

kurz vor und gehen anschließend vertieft auf die Erweiterung des Konzeptes zu größeren Ringen ein.

Unser Startpunkt für die Synthese waren Steroide der allgemeinen Struktur **1** (Schema 1). Über die Winterfeldt-Tandem-Reaktion als Gerüstumlagerung (Diels-Alder/Retro-Diels-Alder-Sequenz) ließen sich daraus regio- und atropisomerenspezifisch neue Strukturtypen der allgemeinen Formel **3** erhalten.^[3] Sogar unter drastischen Bedingungen wurde keine Atropisomerisierung beobachtet, was aufgrund der geringen Ringgröße zu erwarten war. Diese Reaktionsfolge ermöglichte es uns, strukturell komplexe Template mit hohem Potenzial zur Diversifizierung in Gramm-Mengen ökonomisch herzustellen. Variationen der Seitenkette durch Parallelsynthese (zu Aminen und Estern), Modifizierungen am aromatischen Ring (zu Ethern, Aminen und Amiden) und der sekundären Hydroxygruppe führten zu Verbindungsbibliotheken der allgemeinen Struktur **4**.^[4] Erste biologisch aktive Verbindungen dieses Typs wurden beim Screening an verschiedenen Targets identifiziert. So fanden wir Aktivität am Androgen-Rezeptor und Inhibition der tumorrelevanten Zellzyklus-Phosphatase cdc25 im niedrigen mikromolaren Bereich (3–10 µM).^[5]

Konformativ Flexibilität

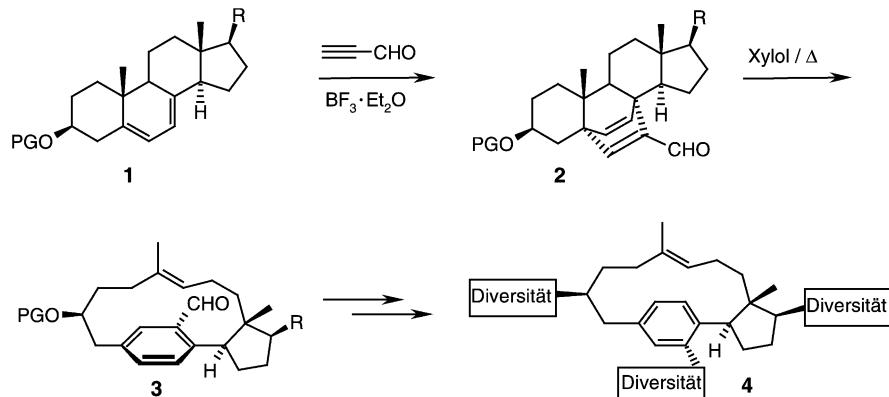
Von Rigidität zu konformativer Flexibilität: makrocyclische Template, abgeleitet von Ansa-Steroiden**

Stefan Bäurle, Thorsten Blume, Anne Mengel,
Christian Parchmann, Werner Skuballa, Siegfried Bäsler,
Martina Schäfer, Detlev Sülzle und Hans-Peter Wrona-Metzinger*

Professor Dr. Rudolf Wiechert
zum 75. Geburtstag gewidmet

Die Synthese von Naturstoffderivaten ist ein leistungsfähiges Konzept, um die Diversität von Substanzbibliotheken für Screening-Zwecke zu erhöhen. Dies dient dem Ziel, die Chance zu verbessern, geeignete Hits oder Leitstrukturen für die Wirkstoffsuche zu finden.^[1] Modifizierungen des ursprünglichen Naturstoffs können dabei durch Gerüstumlagerung, Funktionalisierung der Grundstruktur oder Umwandlung funktioneller Gruppen und Derivatisierungsreaktionen erreicht werden. Diese Herangehensweise kombiniert das Prinzip der strukturdichtenen Bibliotheken mit der strukturellen Komplexität von Naturstoffen.

