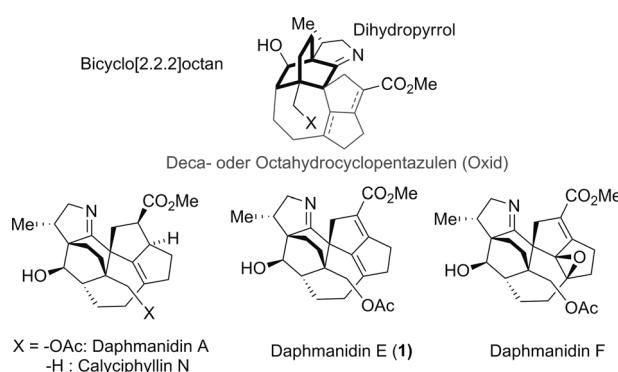


Totalsynthese von (+)-Daphmanidin E**

Matthias E. Weiss und Erick M. Carreira*

Die faszinierende chemische Struktur der *Daphniphyllum*-Alkaloide inspiriert Organiker seit mehr als 20 Jahren zur Entwicklung neuer Strategien zur Synthese dieser Naturstoffe.^[1,2] Vor wenigen Jahren wurde mit den Daphmanidinen eine neuartige Untergruppe in der großen Familie aus *Daphniphyllaceae* isolierter Alkaloide beschrieben.^[1] Wegen der unterschiedlichen Konstitution der Ringsysteme können die Daphmanidine in hexacyclische (Typ A) und pentacyclische Alkaloide (Typ C) aufgeteilt werden.^[1] Bezeichnend für die einzigartige Struktur der Typ-A-Daphmanidine ist ein Bicyclo[2.2.2]octan-Kerngerüst, das mit einem Dihydropyrrol und einem Decahydro- oder Octahydro-cyclopenta[cd]azulen(oxid) vereint ist (Schema 1).

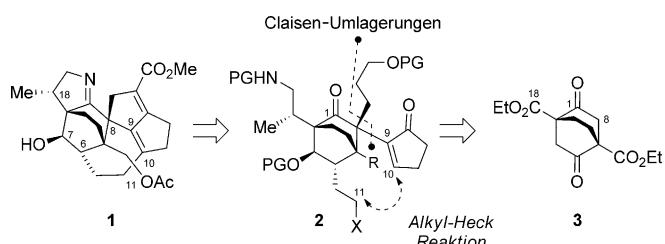


Schema 1. Typ-A-Daphmanidin-Alkaloide.

Hier wird nun die Totalsynthese von (+)-Daphmanidin E und somit die erste Synthese eines Typ-A-Daphmanidin-Alkaloids beschrieben. Die Synthesestrategie beruht auf dem schnellen Zugang zu einem enantiomerenreinen Bicyclo[2.2.2]octadien-Baustein und dem darauf folgenden Aufbau der Ringsysteme durch eine Abfolge von zwei Claisen-Umlagerungen, einer diastereoselektiven Hydroborierung und einer Cobalt-katalysierten Alkyl-Heck-Cyclisierung.

Daphmanidin E (1; Schema 1) wurde 2006 aus Blättern von *Daphniphyllum teijsmannii* isoliert und hat gefäßerweiternde Wirkung auf isoliertes Aortagewebe.^[3] Wegen seiner komplexen Struktur und des Fehlens von Synthesestudien

schien uns dieser Naturstoff ein geeignetes Ziel für eine Totalsynthese zu sein. Der leicht zugängliche und literaturbekannte Baustein 3 war ein vielversprechender Ausgangspunkt, da er bereits zwei chirale quartäre Kohlenstoffatome sowie ein Bicyclo[2.2.2]octan-Kerngerüst mit geeigneten funktionellen Gruppen an den Brückenköpfen bereitstellen würde (Schema 2). Das C(1)-Keton (Daphmanidin-Nummerierung) könnte verwendet werden, um das dritte quartäre Zentrum C(8) durch eine Alkylierung oder eine Claisen-Umlagerung aufzubauen. Des Weiteren sah die Retrosynthese vor, einen Brückenkopf-Ester zu verwenden, um das Dihydropyrrolmotiv in wenigen Stufen durch die Addition einer Methylgruppe an einen passenden Akzeptor einzuführen. Anschließend könnte das Octahydroazulen-Ringsystem durch eine Alkyl-Heck-Cyclisierung oder eine äquivalente Reaktion geschlossen werden (siehe 2; Schema 2).



