 26.22 (t), 28.82 (t), 34.31 (t), 38.54 (t), 70.29 (d), 145.48 (s), 157.90 (d), 169.35 (s), 170.17 (s), 209.81 (s). MS (EI): *m/z* (%) = 267 ([M⁺], 13), 207 (35), 180 (63), 137 (100), 136 (76), 87 (47), 85 (33), 67 (46), 56 (43). MS (Hochauflösung): ber. C₁₄H₂₁NO₄: 267.1470, gef.: 267.1468. IR (Film): ν = 3319, 2937, 2338, 2331, 1742, 1698, 1544, 1443, 1372, 1234 cm⁻¹. Elementaranalyse: ber. C₁₄H₂₁NO₄: C, 62.90; H, 7.92; N, 5.24. gef.: C, 61.44; H, 8.47; N, 5.14.

(2S)-Essigsäure-1-[4-(3-oxo-cyclopent-1-enyl)-butylcarbamoyl]-ethylester B60

Farbloses Öl (9 %): Flashchromatographie (CH₂Cl₂–EtOH, 50:1, dann 30:1, dann 10:1); R_f (Et₂O) = 0.04; [α]_D²⁰ +3.3 (*c* = 1.00, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.56–1.66 (m, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 2.42 (qui, *J* = 2.4 Hz, 2 H), 2.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 2.63 (qui, *J* = 2.3 Hz, 2 H), 3.32 (septett, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 5.18 (q, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 5.95 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.23 (br s, 1 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.88 (q), 21.08 (q), 24.14 (t), 29.25 (t), 31.47 (t), 32.91 (t), 35.25 (t), 38.69 (t), 70.64 (d), 129.57 (d), 169.46 (s), 170.45 (s), 182.34 (s), 210.08 (s). 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 = 3320, 2935, 2870, 1742, 1703, 1672, 1614, 1541, 1372, 1235 cm⁻¹. Elementaranalyse: ber. C₁₄H₂₁NO₄: C, 62.90; H, 7.92; N, 5.24. gef.: C, 61.06; H, 8.82; N, 4.52.

(2RS,5aRS,8aSR)-1-(3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenyl-propionyl)-octahydro-cyclopenta[*b*]-azepin-6-on rac-B61

In 180 mL mit Argon gesättigtem Toluol wurden 1.92 g (3.66 mmol) Enaminon (+)-**B52** [524.43] gelöst und zum Rückfluß erhitzt. In diese refluxierende Reaktionslösung wurde eine Lösung aus 1.28 mL (4.75 mmol) Bu₃SnH [291.05], *d* = 1.082, und 447 mg (1.83 mmol) ACN* [244.34], *[1,1'-Azo-bis-cyclohexanarbonitril], 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 (Et₂O) flashchromatographiert. Man erhielt 906 mg (67 %) Octahydro-cyclopenta[*b*]-azepin *rac*-**B61** [369.38] als farblosen, kristallinen Feststoff; R_f (Et₂O) = 0.45; Smp. = 198.1 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.14–0.23 (m, 1 H), 0.94–1.08 (m, 2 H), 1.42–1.53 (m, 3 H), 2.15–2.32 (m, 3 H), 2.48–2.55 (m, 1 H), 2.92–3.03 (m, 2 H), 3.72 (q, *J* = 1.55 Hz, 3 H), 4.18–4.24 (m, 2 H), 7.38–7.43 (m, 3 H), 7.53–7.58 (m, 2 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.31 (t), 26.58 (t), 27.22 (t), 28.32 (t), 36.11 (t), 43.18 (t), 53.94 (d), 55.30 (q), 62.56 (d), 84.71 (s, ²*J*_{CF} = 25.4 Hz), 126.51 (d), 128.36 (d), 129.30 (d), 133.60 (s),

165.31 (s), 213.00 (s) [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 (Film): ν = 3468, 2936, 1749, 1647, 1420, 1265, 1181, 1155, 998 cm⁻¹. Elementaranalyse: ber. C₁₉H₂₂F₃NO₃: C, 61.78; H, 6.00; N, 3.79. gef.: C, 61.08; H, 5.98; N, 3.98.

(2SR,5aSR,8aRS)-1-(3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenyl-propionyl)-octahydro-cyclopenta[*b*]-azepin-6-on *rac*-B61

In 180 mL mit Argon gesättigtem Toluol wurden 1.19 g (2.27 mmol) Enaminon (–)-**B52** [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*-**B61** [369.38] als farblosen, kristallinen Feststoff; R_f (Et₂O) = 0.45; Smp. = 198.1 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.14–0.24 (m, 1 H), 0.95–1.08 (m, 2 H), 1.42–1.53 (m, 3 H), 2.15–2.33 (m, 3 H), 2.52 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 19.5$ Hz, 1 H), 2.92–3.03 (m, 2 H), 3.72 (q, $J = 1.50$ Hz, 3 H), 4.18–4.24 (m, 2 H), 7.39–7.41 (m, 3 H), 7.56–7.58 (m, 2 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.33 (t), 26.60 (t), 27.24 (t), 28.34 (t), 36.13 (t), 43.20 (t), 53.96 (d), 55.29 (q), 62.58 (d), 84.74 (s, ² $J_{CF} = 25.11$ Hz), 126.52 (d), 128.37 (d), 129.31 (d), 133.63 (s), 165.33 (s), 212.99 (s) [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): ν = 3468, 2936, 1749, 1647, 1420, 1265, 1181, 1155, 999 cm⁻¹. Elementaranalyse: ber. C₁₉H₂₂F₃NO₃: C, 61.78; H, 6.00; N, 3.79. gef.: C, 61.69; H, 5.56; N, 3.95.

[B.8] LITERATURVERZEICHNIS TEIL B

- (1) (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**.
- (2) 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.
- (3) (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.
- (4) 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.
- (5) 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.
- (6) Monnet, M.-O.; Prevost, P.; Dupas, G.; Bourguignon, J.; Queguiner, G. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5831.
- (7) Swindell, C. S.; Patel, B. P.; deSolms, S. J.; Springer, J. P. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2346.
- (8) (a) Mongrain, C.; Lee, L.; Brassard, P. *Synthesis* **1993**, *7*, 678. (b) Mongrain, C.; Brassard, P. *Heterocycles* **1993**, *36*, 2109. (c) Levesque, S.; Brassard, P. *Heterocycles* **1994**, *38*, 2205.
- (9) (a) Clark, R. D.; Heathcock, C. H. *Synthesis* **1974**, 47. (b) Clark, R. D.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 636.
- (10) Tada, M.; Shimamura, T.; Suzuki, T. *Heterocycles* **2003**, *60*, 2511.
- (11) (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.
- (12) Kowalski, C. J.; Fields, K. W. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 197.
- (13) Middleton, D. S.; Simpkins, N. S.; Terrett, N. K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3865.
- (14) (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 2d.
- (15) Detty, M. R.; Wood, G. P. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 80.
- (16) Piers, E.; Nagakura, I. *Synth. Commun.* **1975**, *5*, 193.
- (17) Weinges, K.; Sipos, W. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 363.
- (18) Die kristallographischen Daten der Verbindung **rac-B40a** 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.
- (19) Die kristallographischen Daten der Verbindung **rac-B40b** wurden am *Cambridge Crystallographic Data Centre* unter der Publikationsnummer CCDC 241705 hinterlegt.

- (20) 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**.
- (21) Rigby, J. H., Qabar, M. N. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4473.
- (22) Carmack, M.; McKusick, B. C.; Prelog, V. *Helv. Chim. Acta* **1951**, *34*, 1601.
- (23) Rigby, J. H.; Laurent, S.; Cavezza, A.; Heeg, M. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5587.
- (24) Die kristallographischen Daten der Verbindung **rac-B46** wurden am *Cambridge Crystallographic Data Centre* unter der Publikationsnummer CCDC 241706 hinterlegt.
- (25) (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.
- (26) Die kristallographischen Daten der Verbindung **(+)-B54** wurden am *Cambridge Crystallographic Data Centre* unter der Publikationsnummer CCDC 251071 hinterlegt.
- (27) Die kristallographischen Daten der Verbindung **(-)-B54** wurden am *Cambridge Crystallographic Data Centre* unter der Publikationsnummer CCDC 241707 hinterlegt.
- (28) Spellmeyer, D. C.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 959.
- (29) 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.
- (30) Taniguchi, T.; Ishita, A.; Uchiyama, M.; Tamura, O.; Muraoka, O.; Tanabe, G.; Ishibashi, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1922.
- (31) 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.
- (32) 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; und darin zitierte Literatur.
- (33) Schinzer, D.; Abel, U.; Jones, P. G. *Synlett* **1997**, *5*, 632.
- (34) Die kristallographischen Daten der Verbindung **rac-B61** wurden am *Cambridge Crystallographic Data Centre* unter der Publikationsnummer CCDC 241708 hinterlegt.

PUBLIKATIONEN

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Fakultät für Verfahrens- und Systemtechnik in den Beiträgen [3] und [4] vorab veröffentlicht.

- [1] Total Synthesis of (–)-Epothilone A.
Schinzer, D.; Limberg, A.; Bauer, A.; Böhm, O. M.; Cordes, M.
Angew. Chem. **1997**, *109*, 543.
Schinzer, D.; Limberg, A.; Bauer, A.; Böhm, O. M.; Cordes, M.
Angew. Chem. Int. Ed. Eng. **1997**, *36*, 523.
- [2] Total Synthesis of (–)-Epothilone A.
Schinzer, D.; Bauer, A.; Böhm, O. M.; Limberg, A.; Cordes, M.
Chem. Eur. J. **1999**, *5*, 2483.
- [3] New Chiral Propargylic Silanes and the First Examples of Asymmetric Intramolecular Sakurai Reactions.
Cordes, M.
Synthesis **2001**, 2470.
- [4] Studies toward Nitrogen-Containing Natural Products Using Radical Cyclizations of Chiral Vinylogous Amides.
Cordes, M.; Franke, D.
Synlett **2004**, 1917.

PATENT

Method for Producing Epothilones and the Intermediate Products Obtained During the Production Process.

Schinzer, D.; Limberg, A.; Böhm, O. M.; Bauer, A.; Cordes, M.

PCT Int. Appl. WO 98 08,849, **1998** (Novartis AG).

[*Chem. Abstr.* **1998**, 129, 217229c].

