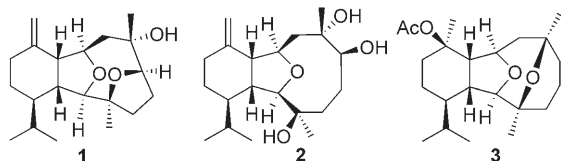


# Asymmetrische Totalsynthese und Festkörperstruktur des marinen cytotoxischen Diterpens (+)-Vigulariol\*\*

Jochen Becker, Klaus Bergander, Roland Fröhlich und Dieter Hoppe\*

Professor Larry E. Overman zum 65. Geburtstag gewidmet

(+)-Vigulariol (**1**) ist ein cytotoxisches tetracyclisches Diterpen, das aus der Seefeder *Vigularia juncea* isoliert wurde.<sup>[1]</sup> Es

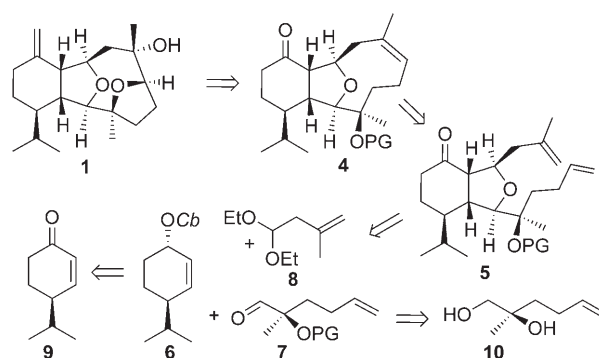


gehört zur großen Klasse der Cladiellin(Eunicellin)-Diterpene, von denen viele interessante biologische Aktivitäten aufweisen.<sup>[2]</sup> (+)-**1** wirkt cytotoxisch gegen die menschliche Lungenkarzinom-A-549-Zellkultur ( $IC_{50} = 18.33 \mu g mL^{-1}$ ).<sup>[1]</sup> Zwei weitere Vertreter dieser in Weichkorallen vorkommenden Diterpene, Sclerophytin A (**2**)<sup>[3,4]</sup> und Polyanthellin A (**3**),<sup>[5,6]</sup> zeigten hohe Cytotoxizität und Antimalaria-Aktivität. Die faszinierenden Strukturen und die vielfältigen biologischen Aktivitäten dieser Naturstoffklasse gaben den Anlass zu mehreren Totalsynthesen durch die Arbeitskreise von Paquette,<sup>[3a,c]</sup> Overman,<sup>[3b,c,7]</sup> Crimmins<sup>[8]</sup> und Kim.<sup>[5]</sup>

(+)-**1** wurde bereits vor seiner Entdeckung als Naturstoff von Paquette et al. im Rahmen der Synthese von **2** als Nebenprodukt erhalten und nicht vollständig charakterisiert.<sup>[3a]</sup> Eine Totalsynthese von *rac*-**1** über 20 lineare Stufen wurde vor kurzem von Clark et al. veröffentlicht.<sup>[9]</sup> Wir präsentieren hier nun eine kurze und effiziente Route zu enantiomerenreinem (+)-**1** unter Anwendung unserer früheren methodi-

schen Untersuchungen,<sup>[10,11]</sup> und stellen zudem seine Festkörperstruktur vor.

(+)-Vigulariol (**1**) sollte durch die stereoselektive Epoxidierung der C=C-Doppelbindung des Tricyclus **4** und eine intramolekulare Epoxidöffnung nach Entschützung des tertiären Alkohols zugänglich sein (Schema 1). Die Ketofunk-



