



JOHANNES GUTENBERG  
UNIVERSITÄT MAINZ

# Synthese von Crinan-Alkaloid-Vorstufen

---

*Studien zum stereoselektiven Aufbau quartärer  
Kohlenstoffzentren*

Dissertation  
zur Erlangung des Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“

im Promotionsfach Chemie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Stefan Bernhard  
Geboren in Schillingsfürst  
Mainz, September 2015

# 1 Allgemeiner Teil

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der Mündlichen Prüfung: 22.September 2015

## 1 Allgemeiner Teil

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 2011 bis September 2015 an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz unter der Betreuung von  
angefertigt.

## 1 Allgemeiner Teil

*Verbringe die Zeit nicht mit der Suche nach einem Hindernis.*

*Vielleicht ist keines da.*

**F. Kafka**

### **Kurzzusammenfassung**

In einer Ex-chiral-Pool-Synthese konnten wichtige optisch aktive Vorstufen für die Substanzklasse der Crinan-Alkaloide hergestellt werden. Diese Alkaloid-Klasse zeichnet sich durch ihre zahlreichen physiologischen Eigenschaften (Antitumor-, Antiviral-, Antimalaria-Aktivität etc.) aus und stellt deshalb ein interessantes Synthesziel für eine Totalsynthese dar.

Ausgehend von der chiralen Information des *L*-Serins konnte dabei das quartäre, arylierte Kohlenstoffzentrum gezielt durch eine Stetter-Reaktion (Umpolungs-Reaktion) aufgebaut werden. Der Aufbau des dafür benötigten trisubstituierten Olefins wurde über eine Horner-Olefinierung und Heck-Cyclisierung erreicht. Hierbei konnten Bedingungen erarbeitet werden, die eine racemisierungsfreie Synthese gewährleisten.

### **Abstract**

An “ex-chiral-pool”-synthesis was used to generate important intermediates for the synthesis of crinine type alkaloids. These kinds of alkaloids display various physiological effects such as antitumor, antiviral and antimalarial activities.

Based on the chiral information of *L*-serine the quarternary, arylated carbon center was installed with a Stetter reaction (Umpolung reaction). The formation of the needed trisubstituted olefin was achieved via a Horner olefination and a consecutive Heck reaction. Thereby a reaction sequence was developed to overcome the racemisation of crucial intermediates.

# 1 Allgemeiner Teil

## Inhaltsverzeichnis

1 Allgemeiner Teil.....	1
1.1  Einleitung.....	1
1.2  Alkaloide .....	1
1.2.1 Bedeutung und Klassifizierung von Alkaloiden.....	1
1.2.2 <i>Amaryllidaceae</i> -Alkaloide .....	3
1.2.3 Crinan-Alkaloide .....	5
1.3 Totalsynthese von Crinan-Alkaloiden .....	7
1.3.1 Erste Totalsynthese des Crinan-Grundgerüsts nach Wildman.....	7
1.3.2 Erste asymmetrische Totalsynthese von Crinamin nach Mori .....	8
1.3.3 Allgemeine Synthesestrategien zum Aufbau des Crinan-Grundgerüsts .....	9
1.3.3.1 Biomimetische Synthesen .....	10
1.3.3.2 Aufbau über eine abschließende <i>N</i> -Alkylierung.....	12
1.3.3.3 Aufbau des D-Rings .....	14
1.3.3.4 Pictet-Spengler-Cyclisierungen.....	15
1.4 Stand der Forschung.....	19
1.4.1 Vorarbeiten von Bösche .....	19
1.4.2 Retrosynthetische Überlegungen .....	22
1.4.3 Vorarbeiten von Hack, Urgast und Bernhard .....	23
1.4.4 Radikalische Cyclisierungen mit Samariumdiodid .....	25
1.5 Aufgabenstellung.....	26
2  Spezieller Teil.....	28
2.1  Syntheseplan.....	28
2.2  Synthese des Hydroisochinolinlactons 5 .....	31
2.2.1  Synthese des optisch aktiven Esters 3.....	31
2.2.2  Reaktionstriade zum Olefin 4.....	33
2.2.2.1 Oxidation des Serinalkoholderivats 16 .....	33
2.2.2.2 Kettenverlängerung durch Horner-Olefinierung .....	35
2.2.3  Cyclisierung des C-Rings und Entschützung .....	39
2.2.3.1 Mizoroki-Heck-Reaktion .....	39

## 1 Allgemeiner Teil

2.2.3.2 Entschützung zum Lacton 5a/5b.....	44
2.3 Einführung des C2-Henkels .....	46
2.3.1 Aza-Michael-Addition an Vinylsulfoxide und Pummerer-Oxidation .....	47
2.3.2 <i>N</i> -Allylierung des freien Amins 5b .....	50
2.3.2.1 Ozonolyse .....	51
2.3.2.2 Dihydroxylierung und Glykolspaltung.....	54
2.3.3 <i>N</i> -Alkylierung .....	56
2.3.3.1 <i>N</i> -Alkylierung.....	58
2.3.3.2 Acetalspaltung .....	64
2.3.3.3 Oxidation des Aminoalkohols .....	66
2.3.3.4 Substitution zum Iodid .....	67
2.4 Aufbau des quartären Zentrums.....	69
2.4.1 Radikalische Cyclisierung des Iodids mit Samariumdiodid .....	69
2.4.2 Radikalische Cyclisierung des Aldehyds.....	73
2.4.3 Umpolung des Aldehyds nach Stetter.....	77
2.5 Einbau des fehlenden Kohlenstoffatoms und Umbau des D-Rings.....	82
2.5.1 Vorbereitung des D-Ring-Umbaus durch modifizierte Horner-Olefinierung und Heck-Cyclisierung.....	82
2.5.2 Umbau des D-Rings nach Lactonisierung.....	86
2.5 Zusammenfassung.....	89
2.6 Ausblick .....	92
3 Experimenteller Teil.....	96
3.1 Materialien und Methoden .....	96
3.1.1 Analytische Verfahren zur Strukturbestimmung .....	96
3.1.1.1 NMR-Spektroskopie.....	96
3.1.1.2 Massenspektrometrie (MS) .....	96
3.1.1.3 Infrarotspektroskopie (IR).....	97
3.1.1.4 Elementaranalyse (EA).....	97
3.1.1.5 Polarimetrie.....	97
3.1.1.6 Schmelzpunktbestimmung .....	98

## 1 Allgemeiner Teil

3.1.2 Chromatographische Verfahren.....	98
3.1.2.1 Säulenchromatographie.....	98
3.1.2.2 Dünnschichtchromatographie .....	98
3.1.2.3 Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) .....	99
3.1.3 Präparative Methoden und Reagenzien .....	99
3.1.3.1 Chemikalien .....	99
3.1.3.2 Reinigung und Trocknung von Lösungsmitteln.....	99
3.1.3.3 Präparative Methoden .....	99
3.2 Synthesevorschriften.....	101
3.2.1 Synthese von Reagenzien.....	101
3.2.1.1 Darstellung von 2-Brompiperonylalkohol (1`)	101
3.2.1.2 Darstellung von 2-Brompiperonal (2).....	102
3.2.1.3 Darstellung von ( <i>S</i> )-Serinethylesterhydrochlorid .....	103
3.2.1.4 Darstellung von 1-Brom-2-triethylsilyloxyethan (35) .....	103
3.2.1.5 Darstellung von 1-Iod-2-triethylsilyloxyethan (37) .....	104
3.2.1.6 Darstellung von Diethyl-(2-oxypropyl)-phosphonat (50) .....	105
3.2.1.7 Darstellung von trans-Di-( $\mu$ -acetato)-bis-[o-(di-o-tolylphosphino) benzyl] dipalladium(II) (21) .....	106
3.2.1.8 Darstellung von 1-[2-(Phenylsulfinyl)ethyl]-piperidin (25).....	107
3.2.1.9 Darstellung von 1-(Phenylsulfanyl)-2-(piperidin-1-yl)-ethylacetat (27) .....	108
3.2.2 Aufbau des Crinan-C-Rings.....	109
3.2.2.1 Darstellung von ( <i>S</i> )- <i>N</i> -(2-Brompiperonyl)-serinethylester (14) .....	109
3.2.2.2 Darstellung von 2 <i>S</i> -[ <i>N</i> -tert-Butyloxycarbonyl- <i>N</i> -(6-brombenzo-[1,3]dioxol-5-yl-methyl)-amino]-3-hydroxy-propionsäureethylester (14`)	110
3.2.2.3 Darstellung von 2 <i>S</i> -[ <i>N</i> -tert-Butyloxycarbonyl- <i>N</i> -(6-brombenzo-[1,3]dioxol-5-yl-methyl)-amino]-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-propionsäureethylester (3) ....	111
3.2.2.4 Darstellung von 2 <i>R</i> -[ <i>N</i> -tert-Butyloxycarbonyl- <i>N</i> -(6-brombenzo-[1,3]dioxol-5-yl-methyl)-amino]-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-propan-1-ol (16).....	112
3.2.2.5 Darstellung von 2 <i>S</i> -[ <i>N</i> -tert-Butyloxycarbonyl- <i>N</i> -(6-brombenzo-[1,3]dioxol-5-yl-methyl)-amino]-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-propanal (17) .....	113



## 1 Allgemeiner Teil

3.2.2.6 Darstellung von 2 <i>R</i> -( <i>E</i> )-4-[ <i>N</i> - <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl- <i>N</i> -(6-brombenzo-[1,3]-dioxol-5-yl-methyl)-amino]-5-( <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-pent-2-en-säureethyl-ester (4) durch Horner-Olefinierung.....	114
3.2.2.7 Darstellung von 2 <i>R</i> -( <i>E</i> )-4-[ <i>N</i> - <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl- <i>N</i> -(6-brombenzo-[1,3]-dioxol-5-yl-methyl)-amino]-5-( <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-hexen-2-on (52) durch Horner-Olefinierung.....	116
3.2.2.8 Darstellung von 2 <i>R</i> -7-( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxymethyl)-8-[ethoxy-carbonylmeth-( <i>Z</i> )-yliden]-7,8-dihydro-5 <i>H</i> -1,3-dioxol[4,5- <i>g</i> ]isochinolin-6-carbonsäure- <i>tert</i> -butylester ( <i>Z</i> -20) durch Heck-Cyclisierung.....	117
3.2.2.9 Darstellung von 7-( <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxymethyl)-8-(2-oxopropyl)-[1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i> ]-1,2-dihydroisochinolin-6(5 <i>H</i> )-carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (54) durch Heck-Cyclisierung.....	119
3.2.2.10 Darstellung von 3-( <i>N</i> -(6-Brombenzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-yl)methyl)-4-( <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxymethyl)-5-(2-oxopropyl)oxazolidin-2-on (57).....	121
3.2.2.11 Darstellung von 4,4 <i>a</i> ,5,6-Tetrahydro-2 <i>H</i> -[1,3]dioxol[4,5- <i>g</i> ]-pyrano[3,4- <i>c</i> ]isochinolin-2-on (5 <i>a</i> /5 <i>b</i> ) durch Abspaltung der Schutzgruppen und Lactonisierung.....	123
3.2.3 Einbau des C2-Bausteins .....	125
3.2.3.1 Darstellung von ( <i>R</i> )-5-Allyl-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahydro-2 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i> ]pyrano[3,4- <i>c</i> ]isochinolin-2-on (22) .....	125
3.2.3.2 Darstellung von 5-(3-Methylbut-2-en-1-yl)-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahydro-2 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i> ]pyrano[3,4- <i>c</i> ]isochinolin-2-on (28) und 4 <i>a</i> ,5-di(3-methylbut-2-en-1-yl)-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahydro-2 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i> ]pyrano[3,4- <i>c</i> ]isochinolin-2-on (29) .....	126
3.2.3.3 Darstellung von (4 <i>aR</i> )-5-(2-(Phenylsulfinyl)ethyl)-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahydro-2 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i> ]pyrano[3,4- <i>c</i> ]isochinolin-2-on (6).....	128
3.2.3.4 Darstellung von ( <i>R</i> )-5-(2,2-Dimethoxyethyl)-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahydro-2 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i> ]pyrano[3,4- <i>c</i> ]isochinolin-2-on (31).....	130
3.2.3.5 Darstellung von ( <i>R</i> )-5-(2-(Triethylsilyloxy)ethyl)-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahydro-2 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i> ]pyrano[3,4- <i>c</i> ]isochinolin-2-on (36).....	131
3.2.3.6 Darstellung von ( <i>R</i> )-5-(2-Hydroxyethyl)-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahydro-2 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i> ]pyrano[3,4- <i>c</i> ]isochinolin-2-on (23).....	133
3.2.3.7 Darstellung von ( <i>R</i> )-5-(2-Iodethyl)-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahydro-2 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i> ]pyrano[3,4- <i>c</i> ]isochinolin-2-on (32) .....	134

## 1 Allgemeiner Teil

3.2.3.8 Darstellung von (R)-2-(2-Oxo-2,4,4a,6-tetrahydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]pyrano[3,4-c]isochinolin-5-yl)acetaldehyd (7).....	136
3.2.4 Cyclisierung zum quartären Zentrum.....	138
3.2.4.1 Darstellung von (4aR,5R,11bR)-4,4a-Dihydro-6H-5,11b-ethano[1,3]dioxolo[4,5-g]pyrano[3,4-c]isochinolin-2(1H)-on (40).....	138
3.2.4.2 Darstellung von (4aS)-5-(2,2-Dimethoxyethyl)-11b-iod-1,4,4a,5,6,11b-hexahydro-2H-[1,3]dioxolo[4,5-g]pyrano[3,4-c]isochinolin-2-on (43).....	140
3.2.4.3 Darstellung von (4aR, 5S, 11bS)-4,4a-Dihydro-6H-5,11b-ethano[1,3]dioxolo[4,5-g]pyrano[3,4-c]isochinolin-2,12(1H)-dion (45).....	141
3.2.4.4 Darstellung von Ethyl 2-((6S, 9S, 11R)-11-(Hydroxymethyl)-8-oxo-7,8-dihydro-6,9-methano[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-c]azepin-9(5H)-yl)acetat (47).....	142
3.2.4.5 Darstellung von Methyl 2-((6S, 9S, 11R)-11-(Hydroxymethyl)-8-oxo-7,8-dihydro-6,9-methano[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-c]azepin-9(5H)-yl)acetat (46).....	144
3.2.5 Modifizierung des D-Rings.....	146
3.2.5.1 Darstellung von (R,Z)-2-(6-(2,2-Dimethoxyethyl)-7-(hydroxymethyl)-6,7-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isochinolin-8(5H)-ylidene)-N-methoxy-N-methylacetamid (60).....	146
3.2.5.2 Darstellung von (R,Z)-1-(6-(2,2-Dimethoxyethyl)-7-(hydroxymethyl)-6,7-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isochinolin-8(5H)-yliden)propan-2-on (58).....	147
3.2.5.3 Darstellung von (R,Z)-2-(7-(Hydroxymethyl)-6-(2-triethylsilyloxyethyl)-6,7-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isochinolin-8(5H)-yliden)-N-methoxy-N-methylacetamid (66).....	149
4 Abkürzungsverzeichnis.....	151
5 Abbildungsverzeichnis.....	153
6 Tabellenverzeichnis.....	157
7 Literaturverzeichnis.....	158
8 Anhang.....	167
8.1 <sup>1</sup> H- und <sup>13</sup> C-NMR des freien Aminlactons 5a.....	167
8.2 <sup>1</sup> H- und <sup>13</sup> C-NMR des Dimethylacetals 31.....	168
8.3 <sup>1</sup> H- und <sup>13</sup> C-NMR des Aminoalkohols 23.....	169
8.4 <sup>1</sup> H- und <sup>13</sup> C-NMR des Iodids 32.....	170

## 1 Allgemeiner Teil

8.5 $^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR des Aldehyds 7 .....	171
8.6 $^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR des Cyclisierungsprodukts 40 .....	172
8.7 $^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR des Stetter-Produkts 45 .....	173
8.8 $^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR des Weinreb-Amids 60 .....	174

# 1 ALLGEMEINER TEIL

## 1.1 Einleitung

Die erste Totalsynthese, die Darstellung von Harnstoff aus Ammoniumsulfat und Kaliumcyanat von F. Wöhler 1828 („...*ich kann, so zu sagen, mein chemisches Wasser nicht halten und muss Ihnen sagen, dass ich Harnstoff machen kann, obnedazu Nieren oder überhaupt ein Tier, sey es Mensch oder Hund, nöthig zu haben. Das cyansaure Ammoniak ist Harnstoff.*“<sup>[1]</sup>), begründete sowohl den Niedergang der populären Vitalismus-Theorie als auch die Geburtsstunde der Organischen Chemie selbst.<sup>[2]</sup> Mit der Entwicklung neuer Reaktionen rückten schnell kompliziertere Moleküle in das Visier der Synthesechemiker. Verbesserte Methoden eröffneten Zugang zu neuen Strukturen. Ebenso zogen neuisolierte, komplexe Verbindungen die Verbesserung oder Entwicklung neuartiger Methoden nach sich.

Heute sind es vor allem die Produkte des sekundären Metabolismus (z.B. Alkaloide, Terpene) die aufgrund ihrer strukturellen Diversität und ihrer unterschiedlichen biologischen Aktivitäten das Ziel der Synthesebemühungen darstellen. Dabei hat sich die ursprüngliche Bedeutung der Strukturaufklärung und -verifizierung durch den Einsatz moderner spektroskopischer Methoden hin zur Modifizierung und Derivatisierung bestehender Strukturen weitestgehend gewandelt.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese von Crinan-Alkaloid-Vorstufen. Crinan-Alkaloide stellen mit ihren anspruchsvollen Strukturen und ihren umfangreichen biologischen Aktivitäten nach wie vor interessante Synthesziele dar.

## 1.2 Alkaloide

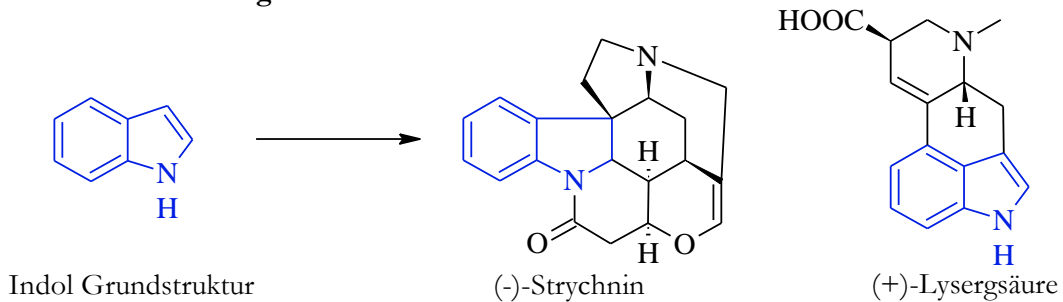
### 1.2.1 Bedeutung und Klassifizierung von Alkaloiden

Der Begriff der Alkaloide („Alkalie ähnliche“) beschreibt eine weite Gruppe von stickstoffhaltigen meist N-heterocyclischen Verbindungen des sekundären Stoffwechsels. Ihre grundlegende Eigenschaft bezieht sich auf das basische Verhalten, welches durch das freie Elektronenpaar des Stickstoffes gegeben ist. In der Natur kommen sie häufig an organische Säuren (z.B. Oxalsäure, Chinasäure etc.) gebunden vor.<sup>[3]</sup>

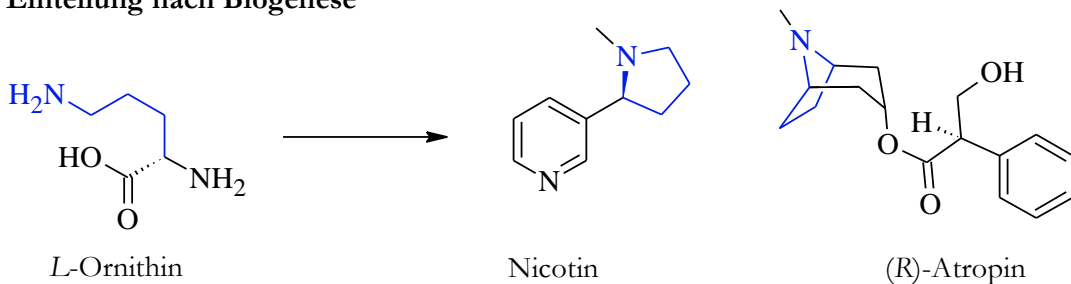
Allerdings treten auch N-acylierte Verbindungen (z.B. Colchicin) auf, welche dennoch zu den Alkaloiden zählen. Eine allgemeinere Definition für die schwer fassbare Substanzklasse erfolgt beispielsweise durch Pelletier.<sup>[4]</sup> Demnach sind Alkaloide cyclische organische Verbindungen, die Stickstoff in negativer Oxidationsstufe enthalten und unter Organismen

nur begrenzt verbreitet sind.<sup>[4]</sup> Eine vollständige Einteilung und Zuordnung der einzelnen Alkaloide in Klassen ist schwierig, da sie nach unterschiedlichen Betrachtungsweisen einsortiert werden können. Häufig erfolgt die Einordnung aufgrund ihrer Grundstruktur (z.B. Chinolizidin-, Indol-, Steroid-Alkaloide), ihrer Biogenese (z.B. Ornithin-Alkaloide) oder nach ihrem Vorkommen in den unterschiedlichen Pflanzenfamilien (z.B. *Amaryllidaceae*-, *Papaveraceae*-, *Berberidaceae*-Alkaloide) (Abbildung 1).<sup>[5]</sup>

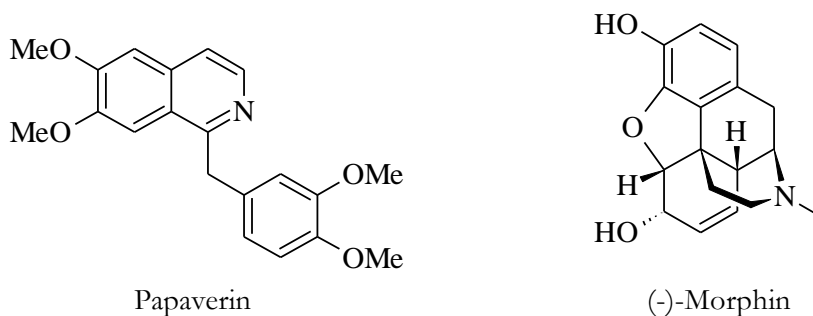
**a) Strukturelle Einteilung**



**b) Einteilung nach Biogenese**



**c) Einteilung nach Vorkommen (z.B. *Papaveraceae*-Alkaloide)**



*Abbildung 1: Klassifizierung von Alkaloiden*

Bekannt sind Alkaloide überwiegend aufgrund ihrer breiten physiologischen Wirksamkeit und wurden deshalb im Laufe der Geschichte zu unterschiedlichsten Zwecken genutzt, sei es als halluzinogene Drogen (Mescaline, Lysergsäurediethylamid, Ibogamin), Aufputzmittel (Koffein, Kokain), Genussmittel (Chinin), Schmerzmittel (Morphin) oder auch aufgrund ihrer starken Toxizität als Gifte (Strychnin, Coniin, Curare).<sup>[6]</sup> Weiteren

Nutzen entfalten Alkaloide in der Anwendung als Medikamente wie Galanthamin (Alzheimer-Therapie)<sup>[7]</sup> oder in der Chemotherapie gegen Krebszellen (Vinblastin, Vincristin)<sup>[8]</sup>.

### 1.2.2 *Amaryllidaceae*-Alkaloide

Die Familie der Amaryllisgewächse (*Amaryllidaceae*) besteht aus 75 Gattungen und etwa 1100 einzelnen Arten.<sup>[9]</sup> Seit Jahrhunderten dienen sie der Menschheit als Heilpflanzen in der traditionellen Volksmedizin, als Zierpflanzen in Gärten oder als Nahrungsmittel.<sup>[10]</sup> Grundlage der zahlreichen physiologischen Effekte (antivirale Wirkung, Acetylcholinesterase-Inhibitor, Antimalaria- und Antitumor-Aktivität usw.) bilden die aus den Amaryllisgewächsen isolierten Alkaloide (*Amaryllidaceae*-Alkaloide).<sup>[11]</sup>

Die etwa 500 verschiedenen *Amaryllidaceae*-Alkaloide lassen sich in 18 strukturelle Untergruppen einteilen.<sup>[12]</sup> Die Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Untergruppen erklären sich durch ihre Biogenese ausgehend von Phenylalanin und Tyrosin über eine gemeinsame Vorstufe des Norbelladin-Typs (Abbildung 2).<sup>[13]</sup>

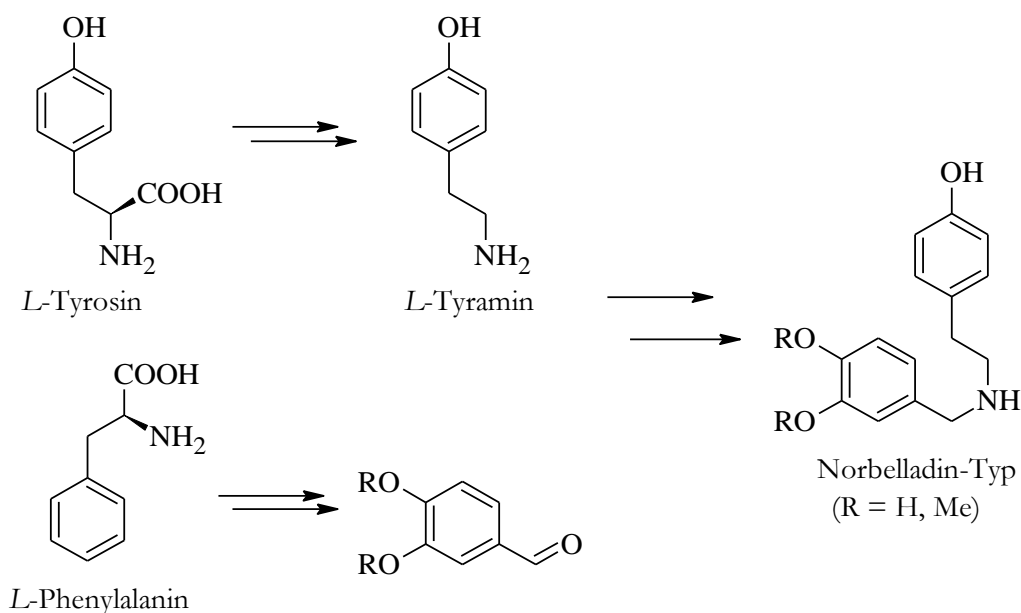


Abbildung 2: Biogenese der gemeinsamen Vorstufe des Norbelladin-Typs

Der weitere Aufbau der 18 Gerüste erfolgt anschließend über verschiedene Folgereaktionen. Beispielsweise geschieht der Aufbau des arylierten quartären Stereozentrums des Crinin- und Galanthamin-Typs über eine intramolekulare oxidative Phenolkupplung. Die ortho`-para Kupplung (*o`-p*) des Norbelladin-Typs führt dabei über eine anschließende Michael-Reaktion und Reduktion ([H]) zum Galanthamin-Typ, die entsprechende para`-para-Kupplung (*p`-p*) dagegen zum Crinin-Typ (Abbildung 3).<sup>[14]</sup>

# 1 Allgemeiner Teil

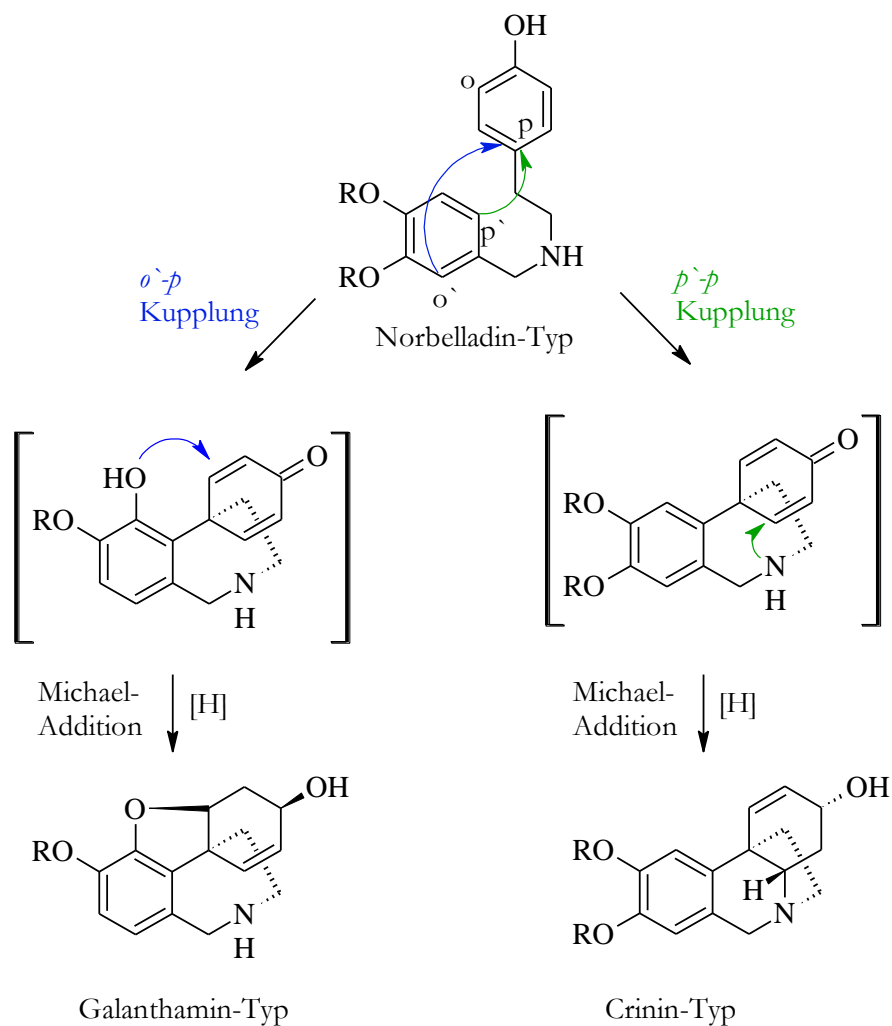


Abbildung 3: Aufbau des quartären Stereozentrums über oxidative Phenolkupplung

Mittlerweile, nach anfänglichen Schwierigkeiten<sup>[15][16]</sup>, ist es auch in vitro gelungen, diesen Schritt mit guten Ausbeuten und Selektivitäten für die Totalsynthese von *Amaryllidaceae*-Alkaloiden nutzbar zu machen.<sup>[17]</sup>

Über Hydrolyse der benzyliischen C-N-Bindung und weiteren Redoxreaktionen sind andere Gerüsttypen mit quartärem Kohlenstoffzentrum zugänglich (z.B. Augustamin-, Gracilin-, Tazettin-Typ). *Amaryllidaceae*-Alkaloide ohne aryliertes quartäres Stereozentrum erhält man über Oxidation ([O]) der Norbelladin-Vorstufe. Über Imin- und Chinonmethid-Zwischenstufen gelangt man durch eine Cyclisierung zum Lycorin-Typ. Den Cherylin- und Buflavin-Typ erhält man entsprechend über 1,4- oder 1,6-Addition des elektronenreichen Aromaten an das Chinonmethid (Abbildung 4).<sup>[14]</sup>

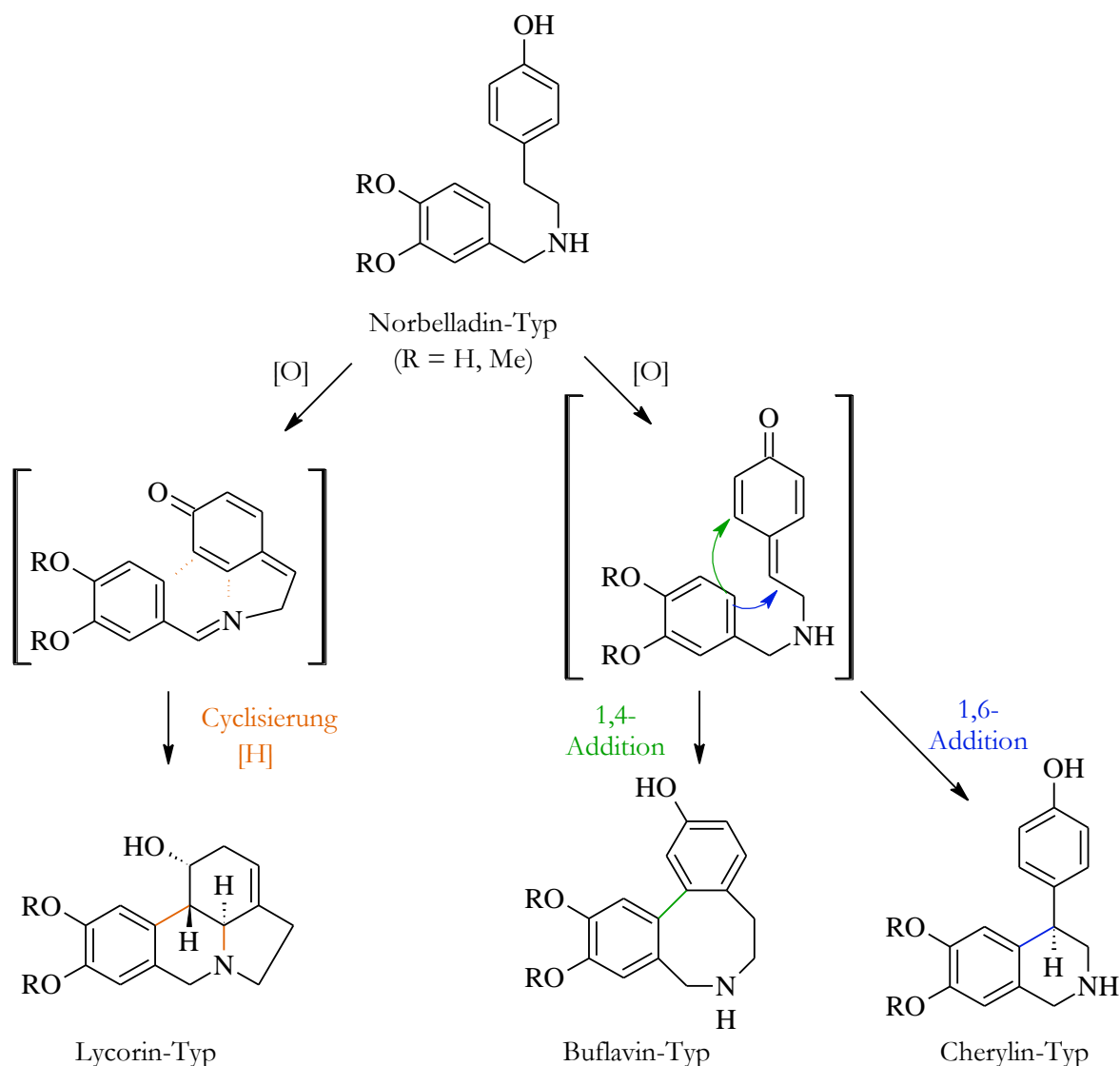


Abbildung 4: Aufbau von *Amaryllidaceae*-Grundstrukturen

Bemerkenswert bei der Biosynthese von *Amaryllidaceae*-Alkaloiden ist, dass man zwar die beteiligten Enzymklassen gut vorhersagen kann, jedoch bis heute keine verantwortlichen Gene identifiziert und charakterisiert sind. Somit mangelt es an einem genauen Verständnis der Alkaloidproduktion. Da ein solches Verständnis aber wichtig für die Gestaltung eines Zuchtprogrammes ist, um auf ökonomisch sinnvollem Wege eine größere Menge eines gewünschten Alkaloids zu erhalten, bietet sich umso mehr die Entwicklung einer Totalsynthese für diese Substanzklassen an.<sup>[18]</sup>

### 1.2.3 Crinan-Alkaloide

Die Untergruppe der Crinan-Typ-Alkaloide weist ein breites Spektrum an verschiedenen Verbindungen auf, die sich hauptsächlich im Oxidationsgrad des Grundgerüsts und in ihrer Stereochemie unterscheiden. Der einfachste Vertreter ist dabei das Crinan, dessen Grundstruktur ein überbrücktes Phenanthridin-Gerüst bildet (Abbildung 5).



## 1 Allgemeiner Teil

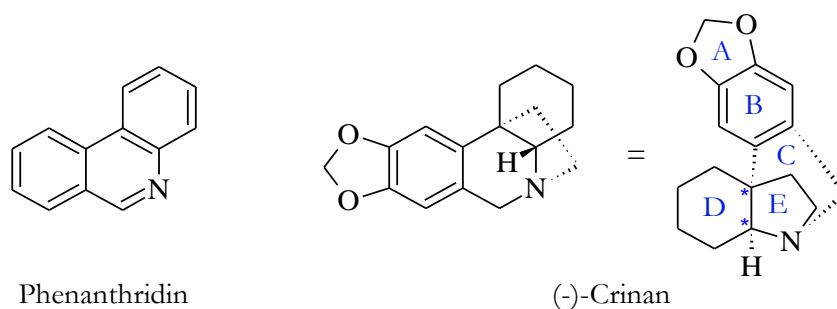


Abbildung 5: Crinan-Grundgerüst

Eine weitere strukturelle Besonderheit stellt das arylierte quartäre Kohlenstoffzentrum dar, welches in drei der fünf Ringe eingebettet ist. Zusätzlich kommen je nach Alkaloid weitere asymmetrische Zentren in der Peripherie des Moleküls dazu (Abbildung 6).

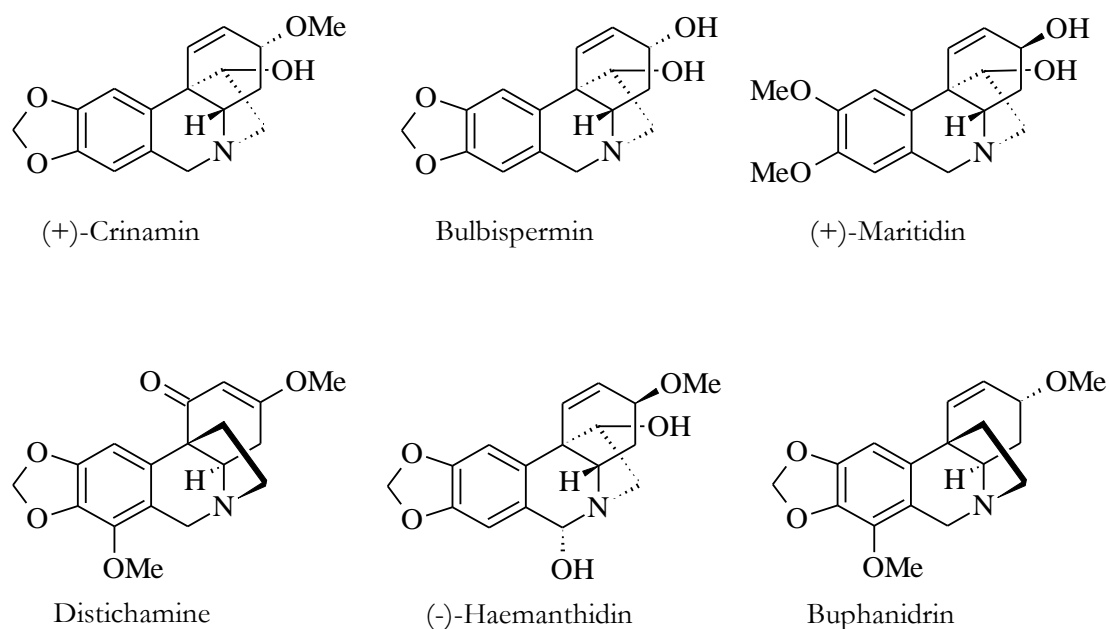


Abbildung 6: Strukturen ausgewählter Crinan-Alkaloide

Neben ihrer strukturellen Besonderheiten zeigen die Crinan-Alkaloide auch sehr vielfältige biologische Eigenschaften: Die Cytotoxizität von Distichamin<sup>[19]</sup>, Haemanthidin<sup>[20]</sup> und Bulbispermin ist für die Krebsforschung von Interesse, vor allem da Bulbispermin auch gegen Apoptose-resistente Krebszellen (u.a. Gliomzellen) Wirkung zeigt.<sup>[21]</sup> Neben der Cytotoxizität besitzt Crinamin auch Antimalaria-Aktivität.<sup>[22]</sup>

Aufgrund dieser Befunde stellen Crinan-Alkaloide eine geeignete Leitstruktur für wirksame Krebsmedikamente dar. Allerdings sind ihr genauer Wirkmechanismus und ihre zugrunde liegende Struktur-Wirkungs-Beziehung („Structure-Activity-Relationship“ = SAR) noch weitestgehend unerforscht.<sup>[23]</sup> Daher sind verschiedene Derivate dieser Grundstrukturen

nötig, um die Interaktionen der Alkaloide mit ihren jeweiligen Rezeptoren besser zu verstehen und eine Verbesserung der Wirksamkeit zu erreichen.

### 1.3 Totalsynthese von Crinan-Alkaloiden

Die komplexe Ringstruktur mit mindestens zwei asymmetrischen Stereozentren und das große pharmakologische Potential haben die Substanzklasse der Crinan-Alkaloide im Laufe der letzten Jahrzehnte zu beliebten Zielen der Naturstoffsynthese gemacht. In den folgenden Abschnitten sollen zum einen die Meilensteine der Synthese gewürdigt werden, zum anderen soll eine generelle Einteilung zu einer jeweiligen Synthesestrategie erfolgen.

#### 1.3.1 Erste Totalsynthese des Crinan-Grundgerüsts nach Wildman

Den Grundstein für die Synthese von Crinan-Alkaloiden legte Wildman bereits 1958 (Abbildung 7).<sup>[24]</sup>

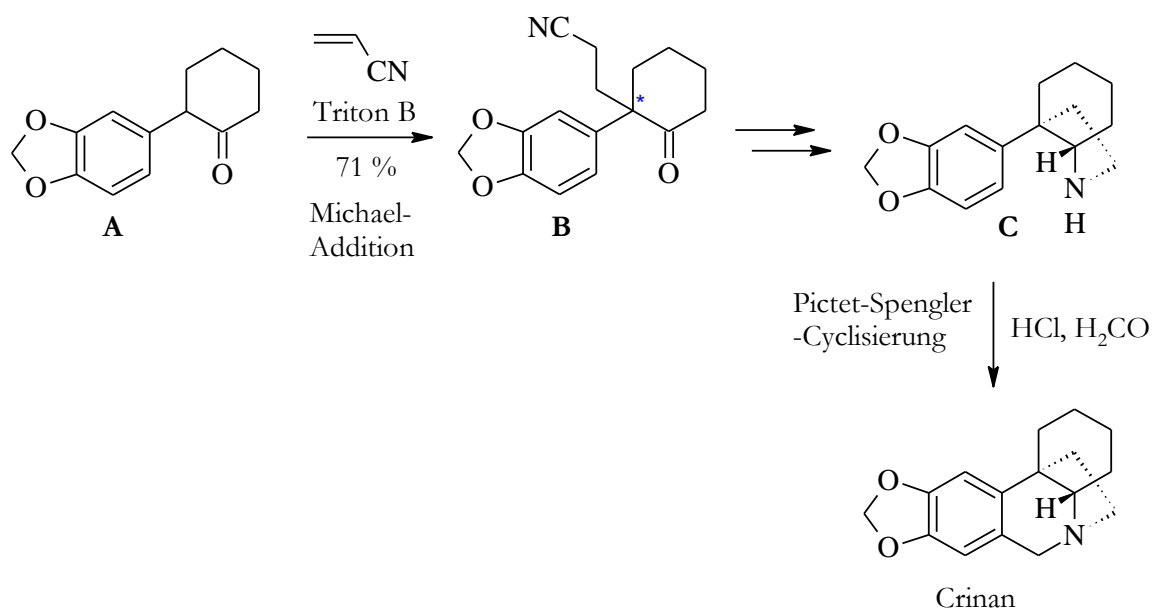


Abbildung 7: Totalsynthese der Crinan-Grundstruktur

Über eine Michael-Addition<sup>[25]</sup> von Acrylnitril an das arylierte Cyclohexanon **A** gelang der Aufbau des zentralen quartären Stereozentrums in guten Ausbeuten. Nach weiteren Folgeschritten erhält man aus dem Keton **B** nach einer reduktiven Aminierung das sekundäre Amin **C**. Der finale Ringschluss zum 5,10b-Ethanophenanthridin-Gerüst des Crinans erfolgt durch eine Pictet-Spengler-Cyclisierung<sup>[26]</sup>. Insgesamt erreichten sie bei ihrer kurzen Synthese eine Gesamtausbeute von 10 % (ausgehend von **A**). Ihrer Idee einer Michael-Addition folgten Gao et al. und verbesserten die Synthese, indem sie anstelle von

Acrylnitril Nitroethen als Michael-Akzeptor verwendeten.<sup>[27]</sup> Dieser Baustein besitzt gleich die richtige Anzahl an Kohlenstoffatomen für den C2-Henkel des E-Rings.

### 1.3.2 Erste asymmetrische Totalsynthese von Crinamin nach Mori

Es dauerte weitere 40 Jahre, bis die Arbeitsgruppe von Mori et al. 1998 die erste stereoselektive Totalsynthese von (+)-Crinamin veröffentlichte. Die stereogene Information lieferte hierbei ein axial-chiraler BINAP-Ligand<sup>[28]</sup> (Abbildung 8).

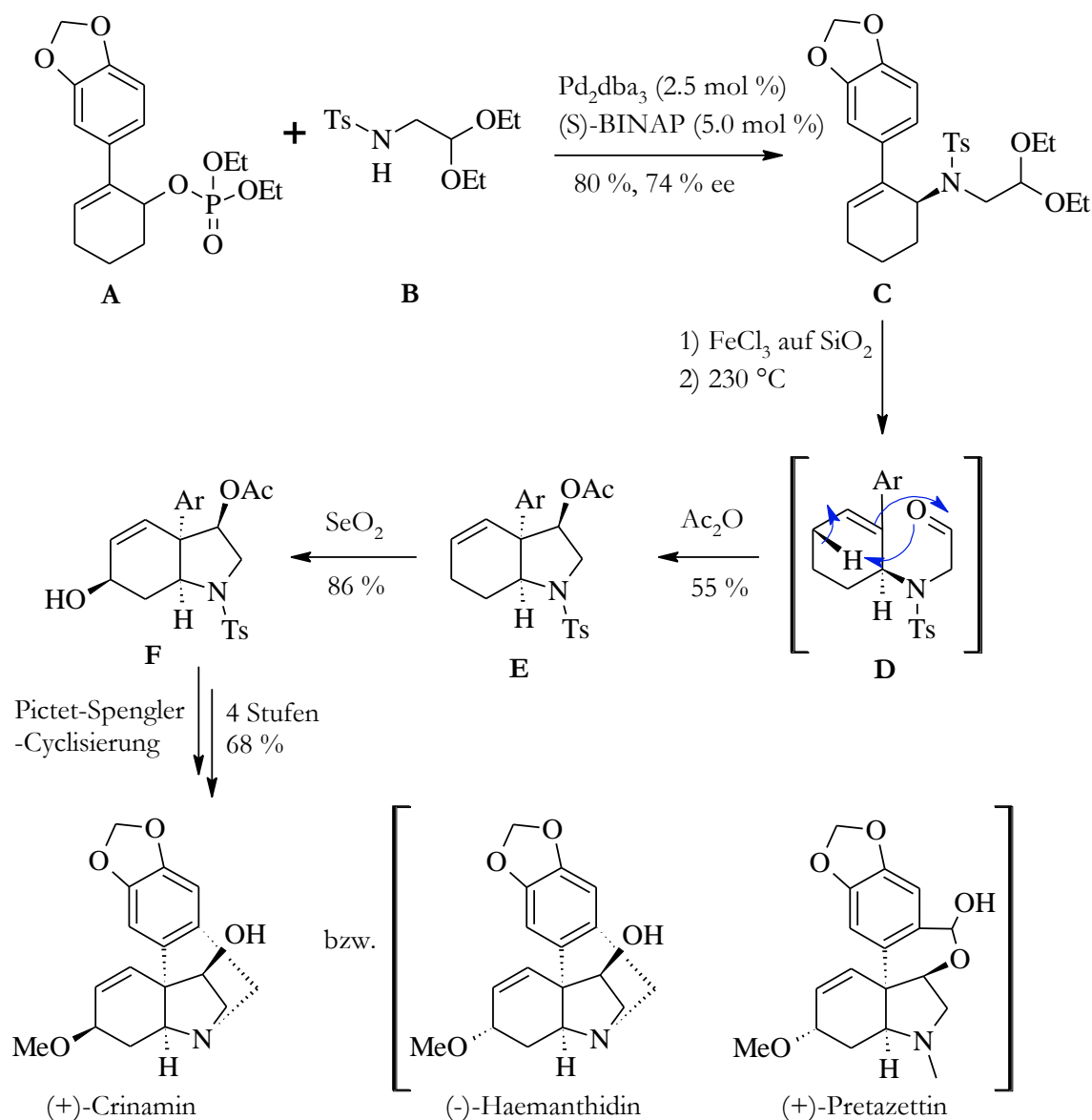


Abbildung 8: Asymmetrische Totalsynthese von Crinamin nach Mori et al.

Der dadurch chirale Palladium- $\pi$ -Allylkomplex (Tsuji-Trost-Reaktion<sup>[29][30]</sup>) sorgt für die nötige asymmetrische Induktion während der Substitution des Phosphorsäureesters in Cyclohexen **A** durch das geschützte Amin **B** zum optisch aktiven Allylamin **C**. Das Acetal

**C** lässt sich unter schwach sauren Bedingungen in den freien Aldehyd **D** überführen. Der freigesetzte Aldehyd **D** lagert bei erhöhter Temperatur konzertiert in das bicyclische Olefin **E** um (Alder-En-Reaktion bzw. Carbonyl-En-Reaktion<sup>[31]</sup>). Durch die Substratkontrolle des Übergangszustandes werden dabei sowohl das quartäre Kohlenstoffzentrum als auch der Alkohol (bzw. das entsprechende Acetat) stereoselektiv aufgebaut. Das fehlende Stereozentrum lässt sich selektiv über eine Riley-Oxidation<sup>[32]</sup> mit Selendioxid einführen. Mit vier weiteren Modifikationen (u.a. Pictet-Spengler-Cyclisierung zum Tetrahydroisochinolin<sup>[26]</sup>) lässt sich aus Alkohol **F** das optisch aktive (+)-Crinamin synthetisieren. Über eine Inversion des Stereozentrums in Alkohol **F** sind ebenfalls das epimere (-)-Haemanthidin und (+)-Pretazittin leicht zugänglich. Insgesamt lassen sich die optisch aktiven Crinan-Alkaloide in 9 Stufen und guten Ausbeuten (20 % ausgehend von **A**) herstellen.

### 1.3.3 Allgemeine Synthesestrategien zum Aufbau des Crinan-Grundgerüsts

Die beiden oben vorgestellten Synthesen von Wildman et al.<sup>[24]</sup> und Mori et al.<sup>[33]</sup> zeigen bereits eine sehr effiziente Strategie zum Aufbau des Grundgerüsts auf. Beiden ist gemein, dass der letzte Ringschluss über eine Pictet-Spengler-Cyclisierung<sup>[26]</sup> erfolgt.

Zerlegt man die Grundstruktur der Crinan-Alkaloide durch retrosynthetische Überlegungen, findet man zunächst vier sinnvolle Möglichkeiten zum Aufbau des Ringgerüsts (Abbildung 9):

- a) Biomimetisch über ein Amin-spiro-Cyclohexenon ([ABD-ABDCE](#))
- b) Aufbau über eine abschließende *N*-Alkylierung ([ABCD-ABDCE](#))
- c) Aufbau des D-Rings ([ABCE-ABCED](#))
- d) Aufbau des Tetrahydroisochinolin ([ABDE-ABDEC](#))

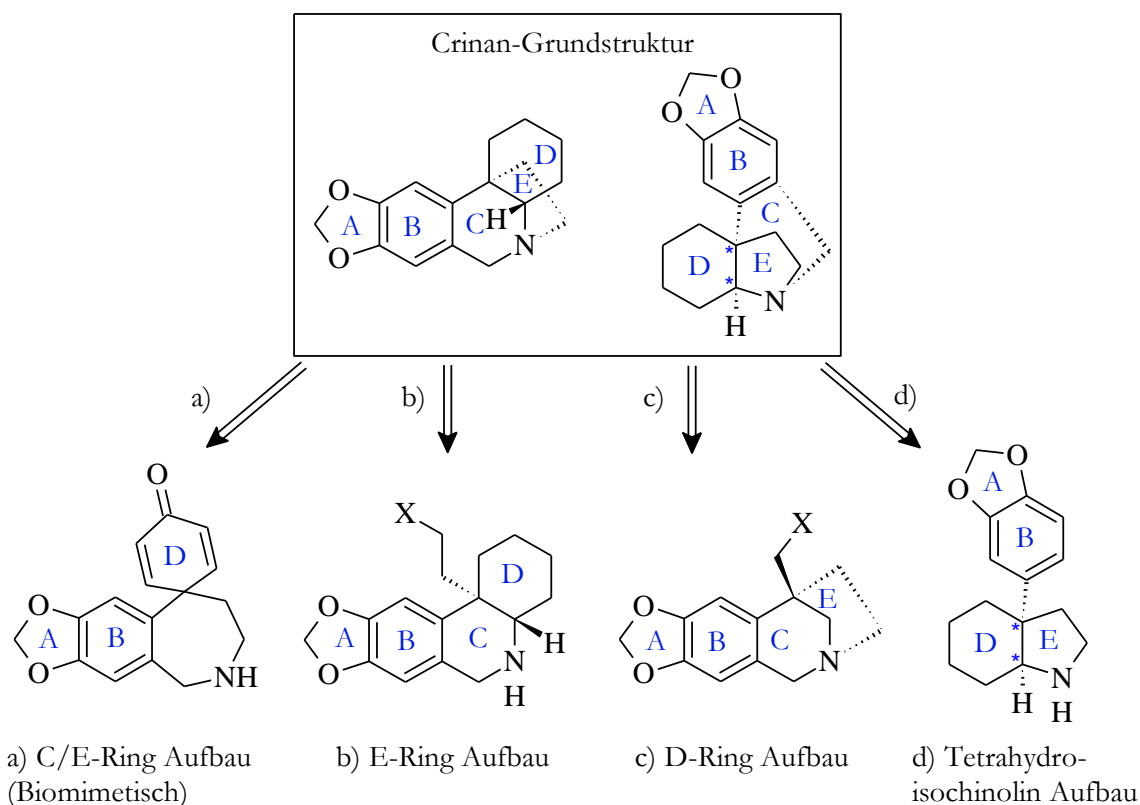


Abbildung 9: Retrosynthetische Zerlegung des Crinan-Grundgerüsts

Als weiteres Unterscheidungsmerkmal der bekannten Synthesen kann nun der Aufbau des quartären Kohlenstoffzentrums als Schlüsselschritt genannt werden, v.a. wenn dieser stereoselektiv erfolgen soll. Für diesen Schritt der Synthese findet man in der Literatur verschiedene geeignete Reaktionen.

### 1.3.3.1 Biomimetische Synthesen

Die biomimetischen Totalsynthesen des Grundgerüsts verlaufen hierbei über ein Spiro-Cyclohexenon-Amin-Produkt. Der Aufbau des C- und E-Rings erfolgt anschließend über eine Aza-Michael-Addition zum fertigen Crinan-Gerüst.

Die Darstellung eines geeigneten Spiro-Cyclohexenons kann dabei auf unterschiedliche Weise erfolgen. Bru et al. verwenden hierfür eine intramolekulare Mizoroki-Heck-Reaktion<sup>[34][35]</sup>; ausgehend vom Aryliodid **A** bilden sie hierbei das geschützte Spiroketon **B** (Abbildung 10).<sup>[36]</sup>

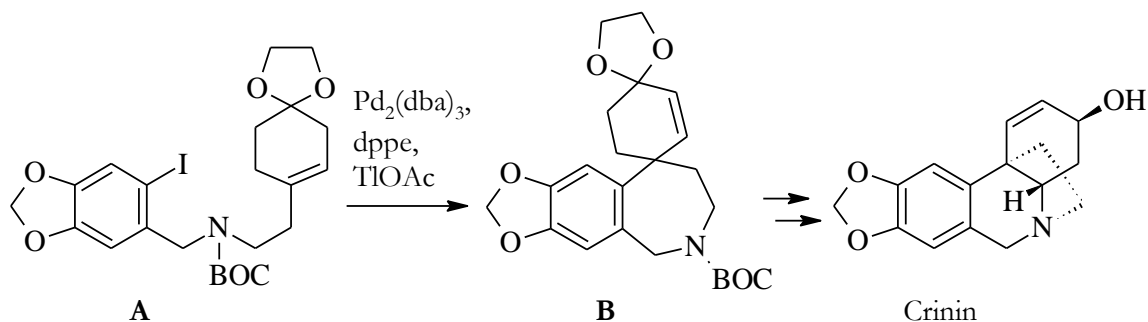


Abbildung 10: Intramolekulare Heck-Reaktion nach Bru et al.

Einen anderen Weg wählten Koga et al.<sup>[37]</sup> Durch die Wahl eines geeigneten Oxidationsmittels, in diesem Falle Thallium(III)-Trifluoracetat, gelang ihnen die oxidative Phenolkupplung von Phenol **C** zum optisch aktiven Spiro-Cyclohexenon **D** (Abbildung 11). Die anschließende Aza-Michael-Addition verläuft über die Substratkontrolle ausschließlich zum (+)-Maritidin-Gerüst.

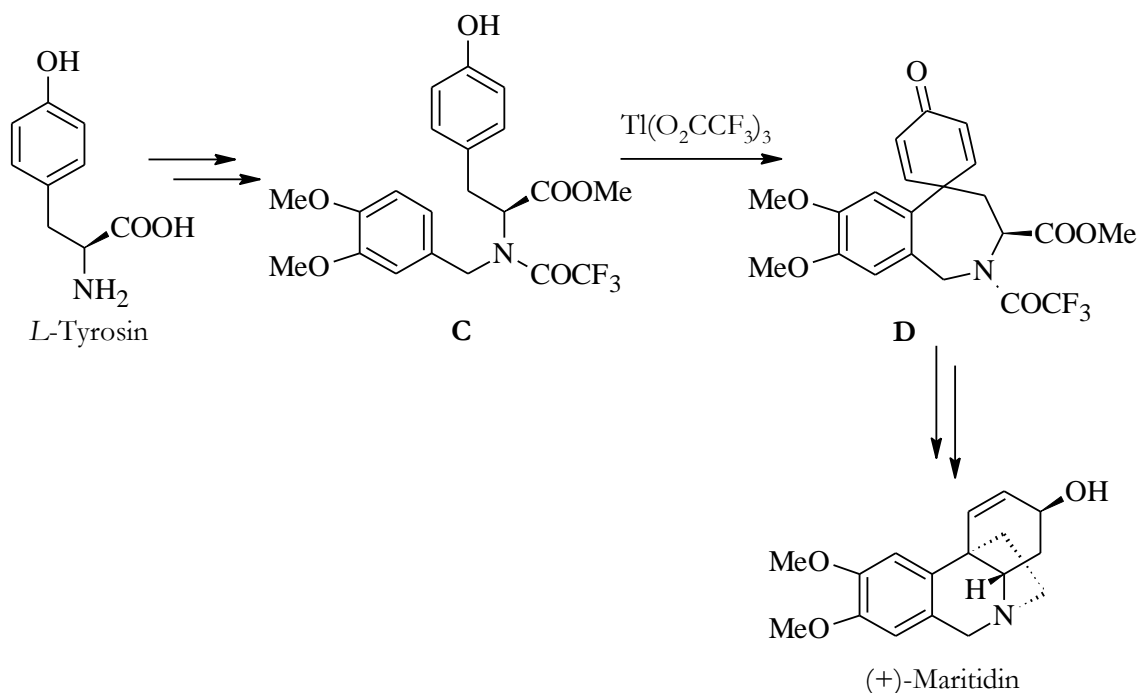


Abbildung 11: Oxidative Phenolkupplung nach Koga et al.

Eine leichte Verbesserung dieser Synthese konnte durch den Einsatz von hypervalenten Iodverbindungen (PIFA) anstelle des toxischen und teuren Thallium(III)-Salzes erreicht werden.<sup>[38]</sup>

Eine vergleichbare Methode bietet die Alkylierung des elektrophilen Eisencarbonylkomplexes **E** mit dem Malonsäurederivat **F** (Abbildung 12).<sup>[39]</sup> Durch die

direkte desilylierende Decarboxylierung mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) erhält man direkt das Nitril **G**. Über eine Reduktion zum freien Amin und Substitution des benzylichen Alkohols gelangt man zum sekundären Amin **H**, welches eine geeignete Vorstufe für die Synthese von Maritidin ist.

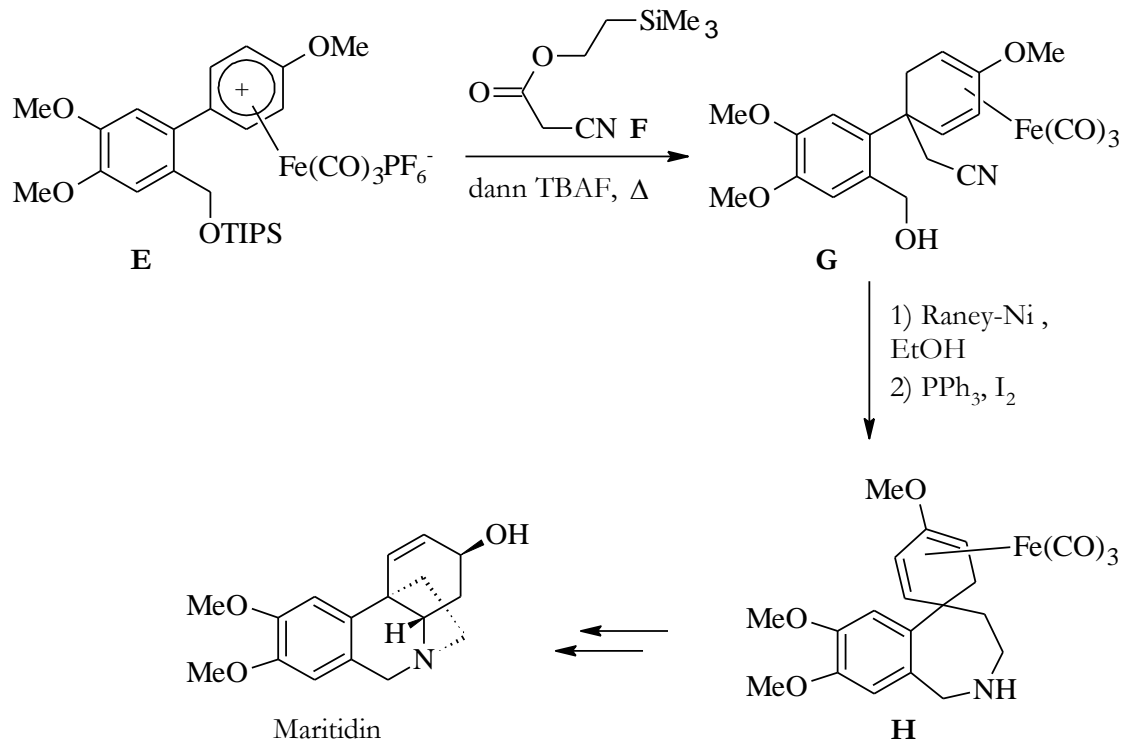


Abbildung 12: Alkylierung eines elektrophilen Organoeisenkomplexes nach Stephenson et al.

Eine weitere Möglichkeit stellt eine Robinson-Anellierung<sup>[40]</sup> des Aldehyds **I** zum Cyclohexenon **J** in basischem Ethanol mit Methylvinylketon (MVK) dar (Abbildung 13).<sup>[41]</sup>

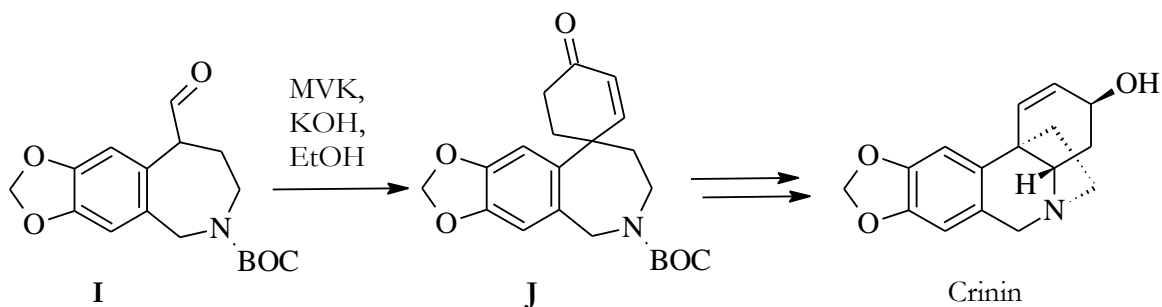


Abbildung 13: Robinson-Anellierung nach Yang et al.

### 1.3.3.2 Aufbau über eine abschließende N-Alkylierung

Weniger verbreitet ist die Darstellung des Grundgerüsts über eine abschließende *N*-Alkylierung des tetracyclischen Ringsystems.

Ninomiya et al. wählten hierfür eine Photocyclisierung des Enamins **A** für den Aufbau des quartären Zentrums im Olefin **B** (Abbildung 14).<sup>[42]</sup> Durch Abbau des Allylhenkels zum Chlorid **C** erhält man über eine intramolekulare Substitution den fehlenden E-Ring des Crinans.

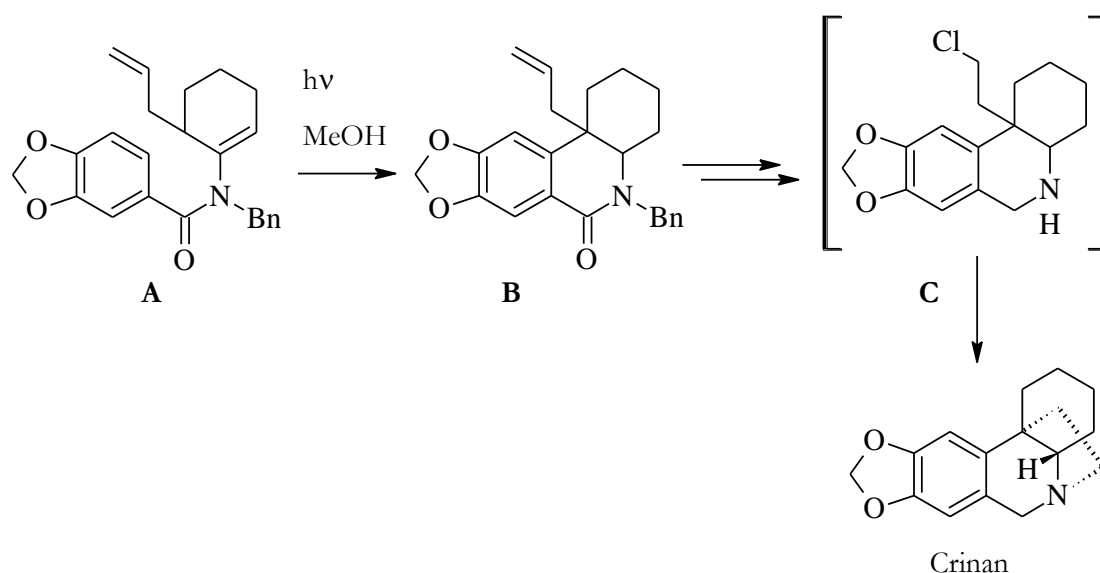


Abbildung 14: Photocyclisierung nach Ninomiya et al.

Ebenfalls dafür geeignet ist eine Diels-Alder-Reaktion<sup>[43]</sup> des Malonsäurederivates **D** zum gleichzeitigen Aufbau des D-Ringes und des quartären Zentrums im Cyclohexen **E** (Abbildung 15).<sup>[44]</sup> Durch eine Curtius-Umlagerung<sup>[45]</sup> der freien Säure **E** über das instabile Isocyanat **F** erhält man das Amid **G**. Die weitere Methylestergruppe wird verwendet um, den C2-Henkel des Haemanthidin fertigzustellen.



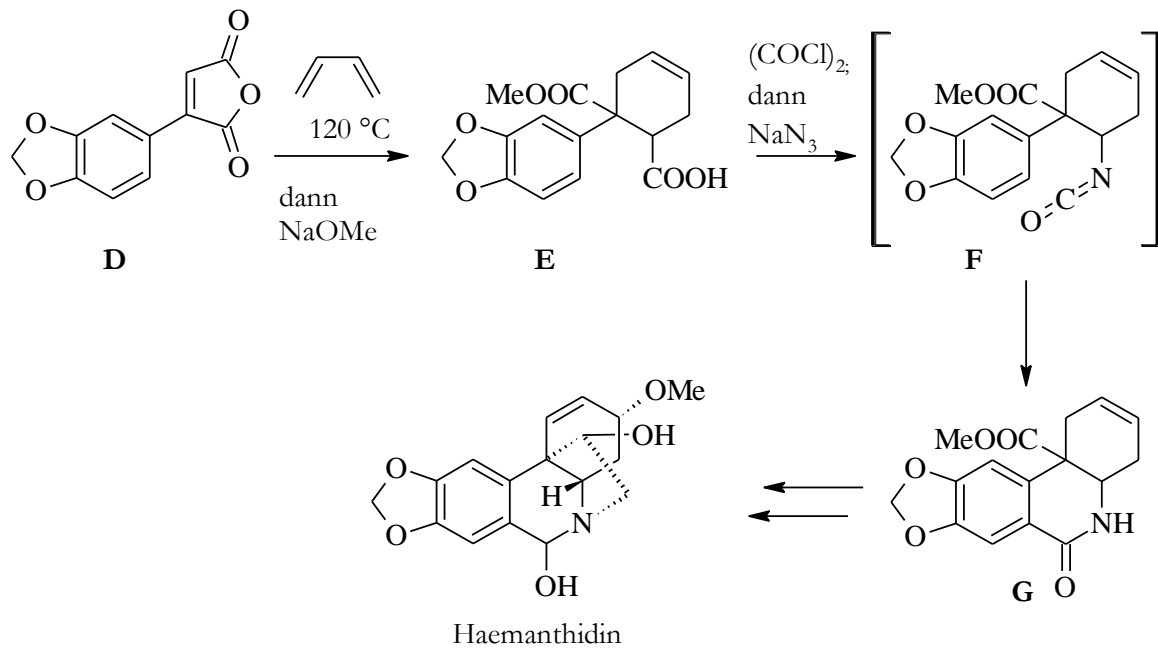


Abbildung 15: Diels-Alder-Reaktion nach Hendrickson et al.

### 1.3.3.3 Aufbau des D-Rings

Eine Ausnahme und Besonderheit stellt der Weg von Pandey et al. dar (Abbildung 16).<sup>[46]</sup> Hierbei werden zunächst C- und E-Ring in einer [2+3]-Cycloaddition aufgebaut. Das Silan **A** reagiert in Gegenwart von Silberfluorid zum reaktiven unstabilierten Azomethin-Ylid **B**, welches in einer [2+3]-Cycloaddition an das elektronenarme Olefin addiert.

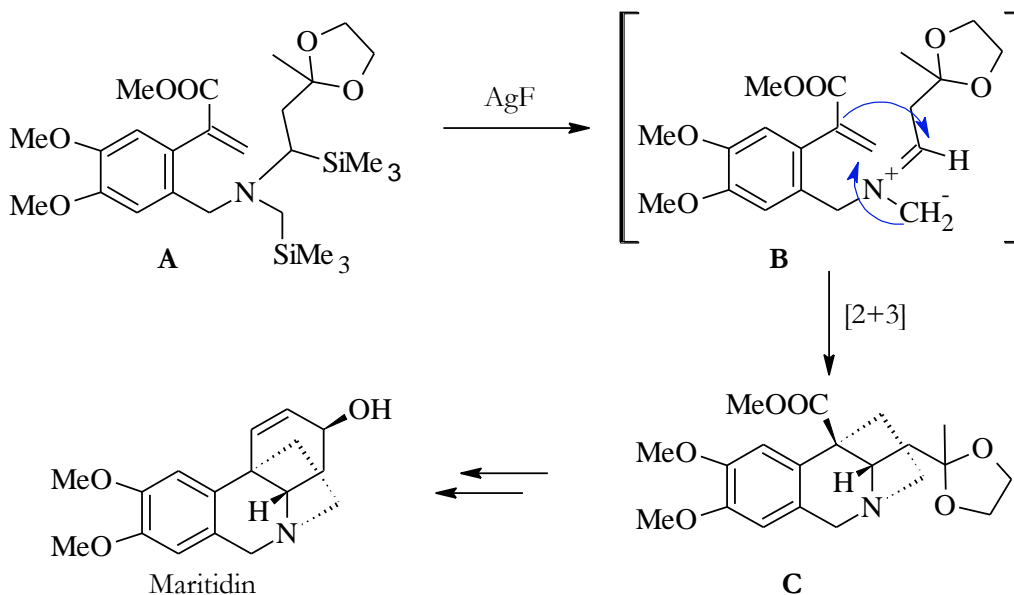


Abbildung 16: [2+3]-Cycloaddition nach Pandey et al.

Innerhalb eines Schrittes wird damit das 5,10b-Phenanthridin-Gerüst mit dem quartären Stereozentrum fertiggestellt. Das geschützte Keton und die Estergruppe können anschließend leicht zum fehlenden D-Ring des Maritidin umgebaut werden.

### 1.3.3.4 Pictet-Spengler-Cyclisierungen

Die häufigste Strategie orientiert sich an der Herangehensweise der ersten Totalsynthese von Wildman et al.<sup>[24]</sup> Der Aufbau des C-Rings über eine Pictet-Spengler-Cyclisierung funktioniert aufgrund des elektronenreichen Aromaten der Crinan-Alkaloide sehr gut. Für die Einführung des quartären Zentrums im ABDE-Ringsystem haben sich vor allem pericyclische Reaktionen bewährt.