New Chiral Propargylic Silanes and the First Examples of Asymmetric Intramolecular Sakurai Reactions

Martin Cordes*

Chemisches Institut der Otto-von-Guericke-Universität, Universitätsplatz 2, 39106 Magdeburg, Germany
 Fax +49(391)6712223; E-mail: Martin.Cordes@vst.uni-magdeburg.de

Received 26 June 2001; revised 29 August 2001

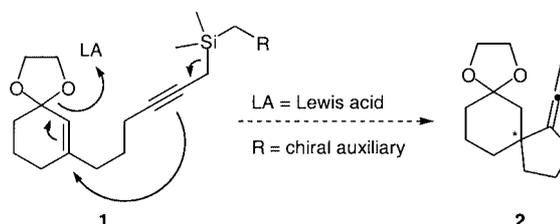
Abstract: The syntheses of four new chiral propargylic silanes are reported. The syntheses of these cyclization precursors offer the possibility of studying the asymmetry of the first examples of the intramolecular version of the Sakurai reaction.

Key words: chiral auxiliaries, cyclizations, Lewis acids, Sakurai reaction, spiro compounds

The last three decades witnessed an enormous development of methods in the use of organosilicon compounds for organic synthesis.^{1,2} Nowadays, in nearly every major synthesis, an organosilicon reagent is used for C–C bond formation, functional group transformation, or protection. With the current challenge in synthesis being focussed on enantio- and diastereoselectivity, it is not surprising that increasing attention has been directed towards the use of organosilicon compounds for asymmetric synthesis.³

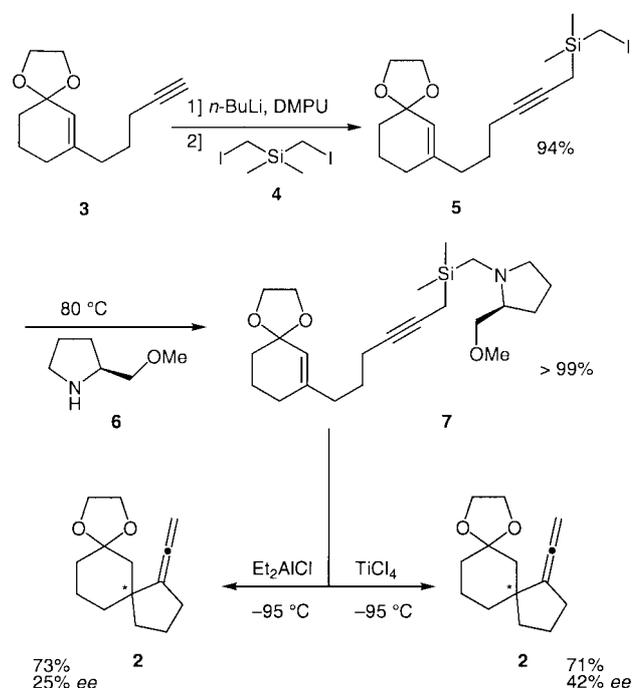
Optically active Si-centered chiral organosilicon compounds became available in the early 1960s by the pioneering work of Sommer and his co-workers.⁴ Most of these compounds were derivatives of the methyl- α -naphthylphenylsilyl system. One of the limitations in using Si-centered chiral organosilicon compounds is the need to prepare these compounds by optical resolution. Furthermore, since organosilicon compounds can easily undergo racemization, recovery and recycling of the valuable optically active silicon compounds with its optical purity intact cannot be guaranteed. Therefore, considerable interest has been focused on the preparation of C-centered chiral organosilicon compounds where the chiral moiety, while attached to a silicon, is located at a carbon center.⁵ For potential application in organic synthesis such compounds have to be prepared in synthetically useful quantities from readily available optically active natural products, the so-called “chiral pool”. Seeking an extension of such enantioselective chemistry, we became interested in the synthesis of optically active propargylic silanes and studied their ability to induce asymmetry in the intramolecular version of the Sakurai reaction (Scheme 1).⁶

Starting from the hitherto unknown acetylene **3**, which is readily available from the corresponding enone described by Gleiter et al.,⁷ the coupling with the bis(iodometh-



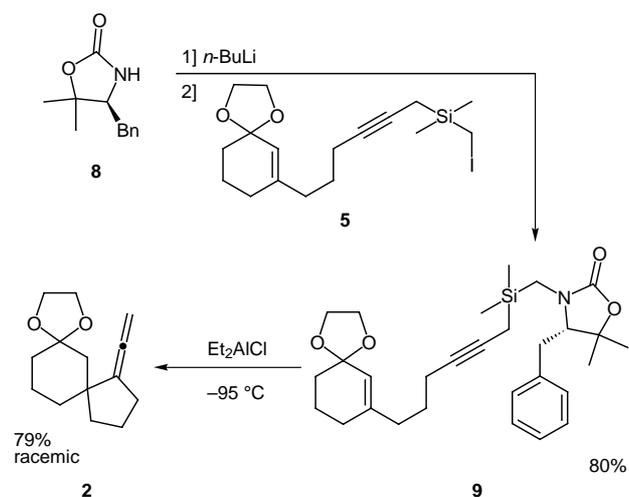
Scheme 1 Asymmetric intramolecular Sakurai reactions

yl)dimethylsilane (**4**)⁸ afforded the iodide **5** in 94% yield. The chiral precursor **7** for asymmetric Sakurai cyclization was then prepared by the action of iodide **5** with the known SAMP precursor (2*S*)-(+)-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (**6**) developed by Seebach and Enders.⁹ Finally, treatment of **7** with diethylaluminum chloride in dichloromethane at $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$ resulted in the formation of the spiroannulated ketal **2** in 73% yield and 25% ee. The use of titanium tetrachloride as Lewis acid afforded the compound **2** in 71% yield and 42% ee (Scheme 2).¹⁰



Scheme 2 The proline model

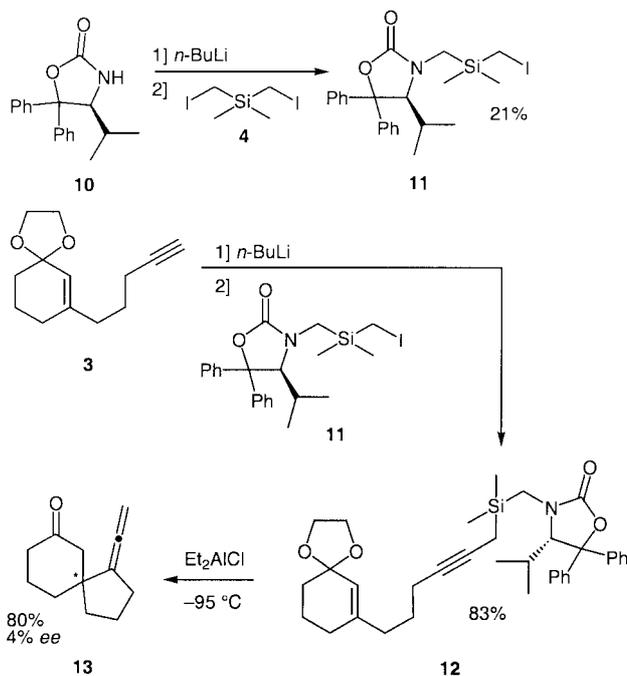
The versatile oxazolidin-2-one based methodology developed by Evans has been widely used in asymmetric synthesis for the preparation of highly functionalized homochiral molecules.¹¹ Encouraged by these results, we focused on the synthesis of propargylic silanes bearing the chiral information derived from an oxazolidin-2-one. According to Davies the oxazolidin-2-one auxiliary **8** was easily prepared in 4 steps from L-phenylalanine in 40% overall yield.¹² Ensuing alkylation with the iodide **5** in THF in the presence of BuLi generated the chiral organosilane **9** in excellent yield. Subsequent cyclization with diethylaluminum chloride in dichloromethane at $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$ led to the spiroketal **2** in 79% yield. In this case no enantioselectivity was observed. Compound **2** was obtained as a racemate (Scheme 3).¹⁰ Attempts to use titanium tetrachloride as Lewis acid also led to the racemic compound **2**.



Scheme 3 The SuperQuat model

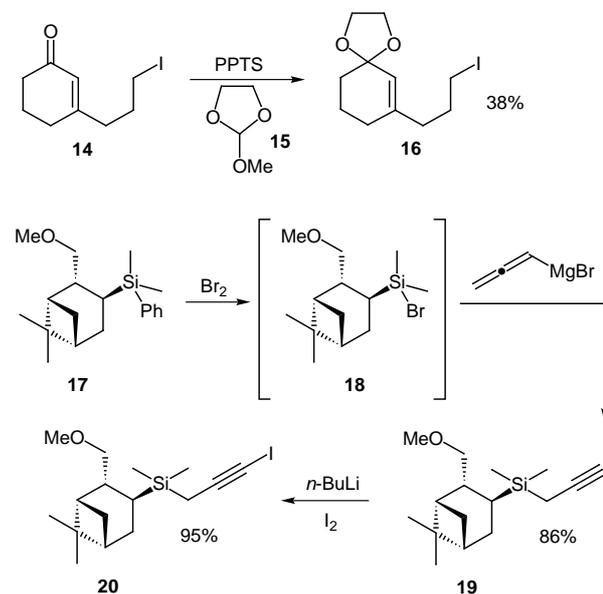
In order to increase the stability of the transition state of the latter cyclization, the more steric hindered oxazolidin-2-one **10** was used to generate a chiral precursor for asymmetric intramolecular Sakurai reactions. Thus, treatment of the chiral Seebach auxiliary **10**,¹³ available in 4 steps from L-valine in 45% overall yield, with bis(iodomethyl)dimethylsilane (**4**)⁸ gave the iodide **11** in 21% yield. Subsequent coupling of the iodide **11** with the acetylene **3** according to Scheme 4 gave the chiral cyclization precursor **12** in 83% yield. Terminal ring closure with diethylaluminum chloride in dichloromethane afforded the spiroketone **13** in 80% yield. The stereoselectivity however was very poor (4% ee).¹⁰ The use of titanium tetrachloride as Lewis acid resulted in the decomposition of the starting material.

In compliance with Scheme 5, 3-(3-iodopropyl)cyclohex-2-en-1-one (**14**)¹⁴ was first converted to its ketal **16** in 38% yield without isomerization of the double bond, using 2-methoxy-1,3-dioxolane (**15**) in the presence of pyridinium *p*-toluenesulfonate as catalyst. In addition, the starting material was recovered in 60% yield. The chiral phenylsilane **17**, available by a procedure of Taddei in 3



Scheme 4 The Seebach "HyperQuat" auxiliary

steps from (1*R*)-(-)-myrtenal,¹⁵ was converted to the propargylic silane **19** in 2 steps in 86% overall yield. Final iodination gave the compound **20** in excellent yield (Scheme 5).



