

# **FUNKTIONALISIERUNG ORGANISCHER MOLEKÜLE $\alpha$ ZU HETEROATOMEN UND IHRE ANWENDUNG IN DER NATURSTOFFSYNTHESE**

---

## **STEVENS-UMLAGERUNGEN VON NITRIL- STABILISIERTEN AMMONIUM-YLIDEN**

SYNTHESE VON PHENANTHRO-ALKALOIDEN,  
TETRAHYDROPROTOBERBERINEN UND QUARTÄREN PROTOBERBERINEN

---

## **C-H-AKTIVIERUNG**

BENZOXAZOL UND BENZOTHAZOL ALS NEUE DIRIGIERENDE GRUPPEN FÜR  
DIE C-H-AKTIVIERUNG AN  $sp^3$ -ZENTREN

---

## **PHOTOCHEMIE**

SELEKTIVE C-H-AKTIVIERUNG VON METHOXYGRUPPEN  
DARSTELLUNG VON 1,2-AMINOALKOHOLEN

Dissertation zur Erlangung des Grades  
„Doktor der Naturwissenschaften“  
im Promotionsfach Chemie  
am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften der  
Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

**Günther LAHM**

geboren in Hermannstadt

Mainz, 2016



Dekan: Aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

1. Berichterstatter: Aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

2. Berichterstatter: Aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Datum der mündlichen Prüfung: 08.11.2016



Die vorliegende Arbeit wurde  
in der Zeit von Oktober 2011 bis September 2016  
am Institut für Organische Chemie  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
unter der Anleitung von  
Herrn Prof. Dr. Till OPATZ angefertigt.



# INHALTSVERZEICHNIS

<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>XI</b>
<b>ERKLÄRUNG .....</b>	<b>XIII</b>
<b>BEMERKUNGEN .....</b>	<b>XV</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>XVII</b>
<b>1 MOTIVATION .....</b>	<b>1</b>
1.1 Organische Chemie: Innovation und Herausforderung .....	1
1.2 Naturstoffe.....	2
1.2.1 Alkaloide.....	2
<b>2 STEVENS-UMLAGERUNGEN VON NITRIL-STABILISIER- TEN AMMONIUM-YLIDEN .....</b>	<b>7</b>
2.1 Einleitung .....	7
2.1.1 Nitril-stabilisierte Ammonium-Ylide .....	7
2.1.2 [1,2]-STEVENS-Umlagerung.....	7
2.1.3 [2,3]-SOMMELET-HAUSER-Umlagerung .....	10
2.1.4 [2,3]-STEVENS-Umlagerung.....	11
2.1.5 Phenanthro-Alkaloide.....	12
2.1.6 Cephalotaxin-Alkaloide .....	17
2.1.7 Protoberberin-Alkaloide.....	21
2.2 Zielsetzung .....	24
2.3 Resultate und Diskussion .....	26
2.3.1 Synthese der Modellverbindung .....	26
2.3.2 Synthesen zur Darstellung von Tylophorin .....	27
2.3.3 Synthesen zur Darstellung von 7-Methoxycryptopleurin .....	30
2.3.4 Synthesen zur Darstellung von Tetrahydroprotoberberinen .....	31
2.3.5 Synthesen zur Darstellung von quartären Protoberberinen .....	38
2.3.6 Versuche zur Darstellung von Cephalotaxin .....	44
2.3.7 STEVENS-Umlagerung (unsymmetrisch) .....	48
2.3.8 Katalytische Variante der STEVENS-Umlagerung .....	49
<b>3 C–H-AKTIVIERUNG .....</b>	<b>53</b>
3.1 Einleitung .....	53
3.1.1 Übergangsmetall-katalysierte C–H-Funktionalisierungen .....	53
3.1.2 Dirigierende Gruppen .....	56
3.2 Zielsetzung .....	58

3.3	Resultate und Diskussion .....	59
3.3.1	Triazene als dirigierende Gruppe für die C–H-Aktivierung.....	59
3.3.2	Benzoxazol als dirigierende Gruppe für die C–H-Aktivierung .....	62
3.3.3	Benzothiazol als dirigierende Gruppe für die C–H-Aktivierung .....	83
3.3.4	Weitere dirigierenden Gruppen für die C–H-Aktivierung.....	85
3.3.5	Enantioselektive Variante .....	88
<b>4</b>	<b>PHOTOCHEMIE .....</b>	<b>91</b>
4.1	Einleitung .....	91
4.1.1	Erneuerbare Energien: Sonnenlicht .....	91
4.1.2	Elektromagnetische Strahlung: JABŁOŃSKI-Diagramm .....	91
4.1.3	Photoredoxkatalysatoren.....	92
4.2	Zielsetzung .....	97
4.3	Resultate und Diskussion .....	98
4.3.1	Versuche zur Darstellung von $\alpha$ -Aminoaldehyden .....	98
4.3.2	Selektive C–H-Aktivierung von Methoxygruppen.....	101
4.3.3	1,2-Aminoalkohole .....	107
4.3.4	Kupplung von 2-Chlorbenzoxazol mit Alkoholen und Ethern .....	109
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK .....</b>	<b>113</b>
5.1	STEVENS-Umlagerungen von Nitril-stabilisierten Ammonium-Yliden....	113
5.1.1	Tylophorin und 7-Methoxycryptopleurin .....	113
5.1.2	Tetrahydroprotoberberine .....	114
5.1.3	Quartäre Tetrahydroprotoberberine .....	115
5.1.4	Cephalotaxin/DOLBY-WEINREB-Enamin .....	116
5.1.5	STEVENS-Umlagerung (unsymmetrisch).....	117
5.1.6	Katalytische Variante der STEVENS-Umlagerung .....	117
5.2	C–H-Aktivierung.....	118
5.2.1	Benzoxazol und Benzothiazol als dirigierende Gruppen .....	118
5.2.2	Weitere dirigierende Gruppen für die C–H-Aktivierung.....	120
5.2.3	Enantioselektive Variante .....	121
5.3	Photochemie.....	123
5.3.1	Selektive C–H-Aktivierung von Methoxygruppen.....	123
5.3.2	Kupplung von 2-Chlorbenzoxazol mit Alkoholen und Ethern .....	125
<b>6</b>	<b>EXPERIMENTELLER TEIL .....</b>	<b>127</b>
6.1	Allgemeine Arbeitstechniken und Messgeräte .....	127
6.1.1	Lösungsmittel und Reagenzien .....	127
6.1.2	Reaktionsführung.....	127
6.1.3	Chromatographie.....	128
6.1.4	HPLC.....	129



6.1.5	NMR-Spektroskopie .....	130
6.1.6	Massenspektrometrie .....	131
6.1.7	IR-Spektroskopie .....	131
6.1.8	Drehwerte.....	131
6.1.9	Elementaranalysen .....	132
6.1.10	Schmelzpunkte .....	132
6.2	Reaktionsvorschriften: STEVENS-Umlagerungen von Nitril-stabilisierten Ammonium-Yliden .....	133
6.2.1	Synthesen zur Darstellung der Modellverbindung .....	133
6.2.2	Synthesen zur Darstellung von Tylophorin .....	136
6.2.3	Synthesen zur Darstellung von 7-Methoxycryptopleurin .....	142
6.2.4	Synthesen zur Darstellung von Tetrahydroprotoberberinen .....	146
6.2.5	Synthesen zur Darstellung von quartären Protoberberinen .....	160
6.2.6	Versuche zur Darstellung von Cephalotaxin .....	173
6.2.7	STEVENS-Umlagerung (unsymmetrisch) .....	179
6.2.8	Katalytische Variante der STEVENS-Umlagerung .....	183
6.3	Reaktionsvorschriften: C–H-Aktivierung .....	185
6.3.1	Triazene als dirigierende Gruppe für die C–H-Aktivierung.....	185
6.3.2	Benzoxazol als dirigierende Gruppe für die C–H-Aktivierung .....	190
6.3.3	Benzothiazol als dirigierende Gruppe für die C–H-Aktivierung .....	236
6.3.4	Weitere dirigierende Gruppen für die C–H-Aktivierung.....	242
6.3.5	Enantioselektive Variante .....	249
6.4	Reaktionsvorschriften: Photochemie .....	253
6.4.1	Photochemie: $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ .....	253
6.4.2	Photochemie: $\text{TiO}_2$ .....	254
6.4.3	Photochemie: Benzophenon .....	271
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>275</b>
<b>8</b>	<b>SPEKTRENANHANG.....</b>	<b>287</b>
<b>9</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>351</b>



## **DANKSAGUNG**

Aus Gründen des Datenschutzes entfernt.



## ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt habe. Es wurden nur die Quellen und Hilfsmittel benutzt, die in der Arbeit angegeben sind. Wörtlich oder sinngemäß übernommenes Gedankengut wurde als solches kenntlich gemacht.

Günther Lahn

(Günther LAHM)



## BEMERKUNGEN

### Inhalte dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

- G. LAHM, A. STOYE, T. OPATZ: „A Five-Step Synthesis of (±)-Tylophorine via a Nitrile-Stabilized Ammonium Ylide“, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6620–6623.
- J. C. OREJARENA PACHECO, G. LAHM, T. OPATZ: „Synthesis of Alkaloids by STEVENS Rearrangement of Nitrile-Stabilized Ammonium Ylides: (±)-Laudanosine, (±)-Laudanidine, (±)-Artemepavine, (±)-7-Methoxycryptopleurine, and (±)-Xylopinine“, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4985–4992.
- G. LAHM, J. C. OREJARENA PACHECO, T. OPATZ: „Rearrangements of Nitrile-Stabilized Ammonium Ylides“, *Synthesis* **2014**, *46*, 2413–2421. (Review)
- G. LAHM, T. OPATZ: „Unique Regioselectivity in the C(sp<sup>3</sup>)-H  $\alpha$ -Alkylation of Amines: The Benzoxazole Moiety as a Removable Directing Group“, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4201–4203.
- G. LAHM, J-G. DEICHMANN, A. RAUEN, T. OPATZ: „A One-Pot Cascade to Protoberberine Alkaloids via STEVENS Rearrangement of Nitrile-Stabilized Ammonium Ylides“, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2010–2016.
- D. STUBBA, G. LAHM, M. GEFFE, J. W. RUNYON, A. J. ARDUENGO III, T. OPATZ: „Xylochemistry—Making Natural Products Entirely from Wood“, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 14394–14396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14187–14189. (Titelbild)
- G. LAHM, T. OPATZ: „Selective C–H Activation of Methoxy Groups in a Three-Component Photoreaction“, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12711–12717.
- A. LIPP, G. LAHM, T. OPATZ: „Light Induced C–C Coupling of 2-Chlorobenzazoles with Carbamates, Alcohols, and Ethers“, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4890–4897.

**Beiträge anderer Personen:**

Aus Gründen des Datenschutzes entfernt.



## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

$[\alpha]_D^{20}$	spezifischer Drehwert, $\lambda = 589$ nm (Na-D-Linie), bei Temperatur T in °C
<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>Ac</b>	Acetyl
<b>AIBN</b>	2,2'-Azobis(isobutyronitril)
<b>Äq.</b>	Äquivalent(e)
<b>ATR</b>	abgeschwächte Totalreflektion (attenuated total reflection)
<b>BARF</b>	Tetrakis(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)borat
<b>BBE</b>	Berberin-Brücken-Enzym
<b>ber.</b>	berechnet
<b>br</b>	breit (NMR, IR)
<b>c</b>	Konzentration <sup>a</sup> (Polarimetrie)
<b>ca.</b>	circa
<b>CIDNP</b>	chemisch-induzierte dynamische Kernspinpolarisation (chemically induced dynamic nuclear polarization)
<b>cod</b>	1,5-Cyclooctadien
<b>COSY</b>	Korrelationspektroskopie (correlation spectroscopy)
<b>co-</b>	zusammen
<b>CML</b>	chronische myeloische Leukämie
<b>CyH</b>	Cyclohexan
<b>d, dd, ddd</b>	Dublett, Dublett vom Dublett, Dublett vom Dublett vom Dublett (NMR)
<b>DC</b>	Dünnschichtchromatographie
<b>DCM</b>	Dichlormethan
<b>DEA</b>	Diethylamin
<b>DFT</b>	Dichtefunktionaltheorie
<b>DG</b>	dirigierende Gruppe
<b>DIPEA</b>	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin (HÜNIG-Base)
<b>DMA</b>	Dimethylacetamid
<b>DME</b>	Dimethoxyethan
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
<b>DMM</b>	Dimethoxymethan
<b>DMSO</b>	Dimethylsulfoxid

---

<sup>a</sup>c 1.00 entspricht einer Konzentration von 10.0 mg mL<sup>-1</sup>.

<b>DNA</b>	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
<b>ESI-MS</b>	Elektronenspray-Ionisation-Massenspektrometrie (electrospray ionization mass spectroscopy)
<b>Et</b>	Ethyl
<b>EtOH</b>	Ethanol
<i>et al.</i>	<i>et alii</i>
<b>EZG</b>	elektronenziehende Gruppe
<b>FDA</b>	Behörde für Lebens- und Arzneimittel (Food and Drug Administration)
<b>FD-MS</b>	Felddesorption-Massenspektrometrie
<b>FG</b>	funktionelle Gruppe
<b>g</b>	Gramm
<b>gef.</b>	gefunden
<b>ges.</b>	gesättigt
<b>h</b>	Stunde
<b>HAT</b>	H-Atom-Abstraktion (hydrogen atom abstraction)
<b>HMBC</b>	heteronuclear multiple bond correlation
<b>HPLC</b>	high-performance liquid chromatography
<b>HRMS</b>	Hochaufgelöste Massenspektrometrie (high-resolution mass spectrometry)
<b>HSQC</b>	heteronuclear single quantum coherence
<b>Hz</b>	Hertz
<b>IBX</b>	2-Iodoxybenzoesäure
<b>IFET</b>	intrafacialer Elektronenaustausch (intrafacial electron transfer)
<b>IC</b>	innere Umwandlung (internal conversion)
<b>ISC</b>	Interkombination (intersystem crossing)
<b>IR</b>	Infrarot
<b>Kat.</b>	Katalysator
<b>KHMDS</b>	Kaliumhexamethyldisilazid
<b>konz.</b>	konzentriert
<b>L</b>	Liter
<b>LAH</b>	Lithiumaluminiumhydrid
<b>LB</b>	Leitungsband
<b>Lsm.</b>	Lösungsmittel
<b>m</b>	Multipllett (NMR)
<b>M</b>	Molarität
<b>MDR</b>	multi drug resistance

<b>Me</b>	Methyl
<b>MHz</b>	Megahertz
<b>min</b>	Minute
<b>MS</b>	Massenspektrometrie
<b>MW</b>	Mikrowelle
<b>MTBE</b>	Methyl- <i>tert</i> -butylether
<b>NBS</b>	<i>N</i> -Bromsuccinimid
<b>NCS</b>	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
<b>nm</b>	Nanometer
<b>NMR</b>	Kernspinresonanzspektroskopie (nuclear magnetic resonance)
<b>NOESY</b>	nuclear OVERHAUSER enhancement spectroscopy
<b>p.a.</b>	<i>pro analysis</i>
<b>PE</b>	Petrolether
<b>Ph</b>	Phenyl
<b>PIFA</b>	Phenyliod(III)bis(trifluoracetat)
<b>Piv-Cl</b>	Pivaloylchlorid
<b>PK</b>	Photokatalysator
<b>ppm</b>	parts per million
<b>PPS</b>	Polyphosphorsäure
<b><i>p</i>-TsOH</b>	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
<b>q</b>	Quartett (NMR)
<b>quant.</b>	quantitativ
<b>QSAR</b>	Quantitative Struktur-Wirkungs-Beziehung (Quantitative Structure-Activity Relationship)
<b>R<sub>f</sub></b>	Retentionsfaktor
<b>Ref.</b>	Referenz
<b>RNA</b>	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)
<b>r.r.</b>	Regioisomerenverhältnis (regiomeric ratio)
<b>rt</b>	Raumtemperatur
<b>SAM</b>	<i>S</i> -Adenosylmethionin
<b>s</b>	Singulett (NMR)
<b>SET</b>	Ein-Elektronen-Transfer (Single-Electron-Transfer)
<b>Temp.</b>	Temperatur
<b>t<sub>R</sub></b>	Retentionszeit
<b>t</b>	Triplett (NMR)

<b>TBAI</b>	Tetrabutylammoniumiodid
<b>TBHP</b>	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
<b>td</b>	Triplett vom Dublett (NMR)
<b><i>tert</i></b>	tertiär
<b>TFA</b>	Trifluoressigsäure
<b>THF</b>	Tetrahydrofuran
<b>TsCl</b>	<i>para</i> -Toluolsulfonsäurechlorid
<b>u. a.</b>	und andere
<b>VB</b>	Valenzband
<b>(v/v)</b>	volume per volume
<b>vs.</b>	versus
<b>W</b>	Watt
<b>z. B.</b>	zum Beispiel
<b>ZNS</b>	Zentralnervensystem

# 1 MOTIVATION

## 1.1 Organische Chemie: Innovation und Herausforderung

Da das Leben auf Kohlenstoffverbindungen und deren Umwandlungen beruht, hat die organische Chemie nicht nur enormen Einfluss auf fast alle Bereiche des täglichen Lebens sondern in besonderer Weise auch auf medizinische Fragestellungen und generell auf die Entwicklung der Zivilisation. So ist der menschliche Körper hauptsächlich aus organischen Molekülen wie z. B. DNA oder Proteinen aufgebaut und Ort permanent ablaufender organischer Reaktionen. Des Weiteren bilden organische Verbindungen wie z. B. Fette, Eiweiße, Zucker oder Vitamine die Grundlage der Ernährung. Auch für die Wirtschaft spielt die organische Chemie eine große Rolle und hat mittlerweile durch Innovation und neue Technologien jeden Bereich des Lebens erreicht. Dazu gehören Farbstoffe, Kosmetika, Reinigungsmittel, Kunststoffe, Kraftstoffe, elektronische Produkte und Arzneimittel.<sup>1,2</sup>

All diese neuen chemischen Errungenschaften gehen mit neuen Problemen und den sich daraus ergebenden Herausforderungen einher. Zum einen schwinden die natürlich vorkommenden nicht-erneuerbaren Ressourcen und zum anderen entstehen durch die exzessive Produktion der chemischen Industrie Abfallprodukte, die sich negativ auf die Umwelt und Gesundheit auswirken.<sup>3</sup>

Die wachsende Nachfrage nach Abfallminimierung und Ressourcenschonung erfordert neue und effiziente Prozesse. Insbesondere katalytische Umwandlungen von nicht-aktivierten C–H-Bindungen weisen eine hohe Effizienz auf und stellen derzeit eines der aktivsten Forschungsfelder in der organischen Chemie dar.<sup>4-8</sup> Eine weitere attraktive Möglichkeit, zur Ressourcenschonung und Abfallminimierung stellen Eintopfreaktionen dar.<sup>9</sup> Hierbei werden mehrere chemische Transformationen nacheinander in einem einzigen Reaktionsgefäß durchgeführt. Somit kommt es zur Ersparnis von Arbeitsschritten und Lösungsmitteln sowie zur Reduktion von Abfällen, wodurch sich sowohl ein ökonomischer als auch ökologischer Nutzen ergibt.<sup>10</sup> Ein weiterer wichtiger Aspekt für die Methodenentwicklung ist eine modulare Synthesestrategie, wobei durch Kombination unterschiedlicher, einfacher Bausteine eine große Strukturvielfalt der Produkte erhalten werden kann. Dies ist besonders für eine schnelle bzw. unkomplizierte Optimierung von Produkteigenschaften von Bedeutung.

Durch Kombination von C–H-Aktivierung oder Eintopfreaktionen mit nachhaltigen, nachwachsenden Rohstoffen könnten die Kriterien für eine ressourcenschonende und Nachhaltige Chemie erfüllt werden.<sup>11</sup>

## 1.2 Naturstoffe

Zu Naturstoffen zählen alle organischen Verbindungen natürlichen Ursprungs, die von Pflanzen, Tieren, Pilzen oder Bakterien gebildet werden. Die Einteilung in Gruppen kann nach unterschiedlichen Kriterien, wie nach der chemische Struktur (Alkaloide, Aminosäuren, Fettsäuren, Kohlenwasserstoffe, Steroide, Nucleotide u. a.), nach ihrer Funktion (Enzyme, Hormone, Vitamine, Antibiotika u. a.), nach der Taxonomie oder der Biogenese erfolgen.<sup>12</sup> Je nach biologischer Funktion im Organismus handelt es sich dabei um Primär- oder um Sekundärmetabolite. Zu den Verbindungen des Primärstoffwechsels zählen all diejenigen, die für die Lebenserhaltung essenziell sind. Die Bedeutung der Sekundärmetabolite war lange unbekannt und wurde erst durch ihre Verwendung als Medikamente, Aromastoffe und durch ihre Anwendung in der Industrie genauer untersucht. Einige dienen z. B. zur Immunabwehr, als Fraßschutz oder als Hormone.<sup>13</sup>

Sekundärmetabolite weisen oft komplexere Strukturen auf als Primärmetabolite und kommen im Gegensatz zu diesen meist nicht ubiquitär vor. Dadurch ergibt sich eine große Vielzahl an Verbindungen mit unterschiedlichen Eigenschaften. Da sich ein Großteil aller Medikamente von natürlichen Strukturen ableitet, sind Naturstoffe besonders für die Pharmaindustrie von Interesse. Hier dienen sie oft als Quelle für Leitstrukturen auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen.<sup>14</sup>

### 1.2.1 Alkaloide

Bei Alkaloiden<sup>15</sup> handelt es sich mit mehr als 20000 bekannten Verbindungen um die häufigsten Vertreter der Sekundärmetabolite.<sup>16</sup> Diese haben meist einen pflanzlichen und seltener einen tierischen Ursprung.<sup>17</sup> Zu den Alkaloiden zählen bekannte Verbindungen wie Nicotin (1), Coffein (2), Morphin (3) oder Mescaline (4) (Abbildung 1.1). Diese weisen wenig einheitliche Strukturmerkmale auf und unterscheiden sich auch bezüglich ihrer biologischen Aktivitäten sehr stark. Bei Nicotin (1) und Coffein (2) handelt es sich um Substanzen mit anregender Wirkung, bei Morphin (3) um ein starkes Schmerzmittel und bei Mescaline (4) um eine halluzinogene Droge. Aufgrund dieser vielfältigen physiologischen Wirksamkeiten sind Alkaloide einer breiten Öffentlichkeit bekannt und Bestandteil des alltäglichen Lebens.

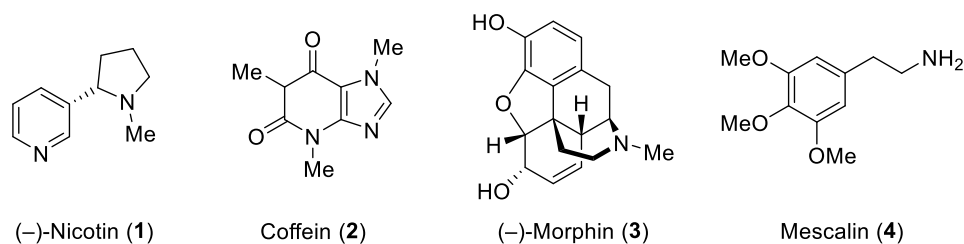
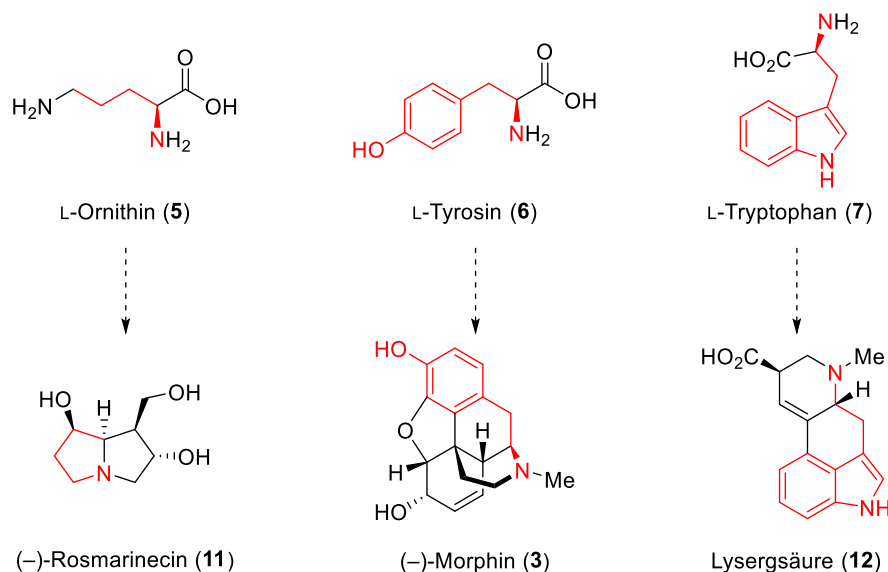


Abbildung 1.1 Strukturell unterschiedliche Alkaloide.

Die Definition des Begriffs Alkaloid ist nicht trivial und daher häufig Anlass akademischer Kontroversen.<sup>18</sup> Es handelt sich hierbei meist um heterocyclische, basische Strukturen, die oft als Salze pflanzlicher Säuren vorliegen und sich häufig von Aminosäuren wie Ornithin (5), Tyrosin (6), Tryptophan (7), Phenylalanin (8), Lysin (9) oder Asparaginsäure (10) ableiten (Schema 1.1, Schema 2.7 und Schema 2.11). Ihr Gehalt ist dabei jahreszeitlichen Schwankungen unterworfen, wobei sich oft eine ganze Reihe strukturverwandter Alkaloide in einzelnen Pflanzenfamilien finden. Die Einteilung der Alkaloide in unterschiedliche Gruppen erfolgt nach verschiedenen Gesichtspunkten wie der Struktur, der Biogenese oder der Taxonomie.<sup>17,19,20</sup>



Schema 1.1 Alkaloide und deren Vorläufer-Aminosäuren.

### 1.2.1.1 Isochinolin-Alkaloide

Mit mehr als 3000 Vertretern bilden Isochinolin-Alkaloide die größte Gruppe unter den Alkaloiden und sind häufig in den Pflanzenfamilien der Berberitzen- (*Berberidaceae*), der Mohn- (*Papaveraceae*), der Halbmondsamen- (*Menispermaceae*) und in Liliengewächsen (*Liliaceae*) zu finden. Biogenetischer Ursprung sind die Aminosäuren Tyrosin (6) und

Phenylalanin (**8**) und sie enthalten als allgemeines Wirkstoffprinzip die Phenethylamin-Teilstruktur. In Abbildung 1.2 sind die wichtigsten Grundtypen der Isochinolin-Alkaloide dargestellt.<sup>16,17,21-23</sup>

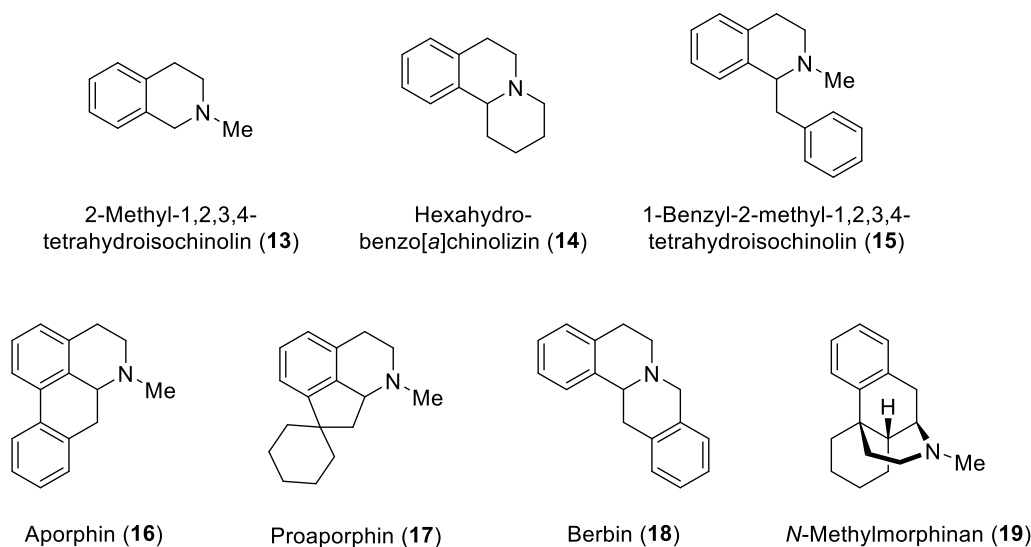


Abbildung 1.2 Grundgerüste der Isochinolin-Alkaloide.

Unter den Isochinolin-Alkaloiden nehmen Benzylisochinoline eine Schlüsselposition ein, da sie in der Biogenese als Vorläufer für andere natürlich vorkommende Isochinoline wie Aporphine, Proaporphine, Protoberberine oder Morphinane agieren.<sup>21,24</sup> Das 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-Gerüst, wird als Kopf und der Benzylrest als Schwanz bezeichnet (Abbildung 1.3).<sup>17</sup>

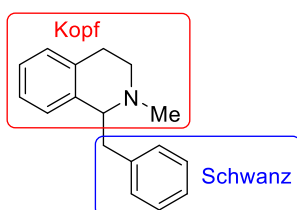
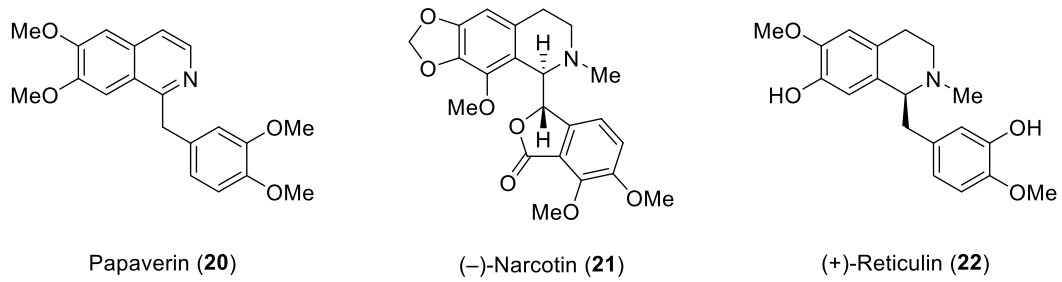


Abbildung 1.3 Bezeichnung der Untereinheiten im Benzylisochinolin.

Opium, das durch Anritzen unreifer Samenkapseln des Schlafmohns *Papaver somniferum* gewonnene Milchsafkonzentrat, stellt einen besonders reichhaltigen Lieferanten für Isochinolin-Alkaloide dar. Dazu gehört z. B. Papaverin (**20**), das eine krampflösende Wirkung auf die glatte Muskulatur hat,<sup>25</sup> sowie Narcotin (**21**), das als Antitussivum (Hustenstiller) verwendet wird,<sup>26</sup> oder Reticulin (**22**), eine biogenetische Vorstufe von Morphin (Abbildung 1.4).<sup>17</sup>





**Abbildung 1.4** Aus Opium gewonnene Isochinolin-Alkaloide.

Aufgrund der biologischen Aktivität von Isochinolin-Alkaloiden und deren Derivaten stellen diese interessante Kandidaten für die Testung in der Pharmaindustrie und im Pflanzenschutz und damit auch lohnenswerte Zielmoleküle in der organischen Synthese dar.



## 2 STEVENS-UMLAGERUNGEN VON NITRIL-STABILISIERTEN AMMONIUM-YLIDEN

### 2.1 Einleitung

#### 2.1.1 Nitril-stabilisierte Ammonium-Ylide

Umlagerungsreaktionen stellen sehr nützliche chemische Prozesse dar,<sup>27,28</sup> und finden weite Anwendung in der chemischen Synthese. Durch die Beteiligung von elektronegativen Heteroatomen bedarf es weniger Energie um Bindungen zu brechen und im Fall des Vorliegens von Onium-Zentren, kann es durch die Erzeugung der entsprechenden Ylide zu sigmatropen Umlagerungen kommen, die an ungeladenen Substraten nicht stattfinden würden.<sup>29</sup>

Bei Ammonium-Yliden kommt es zu einer geringeren Stabilisierung der negativen Ladung als bei Phosphor- oder Arsen-Yliden, was auf der höheren Energie des  $\sigma^*$ -Orbitals der C–N-Bindung beruht.<sup>29</sup> Um einen energetisch stabileren Zustand zu erreichen, gehen Ammonium-Ylide Umlagerungsreaktionen ein, wohingegen die höheren Pnictogene zu intramolekularen Reaktionen wie Olefinierungen neigen.<sup>30</sup>

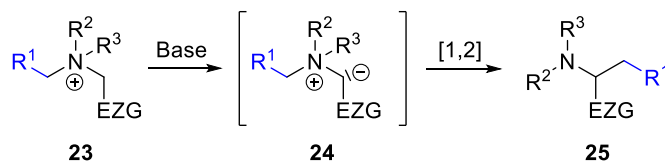
Durch die zusätzliche Verwendung von elektronenziehenden Gruppen am benachbarten Kohlenstoff, wie einer Carbonyl- oder Nitrilgruppe kann ein dreifach positiver Effekt erzielt werden. Zum einen kommt es dadurch zu einer Stabilisierung der negativen Ladung was die Bildung der Ylide unter milderen Bedingungen erlaubt,<sup>31,32</sup> zum anderen werden sowohl die Chemo- als auch die Regioselektivität der Umlagerung durch Festlegung der Stelle, an der die Deprotonierung stattfindet erhöht, und so Nebenreaktionen wie die HOFMANN-Eliminierung in den Hintergrund gedrängt.<sup>33</sup>

Durch ihr hohes Anionen-Stabilisierungspotential sowie der Möglichkeit der einfachen und vollständigen Entfernung, stellt die Nitrilgruppe eine besonders geeignete elektronenziehende Gruppe für Umlagerungsreaktionen dar.<sup>32,34</sup>

#### 2.1.2 [1,2]-STEVENS-Umlagerung

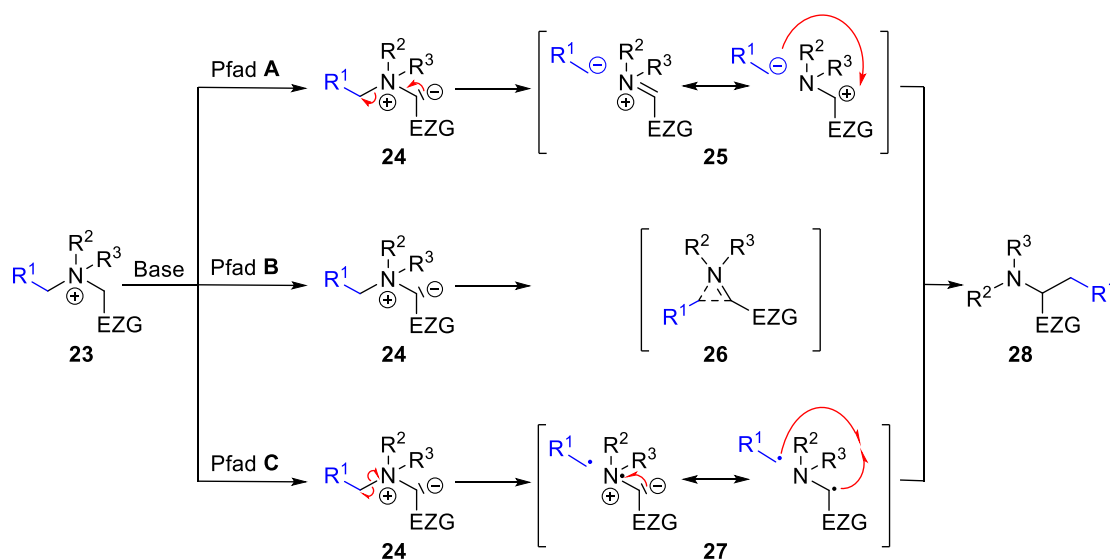
Die Entdeckung, dass bestimmte organische, quartäre Ammoniumsalze unter Einwirkung von Natriumhydroxid eine Umlagerung zum entsprechenden tertiären Amin durchlaufen, wurde 1928 von STEVENS veröffentlicht (Schema 2.1).<sup>35</sup> Im Jahr 1932 folgte dann eine Veröffentlichung über die analoge Umlagerung von organischen Sulfoniumsalzen zu den entsprechenden

Sulfiden.<sup>36</sup> Die dabei auftretende [1,2]-Migration einer Gruppe am Stickstoff bzw. am Schwefel wird als STEVENS-Umlagerung bezeichnet. Im Folgenden werden nur Umlagerungen von Ammonium-Yliden genauer besprochen.



**Schema 2.1** Generelles Reaktionsschema der [1,2]-STEVENS-Umlagerung.

Der mechanistische Verlauf der Reaktion ist seit deren Entdeckung Anlass chemischer Kontroversen. Es werden neben dem von STEVENS selbst vorgeschlagenen Ionenpaar-,<sup>37</sup> ein konzertierter sowie ein Radikalpaar-Mechanismus diskutiert (Schema 2.2).<sup>38</sup>

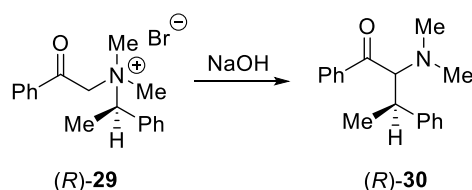


**Schema 2.2** Mögliche Mechanismen der [1,2]-STEVENS-Umlagerung.

Pfad A: Ionenpaar-Mechanismus; Pfad B: konzertierter Mechanismus; Pfad C: Radikalpaar-Mechanismus.

Bei dem von STEVENS vorgeschlagenen Ionenpaar-Mechanismus wird zunächst das quartäre Amin **23** in  $\alpha$ -Position durch Zugabe von Base deprotoniert und das entsprechende Ylid **24** erhalten, welches durch elektronenziehende Substituenten in  $\alpha$ -Position stabilisiert wird. Anschließend erfolgt eine heterolytische Spaltung der C–N-Bindung, wodurch sich ein anionischer Rest und ein Iminiumion **25** bilden, welches durch Formulierung der anderen mesomeren Grenzstruktur auch als Carbeniumion **25** dargestellt werden kann. Durch nucleophilen Angriff des anionischen Restes am Carbeniumion **25** wird das Umlagerungsprodukt **28** erhalten (Schema 2.2, Pfad A).

Die erste stereoselektive [1,2]-STEVENS-Umlagerung wurde 1947 von CAMPBELL *et al.* durchgeführt, wobei eine Retention der Konfiguration des chiralen, wandernden Restes festgestellt wurde (Schema 2.3).<sup>39</sup> Dieser Befund wurde durch spätere Arbeiten belegt.<sup>40</sup>



**Schema 2.3 Retention der Konfiguration bei der [1,2]-STEVENS-Umlagerung.**

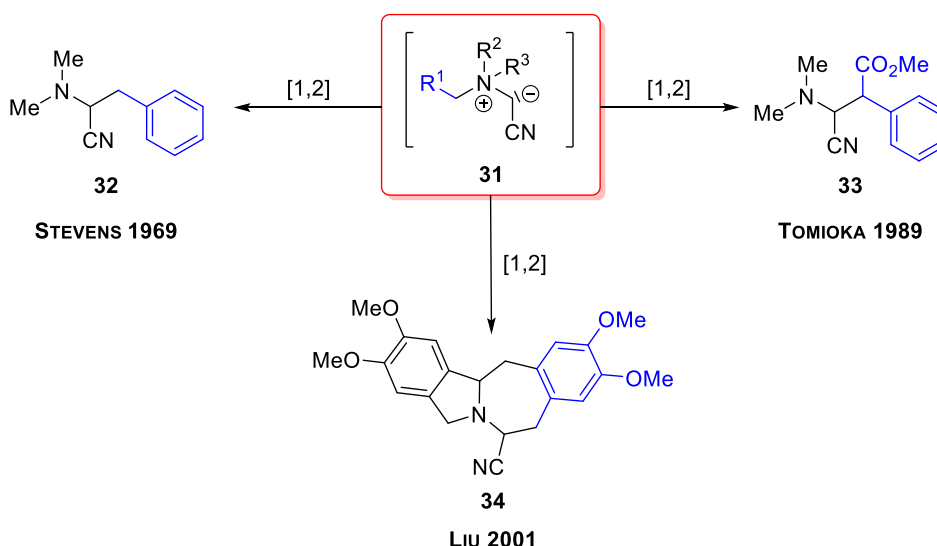
Es wurde zudem ein konzertierter Mechanismus über einen dreigliedrigen Übergangszustand vorgeschlagen (Schema 2.2, Pfad B).<sup>41</sup> Da die [1,2]-STEVENS-Umlagerung wie in Schema 2.3 gezeigt unter Retention der Konfiguration abläuft und ein konzertierter Mechanismus in diesem Fall gemäß den WOODWARD-HOFFMANN-Regeln einen symmetrieverbotenen Prozess darstellen würde, ist ein konzertierter Mechanismus auszuschließen.<sup>27,39</sup>

Den dritten und anerkanntesten Mechanismus stellt der Radikalpaar-Mechanismus dar. Auch dieser verläuft über das Ylid **24**, aus dem sich durch homolytische Spaltung der C–N-Bindung das Radikal **27** und ein radikalischer Rest bildet. Das hier auftretende Radikalpaar wird vom Lösungsmittelkäfig zusammengehalten, wodurch es unter Ausschluss von Rotation und unter Erhalt der Stereoinformation rekombinieren kann (Schema 2.2, Pfad C).<sup>42</sup> Dieser Mechanismus wird durch die Beobachtung chemisch-induzierter dynamischer Kernspinpolarisation (CIDNP) an Modellreaktionen sowie durch das Auftreten von Radikalkupplungs(neben)produkten gestützt.<sup>38</sup>

Die drei möglichen Mechanismen wurden zudem anhand von Computerberechnungen untersucht, wonach der Radikalpaar-Mechanismus am wahrscheinlichsten scheint. Eine Ausnahme bildet die Umlagerung von Arylsubstituenten, da es hierbei zu einer Bevorzugung des konzertierten Mechanismus kommt.<sup>42</sup>

Da die Ylid-Bildung der initiale Schritt aller drei Mechanismen ist, muss dessen Bildung effizient ablaufen, was z. B. durch die Verwendung der Nitrilgruppe zur Ladungsstabilisierung erreicht werden kann. Trotz des großen Potentials der [1,2]-STEVENS-Umlagerung von Nitrilstabilisierten Ammonium-Yliden wurde darüber bisher nur wenig publiziert.<sup>43</sup>

Die erste Publikation dazu stammt von STEVENS selbst aus dem Jahr 1969.<sup>44</sup> Die nächste Veröffentlichung erschien erst 20 Jahre später im Jahr 1989 von TOMIOKA und SUZUKI<sup>45</sup> und weitere 12 Jahre später folgte eine STEVENS-Umlagerung unter Ringerweiterung ausgehend von einem Isoindol[2,1-*b*]isochinolingerüst zum Benzazepin **34** von LIU und LIANG.<sup>46</sup> Schema 2.4 zeigt eine Zusammenfassung aller hierzu veröffentlichten Verbindungen bis 2011.

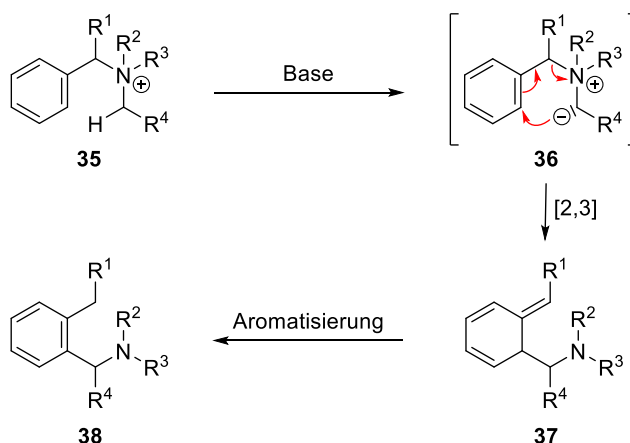


Schema 2.4 Zusammenfassung aller über [1,2]-STEVENS-Umlagerung von Nitril-stabilisierten Ammonium-Yliden hergestellten Verbindungen.

Des Weiteren gibt es noch einige Publikationen von JOŃCZYK und ZDROJEWSKI wobei von diesen Autoren jedoch primär die Konkurrenzsituation zwischen STEVENS-, SOMMELET-HAUSER und [1,4]-Umlagerung untersucht wurde.<sup>47-50</sup>

### 2.1.3 [2,3]-SOMMELET-HAUSER-Umlagerung

Die erste Veröffentlichung zu dieser Art von Umlagerung stammt aus dem Jahr 1937 von SOMMELET,<sup>51</sup> mechanistische Untersuchungen folgten von HAUSER.<sup>52</sup> Bei der [2,3]-SOMMELET-HAUSER-Umlagerung handelt es sich um eine sigmatrope Umlagerung, bei der quartäre Benzyl-Ammoniumsalze in tertiäre Amine umgelagert werden. Zuerst wird unter Einwirkung von Base das Ylid **36** generiert, welches dann zum Intermediat **37** umlagert und anschließend unter Tautomerisierung zum Amin **38** rearomatisiert (Schema 2.5).

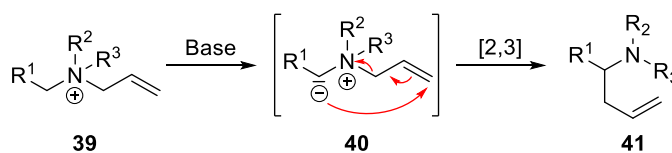


Schema 2.5 Generelles Reaktionsschema der [2,3]-SOMMELET-HAUSER-Umlagerung.

Die [2,3]-SOMMELET-HAUSER-Umlagerung stellt ein nützliches Werkzeug dar und findet häufig Anwendung in der Synthese.<sup>29,53</sup> Auch in diesem Fall haben sich Nitril-stabilisierte Ammonium-Ylide als nützliche Intermediate zur Herstellung unterschiedlichster Produkte erwiesen. SANDER *et al.* stellte damit z. B. Alkylderivate von Nicotin her und WEINREB *et al.* gelang die Herstellung von Streptonigrin, das sowohl zytostatische als auch antibiotische Aktivität aufweist.<sup>54,55</sup>

#### 2.1.4 [2,3]-STEVENS-Umlagerung

Die [2,3]-STEVENS-Umlagerung wurde während mechanistischer Untersuchungen an *N*-Allyl-substituierten Ammonium-Yliden in den 1960ern als Konkurrenzreaktion zur STEVENS-Umlagerung beobachtet.<sup>40</sup> Bei der [2,3]-Variante der STEVENS-Umlagerung handelt es sich um eine konzertierte, sigmatrope Umlagerung, die den WOODWARD-HOFFMANN-Regeln unterliegt (Schema 2.6).<sup>40,56</sup>



Schema 2.6 Generelles Reaktionsschema der [2,3]-STEVENS-Umlagerung.

Im Gegensatz zur [1,2]-Variante fand die [2,3]-Variante große Aufmerksamkeit und stellt den am häufigsten genutzten Reaktionstyp unter den Umlagerungen von Nitril-stabilisierten Ammonium-Yliden dar. Von MANDER und TURNER wurde sie für die Synthese von Gibberellinderivaten benutzt, die eine sehr hohe phytohormonale Aktivität aufweisen.<sup>57-59</sup>

Weitere Naturstoffe, deren Herstellung realisiert werden konnte, sind  $\gamma$ -Cyclocitral,<sup>60</sup>  $\gamma$ -Damascon<sup>61</sup> sowie  $\alpha$ -Sinensal.<sup>62</sup>

Einen umfassenderen und detaillierteren Überblick zu den Umlagerungen von Nitril-stabilisierten Ammonium-Yliden bietet ein Review-Artikel aus dem Jahr 2014 von OPATZ und Mitarbeitern.<sup>33</sup>

## 2.1.5 Phenanthro-Alkaloide

### 2.1.5.1 Vorkommen und Eigenschaften

Die Phenanthroindolizidin- und Phenanthrochinolizidin-Alkaloide gehören zu einer Gruppe von Pflanzenalkaloiden mit mehr als 60 Vertretern, die aus Hundsgift- (*Apocynaceae*) und Maulbeergewächsen (*Moraceae*) isoliert wurden, welche vornehmlich in Indien und Südostasien heimisch sind (Abbildung 2.1).<sup>63,64</sup> Tylophorin (**42**), der bekannteste Vertreter dieser Gruppe wurde aus *Tylophora indica* isoliert,<sup>65,66</sup> und erstmals 1961 in einer Totalsynthese von GOVINDACHARI dargestellt.<sup>67</sup> Im Jahr 2013 wurde dann durch STOYE *et al.* experimentell belegt, dass Tylophorin aus *Tylophora indica* als Enantiomergemisch im Verhältnis 56:44 (*R*:*S*) vorliegt.<sup>68</sup>

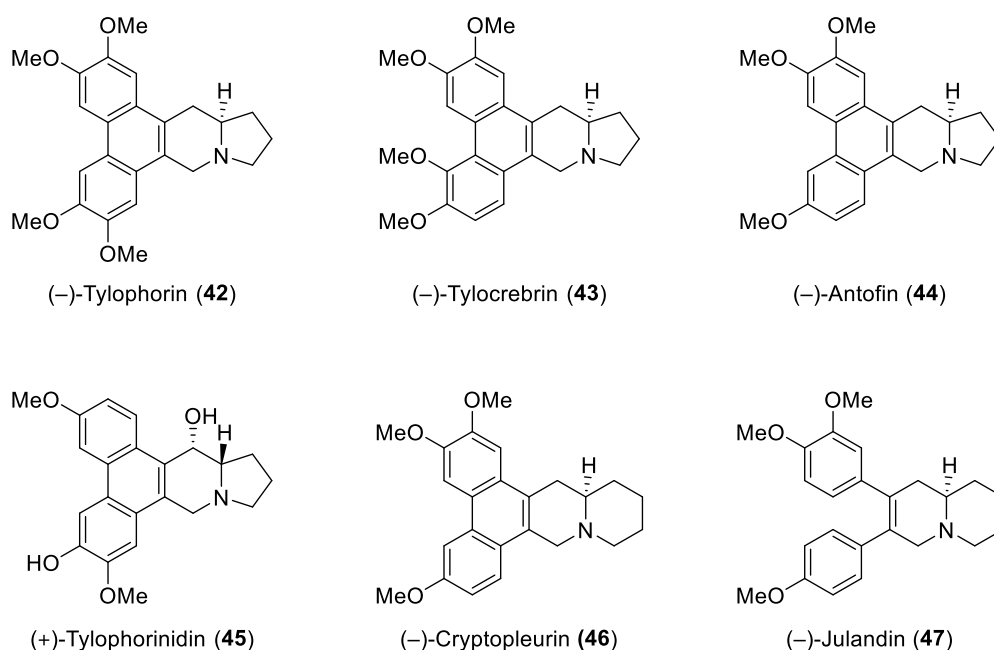


Abbildung 2.1 Ausgewählte Phenanthroindolizidine und Phenanthrochinolizidine.

Tylophorin (**42**) sowie viele seiner Analoga weisen ein breites Spektrum an biologischen Aktivitäten auf. Dazu zählen unter anderem entzündungshemmende,<sup>69</sup> antiallergische,<sup>70</sup> antimykotische,<sup>71</sup> sowie antibakterielle Wirkungen.<sup>72</sup> Es wurde gezeigt, dass sie wirksame



Inhibitoren der eukaryotischen Proteinbiosynthese und der RNA-Transkription sind.<sup>73</sup> Trotz zahlreicher Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet sind die genauen Wirkmechanismen nach wie vor weitestgehend unbekannt. Es wird jedoch angenommen, dass diese sich in vielerlei Hinsicht von anderen gängigen Zytostatika bezüglich des Wirkmechanismus unterscheiden, da sie auch gegenüber MDR-Krebszelllinien Aktivität zeigen.<sup>74,75</sup> Dies macht Phenanthro-Alkaloide allgemein zu einem interessanten Gegenstand sowohl chemischer als auch biologischer Forschung.<sup>75</sup>

Bei einer klinischen Studie an Leukämiepatienten konnte gezeigt werden, dass Tylocrebrin (**43**) zudem das Zentralnervensystem (ZNS) beeinflusst.<sup>76,77</sup> Diese unerwünschte Nebenwirkung kann vermutlich durch Erhöhung der Polarität der Substanzen unterbunden werden, da so die Blut-Hirn-Schranke nicht mehr passiert werden kann.<sup>78</sup> Durch Untersuchung der Quantitativen Struktur-Wirkungs-Beziehung (QSAR) wurde gezeigt, dass sich Phenanthro-Alkaloide trotz der sehr ähnlichen Strukturen in ihrem Wirkprinzip durchaus unterscheiden können (Abbildung 2.2).

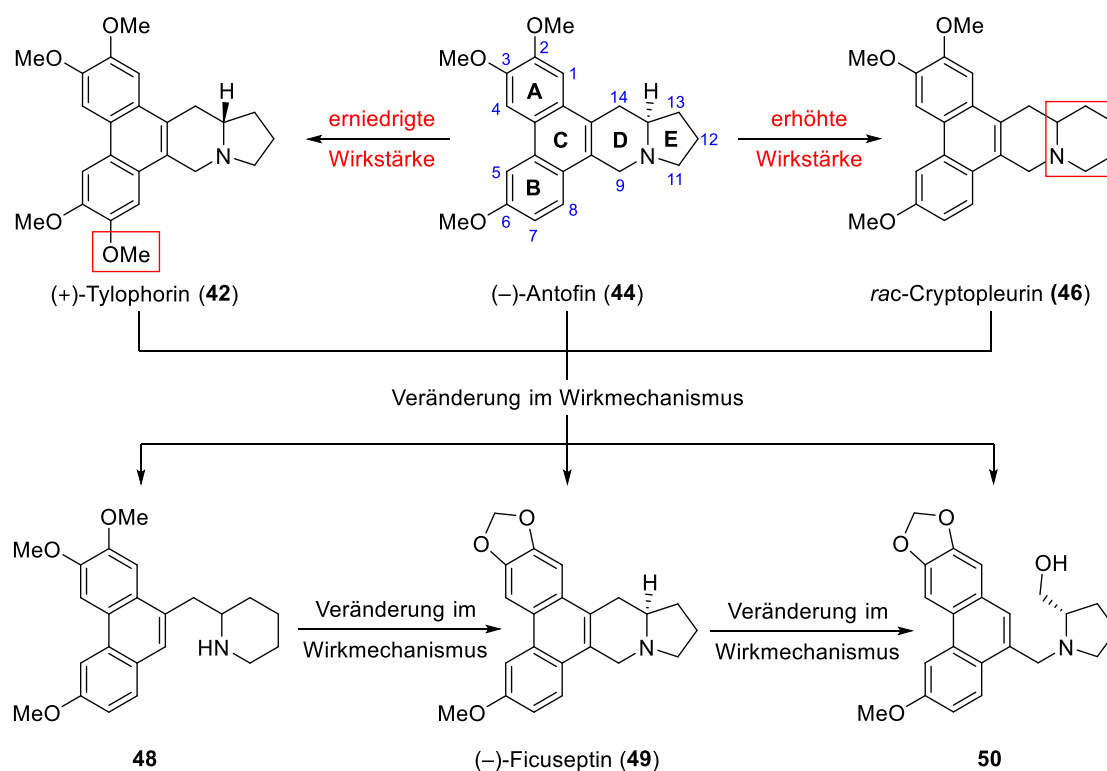


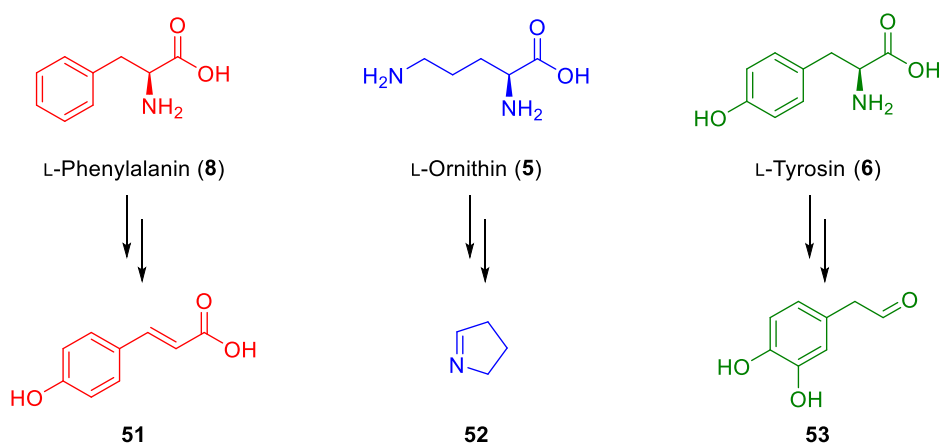
Abbildung 2.2 QSAR von Phenanthro-Alkaloiden und synthetischen Analoga.<sup>79</sup>

Es wurde festgestellt, dass die zytotoxische Wirkstärke durch Erweiterung des E-Rings von fünf auf sechs Glieder sowie durch das Entfernen der Methoxygruppe an Position C-7 erhöht werden

kann. Ein Austausch der Methoxygruppen an C-2 und C-3 durch eine Methylenedioxybrücke sowie Ringöffnung am Indolizidin bzw. Chinolizidin führen zu einem veränderten Wirkmechanismus und damit zu einer Erniedrigung der zytotoxischen Wirkstärke.<sup>79-81</sup>

### 2.1.5.2 Biogenese von Tylophorin

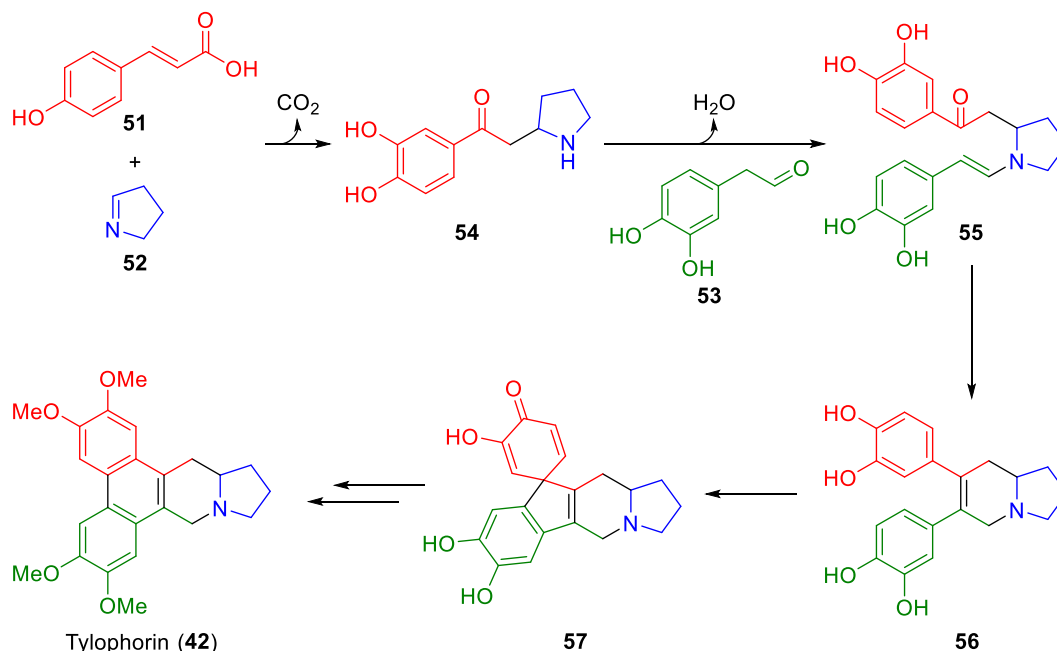
Durch Verfütterung <sup>14</sup>C-markierter Verbindungen an *Tylophora indica* konnten MULCHANDANI *et al.* einen Biosyntheseweg vorschlagen der in den folgenden Jahren noch erweitert wurde.<sup>82</sup> Als Ausgangssubstanzen für die Biosynthese von Tylophorin und anderen Phenanthroindolizidin-Alkaloiden dienen Phenylalanin (**8**), Ornithin (**5**), und Tyrosin (**6**) (Schema 2.7). Die Biosynthese der Phenanthrochinolizidin-Alkaloide verläuft vermutlich ähnlich, anstelle von Ornithin (**5**) findet hierbei jedoch ein Einbau von Lysin (**9**) statt.<sup>83,84 85</sup>



Schema 2.7 Phenanthroindolizidin-Alkaloide und deren Vorläuferaminosäuren.

In Schema 2.8 ist der vorgeschlagene Weg für die Biosynthese von Tylophorin in *Tylophora indica* veranschaulicht. Vorausgehend sollte erwähnt werden, dass der Grad der phenolischen Methylierung jeder Zwischenstufe unbekannt ist. Durch Reaktion von 1-Pyrrolin (**52**), das sich von Ornithin (**5**) ableitet, mit aus Phenylalanin (**8**) abgeleiteter Zimtsäure (**51**) wird zunächst Verbindung **54** gebildet.<sup>85</sup> Diese reagiert in einer Kondensationsreaktion mit dem aus Tyrosin (**6**) stammenden 3,4-Dihydroxyphenylacetaldehyd (**53**) zu Enamin **55**, welches anschließend unter Cyclisierung und Wasserabspaltung in **56** übergeht.<sup>86</sup> Danach kommt es vermutlich zur Bildung des spirocyclischen Dienons **57** durch oxidative Kupplung, das durch WAGNER-MEERWEIN-Umlagerung in Tylophorin (**42**) überführt werden kann. Spirocyclen stellen vermutlich bei der Biosynthese verschiedener Phenanthro-Alkaloide den zentralen Verzweigungspunkt dar. Momentan gibt es weder Nachweise für noch gegen die Hypothese, dass eine oxidative

Kupplung stattfindet. Jedoch erscheint diese mechanistische Erklärung plausibel, da solche oxidativen Kupplungen auch von der Biosynthese des Morphins bekannt sind.<sup>87</sup>



Schema 2.8 Biosynthese von Tylophorin in *Tylophora indica*.

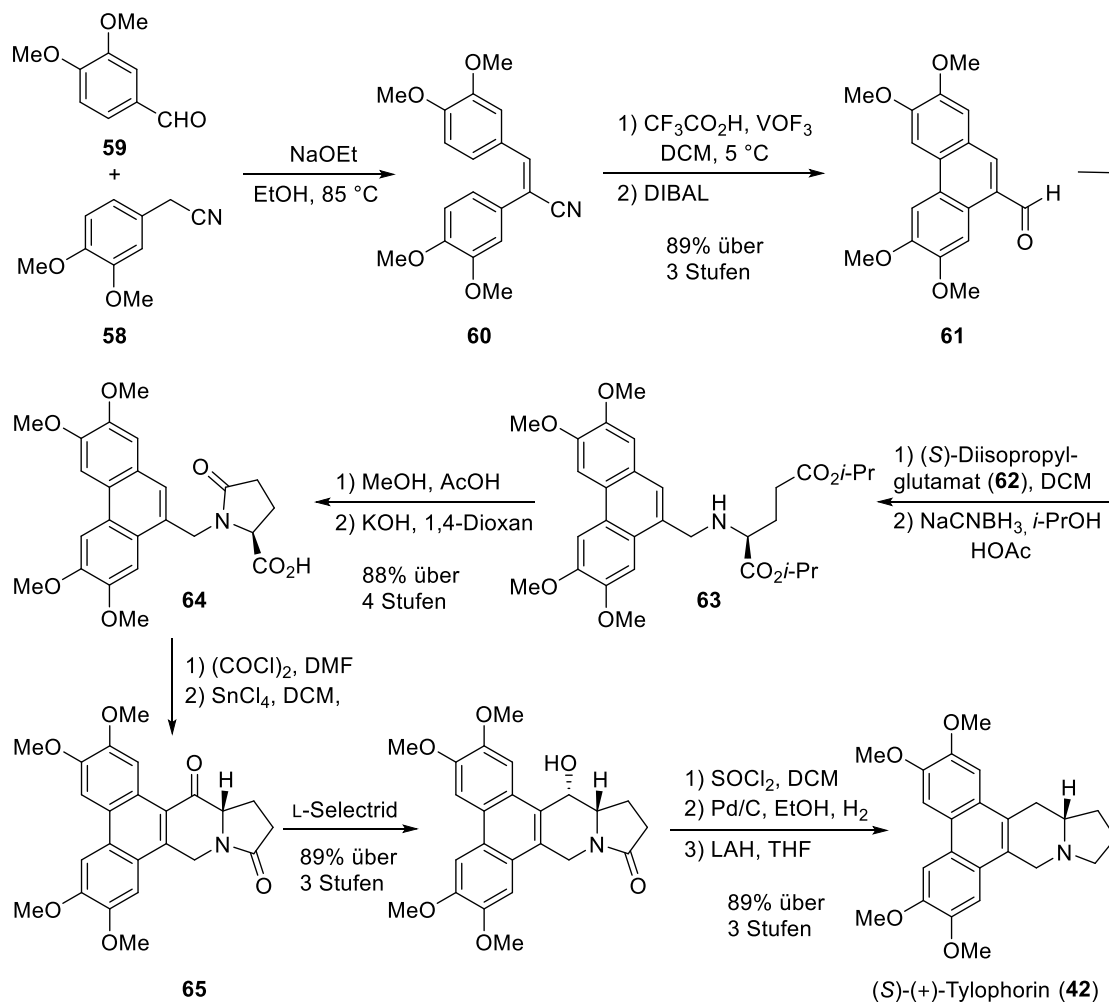
### 2.1.5.3 Totalsynthesen von Tylophorin

Seit der ersten erfolgreichen Totalsynthese von Tylophorin (**42**) aus dem Jahr 1961<sup>67</sup> folgten aufgrund der vielen biologischen Wirkungen,<sup>75</sup> wobei besonders die zytotoxische Aktivität bei MDR-Tumorzelllinien von Interesse ist,<sup>74</sup> zahlreiche weitere Methoden zur Darstellung.<sup>71,88-102</sup> Im Folgenden werden einige ausgewählte Totalsynthesen vorgestellt.

Im Jahr 1983 entwickelten BUCKLEY und RAPOPORT die erste asymmetrische Totalsynthese von (*S*)-(+)-Tylophorin (**42**) basierend auf einer „*ex-chiral-pool*“-Strategie, wobei eine FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung den Schlüsselschritt darstellt. Als Lieferant der chiralen Information diente hierbei (*S*)-(+)-Glutaminsäure (Schema 2.9).<sup>90</sup>

Ausgehend von 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)acetonitril (**58**) und Veratrumaldehyd (**59**) wurde Stilben **60** durch Kondensation erhalten, welches dann mit VOF<sub>3</sub> zu Phenanthren oxidiert wurde. Durch anschließende Reduktion mit DIBAL wurde Aldehyd **61** erhalten, welcher dann durch Kondensation mit (*S*)-Diisopropylglutamat (**62**) und anschließender Reduktion in Amin **63** überführt wurde. Dieses wurde anschließend durch Cyclisierung und Hydrolyse zur Säure **64** umgesetzt. Durch Überführung in das entsprechende Säurechlorid und darauffolgender intramolekularer FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung mit SnCl<sub>4</sub> als Lewis-Säure konnte Keton **65**

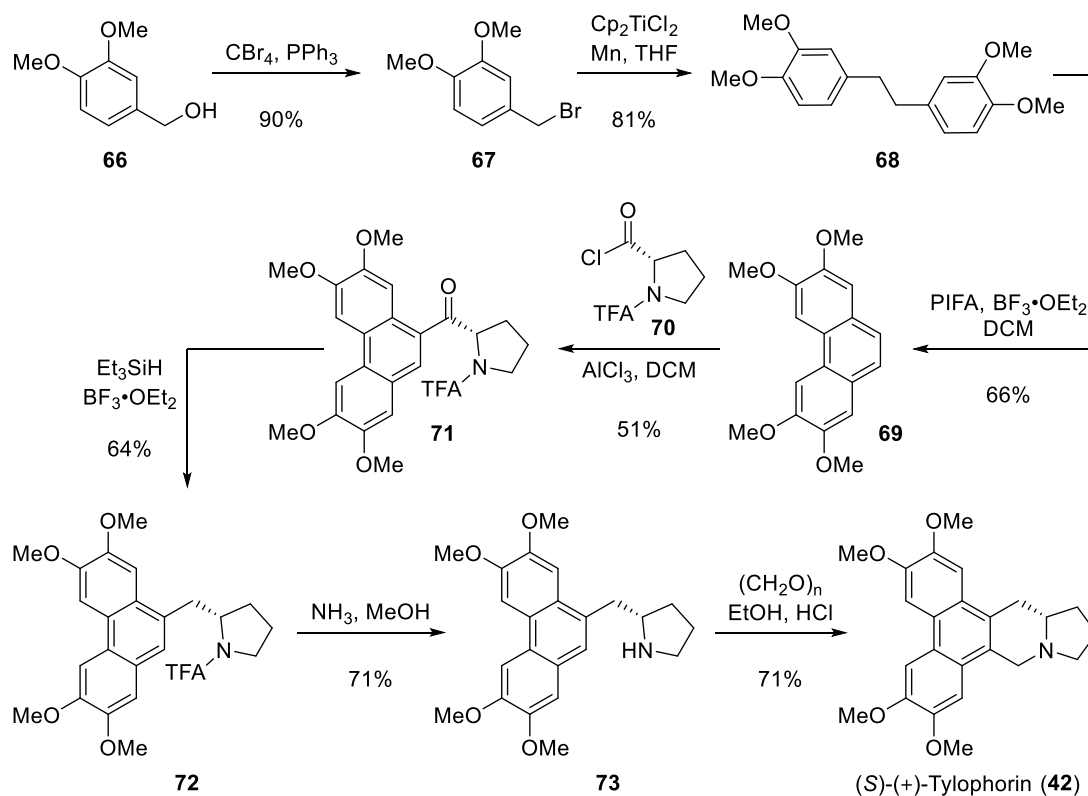
erhalten werden, welches über mehrere Reduktionsschritte in (*S*)-(+)-Tylophorin (**42**) überführt wurde.



Schema 2.9 Totalsynthese von (*S*)-(+)-Tylophorin (**42**) nach BUCKLEY und RAPOPORT.<sup>90</sup>

Wenig später stellten NORDLANDER und NJOROGE eine relativ kurze Totalsynthese von (*S*)-(+)-Tylophorin (**42**) vor, die ebenfalls auf der „*ex-chiral-pool*“-Strategie beruht. Als Lieferant der chiralen Information diente hierbei L-Prolin (Schema 2.10).<sup>103</sup>

Dazu wurde zunächst Tetramethoxyphenanthren **69** ausgehend von Alkohol **66** über eine APPEL-Reaktion, gefolgt von einer radikalischen Dimerisierung und anschließender Oxidation mit PIFA hergestellt. Dieses wurde dann mit Säurechlorid **70** in einer FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung mit AlCl<sub>3</sub> als Lewis-Säure in Keton **71** überführt. Durch anschließende Desoxygenierung, Deacylierung und PICTET-SPENGLER-Cyclisierung konnte (*S*)-(+)-Tylophorin (**42**) in hoher optischer Reinheit erhalten werden.



Schema 2.10 Totalsynthese von (S)-(+)-Tylophorin (42) nach NORDLANDER und NJORGE.<sup>103</sup>

## 2.1.6 Cephalotaxin-Alkaloide

### 2.1.6.1 Vorkommen und Eigenschaften

Cephalotaxin-Alkaloide gehören zu einer Gruppe von Pflanzenalkaloiden, die aus Kopfeibengewächsen (*Cephalotaxaceae*) isoliert wurden. Diese sind in Japan, Indien und China heimisch (Abbildung 2.3).<sup>104,105</sup> Cephalotaxin (**74**) ist das Hauptalkaloid und stellt zugleich das Grundgerüst aller Alkaloide dieser Art dar. Es wurde erstmals 1963 von PAUDLER *et al.* in kristalliner Form isoliert.<sup>106</sup> Die genaue Struktur wurde 1969 von ABRAHAM *et al.* aufgeklärt<sup>107</sup> und 1974 die absolute Konfiguration von ARORA *et al.* bestimmt.<sup>108</sup>

Das Hauptalkaloid Cephalotaxin (**74**) weist im Gegensatz zu seinen Estern selbst keine Aktivität gegenüber Tumorzellen auf.<sup>109-111</sup> Es konnte gezeigt werden, dass deren Wirkung auf der Inhibition der Protein- sowie der DNA-Biosynthese beruht.<sup>112-114</sup> Im Jahr 2012 wurde Homoharringtonin (**76**) unter dem Handelsnamen Synbri<sup>TM</sup> von der FDA als erster Proteinbiosynthese-Inhibitor gegen chronische myeloische Leukämie (CML) zugelassen.

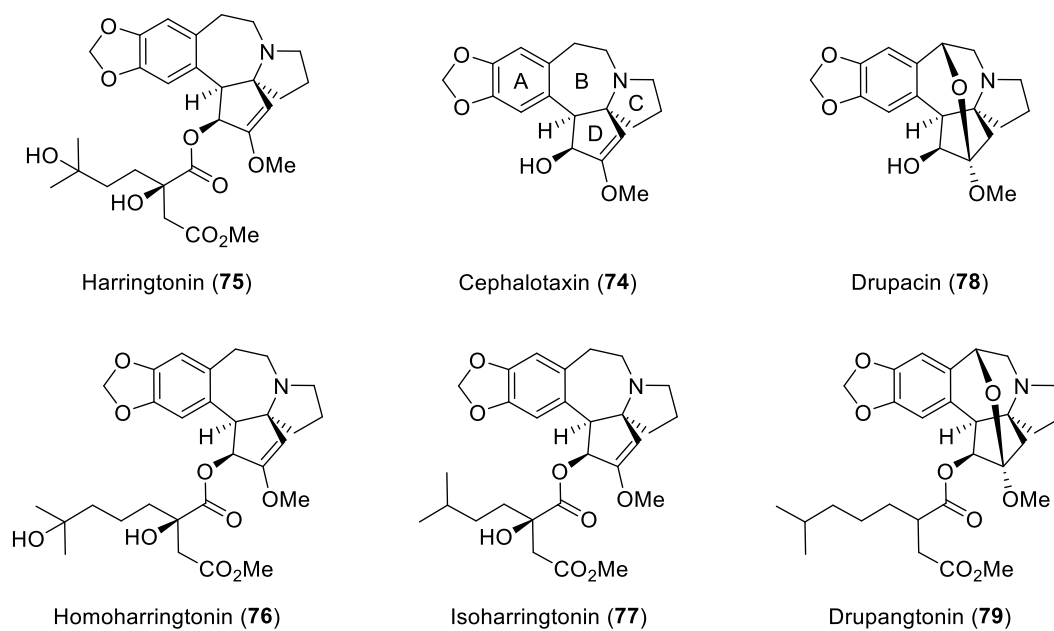
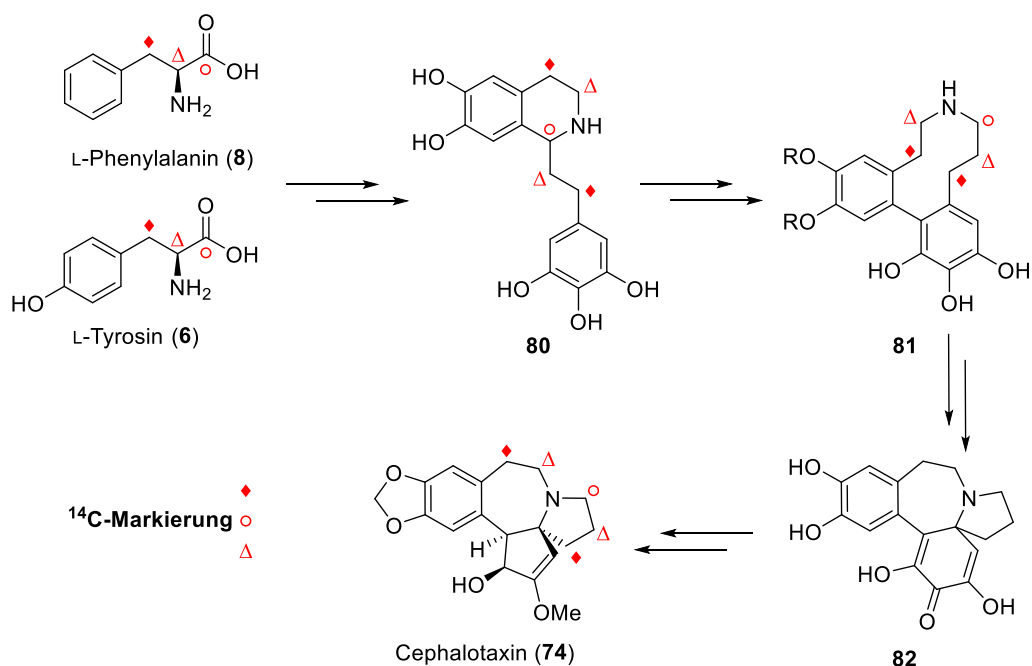


Abbildung 2.3 Ausgewählte Cephalotaxin-Alkaloide.

### 2.1.6.2 Biogenese von Cephalotaxin

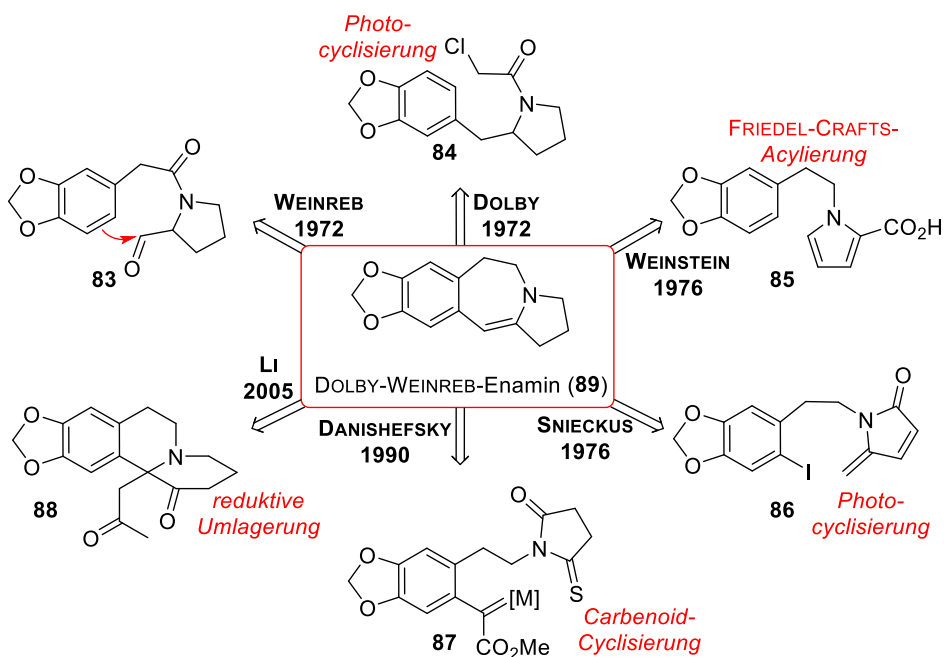
Da neben den Cephalotaxin-Alkaloiden auch Homoerythrina-Alkaloide in *Cephalotaxaceae* gefunden wurden, wird angenommen, dass deren Biosynthese ähnlich verläuft.<sup>115,116</sup> Durch intensive Fütterungsexperimente mit  $^{14}\text{C}$ -markierten Verbindungen in *Cephalotaxus harringtonia* wurde der vorgeschlagene Ablauf der Biosynthese durch PARRY *et al.* gestützt (Schema 2.11).<sup>117</sup> Vermutlich wird dabei Phenylethylisochinolin **80** aus jeweils zwei Molekülen Phenylalanin (**8**) oder Tyrosin (**6**) aufgebaut, aus welchem dann über Phenolkupplung, Ringschluss und Umlagerung Cephalotaxin (**74**) gebildet wird. Die in der Hypothese beinhaltete Ringverengung von **82** zu **74** könnte über eine Benzilsäureumlagerung stattfinden.<sup>115</sup>



Schema 2.11 Biosynthese von Cephalotaxin in *Cephalotaxus harringtonia*.<sup>117</sup>

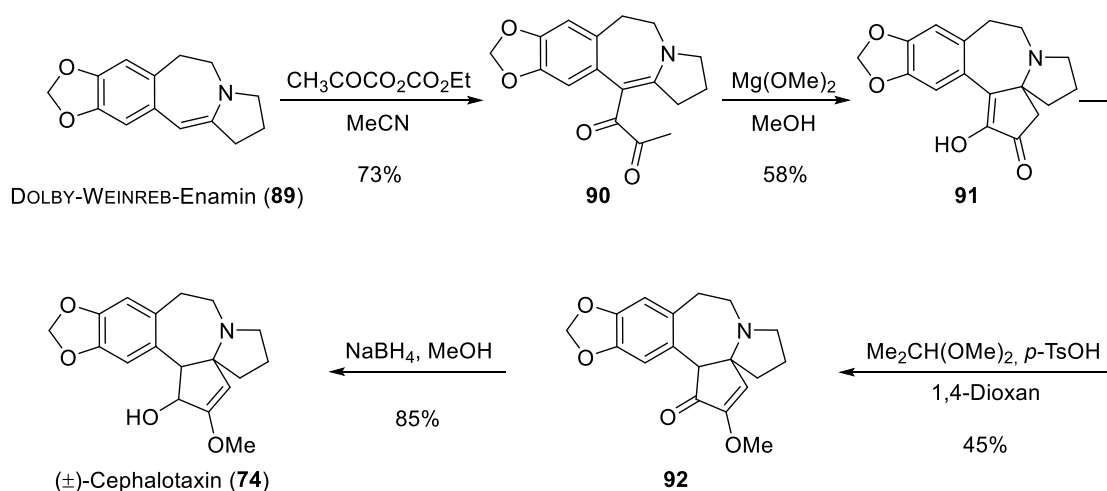
### 2.1.6.3 Totalsynthesen von Cephalotaxin

Aufgrund der pentacyclischen Struktur sowie der antineoplastischen Wirkung seiner Derivate stellt Cephalotaxin (74) ein interessantes Synthesziel dar, wodurch es früh die Aufmerksamkeit zahlreicher Synthesechemiker auf sich zog.<sup>105</sup> Durch die totalsynthetische Darstellung eröffnet sich die Möglichkeit zur Entwicklung und Verbesserung tumorhemmender Stoffe. Das DOLBY-WEINREB-Enamin (89),<sup>118</sup> ein Benzazepin, stellt das Schlüsselintermediat in der klassischen Synthese von Cephalotaxin (74) nach WEINREB dar, dessen Synthese mittlerweile von verschiedenen Gruppen realisiert wurde (Schema 2.12). Hierbei kamen unterschiedlichste Strategien zum Aufbau des anellierten Ringsystems in Enamin 89 zur Anwendung. So wurde dieses z. B. von DOLBY<sup>119</sup> und SNECKUS<sup>120</sup> ausgehend von Intermediat 84 bzw. 86 über eine Photocyclisierung aufgebaut. DANISHEFSKY<sup>121</sup> nutzte eine intramolekulare Carbenoid-Cyclisierung und WEINSTEIN<sup>122</sup> bediente sich einer FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung für den Aufbau. Die neuste Publikation zur Darstellung von Enamin 89 stammt aus dem Jahr 2005 von LI, wobei eine reduktive Umlagerung den Schlüsselschritt darstellt.<sup>123</sup>



Schema 2.12 Strategien zur Darstellung des DOLBY-WEINREB-Enamins (89).

Ausgehend von DOLBY-WEINREB-Enamin (89) kann Cephalotaxin (74) in vier literaturbekannten Stufen racemisch hergestellt werden (Schema 2.13).<sup>118</sup> Bei der von WEINREB entwickelten Synthese wurde zuerst Enamin 89 mit einem gemischten Anhydrid zu Diketoverbindung 90 alkyliert und anschließend in einer intramolekularen MICHAEL-Addition der D-Ring geschlossen. Nach Methylierung zu 92 und finaler Reduktion mit NaBH<sub>4</sub> wurde (±)-Cephalotaxin (74) erhalten.



Schema 2.13 Darstellung von (±)-Cephalotaxin (74) ausgehend von Enamin 89 nach WEINREB.<sup>118</sup>



## 2.1.7 Protoberberin-Alkaloide

### 2.1.7.1 Vorkommen und Eigenschaften

Bei den Protoberberin-Alkaloiden, deren Namensgebung auf Berberin (**93**) zurückzuführen ist, handelt es sich um eine große Klasse von Alkaloiden, die durch das 5,6-Dihydroisochinolino[3,2-*a*]-isochinoliniumskelett gekennzeichnet sind. Es sind über hundert Vertreter dieser Verbindungen bekannt, die in vielen Pflanzen verbreitet sind. Sie kommen hauptsächlich in Form von Tetrahydroprotoberberinen **94** und quartären Protoberberinen **95** vor und tragen typischerweise an den Positionen 2,3,9,10 oder 2,3,10,11 Hydroxy-, Methoxy-, oder Methylendioxygruppen, wobei das Präfix „pseudo-“ häufig zur Beschreibung des letzteren Substitutionsmusters verwendet wird (Abbildung 2.4).<sup>124,125</sup>

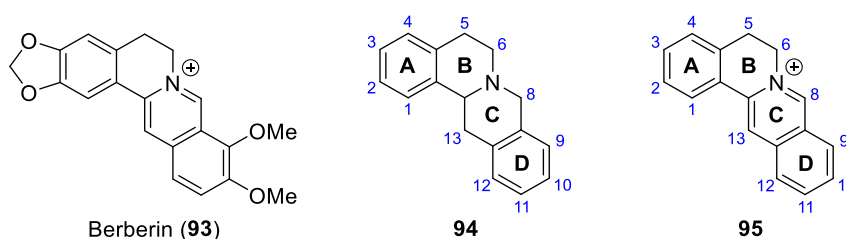


Abbildung 2.4 Berberin (**93**) und Alkaloidgerüst von Tetrahydroprotoberberinen **94** und quartären Protoberberinen **95**.

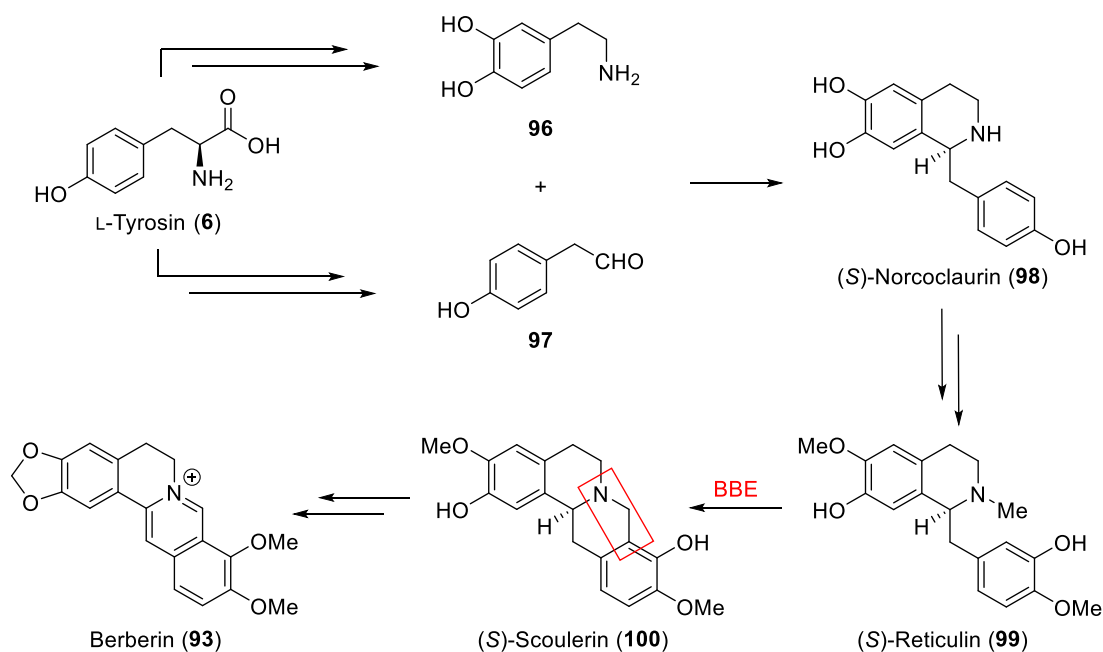
Besonders die quartären Protoberberin-Alkaloide, die ca. 25% der heute bekannten Alkaloide mit Protoberberingerüst darstellen, weisen ein breites Spektrum an biologischen Aktivitäten auf. Dazu gehören unter anderem entzündungshemmende,<sup>126</sup> antimikrobielle<sup>127,128</sup> und tumorhemmende Wirkungen,<sup>129,130</sup> welche auf die Fähigkeit in die DNA zu interkalieren,<sup>131</sup> sowie die generelle elektrophile Reaktivität zurückgeführt werden.<sup>132</sup>

### 2.1.7.2 Biogenese von Berberin

Als Ausgangssubstanz für die Biosynthese von Berberin (**93**) dient Tyrosin (**6**),<sup>133</sup> von dem sich die beiden Edukte Dopamin (**96**) und 2-(4-Hydroxyphenyl)acetaldehyd (**97**) ableiten. Obwohl noch nicht alle Einzelschritte vollständig geklärt sind, hat sich die in Schema 2.14 gezeigte Sequenz etabliert.<sup>124,134,135</sup>

Aus Dopamin (**96**) und 2-(4-Hydroxyphenyl)acetaldehyd (**97**) wird in einer Kondensationsreaktion zunächst (*S*)-Norcoclaurin (**98**) gebildet, welches dann durch Oxidation und Methylierung mit *S*-Adenosylmethionin (SAM) zu (*S*)-Reticulin (**99**) umgesetzt wird. Danach findet eine oxidative Cyclisierung statt, die durch das sogenannte „Berberin-Brücken-Enzym“

(BBE) katalysiert wird. Dabei wird die „Berberinbrücke“ geknüpft, wodurch der tetracyclische Grundkörper entsteht.<sup>136</sup> Nach weiterer Methylierung und Einführung der Methylendioxygruppe wird durch finale Aromatisierung des C-Rings Berberin (**93**) erhalten.

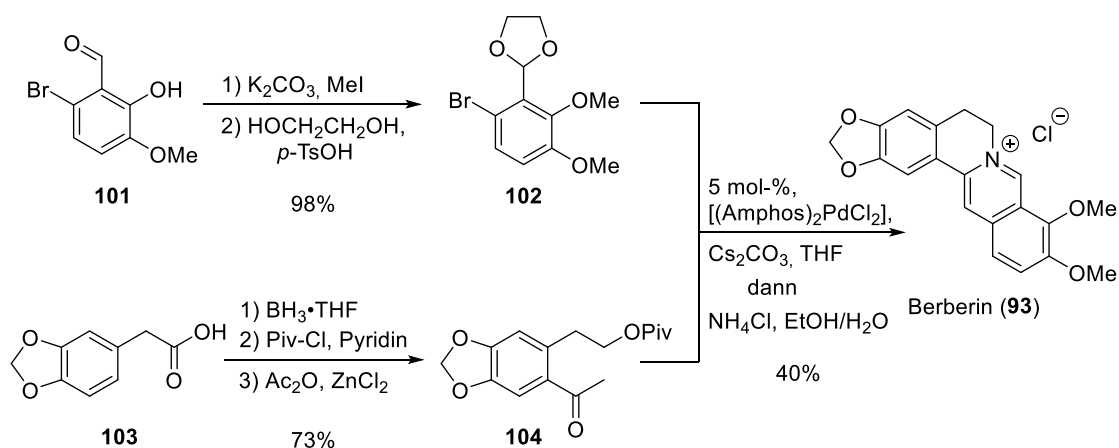


Schema 2.14 Biosynthese von Berberin.

### 2.1.7.3 Totalsynthesen von quartären Protoberberinen

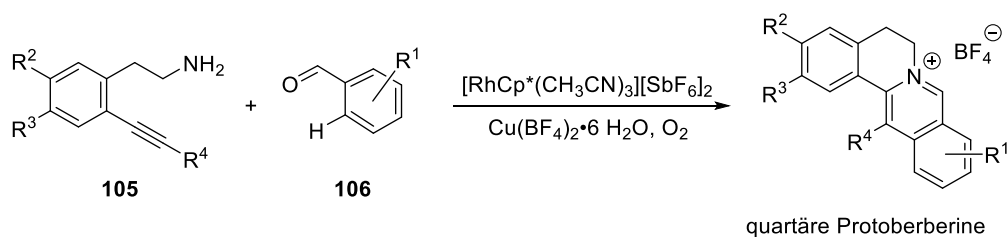
Trotz ihres breiten Spektrums an biologischen Aktivitäten<sup>124</sup> sind bisher verhältnismäßig wenige Methoden zur Darstellung von quartären Protoberberinen entwickelt worden.<sup>137-146</sup> Im Folgenden werden die zwei neusten Methoden, die nicht im Rahmen dieser Arbeit entwickelt wurden, vorgestellt.

Bei der von GATLAND *et al.* entwickelten Methode aus dem Jahr 2014 wurde zuerst Arylbromid **102** durch Methylierung und Schützen des Aldehyds als Acetal aus dem kommerziell erhältlichen Aldehyd **101** hergestellt. Sein Kupplungspartner **104** wurde ausgehend von der ebenfalls kommerziell erhältlichen Carbonsäure **103**, durch Reduktion mit  $\text{BH}_3$ , anschließender Schützung des freien Alkohols und einer FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung mit  $\text{ZnCl}_2$  als Lewis-Säure dargestellt. Danach wurden die Kupplungspartner **102** und **104** in einer Eintopfsynthese, bei der zuerst eine Enolat-Arylierung stattfindet, gefolgt von einer Aromatisierung zum entsprechenden Isochinolin und anschließender Cyclisierung in Berberin (**93**) überführt (Schema 2.15).<sup>147</sup>



Schema 2.15 Totalsynthese von Berberin (93) nach GATLAND *et al.*<sup>147</sup>

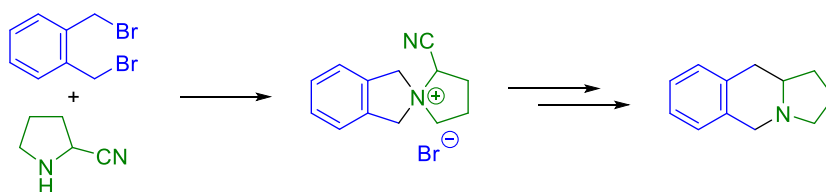
Bei der neusten Publikation zur Darstellung von quartären Protoberberinen aus dem Jahr 2016 von JAYAKUMAR und CHENG stellt eine Rhodium-katalysierte C–H-Aktivierung den Schlüsselschritt dar.<sup>148</sup> Unterschiedlich substituierte Aldehyde **106** wurden mit Alkin-aminen **105** in einer Eintopfsynthese über eine C–H-Aktivierung/Anellierung in diverse quartäre Protoberberine überführt (Schema 2.16).



Schema 2.16 Darstellung von quartären Protoberberinen nach JAYAKUMAR und CHENG.<sup>148</sup>

## 2.2 Zielsetzung

Im ersten Teilprojekt sollte eine Methode zur Ringerweiterung eines Nitril-stabilisierten spirocyclischen Ammonium-Ylids durch STEVENS-Umlagerung zuerst anhand einer Modellverbindung entwickelt werden, um sie anschließend auf geeignete Zielmoleküle zu übertragen. Dazu sollte zunächst eine Spiroverbindung hergestellt werden, die dann durch Deprotonierung einer STEVENS-Umlagerung unterzogen werden sollte. Die Entfernung der Nitrilgruppe sollte anschließend durch Reduktion erfolgen (Schema 2.17).



Schema 2.17 Methode zur Ringerweiterung eines Nitril-stabilisierten Ammonium-Ylids durch STEVENS-Umlagerung.

Von der Methode wurden mehrere Vorteile erwartet. Durch die Verwendung der Nitrilgruppe sollte zum einen eine gute Ladungsstabilisierung erreicht werden und zum anderen sollte deren Entfernung nach beendeter Reaktion leicht zu realisieren sein.<sup>32,34</sup> Des Weiteren sollte die Methode den Aufbau Naturstoff-relevanter Ringsysteme ermöglichen. Hierzu sollte diese auf eine Reihe von *N*-Heterocyclen wie z. B. Tylophorin (**42**), 7-Methoxycryptoleurin (**107**) sowie diverse Tetrahydroprotoberberine übertragen werden (Abbildung 2.5).

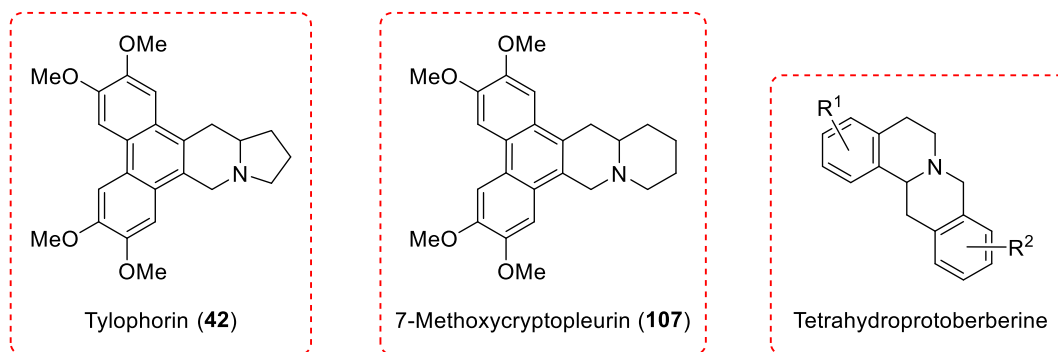
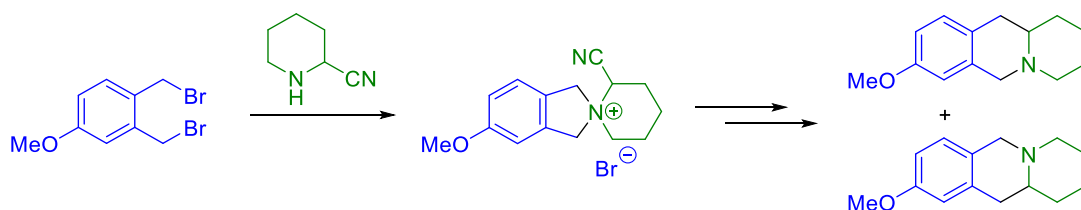


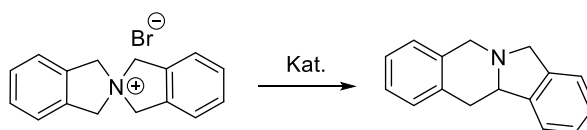
Abbildung 2.5 Potenziell durch STEVENS-Umlagerung eines Nitril-stabilisierten Ammonium-Ylids zugängliche *N*-Heterocyclen.

Des Weiteren sollte die Regioselektivität der Methode beim Einsatz von Dibromiden mit unsymmetrischem Substitutionsmuster am aromatischen Bereich überprüft werden (Schema 2.18).



**Schema 2.18** Überprüfung der Selektivität der STEVENS-Umlagerung bei unsymmetrischen Dibromiden.

Als weiterer, sich etwas abgrenzender Punkt, sollte zudem versucht werden, eine katalytische STEVENS-Umlagerung einer spirocyclischen Verbindung zur Reduzierung der Stufenanzahl zu entwickeln. Diese sollte durch die Verwendung eines geeigneten Metallkatalysators ermöglicht werden, bei dem im initialen Schritt eine oxidative Addition durch Anlagerung der Spiroverbidung unter Bindungsbruch der C–N-Bindung stattfindet (Schema. 2.19, mechanistische Überlegungen siehe Abschnitt 2.38).

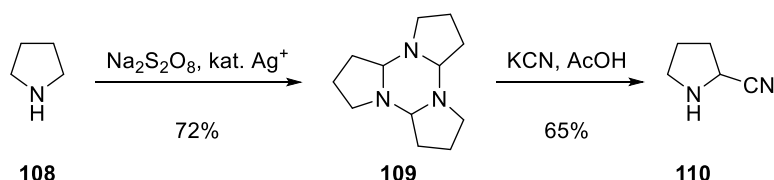


**Schema 2.19** Methode zur Ringerweiterung über eine katalytische STEVENS-Umlagerung.

## 2.3 Resultate und Diskussion

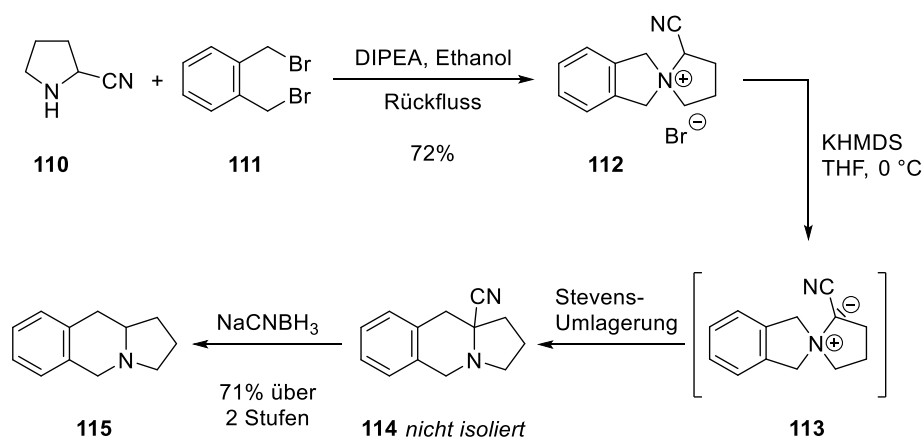
### 2.3.1 Synthese der Modellverbindung

Als Modellverbindung wurde Isochinolin **115** gewählt, für dessen Synthese von 2-Cyanopyrrolidin (**110**) ausgegangen wurde. Dieses wurde über das durch Silber katalysierte Oxidation von Pyrrolidin (**108**) mit Peroxodisulfat nach OGAWA *et al.*<sup>149</sup> gewonnene Trimer **109** mit darauffolgender HCN-Addition nach einem modifizierten Protokoll von DE KIMPE *et al.*<sup>150</sup> hergestellt. Im Unterschied zu DE KIMPE *et al.*<sup>150</sup> wurde Essigsäure anstelle von Salzsäure verwendet, da bei letzterer das Produkt nur in schlechter Reinheit und geringer Ausbeute erhalten werden konnte (Schema 2.20). Mit diesem Verfahren konnte 2-Cyanopyrrolidin (**110**) in einer Ausbeute von 47% über zwei Stufen dargestellt werden.



Schema 2.20 Darstellung von 2-Cyanopyrrolidin durch HCN-Addition (**110**).

Anschließend wurde durch Reaktion von 2-Cyanopyrrolidin (**110**) mit 1,2-Bis(brommethyl)-benzol (**111**) Spiroverbindung **112** in einer Ausbeute von 72% erhalten (Schema 2.21).<sup>151</sup>

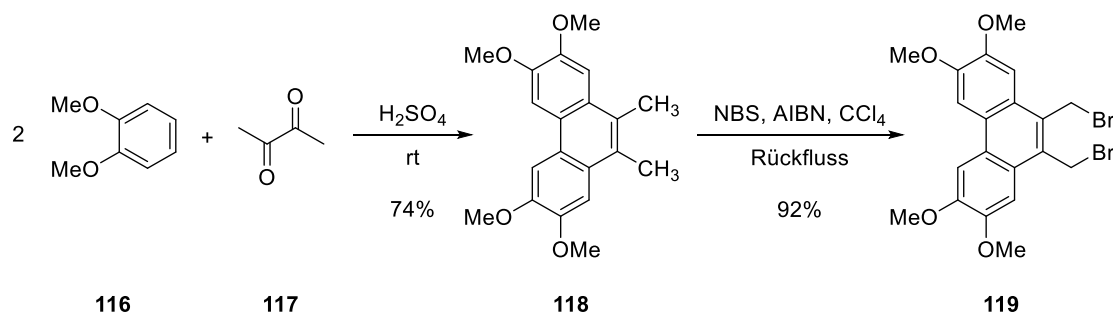


Schema 2.21 Darstellung der Modellverbindung **115** über STEVENS-Umlagerung eines Nitril-stabilisierten Ammonium-Ylids.<sup>151</sup>

Diese wurde mit KHMDS bei 0 °C deprotoniert, wodurch das entsprechende Ylid **113** erhalten werden konnte, welches dann einer STEVENS-Umlagerung unterzogen wurde. Aufgrund der Instabilität des erhaltenen  $\alpha$ -Aminonitrils **114** wurde dieses direkt mit Natriumcyanoborhydrid zum entsprechenden Isochinolin **115** reduziert. Die Ausbeute betrug hierbei 71% über zwei Stufen (Schema 2.21).<sup>151</sup> Alternative Versuche zur Deprotonierung mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in DMF anstelle von KHMDS in THF führten zu einer komplexen Mischung von Produkten.

### 2.3.2 Synthesen zur Darstellung von Tylophorin

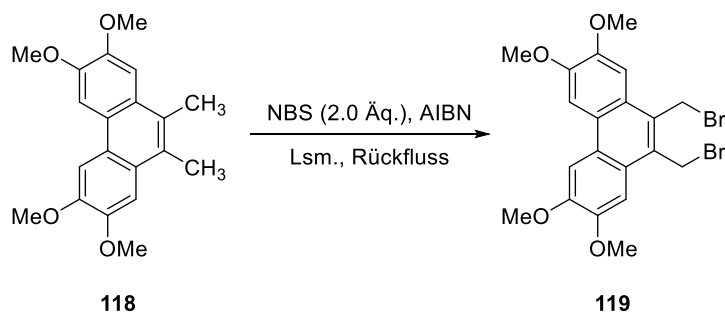
Nach erfolgreicher Etablierung der Methode an der Modellverbindung, wurde die Ringerweiterung durch STEVENS-Umlagerung auf die Synthese des Phenanthroindolizidin-Alkaloids ( $\pm$ )-Tylophorin (**42**) übertragen. Dazu wurde zunächst, ausgehend von Veratrol (**116**) und Diacetyl (**117**), in Schwefelsäure Dimethylphenanthren **118** nach MANSON und MUSGRAVE in einer Ausbeute von 74% hergestellt (Schema 2.22).<sup>152</sup> Bei dieser Reaktion ist auf die genaue Einhaltung der Säurekonzentration zu achten, da diese entscheidenden Einfluss auf das Ergebnis der Reaktion hat.<sup>152</sup> Bei zu hohem pH-Wert kommt es nicht zur Bildung des gewünschten Produktes, während ein zu niedriger pH-Wert zur Zersetzung führt. Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Umkristallisation aus Ethanol wie von MANSON und MUSGRAVE beschrieben, wobei jedoch extrem große Mengen an Ethanol benötigt werden.<sup>152</sup> Als Alternative hierzu wurde eine Fällungsprozedur entwickelt, bei der zuerst das Rohprodukt in Chloroform gelöst und anschließend durch Zugabe von Ethanol das saubere Produkt als Feststoff erhalten wurde. Die Vorteile der alternativen Methode sind zum einen die verhältnismäßig geringen Mengen an Lösungsmittel und zum anderen eine deutliche Reduzierung des Zeitaufwands. Als Nachteil muss jedoch die Verwendung von Chloroform angesehen werden, welches ökologisch und arbeitsschutzrechtlich bedenklich ist. Das benötigte Dibromid **119** wurde anschließend in einer WOHL-ZIEGLER-Bromierung ausgehend von Dimethylphenanthren **118** in 92%iger Ausbeute erhalten (Schema 2.22).<sup>151</sup>



Schema 2.22 Darstellung von Dibromid **119** über WOHL-ZIEGLER-Bromierung.<sup>151</sup>

Aufgrund der gesundheitsschädlichen Wirkung<sup>153</sup> von Tetrachlorkohlenstoff sowie des hohen Preises wurde nach alternativen Lösungsmitteln zur Durchführung der WOHL-ZIEGLER-Bromierung gesucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2.1 zusammengefasst.

**Tabelle 2.1** Lösungsmittel-Screening für die WOHL-ZIEGLER-Bromierung.



Eintrag	Lösungsmittel	Reaktionszeit	Ausbeute <sup>[a]</sup>
1	Cyclohexan	17 h	80%
2	$\alpha,\alpha,\alpha$ -Trifluortoluol	17 h	79%
3	Tetrachlorkohlenstoff	18 h	92%

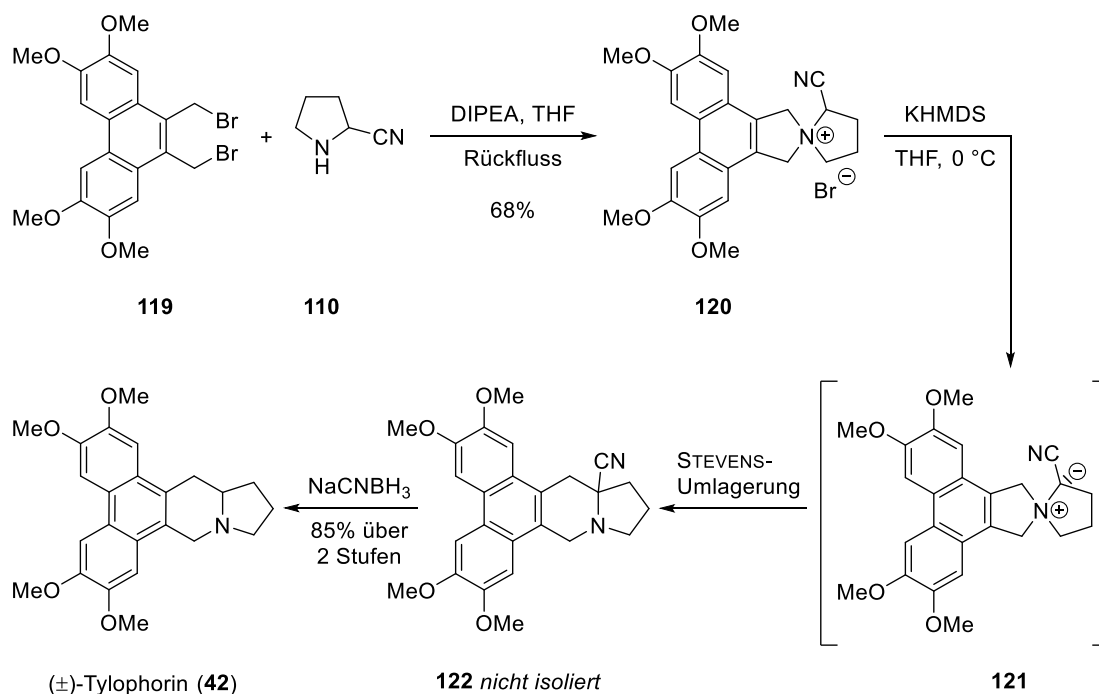
<sup>[a]</sup>Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Trennung.

Als geeignete Alternativen erwiesen sich Cyclohexan sowie  $\alpha,\alpha,\alpha$ -Trifluortoluol, mit denen das Dibromid **119** in geringfügig niedrigerer Ausbeute erhalten werden konnte. Aufgrund des wesentlich niedrigeren Preises von Cyclohexan gegenüber  $\alpha,\alpha,\alpha$ -Trifluortoluol stellt Cyclohexan die beste Alternative dar.

Durch anschließende Reaktion von Dibromid **119** mit 2-Cyanopyrrolidin (**110**) wurde Spiroverbindung **120** in einer Ausbeute von 68% erhalten. Im Vergleich zur Darstellung von Spiroverbindung **112** (siehe Schema 2.21) wurde die Reaktion aufgrund der besseren Löslichkeit von Dibromid **119** und der Möglichkeit der Deprotonierung mit KHMDS im Eintopfverfahren in THF anstelle von Ethanol durchgeführt. Anschließend wurde Spiroverbindung **120** mit KHMDS bei 0 °C deprotoniert, wodurch das entsprechende Ylid **121** erhalten wurde, welches dann in einer STEVENS-Umlagerung umgelagert wurde. Aufgrund der Instabilität des erhaltenen  $\alpha$ -Aminonitrils **122** wurde dieses direkt mit Natriumcyanoborhydrid zu ( $\pm$ )-Tylophorin (**42**) reduziert. Die Ausbeute betrug hierbei 85% über zwei Stufen (Schema 2.23).<sup>151</sup> Alternativ wurde Tylophorin (**42**) auch in einer Eintopfsynthese ausgehend von Dibromid **119** und 2-Cyanopyrrolidin (**110**) in einer Ausbeute von 49% über drei Stufen hergestellt.<sup>151</sup> Die



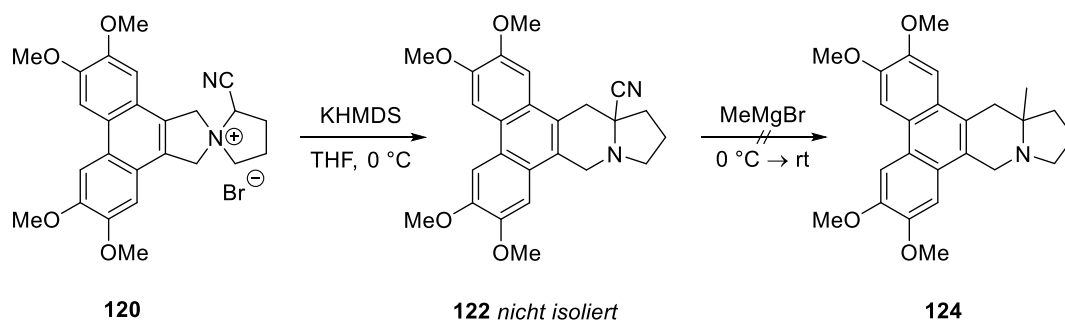
vorgestellte Synthese eignet sich besonders zur Durchführung in großem Maßstab, da auf keiner Stufe eine chromatographische Reinigung erforderlich ist.



Schema 2.23 Darstellung von (±)-Tylophorin (42) über STEVENS-Umlagerung eines Nitril-stabilisierten Ammonium-Ylids.<sup>151</sup>

### 2.3.2.1 Versuche zur Alkylierung von $\alpha$ -Aminonitril 122

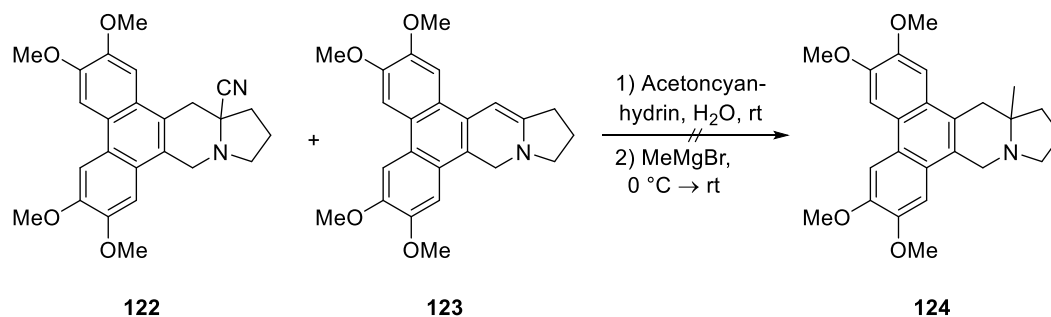
Beim Versuch der Alkylierung von  $\alpha$ -Aminonitril 122 über eine BRUYLANTS-Reaktion mit Methylmagnesiumbromid wurde ein nicht trennbares Produktgemisch erhalten (Schema 2.24).



Schema 2.24 Alkylierung von  $\alpha$ -Aminonitril 122 mit Methylmagnesiumbromid.

Da nach der STEVENS-Umlagerung meist ein Gemisch aus  $\alpha$ -Aminonitril 122 und Enamin 123 erhalten wird, wurde versucht, das Enamin 123 vor der Alkylierung mit Acetoncyanhydrin nach einer Vorschrift von GALLETTI *et al.*<sup>154</sup> in das  $\alpha$ -Aminonitril 122 zu überführen, um einen

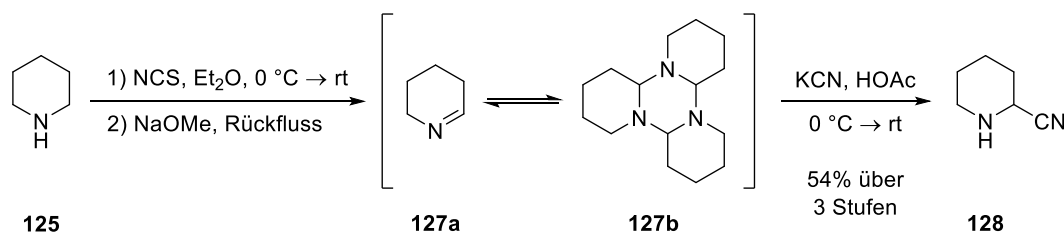
selektiveren Verlauf der Reaktion zu erzielen. Auch in diesem Fall wurde ein komplexes Produktgemisch erhalten, welches nicht getrennt werden konnte (Schema 2.25).



Schema 2.25 Alkylierung von  $\alpha$ -Aminonitril **122** nach Cyanierung des Enamins **123**.

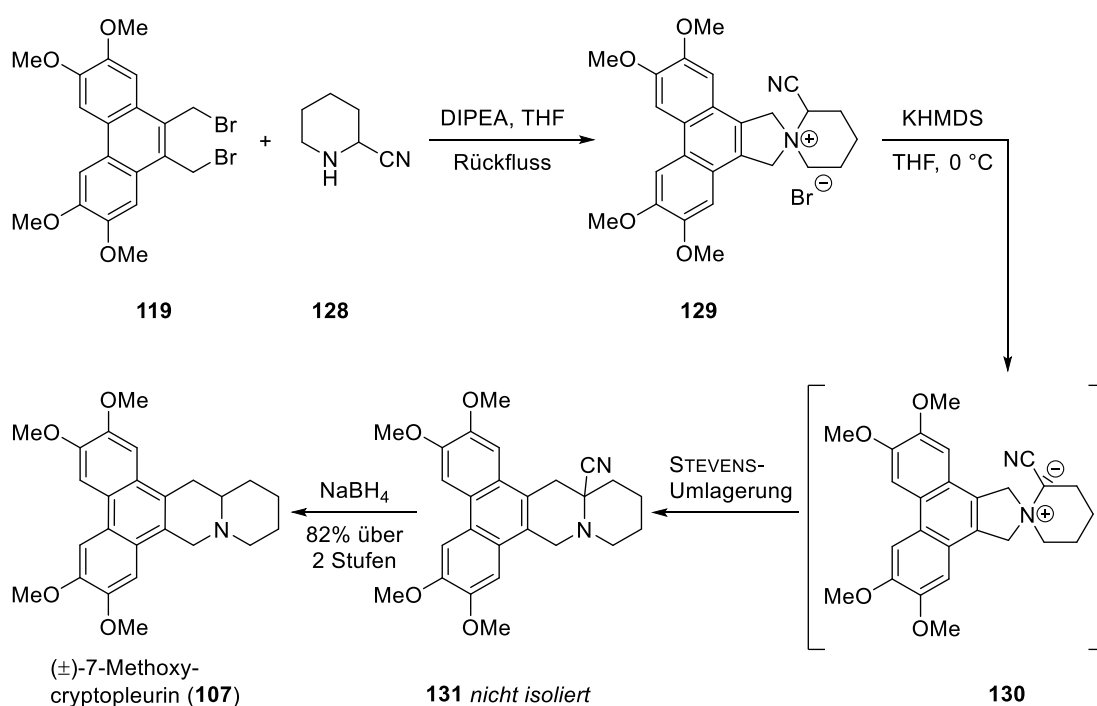
### 2.3.3 Synthesen zur Darstellung von 7-Methoxycryptopleurin

Als weitere Anwendung der Ringerweiterung durch STEVENS-Umlagerung wurde die Methode auf die Synthese des Phenanthrochinolizidins 7-Methoxycryptopleurin (**132**) übertragen, da festgestellt wurde, dass die Erweiterung des E-Rings von fünf auf sechs Glieder zu einer Erhöhung der zytotoxischen Wirkstärke führt (siehe Abschnitt 2.1.51).<sup>79</sup> Dazu wurde zunächst 2,3,4,5-Tetrahydropyridin (**127**) ausgehend von Piperidin (**125**) durch Chlorierung mit *N*-Chlor-succinimid (NCS), gefolgt von einer Eliminierung mit Natriummethanolat nach GRAVEL *et al.* hergestellt (Schema 2.25).<sup>155</sup> Eine analoge Darstellung von Imin **127** durch Silber-katalysierte Oxidation wie im Fall von Pyrrolidin (**108**) mit Peroxodisulfat (siehe Schema 2.17) ist aufgrund der primär stattfindenden *N,N'*-Kupplung bei Piperidin (**125**) nicht möglich.<sup>149</sup> Das benötigte Piperidin-2-carbonitril (**128**) wurde anschließend nach einem modifizierten Protokoll von DE KIMPE und STEVENS durch HCN-Addition an 2,3,4,5-Tetrahydropyridin (**127**) hergestellt (Schema 2.26).<sup>156</sup> Auch in diesem Fall wurde Salzsäure durch Essigsäure ersetzt, was eine bessere Reproduzierbarkeit der Reaktion zur Folge hatte (vergleiche Abschnitt 2.3.1).



Schema 2.26 Darstellung von Piperidin-2-carbonitril (**128**).

Die Herstellung von 7-Methoxycryptopleurin (**107**) erfolgte analog zur Synthese von Tylophorin (**42**), indem ausgehend von Dibromid **119** und Piperidin-2-carbonitril (**128**) zunächst Spiroverbindung **129** quantitativ hergestellt und anschließend durch Deprotonierung mit KHMDS in einer STEVENS-Umlagerung umgelagert wurde (siehe Schema 2.23). Das resultierende  $\alpha$ -Aminonitril **131** wurde aufgrund seiner Instabilität nicht isoliert, sondern direkt mit Natriumborhydrid zu ( $\pm$ )-7-Methoxycryptopleurin (**107**) reduziert. Die Ausbeute betrug hierbei 82% über zwei Stufen (Schema 2.27).<sup>34</sup> Alternativ wurde 7-Methoxycryptopleurin (**107**) in einer Eintopfsynthese ausgehend von Dibromid **119** und Piperidin-2-carbonitril (**128**) in einer Ausbeute von 50% über drei Stufen hergestellt.<sup>34</sup>



Schema 2.27 Darstellung von 7-Methoxycryptopleurin (**107**) über STEVENS-Umlagerung eines Nitril-stabilisierten Ammonium-Ylids.<sup>34</sup>

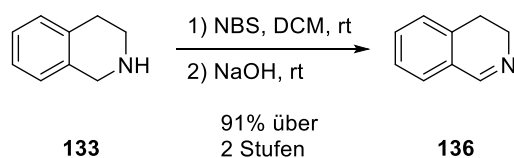
### 2.3.4 Synthesen zur Darstellung von Tetrahydroprotoberberinen

Um die Anwendbarkeit der Methode auf die Darstellung verschiedener Tetrahydroprotoberberine zu testen, wurden zunächst die benötigten  $\alpha$ -Aminonitril- sowie die Dibromid-Bausteine hergestellt.

#### 2.3.4.1 Synthese der $\alpha$ -Aminonitrile

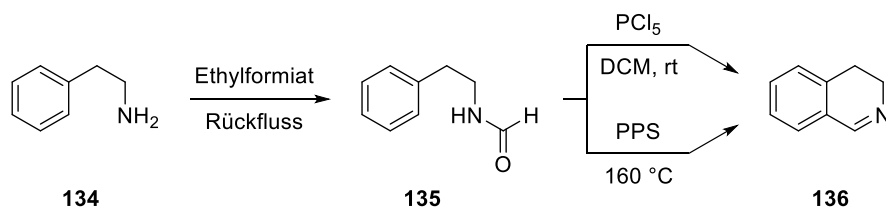
Das unsubstituierte 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (**137**) wurde in einer dreistufigen Synthese ausgehend von Tetrahydroisochinolin (**133**) dargestellt. Dazu wurde zuerst

nach einer Vorschrift von SHI *et al.* mit *N*-Bromsuccinimid bromiert und durch anschließende Eliminierung mit NaOH bei Raumtemperatur Imin **136**<sup>b</sup> in einer Ausbeute von 91% über zwei Stufen dargestellt (Schema 2.28).<sup>157-159</sup>



**Schema 2.28** Darstellung von 3,4-Dihydroisochinolin (**136**) über eine Bromierungs-Eliminierungs-Sequenz.<sup>158,159</sup>

Alternativ wurde versucht, Imin **136** nach einer Vorschrift von ELLIOT und WILLIAMS durch Überführung von Phenethylamin (**134**) in Formamid **135** und anschließender BISCHLER-NAPIERALSKI-Cyclisierung darzustellen.<sup>160</sup> Hierbei liefen sowohl die Acylierung zum Formamid **136** trotz langer Reaktionszeit von 39 h unter Rückfluss als auch die anschließende BISCHLER-NAPIERALSKI-Cyclisierung nicht vollständig ab. Das Cyclisierungsprodukt konnte hierbei weder mit Phosphorpentachlorid noch mit Polyphosphorsäure (PPS) in hoher Ausbeute und hoher Reinheit erhalten werden (Schema 2.29).<sup>161</sup>

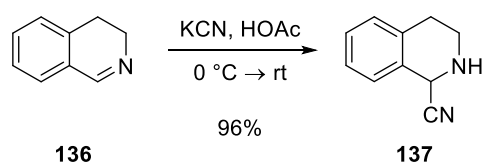


**Schema 2.29** Versuche zur Darstellung von 3,4-Dihydroisochinolin (**136**) über BISCHLER-NAPIERALSKI-Cyclisierung.<sup>160,161</sup>

Ausgehend von Imin **136** wurde durch Addition von HCN, welche aus KCN und Essigsäure in Methanol freigesetzt wurde,  $\alpha$ -Aminonitril **137**<sup>c</sup> in einer Ausbeute von 96% erhalten (Schema 2.30).<sup>158</sup> Bei der Reaktion sollte nach der Erhöhung des pH-Wertes durch Zugabe von NaOH die darauffolgende Extraktion mit Dichlormethan sehr schnell erfolgen, um eine Retro-STRECKER-Reaktion zu vermeiden und so der Zersetzung des Produkts entgegen zu wirken.

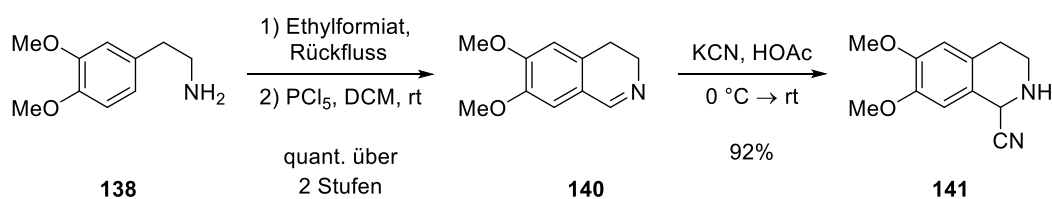
<sup>b</sup>Imin **136** wurde von Jan-Gernot DEICHMANN im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

<sup>c</sup> $\alpha$ -Aminonitril **137** wurde von Jan-Gernot DEICHMANN im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.



Schema 2.30 Darstellung 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (**137**) durch HCN-Addition.<sup>158,159</sup>

Die Darstellung von  $\alpha$ -Aminonitril **141** erfolgte ausgehend von Homoveratrylamin (**138**) in einer dreistufigen Synthese. Dazu wurde zunächst mit einem Überschuss an Ethylformiat Formamid **139** (nicht abgebildet) hergestellt, welches dann in einer BISCHLER-NAPIERALSKI-Cyclisierung quantitativ in Imin **140**<sup>d</sup> überführt wurde (Schema 2.31).<sup>158</sup> Im Vergleich zu Imin **136** (siehe Schema 2.29) war die Darstellung über eine BISCHLER-NAPIERALSKI-Cyclisierung erfolgreich, was vermutlich auf den elektronenschiebenden Effekt der Methoxygruppen zurückzuführen ist. Ausgehend von Imin **140** wurde dann  $\alpha$ -Aminonitril **141**<sup>e</sup> durch Addition von HCN, freigesetzt aus KCN und Essigsäure, in einer Ausbeute von 92% erhalten (Schema 2.31).<sup>159,161</sup>



Schema 2.31 Darstellung von  $\alpha$ -Aminonitril **141** durch HCN-Addition.<sup>158,159,161</sup>

Obwohl die meisten Protokolle zur Generierung von HCN Salzsäure verwenden, konnte diese Methode nicht übernommen werden, da bei mehreren Versuchen mit Salzsäure Nebenreaktionen beobachtet wurden, was zu einer niedrigeren Ausbeute sowie zu einer geringeren Reinheit des Produktes führte. Des Weiteren war die Reaktion bei Verwendung von Salzsäure nicht reproduzierbar (vergleiche Schema 2.20 und 2.26). Durch die eintretende Retro-STRECKER-Reaktion nach der Überführung des  $\alpha$ -Aminonitril in seine neutrale Form durch Behandlung mit NaOH konnte  $\alpha$ -Aminonitril **141** nicht vollkommen rein isoliert werden. Die besten Ergebnisse bezüglich der Reinheit wurden durch eine schnelle Extraktion mit Dichlormethan nach der Erhöhung des pH-Wertes erreicht.

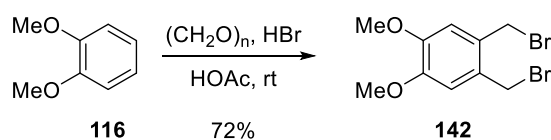
<sup>d</sup>Imin **140** wurde von Jan-Gernot DEICHMANN im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

<sup>e</sup> $\alpha$ -Aminonitril **141** wurde von Anna Lisa RAUEN im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

### 2.3.4.2 Synthese der Dibromide

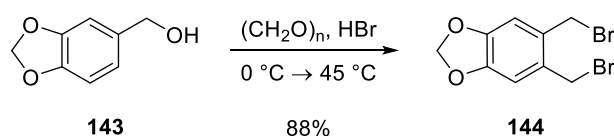
Die Darstellung von Dibromid **142** erfolgte nach einem modifizierten Protokoll von DIEDERICH *et al.*<sup>162</sup> Hierzu wurde Veratrol (**116**) mit Paraformaldehyd und Bromwasserstoffsäure in Essigsäure umgesetzt (Schema 2.32).<sup>159</sup>

Das Dibromid **142** sollte unter Inertgasatmosphäre bei  $-18\text{ °C}$  gelagert werden, da es zu Zersetzung neigt. Die Reaktion wurde mehrfach durchgeführt, wobei die Reinheit des erhaltenen Dibromids **142** erheblichen Schwankungen unterworfen war. Versuche der Umkristallisation aus Petrolether führten zu keiner Verbesserung der Reinheit. Eine flashchromatographische Reinigung an Kieselgel war nur unter Verwendung von geringen Mengen Kieselgel sowie eines polaren Laufmittelgemischs ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 98/2$ ) möglich, um die Verweilzeit auf der Säule so gering wie möglich zu halten und somit der Zersetzung entgegen zu wirken.<sup>158</sup>



Schema 2.32 Darstellung von Dibromid **142** ausgehend von Veratrol **116**.<sup>159</sup>

Die Darstellung von Dibromid **144**<sup>f</sup> erfolgte nach einem modifizierten Protokoll von DALLACKER *et al.*<sup>163</sup> Hierzu wurde Piperonylalkohol (**143**) mit Paraformaldehyd und Bromwasserstoffsäure umgesetzt (Schema 2.33).<sup>159,161</sup>



Schema 2.33 Darstellung von Dibromid **144** ausgehend von Piperonylalkohol (**143**).<sup>159,161</sup>

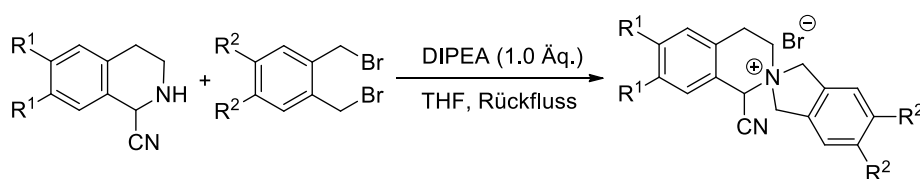
Das Dibromid **144** sollte wie das Dibromid **142** unter Inertgasatmosphäre bei  $-18\text{ °C}$  gelagert werden, da es zu Zersetzung neigt. Aufgrund der reaktiven benzyliischen Positionen war sowohl eine flashchromatographische Reinigung an Kieselgel als auch an Aluminiumoxid nicht möglich, da hierbei jeweils Zersetzung des Produkts eintrat. Eine Reinigung des Rohproduktes gelang durch mehrfache Umkristallisation aus Petrolether, wodurch Dibromid **144** in hoher Reinheit erhalten werden konnte.<sup>161</sup>

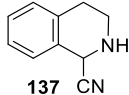
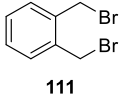
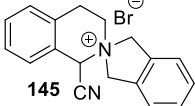
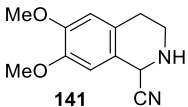
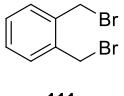
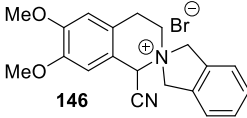
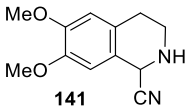
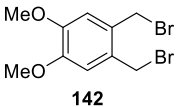
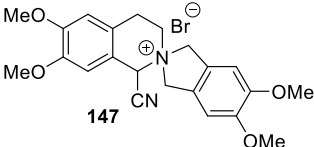
<sup>f</sup>Dibromid **144** wurde von Anna Lisa RAUEN im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

### 2.3.4.3 Synthese der Spiroverbindungen

Zur stufenweisen Synthese der Tetrahydroprotoberberine wurden zunächst die entsprechenden Spiroverbindungen mit unterschiedlichen Substitutionsmustern hergestellt. Dazu wurden zu gleichen Teilen  $\alpha$ -Aminonitril, Dibromid und HÜNIG-Base in THF unter Rückfluss erhitzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2.2 zusammengefasst.<sup>34,158,159,161</sup>

**Tabelle 2.2<sup>g</sup>** Darstellung der Spiroverbindungen ausgehend von  $\alpha$ -Aminonitril- und Dibromid-Bausteinen.<sup>34,158,159,161</sup>



Eintrag	$\alpha$ -Aminonitril	Dibromid	Produkt	Ausbeute <sup>[a]</sup>
1	 137	 111	 145	32%
2	 141	 111	 146	57%
3	 141	 142	 147	94%

<sup>[a]</sup>Isolierte Ausbeute.

Die Bildung der Spiroverbindung verläuft hierbei selektiv, was durch die Messung von <sup>1</sup>H-NMR-Rohspektren gezeigt wurde. Die großen Schwankungen in den Ausbeuten von 32–94% beruhen auf Schwierigkeiten bei der Abtrennung des bei der Reaktion entstehenden Hydrobromids der HÜNIG-Base. Zur Reinigung wurden nach beendeter Reaktion die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt oder der erhaltene Niederschlag abfiltriert. Die so erhaltenen Rohprodukte wurden anschließend entweder aus Diethylether/Methanol (1/1) umkristallisiert oder mit eiskaltem Chloroform verrieben.

<sup>g</sup>Spiroverbindung **145** wurde von Anna Lisa RAUEN im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

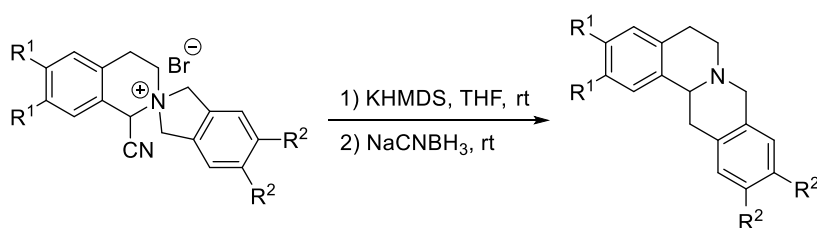
Spiroverbindung **146** wurde von Jan-Gernot DEICHMANN im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

### 2.3.4.4 Stufenweise Synthese der Tetrahydroprotoberberine

Ausgehend von den Spiroverbindungen wurden durch STEVENS-Umlagerung und anschließende Reduktion mit Natriumcyanoborhydrid verschiedene Tetrahydroprotoberberine dargestellt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2.3 zusammengefasst.<sup>34,161</sup>

Mit der beschriebenen Methode konnten neben dem natürlich vorkommenden Protoberberin-Alkaloid Xylopinin (**150**), welches in einer Ausbeute von 96% ausgehend von Spiroverbindung **147** über zwei Stufen erhalten wurde, noch zwei weitere Tetrahydroprotoberberine dargestellt werden.<sup>34</sup> Versuche der Deprotonierung mit KHMDS bei Temperaturen unter 0 °C und anschließender langsamer Erwärmung der Reaktionslösung auf Raumtemperatur führten zu einer vermehrten Bildung von Nebenprodukten. Dies deutet darauf hin, dass für einen selektiven Verlauf der Reaktion direkt nach der Deprotonierung genügend Energie für die anschließende STEVENS-Umlagerung vorhanden sein muß.

**Tabelle 2.3<sup>h</sup>** Stufenweise Darstellung der Tetrahydroprotoberberine ausgehend von Spiroverbindungen.<sup>34,161</sup>



Eintrag	Spiroverbindung	Produkt	Ausbeute <sup>[a]</sup>
1			53%
2			29%
3			96%

<sup>[a]</sup>Isolierte Ausbeute.

<sup>h</sup>Tetrahydroprotoberberine **148** und **149** wurden von Anna Lisa RAUEN im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

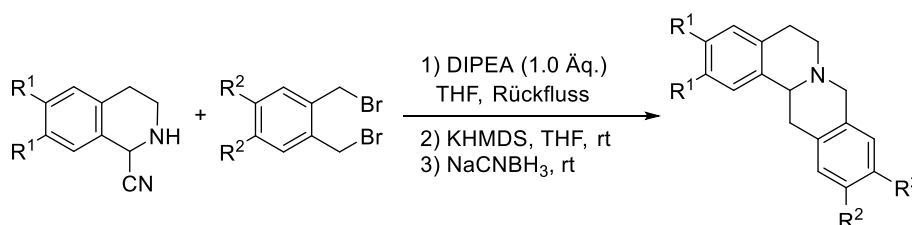


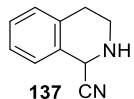
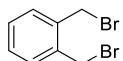
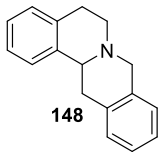
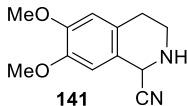
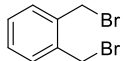
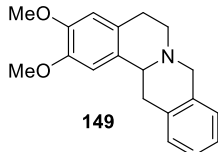
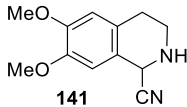
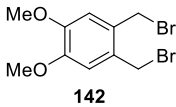
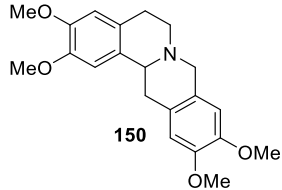
### 2.3.4.5 Eintopfsynthese der Tetrahydroprotoberberine

Alternativ zur stufenweisen Synthese (siehe Tabelle 2.2 und 2.3) wurden die Tetrahydroprotoberberine auch in einer Eintopfsynthese ausgehend von einem  $\alpha$ -Aminonitril- und einem Dibromid-Baustein über drei Stufen hergestellt (Tabelle 2.4).<sup>34,161</sup>

Beim Vergleich der Eintopfsynthese (Tabelle 2.4) mit der stufenweisen Synthese (siehe Tabelle 2.2 und 2.3) ist die Eintopfsynthese aufgrund der größeren Gesamtausbeute zu bevorzugen, da hier keine Verluste durch Isolierung der Spiroverbindungen auftreten. Weitere Vorteile der Eintopfsynthese sind der geringere Zeitaufwand sowie der geringere Einsatz von Lösungsmitteln.

**Tabelle 2.4<sup>i</sup>** Eintopfsynthese der Tetrahydroprotoberberine ausgehend von  $\alpha$ -Aminonitril- und Dibromid-Bausteinen.<sup>34,161</sup>



Eintrag	$\alpha$ -Aminonitril	Dibromid	Produkt	Ausbeute <sup>[a]</sup>
1	 137	 111	 148	32%
2	 141	 111	 149	55%
3	 141	 142	 150	92%

<sup>[a]</sup>Isolierte Ausbeute.

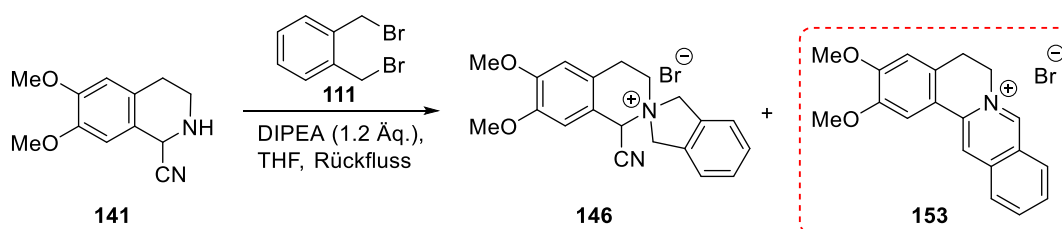
<sup>i</sup>Tetrahydroprotoberberine **148** und **149** wurden von Anna Lisa RAUEN im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

## 2.3.5 Synthesen zur Darstellung von quartären Protoberberinen

### 2.3.5.1 Entdeckung der Reaktion

Bei Versuchen zur Darstellung von Spiroverbindung **146** ausgehend von  $\alpha$ -Aminonitril **141** und Dibromid **111** wurde bei Verwendung von 1.2 Äquivalenten DIPEA in THF neben der erwarteten Spiroverbindung **146** auch das quartäre Protoberberin **153** als Nebenprodukt gebildet (Schema 2.34).<sup>158,159</sup>

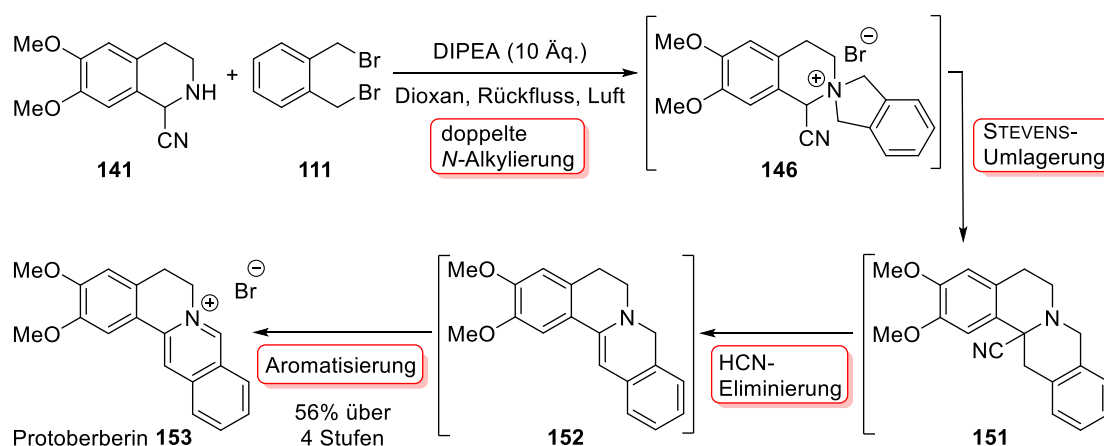
Nach dieser Beobachtung wurde versucht, durch Variation der Reaktionsbedingungen die Ausbeute von **153** zu maximieren, da quartäre Protoberberine ein breites Spektrum an biologischen Aktivitäten aufweisen und daher ebenfalls interessante Zielstrukturen darstellen (siehe Abschnitt 2.1.7.1).<sup>126-130</sup> Es konnte gezeigt werden, dass zum vollständigen Ablaufen der Reaktion mindestens 2.0 Äquivalente DIPEA sowie die Anwesenheit von Luftsauerstoff nötig sind. Des Weiteren konnte durch die Verwendung von 1,4-Dioxan statt THF die Reaktionszeit aufgrund des höheren Siedepunktes verringert werden. Die besten Ergebnisse in Bezug auf Reaktionszeit und Umwandlung wurden beobachtet, wenn die Reaktion mit 10 Äquivalenten DIPEA in siedendem 1,4-Dioxan durchgeführt wurde.<sup>158,159</sup>



Schema 2.34 Beobachtung der Entstehung des quartären Protoberberin **153** bei der Verwendung von mehr als 1.0 Äq. DIPEA.<sup>158,159</sup>

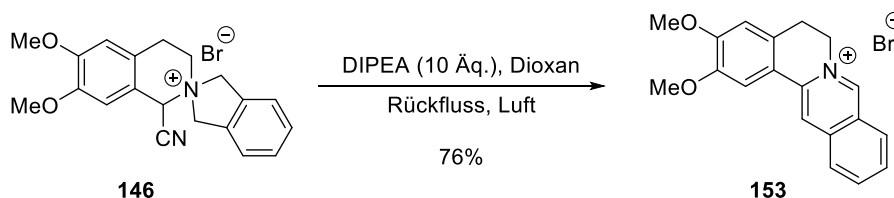
Unter diesen optimierten Bedingungen konnte Protoberberin **153**<sup>j</sup> ausgehend von  $\alpha$ -Aminonitril **141** und Dibromid **111** in einer Ausbeute von 56% erhalten werden (Schema 2.35). Die zu Grunde liegende Kaskadenreaktion beginnt vermutlich mit einer doppelten *N*-Alkylierung wodurch es zur Bildung der Spiroverbindung **146** kommt. Diese wird durch DIPEA deprotoniert, wodurch ein Nitril-stabilisiertes Ammonium-Ylid erhalten wird, welches dann in einer STEVENS-Umlagerung in  $\alpha$ -Aminonitril **151** überführt wird. Durch die hohen Temperaturen erfolgt anschließend eine spontane Dehydrocyanierung, die zu Enamin **152** führt. Im letzten Schritt wird durch Luftsauerstoff unter Aromatisierung oxidiert und so das quartäre Protoberberin **153** erhalten (Schema 2.35).<sup>158,159</sup>

<sup>j</sup>Protoberberin **153** wurde von Jan-Gernot DEICHMANN im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.



Schema 2.35 Vorgeschlagene Reaktionssequenz für die Bildung von Protoberberin **153**.<sup>158,159</sup>

Zur Verifizierung der vorgeschlagenen Reaktionskaskade wurde der Reaktionsverlauf mittels HPLC-MS verfolgt. Hierbei konnten alle Intermediate bis auf das  $\alpha$ -Aminonitril **151** als diskrete Spezies detektiert werden. Des Weiteren wurde die Spiroverbindung **146** unter identischen Reaktionsbedingungen in das quartäre Protoberberin **153**<sup>k</sup> in einer Ausbeute von 76% überführt, wodurch belegt werden konnte, dass die Reaktion Spiroverbindung **146** als Intermediat aufweisen muss (Schema 2.36).<sup>158,159</sup>



Schema 2.36 Darstellung von Protoberberin **153** ausgehend von Spiroverbindung **146**.<sup>158,159</sup>

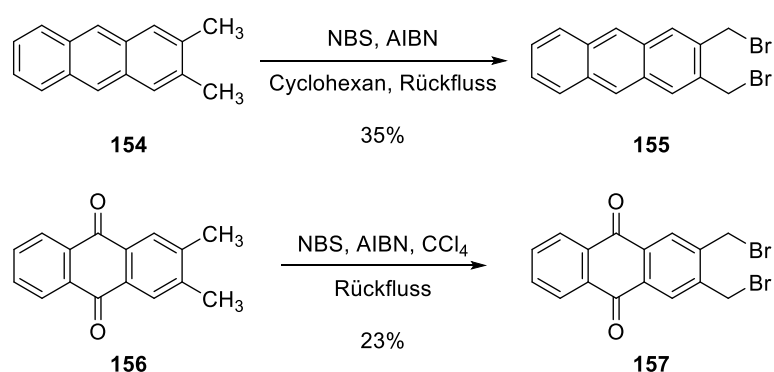
Zur Erforschung der Bandbreite der Reaktion wurden zunächst noch weitere Dibromid-Bausteine hergestellt, die anschließend mit  $\alpha$ -Aminonitrilen unter den optimierten Bedingungen zur Reaktion gebracht wurden.

### 2.3.5.2 Synthese der Dibromide

Die Darstellung der Anthracen-basierten Dibromide **155** und **157** gelang durch WOHL-ZIEGLER-Bromierung des entsprechenden Anthracens **154** bzw. Anthrachinons **156** (Schema 2.37).<sup>1</sup>

<sup>k</sup>Protoberberin **153** wurde von Jan-Gernot DEICHMANN im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

<sup>1</sup>Anthracen **154** und Anthrachinon **156** wurden als Präparate aus dem organisch-chemischen Fortgeschrittenen-praktikum bezogen.



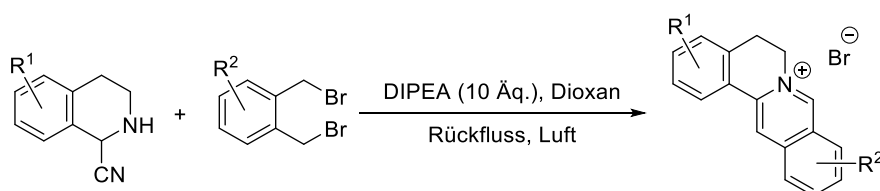
**Schema 2.37** Darstellung der Anthracen-basierten Dibromide **155** und **157** durch WOHL-ZIEGLER-Bromierung.

Die Bromierung lief sowohl bei **155** als auch bei **157** selbst bei längeren Reaktionszeiten nicht vollständig ab. Bei der Verwendung von mehr als 2 Äquivalenten NBS wurde ein komplexes Produktgemisch erhalten. Durch Verwendung von Cyclohexan anstelle von Tetrachlorkohlenstoff als Lösungsmittel konnte bei Dibromid **157** ein größerer Umsatz erreicht werden. Die Reinigung erfolgte flashchromatographisch an Kieselgel wobei **155** und **157** nur in einer Ausbeute von 35% bzw. 23% erhalten werden konnten, was durch den unvollständigen Umsatz sowie die teilweise Zersetzung der Produkte auf der Säule zu begründen ist (Schema 2.37).