Besonders hervorzuheben haben sich [3,3]-Umlagerungen zum Aufbau des quartären Zentrums. Beispielsweise zeigten Overman et. al., dass es mit Hilfe einer kationischen Aza-Cope-Umlagerung<sup>[47][48]</sup> und anschließender Mannich-Reaktion<sup>[49]</sup> unter milden Bedingungen möglich ist, das quartäre Zentrum einzuführen (Abbildung 17).<sup>[50]</sup>

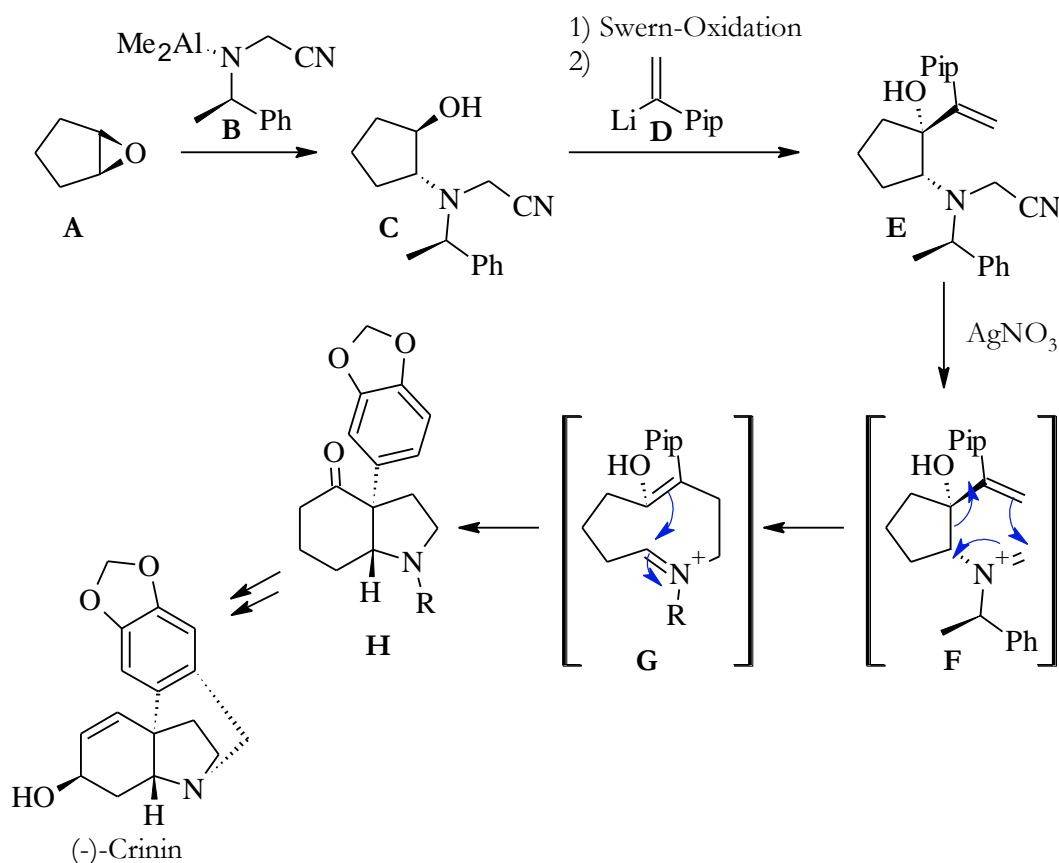


Abbildung 17: Kationische Aza-Cope-Umlagerung nach Overman et al.

Dabei wurde das Epoxid **A** diastereoselektiv mit dem chiralen Aluminium-Amid **B** zum Alkohol **C** geöffnet. Nach Swern-Oxidation<sup>[51]</sup> und Addition des Vinylolithiumreagenzes **D**

konnte das Allylamin **E** in Gegenwart von Silbernitrat über die kationische Spezies **F** und anschließender intramolekularer Mannich-Reaktion in das gewünschte Keton **H** überführt werden. Diese Reaktionssequenz erlaubt den stereoselektiven Aufbau des quartären Zentrums, wie es für (-)-Crinin benötigt wird.

Ein ebenfalls stereoselektiver Aufbau des Gerüsts war über eine Johnson-Claisen-Umlagerung<sup>[51]</sup> des optisch aktiven Allylalkohol **I** möglich (Abbildung 18).<sup>[52]</sup> Dabei stammt das benötigte chirale Zentrum des Allylalkohols **I** aus der D-Glukose. Der  $\gamma,\delta$ -ungesättigte Ester **J** konnte in wenigen weiteren Stufen zu den gewünschten Alkaloiden (+)-Vittatine und (+)-Haemanthamin umgesetzt werden.

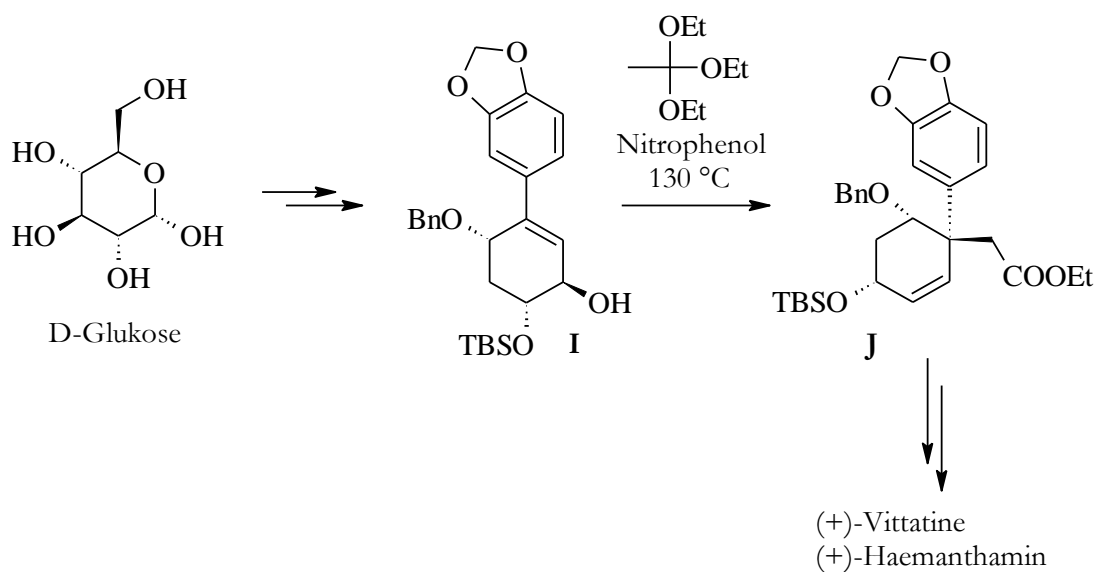


Abbildung 18: Johnson-Claisen-Umlagerung nach Bbono et al.

Unter neutralen und mildereren Bedingungen gelang es Banwell et al. mittels einer Eschenmoser-Claisen-Umlagerung<sup>[53]</sup>, den chiralen Alkohol **K** in das  $\gamma,\delta$ -ungesättigte Amid **M** zu überführen (Abbildung 19).<sup>[54]</sup> Den optisch aktiven Alkohol **L** erhielten sie ausgehend vom Diol **K**, welches über eine enzymatische Dihydroxylierung von Brombenzol in großen Mengen leicht zugänglich ist.<sup>[55]</sup>

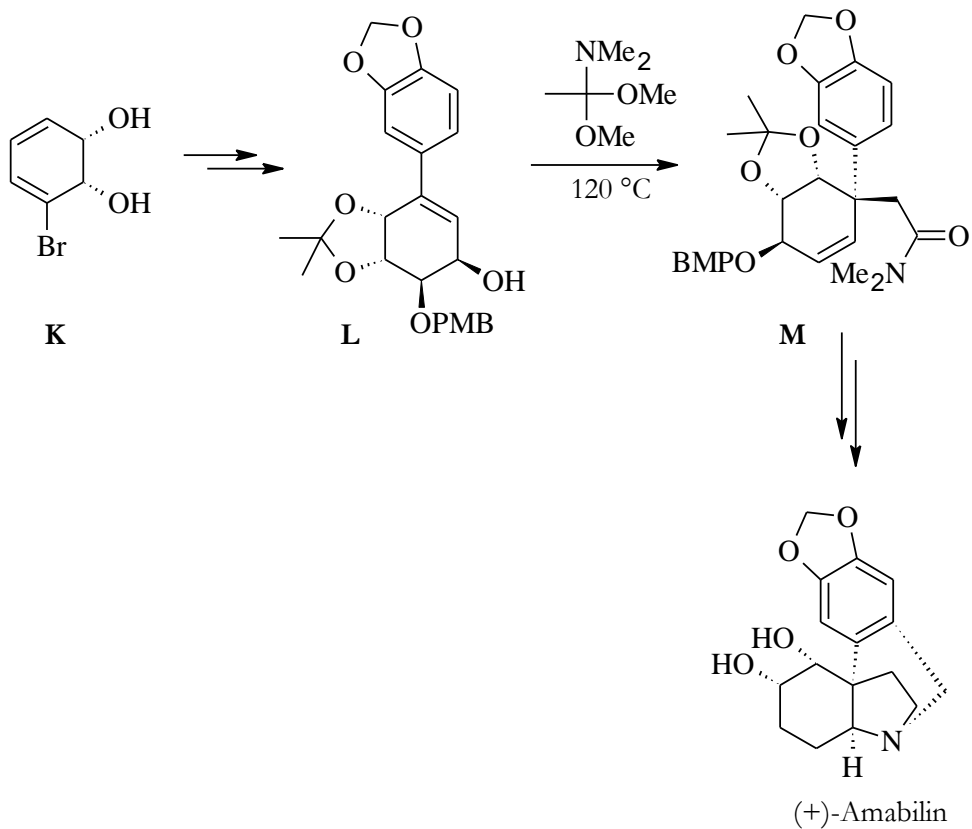
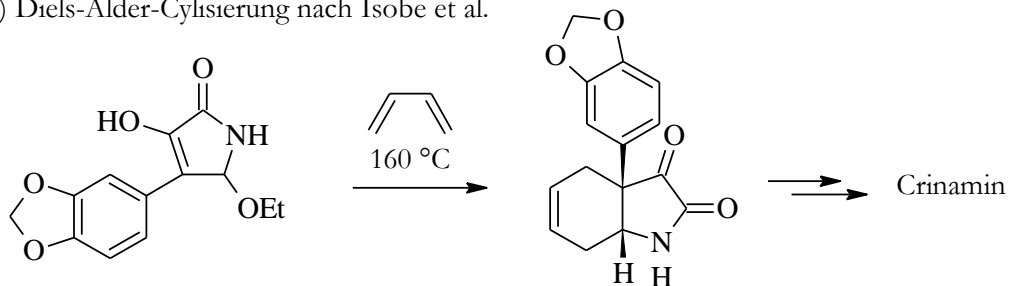


Abbildung 19: Eschenmoser-Claisen-Umlagerung nach Banwell et al.

Des Weiteren existieren auch racemische Synthesen für Crinin nach Muxfeld et al. und Crinan nach Das et al., welche die Eschenmoser-Claisen-Umlagerung<sup>[53]</sup> verwenden.<sup>[56][57]</sup>

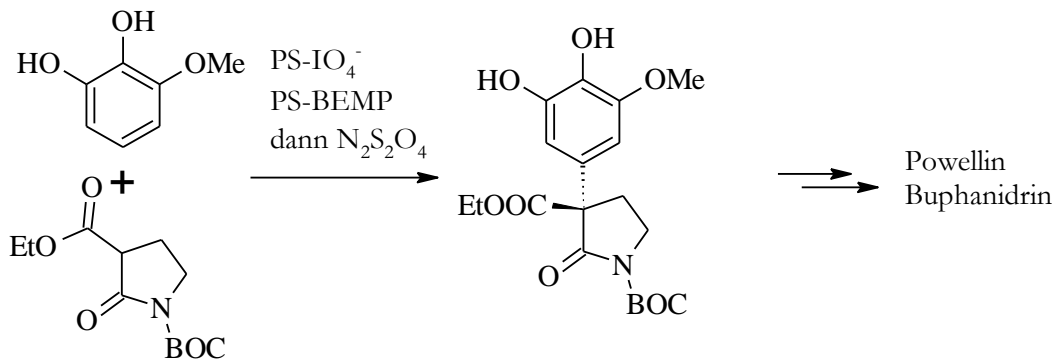
Weitere Methoden zum Aufbau des quartären Zentrums der Crinan-Alkaloide sind in Abbildung 20 zusammengefasst.

a) Diels-Alder-Cyklisierung nach Isobe et al.

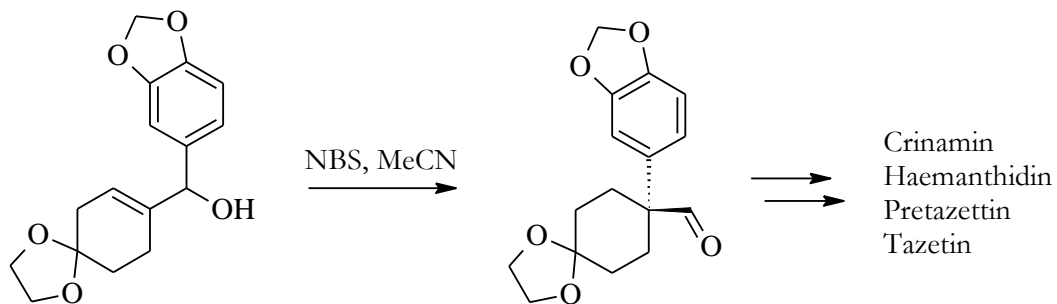


# 1 Allgemeiner Teil

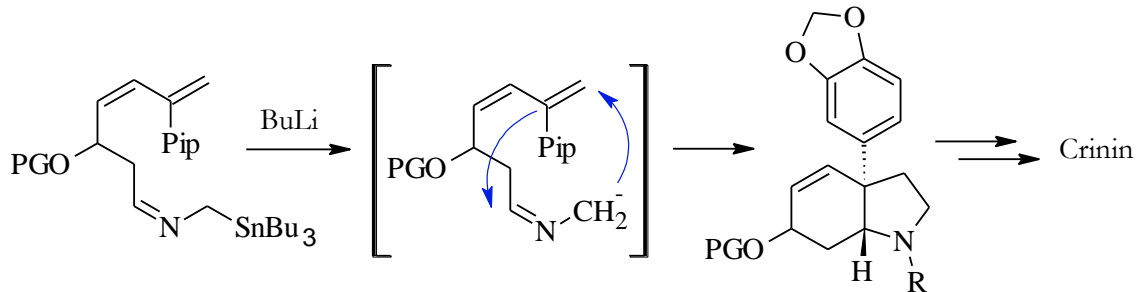
b) Oxidative Aryl-Kupplung nach Dixon et al.



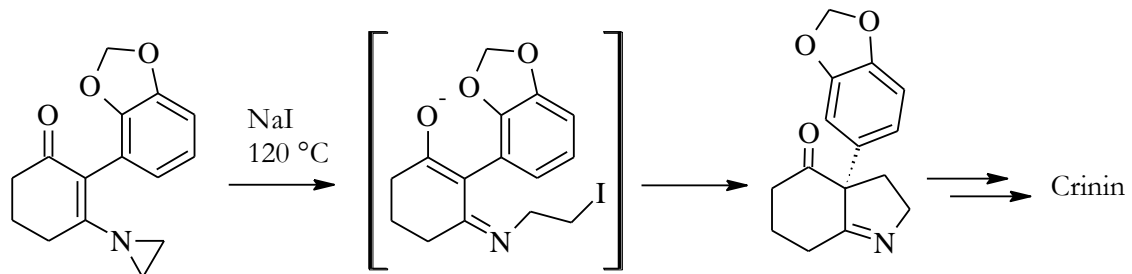
c) Semi-Pinacol-Umlagerung nach Zhang et al.



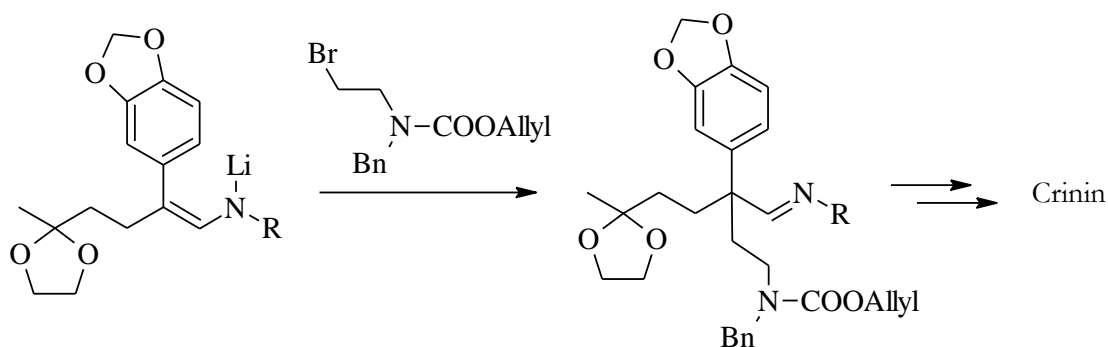
d) 2-Aza-Allylanion-Cyclisierung nach Pearson et al.



e) Vinylaziridinöffnung nach Whitlock et al.



f) Enamin-Alkylierung nach Martin et al.



g) Enamin-Alkylierung nach Stevens et al.

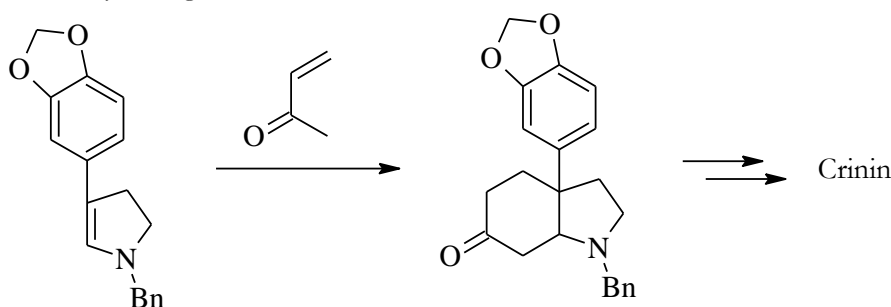


Abbildung 20: Aufbau des quartären Zentrums a) nach Isobe et al.<sup>[58]</sup> b) nach Dixon et al.<sup>[59]</sup> c) nach Zang et al.<sup>[60]</sup> d) nach Pearson et al.<sup>[61]</sup> e) Vinylaziridinöffnung nach Whitlock et al.<sup>[62]</sup> f) Enamin-Alkylierung nach Martin et al.<sup>[63]</sup> g) Enamin-Alkylierung nach Stevens et al.<sup>[64]</sup>

Auffällig an den zahlreichen Synthesen ist, dass es nicht an leistungsfähigen Reaktionen zum Aufbau des quartären Zentrums mangelt, sondern vielmehr an Reaktionen zum gezielten asymmetrischen Aufbau. Bisher sind dies nur die klassischen pericyclischen Reaktionen (Eschenmoser-Claisen-Umlagerung, Johnson-Claisen-Umlagerung, Aza-Cope-Umlagerung, Carbonyl-En-Reaktion). Einzige Ausnahme stellt die elegante, biomimetische substratkontrollierte Aza-Michael-Addition bei der Synthese von (+)-Maritidin nach Koga<sup>[37]</sup> dar. Daher ist es sinnvoll, weitere Methoden zu entwickeln, welche den stereospezifischen selektiven Aufbau von arylierten quartären Stereozentren für die Synthese von Crinan-Alkaloiden erlauben.

## 1.4 Stand der Forschung

### 1.4.1 Vorarbeiten von Bösche

Bösche hat den enantioselektiven Aufbau des quartären Stereozentrums der *Amaryllidaceae*-Alkaloide untersucht.<sup>[65]</sup> Dafür wurden zunächst optisch aktive trisubstituierte

Doppelbindungen ausgehend von Aminosäuren („Ex-Chiral-Pool-Strategie“) hergestellt (Abbildung 21).

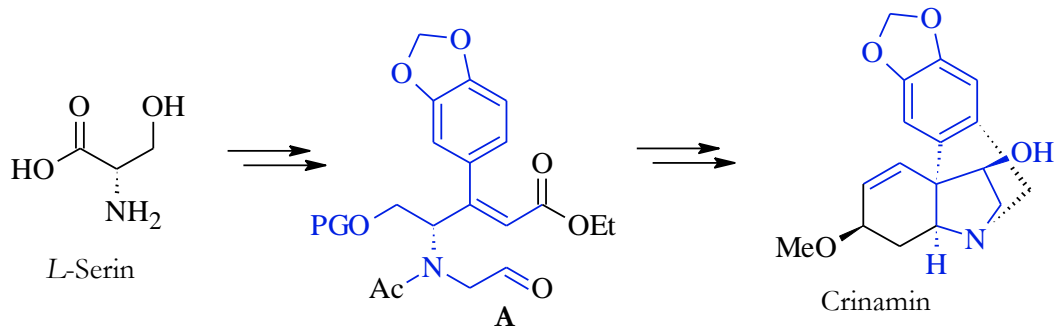


Abbildung 21: Synthese von trisubstituierten Olefinen

Der optisch aktive Baustein **A** wurde nun über eine radikalische Cyclisierung mit Samarium(II)-iodid zu den entsprechenden Produkten **C**, **D**, **E** umgesetzt (Abbildung 22).

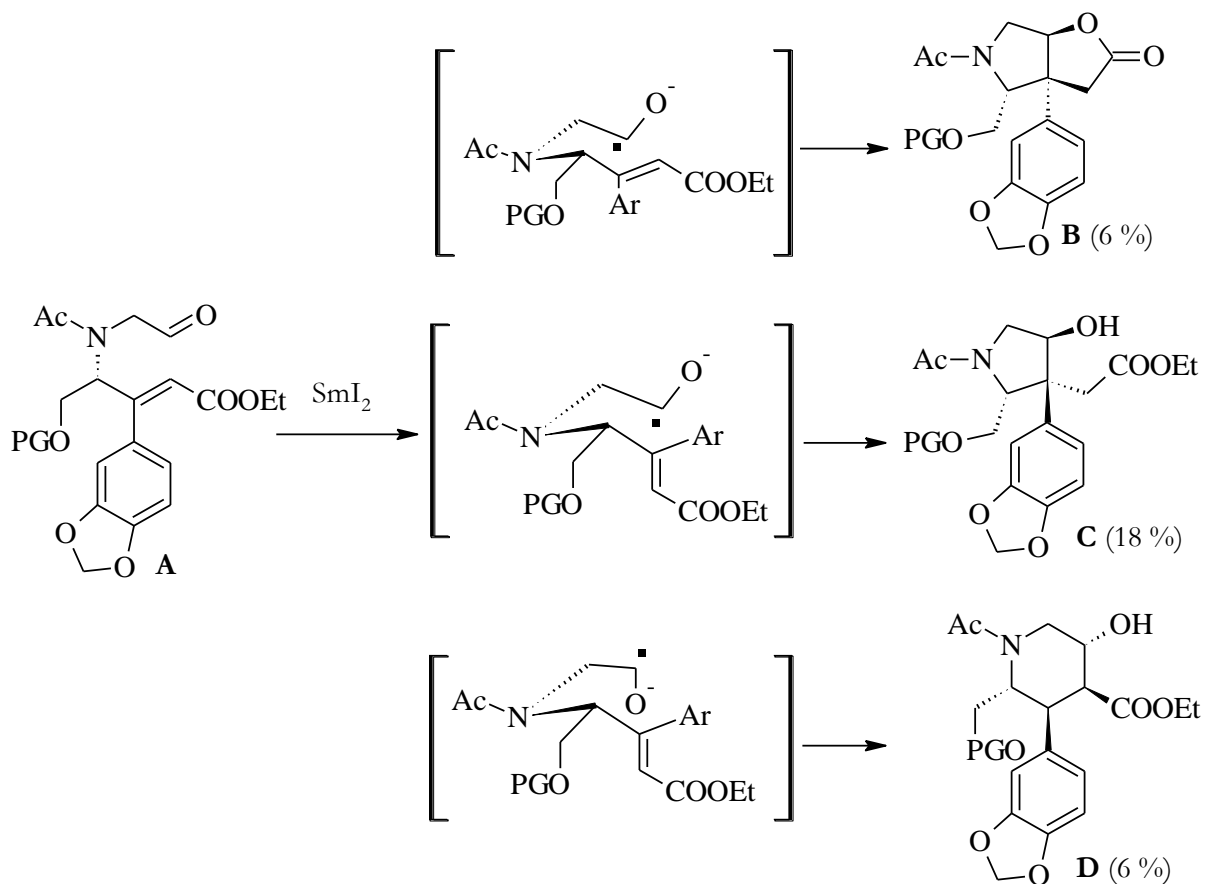


Abbildung 22: Radikalische Cyclisierung nach Bösch

Es konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass die 1,2-Induktion des Substrats **A** ausreicht, um das quartäre arylierte Kohlenstoffzentrum in einer Ketyl-Olefin-Kupplung gezielt

aufzubauen. Hierbei sorgt die „open-book-Konformation“ des Übergangszustands, in der das Ketylradikal und der geschützte Alkohol pseudoequatorial stehen, für die beobachtbare Diastereoselektivität.

Zur Verbesserung der Ausbeute und vor allem der Diastereoselektivität der Reaktion sollten die Freiheitsgrade des Moleküls durch weitere Verknüpfungen - eine Fixierung der freibeweglichen Substituenten - eingeschränkt werden. Ein geeignetes Substrat für die radikalische Cyclisierung wäre demnach ein Molekül, welches sowohl den Tetrahydroisochinolinring geschlossen hat als auch einen Ringschluss zum Lacton von Ester und freiem Alkohol der Seitenkette zeigt (Abbildung 23).

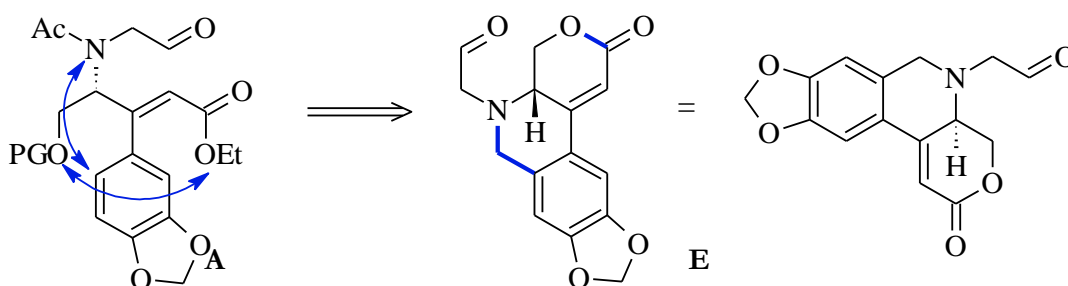


Abbildung 23: Zusätzliche Verbrückungen (blaue Pfeile bzw. Bindungen) zur Versteifung des Keton-Olefin-Systems **A**

Durch das annähernd planare Ringsystem des Lactons **E** soll der C2-Henkel während der radikalischen Cyclisierung gezielt von der Wasserstoff abgewandten Seite geschlossen werden (1,2-Induktion). Ebenfalls soll über eine Koordination der Estergruppe und des Aldehyds mit Samarium während der Reaktion (Übergangszustand **F**) eine diastereoselektive Einführung des entstehenden Alkohols erreicht werden (Abbildung 24).

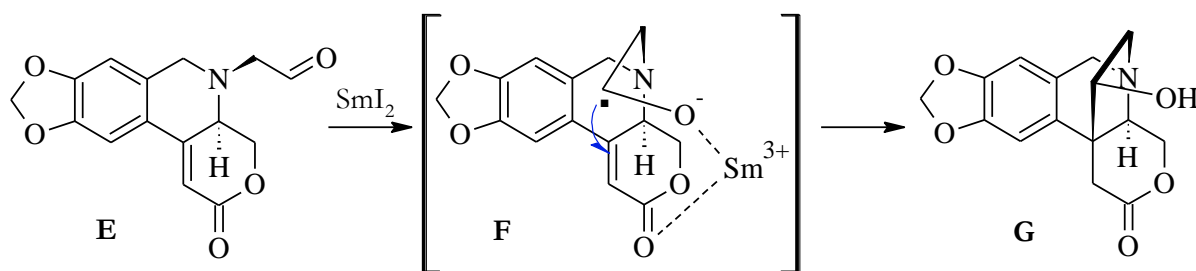


Abbildung 24: Koordination des Samariumkations



## 1.4.2 Retrosynthetische Überlegungen

Basierend auf den Ergebnissen von Böschel<sup>[65]</sup> entwickelten Hack<sup>[66]</sup> und Urgast<sup>[67]</sup> eine Synthesestrategie für das ungesättigte Lacton **E**. Das gewünschte Alkaloid (in diesem Fall (+)-Crinamin) lässt sich durch einen D-Ring-Umbau aus dem Cyclisierungsprodukt **G** erhalten, welches durch Samariumdiod-Kupplung aus Aldehyd **E** aufzubauen wäre. Der dafür benötigte Aldehyd **E** ist über eine N-Alkylierung des Amins **F** mit einem geeigneten C2-Baustein zugänglich. Über eine Heck-Cyclisierung des Olefins **H** lässt sich das tetracyclische System **F** aufbauen. Die Vorstufe des ungesättigten Esters **H**, der Aldehyd **I**, basiert auf einer reduktiven Aminierung von Brompiperonal und *L*-Serinester. Die chirale Information, die für den enantioselektiven Aufbau des Crinan-Alkaloids benötigt wird, stammt ursprünglich aus dem natürlich vorkommenden *L*-Serin („Ex-Chiral-Pool-Strategie“). Alle weitere Stereozentren im Molekül sollen dabei diastereoselektiv über Substratsteuerung aufgebaut werden (Abbildung 25).

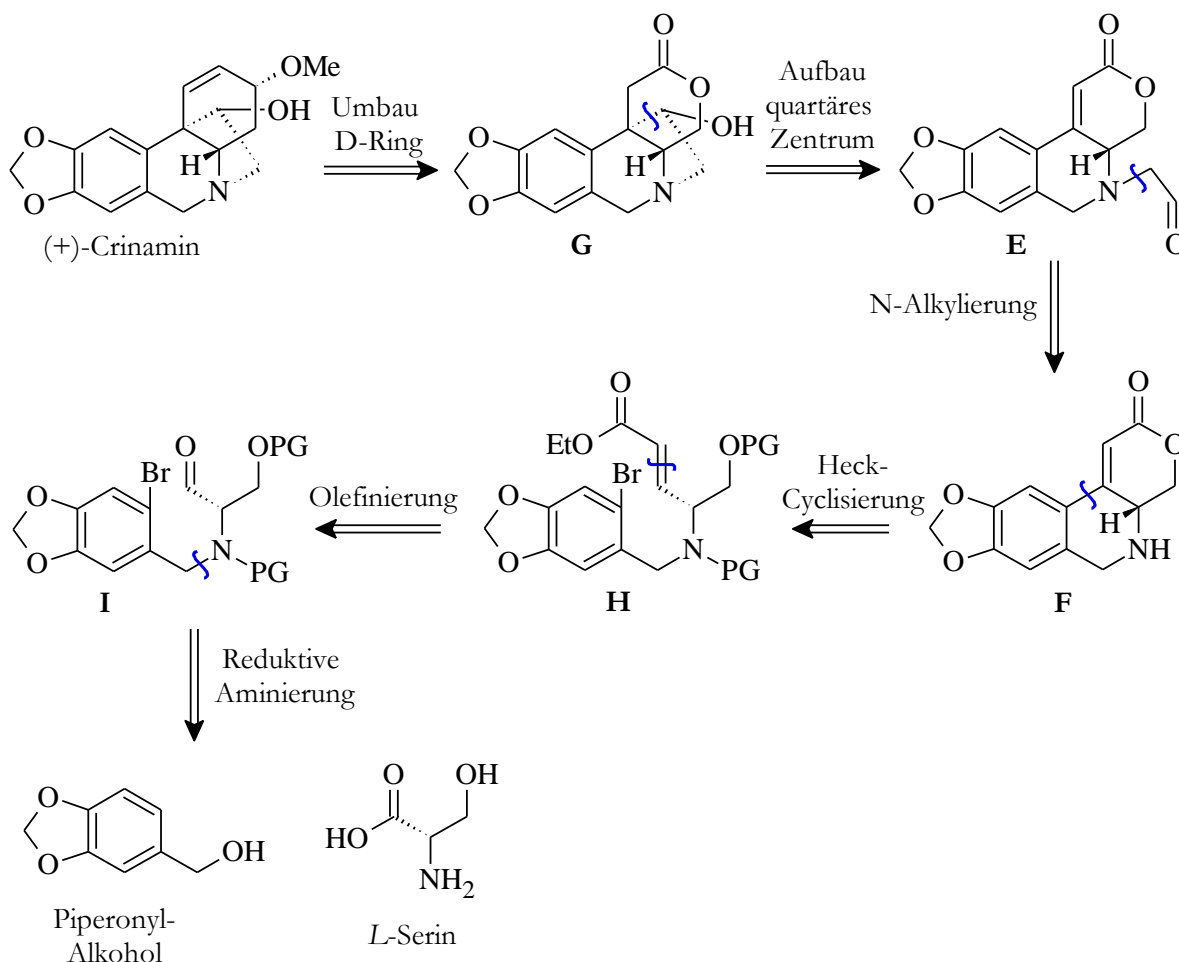


Abbildung 25: Synthesestrategie von Hack und Urgast

### 1.4.3 Vorarbeiten von Hack, Urgast und Bernhard

Hack<sup>[66]</sup> und Urgast<sup>[67]</sup> gelang es, das Lacton **D** in 10 Stufen mit 7 % Ausbeute herzustellen (Abbildung 26). Piperonylalkohol wird hierbei zuerst regioselektiv mit NBS bromiert.<sup>[68]</sup> Anschließend erfolgt die Oxidation des benzylichen Alkohols mittels Braunstein zum Aldehyd **A**.<sup>[69]</sup> Über eine reduktive Aminierung<sup>[70]</sup> und Einführung der beiden Schutzgruppen unter Standardbedingungen - BOC für das sekundäre Amin und TBS für den primären Alkohol -<sup>[71][72]</sup> erhält man den geschützten Ester **B**. Durch Reduktion des Esters mit Lithiumborhydrid zum Alkohol<sup>[73]</sup>, Swern-Oxidation<sup>[74]</sup> zum Aldehyd und Horner-Olefinierung<sup>[75]</sup> mit Triethylphosphonoacetat konnte anschließend das Olefin **C** isoliert werden. Im Anschluss daran konnte der C-Ring mittels einer Mizoroki-Heck-Reaktion<sup>[34][35]</sup> geschlossen und beide Schutzgruppen im sauren Methanol entfernt werden.

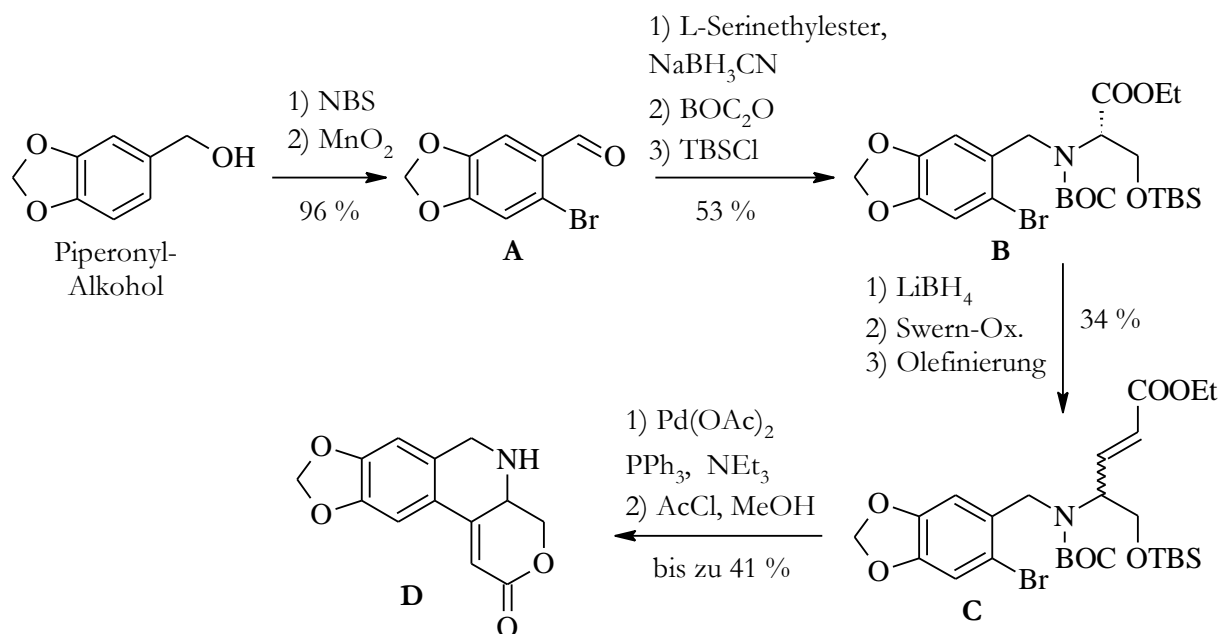
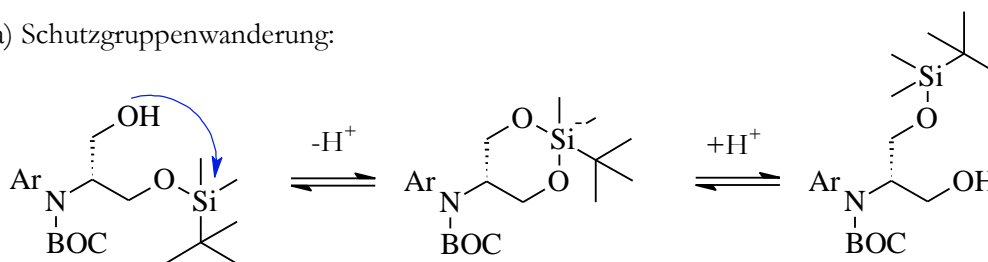


Abbildung 26: Syntheserfolge von Hack und Urgast

Allerdings trat während der Reaktionstriade von **B** nach **C** eine Racemisierung des asymmetrischen Zentrums auf. Möglicherweise ist entweder eine Wanderung der Silylschutzgruppe auf der Stufe des Alkohols oder eine Deprotonierung der aciden  $\alpha$ -Position des Aldehyds während der Oxidation/Olefinierung (Abbildung 27) aufgetreten.<sup>[76]</sup>

a) Schutzgruppenwanderung:



b) Deprotonierung des aciden Stereozentrums:

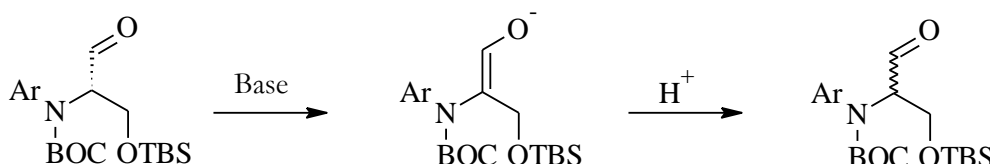


Abbildung 27: Mögliche Racemisierungsmechanismen

Daher wurde die Synthesestrategie im Rahmen der eigenen Diplomarbeit<sup>[77]</sup> abgeändert. Hierbei sollte auf die Zwischenstufe des Alkohols verzichtet werden (Abbildung 28). Die Umsetzung des Esters **B'** mit *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid lieferte das optisch aktive Weinreb-Amid **E**.<sup>[78]</sup> Durch direkte Reduktion des Amids mittels eines Hydridondonors (DIBAH/*n*BuLi<sup>[79]</sup>) zum Aldehyd und anschließende Olefinierung konnte das Olefin **C'** erhalten werden.

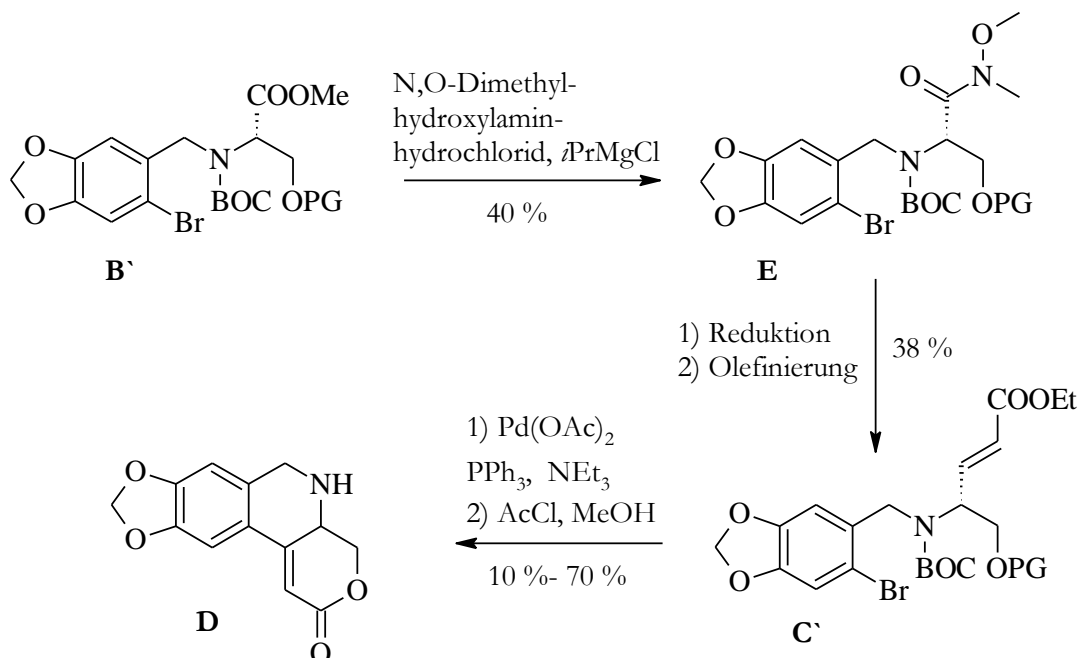


Abbildung 28: Ergebnisse der eigenen Diplomarbeit

Das Olefin **C'** wurde unter den Bedingungen von Hack<sup>[66]</sup> und Urgast<sup>[67]</sup> cyclisiert und zum Lacton **D** entschützt. Allerdings konnte auch hierbei eine teilweise Racemisierung

beobachtet werden. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass hier keine Schutzgruppenwanderung des Silylrests, sondern die Racemisierung auf der Stufe des Aldehyds oder während späterer Stufen stattfand, zumal auch ein Schutzgruppenwechsel (MOM anstelle von TBS) eine Racemisierung nicht unterbinden konnte. Das Olefin **C** zeigte noch optische Aktivität, das Lacton **D** hingegen nicht mehr.

#### 1.4.4 Radikalische Cyclisierungen mit Samariumdiodid

Nach der Einführung von Samariumdiodid in die Organische Chemie 1977 durch Kagan et al. gewann es schnell an Bedeutung als nützliches Reagenz in der präparativen Chemie.<sup>[80]</sup> Das hohe Redoxpotential von  $\text{Sm}^{2+}/\text{Sm}^{3+}$  in Wasser ( $E^\circ = -1.55\text{V}$ ) macht Samariumdiodid nicht nur als einfaches Reduktionsmittel für Doppelbindungen, sondern auch als Ein-Elektronenübertrager-Reagenz zur Einleitung von C-C-Bindungsknüpfungen interessant.<sup>[81]</sup> Die über 1700 Publikationen und über 90 Reviews dazu zeigen die Nützlichkeit und vielfältigen Einsatzmöglichkeiten, die das Reagenz in den letzten Jahrzehnten errungen hat.<sup>[82]</sup>

Besonders interessant für die Naturstoffsynthese ist die Möglichkeit zur radikalischen Cyclisierung unter C-C-Bindungsknüpfung. Reaktivität und Selektivität sind durch die Wahl von Additiven (z.B. Lewis-Basen wie HMPA, Metallsalzen wie  $\text{NiCl}_2$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{LiBr}$ )<sup>[83][84]</sup> oder durch die Protonenquelle, wie das Beispiel von Procter et al. zeigt (Abbildung 29), einstellbar.<sup>[85]</sup>

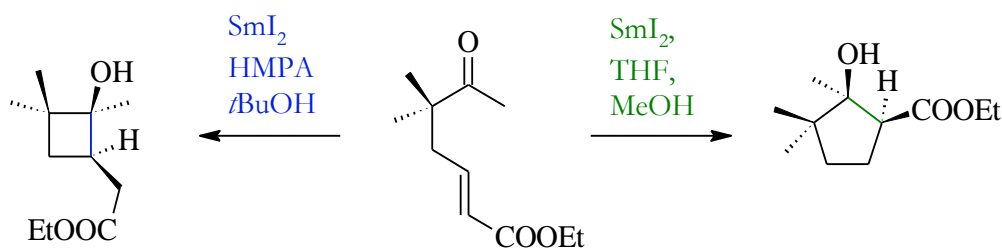


Abbildung 29: Selektivität der Cyclisierung nach Procter et al.

So konnten Reissig et al. zwei neue Ringe und drei Stereozentren für die Totalsynthese von Strychnin mit Hilfe einer radikalischen Kaskadenreaktion aufbauen (Abbildung 30).<sup>[86]</sup>

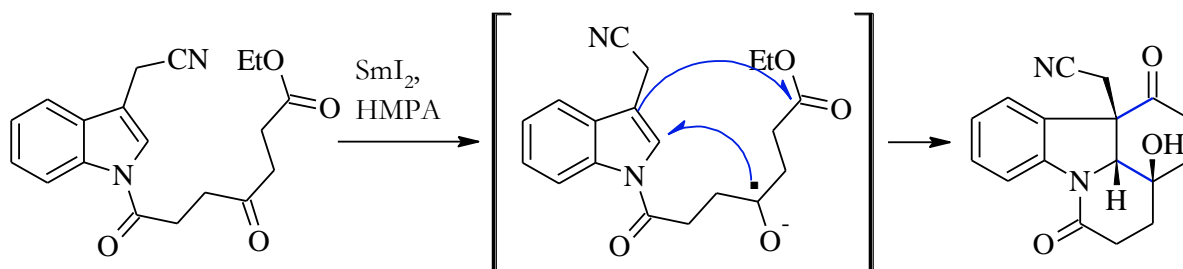


Abbildung 30: Radikalische Kaskadenreaktion nach Reissig et al.

Eine diastereoselektive radikalische Cyclisierung verwendeten Reisman et al. für die Synthese von Maoecrystal Z (Abbildung 31).<sup>[87]</sup>

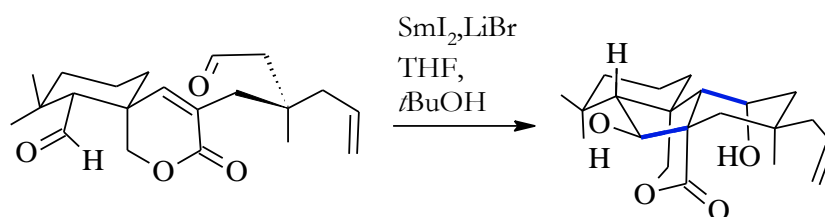


Abbildung 31: Radikalische Cyclisierung nach Reisman et al.

Ein weiteres Beispiel ist die doppelte Cyclisierung zum Aufbau von polycyclischen Ethern, wie sie in dem marinen Naturstoff Brevetoxin B zu finden ist (Abbildung 32).<sup>[88]</sup>

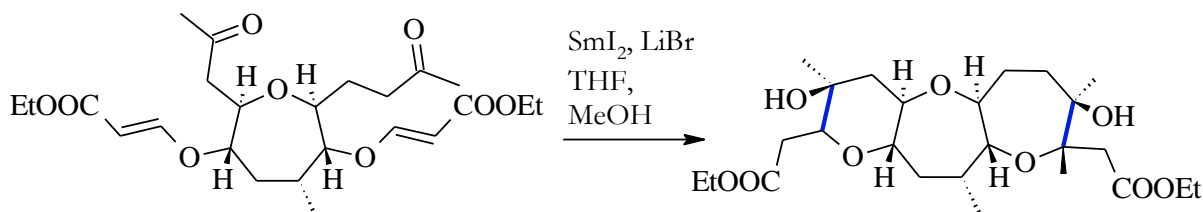


Abbildung 32: Cyclisierung nach Nakata et al.

## 1.5 Aufgabenstellung

Im Rahmen dieser Arbeit soll aufbauend auf den in Abschnitt 1.4 vorgestellten Ergebnissen von Böschel<sup>[65]</sup>, Urgast<sup>[67]</sup>, Hack<sup>[66]</sup> und der eigenen Diplomarbeit<sup>[77]</sup> die Synthese von optisch aktiven Crinan-Alkaloid-Vorstufen weiterentwickelt werden.

Ziel ist es, eine flexible und robuste Synthese für die Substanzklasse der Crinan-Alkaloide zu finden. Besonderes Augenmerk ist hierbei auf den Erhalt der Stereoinformation während der Synthese gerichtet. So soll eine Racemisierung des Serin-Stereozentrums verhindert werden, welche vor allem auf der Oxidationsstufe des Serinaldehyds und bei der Horner-Olefinierung<sup>[75]</sup> stattfindet (Abbildung 27). Des Weiteren soll eine geeignete

# 1 Allgemeiner Teil

Methode gefunden werden, den für die radikalische Cyclisierung benötigten C2-Baustein einzuführen (Abbildung 33).

Anschließend gilt es, den Schlüsselschritt der Synthese - den diastereoselektiven Aufbau des quartären Stereozentrums - zu untersuchen, um somit eine wichtige Methode zum Aufbau von solchen in Naturstoffen weitverbreiteten Motiven zu entwickeln.

Abschließend muss eine Strategie für den Umbau des D-Rings erarbeitet werden, um die Totalsynthese des Crinamins fertigzustellen.

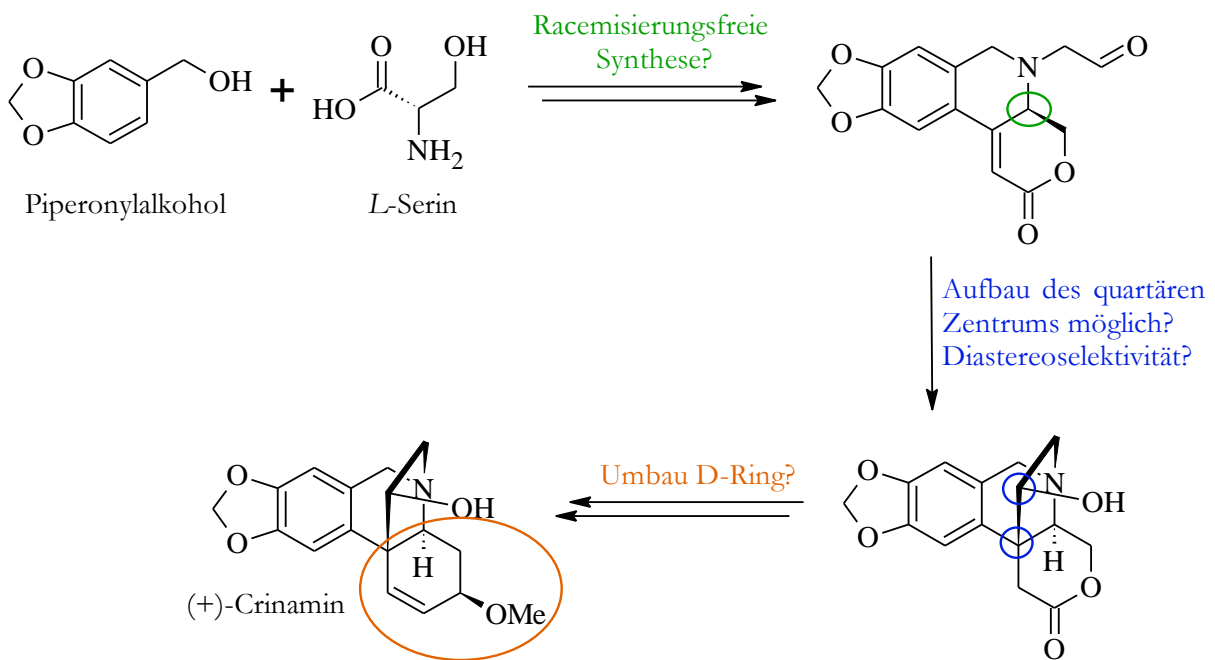


Abbildung 33: Aufgabenstellung

## 2 SPEZIELLER TEIL

In den folgenden Abschnitten soll die Ex-Chiral-Pool-Synthese der Crinan-Alkaloid-Vorstufen diskutiert werden. Hierbei wird zunächst der Synthesepfad ausgehend von *L*-Serin und Piperonylalkohol vorgestellt. Anschließend wird die durchgeführte Reaktionsfolge genauer erläutert sowie deren Ergebnisse und Beobachtungen interpretiert.

### 2.1 Synthesepfad

Der Synthesepfad zum optisch aktiven Ester **3** ausgehend von Piperonylalkohol **1** und *L*-Serin konnte ohne Veränderung von Urgast<sup>[66]</sup> und Hack<sup>[67]</sup> übernommen werden (Abbildung 34).

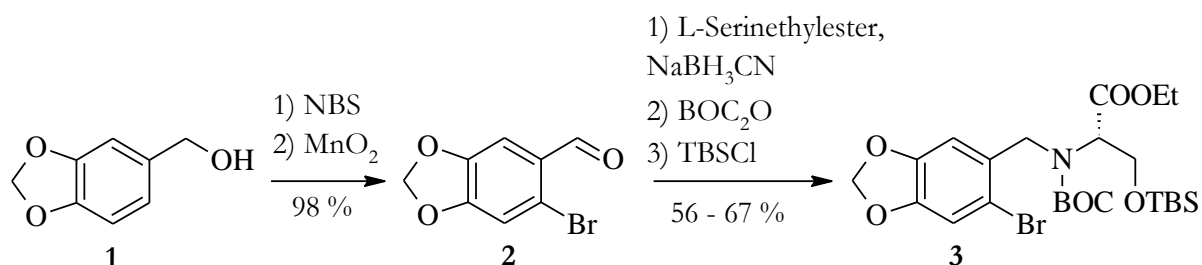


Abbildung 34: Bekannter Synthesepfad zum Ester **3** nach Hack und Urgast

Anschließend müssen geeignete Bedingungen gefunden werden, welche es erlauben, die Reaktionstriade (Reduktion-Oxidation-Olefinierung) ohne Verlust der optischen Information durchzuführen, damit das Stereozentrum in Olefin **4** erhalten bleibt. Hierfür müssen vor allem besonders milde Oxidations- und Olefinierungsvarianten gefunden werden (Abbildung 35).

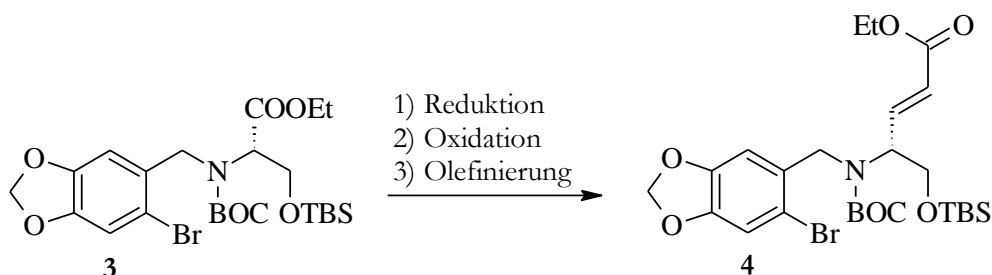


Abbildung 35: Synthese des optisch aktiven Olefins **4**

Des Weiteren soll die C-C-Kupplung zum Aufbau des C-Rings wie bei Urgast<sup>[67]</sup> und Hack<sup>[66]</sup> mittels einer Mizoroki-Heck-Reaktion<sup>[34][35]</sup> erfolgen (Abbildung 36). Allerdings müssen hier geeignete Reaktionsbedingungen gefunden werden, die die Ausbeute und vor

allein die Reproduzierbarkeit der Reaktion deutlich verbessern und das stereogene Zentrum erhalten. Dabei können zu stark basische Bedingungen während der Reaktion aufgrund der C-H-Acidität des ungesättigten Esters **4** zu einer Racemisierung führen. Das entstehende freie Hydroisochinolinlacton **5** wird als Schlüsselbaustein für die weitere Synthese betrachtet, da es sowohl eine Modifizierung des D-Rings als auch den radikalischen Ringschluss des E-Ringes vorbereitet.

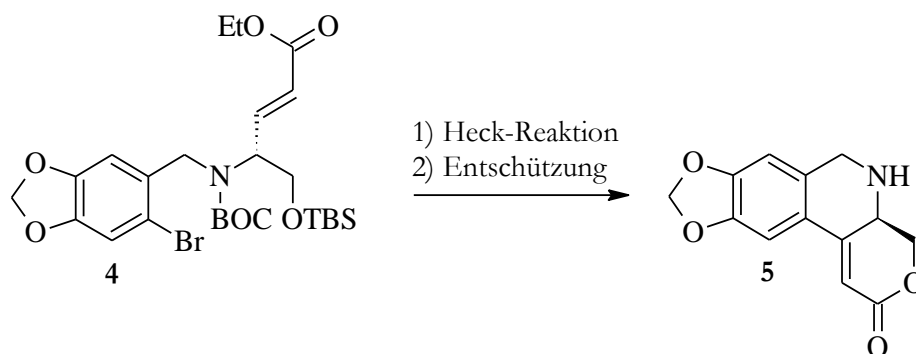


Abbildung 36: Aufbau des Lacton **5**

Die Einführung der beiden Brückenkohlenstoffe soll wegen gescheiterter Alkylierungsversuche bei Urgast<sup>[67]</sup> über eine Michael-Addition<sup>[25]</sup> des freienamins **5** an Phenylvinylsulfoxid und anschließende Pummerer-Umlagerung<sup>[89]</sup> zum  $\beta$ -Aminoaldehyd **7** erfolgen (Abbildung 37).

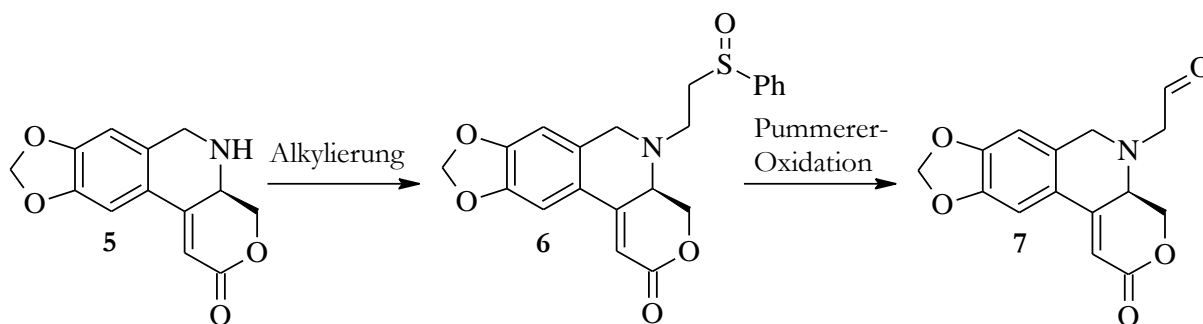


Abbildung 37: Einführung des C2-Henkels

Im Anschluss daran muss das quartäre Stereozentrum aus dem Aldehyd **7** über eine radikalische Cyclisierung aufgebaut werden (Abbildung 38). Die diastereoselektive Steuerung erfolgt hierbei über das benachbarte Stereozentrum und die annähernd planare Molekülgeometrie. Ebenso kann eine Diastereoselektivität bei der Konfiguration des entstehenden Alkohols durch eine intermediäre Chelatisierung erwartet werden (Abbildung 24). Erhalten wird dabei die bereits richtig funktionalisierte Brücke des Alkohols **8**.



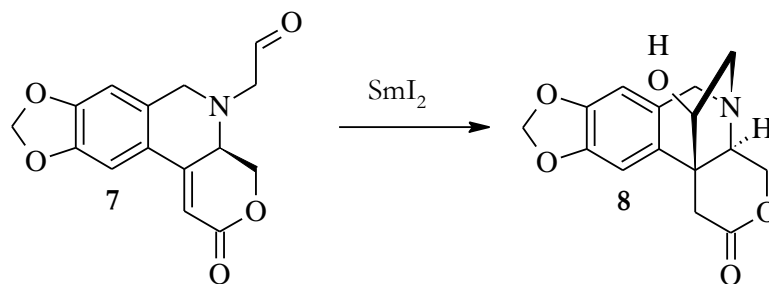


Abbildung 38: Radikalische Cyclisierung mit  $SmI_2$

Im nächsten Schritt erfolgt der Umbau des D-Rings. Dafür muss zuerst ein Schutz der freien Alkoholgruppe erfolgen und dann das fehlende Gerüstkohlenstoffatom in das Lacton **8** eingebracht werden (Abbildung 39). Hierfür bietet sich eine Methylierung des Lactons mit einem nucleophilen C1-Baustein an (z.B. MeLi, MeMgBr). Der vollständige D-Ring kann dann entweder durch Oxidation des Alkohols und anschließender Aldolkondensation zum Olefin **10** oder durch Aktivierung des Alkohols als Fluchtgruppe und anschließender Enolat-Alkylierung zum Cyclohexanon **11** aufgebaut werden.

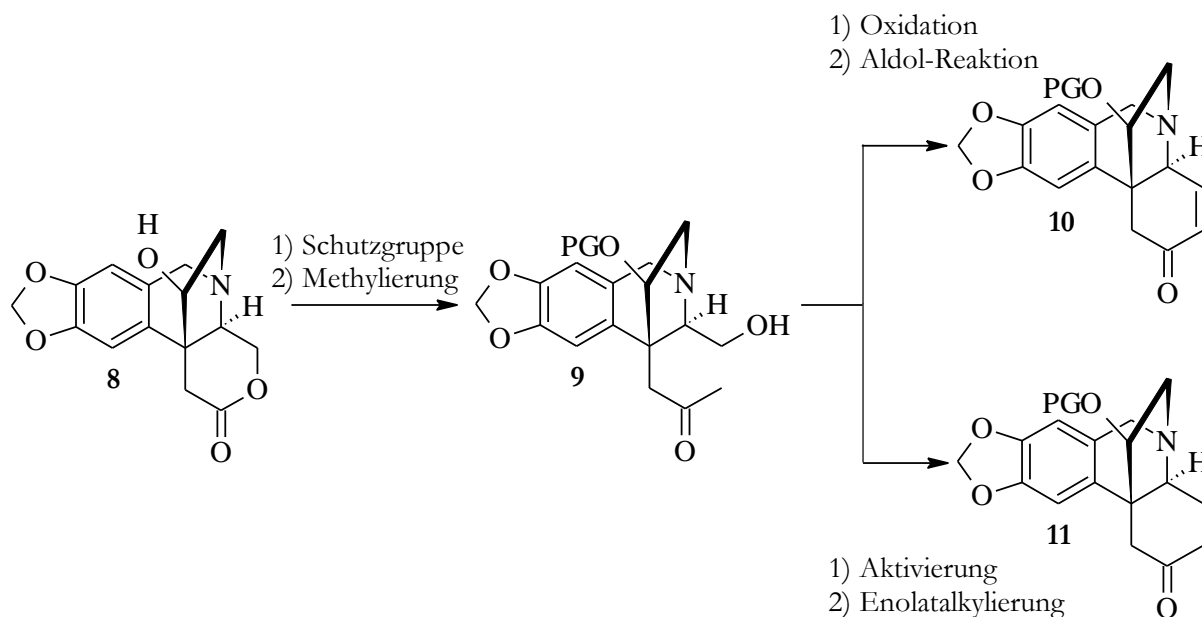


Abbildung 39: Einbau des fehlenden Kohlenstoffatoms für das vollständige Grundgerüst

Die Fertigstellung der Synthese kann durch Redox-Manipulation des Gerüsts erfolgen (Abbildung 40). Zuerst wird unter oxidativen Bedingungen eine Hydroxylgruppe in  $\alpha$ -Stellung des Ketons eingeführt (z.B. Rubottom-Oxidation<sup>[90]</sup>) und anschließend eine Methylierung des entstehenden Alkohols vorgenommen. Durch eine Reduktion des Ketons und Eliminierung des Alkohols ist das Crinamin-Gerüst vollständig modifiziert. Als letztes muss der Alkohol des C2-Henkels geschützt werden, um das fertige Crinamin freizusetzen.

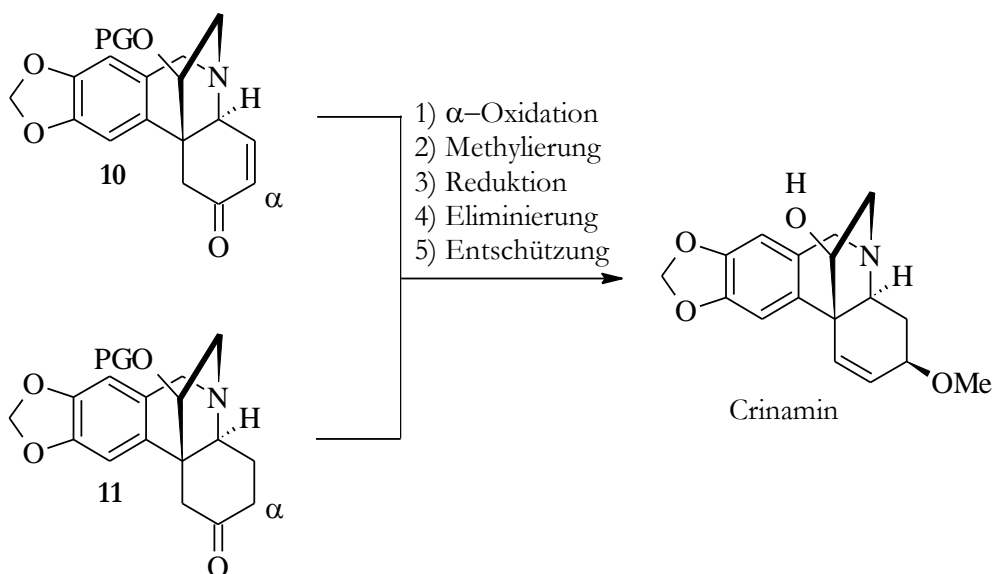


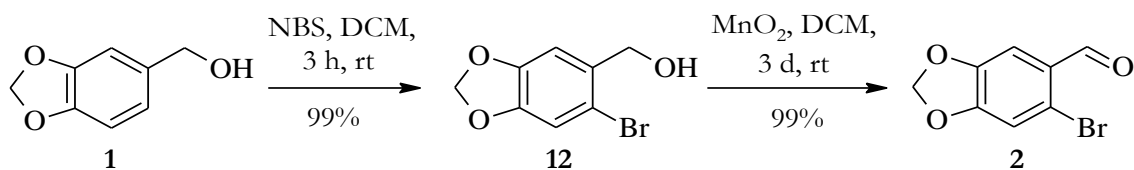
Abbildung 40: Fertigstellung des D-Rings

## 2.2 Synthese des Hydroisochinolinlactons 5

In den nächsten Kapiteln erfolgt eine genauere Beschreibung der Vorgehensweise bei der Synthese des Schlüsselerivates: das freie Hydroisochinolinlacton **5**.

### 2.2.1 Synthese des optisch aktiven Esters **3**

Ausgehend von kommerziell erhältlichem Piperonylalkohol **1** gelangt man durch selektive Bromierung mit NBS in Dichlormethan zunächst zum einfach bromierten Alkohol **12**,<sup>[68,91]</sup> welcher anschließend mittels einer Braunstein-Oxidation<sup>[69]</sup> in den Aldehyd **2** überführt werden kann. Beide Reaktionen verliefen glatt und mit nahezu quantitativen Ausbeuten (Abbildung 41).

Abbildung 41: Synthese des Aldehyds **2**

Allerdings schwankt die Aktivität des verwendeten Braunsteines je nach Charge/Herstellungsart/Alter und somit die Reaktionsdauer der Oxidation. Deshalb muss durch DC-Kontrolle der vollständige Umsatz des Aldehyds sichergestellt werden, welcher gegebenenfalls durch ein kurzzeitiges Refluxieren der Suspension erreicht wird. Nach

fertiger Reaktion ließen sich die Mangansalze abfiltrieren und das saubere Produkt aus dem Lösungsmittel isolieren.

Der Aldehyd **2** konnte durch leichtes Erwärmen mit *L*-Serinethylester und unter wasserentziehenden Bedingungen (z.B. Magnesiumsulfat) zunächst in das Imin **13** überführt werden (Abbildung 42). Durch Zugabe von Natriumcyanoborhydrid erfolgte anschließend eine Reduktion zum Amin **14**.

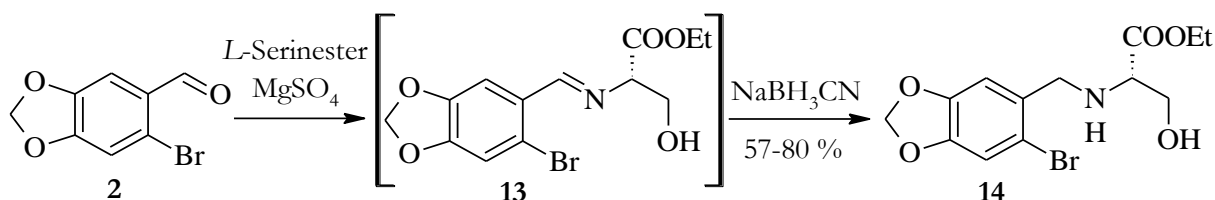


Abbildung 42: Reduktive Aminierung

Bei dieser reduktiven Aminierung nach Borch et al.<sup>[70]</sup> verwendet man Natriumcyanoborhydrid als sehr mildes Reduktionsmittel. Die Reaktivität reicht aus, um das sehr reaktive Imin/Iminiumsalz **13**, nicht aber den eingesetzten Aldehyd **2** oder die Esterfunktion zu reduzieren. Bei größeren Ansätzen (>50 mmol) verlief die Bildung des Imins vermutlich wegen schlechterer Kontrolle der exakten Reaktionsbedingungen unvollständig ab. Die Ausbeute ist hierdurch geringer und man erhielt neben dem Produkt **14** auch das Edukt **2**.

Die reaktive Amin- und Alkoholfunktion in Ester **14** müssen für den weiteren Verlauf der Synthese geschützt werden, um unerwünschte Nebenreaktionen zu unterbinden. Dazu wurde zunächst das Amin in ein Carbamat und der Alkohol in einen Silylether überführt (Abbildung 43).

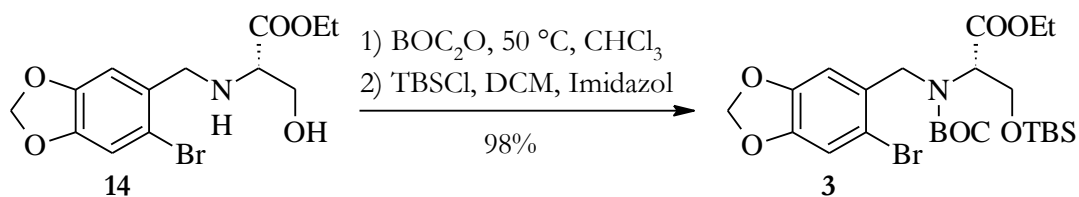


Abbildung 43: Einführung der Schutzgruppen

Die Wahl der Schutzgruppen fiel auf die bereits durch Hack<sup>[66]</sup> und Urgast<sup>[67]</sup> erprobten basenstabilen Standardschutzgruppen *tert*-Butyloxycarbonyl- (BOC) und *tert*-Butyldimethylsilylgruppe (TBS).<sup>[92]</sup> Beide lassen sich später bei Bedarf unter sauren Bedingungen abspalten. Entscheidend beim Schutz des freienamins **14** mit BOC-Anhydrid ist eine genaue Einhaltung der Temperatur, denn bei Temperaturen über  $50\text{ }^\circ\text{C}$

reagiert sowohl das freie Amin als auch der Alkohol und es kommt zur Bildung des zweifach geschützten Nebenprodukts **15** (Abbildung 44). Bei Temperaturen unterhalb von 50 °C findet hingegen kaum Umsatz statt.

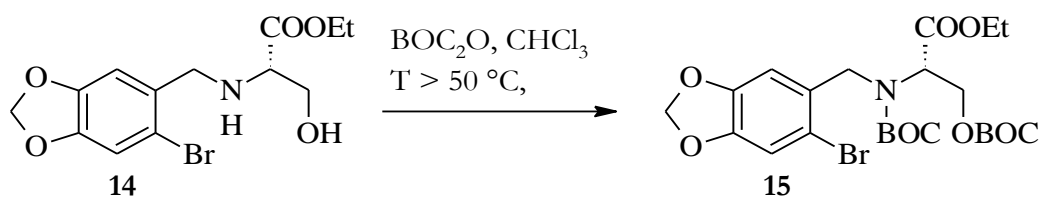


Abbildung 44: Nebenproduktbildung bei zu hohen Reaktionstemperaturen

Die Einführung des Silylschutzes erfolgte ohne Schwierigkeiten unter Standardbedingungen mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid, Imidazol und katalytischen Mengen 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) bei Raumtemperatur in Dichlormethan.<sup>[72]</sup> Nach dem Einführen beider Schutzgruppen ist das Molekül sehr unpolar und die stark polaren Edukte und Verunreinigungen lassen sich leicht chromatographisch abtrennen.

Unter diesen sorgfältig ausgewählten Reaktionsbedingungen ist es möglich, den Ester **3** ausgehend von *L*-Serin und Piperonylalkohol **1** in sehr guten Ausbeuten (77 % über 5 Stufen) optisch aktiv zu erhalten, wie Urgast gezeigt hat.<sup>[67]</sup>

## 2.2.2 Reaktionstriade zum Olefin 4

Aufgrund der Vorarbeiten von Bernhard<sup>[77]</sup> und Urgast<sup>[67]</sup> konnte eine Schutzgruppenwanderung und eine damit verbundene Racemisierung auf der Stufe des Alkohols weitestgehend ausgeschlossen werden. Daher wurde die Reduktion des Esters **3** zum Alkohol **16** mit Lithiumborhydrid als Grundlage übernommen (Abbildung 45).

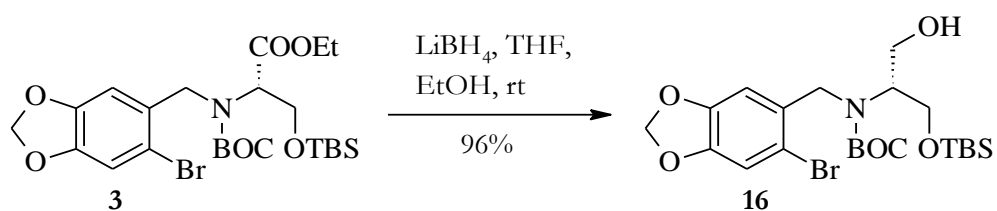


Abbildung 45: Reduktion zum Serinol **16**

Die Ausbeute konnte durch Verwendung von Ethanol als protisches Lösungsmitteladditiv deutlich verbessert werden (von 56 % auf 96 %).<sup>[93]</sup>

### 2.2.2.1 Oxidation des Serinalkoholderivats **16**

Für die anschließende Oxidation des Alkohols **16** zum Aldehyd **17** findet man in der Literatur diverse Vorschriften. Unter dem Gesichtspunkt einer möglichst basenfreien und milden Oxidation und dank der Arbeiten von Jurczak et al.<sup>[94]</sup> auf dem Gebiet der optisch aktiven Serin-Alkohole fiel die Wahl auf eine TEMPO-Oxidation<sup>[95]</sup> (Abbildung 46).