Scheme 5 Synthesis of the iodide **16** and the new chiral propargylic silane **20**

We would like to point out that the absolute configuration of **17** is the same as that of myrtenal and the relative configuration of the two new stereocenters is "trans" and not "cis" as previously mentioned in the literature.^{15,16} This fact was proven by the first X-ray crystal analysis of **17** (Figure).¹⁷

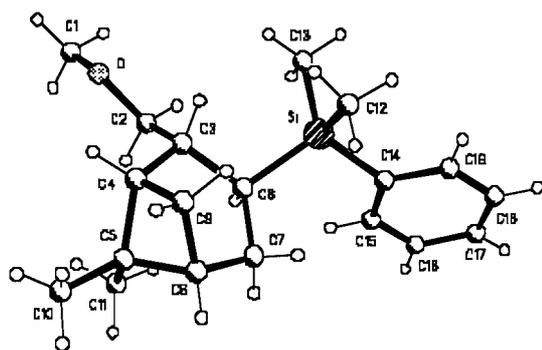
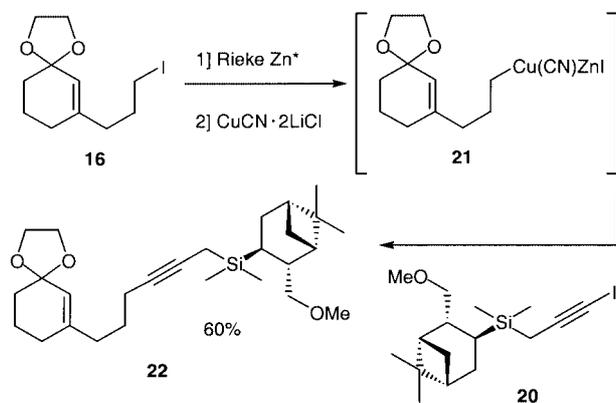


Figure 1 Molecular structure of the chiral phenylsilane **17** in the crystal

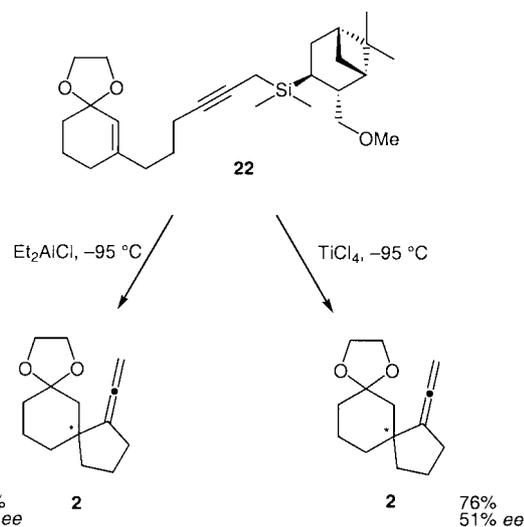
The coupling of the chiral propargylic silane **20** with iodide **16**, using the Knochel protocol gave a new chiral cyclization precursor **22** in fair yield (Scheme 6).^{18,19}



Scheme 6 Synthesis of cyclization precursor **22**

Cyclization of **22** with diethylaluminum chloride in dichloromethane at $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$ yielded the optically active spiroketal **2** in good yield, but with a low enantioselectivity of 8% ee. However, the use of titanium tetrachloride as Lewis acid afforded compound **2** in 76% yield and a remarkable 51% ee (Scheme 7).¹⁰

Our results demonstrate the possibility of building C-centered optically active organosilanes for asymmetric synthesis. Considering the fact that the generation of chiral quaternary centers is nontrivial, we presented four cyclization precursors which led to optically active products in the range of a low 4% ee up to a remarkable 51% ee. Even though the enantioselectivity is too weak for application in natural product synthesis, this approach nonetheless demonstrated the synthetic potential of such asymmetric cyclizations, and it underscores the importance of improving the enantioselectivity of these kinds of reactions. Further investigations along these lines are currently underway in our laboratory.



Scheme 7 The myrtenal model

Solvents were dried by standard procedures and redistilled under N_2 prior to use. All organometallic reactions were run under N_2 or argon, and pure products were obtained after flash chromatography using Merck silica gel 60 (40–63 mm). Mass spectra were recorded on Finnigan MAT 95, 8430 and SSQ 7000 spectrometers and high resolution mass spectra were obtained on the first two spectrometers (reference PFK, peak matching method, accuracy ± 2 ppm). IR spectra were recorded on Perkin-Elmer 2000, 580, FT 1710 and Nicolet 320 FT-IR spectrometers. NMR spectra were recorded on Bruker AC 200, AM 400, and DPX 400 spectrometers. Optical rotations were recorded with a Perkin Elmer 241 polarimeter. GC analyses were accomplished with a Hewlett Packard 5890A gas chromatograph using a $12\text{ m} \times 0.25\text{ mm}$ (i.d.) fused silica capillary column, containing immobilized octakis(2,6-di-*O*-methyl-3-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin, $120\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 bar hydrogen.

3-[5-(Trimethylsilyl)pent-4-ynyl]cyclohex-2-en-1-one,⁷ bis(iodomethyl)dimethylsilane (**4**),⁸ (2*S*)-(+)-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (**6**),⁹ (4*S*)-4-benzyl-5,5-dimethyloxazolidin-2-one (**8**),¹² (4*S*)-4-isopropyl-5,5-diphenyloxazolidin-2-one (**10**),¹³ 3-(3-iodopropyl)cyclohex-2-en-1-one (**14**)¹⁴ and (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-(2-methoxymethyl-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-3-yl)dimethylphenylsilane (**17**)¹⁵ were prepared according to the literature.

7-Pent-4-ynyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-ene (**3**)

Ethane-1,2-diol (11 g, 177.2 mmol) and pyridinium *p*-toluenesulfonate (251 mg, 1.0 mmol) were added to a solution of 3-[5-(trimethylsilyl)pent-4-ynyl]cyclohex-2-en-1-one⁷ (5.94 g, 25.3 mmol) in anhyd benzene (50 mL). The mixture was refluxed for 22 h with water separation by a Dean–Stark trap. After removal of the solvents in vacuo, Et_2O (50 mL) was added to the residue. The solution was washed with sat. aq NaHCO_3 solution (20 mL) and brine (20 mL), dried (MgSO_4) and evaporated in vacuo. To the crude product was added THF (10 mL) and a solution of 1.0 M TBAF (tetrabutylammonium fluoride) in THF (38 mL, 38 mmol). The mixture was stirred at r.t. for 1 h. Finally aq NaHCO_3 solution (50 mL) was added and the aqueous layer was extracted with Et_2O ($3 \times 50\text{ mL}$). The combined organic extracts were dried (MgSO_4) and evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane– Et_2O , 10:1) to afford the pure ketal **3** (4.5 g, 86%) as a colorless oil which solidified during storage at low temperature ($-40\text{ }^{\circ}\text{C}$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.62–1.70 (m, 2 H), 1.71–1.81 (m, 4 H), 1.95 (t, J = 2.7 Hz, 1 H), 1.96 (t, J = 1.5 Hz, 2 H), 2.11 (br t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.18 (dt, J = 2.7 Hz, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.91–4.01 (m, 4 H), 5.36 (br t, J = 1.1 Hz, 1 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 17.99 (t), 20.88 (t), 26.00 (t), 28.38 (t), 33.26 (t), 36.06 (t), 64.30 (t), 68.46 (s), 84.04 (s), 106.45 (s), 122.15 (d), 144.13 (s).

MS (EI): m/z (%) = 206 ($[\text{M}^+]$, 10), 178 (20), 167 (95), 126 (100), 106 (45), 99 (27), 91 (35), 79 (16), 77 (18), 53 (10).

HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$: 206.1307, found: 206.1306.

IR (neat): 3291 (s), 2944 (s), 2875 (s), 2361 (s), 2341 (s), 1667 (m), 1439 (m), 1355 (m), 1099 (s), 1078 (s), 933 (s), 642 (m) cm^{-1} .

[6-(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en-7-yl)hex-2-ynyl]iodomethyl-dimethylsilane (5)

To a stirred solution of **3** (69 mg, 0.33 mmol) in anhyd THF (3 mL) at -78°C was added a solution of 2.5 M BuLi in hexane (150 μL , 0.37 mmol). Stirring was continued for 1 h at this temperature and the mixture was treated with DMPU [1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-one, 80 μL , 0.67 mmol]. After 10 min at -78°C , a solution of **4**⁸ (125 mg, 0.37 mmol) in THF (1 mL) was added and the mixture was allowed to warm up to r.t. over a period of 15 h. The mixture was quenched with sat. aq NaHCO_3 solution (5 mL) and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3×10 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO_4) and evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane– Et_2O , 15:1) to afford the iodide **5** (130 mg, 94%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.24 (s, 6 H), 1.56–1.65 (m, 4 H), 1.73–1.80 (m, 4 H), 1.94–1.97 (m, 2 H), 2.05–2.15 (m, 6 H), 3.92–4.02 (m, 4 H), 5.35 (br s, 1 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = -14.90 (t), -3.56 (q), 5.49 (t), 18.69 (t), 21.02 (t), 26.99 (t), 28.53 (t), 33.38 (t), 36.46 (t), 64.42 (t), 76.36 (s), 79.18 (s), 106.63 (s), 121.99 (d), 144.71 (s).

MS (EI): m/z (%) = 418 ($[\text{M}^+]$, 5), 199 (100), 170 (46), 167 (23), 128 (51), 99 (32), 73 (17), 55 (5).

HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{IO}_2\text{Si}$: 418.0825, found: 418.0829.

IR (neat): 3292 (w), 2941 (s), 2877 (s), 1669 (m), 1250 (s), 1099 (s), 933 (s), 842 (s) cm^{-1} .

