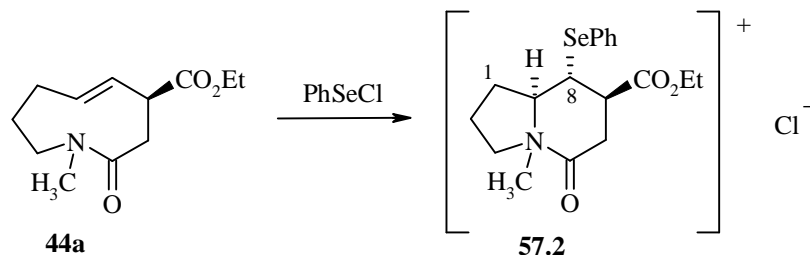


18. Versuche zur transannularen Ringkontraktion

18.1 (7*R*,8*R*,8*a**S*)-7-Ethoxycarbonyl-4-methyl-8-phenylselenyl-(8*H*)-indolizidinium-5-on chloride (57.2)



In einem ausgeheizten Dreihalskoben werden das Lactam **44a** (1.4 g, 6.2 mmol) und Phenylselenylchlorid (1.3 g, 6.8 mmol) unter Argon in absolutem Acetonitril (15 ml) gelöst und anschließend auf 60 °C erwärmt. Nach 16h rühren wird das Solvens aus der Reaktionslösung am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Zur Reinigung wird der feste Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Eluent: EtOAc/n-Hexane 1:1, $R_f = 0.2$). Das Indolizidiniumchlorid **57.2** fällt als weißes, kristallines Material an, die Ausbeute beträgt 1.3 g (3.11 mmol, 50 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500.1 MHz, CDCl_3 , 25°C, TMS): $\delta = 7.65$ (m, 2H; CH), 7.35 (m, 3H; CH), 4.2 (m, 2H; OCH_2), 3.45 (m, 2H; NCH_2), 3.45 (m, 1H; NCH), 3.4 (m, 1H; CHSe), 2.95 (m, 1H; CH), 2.85 (s, 3H; NCH_3), 2.65 (m, 2H; CH_2), 2.1 (m, 1H; CH_2), 1.8 (m, 1H; CH_2), 1.6 (m, 2H; CH_2), 1.3 (m, 3H, CH_3) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (67.93 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 172.4$ (C=O), 168.0 (C=O), 135.9, 129.3, 128.8 (CH), 127.0 (CSe), 62.8 (CH), 61.3 (CH_2), 44.2 (CH_2), 43.6 (CH), 41.7 (CH), 34.2 (CH_2), 32.9 (CH), 28.7 (CH_2), 26.6 (CH_2), 14.0 (CH_3) ppm

IR (KBr, Film) : $\tilde{\nu} = 1732, 1650, 1437, 1399 \text{ cm}^{-1}$.

MS (CH_5DF , FAB pos, Xenon, DMSO/*m*- NO_2 -Benzil-OH): m/z (%): 418 (64) [$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{SeCl}^+$], 416 (35) [M^+], 340 (18), 262 (21), 260 (56), 215 (19), 214 (31), 210 (26), 188 (43), 186 (49), 157 (30), 154 (28), 136 (66), 120 (28), 110 (78), 107 (27), 99 (21), 91 (79) [C_7H_7^+], 89 (33), 81 (47), 55 (100)

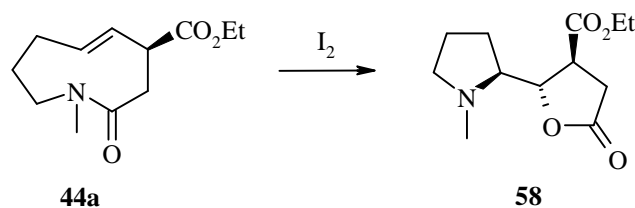
Smp. 135 °C

$[\alpha]_D^{20} = 39.0$ ($c = 2.6$, in CHCl_3)

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClNO}_3\text{Se}$ (416.81)

Ber.	C 51.87	H 5.80	N 3.36
Gef.	C 51.70	H 6.02	N 3.48.