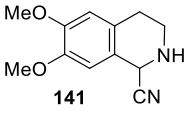
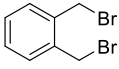
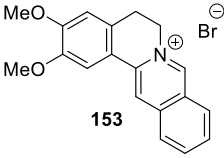
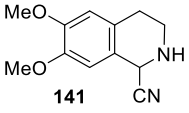
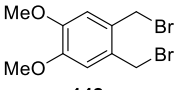
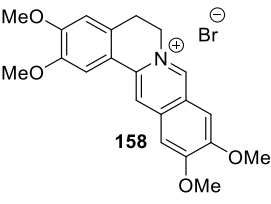
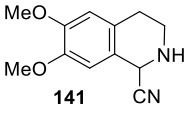
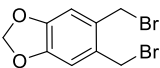
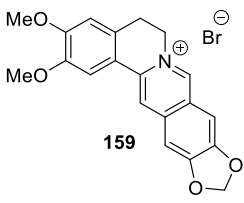
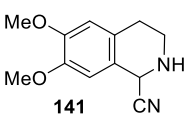
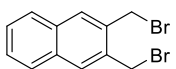
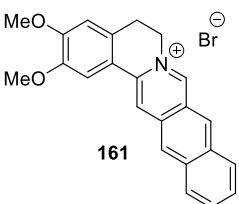
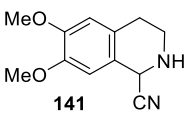
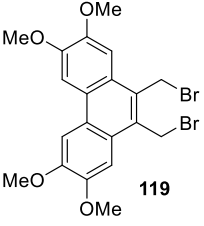
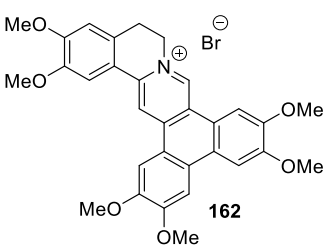
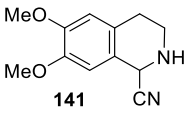
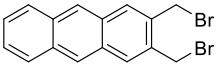
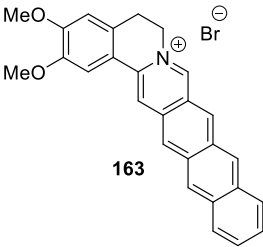
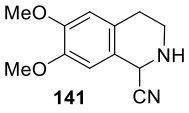
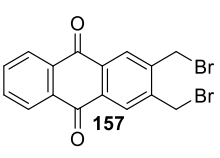
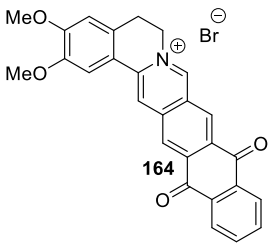
### 2.3.5.3 Synthese der quartären Protoberberine

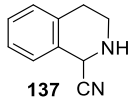
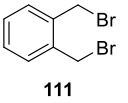
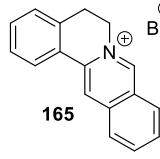
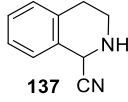
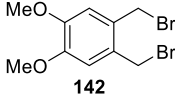
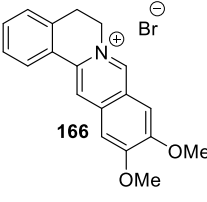
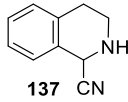
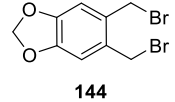
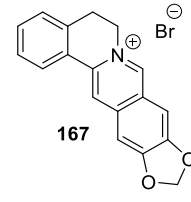
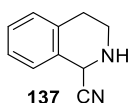
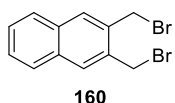
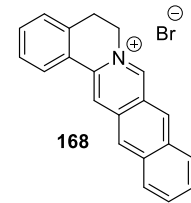
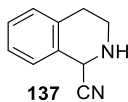
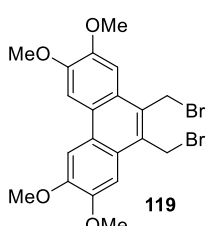
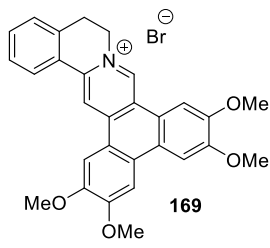
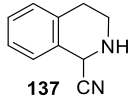
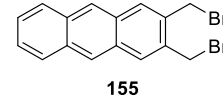
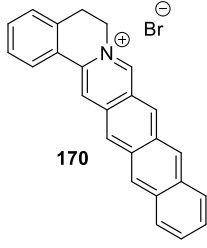
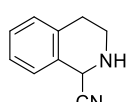
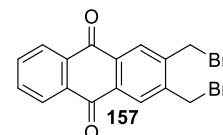
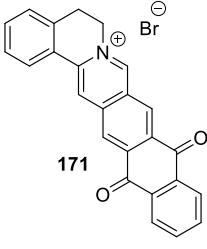
Durch Reaktion von diversen  $\alpha$ -Aminonitrilen mit unterschiedlichen Dibromiden konnten in einer vierstufigen Kaskadenreaktion verschiedene quartäre Protoberberine hergestellt werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2.5 zusammengefasst.<sup>158,159</sup>

**Tabelle 2.5<sup>m</sup>** Darstellung von quartären Protoberberinen in einer vierstufigen Kaskadenreaktion ausgehend von  $\alpha$ -Aminonitril- und Dibromid-Bausteinen.<sup>158,159</sup>



<sup>m</sup>Protoberberine **153**, **158**, **166** und **167** wurden von Jan-Gernot DEICHMANN im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

Eintrag	$\alpha$ -Aminonitril	Dibromid	Produkt	Ausbeute <sup>[a]</sup>
1	 141	 111	 153	56%
2	 141	 142	 158	54%
3	 141	 144	 159	44%
4	 141	 160	 161	74%
5	 141	 119	 162	86%
6	 141	 155	 163	Spuren
7	 141	 157	 164	Spuren

Eintrag	$\alpha$ -Aminonitril	Dibromid	Produkt	Ausbeute <sup>[a]</sup>
8	 137	 111	 165	65%
9	 137	 142	 166	15%
10	 137	 144	 167	36%
11	 137	 160	 168	30%
12	 137	 119	 169	76%
13	 137	 155	 170	Spuren
14	 137	 157	 171	Spuren

<sup>[a]</sup>Isolierte Ausbeute.

Mit der beschriebenen Methode konnten die natürlich vorkommenden quartären Protoberberine Pseudopalmatin (**158**)<sup>164,165</sup> und Pseudoepiberberin (**159**)<sup>166</sup> in einer Ausbeute von 54% bzw. 44% erhalten werden. Die Phenanthren- und Naphthalin-basierten Dibromide ermöglichten den Zugang zu quartären Protoberberinen mit erweiterten Ringsystemen, welche eine Lichtabsorption bei längeren Wellenlängen aufweisen (Tabelle 2.5, Einträge 4, 5, 11 und 12). Sie konnten als intensiv gelbe bis dunkelorange-farbene kristalline Feststoffe erhalten werden. Bei den auf Anthracen basierenden Dibromiden (Tabelle 2.5, Einträge 6, 7, 13 und 14) fand jeweils Zersetzung statt, es konnten nur noch Spuren des Produktes gefunden werden. Die großen Schwankungen in den Ausbeuten der hergestellten quartären Protoberberine von 15–86% beruhen vermutlich auf den unterschiedlichen Löslichkeiten der individuellen Verbindungen und den damit verbundenen Schwierigkeiten bei der Aufarbeitung. Zur Reinigung wurden nach beendeter Reaktion die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und die so erhaltenen Rohprodukte mit Diethylether/Methanol (1/1) oder Aceton verrieben. Anhand von <sup>1</sup>H-NMR-Rohspektren konnte gezeigt werden, dass die Bildung der quartären Protoberberine selektiv verläuft. In Abbildung 2.6 ist exemplarisch das Rohspektrum der konzentrierten Reaktionsmischung von Pseudoepiberberin (**159**) dargestellt aus der eindeutig hervorgeht, dass es sich bei **159** neben dem Hydrobromid der HÜNIG-Base um den Hauptbestandteil handelt.

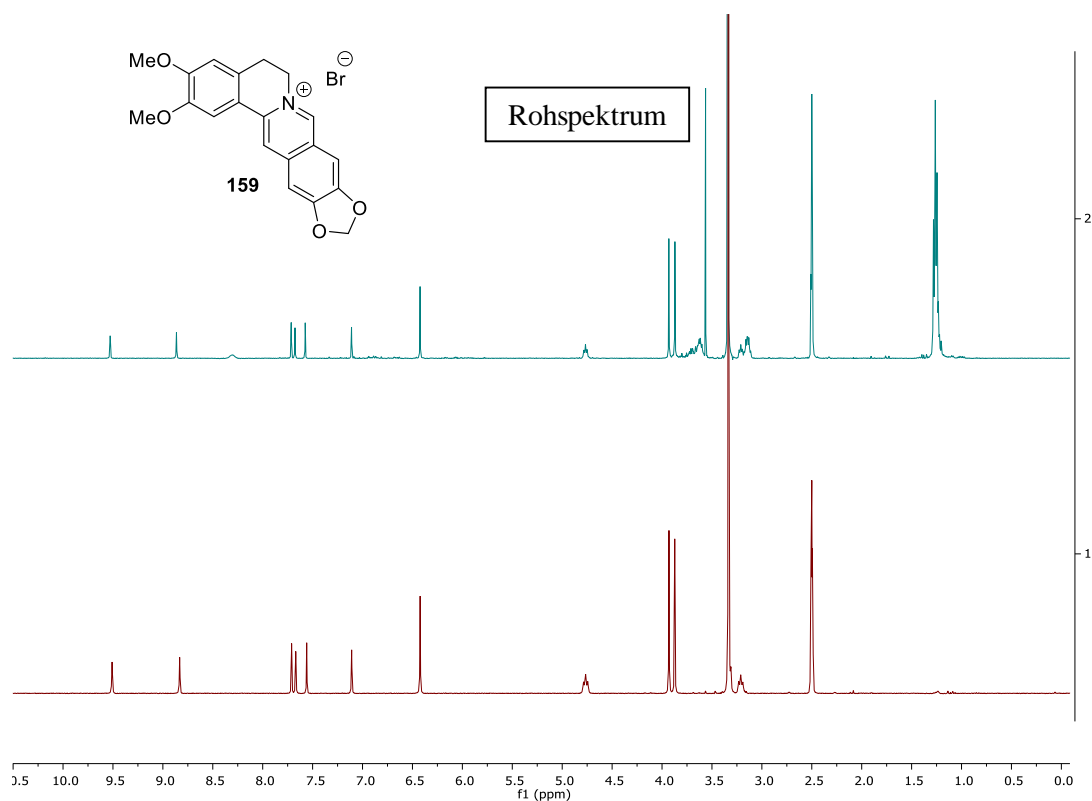


Abbildung 2.6 Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der konzentrierten Reaktionsmischung von **159** mit dem Spektrum der isolierten Verbindung.

Die entwickelte Reaktionskaskade zur Darstellung von Pseudopalmatin (**158**) stellt des Weiteren den Schlüsselschritt in der von STUBBA *et al.*<sup>167</sup> 2015 veröffentlichten Naturstoffsynthese von Ilicifolin B (**172**) dar. Hierbei konnte das gesamte Kohlenstoffgerüst aus Chemikalien auf Holzbasis (Xylochemikalien) aufgebaut werden, was eine nachhaltige Alternative zu den üblicherweise verwendeten Petrochemikalien darstellt (Abbildung 2.7).<sup>167</sup>

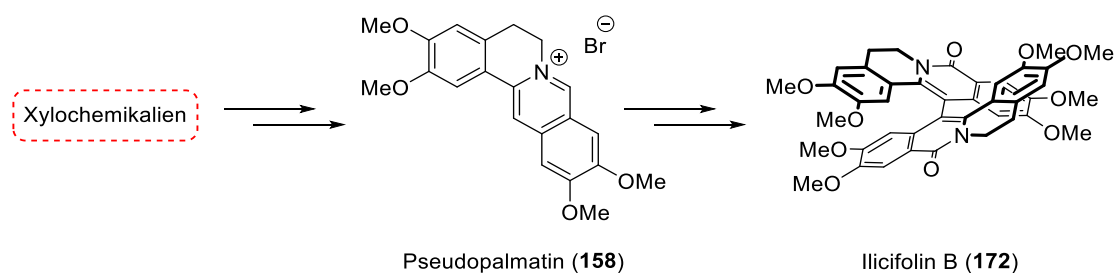
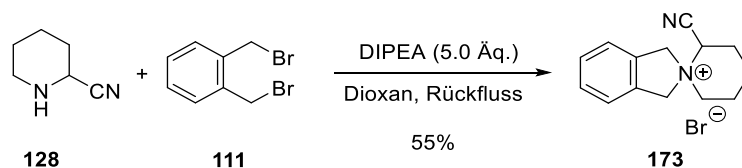


Abbildung 2.7 Darstellung von Ilicifolin B (**172**) aus Xylochemikalien.<sup>167</sup>

Um festzustellen, ob bei einem Überschuss an DIPEA eine STEVENS-Umlagerung auch bei der Verwendung von nicht aromatischen  $\alpha$ -Aminonitrilen auftritt, wurde  $\alpha$ -Aminonitril **128** mit Dibromid **111** in 1,4-Dioxan unter Rückfluss zur Reaktion gebracht (Schema 2.38).



Schema 2.38 Darstellung von Spiroverbindung **173**.

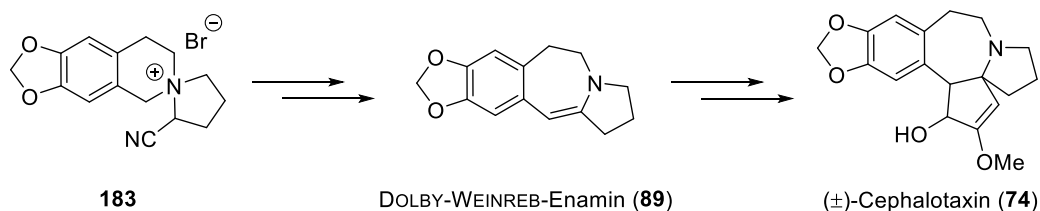
Wie erwartet, fand die STEVENS-Umlagerung mit DIPEA als Base aufgrund der fehlenden Aktivierung im Vergleich zu  $\alpha$ -Aminonitrilen, bei denen sich das Nitril in benzylicher Position befindet, nicht statt. Die Reaktion blieb auf der Stufe der Spiroverbindung stehen, die in einer Ausbeute von 55% erhalten werden konnte. Somit wird für die anschließende Umlagerung bei dieser Art von Spiroverbindungen weiterhin KHMDS benötigt.

### 2.3.6 Versuche zur Darstellung von Cephalotaxin

Als nächstes sollte über STEVENS-Umlagerung des Ylids der Spiroverbindung **183** das DOLBY-WEINREB-Enamin (**89**) hergestellt werden, um so eine formale Totalsynthese von Cephalotaxin (**74**) zu realisieren (Schema 2.39).

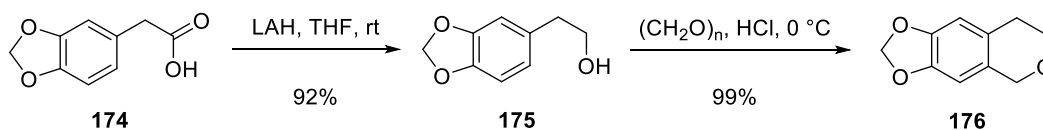


Ausgehend von DOLBY-WEINREB-Enamin (**89**) kann in lediglich vier literaturbekannten Stufen das pentacyclische Cephalotaxin (**74**) erhalten werden, dessen Derivate vielfältige biologische Aktivitäten aufweisen (siehe Abschnitt 2.1.6.1 und 2.1.6.3).<sup>109-111,118</sup>



Schema 2.39 Syntheseplan zur Darstellung von Cephalotaxin (**74**).

Zur Darstellung der Spiroverbindung **183** wurde Dibromid **182** benötigt, das ausgehend von Carbonsäure **174** hergestellt werden sollte. Dazu wurde zuerst **174** durch Reduktion mit LAH in den entsprechenden Alkohol **175** in einer Ausbeute von 92% überführt. Durch anschließende Oxa-PICTET-SPENGLER-Cyclisierung konnte Isochroman **176** in einer Ausbeute von 99% erhalten werden. (Schema 2.40).



Schema 2.40 Darstellung von Isochroman **176** über eine Reduktions-Cyclisierungs-Sequenz.

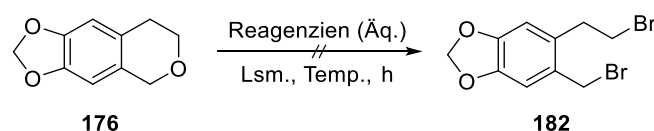
Bei der Oxa-PICTET-SPENGLER-Cyclisierung ist auf die genaue Einhaltung der Temperatur sowie der Reaktionszeit zu achten, da es sonst zur Bildung von Nebenprodukten kommt. Dies ist an einer Verfärbung der Reaktionslösung hin zu braun erkennbar.

Bei den anschließenden Versuchen zur Darstellung von Dibromid **182** durch Etherspaltung und anschließende Bromierung von Isochroman **176** wurde immer ein nicht trennbares Produktgemisch erhalten. In Tabelle 2.6 sind die verschiedenen getesteten Reaktionsbedingungen zusammengefasst.

Bei der Verwendung von HBr in Essigsäure wurde ein Gemisch erhalten, welches noch viel Edukt, etwas Produkt und zudem 3–4 weitere Substanzen enthielt (Tabelle 2.6, Eintrag 1). Bessere Ergebnisse bezüglich der Selektivität sowie des Umsatzes konnten durch die Verwendung von  $\text{BBr}_3$  in Dichlormethan erzielt werden. Hierbei bildeten sich primär das gewünschte Produkt sowie das monobromierte Zwischenprodukt in einem Verhältnis von ca. 1:1 (Tabelle 2.6, Eintrag 2). Zur Erhöhung des Umsatzes wurden sowohl die Reaktionszeit als

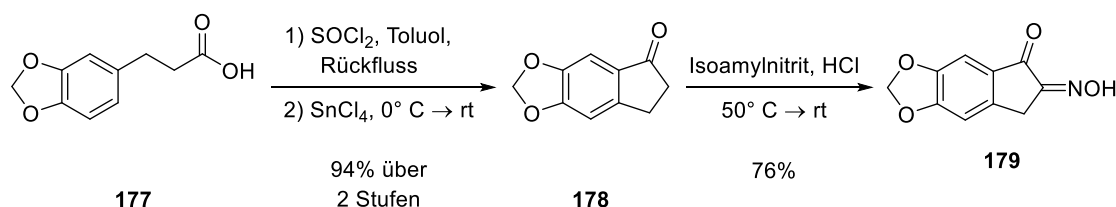
auch die Äquivalente an  $\text{BBr}_3$  erhöht, was allerdings keinen großen Effekt auf das Verhältnis von Mono- zu Dibromid zeigte, jedoch eine vermehrte Bildung von Nebenprodukten zur Folge hatte (Tabelle 2.6, Eintrag 3). Zur Verbesserung der Bromierung nach der Etherspaltung wurde eine Kombination von  $\text{BBr}_3$  und  $\text{PBr}_3$  getestet. Hierbei konnte eine Verschiebung des Verhältnisses der beiden bromierten Spezies in Richtung Dibromid festgestellt werden, allerdings konnte die Bildung von Nebenprodukten nicht unterdrückt werden (Tabelle 2.6, Eintrag 4). Die Verwendung von  $\text{HBr}/\text{H}_2\text{SO}_4$  in Toluol lieferte ein vergleichbares Ergebnis wie mit  $\text{HBr}$  in  $\text{AcOH}$ , da nach beendeter Reaktion primär Edukt sowie etwas Produkt und eine Reihe von weiteren Verbindungen gefunden werden konnten (Tabelle 2.6, Eintrag 5).

**Tabelle 2.6** Getestete Reaktionsbedingungen zur Etherspaltung/Bromierung von Isochroman **176**.



Eintrag	Reagenzien	Äquivalente	Lösungsmittel	Temp.	Zeit
1	33% $\text{HBr}$ in $\text{AcOH}$	40	-	$40\text{ }^\circ\text{C}$	2 h
2	$\text{BBr}_3$	1.1	$\text{DCM}$	$-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$	3 h
3	$\text{BBr}_3$	7.0	$\text{DCM}$	$-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$	12 h
4	$\text{BBr}_3/\text{PBr}_3$	6.9/1.0	$\text{DCM}$	$-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$	24 h
5	$\text{HBr}/\text{H}_2\text{SO}_4$	23	Toluol	$0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$	1.5 h

Da der oben beschriebene Weg zur Darstellung von Dibromid **182** über Isochroman **176** nicht erfolgreich war, wurde ein alternativer Weg, ausgehend von Propansäure **177**, gewählt. Dazu wurde zunächst das cyclische Oxim **179** in einer mehrstufigen Synthese nach NICHOLS *et al.* hergestellt (Schema 2.41).<sup>168</sup>

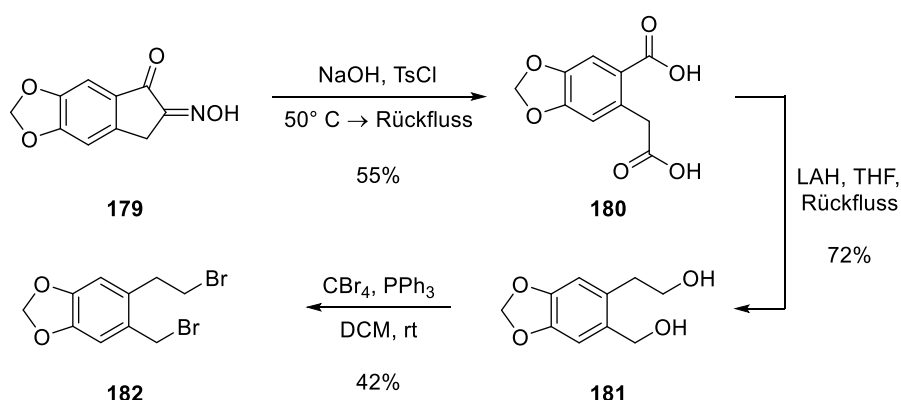


**Schema 2.41** Darstellung von Oxim **179** ausgehend von Propansäure **177**.<sup>168</sup>

Durch Überführung von Propansäure **177** in das entsprechende Säurechlorid und darauffolgender intramolekularer FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung mit  $\text{SnCl}_4$  als Lewis-Säure konnte das

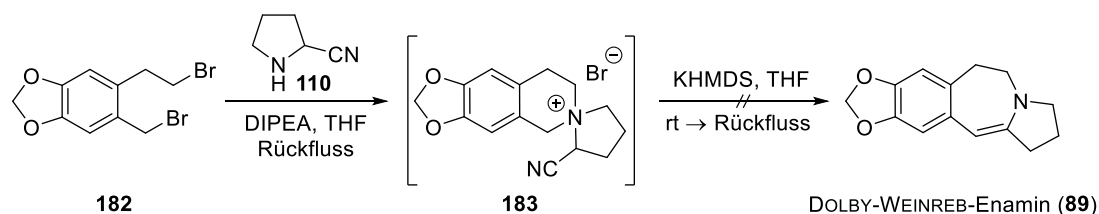
cyclische Keton **178** in einer Ausbeute von 94% über zwei Stufen erhalten werden. Anschließende  $\alpha$ -Nitrosierung mit Isoamylnitrit lieferte Oxim **179** in einer Ausbeute von 76% (Schema 2.41).

Danach wurde Oxim **179** durch Reaktion mit Tosylchlorid in NaOH-Lösung nach einer Vorschrift von SRIVASTAVA und CHAUDHURY in einer Ausbeute von 55% in Dicarbonsäure **180** überführt. Durch Reduktion mit LAH zu Diol **181** in 72% Ausbeute und anschließender Appel-Reaktion in 42% Ausbeute konnte das benötigte Dibromid **182** auf dem alternativen Weg erhalten werden (Schema 2.42).



**Schema 2.42** Darstellung von Dibromid **182** über eine Ringöffnungs-Reduktions-Bromierungs-Sequenz.

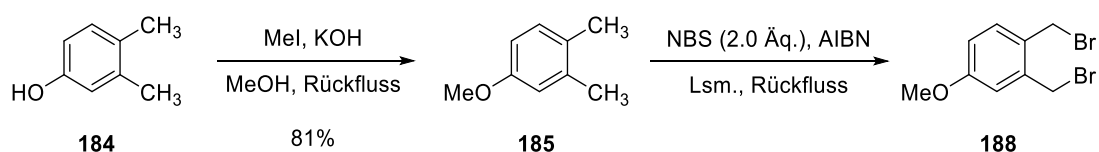
Bei ersten Versuchen zur Darstellung des DOLBY-WEINREB-Enamins (**89**) wurde die benötigte Spiroverbindung zwar gebildet, jedoch gelang es nicht, diese zu isolieren. Daraufhin wurde die anschließende STEVENS-Umlagerung ohne vorherige Reinigung durchgeführt. Die Deprotonierung mit darauffolgender STEVENS-Umlagerung fand bei Raumtemperatur statt, während die Reaktionslösung anschließend zur Begünstigung der Eliminierung auf Rückfluss gebracht wurde. Unter den hier beschriebenen Bedingungen konnte jedoch nur ein komplexes Produktgemisch erhalten werden (Schema 2.43).



**Schema 2.43** Versuche zur Darstellung von DOLBY-WEINREB-Enamin (**89**) über STEVENS-Umlagerung.

### 2.3.7 STEVENS-Umlagerung (unsymmetrisch)

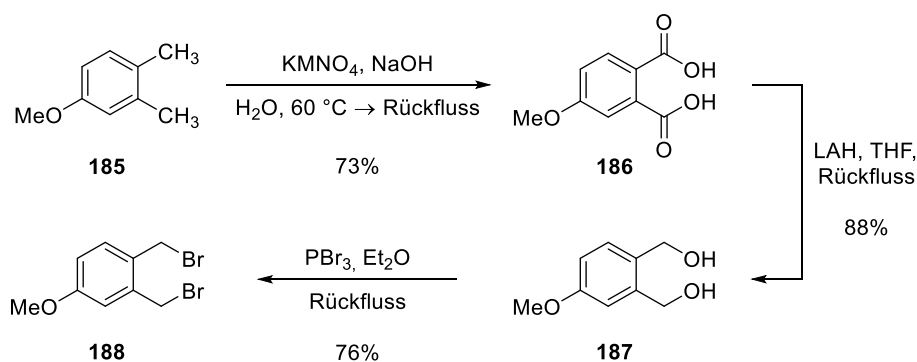
Bisherige Studien zur STEVENS-Umlagerung waren auf symmetrische Moleküle beschränkt, die entweder keine Substituenten am Aromaten trugen, wie im Fall der Modellverbindung (siehe Abschnitt 2.31), oder mit solchen, die symmetrische Substitutionsmuster durch Methoxygruppen oder Methylendioxyeinheiten trugen. Zur Überprüfung der Selektivität von STEVENS-Umlagerung an unsymmetrischen Molekülen sollte diese an Spiroverbindung **189**, welche aus Dibromid **188** und Piperidin-2-carbonitril (**128**) zugänglich sein sollte, überprüft werden. Zur Darstellung von Dibromid **188** wurde zunächst Dimethylphenol **184** durch Methylierung nach einem modifizierten Protokoll von CHO *et al.* in Dimethylanisol **185** überführt.<sup>169</sup> Die Ausbeute betrug hierbei nach fraktionierter Destillation 81%. Bei den anschließenden Versuchen zur Bromierung mit NBS und AIBN (vergleiche Abschnitt 2.3.2 und 2.3.5.2) wurde immer ein Produktgemisch aus Mono- und Dibromid sowie weiteren nicht identifizierten Verbindungen erhalten. Es wurden unterschiedliche Lösungsmittel wie Cyclohexan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform und Benzol getestet, wobei mit Cyclohexan das beste Ergebnis bezüglich der Selektivität erzielt werden konnte. Diese war jedoch immer noch zu gering, um Produkt **188** auf diesem Weg zu erhalten (Schema 2.44).



Schema 2.44 Versuche zur Darstellung von Dibromid **188** über WOHL-ZIEGLER-Bromierung.

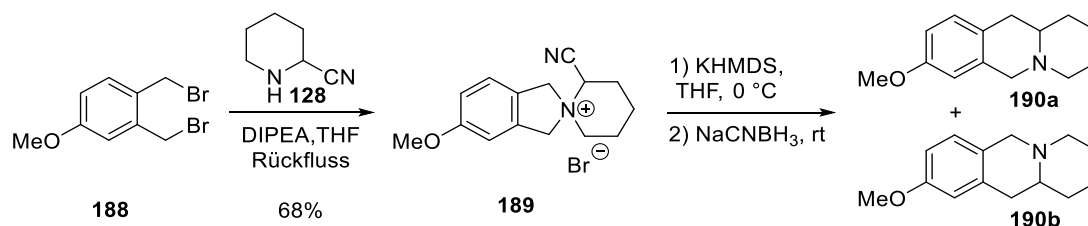
Zur Reinigung bzw. Isolierung von Dibromid **188** wurde zunächst eine Umkristallisation nach LIU *et al.*<sup>170</sup> aus Diethylether/Hexan getestet, die jedoch erfolglos war. Bei Versuchen zur Reinigung mittels Flashchromatographie an Kieselgel fand jeweils Zersetzung statt.

Als Alternative zur WOHL-ZIEGLER-Bromierung wurde eine Bromierung mit  $\text{PBr}_3$  ausgehend von Diol **187** gewählt, welches durch Oxidation von Dimethylanisol **185** mit Kaliumpermanganat nach einer Vorschrift von ZOŃ *et al.*<sup>171</sup> zu Dicarbonsäure **186** und anschließender Reduktion mit LAH in einer Ausbeute von 64% über zwei Stufen erhalten wurde. Die Bromierung mit  $\text{PBr}_3$  erfolgte ebenfalls nach ZOŃ *et al.*<sup>171</sup> und lieferte das benötigte Dibromid **188** in 76% Ausbeute (Schema 2.45).



Schema 2.45 Darstellung von Dibromid **188** durch Bromierung mit  $\text{PBr}_3$ .

Anschließend wurde durch Reaktion von Dibromid **188** und Piperidin-2-carbonitril (**128**) Spiroverbindung **189** in einer Ausbeute von 68% erhalten. Diese wurde mit KHMDS bei 0 °C deprotoniert, einer STEVENS-Umlagerung unterzogen und anschließend mit  $\text{NaCNBH}_3$  reduziert, wobei ein Gemisch, bestehend aus den beiden Regioisomeren **190a** und **190b** im Verhältnis von ca. 1:1, erhalten wurde (Schema 2.46).

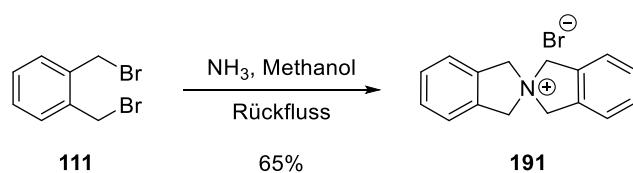


Schema 2.46 Untersuchung der Selektivität der STEVENS-Umlagerung bei unsymmetrischen Molekülen.

Unter den gewählten Reaktionsbedingungen ist vermutlich der elektronische Einfluss des Substituenten nicht ausreichend, um die Entstehung eines Isomers zu begünstigen. Da es bei STEVENS-Umlagerungen bei Temperaturen unter 0 °C zur vermehrten Bildung von Nebenprodukten kommt (vergleiche Abschnitt 2.3.4.4) ist davon auszugehen, dass eine Durchführung bei niedrigeren Temperaturen nicht zu einem besseren Gesamtergebnis beiträgt.

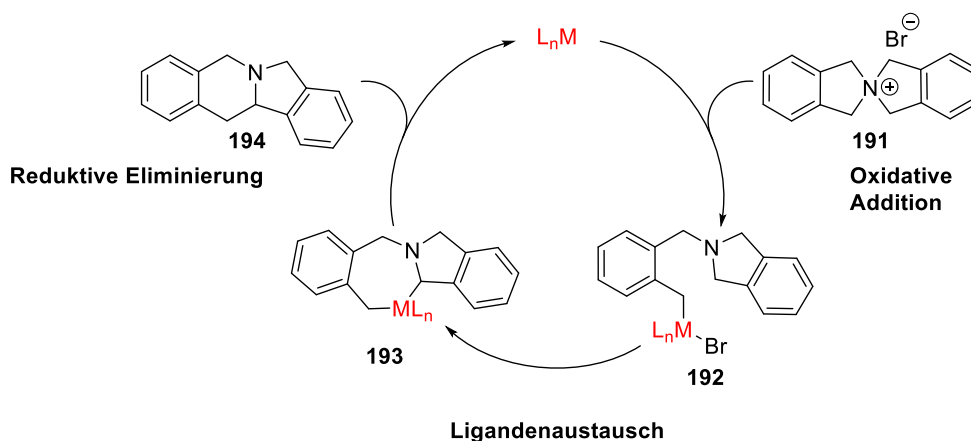
### 2.3.8 Katalytische Variante der STEVENS-Umlagerung

Zur Entwicklung eines stufenökonomischeren Zugangs zu diversen Naturstoffen sollte versucht werden, eine katalytische Variante der STEVENS-Umlagerung zu realisieren. Dazu wurde zunächst die benötigte Spiroverbindung **191** aus Dibromid **111** und Ammoniak in Methanol in einer Ausbeute von 65% hergestellt. (Schema 2.47)



Schema 2.47 Darstellung von Spiriverbindung **191** durch Reaktion von Dibromid **111** mit Ammoniak.

Die zu Grunde liegenden mechanistischen Überlegungen für eine katalytische STEVENS-Umlagerung sind im folgenden Katalysezyklus dargestellt. Im ersten Schritt sollte eine oxidative Addition durch Reaktion des Metallkomplexes mit der C–N-Bindung der Spiroverbindung zu Intermediat **192**, gefolgt von einem Ligandenaustausch im zweiten Schritt zu **193**, stattfinden. Im dritten und letzten Schritt sollte an dem entstandenen Diorganometall-Komplex eine Reduktive Eliminierung unter Bildung einer C–C-Bindung sowie der Regeneration des Katalysators zu Umlagerungsprodukt **194** erfolgen (Schema 2.48).<sup>172,173</sup>



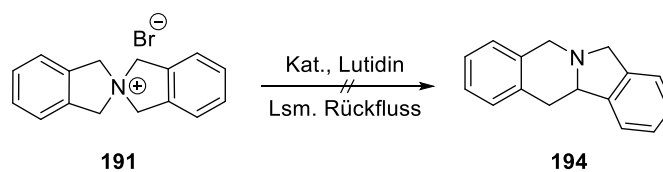
Schema 2.48 Möglicher Mechanismus einer katalytischen STEVENS-Umlagerung.

Zur Entwicklung der katalytischen Variante der STEVENS-Umlagerung wurden zunächst einige initiale Untersuchungen durchgeführt, wobei jedoch unter den gewählten Bedingungen jeweils kein Umsatz stattfand. Die verschiedenen getesteten Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 2.7 zusammengefasst.

Da bei der Verwendung von  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  in Tetrahydrofuran kein Umsatz stattfand, wurde zur Erhöhung des Siedepunkts zunächst 1,4-Dioxan als Lösungsmittel eingesetzt. Dieser Austausch führte zu keiner Verbesserung, woraufhin Dimethylformamid aufgrund der besseren Löslichkeit des Edukts **191** und des höheren Siedepunkts getestet wurde. Da auch unter diesen Reaktionsbedingungen kein Umsatz beobachtet werden konnte, wurde zur Erhöhung der Elektronendichte

am Palladium  $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$  anstelle von  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  verwendet, um die oxidative Addition in die C–N-Bindung zu erleichtern, was jedoch wiederum nicht erfolgreich war.

**Tabelle 2.7** Getestete Reaktionsbedingungen bei der katalytischen STEVENS-Umlagerung.



Eintrag	Katalysator	Lösungsmittel	Zeit
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	Tetrahydrofuran	20 h
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	1,4-Dioxan	20 h
3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	Dimethylformamid	20 h
4	$\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$	1,4-Dioxan	48 h
5	$\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$	Dimethylformamid	48 h





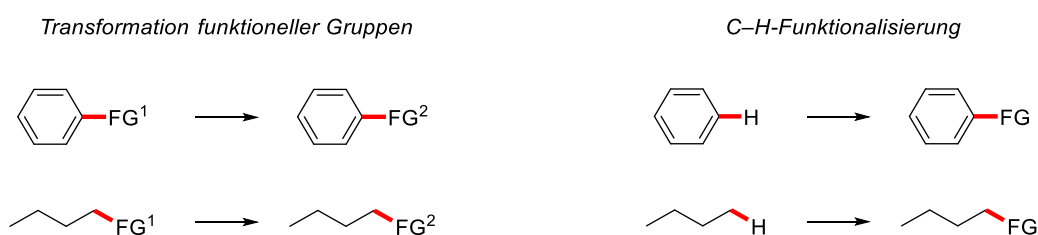
## 3 C–H-AKTIVIERUNG

### 3.1 Einleitung

#### 3.1.1 Übergangsmetall-katalysierte C–H-Funktionalisierungen

Das Thema Nachhaltigkeit wurde bereits 1992 auf der Rio-Konferenz zu einem der wichtigsten Ziele von Forschung und Entwicklung erklärt.<sup>174</sup> Als Leitfaden zur Entwicklung von umweltfreundlichen, synthetischen Methoden dienen die „12 Prinzipien der Grünen Chemie“.<sup>11</sup> Neben sicheren und nicht toxischen Prozessen, sowie der Abfallvermeidung und der Atomökonomie, stellt die Verwendung von Katalysatoren eine wesentliche Forderung zur Realisierung einer nachhaltigen organischen Synthesechemie dar.

Die Möglichkeit der C–H-Funktionalisierung bedeutet einen Paradigmenwechsel in der Standardlogik organischer Reaktionen.<sup>175</sup> Normalerweise findet in der organischen Synthese eine Transformation funktioneller Gruppen oder die Umwandlung struktureller Merkmale, die eine relativ hohe Reaktivität aufweisen, statt (Schema 3.1).<sup>7,8</sup>



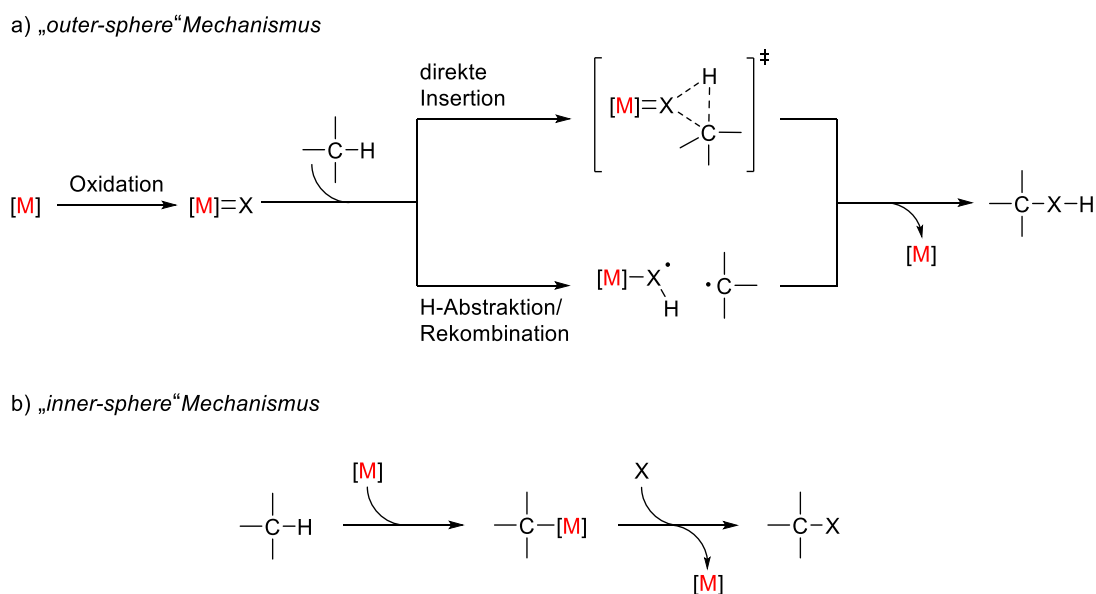
Schema 3.1 Transformation funktioneller Gruppen vs. C–H-Funktionalisierung.<sup>8</sup>

Da nicht aktivierte C(sp<sup>2</sup>)–H- und C(sp<sup>3</sup>)–H-Bindungen in organischen Molekülen allgegenwärtig sind, stellt die direkte Funktionalisierung dieser Verbindungen einen schnelleren und atomökonomischeren Ansatz dar. Die Verwendung von C–H-Bindungen als „funktionelle Gruppe“ stellt hierbei eine leistungsfähige, wertvolle und einfache Strategie zum Aufbau von komplexen Molekülen dar. Dieses Konzept veränderte die organische Chemie, da es zu neuen Zerlegungsstrategien führt, aus denen sich einfachere Verbindungen ergeben und zudem den Zugang zu neuen Molekülen ermöglicht.<sup>7,8</sup>

Übergangsmetall-katalysierte C–H-Funktionalisierungen lassen sich allgemein in zwei verschiedene Klassen unterteilen, welche sich durch deutlich voneinander abweichende Mechanismen unterscheiden (Schema 3.2a–b).<sup>8</sup>

Beim „outer-sphere“ Mechanismus wird zunächst ein Metallkomplex mit hoher Oxidationsstufe aus dem Übergangsmetallkatalysator und dem Ligand **X** gebildet. Anschließend findet eine Reaktion des Liganden **X** mit der C–H-Bindung des Substrates statt. Diese kann entweder über eine direkte Insertion ablaufen, die einen dreigliedrigen Übergangszustand beinhaltet, oder über eine H-Abstraktion, bei der es dann zu einer Rekombination der gebildeten Radikale kommt (Schema 3.2a). Bei diesem Mechanismus wird bei der C–H-Bindungsspaltung keine Kohlenstoff-Metall-Bindung erzeugt.<sup>176-178</sup>

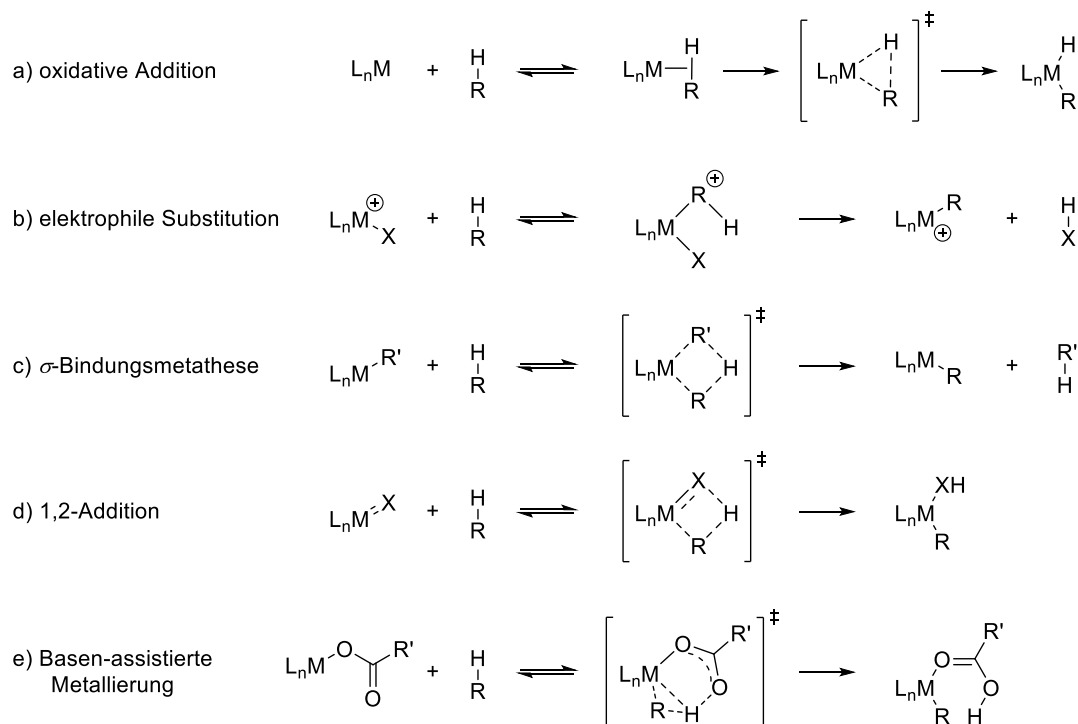
Der „inner-sphere“ Mechanismus verläuft über zwei diskrete Stufen. Zuerst findet eine Wechselwirkung zwischen dem Übergangsmetallkatalysator und dem Substrat statt, bei der es durch C–H-Bindungsspaltung zur Bildung einer organometallischen Spezies kommt, gefolgt von einer Funktionalisierung in der zweiten Stufe (Schema 3.2b).<sup>176,179</sup> Dabei stellt die Bildung der Kohlenstoff-Metallbindung das Schlüsselmerkmal im Unterschied zum „outer-sphere“-Mechanismus dar. Der „inner-sphere“ Mechanismus beschreibt den Vorgang der C–H-Aktivierung nach LABINGER und BERCAW.<sup>180</sup>



**Schema 3.2 Klassifizierung von Übergangsmetallkatalysierten C–H-Funktionalisierungen.**  
[M] = Übergangsmetallkomplex.

Obwohl eine große Zahl veröffentlichter Reaktionen als C–H-Aktivierungen beschrieben werden, sollte dieser Begriff eigentlich nur auf eine begrenzte Anzahl von Reaktionen angewandt werden.<sup>180,181</sup> Dazu zählen ausschließlich solche, bei denen es zur Bildung einer Kohlenstoff-Metall-Bindung kommt, und die somit nach dem „inner-sphere“ Mechanismus

ablaufen.<sup>179,182,183</sup> Dabei können generell fünf Klassen von Mechanismen für den Metallierungsschritt bei der C–H-Aktivierung unterschieden werden (Schema 3.3a–e).<sup>180,183</sup>



Schema 3.3 Verschiedene Mechanismen der Metallierung bei der C–H-Aktivierung.

Oxidative Additionen treten typischerweise bei elektronenreichen, niedervalenten Komplexen der späten Übergangsmetalle Rhenium, Eisen, Ruthenium, Osmium, Rhodium, Iridium oder Platin auf. Bei diesem Reaktionstyp ist die reaktive Spezies  $L_nM$  koordinativ ungesättigt und daher meistens instabil und wird deshalb oft aus einer geeigneten Vorstufe *in situ* hergestellt (Schema 3.3a). In sehr polaren Lösungsmitteln, wie Wasser, kann mit späten oder post-Übergangsmetallen ( $Pd^{2+}$ ,  $Pt^{2+}$ ,  $Pt^{4+}$ ,  $Hg^{2+}$ ) der Metallierungsschritt über eine elektrophile Substitution ablaufen. Die Reaktion beginnt mit einem elektrophilen Angriff des Metallkomplexes wobei dieser als Lewis-Säure agiert (Schema 3.3b). Da bei frühen Übergangsmetallen mit  $d^0$ -Elektronenkonfiguration eine oxidative Umwandlung nicht möglich ist, findet bei Metallen der Gruppe 3 und 4 sowie bei Lanthanoiden und Actinoiden eine  $\sigma$ -Bindungsmetathese statt. Bei dieser verläuft die Bindungsspaltung und Bindungsbildung konzertiert und in der Regel ist ein Alkyl- oder Hydrid-Komplex beteiligt (Schema 3.3c). Mit ungesättigten  $M=X$ -Bindungen kann die C–H-Aktivierung über eine 1,2-Addition verlaufen. Mechanistisch ähnelt der Verlauf der  $\sigma$ -Bindungsmetathese, jedoch verbleibt das abgespaltene Proton im Fall der 1,2-Addition im Metallkomplex. Dieser Reaktionstyp ist hauptsächlich bei Imido- oder Alkylden-Komplexen von frühen oder mittleren Übergangsmetallen vertreten

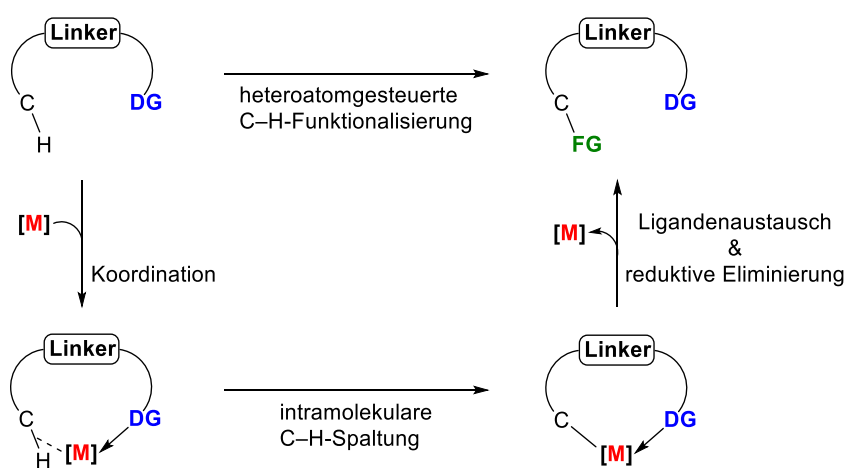
(Schema 3.3d). Experimentelle sowie theoretische Untersuchungen weisen darauf hin, dass es neben diesen vier etablierten Mechanismen noch einen weiteren gibt, die Basen-assistierte Metallierung.<sup>183,184</sup> Hierbei agieren Carboxylate oder Carbonate als interne Basen. Für die Basen-assistierten Transformationen wird meist ein konzertierter Mechanismus angenommen (Schema 3.3e).<sup>179,185,186</sup>

### 3.1.2 Dirigierende Gruppen

Die Nutzung von C–H-Bindungen als „funktionelle Gruppe“ beinhaltet die Aktivierung sowohl von C(sp<sup>2</sup>)–H- als auch von C(sp<sup>3</sup>)–H-Bindungen. Während die Funktionalisierung von Arenen und Heteroarenen heutzutage weit verbreitet ist,<sup>187-191</sup> stellt die Funktionalisierung von C(sp<sup>3</sup>)–H-Bindungen immer noch eine große Herausforderung dar. Diese besitzen weder leere, energiearme Orbitale noch gefüllte, energiereiche Orbitale mit denen Wechselwirkungen mit den Orbitalen des Metallzentrums möglich wären, wie sie im Fall von ungesättigten Kohlenwasserstoffen auftreten.<sup>8,180</sup>

Um C–H-Aktivierungen an sp<sup>3</sup>-Zentren zu realisieren, müssen zwei Hindernisse überwunden werden. Zum einen die geringe Reaktivität von C–H-Bindungen, die als chemisch weitgehend inert angesehen werden können und zum anderen die Steuerung der Selektivität, so dass nur eine bestimmte C–H-Bindung in Gegenwart vieler anderer C–H-Bindungen ähnlicher Reaktivität funktionalisiert wird. Eine mögliche Lösung zur Überwindung der beiden Hindernisse stellen dirigierende Gruppen dar,<sup>192-195</sup> wobei eine gezielte Abspaltbarkeit der jeweiligen dirigierenden Gruppe nach vollendeter Reaktion von großem synthetischen Wert ist.<sup>196,197</sup>

Durch die Verwendung dirigierender Gruppen, die als Lewis-Basen fungieren, wird die Koordination des Übergangsmetallkatalysators an das Substrat durch die Schaffung räumlicher Nähe ermöglicht.<sup>198,199</sup> Die entstehende agostische Wechselwirkung wird hierbei durch eine Erhöhung der effektiven Konzentration zwischen Metall und der C–H-Bindung gefördert. Durch die dirigierende Gruppe ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt intramolekularer Natur, was zum einen zu einer Beschleunigung der Reaktion führt,<sup>196</sup> wie sie auch aus der Natur bei der Enzymkatalyse bekannt ist,<sup>200</sup> zum anderen findet durch den cyclischen Übergangszustand eine selektive C–H-Funktionalisierung statt (Schema 3.4).<sup>201</sup>

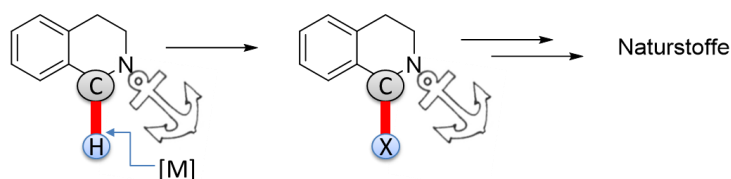


**Schema 3.4 Heteroatomgesteuerte C-H-Aktivierung.**  
 [M] = Übergangsmetallkomplex.

Generelle Anforderungen, die an dirigierende Gruppen gestellt werden, sind ein einfacher Einbau in das Substrat sowie die effiziente Kontrolle von Selektivität/Reaktivität und deren einfache Entfernung aus dem Substrat.<sup>196</sup>

### 3.2 Zielsetzung

Im zweiten Teilprojekt der Arbeit sollte eine neue dirigierende Gruppe für die C–H-Aktivierung an  $sp^3$ -Zentren von Tetrahydroisochinolinen und Derivaten entwickelt werden, um so eine Funktionalisierung der benzyliischen Position zu erreichen. Dies sollte einen guten Ausgangspunkt für die Synthese von Naturstoffen darstellen (Schema 3.5).



**Schema 3.5 Methode zur Darstellung diverser Naturstoffe über C–H-Aktivierung von Tetrahydroisochinolinen und Derivaten.**  
(Dirigierende Gruppe dargestellt durch Anker)

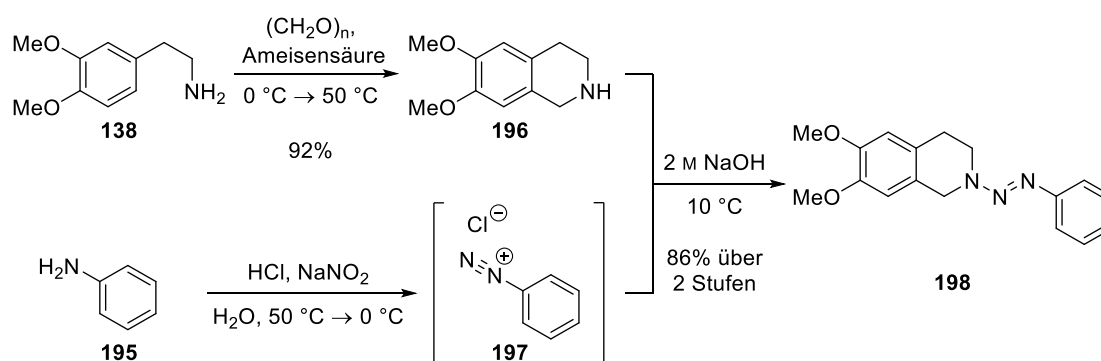
Nach der Identifizierung einer geeigneten dirigierenden Gruppe sollte, falls nicht vorhanden, ein einfaches Einführungs- und Abspaltungsprotokoll entwickelt werden, welches im Idealfall jeweils nur eine Stufe umfasst.

Des Weiteren sollte überprüft werden, ob die Methode auf aliphatische Heterocyclen wie Piperidin oder Pyrrolidin sowie auf offenkettige Substrate übertragbar ist, um so den Zugang zu weiteren Naturstoffen zu ermöglichen.

### 3.3 Resultate und Diskussion

#### 3.3.1 Triazene als dirigierende Gruppe für die C–H-Aktivierung

Als erste potentielle dirigierende Gruppen für die C–H-Aktivierung an  $sp^3$ -Zentren von Tetrahydroisochinolin wurden Triazene aufgrund der Einfachheit ihrer Entfernung auf ihre Eignung untersucht.<sup>202</sup> Dazu wurde zunächst Tetrahydroisochinolin **196** aus Homoveratrylamin (**138**) in einer PICTET-SPENGLER-Cyclisierung nach WANG *et al.*<sup>203</sup> in einer Ausbeute von 92% hergestellt. Durch anschließende Kupplung mit diazotiertem Anilin (**197**) wurde Triazen **198** in einer Ausbeute von 86% über zwei Stufen erhalten. (Schema 3.6).



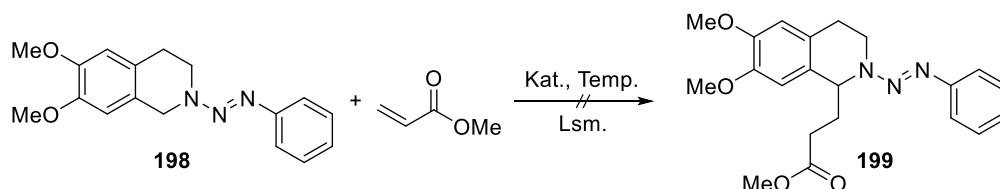
Schema 3.6 Darstellung von Triazen **198**.

Bei den ersten Versuchen zur C–H-Aktivierung sollte Triazen **198** mit Methylacrylat alkyliert werden. Hierzu wurden eine Reihe von Katalysatorsystemen bei unterschiedlichen Bedingungen getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.1 zusammengefasst.

Bei der Verwendung von  $[Ir(cod)_2]BF_4$  und (*S*)-Tol-BINAP konnte sowohl bei der Reaktionsführung im Ölbad als auch in der Mikrowelle unter harschen Bedingungen kein Umsatz festgestellt werden (Tabelle 3.1, Einträge 1 und 2).<sup>204-206</sup> Auch bei der Durchführung ohne den Zusatz von (*S*)-Tol-BINAP fand keine Reaktion statt (Tabelle 3.1, Eintrag 3).<sup>207</sup> Beim entsprechenden Rhodium-Analogon konnte bei der Reaktionsführung im Ölbad ein minimaler Umsatz festgestellt werden (Tabelle 3.1, Eintrag 4). In der Mikrowelle gelang ein vollständiger Umsatz, jedoch war die Umsetzung nicht selektiv. Hierbei fand eine mehrfache C–H-Aktivierung statt, die jedoch nicht am Tetrahydroisochinolin-Gerüst sondern an der dirigierenden Gruppe selbst erfolgte (Tabelle 3.1, Eintrag 5). Bei der Verwendung eines Rhodium(III)-Komplexes fand bereits bei der Reaktionsführung im Ölbad ein fast vollständiger Umsatz statt, jedoch war auch dieser nicht selektiv und die C–H-Aktivierung erfolgte primär an der dirigierenden Gruppe

(Tabelle 3.1, Eintrag 6).<sup>202</sup> Des Weiteren wurde festgestellt, dass bei Triazen **198** eine spontane Autoxidation der benzylicischen Position stattfinden kann, was zur Bildung des entsprechenden Lactams führt.

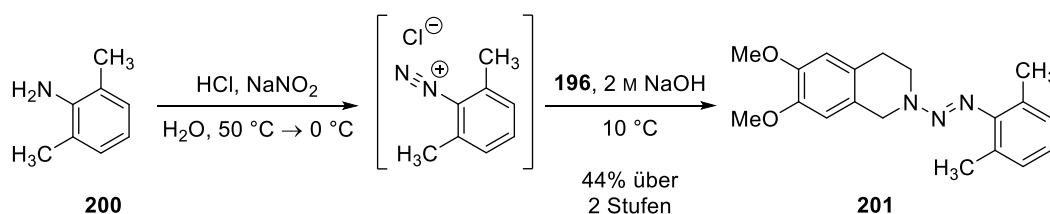
**Tabelle 3.1** Zusammenfassung der Versuche zur C-H-Aktivierung an Triazen **198**.



Eintrag	Katalysatorsystem	Lösungsmittel	Temperatur	Zeit	Bemerkung
1	[Ir(cod) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> , (S)-Tol-BINAP	DME	85 °C <sup>[b]</sup>	24 h	[c]
2	[Ir(cod) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> , (S)-Tol-BINAP	DME	140 °C <sup>[a]</sup>	1 h	[c], [e]
3	[Ir(cod) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub>	DME	140 °C <sup>[a]</sup>	1 h	[c]
4	[Rh(cod) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> , (S)-Tol-BINAP	DME	85 °C <sup>[b]</sup>	24 h	[d], [e]
5	[Rh(cod) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> , (S)-Tol-BINAP	DME	140 °C <sup>[a]</sup>	1 h	[e], [f], [g]
6	[RhCp*Cl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> , Cu(OAc) <sub>2</sub> , AgOAc	MeOH	90 °C <sup>[b]</sup>	48 h	[f], [g]

<sup>[a]</sup>Bedingung A: Mikrowellenreaktionsgefäß (10 mL) mit Septum, Mikrowelle, 300 W. <sup>[b]</sup>Bedingung B: Schlenkrohr, Ölbad. <sup>[c]</sup>Kein Umsatz. <sup>[d]</sup>Masse des gewünschten Produktes in Spuren gebildet. <sup>[e]</sup>Partielle Oxidation zum Lactam. <sup>[f]</sup>Kein Edukt mehr vorhanden, Reaktion verläuft nicht selektiv. <sup>[g]</sup>C-H-Aktivierung an der dirigierenden Gruppe.

Um zu vermeiden, dass die C-H-Aktivierung an der dirigierenden Gruppe stattfindet, wurden zunächst die *ortho*-Positionen durch Methylgruppen blockiert. Das benötigte Triazen **200** wurde analog zur Synthese von Triazen **198** hergestellt. Die Diazotierung sowie die anschließende Kupplung konnten in einer Gesamtausbeute von 44% realisiert werden (Schema 3.7).



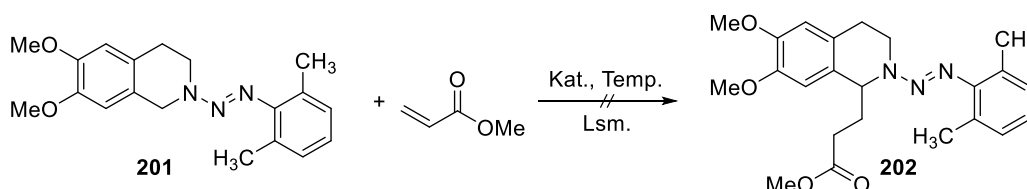
**Schema 3.7** Darstellung von Triazen **201**.

Die Ergebnisse zur C-H-Aktivierung an Triazen **201** sind in Tabelle 3.2 zusammengefasst. Es wurde ein ähnlicher Verlauf der Reaktion wie bei den Versuchen zur C-H-Aktivierung an



Triazen **198** festgestellt (vergleiche Tabelle 3.1). Hierbei wurde entweder keine C–H-Aktivierung beobachtet (Tabelle 3.2, Einträge 1, 2 und 3) oder diese war nicht selektiv und fand vermutlich primär an den Methylgruppen der dirigierenden Gruppe selbst statt. Des Weiteren kam es auch bei Triazen **201** zu einer spontanen Autoxidation der benzylicischen Position.

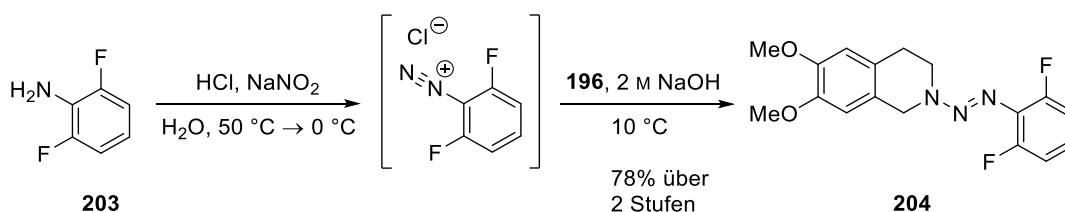
**Tabelle 3.2** Zusammenfassung der Versuche zur C–H-Aktivierung an Triazen **201**.



Eintrag	Katalysatorsystem	Lösungsmittel	Temperatur	Zeit	Bemerkung
1	[Ir(cod) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> , (S)-Tol-BINAP	DME	140 °C <sup>[a]</sup>	1 h	[c]
2	[Ir(cod) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub>	DME	140 °C <sup>[a]</sup>	1 h	[c], [d]
3	[Rh(cod) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> , (S)-Tol-BINAP	DME	85 °C <sup>[b]</sup>	21 h	[c]
4	[Rh(cod) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> , (S)-Tol-BINAP	DME	140 °C <sup>[a]</sup>	1 h	[d], [e], [f]
5	[RhCp*Cl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> , Cu(OAc) <sub>2</sub> , AgOAc	MeOH	90 °C <sup>[b]</sup>	22 h	[e], [f]

<sup>[a]</sup>Bedingung A: Mikrowellenreaktionsgefäß (10 mL) mit Septum, Mikrowelle, 300 W. <sup>[b]</sup>Bedingung B: Schlenkrohr, Ölbad. <sup>[c]</sup>Kein Umsatz. <sup>[d]</sup>Partielle Oxidation zum Lactam. <sup>[e]</sup>Kein Edukt mehr vorhanden, Reaktion verläuft nicht selektiv. <sup>[f]</sup>C–H-Aktivierung vermutlich an den Methylgruppen der dirigierenden Gruppe.

Da die Blockierung der *ortho*-Positionen durch Methylgruppen nicht erfolgreich war, wurde als nächstes aufgrund der hohen Bindungsenergie der C–F-Bindung eine Blockierung mit Fluor gewählt. Das benötigte Triazen **204** wurde analog zur Synthese der Triazene **198** und **201** hergestellt. Die Gesamtausbeute für die Diazotierung und anschließende Kupplung betrug 78% über zwei Stufen (Schema 3.8).

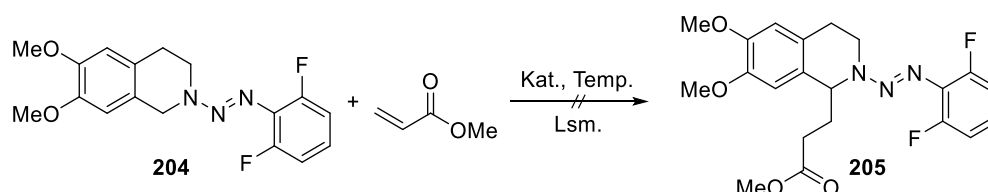


**Schema 3.8** Darstellung von Triazen **204**.

Bei den Versuchen zur C–H-Aktivierung unter den gleichen Bedingungen wie an den Triazen **198** und **201** (vergleiche Tabelle 3.1 und 3.2) konnte bis auf die teilweise auftretende spontane

Autoxidation kein Umsatz festgestellt werden. Die Ergebnisse der Versuche zur C–H-Aktivierung an Triazen **204** sind in Tabelle 3.3 zusammengefasst.

**Tabelle 3.3** Zusammenfassung der Versuche zur C–H-Aktivierung an Triazen **204**.



Eintrag	Katalysatorsystem	Lösungsmittel	Temperatur	Zeit	Bemerkung
1	[Ir(cod) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> , (S)-Tol-BINAP	DME	140 °C <sup>[a]</sup>	1h	[c]
3	[Ir(cod) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub>	DME	140 °C <sup>[a]</sup>	1 h	[c]
3	[Rh(cod) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> , (S)-Tol-BINAP	DME	140 °C <sup>[a]</sup>	1 h	[c]
4	[RhCp*Cl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> , Cu(OAc) <sub>2</sub> , AgOAc	MeOH	90 °C <sup>[b]</sup>	24 h	[c]
5	[RhCp*Cl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> , Cu(OAc) <sub>2</sub> , AgOAc	MeOH	140 °C <sup>[a]</sup>	1 h	[c]

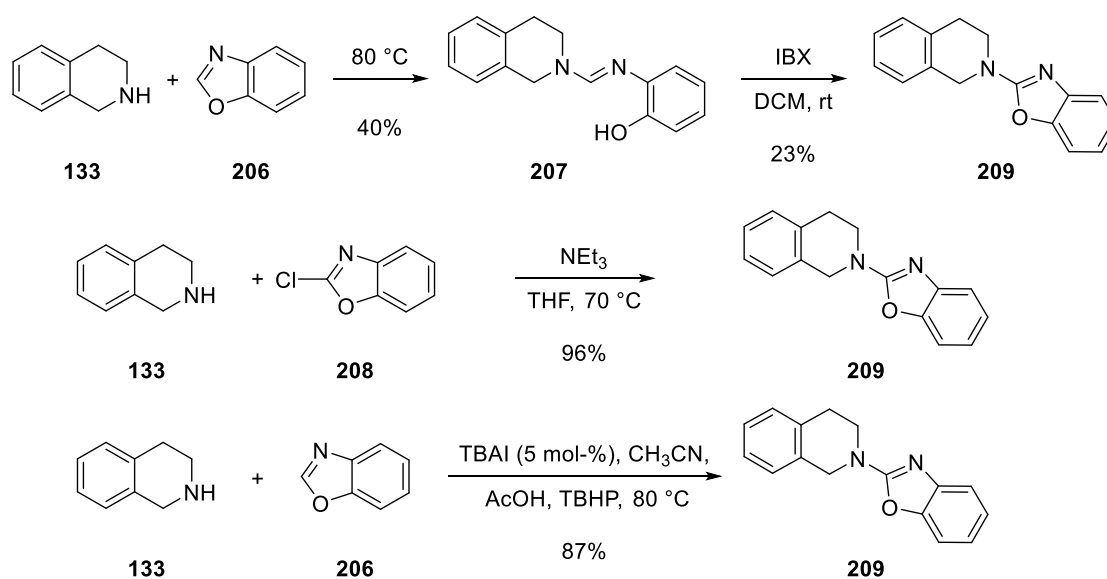
<sup>[a]</sup>Bedingung A: Mikrowellenreaktionsgefäß (10 mL) mit Septum, Mikrowelle, 300 W. <sup>[b]</sup>Bedingung B: Schlenkrohr, Ölbad. <sup>[c]</sup>Kein Umsatz.

### 3.3.2 Benzoxazol als dirigierende Gruppe für die C–H-Aktivierung

Da mit verschiedenen Triazenen als dirigierende Gruppen nicht die gewünschten Ergebnisse erzielt werden konnten, sollte als Alternative die Benzoxazolgruppe auf ihre Eignung als dirigierende Gruppe für die C–H-Aktivierung an sp<sup>3</sup>-Zentren von Tetrahydroisochinolin untersucht werden.

#### 3.3.2.1 Benzoxazol an Tetrahydroisochinolin

Als Modellverbindung wurde Benzoxazol **209** gewählt, dessen Darstellung mit drei verschiedenen Methoden realisiert wurde. Bei der zweistufigen Darstellung nach WAGH *et al.*<sup>208</sup> wurde zunächst durch nukleophile Ringöffnung von **206** durch Tetrahydroisochinolin (**133**) Phenol **207** gebildet, welches anschließend mit IBX in Benzoxazol **209** überführt wurde. Die Ausbeute betrug hierbei 9% über zwei Stufen (Schema 3.9). Alternativ hierzu wurde die Benzoxazolgruppe durch eine S<sub>N</sub>Ar-Reaktion mit kommerziell erhältlichem 2-Chlorbenzoxazol (**208**) in einer Ausbeute von 96% oder nach einer Methode von KLOECKNER *et al.*<sup>209</sup> durch katalytische Aminierung mit Tetrabutylammoniumiodid in einer Ausbeute von 87% eingeführt (Schema 3.9).

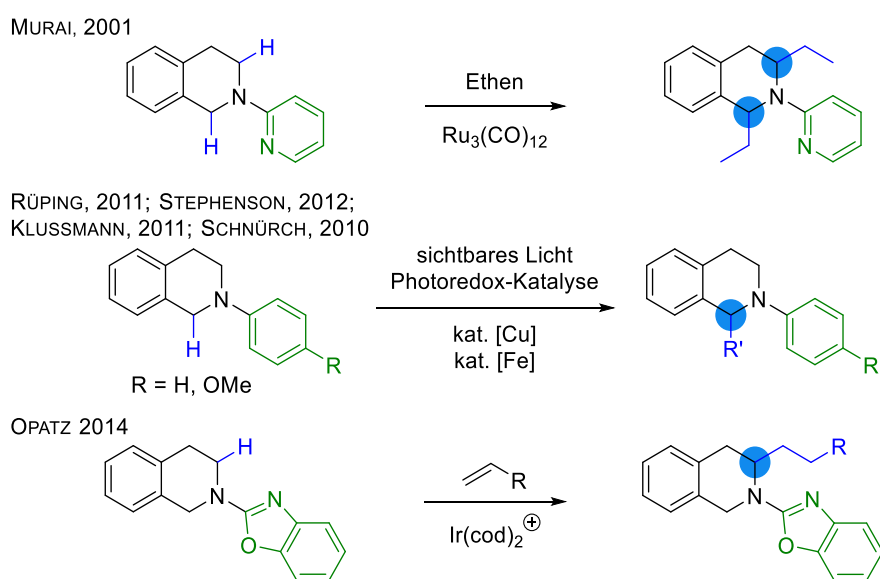


Schema 3.9 Synthesen zur Einführung der Benzoxazolgruppe an Tetrahydroisochinolin (**133**).

Bei den ersten Versuchen zur C–H-Aktivierung mit Benzoxazol als dirigierender Gruppe wurden Benzoxazol **209**, Ethylacrylat, [Ir(cod)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> und (*S*)-Tol-BINAP oder racemisches Tol-BINAP in Dimethoxyethan (DME) bei 85 °C erhitzt. Hierbei entstand in geringen Mengen ein monoalkyliertes Produkt. Parallel hierzu wurde die Reaktion in Dimethoxymethan (DMM) bei 40 °C durchgeführt, wobei ein wesentlich größerer Umsatz festgestellt werden konnte. Eine Erklärung für diese Beobachtung könnte die Bildung eines Komplexes bei höherer Temperatur sein, der zur Inhibierung der Reaktion führt. Als Konsequenz daraus wurde die Reaktion erneut in DME bei 85 °C, jedoch ohne den Zusatz von Tol-BINAP durchgeführt, was zu einem vollständigen Umsatz führte. Eine ähnliche ligandenfreie Alkylierung, die jedoch an C(sp<sup>2</sup>)-H-Bindungen von 2-Ferrocenylpyridin stattfindet, wurde bereits von SHIBATA und Mitarbeitern festgestellt.<sup>207,210</sup>

### Vergleich mit der Literatur

Interessanterweise fand die Alkylierung nicht wie erwartet an der benzylicen Position, sondern an der nicht aktivierten 3-Position statt.<sup>211</sup> Dies stellt eine einzigartige Selektivität dar, die im Kontrast zu bereits bekannten und etablierten Methoden steht.<sup>212</sup> Die Pionierarbeit auf dem Gebiet der C–H-Aktivierung von MURAI<sup>213</sup> mit Trirutheniumdodecacarbonyl weist beispielsweise keine Selektivität, weder für die 1- noch die 3-Position, auf. Mit Photo-redox-,<sup>214-217</sup> Kupfer-<sup>218</sup> oder Eisenkatalyse<sup>219</sup> war bislang nur eine Aktivierung der 1-Position beobachtet worden (Schema 3.10).

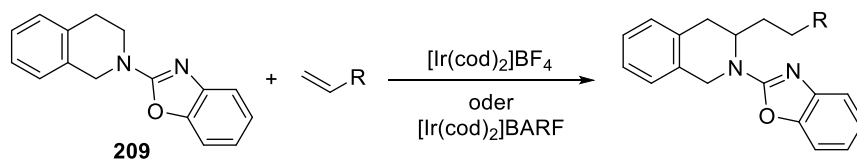


Schema 3.10 Vergleich verschiedener C-H-Aktivierungen an 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinen.<sup>211</sup>

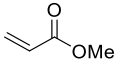
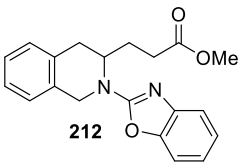
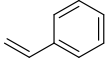
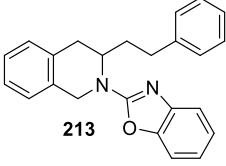
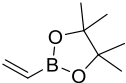
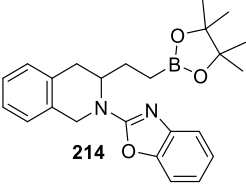

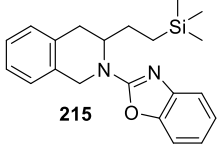
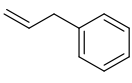
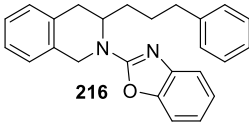
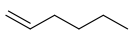
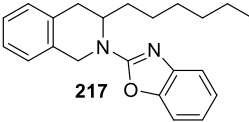

### Anwendungsbereich

Zur Überprüfung des Anwendungsbereichs der Reaktion wurden eine Reihe von Alkenen mit Benzoxazol **209** in Gegenwart von  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$  oder  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$  (Tetrakis(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)borat) umgesetzt. Bei der Verwendung von BARF als Gegenion konnte generell ein höherer Umsatz festgestellt werden, jedoch kam es in manchen Fällen vermehrt zur Bildung von Nebenprodukten. Dies könnte auf die höhere Reaktivität aufgrund der schwächeren Koordination oder auf die größere Stabilität von  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$  gegenüber  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$  zurückzuführen sein. In Abhängigkeit der Reaktivität der verwendeten Alkene fand die Reaktionsführung im Ölbad bei 85 °C oder in der Mikrowelle bei 140 °C in Gegenwart von 7 mol-%  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$  oder  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$  statt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.4 zusammengefasst.

Tabelle 3.4 Iridium-katalysierte Alkylierung von Benzoxazol **209** mit verschiedenen Alkenen.<sup>211</sup>



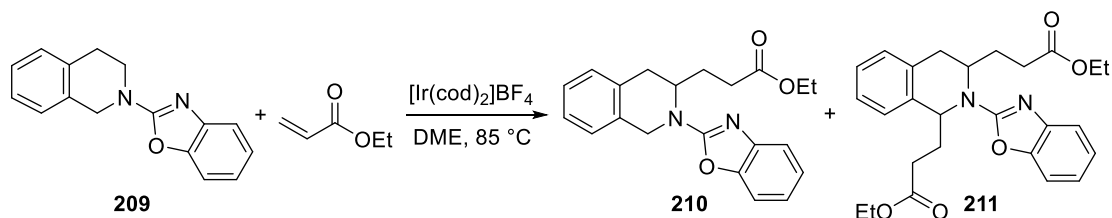
Eintrag	Alken	Katalysator	Produkt	Ausbeute <sup>[a]</sup>
1		$[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ <sup>[c]</sup>		84%

2		$[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BF}_4^{[\text{c}]}$		78%
3		$[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}^{[\text{b}]}$		81% <sup>[d]</sup>
4		$[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}^{[\text{b}]}$		61% <sup>[d], [e]</sup>
5		$[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}^{[\text{c}]}$		41% <sup>[d]</sup>
6		$[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}^{[\text{b}]}$		78%
7		$[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}^{[\text{b}]}$		83%
8		$[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}^{[\text{b}]}$	[f]	-

<sup>[a]</sup>Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Trennung. <sup>[b]</sup>Bedingung A: Benzoxazol **209** (0.2 M in DME), Katalysator (7 mol-%), Alken (8.0 Äq.), 140 °C, 1–2 h, Mikrowelle, 300 W. <sup>[c]</sup>Bedingung B: Benzoxazol **209** (0.2 M in DME), Katalysator(7 mol-%), Alken (8.0 Äq.), 85 °C, 4–48 h. <sup>[d]</sup>Unvollständiger Umsatz. <sup>[e]</sup>Bildung des 1,3-disubstituierten Produkts (nicht isoliert). <sup>[f]</sup>Kein Umsatz.

Hierbei war es möglich sowohl Alkene mit elektronenziehenden Substituenten, wie Ethyl- oder Methylacrylat (Tabelle 3.4, Einträge 1 und 2), als auch solche mit elektronenschiebenden Substituenten, wie z. B. Vinyltrimethylsilan (Tabelle 3.4, Eintrag 5) oder elektronisch neutrale Alkene (Tabelle 3.4, Eintrag 7) umzusetzen. Eine derartige Toleranz ist bei den meisten Systemen zur C–H-Aktivierung nicht üblich, da diese oft auf Alkene mit elektronenziehenden oder -schiebenden Substituenten beschränkt sind. Einzig die Umsetzung von Acrylnitril scheiterte, hier konnte kein Umsatz festgestellt werden (Tabelle 3.4, Eintrag 8). Unter den angewendeten Reaktionsbedingungen konnten die 1,3-disubstituierten Produkte nicht nachgewiesen werden. Eine Ausnahme stellt jedoch Vinylboronsäurepinacolester dar, da es hierbei zur Bildung

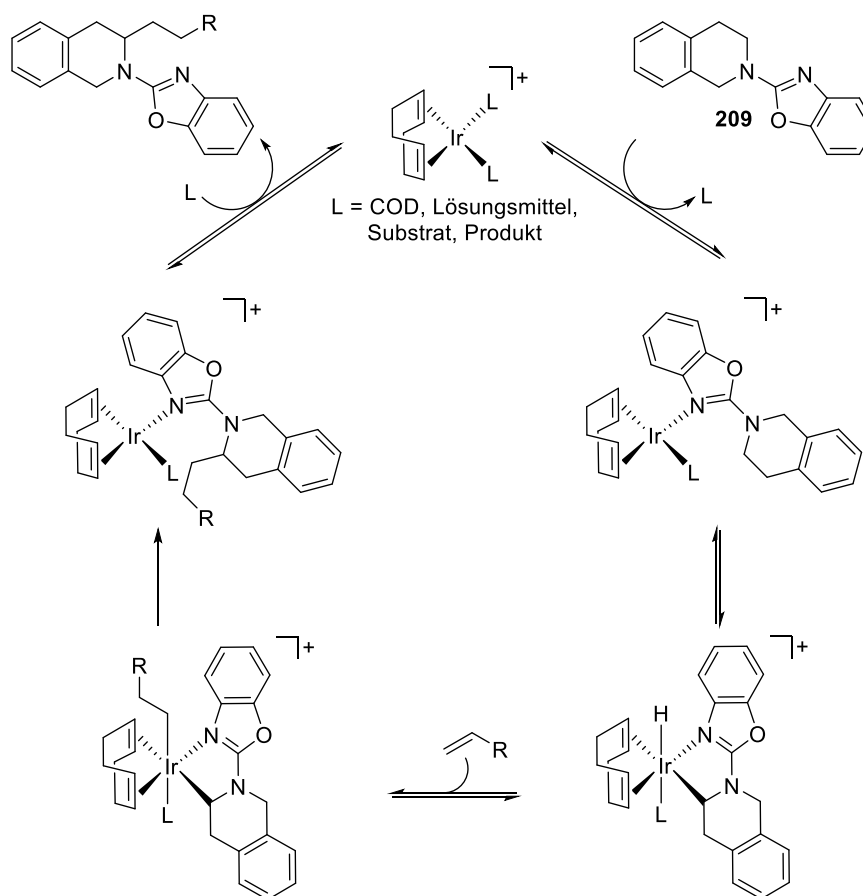
von ca. 10% des 1,3-disubstituierten Produktes (Tabelle 3.4, Eintrag 4) kam. Im Fall von Ethylacrylat konnte gezeigt werden, dass eine sehr hohe Katalysatorbeladung von 20 mol-% und eine Reaktionszeit von 96 h die Bildung des 1,3-disubstituierten Nebenprodukts **211** begünstigt. Dieses wurde zu ca. 20% gebildet (Schema 3.11).



Schema 3.11 Bildung des 1,3-disubstituierten Nebenprodukts **211** bei hoher Katalysatorbeladung und langer Reaktionszeit.

### Mechanismus

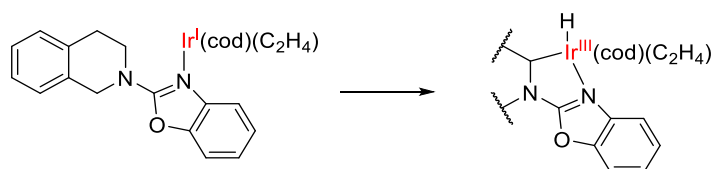
Der hier vorgeschlagene Mechanismus für die Iridium-katalysierte  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{--H}$ -Aktivierung von Benzoxazol **209** beruht auf Untersuchungen von SHIBATA und Mitarbeitern zur ligandenfreien Alkylierung von  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--H}$ -Bindungen an 2-Ferrocenylpyridin (Schema 3.12).<sup>205,210</sup>



Schema 3.12 Vorgeschlagener Mechanismus für die C–H-Aktivierung mit  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$  oder  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ .<sup>204,210</sup>

Der Verlauf der Reaktion beinhaltet vermutlich zuerst die Koordination eines Substratmoleküls an das Metallzentrum, gefolgt von einer oxidativen Addition unter C–H-Bindungsspaltung. Eine anschließende Insertion des Alkens in die Ir–H-Bindung sowie eine reduktive Eliminierung führen dann zur Bildung des alkylierten Produkts sowie zur Regeneration des Katalysators. Zur Bestätigung des Mechanismus wurde versucht, den Ir-Hydrido-Komplex herzustellen und mittels NMR-Spektroskopie zu untersuchen. Dazu wurde Benzoxazol **209** mit einem Äquivalent  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$  in deuteriertem THF bei 85 °C für 12 h erhitzt. Das NMR-Spektrum nach erfolgter Durchführung zeigte hauptsächlich Edukt **209** sowie Spuren von etlichen weiteren Verbindungen, die nicht zugeordnet werden konnten.

Zur Aufklärung der ungewöhnlichen Selektivität der Reaktion wurden von Stefan PUSCH DFT-Berechnungen an folgender vereinfachten Modellreaktion durchgeführt (Schema 3.13).



Schema 3.13 Modellreaktion für die Durchführung der DFT-Berechnungen.

Hierbei wurde ebenfalls eine Bevorzugung der nicht benzyliischen Position festgestellt. Diese beruht auf einer sterischen Hinderung bei der C–H-Aktivierung in 1-Position im Ir-Hydrido-Komplex mit dem COD-Liganden (Abbildung 3.1).

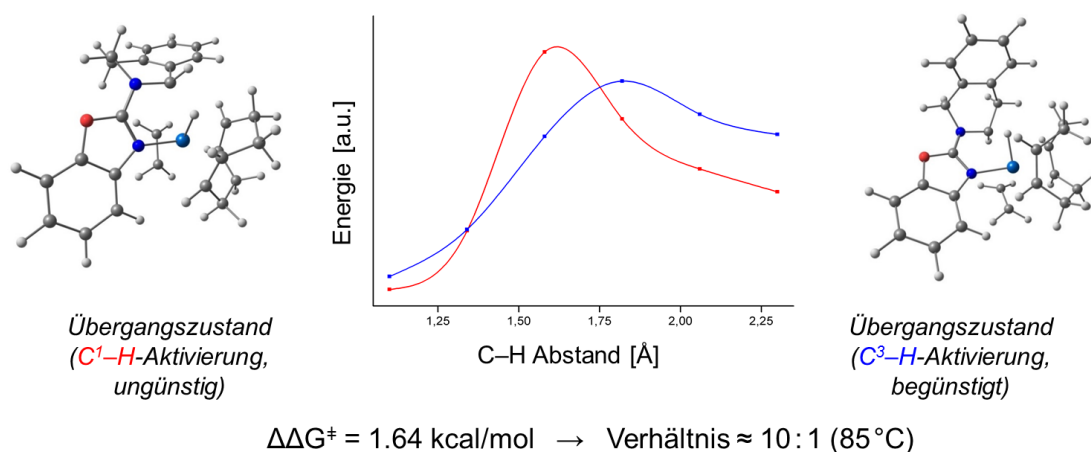


Abbildung 3.1 DFT-Berechnungen zur Aufklärung der Selektivität für die 3-Position.<sup>n</sup>  
Berechnung (Orca) @ RI-BP86/def2-TZVPecp/D3BJ/COSMO(DME).

<sup>n</sup>Die DFT-Berechnungen wurden von Stefan PUSCH durchgeführt.

Durch Abstoßung zwischen dem COD-Liganden und dem Proton an 8-Position des Tetrahydroisochinolins kommt es zu einer Erhöhung der Aktivierungsenergie, wodurch das Insertionsverhältnis bei einer Temperatur von 85 °C bei ca. 10:1 zugunsten der nicht benzyllischen Position liegt.

### Übertragung der Methode auf Cyclische Alkene, Halogenide und Alkine

Zur Erweiterung des Anwendungsbereichs der Methode wurde getestet, ob eine Übertragung auf cyclische Alkene, Halogenide oder Alkine möglich ist. Hierzu wurden Benzoxazol **209**,  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$  und 8.0 Äquivalente des entsprechenden cyclischen Alkens, Halogenids oder Alkins in DME unter Mikrowellenbestrahlung bei 140 °C und 300 W für eine Stunde erhitzt (Abbildung 3.2).

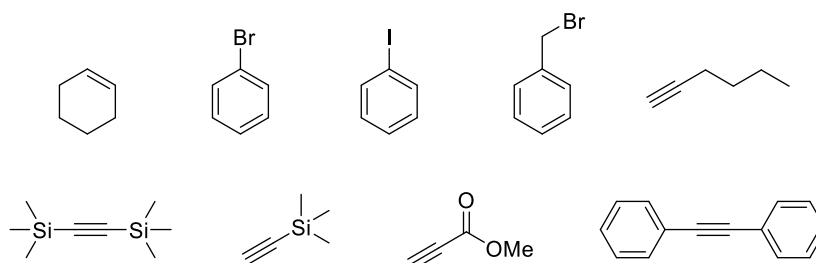


Abbildung 3.2 Übersicht über die getesteten cyclischen Alkene, Halogenide und Alkine zur C–H-Aktivierung an Benzoxazol **209**.

Die angestrebte Übertragung der Methode auf oben genannte Reagenzien war nicht erfolgreich, da ein Umsatz jeweils nur in Spuren stattfand. Die Detektion gelang ausschließlich mittels LC-MS, aus den  $^1\text{H}$ -NMR-Rohspektren konnte kein Umsatz festgestellt werden.

### Andere Katalysatorsysteme

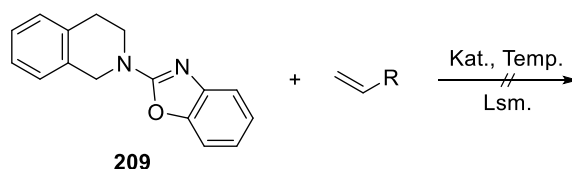
Um zu testen, ob mit weiteren Katalysatorsystemen unter Einsatz von Benzoxazol als dirigierender Gruppe ebenfalls eine selektive C–H-Aktivierung an Tetrahydroisochinolin realisierbar ist, wurden die folgenden, in Tabelle 3.5 zusammengefassten Systeme getestet.

Hierbei wurde unter anderem ein Ruthenium-basiertes Katalysatorsystem getestet, das auf den Arbeiten von ACKERMANN und Mitarbeitern beruht. Dabei konnte sowohl mit als auch ohne (*R*)-BINAP kein Umsatz festgestellt werden (Tabelle 3.5, Einträge 1 und 2).<sup>220</sup> Auch mit weiteren Katalysatorsystemen auf Rutheniumbasis, wie von LI *et al.*<sup>221</sup> (Tabelle 3.5, Eintrag 3) oder dem von MURAI und Mitarbeitern veröffentlichten Trirutheniumdodecacarbonyl (Tabelle 3.5, Einträge 4 und 5)<sup>213</sup> sowie mit der von ESPELT *et al.*<sup>216</sup> entwickelten photokatalytischen radikalischen Addition von  $\alpha$ -Amino-C–H-Bindungen an MICHAEL-Akzeptoren, konnte kein Umsatz festgestellt werden (Tabelle 3.5, Einträge 6 und 7). Auch mit  $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{PMePh}_2)_2]\text{PF}_6$ ,



[Rh(cod)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> sowie mit den Paladium-basierten Systemen von GARCÍA-RUBIA *et al.*<sup>222</sup> und von YANG und KUANG<sup>223</sup> verlief die C–H-Aktivierung nicht erfolgreich (Tabelle 3.5, Einträge 8, 9, 10 und 11).

**Tabelle 3.5** Zusammenfassung der Versuche zur C–H-Aktivierung an Benzoxazol **209**, die nicht auf [Ir(cod)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> oder [Ir(cod)<sub>2</sub>]BARF basieren.



Eintrag	Katalysatorsystem	Alken	Lösungsmittel	Temperatur/Zeit	Bemerkung
1	[RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ], ( <i>R</i> )-BINAP, AgOTf	Vinyltrimethylsilan	Isobutanol	120 °C <sup>[b]</sup> /15 h	[d]
2	[RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ], AgOTf	Vinyltrimethylsilan	Isobutanol	120 °C <sup>[b]</sup> /15 h	[d]
3	[Ru( <i>p</i> -Cymol)Cl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> , Cu(OAc) <sub>2</sub> , AgSbF <sub>6</sub>	Ethylacrylat	DME	85 °C <sup>[b]</sup> /15 h	[d]
4	Ru <sub>3</sub> (CO) <sub>12</sub>	Ethylacrylat	DME	140 °C <sup>[a]</sup> /0.5 h	[d]
5	Ru <sub>3</sub> (CO) <sub>12</sub>	Ethylacrylat	Isopropanol	140 °C <sup>[a]</sup> /1 h	[d]
6	Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> , TFA	Ethylacrylat	MeCN	50 °C <sup>[c]</sup> /14 h	[d]
7	Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> , TFA	Acrolein	MeCN	50 °C <sup>[c]</sup> /14 h	[d]
8	[Ir(cod)(PMePh <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] PF <sub>6</sub>	Ethylacrylat	DME	140 °C <sup>[a]</sup> /1h	[d]
9	[Rh(cod) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> , ( <i>S</i> )-Tol-BINAP	Ethylacrylat	DME	85 °C <sup>[b]</sup> /13 h	[d]
10	[Pd(CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ], Cu(OAc) <sub>2</sub>	Ethylacrylat	DMA	110 °C <sup>[b]</sup> /15 h	[d]
11	Pd(OAc) <sub>2</sub> , AgOAc,	Ethylacrylat	DCM	40 °C <sup>[b]</sup> /15 h	[d]

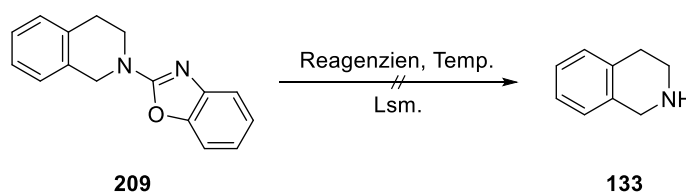
<sup>[a]</sup>Bedingung A: Mikrowellenreaktionsgefäß (10 mL) mit Septum, Mikrowelle, 300 W. <sup>[b]</sup>Bedingung B: Schlenkrohr, Ölbad. <sup>[c]</sup>Bedingung C: Schlenkrohr, Ölbad, CFL Energiesparlampe (24 W). <sup>[d]</sup>Kein Umsatz.

### Abspaltung der dirigierenden Gruppe

Da neben dem einfachen Einbau in das Substrat sowie der effizienten Kontrolle von Selektivität und Reaktivität auch eine einfache Entfernung aus dem Produkt zu den generellen Anforderungen an eine gute dirigierende Gruppe zählt,<sup>196</sup> wurde als nächstes versucht, ein geeignetes Abspaltungsprotokoll zu entwickeln. Hierzu wurden verschiedene Bedingungen zur Abspaltung von Benzoxazol an **209** getestet. In Tabelle 3.6 sind die nicht erfolgreichen Versuche zusammengefasst.

Bei Versuchen zur reduktiven Entfernung der Benzoxazolgruppe mit NaBH<sub>4</sub> konnte sowohl bei Raumtemperatur als auch unter Rückfluss kein Umsatz festgestellt werden (Tabelle 3.6, Einträge 1 und 2).<sup>224</sup> Auch eine Entfernung der dirigierenden Gruppe durch Hydrierung scheiterte, selbst bei 80 bar fand keine Reaktion statt (Tabelle 3.6, Einträge 3 und 4). Versuche zur Methylierung mit Iodmethan waren entweder nicht selektiv oder es fand ebenfalls keine Reaktion statt (Tabelle 3.6, Einträge 5 und 6).<sup>225</sup> Eine Entfernung der dirigierenden Gruppe unter sauren Bedingungen mit 3 M HCl war ebenfalls nicht erfolgreich.<sup>226</sup> Hierbei konnte, wie beim Versuch der reduktiven Entfernung mit LAH in Et<sub>2</sub>O bei Raumtemperatur, kein Umsatz festgestellt werden (Tabelle 3.6, Einträge 7 und 8).

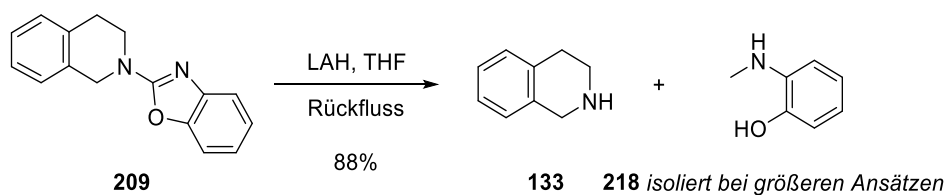
**Tabelle 3.6** Zusammenfassung der nicht erfolgreichen Versuche zur Abspaltung der Benzoxazolgruppe.



Eintrag	Reagenzien	Lösungsmittel	Temperatur	Zeit	Bemerkung
1	NaBH <sub>4</sub> , AcOH	THF	rt	16 h	[a]
2	NaBH <sub>4</sub> , AcOH	THF	Rückfluss	12 h	[a]
3	Pd/C, H <sub>2</sub>	Methanol	rt	48 h	[a]
4	Pd/C, H <sub>2</sub> , 80 bar	Ethanol	rt	1 h	[a]
5	CH <sub>3</sub> I (1.2 Äq.)	DMF	rt	48 h	[a]
6	CH <sub>3</sub> I (1.2 Äq.)	DMF	60 °C	20 h	[b]
7	3 M HCl	-	95 °C	1 h	[a]
8	LAH	Et <sub>2</sub> O	rt	3 h	[a]

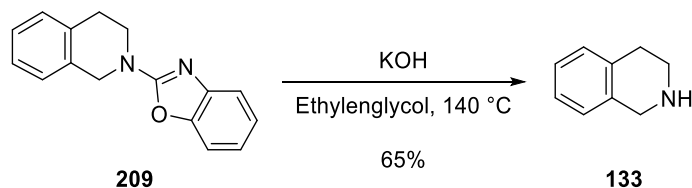
[a]Kein Umsatz. [b] Reaktion nicht selektiv.

Erst durch die Verwendung von LAH in THF unter Rückfluss konnte die dirigierende Gruppe entfernt werden. Das sich bildende Tetrahydroisochinolin (**133**) wurde in einer Ausbeute von 88% erhalten.<sup>211</sup> Bei größeren Ansätzen zur Abspaltung der Benzoxazolgruppe mit LAH unter Rückfluss konnte neben **133** auch Phenol **218** als weitere Verbindung isoliert werden (Schema 3.14).



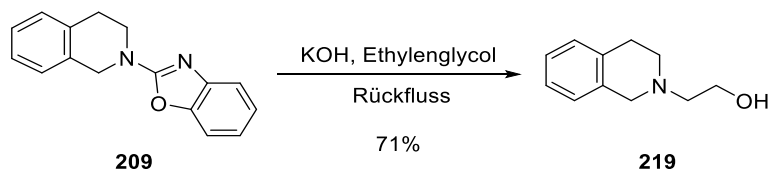
**Schema 3.14** Entfernung der Benzoxazolgruppe mit LAH unter Rückfluss.<sup>211</sup>

Alternativ hierzu gelang die Abspaltung mit KOH in Ethylenglycol bei 140 °C in einer Ausbeute von 65% (Schema 3.15).<sup>211</sup>



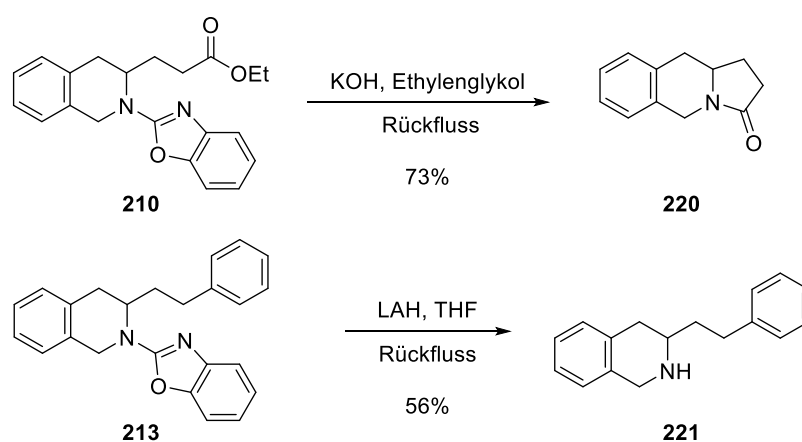
**Schema 3.15** Entfernung der Benzoxazolgruppe mit KOH in Ethylenglycol bei 140 °C.<sup>211</sup>

Bei der Reaktion ist auf darauf zu achten, dass die Temperatur 140 °C nicht überschreitet, da es sonst zur Substitution einer Hydroxygruppe des Lösungsmittels durch Tetrahydroisochinolin kommt. Bei der Abspaltung der Benzoxazolgruppe mit KOH in Ethylenglycol unter Rückfluss wurde der Alkohol **219** in einer Ausbeute von 71% erhalten (Schema 3.16).



**Schema 3.16** Bildung von Alkohol **219** bei der Abspaltung von Benzoxazol unter harschen Bedingungen.

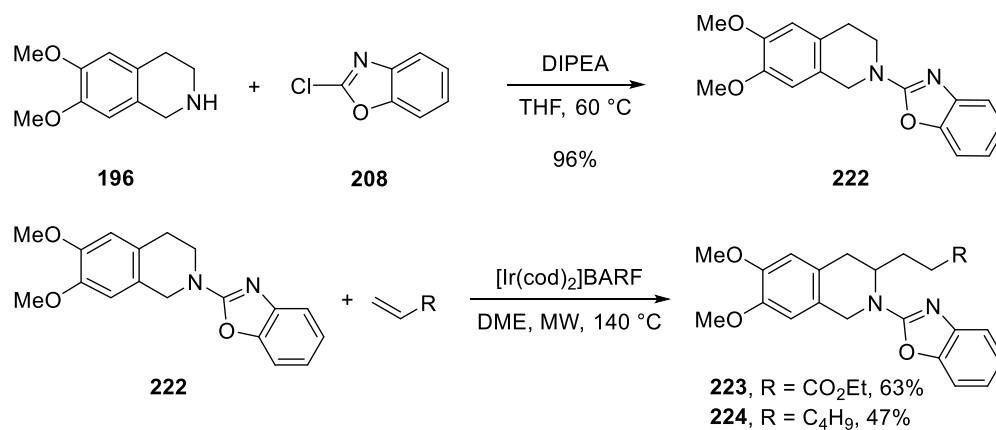
Durch die einstufige Abspaltung der Benzoxazolgruppe nach erfolgter Alkylierung konnte sowohl Lactam **220** aus **210** in einer Ausbeute von 73% als auch Amin **221** aus Benzoxazol **213** in einer Ausbeute von 56% erhalten werden (Schema 3.17).<sup>211</sup>



Schema 3.17 Darstellung von **220** und **221** durch Abspaltung der Benzoxazolgruppe.<sup>211</sup>

### 3.3.2.2 Benzoxazol an 6,7-Dimethoxytetrahydroisochinolin

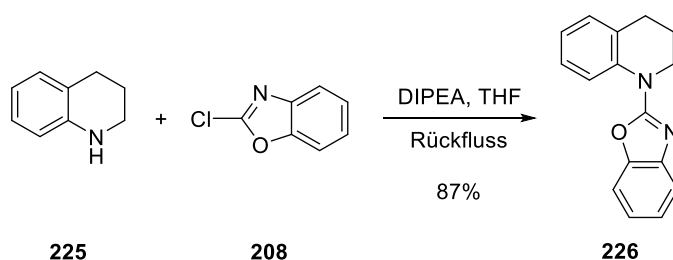
Da etliche Naturstoffe Methoxygruppen an den Positionen 6 und 7 des Tetrahydroisochinolin-Grundgerüsts tragen, wurde überprüft, ob eine Übertragung der entwickelten Methode zur C-H-Aktivierung auf solche Systeme möglich ist. Hierzu wurde zunächst das benötigte Benzoxazol **222** durch eine  $S_NAr$ -Reaktion von 2-Chlorbenzoxazol (**208**) mit Tetrahydroisochinolin **196** in einer Ausbeute von 96% hergestellt und anschließend mit Ethylacrylat sowie mit Hex-1-en in der Mikrowelle in Gegenwart von  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$  in die entsprechenden monoalkylierten Verbindungen überführt (Schema 3.18).<sup>211</sup>



Schema 3.18 Darstellung und Iridium-katalysierte Alkylierung von Benzoxazol **222**.<sup>211</sup>

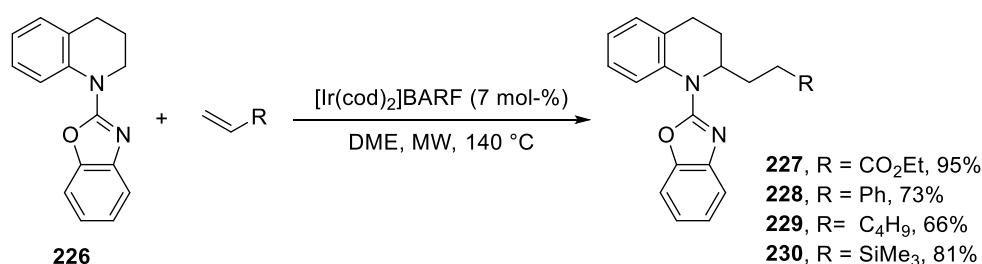
### 3.3.2.3 Benzoxazol an Tetrahydrochinolin

Zur Übertragung der Methode auf Tetrahydrochinolin wurde zunächst Benzoxazol **226** durch Reaktion von 2-Chlorbenzoxazol (**208**) mit Tetrahydrochinolin (**225**) in einer Ausbeute von 87% hergestellt (Schema 3.19).<sup>211</sup>



Schema 3.19 Darstellung von Benzoxazol **226** durch  $S_NAr$ -Reaktion von Tetrahydrochinolin (**225**) mit 2-Chlorbenzoxazol (**208**).<sup>211</sup>

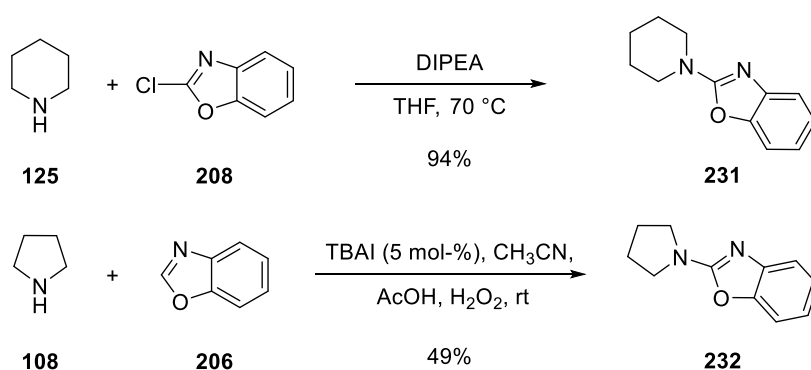
Da bei der anschließenden C–H-Aktivierung aufgrund der Natur des Edukts nur eine Position alkyliert werden konnte und somit keine Problematik durch eine zu dialkyliertem Produkt führende Konkurrenzreaktion bestand, wurde die Reaktion zur Steigerung des Umsatzes unter harschen Bedingungen bei 140 °C in der Mikrowelle in Gegenwart von  $[Ir(cod)_2]BARF$  durchgeführt. Die entsprechenden Produkte konnten in Ausbeuten von 66–95% erhalten werden (Schema 3.20).<sup>211</sup>



Schema 3.20 Iridium-katalysierte Alkylierung von Benzoxazol **226**.<sup>211</sup>

### 3.3.2.4 Benzoxazol an Piperidin/Pyrrolidin

Zur Überprüfung einer möglichen Übertragung der Methode auf aliphatische Heterocyclen wie Piperidin (**125**) oder Pyrrolidin (**108**) wurde die Einführung der Benzoxazolgruppe an Piperidin (**125**) durch eine  $S_NAr$ -Reaktion realisiert und das entsprechende Benzoxazol **231** in einer Ausbeute von 94% erhalten (Schema 3.20). An Pyrrolidin (**108**) gelang die Einführung der Benzoxazolgruppe durch katalytische Aminierung mit Tetrabutylammoniumiodid nach FROEHR *et al.*<sup>227</sup> in einer Ausbeute von 49% (Schema 3.21).<sup>211</sup>

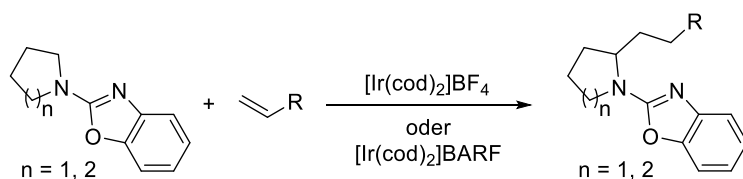


Schema 3.21 Darstellung von Benzoxazol 231 und 232.<sup>211</sup>

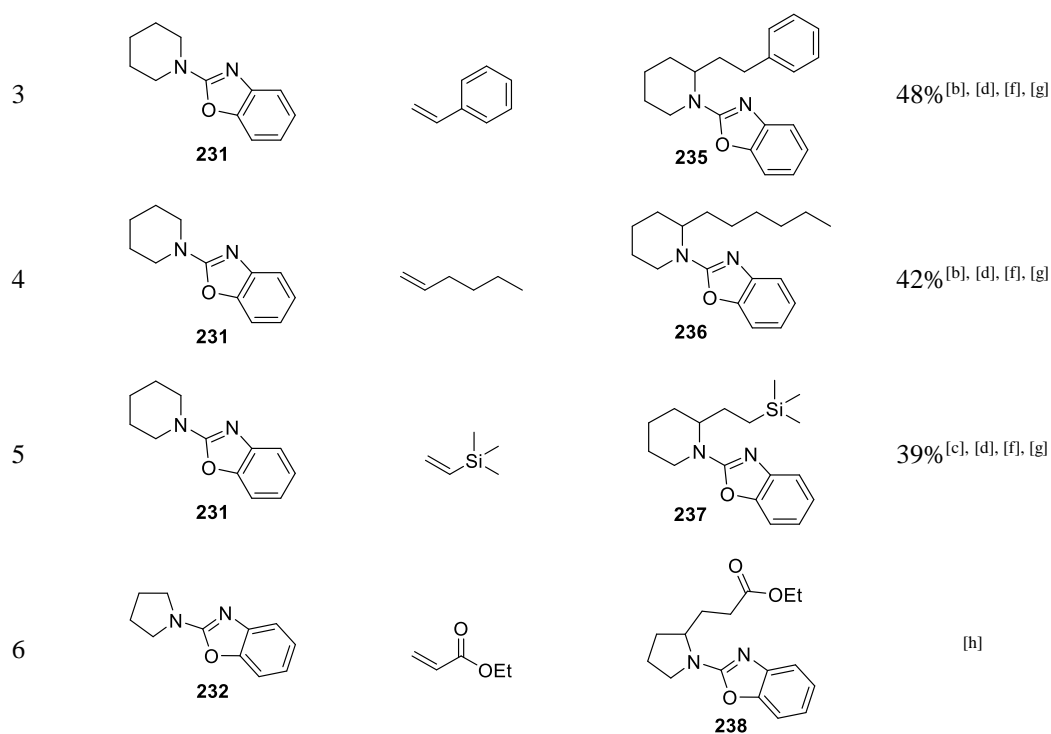
Die anschließende C–H-Aktivierung wurde in Abhängigkeit von der Reaktivität und Selektivität im Ölbad bei 85 °C oder in der Mikrowelle bei 140 °C in Gegenwart von 7 mol-%  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$  oder  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$  durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.7 zusammengefasst.<sup>211</sup>

Bei der C–H-Aktivierung an Piperidin konnten die Produkte der Monoalkylierung in isolierten Ausbeuten von 39–57% erhalten werden (Tabelle 3.7, Einträge 1–5). Auch hierbei war es möglich, sowohl Alkene mit elektronenziehenden Substituenten, wie Ethyl- oder Methylacrylat (Tabelle 3.7, Einträge 1 und 2), als auch solche mit elektronenschiebenden Substituenten wie z. B. Vinyltrimethylsilan (Tabelle 3.7, Eintrag 5) oder elektronisch neutrale Alkene (Tabelle 3.7, Eintrag 4) umzusetzen (vergleiche Tabelle 3.4).

Tabelle 3.7 Iridium-katalysierte Alkylierung von Benzoxazol 231 und 232.<sup>211</sup>



Eintrag	Amin	Alken	Produkt	Ausbeute <sup>[a]</sup>
1				57% <sup>[b], [c], [f], [g]</sup>
2				51% <sup>[b], [c], [g]</sup>



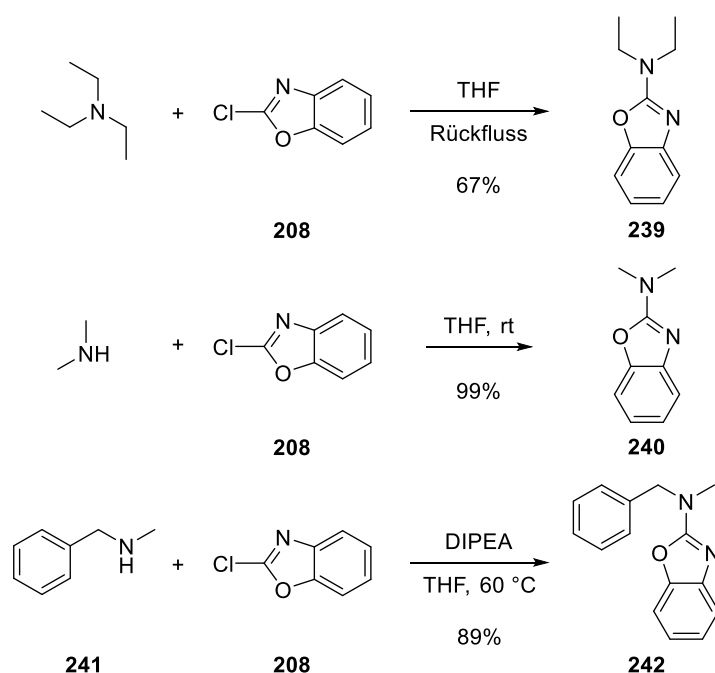
<sup>[a]</sup>Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Trennung <sup>[b]</sup>Bedingung A: Katalysator (7 mol-%), Alken (8.0 Äq.), DME (0.2 M bezogen auf Benzoxazol), 140 °C, 1–2 h, Mikrowelle, 300 W. <sup>[c]</sup>Bedingung B: Katalysator (7 mol-%), Alken (8.0 Äq.), DME (0.2 M bezogen auf Benzoxazol), 85 °C, 48 h. <sup>[d]</sup>[Ir(cod)<sub>2</sub>]BARF wurde verwendet. <sup>[e]</sup>[Ir(cod)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> wurde verwendet. <sup>[f]</sup>Unvollständiger Umsatz. <sup>[g]</sup>Bildung des 1,3-disubstituierten Produkts (nicht isoliert). <sup>[h]</sup>Komplexes Produktgemisch.

Die C–H-Aktivierung am fünfgliedrigen Pyrrolidinring verlief im Gegensatz zu der C–H-Aktivierung am sechsgliedrigen Piperidinring nicht selektiv, hierbei wurde bereits bei einer Temperatur von 50 °C in DME in Gegenwart von [Ir(cod)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> ein nicht trennbares Produktgemisch aus mono-, di-, und trialkylierten Produkten erhalten (Tabelle 3.7, Eintrag 6).

### 3.3.2.5 Benzoxazol an Diethylamin/Dimethylamin/Benzylamin

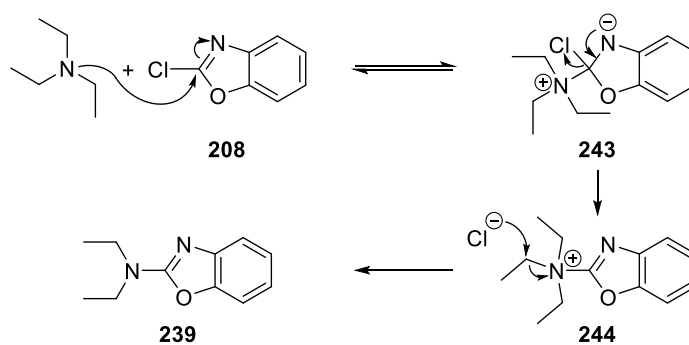
Zur Überprüfung der Übertragbarkeit der Methode auf offenkettige Substrate wurden zunächst die Benzoxazole **239**, **240** sowie **241** hergestellt (Schema 3.22).<sup>211</sup>

Die Kupplung der Benzoxazolgruppe an Dimethylamin sowie an Benzylamin **241** gelang durch eine S<sub>N</sub>Ar-Reaktion an Benzoxazol **208**, wobei die offenkettigen Benzoxazole **240** und **242** in Ausbeuten von 99% bzw. 89% erhalten werden konnten. Die Darstellung des offenkettigen Benzoxazols **239** gelang in einer Ausbeute von 67% durch eine dealkylierende Substitutionsreaktion die bereits von KHALAF *et al.*<sup>228</sup> beobachtet wurde.



Schema 3.22 Darstellung der offenkettigen Benzoxazole **239**, **240** und **241**.<sup>211</sup>

In Schema 3.23 ist der vorgeschlagene Mechanismus für dealkylierende Substitutionsreaktion zur Darstellung von Benzoxazol **244** abgebildet.



Schema 3.23 Vorgeschlagener Mechanismus für die Darstellung von Benzoxazol **239** über eine dealkylierende Substitutionsreaktion.<sup>228</sup>

Der Verlauf der Reaktion beinhaltet vermutlich zuerst die Addition von Triethylamin an Benzoxazol **208**, die zur Bildung von Intermediat **243** führt. Durch anschließende Eliminierung könnte es zur Bildung des Ammoniumions **244** kommen, wobei das freigesetzte Chlorid anschließend als Nukleophil eine Substitutionsreaktion eingehen könnte. Diese führt zur Dealkylierung, wodurch Benzoxazol **239** erhalten wird.<sup>228</sup>

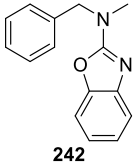
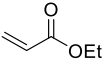
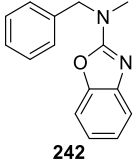



Während bei der anschließenden C–H-Aktivierung eine Monoalkylierung an Benzoxazol **239** realisiert werden konnte, fand bei der analogen Dimethylverbindung **240** sowie an Benzoxazol **242** unter identischen Bedingungen keine Reaktion statt. Die Ergebnisse der Versuche zur C–H-Aktivierung an offenkettigen Substraten sind in Tabelle 3.8 zusammengefasst.

Bei der C–H-Aktivierung an Benzoxazol **239** konnten die Produkte der Monoalkylierung in isolierten Ausbeuten von 53–64% erhalten werden (Tabelle 3.8, Einträge 1 und 2). Eine mögliche Erklärung für den ausbleibenden Umsatz an den Benzoxazolen **240** und **242** könnten die vorhandenen Methylgruppen sein (Tabelle 3.8, Einträge 3–5). Hierbei könnte eine Reaktion zwischen diesen und dem Katalysator möglicherweise zu dessen Inaktivierung führen. Bei weiteren Versuchen zur Realisierung der C–H-Aktivierung an den Benzoxazolen **240** und **242** unter Verwendung von Ethylacrylat,  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$  und Tol-BINAP in DME bei 85 °C konnte ebenfalls kein Umsatz festgestellt werden.

**Tabelle 3.8** Iridium-katalysierte Alkylierung von Benzoxazol **239**, **240** und **242**.<sup>211</sup>

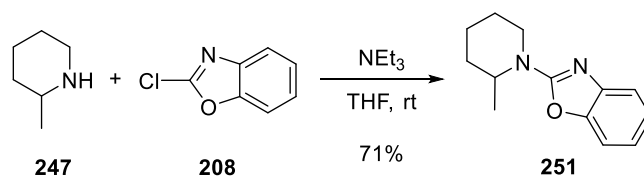
Eintrag	Amin	Alken	Produkt	Ausbeute <sup>[a]</sup>
1				64% <sup>[c], [e]</sup>
2				53% <sup>[b], [d], [e]</sup>
3			[b], [f]	-

Eintrag	Amin	Alken	Produkt	Ausbeute <sup>[a]</sup>
4	 242		[b], [f]	-
5	 242		[b], [f]	-

<sup>[a]</sup>Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Trennung. <sup>[b]</sup>Bedingung A: Katalysator (7 mol-%), Alken (8.0 Äq.), DME (0.2 M auf Benzoxazol), 140 °C, 1–2 h, Mikrowelle, 300 W. <sup>[c]</sup>Bedingung B: Katalysator (7 mol-%), Alken (8.0 Äq.), DME (0.2 M bezogen auf Benzoxazol), 85 °C, 4 h. <sup>[d]</sup>Unvollständiger Umsatz. <sup>[e]</sup>Bildung des 1,3-disubstituierten Produkts (nicht isoliert). <sup>[f]</sup>Kein Umsatz.

### 3.3.2.6 Benzoxazol an 2-Methylpiperidin/Salsolidin

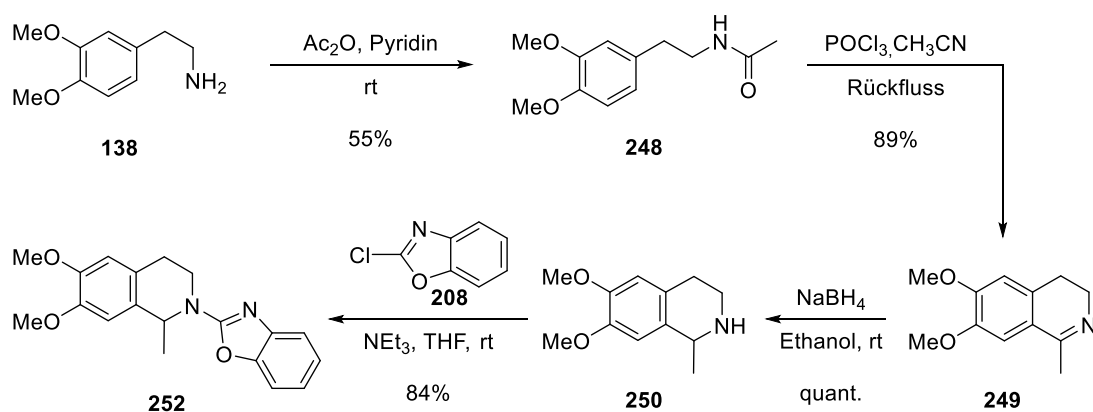
Aufgrund der großen Bedeutung von stereoselektiven Reaktionen für die Wirkstoffsynthese sollte überprüft werden, ob die Alkylierung von 2-Methylpiperidin (**247**) oder Salsolidin (**250**) diastereoselektiv verläuft, sodass primär das *cis*- oder *trans*-Isomer erhalten werden kann. Das hierzu benötigte Benzoxazol **251** wurde durch Reaktion von 2-Chlorbenzoxazol (**208**) mit 2-Methylpiperidin (**247**) in einer Ausbeute von 71% hergestellt (Schema 3.24).<sup>o</sup>



Schema 3.24 Darstellung von Benzoxazol **251**.

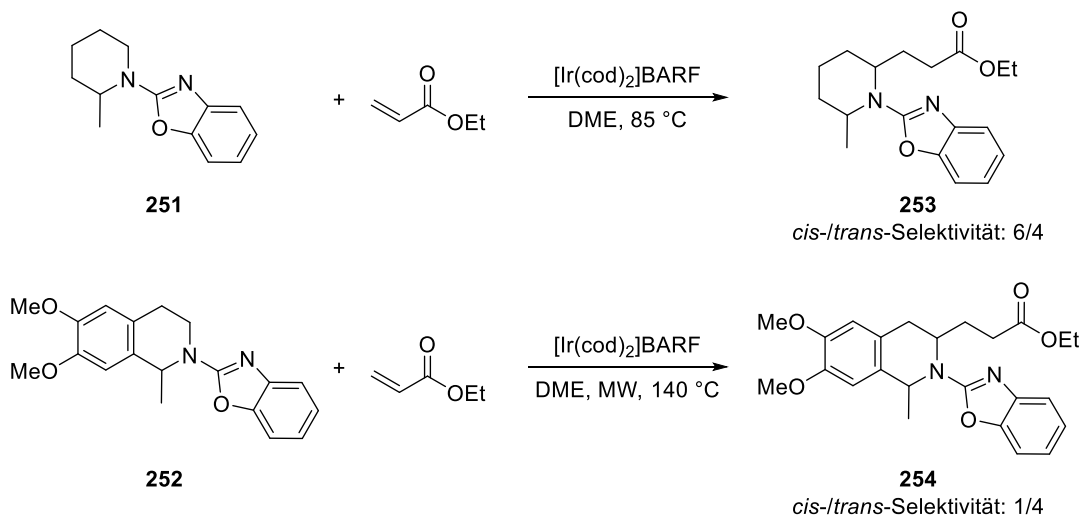
Die Darstellung von Benzoxazol **252** erfolgte ausgehend von Homoveratrylamin (**138**) in einer vierstufigen Synthese. Dazu wurde nach MORENO *et al.*<sup>229</sup> zunächst Formamid **248** gebildet, welches anschließend in einer BISCHLER-NAPIERALSKI-Cyclisierung in Imin **249** überführt wurde. Die Ausbeute betrug hierbei 84% über zwei Stufen. Durch anschließende Reduktion mit NaBH<sub>4</sub> konnte Salsolidin (**250**) in quantitativer Ausbeute erhalten werden, welches in einer S<sub>N</sub>Ar-Reaktion mit 2-Chlorbenzoxazol **208** zu Benzoxazol **252** in einer Ausbeute von 84% umgesetzt wurde (Schema 3.25).

<sup>o</sup>2-Methylpiperidin (**247**) wurde von Marco NEBE zur Verfügung gestellt.



Schema 3.25 Darstellung von Benzoxazol 252.

Die anschließende C–H-Aktivierung an Benzoxazol **251** verlief mit geringer Selektivität. Aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Rohspektrum ergab sich eine Bevorzugung von *cis* zu *trans* im Verhältnis von 6:4. Die C–H-Aktivierung an Salsolidin **252** verlief indes mit höherer Selektivität. Hierbei ergab sich aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Rohspektrum eine Bevorzugung des *trans*-Isomers von 4:1 gegenüber dem *cis*-Isomer (Schema 3.26).<sup>P</sup>



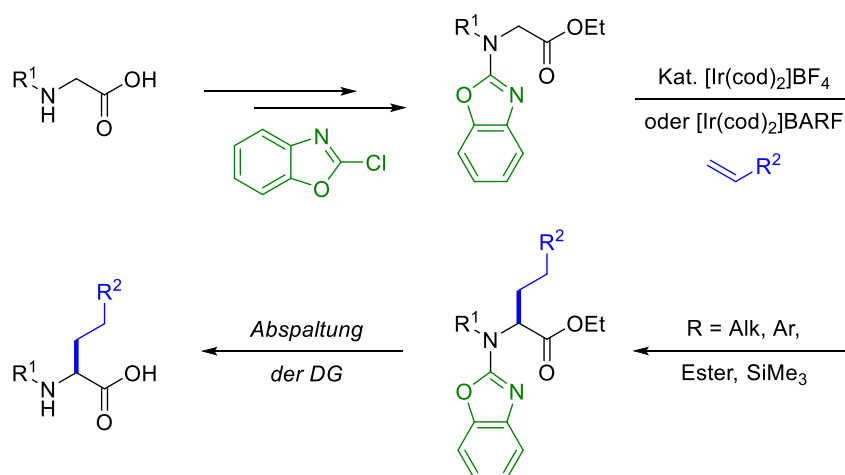
Schema 3.26 Untersuchung der Diastereoselektivität der C–H-Aktivierung an den Benzoxazolen **251** und **252**.

### 3.3.2.7 Benzoxazol bei der Aminosäuresynthese

Die entwickelte Methode zur C–H-Aktivierung wurde als nächstes auf ihre Eignung zur Darstellung nicht natürlicher Aminosäuren überprüft. Dazu sollte Benzoxazol als dirigierende Gruppe zunächst in eine von Glycin abgeleitete Aminosäure eingeführt werden. Anschließend

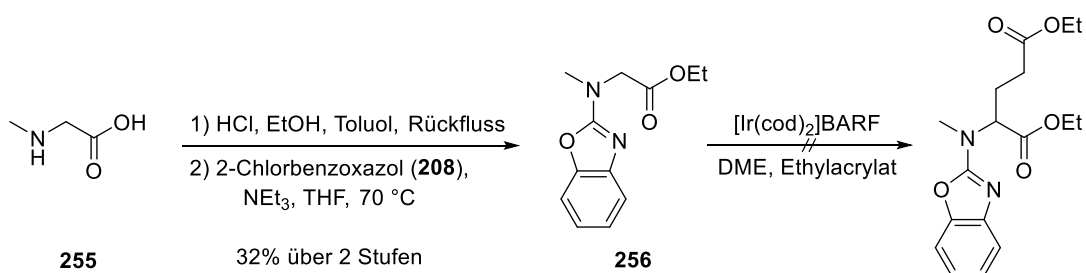
<sup>P</sup>Die Unterscheidung zwischen den *cis-trans*-Isomeren erfolgte anhand von NOESY-Spektren.

sollten eine C–H-Aktivierung zur Alkylierung sowie eine finale Abspaltung der dirigierenden Gruppe folgen (Schema 3.27).



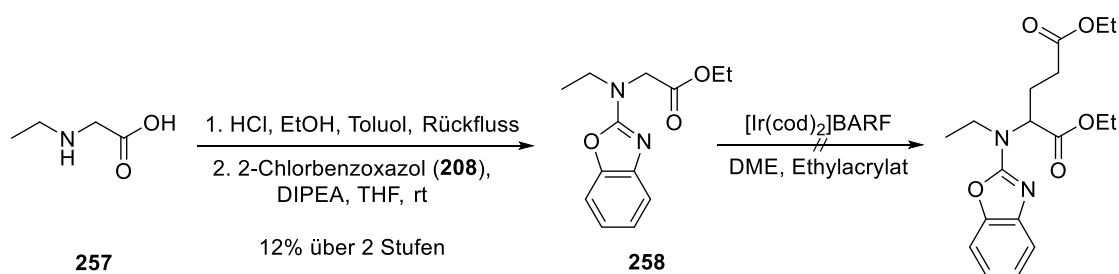
Schema 3.27 Synthesepfad zur Darstellung nicht natürlicher Aminosäuren.

Die Darstellung von Benzoxazol **256** erfolgte ausgehend von Sarkosin (**255**) durch Veresterung und anschließende nukleophile aromatische Substitution. Die Ausbeute betrug hierbei 32% über zwei Stufen. Bei den anschließenden Versuchen zur C–H-Aktivierung konnte sowohl unter harschen Bedingungen in der Mikrowelle ohne Tol-BINAP als auch im Ölbad bei 85 °C in Gegenwart von Tol-BINAP kein Umsatz festgestellt werden (Schema 3.28).



Schema 3.28 Darstellung sowie Versuche zur Iridium-katalysierten Alkylierung von Benzoxazol **256**.

Da die vorhandene Methylgruppe eine mögliche Erklärung für den nicht erfolgreichen Verlauf der Alkylierung sein könnte (vergleiche Tabelle 3.8, Einträge 3–5), wurde analog zu Benzoxazol **256** ausgehend von *N*-Ethylglycin (**257**) Benzoxazol **258** hergestellt. Die Ausbeute betrug hierbei 12% über zwei Stufen. Bei anschließenden Versuchen zur C–H-Aktivierung unter identischen Bedingungen wie an Benzoxazol **256** (vergleiche Schema 3.28) konnte jedoch ebenfalls kein Umsatz festgestellt werden (Schema 3.29).

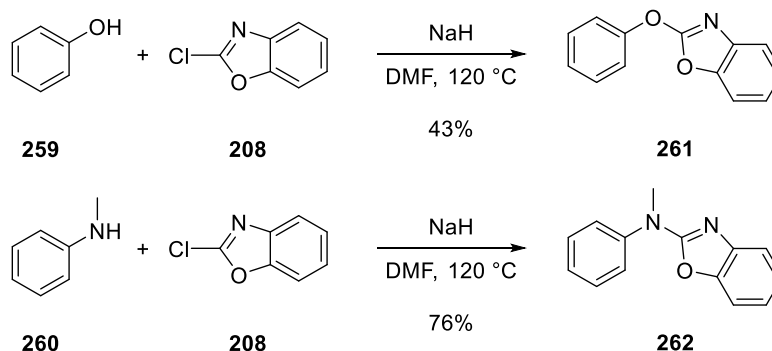


Schema 3.29 Darstellung sowie Versuche zur Iridium-katalysierten Alkylierung von Benzoxazol 258.

Als Alternative zu den Benzoxazolen **256** und **258** könnten weitere, von Glycin abgeleitete Benzoxazole getestet werden, die keine Methylgruppen an dem Rest tragen, der an den Stickstoff gebunden ist oder in denen diese sich in ausreichender Entfernung zum Stickstoff befinden.

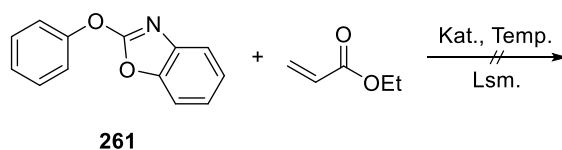
### 3.3.2.8 Benzoxazol bei der C–H-Aktivierung an $sp^2$ -Zentren

Um eine Ausweitung des Einsatzes von Benzoxazol als dirigierende Gruppe auf die C–H-Aktivierung von  $sp^2$ -Zentren zu ermöglichen, wurde eine mögliche Funktionalisierung der *ortho*-Position an Phenol (**259**) sowie an *N*-Methylanilin (**260**) untersucht. Hierzu wurden zuerst die benötigten Benzoxazole **261** und **262** ausgehend von Phenol (**259**) bzw. *N*-Methylanilin (**260**) durch Reaktion mit 2-Chlorbenzoxazol (**208**) hergestellt. Da unter den sonst üblichen Bedingungen zur Einführung der Benzoxazolgruppe mit HÜNIG-Base bzw. Triethylamin in THF kein Umsatz festgestellt werden konnte, wurde die Reaktion in DMF bei 120 °C mit NaH als Base durchgeführt. Die Ausbeute betrug hierbei 43% für **261** und 76% für **262** (Schema 3.30).



Schema 3.30 Darstellung von Benzoxazol 261 und 262.

Die Versuche zur C–H-Aktivierung an Benzoxazol **261** mit verschiedenen Katalysator-systemen sind in Tabelle 3.9 zusammengefasst.

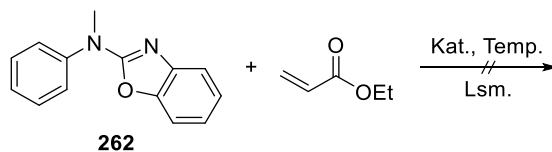
**Tabelle 3.9** Zusammenfassung der Versuche zur C–H-Aktivierung an Benzoxazol **261**.

Eintrag	Katalysatorsystem	Lösungsmittel	Temperatur/Zeit	Bemerkung
1	[Ir(cod) <sub>2</sub> ]BARF	DME	85 °C <sup>[b]</sup> , 15 h	[c]
2	[Ir(cod) <sub>2</sub> ]BARF	DME	140 °C <sup>[a]</sup> , 1 h	[c]
3	[Ir(cod) <sub>2</sub> ]BARF, Tol-BINAP	DME	85 °C <sup>[b]</sup> , 15 h	[c]
4	Ru <sub>3</sub> (CO) <sub>12</sub>	Isopropanol	140 °C <sup>[a]</sup> , 1 h	[d]
5	Ru <sub>3</sub> (CO) <sub>12</sub>	Isopropanol	80 °C <sup>[b]</sup> , 15 h	[d]
6	[RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ], BINAP, AgOTf	Isobutanol	120 °C <sup>[b]</sup> , 15 h	[d]
7	[RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ], NaOAc	Toluol	110 °C <sup>[b]</sup> , 15 h	[c]
8	[Cp* <sup>*</sup> RhCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> , Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , PivOH	MeCN	80 °C <sup>[b]</sup> , 15 h	[c]
9	[Cp* <sup>*</sup> RhCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> , Cu(OAc) <sub>2</sub> , AgOAc,	MeOH	90 °C <sup>[b]</sup> , 60 h	[d]

<sup>[a]</sup>Bedingung A: Mikrowellenreaktionsgefäß (10 mL) mit Septum, Mikrowelle, 300 W. <sup>[b]</sup>Bedingung B: Schlenkrohr, Ölbad. <sup>[c]</sup>Kein Umsatz. <sup>[d]</sup>Zersetzung.

Bei der Verwendung von [Ir(cod)<sub>2</sub>]BARF konnte sowohl bei der Reaktionsführung im Ölbad als auch in der Mikrowelle mit und ohne Tol-BINAP kein Umsatz festgestellt werden (Tabelle 3.9 Einträge 1–3). Bei den Katalysatorsystemen auf Rutheniumbasis mit Trirutheniumdodecacarbonyl<sup>213</sup> sowie mit [RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], BINAP und AgOTf<sup>220</sup> wurde jeweils eine vollständige Zersetzung beobachtet (Tabelle 3.9 Einträge 4–6), wohingegen mit [RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] unter den Bedingungen nach ROUQUET und CHATANI<sup>230</sup> kein Umsatz erzielt werden konnte (Tabelle 3.9 Eintrag 7). Bei den auf [Cp\*<sup>\*</sup>RhCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> basierten Versuchen fand, ähnlich zu denen mit [RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], entweder keine Reaktion statt, wie unter den von DUAN *et al.*<sup>231</sup> entwickelten Bedingungen (Tabelle 3.9 Eintrag 8), oder es kam zur Zersetzung, wie unter den Bedingungen nach WANG *et al.*<sup>202</sup> (Tabelle 3.9 Eintrag 9).

Im Vergleich zu den Versuchen zur C–H-Aktivierung an Benzoxazol **261**, bei denen entweder keine Reaktion stattfand oder es zur Zersetzung kam (vergleiche Tabelle 3.9), konnte im Fall von Benzoxazol **262** jeweils kein Umsatz festgestellt werden. Die getesteten Bedingungen zur C–H-Aktivierung an Benzoxazol **262** sind in Tabelle 3.10 zusammengefasst.

**Tabelle 3.10** Zusammenfassung der Versuche zur C–H-Aktivierung an Benzoxazol **262**.

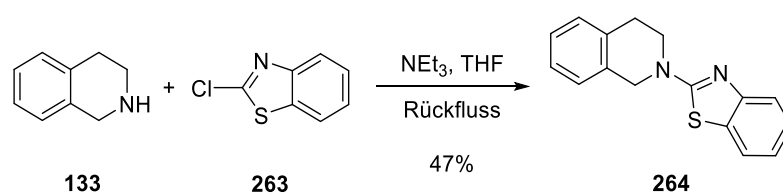
Eintrag	Katalysatorsystem	Lösungsmittel	Temperatur/Zeit	Bemerkung
1	[Ir(cod) <sub>2</sub> ]BARF	DME	85 °C <sup>[b]</sup> , 15 h	[c]
2	[Ir(cod) <sub>2</sub> ]BARF	DME	140 °C <sup>[a]</sup> , 1 h	[c]
3	[Ir(cod) <sub>2</sub> ]BARF, Tol-BINAP	DME	85 °C <sup>[b]</sup> , 15 h	[c]
4	Ru <sub>3</sub> (CO) <sub>12</sub>	Isopropanol	140 °C <sup>[a]</sup> , 1 h	[c]
5	Ru <sub>3</sub> (CO) <sub>12</sub>	Isopropanol	80 °C <sup>[b]</sup> , 15 h	[c]
6	[RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ], NaOAc	Toluol	110 °C <sup>[b]</sup> , 15 h	[c]
7	[Cp* <sup>*</sup> RhCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> , Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , PivOH	MeCN	80 °C <sup>[b]</sup> , 15 h	[c]

<sup>[a]</sup>Bedingung A: Mikrowellenreaktionsgefäß (10 mL) mit Septum, Mikrowelle, 300 W. <sup>[b]</sup>Bedingung B: Schlenkrohr, Ölbad. <sup>[c]</sup>Kein Umsatz.

Hierbei wurden neben Iridium-basierten Katalysatorsystemen (Tabelle 3.10 Einträge 1–3) auch Ruthenium-<sup>213,230</sup> (Tabelle 3.10 Einträge 4–6) und Rhodium-basierte<sup>231</sup> Systeme getestet (Tabelle 3.10 Eintrag 7). Im Gegensatz zu den gelungenen C–H-Aktivierungen an sp<sup>3</sup>-Zentren, bei denen es nach der oxidativen Addition zur Bildung eines fünfgliedrigen Rings kommt (vergleiche Schema 3.11), würde die C–H-Aktivierung an den Benzoxazolen **261** und **262** die Bildung eines sechsgliedrigen Rings beinhalten. Dieser Unterschied im mechanistischen Verlauf könnte unter anderem dafür verantwortlich sein, dass die C–H-Aktivierung an den Benzoxazolen **261** und **262** unter identischen Bedingungen wie an sp<sup>3</sup>-Zentren nicht zu realisieren war.

### 3.3.3 Benzothiazol als dirigierende Gruppe für die C–H-Aktivierung

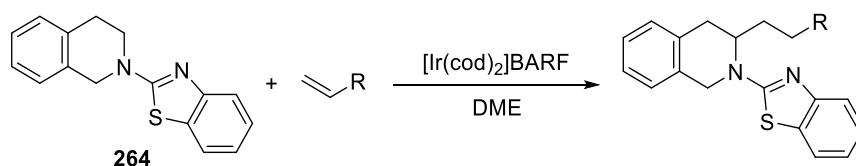
Aufgrund der großen strukturellen Ähnlichkeit zwischen Benzothiazol und Benzoxazol wurde als nächstes untersucht, ob Benzothiazol als dirigierende Gruppe ähnliche Eigenschaften bei der C–H-Aktivierung an sp<sup>3</sup>-Zentren von Tetrahydroisochinolin aufweist. Dazu wurde zunächst das benötigte Benzothiazol **264** durch eine S<sub>N</sub>Ar-Reaktion von 2-Chlorbenzothiazol (**263**) mit Tetrahydroisochinolin (**133**) in einer Ausbeute von 47% hergestellt (Schema 3.31).



**Schema 3.31** Darstellung von Benzothiazol **264** durch  $S_NAr$ -Reaktion von Tetrahydroisochinolin (**133**) mit 2-Chlorbenzothiazol (**263**).

Die anschließende C–H-Aktivierung wurde in Abhängigkeit der Reaktivität und Selektivität im Ölbad bei 85 °C oder in der Mikrowelle bei 140 °C durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.11 zusammengefasst.

**Tabelle 3.11** Iridium-katalysierte Alkylierung von Benzoxazol **264** mit verschiedenen Alkenen.



Eintrag	Alken	Produkt	Ausbeute <sup>[a]</sup>
1			39% <sup>[d], [e]</sup>
2			43% <sup>[d], [e]</sup>
3			47% <sup>[d], [e]</sup>
5			46% <sup>[e]</sup>

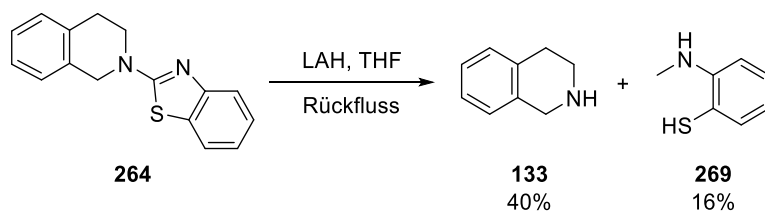
<sup>[a]</sup>Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Trennung. <sup>[b]</sup>Bedingung A: Benzothiazol **264**, Katalysator (7 mol-%), Alken (8.0 Äq.), 140 °C, 2 h, Mikrowelle, 300 W. <sup>[c]</sup>Bedingung B: Benzothiazol **264**, Katalysator (7 mol-%), Alken (8.0 Äq.), 85 °C, 15 h. <sup>[d]</sup>Unvollständiger Umsatz. <sup>[e]</sup>Bildung des 1,3-disubstituierten Produkts (nicht isoliert).



Die Benzothiazolgruppe wies hierbei die gleiche ungewöhnliche Selektivität für die nicht aktivierte 3-Position wie die Benzoxazolgruppe auf und tolerierte ebenfalls unterschiedliche Alkene (vergleiche Tabelle 3.4). Die Funktionalisierung von Benzothiazol **264** gelang sowohl mit Alkenen mit elektronenziehenden als auch -schiebenden Substituenten und mit neutralen Alkenen in Ausbeuten von 39–47% (Tabelle 3.11).

Zum quantitativen Vergleich der Alkylierungsreaktionen beider dirigieren der Gruppen wurde die C–H-Aktivierung an Benzothiazol **264** nochmals unter exakt identischen Bedingungen wie bei der C–H-Aktivierung an Benzoxazol **209** (vergleiche Tabelle 3.4) durchgeführt und die jeweiligen  $^1\text{H-NMR}$ -Rohspektren nach Entfernen des Lösungsmittels miteinander verglichen. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Funktionalisierungen an Benzoxazol **209** mit Ethylacrylat, Styrol und Hex-1-en einen deutlich höheren Umsatz aufwiesen als bei den Funktionalisierungen an Benzothiazol **264**. Lediglich die Funktionalisierung mit Vinyltrimethylsilan wies einen etwas höheren Umsatz an Benzothiazol **264** auf.

Die Abspaltung der Benzothiazolgruppe gelang mit LAH in THF unter Rückfluss, wobei neben Tetrahydroisochinolin (**133**), welches in einer Ausbeute von 40% erhalten werden konnte, zudem Thiol **269** in 16% isoliert wurde. (Schema 3.32).

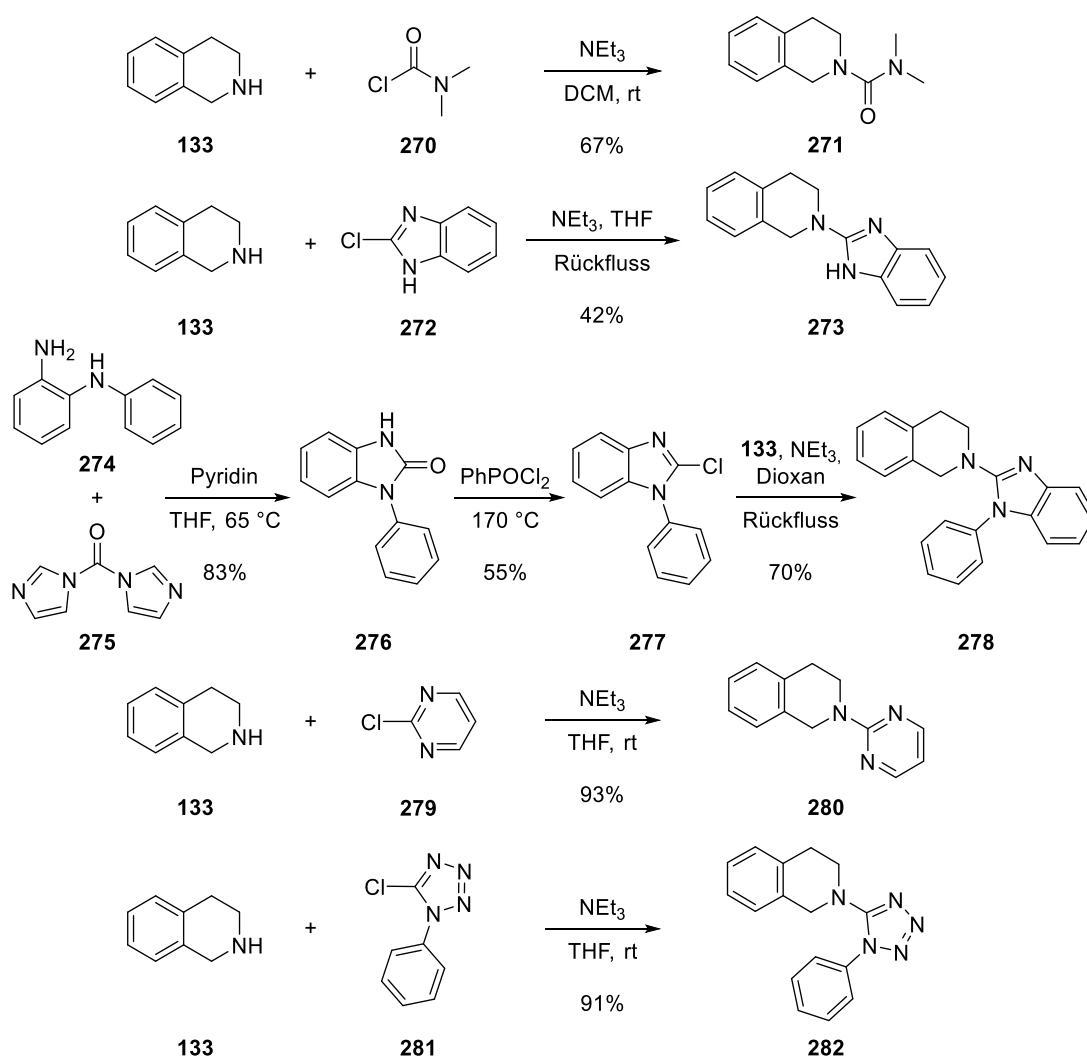


Schema 3.32 Entfernung der Benzothiazolgruppe mit LAH unter Rückfluss.

Eine Entfernung der Benzothiazolgruppe mit KOH in Ethylenglycol unter Rückfluss gelang im Gegensatz zu der Entfernung der Benzoxazolgruppe (siehe Schema 3.15–3.17) unter diesen Bedingungen nicht. Möglicherweise kam es wegen der geringeren Elektronegativität des Schwefels im Benzothiazol im Vergleich zum Sauerstoff im Benzoxazol nicht zur Reaktion

### 3.3.4 Weitere dirigierenden Gruppen für die C–H-Aktivierung

Neben Triazenen, Benzoxazol und Benzothiazol wurden noch eine Reihe weiterer stickstoffhaltiger Verbindungen auf ihre Eignung als dirigierende Gruppe für die C–H-Aktivierung an  $\text{sp}^3$ -Zentren von Tetrahydroisochinolin untersucht. Die Darstellung der benötigten Tetrahydroisochinoline ist in Schema 3.33 zusammengefasst.



**Schema 3.33** Darstellung von Tetrahydroisochinolinen mit diversen dirigierenden Gruppen.

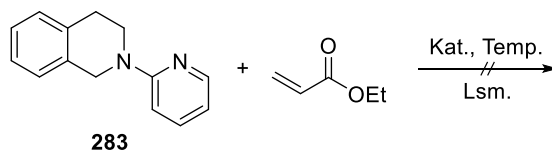
Die Darstellung erfolgte ausgehend von Tetrahydroisochinolin (**133**) und den jeweiligen Chlorderivaten der dirigierenden Gruppe. Auf diese Weise konnten unter anderem Carboxamid **271** in 67% und Benzimidazol **273** in 42% Ausbeute dargestellt werden. Die Darstellung von Phenylbenzimidazol **278** erfolgte ausgehend von *N*-Phenyldiamin **274** welches zuerst durch eine Carbonylierungsreaktion mit Carbonyldiimidazol (**275**) in Benzimidazol-2-on **276** überführt wurde. Das benötigte Chlorderivat wurde nach einer Methode von TALIANI *et al.*<sup>232</sup> hergestellt und anschließend mit Tetrahydroisochinolin (**133**) zu Phenylbenzimidazol **278** umgesetzt. Die Ausbeute betrug hierbei 32% über drei Stufen. Neben Carboxamid und Benzimidazolen wurden auch Pyrimidin und Phenyltetrazol als dirigierende Gruppen eingeführt. Die Ausbeute betrug hierbei 93% für Pyrimidin **280** und 91% für Phenyltetrazol **282**.

Bei den anschließenden Versuchen zur C–H-Aktivierung an den verschiedenen Tetrahydroisochinolinen **271**, **273**, **278**, **280** und **282** mit Ethylacrylat,  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$  und (*S*)-Tol-BINAP in DME bei 85 °C konnte kein Umsatz festgestellt werden. Auch bei der Durchführung in der Mikrowelle bei 140 °C und 300 W ohne (*S*)-Tol-BINAP fand ebenfalls keine Reaktion statt.

### Vergleich der Benzoxazolgruppe mit der Pyridylgruppe

Zum Vergleich der Benzoxazolgruppe mit der häufig verwendeten Pyridylgruppe,<sup>233-236</sup> welche im Gegensatz zur Benzoxazolgruppe nur in zwei Stufen entfernt werden kann,<sup>237,238</sup> wurde 2-(Pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**283**)<sup>d</sup> mit Ethylacrylat in Gegenwart verschiedener Katalysatoren umgesetzt (Tabelle 3.12).

**Tabelle 3.12** Zusammenfassung der Versuche zur C–H-Aktivierung an 2-(Pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**283**).



Eintrag	Katalysatorsystem	Lösungsmittel	Temperatur/Zeit	Bemerkung
1	$[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$	DME	140 °C <sup>[a]</sup> , 30 min	[e]
2	$[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ , ( <i>S</i> )-Tol-BINAP	DME	85 °C <sup>[b]</sup> , 15 h	[d]
3	$\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ , TFA	MeCN	85 °C <sup>[b]</sup> , 5 h	[d]

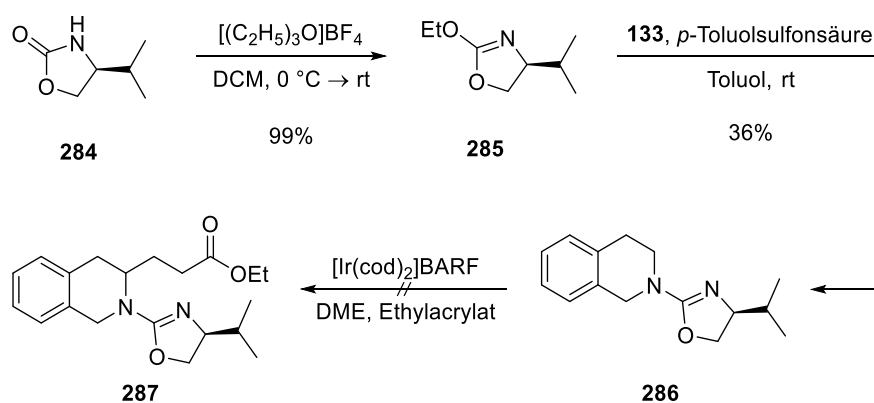
<sup>[a]</sup>Bedingung A: Mikrowellenreaktionsgefäß (10 mL) mit Septum, Mikrowelle 300 W. <sup>[b]</sup>Bedingung B: Schlenkrohr, Ölbad. <sup>[c]</sup>Bedingung C: Schlenkrohr, Ölbad, CFL Energiesparlampe (24 W). <sup>[d]</sup>Kein Umsatz. <sup>[e]</sup>Kaum Umsatz, 1–3 unterschiedliche Produkte.