(2S)-1-([6-(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en-7-yl)hex-2-ynyl]dimethylsilyl)methyl)-2-methoxymethylpyrrolidine (7)

A neat mixture of **6**⁹ (522 mg, 4.53 mmol) and the iodide **5** (84 mg, 0.20 mmol) was heated at 80°C with magnetic stirring for about 24 h. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (Et_2O , 1% Et_3N) to furnish the pure ketal **7** (81 mg, >99%) as a colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -49.6$ (c = 1.88, CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.16 (s, 6 H), 1.21 (t, J = 6.9 Hz, 1 H), 1.50 (t, J = 2.6 Hz, 2 H), 1.56–1.66 (m, 2 H), 1.68–1.83 (m, 5 H), 1.86–1.98 (m, 4 H), 2.09 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.12–2.16 (m, 2 H), 2.18–2.24 (m, 1 H), 2.44–2.53 (m, 1 H), 2.57 (d, J = 14.5 Hz, 1 H), 3.09–3.19 (m, 1 H), 3.27 (dd, J = 6.3 Hz, J = 9.4 Hz, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 3.45–3.50 (m, 1 H), 3.92–4.00 (m, 4 H), 5.35 (br s, 1 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = -3.38 (q), -3.26 (q), 5.53 (t), 18.72 (t), 20.99 (t), 23.14 (t), 27.08 (t), 28.20 (t), 28.52 (t), 33.35 (t), 36.46 (t), 44.54 (t), 57.53 (t), 59.09 (q), 64.37 (t), 65.81 (d), 67.90 (t), 75.67 (s), 78.75 (s), 106.61 (s), 121.93 (d), 144.73 (s).

MS (EI): m/z (%) = 405 ($[\text{M}^+]$, 2), 363 (4), 362 (20), 361 (74), 360 (100), 316 (4), 206 (5), 186 (6), 128 (18), 91 (4), 59 (4).

HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NO}_3\text{Si}$: 405.2699, found: 405.2699.

IR (neat): 3501 (w), 2944 (s), 2875 (s), 2830 (s), 2810 (s), 2219 (w), 1668 (m), 1456 (m), 1248 (s), 1186 (s), 1100 (s), 934 (s), 844 (s) cm^{-1} .

(4S)-4-Benzyl-3-([6-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-7-yl)hex-2-ynyl]dimethylsilyl)methyl)-5,5-dimethylloxazolidin-2-one (9)

To a solution of **8**¹² (90 mg, 0.44 mmol) in anhyd THF (2 mL) at -78°C was added a solution of 2.5 M BuLi in hexane (176 μL , 0.44 mmol). The resulting red-orange solution was warmed to r.t. within 1 h. Finally, a solution of **5** (183 mg, 0.44 mmol) in THF (1 mL) was added and the mixture was stirred for 15 h at 60°C . Subsequent flash chromatography on silica gel (pentane– Et_2O , 1:2) of the crude reaction mixture yielded pure **9** (173 mg, 80%) as a colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -5.6$ (c = 1.98, CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.21 (s, 3 H), 0.22 (s, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.54 (t, J = 2.7 Hz, 2 H), 1.57 (qui, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.73–1.78 (m, 4 H), 1.91–1.96 (m, 2 H), 2.05 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.11 (tt, J = 2.7 Hz, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.51 (d, J = 15.4 Hz, 1 H), 2.72 (dd, J = 9.5 Hz, J = 14.4 Hz, 1 H), 2.83 (d, J = 15.4 Hz, 1 H), 3.13 (dd, J = 5.1 Hz, J = 14.4 Hz, 1 H), 3.74 (dd, J = 5.1 Hz, J = 9.5 Hz, 1 H), 3.91–4.00 (m, 4 H), 5.33 (br s, 1 H), 7.21–7.35 (m, 5 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = -3.37 (q), -3.13 (q), 5.99 (t), 18.75 (t), 20.97 (t), 22.21 (q), 27.02 (t), 28.06 (q), 28.47 (t), 32.04 (t), 33.33 (t), 34.73 (t), 36.47 (t), 64.38 (t), 67.79 (d), 77.06 (s), 79.11 (s), 80.85 (s), 106.59 (s), 121.98 (d), 126.86 (d), 128.79 (d), 128.88 (d), 136.89 (s), 144.64 (s), 157.56 (s).

MS (EI): m/z (%) = 495 ($[\text{M}^+]$, 2), 278 (8), 277 (25), 276 (100), 232 (21), 145 (8), 99 (6), 91 (14), 86 (4), 75 (4).

HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{Si}$: 495.2805, found: 495.2809.

IR (neat): 3474 (w), 2942 (s), 1748 (s), 1456 (s), 1398 (s), 1098 (s), 1077 (s), 933 (s), 843 (s), 701 (m), 531 (w) cm^{-1} .

(4S)-3-([Iodomethyl]dimethylsilyl)methyl)-4-isopropyl-5,5-diphenyloxazolidin-2-one (11)

To a slurry of **10**¹³ (3 g, 10.66 mmol) in anhyd THF (20 mL) at -10°C was added a solution of 2.5 M BuLi in hexane (5 mL, 12.5 mmol). The resulting violet solution was warmed to r.t. within 1 h. Finally a solution of **4**⁸ (5.7 g, 16.76 mmol) in anhyd THF (10 mL) was added and the mixture was stirred for 6 h at 50°C . The mixture was quenched with sat. aq NaHCO_3 solution (50 mL) and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3×100 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO_4) and evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane– Et_2O , 1:1) to give the pure iodide **11** (1.1 g, 21%) as a white solid; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -160.1$ (c = 1.10, CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.00 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H), 0.76 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.73 (d, J = 12.5 Hz, 1 H), 1.91 (d, J = 12.5 Hz, 1 H), 1.97–2.05 (m, 1 H), 2.71 (d, J = 15.4 Hz, 1 H), 3.22 (d, J = 15.4 Hz, 1 H), 4.31 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.24–7.68 (m, 10 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = -14.10 (t), -3.27 (q), -3.20 (q), 15.48 (q), 22.81 (q), 30.03 (d), 35.04 (t), 71.42 (d), 87.49 (s), 124.99 (d), 125.94 (d), 127.51 (d), 128.18 (d), 128.59 (d), 138.79 (s), 144.81 (s), 157.03 (s).

MS (EI): m/z (%) = 493 ($[\text{M}^+]$, 1), 478 (14), 450 (14), 406 (22), 353 (29), 352 (98), 222 (66), 207 (100), 199 (32), 165 (22), 129 (16), 91 (16), 73 (14), 61 (16).

HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{INO}_2\text{Si}$: 493.0934, found: 493.0930.

IR (KBr): 3448 (m), 2961 (m), 2928 (m), 2362 (w), 1740 (s), 1450 (s), 1255 (s), 1034 (s), 843 (s), 706 (s) cm^{-1} .

(4S)-3-([6-(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en-7-yl)hex-2-ynyl]dimethylsilyl)methyl-4-isopropyl-5,5-diphenyloxazolidin-2-one (12)

To a solution of **3** (122 mg, 0.59 mmol) and anhyd THF (10 mL) at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added a solution of 2.5 M BuLi in hexane (300 μL , 0.75 mmol). The mixture was allowed to reach $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ within 1 h. Finally a solution of **11** (255 mg, 0.52 mmol) in anhyd THF (5 mL) was added and the mixture was heated at $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 16 h. The mixture was quenched with sat. aq NaHCO_3 solution (20 mL) and the aqueous layer was extracted with Et_2O ($3 \times 50\text{ mL}$). The combined organic extracts were dried (MgSO_4) and evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane– Et_2O , 1:1) to afford pure **12** (246 mg, 83%) as a colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -150.0$ ($c = 1.04$, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.12$ (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.27 (t, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 1.35 (t, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 1.64 (qui, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 1.78–1.82 (m, 4 H), 1.99–2.03 (m, 3 H), 2.11 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 2.16 (tt, $J = 2.6$ Hz, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.70 (d, $J = 15.4$ Hz, 1 H), 3.21 (d, $J = 15.4$ Hz, 1 H), 3.94–4.03 (m, 4 H), 4.32 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 5.39 (br s, 1 H), 7.23–7.69 (m, 10 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.18$ (q), -4.16 (q), 5.29 (t), 15.35 (q), 18.60 (t), 20.86 (t), 22.64 (q), 26.94 (t), 28.40 (t), 29.90 (d), 33.22 (t), 34.33 (t), 36.33 (t), 64.24 (t), 71.13 (d), 76.91 (s), 78.80 (s), 87.22 (s), 106.44 (s), 121.98 (d), 124.91 (d), 125.31 (d), 125.88 (d), 127.33 (d), 127.96 (d), 128.02 (d), 128.41 (d), 138.87 (s), 144.41 (s), 144.79 (s), 156.86 (s).

MS (EI): m/z (%) = 571 ($[\text{M}^+]$, 1), 354 (8), 353 (24), 352 (100), 308 (18), 252 (8), 233 (8), 208 (12), 167 (12), 91 (8).

HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{NO}_4\text{Si}$: 571.3118, found: 571.3125.

IR (neat): = 3474 (w), 2940 (s), 1736 (s), 1451 (s), 1252 (s), 1099 (s), 843 (s), 756 (s), 708 (s) cm^{-1} .

7-(3-Iodopropyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-ene (16)

To a mixture of **14**¹⁴ (4.07 g, 15.4 mmol) and **15** (6 mL, 61.6 mmol) in anhyd benzene (15 mL) was added pyridinium *p*-toluenesulfonate (193 mg, 5 mol%). The resulting solution was stirred at r.t. for 24 h. The mixture was quenched with sat. aq NaHCO_3 solution (20 mL) and the aqueous layer was extracted with Et_2O ($3 \times 50\text{ mL}$). The combined organic extracts were dried (MgSO_4) and evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane– Et_2O , 8:1) to afford the pure ketal **16** (1.79 g, 38%) as a colorless oil. In addition, unreacted starting material **14** (2.44 g, 60%) was recovered.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.69$ –1.81 (m, 4 H), 1.92–2.00 (m, 4 H), 2.11 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 14.9$ Hz, 2 H), 3.17 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 3.92–4.02 (m, 4 H), 5.37 (br s, 1 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.55$ (t), 21.18 (t), 28.72 (t), 31.24 (t), 33.53 (t), 38.05 (t), 64.68 (t), 106.67 (s), 122.94 (d), 143.49 (s)

MS (EI): m/z (%) = 308 ($[\text{M}^+]$, 12), 280 (44), 265 (4), 252 (17), 181 (72), 153 (12), 139 (14), 126 (100), 99 (12), 79 (10); 53 (6).

HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{IO}_2$: 308.0273, found: 308.0266.

IR (neat): 2940 (s), 2878 (s), 2360 (s), 2342 (s), 1669 (m), 1438 (m), 1355 (m), 1219 (s), 1186 (s), 1095 (s), 933 (s) cm^{-1} .