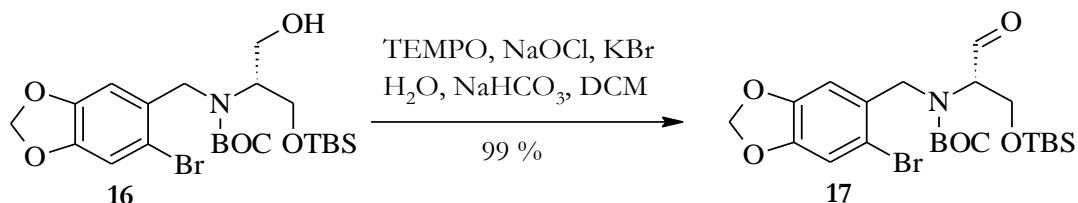


Abbildung 46: TEMPO-Oxidation

Durch das Zweiphasensystem Wasser/Dichlormethan erreicht man sehr schonende Oxidationsbedingungen. Der durch die Schutzgruppen stark unpolare Alkohol **16** und der Aldehyd **17** befinden sich dabei in der organischen Phase. Die Oxidation erfolgt an der Phasengrenze durch das katalytische Oxopiperidiniumion, welches in der gepufferten wässrigen Phase durch das Kooxidationsmittel (Natriumhypochlorit/KBr) immer wieder neu generiert wird. Hierdurch erreicht man die gewünschte geringe Konzentration von Oxidationsmittel und Base in der organischen Phase, in welcher auch das Produkt gelöst ist (Abbildung 47).<sup>[96]</sup>

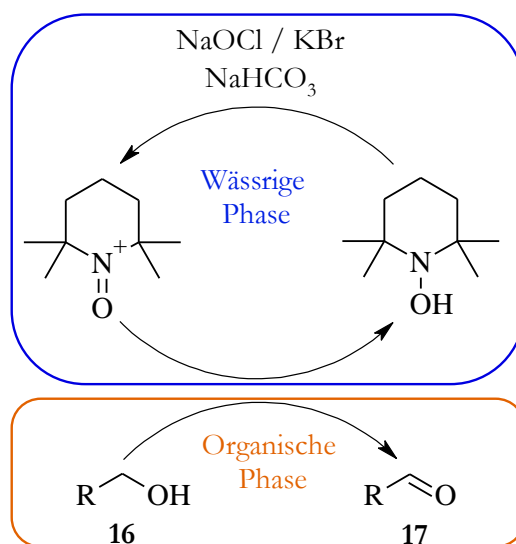


Abbildung 47: Reaktionszyklus der TEMPO-Oxidation

Wichtig für eine schnelle und vollständige Reaktion sind eine gute Durchmischung (zur Phasenmischung und zum Abtransport der Reaktionswärme) und der Zusatz von Kaliumbromid als Oxidationskatalysator.<sup>[97]</sup> Zu lange Reaktionszeiten, eine Erwärmung der Reaktionsmischung auf über 15 °C oder ein zu großer Überschuss an Oxidationsmittel

führen zur Zersetzung. Daher muss die Reaktion sehr sorgfältig kontrolliert und der Farbumschlag während der Zugabe der Hypochlorid-Lösung beobachtet werden. Direkt nach der Zugabe verfärbt sich die Mischung aufgrund des stark farbigen Oxopiperidiniumions dunkelrot und verblasst dann innerhalb weniger Minuten. Nach beendeter Reaktion, erkennbar an der bestehenden roten Farbe, ließ sich das überschüssige Oxidationsmittel durch die Zugabe von Methanol vernichten und der Aldehyd sauber aus der organischen Phase isolieren. Auf eine genaue Charakterisierung und weitere Aufreinigung wurde aufgrund der Empfindlichkeit des Aldehyds verzichtet. Stattdessen wurde das Rohprodukt direkt in die nächste Stufe (Horner-Olefinierung) eingesetzt.

### 2.2.2.2 Kettenverlängerung durch Horner-Olefinierung

Die stark basischen Bedingungen (NaH, *n*Buli etc.) der Horner-Olefinierung<sup>[75]</sup> stellen für viele  $\alpha$ -chirale Aldehyde ein großes Problem dar. Durch ihre  $\alpha$ -C-H-Acidität neigen sie unter harschen Reaktionsbedingungen zur Racemisierung,  $\beta$ -Eliminierung oder zur Zersetzung (Abbildung 48).

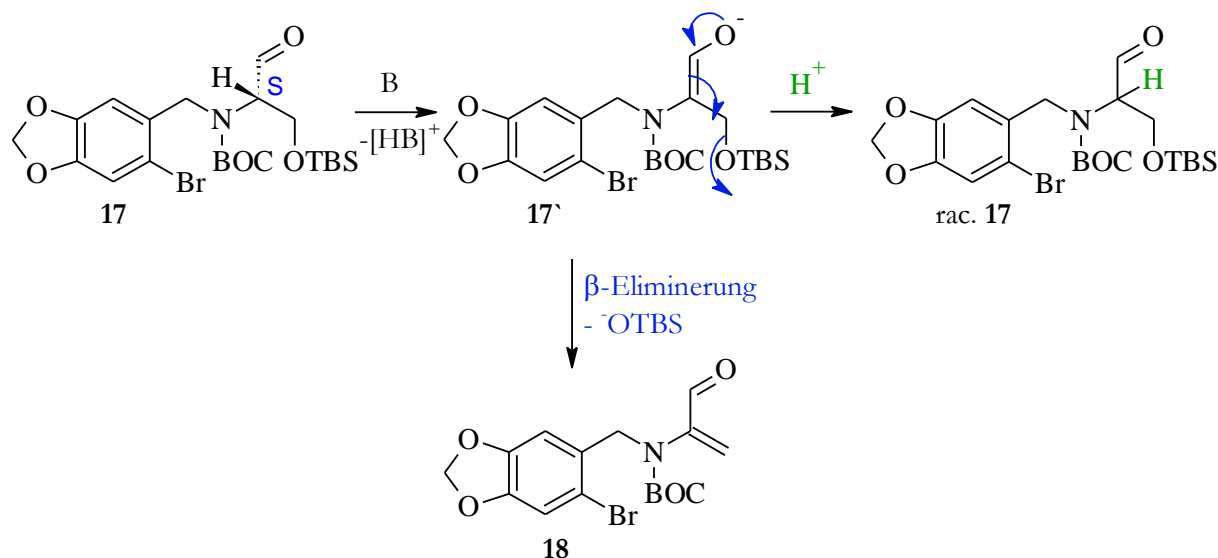


Abbildung 48: Nebenreaktionen des Aldehyds 17

Daher haben sich in der Naturstoffsynthese bei anspruchsvollen Substraten besonders milde Varianten der Horner-Olefinierung<sup>[75]</sup> etabliert. Zu ihnen gehört z.B. die Masamune-Roush-Modifikation<sup>[98]</sup> oder die Variante nach Paterson et al.<sup>[99]</sup>, welche sich in der Totalsynthese schon vielfach als nützlich erwiesen haben (z.B. Halaven nach Belanger et al.<sup>[100]</sup>, Aspilicin nach Yadav et al.<sup>[101]</sup>, Brevenal nach Crimmins et al.<sup>[102]</sup>).

## Spezieller Teil

Ihre vergleichsweise milden Bedingungen beruhen auf einer Chelatisierung des Lewis-sauren Kations durch das eingesetzte Phosphonat. Dadurch erhöht sich die Acidität drastisch und es genügen schon einfache Amidin/Aminbasen (DBU<sup>[103]</sup>, DIPEA<sup>[104]</sup>, NEt<sub>3</sub>) zur Deprotonierung (Abbildung 49).<sup>[98][105]</sup>

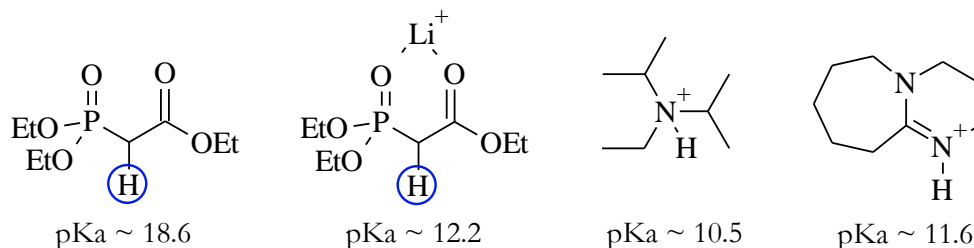


Abbildung 49: Chelatisierungseffekt und Acidität

Durch die Verwendung dieser sterisch anspruchsvollen und milden Basen gelingt es, das Stereozentrum des Aldehyds während der Reaktion zu erhalten (Abbildung 50).

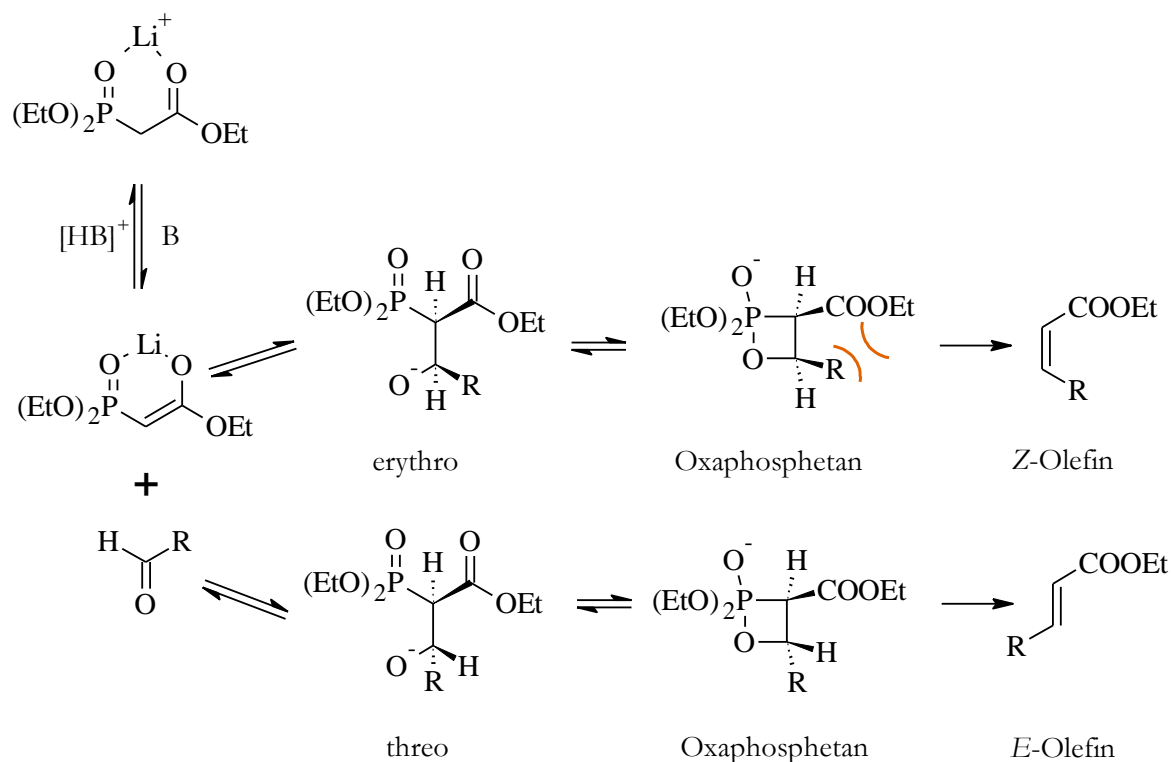


Abbildung 50: Mechanismus und Gleichgewichte der Horner-Reaktion

Zusätzlich führen sie aufgrund der verstärkten Gleichgewichtsbedingungen, da die Deprotonierung des Phosphonats nicht vollständig ist, oft zu einer Verbesserung der Stereoselektivität der entstehenden Doppelbindungen. Das thermodynamisch günstigere E-Olefin ist hierbei bevorzugt.<sup>[106]</sup>

Daher wurden die Bedingungen nach Masamune et al.<sup>[98]</sup> und Paterson et al.<sup>[99]</sup> für die Olefinierung des empfindlichen Aldehyds **17** verwendet (Abbildung 51). Zum einen galt es zu überprüfen, ob eine teilweise Racemisierung unter den stark basischen Bedingungen bei Urgast<sup>[67]</sup> und der eigenen Diplomarbeit<sup>[77]</sup> stattgefunden hat. Zum anderen galt es, die Selektivität beim Entstehen der Doppelbindungen zum gewünschten *E*-Produkt zu verbessern.

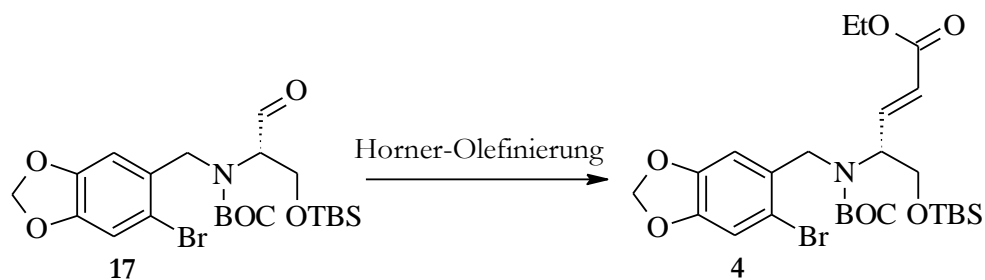


Abbildung 51: Olefinierung des Serinaldehyds **17**

Aus Tabelle 1 (folgende Seite) ist ersichtlich, dass unter den Bedingungen nach Masamune/Roush<sup>[98]</sup> mit DIPEA als Base die Selektivität zum gewünschten *E*-Produkt verbessert werden konnte. Das *Z*-Produkt konnte unter den Reaktionsprodukten auch bei größerem Reaktionsmaßstab (~ 25 mmol) nicht isoliert werden (*E*:*Z* > 100:1).

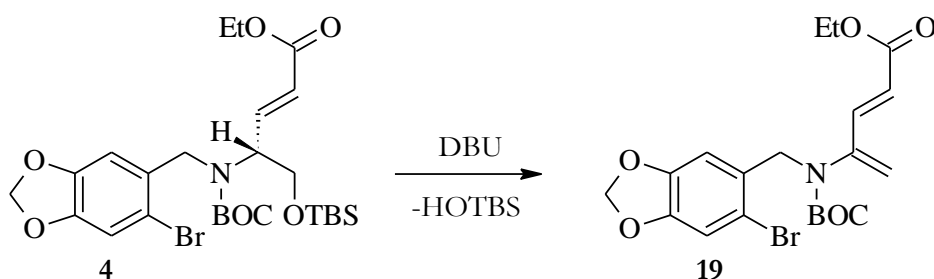
Als sehr wichtig für die Durchführung der Olefinierung nach Masamune/Roush<sup>[98]</sup> hat sich die Abwesenheit von Wasser herausgestellt. Vor allem das stark hygroskopische Lithiumchlorid muss vor dem Einsatz sorgfältig getrocknet werden (5 Stunden im Vakuum bei 140 °C).<sup>[107]</sup> Gerade bei größeren Ansätzen können ansonsten nur sehr niedrige Ausbeuten erhalten werden. Ist ein trockenes Arbeiten gewährleistet, funktioniert die Reaktion mit guten Ausbeuten und hoher Selektivität zum gewünschten *trans*-Produkt **4**.



Vorschrift	Bedingungen	Base	Ausbeute	Drehwert
Urgast <sup>[67]</sup>	Triethylphosphonoacetat (2.1 Äq.) THF, 14 h, rt	<i>n</i> BuLi (1.8 Äq.)	60 % E-Produkt 6 % Z-Produkt	+ 0.03 °
Diplomarbeit <sup>[77]</sup>	Triethylphosphonoacetat (2.1 Äq.) THF, 14 h, rt	<i>n</i> BuLi (1.8 Äq.)	60 % E-Produkt 6 % Z-Produkt	+ 12.26 °
Masamune/ Roush- Bedingungen <sup>[98]</sup>	Triethylphosphonoacetat (1.4 Äq.) MeCN, LiCl, 3 d, rt	DIPEA (1.3 Äq.)	69 % E-Produkt	+ 15.74
Masamune/ Roush- Bedingungen <sup>[98]</sup>	Triethylphosphonoacetat (1.4 Äq.) MeCN, LiCl, 3 d	DBU (1.3 Äq.)	30 % ( $\beta$ - Eliminierungs- produkt <b>19</b> )	
Paterson- Bedingungen <sup>[99]</sup>	Triethylphosphonoacetat (1 Äq.) THF /H <sub>2</sub> O (40:1), rt, 3 d	Ba(OH) <sub>2</sub> (0.8 Äq.)	33 % E-Produkt Zersetzungs- produkte (NMR)	

Tabelle 1: Reaktionsbedingungen der Horner-Olefinierung

Bei der Verwendung von DBU als Base konnte hingegen kein Olefin **4** isoliert werden. Stattdessen fand unter den basischeren Bedingungen eine Zersetzung und  $\beta$ -Eliminierung des Silylethers statt (Abbildung 52).

Abbildung 52:  $\beta$ -Eliminierung

Unter den Bedingungen nach Paterson et al.<sup>[99]</sup> (Ba(OH)<sub>2</sub>, THF/H<sub>2</sub>O) fand nur eine sehr langsame Olefinierung statt. Nach drei Tagen Rühren bei Raumtemperatur konnten nur etwa 30 % des Produkts **4** im Roh-NMR-Spektrum identifiziert werden.

Durch die insgesamt milderen Reaktionsbedingungen konnte auch eine teilweise Racemisierung, wie sie vermutlich während der eigenen Diplomarbeit<sup>[77]</sup> stattfand, umgangen werden, wie ein Vergleich der beiden Drehwerte nahe legt. Allerdings ist zu beachten, dass der Drehwert des Olefins **4** bei längerer Lagerung beständig abnimmt. Nach 6 Monaten bei -20 °C fiel der Drehwert hierbei gänzlich auf  $[\alpha]_D = 0$  °. Daher sollte das Olefin **4** nach der Aufreinigung direkt weiter umgesetzt werden und nicht als Lagerstufe

verwendet werden. Eine Überprüfung der Enantiomerenreinheit wurde erst später auf der Stufe des freien Aminlactons **5** durchgeführt (vgl. Abschnitt 2.2.3.2, Seite 45).

## 2.2.3 Cyclisierung des C-Rings und Entschützung

### 2.2.3.1 Mizoroki-Heck-Reaktion

Ein wichtiger Teilschritt der Synthese ist die Cyclisierung des C-Rings und damit der Aufbau der trisubstituierten Doppelbindungen. Für solche Aryl-Akzeptor-Doppelbindungen haben sich die C-C-Kreuzkupplungen als unverzichtbare Methoden bewährt. Vor allem die Mizoroki-Heck-Reaktion<sup>[34][35]</sup> ist ein zuverlässiges Werkzeug bei der Arylierung von Doppelbindungen.<sup>[108][109]</sup>

Die Grundzüge dieser Reaktion wurden bereits von Urgast<sup>[67]</sup> und während der eigenen Diplomarbeit<sup>[77]</sup> untersucht (Abbildung 53).

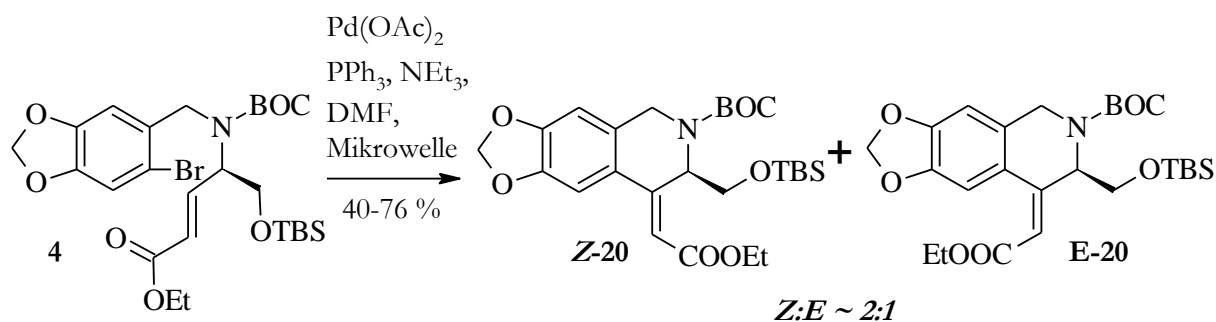


Abbildung 53: Cyclisierung des C-Rings mittels Mizoroki-Heck-Reaktion nach Urgast

Ihre Arbeiten zeigten, dass ein Aufbau des C-Rings mittels Mizoroki-Heck-Reaktion prinzipiell möglich ist. Allerdings haben sich zum einen die Reproduzierbarkeit der Reaktion und zum anderen die schlechte Diastereoselektivität der entstehenden Doppelbindung ( $Z:E \sim 2:1$ ) als problematisch erwiesen. Mögliche Gründe für die Unzuverlässigkeit sind vermutlich schwer justierbare Parameter der Mikrowellen-Reaktion (Druck, Temperatur, Kühlung, Leistung, Fokussierung der Strahlung).

Betrachtet man den Reaktionsmechanismus in Abbildung 54 erkennt man zunächst keine Erklärung für die Entstehung von **E-20**.<sup>[110]</sup> Nach der oxidativen Addition der katalytisch aktiven Palladium(0)-Spezies (die genaue katalytisch aktive Spezies ist noch nicht eindeutig identifiziert und wird daher im Folgenden vereinfacht als Pd(0)-Spezies dargestellt, obwohl neuere Arbeiten von Amatore et al.<sup>[111]</sup> eine anionische Pd-Spezies nahelegen)<sup>[112]</sup> in die Ar-Br-Bindung (**A**) und der anschließenden *syn*-Insertion („Carbopalladierung“) erhält man zunächst die Organopalladium-Verbindung **B**. Nach Rotation über die frei drehbare

Einfachbindung erfolgt eine ebenfalls *syn* verlaufende Eliminierung des Olefins **20** unter Rückbildung der katalytisch aktiven Palladium-Spezies. Durch die doppelte *syn*-Insertion und *syn*-Eliminierung sollte ausschließlich das *Z*-Olefin **20** entstehen.

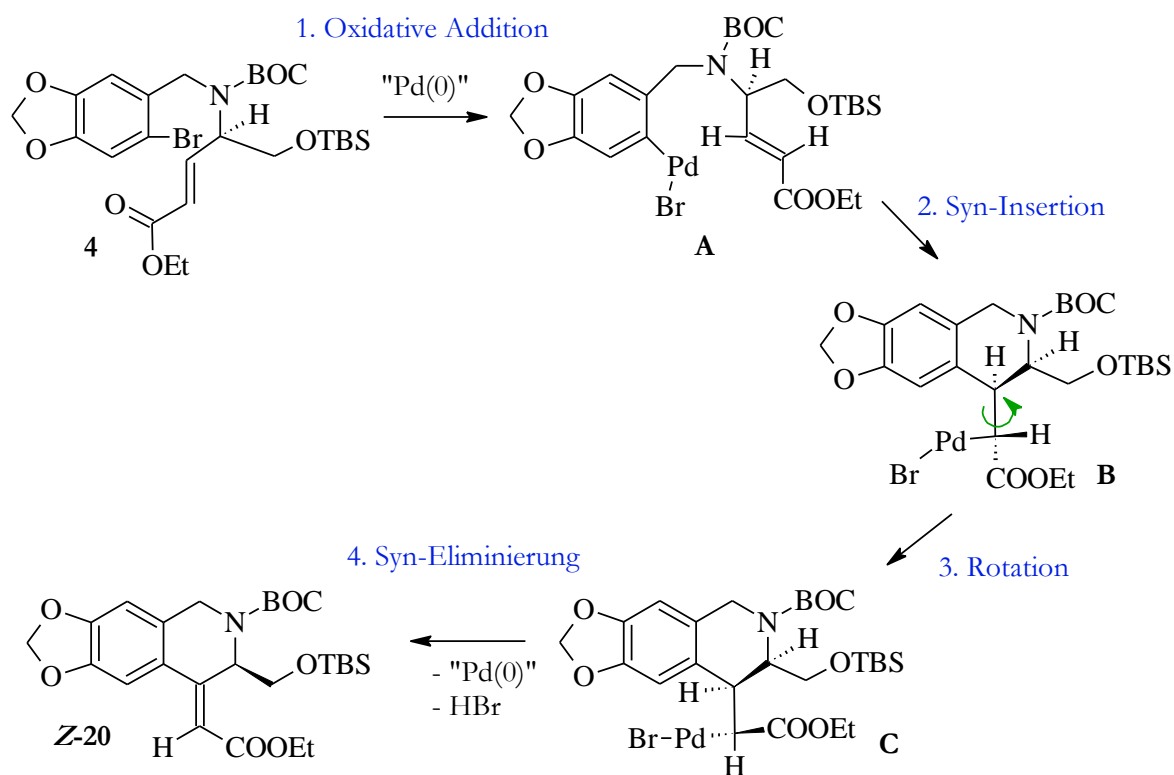


Abbildung 54: Standard-Mechanismus der Mizoroki-Heck Reaktion

Die Produktverteilung von *E/Z* deutet darauf hin, dass nach vollständiger Reaktion zum Olefin **Z-20** eine partielle Palladium-katalysierte Isomerisierung der Doppelbindung erfolgt oder bereits das Edukt **4** unter den Reaktionsbedingungen isomerisiert.<sup>[113][114]</sup> Genauer untersucht wurde diese Hypothese nicht. Möglich wäre dies durch Isolierung des reinen Produkts **Z-20** und erneuten Umsatz unter den beschriebenen Heck-Bindungen. Sollte anschließend **E-20** im Produktgemisch gefunden werden, deutet dies auf eine Isomerisierung nach der eigentlichen Heck-Reaktion hin.

Stattdessen wurde das Ziel verfolgt, geeignete Reaktionsbedingungen für die Mizoroki-Heck-Reaktion zu finden, die eine Isomerisierung der Doppelbindung verhindern und zusätzlich reproduzierbar das Olefin **Z-20** liefern. Daher wurden die gängigsten Reaktionsbedingungen der Mizoroki-Heck-Reaktion, wie in Tabelle 2 aufgeführt, getestet.

	Bedingungen	Ausbeute an <b>Z-20</b>	Bemerkung
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.1 Äq.) PPh <sub>3</sub> (0.2 Äq.)	40 - 76 %	Reproduzierbarkeit Isomerenverhältnis

## Spezieller Teil

[77][67]	NEt <sub>3</sub> (2.0 Äq.) DMF Mikrowelle 100 °C, 3x5 min		Z:E ~ 2:1
<b>2</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.02 Äq.) K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (11 Äq.) DMF 150 °C, 3 d	Zersetzung	Zersetzung des Edukts
<b>3</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.02 Äq.) DIPEA (11 Äq.) MeCN (bzw. DMF) Reflux, 18 h	>10 %  Edukt <b>4</b>	Bildung Pd-Spiegel
<b>4</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.02 Äq.) DIPEA (11 Äq.) AgNO <sub>3</sub> (1 Äq.) MeCN, Reflux, 5 d	>10 %  Edukt <b>4</b>	Bildung Pd-Spiegel
<b>5</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.02 Äq.) DIPEA (11 Äq.) Toluol Reflux, 4 d	20 %	Bildung Pd-Spiegel
<b>6</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.02 Äq.) DIPEA (11 Äq.) Toluol Druckrohr 110 °C, 3 d	bis 55 %	Bildung Pd-Spiegel
<b>7</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.05 Äq. / 0.1 Äq.) DIPEA (11 Äq.) Toluol Druckrohr 110 °C, 5 d	bis 60 %	Bildung Pd-Spiegel
<b>8</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.1 Äq.) Tris( <i>o</i> -methoxyphenyl)phosphin (0.2 Äq.) DIPEA (11 Äq.) Toluol Druckrohr 115 °C, 5 d	55 %	Bildung Pd-Spiegel
<b>9</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.1 Äq.) Tris( <i>o</i> -tolylphosphin) (0.2 Äq.) DIPEA (11 Äq.) Toluol Druckrohr 115 °C, 5 d	55 %	Bildung Pd-Spiegel

*Tabelle 2: Bedingungen für die Mizoroki-Heck-Reaktion (Auswahl)*

Auffällig bei allen Einträgen sind die hohen Temperaturen und langen Reaktionszeiten, die benötigt werden, um das Olefin **Z-20** zu erhalten. Es zeigt sich, dass bei Temperaturen unter 110 °C (Eintrag 3 und 4) kaum ein Umsatz des Edukts stattfindet und die Reaktion auch bei mehrtägigem Refluxieren nicht vollständig abläuft. Auch der Zusatz von Silber-Additiven (Eintrag 4) bringt keine Verbesserung.<sup>[115][116]</sup>

Bei der Reaktion mit  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  zeigt sich die schon erwähnte schwierige Reproduzierbarkeit der Reaktion. Hierbei schwankt die Ausbeute zwischen 40 und 60 % (Eintrag 6 und 7). Dies ist wahrscheinlich auf die Instabilität (Luftempfindlichkeit) und Verunreinigungen des Katalysators zurückzuführen. Erst durch wiederholtes Waschen des Katalysators mit abs. Ethanol unter Schutzgas direkt vor dem Einsatz konnte eine leichte Verbesserung herbeigeführt werden.<sup>[117]</sup> Eine Erhöhung der Katalysator-Konzentration auf bis zu 10 mol% zeigte ebenso wie das Hinzufügen von weiterem frischen Katalysator während der Reaktion keine nennenswerte Veränderung (Eintrag 7).

Beim Einsatz von Pd(II)-Salzen und Liganden machte sich zusätzlich eine Tendenz zur Isomerisierung der Doppelbindung bemerkbar. Hierbei konnte sowohl das Isomer **E-20** als auch **Z-20** im Roh-NMR identifiziert werden.

Ebenso ist die Bildung elementaren Palladiums („Palladium-Schwarz“ bzw. Palladium-Spiegel) unter den meisten Reaktionsbedingungen an der Kolbenwand beobachtbar. Ein Abscheiden des Katalysators als elementares Palladium bedeutet aber den Verlust der katalytischen Wirksamkeit für die Reaktion.<sup>[118]</sup> Diese Beobachtung steht im Einklang mit der Literatur. Das sehr elektronenreiche Piperonyl-System (doppelter +M-Effekt) erschwert den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt – die oxidative Addition in die Aryl-Halogen-Bindung.<sup>[119]</sup> Die Zersetzung des Katalysators zum inaktiven Palladiumspiegel ist deutlich schneller als die Kupplungsreaktion.

Auch bei der Verwendung sehr elektronenreicher Phosphin-Liganden (Eintrag 8 und 9)<sup>[120]</sup>, wie sie bei desaktivierten Aromaten und Arylchloriden<sup>[121]</sup> Erfolge erzielt haben, zeigte sich keine Beschleunigung der Reaktion. Gleichfalls führten auch ligandenfreie, Phasentransfersysteme (Jefferey-Bedingungen<sup>[122]</sup>) nicht zum gewünschten Erfolg.<sup>[67]</sup>

Erst durch die Verwendung von Palladacyclen als Katalysatoren – wie der Herrmann-Beller-Katalysator (HBC) – stellte sich der gewünschte Erfolg ein.<sup>[123]</sup> Die Darstellung des Herrmann-Beller-Katalysators **21** verläuft hierbei quantitativ aus Palladium(II)-acetat und Tri(o-tolyl)phosphin in Toluol (Abbildung 55). Zusätzlich ist der Katalysator neben der einfachen Verfügbarkeit auch deutlich lagerstabiler als  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ .<sup>[124]</sup>

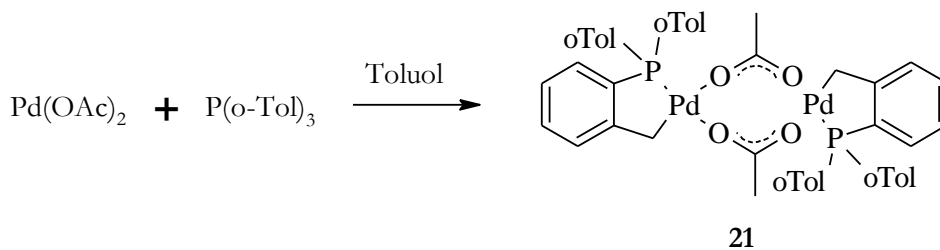


Abbildung 55: Darstellung des Herrmann-Beller-Katalysators

Erklärbar ist der Erfolg des Palladacyclen-Katalysators durch einen anderen Reaktionsmechanismus (Shaw-Mechanismus<sup>[125]</sup>). Unter den erhöhten Temperaturen (etwa 80 °C) findet zunächst eine Dissoziation des Katalysators statt (Abbildung 56).<sup>[124]</sup>

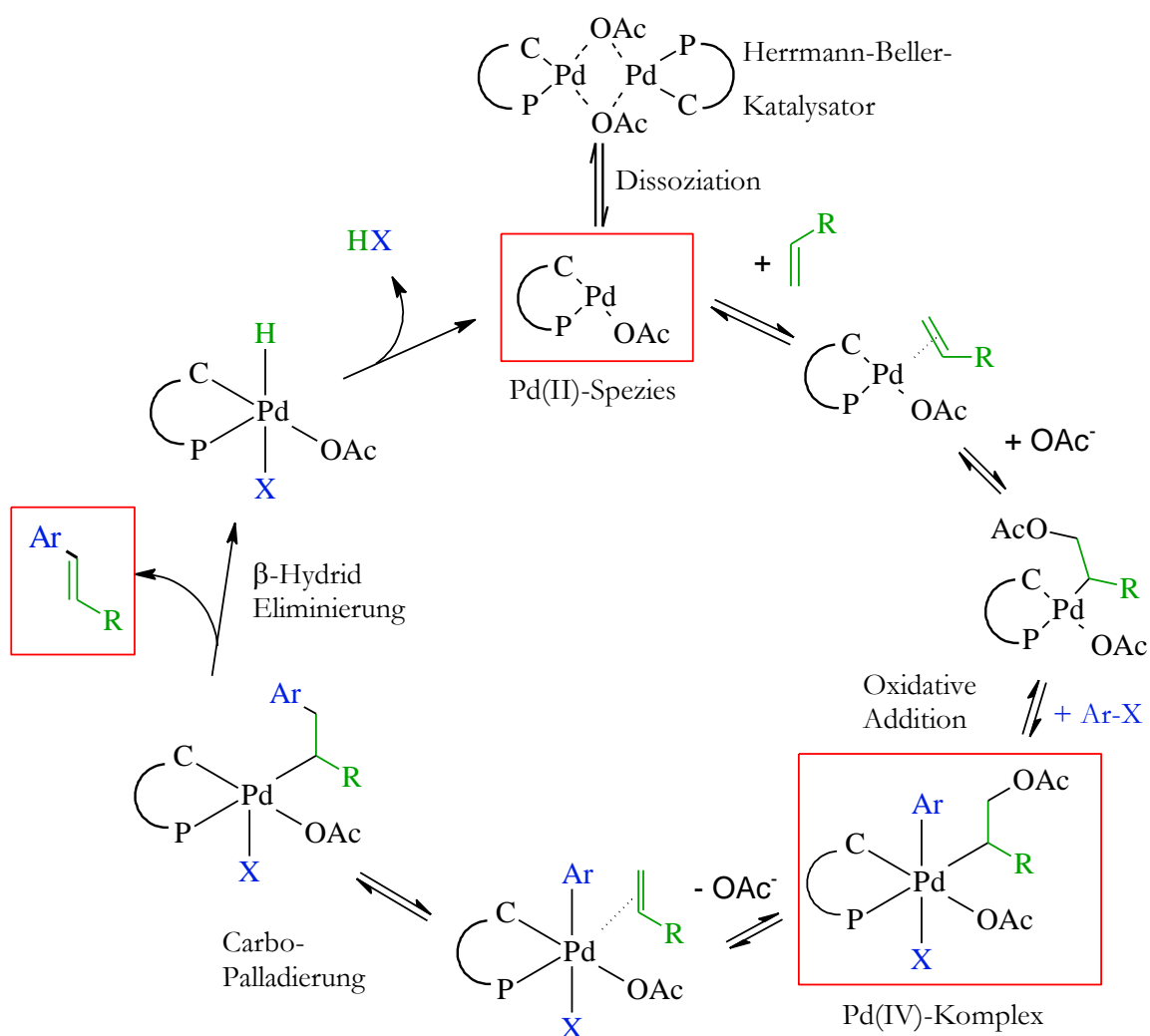


Abbildung 56: Shaw-Mechanismus

Die aktive Pd(II)-Spezies komplexiert und addiert nun – ähnlich wie bei einer Wacker-Reaktion<sup>[126]</sup> – das Olefin und ein geeignetes Nucleophil (OAc<sup>-</sup>). Hierdurch erhält man eine

Palladiumspezies, die sowohl zwei  $\sigma$ -Kohlenstoff-Donorliganden als auch einen elektronenreichen Phosphinliganden trägt. Durch diese Anhäufung der Elektronendichte auf dem Palladiumzentrum gelingt nun die oxidative Addition von Pd(II) zu Pd(IV) auch mit desaktivierten Aromaten einfach. Über eine anschließende Eliminierung des Nucleophils und Koordination des Olefins erfolgt die Carbo-Palladierung und  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung zum gewünschten Produkt. Nach Abspaltung des Halogenwasserstoffes (HX) erhält man die katalytisch aktive Palladium(II)-Spezies zurück.<sup>[125]</sup>

Unter den Bedingungen nach Tietze et al.<sup>[127]</sup> konnte schließlich das gewünschte Olefin **Z-20** in sehr guten Ausbeuten und ohne erkennbare Isomerisierung isoliert werden. Allerdings wurden die Reaktionsbedingungen durch die Verwendung einer sterisch anspruchsvolleren Base (DIPEA) an die Racemisierungsproblematik angepasst (Abbildung 57).

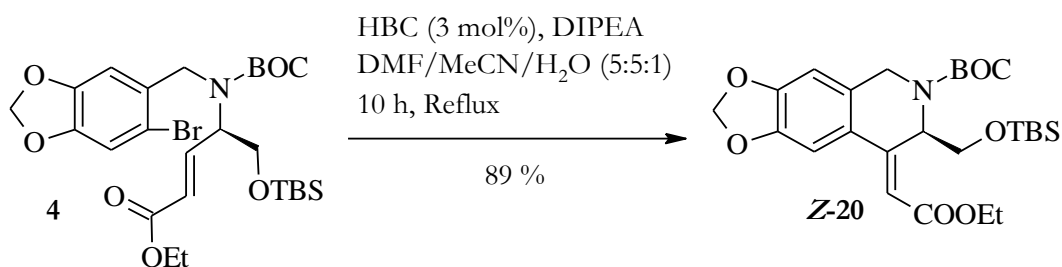


Abbildung 57: Verbesserte Bedingungen für die Mizoroki-Heck-Reaktion

Einzig anwesender Sauerstoff stört die Beschaffenheit des Katalysators und muss vor der Reaktion durch sorgfältiges Entgasen aus dem Lösungsmittel entfernt werden („Freeze-Pump-Thaw“)<sup>[128]</sup>.

Mit der Verwendung des Herrmann-Beller-Katalysators konnten alle Probleme der Heck-Reaktion (Unzuverlässigkeit, Isomerisierung, Ausbeute) behoben werden.

### 2.2.3.2 Entschützung zum Lacton 5a/5b

Die Entschützung der Amine- und der Hydroxyfunktion des Moleküls erfolgt unter Standardbedingungen im sauren Methanol.<sup>[92]</sup> Hierfür wird das benötigte trockene HCl direkt durch Methanolyse von Acetylchlorid in Methanol hergestellt und anschließend das doppelt geschützte Olefin **Z-20** dazugegeben (Abbildung 58).<sup>[129]</sup>

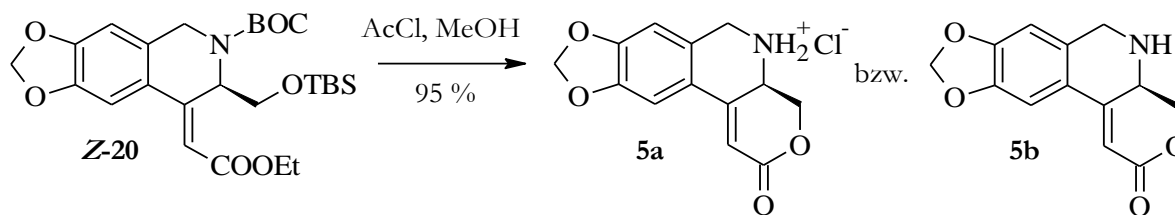


Abbildung 58: Saure Entschützung

Durch Destillation im Vakuum konnten alle leichtflüchtigen Bestandteile entfernt und das Hydrochlorid **5a** als heller Feststoff gewonnen werden. Organische Verunreinigungen konnten durch Aufschlänmen des Hydrochlorids mit Diethylether herausgewaschen werden und mittels basischer Extraktion ließ sich bei Bedarf das freie Amin **5b** leicht aus der lagerstabilen, kristallinen Hydrochloridform **5a** gewinnen. Eine säulenchromatografische Aufreinigung des freienamins **5b** gestaltete sich dagegen schwierig, da das Amin **5b** auch in Gegenwart von Triethylamin stark schmiert und nur sehr langsam eluierte.

Das farblose Amin **5b** verfärbt sich selbst bei  $-20\text{ °C}$  und unter Schutzgasatmosphäre gelblich/braun und sollte daher immer frisch vor Gebrauch aus dem Hydrochlorid **23a** hergestellt werden.

Zur Überprüfung der Enantiomerenreinheit wurde das Lacton **5b** mittels chiraler HPLC untersucht. Hierbei konnte sowohl mit der verwendeten *S,S*-Whelko-01- als auch mit der Chirobiotic-V-Säule keine eindeutige Trennung erreicht werden. In allen getesteten Systemen konnte jeweils nur ein Peak gefunden werden, sodass der *ee*-Wert nicht bestimmt werden konnte.

Allerdings konnte Millbrodt in seiner Forschungsarbeit zeigen, dass bei einer Derivatisierung des Lactons **5b** mit verschiedenen Mandelsäurederivaten jeweils nur ein einziges Diastereomer gebildet wird (Abbildung 59).<sup>[130][131]</sup> Ein absoluter Beweis der Konfiguration desamins **5b** konnte aber aufgrund fehlender Kristallinität der Verbindungen **5'** und **5''** noch nicht erbracht werden.

Durch die milden Bedingungen während der gesamten Syntheseroute konnte das Lacton **5b** optisch aktiv ( $[\alpha]_D^{22} = 113^\circ$ ) aufgebaut werden und stellt somit einen Schlüsselbaustein für die weitere Synthese dar.



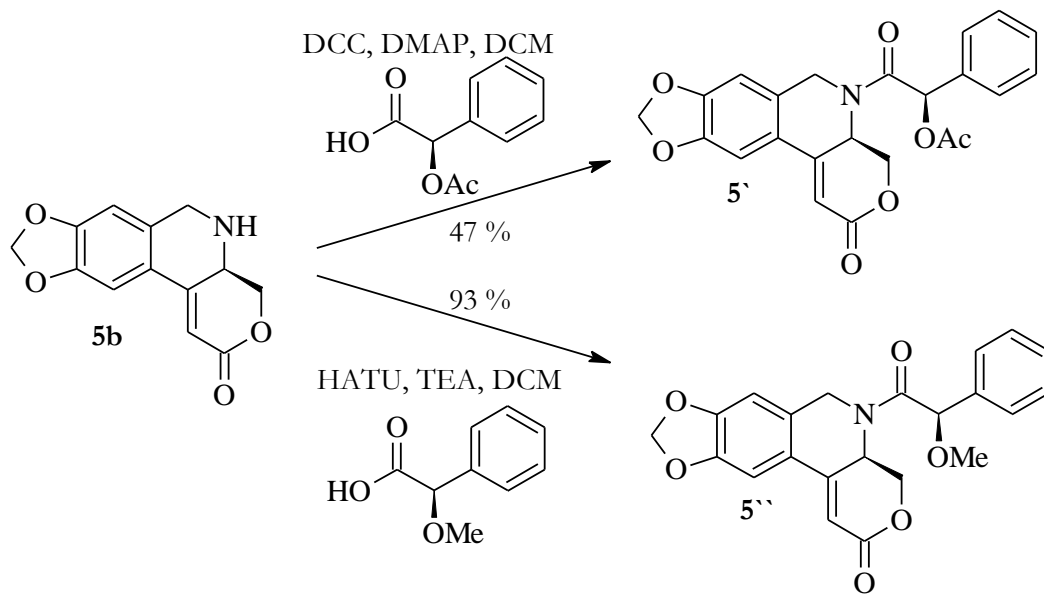


Abbildung 59: Amidierung mit Mandelsäurederivaten

### 2.3 Einführung des C2-Henkels

Die Einführung des C2-Henkels an das freie Amin **5b** kann auf verschiedenem Wege erfolgen (Abbildung 60).

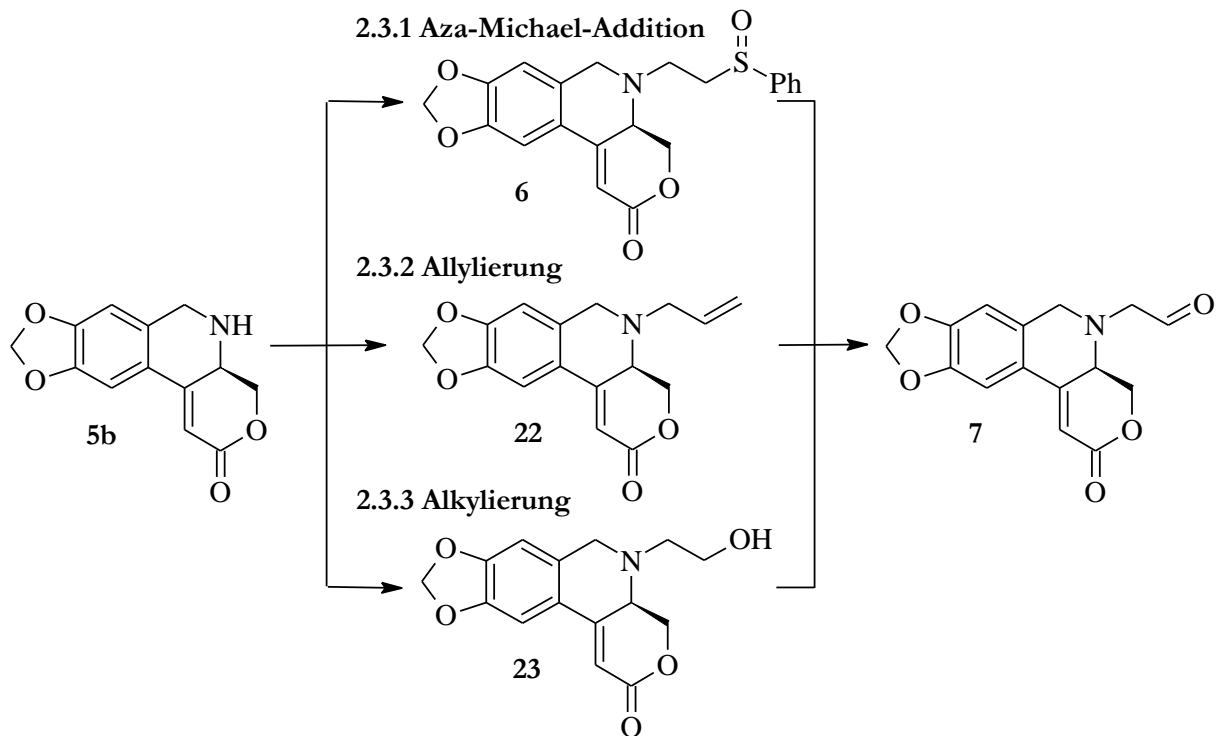


Abbildung 60: Einführung des C2-Henkels

In Abschnitt 2.3.1 wird die Möglichkeit einer Aza-Michael-Addition<sup>[25]</sup> des freienamins an Phenylvinylsulfoxid und anschließender Pummerer-Umlagerung<sup>[89]</sup> des Sulfoxids **6** zum Aldehyd **7** vorgestellt. Eine Alternative (vgl. Abschnitt 2.3.2) hierzu ist die nucleophile Substitution von Allylbromid mit Amin **5b** zum Allylamin **22**. Über eine Oxidation unter C-C-Bindungsspaltung (Ozonolyse<sup>[132]</sup>, Dihydroxylierung<sup>[133]</sup> und Glykolspaltung<sup>[134][135]</sup>) ist Aldehyd **7** zugänglich. Eine weitere Möglichkeit ist eine Alkylierung zum Aminoalkohol **23** und anschließende Oxidation des Alkohols zum Aldehyd **7** (vgl. Abschnitt 2.3.3).

### 2.3.1 Aza-Michael-Addition an Vinylsulfoxide und Pummerer-Oxidation

Die konjugierte Addition (Aza-Michael-Addition) desamins **5b** an die elektronenarme Doppelbindung des Phenylvinylsulfoxids ist eine Möglichkeit zur Einführung eines passenden C2-Bausteins (Abbildung 61).

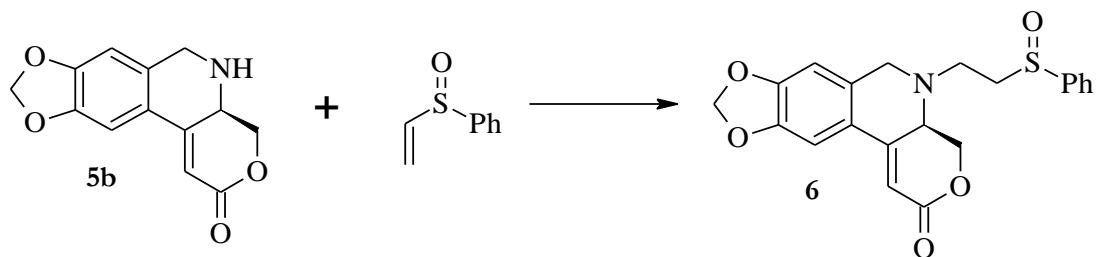


Abbildung 61: Aza-Michael-Addition an Phenylvinylsulfoxid

Allerdings erwies sich schon die Addition desamins **5b** an das Phenylvinylsulfoxid als schwierig (Tabelle 3). Zunächst wurde die Addition unter Standardbedingungen – Refluxieren in protischen Lösungsmitteln – getestet (Eintrag 1).<sup>[136][137]</sup> Hierbei konnte allerdings kaum Umsatz (NMR, DC-Kontrolle) desamins **5b** beobachtet werden. Eine Möglichkeit zur Aktivierung des Akzeptor-Systems ist die Verwendung von Lewis-Säuren. Aber auch die sehr oxophilen Lanthanoide ( $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  und  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ), die sich bei der konjugierten Addition an ungesättigte Carbonyle bewährt haben,<sup>[138]</sup> zeigten keine Verbesserung des Umsatzes (Einträge 2-7). Auch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 110 °C hat keinerlei Einfluss auf die Reaktion. Einzig mit Trimethylaluminium als Co-Reagenz konnte das Sulfoxid **6** in 29 % Ausbeute isoliert werden (Eintrag 8).<sup>[139]</sup> Allerdings führten eine Erhöhung der Trimethylaluminium-Konzentration und höhere Reaktionstemperaturen nicht zu vollständigem Umsatz, sondern zur Zersetzung des freienamins **6** (Eintrag 9).

	Bedingungen	Ausbeute an Amin <b>6</b>
<b>1</b>	Phenylvinylsulfoxid (1.3 Äq./1.5 Äq./ 3 Äq.) Methanol Reflux, 2 d	Kein Umsatz (<10 %) (NMR)
<b>2</b>	Phenylvinylsulfoxid (1.5 Äq.) Yb(OTf) <sub>3</sub> (0.05 Äq.) DCM rt, dann Reflux, 2 d	Kein Umsatz (<10 %) (NMR)
<b>3</b>	Phenylvinylsulfoxid (1.5 Äq.) Sc(OTf) <sub>3</sub> (0.05 Äq.) DCM rt, dann Reflux, 2 d	Kein Umsatz (<10 %) (NMR)
<b>4</b>	Phenylvinylsulfoxid (1.5 Äq.) Yb(OTf) <sub>3</sub> (0.05 Äq.) MeCN rt, dann Reflux, 2 d	Kein Umsatz (<10 %) (NMR)
<b>5</b>	Phenylvinylsulfoxid (1.5 Äq.) Sc(OTf) <sub>3</sub> (0.05 Äq.) MeCN rt, dann Reflux, 2 d	Kein Umsatz (<10 %) (NMR)
<b>6</b>	Phenylvinylsulfoxid (1.5 Äq.) Yb(OTf) <sub>3</sub> (0.05 Äq.) MeCN /H <sub>2</sub> O 1:1 rt, dann Reflux, 2 d	Kein Umsatz (<10 %) (NMR)
<b>7</b>	Phenylvinylsulfoxid (3 Äq.) Yb(OTf) <sub>3</sub> (0.05 Äq.) MeCN 110 °C (Druckrohr), 14 h	Kein Umsatz (<10 %) (NMR)
<b>8</b>	Phenylvinylsulfoxid (1.3 Äq.+ 0.5 Äq.) AlMe <sub>3</sub> (1.3 Äq. + 0.5 Äq.) DCM rt, 4 d	29 % (isoliert)  (+60 % Edukt)
<b>9</b>	Phenylvinylsulfoxid (3 Äq.) AlMe <sub>3</sub> (3 Äq.) DCM rt, 12 h, dann Reflux 2 d	10 % (isoliert)  (Zersetzungsprodukte)

Tabelle 3: Reaktionsbedingungen der *Aza-Michael-Addition* an Phenylvinylsulfoxid

Diese Ergebnisse sind insbesondere beachtlich, da die Addition an einem Testsystem (Addition von Piperidin **24** an Phenylvinylsulfoxid) unter den gleichen Reaktionsbedingungen das Sulfoxid **25** in guten Ausbeuten liefert (Abbildung 62).

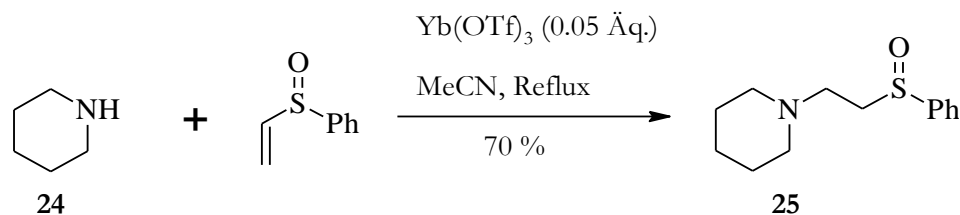


Abbildung 62: Aza-Michael-Reaktion an dem Piperidin-Testsystem

Vermutlich ist das freie Elektronenpaar des Stickstoffs in Amin **5b** durch die rigide anellierte Ringstruktur sterisch stark gehindert und der Angriff eines Nucleophils dadurch erschwert. Vielleicht kommt es auch zu einer doppelten Koordination des Lactons und des Sulfons an die Lewis-Säure, wodurch allerdings eine räumliche Nähe desamins und der reaktiven Doppelbindung nicht gegeben wäre.

Über eine anschließende Pummerer-Umlagerung<sup>[89]</sup> des Sulfoxids **6** soll der für die Cyclisierung benötigte Aldehyd **7** hergestellt werden. Die Pummerer-Umlagerung verläuft dabei über eine Aktivierung des Sulfoxids mittels Acetanhydrid (Abbildung 63). Nach Eliminierung von Essigsäure und Addition des Acetats an das Thionium-Ion entsteht das  $\alpha$ -Acyloxysulfid **26**, welches zum Aldehyd **7** hydrolisiert werden kann.<sup>[140]</sup>

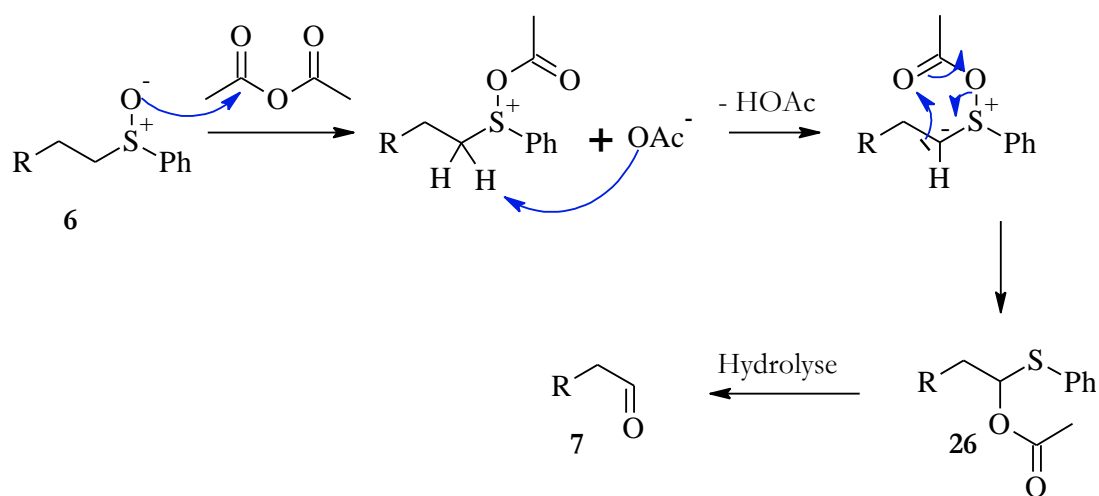


Abbildung 63: Mechanismus der Pummerer-Umlagerung

Die Pummerer-Oxidation am Testsystem **25** verläuft hierbei glatt unter leicht modifizierten Bedingungen mit Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) zum  $\alpha$ -Acyloxysulfid **27** (Abbildung 64).<sup>[141]</sup>

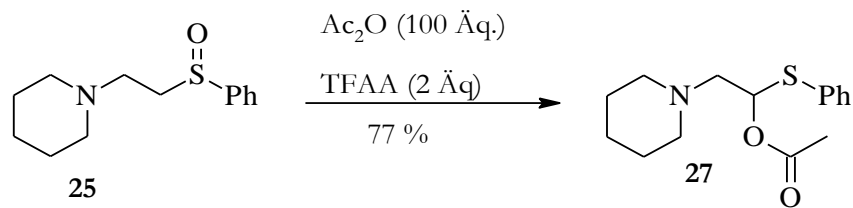


Abbildung 64: Pummerer-Umlagerung des Testsystems

Ein Versuch, die Reaktionsbedingungen auf das Sulfoxid **6** zu übertragen, führte allerdings nicht zum gewünschten Produkt **26**, sondern nur zu dessen Zersetzung (Abbildung 65).

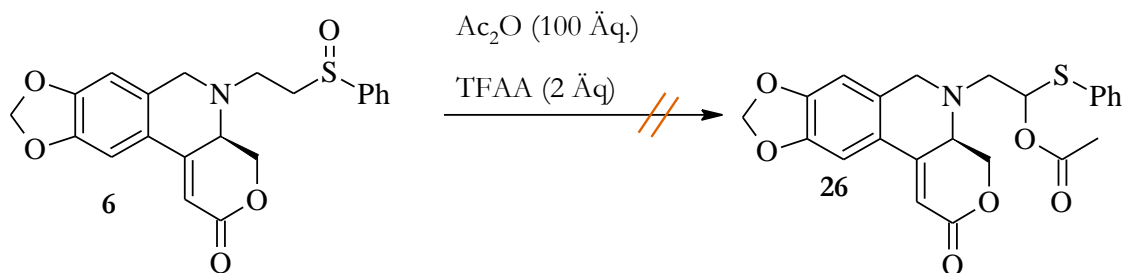
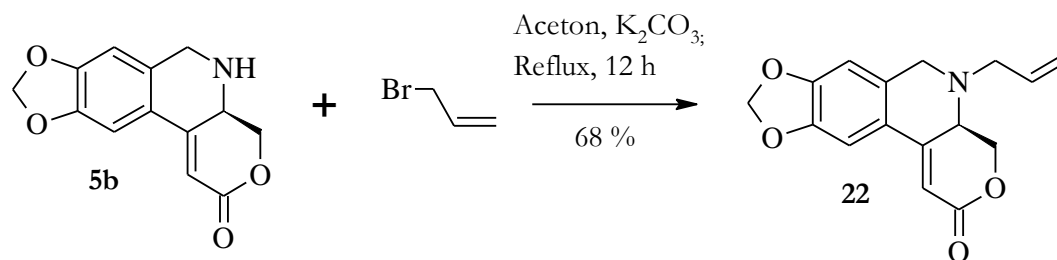


Abbildung 65: Gescheiterte Pummerer-Umlagerung

Aufgrund der schlechten Ausbeute der Aza-Michael-Addition und der Zersetzung des Sulfoxids **25** während der Pummerer-Umlagerung wurden andere Methoden untersucht, um eine geeignete C2-Kette in das Molekül einzuführen.

### 2.3.2 N-Allylierung des freien Amins **5b**

Durch das benachbarte  $\pi$ -System ist die Reaktivität von Allylhalogeniden bei nucleophilen Substitutionen deutlich höher als bei normalen Halogenalkanen.<sup>[142]</sup> Daher wurde die mangelnde Reaktivität des Amins **5b** bei der Aza-Michael-Addition durch eine Allylierung umgangen (Abbildung 66). Die Allylierung des freien Amins **5b** wurde dazu in trockenem Aceton unter Rückfluss durchgeführt und das Allylamin **22** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung in guten Ausbeuten erhalten werden.<sup>[143]</sup>

Abbildung 66: Allylierung des Amins **5b**

Das überschüssige Kohlenstoffatom des Henkels kann nun über eine oxidative C-C-Bindungsspaltung entfernt werden und man erhält den gewünschten Aldehyd **7**.

### 2.3.2 1 Ozonolyse

Die zuverlässigste Methode einer oxidativen Spaltung der C-C-Doppelbindung ist eine Ozonolyse<sup>[132]</sup> der Doppelbindung unter reduktiver Aufarbeitung (Abbildung 67).

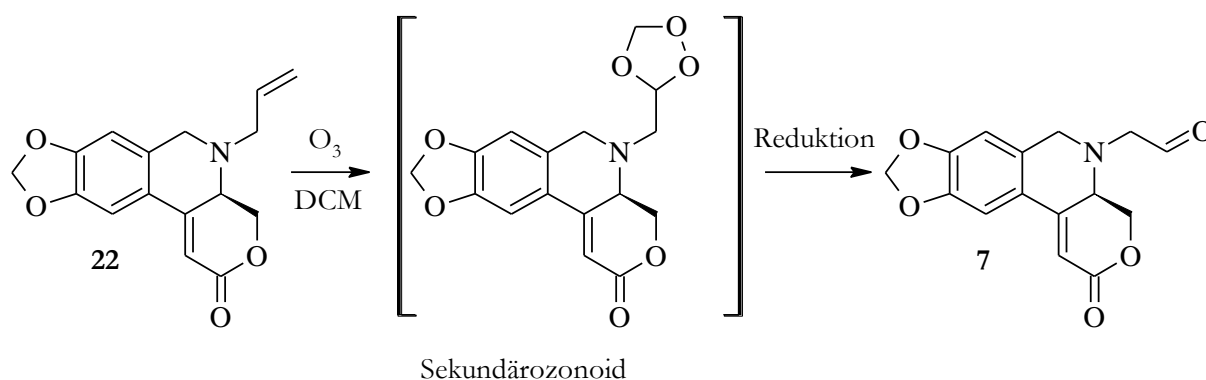


Abbildung 67: Ozonolyse der Doppelbindung

Nach einer 1,3-dipolaren-Cycloaddition von Ozon an die Doppelbindung zerfällt das Primärozonoid unter C-C-Bindungsspaltung. Eine erneute 3+2-Addition des Carbonyloxids an den Aldehyd liefert das Sekundärozonoid.<sup>[144]</sup> Durch eine Reduktion (Zn/HOAc, Dimethylsulfid, Triphenylphosphin, Thioharnstoff) des sehr reaktiven Trioxolans ist der Aldehyd **7** zugänglich.

Zunächst wurde das Allylamin **22** in saurem Methanol (1M HCl) und Dichlormethan suspendiert, um das freie Amin zu protonieren und somit eine Oxidation zum N-Oxid zu vermeiden.<sup>[145]</sup> Allerdings gelang die anschließende Ozonolyse bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  vermutlich aufgrund der schlechten Löslichkeit des Hydrochlorids nicht. Daher wurde die Löslichkeit durch ein unpolares Anion (Tosylat) erhöht.<sup>[146]</sup> Allerdings konnte auch hierbei nur die Zersetzung des Amins **22** beobachtet werden. Zuletzt wurde versucht, die Konzentration

an Ozon während der Reaktion so gering wie möglich zu halten, um unerwünschte Nebenreaktionen und die Zersetzung zu unterdrücken. Hierzu wurden eine gesättigte Ozon-Lösung in DCM erstellt, der Gehalt an Ozon durch Titration mit Styrol bestimmt ( $\sim 0.020\text{M}$ ) und eine Lösung des Amins in Methanol/Dichlormethan mit einem Äquivalent Ozon bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  versetzt.<sup>[147]</sup> Doch auch hierbei konnte keine Produktbildung beobachtet werden.

Um eine bessere Differenzierung und eine Erhöhung der Reaktivität der endständigen Doppelbindung des Allylamins **22** gegenüber Ozon zu erreichen, wurde die Doppelbindung elektronisch „aktiviert“, da die Ozonolyse an elektronenreicheren Doppelbindungen besser und schneller verläuft. So wurde anstatt einer Allylgruppe die höhersubstituierte Prenylgruppe verwendet.<sup>[148]</sup> Die Alkylierung des Amins **5b** verläuft dabei unter ähnlichen Bedingungen wie die Allylierung (Abbildung 68).

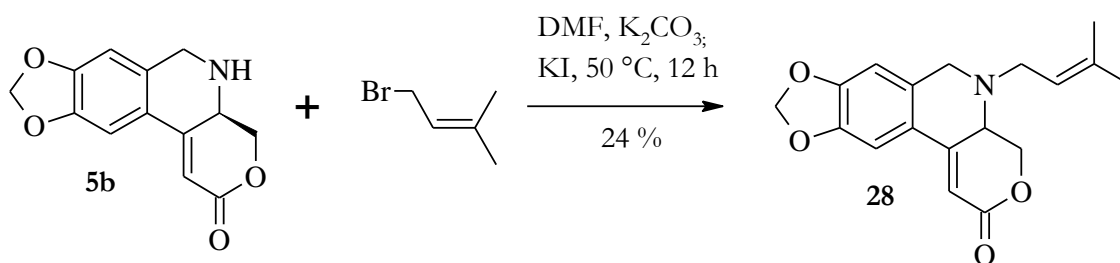


Abbildung 68: Prenylierung des Amins **5b**

Allerdings wurde die Reaktivität des Prenylbromids durch Zugabe von katalytischen Mengen an Kaliumiodid und dem polaren Lösungsmittel DMF erhöht.<sup>[149]</sup> Neben der Bildung des tertiären Amins **28** konnte auch die Bildung des Nebenprodukts **29** (20 % Ausbeute) beobachtet werden (Abbildung 69). Ein denkbarer Mechanismus verläuft über das deprotonierte Lacton **28** und anschließende Alkylierung.

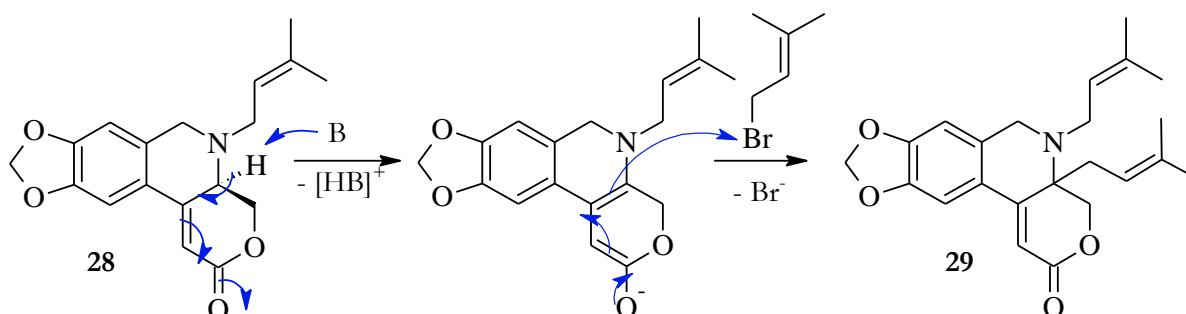


Abbildung 69: Bildung des Nebenprodukts **29** über eine Enolat-Alkylierung

Ebenso vorstellbar wäre eine Quaternisierung des Amins und eine folgende Stevens-Umlagerung<sup>[150]</sup> (Abbildung 70).

## Spezieller Teil

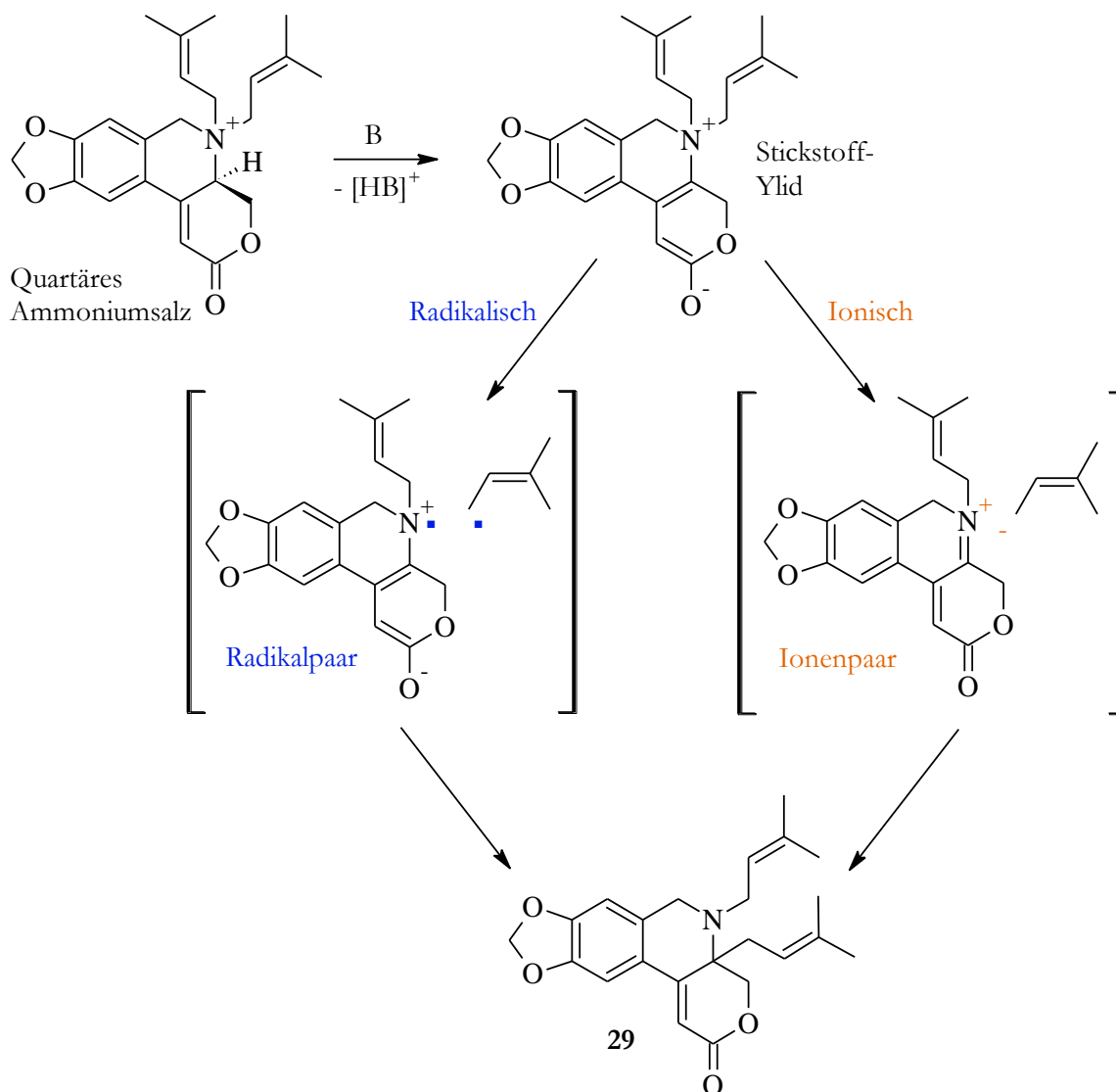


Abbildung 70: Mechanismus für Stevens-Umlagerung

Das quartäre Ammoniumsalz kann in Gegenwart starker Basen zum Stickstoff-Ylid deprotoniert werden. Unterstützt wird die Deprotonierung durch das Akzeptor-System am Kohlenstoff. Anschließend erfolgt die Stevens-Umlagerung des Prenylrests zum Kohlenstoff. Hierbei ist allerdings noch nicht abschließend geklärt, ob die Umlagerung nach einem radikalischen oder ionischen Mechanismus verläuft.<sup>[151]</sup>

Einen weiteren Hinweis auf die hohe Acidität der vinylogenen Carbonylgruppe ist die Tatsache, dass eine Racemisierung des Stereozentrums im Lacton **28** beobachtet werden konnte. Sowohl der Drehwert des einfach prenylierten Produkts **28** als auch der des zweifach prenylierten Nebenprodukts **29** lag bei  $[\alpha]_D = 0^\circ$ . Vermutlich kann die Racemisierung durch die Verwendung einer sterisch anspruchsvollen und milden Base (z.B. DIPEA) verhindert werden. Dies wurde allerdings nicht näher untersucht, da zuerst die direkt folgende Ozonolyse des Allylamins **28** getestet wurde.



Allerdings konnte auch mit der elektronenreicheren dimethylsubstituierten Doppelbindung keine Produktbildung beobachtet werden (Abbildung 71).

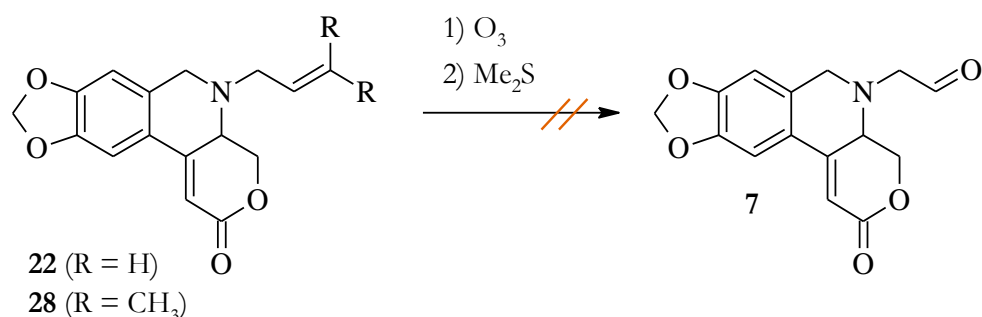


Abbildung 71: Gescheiterte Ozonolyseversuche

Daher wurde der Weg über die Ozonolyse des Allylamins verworfen und die C-C-Spaltung über eine Dihydroxylierung und Glykolspaltung untersucht.

### 2.3.2.2 Dihydroxylierung und Glykolspaltung

Anstelle der Ozonolyse bietet auch eine Dihydroxylierung und anschließende Glykolspaltung des Diols **30** die Möglichkeit einer C-C-Bindungsspaltung zum Aldehyd **7** (Abbildung 72). Zunächst wurde versucht das Allylamin **22** direkt, d.h. ohne Isolierung des Diols **30**, in einer Lemieux-Johnson-Oxidation<sup>[152]</sup> mit Osmiumtetroxid und Natriumperiodat zu oxidieren.<sup>[153]</sup>

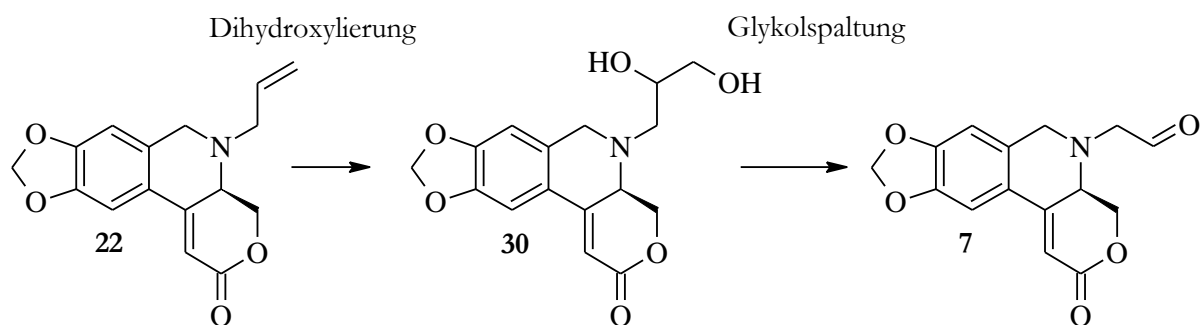


Abbildung 72: Dihydroxylierung und Glykolspaltung

Hierbei wird das katalytische Osmiumtetroxid durch den Überschuss an Natriumperiodat immer wieder neu generiert. Gleichzeitig sorgt das Natriumperiodat für die Glykolspaltung des Diols **30** (Abbildung 73). Durchgeführt wurde die Reaktion in THF/H<sub>2</sub>O (2:1) mit 5 Äquivalenten Natriumperiodat als Oxidationsmittel.