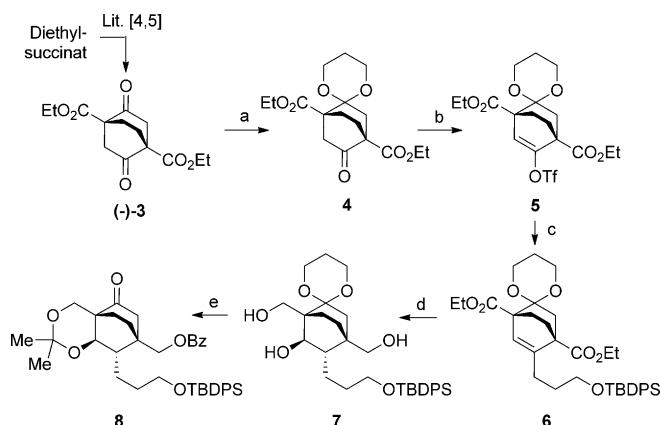
Schema 2. Retrosynthese von Daphmanidin E (Pg = Schutzgruppe).

Als Startpunkt der Synthese verwendeten wir das C_2 -symmetrische, enantiomerenreine Bicyclo[2.2.2]octadien (–)-3 (e.r. $\geq 95:5$). Das Racemat dieser Verbindung wurde gemäß einer bekannten Vorschrift aus Diethylsuccinat hergestellt,^[5] und die Enantiomere konnten durch Überführung in diastereomere Hydrazone oder durch ein chemoenzymatisches Verfahren getrennt werden (Schema 3).^[4a,b] Wegen der C_2 -Symmetrie von 3 müssen die Ketogruppen nicht differenziert werden, und es genügt die weitergehende Funktionalisierung einer einzelnen Carbonylgruppe.^[4c] Erschöpfende Acetalisierung von 3 mit 1,3-Propandiol und darauf folgende partielle Hydrolyse ergaben das 1,3-Dioxan 4 (88%). Die anschließende Überführung von 4 in das Enoltriflat 5 wurde mit KHMS und 2-NTf₂-Pyridin^[6] durchgeführt (87%). *B*-Alkyl-Suzuki-Kupplung von 5 mit einem Alkylboran, das *in situ* aus $H_2C=CHCH_2OTBDPS$ und 9-BBN hergestellt wurde, in DMF bei 45 °C in der Gegenwart von [Pd₂(dba)₃] (2 Mol-%) und AsPh₃ (16 Mol-%)^[7] ergab das gewünschte Olefin 6 (89%). Die Zugabe von AsPh₃ war bei dieser Reaktion notwendig, um eine reduktive Triflatabspaltung zu unterbinden, die in der Gegenwart von Phosphinliganden wie dppf oder PPh₃ bis zu 30% des Startmaterials konsumierte. Die diastereoselektive Hydroborierung des Olefins 6 erwies sich als äußerst langsam und benötigte eine hohe Konzen-

[*] M. E. Weiss, Prof. Dr. E. M. Carreira
Laboratorium für Organische Chemie, ETH Zürich, HCI H335
Wolfgang-Pauli Strasse 10, 8093 Zürich (Schweiz)
E-Mail: carreira@org.chem.ethz.ch
Homepage: <http://www.carreira.ethz.ch>

[**] Wir danken Dr. W. B. Schweizer für die Röntgenbeugungsanalyse sowie Dr. M.-O. Ebert, R. Frankenstein, P. Zumbrunnen und R. Arnold für NMR-spektroskopische Studien.

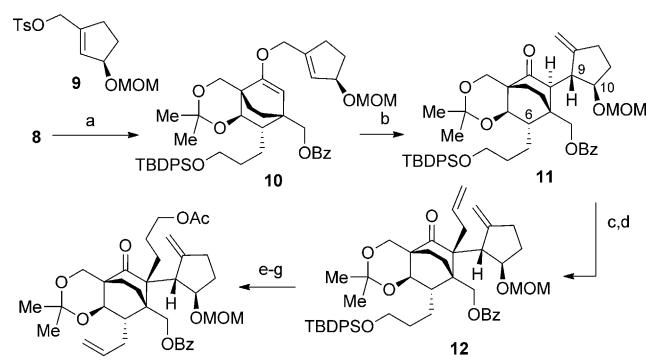
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201104681> zu finden.