**Schema 1.** Retrosynthese von (+)-Vigulariol (**1**). Cb = C(O)NiPr<sub>2</sub>, PG = Schutzgruppe.

tion sollte sich im letzten Schritt leicht in die exocyclische Methylengruppe überführen lassen. Unsere konvergente Strategie zur Synthese des Tricyclus **4** umfasst drei Schlüsselschritte: eine asymmetrische Homoaldolreaktion<sup>[12]</sup> des Carbamats **6**<sup>[10b]</sup> mit dem  $\alpha$ -stereogenen Enal **7**, eine nachfolgende Krämersche THF-Synthese<sup>[13]</sup> mit dem Acetal **8**<sup>[14]</sup> sowie eine Ringschlussmetathese des Diens **5**.<sup>[15]</sup> (*R*)-4-Iso-propylcyclohex-2-enon (**9**) [(*R*)-(-)-Crypton]<sup>[16]</sup> wurde für die Synthese von **6** verwendet. Aus dem bekannten Diol **10**<sup>[17]</sup> sollte der entsprechende Aldehyd **7** zugänglich sein.

Eine Reihe enantioselektiver Synthesen des Cyclohexenons (*R*)-**9** ist bekannt.<sup>[16]</sup> Die Methode nach Fuchs et al.<sup>[18]</sup> lieferte (*R*)-**9** mit 99% *ee* (4 Stufen, 60–66% Ausbeute). Als wir jedoch erfuhren, dass **9** in handelsüblichem Eukalyptusöl zu etwa 5% enthalten ist,<sup>[19,20]</sup> entwickelten wir den folgenden Zugang: Die chromatographische Reinigung des Öls lieferte eine Mischung von (*R*)-**9** (97% *ee*, HPLC) und einem Sesquiterpen, das keine Carbonylgruppe aufwies. Durch LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion der Mischung wurde das Cycloalkenol **11**<sup>[21]</sup> (d.r. = 84:16) erhalten, das durch einfache Chromatographie an Kieselgel vom Sesquiterpen getrennt wurde (Schema 2). Carbamoylierung von **11** und Trennen der Diastereomere lieferte (1*S*,4*R*)-**6**<sup>[10b]</sup> mit 97% *ee*.

Da die direkte Oxidation von Silylethern zu den entsprechenden Ketonen bekannt ist,<sup>[22]</sup> wurde das enantiome-

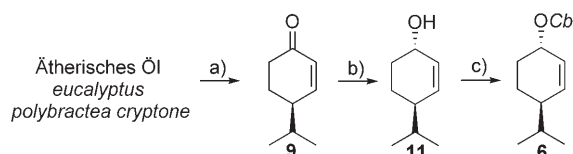
[\*] J. Becker, Dr. K. Bergander,<sup>[†]</sup> Dr. R. Fröhlich,<sup>[‡]</sup> Prof. Dr. D. Hoppe  
Organisch-Chemisches Institut  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)  
Fax: (+49) 251-83-36531  
E-Mail: dhoppe@uni-muenster.de  
Homepage: <http://www.uni-muenster.de/Chemie.oc/research/hop/hoppe.html>

[†] NMR-Experimente

[‡] Röntgenstrukturanalyse

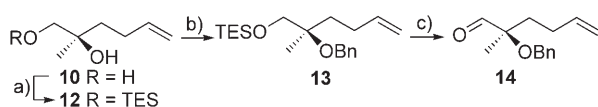
[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 424) und den Fonds der Chemischen Industrie (Doktorandenstipendium an J. Becker) gefördert. Wir danken M. Renger, K. Gottschalk und D. Hog für ihre fachkundige experimentelle Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