Daher wurde als nächstes versucht eine schrittweise Oxidation, Isolierung des Rohprodukts **30** und Diolsplaltung mittels weniger Äquivalente Periodat, durchzuführen, um eine Zersetzung des C2-Henkels zu vermeiden. Außerdem wurde auf Natriumperodat als Co-Oxidans während der Dihydroxylierung verzichtet und stattdessen *tert*-Butylhydroperoxid (*t*BuOOH)<sup>[156]</sup> oder *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO)<sup>[157][158]</sup> verwendet.

Doch schon die Dihydroxylierung des Allylamins **22** erwies sich als schwierig. Zunächst wurde das Allylamin **22** mit 3 Äquivalenten NMO in THF/*t*BuOH/H<sub>2</sub>O (3:3:1) und Osmiumtetroxid (1 mol%) bei Raumtemperatur umgesetzt. Die DC-Kontrolle zeigte bereits nach einer Stunde das Entstehen mehrerer deutlich polarerer Produkte ( $R_f$  (Edukt) = 0.83,  $R_f$  (Produkte) = 0.56; 0.28; 0.13), aber noch keinen kompletten Umsatz an. Auch die Zugabe von weiteren 0.01 Äquivalenten des Katalysators konnte die Reaktion nach 72 Stunden nicht vervollständigen. Das NMR-Rohspektrum zeigte schließlich überwiegend Zersetzungsprodukte und Edukt **22** an.

Auf eine Reaktionsoptimierung der Dihydroxylierung/Diolsplaltungen und Ozonolyse wurde nach den ersten gescheiterten Experimenten verzichtet, da auch bei sorgfältiger Wahl der Reaktionsbedingungen vermutlich mit Zersetzungsprodukten oder mit dem Abbau des C2-Henkels zu rechnen ist. Aber gerade die Herstellung des Aldehyds **7** sollte ohne größere Nebenprodukte und Verunreinigungen erfolgen, da eine chromatographische Aufreinigung aufgrund der Empfindlichkeit des Aldehyds **7** nicht möglich ist. Ein sauberer Aldehyd erscheint aber unbedingt erstrebenswert, um reproduzierbare Ergebnisse bei der Cyclisierung im Schlüsselschritt zu gewährleisten.

Daher wurde der Weg trotz günstig verlaufender Allylierung (vgl. Abbildung 66) nach den gescheiterten Versuchen der oxidativen Spaltung des Allylhenkels verworfen.

### 2.3.3 *N*-Alkylierung

Bei der Alkylierung des freien Amins **5b** sollte zwar mit ähnlichen Schwierigkeiten wie bei der Aza-Michael-Addition zu rechnen sein, allerdings sind die Möglichkeiten einer einfacheren Weiterfunktionalisierung des C2-Henkels deutlich flexibler. Es bieten sich zunächst zwei Bausteine für eine *N*-Alkylierung an (Abbildung 75). Eine direkte Alkylierung des freien Amins **5b** zum Aldehyd **7** (etwa durch reduktive Aminierung von Glyoxal oder durch Alkylierung mit Bromacetaldehyd) wurde aufgrund der hohen Reaktivität der benötigten Reagenzien und der damit verbundenen Tendenz zu Nebenreaktionen nicht in Erwägung gezogen. In Frage für eine saubere Darstellung des Aldehyds **7** kommt entweder eine Entschützung des Acetals **31** oder eine Oxidation des Aminoalkohols **23**.

Durch nucleophile Substitution bietet der Aminoalkohol **23** weiterhin die Möglichkeit, das Iodid **32** herzustellen, welches sehr interessant für eine weiterführende Synthese mit einem unfunctionalisierten C2-Henkel ist (vgl. Struktur von Crinan).

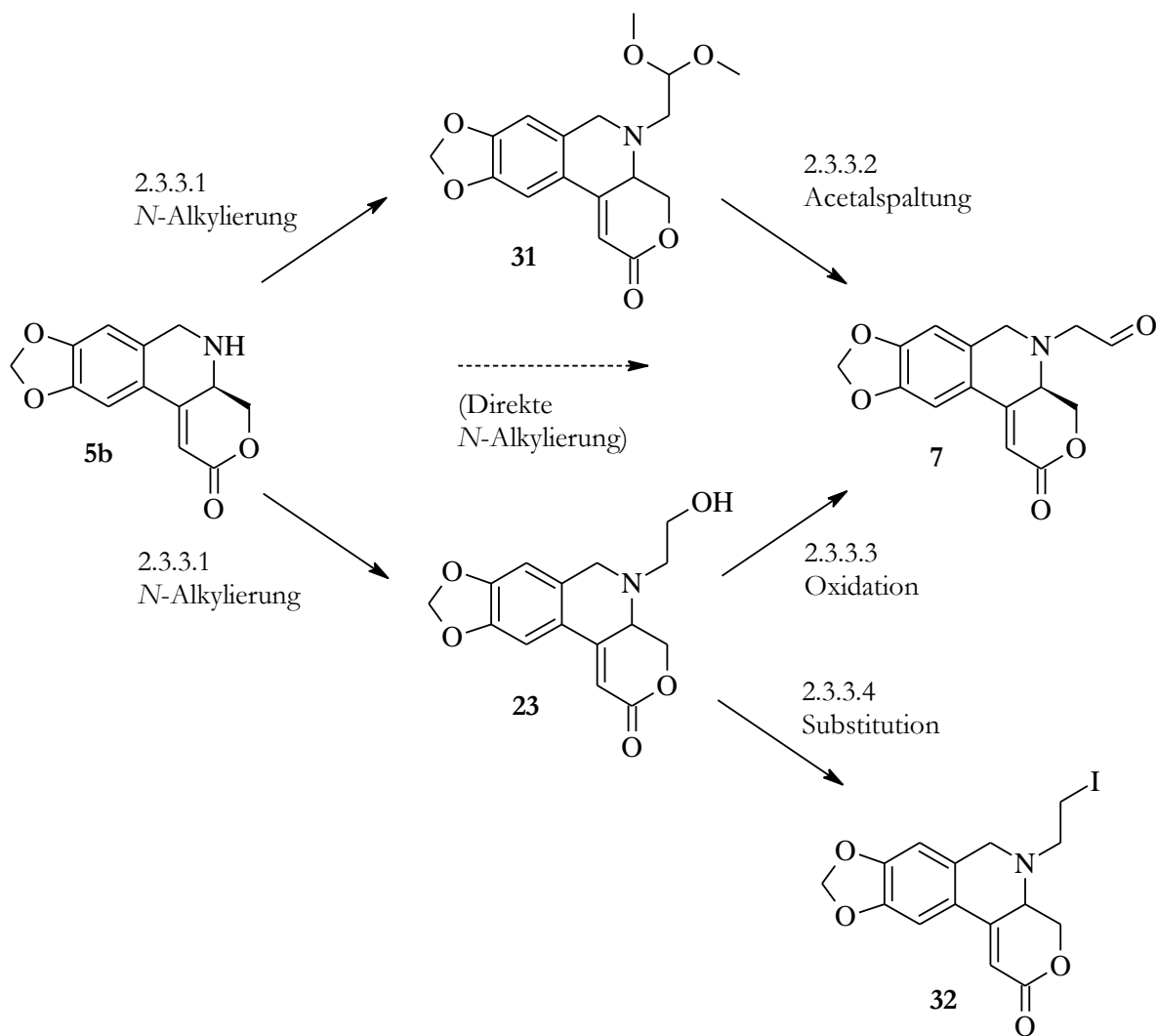


Abbildung 75: Übersicht N-Alkylierung

### 2.3.3.1 N-Alkylierung

Als erstes wurde die Alkylierung des freienamins zum Dimethoxyacetal **31** untersucht. Als Alkylierungsmittel wurde 2-Brom-1,1-dimethoxyethan verwendet, da die Dimethoxyacetalgruppe unter milden Bedingungen zum gewünschten Aldehyd **7** gespalten werden kann (Abbildung 76).<sup>[92]</sup>

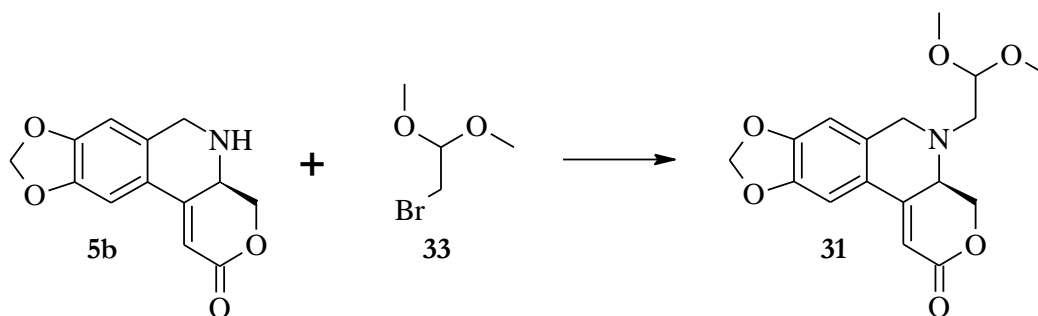


Abbildung 76: N-Alkylierung des freienamins **5b**

Zur Alkylierung wurde das Amin **5b** im Lösungsmittel gelöst und mit dem Alkylierungsmittel, einer Base zum Abfangen des entstehenden Bromwasserstoffs und einer katalytischen Iodid-Quelle versetzt. In Tabelle 4 finden sich die verschiedenen Reaktionsbedingungen der Alkylierung. Aus den Einträgen 1-3 erkennt man, dass Kaliumcarbonat als Base nicht sinnvoll ist, da die Bedingungen zu einer Racemisierung des Stereozentrums führen. Die Racemisierung lässt sich allerdings unter Verwendung des sterisch anspruchsvollen Diisopropylethylamin unterdrücken (Einträge 4-7).<sup>[159]</sup> Für die Alkylierung sind hohe Temperaturen von mind. 100 °C notwendig, um einen Umsatz zu beobachten (Eintrag 4). Aber eine zu hohe thermische Belastung führt hierbei schnell zur Zersetzung des Edukts (Einträge 2 und 5). Die höchste Ausbeute lässt sich durch die Verwendung des Lösungsmittelgemischs Dioxan/DMF (3:1) erreichen. Hierbei wirkt sich der Zusatz des sehr polaren DMF günstig auf die Reaktion aus (Eintrag 6 und 7).<sup>[160]</sup>

Versuche, die sehr langen Reaktionszeiten durch den Einsatz von Mikrowellenbedingungen zu verkürzen, führten zu keiner Veränderung bzgl. der rein thermischen Variante aus Tabelle 4.

Spezieller Teil

	Bedingungen	Ergebnis
<b>1</b> <sup>[161]</sup>	Bromdimethoxyethan (1.0 Äq.) KI (1.0 Äq.) K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.0 Äq.) DMF 100 °C, 24 h	15 % ( <b>Rac.31</b> ) (isoliert) 44 % (Edukt <b>5b</b> ) (isoliert)
<b>2</b> <sup>[162]</sup>	Bromdimethoxyethan (1.0 Äq.) KI (1.0 Äq.) K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.0 Äq.) DMF 130 °C, 24 h	Zersetzung (vermutlich Aromatisierung des C-Rings)
<b>3</b>	Bromdimethoxyethan (10 Äq.) KI (0.3 Äq.) K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3.0 Äq.) Dioxan 120 °C (Druckrohr), 12 h	40 % ( <b>Rac. 31</b> ) (isoliert)
<b>4</b>	Bromdimethoxyethan (5 Äq.) TBAI (0.1 Äq.) DIPEA (5.0 Äq.) Dioxan Reflux, 72 h	17 % ( <b>31</b> ) (isoliert) 42 % ( <b>5b</b> ) (isoliert)
<b>5</b>	Bromdimethoxyethan (5 Äq.) TBAI (0.1 Äq.) DIPEA (5.0 Äq.) DMF 140 °C, 24 h	Zersetzung
<b>6</b>	Bromdimethoxyethan (5 Äq.) TBAI (0.2 Äq.) DIPEA (5.0 Äq.) Dioxan 120 °C (Druckrohr), 24 h	31 % ( <b>31</b> ) (isoliert)
<b>7</b> <sup>[163]</sup>	Bromdimethoxyethan (5 Äq.) TBAI(0.2 Äq.) DIPEA (6.0 Äq.) Dioxan / DMF (3:1) 115 °C, 72 h	59 % ( <b>31</b> ) (isoliert)
<b>8</b>	Ioddimethoxyethan (5 Äq.) DIPEA (6.0 Äq.) Dioxan / DMF (1:1) 115 °C, 72 h	48 % ( <b>31</b> ) (isoliert)

Tabelle 4: Reaktionsbedingungen für die N-Alkylierung (Auswahl)

Kaum bemerkbar dagegen macht sich die katalytische Menge an Iodid in der Reaktion (Eintrag 6 und 7). Dies zeigt sich besonders deutlich, wenn man anstelle des Bromids **33** das entsprechende Iodid **34** direkt einsetzt (Eintrag 8). Das Iodid **34** lässt sich auf einfachem Wege über eine Finkelstein-Reaktion<sup>[164]</sup> darstellen (Abbildung 77).<sup>[165]</sup>

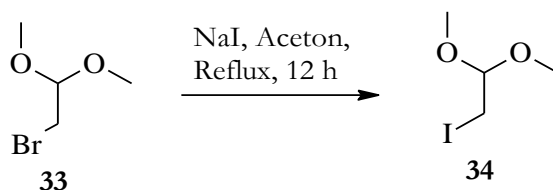


Abbildung 77: Finkelstein-Austausch zum Iodid **34**

Die Alkylierung des freienamins **5b** zum Acetal **31** gelingt unter den optimierten Bedingungen (Eintrag 7) auf akzeptable Weise mit 59 % Ausbeute.

Des Weiteren wurde eine Alkylierung zum Aminoalkohol **23** untersucht (Abbildung 78).

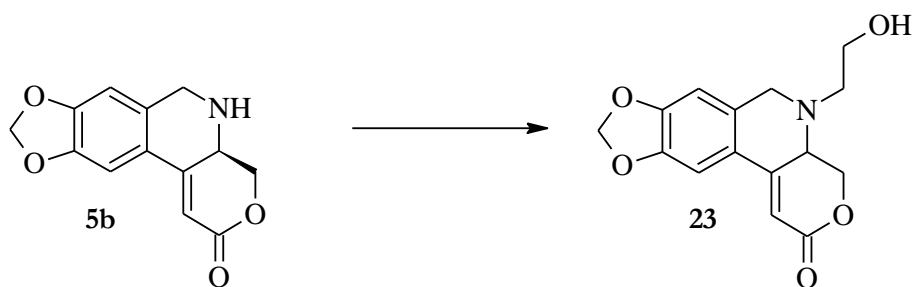


Abbildung 78: N-Alkylierung zum Aminoalkohol **23**

Hierzu wurde zunächst eine direkte Substitution mit C2-Bausteinen untersucht, welche ohne Umwege den primären Alkohol **23** liefern. Geeignet hierfür sind vor allem 2-Bromethanol<sup>[166]</sup> und Ethylencarbonat (Tabelle 5).

Unter allen Reaktionsbedingungen konnte bei niedrigen Temperaturen keine Produktbildung oder bei höheren Temperaturen direkt eine Zersetzung des Edukts beobachtet werden. Vermutlich begünstigen die Reaktionsbedingungen (Temperatur und Base) die Bildung von Ethylenoxid aus 2-Bromethanol, welches eine Zersetzung des Edukts bewirkt. Daher wurde versucht, eine Epoxid-Bildung durch die Verwendung einer Schutzgruppe auf dem freien Alkohol zu vermeiden.

	Bedingungen	Ergebnis
<b>1</b>	2-Bromethanol (3 Äq.) K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3 Äq.) DMF 50 °C, 12 h	Zersetzung
<b>2</b>	2-Bromethanol (5 Äq.) K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (5 Äq.) Ethanol Reflux, 72 h	Zersetzung
<b>3</b> <sup>[167]</sup>	2-Bromethanol (3 Äq.) K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (6 Äq.) Methanol 40 °C (Druckrohr), 24 h	Zersetzung
<b>4</b> <sup>[168]</sup>	Ethylencarbonat (3 Äq.) Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3 Äq.) Dioxan 120 °C, 72 h	Zersetzung
<b>5</b>	Ethylencarbonat (3 Äq.) Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3 Äq.) KI (0.5 Äq.) DMSO 120 °C, 72 h	Zersetzung

Tabelle 5: Direkte N-Alkylierung zum Aminoalkohol **23**

Es wurde hierfür eine leicht einzuführende und ebenso schnell abspaltbare Silylschutzgruppe ausgewählt, welche unter Standardbedingungen erfolgreich zum Silylether **35** eingeführt werden konnte (Abbildung 79).<sup>[169]</sup>

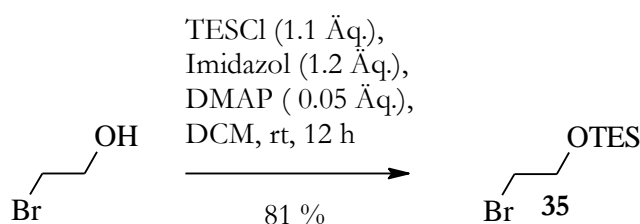


Abbildung 79: Darstellung des geschützten 2-Bromethanol

Mittels des geschützten Bromids **35** wurde eine Alkylierung des freienamins durchgeführt (Abbildung 80). Hierbei wurden die Reaktionsbedingungen den Erkenntnissen der Alkylierung mit 2-Bromdimethoxyethan angepasst (vgl. Tabelle 4).



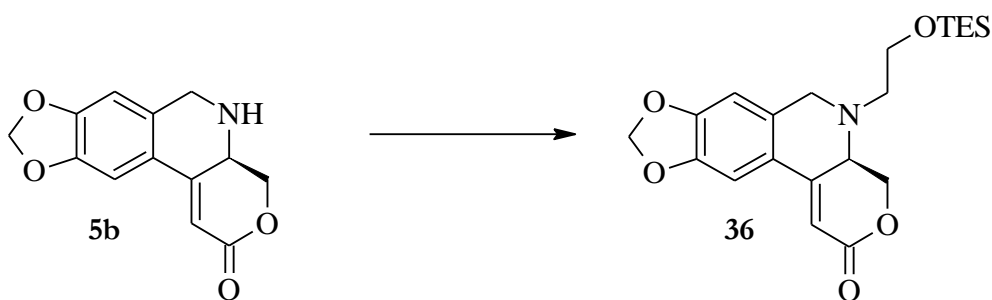


Abbildung 80: N-Alkylierung mit geschütztem 2-Bromethanol

Für die Reaktion wurden alle Reagenzien im Lösungsmittel gemischt und für die entsprechende Dauer unter Schutzgas erhitzt (Tabelle 5).

	Bedingungen	Ergebnis
<b>1</b>	1-Brom-2-(triethylsiloxy)ethan (1.2 Äq.) DIPEA (1.5 Äq.) TBAI (0.2 Äq.) Dioxan /DMF (10:1) 100 °C, 12 h	12 % ( <b>36</b> ) (isoliert)
<b>2</b>	1-Brom-2-(triethylsiloxy)ethan (3 Äq.) DIPEA (4 Äq.) TBAI (0.2 Äq.) Dioxan /DMF (4:1) 120 °C, 12 h	40 % ( <b>36</b> ) (isoliert)
<b>3</b>	1-Iod-2-(triethylsiloxy)ethan (3.8 Äq.) DIPEA (4 Äq.) Dioxan /DMF (1:1) 120 °C, 12 h	43 % ( <b>36</b> ) (isoliert)
<b>4</b>	1-Brom-2-(triethylsiloxy)ethan (3 Äq.) DIPEA (4 Äq.) TBAI (1 Äq.) MeCN 110 °C (Druckrohr), 24 h	56 % - 69 % ( <b>36</b> ) (isoliert)

Tabelle 6: N-Alkylierung zum geschützten Aminoalkohol **36**

Aus Tabelle 6 ist ersichtlich, dass für eine erfolgreiche Alkylierung abermals hohe Temperaturen notwendig sind. Zudem hat die Fluchtgruppe des Alkylierungsmittels selbst kaum einen Einfluss auf die Reaktion (Eintrag 2 und 3). Es genügt das Iodid *in situ* durch die Zugabe eines Iodid-Donors (TBAI) herzustellen. Ein direkter Einsatz des Iodids **37** ist nicht notwendig (Abbildung 81).<sup>[170]</sup>

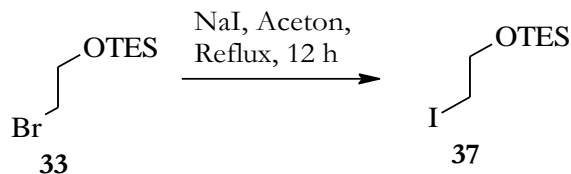


Abbildung 81: Finkelstein-Austausch

Bemerkbar ist dagegen eine deutliche Erhöhung der Ausbeute bei der Verwendung von Acetonitril als Lösungsmittel (Eintrag 4). Dies kann ein Hinweis auf eine Beteiligung des Lösungsmittels bei der Reaktion sein.<sup>[171]</sup> Ähnlich wie bei einer Ritter-Reaktion<sup>[172]</sup> könnte das Lösungsmittel nucleophil das Bromid **35** angreifen und das sehr reaktive Nitrilium-Salz vom freien Amin **5b** abgefangen werden (Abbildung 82).

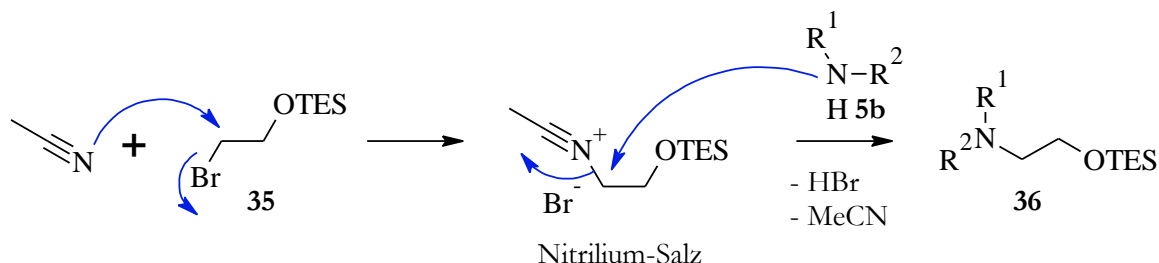


Abbildung 82: Vermutliche Lösungsmittelbeteiligung des Acetonitrils

Allerdings sind auch bei der Verwendung von Acetonitril hohe Temperaturen, und damit eine Reaktion unter Druck zur Erhöhung der Siedetemperatur des Lösungsmittels, notwendig. Unter diesen Bedingungen gelingt die Darstellung desamins **36** in guten Ausbeuten (69 %).

Die anschließend notwendige Entschützung erfolgte im Säuren. Hierzu wurde der Silylether **36** in Methanol gelöst und mittels konz. Salzsäure sauer gestellt (~ 1M HCl in MeOH) (Abbildung 83).

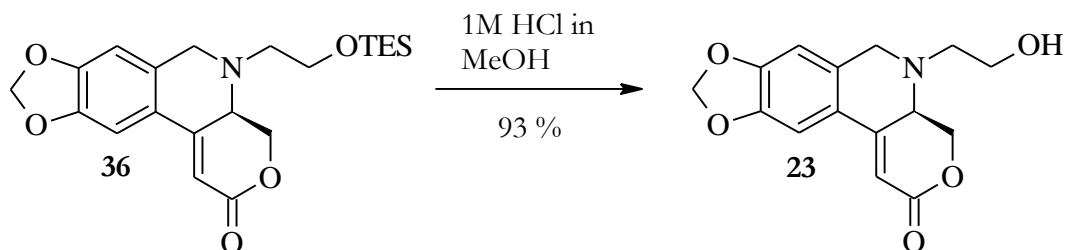


Abbildung 83: Entschützung zum Aminoalkohol **23**

Eine prinzipielle Alkylierung desamins **5b** ist durch Bromalkane möglich. Dennoch zeigt sich – ähnlich wie bei der Aza-Michael-Addition aus Abschnitt 2.3.1 – eine deutliche Hemmung der Nucleophilie des freienamins **5b**, welche vermutlich auf eine sterische Abschirmung zurückzuführen ist (Kettenverzweigung in direkter Nachbarstellung). Womöglich trägt auch die Konformation des rigiden Ringsystems zu einer ungünstigen Positionierung des freien Elektronenpaares bei, was zu einer Verminderung der Reaktivität führt.

Nach der erfolgreichen Einführung des C2-Henkels galt es nun, geeignete Bedingungen für die Umwandlung des Acetals **31** und des Alkohols **23** in den Aldehyd **7** zu finden.

### 2.3.3.2 Acetalspaltung

Zuerst wurde die Möglichkeit einer Spaltung des Dimethylacetals **31** in den Aldehyd **7** untersucht (Abbildung 84).

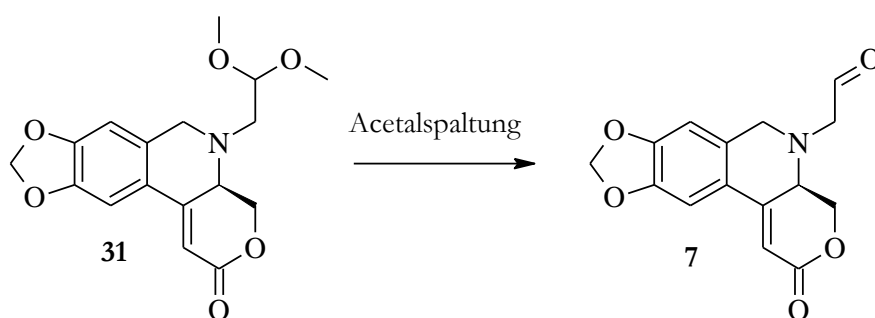


Abbildung 84: Acetalspaltung zum Aldehyd **7**

Für die Acetalspaltung wurden zunächst protische Bedingungen gewählt. Allerdings konnte sowohl mit *para*-Toluolsulfonsäure in Wasser/Dioxan<sup>[173]</sup> als auch mit 6M HCl in Aceton<sup>[174]</sup> keine Bildung des Aldehyds **7** beobachtet werden. Beim Refluxieren in Salzsäure und Aceton konnte nur der Abbau des C2-Henkels festgestellt werden.<sup>[175]</sup> Dieser wird vermutlich über eine partielle Acetalspaltung, Eliminierung zum Enamin und Addition von Wasser eingeleitet. Das Halbaminale zerfällt dann unter den stark sauren Bedingungen zum Hydrochlorid **5a**, welches auch die Triebkraft der Reaktion darstellt (Abbildung 85).

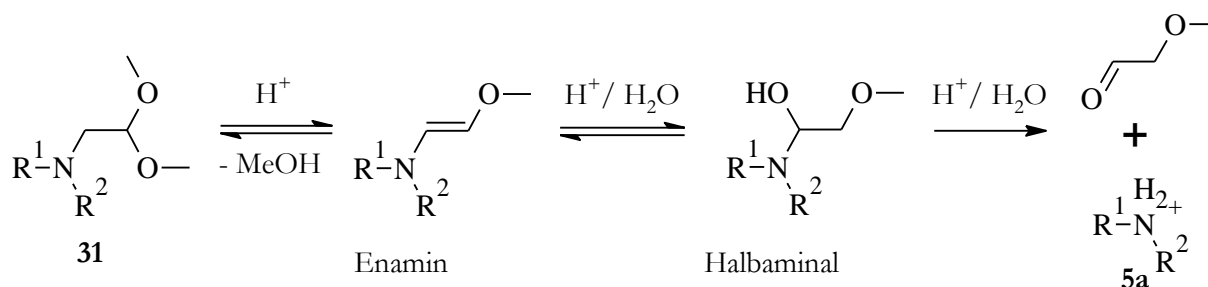


Abbildung 85: Zerfall des Acetals zum Amin **5a**

Unter nur schwach sauren Bedingungen reichte dagegen die Säurestärke für eine doppelte Protonierung des Edukts **31** nicht aus. Die Protonierung des stark basischen Stickstoffs in unmittelbarer Nähe zum Acetal erschwert eine weitere Aktivierung des nur sehr schwach basischen Sauerstoffs. Es konnte kein Umsatz beobachtet werden.

Daher wurde im nächsten Schritt eine Aktivierung des Acetals durch oxophile Lewis-Säuren untersucht (Tabelle 7).

	Bedingungen	Ergebnis
<b>1</b> <sup>[176]</sup>	FeCl <sub>3</sub> * H <sub>2</sub> O (3 Äq.) DCM Reflux, 14 h	Kein Umsatz, nur Edukt <b>31</b>
<b>2</b> <sup>[177]</sup>	Yb(OTf) <sub>3</sub> (0.1 Äq.) MeCN (2 % H <sub>2</sub> O) Rt, 14 h	Kein Umsatz, nur Edukt <b>31</b>
<b>3</b> <sup>[178]</sup>	BF <sub>3</sub> * OEt <sub>2</sub> (3.5 Äq.) DCM Reflux, 4 h	Vollständiger Umsatz ~ 80 % Aldehyd <b>7</b> (NMR)
<b>4</b> <sup>[179]</sup>	TMSI (5 Äq.) DCM 0 °C - rt, 4 h	Vollständiger Umsatz ~ 90 % Aldehyd <b>7</b> (NMR)

Tabelle 7: Bedingungen für die Acetalspaltung

Eisen(III)chlorid und Ytterbium(III)triflat erreichten keine ausreichende Aktivierung des Acetals **31**. Auch nach längeren Reaktionszeiten konnte keinerlei Umsatz bemerkt werden (Eintrag 1 und 2).

Die Aktivierung des Acetals **31** gelingt mit Bortrifluorid in Dichlormethan unter Rückfluss.<sup>[176]</sup> Hierbei ist allerdings die Reaktionsdauer entscheidend für den Erfolg. Der vollständige Umsatz des Acetals **31** sollte daher sorgfältig mittels Dünnschichtchromatografie verfolgt werden. Längere Reaktionszeiten fördern die Bildung von Zersetzungsprodukten und führen nach etwa 6 Stunden zur vollständigen Zersetzung

des Aldehyds **7**. Bei Raumtemperatur hingegen findet so gut wie kein Umsatz des Acetals **31** statt. Besser hat sich die Variante mit Trimethylsilyliodid als Lewis-Säure erwiesen.<sup>[179]</sup> Hierbei konnte der Aldehyd **7** bei niedrigen Temperaturen und kürzerer Reaktionszeit relativ sauber (~ 90 %) aus der organischen Phase isoliert werden.

Ein Versuch, den Aldehyd **7** nach der Reaktion säulenchromatografisch aufzureinigen, führte zu dessen Zersetzung auf der Säule. Daher konnte nur das entsprechende Rohprodukt in die Folgereaktion eingesetzt werden.

Zusammenfassend erfolgt die Herstellung des Acetals **31** und dessen Spaltung zum Aldehyd **7** nach folgender Methode am besten (Abbildung 86).

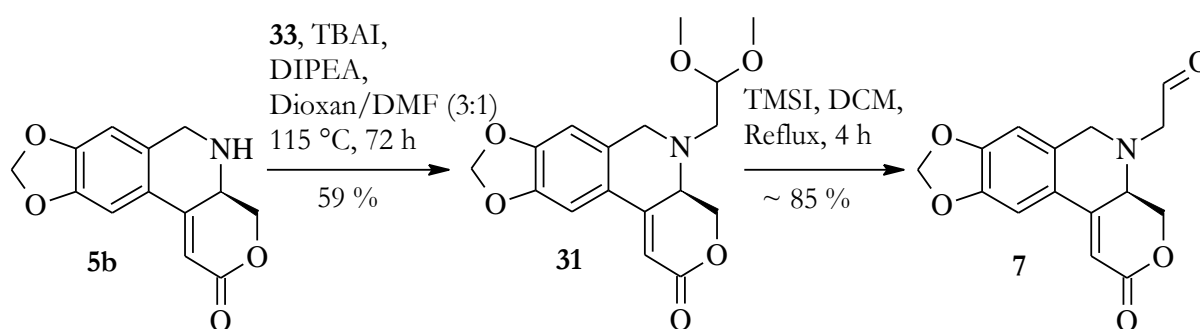


Abbildung 86: Zusammenfassung Alkylierung und Acetalspaltung

### 2.3.3.3 Oxidation des Aminoalkohols

Für die Oxidation von primären Alkoholen zu Aldehyden stehen mittlerweile dutzende Methoden und Varianten zur Verfügung.<sup>[180]</sup> Aufgrund der Empfindlichkeit des Edukts und Produkts wurden besonders schonende Oxidationen ausgewählt.

Nachdem der erste Versuch einer Dess-Martin-Oxidation<sup>[181]</sup> gescheitert war,<sup>[182]</sup> lieferte bereits die zweite verwendete Variante das gewünschte Produkt. Mit Hilfe einer Parikh-Doering-Oxidation<sup>[183]</sup> gelang es, den Alkohol **23** quantitativ in den Aldehyd **7** zu überführen (Abbildung 87).<sup>[184]</sup> Beachtlich hierbei ist vor allem die Reinheit des entstehenden Aldehyds **7**. Die meisten Verunreinigungen können durch einfache Säure-Basen-Extraktion vom Produkt entfernt werden. Allerdings entstehen hierbei kleinere Produktverluste aufgrund der hohen Polarität des Aldehyds und eine häufige Reextraktion der wässrigen Phase ist notwendig.

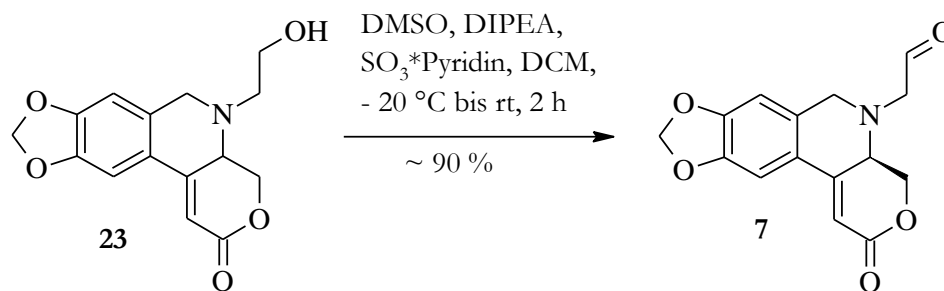


Abbildung 87: Parikh-Doering-Oxidation

Der Weg über eine Alkylierung zum Aminoalkohol **23** liefert insgesamt ähnliche Ausbeuten (Abbildung 88) wie der Weg über die Acetalspaltung (Abbildung 86).

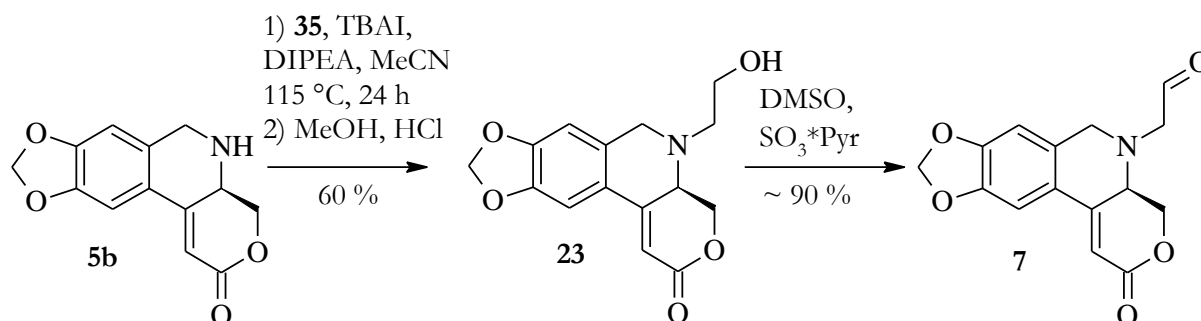


Abbildung 88: Zusammenfassung der Alkylierung und Oxidation

Allerdings ist der Weg über den freien Alkohol **23** aufgrund der Reinheit des entstehenden Aldehyds **7** zu bevorzugen. Zusätzlich eignet sich die Parikh-Doering-Oxidation durch die kürzere Reaktionszeit und einfachere Reaktionsführung besser, den Aldehyd frisch vor der weiteren Verwendung herzustellen.

#### 2.3.3.4 Substitution zum Iodid

Ein weiterer Vorteil des Alkohols **23** ist die schnelle Modifizierung zum Iodid **32** (Abbildung 89). Der Alkohol **23** wurde zunächst mit Methansulfonsäurechlorid **38** aktiviert und anschließend über einen Finkelstein-Austausch<sup>[164]</sup> in das Iodid **32** überführt.<sup>[185]</sup> Die sehr reaktive Zwischenstufe des Mesylats **39** wurde hierbei direkt als Rohprodukt eingesetzt.

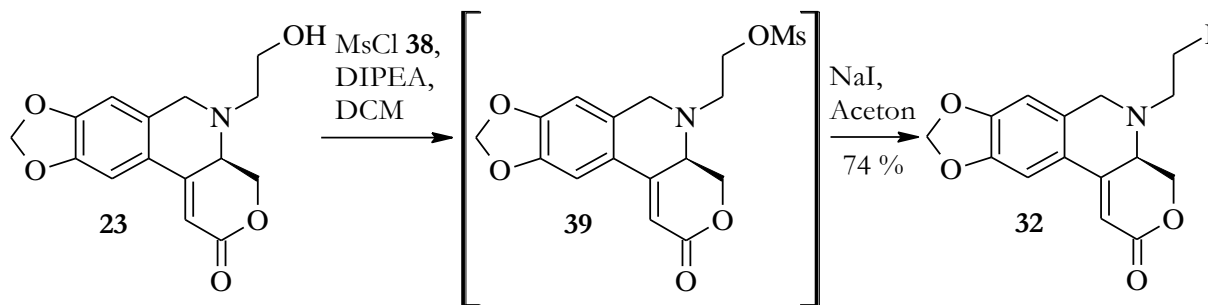


Abbildung 89: Nucleophile Substitution zum Iodid **32**

Der Versuch, das Iodid **32** mittels einer Mukaiyama-Redoxkondensation<sup>[186]</sup> herzustellen, scheiterte an der unvollständigen Reaktion und Schwierigkeiten beim Abtrennen des entstehenden Triphenylphosphinoxids.<sup>[187]</sup>

Das Iodid **32** kann wie der Aldehyd **7** für eine radikalische Cyclisierung verwendet werden. Allerdings weist das Cyclisierungsprodukt des Iodids **32** hierbei keine Funktionalität an der C2-Brücke auf. Demnach wäre hier die Synthese des nicht funktionalisierten Crinans anzuvisieren.

## 2.4 Aufbau des quartären Zentrums

Der Aufbau des quartären Kohlenstoffzentrums ist der Schlüsselschritt der Synthese. Die Polarität der Akzeptor-substituierten Doppelbindung des Tetrahydroisochinolingerüsts erlaubt entweder eine radikalische oder eine anionische Addition des C2-Bausteins (Abbildung 90).

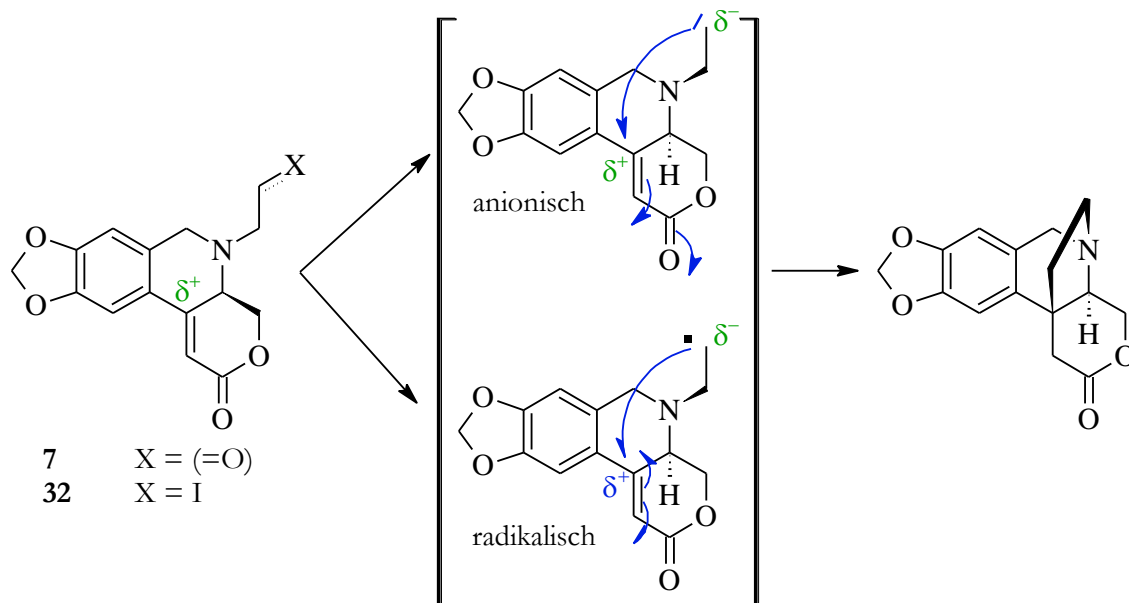


Abbildung 90: Aufbau des quartären Kohlenstoffzentrums

Aufgrund der Vorarbeiten von Böschel<sup>[65]</sup> (vgl. Abschnitt 1.4.1) wurde zuerst eine radikalische Cyclisierung mittels Samariumdiodid versucht. Für den Aldehyd **7** wurde ebenfalls eine anionische Addition an das ungesättigte Lacton mittels einer Umpolung der Carbonylfunktionalität durchgeführt.

### 2.4.1 Radikalische Cyclisierung des Iodids mit Samariumdiodid

Geplant ist eine Cyclisierung mittels Samariumdiodid. Hierbei überträgt das Samarium(II) ein Elektron auf die schwache C-I-Bindung und unter Ausbildung von Sm(III) erhält man ein sehr reaktives Kohlenstoffradikal (Abbildung 91).<sup>[188]</sup> Dieses Radikal kann in einer konjugierten Addition an der Doppelbindung des Moleküls angreifen (5-exo-trig-Reaktion<sup>[189]</sup>). Das nahezu planare Ringsystem erlaubt einen Angriff nur von der sterisch leichter zugänglichen Oberseite des Moleküls. Nach der Übertragung eines weiteren Elektrons erhält man das Samarium-Enolat, welches in Gegenwart eines Protons zum Lacton **40** isomerisiert.



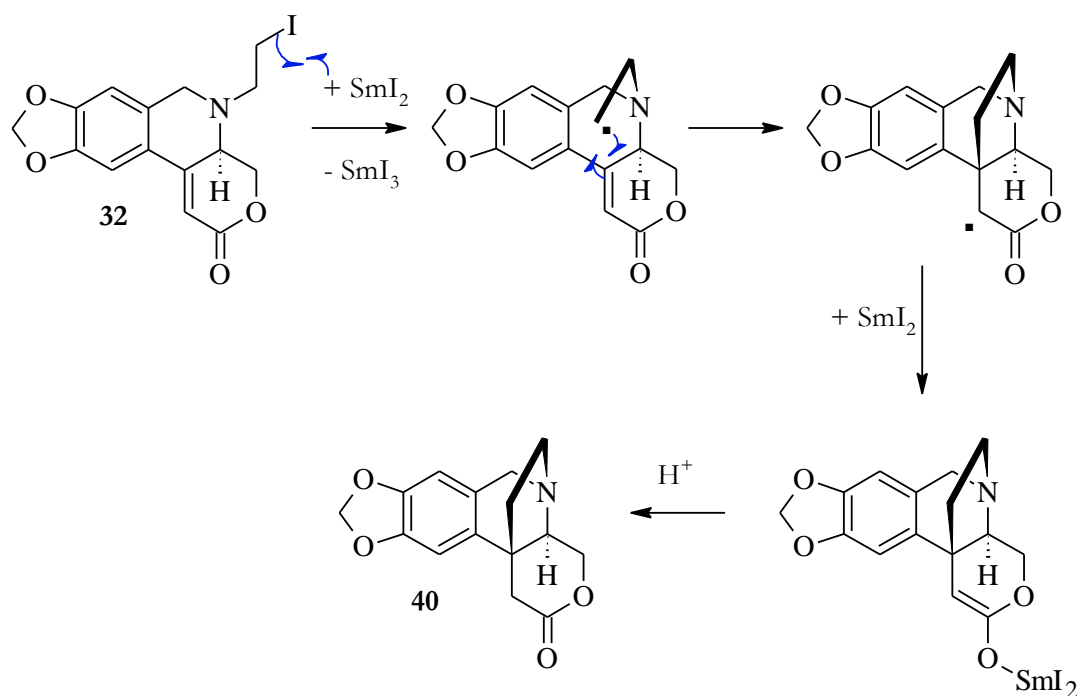


Abbildung 91: Mechanismus der radikalischen Cyclisierung

Die Reaktionsführung bei der radikalischen Cyclisierung mit Samariumdiiodid bietet eine Vielzahl an Modifikationen, um die Reaktion den entsprechenden Anforderungen anzupassen.<sup>[83]</sup> Ein wichtiges Additiv hierbei ist Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA).<sup>[190]</sup> Durch die Anwesenheit von 4-5 Äquivalenten dieser Lewis-Base erhöht sich durch Störung der Grenzorbitale die Reduktionskraft von  $\text{SmI}_2/\text{SmI}_3$  von  $-0.98\text{ V}$  auf  $-1.75\text{ V}$ .<sup>[191]</sup> Aber auch die Rolle der Protonenquelle (üblicherweise  $\text{MeOH}$ ,  $t\text{BuOH}$ , Hexafluorisopropanol) kann einen entscheidenden Einfluss auf die Reaktivität des Samarium-Reagenzes haben.<sup>[192]</sup> Des Weiteren kann die Reaktivität durch Zusätze von Salzen ( $\text{LiBr}/\text{LiCl}$ <sup>[193]</sup>,  $\text{NiI}_2$ <sup>[194]</sup>) gesteuert werden.

Die Herstellung der Samariumdiiodid-Lösung erfolgt am besten aus 1,2-Diiodethan und Samariumpulver (Kagan-Methode<sup>[80]</sup>). Hierbei hat sich die Herstellung einer frischen Lösung direkt vor ihrem Einsatz bewährt. Allerdings sollte das verwendete Diiodethan vor der Reaktion mit Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen werden, um Verunreinigungen und Zersetzungsprodukte zu entfernen. Sauerstoffreste müssen durch sorgsames Entgasen und Arbeiten unter Schutzgasatmosphäre ausgeschlossen werden. Ansonsten erfolgt eine rasche Oxidation zu  $\text{Sm}^{3+}$ , welches in THF an der Verfärbung von tiefblau zu gelb/grün erkennbar ist. (Eine ausführliche Übersicht über die Herstellung findet sich zusammen mit detaillierten Studien über die Aktivierung von Samarium bei Szostak et al.<sup>[195]</sup>)

Für die radikalische Cyclisierung wurde das Iodid **32** in absolutem THF gelöst, auf die entsprechende Temperatur gekühlt und langsam mit Samariumdiiodid-Lösung versetzt, bis

die tiefblaue Färbung für längere Zeit erhalten blieb (Abbildung 92). Anschließend wurde die Reaktion bei der angegebenen Temperatur gerührt (Tabelle 8).

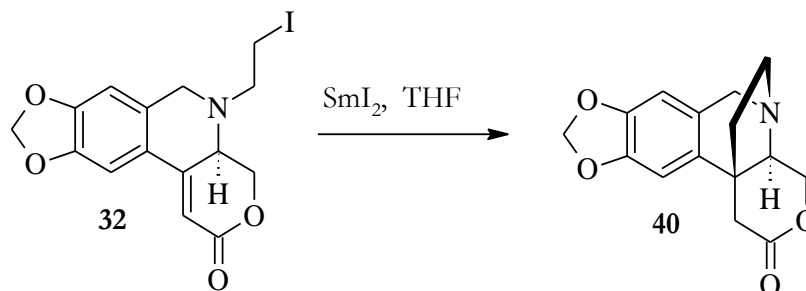


Abbildung 92: Radikalische Cyclisierung mit Samariumdiiodid

	Bedingungen	Ergebnis
<b>1</b>	SmI <sub>2</sub> (5 Äq.) MeOH (10 Äq.) -78 °C, THF Tropfenweise Zugabe des SmI <sub>2</sub> zum Iodid <b>32</b> , dann 2 h rühren bei -78 °C	12 % <b>40</b>
<b>2</b>	SmI <sub>2</sub> (5 Äq.) MeOH (5 Äq.) -78 °C - 0°C, THF Tropfenweise Zugabe des SmI <sub>2</sub> zum Iodid <b>32</b> , dann 2 h Rühren bei -78 °C	Zersetzungsprodukte
<b>3</b>	SmI <sub>2</sub> (5 Äq.) tBuOH (5 Äq.) -78 °C - 0°C, 2 h, THF Tropfenweise Zugabe des SmI <sub>2</sub> zum Iodid <b>32</b>	Spuren des Edukts, sonst Zersetzungsprodukte
<b>4</b>	SmI <sub>2</sub> (5 Äq.) THF / MeOH (4:1) 0°C, Tropfenweise Zugabe des Iodids <b>32</b> zur SmI <sub>2</sub> - Lösung	Zersetzungsprodukte

Tabelle 8: Reaktionsbedingungen für die radikalische Cyclisierung

Mittels Dünnschichtchromatographie konnte die Umsetzung des Edukts gut beobachtet werden. Allerdings zeigte die DC schnell eine große Anzahl von Zersetzungsprodukten an, welche nicht rein isoliert und identifiziert werden konnten. Nur die Umsetzung in Gegenwart großer Mengen Methanols (Eintrag 1) lieferte das Cyclisierungsprodukt **40** in niedrigen Ausbeuten (12 %).

Der Aufbau des quartären Zentrums konnte durch NMR-spektroskopische-Analysen sichergestellt werden (Abbildung 93). Das Kohlenstoffatom bei  $\delta = 46.2$  ppm zeigt im <sup>1</sup>H-

$^{13}\text{C}$ -HSQC keine  $^1\text{J}$ -Kopplung mit einem Proton. Im  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC dagegen sind deutliche  $^2\text{J}$ - und  $^3\text{J}$ -Kopplungen zu den benachbarten Wasserstoffen sichtbar. Die Position des quartären Kohlenstoffs im Cyclisierungsprodukt **40** konnte dadurch verifiziert werden.

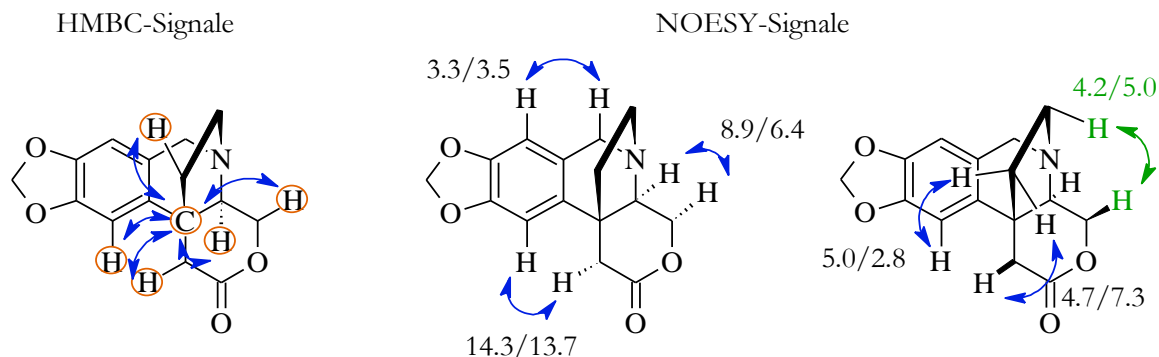


Abbildung 93: Konfigurationsaufklärung des Cyclisierungsprodukts **40**

Über NOESY-Spektroskopie konnte anschließend die Konfiguration des Cyclisierungsprodukts **40** zugeordnet werden. Vor allem die Kontakte im linken Bild in Abbildung 93 zeigen die relative Nähe der markierten Wasserstoffatome. Hierbei ist besonders der Kontakt 4.2/5.0 (rechts, grün gekennzeichnet) hervorzuheben, welcher sehr eindeutig eine räumliche Nähe der beiden Protonen belegt ( $\sim 2.5 \text{ \AA}$ )<sup>1</sup>.

Im Falle einer Cyclisierung von der Wasserstoffseite aus sollte das Produkt **40\*** entstehen (Abbildung 94).

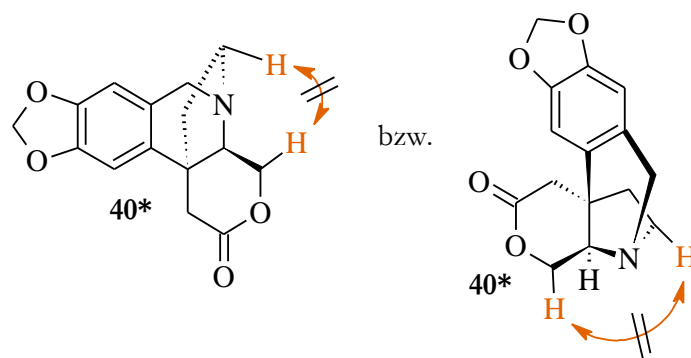


Abbildung 94: Hypothetisches Cyclisierungsprodukt **40\***

Bei dieser Konfiguration des quartären Stereozentrums steht der Lacton-6-Ring aber dem neugebildeten 5-Ring entgegen. Der räumliche Abstand der beiden Protonen beträgt

<sup>1</sup> Der angegebene räumliche Abstand der beiden Wasserstoffe ist eine rein geometrische Abschätzung mittels *ACDLABS 12.0*, basierend auf den Standardbindungsängen (C-H = 110 ppm; C-N = 147 ppm) und Bindungswinkeln.

hierbei etwa 4.6 Å und ein NOESY-Kontakt der beiden Wasserstoffe ist sehr gering/nicht sichtbar.

Allerdings kann eine Entstehung von Cyclisierungsprodukt **40\*** nicht ausgeschlossen werden. Die Reaktion wurde nur in sehr kleinem Maßstab (0.07 mmol) durchgeführt. Daher kann die Diastereoselektivität des Cyclisierungsschrittes nicht bestimmt werden, weil evtl. entstehende Mengen an **40\*** gegebenenfalls nicht isolierbar waren.

Ein abschließender Beweis der Konfiguration des Cyclisierungsprodukts **40** über die Kristallstruktur konnte an dieser Stelle noch nicht erbracht werden, da nur einmalig wenige Milligramm des Produkts in Form eines Öls isoliert werden konnten.

Es konnte dennoch gezeigt werden, dass eine prinzipielle Cyclisierung des Iodids **32** mit Samariumdiodid möglich ist. Allerdings bedarf es einer deutlichen Optimierung der Reaktionsführung. Unter geeigneten Bedingungen (Additive wie HMPA, NiCl<sub>2</sub>, Wechsel der Protonenquelle) sollte es aber möglich sein, die Cyclisierung in höheren Ausbeuten und eindeutiger Diastereoselektivität durchzuführen.

### 2.4.2 Radikalische Cyclisierung des Aldehyds

Analog zu Iodid **32** wurde eine radikalische Cyclisierung des Aldehyds **7** untersucht. Nach der Bildung eines Ketyl-Radikals sollte entsprechend einer 5-exo-trig-Reaktion die Addition an die Doppelbindung erfolgen (Abbildung 95). Nach der Addition eines weiteren Äquivalents Samariumdiodid und Protonierung des Enolats/Alkoholats entsteht der Alkohol **8**.

Zusätzlich wird eine Diastereoselektivität bei der Bildung des Alkohols **8** durch eine Koordination des Samarium-Kations an den Lactonring angenommen. Dadurch sollte die neugebildete Alkoholfunktion die richtige Konfiguration – wie sie auch im Crinamin zu finden ist – erhalten.

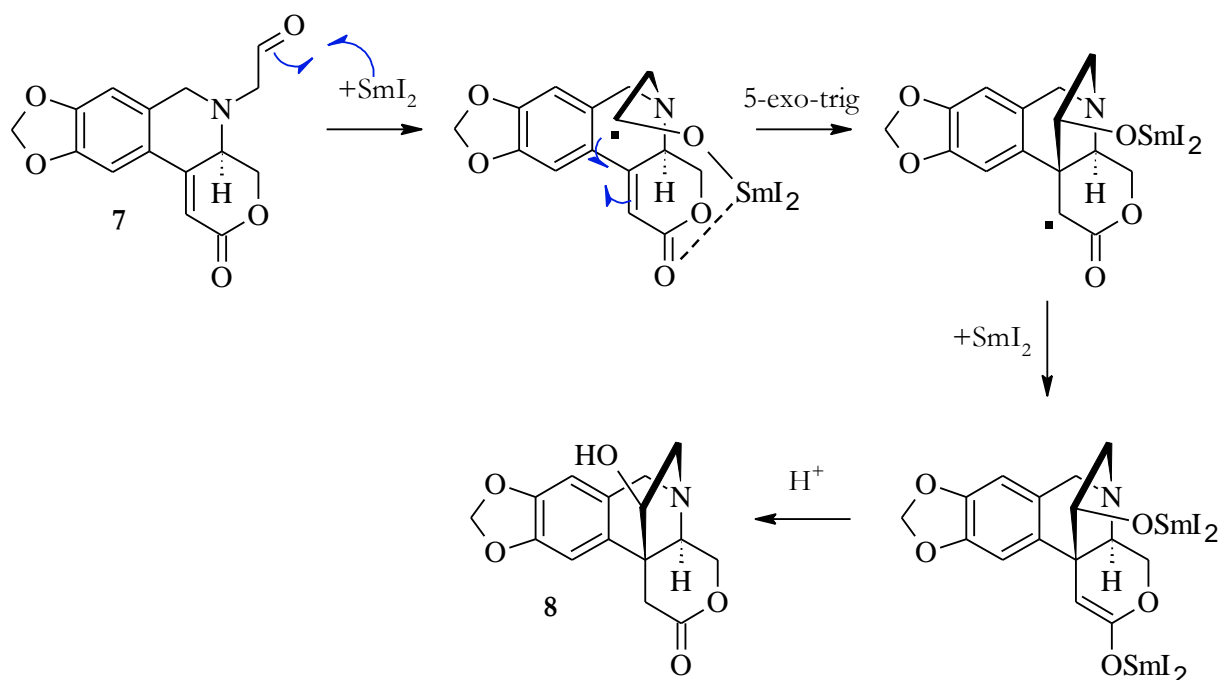


Abbildung 95: Radikalische Cyclisierung des Aldehyds **7**

In Tabelle 9 sind die Bedingungen der durchgeführten Cyclisierungsversuche aufgeführt. Unter allen verwendeten Reaktionsbedingungen konnte kein Produkt **8** isoliert werden. Es wurden sowohl verschiedene Protonenquellen (MeOH, *t*BuOH) als auch verschiedene Additive wie LiCl, HMPA und DMPU versucht (Eintrag 4, 7 und 8). Ebenso wurde eine Steuerung über die Temperatur (-78 °C bis 0 °C) untersucht (Eintrag 5 und 7).

Eine vollständige Umsetzung des Aldehyds **7** konnte mittels DC bei allen Versuchen beobachtet werden. Bereits nach 15 - 30 min war kein Edukt mehr identifizierbar. Allerdings konnte nach der Aufarbeitung weder das gewünschte Produkt noch ein Zersetzungsprodukt rein isoliert und charakterisiert werden.

	Bedingungen	Ergebnis
1	Vorlage SmI <sub>2</sub> (2 Äq.) in THF/MeOH (4:1) Zugabe Aldehyd 7 in THF 0 °C, 0.5 h	Spuren Nebenprodukt 43
2	Vorlage Aldehyd 7 in THF und <i>t</i> BuOH (1.1 Äq.) Zugabe SmI <sub>2</sub> (3 Äq.) 0 °C, 0.5 h	Zersetzungsprodukte
3	Vorlage Aldehyd 7 in THF/MeOH (4:1) Zugabe SmI <sub>2</sub> (2 Äq.) 0 °C, 1 h	Zersetzungsprodukte
4 <sup>[87]</sup>	Vorlage Aldehyd 7 in THF und <i>t</i> BuOH (1.1 Äq.) Zugabe Mischung aus LiCl (12 Äq.) und SmI <sub>2</sub> (3 Äq.) in THF 0 °C, 20 min	Zersetzungsprodukte
5	Vorlage SmI <sub>2</sub> (10 Äq.) in THF Zugabe Aldehyd 7 mit <i>t</i> BuOH (2 Äq.) in THF 0 °C, 1 h	Zersetzungsprodukte
6	Vorlage SmI <sub>2</sub> (2 Äq.) in THF/MeOH (4:1) Zugabe Aldehyd 7 in THF -78 °C, 1 h	Zersetzungsprodukte
7	Vorlage SmI <sub>2</sub> (7 Äq.) in THF Zugabe HMPA (20 Äq.) Zugabe Aldehyd 7 mit <i>t</i> BuOH (7 Äq.) in THF -78 °C, 1 h	Zersetzungsprodukte
8	Vorlage SmI <sub>2</sub> (7 Äq.) in THF Zugabe DMPU (20 Äq.) Zugabe Aldehyd 7 mit <i>t</i> BuOH (7 Äq.) in THF -78 °C, 12 h	Zersetzungsprodukte
9	Vorlage Aldehyd 7 in THF und <i>t</i> BuOH (5 Äq.) Zugabe SmI <sub>2</sub> (2 Äq.) in THF -78 °C, 1 h Dann Zugabe Ac <sub>2</sub> O (100 Äq.), DMAP (0.1 Äq.)	Zersetzungsprodukte

Tabelle 9: Radikalische Cyclisierung des Aldehyds 7

Nur einmal konnten unter den Zersetzungsprodukten Spuren des Nebenprodukts 43 isoliert werden (Abbildung 96). Hierbei wurde vermutlich der reaktive Aldehyd in Gegenwart des Lösungsmittels Methanol in das Vollacetal 31 umgesetzt. Die Übertragung des Elektrons erfolgt anschließend auf den ungesättigten Lactonring unter Ausbildung des stabilisierten Benzyl-Allyl-Radikals. Durch Verunreinigungen von Iod kommt es zur Bildung des Iodids 43.

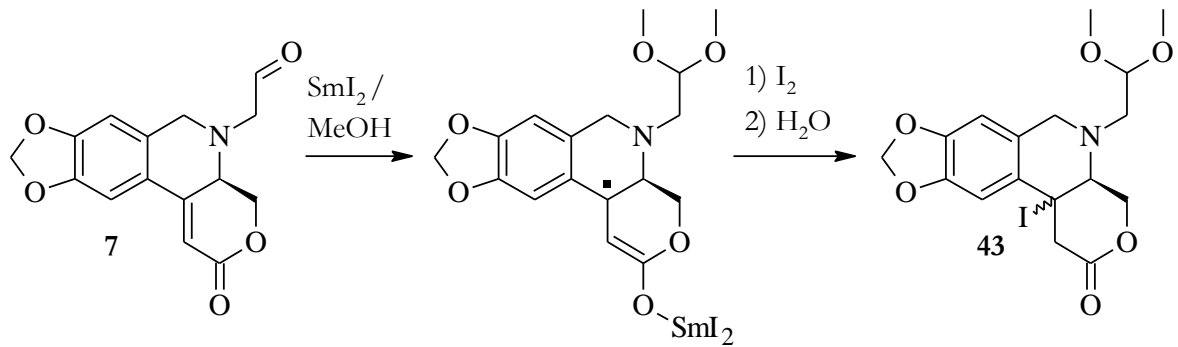


Abbildung 96: Bildung des Nebenprodukts **43**

Deutlich bemerkbar war ein großer Massenverlust nach der wässrigen Aufarbeitung, welcher auch durch mehrmaliges Extrahieren der wässrigen Phase nicht behoben werden konnte. Der Versuch, mögliche sehr polare Verbindungen (wie z.B. Triol **41**), welche aus einer Überreduktion von Aldehyd **7** stammen, mittels vollständiger Acylierung abzufangen, führte nicht zum gewünschten Erfolg (Abbildung 97).

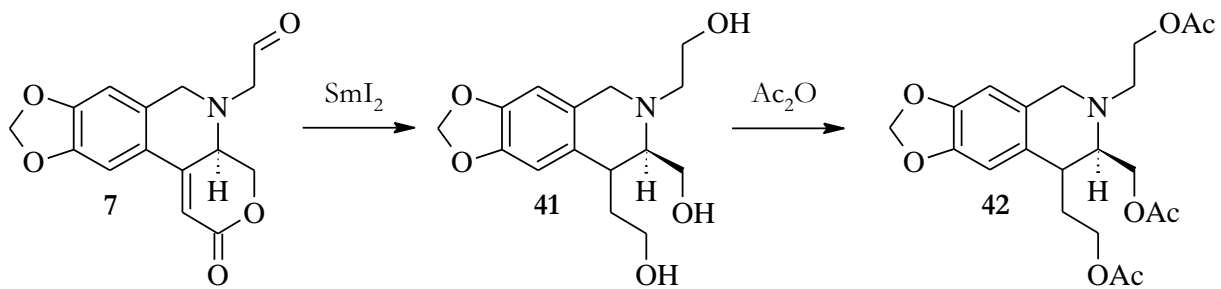


Abbildung 97: Bildung möglicher polarer Zwischenstufen und Acylierung

Daher kann von einer vollständigen Zersetzung des Aldehyds **7** über sehr reaktive radikalische Zwischenstufen ausgegangen werden.

Ein weiterer Grund könnte in der Ringspannung des Lactonrings im Aldehyd **7** liegen, welcher eine Cyclisierung erschwert (dieser Umstand wird im folgenden Kapitel, Seite 79, noch ausführlicher diskutiert werden).

Eine weitere Untersuchung der Reaktion und der Test weiterer Additive und Reaktionsbedingungen wurde zu Gunsten einer anionischen Alternative (Stetter-Reaktion) verworfen.

### 2.4.3 Umpolung des Aldehyds nach Stetter

Nachdem die radikalische Cyclisierung des Aldehyds **7** nicht zum gewünschten Aufbau des quartären Kohlenstoffzentrums führte, wurde versucht den Ringschluss über eine Umpolung des Aldehyds und Michael-Addition an die Doppelbindung einzuleiten (Stetter-Reaktion<sup>[196]</sup>). Die Umpolung erfolgt bei aliphatischen Aldehyden üblicherweise durch – von Thiamin abgeleitete – deprotonierte Thiazoliumsalze (Abbildung 98).

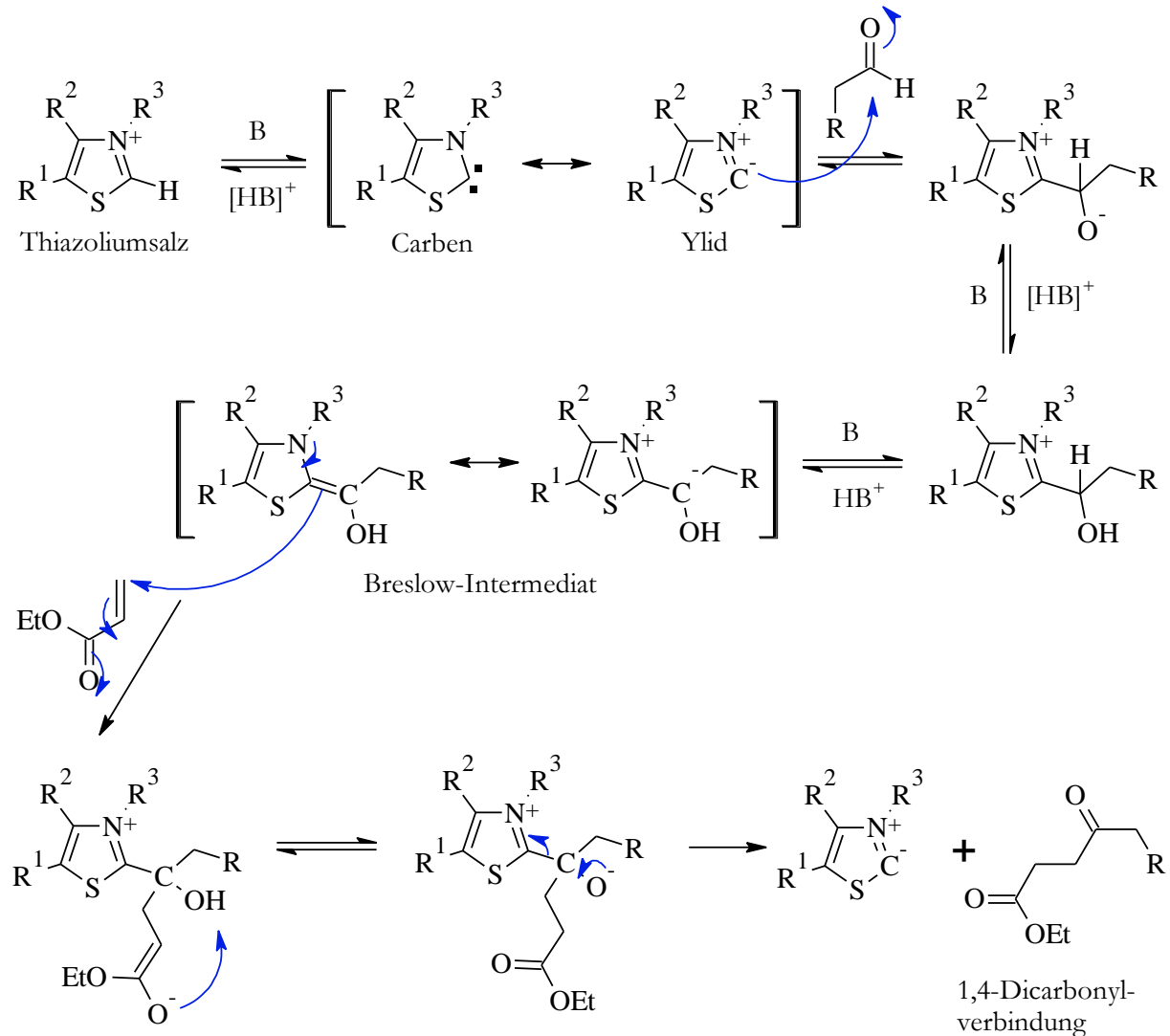


Abbildung 98: Mechanismus der Stetter-Reaktion

Das stabilisierte Ylid/Carben greift hierbei nucleophil am Aldehyd an. Nach mehreren Umprotonierungen bildet sich das sog. Breslow-Intermediat<sup>[197]</sup>, welches gegenüber Akzeptor-substituierten Doppelbindungen im Sinne einer Michael-Addition weiterreagiert. Nach weiteren Umprotonierungsschritten und Abspaltung des Katalysators erhält man die entsprechende 1,4-Dicarbonylverbindung.<sup>[198]</sup>



## Spezieller Teil

Eine Umsetzung des Aldehyds **7** mit dem Thiazoliumsalz **44** führt demnach zur 1,4-Dicarbonylverbindung **45** (Abbildung 99).

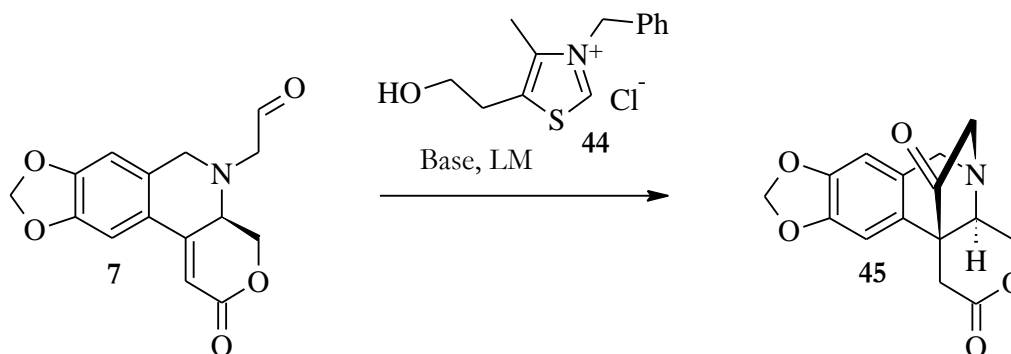


Abbildung 99: Stetter-Reaktion des Aldehyds **7**

Die unterschiedlichen Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 10 und die Strukturen der isolierten Produkte **45**, **46**, **47**, **48** sind in Abbildung 100 auf der folgenden Seite zusammengefasst.

	<b>Bedingungen</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>1</b>	THF Thiazoliumsalz <b>44</b> (1.7 Äq.) DIPEA (1.7 Äq.) 3 h, Reflux	Zersetzung
<b>2</b>	MeCN Thiazoliumsalz <b>44</b> (1.5 Äq.) DIPEA (15 Äq.) 3 h, Reflux	Spuren Produkt <b>45</b> ( <sup>1</sup> H-NMR-Rohspektrum)
<b>3</b>	MeOH Thiazoliumsalz <b>44</b> (0.1 Äq.) DIPEA (10 Äq.) 3 h, Reflux	Ester <b>46</b> (43 %) Amin <b>5</b> (20 %) (Spuren Ester <b>48</b> )
<b>4</b>	EtOH Thiazoliumsalz <b>44</b> (1.7 Äq.) DIPEA (3.0 Äq.) 3 h, Reflux	Produkt <b>45</b> (8 %) Ester <b>47</b> (33 %) Amin <b>5</b> (48 %)
<b>5</b>	<i>n</i> PrOH Thiazoliumsalz <b>44</b> (1.4 Äq.) DIPEA (3.0 Äq.) 3 h, Reflux	Produkt <b>45</b> (27 %)

Tabelle 10: Reaktionsbedingungen für die Stetter-Reaktion

Zur Durchführung der Stetter-Reaktion wurde der Aldehyd **7** im Lösungsmittel suspendiert sowie mit DIPEA und dem Thiazoliumsalz **44** versetzt. Ab einer Temperatur von etwa 50

°C gingen alle Komponenten in Lösung und die Reaktion wurde unter DC-Kontrolle bis zum vollständigen Umsatz des Edukts **7** unter Rückfluss gerührt.