Die Basis unseres Konzepts der Naturstoffderivatisierung sind leicht verfügbare Steroide. Aus der Literatur sind zwei Ansätze bekannt, die die Synthese makrocyclischer Strukturen durch „Aufschneiden“ des ABC-Ringsystems von Steroiden erlauben: die Fragmentierung von Endoperoxiden zu „Steroklastanen“^[2] und das Winterfeldt-Verfahren zu „Ansä-Steroiden“.^[3] Hier stellen wir unseren Weg zu neuen strukturdichtenen Substanzbibliotheken ausgehend von Steroiden



Schema 1. Synthese von Ansa-Steroiden (PG: Schutzgruppe).

Die Berechnung von energieminierten Konformationen der repräsentativen Struktur **5** auf dem theoretischen Niveau HF/3-21G*^[6] bestätigt die Annahme einer extrem niedrigen konformativen Flexibilität, die mit der des ursprünglichen Steroids vergleichbar ist (Abbildung 1). Die rigide Grundstruktur dieser Makrocyclen mit ihren variablen funktionellen Gruppen erlaubt die Platzierung von pharmakophoren Gruppen in definierter Weise. Die Strukturen der energieärmsten berechneten Konformere stimmen ausgezeichnet mit den Ergebnissen einer Röntgenstrukturanalyse^[7] überein.

Um Zugang zu einer Auswahl von Templayen mit unterschiedlicher Flexibilität zu erhalten, war es unser Ziel, die Ringgröße des vorliegenden Makrocyclus zu erweitern. Die Abhängigkeit zwischen Ringgröße und Rigidität der Struktur sollte durch NMR-Studien und Konformationsanalysen untersucht werden. Die Veränderung der konformativen Flexibilität sollte die Wahrscheinlichkeit erhöhen, geeignete

[*] Dr. T. Blume, Dr. S. Bäurle, Dr. A. Mengel, C. Parchmann, Prof. Dr. W. Skuballa, S. Bäsler, Dr. M. Schäfer, Dr. D. Sülzle, H.-P. Wrona-Metzinger
Schering AG
Research Center Europe
13342 Berlin (Deutschland)
Fax: (+49) 30-468-92531
E-mail: thorsten.blume@schering.de

[**] Wir danken Prof. Dr. E. Winterfeldt für zahlreiche fruchtbare Diskussionen.

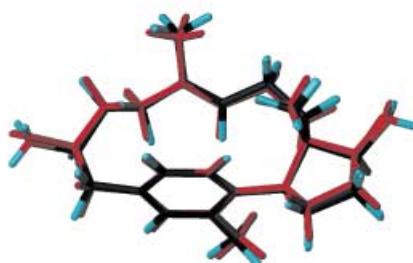
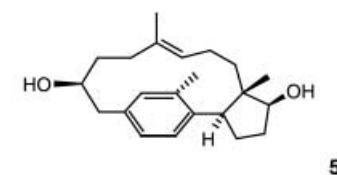


Abbildung 1. Überlagerung der Struktur von 5 im Kristall (rot) mit zwei energieminierten Konformationen (türkis) von 5.

Wechselwirkungen zwischen kleinen Molekülen und Proteinen zu finden. Im Rahmen dieses Projekts berichten wir hier erstmals über die Synthese eines von einem Steroid abgeleiteten 17-gliedrigen Makrocyclus. Trotz der umfangreichen Literatur auf dem Gebiet der Steroide wurde die Synthese einer solchen Verbindung bisher nicht beschrieben.