(1S,2R,3S,5R)-(2-Methoxymethyl-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-3-yl)dimethylprop-2-ynylsilane (19)

An argon flushed Schlenk tube was charged with **17**¹⁵ (240 mg, 0.79 mmol) and cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Neat Br_2 (82 μL , 1.59 mmol) was added in one portion and the mixture was stirred for 1 h. After cooling the mixture to $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, a freshly prepared solution of 0.5 M allenylmagnesium bromide²⁰ in Et_2O (16 mL, 7.9 mmol) was slowly added. The mixture was allowed to come to r.t. within 1 h and was

quenched with crushed ice and sat. aq NH_4Cl solution (10 mL). The aqueous layer was extracted with pentane ($3 \times 30\text{ mL}$) and the combined organic extracts were dried (MgSO_4) and evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane– Et_2O , 100:1) to yield the pure propargylic silane **19** (180 mg, 86%) as a colorless liquid; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +34.0$ ($c = 1.60$, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.14$ (s, 3 H), 0.15 (s, 3 H), 0.75 (d, $J = 9.7$ Hz, 1 H), 0.93 (ddd, $J = 7.0$ Hz, $J = 8.4$ Hz, $J = 11.2$ Hz, 1 H), 1.05 (s, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 1.54 (d, $J = 2.9$ Hz, 2 H), 1.76 (ddd, $J = 2.8$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 13.4$ Hz, 1 H), 1.84 (t, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 1.91 (sept, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 2.01–2.08 (m, 1 H), 2.15 (dt, $J = 2.0$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 2.18–2.24 (m, 1 H), 2.27–2.33 (m, 1 H), 3.15 (dd, $J = 4.1$ Hz, $J = 9.4$ Hz, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 3.43 (t, $J = 9.6$ Hz, 1 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.41$ (q), -5.12 (q), 4.24 (t), 15.52 (d), 22.84 (q), 27.84 (q), 27.92 (t), 31.82 (t), 38.85 (s), 41.17 (d), 42.46 (d), 42.68 (d), 58.73 (q), 67.04 (d), 77.20 (t), 82.65 (s).

MS (EI): m/z (%) = 264 ($[\text{M}^+]$, 1), 225 (38), 219 (8), 163 (8), 97 (40), 89 (100), 79 (6), 69 (8), 59 (10).

HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{OSi}$: 264.1909, found: 264.1907.

IR (neat): 3315 (m), 2900 (s), 2116 (w), 1457 (m), 1250 (s), 1116 (s), 837 (s), 629 (m) cm^{-1} .

(1S,2R,3S,5R)-(3-Iodoprop-2-ynyl)-(2-methoxymethyl-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-3-yl)dimethylsilane (20)

To a solution of **19** (58 mg, 0.22 mmol) in anhyd THF (3 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added a solution of 1.6 M BuLi in hexane (200 μL , 0.33 mmol). After stirring for 1 h at this temperature, solid I_2 (95 mg, 0.37 mmol) was added at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. The violet solution was allowed to reach r.t. within 1 h whereupon solid $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ was added. The resulting colorless slurry was filtered through a short path column of Celite (pentane– Et_2O , 1:1). Removal of the solvent in vacuo and purification of the residue by flash chromatography on silica gel (pentane– Et_2O , 30:1) yielded the pure iodide **20** (82 mg, 95%) as a colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +30.5$ ($c = 3.09$, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.13$ (s, 3 H), 0.14 (s, 3 H), 0.74 (d, $J = 9.7$ Hz, 1 H), 0.91 (ddd, $J = 7.0$ Hz, $J = 8.4$ Hz, $J = 11.2$ Hz, 1 H), 1.05 (s, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 1.74 (s, 2 H), 1.75 (ddd, $J = 2.8$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 13.4$ Hz, 1 H), 1.91 (sept, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 2.00–2.07 (m, 1 H), 2.12–2.16 (m, 1 H), 2.17–2.22 (m, 1 H), 2.26–2.33 (m, 1 H), 3.13 (dd, $J = 4.1$ Hz, $J = 9.4$ Hz, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 3.42 (t, $J = 9.6$ Hz, 1 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.47$ (q), -5.22 (q), 6.89 (t), 15.60 (d), 22.55 (q), 27.55 (q), 27.68 (t), 31.56 (t), 38.54 (s), 40.93 (d), 42.32 (d), 42.42 (d), 58.42 (q), 77.00 (t), 91.92 (s) (one acetylenic carbon atom not detected).

MS (EI): m/z (%) = 390 ($[\text{M}^+]$, 1), 225 (16), 167 (24), 135 (26), 105 (12), 97 (34), 93 (22), 91 (32), 89 (100), 77 (18), 59 (12).

HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{IOSi}$: 390.0876, found: 390.0883.

IR (neat): 3314 (w), 2900 (s), 2362 (s), 2342 (s), 1457 (m), 1250 (s), 1115 (s), 836 (s) cm^{-1} .

(1S,2R,3S,5R)-[6-(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en-7-yl)hex-2-ynyl]-(2-methoxymethyl-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-3-yl)dimethylsilane (22)

An argon flushed Schlenk tube was charged with freshly prepared Rieke zinc¹⁹ (203 mg, 3.1 mmol) and anhyd THF (3 mL). A solution of **16** (96 mg, 0.31 mmol) in anhyd THF (1 mL) was added to the resulting fine black zinc dispersion and the mixture was heated 2 h at $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Complete insertion of zinc had occurred as indicated by TLC analysis of reaction aliquots. The excess of zinc was allowed to settle and a clear solution of the zinc reagent was ready for use. The zinc reagent was transferred via cannula to a solution of CuCN

(28 mg, 0.31 mmol) and LiCl (26 mg, 0.62 mmol) in anhyd THF (2 mL) at -20°C and stirred for 20 min. The slightly green solution of **21** obtained, was cooled to -78°C and the iodoalkyne **20** (60 mg, 0.15 mmol) in anhyd THF (1 mL) was slowly added. The reaction was allowed to warm to r.t. within 12 h. Finally the mixture was diluted with pentane (20 mL) and filtered through a short path of silica gel. Removal of the solvent in vacuo and purification of the residue by flash chromatography on silica gel (pentane– Et_2O , 5:1) yielded the pure silane **22** (41 mg, 60%) as a colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +24.0$ ($c = 2.48$, CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.11$ (s, 3 H), 0.12 (s, 3 H), 0.76 (d, $J = 9.7$ Hz, 1 H), 0.86–0.94 (m, 2 H), 1.05 (s, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 1.48 (t, $J = 2.6$ Hz, 2 H), 1.60 (qui, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 1.74–1.79 (m, 4 H), 1.90 (sept, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 1.96–2.04 (m, 4 H), 2.07–2.11 (m, 2 H), 2.12–2.18 (m, 2 H), 2.19–2.24 (m, 1 H), 2.26–2.32 (m, 1 H), 3.13–3.15 (m, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 3.42 (t, $J = 9.7$ Hz, 1 H), 3.92–4.01 (m, 4 H), 5.34 (br s, 1 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.23$ (q), -4.97 (q), 4.37 (t), 15.70 (d), 18.73 (t), 20.98 (t), 22.82 (q), 27.07 (t), 27.86 (q), 27.98 (t), 28.52 (t), 31.83 (t), 33.36 (t), 36.44 (t), 38.86 (s), 41.27 (d), 42.50 (d), 42.73 (d), 58.67 (q), 64.36 (t), 77.21 (t), 77.75 (s), 78.58 (s), 106.60 (s), 121.88 (d), 144.72 (s).

MS (EI): m/z (%) = 444 ($[\text{M}^+]$, 1), 226 (8), 225 (42), 167 (26), 135 (8), 91 (12), 89 (100), 75 (8).

HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}$: 444.3060, found: 444.3065.

IR (neat): 2942 (s), 2363 (w), 2342 (w), 1671 (m), 1456 (s), 1248 (s), 1099 (s), 1077 (s), 943 (s), 835 (s) cm^{-1} .

Cyclization of **7** to 8-Vinylidene-1,4-dioxadispiro[4.1.4.3]tetradecane (**2**) with Et_2AlCl

Et_2AlCl (1.0 M solution in hexanes, 400 μL , 0.4 mmol) was added dropwise to a stirred and cooled solution (-95°C) of propargylic silane **7** (41 mg, 0.1 mmol) in anhyd CH_2Cl_2 (10 mL). The solution was allowed to warm up to r.t. over a period of 10 h. The mixture was quenched with sat. aq NaHCO_3 solution (2 mL) and the resulting slurry was filtered through a short path of silica gel (pentane– Et_2O , 1:1). Removal of the solvent in vacuo and purification of the residue by flash chromatography on silica gel (pentane– Et_2O , 10:1) afforded the spiroketal **2** (16 mg, 0.073 mmol, 73%, 25% ee) as a colorless oil. The determination of the enantiomeric excess of **2** was performed on a 12 m \times 0.25 mm (i.d.) fused silica capillary column, containing immobilized octakis(2,6-di-*O*-methyl-3-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin, 120°C , 1 bar hydrogen.¹⁰

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.18$ –1.27 (m, 2 H), 1.42–1.50 (m, 1 H), 1.54–1.83 (m, 9 H), 2.37–2.44 (m, 2 H), 3.87–3.95 (m, 4 H), 4.74 (dt, $J = 1.0$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 2 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.10$ (t), 24.37 (t), 30.11 (t), 34.91 (t), 36.07 (t), 36.53 (t), 44.13 (t), 46.67 (s), 63.71 (t), 64.47 (t), 77.92 (t), 109.54 (s), 113.31 (s), 201.92 (s).

MS (EI): m/z (%) = 220 ($[\text{M}^+]$, 8), 205 (15), 192 (100), 177 (37), 136 (26), 119 (22), 99 (58), 91 (38).

HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$: 220.1463, found: 220.1463.

IR (neat): 2938 (s), 2871 (s), 1955 (m), 1729 (m), 1448 (m), 1172 (s), 1090 (s), 948 (s), 845 (s) cm^{-1} .

Cyclization of **7** with Titanium Tetrachloride

TiCl_4 (1.0 M solution in CH_2Cl_2 , 690 μL , 0.69 mmol) was added dropwise to a stirred and cooled solution (-95°C) of propargylic silane **7** (70 mg, 0.17 mmol) in anhyd CH_2Cl_2 (10 mL). The solution was allowed to warm up to r.t. over a period of 10 h. The mixture was quenched with sat. aq NaHCO_3 solution (2 mL) and the resulting slurry was filtered through a short path of silica gel (pentane–

Et_2O , 1:1). Removal of the solvent in vacuo and purification of the residue by flash chromatography on silica gel (pentane– Et_2O , 10:1) afforded the spiroketal **2** (27 mg, 0.12 mmol, 71%, 42% ee) as a colorless oil. The determination of the enantiomeric excess of **2** was performed on a 12 m \times 0.25 mm (i.d.) fused silica capillary column, containing immobilized octakis(2,6-di-*O*-methyl-3-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin, 120°C , 1 bar hydrogen.¹⁰ The analytical data were identical with those reported above.