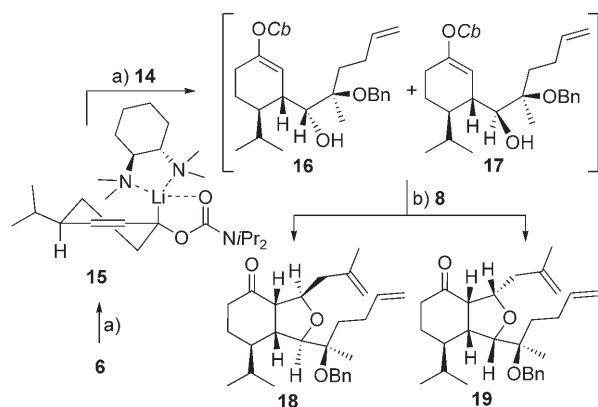
**Scheme 2.** Synthese von **6**. Reaktionsbedingungen: a) Flash-Säulen-chromatographie (FCC), 12.6 g **9** (97% *ee*) und C15-Sesquiterpen im Verhältnis 47:53 (GC) aus 100 mL Öl; b) 1.2 Äquiv.  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 30 min, FCC, 5.27 g (37.6 mmol) **11** (d.r. = 84:16); c) 1.2 Äquiv.  $\text{NaH}$ , 1.4 Äquiv.  $i\text{Pr}_2\text{N}(\text{O})\text{Cl}$ , THF, Rückfluss, 12 h, FCC, 78% **6** (97% *ee*), 12% *cis*-**6**.

renreine Diol **10** zunächst in den Triethylsilylether **12** überführt. Die *O*-Benzylierung von **12**<sup>[23]</sup> und die anschließende Swern-Oxidation<sup>[24]</sup> lieferten das Enal **14** in einer Ausbeute von 69% über drei Stufen (Schema 3).



**Scheme 3.** Synthese des Aldehyds **14**. Reaktionsbedingungen: a) 1.05 Äquiv.  $\text{TESCl}$ , 2.0 Äquiv. Imidazol, DMF,  $0 \rightarrow 22^\circ\text{C}$ , 1.5 h, 99%; b) 2.5 Äquiv. Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat, 0.28 Äquiv.  $\text{F}_3\text{CSO}_3\text{H}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0 \rightarrow 22^\circ\text{C}$ , 2.25 h, 86%; c) 1. 10.0 Äquiv. DMSO, 5.0 Äquiv.  $(\text{COCl})_2$ ,  $-60^\circ\text{C}$ , 14 h, 2. 20.0 Äquiv. DIPEA,  $22^\circ\text{C}$ , 45 min, 81%. TES = Triethylsilyl, Bn = Benzyl, DMF = *N,N*-Dimethylformamid, DMSO = Dimethylsulfoxid, DIPEA = Diisopropylethylamin.

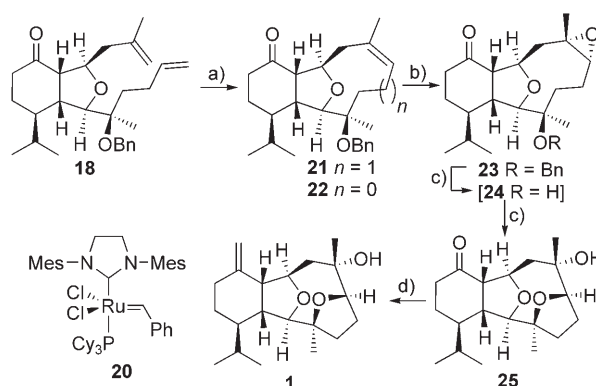
Nach stereospezifischer Deprotonierung von **6** (mit  $s\text{BuLi}$ , *rac-trans-N,N,N',N'*-Tetramethyl-1,2-diaminocyclohexan (TMCD)),<sup>[10a]</sup> erhielten wir einen Lithium-Titan-Austausch der lithiierten Spezies **15** mit  $\text{ClTi}(\text{O}i\text{Pr})_3$  (Schema 4).<sup>[25]</sup> Die Inversion der Konfiguration im Transmetallierungsschritt wird hier durch die sterische Abschirmung



**Scheme 4.** Synthese der Metathesestufe **18** über Homoaldolreaktion und THF-Cyclokondensation. Reaktionsbedingungen: a) 1. 1.05 Äquiv.  $s\text{BuLi}$ /TMCD,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 2 h; 2. 1.74 Äquiv.  $\text{ClTi}(\text{O}i\text{Pr})_3$  (1.74 M in Toluol),  $-78^\circ\text{C}$ , 2 h; 3. 2.5 Äquiv. **14**,  $-78 \rightarrow 22^\circ\text{C}$ , 13.5 h, **16/17** (d.r. = 83:17, 40% von **6**), 69% **14** wiedergewonnen; b) 2.1 Äquiv. **8**, 1.9 Äquiv.  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 35 min; 71% **18**, 13% **19** (von **16/17** = 83:17). TMCD = *rac-trans-N,N,N',N'*-Tetramethyl-1,2-diaminocyclohexan.