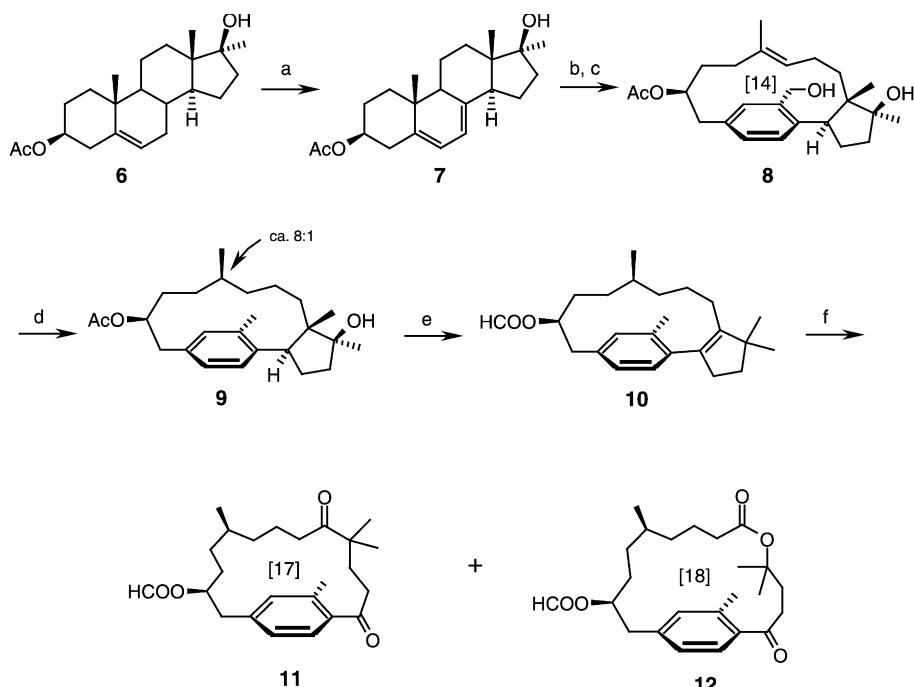
Geht man von einem 14-gliedrigen Ansa-Steroid des Typs 3 aus, so liegt die Herausforderung darin, den verbliebenen Cyclopantanring zu öffnen. Damit erhält man eine Struktur, in der alle transannularen Bindungen des ursprünglichen Steroids gespalten sind.^[3a] Um dieses Ziel zu erreichen, nutzten wir eine Kombination aus der Winterfeldt-Sequenz, einer Wagner-Meerwein-Umlagerung und einer Ozonolyse (Schema 2). Um eine Verbindung zu erhalten, die mit der 14-gliedrigen Struktur 5 bezüglich der konformativen Eigenschaften vergleichbar ist, hatten wir zudem die Absicht, die in 3 vorhandene Formylgruppe zur Methylgruppe abzubauen.

Ausgehend von dem leicht zugänglichen Steroid 6 mit einer 17- β -Hydroxy-17- α -methyl-Funktionalität^[9] konnte durch eine Bromierungs-Dehydrobromierungs-Sequenz in moderaten Ausbeuten das $\Delta^{5,7}$ -Steroid 7 erhalten werden.^[10] 7 wurde mithilfe des Winterfeldt-Verfahrens in das entsprechende Ansa-Steroid überführt, woran sich die Reduktion der Formyl- zur Hydroxygruppe anschloss (\rightarrow 8). Die anschließende Hydrierung führte zur Desoxyge- nierung des Benzylalkohols und zur Sättigung der Doppelbindung

in einem Schritt und ergab 9. Das neu gebildete Stereozentrum wurde mit einer 8:1-Selektivität (laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 11) zugunsten des gezeigten S-Isomers (bestimmt durch Röntgenstrukturanalyse von 11) eingeführt. Die Selektivität resultiert offensichtlich aus der starren Konformation von 8. Eine der diastereotopen Seiten der Doppelbindung wird vom Makrocyclus abgeschirmt; die Hydrierung muss vorwiegend von der äußeren Seite aus erfolgen. Ein ähnliches Konzept, Verbindungen vom Ansa-Typ für stereokontrollierte Additionen an Doppelbindungen zu nutzen, wurde von Mulzer et al. beschrieben.^[11]