18.2 (1'S,4R,5S)-4-Ethoxycarbonyl-5-(2-methyl-2-pyrrolidin)-(3H)-furan-2-on (58)



In einem ausgeheizten Dreihalskoben werden das Lactam **44a** (0.2 g, 0.89 mmol) und Iod (224 mg, 0.88 mmol) unter Argon in absolutem Acetonitril (5ml) gelöst und anschließend auf 50 °C erwärmt. Nach 48h rühren wird eine mit NaS₂O₃ gesättigte wässrige Lösung dazugetropft bis die violette Iodfärbung verschwindet. Anschließend werden noch 5ml einer gesättigten NaHCO₃-Lösung dazugegeben. Die wässrige Reaktionslösung wird mit Essigester extrahiert (4x 50 ml), die vereinigten organischen Phasen werden dann über MgSO₄ getrocknet, davon abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das verbleibende Reaktionsöl wird zur Reinigung an Kieselgel chromatographiert (Eluent: EtOAc/MeOH = 20:1, R_f = 0.06 in EtOAc pur). Der Bicyclus **58** fällt als klares Öl an, die Ausbeute beträgt 170 mg g (0.44 mmol, 50 %)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ = 4.7 (dd, ³J(H,H) = 4Hz, ³J(H,H) = 8 Hz, 1H; CH), 4.2 (q, ³J(H,H) = 8 Hz, 3H; CH₃), 3.45 (m, 1H; CH), 3.05 (m, 1H; CH₂), 2.8 (m, 1H; CH₂), 2.7 (m, 1H; CH₂), 2.65 (m, 1H; CH), 2.35 (s, 1H; NCH₃), 2.25 (m, 1H; CH₂), 1.75 (m, 4H; CH₂), 1.3 (t, ³J(H,H) = 8 Hz, 3H; CH₃) ppm

¹³C-NMR (67.93 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 175.0 (C=O), 170.8 (C=O), 81.6 (CH), 65.0 (CH), 61.3 (CH₂), 57.1 (CH₂), 42.5 (CH), 41.9 (NCH₃), 32.8 (CH₂), 25.9 (CH₂), 23.3 (CH₂), 14.0 (CH₃) ppm

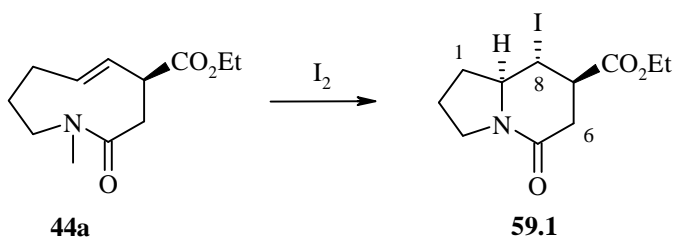
IR (KBr, Film) : $\tilde{\nu}$ = 1786, 1732, 1457 cm⁻¹

MS (70 eV, EI, 100°C): *m/z* (%): 241 (3) [M⁺], 196 (31), 116 (2), 110 (4), 94 (4), 83 (100)

$[\alpha]_D^{20} = -86.7$ (*c* = 0.7, in CHCl₃)

C₁₂H₁₉NO₄ (241.29)

Ber.	C 59.73	H 7.94	N 5.80
Gef.	C 60.08	H 8.05	N 5.78

18.3 Ethyl (7*R*,8*R*,8*a**S*)-8-iodo-5-oxo-octahydro-7-indolizidincarboxylat (**59.1**)

In einem ausgeheizten Dreihalskolben werden unter Argon das Lactam **44a** (730 mg, 3.2 mmol) und Iod (800 mg, 3.2 mmol) in absolutem Acetonitril (20 ml) gelöst und bei RT 8h gerührt.¹ Zur Reinigung wird die Reaktionslösung über Kieselgel chromatographiert (Eluent:EtOAc/n-Hexanes 1:9, R_f = 0.22 in EtOAc). Die Kieselgelsäule „schmiert“ dunkelbraun bei dem Chromatographieren; das Solvens ist violett gefärbt. Es folgt anschließend eine Reinigung durch HPLC. Das Iodo-Indolizidin **59.1** wird als kristalline Substanz isoliert. Ausbeute: 313 mg (0.93 mmol, 29 %).