Schema 3. Reagentien und Bedingungen: a) 1,3-Propandiol, TsOH (10 Mol-%), Benzol, Rückfluss am Wasserabscheider; dann: Aceton, TsOH (10 Mol-%), 50°C, 88%; b) KHMDS, 2-(NTf₂)-Pyridin, THF, -40°C, 87%; c) C₅H₅OSiBuPh₂, 9-BBN, [Pd₂(dba)₃]/CHCl₃ (2 Mol-%), AsPh₃ (16 Mol-%), K₃PO₄, DMF, THF, H₂O, 45°C, 89%; d) BH₃-SMe₂, THF, RT, dann NaBO₃·4H₂O; Dibal, THF, -25°C, 72%; e) TsOH (5 Mol-%), Aceton, 50°C; BzCl, Pyridin, DMAP (kat.), CH₂Cl₂, RT, 95% über 2 Stufen. TsOH = *p*-Toluolsulfinsäure, KHMDS = Kaliumhexamethyldisilazid, 9-BBN = 9-Borabicyclo-[3.3.1]nonan, dba = Dibenzylidenacetone, Bz = Benzoyl, Dibal = Diisobutylaluminiumhydrid, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, Tf = Trifluormethylsulfonyl.

tration ($\geq 1\text{M}$ BH_3 in THF) und einen Überschuss an Boran, um innerhalb von 24 h vollen Umsatz zu erreichen.^[8] Unter diesen Bedingungen wurde außer der gewünschten Hydroborierung der dreifach substituierten Doppelbindung auch eine partielle Reduktion der C(18)-Esterfunktion beobachtet. In Anbetracht der später notwendigen Reduktion der Esterfunktionen wurde es bevorzugt, die entstandene Mischung nach einer oxidativen Aufarbeitung^[9] direkt zum Triol **7** zu reduzieren. Entsprechend wurde das rohe Reaktionsprodukt mit einem Überschuss an Dibal reduziert, und **7** wurde als einziges isolierbares Diastereoisomer erhalten (72% über 2 Stufen). Die relative Konfiguration der Kohlenstoffatome C(6) und C(7) konnte durch Röntgenbeugung an Kristallen von **7** bestimmt werden und bestätigte die erwünschte faciale Selektivität in der Hydroborierung.^[10] Die Differenzierung der Hydroxygruppen durch die Bildung eines Acetonids (Aceton, TsOH) führte gleichzeitig zur erwünschten Hydrolyse der 1,3-Dioxan-Schutzgruppe. Anschließende Schützung des primären Alkohols mit Benzoylchlorid ergab das Keton **8** in 95% Ausbeute über zwei Stufen.

Die Verfügbarkeit des Ketons **8** ermöglichte es nun, Bedingungen für die Einführung des quartären Stereozentrums C(8) auszuarbeiten (Schema 4). Eine Serie von Experimenten zeigte, dass aus dem Keton **8** hergestellte Enolate unter verschiedenen Bedingungen bevorzugt am Sauerstoffatom allyliert werden. Dieses Verhalten von sterisch überfrachteten Enolaten war nicht unerwartet^[11] und veranlasste uns, das quartäre Zentrum durch zwei aufeinander folgende Claisen-Umlagerungen aufzubauen. Es wurde erwartet, dass die Gegenwart einer Alkylkette an C(6) die faciale Selektivität der Umlagerung kontrollieren würde und die migrierende Gruppe auf der sterisch besser zugänglichen Seite der Doppelbindung zu liegen käme. Die Alkylierung des Ketons **8** mit