Erhitzen von 9 in Ameisensäure induzierte die Wagner-Meerwein-Umlagerung und führte zu Verbindung 10 mit einer transannularen Doppelbindung. Gleichzeitig wurde die Acetat- durch eine Formiat-Einheit ersetzt.^[12] Anschließend wurde die Doppelbindung ozonolytisch gespalten.^[13] Das Hauptprodukt dieser Reaktion war das gewünschte 17-gliedrige cyclische Diketon 11, in dem alle 17 Kohlenstoffatome des Steroidgerüsts in einem großen Ring vereinigt sind. Ein interessantes Nebenprodukt der Ozonolyse ist das Ketolacton 12, ein 18-gliedriger Makrocyclus, in dem die beiden Carbonylgruppen bereits differenziert sind. 12 ist das bevorzugte Baeyer-Villiger-Oxidations-Produkt von 11, das unter den Bedingungen der Ozonolyse leicht gebildet werden dürfte. Analytische Daten von 11 und 12 sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Die Struktur von 11 konnte durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden (Abbildung 2). Die energieminierten Konformationen von 11 lassen die strukturellen Charakteristika des Makrocyclus erkennen. Die Ansa-Aryl-

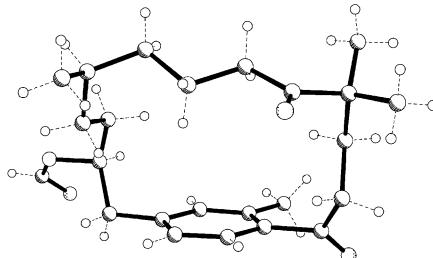


Schema 2. a) 1. 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin (0.76 Äquiv.), AIBN (0.12 Äquiv.), Hexan, Rückfluss, 10 min; 2. Collidin (6 Äquiv.), Xylool, Rückfluss, 1 h, 35%; b) 1. Propargylaldehyd (2.5 Äquiv.), $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$ (1.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 1 h, 2. Xylool, Rückfluss, 1 h, 46%; c) NaBH_4 (2.0 Äquiv.), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$, RT, 30 min, 65%; d) H_2 , Pt/C, MeOH, RT, 85%; e) HCOOH , Rückfluss, 10 min, 80%; f) O_3 , -78°C , dann PPh_3 (1.1 Äquiv.), RT, 34% 11 und 6% 12 nach präp. HPLC.^[8]

Tabelle 1: Ausgewählte analytische Daten von **11** und **12** (Steroidnummerierung).

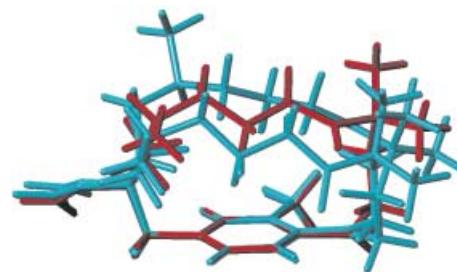
11: Schmp.: 129–132°C; HPLC: $t_{\text{ret}} = 10.3$ min (Chiralcel OD(2) 10 μ , Hexan/EtOH 97:3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.68$ –0.77 (m, 2 H, 9-H₂), 0.80 (d, $J = 7$ Hz, 3 H, 19-H₃), 0.86–0.95 (m, 1 H, 11-H_a), 0.97–1.07 (m, 1 H, 1-H_a), 1.06 (s, 3 H) und 1.08 (s, 3 H) (18-H₃ und 20-H₃), 1.13–1.20 (m, 1 H, 1-H_b), 1.20–1.28 (m, 2 H, 11-H_b und 10-H), 1.33–1.42 (m, 2 H, 2-H₂), 1.60–1.70 (m, 2 H, 16-H₂), 1.98–2.06 (m, 2 H, 12-H₂), 2.38 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.55–2.65 (m, 2 H, 15-H₂), 2.65 (dd, $J = 10$ Hz/13 Hz, 1 H, 4-H_a), 3.10 (dd, $J = 4$ Hz/13 Hz, 1 H, 4-H_b), 5.12–5.17 (m, 1 H, 3-H), 7.10 (s, 1 H, 6'-H), 7.11 (d, $J = 8$ Hz, 1 H, 6-H), 7.30 (d, $J = 8$ Hz, 1 H, 7-H), 8.12 ppm (s, 1 H, Formiat); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.3$ (C-19), 20.3 (Ar-CH₃), 20.8 (C-11), 22.9/24.2 (C-18/C-20), 28.1 (C-2), 30.2 (C-1), 30.8 (C-10), 34.4 (C-9), 35.1 (C-16), 37.1 (C-12), 38.3 (C-15), 39.9 (C-4), 47.5 (C-17), 73.8 (C-3), 126.9 (C-6), 128.0 (C-7), 132.4 (C-6'), 137.0/137.3/140.2 (C-5, C-8, C-7'), 160.8 (Formiat), 205.9 (C-14), 214.4 ppm (C-13); MS (Cl/NH₃): 404 [M+NH₄]⁺, 387 [M+H]⁺, $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4$