¹**H-NMR** (270.1 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ = 4.23 (m_C, 1H, OCH₂), 3.93 (t, 1H, H-8), 3.75 – 3.60 (m, 3H, H-8a, H-3), 3.20 (m_C, 1H, H-7), 2.63 (m, 1H, H-6), 2.50 (m, 1H, H-1'), 2.05 (m, 1H, H-1''), 1.80 (m_C, 1H, H-2'), 1.60 (m_C, 1H, H-2), 1.6 (t, 3H, CH₃) ppm

¹³**C-NMR** (67.9 MHz, CDCl₃, 25°C): 171.7 (OC=O), 165.6 (NC=O), 64.7 (C-8), 61.5 (OCH₂), 50.1 (C-8), 46.7 (C-3), 35.1 (C-6), 34.9 (C-1), 25.4 (C-7), 21.0 (C-2), 14.1 (CH₃) ppm

IR (KBr, Film) : $\tilde{\nu}$ = 2974, 1728, 1625, 1462, 1414 1286, 1189 cm⁻¹

MS (70 eV, CH7 DF // EI, 100 °C): *m/z* (%): 337 (20), 292 (7), 210 (100), 182 (11), 136 (84), 108 (17)

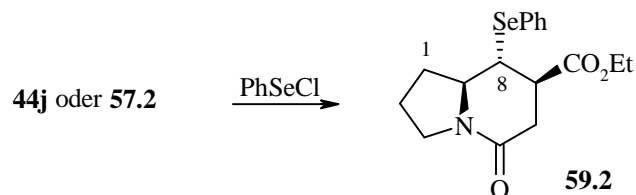
$[\alpha]_D^{20} = 1.2$ (*c* = 2.6, in CHCl₃)

C₁₇H₂₁NO₃Se (366.31)

Ber.	C 55.74	H 5.78	N 3.82
Gef.	C 55.79	H 5.68	N 3.71.

¹ E. D. Edstrom, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6690; E.D. Edstrom, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5709

18.4 Ethyl(7*R*,8*R*,8*a**S*)-5-oxo-8-(phenylselenyl)octahydro-7-indolizidincarboxylat (59.2)



1. *Möglichkeit* (Ausgehend von **44j**): In einem ausgeheizten Dreihalskolben werden unter Argon das Lactam **44j** (750 mg, 2.49 mmol, C₁₈H₂₃NO₃, M = 301.39) und Phenylselenylchlorid (1.2 g, 6.2 mmol, M = 191.52, 2.5 Moläq.) in absolutem Acetonitril gelöst und bei RT 1.5 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Solvens am Rotationsverdampfer vollständig abdestilliert, das Reaktionsöl wird über Kieselgel chromatographiert (Eluent:EtOAc/n-Hexanes 1:4, R_f = 0.44 in EtOAc). Das Indolizidin **59.2** wird als leicht gelbes Öl isoliert. Ausbeute: 647 mg (1.77 mmol, 71 %).

2. *Möglichkeit* (Ausgehend von **57.2**): In einem ausgeheizten Kolben mit Dimroth-Kühler werden das Indolizidiniumchlorid **57.2** (240 mg, 0.58 mmol) und Tetrabutylammoniumchloride (160 mg, 0.58 mmol) in absolutem 1,2-Dichlorethan (10 ml) gelöst. Die Reaktionsmischung wird 3 Tage bei 80 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit gesättigter NaHCO₃-Lsg. (15 ml) versetzt, anschließend wird die wässrige-Phase mit Chloroform (3x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, davon abfiltriert und am Rotationsverdampfer das Solvens abdestilliert. Die chromatographische Reinigung an Kieselgel (Eluent:EtOAc/n-Hexanes 1:4, R_f = 0.44 in EtOAc) ergibt 93 mg (0.25 mmol, 44 %) des Indolizidin **59.2**.

