Asymmetrische elektrophile α-Amidoalkylierung, 8. Mitt.[1]:

Gewinnung optisch aktiver α-Phenacylpyrrolidinamide und erste asymmetrische Totalsynthese des Norruspolins

Klaus Th. Wanner*+ und Georg Höfner

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstraße 10, 8000 München 2

Eingegangen am 16. November 1989

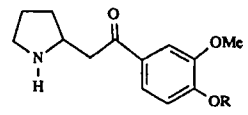
Durch Reaktion des chiralen nicht-racemischen α-Methoxyamids **1** mit den Silylenolethern **2a-d** werden stereoselektiv die α-Phenacylpyrrolidinamide (*R*)-**4**/(*S*)-**5a-e** synthetisiert. Die geminalen Bisamide (*R*)-**12**/(*S*)-**13** werden durch Umsetzung von **1** mit dem Bistrimethylsilylimidat **11** erhalten. (*R*)-**4d** wird für die Gewinnung des optisch aktiven Norruspolins (*R*)-**16** (ee ≥ 84%) eingesetzt.

Asymmetric Electrophilic α-Amidoalkylation, VIII[1]: Syntheses of Optically Active α-Phenacylpyrrolidinamides and First Asymmetric Total Synthesis of Norruspoline

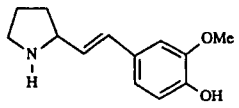
The α-phenacyl pyrrolidinamides (*R*)-**4**/(*S*)-**5a-e** are prepared stereoselectively by reaction of the chiral non racemic α-methoxyamide **1** with silyl enolethers **2a-d**. The geminal bisamides (*R*)-**12**/(*S*)-**13** are formed from **1** and the bistrimethylsilyl imidate **11**. (*R*)-**4d** is employed in the synthesis of optically active norruspoline (*R*)-**16** (ee ≥ 84%).

Unter den Pyrrolidinalkaloiden finden sich Verbindungen, die sich durch ein Chiralitätszentrum in 2-Stellung des Pyrrolidinringes auszeichnen[2].

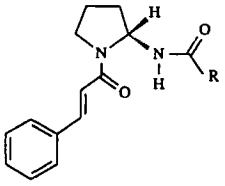
Ruspolinon, Norruspolinon sowie Norruspolin sind typische Beispiele. Sie wurden erstmals vor etwa 10 Jahren von Hesse und Mitarbeitern aus *Ruspolia hypercrateriformis M.R.*, einer in den Tropen beheimateten Pflanze isoliert[3]. Obwohl es sich um chirale Naturstoffe handelt, die gewöhnlich optisch aktiv sind, konnten die Autoren bei diesen Verbindungen nur optische Inaktivität feststellen. Es wurde Racemisierung im Verlauf der Isolierung (bedingt durch Retro-*Michael*-Addition bzw. Allylstellung des Chiralitätszentrums) als Ursache diskutiert[3].

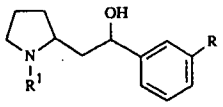


Ruspolinon R: $-CH_3$
Norruspolinon R: -H



Norruspolin





(+)- Piriferin R:

(+)- Odorin R:

(-)- Odorinol R:

2-(2-Pyrrolidinyl)-ethanole

Bei den Alkaloiden (+)-Piriferin[4], (+)-Odorin[5,6] und (-)-Odorinol[7,8] ist das asymmetrische C-2-Atom des Pyrrolidinringes Zentrum einer nicht alltäglichen Bisacylaminalstruktur. Diese Verbindungen sind optisch aktiv, auch das Piriferin (die Konfiguration ist nicht gesichert) mit nur einem Chiralitätszentrum. Man kann daraus schließen, daß so labil erscheinende *N,N'*-Bisacylaminalstrukturen eine gewisse Konfigurationsstabilität aufweisen müssen. Das Interesse an diesen Verbindungen wurde aber vor allem dadurch geweckt, daß (-)-Odorinol[7] das Zellwachstum bei Versuchstieren mit lymphatischer Leukämie deutlich hemmt. Auch einige der mit den Aminoketonen Ruspolinon und Norruspolinon eng verwandten 2-(2-Pyrrolidinyl)-ethanole verdienen wegen ihrer pharmakologischen Eigenschaften Beachtung. Derivate mit verschiedenen Resten für R^1 (= H oder Alkyl) und R^2 (= Cl, OH oder OMe) wurden wegen ihrer analgetischen Wirkungen patentiert[9]. Nach den dort wiedergegebenen Ergebnissen unterscheiden sich die Diastereomeren in ihrer analgetischen Aktivität. Die Untersuchungen wurden an den Racematen vorgenommen und die Enantiomere offensichtlich nicht geprüft.

Wir haben kürzlich ein Verfahren zur Gewinnung in 2-Stellung substituierter, chiraler, nicht-racemischer Pyrrolidine beschrieben[10], dem das Prinzip der asymmetrischen elektrophilen α-Amidoalkylierung (AEαA) zugrunde liegt. Danach wird ein Amidoalkan nach Umwandlung in ein Elektrophil (als *N*-Acyliminiumion) über die α-Stellung asymmetrisch an ein geeignetes Donormolekül addiert. Nach bisher vorliegenden Ergebnissen ist das chirale und optisch aktive α-Methoxyamid **1** ein asymmetrisches α-Amidoalkylierungsreagenz, mit dem sich Pyrrolidinringe sehr effizient und auch stereoselektiv mit anderen Molekülen verknüpfen lassen[10].

Wir berichten hier über weitere Verwendungsmöglichkeiten von **1** zur Synthese α-substituierter Phenacylpyrrolidinamide (*R*)-**4** und (*S*)-**5**, geminaler Bisamide und optisch aktiven Norruspolins.

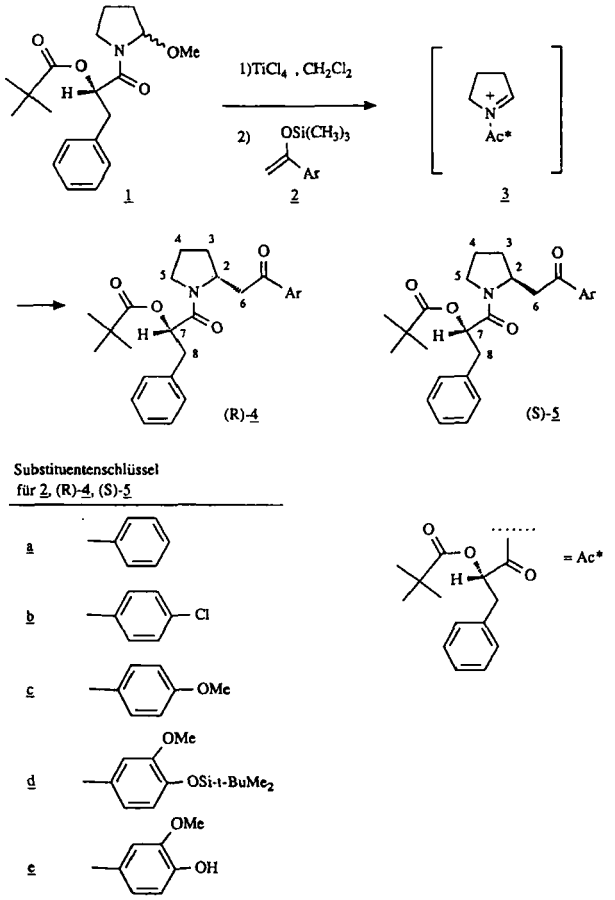
α-*Phenacylpyrrolidinamide*

Zur Darstellung der Phenacylpyrrolidinamide (*R*)-**4** und (*S*)-**5** sind wir von dem α-Amidoalkylierungsreagenz **1** und

+Meinem akademischen Lehrer Herrn Prof. *F. Eiden* mit den allerbesten Glückwünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.

 ©VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1990 0365-6233/90/1212-0977 $ 3.50 + .25/0

den entspr. Silylenolethern **2a-d** ausgegangen. Zunächst wurde **1** bei -78°C in CH_2Cl_2 mit einem Äquivalent $TiCl_4$ behandelt und nach 45 min der jeweilige Silylenolether **2a-2d** zugegeben.



tiefere Temp. wurde nur für **2c** gewählt, Tab. 1). Wir konnten so für die einzelnen Isomere annehmbare Ausbeuten erzielen, ohne daß die Diastereoselektivitäten erheblich beinträchtigt worden wären. Selbst die Enantiomere (*R*)-**4**/(*S*)-**4d** waren unter den genannten Bedingungen zu erhalten (Tab. 1); bei dieser Reaktion sind allerdings auch die Desilylierungsprodukte (*R*)-**4**/(*S*)-**4e** entstanden, die sich aber wieder zu (*R*)-**4**/(*S*)-**4d** resilylieren ließen (s. Exp. Teil).

Von den Isomeren (de> 98%, liquidchromatographisch geprüft) wurde jedes durch IR-, NMR- und Massen-Spektren sowie C,H,N-Analysen charakterisiert. Mit Hilfe der 400 MHz-^{1}H-NMR-Spektren ließ sich nicht nur die Konstitution dieser neuen Verbindungen belegen, sondern auch nachweisen, daß die Hauptdiastereomere und ebenso die Nebenisomere jeweils dieselbe relative (und damit auch absolute) Konfiguration aufweisen. So sind die ^{1}H-NMR-Spektren der Hauptisomere einander sehr ähnlich, fast dekkungsgleich (abgesehen von den Signalen für die jeweils zusätzlich vorhandenen bzw. fehlenden Gruppen, s. Tab. 2). Die H-2-Signale der Hauptisomere (*R*)-**4** sind im ^{1}H-NMR-Spektrum bei ≈4.45 ppm und ≈4.95 ppm lokalisiert, wobei die Dubilizität der Signale von einer Einschränkung der freien Drehbarkeit um die Amidbindung herrührt. Bei den Hauptisomeren (*R*)-**4a-d** liegen die beiden rotameren Formen im Verhältnis ≈10 (H-2: ≈4.45 ppm) zu 1 (H-2: 4.95 ppm) vor. Das Rotamerenverhältnis bei den Nebenisomeren (*S*)-**5** ist davon mit ≙ 4 (H-2: ≈4.45 ppm) zu 1 (H-2: ≈4.1 ppm) deutlich verschieden (s. Tab. 2 und 3). Zudem sind bei den Nebenisomeren die Signale der Nebenrotamere (≈4.1 ppm) im Vergleich zu denen der Hauptrotamere (≈4.45 ppm) - ganz auffällig - zu höherem Feld verschoben; bei den Hauptisomeren (*R*)-**4** verhält es sich dagegen genau umgekehrt (H-2-Hauptrotamer: ≈4.45 ppm; H-2-Nebenrotamer: ≈4.95 ppm).