12: HPLC: $t_{\text{ret}} = 8.2$ min (Chiralcel OD(2) 10 μ , Hexan/EtOH 97:3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.71$ –0.93 (m, 2 H, 9-H₂), 0.79 (d, $J = 7$ Hz, 3 H, 19-H₃), 0.99–1.13 (m, 3 H, 11-H_a und 1-H_b), 1.18–1.30 (m, 2 H, 10-H und 11-H_b), 1.45 (s, 3 H) und 1.46 (s, 3 H) (18-H₃ und 20-H₃), 1.40–1.50 (m, 2 H, 2-H₂), 1.74–1.80 (m, 1 H, 12-H_a), 1.85–1.91 (m, 1 H, 12-H_b), 2.03–2.11 (m, 1 H, 16-H_a), 2.16–2.22 (m, 1 H, 16-H_b), 2.49 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.69 (dd, $J = 10$ Hz/13 Hz, 1 H, 4-H_a), 2.73–2.79 (m, 1 H, 15-H_a), 2.91–2.97 (m, 1 H, 15-H_b), 3.13 (dd, $J = 4$ Hz/13 Hz, 1 H, 4-H_b), 5.09–5.15 (m, 1 H, 3-H), 7.12 (s, 1 H, 6'-H), 7.17 (d, $J = 8$ Hz, 1 H, 6-H), 7.59 (d, $J = 8$ Hz, 1 H, 7-H), 8.14 ppm (s, 1 H, Formiat); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.1$ (C-19), 21.3 (Ar-CH₃), 22.2 (C-11), 25.7/26.3 (C-18/C-20), 28.5 (C-2), 30.7 (C-1), 31.0 (C-10), 34.5 (C-9), 35.6 (C-12), 36.1 (C-15), 36.9 (C-16), 40.3 (C-4), 74.0 (C-3), 81.4 (C-17), 126.9 (C-6), 128.9 (C-7), 133.1 (C-6'), 136.6/138.4/140.5 (C-5, C-8, C-7'), 160.8 (Formiat), 172.7 (C-13), 204.7 ppm (C-14); MS (Cl/NH₃): 420 [M+NH₄]⁺, 403 [M+H]⁺, $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_5$

**Abbildung 2:** Struktur des makrocyclischen Diketons **11** im Kristall.^[7]

gruppe, die beiden Carbonylgruppen und die geminale Dimethylgruppe führen weiterhin zu einer relativ starren Struktur. Allerdings besteht eine größere Flexibilität innerhalb der Kohlenstoffkette als beim kleineren Ringsystem von **5** (Abbildung 3). Entsprechend den auf dem HF/3-21G*-Niveau berechneten Energiewerten ist eine Rotation der Arylgruppe, die zur Bildung des anderen Atropisomers führen würde, nicht zu erwarten. Tatsächlich ergaben Hochtemperatur-NMR-Experimente (120°C, [D₆]DMSO), in Übereinstimmung mit den theoretischen Vorhersagen, keine Anzeichen von Isomerisierung.