der 4-Isopropylgruppe unterstützt. Die Addition des Aldehyds **14** führte zu zwei nicht trennbaren diastereomeren Homoaldolprodukten **16** und **17** (40%, d.r. = 83:17).<sup>[26]</sup> Die  $\text{BF}_3$ -vermittelte Cyclokondensation<sup>[13]</sup> der Mischung von **16** und **17** (83:17) mit dem Acetal **8** lieferte die trennbaren Hexahydroisobenzofuran-4(1*H*)-one **18** (71%) und **19** (13%).  $^1\text{H}$ -NMR-NOESY-Studien belegten, dass das gewünschte Isomer **18** als Hauptprodukt vorliegt.<sup>[27]</sup>

Zwar hatten Crimmins et al.<sup>[28]</sup> demonstriert, dass Oxacyclonone durch Ringschlussmetathese zugänglich sind, allerdings schien die Cyclisierung von **18** problematisch zu sein. Die Versuche von Overman und Joe<sup>[29]</sup> sowie Jung und Pontillo<sup>[30]</sup> zum Aufbau ähnlicher Di- und Tricyclen durch Metathese scheiterten. Der Grubbs-1- und der Hoveyda-Katalysator führten nicht zur Bildung von **21**. Durch die Verwendung des Grubbs-2-Katalysators **20**<sup>[31]</sup> in stark siedendem Benzol gelang allerdings die Herstellung von **21** (45%) neben dem Oxacycloocten **22** (17%) (Schema 5).

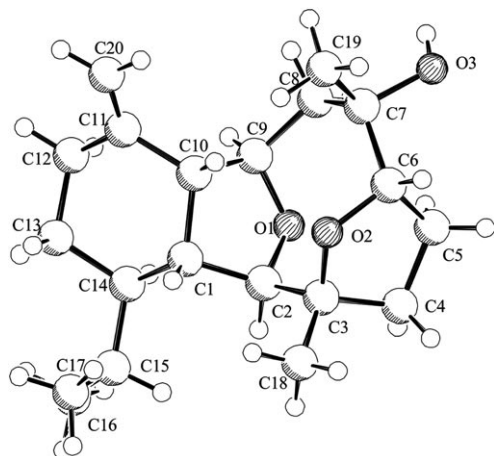


**Scheme 5.** Metathese und Abschluss der Totalsynthese von (+)-**1**. Reaktionsbedingungen: a) **20** (10 Mol-%), Benzol, Rückfluss, 1.3 h, 45% **21**, 17% **22**; b) 1.1 Äquiv. DMDO, Aceton,  $-20^\circ\text{C}$ , 30 min, 81% **23**, 9%  $\alpha$ -**23**; c) 10% Pd/C (20 Mol-%),  $\text{H}_2$  (1 bar),  $\text{EtOAc}$ ,  $22^\circ\text{C}$ , 1.25 h, 91%; d) 4.0 Äquiv.  $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$ , 3.5 Äquiv. NaHMDS (1 M in THF), Toluol,  $80^\circ\text{C}$ , 45 min, 93%. DMDO = Dimethyldioxiran, NaHMDS = Natriumhexamethyldisilazid, Cy = Cyclohexyl, Mes = 2,4,6-Trimethylphenyl.