Tab. 1: $TiCl_4$-induzierte Umsetzung von **1** mit den Silylenolethern **2a-d**

Silylenol-ether	Reaktionsbed.[a]	Umsatz[b] (R)-4+(S)-5	Selektvität[c] (R)-4/(S)-5	Reaktionsbed.[e]	Ausb.[%][f] (R)-4	(S)-5	Selektivität (R)-4/(S)-5
2a	-78°C, 2h	≤ 5%	68/32	-15°C → +8°C, 45h	48	19	2/1[c]
2b	" "	≤ 5%	79/21	0°C, 16h	39	16	71/29[c]
2c	" "	≤ 5%	74/26	0°C → -78°C, 16h	35	13	67/33[c]
2d	" "	-[d]	-	0°C, 16h	33[g]	14[g]	2/1[h]

a) Bei der Reaktion mit **2**; nach 45 min Vorbehandlung von **1** mit $TiCl_4$ bei -78°C.
b) Nach 60 MHz-^{1}H-NMR.
c) Nach HPLC.
d) (R)-4/(S)-**5d** dc nicht nachweisbar.
e) Bei der Reaktion mit **2**; nach 45 min Vorbehandlung von **1** mit $TiCl_4$ bei 0°C (**b-d**) bzw. -15°C (**a**).
f) Bezogen auf Produkte mit de > 98%.
g) Einschließlich durch Resilylierung von (R)-**4e**, (S)-**5e** gewonnenen Produkts.
h) Nach 400 MHz-^{1}H-NMR.

2 h nach Zugabe von **2** ließen sich die erwarteten α-Amidoalkylierungsprodukte (*R*)-**4**/(*S*)-**5a-c** nachweisen, allerdings nicht (*R*)-**4**/(*S*)-**5d**. Die Diastereoselektivität lag bei 7/3-8/2 ((*R*)-**4**/(*S*)-**5**, liquidchromatographisch bestimmt, Tab. 1). Da der Umsatz aber nur etwa 5% erreicht hatte, erhöhten wir die Reaktionstemp. auf -15°C bzw. 0°C (eine

Die Diastereomeren (*R*)-**4** und (*S*)-**5** wurden durch Mitteldruckchromatographie (MPLC) isoliert, Ausbeuten s. Tab. 1. Die in Tab. 1 angegebenen Diastereoselektivitäten wurden liquidchromatographisch (HPLC) bei 58°C bestimmt. Ein bei Raumtemp. beobachtetes "tailing", das die Bestimmung der Diastereoselektivität stark behinderte, ließ

Tab. 2: 400 MHz-^{1}H-NMR-Daten der α-Phenacylpyrrolidinamide (*R*)-**4a-4e** (Hauptisomer: δ/Multipl./J)[a].

											Arylrest[c]			
(*R*)-4	HR[b] NR	H-2	H-3/H-4	H-5		H-6		H-7	H-8	^{t}Bu	Ph	H-2'/6'	H-3'/5'	H-4'	Subst.
a	HR 11	4.45-4.53 m	1.65-1.95 m	2.83, dt, 8.1/8.8 Hz	3.64, ddd, 3.7/7.9/8.8 Hz	2.67, dd, 10.6/15.4 Hz	3.82, dd, 2.9/15.4 Hz	5.12, t, 7.3 Hz	3.06-3.24 m	1.20 s	7.16-7.32 m	8.06-8.10 m	7.44-7.5 m	7.55, tt, 7.2/2 Hz	
	NR 1	4.95-5.02 m			3.35-3.45 m			5.17, t, 7.3 Hz		1.15 s		7.75-7.78 m			
b	HR 11	4.39-4.48 m	1.66-1.93 m	2.81, dt, 7.7/9.0 Hz	3.63, ddd, 3.7/8.0/9.0 Hz	2.62, dd, 10.3/15.1 Hz	3.77, dd, 3.1/15.1 Hz	5.10, t, 7.5 Hz	3.04-3.16 m	1.21 s	7.19-7.32 m	8.03, d, 8.8 Hz	7.44, d, 8.8 Hz		
	NR 1	4.93-5.00 m			3.35-3.42 m			5.15, t, 7.5 Hz		1.19 s		7.66, d, 9 Hz			
c	HR 10	4.40-4.50 m	1.65-1.96 m	2.81, dt, 7.0/9.0 Hz	3.63, dt, 3.2/9.0 Hz	2.57, dd, 10.6/14.7 Hz	3.78, dd, 2.8/14.7 Hz	5.12, t, 7.5 Hz	3.04-3.22 m	1.21 s	7.18-7.32 m	8.09, d, 9.2 Hz	6.95, d, 9.2 Hz		)Me 3.87 s
	NR 1	4.95-5.02 m			3.34-3.42 m			5.17, t, 7.5 Hz		1.17 s		7.75, d, 8.8 Hz			OMe 3.89 s
d	HR 10	4.43-4.50 m	1.63-1.97 m	2.82, dt, 7.3/9.0 Hz	3.63, dt, 3.2/9.0 Hz	2.57, dd, 10.6/14.8 Hz	3.78, dd, 3.8/14.8 Hz	5.12, t, 7.5 Hz	3.05-3.20 m	1.20 s	7.17-7.31 m	7.71, dd, 2.0/8.0 Hz	7.60, d, 2.0 Hz	6.90, d, 8.2 Hz	Si^{t}Bu 0.99 s $SiMe_2$ 0.18 s
	NR 1	4.93-5.00 m			3.36-3.43 m			5.17, t, 7.5 Hz		1.17 s		7.67, dd, 2/8 Hz	7.43, d, 2 Hz	6.79, d, 8 Hz	Si^{t}Bu 1.00 s $SiMe_2$ 0.19 s OMe 3.82 s
e	HR 10	4.43-4.50 m	1.61-1.97 m	2.82, dt, 7.4/9.2 Hz	3.64, dt, 3.4/9.2 Hz	2.56, dd, 10.6/14.7 Hz	3.77, dd 3.8/14.7 Hz	5.12, t, 7.4 Hz	3.06-3.21 m	1.21 s	7.19-7.31 m	7.76, dd, 1.9/8.2 Hz	7.66, d, 1.9 Hz	6.97, d, 8.2 Hz	OH 6.12 s OMe 3.97 s
	NR 1	4.93-5.00 m			3.37-3.44 m			5.17, t, 7.7 Hz		1.17 s			7.45, d, 2 Hz	6.88, d, 8 Hz	OMe 3.93 s

a) Angaben entsprechend der Numerierung in den oben stehenden Formeln.

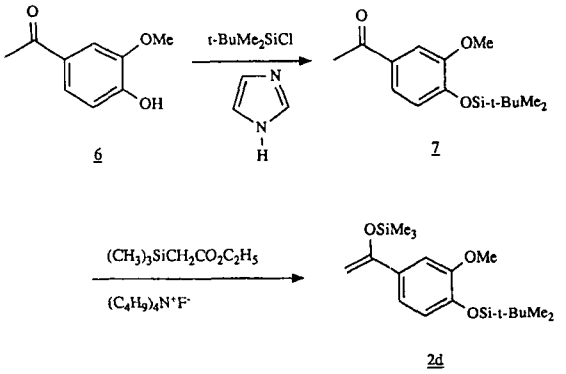
b) Rotamerenverhältnis; HR = Hauptrotamer, NR = Nebenrotamer.

c) Numerierung willkürlich beim Carbonylsubstituenten mit 1' beginnend.

Tab. 3: 400 MHz-^{1}H-NMR-Daten der α-Phenacylpyrrolidinamide (*S*)-**5a-5e** (Nebenisomer: δ/Multipl./*J*)[a].