Im Rahmen dieser Arbeit konnten wir eine konformativ flexiblere Struktur durch Modifizierung des Templates der ersten Generation herstellen. Die neue makrocyclische Ver-

**Abbildung 3:** Überlagerung der Struktur von **11** im Kristall (rot) mit zwei energieminierten Konformationen (türkis) von **11**.

bindung **11** ist dabei mehr als nur eine interessante Kuriosität auf dem Gebiet der Steroiderivate. **11** dient als Prototyp eines Templates mit differenzierbaren funktionellen Gruppen, das zur Synthese von Substanzbibliotheken neuer Makrocyclen verwendet werden kann. Um alle Möglichkeiten zur Diversifizierung nutzen zu können, streben wir an, alle funktionellen Gruppen – wie etwa die Doppelbindung und die benzylische Hydroxygruppe in **8** – zu erhalten, mit dem Ziel der Erzeugung biologisch aktiver Verbindungen als Ausgangspunkt für neue Leitstrukturen.

Eingegangen am 13. März 2003 [Z51385]

Stichwörter: Konformationen · Makrocyclen · Ringerweiterungen · Steroide

- [1] a) R. Breinbauer, I. R. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3002–3015; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2878–2890; b) D. G. Hall, S. Manku, F. Wang, *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 125–150; c) L. A. Wessjohann, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 303–309; d) „Role of Natural Products in Drug Discovery“: S. Grabley, R. Thiericke, I. Sattler, Ernst Schering Research Foundation Workshop **2000**, *32*, pp. 217–252; e) S. L. Schreiber, *Science* **2000**, *287*, 1964–1969.
- [2] a) L. Lorenc, L. Bondarenko, V. Pavlovic, H. Fuhrer, G. Rihs, J. Kalvoda, M. L. Mihailovic, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 608–623; b) M. L. Mihailovic, L. Lorenc, V. Pavlovic, L. Bondarenko-Gheorghiu, *J. Serb. Chem. Soc.* **1989**, *54*, 459–464; c) L. Lorenc, L. Bondarenko-Gheorghiu, V. Pavlovic, H. Fuhrer, J. Kalvoda, M. L. Mihailovic, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 203–209.
- [3] a) E. Winterfeldt, *Chimia* **1993**, *47*, 39–45; b) A. Prell, E. Winterfeldt, *Heterocycles* **1989**, *28*, 333–346; c) P.-K. Chowdhury, A. Prell, D. Schomburg, M. Thielmann, E. Winterfeldt, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 1095–1099; d) D. Schomburg, M. Thielmann, E. Winterfeldt, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1705–1706.
- [4] Bisher wurden etwa 500 Verbindungen, hauptsächlich unter Verwendung von Karussellreaktoren, synthetisiert. Auch die Festphasensynthese wurde erfolgreich etabliert. Alle Verbindungen wurden durch NMR-Spektroskopie und/oder Massenspektrometrie charakterisiert.
- [5] a) Detaillierte biologische Ergebnisse, auch zur Phosphatase-Inhibition, werden an anderer Stelle veröffentlicht werden; b) erstmals wurde eine biologische Aktivität von Ansa-Steroiden im Zusammenhang mit Vitamin-D₃-Analoga beschrieben: W. H. Okamura, S. Do, H. Kim, S. Jeganathan, T. Vu, G.-D. Zhu, A. W. Norman, *Steroids* **2001**, *66*, 239–247.