Das Cycloalken **21** wurde durch Dimethyldioxiran-Epoxidierung<sup>[32]</sup> in das Oxiran **23** überführt (Ausbeute: 81% ( $\beta$ ), 9% ( $\alpha$ )). Wie erwartet erfolgte der Angriff bevorzugt von der sterisch weniger abgeschirmten  $\beta$ -Seite. Die durch hydrolytische *O*-Debenzylierung von **23** freigesetzte Hydroxygruppe des Alkohols **24** öffnete rasch und stereoselektiv den Epoxidring und lieferte das Bistetrahydrofuran **25** in einer Ausbeute von 91%. Das Einbringen der exocyclischen Methylengruppe und somit die Vollendung des Zielmoleküls (+)-**1** gelang über eine nahezu quantitative Wittig-Olefinierung.<sup>[33]</sup>

Die NMR- und NOE-Daten sowie der spezifische Drehwert ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.2$  ( $c = 0.24$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), Lit.<sup>[1]</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +3.6$  ( $c = 0.24$ ,  $\text{CHCl}_3$ )) unserer Probe von (+)-**1** decken sich mit den Literaturwerten.<sup>[1,9]</sup> Überraschenderweise erhielten wir jedoch einen kristallinen Feststoff (Schmp. =  $141.7^\circ\text{C}$ ) – das natürliche Vigulariol (+)-**1** wurde hingegen als farbloses Öl beschrieben.<sup>[1]</sup> Dies veranlasste uns, eine Röntgenstruktur-

analyse von (+)-**1** durchzuführen, die schließlich die korrekte Konstitution und Konfiguration unserer synthetischen Probe belegt (Abbildung 1).<sup>[34–36]</sup>



**Abbildung 1.** Festkörperstruktur von (+)-**1**.<sup>[34–36]</sup>

Wir haben eine kurze Syntheseroute zu (+)-Vigulariol (**1**) auf Basis der asymmetrischen Homoaldolreaktion von **6** mit anschließender THF-Cyclisierung von **16** entwickelt, die von einfachen enantiomerenreinen Ausgangsverbindungen ausgeht. Weiterhin haben wir demonstriert, dass der tricyclische Kern der Cladielline durch Ringschlussmetathese des Dialkenyltetrahydrofurans **18** zugänglich ist. Da die Ketofunktion des Intermediats **21** vielfältige Transformationen ermöglicht, sollten auch weitere der Weichkorallen-Diterpene, z.B. **3**, durch geringe Variationen der hier vorgestellten Methode zugänglich sein.