												Arylrest[c]			
(*S*)-5	HR[b] NR	H-2	H-3/H-4	H-5		H-6		H-7	H-8	^{t}Bu	Ph	H-2'/6'	H-3'/5'	H-4'	Subst.
a	HR 4	4.54, dddd, 3.0/3.7/ 7.2/10.3 Hz	1.68-2.05 m	3.04-3.20 m	3.65, dt, 9.9/7.5 Hz	2.51, dd, 10.3/15.0 Hz	3.77, dd, 3.0/15.0 Hz	5.14, t, 7.5 Hz	3.04-3.20 m	1.21 s	7.24-7.34 m	7.96, d, 9.0 Hz	7.44-7.51 m	7.54-7.60 m	
	NR 1	4.13-4.20 m		3.35-3.42 m	3.54-3.61 m		3.81, dd 2/16 Hz	5.03, dd, 7.0/ 8.1 Hz		1.19 s		7.87, d, 9 Hz			
b	HR 5	4.45-4.52 m	1.65-2.05 m	3.05-3.16 m	3.64, dt, 9.5/7.3 Hz	2.43, dd, 10.6/14.7 Hz	3.75, dd, 2.9/14.7 Hz	5.14, t, 7.3 Hz	3.05-3.16 m	1.22 s	7.22-7.35 m	8.04, d, 8.8 Hz	7.45, d, 8.8 Hz		
	NR 1	4.08-4.15 m		3.37, dt, 13/9 Hz	3.57, ddd, 4/8/13 Hz		3.81, dd, 3/16 Hz	5.00, t, 7.8 Hz		1.19 s		7.90, d, 8.9 Hz	7.43, d, 8.9 Hz		
c	HR 4	4.48-4.55 m	1.71-1.96 m	3.02-3.17 m	3.63, dt, 9.6/7.5 Hz	2.40, dd, 10.5/14.4 Hz	3.75, dd, 3.1/14.4 Hz	5.15, t, 7.3 Hz	3.02-3.17 m	1.21, s,	7.24-7.34 m	8.08, d, 9.0 Hz	6.96, d, 9.0 Hz		OMe 3.87 s
	NR 1	4.12-4.20 m		3.37, dt, 12/8 Hz	3.5-3.6 m			5.04, t, 7.3 Hz		1.19 s		7.92, d, 9.0 Hz	6.93, d, 9.0 Hz		
d	HR 4	4.52, ddt, 7.5/10.6/ 2.8 Hz	1.62-1.97 m	3.05, ddd, 4.8/7.3/ 9.7 Hz	3.61, dt, 9.7/7.7 Hz	2.39, dd, 10.6/14.1 Hz	3.75, dd, 2.8/14.1 Hz	5.13, t, 7.5 Hz	3.10-3.18 m	1.21 s	7.22-7.35 m	7.69, dd, 2.0/ 8.5 Hz	7.64, d, 2.0 Hz	6.91, d, 8.5 Hz	Si^{t}Bu 0.994 s $SiMe_2$ 0.18 s OMe 3.88 s
	NR 1	4.08-4.16 m		3.37, dt, 12/9 Hz	3.54-3.6 m		3.78, dd, 2/15 Hz	5.04, dd, 7.3/7.7 Hz		1.19 s		7.47-7.50 m	7.45-7.55 m	6.70-6.75 m	Si^{t}Bu 0.990 s $SiMe_2$ 0.17 s OMe 3.85 s
e	HR 4	4.52, ddt, 7.7/10.6/ 2.9 Hz	1.60-1.98 m	3.05, ddd, 5.2/7.2/ 10.8 Hz	3.61, dt, 9.7/7.3 Hz	2.38, dd, 10.6/13.9 Hz	3.76, dd, 2.9/13.9 Hz	5.13, t, 7.5 Hz	3.10-3.19 m		7.23-7.34 m	7.75, dd, 2.0/ 8.1 Hz	7.71, d, 2.0 Hz	6.98, d, 8.1 Hz	OH 6.19 OMe 3.97 s
	NR 1	4.08-4.16 m		3.37, dt, 12/9 Hz	3.55-3.6 m		3.77, d, 14 Hz	5.04, dd, 7.0/8.1 Hz		1.19 s		7.56, dd, 1.8/ 8.4 Hz	7.51, d, 1.8 Hz	6.94, d, 8.4 Hz	OMe 3.93 s

a) Angaben entsprechend der Numerierung in den oben stehenden Formeln.
b) Rotamerenverhältnis; HR = Hauptrotamer, NR = Nebenrotamer.
c) Numerierung willkürlich beim Carbonylsubstituenten mit 1' beginnend.



sich so deutlich verringern. Vermutlich rührt dieser Effekt von einer Beschleunigung der Rotation um die Amidbindung her.

Zur Synthese des Silylenolethers **2d** - die Verbindungen **2a**[11], **2b**[12] und **2c**[13] sind bekannt - sind wir von 4-Hydroxy-3-methoxyacetophenon **6** ausgegangen. Mit *t*-Butyldimethylchlorsilan/Imidazol ließ sich daraus der Ether **7** erhalten (Ausb. 96%), der mit Ethyltrimethylsilylacetat unter F^--Katalyse in 72% Ausb. zu **2d** reagierte.

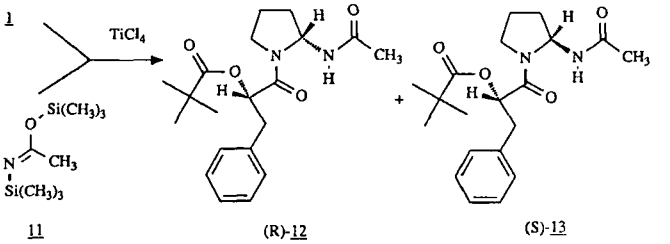
Konfigurationsbestimmung

Zur Konfigurationsbestimmung wurde (*R*)-**4a** nach *Baeyer-Villiger* zum Phenolester (*R*)-**8** oxidiert, und (*R*)-**8** vorsichtig mit konz. HCl in Ether zur Amidocarbonsäure (*R*)-**10** hydrolysiert. Das so erhaltene (*R*)-**10** stimmt in seinen physikalisch-chemischen Daten (DC, ^{1}H-NMR, IR) mit den für (*R*)-**10** bekannten[10] überein, die sich von denen für das Diastereomere (*S*-Konfiguration am ringständigen Chiralitätszentrum) klar unterscheiden.

Um künftig stereochemische Korrelationen auch über (*R*)-**8** vornehmen zu können, wurde aus (*S*)-**5a** analog zu (*R*)-**8** noch (*S*)-**9** synthetisiert. Die spektroskopischen Eigenschaften der diastereomeren Phenolester (*R*)-**8** und (*S*)-**9** sind wie erwartet deutlich verschieden (s. Exp. Teil). Zusammen mit den in den ^{1}H-NMR-Spektren gefundenen Parallelen innerhalb der Haupt- bzw. Nebendiastereomerenserien können wir nun folgern, daß die ringständigen stereogenen Zentren der Hauptdiastereomere (*R*)- und die der Nebendiastereomere (*S*)-Konfigration besitzen.

Geminale Bisamide

Die beim Odorinol gefundene antileukämische Wirkung ließ es lohnend erscheinen, einen neuen Zugang zu Pyrrolidinalkaloiden mit geminaler Bisamidstruktur zu erschließen. Wir haben deshalb versucht, die Verbindung **1**, die eine cinammoylähnliche Hilfsgruppe aufweist, die Methoxygruppe in a-Stellung gegen eine Amidfunktion auszutauschen.

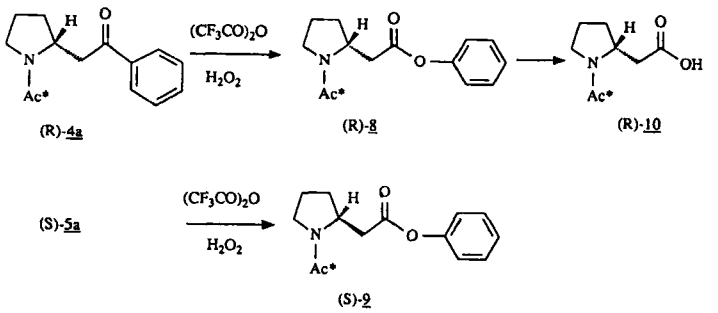


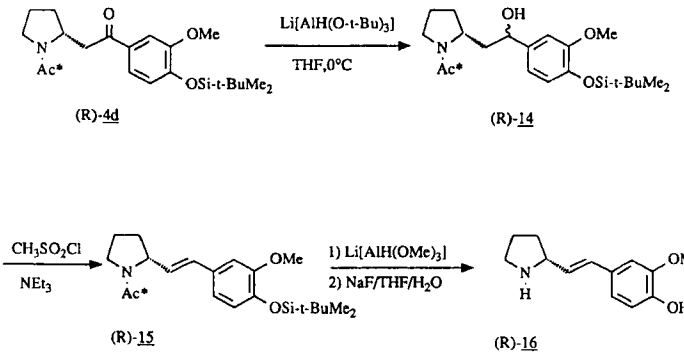
Mit dem Silylderivat **11** als Nucleophil gelang es uns, aus **1** nach Aktivierung mit $TiCl_4$, 45 min 0°C, die diastereomeren Bisacylaminale (*R*)-**12** und (*S*)-**13** herzustellen. Die Ausb. betrugen 4.9 und 11.7%, die Diastereoselektivität war niedrig, etwa 2/1, geschätzt nach DC. Die Reaktionsbedingungen wurden aber noch nicht optimiert, auch die Konfiguration der Produkte bleibt noch zu klären. Daß es sich bei beiden Additionsprodukten um geminale Bisamide und nicht um konstitutionsisomere *N*-acylierte N,O-Acetale (CON-CH-OCNHCH$_3$) handelt, ließ sich aus den chem. Verschiebungen (^{13}C-NMR) der C-2-Atome ablesen. Sie liegen beim Haupt- und Nebenisomer bei 63.9 und 65.2 ppm bzw. 63.5 und 65.1 ppm (Rotamere!) und sind damit den bei Piriferin[4] (63.0 ppm) und Odorinol[7] (62.5 ppm) sehr ähnlich. Bei einer N-O-Acetalstruktur wäre dagegen ein um 20-25 ppm höherer Wert zu erwarten[14] (Zum Vergleich: Acetal-C-Atom eines der beiden Konfigurationsisomeren von **1**: 87.4 und 87.5 ppm für das Haupt- bzw. Nebenrotamer).

Unseres Wissens ist dies das erste Beispiel für den Aufbau einer Bisacylaminalstruktur durch Amidoalkylierung eines N,O-Bissilylimidates[15].

Norruspolin

Bei der einzigen bisher bekannten Synthese[16] des Norruspolins hat man sich mit der Darstellung der Racematform





begnügt. Auch bei der Isolierung aus der Pflanze erhielt man das Racemat[3].