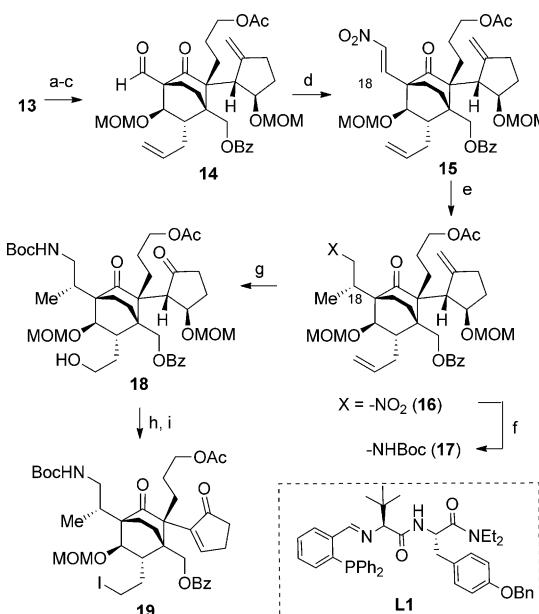


Schema 4. Reagentien und Bedingungen: a) KHMDS, [18]Krone-6, **9**, THF, -20°C, 89%; b) 155°C, Nonan, d.r. = 10:1, 86%; c) KHMDS, [18]Krone-6, Allylbromid, THF, -20°C, 83%; d) *o*-Xylool, 165°C, 40%; e) 9-BBN, THF, RT; dann NaBO₃·4H₂O, 60%; f) Ac₂O, Pyridin, DMAP, CH₂Cl₂, RT; TBAF-3H₂O, THF, RT, 86%; g) 2-NO₂C₆H₄SeCN, PBu₃, THF, RT; H₂O₂, pH-7-Puffer, CH₂Cl₂, RT, 94%. MOM = Methoxymethyl, TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid.

dem Tosylat **9** (hergestellt in vier Stufen aus (*R*)-Cyclohex-2-enol) in der Gegenwart von KHMDS und [18]Krone-6 führte zum Enolether **10** in 89% Ausbeute. Die thermische Umlagerung dieser Verbindung unter striktem Ausschluss von Sauerstoff in Nonan bei 155°C ergab das Keton **11** in sehr guter Ausbeute (d.r. = 10:1, 86%).^[12] Die Chiralitätszentren von C(9) und C(10) kommen zwar im Naturstoff nicht vor, allerdings erwies sich ihre relative Konfiguration als wichtig. Zum Beispiel stellte sich das C(10)-Epimer des Ketons **11** als unbrauchbar für die nachfolgende Sequenz (**11** → **12**) heraus.

Die Allylierung des Ketons **11** mit KHMDS, [18]Krone-6 und Allylbromid ergab den gewünschten Allylenether (83%), und eine anschließende thermische [3,3]-sigmatrope Umlagerung in *o*-Xylool bei 165°C führte zur Bildung des Ketons **12** als einziger charakterisierbarer Verbindung in 40% Ausbeute. Die enttäuschende Massenbilanz wurde auf die Bildung von signifikanten Mengen an polymeren Verbindungen im Verlauf der Reaktion zurückgeführt. Die Hydroborierung (9-BBN, dann NaBO₃·4H₂O) des sterisch weniger überfrachteten Olefins in **12** ergab einen primären Alkohol (60%), der acetyliert wurde (Ac₂O, DMAP). Abspaltung der TBDPS-Gruppe mit TBAF und Eliminierung des freigesetzten Alkohols nach Griecos Methode^[13] ergaben das Olefin **13** (94%). Dies eröffnete die Möglichkeit für explorative Studien, um das Dihydropyrrrolmotiv von Daphmanidin E in einer stereoselektiven Weise einzuführen.

Ausführliche Studien an einem Modellsystem deuteten an, dass die konjugierte Addition eines Methylanions an das Nitroalken **15** eine geeignete Methode zur Kontrolle des stereogenen Zentrums C(18) sein würde. Zudem würde dadurch eine geeignete Vorstufe für ein Amin bereitstehen (Schema 5). Die Hydrolyse des Acetonids **13** (CeCl₃·xH₂O, Oxalsäure, 98%),^[14] anschließende Differenzierung der primären und sekundären Hydroxygruppe durch orthogonale Schutzgruppen^[15] (90%) und Oxidation zum Aldehyd **14** (DMP, 99%)^[16] eröffneten den Zugang zum Nitroalken **15**. Die Henry-Kondensation des Aldehyds **14** mit Nitromethan erwies sich als überraschend schwierig, und die Mehrzahl der