In Gegenwart von  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$  fand beim Pyridylderivat im Gegensatz zum Benzoxazol-derivat fast kein Umsatz statt und die Reaktion verlief zudem nicht selektiv (Tabelle 3.12, Eintrag 1). Des Weiteren wurde festgestellt, dass bei Pyridyl **283** eine spontane Autoxidation, die zuvor bereits bei Triazenen beobachtet wurde (vergleiche Abschnitt 3.2.1), an der benzyli-schen Position stattfand, was zur Bildung des entsprechenden Lactams führte. Bei der Verwendung von  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$  und (*S*)-Tol-BINAP (Tabelle 3.12, Eintrag 2) sowie mit der von ESPELT *et al.*<sup>239</sup> entwickelten Methode mit  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$  (Tabelle 3.12, Eintrag 3) konnte kein Umsatz festgestellt werden.

<sup>d</sup>2-(Pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**283**) wurde von Lidija KREBS zur Verfügung gestellt.

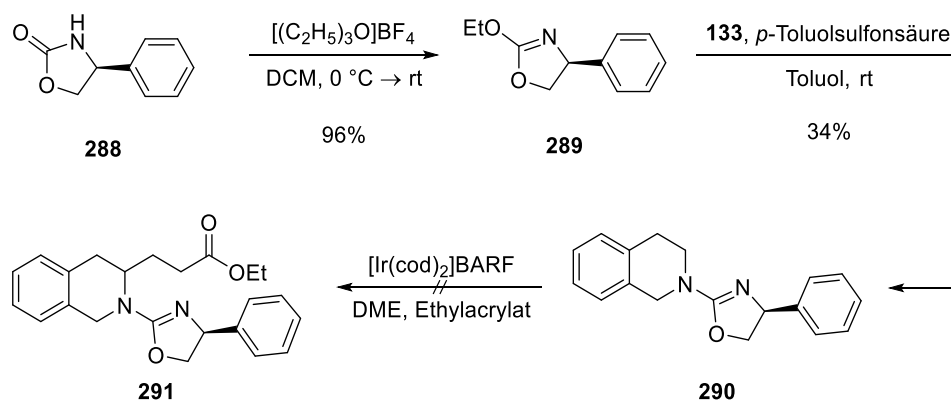
### 3.3.5 Enantioselektive Variante

Beim Versuch der Entwicklung einer enantioselektiven Variante für die C–H-Aktivierung an  $sp^3$ -Zentren von Tetrahydroisochinolin wurden zwei unterschiedliche Ansätze verfolgt. Zunächst sollte die chirale Information über ein chirales Auxilar übertragen werden. Zur Darstellung des chiralen Oxazols **286** wurde Oxazolidinon **284** zuerst durch Alkylierung mit Triäthylxoniumtetrafluorborat nach einer Vorschrift von GAWLEY *et al.*<sup>240</sup> in Verbindung **285** überführt und anschließend mit Tetrahydroisochinolin (**133**) nach REIN *et al.*<sup>241</sup> kondensiert. Die Ausbeute betrug hierbei 36% über zwei Stufen. Bei den anschließenden Versuchen zur C–H-Aktivierung konnte sowohl unter harschen Bedingungen in der Mikrowelle bei 140 °C und 300 W als auch im Ölbad bei 85 °C in Gegenwart von (*S*)-Tol-BINAP kein Umsatz festgestellt werden (Schema 3.34).



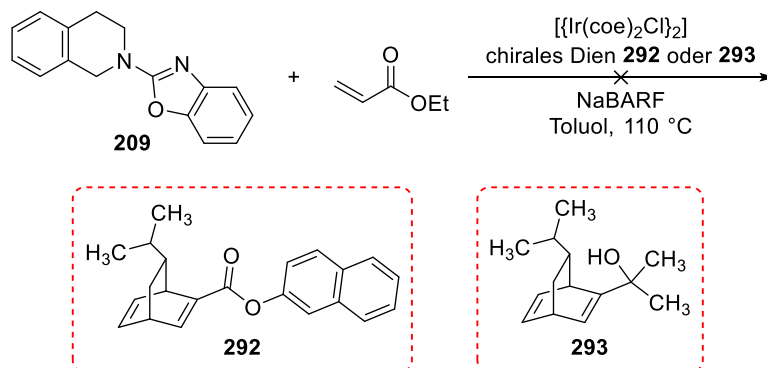
Schema 3.34 Darstellung sowie Versuche zur Iridium-katalysierten Alkylierung von Oxazol **286**.

Als Alternative zum chiralen Oxazol **286**, welches Methylgruppen trägt, die möglicherweise zur Inaktivierung des Katalysators führen könnten (siehe Tabelle 3.8), wurde das chirale Phenyloxazol **290** in einer analogen Synthese hergestellt. Die Gesamtausbeute für die Alkylierung und die Kondensationsreaktion betrug hierbei 33% über zwei Stufen (Schema 3.35). Bei den anschließenden Versuchen zur C–H-Aktivierung, die unter den gleichen Bedingungen wie an Oxazol **286** durchgeführt wurden, konnte ebenfalls keine Reaktion beobachtet werden.



Schema 3.35 Darstellung sowie Versuche zur Iridium-katalysierten Alkylierung von Phenyloxazol 290.

Der zweite Ansatzpunkt verfolgt den Austausch der COD-Liganden am Katalysator durch chirale Dien-Liganden. Hierzu wurden die in Schema 3.36 abgebildeten Liganden **292<sup>r</sup>** und **293<sup>s</sup>** zur C–H-Aktivierung an Benzoxazol **209** getestet. Unter den angegebenen Bedingungen konnte jedoch kein Umsatz festgestellt werden.<sup>207</sup>



Schema 3.36 Versuche zur enantioselektiven Iridium-katalysierten Alkylierung von Benzoxazol 209 mit chiralen Dien-Liganden.

<sup>r</sup>2-Naphthyl-(1*R*,4*R*,7*R*)-7-isopropyl-5-methylbicyclo[2.2.2]octa-2,5-dien-2-carboxylat.

<sup>s</sup>(1*R*,4*R*,7*R*)-7-Isopropyl-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-methylbicyclo[2.2.2]octa-2,5-dien.



## 4 PHOTOCHEMIE

### 4.1 Einleitung

#### 4.1.1 Erneuerbare Energien: Sonnenlicht

Von Natur aus liefert die Umwelt enorme Mengen an Primärenergie in Form von Sonnenlicht, Windkraft, Wasserkraft und nachwachsender Biomasse. Die große Herausforderung besteht darin, diese in effizienter und nachhaltiger Weise nutzbar zu machen. Besonders Sonnenlicht ist von großem Interesse, da der jährliche Energiebedarf der Erde innerhalb von einer Stunde in Form von Licht auf die Erdoberfläche trifft. Während die Umwandlung von Licht in elektrische Energie mittlerweile ein hohes Maß an Effizienz erreicht hat, steckt die Verwendung von sichtbarem Licht zur Durchführung chemischer Reaktionen noch in den Kinderschuhen.<sup>242</sup>

In der Vergangenheit wurden die meisten lichtinduzierten Reaktionen unter direkter Anregung der entsprechenden Moleküle mittels UV-Strahlung durchgeführt, da die meisten organischen Moleküle sichtbares Licht nicht absorbieren. Zur Durchführung dieser Reaktionen ist Sonnenlicht ungeeignet, da der größte Teil der UV-Strahlung durch die Ozonschicht geblockt wird und somit nur einen Anteil von 2–3% am natürlichen Tageslicht hat.<sup>243</sup> Um das Tageslicht für Moleküle, die nicht oberhalb von 300 nm absorbieren, nutzbar zu machen, bedarf es der Verwendung von Photosensibilisatoren oder Photokatalysatoren.<sup>242,244</sup>

#### 4.1.2 Elektromagnetische Strahlung: JABŁOŃSKI-Diagramm

Photochemische Reaktionen sind Reaktionen, die durch Absorption von Licht initiiert werden und mindestens in einem Reaktionsschritt einen elektronisch angeregten Zustand aufweisen. Anhand des JABŁOŃSKI-Diagramms (Abbildung 4.1)<sup>245</sup> lassen sich die Energiezustände und die meisten photophysikalischen Prozesse darstellen.<sup>242,246,247</sup>

Durch Absorption eines Photons kann das Molekül durch Aufnahme von Strahlungsenergie vom Grundzustand  $S_0$  in einen energiereicheren Singulettzustand  $S_x$  übergehen. Hierbei kommt es zu keiner Spinänderung, jedoch werden typischerweise Molekülschwingungen angeregt, sodass sich das Molekül in einem schwingungsangeregten Zustand befindet. Durch Schwingungsrelaxation unter Abgabe von Wärme an die Umgebung wird jedoch sehr schnell der jeweilige Schwingungsgrundzustand des angeregten Moleküls erreicht. Die Rückkehr des Moleküls in den Grundzustand  $S_0$  bzw. in einen Schwingungszustand des Grundzustands  $S_0$  kann anschließend

sowohl durch strahlungsfreie Prozesse als auch durch Emission von elektromagnetischer Strahlung erfolgen.

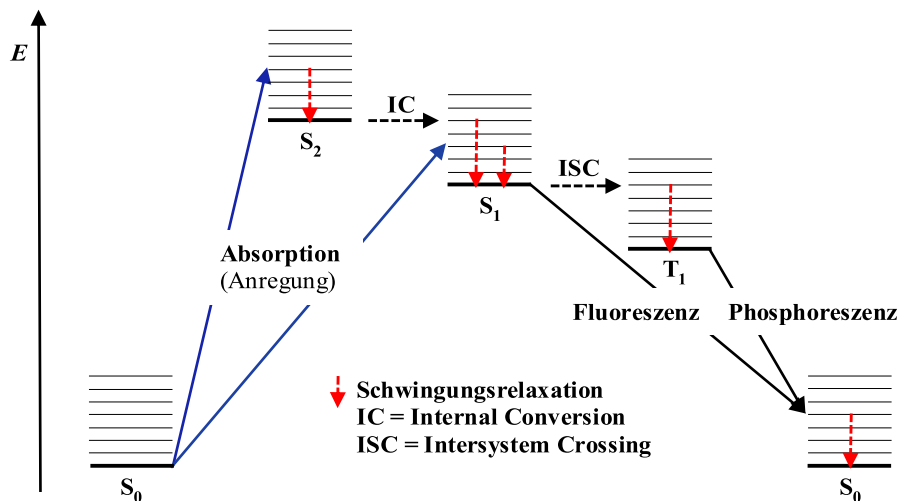


Abbildung 4.1 Vereinfachtes JABLOŃSKI-Diagramm.

Der spinerlaubte Übergang unter Emission von elektromagnetischer Strahlung vom Singulettzustand  $S_1$  in den Singulettgrundzustand  $S_0$  wird als Fluoreszenz bezeichnet. Bei der Internal Conversion (innere Umwandlung, IC), erfolgt hingegen ein strahlungsloser Übergang zwischen zwei Zuständen gleicher Multiplizität ( $S_2 \rightarrow S_1$ ). Das Intersystem Crossing (Interkombination, ISC) stellt ebenfalls einen strahlungslosen Übergang dar, der jedoch zwischen zwei Zuständen unterschiedlicher Multiplizität stattfindet und somit spinverboten und daher vergleichsweise langsam ist. Durch das Vorhandensein von Schweratomen kommt es zu einer stärkeren Spin-Bahn-Kopplung und somit zu einer Aufweichung des Spinverbotes, was zu einem schnelleren ISC führt. Als Phosphoreszenz wird ein Übergang unter Emission von Strahlung vom angeregten Triplettzustand  $T_1$ , der eine lange Lebensdauer aufweist, in den Singulettgrundzustand  $S_0$  bezeichnet.

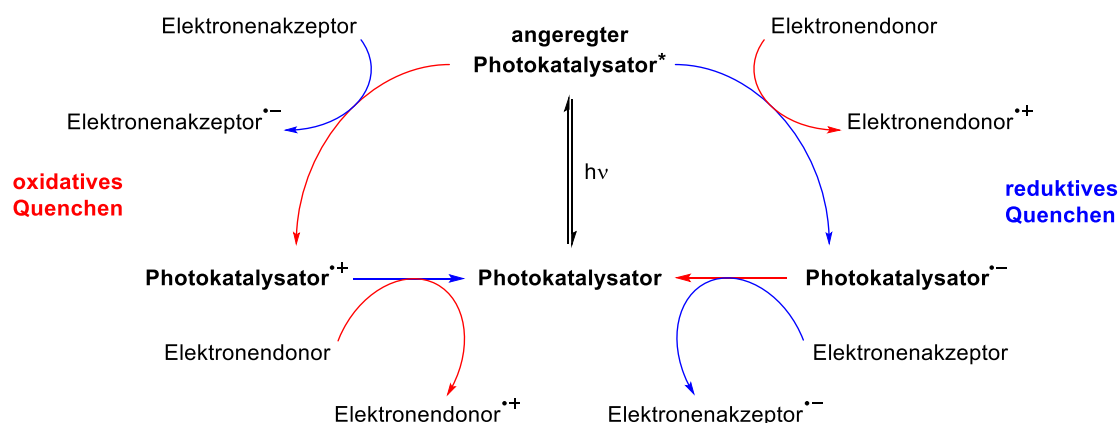
### 4.1.3 Photoredoxkatalysatoren

Als Photoredoxkatalysatoren kommen drei unterschiedliche Klassen von Verbindungen zum Einsatz. Neben den am häufigsten angewendeten Übergangsmetallkomplexen<sup>248</sup> sind dies konjugierte organische Verbindungen<sup>249</sup> sowie Halbleiter.<sup>250</sup> Diese besitzen die Fähigkeit, nach der Anregung mit Licht, Single-Electron-Transfer-Prozesse (SET-Prozesse) mit bestimmten Substraten einzugehen.<sup>242</sup> Dabei stellt der durch die Anhebung eines Elektrons auf ein höher liegendes Energieniveau erreichte, angeregte Zustand sowohl ein besseres Reduktions- als auch



ein besseres Oxidationsmittel dar. Dies lässt sich durch die leichtere Abgabe des angeregten Elektrons bzw. eine einfachere Aufnahme eines Elektrons in die entstehende Elektronenlücke begründen.<sup>242</sup>

Generell laufen während eines Photoredoxkatalysezyklus die im Folgenden beschriebenen Reaktionen ab (Schema 4.1). Nach der Anregung eines Photokatalysators (PK) mit einer passenden Wellenlänge kommt es zur Bildung einer angeregten Spezies (PK<sup>\*</sup>). Diese kann nun sowohl oxidativ als auch reduktiv über einen SET gequenchet werden. Beim oxidativen Quenchen wird der Katalysator durch Abgabe eines Elektrons in ein Radikalkation (PK<sup>•+</sup>) überführt, welches nun selbst eine hohe Affinität zur Aufnahme eines Elektrons aufweist. Durch einen SET von einem Elektronendonator an das Radikalkation (PK<sup>•+</sup>), wird dann der Katalysator wieder regeneriert. Beim reduktiven Quenchen findet der umgekehrte Prozess statt, in dem die angeregte Spezies (PK<sup>\*</sup>) zuerst ein Elektron aufnimmt, wodurch sich ein Radikalanion (PK<sup>•-</sup>) bildet, aus dem durch SET an einen Elektronenakzeptor wieder der Katalysator im Grundzustand entsteht.



Schema 4.1 Reduktiver und oxidativer Zyklus eines Photoredoxkatalysators.<sup>242</sup>

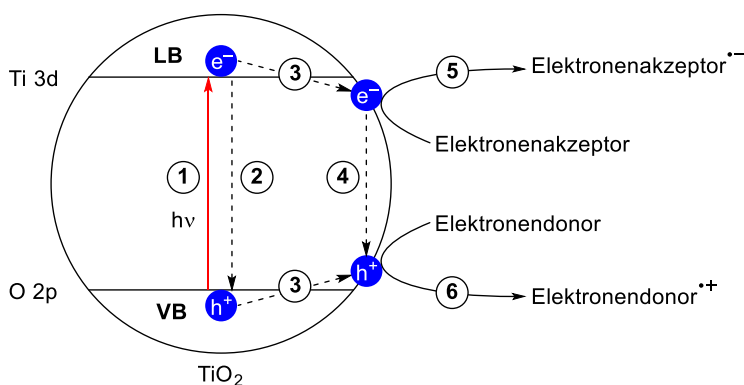
Da eigentlich nur der Triplettzustand  $T_1$  eine genügend lange Lebensdauer aufweist um SET-Reaktionen einzugehen, zeichnen sich die meisten Photokatalysatoren durch ein schnelles ISC von  $S_1$  nach  $T_1$  aus.<sup>251</sup> Bei den auf Übergangsmetallkomplexen basierenden Photoredoxkatalysatoren kommt der Schweratomeffekt<sup>252</sup> (siehe Abschnitt 4.1.2) zum Tragen, wodurch der geforderte schnelle ISC von  $S_1$  nach  $T_1$  realisiert werden kann. Dabei finden primär die Schweratome Ruthenium und Iridium Verwendung.<sup>248</sup>

Im Folgenden werden die Photosensibilisatoren  $TiO_2$  und Benzophenon die während dieser Arbeit zur Anwendung kamen näher betrachtet.

### 4.1.3.1 Titandioxid

Die Verwendung von heterogenen Katalysatoren ist von besonderem Interesse, da nach erfolgter Reaktion deren Abtrennung erleichtert ist. Auch im Bereich der Photokatalyse finden diese in Form anorganischer Halbleiter Verwendung.<sup>242,253</sup> Am häufigsten kommt hierbei  $\text{TiO}_2$  aufgrund seiner hohen Photoaktivität, der geringen Kosten, der geringen Toxizität sowie der hohen chemischen und thermischen Stabilität zum Einsatz.<sup>254-256</sup> In der Natur existiert  $\text{TiO}_2$  in den drei Modifikationen Anatas, Rutil und Brookit.<sup>257</sup> In allen drei Modifikationen ist ein Titan-Ion ( $\text{Ti}^{4+}$ ) von sechs Sauerstoffatomen koordiniert, die einen  $[\text{TiO}_6]$  Oktaeder bilden, wobei die Art der Verknüpfung der Oktaeder jedoch unterschiedlich ist.<sup>258</sup> Rutil stellt die thermodynamisch stabilste Form dar, bei Temperaturen von 600–900 °C werden Anatas und Brookit in diese umgewandelt.<sup>259</sup> Bei Titandioxid handelt es sich um einen n-Halbleiter,<sup>260</sup> die Bandlücke beträgt 3.2 eV für Anatas und 3.0 eV für Rutil.<sup>258</sup> Diese beiden Modifikationen finden primär Anwendung in der Photokatalyse, wobei Anatas eine höhere photokatalytische Aktivität aufweist als Rutil, was vermutlich an dem um 0.2 eV positiveren Leitungsband und an der höheren Kapazität für die Aufnahme von Sauerstoff liegt.<sup>261,262</sup> Durch die Verwendung von *AEROXIDE*<sup>®</sup>- $\text{TiO}_2$ , einem Gemisch von Anatas und Rutil im Verhältnis von ca. 4:1, kann die photokatalytische Aktivität erhöht werden. Vermutlich wird dabei ein Elektron von Rutil an Anatas übertragen, wodurch es zu einer Stabilisierung der Ladungstrennung kommt und so die unerwünschte Rekombination verzögert wird.<sup>263</sup>

Die an  $\text{TiO}_2$ -Partikeln stattfindenden Reaktionen sind in Abbildung 4.2 dargestellt.



**Abbildung 4.2** Schematische Darstellung der Schlüsselschritte photokatalytischer Reaktionen an  $\text{TiO}_2$ -Partikeln.

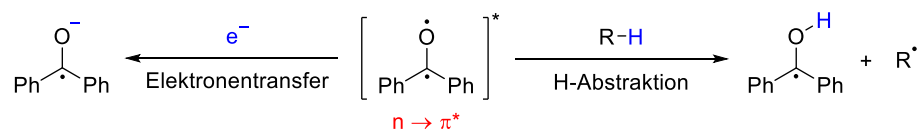
Durch Absorption von Licht wird ein Elektron aus dem Valenzband (VB) in das Leitungsband (LB) gehoben, wodurch es zur Bildung eines Elektron-Loch-Paares kommt, welches zunächst über das ganze Partikel delokalisiert ist (Prozess 1). Von hier aus kann es nun entweder durch

strahlende oder strahlungsfreie Prozesse wieder rekombinieren (Prozess 2), oder an der Oberfläche eingefangen werden (Prozess 3). An der Oberfläche kann diese nun entweder erneut rekombinieren (Prozess 4), oder einen interfacialen Elektronenaustausch (IFET) eingehen. Hierbei wird durch das Elektron ein Elektronenakzeptor reduziert (Prozess 5) und durch das Loch ein Elektronendonator oxidiert (Prozess 6). Solche IFET Reaktionen sind möglich, da die Distanz zwischen den Ladungszentren größer ist als in molekularen Sensibilisatoren, was zu einer Verlangsamung der Rekombination führt.<sup>250,264</sup>

Ein idealer Photokatalysator sollte chemisch und biologisch inert sein und somit kein Risiko für Mensch und Umwelt darstellen. Zudem sind eine hohe photokatalytische Stabilität, einfache Darstellbarkeit und kostengünstige Verfügbarkeit wichtige Kriterien. TiO<sub>2</sub> stellt einen nahezu idealen Photokatalysator dar, die größte Einschränkung die TiO<sub>2</sub> jedoch aufweist, ist dessen ausschließliche Absorption von UV-Strahlung.<sup>258</sup> Dadurch kann nur ein geringer Teil von 2–3% des Tageslichts genutzt werden.<sup>243</sup> Ein weiterer Nachteil bei der Verwendung von UV-Strahlung ist das Auftreten unerwünschter Nebenreaktionen.<sup>244</sup> Zur Sensibilisierung von TiO<sub>2</sub> für sichtbares Licht werden verschiedene Strategien angewendet, wie Metall- und Nichtmetall-Dotierungen sowie Oberflächenmodifikationen mit organischen Farbstoffen oder Edelmetallen.<sup>250</sup> Eine weitere Möglichkeit zur Sensibilisierung stellt die Verwendung von gekoppelten Halbleitern wie z. B. ZnO/TiO<sub>2</sub> dar.<sup>258</sup>

#### 4.1.3.2 Benzophenon

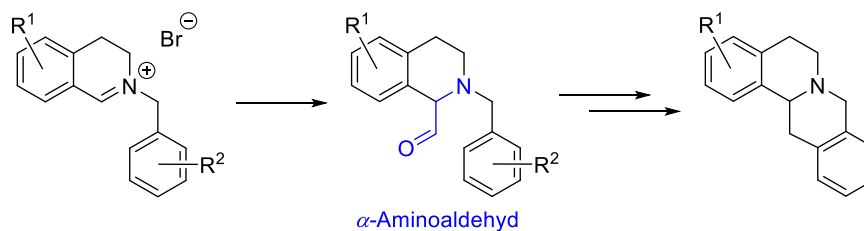
Die Photochemie von Carbonylverbindungen gehört zu den am intensivsten untersuchten, photochemischen Reaktionen.<sup>265</sup> Besonders aromatische Ketone wie Benzophenon stellen aufgrund ihres schnellen ISC von  $n \rightarrow \pi^*$ -Singulett- in einen Triplettzustand<sup>266</sup> geeignete Photoredoxkatalysatoren dar.<sup>267-269</sup> Benzophenon besitzt eine Absorptionsbande bei ca. 250 nm für den  $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang und eine weitere Absorptionsbande bei ca. 350 nm für einen  $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang. Der schnelle ISC beruht auf der Existenz eines T<sub>2</sub> ( $\pi, \pi^*$ ) Zustandes nahe des S<sub>1</sub> ( $n, \pi^*$ ), welcher nach der Anregung eingenommen werden kann. Aus T<sub>2</sub> ( $\pi, \pi^*$ ) erfolgt dann eine schnelle IC zu T<sub>1</sub> ( $\pi, \pi^*$ ), einem langlebigen Triplettzustand.<sup>270</sup> Das angeregte Benzophenon kann nun eine Reihe von Reaktionen eingehen, da der Sauerstoff der Carbonylgruppe im angeregten Zustand ein ungepaartes Elektron aufweist und somit elektrophil ist. Zur Vervollständigung des halbgefüllten n-Orbitals sind z. B. ein Elektronentransfer oder eine H-Abstraktion an schwachen C–H-Bindungen möglich (Schema 4.2).<sup>271</sup>



**Schema 4.2 H-Abstraktion und Elektronentransfer nach Anregung von Benzophenon.**

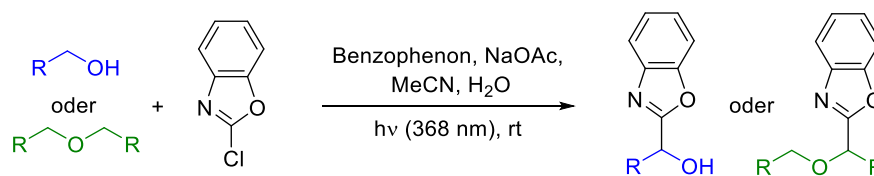
## 4.2 Zielsetzung

Im dritten Teilprojekt sollte eine geeignete Methode zur Herstellung von  $\alpha$ -Aminoaldehyden entwickelt werden, um einen alternativen Zugang zur Substanzklasse der Tetrahydroprotoberberine zu ermöglichen (Schema 4.3).



Schema 4.3 Synthesepfad zur Darstellung von Tetrahydroprotoberberinen über  $\alpha$ -Aminoaldehyde.

Ferner sollte untersucht werden, ob die von Alexander LIPP im Rahmen seiner Diplomarbeit<sup>272</sup> gefundene Arylierung von Carbamaten in  $\alpha$ -Position zum Stickstoff mit 2-Chlorbenzoxazol auf Alkohole und Ether übertragbar ist, um das Anwendungsspektrum der Methode zu erweitern (Schema 4.4).



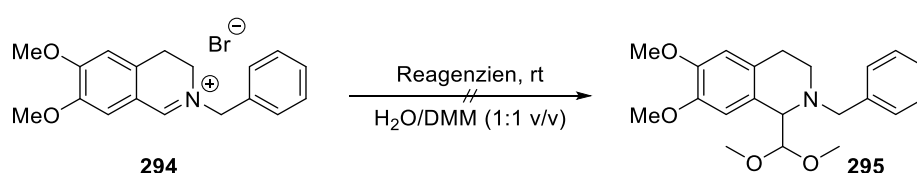
Schema 4.4 Angestrebte  $\alpha$ -Arylierung von Alkoholen und Ethern mit 2-Chlorbenzoxazol.

## 4.3 Resultate und Diskussion

### 4.3.1 Versuche zur Darstellung von $\alpha$ -Aminoaldehyden

Zur Realisierung eines alternativen Zugangs zu Tetrahydroprotoberberinen über  $\alpha$ -Aminoaldehyde wurde zunächst versucht, den geschützten  $\alpha$ -Aminoaldehyd **295** photochemisch aus Iminium **294**<sup>t</sup> herzustellen (Tabelle 4.1).

**Tabelle 4.1** Versuche zur Darstellung des geschützten  $\alpha$ -Aminoaldehyds **295**.



Eintrag	Reagenzien	Zeit	Bemerkung
1	TiO <sub>2</sub> (1.3 Äq.), (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (0.13 Äq.)	10 h	[a], [b]
2	Benzophenon (1.7 Äq.)	5 h	[a], [b]
3	Benzophenon (1.7 Äq.), (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (0.4 Äq.)	5 h	[a], [b]

<sup>[a]</sup>Bedingung: Geschlossenes Gefäß, UV-Schwarzlichtstrahler (365 nm, 300 W). <sup>[b]</sup>Kein Umsatz.

Unter den Reaktionsbedingungen nach ZHANG *et al.*<sup>273</sup> mit TiO<sub>2</sub> und Peroxodisulfat, die für ihre Dreikomponenten-Photoreaktion genutzt wurden (Tabelle 4.1, Eintrag 1), konnte kein Umsatz beobachtet werden. Bei Versuchen mit Benzophenon fand sowohl in Gegenwart von Peroxodisulfat als auch ohne ebenfalls keine Reaktion statt (Tabelle 4.1, Einträge 2 und 3).

Da mit Iminium **294** nicht die gewünschten Ergebnisse erzielt werden konnten, sollte anschließend versucht werden, DMM oder 1,4-Dioxan mit verschiedenen Methoden an diverse *N*-Heterocyclen zu kuppeln, um die Substratspezifität sowie die Abhängigkeit der jeweiligen Methoden vom eingesetzten Ether zu überprüfen (Tabelle 4.2).

Bei Versuchen zur Addition von DMM oder 1,4-Dioxan an Imin **140** fand mit dem von ZHANG *et al.*<sup>273</sup> entwickelten, auf TiO<sub>2</sub>/(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> basierenden System, keine Reaktion statt (Tabelle 4.2, Einträge 1 und 2). Mit dem System zur Radikalbildung durch H-Abstraktion, basierend auf TBHP/Ti(III) nach CLERICI *et al.*<sup>274</sup>, bildete sich bei der Addition von DMM an Imin **140** ein komplexes, nicht trennbares Produktgemisch (Tabelle 4.2, Eintrag 3), wohingegen bei dem auf

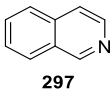
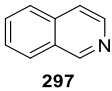
<sup>t</sup>Iminium **294** wurde von Nicola OTTO zur Verfügung gestellt.

Dimethylzink basierendes System von YAMADA *et al.*<sup>275</sup> kein Umsatz festgestellt werden konnte (Tabelle 4.2, Eintrag 4). Der Versuch einer Addition von DMM an das quartäre Protoberberin **158** in Gegenwart von  $\text{TiO}_2/(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  unter Bestrahlung verlief ebenfalls erfolglos (Tabelle 4.2, Eintrag 5).<sup>273</sup>

**Tabelle 4.2** Addition von DMM oder 1,4-Dioxan an *N*-Heterocyclen.

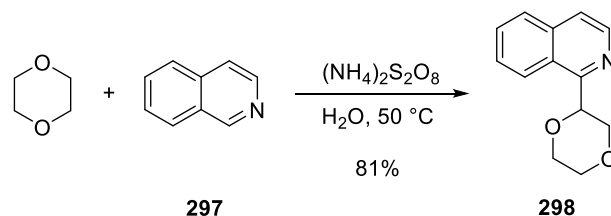
$$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ | \\ \text{R}^1\text{C}=\text{N} \\ | \\ \text{R}^2 \end{array} + \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ | \quad | \\ \text{---} \quad \text{---} \\ | \quad | \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array} \quad \text{oder} \quad \begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{---} \\ | \\ \text{O} \end{array}$$
  
 Reagenzien, rt  
 Lsm.

Eintrag	Substrat	Reagenzien	Lösungsmittel	Zeit	Bemerkung
1	 <b>140</b>	$\text{TiO}_2/(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$	$\text{H}_2\text{O}/\text{DMM}$ (1:1 v/v)	3 h	[a], [b]
2	 <b>140</b>	$\text{TiO}_2/(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$	$\text{H}_2\text{O}/\text{Dioxan}$ (1:1 v/v)	3 h	[a], [b]
3	 <b>140</b>	TBHP/Ti(III)	DMM	30 min	[c]
4	 <b>140</b>	$\text{Me}_2\text{Zn}$	DMM	12 h	[a], [b]
5	 <b>158</b>	$\text{TiO}_2/(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$	$\text{H}_2\text{O}/\text{DMM}$ (1:1 v/v)	20 h	[a], [b]
6	 <b>296</b>	$\text{TiO}_2/(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$	$\text{H}_2\text{O}/\text{DMM}$ (1:1 v/v)	15 h	[a], [c]
7	 <b>296</b>	$\text{TiO}_2/(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$	$\text{H}_2\text{O}/\text{Dioxan}$ (1:1 v/v)	3 h	[a], [c]
8	 <b>297</b>	$\text{TiO}_2/(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$	$\text{H}_2\text{O}/\text{DMM}$ (1:1 v/v)	15 h	[a], [c]
9	 <b>297</b>	$\text{TiO}_2/(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$	$\text{H}_2\text{O}/\text{Dioxan}$ (1:1 v/v)	3 h	[a], [d]
10	 <b>297</b>	$\text{TiO}_2$	$\text{H}_2\text{O}/\text{Dioxan}$ (1:1 v/v)	3 h	[a], [b]

Eintrag	Substrat	Reagenzien	Lösungsmittel	Zeit	Bemerkung
11	 297	$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$	$\text{H}_2\text{O}/\text{Dioxan}$ (1:1 v/v)	3 h	[a], [c]
12	 297	$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$	$\text{H}_2\text{O}/\text{Dioxan}$ (1:1 v/v)	3 h	[f]

[a]Bedingung: Geschlossenes Gefäß, UV-Schwarzlichtstrahler (365 nm). [b]Kein Umsatz. [c]Komplexes Produktgemisch. [d]Kupplung von 1,4-Dioxan an 1-Position von Isochinolin (**297**) hat in geringen Mengen stattgefunden. [e]Die Reaktion wurde in Gegenwart von 2.0 Äq.  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  durchgeführt, der Umsatz betrug ca. 15% für die selektive Kupplung an 1-Position von Isochinolin (**297**). [f]Die Reaktion wurde bei 50 °C in Gegenwart von 2.0 Äq.  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  durchgeführt, das Kupplungsprodukt an 1-Position von Isochinolin (**297**) wurde in einer isolierten Ausbeute von 81% erhalten.

Im Gegensatz zu den Substraten **294**, **140** und **158**, bei denen unter den Bedingungen nach ZHANG *et al.*<sup>273</sup> kein Umsatz festgestellt werden konnte, gelang die Addition der durch H-Abstraktion unter den gleichen Bedingungen gebildeten Radikale an die komplett aromatischen Substrate **296** und **297**. Bei der Addition von DMM oder 1,4-Dioxan an Pyridin (**296**) wurde jeweils ein komplexes, nicht trennbares Produktgemisch erhalten (Tabelle 4.2, Einträge 6 und 7).<sup>273</sup> Unter identischen Bedingungen verlief auch die Addition von DMM an Isochinolin (**297**) nicht selektiv (Tabelle 4.2, Eintrag 8). Im Gegensatz dazu konnte unter diesen Bedingungen eine selektive Addition von 1,4-Dioxan an Isochinolin (**297**) realisiert werden, jedoch verlief diese mit geringem Umsatz (Tabelle 4.2, Eintrag 9). Bei weiteren Versuchen stellte sich heraus, dass die Reaktion unabhängig von  $\text{TiO}_2$  verläuft (Tabelle 4.2, Einträge 10 und 11) und nur durch Peroxodisulfat vermittelt wird. Die Spaltung von Peroxodisulfat gelang sowohl unter Bestrahlung bei 365 nm sowie thermisch bei 50 °C (Tabelle 4.2, Einträge 11 und 12), wobei jedoch nur unter thermischen Bedingungen ein vollständiger Umsatz erreicht werden konnte (Schema 4.5).



**Schema 4.5** Kupplung von 1,4-Dioxan an die 1-Position von Isochinolin (**297**) in Gegenwart von Peroxodisulfat unter thermischen Bedingungen.

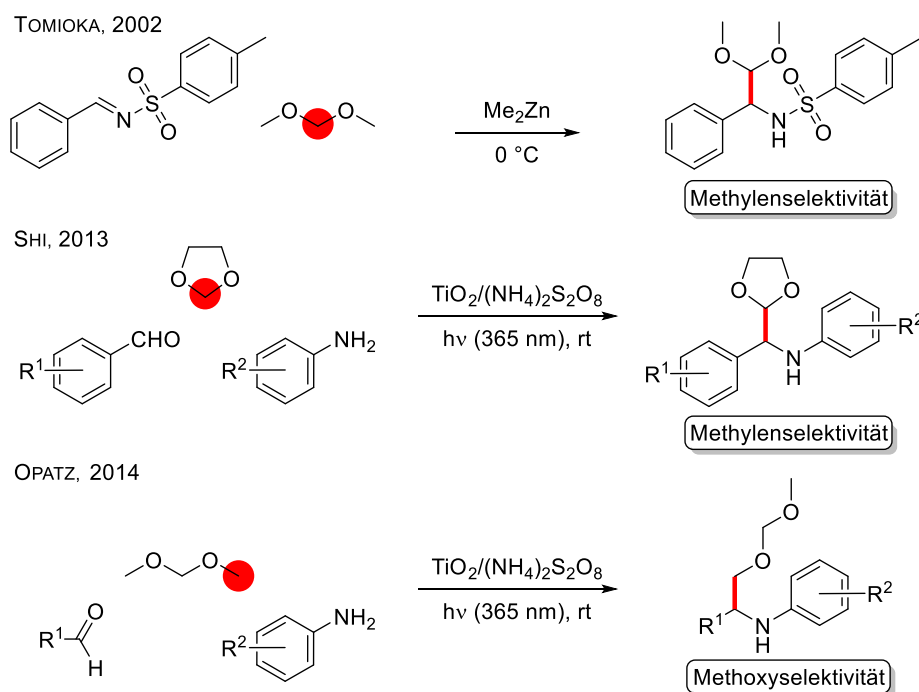
Die thermische Peroxodisulfat-Spaltung zur Addition von Ethern an Isochinolin (**297**) wurde bereits 1971 von MINISCI<sup>276</sup> bei einer Wasserbadtemperatur von 80–90 °C beschrieben. Im Jahr



2016 folgte eine Veröffentlichung von DEVARI und SHAH zur Spaltung von Peroxodisulfat in Gegenwart von Heteroarenen unter Verwendung von sichtbarem Licht.<sup>277</sup> Bei photochemischen Reaktionen, die auch thermisch ablaufen können, sollte gewährleistet werden, dass diese nicht aufgrund von externen Wärmequellen oder der Umgebungstemperatur in den jeweiligen Laboratorien dennoch thermisch stattfinden.

### 4.3.2 Selektive C–H-Aktivierung von Methoxygruppen

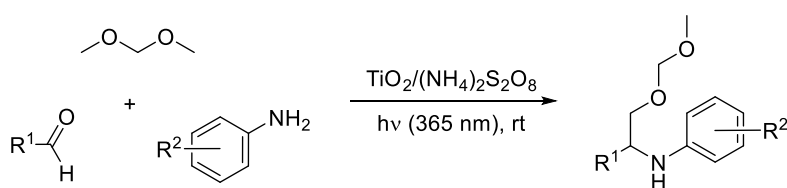
Zur Überprüfung der Übertragbarkeit der von SHI und Mitarbeitern<sup>273</sup> entwickelten Methode für die Addition von cyclischen Ethern an Imine auf offenkettige Ether wurde DMM getestet, um das Dimethylacetal eines Aminoaldehyds zu erhalten (Schema 4.6). Überraschenderweise wurde jedoch das Produkt der Methoxyaktivierung anstelle des erwarteten Methylenkupplungsprodukts als Hauptverbindung gebildet.<sup>278</sup> Bei der Verwendung von DME wurde die gleiche bemerkenswerte Selektivität festgestellt, die im Kontrast zu anderen Veröffentlichungen zur radikalischen Addition von DMM oder DME steht, welche alle die Methylen-Position bevorzugen. Dazu gehören z. B. das von TOMIOKA<sup>275</sup> beschriebene, auf Dimethylzink basierende System zur Radikalbildung von DMM und dessen Addition an *N*-Sulfonylimine sowie die radikalische Addition von DME an elektronenarme *N*-Heterocyclen (Schema 4.6).<sup>277-280</sup>



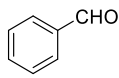
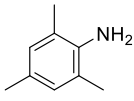
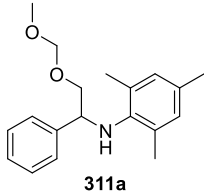
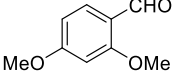
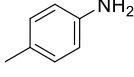
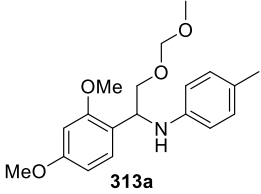
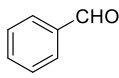
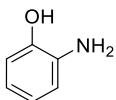
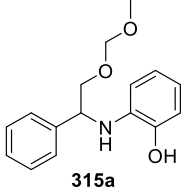
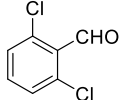
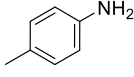
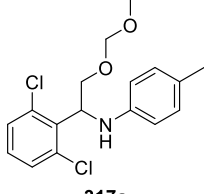
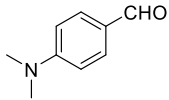
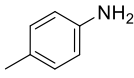
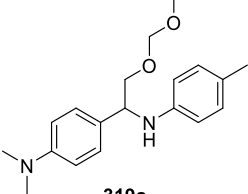
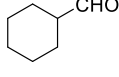
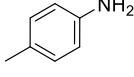
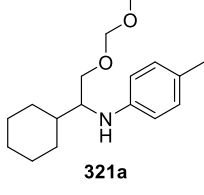
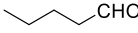
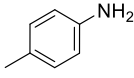
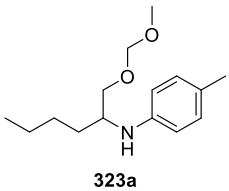
Schema 4.6 Radikalische Additionen von DMM an Imine.<sup>278</sup>

Zur Überprüfung des Anwendungsbereichs der photochemischen Dreikomponenten-Reaktion wurden eine Reihe von Aldehyden und Alkenen in einer wässrigen Lösung von DMM (1:1) in Gegenwart von  $\text{TiO}_2$  und  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  in einem geschlossenen Reaktionsgefäß unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur bestrahlt (365 nm). Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.3 zusammengefasst.<sup>278</sup>

**Tabelle 4.3** Addition von DMM an *in situ* gebildete Imine.<sup>278</sup>



Eintrag	Aldehyd	Amin	Produkt	Ausbeute <sup>[a]</sup>	r.r. <sup>[d]</sup>
1	 299	 195	 301a	65%	4.5:1
2	 299	 302	 303a	70%	4.5:1
3	 299	 304	 305a	58%	5.9:1
4	 299	 306	 307a	87%	12.5:1
5	 299	 308	 309a	75% <sup>[b]</sup>	4.2:1

Eintrag	Aldehyd	Amin	Produkt	Ausbeute <sup>[a]</sup>	r.r. <sup>[d]</sup>
6	 <b>299</b>	 <b>310</b>	 <b>311a</b>	77% <sup>[b]</sup>	4.2:1
7	 <b>312</b>	 <b>302</b>	 <b>313a</b>	71% <sup>[b]</sup>	3.0:1
8	 <b>299</b>	 <b>314</b>	 <b>315a</b>	[c]	-
9	 <b>316</b>	 <b>302</b>	 <b>317a</b>	Spuren	-
10	 <b>318</b>	 <b>302</b>	 <b>319a</b>	[c]	-
11	 <b>320</b>	 <b>302</b>	 <b>321a</b>	52%	2.8:1
12	 <b>322</b>	 <b>302</b>	 <b>323a</b>	[e]	-

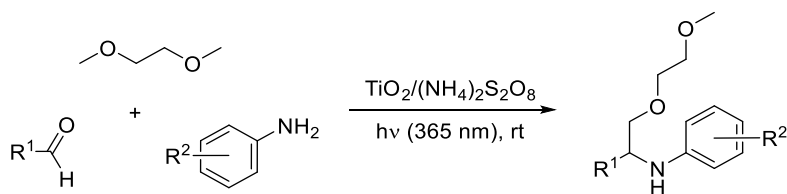
<sup>[a]</sup>Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Trennung. <sup>[b]</sup>Nebenisomer konnte nicht abgetrennt werden. <sup>[c]</sup>Das Produkt konnte mittels NMR-Spektroskopie oder ESI-MS nicht detektiert werden. <sup>[d]</sup>Das Regioisomerenverhältnis der Produkte von Methoxy- zu Methylenaktivierung wurde aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der konzentrierten Reaktionsmischung bestimmt. <sup>[e]</sup>Komplexes Produktgemisch.

Die Produkte der Methoxyaktivierung konnten in Ausbeuten von 52–87% erhalten werden, wobei es hierbei möglich war, sowohl aromatische als auch aliphatische Aldehyde einzusetzen. Bei den Verbindungen **309a**, **311a** und **313a** konnte das Nebenisomer, welches durch Methylenaktivierung entsteht, nicht chromatographisch entfernt werden (Tabelle 4.3, Einträge 5–7). Als ungeeignete Substrate für die Dreikomponenten-Reaktion unter identischen Bedingungen erwiesen sich 2-Aminophenol (**314**) sowie 4-(Dimethylamino)benzaldehyd (**318**). Im Fall von **314** (Tabelle 4.3, Eintrag 8) konnte keine Iminbildung festgestellt werden ( $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum) und es kam zu Zersetzung. Bei der Verwendung von Aldehyd **316** wurde das gewünschte Produkt vermutlich aufgrund der sterischen Hinderung nur in Spuren gebildet (Tabelle 4.3, Eintrag 9). Durch Reaktion von Aldehyd **318** mit Amin **302** wurde zwar das benötigte Imin gebildet, jedoch fand, möglicherweise aufgrund der ungünstig hohen Elektronendichte, keine radikalische Addition statt (Tabelle 4.3, Eintrag 10). Die Methode erwies sich auch für aliphatische Aldehyde als geeignet (Tabelle 4.3, Eintrag 11), wobei jedoch mit unverzweigten Vertretern wie Pentanal (**322**) komplexe Produktgemische erhalten wurden (Tabelle 4.3, Eintrag 12). Eine Übertragung der Methode auf aliphatische Amine gelang nicht, was auf eine fehlende Stabilisierung des sich bilden Aminium-Radikalkations bei der C–C-Bindungsknüpfung zurückzuführen sein könnte.

Bei weiteren Versuchen stellte sich heraus, dass Peroxodisulfat zwar nicht essentiell für das Ablaufen der Reaktionen ist, jedoch einen positiven Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit hat, wohingegen sowohl  $\text{TiO}_2$  als auch die Bestrahlung unabdingbar für die Reaktion sind. Der gleiche Sachverhalt wurde auch von ZHANG *et al.*<sup>273</sup> für die cyclischen Ether 1,4-Dioxan und 1,3-Dioxolan beobachtet.

Die photochemische Dreikomponenten-Reaktion mit DME verlief ebenfalls effizient und ergab unter identischen Bedingungen die Produkte der Methoxyaktivierung in Ausbeuten von 38–64% (Tabelle 4.4).<sup>278</sup>

Die Reaktion eignet sich für die gleichen Substrate wie im Fall der Umsetzung mit DMM. Im Vergleich zu den Produkten von Tabelle 4.3 sind die Regioisomerenverhältnisse in Tabelle 4.4 niedriger, was vermutlich einerseits auf einem statistischen Effekt beruht, da das Verhältnis von Methoxy- zu Methylenprotonen bei DMM deutlich größer ist als bei DME. Zum anderen sollten die Methylenprotonen bei DME besser zugänglich sein als bei DMM.

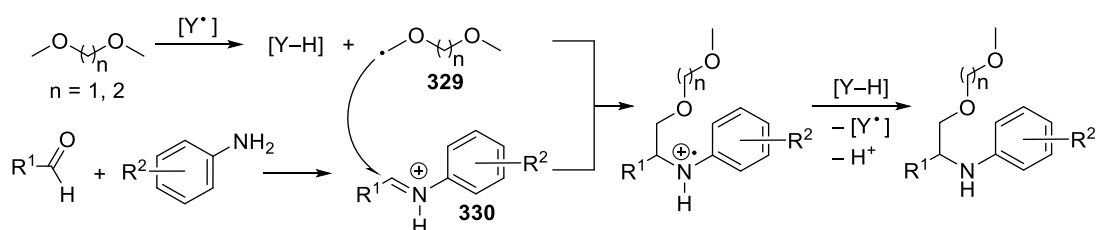
**Tabelle 4.4** Addition von DME an *in situ* gebildete Imine.<sup>278</sup>

Eintrag	Aldehyd	Amin	Produkt	Ausbeute <sup>[a]</sup>	r.r. <sup>[d]</sup>
1	 299	 195	 324a	61%	2.6:1
2	 299	 302	 325a	64%	2.9:1
3	 299	 310	 326a	43%	[c]
4	 299	 306	 327a	52%	2.4:1
5	 320	 302	 328a	38%	[c]

<sup>[a]</sup>Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Trennung. <sup>[b]</sup>Das Regioisomenverhältnis der Produkte von Methoxy- zu Methylenaktivierung wurde aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der konzentrierten Reaktionsmischung bestimmt. <sup>[c]</sup>Das Regioisomenverhältnis konnte aufgrund einer Überlappung der Signale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nicht bestimmt werden.

### Mechanismus

Der Verlauf der Reaktion beinhaltet vermutlich eine H-Abstraktion an der Methoxygruppe des Ethers durch  $\text{TiO}_2^{253}$  oder Sulfatradikale, die durch Zersetzung von Peroxodisulfat gebildet werden. Aufgrund der Überlappung des SOMO mit den freien Elektronenpaaren am Sauerstoff sind die gebildeten Alkoxy-methylenradikale **329** nukleophil und addieren bevorzugt an die elektronenarme C=N-Bindung von Iminiumionen **330**, welche *in situ* aus dem Aldehyd- und dem Amin-Baustein gebildet wird (Schema 4.7).<sup>278,281</sup>

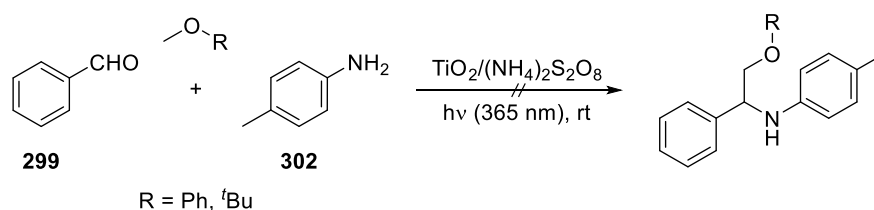


**Schema 4.7** Vorgeschlagener Mechanismus für die photochemische Dreikomponenten-Reaktion.<sup>278</sup>

Momentan konnten keine experimentellen Belege dafür erbracht werden, ob die beobachtete Regioselektivität für DMM oder DME auf eine bevorzugte H-Abstraktion der sterisch weniger gehinderten Methoxyprotonen oder auf die von ALDRIDGE *et al.*<sup>282</sup> berichtete Instabilität des durch H-Abstraktion an der Methylenposition gebildeten Radikals zurückzuführen ist. Allerdings wurden keine Produkte gefunden, die durch das Auftreten von Methylradikalen erzeugt werden sollten, wie sie bei der Zersetzung des Dimethoxymethinradikals zu erwarten gewesen wären. Ein Hinweis auf die möglicherweise dominante Rolle eines sterischen Effekts könnte sein, dass es sich bei der H-Abstraktion vermutlich um eine an der Oberfläche der  $\text{TiO}_2$ -Partikel ablaufende Reaktion handelt.<sup>278</sup> Da sich die unter diesen Bedingungen vermutlich weniger stabilen Alkoxy-methylenradikale mit der Zeit vermutlich in die stabileren Dimethoxymethinradikale umwandeln, weisen die reaktivsten Imine, die sich aus Aldehyd-Bausteinen mit elektronenziehenden Gruppen ableiten, eine höhere Selektivität für die Produkte der Methoxyaktivierung auf (siehe Tabelle 4.3).

### Übertragung der Methode auf Anisol und MTBE

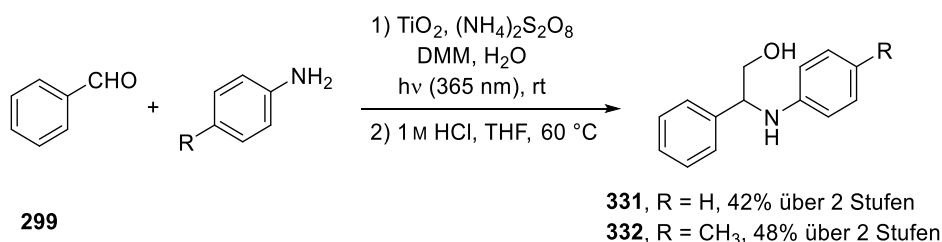
Als nächstes wurde versucht, mit der photochemischen Dreikomponenten-Reaktion die Methoxyfunktionalisierung an weiteren Ethern zu realisieren. Dazu wurden unter identischen Bedingungen Anisol und MTBE (Methyl-*tert*-butylether) zu Reaktion gebracht. Mittels HPLC-MS und  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie konnte jedoch nur ein geringer Umsatz festgestellt werden (Schema 4.8).



**Schema 4.8** Photochemische Dreikomponenten-Reaktion mit Anisol und MTBE.

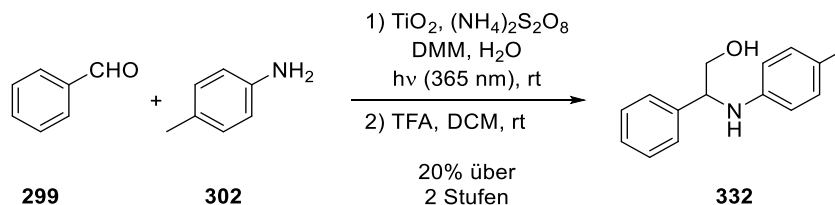
### 4.3.3 1,2-Aminoalkohole

Die Produkte der Methoxyaktivierung mit DMM konnten leicht in 1,2-Aminoalkohole überführt werden, welche häufig als Schlüsselemente in biologisch aktiven Verbindungen zu finden sind.<sup>283-285</sup> Die Abspaltung der MOM-Gruppe gelang mit wässriger HCl in THF bei 60 °C, wodurch die Aminoalkohole **331** und **332** in Ausbeuten von 42% bzw. 48% über zwei Stufen erhalten werden konnten (Schema 4.9).<sup>278</sup>



**Schema 4.9** Abspaltung der MOM-Gruppe mit HCl.<sup>278</sup>

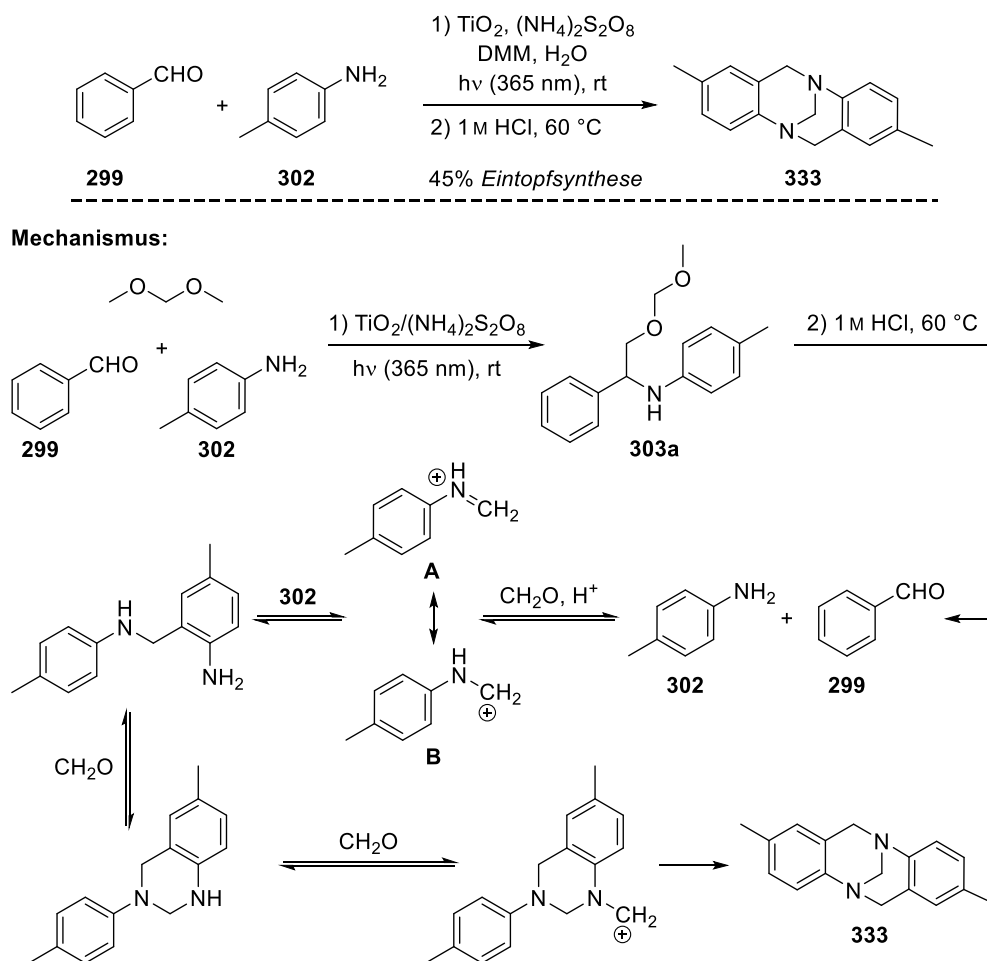
Alternativ zur Abspaltung mit HCl konnte diese auch mit TFA erfolgreich durchgeführt werden, wobei 1,2-Aminoalkohol **332** jedoch nur in einer Ausbeute von 20% erhalten wurde (Schema 4.10).



**Schema 4.10** Abspaltung der MOM-Gruppe mit TFA.

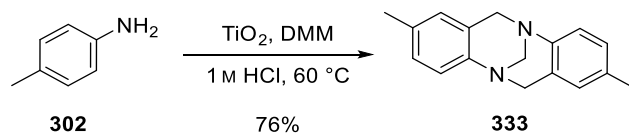
Die Durchführung der Reaktionsfolge im Eintopfverfahren mit wässriger HCl war nicht möglich, da das durch Methoxyaktivierung gebildete Kupplungsprodukt **325a** wieder in seine Ausgangsbestandteile Benzaldehyd **299** und Anilin **302** zerfiel. Durch die Anwesenheit von wässriger Säure kam es zudem zur Hydrolyse von DMM, wodurch Formaldehyd sowie

Methanol freigesetzt wurden. Durch anschließende Reaktion von Formaldehyd mit Anilin **302** kam es zur Bildung der TRÖGERSCHEN Base **333**, welche in 45% iger Ausbeute erhalten wurde (Schema 4.10).<sup>286</sup>



Schema 4.11 Bildung der TRÖGERSCHEN Base **333** bei der Abspaltung der MOM-Gruppe.<sup>286</sup>

Zur Überprüfung der Hypothese, dass die Bildung der TRÖGERSCHEN Base **333** auf die Reaktion von Anilin **302** mit dem *in situ* aus DMM und wässriger HCl gebildeten Formaldehyd zurückzuführen sein könnte, wurde reines Anilin **302** mit DMM und wässriger HCl bei 60 °C zur Reaktion gebracht. Hierbei konnte die TRÖGERSCHE Base **333** in einer Ausbeute von 76% erhalten werden (Schema 4.12).



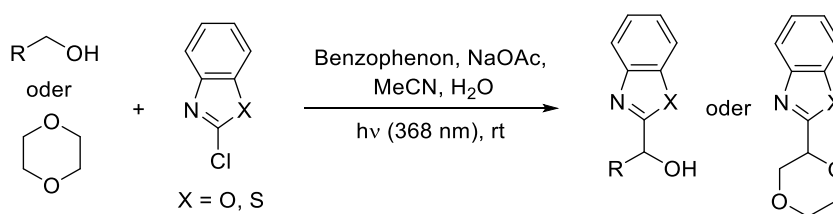
Schema 4.12 Darstellung der TRÖGERSCHEN Base **333** aus Anilin **302** und DMM.



### 4.3.4 Kupplung von 2-Chlorbenzoxazol mit Alkoholen und Ethern

Da Benzoxazole<sup>287-289</sup> und Benzothiazole<sup>290,291</sup> in vielen biologisch aktiven Verbindungen vorkommen, besteht ein großes Interesse an Methoden zur Synthese von substituierten Benzazolen. Zur Erweiterung des Anwendungsspektrums der von Alexander LIPP entwickelten Methode<sup>272</sup> der  $\alpha$ -Arylierung von Carbamaten mit 2-Chlorbenzoxazol (**208**) wurden sowohl 2-Chlorbenzoxazol (**208**) als auch 2-Chlorbenzothiazol (**263**) in einer entgasten Lösung aus Acetonitril und Wasser (13:2 v/v) mit diversen Alkoholen oder 1,4-Dioxan sowie Benzophenon und NaOAc bei Raumtemperatur unter Rühren bestrahlt (25 W, UV-A). Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.5 zusammengefasst.

**Tabelle 4.5** Lichtinduzierte C–C-Bindungsknüpfung mit Alkoholen und 1,4-Dioxan an 2-Chlorbenzoxazol (**208**) und 2-Chlorbenzothiazol (**263**).



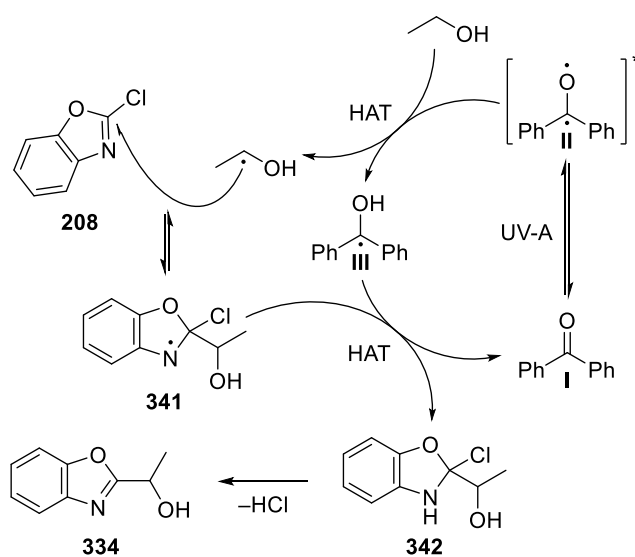
Eintrag	Benzazol	Alkohol/Ether	Produkt	Zeit	Ausbeute <sup>[a]</sup>
1				24 h	79%
2				20 h	Spuren
3				24 h	[c]
4				24 h	[c]

Eintrag	Benzazol	Alkohol/Ether	Produkt	Zeit	Ausbeute <sup>[a]</sup>
5	 <b>208</b>		 <b>338</b>	24 h	48%
6	 <b>263</b>		 <b>339</b>	14 h	Spuren
7	 <b>263</b>		 <b>340</b>	24 h	Spuren

<sup>[a]</sup>Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Trennung. <sup>[b]</sup>Reaktionsbedingung: Benzazol (1.0 Äq.), Benzophenon (1.0 Äq.), Alkohol und Ether (50 Äq.), UV-A Lampe (25 W). <sup>[c]</sup>Kein Umsatz.

Mit 2-Chlorbenzoxazol (**208**) konnte eine C–C-Bindungsknüpfung mit Ethanol in einer Ausbeute von 79% realisiert werden (Tabelle 4.5, Eintrag 1). Beim Versuch der Kupplung mit Methanol konnte das gewünschte Produkt nur in Spuren nachgewiesen werden (Tabelle 4.5, Eintrag 2). Bei weiteren von Alexander LIPP durchgeführten Reaktionen konnte zudem gezeigt werden, dass die Methode auf weitere offenkettige Alkohole wie *n*-Propanol, *n*-Butanol sowie *n*-Octanol übertragbar ist.<sup>292</sup> Die Methode erwies sich jedoch als ungeeignet für die Kupplung von Benzyl- sowie Allylalkohol (Tabelle 4.5, Einträge 3–4). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass auch Ether geeignete Reaktionspartner sind. Mit 1,4-Dioxan konnte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 48% erhalten werden (Tabelle 4.5, Eintrag 5). Eine Kupplung mit offenkettigen Ethern konnte anschließend von Alexander LIPP realisiert werden.<sup>292</sup> Die Übertragung der Methode auf 2-Chlorbenzothiazol (**263**) gelang jedoch nicht, da sowohl bei der Reaktion mit Ethanol als auch mit 1,4-Dioxan die gewünschten Produkte nur in Spuren nachgewiesen werden konnten.

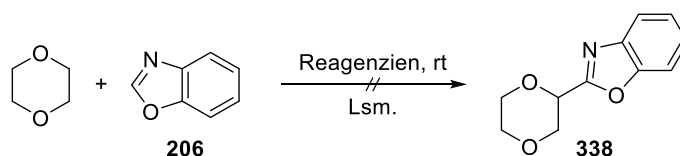
Der hier exemplarisch mit Ethanol als Kupplungspartner vorgeschlagene Mechanismus für die lichtinduzierte C–C-Bindungsknüpfung mit 2-Chlorbenzoxazol (**208**) beinhaltet vermutlich zuerst eine H-Abstraktion in  $\alpha$ -Position von Ethanol durch angeregtes Benzophenon **II**, gefolgt von einem Angriff an 2-Chlorbenzoxazol (**208**), wodurch Radikal **341** erhalten wird. Unter H-Abstraktion an Benzophenonspezies **III** durch Radikal **341** könnte es dann zur Regeneration von Benzophenon (**I**) sowie zur Bildung von Intermediat **342** kommen, aus dem durch anschließende HCl-Eliminierung das gewünschte Produkt **334** entsteht (Schema 4.13).<sup>292,293</sup>



**Schema 4.13** Vorgeschlagener Mechanismus für die lichtinduzierte C–C-Bindungsknüpfung von 2-Chlorbenzoxazol mit Ethanol.<sup>292</sup>

Auf der Suche nach einer atomökonomischeren Methode wurde versucht, 1,4-Dioxan direkt mit Benzoxazol (**206**) zu kuppeln. Die getesteten Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 4.6 zusammengefasst.

**Tabelle 4.6** Direkte Kupplung von 1,4-Dioxan mit Benzoxazol (**206**).



Eintrag	Reagenzien	Lösungsmittel	Zeit	Bemerkung
1	TiO <sub>2</sub> /(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	H <sub>2</sub> O/1,4-Dioxan (1:1 v/v)	24 h	[a], [b]
2	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	H <sub>2</sub> O/1,4-Dioxan (1:1 v/v)	24 h	[a], [b], [c]
3	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	H <sub>2</sub> O/1,4-Dioxan (1:1 v/v)	24 h	[c], [b], [d]

<sup>[a]</sup>Bedingung: Geschlossenes Gefäß, UV-Schwarzlichtstrahler (365 nm, 300 W). <sup>[b]</sup>Kein Umsatz. <sup>[c]</sup>Die Reaktion wurde in Gegenwart von 2 Äq. (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> durchgeführt. <sup>[d]</sup>Die Reaktion wurde bei 50 °C in Gegenwart von 2 Äq. (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> durchgeführt.

Bei Versuchen zur Kupplung von 1,4-Dioxan mit Benzoxazol (**206**) fand mit der von ZHANG *et al.*<sup>273</sup> entwickelten Kombination aus TiO<sub>2</sub> und (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> keine Reaktion statt (Tabelle 4.6, Eintrag 1). Anschließende Kupplungsversuche mit 2.0 Äquivalenten (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> verliefen sowohl unter Bestrahlung bei 365 nm sowie thermisch bei 50 °C ebenfalls erfolglos (Tabelle 4.6, Einträge 2 und 3).

Im Jahr 2016 gelang der Arbeitsgruppe von SHAH unter ähnlichen Bedingungen wie in Tabelle 4.6, Eintrag 2 durch Peroxodisulfat-Spaltung die Kupplung von 1,4-Dioxan mit dem schwefel-analogen Benzothiazol.<sup>277</sup>

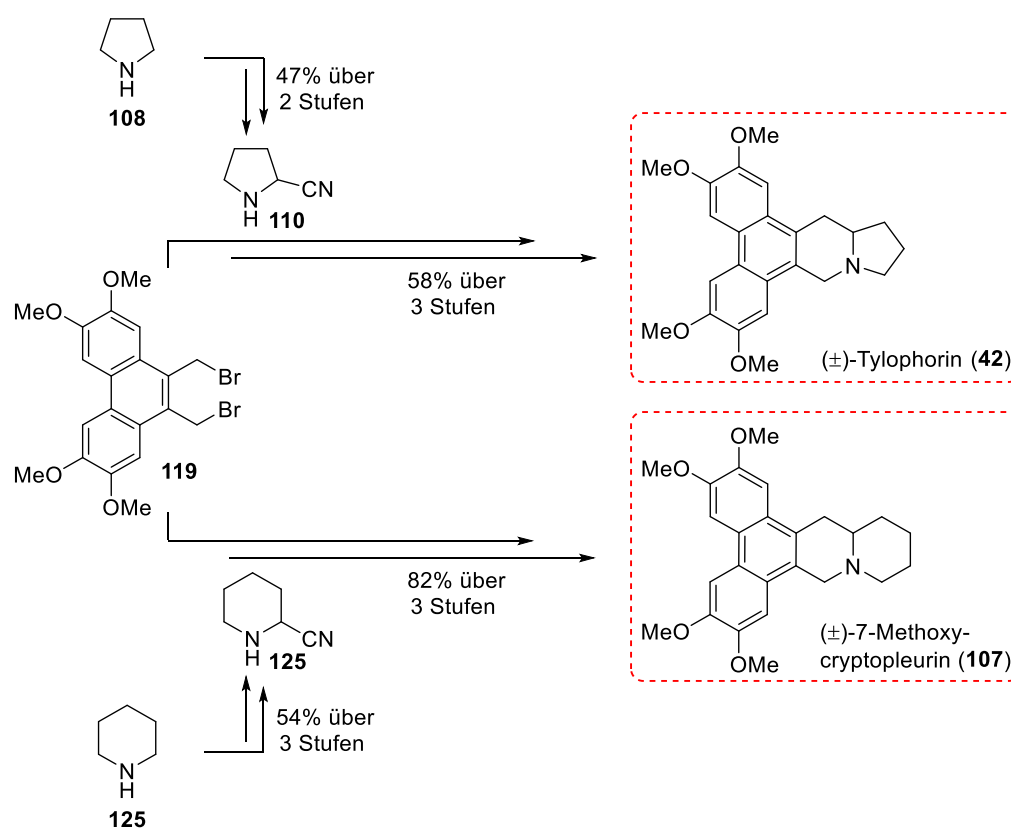
## 5 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

### 5.1 STEVENS-Umlagerungen von Nitril-stabilisierten Ammonium-Yliden

Ziel der Arbeit war die Entwicklung einer Methode zur Ringerweiterung durch STEVENS-Umlagerung von Nitril-stabilisierten spirocyclischen Ammonium-Yliden. Mit der entwickelten Methode sollte die Synthese von verschiedenen Naturstoffen sowie deren Derivaten realisiert werden.

#### 5.1.1 Tylophorin und 7-Methoxycryptopleurin

Mit der entwickelten Methode konnte unter anderem das Phenanthroindolizidin Tylophorin (**42**) in fünf linearen Stufen in einer Gesamtausbeute von 27% sowie das Phenanthrochinolizidin 7-Methoxycryptopleurin (**107**) in sechs linearen Stufen in einer Gesamtausbeute von 44% hergestellt werden (Schema 5.1).<sup>42,150</sup>

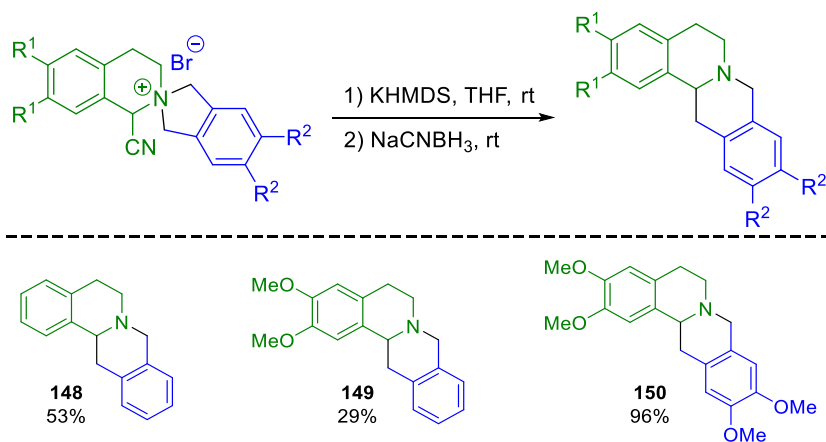


Schema 5.1 Synthese von  $(\pm)$ -Tylophorin (**42**) und  $(\pm)$ -7-Methoxycryptopleurin (**107**).

Des Weiteren wurde gezeigt, dass es alternativ möglich ist, die letzten drei Stufen der jeweiligen Totalsynthese in einer Eintopfreaktion durchzuführen. Tylophorin (**42**) konnte so in einer Gesamtausbeute von 23% und 7-Methoxycryptopeurin (**107**) in einer Gesamtausbeute von 27% erhalten werden. Die hier entwickelte Syntheseroute stellt zurzeit den kürzesten Zugang zu beiden Substanzen in racemischer Form dar. Da die Synthese von Tylophorin (**42**) komplett ohne chromatographische Reinigung auskommt, ist diese auch für die Anwendung im Multigramm-Maßstab geeignet.<sup>34,151</sup>

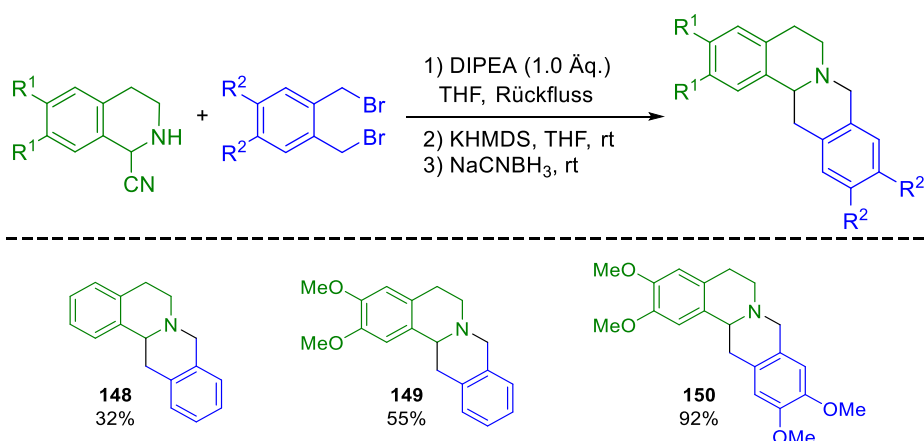
### 5.1.2 Tetrahydroprotoberberine

Die entwickelte Methode stellt zudem einen neuen Zugang zur Naturstoffklasse der Tetrahydroprotoberberine dar. Neben dem natürlich vorkommenden Xylopinin (**150**)<sup>34</sup> konnten noch zwei weitere, nicht natürlich vorkommende Vertreter dargestellt werden. Alle drei Tetrahydroprotoberberine wurden zunächst in einer stufenweisen Synthese aus den entsprechenden Spiroverbindungen hergestellt. In Schema 5.2 sind die Ergebnisse dieser Reaktion zusammengefasst.



Schema 5.2 Übersicht über die stufenweise hergestellten Tetrahydroprotoberberine.<sup>34,151</sup>

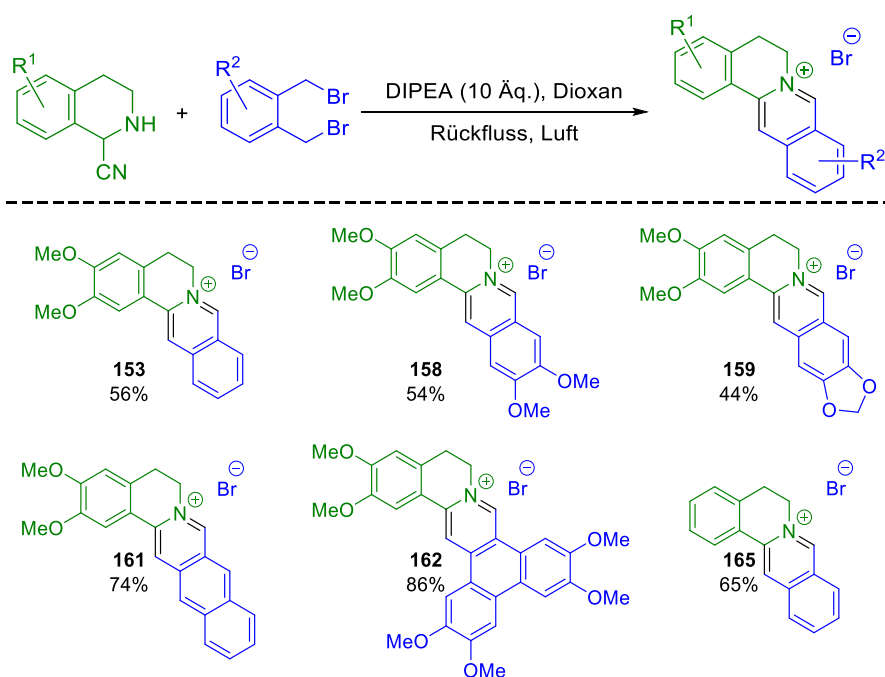
Alternativ wurden die Tetrahydroprotoberberine in einer Eintopfsynthese ausgehend von einem  $\alpha$ -Aminonitril- und einem Dibromid-Baustein hergestellt. Bei der Eintopfvariante war die Gesamtausbeute höher, wodurch sich sowohl ein ökonomischer als auch ökologischer Vorteil gegenüber der stufenweisen Synthese ergibt. Die Ergebnisse dieser Reaktion sind in Schema 5.3 zusammengefasst.



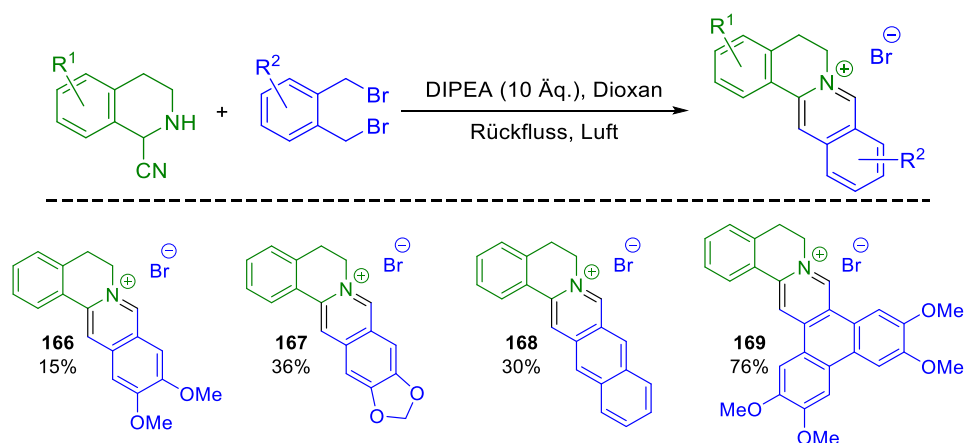
Schema 5.3 Übersicht über die mit der Eintopfvariante hergestellten Tetrahydroprotoberberine.

### 5.1.3 Quartäre Tetrahydroprotoberberine

Bei Versuchen zur Darstellung von Spiroverbindungen für die Synthese der Tetrahydroprotoberberine wurde festgestellt, dass mit dieser Methode bei Verwendung von mehr als einem Äquivalent HÜNIG-Base zudem quartäre Protoberberine zugänglich sind. Die Reaktion verläuft über eine vierstufige Reaktionskaskade, mit der neben den natürlich vorkommenden quartären Protoberberinen Pseudopalmatin (**158**)<sup>164,165</sup> und Pseudoepiberberin (**159**)<sup>166</sup> noch acht weitere, nicht natürlich vorkommende Vertreter hergestellt werden konnten. In Schema 5.4 sind die Ergebnisse dieser Reaktion zusammengefasst.<sup>159</sup>



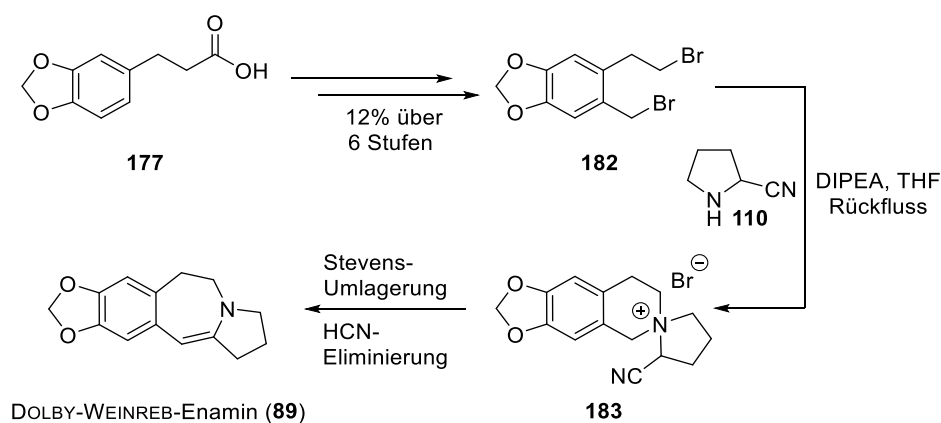
Schema 5.4 Übersicht über die hergestellten quartären Protoberberine (Teil 1).



Schema 5.4 Übersicht über die hergestellten quartären Protoberberine (Teil 2).

### 5.1.4 Cephalotaxin/DOLBY-WEINREB-Enamin

Versuche zur Darstellung des DOLBY-WEINREB-Enamins (**89**) über STEVENS-Umlagerung eines Nitril-stabilisierten spirocyclischen Ammonium-Ylids waren bisher nicht erfolgreich. Es gelang zwar die Synthese des benötigten Dibromids **182** über sechs Stufen mit einer Gesamtausbeute von 12%, jedoch konnte die anschließend gebildete Spiroverbindung **183** nicht in reiner Form isoliert werden. Zur Realisierung der Totalsynthese sollte zunächst der Fokus auf deren Isolierung gelegt und im Anschluss versucht werden, die HCN-Eliminierung nach erfolgter Umlagerung unter mildereren Bedingungen z. B. durch Zusatz von Silbersalzen durchzuführen, um die Bildung von unerwünschten Nebenprodukten zu verringern (Schema 5.5).

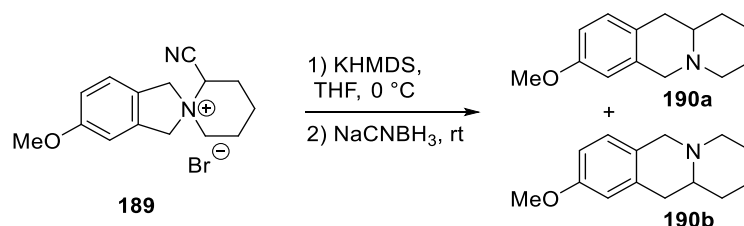


Schema 5.5 Übersicht über den bisher realisierten Synthesepfad auf dem Weg zum DOLBY-WEINREB-Enamin (**89**).



### 5.1.5 STEVENS-Umlagerung (unsymmetrisch)

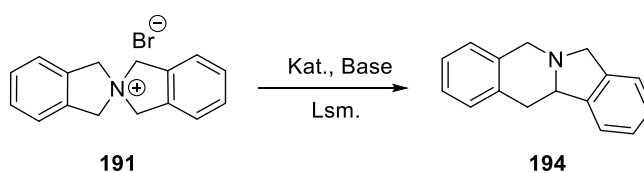
Untersuchungen zur Selektivität der STEVENS-Umlagerung zeigten, dass der elektronische Einfluss bei unsymmetrisch substituierten Verbindungen nicht ausreicht, um die Bildung eines Produktes primär zu fördern. Die beiden möglichen Regioisomere **190a** und **190b** wurden in einem Verhältnis von ca. 1:1 erhalten (Schema 5.6).



Schema 5.6 Untersuchung zur Selektivität an unsymmetrisch substituierten Molekülen.

### 5.1.6 Katalytische Variante der STEVENS-Umlagerung

Bei den bisher durchgeführten Untersuchungen zur Entwicklung einer katalytischen STEVENS-Umlagerung fand keine Reaktion statt. Da die Methode theoretisch ohne eine zusätzliche elektronenziehende Gruppe am benachbarten Kohlenstoff auskommen sollte, würde diese einen stufenökonomischeren Zugang zu diversen Naturstoffen z. B. im Vergleich zur STEVENS-Umlagerung von Nitril-stabilisierten spirocyclischen Ammonium-Yliden darstellen. Aufgrund dieses Vorteils sowie des generellen Potentials der Methode sollten noch weitere Screenings nach geeigneten Katalysatorsystemen durchgeführt werden (Schema 5.7).



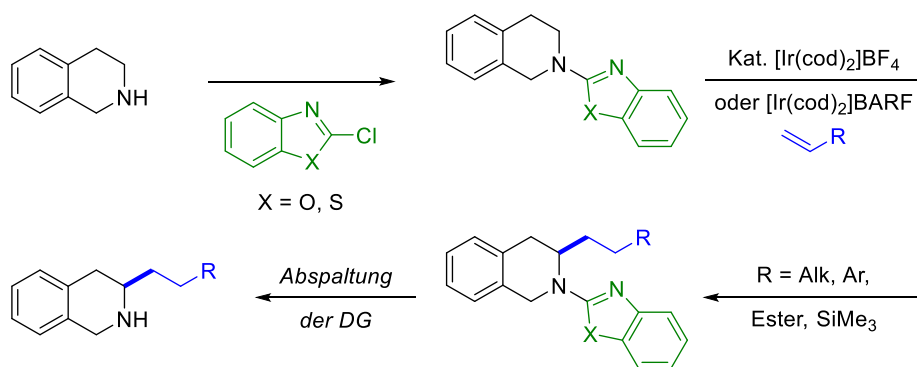
Schema 5.7 Modellreaktion zum Screening geeigneter Reaktionsbedingungen für die katalytische STEVENS-Umlagerung.

## 5.2 C–H-Aktivierung

Ziel der Arbeit war die Entwicklung einer dirigierenden Gruppe für die C–H-Aktivierung an  $sp^3$ -Zentren von Tetrahydroisochinolinen und Derivaten. Die entwickelte Methode sollte eine gute Möglichkeit zur Funktionalisierung und damit einen guten Ausgangspunkt für die Synthese von diversen Naturstoffen darstellen.

### 5.2.1 Benzoxazol und Benzothiazol als dirigierende Gruppen

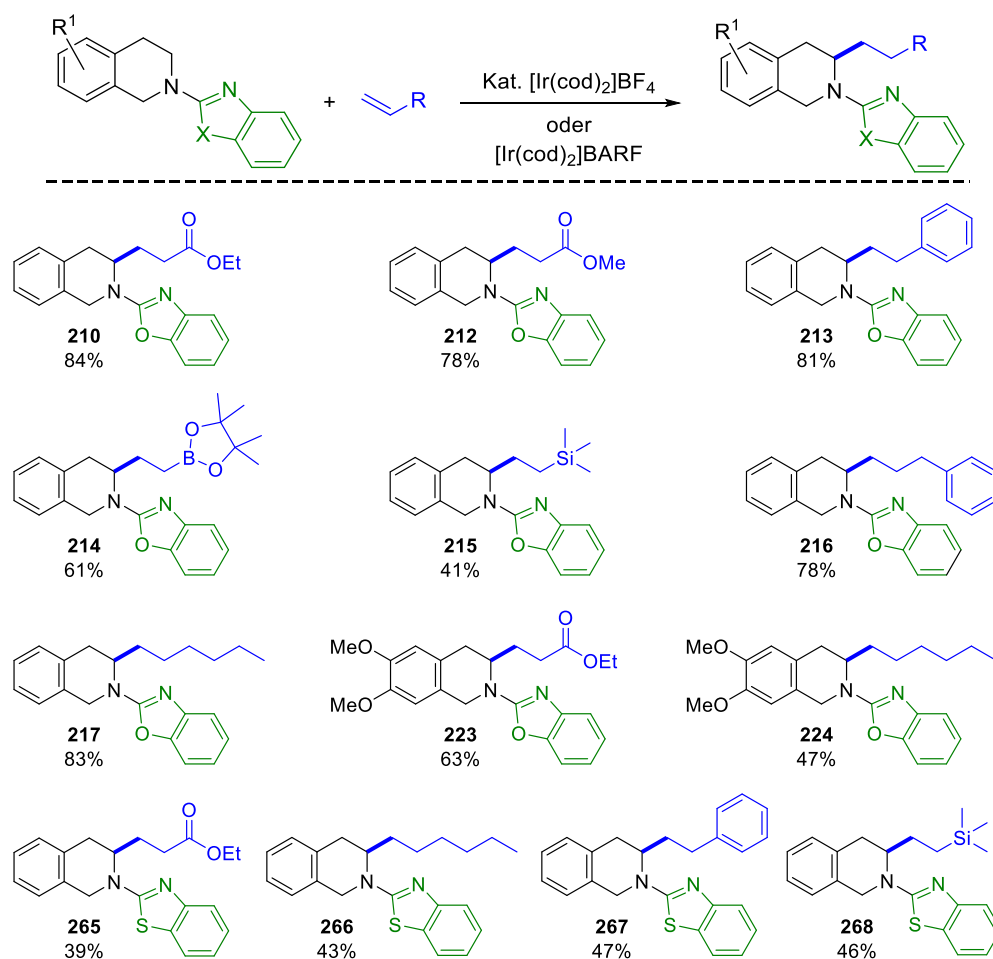
Im Rahmen dieser Arbeit konnten zwei neue dirigierende Gruppen für die Iridium-katalysierte Alkylierung von C( $sp^3$ )–H-Bindungen, die einem Stickstoff benachbart sind, gefunden werden. Sowohl die Benzoxazolgruppe als auch die Benzothiazolgruppe weisen bei der C–H-Aktivierung an Tetrahydroisochinolinen eine einzigartige Selektivität auf, die komplementär zu allen anderen Methoden der C–H-Aktivierung ist, da die Alkylierung in diesen Fällen nicht in der benzylicischen Position stattfindet. Des Weiteren können beide dirigierenden Gruppen einfach in das Substrat eingebaut sowie wieder entfernt werden, wobei Einbau und Abspaltung jeweils einen Schritt umfassen (Schema 5.8).<sup>211</sup>



Schema 5.8 Reaktionsschema der Iridium-katalysierten Alkylierung von Tetrahydroisochinolinen.

Im Gegensatz zu den meisten Systemen zur C–H-Aktivierung, die entweder auf Alkene mit elektronenziehenden oder -schiebenden Substituenten beschränkt sind, weist das entwickelte System eine große Toleranz auf. So war es möglich, sowohl Alkene mit elektronenziehenden Substituenten, wie Ethyl- oder Methylacrylat als auch solche mit elektronenschiebenden Substituenten, wie z. B. Vinyltrimethylsilan oder elektronisch neutrale Alkene, umzusetzen (Schema 5.9).<sup>211</sup>

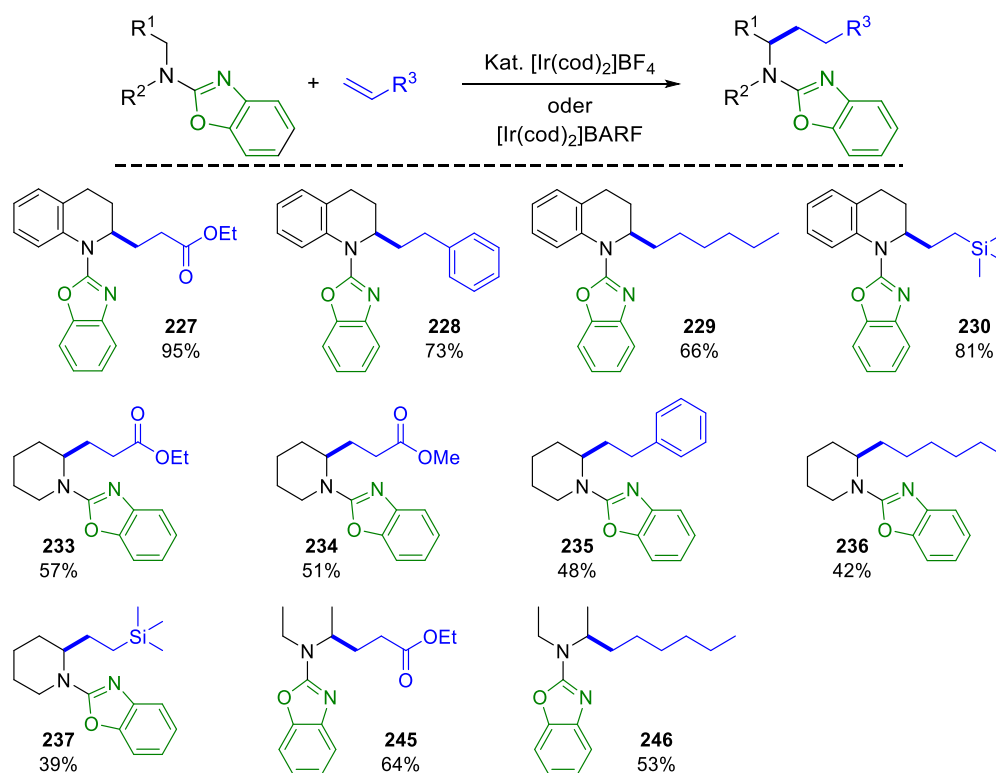
Bei der C–H-Aktivierung unter Verwendung der Benzothiazolgruppe sind die Ausbeuten im Vergleich zum Benzoxazol-Analogen tendenziell etwas geringer. Bezüglich der Selektivität weist die Benzothiazolgruppe die gleiche ungewöhnliche Regioselektivität für die nicht benzylicke Position auf und ist gleichermaßen tolerant gegenüber unterschiedlichen Alkenen. Im Gegensatz zur Benzoxazolgruppe, die sowohl mit LAH in THF als auch mit KOH in Ethylenglycol abspaltbar ist, gelang die Abspaltung der Benzothiazolgruppe nur mit LAH in THF.



**Schema 5.9** Übersicht der Produkte der Iridium-katalysierten Alkylierung an Tetrahydroisochinolinen.

Die entwickelte Methode konnte auf weitere Substrate wie Tetrahydrochinolin, den aliphatischen Heterocyclus Piperidin und das offenkettige Diethylamin übertragen werden. Hierbei konnten die Produkte der Monoalkylierung mit hoher Selektivität erhalten werden (Schema 5.10).<sup>211</sup>

Beim Versuch der Übertragung der Methode auf den fünfgliedrigen Pyrrolidinring wurde jeweils ein nicht trennbares Produktgemisch aus mono-, di-, und trialkylierten Produkten erhalten (siehe Tabelle 3.7), während bei den Versuchen zur C–H-Aktivierung an Dimethylamin und *N*-Benzylmethylamin keine Reaktion festgestellt werden konnte (siehe Tabelle 3.8).

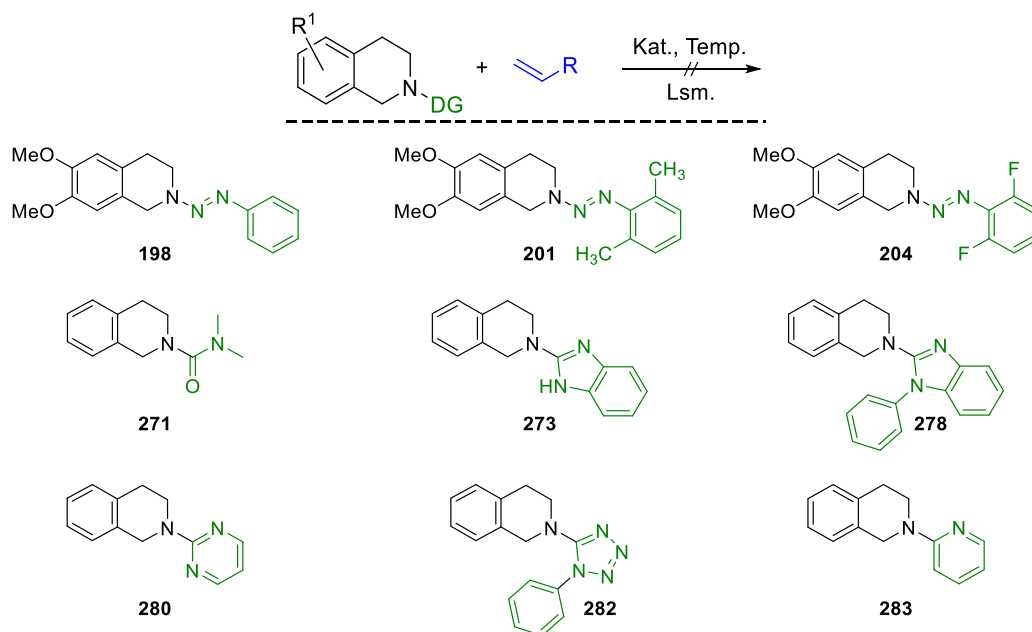


Schema 5.10 Übersicht der Produkte der Iridium-katalysierten Alkylierung an Tetrahydrochinolin, Piperidin und Diethylamin.

## 5.2.2 Weitere dirigierende Gruppen für die C–H-Aktivierung

Neben Benzoxazol und Benzothiazol wurden noch eine Reihe weiterer stickstoffhaltiger Verbindungen wie Triazene, Carboxamid, Imidazole, Pyrimidin, Phenyltetrazol und Pyridin als dirigierende Gruppen für die C–H-Aktivierung an sp<sup>3</sup>-Zentren von Tetrahydroisochinolin untersucht. Dazu wurden diese mit einer Reihe von Alkenen in Gegenwart unterschiedlicher Katalysatoren bei verschiedenen Bedingungen getestet (Schema 5.11).

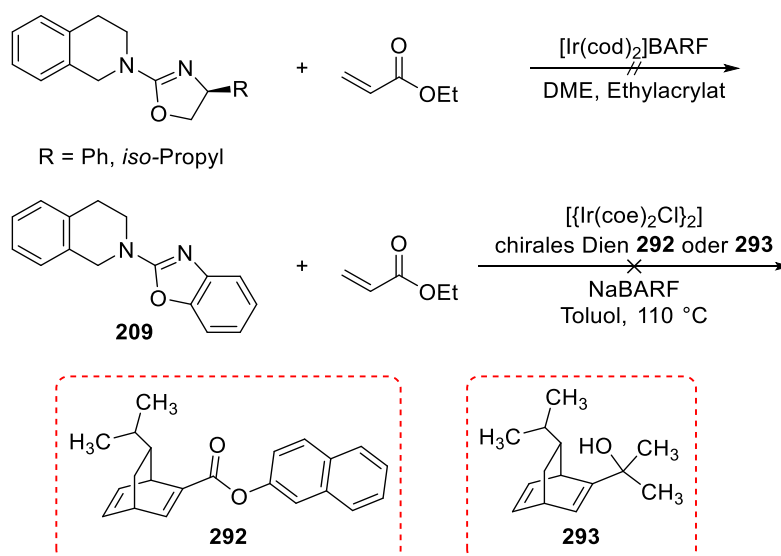
Hierbei fand entweder keine Reaktion statt oder diese war nicht selektiv. Im Fall der Triazene **198**, **201**, **204** und bei Pyridyl **283** konnte zudem eine spontane Autoxidation zum entsprechenden Lactam beobachtet werden.



Schema 5.11 Diverse getestete dirigierende Gruppen für die C–H-Aktivierung an  $sp^3$ -Zentren von Tetrahydroisochinolinen.

### 5.2.3 Enantioselektive Variante

Beim Versuch der Entwicklung einer enantioselektiven Variante der C–H-Aktivierung an  $sp^3$ -Zentren von Tetrahydroisochinolin wurden zwei unterschiedliche Ansätze verfolgt (Schema 5.12).



Schema 5.12 Versuche zur enantioselektiven Iridium-katalysierten Alkylierung.

Zum einen wurde versucht, die chirale Information durch chirale Auxiliare zu übertragen und zum anderen wurden die COD-Liganden am Katalysator durch chirale Dien-Liganden ersetzt, um so einen enantioselektiven Verlauf zu gewährleisten. Bei den anschließenden Versuchen zur C–H-Aktivierung fand jeweils keine Reaktion statt (Schema 5.12).

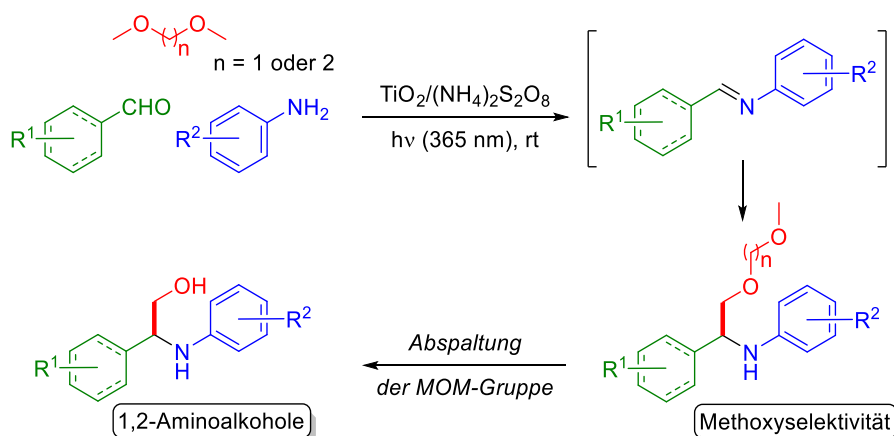
## 5.3 Photochemie

Ziel der Arbeit war die Entwicklung einer Methode zur Darstellung von  $\alpha$ -Aminoaldehyden zur Realisierung eines alternativen Zugangs zur Substanzklasse der Tetrahydroprotoberberine.

Ein weiteres Ziel war die Überprüfung der Übertragbarkeit der von Alexander LIPP entwickelten Methode<sup>272</sup> zur  $\alpha$ -Arylierung von Carbamaten auf Ether und Alkohole.

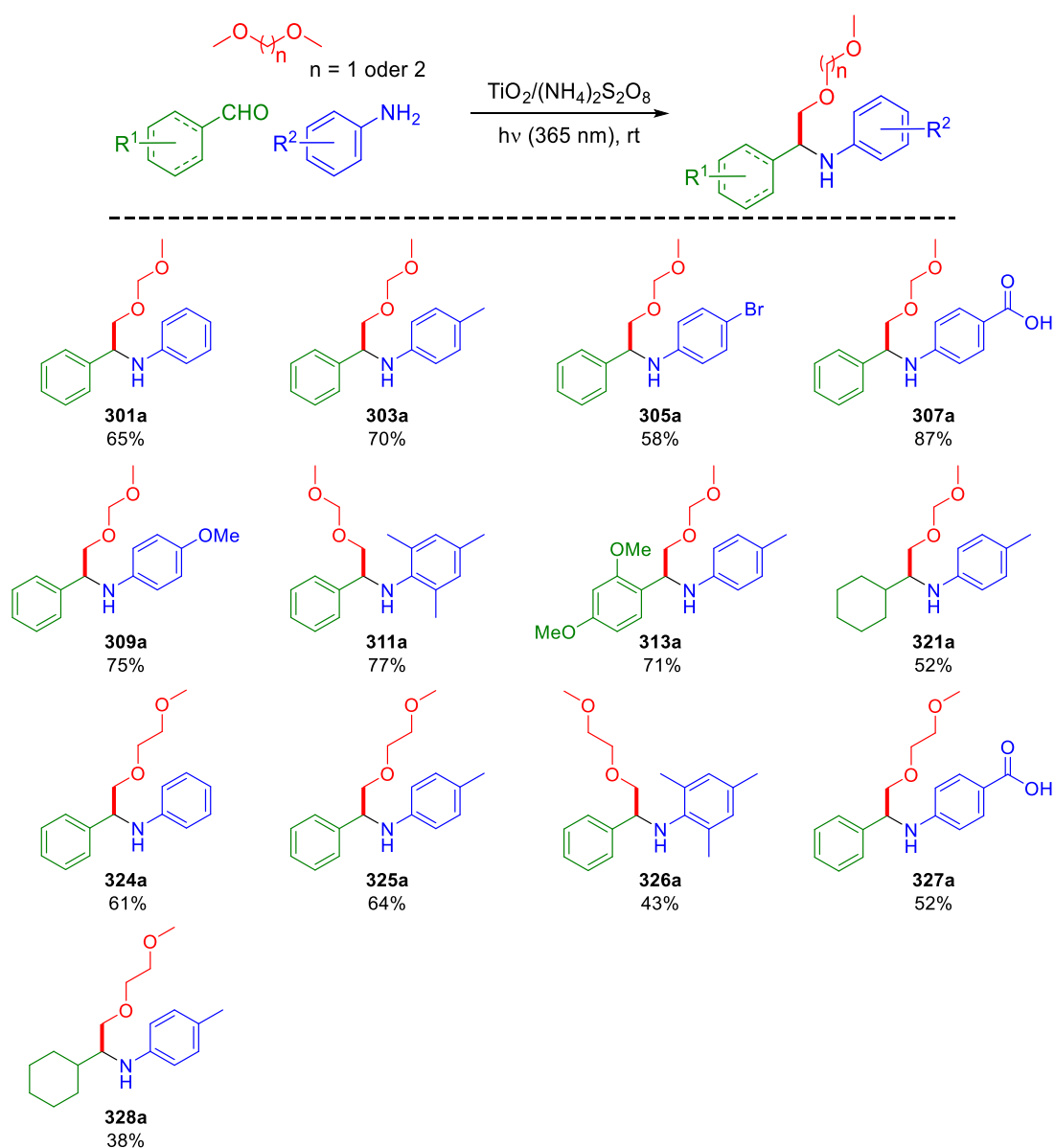
### 5.3.1 Selektive C–H-Aktivierung von Methoxygruppen

Auf der Suche nach einer geeigneten Methode zur Darstellung von  $\alpha$ -Aminoaldehyden auf dem Weg zur Totalsynthese von Tetrahydroprotoberberinen wurde eine photochemischen Dreikomponenten-Reaktion, basierend auf  $\text{TiO}_2$  und  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  gefunden, mit der eine selektive C–H-Aktivierung der Methoxygruppen von DMM und DME möglich ist. Hierbei handelt es sich um eines der wenigen Beispiele für die C–H-Funktionalisierung an Methoxygruppen.<sup>294,295</sup> Die hier entwickelte Methode erlaubt den Zugang zu  $\beta$ -Aminoethern mit 100% Atomökonomie. Des Weiteren stellt diese Methode einen einfachen Zugang zu 1,2-Aminoalkoholen dar, welche in einem zusätzlichen Schritt erhalten werden können (Schema 5.13).<sup>278</sup>



Schema 5.13 Photochemische Dreikomponenten-Reaktion zur selektiven C–H-Aktivierung der Methoxygruppen von DMM und DME.<sup>278</sup>

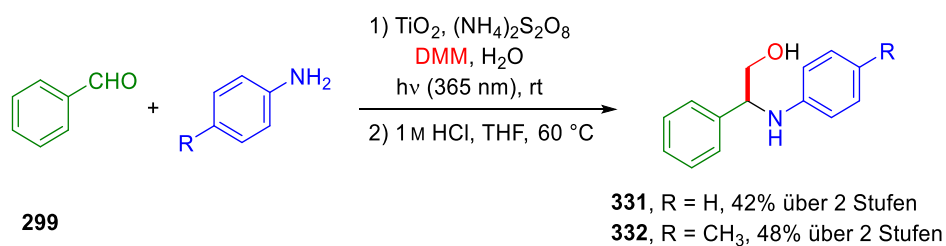
Für die photochemische Dreikomponenten-Reaktion eignen sich verschiedene Aniline sowie aromatische und aliphatische Aldehyde als Reaktionspartner. In Schema 5.14 sind die durch selektive C–H-Aktivierung der Methoxygruppen von DMM und DME hergestellten  $\beta$ -Aminoether zusammengefasst.



**Schema 5.14** Übersicht über die Produkte der Methoxyaktivierung an DMM und DME.

Durch Abspaltung der MOM-Gruppe mit wässriger HCl in THF bei 60 °C erlaubt die Methode den Zugang zu 1,2-Aminoalkoholen, welche oft als Strukturelement in biologisch aktiven Verbindungen zu finden sind.<sup>283-285</sup> Die Aminoalkohole **331** und **332** konnten so in einer Ausbeute von 42% bzw. 48% über zwei Stufen erhalten werden (Schema 5.15).<sup>278</sup>

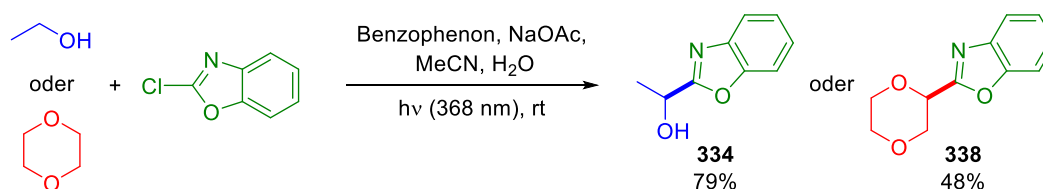




Schema 5.15 Darstellung von 1,2-Aminoalkoholen.

### 5.3.2 Kupplung von 2-Chlorbenzoxazol mit Alkoholen und Ethern

Es konnte gezeigt werden, dass die von Alexander LIPP entwickelte Methode<sup>272</sup> der  $\alpha$ -Arylierung von Carbamaten mit 2-Chlorbenzoxazol (**208**) sowohl auf Alkohole als auch auf Ether übertragbar ist (Schema 5.16).



Schema 5.16 Kupplung von 2-Chlorbenzoxazol mit Ethanol und 1,4-Dioxan.

Eine vollständige Zusammenfassung der geeigneten Ether und Alkohole bietet eine Veröffentlichung aus dem Jahr 2016 von OPATZ und Mitarbeitern.<sup>292</sup>



## 6 EXPERIMENTELLER TEIL

### 6.1 Allgemeine Arbeitstechniken und Messgeräte

#### 6.1.1 Lösungsmittel und Reagenzien

Sofern nicht anders angegeben, wurden Lösungsmittel des Reineitsgrads *pro analysi* (p.a.) verwendet. Acetonitril und Dichlormethan wurden unter Argonatmosphäre über Calciumhydrid getrocknet und anschließend destilliert. Diethylether, 1,4-Dioxan, DME, DMM, Toluol und Tetrahydrofuran wurden zur Absolutierung über Natrium in Anwesenheit von Benzophenon als Indikator unter Argonatmosphäre bis zur Blaufärbung refluxiert und dann destilliert. Die zur Chromatographie verwendeten Lösungsmittel Cyclohexan, Ethylacetat und Petrolether (je technical grade) wurden vor der Verwendung destilliert. Deuteriertes Chloroform wurde zur Entfernung von Säurespuren über basischem Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe I) gelagert. Das Entgasen von Lösungsmitteln erfolgte mittels drei *freeze-pump-thaw*-Zyklen oder unter Durchleiten von Argon. Metallorganische Katalysatoren wurden in einer Glovebox unter Stickstoffatmosphäre abgewogen und bei  $-30\text{ °C}$  gelagert. Alle weiteren Lösungsmittel und Reagenzien wurden – sofern nicht anders angegeben – ohne weitere Trocknung und Reinigung verwendet.

#### 6.1.2 Reaktionsführung

##### 6.1.2.1 Reaktionen unter Schutzgas

Reaktionen unter Luft- und/oder Feuchtigkeitsausschluss wurden unter Argonatmosphäre durchgeführt. Dazu wurden die Glasgeräte zuvor dreimal im Feinvakuum ausgeheizt und wieder mit Argon belüftet.

##### 6.1.2.2 Reaktionen unter Mikrowellenbestrahlung

Reaktionen unter Mikrowellenbestrahlung wurden in einem Gerät der Firma *CEM* (Discover System) durchgeführt. Hierzu wurden spezielle Mikrowellengefäße (Volumen: 15 mL, Außendurchmesser: 1.5 cm, Länge: 9.0 cm) mit druckbeständigen, Teflon-beschichteten Septen verwendet. Der Druck wurde durch einen Piezo-Drucksensor am abgedichteten Reaktionsgefäß kontrolliert. Die Kontrolle der Temperatur erfolgte mittels externer Infrarotmessung am Gefäßboden.

### 6.1.2.3 Photochemische Reaktionen

Für die Photoreaktionen wurden die nachfolgend aufgeführten Lichtquellen verwendet:

- **CFL Energiesparlampe** *Dulux Superstar Microtwist* von *Osram* (220–240 V, 24 W, Lichtausbeute entspricht konventionellen 115 W, E27, 4000 K).
- **UV-A Energiesparlampe** von *Omnilux* (230 V, 25 W, E27, Herstellernummer: 89507005).
- **UV-Schwarzlichtstrahler** der Firma *Eurolite*.  
UV-Schwarzlichtlampe von *Omnilux* (230 V, 400 W, E40, Herstellernummer: 89514005).
- **Blaue LED** von *Huey Jann Electronics Industry CO., LTD* (100 W,  $\lambda_{\max} = 462$  nm, Herstellernummer: HPR40E-48K100BG).

Belichtungen mit der 24 W CFL-Lampe sowie mit der 25 W UV-A Energiesparlampe wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Distanz zwischen Reaktionsgefäß und Leuchtmittel betrug ca. 5 cm. Belichtungen mit dem UV-Schwarzlichtstrahler, sowie durch die blaue LED wurden unter externer Kühlung in einem temperierten Wasserbad durchgeführt. Hierzu wurde das Reaktionsgefäß in ein mit Wasser gefülltes Aquarium (Nano Cube 10 L der Firma *Dennerle*) getaucht. Das Wasser wurde mittels einer Aquariumpumpe zwischen dem Aquarium und zwei Intensivkühlern zirkuliert. Als Kühlmittel wurde Isopropanol verwendet und mittels angeschlossenenem Kryostat gekühlt. Die Distanz zwischen Reaktionsgefäß und Lampengehäuse betrug ca. 10 cm und die Belichtungen fanden bei einer Kühlmitteltemperatur von 18 °C statt.

## 6.1.3 Chromatographie

### 6.1.3.1 Dünnschichtchromatographie

#### Analytische Dünnschichtchromatographie

Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurden mit *Kieselgel 60 F254* beschichtete Aluminium-Fertigfolien der Firma *Merck* verwendet. Die Substanzen wurden mittels UV-Licht ( $\lambda = 254$  nm) und/oder durch folgende Färbereagenzien detektiert.

- **Ninhydrin-Reagenz:** Lösung von 0.3 g Ninhydrin in 100 mL Ethanol und 2 mL Essigsäure;
- **SEEBACH-Reagenz:** Lösung von 2.5 g Molybdätophosphorsäure und 1.0 g Cer(IV) in 94 mL Wasser und 6 mL konz. Schwefelsäure;
- **KMnO<sub>4</sub>-Reagenz:** Lösung von 5 g Natriumcarbonat und 2 g Kaliumpermanganat in 250 mL Wasser;

Die DC-Platten wurden in die jeweiligen Tauchreagenzien eingetaucht und anschließend mit einem Heißluftföhn entwickelt. Alternativ zu den beschriebenen Färbereagenzien wurde eine Iodkammer verwendet.

### **Präparative Dünnschichtchromatographie**

Für die präparative Dünnschichtchromatographie wurden mit *Kieselgel G-200 UV<sub>254</sub>* beschichtete Glasplatten der Firma *Macherey-Nagel* mit einer Schichtdicke von 2.0 mm verwendet. Die Substanzen wurden mittels UV-Licht ( $\lambda = 254$  nm) detektiert.

#### **6.1.3.2 Säulenchromatographie**

Für die Flashchromatographie wurde Kieselgel der Firmen *Macherey-Nagel* (25–40  $\mu\text{m}$  Partikelgröße) und *Acros* (35–70  $\mu\text{m}$  Partikelgröße) verwendet.

Für die automatischen Flashchromatographien wurde die *Isolera One* der Firma *Biotage* mit UV-Diodenarraydetektor verwendet. Die Laufmittelzusammensetzungen beziehen sich auf die Verhältnisse der vorgemischten Volumina (v/v).

### **6.1.4 HPLC**

#### **6.1.4.1 Analytische HPLC**

HPLC im analytischen Maßstab wurde an einem *Smartline*-HPLC-System der Firma *Knauer* durchgeführt. Als Laufmittel wurden Gemische aus Acetonitril und Wasser bei einer Flussrate von  $1 \text{ mL min}^{-1}$  verwendet. Die Laufmittel wurden vor der Benutzung im Ultraschallbad 30 min entgast. Die verwendete Probenschleife hatte ein Volumen von 20  $\mu\text{L}$ . Als Detektor kam ein *K-2800*-Diodenarraydetektor der Firma *Knauer* zum Einsatz. Für Acetonitril wurde eine *Smartline K-1001*-Pumpe und für Wasser eine *Smartline K-1050*-Pumpe, jeweils mit einem 10 mL Pumpenkopf in Hochdruckgradientenschaltung und ein Vierkanalentgaser, verwendet. Als Säule wurde eine *ACE3-C<sub>18</sub> PFP*-Säule (Partikelgröße: 3  $\mu\text{m}$ , Länge: 15 cm, Durchmesser: 4.6 mm) von *Advanced Chromatographie Technologies* bei 40 °C eingesetzt.

#### **6.1.4.2 Präparative HPLC**

HPLC im präparativen Maßstab wurde an einem *Smartline*-HPLC-System der Firma *Knauer* durchgeführt. Als Laufmittel wurden Gemische aus Acetonitril und Wasser bei einer Flussrate von  $37.5 \text{ mL min}^{-1}$  verwendet. Die Laufmittel wurden vor der Benutzung im Ultraschallbad 30 min entgast. Die verwendete Probenschleife hatte ein Volumen von 5 mL. Als Detektor kam ein *S-2600*-Diodenarraydetektor der Firma *Knauer* zum Einsatz. Für Acetonitril und für Wasser wurde jeweils eine *Smartline K-1800*-Pumpe mit 100 mL Pumpenkopf in Hochdruckgradientenschaltung verwendet. Als Säule wurde eine *ACE5-C<sub>18</sub> PFP*-Säule (Partikelgröße:

5  $\mu\text{m}$ , Länge: 15 cm, Durchmesser: 30 mm) von *Advanced Chromatographie Technologies* bei 21 °C eingesetzt.

### 6.1.5 NMR-Spektroskopie

Die Proben wurden an folgenden Geräten der Firma *Bruker* bei 23 °C in deuterierten Lösungsmitteln von *Deutero* und *Sigma Aldrich* aufgenommen:

- *Avance-III HD 300*:  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz),  $^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz)
- *Avance-II 400*:  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz),  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz);
- *Avance-III HD 400*:  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz),  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz);
- *Avance-III 600*:  $^1\text{H}$ -NMR (600 MHz),  $^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz);

Es wurden 5 mm-Probenköpfe und Standardpulssequenzen verwendet. COSY, HSQC und HMBC-Messungen wurden an allen Geräten durchgeführt. NOESY-Messungen erfolgten an den Geräten *Avance-III HD 400* und am *Avance-III 600*. Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden breitbandenkoppelt vermessen. Die chemische Verschiebung wurde bei  $^1\text{H}$ - bzw.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren auf das entsprechende Lösungsmittel referenziert und ist in ppm angegeben (Tabelle 5.1).<sup>296</sup> Die Auswertung der Spektren erfolgte mit der Software *MestReNova* der Firma *Mestrelab Research*.

**Tabelle 5.1** Referenzwerte der Verschiebung  $\delta$  der Lösungsmittelsignale.<sup>296</sup>

Solvens	Kern	$\delta/\text{ppm}$	Multiplizität
$\text{CDCl}_3$	$^1\text{H}$	7.26	s
	$^{13}\text{C}$	77.16	t
$\text{DMSO-}d_6$	$^1\text{H}$	2.50	quin
	$^{13}\text{C}$	39.52	sept
$\text{Methanol-}d_4$	$^1\text{H}$	3.31	quin
		4.87	s
$\text{D}_2\text{O}$	$^1\text{H}$	4.79	s

## 6.1.6 Massenspektrometrie

### 6.1.6.1 HPLC-ESI-MS

Für die Messung von HPLC-ESI-MS-Massenspektren wurde eine *1200 Series HPLC* mit UV-Diodenarraydetektor und gekoppeltem Massenspektrometer (*LC/MSD Trap XTC-ESI/APCI*) der Firma *Agilent* verwendet. Die zu vermessenden Proben wurden in einem 50:50 Gemisch aus Acetonitril und Wasser gelöst, wobei die Konzentration nicht mehr als  $0.1 \text{ mg mL}^{-1}$  betrug. Als Elutionsmittel dienten Gemische aus Acetonitril und Wasser (0.1% Ameisensäure) bei Flussraten von  $0.5 \text{ mL min}^{-1}$  bis zu  $1 \text{ mL min}^{-1}$ . Die Trennung fand bei  $40 \text{ °C}$  an einer *Ascentis Express C<sub>18</sub>* Säule (Partikelgröße:  $2.7 \text{ }\mu\text{m}$ , Länge:  $3 \text{ cm}$ , Durchmesser:  $2.1 \text{ mm}$ ) der Firma *Supelco* statt. Die ESI-MS-Massenspektren wurden bei einer Temperatur von  $350 \text{ °C}$  und einer Kapillarspannung von  $3500 \text{ V}$  aufgenommen. Die Signalintensitäten sind prozentual zum jeweiligen intensivitätsstärksten Signal angegeben.

### 6.1.6.2 FD-MS

Für die Messungen von FD-Massen wurde ein *MAT 95* der Firma *Finnigan* verwendet.

### 6.1.6.3 ESI-HRMS

Für die Messung von hochaufgelösten ESI-Massen wurde ein *Q-ToF-Ultima* der Firma *Waters* mit einem Lockspray-Interface verwendet. Die zu vermessenden Proben wurden in einem 50:50 Gemisch aus Acetonitril und Wasser gelöst, wobei die Konzentration nicht mehr als  $0.1 \text{ mg mL}^{-1}$  betrug.

## 6.1.7 IR-Spektroskopie

Die Proben wurden an einem *Tensor 27-* (mit Diamant-ATR-Einheit) oder an einem *Vector 22-* Spektrometer der Firma *Bruker* aufgenommen. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit der Software *Opus 6.5* der Firma *Bruker*.

## 6.1.8 Drehwerte

Die Proben wurden mit einem *Perkin-Elmer 241* Polarimeter bei  $\lambda = 546$  und  $578 \text{ nm}$  mit einer Hg-Lampe vermessen. Der spezifische Drehwert wurde durch Extrapolation auf die Natrium-D-Linie mit Hilfe der DRUDEschen-Gleichung erhalten.<sup>297</sup>

### **6.1.9 Elementaranalysen**

Die Elementaranalysen wurden mit einem *Vario Micro Cube* der Firma *Elementar* am mikroanalytischen Labor des Institutes für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz durchgeführt.

### **6.1.10 Schmelzpunkte**

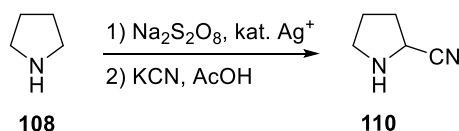
Die Messung der Schmelzpunkte wurde an einem *KSPIN* der Firma *Krüss* durchgeführt.



## 6.2 Reaktionsvorschriften: STEVENS-Umlagerungen von Nitril-stabilisierten Ammonium-Yliden

### 6.2.1 Synthesen zur Darstellung der Modellverbindung

#### 2-Cyanopyrrolidin (**110**)

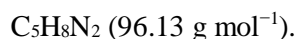


Darstellung durch Verknüpfung eines Protokolls von OGAWA *et al.*<sup>149</sup> zur Synthese von Trimer **109** mit einem modifizierten Protokoll von DE KIMPE *et al.*<sup>150</sup> für die HCN-Addition.

Zu einer Lösung aus NaOH (48.0 g, 1.20 mol, 2.0 Äq.), Pyrrolidin (**108**, 42.6 g, 0.599 mol) und AgNO<sub>3</sub> (504 mg, 0.5 mol-%) in Wasser (600 mL) wurde unter Eiskühlung Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (143 g, 0.626 mol, 1.0 Äq.), gelöst in Wasser (570 mL), über einen Zeitraum von 1 h so zugetropft, dass die Temperatur unter 10 °C blieb. Danach wurde für weitere 2.5 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit NaCl gesättigt und mit Dichlormethan (3 × 750 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter Eiskühlung im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Anschließend wurde Diethylether (50 mL) zugeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wurde unter Eiskühlung im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

Das erhaltene Rohprodukt **109** (29.8 g) wurde direkt in Methanol (76 mL) gelöst. Danach wurde KCN (42.6 g, 0.654 mol, 1.1 Äq.) hinzugefügt und unter Eiskühlung und Rühren Essigsäure (83 mL) über einen Zeitraum von 30 min zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 2 M NaOH basisch gestellt und mit Dichlormethan (3 × 400 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde durch fraktionierte Destillation gereinigt, um die Titelverbindung **110** zu erhalten.

**Ausbeute:** 27.1 g (0.282 mol, 47% über 2 Stufen, Lit.:<sup>150</sup> 65%) farblose Flüssigkeit.



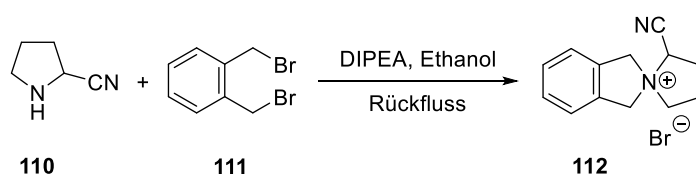
**Sdp.:** 75–76 °C (20 mbar), Lit.:<sup>150</sup> 70–75 °C (19 mbar).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.78 (dd,  $J$  = 7.3, 4.5 Hz, 1H, H-2), 2.81–2.72 (m, 2H, H<sub>a</sub>-5, H<sub>b</sub>-5), 2.10 (br s, 1H, NH), 1.91–1.74 (m, 2H, H<sub>a</sub>-3, H<sub>b</sub>-3), 1.73–1.60 (m, 1H, H<sub>a</sub>-4), 1.59–1.47 (m, 1H, H<sub>b</sub>-4) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 121.3 (CN), 46.8 (C-2), 45.4 (C-5), 30.3 (C-3), 23.7 (C-4) ppm.

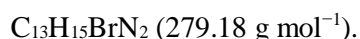
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>150</sup>

### 2'-Cyanospiro[isoindolin-2,1'-pyrrolidin]-1'-iumbromid (**112**)



Zu einer siedenden Lösung aus Dibromid **111** (2.75 g, 10.4 mmol) und DIPEA (1.37 g, 10.6 mmol, 1.0 Äq.) in Ethanol (6 mL) wurde  $\alpha$ -Aminonitril **110** (1.01 g, 10.4 mmol, 1.0 Äq.) tropfenweise zugegeben und der Ansatz weitere 12 h unter Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde teilweise in Aceton (50 mL) unter Rückfluss 30 min gelöst und die Suspension zur Abtrennung des nicht löslichen Anteils heiß filtriert, um die Titelverbindung **112** zu erhalten.

**Ausbeute:** 2.10 g (7.52 mmol, 72%), orangefarbener Feststoff.



**Smp.:** 178–179 °C (Zersetzung).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2941 (m, br), 2876 (m), 1465 (w), 1441 (w), 1356 (w), 1242 (w, sh), 1216 (m), 746 (s) cm<sup>-1</sup>.

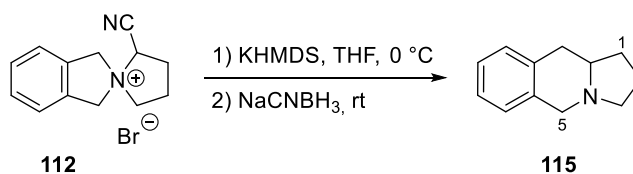
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY** (300 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 7.53–7.42 (m, 4H, 4  $\times$  Ar-H), 5.28 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-3), 5.26 (pseudo-t,  $J$  = 9.0 Hz, 1H, H-2'), 5.14 (s, 2H, H<sub>a</sub>-1, H<sub>b</sub>-1), 5.06 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-3), 4.06–3.85 (m, 2H, H<sub>a</sub>-5', H<sub>b</sub>-5'), 2.94–2.81 (m, 1H, H<sub>a</sub>-3'), 2.75–2.63 (m, 1H, H<sub>b</sub>-3'), 2.51–2.40 (m, 2H, H<sub>a</sub>-4', H<sub>b</sub>-4') ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (151 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 131.9 (2C, C-3a, C-7a), 129.5, 129.4, 123.2, 123.1 (4  $\times$  Ar-C), 113.2 (CN), 67.6 (C-1), 65.7 (C-3), 64.4 (C-5'), 62.4 (C-2'), 27.2 (C-3'), 20.2 (C-4') ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 199.1 (100) [M]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für  $[C_{13}H_{15}N_2]^+$ :  $m/z = 199.1235$ , gef.: 199.1229.

**1,2,3,5,10,10a-Hexahydropyrrolo[1,2-*b*]isochinolin (115)**



Zu einer Lösung aus Spiroverbindung **112** (470 mg, 1.68 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (30 mL) wurde KHMDS (352 mg, 1.76 mmol, 1.1 Äq.), gelöst in trockenem Tetrahydrofuran (2 mL), bei 0 °C unter Rühren zugegeben. Danach wurde weitere 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor Ethanol (8 mL) und NaCNBH<sub>3</sub> (344 mg, 5.47 mmol, 3.3 Äq.) zugegeben wurden. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt, bevor Essigsäure (0.6 mL) tropfenweise zugegeben wurde. Danach wurde 10 h bei Raumtemperatur gerührt, mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (30 mL) gequenchet und mit Chloroform (3 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde teilweise in eisgekühltem Ethylacetat (10 mL) gelöst und die Suspension zur Abtrennung des nicht löslichen Anteils filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, um die Titelverbindung **115** zu erhalten.

**Ausbeute:** 207 mg (1.19 mmol, 71%), farblose Flüssigkeit.

$C_{12}H_{15}N$  (173.25 g mol<sup>-1</sup>).

$R_f = 0.25$  (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/EtOH = 9.5/0.5).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu} = 2962$  (s), 2782 (s), 2359 (w), 1490 (m), 1455 (m), 1381 (m), 1158 (m), 999 (m), 743 (s) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.14$ – $7.09$  (m, 3H, 3 × Ar-*H*), 7.08– $7.03$  (m, 1H, H-6), 4.12 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-5), 3.43 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-5), 3.28 (pseudo-td,  $J = 9.0$ , 2.3 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-3), 2.99 (dd,  $J = 15.9$ , 3.8 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-10), 2.75– $2.68$  (m, 1H, H<sub>b</sub>-10), 2.39– $2.29$  (m, 1H, H-10a), 2.26 (pseudo-q,  $J = 9.0$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-3), 2.14– $2.04$  (m, 1H, H<sub>a</sub>-1), 1.99– $1.86$  (m, 1H, H<sub>a</sub>-2), 1.85– $1.75$  (m, 1H, H<sub>b</sub>-2), 1.61– $1.51$  (m, 1H, H<sub>b</sub>-1) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 135.1$ , 134.9 (C-5a, C-9a), 129.6 (C-9), 126.7 (C-6), 126.6 (C-8), 125.8 (C-7), 60.8 (C-10a), 56.0 (C-5), 54.9 (C-3), 36.1 (C-10), 31.1 (C-1), 21.6 (C-2) ppm.

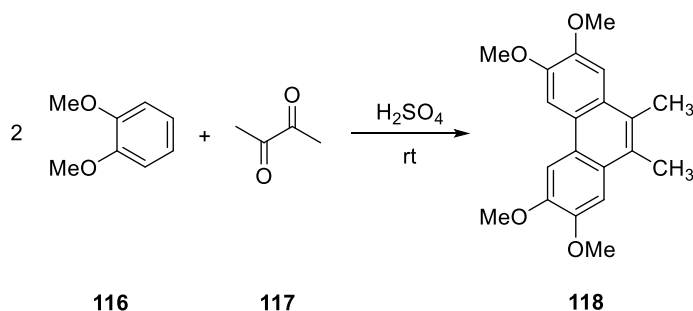
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 174.1 (100)  $[M + H]^+$ .

**ESI-HRMS:** ber. für  $[C_{12}H_{16}N]^+$ :  $m/z$  = 174.1283, gef.: 174.1279.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>298</sup>

## 6.2.2 Synthesen zur Darstellung von Tylophorin

### 2,3,6,7-Tetramethoxy-9,10-dimethylphenanthren (118)



Darstellung nach MANSON und MUSGRAVE.<sup>152</sup>

Zu einer Lösung aus Veratrol (**116**, 12.5 g, 90.9 mmol, 2.0 Äq.) in 70%iger Schwefelsäure (150 mL) wurde Diacetyl (**117**, 4.00 g, 46.5 mmol) tropfenweise unter Rühren über einen Zeitraum von 30 min zugegeben. Die Lösung wurde 11 Tage ohne Rühren bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend wurde der Ansatz filtriert und mit viel Wasser nachgewaschen. Durch Umkristallisation des verbliebenen Feststoffs aus Ethanol konnte die Titelverbindung **118** erhalten werden.

**Ausbeute:** 11.2 g (34.3 mmol, 74%), farbloser Feststoff.

$C_{20}H_{22}O_4$  (326.39 g mol<sup>-1</sup>).

**Schmp.:** 224–225 °C (Zersetzung), Lit.:<sup>152,299</sup> 222–227 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.43 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 1/1).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3010 (w), 2958 (m, br), 1620 (m), 1519 (s), 1476 (s), 1422 (s), 1251 (s), 1195 (s), 1156 (s), 841 (s) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, NOESY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.74 (s, 2H, H-4, H-5), 7.32 (s, 2H, H-1, H-8), 4.10 (s, 6H, C-3-OCH<sub>3</sub>, C-6-OCH<sub>3</sub>), 4.03 (s, 6H, C-2-OCH<sub>3</sub>, C-7-OCH<sub>3</sub>), 2.61 (s, 6H, C-9-CH<sub>3</sub>, C-10-CH<sub>3</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 148.5 (2C, C-3, C-6), 148.1 (2C, C-2, C-7), 126.8 (2C, C-9, C-10), 126.6 (2C, C-8a, C-10a), 123.4 (2C, C-4a, C-4b), 105.2 (2C, C-4, C-5), 103.2 (2C, C-8, C-1), 56.0 (2C, C-3-OCH<sub>3</sub>, C-6-OCH<sub>3</sub>), 55.8 (2C, C-2-OCH<sub>3</sub>, C-7-OCH<sub>3</sub>), 16.2 (2C, C-9-CH<sub>3</sub>, C-10-CH<sub>3</sub>) ppm.

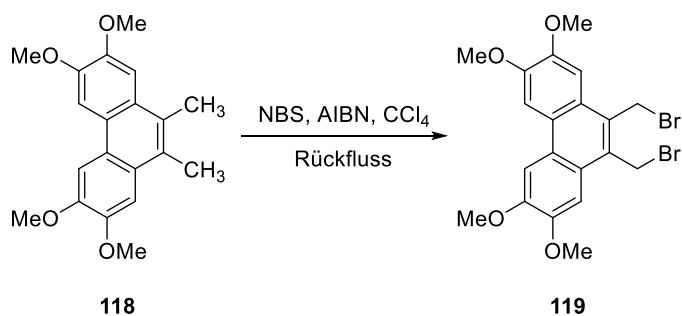
**FD-MS:**  $m/z$  (%) = 326.5 (100)  $[\text{M}]^{++}$ .

**Elementaranalyse:** ber.: C: 73.60% H: 6.79%

gef.: C: 73.31% H: 7.08%.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>300</sup>

### 9,10-Bis(brommethyl)-2,3,6,7-tetramethoxyphenanthren (119)



Zu einer Lösung aus Dimethylphenanthren **118** (500 mg, 1.53 mmol) in  $\text{CCl}_4$  (30 mL) wurde NBS (550 mg, 3.10 mmol, 2.0 Äq.) und AIBN (30 mg, 12 mol-%) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 18 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Ansatz filtriert und mit viel Wasser nachgewaschen, um die Titelverbindung **119** zu erhalten.

**Ausbeute:** 682 mg (1.41 mmol, 92%), gelber Feststoff.

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{O}_4$  (484.18 g mol<sup>-1</sup>).

**Smp.:** 222–223 °C (Zersetzung).

**R<sub>f</sub>** = 0.40 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 1/1).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2933 (w, br), 2827 (w), 1620 (m), 1514 (s), 1424 (s), 1252 (s), 1197 (s), 1042 (s), 837 (s) cm<sup>-1</sup>.

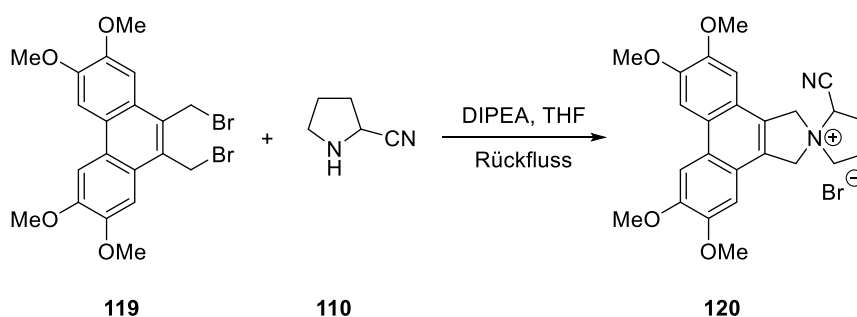
**$^1\text{H}$ -NMR, NOESY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.79 (s, 2H, H-4, H-5), 7.50 (s, 2H, H-1, H-8), 5.10 (s, 4H, C-9-CH<sub>2</sub>Br, C-10-CH<sub>2</sub>Br), 4.13 (s, 6H, C-3-OCH<sub>3</sub>, C-6-OCH<sub>3</sub>), 4.10 (s, 6H, C-2-OCH<sub>3</sub>, C-7-OCH<sub>3</sub>) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ , **HSQC**, **HMBC** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 150.0 (2C, C-3, C-6) 149.2 (2C, C-2, C-7), 128.7 (2C, C-9, C-10), 125.6 (2C, C-4a, C-4b), 124.1 (2C, C-8a, C-10a), 104.9 (2C, C-1, C-8), 103.2 (2C, C-4, C-5), 56.1 (2C, C-3-OCH<sub>3</sub>, C-6-OCH<sub>3</sub>), 56.0 (2C, C-2-OCH<sub>3</sub>, C-7-OCH<sub>3</sub>), 27.9 (2C, C-9-CH<sub>2</sub>Br, C-10-CH<sub>2</sub>Br) ppm.

**FD-MS**:  $m/z$  (%) = 486.2 (100)  $[\text{M}]^+$ , 484.2 (78)  $[\text{M}]^+$ , 482.3 (34)  $[\text{M}]^+$ .

**Elementaranalyse**: ber.: C: 49.61% H: 4.16%  
gef.: C: 49.37% H: 4.23%.

**2'-Cyano-5,6,9,10-tetramethoxy-1,3-dihydrospiro[dibenzo[*e,g*]isoindol-2,1'-pyrrolidin]-1'-iumbromid (**120**)**



Zu einer siedenden Lösung aus Dibromid **119** (223 mg, 0.461 mmol) und DIPEA (60.7 mg, 0.470 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Tetrahydrofuran (10 mL) wurde  $\alpha$ -Aminonitril **110** (45 mg, 0.47 mmol, 1.0 Äq.) tropfenweise zugegeben und der Ansatz weitere 15 h unter Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Durch Umkristallisation des verbliebenen Rückstands aus Methanol konnte die Titelverbindung **120** erhalten werden.

**Ausbeute**: 159 mg (0.318 mmol, 68%) beiger Feststoff.

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_4$  (499.40 g mol<sup>-1</sup>).

**Smp.**: 258–260 °C (Zersetzung).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3397 (w, br), 2939 (w, br), 2337 (w), 1520 (m), 1481 (s), 1250 (s), 1158 (m), 1040 (m, sh), 857 (m) cm<sup>-1</sup>.

**$^1\text{H-NMR}$** , **COSY**, **NOESY** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 8.13 (s, 2H, H-7, H-8), 7.29 (s, 1H, H-4), 7.17 (s, 1H, H-11), 5.73 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-3), 5.67–5.53 (m, 3H, H<sub>a</sub>-1, H<sub>b</sub>-1, H-2'), 5.55 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-3), 4.18–4.11 (m, 1H, H<sub>a</sub>-5'), 4.11–4.02 (m, 1H, H<sub>b</sub>-5'), 4.07 (s, 6H,

C-6-OCH<sub>3</sub>, C-9-OCH<sub>3</sub>), 3.97 (s, 3H, C-5-OCH<sub>3</sub>), 3.95 (s, 3H, C-10-OCH<sub>3</sub>), 2.91–2.80 (m, 1H, H<sub>a</sub>-3'), 2.77–2.66 (m, 1H, H<sub>b</sub>-3'), 2.48–2.39 (m, 2H, H<sub>a</sub>-4', H<sub>b</sub>-4') ppm.

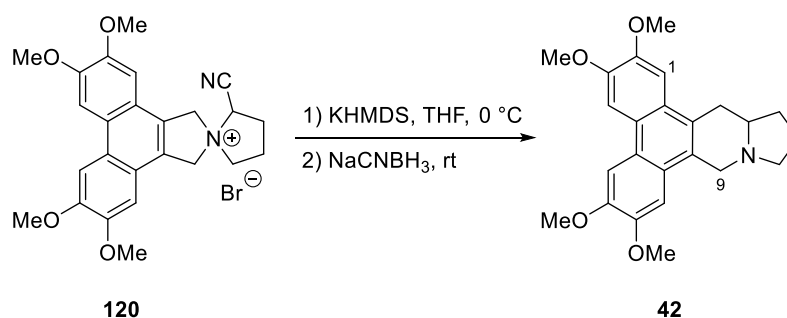
<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 149.7 (2C, C-5, C-10), 149.2 (C-6), 149.1 (C-9), 124.9 (C-3a), 124.8 (C-11b), 124.6 (2C, C-3b, C-11a), 119.8 (2C, C-7a, C-7b), 114.4 (CN), 105.4 (C-4), 105.3 (C-11), 104.7 (2C, C-7, C-8), 68.3 (C-1), 66.9 (C-3), 65.2 (C-5'), 63.4 (C-2'), 56.1 (2C, C-6-OCH<sub>3</sub>, C-9-OCH<sub>3</sub>), 55.8 (C-5-OCH<sub>3</sub>), 55.7 (C-10-OCH<sub>3</sub>), 27.1 (C-3'), 20.4 (C-4') ppm.

ESI-MS: *m/z* (%) = 419.20 (100) [M]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS: ber. für [C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 419.1971, gef.: 419.1969.

### (±)-Tylophorin (**42**)

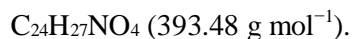
#### Methode A:



Zu einer Lösung aus Spiroverbindung **120** (160 mg, 0.320 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (10 mL) wurde unter Rühren KHMDS (70.0 mg, 0.351 mmol, 1.1 Äq.), gelöst in trockenem Tetrahydrofuran (1 mL), bei 0 °C zugegeben. Danach wurde weitere 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor Ethanol (1 mL) und NaCNBH<sub>3</sub> (66 mg, 1.1 mmol, 3.3 Äq.) zugegeben wurden. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt, bevor Essigsäure (0.12 mL) tropfenweise zugegeben wurde. Danach wurde die Lösung 13 h bei Raumtemperatur gerührt, mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (15 mL) gequench und mit Chloroform (3 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (70 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde teilweise in Ethylacetat (50 mL) gelöst und die Suspension zur Abtrennung des nicht löslichen Anteils filtriert. Der zurückgebliebene Feststoff wurde in Chloroform

(30 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, um die Titelverbindung **42** zu erhalten.<sup>u</sup>

**Ausbeute:** 107 mg (0.272 mmol, 85% über 2 Stufen), hellgelber Feststoff.



**Smp.:** 279–281 °C (Zersetzung), Lit.:<sup>301</sup> 275–282 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.27 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOH = 10/1).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2932 (m, br), 2830 (w), 1618 (m), 1514 (s), 1470 (s), 1426 (m), 1246 (s), 1017 (m), 841 (m) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.83 (s, 1H, Ar-*H*), 7.82 (s, 1H, Ar-*H*), 7.31 (s, 1H, Ar-*H*), 7.16 (s, 1H, Ar-*H*), 4.62 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-9), 4.11 (s, 6H, 2 × OCH<sub>3</sub>), 4.05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.67 (pseudo-dt,  $J$  = 14.7, 2.2 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-9), 3.48 (pseudo-td,  $J$  = 8.7, 2.2 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-11), 3.37 (ddd,  $J$  = 15.8, 4.0, 1.7 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-14), 2.94–2.84 (m, 1H, H<sub>b</sub>-14), 2.53–2.44 (m, 1H, H-13a), 2.48–2.40 (pseudo-q,  $J$  = 8.7 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-11), 2.30–2.20 (m, 1H, H<sub>a</sub>-13), 2.10–1.98 (m, 1H, H<sub>a</sub>-12), 1.97–1.86 (m, 1H, H<sub>b</sub>-12), 1.84–1.72 (m, 1H, H<sub>b</sub>-13) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 148.9 (2C, C<sub>q</sub>-OCH<sub>3</sub>), 148.7 (C<sub>q</sub>-OCH<sub>3</sub>), 148.6 (C<sub>q</sub>-OCH<sub>3</sub>), 126.5, 126.2, 126.0, 124.5, 123.8, 123.6 (6 × C<sub>q</sub>), 104.1, 103.6, 103.5, 103.3 (4 × Ar-C), 60.4 (C-13a), 56.2 (2C, 2 × OCH<sub>3</sub>), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 55.3 (C-11), 54.2 (C-9), 34.0 (C-14), 31.4 (C-13), 21.8 (C-12) ppm.

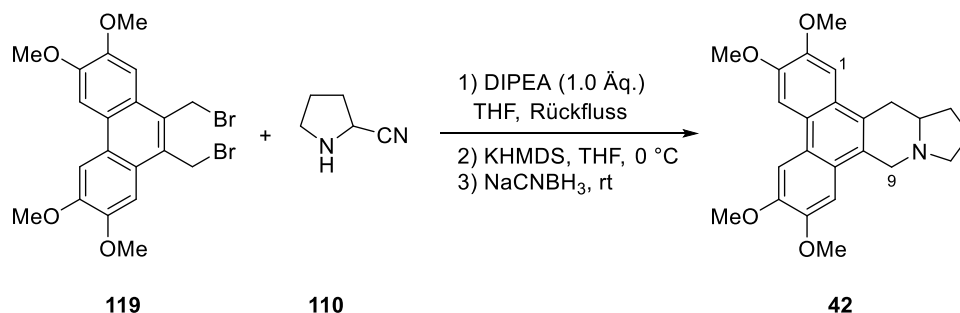
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 394.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 394.2018, gef.: 394.2007.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>301</sup>

<sup>u</sup>Tylophorin ist lichtempfindlich, besonders wenn es in Chloroform gelöst vorliegt.



**Methode B:**

Zu einer siedenden Lösung aus Dibromid **119** (300 mg, 0.620 mmol) und DIPEA (80.1 mg, 0.620 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Tetrahydrofuran (15 mL) wurde  $\alpha$ -Aminonitril **110** (60.0 mg, 0.624 mmol, 1.0 Äq.) tropfenweise zugegeben und der Ansatz weitere 12 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt und KHMDS (371 mg, 1.86 mmol, 3.0 Äq.), gelöst in trockenem Tetrahydrofuran (2 mL), zugegeben. Danach wurde weitere 5 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor Ethanol (5 mL) und NaCNBH<sub>3</sub> (330 mg, 5.25 mmol, 8.5 Äq.) zugegeben wurden. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt, bevor Essigsäure (0.6 mL) tropfenweise zugegeben wurde. Die Lösung wurde 15 h bei Raumtemperatur gerührt, mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (25 mL) gequench und mit Chloroform (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (70 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde teilweise in Ethylacetat (50 mL) gelöst und die Suspension zur Abtrennung des nicht löslichen Anteils filtriert. Der zurückgebliebene Feststoff wurde in Chloroform (30 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, um die Titelverbindung **42** zu erhalten.<sup>v</sup>

**Ausbeute:** 119 mg (0.302 mmol, 49% über 3 Stufen), hellgelber Feststoff.

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_4$  (393.48 g mol<sup>-1</sup>).

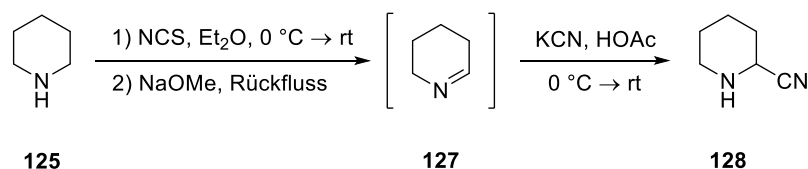
**Smp.:** 277–280 °C (Zersetzung), Lit.:<sup>301</sup> 275–282 °C.

Die analytischen Daten stimmen mit denen von Methode A überein.

<sup>v</sup>Tylophorin ist lichtempfindlich, besonders wenn es in CHCl<sub>3</sub> gelöst vorliegt.

### 6.2.3 Synthesen zur Darstellung von 7-Methoxycryptoleurin

#### Piperidin-2-carbonitril (**128**)



Darstellung durch Verknüpfung der Protokolle von GRAVEL *et al.*<sup>155</sup> zur Synthese von 2,3,4,5-Tetrahydropyridin (**127**) mit einem modifizierten Protokoll von DE KIMPE und STEVENS<sup>156</sup> für die HCN-Addition.

Zu einer auf 0 °C gekühlten Dispersion aus *N*-Chlorsuccinimid (69.0 g, 0.517 mol, 1.3 Äq.) in Diethylether (450 mL) wurde tropfenweise über einen Zeitraum von 10 min Piperidin (**125**, 34.4 g, 0.404 mol) zugegeben. Das Kältebad wurde entfernt, 7 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert. Der Rückstand wurde mit Diethylether (500 mL) nachgewaschen. Das Filtrat wurde über Natriumsulfat getrocknet und auf 1/3 des Volumens eingeeengt. Unter starkem Rühren wurde Natriummethanolat in Methanol (100 mL, 5.5 M, 0.550 mol, 1.4 Äq.) langsam zutropft, so dass die Reaktionsmischung gelinde siedete. Nach beendeter Zugabe wurde weitere 60 min unter Rückfluss erhitzt. Danach wurde Wasser hinzugegeben, bis sich das gebildete NaCl vollständig löste und mit Diethylether (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

Ein Teil des erhaltenen Rohprodukts **127** (8.50 g von 25.0 g) wurde direkt in Methanol (18 mL) gelöst. Danach wurde KCN (9.50 g, 0.146 mol, 1.4 Äq.) hinzugefügt und unter Eiskühlung und Rühren Essigsäure (19 mL) tropfenweise über einen Zeitraum von 15 min zugegeben. Die Reaktionslösung wurde anschließend 12 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 2 M NaOH basisch gestellt und mit Dichlormethan (3 × 250 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde durch fraktionierte Destillation gereinigt, um die Titelverbindung **128** zu erhalten.

**Ausbeute:** 7.90 g (72.0 mmol, 54% über 3 Stufen, Lit.:<sup>156</sup> 65%), farbloses Öl.

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2$  (110.16 g mol<sup>-1</sup>).

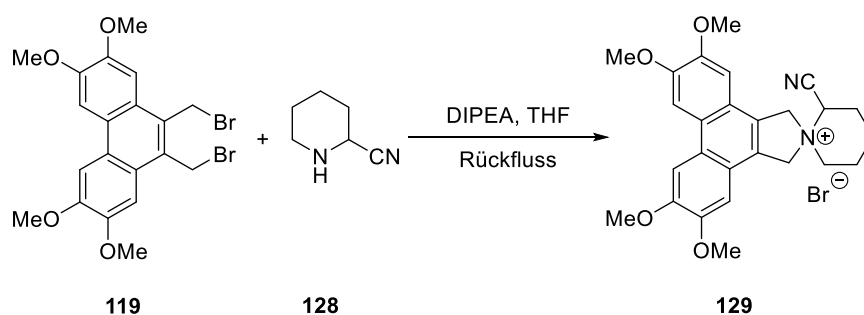
**Sdp.:** 91–93 °C (16 mbar), Lit.:<sup>156</sup> 91–95 °C (16 mbar).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.97 (pseudo-t,  $J$  = 4.2 Hz, 1H, H-2), 3.01–2.91 (m, 1H, H<sub>a</sub>-6), 2.90–2.82 (m, 1H, H<sub>b</sub>-6), 1.89 (br s, 1H, NH), 1.82–1.75 (m, 2H, H<sub>a</sub>-3, H<sub>b</sub>-3), 1.70–1.62 (m, 2H, H<sub>a</sub>-4, H<sub>b</sub>-4), 1.61–1.55 (m, 1H, H<sub>a</sub>-5), 1.54–1.42 (m, 1H, H<sub>b</sub>-5) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 120.2 (CN), 46.8 (C-2), 43.5 (C-6), 29.1 (C-3), 25.4 (C-5), 21.5 (C-4) ppm.