Eingegangen am 10. Oktober 2007

Online veröffentlicht am 22. Januar 2008

**Stichwörter:** Asymmetrische Synthesen · Carbamate · Homoaldolreaktionen · Metathesen · Totalsynthesen

- [1] J.-H. Su, H.-C. Huang, C.-H. Chao, L.-Y. Yan, Y.-C. Wu, J.-H. Sheu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, 78, 877–879.
- [2] Übersichtsartikel: a) P. Bernardelli, L. A. Paquette, *Heterocycles* **1998**, 49, 531–556; b) P.-S. Sung, M.-C. Chen, *Heterocycles* **2002**, 57, 1705–1715.
- [3] Totalsynthese: a) P. Bernardelli, O. M. Moradei, D. Friedrich, J. Yang, F. Gallou, B. P. Dyck, R. W. Doskotch, T. Lange, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9021–9032; b) D. W. C. MacMillan, L. E. Overman, L. D. Pennington, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9033–9044; c) F. Gallou, D. W. C. MacMillan, L. E. Overman, L. A. Paquette, L. D. Pennington, J. Yang, *Org. Lett.* **2001**, 3, 135–137.
- [4] Isolierung und Cytotoxizität: a) P. Sharma, M. Alam, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 2537–2540; b) M. Alam, P. Sharma, A. S. Zektzer, G. E. Martin, X. Ji, D. J. van der Helm, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1896–1900.
- [5] Totalsynthese: H. Kim, H. Lee, J. Kim, S. Kim, D. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15851–15855.
- [6] Isolierung und biologische Aktivität: C. A. Ospina, A. D. Rodríguez, E. Ortega-Barria, T. L. Capson, *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 357–363.
- [7] Die erste Synthese eines Eunicellins: a) D. W. C. MacMillan, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10391–10392; Übersicht: b) L. E. Overman, L. D. Pennington, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7143–7157.
- [8] M. T. Crimmins, B. H. Brown, H. R. Plake, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1371–1378.
- [9] J. S. Clark, S. T. Hayes, C. Wilson, L. Gobbi, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 441–444; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 437–440.
- [10] a) J. Becker, S. Grimme, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1672–1676; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1645–1649; b) J. Becker, R. Fröhlich, O. Kataeva, D. Hoppe, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3349–3364.
- [11] Anwendung bei der Synthese von Eleuterobin-Vorstufen: S. Dhulut, A. Bourin, M.-I. Lannou, E. Fleury, N. Lensen, E. Chelain, A. Pancrazi, J. Ardisson, J. Fahy, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5235–5243.
- [12] Übersichtsartikel: a) D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2376–2410; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2282–2316; b) D. Hoppe, F. Marr, M. Brüggemann, *Top. Organomet. Chem.* **2003**, 5, 61–138; c) P. Beak, T. A. Johnson, D. D. Kim, S. H. Lim, *Top. Organomet. Chem.* **2003**, 5, 139–176; d) D. Hoppe, G. Christoph in *The Chemistry of Organolithium Compounds* (Hrsg.: Z. Rappoport, I. Marek), Wiley, Chichester, **2004**, S. 1055–1164. e) Übersicht zu Organolithium-Verbindungen in der Totalsynthese: R. Chinchilla, C. Nájera, M. Yus, *Tetrahedron* **2005**, 61, 3139–3176; f) aktuelle Anwendung bei der Totalsynthese von Discodermolide: E. de Lemos, F.-H. Porée, A. Commerçon, J.-F. Betzer, A. Pancrazi, J. Ardisson, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1949–1953; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1917–1921.
- [13] a) D. Hoppe, T. Krämer, C. Freire Erdbrügger, E. Egert, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1233–1236; b) H. Paulsen, C. Graeve, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Synthesis* **1996**, 145–148; c) S. Ünalidi, M. Özlügedik, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1621–1626.
- [14] J. W. Cornforth, M. E. Firth, *J. Chem. Soc.* **1958**, 1091–1099.
- [15] Übersichtsartikel: a) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3140–3172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012–3043; b) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 18–29.
- [16] K. Mori, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 2133–2142.
- [17] M. E. Kuehne, W. G. Bornmann, I. Markó, Y. Qin, K. L. Le-Boulluec, D. A. Frasier, F. Xu, T. Mulamba, C. L. Ensinger, L. S. Borman, A. E. Huot, C. Exon, F. T. Bizzarro, J. B. Cheung, S. L. Bane, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2120–2136.
- [18] J. Evarts, E. Torres, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11093–11101.
- [19] D. J. King, R. M. Gleadow, I. E. Woodrow, *New Phytol.* **2006**, 172, 440–451.
- [20] *Eucalyptus polybractea krypton* wurde von Martina Braun Naturprodukte bezogen; siehe: [www.oshadhi.de](http://www.oshadhi.de).
- [21] J. M. Coxon, G. J. Hydes, P. J. Steel, *Tetrahedron* **1985**, 41, 5213–5217.
- [22] G. A. Tolstikov, M. S. Miftakov, M. E. Adler, N. G. Komissarova, O. M. Kuznetsov, N. S. Vostrikov, *Synthesis* **1989**, 940–942.
- [23] H.-P. Wessel, T. Iversen, T. R. Bundle, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2247–2250.
- [24] A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165–185.
- [25] Übersichtsartikel: a) B. Weidmann, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 12–26; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 31–45; b) M. T. Reetz in *Organometallics in Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: M. Schlosser), Wiley-VCH, Chichester, **2002**, S. 817–923.
- [26] Eine Diskussion der Übergangszustände der Homoaldolreaktion ist in Lit. [10b] zu finden. Die Konfigurationen von **16** und **17**