Cyclization of **12** to 1-Vinylidenespiro[4.5]decan-7-one (**13**) with Diethylaluminum Chloride

Et_2AlCl (1.0 M solution in hexanes, 300 μL , 0.3 mmol) was added dropwise to a stirred and cooled solution (-95°C) of **12** (170 mg, 0.297 mmol) in anhyd CH_2Cl_2 (10 mL). The solution was allowed to warm up to r.t. over a period of 10 h. The mixture was quenched with sat. aq NaHCO_3 solution and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3×10 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO_4) and evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane– Et_2O , 30:1) to afford the spiroketone **13** (42 mg, 0.238 mmol, 80%, 4% ee) as a colorless oil. The determination of the enantiomeric excess of **13** was performed on a 12 m \times 0.25 mm (i.d.) fused silica capillary column, containing immobilized octakis(2,6-di-*O*-methyl-3-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin, 120°C , 1 bar hydrogen.¹⁰

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.42$ –1.54 (m, 2 H), 1.59–1.76 (m, 6 H), 1.93–2.00 (m, 1 H), 2.19–2.23 (m, 2 H), 2.29 (t, $J = 13.8$ Hz, 1 H), 2.37–2.43 (m, 2 H), 4.73 (dt, $J = 0.6$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 2 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.95$ (t), 23.68 (t), 30.33 (t), 35.82 (t), 37.63 (t), 41.03 (t), 49.27 (s), 52.32 (t), 78.64 (t), 110.82 (s), 202.31 (s), 211.39 (s).

MS (EI): m/z (%) = 176 ($[\text{M}^+]$, 29), 134 (58), 119 (43), 105 (56), 91 (100), 84 (57), 79 (59), 50 (60), 41 (57), 39 (63).

HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}$: 176.1201, found: 176.1206.

IR (neat): 2953 (s), 2872 (s), 1956 (s), 1713 (s), 1446 (m) cm^{-1} .

Cyclization of **22** to the Spiroketal **2** with Et_2AlCl

Using the same reaction and workup conditions as reported for the cyclization of compound **7**, treatment of **22** (52 mg, 0.117 mmol) with Et_2AlCl (1.0 M solution in hexanes, 234 μL , 0.234 mmol) afforded the spiroketal **2** (20 mg, 0.09 mmol, 77%, 8% ee) as a colorless oil. The determination of the enantiomeric excess of **2** was performed on a 12 m \times 0.25 mm (i.d.) fused silica capillary column, containing immobilized octakis(2,6-di-*O*-methyl-3-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin, 120°C , 1 bar hydrogen.¹⁰ The analytical data were identical with those reported above.

Cyclization of **22** to the Spiroketal **2** with TiCl_4

Using the same reaction and workup conditions as reported for the cyclization of compound **7**, treatment of **22** (45 mg, 0.1 mmol) with TiCl_4 (1.0 M solution in CH_2Cl_2 , 200 μL , 0.2 mmol) afforded spiroketal **2** (17 mg, 0.077 mmol, 76%, 51% ee) as a colorless oil. The determination of the enantiomeric excess of **2** was performed on a 12 m \times 0.25 mm (i.d.) fused silica capillary column, containing immobilized octakis(2,6-di-*O*-methyl-3-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin, 120°C , 1 bar hydrogen.¹⁰ The analytical data were identical with those reported above.

Acknowledgements

The author is indebted to Prof. Dr. W. A. König for allowing the use of a chiral GC column. Thanks are also due to Dr. Jürgen Müller (†) and Dr. Editha Müller for the GC analyses and to Dr. Axel Fischer for the X-ray crystal structure.

References

- (1) Colvin, E. *Silicon in Organic Synthesis*; Butterworth: London, **1981**.
- (2) Weber, W. P. *Silicon Reagents for Organic Synthesis*; Springer-Verlag: New York, **1983**.
- (3) Maryanoff, C. A.; Maryanoff, B. E. *Synthesis and Utilization of Compounds with Chiral Silicon Centers, In Asymmetric Synthesis*, Vol. 4; Morrison, J. D.; Scott, J. W., Eds.; Academic Press: New York, **1984**.
- (4) Sommer, L. H. *Stereochemistry, Mechanism and Silicon*; McGraw Hill: New York, **1965**.
- (5) Chan, T. H.; Wang, D. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 995.
- (6) (a) Hosomi, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1295. (b) Sakurai, H. *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 1. (c) Schinzer, D. *Synthesis* **1988**, 263.
- (7) Gleiter, R.; Fischer, E. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1899.
- (8) Roberts, J. D.; Dev, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1879.
- (9) (a) Seebach, D.; Kalinowski, H.-O.; Bastani, B.; Crass, G.; Daum, H.; Dörr, H.; DuPreez, N. P.; Ehrig, V.; Langer, W.; Nüssler, C.; Oei, H.-A. n.; Schmidt, M. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 301. (b) Enders, D.; Eichenauer, H. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2933.
- (10) The enantiomeric excesses of compounds **2** and **13** were determined by chiral GC column chromatography and verified by racemic samples of **2** and **13**.
- (11) Evans, D. A.; Bartroli, H.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.
- (12) Davies, S. G.; Sanganee, H. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 671.
- (13) Seebach, D.; Hintermann, T. *Helv. Chim. Acta.* **1998**, *81*, 2093.
- (14) Miller, R. D.; McKean, D. R. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2412.
- (15) Coppi, L.; Ricci, A.; Taddei, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 965.
- (16) Lipshutz, B. H.; Sclafani, J. A.; Takanami, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4021.
- (17) X-ray analysis of compound **17**: C₁₉H₃₀OSi, *M* = 302.52, orthorhombic, space group *P*2₁2₁2₁, *a* = 10.1154(6) Å, *b* = 13.3330(10) Å, *c* = 14.0385(3) Å, *U* = 1839.35(19) Å³, *Z* = 4, *D* = 1.061 Mg m⁻³, *F*(000) = 664, μ (MoK α) = 0.122 mm⁻¹, max/min transmission 1.00/0.58, colorless plate 0.52 × 0.16 × 0.05 mm, *T* = 173(2) K. Siemens SMART CCD system with MoK α X-radiation (λ = 0.71073 Å) and graphite monochromator, 12366 reflections over a range of 2.11° < θ < 28.16°, absorption correction with the SADABS routine. *Structure refinement*: Anisotropic on *F*² (program SHELXL-93. G. M. Sheldrick, University of Göttingen). H atoms riding or as rigid methyl groups; *R*1 = 0.0607 (conventional) and *wR*2 = 0.1317 (all data), with goodness of fit = 0.991 for 195 refined parameters. Crystallographic data (excluding structure factors) have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre under the number 6974. Copies may be obtained without charge from: CCDC, Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK (Fax: +44 1223/336 033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- (18) Knochel, P.; Yeh, M. C. P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4799.
- (19) Rieke, R. D.; Hanson, M. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10775.
- (20) Brandsma, L.; Verkruisje, H. *Preparative Polar Organometallic Chemistry*, Vol. 1; Springer-Verlag: Berlin, **1987**, 63.

With compliments of the Author

Studies toward Nitrogen-Containing Natural Products Using Radical Cyclizations of Chiral Vinylogous Amides

Martin Cordes,* Dagmar Franke

Chemisches Institut der Otto-von-Guericke-Universität, Universitätsplatz 2, 39106 Magdeburg, Germany
 Fax +49(391)6712223; E-mail: Martin.Cordes@vst.uni-magdeburg.de

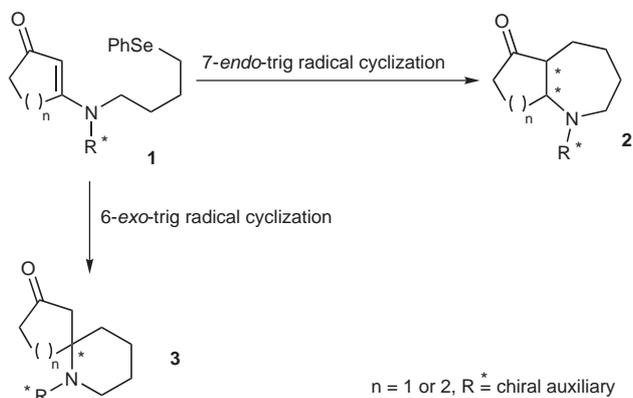
Received 17 May 2004

Abstract: The radical-promoted cyclization of various chiral vinylogous amides to annulated azepines and to an azaspirocyclic ketone is presented. A relatively rare 7-*endo* cyclization process generated octahydrocyclopenta[*b*]azepines in fair yield and excellent stereoselectivity at the same time.

Key words: annulations, asymmetric induction, azepines, radical cyclization, spiro compounds

Radical cyclizations¹ are well suited for the preparation of various nitrogen-containing heterocycles and allow direct access to a family of azaspirocyclic ketones and annulated azepines, such as the alkaloids histrionicotoxin² and cephalotaxine.³

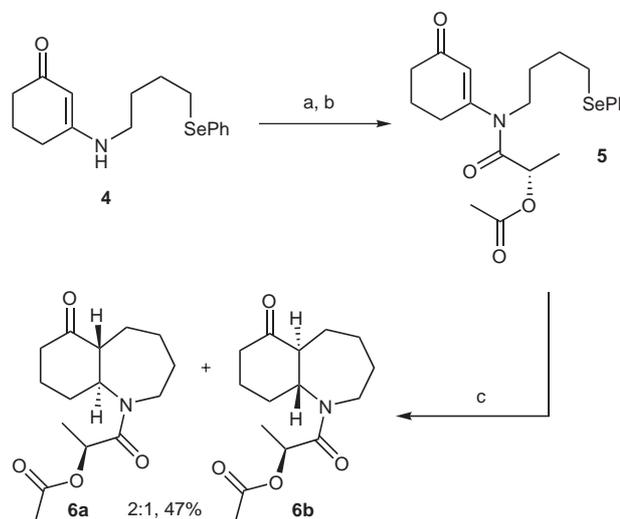
We focused on the synthesis of readily available chiral vinylogous amides, e.g. **1**, to investigate the stereochemical outcome of such radical cyclization reactions. Asymmetric induction in these cyclizations could be easily examined using a chiral auxiliary on the nitrogen atom of **1**. Thus, treatment of enaminones of type **1** with the radical initiator 1,1'-azobis(cyclohexanecarbonitrile) (ACN) and Bu₃SnH should result either in the formation of azepines **2** or azaspirocycles of type **3**.