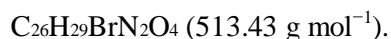
Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>156</sup>

**2'-Cyano-5,6,9,10-tetramethoxy-1,3-dihydrospiro[dibenzo[*e,g*]isoindol-2,1'-piperidin]-1'-iumbromid (129)**



Zu einer siedenden Lösung aus Dibromid **119** (4.40 g, 9.09 mmol) und DIPEA (1.18 g, 9.11 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Tetrahydrofuran (100 mL) wurde  $\alpha$ -Aminonitril **128** (1.00 g, 9.07 mmol, 1.0 Äq.) tropfenweise zugegeben und der Ansatz weitere 20 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde abfiltriert und mit eisgekühltem Wasser nachgewaschen, um die Titelverbindung **129** zu erhalten.

**Ausbeute:** 4.68 g (9.13 mmol, quant.), farbloser Feststoff.



**Smp.:** 261–263 °C (Zersetzung).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2980 (w), 2866 (w), 1614 (w), 1522 (m), 1483 (s), 1422 (s), 1255 (s), 1160 (s), 770 (m), 624 (m) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.12 (s, 2H, 2 × Ar-*H*), 7.34 (s, 1H, Ar-*H*), 7.26 (s, 1H, Ar-*H*), 5.86–5.41 (m, 5H, H<sub>a</sub>-1, H<sub>b</sub>-1, H<sub>a</sub>-3, H<sub>b</sub>-3, H-2'), 4.06 (s, 6H, 2 × OCH<sub>3</sub>), 3.98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.95–3.93 (m, 1H), 3.89–3.83 (m, 2H), 2.24–2.10 (m, 1H), 2.09–1.97 (m, 1H), 1.90–1.79 (m, 2H) 1.31–1.20 (m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 149.6 (2C, C-5, C-10), 149.1 (2C, C-6, C-9) 124.8 (2C, 2 × C<sub>q</sub>), 124.2 (2C, 2 × C<sub>q</sub>), 119.9 (2C, 2 × C<sub>q</sub>), 114.9 (CN), 105.5 (Ar-C), 105.3

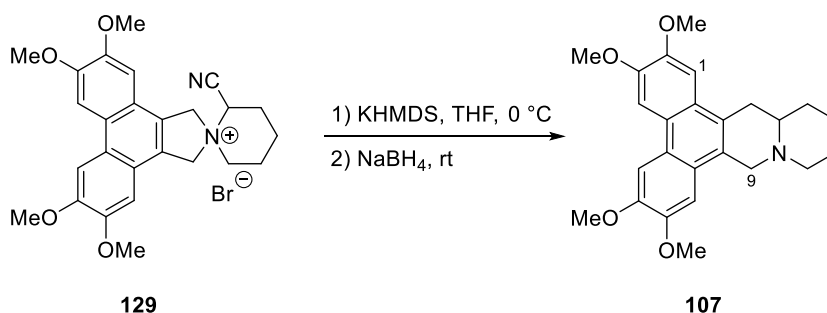
(Ar-C), 104.7 (Ar-C), 104.6 (Ar-C), 69.0 (2C, C-1, C-3) 61.9 (C-6'), 60,9 (C-2'), 56.1 (2C, 2 × OCH<sub>3</sub>), 55.8 (2C, 2 × OCH<sub>3</sub>), 25.3 (C-3'), 20.2, 18.5 ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 433.2 (100) [M]<sup>+</sup>

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 433.2127, gef.: 433.2131.

### (±)-7-Methoxycryptopleurin (**107**)

#### Methode A:



Zu einer Lösung aus Spiroverbindung **129** (500 mg, 0.976 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (50 mL), wurde unter Rühren KHMDS (214 mg, 1.07 mmol, 1.1 Äq.), gelöst in trockenem Tetrahydrofuran (4 mL), bei 0 °C zugegeben. Danach wurde weitere 2.5 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor Ethanol (20 mL) und NaBH<sub>4</sub> (120 mg, 3.17 mmol, 3.3 Äq.) zugegeben wurden. Anschließend wurde die Reaktionslösung 10 h bei Raumtemperatur gerührt, mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (40 mL) gequench und mit Chloroform (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (300 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 20/1) gereinigt, um die Titelverbindung **107** zu erhalten.<sup>w</sup>

**Ausbeute:** 326 mg (0.800 mmol, 82% über 2 Stufen), farbloser Feststoff.

C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub> (407.50 g mol<sup>-1</sup>).

**Smp.:** 243–246 °C, Lit.:<sup>302</sup> 245–247 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.27 (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 20/1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2928 (m), 2829 (w, sh), 1614 (w), 1511 (m), 1423 (s), 1244 (s), 1149 (m), 1041 (m), 837 (m), 725 (s) cm<sup>-1</sup>.

<sup>w</sup>7-Methoxycryptopleurin ist lichtempfindlich, besonders wenn es in Chloroform gelöst vorliegt.

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.76 (s, 1H, Ar-H), 7.75 (s, 1H, Ar-H), 7.17 (s, 1H, Ar-H), 7.05 (s, 1H, Ar-H), 4.30 (d,  $J$  = 15.4 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-9), 4.08 (s, 6H, 2 × OCH<sub>3</sub>), 4.02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.52 (d,  $J$  = 15.4 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-9), 3.26 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-11), 3.06–2.95 (m, 1H), 2.90–2.77 (m, 1H), 2.37–2.22 (m, 2H, H-14a, H<sub>b</sub>-11), 2.05–1.70 (m, 4H), 1.58–1.33 (m, 2H) ppm.

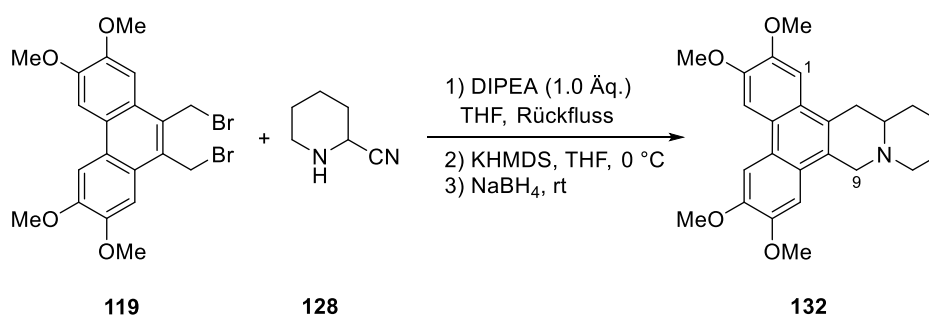
**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 148.7 (2C, 2 × C<sub>q</sub>-OCH<sub>3</sub>), 148.5 (C<sub>q</sub>-OCH<sub>3</sub>), 148.3 (C<sub>q</sub>-OCH<sub>3</sub>), 125.2, 125.1, 124.8, 123.9, 123.5, 123.4 (6 × C<sub>q</sub>), 103.9, 103.5, 103.3, 103.0 (4 × Ar-C), 57.5 (C-14a), 56.4 (C-11), 56.2 (C-9), 56.1 (2C, 2 × OCH<sub>3</sub>), 56.0 (2C, 2 × OCH<sub>3</sub>), 34.7, 33.7, 26.0, 24.4 ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 408.3 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 408.2175, gef.: 408.2166.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>302</sup>

#### Methode B:



Zu einer siedenden Lösung aus Dibromid **119** (500 mg, 1.03 mmol) und DIPEA (135 mg, 1.05 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Tetrahydrofuran (30 mL) wurde  $\alpha$ -Aminonitril **128** (121 mg, 1.10 mmol, 1.1 Äq.) tropfenweise zugegeben und der Ansatz weitere 20 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt und KHMDS (658 mg, 3.30 mmol, 3.3 Äq.), gelöst in trockenem Tetrahydrofuran (5 mL), zugegeben. Es wurde weitere 2 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor Ethanol (20 mL) und NaBH<sub>4</sub> (240 mg, 6.34 mmol, 6.2 Äq.) zugegeben wurden. Anschließend wurde die Reaktionslösung 20 h bei Raumtemperatur gerührt, mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (50 mL) gequench und mit Chloroform (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (300 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der

erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 20/1$ ) gereinigt, um die Titelverbindung **107** zu erhalten.<sup>x</sup>

**Ausbeute:** 210 mg (0.515 mmol, 50% über 3 Stufen), farbloser Feststoff.



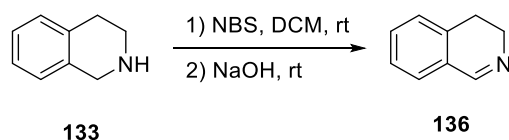
**Smp.:** 244–246 °C, Lit.:<sup>302</sup> 245–247 °C.

Die analytischen Daten stimmen mit denen von Methode A überein.

## 6.2.4 Synthesen zur Darstellung von Tetrahydroprotoberberinen

### 6.2.4.1 Synthese der $\alpha$ -Aminonitrile

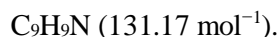
#### 3,4-Dihydroisochinolin (**136**)<sup>y</sup>



Darstellung nach SHI *et al.*<sup>157</sup>

Zu einer Lösung aus 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (**133**, 10.5 g, 78.8 mmol) in Dichlormethan (150 mL) wurde *N*-Bromsuccinimid (15.7 g, 88.2 mmol, 1.1 Äq.) bei Raumtemperatur zugegeben und 1 h gerührt. Anschließend wurde 30%ige Natriumhydroxidlösung (50 mL) unter Rühren über einen Zeitraum von 30 min zugetropft und weitere 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und die organische Phase mit Wasser (2 × 100 mL) gewaschen. Danach wurde mit 1 M HCl (2 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten sauren Phasen wurden mit 2 M NaOH basisch gestellt (pH 11) und mit Dichlormethan (5 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, um die Titelverbindung **136** zu erhalten.<sup>158</sup>

**Ausbeute:** 9.38 g (71.5 mmol, 91% über 2 Stufen), braunes Öl.



**R<sub>f</sub>** = 0.52 ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 98/2$ ).

<sup>x</sup>7-Methoxycryptopleurin ist lichtempfindlich, besonders wenn es in Chloroform gelöst vorliegt.

<sup>y</sup>Isochinolin **136** wurde von Jan-Gernot DEICHMANN im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

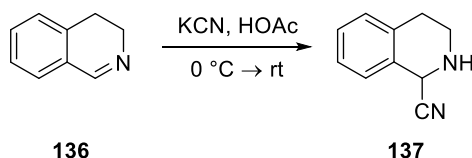
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3021 (w), 2944 (m), 2897 (w, sh), 2848 (w), 1626 (s), 1576 (m), 1209 (s), 1005 (m), 879 (s), 752 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.29 (t,  $J$  = 2.1 Hz, 1H, H-1), 7.30 (td,  $J$  = 7.1, 2.1 Hz, 1H, H-6), 7.27–7.18 (m, 2H, H-7, H-8), 7.10 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H, H-5), 3.76–3.68 (m, 2H, H<sub>a</sub>-3, H<sub>b</sub>-3), 2.73–2.65 (m, 2H, H<sub>a</sub>-4, H<sub>b</sub>-4) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 160.2 (C-1), 136.2 (C-4a), 131.0 (C-6), 128.4 (C-8a), 127.3 (C-5), 127.1, 127.0 (C-7, C-8), 47.3 (C-3), 24.9 (C-4) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>303</sup>

### 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (**137**)<sup>z</sup>



Zu einer Lösung von 3,4-Dihydroisochinolin (**136**, 5.00 g, 38.1 mmol) in Wasser (10 mL) und Methanol (12 mL) wurde KCN (10.7 g, 164 mmol, 4.3 Äq) zugegeben und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Essigsäure (19.6 mL) unter Rühren über einen Zeitraum von 30 min zugetropft und weitere 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde Argon 30 min lang durch die Reaktionsmischung geleitet, um überschüssiges HCN auszutreiben. Dann wurde vorsichtig mit 2 M NaOH basisch gestellt (pH 8) und direkt mit Dichlormethan (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, um die Titelverbindung **137** zu erhalten.<sup>158</sup>

**Ausbeute:** 5.82 g (36.7 mmol, 96%), orangefarbener amorpher Feststoff.

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2$  (158.20  $\text{g mol}^{-1}$ ).

$R_f$  = 0.43 ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  = 98/2).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3339 (w), 2836 (w), 2807 (w), 1494 (m), 1454 (m), 1428 (m, sh), 1126 (m), 944 (m), 732 (s), 658 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

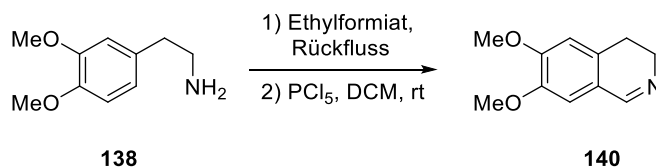
**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.25–7.16 (m, 3H, 3 × Ar-H), 7.15–7.08 (m, 1H, H-5), 5.01–4.96 (m, 1H, H-1), 3.30–3.11 (m, 2H, H<sub>a</sub>-3, H<sub>b</sub>-3), 2.96–2.80 (m, 1H, H<sub>a</sub>-4), 2.76–2.66 (m, 1H, H<sub>b</sub>-4), 2.28 (br s, 1H, NH) ppm.

<sup>z</sup> $\alpha$ -Aminonitril **137** wurde von Jan-Gernot DEICHMANN im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 134.7 (C-4a), 129.8 (C-5), 129.5 (C-8a), 128.4 (C-8), 127.0 (C-6), 126.5 (C-7), 120.3 (CN), 48.3 (C-1), 40.6 (C-3), 28.2 (C-4) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>304</sup>

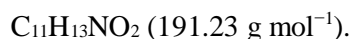
### 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (**140**)<sup>aa</sup>



Eine Lösung aus Homoveratrylamin (**138**, 43.0 g, 0.237 mol) und Ethylformiat (58.5 g, 0.789 mol, 3.3 Äq.) wurde 16 h unter Rückfluss erhitzt. Überschüssiges Ethylformiat wurde im Vakuum entfernt, um Formamid **139** zu erhalten.

Das erhaltene Formamid **139** wurde in Dichlormethan (100 mL) gelöst und bei Raumtemperatur zu einer stark gerührten Suspension aus PCl<sub>5</sub> (60.0 g, 0.288 mol, 1.2 Äq.) in Dichlormethan (55 mL) über einen Zeitraum von 30 min zugetropft. Es wurde weitere 30 min gerührt und anschließend vorsichtig durch Zugabe einer Mischung aus Eis (110 g) und *n*-Hexan (60 mL) hydrolysiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit Wasser (60 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit KOH-Plättchen basisch gestellt (pH 12) und mit Dichlormethan (4 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, um die Titelverbindung **140** zu erhalten.<sup>158</sup>

**Ausbeute:** 46.5 g (0.243 mol, quant.), braunes Öl.



**R<sub>f</sub>** = 0.31 (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 98/2).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3004 (w), 2939 (m), 2836 (w), 1464 (s), 1278 (s), 1264 (s), 1117 (s), 1015 (m), 988 (m), 730 (s) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.23 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-1), 6.81 (s, 1H, H-8), 6.67 (s, 1H, H-5), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.79–3.66 (m, 2H, H-3), 2.75–2.60 (m, 2H, H-4) ppm.

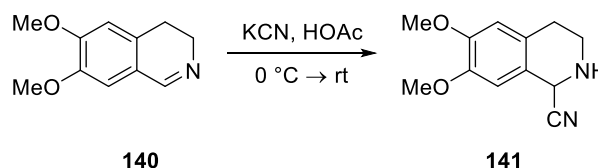
<sup>aa</sup> Isochinolin **140** wurde von Jan-Gernot DEICHMANN im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.



$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 159.7 (C-1), 151.2 (C-6), 147.9 (C-7), 129.9 (C-4a), 121.6 (C-8a), 110.5 (C-5), 110.1 (C-8), 56.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 47.5 (C-3), 24.9 (C-4) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>305</sup>

### 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (**141**)<sup>bb</sup>



Zu einer Lösung aus 3,4-Dihydroisochinolin (**140**, 8.40 g, 43.9 mmol) in Methanol (20 mL) wurde KCN (12.3 g, 189 mmol, 4.3 Äq.) zugegeben und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Essigsäure (23 mL) unter Rühren über einen Zeitraum von 30 min zugetropft und weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde Argon 30 min lang durch die Reaktionsmischung geleitet, um überschüssiges HCN auszutreiben. Dann wurde Wasser (20 mL) hinzugefügt, vorsichtig mit 2 M NaOH basisch gestellt (pH 8) und direkt mit Dichlormethan (7 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, um die Titelverbindung **141** zu erhalten.<sup>161</sup>

**Ausbeute:** 8.90 g (40.8 mmol, 92%), orangefarbener Feststoff.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  (218.25  $\text{mol}^{-1}$ ).

**Smp.:** 105–106 °C, Lit.:<sup>306</sup> 106–107 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.27 ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  = 98/2).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3336 (w), 2936 (m), 1610 (m), 1517 (s), 1464 (s), 1261 (s), 1223 (s), 1107 (s), 732 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$** , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.63 (s, 1H, H-8), 6.57 (s, 1H, H-5), 4.91 (s, 1H, H-1), 3.82 (s, 3H, C-7- $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H, C-6- $\text{OCH}_3$ ), 3.23–3.13 (m, 2H, H<sub>a</sub>-3, H<sub>b</sub>-3), 2.88–2.73 (m, 1H, H<sub>a</sub>-4), 2.63 (dt,  $J$  = 16.3, 3.6 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 2.16 (br s, 1H, NH) ppm.

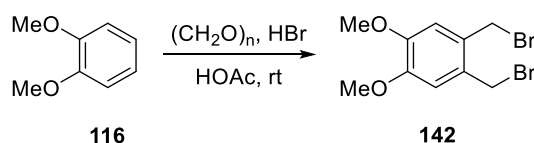
<sup>bb</sup>  $\alpha$ -Aminonitril **141** wurde von Anna Lisa RAUEN im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

$^{13}\text{C-NMR}$ , **HSQC**, **HMBC** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 149.4$  (C-6), 148.0 (C-7), 127.1 (C-4a), 121.1 (C-8a), 120.4 (CN), 112.1 (C-5), 109.5 (C-8), 56.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 48.2 (C-1), 40.9 (C-3), 28.1 (C-4) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>305</sup>

### 6.2.4.2 Synthese der Dibromide

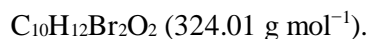
#### 1,2-Bis(bromomethyl)-4,5-dimethoxybenzol (**142**)



Darstellung nach einem modifizierten Protokoll von DIEDERICH *et al.*<sup>162</sup>

Zu einer Lösung aus Veratrol (**116**, 14.0 g, 101 mmol) und Paraformaldehyd (6.00 g, 198 mmol, 2.0 Äq.) wurde 33%ige HBr in Essigsäure (55 mL) langsam zugetropft. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 20 h wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen, um die Titelverbindung **142** zu erhalten.

**Ausbeute:** 23.4 g (72.7 mmol, 72%) beiger Feststoff.



**Smp.:** 107–110 °C Zersetzung, Lit.:<sup>162</sup> 108–110 °C.

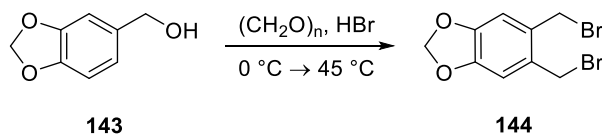
$R_f = 0.53$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3005$  (w), 2955 (w), 2830 (w), 1605 (m), 1520 (s), 1460 (m), 1356 (m), 1276 (s), 1125 (s), 745 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.84$  (s, 2H, H-3, H-6), 4.63 (s, 4H, C-1- $\text{CH}_2\text{Br}$ , C-2- $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 3.89 (s, 6H, C-4- $\text{OCH}_3$ , C-5- $\text{OCH}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ , **HSQC**, **HMBC** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 149.6$  (2C, C-4, C-5), 129.2 (2C, C-1, C-2), 113.7 (2C, C-3, C-6), 56.2 (2C, C-4- $\text{OCH}_3$ , C-5- $\text{OCH}_3$ ), 30.8 (2C, C-1- $\text{CH}_2\text{Br}$ , C-2- $\text{CH}_2\text{Br}$ ) ppm.

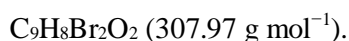
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>162</sup>

**5,6-Bis(bromomethyl)-1,3-benzodioxol GL(144)<sup>cc</sup>**

Darstellung nach einem modifizierten Protokoll von DALLACKER *et al.*<sup>163</sup>

Zu einer Mischung aus Piperonylalkohol (**143**, 2.96 g, 19.5 mmol) und 48%iger HBr (18 mL) wurde bei 0 °C Paraformaldehyd (1.80 g, 59.9 mmol, 3.0 Äq.) unter Rühren zugegeben. Danach wurde langsam über 90 min auf 45 °C erwärmt und weitere 18 h bei dieser Temperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und gut mit Wasser nachgewaschen. Durch Umkristallisation des verbliebenen Rückstandes aus Petrolether konnte die Titelverbindung **144** erhalten werden.<sup>161</sup>

**Ausbeute:** 5.28 g (17.1 mmol, 88%), farbloser Feststoff.



**Smp.:** 94–96 °C, Lit.:<sup>163</sup> 97.5 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.48 (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc = 8/2).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2900 (m), 1502 (s, sh), 1485 (s), 1375 (s), 1035 (s), 928 (s), 867 (s), 735 (s), 610 (s) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.82 (s, 2H, H-4, H-7), 5.98 (s, 2H, H-2), 4.59 (s, 4H, C-5-CH<sub>2</sub>Br, C-6-CH<sub>2</sub>Br) ppm.

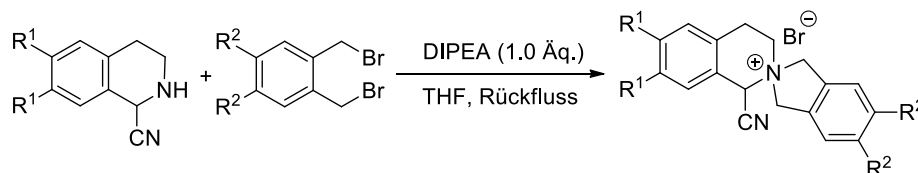
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 148.4 (2C, C-1, C-3), 130.6 (2C, C-5, C-6), 110.9 (2C, C-4, C-7), 101.9 (C-2), 30.6 (2C, C-5-CH<sub>2</sub>Br, C-6-CH<sub>2</sub>Br) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>307</sup>

<sup>cc</sup>Dibromid **144** wurde von Anna Lisa RAUEN im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

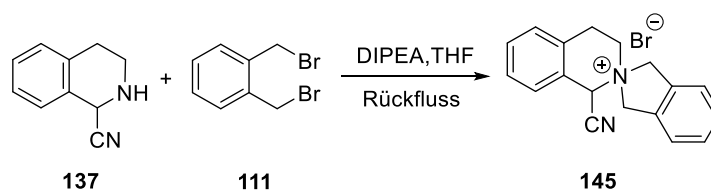
### 6.2.4.3 Synthese der Spiroverbindungen

#### Allgemeine Synthese-Vorschrift



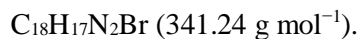
Zu einer Lösung aus Dibromid (1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (0.1 M) wurde DIPEA (1.0 Äq.) zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionslösung zum Sieden erhitzt und  $\alpha$ -Aminonitril (1.0 Äq.), gelöst in Tetrahydrofuran (0.5 M), zugetropft und weitere 17–24 h bei dieser Temperatur gerührt. Die entsprechenden Spiroverbindungen wurden durch individuelle Reinigungsprozeduren erhalten.

#### 1'-Cyano-3',4'-dihydro-1'*H*-spiro[isoindolin-2,2'-isochinolin]-2-iumbromid (**145**)<sup>dd</sup>



Gemäß der allgemeinen Vorschrift wurden Dibromid **111** (574 mg, 2.17 mmol), DIPEA (258 mg, 2.16 mmol, 1.0 Äq.) und  $\alpha$ -Aminonitril **137** (343 mg, 2.16 mmol, 1.0 Äq.) 17 h gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der erhaltene Niederschlag abfiltriert und mit eiskaltem Chloroform nachgewaschen, um die Titelverbindung **145** zu erhalten.<sup>161</sup>

**Ausbeute:** 236 mg (0.692 mmol, 32%), farbloser Feststoff.



**Smp.:** 226–227 °C (Zersetzung).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2976$  (w), 2794 (w), 2566 (w), 1495 (m), 1444 (m), 1349 (m), 1290 (m), 944 (m), 784 (s), 761 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 7.59$ – $7.53$  (m, 1H, Ar-*H*),  $7.53$ – $7.44$  (m, 7H,  $7 \times$  Ar-*H*), 7.19 (s, 1H, H-1'), 5.39 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-1), 5.32 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-1),

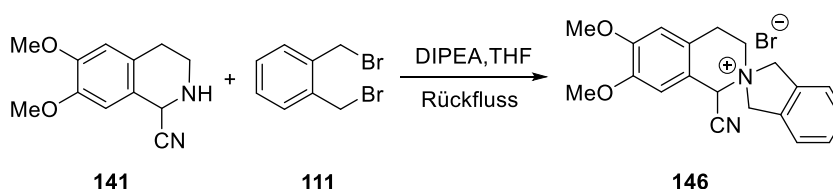
<sup>dd</sup>Spiroverbindung **145** wurde von Anna Lisa RAUEN im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

5.25 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H, H<sub>a-3</sub>), 5.06 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H, H<sub>b-3</sub>), 4.21–4.13 (m, 2H, H<sub>a-3'</sub>, H<sub>b-3'</sub>), 3.51–3.43 (m, 2H, H<sub>a-4'</sub>, H<sub>b-4'</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 132.7$  (C<sub>q</sub>), 132.4 (C<sub>q</sub>), 131.2 (Ar-C), 130.7 (C-4'a), 130.2 (Ar-C), 129.7 (2C, 2 × Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.2 (Ar-C), 123.9 (Ar-C), 123.8 (Ar-C), 123.7 (C-8'a), 114.1 (CN), 68.2 (C-1), 66.9 (C-3), 60.8 (C-1'), 57.1 (C-3'), 24.2 (C-4') ppm.

ESI-HRMS: ber. für [C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z = 261.1392$ , gef.: 261.1396.

**1'-Cyano-6',7'-dimethoxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[isoindolin-2,2'-isochinolin]-2-iumbromid (**146**)<sup>ee</sup>**



Gemäß der allgemeinen Vorschrift wurden Dibromid **111** (1.20 g, 4.55 mmol), DIPEA (590 mg, 4.58 mmol, 1.0 Äq.) und  $\alpha$ -Aminonitril **141** (1.00 g, 4.58 mmol, 1.0 Äq.) 24 h gerührt. Nach beendeter Reaktion wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde aus Diethylether/Methanol (1/1) umkristallisiert, um die Titelverbindung **146** zu erhalten.<sup>158</sup>

**Ausbeute:** 1.05 g (2.62 mmol, 57%), farbloser Feststoff.

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (401.30 g mol<sup>-1</sup>).

**Smp.:** 170–172 °C (Zersetzung).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3412$  (m, br), 2963 (m), 2938 (m), 1613 (m), 1522 (s), 1464 (m), 1266 (s), 1230 (s), 1124 (s), 764 (m) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 7.60$ – $7.37$  (m, 4H, H-4, H-5, H-6, H-7), 7.06 (s, 1H, H-5'), 7.02 (s, 1H, H-8'), 6.62 (s, 1H, H-1'), 5.35 (s, 2H, H<sub>a-1</sub>, H<sub>b-1</sub>), 5.18 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H, H<sub>a-3</sub>), 4.95 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H, H<sub>b-3</sub>), 4.21–4.04 (m, 2H, H<sub>a-3'</sub>, H<sub>b-3'</sub>), 3.82 (s, 3H, C-6'-OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, C-7'-OCH<sub>3</sub>), 3.38–3.30 (m, 2H, H<sub>a-4'</sub>, H<sub>b-4'</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 150.6$  (C-6'), 148.3 (C-7'), 132.3 (C-7a), 131.9 (C-3a), 129.2, 129.2, 123.6, 123.5 (4 × Ar-C), 122.7 (C-4a'), 114.5 (C-8a'), 113.9 (CN),

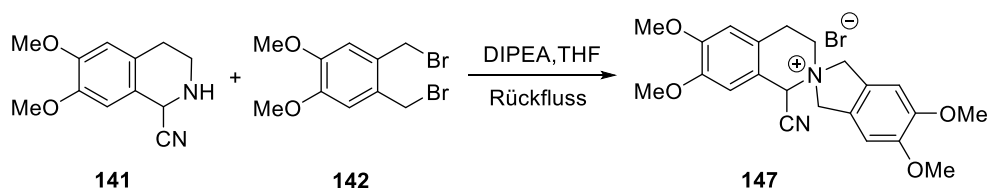
<sup>ee</sup>Spiroverbindung **146** wurde von Jan-Gernot DEICHMANN im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

112.1 (C-5'), 110.1 (C-8'), 68.4 (C-1), 65.5 (C-3), 59.7 (C-1'), 56.3 (C-3'), 55.9 (C-6'-OCH<sub>3</sub>), 55.8 (C-7'-OCH<sub>3</sub>), 23.5 (C-4') ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 321.1 (100) [M]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 321.1603, gef.: 321.1605.

**1'-Cyano-5,6,6',7'-tetramethoxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro [isoindolin-2,2'-isochinolin]-2-iumbromid (147)**



Gemäß der allgemeinen Vorschrift wurden Dibromid **142** (1.48 g, 4.57 mmol), DIPEA (608 mg, 4.70 mmol, 1.0 Äq.) und  $\alpha$ -Aminonitril **141** (1.00 g, 4.58 mmol, 1.0 Äq.) 20 h gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der erhaltene Niederschlag abfiltriert und mit eiskaltem Chloroform (50 mL) nachgewaschen, um die Titelverbindung **147** zu erhalten.

**Ausbeute:** 1.98 g (4.29 mmol, 94%), beiger Feststoff.

C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (461.35 g mol<sup>-1</sup>).

**Smp.:** 205–208 °C (Zersetzung).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2995 (w), 2835 (w), 1510 (s), 1338 (m), 1260 (s), 1229 (s), 1123 (s), 1105 (m), 989 (m), 852 (m) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.15 (s, 1H, H-4), 7.07 (s, 2H, H-7, H-5'), 7.00 (s, 1H, H-8'), 6.98 (s, 1H, H-1'), 5.32–5.16 (m, 2H, H<sub>a</sub>-1, H<sub>b</sub>-1), 5.16 (d,  $J$  = 14.8 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-3), 4.94 (d,  $J$  = 14.8 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-3), 4.28–4.17 (m, 1H, H<sub>a</sub>-3') 4.17–4.04 (m, 1H, H<sub>b</sub>-3') 3.82 (s, 3H, C-6-OCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 6H, 2 × OCH<sub>3</sub>), 3.38–3.29 (m, 2H, H<sub>a</sub>-4', H<sub>b</sub>-4') ppm.

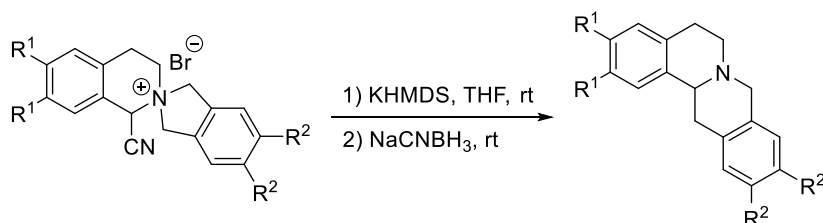
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 150.5 (C-6'), 149.8 (2C, C-5, C-6), 148.3 (C-7'), 123.8 (C-7a), 123.5 (C-3a), 122.6 (C-4a'), 114.6 (C-8a'), 113.9 (CN), 112.1 (C-5'), 110.1 (C-8'), 106.8 (C-7), 106.7 (C-4), 68.2 (C-1), 65.8 (C-3), 59.6 (C-1'), 56.3 (C-3'), 55.9 (2C, 2 × OCH<sub>3</sub>), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 23.6 (C-4') ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 381.2 (100) [M]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 381.1814, gef.: 381.1815.

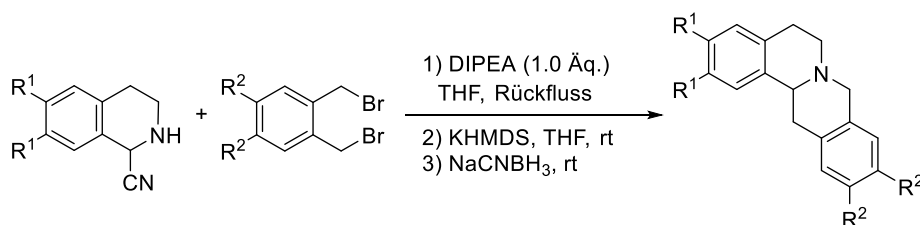
### 6.2.4.4 Synthese der Tetrahydroprotoberberine

#### Allgemeine Synthese-Vorschrift, Methode A



Zu einer Lösung aus Spiroverbindung (1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (0.02 M) wurde unter Rühren KHMDS (ca. 3.0 Äq.) bei Raumtemperatur zugegeben, bis kein Farbumschlag auf Rot mehr zu beobachten war. Danach wurde weitere 3.5 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor Ethanol (30 Äq.), NaCNBH<sub>3</sub> (3.4 Äq.) und Essigsäure (25 Äq.) zugegeben wurden. Anschließend wurde die Reaktionslösung 6–17 h bei Raumtemperatur gerührt, mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gequench und mit Chloroform (3 ×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Sofern nicht anders angegeben, wurde der erhaltene Rückstand flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

#### Allgemeine Synthese-Vorschrift, Methode B

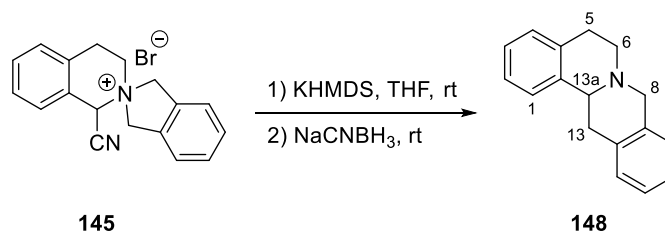


Zu einer Lösung aus Dibromid (1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (0.1 M) wurde DIPEA (1.0 Äq.) zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionslösung zum Sieden erhitzt und  $\alpha$ -Aminonitril (1.0 Äq.), gelöst in Tetrahydrofuran (0.5 M), unter Rühren zugetropft und weitere 15–17 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde unter Rühren KHMDS (ca. 4.0 Äq.) zugegeben, bis kein Farbumschlag auf Rot mehr zu beobachten war. Danach wurde weitere 3.5 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor Ethanol (43 Äq.), NaCNBH<sub>3</sub> (8.0 Äq.) und Essigsäure (25 Äq.) zugegeben wurden. Anschließend wurde die Reaktionslösung 6–17 h bei Raumtemperatur gerührt, mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gequench und mit Chloroform (3 ×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen,

über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Sofern nicht anders angegeben, wurde der erhaltene Rückstand flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

### 5,8,13,13a-Tetrahydro-6*H*-isochinolin[3,2-*a*]isochinolin (GL148)<sup>ff</sup>

#### Methode A:



Gemäß der allgemeinen Vorschrift A wurden Spiroverbindung **145** (132 mg, 0.387 mmol), KHMDS (309 mg, 1.54 mmol, 4.0 Äq.) und NaCNBH<sub>3</sub> (82.7 mg, 1.32 mmol, 3.4 Äq.) 16 h gerührt. Der Rückstand wurde in Diethylether gelöst, wobei sich ein Öl abschied. Anschließend wurde überschüssiges Lösungsmittel abdekantiert, um die Titelverbindung **148** zu erhalten.<sup>161</sup>

**Ausbeute:** 47.2 mg (0.201 mmol, 53% über 2 Stufen), gelbes Öl.

C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N (235.32 g mol<sup>-1</sup>).

**R<sub>f</sub>** = 0.16 (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3024 (w), 2919 (w, sh), 2798 (w), 2245 (w), 1603 (m), 1494 (m), 1388 (m), 1260 (m), 978 (s) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.31 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, Ar-*H*), 7.26–7.21 (m, 1H, Ar-*H*), 7.20–7.14 (m, 6H, 6 × Ar-*H*), 4.05 (d,  $J$  = 14.9 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-8), 3.76 (d,  $J$  = 14.9 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-8), 3.72 (dd,  $J$  = 11.4, 3.9 Hz, 1H, H-13a), 3.41 (dd,  $J$  = 16.4, 3.9 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-13), 3.29–3.21 (m, 1H, H<sub>a</sub>-5), 3.21–3.16 (m, 1H, H<sub>a</sub>-6), 3.0–2.91 (m, 1H, H<sub>b</sub>-13), 2.82–2.75 (m, 1H, H<sub>b</sub>-5), 2.71–2.62 (m, 1H, H<sub>b</sub>-6) ppm.

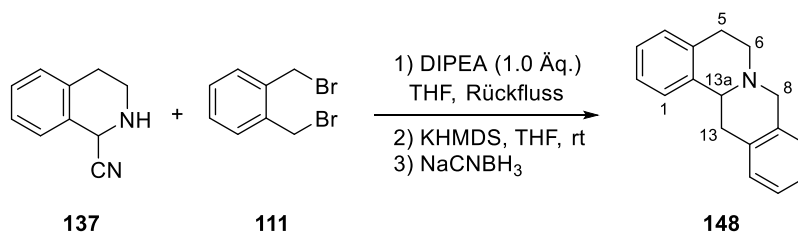
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 137.9 (C-13b), 134.5, 134.4, 134.4 (3 × C<sub>q</sub>), 128.8, 128.7, 126.3, 126.2, 126.1, 126.0, 125.8, 125.5 (8 × Ar-C), 59.9 (C-13a), 58.6 (C-8), 51.2 (C-6), 36.7 (C-13), 29.5 (C-5) ppm.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 236.1439, gef.: 236.1439.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>308</sup>

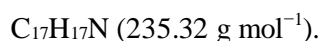
<sup>ff</sup>Tetrahydroprotoberberin **148** wurde von Anna Lisa RAUEN im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.



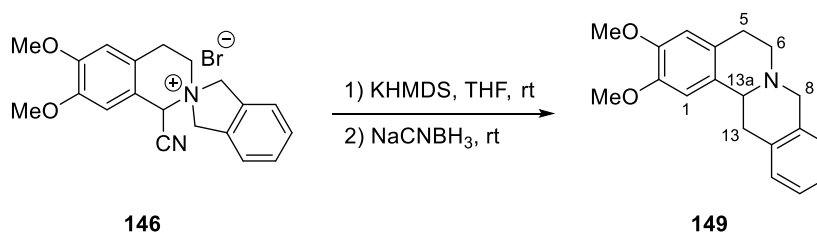
**Methode B:**

Gem\u00e4\u00df der allgemeinen Vorschrift B wurden Dibromid **111** (846 mg, 3.21 mmol), DIPEA (414 mg, 3.21 mmol, 1.0 \u00c4q.) und  $\alpha$ -Aminonitril **137** (507 mg, 3.20 mmol, 1.0 \u00c4q.) 16 h ger\u00fchrt. Nach der Zugabe von KHMDS (2.55 g, 12.8 mmol, 4.0 \u00c4q.) wurde 3.5 h ger\u00fchrt, NaCNBH<sub>3</sub> (1.61 g, 25.6 mmol, 8.0 \u00c4q.) zugeben und weitere 18 h ger\u00fchrt. Die Titelverbindung **148** wurde nach der Aufarbeitung ohne weitere Reinigung erhalten.<sup>161</sup>

**Ausbeute:** 243 mg (1.03 mmol, 32% \u00fcber 3 Stufen), braunes \u00d6l.

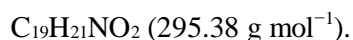


Die analytischen Daten stimmen mit denen von Methode A \u00fcberein.

**2,3-Dimethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-isochinolin[3,2-a]isochinolin (**149**)<sup>gg</sup>****Methode A:**

Gem\u00e4\u00df der allgemeinen Vorschrift A wurden Spiroverbindung **146** (143 mg, 0.356 mmol), KHMDS (351 mg, 1.76 mmol, 4.9 \u00c4q.) und NaCNBH<sub>3</sub> (94.9 mg, 1.51 mmol, 4.2 \u00c4q.) 17 h ger\u00fchrt. Der erhaltene R\u00fcckstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc = 7/3) gereinigt, um die Titelverbindung **149** zu erhalten.<sup>161</sup>

**Ausbeute:** 30.5 mg (0.103 mmol, 29% \u00fcber 2 Stufen), hellgelbes \u00d6l.



$R_f = 0.42$  (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 98/2).

<sup>gg</sup>Tetrahydroprotuberberin **149** wurde von Anna Lisa RAUEN im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2992$  (w), 2938 (w, sh), 2835 (w), 2326 (m), 2212 (w), 1364 (s), 1339 (s), 1258 (s), 1023 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.20\text{--}7.13$  (m, 3H,  $3 \times \text{Ar-H}$ ), 7.11–7.05 (m, 1H, Ar-H), 6.75 (s, 1H, H-1), 6.62 (s, 1H, H-4), 4.03 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-8), 3.90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.74 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-8), 3.63 (dd,  $J = 11.4, 4.0$  Hz, 1H, H-13a), 3.34 (dd,  $J = 16.1, 4.0$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-13), 3.20–3.15 (m, 1H, H<sub>a</sub>-6), 3.15–3.09 (m, 1H, H<sub>a</sub>-5), 2.91 (dd,  $J = 16.1, 11.4$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-13), 2.72–2.58 (m, 2H, H<sub>b</sub>-5, H<sub>b</sub>-6) ppm.

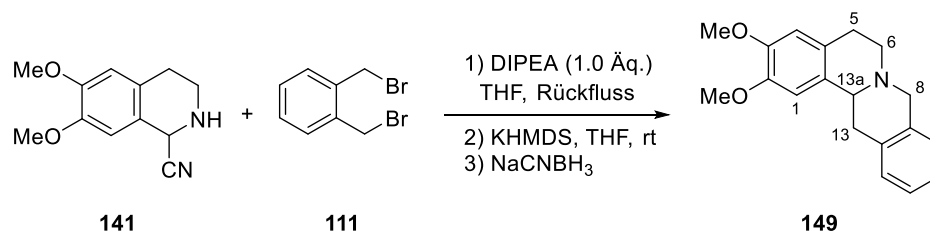
**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 147.5$  ( $\text{C}_q\text{-OCH}_3$ ), 147.4 ( $\text{C}_q\text{-OCH}_3$ ), 134.5 (C-8a), 134.4 (C-12a), 129.7 (C-13b), 128.7 (Ar-C), 126.7 (C-4a), 126.3, 126.2, 125.9 ( $3 \times \text{Ar-C}$ ), 111.3 (C-4), 108.5 (C-1), 59.6 (C-13a), 58.6 (C-8), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 51.6 (C-6), 36.8 (C-13), 29.1 (C-5) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 296.1 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**ESI-HRMS:** ber. für  $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_2]^+$ :  $m/z = 296.1651$ , gef.: 296.1659.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>309</sup>

#### Methode B:

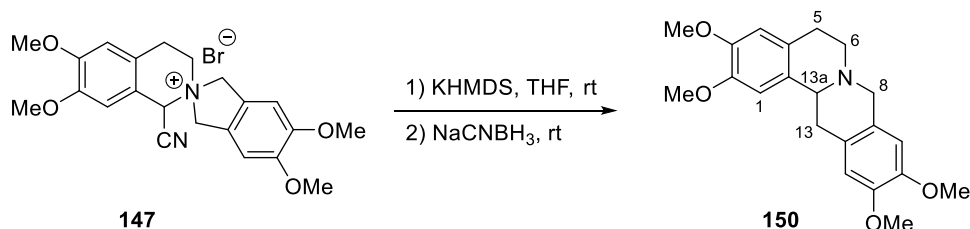


Gemäß der allgemeinen Vorschrift B wurden Dibromid **111** (596 mg, 2.26 mmol), DIPEA (295 mg, 2.30 mmol, 1.0 Äq.) und  $\alpha$ -Aminonitril **141** (500 mg, 2.29 mmol, 1.0 Äq.) 17 h gerührt. Nach der Zugabe von KHMDS (1.80 g, 9.06 mmol, 4.0 Äq.) wurde 3.5 h gerührt,  $\text{NaCNBH}_3$  (1.20 g, 19.1 mmol, 8.4 Äq.) zugeben und weitere 18 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{DEA} = 98.5/1/0.5$ ) gereinigt, um die Titelverbindung **149** zu erhalten.<sup>161</sup>

**Ausbeute:** 366 mg (1.24 mmol, 55% über 3 Stufen), hellgelbes Öl.

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  (295.38  $\text{g mol}^{-1}$ ).

Die analytischen Daten stimmen mit denen von Methode A überein.

**(±)-Xylopinin (150)****Methode A:**

Gemäß der allgemeinen Vorschrift A wurden Spiroverbindung **147** (500 mg, 1.08 mmol), KHMDS (862 mg, 4.32 mmol, 4.0 Äq.), NaCNBH<sub>3</sub> (230 mg, 3.66 mmol, 3.4 Äq.) 6 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CHCl<sub>3</sub> + 2% MeOH) gereinigt, um die Titelverbindung **150** zu erhalten.

**Ausbeute:** 368 mg (1.04 mmol, 96% über 2 Stufen), hellorangefarbener Feststoff.

C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> (355.43 g mol<sup>-1</sup>).

**Smp.:** 150–151 °C, Lit.:<sup>310</sup> 150–153 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.40 (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 19/1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2934 (w), 2833 (w), 1609 (w), 1513 (s), 1462 (m), 1257 (s), 1141 (m), 1099 (m), 855 (m), 768 (m) cm<sup>-1</sup>.

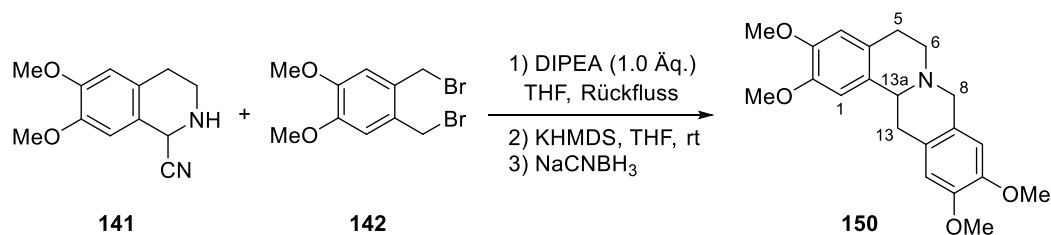
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.73 (s, 1H, Ar-H), 6.66 (s, 1H, Ar-H), 6.60 (s, 1H, Ar-H), 6.57 (s, 1H, Ar-H), 3.93 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-8), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.67 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-8), 3.58 (dd,  $J$  = 11.3, 3.9 Hz, 1H, H-13a), 3.24 (dd,  $J$  = 15.8, 3.9 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-13), 3.19–3.08 (m, 2H), 2.83 (dd,  $J$  = 15.8, 11.3 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-13), 2.71–2.56 (m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 147.6, 147.5, 147.4, 147.3 (4 × C<sub>q</sub>-OCH<sub>3</sub>), 129.8, 126.7, 126.3, 126.2 (4 × C<sub>q</sub>), 111.4 (2C), 109.0, 108.5, 59.7, 58.4, 56.1 (4C, 4 × OCH<sub>3</sub>), 51.5 (C-6), 36.4 (C-13), 29.2 (C-5) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 356.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

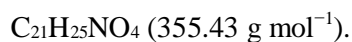
**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 356.1862, gef.: 356.1852.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>309</sup>

**Methode B:**

Gemäß der allgemeinen Vorschrift B wurden Dibromid **142** (500 mg, 1.54 mmol), DIPEA (206 mg, 1.59 mmol, 1.0 Äq.) und  $\alpha$ -Aminonitril **141** (337 mg, 1.54 mmol, 1.0 Äq.) 15 h gerührt. Nach der Zugabe von KHMDS (1.23 g, 6.16 mmol, 4.0 Äq.) wurde 3.5 h gerührt, NaCNBH<sub>3</sub> (774 mg, 12.3 mmol, 8.0 Äq.) zugeben und weitere 14 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CHCl<sub>3</sub> + 2% MeOH) gereinigt, um die Titelverbindung **150** zu erhalten.

**Ausbeute:** 504 mg (1.42 mmol, 92% über 3 Stufen), hellorangefarbener Feststoff.



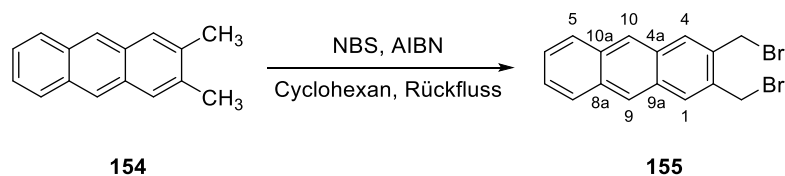
**Smp.:** 149–152 °C, Lit.:<sup>310</sup> 150–153 °C.

Die analytischen Daten stimmen mit denen von Methode A überein.

## 6.2.5 Synthesen zur Darstellung von quartären Protoberberinen

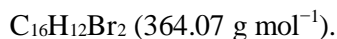
### 6.2.5.1 Synthese der Dibromide

#### 2,3-Bis(brommethyl)anthracen (**155**)



Zu einer Lösung aus Dimethylantracen **154** (1.00 g, 4.85 mmol) in Cyclohexan (70 mL) wurde NBS (1.73 g, 9.70 mmol, 2.0 Äq.) und AIBN (100 mg, 13 mol-%) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 48 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Ansatz filtriert und mit viel Wasser nachgewaschen. Der erhaltene Rückstand wurde getrocknet und flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 300/1) gereinigt, um die Titelverbindung **155** zu erhalten.

**Ausbeute:** 616 mg (1.69 mmol, 35%), gelber Feststoff.



**Smp.:** 203–206 °C (Zersetzung), Lit.:<sup>311</sup> 225 °C.

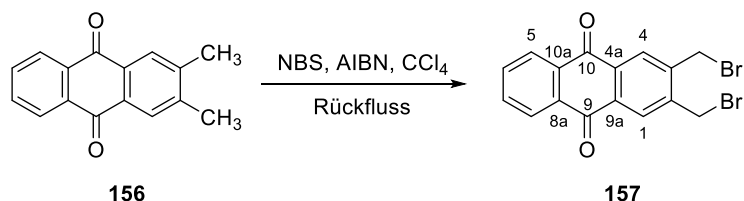
$R_f$  = 0.28 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 300/1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.39 (s, 2H, H-9, H-10), 8.04 (s, 2H, H-1, H-4), 8.00 (dd,  $J$  = 6.4, 3.3 Hz, 2H, H-5, H-8), 7.50 (dd,  $J$  = 6.4, 3.3 Hz, 2H, H-6, H-7), 4.94 (s, 4H, C-2-CH<sub>2</sub>Br, C-3-CH<sub>2</sub>Br) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 133.3 (2C, C-2, C-3), 132.6 (2C, C-8a, C-10a), 131.4 (2C, C-1, C-4), 131.1 (2C, C-4a, C-9a), 128.4 (2C, C-5, C-8), 126.7 (2C, C-9, C-10), 126.3 (2C, C-6, C-7), 31.8 (2C, C-2-CH<sub>2</sub>Br, C-3-CH<sub>2</sub>Br) ppm.

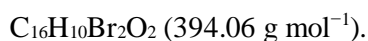
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>312</sup>

### 2,3-Bis(bromomethyl)anthracen-9,10-dion (157)



Zu einer Lösung aus Dion **156** (1.00 g, 4.20 mmol) in Tetrachlorkohlenstoff (70 mL) wurde NBS (1.60 g, 8.99 mmol, 2.1 Äq.) und AIBN (100 mg, 15 mol-%) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Ansatz filtriert und mit viel Wasser nachgewaschen. Der erhaltene Rückstand wurde getrocknet und flashchromatographisch an Kieselgel (Cylohexan/EtOAc = 10/1) gereinigt, um die Titelverbindung **157** zu erhalten.

**Ausbeute:** 375 mg (0.952 mmol, 23%), gelber Feststoff.



**Smp.:** 231–233 °C, Lit.:<sup>313</sup> 240–242 °C.

$R_f$  = 0.34 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 10/1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3324 (w), 3063 (m), 1676 (s), 1587 (s, sh), 1329 (s), 1295 (s), 1226 (s, sh), 966 (s), 713 (s) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.32 (dd,  $J$  = 6.1, 3.3 Hz, 2H, H-6, H-7), 8.30 (s, 2H, H-1, H-4), 7.82 (dd,  $J$  = 6.1, 3.3 Hz, 2H, H-5, H-8), 4.76 (s, 4H, C-2-CH<sub>2</sub>Br, C-3-CH<sub>2</sub>Br) ppm.

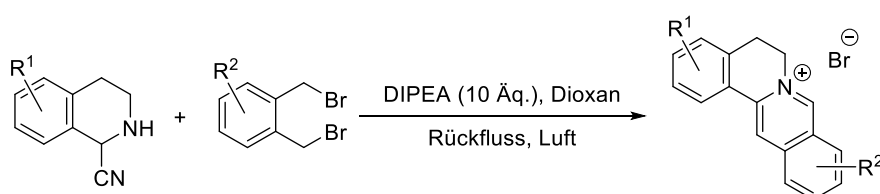
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 182.3 (2C, C-9, C-10), 142.9 (2C, C-2, C-3), 134.6 (2C, C-5, C-8), 133.9 (2C, C-4a, C-9a), 133.5 (2C, C-8a, C-10a), 130.1 (2C, C-1, C-4), 127.5 (2C, C-6, C-7), 28.3 (2C, C-2-CH<sub>2</sub>Br, C-3-CH<sub>2</sub>Br) ppm.

**FD-MS:**  $m/z$  (%) = 393.9 (100) [M]<sup>+</sup>, 391.9 (46) [M]<sup>+</sup>, 395.9 (49) [M]<sup>+</sup>.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>314</sup>

### 6.2.5.2 Synthese der quartären Protoberberine

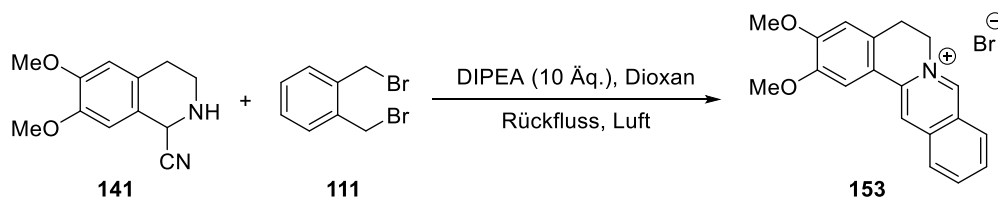
#### Allgemeine Synthese-Vorschrift



Zu einer Lösung aus Dibromid (1.0 Äq.) in 1,4-Dioxan (0.2 M) wurde DIPEA (10 Äq.) zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionslösung zum Sieden erhitzt und  $\alpha$ -Aminonitril (1.0 Äq.), gelöst in 1,4-Dioxan (0.2 M), unter Rühren zugetropft und weitere 2–48 h bei dieser Temperatur gerührt. Sofern nicht anders angegeben, wurden nach beendeter Reaktion die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Die so erhaltenen Rohprodukte wurden mit Diethylether/Methanol (1/1) oder Aceton verrieben. Der Rückstand wurde abfiltriert, um die Titelverbindung zu erhalten.

#### 2,3-Dimethoxy-5,6-dihydroisochinolin[3,2-*a*]isochinoliniumbromid (**153**)<sup>hh</sup>

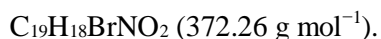
##### Methode A:



<sup>hh</sup>Protoberberin **153** wurde von Jan-Gernot DEICHMANN im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

Gemäß der allgemeinen Vorschrift zur Herstellung quartärer Protoberberine wurden Dibromid **111** (243 mg, 0.920 mmol), DIPEA (1.19 g, 9.20 mmol, 10 Äq.) und  $\alpha$ -Aminonitril **141** (200 mg, 0.916 mmol, 1.0 Äq.) 48 h gerührt. Der Rückstand wurde mit Diethylether/Methanol (1/1) verrieben, um die Titelverbindung **153** zu erhalten.<sup>158</sup>

**Ausbeute:** 192 mg (0.515 mmol, 56%), gelber Feststoff.



**Smp.:** 291–292 °C, Lit.:<sup>315</sup> >250 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2934 (w), 1641 (m), 1603 (m), 1515 (s), 1366 (s), 1262 (s), 1233 (s), 1216 (s), 874 (s), 756 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

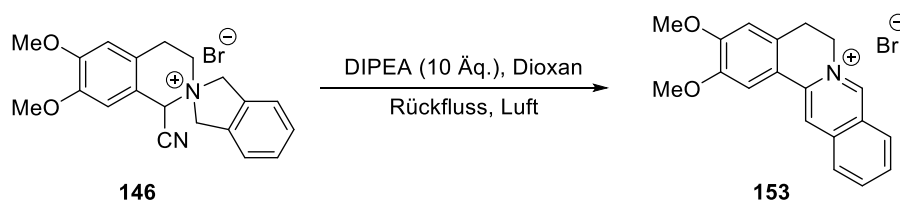
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 10.04 (s, 1H, H-8), 9.12 (s, 1H, H-13), 8.42 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, H-9), 8.27 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, H-12), 8.20 (ddd,  $J$  = 8.1, 6.8, 1.1 Hz, 1H, H-11), 7.97 (ddd,  $J$  = 8.4, 6.8, 1.1 Hz, 1H, H-10), 7.77 (s, 1H, H-1), 7.13 (s, 1H, H-4), 4.88 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H, H-6), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.26 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H, H-5) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 151.9 (C<sub>q</sub>-OCH<sub>3</sub>), 150.4 (C-8), 148.8 (C<sub>q</sub>-OCH<sub>3</sub>), 139.9 (C-13a), 138.5 (C-12a), 136.8 (C-11), 130.4 (C-10), 130.0 (C-9), 129.1 (C-4a), 127.1 (C-12), 125.4 (C-8a), 120.1 (C-13), 118.8 (C-13b), 111.3 (C-4), 109.0 (C-1), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 55.4 (C-6), 25.9 (C-5) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 292.1 (100) [M]<sup>+</sup>.

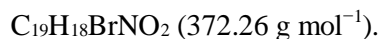
**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 292.1338, gef.: 292.1344.

#### Methode B:



Eine Lösung aus Spiroverbindung **146** (200 mg, 0.498 mmol) und DIPEA (640 mg, 4.95 mmol, 10 Äq.) in 1,4-Dioxan (10 mL) wurde 48 h unter Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mit Diethylether/Methanol (1/1) verrieben. Der Rückstand wurde abfiltriert, um die Titelverbindung **153** zu erhalten.<sup>158</sup>

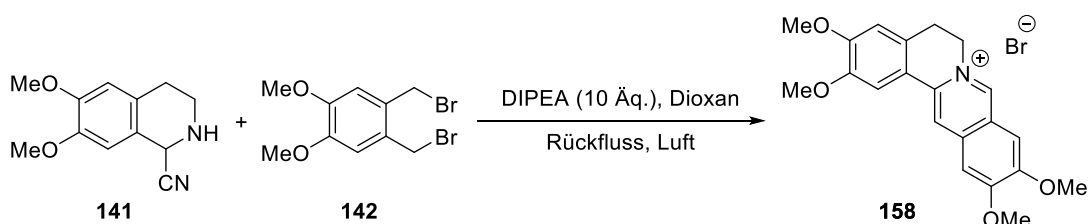
**Ausbeute:** 142 mg (0.381 mmol, 76%), gelber Feststoff.



**Smp.:** 292–293 °C, Lit.:<sup>315</sup> >250 °C

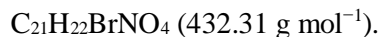
Die analytischen Daten stimmen mit denen von Methode A überein.

### 2,3,10,11-Tetramethoxy-5,6-dihydroisochinolin[3,2-*a*]isochinoliniumbromid (**158**)<sup>ii</sup>



Gemäß der allgemeinen Vorschrift zur Herstellung quartärer Protoberberine wurden Dibromid **142** (295 mg, 0.911 mmol), DIPEA (1.19 g, 9.20 mmol, 10 Äq.) und  $\alpha$ -Aminonitril **141** (200 mg, 0.916 mmol, 1.0 Äq.) 48 h gerührt. Der Rückstand wurde mit Diethylether/Methanol (1/1) verrieben, um die Titelverbindung **158** zu erhalten.<sup>158</sup>

**Ausbeute:** 215 mg (0.497 mmol, 54%), gelber Feststoff.



**Smp.:** 254–255 °C, Lit.:<sup>316</sup> 250 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2943 (m, br), 1606 (s), 1512 (s), 1461 (s), 1425 (s), 1359 (s), 1213 (s), 1127 (s), 1024 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9.55 (s, 1H, H-8), 8.88 (s, 1H, H-13), 7.71 (s, 1H, H-9), 7.66 (s, 1H, H-1), 7.62 (s, 1H, H-12), 7.10 (s, 1H, H-4), 4.79 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H, H-6), 4.07 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.22 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H, H-5) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 157.4, 152.2, 151.5, 148.7, (4  $\times$  C<sub>q</sub>-OCH<sub>3</sub>), 145.6 (C-8), 138.4 (C-13a), 136.7 (C-12a), 128.6 (C-4a), 122.0 (C-8a), 118.9 (C-13b), 118.0 (C-13), 111.3 (C-4), 108.5 (C-1), 106.5 (C-9), 105.3 (C-12), 56.7, 56.4, 56.1, 55.9 (4  $\times$  OCH<sub>3</sub>), 54.7 (C-6), 26.1 (C-5) ppm.

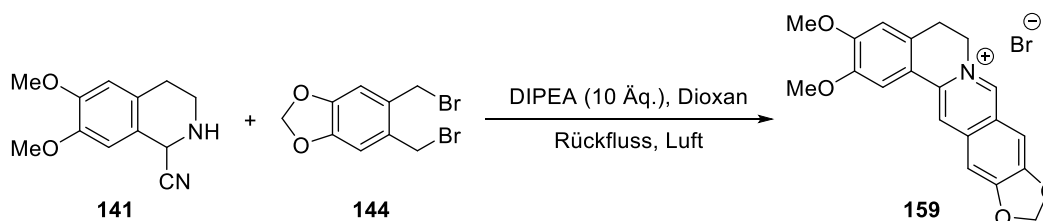
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 352.2 (100) [M]<sup>+</sup>.

<sup>ii</sup>Protoberberin **158** wurde von Jan-Gernot DEICHMANN im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.



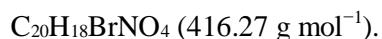
**ESI-HRMS:** ber. für  $[C_{21}H_{22}NO_4]^+$ :  $m/z = 352.1549$ , gef.: 352.1544.

**2,3-Dimethoxy-5,6-dihydro[1,3]dioxol[4,5-*g*]isochinolin[2,1-*b*]isochinolin-7-iumbromid (159)**



Gemäß der allgemeinen Vorschrift zur Herstellung quartärer Protoberberine wurden Dibromid **144** (281 mg, 0.912 mmol), DIPEA (1.19 g, 9.20 mmol, 10 Äq.) und  $\alpha$ -Aminonitril **141** (200 mg, 0.916 mmol, 1.0 Äq.) 48 h gerührt. Der Rückstand wurde mit Diethylether/Methanol (1/1) verrieben, um die Titelverbindung **159** zu erhalten.

**Ausbeute:** 168 mg (0.404 mmol, 44%), gelber Feststoff.



**Smp.:** 292–293 °C.

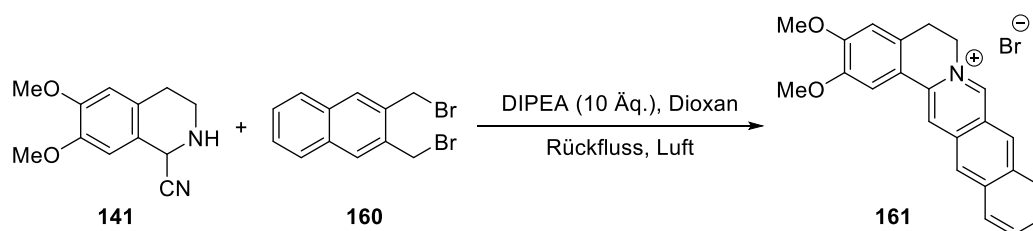
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3400$  (w, br), 2980 (w), 1606 (m), 1515 (s), 1460 (s), 1356 (s), 1271 (s), 1247 (s), 1187 (s), 1029 (s)  $cm^{-1}$ .

**$^1H$ -NMR, COSY (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta = 9.50$  (s, 1H, H-8), 8.82 (s, 1H, H-14), 7.71 (s, 1H, H-9), 7.67 (s, 1H, H-1), 7.55 (s, 1H, H-13), 7.11 (s, 1H, H-4), 6.42 (s, 2H, H-11), 4.76 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H, H-6), 3.93 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.87 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.21 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H, H-5) ppm.

**$^{13}C$ -NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta = 156.0$  ( $C_q-OCH_2O$ ), 151.7 ( $C_q-OCH_3$ ), 150.8 ( $C_q-OCH_2O$ ), 148.7 ( $C_q-OCH_3$ ), 145.9 (C-8), 138.9 (C-14a), 138.9 ( $C_q$ ), 128.8 (C-4a), 123.5 ( $C_q$ ), 118.7 (C-14), 118.7 (C-14b), 111.4 (C-4), 108.8 (C-1), 103.9 (C-9), 103.7 (C-11), 102.5 (C-13), 56.2, 55.9 ( $2 \times OCH_3$ ), 54.7 (C-6), 26.0 (C-5) ppm.

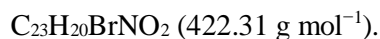
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 336.2 (100)  $[M]^+$ .

**ESI-HRMS:** ber. für  $[C_{20}H_{18}NO_4]^+$ :  $m/z = 336.1236$ , gef.: 336.1242.

**2,3-Dimethoxy-5,6-dihydrobenzo[*g*]isochinolin[2,1-*b*]isochinoliniumbromid (161)**

Gemäß der allgemeinen Vorschrift zur Herstellung quartärer Protoberberine wurden Dibromid **160** (125 mg, 0.398 mmol), DIPEA (517 mg, 4.00 mmol, 10 Äq.) und  $\alpha$ -Aminonitril **141** (87.3 mg, 0.400 mmol, 1.0 Äq.) 48 h gerührt. Der Rückstand wurde mit Aceton verrieben, um die Titelverbindung **161** zu erhalten.

**Ausbeute:** 126 mg (0.298 mmol, 74%), dunkelorange-farbener Feststoff.



**Smp.:** 274–275 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3443 (m, br), 3360 (m, br), 3011 (m), 1635 (m), 1606 (m), 1517 (m), 1501 (s), 1352 (m), 1279 (m), 748 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

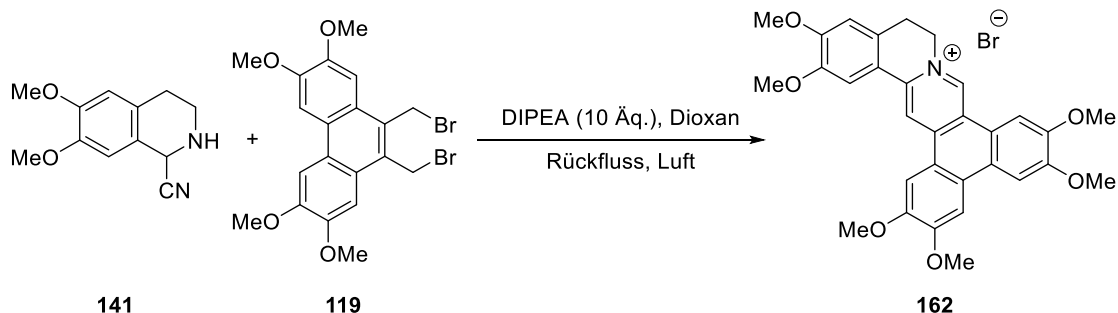
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY**, (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 10.37 (s, 1H, H-8), 9.27 (s, 1H, H-9), 9.19 (s, 1H, H-15), 8.87 (s, 1H, H-14), 8.41 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, H-10), 8.34 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, H-13), 7.88 (ddd,  $J$  = 8.4, 6.7, 1.0 Hz, 1H, H-12), 7.79 (s, 1H, H-1), 7.79 (ddd,  $J$  = 8.4, 6.7, 1.0 Hz, 1H, H-11), 7.12 (s, 1H, H-4), 4.95 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H, H-6), 3.97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.29 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H, H-5) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 153.9 (C-8), 151.4, 148.8 (2  $\times$  C<sub>q</sub>-OCH<sub>3</sub>), 137.1 (C<sub>q</sub>), 136.7 (C-15a), 132.8 (C-9), 132.7, 132.3 (2  $\times$  C<sub>q</sub>), 131.0 (C-12), 129.7 (C-10), 128.6 (C-13), 128.6 (C<sub>q</sub>), 128.2 (C-11), 126.0 (C-14), 122.5 (C<sub>q</sub>), 119.5 (C-15), 119.2 (C<sub>q</sub>), 111.3 (C-4), 108.7 (C-1), 56.2, 55.9 (2  $\times$  OCH<sub>3</sub>), 55.7 (C-6), 26.2 (C-5) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 342.2 (100) [M]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 342.1494, gef.: 342.1503.

**2,3,6,7,14,15-Hexamethoxy-11,12-dihydrodibenzo[*f,h*]isochinolin[2,1-*b*]isochinolinium-bromid (162)**



Gemäß der allgemeinen Vorschrift zur Herstellung quartärer Protoberberine wurden Dibromid **119** (250 mg, 0.516 mmol), DIPEA (667 mg, 5.16 mmol, 10 Äq.) und  $\alpha$ -Aminonitril **141** (113 mg, 0.516 mmol, 1.0 Äq.) 48 h gerührt. Der Rückstand wurde mit Aceton verrieben, um die Titelverbindung **162** zu erhalten.

**Ausbeute:** 264 mg (0.446 mmol, 86%), gelber Feststoff.

$C_{31}H_{30}BrNO_6$  (592.48 g mol<sup>-1</sup>).

**Smp.:** 261–262 °C.

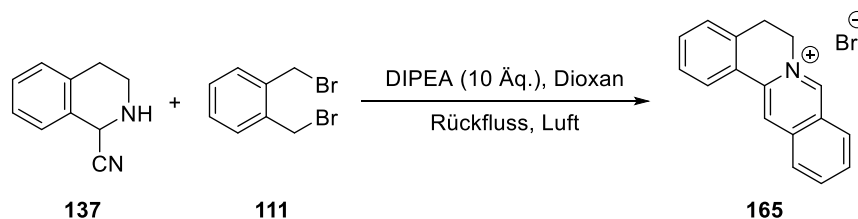
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3558 (m, br), 2928 (m, br), 2853 (w), 1606 (m), 1606 (m), 1514 (s), 1467 (m), 1429 (m), 1287 (m), 1245 (m) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 10.23 (s, 1H, H-9), 9.16 (s, 1H, H-17), 8.37 (s, 1H), 8.10 (s, 1H, H-1), 8.03 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 4.99 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H-11), 4.13 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.09–4.03 (m, 9H, 3 × OCH<sub>3</sub>), 4.02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.34 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H-12) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 153.5, 152.3, 151.3, 150.0, 149.5, 148.6 (6 × C<sub>q</sub>-OCH<sub>3</sub>), 142.6 (C-9), 141.4, 138.4, 129.7, 128.4, 124.7, 122.3, 119.7, 119.0, 118.9 (9 × C<sub>q</sub>), 115.8 (C-17), 111.4 (C-13), 110.8, 107.8, 105.3, 105.0, 104.8 (5 × Ar-C), 56.6, 56.5, 56.4, 56.3, 56.2, 56.0 (6 × OCH<sub>3</sub>), 54.4 (C-11), 26.0 (C-12) ppm.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 512.3 (100) [M]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>6</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 512.2073, gef.: 512.2083.

**5,6-Dihydroisochinolin[3,2-*a*]isochinoliniumbromid (165)**

Gemäß der allgemeinen Vorschrift zur Herstellung quartärer Protoberberine wurden Dibromid **111** (340 mg, 1.29 mmol), DIPEA (1.67 g, 12.9 mmol, 10 Äq.) und  $\alpha$ -Aminonitril **137** (203 mg, 1.28 mmol, 1.0 Äq.) 2 h gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (100 mL) zugegeben und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde mit Cyclohexan (4 × 100 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde teilweise in Chloroform gelöst und die Suspension zur Abtrennung des nicht löslichen Anteils filtriert. Es wurde mit viel Chloroform nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, um die Titelverbindung **165** zu erhalten.

**Ausbeute:** 260 mg (0.832 mmol, 65%), beiger Feststoff.

C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>BrN (312.20 g mol<sup>-1</sup>).

**Smp.:** 238–242 °C.

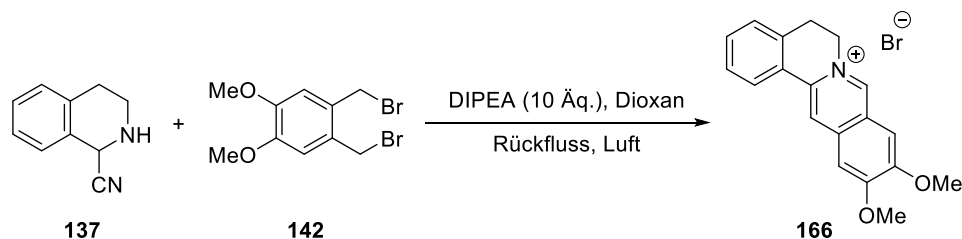
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3420 (s, br), 3033 (m, br), 3002 (m), 1640 (s), 1518 (m), 1347 (m), 1213 (w), 1153 (w), 771 (s), 761 (s) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 10.16 (s, 1H, H-8), 9.21 (s, 1H, H-13), 8.48 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, H-9), 8.35 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, H-12), 8.3–8.27 (m, 1H, Ar-*H*), 8.24 (pseudo-t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, H-11), 8.03 (pseudo-t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, H-10), 7.64–7.49 (m, 3H, 3 × Ar-*H*), 4.95 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H, H-6), 3.36 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H, H-5) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 150.8 (C-8), 139.5 (C-13a), 138.3 (C-12a), 136.8 (C-11), 135.3 (C-4a), 131.7 (Ar-C), 130.9 (C-10), 130.0 (C-9), 128.6 (Ar-C), 128.3 (Ar-C), 127.5 (C-12), 127.0 (C-13b), 126.2 (Ar-C), 125.9 (C-8a), 121.4 (C-13), 55.2 (C-6), 26.3 (C-5) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 232.1 (100) [M]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 232.1126, gef.: 232.1125.

**10,11-Dimethoxy-5,6-dihydroisochinolin[3,2-*a*]isochinoliniumbromid (166)<sup>jj</sup>**

Gemäß der allgemeinen Vorschrift zur Herstellung quartärer Protoberberine wurden Dibromid **142** (406 mg, 1.25 mmol), DIPEA (1.63 g, 12.6 mmol, 10 Äq.) und  $\alpha$ -Aminonitril **137** (200 mg, 1.26 mmol, 1.0 Äq.) 4 h gerührt. Der Rückstand wurde mit Diethylether/Methanol (1/1) verrieben, um die Titelverbindung **166** zu erhalten.<sup>158</sup>

**Ausbeute:** 70.0 mg (0.188 mmol, 15%), gelber Feststoff.

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$  (372.26 g mol<sup>-1</sup>).

**Smp.:** 240–241 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3394 (m, br), 2986 (w), 2837 (w), 1608 (m), 1491 (s), 1429 (s), 1250 (s), 1213 (s), 1159 (s), 929 (s) cm<sup>-1</sup>.

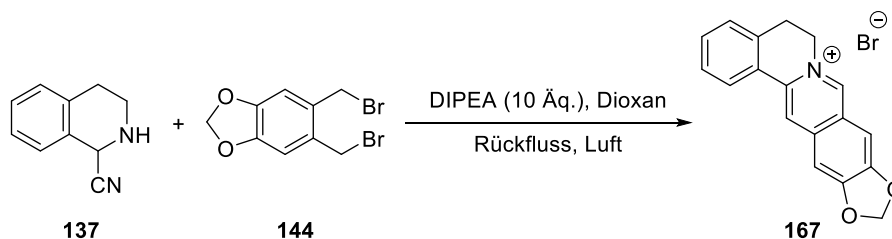
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.79 (s, 1H, H-8), 8.41 (s, 1H, H-13), 8.01–9.94 (m, 1H, Ar-*H*), 7.95 (s, 1H, H-9), 7.53–7.48 (m, 2H, 2  $\times$  Ar-*H*), 7.47 (s, 1H, H-12), 7.39–7.33 (m, 1H, Ar-*H*), 5.12 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H, H-6), 4.16 (s, 3H, C-11-OCH<sub>3</sub>), 4.08 (s, 3H, C-10-OCH<sub>3</sub>), 3.27 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H, H-5) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 158.5 (C-11), 153.2 (C-10), 146.9 (C-8), 138.2 (C-13a), 136.8 (C-12a), 134.6 (C-4a), 131.9, 128.9, 128.8 (3  $\times$  Ar-C), 126.9 (C-13b), 125.6 (Ar-C), 123.5 (C-8a), 118.6 (C-13), 107.8 (C-9), 105.3 (C-12), 57.3, 57.3 (2  $\times$  OCH<sub>3</sub>), 54.6 (C-6), 27.7 (C-5) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 292.2 (100) [M]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 292.1338, gef.: 292.1346.

<sup>jj</sup>Protoberberin **166** wurde von Jan-Gernot DEICHMANN im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

**5,6-Dihydro[1,3]dioxol[4,5-g]isochinolin[2,1-b]isochinolin-7-iumbromid (167)<sup>kk</sup>**

Gemäß der allgemeinen Vorschrift zur Herstellung quartärer Protoberberine wurden Dibromid **144** (385 mg, 1.25 mmol), DIPEA (1.63 g, 12.6 mmol, 10 Äq.) und  $\alpha$ -Aminonitril **137** (200 mg, 1.26 mmol, 1.0 Äq.) 4 h gerührt. Der Rückstand wurde mit Diethylether/Methanol (1/1) verrieben, um die Titelverbindung **167** zu erhalten.<sup>158</sup>

**Ausbeute:** 160 mg (0.449 mmol, 36%), farbloser Feststoff.

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$  (356.21 g mol<sup>-1</sup>).

**Smp.:** 250–252 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3458 (m), 2972 (w), 1616 (m), 1503 (s), 1437 (s), 1220 (s), 1030 (s), 933 (s), 918 (m, sh), 782 (s) cm<sup>-1</sup>.

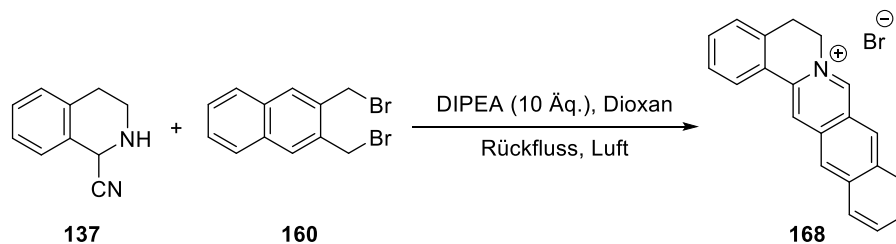
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9.63 (s, 1H, H-8), 8.92 (s, 1H, H-14), 8.34–8.00 (m, 1H, Ar-*H*), 7.76 (s, 1H, H-9), 7.67 (s, 1H, H-13), 7.60–7.54 (m, 2H, 2 × Ar-*H*), 7.54–7.47 (m, 1H, Ar-*H*), 6.44 (s, 2H, H-11), 4.82 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H-6), 3.31 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H-5) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 156.0 (C<sub>q</sub>-OCH<sub>2</sub>O), 151.2 (C<sub>q</sub>-OCH<sub>2</sub>O), 146.2 (C-8), 138.7 (C-13a), 138.5 (C-14a), 135.1 (C-4a), 131.5, 128.6, 128.2 (3 × Ar-C), 126.9 (C-14b), 125.7 (Ar-C), 124.1 (C-8a), 119.7 (C-14), 104.0 (C-9), 103.9 (C-11), 103.0 (C-13), 54.5 (C-6), 26.4 (C-5) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 276.1 (100) [M]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 276.1025, gef.: 276.1034.

<sup>kk</sup>Protoberberin **167** wurde von Jan-Gernot DEICHMANN im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

**5,6-Dihydrobenzo[*g*]isochinolin[2,1-*b*]isochinoliniumbromid (168)**

Gemäß der allgemeinen Vorschrift zur Herstellung quartärer Protoberberine wurden Dibromid **160** (125 mg, 0.398 mmol), DIPEA (517 mg, 4.00 mmol, 10 Äq.) und  $\alpha$ -Aminonitril **137** (63.3 mg, 0.400 mmol, 1.0 Äq.) 48 h gerührt. Der Rückstand wurde mit Aceton verrieben, um die Titelverbindung **168** zu erhalten.

**Ausbeute:** 43.6 mg (0.120 mmol, 30%), orangefarbener Feststoff.

$C_{21}H_{16}BrN$  (362.26 g mol<sup>-1</sup>).

**Smp.:** 232–233 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3421 (s, br), 3041 (m, br), 2928 (m), 1638 (s, sh), 1603 (w), 1420 (w), 1133 (w), 931 (w), 767 (m) cm<sup>-1</sup>.

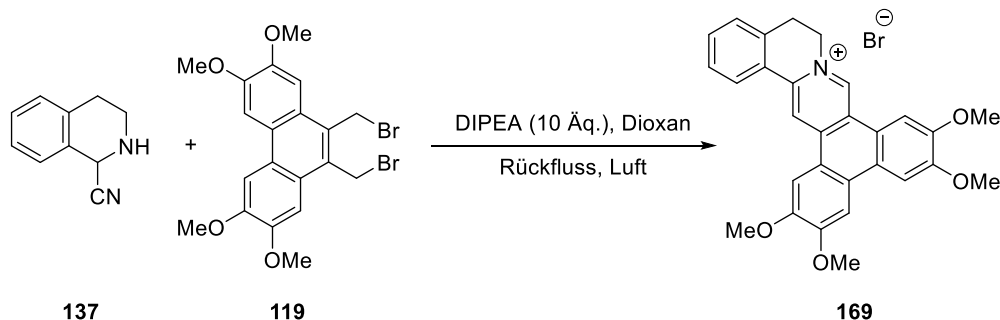
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 10.47 (s, 1H, H-8), 9.32 (s, 1H, H-9), 9.25 (s, 1H, H-15), 8.95 (s, 1H, H-14), 8.44 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, H-10), 8.35 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, H-13), 8.34–8.28 (m, 1H, Ar-*H*), 7.90 (ddd,  $J$  = 8.4, 6.7, 1.1 Hz, 1H, H-12), 7.81 (ddd,  $J$  = 8.3, 6.7, 1.0 Hz, 1H, H-11), 7.60–7.56 (m, 2H, 2  $\times$  Ar-*H*), 7.54–7.50 (m, 1H, Ar-*H*), 5.01 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H, H-6), 3.38 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H, H-5) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 154.6 (C-8), 137.4 (C-13a), 136.9 (C-15a), 135.5 (C<sub>q</sub>), 133.3 (C-9), 133.3 (C-9a), 132.3 (C-14a), 131.6 (C-12), 131.6 (Ar-C), 130.2 (C-10), 129.1 (C-11), 129.1 (C-13), 128.9, 128.7 (2  $\times$  Ar-C), 127.7 (C<sub>q</sub>), 127.0 (C-14), 126.3 (Ar-C), 123.2 (C-8a), 121.5 (C-15), 55.9 (C-6), 27.1 (C-5) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 282.1 (100) [M]<sup>+</sup>.

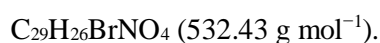
**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 282.1283, gef.: 282.1288.

**2,3,6,7-Tetramethoxy-11,12-dihydrodibenzo[*f,h*]isochinolin[2,1-*b*]isochinoliniumbromid (169)**



Gemäß der allgemeinen Vorschrift zur Herstellung quartärer Protoberberine wurden Dibromid **119** (250 mg, 0.516 mmol), DIPEA (667 mg, 5.16 mmol, 10 Äq.) und  $\alpha$ -Aminonitril **137** (81.6 mg, 0.516 mmol, 1.0 Äq.) 48 h gerührt. Der Rückstand wurde mit Aceton verrieben, um die Titelverbindung **169** zu erhalten.

**Ausbeute:** 211 mg (0.396 mmol, 76%), gelber Feststoff.



**Smp.:** 247–248 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3443$  (m, br), 3003 (m, br), 1610 (m, sh), 1523 (s), 1467 (m, sh), 1428 (s), 1275 (s), 1231 (m), 1049 (m, sh)  $\text{cm}^{-1}$ .

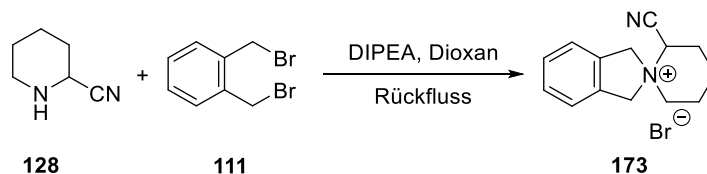
**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 10.39$  (s, 1H, H-9), 9.43 (s, 1H, H-17), 8.71–8.62 (m, 1H, H-14), 8.46 (s, 1H, H-1), 8.28 (s, 1H, H-8), 8.03 (s, 1H, H-4), 8.02 (s, 1H, H-5), 7.69–7.64 (m, 2H, H-15, H-16), 7.60–7.57 (m, 1H, H-13), 5.03 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H, H-11), 4.14 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.13 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.09 (s, 6H,  $2 \times \text{OCH}_3$ ), 3.43 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H, H-12) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 153.5$ , 151.4, 149.6, 149.6 ( $4 \times \text{C}_q\text{-OCH}_3$ ), 142.9 (C-9), 141.1 (C-16b), 138.3 (C-17a), 135.7 (C-12a), 132.0 (Ar-C), 128.5 (C-13), 128.4 (C-4a), 128.1 (Ar-C), 127.3 (C-14), 126.9 (C-16a), 124.8 (C-4b), 122.9 (C-8b), 119.5 (C-8a), 118.9 (C-17b), 116.4 (C-17), 107.2 (C-1), 105.2 (C-4), 104.9 (C-5), 104.7 (C-8), 56.5, 56.4, 56.2, 56.1 ( $4 \times \text{OCH}_3$ ), 54.3 (C-11), 26.3 (C-12) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 452.3 (100)  $[\text{M}]^+$ .

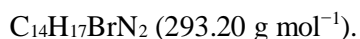
**ESI-HRMS:** ber. für  $[\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{NO}_4]^+$ :  $m/z = 452.1862$ , gef.: 452.1860.



**2'-Cyanospiro[isoinдолin-2,1'-piperidin]-1'-iumbromid (173)**

Zu einer siedenden Lösung aus Dibromid **111** (1.00 g, 3.81 mmol) und DIPEA (2.46 g, 19.0 mmol, 5.0 Äq.) in 1,4-Dioxan (5 mL) wurde  $\alpha$ -Aminonitril **128** (428 mg, 3.88 mmol, 1.0 Äq.) tropfenweise zugegeben und der Ansatz weitere 14 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde abfiltriert und mit Hexan (250 mL) und eisgekühltem Chloroform (50 mL) nachgewaschen, um die Titelverbindung **173** zu erhalten.

**Ausbeute:** 0.612 g (2.09 mmol, 55%), orangefarbener Feststoff.



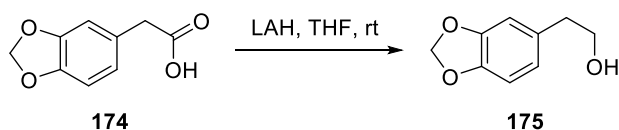
**Smp.:** 206–208 °C (Zersetzung).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3408 (m, br), 2950 (m), 1684 (s), 1616 (m), 1450 (m, sh), 1317, (w), 1268 (s), 730 (s), 661 (s) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 7.54–7.42 (m, 4H, 4 × Ar-H), 5.27 (d,  $J$  = 14.8 Hz, 1H, H<sub>a-3</sub>), 5.24–5.20 (m, 1H, H-2'), 5.18 (s, 2H, H<sub>a-1</sub>, H<sub>b-1</sub>), 5.14 (d,  $J$  = 14.8 Hz, 1H, H<sub>b-3</sub>), 3.88–3.77 (m, 1H, H<sub>a-6</sub>'), 3.76–3.66 (m, 1H, H<sub>b-6</sub>'), 2.54–2.30 (m, 2H, H<sub>a-3</sub>', H<sub>b-3</sub>'), 2.10–1.99 (m, 2H, H<sub>a-5</sub>', H<sub>b-5</sub>'), 1.98–1.79 (m, 2H, H<sub>a-4</sub>', H<sub>b-4</sub>') ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 131.4, 131.3 (C-3a, C-7a), 129.6 (2C, Ar-C), 123.3 (2C, Ar-C), 113.6 (CN), 68.1 (C-1), 67.4 (C-3), 60.9 (C-6'), 60.5 (C-2'), 25.6 (C-3'), 20.0 (C-5'), 18.5 (C-4') ppm.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 213.1392, gef.: 213.1393.

**6.2.6 Versuche zur Darstellung von Cephalotaxin****2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)ethanol (175)**

Darstellung nach einem modifizierten Protokoll von ELGER *et al.*<sup>317</sup>

Zu einer Lösung aus Lithiumaluminiumhydrid (6.50 g, 171 mmol, 3.1 Äq.) in trockenem Tetrahydrofuran (130 mL) wurde unter Eiskühlung und unter Argonatmosphäre 3,4-Methylen-dioxyphenylelessigsäure (**174**, 10.0 g, 55.6 mmol), gelöst in trockenem Tetrahydrofuran (60 mL), über einen Zeitraum von 30 min zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 2 M NaOH (20 mL) und Wasser (20 mL) zugegeben, filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wurde mit Dichlormethan (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, um die Titelverbindung **175** zu erhalten.

**Ausbeute:** 8.45 g (50.9 mmol, 92%), gelbes Öl.

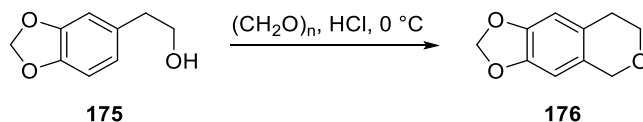


$R_f = 0.40$  (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O = 8/2).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.75\text{--}6.66$  (m, 3H, 3 × Ar-H), 5.91 (s, 2H, H-2'), 3.79 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H, H-1), 2.27 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H, H-2) ppm.

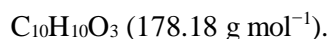
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>318</sup>

### 7,8-Dihydro-5H-[1,3]dioxol[4,5-g]isochroman (**176**)



Zu einer Lösung aus Alkohol **175** (7.68 g, 46.3 mmol) in konz. HCl (640 mL) wurde Paraformaldehyd (2.22 g, 69.4 mmol, 1.5 Äq.) bei 0 °C unter Rühren zugegeben. Danach wurde weitere 10 min bei dieser Temperatur gerührt, anschließend mit 4 M NaOH (2 L) unter Eiskühlung gequench und mit Dichlormethan (3 × 500 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, um die Titelverbindung **176** zu erhalten.

**Ausbeute:** 8.14 g (45.7 mmol, 99%), farbloser Feststoff.



**Smp.:** 82–83 °C, Lit.:<sup>319</sup> 87–88 °C.

$R_f = 0.58$  (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2977 (m), 2844 (m), 1476 (s), 1233 (s), 1106 (s), 1032 (s), 975 (s), 922 (s), 859 (s), 822 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

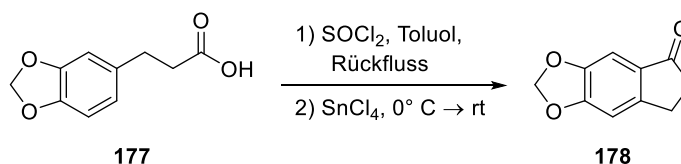
**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.56 (s, 1H, H-9), 6.42 (s, 1H, H-4), 5.87 (s, 2H, H-2), 4.64 (s, 2H, H-5), 3.90 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 2H, H-7), 2.73 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 2H, H-8) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 146.1, 145.9 (C-3a, C-9a), 127.7 (C-4a), 126.1 (C-8a), 108.6 (C-9), 104.4 (C-4), 100.7 (C-2), 67.9 (C-5), 65.2 (C-7), 28.3 (C-8) ppm.

**Elementaranalyse:** ber.: C: 67.41% H: 5.66%

gef.: C: 67.23% H: 5.76%.

### 6,7-Dihydro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-on (178)



Darstellung nach einem modifizierten Protokoll von NICHOLS *et al.*<sup>168</sup>

Zu einer Lösung aus Propansäure **177** (3.00 g, 15.5 mmol) in trockenem Toluol (32 mL) wurde Thionylchlorid (6.30 g, 53.0 mmol, 3.4 Äq.) über einen Zeitraum von 5 min zugetropft und anschließend 3.5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und der Rückstand in Dichlormethan (32 mL) gelöst. Unter Eiskühlung wurde  $\text{SnCl}_4$ , gelöst in Dichlormethan (15 mL), über einen Zeitraum von 10 min zugetropft. Danach wurde das Kältebad entfernt und weitere 30 min gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Eis (10 g) gegeben und anschließend mit 3 M HCl ( $2 \times 40$  mL) und Wasser (100 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und anschließend nochmals über eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, um die Titelverbindung **178** zu erhalten.

**Ausbeute:** 2.56 g (14.5 mmol, 94% über 2 Stufen), farbloser Feststoff.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3$  (176.17  $\text{g mol}^{-1}$ ).

**Smp.:** 162–163 °C, Lit.:<sup>168</sup> 163–164 °C.

**$R_f$**  = 0.55 ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc = 1/3).

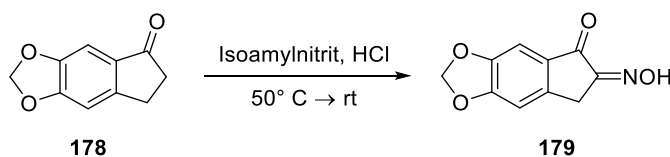
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2931 (w), 1686 (s), 1606 (m), 1469 (s, sh), 1312 (s), 1262 (s, sh), 1028 (s), 926 (s), 860 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.10 (s, 1H, H-4), 6.83 (s, 1H, H-8), 6.06 (s, 2H, H-2), 3.05–2.99 (m, 2H, H-7), 2.71–2.65 (m, 2H, H-6) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 205.1 (C-5), 154.3 (C-8a), 152.8 (C-7a), 148.4 (C-3a), 131.9 (C-4a), 105.9 (C-8), 102.4 (C-4), 102.3 (C-2), 36.9 (C-6), 25.9 (C-7) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>168</sup>

### 6-(Hydroxyimino)-6,7-dihydro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-on (179)



Darstellung nach einem modifizierten Protokoll von NICHOLS *et al.*<sup>168</sup>

Eine Lösung aus Indenon **178** (2.50 g, 14.2 mmol) in Methanol (230 mL) wurde auf 50 °C erhitzt. Zur Reaktionslösung wurde Isoamylnitrit (1.89 g, 16.1 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und weitere 20 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde konz. HCl (1.4 mL) über einen Zeitraum von 1 min zugetropft und 50 min gerührt. Danach wurde weiteres Isoamylnitrit (896 mg, 7.65 mmol, 0.5 Äq.) und konz. HCl (1.1 mL) zugegeben und weitere 3 h gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung 12 h bei Raumtemperatur stehen gelassen und anschließend filtriert. Es wurde mit eisgekühltem Methanol (2 × 20 mL) und Diethylether (2 × 10 mL) nachgewaschen, um die Titelverbindung **179** zu erhalten.

**Ausbeute:** 2.21 g (10.8 mmol, 76%), gelber Feststoff.

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_4$  (205.17 g mol<sup>-1</sup>).

**Smp.:** 218–219 °C, Lit.:<sup>168</sup> 216–217 °C.

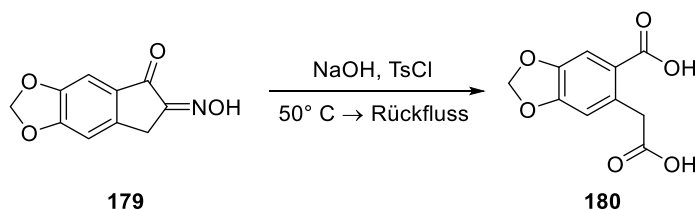
**R<sub>f</sub>** = 0.42 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 1/3).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3492 (m, sh), 2866 (m), 1688 (m), 1509 (s), 1314 (s), 1248 (s), 1011(s), 913 (s), 768 (s) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 12.45 (br s, 1H, NOH), 7.16 (s, 1H, H-4), 7.14–7.12 (m, 1H, H-8), 6.19 (s, 2H, H-2), 3.64 (s, 2H, H-7) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 187.1 (C-5), 154.4 (2C, C-6, C-8a), 148.2 (C-3a), 144.9 (C-7a), 132.3 (C-4a), 106.4 (C-8), 102.6 (C-2), 102.1 (C-4), 28.2 (C-7) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>168</sup>

**6-(Carboxymethyl)-1,3-benzodioxol-5-carbonsäure (180)**

Darstellung nach einem modifizierten Protokoll von SRIVASTAVA und CHAUDHURY.<sup>319</sup>

Zu einer Lösung von Oxim **179** (1.98 g, 9.65 mmol) in 10%iger NaOH (100 mL) wurde TsCl (7.15 g, 37.5 mmol, 3.9 Äq.) unter Rühren bei 50 °C zugegeben. Die Reaktionslösung wurde weitere 30 min bei dieser Temperatur gerührt und anschließend 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit konz. HCl angesäuert (pH 0) und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Das erhaltene Rohprodukt wurde aus Wasser umkristallisiert. Der Rückstand wurde teilweise in Methanol (400 mL) gelöst und die Suspension zur Abtrennung des nicht löslichen Anteils filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, um die Titelverbindung **180** zu erhalten.

**Ausbeute:** 1.20 g (5.35 mmol, 55%), hellgelber Feststoff.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_6$  (224.17 g mol<sup>-1</sup>).

**Smp.:** 232–233 °C, Lit.:<sup>319</sup> 234 °C.

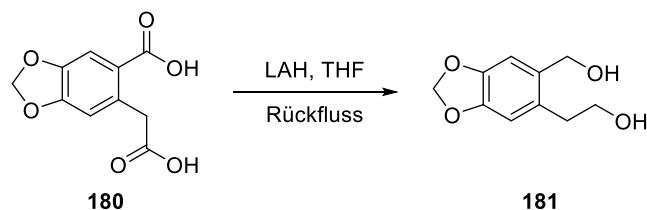
**R<sub>f</sub>** = 0.15 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 1/3).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2911 (m, sh), 2648 (m), 1684 (s), 1607 (m), 1506 (s), 1281 (s, sh), 1137 (s), 1036 (s), 918 (s) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  = 7.46 (s, 1H, H-4), 6.78 (s, 1H, H-7), 6.03 (s, 2H, H-2), 3.94 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COOH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  = 175.6 (CH<sub>2</sub>COOH), 169.5 (C-5-COOH), 152.3 (C-7a), 148.1 (C-3a), 134.3 (C-6), 124.6 (C-5), 113.2 (C-7), 111.6 (C-4), 103.4 (C-2), 41.2 (CH<sub>2</sub>COOH) ppm.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 247.0219, gef.: 247.0224.

2-[6-(Hydroxymethyl)-1,3-benzodioxol-5-yl]ethanol (**181**)

Zu einer Lösung aus Lithiumaluminiumhydrid (607 mg, 16.0 mmol, 3.6 Äq.) in trockenem Tetrahydrofuran (100 mL) wurde unter Argonatmosphäre Säure **180** (1.00 g, 4.46 mmol), gelöst in trockenem Tetrahydrofuran (60 mL), über einen Zeitraum von 30 min zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 17 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde Wasser (0.6 mL), 15%ige NaOH (0.6 mL) und nochmal Wasser (1.8 mL) bei 0 °C zugegeben und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde filtriert und mit Tetrahydrofuran (20 mL) nachgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und das erhaltene Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 2/3) gereinigt, um die Titelverbindung **181** zu erhalten.

**Ausbeute:** 634 mg (3.23 mmol, 72%), farbloser Feststoff.

$C_{10}H_{12}O_4$  (196.20 g mol<sup>-1</sup>).

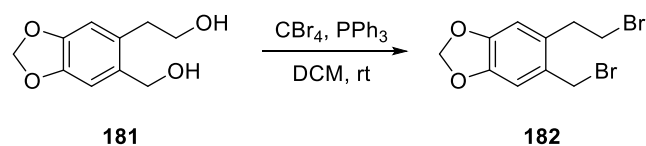
**Smp.:** 65–68 °C, Lit.:<sup>319</sup> 73 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.18 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 1/3).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3353 (s, br), 2887 (s, sh), 1502 (m), 1483 (s), 1252 (s), 1034 (s), 928 (s), 862 (s), 790 (m) cm<sup>-1</sup>.

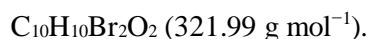
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.77 (s, 1H, H-7'), 6.68 (s, 1H, H-4'), 5.91 (s, 2H, H-2'), 4.47 (s, 2H, H-1"), 3.78 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 2H, H-1), 3.28 (br s, 2H, OH), 2.81 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 2H, H-2) ppm.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 219.0633, gef.: 219.0642.

5-(2-Bromomethyl)-6-(bromomethyl)-1,3-benzodioxol (**182**)

Zu einer Lösung aus Diol **181** (200 mg, 1.02 mmol) und  $\text{CBr}_4$  (873 mg, 2.63 mmol, 2.6 Äq.) in trockenem Dichlormethan (7 mL) wurde unter Argonatmosphäre  $\text{PPh}_3$  (674 mg, 2.56 mmol, 2.5 Äq.), gelöst in trockenem Dichlormethan (2 mL), bei 0 °C zugegeben. Das Kältebad wurde entfernt und 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde teilweise in Diethylether gelöst (30 mL) und die Suspension zur Abtrennung des nicht löslichen Anteils filtriert. Es wurde mit Diethylether (3 × 50 mL) nachgewaschen und die vereinigten Filtrate im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (CyH/EtOAc = 1/3) gereinigt, um die Titelverbindung **182** zu erhalten.

**Ausbeute:** 138 mg (0.429 mmol, 42%), graues Öl.



$R_f = 0.75$  ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc = 1/3).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2896$  (m, sh), 1502 (s), 1485 (s), 1378 (m), 1252 (s, sh), 1035 (s), 931 (m), 864 (m), 668 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

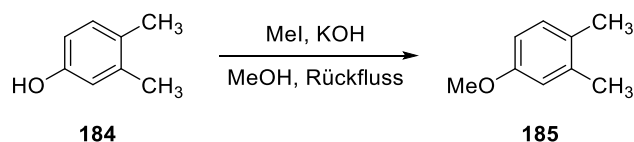
**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.82$  (s, 1H, H-7), 6.69 (s, 1H, H-4), 5.96 (s, 2H, H-2), 4.50 (s, 2H, C-6- $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 3.58 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ), 3.19 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 148.5$  (C-3a), 147.0 (C-7a), 132.0 (C-5), 129.2 (C-6), 110.6 (C-7), 110.2 (C-4), 101.6 (C-2), 35.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ), 32.0 (2C, C-6- $\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ) ppm.

**FD-MS:**  $m/z$  (%) = 322 (100)  $[\text{M}]^{+\cdot}$ , 320.0 (64)  $[\text{M}]^{+\cdot}$ , 324.0 (46)  $[\text{M}]^{+\cdot}$ .

### 6.2.7 STEVENS-Umlagerung (unsymmetrisch)

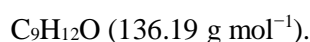
#### 4-Methoxy-1,2-dimethylbenzol (185)



Darstellung nach einem modifizierten Protokoll von CHO *et al.*<sup>169</sup>

Eine Lösung aus 3,4-Dimethylphenol (**184**, 19.5 g, 160 mmol) und KOH (14.1 g, 251 mmol, 1.6 Äq.) in Methanol (150 mL) wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde Iodmethan (107 g, 750 mmol, 4.7 Äq.) zugegeben und weitere 60 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Argon 30 min lang durch die Reaktionsmischung geleitet, um restliches Iodmethan auszutreiben. Anschließend wurde Wasser (150 mL) zu der Mischung gegeben und mit Ethylacetat (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde durch fraktionierte Destillation gereinigt, um die Titelverbindung **185** zu erhalten.

**Ausbeute:** 17.7 g (130 mmol, 81%), farblose Flüssigkeit.



**Sdp.:** 124–125 °C (86 mbar), Lit.:<sup>320</sup> 77–78 °C (11 mbar).

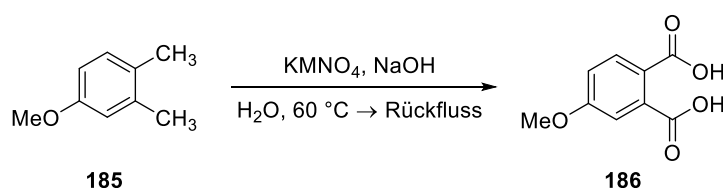
**R<sub>f</sub>** = 0.61 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 7/3).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-6), 6.76 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-3), 6.70 (dd, *J* = 8.2, 2.7 Hz, 1H, H-5), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.28 (s, 3H, C-2-CH<sub>3</sub>), 2.24 (s, 3H, C-1-CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 157.8 (C-4), 137.8 (C-2), 130.4 (C-6), 128.7 (C-1), 115.6 (C-3), 110.9 (C-5), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 20.2 (C-2-CH<sub>3</sub>), 18.9 (C-1-CH<sub>3</sub>) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>320</sup>

#### 4-Methoxybenzol-1,2-dicarbonsäure (**186**)



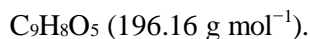
Darstellung nach einem modifizierten Protokoll von ZON $\acute{c}$  *et al.*<sup>171</sup>

Eine Suspension aus Dimethylanisol **185** (8.83 g, 64.8 mmol) und NaOH (2.80 g, 70.0 mmol, 1.1 Äq.) in Wasser (27 mL) wurde auf 60 °C erhitzt. Anschließend wurde Kaliumpermanganat (56.5 g, 358 mmol, 5.5 Äq.), gelöst in Wasser (1.5 L), über einen Zeitraum von 2 h zugetropft. Nach Ende der KMnO<sub>4</sub>-Zugabe wurde nochmals KMnO<sub>4</sub> (4.37 g, 27.7 mmol, 0.43 Äq.) in fester Form zugesetzt und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Ansatz filtriert, das Filtrat mit konz. HCl angesäuert (pH 2) und im Vakuum vom



Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde teilweise in Ethylacetat ( $3 \times 75$  mL) unter Rückfluss gelöst und die Suspension zur Abtrennung des nicht löslichen Anteils filtriert. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde teilweise in eisgekühltem Wasser (60 mL) gelöst und die Suspension erneut filtriert, um die Titelverbindung **186** zu erhalten.

**Ausbeute:** 9.31 g (47.5 mmol, 73%), farbloser Feststoff.



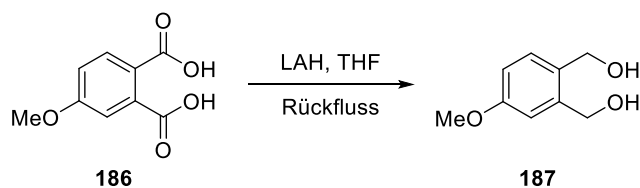
**Smp.:** 158–160 °C, Lit.:<sup>171</sup> 160–162 °C.

$R_f = 0.12$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9/1$ ).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 13.0$  (br s, 2H, COOH), 7.73 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, H-6), 7.10–7.06 (m, 2H, H-3, H-5), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

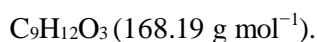
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>321</sup>

#### (4-Methoxybenzol-1,2-diyl)dimethanol (**187**)



Zu einer Lösung aus Lithiumaluminiumhydrid (5.40 g, 142 mmol, 11 Äq.) in trockenem Tetrahydrofuran (30 mL) wurde unter Eiskühlung und unter Argonatmosphäre Säure **186** (2.60 g, 13.2 mmol), gelöst in trockenem Tetrahydrofuran (25 mL), über einen Zeitraum von 30 min zutropft. Die Reaktionslösung wurde 64 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 15%iger NaOH gequench, filtriert und mit viel Dichlormethan nachgewaschen. Die organische Phase des Filtrats wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, um die Titelverbindung **187** zu erhalten.

**Ausbeute:** 1.95 g (11.6 mmol, 88%), hellgelbes Öl.

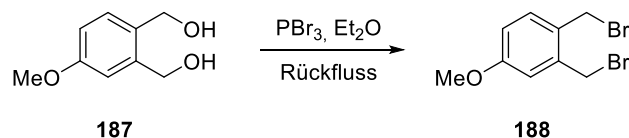


$R_f = 0.26$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9/1$ ).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.23 (d, 1H,  $J$  = 8.4 Hz, H-6), 6.89 (d, 1H,  $J$  = 2.8 Hz, H-3), 6.79 (dd, 1H,  $J$  = 8.4, 2.8 Hz, H-5), 4.63 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 4.61 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.63 (br s, 1H, OH), 3.44 (br s, 1H, OH) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>135</sup>

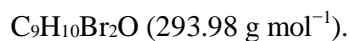
### 1,2-Bis(bromomethyl)-4-methoxybenzol (188)



Darstellung nach einem modifizierten Protokoll von ZON *et al.*<sup>171</sup>

Zu einer Lösung aus Diol **187** (492 mg, 2.93 mmol) in trockenem Diethylether (20 mL) wurde PBr<sub>3</sub> (2.89 g, 10.7 mmol, 3.6 Äq.), gelöst in trockenem Diethylether (1.5 mL), unter Eiskühlung über einen Zeitraum von 30 min zugegeben und anschließend 17 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Ansatz auf Eis gegeben und mit Diethylether (3 × 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, um die Titelverbindung **188** zu erhalten.

**Ausbeute:** 654 mg (2.22 mmol, 76%), hellgelbes Öl.

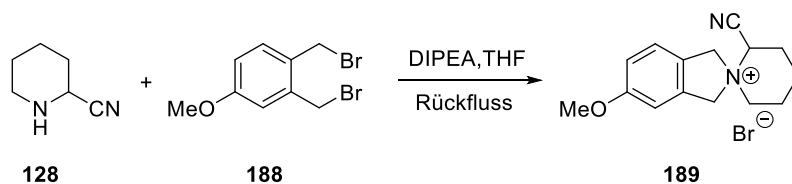


$R_f$  = 0.42 (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 9/1).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.29 (d, 1H,  $J$  = 8.4 Hz, H-6), 6.91 (d, 1H,  $J$  = 2.8 Hz, H-3), 6.83 (dd, 1H,  $J$  = 8.4, 2.8 Hz, H-5), 4.66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Br), 4.63 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Br), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>171</sup>

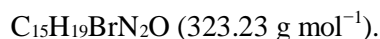
### 2'-Cyano-5-methoxyspiro[isindolin-2,1'-piperidin]-1'-iumbromid (189)



Zu einer siedenden Lösung aus Dibromid **188** (650 mg, 2.21 mmol) und DIPEA (380 mg, 2.94 mmol, 1.3 Äq.) in Tetrahydrofuran (50 mL) wurde  $\alpha$ -Aminonitril **128** (430 mg, 3.90 mmol,

1.9 Äq.) tropfenweise zugegeben und der Ansatz weitere 20 h unter Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Durch fraktionierte Umkristallisation des verbliebenen Feststoffs aus 1,4-Dioxan konnte die Titelverbindung **189** erhalten werden (1:1 d.r.).<sup>ll</sup>

**Ausbeute:** 485 mg (1.50 mmol, 68%), orangefarbener Feststoff.



**Smp.:** 199–202 °C (Zersetzung).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2964$  (w, sh), 1522 (m), 1482 (m), 1432 (m), 12521(m, sh), 903 (s), 864 (m), 724 (m), 650 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

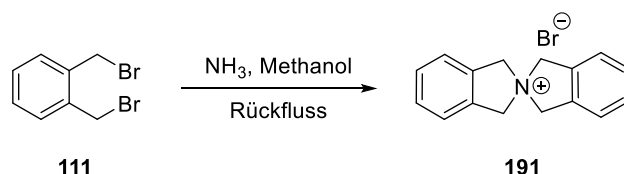
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.31$  (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, H-7, H-7\*), 6.97–6.93 (m, 2H, H-4, H-4\*), 6.92–6.87 (m, 2H, H-6, H-6\*), 6.81–6.76 (m, 2H, H-2', H-2\*), 5.50 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.43 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.22 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 5.16–5.03 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.99 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.40–4.30 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.60–3.54 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.57–2.44 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.31–1.88 (m, 10H,  $\text{CH}_2$ ) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 161.3$ , 161.1 (C-5, C-5\*), 133.2, 132.3, (C-3a, C-3a\*), 125.0, 124.8, (C-7, C-7\*), 123.1, 122.1 (C-7a, C-7a\*), 116.3, 116.1 (CN, C\*N), 113.8, 113.7 (C-6, C-6\*), 109.3, 109.1 (C-4, C-4\*), 68.4 (4C,  $4 \times \text{CH}_2$ ), 59.9 ( $\text{CH}_2$ ), 59.8 (3C, C-2', C-2\*,  $\text{CH}_2$ ), 55.9, 54.3 ( $2 \times \text{OCH}_3$ ), 26.8, 26.2, 21.1, 20.8, 19.0, 18.7 ( $6 \times \text{CH}_2$ ) ppm.<sup>mmm</sup>

**ESI-HRMS:** ber. für  $[\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}]^+$ :  $m/z = 243.1497$ , gef.: 243.1494.

## 6.2.8 Katalytische Variante der STEVENS-Umlagerung

### 2,2'-Spiro[isindolin]-2-iumbromid (**191**)

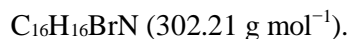


<sup>ll</sup>Das Hydrobromid der HÜNIG-Base konnte nicht vollständig entfernt werden (zu 15% enthalten).

<sup>mmm</sup>Die Kohlenstoffsignale bei 68.4 ppm waren im <sup>13</sup>C-NMR nicht sichtbar und wurden daher aus dem HSQC und dem HMBC heraus bestimmt. Das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum weist leichte Verunreinigungen auf, welche nicht auf das Hydrobromid der HÜNIG-Base zurückzuführen sind.

Eine Lösung aus Dibromid **111** (5.00 g, 18.9 mmol) und 7 M NH<sub>3</sub> in Methanol (50 mL) wurde 14 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Diethylether (250 mL) zugegeben und anschließend filtriert. Der Rückstand wurde teilweise in Chloroform (50 mL) gelöst und die Suspension zur Abtrennung des nicht löslichen Anteils filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, um die Titelverbindung **191** zu erhalten.

**Ausbeute:** 3.75 g (12.4 mmol, 65%), farbloser Feststoff.

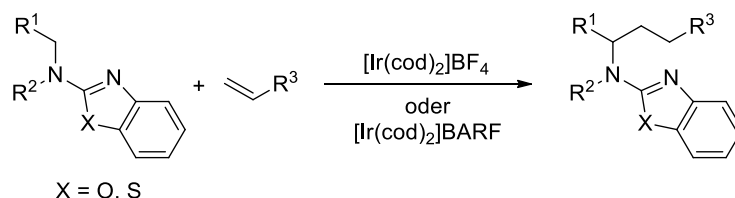


**Smp.:** 290–292 °C, Lit.:<sup>322</sup> 295 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 7.53\text{--}7.41$  (m, 8H, 8  $\times$  Ar-*H*), 5.10 (s, 8H, 4  $\times$  CH<sub>2</sub>) ppm.

## 6.3 Reaktionsvorschriften: C–H-Aktivierung

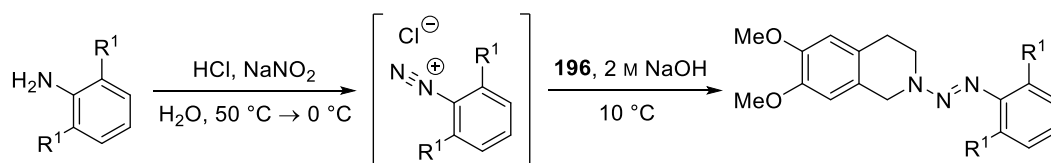
### Allgemeine Synthese-Vorschrift für die C–H-Aktivierung Methode A und B



In ein Mikrowellenreaktionsgefäß (10 mL) mit Septum (Bedingungen **A**) oder in einem Ofen-getrockneten Schlenkrohr (Bedingungen **B**) wurden *N*-(Benzoxazol-2-yl)amin oder *N*-(Benzothiazol-2-yl)amin (1.0 Äq.) und Katalysator ([Ir(cod)<sub>2</sub>]BARF oder [Ir(cod)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>, 7 mol-%) vorgelegt. Das Reaktionsgefäß wurde evakuiert und mit Argon gespült (dreimal). Es wurden trockenes und mittels drei *freeze-pump-thaw*-Zyklen entgastes Dimethoxyethan (0.2 M, bezogen auf das Amin) und Olefin (8.0 Äq.) zugegeben. Das geschlossene Reaktionsgefäß wurde entweder unter Mikrowellenbestrahlung auf 140 °C für 1–2 h (300 W, Bedingungen **A**) oder im Ölbad auf 85 °C für 4–48 h (Bedingungen **B**) erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand chromatographisch gereinigt.

### 6.3.1 Triazene als dirigierende Gruppe für die C–H-Aktivierung

#### Allgemeine Synthese-Vorschrift für die Herstellung von Triazenen

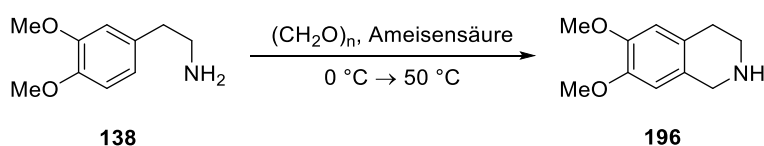


Darstellung nach einem modifizierten Protokoll von DAVIS und RONDESTVEDT.<sup>323,324</sup>

Unter Zutropfen von halbkonz. HCl wurde Anilin gelöst, sodass die Temperatur 50 °C nicht überstieg. Danach wurde die Lösung auf 0 °C abgekühlt und unter starkem Rühren eine 2.5 M NaNO<sub>2</sub>-Lösung so zugetropft, dass die Temperatur unter 5 °C gehalten werden konnte. Es wurde 1 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend überschüssige salpetrige Säure durch Zugabe von wenig Sulfamidssäure beseitigt.

Zum erhaltenen Rohprodukt (Diazoniumsalz) in Lösung wurde unter Rühren direkt Tetrahydroisochinolin (**196**) zugegeben und mit 2 M NaOH basisch gestellt, sodass die Temperatur 10 °C nicht überstieg. Es wurde 1 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend mit Diethylether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Die entsprechenden Triazene wurden durch individuelle Reinigungsprozeduren erhalten.

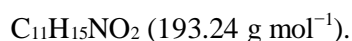
### 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**196**)



Darstellung nach WANG *et al.*<sup>203</sup>

Zu Homoveratrylamin (**138**, 25.0 g, 0.138 mol) wurde Ameisensäure (70 mL) bei 0 °C zugegeben und 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach wurde Paraformaldehyd (4.14 g, 0.137 mol, 1.0 Äq.) zugegeben und 14 h bei 50 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand auf Eiswasser gegeben. Es wurde mit 1 M NaOH basisch gestellt (pH 11) und mit Dichlormethan (3 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Durch Umkristallisation des verbliebenen Feststoffs aus Dichlormethan konnte die Titelverbindung **196** erhalten werden.

**Ausbeute:** 21.6 g (0.112 mol, 92%), hellgelber Feststoff.



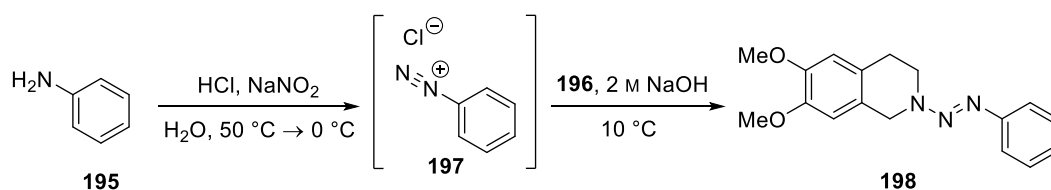
**Smp.:** 76–78 °C, Lit.:<sup>203</sup> 78–79 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.28 (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 3/1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.58 (s, 1H, Ar-*H*), 6.51 (s, 1H, Ar-*H*), 4.00 (s, 2H, H-1), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.18 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H-3), 2.80 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H-4) ppm.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 194.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>203</sup>

**6,7-Dimethoxy-2-[phenyldiazenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (198)**

Gemäß der allgemeinen Vorschrift für die Herstellung von Triazenen wurden Anilin (**195**, 125 mg, 1.34 mmol, 1.3 Äq), halbkonz. HCl (740 µL, 4.47 mmol, 4.3 Äq.), 2.5 M NaNO<sub>2</sub>-Lösung (580 µL, 1.34 mmol, 1.3 Äq.) und Tetrahydroisochinolin **196** (200 mg, 1.03 mmol) gerührt. Nach der Extraktion mit Diethylether (5 × 50 mL) wurde der erhaltene Rückstand flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 8.5/1.5) gereinigt, um die Titelverbindung **198** zu erhalten.

**Ausbeute:** 262 mg (0.882 mmol, 86% über 2 Stufen), hellbraunes Öl.

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (297.35 g mol<sup>-1</sup>).

**R<sub>f</sub>** = 0.14 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 8.5/1.5).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2934 (br), 1516 (s), 1421 (s), 1265 (s, sh), 1248 (s), 1228 (s), 1150 (s), 1111 (s), 762 (s), 728 (s) cm<sup>-1</sup>.

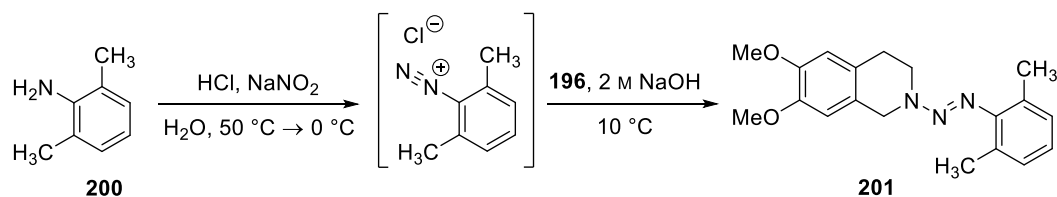
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.41–7.32 (m, 4H, 4 × Ar-*H*), 7.18–7.13 (m, 1H, H-4'), 6.93 (s, 1H, H-8), 6.82 (s, 1H, H-5), 4.81 (s, 2H, H-1), 4.01 (pseudo-s, 2H, H-3), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.95 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-4) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 150.3 (C-1'), 147.5 (2C, 2 × C<sub>q</sub>-OCH<sub>3</sub>), 129.0 (2C, 2 × Ar-C), 126.3 (C<sub>q</sub>), 125.5 (C-4'), 124.7 (C<sub>q</sub>), 120.2 (2C, 2 × Ar-C), 111.7 (C-5), 110.4 (C-8), 55.5 (2C, 2 × OCH<sub>3</sub>), 47.4 (C-1), 28.8 (C-4) ppm.<sup>nm</sup>

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 298.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 298.1556, gef.: 298.1548.

<sup>nm</sup>Die beiden Kohlenstoffsignale bei 47.4 und 28.8 ppm waren im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum nicht sichtbar und wurden daher aus dem HMBC heraus bestimmt. Das Kohlenstoffsignal von C-3 fehlt.

2-[(2,6-Dimethylphenyl)diazenyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**201**)

Gemäß der allgemeinen Vorschrift für die Herstellung von Triazenen wurden Anilin **200** (125 mg, 1.03 mmol, 1.0 Äq), halbkonz. HCl (740 µL, 4.47 mmol, 4.3 Äq.), 2.5 M NaNO<sub>2</sub>-Lösung (410 µL, 1.03 mmol, 1.0 Äq.) und Tetrahydroisochinolin **196** (200 mg, 1.03 mmol) gerührt. Nach der Extraktion mit Diethylether (5 × 20 mL) wurde der erhaltene Rückstand in Ethanol gelöst, durch Zugabe von Wasser gefällt und anschließend abfiltriert, um die Titelverbindung **201** zu erhalten.

**Ausbeute:** 148 mg (0.455 mmol, 44% über 2 Stufen), gelber amorpher Feststoff.

C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (325.40 g mol<sup>-1</sup>).

**R<sub>f</sub>** = 0.30 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 9/1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2935 (m, br), 1664 (w), 1516 (s), 1439 (s, sh), 1357 (s), 1265 (s, sh), 1228 (s, sh), 1149 (s), 767 (s, sh) cm<sup>-1</sup>.

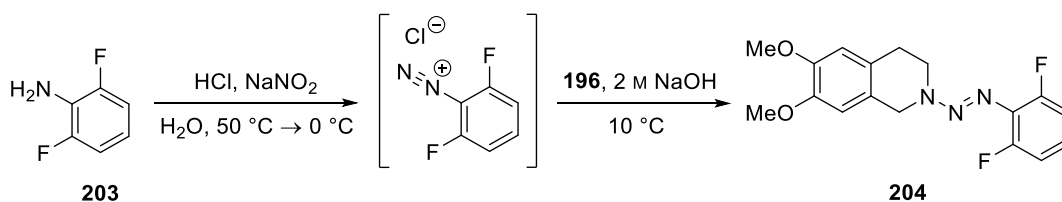
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.03–7.00 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.97–6.93 (m, 1H, H-4'), 6.91 (s, 1H, H-8), 6.82 (s, 1H, H-5), 4.78 (s, 2H, H-1), 3.96 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H-3), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.94 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H-4), 2.11 (s, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 148.4 (C-1'), 147.5 (2C, 2 × C<sub>q</sub>-OCH<sub>3</sub>), 129.4 (2C, C-2', C-6'), 128.3 (2C, C-3', C-5'), 126.4 (C<sub>q</sub>), 125.1 (C-4'), 124.6 (C<sub>q</sub>), 111.8 (C-5), 110.4 (C-8), 55.5 (2C, 2 × OCH<sub>3</sub>), 18.3 (2C, 2 × CH<sub>3</sub>) ppm.<sup>oo</sup>

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 326.1869, gef.: 326.1865.

<sup>oo</sup>Die Kohlenstoffsignale von C-1, C-3 und C-4 fehlen.



**2-[2,6-Difluorphenyl]diazenyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (204)**

Gemäß der allgemeinen Vorschrift für die Herstellung von Triazenen wurden Anilin **203** (2.00 g, 15.5 mmol, 1.0 Äq), halbkonz. HCl (9.20 mL, 55.6 mmol, 3.6 Äq.), 2.5 M NaNO<sub>2</sub>-Lösung (6.22 mL, 15.5 mmol, 1.0 Äq.) und Tetrahydroisochinolin **196** (3.00 g, 15.5 mmol) gerührt. Nach der Extraktion mit Diethylether (3 × 100 mL) wurde der erhaltene Rückstand flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 9/1) gereinigt, um die Titelverbindung **204** zu erhalten.

**Ausbeute:** 4.03 g (12.1 mmol, 78% über 2 Stufen), rotes Öl.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$  (333.33 g mol<sup>-1</sup>).

$R_f = 0.66$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 9/1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2916$  (w, br), 1599 (s), 1519 (s), 1478 (s), 1349 (m), 1278 (m, sh), 1244 (s), 1008 (s), 786 (s) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.06\text{--}6.96$  (m, 1H, H-4'), 6.96–6.87 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.71 (s, 1H, H-8), 6.69 (br s, 1H, H-5), 4.91 (s, 2H, H-1), 4.12 (br pseudo-s, 2H, H-3), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.01 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H, H-4) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 156.0$  (2C, dd,  $J = 250.2, 5.8$  Hz, C-2', C-6'), 148.1 (2C, 2 × C<sub>q</sub>-OCH<sub>3</sub>), 129.18 (t,  $J = 12.3$  Hz, C-1'). 126.3 (br, C<sub>q</sub>), 125.0 (t,  $J = 9.9$  Hz, C-4'), 123.3 (br, C<sub>q</sub>), 111.8 (2C, dd,  $J = 17.7, 6.9$  Hz, C-3', C-5'), 111.3 (C-5), 109.8 (C-8), 56.1 (2C, 2 × OCH<sub>3</sub>), 49.7 (C-3), 46.7 (br, C-1), 29.6 (br, C-4) ppm.

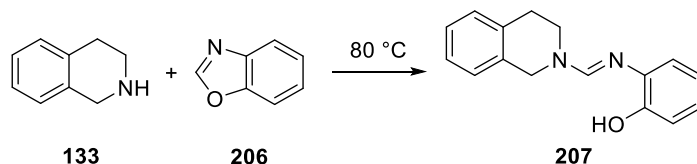
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 334.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z = 334.1367$ , gef.: 334.1379.

### 6.3.2 Benzoxazol als dirigierende Gruppe für die C–H-Aktivierung

#### 6.3.2.1 Benzoxazol an Tetrahydroisochinolin

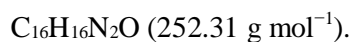
##### 2-[(*E*)-(3,4-Dihydroisochinolin-2(1*H*)-ylmethyliden)amino]phenol (**207**)



Darstellung nach einem modifizierten Protokoll von WAGH *et al.*<sup>208</sup>

Eine Lösung aus Benzoxazol (**206**, 2.35 g, 19.7 mmol) und 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (**133**, 4.00 g, 30.0 mmol, 1.5 Äq.) wurde 2 h bei 80 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (50 mL) zugegeben und mit Ethylacetat (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 9.5/0.5) gereinigt, um die Titelverbindung **207** zu erhalten.

**Ausbeute:** 1.99 g (7.89 mmol, 40%), hellgelbes Öl.



$R_f = 0.24$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 3/1).

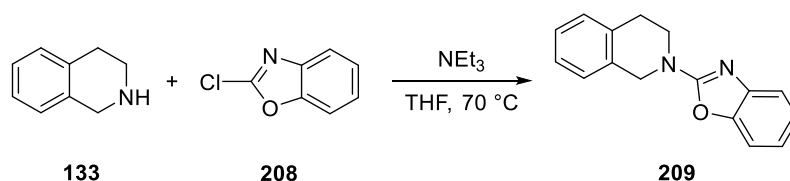
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3061$  (m, br), 2933 (m, br), 1664 (m), 1629 (s, sh), 1497 (m), 1453 (s), 1254 (m), 747 (s), 738 (s) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.91$  (s, 1H, CH=N), 7.29–7.21 (m, 2H, 2 × Ar-H), 7.21–7.14 (m, 2H, 2 × Ar-H), 7.01–6.92 (m, 3H, 3 × Ar-H), 6.85–6.79 (m, 1H, Ar-H), 4.49–4.45 (m, 2H, H-1'), 4.04–3.57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.95 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 253.0 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

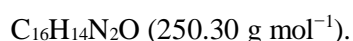
##### 2-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**209**)

**Methode A:**



Zu einer Lösung aus 2-Chlorbenzoxazol (**208**, 2.00 g, 13.0 mmol, 1.2 Äq.) in trockenem Tetrahydrofuran (30 mL) wurden 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (**133**, 1.47 g, 11.0 mmol) und Triethylamin (1.98 g, 19.6 mmol, 1.8 Äq.) unter Argonatmosphäre zugegeben. Danach wurde die Reaktionslösung 2 h bei 70 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (50 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 10/1) gereinigt, um die Titelverbindung **209** zu erhalten.

**Ausbeute:** 2.64 g (10.5 mmol, 96%), hellgelber Feststoff.



**Smp.:** 97–98 °C, Lit.:<sup>325</sup> 85–88 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.22 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 10/1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 1634 (m, sh), 1576 (m), 1457 (m), 1398 (m), 1371 (m), 1257 (m), 1063 (w), 900 (w), 738 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.42–7.37 (m, 1H, H-4'), 7.31–7.27 (m, 1H, H-7'), 7.26–7.15 (m, 5H, 5 × Ar-H), 7.03 (pseudo-t,  $J$  = 7.7, 1.2 Hz, 1H, H-6'), 4.86 (s, 2H, H-1), 3.96 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H, H-3), 3.01 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H, H-4) ppm.

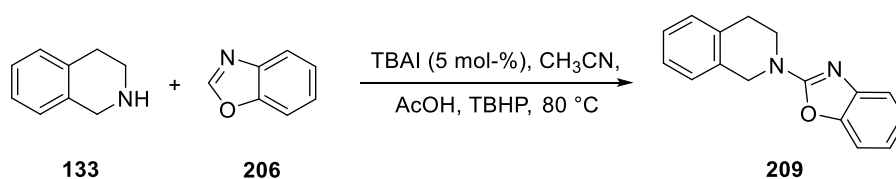
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 162.2 (C-2'), 148.9 (C-7'a), 143.3 (C-3'a), 134.2 (C-8a), 132.5 (C-4a), 128.9 (C-5), 126.9, 126.7 (C-6, C-7), 126.5 (C-8), 124.1 (C-5'), 120.7 (C-6'), 116.4 (C-4'), 108.9 (C-7'), 47.3 (C-1), 43.2 (C-3), 28.6 (C-4) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 251.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 251.1184, gef.: 251.1191.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>325</sup>

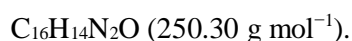
### Methode B:



Darstellung nach KLOECKNER *et al.*<sup>209</sup>

Zu einer Lösung aus Essigsäure (3.54 g, 59.0 mmol, 3.0 Äq.) und *tert*-Butylhydroperoxid (70% in Wasser, 3.86 g, 30.0 mmol, 1.5 Äq.) in Acetonitril (12 mL) wurden Tetrabutylammoniumiodid (350 mg, 0.947 mmol, 5 mol-%), 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (**133**, 3.15 g, 23.7 mmol, 1.2 Äq.) und Benzoxazol (**206**, 2.35 g, 19.7 mmol) in Acetonitril (12 mL) zugegeben. Danach wurde die Reaktionslösung 4.5 h bei 80 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde ges. Natriumdisulfit-Lösung (120 mL) und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (300 mL) zugegeben und anschließend mit Dichlormethan (5 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 10/1) gereinigt, um die Titelverbindung **209** zu erhalten.

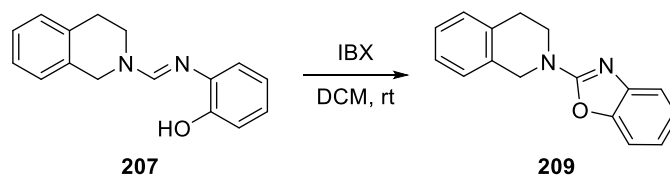
**Ausbeute:** 4.30 g (17.1 mmol, 87%), farbloser Feststoff.



**Smp.:** 95–97 °C, Lit.:<sup>325</sup> 85–88 °C.

Die analytischen Daten stimmen mit denen von Methode A überein.

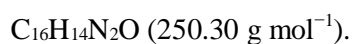
#### Methode C:



Darstellung nach einem modifizierten Protokoll von WAGH *et al.*<sup>208</sup>

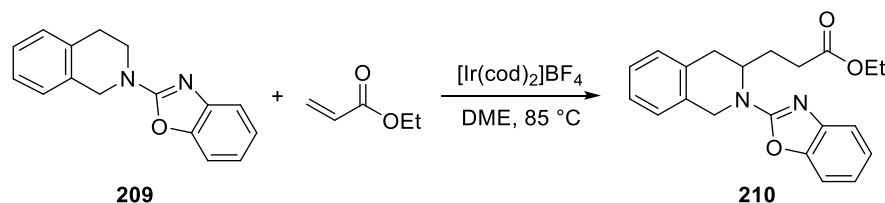
Zu einer Lösung aus Phenol **207** (960 mg, 3.80 mmol) in Dichlormethan (75 mL) wurde IBX (1.07 g, 3.82 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Danach wurde die Reaktionslösung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde Wasser (20 mL) zugegeben, mit 2 M NaOH basisch gestellt und mit Dichlormethan (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 10/1) gereinigt, um die Titelverbindung **209** zu erhalten.

**Ausbeute:** 219 mg (0.875 mmol, 23%), farbloser Feststoff.



**Smp.:** 95–96 °C, Lit.:<sup>325</sup> 85–88 °C.

Die analytischen Daten stimmen mit denen von Methode A überein.

**Ethyl-3-[2-(1,3-benzoxazol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-yl]propanoat (210)**

Gemäß der allgemeinen Vorschrift für die C–H-Aktivierung (Bedingungen **B**) wurden Benzoxazol **209** (23.0 mg, 0.0919 mmol), Ethylacrylat (74.1 mg, 0.740 mmol, 8.1 Äq.) und  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$  (7 mol-%) 48 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (CyH/EtOAc = 8/1) gereinigt, um die Titelverbindung **210** zu erhalten.

**Ausbeute:** 27.1 mg (0.0773 mmol, 84%), farbloser amorpher Feststoff.

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$  (350.41 g mol<sup>-1</sup>).

$R_f = 0.20$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 8/1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3061$  (w), 2979 (w), 2842 (w), 1731 (m), 1633 (s), 1572 (s), 1459 (m), 1244 (s), 1778 (w), 742 (m) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.41\text{--}7.37$  (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-4"), 7.30–7.26 (m, 1H, H-7"), 7.25–7.13 (m, 5H, 5 × Ar-H), 7.04 (pseudo-td,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 1H, H-6"), 5.10 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-1'), 4.85–4.74 (m, 1H, H-3'), 4.58 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-1'), 4.10–3.98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.28 (dd,  $J = 16.0, 5.8$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-4'), 2.79 (dd,  $J = 16.0, 1.9$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4'), 2.44–2.30 (m, 2H, H<sub>a</sub>-2, H<sub>b</sub>-2), 2.01–1.90 (m, 1H, H<sub>a</sub>-3), 1.89–1.78 (m, 1H, H<sub>b</sub>-3), 1.13 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 173.0$  (C-1), 161.8 (C-2"), 148.6 (C-7"a), 142.4 (C-3"a), 132.0 (C-8'a), 131.4 (C-4'a), 129.6 (C-5'), 127.2, 126.8 (C-6', C-7'), 126.3 (C-8'), 124.3 (C-5"), 120.9 (C-6"), 116.3 (C-4"), 108.9 (C-7"), 60.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.3 (C-3'), 44.2 (C-1'), 33.1 (C-4'), 31.2 (C-2), 27.2 (C-3), 14.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.<sup>PP</sup>

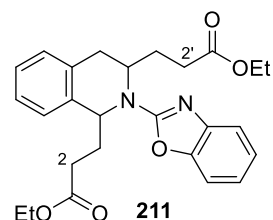
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 351.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z = 373.1528$ , gef.: 373.1523.

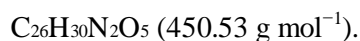
<sup>PP</sup>Die beiden Kohlenstoffsignale bei 161.8 und 142.4 ppm waren im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum nicht sichtbar und wurden daher aus dem HMBC heraus bestimmt.

**Diethyl-3,3'-[2-(1,3-benzoxazol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1,3-diyl]dipropanoat (211)**

Die Titelverbindung wurde als Nebenprodukt bei der Herstellung von **210** in Abhängigkeit von der Höhe der Katalysatorbeladung und der Reaktionstemperatur erhalten.



**Aussehen:** farbloses Öl.



$R_f = 0.26$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 5/1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2981$  (w, br), 2938 (w sh), 1728 (m), 1627 (m), 1567 (s), 1245 (m), 1184 (m, sh), 907 (s), 728 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

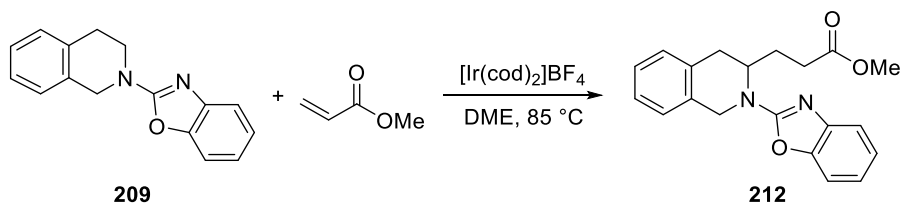
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.41$  (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-4'''), 7.38–7.28 (m, 1H, H-7'''), 7.28–7.24 (m, 2H, 2 × Ar-H), 7.33–7.16 (m, 3H, 3 × Ar-H), 7.04 (pseudo-td,  $J = 7.9$ , 1.3 Hz, 1H, H-6'''), 5.20–5.11 (m, 1H, H-1''), 4.63–4.53 (m, 1H, H-3''), 4.10–3.90 (m, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.31 (dd,  $J = 16.0$ , 4.7 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-4''), 2.88 (dd,  $J = 16.0$ , 2.5 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4''), 2.42–2.29 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.29–2.10 (m, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>), 1.98–1.85 (m, 1H, H<sub>a</sub>-3'), 1.57–1.44 (m, 1H, H<sub>b</sub>-3'), 1.21–1.14 (m, 6H, 2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 173.0$ , 172.9 (C-1, C-1'), 148.7 (C-7'''a), 143.2 (C-3'''a), 135.4 (C-8''a), 132.9 (C-4''a), 129.3 (C-5''), 127.9, 127.5, 127.0 (3 × Ar-C), 124.1 (C-5'''), 120.8 (C-6'''), 116.5 (C-4'''), 108.9 (C-7'''), 60.6 (2C, 2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 57.2 (C-1''), 53.1 (C-3''), 31.9 (C-4''), 31.4, 31.2, 30.8 (3 × CH<sub>2</sub>), 28.3 (C-3'), 14.3 (2C, 2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.<sup>99</sup>

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 451.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z = 473.2052$ , gef.: 473.2056.

<sup>99</sup>Die zwei Kohlenstoffsignale bei 148.7 und 143.2 ppm waren im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum nicht sichtbar und wurden daher aus dem HMBC heraus bestimmt. Das Kohlenstoffsignal von C-2''' fehlt.

**Methyl-3-[2-(1,3-benzoxazol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-yl]propanoat (212)**

Gemäß der allgemeinen Vorschrift für die C–H-Aktivierung (Bedingungen **B**) wurden Benzoxazol **209** (74.3 mg, 0.297 mmol), Methylacrylat (211 mg, 2.45 mmol, 8.2 Äq.) und  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$  (7 mol-%) 48 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (CyH/EtOAc = 8/2) gereinigt, um die Titelverbindung **212** zu erhalten.

**Ausbeute:** 77.6 mg (0.231 mmol, 78%), farbloser amorpher Feststoff.

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$  (336.38 g mol<sup>-1</sup>).

$R_f = 0.19$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 8/2).

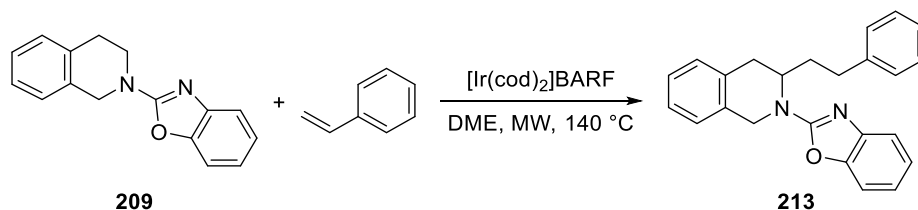
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2981$  (w), 2928 (w), 2854 (w), 1734 (m), 1637 (s), 1576 (s), 1460 (m), 1241 (m, sh), 907 (m), 731 (s) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.41$ – $7.36$  (m, 1H, H-4"), 7.32– $7.27$  (m, 1H, H-7"), 7.27– $7.17$  (m, 5H, 5 × Ar-H), 7.03 (pseudo-td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H, H-6"), 5.09 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-1'), 4.84– $4.73$  (m, 1H, H-3'), 4.57 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-1'), 3.58 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.28 (dd,  $J = 16.0, 5.8$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-4'), 2.79 (dd,  $J = 16.0, 2.0$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4'), 2.43– $2.33$  (m, 2H, H<sub>a</sub>-2, H<sub>b</sub>-2), 2.07– $1.72$  (m, 2H, H<sub>a</sub>-3, H<sub>b</sub>-3) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 173.4$  (C-1), 162.0 (C-2"), 148.7 (C-7"a), 143.1 (C-3"a), 132.0 (C-8a'), 131.5 (C-4a'), 129.6 (C-5'), 127.2, 126.7 (C-6', C-7'), 126.3 (C-8'), 124.2 (C-5"), 120.8 (C-6"), 116.4 (C-4"), 108.9 (C-7"), 51.8 (CH<sub>3</sub>), 51.2 (C-3'), 44.2 (C-1'), 33.1 (C-4'), 31.0 (C-2), 27.2 (C-3) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 337.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z = 359.1372$ , gef.: 359.1369.

**2-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-3-(2-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (213)**

Gemäß der allgemeinen Vorschrift für die C–H-Aktivierung (Bedingungen **A**) wurden Benzoxazol **209** (89.5 mg, 0.358 mmol), Styrol (299 mg, 2.87 mmol, 8.0 Äq.) und  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$  (7 mol-%) 2 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (CyH/EtOAc = 8/2) gereinigt, um die Titelverbindung **213** zu erhalten.

**Ausbeute:** 102 mg (0.289 mmol, 81%), farbloser amorpher Feststoff.

$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$  (354.44 g mol<sup>-1</sup>).

$R_f = 0.53$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 8/2).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3026$  (w), 2931 (w), 2855 (w), 1628 (s), 1566 (s), 1458 (s), 1245 (s), 739 (s, sh), 699 (m) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.43\text{--}7.37$  (m, 1H, H-4'), 7.30–7.25 (m, 1H, H-7'), 7.25–7.08 (m, 10H, 10 × Ar-H), 7.04 (pseudo-td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H, H-6'), 5.12 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-1), 4.82–4.72 (m, 1H, H-3), 4.58 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-1), 3.27 (dd,  $J = 16.0, 5.7$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-4), 2.81 (dd,  $J = 16.0, 2.0$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 2.75–2.61 (m, 2H, H<sub>a</sub>-2'', H<sub>b</sub>-2''), 2.07–1.91 (m, 1H, H<sub>a</sub>-1''), 1.89–1.69 (m, 1H, H<sub>b</sub>-1'') ppm.

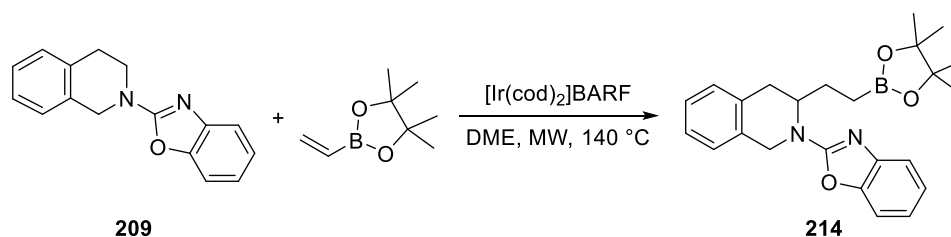
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 162.2$  (C-2'), 148.8 (C-7'a), 143.3 (C-3'a), 141.3 (C-1'''), 132.3 (C-8a), 131.7 (C-4a), 129.6 (C-5), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 127.1, 126.6, 126.2, 126.1 (8 × Ar-C), 124.2 (C-5'), 120.6 (C-6'), 116.3 (C-4'), 108.9 (C-7'), 51.7 (C-3), 44.2 (C-1), 33.6 (C-1''), 33.0 (C-4), 32.8 (C-2'') ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 355.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>:  $m/z = 355.1810$ , gef.: 355.1819.



**2-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-3-[2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)ethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (214)**



Gemäß der allgemeinen Vorschrift für die C–H-Aktivierung (Bedingungen **A**) wurden Benzoxazol **209** (26.0 mg, 0.104 mmol), 2-Vinylboronsäure-Pinacolester (128 mg, 0.831 mmol, 8.0 Äq.) und  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$  (7 mol-%) 2 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt, um die Titelverbindung **214** zu erhalten.

**Ausbeute:** 25.6 mg (0.0633 mmol, 61%), farbloser amorpher Feststoff.

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{BN}_2\text{O}_3$  (404.31  $\text{g mol}^{-1}$ ).

$R_f = 0.64$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CyH}/\text{EtOAc} = 7/3$ ).

**RP-HPLC:**  $t_R = 18.2$  min, *ACE5-C<sub>18</sub>* Säule,  $125 \times 21.2$  mm, isokratisch: Wasser/Acetonitril (50/50),  $30\text{ mL min}^{-1}$ .

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 2977$  (w), 2932 (w), 2854 (w), 1633 (s), 1573 (s), 1460 (m), 1354 (m), 1261 (m), 1144 (m), 739 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.38$  (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-4'), 7.28–7.12 (m, 6H,  $6 \times \text{Ar-H}$ ), 7.00 (pseudo-td,  $J = 7.7$ , 1.3 Hz, 1H, H-6'), 5.08 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-1), 4.70–4.60 (m, 1H, H-3), 4.56 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-1), 3.23 (dd,  $J = 16.1$ , 5.9 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-4), 2.82 (dd,  $J = 16.1$ , 1.9 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 1.87–1.46 (m, 2H, H<sub>a</sub>-1'', H<sub>b</sub>-1''), 1.20 (s, 12H,  $4 \times \text{CH}_3$ ), 0.87–0.79 (m, 2H, H<sub>a</sub>-2'', H<sub>b</sub>-2'') ppm.

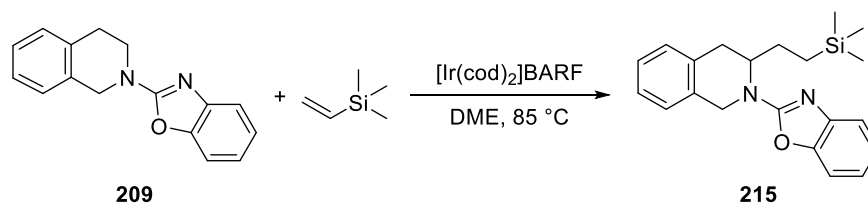
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 162.4$  (C-2'), 148.8 (C-7'a), 143.5 (C-3'a), 132.5 (C-8a), 131.9 (C-4a), 129.7 (C-5), 126.9, 126.4, 126.2 (C-6, C-7, C-8), 124.0 (C-5'), 120.4 (C-6'), 116.2 (C-4'), 108.8 (C-7'), 83.3 (2C, C-4''; C-5'''), 53.7 (C-3), 44.1 (C-1), 32.4 (C-4), 26.1 (C-1''), 25.0 (2C,  $2 \times \text{CH}_3$ ), 24.9 (2C,  $2 \times \text{CH}_3$ ) ppm.<sup>¶</sup>

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 405.3 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**ESI-HRMS:** ber. für  $[\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{BN}_2\text{O}_3]^+$ :  $m/z = 405.2349$ , gef.: 405.2361.

<sup>¶</sup>Das Kohlenstoffsignal von C-2" fehlt.

## 2-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-3-[2-(trimethylsilyl)ethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (215)



Gemäß der allgemeinen Vorschrift für die C–H-Aktivierung (Bedingungen **B**) wurden Benzoxazol **209** (34.0 mg, 0.136 mmol), Vinyltrimethylsilan (109 mg, 1.09 mmol, 8.0 Äq.) und [Ir(cod)<sub>2</sub>]BARF (7 mol-%) 12 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (CyH/EtOAc = 7/3) gereinigt, um die Titelverbindung **215** zu erhalten.