- wurden durch NOESY-Studien an den THF-Derivaten **18** und **19** abgeleitet.
- [27] Die NOESY-Korrelationen von **18** und **19** sind in den Hintergrundinformationen zu finden. *syn*-Konfigurierte Homoaldolprodukte wie **17** führen zu einer all-*cis*-Substitution des THF-Derivats, siehe: J. Becker, R. Fröhlich, K. Salorinne, D. Hoppe, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3337–3348.
- [28] a) M. T. Crimmins, K. A. Emmitte, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1533–1534; b) M. T. Crimmins, K. A. Emmitte, A. L. Choy, *Tetrahedron* **2002**, 58, 1817–1834; c) M. T. Crimmins, M. T. Powell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7592–7595.
- [29] Der Ringschluss verlief unter Abspaltung einer Methylengruppe: D. Joe, L. E. Overman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8635–8638.
- [30] M. E. Jung, J. Pontillo, *Tetrahedron* **2003**, 59, 2729–2736.
- [31] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, 1, 953–956.
- [32] R. W. Murray, M. Singh, *Organic Synthesis Coll. Vol. 9* **1998**, 288; R. W. Murray, M. Singh, *Organic Synthesis Vol. 74*, **1997**, 91.
- [33] G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, 87, 1318–1330.
- [34] Die Absolutkonfiguration der Ausgangsverbindung (*R*)-**9** wurde durch Röntgenstrukturanalyse unter anomaler Dispersion eines entsprechenden THF-Derivats belegt; siehe Lit. [10b].
- [35] Einkristallstrukturanalyse von (+)-**1**:  $C_{20}H_{32}O_3$ ,  $M_r = 320.46$ , farbloser Kristall  $0.20 \times 0.08 \times 0.08 \text{ mm}^3$ ,  $a = 9.0189(1)$ ,  $b = 10.6042(1)$ ,  $c = 9.7714(1) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 97.051(1)^\circ$ ,  $V = 927.45(2) \text{ \AA}^3$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.148 \text{ g cm}^{-3}$ ,  $\mu = 0.589 \text{ mm}^{-1}$ , empirische Absorptionskorrektur ( $0.891 \leq T \leq 0.954$ ),  $Z = 2$ , monoklin, Raumgruppe  $P2_1$  (Nr. 4),  $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ ,  $T = 223 \text{ K}$ ,  $\omega$ - und  $\phi$ -Scans, 5758 Reflexe gesammelt ( $\pm h$ ,  $\pm k$ ,  $\pm l$ ),  $[(\sin\theta)/\lambda] = 0.60 \text{ \AA}^{-1}$ , 2252 unabhängige ( $R_{\text{int}} = 0.079$ ) und 2049 beobachtete Reflexe [ $I \geq 2\sigma(I)$ ], 213 verfeinerte Parameter,  $R = 0.058$ ,  $wR^2 = 0.161$ , Flack-Parameter 0.1(4), max./min. Restelektronendichte 0.23 (–0.20)  $\text{e \AA}^{-3}$ , Wasserstoffatome wurden berechnet und als Reiteratome verfeinert.
- [36] Die Datensätze wurden mit einem Nonius-KappaCCD-Diffraktometer aufgenommen. Verwendete Programme: Datenaufnahme: COLLECT (Nonius B.V., **1998**), Datenreduktion: Denzo-SMN (Z. Otwinowski, W. Minor, *Methods Enzymol.* **1997**, 276, 307–326), Absorptionskorrektur: Denzo (Z. Otwinowski, D. Borek, W. Majewski, W. Minor, *Acta Crystallogr. Sect. A* **2003**, 59, 228–234), Strukturlösung: SHELXS-97 (G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, 46, 467–473), Strukturverfeinerung: SHELXL-97 (G. M. Sheldrick, Universität Göttingen, **1997**), Graphik: SCHAKAL (E. Keller, Universität Freiburg, **1997**). CCDC 663250 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) erhältlich.