Scheme 1

As outlined in Scheme 1, we were interested in the synthesis of azaspirocyclic ketones and azepines.

Inspired by the results of Ikeda, Sato and Ishibashi,⁴ namely the examination of the diastereoselectivity of the cyclization of α -haloacetamides bearing a chiral auxiliary group on the nitrogen atom, our initial target was the synthesis of cyclization precursor **5**⁵ (Scheme 2). Therefore, the enaminone **4**, adopted by Simpkins et al.,⁶ was easily N-acylated using *n*-BuLi and (*S*)-(-)-2-acetoxypropionyl chloride to give vinylogous amide **5** in 82% yield. We were pleased to find that under typical cyclization conditions [Bu₃SnH, ACN, toluene (0.01 M), reflux] vinylogous amide **5** underwent smooth cyclization to 7-*endo* products **6a**⁵ and **6b**⁵ (Scheme 2).

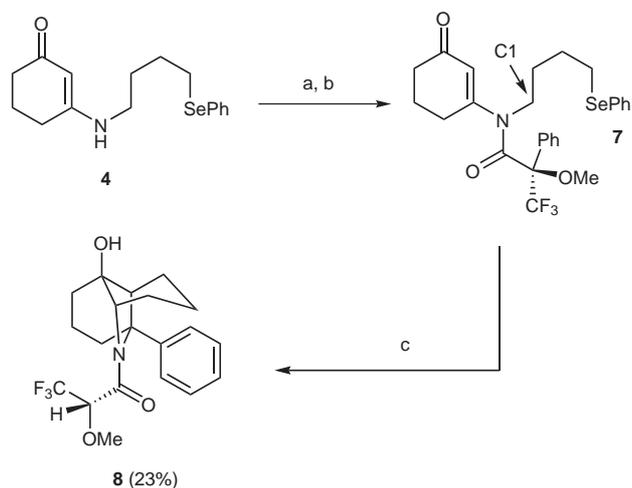


Scheme 2 Reagents and conditions a) *n*-BuLi, THF, -78 °C, 2 h; b) (*S*)-(-)-2-acetoxypropionyl chloride, THF, -78 °C to r.t., overnight (82%); c) Bu₃SnH, ACN, toluene (0.01 M), reflux, 21 h (47%); ACN = azobis(cyclohexanecarbonitrile).

The examination of the diastereoselectivity of this cyclization having a chiral auxiliary group on the nitrogen atom (1,5-asymmetric induction) revealed a ratio of 2:1 and the absolute stereochemistry was confirmed by single crystal X-ray crystallography.⁷

To our surprise, the cyclization of enaminone **7**⁵ under similar conditions generated the very unusual tricycle **8**⁵ (Scheme 3).

For that purpose a prefacing 7-*endo* cyclization took place, followed by an additional bond formation between C1 and the carbonyl C atom of the six-membered ring, probably initiated by the abstraction of the phenyl moiety



Scheme 3 Reagents and conditions a) *n*-BuLi, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h; b) (*S*)-(+)- α -methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetyl chloride, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to r.t., overnight (95%); c) Bu_3SnH , ACN, toluene (0.01 M), reflux, 19 h (23%).

from the Mosher residue (Scheme 3). The absolute stereochemistry of compound **8** was proven by single crystal X-ray crystallography (Figure 1).⁷

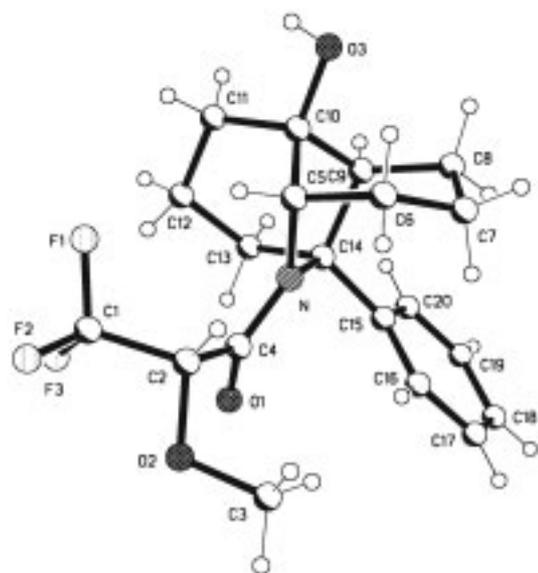
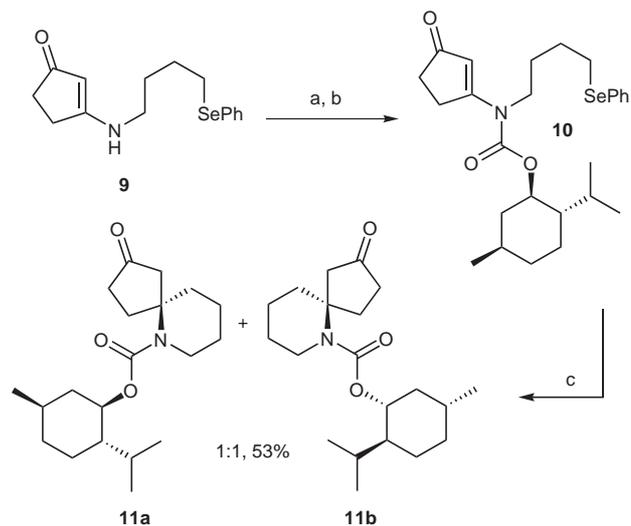


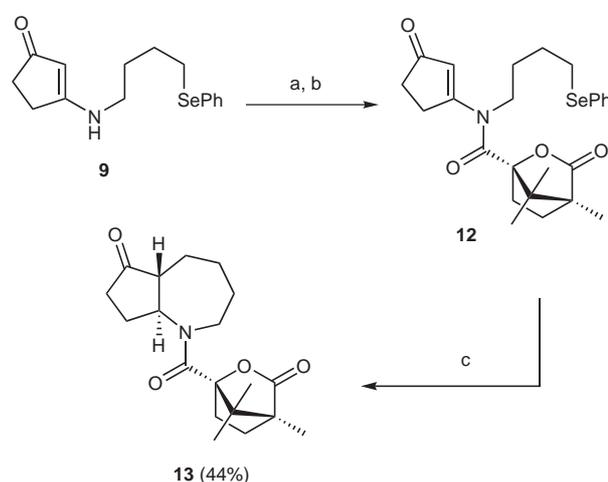
Figure 1 Molecular structure of tricyclic **8**⁷ in the crystal.

Seeking an extension of such model compounds for radical cyclizations, we then focused on the synthesis of five-membered ring precursors, for example **10**⁵ (Scheme 4). Starting from the known enaminone **9**,⁶ N-formylation using *n*-BuLi and (–)-menthyl chloroformate generated vinylogous amide **10**. Cyclization precursor **10** underwent 6-*exo* ring closure to the azaspirocycles **11a**⁵ and **11b**⁵ in fair yield, but unfortunately in a 1:1 ratio of diastereomers (Scheme 4).



Scheme 4 Reagents and conditions a) *n*-BuLi, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h; b) (–)-menthyl chloroformate, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to r.t., overnight (76%); c) Bu_3SnH , ACN, toluene (0.01 M), reflux, 11 h (53%).

Recall that two major problems arise in seven-membered ring radical cyclization: First, 6-*exo* ring closure, which is already slow compared to the 5-*exo* case, should be faster than the formation of the 7-*endo* product. Second, the increased chain length should also permit the formation of greater amounts of the 7-*endo* product. Despite these well-known facts, the radical cyclization of compound **12**⁸ successfully established trans-fused octahydrocyclopenta[*b*]azepine **13**⁹ via a relatively rare 7-*endo* cyclization process (1,5-asymmetric induction) as a single stereoisomer in 44% yield (Scheme 5).

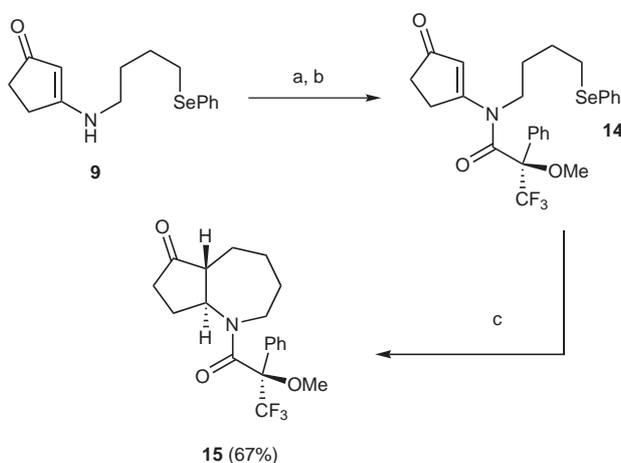


Scheme 5 Reagents and conditions a) *n*-BuLi, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h; b) (1*S*)-(-)-camphanic chloride, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to r.t., overnight (92%); c) Bu_3SnH , ACN, toluene (0.01 M), reflux, 10 h (44%).

The cyclization is unoptimized, and was accompanied by varying amounts of reduced material and/or starting selenide. Attempts to minimize the deselenation by very slow addition of tributyltin hydride and ACN to the solution resulted in only minor improvement of the yield.

Further efforts to improve the yield by either employing a smaller amount of ACN or by adding tris(trimethylsilyl)silane (TTMS) and ACN slowly with a syringe pump met with no success. Even though the yield is modest, this transformation reveals that the intramolecular radical annulation of chiral enamines can be used to prepare enantiopure azaheterocyclic systems. The absolute configuration of the product was unambiguously proven by single crystal X-ray crystallography. For this, the absolute configuration was deduced from the known configuration of the camphanic residue.⁷

In contrast to the six-membered ring analog **7**, in which formation of tricycle **8** took place, compound **14**⁵ underwent 7-*endo* ring closure to the azepine **15**⁵ as a single stereoisomer in fair yield (Scheme 6). The absolute configuration of compound **15** was authenticated by single crystal X-ray crystallography. For this, the absolute configuration was deduced from the known configuration of the Mosher residue.⁷



Scheme 6 Reagents and conditions a) *n*-BuLi, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h; b) (*S*)-(+)- α -methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetyl chloride, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to r.t., overnight (81%); c) Bu_3SnH , ACN, toluene (0.01 M), reflux, 10 h (67%).