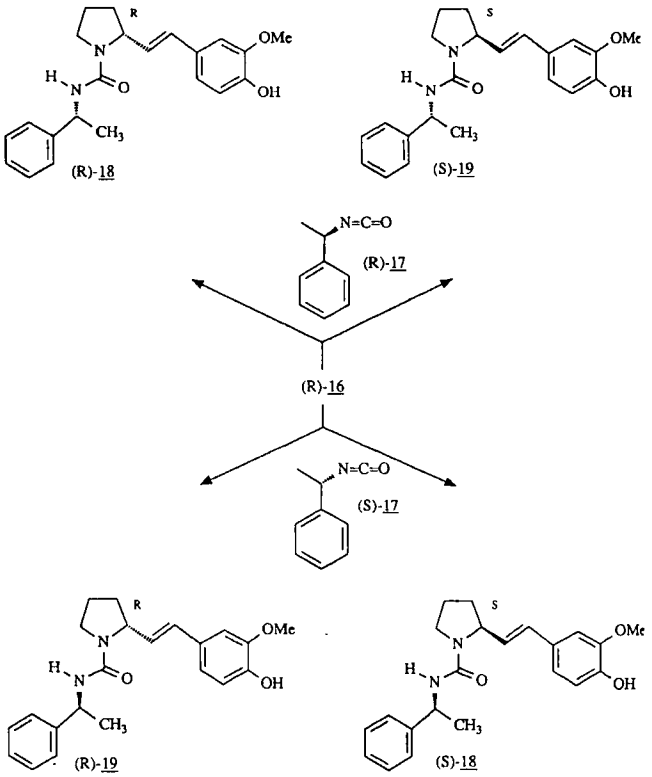
Mit dem α-Amidoalkylierungsprodukt (*R*)-**4d** hielten wir eine zur asymmetrischen Synthese des Norruspolins (*R*)-**16** geeignete Ausgangsverbindung in Händen (s. Formelschema).

Reduktion von (*R*)-**4d** mit $Li[AlH(O^tBu)_3]$ führte zu den diastereomeren Amidoalkoholen (*R*)-**14**. Das Hauptdiastereomer wurde nach der Isolierung (Ausb. 73%) mit Methansulfonsäurechlorid/Triethylamin in 72% Ausb. zum Olefin (*R*)-**15**, dehydratisiert.

Die trans-Geometrie der Doppelbindung ließ sich aus vicinalen Kopplungskonstanten der Olefinprotonen (J = 15.7 Hz, Hauptrotamer; J = 16 Hz, Nebenrotamer) ableiten. Das cis-Isomer war nicht nachzuweisen. Die chirale Hilfsgruppe wurde schließlich durch Behandeln von (*R*)-**15** mit 3 Äquivalenten $Li[AlH(OCH_3)_3]$ abgespalten Bei der anschließenden wäßrigen Aufarbeitung wurde nach Zusatz von NaF noch 6 h gerührt, um die Silylgruppe zu entfernen. (*R*)-**16** ließ sich so nach chromatographischer Reinigung (1) MeOH, 2) NH_3/CH_3OH = 5/95, SiO_2) in 51 proz. Ausbeute als kristallines Produkt (Smp. 142°C) erhalten; es ist optisch aktiv ($[\alpha]_D$ = +132.9°, EtOH).

Die Enantiomerenreinheit von (*R*)-**16** wurde durch Umsetzung mit dem Isocyanat (*R*)-**17** zu (*R*)-**18** geprüft. Das 400-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von (*R*)-**18** wies neben den erwarteten Signalen ((*R*)-**18**, 92%) nocht weitere mit geringerer Intensität auf ((*S*)-**19**, 8%), von denen anzunehmen war, daß sie von der zu (*R*)-**18** epimeren Verbindung (*S*)-**19** stammen. Da (*S*)-**16** nicht zur Verfügung stand, um diese Vermutung durch eine Synthese von (*S*)-**19** durch Reaktion mit (*R*)-**17** zu prüfen, wurde (*R*)-**16** noch mit (*S*)-**17** derivatisiert. Das ^{1}H-NMR-Spektrum des Produktes war analog zu dem oben, es wies jedoch eine genau entgegengesetzte Verteilung der Intensitäten auf ((*R*)-**19**, 92%; (*S*)-**18**, 8%; (*R*)-**19** ist das Enantiomer zu (*S*)-**19**). Bei dem Nebenprodukt, das bei der Synthese von (*R*)-**18** zu beobachten war, muß es sich demnach um (*S*)-**19** handeln, und für die Enantiomereneinheit von (*R*)-**16** kann somit ein Wert von mindestens 84% (ee) angenommen werden.

Wenn (*R*)-**18** durch alkalische Extraktion gereinigt wurde, war es danach zu mehr als 40% mit seinem Epimer (*S*)-**19** verunreinigt (ohne Extraktion nur mit 8%, s.o.). Dagegen blieb in Proben von (*R*)-**18** und (*R*)-**19** in $CDCl_3$ auch nach mehrstündigem Stehen das Isomerenverhältnis unverändert,



und (*R*)-**15** ist sogar in Dioxan/N-NaOH (99:1) konfigurationsstabil (nach 1 h ist keine Epimerisierung zu erkennen). Beim (*R*)-Norruspolin (*R*)-**16** war festzustellen, daß es in EtOH bei Raumtemp. langsam an optischer Aktivität verliert (innerhalb von 4 Tagen auf etwa 1/3; für diese Untersuchung stand nur wenig (*R*)-Norruspolins zur Verfügung, das durch mehrfaches Lösen bereits teilweise racemisiert war, genauere Angaben sind deshalb nicht möglich). Daß dies von einer Racemisierung herrührt, ließ sich durch ein ^{1}H-NMR-Spektrum - das keine Veränderung anzeigte - und durch Derivatisierung mit (*R*)-**17** sicherstellen, der zufolge die Enantiomerenreinheit von (*R*)-**16** deutlich abgenommen hatte.

Aufgrund dieser Ergebnisse ist es sehr wahrscheinlich, daß eine Phenolatbildung die Schlüsselrolle bei der bei (*R*)-**18** beobachteten Epimerisierung und wohl auch bei der (*R*)-**16** stattgefundenen Racemisierung (Zwitterion!) einnimmt, indem sie den Bruch der allylständigen N-C-Bindung

erleichtert (Readdition kann dann zur Konfigurationsumkehr führen).

Für das Gelingen der asymmetrischen Norruspolin-Synthese war es deshalb sicherlich von Vorteil, die Silylgruppe am Phenolsauerstoff erst auf der letzten Synthesestufe abzuspalten.

Über Synthesen chiraler, nicht-racemischer 2-(2-Pyrridyl)ethanole für Struktur-Wirkungs-Untersuchungen aus den hier beschriebenen Amidoalkylierungsprodukten werden wir demnächst berichten.

Wir danken Herrn Prof. *F. Eiden* für die großzügige Förderung und der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie den Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmp. (nicht korr.): Apparatur nach Dr. Tottoli. - ^{1}H-NMR-Spektren: T-60 und A-60 (Varian), WP 80 und AM 360 (Bruker), GSX 270 und JNM-GX 400 (Jeol); δ-Skala (ppm), TMS als int. Stand. - MS: CH 7 (Varian). - IR-Spektren: Acculab 6 (Beckman), 710 B und 881 (Perlin-Elmer), Flüssigkeiten als Film, Feststoffe als KBr-Preßlinge. - Optische Drehungen: Lichtelektrisches Polarimeter Zeiss, 0.5 dm Rohr; Polarimeter 241, 1.0 dm Rohr (Perkin-Elmer). - CHN-Analysen: CHN-Rapid (Heraeus). - SC: Flash Chromatographie. - Zentrifugalchromatographie: Chromatotron (Harrison Research), Si60. - Alle Feuchtigkeitsausschluß erfordernden Arbeiten unter N_2. - Mitteldruckchromatographieapparatur: HPLC-Pumpe 64 (mit präp. Pumpenkopf Knauer), Mitteldrucksäule 460 mm x 26 mm mit Vorsäule (Büchi), Si60 (0.015-0.040 mm), UV-Detektor 254 nm Modell 8201 (Bischoff), Integrator Datamodul (Waters). - HPLC-Apparatur: Chromatographiepumpe 6000A, Brechungsindexdetektor R 401, UV-Detektor 440, 254 nm (Waters), Säulenheizung High Temperature Oven No. 8900 Series 799 (Knauer); LiChroCart^R, LiChrosorb^R Si60, Kartuschenvorsäule (25 mm x 4 mm i.D., Merck). - Präp. - HPLC-Apparatur: HPLC-Pumpe 64 mit präp. Pumpenkopf (Knauer), HPLC-Säule LiChrosorb Si60 (7 µm, 250 x 20 mm, Bischoff), UV-Detektor 254 nm Modell 8201 (Bischoff), Integrator Datamodul (Waters), Säulenheizung High Temperature Oven No. 8900 Series 799 (Knauer).

4-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3-methoxyacetophenon (**7**)

9.8 g (59 mmol) **6** und 10.6 g (70 mmol) tert.-Butyldimethylchlorsilan in 50 ml absol. DMF wurden nach Zusatz von 9.96 g (146 mmol) Imidazol 3 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde mit 250 ml 5 proz. $NaHCO_3$-Lösung versetzt, 4x mit n-Hexan extrahiert, getrocknet ($MgSO_4$) und nach Einengen i.Vak. destilliert. Farbloses Öl, $Sdp._{0.015}$ 175°C, Ausb. 15.88 g (96%). - $C_{15}H_{24}O_3Si$ (280.4) Ber. C 64.2 H 8.62 Gef. C 63.5 H 8.99 Mol.-Masse 280 (ms). - IR: 1670 cm^{-1}. - 60 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.6 (s, 6H, $SiMe_2$), 1.03 (s, 9H, ^{t}Bu), 2.6 (s, 3H, -CO-CH_3), 3.9 (s, 3H, -OCH_3), 6.8-7.7 (m, 3H, Aromat).