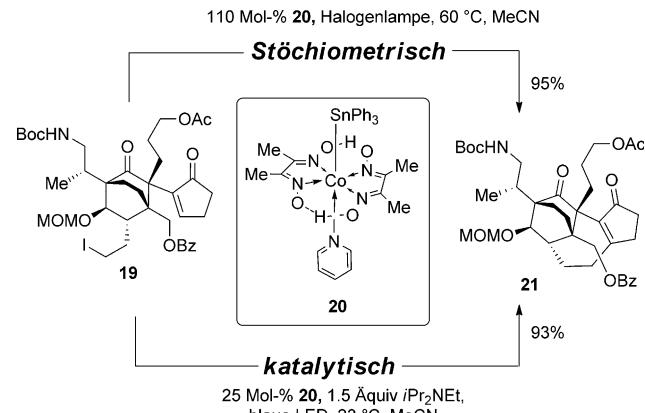


Schema 5. Reagentien und Bedingungen: a) $\text{CeCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, Oxalsäure, MeCN, RT, 98%; b) Me_3Si -Imidazol, CH_2Cl_2 , RT; MOMCl , $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , RT, TBAF, THF, RT, 90%; c) DMP, CH_2Cl_2 , RT, 99%; d) MeNO_2 , NH_4OAc , 75°C , 77%; e) ZnMe_2 , $[\text{Cu}(\text{OTf})_2 \cdot \text{Toluol, L1, Toluol, } 0^\circ\text{C}$, d.r. = 5:1, 90% komb. Ausbeute; f) Zn, wässr. NH_4Cl , EtOH, 40 °C; Boc_2O , EtOH, RT, 85%; g) O_3 , PPh_3 , CH_2Cl_2 , -78°C ; $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, AcOH, THF, RT, 72%; h) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C ; NaI, Aceton, 76%; i) DBU, Toluol, RT, 92%. Boc_2O = Di-tert-butylidicarbonat, Ms = Methylsulfonyl, DBU = Diazabicycloundecan.

in der Literatur beschriebenen Methoden erwies sich als ungeeignet, um die Eliminierung des Additionsproduktes zu bewirken. Nach zahlreichen Experimenten wurde entdeckt, dass die gewünschte Reaktion in der Gegenwart von NH_4OAc bei 70°C erfolgte (75%).^[17] Modellstudien an einem **15** sehr ähnlichen Substrat zeigten, dass die erwünschte 1,4-Addition durch $\text{ZnMe}_2/\text{CuCN} \cdot (\text{LiCl})_2$ und andere Kombinationen von Reagentien^[18] bewirkt werden kann, jedoch unselektiv verläuft oder das unerwünschte Epimer bevorzugt erzeugt (Verhältnis: 3:2-1:9). Allerdings konnte die substratspezifische Präferenz für das falsche Isomer durch einen enantiomerenreinen Kupferkatalysator überwunden werden. Die Reaktion von **15** mit Me_2Zn in Toluol bei $-30 \rightarrow 0^\circ\text{C}$ in der Gegenwart von 20 Mol-% eines in situ aus $[\text{Cu}(\text{OTf})_2 \cdot \text{Toluol und L1}]^{[19]}$ hergestellten Kupferkomplexes ergab **16** in 90% Ausbeute als eine 5:1-Mischung von Epimeren, die auf dieser Stufe nicht durch Säulenchromatographie getrennt werden konnten. Die Reduktion von **16** mit $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}(\text{aq})$ in EtOH^[17] ergab das entsprechende primäre Amin, das zu unserer Überraschung, und im Unterschied zu ähnlichen Systemen, nicht spontan zum Imin kondensierte.^[21] Die Zugabe von Boc-Anhydrid zum ungereinigten Reduktionsprodukt führte zur Isolierung von **17** (85%), wobei die epimeren Additionsprodukte an diesem Punkt gut getrennt werden konnten.^[20] Ozonolyse von **17** mit anschließender reduktiver Aufarbeitung (PPh_3) sowie selektive Reduktion des resultierenden Aldehyds ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) ergaben den primären Alkohol **18** (72% über zwei Stufen). Die Synthese von **19** aus **18** erfolgte durch Umwandlung der Hydroxy-

gruppe in ein Iodid unter Standardbedingungen (MsCl, dann NaI ; 76%) und Eliminierung des MOM-geschützten Alkohols durch DBU (92%).