Unter den aprotischen Reaktionsbedingungen in THF und Acetonitril (Eintrag 1 und 2) fand keine Bildung des Produkts **45** statt. Vermutlich laufen hier die geschwindigkeitsbestimmenden Umprotonierungsschritte nur sehr langsam ab,<sup>[199]</sup> sodass es zu einer Zersetzung des Edukts kommt. In den protischen Lösungsmitteln Methanol, Ethanol und Isopropanol ist der Protonentransfer schneller und die raschere Einstellung der Gleichgewichtsschritte führt zur gewünschten Produktbildung. Allerdings konnte bei den niedrigeren Alkoholen ein Öffnung des Lactonrings durch das Solvent beobachtet werden und anstatt des erwarteten Produkts **45** wurde der entsprechende Ester **46** bzw. **47** isoliert (Eintrag 3 und 4) (Abbildung 100).

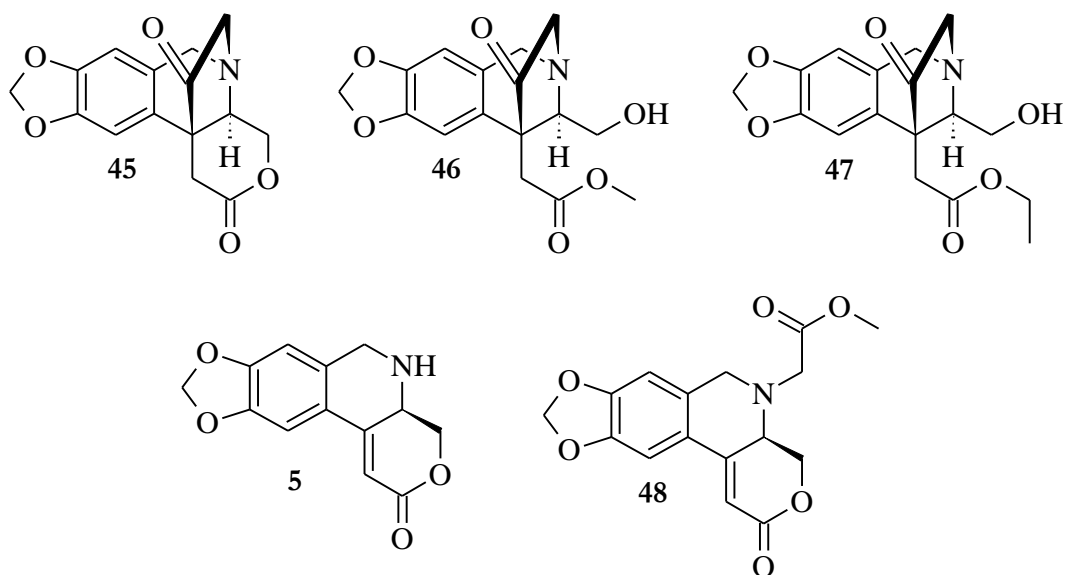


Abbildung 100: Produkte der Stetter-Reaktion

Womöglich wird die Bildung des quartären Zentrums in Ester **46/47** über die Öffnung des Lactonrings durch das Solvent vor der eigentlichen Stetter-Reaktion begünstigt. Der geöffnete Ring erlaubt möglicherweise eine günstigere Konformation für die folgende Cyclisierung. Dies zeigt sich insbesondere anhand der Ausbeute bei der Umsetzung in Ethanol (Eintrag 4) und Isopropanol (Eintrag 5). Mit Ethanol ist eine Öffnung des Lactons möglich und die Ausbeute von 41 % (33 % an Ester **47** und 8 % an Lacton **45**) an quartärem Produkt ist deutlich höher als bei der Reaktion in Isopropanol (27 %), welches den Lactonring aus sterischen Gründen nicht öffnen kann. Diese Tatsache könnte auch der Grund für das Scheitern der radikalischen Cyclisierung des Aldehyds **7** mit

Samariumdiodid sein. Möglicherweise ist die Spannung des Lactons **7** zu groß für eine erfolgreiche Cyclisierung und es wäre sinnvoll, das Lacton vor der Cyclisierung zu öffnen.

Zusätzlich konnte in Methanol und Ethanol noch die Bildung eines weiteren Nebenprodukts beobachtet werden. Hierbei handelt es sich um das freie Amin **5**, welches über einen analogen Mechanismus zu der Acetalspaltung in Abschnitt 2.3.3 (vgl. Abbildung 85) gebildet wird. Nach einer Abfolge von Keto-Enol- und Enamin-Imin-Tautomerie kommt es zur Spaltung des Halbaminals zum freien Amin **5** (Abbildung 101).

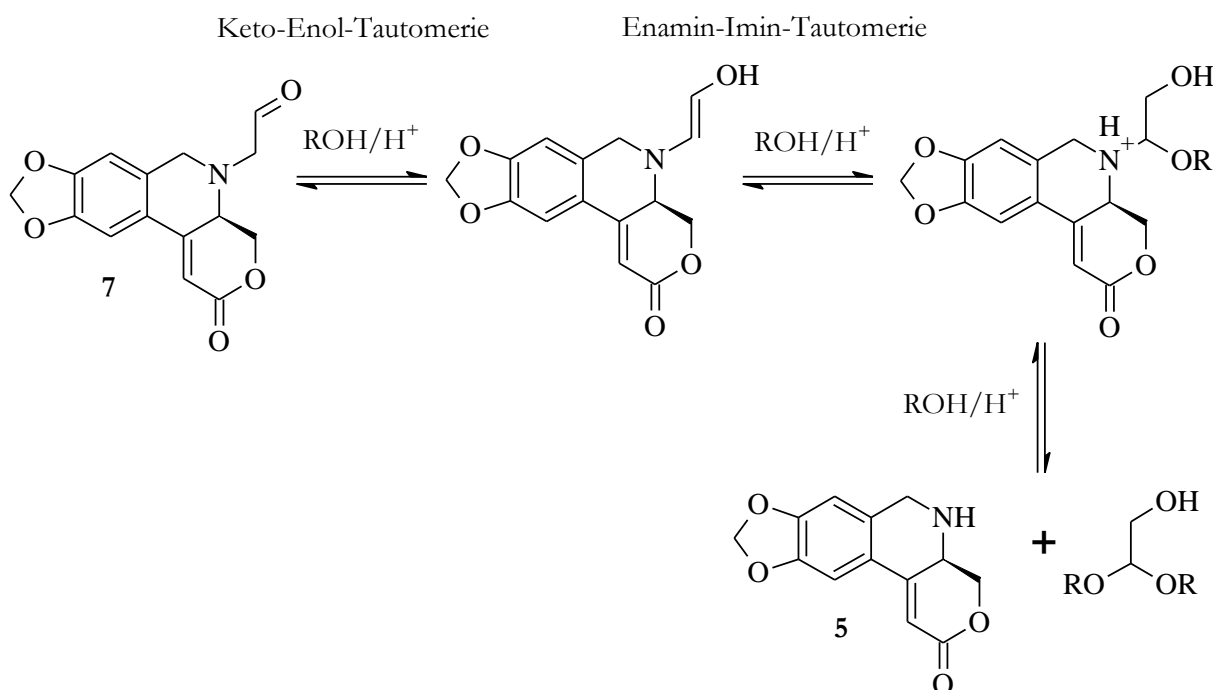


Abbildung 101: Abspaltung der C2-Gruppe

Die Bildung desamins **5** steht dabei in direkter Konkurrenz zur Stetter-Reaktion und verhindert eine vollständige Produktbildung des Ketons **45**. Möglicherweise lässt sich die Abspaltung der C2-Gruppe in Methanol durch die Verwendung stöchiometrischer Mengen Thiazoliumsals **44** unterdrücken und die Bildung des Produkts **45** verläuft bevorzugt. Der Abbau der C2-Gruppe konnte in Isopropanol nicht beobachtet werden. Hierbei ist die Addition des Solvents an das Imin aus sterischen Gründen schwieriger und es kommt nicht zur Abspaltung des C2-Henkels.

In einem Falle konnte das Nebenprodukt **48** isoliert werden. Die Bildung des Methylesters **48** ist hierbei auf Sauerstoffreste innerhalb der Apparatur zurückzuführen. Die Veresterung des Aldehyds **7** erfolgt hierbei in Gegenwart von *N*-Heterocyclischen-Carbenen über eine Oxidation durch Luftsauerstoff.<sup>[200][201]</sup> Ein sorgfältiges Entgasen des Lösungsmittels und Arbeiten unter Schutzgas ist daher unbedingt angebracht.

Die Position des quartären Zentrums wurde mittels NMR-Spektroskopie bestätigt (Abbildung 102). Das Kohlenstoffatom bei  $\delta = 48.5$  ppm zeigt im  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC-Spektrum keine  $^1\text{J}$ -Kopplung mit einem Proton. Im  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum dagegen sind deutliche  $^2\text{J}$ -,  $^3\text{J}$ - und  $^4\text{J}$ -Kopplungen zu den benachbarten Wasserstoffen sichtbar.

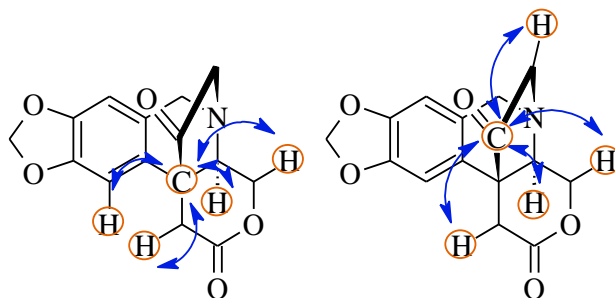


Abbildung 102: HMBC-Kopplungen des Produkts **45**

Die räumliche relative Struktur der 1,4-Dicarbonylverbindung **45** lässt sich mit Hilfe der NOESY-Spektroskopie klären (Abbildung 103).

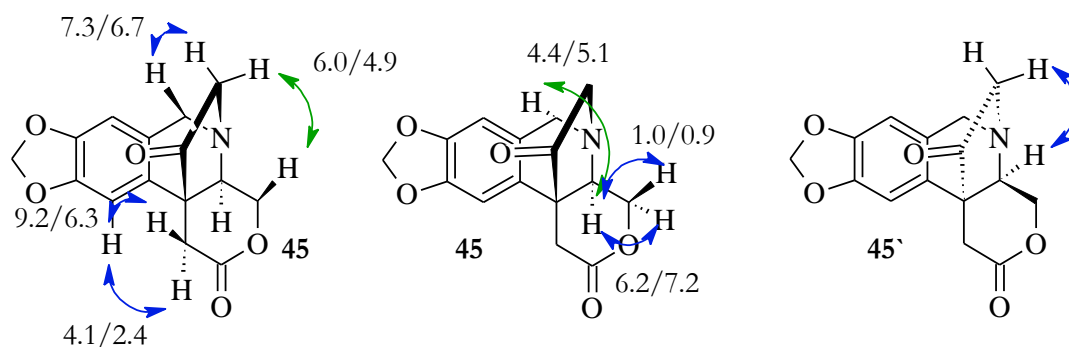


Abbildung 103: Analyse der relativen Konfiguration über NOESY-Spektroskopie

Die räumliche Kopplung der Wasserstoffe deutet auf die erwartete Konfiguration des quartären Zentrums hin. Vor allem die beiden grün markierten Kontakte weisen auf einen Ringschluss von der Oberseite des Moleküls hin. Zusätzlich ist kein Kontakt des tertiären Wasserstoffs mit dem C2-Bügel zu sehen (linkes Bild, Abbildung 103), wie er beim entsprechenden Diastereomer **45'** zu erwarten wäre. Dies zeigt, dass der Aufbau des quartären Zentrums durch das benachbarte – aus dem *L*-Serin stammende – chirale Zentrum gesteuert wird und die Bildung diastereoselektiv verläuft. Ein endgültiger Beweis der absoluten Konfiguration konnte aber aufgrund fehlender Kristallstruktur nicht erbracht werden.

Unter den protischen Bedingungen konnte ein Aufbau des quartären Zentrums mit Hilfe der Stetter-Reaktion gezeigt werden. Sowohl die Bildung des Produkts **45** als auch die geöffneten Esterformen **46/47** sind nützliche Derivate für die weiterführende Synthese.

## 2.5 Einbau des fehlenden Kohlenstoffatoms und Umbau des D-Rings

Für die Fertigstellung der Synthese muss eine Modifikation des D-Rings vorgenommen werden. Hierbei gilt es, sowohl das fehlende Kohlenstoffatom in den D-Ring einzuführen als auch eine abschließende Gruppenumwandlung vorzunehmen.

### 2.5.1 Vorbereitung des D-Ring-Umbaus durch modifizierte Horner-Olefinierung und Heck-Cyclisierung

Neben den in Abschnitt 2.2.2.2 durchgeführten Olefinierungen wurde außerdem die Möglichkeit untersucht, das fehlende Kohlenstoffatom für die Fertigstellung des D-Rings bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt mit Hilfe der Horner-Olefinierung einzuführen. Ein geeignetes Horner-Reagenz wäre der Phosphonsäureester **50**, welches sich mittels einer Michaelis-Arbuzov-Reaktion<sup>[202]</sup> aus Chloraceton **49** und Triethylphosphit herstellen lässt (Abbildung 104).<sup>[203]</sup>

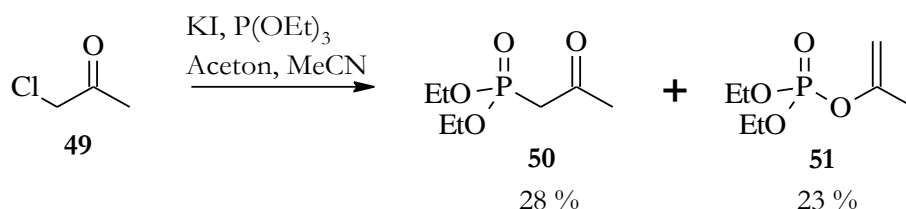


Abbildung 104: Darstellung des Horner-Reagenzes

Dabei tritt als Konkurrenzreaktion die engverwandte Perkow-Reaktion<sup>[204]</sup> auf, welche die Bildung des Nebenprodukts **51** erklärt (Abbildung 105).

## Michaelis-Arbuzov-Reaktion

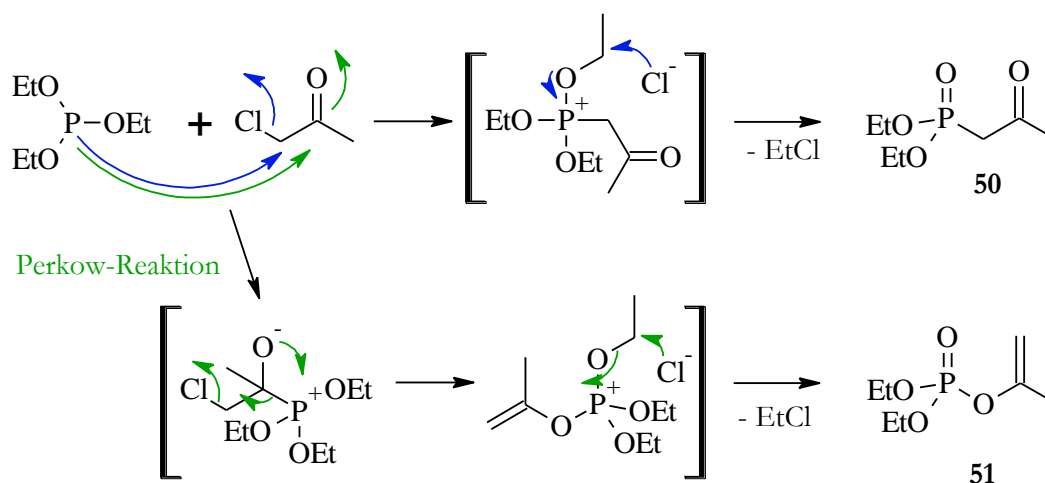


Abbildung 105: Mechanismus der Michaelis-Arbuzov-Reaktion und Perkow-Reaktion

Der Angriff des nucleophilen Phosphits kann entweder direkt das Chlorid in einer nucleophilen Substitution austauschen (Michaelis-Arbuzov-Reaktion<sup>[202]</sup>) oder sich erst an das Keton addieren. Nach C-P-Bindungsbruch kann die kationische Phosphorspezies unter Dealkylierung mit Chlorid in den Phosphorsäureester **51** umgewandelt werden (Perkow-Reaktion<sup>[204]</sup>). Alternativ kann der Mechanismus der Perkow-Reaktion auch über einen direkten Angriff des freien Elektronenpaares des Phosphits an das Carbonyl-Sauerstoffatom unter Abspaltung der Halogenidfluchtgruppe formuliert werden.<sup>[205]</sup>

Die verwendeten Masamune-Roush-Bedingungen<sup>[98]</sup> aus Abschnitt 2.2.2.2 wurden für die Olefinierung des Aldehyds **17** mit dem Phosphonester **50** verwendet (Abbildung 106).

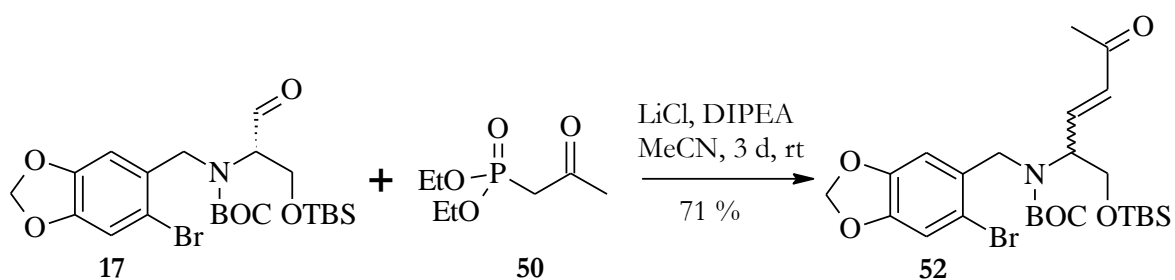


Abbildung 106: Horner-Olefinierung

Ohne Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte das Olefin **52** mit 71 % Ausbeute isoliert werden. Allerdings konnte eine Racemisierung des Stereozentrums festgestellt werden. Die erhöhte C-H-Acidität der C5-Position des Ketons **52** gegenüber Ester **4** genügt, um während der Reaktion deprotoniert zu werden. Die Synthese wurde dennoch mit dem racemischen Material fortgeführt, um die generelle Möglichkeit des Weges zu

testen. Eine Racemisierung könnte gegebenenfalls durch eine Anpassung (Base, Lösungsmittel) der Reaktionsbedingungen unterdrückt werden.

Ein weiterer Hinweis auf die stark gestiegene Acidität des Ketons **52** war bei der folgenden Heck-Reaktion zu beobachten (Abbildung 107).

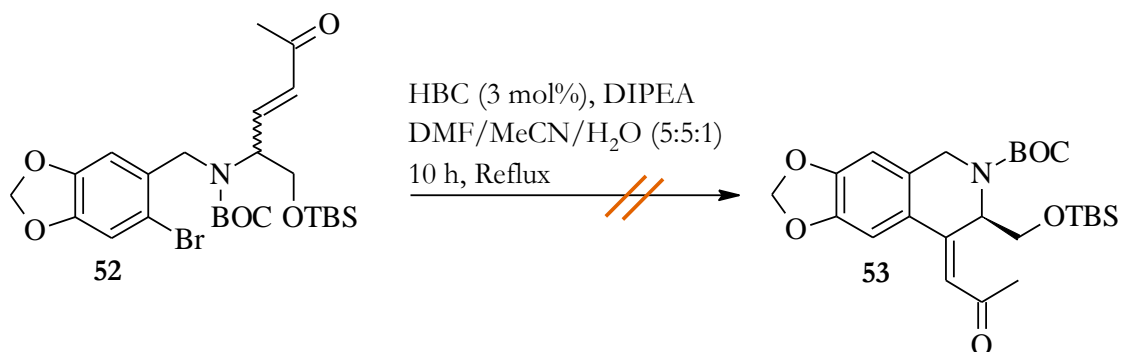


Abbildung 107: Heck-Reaktion des Olefins **52**

Hierbei konnte nicht das gewünschte exocyclische Olefin **53** als Produkt isoliert werden. Stattdessen führte die Eliminierung des aciden Protons nach einer Reprotonierung zum isomeren Keton **54** (Abbildung 108). Die Heck-Reaktion selbst läuft dabei in guten Ausbeuten ab (82 %), allerdings ist sie langsamer als die Bildung des Isomers **54**. Selbst nach kurzer Reaktionszeit (~50 % Umsatz des Edukts) ist das bereits gebildete Olefin **53** fast vollständig zum konjugierten Olefin **54** isomerisiert. Andere Reaktionsbedingungen (HBC, NaOAc, DMAc, 90 °C) führten unter Substitution des Silylethers zur Bildung des Ethers **55**.

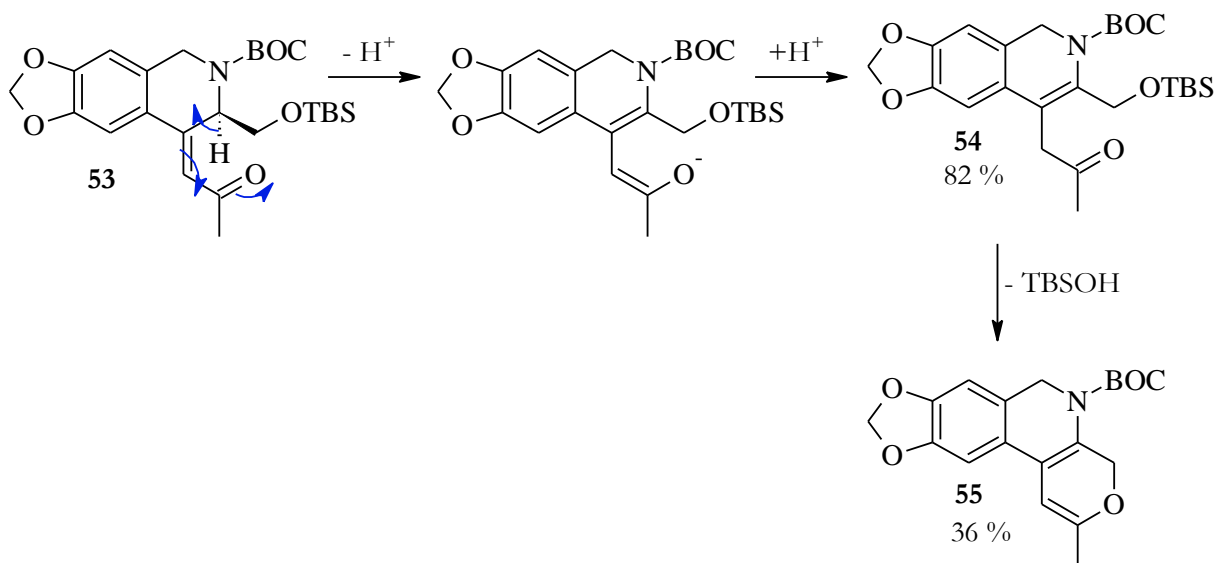


Abbildung 108: Nebenproduktbildung während der Heck-Reaktion

Die C-H-Acidität des Ketons **52** bzw. des Olefins **53** stellt demnach ein großes Problem bei der Reaktionsführung dar. Daher wurde versucht die Acidität durch Entfernen der benachbarten BOC-Schutzgruppe zu verringern. Zur selektiven Spaltung der BOC-Schutzgruppe wurde auf TMSOTf in Dichlormethan zurückgegriffen,<sup>[206]</sup> da andere saure Bedingungen ebenfalls zum Verlust des Silylethers führen könnten. Die Reaktion wurde in Dichlormethan in Gegenwart von DIPEA (3 Äq.) bei 0 °C durchgeführt (Abbildung 109). Allerdings führte die Aktivierung des Urethans mit der starken Lewis-Säure (Trimethylsilyl-Kation) nicht zum Abbau der Schutzgruppe. Zwar kommt es zur Aktivierung der Carbonylfunktion und Abspaltung von Isobuten, das intermediäre Trimethylsilylcarbammat unterliegt aber keiner Decarboxylierung. Stattdessen findet eine Michael-Addition an das Akzeptorsystem statt. Nach Abspaltung des Trimethylsilyl-Kations und Reprotonierung wurde das Oxazolidinon **57** erhalten.<sup>[207]</sup> Bei Raumtemperatur konnte neben dem Oxazolidinon **57** auch das Olefin **56** in niedriger Ausbeute (30 %) isoliert werden.

Eine Spaltung des Oxazolidinons **57** (Retro-Michael-Reaktion) mit Base und anschließender Decarboxylierung zum Olefin **56** zur Vervollständigung der Reaktion war nicht erfolgreich.<sup>[208]</sup>

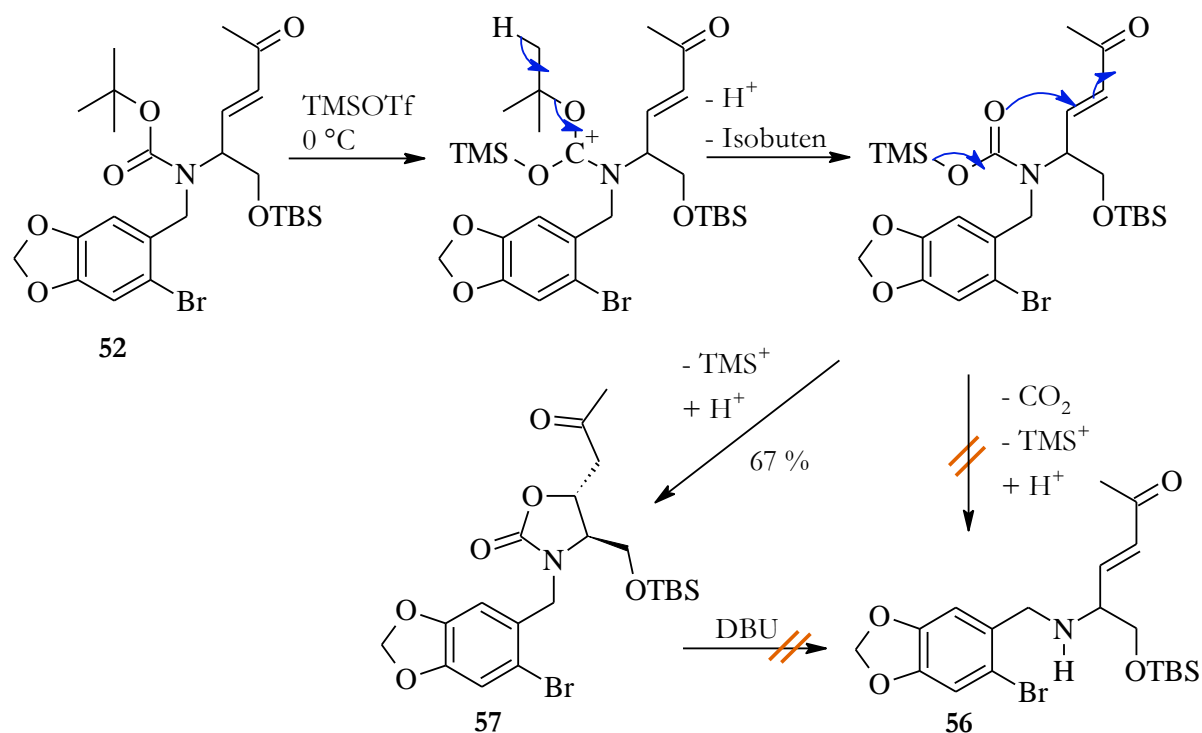


Abbildung 109: Bildung des Oxazolidinons **57**



Aufgrund der vielen Schwierigkeiten – der Racemisierung des Stereozentrums während der Horner-Olefinierung und der Isomerisierung der Doppelbindung in den Ring während der Heck-Reaktion – wurde der Weg der frühen Einführung des fehlenden Kohlenstoffatoms, welches für den späteren Aufbau des D-Ringes benötigt wird, verworfen. Das Schlüsselintermediat für die Synthese bildet damit weiterhin das Aminlacton **5** und die Einführung des Kohlenstoffatoms erfolgt am besten zu einem späteren Zeitpunkt der Synthese.

## 2.5.2 Umbau des D-Rings nach Lactonisierung

Nachdem die anfängliche Samariumdiodid-Cyclisierung des Aldehyds **7** nicht zum Erfolg geführt hat (vgl. Kapitel 2.4.2 bzw. Abbildung 95), wurde die Möglichkeit einer besseren Aktivierung der Doppelbindung untersucht. Hierzu sollte der D-Ring des Acetals **31** bereits vor der Cyclisierung entsprechend funktionalisiert werden. Die Akzeptorfähigkeit des Cyclohexenon-Systems im Acetal **59** sollte für eine Addition von Nucleophilen reaktiver sein als das ungesättigte Ester-System in Lacton **31** (Abbildung 110). Hierzu sollte das Lacton **31** zuerst alkyliert (z.B. MeLi, MeMgCl) und anschließend das Keton **58** zum Cyclohexenon **59** cyclisiert werden.

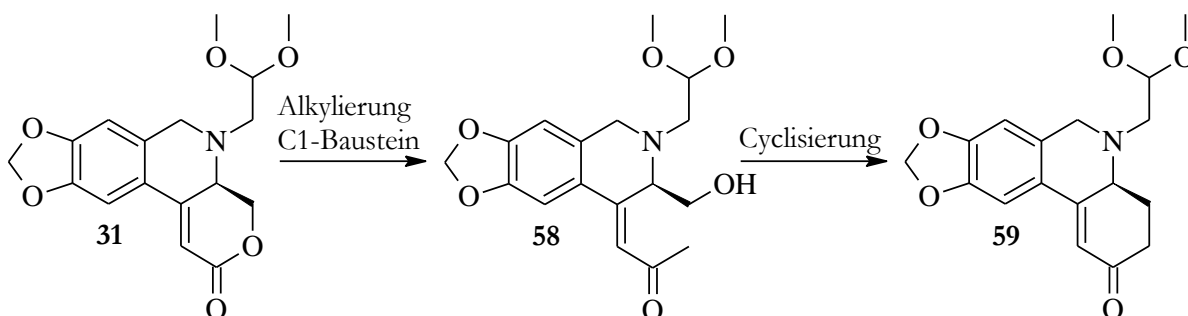


Abbildung 110: Umbau des D-Rings

Da Umsetzung zum Weinreb-Amid<sup>[78]</sup> und direkte *in situ* Methylierung mit Methylmagnesiumbromid nach Glaus et al.<sup>[209]</sup> nicht zum gewünschten Keton **58** führte, wurde stattdessen ein zweistufiger Weg mit Isolierung des Weinreb-Amids **60** gewählt. Hierzu wurde das Lacton **31** zunächst zusammen mit zwei Äquivalenten Isopropylmagnesiumchlorid in THF mit *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid umgesetzt (Abbildung 111).<sup>[210]</sup> Anschließend konnte das Weinreb-Amid **60** säulenchromatographisch gereinigt in die nächste Stufe eingesetzt werden. Das Keton **58** ist zwar – wie in Abschnitt 2.5.1 gezeigt – sehr empfindlich gegenüber Racemisierung und Isomerisierung der Doppelbindung, konnte aber über Säulenchromatographie sauber isoliert werden.

## Spezieller Teil

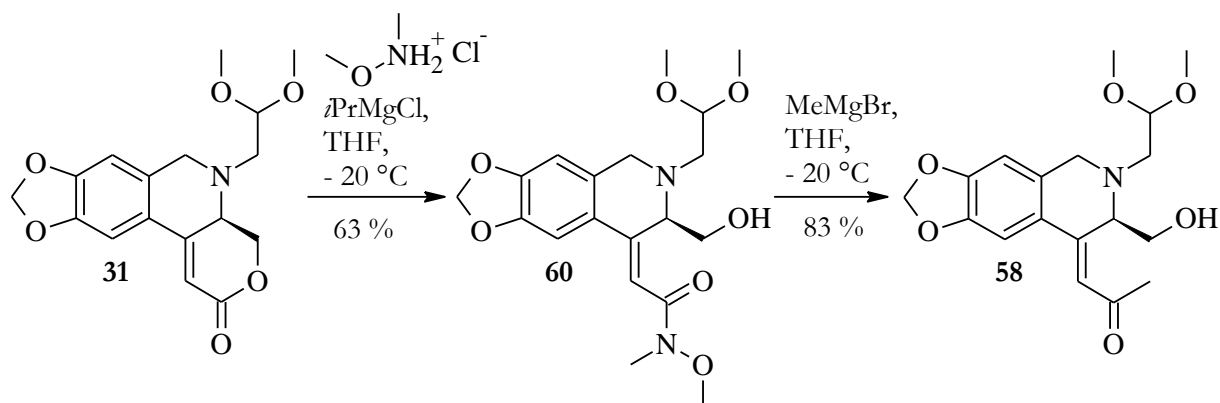


Abbildung 111: Darstellung des Weinreb-Amids **60**

Ebenfalls war es möglich, das silylgeschützte Lacton **36** unter den gleichen Bedingungen in das entsprechende Weinreb-Amid **66** zu überführen (Abbildung 112).

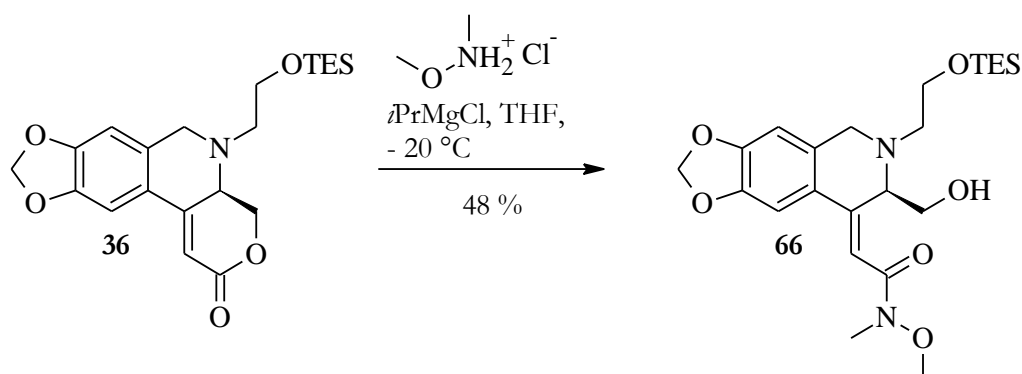


Abbildung 112: Darstellung des Weinreb-Amids **66**

Erste Versuche einer Cyclisierung des Ketons **58** durch Aktivierung des freien Alkohols als Fluchtgruppe (Mesylat) und Alkylierung des Ketons in  $\alpha$ -Stellung wurden durchgeführt (Abbildung 113).<sup>[211]</sup>

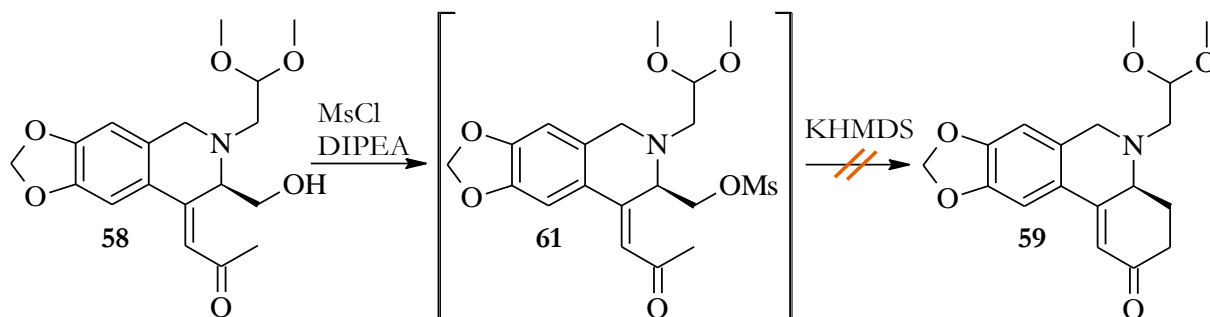


Abbildung 113: Cyclisierung über Enolat-Alkylierung

## Spezieller Teil

Allerdings konnte hierbei kein Cyclisierungsprodukt **59** identifiziert werden. Mit Hilfe der Massenspektrometrie konnte unter den Zersetzungsprodukten nur das Mesylat-Eliminierungs-Produkt zugeordnet werden.

Für eine erfolgreiche Cyclisierung ist vermutlich eine milde Herstellung des Mesylats **61** oder die Aktivierung des Alkohols in eine andere Fluchtgruppe (Iodid, Tosylat etc.) notwendig. Die anschließende Enolat-Alkylierung sollte dann mit einem relativ sauberen Rohprodukt das entsprechende Keton **59** liefern.

## 2.5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit zur Totalsynthese von Crinan-Alkaloiden wurde der Aufbau von optisch aktiven Vorstufen untersucht. Insbesondere wurde eine racemisierungsfreie Synthese entwickelt, der Aufbau des quartären Zentrums ausgearbeitet und der Umbau des D-Rings begonnen. Die grundlegende Synthese-Strategie basiert dabei auf den Überlegungen und Ergebnissen von Hack<sup>[66]</sup> und Urgast<sup>[67]</sup>.

Es konnte eine vollständige Synthese des Aminoalkohols **23** erarbeitet werden. Die Synthese zeichnet sich dabei durch milde Bedingungen und hohe Ausbeuten über alle Stufen aus. Hierbei konnten alle Probleme der Racemisierung und Schwierigkeiten mit schlechter Reproduzierbarkeit beseitigt werden. Die Synthese startet dabei von den einfachen Ausgangsmaterialien Piperonylalkohol **1** und *L*-Serin und führt über eine reduktive Aminierung in 6 Stufen zum doppelt geschützten Ester **3** (Abbildung 114).

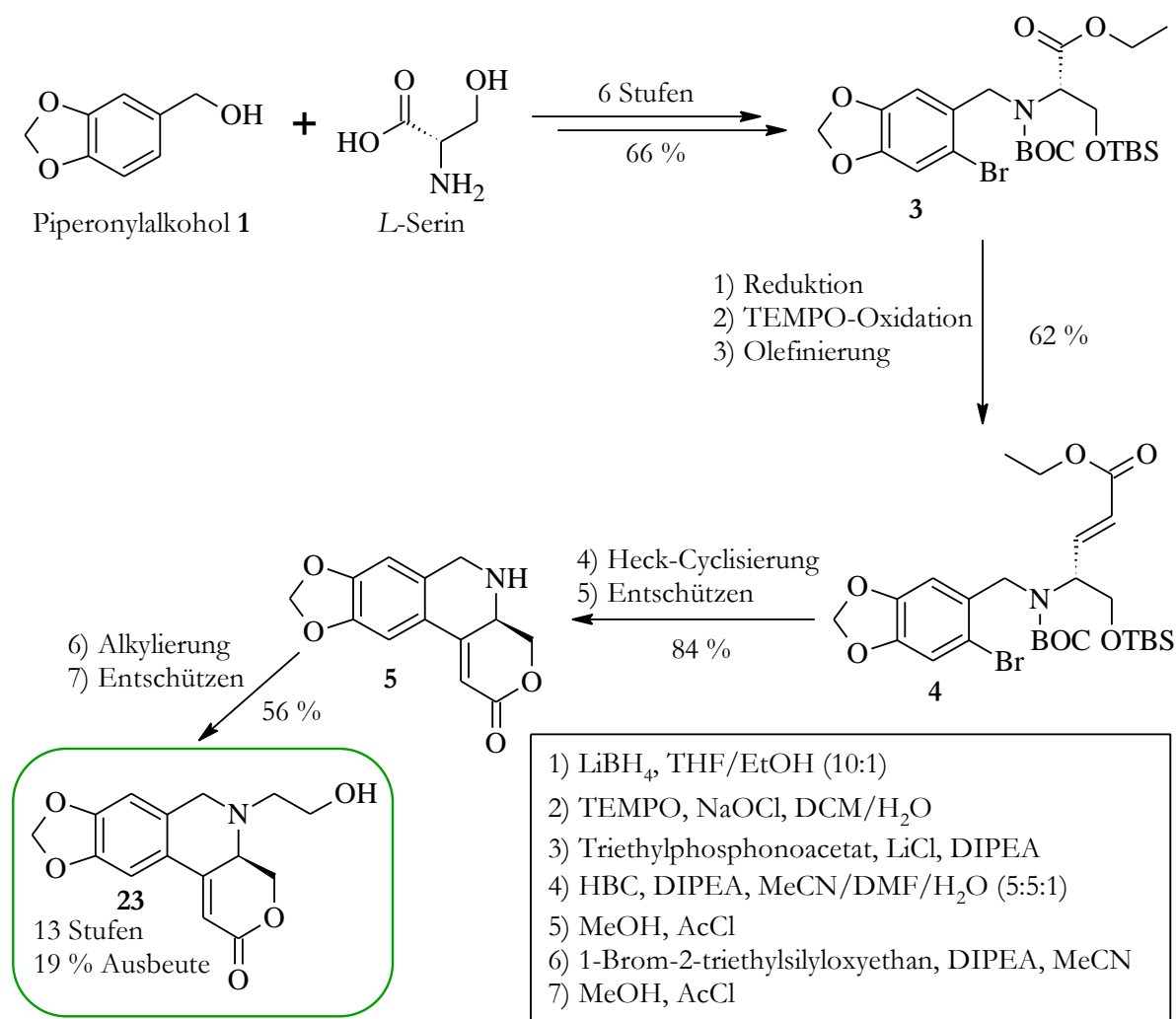


Abbildung 114: Synthese des Aminoalkohols **23**

## Spezieller Teil

Anschließend konnte eine milde Reaktionstriade (Reduktion-Oxidation-Olefinierung) gefunden werden, welche es erlaubt, das eingebrachte Stereozentrum unverändert zu lassen und das Olefin **4** aufzubauen. Mit Hilfe des Herrmann-Beller-Katalysators gelang es, die empfindliche Heck-Reaktion des elektronenreichen Aromaten **4** in guten Ausbeuten durchzuführen und die anschließende Abspaltung der beiden Schutzgruppen zum freien Amin **5** auszuführen. Die Alkylierung des sterisch anspruchsvollenamins **5** konnte mittels des geschützten C2-Bausteins erfolgreich bewerkstelligt werden. Die Entschützung liefert den freien Aminoalkohol **23**, der über alle 13 Stufen mit einer Ausbeute von 19 % hergestellt werden konnte.

Im Anschluss gelang es, erste Untersuchungen zum Aufbau des quartären Zentrums vorzunehmen. Hierbei wurde der C2-Henkel des Aminoalkohols **23** entsprechend dem Zielmolekül entweder zum Aldehyd **7** oder zum Iodid **32** transformiert (Abbildung 115).

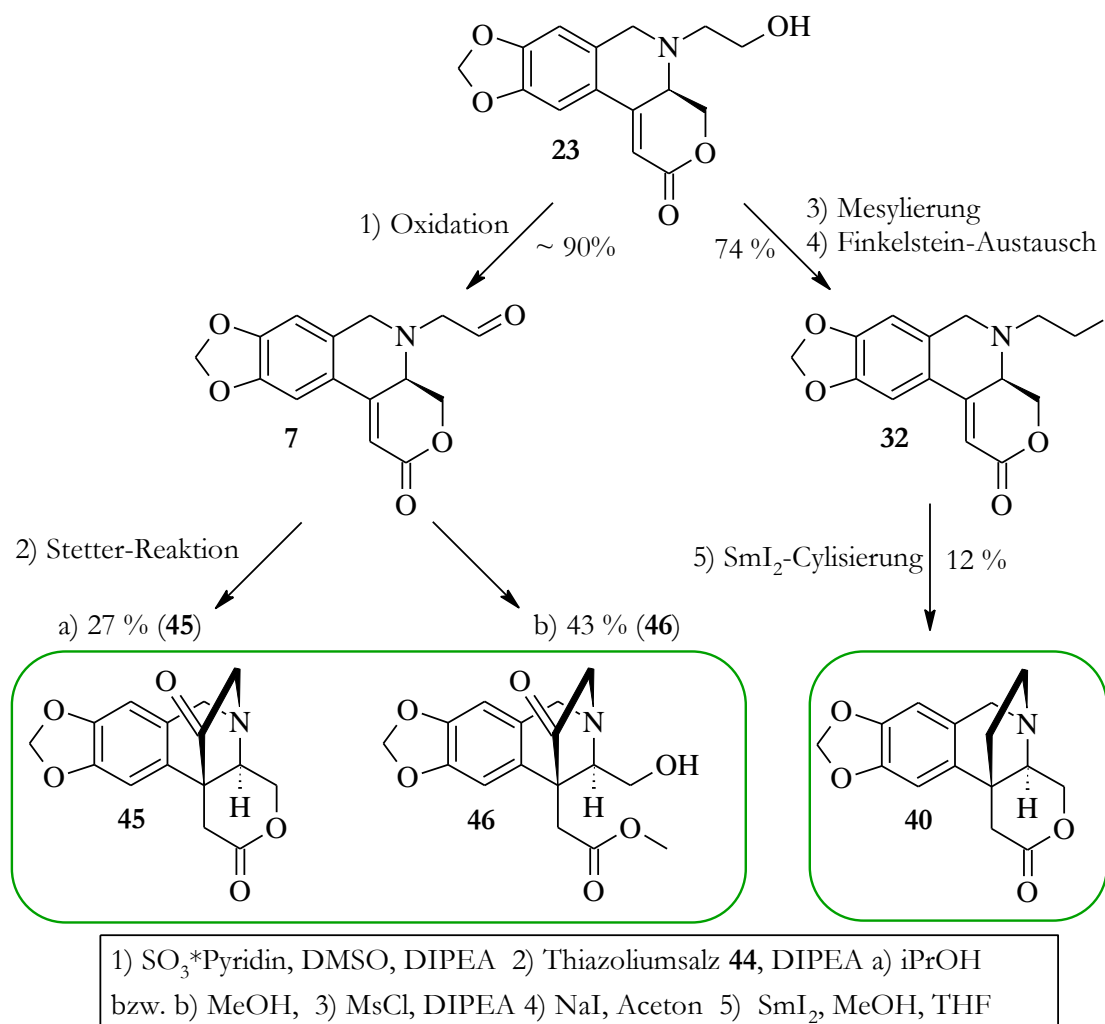


Abbildung 115: Aufbau des quartären Zentrums

## Spezieller Teil

Der Aufbau des quartären Zentrums konnte für den Aldehyd **7** mit Hilfe einer Umpolung zur 1,4-Dicarbonylverbindung **45** erreicht werden. Ebenso konnte der nützliche Methylester **46** isoliert werden. Hierbei wurde auch die Diastereoselektivität durch den Einfluss des benachbarten Stereozentrums sichergestellt (NOE-Spektroskopie). Für das Iodid **32** war eine radikalische Cyclisierung mittels Samariumdiiodid zum überbrückten Lacton **40** erfolgreich. Auch hier deuten die NOE-Ergebnisse auf einen diastereoselektiven Aufbau des quartären Zentrums hin. Ein abschließender Strukturbeweis über Kristallstrukturanalyse steht bei beiden Verbindungen noch aus.

Abschließend konnten noch erste Untersuchungen zum Umbau des D-Rings durchgeführt werden. Hierbei wurde gezeigt, dass eine Methylierung des Lactons über eine zweistufige Synthese über das Weinreb-Amid geeignet ist, das fehlende Kohlenstoffatom einzufügen (Abbildung 116).

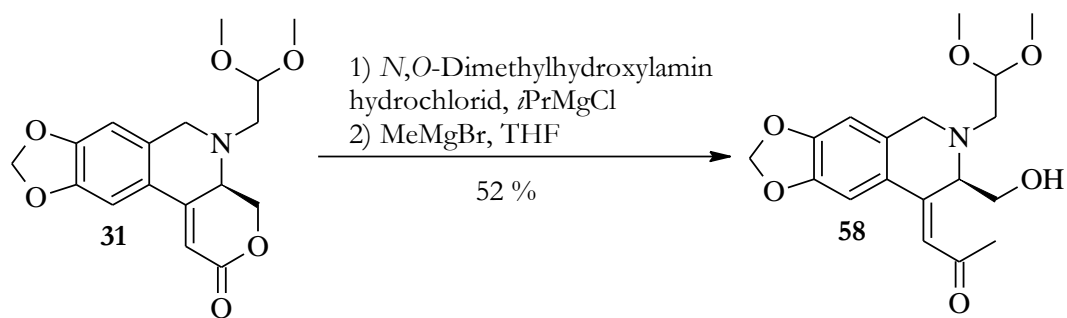


Abbildung 116: Umbau des D-Rings

Sowohl Keton **45**, Ester **46** als auch Lacton **40** konnten über den Aminoalkohol **23** erfolgreich mit Hilfe der Ex-Chiral-Pool-Strategie hergestellt werden und stellen wertvolle Intermediate für die Totalsynthese von Crinan-Alkaloiden dar.



Die Umpolung des Aldehyds **7** über eine Stetter-Reaktion mit dem Thiazoliumsalz **44** zum Keton **45** bzw. zum Methylester **46** konnte bereits erfolgreich durchgeführt werden. Allerdings lag die Ausbeute bei nur 27 % bzw. 43 %.

Hier gilt es, geeignete Reaktionsbedingungen zu finden, die es erlauben, das Kohlenstoffzentrum in guten Ausbeuten darzustellen. Vor allem die sterischen und elektronischen Effekte des NHC-Katalysators haben einen großen Einfluss auf seine Reaktivität und müssen für die entsprechende Reaktion angepasst werden.<sup>[212]</sup>

Des Weiteren muss noch eine Methode für die radikalische Cyclisierung des Aldehyds **7** zum Alkohol **8** gefunden werden. Hier gibt es die Möglichkeit, durch einen anderen Radikalstarter die Cyclisierung einzuleiten. Beispielsweise konnten Enholm et al.<sup>[213]</sup> unter den Bedingungen von Oshima et al.<sup>[214]</sup> ( $\text{BEt}_3$ ,  $\text{O}_2$ ,  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ) die Erzeugung eines Stannyl-Ketyl-Radikals bei tiefen Temperaturen ( $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ) ausnutzen, um eine 5-exo-trig-Cyclisierung einzuleiten. Ebenfalls denkbar wäre die Verwendung anderer niedervalenter Übergangsmetalle zur reduktiven konjugierten Addition des Ketyl-Radikals (z.B.  $\text{Ti(III)}$ <sup>[215]</sup>,  $\text{Zn/TMSCl}$ <sup>[216]</sup> oder  $\text{V(II)}$ <sup>[217]</sup>).

Die radikalische Cyclisierung des Iodids **32** zur Crinin-Vorstufe **40** mit Samariumdiodid bedarf auch weiterer Modifizierung. Hier bietet sich der Test verschiedener Additive ( $\text{HMPA}$ <sup>[191]</sup>,  $\text{NiCl}_2$ <sup>[218]</sup>) an, um die nur schlecht ablaufende Reaktion zu kontrollieren. Zuvor sollte allerdings eine Öffnung des Lactons zum Hydroxyester durchgeführt werden. Dadurch könnte der Ringschluss durch die verringerte Spannung deutlich begünstigt sein. Zusätzlich könnte hierbei eine Synthese ausgehend von Homoserin anstelle von Serin durchgeführt werden. Auf diese Weise hätte man das fehlende Kohlenstoffatom für den



Umbau des D-Rings bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Synthese eingeführt (Abbildung 118).

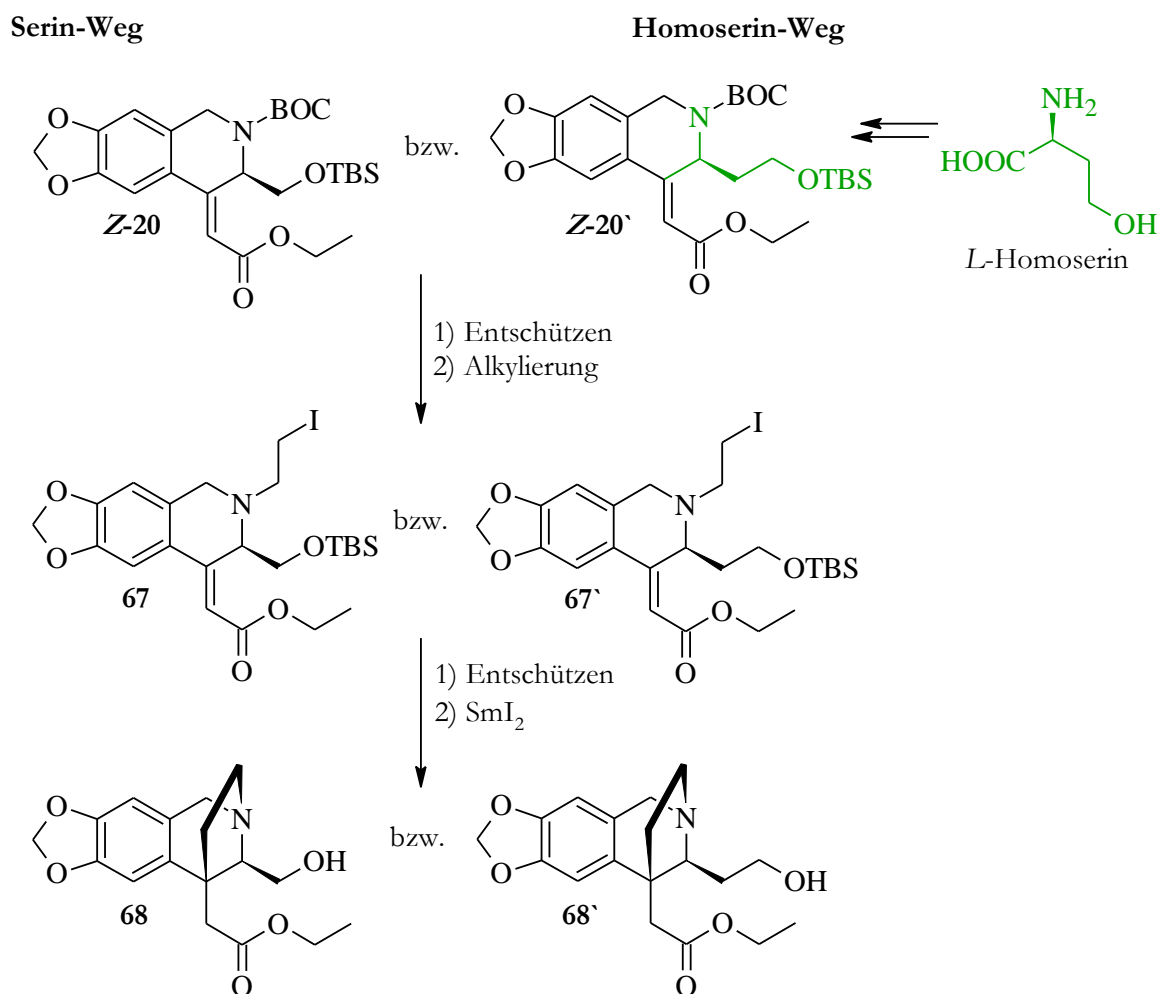


Abbildung 118: Cyclisierung und Homoserin-Weg

Sollten sich die Umpolung oder die radikalische Cyclisierung dennoch als unbrauchbar herausstellen, besteht die Möglichkeit, das quartäre Zentrum über eine Claisen-Umlagerung aufzubauen. Hierfür wäre der Allylalkohol **62** ein geeignetes Edukt (Abbildung 119). Zwar sollte durch die Induktion des benachbarten Stereozentrums eine Diastereoselektivität während der Umlagerung zu erwarten sein, es können aber beide funktionellen Gruppen der Diastereomere **63a/63b** sowohl für die Aminierung als auch für den Aufbau des D-Rings verwendet werden.

Spezieller Teil

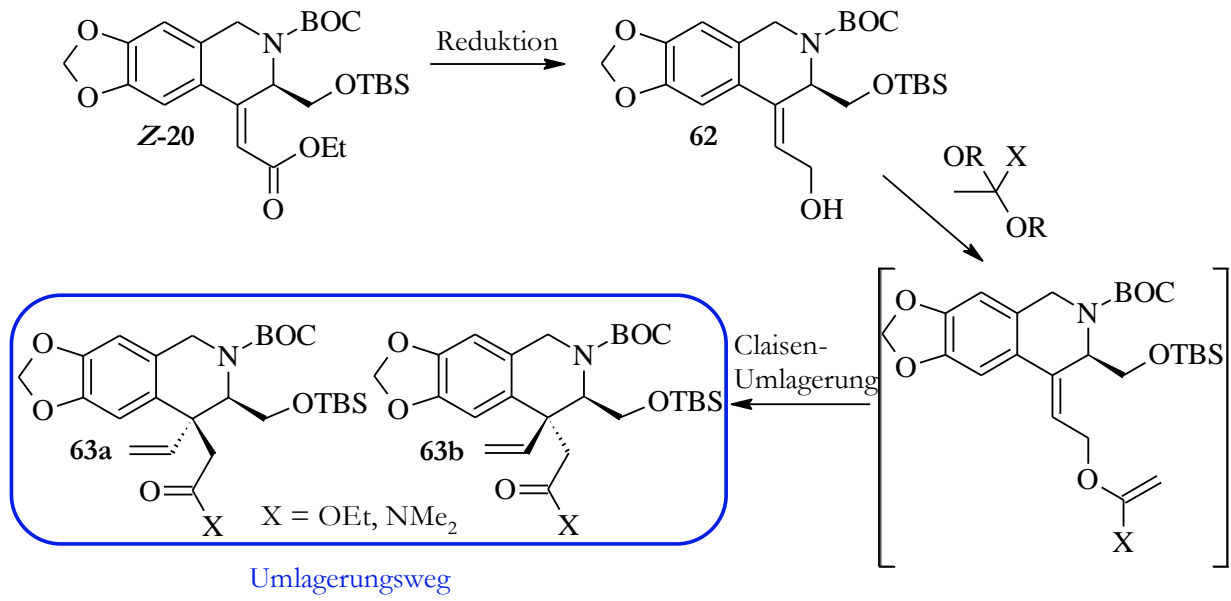


Abbildung 119: Umlagerungsweg zum Aufbau des quartären Stereozentrums

## 3 EXPERIMENTELLER TEIL

### 3.1 Materialien und Methoden

#### 3.1.1 Analytische Verfahren zur Strukturbestimmung

##### 3.1.1.1 NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren wurden an Geräten der Firma *Bruker* bei Raumtemperatur aufgenommen. Es wurden die Geräte *AM 300*, *AMX 400* und *ARX 400* verwendet. Die Messfrequenz, bei welcher die Messung durchgeführt wurde, sowie das verwendete Lösungsmittel sind jeweils bei der Auswertung der Spektren angegeben. Die chemische Verschiebung  $\delta$  der Signale ist als dimensionslose, charakteristische Größe in ppm angegeben. Als Bezugspunkt wurde das Resonanzsignal des Lösungsmittels relativ zum Standard Tetramethylsilan verwendet. Für die  $^1\text{H}$ -NMR Spektren sind dies:  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6 = 2.50$  ppm,  $\text{MeOD} = 4.84$  ppm bzw. für  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren:  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6 = 39.4$  ppm. Die Signale sind durch folgende Abkürzungen charakterisiert: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett, dd = Dublett von Dublett, dt = Dublett von Triplet, m = Multiplett. Die Kopplungskonstanten  $^nJ$  der  $^1\text{H}$ -NMR Spektren wurden in Hertz (Hz) angegeben, wobei die Variable  $n$  die Anzahl der Bindungen zwischen den koppelnden Kernen beschreibt ( $n = 2$  entspricht einer geminalen,  $n = 3$  einer vicinalen Kopplung). Alle gemessenen  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren sind  $^1\text{H}$ -Breitband entkoppelt. Im Falle komplexer Moleküle wurden ebenso 2D-NMR-Experimente ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC, NOESY) verwendet, um eine eindeutige Zuordnung zu gewährleisten. Die jeweilige Zuordnung der Signale zu den Atomkernen erfolgt durch eine willkürliche Nummerierung der Atomkerne des Moleküls und ist bei der jeweiligen Charakterisierung mit angegeben. Bei doppelt auftretenden Signalsätzen, hervorgerufen beispielsweise durch Amidmesomerie, sind beide Signale aufgeführt, aber nur einem Kern zugeordnet.

##### 3.1.1.2 Massenspektrometrie (MS)

Die massenspektrometrischen Untersuchungen (CI und EI) wurden mit Geräten der Firma *Varian* (*MAT 771* bzw. *MAT 112 S*) und mit einem Feld-Desorptions-Spektrometer (FD-MS) *MAT 95* der Firma *Finnigan* durchgeführt. Elektrosprayionisation (ESI)-Messungen wurden mit dem Gerät *QTOF Ultima 3* der Firma *Waters Micromasses* durchgeführt. Angegeben sind die jeweiligen physikalischen Massen-Ladungsverhältnisse der Molekül- und Fragmentionen bzw. der Radikalkationen und in Klammern die relative Intensität

sowie die Fragment-Zuordnungen. Die jeweiligen Messbedingungen sind dabei vorangestellt.

#### 3.1.1.3 Infrarotspektroskopie (IR)

Die Infrarot-Spektren wurden mit einem Fourier Transform Infrarot Spectrometer (*FT/IR-400plus*) mit der „single reflection horizontale ATR“ (ZnSe-Kristall) Einheit der Firma *Jasco* aufgenommen und mit dem *Jasco Spectra Manager* für *Windows* ausgewertet. Die Angabe der Absorptionsbande erfolgt in Wellenzahlen  $\tilde{\nu}$  in  $\text{cm}^{-1}$ . Zusätzlich ist die Intensität der Banden als Kürzel angegeben (s = stark, m = mittel, w = schwach, b = breit).

#### 3.1.1.4 Elementaranalyse (EA)

Die Elementaranalysen zur Bestimmung des Gehalts an Wasserstoff, Kohlenstoff und Stickstoff in den synthetisierten Verbindungen wurden mit dem Gerät *varioEL* der Firma *Foss-Heraeus* durchgeführt. Die theoretische Zusammensetzung der Substanz wurde ausgehend von der Summenformel mit Hilfe des Programms *ACDLABS 12.0* berechnet.

#### 3.1.1.5 Polarimetrie

Die Drehwerte wurden mit einem Polarimeter des Typs p 241 der Firma *Perkin-Elmer* bestimmt. Der Drehwert wurde bei 546 nm und 578 nm mit Hilfe einer Quecksilberdampfampe gemessen. Die angegebenen spezifischen Drehwerte  $[\alpha]_D^T$  wurden gemäß folgender Formel berechnet:

$$[\alpha]_D^T = \frac{\alpha_{D\text{gemessen}} \cdot 2000}{\text{Einwaage}}$$

$$\alpha_{D\text{gemessen}} = \frac{A \cdot \alpha_{546\text{gemessen}}}{A + 1.3727}$$

$$A = \frac{\alpha_{578\text{gemessen}}}{\alpha_{546\text{gemessen}} - \alpha_{578\text{gemessen}}}$$

Die jeweiligen Konzentrationen, das verwendete Lösungsmittel und die Temperatur wurden in Klammern angegeben.

### 3.1.1.6 Schmelzpunktbestimmung

Die Schmelzpunkte wurden mit Hilfe eines Schmelzpunktgerätes der Firma *Stuart Scientific* des Typs *SMP 10* bestimmt und werden unkorrigiert angegeben.

## 3.1.2 Chromatographische Verfahren

### 3.1.2.1 Säulenchromatographie

Als stationäre Phase bei der präparativen Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 der Firma *Merck* mit einer Korngrößenverteilung von 0.040 – 0.063 mm (*230 -400 mesh ATM*) verwendet. Als Eluent wurden Gemische aus Essigsäure (EE) und Petrolether (PE) gewählt. Das jeweilige verwendete Mischungsverhältnis ist bei der Synthesevorschrift angegeben. Zur besseren Trennung basischer Amine wurde das Eluent zusätzlich mit 1 % Triethylamin versetzt.

### 3.1.2.2 Dünnschichtchromatographie

Alle Reaktionsverläufe wurden soweit möglich mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Es wurden DC-Fertigplatten der Firma *Merck* – Kieselgel 60 mit Fluoreszenzindikator F254 auf Aluminium – verwendet. Die Substanzen wurden dabei entweder durch Fluoreszenzauslöschung bei 254 nm oder durch Derivatisierung mittels Tauchreagenzien sichtbar gemacht (Tabelle 11).

Färbereagenz	Zusammensetzung
Cer-Reagenz	1.0 g Cer(IV)sulfat 2.5 g Phosphormolybdänsäure 8 ml konz. Schwefelsäure 100 ml Wasser
2,4-Dinitrophenylhydrazin (DNPH)	0.4 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin 25 ml konz. Salzsäure 75 ml Wasser
Ninhydrin	0.2 g Ninhydrin 100 ml Ethanol
Hexachloroplatinat - Lösung (Schlitters Reagenz)	3 ml 10 %ige Hexachloroplatinsäure 100 ml Wasser 100 ml 6 %ige Kaliumjodid Lösung
Kaliumpermanganat-Lösung	0.05 %ige in Wasser

Tabelle 11: Färbereagenzien für die Dünnschichtchromatographie

### 3.1.2.3 Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Sofern Substanzgemische nicht durch einfache säulenchromatographische Methoden getrennt werden konnten, wurde eine HPLC-Trennmethode an einem analytischen System der Firma *Knauer* (HPLC Pump 64, Differential-Refractometer, Variable Wavelength Monitor) mit einer Normalphasensäule (*Nucleosil 50-5, 4x250 mm*) entwickelt. Für die anschließenden präparativen Trennungen wurde ein System bestehend aus einer Pumpe (*Knauer Preparative Pump K-1800 Well Chrome*), einem automatischen Fraktionssammler (*Gilson Fraction controller 201-202, Gilson ABIMED Fraction collector 201*), einem UV-Detektor (*Knauer Wavelength Monitor*) sowie einem RI-Detektor (*Bischoff RI-Detektor 8110*) in Verbindung mit einer Normalphasensäule (*Nucleosil 50-5, 62x294 mm*) benutzt.

Der Enantiomerenüberschuss (*ee*) wurde mit Hilfe der chiralen Säulen *S,S*,-Whelko-01 (Phenomenex, 4.6x250 mm, 10  $\mu\text{m}$ ) oder Chirobiotic V (Astec, 4.6x250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) bestimmt.

### 3.1.3 Präparative Methoden und Reagenzien

#### 3.1.3.1 Chemikalien

Ausgangsmaterialien und Feinreagenzien wurden von den Firmen *Aldrich, Fluka, Janssen, Merck* und *ABCR-Feinchemikalien* bezogen.

#### 3.1.3.2 Reinigung und Trocknung von Lösungsmitteln

Die Reinigung und Trocknung von Lösungsmitteln wurde nach den gängigen Standardverfahren durchgeführt.

Dichlormethan wurde über Calciumhydrid refluxiert und vor Gebrauch unter Argon abdestilliert.

Chloroform, Aceton, Essigester wurden über Molsieb 3 Å getrocknet und gelagert.

Diethylether, Tetrahydrofuran, Dichlormethan, Acetonitril und Toluol konnten über die Lösungsmittelreinigungsanlage *SPS-800* der Firma *MBraun* frisch vor ihrer Verwendung unter Argon abgefüllt werden.

#### 3.1.3.3 Präparative Methoden

Alle Reaktionen in absoluten Lösungsmitteln wurden unter Feuchtigkeitsausschluss und unter Stickstoff/Argon-Schutzatmosphäre durchgeführt. Hierzu wurden die verwendeten Glasgeräte im Vakuum ausgeheizt und anschließend mit Schutzgas befüllt. Die Zugabe der

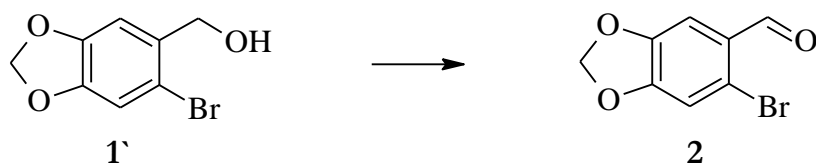
### 3 Experimenteller Teil

Chemikalien erfolgte entweder im Schutzgas-Gegenstrom oder mittels eines Septums und einer Spritze. Alle Reaktionen wurden mit Hilfe eines Magnetrührers gerührt.

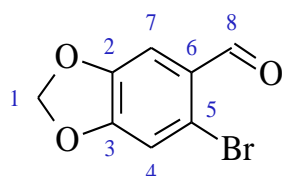
Die Mikrowellenreaktion wurde mit einem Gerät *Discover* der Firma *CEM* durchgeführt. Die Steuerung der Mikrowelle erfolgte dabei entweder über die Software *ChemDriver 3.6.0* oder über die integrierte Bedienungsfläche des Gerätes selbst.





3.2.1.2 Darstellung von 2-Brompiperonal (**2**)

2-Brompiperonylalkohol **1'** (11.55 g, 50 mmol, 1 Äq.) wurden zusammen mit Mangan(IV)-oxid (30.43 g, 350 mmol, 7 Äq.) in 150 ml Dichlormethan suspendiert und 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt, bis die Dünnschichtchromatographie (PE/EE 4:1) anschließend kein Edukt mehr anzeigt. (Hinweis:  $\text{MnO}_2$  zeigt je nach Hersteller und Herstellungsart unterschiedliche Reaktivität auf, DC-Kontrolle der Reaktion und gegebenenfalls refluxieren zur Vervollständigung der Reaktion sind notwendig) Nach Abtrennen des Braunsteins über eine kurze, mit Kieselgel gefüllte Säule wurde das Dichlormethan im Vakuum entfernt. Insgesamt wurden 11.28 g (49 mmol, 98 %) 2-Brompiperonal **2** als farbloser Feststoff isoliert.



**2**,  $\text{C}_8\text{H}_5\text{BrO}_3$

MW: 229.03 g/mol

$R_f = 0.59$  (PE/EE 4:1)

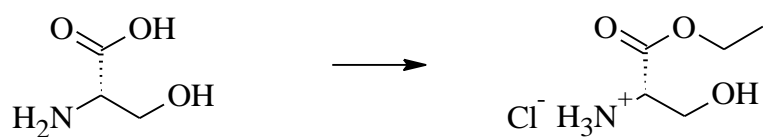
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 10.18 (s, 1H, **8**); 7.36 (s, 1H, **7**); 7.06 (s, 1H, **4**); 6.08 (s, 2H, **1**).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 190.4 (**8**); 153.3 (**3**); 148.2 (**2**); 128.1 (**6**); 121.6 (**5**); 113.2 (**7**); 108.2 (**4**); 102.7 (**1**).

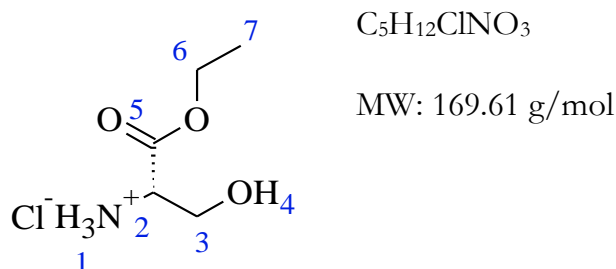
**Smp.** = 123-125 °C (DCM). [Lit. 123-125 °C]<sup>[67]</sup>

Bekannte Substanz, weitere Daten siehe Hack<sup>[66]</sup> und Urgast<sup>[67]</sup>.

## 3.2.1.3 Darstellung von (S)-Serinethylesterhydrochlorid



Unter Eiskühlung wurde Acetylchlorid (29 ml, 0.40 mol, 2 Äq.) zu 200 ml Ethanol innerhalb von 15 Minuten dazu getropft. Anschließend wurde unter starkem Rühren (S)-Serin (21.02 g, 0.20 mol, 1 Äq.) zu der Lösung gegeben und über Nacht unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das (S)-Serinethylesterhydrochlorid blieb als weißer Feststoff zurück. Insgesamt konnten 33.75 g (0.199 mol, 99 %) des Serinesters als weißer Feststoff isoliert werden.



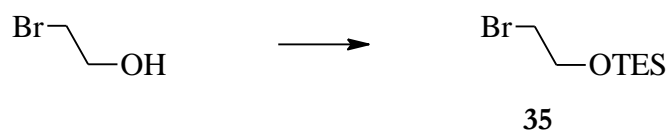
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 8.35 (s, 3H, 1); 5.51 (s, 1H, 4); 4.10 (q, 2H,  $^3J = 7.1$  Hz, 6); 3.99-3.97 (m, 1H, 2); 3.76-3.66 (m, 2H, 3); 1.13 (t, 3H,  $^3J = 7.1$  Hz, 7).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 168.5 (5); 59.4 (3); 54.4 (2); 52.8 (6), 14.0 (7).

Smp. = 130-131 °C (Ethanol).

Bekannte Substanz, weitere Daten siehe Hack<sup>[66]</sup> und Urgast<sup>[67]</sup>.

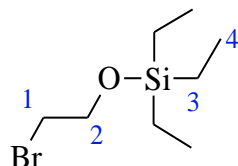
## 3.2.1.4 Darstellung von 1-Brom-2-triethylsilyloxyethan (35)



Im Stickstoffgegenstrom wurde ein 250 ml Schlenkkolben mit DMAP (0.424 g, 3.53 mmol, 0.05 Äq.), Imidazol (5.801 g, 84.65 mmol, 1.2 Äq.) und 100 ml DCM befüllt. Die Lösung wurde anschließend unter Eiskühlung mit TESCl (11.7 ml, 10.61 g, 77.6 mmol, 1.1 Äq.) und 2-Bromethanol (5 ml, 8.82 g, 70.5 mmol, 1 Äq.) versetzt und über Nacht bei

### 3 Experimenteller Teil

Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit 50 ml 0.1 M Salzsäure gestoppt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und zweimal mit je 50 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über eine kurze Säule (PE/EE 15:1) gereinigt. Es wurden 13.66 g (57 mmol, 81 %) des Bromalkan **35** als farbloses Öl isoliert.

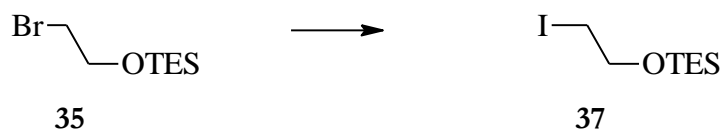


**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 3.89 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, **2**); 3.40 (t, 2H, 6.7 Hz, **1**); 0.97 (t, 9H, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, **4**), 0.62 (q, 6H, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, **3**).

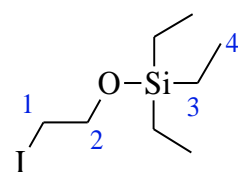
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 63.4 (**2**); 33.3 (**1**); 6.8 (**4**); 4.6 (**3**).

Bekannte Substanz, weitere Daten siehe Yamada et al.<sup>[169]</sup>

#### 3.2.1.5 Darstellung von 1-Iod-2-triethylsilyloxyethan (**37**)



Unter Schutzgas wurden Natriumiodid (1.121 g, 7.47 mmol, 2 Äq.) und Bromalkan **35** (0.895 g, 3.74 mmol, 1 Äq.) in 5 ml trockenem Aceton gelöst und für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Aceton wurde im Vakuum entfernt und der feste Rückstand in 30 ml Diethylether suspendiert. Die organische Phase wurde abfiltriert, mit 10 ml 10%iger Natriumthiosulfatlösung, 10 ml Wasser und 10 ml ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde der Diethylether im Vakuum entfernt. Es wurden 0.695 g (2.43 mmol, 65 %) des Iodalkans **37** als farbloses Öl isoliert.