1-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-2-methoxy-4-(1-trimethylsilyloxyethenyl)-benzol (**2d**)

2d wurde in Anlehnung an ein bekanntes Verfahren[12] dargestellt. 225 mg (0.9 mmol) getrocknetes Tetrabutylammoniumfluorid in 8.4 ml absol. THF wurde unter Eiskühlung innerhalb von 10 min tropfenweise mit 5.76 g (36 mmol) Ethyltrimethylsilylacetat und nach 10 min mit 8.4 g (30 mmol) **7** wiederum innerhalb von 10 min versetzt. Zur quantitativen Überführung der Reagenzien wurde mit je 3 ml THF nachgespült. Die Mischung wurde 3 h bei -78°C gerührt, dann im Verlauf von 1 h auf 0°C erwärmt und nach 2 weiteren h in auf -78°C gekühltes Pentan (60 ml) gegossen. Der dabei entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und das Filtrat mit 5 proz. $NaHCO_3$-Lösung (3x), sowie mit 10 proz. NaCl-Lösung (3x) gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und i.Vak. eingeengt. Kugelrohrdestillation lieferte ein farbloses Öl, Sdp. (0.001 Torr) 155°C, Ausb. 7.72 g (72%). - $C_{18}H_{32}O_3Si_2$ (352.6) Ber. C 61.3 H 9.16 Gef. C 61.1 H 9.36 Mol.-Masse 352 (ms). - IR: 1520 cm^{-1}. - 60 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.15-0.4 (m, 15H, $SiMe_3$, $SiMe_2$), 1.0 (s, 9H, ^{t}Bu), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 4.46 (d, J = 2 Hz, 1H, H_2C=), 4.90 (d, J = 2 Hz, 1H, H_2C=), 6.8-7.4 (m, 3H, Aromat).

*{(S)-1-Benzyl-2-[(R)-2-(2-oxo-2-phenylethyl)-pyrrolidino]-2-oxoethyl}-2,2-dimethylpropionat ((R)-***4a***) und {(S)-1-Benzl-2-[(S)-2-(2-oxo-2-phenylethyl)-pyrrolidino]-2-oxoethyl}-2,2-dimethylpropionat ((S)-***5a***)*

a) 1.4 g (4.2 mmol) **1** in 34 ml absol. CH_2Cl_2 wurde bei -15°C tropfenweise mit 0.83 g (4.35 mmol) $TiCl_4$ (1M-Lösung in CH_2Cl_2) versetzt. Nach 45 min wurde **2a** (1.21 g, 6.3 mmol) zugegeben, der Ansatz innerhalb 1 h auf 0°C erwärmt und noch 45 h bei +8°C (Kühlschrank) gehalten. Dann wurde unter heftigem Rühren in ein Zweiphasensystem, bestehend aus 200 ml 1.25 proz. $NaHCO_3$-Lösung und 300 ml Ether gegossen, die org. Phase mit 5 proz. $NaHCO_3$-Lösung (1x) und Wasser (1x) gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und i.Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde sc (n-Hexan/Ether = 4/6) getrennt.

(R)-**4a**: Farbloses Öl, $[\alpha]_{546}$ = +70.8°, $[\alpha]_{578}$ = +63.2° (c = 1.65, $CHCl_3$). Ausb. 848 mg (48%). - $C_{25}H_{31}NO_4$ (421.5) Ber. C 74.1 H 7.41 N 3.4 Gef. C 74.2 H 7.41 N 3.3 Mol.-Masse 421 (ms). - IR: 1725; 1685; 1655 cm^{-1}. - 360 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): s. Tab. 2.

(S)-**5a**: Farblose Kristalle, Schmp. 77-79°C (Diisopropylether), $[\alpha]_{546}$ = +65.4°, $[\alpha]_{578}$ = +53.3° (c = 1.65, $CHCl_3$). Ausb. 360 mg (19%). - $C_{26}H_{31}NO_4$ (421.5) Ber. C 74.1 H 7.41 N 3.4 Gef. C 74.1 H 7.54 N 3.4 Mol.-Masse 421 (ms). - IR: 1720; 1670; 1640 cm^{-1}. - 400 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$) s. Tab. 3.

HPLC-Analyse (n-Hexan/Ethylacetat = 9/1, 3 ml/min, T = 58°C): (R)-**4a** (16.1 min)/(S)-**5a** (26.3 min) = 2/1.

b) 100 mg (0.3 mmol) **1** in 2.4 ml CH_2Cl_2 wurde bei -78°C mit 59 mg (0.31 mmol) $TiCl_4$ (1M-Lösung in CH_2Cl_2) und nach 45 min mit 86 mg (0.45 mmol) **2a** versetzt. Aufarbeitung nach 2 h wie unter a) beschrieben. Umsatz nach 60 MHz-^{1}H-NMR ≤ 5%. - HPLC-Analyse (Bedingungen siehe oben): (R)-**4a**/(S)-**5a** = 68/32.

*<(S)-1-Benzyl-2-{(R)-2-[2-[4-chlorphenyl)-2-oxoethyl]-pyrrolidino}-2-oxoethyl>-2,2-dimethylpropionat ((R)-***4b***) und <(S)-1-Benzyl-2-{(S)-2-[2-(4-chlorphenyl)-2-oxoethyl]-pyrrolidino}-2-oxoethyl>-2,2-dimethylpropionat ((S)-***5b***)*

a) Aus 1.4 g (4.2 mmol) und 1.48 g (6.3 mmol) **2b** wie bei (R)-**4a**/(S)-**5a** unter a) beschrieben. Temp. durchgehend 0°C, Reaktionsdauer 16 h. Der nach dem Ausschütteln erhaltene Rückstand wurde sc (n-Hexan/Ethylacetat = 7/3) und mitteldruckchromatographisch (n-Hexan/^{t}Butanol = 92/8) getrennt.

(R)-**4b**: Farblose Kristalle, Schmp. 84-87°C, $[\alpha]_{546}$ = +64.4°, $[\alpha]_{578}$ = +56.6° (c = 2.1, $CHCl_3$). Ausb. 745 mg (39%). - $C_{26}H_{30}ClNO_4$ (456.0) Ber. 68.5 H 6.63 N 3.1 Gef. C 68.6 H 6.58 N 3.0 Mol.-Masse 455 (ms). - IR: 1720; 1670; 1640 cm^{-1}. - 400 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$) s. Tab. 2.

(S)-**5b**: Farbloses Öl, $[\alpha]_{546}$ = +59.1°, $[\alpha]_{578}$ = +53.6° (c = 1.1, $CHCl_3$). Ausb. 306 mg (16%). - $C_{26}H_{30}ClNO_4$ (456.0) Ber. C 68.5 H 6.63 N 3.1 Gef. C 68.5 H 6.56 N 3.1 Mol.-Masse 455 (ms). - IR: 1720; 1670; 1640 cm^{-1}. - 400 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$) s. Tab. 3. - HPLC-Analyse (n-Hexan/Ethylacetat/tert.-Butanol = 97/2/1; 2 ml/min; T = 58°C: (R)-**4b** (10.5 min)/(S)-**5b** (17.3 min) = 71/29.

b) Aus 100 mg (0.3 mmol) **1** und 106 mg (0.45 mmol) **2b** wie bei (R)-**4a**/(S)-**5a** unter b) beschrieben. Umsatz nach 60 MHz-^{1}H-NMR ≤ 5%. - HPLC-Analyse (Bedingungen siehe oben): (R)-**4b**/(S)-**5b** = 79/21.

*<(S)-1-Benzyl-2-{(R)-2-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-pyrrolidino}-2-oxoethyl>-2,2-dimethylpropionat ((R)-***4c***) und <(S)-1-Benzyl-2-{(S)-2-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-pyrrolidino}-2-oxoethyl>-2,2-dimethylpropionat ((S)-***5c***)*

a) Aus 1.4 g (4.2 mmol) **1** und 1.19 g (5.25 mmol) **2c** wie bei (R)-**4a**/(S)-**5a** unter a) beschrieben. Die Reaktionstemp. betrug während der ersten 45

min 0°C und wurde bei der Zugabe von **2c** durch Eintauchen in ein Kältebad sofort gesenkt (-78°C). Reaktionsdauer 16 h. Der Rückstand wurde wiederholt sc (erst n-Hexan/Ethylacetat = 7/3, dann CH_2Cl_2/Ether = 7/3) getrennt.

(R)-**4c**: Farblose Kristalle, Schmp. 61-63°C, $[\alpha]_{546}$ = +45.7°, $[\alpha]_{578}$ = +36.5° (c = 1.0, $CHCl_3$). Ausb. 663 mg (35%). - $C_{27}H_{33}NO_5$ (451.6) Ber. C 71.8 H 7.37 N 3.1 Gef. C 71.9 H 7.33 N 3.1 Mol.-Masse 451 (ms). - IR: 1730; 1660 cm^{-1}. - 400 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$)s. Tab. 2.

(S)-**5c**: Farbloses Öl, $[\alpha]_{546}$ = +63.0°, $[\alpha]_{578}$ = +52.8° (c = 1.1, $CHCl_3$). Ausb. 246 mg (13%). - $C_{27}H_{33}NO_5$ (451.6) Ber. C 71.8 H 7.37 N 3.1 Gef. C 71.7 H 7.26 N 3.2 Mol.-Masse 451 (ms). - IR: 1725, 1650 cm^{-1}. - 400 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$) s. Tab. 3. HPLC-Analyse (n-Hexan/Ethylacetat = 4/1; 2 ml/min; T = 58°C): (R)-**4c** (11.8 min)/(S)-**5c** (17.9 min) = 67/33.

b) Aus 100 mg (0.3 mmol) **1** und 102 mg (0.45 mmol) **2c** wie bei (R)-**4a**/(S)-**5a** unter a) beschrieben. Umsatz nach 60 MHz-^{1}H-NMR ≤ 5%. - HPLC-Analyse (Bedingungen siehe oben): (R)-**4c**/(S)-**5c** = 74/26.