- [6] Die Konformationsanalyse wurde durchgeführt, indem zuerst die Konformationsverteilung mit der Monte-Carlo-Methode im Alter-Conformation-Modul von SPARTAN'02 unter Verwendung des MMFF-Kraftfelds berechnet wurde. Die dabei erhaltenen Konformere wurden weiter auf dem theoretischen Niveau HF/3-21G* verfeinert. Die sich anschließende Charakterisierung durch Frequenzberechnungen zeigte, dass die so erhaltenen Konformere tiefster Energie echte Minima auf der Energiehyperfläche sind.
- [7] a) Kristallstrukturanalyse von **5**: $C_{22}H_{32}O_2 + C_7H_8$, $M_r = 420.67$, monoklin, Raumgruppe $P2(1)$, Kristallabmessungen: $0.45 \times 0.2 \times 0.2 \text{ mm}^3$, Elementarzelle: $a = 7.297(5)$, $b = 36.515(7)$, $c = 11.933(2) \text{ \AA}$, $\beta = 97.22(3)$, $V = 3154(2) \text{ \AA}^3$, $Z = 6$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.135 \text{ Mg m}^{-3}$, $F(000) = 1180$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.070 \text{ mm}^{-1}$, $T = 173 \text{ K}$, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, $4.10^\circ \leq 2\theta \leq 45.02^\circ$; es wurden 4021 Reflexe aufgenommen, von denen 3641 unabhängig waren ($R_{\text{int.}} = 0.0395$, Friedel-Partner sind nicht gemittelt). Für die abschließende Verfeinerung der 739 Parameter wurden 1042 Restraints verwendet. Die R-Werte waren: $R_1 = \sum |F_o - F_c| / \sum F_o = 0.0494$ für $I > 2\sigma(I)$ und $wR_2 = \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum wF_o^2]^{1/2} = 0.1122$ für alle Daten; min./max. Restelektronendichte: $0.205/-0.228 \text{ e \AA}^{-3}$.
- b) Kristallstrukturanalyse von **11**: $C_{24}H_{34}O_4$, $M_r = 386.51$, monoklin, Raumgruppe $P2(1)$, Kristallabmessungen: $0.8 \times 0.6 \times 0.02 \text{ mm}^3$, Elementarzelle: $a = 11.8813(7)$, $b = 7.8734(5)$, $c = 12.3232(7) \text{ \AA}$, $\beta = 108.090(4)$, $V = 1095.81(11) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.171 \text{ Mg m}^{-3}$, $F(000) = 420$, $\mu(\text{CuK}\alpha) = 0.620 \text{ mm}^{-1}$, min./max. Transmission $0.9877/0.6369$, $T = 153 \text{ K}$, $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$, $7.54^\circ \leq 2\theta \leq 129.56^\circ$; es wurden 5885 Reflexe aufgenommen, von denen 2721 unabhängig waren ($R_{\text{int.}} = 0.0238$, Friedel-Partner sind nicht gemittelt). Für die abschließende Verfeinerung der 257 Parameter wurde 1 Restraint verwendet. Die R-Werte waren: $R_1 = \sum |F_o - F_c| / \sum F_o = 0.0775$ für $I > 2\sigma(I)$ und $wR_2 = \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum wF_o^4]^{1/2} = 0.1903$ für alle Daten; min./max. Restelektronendichte: $0.386/-0.356 \text{ e \AA}^{-3}$. Kristalle von **5** und **11** wurden mit einem inertem Öl benetzt und dann schnell im Stickstoffstrom schockgekühlt.^[14] Die Reflexintensitäten für **5** wurden auf einem Siemens-Vierkreisdiffraktometer (P4) mit ω -Scans aufgenommen und anschließend mit dem Siemens-Programm XSCANS bearbeitet; es wurde keine Absorptionskorrektur durchgeführt. Die Reflexintensitäten für **11** wurden auf einem Dreikreisdiffraktometer mit einem Siemens-Smart6000-CCD-Flächenzhäler mit ω -Scans aufgenommen, die anschließende Integration der Daten erfolgte mit dem Programm SAINT. Eine semiempirische Absorptionskorrektur wurde mit dem Programm SADABS für alle Daten durchgeführt. Beide Strukturen wurde mit Direkten Methoden gelöst (SHELXS 96^[15]) und nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate gegen F^2 verfeinert.