**37**, C<sub>8</sub>H<sub>19</sub>IOSi

MW: 286.20 g/mol

R<sub>f</sub> = 0.72 (PE/EE 15:1) (KMnO<sub>4</sub>)

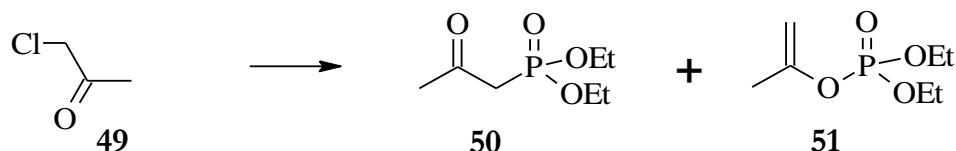
### 3 Experimenteller Teil

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 3.83 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 7.6, 6.7 Hz, **2**); 3.20 (dd, 2H, 7.6, 6.7 Hz, **1**); 0.96 (t, 9H, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, **4**), 0.62 (q, 6H, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, **3**).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 64.2 (**2**); 6.9 (**4**), 6.6 (**1**); 4.6 (**3**).

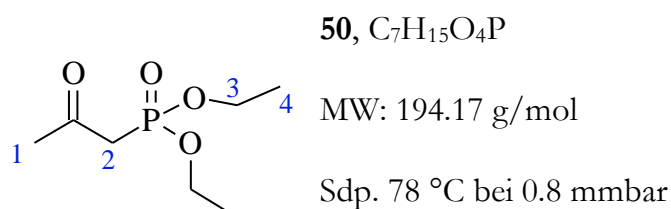
Bekannte Substanz, weitere Daten siehe Helmboldt et al.<sup>[219]</sup>

#### 3.2.1.6 Darstellung von Diethyl-(2-oxopropyl)-phosphonat (**50**)



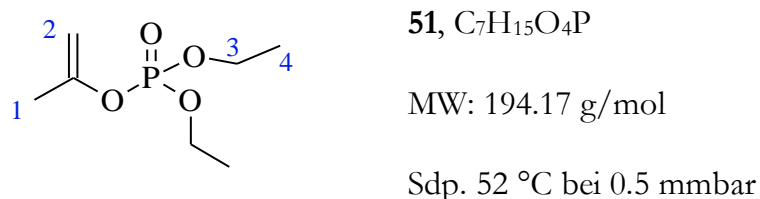
Zu einer Lösung aus Chloraceton **49** (13.99 g, 151 mmol, 1 Äq.) und Kaliumiodid (24.86 g, 150 mmol, 1 Äq.) in 50 ml Aceton und 50 ml Acetonitril wurde unter Eiskühlung langsam Triethylphosphit (26 ml, 25.0 g, 150 mmol, 1 Äq.) dazu getropft. Anschließend wurde die Lösung drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum destilliert. Nach dem Übergang des Lösungsmittelgemisches destillierte das Produkt **50** als farbloses Öl über (Sdp. 78 °C, 0.8 mbar). Insgesamt konnten 8.14 g (42 mmol, 28 %) isoliert werden.

Als Nebenprodukt (Perkow-Reaktion<sup>[204]</sup>) konnten 6.79 g (35 mmol, 23 %) des Isomers **51** (Sdp. 52 °C, 0.5 mbar) isoliert werden.



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 4.18-4.10 (m, 4H, **3**); 3.08 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 23.8 Hz, **2**); 2.32 (s, 3H, **1**); 1.33 (t, 6H, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, **4**).

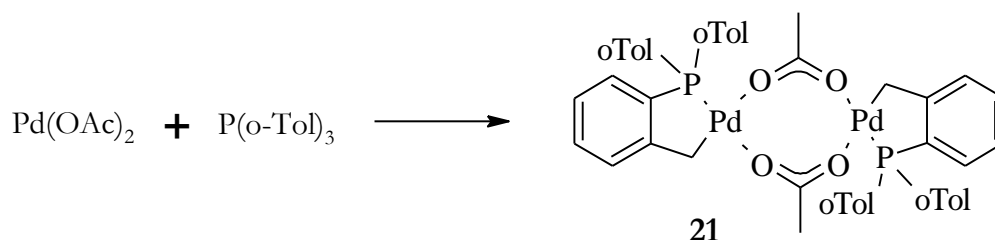
Bekannte Substanz, weitere Daten siehe Kitamura et al.<sup>[203]</sup>



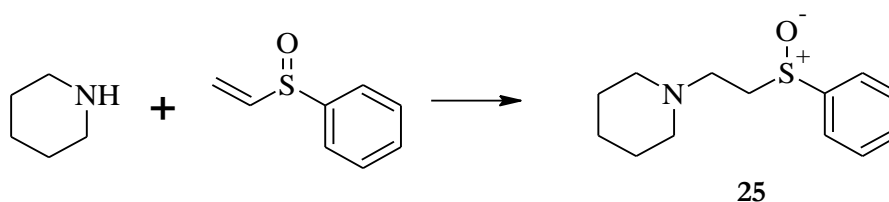
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 4.76 (s, 1H, **2a**), 4.50 (s, 1H, **2b**); 4.20-4.07 (m, 4H, **3**); 1.94 (s, 3H, **1**); 1.37-1.32 (m, 3H, **4**).

Bekannte Substanz, weitere Daten siehe Moorhoff et al.<sup>[220]</sup>

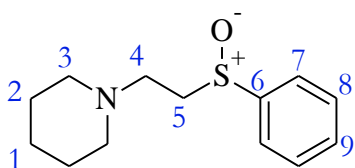
### 3.2.1.7 Darstellung von *trans*-Di-( $\mu$ -acetato)-bis-[*o*-(di-*o*-tolylphosphino) benzyl] dipalladium(II) (**21**)



Palladium(II)-acetat (574 mg, 2.56 mmol, 1 Äq.) wurde zusammen mit Tri-*o*-tolylphosphin (1.014 g, 3.33 mmol, 1.3 Äq.) in 60 ml Toluol suspendiert. Das Gemisch wurde anschließend unter Rühren für 5 Minuten auf 50 °C erhitzt und langsam auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Im Vakuum wurde das Lösungsmittel auf etwa  $\frac{1}{4}$  des ursprünglichen Volumens eingeengt und der Katalysator **21** durch die Zugabe von 60 ml Hexan ausgefällt. Der Feststoff wurde über eine Fritte abgesaugt. Das Filtrat wurde abermals im Vakuum eingeengt und über Nacht im Kühlschrank konnte die Fällung vervollständigt werden. Zur weiteren Aufreinigung wurden beide Feststofffraktionen in DCM gelöst und unlösliche Verunreinigungen über Celite abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und zurück blieb ein hellgelber Feststoff. Insgesamt konnten 1.108 g (1.18 mmol, 92 %) des Herrmann-Beller-Katalysators<sup>[123]</sup> **21** isoliert werden.

3.2.1.8 Darstellung von 1-[2-(Phenylsulfinyl)ethyl]-piperidin (**25**)

Piperidin (506 mg, 5.0 mmol, 1 Äq.) und Phenylvinylsulfoxid (760 mg, 6.0 mmol, 1.2 Äq.) wurden in 10 ml DCM gelöst. Unter Eiskühlung wurde die Lösung mit 2 M Trimethylaluminium in Toluol (2.5 ml, 6.0 mmol, 1.2 Äq.) versetzt und das Gemisch für 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung mit 5 ml 10%iger  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung versetzt und die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das gelbliche Rohprodukt wurde über eine Silica-Säule gereinigt (EE). Insgesamt wurden 752 mg (3.1 mmol, 63 %) des gelblichen Öls **25** isoliert.



**25**,  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NOS}$

MW: 237.36 g/mol

$R_f = 0.09$  (EE); 0.65 (Aceton);

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 7.60 (dd, 2H,  $^4J = 1.6$  Hz,  $^3J = 7.9$  Hz, **7**); 7.49 – 7.43 (m, 3H, **8+9**); 2.99 – 2.85 (m, 2H, **4**); 2.74 (ddd, 1H,  $^3J = 8.1$  Hz, 6.2 Hz,  $^2J = 14.2$  Hz, **5a**); 2.47 (ddd, 1H,  $^3J = 8.0$  Hz, 5.9 Hz,  $^2J = 14.0$  Hz, **5b**); 2.33 – 2.32 (m, 4H, **3**); 1.54 – 1.48 (m, 4H, **2**); 1.38 – 1.36 (m, 2H, **1**).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 144.1 (**6**); 130.9 (**9**); 129.1 (**8**); 124.1 (**7**); 55.0 (**5**); 54.3 (**3**); 51.7 (**4**); 25.8 (**2**); 24.2 (**1**).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3040 (w); 2935 (s); 1480 (w); 1443 (s); 1040 (s); 747 (s).

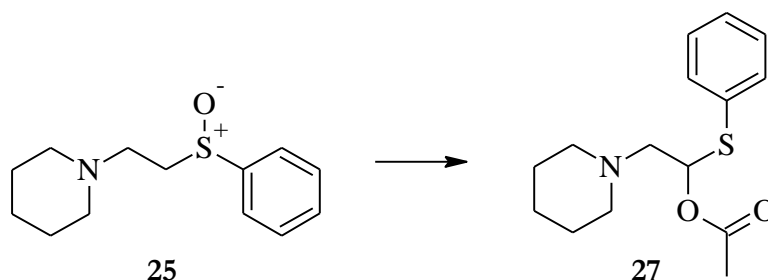
**HRMS** [ESI]:

Gefunden: 238.1271

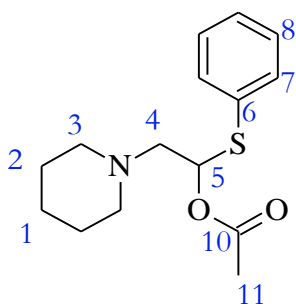
Berechnet 238.1266 für  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NOS}$ .

**MS** [FD, 5 kV/8 mA/min]:

$m/z$  (%): 237.4 (100)  $[\text{M}]^+$ .

3.2.1.9 Darstellung von 1-(Phenylsulfanyl)-2-(piperidin-1-yl)-ethylacetat (**27**)

Das Sulfoxid **25** (647 mg, 2.7 mmol, 1 Äq.) wurde in Acetanhydrid (30 ml, 27.5 g, 270 mmol, 100 Äq.) gelöst und langsam mit TFAA (1.13 g, 5.4 mmol, 2 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung mit 100 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und die wässrige Phase dreimal mit 50 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Insgesamt wurden 581 mg (2.1 mmol, 77 %) des gelblichen Öls **27** isoliert.



**27**, C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>S

MW: 279.40 g/mol

R<sub>f</sub> = 0.11 (EE); 0.65 (Aceton); (KMnO<sub>4</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.46 (dd, 2H, <sup>4</sup>J = 3.0 Hz, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, **7**); 7.29 – 7.25 (m, 3H, **8+9**); 6.25 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 5.4 Hz, **5**); 2.68 (dd, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, **4a**); 2.64 (dd, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, **4b**); 2.49- 2.44 (m, 2H, **3a**); 2.41- 2.36 (m, 2H, **3b**); 1.54 – 1.49 (m, 4H, **2**); 1.39 – 1.34 (m, 2H, **1**).

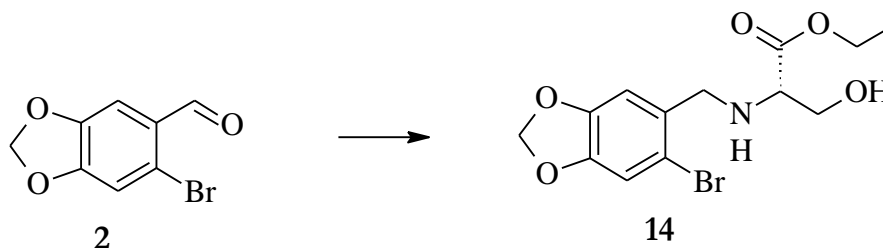
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 169.7 (**10**); 134.4(**6**); 133.6 (**7**); 128.8 (**8**); 128.1 (**9**); 77.3 (**5**); 61.8 (**4**); 54.4 (**3**); 25.7 (**11**); 23.9 (**2**); 21.1 (**1**).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3075 (w); 2937(s); 2844(m); 1744(s); 1711(s); 1440 (s); 1221 (s); 1033(s); 746(s).

**MS** [FD, 5 kV/8 mA/min]:  
m/z (%): 279.4 (100) [M]<sup>+</sup>.

### 3.2.2 Aufbau des Crinan-C-Rings

#### 3.2.2.1 Darstellung von (*S*)-*N*-(2-Brompiperonyl)-serinethylester (**14**)

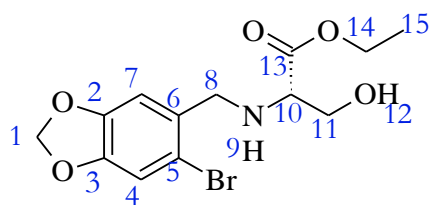


Zunächst wurde (*S*)-Serinethylesterhydrochlorid (54.61 g, 322 mmol, 2.0 Äq.) zusammen mit Natriumethanolat (21.5 g, 322 mmol, 2.0 Äq.) in 500 ml absolutem Ethanol gelöst. Nach der Zugabe von 2-Brompiperonal **2** (36.90 g, 161 mmol, 1 Äq.) in 500 ml Dichlormethan und Magnesiumsulfat (19.38 g, 161 mmol, 1 Äq.) wurde die Reaktionsmischung 4 Stunden bei 45 °C gerührt. Das dabei entstehende Iminiumsalz wurde direkt in Lösung durch die Zugabe von Natriumcyanoborhydrid (4.60 g, 73.2 mmol, 1 Äq.) reduziert. Anschließend wurde die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Dichlormethan wurde im Vakuum entfernt und überschüssiges Natriumcyanoborhydrid durch die Zugabe von 250 ml 1 M Salzsäure und 100 ml Wasser vernichtet. Nach beendeter Gasentwicklung (HCN!) wurde die Lösung auf das halbe Volumen eingeeengt und zweimal mit je 250 ml Diethylether ausgeschüttelt (Etherphase A). Die wässrige Phase wurde mit 200 ml 1 M Natronlauge basisch gestellt (pH = 8) und zweimal mit je 250 ml Ether ausgeschüttelt (Etherphase B). Die Etherphase A wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit 300 ml 0.5 M Salzsäure aufgenommen und zweimal mit 100 ml Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wurde nun mit 1 M Natronlauge basisch gestellt und dreimal mit je 250 ml Ether extrahiert (Etherphase C). Die Etherphasen B und C wurden anschließend vereinigt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der gelbliche Rückstand wurde abermals in 100 ml 1 M Salzsäure und 500 ml Wasser aufgenommen und zweimal mit 250 ml Ether gewaschen. Anschließend wurde die wässrige Phase mit 110 ml 1 M Natronlauge basisch gestellt. Der entstehende farblose Niederschlag wurde abgesaugt und im Exsikkator getrocknet. Insgesamt wurden 31.43 g (91 mmol, 57 %) des farblosen Feststoffes **14** isoliert.

(Anmerkung: Kleinere Ansätze (~ 1 mmol) liefern für gewöhnlich bessere Ausbeuten um 70 - 80 %)



### 3 Experimenteller Teil



**14**, C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>5</sub>

MW: 346.18 g/mol

R<sub>f</sub> = 0.30 (PE/EE 1:1) (UV, KMnO<sub>4</sub>)

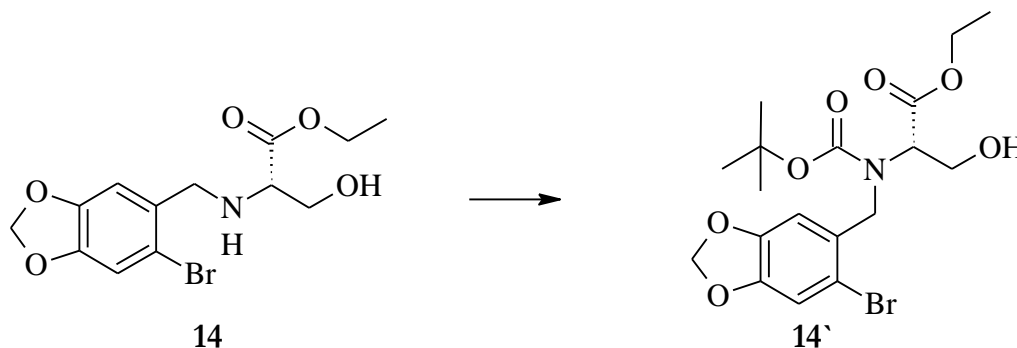
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.00 (s, 1H, **4**); 6.88 (s, 1H, **7**); 5.96 (s, 2H, **1**); 4.19 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, **14**); 3.85 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 13.4 Hz, **8a**); 3.79 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 10.8 Hz, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, **11a**); 3.74 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 13.4 Hz, **8b**); 3.61 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 10.8 Hz, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, **11b**); 3.40 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, **10**); 1.28 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, **15**).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 172.7 (**13**); 147.6 (**3**), 147.4 (**2**); 131.6 (**6**); 114.5 (**5**); 112.9 (**4**); 110.1 (**1**); 62.4 (**14**); 61.7 (**10**); 61.3 (**11**); 51.8 (**8**); 14.2 (**15**).

**Smp.** = 84-88 °C. [Lit. 85-88 °C]<sup>[67]</sup>

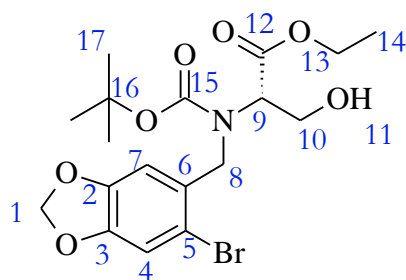
Bekannte Substanz, weitere Daten siehe Hack<sup>[66]</sup> und Urgast<sup>[67]</sup>.

#### 3.2.2.2 Darstellung von 2*S*-[*N*-tert-Butyloxycarbonyl-*N*-(6-brombenzo-[1,3]dioxol-5-yl-methyl)-amino]-3-hydroxy-propionsäureethylester (**14'**)



Das freie Amin **14** (51.64 g, 0.155 mol, 1 Äq.) wurde zusammen mit BOC-Anhydrid (37.32 g, 0.170 mol, 1.1 Äq.) in 700 ml Chloroform gelöst und für 40 Stunden bei 50 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde zusammen mit BOC-Anhydrid im Vakuum entfernt. Insgesamt wurden 66.84 g (0.154 mol, 99 %) als gelbliches Öl **14'** isoliert.

### 3 Experimenteller Teil



**14'**, C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>BrNO<sub>7</sub>

MW: 446.29 g/mol

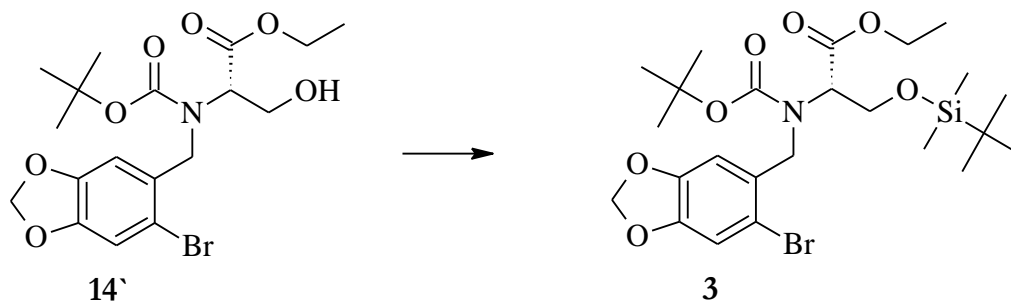
R<sub>f</sub> = 0.27 (PE/EE 4:1)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.03-6.97 (m, 2H, 7+4); 5.97 (m, 2H, 1); 4.69-4.64 + 4.51-4.48 (m, 2H, 8); 4.25-4.08 + 3.92-3.58 + 3.10-3.08 + 2.58-2.53 (m, 6H, 9+10+11+13); 1.44 (s, 9H, 17); 1.28 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7,2Hz, 14).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 171.3/170.5 (12); 155.5/154.7 (15); 147.7/147.6 (2+3); 129.9/129.6 (6); 113.7/113.2 (5); 112.5 (4); 109.7/108.9 (7); 101.7 (1), 81.4/81.3 (16), 61.7/61.6/61.4/61.3/61.2 (9+10+13); 52.1/51.6 (8); 28.2 (17), 14.0 (14).

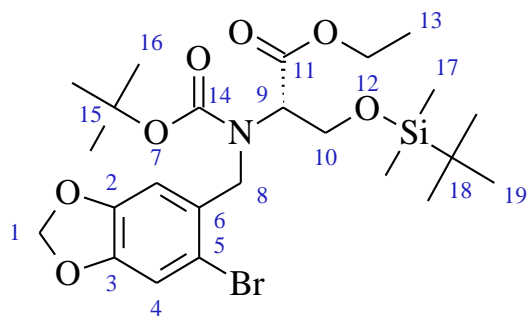
Bekannte Substanz, weitere Daten siehe Hack<sup>[66]</sup> und Urgast<sup>[67]</sup>.

#### 3.2.2.3 Darstellung von 2S-[N-tert-Butyloxycarbonyl-N-(6-brombenzo-[1,3]dioxol-5-yl-methyl)-amino]-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-propionsäureethylester (3)



Alkohol **14'** (46.83 g, 0.105 mol, 1 Äq.) wurde in 500 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Anschließend wurden TBSCl (18.90 g, 0.126 mol, 1.2 Äq.), Imidazol (10.76 g, 0.158 mol, 1.3 Äq.) und DMAP (1.22 g, 0.011 mol, 0.1 Äq.) zugegeben und bei Raumtemperatur für 24 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wurde erst mit 250 ml 0.5 M Salzsäure, dann mit 100 ml Wasser gewaschen und das Dichlormethan nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat im Vakuum entfernt. Das gelbliche Rohprodukt wurde über eine Silica-Säule gereinigt (PE/EE 10:1). Insgesamt wurden 58.29 g (0.103 mmol, 98 %) des farblosen Öls **3** isoliert.

### 3 Experimenteller Teil



**3**, C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>BrNO<sub>7</sub>Si

MW: 560.55 g/mol

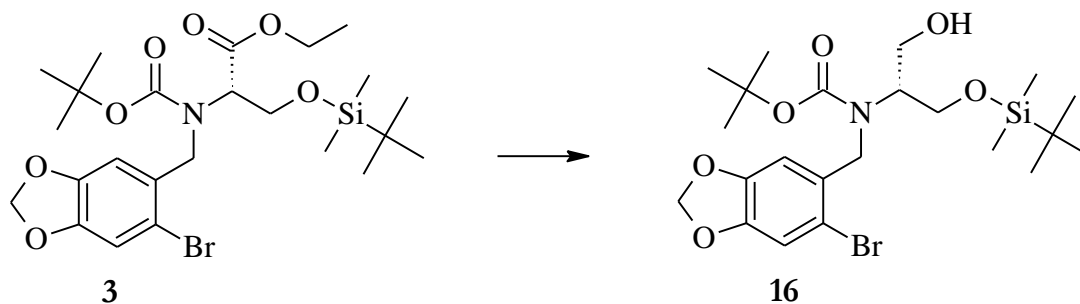
R<sub>f</sub> = 0.18 (PE/EE 10:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.14/7.13 (2mal s, 1H, **4**); 6.94 (s, 1H, **7**); 5.94–5.91 (m, 2H, **1**); 4.84/4.66 (2mal d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.6 Hz/17.1 Hz, **8a**); 4.38 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.8 Hz, **8b**); 4.33–4.01 (m, 5H, **9+10+12**); 1.43/1.35 (2mal s, 9H, **16**); 1.25 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, **13**); 0.88/0.85 (2mal s, 9H, **19**), 0.03–0.00 (m, 6H, **17**).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 169.5 (**11**); 155.3/154.9 (**14**), 147.4/147.3 (**2**); 147.2/146.8 (**3**); 131.5/130.6 (**6**); 112.8 (**5**); 112.3/112.2 (**4**); 109.3/108.5 (**7**); 101.5 (**1**); 80.9/80.5 (**15**); 62.3/62.2/61.6 (**9+10**); 61.0 (**12**); 52.4/52.2 (**8**); 28.2/28.1 (**16**); 25.8 (**18**); 18.1 (**19**); 14.0/13.9 (**13**); -5.6/-5.7 (**17**).

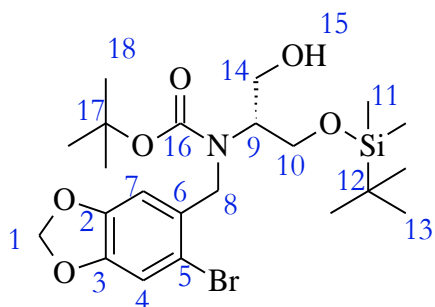
Bekannte Substanz, weitere Daten siehe Hack<sup>[66]</sup> und Urgast<sup>[67]</sup>.

#### 3.2.2.4 Darstellung von 2*R*-[*N*-tert-Butyloxycarbonyl-*N*-(6-brombenzo-[1,3]dioxol-5-yl-methyl)-amino]-3-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-propan-1-ol (**16**)



Der Ethylester **3** (5.58 g, 9.95 mmol, 1 Äq.) wurde in 160 ml THF und Ethanol (0.58 ml, 9.95 mmol, 1 Äq.) gelöst. Unter Eiskühlung wurde die Lösung portionsweise mit Lithiumborhydrid (0.54 g, 24.8 mmol, 2.5 Äq.) versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung mit 80 ml 0.5 M Salzsäure versetzt und die wässrige Phase dreimal mit je 60 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Insgesamt wurden 4.931 g (9.51 mmol, 96 %) des Alkohols **16** als zähflüssiges Öl isoliert.

### 3 Experimenteller Teil



**16**, C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>BrNO<sub>6</sub>Si

MW: 518.51 g/mol

R<sub>f</sub> = 0.41 (PE/EE 3:1)

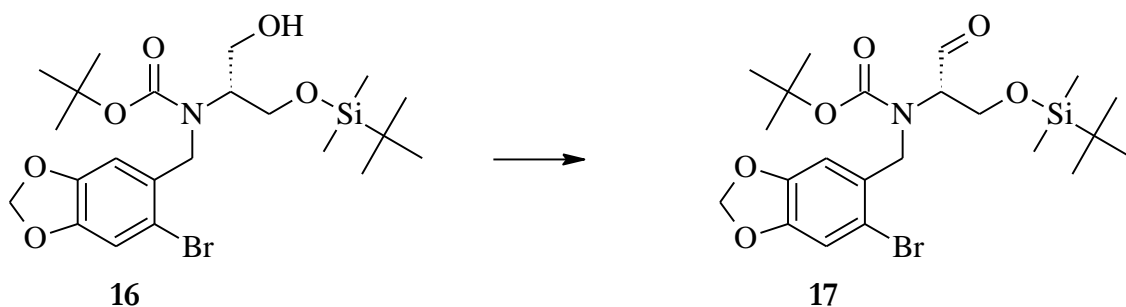
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 6.97 (s, 1H, 4); 6.84 (s, 1H, 7); 5.96 (s, 2H, 1); 4.62-4.34 (m, 2H, 8), 3.99-3.47 (m, 6H, 9+10+14+15); 1.58-1.41 (m, 9H, 18); 0.88 (s, br, 9H, 13); 0.05/0.04 (2mal s, 6H, 11).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 157.4/156.6 (16), 147.6 (2), 147.2 (3); 131.4 (6); 112.7 (5); 112.5 (4); 108.2 (7); 101.6 (1); 80.6 (17), 62.8 (14); 61.8 (10); 61.5 (9); 51.7 (8); 28.3 (18); 25.9 (13); 18.1 (12); -5.6 (11).

[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = -4.63 ° (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 0.98 g/ 100 ml).

Bekannte Substanz, weitere Daten siehe Hack<sup>[66]</sup> und Urgast<sup>[67]</sup>.

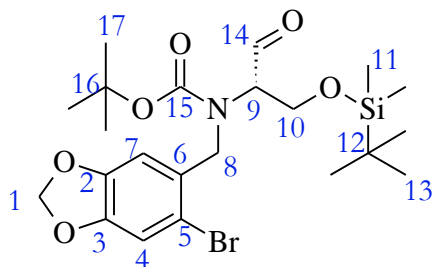
#### 3.2.2.5 Darstellung von 2S-[N-tert-Butyloxycarbonyl-N-(6-brombenzo-[1,3]dioxol-5-yl-methyl)-amino]-3-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-propanal (17)



Der Alkohol **16** (10.07 g, 19.4 mmol, 1 Äq.) wurde in 180 ml Dichlormethan gelöst und mit 180 ml 5 %iger NaHCO<sub>3</sub> versetzt. Nach der Zugabe von Kaliumbromid (2.55 g, 21.4 mmol, 1.1 Äq) und TEMPO (0.06 g, 0.4 mmol, 0.02 Äq.) wurde das Gemisch unter starkem Rühren (KPG-Rührer) auf 0°C gekühlt. Anschließend wurde eine 1:1 Mischung aus 13% Natriumhypochlorit-Lösung und 5 % NaHCO<sub>3</sub> zu getropft bis sich die rotbraune Reaktionsmischung für mehrere Minuten nicht mehr entfärbte. Daraufhin wurde überschüssiges Oxidationsmittel durch die Zugabe von 1 ml Methanol vernichten. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Insgesamt

### 3 Experimenteller Teil

wurden 10.02 g des Aldehyds **17** (19.4 mmol, 100 %) als leicht gelbliches Öl isoliert. Der Aldehyd wurde ohne weitere Aufreinigung direkt in die nächste Stufe eingesetzt (Instabilität des Aldehyds, Racemisierungsgefahr).



**17**, C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>BrNO<sub>6</sub>Si

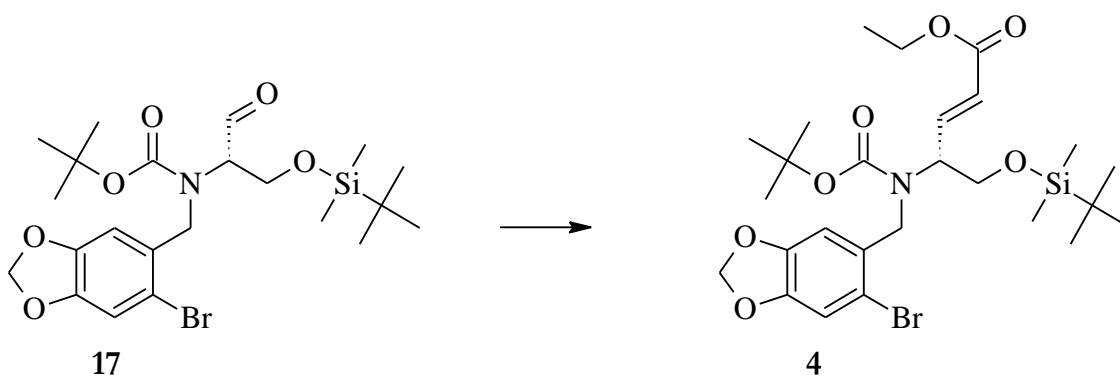
MW: 516.51 g/mol

R<sub>f</sub> = 0.43 (PE/EE 10:1), (UV, DNPH)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 9.52/9.45 (2s, 1H, **14**); 7.00/6.98 (2mal s, 1H, **4**); 5.98/5.97 (2mal s, 1H, **7**); 4.97/4.80 (2mal d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.6 Hz/16.0 Hz, **8a**); 4.39/4.38 (2mal d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.6 Hz/16.0 Hz, **8b**); 4.19-4.15 (m, 1H, **10a**); 4.08/3.93 (2mal d, 1H, <sup>2</sup>J = 10.7 Hz/10.5 Hz, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz/8.2 Hz, **10b**); 3.76-3.68 (m, 1H, **9**); 1.45/1.44 (2mal s, 9H, **17**); 0.91/0.90 (2mal s, 9H, **13**); 0.09-0.01 (m, 6H, **11**).

Bekannte Substanz, weitere Daten siehe Hack<sup>[66]</sup> und Urgast<sup>[67]</sup>.

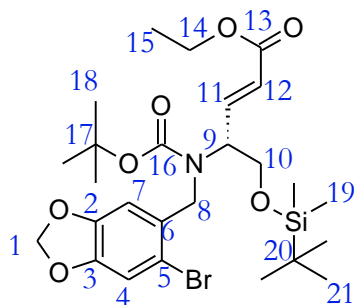
#### 3.2.2.6 Darstellung von 2*R*-(*E*)-4-[*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-*N*-(6-brombenzo-[1,3]-dioxol-5-yl-methyl)-amino]-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-pent-2-en-säureethylester (**4**) durch Horner-Olefinierung



Ein Schlenkkolben mit Rührfisch wurde mit Lithiumchlorid (0.423 g, 9.71 mmol, 1.3 Äq.) befüllt. Anschließend wurde der Kolben unter Rühren im Wechsel evakuiert und ausgeheizt und mit Schutzgas befüllt. Nach der vollständigen Trocknung des sehr hygroskopischen Lithiumchlorids wurden 50 ml Acetonitril, Triethylphosphonoacetat (2.344 g, 10.46 mmol, 1.4 Äq.) und DIPEA (1.255 g, 9.71 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben und für eine Stunde bei Raumtemperatur rühren lassen. Anschließend wurde der Aldehyd **17** (3.867 g, 7.47 mmol, 1 Äq.) in 15 ml Acetonitril gelöst, zugetropft und für 72 h bei Raumtemperatur gerührt.

### 3 Experimenteller Teil

Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit 100 ml 0.1 M Salzsäure hydrolysiert, die wässrige Phase dreimal mit je 60 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 50 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 50 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das braune Rohprodukt über eine Silica-Säule gereinigt (PE/EE 10:1). Insgesamt wurden 2.932 g (4.98 mmol, 67 %) des farblosen Öls **4** isoliert.



**4**, C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>BrNO<sub>7</sub>Si

MW: 586.59 g/mol

R<sub>f</sub> = 0.18 (PE/EE 10:1) (UV)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 6.95 (s, 1H, **4**); 6.94-6.84 (m, 1H, **11**); 6.86 (s, 1H, **7**); 5.95 (s, 2H, **1**); 5.92-5.80 (m, 1H, **12**); 4.66-4.26 (m, 3H, **8+9**); 4.15 (q, 2H; <sup>3</sup>J = 6.9 Hz; **14**); 3.90-3.75 (m, 2H, **10**); 1.47/1.45 (2mal s, br, 9H, **18**); 1.27 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, **15**); 0.91/0.87 (2mal s, 9H, **21**); 0.09/0.03 (2mal s, 6H, **19**).

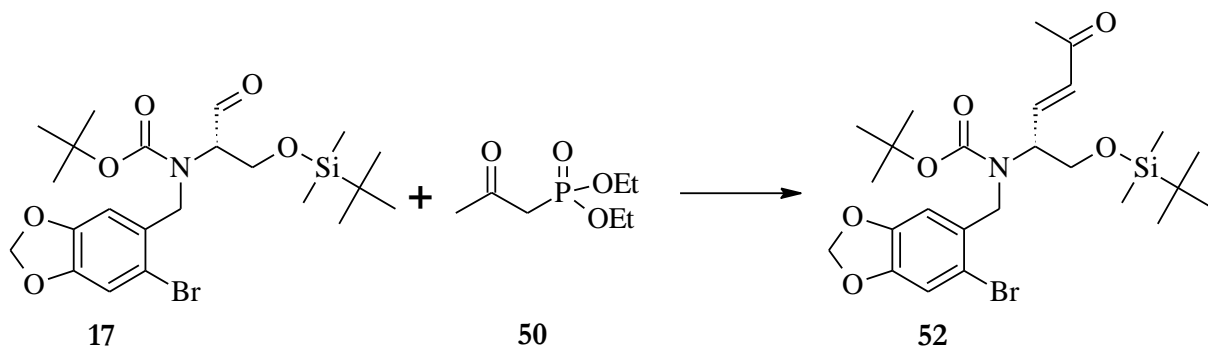
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 165.9 (**13**); 155.5 (**16**); 148.6 (**2**); 147.5 (**3**); 147/143.9 (**11**); 131.5/130.8 (**6**); 123.1/122.4 (**12**); 112.3 (**5**); 112.9/112.3 (**4**); 108.9/108.2 (**7**); 101.6 (**1**); 85.7/84.8 (**17**); 63.4/63.0 (**10**); 60.0 (**14**); 59.2 (**9**); 50.0/49.8 (**8**); 28.3 (**18**); 25.8 (**21**); 18.1 (**20**); 14.2 (**15**); -5.5/-5.6 (**19**).

#### Drehwert:

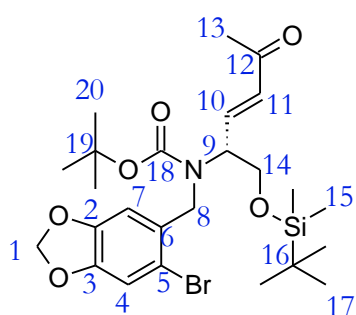
[α]<sub>D</sub><sup>26</sup> = + 15.7° (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 0.83 g/100 ml).

Bekannte Substanz, weitere Daten siehe Hack<sup>[66]</sup> und Urgast<sup>[67]</sup>.

### 3.2.2.7 Darstellung von 2*R*-(*E*)-4-[*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-*N*-(6-brombenzo-[1,3]-dioxol-5-yl-methyl)-amino]-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-hexen-2-on (**52**) durch Horner-Olefinierung



Ein Schlenk Kolben mit Rührfisch wurde mit vorgetrocknetem Lithiumchlorid<sup>[107]</sup> (0.226g, 5.27 mmol, 1.3 Äq.) befüllt. Anschließend wurde der Kolben unter Rühren im Wechsel evakuiert und ausgeheizt und mit Schutzgas befüllt. Nach der vollständigen Trocknung des sehr hygroskopischen Lithiumchlorids wurden 30 ml Acetonitril, Phosphonat **50** (1.022 g, 5.26 mmol, 1.4 Äq.) und Hünig-Basis (0.628 g, 4.86 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben und für eine Stunde bei Raumtemperatur rühren lassen. Anschließend wurde der Aldehyd **17** (2.091 g, 4.05 mmol, 1 Äq.) in 10 ml Acetonitril gelöst, zugetropft und für 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit 50 ml 0.1 M Salzsäure hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 50 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 30 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das braune Rohprodukt über eine Silica-Säule gereinigt (PE/EE 10:1). Insgesamt wurden 1.571 g (2.82 mmol, 71 %) des farblosen Öls **52** isoliert.



**52**, C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>BrNO<sub>6</sub>Si

MW: 556.56 g/mol

R<sub>f</sub> = 0.23 (PE/EE 6:1), (UV)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 6.93 (s, 1H, **4**); 6.82 (s, 1H, **7**); 6.76-6.67 (m, 1H, **10**); 6.08-6.01 (s, 1H, **11**); 5.93 (s, 2H, **1**); 4.60-4.33 (m, 3H, **8+9**); 3.88-3.77 (m, 2H, **14**); 2.18 (s, 3H, **13**); 1.47/1.39 (2 s, 9H, **20**); 0.85 (s, 9H, **17**); 0.01 (s, 6H, **15**).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]= 197.8/197.6 (12); 155.1/154.8 (18); 147.2/147.1 (3); 147.2/146.8 (2); 143.2/142.7 (10); 131.8/131.2 (11); 131.0/130.6 (6); 112.8/112.6 (5); 112.1 (4); 108.6/107.9 (7); 101.4 (1); 80.5/80.3 (19); 63.1/62.8 (14); 59.6/59.1 (9); 49.7/49.5 (8); 28.0/27.9 (20); 26.5 (13); 25.4 (17); 17.8 (16); -5.9/-5.9 (15).

$\text{IR } \tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2960 (w); 2857 (w); 1681 (s); 1478 (m); 1248 (s); 1037 (m); 834 (s); 776 (m).

**HRMS [ESI]:**

Gefunden: 578.1537

Berechnet 578.1549 für  $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{NO}_6\text{NaBrSi}$ .

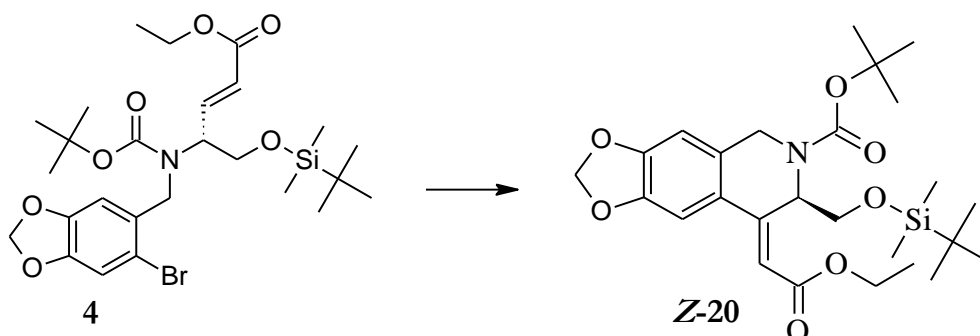
**MS [FD, 5 kV/8 mA/min]:**

$m/z$  (%): 557.2 (100)  $[\text{M}]^+$  / 555.2 (98)  $[\text{M}^+]$  Bromisotop.

**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{22} = -2.1^\circ$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 0.99 g/ 100 ml).

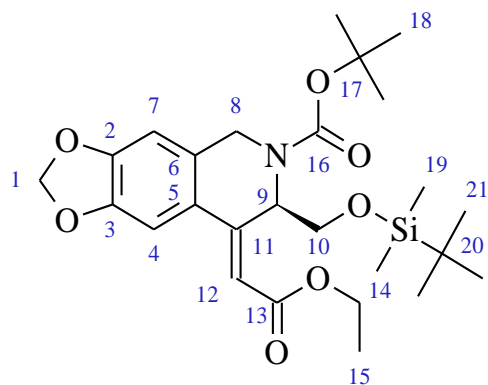
**3.2.2.8 Darstellung von 2*R*-7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-8-[ethoxy-carbonyl-meth-(*Z*)-yliden]-7,8-dihydro-5*H*-1,3-dioxol[4,5-*g*]isochinolin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (*Z*-20) durch Heck-Cyclisierung**



In einem Rundkolben wurden Arylbromid **4** (15.02 g, 25.6 mmol, 1 Äq.), DIPEA (6.61 g, 51.1 mmol, 2 Äq.), Hermann-Beller-Katalysator **21** (0.24 g, 0.3 mmol, 0.01 Äq.) in 600 ml DMF/MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (5:5:1) suspendiert. Unter Eiskühlung und kräftigem Rühren wurde das Reaktionsgemisch vorsichtig im Vakuum entgast und mit Stickstoff geflutet. Dieser Vorgang wurde fünfmal wiederholt, um sämtlichen gelösten Sauerstoff aus der Reaktionsmischung auszutreiben. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch unter Schutzgasatmosphäre für 12 Stunden refluxiert. Zur Aufarbeitung wurden 900 ml Wasser dazugegeben und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 400 ml Ether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, dreimal mit je 300 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Feststoff wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das hellgelbe Rohprodukt wurde über eine Silica-Säule (PE/EE 10:1) gereinigt. Insgesamt wurden 11.30 g (22.3 mmol, 88 %) des hellgelben Feststoff **Z-20** isoliert.



### 3 Experimenteller Teil



**Z-20**, C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>7</sub>Si

MW: 505.68 g/mol

R<sub>f</sub> = 0.36 (PE/EE 10:1), (UV)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.09/7.05 (2mal s, 1H, 7); 6.59/6.57 (2mal s, 1H, 4); 6.45 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 4.7 Hz, 9); 6.23/6.19 (2mal s, 1H, 12); 5.96 (s, 2H, 1); 4.97/4.81 (2mal d, 1H, <sup>2</sup>J = 17.6 / 17.4 Hz, 8a); 4.38/4.26 (2mal s, 1H, <sup>2</sup>J = 17.6 Hz, 8b); 4.28-4.18 (m, 2H, 14); 3.80/3.71 (2mal dd, 1H, <sup>2</sup>J = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, 10a); 3.64/3.62 (2mal dd, <sup>2</sup>J = 10.4 Hz, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 10b); 1.47/1.46 (2mal s, 9H, 18); 1.32 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 15); 0.79/0.76 (2mal s, 9H, 21); 0.00/-0.06 (2mal s, 6H, 19).

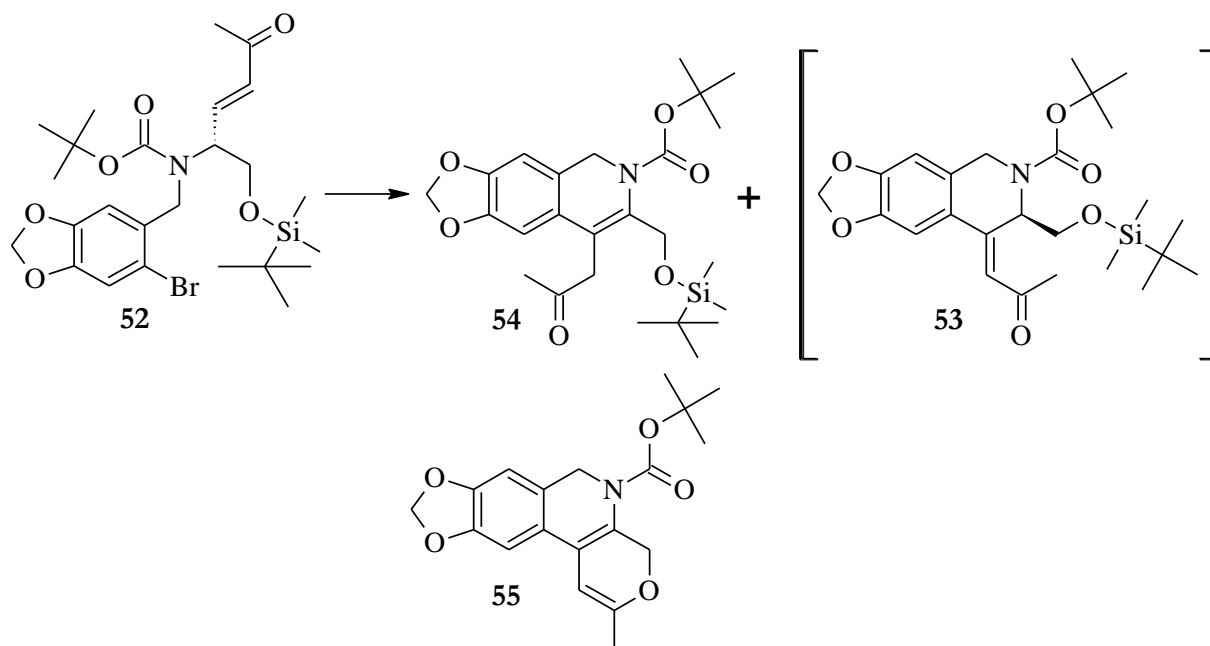
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 166.0 (13); 155.0 (16); 149.5 (2); 148.1 (11); 147.1 (3); 131.0 (6); 124.3 (5); 114.4/111.7 (12); 106.1/105.9 (7); 103.9 (4); 101.4 (1); 80.1 (17); 63.3/63.0 (10); 60.1 (14); 52.1/51.1 (9); 43.6/42.3 (8); 28.4 (18); 25.8 (21); 18.1 (20); 14.3 (15), -5.5/-5.7 (19).

**Smp.** = 136 - 140 °C unter Zersetzung [Lit. 135-143 °C]<sup>[67]</sup>

$[\alpha]_D^{26} = -25.6^\circ$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 1.10 g/ 100 ml).

Bekannte Substanz, weitere Daten siehe Hack<sup>[66]</sup> und Urgast<sup>[67]</sup>.

### 3.2.2.9 Darstellung von 7-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-8-(2-oxopropyl)-[1,3]dioxolo[4,5-g]-1,2-dihydroisochinolin-6(5H)-carbonsäure-*tert*-butylester (**54**) durch Heck-Cyclisierung



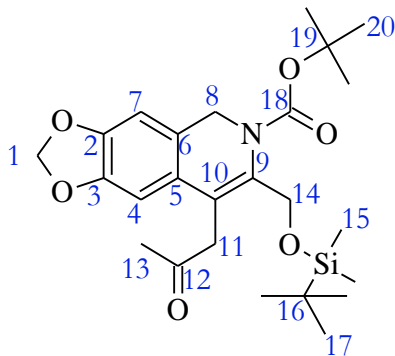
In einem Rundkolben wurden Arylbromid **52** (109 mg, 0.19 mmol, 1 Äq.), DIPEA (25 mg, 0.19 mmol, 1 Äq.), Hermann-Beller-Katalysator **21** (18 mg, 0.02 mmol, 0.1 Äq.) in 3 ml DMF/MeCN/H<sub>2</sub>O (5:5:1) suspendiert. Unter Eiskühlung und kräftigem Rühren wurde das Reaktionsgemisch vorsichtig im Vakuum entgast und mit Stickstoff geflutet. Dieser Vorgang wurde fünfmal wiederholt, um sämtlichen gelösten Sauerstoff aus der Reaktionsmischung auszutreiben. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch unter Schutzgasatmosphäre für 12 Stunden refluxiert. Zur Aufarbeitung wurden 5 ml Wasser dazugegeben und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 3 ml Ether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, dreimal mit 5 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Feststoff wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das hellgelbe Rohprodukt wurde über eine Silica-Säule (PE/EE 10:1) gereinigt. Das gewünschte Produkt **53** konnte nicht isoliert werden. Stattdessen konnte nur das Isomerisierungsprodukt **54** identifiziert werden. Insgesamt wurden 74 mg (0.16 mmol, 81 %) des hellgelben Öls **54** isoliert.

Durch Änderungen der Reaktionsbedingungen (NaOAc und DMAc anstelle von DIPEA und DMF/MeCN/H<sub>2</sub>O) konnte neben dem Isomerisierungsprodukt **54** auch das Kondensationsprodukt **55** mit 36 % Ausbeute isoliert werden. Dazu wurden das Arylbromid **52** (121 mg, 0.22 mmol, 1 Äq.), Natriumacetat (36 mg, 0.44 mmol, 2 Äq.), Hermann-Beller-Katalysator **21** (20 mg, 0.02 mmol, 0.1 Äq.) in 2 ml DMAc suspendiert

### 3 Experimenteller Teil

und analog der obigen Vorschrift umgesetzt. Das Kondensationsprodukt **55** (37 mg, 0.08 mmol, 36 %) konnte als helles Öl isoliert werden.

Isomerisierungsprodukt **54**:



**54**, C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>6</sub>Si

MW: 475.65 g/mol

R<sub>f</sub> = 0.42 (PE/EE 10:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 6.65 (s, 1H, 7); 6.63 (s, 1H, 4); 5.93 (s, 2H, 1); 4.55 (s, 2H, 14); 4.53 (s, 2H, 8); 3.68 (s, 2H, 11); 2.12 (s, 3H, 13); 1.45 (s, 9H, 20); 0.89 (s, 9H, 17); 0.08 (s, 6H, 15).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 207.1 (12); 153.1 (18); 147.3 (3); 147.3 (9); 146.9 (2); 127.3 (6), 127.2 (5); 118.1 (10); 106.1 (7); 103.9 (4); 101.3 (1); 81.3 (19); 63.2 (14); 47.5 (8); 43.8 (11); 28.8 (13); 28.4 (20); 26.0 (17); 18.5 (16); -5.1 (15).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2954 (w); 2856 (w); 1689 (s); 1485 (m); 1366 (s); 1250 (m); 1156 (s); 1037 (m); 835 (s); 775 (s).

**HRMS** [ESI]:

Gefunden: 498.2274

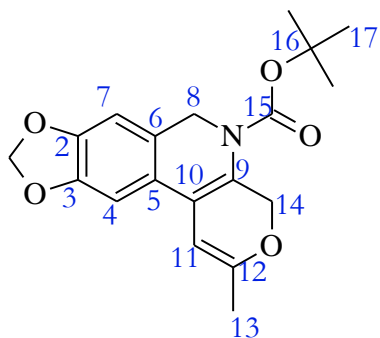
Berechnet 498.2288 für C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>6</sub>NaSi.

**MS** [FD, 5 kV/8 mA/min]:

m/z (%): 475.3 (100) [M]<sup>+</sup>.

### 3 Experimenteller Teil

Kondensationsprodukt *tert*-Butyl-2-methyl-4,6-dihydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]pyrano[3,4-c]isochinolin-5-carboxylat **55**:



**55**, C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>

MW: 343.37 g/mol

R<sub>f</sub> = 0.48 (PE/EE 10:1); UV

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 6.75 (s, 1H, **4**); 6.66 (s, 1H, **7**); 5.93 (s, 2H, **1**); 5.59 (s, 1H, **11**); 4.77 (s br, 2H, **14**); 4.62 (s, 2H, **8**); 1.95 (s, 3H, **13**); 1.47 (s, 9H, **17**).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 152.6 (**15**); 150.0 (**12**); 147.3 (**3**); 146.5 (**2**); 124.8 (**9**); 124.4 (**5**); 118.6 (**10**); 116.9 (**6**); 106.7 (**7**); 102.1 (**4**); 101.2 (**1**); 96.8 (**11**); 81.9 (**16**); 66.6 (**14**); 47.0 (**8**); 28.5 (**17**); 19.3 (**13**).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2976.6 (w); 2855 (w); 1699 (s); 1367 (s); 1159 (s); 1038 (m); 855 (w); 764 (m).

**HRMS** [ESI]:

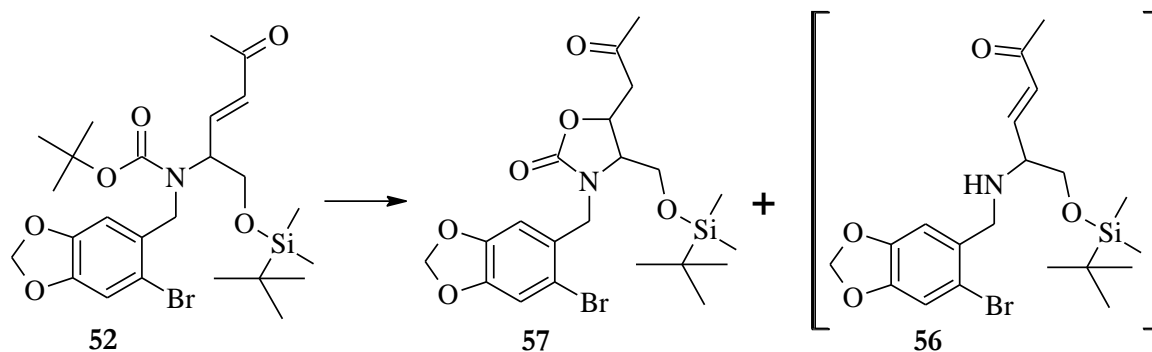
Gefunden: 366.1318

Berechnet 366.1317 für C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>.

**MS** [FD, 5 kV/8 mA/min]:

m/z (%): 343.2 (100) [M]<sup>+</sup>.

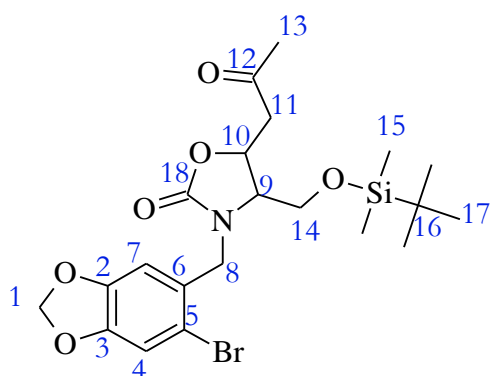
#### 3.2.2.10 Darstellung von 3-(*N*-(6-Brombenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)methyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-5-(2-oxopropyl)oxazolidin-2-on (**57**)



Das geschützte Amin **52** (225 mg, 0.40 mmol, 1 Äq.) wurde zusammen mit DIPEA (157 mg, 1.21 mmol, 3 Äq.) in 7 ml Dichlormethan gelöst. Unter Eiskühlung wurde langsam TMSOTf (225 mg, 1.01 mmol, 2.5 Äq.) zugetropft und die Reaktionslösung für 30 Minuten

### 3 Experimenteller Teil

bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch mit 10 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung versetzt, die organische Phase im Vakuum entfernt und der wässrige Rückstand 3mal mit je 10 ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum wurde das braune Rohprodukt über eine Silica-Säule (PE/EE 2:1) gereinigt. Das gewünscht Produkt **56** konnte nicht isoliert werden. Stattdessen konnte nur das Oxazolidinon **57** identifiziert werden. Insgesamt wurden 100 mg (0.20 mmol, 49 %) des hellgelben Öls **57** erhalten werden.



**57**,  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{BrNO}_6\text{Si}$

MW: 500.46 g/mol

$R_f = 0.40$  (PE/EE 2:1); (UV,  $\text{KMnO}_4$ )

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 6.95 (s, 1H, **4**); 6.87 (s, 1H, **7**); 6.02-5.89 (m, 2H, **1**); 4.69 (ddd, 1H; ,  $^3J = 7.6$  Hz, 5.5 Hz, 4.2 Hz, **10**); 4.61 (d, 1H,  $^2J = 15.5$  Hz, **8a**); 4.26 (d, 1H,  $^2J = 15.5$  Hz, **8b**); 3.73 (dd, 1H,  $^2J = 10.9$  Hz;  $^3J = 3.6$  Hz, **14a**); 3.69 (dd, 1H,  $^2J = 10.9$  Hz;  $^3J = 3.0$  Hz, **14b**); 3.29-3.26 (m, 1H, **9**); 2.95 (dd, 1H,  $^2J = 17.6$  Hz;  $^3J = 5.5$  Hz, **11a**); 2.71 (dd, 1H,  $^2J = 17.6$  Hz;  $^3J = 7.6$  Hz, **11b**); 2.15 (s, 3H, **13**); 0.85 (s, 9H, **16**); 0.03 (s, 6H, **15**).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 205.3 (**12**); 157.8 (**18**); 148.2 (**2**); 147.9 (**3**); 128.5 (**6**); 113.8 (**5**); 112.7 (**4**); 109.9 (**7**); 102.0 (**1**); 72.4 (**10**); 61.4 (**9**); 61.3 (**14**); 48.2 (**11**); 46.0 (**8**); 30.8 (**13**); 25.8 (**17**); 18.2 (**16**); -5.5 (**15**).

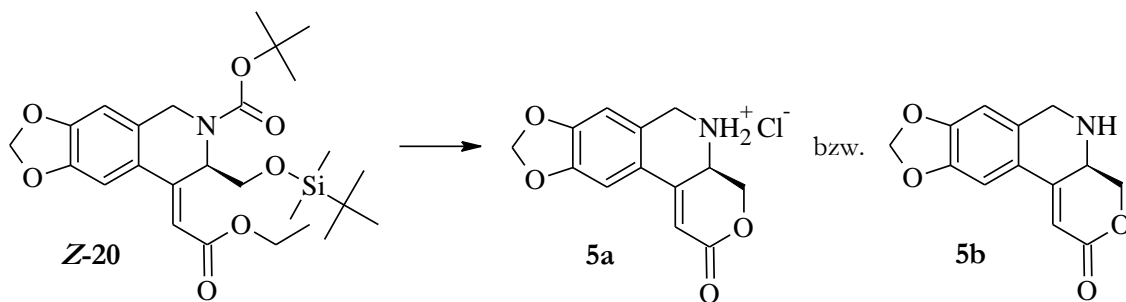
$\text{IR } \tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2957 (w); 2857 (w); 1747 (s); 1717 (s); 1400 (s); 1236 (s); 835 (s); 778 (s).

**HRMS** [ESI]:

Gefunden: 500.1116

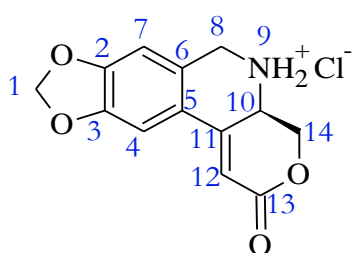
Berechnet 500.1104 für  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_6\text{BrSi}$ .

### 3.2.2.11 Darstellung von 4,4a,5,6-Tetrahydro-2*H*-[1,3]dioxol[4,5-*g*]-pyrano[3,4-*c*]-isochinolin-2-on (**5a/5b**) durch Abspaltung der Schutzgruppen und Lactonisierung



Unter Eiskühlung wurde Acetylchlorid (70 ml, 1 mol, 20 Äq.) langsam in 700 ml Methanol getropft. Anschließend wurde hierzu das geschützte Amin **Z-20** (19.95 g, 39 mmol, 1 Äq.) in 200 ml Methanol zugegeben und das Gemisch für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Feststoff mit Ether gewaschen. Insgesamt konnten 9.125 g (32 mmol, 82 %) des Hydrochlorids **5a** als weißer Feststoff isoliert werden.

Das freie Amin **5b** lässt sich aus dem lagerstabilen Hydrochlorid **5a** durch Neutralisieren und Extraktion freisetzen. Hierzu wird das Hydrochlorid **5a** (1.02 g, 3.62 mmol) in 100 ml DCM suspendiert und mit 40 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde anschließend zweimal mit je 20 ml DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Insgesamt konnten 873 mg (3.59 mmol, 99 %) des freienamins **5b** als weißer Feststoff isoliert werden.



**5a**, C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>4</sub>Cl

MW: 281.69 g/mol

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 7.75 (s, 1H, **4**); 7.02 (s, 1H, **5**); 6.74 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.1 Hz, **12**); 6.16/6.15 (2x s, 2H, **1**); 4.73 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 12.1 Hz; 5.5 Hz, <sup>4</sup>J 2.1 Hz, **10**); 4.66 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 10.4 Hz; <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, **14a**); 4.41-4.38 (m, 1H, **14b**); 4.41 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.8 Hz, **8a**); 4.33 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.5 Hz, **8b**).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 163.2 (**13**); 150.7 (**3**); 148.3 (**2**); 145.8 (**11**); 127.5 (**6**); 120.1 (**5**), 109.2 (**12**); 107.1 (**7**); 104.3 (**4**); 102.3 (**1**); 64.9 (**14**); 48.3 (**10**); 44.0 (**8**).

### 3 Experimenteller Teil

IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3343 (w); 2921 (w); 1689 (s); 1271 (s); 1038 (m); 855 (w); 724 (m).

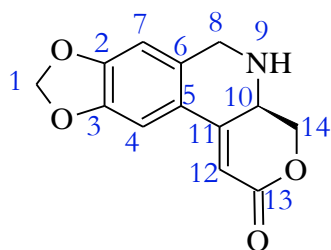
HRMS [ESI]:

Gefunden: 246.0773

Berechnet 246.0766 für C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>4</sub>.

Smp. = 265 °C (unter Zersetzung).

Freies Amin **5b**



**5b**, C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>

MW: 245.23 g/mol

R<sub>f</sub> = 0.20 (EE); (UV, KMnO<sub>4</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 7.14 (s, 1H, **4**); 6.60 (s, 1H, **7**); 6.20 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, **12**); 6.02 (s, 2H, **1**); 4.55 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 10.4 Hz; <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, **14a**); 4.09 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.3 Hz, **8a**); 4.05 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 10.5 Hz; <sup>3</sup>J = 11.9, **14b**); 3.98 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.4 Hz, **8b**); 3.92 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 12.0 Hz; 5.4 Hz, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, **10**).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 165.4 (**13**); 151.4 (**11**); 150.6 (**3**); 147.6 (**2**); 134.7 (**6**); 121.4 (**5**); 106.3 (**12**); 106.2 (**7**); 103.9 (**4**); 101.7 (**1**); 69.2 (**14**); 50.9 (**10**); 48.1 (**8**).

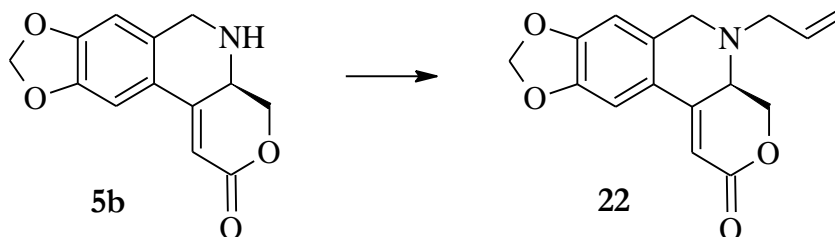
Drehwert:

$[\alpha]_D^{22} = 113.4^\circ$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 0.85 g/100 ml).

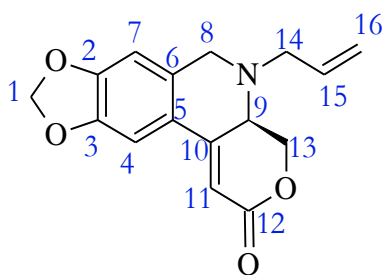
Bekannte Substanz, weitere Daten siehe Hack<sup>[66]</sup> und Urgast<sup>[67]</sup>.

### 3.2.3 Einbau des C2-Bausteins

#### 3.2.3.1 Darstellung von (R)-5-Allyl-4,4a,5,6-tetrahydro-2H-[1,3]dioxolo[4,5-g]pyrano[3,4-c]isochinolin-2-on (**22**)



Das freie Amin **5b** (245 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.), Kaliumiodid (15 mg, 0.1 mmol, 0.1 Äq.) und Kaliumcarbonat (152 mg, 1.1 mmol, 1.1 Äq.) wurden in 20 ml Aceton suspendiert. Unter Eiskühlung wurde die Suspension langsam mit Allylbromid (121 mg, 1.1 mmol, 1 Äq.) versetzt. Die Temperatur wurde nach vollständiger Zugabe langsam erhöht und das Reaktionsgemisch für 14 Stunden unter Rückfluss gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung mit 15 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml DCM extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das gelbliche Rohprodukt wurde über eine Silica-Säule gereinigt (PE/EE 1:1). Insgesamt wurden 195 mg (0.68 mmol, 68 %) des hellen Öls **22** isoliert.



**22**, C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>

MW: 285.29 g/mol

R<sub>f</sub> = 0.56 (EE);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.12 (s, 1H, **4**); 6.59 (s, 1H, **7**); 6.22 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, **11**); 6.01 (s, 2H, **1**); 5.89 (dddd, 1H, <sup>3</sup>J = 17.6 Hz; 10.2 Hz; 7.6 Hz; 5.5 Hz; **15**); 5.32-5.26 (m, 2H, **16**); 4.70 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 10.4 Hz; <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, **13a**); 4.20 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 10.5 Hz; <sup>3</sup>J = 11.8 Hz, **13b**); 3.84 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.2 Hz, **8a**); 3.61 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 11.9 Hz, 5.3 Hz, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, **9**); 3.57 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.1 Hz, **8b**); 3.40 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 14.0 Hz; <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, **14a**); 3.40 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 14.0 Hz; <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, **14b**).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 165.2 (**12**); 151.7 (**10**); 150.7 (**2**); 147.8 (**3**); 133.3 (**6**); 133.1 (**15**); 121.6 (**5**); 119.7 (**16**); 107.4 (**11**); 106.8 (**7**); 103.7 (**4**); 101.1 (**1**); 68.5 (**13**); 56.4 (**14**); 56.1 (**9**); 54.6 (**8**).



### 3 Experimenteller Teil

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3075 (w); 2906 (w); 2784 (w); 1703 (s); 1602 (m); 1483 (s); 1307 (m); 1224 (s); 1034 (s); 929 (m); 855 (m); 731 (m).

**HRMS** [ESI]:

Gefunden: 286.1066

Berechnet 286.1079 für C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub>.

**MS** [FD, 5 kV/8 mA/min]:

m/z (%): 285.5 (100) [M]<sup>+</sup>.

**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{23} = 219.8^\circ$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 0.90 g/100 ml).

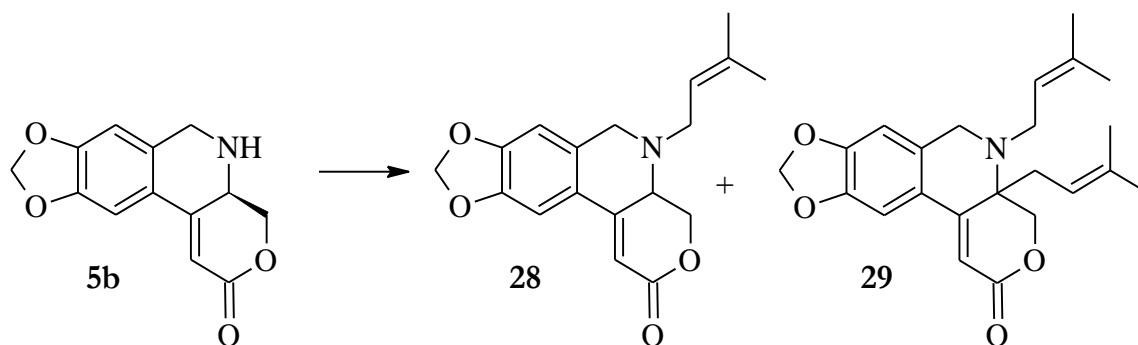
**EA:**

Gefunden: C (65.65%); H (4.83%); N (4.62%)

Berechnet: C (67.36%); H (5.30%); N (4.91%).

(Große Abweichung. Vermutlich bedingt durch hohe Viskosität und Lösungsmiteileinschluss in das zähe Öl)

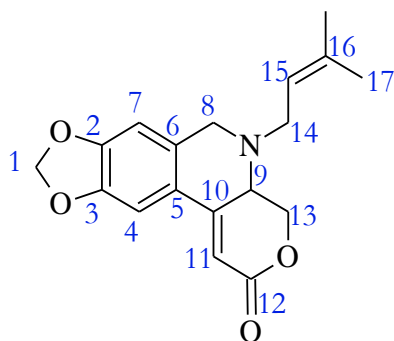
#### 3.2.3.2 Darstellung von 5-(3-Methylbut-2-en-1-yl)-4,4a,5,6-tetrahydro-2H-[1,3]dioxolo[4,5-g]pyrano[3,4-c]isochinolin-2-on (28) und 4a,5-di(3-methylbut-2-en-1-yl)-4,4a,5,6-tetrahydro-2H-[1,3]dioxolo[4,5-g]pyrano[3,4-c]isochinolin-2-on (29)



Das freie Amin **5b** (54 mg, 0.22 mmol, 1.0 Äq.), Kaliumiodid (3 mg, 0.02 mmol, 0.1 Äq.) und Kaliumcarbonat (60 mg, 0.44 mmol, 2.0 Äq.) wurden in 8 ml DMF suspendiert. Unter Eiskühlung wurde die Suspension langsam mit Prenylbromid (121 mg, 1.1 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Die Temperatur wurde nach vollständiger Zugabe langsam auf 50 °C erhöht und das Reaktionsgemisch für 14 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung mit 15 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das gelbliche Rohprodukt wurde über eine Silica-Säule gereinigt (PE/EE 1:1). Insgesamt wurden 17 mg

### 3 Experimenteller Teil

(0.05 mmol, 25 %) des hellen Öls **28** isoliert. Als Nebenprodukt konnte das dialkylierte Amin **29** (22 mg, 0.06 mmol, 27 %) isoliert werden.



**28**, C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>

MW: 313.35 g/mol

R<sub>f</sub> = 0.13 (PE/EE 2:1), (UV; KMnO<sub>4</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.12 (s, 1H, **4**); 6.60 (s, 1H, **7**); 6.23 (d, 1H; <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, **11**); 6.01 (s, 2H, **1**); 5.27 (dddd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 6.3 Hz, <sup>4</sup>J = 3.0 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz **15**); 4.69 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 10.4 Hz, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, **13a**); 4.22 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 10.4 Hz, <sup>3</sup>J = 11.8 Hz, **13b**); 3.83 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.2 Hz, **8a**); 3.66 (ddd, 1H; <sup>3</sup>J = 11.9 Hz, 4.9, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, **9**); 3.55 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.4 Hz, **8b**); 3.31 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 14.0 Hz, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, **14a**); 3.10 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 14.0 Hz, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, **14b**); 1.77 (s, 3H, **17a**); 1.67 (s, 3H, **17b**).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 165.4 (**12**); 151.9 (**10**); 150.7 (**2**); 147.8 (**3**); 137.3 (**16**); 133.6 (**6**); 121.6 (**5**); 118.7 (**15**); 107.3 (**11**); 106.9 (**7**); 103.7 (**4**); 101.8 (**1**); 68.7 (**13**); 56.2 (**9**); 54.5 (**8**); 50.9 (**14**); 26.2 (**17a**); 18.3 (**17b**).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2920 (w); 2852 (w); 1703 (s); 1601 (m); 1503 (s); 1465 (s); 1310 (m); 1036 (s); 932 (m); 857 (m).

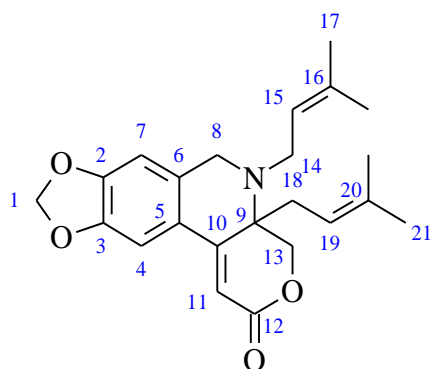
**HRMS** [ESI]:

Gefunden: 314.1395

Berechnet 314.1392 für C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>.

**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{22} = 1.3^\circ$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 0.85 g/100 ml) (vermutlich racemisiert).

Nebenprodukt: dialkyliertes Amin **29****29**, C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>

MW: 381.46 g/mol

R<sub>f</sub> = 0.46 (PE/EE 2:1); (UV; KMnO<sub>4</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.09 (s, 1H, **4**); 6.57 (s, 1H, **7**); 6.19 (s, 1H, **11**); 6.00 - 5.99 (m, 2H, **1**); 5.22 - 5.17 (m, 1H, **19**); 5.15 - 5.10 (m, 1H, **15**); 4.55 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 10.6 Hz, **13a**); 4.35 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 10.6 Hz, **13b**); 3.89 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 17.0 Hz, **8a**); 3.81 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 17.0 Hz, **8b**); 3.16 - 3.10 (m, 2H, **14**); 2.47 - 2.39 (m, 2H, **18**); 1.72 (s, 3H, **17a**), 1.62 (s, 3H, **17b**); 1.62 (s, 3H, **21a**); 1.52 (s, 3H, **21b**).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 165.5 (**12**); 153.8 (**10**); 150.5 (**2**), 147.6 (**3**); 135.6 (**16**); 135.6 (**20**); 132.2 (**6**); 122.1 (**15**); 121.6 (**5**); 118.4 (**19**); 107.7 (**11**), 106.4 (**7**); 104.2 (**4**); 101.7 (**1**); 72.8 (**13**); 57.4 (**9**); 49.6 (**8**); 47.2 (**14**); 28.7 (**18**); 26.2 (**17a**), 26.0 (**21a**); 18.2 (**17b**); 18.0 (**21b**).

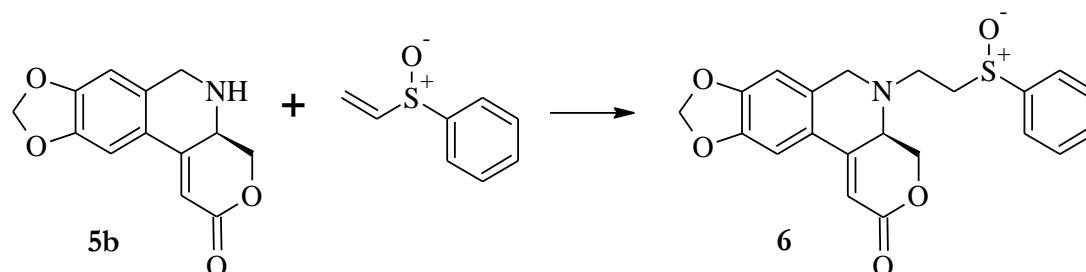
**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3038 (w); 2926 (w); 1719 (s); 1465 (s); 1248 (s), 1226 (s); 1034 (s).