*<(S)-1-Benzyl-2-{(R)-2-[2-(4-tert.-butyldimethylsilyloxy-3-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-pyrrolidino}-2-oxoethyl>-2,2-dimethylpropionat((R)-**4d**) und <(S)-1-Benzyl-2-{(S)-2-[2-(4-tert.-butyldimethylsilyloxy-3-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-pyrrolidino}-2-oxoethyl>-2,2-dimethylpropionat ((S)-**5d**)*

a) Aus 1.4 g (4.2 mmol) **1** und 1.63 g (4.62 mmol) **2d** wie bei (R)-**4a**/(S)-**5a** unter a) beschrieben. Reaktionstemp. durchgehend 0°C, Reaktionsdauer 16 h. Aus dem Rückstand wurden sc (n-Hexan/Ethylacetat = 7/3) (R)-**4d** und (S)-**5d** sowie ein Gemisch das z.T. aus (R)-**4e**/(S)-**5e** bestand (mit CH_3OH als Elutionsmittel) erhalten. (R)-**4d** und (S)-**5d** wurden noch mitteldruckchromatographisch (n-Hexan/Ethylacetat = 7/3) gereinigt ((R)-**4d**: Ausb. 536 mg, 22%; (S)-**5d**: Ausb. 232 mg 9.5%).

b) Der (R)-**4e**/(S)-**5e** enthaltende Rückstand wurde mit Ether extrahiert, die Etherphase getrocknet ($MgSO_4$) und i.Vak. eingeengt. Dann wurde nach Zusatz von 5 ml DMF, 241 mg (3.54 mmol) Imidazol und 257 mg (1.70 mmol) tert.-Butyldimethylchlorsilan 3 h gerührt, anschließend 5 proz. $NaHCO_3$-Lösung (25 ml) zugegeben und 4x mit n-Hexan extrahiert. Aus dem nach Trocknen ($MgSO_4$) und Einengen (i.Vak.) verbliebenen Rückstand ließen sich mitteldruckchromatographisch (n-Hexan/Ethylacetat = 7/3) weitere 268 mg (11%) (R)-**4d** und 110 mg (4.5%) (S)-**5d** erhalten.

(R)-**4d**: Farbloses Öl, $[\alpha]_{546}$ = +31.5°, $[\alpha]_{578}$ = +28.3° (c = 1.84, $CHCl_3$). - $C_{33}H_{47}NO_6Si$ (581.8) Ber. C 68.1 H 8.14 N 2.5 Gef. C 68.1 H 8.14 N 2.3 Mol.-Masse 581 (ms). - IR: 1730, 1655 cm^{-1}. - 400 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$) s. Tab. 2.

(S)-**5d**: Farbloses Öl, $[\alpha]_{546}$ = +63.4°, $[\alpha]_{578}$ = +52.6° (c = 1.75, $CHCl_3$). - $C_{33}H_{47}NO_6Si$ (581.8) Ber. C 68.1 H 8.14 N 2.5 Gef. C 68.3 H 8.23 N 2.4 Mol.-Masse 581 (ms). - IR: 1725, 1680, 1655 cm^{-1}. - 400 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$) s. Tab. 3. Zur Bestimmung der Stereoselektivität wurde **1** (115 mg, 0.345 mmol) wie oben beschrieben umgesetzt und das Produktgemisch nach Trocknen und Einengen in 37.5 ml THF nach Zusatz von 0.15 ml 0.2 M-Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung in THF und 0.075 ml Wasser 5 h gerührt. Dann wurde i.Vak. konzentriert, der Rückstand mit Ether extrahiert, die Etherphase mit Wasser (3x) gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und i.Vak. eingeengt. Aus dem Rückstand wurden (R)-**4e** und (S)-**5e** sc (n-Hexan/Isopropanol = 9/1) quantitativ abgetrennt, das Isomerenverhältnis wurde anhand des 400 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum bestimmt: (R)-**4e**/(S)-**5e** = 2/1.

*<(S)-1-Benzyl-2-{(R)-2-[2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-pyrrolidino}-2-oxoethyl>-2,2-dimethylpropionat ((R)-**4e**)*

77 mg (0.13 mmol) (R)-**4d** in 37.5 ml THF wurden nach Zusatz von 75 µl 0.2 M-Tetrabutylammoniumfluoridlösung in THF und 38 µl Wasser 5 h gerührt. Anschließend wurde i.Vak. eingeengt, in Ether aufgenommen, mit Wasser (3x) gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$). Nach Verdampfen des Lösungsmittels i.Vak. wurde aus n-Hexan/Ether umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 84°C, $[\alpha]_{546}$ = +47.5°, $[\alpha]_{578}$ = +40.7° (c = 1.7, $CHCl_3$). - $C_{27}H_{33}NO_6$ (467.6) Ber. C 69.4 H 7.55 N 3.0 Gef. C 69.4 H 7.33 N 3.0 Mol. - Masse 468 (ms). - IR: 3180; 1730; 1680; 1630 cm^{-1}. - 400 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$) s. Tab. 2.

*<(S)-1-Benzyl-2-{(S)-2-[2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-pyrrolidino}-2-oxoethyl>-2,2-dimethylpropionat ((S)-**5e**)*

Aus 137 mg (0.24 mmol) (S)-**5d** analog zur Darstellung von (R)-**4e**. Der so erhaltene Rückstand wurde sc (n-Hexan/Ethylacetat = 4/6) gereinigt.

Farbloses Öl, $[\alpha]_{546}$ = +71.6°, $[\alpha]_{578}$ = +61.5° (c = 1.0, $CHCl_3$). - $C_{27}H_{33}NO_6$ (467.6) Ber. C 69.4 H 7.55 N 3.0 Gef. C 69.4 H 7.38 N 3.0 Mol.-Masse 467 (ms). - IR: 3420; 1730; 1660; 1650 cm^{-1}. - 400 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$) s. Tab. 3.

*N-[(S)-3-Phenyl-2-(2,2-dimethylpropionyloxy)-propionyl]-(R)-pyrrolidin-2-ylessigsäurephenylester ((R)-**8**)*

Zu 1.67 mmol H_2O_2 (30 proz. Lösung) in 1.34 ml CH_2Cl_2 wurden bei 0°C unter Rühren 1.93 g (9.2 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid gegeben. Nach 10 min wurde mit 234 mg (0.55 mmol) (R)-**4a** in 5.6 ml CH_2Cl_2 versetzt, noch 10 min bei 0°C und 40 min bei Raumtemp. gerührt und schließlich $NaHSO_3$ (1.67 mmol als 67 proz. wäßrige Lösung) und Wasser (1 ml) zugegeben. Die org. Phase wurde abgetrennt und die Wasserphase zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die Dichlormethanphasen wurden vereinigt, mit N-NaOH gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und i.Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde sc (n-Hexan/Ethylacetat = 7/3) gereinigt.

Farblose Kristalle, Schmp. 75-77°C, $[\alpha]_{546}$ = +72.2°, $[\alpha]_{578}$ = +63.5° (c = 1.15, $CHCl_3$) Ausb. 214.4 mg (88%). - $C_{26}H_{31}NO_5$ (437.5) Ber. C 71.4 H 7.14 N 3.2 Gef. 71.4 H 7.15 N 3.1 Mol.-Masse 437 (ms). - IR: 1760; 1725; 1650 cm^{-1}. - 400 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.17 (s, 0.08x9H, ^{t}Bu), 1.19 (s, 0.92x9H, ^{t}Bu), 1.63-1.98 (m, 4H, N-CH_2-C<u>H</u>$_2$-C<u>H</u>$_2$), 2.4 (dd, J = 10.6/15.7 Hz, 0.08x1H, CH_2CO), 2.5 (dd, J = 9.5/16.2 Hz, 0.92x1H, CH_2CO), 2.86 (dt, J = 9.9/7.3 Hz, 1H, NCH_2), 3.06-3.20 (m, 2H, -CH_2-Ph), 3.28 (dd, J = 3.85/16.2 Hz, 1H, CH_2CO), 3.35-3.45 (m, 0.08x1H, NCH_2), 3.62 (ddd, J = 3.9/7.4/9.9 Hz, 0.92x1H, NCH_2), 4.41-4.48 (m, 0.92x1H, NCH), 4.80-4.88 (m, 0.08x1H, NCH), 5.11 (t, J = 7.4 Hz, 0.92x1H, O-CHCO), 5.18 (t, J = 7.3 Hz, 0.08x1H, O-CHCO), 7.05-7.4 (m, 10H, 2x-Ph). Rotamerenverhältnis ≈ 11/1.

*N-[(S)-3-Phenyl-2-(2,2-dimethylpropionyloxy)-propionyl]-(S)-pyrrolidin-2-ylessigsäurephenylester ((S)-**9**)*

Aus 53 mg (0.125 mmol) (S)-**5a** in 1.25 ml CH_2Cl_2 und 0.38 mmol H_2O_2 in 0.3 ml CH_2Cl_2, 0.43 g (2.06 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid und 0.38 mmol $NaHSO_3$ analog zur Darstellung von (R)-**8**.

Farbloses Öl, $[\alpha]_{546}$ = +35.0°, $[\alpha]_{578}$ = +29.4° (c = 1.0, $CHCl_3$) Ausb. 49 mg (89%). - $C_{26}H_{31}NO_5$ (437.5) Ber. C 71.4 H 7.14 N 3.2 Gef. C 71.5 H 7.04 N 3.2 Mol.-Masse 437 (ms). - IR: 1750; 1720; 1650 cm^{-1}. - 400 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.21 (s, 0.17x9H, ^{t}Bu), 1.24 (s, 0.83x9H, ^{t}Bu), 1.70-1.95 (m, 3H, N-CH_2-C<u>H</u>$_2$-C<u>H</u>$_2$), 2.1-2.2 (m, 1H, N-CH_2-C<u>H</u>$_2$-C<u>H</u>$_2$), 2.5 (dd, J = 9.2/15.8 Hz, 0.83x1H, CH_2CO), 2.58 (dd, J = 11.0/16.0 Hz, 0.17x1H, CH_2CO), 3.05-3.18 (m, 2.83 H, CH_2Ph, N-CH_2), 3.18 (dd, J = 4.03/15.8 Hz, 0.83x1H, CH_2CO), 3.35 (dt, J = 11/9 Hz, 0.17x1H, NCH_2), 3.45 (dd, J = 2.5/16.0 Hz, 0.17x1H, CH_2CO), 3.5-3.58 (m, 0.17x1H, N-CH_2), 3.68(dt, J = 9.9/7.2 Hz, 0.83x1H, NCH_2), 3.84-3.92 (m, 0.17x1H, N-CH), 4.50-4.58 (m, 0.83x1H, N-CH), 5.10 (dd, J = 7.7/6.6 Hz, 0.83x1H, O-CHCO), 5.16 (t, J = 7.7 Hz, 0.7x1H, O-CHCO), 7.04-7.42 (m, 10H, 2xPh). Rotamerenverhältnis ≈ 5/1.