¹H-NMR (270.1 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ = 7.6 (m, 2H; CH), 7.3 (m, 3H; CH), 4.3 (m, 2H; OCH₂), 4.1 (m, 1H; CH₂), 3.8 (dd, ³J(H,H) = 6 Hz, ³J(H,H) = 12 Hz, 1H; CHSe), 3.0 (m, 1H; CHN), 2.7 (m, 2H; CH₂), 2.6 (m, 1H; CH), 2.55 (m, 1H; NCH₂), 1.7 (m, 1H; CH₂), 1.6 (m, 1H; CH₂), 1.5 (m, 2H; CH₂), 1.3 (m, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (67.9 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 173.4 (C=O), 170.3 (C=O), 136.4, 129.1, 128.5 (CH), 63.4 (CH), 61.5 (OCH₂), 46.2 (CH), 43.2 (CH), 39.6 (NCH₂), 34.5 (CH₂), 32.8 (CH₂), 25.8 (CH₂), 14.0 (CH₃)

IR (KBr, Film) : $\tilde{\nu} = 1732, 1694, 1437, 1421 \text{ cm}^{-1}$

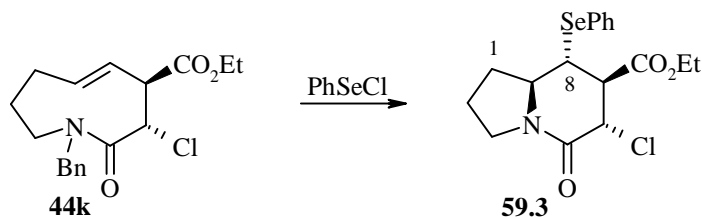
MS (70 eV, EI, 120°C): m/z (%): 367 (11) [$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{SeCl}^+ + \text{H}$], 366 (1) [M^+], 365 (5), 364 (2), 322 (2), 260 (29), 210 (100), 182 (9), 138 (6), 136 (30), 110 (8), 108 (12), 105 (23)

$[\alpha]_D^{20} = -27.9$ ($c = 2.6$, in CHCl_3)

C₁₇H₂₁NO₃Se (366.31)

Ber.	C 55.74	H 5.78	N 3.82
Gef.	C 55.79	H 5.68	N 3.71.

18.5 Ethyl(6*S*,7*S*,8*R*,8*aS*)-6-chloro-5-oxo-8-(phenylselenyl)octahydro-7-indolizidincarboxylat (**59.3**)



In einem ausgeheizten Dreihalskolben werden unter Argon das Lactam **44k** (220 mg, 0.89 mmol) und Phenylselenenylchlorid (0.51 g, 2.67 mmol) in absolutem Acetonitril gelöst und bei RT 3h gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Solvens am Rotationsverdampfer vollständig abdestilliert, das Reaktionsöl wird über Kieselgel chromatographiert (Eluent:EtOAc/n-Hexanes 1:4, $R_f = 0.17$ in EtOAc/n-Hexanes = 1:4). Das Indolizidin **59.3** wird als kristalline, weiße Verbindung isoliert. Ausbeute: 251 mg (0.63 mmol, 70 %).

$^1\text{H-NMR}$ (270.1 MHz, CDCl_3 , 25°C, TMS): $\delta = 7.6$ (m, 2H; CH), 7.3 (m, 3H; CH), 4.3 (m, 2H; OCH_2), 4.1 (m, 1H; CH_2), 3.8 (dd, $^3J(\text{H,H}) = 6$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 12$ Hz, 1H; CHSe), 3.0 (m, 1H; CHN), 2.7 (m, 2H; CH_2), 2.6 (m, 1H; CH), 2.55 (m, 1H; NCH_2), 1.7 (m, 1H; CH_2), 1.6 (m, 1H; CH_2), 1.5 (m, 2H; CH_2), 1.3 (m, 3H, CH_3) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (67.9 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 173.4$ (C=O), 170.3 (C=O), 136.4, 129.1, 128.5 (CH), 63.4 (CH), 61.5 (OCH_2), 46.2 (CH), 43.2 (CH), 39.6 (NCH_2), 34.5 (CH_2), 32.8 (CH_2), 25.8 (CH_2), 14.0 (CH_3) ppm

IR (KBr, Film) : $\tilde{\nu} = 1726, 1647, 1438 \text{ cm}^{-1}$

MS (70 eV, EI, 150 °): m/z (%): 401 (20) [M^+], 246 (33), 244 (100), 172 (20), 170 (50), 157 (14), 145 (15), 136 (27), 70 (20)

$[\alpha]_D^{20} = -102.5$ ($c = 2.8$, in CHCl_3)

Smp. 134 °C bis 136 °C.

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{SeCl}$ (400.76):

Gef.	C 50.95	H 5.03	N 3.50
Ber.	C 51.06	H 5.12	N 3.41