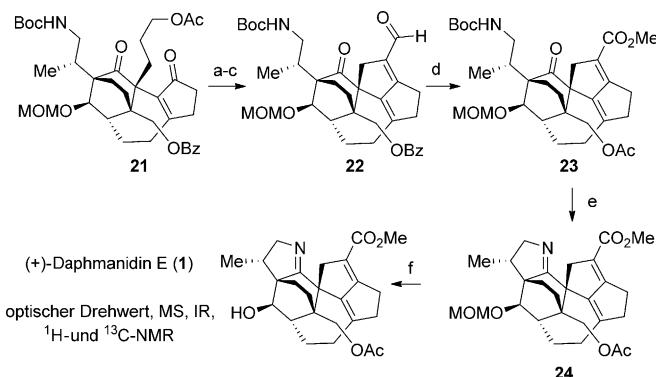
Eine Vielzahl von Experimenten war notwendig, um geeignete Bedingungen für die Bildung des Octahydroazulenmotivs von Daphmanidin E zu ermitteln. Unter den untersuchten Methoden waren Radikalcyclisierungen, SmI_2 -induzierte Barbier-Reaktionen sowie Pd -, Cr - und Co-vermittelte Cyclisierungen des Iodids **19**.^[22,23] Eine Cobalt-induzierte Alkyl-Heck-Reaktion erwies sich als hervorragende Methode für den gewünschten Ringschluss. Die Bestrahlung einer Lösung des Iodids **19** und 1.1 Äquivalente von Cobaltoxim **20**^[24] mit sichtbarem Licht ergab das cyclisierte Enon **21** in 95% Ausbeute (Schema 6).^[25] Dieses positive Resultat veranlasste uns zu weitergehenden Studien dieser Transformation und führte zur Entwicklung eines neuartigen Verfahrens, das katalytische Mengen an Cobalt in Kombination mit stöchiometrischer Hüning-Base verwendet. Diese Methode ist eine Ergänzung der vorhandenen Katalysatoren für Alkyl-Heck-Reaktionen und ermöglicht die Verwendung bisher nicht kompatibler Substrate. Der Anwendungsbereich der Cobaltoxim-katalysierten Heck-Cyclisierung wurde untersucht und soll in einer eigenständigen Arbeit veröffentlicht werden. Es ist zu erwähnen, dass die erfolgreiche Cyclisierung zugleich die Zuordnung der relativen Konfiguration des chiralen Zentrums, das in der Claisen-Umlagerung gesetzt wurde, bestätigt.



Schema 6. Alkyl-Heck-Cyclisierung von **19**.

Die selektive Verseifung der Acetatgruppe in **21** ($\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$ bei 0°C , 77%) setzte eine Hydroxygruppe frei, die mit PCC zum entsprechenden Aldehyd oxidiert wurde (92%; Schema 7). Eine intramolekulare Aldolkondensation, um den verbliebenen fünfgliedrigen Ring zu schließen, gelang durch Erhitzen (60°C) in Gegenwart von $\text{Bn}_2\text{NH}_2 \cdot \text{O}_2\text{CCF}_3$ (77%). Diese Reaktion wurde bevorzugt bei ca. 70% Umsatz abgebrochen, und das wieder isolierte Startmaterial wurde erneut eingesetzt. Dieses Vorgehen ergab insgesamt eine höhere Ausbeute, da das Kondensationsprodukt **22** in der Gegenwart eines sekundären Ammoniumsalzes nur begrenzt stabil war.

Der $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -ungesättigte Aldehyd **22** wurde nachfolgend mit Coreys Methode^[26] zum entsprechenden Methylester



Schema 7. Reagentien und Bedingungen: a) K_2CO_3 , $MeOH$, $0^\circ C$, 77%; b) PCC, CH_2Cl_2 , RT, 92%; c) $Bn_2NH \cdot CF_3CO_2H$ (1:1), Benzol, $50^\circ C$, 77% nach 1 Zyklus; d) $NaCN$, $AcOH$, MnO_2 , $MeOH$, RT; K_2CO_3 , $MeOH$, $45^\circ C$; Ac_2O , iPr_2NEt , DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 79% über 3 Stufen. e) CF_3CO_2H , CH_2Cl_2 , RT; NH_4Cl , $EtOH$, $75^\circ C$, 56%; f) Ph_3BBr , CH_2Cl_2 , $-25^\circ C$, 76%. PCC = Pyridiniumchlorochromat.

oxidiert und die Benzoatfunktion durch ein Acetat ersetzt (79% über drei Stufen). Die Carbamatschutzgruppe konnte anschließend unter Standardbedingungen (10 Vol.-% CF_3CO_2H in CH_2Cl_2) abgespalten werden, und das freige- wordene Amin wurde bei $70^\circ C$ in $EtOH$ zum Imin **24** kondensiert. Die Kondensationsreaktion war überraschend langsam und benötigte mehr als 24 h, um vollen Umsatz zu erreichen. Die Gegenwart von zwei die Carbonylgruppe flankierenden quartären Zentren und die daraus resultie- rende Destabilisierung einer tetraedrischen Zwischenstufe wurden für diese Eigenschaft verantwortlich gemacht.