*N-[(S)-3-Phenyl-2-(2,2-dimethylpropionyloxy)-propionyl]-(R)-pyrrolidin-2-ylessigsäure ((R)-**10**)*

24 mg (0.055 mmol) (R)-**8** wurden zusammen mit 0.5 ml konz. HCl in 8 ml Ether 48 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde mit 2 N-NaOH

ausgeschüttelt, die alkalischen Extrakte wurden mit 2 N-HCl angesäuert und 3x mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden getrocknet ($MgSO_4$), i.Vak. eingeengt, und der Rückstand wurde sc gereinigt (n-Hexan/Ethylacetat/AcOH = 57/38/5). Ausbeute 6 mg (30%). Spektroskopische Daten: Lit.[10].

*{(S)-1-Benzyl-2-[(R)-2-acetamidopyrrolidino]-2-oxoethyl-}2,2-dimethylpropionat ((R)-**12**) und {(S)-1-Benzyl-2-[(S)-2-acetamidopyrrolidino]-2-oxoethyl}-2,2-dimethylpropionat ((S)-**13**)*

1 g (3 mmol) **1** in 24 ml CH_2Cl_2 wurde bei 0°C tropfenweise mit 570 mg (3 mmol) $TiCl_4$ (1 M-Lösung in CH_2Cl_2) versetzt, gefolgt von 1.22 g (6 mmol) **11** nach 45 min. Es wurde 2 h bei 0°C gerührt und schließlich unter Rühren in eine 1.25 proz. $NaHCO_3$-Lösung (Zweiphasengemisch aus 200 ml wäßriger Lösung und 300 ml Ether) gegossen. Die Etherphase wurde mit 5 proz. $NaHCO_3$-Lösung (1x) und mit Wasser (1x) gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und i.Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde rotationschromatographisch (1. n-Hexan/Ethylacetat = 4/6, 2. Ethylacetat/NMe_2Et = 9/1) getrennt.

Hauptisomer: Farblose Kristalle, Schmp. 140-142°C, $[\alpha]_{546}$ = +98.5°, $[\alpha]_{578}$ = +81.5° (c = 0.65, $CHCl_3$) Ausb. 126 mg (11.7%). - $C_{20}H_{28}N_2O_4$ (360.5) Ber. C 66.6 H 7.83 N 7.8 Gef. C 66.6 H 7.86 N 7.7 Mol.-Masse 360 (ms). - IR: 3260; 1730; 1670; 1650 cm^{-1}. - 80 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.15 (s, 0.6x9H, ^{t}Bu), 1.25 (s, 0.4x9H, ^{t}Bu), 1.4-2.35 (m, 4H, -N-CH_2-CH_2-CH_2-), 1.85 (s, 0.6x3H, -$COCH_3$), 1.95 (s, 0.4x3H, -$COCH_3$), 2.5-2.8 (m, 0.4x1H, N-CH_2), 3.12 (d, J = 7 Hz, 2H, CH_2Ph), 3.35-3.85 (m, 1.6H, N-CH_2), 5.0 (t, J = 7 Hz, 0.4x1H, OCH-CO), 5.1 (t, J = 7 Hz, 0.6x1H, OCH-CO), 4.9-5.3 (m, 0.4x1H), 5.45-5.75 (d, breit, J = 4 Hz, 1H), 6.15-6.35 (m, 0.6x1H), 7.25 (s, 5H, Aromat). Rotamerenverhältnis ≈ 3/2. - 100 MHz-^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 21.2 (HR), 22.9 (NR), 23.3 (NR), 23.5 (HR), 26.86 (HR), 26.93 (NR), 31.3 (NR), 34.1 (HR), 37.2 (NR), 38.0 (HR), 38.4 (HR), 38.5 (NR), 45.97 (HR), 46.04 (NR), 63.9 (HR, -N-C-N-), 65.2 (NR, -N-C-N-), 72.2 (HR, -O-CH-CO-), 73.1 (NR, -O-CH-CO-), 126.8 (HR), 127.2 (NR), 128.4 (HR), 128.5 (NR), 129.5 (NR), 129.6 (HR), 135.3 (NR), 136.2 (HR), 168.6 (HR), 168.7 (NR), 169.9 (NR), 170.1 (HR), 178 (HR), 178.8 (NR). HR: Hauptrotamer, NR: Nebenrotamer, Rotamerenvehältnis ≈ 3/2.

Nebenisomer: Farblose Kristalle, Schmp. 145-147°C, $[\alpha]_{546}$ = +160.7°, $[\alpha]_{578}$ = +142.6°, (c = 0.65, $CHCl_3$) Ausb. 46 mg (4.3%). - $C_{20}H_{28}N_2O_4$ (360.5) Ber. C 66.6 H 7.83 N 7.8 Gef. C 66.7 H 7.82 N 7.6 Mol.-Masse 360 (ms). - IR: 3270; 1730; 1670; 1640 cm^{-1}. - 270 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.2 (s, 9H, ^{t}Bu), 1.4-1.9 (m, 4H, N-CH_2-CH_2-CH_2), 1.9 (s, 0.2x3H, $COCH_3$), 1.92 (s, 0.8x3H, $COCH_3$), 3.05-3.28 (m, 3H, CH_2Ph, N-CH_2), 3.45-3.7 (m, 1H, N-CH_2), 4.9-5.15 (m, 1.8 H), 5.45-5.55 (m, 0.2x1H), 6.45 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H, Aromat). Rotamerenverhältnis ≈ 4/1. 100 MHz-^{13}C-NMR ($CDCl_3$), 20.8 (HR), 23.1 (HR), 23.4 (NR), 24.0 (NR), 27.0, 30.5 (NR), 33.9 (HR), 37.3 (NR), 38.0 (HR), 38.5, 45.7 (HR), 46.7 (NR), 63.5 (HR, N-C-N), 65.1 (NR, N-C-N), 72.2 (NR, O-CH-CO), 72.9 (HR, O-CH-CO), 127.2, 128.5, 129.7, 135.0 (HR), 135.9 (NR), 168.8, 170.0, 178.8. HR: Hauptrotamer, NR: Nebenrotamer. Rotamerenverhältnis ≈ 4/1.

*<(S)-1-Benzyl-2-{(R)-2-[2-(4-tert.-butyldimethylsilyloxy-3-methoxyphenyl)-2(R)-hydroxyethyl]-pyrrolidino}-2-oxoethyl>-2,2-dimethylpropionat und <(S)-1-Benzyl-2-{(R)-2-[2-(4-tert.-butyldimethylsilyloxy-3-methoxyphenyl)-2(S)-hydroxyethyl]-pyrrolidino}-2-oxoethyl>-2,2-dimethylpropionat ((R)-**14**)*

998 mg (1.72 mmol) (R)-**4d** (de ≥ 98%) in 26 ml THF wurden nach Zusatz von 1.37 g (5.4 mmol) $Li[AlH(O^tBu)_3]$ 16 h bei 0°C gerührt. Dann wurde tropfenweise, bis keine Gasentwicklung mehr auftrat, gesättigte NH_4Cl-Lösung zugesetzt und anschließend i.Vak. eingeengt. Es wurde mit Wasser versetzt und mit Ether (4x) extrahiert, getrocknet ($MgSO_4$) und i.Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde sc (n-Hexan/Ethylacetat = 1/1) getrennt.

Hauptisomer: Farblose Kristalle, Schmp. 121-123°C, $[\alpha]_{546}$ = +104.0°, $[\alpha]_{578}$ = +85.3° (c = 2.1, $CHCl_3$) Ausb. 732 mg (73%). - $C_{33}H_{49}NO_6Si$ (583.8) Ber. C 67.9 H 8.46 N 2.4 Gef. C 67.9 H 8.58 N 2.2 Mol.-Masse 583 (ms). - IR: 3440; 1730; 1640 cm^{-1}. - 400 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.12 (s, 0.87x6H, $SiMe_2$), 0.15 (s, 0.13x6H, $SiMe_2$), 0.98 (s, 0.87x9H, Si^{t}Bu), 0.99 (s, 0.13x9H, Si^{t}Bu), 1.13 (s, 0.13x9H, ^{t}Bu), 1.21 (s, 0.87x9H, ^{t}Bu), 1.62-1.87 (m, 4H, N-CH_2-CH_2-CH_2), 1.67 (ddd, J = 2.8/6.5/14.5 Hz, 1H, CH_2-CHOH), 1.99 (ddd, J = 3.6/10.7/14.5 Hz, 1H, CH_2-CHOH), 2.73 (dt, J = 6.5/9.5 Hz, 0.87x1H, NCH_2), 3.08-3.18 (m, 2H, CH_2-Ph), 3.36-3.43 (m, 0.13x1H, NCH_2), 3.52-3.6 (m, 0.13x1H, NCH_2), 3.64 (dt, J = 2/9.5 Hz, 0.87x1H, N-CH_2), 3.77 (s, 0.13x3H, OMe), 3.78 (s, 0.87x3H, OMe), 4.18-4.26 (m, 0.87x1H, NCH), 4.57-4.63 (m, 0.13x1H), 4.65 (dd, J = 2.8/10.7 Hz, 0.87x1H, CH-OH), 4.67-4.75 (m, 0.13x1H), 5.10 (t, J = 7.5 Hz, 0.87x1H, O-CHCO), 5.42 (dd, J = 5/9 Hz, 0.13x1H, O-CH-CO), 6.7-6.9 (m, 3H, C_6H_3), 7.19-7.39 (m, 5H, C_6H_5). Das OH-Proton war nicht zu lokalisieren. Rotamerenverhältnis ≈ 7/1.