^[16] Alle Nicht-Wasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert. Die Wasserstoffatome wurden nach einem Reitermodell behandelt, bei dem die Methylgruppen um ihre dreizählig Achse rotieren können. Die isotropen Temperaturfaktoren der Wasserstoffatome wurden auf den 1.2- bzw. 1.5fachen (für **5** bzw. **11**) Wert des Atoms, an das sie gebunden sind, gesetzt. In der asymmetrischen Einheit von **5** liegen drei kristallographisch unabhängige Moleküle sowie ein fehlgeordnetes Lösungsmittelmolekül (Toluol) vor. Dieses wurde mithilfe von Abstandsrestriktionen sowie Restriktionen für die anisotropen Auslenkungsparameter verfeinert. Die absolute Struktur konnte für keine der Verbindungen bestimmt werden. CCDC-205757 (**5**) und -205756 (**11**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ; Fax: (+44) 1223-336-033; oder deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [8] Experimentelle Vorschriften für die Verbindungen **10**, **11** und **12**: Wagner-Meerwein-Umlagerung: 280 mg (0.72 mmol) **9** wurden in Ameisensäure (15 mL) gelöst und 30 min zum Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt und zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde vorsichtig mit ges. NaHCO_3 -Lösung neutralisiert, mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (6:1) ergab 205 mg (80%) **10** als farblosen Feststoff. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.05-0.25$ (m, 1 H), $0.32-0.46$ (m, 1 H), 0.63 (d, 3 H), $0.65-0.95$ (m, 4 H), 1.03 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), $1.17-1.35$ (m, 2 H), $1.45-1.70$ (m, 2 H), $1.72-1.88$ (m, 3 H), 2.19 (s, 3 H), $2.45-2.70$ (m, 2 H), 2.84 (dd, 1 H), 2.95 (dd, 1 H), 5.10 (m, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 8.11 ppm (s, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.1$, 19.9 , 24.6 , 25.3 , 26.9 , 27.1 , 29.2 , 29.3 , 30.4 , 34.0 , 37.4 , 39.6 , 41.4 , 47.4 , 73.8 , 127.4 , 128.8 , 131.3 , 135.0 , 135.1 , 135.9 , 138.9 , 148.1 , 160.7 ppm; MS (CI): 309 [$M-\text{HCO}_2\text{H}+\text{H}]$, 326 [$M-\text{HCO}_2\text{H}+\text{NH}_3$], 354 [M], 372 [$M+\text{NH}_4$]. Ozonolyse: 175 mg (0.49 mmol) **10** wurden in CH_2Cl_2 (30 mL) gelöst und auf -78°C gekühlt. In die Lösung wurde bis zum Auftreten einer hellblauen Farbe Ozon eingeleitet. Überschüssiges Ozon wurde mit Sauerstoff und Argon vertrieben. 142 mg (0.54 mmol) PPh_3 wurden hinzugefügt, das Kühlbad wurde entfernt und die Mischung 1 h nachgerührt. Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (9:1 bis 4:1) ergab 90 mg einer Mischung aus **11** und **12**, die durch präparative HPLC getrennt wurden; siehe Tabelle 1.
- [9] G. Ortar, A. Romeo, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 4036–4038.
- [10] D. Fischer-Henningsen, Dissertation, Universität Hannover, **1992**.
- [11] a) J. Mulzer, K. Schein, J. W. Bats, J. Buschmann, P. Luger, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1625–1628; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1566–1569; b) J. Mulzer, I. Böhm, J. W. Bats, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9643–9646.
- [12] a) J. Toreilles, A. Crastes de Paulet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 4112–4117; b) C. L. Hewett, S. G. Gibson, I. M. Gilbert, J. Redpath, D. S. Savage, T. Sleigh, R. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 336–334.
- [13] J. Toreilles, A. Crastes de Paulet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 4892–4898.
- [14] T. Kottke, D. Stalke, *J. Appl. Crystallogr.* **1993**, *26*, 615–619.
- [15] „SHELXS-96, Program for Structure solution“: G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, *46*, 467–473.
- [16] G. M. Sheldrick, T. R. Schneider, *Methods Enzymol.* **1997**, *277*, 319–343.