**HRMS** [ESI]:

Gefunden: 404.1854

Berechnet 404.1838 für C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>Na.

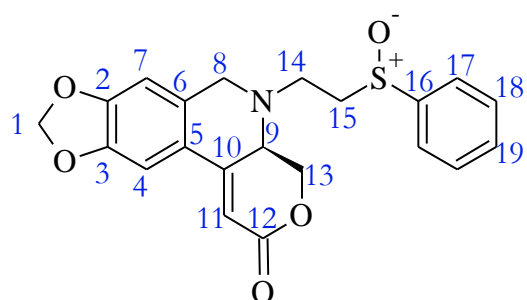
### 3.2.3.3 Darstellung von (4a*R*)-5-(2-(Phenylsulfinyl)ethyl)-4,4a,5,6-tetrahydro-2H-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]pyrano[3,4-*c*]isochinolin-2-on (**6**)



Das freie Amin **5b** (140 mg, 0.57 mmol, 1 Äq.) und Phenylvinylsulfoxid (113 mg, 0.74 mmol, 1.3 Äq.) wurden in DCM gelöst. Unter Eiskühlung wurde die Lösung mit 2M Trimethylaluminium (0.50 ml, 1.03 mmol, 1.8 Äq.) versetzt und das Gemisch für 4 Tage

### 3 Experimenteller Teil

bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung mit 5 ml 10%iger  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung versetzt und die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das gelbliche Rohprodukt wurde über eine Silica-Säule gereinigt (PE/EE 1:1). Insgesamt wurden 65 mg (0.16 mmol, 28 %) des gelblichen Öls **6** isoliert.



**6**,  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$

MW: 397.44 g/mol

$R_f = 0.11$  (PE/EE 1:1);

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 7.63-7.58 (m, 2H, **17**); 7.56-7.48 (m, 3H, **18+19**); 7.06/7.05 (2mal s, 1H, **4**); 6.56/6.55 (2mal s, 1H, **7**); 6.16/6.15 (2mal d, 1H,  $^4J = 2.0$  Hz; **11**); 5.98 (s, 2H, **1**); 4.59/4.49 (2mal dd, 1H,  $^3J = 5.0$  Hz,  $^2J = 10.6$  Hz, **13a**); 4.15/4.12 (2mal dd, 1H,  $^3J = 6.5$  Hz,  $^2J = 10.5$  Hz; **13b**); 3.82/3.81 (2mal d, 1H,  $^2J = 15.1$  Hz, **8a**); 3.62/3.59 (2mal d, 1H,  $^2J = 15.1$  Hz, **8b**), 3.65-3.58 (m, 1H, **9**); 3.26/3.03-2.95 (dt/m, 1H,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^2J = 14.0$  Hz, **14a**); 3.03-2.95 (m, 1H, **15a**); 2.89-2.80 (m, 1H, **15b**); 2.70/2.89-2.80 (ddd/m, 1H,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^3J = 4.2$  Hz;  $^2J = 13.9$  Hz, **14b**).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 165.0/164.9 (**12**); 151.0 /150.9 (**10**); 150.7/150.6 (**2**); 147.9 (**3**); 143.5/143.3 (**16**); 132.2 (**6**); 131.3/131.2 (**19**); 129.3 (**18**); 124.0/123.9 (**17**); 121.5/121.4 (**5**); 107.6 (**11**); 106.9/106.7 (**7**); 103.6 (**4**); 101.9 (**1**); 68.2/68.1 (**13**); 56.1/56.0 (**9**); 54.7/54.6 (**8**); 54.2/54.1 (**15**); 45.5/45.3 (**14**).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3059 (w); 2897 (w); 1701 (s); 1483 (s), 1225 (m); 1238 (s); 1175 (s); 1034 (s); 909 (m); 854 (m); 725 (s).

#### **HRMS [ESI]:**

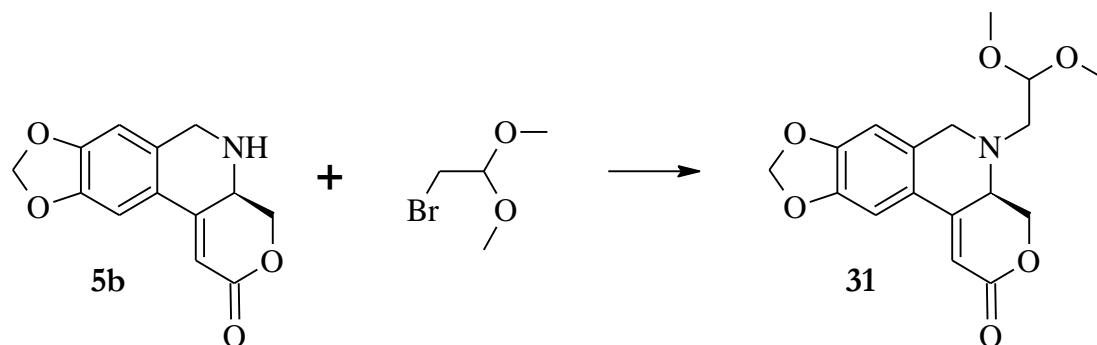
Gefunden: 398.1059

Berechnet 398.1062 für  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrNO}_5\text{S}$ .

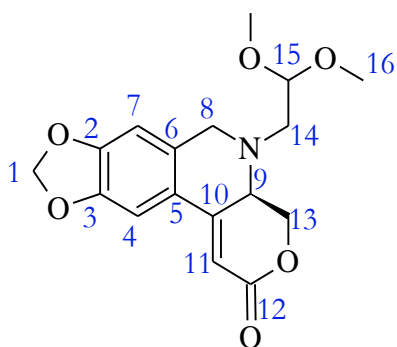
#### **Drehwert:**

Diastereomergemisch, (kein Drehwert bestimmt)

### 3.2.3.4 Darstellung von (*R*)-5-(2,2-Dimethoxyethyl)-4,4a,5,6-tetrahydro-2H-[1,3]dioxolo[4,5-g]pyrano[3,4-c]isochinolin-2-on (**31**)



Das freie Amin **5b** (595 mg, 2.43 mmol, 1.0 Äq.), TBAI (179 mg, 0.48 mmol, 0.2 Äq.) und DIPEA (1.88 g, 14.6 mmol, 6.0 Äq.) wurden in 16 ml Dioxan/DMF (3:1) gelöst. Die Lösung wurde langsam mit 1-Brom-2,2-dimethoxyethan (2.05 g, 12.13 mmol, 5 Äq.) versetzt und für 72 Stunden unter Rückfluss gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in DCM gelöst. Die organische Phase wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung der DCM-Phase wurde das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das braune Rohprodukt wurde über eine Silica-Säule gereinigt (PE/EE 1:1 mit 1 % TEA). Insgesamt wurden 479 mg (1.44 mmol, 59 %) des hellen Öls **31** isoliert.



**31**, C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>

MW: 333.34 g/mol

R<sub>f</sub> = 0.25 (PE/EE 1:1 mit 1% TEA); UV

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.12 (s, 1H, **4**); 6.61 (s, 1H, **7**); 6.22 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, **11**); 6.01 (s, 2H, **1**); 4.68 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, **13a**); 4.47 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, **15**); 4.20 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 10.6 Hz, <sup>3</sup>J = 11.8 Hz, **13b**); 3.93 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.4 Hz, **8a**); 3.82 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.7 Hz, **8b**); 3.77 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 11.6 Hz, 6.1 Hz, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz; **9**); 3.39 (s, 3H, **16a**); 3.37 (s, 3H, **16b**); 2.78 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 14.3 Hz, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz, **14a**); 2.66 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 14.3 Hz, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, **14b**).

### 3 Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 165.3 (12); 151.4 (10); 150.7 (2); 147.9 (3); 132.9 (6); 121.9 (5); 107.7 (11); 106.9 (7); 103.8 (4); 103.3 (15); 101.9 (1); 68.7 (13); 56.4 (9); 56.0 (8); 54.6 (14); 54.1 (16).

$\text{IR } \tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3015 (w); 2933 (w); 1703 (s); 1600 (m); 1503 (s); 1228 (s); 1123 (m); 1035 (s); 933 (w); 858 (w).

#### HRMS [ESI]:

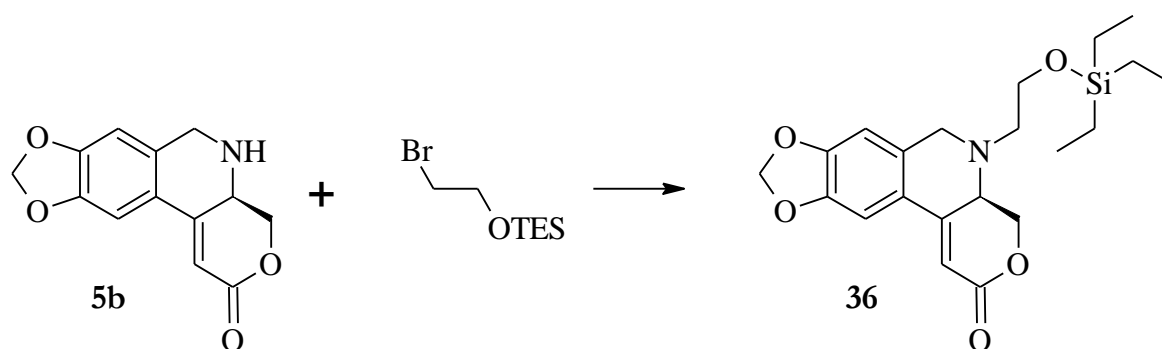
Gefunden: 356.1106

Berechnet 356.1110 für  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{Na}$ .

#### Drehwert:

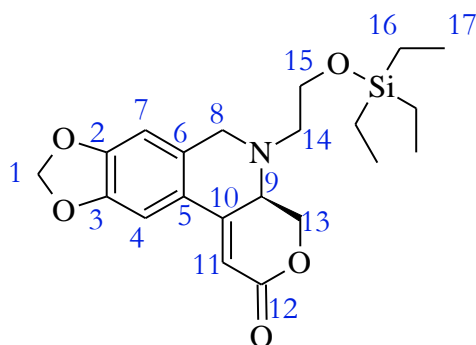
$[\alpha]_D^{21} = 22.4^\circ$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 0.98 g/100 ml).

#### 3.2.3.5 Darstellung von (*R*)-5-(2-(Triethylsilyloxy)ethyl)-4,4a,5,6-tetrahydro-2H-[1,3]dioxolo[4,5-g]pyrano[3,4-c]isochinolin-2-on (36)



Ein Mikrowellenrohr wurde im Trockenschrank bei 120 °C für 2 Stunden ausgeheizt und anschließend mit Argon gespült. Im Schutzgasgegenstrom wurden das Amin **5b** (1.704 g, 6.95 mmol, 1 Äq.), TBAI (255 mg, 0.69 mmol, 0.1 Äq.), DIPEA (1.79 g, 13.9 mmol, 2 Äq.) und 1-Brom-2-(triethylsilyloxy)ethan (1.995 g, 8.34 mmol, 1.5 Äq.) in 20 ml MeCN suspendiert und das Druckrohr wurde mit einem neuen Septum fest verschlossen. Anschließend wurde das Gemisch im Ölbad bei 115 °C für 72 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung mit 150 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt und die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das braune Rohprodukt wurde über eine Silica-Säule gereinigt (PE/EE 2:1). Insgesamt wurden 1.363 g (3.33 mmol, 49 %) des hellen Öls **36** isoliert.

### 3 Experimenteller Teil



**36**, C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>Si

MW: 403.54 g/mol

R<sub>f</sub> = 0.76 (PE/EE 1:1); (UV)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.12 (s, 1H, **4**); 6.58 (s, 1H, **7**); 6.20 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, **11**); 4.75 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 10.4 Hz, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, **13a**); 4.17 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 10.4 Hz, <sup>3</sup>J = 11.7 Hz, **13b**); 3.87 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.3 Hz, **8a**); 3.86 – 3.80 (m, 1H, **15a**); 3.82 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.3 Hz, **8b**); 3.78 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 11.8 Hz, 10.4 Hz, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, **9**); 3.74-3.68 (m, 1H, **15b**); 2.83 – 2.70 (m, 2H, **14**); 0.95 (t, 9 H, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, **17**), 0.60 (q, 6H, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, **16**).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 165.4 (**12**); 151.8 (**10**); 150.6 (**2**); 147.8 (**3**); 133.4 (**6**); 121.7 (**5**); 107.3 (**11**); 106.8 (**7**); 103.7 (**4**); 101.8 (**1**); 68.9 (**13**); 60.8 (**15**); 56.3 (**9**); 55.6 (**8**); 54.7 (**14**); 6.9 (**17**); 4.4 (**16**).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2953 (w); 2874 (w); 1708 (s); 1404 (s), 1226 (s); 1101 (m); 1037 (s); 936 (w); 855 (w); 745 (m).

**HRMS [ESI]:**

Gefunden: 404.1885

Berechnet 404.1893 für C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>5</sub>Si.

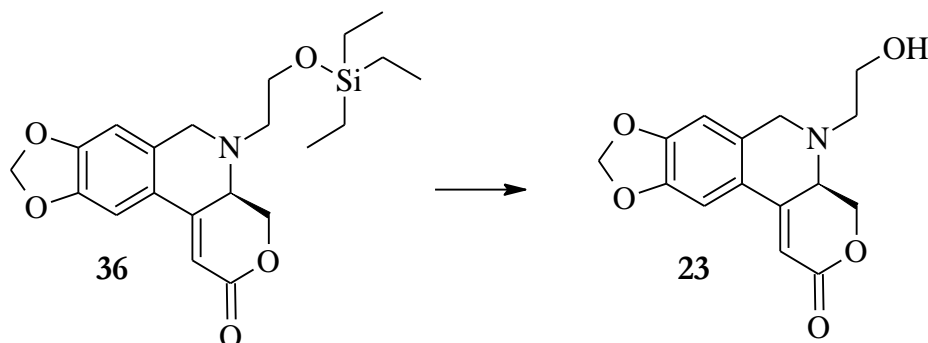
**MS [FD, 5 kV/8 mA/min]:**

m/z (%): 403.3 (100) [M]<sup>+</sup>.

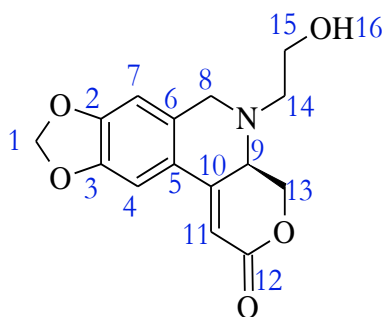
**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{22} = 51.2^\circ$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 0.70 g/100 ml).

### 3.2.3.6 Darstellung von (*R*)-5-(2-Hydroxyethyl)-4,4a,5,6-tetrahydro-2H-[1,3]dioxolo[4,5-g]pyrano[3,4-c]isochinolin-2-on (**23**)



Der geschützte Alkohol **36** (3.873 g, 9.59 mmol, 1 Äq.) wurde in 300 ml Methanol gelöst. Unter Eiskühlung wurden vorsichtig 25 ml konz. Salzsäure zu getropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Eisbad entfernt und bei Raumtemperatur für 4 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde in Vakuum entfernt und der weiße Feststoff in 50 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 100 ml Dichlormethan gelöst. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Insgesamt wurden 2.580 g (8.92 mmol, 93 %) des weißen Feststoffs **23** isoliert.



**23**, C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>

MW: 289.28 g/mol

R<sub>f</sub> = 0.15 (PE/EE 1:1)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.13 (s, 1H, **4**); 6.61 (s, 1H, **7**); 6.23 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, **11**); 6.02 (s, 1H, **1**); 4.67 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, **13a**); 4.20 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J = 11.7 Hz, **13b**); 3.92 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.3 Hz, **8a**); 3.75 – 3.71 (m, 2H, **9+15a**); 3.69 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.1 Hz, **8b**); 3.65-3.61 (m, 1H, **15b**); 2.88 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 4.5 Hz, **14a**); 2.61 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, 4.0 Hz, **14b**); 2.21 (s, br, 1H, **16**).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 165.3 (**12**); 151.4 (**10**); 150.8 (**2**); 148.0 (**3**); 132.6 (**6**); 121.7 (**5**); 107.7 (**11**); 106.9 (**7**); 103.7 (**4**); 101.9 (**1**); 68.6 (**13**); 59.1 (**15**); 56.8 (**9**); 55.0 (**8**); 54.3 (**14**).

IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3412(m, br); 2923 (w); 2854 (w); 1701 (s); 1484 (s), 1227 (s); 1176 (m); 1034 (s); 931 (w); 857 (w), 734 (m).

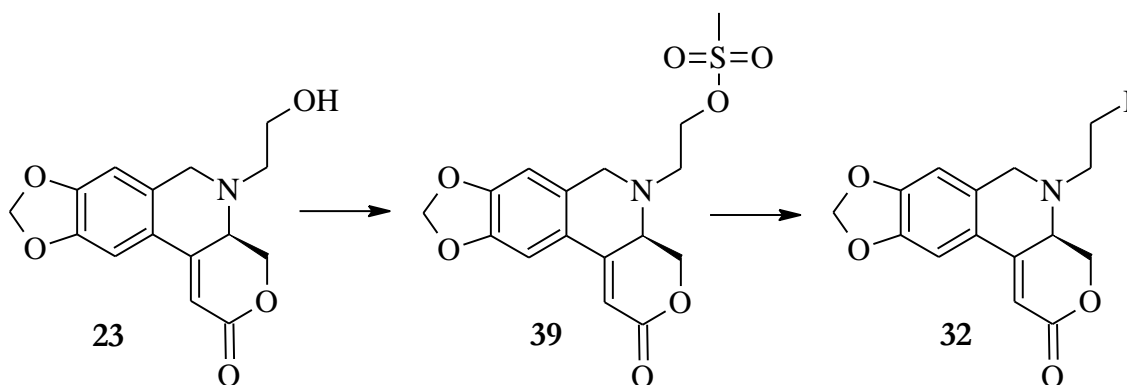


**HRMS [ESI]:**

Gefunden: 312.0849

Berechnet 312.0848 für C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>Na.**Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = 72.0^\circ$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 0.50 g/100 ml).

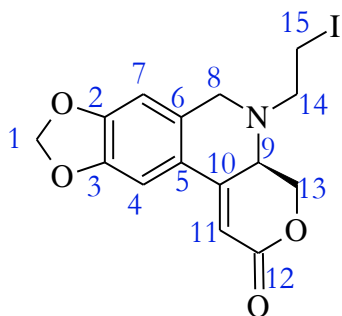
Smp. = 150 - 151 °C (unter Zersetzung)

**3.2.3.7 Darstellung von (R)-5-(2-Iodethyl)-4,4a,5,6-tetrahydro-2H-[1,3]dioxolo[4,5-g]pyrano[3,4-c]isochinolin-2-on (32)**

Der Alkohol **23** (283 mg, 0.98 mmol, 1 Äq.) wurde zusammen mit DIPEA (633 mg, 4.98 mmol, 5 Äq.) in 20 ml DCM gelöst. Unter starkem Kühlen im Eis-Kochsalz-Bad wurde vorsichtig Methansulfonsäurechlorid (280 mg, 2.48 mmol, 2.5 Äq.) zugetropft und die Reaktionsmischung für zwei Stunden bei -20 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung in der Kälte mit 10 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und zweimal mit je 10 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das empfindliche Mesylat **39** wurde ohne weitere Aufreinigung direkt in die nächste Stufe überführt.

Hierzu wurde Natriumiodid (300 mg, 2.0 mmol, 2 Äq.) in 5 ml abs. Aceton gelöst und das Reaktionsgemisch mit dem Mesylat **39**, gelöst in 5 ml Aceton, versetzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend für 1 h bei Raumtemperatur und dann für 1 h unter Rückfluss gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung mit 15 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über eine Silica-Säule gereinigt (PE/EE 4:1). Insgesamt wurden 290 mg (0.73 mmol, 75 %) des Iodids **32** isoliert.

### 3 Experimenteller Teil



**32**, C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>INO<sub>4</sub>

MW: 399.18 g/mol

R<sub>f</sub> = 0.27 (PE/EE 2:1), (KMnO<sub>4</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.11 (s, 1H, **4**); 6.61 (s, 1H, **7**); 6.21 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, **11**); 6.02 (s, 1H, **1**); 4.60 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, **13a**); 4.22 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J = 11.8 Hz, **13b**); 3.86 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.3 Hz, **8a**); 3.80 – 3.70 (m, 1H, **9**); 3.76 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.4 Hz, **8b**); 3.25–3.13 (m, 2H, **15**); 3.01 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 15.3 Hz, <sup>3</sup>J = 9.4 Hz, 6.1 Hz, **14a**); 2.87 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 14.1 Hz, <sup>3</sup>J = 9.1 Hz, 5.7 Hz, **14b**).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 165.0 (**12**); 151.0 (**10**); 150.8 (**2**); 148.0 (**3**); 132.3 (**6**); 121.8 (**5**); 108.0 (**11**); 106.9 (**7**); 103.8 (**4**); 101.9 (**1**); 68.4 (**13**); 55.8 (**9**); 55.6 (**14**); 54.6 (**8**); 1.6 (**15**).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2922 (w); 1705 (s); 1486 (s); 1256 (m); 1229 (s); 1035 (s); 858 (w); 736 (w).

**HRMS** [ESI]:

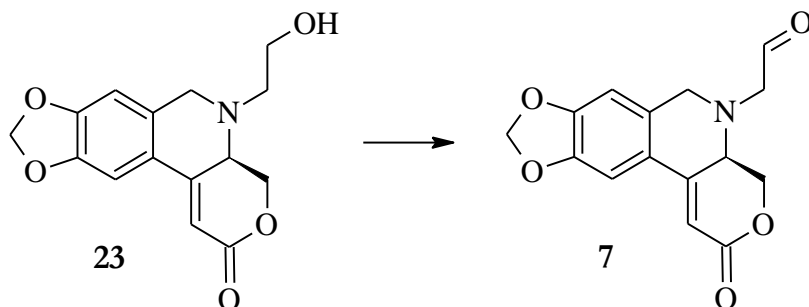
Gefunden: 400.0030

Berechnet 400.0046 für C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>INO<sub>4</sub>.

**Drehwert:**

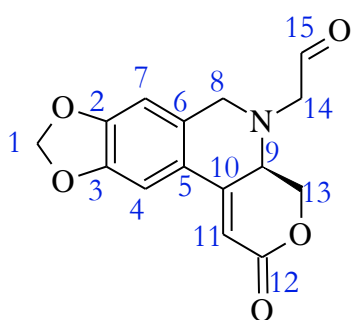
$[\alpha]_D^{22} = 58.3^\circ$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 1.01 g/100 ml).

### 3.2.3.8 Darstellung von (*R*)-2-(2-Oxo-2,4,4a,6-tetrahydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]pyrano[3,4-c]isochinolin-5-yl)acetaldehyd (**7**)



Der Alkohol **23** (289 mg, 1.00 mmol, 1 Äq.) und DIPEA (517 mg, 4.0 mmol, 4 Äq.) wurden in 15 ml DCM und 1 ml DMSO gelöst. In einem separaten Kolben wurde der Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (637 mg, 4.0 mmol, 4 Äq.) eingewogen und in 3 ml DMSO gelöst. Das Oxidationsgemisch wurde nun langsam unter Eis-Kochsalz-Kühlung zu Alkohol **30** getropft. Die Reaktionslösung wurde anschließend für 30 Minuten in der Kälte und dann für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktion mit 30 ml ges. NaCl-Lösung versetzt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde viermal mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 20 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Insgesamt konnten 260 mg (0.9 mmol, 90 %) des Aldehyds **7** isoliert werden.

Der Aldehyd wurde direkt ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt.



**7**, C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub>

MW: 287.27 g/mol

R<sub>f</sub> = 0.30 (PE/EE 1:1) (DNPH/KMnO<sub>4</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 9.70 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 1.2 Hz, **15**); 7.14 (s, 1H, **4**); 6.59 (s, 1H, **7**); 6.25 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.0, **11**); 6.03 (m, 2H, **1**); 4.54 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 11.9, <sup>3</sup>J = 10.3, **13a**); 4.19 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 11.9, <sup>3</sup>J = 5.1, **13b**); 3.93 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.2 Hz, **8a**); 3.88 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 10.3, 5.1 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, **9**); 3.81 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.2 Hz, **8b**); 3.48 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 18.0 Hz, <sup>3</sup>J = 0.8 Hz, **14a**); 3.36 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 18.1 Hz, <sup>3</sup>J = 1.5 Hz, **14b**).

### 3 Experimenteller Teil

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 199.7 (15); 164.8 (12); 150.9 (2); 150.6 (10); 148.1 (3); 132.0 (6); 121.6 (5); 108.0 (11); 106.9 (7); 103.8 (4); 102.0 (1); 68.2 (13); 62.7 (14); 56.3 (8), 56.1 (9).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2924 (m); 2864 (w); 1720 (s); 1707 (s); 1485 (s); 1261 (s); 1227 (s); 1034 (s); 922 (m).

**HRMS** [ESI]:

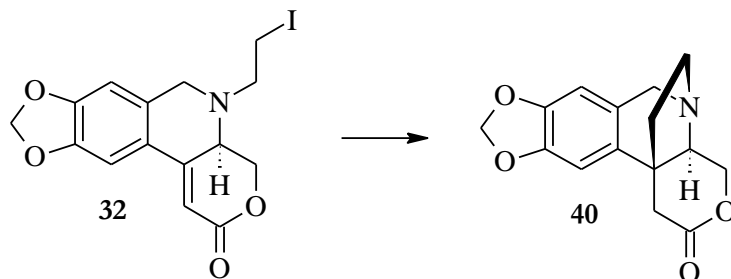
Gefunden: 310.0703

Berechnet 310.0691 für  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{Na}$ .

Aufgrund der Empfindlichkeit/Reinheit der Substanz wurde keine weitere Analytik durchgeführt.

### 3.2.4 Cyclisierung zum quartären Zentrum

#### 3.2.4.1 Darstellung von (4*aR*,5*R*,11*bR*)-4,4*a*-Dihydro-6*H*-5,11*b*-ethano[1,3]dioxolo[4,5-*g*]pyrano[3,4-*c*]isochinolin-2(1*H*)-on (40)



Herstellung der Samariumdiodid-Lösung (Kagan-Methode nach Szostak et al.<sup>[195]</sup>):

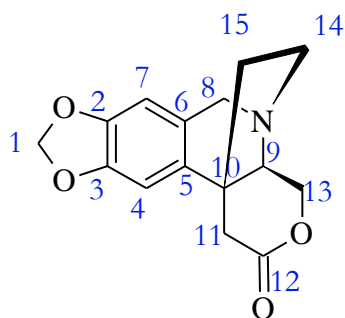
Das 1,2-Diodethan (10 g) wurde zunächst gereinigt, indem es in 200 ml Diethylether gelöst und die organische Phase dreimal mit je 50 ml gesättigter Natriumthiosulfatlösung gewaschen wurde. Nach dem Trocknen der organischen Phase mit Magnesiumsulfat, wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das 1,2-Diodethan im Hochvakuum getrocknet. Das so gereinigte 1,2-Diodethan wurde unter Lichtausschluss bei -20 °C gelagert.

Ein ausgeheizter Schlenkkolben wurde zügig im Stickstoffgegenstrom mit Samariumpulver (150 mg, 1 mmol, 2 Äq.) und Diodethan (141 mg, 0.05 mmol, 1 Äq.) befüllt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung unter Rühren dreimal evakuiert und mit Stickstoff befüllt. Nach der Zugabe von 5 ml THF wurde die Lösung vorsichtig bis zum ersten Aufschäumen evakuiert – um das entstehende Ethen abzuziehen – und wieder mit Stickstoff befüllt. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt und die Reaktionslösung anschließend für mind. 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Etwa 30 min vor Gebrauch wurde das Rühren eingestellt, damit das überschüssige Samariumpulver sich am Boden absetzen konnte. Die tiefblaue Samariumdiodid-Lösung hatte etwa eine Konzentration von 0.07 mmol – 0.10 mmol pro ml.

Das Iodid **32** (26 mg, 0.065 mmol, 1 Äq.) wurde in 3 ml THF gelöst. Nach der Zugabe von Methanol (0.03 ml, 0.65 mmol, 10 Äq.) wurde die Lösung auf -78 °C gekühlt. Die Samariumdiodid-Lösung wurde im Anschluss langsam dazu getropft bis die blaue Färbung für 5 min erhalten blieb. Danach wurde die Lösung für 2 Stunden bei -78 °C gerührt und mit 5 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gequenchet. Das Kältebad wurde entfernt und die Lösung auf Raumtemperatur gebracht. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit je 5 ml DCM extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum

### 3 Experimenteller Teil

entfernt. Das Rohprodukt wurde eine Silica-Säule gereinigt (PE / EE 2:1 + 1 % TEA). Insgesamt wurden 1.5 mg (0.007 mmol, 11 %) des Lactons **40** als gelbliches Öl isoliert.



**40**, C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>

MW: 273.28 g/mol

R<sub>f</sub> = 0.05 (PE/EE 2:1) (UV)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 6.5 8 (s, 1H, **4**); 6.42 (s, 1H, **7**); 6.02 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 1.4 Hz, **1a**); 5.96 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 1.4 Hz, **1b**); 4.47 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 11.4, <sup>3</sup>J = 6.9, **13a**); 4.34 - 4.30 (m, 1H, **9**); 4.09 (d, 1H; <sup>2</sup>J = 15.3, **8a**); 4.07 – 4.04 (m, 1H, **13b**); 3.57 (d, 1H; <sup>2</sup>J = 16.7, **11a**); 3.48 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.3, **8b**); 3.21 – 3.08 (m, 2H, **14**); 2.32 – 2.28 (m, 2H, **15**); 2.24 (d, 1H; <sup>2</sup>J = 16.7, **11b**).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 170.8 (**12**); 147.8 (**2**); 147.3 (**3**); 127.2 (**5**); 126.9 (**6**); 107.8 (**7**); 106.5 (**4**); 101.7 (**1**); 64.1 (**13**); 58.2 (**14**); 56.6 (**9**); 49.1 (**8**); 46.3 (**10**); 39.9 (**11**); 33.9 (**15**).

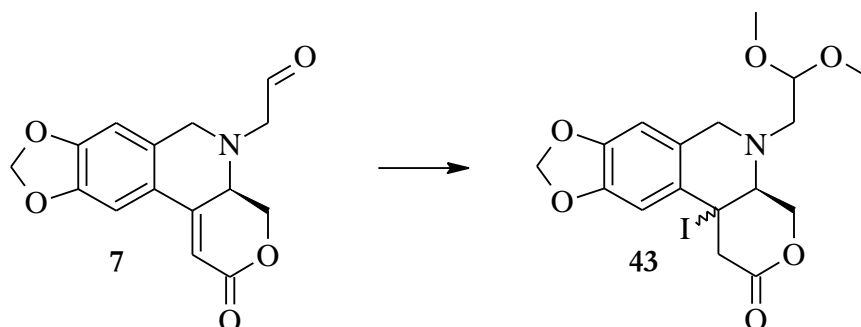
**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2926 (m); 2855 (w); 1736 (s); 1464 (s); 1197 (s); 1033 (s); 726 (m).

**MS** [FD, 5 kV/8 mA/min]:  
m/z (%): 274.2 (78) [MH]<sup>+</sup>.

**HRMS** [ESI]:

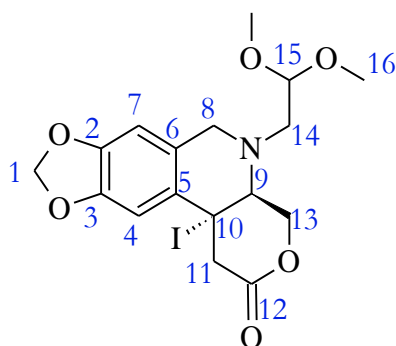
Konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden (evtl. Zersetzung im NMR-Röhrchen durch schwach saures CDCl<sub>3</sub>)

### 3.2.4.2 Darstellung von (4a*S*)-5-(2,2-Dimethoxyethyl)-11b-iod-1,4,4a,5,6,11b-hexahydro-2H-[1,3]dioxolo[4,5-g]pyrano[3,4-c]isochinolin-2-on (43)



Das verwendete Samariumdiiodid wurde analog zu 3.2.3.9 vor der Reaktion hergestellt.

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden 2 ml der 0.07 - 0.1 M Samariumdiiodid-Lösung in THF (2 Äq <) zusammen mit 1 ml Methanol vorgelegt. Anschließend wurde unter Eiskühlen der Aldehyd **7** (22 mg, 0.075 mmol) in 2 ml THF langsam zu getropft. Nach 30 min Rühren wurde die Lösung mit 5 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gequencht und die wässrige Phase mit 5 ml DCM extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über eine Silica-Säule gereinigt (PE / EE 1:1 + 1 % TEA). Insgesamt wurde 1 mg (0.002 mmol, 3 %) des Iodids **43** als gelbliches Öl isoliert.



**43**, C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>INO<sub>6</sub>

MW: 461.2 g/mol

R<sub>f</sub> = 0.43 (PE/EE 1:1) (UV)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 6.55 (s, 1H, **7**); 6.34 (s, 1H, **4**); 5.99 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 1.4 Hz, **1a**); 5.93 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 1.4 Hz, **1b**); 4.55 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 3.8 Hz, **15**); 4.32 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 11.1 Hz, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, **13a**); 4.23 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 6.2 Hz, **9**); 4.08 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.6 Hz, **8a**); 4.03 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 11.1 Hz, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, **13b**); 3.69 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.0 Hz, **8b**); 3.55 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.8 Hz, **11a**), 3.41 (s, 3H, **16a**), 3.40 (s, 3H, **16b**); 2.99 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, **14a**); 2.81 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J = 3.8 Hz, **14b**); 2.23 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.7 Hz, **11b**).

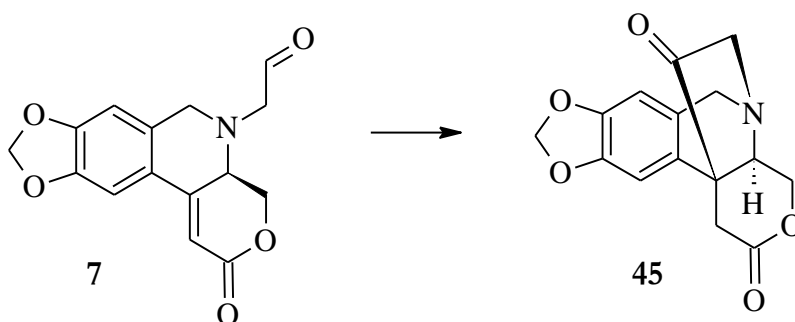
### 3 Experimenteller Teil

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 171.4 (12); 147.5 (3); 146.8 (2); 128.4 (6); 127.1 (5); 108.6 (4); 106.2 (7); 102.7 (15); 101.5 (1); 64.0 (13); 57.5 (14); 56.1 (9); 55.2 (16a); 53.7 (16b); 51.5 (8); 46.5 (10); 39.7 (11).

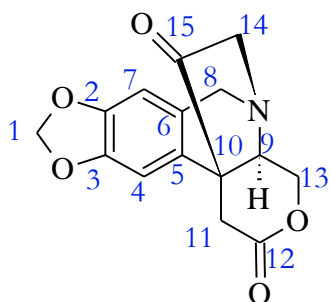
**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2951 (w); 2833 (w); 1735 (s); 1505 (s); 1487 (s); 1238 (s), 1123 (s); 1040 (s); 933 (m); 734 (m).

**HRMS** [ESI] und **MS** [FD, 5 kV/8 mA/min] konnten nicht ohne Zersetzung durchgeführt werden. Ebenso konnte kein Drehwert bestimmt werden.

#### 3.2.4.3 Darstellung von (4a*R*, 5*S*, 11b*S*)-4,4a-Dihydro-6*H*-5,11b-ethano[1,3]dioxolo[4,5-*g*]pyrano[3,4-*c*]isochinolin-2,12(1*H*)-dion (45)



Der Aldehyd **7** (31 mg, 0.11 mmol, 1 Äq.) wurde mit 3-Benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol-3-iumchlorid (42 mg, 0.15 mmol, 1.4 Äq.) in 5 ml Isopropanol suspendiert. Die Reaktionslösung wurde langsam mit DIPEA (37 mg, 0.29 mmol, 3 Äq.) versetzt und für 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt über eine Silica-Säule gereinigt (EE/TEA 100:1). Insgesamt wurden 8 mg (0.03 mmol, 27 %) des Ketons **45** isoliert.



**45**, C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub>

MW: 287.27 g/mol

R<sub>f</sub> = 0.33 (EE 1:1) (UV)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 6.55 (s, 1H, 7); 6.51 (s, 1H, 4); 5.97 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 1.3 Hz, 1a); 5.94 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 1.3 Hz, 1b); 4.58 (d, <sup>2</sup>J = 17.2 Hz, 8a); 4.53 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 12.2 Hz, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 13a); 3.95 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 12.2 Hz, <sup>3</sup>J = 10.7 Hz, 13b); 3.86 (d, <sup>2</sup>J = 17.2 Hz, 8b); 3.60 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 10.7 Hz, 6.0 Hz, 9); 3.53 (d, 1H; <sup>2</sup>J = 18.8 Hz, 14a); 3.50 (d, 1H; <sup>2</sup>J = 19.2 Hz, 11a); 3.31 (d, 1H; <sup>2</sup>J = 19.2 Hz, 11b); 3.02 (d, 1H; <sup>2</sup>J = 18.8 Hz, 14b).



### 3 Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 208.1 (15); 168.1 (12); 148.5 (2/3); 148.2 (2/3); 127.2 (5); 125.0 (6); 106.9 (7); 103.8 (4); 101.7 (1); 67.3 (13); 60.7 (9); 60.5 (8); 57.8 (14); 48.5 (10); 29.8 (11).

$\text{IR } \tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2921 (w); 2850 (w); 1749 (s); 1675 (w); 1482 (s); 1250 (s), 1037 (s); 731 (m).

#### HRMS [ESI]:

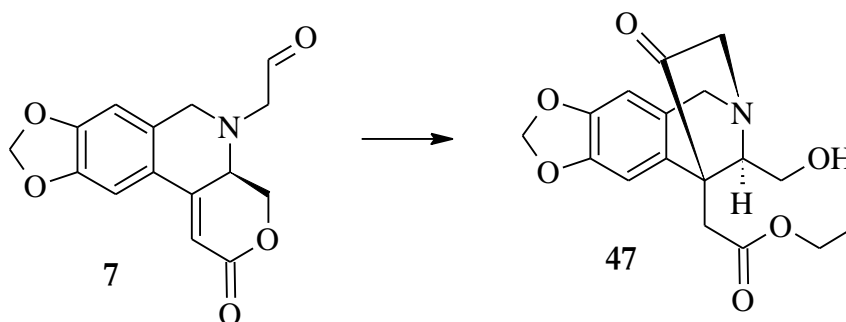
Gefunden: 288.0864

Berechnet 288.0872 für  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_5$

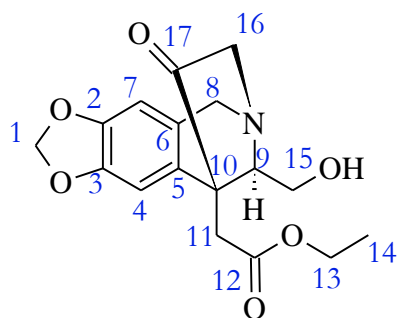
#### Drehwert:

$[\alpha]_D^{26} = 317.3^\circ$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 0.60 g/100 ml).

#### 3.2.4.4 Darstellung von Ethyl 2-((6*S*, 9*S*, 11*R*)-11-(Hydroxymethyl)-8-oxo-7,8-dihydro-6,9-methano[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*c*]azepin-9(5*H*)-yl)acetat (47)



Der Aldehyd **7** (25 mg, 0.09 mmol, 1 Äq.) wurde mit 3-Benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol-3-iumchlorid (42 mg, 0.15 mmol, 1.7 Äq.) in 5 ml Ethanol suspendiert. Die Reaktionslösung wurde langsam mit DIPEA (37 mg, 0.29 mmol, 3 Äq.) versetzt und für 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt über eine Silica-Säule gereinigt (EE/TEA 100:1). Insgesamt wurden 10 mg (0.03 mmol, 33 %) des Ethylesters **47** isoliert. Zusätzlich wurden 2 mg (0.01 mmol, 8 %) des Ketons **45**, sowie 10 mg (0.04 mmol, 48%) des freienamins **5** isoliert.



**47**,  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5$

MW: 333.34 g/mol

$R_f = 0.15$  (EE) (UV)

### 3 Experimenteller Teil

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 6.64 (s, 1H, **4**); 6.52 (s, 1H, **7**); 5.93 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 1.4 Hz, **1a**); 5.91 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 1.4 Hz, **1b**); 4.55 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 17.2 Hz, **8a**); 4.17-4.06 (m, 2H, **13**); 3.91 (dd, 1H; <sup>2</sup>J = 10.9 Hz, <sup>3</sup>J = 4.2 Hz, **15a**); 3.87 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 17.2 Hz, **8b**); 3.79 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.5, 4.2 Hz, **9**); 3.58 (d, 1H; <sup>2</sup>J = 18.8 Hz, **16a**); 3.46 (dd, 1H; <sup>2</sup>J = 10.9 Hz, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, **15b**); 3.37 (d, 1H; <sup>2</sup>J = 17.7 Hz, **11a**); 3.20 (dd, 1H; <sup>2</sup>J = 18.8 Hz, <sup>3</sup>J = 1.2 Hz, **16b**); 2.90 (s, 1H, OH); 2.50 (d, 1H; <sup>2</sup>J = 17.7 Hz, **11b**); 1.22 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, **14**).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 208.2 (**17**); 170.7 (**12**); 147.9 (**2/3**); 147.9 (**2/3**); 127.7 (**5**); 125.8 (**6**); 106.9 (**7**); 104.1 (**4**); 101.5 (**1**); 67.9 (**9**); 61.1 (**13**); 60.7 (**8**); 60.2 (**15**); 57.7 (**16**); 52.0 (**10**); 31.3 (**11**); 14.3 (**14**).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3461 (w, br); 2980 (m); 2908 (m); 1745 (m), 1731 (s); 1483 (s); 1240 (s); 1038 (s), 731 (s).

**HRMS** [ESI]:

Gefunden: 356.1120

Berechnet 356.1110 für C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>Na.

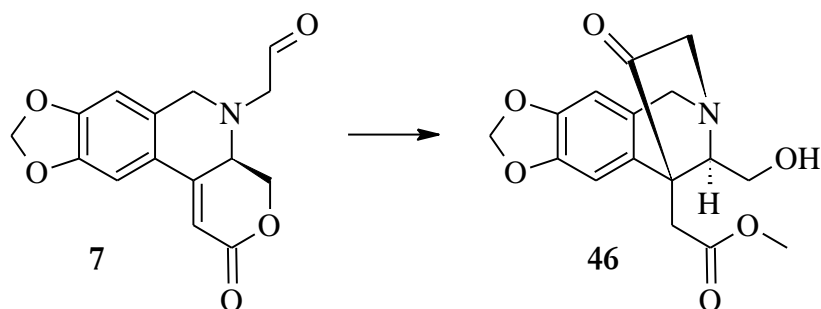
**MS** [FD, 5 kV/8 mA/min]:

m/z (%): 333.1 (100) [M]<sup>+</sup>.

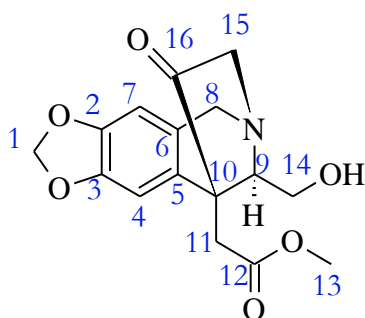
**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{27} = 164.0^\circ$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 0.47 g/100 ml).

### 3.2.4.5 Darstellung von Methyl 2-((6*S*, 9*S*, 11*R*)-11-(Hydroxymethyl)-8-oxo-7,8-dihydro-6,9-methano[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*c*]azepin-9(5*H*)-yl)acetat (**46**)



Der Aldehyd **7** (21 mg, 0.07 mmol, 1 Äq.) wurde mit 3-Benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol-3-iumchlorid (2 mg, 0.01 mmol, 0.1 Äq.) in 5 ml Methanol suspendiert. Die Reaktionslösung wurde langsam mit DIPEA (92 mg, 0.71 mmol, 10 Äq.) versetzt und für 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt über eine Silica-Säule gereinigt (EE/TEA 100:1). Insgesamt wurden 9 mg (0.03 mmol, 43 %) des Ketons **46** isoliert. Zusätzlich wurden 3 mg (0.01 mmol, 20 %) des freienamins **5** isoliert.



**46**, C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>

MW: 319.31 g/mol

R<sub>f</sub> = 0.12 (EE) (UV)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 6.62 (s, 1H, **4**), 6.52 (s, 1H, **7**), 5.93 (d, <sup>2</sup>J = 1.4 Hz, 1H, **1a**), 5.91 (d, <sup>2</sup>J = 1.4 Hz, 1H, **1b**), 4.55 (d, <sup>2</sup>J = 16.9 Hz, 1H, **8a**), 3.90 (dd, <sup>2</sup>J = 10.8 Hz, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, 1H, **14a**), 3.87 (d, <sup>2</sup>J = 16.9 Hz, 1H, **8b**), 3.80 (ddd, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 1H; **9**), 3.67 (s, 3H, **13**), 3.56 (d, <sup>2</sup>J = 18.8 Hz, 1H, **15a**), 3.43 (dd, <sup>2</sup>J = 10.8 Hz, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 1H, **14b**), 3.39 (d, <sup>2</sup>J = 17.8 Hz, 1H, **11a**), 3.20 (dd, <sup>2</sup>J = 18.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 1H, **15b**), 2.49 (d, <sup>2</sup>J = 17.8 Hz, 1H, **11b**).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 208.4 (**16**), 171.2 (**12**), 148.8 (**2/3**), 147.9 (**2/3**), 127.6 (**5**), 126.0 (**6**), 107.0 (**7**), 103.9 (**4**), 101.50 (**1**), 67.7 (**9**), 60.7 (**8**), 60.2 (**14**), 57.7 (**15**), 52.3 (**13**), 51.9 (**10**), 31.1 (**11**).

### 3 Experimenteller Teil

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3376 (w, br); 2960 (m); 2920 (m); 1738 (s), 1482 (s); 1239 (s); 1038 (s), 797 (m).

**HRMS [ESI]:**

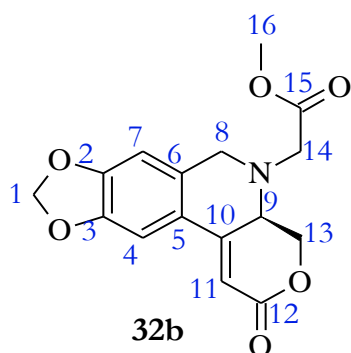
Gefunden: 320.1141

Berechnet 320.1134 für C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>.

**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{26} = 163.3^\circ$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 0.40 g/100 ml).

In Anwesenheit von Luftsauerstoff kommt es zur NHC-vermittelten Oxidation zur Bildung von Methyl (R)-2-(2-oxo-2, 4, 4a, 6-tetrahydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]pyrano[3,4-c]isochinolin-5-yl)acetat (**48**).



**48**, C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>

MW: 317.29 g/mol

R<sub>f</sub> = 0.70 (Cyclohexan/EE 2:1) (UV)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 7.13 (s, 1H, **4**), 6.59 (s, 1H, **7**), 6.23 (d, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, 1H, **1a**), 6.02 (s, 2H, **1**); 4.63 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 10.1 Hz; <sup>3</sup>J = 5.0 Hz; **13a**); 4.21 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 10.1 Hz; <sup>3</sup>J = 11.9 Hz; **13b**); 4.12 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.0 Hz, **8a**); 4.07 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 11.9 Hz, 4.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, **9**); 3.81 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.0 Hz, **8b**); 3.76 (s, 3H, **16**); 3.48 (2x s, 2H, **14**).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 170.3 (**15**); 165.1 (**12**); 151.2 (**10**); 150.8 (**2**); 147.9 (**3**); 132.8 (**6**); 121.4 (**5**); 107.4 (**11**); 106.7 (**7**); 103.8 (**4**); 101.9 (**1**); 68.2 (**13**); 55.4 (**8**); 54.5 (**9**); 53.6 (**14**); 52.1 (**16**).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2951 (w); 1734 (s), 1672 (s); 1453 (m); 1269 (s); 1211 (s); 1068 (m), 700 (w).

**HRMS [ESI]:**

Gefunden: 340.0803

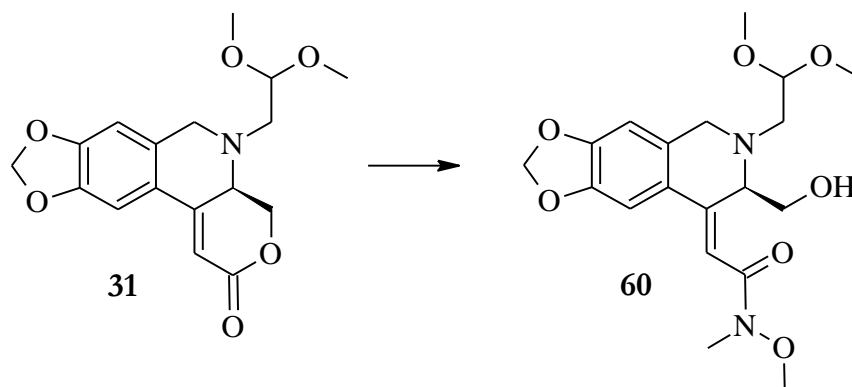
Berechnet 340.0707 für C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>Na.

**Drehwert:**

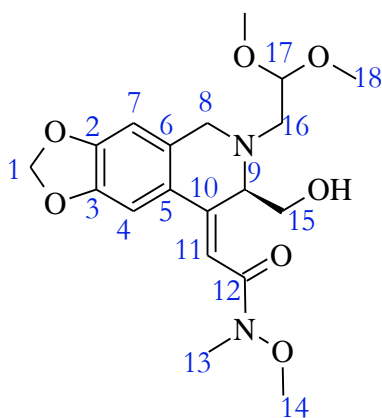
$[\alpha]_D^{22} = 60.7^\circ$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 0.49 g/100 ml).

### 3.2.5 Modifizierung des D-Rings

#### 3.2.5.1 Darstellung von (*R,Z*)-2-(6-(2,2-Dimethoxyethyl)-7-(hydroxymethyl)-6,7-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isochinolin-8(5H)-ylidene)-*N*-methoxy-*N*-methylacetamid (**60**)



*N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (137 mg, 1.40 mmol, 2 Äq.) wurde in 10 ml abs. THF suspendiert. Unter starkem Kühlen (Eiskochsalz-Bad) wurde langsam 2 M Isopropylmagnesiumchlorid-Lösung in THF (1.40 ml, 2.80 mmol, 2 Äq.) zugetropft und die Reaktionslösung eine Stunde bei -20 °C gerührt. Anschließend wurde das Lacton **31** (232 mg, 0.70 mmol, 1 Äq.), gelöst in 2 ml THF, zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung mit 10 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt und die wässrige Phase dreimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über eine Silica-Säule gereinigt (EE/TEA 100:1). Insgesamt wurden 175 mg (0.44 mmol, 63 %) des Weinreb-Amids **60** als gelbliches Öl isoliert.



**60**, C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>

MW: 394.42 g/mol

R<sub>f</sub> = 0.21 (EE/TEA, 100:1) (UV, KMnO<sub>4</sub>)

R<sub>f</sub> = 0.45 (EE/MeOH, 10:1) (UV, KMnO<sub>4</sub>)

### 3 Experimenteller Teil

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.11 (s, 1H, 4); 6.83 (s, 1H, 11); 6.50 (s, 1H, 7); 5.95 (s, 2H, 1); 4.81 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 9); 4.46 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, 17); 4.11 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 14.3 Hz, 8a); 3.78-3.74 (m, 1H, 15a); 3.72 (s, 3H, 14); 3.71 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 14.3 Hz, 8b); 3.69-3.65 (m, 1H, 15b); 3.34 (s, 3H, 18a); 3.30 (s, 3H, 18b); 3.26 (s, 3H, 13); 2.74 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, 16a); 2.69 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz, 16b).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 167.7 (12); 149.5 (2); 147.3 (3); 147.0 (10); 129.6 (6); 124.6 (5); 112.2 (11); 106.5 (7); 104.3 (4); 104.2 (17); 101.1 (1); 61.8 (14); 61.4 (15); 60.3 (9); 56.9 (16); 54.1 (18a); 53.7 (18b); 49.6 (8); 32.6 (13).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3396 (br, m); 2899 (m); 1633 (s); 1597 (s); 1482 (s); 1239 (s); 1036 (s); 855 (w); 732 (w).

**HRMS [ESI]:**

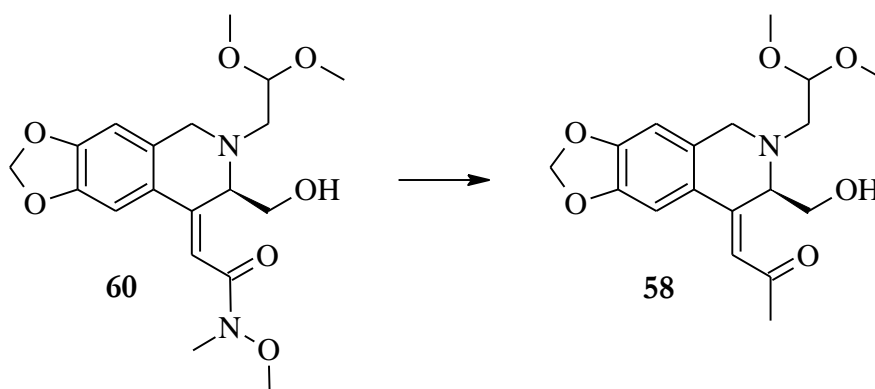
Gefunden: 395.1812

Berechnet 395.1818 für C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>.

**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{22} = -34.1^\circ$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 1.15 g/ 100 ml).

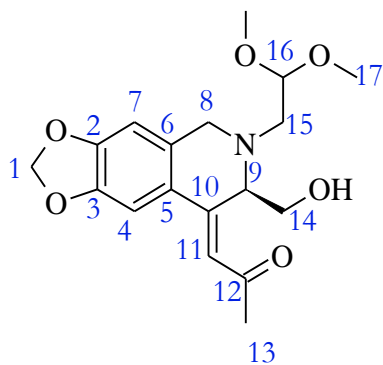
#### 3.2.5.2 Darstellung von (*R,Z*)-1-(6-(2,2-Dimethoxyethyl)-7-(hydroxymethyl)-6,7-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isochinolin-8(5H)-yliden)propan-2-on (**58**)



Das Weinreb-Amid **60** (23 mg, 0.06 mmol, 1 Äq.) wurde in 4 ml THF gelöst. Nach Abkühlen auf -78 °C mittels eines Aceton/Trockeneis-Kältebads wurde die Lösung vorsichtig mit 3M Methylmagnesiumbromid-Lösung (0.06 ml, 0.18 mmol, 3 Äq.) versetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung langsam auf 0 °C erwärmt und bei dieser Temperatur für 3 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch mit 5 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und die wässrige Phase dreimal mit je 5 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das

### 3 Experimenteller Teil

Rohprodukt wurde über eine Silica-Säule gereinigt (EE/MeOH 10:1). Insgesamt wurden 18 mg (0.05 mmol, 83 %) des Ketons **58** als zähes Öl isoliert.



**58**, C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>1</sub>O<sub>6</sub>

MW: 349.38 g/mol

R<sub>f</sub> = 0.60 (EE/MeOH, 10:1) (UV, KMnO<sub>4</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.13 (s, 1H, **4**); 6.72 (s, 1H, **11**); 6.51 (s, 1H, **7**); 5.95 (m, 2H, **1**); 4.88 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.0, 7.1 Hz, **9**); 4.45 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, **16**); 4.13 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 17.4 Hz, **8a**); 3.70 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 17.7 Hz, **8b**); 3.68 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 10.2 Hz, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, **14a**); 3.60 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 10.2 Hz, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, **14b**); 3.35 (s, 3H, **17a**); 3.30 (s, 3H, **17b**); 2.73 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, **16a**); 2.66 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz, **16b**); 2.32 (s, 3H, **13**).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 198.6 (**12**); 150.3 (**2**); 147.9 (**10**); 147.5 (**3**); 130.9 (**6**); 124.1(**5**); 120.0 (**11**); 106.8 (**7**); 104.1 (**4**); 103.7 (**16**); 101.6 (**1**); 60.9 (**14**); 60.7 (**9**); 56.6 (**15**); 54.2 (**17a**); 53.7 (**17b**); 49.2 (**8**); 32.4 (**13**).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3413 (br, m); 2956 (s); 1733 (s); 1483 (s); 1460 (s); 1249 (s); 1213 (s); 1038 (s); 933 (w).

#### **HRMS** [ESI]:

Gefunden: 372.1428

Berechnet 372.1423 für C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>Na.

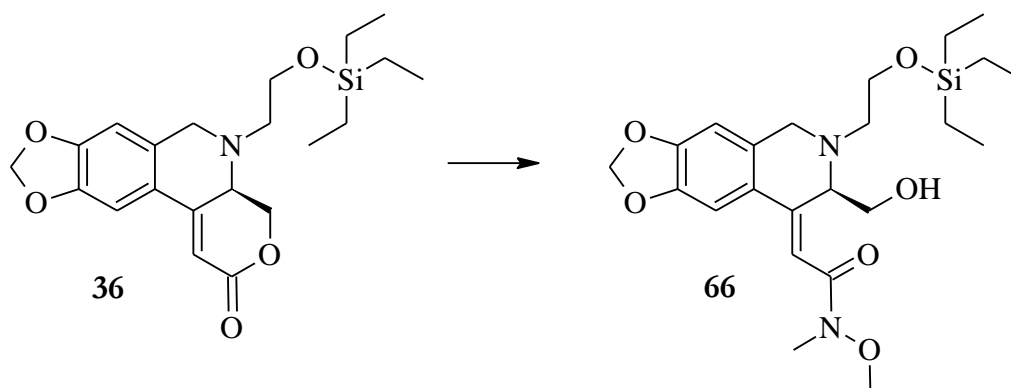
#### **MS** [FD, 5 kV/8 mA/min]:

m/z (%): 349.2 (100) [M]<sup>+</sup>.

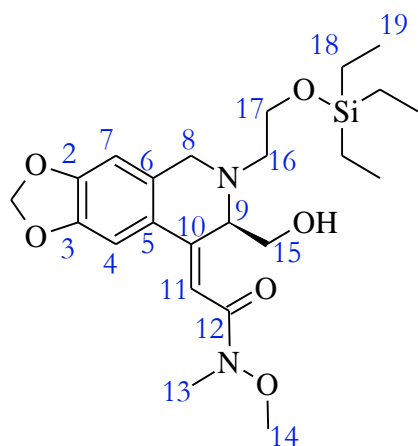
#### **Drehwert:**

$[\alpha]_D^{22} = -36.3^\circ$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 0.47 g/ 100 ml).

### 3.2.5.3 Darstellung von (*R,Z*)-2-(7-(Hydroxymethyl)-6-(2-triethylsilyloxyethyl)-6,7-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isochinolin-8(5H)-yliden)-*N*-methoxy-*N*-methylacetamid (**66**)



Das Lacton **36** (183 mg, 0.45 mmol, 1 Äq.) und *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (105 mg, 1.08 mmol, 2.4 Äq.) wurden in 20 ml THF suspendiert. Nach Abkühlen auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  mittels eines Aceton/Trockeneis-Kältebads wurde langsam 2 M Isopropylmagnesiumchlorid-Lösung (1.14 ml, 2.27 mmol, 5 Äq.) zu getropft. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung mit 10 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung versetzt und die wässrige Phase dreimal mit je 10 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über eine Silica-Säule gereinigt (EE/TEA 100:1). Insgesamt wurden 47 mg (0.10 mmol, 22 %) des Weinreb-Amids **66** als gelbliches Öl isoliert.



**66**,  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$

MW: 464.63 g/mol

$R_f = 0.53$  (EE/TEA 100:1)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 7.10 (s, 1H, 4); 6.81 (s, 1H, 11); 6.48 (s, 1H, 7); 5.94 (s, 2H, 1); 4.78 (t, 1H,  $^3J = 7.5$  Hz, 9); 4.06 (d, 1H,  $^2J = 17.2$  Hz, 8a); 3.74 (dd, 1H,  $^2J = 10.0$  Hz,  $^3J = 7.1$  Hz, 15a); 3.73 – 3.64 (m, 4H, 8b+15b+17); 3.71 (s, 3H, 14); 3.25 (s, 3H,



### 3 Experimenteller Teil

13); 2.76 (dt, 1H,  $^2J = 12.8$  Hz,  $^3J = 6.4$  Hz, 16a); 2.68 (dt, 1H,  $^2J = 12.9$  Hz,  $^3J = 6.3$  Hz, 16b); 0.92 (t; 9H,  $^3J = 7.9$  Hz, 19); 0.56 (q, 6H,  $^3J = 8.0$  Hz, 18).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 167.7 (12); 149.5 (2); 147.5 (10); 147.2 (3); 129.8 (6); 124.7 (5); 111.9 (11); 106.5 (7); 104.3 (4); 101.4 (1); 62.0 (17); 61.8 (14); 61.3 (15); 60.5 (9); 57.2 (16); 49.5 (8); 32.5 (13); 6.9 (19), 4.4 (18).

**IR**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3410 (br, m), 2915 (m); 2875 (m); 1633 (s); 1597 (s); 1483 (s); 1240 (s); 1038 (s); 856 (m); 743 (s).

**HRMS [ESI]:**

Gefunden: 465.2419

Berechnet 465.2421 für  $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_6\text{Si}$ .

**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{22} = -3.6^\circ$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 0.58 g/ 100 ml). (Möglicherweise unter den basischen Reaktionsbedingungen racemisiert)

## 4 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

(S)-BINAPO	(S)-1,1'-Bisnaphthylbis(diphenylphosphinit)
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl-
AcCl	Acetylchlorid
Äq.	Äquivalente
Ar	Aryl-Rest
Bn	Benzyl-
BOC	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-
Bu	<i>n</i> Butyl-
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CDCl <sub>3</sub>	Deuteriochloroform
COSY	Correlated Spectroscopy
d	Tage
dba	Dibenzylidenaceton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatografie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DIBALH	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMPU	Dimethylpropylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNPH	Dinitrophenylhydrazin
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan
EA	Elementaranalyse
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EE	Essigsäureethylester
<i>ee</i>	enantiomeric excess (Enantiomerenüberschuss)
et al.	et alii (Lat. „und andere“)
g	Gramm
h	Stunde
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorphosphat
HCl	Salzsäure
HBC	Hermann-Beller-Katalysator
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
Hz	Hertz

#### 4 Abkürzungsverzeichnis

<i>i</i> -PrMgCl	Isopropylmagnesiumchlorid
IR	Infrarot
M	Metallkation
max.	maximal(e)
MeOD	Methanol-d <sub>4</sub>
min	Minute
MOMCl	Methoxymethylchlorid
MVK	Methylvinylketon
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroskopie
OTf	Triflat (=Trifluormethansulfonat)
p	Druck
PE	Petrolether
PIFA	Bistrifluoracetoxyiodbenzol
PG	Schutzgruppe
Ph	Phenyl-
Pip	Piperonyl-
PPh <sub>3</sub>	Triphenylphosphin
ppm	parts per million
Pyr	Pyridin
R	Organischer Rest
Red-Al	Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
rt	Raumtemperatur
SAR	Structure-Activity-Relationship (Struktur-Wirkungs-Beziehung)
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBSCl	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid
TMSI	Trimethylsilyliodid
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -Butanol
TEA	Triethylamin
TEMPO	2, 2, 6, 6-Tetramethylpiperidinyloxyl
THF	Tetrahydrofuran
TRITON B	Benzyltrimethylammoniumhydroxid
Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl-
u.a.	unter anderem
UV	Ultraviolett
W	Watt

## 5 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Klassifizierung von Alkaloiden .....	2
Abbildung 2: Biogenese der gemeinsamen Vorstufe des Norbelladin-Typs .....	3
Abbildung 3: Aufbau des quartären Stereozentrums über oxidative Phenolkupplung .....	4
Abbildung 4: Aufbau von Amaryllidaceae-Grundstrukturen .....	5
Abbildung 5: Crinan-Grundgerüst .....	6
Abbildung 6: Strukturen ausgewählter Crinan-Alkaloide .....	6
Abbildung 7: Totalsynthese der Crinan-Grundstruktur .....	7
Abbildung 8: Asymmetrische Totalsynthese von Crinamin nach Mori et al. ....	8
Abbildung 9: Retrosynthetische Zerlegung des Crinan-Grundgerüsts.....	10
Abbildung 10: Intramolekulare Heck-Reaktion nach Bru et al. ....	11
Abbildung 11: Oxidative Phenolkupplung nach Koga et al.....	11
Abbildung 12: Alkylierung eines elektrophilen Organoeisenkomplexes nach Stephenson et al. ....	12
Abbildung 13: Robinson-Anellierung nach Yang et al. ....	12
Abbildung 14: Photocyclisierung nach Ninomiya et al.....	13
Abbildung 15: Diels-Alder-Reaktion nach Hendrickson et al. ....	14
Abbildung 16: [2+3]-Cycloaddition nach Pandey et al. ....	14
Abbildung 17: Kationische Aza-Cope-Umlagerung nach Overman et al.....	15
Abbildung 18: Johnson-Claisen-Umlagerung nach Bhono et al.....	16
Abbildung 19: Eschenmoser-Claisen-Umlagerung nach Banwell et al.....	17
Abbildung 20: Aufbau des quartären Zentrums a) nach Isobe et al. <sup>[58]</sup> b) nach Dixon et al. <sup>[59]</sup> c) nach Zang et al. <sup>[60]</sup> d) nach Pearson et al. <sup>[61]</sup> e) Vinylaziridinöffnung nach Whitlock et al. <sup>[62]</sup> f) Enamin-Alkylierung nach Martin et al. <sup>[63]</sup> g) Enamin-Alkylierung nach Stevens et al. <sup>[64]</sup> .....	19
Abbildung 21: Synthese von trisubstituierten Olefinen.....	20
Abbildung 22: Radikalische Cyclisierung nach Bösche.....	20
Abbildung 23: Zusätzliche Verbrückungen (blaue Pfeile bzw. Bindungen) zur Versteifung des Keton-Olefin-Systems <b>A</b> .....	21
Abbildung 24: Koordination des Samariumkations .....	21
Abbildung 25: Synthesestrategie von Hack und Urgast .....	22
Abbildung 26: Syntheserfolge von Hack und Urgast.....	23
Abbildung 27: Mögliche Racemisierungsmechanismen .....	24
Abbildung 28: Ergebnisse der eigenen Diplomarbeit .....	24
Abbildung 29: Selektivität der Cyclisierung nach Procter et al. ....	25
Abbildung 30: Radikalische Kaskadenreaktion nach Reissig et al.....	26
Abbildung 31: Radikalische Cyclisierung nach Reisman et al. ....	26

## 5 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 32: Cyclisierung nach Nakata et al. ....	26
Abbildung 33: Aufgabenstellung .....	27
Abbildung 34: Bekannter Syntheseweg zum Ester <b>3</b> nach Hack und Urgast.....	28
Abbildung 35: Synthese des optisch aktiven Olefins <b>4</b> .....	28
Abbildung 36: Aufbau des Lacton <b>5</b> .....	29
Abbildung 37: Einführung des C2-Henkels .....	29
Abbildung 38: Radikalische Cyclisierung mit SmI <sub>2</sub> .....	30
Abbildung 39: Einbau des fehlenden Kohlenstoffatoms für das vollständige Grundgerüst .....	30
Abbildung 40: Fertigstellung des D-Rings .....	31
Abbildung 41: Synthese des Aldehyds <b>2</b> .....	31
Abbildung 42: Reduktive Aminierung .....	32
Abbildung 43: Einführung der Schutzgruppen .....	32
Abbildung 44: Nebenproduktbildung bei zu hohen Reaktionstemperaturen .....	33
Abbildung 45: Reduktion zum Serinol <b>16</b> .....	33
Abbildung 46: TEMPO-Oxidation .....	34
Abbildung 47: Reaktionszyklus der TEMPO-Oxidation .....	34
Abbildung 48: Nebenreaktionen des Aldehyds <b>17</b> .....	35
Abbildung 49: Chelatisierungseffekt und Acidität.....	36
Abbildung 50: Mechanismus und Gleichgewichte der Horner-Reaktion .....	36
Abbildung 51: Olefinierung des Serinaldehyds <b>17</b> .....	37
Abbildung 52: $\beta$ -Eliminierung.....	38
Abbildung 53: Cyclisierung des C-Rings mittels Mizoroki-Heck-Reaktion nach Urgast...	39
Abbildung 54: Standard-Mechanismus der Mizoroki-Heck Reaktion.....	40
Abbildung 55: Darstellung des Herrmann-Beller-Katalysators .....	43
Abbildung 56: Shaw-Mechanismus .....	43
Abbildung 57: Verbesserte Bedingungen für die Mizoroki-Heck-Reaktion .....	44
Abbildung 58: Saure Entschützung .....	45
Abbildung 59: Amidierung mit Mandelsäurederivaten .....	46
Abbildung 60: Einführung des C2-Henkels .....	46
Abbildung 61: Aza-Michael-Addition an Phenylvinylsulfoxid .....	47
Abbildung 62: Aza-Michael-Reaktion an dem Piperidin-Testsystem .....	49
Abbildung 63: Mechanismus der Pummerer-Umlagerung.....	49
Abbildung 64: Pummerer-Umlagerung des Testsystems .....	50
Abbildung 65: Gescheiterte Pummerer-Umlagerung .....	50
Abbildung 66: Allylierung des Amins <b>5b</b> .....	51
Abbildung 67: Ozonolyse der Doppelbindung.....	51
Abbildung 68: Prenylierung des Amins <b>5b</b> .....	52

## 5 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 69: Bildung des Nebenprodukts <b>29</b> über eine Enolat-Alkylierung.....	52
Abbildung 70: Mechanismus für Stevens-Umlagerung .....	53
Abbildung 71: Gescheiterte Ozonolyseversuche.....	54
Abbildung 72: Dihydroxylierung und Glykolspaltung.....	54
Abbildung 73: Mechanismus Lemieux-Johnson-Oxidation.....	55
Abbildung 74: Abbau nach Kitov et al. ....	55
Abbildung 75: Übersicht N-Alkylierung.....	57
Abbildung 76: N-Alkylierung des freienamins <b>5b</b> .....	58
Abbildung 77: Finkelstein-Austausch zum Iodid <b>34</b> .....	60
Abbildung 78: N-Alkylierung zum Aminoalkohol <b>23</b> .....	60
Abbildung 79: Darstellung des geschützten 2-Bromethanol .....	61
Abbildung 80: N-Alkylierung mit geschütztem 2-Bromethanol .....	62
Abbildung 81: Finkelstein-Austausch .....	63
Abbildung 82: Vermutliche Lösungsmittelbeteiligung des Acetonitrils .....	63
Abbildung 83: Entschützung zum Aminoalkohol <b>23</b> .....	63
Abbildung 84: Acetalspaltung zum Aldehyd <b>7</b> .....	64
Abbildung 85: Zerfall des Acetals zum Amin <b>5a</b> .....	65
Abbildung 86: Zusammenfassung Alkylierung und Acetalspaltung .....	66
Abbildung 87: Parikh-Doering-Oxidation.....	67
Abbildung 88: Zusammenfassung der Alkylierung und Oxidation .....	67
Abbildung 89: Nucleophile Substitution zum Iodid <b>39</b> .....	68
Abbildung 90: Aufbau des quartären Kohlenstoffzentrums .....	69
Abbildung 91: Mechanismus der radikalischen Cyclisierung.....	70
Abbildung 92: Radikalische Cyclisierung mit Samariumdiodid .....	71
Abbildung 93: Konfigurationsaufklärung des Cyclisierungsprodukts <b>40</b> .....	72
Abbildung 94: Hypothetisches Cyclisierungsprodukt <b>40*</b> .....	72
Abbildung 95: Radikalische Cyclisierung des Aldehyds <b>7</b> .....	74
Abbildung 96: Bildung des Nebenprodukts <b>43</b> .....	76
Abbildung 97: Bildung möglicher polarer Zwischenstufen und Acylierung .....	76
Abbildung 98: Mechanismus der Stetter-Reaktion.....	77
Abbildung 99: Stetter-Reaktion des Aldehyds <b>7</b> .....	78
Abbildung 100: Produkte der Stetter-Reaktion .....	79
Abbildung 101: Abspaltung der C2-Gruppe.....	80
Abbildung 102: HMBC-Kopplungen des Produkts <b>45</b> .....	81
Abbildung 103: Analyse der relativen Konfiguration über NOESY-Spektroskopie.....	81
Abbildung 104: Darstellung des Horner-Reagenzes .....	82
Abbildung 105: Mechanismus der Michaelis-Arbuzov-Reaktion und Perkow-Reaktion ..	83
Abbildung 106: Horner-Olefinierung .....	83

## 5 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 107: Heck-Reaktion des Olefins <b>52</b> .....	84
Abbildung 108: Nebenproduktbildung während der Heck-Reaktion .....	84
Abbildung 109: Bildung des Oxazolidinons <b>57</b> .....	85
Abbildung 110: Umbau des D-Rings .....	86
Abbildung 111: Darstellung des Weinreb-Amids <b>60</b> .....	87
Abbildung 112: Darstellung des Weinreb-Amids <b>66</b> .....	87
Abbildung 113: Cyclisierung über Enolat-Alkylierung .....	87
Abbildung 114: Synthese des Aminoalkohols <b>23</b> .....	89
Abbildung 115: Aufbau des quartären Zentrums .....	90
Abbildung 116: Umbau des D-Rings .....	91
Abbildung 117: Synthesepläne zum Aufbau des quartären Zentrums .....	92
Abbildung 118: Cyclisierung und Homoserin-Weg .....	94
Abbildung 119: Umlagerungsweg zum Aufbau des quartären Stereozentrums .....	95

## 6 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Reaktionsbedingungen der Horner-Olefinierung.....	38
Tabelle 2: Bedingungen für die Mizoroki-Heck-Reaktion (Auswahl).....	41
Tabelle 3: Reaktionsbedingungen der Aza-Michael-Addition an Phenylvinylsulfoxid.....	48
Tabelle 4: Reaktionsbedingungen für die N-Alkylierung (Auswahl).....	59
Tabelle 5: Direkte N-Alkylierung zum Aminoalkohol <b>23</b> .....	61
Tabelle 6: N-Alkylierung zum geschützten Aminoalkohol <b>36</b> .....	62
Tabelle 7: Bedingungen für die Acetalspaltung .....	65
Tabelle 8: Reaktionsbedingungen für die radikalische Cyclisierung.....	71
Tabelle 9: Radikalische Cyclisierung des Aldehyds <b>7</b> .....	75
Tabelle 10: Reaktionsbedingungen für die Stetter-Reaktion .....	78
Tabelle 11: Färbereagenzien für die Dünnschichtchromatographie .....	98



**7 LITERATURVERZEICHNIS**

- [1] Berzelius, J. J.; Wöhler, F. [*Briefwechsel zwischen J. Berzelius und F. Wöhler*], Neudr. d. Ausg. v. 1901; Sändig, Wiesbaden, 1966.
- [2] Wöhler, F. *Annalen der Physikalischen Chemie* **1828**, *12*, 253–256.
- [3] Beyer, H.; Walter, W. *Lehrbuch der organischen Chemie*: Mit 24 Tabellen, 24., überarb. Aufl.; Hirzel, Stuttgart, 2004.
- [4] Pelletier, S. W. *Alkaloids, chemical and biological perspectives*; Wiley, New York, 1983-.
- [5] Hesse, M. *Alkaloide: Fluch oder Segen der Natur?*; Verlag Helvetica Chimica Acta; Wiley-VCH, Zürich, Weinheim, New York, 2000.
- [6] Buddrus, J. *Grundlagen der organischen Chemie*, 3., überarb. und aktualisierte Aufl.; de Gruyter, Berlin [u.a.], 2003.
- [7] Heinrich, M.; Lee Teoh, H. J. *Ethnopharmacol.* **2004**, *92*, 147–162.
- [8] Johnson, I. S.; Armstrong, J. G.; Gorman, M.; Burnett, J. P. Jr. *Cancer Res.* **1963**, *23*, 1390–1427.
- [9] Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 849–868.
- [10] Fennell, C. W.; van Staden, J. J. *Ethnopharmacol.* **2001**, *78*, 15–26.
- [11] Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 606.
- [12] He, M.; Qu, C.; Gao, O.; Hu, X.; Hong, X. *RSC Adv* **2015**, *5*, 16562–16574.
- [13] Jeffs, P. W.; Campbell, H. F.; Farrier, D. S.; Ganguli, G.; Martin, N. H.; Molina, G. *Phytochemistry* **1974**, *13*, 933–945.
- [14] Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 886–905.
- [15] Barton, D. H. R.; Kirby, G. W. *J. Chem. Soc.* **1962**, 806.
- [16] Schwartz, M. A.; Holton, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1090–1092.
- [17] Kita, Y.; Arisawa, M.; Gyoten, M.; Nakajima, M.; Hamada, R.; Tohma, H.; Takada, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6625–6633.
- [18] Takos, A.; Rook, F. *IJMS* **2013**, *14*, 11713–11741.
- [19] Nair, J. J.; Rárová, L.; Strnad, M.; Bastida, J.; van Staden, J. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 6195–6199.
- [20] Havelek, R.; Seifrtova, M.; Kralovec, K.; Bruckova, L.; Cahlikova, L.; Dalecka, M.; Vavrova, J.; Rezacova, M.; Opletal, L.; Bilkova, Z. *Phytomedicine* **2014**, *21*, 479–490.
- [21] Luchetti, G.; Johnston, R.; Mathieu, V.; Lefranc, F.; Hayden, K.; Andolfi, A.; Lamoral-Theys, D.; Reisenauer, M. R.; Champion, C.; Pelly, S. C.; van Otterlo, Willem A. L.; Magedov, I. V.; Kiss, R.; Evidente, A.; Rogelj, S.; Kornienko, A. *ChemMedChem* **2012**, *7*, 815–822.
- [22] Likhitwitayawuid, K.; Angerhofer, C. K.; Chai, H.; Pezzuto, J. M.; Cordell, G. A.; Ruangrunsi, N. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1331–1338.