Nebenisomer: Farbloses Öl, $[\alpha]_{546}$ = +70.0°, $[\alpha]_{578}$ = +61.1° (c = 1.8, $CHCl_3$) Ausb. 87 mg (8.7%). - $C_{33}H_{49}NO_6Si$ (583.8) Ber. C 67.9 H 8.46 N 2.4 Gef. C 67.8 H 8.50 N 2.3 Mol.-Masse 583 (ms). - IR: 3400, 1730, 1640 cm^{-1}. - 400 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.12 (s, 6H, $SiMe_2$), 0.97 (s, 9H, Si^{t}Bu), 1.22 (s, 9H, ^{t}Bu), 1.51-1.92 (m, 6H, N-CH_2-CH_2-CH_2, CH_2-CHOH), 2.77 (dt, J = 7.7/9.9 Hz, 1H, NCH_2), 3.15 (d, J = 7.7 Hz, 2H, CH_2-Ph), 3.60-3.68 (m, 1H, NCH_2), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.35 (dd, J = 2.8/10.9 Hz, 1H, CH-OH), 4.47-4.54 (m, 1H, N-CH), 5.11 (t, J = 7.7 Hz, 1H, O-CHCO), 5.35-5.55 (1H, OH), 6.72-6.77 (m, 2H, H-5, H-6, C_6H_3), 6.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H-2), 7.24-7.34 (m, 5H, C_6H_5).

*<(S)-1-Benzyl-2-{(R)-2-[2-(4-tert.-butyldimethylsilyloxy-3-methoxyphenyl)ethenyl]-pyrrolidino}-2-oxoethyl>-2,2-dimethylpropionat ((R)-**15**)*

Eine Lösung von 300 mg (0.515 mmol) (R)-**14** (Hauptisomer) in 20 ml CH_2Cl_2 wurde bei -15°C mit 121 mg (1.2 mmol) NEt_3 und tropfenweise mit 66 mg (0.58 mmol) Methansulfonsäurechlorid in 10 ml CH_2Cl_2 versetzt. Es wurde anschließend noch 30 min bei 15°C und 40 h bei 0°C gerührt. Dann wurde in 200 ml Ether gegossen, die org. Phase mit 5 proz. $NaHCO_3$-Lösung (2x) und mit Wasser (1x) gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und i.Vak. eingeengt. Es wurde sc (n-Hexan/Ethylacetat = 6/4) gereinigt und aus Ether umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 103-104°C, $[\alpha]_{546}$ = +182.5°, $[\alpha]_{578}$ = +155.1° (c = 1.3, $CHCl_3$) Ausb. 208 mg (72%). - $C_{33}H_{47}NO_5Si$ (565.8) Ber. C 70.1 H 8.37 N 2.5 Gef. C 70.0 H 8.52 N 2.5 Mol.-Masse 565 (ms). - IR: 1730; 1660 cm^{-1}. - 400 MHz-^{1}H-NMR $CDCl_3$): 0.13 (s, 0.3x6H, $SiMe_2$), 0.16 (s, 0.7x6H, $SiMe_2$), 0.98 (s, 0.3x9H, Si^{t}Bu), 1.00 (s, 0.7x9H, Si^{t}Bu), 1.14 (s, 0.7x9H, ^{t}Bu), 1.20 (s, 0.3x9H, ^{t}Bu), 1.69-1.98 (m, 3H, N-CH_2-CH_2-CH_2), 2.22-2.30 (m, 1H, N-CH_2-CH_2-CH_2), 2.83-3.15 (m, 2H), 3.57-3.76 (m, 2H), 3.78 (s, 0.3x3H, OMe), 3.83 (s, 0.7x3H, OMe), 4.73-4.78 (m, 0.3x1H, NCH), 4.95 (dt, J = 2/7 Hz, 0.7x1H, N-CH), 5.16 (dd, J = 3.2/10.5 Hz, 0.7x1H, O-CH-CO), 5.19 (t, J = 7.7 Hz, 0.3x1H, O-CH-CO), 5.90 (dd, J = 4/16 Hz, 0.3x1H, =CH-Ar), 6.08 (dd, J = 7.3/15.7 Hz, 0.7x1H, =CH-Ar), 6.31 (dd, J = 1.4/16 Hz, 0.3x1H, N-CH-CH=), 6.42 (d, J = 15.7 Hz, 0.7x1H, N-CH-CH=), 6.73-6.88 (m, 3H, C_6H_3), 6.98-7.30 (m, 5H, C_6H_5). Rotamerenverhältnis ≈ 7/3.

*(R)-Norruspolin = (R)-2-[2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-ethenyl]-pyrrolidin ((R)-**16**)*

80 mg (0.142 mmol) (R)-**15** in 9 ml THF wurden bei 0°C tropfenweise mit 56.3 mg (0.44 mmol) $Li[AlH(OMe)_3]$ (1 M-Lösung in THF) versetzt. Es wurde noch 1 h bei 0°C gerührt, dann Wasser (0.8 ml) und NaF (20 mg) zugegeben und 6.5 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde i.Vak. eingeengt, mit Wasser versetzt, mit Ether (3x) extrahiert und die Wasserphase mit Phosphatpuffer auf pH 7 eingestellt. Die wäßrige Phase wurde

dann i.Vak. eingeengt und der Rückstand sc (1. MeOH; 2. MeOH/25 proz. NH_3 = 19/1) gereinigt. Schwach orangefarbene Kristalle (Lit.[3]: rotbrauner Lack), Schmp. 142°C, $[\alpha]_D$ = +132.9°, $[\alpha]_{546}$ = +169.1° (c = 0.8, EtOH) Ausb. 15.5 mg (51%). - 400 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.51-1.61 (m, 1H, N-CH_2-C<u>H</u>$_2$-CH_2), 1.77-1.93 (m, 2H, N-CH_2-C<u>H</u>$_2$-C<u>H</u>$_2$), 1.96-2.04 (m, 1H, N-CH_2-C<u>H</u>$_2$-CH_2), 2.2 (s, breit, 1H), 2.95 (ddd, J = 6.5/8.5/10.1 Hz, 1H, N-CH_2), 3.10 (ddd, J = 5.7/7.7/10.1 Hz, 1H, N-CH_2), 3.49 (s, 1H), 3.68 (dt, J = 8.1/7.3 Hz, 1H, N-CH), 3.89 (s, 3H, OMe), 6.05 (dd, J = 7.3/15.7 Hz, 1H, N-CH-C<u>H</u>=), 6.42 (d, J = 15.7 Hz, 1H, =CH-Ar), 6.84 (s, 2H, Aromat), 6.90 (s, 1H, Aromat). Auch Mol.-Masse und ^{13}C-NMR-Spektrum entsprechen den Literaturangaben[3].

*Bestimmung der optisch Reinheit von (R)-***16**

2.2 mg (10 µmol] (R)-**16** wurden mit 1.5 mg (10 µmol) (R)-**17** in 1 ml THF 4 h bei 0°C gerührt. Anschließend wurde i.Vak. eingeengt und ein 400 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$) aufgenommen, das ein Diastereomerenverhältnis von 92/8 ((R)-**18**/(S)-**19**) ergab. Die analoge Vorgehensweise mit (S)-**17** gab ebenfalls ein 92/8 Verhältnis ((R)-**19**/(S)-**18**).

Literatur

1 7. Mitt.: K.Th. Wanner, I. Praschak und U. Nagel, Arch. Pharm. (Weinheim) *323*, 335 (1990).

2 Vgl. hierzu: G. Massiot und C. Delaude "Pyrrolidine Alkaloids", In: The Alkaloids, Vol. *27*, 269, (A. Brossi, ed.) Academic Press, London 1986.

3 F. Roessler, D. Ganzinger, S. Johne, E. Schöpp und M. Hesse, Helv. Chim. Acta *61*, 1200 (1978).

4 E. Saifah, V. Jongbunprasert und C.J. Kelley, J. Nat. Prod. *51*, 80 (1988).

5 D. Shiengthong, A. Ungphakorn, D.E. Lewis und R.A. Massy-Westropp, Tetrahedron Lett. 1979, 2247.

6 P.J. Babidge, R.A. Massy-Westropp, S.G. Pyne, D. Shiengthong, A. Ungphakorn und G. Veerachat, Aust. J. Chem. *33*, 1841 (1980).

7 N. Hayashi, K.-H. Lee, I.H. Hall, A.T. McPhail und H.-C. Huang, Phytochemistry *21*, 2371 (1982).

8 (+)-Odorinol ist ebenfalls bekannt, vgl. hierzu Lit. 5) und 6).

9 K. Eisstetten, H.-P. Kley (Byk Gulden), Ger. Offen. 2852088 (1979); C.A. *91*, 91498m (1979).

10 K.Th. Wanner und G. Höfner, Arch. Pharm. (Weinheim) *322*, 99 (1989).

11 H.O. House, L.J. Czuba, M. Gall und H.D. Oswald, J. Org. Chem. *34*, 2324 (1969).

12 D. Seyferth, G.J. Nurphy und B. Mauze, J. Am. Chem. Soc. *99*, 5327 (1977).

13 I.R. Vecht und T.J Boer, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas *95*, 150 (1976).

14 Für Vergleichswerte zur ^{13}C-NMR chemischen Verschiebung bei Amiden und isomeren Imidaten vgl.: K.Th. Wanner, Arch. Pharm. (Weinheim) *321*, 353 (1988) und dort zit. Lit.

15 Für eine verwandte Reaktion mit einem silylierten Uracilderivat siehe: T. Shono, Tetrahedron *40*, 811 (1984).

16 R.B. Herbert und P.C. Wormland, J. Chem. Res. (S) *1982*, 299.

[Ph753]