**Ausbeute:** 19.6 mg (0.0559 mmol, 41%), farbloser amorpher Feststoff.

$C_{21}H_{26}N_2OSi$  (350.53 g mol<sup>-1</sup>).

$R_f = 0.79$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 7/3).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3060$  (w), 2952 (m), 2925 (w), 1694 (m), 1634 (s), 1572 (s, sh), 1459 (s), 1244 (s), 860 (m), 740 (m) cm<sup>-1</sup>.

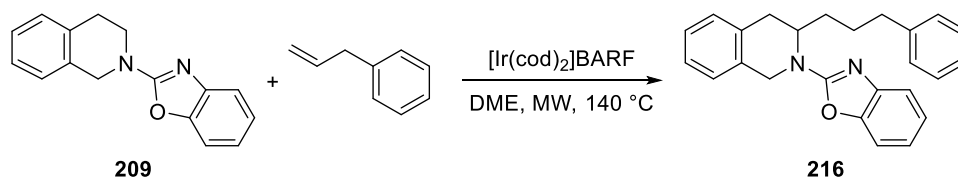
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.41$ – $7.36$  (m, 1H, H-4'), 7.32– $7.29$  (m, 1H, H-7'), 7.26– $7.16$  (m, 5H, 5 × Ar-H), 7.02 (pseudo-td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H, H-6'), 5.10 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-1), 4.65– $4.54$  (m, 1H, H-3), 4.52 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-1), 3.24 (dd,  $J = 16.1, 5.8$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-4), 2.84 (dd,  $J = 16.1, 1.9$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 1.69– $1.34$  (m, 2H, H<sub>a</sub>-1'', H<sub>b</sub>-1''), 0.61– $0.43$  (m, 2H, H<sub>a</sub>-2'', H<sub>b</sub>-2''),  $-0.09$  (s, 9H, 3 × CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 162.4$  (C-2'), 148.7 (C-7'a), 143.1 (C-3'a), 132.5 (C-8a), 131.9 (C-4a), 129.6 (C-5), 127.0, 126.5 (C-6, C-7), 126.2 (C-8), 124.1 (C-5'), 120.5 (C-6'), 116.2 (C-4'), 108.8 (C-7'), 54.5 (C-3), 44.1 (C-1), 32.3 (C-4), 26.1 (C-1''), 13.1 (C-2''),  $-1.7$  (3C, 3 × CH<sub>3</sub>) ppm.<sup>ss</sup>

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 351.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si]<sup>+</sup>:  $m/z = 351.1893$ , gef.: 351.1897.

<sup>ss</sup>Das Kohlenstoffsignal bei 143.1 ppm war im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum nicht sichtbar und wurde daher aus dem HMBC heraus bestimmt.

**2-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-3-(3-phenylpropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (216)**

Gemäß der allgemeinen Vorschrift für die C–H-Aktivierung (Bedingungen **A**) wurden Benzoxazol **209** (38.3 mg, 0.153 mmol), Allylbenzol (145 mg, 1.22 mmol, 8.0 Äq.) und  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$  (7 mol-%) 1 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (CyH/EtOAc = 7/3) gereinigt, um die Titelverbindung **216** zu erhalten.

**Ausbeute:** 43.9 mg (0.119 mmol, 78%), hellbraunes Öl.

$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$  (368.47 g mol<sup>-1</sup>).

$R_f = 0.71$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 7/3).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3060$  (w), 3025 (w), 2934 (w), 2857 (w), 1634 (s), 1572 (s), 1459 (s), 1245 (s), 740 (s, sh) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.41\text{--}7.36$  (m, 1H, H-4'), 7.31–7.26 (m, 1H, H-7'), 7.26–7.09 (m, 10H, 10 × Ar-H), 7.03 (pseudo-td,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 1H, H-6'), 5.09 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-1), 4.79–4.69 (m, 1H, H-3), 4.53 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-1), 3.25 (dd,  $J = 16.0, 5.8$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-4), 2.77 (dd,  $J = 16.0, 1.9$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 2.65–2.54 (m, 2H, H<sub>a</sub>-3'', H<sub>b</sub>-3''), 1.77–1.62 (m, 3H, H<sub>a</sub>-1'', H<sub>a</sub>-2'', H<sub>b</sub>-2''), 1.57–1.45 (m, 1H, H<sub>b</sub>-1'') ppm.

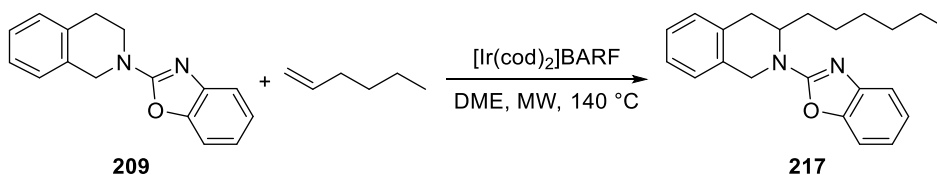
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 162.1$  (C-2'), 148.7 (C-7'a), 143.1 (C-3'a), 142.1 (C-1'''), 132.4 (C-8a), 131.8 (C-4a), 129.6 (C-5), 128.5 (4C), 127.1, 126.6, 126.2, 126.0 (8 × Ar-C), 124.2 (C-5'), 120.6 (C-6'), 116.3 (C-4'), 108.9 (C-7'), 51.7 (C-3), 44.1 (C-1), 35.7 (C-3''), 32.8 (C-4), 31.2 (C-1''), 28.1 (C-2'') ppm.<sup>tt</sup>

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 369.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>:  $m/z = 369.1967$ , gef.: 369.1979.

<sup>tt</sup>Das Kohlenstoffsignal bei 143.1 ppm war im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum nicht sichtbar und wurde daher aus dem HMBC heraus bestimmt.

## 2-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-3-hexyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (217)



Gemäß der allgemeinen Vorschrift für die C–H-Aktivierung (Bedingungen **A**) wurden Benzoxazol **209** (61.0 mg, 0.244 mmol), Hex-1-en (164 mg, 1.95 mmol, 8.0 Äq.) und  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$  (7 mol-%) 2 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (CyH/EtOAc = 7/3) gereinigt, um die Titelverbindung **217** zu erhalten.

**Ausbeute:** 67.7 mg (0.202 mmol, 83%), hellgelbes Öl.

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$  (334.45 g mol<sup>-1</sup>).

$R_f = 0.81$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 7/3).

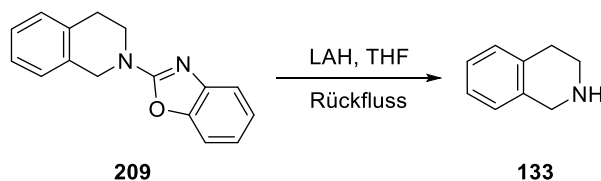
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3063$  (w), 2955 (m), 2928 (m), 2855 (w), 1634 (s), 1572 (s), 1460 (m), 1245 (s), 754 (m, sh) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.41\text{--}7.36$  (m, 1H, H-4'), 7.31–7.26 (m, 1H, H-7'), 7.25–7.12 (m, 5H, 5 × Ar-H), 7.02 (pseudo-td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H, H-6'), 5.09 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-1), 4.76–7.64 (m, 1H, H-3), 4.55 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-1), 3.24 (dd,  $J = 16.0, 5.8$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-4), 2.79 (dd,  $J = 16.0, 1.9$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 1.75–1.53 (m, 1H, H<sub>a</sub>-1''), 1.52–1.37 (m, 1H, H<sub>b</sub>-1''), 1.36–1.10 (m, 8H, 4 × CH<sub>2</sub>), 0.92–0.71 (m, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 162.09$  (C-2'), 148.6 (C-7'a), 143.2 (C-3'a), 132.4 (C-8a), 131.7 (C-4a), 129.5, 126.9, 126.4, 126.1 (4 × Ar-C), 124.0 (C-5'), 120.4 (C-6'), 116.1 (C-4'), 108.7 (C-7'), 51.7 (C-3), 44.0 (C-1), 32.6 (C-4), 31.7 (C-4''), 31.5 (C-1''), 29.1, 26.2 (2 × CH<sub>2</sub>), 22.6 (C-5''), 14.0 (CH<sub>3</sub>) ppm.

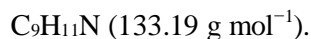
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 335.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>:  $m/z = 335.2123$ , gef.: 335.2124.

**1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (133)****Methode A:**

Zu einer Lösung aus Benzoxazol **209** (24.0 mg, 0.0959 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (2 mL) wurde Lithiumaluminiumhydrid (144  $\mu\text{L}$ , 2 M Lösung in Tetrahydrofuran, 0.288 mmol, 3.0 Äq.) unter Argonatmosphäre zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionslösung 20 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 2 M NaOH (1 mL) und Wasser (1 mL) zugegeben. Danach wurde filtriert und mit Dichlormethan (50 mL) nachgewaschen. Das Filtrat wurde mit Dichlormethan ( $3 \times 10$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, um die Titelverbindungen **133** zu erhalten.

**Ausbeute:** 11.3 mg (0.0848 mmol, 88%), hellbraunes Öl.



$R_f = 0.12$  ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/EtOH = 2/1, 1%  $\text{NEt}_3$ ).

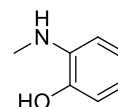
**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.18\text{--}7.05$  (m, 3H,  $3 \times \text{Ar-H}$ ),  $7.06\text{--}6.92$  (m, 1H, Ar-H), 4.02 (s, 2H, H-1), 3.15 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H, H-3), 2.81 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H, H-4), 2.27 (s, 1H, NH) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 134.1 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

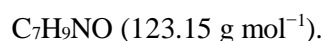
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>326</sup>

**2-(Methylamino)phenol (218)**

Die Titelverbindung konnte bei größeren Ansätzen zur Herstellung von **133** nach Methode A als weitere Verbindung erhalten werden.



**Aussehen:** hellgelber Feststoff.



**Smp.:** 92–93 °C, Lit.:<sup>327</sup> 87–90 °C.

$R_f = 0.77$  ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/EtOH = 2/1, 1%  $\text{NEt}_3$ ).

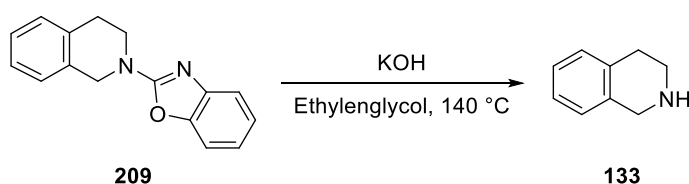
**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.93\text{--}6.84$  (m, 1H, H-4),  $6.74\text{--}6.65$  (m, 2H, H-3, H-6),  $6.65\text{--}6.55$  (m, 1H, H-5),  $2.87$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 143.6$  (C-1),  $138.5$  (C-2),  $121.8$  (C-4),  $117.5$  (C-5),  $114.3$  (C-6),  $111.6$  (C-3),  $31.0$  ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) =  $124.1$  (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>328</sup>

### Methode B:



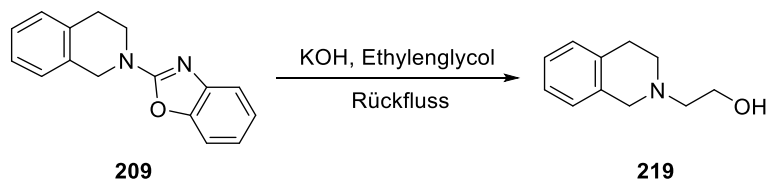
Zu einer Lösung aus Benzoxazol **209** (84.0 mg, 0.336 mmol) in Ethylenglycol (50 mL) wurde KOH (6.30 g) zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionslösung 24 h bei  $140\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (150 mL) zugegeben und mit Dichlormethan ( $3 \times 150$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (150 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, um die Titelverbindung **133** zu erhalten.

**Ausbeute:** 29.0 mg (0.217 mmol, 65%), hellbraunes Öl.

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}$  ( $133.19\text{ g mol}^{-1}$ ).

Die analytischen Daten stimmen mit denen von Methode A überein.

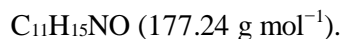
### 2-(3,4-Dihydroisochinolin-2(1H)-yl)ethanol (**219**)



Zu einer Lösung aus Benzoxazol **209** (325 mg, 1.30 mmol) in Ethylenglycol (200 mL) wurde KOH (24.5 g) zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionslösung 48 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (200 mL) zugegeben und mit Dichlormethan ( $3 \times 200$  mL) extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom

Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 7/3, 2% NEt<sub>3</sub>) gereinigt, um die Titelverbindung **219** zu erhalten.

**Ausbeute:** 164 mg (0.923 mmol, 71%), hellgelbes Öl.

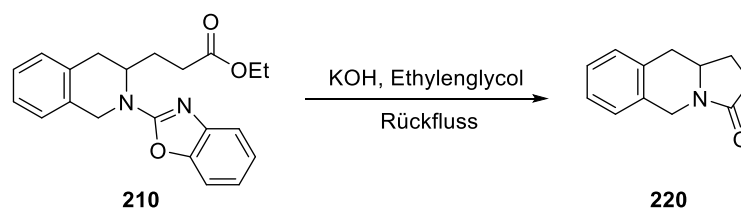


$R_f = 0.18$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 8/2, 2% NEt<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.18\text{--}7.10$  (m, 3H, 3 × Ar-H), 7.05–7.01 (m, 1H, Ar-H), 3.75–3.70 (m, 4H), 2.93 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.84 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.74 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H) ppm.

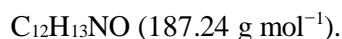
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>329</sup>

### 1,5,10,10a-Tetrahydropyrrolo[1,2-*b*]isochinolin-3(2*H*)-on (**220**)



Eine Lösung aus Benzoxazol **210** (62.0 mg, 0.177 mmol) und KOH (5.0 g) in Ethylenglycol (44 mL) wurde in einem vorgeheizten Ölbad (190 °C) 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (100 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (150 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, um die Titelverbindung **220** zu erhalten.

**Ausbeute:** 24.1 mg (0.129 mmol, 73%), farbloser amorpher Feststoff.



$R_f = 0.32$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 8/2).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.26\text{--}7.03$  (m, 4H, 4 × Ar-H), 4.94 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H, H<sub>a-5</sub>), 4.27 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H, H<sub>b-5</sub>), 3.84–3.73 (m, 1H, H-10a), 2.97 (dd,  $J = 15.4, 3.8$  Hz, 1H, H<sub>a-10</sub>), 2.75–2.65 (m, 1H, H<sub>b-10</sub>), 2.51–2.32 (m, 3H, H<sub>a-1</sub>, H<sub>a-2</sub>, H<sub>b-2</sub>), 1.89–1.67 (m, 1H, H<sub>b-1</sub>) ppm.

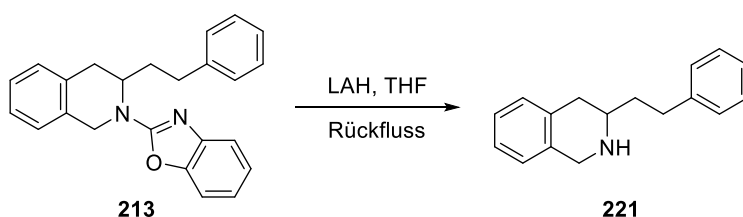
$^{13}\text{C-NMR}$ , **HSQC**, **HMBC** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 174.4$  (C-3), 133.3, 131.9 (C-5a, C-9a), 129.2 (C-9), 126.9, 126.8, 126.7 ( $3 \times \text{Ar-C}$ ), 54.1 (C-10a), 42.7 (C-5), 37.0 (C-10), 30.3 (C-2), 25.4 (C-1) ppm.

**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 188.1 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**ESI-HRMS**: ber. für  $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NONa}]^+$ :  $m/z = 210.0895$ , gef.: 210.0904.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>330</sup>

### 3-(2-Phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (221)



Zu einer Lösung aus Benzoxazol **213** (56.0 mg, 0.158 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (5 mL) wurde Lithiumaluminiumhydrid (240  $\mu\text{L}$ , 2 M Lösung in Tetrahydrofuran, 0.480 mmol, 3.0 Äq.) unter Argonatmosphäre zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionslösung 48 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde 2 M NaOH (1.5 mL) und Wasser (1.5 mL) zugegeben. Danach wurde filtriert und mit Dichlormethan (50 mL) nachgewaschen. Das Filtrat wurde mit Dichlormethan ( $3 \times 10$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 5/3, 1%  $\text{NEt}_3$ ) gereinigt, um die Titelverbindung **221** zu erhalten.

**Ausbeute**: 21.0 mg (0.0885 mmol, 56%), hellbraunes Öl.

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}$  (237.34  $\text{g mol}^{-1}$ ).

$R_f = 0.13$  ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc = 5/3, 1%  $\text{NEt}_3$ ).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3069$  (m), 3023 (m), 2919 (s), 1602 (w), 1495 (m), 1452 (m), 1121 (w), 1037 (w), 744 (s), 699 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$ , **COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.38\text{--}7.33$  (m, 2H,  $2 \times \text{Ar-H}$ ), 7.27–7.16 (m, 3H,  $3 \times \text{Ar-H}$ ), 7.16–7.06 (m, 3H,  $3 \times \text{Ar-H}$ ), 7.05–6.99 (m, 1H, Ar-H), 4.07 (s, 2H,  $\text{H}_{a-1}$ ,  $\text{H}_{b-1}$ ), 2.97–2.70 (m, 4H), 2.57 (dd,  $J = 16.2, 10.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{b-4}$ ), 1.90–1.79 (m, 2H,  $\text{H}_{a-1'}$ ,  $\text{H}_{b-1'}$ ), 1.69 (br s, 1H, NH) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$ , **HSQC**, **HMBC** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 142.2$  (C-1''), 135.9, 134.8 (C-4a, C-8a), 129.4, 128.5 (4C), 126.2, 126.1, 126.0, 125.9 ( $9 \times \text{Ar-C}$ ), 53.3 (C-3), 48.6 (C-1), 38.6 (C-1'), 35.6 (C-4), 32.5 (C-2').

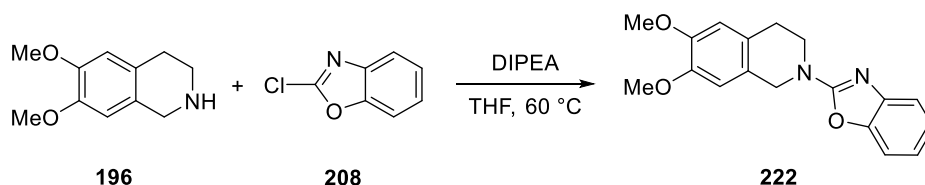
**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 238.1 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**ESI-HRMS**: ber. für  $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}]^+$ :  $m/z = 238.1596$ , gef.: 238.1607.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>331</sup>

### 6.3.2.2 Benzoxazol an 6,7-Dimethoxytetrahydroisochinolin

#### 2-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**222**)



Zu einer Lösung aus 2-Chlorbenzoxazol (**208**, 550 mg, 3.58 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (15 mL) wurden 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**196**, 1.03 g, 5.33 mmol, 1.5 Äq.) und DIPEA (690 mg, 5.34 mmol, 1.5 Äq) unter Argonatmosphäre zugegeben. Danach wurde die Reaktionslösung 20 h bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (30 mL) zugegeben und mit Dichlormethan ( $3 \times 50$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc = 2/1) gereinigt, um die Titelverbindung **222** zu erhalten.

**Ausbeute**: 1.07 g (3.45 mmol, 96%), hellgelber Feststoff.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$  (310.35 g mol<sup>-1</sup>).

**Smp.**: 111–112 °C, Lit.:<sup>332</sup> 101–103 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.53 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 1/1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2935$  (m, sh), 2836 (m), 1634 (s), 1575 (s), 1515 (s), 1458 (s), 1202 (s, sh), 1115 (s), 739 (s) cm<sup>-1</sup>.

**$^1\text{H-NMR}$** , **COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.45$ – $7.40$  (m, 1H, H-4'), 7.31– $7.27$  (m, 1H, H-7'), 7.20 (pseudo-td,  $J = 7.8, 1.1$  Hz, 1H, H-5'), 7.06 (pseudo-td,  $J = 7.8, 1.1$  Hz, 1H, H-6'), 6.68 (s,

1H, H-8), 6.66 (s, 1H, H-5), 4.83 (s, 2H, H-1), 3.99 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H, H-3), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.94 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H, H-4) ppm.

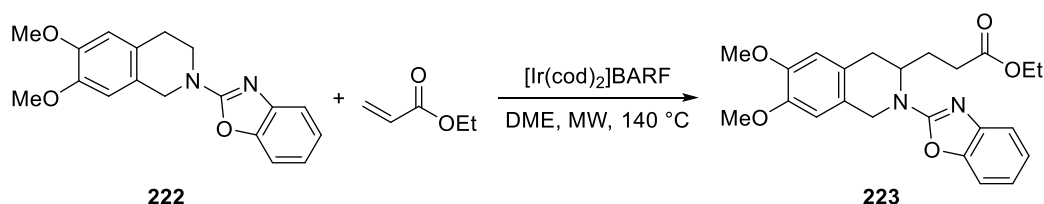
<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 161.3$  (C-2'), 148.4, 148.1, 148.0 (3 × Cq), 141.3 (C-3'a), 125.8 (C-8a), 124.5 (C-5'), 123.8 (C-4a), 121.3 (C-6'), 116.1 (C-4'), 111.6 (C-5), 109.2, 109.1 (C-8, C-7'), 56.1, (2C, 2 × OCH<sub>3</sub>), 47.2 (C-1), 43.6 (C-3), 28.0 (C-4) ppm.

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 311.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS: ber. für [C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z = 311.1396$ , gef.: 311.1395.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>332</sup>

### Ethyl-3-[2-(1,3-benzoxazol-2-yl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-yl]propanoat (**223**)



Gemäß der allgemeinen Vorschrift für die C–H-Aktivierung (Bedingungen A) wurden Benzoxazol **222** (39.1 mg, 0.126 mmol), Ethylacrylat (101 mg, 1.01 mmol, 8.0 Äq.) und [Ir(cod)<sub>2</sub>]BARF (7 mol-%) 2 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (CyH/EtOAc = 7/3) gereinigt, um die Titelverbindung **223** zu erhalten.

**Ausbeute:** 32.6 mg (0.0794 mmol, 63%), farbloser amorpher Feststoff.

C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (410.46 g mol<sup>-1</sup>).

**R<sub>f</sub>** = 0.25 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 7/3).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2978$  (w, sh), 2907 (w, sh), 2836 (w), 1730 (m), 1632 (s), 1573 (s), 1518 (s), 1460 (s), 1283 (s, sh) cm<sup>-1</sup>.

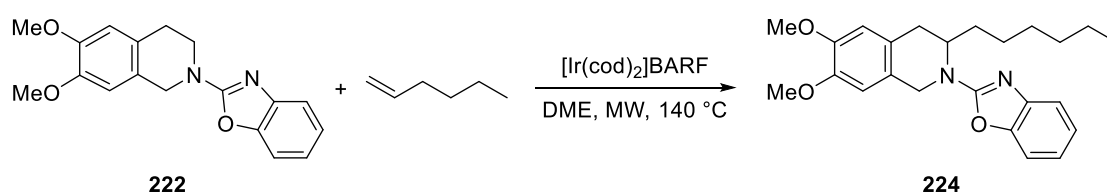
<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.41$ – $7.37$  (m, 1H, H-4"), 7.31– $7.25$  (m, 1H, H-7"), 7.19 (pseudo-td,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 1H, H-5"), 7.04 (pseudo-td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H, H-6"), 6.68 (s, 1H, H-8"), 6.65 (s, 1H, H-5'), 5.05 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-1'), 4.84– $4.74$  (m, 1H, H-3'), 4.50 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-1'), 4.14– $4.03$  (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 6H, 2 × OCH<sub>3</sub>), 3.25 (dd,  $J = 16.0, 5.9$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-4'), 2.70 (dd,  $J = 16.0, 1.7$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4'), 2.46– $2.32$  (m, 2H, H<sub>a</sub>-2, H<sub>b</sub>-2), 2.09– $1.78$  (m, 2H, H<sub>a</sub>-3, H<sub>b</sub>-3), 1.16 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 173.0 (C-1), 162.2 (C-2''), 148.7 (C-7''a), 148.2, 148.0 (2 × C<sub>q</sub>), 143.3 (C-3''a), 124.2 (C-5''), 123.8 (C-8'a), 123.1 (C-4'a), 120.7 (C-6''), 116.4 (C-4''), 112.2 (C-5'), 109.0 (C-8'), 108.8 (C-7''), 60.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 56.1 (2C, 2 × OCH<sub>3</sub>), 51.2 (C-3'), 43.7 (C-1'), 32.6 (C-4'), 31.3 (C-2), 27.0 (C-3), 14.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 411.3 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS: ber. für [C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 411.1920, gef.: 411.1917.

### 2-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-3-hexyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (224)



Gemäß der allgemeinen Vorschrift für die C–H-Aktivierung (Bedingungen A) wurden Benzoxazol **222** (45.9 mg, 0.149 mmol), Hex-1-en (99.6 mg, 1.18 mmol, 7.9 Äq.) und [Ir(cod)<sub>2</sub>]BARF (7 mol-%) 2 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt, um die Titelverbindung **224** zu erhalten.

**Ausbeute:** 27.4 mg (0.0695 mmol, 47%), farbloser amorpher Feststoff.

C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (394.51 g mol<sup>-1</sup>).

**R<sub>f</sub>** = 0.53 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 8/2).

**RP-HPLC:**  $t_R$  = 14.4 min, ACE5-C<sub>18</sub> Säule, 125 × 21.2 mm, Gradient: Wasser/Acetonitril 10 min (50/50), 30 mL min<sup>-1</sup>, dann Gradient 10 min → 100% Acetonitril 30 mL min<sup>-1</sup>.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2953 (m, sh), 2929 (m), 2855 (w), 1633 (s), 1574 (s), 1517 (m), 1460 (m), 1258 (m, sh), 741 (w, sh) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.39–7.34 (m, 1H, H-4'), 7.30–7.26 (m, 1H, H-7'), 7.17 (pseudo-td,  $J$  = 7.7, 1.2 Hz, 1H, H-5'), 7.01 (pseudo-td,  $J$  = 7.7, 1.2 Hz, 1H, H-6'), 6.66 (s, 1H, H-8), 6.63 (s, 1H, H-5), 5.03 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-1), 4.74–4.61 (m, 1H, H-3), 4.45 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-1), 3.87 (s, 6H, 2 × OCH<sub>3</sub>), 3.19 (dd,  $J$  = 15.8, 5.9 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-4), 2.71–2.62 (m, 1H, H<sub>b</sub>-4), 1.77–1.09 (m, 10H, 5 × CH<sub>2</sub>), 0.94–0.72 (m, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 162.3 (C-2'), 148.8 (C-7'a), 148.1, 147.8 (2 × C<sub>q</sub>), 143.5 (C-3'a), 124.3 (C-8a), 124.1 (C-5'), 123.5 (C-4a), 120.5 (C-6'), 116.2 (C-4'),

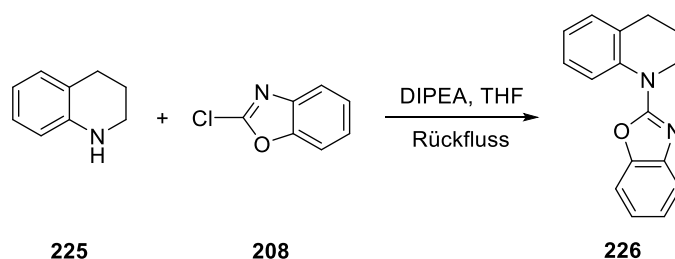
112.3 (C-5), 108.9 (C-8), 108.8 (C-7'), 56.1 (2C, 2 × OCH<sub>3</sub>), 51.8 (C-3), 43.6 (C-1), 32.2 (C-4), 31.8 (C-4''), 31.6 (C-1''), 29.3, 26.5 (2 × CH<sub>2</sub>), 22.7 (C-5''), 14.2 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 395.3 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 395.2335, gef.: 395.2344.

### 6.3.2.3 Benzoxazol an Tetrahydrochinolin

#### 1-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (226)



Zu einer Lösung aus 2-Chlorbenzoxazol (**208**, 2.00 g, 13.0 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (30 mL) wurden 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin (**225**, 2.60 g, 19.5 mmol, 1.5 Äq.) und DIPEA (2.53 g, 19.6 mmol, 1.5 Äq) unter Argonatmosphäre zugegeben. Danach wurde die Reaktionslösung 40 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (50 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc = 12/1) gereinigt, um die Titelverbindung **226** zu erhalten.

**Ausbeute:** 2.84 g (11.3 mmol, 87%), hellgelber Feststoff.

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O (250.30 g mol<sup>-1</sup>).

**Smp.:** 63–65 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.53 (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc = 5/1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3038 (w), 2947 (m), 1622 (s), 1552 (s), 1235 (m), 1455 (s), 802 (m), 741 (s), 670 (m, sh) cm<sup>-1</sup>.

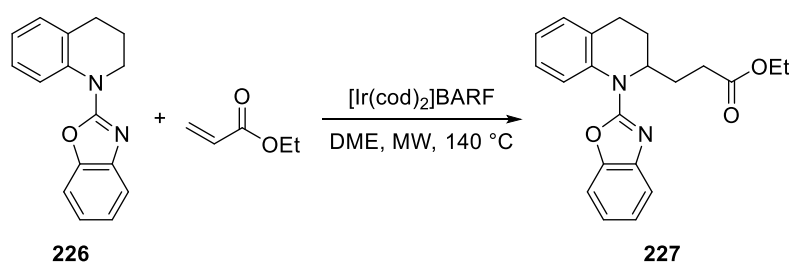
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.99–7.94 (m, 1H, H-8), 7.52–7.46 (m, 1H, H-4'), 7.37–7.32 (m, 1H, H-7'), 7.31–7.26 (m, 1H, H-7), 7.23 (pseudo-td,  $J$  = 7.7, 1.2 Hz, 1H, H-5'), 7.18–7.14 (m, 1H, H-5), 7.14–7.03 (m, 2H, H-6, H-6'), 4.10 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H, H-2), 2.86 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H, H-4), 2.17–1.91 (m, 2H, H-3) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 160.4$  (C-2'), 148.4 (C-7'a), 142.5 (C-3'a), 137.7 (C-8a), 129.2 (C-4a), 129.1 (C-5), 126.7 (C-7), 124.2 (C-5'), 123.6 (C-6), 121.7 (C-8), 121.6 (C-6'), 117.0 (C-4'), 109.2 (C-7'), 47.3 (C-2), 27.5 (C-4), 23.0 (C-3) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 251.1 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**ESI-HRMS:** ber. für  $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}]^+$ :  $m/z = 251.1184$ , gef.: 251.1194.

### Ethyl-3-[1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-yl]propanoat (**227**)



Gemäß der allgemeinen Vorschrift für die C–H-Aktivierung (Bedingungen **A**) wurden Benzoxazol **226** (21.7 mg, 0.0867 mmol), Ethylacrylat (69.9 mg, 0.698 mmol, 8.1 Äq.) und  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$  (7 mol-%) 2 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel ( $\text{CyH}/\text{EtOAc} = 9/1$ ) gereinigt, um die Titelverbindung **227** zu erhalten.

**Ausbeute:** 28.8 mg (0.0822 mmol, 95%), farbloser amorpher Feststoff.

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$  (350.41  $\text{g mol}^{-1}$ ).

$R_f = 0.15$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CyH}/\text{EtOAc} = 9/1$ ).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2977$  (w, sh), 2934 (w, sh), 2855 (w), 1732 (m), 1624 (m), 1559 (s), 1459 (m), 1247 (w), 755 (w, sh)  $\text{cm}^{-1}$ .

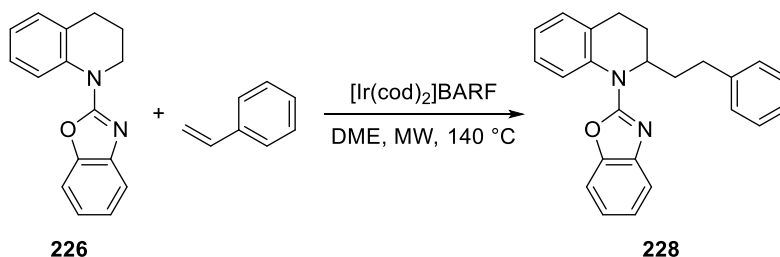
**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.77$  (dd,  $J = 8.2, 1.2$  Hz, 1H, H-8'), 7.47–7.40 (m, 1H, H-4''), 7.31–7.24 (m, 2H, H-7', H-7''), 7.23–7.14 (m, 2H, H-5', H-5''), 7.12–7.05 (m, 2H, H-6', H-6''), 4.94–4.83 (m, 1H, H-2'), 4.15–4.07 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.96–2.75 (m, 2H, H<sub>a</sub>-4', H<sub>b</sub>-4'), 2.60–2.36 (m, 2H, H<sub>a</sub>-2, H<sub>b</sub>-2), 2.32–2.21 (m, 1H, H<sub>a</sub>-3'), 2.08–1.82 (m, 3H, H<sub>a</sub>-3, H<sub>b</sub>-3, H<sub>b</sub>-3'), 1.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.3$  (C-1), 160.7 (C-2''), 148.4 (C''-7a), 142.6 (C-3''a), 136.0 (C-8'a), 129.2 (2C, C-5', C-4'a), 126.8 (C-7'), 124.3 (2C, C-6', C-5''), 123.7 (C-8'), 121.5 (C-6''), 117.0 (C-4''), 109.2 (C-7''), 60.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 54.8 (C-2'), 31.0 (C-2), 27.1 (C-3'), 26.8 (C-3), 23.6 (C-4'), 14.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 351.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 351.1709, gef.: 351.1715.

**1-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-2-(2-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (228)**



Gemäß der allgemeinen Vorschrift für die C–H-Aktivierung (Bedingungen **A**) wurden Benzoxazol **226** (44.7 mg, 0.179 mmol), Styrol (149 mg, 1.43 mmol, 8.0 Äq.) und [Ir(cod)<sub>2</sub>]BARF (7 mol-%) 2 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (CyH/EtOAc = 9/1) gereinigt, um die Titelverbindung **228** zu erhalten.

**Ausbeute:** 46.2 mg (0.130 mmol, 73%), farbloser amorpher Feststoff.

C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O (354.44 g mol<sup>-1</sup>).

**R<sub>f</sub>** = 0.24 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 9/1).

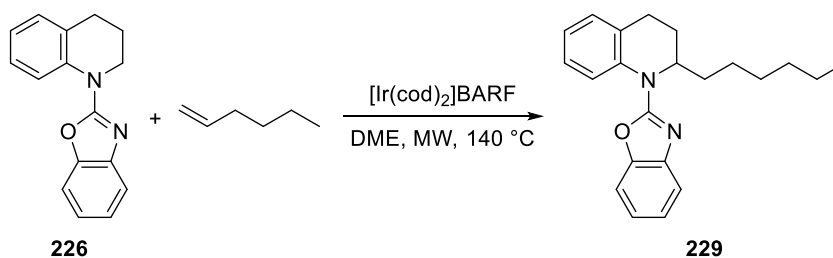
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2931 (w, sh), 2861 (w, sh), 2855 (w), 1624 (m), 1558 (s), 1494 (w), 1458 (m), 754 (w, sh), 700 (w) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.79 (dd,  $J$  = 8.2, 1.1 Hz, 1H, H-8), 7.40–7.44 (m, 1H, H-4'), 7.37–6.97 (m, 11H, 11 × Ar-H), 5.01–4.83 (m, 1H, H-2), 2.97–2.67 (m, 4H, H<sub>a</sub>-4, H<sub>b</sub>-4, H<sub>a</sub>-2'', H<sub>b</sub>-2''), 2.37–2.22 (m, 1H, H<sub>a</sub>-3), 2.14–2.00 (m, 1H, H<sub>a</sub>-1''), 1.99–1.78 (m, 2H, H<sub>b</sub>-3, H<sub>b</sub>-1'') ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 160.7 (C-2'), 148.4 (C-7'a), 142.7 (C-3'a), 141.8 (C-1'''), 136.3 (C-8a), 129.5 (C-4a), 129.1 (C-5), 128.5 (4C), 126.7, 126.0, 124.3, 124.2 (8 × Ar-C), 123.8 (C-8), 121.4 (C-6'), 117.0 (C-4'), 109.1 (C-7'), 55.3 (C-2), 33.6 (C-1''), 32.5 (C-2''), 27.1 (C-3), 23.8 (C-4) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 355.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 355.1810, gef.: 355.1818.

**1-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-2-hexyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (229)**

Gemäß der allgemeinen Vorschrift für die C–H-Aktivierung (Bedingungen **A**) wurden Benzoxazol **226** (43.7 mg, 0.175 mmol), Hex-1-en (118 mg, 1.40 mmol, 8.0 Äq.) und  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$  (7 mol-%) 2 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (CyH/EtOAc = 9/1) gereinigt, um die Titelverbindung **229** zu erhalten.

**Ausbeute:** 38.5 mg (0.115 mmol, 66%), farbloser amorpher Feststoff.

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$  (334.45 g mol<sup>-1</sup>).

$R_f = 0.37$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 9/1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3059$  (w), 2952 (w, sh), 2927 (m, sh), 2856 (w), 1622 (m), 1554 (s), 1457 (m), 1005 (w), 754 (m, sh) cm<sup>-1</sup>.

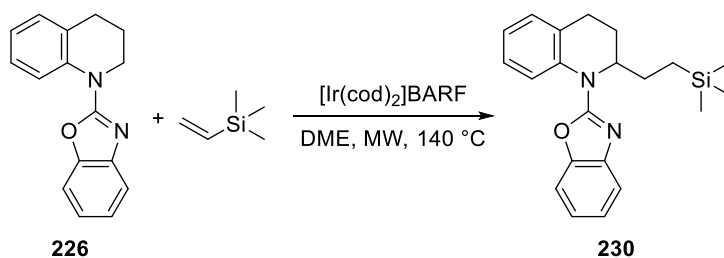
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.80$  (dd,  $J = 8.2, 1.1$  Hz, 1H, H-8), 7.49–7.42 (m, 1H, H-4'), 7.33–7.24 (m, 2H, H-7, H-7'), 7.20 (pseudo-td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H, H-5'), 7.19–7.14 (m, 1H, H-5), 7.13–7.03 (m, 2H, H-6, H-6'), 4.87–4.76 (m, 1H, H-2), 2.98–2.63 (m, 2H, H<sub>a</sub>-4, H<sub>b</sub>-4), 2.32–2.16 (m, 1H, H<sub>a</sub>-3), 1.95–1.82 (m, 1H, H<sub>b</sub>-3), 1.80–1.65 (m, 1H, H<sub>a</sub>-1''), 1.59–1.42 (m, 1H, H<sub>b</sub>-1''), 1.47–1.15 (m, 8H, 4 × CH<sub>2</sub>), 0.94–0.75 (m, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 160.7$  (C-2'), 148.4 (C-7'a), 142.8 (C-3'a), 136.5 (C-8a), 129.6 (C-4a), 129.0 (C-5), 126.6 (C-7), 124.1 (2C, C-6, C-5'), 123.7 (C-8), 121.3 (C-6'), 116.9 (C-4'), 109.1 (C-7'), 55.6 (C-2), 31.9, 31.7, 29.3 (3 × CH<sub>2</sub>), 26.9 (C-3), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 23.9 (C-4), 22.7 (C-5''), 14.2 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 335.3 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>:  $m/z = 335.2123$ , gef.: 335.2125.

## 1-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-2-[2-(trimethylsilyl)ethyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (230)



Gemäß der allgemeinen Vorschrift für die C–H-Aktivierung (Bedingungen **A**) wurden Benzoxazol **226** (39.3 mg, 0.157 mmol), Vinyltrimethylsilan (126 mg, 1.26 mmol, 8.0 Äq.) und  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$  (7 mol-%) 2 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (CyH/EtOAc = 9.5/0.5) gereinigt, um die Titelverbindung **230** zu erhalten.

**Ausbeute:** 44.4 mg (0.127 mmol, 81%), farbloser amorpher Feststoff.

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{OSi}$  (350.53 g mol<sup>-1</sup>).

$R_f = 0.36$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 9/1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2951$  (w, sh), 2929 (w, sh), 1624 (m), 1558 (s), 1493 (w), 1459 (m), 1248 (m), 860 (m, sh), 754 (m, sh) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.80$  (dd,  $J = 8.2, 1.2$  Hz, 1H, H-8), 7.49–7.41 (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H, H-4'), 7.33–7.25 (m, 2H, H-7, H-7'), 7.25–7.14 (m, 2H, H-5, H-5'), 7.13–7.01 (m, 2H, H-6, H-6'), 4.78–4.62 (m, 1H, H-2), 2.87–2.69 (m, 2H, H<sub>a</sub>-4, H<sub>b</sub>-4), 2.34–2.15 (m, 1H, H<sub>a</sub>-3), 1.99–1.81 (m, 1H, H<sub>b</sub>-3), 1.80–1.64 (m, 1H, H<sub>a</sub>-1''), 1.63–1.44 (m, 1H, H<sub>b</sub>-1''), 0.64–0.52 (m, 2H, H<sub>a</sub>-2'', H<sub>b</sub>-2''), –0.06 (s, 9H, 3 × CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 160.8$  (C-2'), 148.4 (C-7'a), 142.7 (C-3'a), 136.6 (C-8a), 130.1 (C-4a), 128.8 (C-5), 126.6 (C-7), 124.2 (2C, C-6, C-5'), 123.7 (C-8), 121.3 (C-6'), 116.8 (C-4'), 109.1 (C-7'), 58.1 (C-2), 26.7 (C-3), 26.3 (C-1''), 24.1 (C-4), 12.5 (C-2''), –1.7 (3C, 3 × CH<sub>3</sub>) ppm.

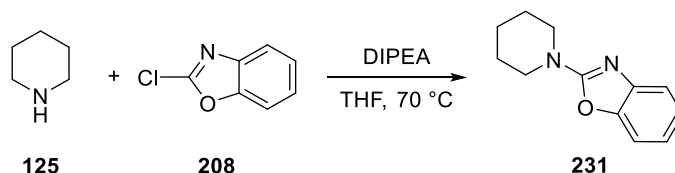
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 351.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>OSi]<sup>+</sup>:  $m/z = 351.1893$ , gef.: 351.1886.



## 6.3.2.4 Benzoxazol an Piperidin

## 2-(Piperidin-1-yl)-1,3-benzoxazol (231)



Zu einer Lösung aus 2-Chlorbenzoxazol (**208**, 2.00 g, 13.0 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (40 mL) wurden Piperidin (**125**, 1.66 g, 19.5 mmol, 1.5 Äq.) und DIPEA (2.53 g, 19.6 mmol, 1.5 Äq.) unter Argonatmosphäre zugegeben. Danach wurde die Reaktionslösung 2 h bei 70 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (50 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 5/1) gereinigt, um die Titelverbindung **231** zu erhalten.

**Ausbeute:** 2.47 g (12.2 mmol, 94%), farbloser amorpher Feststoff.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$  (202.25 g mol<sup>-1</sup>).

$R_f = 0.35$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 5/1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2938$  (m), 2853 (m), 1631 (s), 1574 (s), 1458 (s), 1278 (m, sh), 1226 (m, sh), 791 (m), 740 (s) cm<sup>-1</sup>.

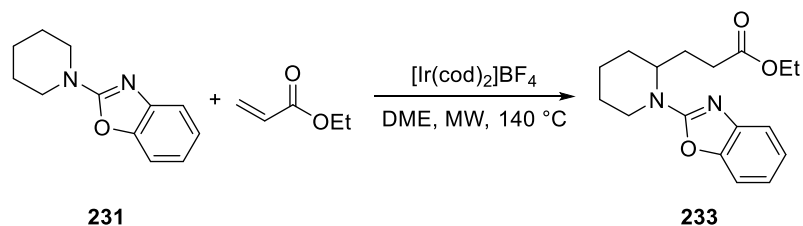
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.36\text{--}7.29$  (m, 1H, H-4), 7.23–7.19 (m, 1H, H-7), 7.12 (pseudo-td,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 1H, H-5), 6.96 (pseudo-td,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 1H, H-6), 3.82–3.23 (m, 4H, H-2', H-6'), 1.71–1.56 (m, 6H, H-3', H-4', H-5') ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 162.4$  (C-2), 148.7 (C-7a), 143.4 (C-3a), 123.8 (C-5), 120.3 (C-6), 116.0 (C-4), 108.6 (C-7), 46.6 (2C, C2', C6'), 25.3 (2C, C3', C5'), 24.1 (C4') ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 203.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>:  $m/z = 203.1184$ , gef.: 203.1178.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>332</sup>

**Ethyl-3-[1-(1,3-Benzoxazol-2-yl)piperidin-2-yl]propanoat (233)**

Gemäß der allgemeinen Vorschrift für die C–H-Aktivierung (Bedingungen **A**) wurden Benzoxazol **231** (101 mg, 0.497 mmol), Ethylacrylat (398 mg, 3.98 mmol, 8.1 Äq.) und  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$  (7 mol-%) 2 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (CyH/EtOAc = 8/2) gereinigt, um die Titelverbindung **233** zu erhalten.

**Ausbeute:** 85.3 mg (0.282 mmol, 57%), farbloses Öl.

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$  (302.37 g mol<sup>-1</sup>).

$R_f = 0.34$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 8/2).

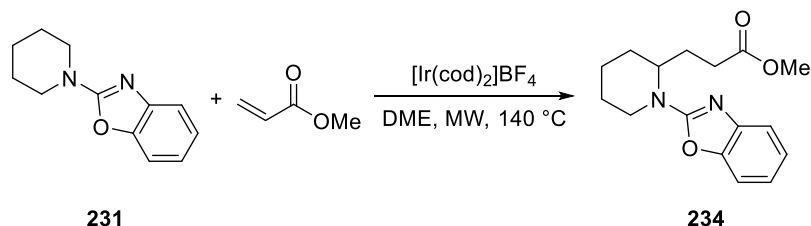
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2978$  (w, sh), 2938 (m, sh), 2867 (w, sh), 1733 (m), 1633 (s), 1575 (s), 1461 (m), 1247 (m), 741 (w, sh) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.33\text{--}7.29$  (m, 1H, H-4"), 7.23–7.19 (m, 1H, H-7"), 7.14 (pseudo-td,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 1H, H-5"), 6.98 (pseudo-td,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 1H, H-6"), 4.54–4.43 (m, 1H, H-2'), 4.22–4.15 (m, 1H, H<sub>a</sub>-6'), 4.11–4.02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.18 (pseudo-td,  $J = 13.3, 2.7$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-6'), 2.43–2.31 (m, 2H, H<sub>a</sub>-2, H<sub>b</sub>-2), 2.32–2.18 (m, 1H, H<sub>a</sub>-3), 1.93–1.46 (m, 7H), 1.15 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 173.4$  (C-1), 162.5 (C-2"), 148.6 (C-7"a), 143.5 (C-3"a), 124.0 (C-5"), 120.3 (C-6"), 116.0 (C-4"), 108.6 (C-7"), 60.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 52.6 (C-2'), 41.0 (C-6'), 31.4 (C-2), 28.5, 25.3 (2 × CH<sub>2</sub>), 24.9 (C-3), 19.0 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 303.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für  $[\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3]^+$ :  $m/z = 303.1709$ , gef.: 303.1718.

**Methyl-3-[1-(1,3-benzoxazol-2-yl)piperidin-2-yl]propanoat (234)**

Gemäß der allgemeinen Vorschrift für die C–H-Aktivierung (Bedingungen **A**) wurden Benzoxazol **231** (65.1 mg, 0.322 mmol), Methylacrylat (221 mg, 2.56 mmol, 8.0 Äq.) und  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$  (7 mol-%) 2 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (CyH/EtOAc = 8/2) gereinigt, um die Titelverbindung **234** zu erhalten.

**Ausbeute:** 47.0 mg (0.163 mmol, 51%), farbloses Öl.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$  (288.34 g mol<sup>-1</sup>).

$R_f = 0.30$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 8/2).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2945$  (m), 2863 (w), 1737 (m), 1633 (s), 1575 (s), 1460 (m), 1365 (w, sh), 1247 (m), 742 (w, sh) cm<sup>-1</sup>.

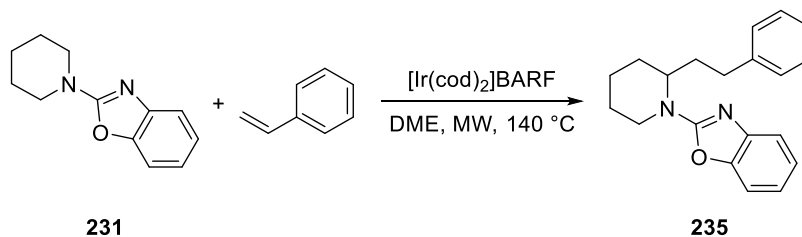
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.33\text{--}7.29$  (m, 1H, H-4"), 7.23–7.19 (m, 1H, H-7"), 7.14 (pseudo-td,  $J = 7.7, 1.1$  Hz, 1H, H-5"), 6.98 (pseudo-td,  $J = 7.7, 1.1$  Hz, 1H, H-6"), 4.52–4.44 (m, 1H, H-2'), 4.24–4.10 (m, 1H, H<sub>a</sub>-6'), 3.61 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.17 (pseudo-td,  $J = 13.3, 2.7$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-6'), 2.40–2.34 (m, 2H, H<sub>a</sub>-2, H<sub>b</sub>-2), 2.33–2.20 (m, 1H, H<sub>a</sub>-3), 1.94–1.49 (m, 7H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 173.8$  (C-1), 162.5 (C-2"), 148.6 (C-7"a), 143.5 (C-3"a), 124.0 (C-5"), 120.3 (C-6"), 116.0 (C-4"), 108.6 (C-7"), 52.6 (C-2'), 51.8 (CH<sub>3</sub>), 41.0 (C-6'), 31.1 (C-2), 28.5, 25.3 (2 × CH<sub>2</sub>), 24.9 (C-3), 19.0 (CH<sub>2</sub>) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 289.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z = 289.1552$ , gef.: 289.1557.

## 2-[2-(2-Phenylethyl)piperidin-1-yl]-1,3-benzoxazol (235)



Gemäß der allgemeinen Vorschrift für die C–H-Aktivierung (Bedingungen **A**) wurden Benzoxazol **231** (25.1 mg, 0.124 mmol), Styrol (103 mg, 0.987 mmol, 8.0 Äq.) und  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$  (7 mol-%) 1 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (CyH/EtOAc = 7/3) gereinigt, um die Titelverbindung **235** zu erhalten.

**Ausbeute:** 18.3 mg (0.0597 mmol, 48%), farbloses Öl.

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$  (306.40 g mol<sup>-1</sup>).

$R_f = 0.66$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 7/3).

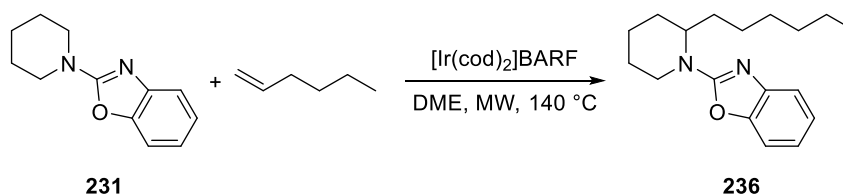
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3060$  (w), 2938 (m), 2860 (w), 1737 (m), 1633 (s), 1574 (s), 1460 (m), 1286 (w), 1247 (m), 741 (w, sh) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.36\text{--}7.31$  (m, 1H, H-4), 7.33–7.24 (m, 3H, H-7, H-3'', H-5''), 7.23–7.14 (m, 4H, H-5, H-2'', H-4'', H-6''), 6.99 (pseudo-td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H, H-6), 4.59–4.39 (m, 1H, H-2'), 4.26–4.16 (m, 1H, H<sub>a</sub>-6'), 3.29–3.06 (m, 1H, H<sub>b</sub>-6'), 2.76–2.51 (m, 2H, H<sub>a</sub>-2'', H<sub>b</sub>-2''), 2.26–2.10 (m, 1H, H<sub>a</sub>-1''), 1.99–1.78 (m, 1H, H<sub>b</sub>-1''), 1.79–1.46 (m, 6H, 3 × CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 162.7$  (C-2), 148.6 (C-7a), 143.6 (C-3a), 141.8 (C-1'''), 128.5 (4C, C-2'', C-3'', C-5'', C-6'''), 126.1 (C-4'''), 124.0 (C-5), 120.2 (C-6), 116.0 (C-4), 108.7 (C-7), 53.0 (C-2'), 41.2 (C-6'), 32.8 (C-2''), 31.7 (C-1''), 28.3, 25.4, 19.0 (3 × CH<sub>2</sub>) ppm.

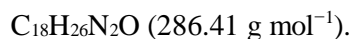
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 307.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>:  $m/z = 307.1810$ , gef.: 307.1809.

**2-(2-Hexylpiperidin-1-yl)-1,3-benzoxazol (236)**

Gemäß der allgemeinen Vorschrift für die C–H-Aktivierung (Bedingungen **A**) wurden Benzoxazol **231** (39.3 mg, 0.194 mmol), Hex-1-en (131 mg, 1.55 mmol, 8.0 Äq.) und  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$  (7 mol-%) 1 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (CyH/EtOAc = 7/3) gereinigt, um die Titelverbindung **236** zu erhalten.

**Ausbeute:** 23.3 mg (0.0814 mmol, 42%), farbloses Öl.



$R_f = 0.72$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 7/3).

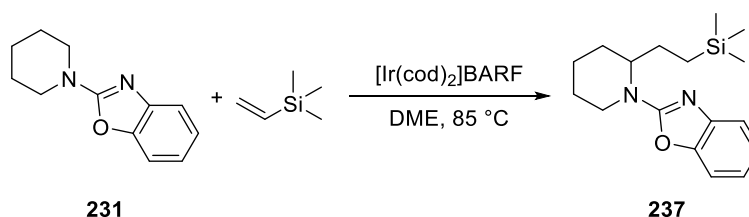
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2928$  (s), 2856 (m), 1629 (s), 1571 (s), 1459 (m), 1355 (m, sh), 1285, (m, sh), 1246 (m), 739 (s, sh)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.35\text{--}7.29$  (m, 1H, H-4), 7.24–7.19 (m, 1H, H-7), 7.13 (pseudo-td,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 1H, H-5), 6.97 (pseudo-td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H, H-6), 4.47–4.34 (m, 1H, H-2'), 4.22–4.09 (m, 1H, H<sub>a</sub>-6'), 3.23–3.10 (m, 1H, H<sub>b</sub>-6'), 1.90–1.47 (m, 8H), 1.38–1.12 (m, 8H), 0.92–0.77 (m, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 162.7$  (C-2), 148.6 (C-7a), 143.7 (C-3a), 123.9 (C-5), 120.1 (C-6), 115.9 (C-4), 108.5 (C-7), 53.1 (C-2'), 41.1 (C-6'), 31.9, 29.5, 29.4, 28.1, 26.4, 25.4, 22.8, 18.9 (8 × CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>) ppm.

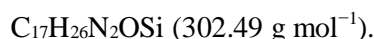
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 287.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>:  $m/z = 287.2123$ , gef.: 287.2117.

**2-{2-[2-(Trimethylsilyl)ethyl]piperidin-1-yl}-1,3-benzoxazol (237)**

Gemäß der allgemeinen Vorschrift für die C–H-Aktivierung (Bedingungen **B**) wurden Benzoxazol **231** (42.4 mg, 0.210 mmol), Vinyltrimethylsilan (168 mg, 1.68 mmol, 8.0 Äq.) und [Ir(cod)<sub>2</sub>]BARF (7 mol-%) 48 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (CyH/EtOAc = 7/3) gereinigt, um die Titelverbindung **237** zu erhalten.

**Ausbeute:** 24.7 mg (0.0817 mmol, 39%), hellbraunes Öl.



$R_f = 0.67$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 7/3).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2947$  (m, sh), 2862 (w), 1737 (m), 1634 (s), 1575 (s), 1460 (m), 1247 (m), 860 (m, sh), 740 (m, sh) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.35\text{--}7.30$  (m, 1H, H-4), 7.24–7.19 (m, 1H, H-7), 7.14 (pseudo-td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H, H-5), 6.97 (pseudo-td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H, H-6), 4.43–4.26 (m, 1H, H-2'), 4.23–4.13 (m, 1H, H<sub>a</sub>-6'), 3.19–3.04 (m, 1H, H<sub>b</sub>-6'), 1.87–1.38 (m, 8H, 4 × CH<sub>2</sub>), 0.58–0.33 (m, 2H, H<sub>a</sub>-2", H<sub>b</sub>-2"), –0.02 (s, 9H, 3 × CH<sub>3</sub>) ppm.

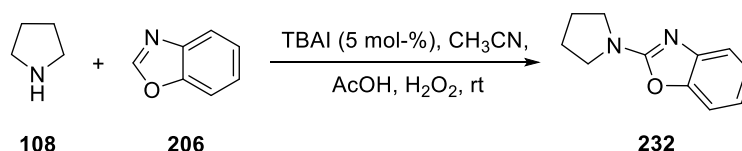
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 162.8$  (C-2), 148.6 (C-7a), 143.7 (C-3a), 123.9 (C-5), 120.1 (C-6), 115.8 (C-4), 108.6 (C-7), 55.7 (C-2'), 41.1 (C-6'), 27.5, 25.4, 23.7, 18.9 (4 × CH<sub>2</sub>), 13.0 (C-2"), –1.6 (3C, 3 × CH<sub>3</sub>) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 303.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>OSi]<sup>+</sup>:  $m/z = 303.1893$ , gef.: 303.1889.

### 6.3.2.5 Benzoxazol an Pyrrolidin

#### 2-(Pyrrolidin-1-yl)-1,3-benzoxazol (**232**)

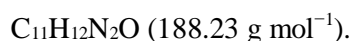


Darstellung nach FROEHR *et al.*<sup>227</sup>

Zu einer Lösung aus Essigsäure (3.00 g, 50.0 mmol, 3.0 Äq.) und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% in Wasser, 5.67 g, 50.0 mmol, 3.0 Äq.) in Acetonitril (18 mL) wurden Tetrabutylammoniumiodid (308 mg, 0.836 mmol, 5 mol-%), Pyrrolidin (**108**, 2.37 g, 33.3 mmol, 2.0 Äq.) und Benzoxazol (**206**, 2.00 g, 16.8 mmol) zugegeben. Nachdem die Reaktionslösung 3 h bei Raumtemperatur gerührt

wurde, wurde eine Mischung aus Essigsäure (2.00 g, 33.2 mmol, 2.0 Äq.) und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% in Wasser, 3.77 g, 33.3 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und weitere 40 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. Natriumdisulfit-Lösung (250 mL) und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (300 mL) gequenchet und mit Dichlormethan (3 × 250 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 9/1) gereinigt, um die Titelverbindung **232** zu erhalten.

**Ausbeute:** 1.55 g (8.23 mmol, 49%), farbloser amorpher Feststoff.



**R<sub>f</sub>** = 0.31 (SiO<sub>2</sub>, CyH /EtOAc = 5/1).

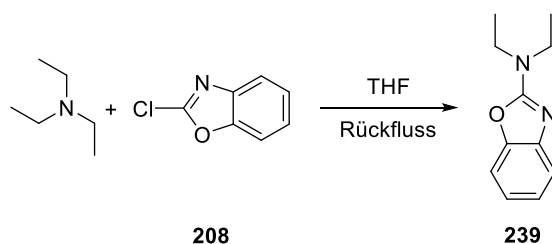
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.38–7.32 (m, 1H, H-4), 7.25–7.22 (m, 1H, H-7), 7.14 (pseudo-td, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H, H-5), 6.98 (pseudo-td, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H, H-6), 3.71–3.54 (m, 4H, H-2', H-5'), 2.08–1.94 (m, 4H, H-3', H-4') ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 161.1 (C-2), 149.1 (C-7a), 143.8 (C-3a), 123.9 (C-5), 120.1 (C-6), 116.1 (C-4), 108.7 (C-7), 47.5 (2C, C2', C5'), 25.7 (2C, C3', C4') ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>227</sup>

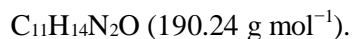
### 6.3.2.6 Benzoxazol an Diethylamin

#### *N,N*-Diethyl-1,3-benzoxazol-2-amin (**239**)



Zu einer Lösung von 2-Chlorbenzoxazol (**208**, 2.00 g, 13.0 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (10 mL) wurde Triethylamin (1.98 g, 19.6 mmol, 1.5 Äq) unter Argonatmosphäre zugegeben. Danach wurde die Reaktionslösung 14 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (50 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc = 10/1) gereinigt, um die Titelverbindung **239** zu erhalten.

**Ausbeute:** 1.67 g (8.79 mmol, 67%), hellbraune Flüssigkeit.



$R_f = 0.19$  (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc = 10/1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3057$  (w), 2974 (m), 1634 (s), 1575 (s), 1459 (s), 1400 (m), 1245 (s), 1154 (m), 779 (m), 738 (s, sh) cm<sup>-1</sup>.

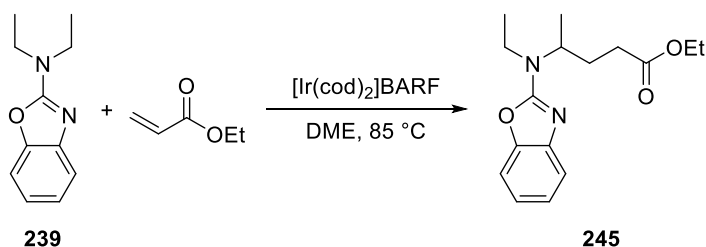
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.36\text{--}7.35$  (m, 1H, H-4), 7.25–7.21 (m, 1H, H-7), 7.13 (pseudo-td,  $J = 7.7, 1.1$  Hz, 1H, H-5), 6.97 (pseudo-td,  $J = 7.7, 1.1$  Hz, 1H, H-6), 3.57 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H, 2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 162.3$  (C-2), 148.9 (C-7a), 143.8 (C-3a), 123.8 (C-5), 120.0 (C-6), 115.9 (C-4), 108.6 (C-7), 43.0 (2C, 2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.6 (2C, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 191.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

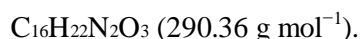
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>333</sup>

#### Ethyl-4-[1,3-benzoxazol-2-yl(ethyl)amino]pentanoat (**245**)



Gemäß der allgemeinen Vorschrift für die C–H-Aktivierung (Bedingungen **B**) wurden Benzoxazol **239** (21.5 mg, 0.113 mmol), Ethylacrylat (90.5 mg, 0.904 mmol, 8.0 Äq.) und [Ir(cod)<sub>2</sub>]BARF (7 mol-%) 4 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (CyH/EtOAc = 7/3) gereinigt, um die Titelverbindung **245** zu erhalten.

**Ausbeute:** 21.0 mg (0.0723 mmol, 64%), farbloser amorpher Feststoff.



$R_f = 0.52$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 7/3).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2977$  (m, sh), 2937 (w, sh), 1734 (m), 1633 (s), 1576 (s), 1461 (m), 1248 (m), 1183 (m, sh), 742 (w, sh) cm<sup>-1</sup>.



**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.37–7.32 (m, 1H, H-4'), 7.27–7.21 (m, 1H, H-7'), 7.14 (pseudo-td,  $J$  = 7.7, 1.2 Hz, 1H, H-5'), 6.99 (pseudo-td,  $J$  = 7.7, 1.2 Hz, 1H, H-6'), 4.43–4.24 (m, 1H, H-4), 4.09 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.60–3.36 (m, 2H, H<sub>a</sub>-1'', H<sub>b</sub>-1''), 2.41–2.22 (m, 2H, H<sub>a</sub>-2, H<sub>b</sub>-2), 2.15–1.79 (m, 2H, H<sub>a</sub>-3, H<sub>b</sub>-3), 1.35–1.27 (m, 6H), 1.18 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 173.3 (C-1), 162.5 (C-2'), 148.7 (C-7'a), 143.3 (C-3'a), 124.0 (C-5'), 120.2 (C-6'), 116.0 (C-4'), 108.7 (C-7'), 60.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 53.7 (C-4), 39.1 (C-1''), 31.5 (C-2), 29.7 (C-3), 19.3, 15.1 (C-5, C-2''), 14.3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.<sup>uu</sup>

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 291.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 313.1528, gef.: 313.1524.

#### *N*-Ethyl-*N*-(octan-2-yl)-1,3-benzoxazol-2-amin (**246**)



Gemäß der allgemeinen Vorschrift für die C–H-Aktivierung (Bedingungen **A**) wurden Benzoxazol **239** (48.4 mg, 0.254 mmol), Hex-1-en (171 mg, 2.03 mmol, 8.0 Äq.) und [Ir(cod)<sub>2</sub>]BARF (7 mol-%) 2 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (CyH/EtOAc = 7/3) gereinigt, um die Titelverbindung **246** zu erhalten.

**Ausbeute:** 36.9 mg (0.134 mmol, 53%), farbloses Öl.

C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O (274.40 g mol<sup>-1</sup>).

**R<sub>f</sub>** = 0.71 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 7/3).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2957 (w, sh), 2929 (w, sh), 2857 (w, sh), 1631 (s), 1575 (s), 1461 (m), 1283 (m), 904 (m), 739 (s, sh) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.38–7.33 (m, 1H, H-4), 7.28–7.20 (m, 1H, H-7), 7.14 (pseudo-td,  $J$  = 7.7, 1.2 Hz, 1H, H-5), 6.98 (pseudo-td,  $J$  = 7.7, 1.2 Hz, 1H, H-6), 4.40–4.24 (m,

<sup>uu</sup>Die beiden Kohlenstoffsignale bei 162.5 und 143.3 ppm waren im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum nicht sichtbar und wurden daher aus dem HMBC heraus bestimmt.

1H, H-2"), 3.56–3.35 (m, 2H, H<sub>a</sub>-1', H<sub>b</sub>-1'), 1.76–1.59 (m, 1H, H<sub>a</sub>-3"), 1.59–1.42 (m, 1H, H<sub>b</sub>-3"), 1.39–1.07 (m, 14H), 0.96–0.72 (m, 3H, H-8") ppm.

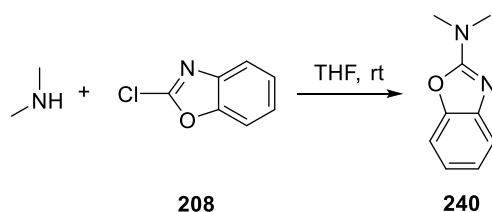
<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 162.7 (C-2), 148.7 (C-7a), 143.4 (C-3a), 123.9 (C-5), 120.0 (C-6), 115.9 (C-4), 108.6 (C-7), 54.2 (C-2"), 38.7 (C-1'), 34.9 (C-3"), 31.9, 29.4, 26.7, 22.7 (4 × CH<sub>2</sub>), 19.4 (C-1"), 15.2 (C-2'), 14.2 (C-8") ppm.<sup>vv</sup>

ESI-MS: *m/z* (%) = 275.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS: ber. für [C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>: *m/z* = 275.2123, gef.: 275.2134.

### 6.3.2.7 Benzoxazol an Dimethylamin

#### *N,N*-Dimethyl-1,3-benzoxazol-2-amin (240)



Zu einer Lösung aus 2-Chlorbenzoxazol (**208**, 2.00 g, 13.0 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (40 mL) wurde Dimethylamin (40% in Wasser, 14.6 g, 130 mmol, 10 Äq.) unter Argonatmosphäre zugegeben. Danach wurde die Reaktionslösung 10 min bei Raumtemperatur gerührt, abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen, um die Titelverbindung **240** zu erhalten.

**Ausbeute:** 2.10 g (12.9 mmol, 99%), farbloser Feststoff.

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O (162.19 g mol<sup>-1</sup>).

**Smp.:** 82–83 °C, Lit.:<sup>334</sup> 80–82 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.27 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 6/4).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3053 (m), 2932 (w), 2878 (w), 1656 (s), 1580 (s), 1462 (s), 1422 (s), 1267 (s), 1237 (s), 733 (s) cm<sup>-1</sup>.

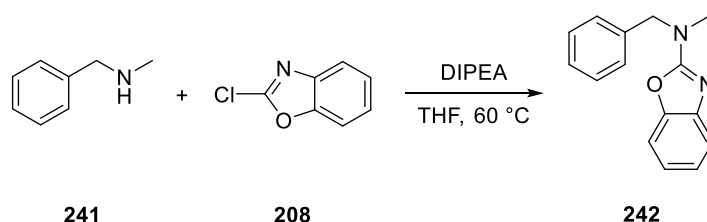
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.38–7.32 (m, 1H, Ar-*H*), 7.27–7.22 (m, 1H, Ar-*H*), 7.15 (pseudo-td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H, Ar-*H*), 6.99 (pseudo-td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H, Ar-*H*), 3.20 (s, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>vv</sup>Das Kohlenstoffsignal bei 143.4 ppm war im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum nicht sichtbar und wurde daher aus dem HMBC heraus bestimmt.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>334</sup>

### 6.3.2.8 Benzoxazol an Benzylamin

#### *N*-Benzyl-*N*-methyl-1,3-benzoxazol-2-amin (**242**)



Zu einer Lösung aus 2-Chlorbenzoxazol (**208**, 966 mg, 6.29 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (15 mL) wurden Benzylamin **241** (1.14 g, 9.38 mmol, 1.5 Äq.) und DIPEA (1.19 g, 9.17 mmol, 1.5 Äq) unter Argonatmosphäre zugegeben. Danach wurde die Reaktionslösung 2 h auf 60 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (30 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc = 10/1) gereinigt, um die Titelverbindung **242** zu erhalten.

**Ausbeute:** 1.34 g (5.62 mmol, 89%), farbloser Feststoff.

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$  (238.28 g mol<sup>-1</sup>).

**Smp.:** 60–61 °C, Lit.:<sup>333</sup> 55–56 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.16 (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc = 10/1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3060 (w, br), 2803 (w, sh), 1643 (s), 1579 (s), 1148 (m), 1101 (m), 932 (m), 746 (s), 677 (s) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.40 (ddd, *J* = 7.8, 1.3, 0.6 Hz, 1H, H-4), 7.37–7.29 (m, 5H, Ph-*H*), 7.28 (ddd, *J* = 7.8, 1.3, 0.6 Hz, 1H, H-7), 7.18 (pseudo-td, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H, H-5), 7.03 (pseudo-td, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H, H-6), 4.77 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 163.1 (C-2), 149.1 (C-7a), 143.7 (C-3a), 136.5 (Ph-C-1), 128.9 (2C, Ph-C-3, Ph-C-5), 127.8 (Ph-C-4), 127.7 (2C, Ph-C-2, Ph-C-6), 124.1 (C-5), 120.5 (C-6), 116.3 (C-4), 108.8 (C-7), 53.9 (CH<sub>2</sub>), 35.3 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 239.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

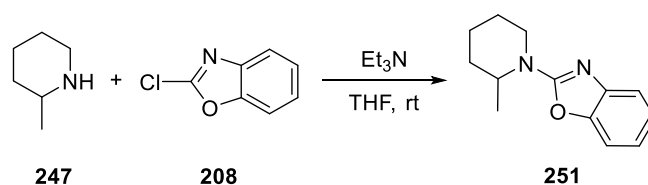
**ESI-HRMS:** ber. für  $[C_{15}H_{15}N_2O]^+$ :  $m/z = 239.1184$ , gef.: 239.1190.

**Elementaranalyse:** ber.: C: 75.61% H: 5.92% N: 11.76%  
gef.: C: 75.83% H: 5.96% N: 11.68%

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>333</sup>

### 6.3.2.9 Benzoxazol an 2-Methylpiperidin

#### 2-(2-Methylpiperidin-1-yl)-1,3-benzoxazol (251)



Zu einer Lösung aus 2-Chlorbenzoxazol (**208**, 2.82 g, 18.4 mmol, 1.7 Äq.) in trockenem Tetrahydrofuran (30 mL) wurden 2-Methylpiperidin (**247**, 1.09 g, 10.9 mmol) und Triethylamin (2.04 g, 20.2 mmol, 1.9 Äq.) unter Argonatmosphäre zugegeben. Danach wurde die Reaktionslösung 4 h bei Raumtemperatur gerührt, Wasser (50 mL) zugegeben und mit Dichlormethan ( $3 \times 100$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 20/1) gereinigt, um die Titelverbindung **251** zu erhalten.

**Ausbeute:** 1.68 g (7.77 mmol, 71%), farbloser Feststoff.

$C_{13}H_{16}N_2O$  (216.28 g mol<sup>-1</sup>).

**Smp.:** 59–60 °C, Lit.:<sup>335</sup> 58–59 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.34 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 20/1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3049$  (w), 2941 (m), 1628 (s), 1572 (s), 1354 (m, sh), 1226 (m), 1180 (m), 1104 (m), 733 (s, sh) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.36$ – $7.32$  (m, 1H, H-4),  $7.25$ – $7.20$  (m, 1H, H-7), 7.14 (pseudo-td,  $J = 7.7, 1.1$  Hz, 1H, H-5), 6.98 (pseudo-td,  $J = 7.7, 1.1$  Hz, 1H, H-6), 4.66–4.57 (m, 1H, H-1') 4.17–4.09 (m, 1H, H<sub>a</sub>-6'), 3.19 (td,  $J = 13.1, 3.0$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-6'), 1.88–1.72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.72–1.49 (m, 4H, 2  $\times$  CH<sub>2</sub>), 1.29 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

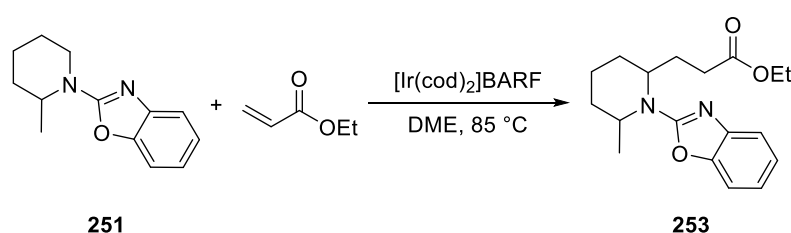
$^{13}\text{C-NMR}$ , **HSQC**, **HMBC** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 162.2$  (C-2), 148.5 (C-7a), 143.1 (C-3a), 124.0 (C-5), 120.3 (C-6), 115.9 (C-4), 108.6 (C-7), 48.6 (C-2'), 40.9 (C-6'), 29.9 (C-3'), 25.4 (C-5'), 18.5 (C-4'), 15.4 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 217.1 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**ESI-HRMS**: ber. für  $[\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}]^+$ :  $m/z = 217.1341$ , gef.: 217.1339.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>335</sup>

### Ethyl-3-[1-(1,3-benzoxazol-2-yl)-6-methylpiperidin-2-yl]propanoat (**253**)



Gemäß der allgemeinen Vorschrift für die C–H-Aktivierung (Bedingungen **B**) wurden Benzoxazol **251** (50.0 mg, 0.231 mmol), Ethylacrylat (185 mg, 1.85 mmol, 8.0 Äq.) und  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$  (7 mol-%) 17 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 12/1) gereinigt, um die Titelverbindung **253** zu erhalten. Das Rohprodukt liegt als Diastereomergemisch von *cis* zu *trans* im Verhältnis von 6:4 vor.

#### *cis*-253:<sup>ww</sup>

**Ausbeute**: 11.3 mg (0.0357 mmol, 15%), hellgelbes Öl.

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$  (316.39 g mol<sup>-1</sup>).

$R_f = 0.48$  ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc = 3/1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2980$  (w), 2943 (w), 1728 (s), 1626 (m, sh), 1569 (m), 1260 (w), 905 (s), 728 (s), 649 (m) cm<sup>-1</sup>.

$^1\text{H-NMR}$ , **COSY**, **NOESY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.41$  (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-4"), 7.24 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-7"), 7.20 (pseudo-t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-5"), 7.03 (pseudo-t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-6"), 4.70–4.59 (m, 1H, H-6'), 4.50–4.40 (m, 1H, H-2'), 4.12 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.48–2.38 (m, 2H, H<sub>a</sub>-2, H<sub>b</sub>-2), 2.14–1.97 (m, 2H, H<sub>a</sub>-3, H<sub>b</sub>-3), 1.89–1.80 (m, 2H, H<sub>a</sub>-4', H<sub>a</sub>-5'),

<sup>ww</sup>Die Substanz ist verunreinigt (enthält ca. 20% *trans*-**253**).

1.80–1.73 (m, 2H, H<sub>a</sub>-3', H<sub>b</sub>-3'), 1.73–1.64 (m, 1H, H<sub>b</sub>-5'), 1.63–1.54 (m, 1H, H<sub>b</sub>-4'), 1.40 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, C-6'-CH<sub>3</sub>), 1.22 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 173.2$  (C-1), 148.0 (C-7''a), 142.1 (C-3''a), 124.4 (C-5''), 120.7 (C-6''), 115.8 (C-4''), 108.9 (C-7''), 60.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 52.2 (C-2'), 48.7 (C-6'), 32.0 (C-2), 30.0 (C-5'), 29.6 (C-3), 27.8 (C-3'), 20.2 (C-6'-CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.8 (C-4') ppm.<sup>xx</sup>

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 317.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z = 339.1685$ , gef.: 339.1689.

### trans-253:

**Ausbeute:** 28.0 mg (0.0885 mmol, 38%), hellgelbes Öl.

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (316.39 g mol<sup>-1</sup>).

$R_f = 0.48$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 3/1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2975$  (w), 2939 (m), 1730 (s), 1625 (m), 1567 (s), 1460 (s), 1246 (m), 1185 (m), 912 (m), 729 (s), cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.41$  (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-4''), 7.25 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-7''), 7.17 (pseudo-td,  $J = 7.7, 0.9$  Hz, 1H, H-5''), 7.03 (pseudo-td, d,  $J = 7.7, 0.9$  Hz, 1H, H-6''), 4.28–4.20 (m, 1H, H-2'), 4.20–4.12 (m, 1H, H-6'), 4.12–4.06 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.52–2.35 (m, 2H, H<sub>a</sub>-2, H<sub>b</sub>-2), 2.34–2.22 (m, 1H, H<sub>a</sub>-3), 2.04–1.86 (m, 3H, H<sub>b</sub>-3, H<sub>a</sub>-3', H<sub>a</sub>-5'), 1.80–1.66 (m, 3H, H<sub>b</sub>-3', H<sub>a</sub>-4', H<sub>b</sub>-4'), 1.66–1.58 (m, 1H, H<sub>b</sub>-5'), 1.46 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, C-6'-CH<sub>3</sub>), 1.20 (t,  $J = 7.2$ , 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 173.4$  (C-1), 161.9 (C-2''), 148.1 (C-7''a), 141.4 (C-3''a), 124.2 (C-5''), 121.0 (C-6''), 116.1 (C-4''), 108.9 (C-7''), 60.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 54.2 (C-2'), 50.1 (C-6'), 31.5 (C-2), 28.2 (2C, C-3, C-5'), 25.5 (C-3'), 20.1 (C-6'-CH<sub>3</sub>), 15.9 (C-4'), 14.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.<sup>yy</sup>

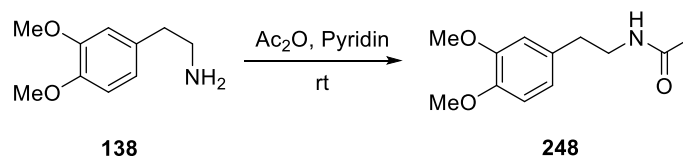
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 317.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z = 339.1685$ , gef.: 339.1675.

<sup>xx</sup>Das Kohlenstoffsignal von C-2'' fehlt.

<sup>yy</sup>Das Kohlenstoffsignal bei 141.4 ppm war im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum nicht sichtbar und wurde daher aus dem HMBC heraus bestimmt.

## 6.3.2.10 Benzoxazol an Salsolidin

*N*-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]acetamid (**248**)

Darstellung nach MORENO *et al.*<sup>229</sup>

Zu einer Lösung aus Homoveratrylamin (**138**, 5.00 g, 27.6 mmol) in Essigsäureanhydrid (50 mL) wurde Pyridin (2.5 mL) unter Argonatmosphäre zugegeben. Danach wurde die Reaktionslösung 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt, Wasser (100 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, um die Titelverbindung **248** zu erhalten.

**Ausbeute:** 3.40 g (15.2 mmol, 55%), hellgelber Feststoff.

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  (223.27 g mol<sup>-1</sup>).

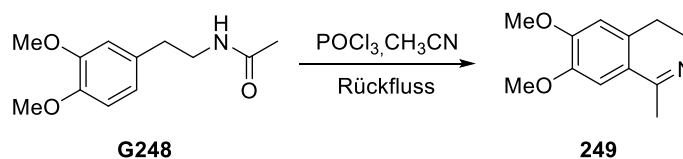
**Smp.:** 101–102 °C, Lit.:<sup>336</sup> 100–101 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.16 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 3/1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.82–6.78 (m, 1H, H-5'), 6.74–6.68 (m, 2H, H-2', H-6'), 5.57 (br s, 1H, NH), 3.86 (s, 3H, C-4'-OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, C-3'-OCH<sub>3</sub>), 3.48 (pseudo-q, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-1), 2.75 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-2), 1.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.2 (C=O), 149.1 (C-3'), 147.8 (C-4'), 131.4 (C-1'), 120.7 (C-6'), 111.9 (C-2'), 111.4 (C-5'), 56.0 (2C, OCH<sub>3</sub>), 40.9 (C-1), 35.3 (C-2), 23.4 (CH<sub>3</sub>) ppm.

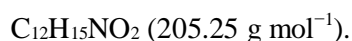
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>337</sup>

6,7-Dimethoxy-1-methyl-3,4-dihydroisochinolin (**249**)

Darstellung nach einem modifizierten Protokoll von MORENO *et al.*<sup>229</sup>

Zu einer Lösung aus Amid **248** (3.20 g, 14.3 mmol) in Acetonitril (130 mL) wurde  $\text{POCl}_3$  (4.03 g, 26.3 mmol, 1.8 Äq.) bei Raumtemperatur zugegeben. Danach wurde die Reaktionslösung 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand in Wasser (30 mL) gelöst. Es wurde mit NaOH-Pellets basisch gestellt (pH 9) und mit Dichlormethan ( $3 \times 50$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, um die Titelverbindung **249** zu erhalten.

**Ausbeute:** 2.60 g (12.7 mmol, 89%), orangefarbener Feststoff.



**Smp.:** 100–102 °C, Lit.:<sup>338</sup> 100–102 °C.

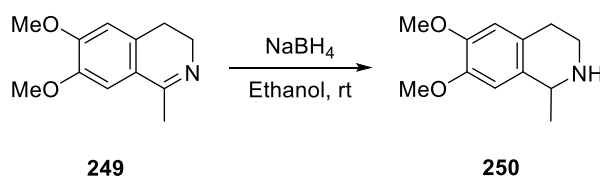
**R<sub>f</sub>** = 0.40 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 3/1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.98 (s, 1H, H-8), 6.68 (s, 1H, H-5), 3.91 (s, 3H, C-6-OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, C-7-OCH<sub>3</sub>), 3.67–3.58 (m, 2H, H-3), 2.67–2.59 (m, 2H, H-4), 2.36 (t,  $J$  = 1.5 Hz, 3H, C-1-CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 163.8 (C-1), 150.9 (C-6), 147.6 (C-7), 131.3 (C-4a), 122.6 (C-8a), 110.3 (C-5), 109.1 (C-8), 56.4, 56.1 ( $2 \times$  OCH<sub>3</sub>), 47.1 (C-3), 25.9 (C-4), 23.6 (C-1-CH<sub>3</sub>) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>339</sup>

### 6,7-Dimethoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**250**)



Zu einer Lösung von Imin **249** (830 mg, 4.04 mmol) in Ethanol (40 mL) wurde  $\text{NaBH}_4$  (459 mg, 12.1 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben. Danach wurde die Reaktionslösung 18 h bei Raumtemperatur gerührt, mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (50 mL) gequench und mit Dichlormethan ( $3 \times 100$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, um die Titelverbindung **250** zu erhalten.

**Ausbeute:** 837 mg (4.04 mmol, quant.), hellgelbes Öl.





$R_f = 0.13$  (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 10/2).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2960$  (w), 2835 (w, sh), 1612 (s), 1512 (m), 1464 (m), 1257 (m, sh), 1222 (m), 907 (s), 725 (s) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.60$  (s, 1H, H-8), 6.56 (s, 1H, H-5), 4.17 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H, H-1), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.36–3.28 (m, 1H, H<sub>a</sub>-3), 3.28–3.03 (m, 1H, H<sub>b</sub>-3), 2.93–2.82 (m, 1H, H<sub>a</sub>-4), 2.80–2.70 (m, 1H, H<sub>b</sub>-4), 1.55 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, C-1-CH<sub>3</sub>) ppm.

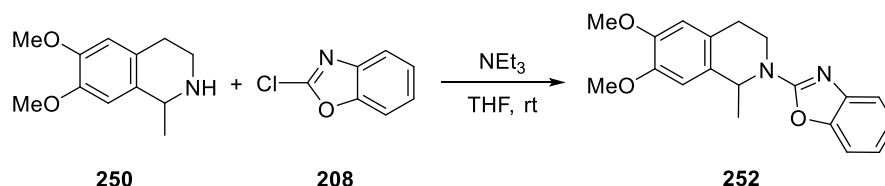
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 147.8$  (C-6), 147.6 (C-7), 130.5 (C-8a), 126.0 (C-4a), 111.8 (C-5), 109.0 (C-8), 56.1, 56.0 (2 × OCH<sub>3</sub>), 51.2 (C-1), 41.1 (C-3), 28.5 (C-4), 22.2 (C-1-CH<sub>3</sub>) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 208.0 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z = 208.1338$ , gef.: 208.1337.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>340</sup>

### 2-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-6,7-dimethoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (252)



Zu einer Lösung aus 2-Chlorbenzoxazol (**208**, 538 mg, 3.50 mmol, 1.3 Äq.) in trockenem Tetrahydrofuran (5 mL) wurden 6,7-Dimethoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**250**, 546 mg, 2.63 mmol) und Triethylamin (365 mg, 3.63 mmol, 1.4 Äq.) unter Argonatmosphäre zugegeben. Danach wurde die Reaktionslösung 12 h bei Raumtemperatur gerührt, Wasser (30 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (3 × 500 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 10/1) gereinigt, um die Titelverbindung **252** zu erhalten.

**Ausbeute:** 717 mg (2.21 mmol, 84%), farbloser Feststoff.

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (324.37 g mol<sup>-1</sup>).

**Smp.:** 97–98 °C.

$R_f = 0.13$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 10/1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3055$  (w), 2933 (w, sh), 1634 (s), 1575 (s), 1517 (m), 1460 (m), 1257 (s, sh), 1104 (m), 732 (s, sh) cm<sup>-1</sup>.

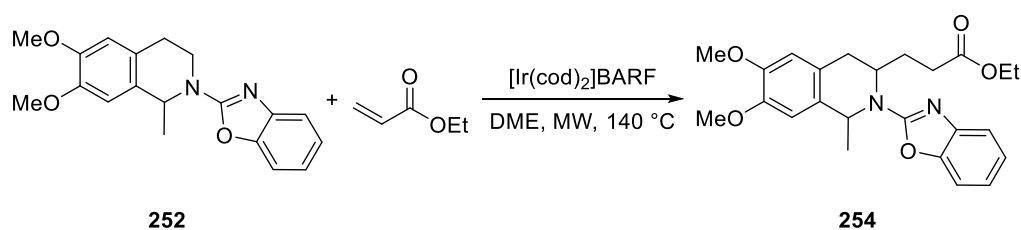
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.40$ – $7.37$  (m, 1H, H-4'), 7.29– $7.25$  (m, 1H, H-7'), 7.17 (pseudo-td,  $J = 7.7, 1.1$  Hz, 1H, H-5'), 7.02 (pseudo-td,  $J = 7.7, 1.1$  Hz, 1H, H-6'), 6.65 (s, 1H, H-8), 6.62 (s, 1H, H-5), 5.38 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H, H-1), 4.33 (ddd,  $J = 13.2, 5.8, 3.6$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-3), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.63 (ddd,  $J = 13.2, 10.9, 4.2$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-3), 3.09– $2.98$  (m, 1H, H<sub>a</sub>-4), 2.80 (pseudo-dt,  $J = 16.2, 3.6$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 1.60 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, C-1-CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 161.4$  (C-2'), 148.5 (C-7'a), 148.0, 147.9 (C-6, C-7), 142.5 (C-3'a), 129.5 (C-8a), 125.3 (C-4a), 124.2 (C-5'), 120.7 (C-6'), 116.0 (C-4'), 111.5 (C-5), 109.7 (C-8), 108.8 (C-7'), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 52.1 (C-1), 39.6 (C-3), 28.0 (C-4), 21.9 (C-1-CH<sub>3</sub>) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 325.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z = 325.1552$ , gef.: 325.1551.

**Ethyl-3-[2-(1,3-benzoxazol-2-yl)-6,7-dimethoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-yl]propanoat (254)**



Gemäß der allgemeinen Vorschrift für die C–H-Aktivierung (Bedingungen A) wurden Benzoxazol **252** (50.0 mg, 0.154 mmol), Ethylacrylat (123 mg, 1.23 mmol, 8.0 Äq.) und [Ir(cod)<sub>2</sub>]BARF (7 mol-%) 2 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 7/2) gereinigt, um die Titelverbindung **254** zu erhalten. Das Rohprodukt liegt als Diastereomengemisch von *trans* zu *cis* im Verhältnis von 4:1 vor.<sup>zz</sup>

**Ausbeute:** 59.0 mg (0.139 mmol, 90%), hellgelbes Öl.

C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (424.49 g mol<sup>-1</sup>).

<sup>zz</sup>Das Diastereomerenverhältnis konnte durch die säulenchromatographische Reinigung nicht verbessert werden.

$R_f = 0.28$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 3/1).

**trans-254:**

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.45\text{--}7.41$  (m, 1H, H-4"), 7.31–7.27 (m, 1H, H-7"), 7.18 (pseudo-td,  $J = 7.8, 1.1$  Hz, 1H, H-5"), 7.03 (pseudo-td,  $J = 7.8, 1.1$  Hz, 1H, H-6"), 6.70 (pseudo-s, 2H, H-5', H-8'), 5.16 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H, H-1'), 4.66–4.55 (m, 1H, H-3'), 4.10–3.99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.21 (dd,  $J = 15.2, 4.9$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-4'), 2.77 (dd,  $J = 15.2, 2.3$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4'), 2.35–2.20 (m, 2H, H<sub>a</sub>-2, H<sub>b</sub>-2), 1.92–1.80 (m, 1H, H<sub>a</sub>-3), 1.63–1.54 (m, 1H, H<sub>b</sub>-3), 1.53 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, C-1'-CH<sub>3</sub>), 1.17 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 172.9$  (C-1), 160.9 (C-2"), 148.5 (C-7"a), 148.2, 148.1 (C-6', C-7'), 142.2 (C-3"a), 130.1 (C-8'a), 124.2 (C-5"), 123.9 (C-4'a), 120.7 (C-6"), 116.1 (C-4"), 112.2 (C-5'), 109.7 (C-8'), 108.9 (C-7"), 60.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 56.1 (2C, 2 × OCH<sub>3</sub>), 53.5 (C-1'), 53.2 (C-3'), 31.4 (C-4'), 31.2 (C-2), 28.4 (C-3), 24.0 (C-1'-CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**cis-254:**

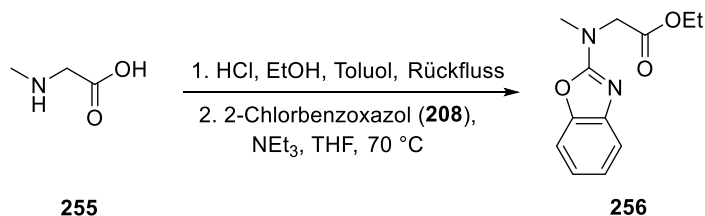
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.40\text{--}7.36$  (m, 1H, H-4"), 7.27–7.23 (m, 1H, H-7"), 7.18–7.13 (m, 1H, H-5"), 7.03–6.98 (m, 1H, H-6"), 6.72 (s, 1H, H-8'), 6.61 (s, 1H, H-5'), 5.37 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H, H-1'), 4.84–4.73 (m, 1H, H-3'), 4.15–4.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.19–3.12 (m, 1H, H<sub>a</sub>-4'), 2.74 (dd,  $J = 11.4, 2.6$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4'), 2.54–2.38 (m, 2H, H<sub>a</sub>-2, H<sub>b</sub>-2), 2.11–1.92 (m, 2H, H<sub>a</sub>-3, H<sub>b</sub>-3), 1.70 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, C-1'-CH<sub>3</sub>), 1.20 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 173.0$  (C-1), 161.6 (C-2"), 148.4 (C-7"a), 148.1, 148.0 (C-6', C-7'), 142.6 (C-3"a), 127.8 (C-8'a), 124.2 (C-5"), 123.2 (C-4'a), 120.6 (C-6"), 116.1 (C-4"), 111.9 (C-5'), 109.2 (C-8'), 108.8 (C-7"), 60.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 56.0 (2C, 2 × OCH<sub>3</sub>), 51.0 (C-3'), 50.9 (C-1'), 33.2 (C-4'), 31.3 (C-2), 29.2 (C-3), 22.9 (C-1'-CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 425.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z = 447.1896$ , gef.: 447.1886.

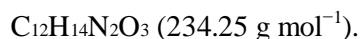
## 6.3.2.11 Benzoxazol bei der Aminosäuresynthese

Ethyl-*N*-1,3-benzoxazol-2-yl-*N*-methylglycinat (**256**)

Zu einer Lösung aus Sarkosin (**255**, 8.90 g, 0.100 mol) in Ethanol (200 mL) und Toluol (150 mL) wurde konz. HCl (28 mL) zugegeben. Danach wurde auf 120 °C erhitzt und ein azeotropes Gemisch (ca. 200 mL) abdestilliert. Es wurden weiteres Ethanol (50 mL) und Toluol (200 mL) zugegeben und erneut destilliert (ca. 200 mL). Anschließend wurde die Reaktionslösung 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand in Wasser (300 mL) gelöst. Es wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung basisch gestellt (pH 8) und mit Dichlormethan (3 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

Ein Teil des erhaltenen Rohproduktes (1.00 g von 13.3 g) wurde in trockenem Tetrahydrofuran (20 mL) gelöst. Nach Zugabe von 2-Chlorbenzoxazol (**208**, 1.30 g, 8.47 mmol, 1.0 Äq.) und Triethylamin (2.60 g, 25.7 mmol, 3.0 Äq.) wurde die Reaktionslösung 2 h bei 70 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (50 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 5/1) gereinigt, um die Titelverbindung **256** zu erhalten.

**Ausbeute:** 567 mg (2.42 mmol, 32% über 2 Stufen), hellgelber Feststoff.



**Smp.:** 65–67 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.20 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 5/1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2982 (w), 2940 (w, sh), 1747 (m), 1641 (s), 1582 (m), 1460 (m), 1242 (m), 1205 (m), 756 (m, sh) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.37 (ddd, *J* = 7.8, 1.2, 0.6 Hz, 1H, H-4'), 7.28–7.24 (m, 1H, H-7'), 7.16 (pseudo-td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, H-5'), 7.02 (pseudo-td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H,

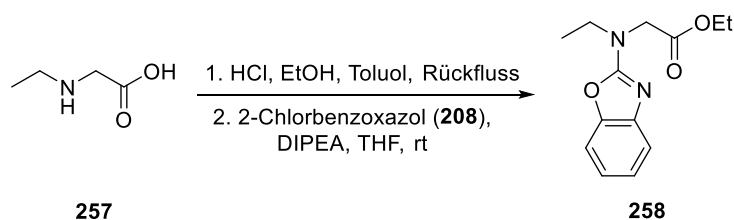
H-6'), 4.29 (s, 2H, H-2), 4.23 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.28 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 169.1$  (C-1), 162.6 (C-2'), 149.3 (C-7'a), 143.3 (C-3'a), 124.1 (C-5'), 120.8 (C-6'), 116.6 (C-4'), 109.0 (C-7'), 61.6 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 51.9 (C-2), 37.0 ( $\text{NCH}_3$ ), 14.3 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 235.0 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

ESI-HRMS: ber. für  $[\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3]^+$ :  $m/z = 235.1083$ , gef.: 235.1074.

### Ethyl-*N*-1,3-benzoxazol-2-yl-*N*-ethylglycinat (**258**)



Zu einer Lösung aus *N*-Ethylglycin (**257**, 1.17 g, 11.3 mmol) in Ethanol (40 mL) und Toluol (30 mL) wurde konz. HCl (2.8 mL) zugegeben. Danach wurde auf 120 °C erhitzt und ein azeotropes Gemisch (ca. 20 mL) abdestilliert. Es wurden weiteres Ethanol (10 mL) und Toluol (20 mL) zugegeben und erneut destilliert (ca. 20 mL). Anschließend wurde die Reaktionslösung 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand in Wasser (30 mL) gelöst. Es wurde mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung basisch gestellt (pH 8) und mit Dichlormethan ( $3 \times 20$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

Ein Teil des erhaltenen Rohproduktes (432 mg von 480 mg) wurde in trockenem Tetrahydrofuran (20 mL) gelöst. Nach der Zugabe von 2-Chlorbenzoxazol (**208**, 673 mg, 4.38 mmol, 1.3 Äq.) und DIPEA (608 mg, 4.70 mmol, 1.4 Äq.) wurde die Reaktionslösung 14 h bei Raumtemperatur gerührt, Wasser (50 mL) zugegeben und mit Dichlormethan ( $3 \times 100$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 25/3) gereinigt, um die Titelverbindung **258** zu erhalten.

**Ausbeute:** 373 mg (1.50 mmol, 12%), hellgelber Feststoff.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$  (248.28 g mol $^{-1}$ ).

**Smp.:** 58–59 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.43 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 10/1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3051 (m), 2938 (m, sh), 1734 (s), 1635 (s), 1578 (s), 1460 (m), 1218 (s), 807 (m), 738 (s, sh) cm<sup>-1</sup>.

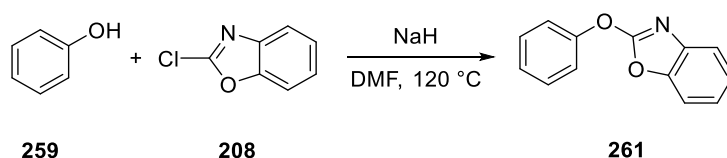
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.37 (ddd,  $J$  = 7.8, 1.2, 0.6 Hz, 1H, H-4'), 7.26 (ddd,  $J$  = 7.8, 1.2, 0.6 Hz, 1H, H-7'), 7.16 (pseudo-td,  $J$  = 7.8, 1.2 Hz, 1H, H-5'), 7.01 (pseudo-td,  $J$  = 7.8, 1.2 Hz, 1H, H-6'), 4.28 (s, 2H, H-2), 4.23 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.69 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.32–1.24 (m, 6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 169.4 (C-1), 162.1 (C-2'), 149.1 (C-7'a), 143.0 (C-3'a), 124.1 (C-5'), 120.8 (C-6'), 116.5 (C-4'), 109.0 (C-7'), 61.6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 49.5 (C-2), 44.8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 249.1239, gef.: 249.1238.

### 6.3.2.12 Benzoxazol an Phenol

#### 2-Phenoxy-1,3-benzoxazol (261)



Zu einer Mischung von Phenol (**259**, 94.1 mg, 1.00 mmol) und einer 60%igen Natriumhydrid Mineralöldispersion (48.0 mg, 1.20 mmol, 1.2 Äq) wurde trockenes DMF (5 mL) tropfenweise unter Argonatmosphäre zugegeben. Anschließend wurde 2-Chlorbenzoxazol (**208**, 153 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) tropfenweise zugegeben und die Reaktionslösung 12 h bei 120 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde vorsichtig mit Wasser gequencht und anschließend mit Toluol co-distilliert (4 × 50 mL). Zu dem Rückstand wurde Wasser (50 mL) gegeben und mit Dichlormethan (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 8/2) gereinigt, um die Titelverbindung **261** zu erhalten.

**Ausbeute:** 90.7 mg (0.430 mmol, 43%), farbloser amorpher Feststoff.

C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> (211.22 g mol<sup>-1</sup>).

$R_f = 0.12$  (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc = 10/1).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.57\text{--}7.54$  (m, 1H), 7.53–7.43 (m, 5H), 7.37–7.33 (m, 1H), 7.32–7.23 (m, 2H) ppm.

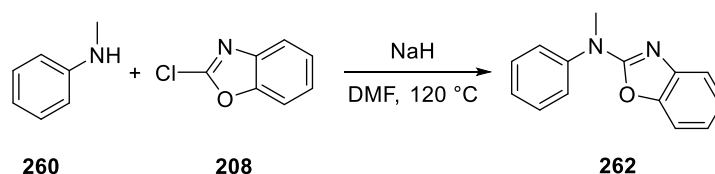
<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 162.4, 152.9, 148.5, 140.9$  ( $4 \times C_q$ ), 130.1 (2C), 126.6, 124.6, 123.5, 120.3 (2C), 118.9, 110.0 ppm.

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 212.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>335</sup>

### 6.3.2.13 Benzoxazol an *N*-Methylanilin

#### *N*-Methyl-*N*-phenyl-1,3-benzoxazol-2-amin (262)



Zu einer Mischung aus Anilin **260** (108 mg, 1.00 mmol) und 60%iger Natriumhydrid Mineralöldispersion (48.0 mg, 1.20 mmol, 1.2 Äq) wurde trockenes DMF (5 mL) tropfenweise unter Argonatmosphäre zugegeben. Anschließend wurde 2-Chlorbenzoxazol (**208**, 153 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) tropfenweise zugegeben und die Reaktionslösung 12 h bei 120 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde vorsichtig mit Wasser gequench und anschließend mit Toluol co-distilliert ( $4 \times 50$  mL). Zu dem Rückstand wurde Wasser (50 mL) gegeben und mit Dichlormethan ( $3 \times 100$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 7/3) gereinigt, um die Titelverbindung **262** zu erhalten.

**Ausbeute:** 170 mg (0.758 mmol, 76%), gelbes Öl.

C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O (224.26 g mol<sup>-1</sup>).

$R_f = 0.21$  (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc = 10/1).

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.48\text{--}7.44$  (m, 1H, H-4), 7.44–7.42 (m, 4H,  $4 \times \text{Ar-H}$ ), 7.31–7.26 (m, 1H, H-4'), 7.26–7.23 (m, 1H, H-7), 7.20 (pseudo-td,  $J = 7.7, 1.1$  Hz, 1H, H-5), 7.05 (pseudo-td,  $J = 7.7, 1.1$  Hz, 1H, H-6), 3.63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

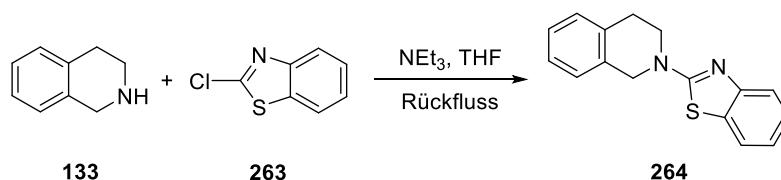
$^{13}\text{C-NMR}$ , **HSQC**, **HMBC** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 161.4$  (C-2), 148.8 (C-7a), 143.0 (C-1'), 142.8 (C-3a), 129.4 (2C), 126.1 (C-4'), 124.5 (2C), 124.1 (C-5), 121.2 (C-6), 116.7 (C-4), 109.1 (C-7), 39.1 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 225.1 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>228</sup>

### 6.3.3 Benzothiazol als dirigierende Gruppe für die C–H-Aktivierung

#### 2-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**264**)



Zu einer Lösung aus 2-Chlorbenzothiazol (**263**, 2.22 g, 13.1 mmol, 1.2 Äq.) in trockenem Tetrahydrofuran (30 mL) wurden 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (**133**, 1.47 g, 11.0 mmol) und Triethylamin (2.04 g, 20.2 mmol, 1.8 Äq) unter Argonatmosphäre zugegeben. Danach wurde die Reaktionslösung 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (50 mL) zugegeben und mit Dichlormethan ( $3 \times 100$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc = 10/1) gereinigt, um die Titelverbindung **264** zu erhalten.

**Ausbeute**: 1.38 g (5.22 mmol, 47%), farbloser Feststoff.

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$  (266.36  $\text{g mol}^{-1}$ ).

**Smp.**: 150–151 °C, Lit.:<sup>341</sup> 143–146 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.28 ( $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc = 10/1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3055$  (w), 2090 (w), 2843 (w), 1598 (m), 1549 (s, sh), 1452 (m), 1340 (m), 745 (s), 724 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$ , **COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.65$ – $7.60$  (m, 2H, H-4', H-7'), 7.35– $7.29$  (m, 1H, H-5'), 7.25– $7.15$  (m, 4H,  $4 \times \text{Ar-H}$ ), 7.11– $7.06$  (m, 1H, H-6'), 4.86 (s, 2H, H-1), 3.88 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H, H-3), 3.03 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H, H-4) ppm.



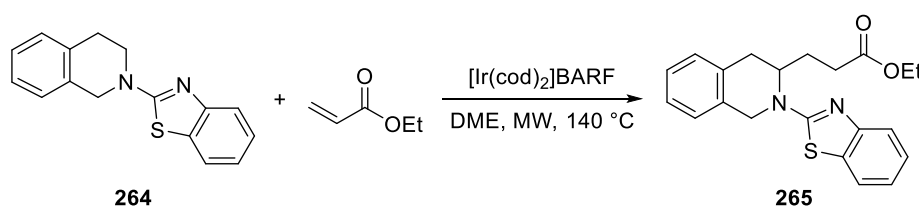
**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 168.2$  (C-2'), 152.9 (C-3'a), 134.4 (C-4a), 132.7 (C-8a), 130.6 (C-7'a), 128.7 (C-5), 127.0, 126.7 (C-6, C-7), 126.5 (C-8), 126.1 (C-5'), 121.3 (C-6'), 120.8 (C-7'), 119.1 (C-4'), 49.7 (C-1), 46.3 (C-3), 28.9 (C-4) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 267.0 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**ESI-HRMS:** ber. für  $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{S}]^+$ :  $m/z = 267.0956$ , gef.: 267.0963.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>341</sup>

**Ethyl-3-[2-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-yl]-propanoat (265)**



Gemäß der allgemeinen Vorschrift für die C–H-Aktivierung (Bedingungen A) wurden Benzothiazol **264** (100 mg, 0.375 mmol), Ethylacrylat (300 mg, 3.00 mmol, 8.0 Äq.) und  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$  (7 mol-%) in Dimethoxyethan (1 mL) 2 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 9.5/0.5) gereinigt, um die Titelverbindung **265** zu erhalten.

**Ausbeute:** 53.1 mg (0.149 mmol, 39%), farbloser amorpher Feststoff.

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  (366.48 g mol<sup>-1</sup>).

**R<sub>f</sub>** = 0.16 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 9.5/0.5).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3026$  (w, br), 1731 (s), 1527 (s), 1445 (s), 1234 (w, sh), 1219 (w, sh), 1177 (w), 1018 (w, sh), 752 (m) cm<sup>-1</sup>.

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.63$ –7.60 (m, 1H, H-7"), 7.59–7.56 (m, 1H, H-4"), 7.33–7.28 (m, 1H, H-5"), 7.25–7.14 (m, 4H, 4 × Ar-H), 7.10–7.05 (m, 1H, H-6"), 5.02 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-1'), 4.63–4.55 (m, 2H, H<sub>b</sub>-1', H-3'), 4.11–4.02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.30 (dd,  $J = 16.0, 5.6$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-4'), 2.81 (dd,  $J = 16.0, 1.9$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4'), 2.46–2.31 (m, 2H, H<sub>a</sub>-2, H<sub>b</sub>-2), 2.03–1.93 (m, 1H, H<sub>a</sub>-3), 1.87–1.77 (m, 1H, H<sub>b</sub>-3), 1.16 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

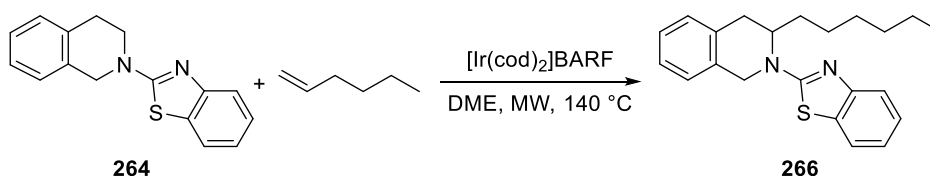
**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.0$  (C-1), 168.2 (C-2"), 152.9 (C-3"a), 132.5 (C-8'a), 131.6 (C-4'a), 130.5 (C-7"a), 129.6 (C-5'), 127.1, 126.7 (C-6', C-7'), 126.3, 126.2

(C-8', C-5''), 121.4 (C-6''), 120.8 (C-7''), 119.0 (C-4''), 60.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 54.8 (C-3'), 46.9 (C-1'), 33.2 (C-4'), 31.3 (C-2), 27.1 (C-3), 14.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 367.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 367.1480, gef.: 367.1488.

### 2-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-3-hexyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (266)



Gemäß der allgemeinen Vorschrift für die C–H-Aktivierung (Bedingungen A) wurden Benzothiazol **264** (100 mg, 0.375 mmol), Hex-1-en (253 mg, 3.00 mmol, 8.0 Äq.) und [Ir(cod)<sub>2</sub>]BARF (7 mol-%) in Dimethoxyethan (1 mL) 2 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 9.5/0.5) gereinigt, um die Titelverbindung **266** zu erhalten.

**Ausbeute:** 56.8 mg (0.162 mmol, 43%), farbloser amorpher Feststoff.

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>S (350.52 g mol<sup>-1</sup>).

**R<sub>f</sub>** = 0.37 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 9.5/0.5).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3064 (w), 2927 (s, sh), 2855 (m), 1525 (s), 1447 (s), 1395 (m, sh), 1206 (m, br), 750 (s), 724 (m) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.65–7.58 (m, 2H, H-4', H-7'), 7.34–7.27 (m, 1H, H-5'), 7.26–7.13 (m, 4H, 4 × Ar-H), 7.12–7.04 (m, 1H, H-6'), 5.09 (d,  $J$  = 16.8 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-1), 4.59 (d,  $J$  = 16.8 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-1), 4.35 (pseudo-q,  $J$  = 6.7 Hz, 1H, H-3), 3.26 (dd,  $J$  = 15.9, 5.5 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-4), 2.81 (dd,  $J$  = 15.9, 1.8 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 1.73–1.58 (m, 1H, H<sub>a</sub>-1''), 1.52–1.40 (m, 1H, H<sub>b</sub>-1''), 1.40–1.14 (m, 8H, 4 × CH<sub>2</sub>), 0.88–0.81 (m, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

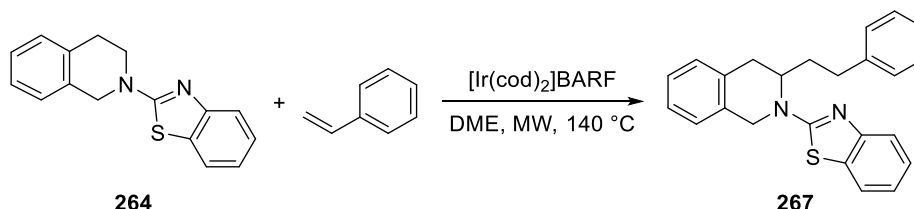
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 168.2 (C-2'), 152.9 (C-3'a), 132.5 (C-8a), 132.0 (C-4a), 130.4 (C-7'a), 129.4 (C-5), 127.0 (C-6), 126.5 (C-7), 126.2, 126.1 (C-8, C-5'), 121.2 (C-6'), 120.8 (C-7'), 119.0 (C-4'), 56.2 (C-3), 46.8 (C-1), 32.8 (C-4), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (C-1''), 29.2, 26.6, 22.7 (3 × CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>) ppm.<sup>aaa</sup>

<sup>aaa</sup>Die Substanz ist leicht verunreinigt (enthält ca. 10% Verunreinigungen).

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 351.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 351.1895, gef.: 351.1902.

**2-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-3-(2-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (267)**



Gemäß der allgemeinen Vorschrift für die C–H-Aktivierung (Bedingungen **A**) wurden Benzothiazol **264** (100 mg, 0.375 mmol), Styrol (313 mg, 3.00 mmol, 8.0 Äq.) und [Ir(cod)<sub>2</sub>]BARF (7 mol-%) in Dimethoxyethan (1 mL) 2 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 20/1) gereinigt, um die Titelverbindung **267** zu erhalten.

**Ausbeute:** 65.0 mg (0.175 mmol, 47%), farbloser amorpher Feststoff.

C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>S (370.51 g mol<sup>-1</sup>).

**R<sub>f</sub>** = 0.22 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 20/1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2939 (w, br), 1563 (s), 1497 (s, sh), 1394 (w, br), 1315 (w), 1292 (w), 1273 (w), 751 (m, sh), 699 (w) cm<sup>-1</sup>.

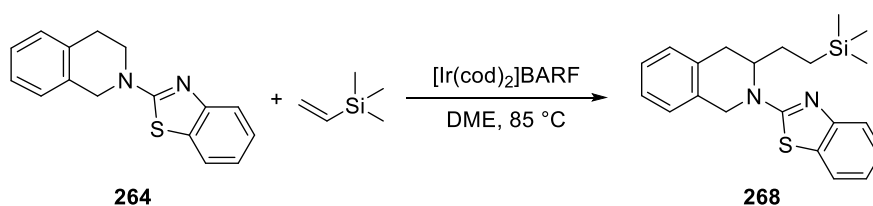
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.65–7.58 (m, 2H, H-4', H-7'), 7.36–7.29 (m, 1H, H-5'), 7.28–7.11 (m, 9H, 9 × Ar-H), 7.12–7.06 (m, 1H, H-6'), 5.08 (d,  $J$  = 16.7 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-1), 4.61 (d,  $J$  = 16.7 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-1), 4.53–4.42 (m, 1H, H-3), 3.29 (dd,  $J$  = 16.0, 5.6 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-4), 2.85 (dd,  $J$  = 16.0, 1.9 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 2.80–2.60 (m, 2H, H<sub>a</sub>-2", H<sub>b</sub>-2"), 2.08–1.93 (m, 1H, H<sub>a</sub>-1"), 1.88–1.73 (m, 1H, H<sub>b</sub>-1") ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 168.2 (C-2'), 152.9 (C-3'a), 141.2 (C-1'''), 132.3 (C-8a), 131.9 (C-4a), 130.4 (C-7'a), 129.5 (C-5), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 127.1, 126.6, 126.3 (7 × Ar-C), 126.1 (2C, C-8, C-5'), 121.3 (C-6'), 120.8 (C-7'), 119.1 (C-4'), 55.7 (C-3), 46.9 (C-1), 33.4 (C-1''), 33.0 (C-2''), 32.9 (C-4) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 371.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

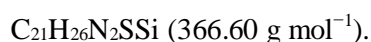
**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 371.1582, gef.: 371.1592.

**2-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-3-[2-(trimethylsilyl)ethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (268)**



Gemäß der allgemeinen Vorschrift für die C–H-Aktivierung (Bedingungen **B**) wurden Benzothiazol **264** (100 mg, 0.375 mmol), Vinyltrimethylsilan (301 mg, 3.00 mmol, 8.0 Äq.) und  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$  (7 mol-%) in Dimethoxyethan (1 mL) 15 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 40/1) gereinigt, um die Titelverbindung **268** zu erhalten.

**Ausbeute:** 62.8 mg (0.175 mmol, 46%), farbloser amorpher Feststoff.



$R_f = 0.21$  ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc = 40/1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3065$  (w), 2951 (w, sh), 1527 (s), 1499 (s, sh), 1453 (s, sh), 1248 (s), 1183 (w), 884 (s, sh), 751 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

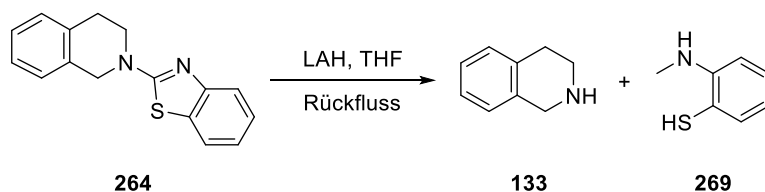
**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.64\text{--}7.58$  (m, 2H, H-4', H-7'), 7.34–7.28 (m, 1H, H-5'), 7.24–7.14 (m, 4H, 4  $\times$  Ar-H), 7.11–7.04 (m, 1H, H-6'), 5.10 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H, H<sub>a-1</sub>), 4.57 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H, H<sub>b-1</sub>), 4.28–4.16 (m, 1H, H-3), 3.25 (dd,  $J = 16.0, 5.5$  Hz, 1H, H<sub>a-4</sub>), 2.88 (dd,  $J = 16.0, 1.7$  Hz, 1H, H<sub>b-4</sub>), 1.73–1.57 (m, 1H, H<sub>a-1''</sub>), 1.50–1.33 (m, 1H, H<sub>b-1''</sub>), 0.62–0.53 (m, 2H, H<sub>a-2''</sub>, H<sub>b-2''</sub>), –0.08 (s, 9H, 3  $\times$  CH<sub>3</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 168.3$  (C-2'), 153.0 (C-3'a), 132.5 (C-8a), 132.1 (C-4a), 130.4 (C-7'a), 129.4 (C-5), 127.0 (C-6), 126.5 (C-7), 126.2, 126.1 (C-8, C-5'), 121.2 (C-6'), 120.7 (C-7'), 118.9 (C-4'), 59.1 (C-3), 46.7 (C-1), 32.3 (C-4), 26.0 (C-1''), 13.3 (C-2''), –1.7 (3C, 3  $\times$  CH<sub>3</sub>) ppm.<sup>bbb</sup>

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 367.2 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**ESI-HRMS:** ber. für  $[\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{SSi}]^+$ :  $m/z = 367.1664$ , gef.: 367.1671.

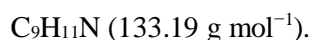
<sup>bbb</sup>Die Substanz ist leicht verunreinigt (ca. 10% Verunreinigungen).

**1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (133)****2-(Methylamino)benzothiol (269)**

Zu einer Lösung aus Benzoxazol **264** (100 mg, 0.375 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (10 mL) wurde Lithiumaluminiumhydrid (560  $\mu\text{L}$ , 2 M Lösung in Tetrahydrofuran, 1.12 mmol, 3.0 Äq.) unter Argonatmosphäre zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionslösung 48 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 2 M NaOH (3 mL) und Wasser (3 mL) zugegeben. Danach wurde filtriert und mit Dichlormethan (50 mL) nachgewaschen. Das Filtrat wurde mit Dichlormethan ( $3 \times 20$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc = 5/1 dann EtOAc/EtOH = 3/1, 1%  $\text{NEt}_3$ ) gereinigt, um die Titelverbindungen **133** und **269** zu erhalten.

**Tetrahydroisochinolin 133:**

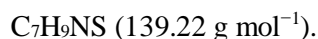
**Ausbeute:** 20.0 mg (0.150 mmol, 40%), hellbraunes Öl.



Die analytischen Daten stimmen mit denen unter 6.3.2.1 überein.

**Thiol 269:**

**Ausbeute:** 8.30 mg (0.0596 mmol, 16%), hellgelbes Öl.



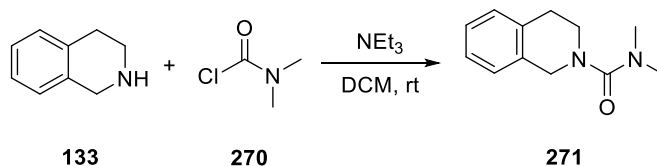
$R_f = 0.71$  ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/EtOH = 2/1, 1%  $\text{NEt}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.25$  (pseudo-td,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H, Ar-H), 7.19 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H, Ar-H), 6.58 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H, Ar-H), 6.53 (pseudo-td,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H, Ar-H), 4.90 (br s, 1H), 2.78 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>342</sup>

### 6.3.4 Weitere dirigierende Gruppen für die C–H-Aktivierung

#### *N,N*-Dimethyl-3,4-dihydroisochinolin-2(1*H*)-carboxamid (**271**)



Zu einer Lösung aus 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (**133**, 1.47 g, 11.0 mmol) in trockenem Dichlormethan (20 mL) wurden *N,N*-Dimethylcarbamoylchlorid (**270**, 1.95 g, 18.1 mmol, 1.6 Äq.) und Triethylamin (1.94 g, 19.1 mmol, 1.7 Äq) unter Argonatmosphäre zugegeben. Danach wurde die Reaktionslösung 30 min bei Raumtemperatur gerührt, Wasser (50 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (2 × 100 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, um die Titelverbindung **271** zu erhalten.

**Ausbeute:** 1.50 g (7.34 mmol, 67%), grünes Öl.



**R<sub>f</sub>** = 0.80 (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 7/3).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2925 (m, br), 2840 (m), 1638 (s), 1491 (s), 1390 (s, sh), 1178 (m), 1111 (m), 753 (s), 739 (s) cm<sup>-1</sup>.

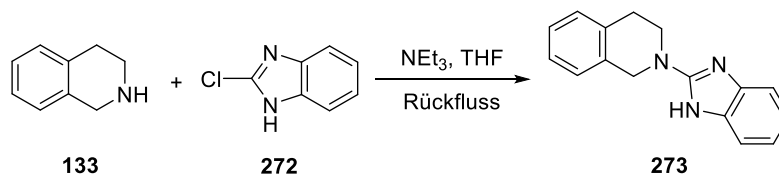
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.18–7.11 (m, 3H, 3 × Ar-*H*), 7.11–7.06 (m, 1H, Ar-*H*), 4.41 (s, 2H, H-1), 3.48 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H-3), 2.91 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H-4), 2.86 (s, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 165.0 (C=O), 134.7, 134.1 (C-4a, C-8a), 128.9 (C-5), 126.4, 126.4, 126.1 (3 × Ar-C), 48.9 (C-1), 44.8 (C-3), 38.6 (2C, 2 × CH<sub>3</sub>), 28.8 (C-4) ppm.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 205.0 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

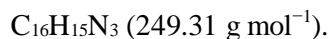
**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>ONa]<sup>+</sup>: *m/z* = 227.1160, gef.: 227.1156.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>343</sup>

**2-(1*H*-Benzimidazol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (273)**

Zu einer Lösung aus 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (**133**, 1.47 g, 11.0 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (30 mL) wurden Benzimidazol **272** (2.30 g, 15.1 mmol, 1.4 Äq.) und Triethylamin (1.90 g, 18.8 mmol, 1.7 Äq) unter Argonatmosphäre zugegeben. Danach wurde die Reaktionslösung 18 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (50 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc = 6/4) gereinigt, um die Titelverbindung **273** zu erhalten.

**Ausbeute:** 1.15 g (4.61 mmol, 42%), farbloser Feststoff.



**Smp.:** 206–208 °C, Lit.:<sup>344</sup> 228–232 °C.

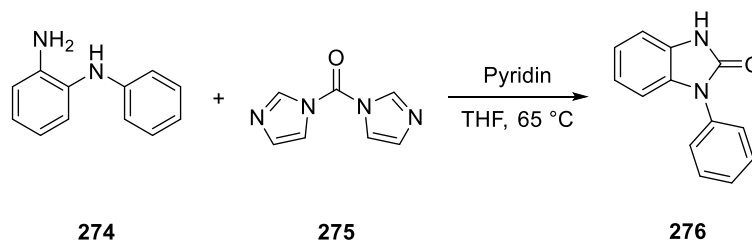
**R<sub>f</sub>** = 0.26 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 1/1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3055 (w, br), 2855 (w, br), 1626 (m), 1563 (s), 1463 (m), 1424 (m), 1266 (m, sh), 905 (m), 727 (s) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.40–7.34 (m, 2H, 2 × Ar-H), 7.17–7.07 (m, 3H, 3 × Ar-H), 7.08–7.04 (m, 2H, 2 × Ar-H), 6.98–6.94 (m, 1H, H-8), 4.75 (s, 2H, H-1), 3.86 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 2H, H-3), 2.92 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 2H, H-4) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 155.9 (C-2'), 138.1 (2C, C-3'a, C-7'a), 134.3 (C-4a), 132.7 (C-8a), 128.7 (C-5), 126.9 (C-6), 126.5 (2C, C-7, C-8), 121.0 (2C, 2 × Ar-C), 112.6 (2C, 2 × Ar-C), 48.2 (C-1), 44.3 (C-3), 28.6 (C-4) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>344</sup>

**1-Phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (276)**

Zu einer Lösung aus *N*-Phenyldiamin **274** (1.61 g, 8.74 mmol) in Tetrahydrofuran (30 mL) wurden Carbonyldiimidazol (**275**, 2.84 g, 17.5 mmol, 2.0 Äq.) und Pyridin (1.38 g, 17.4 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Danach wurde die Reaktionslösung 1 h bei 65 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (50 mL) zugegeben und mit Ethylacetat (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde aus Hexan/Ethylacetat (1/1) umkristallisiert, um die Titelverbindung **276** zu erhalten.

**Ausbeute:** 1.52 g (7.23 mmol, 83%), farbloser Feststoff.

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$  (210.23 g mol<sup>-1</sup>).

**Smp.:** 189–190 °C, Lit.<sup>345</sup> 187–188 °C.

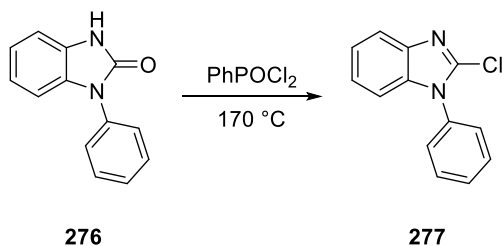
**R<sub>f</sub>** = 0.30 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 1/1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.73 (br s, 1H, NH), 7.60–7.58 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.58–7.56 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.48–7.42 (m, 1H, H-4'), 7.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-4), 7.14–7.08 (m, 1H, Ar-*H*), 7.07–7.03 (m, 2H, 2 × Ar-*H*) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 155.3 (C-2), 134.5 (C-1'), 130.6 (C-7a), 129.8 (2C, C-3', C-5'), 128.3 (C-3a), 128.0 (C-4'), 126.4 (2C, C-2', C-6'), 122.4 (Ar-C), 121.6 (C-6), 110.2 (C-4), 109.0 (Ar-C) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>346</sup>



**2-Chlor-1-phenyl-1H-benzimidazol (277)**

Darstellung nach TALIANI *et al.*<sup>232</sup>

Eine Lösung aus Benzimidazol-2-on **276** (1.17 g, 5.56 mmol) in PhPOCl<sub>2</sub> (14 mL) wurde 60 h unter Argonatmosphäre bei 170 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit Eiswasser (50 mL) gequenchet und mit konz. wässriger Ammoniaklösung neutralisiert. Anschließend wurde mit Toluol co-destilliert (4 × 100 mL) und der erhaltene Rückstand flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 12/1) gereinigt, um die Titelverbindung **277** zu erhalten.

**Ausbeute:** 696 mg (3.04 mmol, 55%), hellgelber Feststoff.

C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub> (228.68 g mol<sup>-1</sup>).

**Smp.:** 64–65 °C, Lit.:<sup>347</sup> 66 °C.

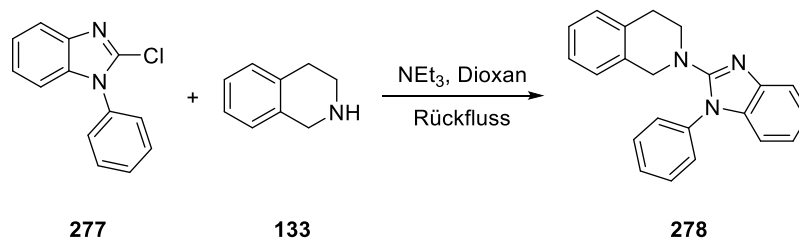
**R<sub>f</sub>** = 0.25 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 12/1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3056 (w), 1597 (w, sh), 1499 (s), 1450 (s, sh), 1325 (w), 1308 (m), 1267 (s), 745 (s, sh), 696 (m) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.78–7.74 (m, 1H, H-4), 7.63–7.57 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.57–7.52 (m, 1H, H-4'), 7.47–7.41 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.35–7.29 (m, 1H, H-5), 7.28–7.23 (m, 1H, H-6), 7.18–7.14 (m, 1H, H-7) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 141.8 (C-3a), 140.5 (C-2), 136.6 (C-7a), 134.8 (C-1'), 130.0 (2C, C-3', C-5'), 129.5 (C-4'), 127.4 (2C, C-2', C-6'), 123.8 (C-6), 123.3 (C-5), 119.6 (C-4), 110.4 (C-7) ppm.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>13</sub>H<sub>10</sub><sup>35</sup>ClN<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 229.0533, gef.: 229.0536.

2-(1-Phenyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**278**)

Zu einer Lösung aus Benzimidazol **277** (614 mg, 2.68 mmol) in trockenem 1,4-Dioxan (15 mL) wurden 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (**133**, 530 mg, 4.00 mmol, 1.5 Äq.) und Triethylamin (542 mg, 5.36 mmol, 2.0 Äq.) unter Argonatmosphäre zugegeben. Danach wurde die Reaktionslösung 12 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (30 mL) zugegeben und mit Dichlormethan ( $3 \times 50$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 7/1) gereinigt, um die Titelverbindung **278** zu erhalten.

**Ausbeute:** 613 mg (1.88 mmol, 70%), hellgelber amorpher Feststoff.

$C_{22}H_{19}N_3$  (325.41 g mol<sup>-1</sup>).

**R<sub>f</sub>** = 0.25 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 7/1).

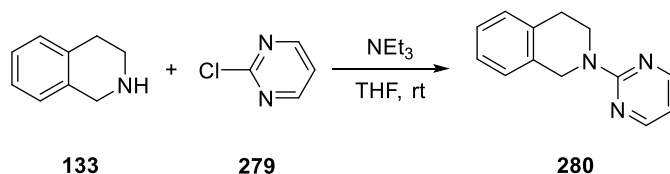
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3048 (m, br), 2838 (m, br), 1735 (w), 1532 (s), 1499 (m), 1378 (s), 1244 (s), 731 (s, sh), 697 (m) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.66 (dt,  $J$  = 7.9, 0.9 Hz, 1H, H-4'), 7.60–7.55 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.55–7.50 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.50–7.44 (m, 1H, H-4''), 7.25–7.19 (m, 1H, H-5'), 7.19–7.15 (m, 2H, 2  $\times$  Ar-H), 7.13–7.06 (m, 4H, H-5, H-6', H-7', Ar-H), 4.62 (s, 2H, H-1), 3.39 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H, H-3), 2.72 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H, H-4) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 156.5 (C-2'), 141.4 (C-3'a), 137.3 (C-1''), 136.1 (C-7'a), 134.0 (C-8a), 133.7 (C-4a), 130.1 (2C, C-3'', C-5''), 128.9 (C-5), 128.3 (C-4''), 126.7, 126.6 (2  $\times$  Ar-C), 126.3 (2C, C-2'', C-6''), 126.2 (Ar-C), 122.5 (C-5'), 121.3 (C-6'), 117.4 (C-4'), 108.9 (C-7'), 50.7 (C-1), 47.5 (C-3), 28.7 (C-4) ppm.

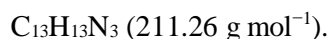
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 326.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 326.1657, gef.: 326.1670.

**2-(Pyrimidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (280)**

Zu einer Lösung aus 2-Chlorpyrimidin (**279**, 1.00 g, 8.73 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (15 mL) wurden 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (**133**, 1.72 g, 12.9 mmol, 1.5 Äq.) und Triethylamin (1.32 g, 13.1 mmol, 1.5 Äq.) unter Argonatmosphäre zugegeben. Danach wurde die Reaktionslösung 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt und nach Zugabe von Wasser (50 mL) mit Dichlormethan (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 9/1) gereinigt, um die Titelverbindung **280** zu erhalten.

**Ausbeute:** 1.72 g (8.14 mmol, 93%), hellgelber Feststoff.



**Smp.:** 48–49 °C.

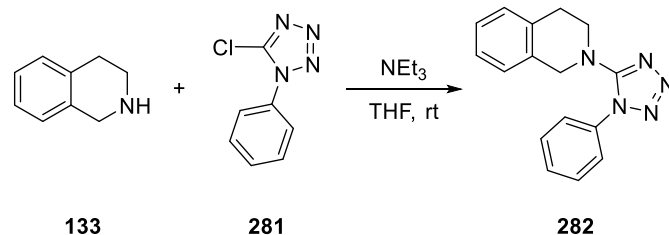
**R<sub>f</sub>** = 0.36 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 8/2).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3023 (w), 2837 (w, br), 1587 (s), 1547 (m), 1492 (m, sh), 1454 (m), 1358 (m), 797 (w), 744 (w, sh) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.36 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.23–7.14 (m, 4H, 4 × Ar-H), 6.50 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 1H, H-4'), 4.92 (s, 2H, H-1), 4.07 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 2H, H-3), 2.95 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 2H, H-4) ppm.

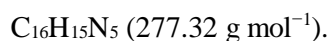
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 161.2 (C-2'), 157.7 (2C, C-3', C-5') 135.2, 134.2 (C-4a, C-8a), 128.6 (C-5), 126.6, 126.5, 126.3 (3 × Ar-C), 109.7 (C-4'), 46.3 (C-1), 41.6 (C-3), 29.0 (C-4) ppm.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 212.1188, gef.: 212.1189.

2-(1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**282**)

Zu einer Lösung aus Tetrazol **281** (1.00 g, 5.54 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (15 mL) wurden 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (**133**, 2.20 g, 16.5 mmol, 3.0 Äq.) und Triethylamin (840 mg, 8.30 mmol, 1.5 Äq.) unter Argonatmosphäre zugegeben. Danach wurde die Reaktionslösung 160 h bei Raumtemperatur gerührt und nach Zugabe von Wasser (50 mL) mit Dichlormethan (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 8/2) gereinigt, um die Titelverbindung **282** zu erhalten.

**Ausbeute:** 1.40 g (5.04 mmol, 91%), farbloser amorpher Feststoff.



**R<sub>f</sub>** = 0.31 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 8/2).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3065 (w), 2842 (w, br), 1595 (m), 1557 (s), 1499 (s), 1457 (m), 1071 (w), 930 (w, br), 760 (m) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.66–7.42 (m, 5H, 5 × Ph-*H*), 7.22–7.15 (m, 2H, H-6, H-7), 7.15–7.10 (m, 1H, H-5), 7.05–6.99 (m, 1H, H-8), 4.50 (s, 2H, H-1), 3.46 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H-3), 2.98–2.78 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H-4) ppm.

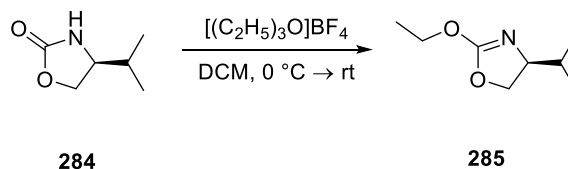
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 157.4 (C-5'), 135.1 (C-1"), 133.4 (C-4a), 132.4 (C-8a), 130.0 (3C, C-3", C-4", C-5"), 129.0 (C-5), 127.1 (C-6), 126.5 (2C, C-7, C-8), 124.2 (2C, C-2", C-6"), 50.6 (C-1), 46.9 (C-3), 28.1 (C-4) ppm.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 278.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>Na]<sup>+</sup>: *m/z* = 300.1225, gef.: 300.1234.

### 6.3.5 Enantioselektive Variante

#### (4S)-2-Ethoxy-4-(propan-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol (285)



Darstellung nach einem modifizierten Protokoll von GAWLEY *et al.*<sup>240</sup>

Zu einer Lösung aus Oxazolidinon **284** (1.00 g, 7.74 mmol) in trockenem Dichlormethan (12 mL) wurde Triethyloxoniumtetrafluorborat (2.63 g, 13.9 mmol, 1.8 Äq.), gelöst in trockenem Dichlormethan (10 mL), bei 0 °C unter Rühren zugetropft. Danach wurde die Reaktionslösung 48 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend vorsichtig auf eiskalte ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (20 mL) gegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, um die Titelverbindung **285** zu erhalten.

**Ausbeute:** 1.20 g (7.63 mmol, 99%), farblose Flüssigkeit.

C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (157.21 g mol<sup>-1</sup>).

**R<sub>f</sub>** = 0.22 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 1/1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -25.8$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>), Lit.:<sup>348</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -26.0$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

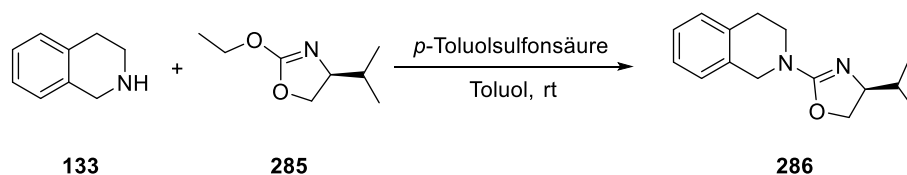
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2961$  (m, br), 1666 (s), 1524 (w), 1378 (m), 1348 (s), 1310 (m), 1260 (m), 998 (m, sh), 949 (m) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 4.34$  (dd, *J* = 9.2, 8.2 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-5), 4.31–4.21 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.07 (dd, *J* = 8.2, 6.9 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-5), 3.82 (ddd, *J* = 9.2, 6.9, 6.2 Hz, 1H, H-4), 1.78–1.67 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 162.5$  (C-2), 71.0 (C-5), 69.3 (C-4), 66.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 33.1 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.7 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.7 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 14.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>348</sup>

**2-[(4S)-4-(Propan-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-yl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (286)**



Darstellung nach einem modifizierten Protokoll von REIN *et al.*<sup>241</sup>

Zu einer Lösung aus Oxazol **285** (446 mg, 2.84 mmol) in Toluol (25 mL) wurden 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (**133**, 412 mg, 3.10 mmol, 1.1 Äq.) und *p*-Toluolsulfonsäure (18 mg, 3.7 mol-%) zugegeben. Danach wurde die Reaktionslösung 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (30 mL) und ges. NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen. Die organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt, um die Titelverbindung **286** zu erhalten.

**Ausbeute:** 250 mg (1.02 mmol, 36%), farbloses Öl.

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O (244.33 g mol<sup>-1</sup>).

**R<sub>f</sub>** = 0.31 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 1/1).

**RP-HPLC:** *t<sub>R</sub>* = 8.13 min, ACE5-C<sub>18</sub> PFP-Säule, 150 × 30 mm: Gradient 20 min von Wasser/Acetonitril (80/20), → 100% Acetonitril, 37.5 mL min<sup>-1</sup>.

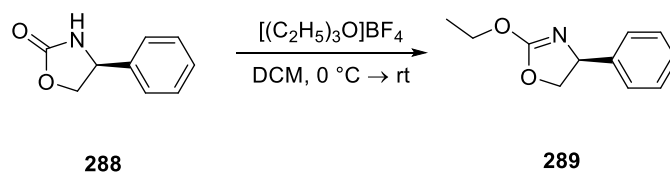
**Drehwert:** [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -15.4 (*c* 1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.20–7.07 (m, 4H, 4 × Ar-*H*), 4.61 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-1), 4.55 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-1), 4.28 (dd, *J* = 8.8, 8.0 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-5'), 4.02 (dd, *J* = 8.0, 6.7 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-5'), 3.83 (pseudo-dt, *J* = 8.8, 6.7 Hz, 1H, H-4'), 3.73–3.54 (m, 2H, H<sub>a</sub>-3, H<sub>b</sub>-3), 2.94–2.80 (m, 2H, H<sub>a</sub>-4, H<sub>b</sub>-4), 1.79–1.64 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 161.0 (C-2'), 134.5, 133.5 (2 × C<sub>q</sub>), 128.9 (C-5), 126.4 (2C), 126.3 (3 × Ar-C), 70.8 (C-5'), 70.3 (C-4'), 47.5 (C-1), 43.0 (C-3), 33.5 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.8 (C-4), 19.1 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.8 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 245.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>241</sup>

**(4S)-2-Ethoxy-4-phenyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol (289)**

Darstellung nach einem modifizierten Protokoll von GAWLEY *et al.*<sup>240</sup>

Zu einer Lösung aus Oxazolidinon **288** (500 mg, 3.06 mmol) in trockenem Dichlormethan (6 mL) wurde Triethyloxoniumtetrafluorborat (1.05 g, 5.53 mmol, 1.8 Äq.), gelöst in trockenem Dichlormethan (3 mL), bei 0 °C unter Rühren zugetropft. Danach wurde die Reaktionslösung 48 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend vorsichtig auf eiskalte ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (10 mL) gegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, um die Titelverbindung **289** zu erhalten.

**Ausbeute:** 562 mg (2.93 mmol, 96%), farbloses Öl.

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (191.23 g mol<sup>-1</sup>).

**R<sub>f</sub>** = 0.29 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 1/1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +46.3$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

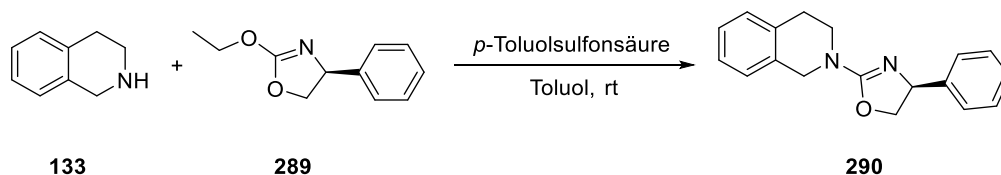
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2982$  (w, br), 1750 (m), 1659 (s), 1379 (m), 1349 (m), 1256 (m, br), 997 (m), 760 (m), 699 (s) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.40$ – $7.30$  (m, 2H, H-3', H-5'), 7.31– $7.24$  (m, 3H, H-2', H-4', H-6'), 5.13 (dd, *J* = 9.5, 7.6 Hz, 1H, H-4), 4.72 (dd, *J* = 9.5, 8.1 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-5), 4.44– $4.31$  (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.17 (dd, *J* = 8.1, 7.6 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-5), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 163.8$  (C-2), 142.9 (C-1'), 128.8 (2C, C-3', C-5'), 127.7 (C-4'), 126.5 (2C, C-2', C-6'), 75.7 (C-5), 67.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 66.9 (C-4), 14.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 192.1034, gef.: 192.1025.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>349</sup>

2-[(4S)-4-Phenyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-yl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**290**)

Darstellung nach einem modifizierten Protokoll von REIN *et al.*<sup>241</sup>

Zu einer Lösung aus Oxazol **289** (506 mg, 2.65 mmol) in Toluol (30 mL) wurden 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (**133**, 504 mg, 3.78 mmol, 1.4 Äq.) und *p*-Toluolsulfonsäure (20 mg, 4.4 mol-%) zugegeben. Danach wurde die Reaktionslösung 144 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (30 mL) und ges. NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen. Die organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt, um die Titelverbindung **290** zu erhalten.

**Ausbeute:** 254 mg (0.913 mmol, 34%), farbloses Öl.

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (278.35 g mol<sup>-1</sup>).

**R<sub>f</sub>** = 0.27 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc/NEt<sub>3</sub> = 5/2/0.5).

**RP-HPLC:** *t<sub>R</sub>* = 9.00 min, ACE5-C<sub>18</sub> PFP-Säule, 150 × 30 mm: Gradient 20 min von Wasser/Acetonitril (60/40), → 100% Acetonitril, 37.5 mL min<sup>-1</sup>.

**Drehwert:** [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +38.1 (c 0.12, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3026 (w, br), 2896 (w, sh), 1648 (s), 1453 (m), 1429 (m), 1254 (m, br), 940 (m), 750 (m), 700 (m) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.37–7.28 (m, 4H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''), 7.28–7.23 (m, 1H, H-4''), 7.22–7.15 (m, 3H, H-5, H-6, H-7), 7.15–7.10 (m, 1H, H-8), 5.15 (dd, *J* = 9.1, 7.2 Hz, 1H, H-4'), 4.75–4.57 (m, 3H, H<sub>a</sub>-1, H<sub>b</sub>-1, H<sub>a</sub>-5'), 4.12 (dd, *J* = 7.9, 7.2 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-5'), 3.74 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H-3), 2.94 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H-4) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 162.1 (C-2'), 144.1 (C-1''), 134.4 (C-4a), 133.4 (C-8a), 128.9 (C-5), 128.6 (2C, C-3'', C-5''), 127.4 (C-4''), 126.6 (2C, C-2'', C-6''), 126.5, 126.4, 126.4 (3 × Ar-C), 75.6 (C-5'), 67.9 (C-4'), 47.5 (C-1), 43.1 (C-3), 28.7 (C-4) ppm.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 279.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

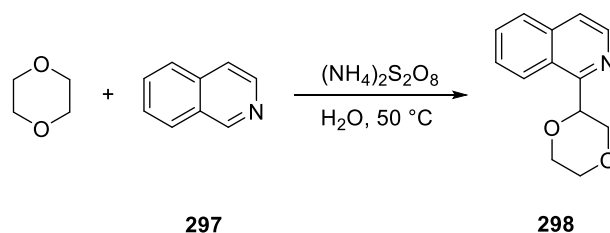
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>241</sup>



## 6.4 Reaktionsvorschriften: Photochemie

### 6.4.1 Photochemie: $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$

#### 1-(1,4-Dioxan-2-yl)isochinolin (298)



Zu einer Lösung aus Wasser (2.5 mL) und 1,4-Dioxan (2.2 mL) wurden  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  (238 mg, 1.04 mmol, 2.0 Äq.) und Isochinolin (65.9 mg, 0.510 mmol) zugegeben. Anschließend wurde entgast, indem Argon 1 min durchgeleitet wurde. Die Reaktionslösung wurde 3 h bei 50 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (25 mL) zugegeben und mit Dichlormethan ( $3 \times 50$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, um die Titelverbindung **298** zu erhalten.

**Ausbeute:** 8.9 mg (0.413 mmol, 81%), hellbrauner Feststoff.

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  (215.25 g mol<sup>-1</sup>).

**Smp.:** 93–95 °C, Lit.:<sup>350</sup> 97–98 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.42 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 7/3).

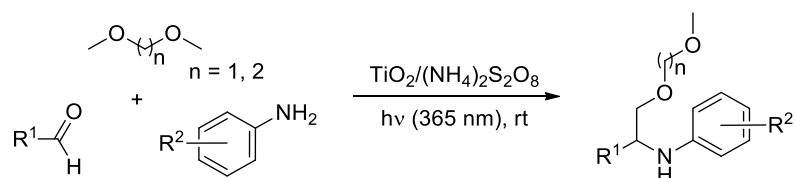
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.55 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H, Ar-*H*), 8.34–8.29 (m, 1H, Ar-*H*), 7.88–7.82 (m, 1H, Ar-*H*), 7.74–7.61 (m, 3H, 3 × Ar-*H*), 5.48 (dd,  $J$  = 9.8, 3.2 Hz, 1H, H-2'), 4.21–4.04 (m, 4H, CH<sub>2</sub>) 3.95–3.85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>279</sup>

## 6.4.2 Photochemie: TiO<sub>2</sub>

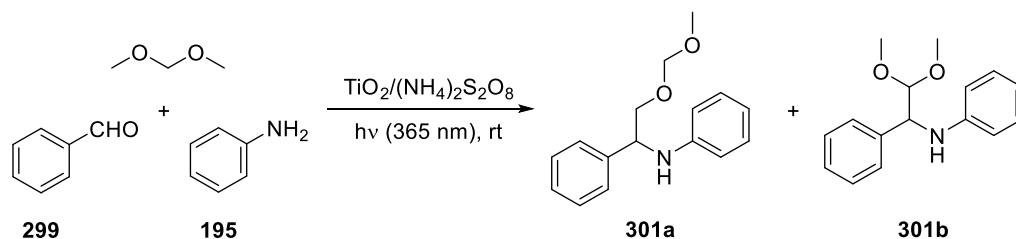
### 6.4.2.1 Selektive C–H-Aktivierung von Methoxygruppen

#### Allgemeine Synthese-Vorschrift



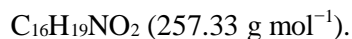
Zu einer Lösung aus TiO<sub>2</sub> (20.0 mg, 0.250 mmol, 1.3 Äq.) und (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (6.00 mg, 0.0263 mmol, 0.13 Äq.), in Wasser (2.5 mL) und dem entsprechenden Ether (2.5 mL) wurde Aldehyd (0.300 mmol, 1.5 Äq.) und Amin (0.200 mmol) zugegeben. Anschließend wurde entgast, indem Argon 1 min durchgeleitet wurde. Unter starkem Rühren wurde die Reaktionslösung 20 h bei Raumtemperatur bestrahlt (400 W Hg-Lampe, 350–375 nm). Danach wurde filtriert und mit Dichlormethan (40 mL) und Ethylacetat (40 mL) nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der erhaltene Rückstand chromatographisch gereinigt.

#### *N*-[(2-(Methoxymethoxy)-1-phenylethyl)anilin (**301a**)



Gemäß der allgemeinen Vorschrift wurde Benzaldehyd (**299**, 31.8 mg, 0.300 mmol, 1.5 Äq.) mit Anilin (**195**, 18.6 mg, 0.200 mmol) und Dimethoxymethan (2.5 mL) 20 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (CyH/EtOAc/NEt<sub>3</sub> = 7.0/2.5/0.5) gereinigt, um die Titelverbindung **301a** zu erhalten. Aus dem Rohprodukt ergibt sich ein Regioisomerenverhältnis durch Methoxy- zu Methylenaktivierung von 4.5:1.

**Ausbeute:** 33.4 mg (0.130 mmol, 65%), farbloses Öl.



**R<sub>f</sub>** = 0.60 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc/NEt<sub>3</sub> = 7.0/2.5/0.5).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3397 (m, br), 2948 (s, sh), 2887 (m), 1733 (m), 1603 (s), 1505 (s), 1109 (s), 1036 (s), 751 (s), 701 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

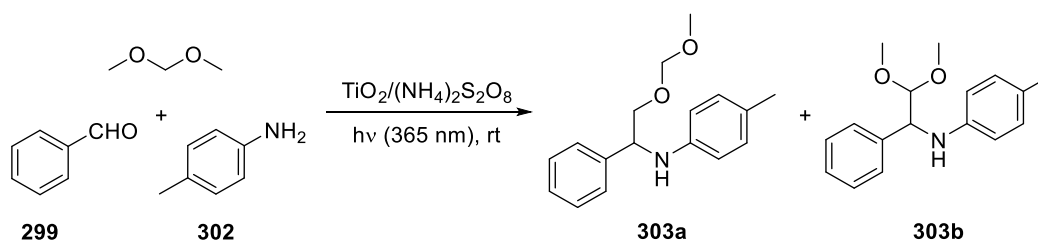
**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.45–7.39 (m, 2H, H-2", H-6"), 7.37–7.29 (m, 2H, H-3", H-5"), 7.28–7.24 (m, 1H, H-4"), 7.13–7.05 (m, 2H, H-3, H-5), 6.66 (tt,  $J$  = 7.4, 1.3 Hz, 1H, H-4), 6.57–6.51 (m, 2H, H-2, H-6), 4.68 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.63 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.53 (dd,  $J$  = 8.0, 4.1 Hz, 1H, H-1'), 3.86 (dd,  $J$  = 10.4, 4.1 Hz, 1H,  $\text{H}_a\text{-2}'$ ), 3.66 (dd,  $J$  = 10.4, 8.0 Hz, 1H,  $\text{H}_b\text{-2}'$ ), 3.32 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 147.7 (C-1), 140.7 (C-1"), 129.2 (2C, C-3, C-5), 128.8 (2C, C-3", C-5"), 127.6, (C-4"), 126.9 (2C, C-2", C-6"), 117.8 (C-4), 113.9 (2C, C-2, C-6), 96.8 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 72.5 (C-2'), 58.4 (C-1'), 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ) ppm.

**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 258.1 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**ESI-HRMS**: ber. für  $[\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_2]^+$ :  $m/z$  = 258.1494, gef.: 258.1499.

#### ***N*-[2-(Methoxymethoxy)-1-phenylethyl]-4-methylanilin (303a)**



Gemäß der allgemeinen Vorschrift wurde Benzaldehyd (**299**, 31.8 mg, 0.300 mmol, 1.5 Äq.) mit Anilin **302** (21.4 mg, 0.200 mmol) und Dimethoxymethan (2.5 mL) 20 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel ( $\text{CyH}/\text{EtOAc}$  = 7/3) gereinigt, um die Titelverbindung **303a** zu erhalten. Aus dem Rohprodukt ergibt sich ein Regioisomerenverhältnis durch Methoxy- zu Methylenaktivierung von 4.5:1.

**Ausbeute**: 38.1 mg (0.140 mmol, 70%), hellgelbes Öl.

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  (271.35  $\text{g mol}^{-1}$ ).

$R_f$  = 0.51 ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CyH}/\text{EtOAc}$  = 7/3).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3395 (w, br), 2884 (m, sh), 2825 (m), 1733 (w), 1618 (m), 1520 (s), 1151 (m), 1108 (s), 1037 (s), 701 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.44–7.38 (m, 2H, H-2", H-6"), 7.35–7.29 (m, 2H, H-3", H-5"), 7.26–7.22 (m, 1H, H-4"), 6.92–6.87 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-3,

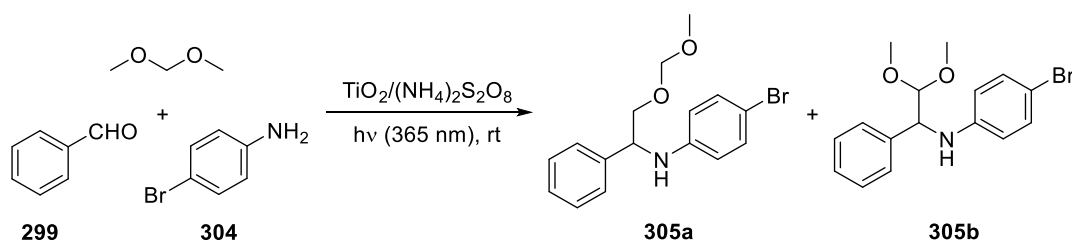
H-5), 6.48–6.43 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2, H-6), 4.67 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 4.62 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 4.51 (s, 1H, NH), 4.50 (dd,  $J = 8.1, 4.1$  Hz, 1H, H-1'), 3.84 (dd,  $J = 10.4, 4.1$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-2'), 3.64 (dd,  $J = 10.4, 8.1$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-2'), 3.31 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 145.3$  (C-1), 140.8 (C-1''), 129.7 (2C, C-3, C-5), 128.7 (2C, C-3'', C-5''), 127.5 (C-4''), 127.0 (C-4), 126.9 (2C, C-2'', C-6''), 114.1 (2C, C-2, C-6), 96.7 (OCH<sub>2</sub>O), 72.6 (C-2'), 58.6 (C-1'), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 20.5 (CH<sub>3</sub>) ppm.

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 272.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

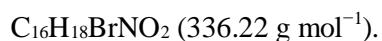
ESI-HRMS: ber. für [C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z = 272.1651$ , gef.: 272.1656.

#### 4-Brom-*N*-[2-(methoxymethoxy)-1-phenylethyl]-anilin (**305a**)



Gemäß der allgemeinen Vorschrift wurde Benzaldehyd (**299**, 31.8 mg, 0.300 mmol, 1.5 Äq.) mit Anilin **304** (34.4 mg, 0.200 mmol) und Dimethoxymethan (2.5 mL) 20 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (CyH/EtOAc/NEt<sub>3</sub> = 90/7/3) gereinigt, um die Titelverbindung **305a** zu erhalten. Aus dem Rohprodukt ergibt sich ein Regioisomerenverhältnis durch Methoxy- zu Methylenaktivierung von 5.9:1.

**Ausbeute:** 38.9 mg (0.116 mmol, 58%), farbloser amorpher Feststoff.



$R_f = 0.40$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc/NEt<sub>3</sub> = 7.5/2.0/0.5).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3395$  (w, br), 2930 (m, sh), 2886 (m), 1732 (w), 1594 (m), 1496 (s), 1107 (m), 1108 (s) 1036 (s) 702 (m) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.41$ – $7.26$  (m, 5H, 5 × Ar-H), 7.18– $7.12$  (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-3, H-5), 6.43– $6.37$  (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2, H-6), 4.68 (s, 1H, NH), 4.67 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 4.62 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 4.48

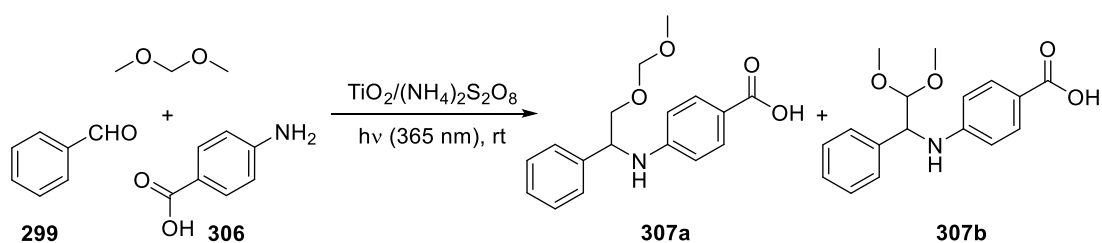
(dd,  $J = 8.1, 4.0$  Hz, 1H, H-1'), 3.86 (dd,  $J = 10.4, 4.0$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-2'), 3.64 (dd,  $J = 10.4, 8.1$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-2'), 3.31 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 146.5$  (C-1), 139.9 (C-1''), 131.7 (2C, C-3, C-5), 128.7 (2C, C-3'', C-5''), 127.6 (C-4''), 126.7 (2C, C-2'', C-6''), 115.4 (2C, C-2, C-6), 109.4 (C-4), 96.7 (OCH<sub>2</sub>O), 72.4 (C-2'), 58.3 (C-1'), 55.7 (OCH<sub>3</sub>) ppm.

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 336.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS: ber. für [C<sub>16</sub>H<sub>18</sub><sup>79</sup>BrNO<sub>2</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z = 358.0419$ , gef.: 358.0421.

#### 4-[[2-(Methoxymethoxy)-1-phenylethyl]amino]benzoesäure (**307a**)



Gemäß der allgemeinen Vorschrift wurde Benzaldehyd (**299**, 31.8 mg, 0.300 mmol, 1.5 Äq.) mit Anilin **306** (27.4 mg, 0.200 mmol) und Dimethoxymethan (2.5 mL) 20 h gerührt. Danach wurde filtriert und mit Dichlormethan (40 mL) und Methanol (40 mL) nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst und über eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, um die Titelverbindung **307a** zu erhalten. Aus dem Rohprodukt ergibt sich ein Regioisomerenverhältnis durch Methoxy- zu Methylenaktivierung von 12.5:1.

**Ausbeute:** 52.4 mg (0.174 mmol, 87%), farbloser amorpher Feststoff.

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (301.34 g mol<sup>-1</sup>).

**R<sub>f</sub>** = 0.57 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3363$  (w, br), 2940 (w, sh), 2886 (w), 1671 (m), 1604 (s), 1284 (m), 1175 (m), 1034 (m), 702 (w) cm<sup>-1</sup>.

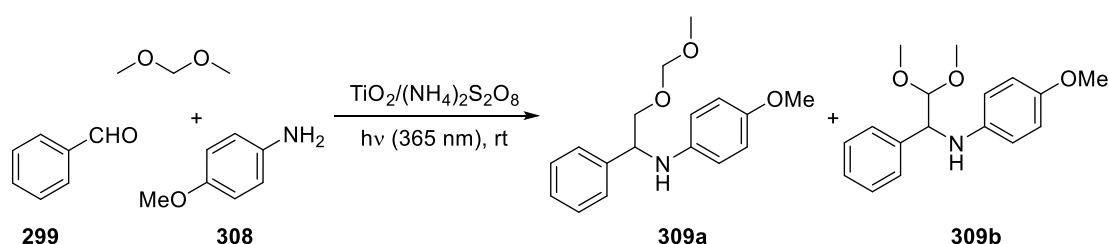
<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.86$ –7.80 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2, H-6), 7.40–7.31 (m, 4H, 4 × Ar-H), 7.30–7.25 (m, 1H, H-4''), 6.55–6.47 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-3, H-5), 5.18 (s, 1H, NH), 4.68 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 4.63 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 4.62 (m, 1H, H-1') 3.90 (dd,  $J = 10.5, 4.0$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-2'), 3.71 (dd,  $J = 10.5, 7.6$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-2'), 3.31 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 171.6 (COOH), 151.9 (C-4), 139.6 (C-1"), 132.2 (2C, C-2, C-6), 128.9 (2C, C-3", C-5"), 127.9 (C-4"), 126.8 (2C, C-2", C-6"), 117.9 (C-1), 112.7 (2C, C-3, C-5), 96.9 (OCH<sub>2</sub>O), 72.4 (C-2'), 57.8 (C-1'), 55.7 (OCH<sub>3</sub>) ppm.

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 302.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

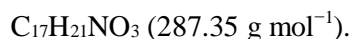
ESI-HRMS: ber. für [C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 324.1212, gef.: 324.1222.

#### 4-Methoxy-*N*-[2-(methoxymethoxy)-1-phenylethyl]anilin (**309a**)



Gemäß der allgemeinen Vorschrift wurde Benzaldehyd (**299**, 31.8 mg, 0.300 mmol, 1.5 Äq.) mit Anilin **308** (24.6 mg, 0.200 mmol) und Dimethoxymethan (2.5 mL) 20 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (CyH/EtOAc/NEt<sub>3</sub> = 90/7/3) gereinigt, um die Titelverbindung **309a** zu erhalten. Aus dem Rohprodukt ergibt sich ein Regioisomerenverhältnis durch Methoxy- zu Methylenaktivierung von 4.2:1.<sup>ccc</sup>

**Ausbeute:** 42.8 mg (0.149 mmol, 75%), gelbes Öl.



**R<sub>f</sub>** = 0.37 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc/NEt<sub>3</sub> = 7.5/2.0/0.5).

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.45–7.39 (m, 2H, H-2", H-6"), 7.36–7.29 (m, 2H, H-3", H-5"), 7.28–7.24 (m, 1H, H-4"), 6.77–6.66 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, H-3, H-5), 6.52–6.47 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, H-2, H-6), 4.68 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 4.63 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 4.46 (dd,  $J$  = 8.3, 4.0 Hz, 1H, H-1'), 3.83 (dd,  $J$  = 10.3, 4.0 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-2'), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.63 (dd,  $J$  = 10.3, 8.3 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-2'), 3.32 (s, 3H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>) ppm.

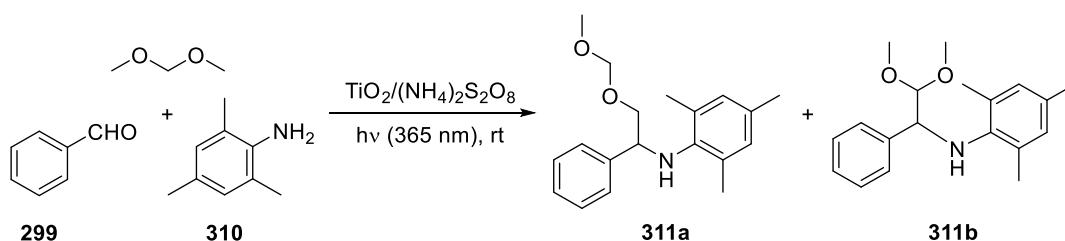
<sup>ccc</sup>Das Nebenisomer *N*-(2,2-Dimethoxy-1-phenylethyl)-4-methoxyanilin (**309b**) konnte nicht abgetrennt werden (4.3:1 r.r.).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 152.3 (C-4), 141.8 (C-1), 140.8 (C-1''), 128.8 (2C, C-3'', C-5''), 127.9 (C-4''), 127.0 (2C, C-2'', C-6''), 115.2 (2C, C-2, C-6), 114.8 (2C, C-3, C-5), 96.8 (OCH<sub>2</sub>O), 72.6 (C-2'), 59.2 (C-1'), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 55.6 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>) ppm.

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 288.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS: ber. für [C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 310.1419, gef.: 310.1415.

### *N*-[2-(Methoxymethoxy)-1-phenylethyl]-2,4,6-trimethylanilin (**311a**)



Gemäß der allgemeinen Vorschrift wurde Benzaldehyd (**299**, 31.8 mg, 0.300 mmol, 1.5 Äq.) mit Anilin **310** (27.0 mg, 0.200 mmol) und Dimethoxymethan (2.5 mL) 20 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (CyH/EtOAc/NEt<sub>3</sub> = 90/7/3) gereinigt, um die Titelverbindung **311a** zu erhalten. Aus dem Rohprodukt ergibt sich ein Regioisomerenverhältnis durch Methoxy- zu Methylenaktivierung von 4.2:1.<sup>ddd</sup>

**Ausbeute:** 46.0 mg (0.154 mmol, 77%), gelbes Öl.

C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> (299.41 g mol<sup>-1</sup>).

**R<sub>f</sub>** = 0.44 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc/NEt<sub>3</sub> = 90/7/3).

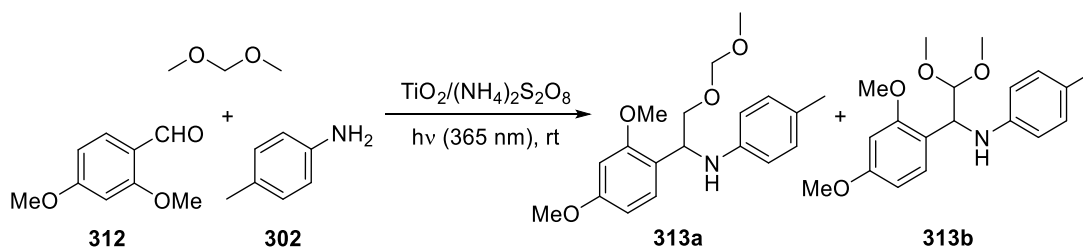
<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.40–7.23 (m, 5H, 5 × Ar-H), 6.77 (s, 2H, H-3, H-5), 4.59 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 4.30 (pseudo-t,  $J$  = 4.9 Hz, 1H, H-1'), 3.91–3.81 (m, 2H, H<sub>a</sub>-2', H<sub>b</sub>-2'), 3.20 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.20 (s, 3H, C-4-CH<sub>3</sub>), 2.15 (s, 6H, C-2-CH<sub>3</sub>, C-6-CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 142.4 (C-1), 142.2 (C-1''), 129.6 (2C, C-3, C-5), 128.4 (2C, C-3'', C-5''), 127.2 (C-4''), 127.2 (2C, C-2'', C-6''), 96.8 (OCH<sub>2</sub>O), 70.8 (C-2'), 61.4 (C-1'), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 20.7 (C-4-CH<sub>3</sub>), 18.9 (2C, C-2-CH<sub>3</sub>, C-6-CH<sub>3</sub>) ppm.

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 300.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

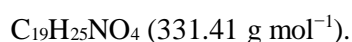
ESI-HRMS: ber. für [C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 322.1783, gef.: 322.1787.

<sup>ddd</sup>Das Nebenisomer *N*-(2,2-Dimethoxy-1-phenylethyl)-2,4,6-trimethylanilin (**311b**) konnte nicht abgetrennt werden (4.6:1 r.r.). Drei quartäre Kohlenstoffsignale konnten nicht zugeordnet werden.

***N*-[1-(2,4-Dimethoxyphenyl)-2-(methoxymethoxy)ethyl]-4-methylanilin (**313a**)**

Gemäß der allgemeinen Vorschrift wurde Aldehyd **312** (49.9 mg, 0.300 mmol, 1.5 Äq.) mit Anilin **302** (21.4 mg, 0.200 mmol) und Dimethoxymethan (2.5 mL) 20 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (CyH/EtOAc/NEt<sub>3</sub> = 80/15/5) gereinigt, um die Titelverbindung **313a** zu erhalten. Aus dem Rohprodukt ergibt sich ein Regioisomerenverhältnis durch Methoxy- zu Methylenaktivierung von 3.0:1.<sup>ccc</sup>

**Ausbeute:** 47.0 mg (0.142 mmol, 71%), gelbes Öl.



**R<sub>f</sub>** = 0.35 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc/NEt<sub>3</sub> = 7.5/2.0/0.5).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.29–7.24 (m, 1H, H-6"), 6.89–6.86 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-3, H-5), 6.48–6.46 (m, 1H, H-3"), 6.46–6.42 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2, H-6), 6.42–6.38 (m, 1H, H-5"), 4.83 (dd, *J* = 7.3, 3.9 Hz, 1H, H-1'), 4.66 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 4.60 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 3.89–3.85 (m, 4H, Ar-OCH<sub>3</sub>, H<sub>a</sub>-2'), 3.77 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.60 (dd, *J* = 10.2, 7.3 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-2'), 3.32 (s, 3H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 2.18 (s, 3H, C-4-CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.1, 157.9 (2 × C<sub>q</sub>-OCH<sub>3</sub>), 145.4 (C-1), 129.6 (2C, C-3, C-5), 128.5 (C-6"), 126.6 (C-4), 120.5 (C-1"), 113.9 (2C, C-2, C-6), 104.3 (C-5"), 98.7 (C-3"), 96.7 (OCH<sub>2</sub>O), 70.9 (C-2'), 55.5 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 52.4 (C-1'), 20.5 (C-4-CH<sub>3</sub>) ppm.<sup>fff</sup>

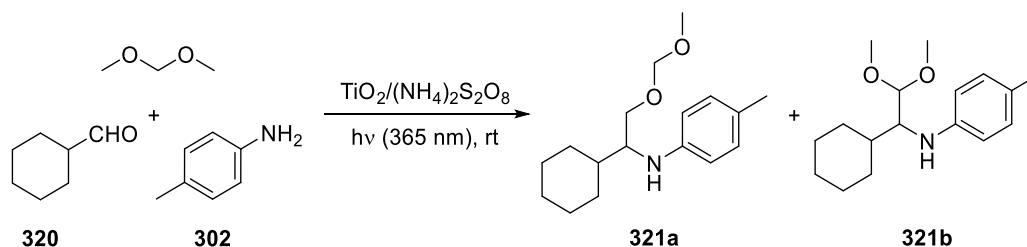
**ESI-MS:** *m/z* (%) = 332.0 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>Na]<sup>+</sup>: *m/z* = 354.1681, gef.: 354.1690.

<sup>ccc</sup>Das Nebenisomer *N*-[1-(2,4-Dimethoxyphenyl)-2,2-dimethoxyethyl]-4-methylanilin (**313b**) konnte nicht abgetrennt werden (3.5:1 r.r.).

<sup>fff</sup>Die Kohlenstoffsignale bei 145.4, 126.6, und 120.6 ppm waren im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum nicht sichtbar und wurden daher aus dem HMBC heraus bestimmt.



**N-[1-Cyclohexyl-2-(methoxymethoxy)ethyl]-4-methylanilin (321a)**

Gemäß der allgemeinen Vorschrift wurde Aldehyd **320** (33.7 mg, 0.300 mmol, 1.5 Äq.) mit Anilin **302** (21.4 mg, 0.200 mmol) und Dimethoxymethan (2.5 mL) 20 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt, um die Titelverbindung **321a** zu erhalten. Aus dem Rohprodukt ergibt sich ein Regioisomerenverhältnis durch Methoxy- zu Methylenaktivierung von 2.8:1.

**Ausbeute:** 28.9 mg (0.104 mmol, 52%), farbloses Öl.

$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2$  (277.40 g mol<sup>-1</sup>).

**R<sub>f</sub>** = 0.50 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc/NEt<sub>3</sub> = 7.5/2.0/0.5).

**RP-HPLC:** *t<sub>R</sub>* = 17.8 min, ACE5-C<sub>18</sub> PFP-Säule, 150 × 30 mm, isokratisch: Wasser/Acetonitril 2 min (90/10), 30 mL min<sup>-1</sup>, dann Gradient 15 min → 100% Acetonitril 30 mL min<sup>-1</sup>.

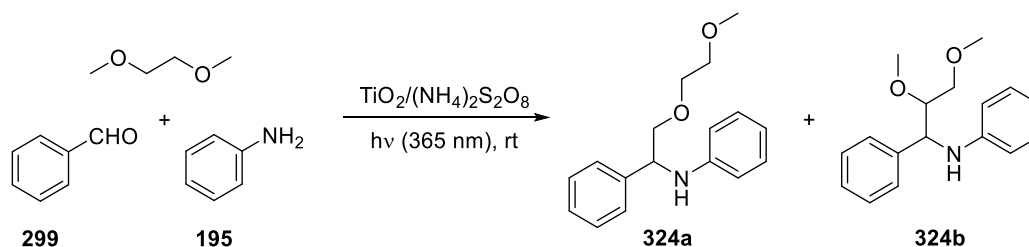
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3400 (w, br), 2923 (s), 2852 (m), 1681 (m), 1520 (s), 1146 (m), 1112 (m), 1045 (s), 807 (m) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.99–6.92 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-3, H-5), 6.56–6.50 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2, H-6), 4.61 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 4.59 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 3.65–3.56 (m, 2H, H<sub>a</sub>-2', H<sub>b</sub>-2'), 3.34 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.31–3.25 (m, 1H, H-1'), 2.22 (s, 3H, C-4-CH<sub>3</sub>), 1.95–1.87 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.81–1.70 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 1.70–1.59 (m, 2H, H-1'', CH<sub>2</sub>), 1.31–0.97 (m, 5H, CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 146.0 (C-1), 129.9 (2C, C-3, C-5), 126.2 (C-4), 113.5 (2C, C-2, C-6), 96.9 (OCH<sub>2</sub>O), 67.5 (C-2'), 58.1 (C-1'), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 39.9 (C-1''), 30.0, 29.5, 26.7, 26.6, 26.6 (5 × CH<sub>2</sub>), 20.5 (C-4-CH<sub>3</sub>) ppm.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 278.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>Na]<sup>+</sup>: *m/z* = 300.1939, gef.: 300.1947.

N-[2-(2-Methoxyethoxy)-1-phenylethyl]anilin (**324a**)

Gemäß der allgemeinen Vorschrift wurde Benzaldehyd (**299**, 31.8 mg, 0.300 mmol, 1.5 Äq.) mit Anilin (**195**, 18.6 mg, 0.200 mmol) und Dimethoxyethan (2.5 mL) 20 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc/NEt<sub>3</sub> = 90/7/3) gereinigt, um die Titelverbindung **324a** zu erhalten. Aus dem Rohprodukt ergibt sich ein Regioisomerenverhältnis durch Methoxy- zu Methylenaktivierung von 2.6:1.

**Ausbeute:** 33.1 mg (0.122 mmol, 61%), farbloses Öl.

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (271.35 g mol<sup>-1</sup>).

**R<sub>f</sub>** = 0.30 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc/NEt<sub>3</sub> = 7.0/2.5/0.5).

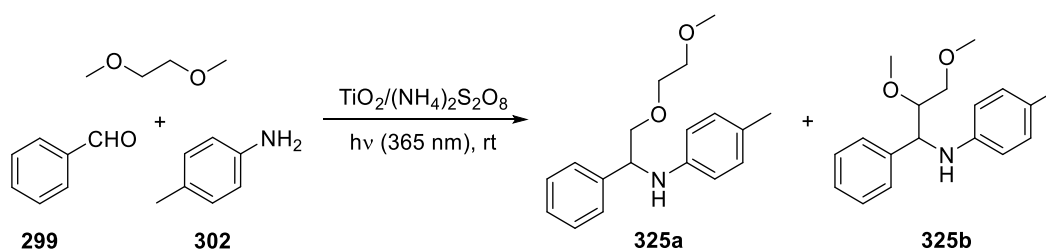
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3390 (w, br), 3025 (w), 2924 (m, sh), 1733 (w), 1601 (s), 1504 (s), 1104 (s, sh), 751 (s), 701 (s, sh) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.44–7.39 (m, 2H, H-2", H-6"), 7.36–7.29 (m, 2H, H-3", H-5"), 7.28–7.24 (m, 1H, H-4"), 7.11–7.03 (m, 2H, H-3, H-5), 6.66 (tt,  $J$  = 7.3, 1.1 Hz, 1H, H-4), 6.55–6.50 (m, 2H, H-2, H-6), 4.53 (dd,  $J$  = 9.0, 4.0 Hz, 1H, H-1'), 3.75 (dd,  $J$  = 10.3, 4.0 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-2'), 3.68 (pseudo-t,  $J$  = 4.5 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-1'''), 3.65–3.61 (m, 1H, H<sub>b</sub>-1'''), 3.60–3.52 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 3.39 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 147.9 (C-1), 140.8 (C-1"), 129.1 (2C, C-3, C-5), 128.8 (2C, C-3", C-5"), 127.5 (C-4"), 126.9 (2C, C-2", C-6"), 117.7 (C-4), 114.1 (2C, C-2, C-6), 75.9 (C-2'), 72.0 (C-2'''), 70.3 (C-1'''), 59.2 (OCH<sub>3</sub>), 58.2 (C-1')

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 272.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 294.1470, gef.: 294.1470.

**N-[2-(2-Methoxyethoxy)-1-phenylethyl]-4-methylanilin (325a)**

Gemäß der allgemeinen Vorschrift wurde Benzaldehyd (**299**, 31.8 mg, 0.300 mmol, 1.5 Äq.) mit Anilin **302** (21.4 mg, 0.200 mmol) und Dimethoxyethan (2.5 mL) 20 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc/NEt<sub>3</sub> = 90/7/3) gereinigt, um die Titelverbindung **325a** zu erhalten. Aus dem Rohprodukt ergibt sich ein Regioisomerenverhältnis durch Methoxy- zu Methylenaktivierung von 2.9:1.

**Ausbeute:** 36.5 mg (0.128 mmol, 64%), hellgelbes Öl.

C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> (285.38 g mol<sup>-1</sup>).

**R<sub>f</sub>** = 0.30 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc/NEt<sub>3</sub> = 7.5/2.0/0.5).

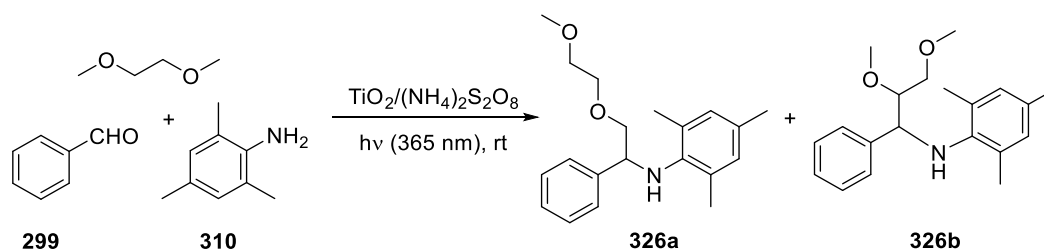
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3383 (w, br), 2919 (m, sh), 1618 (m), 1520 (s), 1453 (m), 1106 (s, sh), 809 (m), 702 (m) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.44–7.39 (m, 2H, H-2", H-6"), 7.35–7.29 (m, 2H, H-3", H-5"), 7.27–7.22 (m, 1H, H-4"), 6.91–6.85 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-3, H-5), 6.47–6.41 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2, H-6), 4.50 (dd, *J* = 9.1, 4.0 Hz, 1H, H-1'), 3.73 (dd, *J* = 10.3, 4.0 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-2'), 3.71–3.66 (m, 1H, H<sub>a</sub>-1'''), 3.64–3.59 (m, 1H, H<sub>b</sub>-1'''), 3.59–3.57 (m, 1H, H<sub>b</sub>-2'), 3.56–3.52 (m, 2H, H<sub>a</sub>-2''', H<sub>b</sub>-2'''), 3.39 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.18 (s, 3H, C-4-CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 145.5 (C-1), 140.8 (C-1'), 129.4 (2C, C-3, C-5), 128.6 (2C, C-3'', C-5''), 127.3 (C-4''), 126.8 (2C, C-2'', C-6''), 126.7 (C-4), 114.1 (2C, C-2, C-6), 75.8 (C-2'), 71.8 (C-2'''), 70.1 (C-1'''), 59.1 (OCH<sub>3</sub>), 58.3 (C-1'), 20.4 (C-4-CH<sub>3</sub>) ppm.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 286.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>Na]<sup>+</sup>: *m/z* = 308.1626, gef.: 308.1637.

**N-[2-(2-Methoxyethoxy)-1-phenylethyl]-2,4,6-trimethylanilin (326a)**

Gemäß der allgemeinen Vorschrift wurde Benzaldehyd (**299**, 31.8 mg, 0.300 mmol, 1.5 Äq.) mit Anilin **310** (27.0 mg, 0.200 mmol) und Dimethoxyethan (2.5 mL) 20 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc/NEt<sub>3</sub> = 90/7/3) gereinigt, um die Titelverbindung zu **326a** erhalten.<sup>ggg</sup>

**Ausbeute:** 26.9 mg (0.0860 mmol, 43%), gelbes Öl.

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_2$  (313.43 g mol<sup>-1</sup>).

**R<sub>f</sub>** = 0.40 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc/NEt<sub>3</sub> = 7.5/2.0/0.5).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3383 (w, br), 2922 (s, sh), 2873 (s), 1734 (m), 1485 (s), 1453 (s), 1109 (s, sh), 734 (m) 700 (s) cm<sup>-1</sup>.

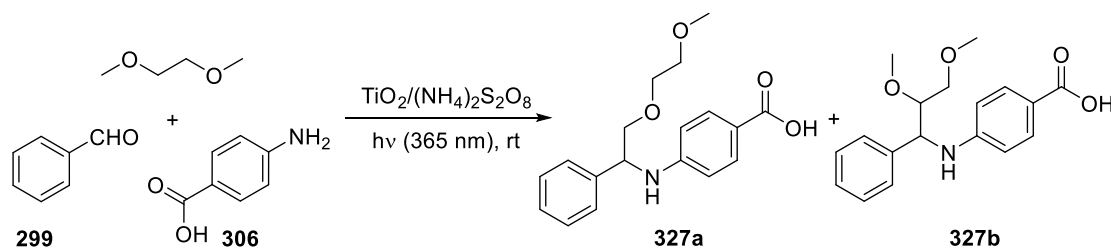
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.39–7.33 (m, 2H, H-2", H-6"), 7.33–7.27 (m, 2H, H-3", H-5"), 7.27–7.21 (m, 1H, H-4"), 6.75 (s, 2H, H-3, H-5), 4.27 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H-1'), 3.79 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, H-2'), 3.60–3.55 (m, 2H, H-1"), 3.52–3.46 (m, 2H, H-2"), 3.32 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.19 (s, 3H, C-4-CH<sub>3</sub>), 2.14 (s, 6H, C-2-CH<sub>3</sub>, C-6-CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 142.3 (2C, C-1, C-1"), 130.8 (C-4), 129.6 (2C, C-3, C-5), 129.5 (2C, C-2, C-6), 128.3 (2C, C-3", C-5"), 127.3 (2C, C-2", C-6"), 127.2 (C-4"), 74.7 (C-2'), 72.0 (C-2"), 70.7 (C-1"), 61.5 (C-1'), 59.1 (OCH<sub>3</sub>), 20.7 (C-4-CH<sub>3</sub>), 18.9 (2C, C-2-CH<sub>3</sub>, C-6-CH<sub>3</sub>) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 314.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

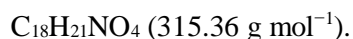
**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 314.2120, gef.: 314.2119.

<sup>ggg</sup>Aufgrund von Überlappung im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum konnte das Regioisomerenverhältnis von Methoxy- zu Methylenaktivierung nicht bestimmt werden.

4-{{2-(2-Methoxyethoxy)-1-phenylethyl}amino}benzoesäure (**327a**)

Gemäß der allgemeinen Vorschrift wurde Benzaldehyd (**299**, 31.8 mg, 0.300 mmol, 1.5 Äq.) mit Anilin **306** (27.4 mg, 0.200 mmol) und Dimethoxyethan (2.5 mL) 20 h gerührt. Danach wurde filtriert und mit Dichlormethan (40 mL) und Methanol (40 mL) nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt, um die Titelverbindung **327a** zu erhalten. Aus dem Rohprodukt ergibt sich ein Regioisomerenverhältnis durch Methoxy- zu Methyleneaktivierung von 2.4:1.

**Ausbeute:** 32.8 mg (0.104 mmol, 52%), farbloser amorpher Feststoff.



$R_f = 0.52$  ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc).

**RP-HPLC:**  $t_R = 9.3$  min, ACE5- $C_{18}$  PFP-Säule,  $150 \times 30$  mm, isokratisch: Wasser/Acetonitril (60/40),  $30 \text{ mL min}^{-1}$ .

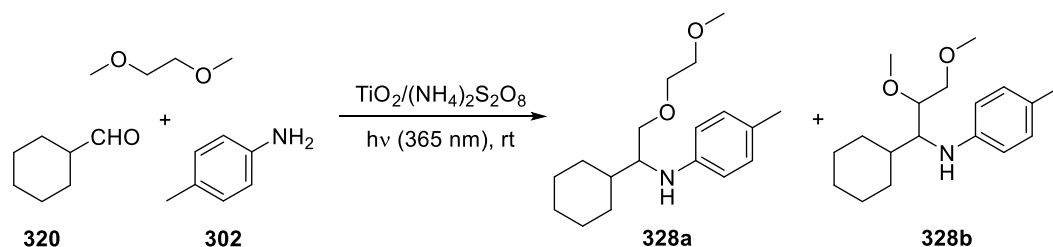
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3344$  (w, br), 2891 (w, br), 1671 (m), 1604 (s), 1528 (m), 1420 (m), 1283 (m), 1102 (m, sh)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.80$  (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, H-2, H-6), 7.38–7.35 (m, 2H, H-2", H-6"), 7.35–7.31 (m, 2H, H-3", H-5"), 7.29–7.25 (m, 1H, H-4"), 6.48 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, H-3, H-5), 5.31 (br s, 1H, NH), 4.61 (dd,  $J = 8.1, 3.4$  Hz, 1H, H-1'), 3.80 (dd,  $J = 10.4, 3.4$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-2'), 3.72–3.67 (m, 1H, H<sub>a</sub>-1'''), 3.65–3.59 (m, 2H, H<sub>b</sub>-2', H<sub>b</sub>-1'''), 3.59–3.53 (m, 2H, H<sub>a</sub>-2'', H<sub>b</sub>-2'''), 3.40 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.5$  (COOH), 152.2 (C-4), 139.7 (C-1''), 132.2 (2C, C-2, C-6), 129.0 (2C, C-3'', C-5''), 127.9 (C-4''), 126.7 (2C, C-2'', C-6''), 118.0 (C-1), 112.9 (2C, C-3, C-5), 75.5 (C-2'), 72.0 (C-2''), 70.5 (C-1'''), 59.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 57.7 (C-1') ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 316.1 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**ESI-HRMS:** ber. für  $[\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}]^+$ :  $m/z = 338.1368$ , gef.: 338.1376.

**N-[1-Cyclohexyl-2-(2-methoxyethoxy)ethyl]-4-methylanilin (328a)**

Gemäß der allgemeinen Vorschrift wurde Aldehyd **320** (33.7 mg, 0.300 mmol, 1.5 Äq.) mit Anilin **302** (21.4 mg, 0.200 mmol) und Dimethoxyethan (2.5 mL) 20 h gerührt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (CyH/EtOAc/NEt<sub>3</sub> = 7.5/2.0/0.5) gereinigt, um die Titelverbindung **328a** zu erhalten.<sup>hhh</sup>

**Ausbeute:** 22.1 mg (0.0760 mmol, 38%), farbloses Öl.

C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub> (291.43 g mol<sup>-1</sup>).

**R<sub>f</sub>** = 0.45 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc/NEt<sub>3</sub> = 7.5/2.0/0.5).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3385 (w, br), 2923 (s), 2853 (m), 1618 (m), 1520 (s), 1449 (m), 1251 (m), 1119 (m, sh), 807 (m) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.98–6.91 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-3, H-5), 6.56–6.50 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2, H-6), 3.60–3.53 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 3.53–3.47 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 3.37 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.27 (pseudo-q, *J* = 4.9 Hz, 1H, H-1'), 2.22 (s, 3H, C-4-CH<sub>3</sub>), 1.92–1.82 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.81–1.69 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 1.69–1.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, H-1''), 1.32–0.93 (m, 5H, CH<sub>2</sub>) ppm.

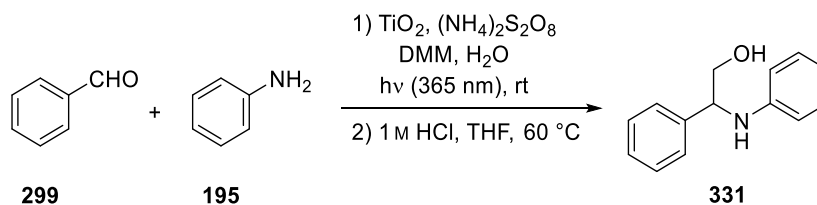
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 146.2 (C-1), 129.9 (2C, C-3, C-5), 126.1 (C-4), 113.5 (2C, C-2, C-6), 72.1 (C-2'''), 70.9 (C-2'), 70.7 (C-1'''), 59.2 (OCH<sub>3</sub>), 58.1 (C-1'), 39.8 (C-1''), 29.9, 29.4, 26.7, 26.6, 26.6 (5 × CH<sub>2</sub>), 20.5 (C-4-CH<sub>3</sub>) ppm.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 292.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>Na]<sup>+</sup>: *m/z* = 314.2096, gef.: 314.2100.

<sup>hhh</sup>Aufgrund von Überlappung im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum konnte das Regioisomerenverhältnis von Methoxy- zu Methylenaktivierung nicht bestimmt werden.

## 6.4.2.2 Abspaltung der MOM-Gruppe

2-Phenyl-2-(phenylamino)ethanol (**331**)

Gemäß der allgemeinen Vorschrift für die selektive C–H-Aktivierung von Methoxygruppen wurde Benzaldehyd (**299**, 31.8 mg, 0.300 mmol, 1.5 Äq.) mit Anilin (**195**, 18.6 mg, 0.200 mmol) und Dimethoxymethan (2.5 mL) 20 h gerührt. Danach wurde filtriert und mit Dichlormethan (40 mL) und Ethylacetat (40 mL) nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst und noch einmal filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand in Tetrahydrofuran (0.2 mL) gelöst. Anschließend wurde Wasser (0.5 mL) und 1 M HCl (4 mL) hinzugeben und 12 h bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (10 mL) hinzugeben, mit 1 M NaOH basisch gestellt und mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 4/1) gereinigt, um die Titelverbindung **331** zu erhalten.

**Ausbeute:** 17.9 mg (0.0839 mmol, 42% über 2 Stufen), gelbes Öl.

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$  (213.28 g mol<sup>-1</sup>).

**R<sub>f</sub>** = 0.19 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc/NEt<sub>3</sub> = 7.0/2.5/0.5).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3520 (m, sh), 3396 (s, br), 1601 (s), 1503 (s), 1316 (m), 1066 (m), 1028 (m), 750 (s), 649 (s) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.41–7.31 (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 7.31–7.24 (m, 1H, H-4'), 7.15–7.06 (m, 2H, H-3'', H-5''), 6.68 (tt,  $J$  = 7.4, 1.0 Hz, 1H, H-4''), 6.61–6.54 (m, 2H, H-2'', H-6''), 4.52 (dd,  $J$  = 6.9, 4.2 Hz, 1H, H-2), 3.96 (dd,  $J$  = 11.1, 4.2 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-1), 3.77 (dd,  $J$  = 11.1, 6.9 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-1) ppm.

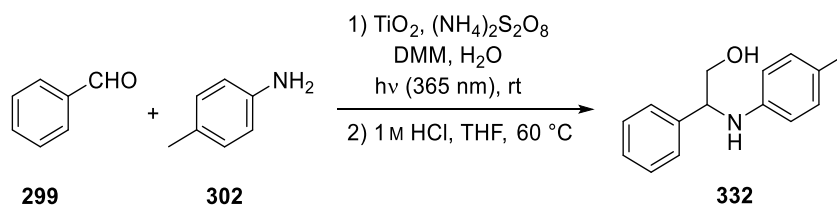
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 147.2 (C-1''), 140.1 (C-1'), 129.3 (2C, C-3'', C-5''), 129.0 (2C, C-3', C-5'), 127.8 (C-4'), 126.9 (2C, C-2', C-6'), 118.1 (C-4''), 114.1 (2C, C-2'', C-6''), 67.5 (C-1), 60.1 (C-2) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 214.0 (100)  $[M + H]^+$ .

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>351</sup>

### 2-[(4-Methylphenyl)amino]-2-phenylethanol (**332**)

#### Methode A:



Gemäß der allgemeinen Vorschrift für die selektive C–H-Aktivierung von Methoxygruppen wurde Benzaldehyd (**299**, 31.8 mg, 0.300 mmol, 1.5 Äq.) mit Anilin **302** (21.4 mg, 0.200 mmol) und Dimethoxymethan (2.5 mL) 20 h gerührt. Danach wurde filtriert und mit Dichlormethan (40 mL) und Ethylacetat (40 mL) nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst und noch einmal filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand in Tetrahydrofuran (0.2 mL) gelöst. Anschließend wurde Wasser (0.5 mL) und 1 M HCl (4 mL) hinzugeben und 12 h bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (10 mL) hinzugeben, mit 1 M NaOH basisch gestellt und mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 4/1) gereinigt, um die Titelverbindung **332** zu erhalten.

**Ausbeute:** 21.8 mg (0.0959 mmol, 48% über 2 Stufen), gelbes Öl.

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}$  (227.13 g mol<sup>-1</sup>).

$R_f = 0.21$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc/NEt<sub>3</sub> = 7.0/2.5/0.5).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3388$  (s, br), 3025 (m), 2920 (m), 2868 (m), 1616 (m), 1517 (s), 1302 (m), 1068 (m), 808 (s), 701 (m) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.39\text{--}7.32$  (m, 4H, 4 × Ar-H), 7.30–7.24 (m, 1H, H-4"), 6.96–6.90 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-3', H-5'), 6.54–6.49 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2', H-6'), 4.49 (dd,  $J = 7.2, 4.2$  Hz, 1H, H-2), 3.93 (dd,  $J = 11.1, 4.2$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-1), 3.73 (dd,  $J = 11.1, 7.2$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-1), 2.21 (s, 3H, C-4'-CH<sub>3</sub>) ppm.

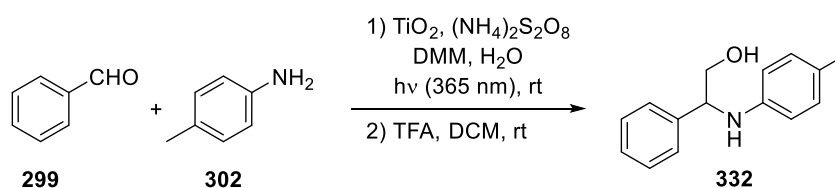


$^{13}\text{C-NMR}$ , **HSQC**, **HMBC** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 145.0$  (C-1'), 140.4 (C-1''), 129.8 (2C, C-3', C-5'), 128.9 (2C, C-3'', C-5''), 127.7 (C-4''), 127.3 (C-4'), 126.8 (2C, C-2'', C-6''), 114.2 (2C, C-2', C-6'), 67.5 (C-1), 60.3 (C-2), 20.5 (C-4'- $\text{CH}_3$ ) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 228.1 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>351</sup>

#### Methode B:

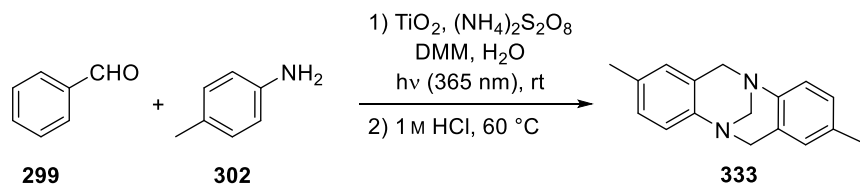


Zu einer Lösung aus  $\text{TiO}_2$  (200 mg, 2.50 mmol, 1.3 Äq.) und  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  (60.0 mg, 0.263 mmol, 0.13 Äq.), in Wasser (25 mL) und Dimethoxymethan (25 mL) wurde Benzaldehyd (**299**, 318 mg, 3.00 mmol, 1.5 Äq.) und Amin **302** (214 mg, 2.00 mmol) zugegeben. Anschließend wurde entgast, indem Argon 1 min durchgeleitet wurde. Unter starkem Rühren wurde die Reaktionslösung 20 h bei Raumtemperatur bestrahlt (400 W Hg-Lampe, 350–375 nm). Danach wurde filtriert und mit Dichlormethan (200 mL) und Ethylacetat (200 mL) nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der erhaltene Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst und noch einmal filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand in Dichlormethan (10 mL) gelöst. Anschließend wurde Trifluoressigsäure (3.0 mL) hinzugeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 1 M NaOH basisch gestellt und mit Dichlormethan ( $3 \times 100$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 4/1) gereinigt, um die Titelverbindung **332** zu erhalten.

**Ausbeute:** 90.9 mg (0.402 mmol, 20% über 2 Stufen), gelbes Öl.

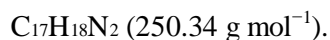
$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}$  (227.13  $\text{g mol}^{-1}$ ).

Die analytischen Daten stimmen mit denen von Methode A überein.

**2,8-Dimethyl-6H,12H-5,11-methanodibenzo[*b,f*][1,5]diazocin (333)****Methode A:**

Zu einer Lösung aus  $\text{TiO}_2$  (200 mg, 2.50 mmol, 1.3 Äq.) und  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  (60.0 mg, 0.263 mmol, 0.13 Äq.), in Wasser (25 mL) und Dimethoxymethan (25 mL) wurde Benzaldehyd (**299**, 318 mg, 3.00 mmol, 1.5 Äq) und Amin **302** (214 mg, 2.00 mmol) zugegeben. Anschließend wurde entgast, indem Argon 1 min durchgeleitet wurde. Unter starkem Rühren wurde die Reaktionslösung 20 h bei Raumtemperatur bestrahlt (400 W Hg-Lampe, 350–375 nm). Danach wurde 1 M HCl (40 mL) hinzugeben und 50 h bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 1 M NaOH basisch gestellt und mit Dichlormethan ( $3 \times 100$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 7/3) gereinigt, um die Titelverbindung **333** zu erhalten.

**Ausbeute:** 113 mg (0.452 mmol, 45%), farbloser Feststoff.



**Smp.:** 130–132 °C, Lit.:<sup>352</sup> 135 °C.

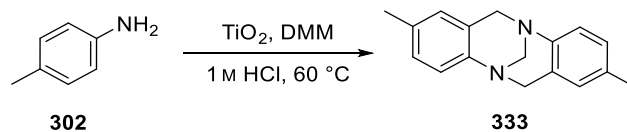
**R<sub>f</sub>** = 0.31 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 7/3).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2943 (m), 2919 (m, sh), 2855 (w), 2201 (m, sh), 1497 (s), 1441 (m), 1206 (s), 831 (m), 732 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.04 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H, H-4, H-10), 7.00–6.95 (m, 2H, H-3, H-9), 6.72–6.70 (m, 2H, H-1, H-7), 4.66 (d,  $J$  = 16.6 Hz, 2H, H<sub>a</sub>-6, H<sub>a</sub>-12), 4.32 (s, 2H, H-13), 4.11 (d,  $J$  = 16.6 Hz, 2H, H<sub>b</sub>-6, H<sub>b</sub>-12), 2.22 (s, 6H, C-2- $\text{CH}_3$ , C-8- $\text{CH}_3$ ) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 145.2 (2C, C-4a, C-10a), 133.8 (2C, C-2, C-8), 128.4 (2C, C-3, C-9), 127.5 (2C, C-6a, C-12a), 127.4 (2C, C-1, C-7), 124.9 (2C, C-4, C-10), 67.2 (C-13), 58.8 (2C, C-6, C-12), 21.0 (2C, C-2- $\text{CH}_3$ , C-8- $\text{CH}_3$ ) ppm.

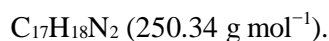
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 251.1 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>353</sup>

**Methode B:**

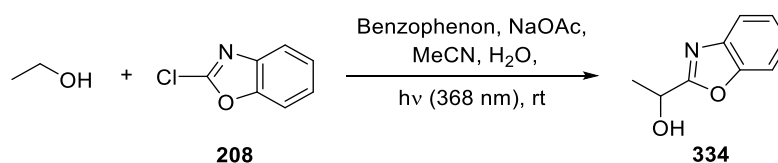
Zu einer Lösung aus Amin **302** (214 mg, 2.00 mmol) und  $\text{TiO}_2$  (200 mg, 2.50 mmol, 1.3 Äq.) in Dimethoxymethan (25 mL) wurde 1 M HCl (40 mL) hinzugeben und anschließend 12 h bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 1 M NaOH basisch gestellt und mit Dichlormethan ( $3 \times 100$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 7/3) gereinigt, um die Titelverbindung **333** zu erhalten.

**Ausbeute:** 190 mg (0.760 mmol, 76%), farbloser Feststoff.



**Smp.:** 132–133 °C, Lit.:<sup>352</sup> 135 °C.

Die analytischen Daten stimmen mit denen von Methode A überein.

**6.4.3 Photochemie: Benzophenon****1-(1,3-Benzoxazol-2-yl)ethanol (334)**

Zu einer durch Durchleiten von Argon im Ultraschallbad entgasten Lösung aus Acetonitril (13 mL) und Wasser (2 mL) wurden Ethanol (2.63 mL, 45.0 mmol, 50.0 Äq.), 2-Chlorbenzoxazol (**208**, 138 mg, 0.900 mmol), Benzophenon (164 mg, 0.900 mmol, 1.0 Äq.) und NaOAc (185 mg, 2.25 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben. Es wurde noch einmal entgast, in dem Argon 1 min lang durchgeleitet wurde. Anschließend wurde die Reaktionslösung 24 h bei Raumtemperatur unter Rühren bestrahlt (25 W, UV-A). Nach beendeter Reaktion wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 7/3) gereinigt, um die Titelverbindung **334** zu erhalten.

**Ausbeute:** 116 mg (0.708 mmol, 79%), hellgelbes Öl.

$C_9H_9NO_2$  (163.17 g mol<sup>-1</sup>).

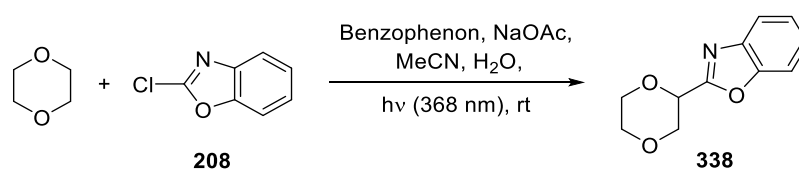
$R_f = 0.27$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 7/3).

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.71\text{--}7.66$  (m, 1H, H-4'), 7.52–7.46 (m, 1H, H-7'), 7.35–7.28 (m, 2H, H-5', H-6'), 5.14 (q,  $J = 6.7$  Hz, 1H, H-1), 4.28 (br s, 1H, OH), 1.71 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, H-2) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 168.6$  (C-2'), 150.8 (C-7'a), 140.4 (C-3'a), 125.3 (C-6'), 124.7 (C-5'), 120.0 (C-4'), 110.9 (C-7'), 64.2 (C-1), 21.5 (C-2) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>354</sup>

### 2-(1,4-Dioxan-2-yl)-1,3-benzoxazol (338)



Zu einer durch Durchleiten von Argon im Ultraschallbad entgasten Lösung aus Acetonitril (13 mL) und Wasser (2 mL) wurden 1,4-Dioxan (3.85 mL, 45.0 mmol, 50.0 Äq.), 2-Chlorbenzoxazol (**208**, 138 mg, 0.900 mmol), (164 mg, 0.900 mmol, 1.0 Äq.) und NaOAc (185 mg, 2.25 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben. Es wurde noch einmal entgast, in dem Argon 1 min lang durchgeleitet wurde. Anschließend wurde die Reaktionslösung 24 h bei Raumtemperatur unter Rühren bestrahlt (25 W, UV-A). Nach beendeter Reaktion wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand flashchromatographisch an Kieselgel (CyH/EtOAc = 9/1) gereinigt, um die Titelverbindung **338** zu erhalten.

**Ausbeute:** 88.7 mg (0.432 mmol, 48%), farbloser amorpher Feststoff.

$C_{11}H_{11}NO_3$  (205.21 g mol<sup>-1</sup>).

$R_f = 0.10$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc = 9/1).

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.75\text{--}7.71$  (m, 1H, H-4), 7.56–7.52 (m, 1H, H-7), 7.36–7.33 (m, 2H, H-5, H-6), 4.96 (dd,  $J = 9.1, 3.0$  Hz, 1H, H-2'), 4.19 (dd,  $J = 11.7, 3.0$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-3'), 4.02 (pseudo-dt,  $J = 11.7, 2.6$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-6'), 3.99–3.96 (m, 1H, H<sub>b</sub>-3'), 3.96–3.92 (m, 1H, H<sub>b</sub>-6'), 3.84–3.79 (m, 2H, H<sub>a</sub>-5', H<sub>b</sub>-5') ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 161.8 (C-2), 150.7 (C-7a), 140.7 (C-3a), 125.7 (C-6), 124.8 (C-5), 120.5 (C-4), 111.0 (C-7), 71.2 (C-2'), 68.6 (C-3'), 66.7 (C-6'), 66.5 (C-5') ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 206.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>355</sup>



## 7 LITERATURVERZEICHNIS

1. NOLLER, C. R.; MAYER-KAUPP, H.; STEPHAN, S. *Lehrbuch der Organischen Chemie*; Springer: Berlin, Heidelberg, **2013**.
2. WOLLRAB, A. *Organische Chemie: Eine Einführung für Lehramts- und Nebenfachstudenten*; Springer: Berlin, Heidelberg, **2014**.
3. LI, C.-J.; ANASTAS, P. T. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1413–1414.
4. KUHL, N.; HOPKINSON, M. N.; WENZEL-DELORD, J.; GLORIUS, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236–10254.
5. ANDREATTA, J. R.; MCKEOWN, B. A.; GUNNOE, T. B. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 305–315.
6. SATOH, T.; MIURA, M. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 11212–11222.
7. GODULA, K.; SAMES, D. *Science* **2006**, *312*, 67–72.
8. JAZZAR, R.; HITCE, J.; RENAUDAT, A.; SOFACK-KREUTZER, J.; BAUDOIN, O. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 2654–2672.
9. POSNER, G. H. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 831–844.
10. O SYDNES, M. *Curr. Green Chem.* **2014**, *1*, 216–226.
11. ANASTAS, P. T.; KIRCHHOFF, M. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686–694.
12. NAKANISHI, K. *Natural Products Chemistry*; Kodansha: Tokyo, **1974**.
13. DEMAİN, A. L.; FANG, A. *Adv. Biochem. Eng./Biotechnol.* **2000**, *69*, 1–39.
14. NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. *J. Nat. Prod.* **2016**, 629–661.
15. DALTON, D. R. In *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, **2000**.
16. BREITMAIER, E.; JUNG, G. *Organische Chemie*; Thieme: Stuttgart, New York, **2014**.
17. BREITMAIER, E. *Alkaloide: Betäubungsmittel, Halluzinogene und andere Wirkstoffe, Leitstrukturen aus der Natur*; Teubner: Stuttgart, Leipzig, Wiesbaden, **2002**.
18. BRUCE, N. C. In *Biotechnology Set*; Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim, **2008**.
19. HESSE, M. *Alkaloide: Fluch oder Segen der Natur*; Wiley-VCH: Weinheim, **2000**.
20. HELDT, H. W. *Pflanzenbiochemie*; Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg, Berlin, Oxford, **1996**.
21. KAMETANI, T. *The chemistry of the isoquinoline alkaloids*; Hirokawa Publishing Comp.: Tokyo, **1969**.
22. SHAMMA, M. *Isoquinoline Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*; Academic Press: London, **1973**.
23. HABERMEHL, G.; HAMMANN, P. *Naturstoffchemie: Eine Einführung*; Springer: Berlin, Heidelberg, **2008**.
24. BERNAUER, K.; HOFHEINZ, W. In *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe / Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*; Springer: Vienna, **1968**.
25. FERRARI, M. *Pharmacol. Res. Commun.* **1974**, *6*, 97–115.
26. SINGH, H.; SINGH, P.; KUMARI, K.; CHANDRA, A.; K DASS, S.; CHANDRA, R. *Curr. Drug Metab.* **2013**, *14*, 351–360.
27. WOODWARD, R. B.; HOFFMANN, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 781–853.
28. SPANGLER, C. W. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 187–217.
29. SWEENEY, J. B. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1027–1038.
30. AGGARWAL, V. K.; HARVEY, J. N.; ROBIETTE, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5468–5471.
31. PINE, S. H. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc.: New York: **2004**.
32. ALBRIGHT, J. D. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3207–3233.
33. LAHM, B.; PACHECO, J. C. O.; OPATZ, T. *Synthesis* **2014**, *46*, 2413–2421.

34. OREJARENA PACHECO, J. C.; LAHM, G.; OPATZ, T. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4985–4992.
35. STEVENS, T. S.; CREIGHTON, E. M.; GORDON, A. B.; MACNICOL, M. *J. Chem. Soc.* **1928**, 3193–3197.
36. THOMSON, T.; STEVENS, T. S. *J. Chem. Soc.* **1932**, 69–73.
37. STEVENS, T. S. *J. Chem. Soc.* **1930**, 2107–2119.
38. OLLIS, W. D.; REY, M.; SUTHERLAND, I. O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 1009–1027.
39. CAMPBELL, A.; HOUSTON, A. H. J.; KENYON, J. J. *J. Chem. Soc.* **1947**, 93–95.
40. MILLARD, B. J.; STEVENS, T. S. *J. Chem. Soc.* **1963**, 3397–3403.
41. HAUSER, C. R.; KANTOR, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1437–1441.
42. GHIGO, G.; CAGNINA, S.; MARANZANA, A.; TONACHINI, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3608–3617.
43. CLARK, J. S. *Nitrogen, Oxygen and Sulfur Ylide Chemistry: A Practical Approach in Chemistry*; Oxford University Press: Oxford, **2002**.
44. PATON, J. M.; PAUSON, P. L.; STEVENS, T. S. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2130–2131.
45. TOMIOKA, H.; SUZUKI, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6353–6356.
46. LIU, Y. X.; LIANG, X. T. *Chin. Chem. Lett.* **2001**, *12*, 7–10.
47. JOŃCZYK, A.; LIPIAK, D.; SIENKIEWICZ, K. *Synlett* **1991**, 493–496.
48. ZDROJEWSKI, T.; JOŃCZYK, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1355–1358.
49. JONCZYK, A.; ZDROJEWSKI, T.; GRZYWACZ, P.; BALCERZAK, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2919–2923.
50. KOWALKOWSKA, A.; JOŃCZYK, A. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 3308–3317.
51. SOMMELET, M. *Compt. rend.* **1937**, *205*, 56–58.
52. BEARD, W. Q.; HAUSER, C. R. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 334–343.
53. PINE, S. H. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, **1970**.
54. SANDERS, E. B.; SECOR, H. V.; SEEMAN, J. I. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 324–330.
55. WEINREB, S. M.; BASHA, F. Z.; HIBINO, S.; KHATRI, N. A.; KIM, D.; PYE, W. E.; WU, T. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 536–544.
56. RAUTENSTRAUCH, V. *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 2233–2241.
57. MANDER, L. N.; TURNER, J. V.; COOMBE, B. G. *Aust. J. Chem.* **1974**, *27*, 1985–2000.
58. COSSEY, A.; MANDER, L.; TURNER, J. *Aust. J. Chem.* **1980**, *33*, 2061–2069.
59. MANDER, L. N.; TURNER, J. V.; TWITCHIN, B. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3017–3020.
60. STELLA, L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3457–3458.
61. AMROLLAH-MADJDABADI, A.; STELLA, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, 350–354.
62. BUCHI, G.; WUEST, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7573–7574.
63. LI, Z.; JIN, Z.; HUANG, R. *Synthesis* **2001**, 2365–2378.
64. GELLERT, E. *J. Nat. Prod.* **1982**, *45*, 50–73.
65. BRILL, H. C.; WELLS, A. H. *Philippine J. Sci.* **1917**, *12*, 16–95.
66. CHOPRA, R. N.; CHAKERBURY, M. *Indian J. Med. Res.* **1935**, *23*, 263–269.
67. GOVINDACHARI, T. R.; LAKSHMIKANTHAM, M. V.; RAJADURAI, S. *Tetrahedron* **1961**, *14*, 284–287.
68. STOYE, A.; PEEZ, T. E.; OPATZ, T. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 275–278.
69. YANG, C.-W.; CHUANG, T.-H.; WU, P.-L.; HUANG, W.-H.; LEE, S.-J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2007**, *354*, 942–948.
70. GANGULY, T.; SAINIS, K. B. *Phytomedicine* **2001**, *8*, 348–355.
71. WANG, K.; SU, B.; WANG, Z.; WU, M.; LI, Z.; HU, Y.; FAN, Z.; MI, N.; WANG, Q. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 2703–2709.
72. REDDY, B. K.; BALAJI, M.; REDDY, P. U.; SAILAJA, G.; VAIDYANATH, K.; NARASIMHA, G. *Afr. J. Biochem. Res.* **2009**, *3*, 393–397.
73. WU, C.-M.; YANG, C.-W.; LEE, Y.-Z.; CHUANG, T.-H.; WU, P.-L.; CHAO, Y.-S.; LEE, S.-J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2009**, *386*, 140–145.



74. MANDHARE, A. A.; DHULAP, S. A.; DHULAP, A. S.; BIRADAR, S. C. *Chem. Inform.* **2015**, *1*, 1–15.
75. CHEMLER, S. R. *Curr. Bioact. Compd.* **2009**, *5*, 2–19.
76. TANNER, U.; WIEGREBE, W. *Arch. Pharm.* **1993**, *326*, 67–72.
77. WEI, L.; BROSSI, A.; KENDALL, R.; BASTOW, K. F.; MORRIS-NATSCHKE, S. L.; SHI, Q.; LEE, K.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6560–6569.
78. LYKKEBERG, A. K.; CHRISTENSEN, J.; BUDNIK, B. A.; ABE, F.; JAROSZEWSKI, J. W. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1299–1302.
79. GAO, W.; CHEN, A. P.-C.; LEUNG, C.-H.; GULLEN, E. A.; FÜRSTNER, A.; SHI, Q.; WEI, L.; LEE, K.-H.; CHENG, Y.-C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 704–709.
80. CHEMLER, S. R. *Curr. Bioact. Compd.* **2009**, *5*, 2.
81. WANG, Z.; WU, M.; WANG, Y.; LI, Z.; WANG, L.; HAN, G.; CHEN, F.; LIU, Y.; WANG, K.; ZHANG, A.; MENG, L.; WANG, Q. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *51*, 250–258.
82. MULCHANDANI, N.; IYER, S.; BADHEKA, L. *Phytochemistry* **1969**, *8*, 1931–1935.
83. LODER, J. *Aust. J. Chem.* **1962**, *15*, 296–300.
84. MULCHANDANI, N.; IYER, S.; BADHEKA, L. *Phytochemistry* **1971**, *10*, 1047–1050.
85. MULCHANDANI, N. B.; IYER, S.; BADHEKA, L. P. *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1697–1699.
86. HEDGES, S. H.; HERBERT, R. B.; KNAGG, E.; PASUPATHY, V. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 807–810.
87. BARTON, D. *Proc. Chem. Eng. Group Soc. Chem. Ind., London* **1963**, 293–298.
88. MANGLA, V. K.; BHAKUNI, D. S. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2489–2490.
89. CRAGG, J. E.; HERBERT, R. B.; JACKSON, F. B.; MOODY, C. J.; NICOLSON, I. T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 2477–2485.
90. BUCKLEY, T. F., III; HENRY, R. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4222–4232.
91. IIDA, H.; WATANABE, Y.; TANAKA, M.; KIBAYASHI, C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2412–2418.
92. IHARA, M.; TAKINO, Y.; FUKUMOTO, K.; KAMETANI, T. *Heterocycles* **1989**, *28*, 63–65.
93. ZENG, W.; CHEMLER, S. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6045–6047.
94. ROSSITER, L. M.; SLATER, M. L.; GIESSERT, R. E.; SAKWA, S. A.; HERR, R. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9554–9557.
95. NIPHAKIS, M. J.; GEORG, G. I. *Org. Lett.* **2010**, *13*, 196–199.
96. HSU, S.-F.; KO, C.-W.; WU, Y.-T. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1756–1762.
97. COMINS, D. L.; JOSEPH, S. P. *Adv. Nitrogen Heterocycl.* **1996**, *2*, 251–294.
98. FÜRSTNER, A.; KENNEDY, J. W. *J. Chem. – Eur. J.* **2006**, *12*, 7398–7410.
99. STOYE, A.; OPATZ, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2140–2141.
100. MCIVER, A.; YOUNG, D. D.; DEITERS, A. *Chem. Commun.* **2008**, 4750–4752.
101. YAMAOKA, Y.; TANIGUCHI, M.; YAMADA, K.-I.; TAKASU, K. *Synthesis* **2015**, *47*, 2819–2825.
102. CHANG, C.-F.; LI, C.-F.; TSAI, C.-C.; CHUANG, T.-H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 638–641.
103. NORDLANDER, J. E.; NJOROGE, F. G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1627–1630.
104. MIAH, M.; HUDLICKY, T.; REED, J. In *In The Alkaloids*; Academic Press: New York, **1998**.
105. ABDELKAFI, H.; NAY, B. *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 845–869.
106. PAUDLER, W. W.; KERLEY, G. I.; MCKAY, J. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2194–2197.
107. ABRAHAM, D.; ROSENSTEIN, R.; MCGANDY, E. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 4085–4086.
108. ARORA, S.; BATES, R.; GRADY, R.; POWELL, R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1269–1271.
109. POWELL, R. *Phytochemistry* **1972**, *11*, 1467–1472.
110. POWELL, R.; WEISLEDER, D.; SMITH, C.; ROHWEDDER, W. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 815–818.
111. MIKOLAJCZAK, K.; POWELL, R.; SMITH, C. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 1995–2001.

112. COBB, W.; BOGDEN, A.; REICH, S.; GRIFFIN, T.; KELTON, D.; LEPAGE, D. *Cancer Treat. Rep.* **1983**, *67*, 173–178.
113. SUFFNESS, M.; CORDELL, G. A. *The alkaloids: chemistry and pharmacology* **1985**, *25*, 1–355.
114. ZHOU, J.-Y.; CHEN, D.-L.; SHEN, Z.-S.; KOEFFLER, H. P. *Cancer Res.* **1990**, *50*, 2031–2035.
115. POWELL, R. G. *Phytochemistry* **1972**, *11*, 1467–1472.
116. JOHNS, S.; LAMBERTON, J.; SIOUMIS, A. *Aust. J. Chem.* **1969**, *22*, 2219–2231.
117. PARRY, R. J.; CHANG, M. N.; SCHWAB, J. M.; FOXMAN, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1099–1111.
118. WEINREB, S. M.; AUERBACH, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2503–2506.
119. DOLBY, L.; NELSON, S.; SENKOVICH, D. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3691–3695.
120. TSE, I.; SNIECKUS, V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 505–506.
121. FANG, F. G.; MAIER, M. E.; DANISHEFSKY, S. J.; SCHULTE, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 831–838.
122. WEINSTEIN, B.; CRAIG, A. R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 875–878.
123. MA, B.-C.; WANG, Y.-Q.; LI, W.-D. *Z. J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4528–4530.
124. GRYSOVÁ, L.; DOSTÁL, J.; MAREK, R. *Phytochemistry* **2007**, *68*, 150–175.
125. BENTLEY, K. W. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 444–463.
126. IVANOVSKA, N.; PHILIPOV, S. *Int. J. Immunopharmacol.* **1996**, *18*, 553–561.
127. SLOBODNÍKOVÁ, L.; KOŠT'ÁLOVÁ, D.; LABUDOVÁ, D.; KOTULOVÁ, D.; KETTMANN, V. *Phytother. Res.* **2004**, *18*, 674–676.
128. IWASA, K.; MORIYASU, M.; NADER, B. *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **2000**, *64*, 1998–2000.
129. KIM, S. A.; KWON, Y.; KIM, J. H.; MULLER, M. T.; CHUNG, I. K. *Biochemistry* **1998**, *37*, 16316–16324.
130. MAZZINI, S.; BELLUCCI, M. C.; MONDELLI, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 505–514.
131. KREY, A. K.; HAHN, F. E. *Science* **1969**, *166*, 755–757.
132. ORFILA, L.; RODRÍGUEZ, M. A.; COLMAN, T.; HASEGAWA, M.; MERENTES, E.; ARVELO, F. *J. Ethnopharmacol.* **2000**, *71*, 449–456.
133. GEAR, J. R.; SPENSER, I. D. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 783–803.
134. FRICK, S.; KUTCHAN, T. M. *Plant J.* **1999**, *17*, 329–339.
135. HARA, M.; TANAKA, S.; TABATA, M. *Phytochemistry* **1994**, *36*, 327–332.
136. FRAAIJE, M. W.; MATTEVI, A. *Nat. Chem. Biol.* **2008**, *4*, 719–721.
137. VINOGRADOVA, V. I.; YUNUSOV, M. S. *Khim. Prir. Soedin.* **1992**, 449–468.
138. YANG, P.; SONG, D.-Q.; LI, Y.-H.; KONG, W.-J.; WANG, Y.-X.; GAO, L.-M.; LIU, S.-Y.; CAO, R.-Q.; JIANG, J.-D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4675–4677.
139. IWASA, K.; KAMIGAUCHI, M.; UEKI, M.; TANIGUCHI, M. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 469–478.
140. PICTET, A.; GAMS, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 2384–2391.
141. BUCK, J. S.; DAVIS, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 660–664.
142. GOVINDACHARI, T. R.; NAGARAJAN, K.; NATARAJAN, S.; PAI, B. R. *Indian J. Chem.* **1971**, *9*, 1313–1315.
143. SUAU, R.; SILVA, M. V.; VALPUESTA, M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5841–5846.
144. KAMETANI, T.; OGASAWARA, K.; TAKAHASHI, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 675–676.
145. LENZ, G. R. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1117–1122.
146. KIPARISSIDES, Z.; FICHTNER, R. H.; POPLAWSKI, J.; NALLIAH, B. C.; MACLEAN, D. B. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 2770–2779.
147. GATLAND, A. E.; PILGRIM, B. S.; PROCOPIOU, P. A.; DONOHOE, T. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14555–14558.
148. JAYAKUMAR, J.; CHENG, C.-H. *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22*, 1800–1804.

149. OGAWA, K.; NOMURA, Y.; TAKEUCHI, Y.; TOMODA, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1982**, 3031–3035.
150. DE KIMPE, N. G.; STEVENS, C. V.; KEPPENS, M. A. *J. Agric. Food Chem.* **1993**, *41*, 1458–1461.
151. LAHM, G.; STOYE, A.; OPATZ, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6620–6623.
152. MANSON, D. L.; MUSGRAVE, O. C. *J. Chem. Soc.* **1963**.
153. FRUNDER, H.; BORNIG, H.; RICHTER, G.; STADE, K. *Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem.* **1957**, *307*, 161–175.
154. GALLETTI, P.; PORI, M.; GIACOMINI, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3896–3903.
155. GRAVEL, E.; POUPON, E.; HOCQUEMILLER, R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5248–5253.
156. DE KIMPE, N.; STEVENS, C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2904–2906.
157. SHI, J.; MANOLIKAKES, G.; YEH, C.-H.; GUERRERO, C. A.; SHENVI, R. A.; SHIGEHISA, H.; BARAN, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8014–8027.
158. DEICHMANN, J.-G., *Synthese von quartären Protoberberinen über Stevens-Umlagerung von Nitril-stabilisierten Ammonium-Yliden*, Bachelorarbeit, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, **2014**.
159. LAHM, G.; DEICHMANN, J.-G.; RAUEN, A. L.; OPATZ, T. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2010–2016.
160. ELLIOTT, M. C.; WILLIAMS, E. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3038–3047.
161. RAUEN, A. L., *Synthese von Tetrahydroprotoberberinen über Stevens-Umlagerungen von Nitril-stabilisierten Ammonium-Yliden*, Bachelorarbeit, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, **2013**.
162. DIEDERICH, F.; JONAS, U.; GRAMLICH, V.; HERRMANN, A.; RINGSDORF, H.; THILGEN, C. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2445–2453.
163. DALLACKER, F.; GLOMBITZA, K.-W.; LIPP, M. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1961**, *643*, 67–82.
164. PATRA, A.; MONTGOMERY, C. T.; FREYER, A. J.; GUINAUDEAU, H.; SHAMMA, M.; TANTISEWIE, B.; PHARADAI, K. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 547–549.
165. PIERRE, T. H.; KAMDEM, W. J.; AYAFOR, F.; STERNER, O. *Phytochemistry* **1997**, *46*, 65–167.
166. SHAMMA, M.; HILLMAN, M. J.; JONES, C. D. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 779–784.
167. STUBBA, D.; LAHM, G.; GEFFE, M.; RUNYON, J. W.; ARDUENGO, A. J.; OPATZ, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14187–14189.
168. NICHOLS, D. E.; BREWSTER, W. K.; JOHNSON, M. P.; OBERLENDER, R.; RIGGS, R. M. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 703–710.
169. CHO, E.-H.; CHUNG, S.-G.; LEE, S.-H.; KWON, H.-S.; LEE, J.-E.; KANG, D.-W.; JOO, J.-H.; ET, A. *Preparation of 4-phenyl-1-(pyridylaminocarbonyl)piperazine derivatives as antitumor agents and process for the preparation thereof*; WO9800402A1, **1998**.
170. LIU, X.; BARRETT, S. A.; KILNER, C. A.; THORNTON-PETT, M.; HALCROW, M. A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 603–611.
171. ZOŃ, J.; MIZIAK, P.; AMRHEIN, N.; GANCARZ, R. *Chem. Biodiversity* **2005**, *2*, 1187–1194.
172. MAITY, P.; SHACKLADY-MCATEE, D. M.; YAP, G. P. A.; SIRIANNI, E. R.; WATSON, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 280–285.
173. ERHARDT, S.; GRUSHIN, V. V.; KILPATRICK, A. H.; MACGREGOR, S. A.; MARSHALL, W. J.; ROE, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4828–4845.
174. EISSEN, M.; METZGER, J. O.; SCHMIDT, E.; SCHNEIDEWIND, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 414–436.
175. DAVIES, H. M. L.; MORTON, D. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 343–350.
176. DICK, A. R.; SANFORD, M. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439–2463.
177. DAVIES, H. M. L.; BECKWITH, R. E. *J. Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861–2904.
178. DAVIES, H. M. L.; MANNING, J. R. *Nature* **2008**, *451*, 417–424.

179. BOUTADLA, Y.; DAVIES, D. L.; MACGREGOR, S. A.; POBLADOR-BAHAMONDE, A. I. *Dalton Trans.* **2009**, 5820–5831.
180. LABINGER, J. A.; BERCAW, J. E. *Nature* **2002**, 417, 507–514.
181. SHILOV, A. E.; SHUL'PIN, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2879–2932.
182. BALCELLS, D.; CLOT, E.; EISENSTEIN, O. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 749–823.
183. ACKERMANN, L. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1315–1345.
184. ESS, D. H.; GODDARD, W. A.; PERIANA, R. A. *Organometallics* **2010**, 29, 6459–6472.
185. LAPOINTE, D.; FAGNOU, K. *Chem. Lett.* **2010**, 39, 1118–1126.
186. OXGAARD, J.; TENN, W. J.; NIELSEN, R. J.; PERIANA, R. A.; GODDARD, W. A. *Organometallics* **2007**, 26, 1565–1567.
187. HASSAN, J.; SÉVIGNON, M.; GOZZI, C.; SCHULZ, E.; LEMAIRE, M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359–1470.
188. KAKIUCHI, F.; MURAI, S. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 826–834.
189. GOJ, L. A.; GUNNOE, T. B. *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 671–685.
190. CAMPEAU, L.-C.; FAGNOU, K. *Chem. Commun.* **2006**, 1253–1264.
191. ALBERICO, D.; SCOTT, M. E.; LAUTENS, M. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 174–238.
192. MURAI, S.; KAKIUCHI, F.; SEKINE, S.; TANAKA, Y.; KAMATANI, A.; SONODA, M.; CHATANI, N. *Nature* **1993**, 366, 529–531.
193. RAKSHIT, S.; GROHMANN, C.; BESSET, T.; GLORIUS, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2350–2353.
194. RITLENG, V.; SIRLIN, C.; PFEFFER, M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1731–1770.
195. ACKERMANN, L.; VICENTE, R.; KAPDI, A. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9792–9826.
196. ROUSSEAU, G.; BREIT, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2450–2494.
197. FAN, M.; MA, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12152–12155.
198. RYABOV, A. D. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 403–424.
199. ENGLE, K. M.; MEI, T.-S.; WASA, M.; YU, J.-Q. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 788–802.
200. ZHANG, X.; HOUK, K. *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 379–385.
201. ZHANG, M.; ZHANG, Y.; JIE, X.; ZHAO, H.; LI, G.; SU, W. *Org. Chem. Front.* **2014**, 1, 843–895.
202. WANG, C.; CHEN, H.; WANG, Z.; CHEN, J.; HUANG, Y. *Angew. Chem.* **2012**, 124, 7354–7357.
203. WANG, M.; ZHENG, D. X.; LUO, M. B.; GAO, M.; MILLER, K. D.; HUTCHINS, G. D.; ZHENG, Q.-H. *Appl. Radiat. Isot.* **2010**, 68, 1098–1103.
204. PAN, S.; SHIBATA, T. *ACS Catal.* **2013**, 3, 704–712.
205. PAN, S.; RYU, N.; SHIBATA, T. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 929–933.
206. TSUCHIKAMA, K.; KASAGAWA, M.; HASHIMOTO, Y.-K.; ENDO, K.; SHIBATA, T. *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 3939–3942.
207. SHIBATA, T.; SHIZUNO, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 5410–5413.
208. WAGH, Y. S.; TIWARI, N. J.; BHANAGE, B. M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1290–1293.
209. KLOECKNER, U.; WECKENMANN, N. M.; NACHTSHEIM, B. J. *Synlett* **2012**, 97–100.
210. TAKEBAYASHI, S.; SHIBATA, T. *Organometallics* **2012**, 31, 4114–4117.
211. LAHM, G.; OPATZ, T. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4201–4203.
212. MITCHELL, E. A.; PESCHIULLI, A.; LEFEVRE, N.; MEERPOEL, L.; MAES, B. U. W. *Chem. – Eur. J.* **2012**, 18, 10092–10142.
213. CHATANI, N.; ASAUMI, T.; YORIMITSU, S.; IKEDA, T.; KAKIUCHI, F.; MURAI, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10935–10941.
214. RUEPING, M.; VILA, C.; KOENIGS, R. M.; POSCHARNY, K.; FABRY, D. C. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2360–2362.
215. KOHLS, P.; JADHAV, D.; PANDEY, G.; REISER, O. *Org. Lett.* **2012**, 14, 672–675.
216. RUIZ ESPELT, L.; WIENSCH, E. M.; YOON, T. P. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4107–4114.

217. FREEMAN, D. B.; FURST, L.; CONDIE, A. G.; STEPHENSON, C. R. J. *Org. Lett.* **2011**, *14*, 94–97.
218. BOESS, E.; SURESHKUMAR, D.; SUD, A.; WIRTZ, C.; FARÈS, C.; KLUSMANN, M. J. *Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8106–8109.
219. GHOBRIAL, M.; HARHAMMER, K.; MIHOVILOVIC, M. D.; SCHNURCH, M. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8836–8838.
220. SCHINKEL, M.; WANG, L.; BIELEFELD, K.; ACKERMANN, L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1876–1879.
221. LI, X. G.; LIU, K.; ZOU, G.; LIU, P. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7878–7888.
222. GARCÍA-RUBIA, A.; ARRAYÁS, R. G.; CARRETERO, J. C. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6633–6637.
223. YANG, Y.; KUANG, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7810–7813.
224. YADAGIRI, B.; LOWN, J. W. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 175–181.
225. SHI, Q.-Q.; SUN, R.; GE, J.-F.; XU, Q.-F.; LI, N.-J.; LU, J.-M. *Dyes Pigm.* **2012**, *93*, 1506–1511.
226. MEYERS, A. I.; TEMPLE, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6644–6646.
227. FROEHR, T.; SINDLINGER, C. P.; KLOECKNER, U.; FINKBEINER, P.; NACHTSHEIM, B. *J. Org. Lett.* **2011**, *13*, 3754–3757.
228. KHALAF, A. I.; ALVAREZ, R. G.; SUCKLING, C. J.; WAIGH, R. D. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8567–8571.
229. MORENO, L.; CABEDO, N.; BOULANGÉ, A.; PÁRRAGA, J.; GALÁN, A.; LELEU, S.; SANZ, M.-J.; CORTES, D.; FRANCK, X. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 69–76.
230. ROUQUET, G.; CHATANI, N. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2201–2208.
231. DUAN, P.; LAN, X.; CHEN, Y.; QIAN, S.-S.; LI, J. J.; LU, L.; LU, Y.; CHEN, B.; HONG, M.; ZHAO, J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12135–12138.
232. TALIANI, S.; PUGLIESI, I.; BARRESI, E.; SIMORINI, F.; SALERNO, S.; LA MOTTA, C.; MARINI, A. M.; COSIMELLI, B.; COSCONATI, S.; DI MARO, S.; MARINELLI, L.; DANIELE, S.; TRINCAVELLI, M. L.; GRECO, G.; NOVELLINO, E.; MARTINI, C.; DA SETTIMO, F. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1490–1499.
233. JUN, C.-H. *Chem. Commun.* **1998**, 1405–1406.
234. DASTBARAVARDEH, N.; KIRCHNER, K.; SCHNÜRCH, M.; MIHOVILOVIC, M. D. *J. Org. Chem.* **2012**, *78*, 658–672.
235. DASTBARAVARDEH, N.; SCHNÜRCH, M.; MIHOVILOVIC, M. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2878–2890.
236. PROKOPCOVÁ, H.; BERGMAN, S. D.; AELVOET, K.; SMOUT, V.; HERREBOUT, W.; VAN DER VEKEN, B.; MEERPOEL, L.; MAES, B. U. W. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 13063–13067.
237. SMOUT, V.; PESCHIULLI, A.; VERBEECK, S.; MITCHELL, E. A.; HERREBOUT, W.; BULTINCK, P.; VANDE VELDE, C. M. L.; BERTHELOT, D.; MEERPOEL, L.; MAES, B. U. W. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9803–9814.
238. JANA, C. K.; GRIMME, S.; STUDER, A. *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15*, 9078–9084.
239. RUIZ ESPELT, L.; WIENSCH, E. M.; YOON, T. P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4107–4114.
240. GAWLEY, R. E.; HART, G. C.; BARTOLOTTI, L. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 175–181.
241. REIN, K.; GOICOECHEA-PAPPAS, M.; ANKLEKAR, T. V.; HART, G. C.; SMITH, G. A.; GAWLEY, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2211–2217.
242. KÖNIG, B. *Chemical Photocatalysis*; De Gruyter: Berlin, **2013**.
243. ASAH, R.; MORIKAWA, T.; IRIE, H.; OHWAKI, T. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9824–9852.
244. ZEITLER, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9785–9789.
245. JABŁOŃSKI, A. *Nature* **1933**, *131*, 839–840.
246. MICHL, J.; BONAČIĆ-KOUTECKÝ, V. *Electronic aspects of organic photochemistry*; Wiley: New York, **1990**.
247. KLESSINGER, M.; MICHL, J. *Excited states and photochemistry of organic molecules*; VCH: New York, **1995**.

248. PRIER, C. K.; RANKIC, D. A.; MACMILLAN, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363.
249. NICEWICZ, D. A.; NGUYEN, T. M. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 355–360.
250. KISCH, H. *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 842–879.
251. HU, J.; WANG, J.; NGUYEN, T. H.; ZHENG, N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1977–2001.
252. BECKER, H. G.; BÖTTCHER, H.; DIETZ, F.; REHOREK, D.; ROEWER, G.; SCHILLER, K.; TIMPE, H. *Einführung in die Photochemie*; Thieme: Stuttgart, **1983**.
253. HOFFMANN, N. *Aust. J. Chem.* **2015**, *68*, 1621–1639.
254. HOFFMANN, M. R.; MARTIN, S. T.; CHOI, W.; BAHNEMANN, D. W. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 69–96.
255. WANG, Y.; HUANG, Y.; HO, W.; ZHANG, L.; ZOU, Z.; LEE, S. *J. Hazard. Mater.* **2009**, *169*, 77–87.
256. SU, C.; TSENG, C.-M.; CHEN, L.-F.; YOU, B.-H.; HSU, B.-C.; CHEN, S.-S. *Thin Solid Films* **2006**, *498*, 259–265.
257. NOLAN, N. T.; SEERY, M. K.; PILLAI, S. C. *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 16151–16157.
258. PELAEZ, M.; NOLAN, N. T.; PILLAI, S. C.; SEERY, M. K.; FALARAS, P.; KONTOS, A. G.; DUNLOP, P. S.; HAMILTON, J. W.; BYRNE, J. A.; O'SHEA, K. *Appl. Catal., B* **2012**, *125*, 331–349.
259. HU, Y.; TSAI, H.-L.; HUANG, C.-L. *J. Eur. Ceram. Soc.* **2003**, *23*, 691–696.
260. WISITSORAAT, A.; TUANTRANONT, A.; COMINI, E.; SBERVEGLIERI, G.; WLODARSKI, W. *Thin Solid Films* **2009**, *517*, 2775–2780.
261. TANAKA, K.; CAPULE, M. F.; HISANAGA, T. *Chem. Phys. Lett.* **1991**, *187*, 73–76.
262. FOX, M. A.; DULAY, M. T. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 341–357.
263. QUESADA-CABRERA, R.; SOTELO-VAZQUEZ, C.; BEAR, J. C.; DARR, J. A.; PARKIN, I. P. *Adv. Mater. Interfaces* **2014**, *1*, 1400069.
264. BENEDIX, R.; DEHN, F.; QUAAS, J.; ORGASS, M. *Lacer* **2000**, *5*, 157–168.
265. SWENTON, J. S. *J. Chem. Educ.* **1969**, *46*, 217.
266. WARDLE, B. *Principles and applications of photochemistry*; John Wiley & Sons: New York, **2009**.
267. KAMIJO, S.; HIROTA, M.; TAO, K.; WATANABE, M.; MURAFUJI, T. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5551–5554.
268. HOSHIKAWA, T.; KAMIJO, S.; INOUE, M. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 164–169.
269. AMAOKA, Y.; NAGATOMO, M.; WATANABE, M.; TAO, K.; KAMIJO, S.; INOUE, M. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4339–4345.
270. OXTOBY, D.; GILLIS, H.; BUTLER, L. *Principles of modern chemistry*; Cengage Learning: Boston, **2016**.
271. DORMAN, G.; PRESTWICH, G. D. *Biochemistry* **1994**, *33*, 5661–5673.
272. LIPP, A., *Exemplarische Anwendung der Photoredox-Chemie tertiäre Amine in der Naturstoffsynthese*, Diplomarbeit, Johannes Gutenberg-Universität **2015**.
273. ZHANG, L.; DENG, Y.; SHI, F. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5217–5219.
274. CLERICI, A.; GHILARDI, A.; PASTORI, N.; PUNTA, C.; PORTA, O. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5063–5066.
275. YAMADA, K.-I.; FUJIHARA, H.; YAMAMOTO, Y.; MIWA, Y.; TAGA, T.; TOMIOKA, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3509–3511.
276. BURATTI, W.; GARDINI, G. P.; MINISCI, F.; BERTINI, F.; GALLI, R.; PERCHINUNNO, M. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 3655–3668.
277. DEVARI, S.; SHAH, B. A. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1490–1493.
278. LAHM, G.; OPATZ, T. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12711–12717.
279. JIN, J.; MACMILLAN, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1565–1569.
280. MCCALLUM, T.; JOUANNO, L.-A.; CANNILLO, A.; BARRIAULT, L. *Synlett* **2016**, *27*, 1282–1286.

281. TAUBER, J.; IMBRI, D.; OPATZ, T. *Molecules* **2014**, *19*, 16190.
282. ALDRIDGE, C. L.; ZACHRY, J. B.; HUNTER, E. A. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 47–51.
283. BERGMEIER, S. C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2561–2576.
284. COREY, E. J.; ZHANG, F.-Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1931–1934.
285. YADAV, J. S.; REDDY, A. R.; NARSAIAH, A. V.; REDDY, B. V. S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *261*, 207–212.
286. DIDIER, D.; TYLLEMAN, B.; LAMBERT, N.; VANDE VELDE, C. M. L.; BLOCKHUYS, F.; COLLAS, A.; SERGEYEV, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6252–6262.
287. SINGH, S.; VEERASWAMY, G.; BHATTARAI, D.; GOO, J. I.; LEE, K.; CHOI, Y. *Asian J. Org. Chem* **2015**, *4*, 1338–1361.
288. LOKWANI, P.; NAGORI, B.; BATRA, N.; GOYAL, A.; GUPTA, S.; SINGH, N. *J. Chem. Pharm. Res* **2011**, *3*, 302–311.
289. DEMMER, C. S.; BUNCH, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 778–785.
290. CHAUDHARY, P.; SHARMA, P. K.; SHARMA, A.; VARSHNEY, J. *Int. J. Curr. Pharm. Res.* **2010**, *2*, 5–11.
291. KERI, R. S.; PATIL, M. R.; PATIL, S. A.; BUDAGUMPI, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *89*, 207–251.
292. LIPP, A.; LAHM, G.; OPATZ, T. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4890–4897.
293. PRIER, C. K.; MACMILLAN, D. W. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4173–4178.
294. DYKER, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6426–6428.
295. OHISHI, T.; YAMADA, J.; INUI, Y.; SAKAGUCHI, T.; YAMASHITA, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7521–7522.
296. FULMER, G. R.; MILLER, A. J. M.; SHERDEN, N. H.; GOTTLIEB, H. E.; NUDELMAN, A.; STOLTZ, B. M.; BERCAW, J. E.; GOLDBERG, K. I. *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.
297. BURER, T.; KATZIN, L. I. *J. Phys. Chem.* **1966**, *70*, 2663–2674.
298. PEARSON, W. H.; WALAVALKAR, R. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12293–12304.
299. WEISGRABER, K. H.; WEISS, U. *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 2366–2369.
300. LIN, Y.-D.; CHO, C.-L.; KO, C.-W.; PULTE, A.; WU, Y.-T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9979–9988.
301. WANG, K.-L.; LÜ, M.-Y.; WANG, Q.-M.; HUANG, R.-Q. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7504–7510.
302. CHUANG, T.-H.; LEE, S.-J.; YANG, C.-W.; WU, P.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 860–867.
303. KHATRI, P. K.; JAIN, S. L.; SIVAKUMAR K, L. N.; SAIN, B. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3370–3374.
304. SAKULSOMBAT, M.; VONGVILAI, P.; RAMSTRÖM, O. *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 11322–11325.
305. IMBRI, D.; TAUBER, J.; OPATZ, T. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 15080–15083.
306. WERNER, F.; BLANK, N.; OPATZ, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3911–3915.
307. BELLONI, M.; MANICKAM, M.; WANG, Z.-H.; PREECE, J. A. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2003**, *399*, 93–114.
308. DAI-HO, G.; MARIANO, P. S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5113–5127.
309. ORITO, K.; SATOH, Y.; NISHIZAWA, H.; HARADA, R.; TOKUDA, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2535–2537.
310. KAMETANI, T.; OGASAWARA, K.; TAKAHASHI, T. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 73–76.
311. LOHIER, J.-F.; WRIGHT, K.; PEGGION, C.; FORMAGGIO, F.; TONIOLO, C.; WAKSELMAN, M.; MAZALEYRAT, J.-P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6203–6213.
312. TAKAHASHI, T.; LI, S.; HUANG, W.; KONG, F.; NAKAJIMA, K.; SHEN, B.; OHE, T.; KANNO, K.-I. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7967–7977.
313. SCHARF, H. D.; WEITZ, R. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 2263–2267.
314. DAS, P.; MANDAL, A. K.; KESHARWANI, M. K.; SURESH, E.; GANGULY, B.; DAS, A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7398–7400.

315. KAMETANI, T.; KATO, T.; FUKUMOTO, K. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1043–1046.
316. THUAN, N. T. L. Q.; GARDENT, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 2401–2402.
317. ELGER, B.; HUTH, A.; NEUHAUS, R.; OTTOW, E.; SCHNEIDER, H.; SEILHEIMER, B.; TURSKI, L. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4618–4627.
318. SHAHANE, S.; LOUAFI, F.; MOREAU, J.; HURVOIS, J.-P.; RENAUD, J.-L.; VAN DE WEGHE, P.; ROISNEL, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4622–4631.
319. SRIVASTAVA, J. N.; CHAUDHURY, D. N. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4337–4341.
320. KHUSNUTDINOV, R. I.; SHCHADNEVA, N. A.; MAYAKOVA, Y. Y. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 330–334.
321. WOODHEAD, A. J.; ANGOVE, H.; CARR, M. G.; CHESSARI, G.; CONGREVE, M.; COYLE, J. E.; COSME, J.; GRAHAM, B.; DAY, P. J.; DOWNHAM, R.; FAZAL, L.; FELTELL, R.; FIGUEROA, E.; FREDERICKSON, M.; LEWIS, J.; MCMENAMIN, R.; MURRAY, C. W.; O'BRIEN, M. A.; PARRA, L.; PATEL, S.; PHILLIPS, T.; REES, D. C.; RICH, S.; SMITH, D.-M.; TREWARTHA, G.; VINKOVIC, M.; WILLIAMS, B.; WOOLFORD, A. J. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5956–5969.
322. WITTIG, G.; TENHAEFF, H.; SCHOCH, W.; KOENIG, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1951**, *572*, 1–22.
323. RONDESTVEDT, C. S.; DAVIS, S. J. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 200–203.
324. BECKER, G.; BERGER, W.; DOMSCHKE, G. *Organikum–23. Auflage*; Wiley-VCH: Weinheim, **2009**.
325. LAMANI, M.; PRABHU, K. R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7938–7944.
326. O'SULLIVAN, S.; DONI, E.; TUTTLE, T.; MURPHY, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 474–478.
327. DIETLIKER, K.; HEIMGARTNER, H. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 262–295.
328. LI, D.-D.; CAO, Y.-X.; WANG, G.-W. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6958–6964.
329. ALCÁZAR, J. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 353–355.
330. LI, X.-J.; QIAO, J.-B.; SUN, J.; LI, X.-Q.; GU, P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2865–2867.
331. SATO, S.; TAGASHIRA, J.; TAKEMURA, S.; MIYAKE, Y.; ISHIKAWA, T.; ARAI, T.; ITO, T.; HARA, T. *Preparation of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline compounds as chemokine receptor type 3 (CCR3) antagonists*; WO2008123582A1, **2008**.
332. GAO, W.-J.; LI, W.-C.; ZENG, C.-C.; TIAN, H.-Y.; HU, L.-M.; LITTLE, R. D. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9613–9618.
333. WANG, X.; XU, D.; MIAO, C.; ZHANG, Q.; SUN, W. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3108–3113.
334. CHO, S. H.; KIM, J. Y.; LEE, S. Y.; CHANG, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9127–9130.
335. CIOFFI, C. L.; LANSING, J. J.; YÜKSEL, H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7942–7945.
336. JOHANNES, M.; ALTMANN, K.-H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3752–3755.
337. ROSSINI, A. F. C.; MURACA, A. C. A.; CASAGRANDE, G. A.; RAMINELLI, C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10033–10040.
338. EPISHINA, M. A.; KULIKOV, A. S.; STRUCHKOVA, M. I.; IGNAT'EV, N. V.; SCHULTE, M.; MAKHOVA, N. N. *Mendeleev Commun.* **2012**, *22*, 267–269.
339. WILLOUGHBY, C. A.; BUCHWALD, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8952–8965.
340. LOUAFI, F.; HURVOIS, J.-P.; CHIBANI, A.; ROISNEL, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5721–5724.
341. JOYCE, L. L.; BATEY, R. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2792–2795.
342. EL ALAOU, A.; SCHMIDT, F.; AMESSOU, M.; SARR, M.; DECAUDIN, D.; FLORENT, J.-C.; JOHANNES, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6469–6472.
343. YAN, C.; LIU, Y.; WANG, Q. *RSC Advances* **2014**, *4*, 60075–60078.
344. SØRENSEN, U. S.; STRØBÆK, D.; CHRISTOPHERSEN, P.; HOUGAARD, C.; JENSEN, M. L.; NIELSEN, E. Ø.; PETERS, D.; TEUBER, L. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7625–7634.
345. BARBERO, N.; CARRIL, M.; SANMARTIN, R.; DOMÍNGUEZ, E. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7283–7288.

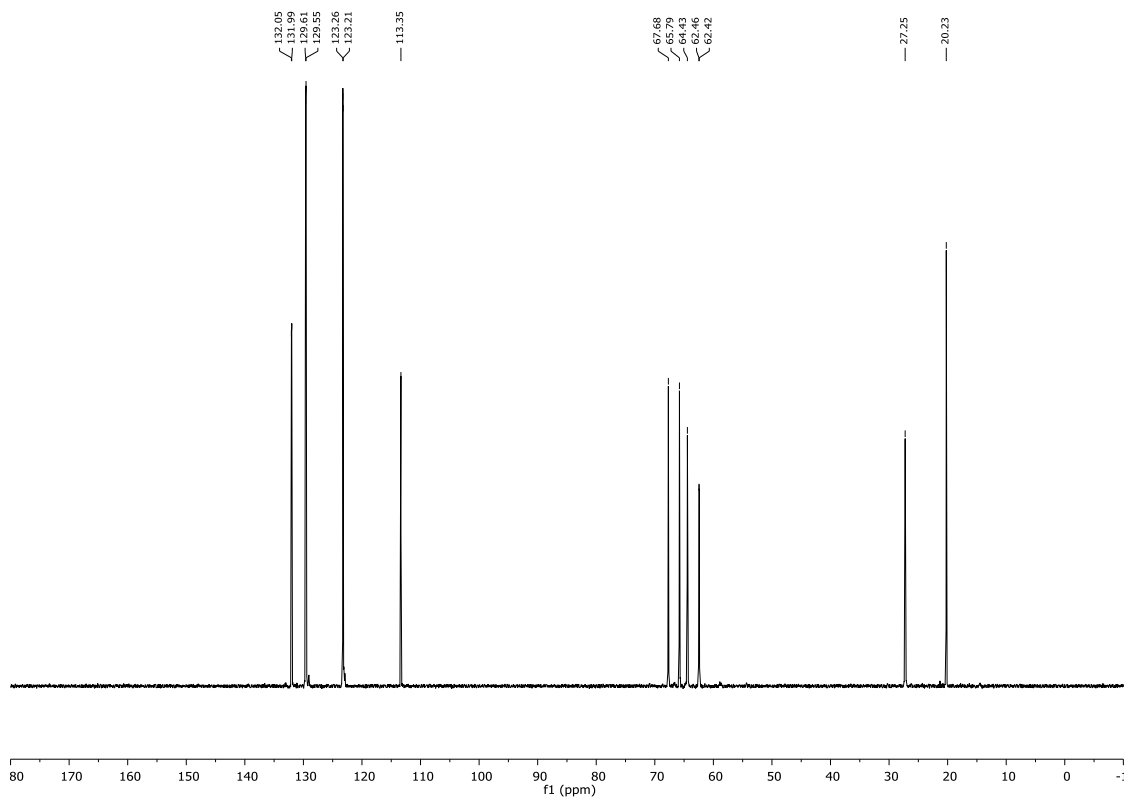
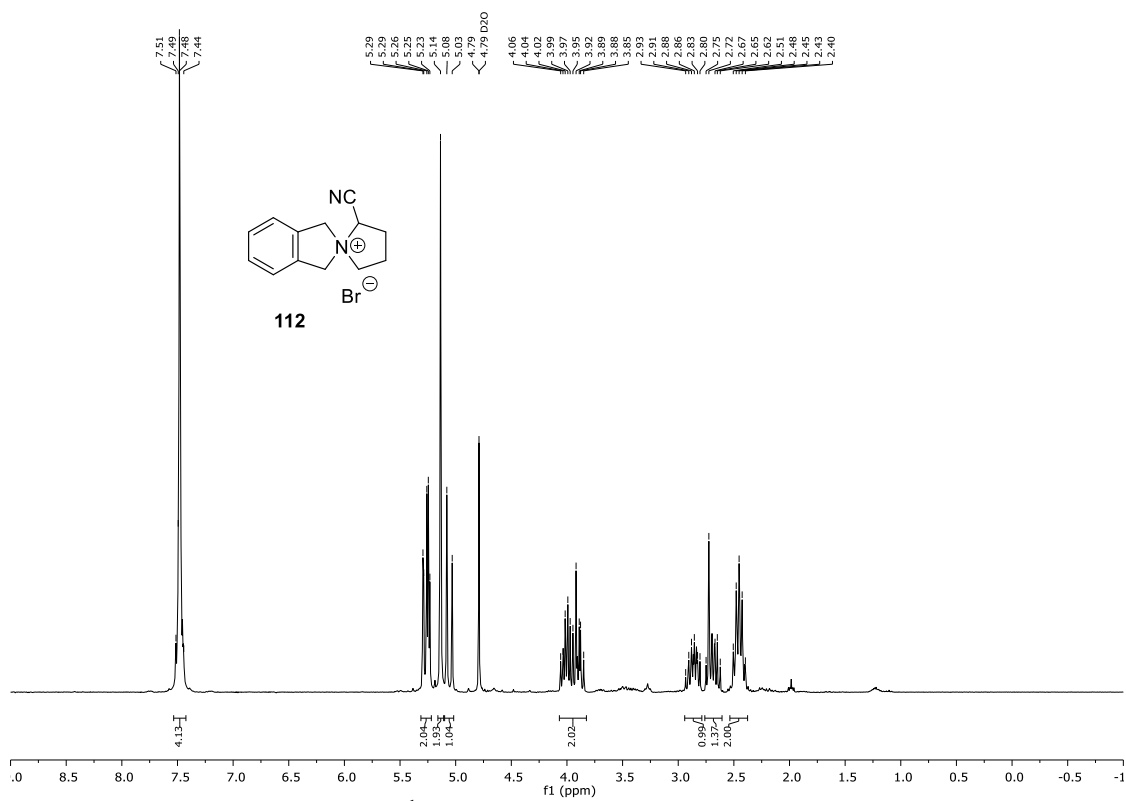


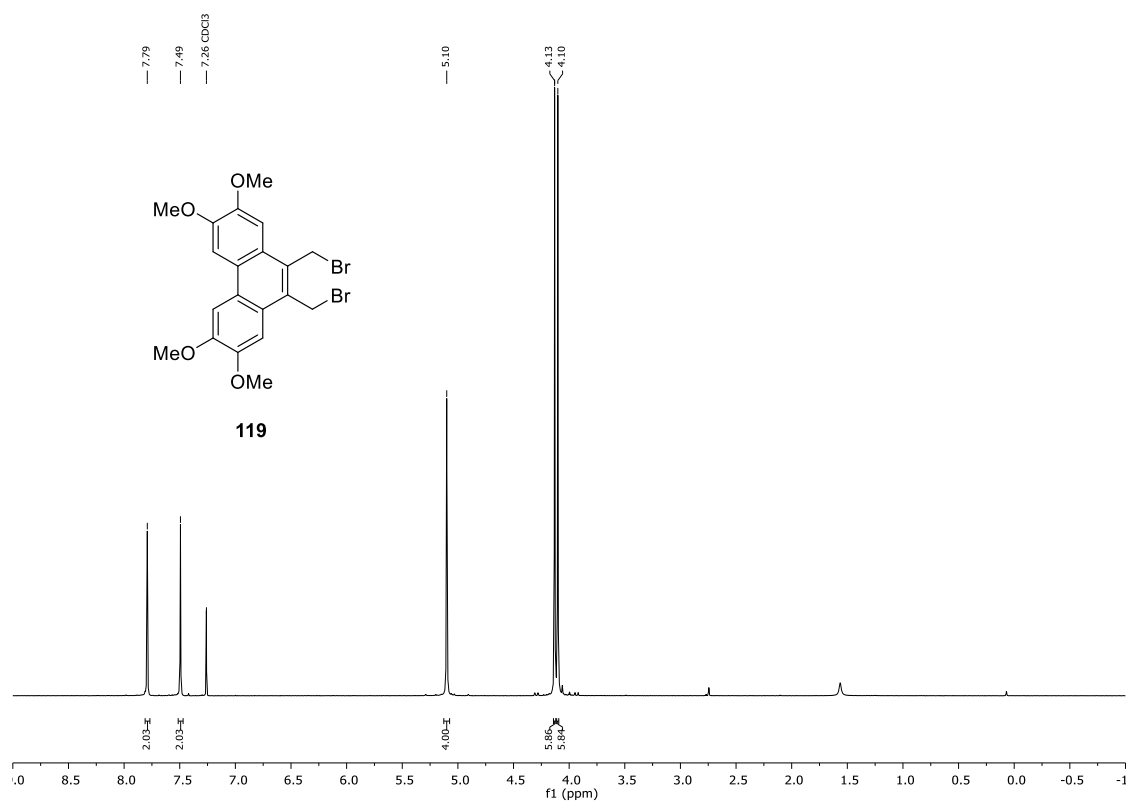
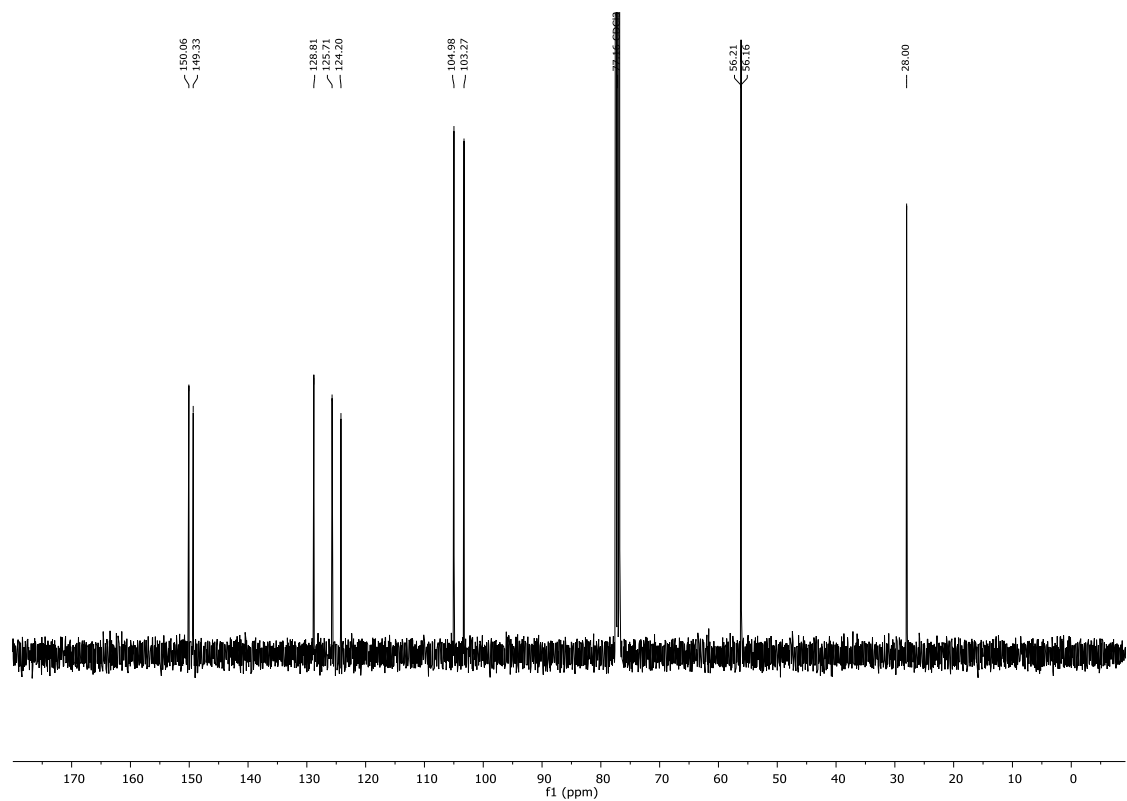
346. BEYER, A.; REUCHER, C. M. M.; BOLM, C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2876–2879.
347. PAILER, M.; GÖSSINGER, E. *Monatsh. Chem.*, **1969**, *100*, 1613–1618.
348. LANG, K.; PARK, J.; HONG, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6424–6435.
349. FRAILE, J. M.; GARCÍA, J. I.; HERRERÍAS, C. I.; MAYORAL, J. A.; REISER, O.; SOCUÉLLAMOS, A.; WERNER, H. *Chem. – Eur. J.* **2004**, *10*, 2997–3005.
350. OKUGAWA, N.; MORIYAMA, K.; TOGO, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4973–4981.
351. MUKHERJEE, A.; DATEER, R. B.; CHAUDHURI, R.; BHUNIA, S.; KARAD, S. N.; LIU, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15372–15375.
352. HÄRING, M. *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 2970–2982.
353. SALORT, F.; PARDO, C.; ELGUERO, J. *Magn. Reson. Chem.* **2002**, *40*, 743–746.
354. ALATORRE-SANTAMARÍA, S.; GOTOR-FERNÁNDEZ, V.; GOTOR, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2533–2538.
355. HE, T.; YU, L.; ZHANG, L.; WANG, L.; WANG, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5016–5019.



## 8 SPEKTRENANHANG

Der Spektrenanhang enthält Abbildungen von  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren ausgewählter, unbekannter Verbindungen sowie von Naturstoffen, die im Rahmen dieser Arbeit hergestellt wurden.



Abbildung 8.3 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 119.Abbildung 8.4 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 119.

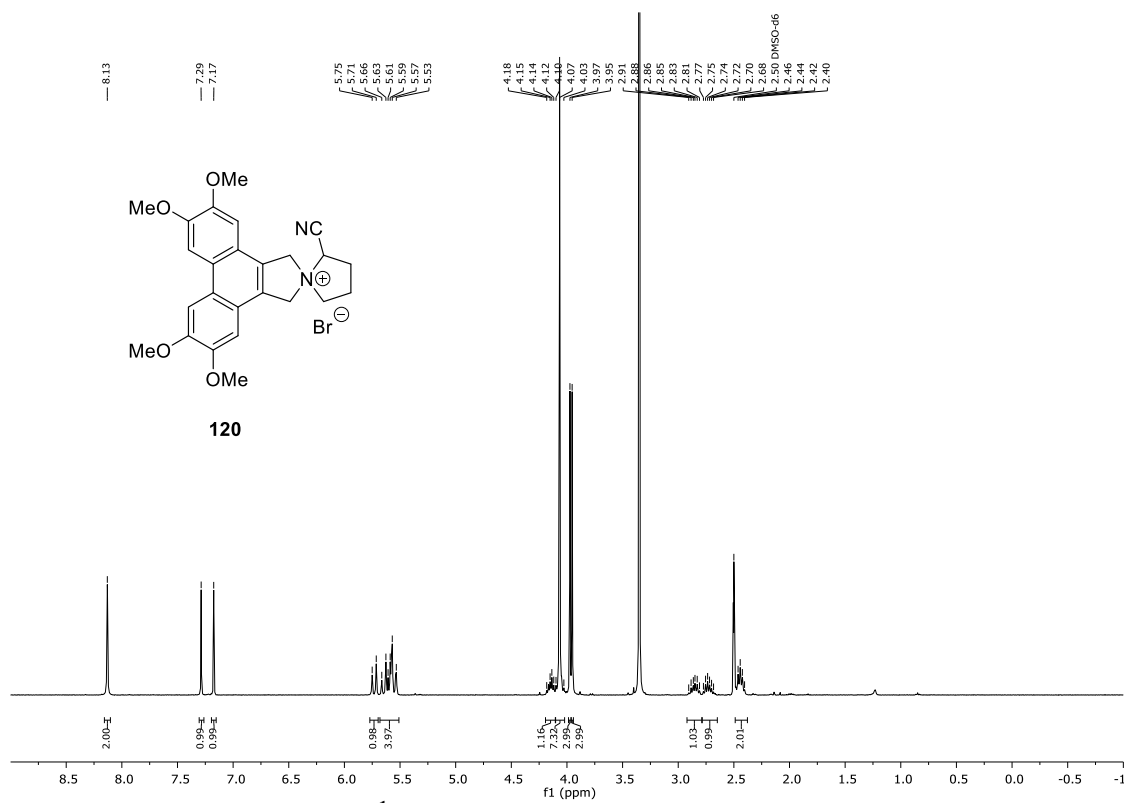


Abbildung 8.5 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von 120.

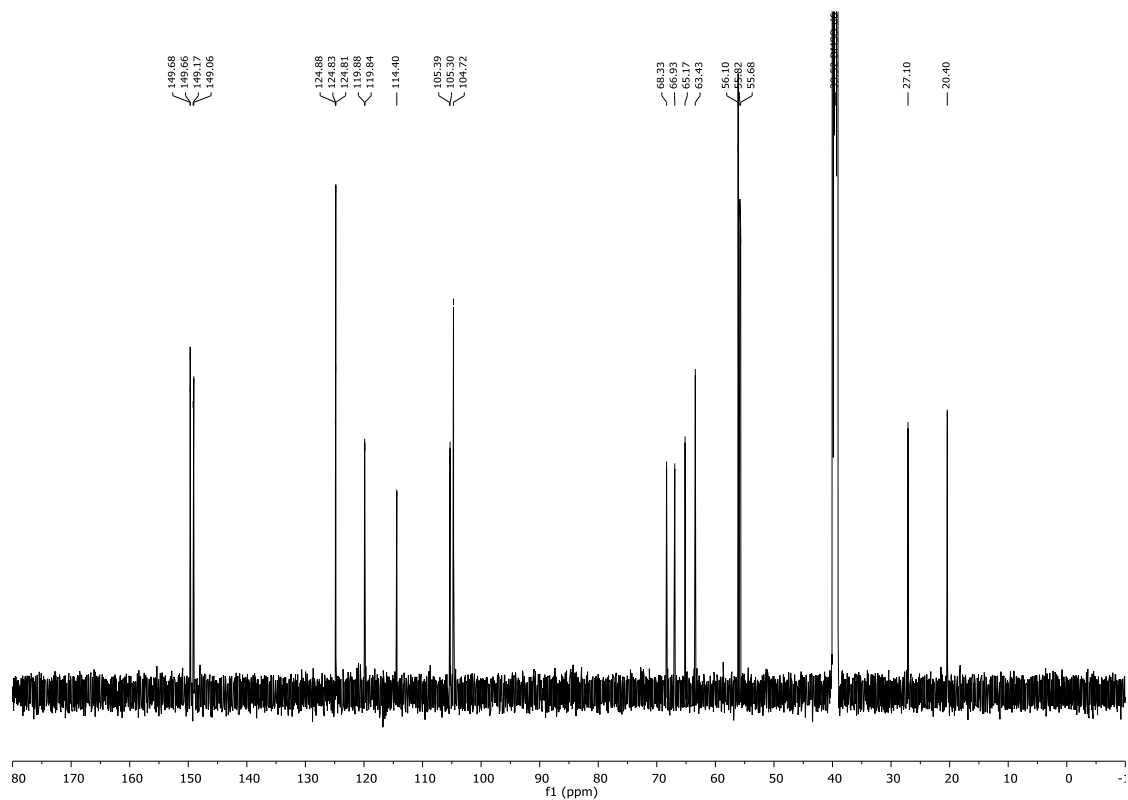
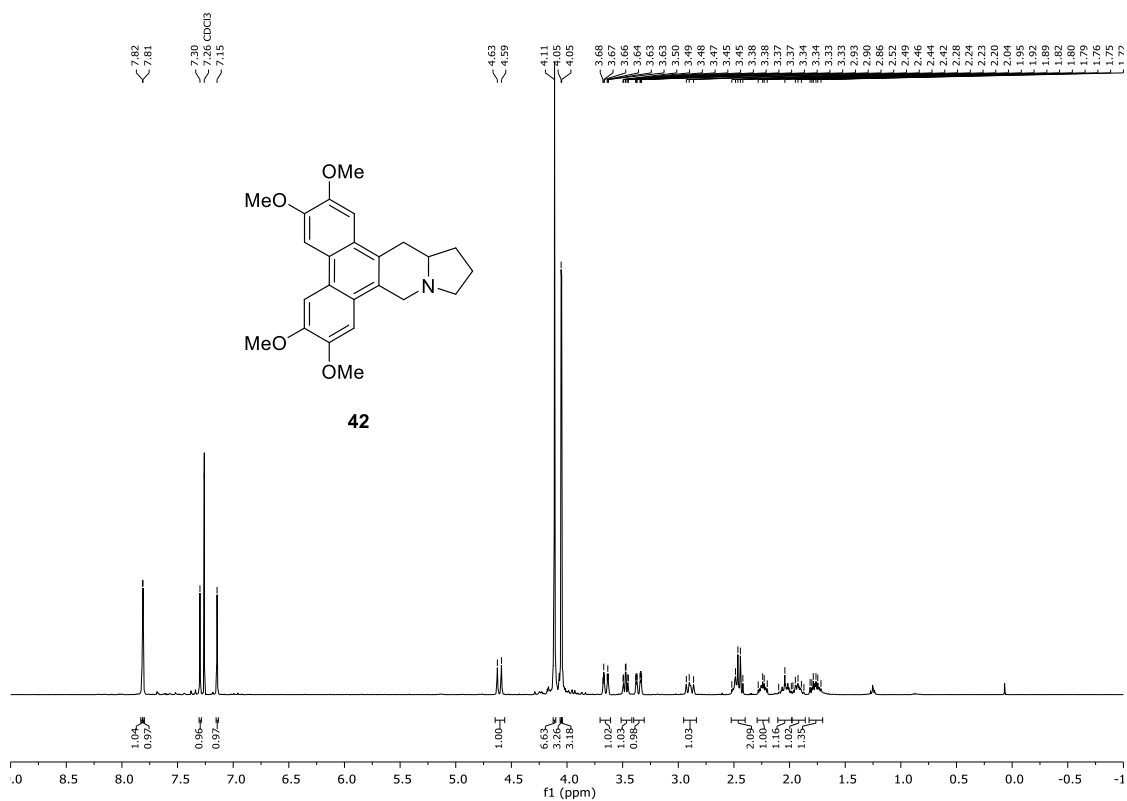
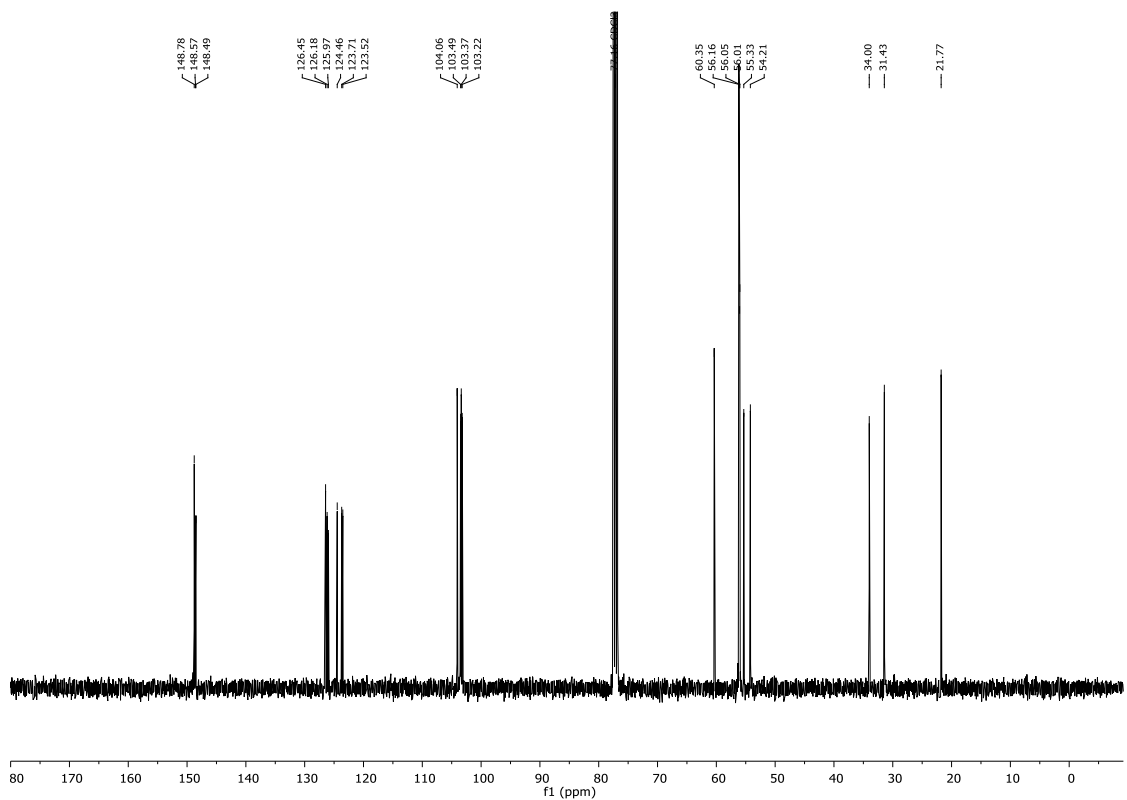


Abbildung 8.6 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von 120.

Abbildung 8.7 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 42.Abbildung 8.8 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 42.

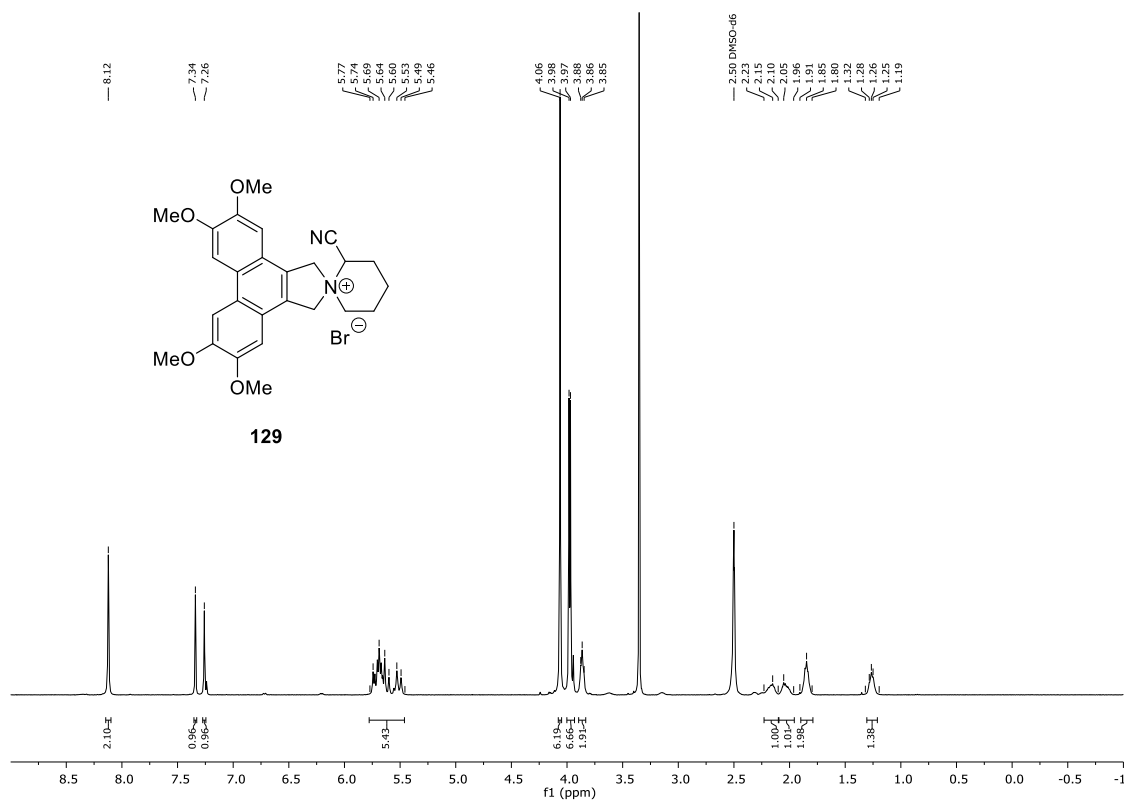


Abbildung 8.9 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von 129.

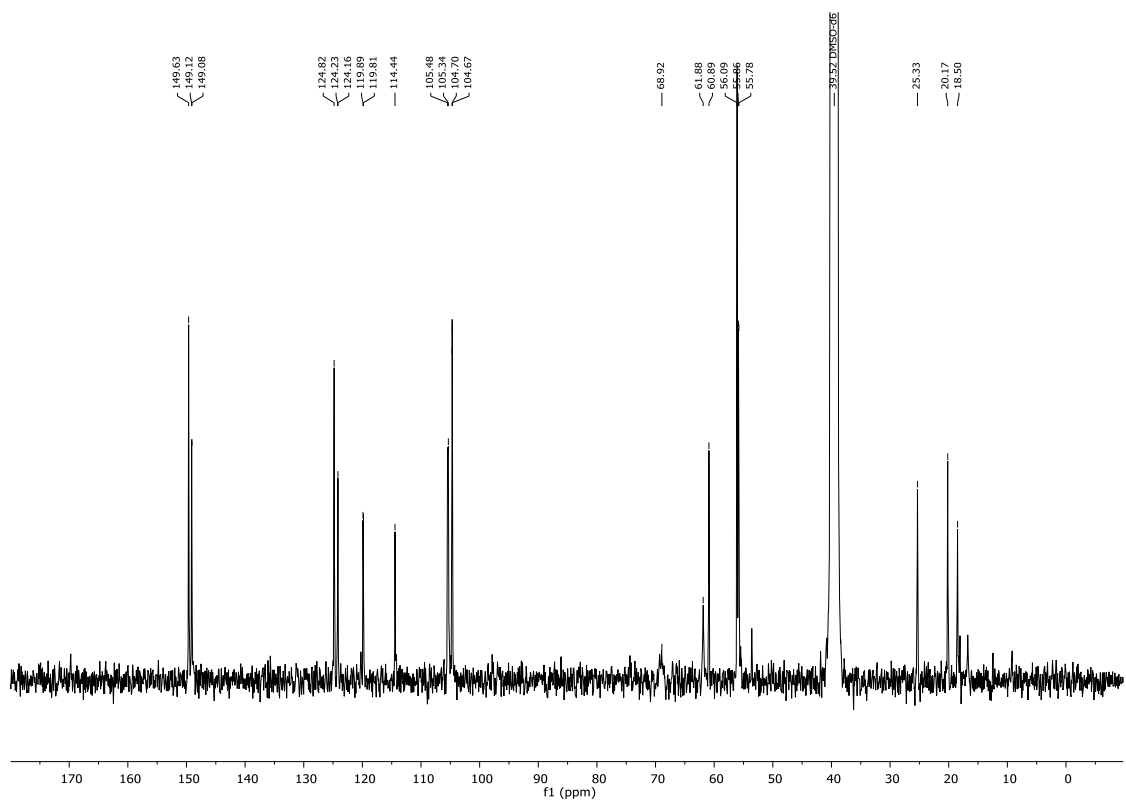
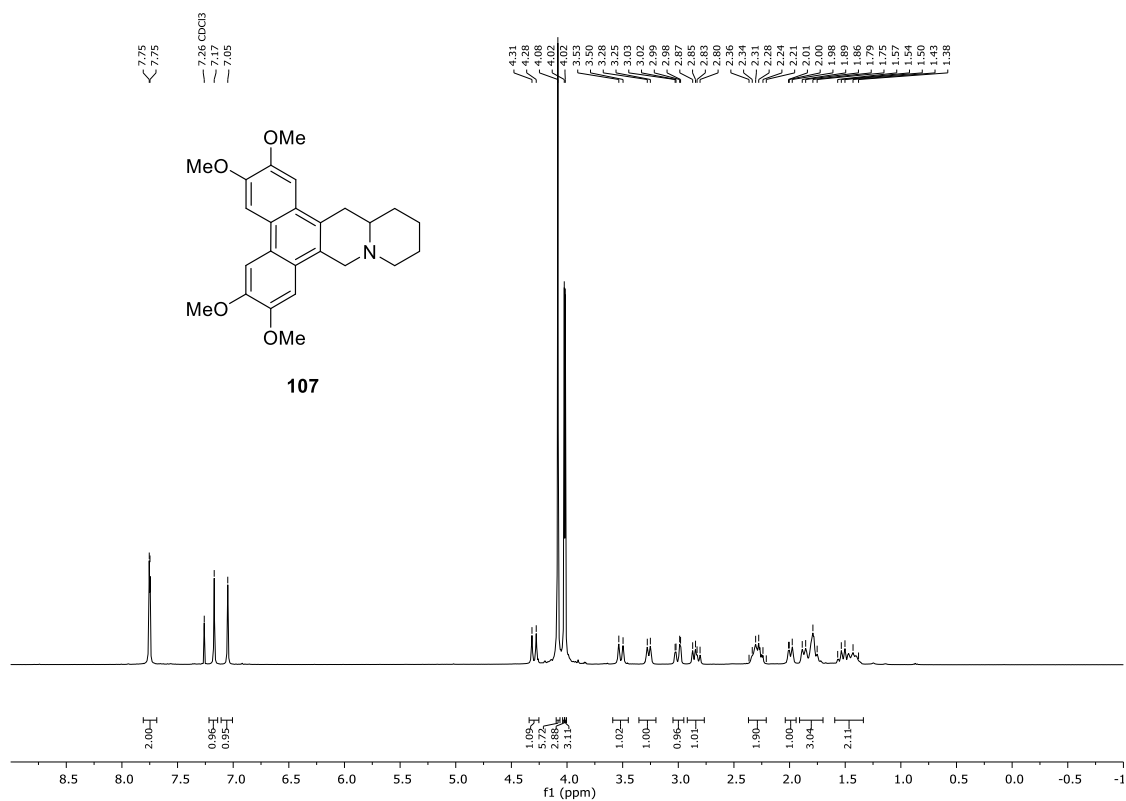
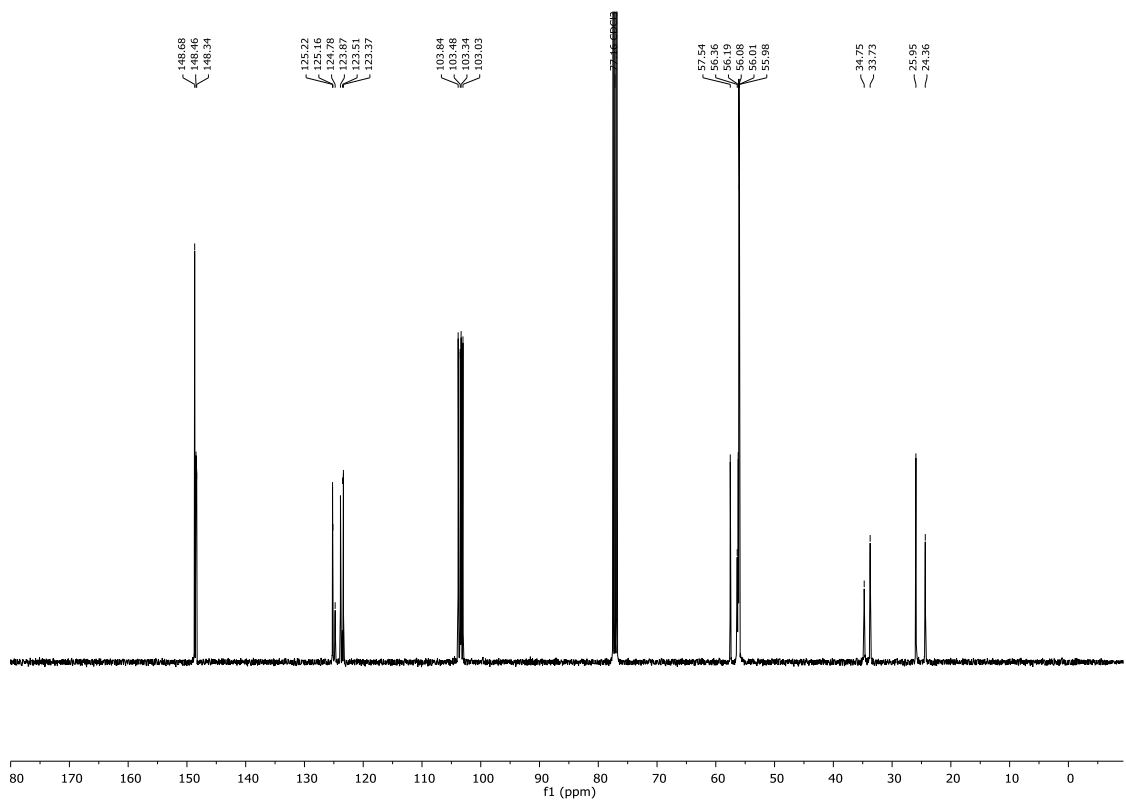


Abbildung 8.10 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von 129.



Abbildung 8.11 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 107.Abbildung 8.12 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 107.

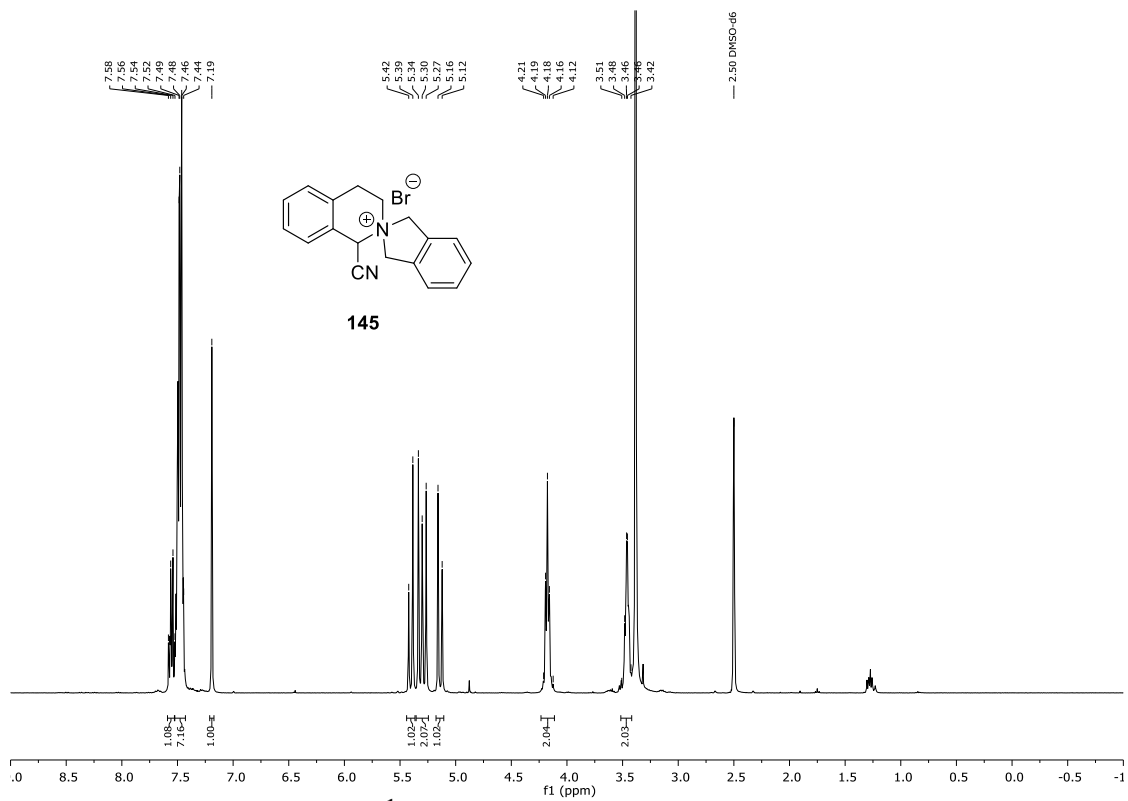


Abbildung 8.13 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von 145.

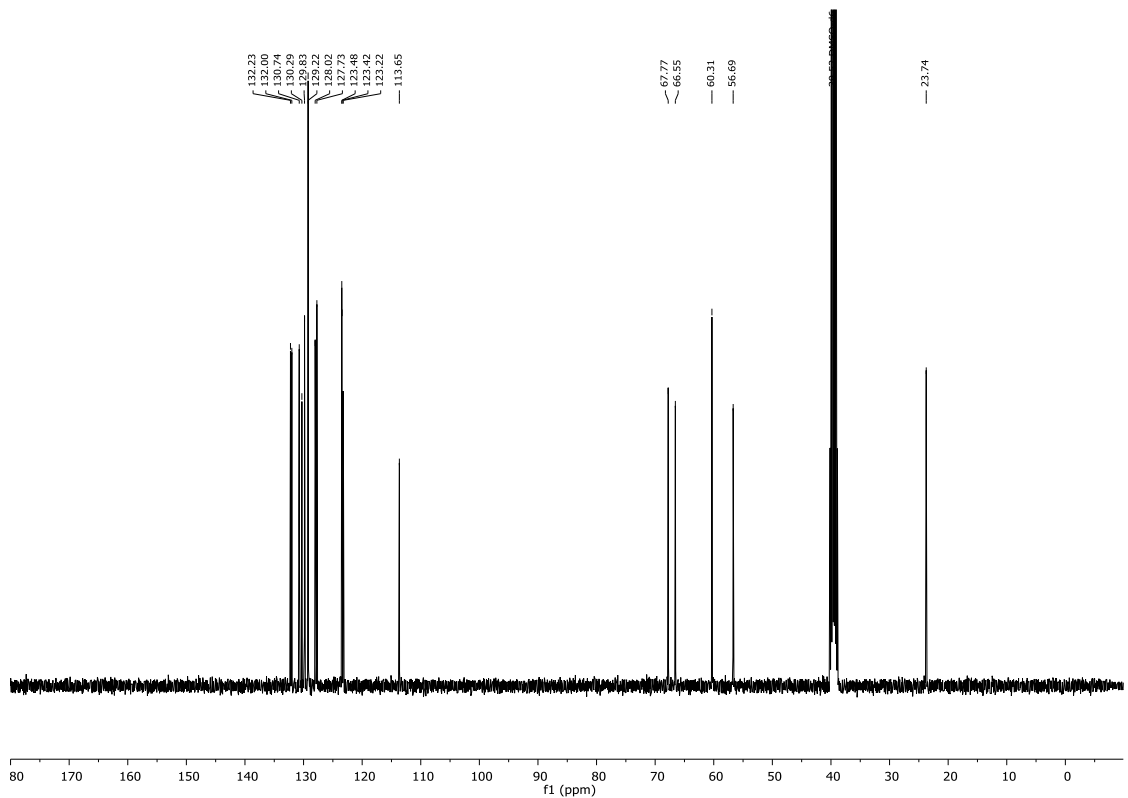
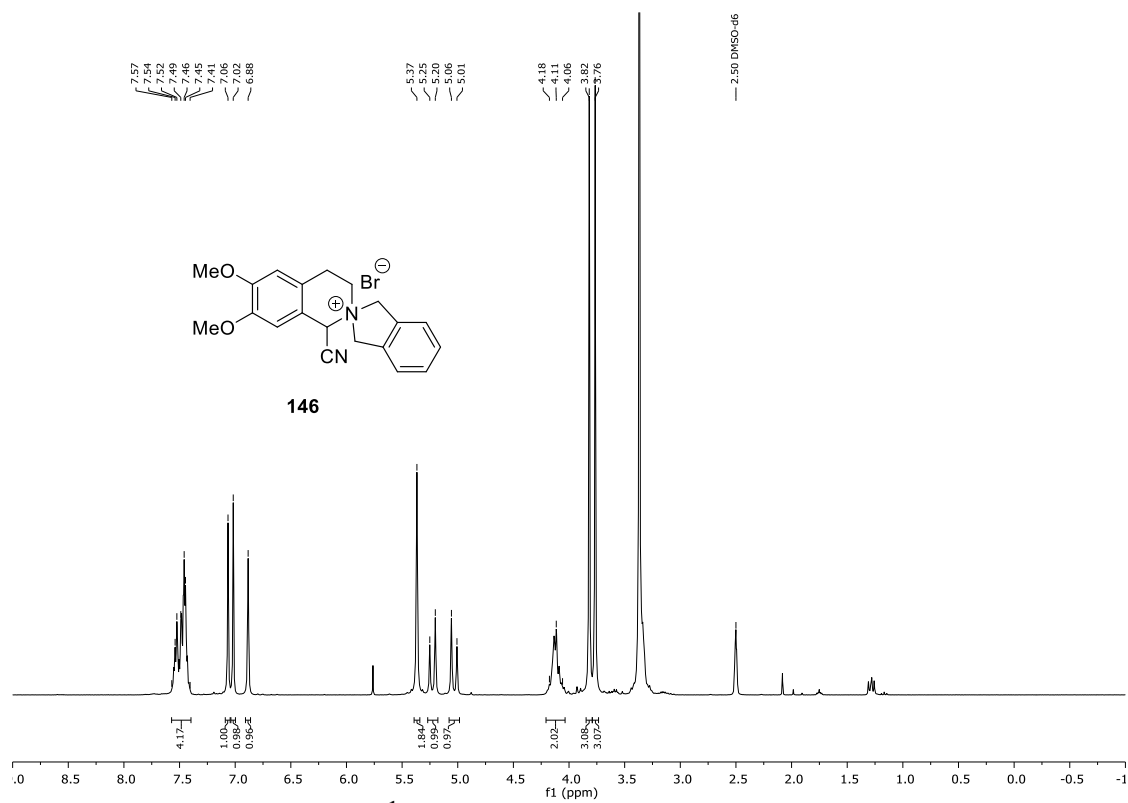
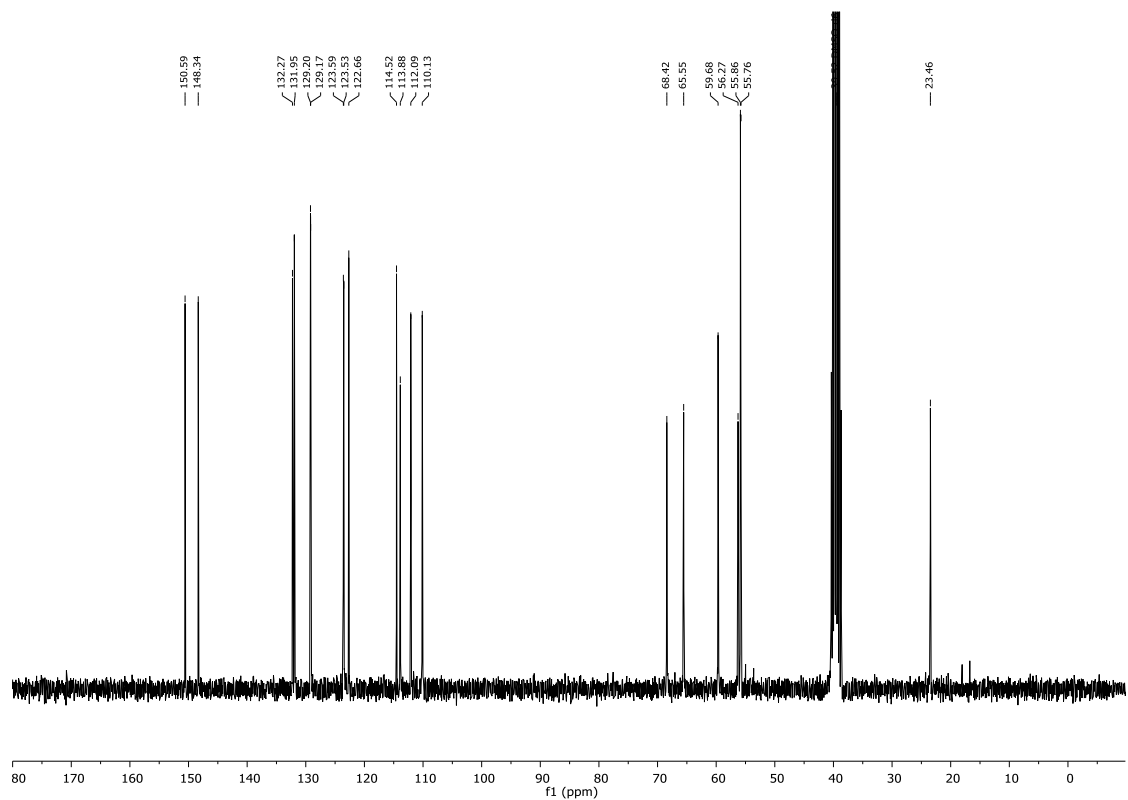


Abbildung 8.14 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von 145.

Abbildung 8.15 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von 146.Abbildung 8.16 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von 146.

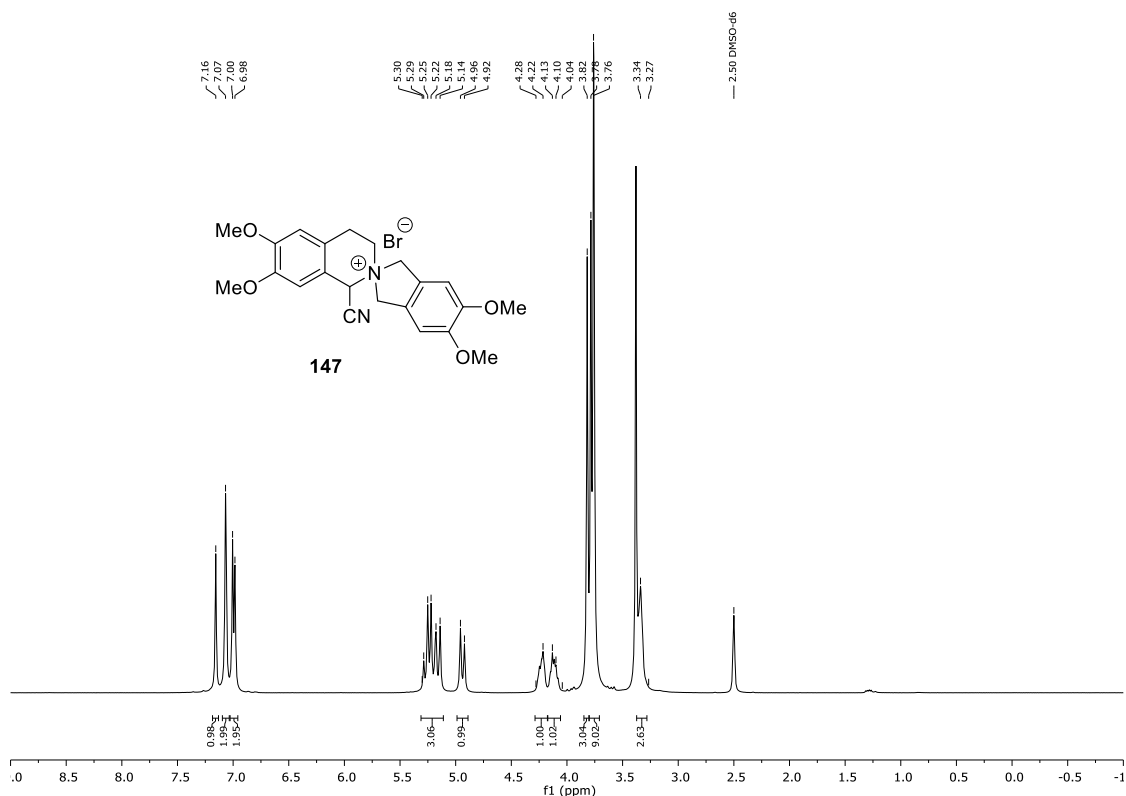


Abbildung 8.17 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von 147.

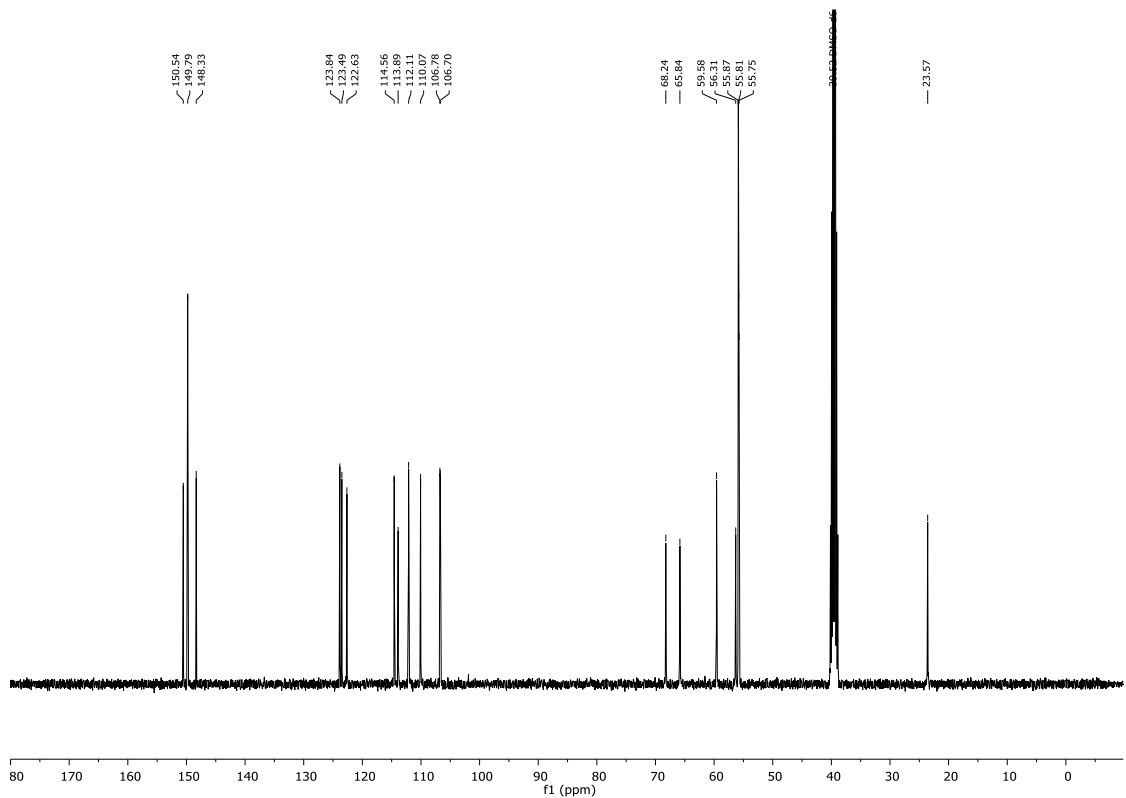
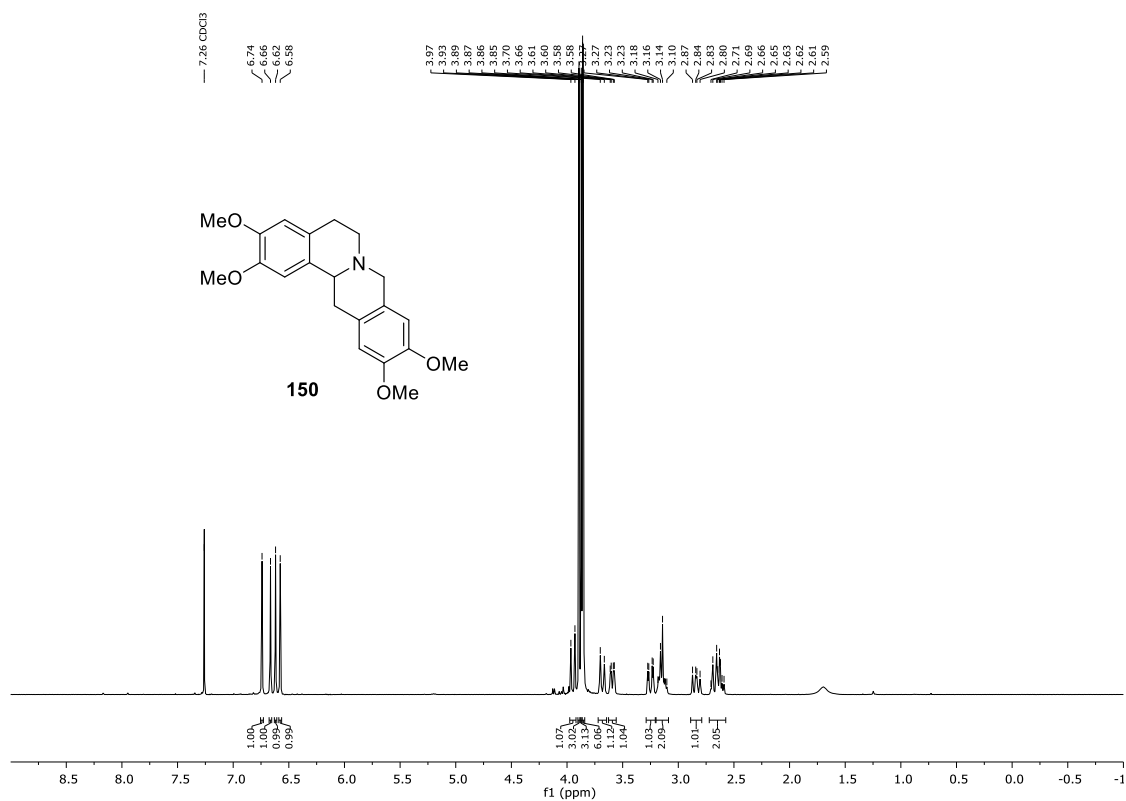
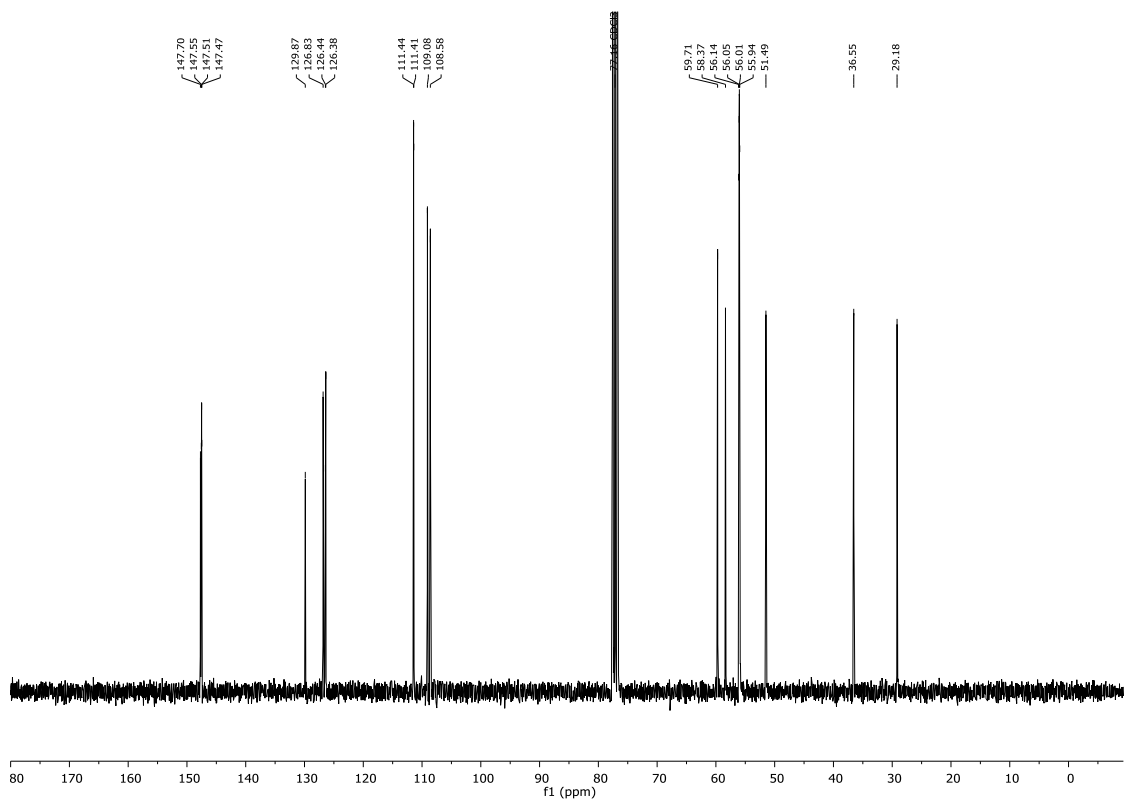


Abbildung 8.18 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von 147.

Abbildung 8.19  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **150**.Abbildung 8.20  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **150**.

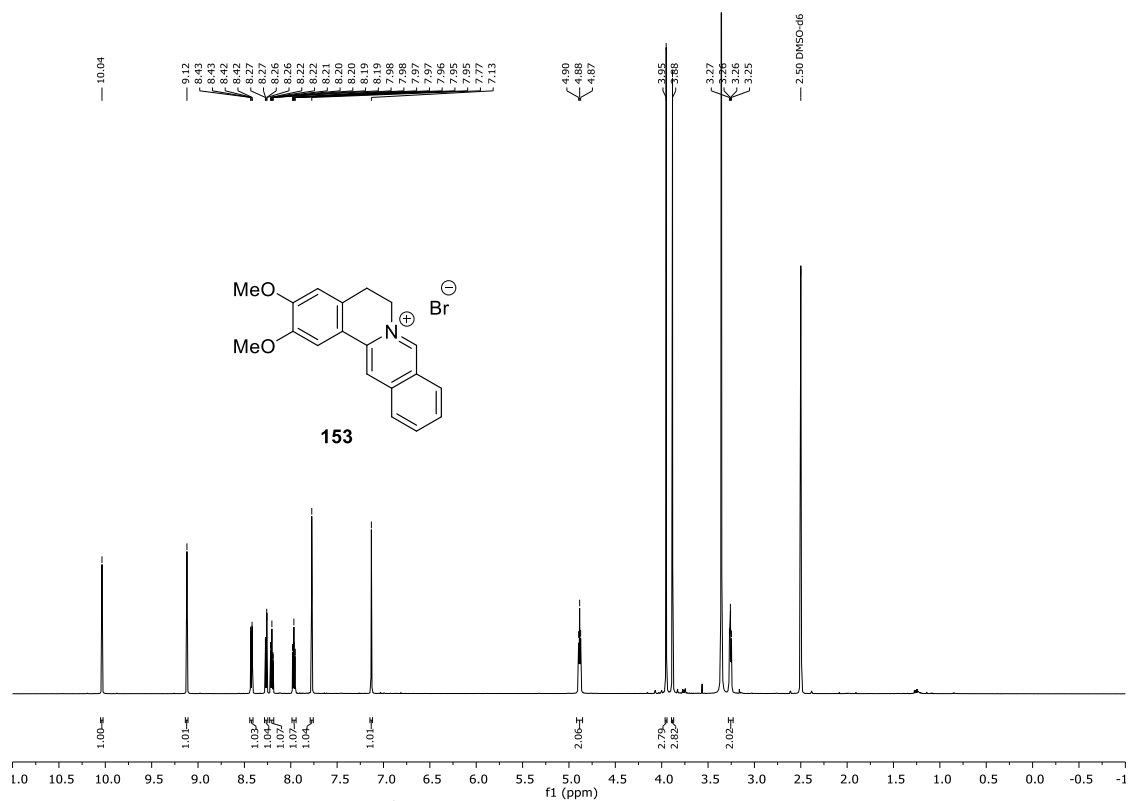


Abbildung 8.21  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) von 153.

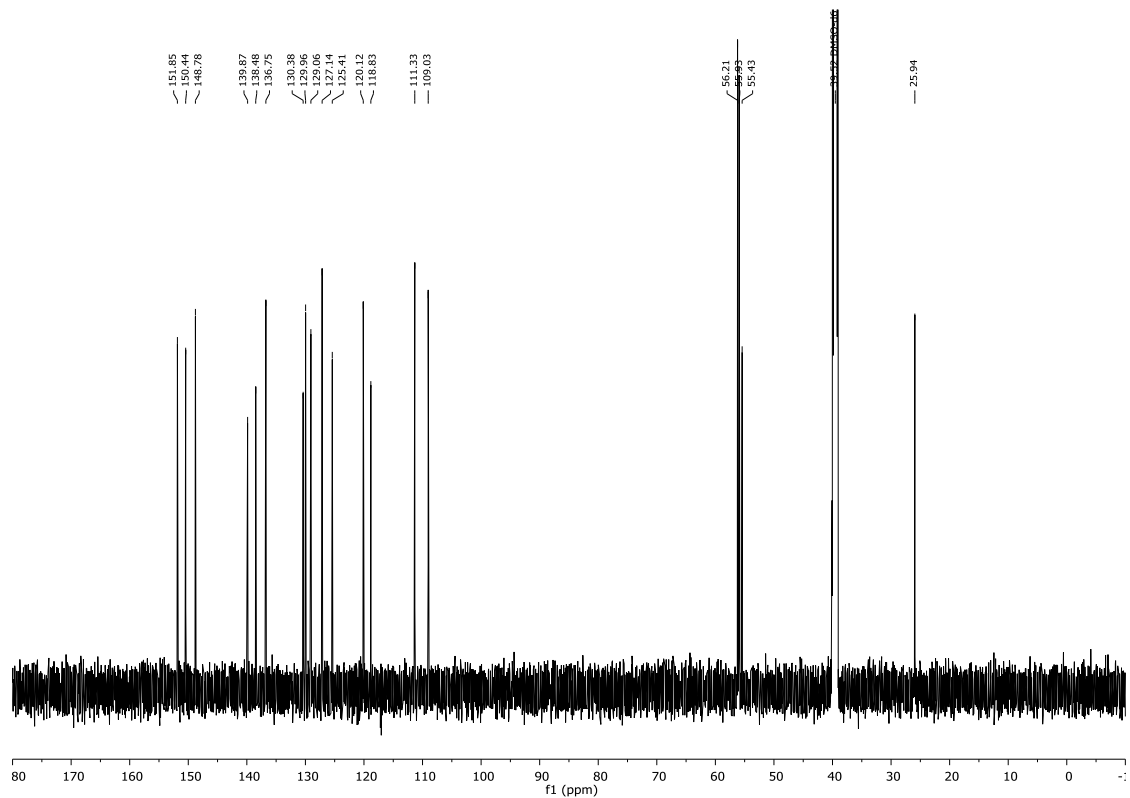
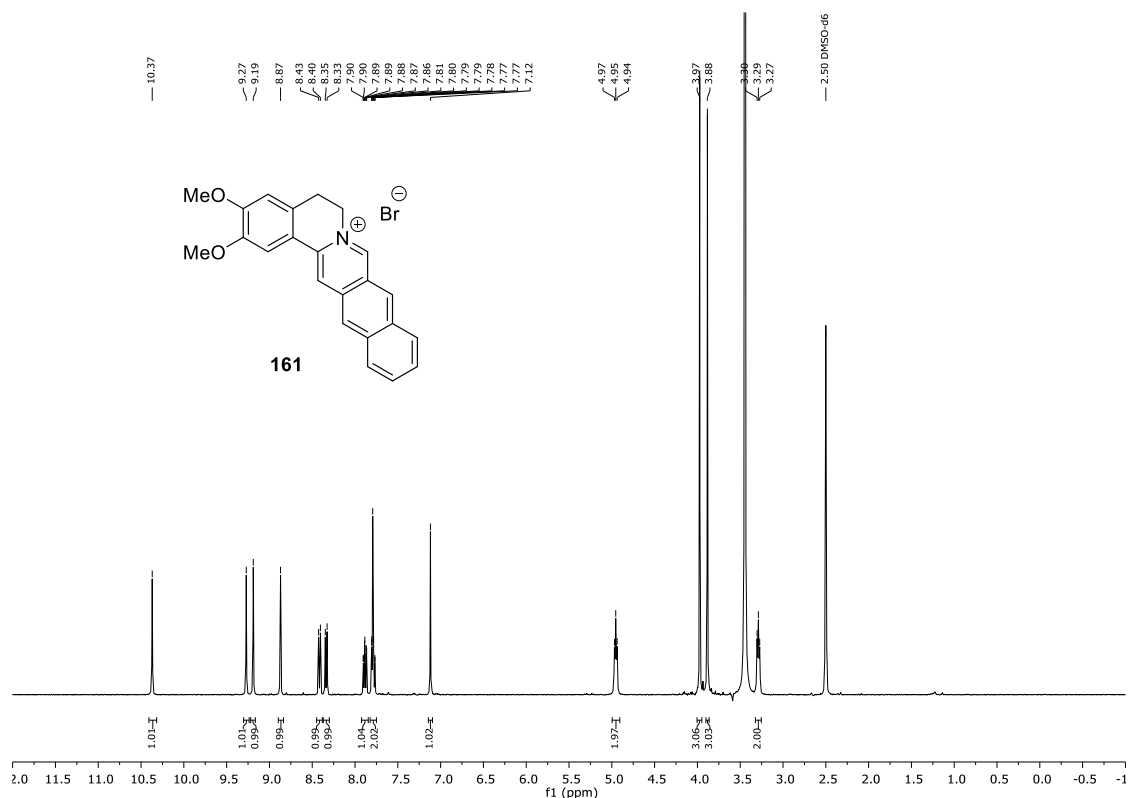
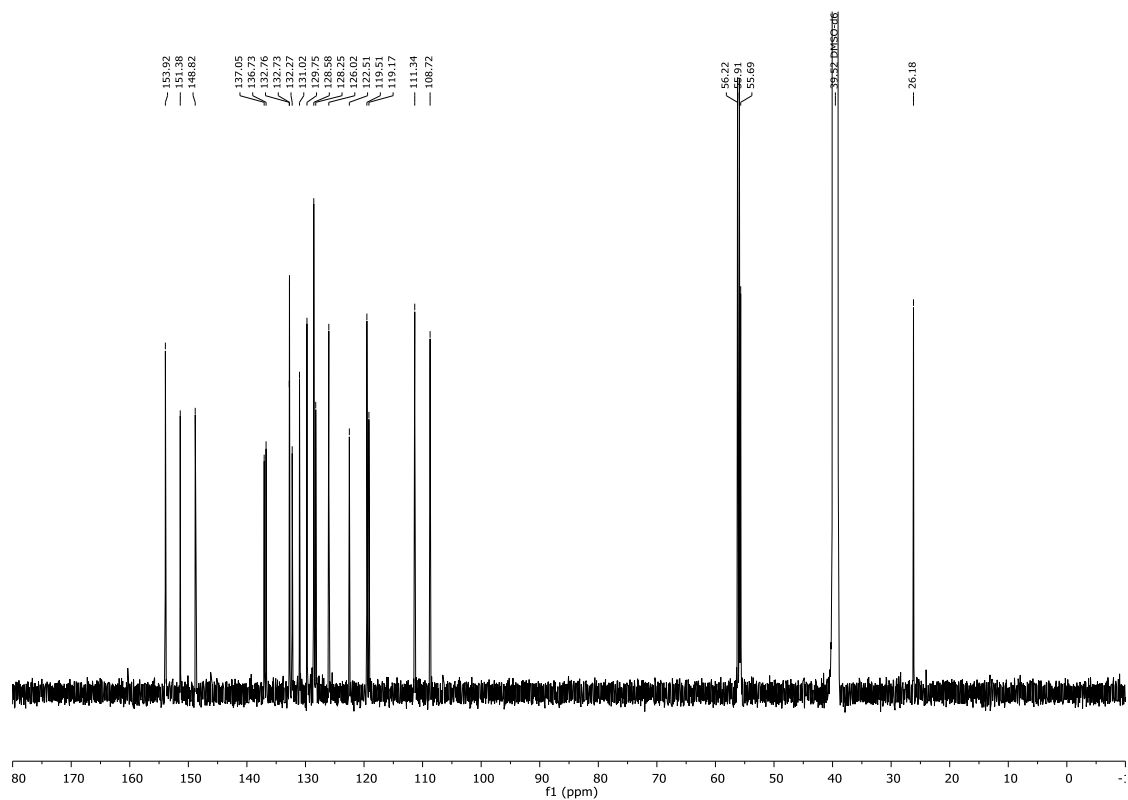
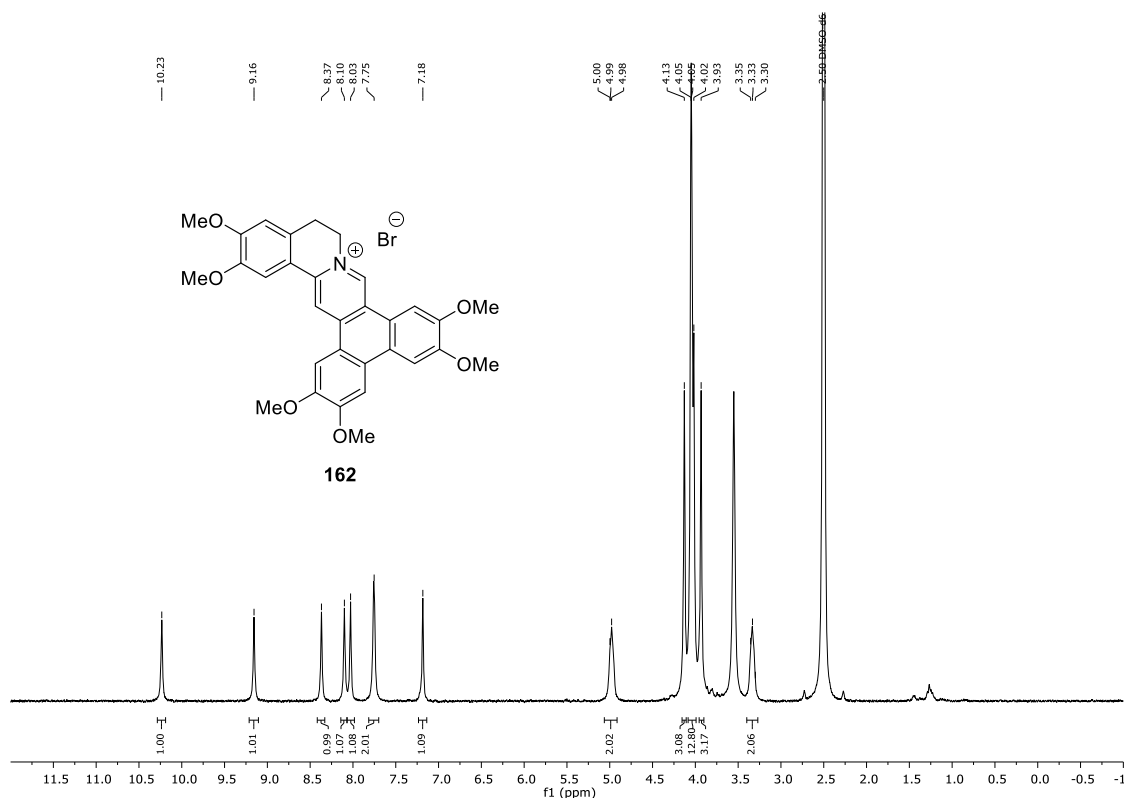
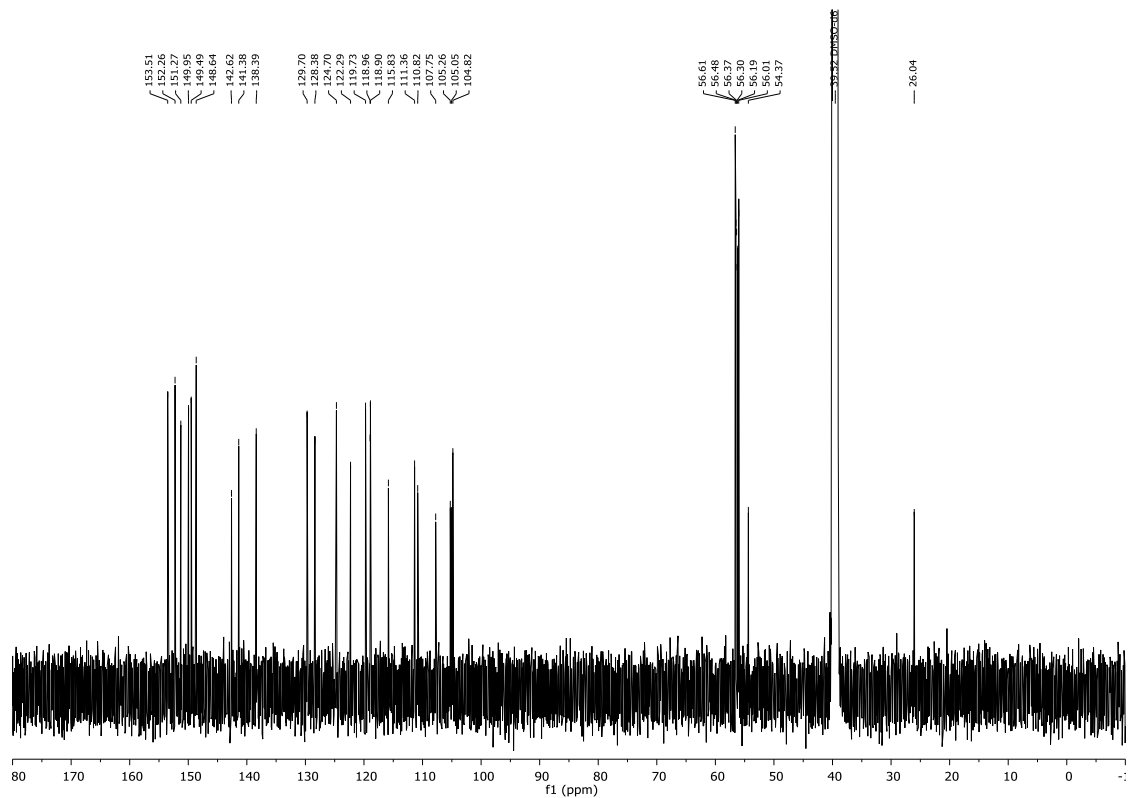
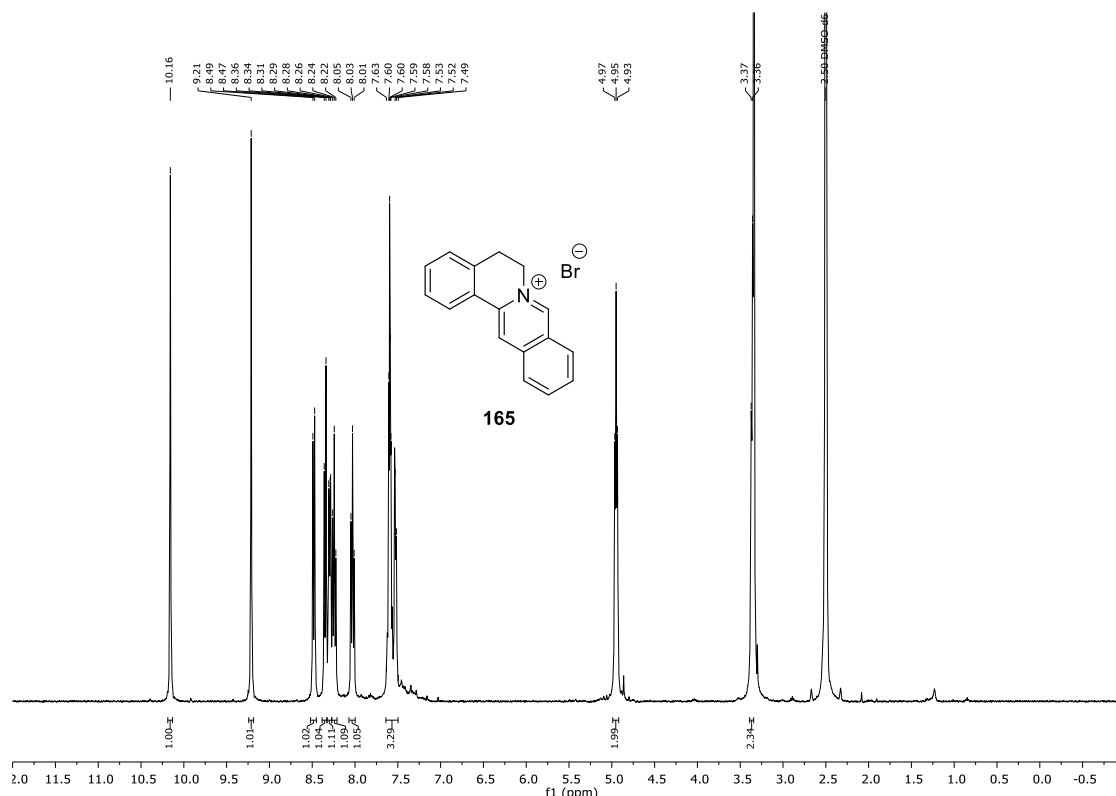
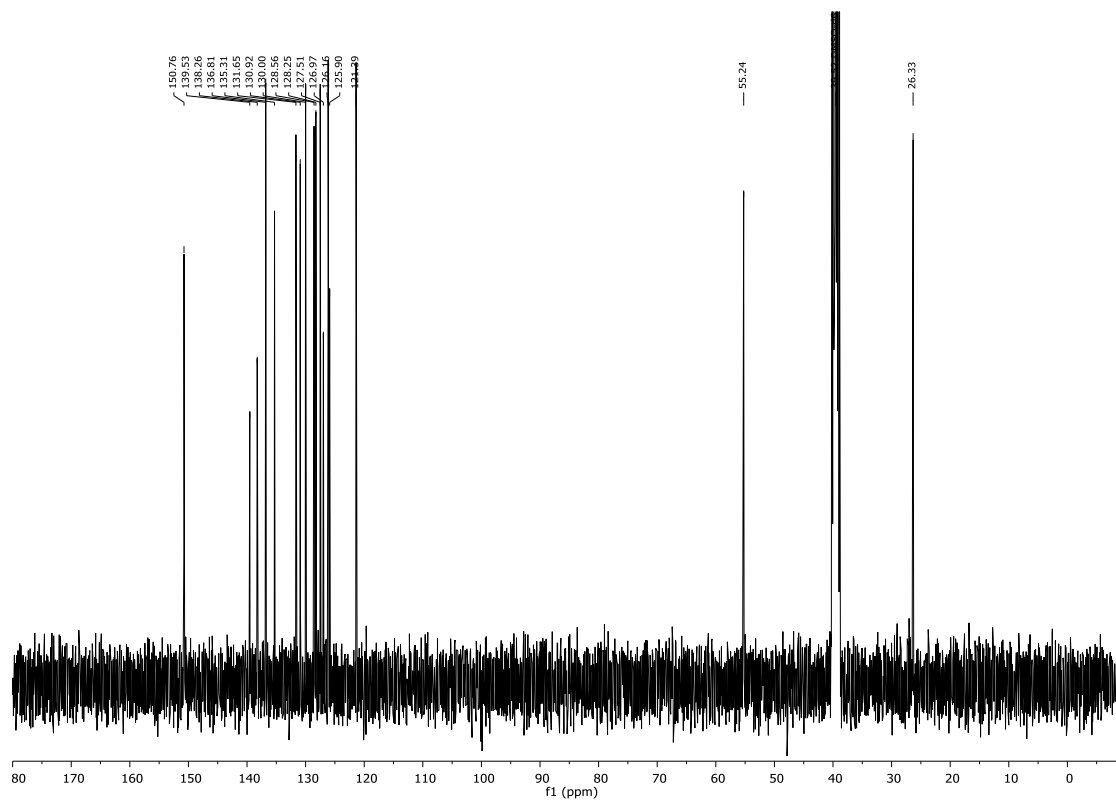


Abbildung 8.22  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) von 153.

Abbildung 8.23 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von 161.Abbildung 8.24 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von 161.

Abbildung 8.25 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von 162.Abbildung 8.26 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von 162.



Abbildung 8.27 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 165.Abbildung 8.28 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 165.

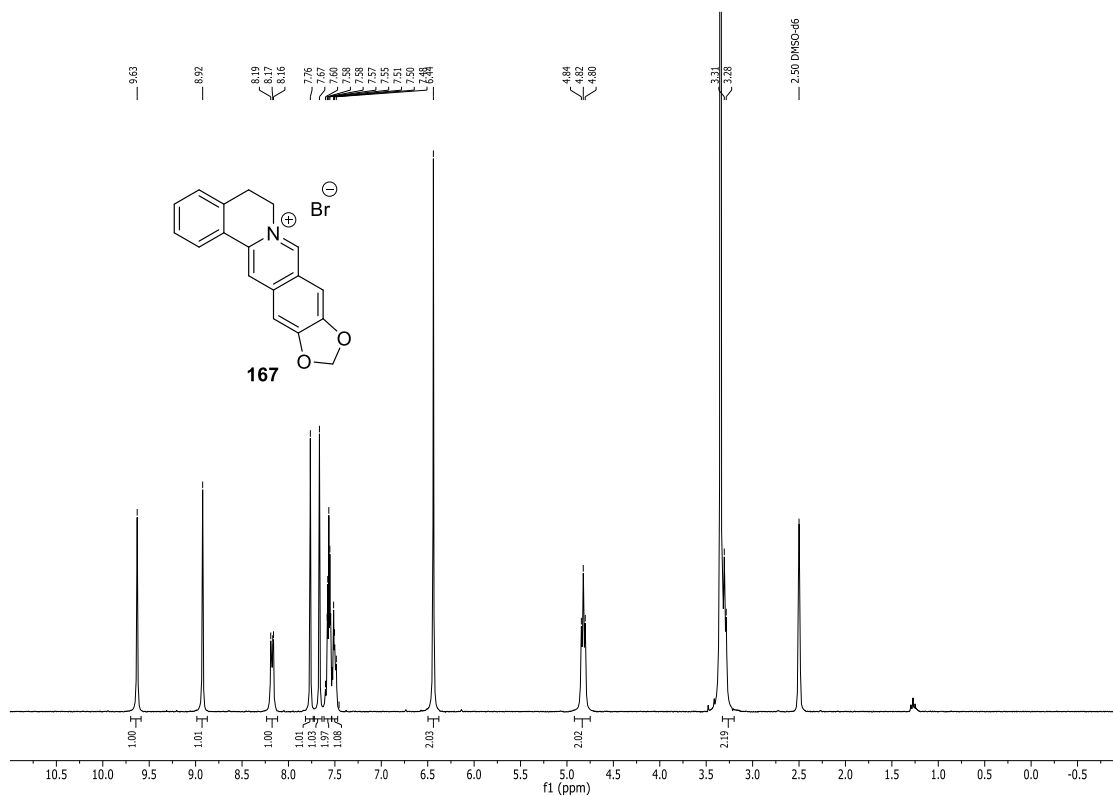


Abbildung 8.29 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 167.

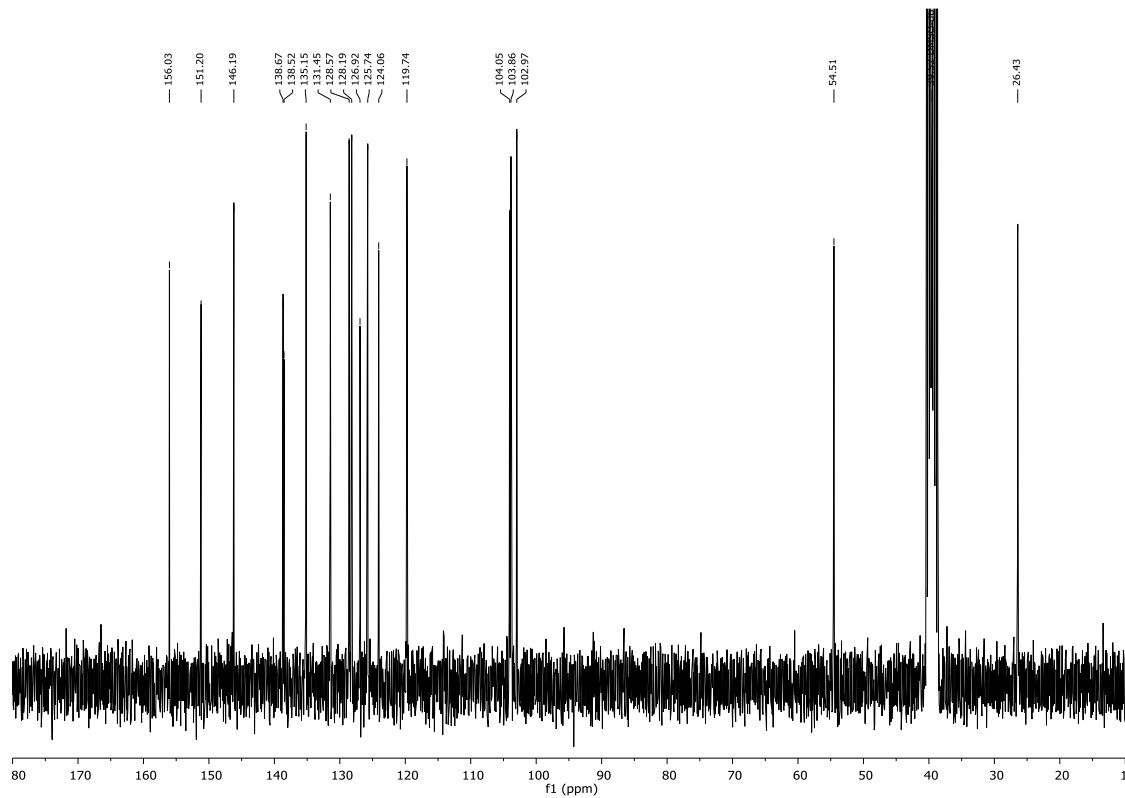
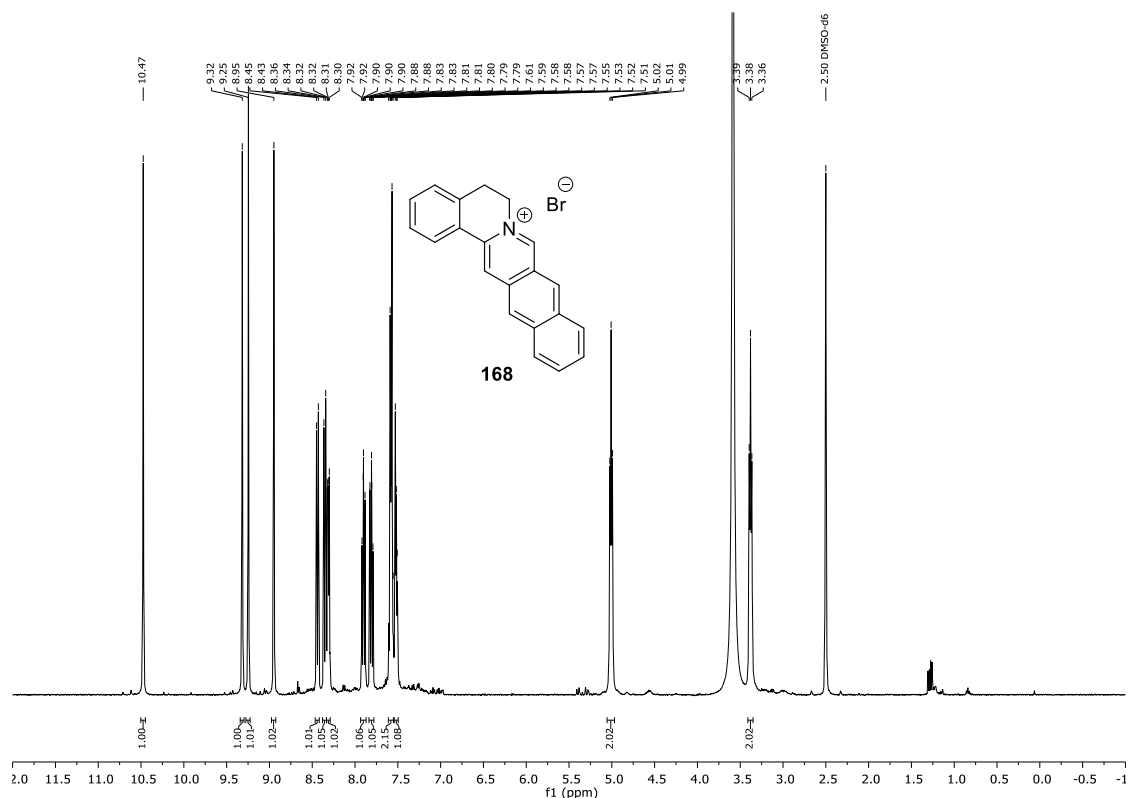
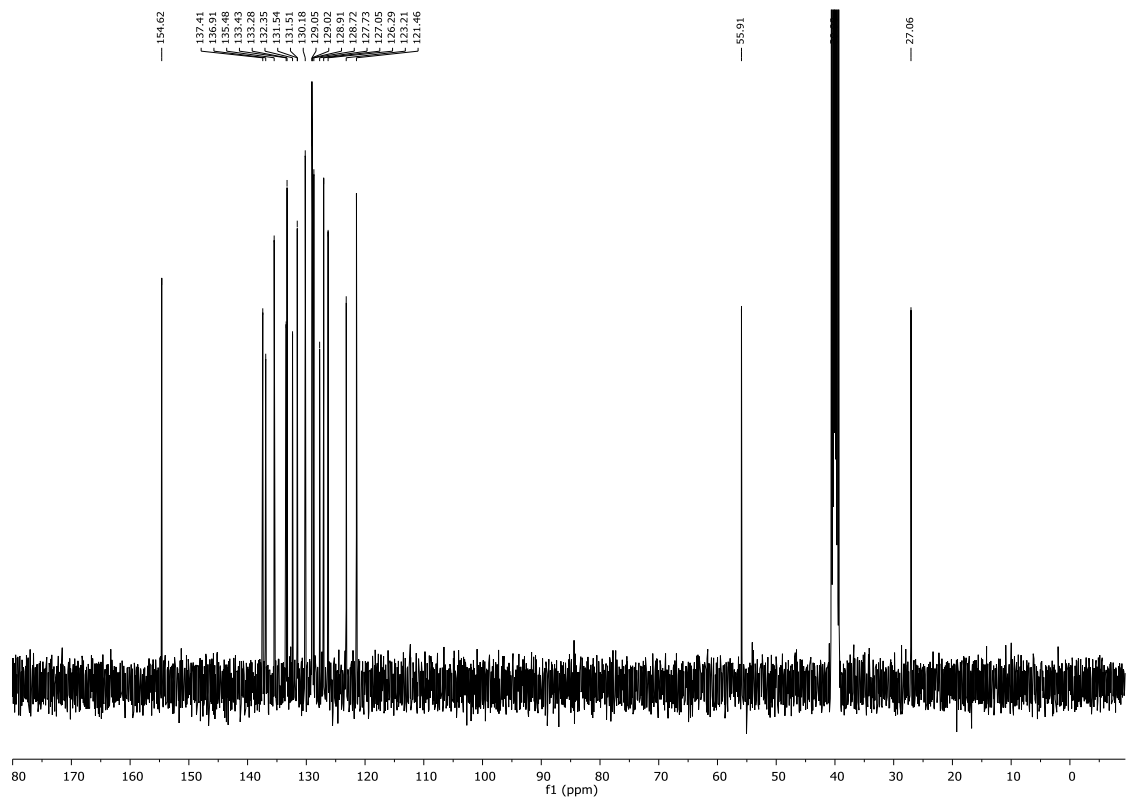


Abbildung 8.30 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 167.

Abbildung 8.31 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von 168.Abbildung 8.32 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von 168.

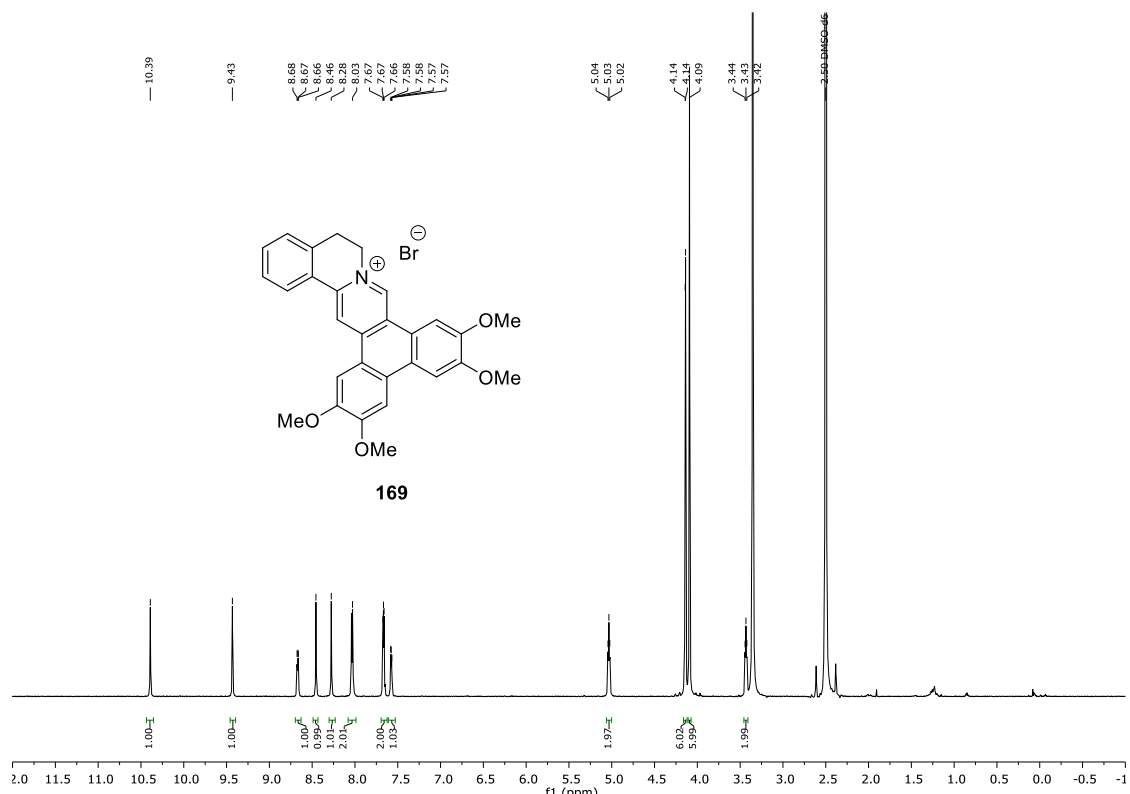


Abbildung 8.33 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von 169.

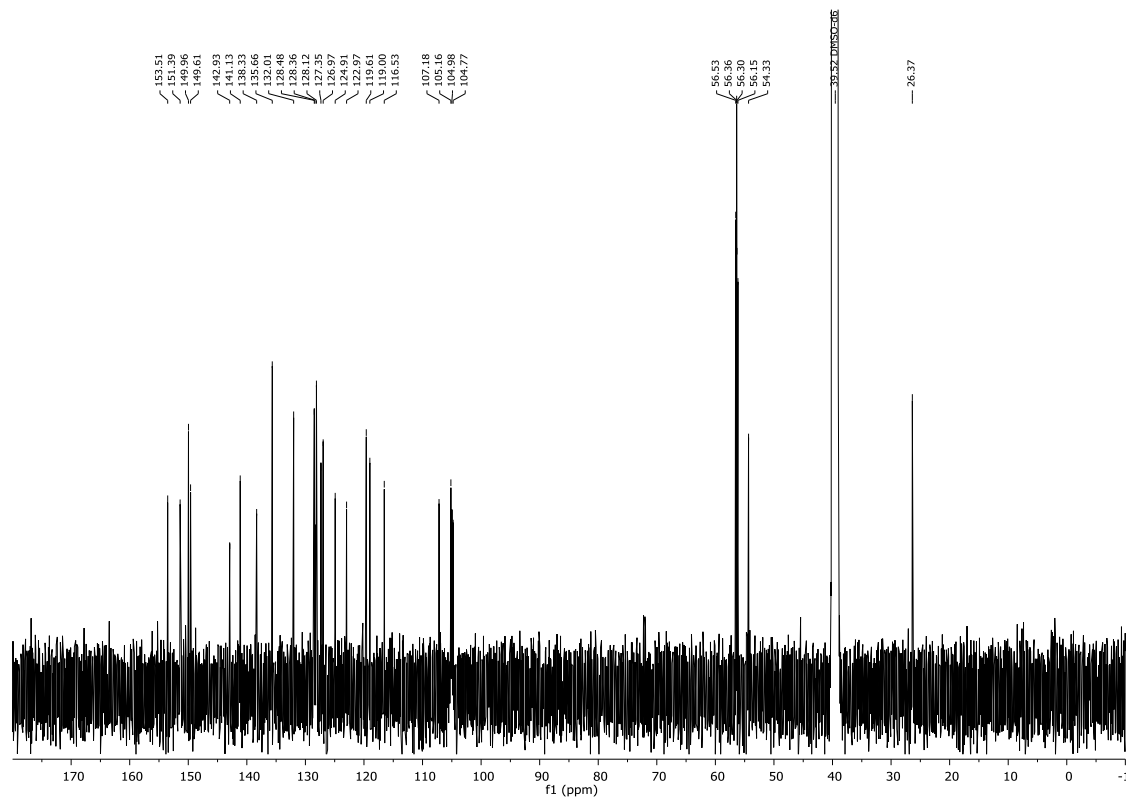
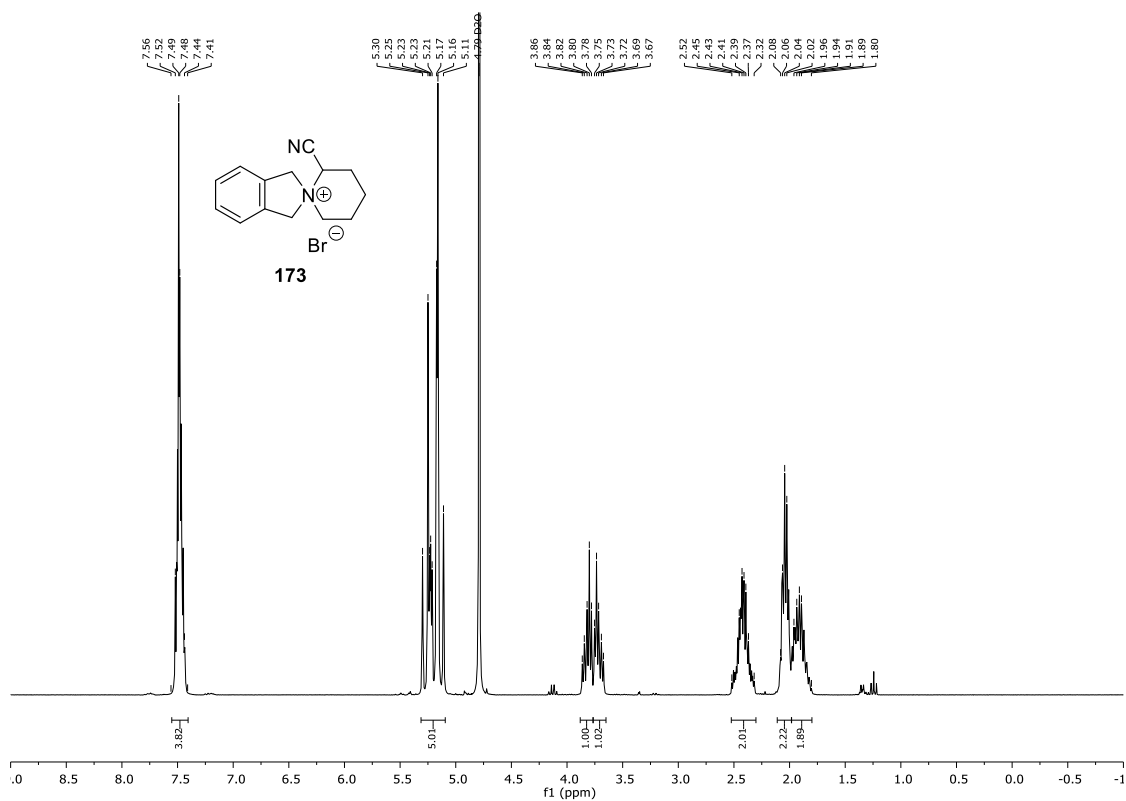
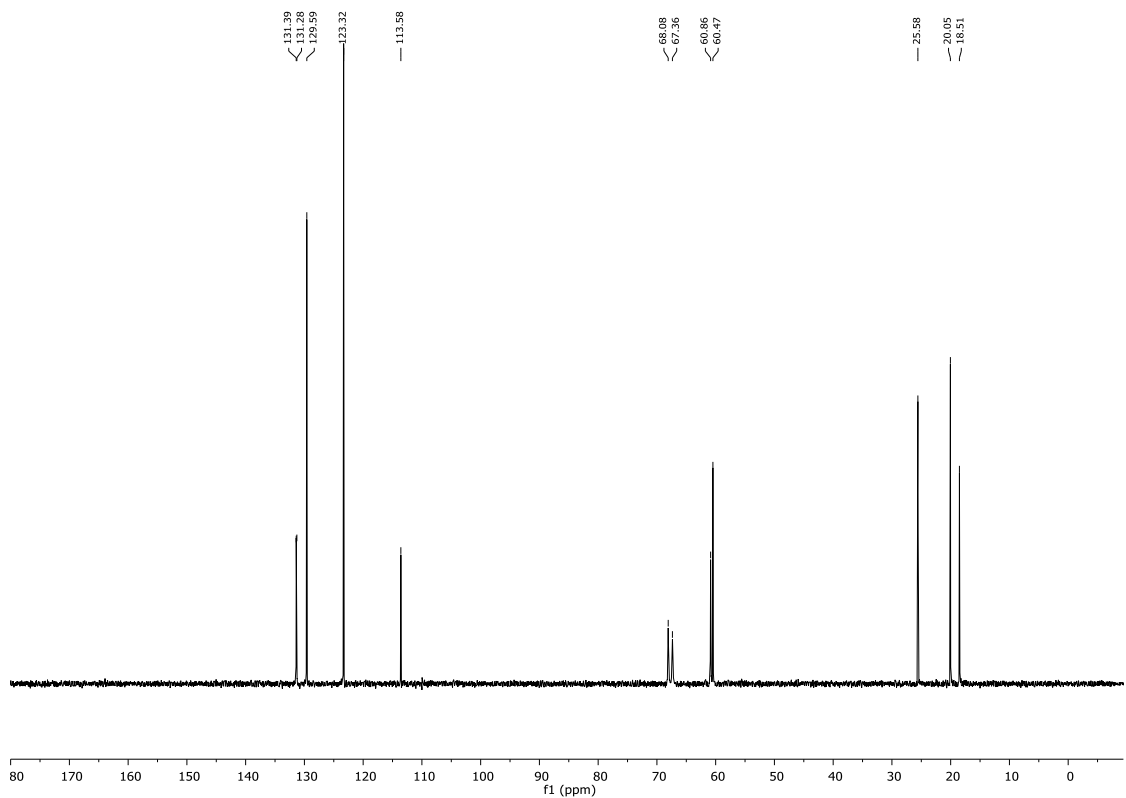
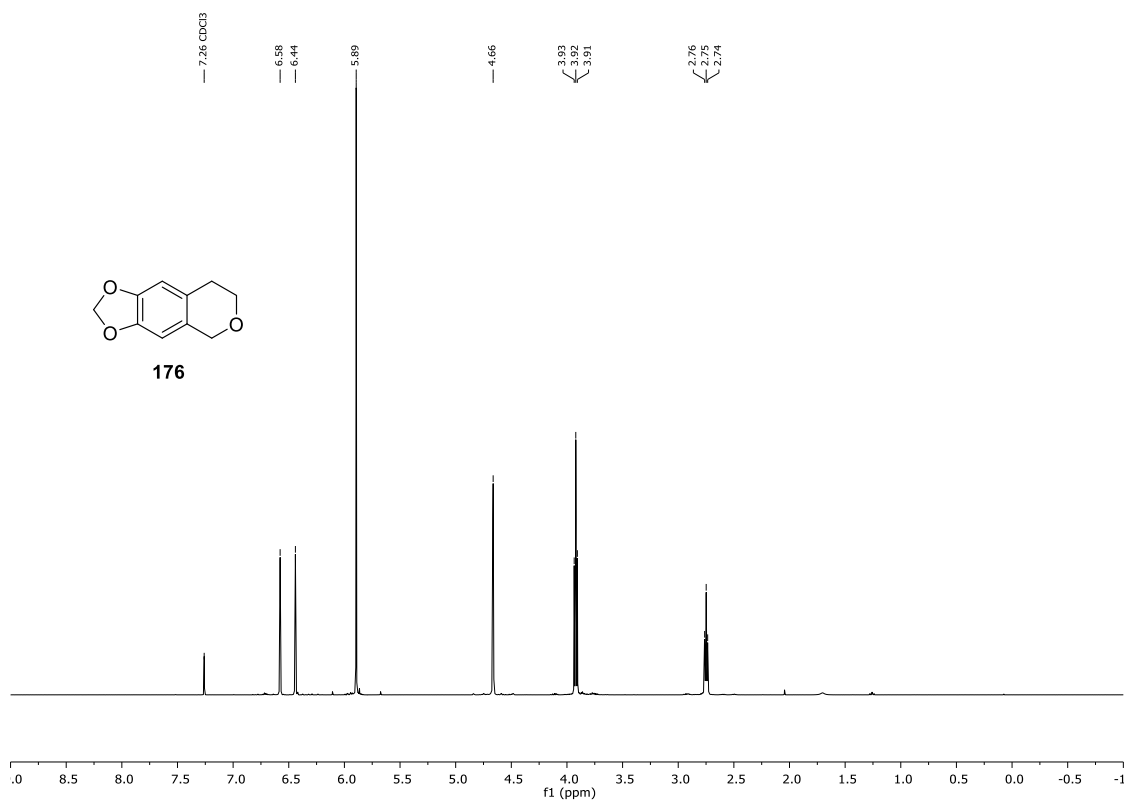
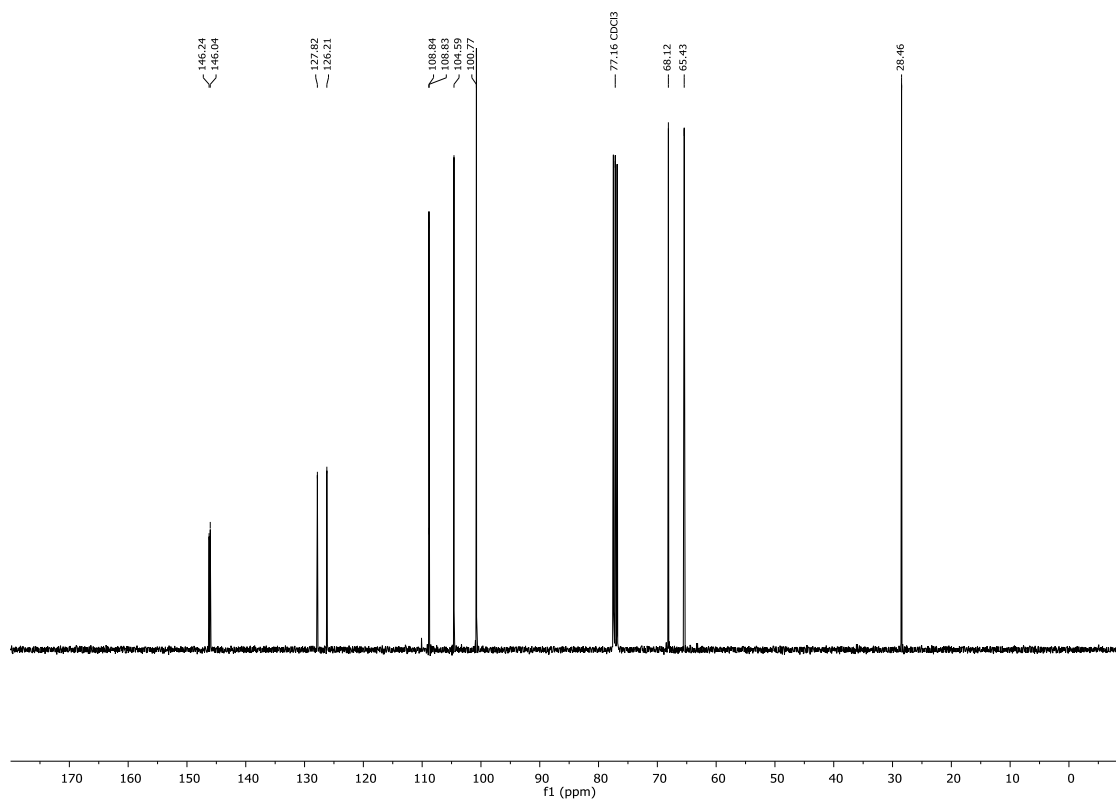
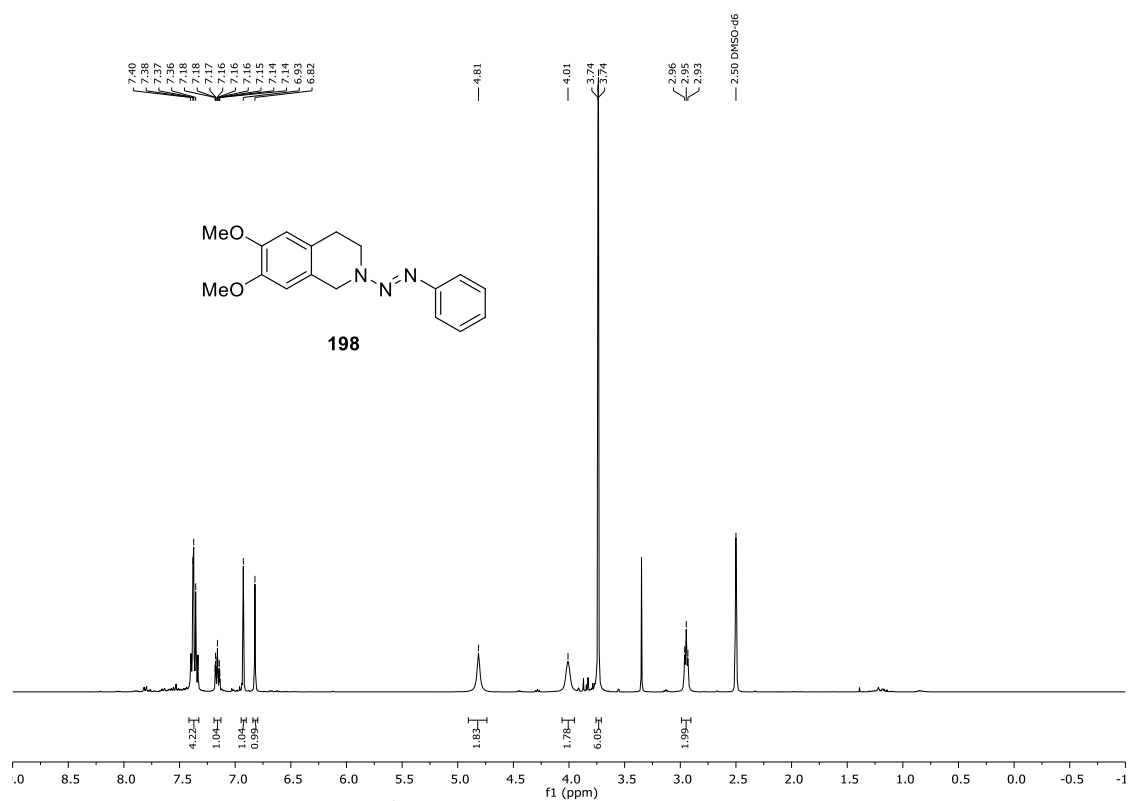
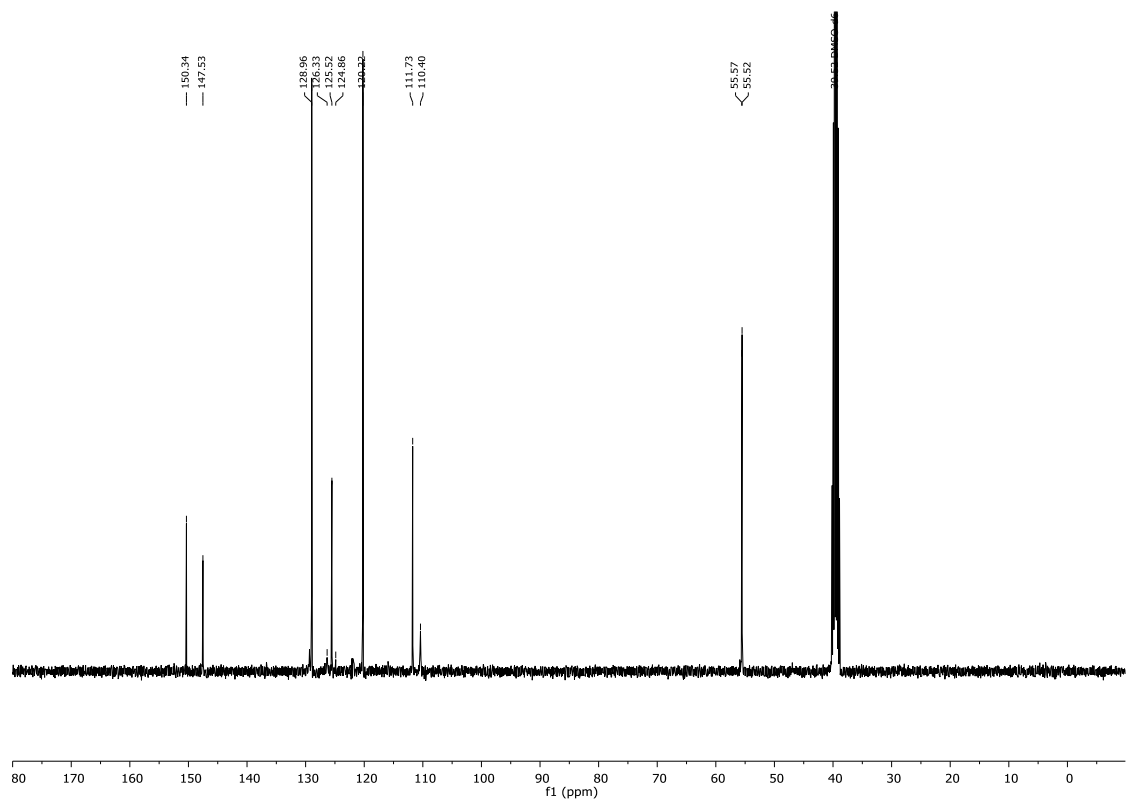


Abbildung 8.34 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von 169.

Abbildung 8.35 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, D<sub>2</sub>O) von 173.Abbildung 8.36 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.7 MHz, D<sub>2</sub>O) von 173.

Abbildung 8.37 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 176.Abbildung 8.38 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 176.

Abbildung 8.39 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von 198.Abbildung 8.40 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von 198.

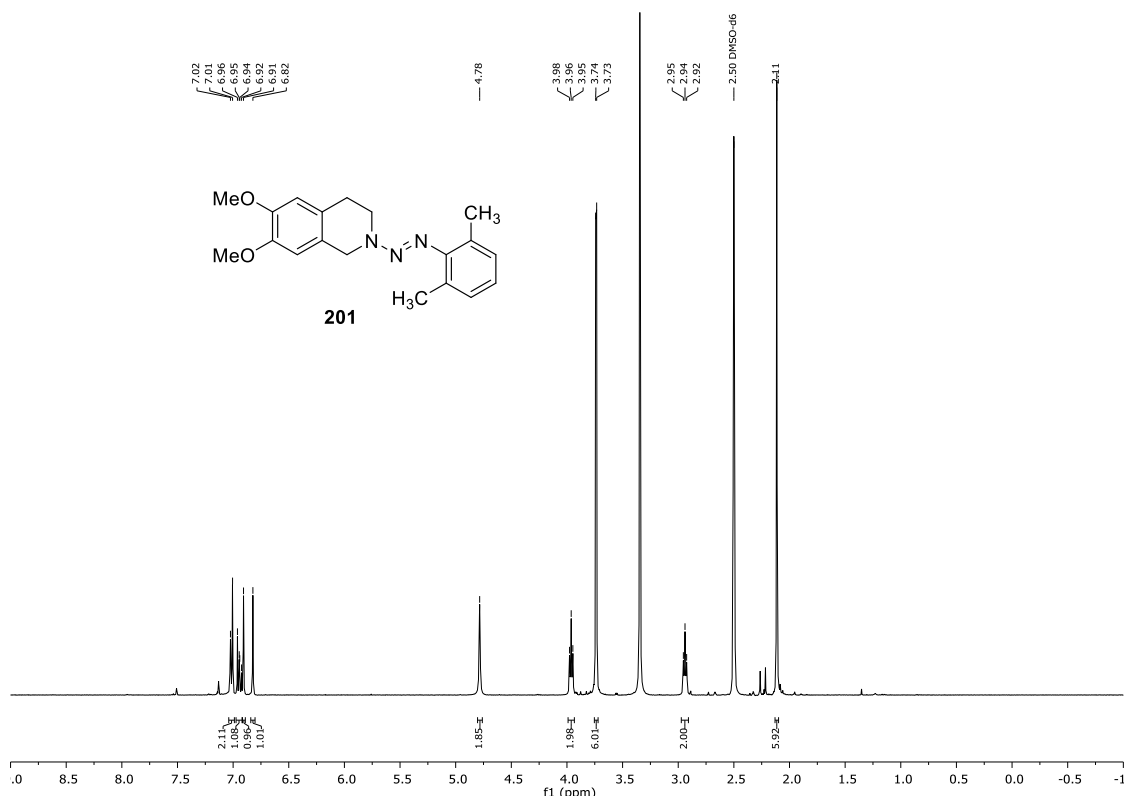


Abbildung 8.41 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 201.

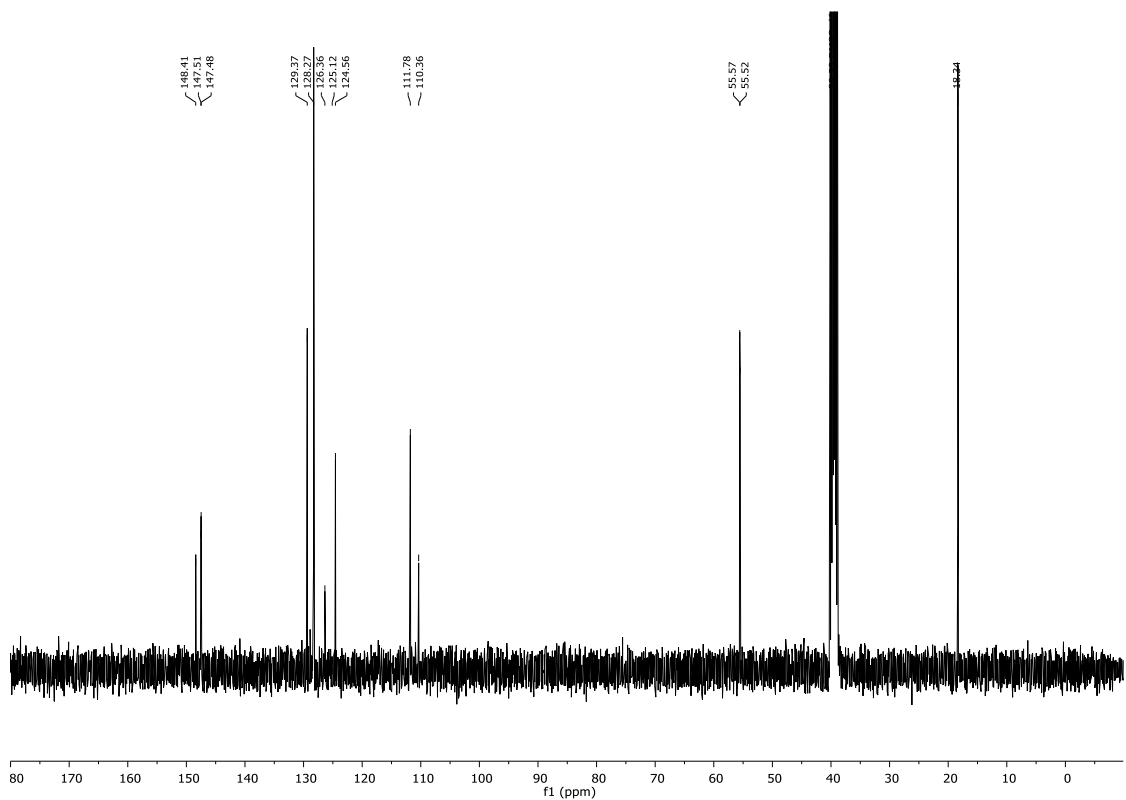
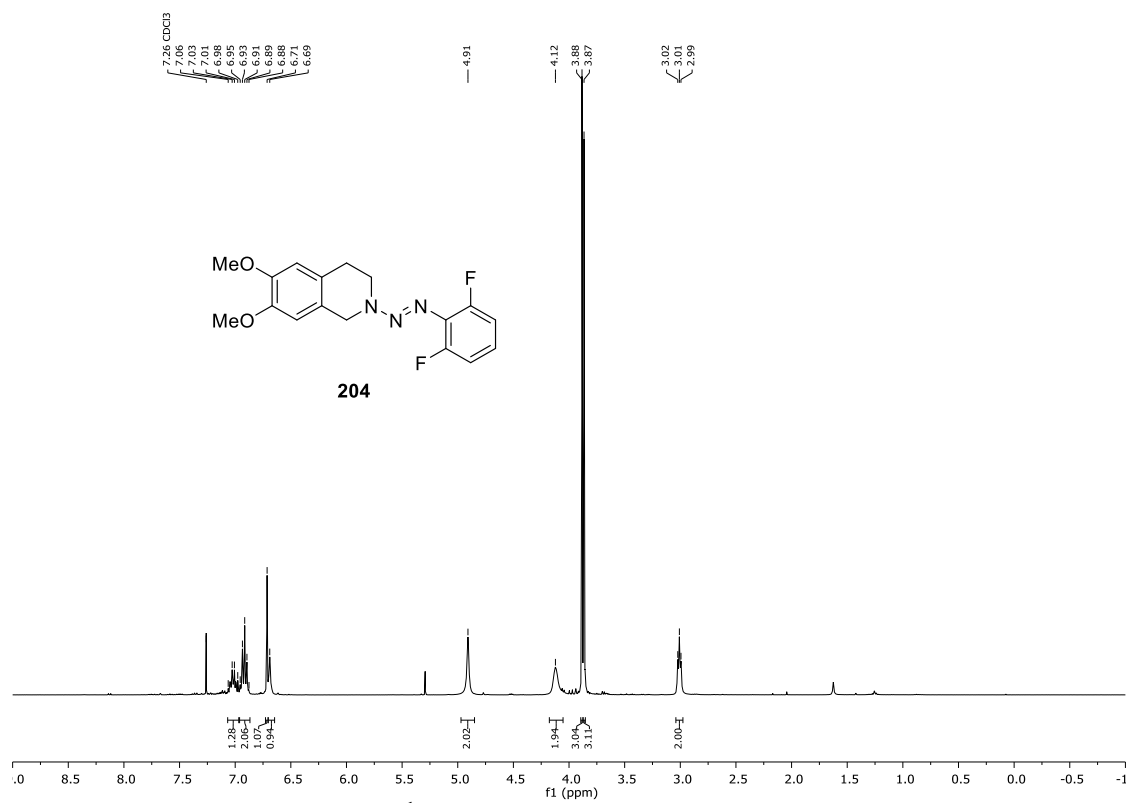
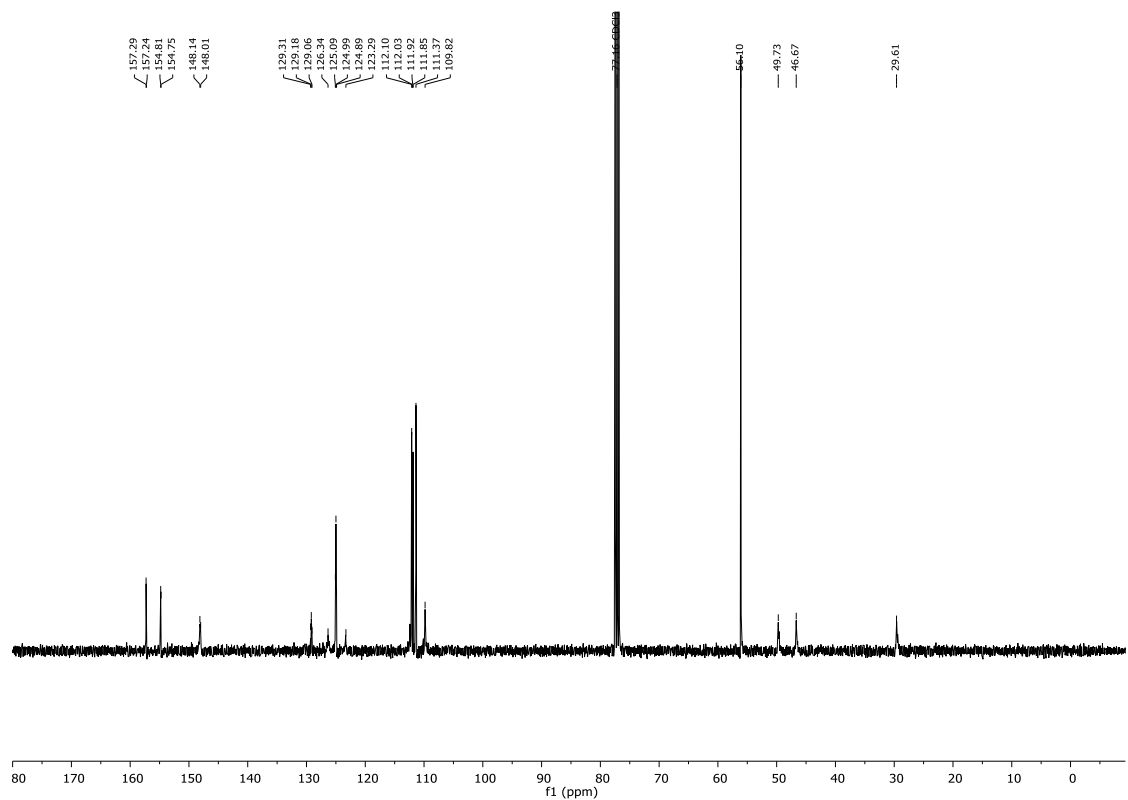


Abbildung 8.42 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 201.



Abbildung 8.43 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 204.Abbildung 8.44 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 204.

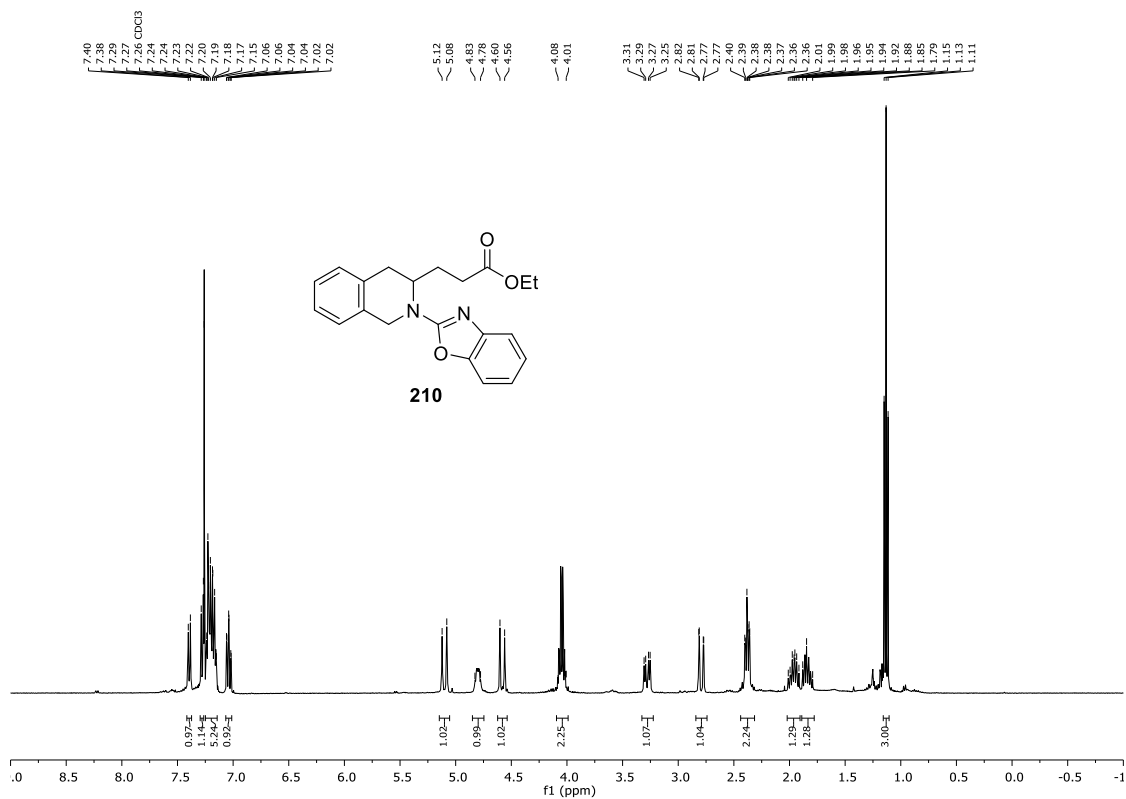


Abbildung 8.45 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 210.

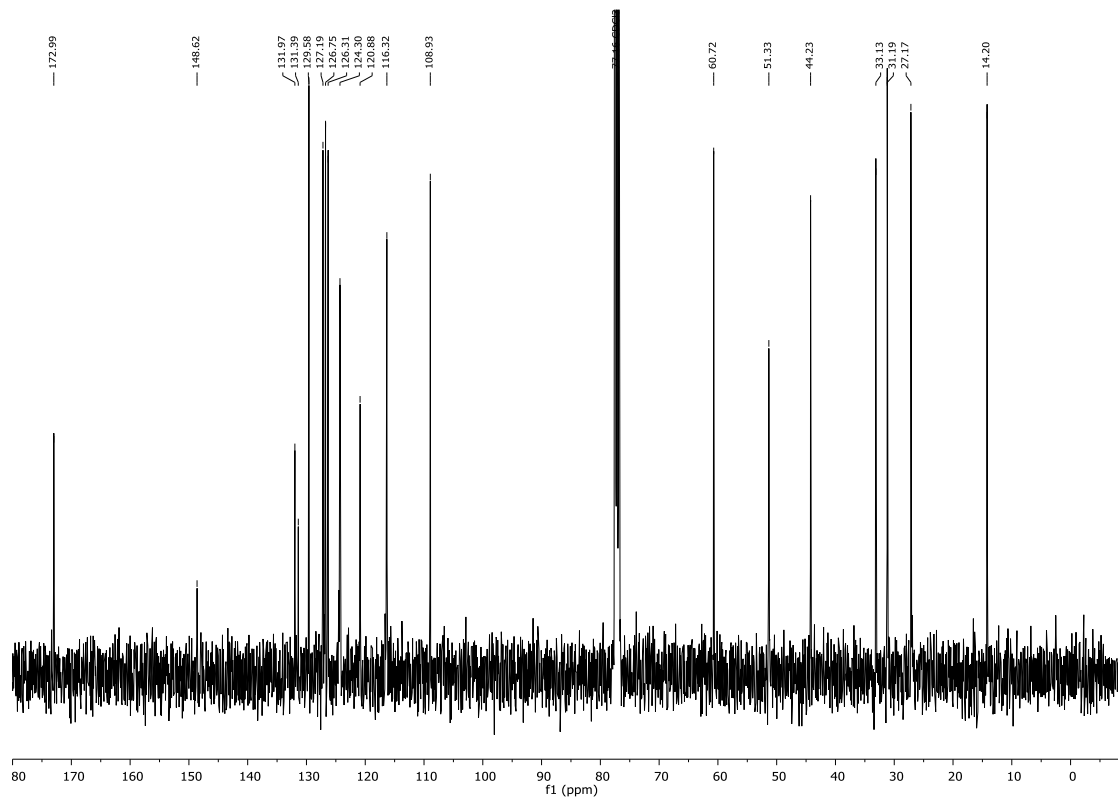
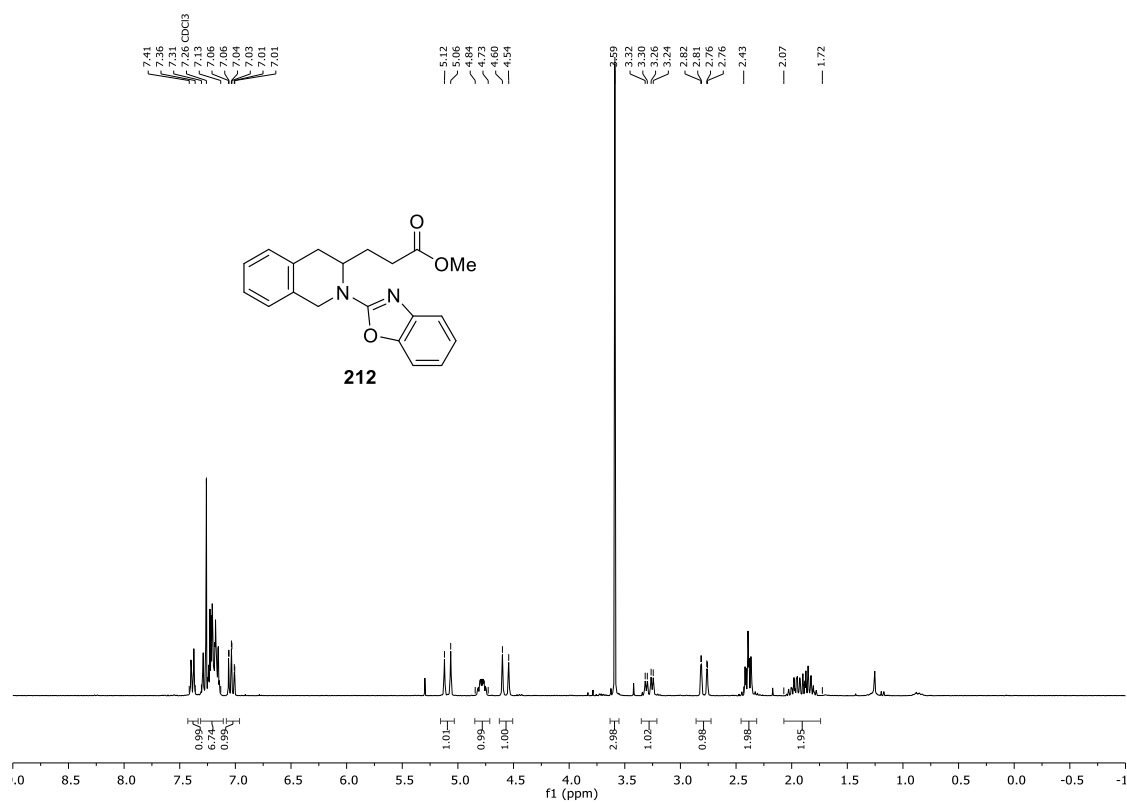
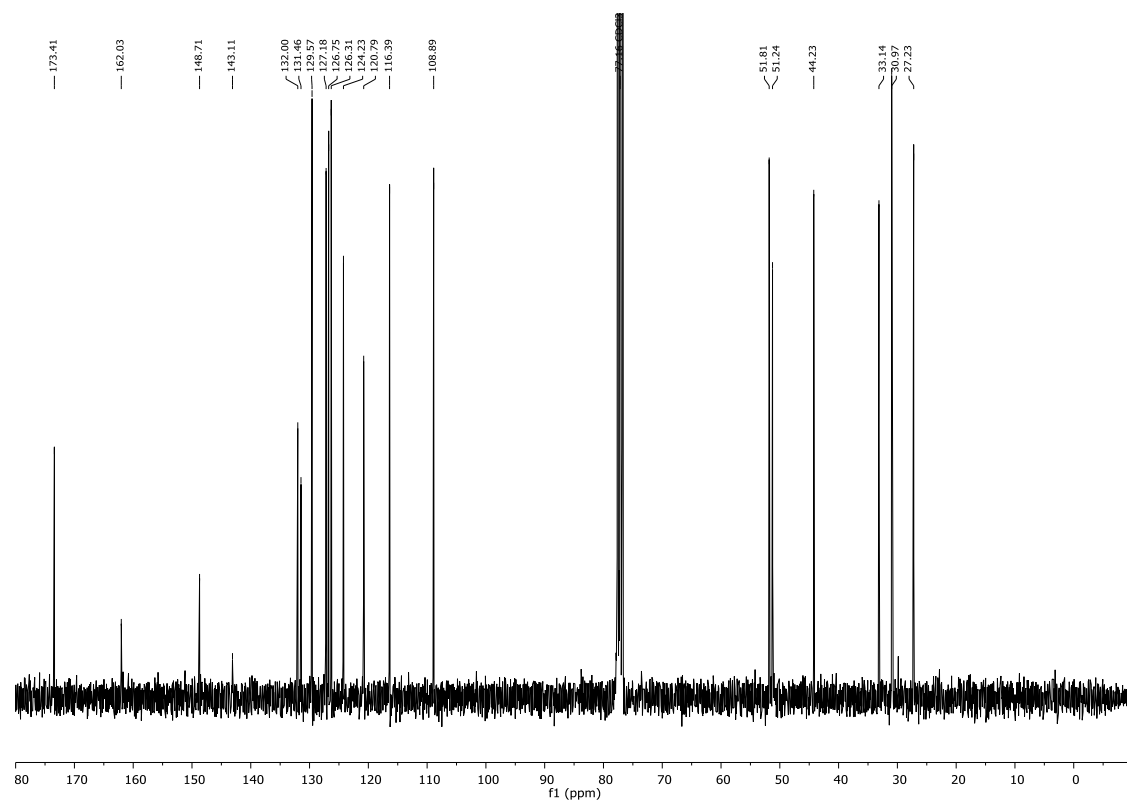


Abbildung 8.46 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 210.

Abbildung 8.47 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **212**.Abbildung 8.48 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **212**.

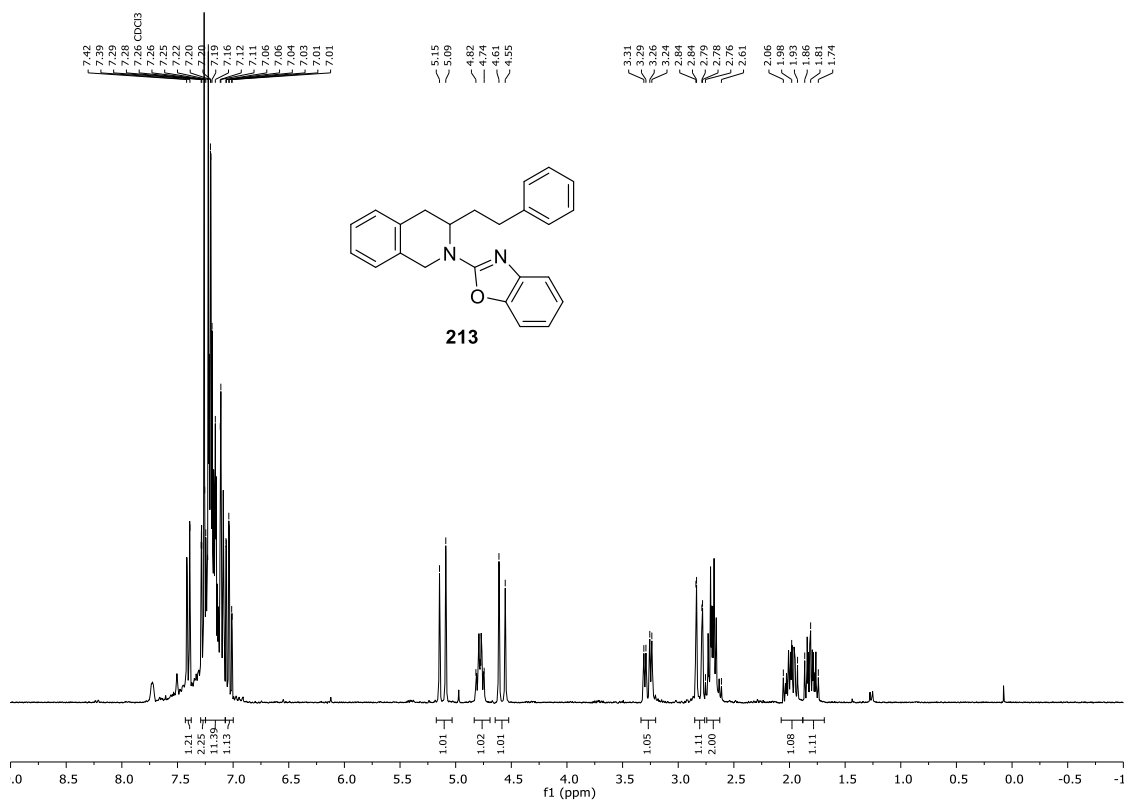


Abbildung 8.49 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 213.

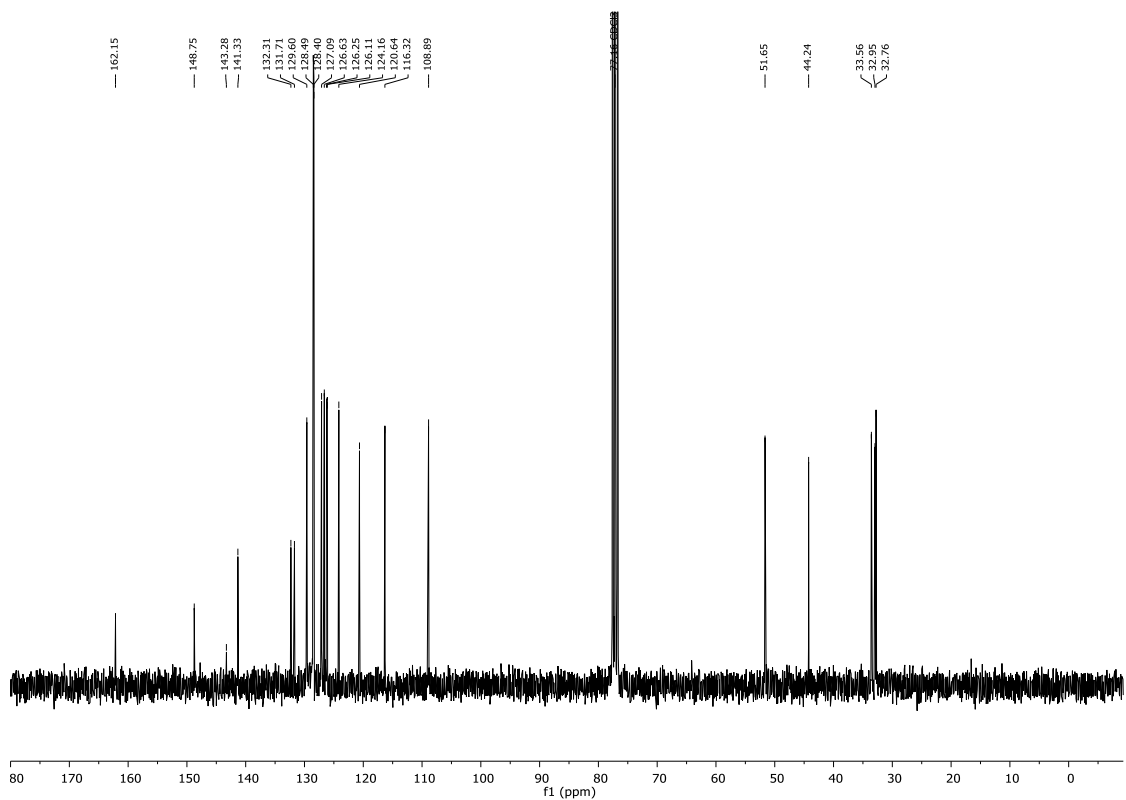
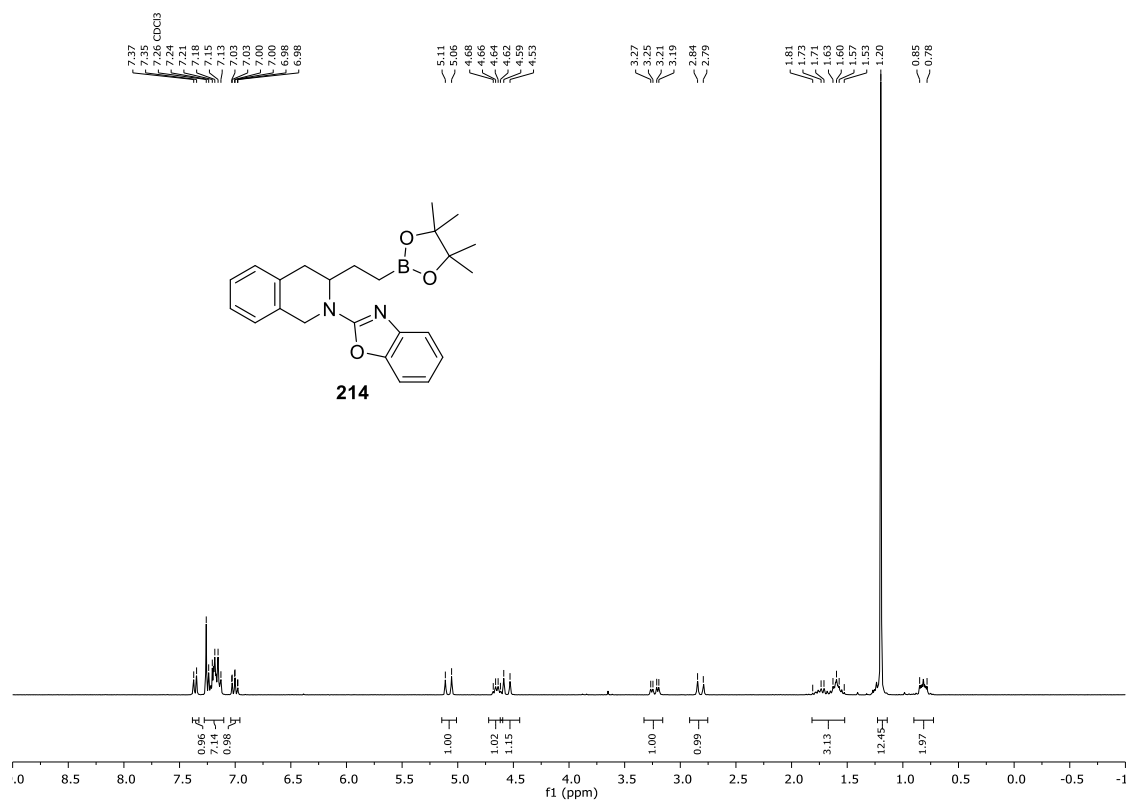
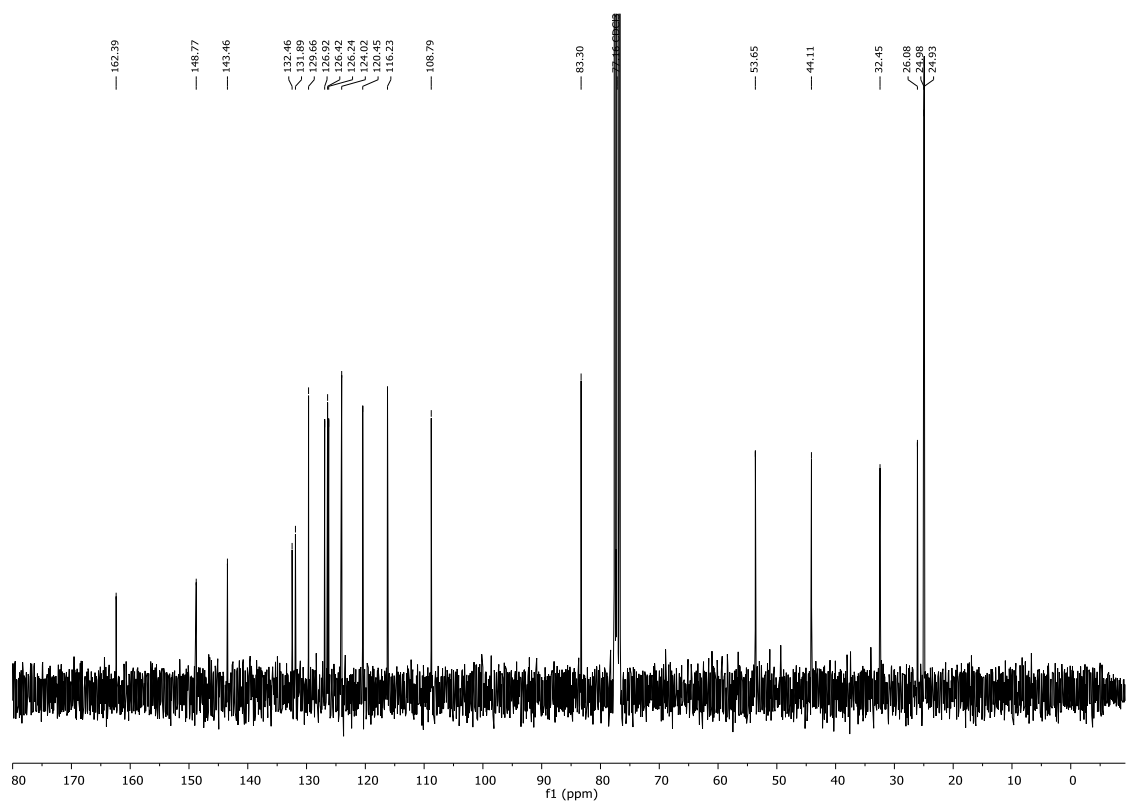


Abbildung 8.50 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 213.

Abbildung 8.51 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 214.Abbildung 8.52 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 214.

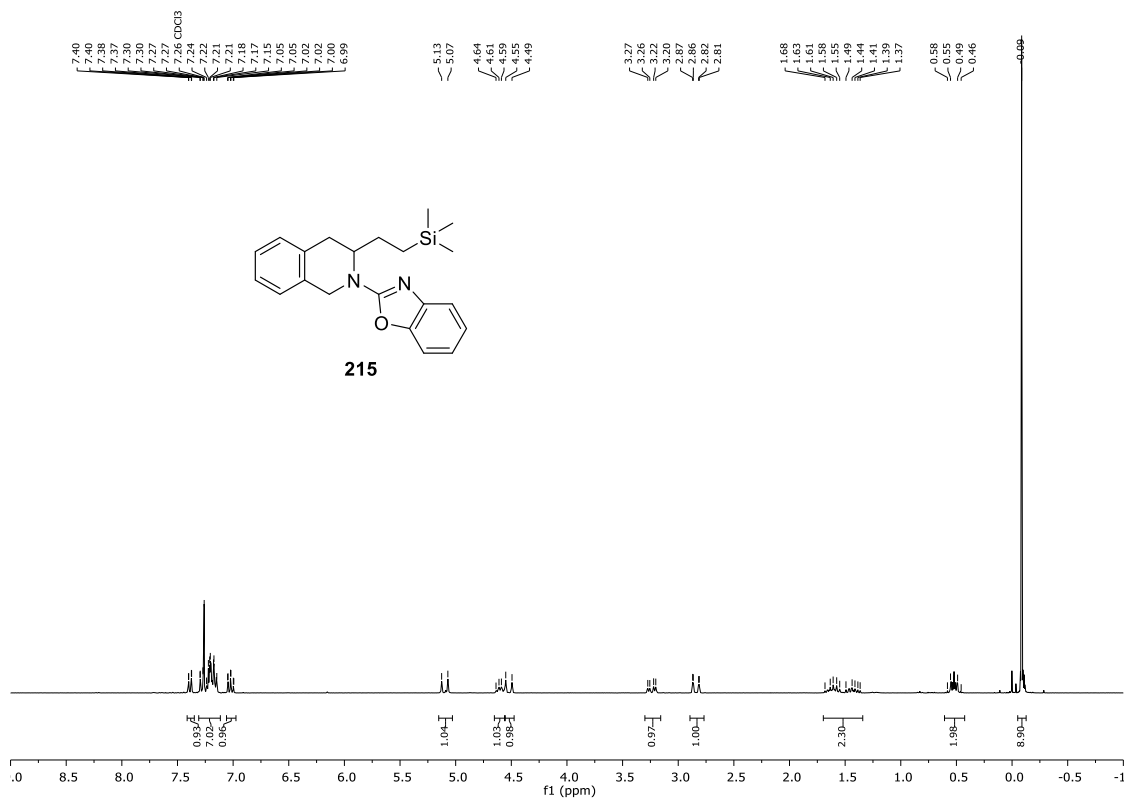


Abbildung 8.53 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 215.

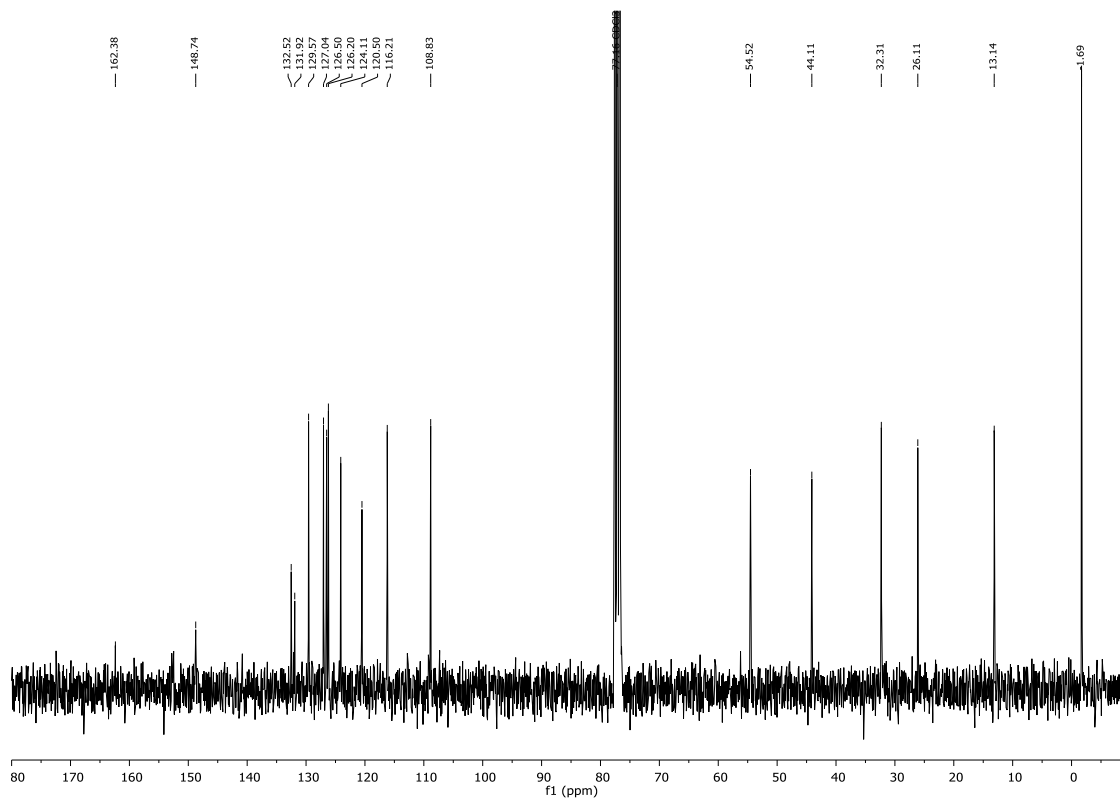
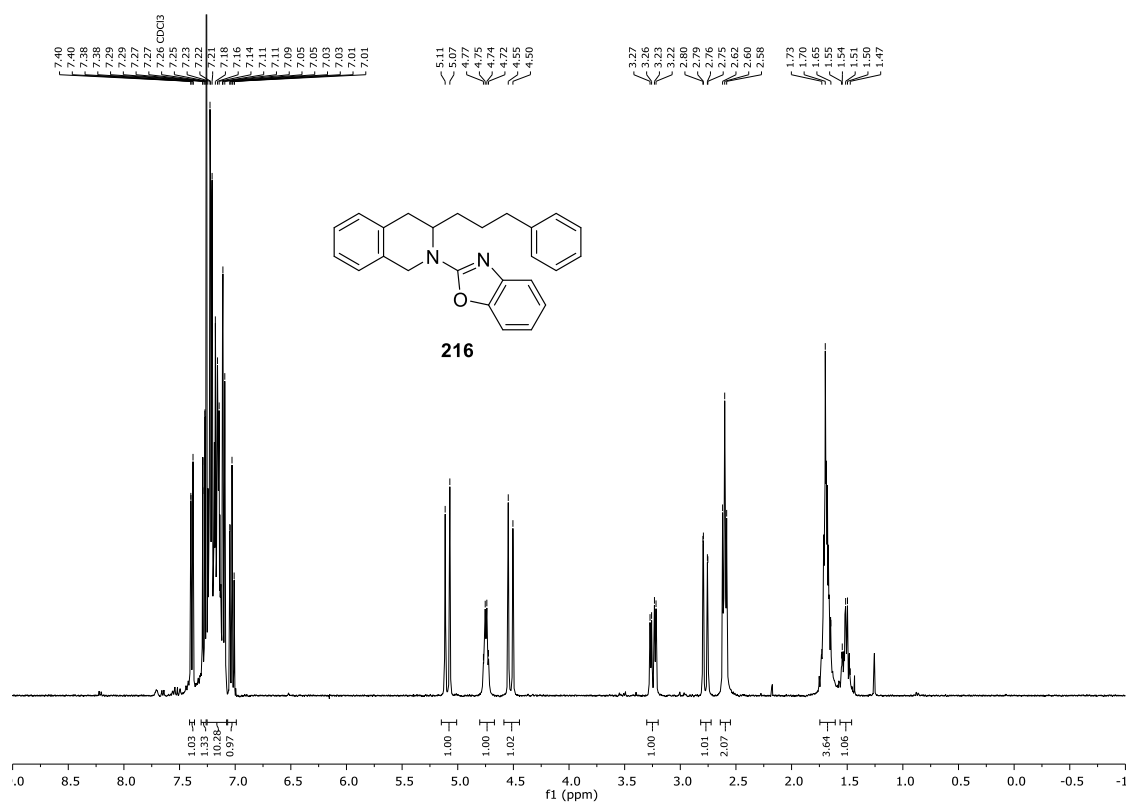
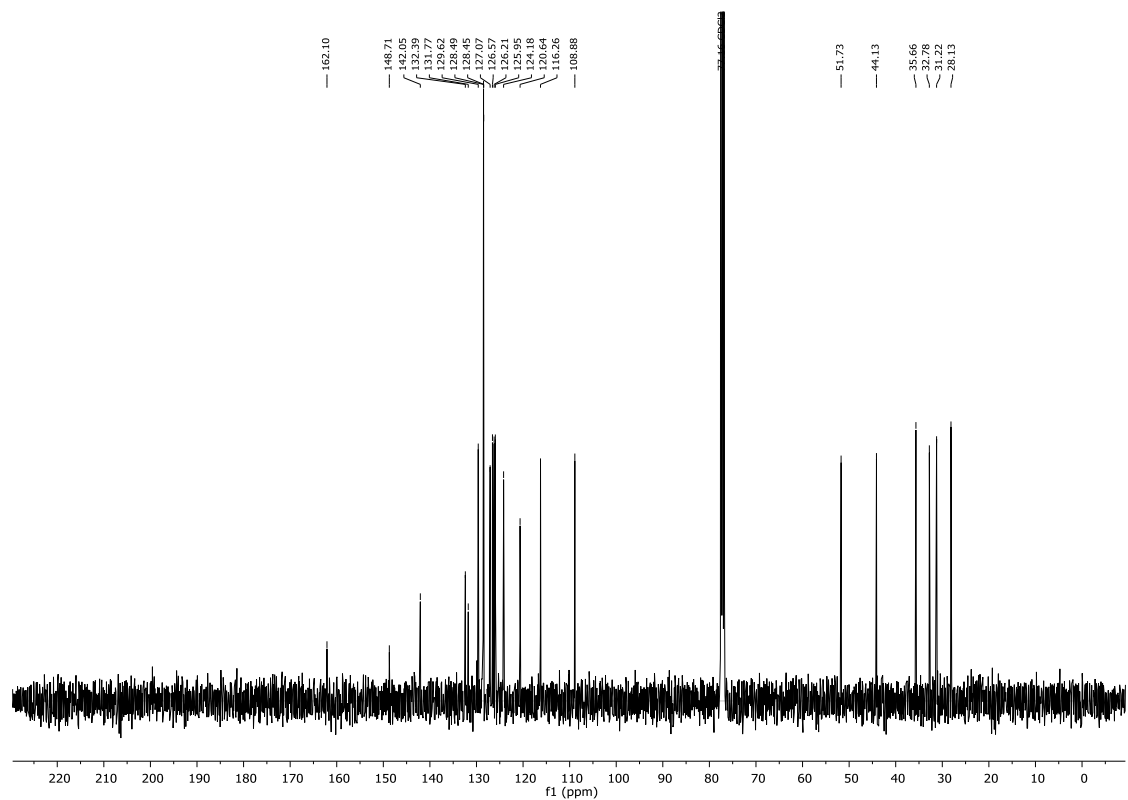
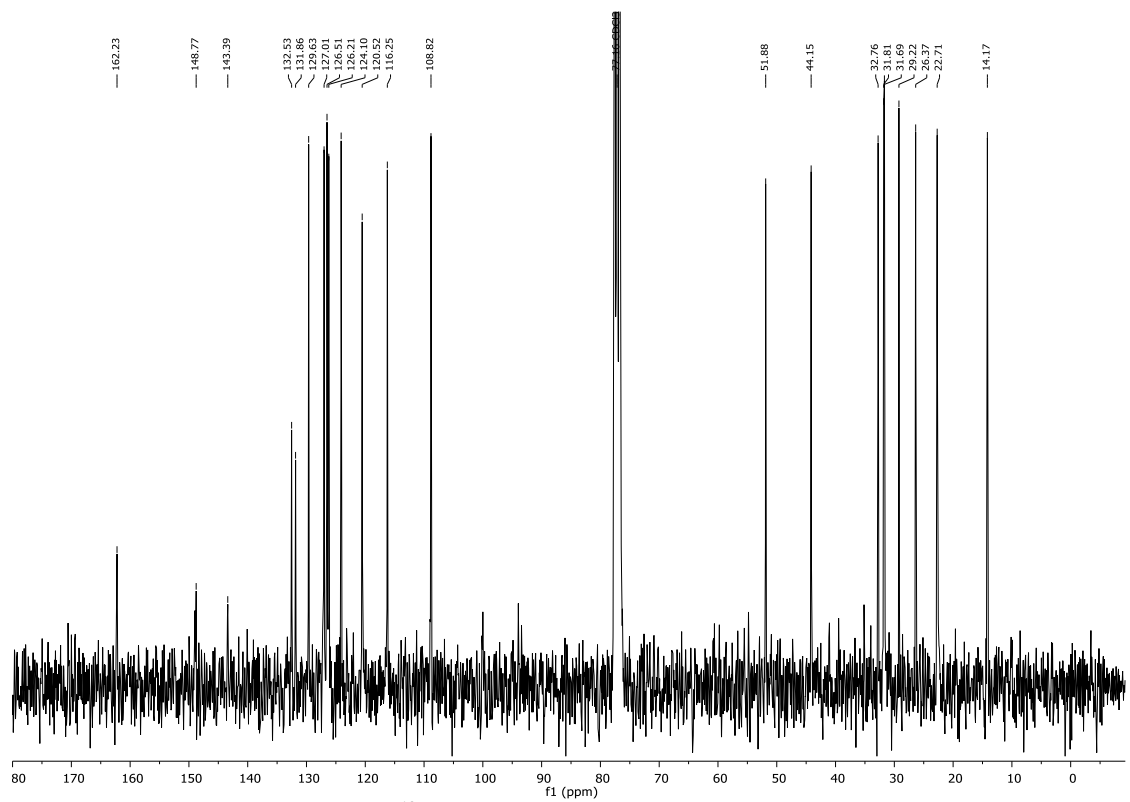
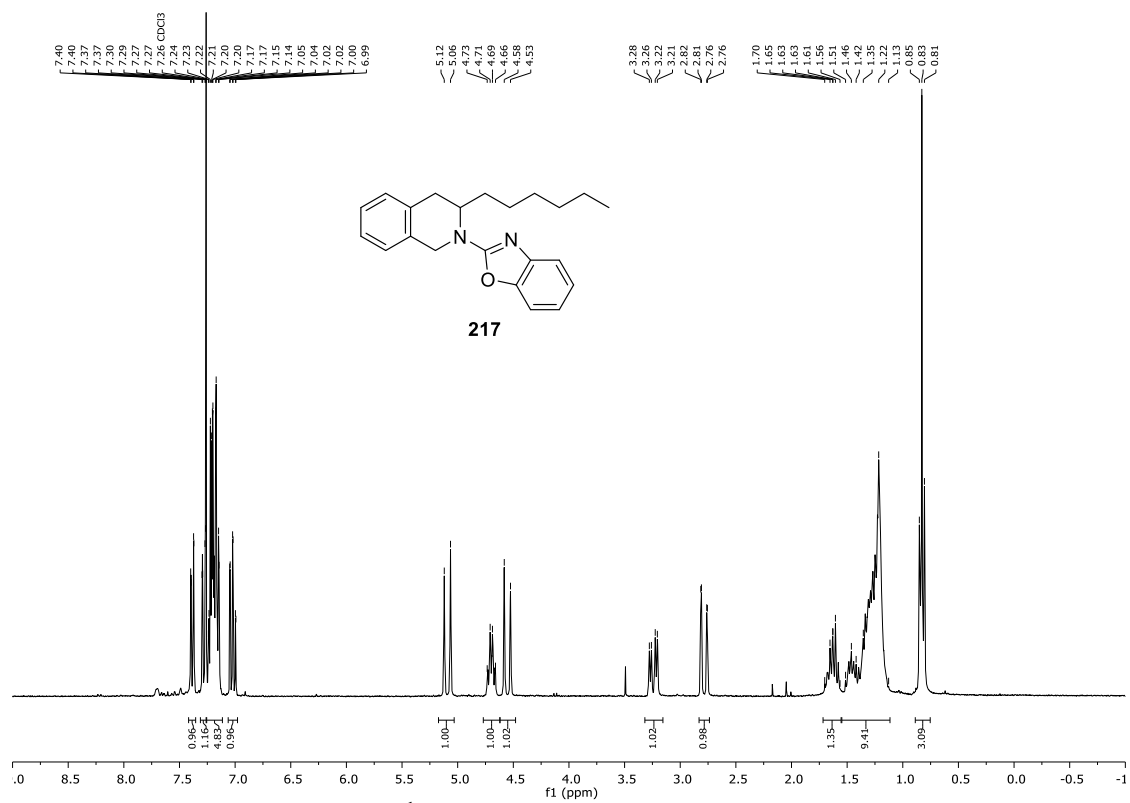
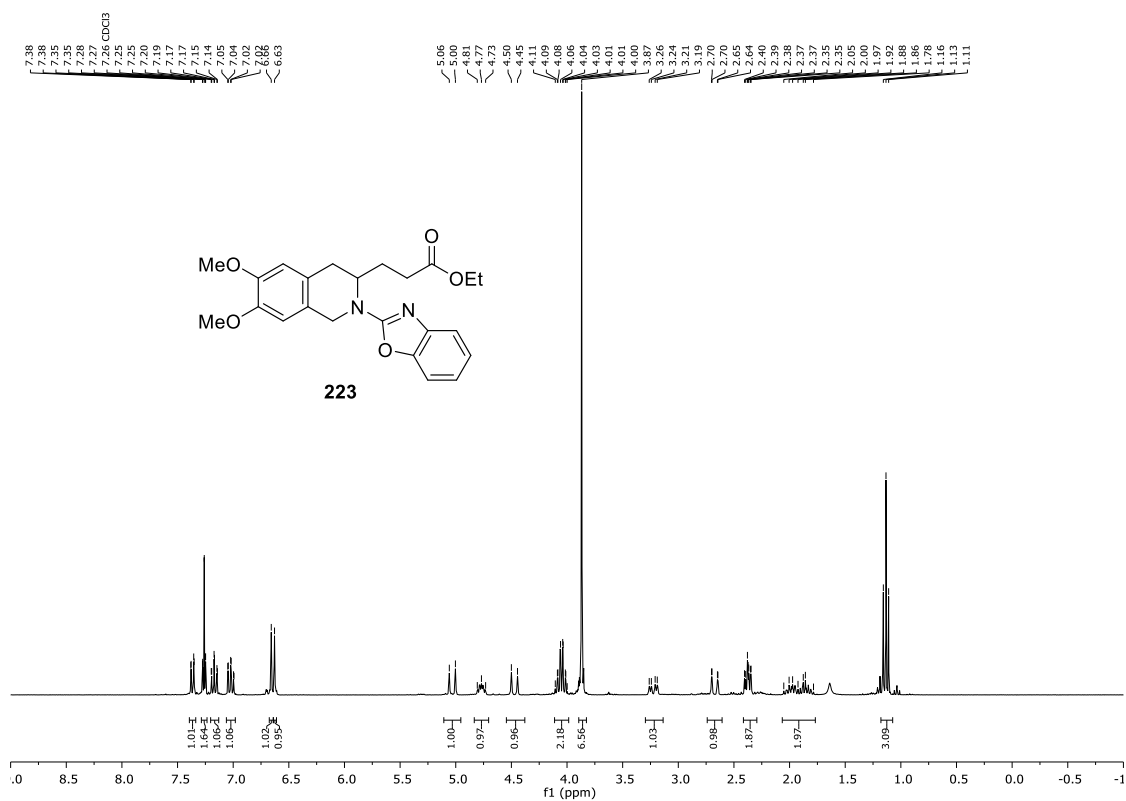
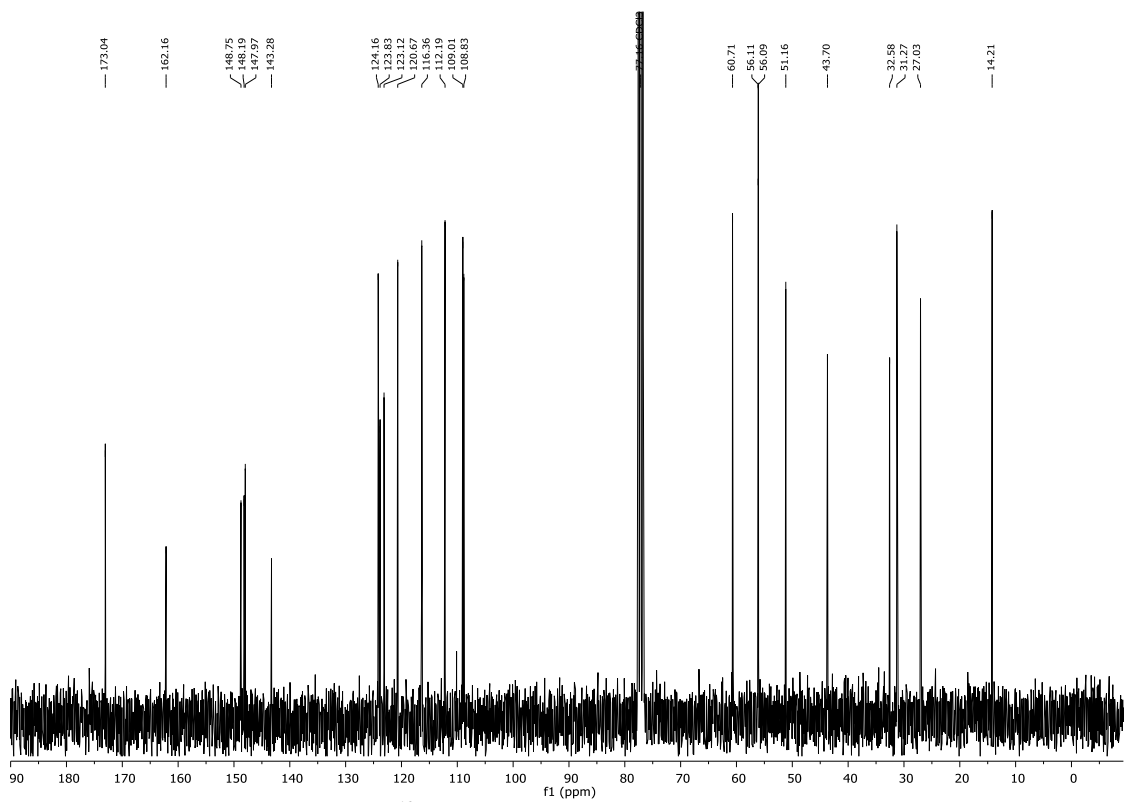


Abbildung 8.54 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 215.

Abbildung 8.55 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 216.Abbildung 8.56 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 216.





Abbildung 8.59 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 223.Abbildung 8.60 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 223.

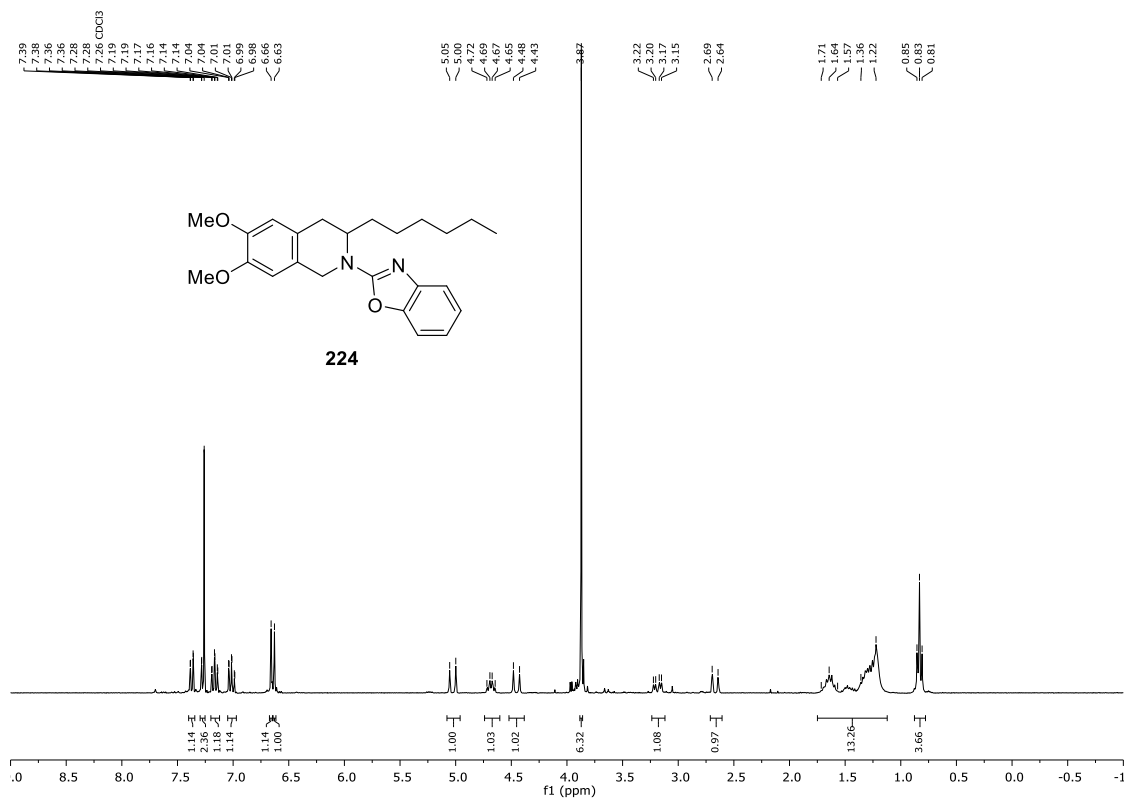


Abbildung 8.61 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 224.

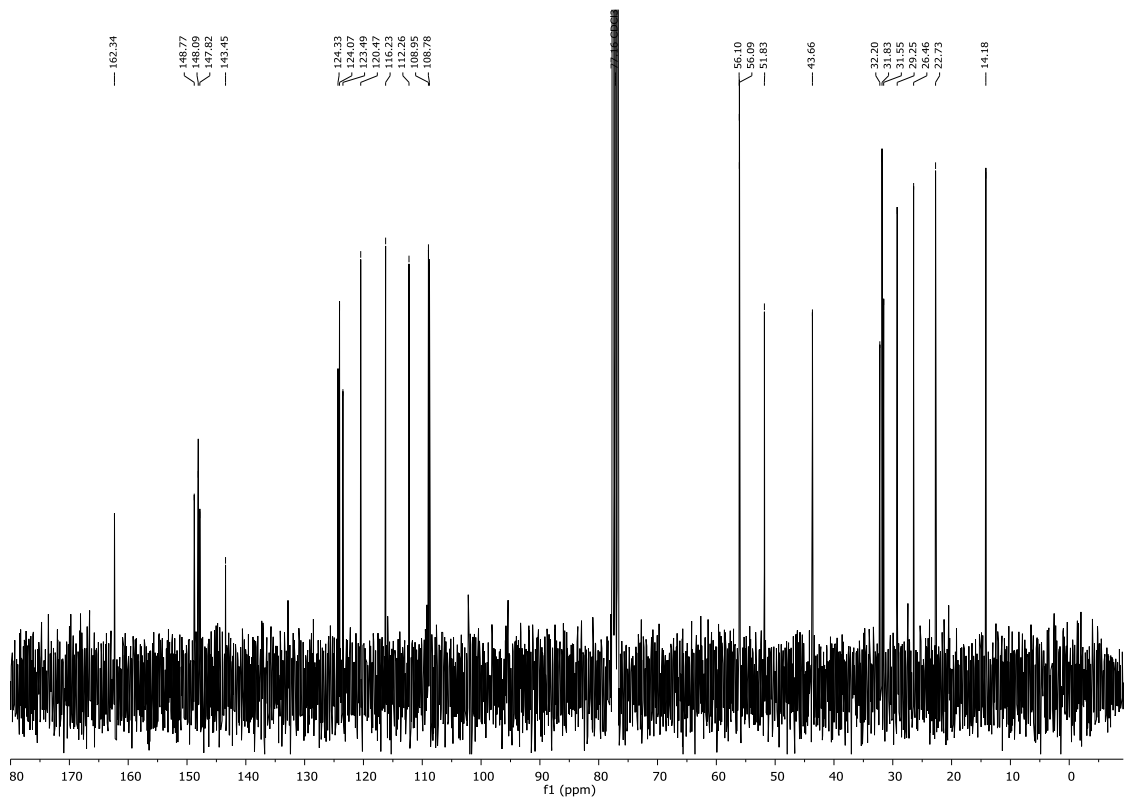
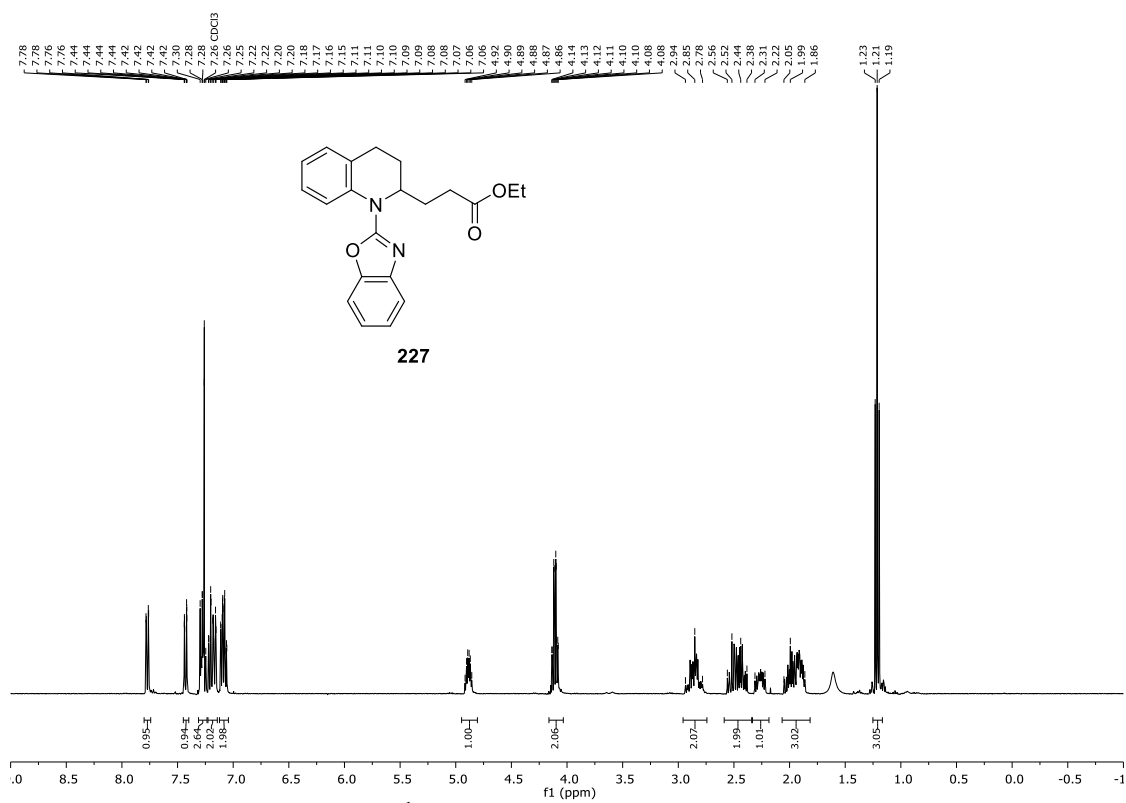
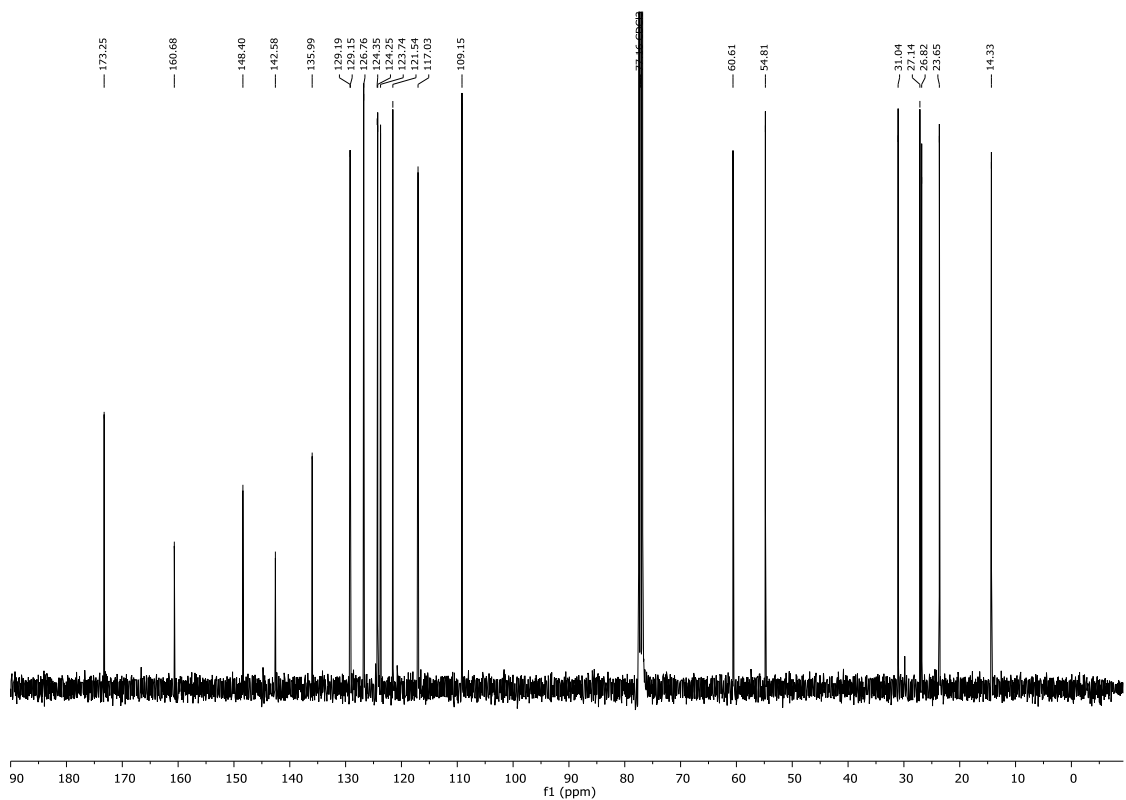


Abbildung 8.62 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 224.

Abbildung 8.63 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 227.Abbildung 8.64 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 227.

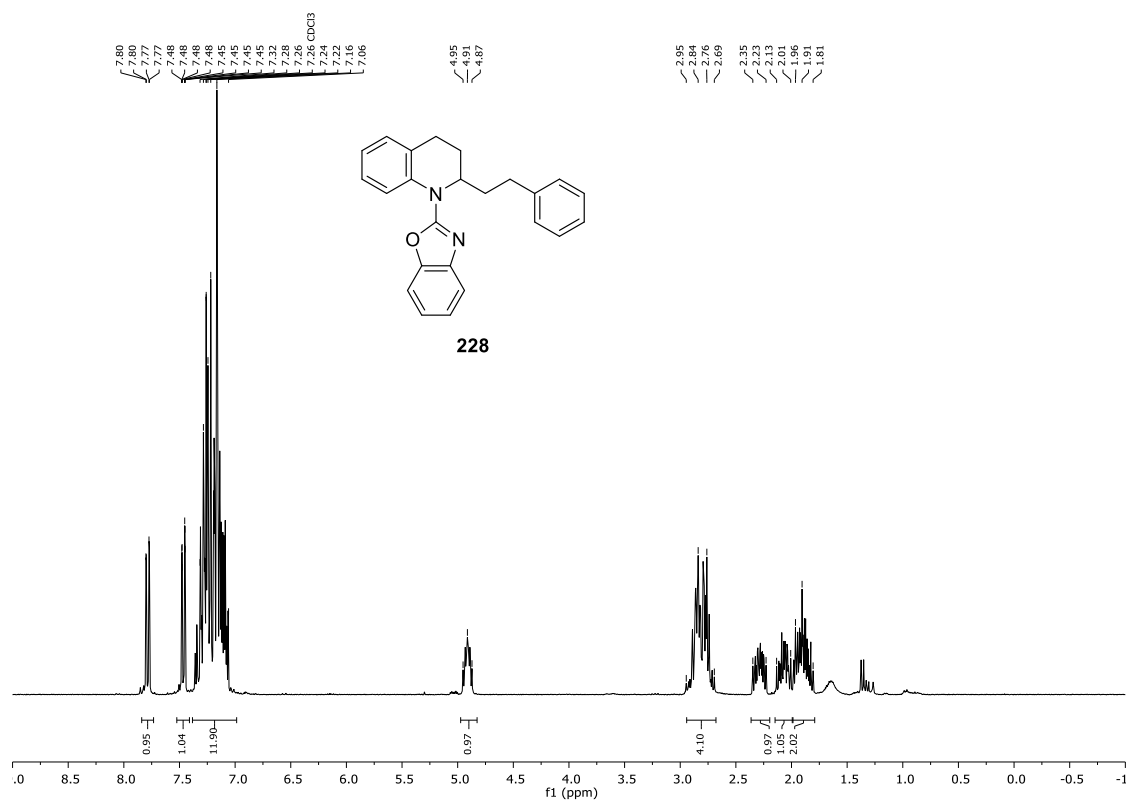


Abbildung 8.65  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 228.

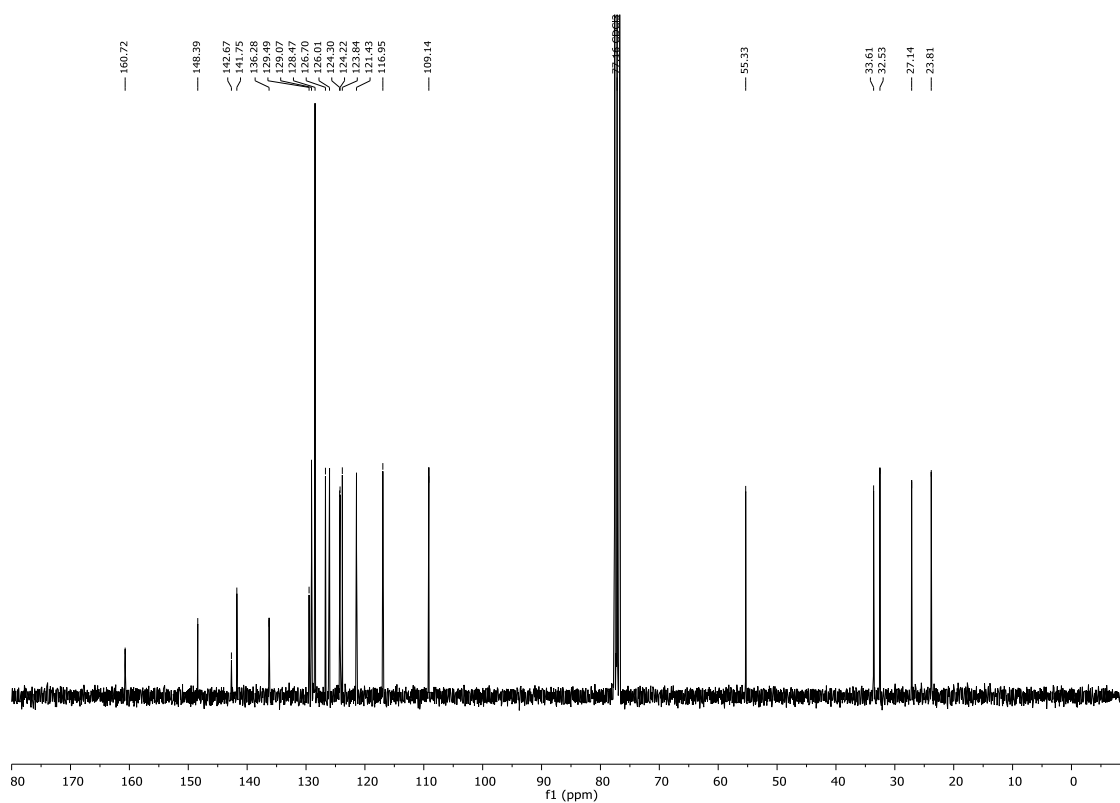
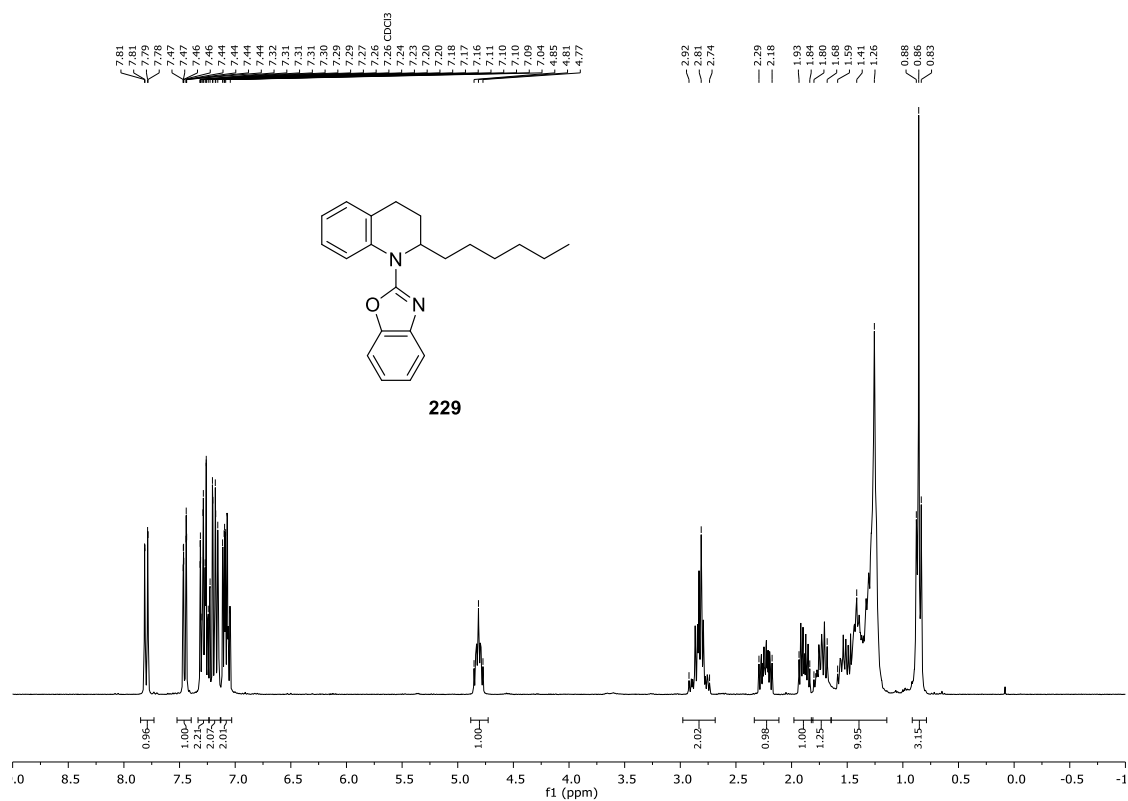
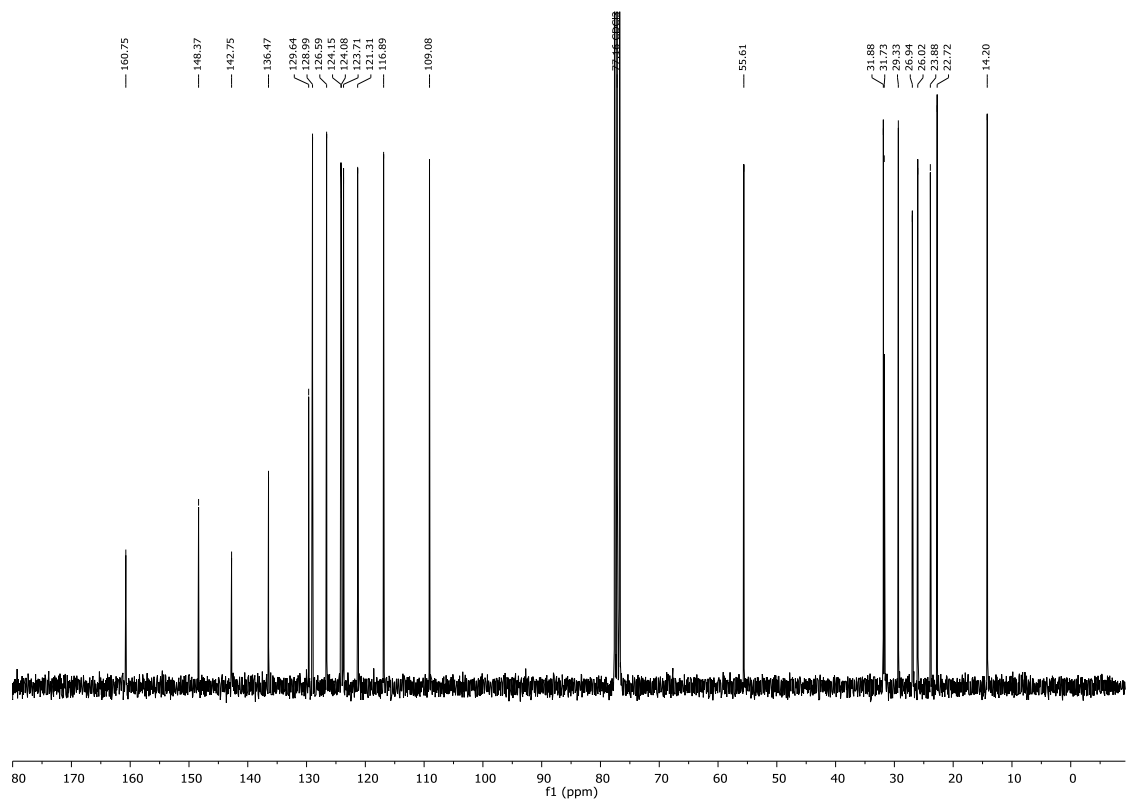
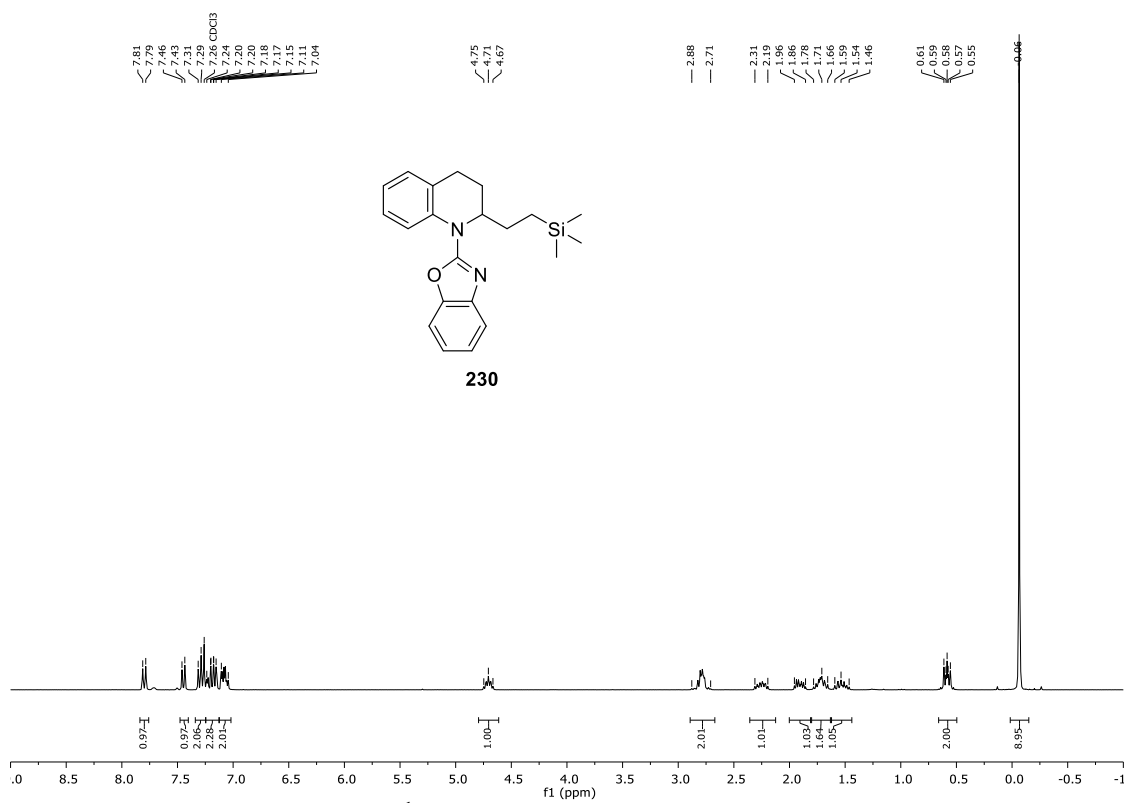
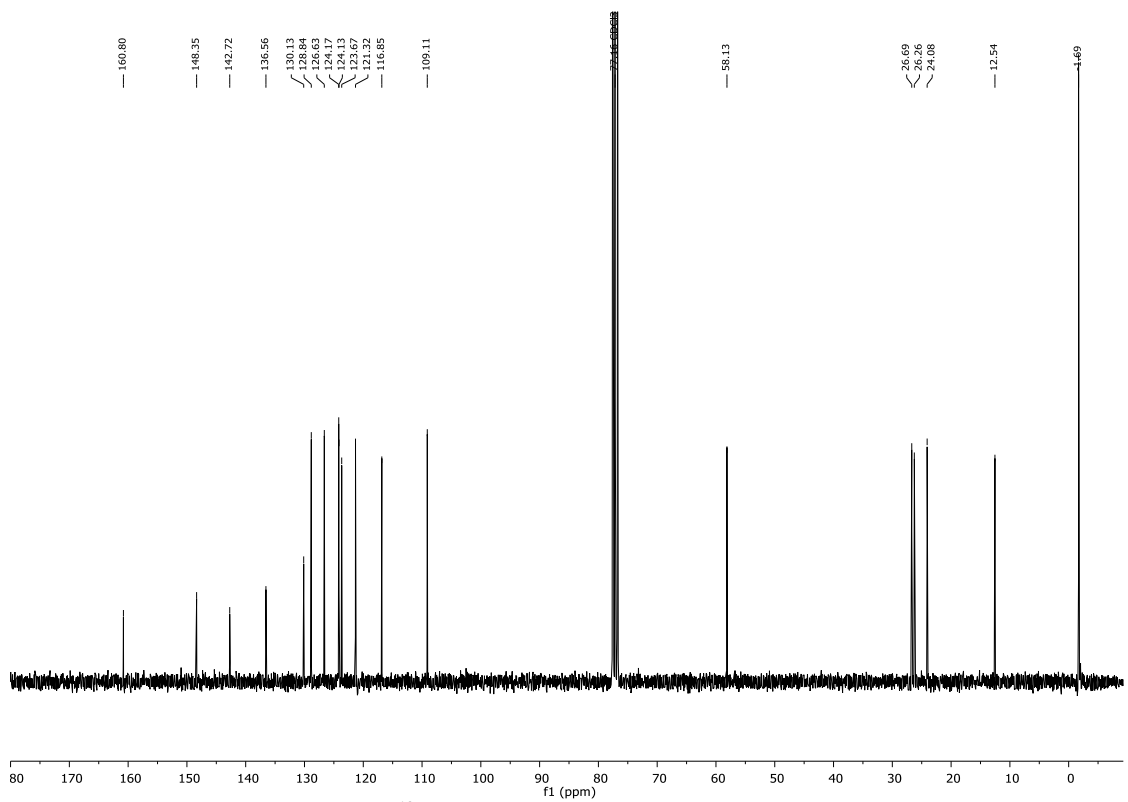
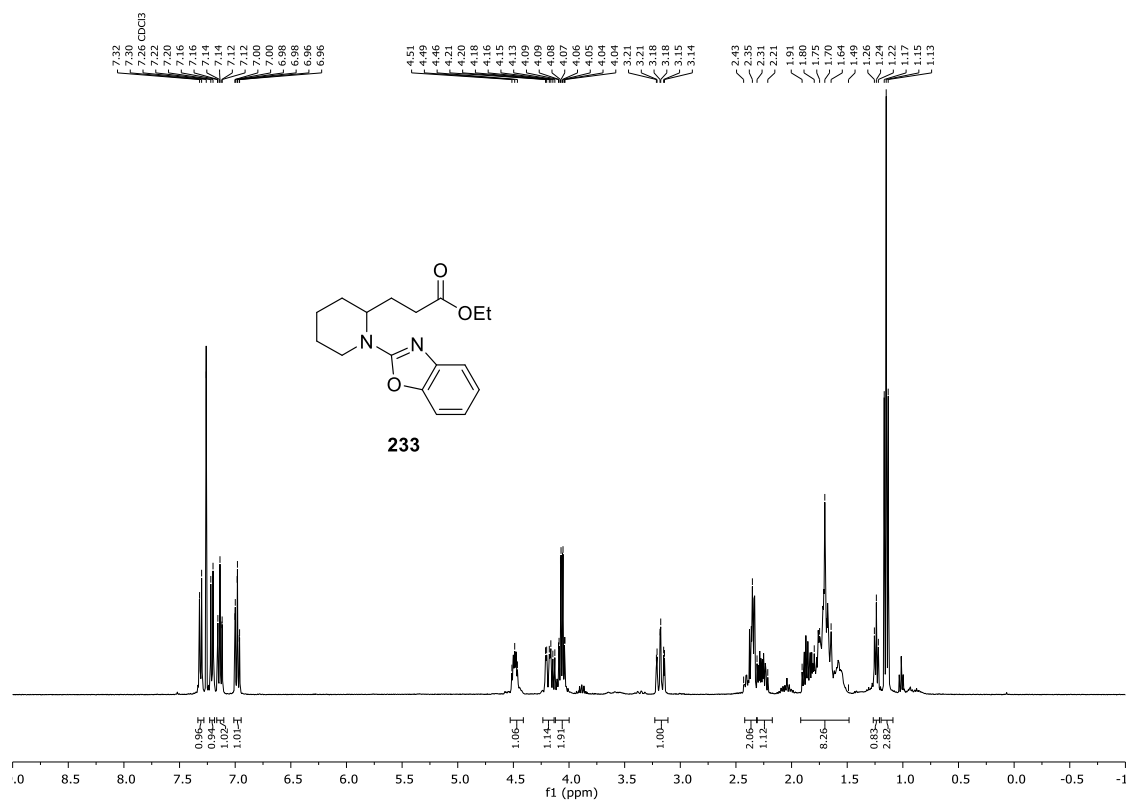
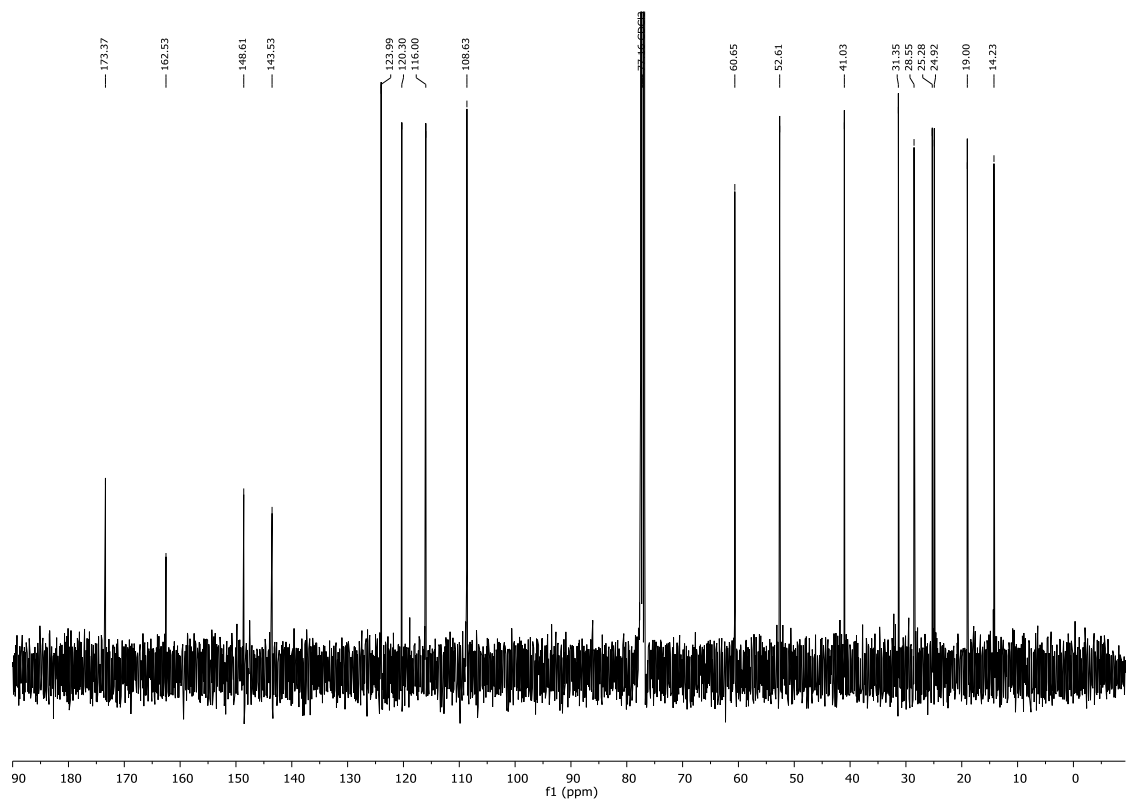
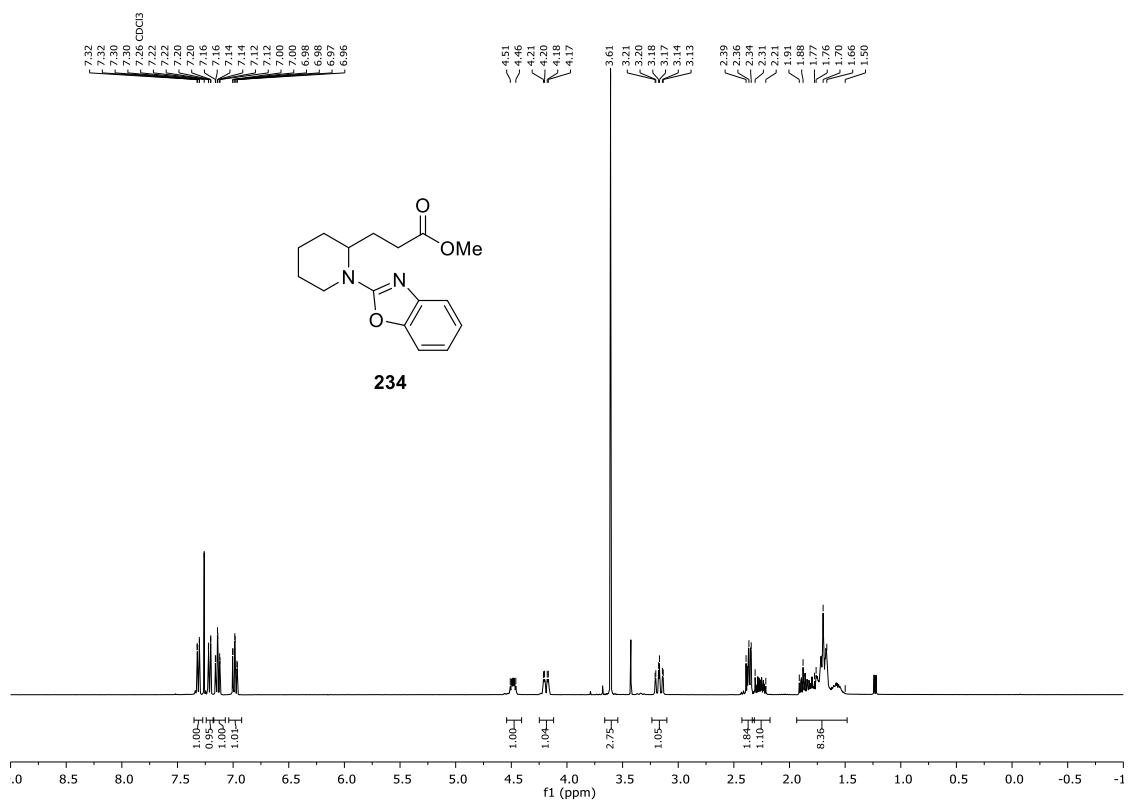
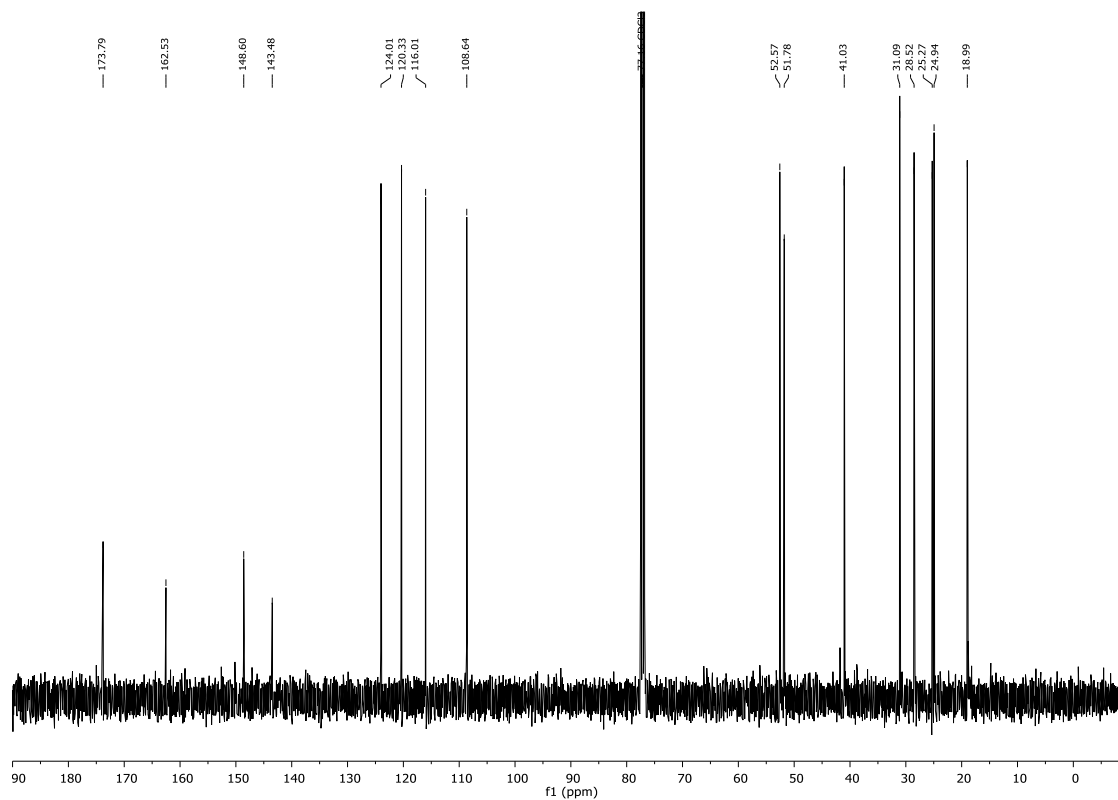


Abbildung 8.66  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 228.

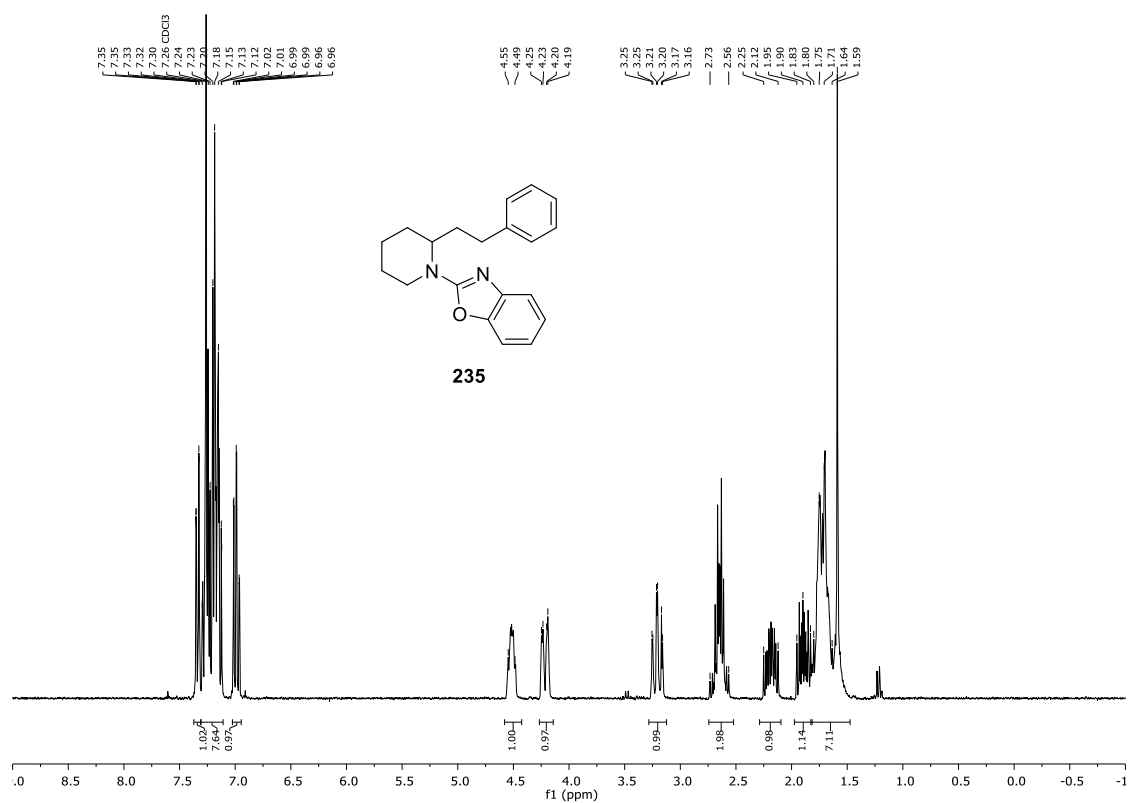
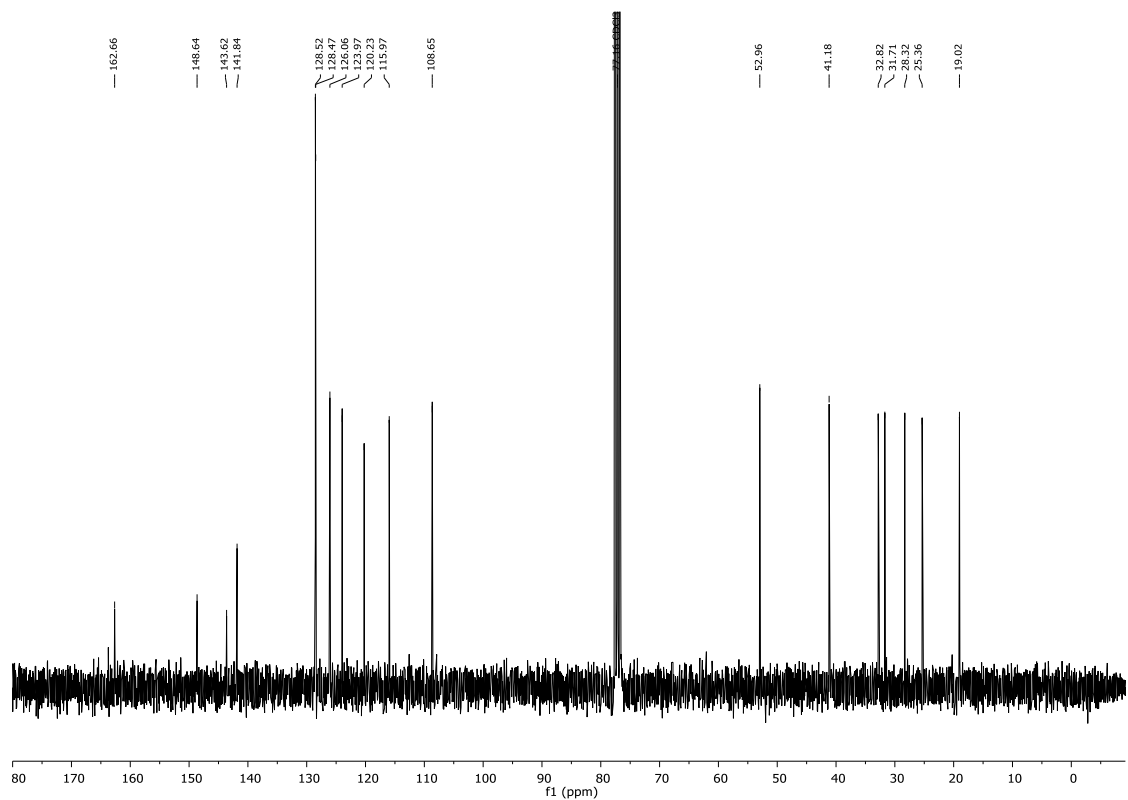
Abbildung 8.67 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 229.Abbildung 8.68 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 229.

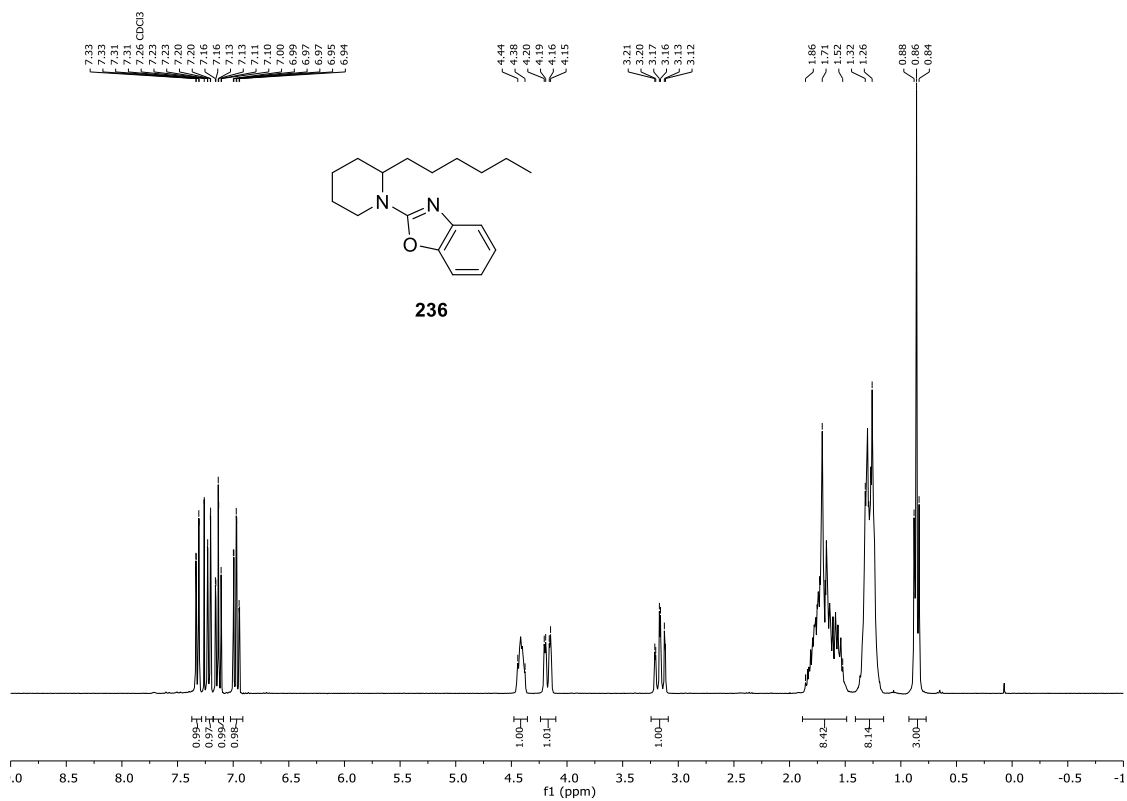
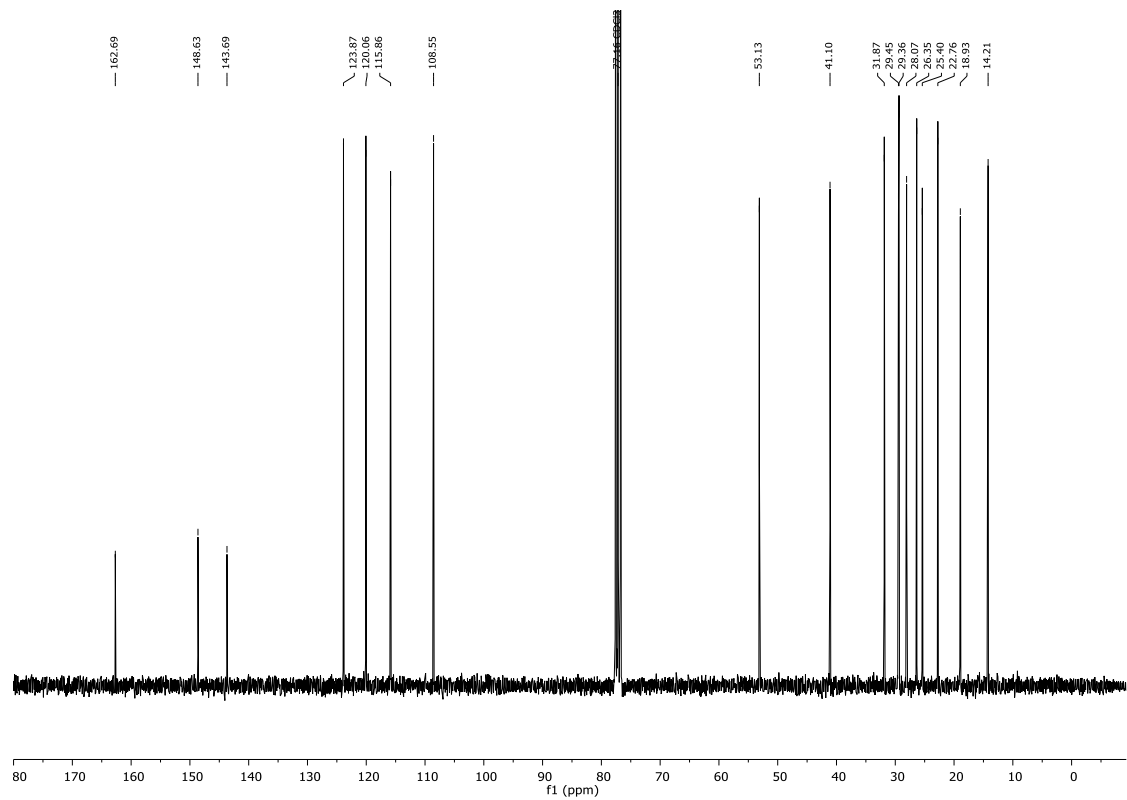
Abbildung 8.69 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 230.Abbildung 8.70 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 230.

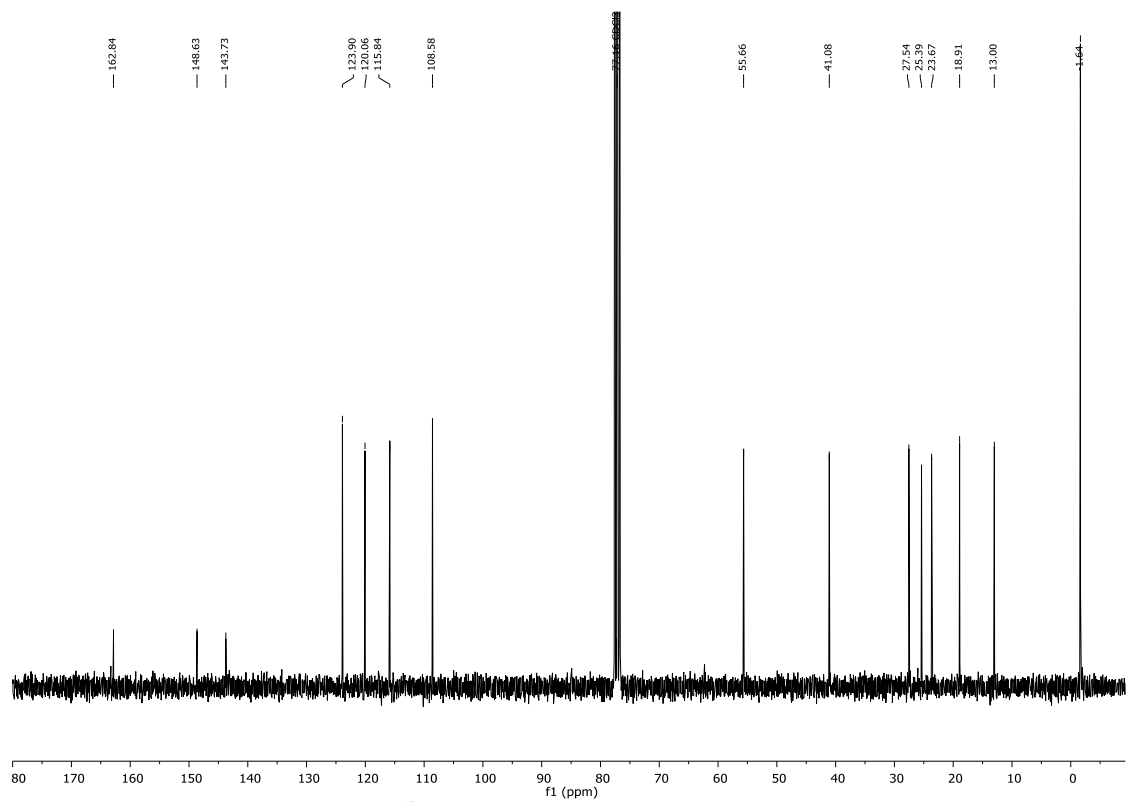
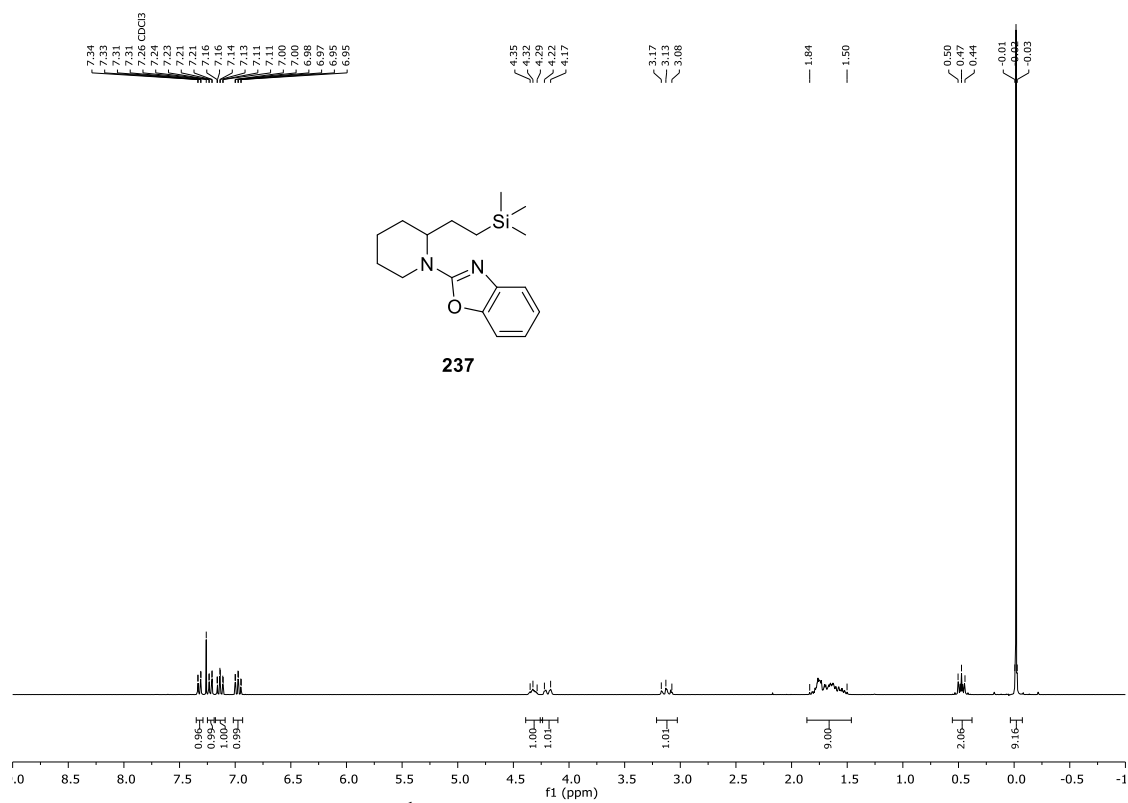
Abbildung 8.71 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 233.Abbildung 8.72 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 233.

Abbildung 8.73 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 234.Abbildung 8.74 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 234.



Abbildung 8.75 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 235.Abbildung 8.76 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 235.

Abbildung 8.77 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 236.Abbildung 8.78 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 236.



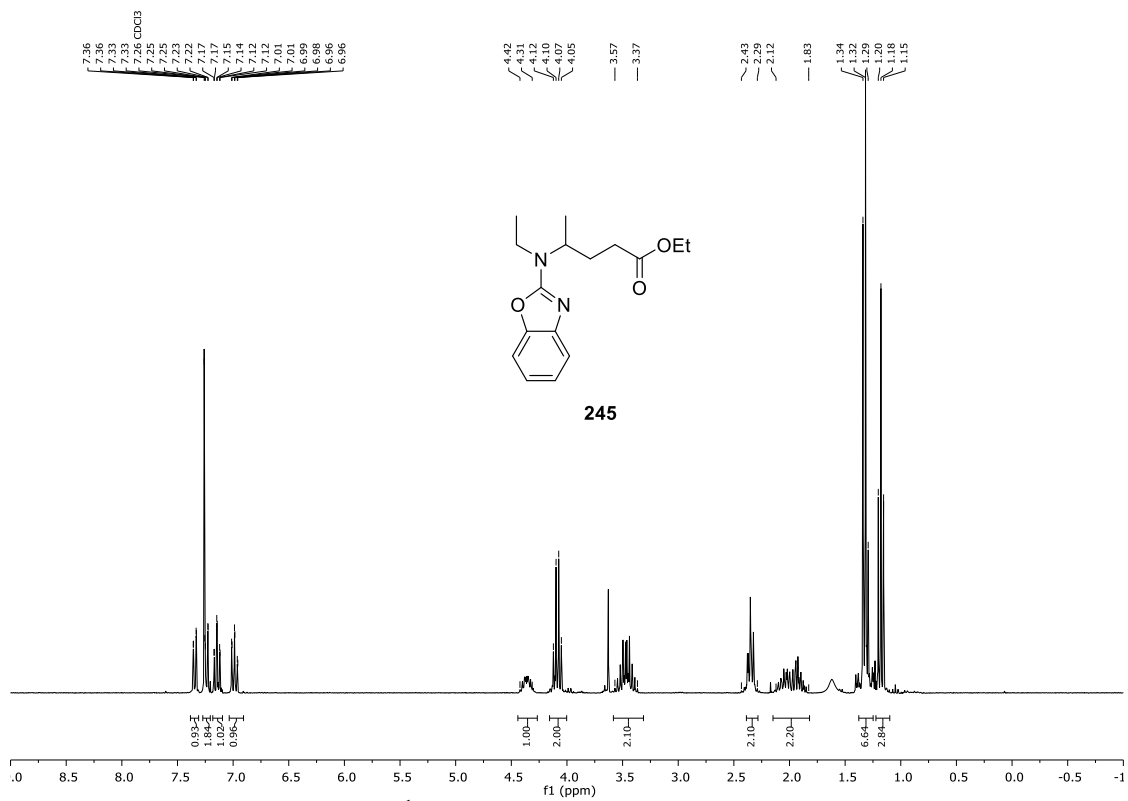


Abbildung 8.81 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 245.

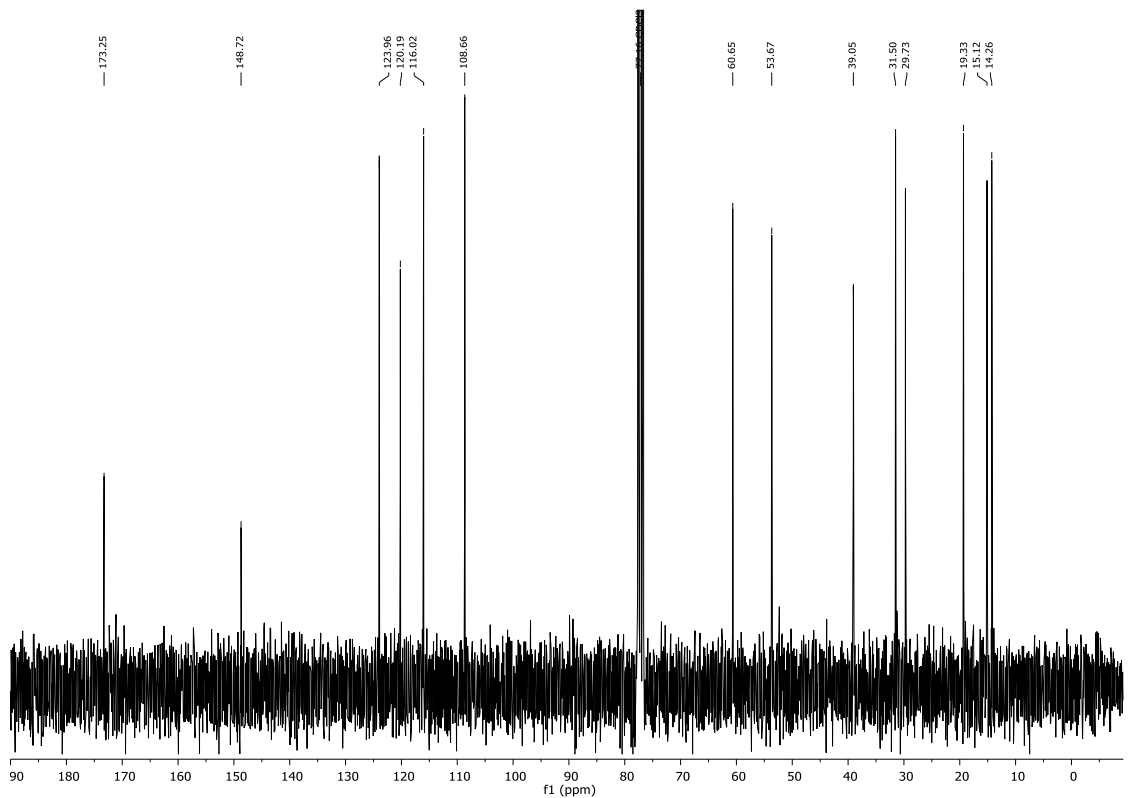
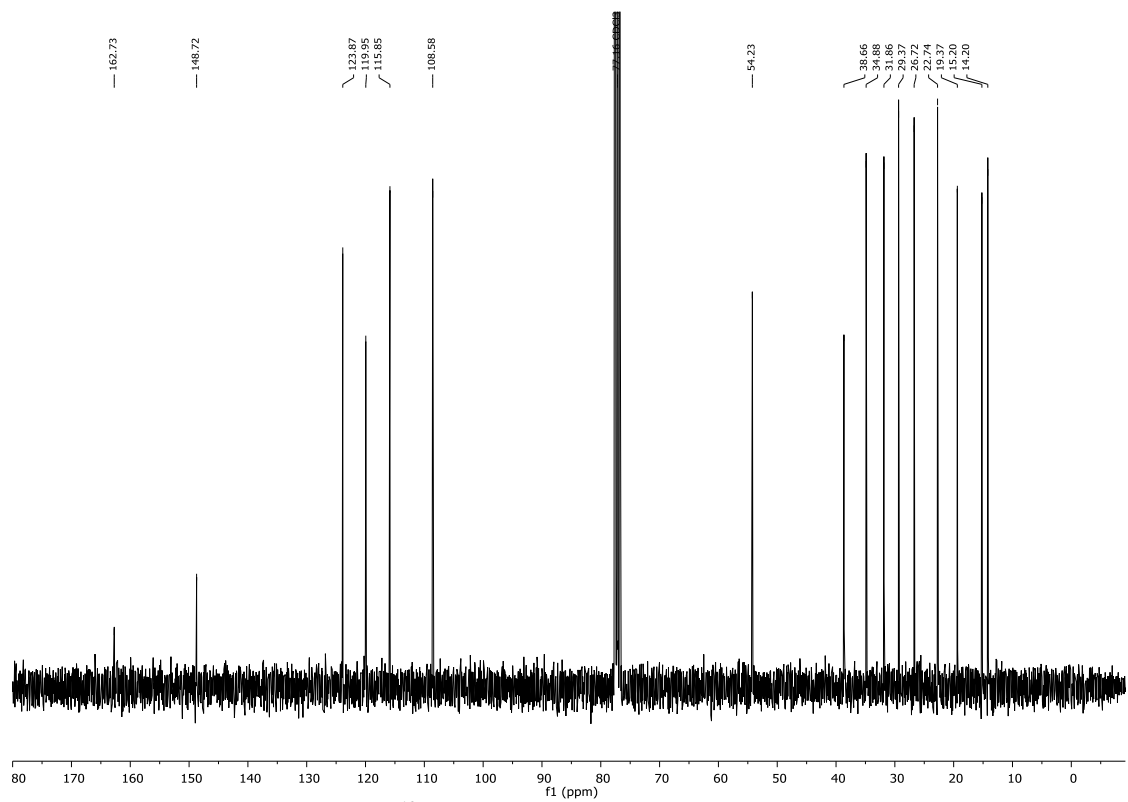
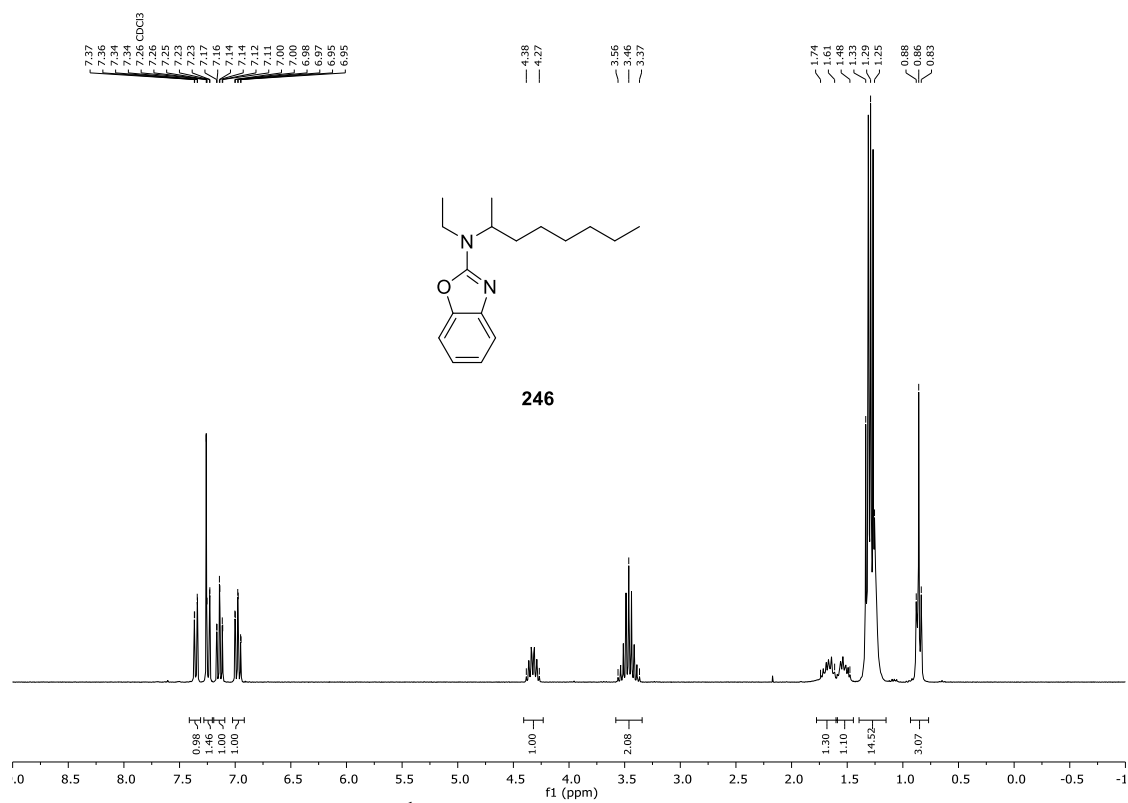
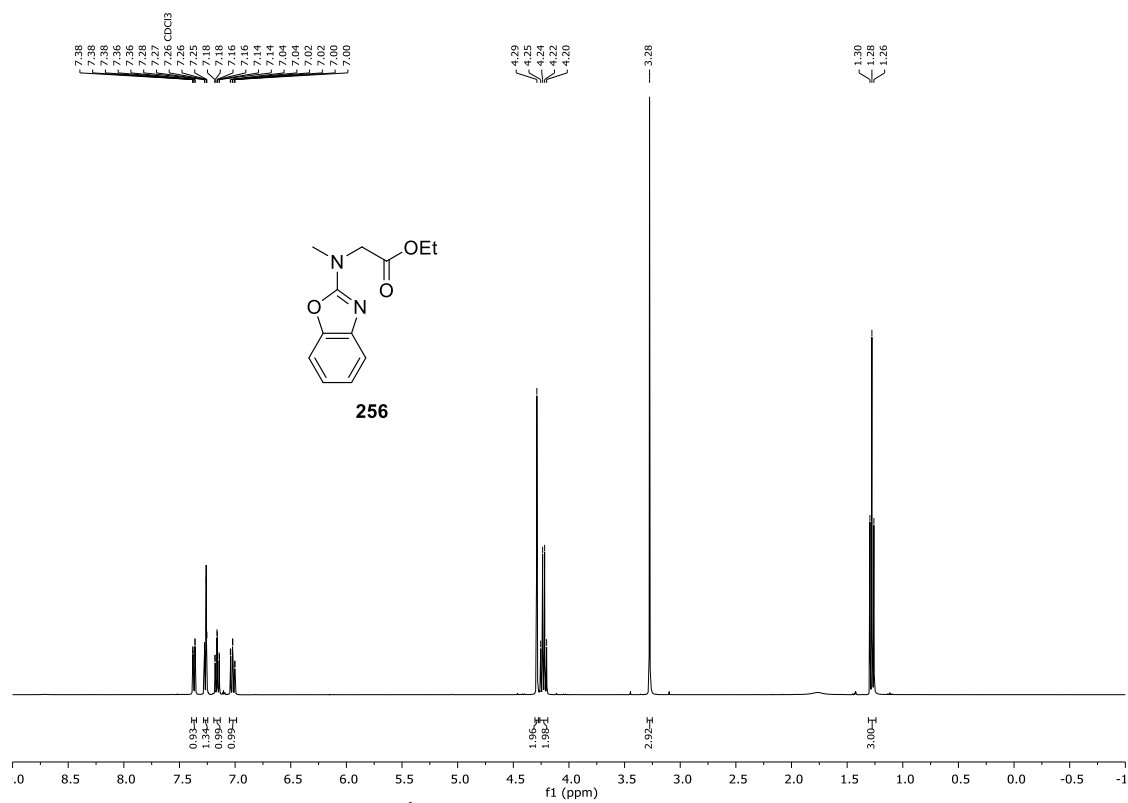
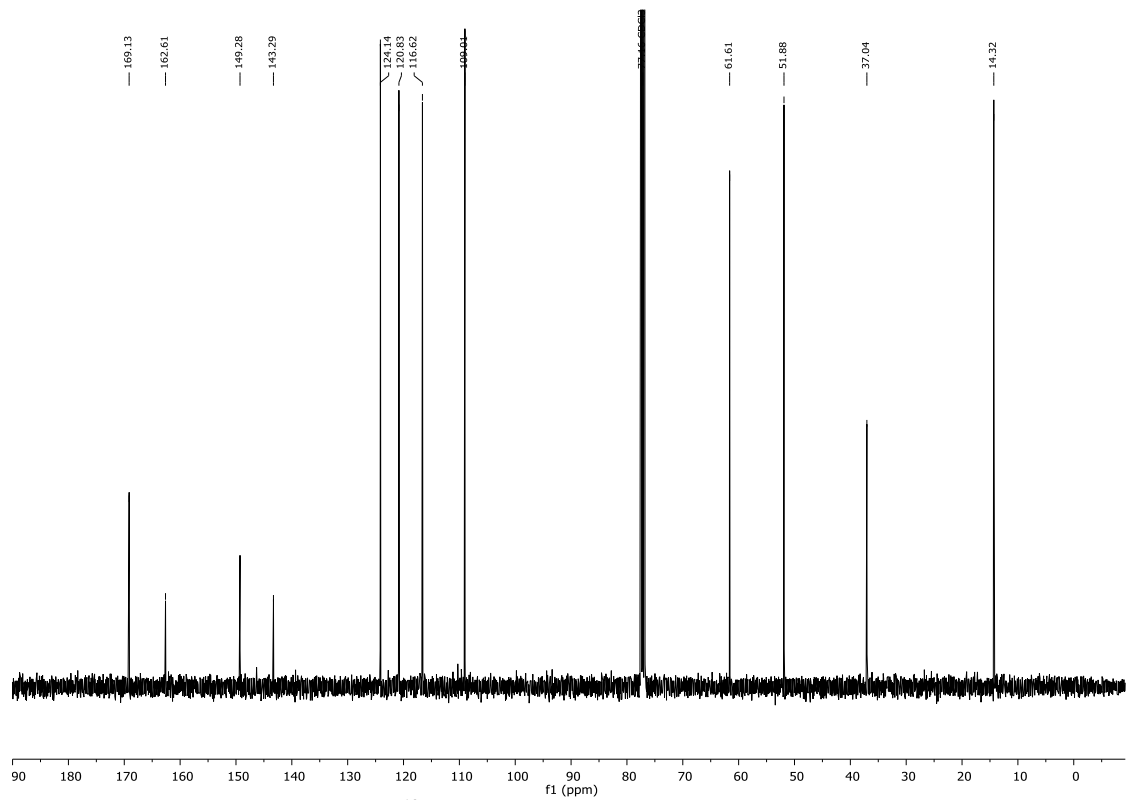
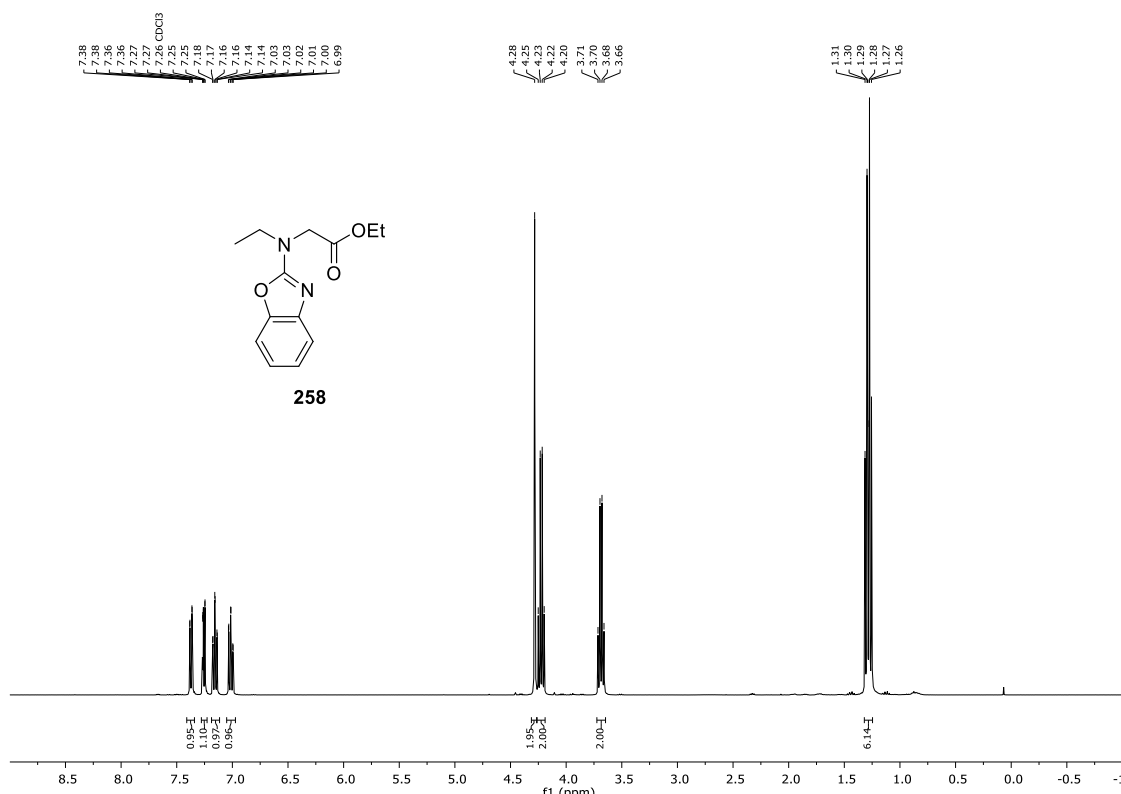
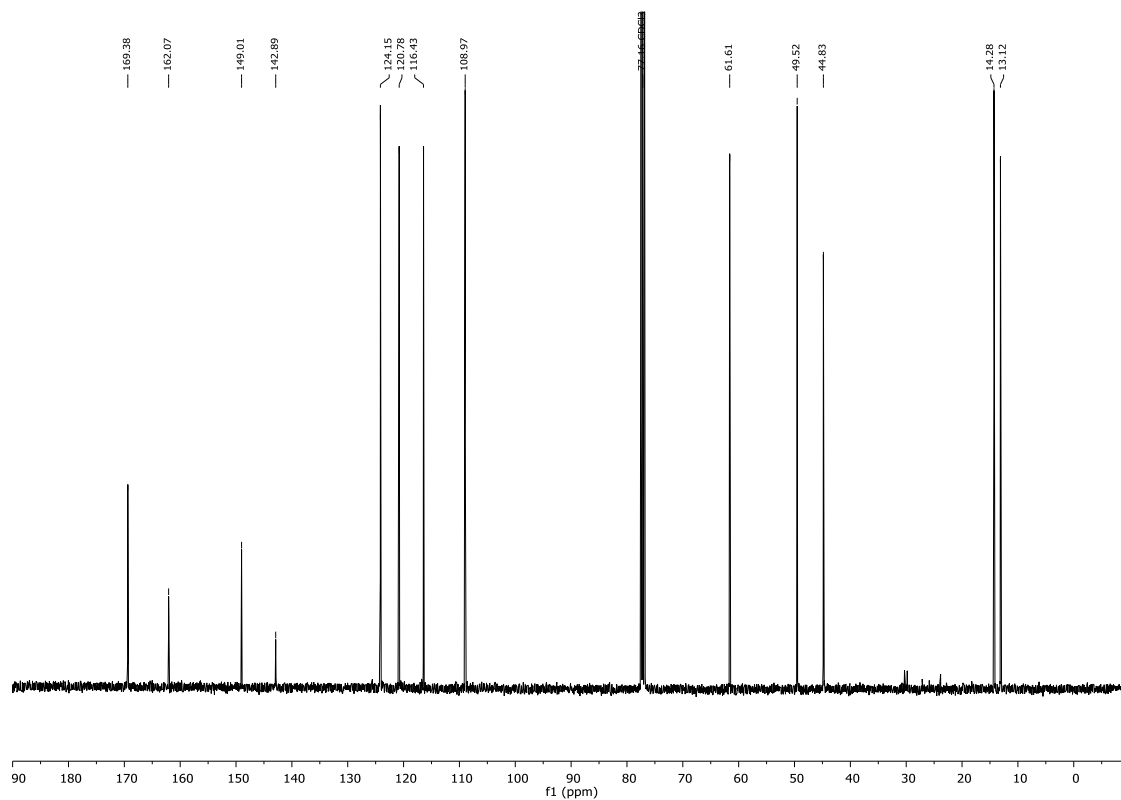


Abbildung 8.82 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 245.



Abbildung 8.85 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 256.Abbildung 8.86 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 256.

Abbildung 8.87 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 258.Abbildung 8.88 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 258.

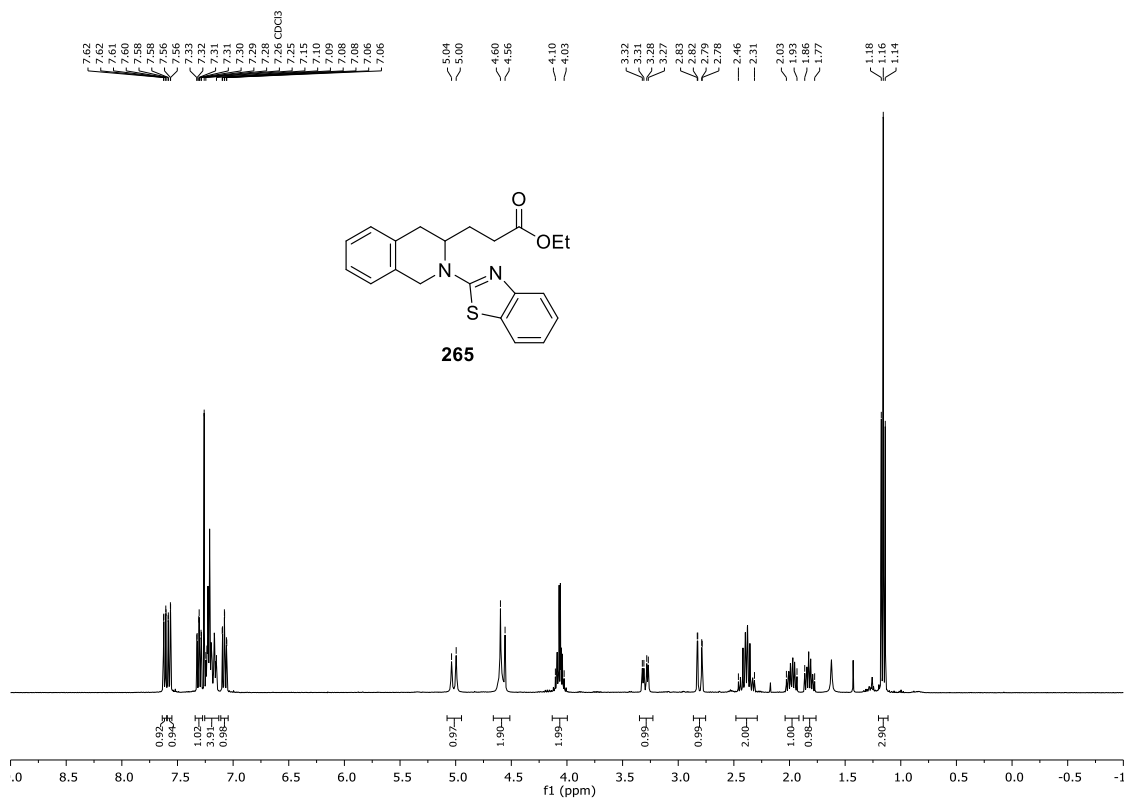


Abbildung 8.89 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 265.

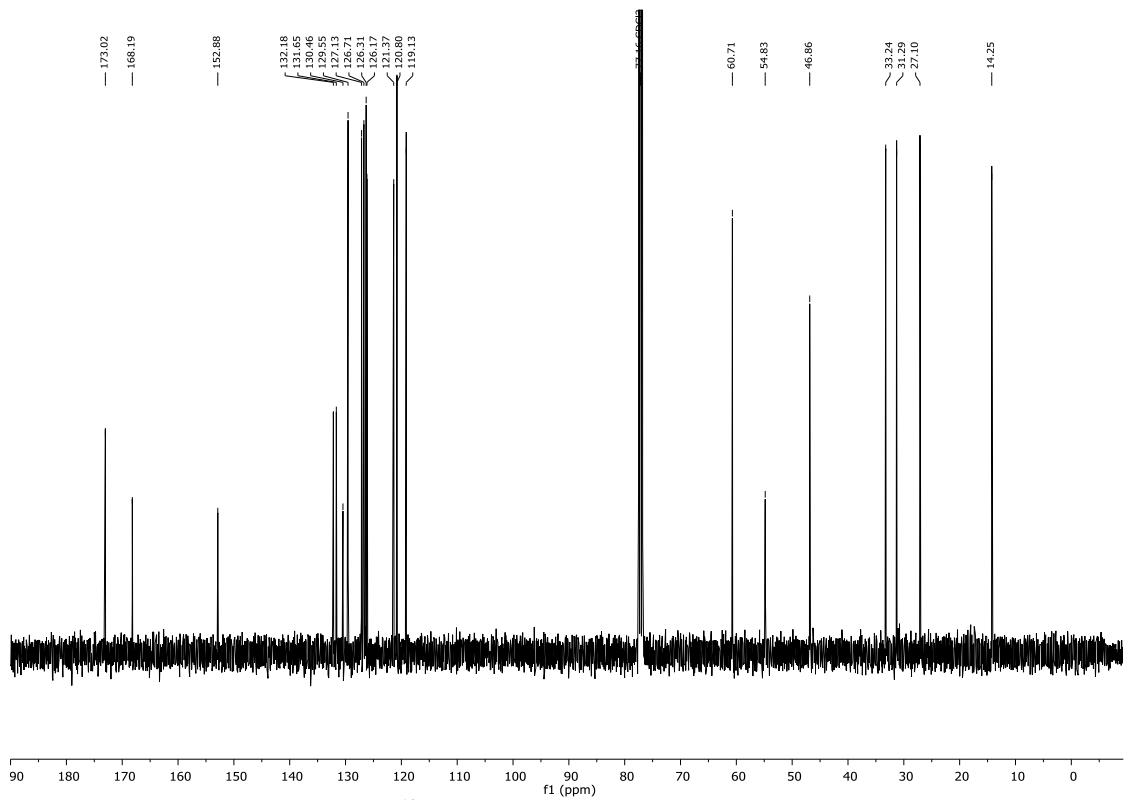
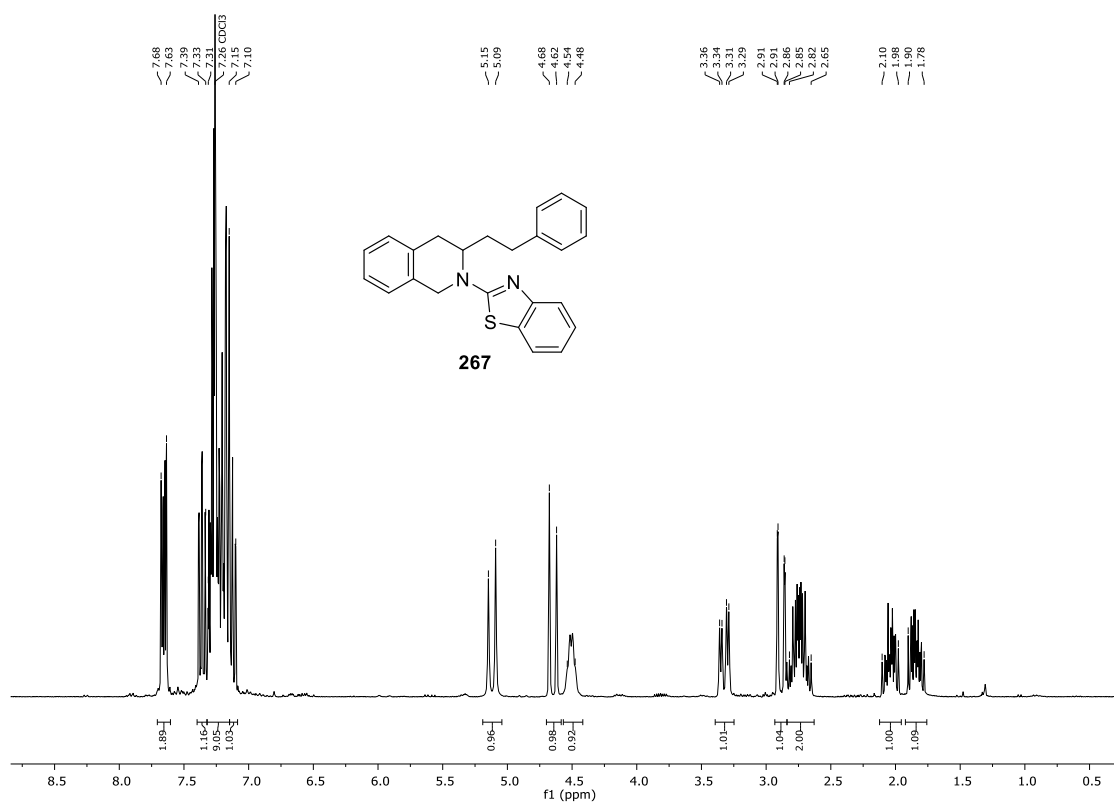
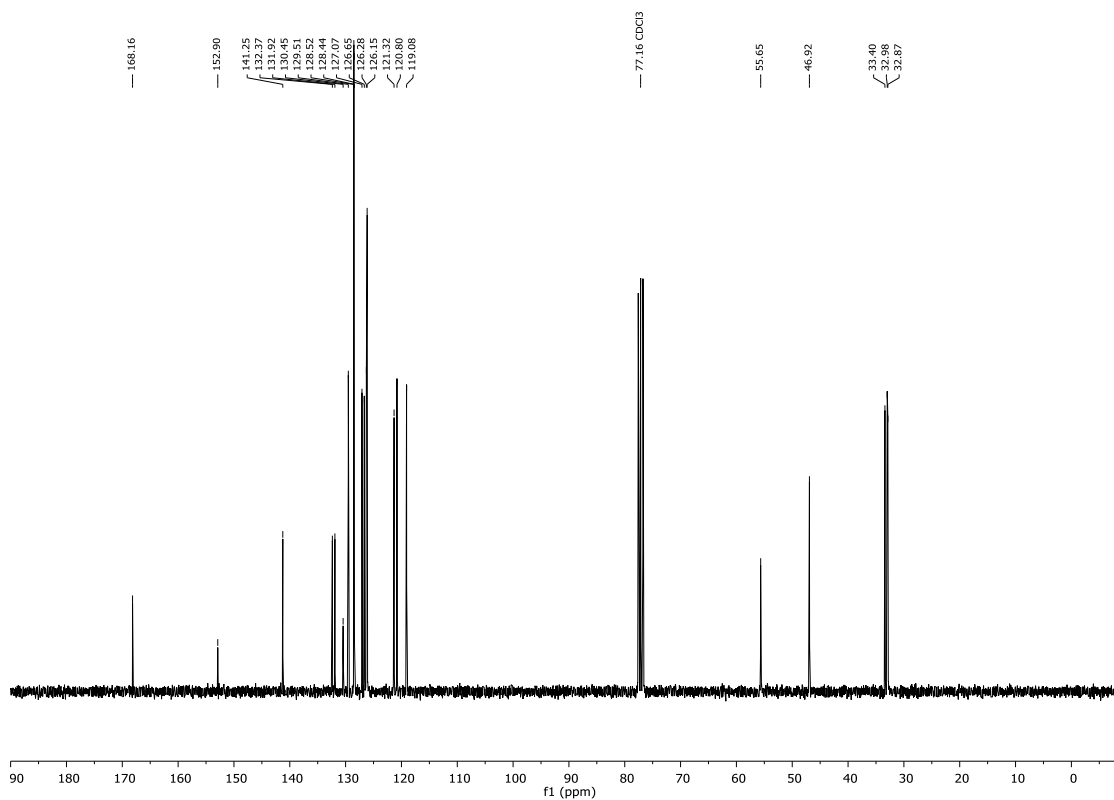
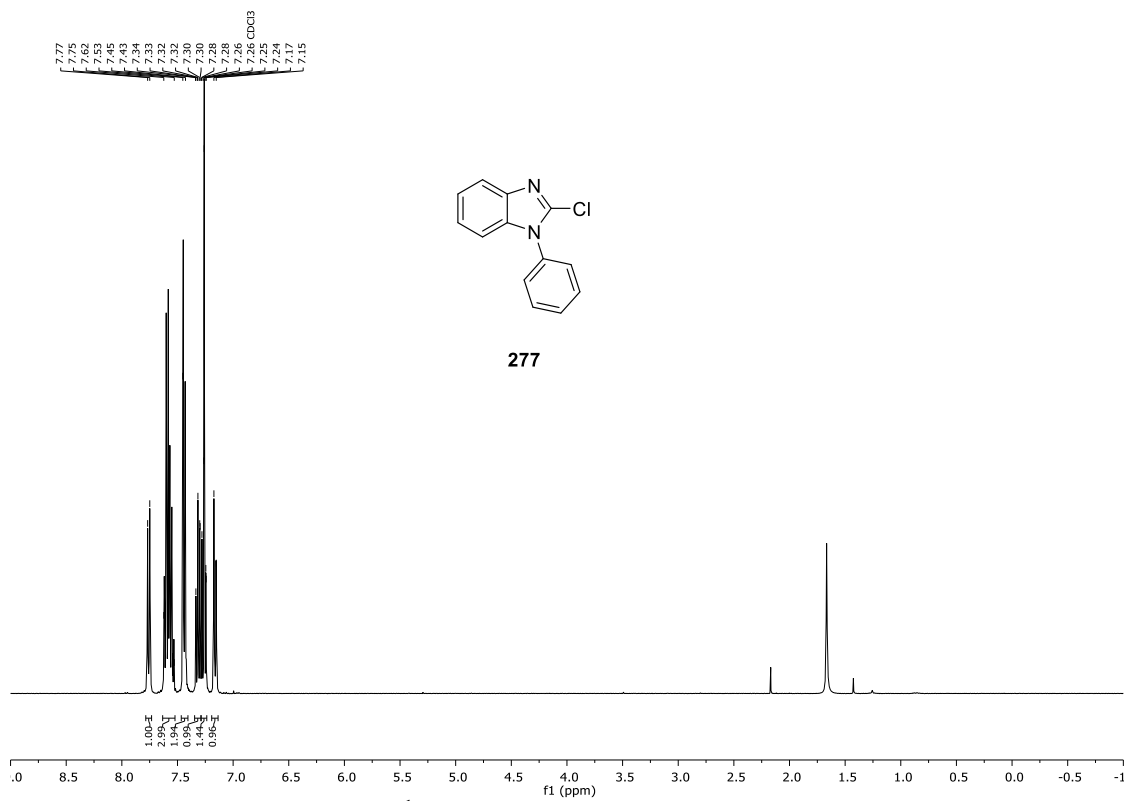
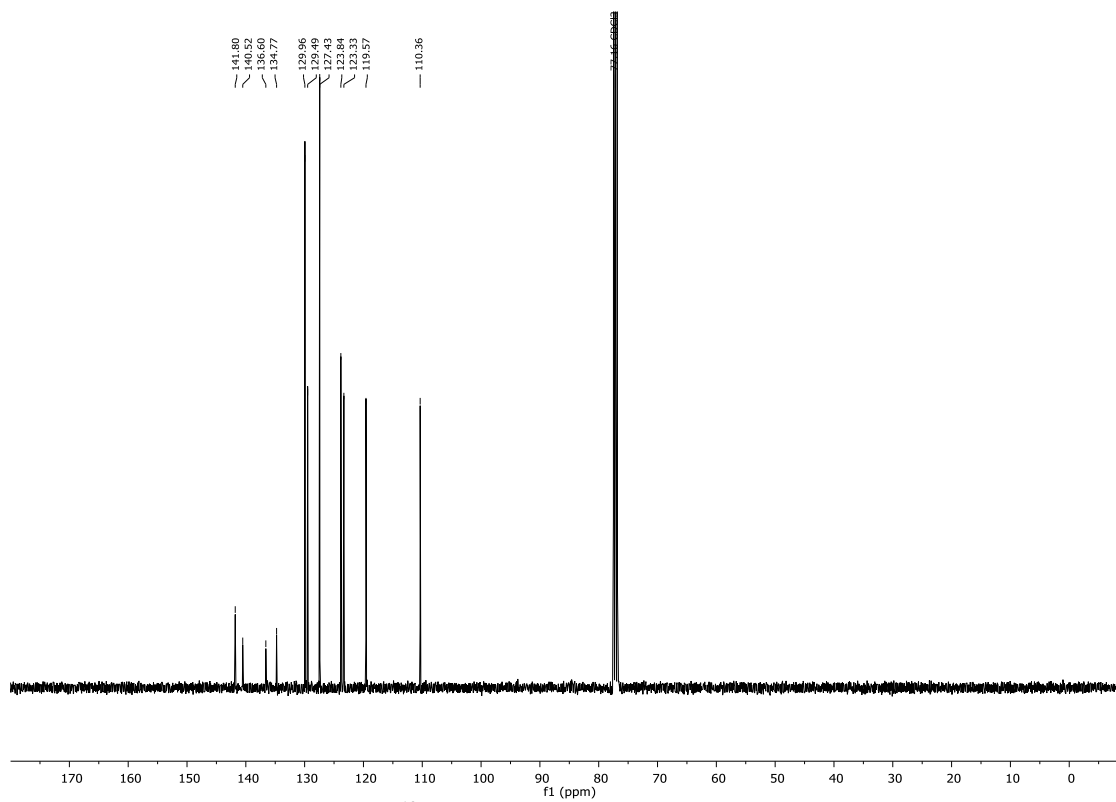
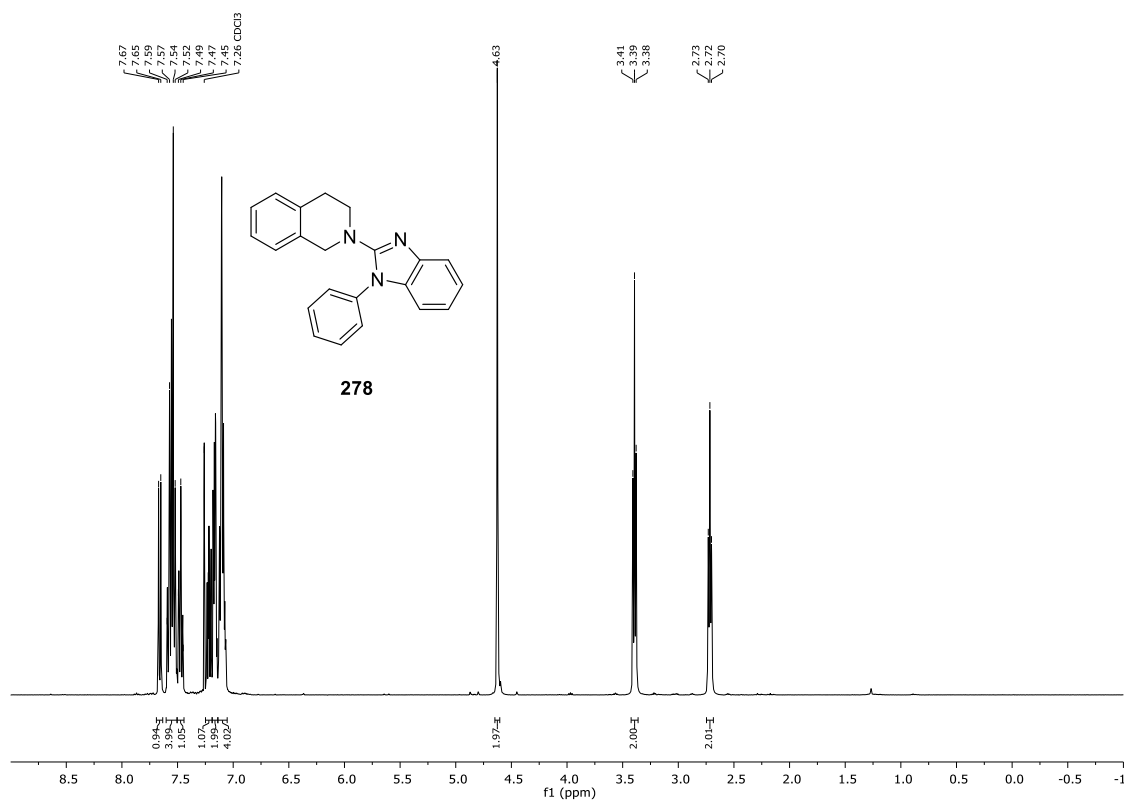
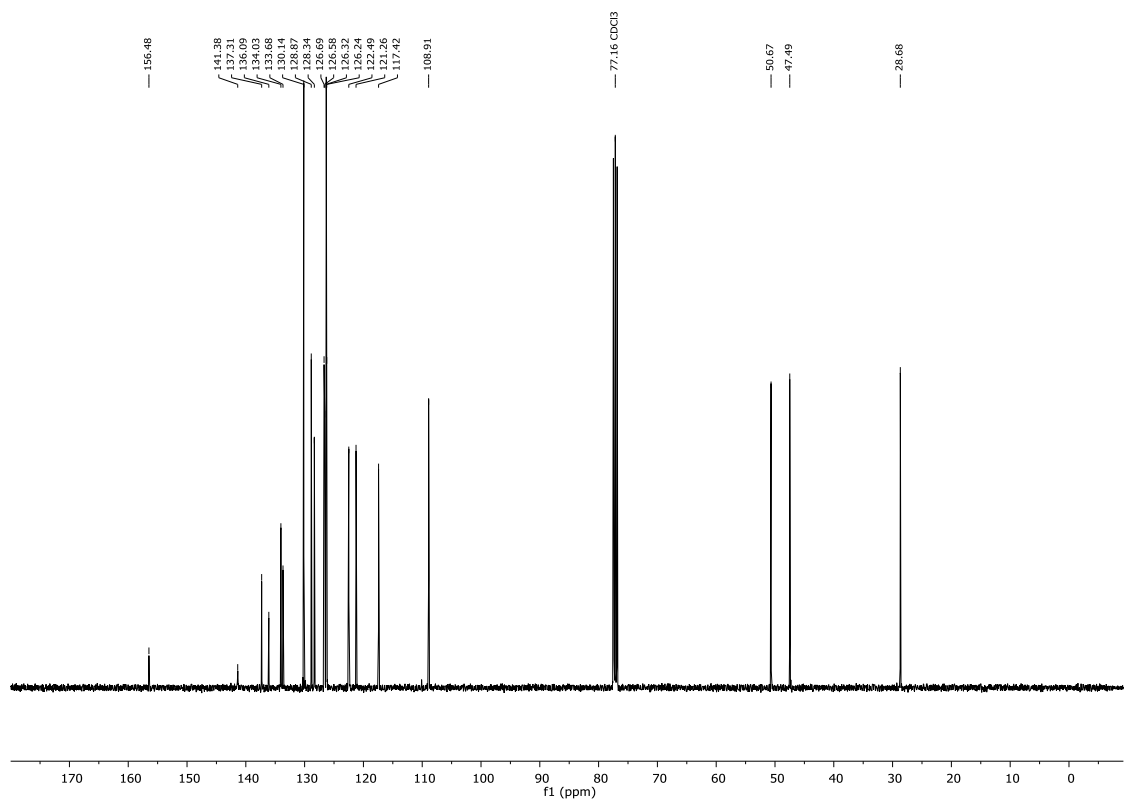


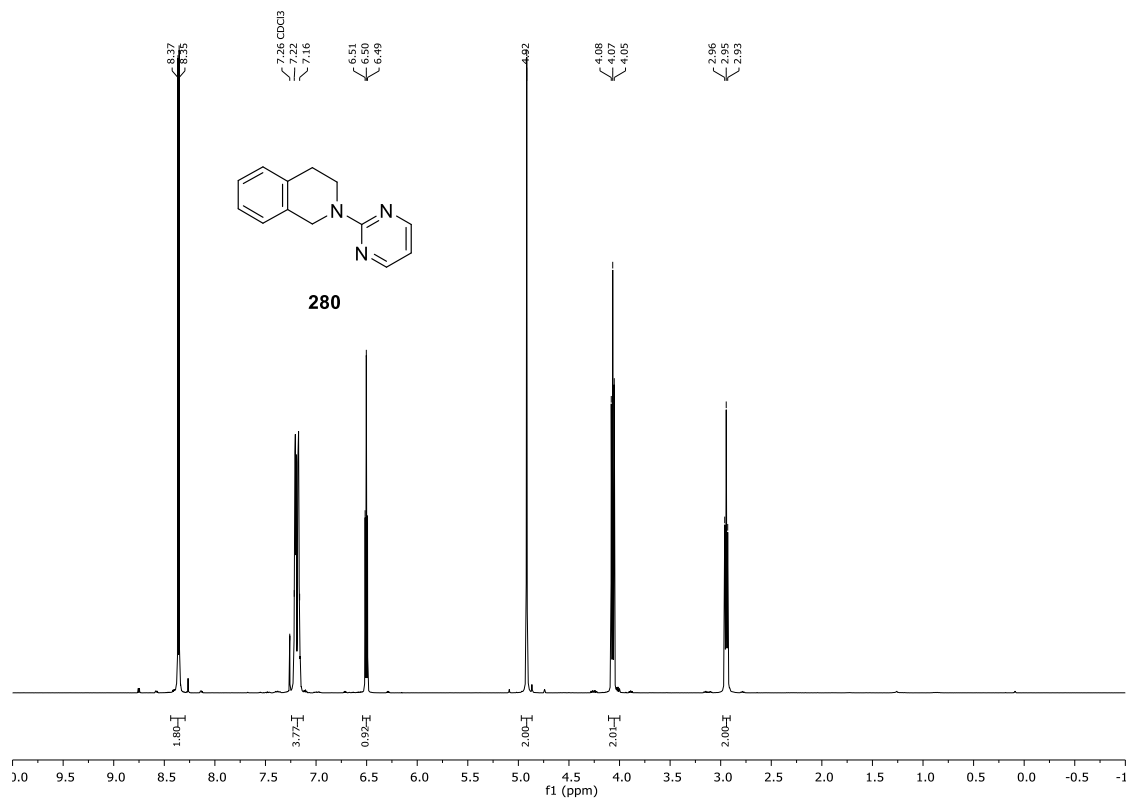
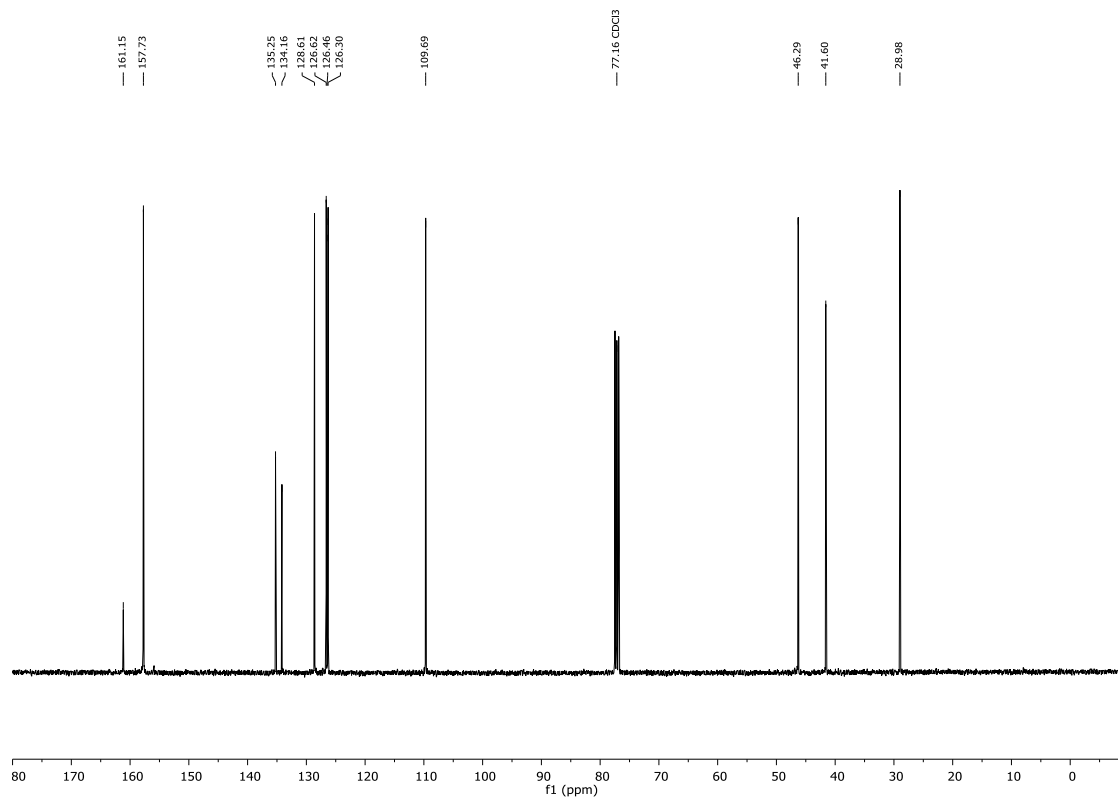
Abbildung 8.90 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 265.

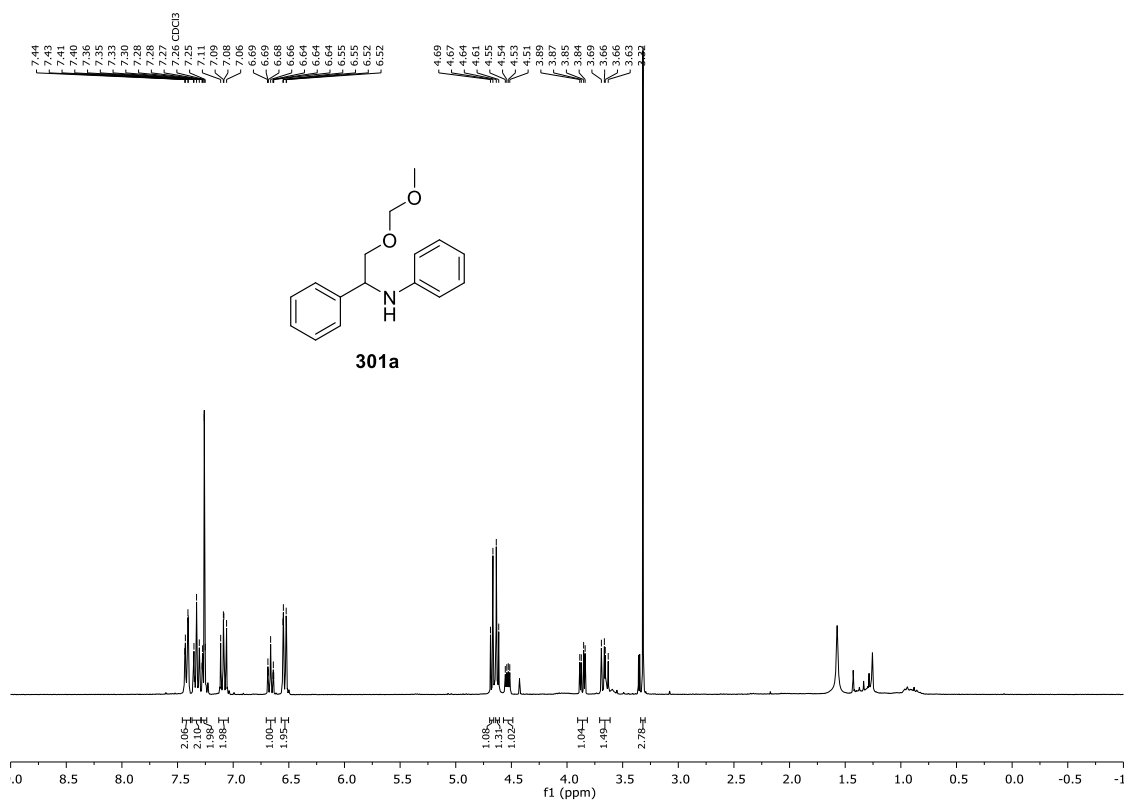
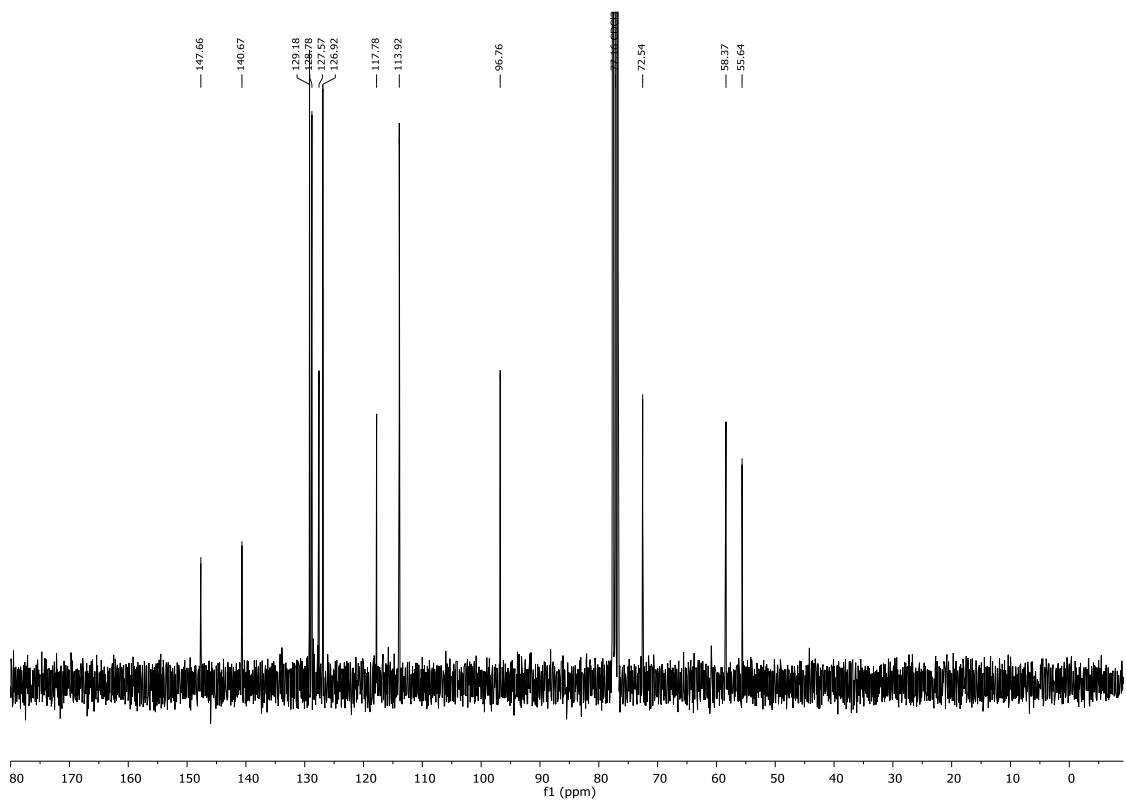


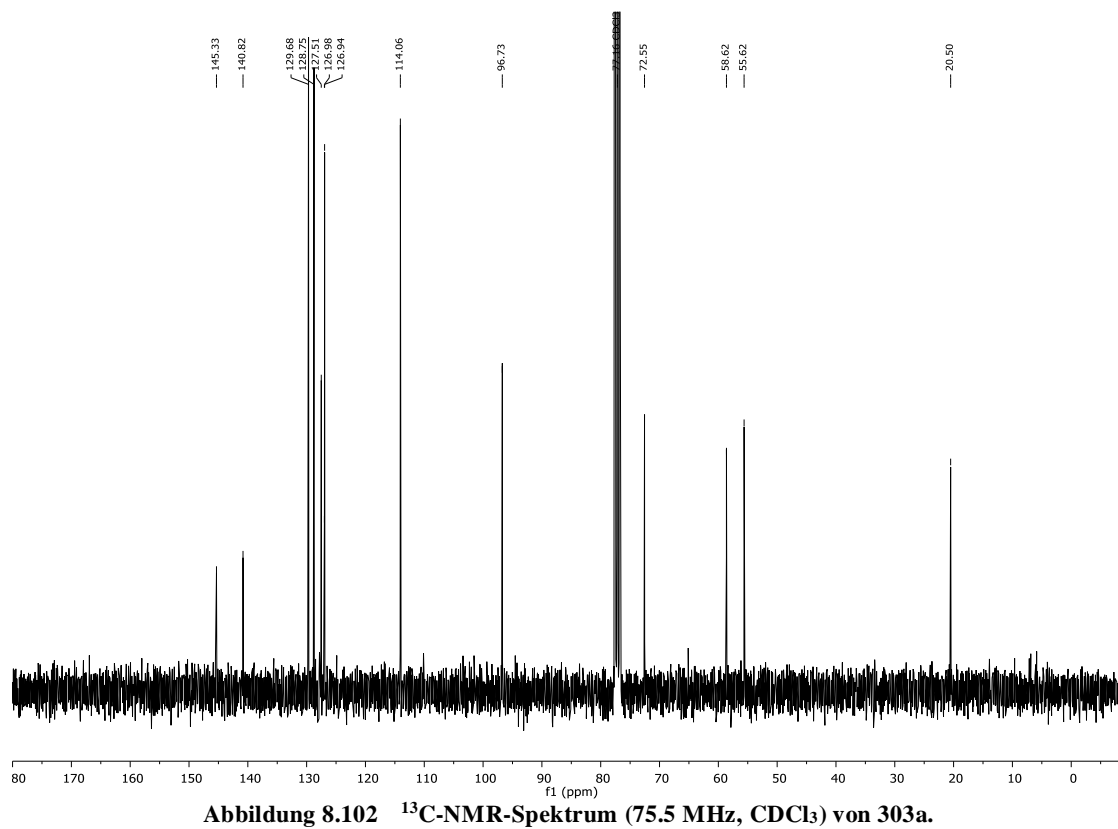
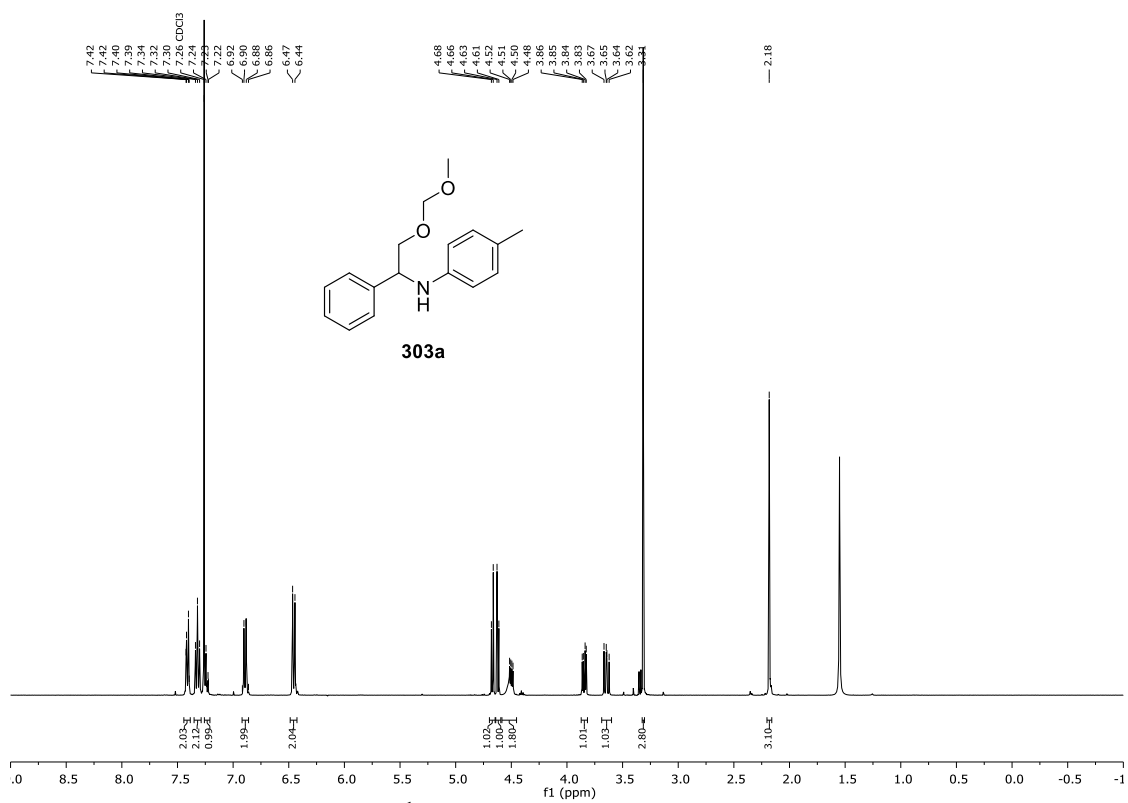
Abbildung 8.91 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 267.Abbildung 8.92 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 267.

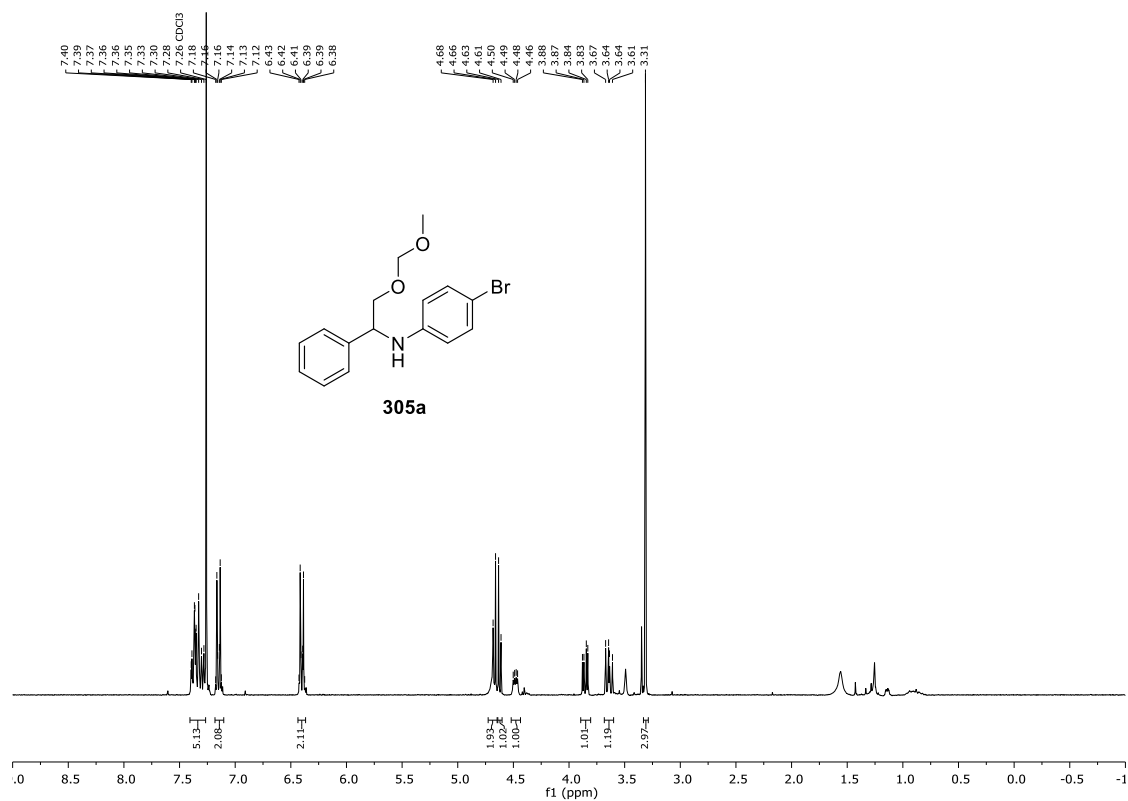
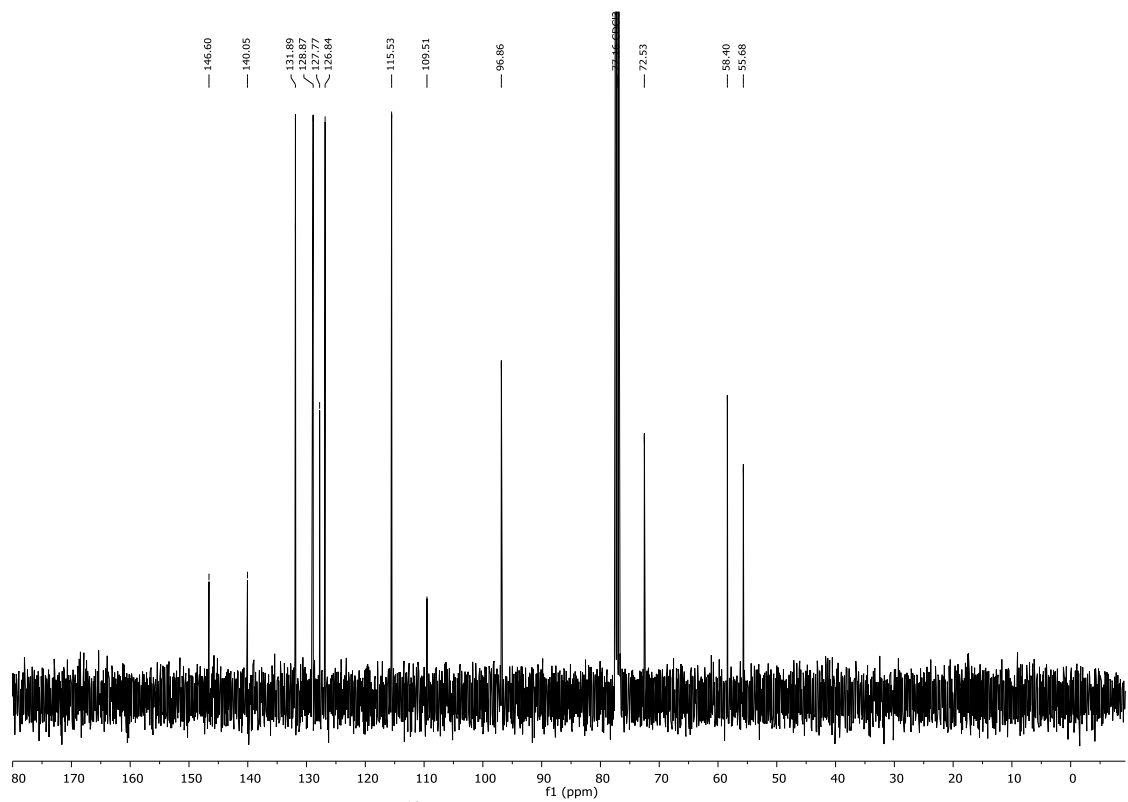
Abbildung 8.93 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 277.Abbildung 8.94 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 277.

Abbildung 8.95  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 278.Abbildung 8.96  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 278.

Abbildung 8.97 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 280.Abbildung 8.98 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 280.

Abbildung 8.99 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 301a.Abbildung 8.100 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 301a.



Abbildung 8.103 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 305a.Abbildung 8.104 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 305a.

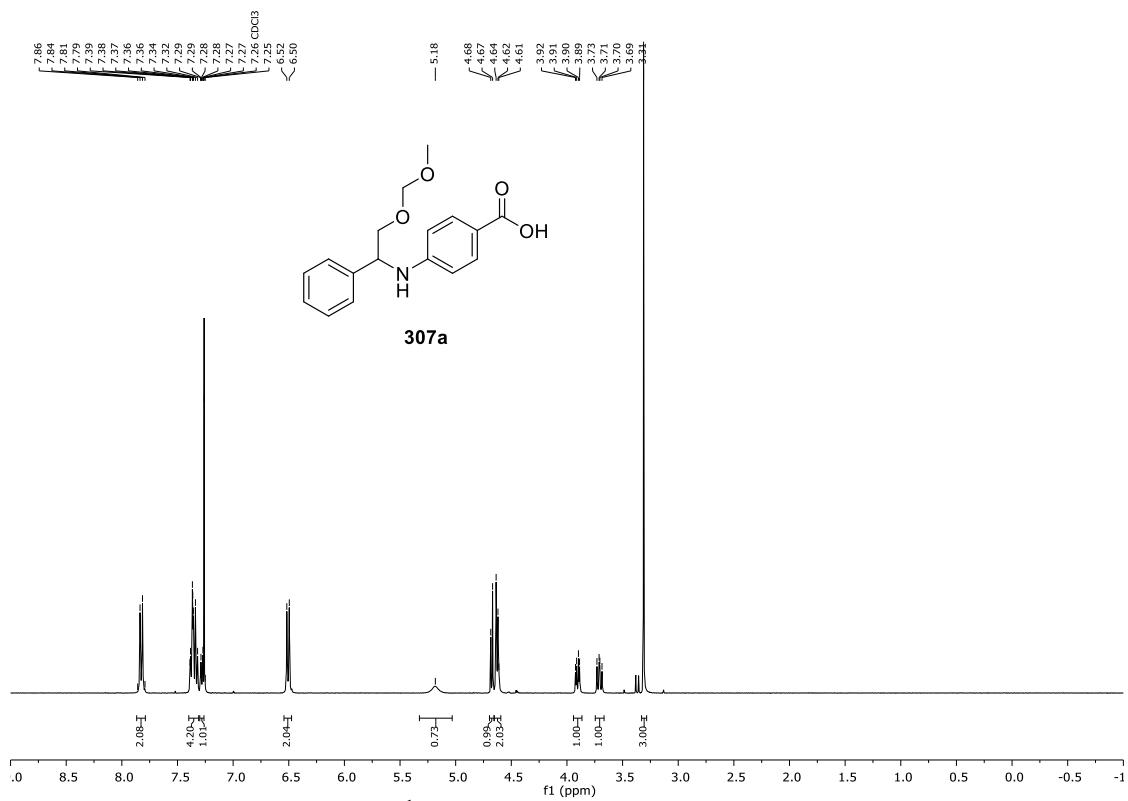


Abbildung 8.105 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 307a.

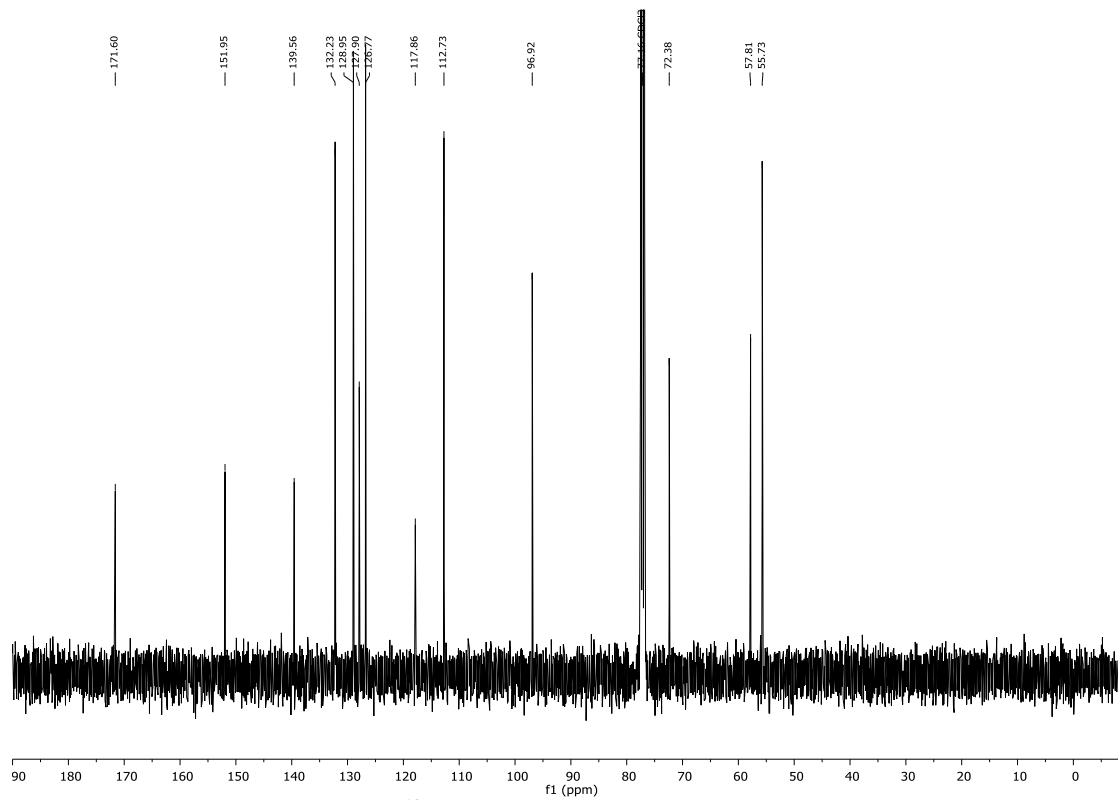


Abbildung 8.106 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 307a.



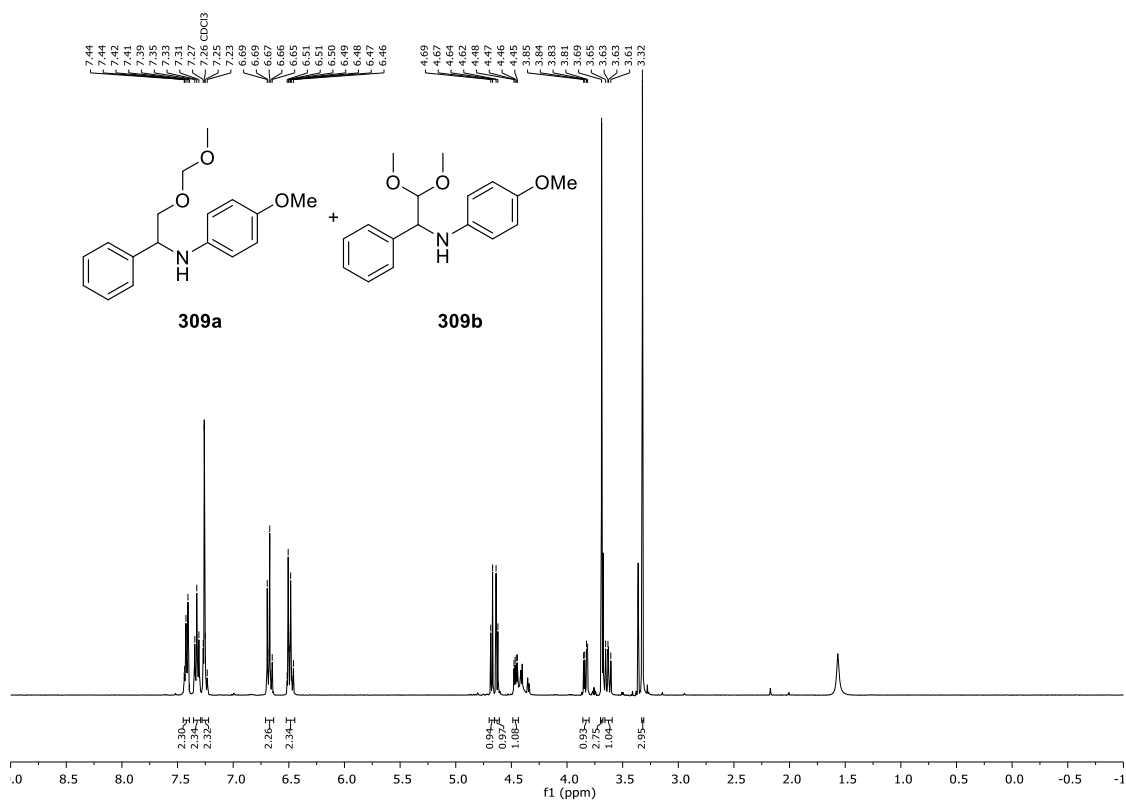


Abbildung 8.107 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 309a (Regioisomenverhältnis 4.3:1).

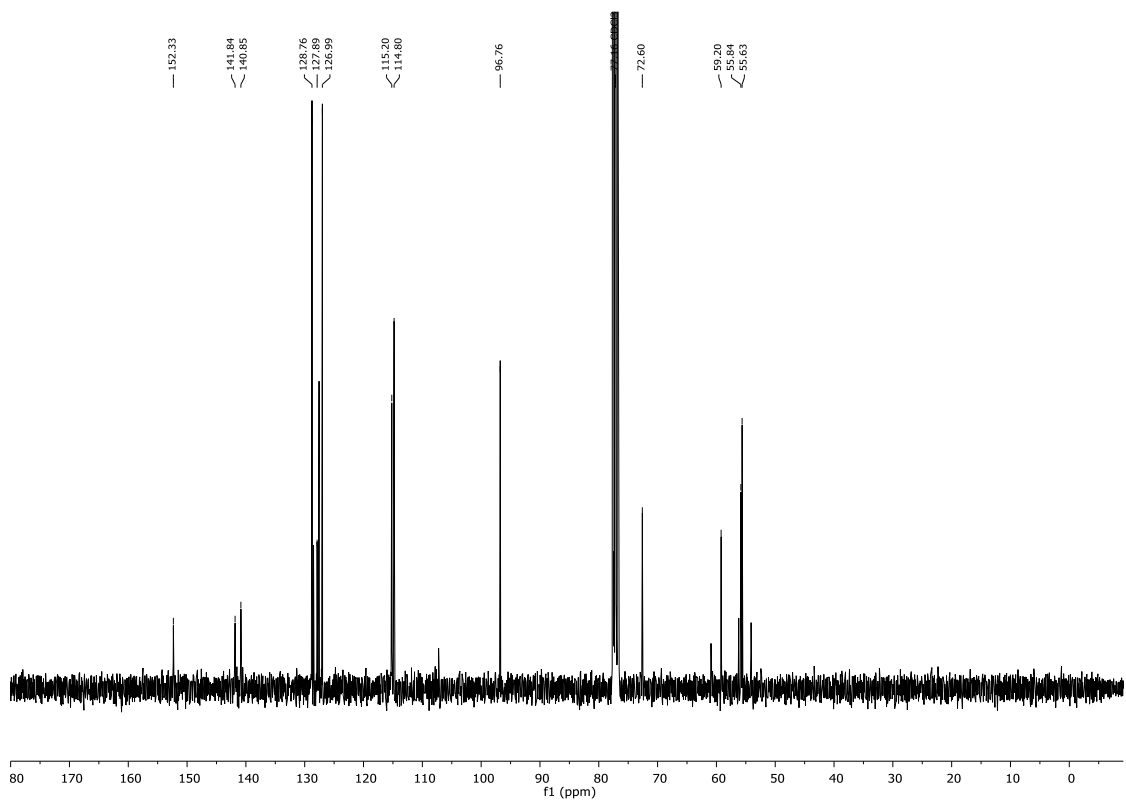
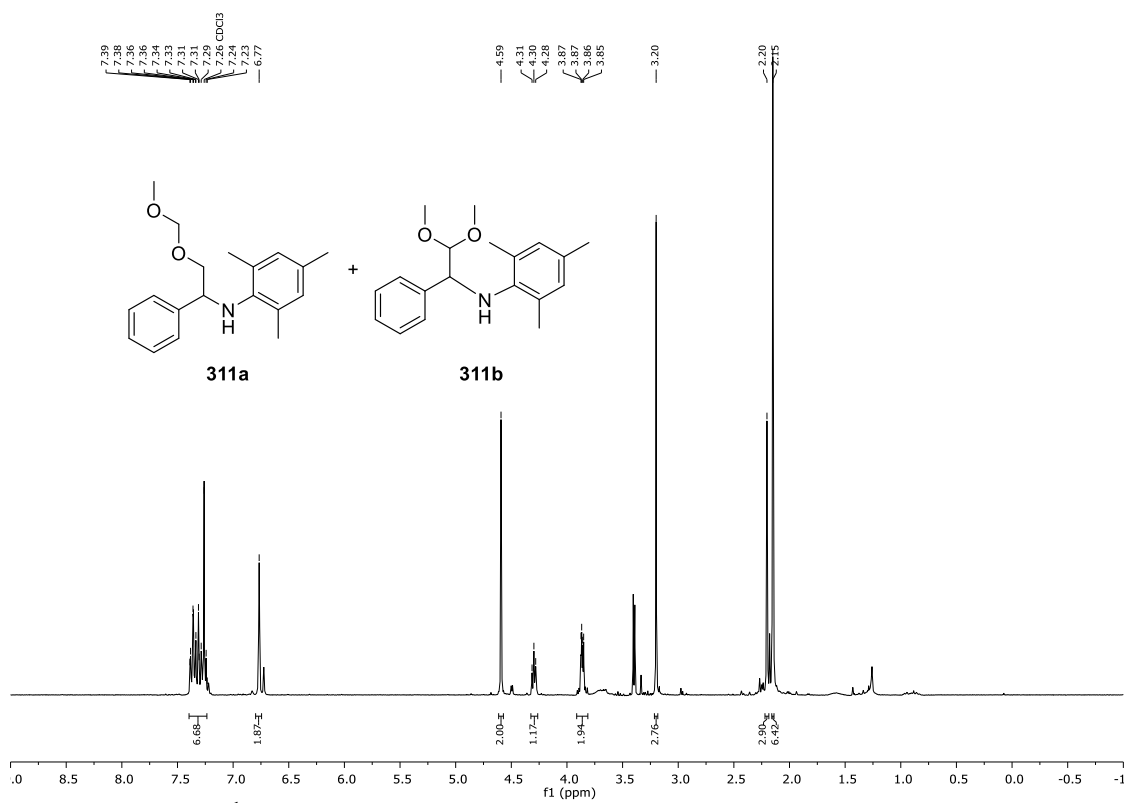
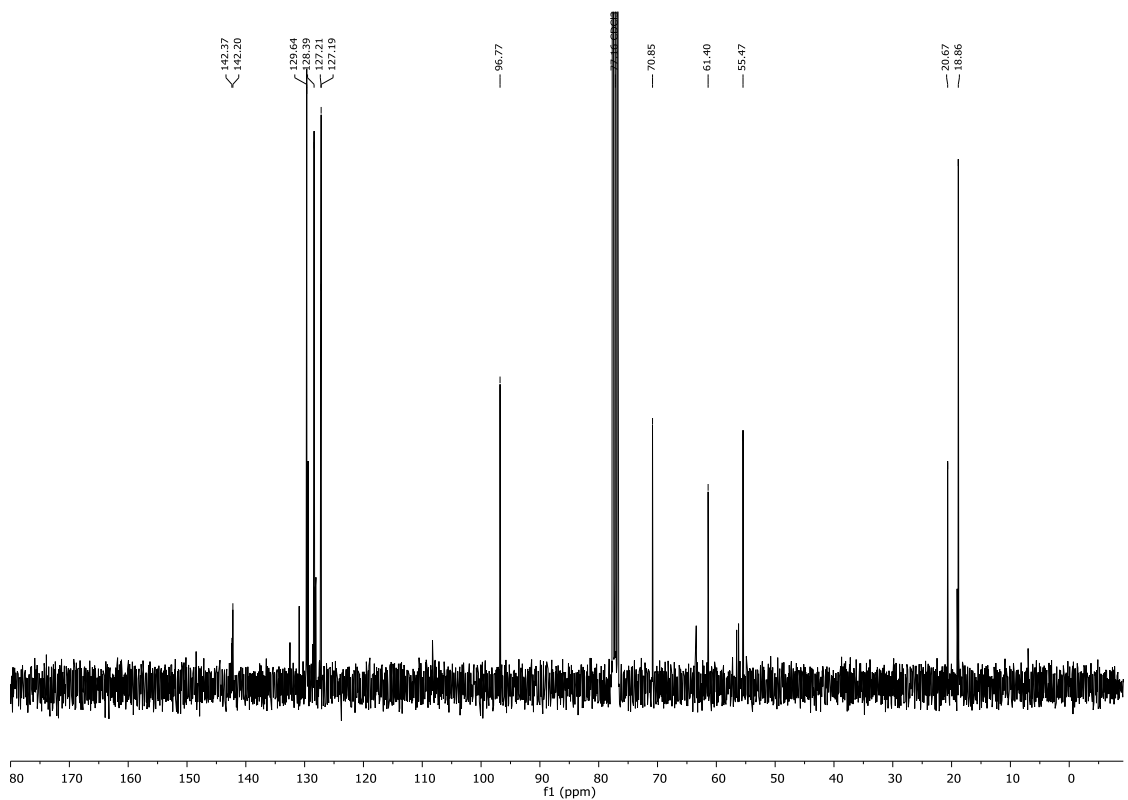
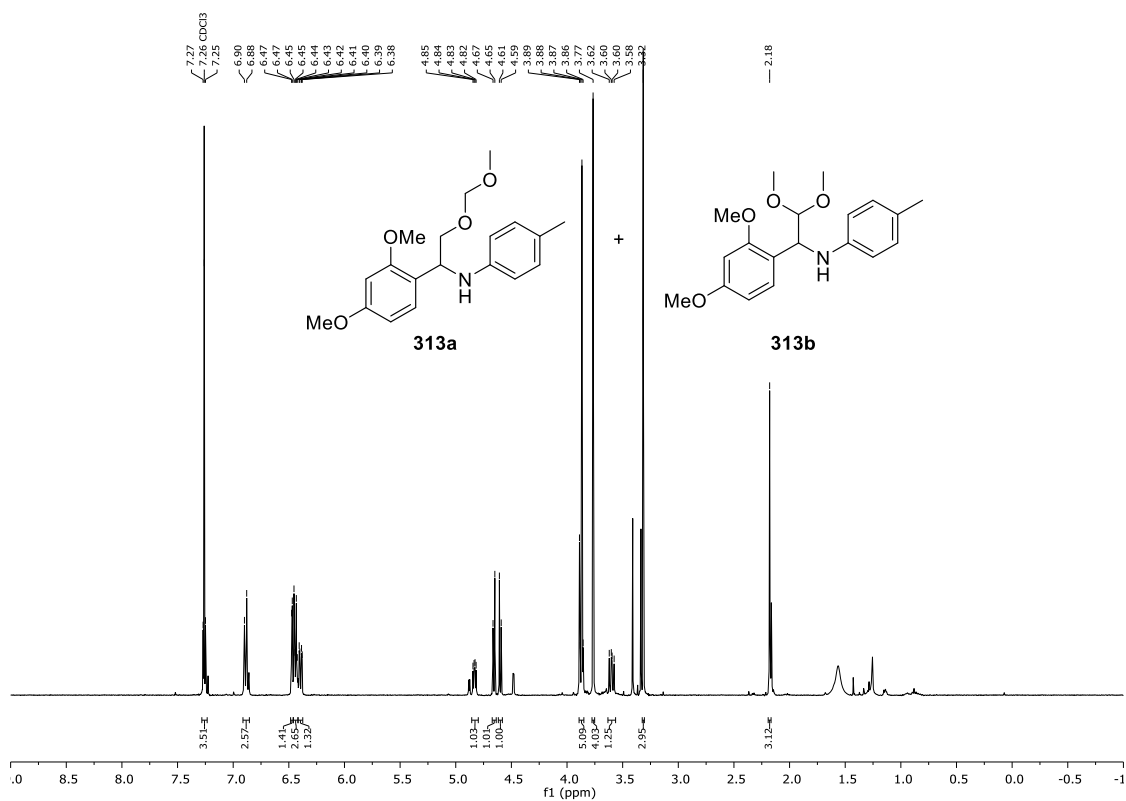
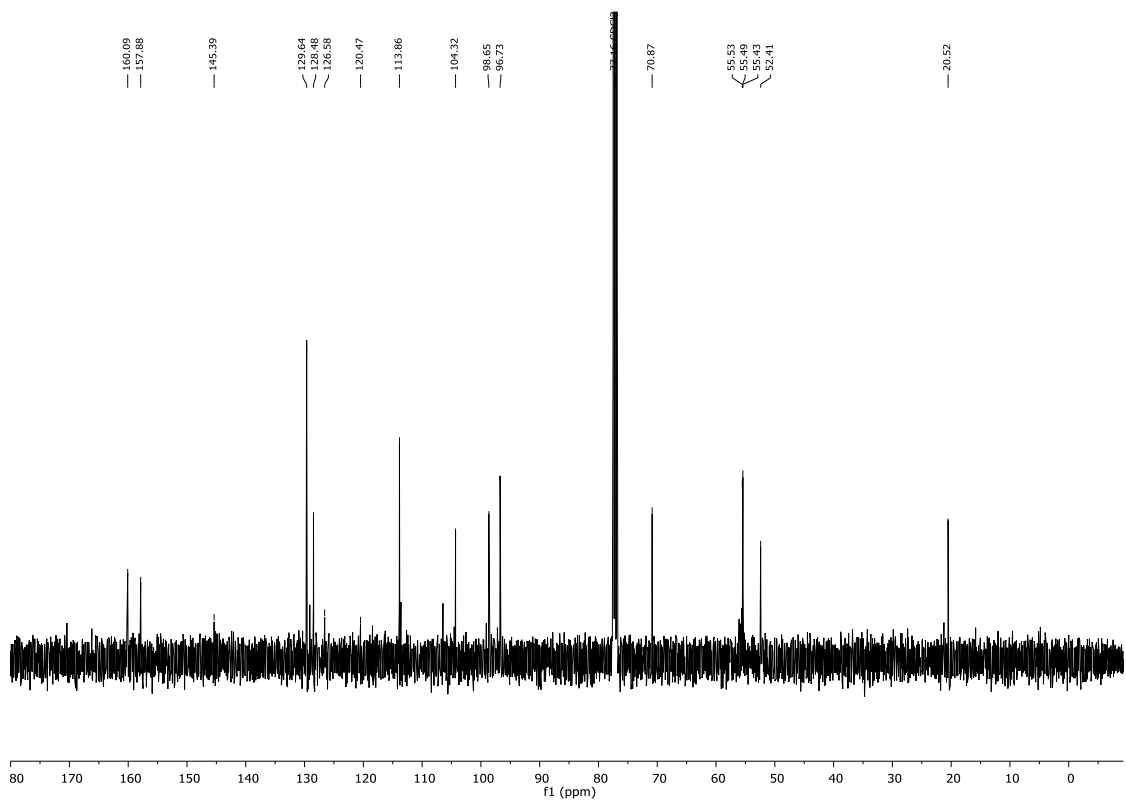


Abbildung 8.108 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 309a (Regioisomenverhältnis 4.3:1).

Abbildung 8.109 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 311a (Regioisomenverhältnis 4.6:1).Abbildung 8.110 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 311a (Regioisomenverhältnis 4.6:1).

Abbildung 8.111 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 313a (Regioisomerenverhältnis 3.5:1).Abbildung 8.112 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 313a (Regioisomerenverhältnis 3.5:1).

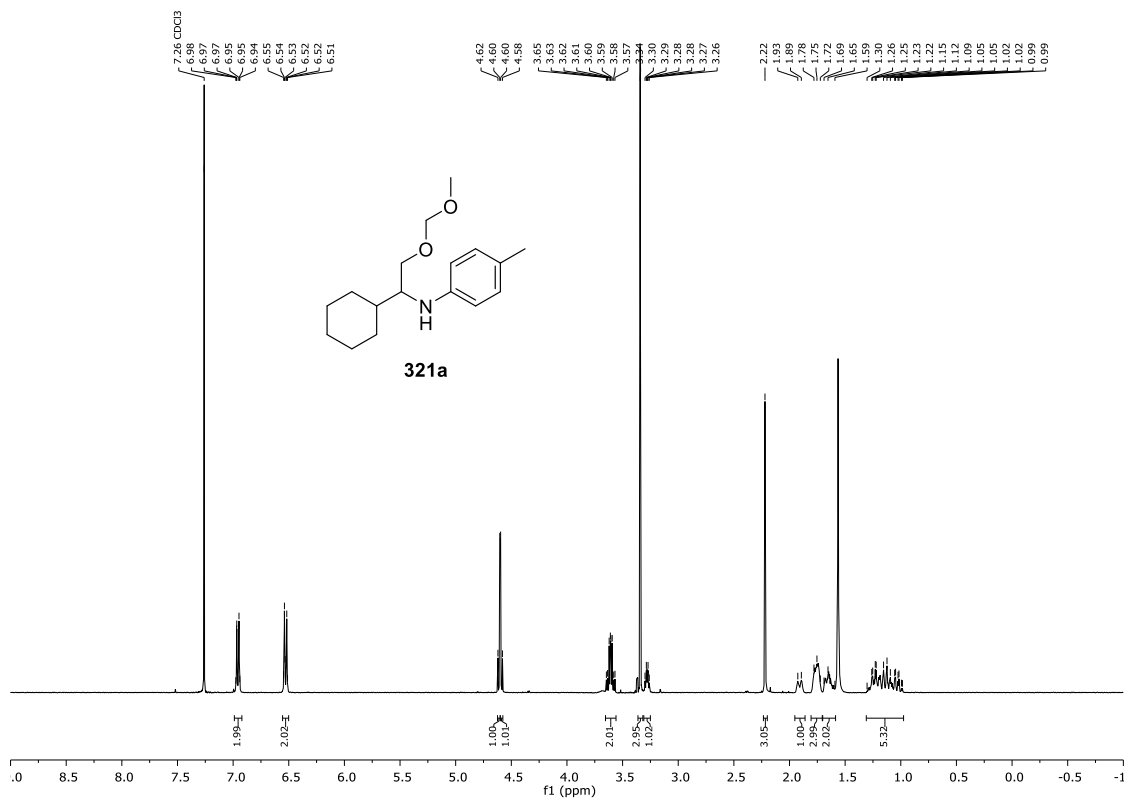


Abbildung 8.113 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 321a.

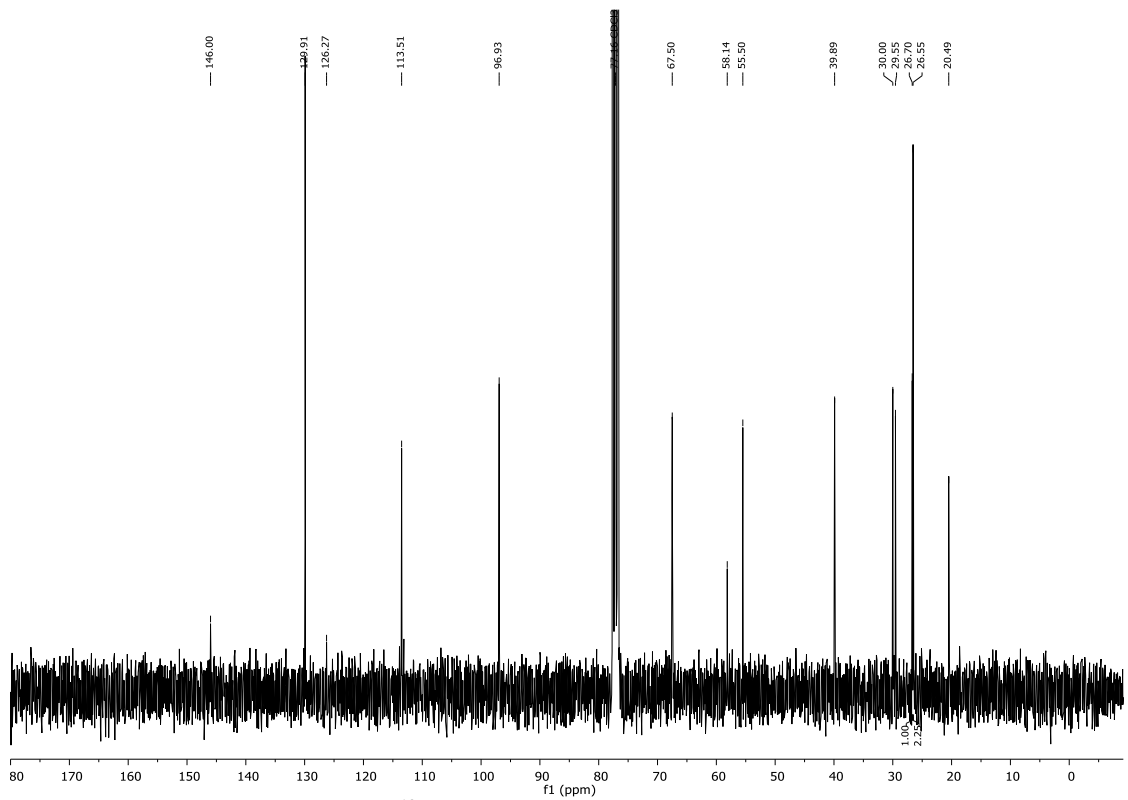
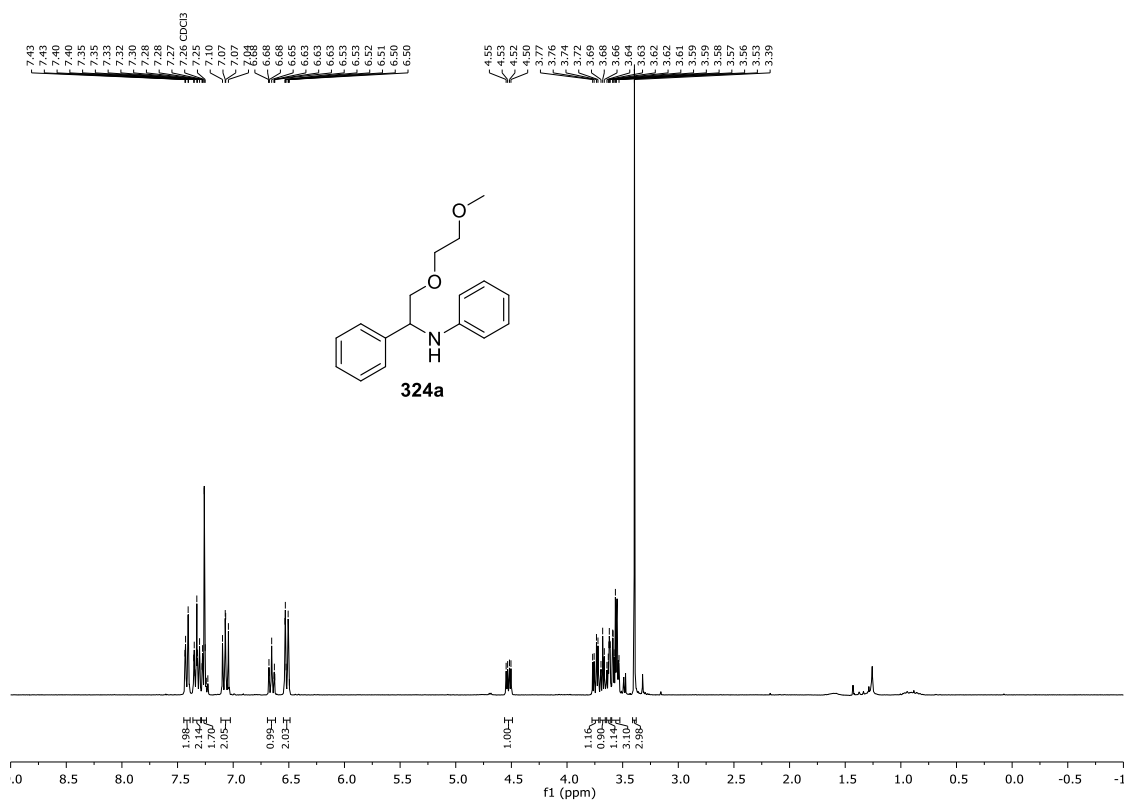
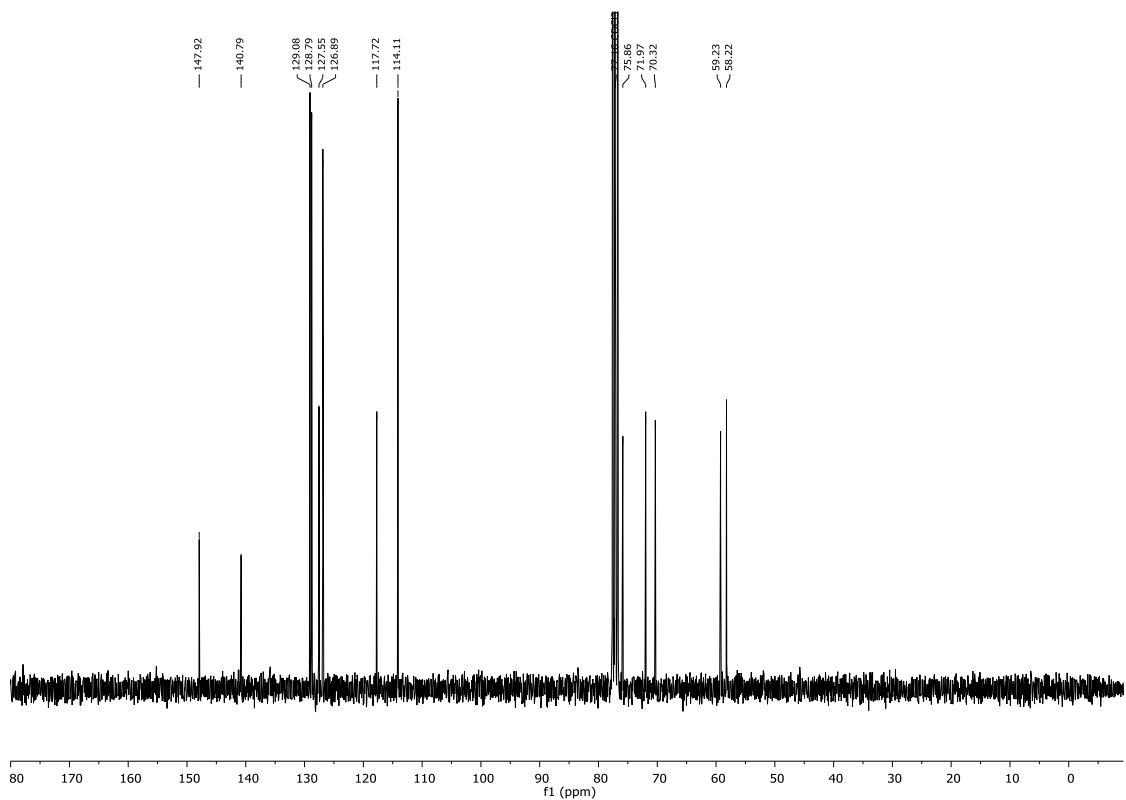


Abbildung 8.114 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 321a.

Abbildung 8.115 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 324a.Abbildung 8.116 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 324a.

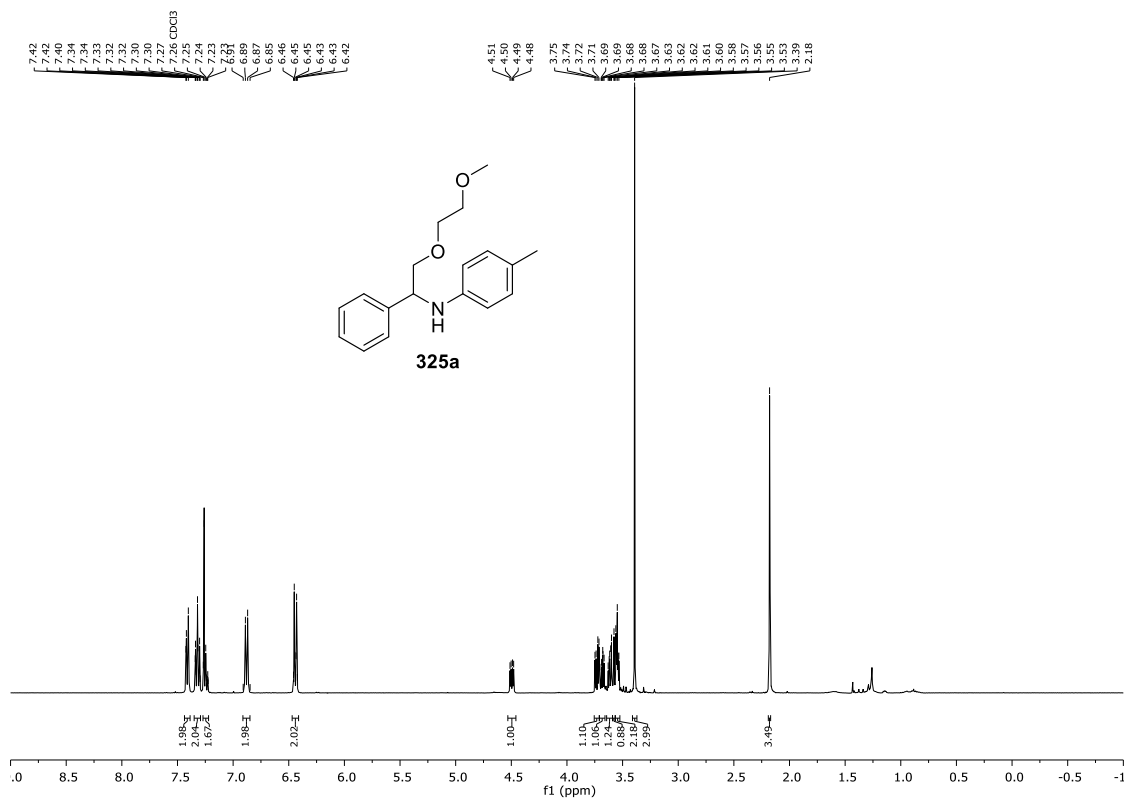


Abbildung 8.117 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 325a.

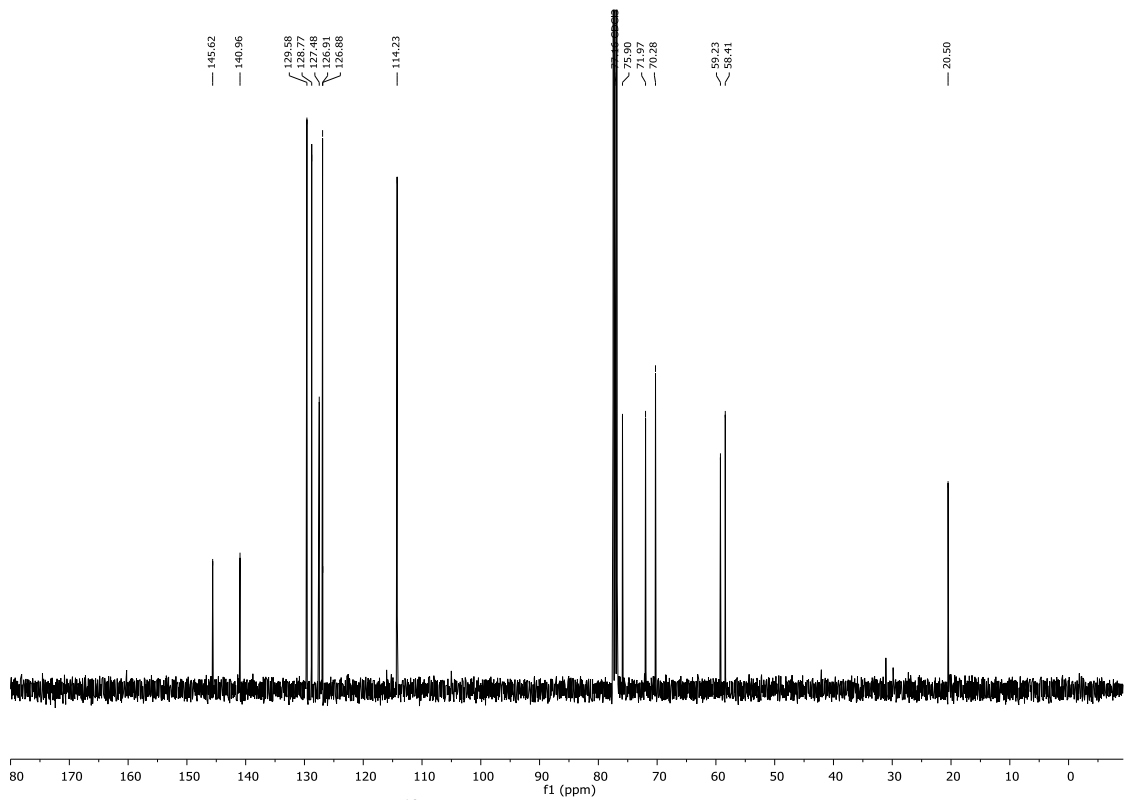
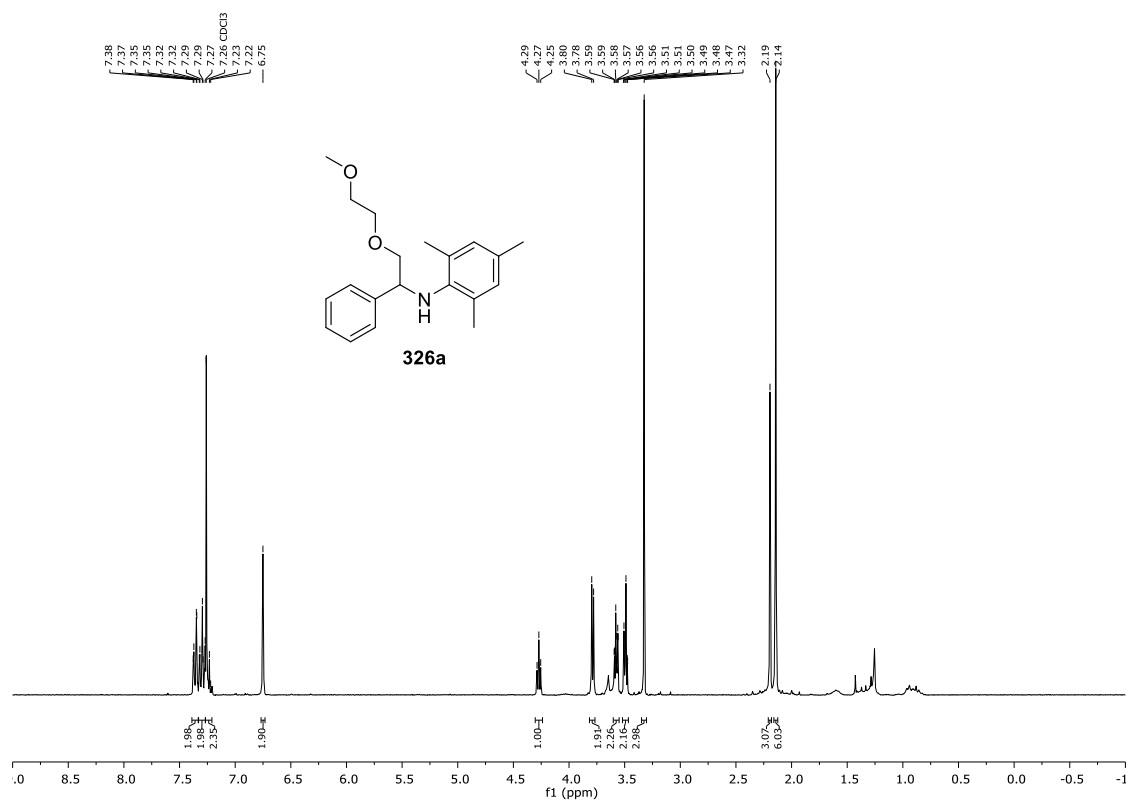
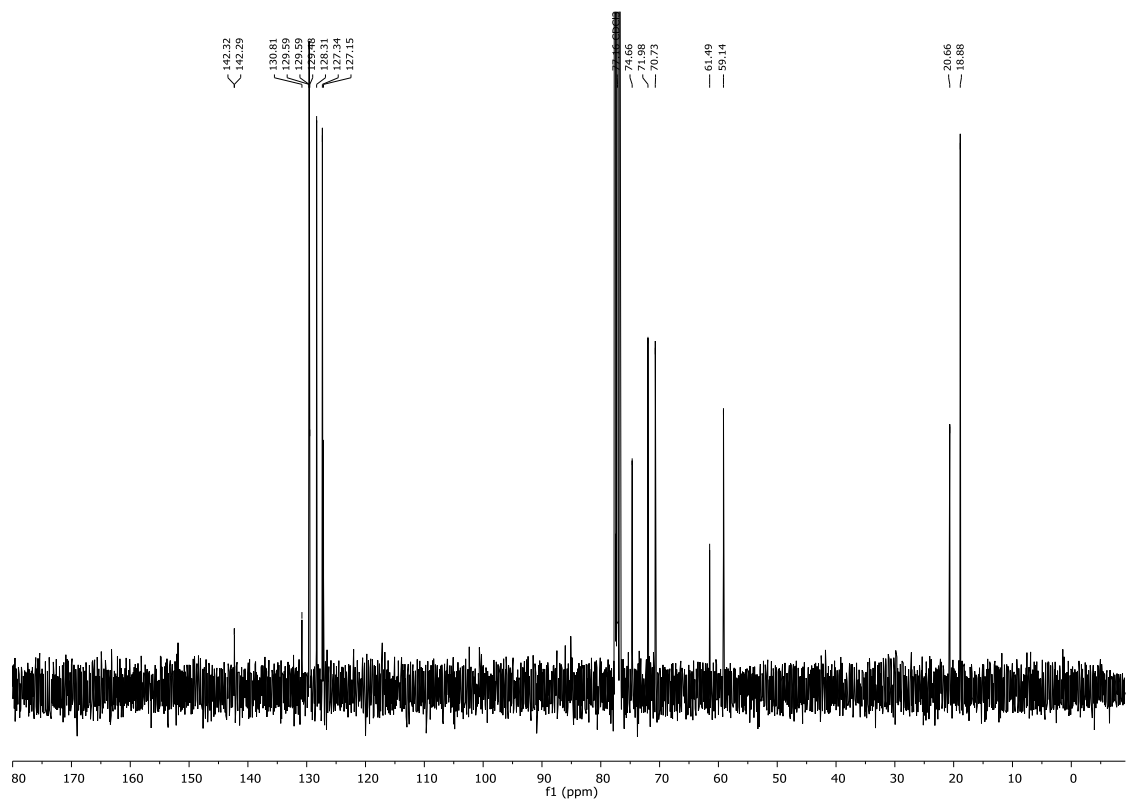


Abbildung 8.118 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 325a.

Abbildung 8.119 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 326a.Abbildung 8.120 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 326a.

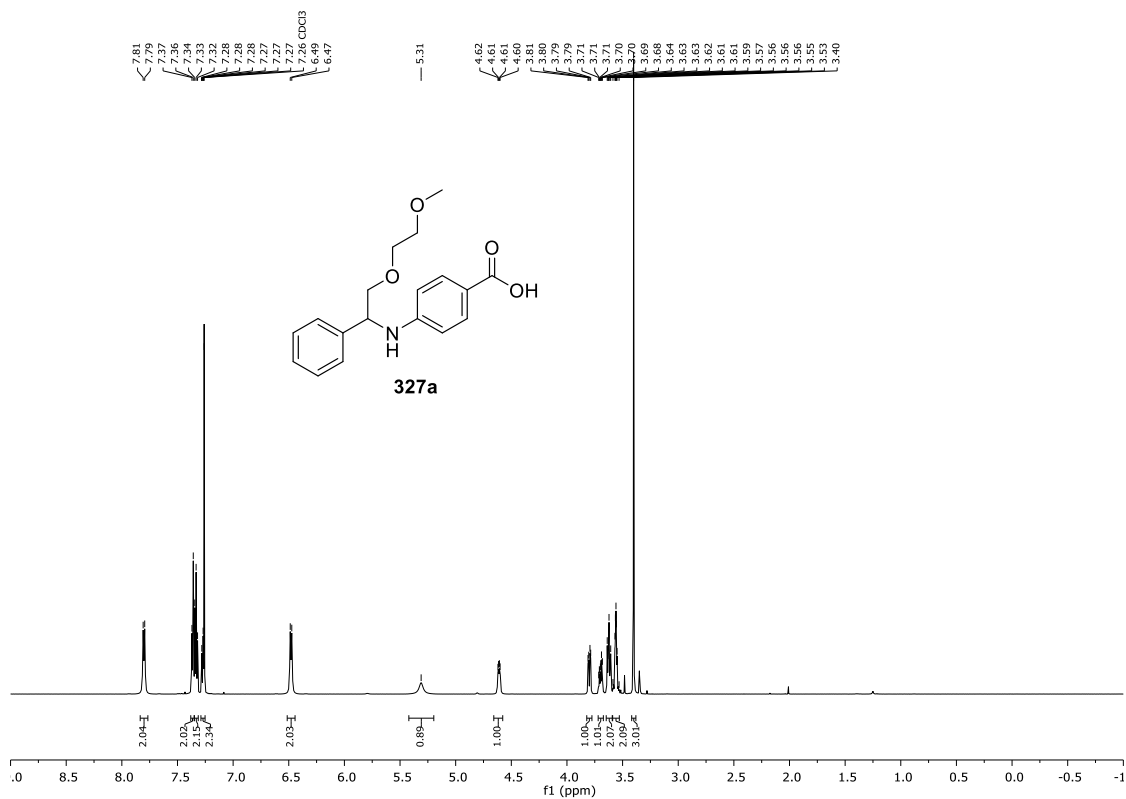


Abbildung 8.121 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 327a.

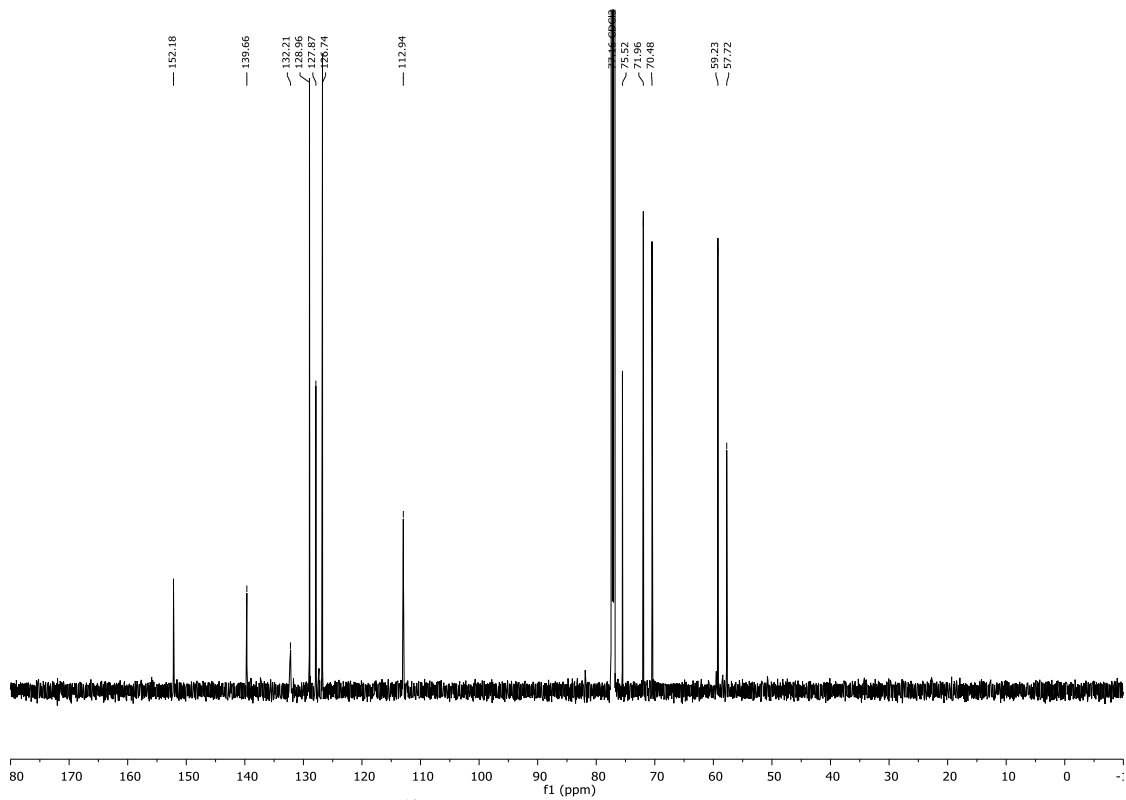
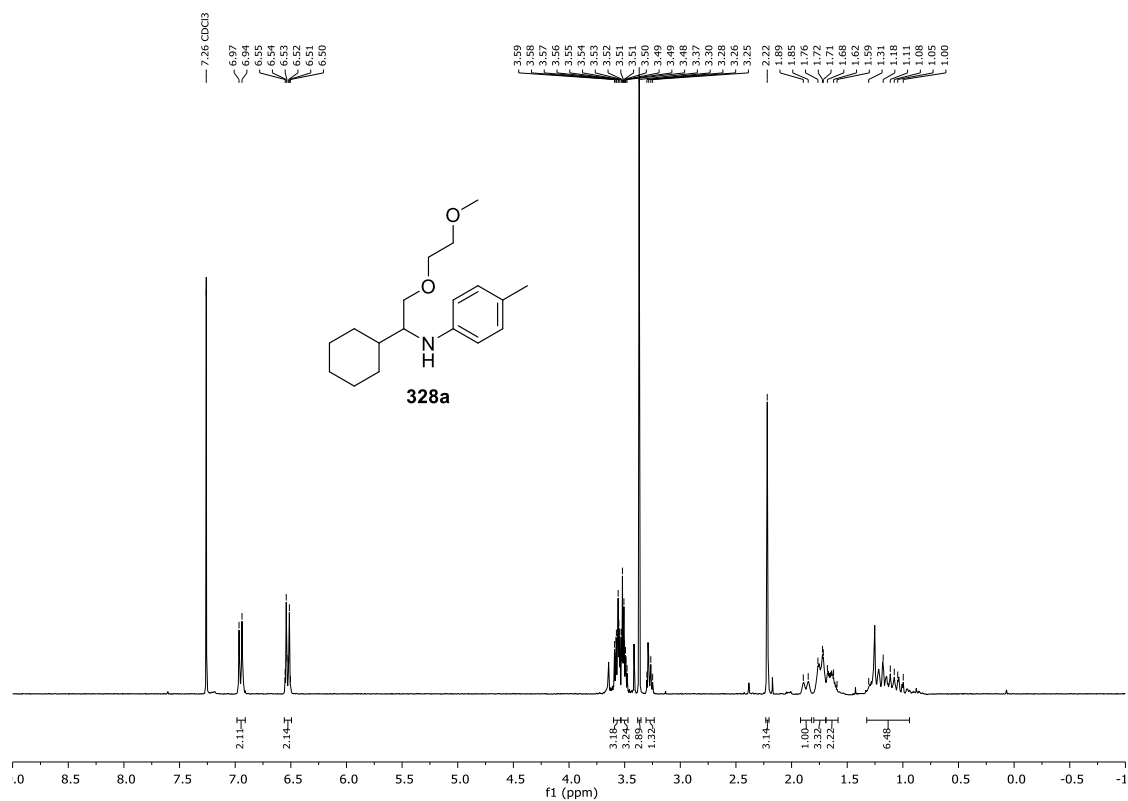
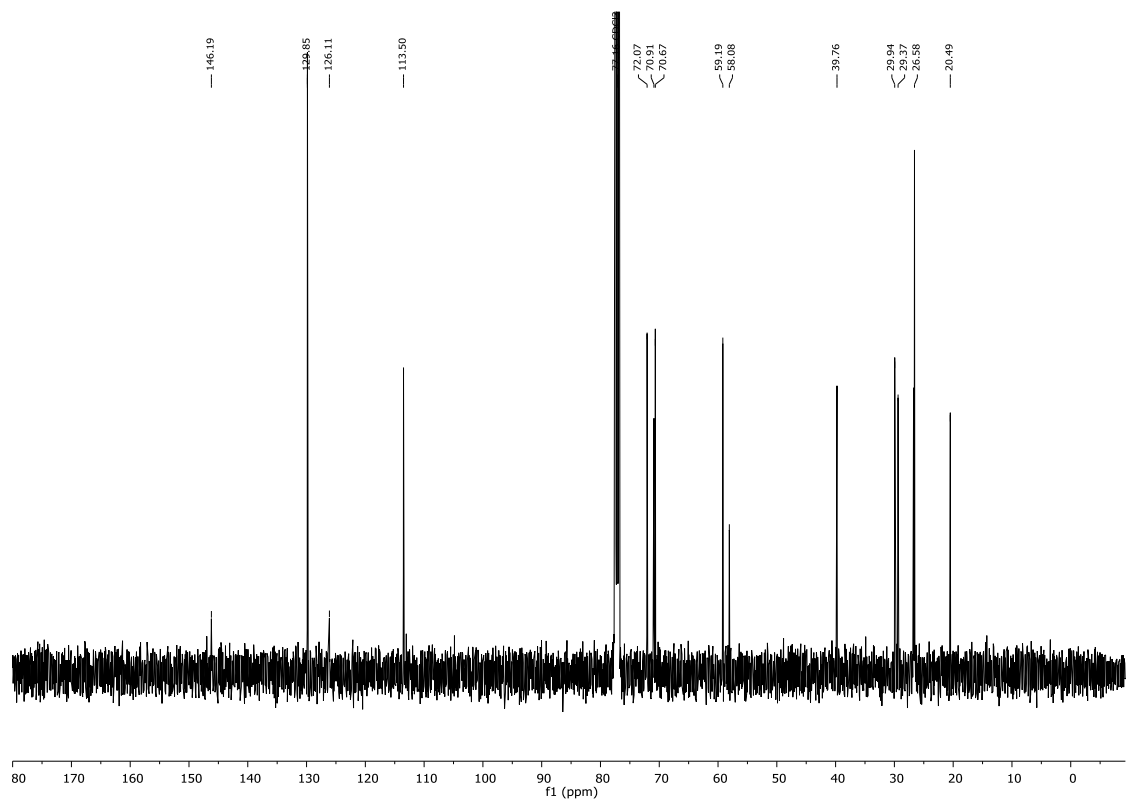


Abbildung 8.122 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 327a.



Abbildung 8.123 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 328a.Abbildung 8.124 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 328a.



## **9      LEBENSLAUF**

Aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