Synthetisches (+)-Daphmanidin E (**1**) wurde schließlich durch Hydrolyse der MOM-Schutzgruppe mit Ph_3BBr ^[27] bei $-25^\circ C$ erhalten und durch 2D-NMR-Spektroskopie komplett charakterisiert. Das entsprechende Trifluoracetat(TFA)-Salz wurde durch Titration einer NMR-Probe erhalten und ergab 1H - und ^{13}C -NMR-Spektren, die gut mit den publizierten Werten übereinstimmen.^[28] Der Vergleich des Vorzeichens des optischen Drehwertes von synthetischem **1** mit dem Literaturwert bestätigte die absolute Konfiguration des Natur- stoffes (synthetisch: $[\alpha]_D^{22} = +43.1^\circ$, $c = 0.1$; veröffentlicht: $[\alpha]_D^{20} = +11^\circ$, $c = 0.5$).^[29]

Zusammenfassend haben wir die erste Totalsynthese eines Daphmanidin-Alkaloids, namentlich (+)-Daphmanidin E, beschrieben. Die Synthese fußt auf einem enantiome- renreinen, C_2 -symmetrischen Baustein und einer Abfolge von diastereoselektiven Reaktionen, die die Einführung der ge- wünschten Substituenten in den Bicyclo[2.2.2]octanon-Kern ermöglicht. Weitere bemerkenswerte Attribute der Synthese sind der Aufbau eines sterisch gehinderten quartären Zen- trums durch zwei aufeinander folgende Claisen-Umlagerun- gen und die Verwendung eines Kupfer/Peptid-Komplexes als Katalysator für eine reagenskontrollierte, stereoselektive Einführung einer Methylgruppe. Die Bildung eines sieben- gliedrigen Rings durch eine Cobalt-katalysierte Heck-Cycli- sierung eines Alkyliodids und eines Enons auf einer späten Zwischenstufe ist sicherlich ein Schlüsselement der Syn- these. Die hier beschriebene Synthesestrategie könnte in

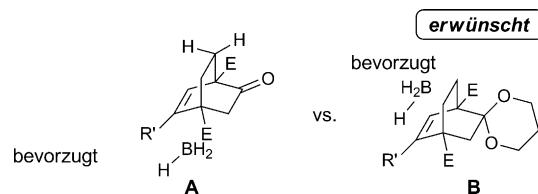
Zukunft relevant für die Synthese von weiteren Daphni- phyllum-Alkaloiden sein, die kürzlich isoliert wurden.

Eingegangen am 6. Juli 2011

Online veröffentlicht am 11. Oktober 2011

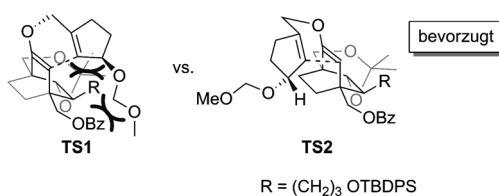
Stichwörter: Alkaloide · C-C-Kupplungen · Cyclisierungen · Naturstoffe · Totalsynthesen

- [1] J. Kobayashi, T. Kubota, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 936–963, zit. Lit.
- [2] Studien, die nicht in Lit. [1] enthalten sind: S. Ikeda, M. Shibuya, N. Kanoh, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1833–1836; T. B. Dunn, J. M. Ellis, C. C. Confink, J. R. Manning, L. E. Overman, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5658–5661; I. Coldham, A. J. M. Burrell, H. D. S. Guerrand, N. Oram, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1267–1269.
- [3] H. Morita, N. Ishioka, H. Takatsu, T. Iizuka, J. Kobayashi, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 418–420.
- [4] a) Die Racematspaltung durch diastereomere Hydrazone ist in den Hintergrundinformationen detailliert beschrieben. b) Eine kürzlich publizierte chemoenzymatische Racematspaltung: Y. F. Luo, A. J. Carnell, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2810–2814; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2750–2754. c) Es ist möglich, selektiv ein Monoenolat von **3** mit KHMDS herzustellen. Es wurde jedoch angenommen, dass ein olefinisches Keton **6'** die uner- wünschte faciale Selektivität in der Hydroborierung ergeben würde.



- [5] P. C. Guha, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1939**, *72*, 1359–1373.
- [6] D. L. Comins, A. Dehghani, C. J. Foti, S. P. Joseph, *Org. Synth.* **1997**, *74*, 77.
- [7] S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4676–4701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544–4568.
- [8] Hydroborierung einer dreifach substituierten Doppelbindung als Teil eines Bicyclo[2.2.2]octan-Systems: D. H. Hua, W. Y. Gung, R. A. Ostrander, F. Takusagawa, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2509–2517.
- [9] G. W. Kabalka, T. M. Shoup, N. M. Goudgaon, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5930–5933.
- [10] CCDC 832940 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 erhältlich.
- [11] S. V. Ley, C. E. Gutteridge, A. R. Pape, C. D. Spilling, C. Zumbrunn, *Synlett* **1999**, 1295–1297.
- [12] Die bevorzugte Bildung von **11** durch die Claisen-Umlagerung wird durch einen Vergleich der möglichen Übergangszustände begründet. Zwei der vier möglichen Sesselkonformere können ausgeschlossen werden, da sie zu einer Überlagerung des Cyclopentenrests und einer Brücke des Bicyclo[2.2.2]octans führen würden. Sterisch ungünstige Wechselwirkungen der Cyclopentengruppe mit dem Substituenten R an C(6) und der CH_2OBz -

Gruppe am Brückenkopf destabilisieren Übergangszustand **TS1**, während diese Wechselwirkungen in **TS2** minimiert sind.



- [13] P. A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485–1486; K. B. Sharpless, M. W. Young, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 947–949.
- [14] X. Xiao, D. Bai, *Synlett* **2001**, 535–537.
- [15] Die Hydroxygruppen wurden durch folgende Sequenz unterschieden: 1) $\text{Me}_3\text{Si-Imidazol}$, CH_2Cl_2 , RT → schützt primären Alkohol. Dann MOMCl , $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , RT → schützt sekundären Alkohol. Dann TBAF , THF , RT → entfernt SiMe_3 .
- [16] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [17] N. Ono in *The Nitro Group in Organic Synthesis* (Hrsg.: H. Feuer), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- [18] Beispiele: a) A. Rimkus, N. Sewald, *Synthesis* **2004**, 135–146; b) H. Schäfer, D. Seebach, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2305–2324; c) C. K. Reddy, A. Devasagayaraj, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4495–4498.
- [19] D. M. Mampreian, A. H. Hoveyda, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2829–2832.
- [20] Die relative Konfiguration von C(18) wurde durch NOESY-Experimente an einem weiter fortgeschrittenen, cyclischen Imin bestimmt.
- [21] Beispiele: a) C. L. Martin, L. E. Overman, J. M. Rohde, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7568–7569; b) S. C. Denmark, M. Xie, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7050–7053; c) N. Benchekroun-Mounir, D. Dugat, J.-C. Gramain, H.-P. Husson, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6457–6465.
- [22] a) C. P. Jasperse, D. P. Curran, T. L. Fevig, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237–1286; b) K. C. Nicolaou, S. P. Ellery, J. S. Chen, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7276–7301; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7140–7165; c) L. Firmansjah, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11340–11341; d) J. Iqbal, B. Bhatia, N. K. Nayyar, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 519–564; e) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307–338.
- [23] Beispiele: a) T. Taniguchi, H. Ishibashi, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8773–8779; b) A. Kamimura, Y. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2335–2337; c) D. Batty, D. Crich, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1992**, 3193–3204; d) J. Justicia, J. L. Oller-Lopez, A. G. Campana, J. E. Oltra, J. M. Cuerca, E. Bunuel, D. J. Cardenas, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14911–14921; e) G. Pattenden, *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 361–382.
- [24] a) G. N. Schrauzer, G. Kratel, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 2392–2407; b) M. Tada, K. Kaneko, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6635–6636.
- [25] Beispiele für Cobalt-induzierte Alkyl-Heck-Reaktionen: a) B. P. Branchaud, M. S. Meier, Y. Choi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 167–170; b) M. Okabe, M. Tada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 1498–1503; c) J. E. Baldwin, C.-S. Li, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 166–168. Übersicht: M. Tada, *Rev. Heteroat. Chem.* **1999**, *20*, 97–144.
- [26] E. J. Corey, N. W. Gilman, B. E. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5616–5617.
- [27] Y. Quindon, H. E. Morton, C. Yoakim, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3969–3972.
- [28] Erhebliche Unterschiede im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wurden beobachtet, wenn das Iminiumsalz vor der Messung im Vakuum getrocknet wurde. Titration von **1** mit einer zunehmenden Menge an TFA zeigte eine starke Verschiebung aller Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum als Folge des zunehmenden Protonierungsgrades des Imins.
- [29] Eine starke Abweichung in der Größe des optischen Drehwertes von synthetischem Daphmanidin E und dem in der Literatur beschriebenen Wert wurde bemerkt. Die Ursache für diesen Unterschied ist nicht bekannt, aber es wird spekuliert, dass der unbekannte Reinheitsgrad der Probe aus natürlichen Quellen und das Ausmaß der Protonierung eine Rolle spielen könnten.