- [23] Evidente, A.; Kireev, A. S.; Jenkins, A. R.; Romero, A. E.; Steelant, W. F. A.; van Slambrouck, S.; Kornienko, A. *Planta medica* **2009**, *75*, 501–507.
- [24] Wildman, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2567–2575.
- [25] Michael, A. *J. Prakt. Chem.* **1886**, *35*, 349–356.
- [26] Pictet, A.; Spengler, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2030–2036.
- [27] Gao, S.; Tu, Y. Q.; Song, Z.; Wang, A.; Fan, X.; Jiang, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6523–6525.
- [28] Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932–7934.
- [29] Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4387–4388.
- [30] Trost, B. M.; Strege, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1649–1651.
- [31] Alder, K.; Pascher, F.; Schmitz, A. *Ber. dtsch. Chem. Ges. A/B* **1943**, *76*, 27–53.
- [32] Riley, H. L.; Morley, J. F.; Friend, N.A.; Child, J. *Chem. Soc.* **1932**, 1875.
- [33] Nishimata, T.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7586–7587.
- [34] Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.
- [35] Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322.
- [36] Bru, C.; Guillou, C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9043–9048.
- [37] Tomioka, K.; Koga, K.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 2681–2688.
- [38] Kita, Y.; Takada, T.; Gyoten, M.; Tohma, H.; Zenk, M. H.; Eichhorn, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5857–5864.
- [39] Roe, C.; Stephenson, G. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 189–192.
- [40] Rapson, W. S.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1935**, 1285.
- [41] Yang, L.; Wang, X.; Pan, Z.; Zhou, M.; Chen, W.; Yang, X. *Synlett* **2011**, 207–210.
- [42] Ninomiya, I.; Naito, T.; Kiguchi, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 2261.
- [43] Diels, O.; Alder, K. *Ber. dtsch. Chem. Ges. A/B* **1929**, *62*, 2081–2087.
- [44] Hendrickson, J. B.; Bogard, T. L.; Fisch, M. E.; Grossert, S.; Yoshimura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7781–7789.
- [45] Curtius, T. *J. Prakt. Chem.* **1894**, *50*, 275–294.
- [46] Pandey, G.; Gupta, N. R.; Gadre, S. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 740–750.
- [47] Cope, A. C.; Hardy, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 441–444.
- [48] Horowitz, R. M.; Geissman, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1518–1522.
- [49] Mannich, C.; Krösche, W. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1912**, *250*, 647–667.
- [50] Overman, L. E.; Sugai, S. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 745–749.
- [51] Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brocksom, T. J.; Li, T.-T.; Faulkner, D. J.; Petersen, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741–743.
- [52] Bohno, M.; Sugie, K.; Imase, H.; Yusof, Y. B.; Oishi, T.; Chida, N. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6977–6989.

- [53] Wick, A. E.; Felix, D.; Steen, K.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 2425–2429.
- [54] Banwell, M. G.; Gao, N. Y.; Schwartz, B. D.; White, L. V. *Top Curr Chem* **2012**, *309*, 163–202.
- [55] Hudlicky, T.; Reed, J. *Synlett* **2009**, 685–703.
- [56] Muxfeldt, H.; Schneider, R. S.; Mooberry, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3670–3671.
- [57] Das, M. K.; De, S.; Ashish, S.; Bisai, A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3585–3588.
- [58] Isobe, K.; Taga, J.; Tsuda, Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 2331–2334.
- [59] Bogle, K. M.; Hirst, D. J.; Dixon, D. J. *2009 Tetrahedron Prize for Creativity in Organic Chemistry, Adventures in Organic Chemistry, Steven V Ley* **2010**, *66*, 6399–6410.
- [60] Zhang, F.-M.; Tu, Y.-Q.; Liu, J.-D.; Fan, X.-H.; Shi, L.; Hu, X.-D.; Wang, S.-H.; Zhang, Y.-Q. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9446–9455.
- [61] Pearson, W. H.; Lovering, F. E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9173–9176.
- [62] Whitlock, H. W.; Smith, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3600–3606.
- [63] Martin, S. F.; Campbell, C. L. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3184–3190.
- [64] Stevens, R. V.; Ellis, M. C.; Wentland, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5576–5579.
- [65] Bösche, U. Methoden der diastereoselektiven Darstellung quartärer Kohlenstoffzentren zur Synthese von Amaryllidaceen-Alkaloiden. Dissertation, Freie Universität, Berlin, 1998.
- [66] Hack, F. Aufbau von Schlüsselintermediaten zur enantioselektiven Crinamin-Synthese. Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, 2009.
- [67] Durgast, D. Synthese von Crinan-Alkaloid-Vorstufen. Diplomarbeit, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, 2009.
- [68] Rigby, J. H.; Cavezza, A.; Heeg, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3664–3670.
- [69] Le, D. D.; Zhang, Y.; Chien, D. H.; Moravek, J. *J. Label Compd. Radiopharm* **2000**, *43*, 1119–1125.
- [70] Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897–2904.
- [71] Hanessian, S.; Margarita, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5887–5890.
- [72] Stork, G.; Niu, D.; Fujimoto, A.; Koft, E. R.; Balkovec, J. M.; Tata, J. R.; Dake, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3239–3242.
- [73] Fleming, I.; Trost, B. M., Eds. *Comprehensive organic synthesis: Selectivity, strategy & efficiency in modern organic chemistry*; Pergamon press, Oxford, New York, Seoul, 1991.
- [74] Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651–1660.
- [75] Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 64–67.
- [76] Jones, S. S.; Reese, C. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 2762–2764.
- [77] Bernhard, S. Synthese von optisch aktiven Crinan-Alkaloid-Vorstufen. Diplomarbeit, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, 2011.

- [78] Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818.
- [79] Kim, S.; Ahn, K. H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1717–1724.
- [80] Namy, J. L.; Kagan, H. B. *Nouv. J. Chem.* **1977**, *1*, 5.
- [81] Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693–2698.
- [82] *SciFinder* Suche nach “Samarium(II) iodide”, Stand 04.08.2015
- [83] Dahlén, A.; Hilmersson, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3393–3403.
- [84] Procter, D. J.; Flowers, R. A.; Skrydstrup, T. *Organic synthesis using samarium diiodide: A practical guide*; RSC Publ., Cambridge, 2010.
- [85] Hutton, T. K.; Muir, K.; Procter, D. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2345–2347.
- [86] Beemelmans, C.; Reissig, H.-U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8021–8025.
- [87] Cha, J. Y.; Yeoman, John T S; Reisman, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14964–14967.
- [88] Matsuo, G.; Kawamura, K.; Hori, N.; Matsukura, H.; Nakata, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14374–14376.
- [89] Pummerer, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1401–1412.
- [90] Rubottom, G. M.; Vazquez, M. A.; Pelegrina, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4319–4322.
- [91] Le, D. D.; Zhang, Y.; Chien, David H., Moravek, Josef. *J. Label Compd. Radiopharm.* **2000**, *43*.
- [92] Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, NJ, USA, 2006.
- [93] Soai, K.; Ookawa, A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4000–4005.
- [94] Jurczak, J.; Gryko, D.; Kobrzycka, E.; Gruza, H.; Prokopowicz, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6051–6064.
- [95] a) Cella, J. A.; Kelley, J. A.; Kenehan, E. F. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1860–1862; b) Lucio Anelli, P.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559–2562;
- [96] Tojo, G.; Fernández, M. *Oxidation of primary alcohols to carboxylic acids: A guide to current common practice*; Springer, New York, 2007.
- [97] Anelli, P. L.; Montanari, F.; Quici, S. *Org. Synth.* **1990**, *69*, 212–217.
- [98] Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essinfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183–2186.
- [99] Paterson, I.; Yeung, K.-S.; Smaill, J. B. *Synlett* **1993**, *1993*, 774–776.
- [100] Belanger, F.; Chase, C. E.; Endo, A.; Fang, F. G.; Li, J.; Mathieu, S. R.; Wilcoxon, A. Z.; Zhang, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5108–5111.
- [101] Yadav, J.; Rao, T.; Ravindar, K.; Reddy, B. *Synlett* **2009**, 2828–2830.
- [102] Crimmins, M. T.; Shamszad, M.; Mattson, A. E. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2614–2617.
- [103] Nakatani, K.; Hashimoto, S. *J. Syn. Org. Chem., Jpn.* **1975**, *33*, 925–935.
- [104] Kricheldorf, H. R. *Makromol. Chem.* **1974**, *175*, 3325–3342.

- [105] Rathke, M. W.; Nowak, M. J. *Org. Chem.* **1985**, *50*, 2624–2626.
- [106] Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863–927.
- [107] Knochel, P.; Piller, F. M.; Metzger, A. *Chem. Commun.* **2008**, 5824–5826.
- [108] Yokoyama, Y.; Kondo, K.; Mitsuhashi, M.; Murakami, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9309–9312.
- [109] O'Connor, B.; Zhang, Y.; Negishi, E.-i.; Luo, F.-T.; Cheng, J.-W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3903–3906.
- [110] T. Crisp, G. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 427–436.
- [111] Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314–321.
- [112] Phan, N. T. S.; Van Der Sluys, M.; Jones, C. W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 609–679.
- [113] Takemura, K. H.; Goldblatt, L. A. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1957**, *34*, 15–17.
- [114] Sen, A.; Lai, T. W. *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 3257–3258.
- [115] Karabelas, K.; Westerlund, C.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3896–3900.
- [116] Abelman, M. M.; Oh, T.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4130–4133.
- [117] Ioele, M.; Ortaggi, G.; Scarsella, M.; Sleiter, G. *Polyhedron* **1991**, *10*, 2475–2476.
- [118] van Leeuwen, Piet W. N. M. *Catalyst Deactivation* **2001**, *212*, 61–81.
- [119] Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4055–4082.
- [120] Ziegler, C. B.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2941–2946.
- [121] Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6989–7000.
- [122] Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2667–2670.
- [123] Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Öfele, K.; Reisinger, C.-P.; Priermeier, T.; Beller, M.; Fischer, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844–1848.
- [124] Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Reisinger, C.-P.; Riermeier, T. H.; Öfele, K.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1357–1364.
- [125] Shaw, B. L. *New J. Chem.* **1998**, *22*, 77–79.
- [126] Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sedlmeier, J.; Sieber, R.; Rüttinger, R.; Kojer, H. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 176–182.
- [127] Tietze, L. F.; Brasche, G.; Grube, A.; Böhnke, N.; Stadler, C. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8543–8563.
- [128] Armarego, W. L. F.; Chai, Christina Li Lin. *Purification of laboratory chemicals, seventh edition*, 7th ed.; Butterworth-Heinemann, Kidlington, Oxford, U.K., Waltham, Mass., 2013.
- [129] Nudelman, A.; Bechor, Y.; Falb, E.; Fischer, B.; Wexler, B. A.; Nudelman, A. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 471–474.
- [130] Suna, E. *Synthesis* **2003**, 251–254.

- [131] Millbrodt, L. Derivatisierung von Crinan-Alkaloid-Vorstufen, Modulbericht, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, 2013.
- [132] Harries, C. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1905**, *343*, 311–344.
- [133] VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1973–1976.
- [134] Criegee, R. *Ber. dtsh. Chem. Ges. A/B* **1931**, *64*, 260–266.
- [135] Malaprade, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1934**, *3*, 833–852.
- [136] Amat, M.; Hadida, S.; Pshenichnyi, G.; Bosch, J. J. *Org. Chem.* **1997**, *62*, 3158–3175.
- [137] Boudou, M.; Enders, D. J. *Org. Chem.* **2005**, *70*, 9486–9494.
- [138] Matsubara, S.; Yoshioka, M.; Utimoto, K. *Chem. Lett.* **1994**, 827–830.
- [139] Bannasar, M.-L.; Zulaica, E.; Ramírez, A.; Bosch, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3117–3128.
- [140] Knipe, A. C.; Watts, W. E., Eds. *Organic Reaction Mechanisms*; Organic Reaction Mechanisms Series; John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 1997.
- [141] Sharma, A. K.; Swern, D. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 1503–1506.
- [142] Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. G. *Organic chemistry*, 2nd ed.; Oxford University Press, Oxford, New York, 2012.
- [143] Gómez-Ayala, S.; Castrillón, J. A.; Palma, A.; Leal, S. M.; Escobar, P.; Bahsas, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 4721–4739.
- [144] Criegee, R. *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 765–771.
- [145] Shawe, T. T.; Sheils, C. J.; Gray, S. M.; Conard, J. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5841–5842.
- [146] Hanessian, S.; Talbot, C.; Saravanan, P. *Synthesis* **2006**, 723–734.
- [147] Wender, P. A.; Dechristopher, B. A.; Schrier, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6658–6659.
- [148] Fürstner, A.; Feyen, F.; Prinz, H.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5361–5364.
- [149] Ho, W.; Kukla, M. J.; Breslin, H. J.; Ludovici, D. W.; Grous, P. P.; Diamond, C. J.; Miranda, M.; Rodgers, J. D.; Ho, C. Y. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 794–802.
- [150] Stevens, T. S.; Creighton, E. M.; Gordon, A. B.; MacNicol, M. J. *Chem. Soc.* **1928**, 3193.
- [151] Bhakat, S. *J. Chem. Pharm. Res.* **2011**.
- [152] Pappo, R.; Allen, Jr., D. S.; Lemieux, R. U.; Johnson, W. S. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478–479.
- [153] Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Honma, M.; Sankar, K.; Kumar, I.; Ishikawa, H.; Konno, K.; Yui, H.; Tsuzuki, S.; Uchamaru, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20175–20185.
- [154] Kitov, P. I.; Bundle, D. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2835–2838.
- [155] Kürti, L.; Czako, B. *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*: Background and detailed mechanisms; Elsevier Academic Press, Amsterdam, Boston, 2005.
- [156] Sharpless, K. B.; Akashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1986–1987.

- [157] Sundberg, R. J.; Amat, M.; Fernando, A. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3151–3159.
- [158] Minakawa, N.; Kojima, N.; Matsuda, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7158–7172.
- [159] Zhang, J.; Li, A.; Hor, T S Andy. *Dalton trans.* **2009**, 9327–9333.
- [160] Dean, M. A.; Hitchcock, S. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2351–2356.
- [161] Trabocchi, A.; Mannino, C.; Machetti, F.; Bernardis, F. de; Arancia, S.; Cauda, R.; Cassone, A.; Guarna, A. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2502–2509.
- [162] Moore, J. L. *Arkivoc* **2005**, *2005*, 287.
- [163] Wypych, G. *Handbook of solvents*; ChemTec Publ, Toronto, 2001.
- [164] Finkelstein, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1528–1532.
- [165] Vitry, C.; Vasse, J.-L.; Dupas, G.; Levacher, V.; Quéguiner, G.; Bourguignon, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3087–3098.
- [166] Yang, R.; Qiu, F. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6015–6018.
- [167] Zhou, X.; Liu, W.-J.; Ye, J.-L.; Huang, P.-Q. *Tetrahedron 50th Anniversary Symposium-in-Print [Part 2]* **2007**, *63*, 6346–6357.
- [168] Salvatore, R. N.; Nagle, A. S.; Jung, K. W. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 674–683.
- [169] Yamada, K.-i.; Sato, T.; Hosoi, M.; Yamamoto, Y.; Tomioka, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 1511–1516.
- [170] Paquette, L. A.; Doherty, A. M.; Rayner, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3910–3926.
- [171] Gola, G.; Tilve, M. J.; Gallo-Rodriguez, C. *Carbohydrates as Ligands: Synthetic and Biological Aspects* **2011**, *346*, 1495–1502.
- [172] Ritter, J. J.; Minieri, P. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4045–4048.
- [173] Armenise, D.; Trapani, G.; Arrivo, V.; Laraspata, E.; Morlacchi, F. *J. Heteroc. Chem.* **2000**, *37*, 1611–1616.
- [174] Chan, S.; Braish, T. F. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9943–9950.
- [175] Sundberg, R. J.; Laurino, J. P. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 249–254.
- [176] Sen, S. E.; Roach, S. L.; Boggs, J. K.; Ewing, G. J.; Magrath, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6684–6686.
- [177] Dalpozzo, R.; Nino, A. de; Maiuolo, L.; Nardi, M.; Procopio, A.; Tagarelli, A. *Synthesis* **2004**, 496–498.
- [178] Amat, M.; Linares, A.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6299–6312.
- [179] Devillers, I.; Arrault, A.; Olive, G.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3161–3164.
- [180] Tojo, G.; Fernandez, M. *Oxidation of alcohols to aldehydes and ketones: A guide to current common practice*; Springer, New York, 2006.
- [181] Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7287.
- [182] Axenrod, T.; Sun, J.; Das, K. K.; Dave, P. R.; Foroohar, F.; Kaselj, M.; Trivedi, N. J.; Gilardi, R. D.; Flippen-Anderson, J. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1200–1206.

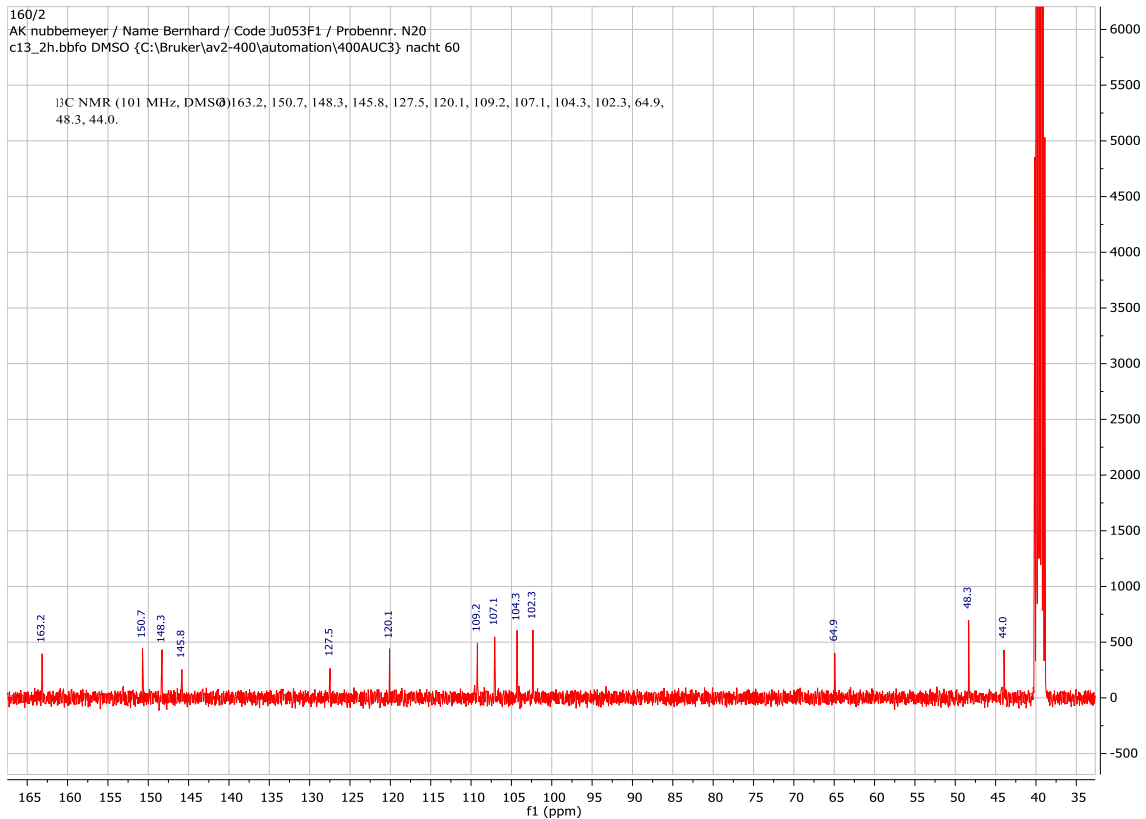
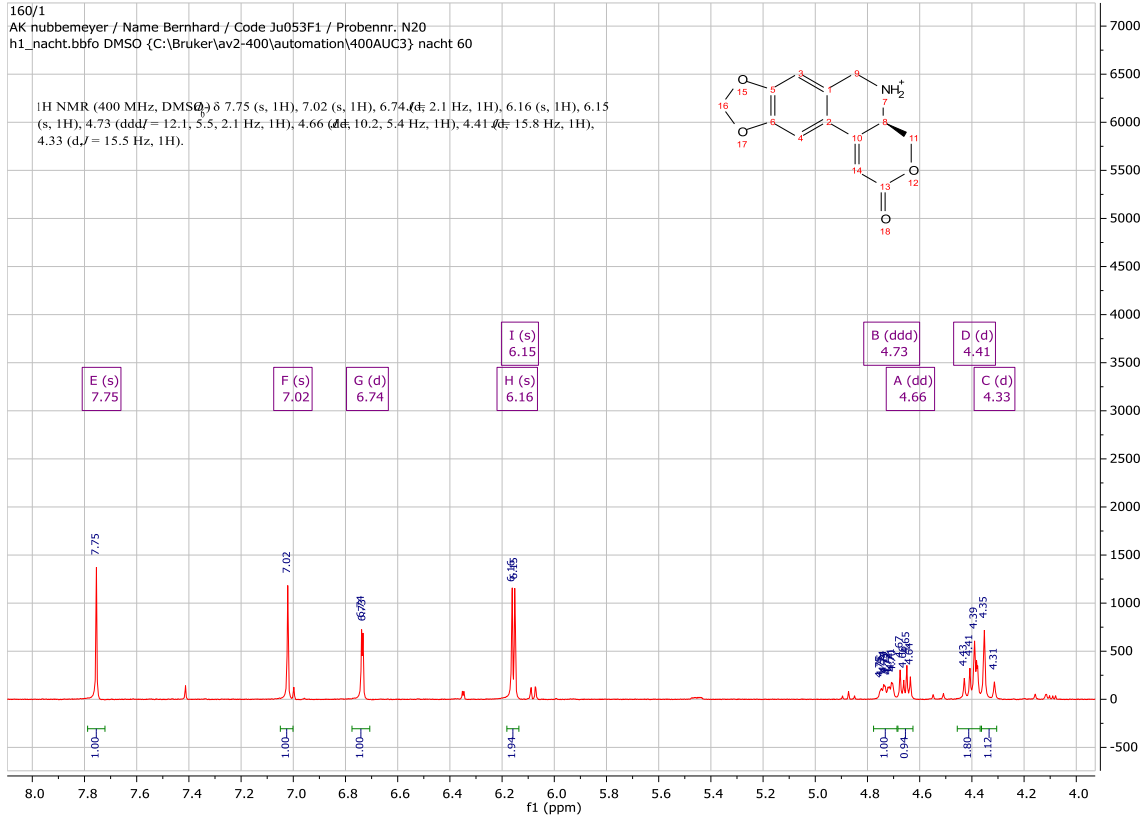
- [183] Parikh, J. R.; Doering, W. v. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505–5507.
- [184] Molander, G. A.; Romero, J. A. C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2631–2643.
- [185] Yang, R.; Qiu, F. G. *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6131–6134.
- [186] Mukaiyama, T. *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 111–120.
- [187] Joo, J. M.; David, R. A.; Yuan, Y.; Lee, C. *Organic letters* **2010**, *12*, 5704–5707.
- [188] Molander, G. A.; Harris, C. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307–338.
- [189] Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.
- [190] Inanaga, J.; Ishikawa, M.; Yamaguchi, M. *Chem. Lett.* **1987**, 1485–1486.
- [191] Shabangi, M.; Kuhlman, M. L.; Flowers, R. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2133–2135.
- [192] Flowers, II, Robert. *Synlett* **2008**, 1427–1439.
- [193] Fuchs, J. R.; Mitchell, M. L.; Shabangi, M.; Flowers II, Robert A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8157–8158.
- [194] Machrouhi, F.; Hamann, B.; Namy, J.-L.; Kagan, H. B. *Synlett* **1996**, 633–634.
- [195] Szostak, M.; Spain, M.; Procter, D. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3049–3059.
- [196] Stetter, H.; Schreckenber, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 81.
- [197] Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719–3726.
- [198] Stetter, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 639–647.
- [199] Domingo, L. R.; Zaragoza, R. J.; Saéz, J. A.; Arnó, M. *Molecules [Basel, Switzerland]* **2012**, *17*, 1335–1353.
- [200] Delany, E. G.; Fagan, C.-L.; Gundala, S.; Zeitler, K.; Connon, S. J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6513–6515.
- [201] Kiran, I. N. Chaithanya; Lalwani, K.; Sudalai, A. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 1695–1698.
- [202] Michaelis, A.; Kaehne, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 1048–1055.
- [203] Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2931–2932.
- [204] Perkow, W. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 755–758.
- [205] Borowitz, I. J.; Firstenberg, S.; Borowitz, G. B.; Schuessler, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 1623–1628.
- [206] Kuehne, M. E.; Xu, F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9427–9433.
- [207] Kawano, T.; Negoro, K.; Ueda, I. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8219–8222.
- [208] Danishefsky, S. J.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 917–918.
- [209] Glaus, F.; Altmann, K.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3405–3409.
- [210] Mentzel, M.; Hoffmann, H. M. R. *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 517–524.
- [211] Pandey, G.; Banerjee, P.; Kumar, R.; Puranik, V. G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3713–3716.
- [212] Piel, I.; Pawelczyk, M. D.; Hirano, K.; Fröhlich, R.; Glorius, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5475–5484.
- [213] Enholm, E. J.; Allais, F.; Bareyt, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2871–2874.
- [214] Nozaki, K.; Oshima, K.; Uchimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2547–2549.

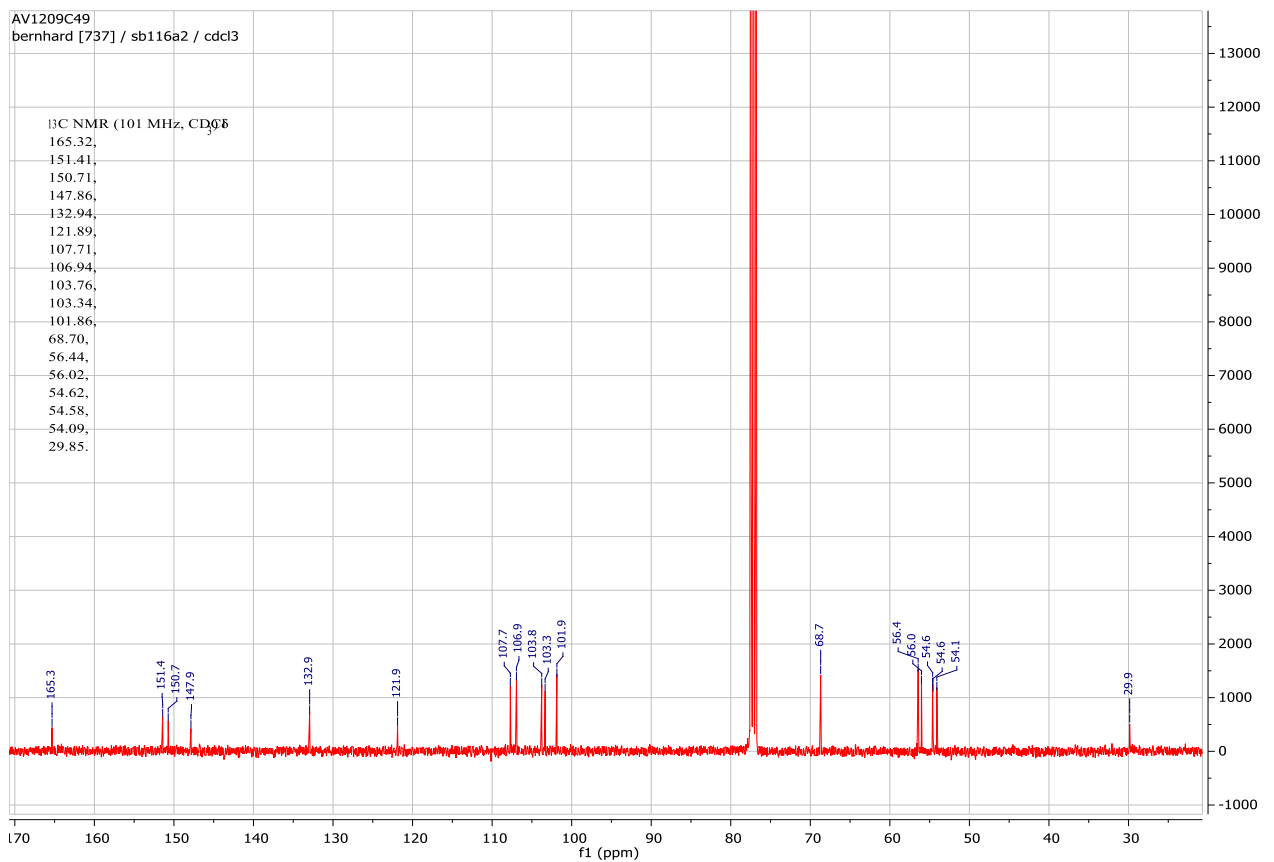
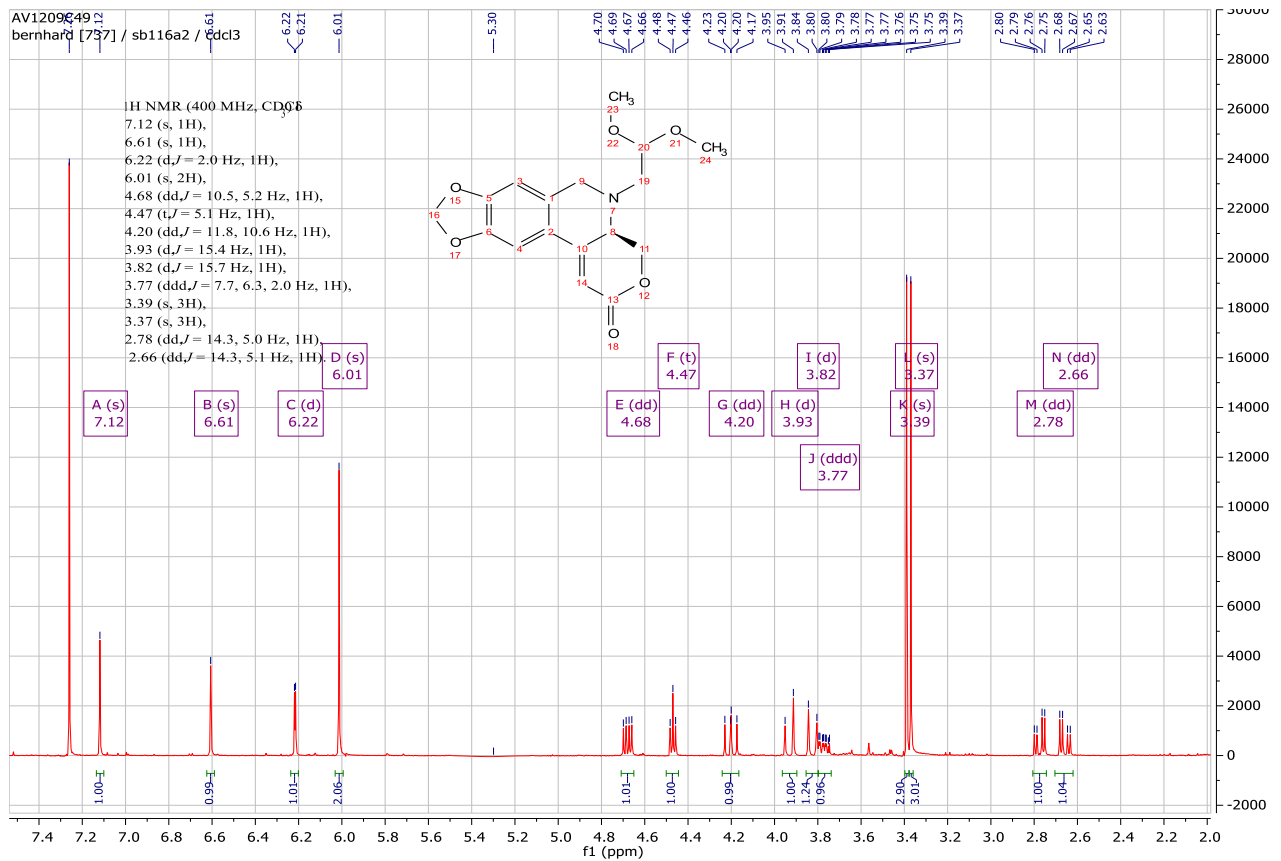


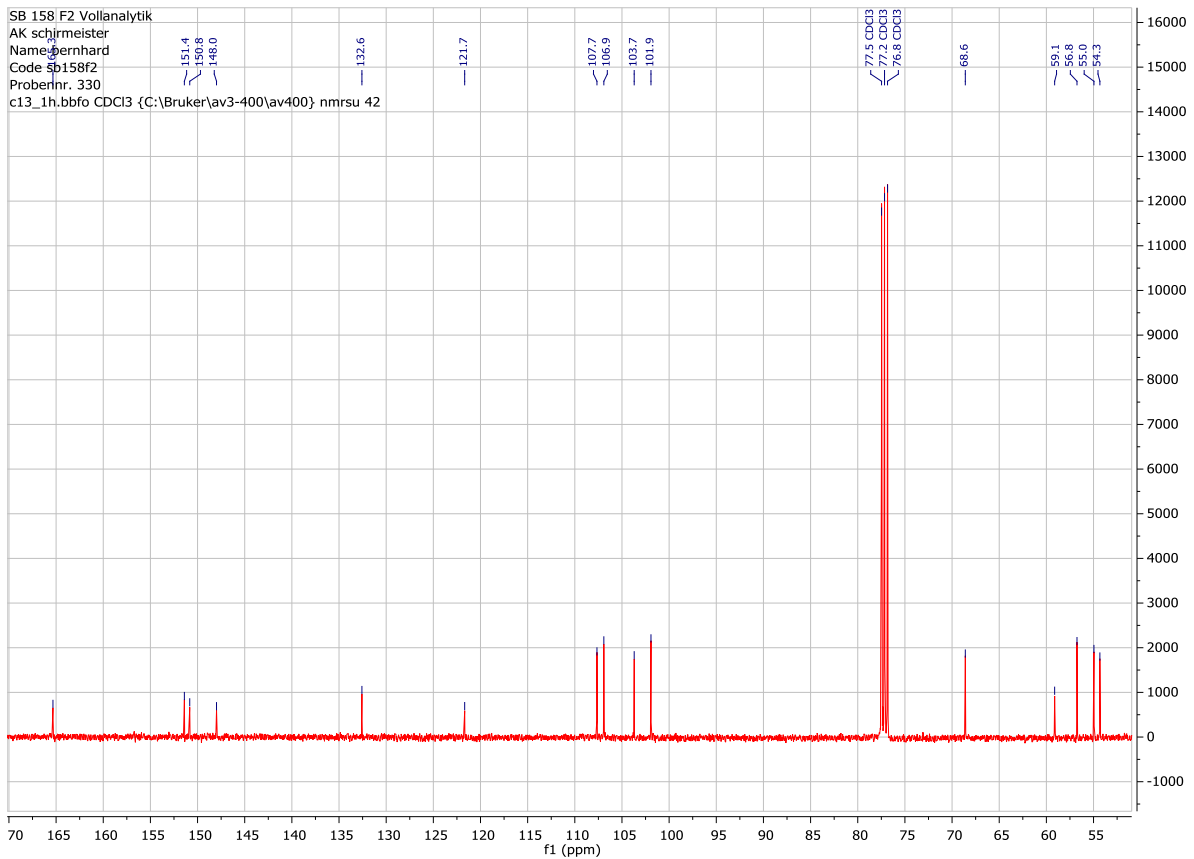
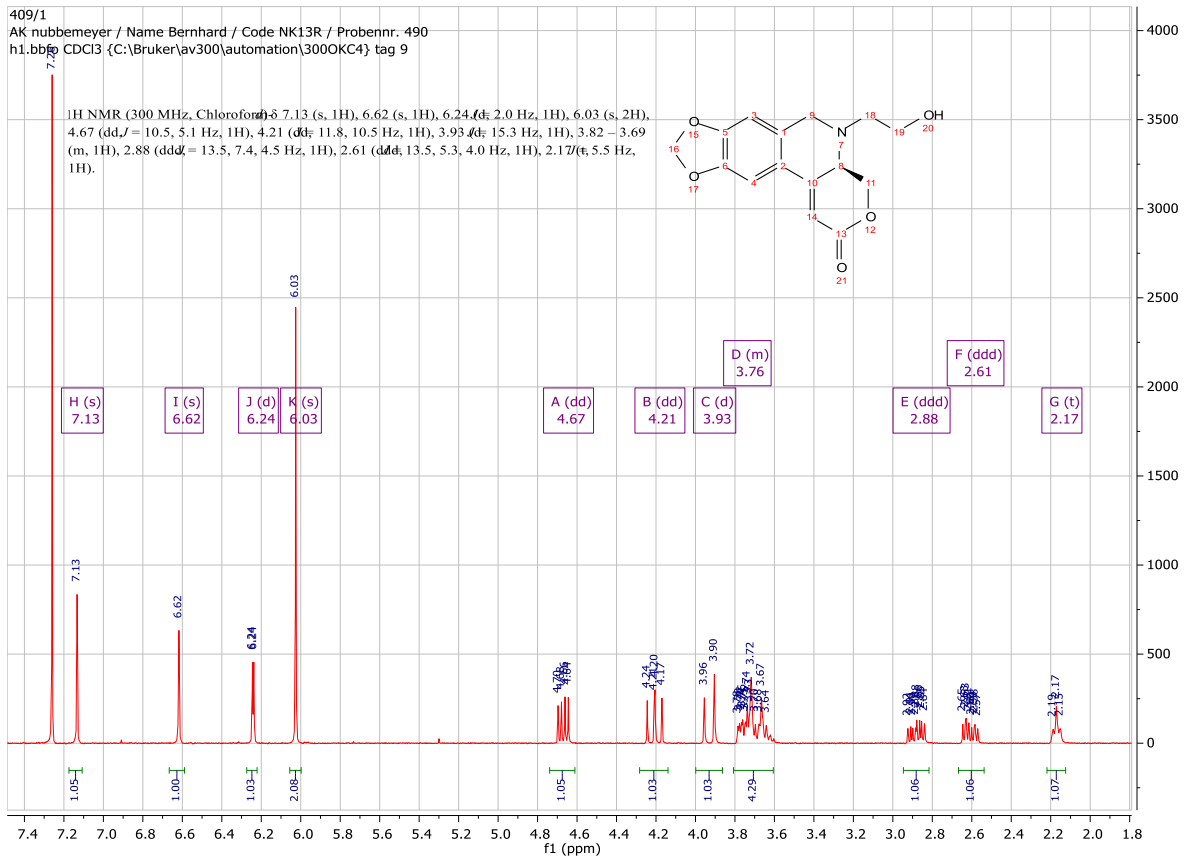
## 7 Literaturverzeichnis

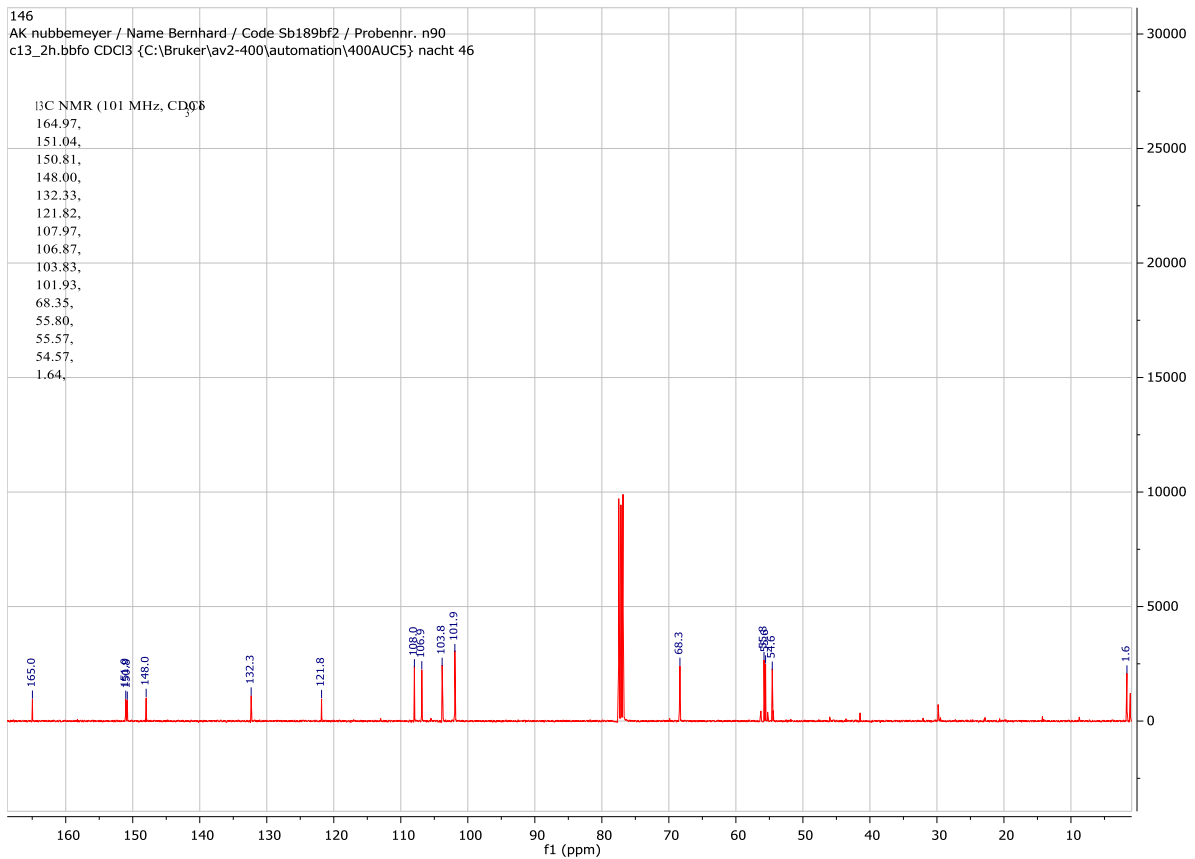
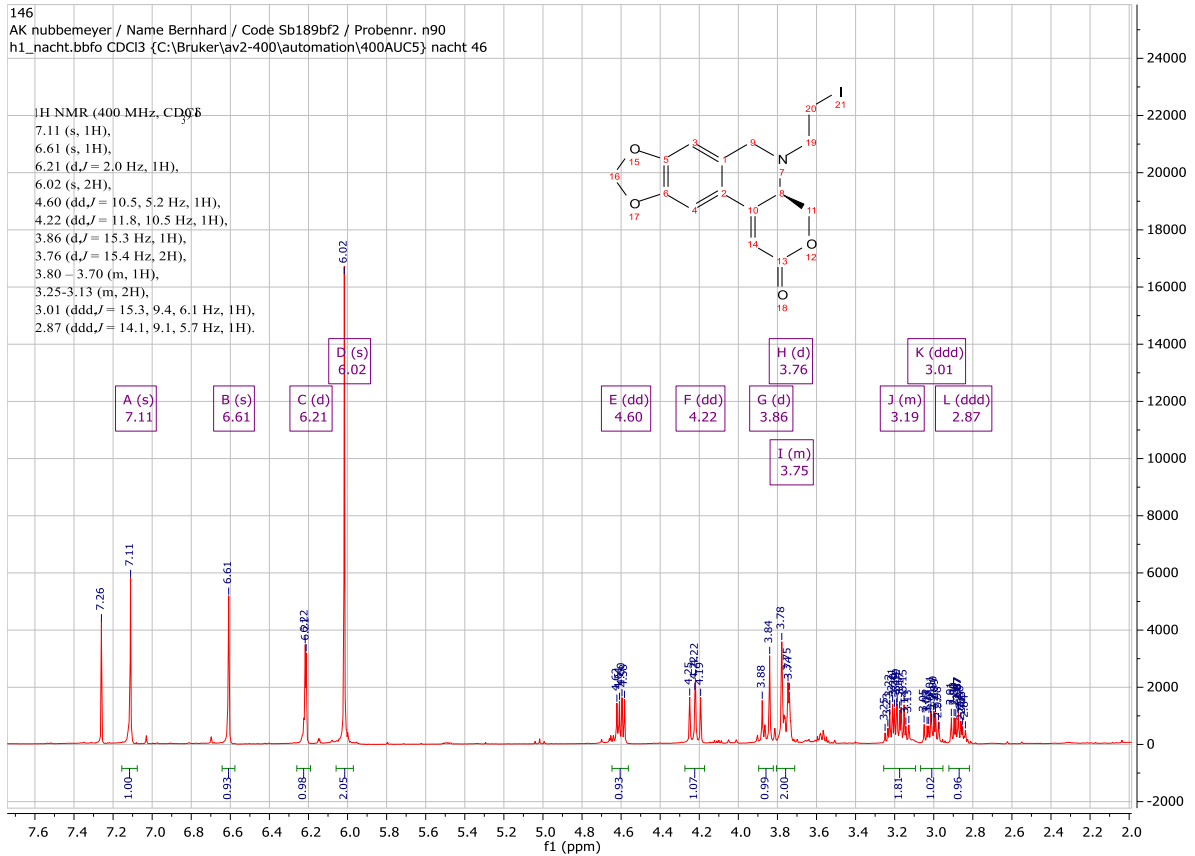
- [215] Estévez, R. E.; Oller-López, J. L.; Robles, R.; Melgarejo, C. R.; Gansäuer, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Organic Lett.* **2006**, *8*, 5433–5436.
- [216] Corey, E. J.; Pyne, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2821–2824.
- [217] Inokuchi, T.; Kawafuchi, H.; Torii, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4983–4985.
- [218] Molander, G. A.; Harris, C. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7418–7429.
- [219] Helmboldt, H.; Köhler, D.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1573–1576.
- [220] Moorhoff, C. M. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2069–2086.

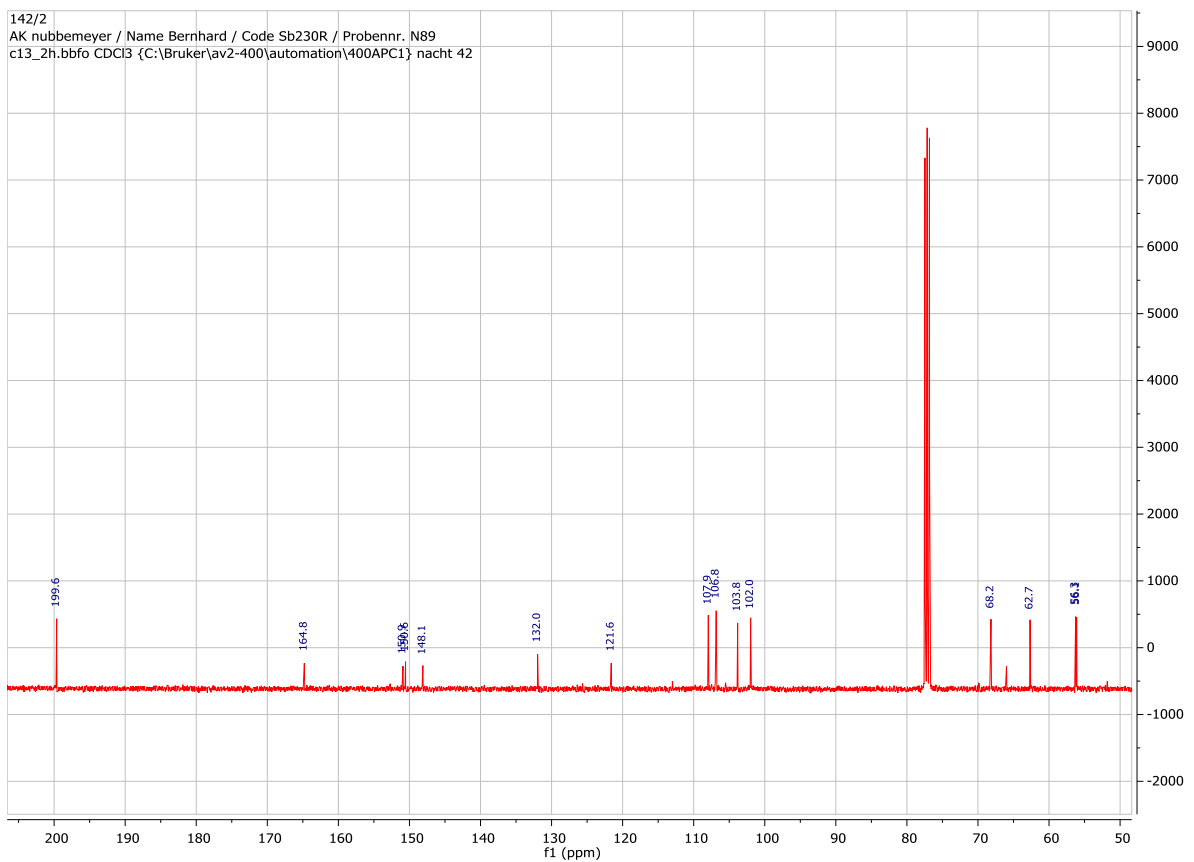
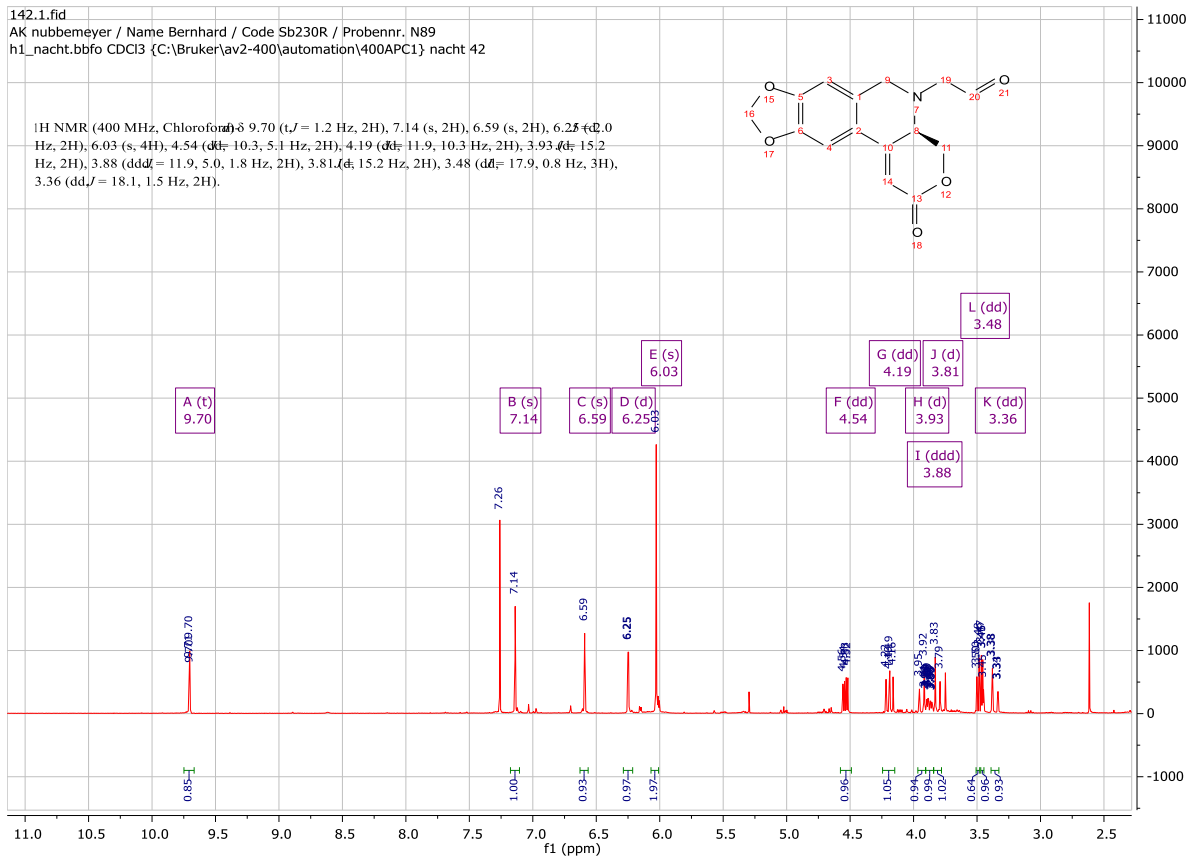
## 8 ANHANG

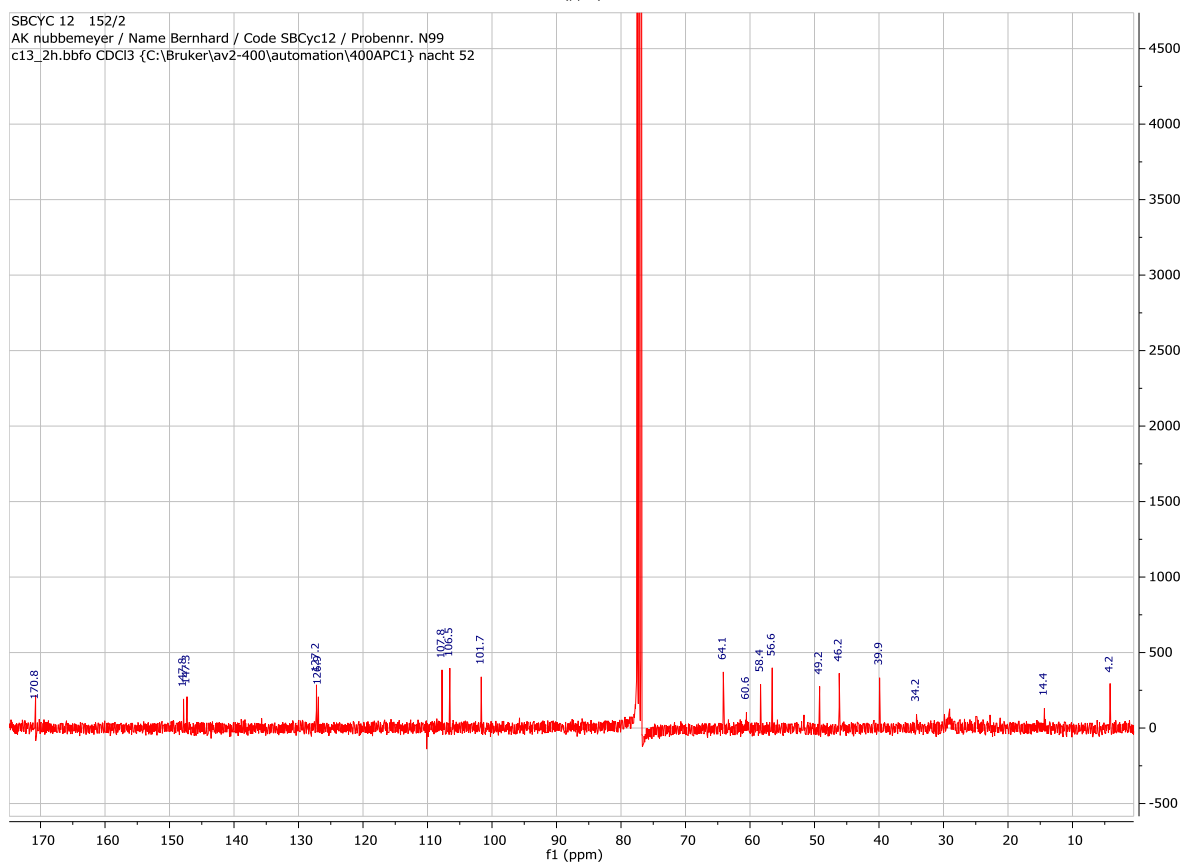
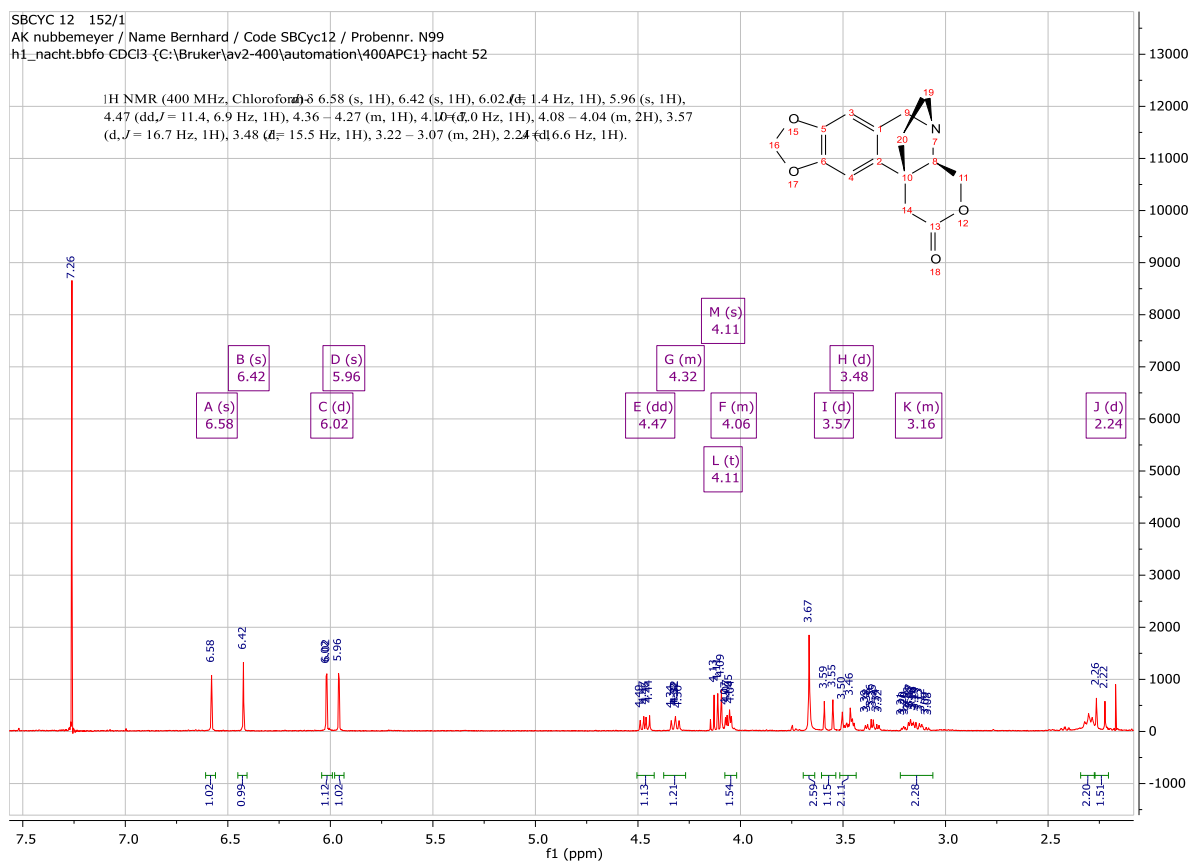
8.1  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR des freien Aminlactons 5a

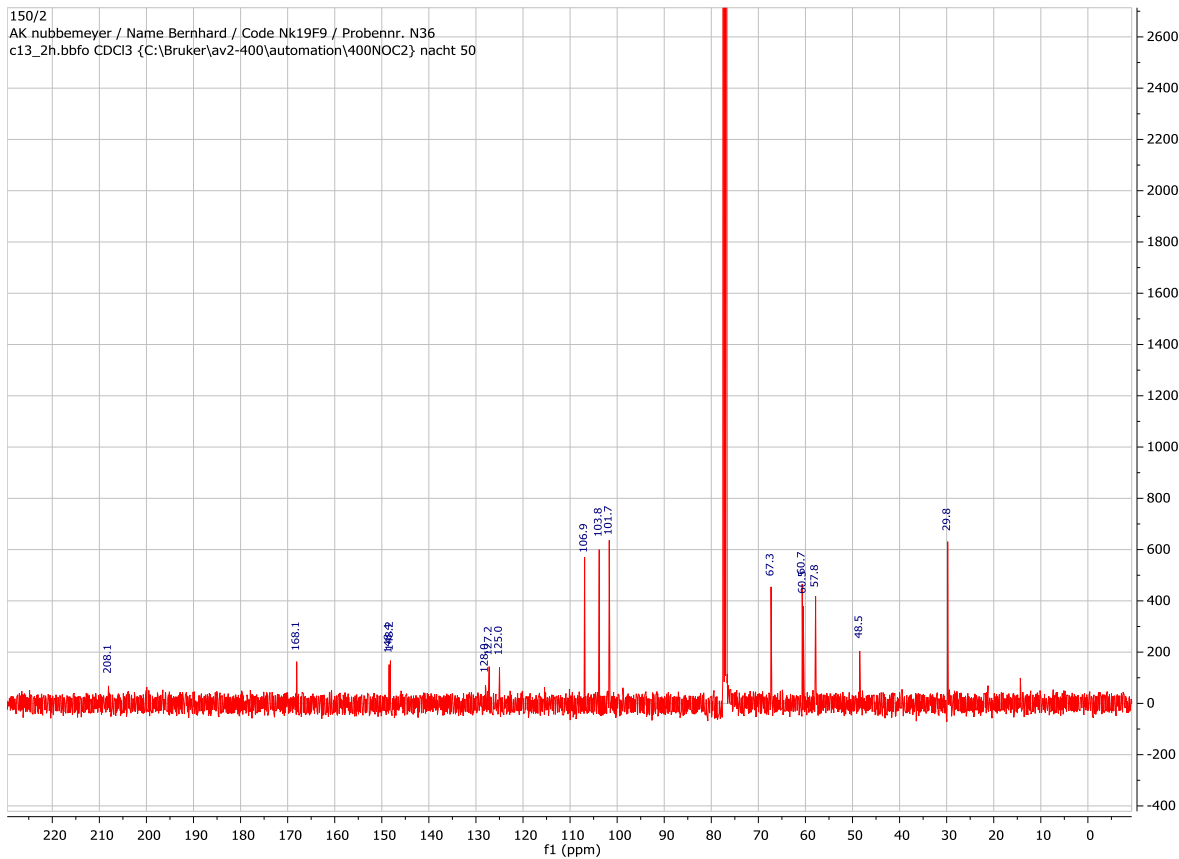
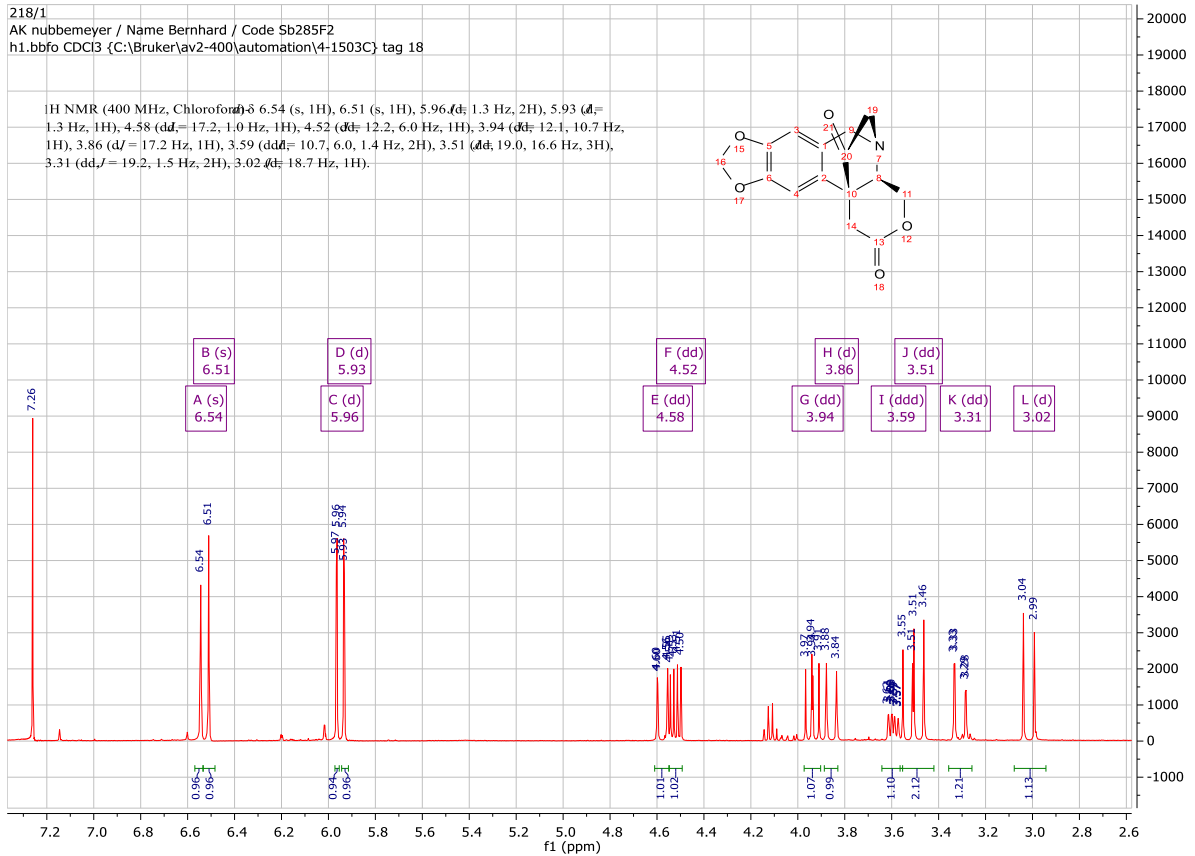
8.2  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR des Dimethylacetals 31

8.3 <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR des Aminoalkohols 23

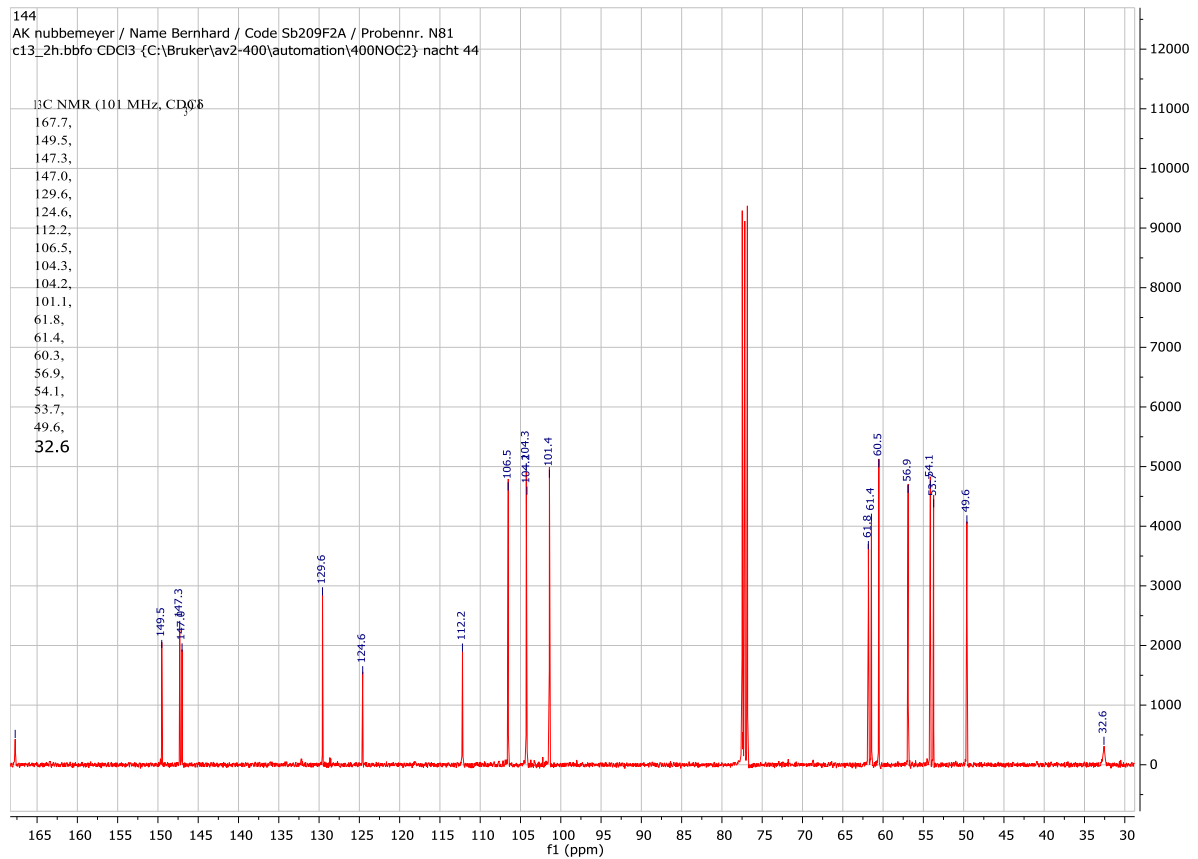
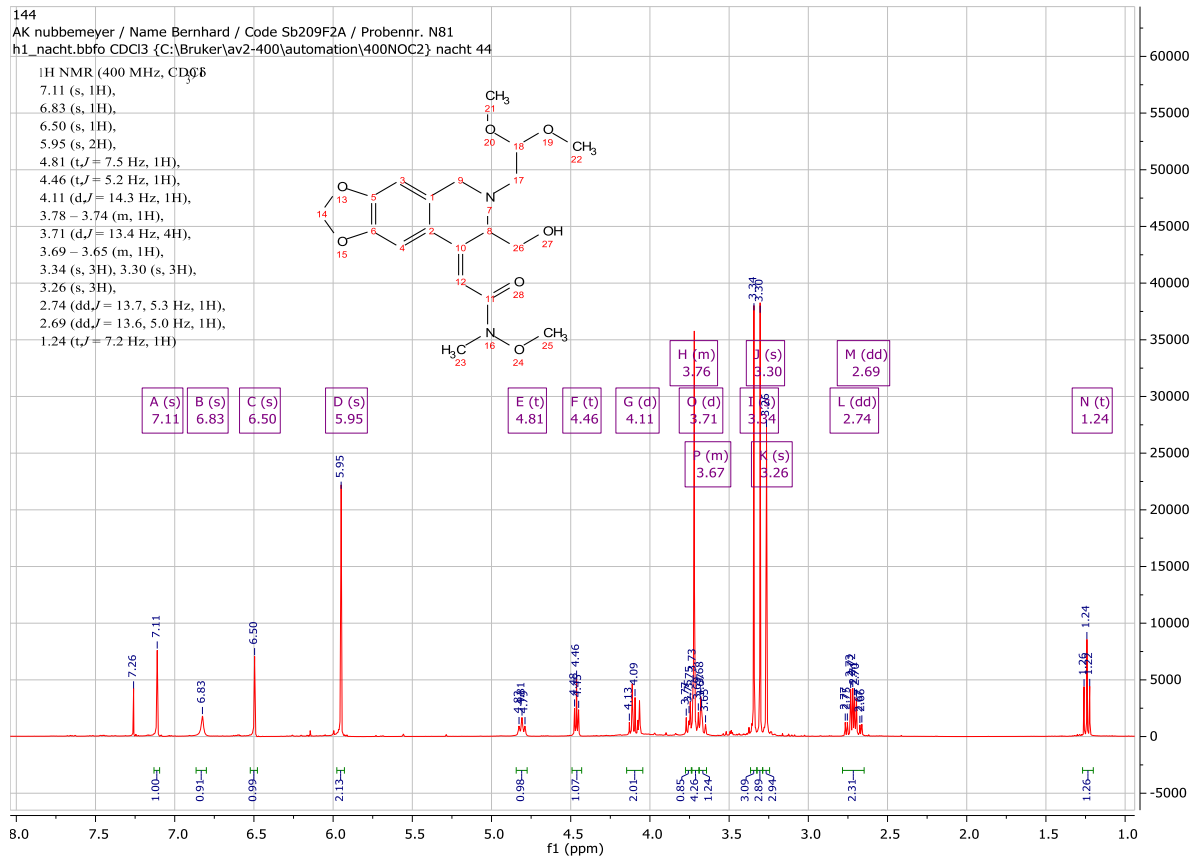
8.4  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR des Iodids 32

8.5  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR des Aldehyds 7

8.6  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR des Cyclisierungsprodukts 40

8.7  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR des Stetter-Produkts 45



8.8 <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR des Weinreb-Amids 60

9 Danksagung

## **9 DANKSAGUNG**