In summary, short syntheses towards novel annulated azepines have been developed. In addition, facile available chiral enamines can be used as precursors to generate enantiopure azepines, e.g. **13** and **15**. Up to the present, the stereochemical control in these radical cyclizations only met with success in the five-membered ring series. Improvements of the stereochemistry in intramolecular radical cyclizations of other six-membered ring analogues are currently under investigation and will be reported in due course.

Acknowledgment

We are grateful to the Otto-von-Guericke-University for financial support of this research. Thanks are also due to Dr. Axel Fischer for determining the X-ray crystal structures.

References

- (1) For reviews on radical cyclizations, see: (a) Ikeda, M.; Sato, T.; Ishibashi, H. *Rev. Heteroatom Chem.* **1998**, *18*, 169. (b) Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237. (c) Curran, D. P. *Synthesis* **1988**, 417; and references cited therein.
- (2) For two recent syntheses of histrionicotoxin, see: (a) Williams, G. M.; Roughley, S. D.; Davies, J. E.; Holmes, A. B.; Adams, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4900. (b) Davison, E. C.; Fox, M. E.; Holmes, A. B.; Roughley, S. D.; Smith, C. J.; Williams, G. M.; Davies, J. E.; Raithby, P. R.; Adams, J. P.; Forbes, I. T.; Press, N. J.; Thompson, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, *12*, 1494; and references therein.
- (3) For recent syntheses of cephalotaxine, see: (a) Kuehne, M. E.; Bornmann, W. G.; Parsons, W. H.; Spitzer, T. D.; Blount, J. F.; Zubieta, J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3439. (b) Ikeda, M.; Okano, M.; Kosaka, K.; Kido, M.; Ishibashi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 276. (c) Isono, N.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 115; and references cited therein.
- (4) (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.
- (5) All new compounds were fully characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR, MS, HRMS, IR and elemental analyses. The yields are based on isolated, purified (flash chromatography on silica gel) products. A print or word file of the characterization data for all new compounds in this paper can be obtained on request from MC.
- (6) Middleton, D. S.; Simpkins, N. S.; Terrett, N. K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3865.
- (7) Crystallographic data of **6a**, **6b**, **8**, **13** and **15** have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication no. CCDC 241704 (**6a**), 241705 (**6b**), 241706 (**8**), 241707 (**13**) and 241708 (**15**), respectively. Copies of these data may be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif, by emailing data_request@ccdc.cam.ac.uk, or by contacting The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12, Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 (1223)336033.
- (8) **Representative Procedure for the Preparation of the Cyclization Precursors: (1*S*,4*R*)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptane-1-carboxylic acid (3-oxocyclopent-1-enyl)-(4-phenylselenyl-butyl)-amide (12).** In a typical experiment, vinylogous amide **9**⁶ (700 mg, 2.27 mmol) was dissolved in anhyd THF (15 mL) and cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. This solution was treated with a solution of 1.6 M BuLi in hexane (1.56 mL, 2.50 mmol) and stirring was continued for 2 h at this temperature. Finally a solution of (1*S*)-(-)-camphanic chloride (786 mg, 3.63 mmol) in anhyd THF (5 mL) was added and the mixture was allowed to warm up to r.t. over a period of 15 h. The solvent was evaporated in vacuo and the residue was purified by subsequent flash chromatography on silica gel (Et_2O) to yield the pure enaminone **12** (1.02 g, 92%) as a colorless oil; R_f (Et_2O) = 0.37; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -193.6 (*c* 1.00, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (s, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 1.69–1.77 (m, 3 H), 1.84 (dd, J = 4.9 Hz, J = 10.2 Hz, 2 H), 1.94–2.04 (m, 2 H), 2.43 (dq, J = 4.2 Hz, J = 10.6 Hz, 2 H), 2.48 (qui, J = 6.3 Hz, 1 H), 2.72–2.76, 3.28–3.32 (m, 2 H), 2.89–2.95 (m, 2 H), 3.65–3.70, 3.77–3.81 (m, 2 H), 5.74 (s, 1 H), 7.24–7.28 (m, 3 H), 7.47–7.49 (m, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 9.56 (q), 16.56 (q), 17.65 (q), 26.97 (t), 26.98 (t), 28.36 (t), 29.44 (t), 30.02 (t), 32.56 (t), 34.61 (t), 48.14 (t), 54.01 (s), 56.51 (s), 92.31 (s), 117.66 (d), 126.95 (d), 129.08 (d), 129.64 (s), 132.75 (d), 169.59 (s), 173.46 (s), 177.22 (s), 206.77 (s). MS (EI): m/z (%) = 489

(35)[M⁺], 487 (17) [M⁺], 332 (100), 304 (24), 222 (21), 152 (31), 83 (70), 55 (36). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₂₅H₃₁NO₄⁷⁸Se: 487.1426, found: 487.1426; C₂₅H₃₁NO₄⁸⁰Se: 489.1418, found: 489.1420. IR (neat): ν = 2969, 2935, 1792, 1682, 1575, 1386, 1375, 1110, 1053 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₂₅H₃₁NO₄Se: C, 61.47; H, 6.40; N, 2.87. Found: C, 61.31; H, 6.51; N, 2.66.

(9) **Typical Procedure for the Cyclizations: (1S,4R,5aR,8aS)-1-(4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl)-octahydro-cyclopenta[*b*]azepin-6-one (13).**

The vinylogous amide **12** (2.54 g, 5.2 mmol) was dissolved in degassed anhyd toluene (210 mL) under an argon atmosphere and brought to a steady reflux. A solution of Bu₃SnH (1.96 mL, 7.3 mmol) and ACN (889 mg, 3.6 mmol) in degassed anhyd toluene (50 mL) was added to the refluxing enaminone solution at a rate of 5 mL/h using a syringe pump. After the addition of the tin hydride solution was complete, the reaction mixture was cooled to r.t., and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by subsequent flash chromatography on silica gel (pentane–Et₂O, 1:1, then Et₂O) to give the pure octahydrocyclopenta[*b*]azepine **13** (763 mg, 44%) as a

single stereoisomer as colorless crystals; mp 145.9 °C; R_f (Et₂O) = 0.40; [α]_D²⁰ –16.9 (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (s, 3 H), 1.12 (s, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 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), 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), 4.17 (dq, *J* = 5.5 Hz, *J* = 13.7 Hz, 1 H), 4.55 (dd, *J* = 6.3 Hz, *J* = 9.5 Hz, 1 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 9.62 (q), 16.76 (q), 17.68 (q), 25.37 (t), 27.20 (t), 27.33 (t), 29.31 (t), 31.44 (t), 32.26 (t), 36.24 (t), 44.32 (t), 53.70 (s), 54.13 (d), 55.29 (s), 62.50 (d), 92.56 (s), 167.34 (s), 178.60 (s), 213.09 (s). MS (EI): *m/z* (%) = 333 (56) [M⁺], 274 (90), 152 (100), 136 (57), 109 (31), 83 (55), 55 (38). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₉H₂₇NO₄: 333.1940; found: 333.1942. IR (neat): ν = 3456, 2957, 2935, 2849, 1786, 1747, 1732, 1626, 1427, 1101 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₉H₂₇NO₄: C, 68.44; H, 8.16; N, 4.20. Found: C, 68.40; H, 8.18; N, 4.28.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A 15	Ionenaustauscher Amberlyst® 15
ACN	1,1'-Azo-bis-cyclohexancarbonsäurenitril
Adogen® 464	Methyltrialkyl(C ₈ -C ₁₀)ammoniumchlorid
AIBN	2,2'-Azo-bis-isobutyronitril
$[\alpha]_D^{20}$	Drehwert
ⁿ Bu	n-Butyl
^t Bu	tert.-Butyl
<i>c</i>	Konzentration
<i>d</i>	Dichte
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
Dess-Martin- Periodinan	1,1-Dihydro-1,1,1-triacetoxy-1,2-benziodoxol-3(<i>IH</i>)-on
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(<i>IH</i>)-pyrimidinon
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
EE	Essigsäureethylester
Et	Ethyl
<i>g</i>	Gramm
Glyme	1,2-Dimethoxyethan
<i>h</i>	Stunde
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HOBt	Hydroxybenzotriazol
<i>J</i>	Kopplungskonstante
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
18-Krone-6	1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecan
<i>L</i>	Liter
LS	Lewis-Säure
<i>M</i>	Mol, Molar
<i>Me</i>	Methyl

mg	Milligramm
min	Minute
mL	Milliliter
μ L	Mikroliter
mmol	Millimol
Ms	Methansulfonyl, Mesyl
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
Ph	Phenyl
PPTS	Pyridiniumtosylat
p-Ts	para-Toluolsulfonyl, para-Tosyl
PyBOP	1-Benzotriazolylxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat
<i>rac</i>	racemisch
R_f	Retentionsfaktor
R_s	Auflösung
RT	Raumtemperatur
Smp.	Schmelzpunkt
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
THF	Tetrahydrofuran
TIPSCl	Triisopropylsilylchlorid
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
t_R	Retentionszeit
TTMS	Tris-(trimethylsilyl)-silan

Curriculum Vitae

Dr. Martin Cordes
Plötzkyer Str. 18
D-39122 Magdeburg

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 14.01.1965
Geburtsort: Wildeshausen
Familienstand: verheiratet
Staatsangehörigkeit: deutsch

Ausbildung

Grundschule: 1971 bis 1975 in Dötlingen
Orientierungsstufe: 1975 bis 1977 in Wildeshausen
Gymnasium: 1977 bis 1984 in Wildeshausen, Gymnasium Wildeshausen
Abitur: ebenda, 15.06.1984
Zivildienst: 03.09.1984 bis 31.12.1985 in Wildeshausen, Malteser-Hilfsdienst
Studium: WS 1985/86 bis 26.10.1990 in Göttingen, Georg-August-Universität, Fachrichtung Chemie (Diplom)
Vordiplom: 27.10.1988, Gesamtnote "Sehr gut", Georg-August-Universität, Göttingen
Hauptdiplom: 26.10.1990, Gesamtnote "Sehr gut", Georg-August-Universität, Göttingen
Promotion: 04.02.1994, Gesamtnote "Summa cum laude", TU Braunschweig
Post-Doc: 01.01.1995 bis 31.12.1995, im Arbeitskreis von Prof. K. C. Nicolaou, The Scripps Research Institute, La Jolla, CA (USA)
Post-Doc: 1996 bis 1997, im Arbeitskreis von Prof. Dr. D. Schinzer, TU Braunschweig
Habilitation: 1998 bis 2004, Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg