

**Synthese von Carbolinen durch
übergangsmetall-katalysierte [2+2+2]-
Cycloaddition von Alkinen und Nitrilen: Ein
neuer Weg zur Totalsynthese von
Lavendamycin**

Dissertation
zur Erlangung des Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“

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

Felix Nissen
geb. in Heidelberg

Mainz, September 2008

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung: 31.10.2008

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 2005 bis Juni 2005 an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und in der Zeit von Juli 2005 bis September 2008 an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz angefertigt.

Meiner Großmutter

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Carboline	1
1.2	Lavendamyacin	4
<i>1.2.1</i>	<i>Totalsynthesen von Lavendamyacin</i>	<i>5</i>
1.2.1.1	Die Bischler-Napieralski-Reaktion	6
1.2.1.2	Die Pictet-Spengler-Reaktion	8
1.2.1.3	Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungs-Strategien	11
1.3	Die übergangsmetall-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition	14
<i>1.3.1</i>	<i>Die [2+2+2]-Cycloaddition von Alkinen und Nitrilen</i>	<i>15</i>
<i>1.3.2</i>	<i>Übergangsmetall-Katalysatoren für die [2+2+2]-Cycloaddition</i>	<i>17</i>
1.3.2.1	Cobalt-katalysierte [2+2+2]-Cycloadditionen	17
1.3.2.2	Ruthenium-katalysierte [2+2+2]-Cycloadditionen	19
1.3.2.3	Rhodium-katalysierte [2+2+2]-Cycloadditionen	21
2.	Zielsetzung	23
3.	Eigene Ergebnisse	27
3.1	Aufbau von 1,6-Diin-Einheiten	27
<i>3.1.1</i>	<i>1-Alkinylamide</i>	<i>27</i>
<i>3.1.2</i>	<i>Synthese von 1-Alkinylamiden</i>	<i>31</i>
<i>3.1.3</i>	<i>Grundlage der Diin-Synthese</i>	<i>33</i>
<i>3.1.4</i>	<i>Funktionalisierung der Diin-Einheiten</i>	<i>35</i>
3.1.4.1	Addition von Elektrophilen	36
3.1.4.2	Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen	37
3.1.4.3	Desilylierung mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF)	41
3.2	Synthese von Carbolinen durch [2+2+2]-Cycloaddition	42
<i>3.2.1</i>	<i>Die Regiochemie der [2+2+2]-Cycloaddition von α,ω-Diinen</i>	<i>42</i>
<i>3.2.2</i>	<i>Einleitende Studie zur [2+2+2]-Cycloaddition</i>	<i>44</i>
<i>3.2.3</i>	<i>[2+2+2]-Cycloaddition monosubstituierter Diine</i>	<i>47</i>
3.2.3.1	Diskussion	48
3.2.3.2	Bestimmung der Regioisomeren-Verhältnisse und Strukturnachweis	51

3.2.4	<i>[2+2+2]-Cycloaddition symmetrisch substituierter Diene</i>	53
3.2.4.1	Diskussion	54
3.2.4.2	Bestimmung der Regioisomeren-Verhältnisse und Strukturnachweis	56
3.2.5	<i>[2+2+2]-Cycloaddition unsymmetrisch substituierter Diene</i>	58
3.2.5.1	Diskussion	60
3.2.5.2	Bestimmung der Regioisomeren-Verhältnisse und Strukturnachweis	61
3.3	Naturstoffsynthesen	62
3.3.1	<i>Synthese von Harman</i>	64
3.3.2	<i>Synthese von Eudistomin U</i>	66
3.3.3	<i>Syntheseversuche zu Dichotominen</i>	68
3.3.4	<i>Totalsynthese von Lavendamycin</i>	72
3.3.4.1	Syntheseplanung	72
3.3.4.2	[2+2+2]-Cycloadditionen Pyridin-substituierter Diene	72
3.3.4.3	Synthese der Chinochinolin-Einheit	74
3.3.4.4	Synthese des Lavendamycin-Grundgerüsts	78
3.3.4.5	Abschließende Reaktionsschritte	82
4.	Zusammenfassung	85
4.1	Synthese der α,ω-Diin-Einheiten	85
4.2	Modellstudie zur Synthese von Carbolinen durch [2+2+2]-Cycloaddition	87
4.3	Naturstoffsynthesen	90
4.4	Totalsynthese von Lavendamycin	91
5.	Experimenteller Teil	94
5.1	Allgemeines	94
5.2	Analytische Methoden und Meßgeräte	94
5.3	Ausgangsverbindungen	97
5.3.1	<i>Synthese von 2-Iodanilin (141)</i>	97
5.3.1.1	Synthese von 2-Iod-nitrobenzol (241)	97
5.3.1.2	Synthese von 2-Iodanilin (141)	98

5.3.2	Synthese von Cp*RuCl(cod)	99
5.3.2.1	Synthese von [Cp*RuCl ₂] _n	99
5.3.2.2	Synthese von Cp*RuCl(cod) (118)	100
5.4	Synthese der α,ω-Diin-Verbindungen	100
5.4.1	<i>Synthesesequenz Sonogashira-Kreuzkupplung und Tosylierung</i>	100
5.4.1.1	<i>N</i> -(2-Phenylethynyl-phenyl)-toluolsulfonamid (167b)	100
5.4.1.2	<i>N</i> -(2-Trimethylsilylethynyl-phenyl)-toluolsulfonamid (167d)	102
5.4.2	<i>Ethinlyierungen mit Alkynliodonium-Salzen</i>	103
5.4.2.1	<i>N</i> -(2-Phenylethynyl-phenyl)- <i>N</i> -trimethylsilylethynyl-toluolsulfonamid (168b)	103
5.4.2.2	<i>N</i> -Ethinyl- <i>N</i> -(2-trimethylsilylethynyl-phenyl)-toluolsulfonamid (144d)	104
5.4.2.3	<i>N</i> -(2-Ethinyl-phenyl)- <i>N</i> -trimethylsilylethynyl-toluolsulfonamid (145a)	105
5.4.3	<i>Addition von Elektrophilen</i>	106
5.4.3.1	<i>N</i> -Prop-1-ynyl- <i>N</i> -(2-prop-1-ynyl-phenyl)-toluolsulfonamid (139a)	106
5.4.3.2	<i>N</i> -(2-Phenylethynyl-phenyl)- <i>N</i> -prop-1-ynyl-toluolsulfonamid (139b)	107
5.4.3.3	<i>N</i> -Prop-1-ynyl- <i>N</i> -(2-trimethylsilylethynyl-phenyl)-toluolsulfonamid (139c)	108
5.4.4	<i>Weitere Funktionalisierung der Diin-Einheiten mittels Palladium-Kreuzkupplung</i>	109
5.4.4.1	<i>N</i> -Phenylethynyl- <i>N</i> -(2-trimethylsilylethynyl-phenyl)-toluolsulfonamid (139d)	109
5.4.4.2	<i>N</i> -But-3-en-1-ynyl- <i>N</i> -(2-trimethylsilylethynyl-phenyl)-toluolsulfonamid (139f)	110
5.4.4.3	<i>N</i> -Pyridin-2-ylethynyl- <i>N</i> -(2-trimethylsilylethynyl-phenyl)-toluolsulfonamid (139g)	111
5.4.4.4	<i>N</i> -Pyridin-3-ylethynyl- <i>N</i> -(2-trimethylsilylethynyl-phenyl)-toluolsulfonamid (139h)	113
5.4.4.5	<i>N</i> -(6-Methoxy-chinolin-2-ylethynyl)- <i>N</i> -(2-trimethylsilylethynyl-phenyl)-toluolsulfonamid (139i)	115
5.4.4.6	<i>N</i> -Phenylethynyl- <i>N</i> -(2-prop-1-ynyl-phenyl)-toluolsulfonamid (139j)	116
5.4.4.7	<i>N</i> -(6-Methoxy-chinolin-2-ylethynyl)- <i>N</i> -(2-propinyl-phenyl)-toluolsulfonamid (139k)	117
5.4.4.8	<i>N</i> -Phenylethynyl- <i>N</i> -(2-phenylethynyl-phenyl)-toluolsulfonamid (139l)	118
5.4.4.9	<i>N</i> -(2-Pyridin-3-ylethynylphenyl)- <i>N</i> -trimethylsilylethynyl-toluolsulfonamid (139m)	119
5.4.4.10	<i>N</i> -(3-Pyridin-3-ylethynylphenyl)- <i>N</i> -trimethylsilylethynyl-toluolsulfonamid (139n)	121
5.4.5	<i>Desilylierung der Diin-Einheiten</i>	122
5.4.5.1	<i>N</i> -(2-Ethinyl-phenyl)- <i>N</i> -prop-1-ynyl-toluolsulfonamid (145c)	122
5.4.5.2	<i>N</i> -Ethin-1-yl- <i>N</i> -(2-phenylethynyl-phenyl)-toluolsulfonamid (144b)	123

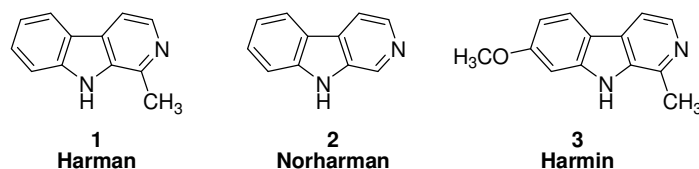
5.4.5.3	<i>N</i> -(2-Ethynyl-phenyl)-toluolsulfonamid (167e)	124
5.4.5.4	<i>N</i> -(2-Ethynyl-phenyl)- <i>N</i> -phenylethynyl-toluolsulfonamid (145d)	125
5.4.5.5	<i>N</i> -(But-3-en-1-ynyl)- <i>N</i> -(2-ethynyl-phenyl)-toluolsulfonamid (145f)	126
5.4.5.6	<i>N</i> -(2-Ethynyl-phenyl)- <i>N</i> -pyridin-2-ylethynyl-toluolsulfonamid (145g)	127
5.4.5.7	<i>N</i> -(2-Ethynyl-phenyl)- <i>N</i> -pyridin-3-ylethynyl-toluolsulfonamid (145h)	128
5.4.5.8	<i>N</i> -(2-Ethynyl-phenyl)- <i>N</i> -(6-methoxy-chinolin-2-ylethynyl)-toluolsulfonamid (145i)	129
5.4.5.9	<i>N</i> -Ethynyl- <i>N</i> -(2-ethynyl-phenyl)-toluolsulfonamid (145j)	130
5.5	Synthese von Carbolinen durch [2+2+2]-Cycloadditionen	131
5.5.1	<i>Cycloaddition von Dün 145c</i> ($R^1 = H, R^2 = CH_3$)	132
5.5.2	<i>Cycloaddition von Dün 144a</i> ($R^1 = CH_3, R^2 = H$)	133
5.5.3	<i>Cycloaddition von Dün 144c</i> ($R^1 = C_3H_{11}, R^2 = H$)	134
5.5.4	<i>Cycloaddition von Dün 144b</i> ($R^1 = Ph, R^2 = H$)	135
5.5.5	<i>Cycloaddition von Dün 145d</i> ($R^1 = H, R^2 = Ph$)	136
5.5.6	<i>Cycloaddition von Dün 145j</i> ($R^1 = H, R^2 = H$)	137
5.5.7	<i>Cycloaddition von Dün 139a</i> ($R^1 = CH_3, R^2 = CH_3$)	139
5.5.8	<i>Cycloaddition von Dün 139l</i> ($R^1 = Ph, R^2 = Ph$)	140
5.5.9	<i>Cycloaddition von Dün 139b</i> ($R^1 = Ph, R^2 = CH_3$)	141
5.5.10	<i>Cycloaddition von Dün 139j</i> ($R^1 = CH_3, R^2 = Ph$)	142
5.5.11	<i>Cycloaddition von Dün 145g</i> ($R^1 = H, R^2 = 3\text{-Pyridyl}$)	143
5.5.12	<i>Cycloaddition von Dün 145i</i> ($R^1 = H, R^2 = 6\text{-Methoxy-2-chinolinyl}$)	144
5.6	Naturstoffsynthesen	145
5.6.1	<i>Synthese von Harman</i>	145
5.6.1.1	1-Methyl-9-tosyl- β -carbolin-3-carbonsäure (203)	145
5.6.1.2	9-Tosyl-harman (204)	146
5.6.1.3	Harman (1)	147
5.6.2	<i>Totalsynthese von Eudistomin U</i>	148
5.6.2.1	<i>N</i> -(2-(Trimethylsilylethynyl-phenyl))- <i>N</i> -(1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-ylethynyl)-toluolsulfonamid (139e)	148
5.6.2.2	<i>N</i> -(2-Ethynyl-phenyl)- <i>N</i> -(1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-ylethynyl)-toluolsulfonamid (145e)	149
5.6.2.3	1-(1-Tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-ylethynyl)-9-tosyl-9 <i>H</i> - β -carbolin-3-carbonsäuremethylester (184p)	150
5.6.2.4	Eudistomin U-3-carbonsäure (208)	151
5.6.2.5	Eudistomin U (201)	152
5.6.3	<i>Totalsynthese von Lavendamycin</i>	153

5.6.3.1	1-Acetoxy-4-hydroxy-3,5-dinitrobenzol (230)	153
5.6.3.2	1,4-Dimethoxy-3,5-dinitrobenzol (231)	153
5.6.3.3	5-Amino-1,4-dimethoxy-3-nitrobenzol (232)	154
5.6.3.4	N-(2,5-Dimethoxy-3-nitro-phenyl)-3,3-dimethoxy-propionamid (233)	155
5.6.3.5	5,8-Dimethoxy-7-nitro-1 <i>H</i> -chinolin-2-on (234)	156
5.6.3.6	2-Chlor-5,8-dimethoxy-7-nitro-chinolin (235)	157
5.6.3.7	5,8-Dimethoxy-2-Iod-7-nitro-chinolin (236)	158
5.6.3.8	<i>N</i> -(5,8-Dimethoxy-7-nitro-quinolin-2-ylethiny)- <i>N</i> -(2-prop-1-iny-phenyl)- toluolsulfonamid (216)	159
5.6.3.9	1-(5,8-Dimethoxy-7-nitro-chinolin-2-yl)-4-methyl-9-tosyl-9 <i>H</i> - β -carbolin-3- carbonsäuremethylester (β - 237)	160
5.6.3.10	4-(5,8-Dimethoxy-7-nitro-chinolin-2-yl)-1-methyl-5-tosyl-5 <i>H</i> - γ -carbolin-3- carbonsäuremethylester (γ - 237)	161
5.6.3.11	1-(5,8-Dimethoxy-7-nitro-chinolin-2-yl)-4-methyl-9 <i>H</i> - β -carbolin-3- carbonsäuremethylester (239)	162
5.6.3.12	1-(7-Amino-5,8-dimethoxy-chinolin-2-yl)-4-methyl-9 <i>H</i> - β -carbolin-3- carbon-säuremethylester (240b)	163
5.6.3.13	1-(7-Acetylamino-5,8-dimethoxy-chinolin-2-yl)-4-methyl-9 <i>H</i> - β -carbolin-3- carbonsäuremethylester (240)	164
5.6.3.14	7'- <i>N</i> -Acetyl-lavendamycinmethylester (70)	165
5.6.3.15	Lavendamycinmethylester (42)	166
6.	Literatur	168
7.	Anhang	179
7.1	Verwendete Abkürzungen	179
7.2	Ausgewählte ¹H-NMR-Spektren	181
7.3	Kristallstrukturanalysen	189
7.3.1	<i>Kristallstrukturanalyse von 240</i>	189
7.3.2	<i>Kristallstrukturanalyse von Lavendamycinmethylester (42)</i>	194
7.3.3	<i>Kristallstrukturanalyse von β-184a</i>	201

1. Einleitung

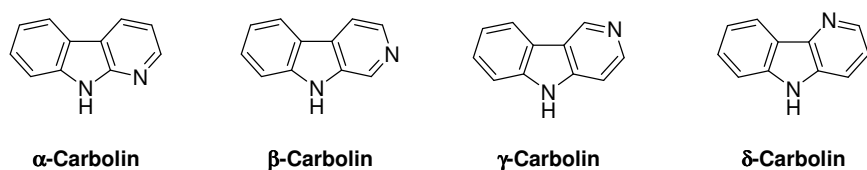
1.1 Carboline

Die Carbolin-Alkaloide (Pyrido[b]indole) sind eine große Gruppe natürlicher und synthetischer Indol-Alkaloide. In der Natur sind sie weit verbreitet und so findet man einfache Vertreter dieser Verbindungsklasse, wie Harman (**1**), Norharman (**2**) und Harmin (**3**) in zahlreichen Pflanzen, Bakterien, Pilzen und Säugetieren oder auch in alltäglichen Lebensmitteln wie Kaffee, Bier, gebratenem Fleisch sowie als Stoffwechselprodukt des menschlichen Körpers nach Alkoholkonsum.^[1]



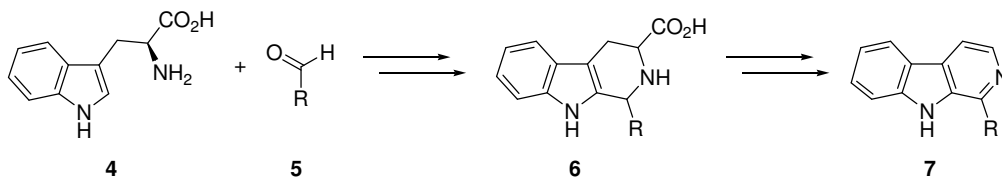
Schema 1: Einfache Carbolin-Naturstoffe

Grundsätzlich unterscheidet man, abhängig von der Position des Stickstoffs im anellierten Pyridin-Ring, α -, β -, γ - und δ -Carboline (Schema 2), doch wie schon die vorhergehenden Beispiele zeigen, sind β -Carboline in der Natur weitaus häufiger anzutreffen als ihre Strukturanaloga.^[23]



Schema 2: Carbolin-Grundkörper

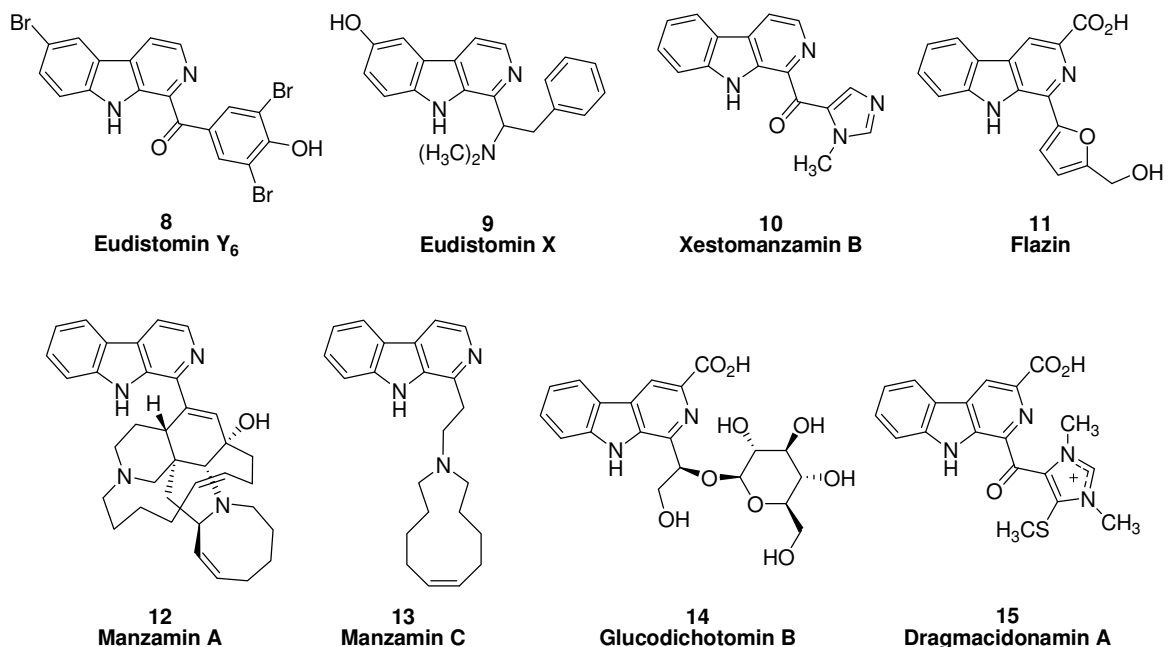
Diese auffällige Vorliebe der Natur für diese Grundstruktur hat ihren Ursprung in der einfachen Biosynthese des β -Carbolin-Gerüsts aus einem Indolyethylamin, wie z. B. dem ubiquitär vorkommenden Tryptophan (**4**), und einem Aldehyd (**5**) (Schema 3). In einer Kondensation des Pictet-Spengler-Typs^[4] werden aus diesen Vorläufern zunächst Tetrahydro- β -carboline (**6**) gebildet, die durch Decarboxylierung und anschließende Oxidation in vollständig aromatische β -Carboline (**7**) überführt werden können.



Schema 3: Biosynthese von 1-substituierten β -Carbolen

Ein struktureller Vergleich der bekannten β -Carbolen-Naturstoffe macht ihre biosynthetische Herkunft offensichtlich: Zum überwiegenden Teil sind diese Verbindungen 1-substituierte β -Carboline, wobei die strukturelle Vielfalt der β -Carbolen-Naturstoffe aus der breiten Variation der Aldehyd-Komponente resultiert. In vielen Substanzen wie z. B. Flazin (**11**), das in japanischem Sake vorkommt,^[5] Glucodichotomin B (**14**),^[6] aus den Wurzeln von *Stellaria dichotoma* L. oder Dragmacidonamin A (**15**),^[7] aus den Schwamm *Dragmacidon* sp., ist darüber hinaus die Carbonsäure-Gruppe des Tryptophans erhalten geblieben (Schema 4).

Als besonders reichhaltige Quelle für eine Vielzahl von unterschiedlichen Carbolin-Alkaloiden haben sich marine Lebewesen erwiesen. So wurden aus karibischen Manteltieren der Gattung *Eudistoma* eine große Zahl von Carbolin-Naturstoffe isoliert, darunter die Eudistomine A-V,^[8] Eudistomidine A-F,^[9] Eudistalbine A und B^[10] sowie die hier angeführten, erst kürzlich isolierten Eudistomine Y₆ (**8**)^[11] und X (**9**).^[12]

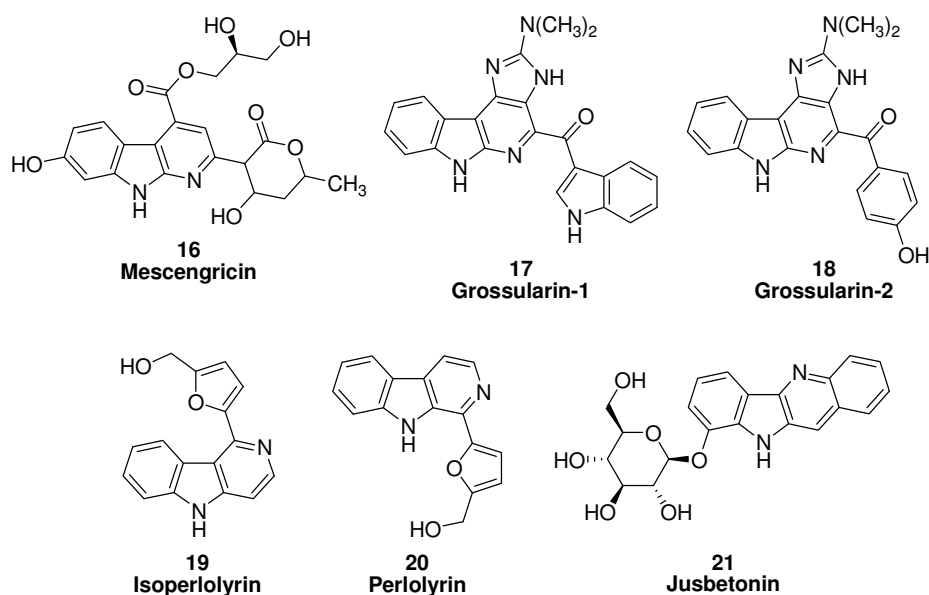


Schema 4: β -Carbolen-Naturstoffe

Ebenfalls marinen Ursprungs ist eine weitere große Gruppe von Carbolin-Naturstoffen, die ursprünglich aus einem Schwamm, der an der Küste Manzamos (Okinawa, Japan) gefunden

wird, isoliert wurde: Die Manzamine, hier vertreten durch die Manzamine A (**12**), C (**13**) und Xestomanzamin B (**10**).^[13]

Im Gegensatz zu den weitverbreiteten β -Carbolinen sind Naturstoffe, die ein α -, γ - oder δ -Carbolin-Gerüst enthalten, selten. Zu den wenigen bekannten α -Carbolin-Naturstoffen zählen Mescengricin^[14] (**16**), isoliert aus dem Bodenbakterium *Streptomyces griseoflavus* und die Grossularine 1 (**17**) und 2 (**18**) aus der Seescheide *Dendrodoa grossularia*.^[15] Der einzig bekannte γ -Carbolin-Naturstoff, Isoperlolyrin^[16] (**19**), aus den Wurzeln und Samen der indischen Pflanze *Gloriosa superba L.*, ist ein Isomer des zuvor aus Soja-Sauce und dem Weidegras *Lolium perenne L.* isolierten β -Carbolins Perlolyrin^[5, 17] (**20**). Ein Vergleich der spektroskopischen Daten beider Verbindungen läßt jedoch vermuten, daß Isoperlolyrin eine fehlerhafte Strukturaufklärung zu Grunde liegt. Die ebenfalls seltenen δ -Carboline besitzen alle, wie das aus dem Akanthusgewächs *Justica betonica L.* isolierte Jusbetonin (**21**), eine Indolochinolin-Grundstruktur.^[18, 19]



Schema 5: α -, γ - und δ -Carbolin-Naturstoffe

Neben den strukturellen Eigenschaften hat vorwiegend die biologische Wirkung einzelner Carbolin-Naturstoffe zu einem regen Interesse an dieser Verbindungsklasse geführt. So besitzen die Carboline ein breites Wirkspektrum, das ausgeprägte cytostatische, antivirale, antimikrobielle oder antiparasitäre Eigenschaften umfaßt.^[20]

Von den bereits angeführten, repräsentativen Vertretern der Carbolin-Naturstoffe besitzen z. B. die β -Carboline Manzamine A und C (Schema 4, **12** und **13**) ebenso wie die α -Carboline

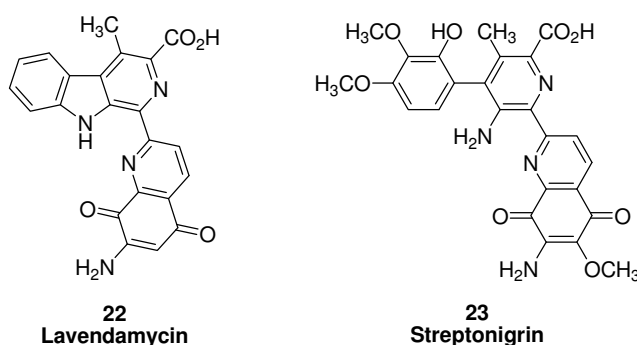
Grossularine 1 und 2 (Schema 5, **17** und **18**) in mikromolarer Konzentration eine cytotoxische Wirkung gegenüber menschlichen Tumorzelllinien (P388 und L1210-Leukämiezellen).

Die Eudistomine Y₆ und X (**8** und **9**, Schema 4) hingegen zeigen antibakterielle und fungizide Eigenschaften.

1.2 Lavendamycin

Ein Vertreter der Substanzklasse der β -Carboline, dessen pharmakologischen Eigenschaften für besonderes Interesse gesorgt haben, ist das 1981 von *Doyle et al.* bei Untersuchungen der Fermentationsbrühe von *Streptomyces lavendulae* isolierte Lavendamycin.^[21] Lavendamycin hat antibiotische Eigenschaften und *in vitro* signifikante anti-proliferative Effekte gegen unterschiedliche Krebs-Zelllinien. So inhibiert es in mikromolarer Konzentration die Proliferation von P-388-Leukämie-Zelllinien, MKN45-Magen- und WiDr-Dickdarm-Krebszellen. Ebenso besitzt es Antitumor-Aktivität gegen in BDF1-Mäuse implantierte P388-J-Tumorzellen.^[22]

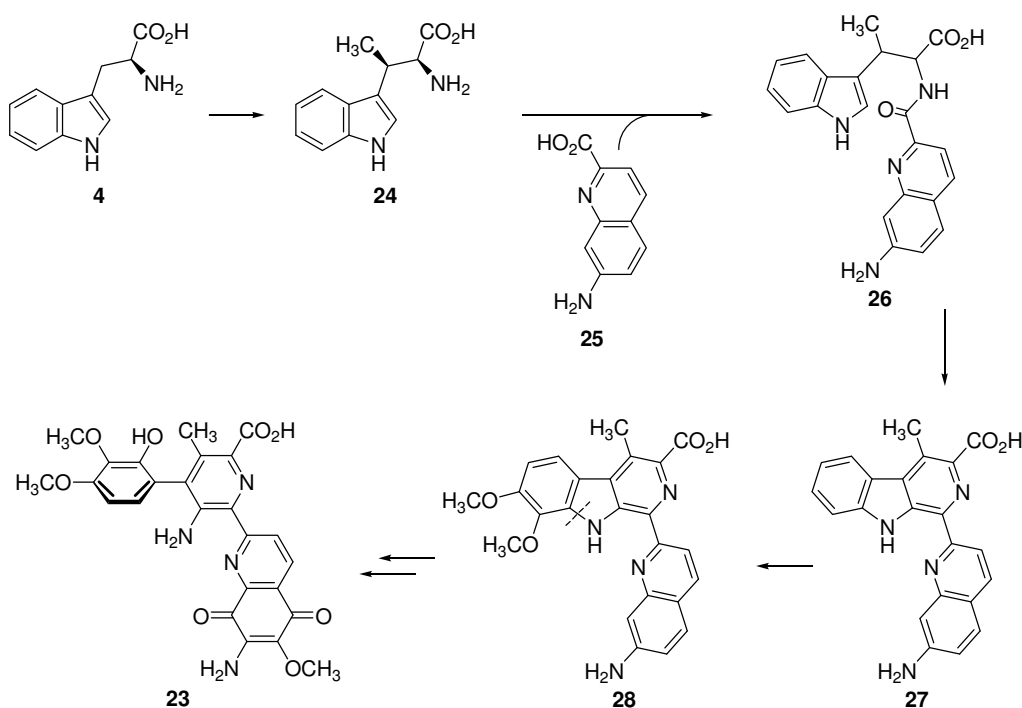
Lavendamycin, ein dunkelroter Feststoff mit einem Schmelzpunkt >300 °C, hat eine begrenzte Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln, was eine Kristallisation und somit eine Strukturaufklärung durch eine Röntgenstrukturanalyse verhinderte. Jedoch konnten *Doyle* und Mitarbeiter in sorgfältigen spektroskopischen und analytischen Studien dieser Verbindung die pentacyclische Chinon-Struktur **22** zuweisen.



Schema 6

Bemerkenswerterweise hat Lavendamycin eine große strukturelle Ähnlichkeit zu dem 1959 von *Rao* und *Cullen* aus *Streptomyces flocculus* isolierten Antibiotikum Streptonigrin (**23**),^[23] dessen Biosynthese intensiv untersucht worden ist. So zeigten *Gould* und Mitarbeiter durch eine Reihe von Markierungsexperimenten, daß der Schlüsselschritt der Streptonigrin-Biosynthese eine Bischler-Napieralski-Kondensation des Chinochinolin-Bausteins **25** mit

β -Methyl-L-Tryptophan (**4**) ist.^[24] Um die nach einem weiteren Oxidationsschritt erhaltene β -Carbolin-Einheit des Intermediats **28** in das axial chirale 4-Phenylpyridin-System des Streptonigrins zu überführen, müßte nun die C8a-N-Bindung atropenantioselektiv gespalten werden. Diese Reaktion, die Spaltung eines Indolrings, ist synthetisch wie auch biosynthetisch beispiellos. Das intermediäre Auftreten eines β -Carbolins läßt vermuten, daß Lavendamycin ein Zwischenprodukt oder Stoffwechselnebenprodukt der Streptonigrin-Biosynthese ist.



Schema 7: Biosynthese von Streptonigrin

1.2.1 Totalsynthesen von Lavendamycin

Seine interessanten biologischen Eigenschaften und die synthetischen Herausforderungen, die sich aus einem 7-Amino-chinolinchinon-Gerüst, verknüpft mit dem hochsubstituierten Pyridin-Ring des Carbolins, ergeben, machen Lavendamycin zu einem äußerst interessanten Synthesziel. Es ist daher nicht verwunderlich, daß 1986, nur fünf Jahre nach der Isolierung durch *Doyle*, die Arbeitsgruppen von *Kende*,^[25] *Hibino*,^[26] *Rao*^[27] und *Boger*^[28] eigenständige Totalsynthesen für den Methylester des Lavendamycins entwickelt hatten.

Trotz des großen Interesses scheiterte eine vorklinische Entwicklung an der hohen unspezifischen Cytotoxizität und einer geringen Wasserlöslichkeit der Verbindung. Die Hoffnung, durch gezielte strukturelle Abwandlung Wirkstärke und Spezifität zu optimieren, sowie die Toxizität zu minimieren, führte in den 90er Jahren zu einem erneuten Interesse an

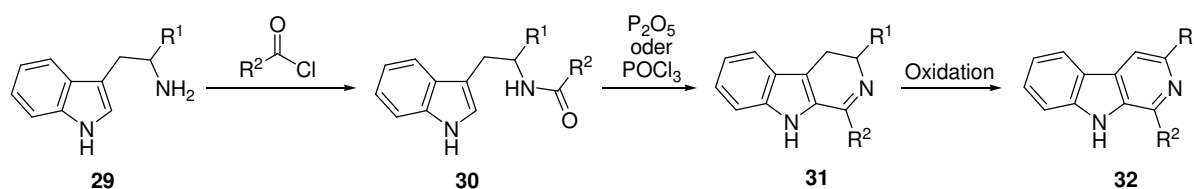
effizienten und vor allem flexiblen Totalsynthesen. Ergebnisse dieser Bemühungen sind die Totalsynthesen von *Behforouz*,^[29] *Ciofolini*,^[30] *Molina*^[31] und *Quéguiner*.^[32]

Lavendamycin hält zwei synthetische Herausforderungen bereit: Die Synthese des 7-Aminochinolinchinon-Systems sowie den Aufbau des β -Carbolin-Gerüsts.

Während die einzelnen Totalsynthesen ähnliche Strategien zur Konstruktion der Chinochinolin-Einheit verfolgen, stellen die unterschiedlichen β -Carbolin-Synthesen einen repräsentativen Querschnitt durch die bekannten Synthesemethoden dar. In den folgenden Abschnitten soll daher anhand einzelner Totalsynthesen auch ein kurzer Überblick über die wichtigsten Methoden zum Aufbau eines β -Carbolins gegeben werden.

1.2.1.1 Die Bischler-Napieralski-Reaktion

Eine häufig verwendete Methode, um ein β -Carbolin-Gerüst aufzubauen, ist die Bischler-Napieralski-Reaktion. Ausgehend von einem Tryptamin- oder Tryptophan-Derivat (**29**) werden durch Acylierung und anschließende Umsetzung mit dehydratisierenden Reagenzien, wie P_2O_5 oder $POCl_3$, Dihydro- β -carboline **31** erhalten. Diese lassen sich in der Regel leicht zum vollständig aromatischen β -Carbolin (**32**) oxidieren.

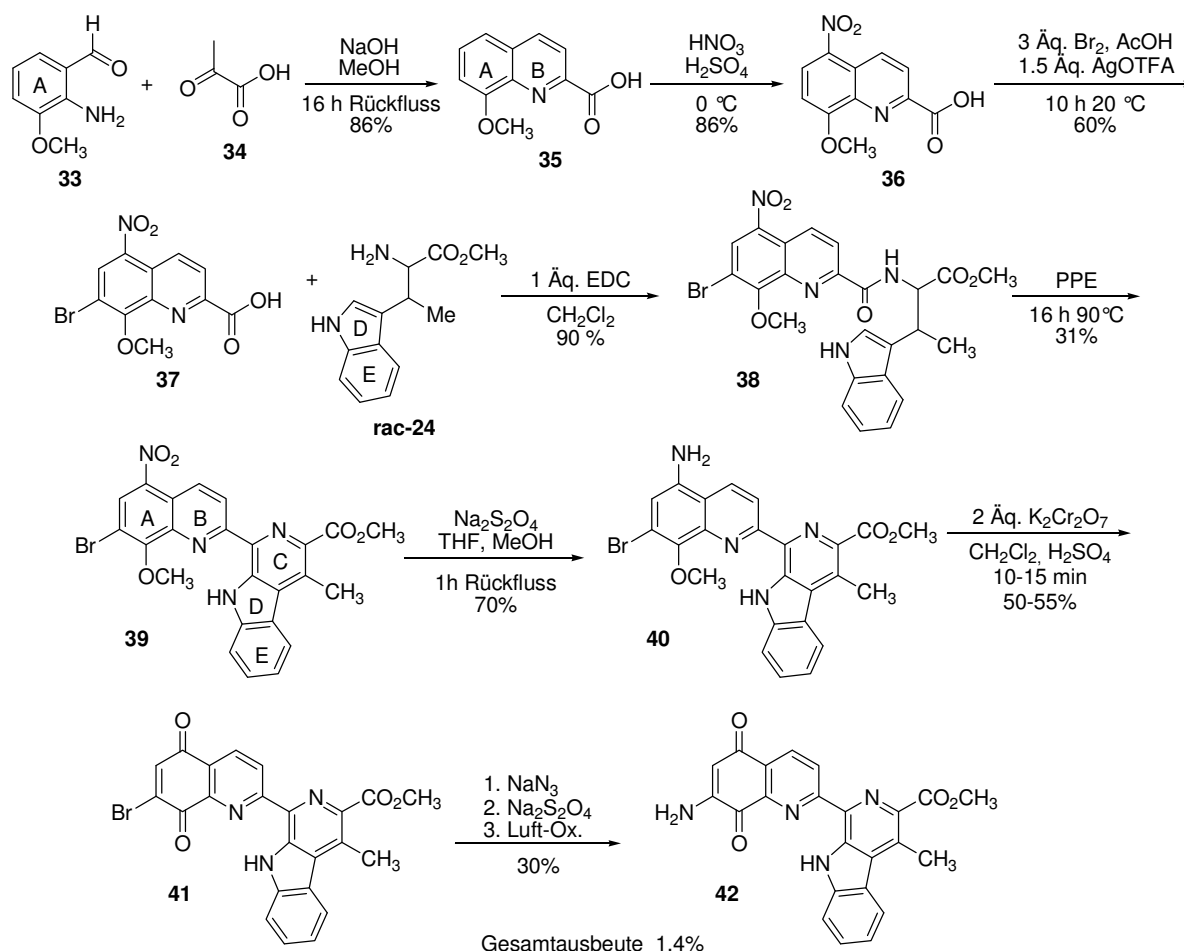


Schema 8: Die Bischler-Napieralski-Reaktion

In einigen Fällen, wie z. B. in der ersten Totalsynthese des Lavendamycins durch *Kende* und *Ebetino*,^[25] gelingt die Oxidation von Dihydro- β -Carboliden auch schon mit Luftsauerstoff. Schlüsselsequenz dieser Synthese ist die in Schema 9 gezeigte Bildung des Amids **38** aus der Chinaldinsäure **37** und β -Methyltryptophanmethylester (**rac-24**) und die sich anschließende Bischler-Napieralski-Reaktion in Polyphosphorsäureester (PPE), deren Produkt direkt das vollständig aromatische β -Carbolin **39** ist. Die für diese Sequenz benötigte Chinaldinsäure wurde ausgehend von 2-Amino-3-methoxybenzaldehyd (**33**) durch eine Friedländer-Kondensation mit Brenztraubensäure (**34**), Nitrierung bei 0 °C und Bromierung in Gegenwart von Silber(I)-trifluoroacetat erhalten.

Um im Anschluß an die Bischler-Napieralski-Reaktion das Chinon-System aufzubauen, wurde zunächst die Nitro-Gruppe mit Natriumdithionit reduziert und die erhaltene

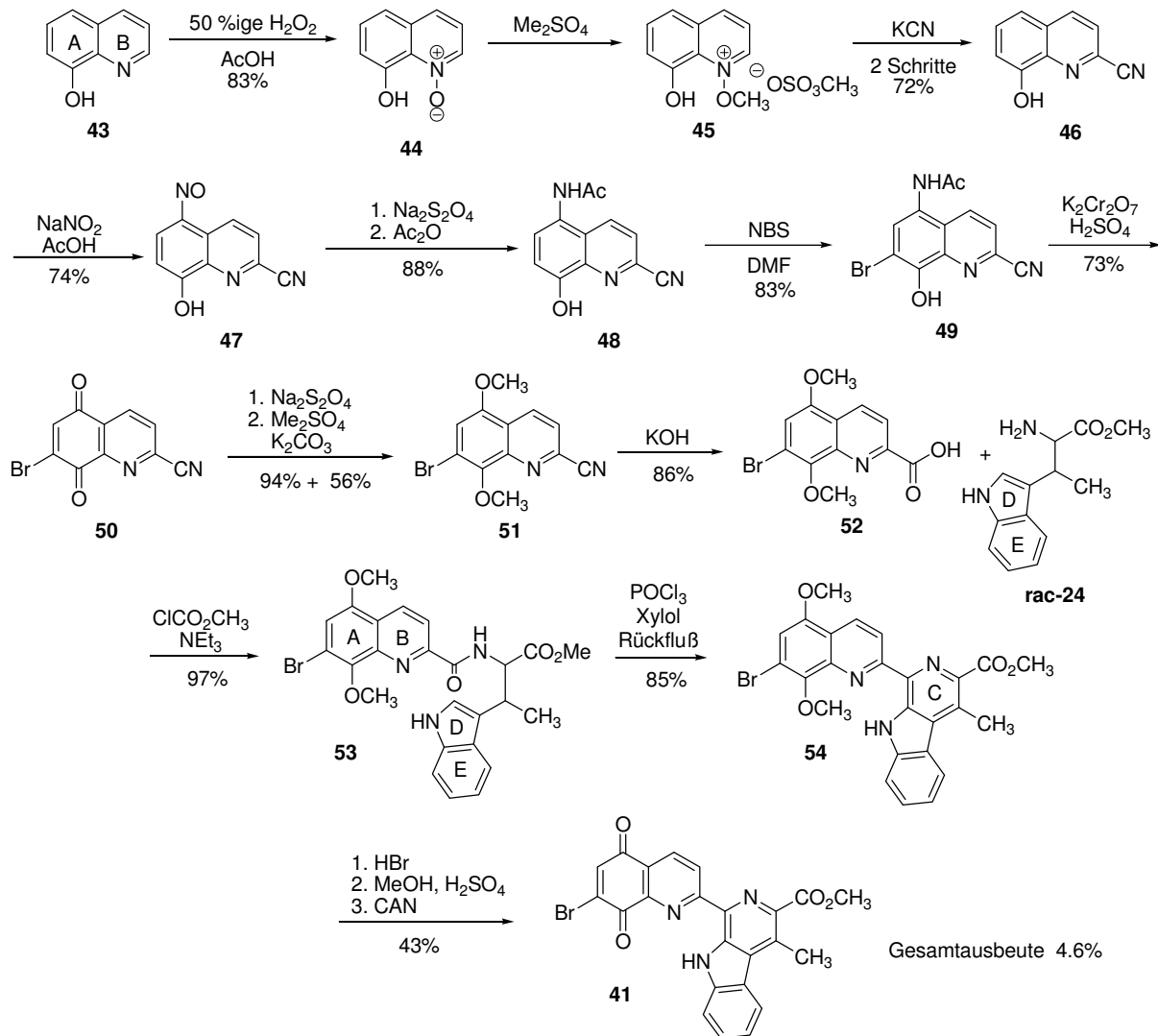
Verbindung **40** mit Kaliumdichromat oxidiert. Das als Platzhalter verwendet Brom wurde durch Reaktion des elektrophilen Chinons **41** mit Natriumazid und Reduktion der erhaltenen Azido-Funktion mit Natriumdithionit in das Amin überführt. Abschließende Luftoxidation beendet die Totalsynthese des Lavendamycinmethylesters (**42**) in insgesamt neun Schritten und einer Gesamtausbeute von 1.4 %.



Schema 9: Totalsynthese des Lavendamycins durch Kende und Ebetino

Eine ähnliche Strategie wie *Kende* und *Ebetino* verfolgte *Rao* 1986 in seiner Totalsynthese von Lavendamycin.^[27] Ausgehend von 8-Hydroxychinolin (**43**) konnte in 10 Schritten die 7-Brom-Chinaldinsäure **52** erhalten werden. Der Kondensation dieser Einheit mit β -Methyltryptophan schließt sich der Schlüsselschritt dieser Synthese, ebenfalls eine Bischler-Napieralski-Reaktion, an. Im Gegensatz zu *Kende* und *Ebetino* führt *Rao* diese Reaktion mit Phosphoroxychlorid in Xylol durch, was eine deutliche Verbesserung der Ausbeute mit sich bringt (85% statt 31%). Formal läßt sich diese Synthese, wie von *Kende* und *Ebetino* gezeigt, durch die Überführung des Brom-Substituenten in ein Amin beenden.

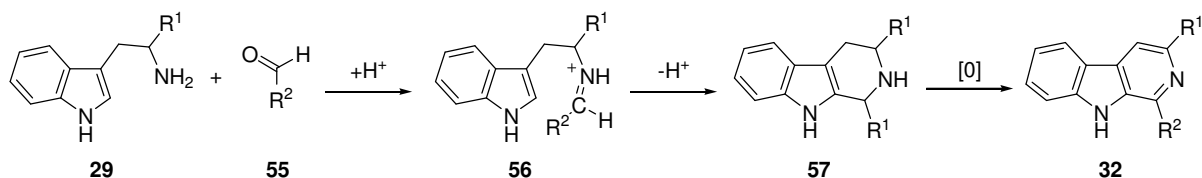
Eine deutliche Schwäche dieser Synthese ist der frühe Aufbau der empfindlichen Brom-Chinon-Einheit, die zunächst als Dimethoxybenzol maskiert und im Anschluß an die Bischler-Napieralski-Reaktion wiederhergestellt werden muß. Die daraus resultierende große Zahl von Syntheseschritten führt zu einer niedrigen Gesamtausbeute von 4.6%



Schema 10: Totalsynthese des Lavendamycins durch Rao

1.2.1.2 Die Pictet-Spengler-Reaktion

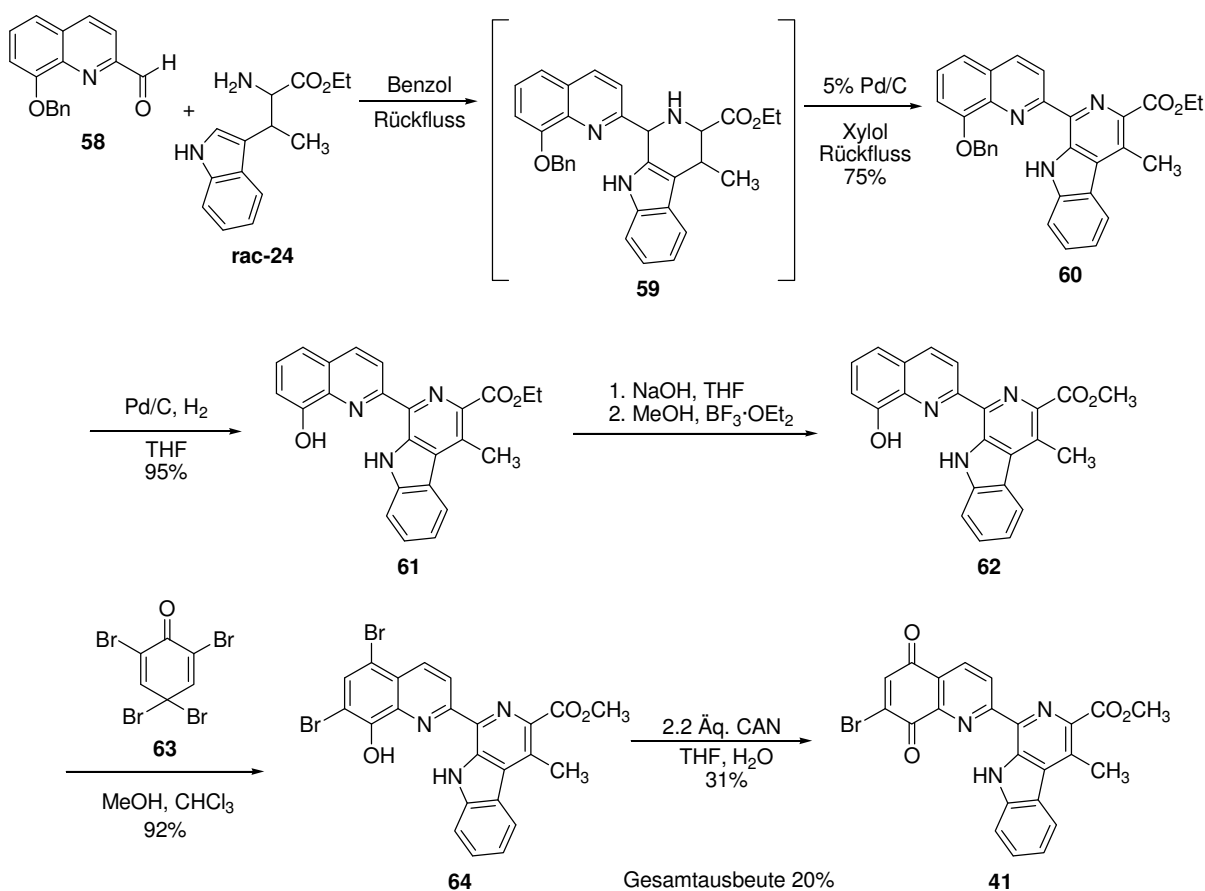
Die wahrscheinlich am häufigsten verwendete Methode zum Aufbau eines β -Carbolin-Gerüsts ist die Pictet-Spengler-Reaktion, die ausgehend von Tryptamin-Derivaten (**29**) und einem Aldehyd (**55**) über ein Iminium-Ion (**56**) Tetrahydro- β -carboline (**57**) liefert. Um vollständig aromatische β -Carboline (**32**) zu erhalten, ist wiederum ein weiterer Oxidationsschritt notwendig.



Schema 11: Die Pictet-Spengler-Reaktion

Im Gegensatz zur Oxidation der in einer Bischler-Napieralski-Reaktion erhaltenen Dihydro- β -carboline sind für diese Oxidation deutlich harschere Reaktionsbedingungen notwendig. In der Regel wird hierzu das Tetrahydro- β -carbolin in einem hochsiedenden Lösungsmittel, wie z. B. Xylol, mit Palladium oder Platin auf Aktivkohle in Gegenwart von Luft erhitzt. In seltenen Fällen kommen für diesen Schritt Oxidationsmittel wie Schwefel, DDQ oder Selendioxid zum Einsatz

Eine Totalsynthese, die eine Pictet-Spengler-Reaktion zum Aufbau des Lavendamycin C-Rings nutzt, wurde von *Hibino* entwickelt.^[26] Durch Reaktion von 8-Benzyloxy-chinolin-2-aldehyd (**58**) mit β -Methyltryptophanmethylester (**rac-24**) gefolgt von einer Oxidation mit Palladium auf Aktivkohle in Xylol wird zunächst das Carbolin **60** dargestellt.

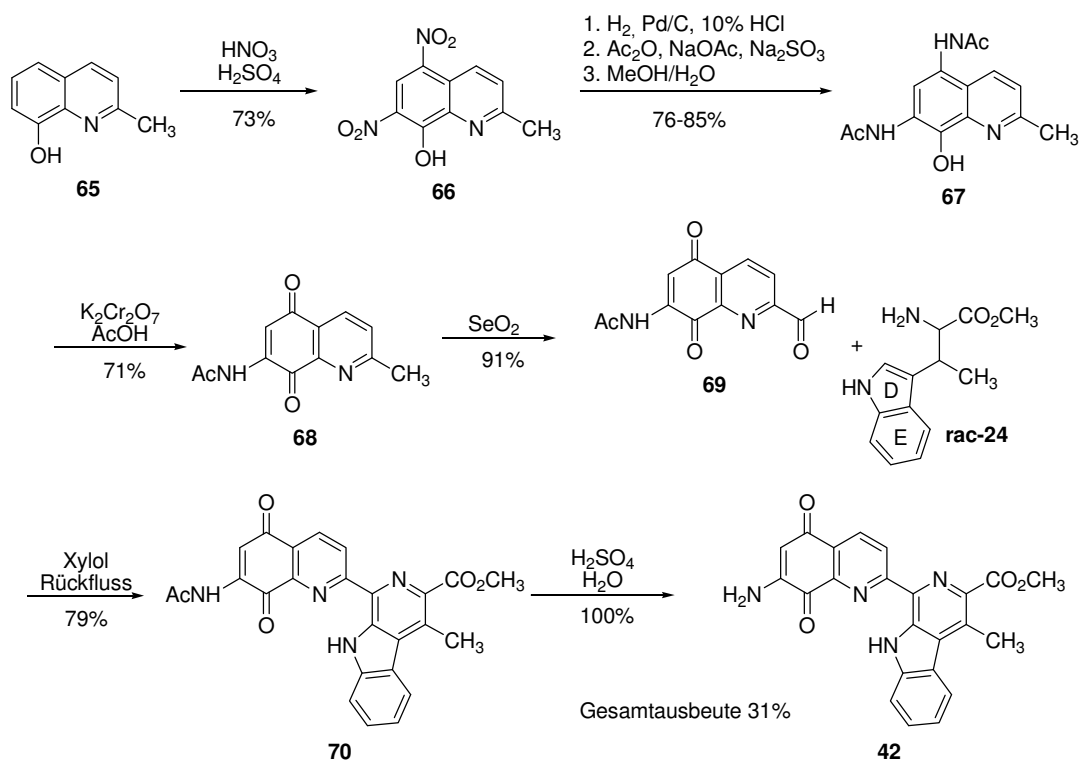


Schema 12: Totalsynthese von Lavendamycin durch Hibino

Hydrogenolytische Spaltung des Benzylether und Umesterung liefert das β -Carbolin **62**, das mit 2,2,4,4-Tetrabromcyclohexadien-1-on (**63**) in Position 5 und 7 bromiert werden kann. Oxidation mit Cerammoniumnitrat liefert den aus der Totalsynthese von *Kende* und *Ebetino* bekannten Brom-substituierten Vorläufer **41** und beendet so formal die Totalsynthese des Lavendamyacinmethylesters. Gesamtausbeute dieser Synthese ist 20% über 6 Stufen. Zu bemerken ist jedoch, daß die von *Hibino* gewählte Ausgangsverbindung **58** nicht kommerziell erhältlich ist und nur in einer mehrstufigen Synthese erhalten werden kann.

Alle bisher vorgestellten Totalsynthesen nutzen zum Aufbau der 7-Amino-Chinolinchinon-Einheit die von *Kende* und *Ebetino* entwickelte Synthesestrategie: Ein Brom-Substituent wird als Platzhalter für die 7-Amino-Funktion verwendet. Doch weder der Aufbau der Brom-Chinolinchinon-Einheit durch Oxidation noch die Einführung der Amino-Funktion über die entsprechende Azido-Verbindung verlaufen in befriedigenden Ausbeuten. Der Grund hierfür ist wahrscheinlich in der hohen Empfindlichkeit der 7-Brom-chinolinchinon-Einheit zu suchen.

Eine elegante Lösung dieses Problems bietet die Totalsynthese von *Behforouz*.^[29] Ausgangsmaterial für diese Synthese ist das kommerziell erhältliche 8-Hydroxy-2-methylchinolin (**65**). Durch Nitrierung in Position 5 und 7 und anschließende Reduktion der Nitro-Gruppen gelingt *Behforouz* eine frühe Einführung der Amino-Funktion in Position 7. Acetylierung und selektive Oxidation zum Chinochinolin **68** liefert in 6 Schritten und 40%iger Ausbeute die Schlüsselverbindung **69**. Eine Pictet-Spengler-Reaktion und Abspaltung der Acetylschutzgruppe mit wäßriger Schwefelsäure beenden die Totalsynthese des Lavendamyacinmethylesters. Bemerkenswerterweise wird in dieser Pictet-Spengler-Reaktion unter Schutzgasatmosphäre direkt das vollständig aromatische β -Carbolin **70** erhalten. Möglicherweise oxidiert die Chinochinolin-Einheit unter den Reaktionsbedingungen der Pictet-Spengler-Reaktion das eigentlich zu erwartende Tetrahydro- β -carbolin und wird im Laufe der Aufarbeitung durch Luftoxidation regeneriert.



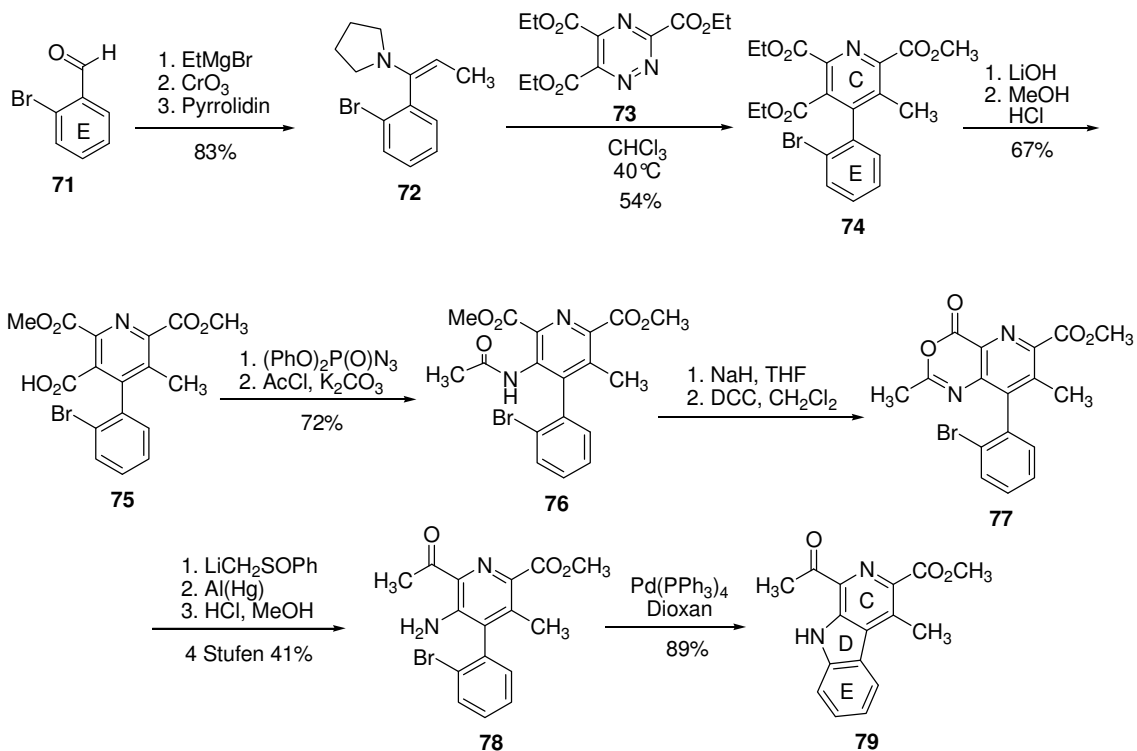
Scheme 13: Totalsynthese von Lavendamycin durch *Behforouz*

Mit insgesamt 6 Schritten und einer Gesamtausbeute von 32% ist diese Synthese der bisher wohl effizienteste Zugang zum Lavendamycin-Gerüst. Auf Grundlage dieser Strategie konnten zudem etwa 100 Strukturanaloga des Lavendamycins synthetisiert werden. In einem ersten Screening zeigten 35 dieser Verbindungen bezogen auf Lavendamycin eine vergleichbare oder höhere cytostatische Wirkung.^[29]

1.2.1.3 Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungs-Strategien

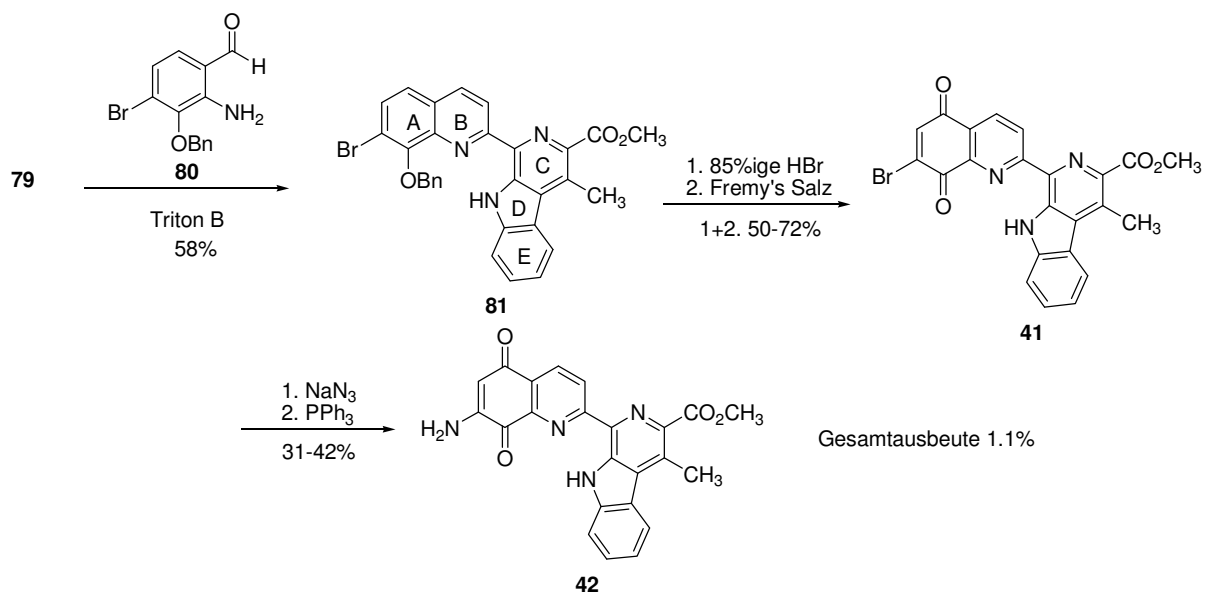
Der Aufbau des Carbolin-Systems in einer Pictet-Spengler- oder Bischler-Napieralski-Reaktion erfolgt in Analogie zur Biosynthese des Lavendamycins durch die Cyclokondensation einer Chinochinolin- und einer Tryptamin-Einheit.

Einen anderen Ansatz verfolgt *Boger* in der von ihm entwickelten Synthese. Inspiriert ist diese Synthese offensichtlich von der durch *Boger* für die Totalsynthese des Streptonigrin entwickelten Synthese von 4-Arylpyridinen: Durch eine Diels-Alder-Reaktion mit inversen Elektronenbedarf eines 1,2,4-Triazins (**73**) mit dem elektronenreichen Olefin **72** lässt sich Verbindung **74** darstellen.^[33]



Schema 14: Totalsynthese von Lavendamycin durch *Boger*

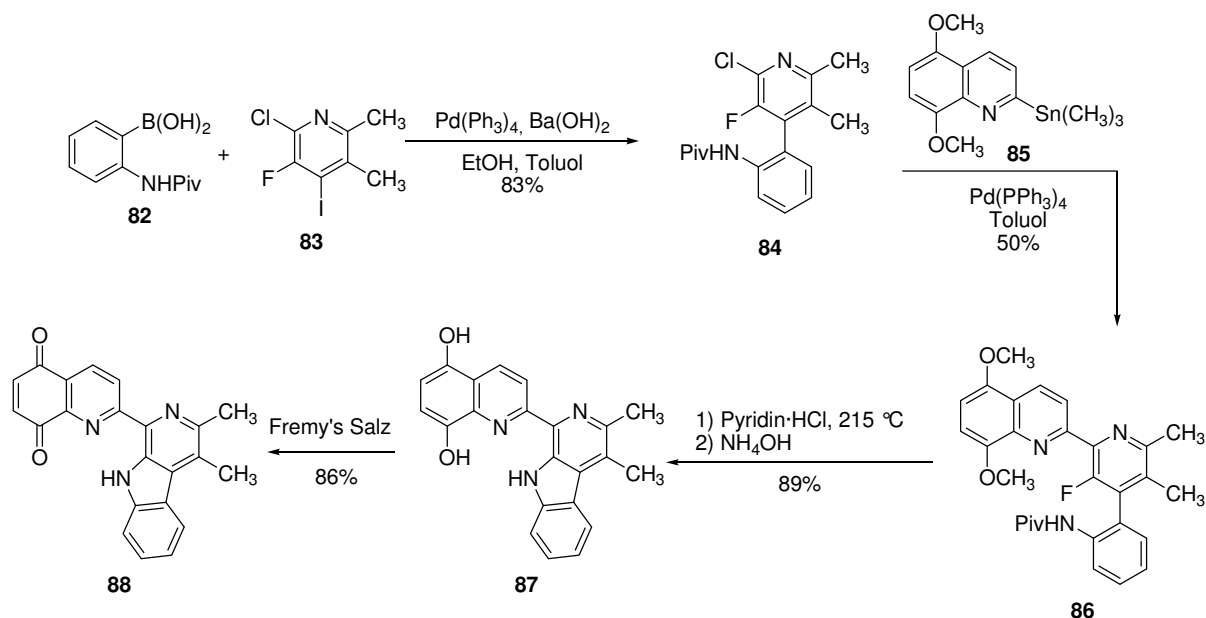
Diese wird anschließend durch eine elegante Sequenz aus einer selektiven Fischer-Veresterung, einer Curtius-Reaktion und der Reduktion der C2-Ethoxycarbonylfunktion in das 3-Pyridylamin **78** überführt. Der innovative Schritt dieser Synthese ist nun der sich anschließende Palladium(0)-vermittelte Ringschluß zum Aufbau des Carbolin-Ringsystems (**79**). Wenngleich *Boger* stöchiometrische Mengen Palladium für seine Synthese verwendet, so ist dies doch die erste bekannte Palladium(0)-vermittelte Arylaminierung.



Schema 15: Totalsynthese von Lavendamycin durch *Boger*

In Analogie zu *Kende* und *Ebetino* wird anschließend der B-Ring durch eine Friedländer-Kondensation aufgebaut und durch Oxidation mit Fremys Salz in das bekannte Brom-Chinon **41** überführt. Den Abschluß der Synthese bilden die Umsetzung zum Azid und eine Staudinger-Reduktion zum Lavendamycinmethylester (**42**).

Auf einem ähnlichen Konzept beruht *Quéguiniers* Synthese einer Lavendamycin-Modellverbindung: Durch eine Suzuki-Kupplung wird zunächst das 4-Arylpyridinen (**84**) aufgebaut, welches anschließend in eine Stille-Kupplung mit dem Chinolin **85** verknüpft wird. In Analogie zu *Bogers* Synthese ist der zentrale Schritt dieser Synthese die Cyclisierung des Indol-Fünfrings, in diesem Fall durch eine nukleophile aromatische Substitution. Die Oxidation mit Fremys Salz vervollständigt diese Synthese.



Schema 16: Synthese eines Lavendamycin-Analogons durch *Quéguinier*

Die oben gezeigten Totalsynthesen veranschaulichen, welche synthetische Herausforderungen und Schwierigkeiten sich aus der Synthese komplexer, hochsubstituierter organischer Verbindungen ergeben können.

Eine große Zahl von Syntheseschritten und die daraus resultierende niedrige Gesamtausbeuten, Startmaterialien, die dem Anspruch, in großen Mengen und leicht verfügbar zu sein, nicht gerecht werden, sowie eine mangelnde Flexibilität in der Variation der eingesetzten Synthesebausteine machen die meisten Methoden für die Synthese im großen Maßstab oder als variablen Zugang zu neuen Lavendamycin-Analoga unattraktiv.

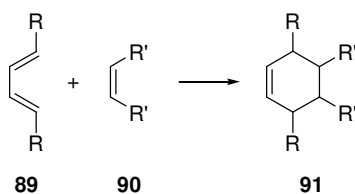
Von zentraler Bedeutung sind in allen beschriebenen Totalsynthesen ist der Aufbau und die Funktionalisierung des vollständig substituierten Carbolin-Pyridin-Rings. Während für die auf

der Pictet-Spengler- oder Bischler-Napieralski-Reaktion beruhenden Synthesen das Substitutionsmuster des Lavendamycin-C-Rings durch das verwendete β -Methyltryptophan bestimmt wird, lassen besonders die Ansätze von *Boger* und *Quéguiner* erahnen, welcher große synthetischer Aufwand zur regioselektiven Synthese von hochsubstituierten Aromaten notwendig sein kann.

Eine Methode, die im Vergleich zu klassischen Aromaten-Synthesen durch elektrophile oder nukleophile Substitutionen bzw. ortho-Metallierungen einen direkten Aufbau aus einfachen Bausteinen ermöglicht, ist die Übergangsmetall-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition, auf die im folgenden Abschnitt eingegangen werden soll.

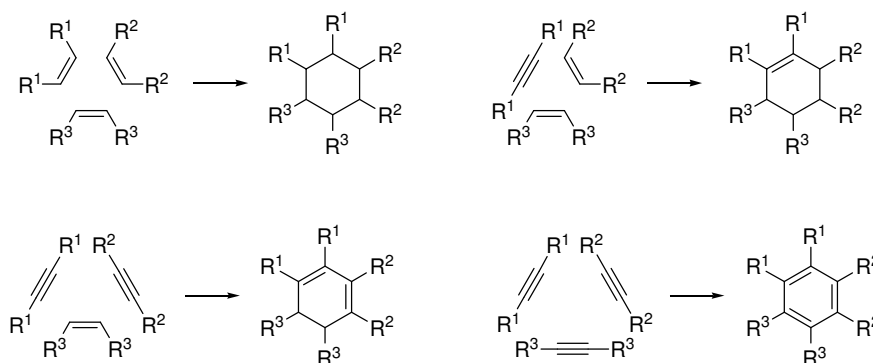
1.3 Die Übergangsmetall-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition

Die wohl bekannteste Cycloaddition mit dem breitesten Anwendungsgebiet ist die Diels-Alder-Reaktion, in der durch die Reaktion eines Diens (**89**) mit einem Alken (**90**) unter Bildung von zwei neuen Bindungen sechsgliedrige Ringe (**91**) aufgebaut werden. Die Stärke dieser [4+2]-Cycloaddition liegt in ihrer hohen Selektivität: Sie ist hoch chemoselektiv, d. h. ein Dien reagiert nur mit einem Dienophil und keine Ausgangsverbindung mit sich selbst. Sie ist regioselektiv, da von den möglichen Cycloadditionsprodukten häufig nur eines gebildet wird, und sie ist stereoselektiv, da die im Verlauf der Reaktion gebildeten Stereozentren in den meisten Fällen der endo-Regel folgend aufgebaut werden.



Schema 17: Die Diels-Alder-Reaktion

Eine konsequente Weiterführung dieser Synthesestrategie ist die [2+2+2]-Cycloaddition von drei ungesättigten Komponenten, die durch das Schließen von drei neuen Bindungen in nur einem Schritt und der damit verbundenen signifikante Erhöhung der strukturellen Komplexität einen direkten und atomökonomischen^[34] Zugang zu hochsubstituierten, teilweise oder vollständig ungesättigten sechsgliedrigen Ringen bietet.



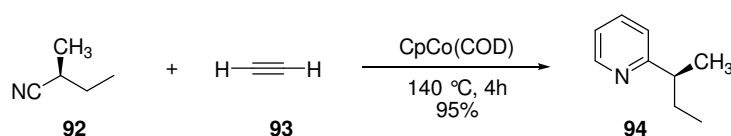
Schema 18: Mögliche [2+2+2]-Cycloadditionen

Im Gegensatz zur Diels-Alder-Cycloaddition finden thermische [2+2+2]-Cycloadditionen, obwohl grundsätzlich symmetrie-erlaubt^[35] und in der Regel stark exotherm, nahezu keine praktische Anwendung. Der Grund hierfür liegt, neben einer relativ hohen Aktivierungsenergie, in dem entropisch ungünstigen Zusammenbringen der drei ungesättigten Einheiten. Erst die Entdeckung, daß sich dieses Problem durch die schrittweise Koordination der einzelnen Reaktanden an einen Übergangsmetall-Katalysatoren lösen läßt, hat die [2+2+2]-Cycloaddition zu einem wertvollen Werkzeug in der organischen Synthese gemacht.^[36, 37]

1.3.1 Die [2+2+2]-Cycloaddition von Alkinen und Nitrilen

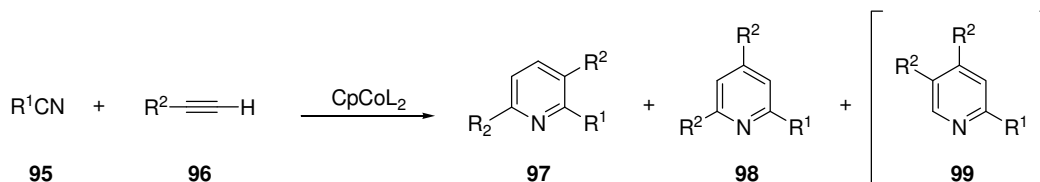
Das allgemeine Konzept der [2+2+2]-Cycloaddition läßt sich durch die Verwendung von heteroatomaren ungesättigten Ausgangsverbindungen auch auf die Synthese heterocyclischer Systeme erweitern. Für diese Arbeit von besonderem Interesse ist die Darstellung von Pyridinen^[38] durch eine [2+2+2]-Cycloaddition von zwei Alkinen und einem Nitril.^[39]

Prinzipiell wird zwischen intermolekulare, gekreuzte und vollständig intramolekulare Cycloadditionen unterschieden. Die vollständig intermolekulare Variante der [2+2+2]-Cycloaddition findet aufgrund von Regioselektivitäts-Problemen nur bedingt Anwendung in der organischen Synthese. So lassen sich zwar, wie *Bönnemann* für eine ganz Serie von [2+2+2]-Cycloadditionen zeigen konnte, 2-substituierte Pyridine ausgehend von Acetylen und einem Nitril in hohen Ausbeuten erhalten.



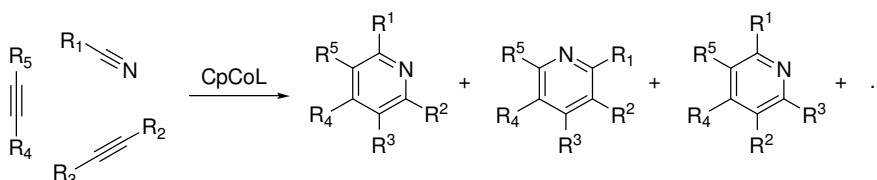
Schema 19: [2+2+2]-Cycloaddition von Acetylen und einem Nitril

Doch schon die Verwendung von monosubstituierten Alkinen (**96**) anstatt von Acetylen führt in der Regel zu einer Mischung aus 2,4,6- und 2,3,6-substituierten Pyridinen (**97**, **98**). Die Bildung des ebenfalls denkbaren 2,4,5-substituierten Pyridins (**99**) ist dabei bemerkenswerterweise nicht zu beobachten.



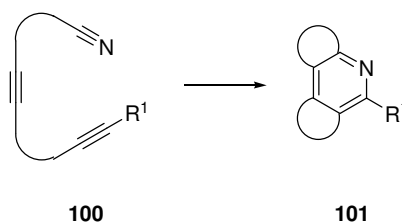
Schema 20: Intermolekulare [2+2+2]-Cycloaddition monosubstituierter Alkine und Nitrile

Der Versuch Pyridine in einer [2+2+2]-Cycloaddition aus einem Nitril und zwei unterschiedlichen Alkinen darzustellen, liefert dagegen ein Gemisch aus zahlreichen regioisomeren Pyridinen.



Schema 21: Intermolekulare [2+2+2]-Cycloaddition von Alkinen und Nitril

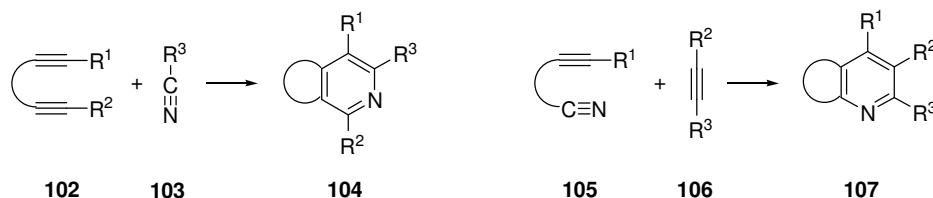
Eine Möglichkeit dieses Regioselektivitäts-Problem zu umgehen, ist durch den Einsatz verknüpfter Alkin- und Nitril-Einheiten (**100**) gegeben. In dieser vollständig intramolekularen Variante der [2+2+2]-Cycloaddition lassen sich chemo- und regioselektiv zweifach anellierte Pyridin-Produkte (**101**) erhalten. Diese Strategie geht jedoch mit einer aufwendigen Synthese der verknüpften Ausgangsverbindungen einher, was letztlich den synthetischen Nutzen der [2+2+2]-Cycloaddition stark einschränkt.



Schema 22: Vollständig intramolekulare [2+2+2]-Cycloaddition

Ein flexiblerer Ansatz liegt daher in der Verknüpfung zweier ungesättigter Einheiten in einem Molekül. In der Reaktion von α,ω -Dienen (**102**) und einem Nitril (**103**) oder von α,ω -Cyanalkinen (**105**) mit einem Alkin (**106**) werden regioselektiv vier der sechs Positionen des

einfach-anellierten Aromaten vorgegeben. Auf diese Weise bleibt in dieser auch als gekreuzte [2+2+2]-Cycloaddition bezeichneten Reaktion eine gewisse Flexibilität durch die mögliche Variation der dritten Komponente erhalten.



Schema 23: Gekreuzte [2+2+2]-Cycloaddition von Alkinen und Nitrilen

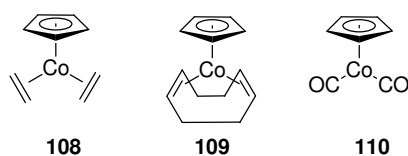
Um die unerwünschte Homocyclisierung der verknüpften ungesättigten Einheiten zu vermeiden, erfordern diese Reaktionen häufig einen deutlichen Überschuss der eingesetzten Monoalkin- oder Nitril-Komponente.

1.3.2 Übergangsmetall-Katalysatoren für die [2+2+2]-Cycloaddition

Als Katalysatoren für die [2+2+2]-Cycloaddition von Alkinen und Nitrilen werden eine Vielzahl von unterschiedlichen Metall-Komplexen verwendet. Grundsätzlich ist festzustellen, daß zahlreiche für die Alkin-Cyclotrimerisierung eingesetzte Übergangsmetalle wie Cobalt, Rhodium,^[40] Ruthenium, Eisen^[41], Iridium oder Nickel^[42] auch die Cycloaddition von Alkinen und Nitrilen katalysieren. Frühe Übergangsmetalle wie Tantal,^[43] Titan^[44] oder Zirkonium^[45] finden dagegen in der Regel nur in stöchiometrischen Mengen Einsatz.

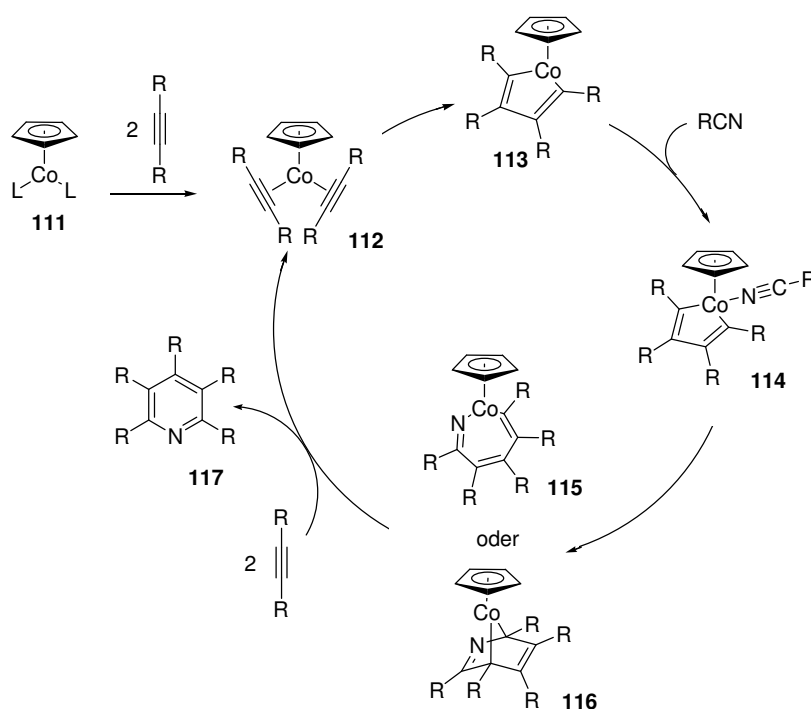
1.3.2.1 Cobalt-katalysierte [2+2+2]-Cycloadditionen

Seit der Pionierarbeit von *Wakatsuki*^[46] und *Bönnemann*^[47] wird die übergangsmetall-katalysierte Pyridin-Synthese von Cobalt-vermittelten Reaktionen dominiert. Die wohl am häufigsten eingesetzten Katalysatoren sind η^5 -Cyclopentadienyl-Komplexe der allgemeinen Form CpCoL_n , wobei die Liganden L in der Regel Ethylen (**108**), Cyclooctadien (COD) (**109**) oder Kohlenmonoxid (**110**) sind.



Schema 24: Gängige CpCo-Katalysatorvorläufer

Für die [2+2+2]-Cycloaddition, die von Komplexen der späten Übergangsmetalle Cobalt, Rhodium, Ruthenium, Eisen, Iridium oder Nickel katalysiert werden, wird ein gleichartiger Mechanismus angenommen. Dieser allgemeine Mechanismus (auch „Common Mechanism“) nach *Schore* ist für die cobalt-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition in Schema 25 gezeigt.^[37a] Während der Cyclopentadienyl-Ligand im Verlauf der Reaktion am Metall verbleibt und, wie Bönemann in detaillierten Studien zeigen konnte, eine Feinabstimmung der Katalysatoreigenschaften im Hinblick auf Chemo- und Regioselektivität durch die Einführung von Substituenten ermöglicht,^[47] wird der neutrale Ligand L schon im ersten Schritt des Katalysezyklus durch zwei Alkine ersetzt. In Abhängigkeit von der Natur des Liganden L kann dies entweder thermisch oder photolytisch erfolgen.



Schema 25: Mechanismus der CpCo-katalysierten Synthese von Pyridinen nach *Schore*

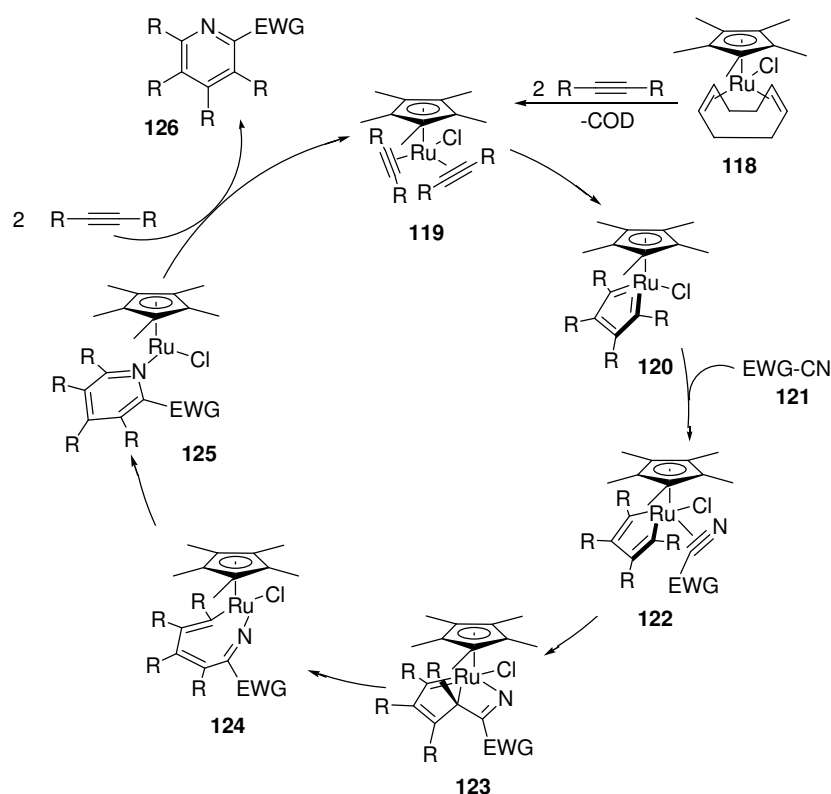
Aus dem so erhaltenen Komplex wird durch oxidative Addition unter Erhöhung der Oxidationszahl um zwei der koordinativ ungesättigte Cobaltacyclopentadien-Komplex **113** gebildet werden. Für eine erfolgreiche Pyridin-Synthese ist im folgenden Schritt der selektive Einbau eines Nitrils notwendig. Da Nitrile in der Regel bessere σ -Donoren als Alkine sind, koordiniert der Cobalt(III)-Komplex **113** im Folgeschritt bevorzugt ein Nitril. Die Chemo- und Regioselektivität dieser Reaktion (im besonderen Alkin vs. Nitril, aber auch Alkin A vs. Alkin B) wird dabei hauptsächlich von elektronischen Faktoren, wie z. B. der Elektronendichte am Metallzentrum und den Liganden-Eigenschaften der Reaktanden,

beeinflußt. Besonders zu erwähnen ist dabei die Tatsache, daß elektronenarme Nitrile aufgrund ihrer schwächeren Liganden-Eigenschaften nur zu geringen Pyridin-Ausbeuten führen. Die sich anschließende Bildung eines Pyridinrings kann nun entweder durch Insertion des Nitrils in die Co-C σ -Bindung unter Bildung eines Cobaltacycloheptatriens **115** oder über einen Hetero-Diels-Alder-Reaktionsweg (**116**) erfolgen.^[48] Letztlich wird durch reduktive Eliminierung des Cobalt das Pyridin **117** gebildet und durch anschließende Komplexierung zweier Alkine der Katalysecyclus geschlossen.

1.3.2.2 Ruthenium-katalysierte [2+2+2]-Cycloadditionen

In den letzten zehn Jahren sind neben den zuvor beschriebenen Cobalt-Katalysatoren verstärkt andere Übergangsmetall-Komplexe auf ihren Einsatz in der [2+2+2]-Cycloaddition untersucht worden. Als ein besonders vielversprechender Katalysator-Vorläufer hat sich der Ruthenium-Komplex $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$ (**118**, $\text{Cp}^* = \eta^5$ -Pentamethylcyclopentadienyl, $\text{cod} = 1,5$ -Cyclooctadien) erwiesen. So konnten *Yamamoto et al.* zeigen, daß dieser Komplex nicht nur ein effizienter Katalysatorvorläufer für die im folgenden näher behandelte [2+2+2]-Cycloaddition von α,ω -Diinen und Nitrilen^[49] ist, sondern auch die Cycloaddition von α,ω -Diinen mit Alkenen,^[50] Alkinen^[51], Isocyanaten und Isothiocyanaten^[52, 53] oder Tricarbonyl-Verbindungen^[54] katalysiert. Im Gegensatz zur CpCo-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition wird als Schlüsselintermediat der rutheniumkatalysierten Cycloaddition ein Azaruthenabicyclus angenommen.^[55] Der von *Yamamoto* vorgeschlagene Mechanismus verläuft über die in Schema 26 gezeigten Stufen.

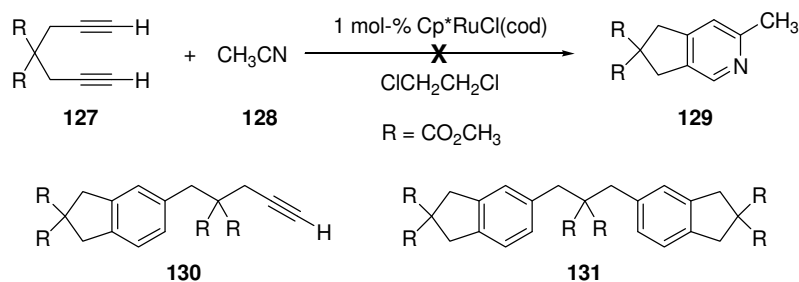
Analog zur Cobalt-Katalyse muß zunächst ausgehend von $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$ (**118**) der Cyclooctadien-Ligand durch zwei Acetylene ersetzt werden. Der wahrscheinlich geschwindigkeitbestimmende Schritt der gesamten Reaktion ist die sich anschließende oxidative Kupplung der Acetylene zum Ruthenacyclopentatrien **120**.^[56] Mit dem elektronenarmen Nitril **121** wird nun der Nitrilkomplex **122** gebildet. Bemerkenswerterweise wird für diesen Mechanismus ein η^2 -gebundenes Nitril angenommen, obwohl eine η^1 -Koordination, end-on zum Stickstoff des Nitrils, der bevorzugte Bindungsmodus wäre. Durch Addition des Nitrils an die Ru-C-Bindung des Ruthenacyclopentatriens wird der Azaruthenabicyclo[3.2.0]-heptatrien-Komplex **123** gebildet.



Schema 26: Mechanismus der Cp**Ru*Cl-katalysierten Synthese von Pyridinen nach Yamamoto

Die zentrale Bedeutung dieses Intermediats legen theoretische Untersuchungen wie auch die Isolierung eines strukturell analogen Iridacycloheptatrien-Komplexes nahe.^[57] Die Bildung des Pyridins erfolgt letztendlich über den Azaruthenaheptatrien-Komplex **124**, der unter reduktiver Eliminierung zum η^1 -Pyridinkomplex **125** reagiert.

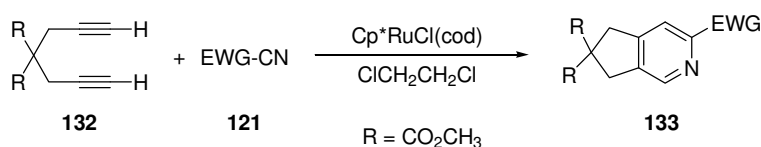
Ein signifikanter Unterschied zwischen der CpCo- und Cp**Ru*Cl-katalysierten [2+2+2]-Cycloadditionen wird an den ersten Pyridin-Syntheseversuchen von Yamamoto deutlich. So wird für die Reaktion von 1,6-Diin **127** mit Acetonitril oder Benzonitril statt des erwarteten anellierten Pyridins **129** nur eine Mischung aus den Diin-Cyclotrimerisierungsprodukten **130** und **131** erhalten.



Schema 27: Cp**Ru*Cl-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition von α,ω -Dienen mit Acetonitril

Verwendet man für diese Reaktion anstatt 1,2-Dichlorethan Acetonitril als Lösungsmittel, läßt sich das Startmaterial **127** quantitativ zurückgewinnen.

Ganz im Gegensatz dazu können elektronenarme Nitrile wie z. B. Cyanameisensäure-ethylester, Benzoylcyanid oder Acetylcyanid mit dem 1,6-Diin **132** in ausgezeichneten Ausbeuten in die entsprechenden Pyridine überführt werden (Tabelle 1).



Schema 28: Cp^{*}RuCl-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition von α,ω -Diinen und elektronenarmen Nitrilen

Tabelle 1:^a [2+2+2]-Cycloaddition von α,ω -Diinen und Nitrilen

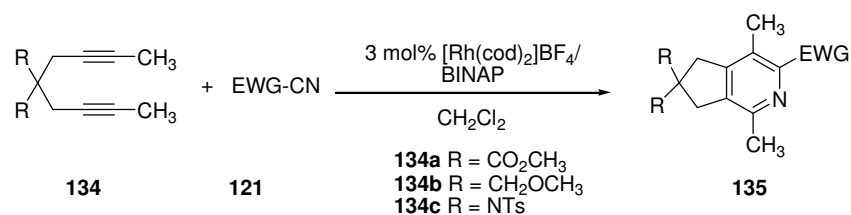
	EWG	Katalysator [mol%]	T [°C]	t [h]	Ausbeute
1	CO ₂ Et	2	60	0.5	83
2	COPh	2	60	0.5	84
3	COCH ₃	2	80	1	90
4	Ts	10	80	24	31
5	C ₆ F ₅	5	60	1	75

^a Alle Reaktionen mit 1.5 Äq. Nitril in 1,2-Dichlorethan

1.3.2.3 Rhodium-katalysierte [2+2+2]-Cycloadditionen

Ein weiterer Katalysator, der erfolgreich die [2+2+2]-Cycloaddition von α,ω -Diinen und elektronenarmen Nitrilen katalysiert, ist der von *Tanaka* entwickelte kationische Rh(I)/BINAP-Komplex.

Dabei lassen sich unter milden Bedingungen unabhängig von der Verknüpfung des α,ω -Diins **134** hohe Ausbeuten erzielen (Tabelle 2. Einträge 1-3).



Schema 29: Rh(I)/BINAP-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition von α,ω -Diinen und elektronenarmen Nitrilen

Tabelle 2: [2+2+2]-Cycloaddition von α,ω -Diinen und Nitrilen

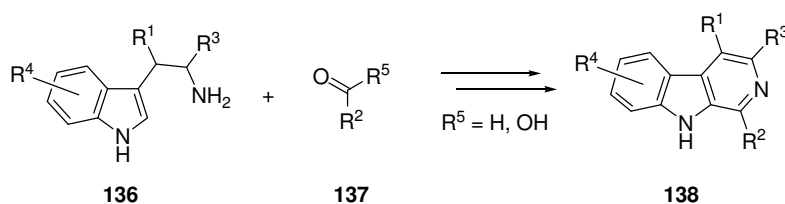
	134	EWG (Äq.)	Bedingungen	Ausbeute
1	134a	CO ₂ Et (1.1)	20 °C, 3h	99
2	134b	CO ₂ Et (1.1)	20 °C, 5 h	91
3	134c	CO ₂ Et (1.1)	20 °C, 1h	99
4	134a	Ac (1.1)	80 °C, 40 h	98
5	134a	Ph (5)	60 °C, 1h	87
6	134a	CH ₃ (Lsgm.)	80 °C, 1h	63

Durch den Einsatz größerer Mengen der Nitril-Komponente **121** können im Gegensatz zur vorangehenden Cp**Ru*Cl-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition, auch elektronenreiche Nitrile wie Benzonitril oder Acetonitril in die [2+2+2]-Cycloaddition eingebracht werden.

2. Zielsetzung

Carbolin-Alkaloide weisen eine Vielzahl von interessanten biologischen Eigenschaften auf. Bisher beschriebene Synthesen sind meist kompliziert oder erlauben nur bedingt systematische Variationen von Struktur und Substitutionsmuster.

So werden β -Carboline in der Regel ausgehend von Indolyethylaminen (**136**) synthetisiert (Schema 30). Während auf diesem Weg die Wahl des Substituenten R^2 des Carbolin-Ringsystems flexibel gestaltet werden kann, ist die Einführung der Substituenten R^1 , R^3 und R^4 nur über die Synthese entsprechend funktionalisierter Indolyethylamine möglich.

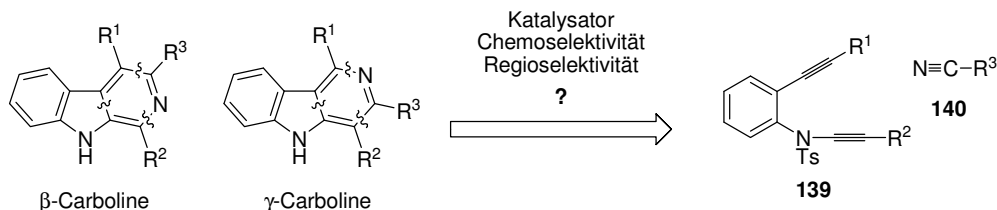


Schema 30: Klassischer Aufbau von β -Carbolinen

Selbst scheinbar einfache Variationen können auf diesen Weg eine mehrstufige Synthese erforderlich machen. Der in zahlreichen Totalsynthesen des Lavendamycins benötigte β -Methyltryptophanmethylester (**rac-24**, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$) wird z. B. nach einer Methode von *Snyder* ausgehend von Indol in fünf Schritten und einer Gesamtausbeute von unter 10% synthetisiert.^[58] Obwohl zahlreiche Bemühungen zur Synthese funktionalisierter Indolyethylamine unternommen wurden,^[59] stellt die Entwicklung einer einfachen und breit anwendbaren Methode eine bisher ungelöste Aufgabe dar. Die schlechte Verfügbarkeit von unterschiedlichen Indolyethylaminen trägt mit dazu bei, daß synthetische wie auch biosynthetische β -Carboline in der Regel ausgehend von Tryptophan und Tryptamin aufgebaut werden und daher strukturelle Variationen vorwiegend auf den Substituenten R^2 beschränkt sind. Um das biologische Potential der Carboline in ihrer vollen strukturellen Vielfalt auszuleuchten, wäre eine einfache und systematische Funktionalisierung aller aromatischen Positionen des Carbolin-Gerüsts notwendig.

Eine Methode, die sich als besonders flexibler Zugang zu hochsubstituierten Aromaten bewährt hat, ist die Übergangsmetall-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition. Das Ziel dieser Arbeit ist es daher auf Grundlage der [2+2+2]-Cycloaddition eine einfache Synthesestrategie zu verschiedenen substituierten Carbolinen zu entwickeln.

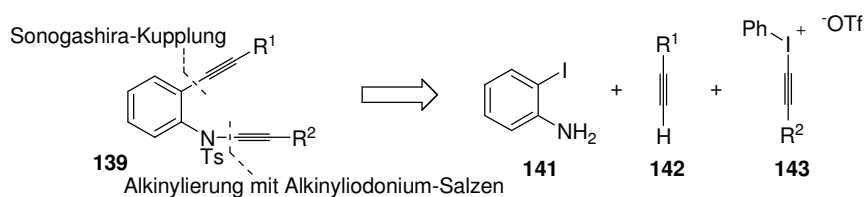
Wie eine retrosynthetische Betrachtung zeigt, können β -Carboline und γ -Carboline durch den Aufbau des Pyridin-Rings in einer Übergangsmetall-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition auf eine Diin-Einheit (**139**) und ein Nitril (**140**) zurückgeführt werden.



Schema 31: Synthesestrategie zu Aufbau von substituierten β - und γ -Carbolinen via [2+2+2]-Cycloaddition

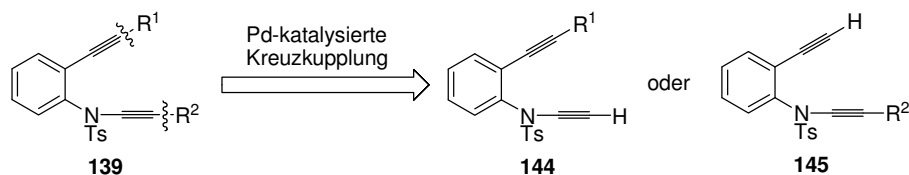
Durch den regioselektiven Einbau des Nitrils bietet diese Synthesestrategie somit ausgehend von ein und derselben α,ω -Diin-Einheit den Zugang zu beiden Regioisomeren der Carboline. Um das volle Synthesepotential dieser Methodik zu nutzen, soll die Untersuchung der Regiochemie der [2+2+2]-Cycloaddition ein zentrales Element dieser Arbeit darstellen. Obwohl der Aufbau von Pyridinen durch [2+2+2]-Cycloaddition von einem 1,6-Diin und einem Nitril in zahlreichen Arbeiten untersucht wurde, sind nur wenige Regioselektivitäts-Untersuchungen an unsymmetrischen 1,6-Diinen durchgeführt worden. Um die [2+2+2]-Cycloaddition als breit anwendbaren Zugang zu β - oder γ -Carbolinen zu erschließen, sollen daher zunächst in einer methodischen Studie eine Reihe von Fragen beantwortet werden: Welche Katalysatoren sind geeignet und wie beeinflussen sie die Regio- und Chemoselektivität? Wie beeinflusst die Struktur der eingesetzten Substrate den regiochemischen Ausgang der Reaktion?

Grundlage einer effizienten Carbolin-Synthese ist der flexible Aufbau der Diin-Einheiten **139**. Dieser soll basierend auf einer von *Witulski* entwickelten Synthesestrategie ausgehend von 2-Iodanilin (**141**) erfolgen.^[82] Schlüsselschritte dieses Syntheseweges sind die palladium-katalysierte Sonogashira-Kupplungsreaktion^[60] von 2-Iodanilin und einem terminalen Alkin (**142**) sowie der Aufbau der *N*-funktionalisierten 1-Alkinyllamide durch die Ethinylierung von Sulfonamiden mit Alkinyliodonium-Salzen (**143**).



Schema 32: Synthesestrategie zu funktionalisierten Diin-Einheiten (**139**)

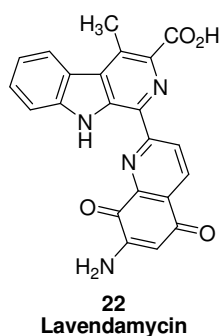
Um die Variationsbreite dieser Synthesestrategie zu erweitern, soll im Rahmen der Diin-Synthesen auch die Einführung der Substituenten R^1 und R^2 durch eine Funktionalisierung der terminalen Alkin-Einheiten der Diine **144** und **145** untersucht werden.



Schema 33: Synthesestrategie zur weiteren Funktionalisierung der Diin-Einheiten

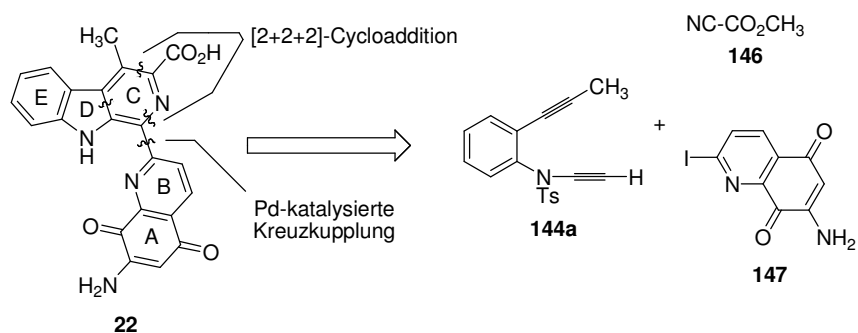
Unter der Voraussetzung, daß sich die Übergangsmetall-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition in der Synthese einfacher Carbolin-Verbindungen bewährt, soll ebenso geklärt werden, inwieweit sie geeignet ist komplexere Verbindungen aufzubauen. Neben einer rein methodischen Studie zur Übergangsmetall-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition ist auch die Anwendung dieser Synthesestrategie in der Herstellung biologisch aktiver Naturstoffe geplant.

Die Anwesenheit zahlreicher funktioneller Gruppen, eine hohe pharmakologische Relevanz und die strukturelle Herausforderung einen vollständig substituierten Carbolin-Pyridin-Ring durch eine [2+2+2]-Cycloaddition aufzubauen, machen das Antibiotikum Lavendamycin (**22**) in diesem Zusammenhang zu einem prädestinierten Syntheseziel.



Schema 34

Durch eine Synthesestrategie, deren Schlüsselschritt der Aufbau des Lavendamycin-C-Ringsystems durch eine Übergangsmetallkatalysierte [2+2+2]-Cycloaddition ist, läßt sich Lavendamycin auf eine Reihe einfacher Bausteine zurückführen: Die Diin-Einheit **144a**, Cyanameisensäuremethylester (**146**) und einen Chinochinolin-Baustein (**147**).



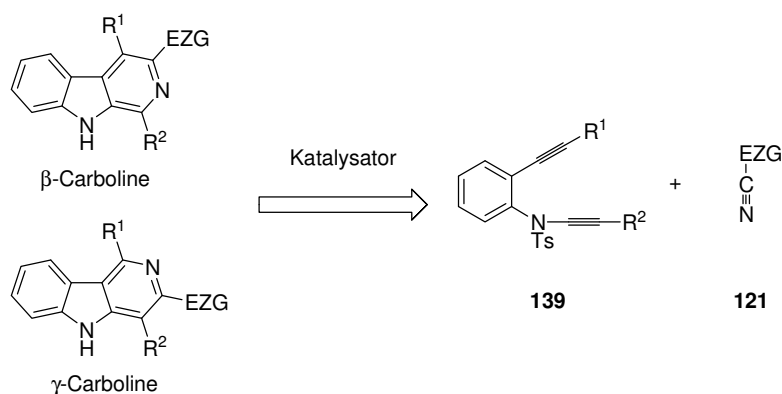
Schema 35: Synthesestrategie zur Synthese von Lavendamycin (**22**)

Während sich die Diin-Einheit **144a** nach der in diesem Abschnitt schon erläuterten Synthesestrategie in wenigen Schritten aus 2-Iodanilin synthetisieren lassen sollte, kann der in Schema 35 dargestellte 2-Iod-Chinochinolin-Baustein **147** nur als ein Syntheseäquivalent verstanden werden. Es soll daher zunächst ein geeigneter Synthesebaustein gefunden werden, in welchem die empfindliche Aminochinon-Einheit und die mit einer Übergangsmetall-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition nicht verträglichen Chinon-Funktion maskiert sind.

3. Eigene Ergebnisse

3.1 Aufbau von 1,6-Diin-Einheiten

Die Übergangsmetall-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition sollte einen flexiblen und direkten Zugang zu substituierten β - und γ -Carbolinen bieten. Das synthetische Potential dieser Methode ist von einer effizienten Synthese der Vorläuferverbindungen, der 1,6-Diin-Einheiten **139**, abhängig. Die Entwicklung einer 1,6-Diin-Synthese, die eine große Variationsvielfalt bezüglich der Substituenten R^1 und R^2 ermöglicht, war daher eine vordringliche Aufgabe.

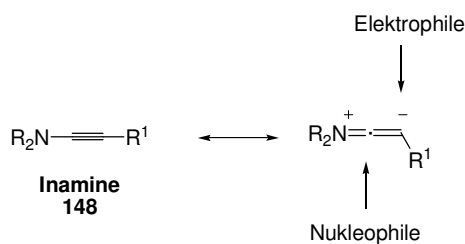


Schema 36: Synthesestrategie zum Aufbau von β - und γ -Carbolinen

Eine zentrale Bedeutung in der α,ω -Diin-Synthese hat der Aufbau der 1-Alkinylamid-Funktion. Auf die Synthese und Chemie dieser Verbindungsklasse soll daher im folgenden Abschnitt eingegangen werden.

3.1.1 1-Alkinylamide

Heteroatom-substituierte Alkine sind seit langem wichtige Synthesebausteine in der organischen Chemie. Hervorzuheben sind hier die Stickstoff-substituierten 1-Alkinylamine (Inamine, **148**), die aufgrund des elektronischen Einflusses des elektronenreichen Stickstoffs auf die Dreifachbindung in Additions- und Cycloadditions-Reaktionen eine hohe Regioselektivität aufweisen.^[61, 62, 63, 64]



Schema 37: Reaktivität von Inaminen

Als Synthesebaustein fand diese Substanzklasse dennoch nur geringe Beachtung. Verantwortlich hierfür ist die schwierige Herstellung und Handhabung von Inaminen, die aus ihrer hohen Empfindlichkeit gegenüber Hydrolyse resultiert. So ist die hohe Elektronendichte des Stickstoffs neben der gewünschten Reaktivität auch für die hohe Sensibilität dieser Verbindungsklasse verantwortlich. Eine offensichtliche Lösung dieses Problems ist die Einführung elektronenziehender Gruppen am Stickstoff, durch die sich die Stabilität dieser Synthesebausteine unter Erhalt der Reaktivität verbessern lässt.^[65] Die auf diesem Weg erhaltenen 1-Alkinylamide (Inamide, **149**) sind in der Regel hydrolysestabile Verbindungen, die im Gegensatz zu ihren alkylsubstituierten Analoga **148** eine wässrige Aufarbeitung ebenso wie eine chromatographische Reinigung erlauben.

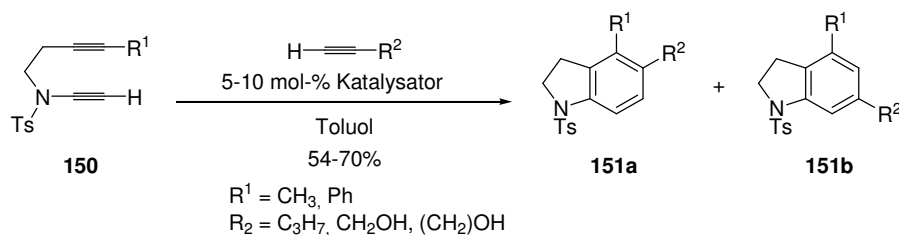


Schema 38: Inamine und Inamide

Dank dieser Verbesserung in Handhabung und Stabilität haben 1-Alkinylamide in den letzten 10 Jahren eine rasante Entwicklung als wichtige Synthesebausteine in der organischen Chemie erfahren.^[66] Neben einer Reihe von Additionsreaktionen wie der Hydroborierung^[67, 68] Stannylierung,^[69] Carbocuprierung,^[70] Hydrohalogenierung,^[71] Hydrothiolierung^[72] und Hydroarylierungen^[73] sind es im besonderen die Cycloadditionsreaktionen von 1-Alkinylamiden, die in den letzten Jahren Beachtung fanden. So sind [2+2]-Cycloadditionen von 1-Alkinylamiden mit Aldehyden^[74], Ketenen^[75] und rutheniumkatalysiert mit bicyclischen Alkenen^[76] sowie der Aufbau von Triazolen durch eine [3+2]-Cycloaddition von 1-Alkinylamiden mit Aziden^[77, 78] untersucht worden.

Für diese Arbeit von besonderem Interesse sind [2+2+2]-Cycloadditionen, auf die daher im Folgenden näher eingegangen werden soll.

So berichtete *Witulski* 1999 von einem Zugang zu Indolinen durch übergangsmetall-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition von 1,6-Diinen (**150**) mit einer Mono-Alkineinheit (**151**).^[79, 80]



Schema 39: Rhodium- und Ruthenium-katalysierte Synthese von Indolinen

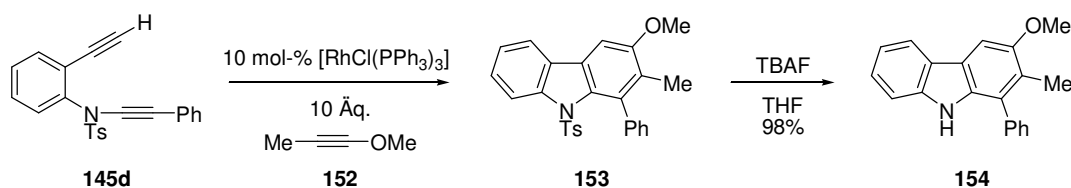
Unter Verwendung des Grubbs-Katalysators [(PCy₃)₂Cl₂Ru=CHPh], konnten so in teilweise hohen Ausbeuten bevorzugt die entsprechenden ortho-substituierten Indoline erhalten werden (Tabelle 3, 1-4). Bemerkenswerterweise kann eine umgekehrte Regioselektivität durch den Einsatz des Wilkinson-Katalysators [ClRh(PPh₃)₃] erzielt werden (Tabelle 3, 5-8).

Tabelle 3:^a Rhodium- und Ruthenium-katalysierte Synthese von Indolinen

	R ¹	R ²	Katalysator [mol%]	Ausbeute (151a:151b)
1	CH ₃	CH ₂ OH	A, 5	70 (9:1)
2	CH ₃	(CH ₂) ₂ OH	A, 10	54 (9:1)
3	CH ₃	(CH ₂) ₂ OH	A, 10	57 (9:1)
4	Ph	CH ₂ OH	A, 10	60 (9.5:1)
5	CH ₃	C ₃ H ₇	B, 5	54 (1:10)
6	CH ₃	CH ₂ OH	B, 5	67 (1:20)
7	CH ₃	(CH ₂) ₂ OH	B, 5	66 (1:3)
8	Ph	CH ₂ OH	B, 5	70 (1:1)

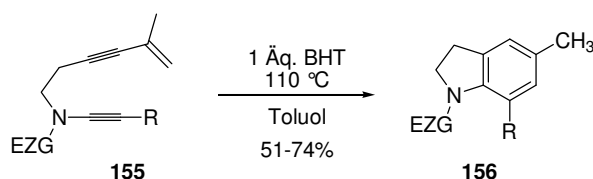
^a A = Grubbs-Katalysator [(PCy₃)₂Cl₂Ru=CHPh], B = Wilkinson-Katalysator [ClRh(PPh₃)₃]

Formal konnte dieser Zugang auch auf die Synthese von Carbazolen^[81] erweitert werden, was zu einer effizienten und hochregioselektiven Naturstoffsynthese von Hyellazol (**154**) führte.^[82]



Schema 40: Regioselektive [2+2+2]-Cycloaddition zum Aufbau von Hyellazol

Ebenfalls ausgehend von 1,6-Diinen lassen sich Indoline und Carbazole durch eine intramolekulare Dehydro-Diels-Alder-Reaktion darstellen. So konnte *Danheiser* ausgehend von Enin-Verbindungen des Typs **155** in Gegenwart von BHT (3,5-Di-*t*-butyl-4-hydroxytoluol) bei 110 °C in Toluol die entsprechenden Indoline (**156**) erhalten.^[83] BHT wird hier vermutlich eingesetzt, um die Polymerisation des Startmaterials zu verhindern. Aber auch eine Beteiligung als Protonen- oder Wasserstoffatom-Donor an der Isomerisierung des intermediär auftretenden cyclischen Allens ist denkbar.

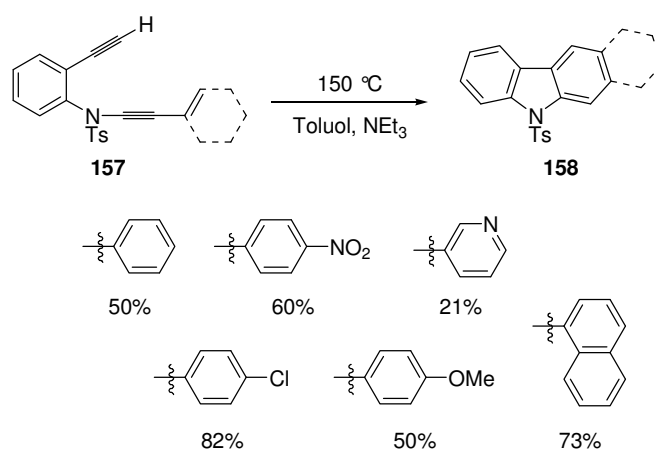


Schema 41: Synthese von Indolinen nach *Danheiser*

Tabelle 4: Synthese von Indolinen nach *Danheiser*

	EZG	R	Ausbeute [%]
1	Ts	TMS	56
2	Ts	H	51
3	Tf	TMS	68
4	Tf	H	56
5	CO ₂ Me	TMS	74
6	CO ₂ Me	H	56

Ein ähnlicher Ansatz wird in der Synthese benzanellierter Carbazole (**158**) nach *Saá* verfolgt, in der als Enin-Einheit auch Aromaten-substituierte Alkine (**157**) eingesetzt werden konnten.^[84]



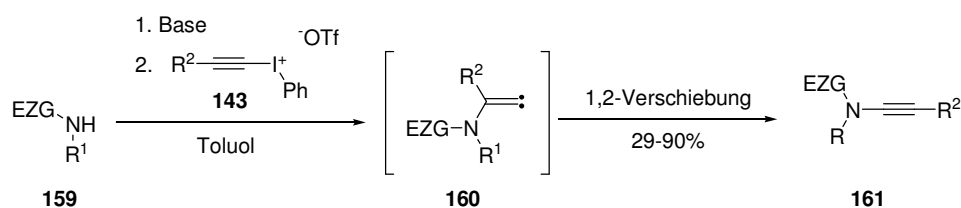
Schema 42: Synthese von Carbazolen nach *Saá*

3.1.2 Synthese von 1-Alkinylamiden

Zur Synthese von 1-Alkinylamiden haben sich drei unterschiedliche Methoden etabliert:

- 1) *N*-Alkylierung von Amiden mit Alkinyliodonium-Salzen
- 2) Kupfer-vermittelte Kreuzkupplungsreaktionen von 1-Halogen-1-alkinen mit Amiden
- 3) Eliminierungsreaktionen des Corey-Fuchs-Typs

1) Alkinyliodonium-Salze lassen sich als elektrophile Acetylen-Einheiten mit einer großen Zahl von Nucleophilen umsetzen. 1994 konnten *Stang* und *Zhdankin* diese Methode erfolgreich zur Synthese vielfältiger 1-Alkinylamine verwenden.^[85, 86] Von der Arbeitsgruppe *Witulski* wurde dieses Protokoll erfolgreich auf die Synthese von 1-Alkinylamiden übertragen.^[65, 82, 87, 88] So lassen sich ausgehend von einem deprotonierten Amid durch Umsetzen mit Alkinyliodonium-Salzen (**143**) die 1-Alkinylamide **161** erhalten

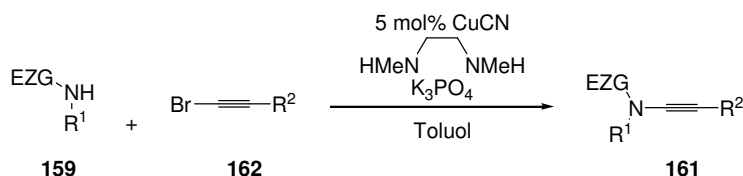


Schema 43: Synthese von 1-Alkinylamiden durch *N*-Alkylierung mit Alkinyliodonium-Salzen

Mechanistisch handelt es sich bei dieser Reaktion um eine nukleophile Addition am β -Kohlenstoffatom des Alkinyliodonium-Salzes **143**, wobei als Zwischenstufe das Alkylidencarben^[89] **160** entsteht, welches in einer 1,2-Verschiebung des Substituenten R² die Dreifachbindung bildet.^[90, 91] Eine Einschränkung erfährt diese Methode durch die begrenzten Möglichkeiten den Substituenten R² zu variieren. So sollte der Substituent R² für eine 1,2-Verschiebung geeignet sein und nicht mit dem Alkylidencarben-Intermediat **160** reagieren.^[92] In der Regel ist R² daher ein Wasserstoff-Atom, ein Trimethylsilyl- oder Aryl-Substituent.

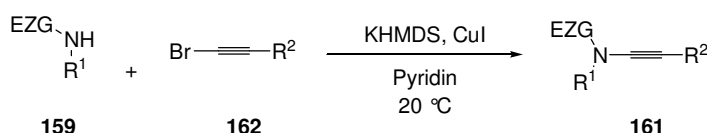
2) Eine Alternative zu der Synthese von 1-Alkinylamiden mit Iodoniumsalzen stellen kupfervermittelte Kreuzkupplungsreaktionen dar. Eine initiale Wirkung auf diesem Forschungsgebiet hatte die von *Buchwald* entwickelte kupfer-katalysierte Amidierung von Arylhalogen.^[93] Inspiriert durch *Buchwalds* Arbeiten gelang es in kurzer Zeit einer Reihe von Arbeitsgruppen diese Methode auf die Synthese von 1-Alkinylamiden zu übertragen. So berichtete die Arbeitsgruppe *Hsung* von der ersten erfolgreichen kupfer(I)-katalysierten Synthese von 1-Alkinylamiden.^[94] Die Reaktionsbedingungen in dieser ersten Arbeit sind

nahezu identisch mit den Bedingungen von *Buchwalds* Arylaminierung: Kupfer(I)-iodid wird als Katalysator, *N,N*-Dimethylamin als Ligand und Kaliumphosphat als Base verwendet. Ausgehend von Oxazolidin-2-onen werden so die entsprechenden 1-Alkinylamide **161** in guten Ausbeuten erhalten. Andere wichtige Amide wie Lactame, Imidazolidinone, acyclische Carbamate und insbesondere Sulfonamide sind schlechte Kupplungspartner.^[95]



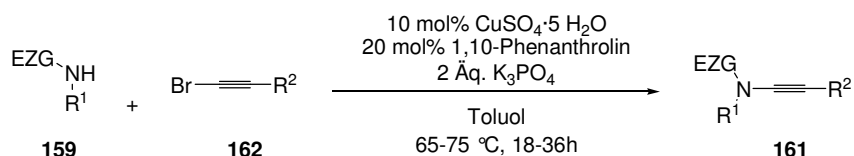
Schema 44: Synthese von 1-Alkinylamiden nach *Hsung*

Danheiser gelang durch den stöchiometrischen Einsatz von Kupfer(I)-Salzen eine Erweiterung des Substratspektrums auf Carbamate, Sulfonamide und Harnstoffderivate. Durch Deprotonierung mit Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDs) und anschließender Reaktion mit CuI wird das Amid **159** zunächst vollständig in das entsprechende Kupferderivat überführt und so eine Dimerisierung der Alkin-Einheit vermieden. Oxidative Addition des Bromacetylen (**162**) und abschließende reduktive Eliminierung liefert das 1-Alkinylamid **161**.



Schema 45: Synthese von 1-Alkinylamiden nach *Danheiser*

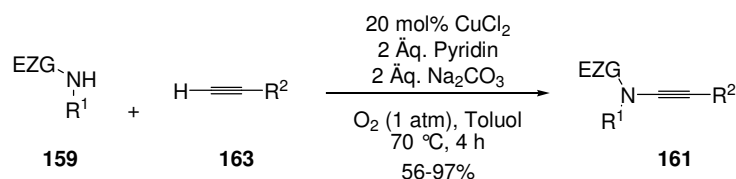
Durch die Optimierung des Kupfer-Katalysators (CuSO₄ · 5 H₂O, 1,10-Phenanthrolin, Kaliumphosphat) gelang der Arbeitsgruppe *Hsung* letztendlich auch die *N*-Alkinylierung einer großen Zahl unterschiedlicher Amide.



Schema 46

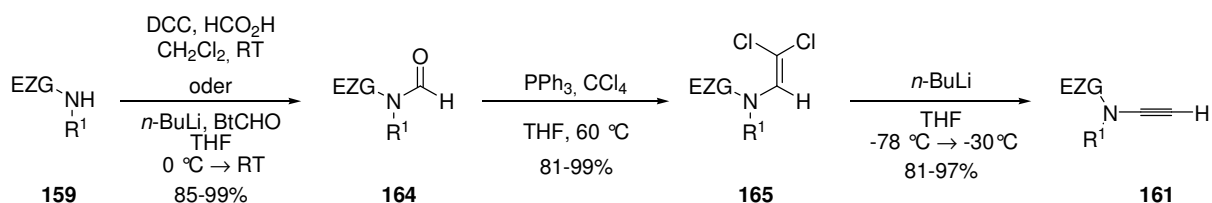
Eine neuere Entwicklung auf diesem Gebiet ist die Synthese von 1-Alkinylamiden durch die direkte kupfer-katalysierte oxidative Kupplung von terminalen Alkinen (**163**) mit einer Reihe von Stickstoff-Nukleophilen (**159**) (Schema 47).^[96] Die Synthese der reaktiven

1-Halogenalkine kann auf diesem Weg vermieden werden, jedoch erfordert dieses Protokoll einen Amid-Überschuß von fünf Äquivalenten.



Schema 47: Kupfer-katalysierte oxidative Amidierung von Alkinen; $\text{R}^2 = \text{Ph}, \text{TIPS}, \text{TBSO}(\text{CH}_2)_3, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$

3) Eine beliebte Methode, Alkine ausgehend von Aldehyden aufzubauen, ist das Corey-Fuchs-Verfahren.^[97] Die Arbeitsgruppe *Brückner* konnte diese Methode auf die Synthese von 1-Alkinylamiden übertragen.^[98]

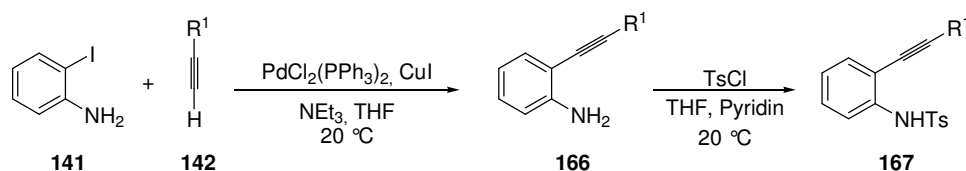


Schema 48: Synthese von 1-Alkinylamiden nach *Brückner*

Ausgehend von Toluolsulfonamiden (**159**) lassen sich die *N*-Formylamide (**164**) durch Reaktion mit Ameisensäure in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder durch die Reaktion des deprotonierten Amids mit Formylbenzotriazol (BtCHO) erhalten. Durch Umsetzung mit Triphenylphosphin und Tetrachlorkohlenstoff bei 60 °C werden anschließend die Dichlorvinylamide **165** dargestellt, die bei -78 °C durch Dehalogenierung mit Butyllithium in die 1-Alkinyamide **161** überführt werden können.

3.1.3 Grundlage der Diin-Synthese

Nach einer im Arbeitskreis *Witulski* erarbeiteten Synthesestrategie lassen sich Diin-Einheiten in wenigen Schritten ausgehend von 2-Iodanilin (**141**) synthetisieren. Zur Einführung der beiden Alkin-Funktionen wird in dieser Synthese auf die *N*-Alkinylierung mit Alkynyliodonium-Salzen und die palladium-katalysierte Sonogashira-Kreuzkupplung mit terminalen Alkinen zurückgegriffen.



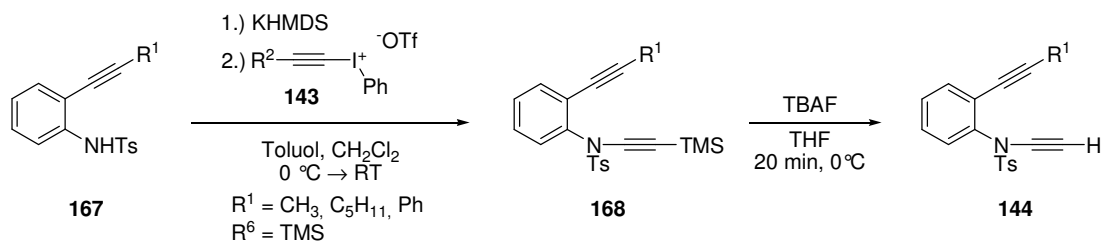
Schema 49: Synthese der Sulfonamide

Dieser Strategie folgend wurden in einer Sonogashira-Reaktion zunächst die Aniline **166a-d** synthetisiert. In der Regel wurden diese Verbindungen nach einer wäßrigen Aufarbeitung ohne weitere Reinigung mit Tosylchlorid und Pyridin in Tetrahydrofuran umgesetzt. Die Sulfonamide **167a-d** konnten so über zwei Stufen in Ausbeuten von 64-91% erhalten werden.

Tabelle 5: Synthese der Sulfonamide

	R ¹	167	Ausbeute [%]
1	CH ₃	167a	72
2	Ph	167b	91
3	C ₅ H ₁₁	167c	64
4	TMS	167d	80

Zur Darstellung der terminal unsubstituierten 1-Alkinyllamide **144a-c** (R¹ = CH₃, Ph, C₅H₁₁, R² = H) wurden die Sulfonamide **167a-c** in Toluol bei 0 °C mit einer 1M Kaliumhexamethyldisilazid-Lösung (KHMDS-Lösung) deprotoniert und mit den Alkynyliodonium-Salzen **143a** (R² = H) oder **143b** (R² = TMS) zur Reaktion gebracht (Schema 50). Auf diesen Weg waren die Diin-Einheiten im Multi-Gramm-Maßstab zugänglich, wobei es sich aus präparativen Gründen als vorteilhaft erwies, diese Verbindungen unter Verwendung des Alkynyliodonium-Salzes **143b** über die entsprechenden silylierten Diene **168** darzustellen.



Schema 50: Synthese von Diin-Einheiten durch *N*-Alkinylierung

Der sich daraus ergebende zusätzliche Reaktionsschritt wurde aufgrund des geringen präparativen Aufwandes und der zum Teil quantitativen Ausbeuten für die Deblockierung mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in Kauf genommen.

Die einfach substituierten Diene **144a-c** wurden nach dieser Reaktionssequenz in durchgehend hohen Ausbeuten erhalten.

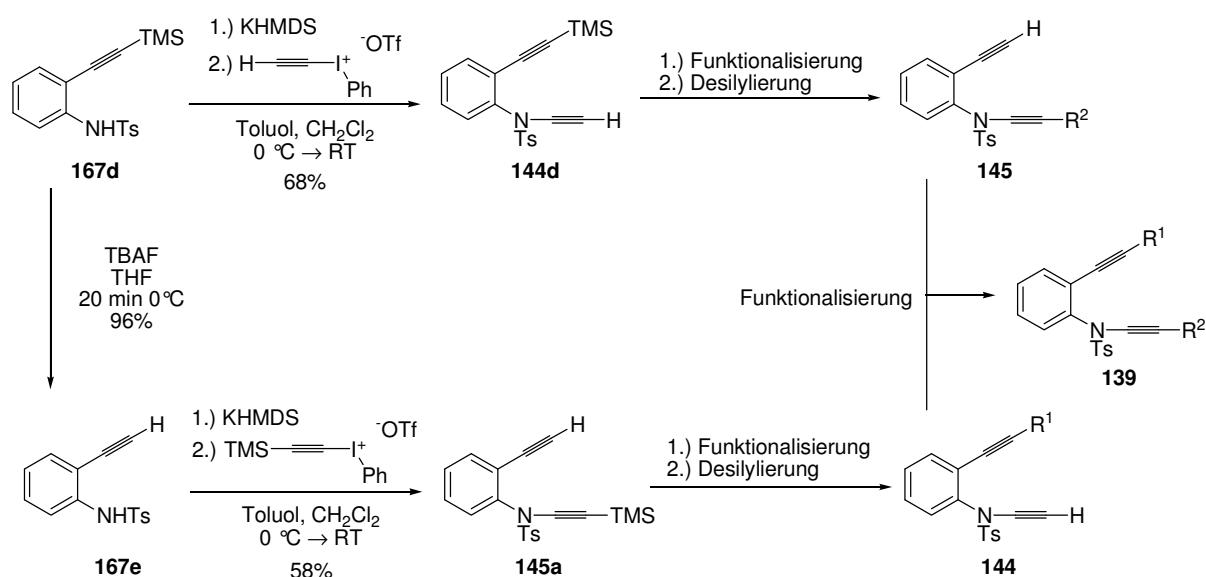
Tabelle 6: Synthese von Diin-Einheiten durch *N*-Alkinylierung

	R ¹	144	Ausbeute [%] Alkinylierung	Ausbeute [%] Deblockierung
1	CH ₃	144a	95	87
2	Ph	144b	84	99
3	C ₅ H ₁₁	144c	61	87

3.1.4 Funktionalisierung der Diin-Einheiten

Während die Sonogashira-Reaktion mit 2-Iodanilin und einem substituierten Alkin eine einfache Variation des Substituenten R¹ ermöglicht, ist die Einführung des Substituenten R² mit Hilfe von Alkinyliodonium-Salzen auf wenige funktionelle Gruppen beschränkt. So gelingt unter Verwendung von Alkinyliodonium-Salzen in der Regel nur die Übertragung von Trimethylsilyl- oder Phenyl-substituierten sowie terminal unsubstituierten Ethinyl-Einheiten in akzeptablen Ausbeuten. Auch wenn somit eine direkte Einführung des Substituenten R² in der gewünschten Variationsbreite mit Alkinyliodonium-Salzen nicht möglich ist, bietet die Option eine Trimethylsilyl-substituierte oder terminalen unsubstituierten Ethinyl-Einheit einzuführen einen einfachen Zugang zu mono-funktionalisierten 1,6-Diin-Einheiten. So wurden mit einer einfachen Schutzgruppenstrategie, ausgehend von dem Trimethylsilyl-substituierten Sulfonamid **167d** (R¹ = TMS), durch Umsetzung mit Alkinyliodonium-Salz **143a** (R² = H) der Diin-Baustein **144d** und durch Desilylierung mit Tetrabutylammonium-fluorid (TBAF) und anschließende Reaktion mit Alkinyliodonium-Salz **143b** (R² = TMS) der Diin-Baustein **145a** erhalten (Schema 51).

Beide Bausteine eignen sich ebenso wie die zuvor synthetisierten mono-substituierten Diene **144a-c** (R¹ = CH₃, C₅H₁₁, Ph, R² = H) für eine weitere Funktionalisierung der terminalen acetylenischen Kohlenstoffatome. Monosubstituierte 1,6-Diene (**144** oder **145**) sollten letztendlich durch einen Deblockierungsschritt erhalten werden.



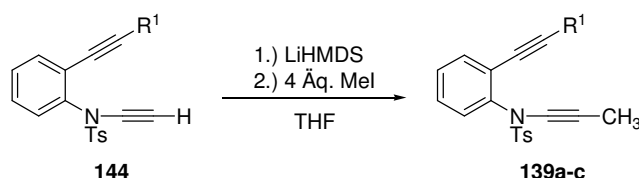
Schema 51: Synthese von monosubstituierten 1,6-Diin-Einheiten

Die Synthese von zweifach-substituierte α,ω -Diin-Einheiten (**139**) aus den so erhaltenen Bausteinen **144** und **145** durch einen sich anschließenden weiteren Funktionalisierungsschritt vervollständigt diese Synthesestrategie.

Im Rahmen dieser Arbeit kamen zur weiteren Funktionalisierung der terminalen acetylenischen Kohlenstoffe zwei unterschiedliche Methoden zum Einsatz: a) Die Addition von Elektrophilen b) Palladium-katalysierte Kreuzkupplungs-Reaktionen. Die Ergebnisse dieser Bemühungen werden in den folgenden zwei Abschnitten ausgeführt.

3.1.4.1 Addition von Elektrophilen

Im Gegensatz zu klassischen Alkinen können terminal unsubstituierte 1-Alkinyllamine nicht kontrolliert deprotoniert werden.^[61, 62, 99] *N*-funktionalisierte Alkinyllamine zeigen ein differenziertes Reaktionsverhalten. So gelingt die Deprotonierung mit Lithiumhexamethyldisilazid (LiHMDS) und die anschließende Addition von Elektrophilen wie Methyljodid,^[94, 100] Butylbromid^[101], Pentylbromid^[102] oder Hexanal^[103]. Dieses bewährte Protokoll sollte auch zur Funktionalisierung der terminalen acetylenischen Kohlenstoffatome des vorliegenden Diin-Systems verwendet werden. Dazu wurden die Diine **144a**, **144b** und **144d** bei -78°C mit 1.5 Äquivalenten LiHMDS lithiiert und bei -50°C mit vier Äquivalenten Methyljodid umgesetzt. Die methylierten Diine **139a**, **139b** und **139c** konnten so in nahezu quantitativen Ausbeuten erhalten werden.



Schema 52: Funktionalisierung der Diin-Einheiten durch Methylierung

Tabelle 7: Funktionalisierung der Diin-Einheiten durch Methylierung

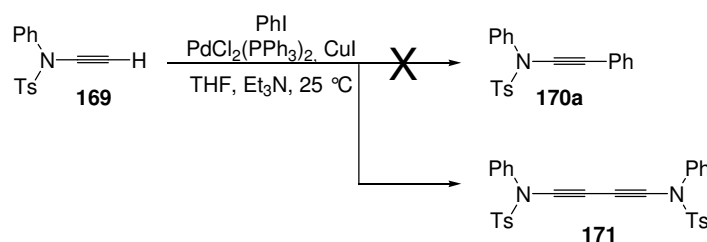
	R ¹	Produkt	Ausbeute [%]
1	CH ₃	139a	98
2	Ph	139b	95
3	TMS	139c	96

3.1.4.2 Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen

Als eine zuverlässige und breit anwendbare Methode zur Funktionalisierung von terminal unsubstituierten acetylenischen Kohlenstoffatomen hat sich die palladium-katalysierte Kreuzkupplung mit Aryl- oder Alkenylhalogeniden erwiesen.^[104] Für das vorliegende Problem, eine möglichst einfache Variation der 1,6-Diin-Einheiten zu erreichen, erschien dieser Weg daher als erfolgversprechend.

1) Sonogashira-Kreuzkupplungen

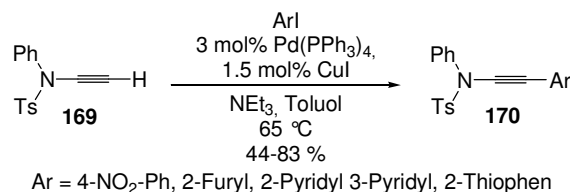
Der wohl bekannteste Vertreter der palladium-katalysierten sp-sp²-Kreuzkupplungen, die Kupfer-cokatalysierte Sonogashira-Reaktion^[105, 106], konnte im Gegensatz zu klassischen Alkinen erst nach einigen erfolglosen Versuchen^[107, 108] auf die Substanzklasse der 1-Alkinylamide übertragen werden. So erhält man unter klassischen Sonogashira-Bedingungen [Pd(II)-Katalysator, CuI und Et₃N als Base] in der Reaktion des Inamids **169** mit Iodbenzol statt des gewünschten Phenyl-substituierten Inamids **170a** ein komplexes Produktgemisch, welches das Dimer **171** als Hauptkomponente enthält.



Schema 53: Erste Versuche zur Sonogashira-Reaktion mit 1-Alkinylamiden

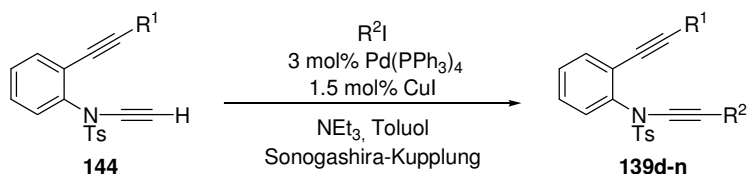
Diese konkurrierende Alkin-Homokupplung läßt sich, wie *Hsung* gezeigt hat, durch eine zeitverzögerte Zugabe des Kupfer-Katalysators vermeiden.^[109] Unter leicht veränderten

Reaktionsbedingungen wurden auf diese Weise diverse Aryl-substituierte 1-Alkinylamide (**170**) synthetisiert.



Schema 54: Sonogashira-Kupplung von 1-Alkinylamiden mit Aryliodiden nach *Hsung*

Diese Methode ließ sich erfolgreich auf die Funktionalisierung des vorliegenden Diin-Systems übertragen. Die Reaktion der Diine **144d** (R¹ = TMS, R² = H) und **145a** (R¹ = H, R² = TMS) mit Iodbenzol, Vinylidid, 3-Iod-(*N*-Tosyl)indol, 2-Iodpyridin, 3-Iodpyridin oder 2-Iod-6-methoxychinolin lieferte unter diesen Bedingungen die entsprechend substituierten Diine **139d-n** in Ausbeuten von 31-87 %. Die durchgeführten Reaktionen und erhaltenen Produkte sind in Tabelle 8 (Seite 40, Methode A) zusammengefaßt.



Schema 55: Sonogashira-Kupplung der Diene-Einheiten mit Aryliodiden

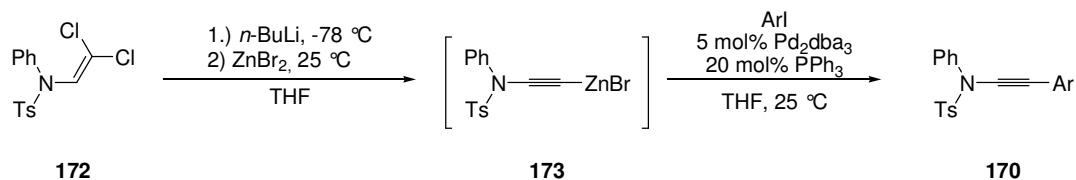
In diesen Reaktionen war in der Regel die Bildung zahlreicher Nebenprodukte zu beobachten, die sich im Einzelfall durch eine Optimierung der Reaktionsbedingungen, im besonderen der Reaktionstemperatur und eingesetzten Menge an Kupfer-Katalysator, unterdrücken ließen.

Im Fall der Kupplungsreaktionen mit 3-Iod-(*N*-Tosyl)indol und Vinylidid (Tabelle 8, Eintrag 2+3) wurde die Ausbeute durch eine Reaktionsführung bei Raumtemperatur und die portionsweise Zugabe von Kupferiodid deutlich gesteigert.

Die hohe Abhängigkeit der Reaktionsbedingungen und Ausbeute vom eingesetzten Substrat und die niedrigen Ausbeuten in den Kreuzkupplungsreaktionen der Pyridin-substituierten Diene (Tabelle 8, Eintrag 4-6, 8, 10 und 11) gaben Anlaß, nach alternativen Synthesemethoden zu suchen. Neben der Sonogashira-Kupplung wurde daher in dieser Arbeit ein Protokoll zur Kupplung von 1-Alkinylamiden mit Halogenaromaten unter Negishi-Bedingungen erarbeitet.

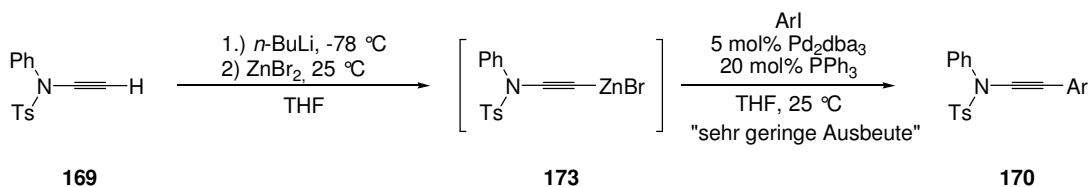
2) Negishi-Kreuzkupplungen

Wie von Saá berichtet, lassen sich Aryl-substituierte 1-Alkinylamide ausgehend von Dichlorvinylamid **172** synthetisieren.^[107]



Schema 56: Synthese von 1-Alkinylamiden nach Saá

Durch Umsetzen mit zwei Äquivalenten *n*-Butyllithium gefolgt von der Zugabe von Zinkbromid wird zu diesem Zweck intermediär das Zinkacetylid **173** erzeugt, welches anschließend in einer Negishi-Kupplung mit einer Reihe unterschiedlicher Aryl- und Alkenyliodiden unter Bildung der internen Alkine **170** gekuppelt werden konnte. Überraschenderweise ließen sich nach der gleichen Reaktionsfolge ausgehend von 1-Alkinylamid **169** die Aryl-substituierten Alkinylamide **170** nur in geringen Ausbeuten und als Gemisch mit dem Homoalkin-Kupplungsprodukt erhalten.



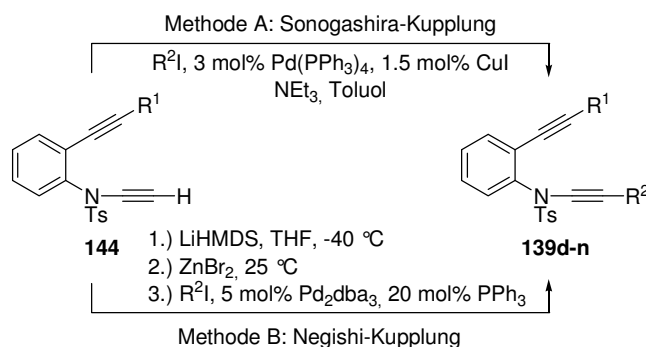
Schema 57: Erste Versuche zur Negishi-Kupplung mit 1-Alkinylamiden

Auf Grundlage dieser Ergebnisse wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine alternative Methode zur Funktionalisierung von 1-Alkinylamiden entwickelt. Durch Variation der eingesetzten Base konnten diese Methode deutlich verbessert werden. So wurden optimale Ergebnisse schon durch die Verwendung der Base Lithiumhexamethyldisilazid (LiHMDS) anstatt Butyllithiums erzielt. Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte die Negishi-Kreuzkupplung mit einer Reihe von Alkenyl- und Aryliodiden erfolgreich durchgeführt werden.

Tabelle 8: Funktionalisierung von 1,6-Diin-Einheiten unter (A) Sonogashira- oder (B) Negishi-Bedingungen

	Diin	R ¹	R ²	ArI	Ausbeute [%]		Produkt
					Methode A	Methode B	
1	144d	TMS	H	Iodbenzol	63	n.b.	139d
2	144d	TMS	H	3-Iod-(<i>N</i> -Tosyl)indol	32-82	92	139e
3	144d	TMS	H	Vinyliodid	26-76	86	139f
4	144d	TMS	H	2-Iodpyridin	44	95	139g
5	144d	TMS	H	3-Iodpyridin	76-87	97	139h
6	144d	TMS	H	2-Iod-6-Methoxychinolin	38	95	139i
7	144a	CH ₃	H	Iodbenzol	n.b.	66-76	139j
8	144a	CH ₃	H	2-Iod-6-methoxychinolin	n.b.	71	139k
9	144b	Ph	H	Iodbenzol	n.b.	92	139l
10	145a	H	TMS	2-Iodpyridin	52	88	139m
11	145a	H	TMS	3-Iodpyridin	31	87	139n

Die palladium-katalysierte Kreuzkupplung zur Funktionalisierung der 1,6-Diine wurde somit unter Sonogashira- oder unter Negishi-Bedingungen durchgeführt. Die Ergebnisse der unterschiedlichen Sonogashira-Kupplungen (Methode A) und Negishi-Kupplungen (Methode B) sind in Tabelle 8 gegenübergestellt.

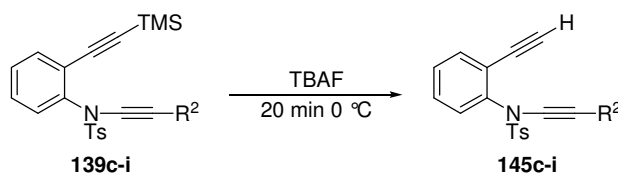


Schema 58: Palladium-katalysierte Funktionalisierung von 1,6-Dienen

Im Vergleich zu der palladium-katalysierten Kreuzkupplung unter Sonogashira-Bedingungen wurden unter Negishi-Bedingungen durchgehend hohe Ausbeuten erzielt. Die für die Sonogashira-Kupplung beobachtete Bildung von zahlreichen Nebenprodukten konnte durch das Einbringen der Alkin-Einheit in die Reaktion als Zinkacetylid vollständig unterdrückt werden.

3.1.4.3 Desilylierung mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF)

Die Synthese monosubstituierter 1,6-Diine wurde durch die Abspaltung der Trimethylsilyl-Schutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in THF bei 0 °C abgeschlossen. In durchgehend hohen Ausbeuten wurden so aus den zuvor durch Methylierung oder palladium-katalysierten Kreuzkupplungen erhaltenen Diinen **139c-i** (R¹ = TMS) die Diine **145c-i** (R¹ = H) synthetisiert.



Schema 59: Abspaltung der Silylschutzgruppe

Tabelle 9: Abspaltung der Silylschutzgruppe

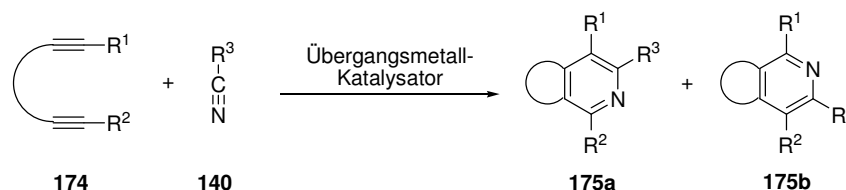
Edukt	R ²	Produkt	Ausbeute [%]
1 139c	CH ₃	145c	99
2 139d	Phenyl	145d	97
3 139e	3-Iod-(<i>N</i> -Tosyl)indolyl	145g	91
4 139f	Vinyl	145h	91
5 139g	2-Iodpyridyl	145f	85
6 139h	3-Iodpyridyl	145e	99
7 139i	6-Methoxy-2-chinolinyl	145i	99
8 144d	TMS	145j	95

Auf analoge Weise wurden durch Deblockierung mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) Diin **139m** (R¹ = 2-Pyridyl, R² = TMS) in 92% iger Ausbeute in das Diin **144e** (R¹ = 2-Pyridyl, R² = H) und Diin **144d** (R¹ = TMS, R² = H) in 95%iger Ausbeute in das Diin **145j** (R¹ = H, R² = H) überführt.

3.2 Synthese von Carbolinen durch [2+2+2]-Cycloaddition

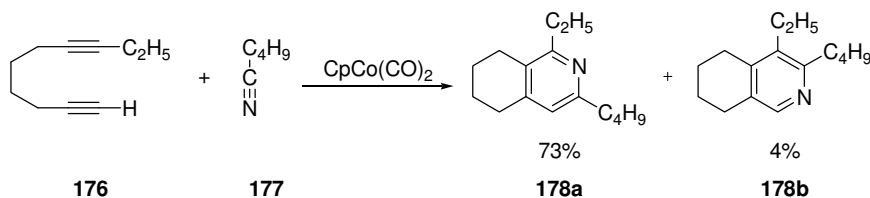
3.2.1 Die Regiochemie der [2+2+2]-Cycloaddition von α,ω -Diinen

Die [2+2+2]-Cycloaddition von α,ω -Diinen und Nitrilen ist eine nützliche Methode um anellierte Pyridin-Ringsysteme aufzubauen, da im Gegensatz zu der vollständig intermolekularen Variante der [2+2+2]-Cycloaddition durch die Verknüpfung der beiden Alkin-Einheiten das Substitutionsmuster für vier der sechs aromatischen Positionen des Pyridin-Produkts vorbestimmt wird. Werden unsymmetrische α,ω -Diene (**174**) mit einer Nitril-Einheit zur Reaktion gebracht, so können in Abhängigkeit von der Regiochemie der Reaktion zwei unterschiedliche Pyridin-Produkte (**175a** und **175b**) erhalten werden.

Schema 60: [2+2+2]-Cycloaddition von α,ω -Diinen

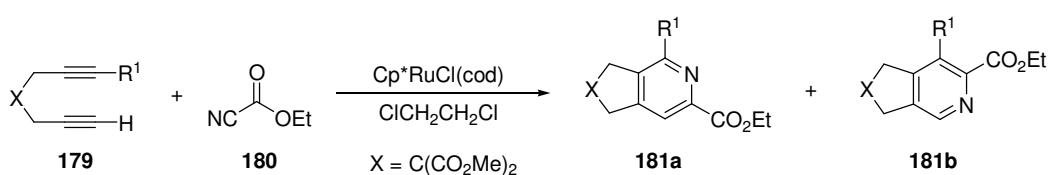
Da der flexible Aufbau von vielfältig substituierten Aromaten eine besondere Stärke der [2+2+2]-Cycloaddition darstellt, ist es um so überraschender, daß das Problem der Regioselektivität dieser Reaktion in der Regel durch den Einsatz symmetrisch verbrückter und symmetrisch substituierter (R¹ = R²) α,ω -Diin-Einheiten umgangen wird. Bis vor

wenigen Jahren war die von *Vollhardt* publizierte cobalt-katalysierte Reaktion von 1,7-Decadiin (**176**) mit Valeriansäurenitril (**177**) eines der wenigen Beispiele für die Synthese von Pyridinen aus unsymmetrischen α,ω -Diinen.^[110, 111, 112]



Schema 61: [2+2+2]-Cycloaddition von 1,7-Decadiin mit Valeriansäurenitril

Erst in den letzten Jahren wurde mit dem Einsatz anderer Übergangsmetall-Katalysatoren auch die Regiochemie der [2+2+2]-Cycloaddition von 1,6-Diinen systematischer bearbeitet. So konnte *Yamamoto* in der Cp^*RuCl -katalysierten Reaktion des unsymmetrischen Diins **160** mit Cyanameisensäureethylester (**180**) die beiden Regioisomere **181a** und **181b** erhalten.



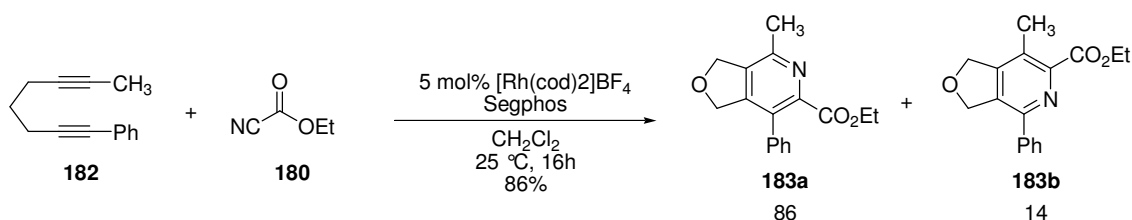
Schema 62: $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$ -katalysierte Cycloaddition von mono-substituierten 1,6-Diinen und Nitrilen

Mit der Einführung eines Methyl-Substituenten wird so, unabhängig von Natur der Verknüpfung X, in guten Selektivitäten das Regioisomer **181a** erhalten (Tabelle 10, Einträge 1-3). Ein terminaler Phenyl-Substituent führt hingegen bei geringer Geschwindigkeit der Reaktion zu einer deutlichen Verbesserung der Regioselektivität (Eintrag 4). Für einen elektronenziehenden Carboxymethyl-Substituenten ist die vollständige Umkehr der Regioselektivität zu beobachten (Eintrag 5).

Tabelle 10: $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$ -katalysierte Cycloaddition von 1,6-Diinen (**179**) und Nitrilen

	X	R ¹	Katalysator [mol%]	T [°C]	t [h]	Verhältnis [181a : 181b]	Ausbeute [%]
1	C(CO ₂ CH ₃) ₂	CH ₃	5	60	2	88 : 12	87
2	NTs	CH ₃	5	60	2	89 : 11	86
3	O	CH ₃	5	60	2	88 : 12	83
4	C(CO ₂ CH ₃) ₂	Ph	20	60	6	100 : 0	64
5	C(CO ₂ CH ₃) ₂	CO ₂ CH ₃	5	20	1	13 : 87	78

Ein ebenfalls zur Katalyse der [2+2+2]-Cycloaddition von 1,6-Diinen und elektronenarmen Nitrilen geeigneter Übergangsmetall-Komplex ist der kationische Rhodium(I)-Komplex $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4/\text{BINAP}$.^[113] Während für diesen Katalysator zahlreiche Synthesen von anellierten Pyridinen ausgehend von symmetrischen α,ω -Diinen bekannt sind, ist die Regiochemie dieses Katalysators bisher nicht näher untersucht worden. In den wenigen bekannten unsymmetrischen Pyridin-Synthesen, wie z. B. die Cycloaddition des Diins **182** mit Cyanameisensäureethylester (**180**), zeigt er jedoch eine ausgesprochen hohe Regioselektivität.^[114]

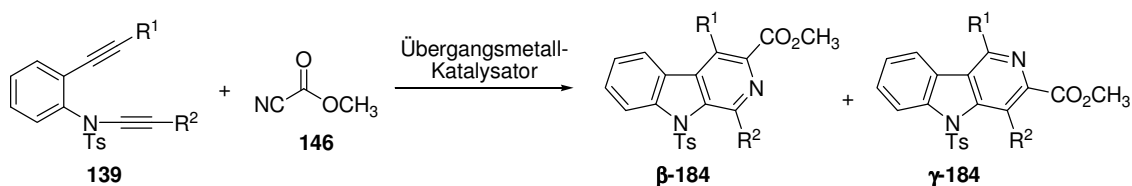


Schema 63: $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4/\text{BINAP}$ -katalysierte Cycloaddition eines unsymmetrischen Diins

Mit der Möglichkeit, elektronenarme Nitrile in die [2+2+2]-Cycloaddition einzubringen, stellen der Cp^*RuCl - und der kationische $\text{Rh}(\text{I})/\text{BINAP}$ -Komplex eine ideale Ergänzung zu den etablierten Cobalt-Katalysatoren dar.

3.2.2 Einleitende Studie zur [2+2+2]-Cycloaddition

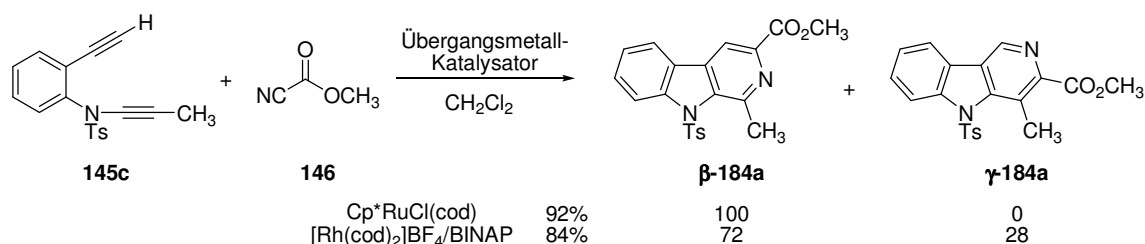
Entsprechend der Synthesestrategie dieser Arbeit sollten die zuvor dargestellten 1,6-Diineinheiten in einer übergangsmetall-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition mit Cyanameisensäuremethylester zu Carbolinen umgesetzt werden. Zwei unterschiedliche Katalysatoren fanden im Rahmen dieser Arbeit Anwendung: Der Ruthenium-Komplex $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$ und der kationische Rhodium-Komplex $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4/\text{BINAP}$. Beide Komplexe sind geeignet, die [2+2+2]-Cycloaddition von α,ω -Diinen und elektronenarmen Nitrilen zu katalysieren.



Schema 64: Synthese von Carbolinen durch [2+2+2]-Cycloaddition

Um Einblick in die Regioselektivität der [2+2+2]-Cycloaddition zu erhalten, wurden zunächst die einfachen Modellverbindungen **145c** ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_3$) und **144a** ($R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$) mit Cyanameisensäuremethylester (**146**) umgesetzt.

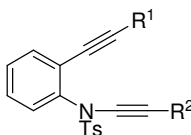
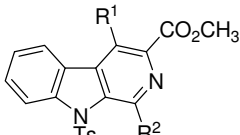
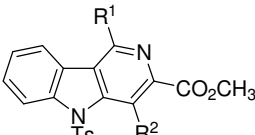
Die Cp^*RuCl -katalysierte Reaktion von Diin **145c** ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_3$) lieferte ausschließlich das β -Carbolin **β -184a** unter milden Reaktionsbedingungen (10 mol%, 2 Äq. Nitril **146**, CH_2Cl_2 , 25 °C) in 92%iger Ausbeute. Durch langsames Zutropfen einer Diin-Lösung zu einer Lösung aus Nitril und Katalysator ließ sich die Bildung von Diin-Trimerisierungsprodukten nahezu vollständig unterdrücken (Tabelle 6, Eintrag 1).



Schema 65: [2+2+2]-Cycloaddition des Diins **145c** mit Cyanameisensäuremethylester

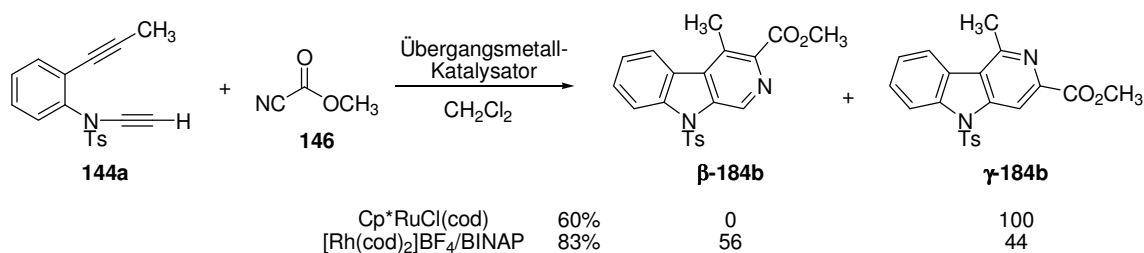
Die Cycloadditionsversuche mit dem kationischen $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4/\text{BINAP}$ -Komplex lieferten im Gegensatz zu den hoch regioselektiven Cp^*RuCl -katalysierten Reaktionen eine Mischung aus β - und γ -Carbolin **184a**. Ausgehend von Diin **145c** ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_3$) wurde durch Umsetzung mit 10 Äquivalenten Cyanameisensäuremethylester bei Raumtemperatur das β -Carbolin **β -184a** und das γ -Carbolin **γ -184a** in 84%iger Ausbeute und einem Regioisomeren-Verhältnis von 72 zu 28 erhalten (Eintrag 2). Deutlich diffiziler gestaltete sich die Cp^*RuCl -katalysierte Reaktion des Diins **144a** ($R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$). Unter identischen Reaktionsbedingungen, Zutropfen einer Diin-Lösung bei Raumtemperatur, konnte keine Umsetzung erreicht werden (Eintrag 3). Langsames Zutropfen einer Diin-Lösung innerhalb von 4 h bei 80 °C in Dichlorethan und anschließendes Nachrühren für weitere 12 h bei dieser Temperatur führte zu einer geringen Ausbeute an γ -Carbolin **γ -184b** (Eintrag 4).

Tabelle 11:^a [2+2+2]-Cycloaddition der Diene **144a** und **145c**

Diin	Kat. [mol%]	Nitril [Äq]	T [°C]	Regioisomeren-Verhältnis		Ausb. [%]			
				β - 184	γ - 184				
 $R^1 =$ $R^2 =$									
1	H	CH ₃	145c	Ru, 10	2	25	100	0	92
2	H	CH ₃	145c	Rh, 3	10	25	72	28	84
3	CH ₃	H	144a	Ru, 10	40	25	-	-	0 ^b
4	CH ₃	H	144a	Ru, 10	10	80	0	100	19 ^b
5	CH ₃	H	144a	Ru, 10	5	120	0	100	22
6	CH ₃	H	144a	Ru, 10	40	120	0	100	45
7	CH ₃	H	144a	Ru, 10	50	120	0	100	60
8	CH ₃	H	144a	Rh, 3	10	25	56	44	83

^a Ru = Cp*RuCl(cod), Rh = [Rh(cod)₂]BF₄/BINAP; ^bUmsatz mittels ¹H-NMR bestimmt

Als zweckmäßig erwies sich letztlich eine Reaktionsführung im geschlossenen Schlenk-Rohr, die das Erhitzen einer Dichlorethan- oder Dichlormethan-Reaktionslösung auf 120 °C gestattet. Unter diesen Bedingungen war die vollständige Umsetzung des Startmaterials zu beobachten (Eintrag 5), wobei die moderate Ausbeute an Carbolin γ -**184b** durch die Bildung des Diin-Trimerisierungsproduktes bedingt ist. Durch eine Erhöhung der eingesetzten Nitril-Menge auf 50 Äquivalente ließ sich die Diin-Trimerisierung unterdrücken, so daß das γ -Carbolin γ -**184b** in einer Ausbeute von 60% erhalten werden konnte (Eintrag 6+7).^[115]



Schema 66: [2+2+2]-Cycloaddition des Diins **144a** mit Cyanameisensäuremethylester

Die entsprechende [Rh(cod)₂]BF₄/BINAP-katalysierte Reaktion des Diins **144a** (R¹ = CH₃, R² = H) liefert ohne weitere Optimierung eine Mischung der Carboline β -**184b** und γ -**184b** in einer Ausbeute von 83 % bei einem geringen Überschuß an β -Carbolin.

3.2.3 [2+2+2]-Cycloaddition monosubstituierter Diene

Die ersten erfolgversprechenden Versuche der Modellstudie sollten im Folgenden auf die [2+2+2]-Cycloaddition weiterer monosubstituierter Diene übertragen werden. Als Resultat der Modellstudie wurden für diese Cycloadditions-Versuche drei unterschiedliche Reaktionsbedingungen eingesetzt:

Methode A: Zu einer Lösung aus 10 mol% Cp*RuCl(cod) und 10 Äquivalenten Cyanameisensäuremethylester in Dichlormethan wird bei 35 °C und innerhalb von 2 h eine Lösung aus α,ω -Diin in Dichlormethan zugetropft.

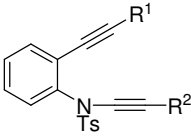
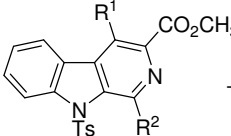
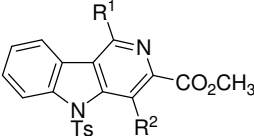
Methode B: In einem geschlossenen Schlenk-Rohr wird eine Lösung aus 10 mol% Cp*RuCl(cod), 40 Äquivalenten Cyanameisensäuremethylester und α,ω -Diin in Dichlormethan oder Dichlorethan für 2 h auf 120 °C erhitzt.

Methode C: Zu einer Lösung aus 3 mol% [Rh(cod)₂]BF₄/BINAP in Dichlormethan werden 10 Äquivalenten Cyanameisensäuremethylester und eine Lösung aus α,ω -Diin in Dichlormethan zugegeben und die erhaltene Lösung für 2h bei Raumtemperatur gerührt.

Unter diesen Bedingungen ließen sich die Diene **144c** ($R^1 = C_5H_{11}$, $R^2 = H$) und **144b** ($R^1 = Ph$, $R^2 = H$) sowie die das Diin **145d** ($R^1 = H$, $R^2 = Ph$) erfolgreich zu den entsprechenden Carbolinen umsetzen. Wie schon in der Modellstudie verliefen die Cp*RuCl-katalysierten Reaktionen unter vollständiger Regioselektivität. So wurden in den Cycloadditionen der Diene **144c** und **144b** die γ -Carboline **γ -184c** und **γ -184d** sowie in der Reaktion des Diins **145d** das β -Carbolin **β -184e** in Ausbeuten zwischen 52 und 57% erhalten.

In den entsprechenden [Rh(cod)₂]BF₄-katalysierten Cycloadditionen mit Cyanameisensäuremethylester wurden Mischungen aus β - und γ -Carbolinen erhalten, wobei im Gegensatz zu den zuvor durchgeführten Reaktionen der Methyl-substituierten Diene **144a** und **145c** alle Reaktionen ebenfalls unter hoher Regioselektivität verliefen. So konnte in Analogie zu den Cp*RuCl-katalysierten Reaktionen in den Cycloadditionen der Diene **144c** ($R^1 = C_5H_{11}$, $R^2 = H$) und **144b** ($R^1 = Ph$, $R^2 = H$) γ -Carboline und in der Cycloaddition des Diins **145d** ($R^1 = H$, $R^2 = Ph$) das β -Carbolin **β -184e** als Hauptregioisomere erhalten werden.

Tabelle 12:^a [2+2+2]-Cycloaddition monosubstituierter Diene

Diin	Methode	Regioisomerenverhältnis		Produkt	Ausb [%]		
		β -	γ -				
	Übergangsmetall-Katalysator Methode A, B oder C						
R ¹ =	R ² =						
1 C ₅ H ₁₁	H	144c	Ru, B Rh, C	0 5	100 95	184c	52 55
2 Ph	H	144b	Ru, B Rh, C	0 28	100 72	184d	57 65
3 TMS	H	144d	Ru, A Rh, C	- -	- -	184f	0 0
4 H	Ph	145d	Ru, A Ru, B Rh, C	100 100 92	0 0 8	184e	57 61 95
5 H	TMS	145a	Ru, A Rh, C	- -	- -	184g	0 0

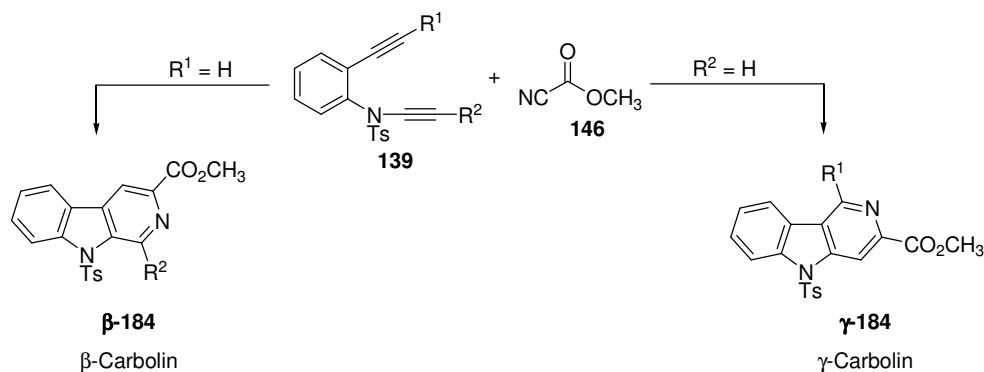
^a Ru = Cp^{*}RuCl(cod), Rh = [Rh(cod)₂]BF₄/BINAP

Die Silyl-substituierten Diene **144d** und **145a** konnten unter den gewählten Reaktionsbedingungen weder in den Cp^{*}RuCl- noch in den [Rh(cod)₂]BF₄/BINAP-katalysierten Cycloadditionen mit Cyanameisensäuremethylester zu den entsprechenden Carbolinen umgesetzt werden. In allen Reaktionen war dünnschichtchromatographisch und NMR-spektroskopisch nur das eingesetzte Startmaterial nachweisbar.

3.2.3.1 Diskussion

Cp^{*}RuCl-katalysierte [2+2+2]-Cycloadditionen

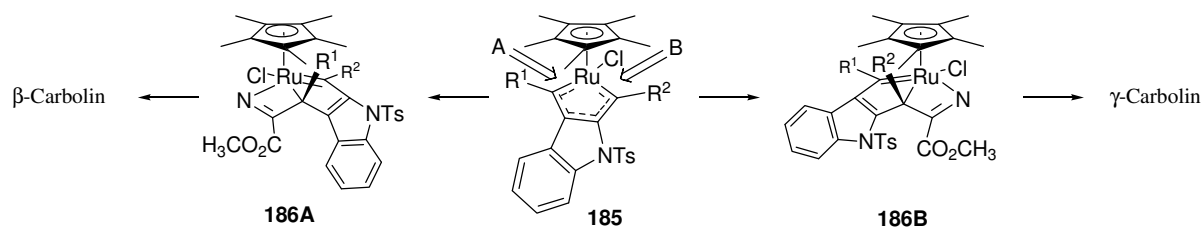
Die durchgeführten ruthenium-katalysierten [2+2+2]-Cycloadditionen der monosubstituierten Diene mit Cyanameisensäuremethylester verliefen unter ausgesprochen hoher Regioselektivität. In Abhängigkeit von der Substitution der Diin-Einheit wurden in diesen Reaktionen entweder β - oder γ -Carboline erhalten. Es konnte dabei jeweils das Regioisomer erhalten werden, bei dem, wie in Schema 67 gezeigt, der Pyridin-Stickstoff in α -Position zum Substituenten des eingesetzten Diins liegt.



Schema 67: Regioselektivität Cp*RuCl-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition monosubstituierter Diene

Diese Regioselektivität wurde auch schon für die Cp*RuCl-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition einfacher mono-substituierter α,ω -Diene beobachtet (Abschnitt 3.2.1). Eine Erklärung für diesen regioselektiven Reaktionsverlauf bietet der von *Yamamoto* vorgeschlagene Mechanismus der ruthenium-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition.^[52]

Nach diesem Mechanismus wird zunächst durch die oxidative Addition der beiden Alkin-Funktionen der Diin-Einheit der Ruthenacyclopentadien-Komplexes **185** gebildet. Der die Regioselektivität bestimmende Schritt der Cp*RuCl-katalysierten Cycloaddition ist die sich anschließende [2+2]-Cycloaddition eines Nitrils an eine Ruthenium-Kohlenstoff-Bindung des Ruthenacyclopentadien-Komplexes **185**. Bei unsymmetrischen α,ω -Diinen läßt sich dabei, wie in Schema 68 gezeigt, zwischen zwei unterschiedlichen Bindungen (A oder B) differenzieren.



Schema 68: Einfluß der Substituenten auf die Regiochemie der Reaktion

Während die Addition des Nitrils an Bindung A über den Azaruthenabicyclo[3.2.0]-heptatrien-Komplex **186A** zur Bildung von β -Carbolinen führt, werden durch die Addition an Bindung B über Komplex **186B** γ -Carbolinen erhalten. Nach *Yamamoto* sind nun die sterischen Wechselwirkungen der Substituenten R^1 und R^2 mit dem Cp*-Liganden, die sich in den Komplexen **186A** und **186B** ergeben, entscheidend für den regiochemischen Ausgang der Reaktion. Unterscheiden sich die Substituenten R^1 und R^2 in ihrem sterischen Anspruch, so wird bevorzugt der Komplex gebildet, in welchem der kleinere Substituent in die Richtung

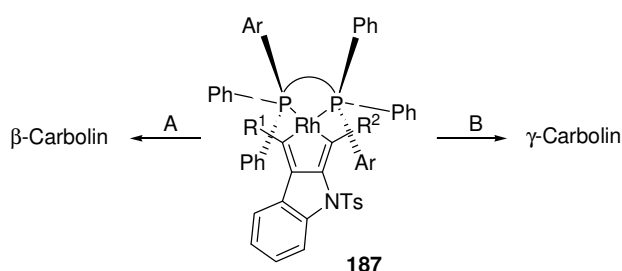
des Cp*-Liganden zeigt. Für die monosubstituierten Diene **145c** und **145d** ($R^1 = H$) verläuft die Reaktion daher über den energetisch günstigeren Komplex **186A** zu β -Carbolinen, während die Cycloaddition der Diene **144a-c** ($R^2 = H$) über **186B** bevorzugt zu γ -Carbolinen führt.

[Rh(cod)₂]BF₄-katalysierte [2+2+2]-Cycloadditionen

Der ebenfalls eingesetzte [Rh(cod)₂]BF₄/BINAP-Katalysator zeigte in den [2+2+2]-Cycloadditionen der monosubstituierten Diene mit Cyanameisensäuremethylester eine vergleichbare Reaktivität wie der zuvor eingesetzte Cp*RuCl-Katalysator. So werden Regioisomeren-Mischungen der entsprechenden β - und γ -Carboline in durchgehend hohen Ausbeuten erhalten. Bevorzugt wird dabei, ebenso wie in den ruthenium-katalysierten Reaktionen, das Isomer gebildet, in dem der Pyridin-Stickstoff benachbart zu einem Substituenten der eingesetzten Diene liegt. Jedoch ist das Ausmaß der Regioselektivität von den Substituenten abhängig. Der Vergleich der Cycloadditionen der Diene **144a** ($R^1 = CH_3$, $R^2 = H$) und **144c** ($R^1 = C_5H_{11}$, $R^2 = H$) legt nahe, daß sterisch anspruchsvollere Substituenten auf Kosten der Reaktivität zu höheren Selektivitäten führen.

Die für die durchgeführten [2+2+2]-Cycloadditionen beobachtete Regioselektivität einfach-substituierter α,ω -Diene und Nitrile läßt sich für zahlreiche Übergangsmetall-Katalysatoren beobachten.

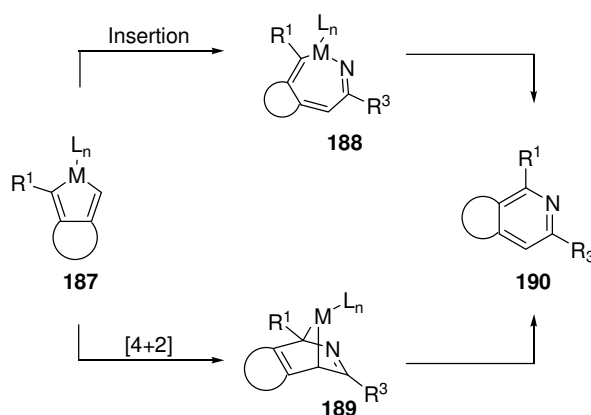
Für die [Rh(cod)₂]BF₄/BINAP-katalysierte Reaktionen sollte sich daher ein Mechanismus formulieren lassen, der dem allgemeinen Mechanismus („*Common Mechanism*“) der übergangsmetall-katalysierten [2+2+2]-Cycloadditionen nach *Schore* entspricht. Demzufolge würde durch die oxidative Addition der Alkin-Einheiten des Diens an das Rhodium-Metallzentrum zunächst der Rhodacyclopentadien-Komplex **187** gebildet.^[37a] Der Ursprung der Regioselektivität wäre dann in der regiospezifischen Reaktion des Nitrils mit diesem Komplex zu suchen.



Schema 69: Regioselektive Reaktion eines Nitrils mit Rhodacyclopentadien-Komplex **187**

Während die Bildung eines Metallacyclopentadien-Komplexes für andere Katalysatoren durch die Isolierung dieser Komplexe gestützt wird, ist der Mechanismus der sich anschließenden Reaktion mit einer weiteren Nitril-Einheit nicht vollständig geklärt.^[48]

Für diesen Schritt werden zwei unterschiedliche Reaktionswege, ein Insertions- und ein Hetero-Diels-Alder-Mechanismus, diskutiert (Schema 70). Der regioselektive Ausgang der Reaktion setzt im Falle des Insertionsmechanismus die regiospezifische Insertion des Nitrils unter Bildung des Intermediats **188** in die sterisch weniger gehinderte Metall-Kohlenstoff-Bindung des Metallacyclopentadiens voraus.



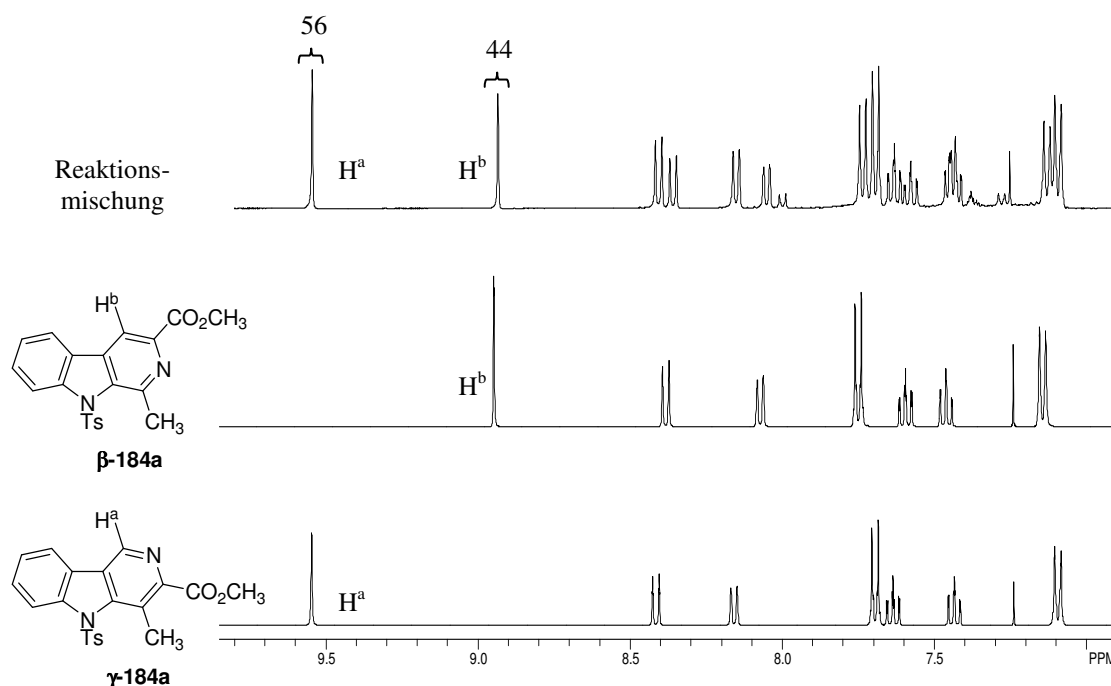
Schema 70: Übergangsmetall-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition einfach-substituierter α,ω -Diene

Ein Verlauf über eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion erfordert die regioselektive [4+2]-Cycloaddition des Nitrils und Metallacyclopentadiens unter Bildung des Intermediat **189**. In beiden Fällen wird durch eine reduktive Eliminierung letztendlich das bevorzugte Pyridin-Regioisomer **190** erhalten. Unabhängig davon welcher Reaktionsverlauf betrachtet wird, ist die beobachtete Selektivität auf sterische und elektronische Faktoren zurückzuführen. So ist anzunehmen, daß die Insertion des Nitrils in die sterisch weniger gehinderte oder elektronisch bevorzugte Metall-Kohlenstoff-Bindung erfolgen sollte. Ähnliche Überlegungen lassen sich für einen Reaktionsverlauf über eine [4+2]-Cycloaddition anstellen. Inwieweit welcher Mechanismus an der rhodium(I)-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition beteiligt ist und in welchem Ausmaß sterische oder elektronische Faktoren für den regiochemischen Ausgang verantwortlich sind, kann an dieser Stelle nicht geklärt werden.

3.2.3.2 Bestimmung der Regioisomeren-Verhältnisse und Strukturnachweis

Die Bestimmung der Regioisomeren-Verhältnisse erfolgte auf Grundlage der ¹H-NMR-Spektren der Isomergemische. Dazu wurde nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum

die gesamte Reaktionsmischung oder ein Aliquot NMR-spektroskopisch vermessen und das Regioisomeren-Verhältnis aus der Integrale ausreichend getrennter Signale ermittelt. Wie in Schema 71 am Beispiel des Carbolins **184a** gezeigt, erweisen sich für monosubstituierte Carboline die Protonen des neu gebildeten Pyridin-Rings als besonders geeignet, da sie aufgrund der direkten Nachbarschaft des Pyridin-Stickstoffs eine deutliche Tieffeld-Verschiebung und Trennung der Regioisomeren-Signale zeigen. Im Falle einer guten Trennung wurden weitere Signale, wie z. B. der Methyl-Gruppen der Tosyl- und Ester-Funktion in die Auswertung miteinbezogen. Alle Regioisomere ließen sich säulenchromatographisch trennen, wobei die aus den Auswaagen ermittelten Regioisomeren-Verhältnisse in allen Fällen in guter Übereinstimmung mit der zuvor durchgeführten NMR-Auswertung waren.



Schema 71: Bestimmung der Regioisomeren-Verhältnisse mittels ¹H-NMR

Der deutliche Unterschied der chemischen Verschiebung der Pyridinring-Protonen H^a und H^b gestattete des Weiteren auch die direkte Zuordnung der einzelnen Regioisomere. Wie in Tabelle 13 gezeigt, liegt das α zum Pyridin-Stickstoff liegende Proton H^a in tieferem Magnetfeld als das β-Proton H^b.

Tabelle 13: Chemische Verschiebungen der Pyridin-Protonen

	R ¹	R ²	Verbindung	Chemische Verschiebung (δ)	
				H ^a [ppm]	H ^b [ppm]
1	CH ₃	H	184b	9.59 (β)	8.97 (γ)
2	C ₅ H ₁₁	H	184c	9.60 (β)	8.96 (γ)
3	Ph	H	184d	9.75 (β)	9.10 (γ)
4	H	CH ₃	184a	8.93 (γ)	8.36 (β)
5	H	Ph	184e	9.11 (γ)	8.42 (β)

Nach der säulenchromatographischen Trennung der Regioisomere wurde diese erste Zuordnung in der Regel durch weitere HMBC-, COSY-, HSQC- oder NOE-Experimente gestützt. Die Carbolin-Produkte aus den Cp*RuCl-katalysierten Reaktionen der Diene **144a** (R¹ = CH₃, R² = H) und **145c** (R¹ = H, R² = CH₃) mit Cyanameisensäuremethylester wurden durch Röntgenstrukturanalysen eindeutig zugeordnet.

3.2.4 [2+2+2]-Cycloaddition symmetrisch substituierter Diene

Die Regiochemie der [2+2+2]-Cycloaddition monosubstituierter Diene zeigte eine starke Abhängigkeit von der Substitution der terminalen Alkin-Kohlenstoffe. Ein möglicher elektronischer Einfluß des internen Sulfonamid-Substituenten auf die Regiochemie wurde in diesen Fällen durch den offensichtlich dominierenden Einfluß der Alkin-Substitution überdeckt. In einer weiteren Versuchsreihe wurden daher die symmetrisch substituierten Diene **145j** (R¹ = R² = H), **139a** (R¹ = R² = CH₃) und **139l** (R¹ = R² = Ph) mit Cyanameisensäuremethylester (**146**) umgesetzt. In Cp*RuCl-katalysierte Reaktion von **145j** wurde dabei in 65%iger Ausbeute eine Mischung aus β - und γ -Carbolin **184h** im Verhältnis 40:60 erhalten (Tabelle 14, Eintrag 1). Bemerkenswerterweise führte in dieser Reaktion eine Temperaturerhöhung von 20 °C auf 60 °C bei einer geringfügig höheren Ausbeute zu einer Veränderung des Regioisomeren-Verhältnisses zugunsten des γ -Carbolins (Eintrag 2). In der entsprechenden [Rh(cod)₂]BF₄/BINAP-katalysierten Reaktion konnte eine vollständige Umsetzung erst nach der Zugabe zusätzlicher 6 mol% Katalysators erreicht werden. Dabei wurde eine Selektivität von β -Carbolin zu γ -Carbolin von 40:60 bei einer Ausbeute von 38% gefunden.

In durchgehend hohen Ausbeuten verliefen dagegen die [2+2+2]-Cycloadditionen des Diens **139a** (R¹ = CH₃, R² = CH₃). So wurde in der Cp*RuCl-katalysierten Reaktion in 87 %iger Ausbeute ein β - und γ -Carbolin-Gemisch mit einem geringfügig höheren β -Carbolin-Anteil erhalten (Eintrag 4). Wurde diese Reaktion unter Einsatz des [Rh(cod)₂]BF₄/BINAP-

Komplexes durchgeführt, erhielt man in 84%iger Ausbeute und einem Isomeren-Verhältnis von 64:37 die entsprechenden β - und γ -Carboline **184i**.

Tabelle 14:^a [2+2+2]-Cycloaddition symmetrisch substituierter Diine

Diin	Methode	Regioisomerenverhältnis		Ausb 184	[%]		
		β -	γ -				
	Übergangsmetall-Katalysator Methode A, B oder C						
$R^1 =$	$R^2 =$						
1 H	H	145j	Ru, A	40	60	184h	65
2			Ru, B, 60 °C	29	71		71
3			Rh, C	40	60		38
4 CH ₃	CH ₃	139a	Ru, B	53	47	184i	87
5			Rh, C	64	36		84
6 Ph	Ph	139l	Ru, A	-	-	184j	0
7			Ru, B, 60 °C	-	-		0
8			Ru, B, 120	-	-		0
9			Rh, C, 60 °C	50	50		78

^a Ru = Cp^{*}RuCl(cod), Rh = [Rh(cod)₂]BF₄/BINAP

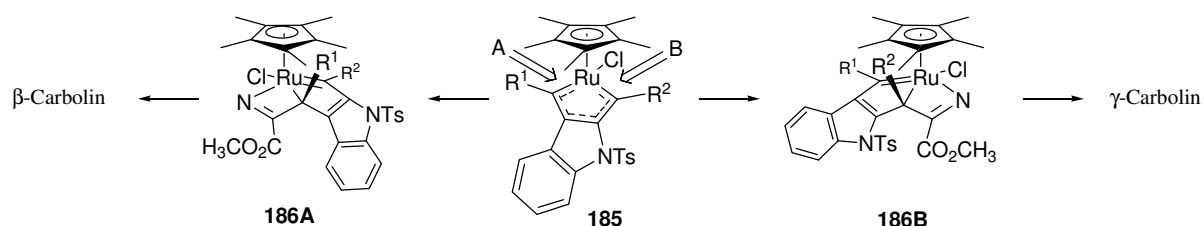
Auch das sterisch anspruchvollere Diin **139l** ($R^1 = R^2 = \text{Ph}$) wurde mit Cyanameisensäuremethylester zur Reaktion gebracht. In Gegensatz zu den vorhergehenden Beispielen war in diesem Fall mit dem Cp^{*}RuCl-Katalysator bei Raumtemperatur keine Umsetzung zu erreichen. Eine Erhöhung der Temperatur auf 60 °C bzw. 120 °C führte zur Bildung undefinierter Zersetzungsprodukte (Einträge 7 und 8). Die entsprechende Reaktion mit dem kationischen Rhodium-BINAP-Katalysator lieferte bei 60 °C in 78%iger Ausbeute eine 50:50-Mischung der β - und γ -Carboline **184j**.

3.2.4.1 Diskussion

Cp^{*}RuCl-katalysierte [2+2+2]-Cycloadditionen

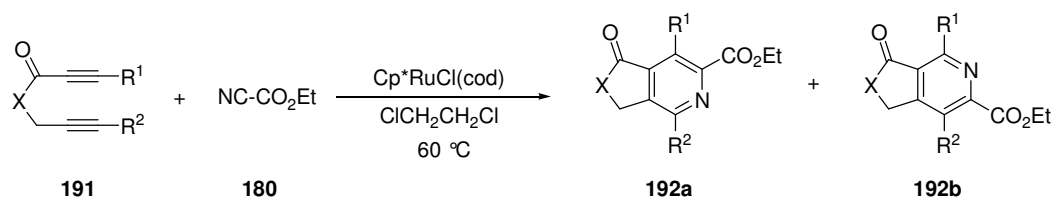
Die Reaktionen symmetrisch substituierter Diine sollten einen Einblick in die elektronischen Verhältnisse der [2+2+2]-Cycloaddition gewähren. Aufgrund des elektronischen Einflusses der verbrückenden Sulfonamid-Funktion sind die Alkin-Einheiten der vorliegenden α,ω -Diine nicht gleichartig. Es läßt sich daher auch annehmen, daß der im Verlauf der [2+2+2]-Cycloaddition auftretende Metallacyclopentadien-Komplex in Bezug auf seine elektronischen und geometrischen Eigenschaften unsymmetrisch ist. Betrachtet man die Cp^{*}RuCl-

katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition, so wird nach *Yamamoto* als Schlüsselschritt für diese Reaktion eine [2+2]-Cycloaddition des Nitrils an eine Ruthenium-Kohlenstoff-Bindung angenommen. In Falle einer identischen Substitution der Alkin-Einheiten ($R^1 = R^2$) ist durch den Einfluß der 1-Alkinylamid-Funktion dennoch eine Differenzierung zwischen den in Schema 72 gezeigten Bindungen A und B und somit zwischen der Bildung von β - und γ -Carbolinen denkbar.



Schema 72: Einfluß der Substituenten auf die Regiochemie der Reaktion

Für die Reaktionen der Diene **191**, in denen eine der beiden Alkine über eine Carbonyl-Funktion verknüpft sind, konnte *Yamamoto* diesen Effekt beobachten (Schema 73). Unabhängig von der Verknüpfung wurde in hohen Selektivitäten bevorzugt das Regioisomer **192b** gebildet, in dem die verbrückende Carbonyl-Funktion para zu der Carboxyethyl-Gruppe des Nitrils liegt (Tabelle 6, Eintrag 1-4).^[52]



Schema 73: Cp*RuCl(cod)-katalysierte Cycloaddition von unsymmetrisch verknüpften 1,6-Dienen

Tabelle 15: Cp*RuCl(cod)-katalysierte Cycloaddition von unsymmetrischen 1,6-Dienen

	X	R ₁	R ₂	Katalysator [mol%]	t [h]	Verhältnis [192a:192b]	Ausbeute
1	NBn	H	H	1	18	29:71	77
2	O	H	H	1	18	18:82	83
3	C(CH ₃) ₂	H	H	1	18	11:89	64
4	NBn	CH ₃	CH ₃	5	6	20:80	82

Nach *Yamamoto* ist eine mögliche Erklärung für diese hohe Selektivität die bevorzugte Addition des elektronenarmen Nitrils an die elektronenreichere Ruthenium-Kohlenstoff-Bindung des intermediär auftretenden Ruthenacyclopentadien-Komplexes.^[51g]

Überträgt man diese einfache Regel auf die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Reaktionen der symmetrisch substituierten Diene **145j** ($R^1 = R^2 = H$), **139a** ($R^1 = R^2 = CH_3$) und **139l** ($R^1 = R^2 = Ph$), so sollte in diesen Systemen die Addition des Nitrils an die, aus der elektronenreichen 1-Alkinylamid-Funktion hervorgegangene, Ruthenium-Kohlenstoff-Bindung B (Schema 72) erfolgen und somit die bevorzugte Bildung von γ -Carboline zu beobachten sein.

Die durchgeführten Cp*RuCl-katalysierten [2+2+2]-Cycloadditionen der symmetrisch-substituierten Diene zeigten jedoch nur geringe Regioselektivitäten. So wurde für die Cycloaddition des unsubstituierten Diens **145j** ($R^1 = R^2 = H$) die erwartete, wenn auch geringe Selektivität zugunsten des γ -Carbolins **γ -184h** beobachtet. Die Cycloadditionen des Diens **139a** ($R^1 = R^2 = CH_3$) verlief jedoch nahezu ohne Selektivität, während für die Reaktion des Diens **139l** ($R^1 = R^2 = Ph$), möglicherweise aus sterischen Gründen, kein Produkt erhalten werden konnte. Diese Ergebnisse legen nahe, daß der elektronische Einfluß der Tosylamid-Funktion auf die Regioselektivität der Cp*RuCl-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition nur gering ist.

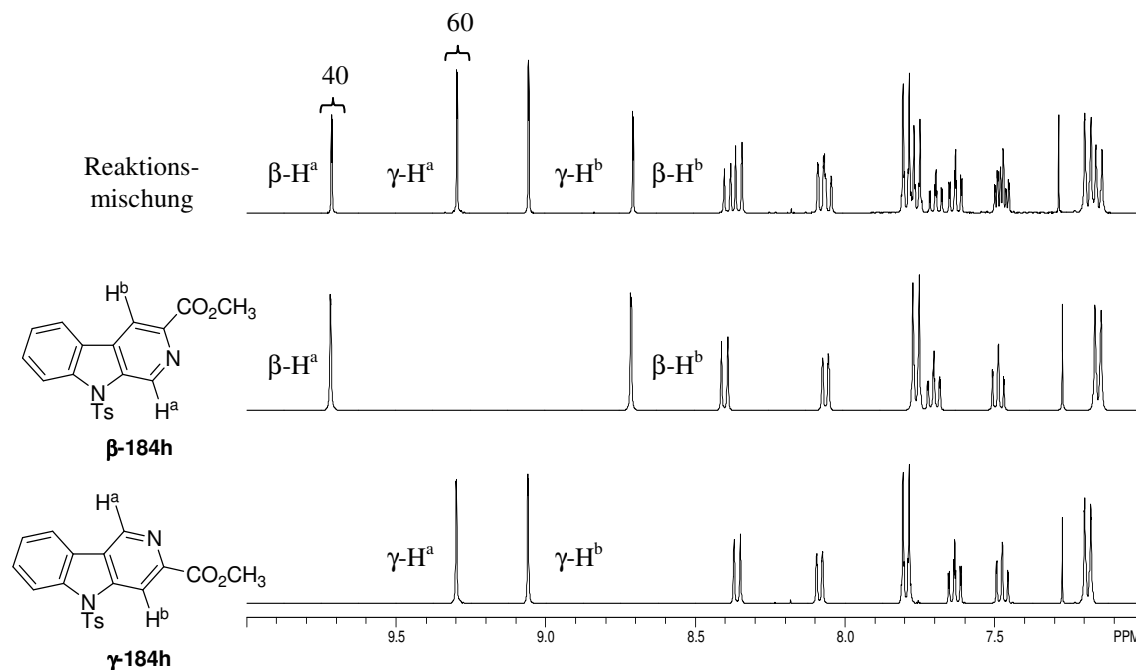
[Rh(cod)₂]BF₄-katalysierte [2+2+2]-Cycloadditionen

Die Regioselektivität der mit dem kationischen Rh(I)-Komplex katalysierten [2+2+2]-Cycloadditionen ist, ebenso wie die zuvor betrachteten Cp*RuCl-katalysierten Reaktionen, wenig ausgeprägt. So werden in der Reaktion des Diens **145j** ($R^1 = H, R^2 = H$) bevorzugt γ -Carboline und in der Reaktion des Diens **139a** ($R^1 = CH_3, R^2 = CH_3$) bevorzugt β -Carboline gebildet. Die Regioselektivität ist mit 60:40 gering und läßt keine Systematik im Bezug auf den möglichen Einfluß der Alkinylamid-Funktion erkennen. Die Cycloaddition des Diens **139l** ($R^1 = R^2 = Ph$) zeigt keine Bevorzugung eines Regioisomers.

3.2.4.2 Bestimmung der Regioisomeren-Verhältnisse und Strukturnachweis

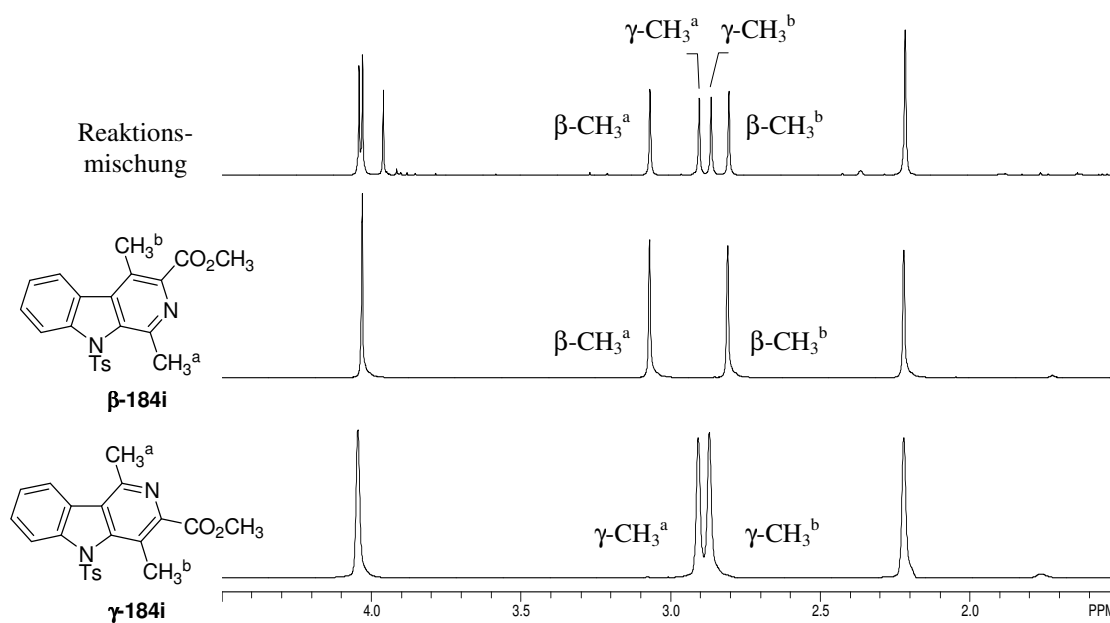
Die Regioisomeren-Verhältnisse in den [2+2+2]-Cycloadditionen von Cyanameisensäuremethylester und den symmetrisch substituierten Diinen **145j**, **139a** und **139l** wurden aus den ¹H-NMR-Spektrendaten der rohen Reaktionsmischungen ermittelt. Für Carbolin **184h** ließen sich dazu die Integrale der Signale der aromatischen Pyridinring-Protonen H^a und H^b heranziehen. Durch den Vergleich der chemischen Verschiebung dieser Signale wurde ebenfalls die Zuordnung der Regioisomere vorgenommen. So ist die Differenz der chemischen Verschiebungen der Protonen H^a und H^b durch den kooperativen Effekt des

Pyridin-Stickstoffs und der *N*-Tosyl-Funktion für das β -Carbolin **β -184h** deutlich größer als für das γ -Carbolin **γ -184h**.



Schema 74: Bestimmung der Regioisomeren-Verhältnisse und Strukturnachweis für Carbolin **184h**

Dieser Effekt war in abgeschwächter Form auch für die Carbolin-Produkte der Cycloaddition von Diin **139a** ($R^1 = R^2 = \text{CH}_3$) mit Cyanameisensäuremethylester zu beobachten.



Schema 75: Bestimmung der Regioisomeren-Verhältnisse und Strukturnachweis für Carbolin **184i**

Ebenso wie im vorhergehenden Fall der Carboline **184h** ($R^1 = R^2 = H$) ist die Differenz der chemischen Verschiebung der Methyl-Gruppen im β -Carbolin **β -184i** deutlich größer als für das entsprechende γ -Carbolin.

Aufgrund der guten Trennung dieser Signale wurden sie ebenso wie die Signale des aromatischen Bereichs des 1H -NMR-Spektrum zur Bestimmung des Isomeren-Verhältnisses herangezogen.

Für die aus der Cycloaddition von Diin **139i** ($R^1 = R^2 = Ph$) hervorgegangen Carboline war eine Auswertung der Regioisomeren-Verhältnisse auf Grundlage der aromatischen Signale durch eine Signalüberlagerung mit den Protonen der zusätzlichen Phenyl-Gruppen nicht möglich. Da die Signale des Methyl-Esters und der Methyl-Gruppe der Tosyl-Funktion in guter Auflösung vorlagen, wurden diese zur Bestimmung des Isomeren-Verhältnisses herangezogen. Im Gegensatz zu allen weiteren in dieser Arbeit synthetisierten Carbolinen war eine säulenchromatographische Trennung der Carboline **β -184j** und **γ -184j** nicht möglich. Jedoch ließ sich eines der beiden Isomere in analysenreiner Form durch Kristallisation erhalten. Eine Zuordnung konnte auf Grundlage von NMR-Experimenten nicht durchgeführt werden.

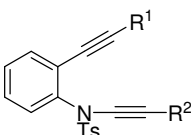
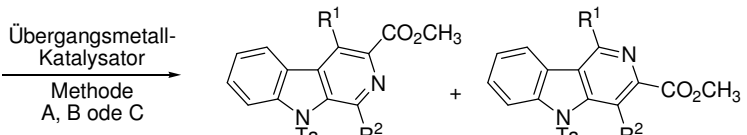
3.2.5 [2+2+2]-Cycloaddition unsymmetrisch substituierter Diine

Wie im vorhergehenden Abschnitt gezeigt, eignet sich die übergangsmetall-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition auch zur Synthese vollständig substituierter Carbolin-Verbindungen. Jedoch zeigten die Cycloaddition der symmetrisch substituierten Diine **139a** ($R^1 = R^2 = CH_3$) und **139i** ($R^1 = R^2 = Ph$) im Gegensatz zu den Reaktionen der monosubstituierten α,ω -Diine eine geringe oder keine Regioselektivität. Dies läßt vermuten, daß der Einfluß der Substituenten ein bestimmender Faktor für Selektivität der Reaktion ist. In einer weiteren Versuchsreihe sollte daher geklärt werden, inwieweit durch unsymmetrisch substituierte α,ω -Diine ($R^1 \neq R^2 \neq H$) Einfluß auf die Regiochemie der Reaktion genommen werden kann. Dazu wurden die Diine **139b** ($R^1 = Ph, R^2 = CH_3$), **139j** ($R^1 = CH_3, R^2 = Ph$) und in einer weiteren Serie die Trimethylsilyl-substituierten Diine **168a** ($R^1 = CH_3, R^2 = TMS$), **139c** ($R^1 = TMS, R^2 = CH_3$), **168b** ($R^1 = Ph, R^2 = TMS$) mit Cyanameisensäuremethylester in Gegenwart der Katalysatoren $Cp^*RuCl(cod)$ oder $[Rh(cod)_2]BF_4/BINAP$ zur Reaktion gebracht.

In den Cp^*RuCl -katalysierten Cycloadditionen zeigten diese Diine eine ausgesprochen niedrige Reaktivität. Bei Raumtemperatur wurden in allen Reaktionen nach drei Tagen 1H -

NMR-spektroskopisch nur die eingesetzten Ausgangsverbindungen nachgewiesen (Tabelle 16, Einträge 4, 7, 10 und 14). Eine Ausnahme war dabei die Reaktion des Diins **139b**, in der bei 35%igem Umsatz die β - und γ -Carboline **184k** im Verhältnis 22:78 erhalten wurden (Eintrag 1). Die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 120 °C führte für die [2+2+2]-Cycloadditionen der Diene **139b** und **139j** zu keinem oder einem nur geringfügig höheren Umsatz. Statt dessen war die Bildung von nicht näher charakterisierten Nebenprodukten beobachten (Einträge 2 und 5).

Tabelle 16: [2+2+2]-Cycloaddition unsymmetrisch substituierter Diene

Diin	Methode	Regioisomerenverhältnis		Ausb 184 [%]			
		β -	γ -				
							
R ¹ =	R ² =						
1 Ph	CH ₃	139b	Ru, B	22	78	184k	35 ^{b)}
2			Ru, 120 °C	32	68		24 ^{b)}
3			Rh, C, 60 °C	75	25		94
4 CH ₃	Ph	139j	Ru, B	-	-	184l	0
5			Ru, 120 °C	-	-		5 ^{b)}
6			Rh, C, 60 °C	55	45		89
7 CH ₃	TMS	168a	Ru, A			184m	0
8			Rh, 20 °C	-	-		0
9			Rh, C, 60 °C	-	-		0
10 TMS	CH ₃	139c	Ru, A	-	-	184n	0
11			Ru, B	-	-		0
12			Rh, 20 °C	-	-		0
13			Rh, C 20-60	-	-		0
14 Ph	TMS	168b	Ru, A	-	-	184o	0
15			Rh, C	-	-		0

^a Ru = Cp*RuCl(cod), Rh = [Rh(cod)₂]BF₄/BINAP; ^b Umsatz NMR-spektroskopisch aus dem Verhältnis Produkt:Edukt ermittelt

In den [Rh(cod)₂]BF₄/BINAP-katalysierten [2+2+2]-Cycloadditionen der Diene **139b** (R¹ = Ph, R² = CH₃) und **139j** (R¹ = CH₃, R² = Ph) wurden bei 60 °C in hoher Ausbeute eine Mischung aus β - und γ -Carbolenen in hohen Ausbeuten erhalten. Die Carbolin-Produkte **184k** konnten in der Reaktion des Diins **139b** in 94%iger Ausbeute und ein β : γ -Verhältnis von 75:25 erhalten werden (Eintrag 3). Die [2+2+2]-Cycloaddition des Diins **139j** führte in 89%iger Ausbeute und einem Regioisomeren-Verhältnis von 55:45 zu den entsprechenden Carbolenen **184l** (Eintrag 6). Für die Trimethylsilyl-substituierten Diene **168a**, **139c** und **168b**

konnte mit dem kationischen Rhodium-Katalysator weder bei Raumtemperatur noch bei 60 °C eine Umsetzung erreicht werden (Einträge 8, 9 12, 13 und 15).

3.2.5.1 Diskussion

*Cp*RuCl-katalysierte [2+2+2]-Cycloadditionen*

In den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten [2+2+2]-Cycloadditionen mit Cyanameisensäuremethylester zeigte der Cp*RuCl-Katalysator eine deutlich höhere Regioselektivität als der ebenfalls eingesetzte [Rh(cod)₂]BF₄/BINAP-Katalysator. Mit zunehmendem sterischen Anspruch der Substituierten R¹ und R² mußte auch eine Abnahme der Reaktivität beobachtet werden. Dieser Trend setzt sich in der Serie der doppelt-substituierten Diene fort. So gelang nur mit Diin **139b** (R¹ = Ph, R² = CH₃) die geplante [2+2+2]-Cycloaddition (Eintrag 1). Ebenso wie in den Cycloadditionen der mono-substituierten Verbindungen wurde in dieser Reaktion bevorzugt das Produkt gebildet, in dem der sterisch anspruchvollere Substituent benachbart zum Pyridin-Stickstoff liegt. Dieses Ergebnis läßt sich mit dem von *Yamamoto* vorgeschlagenen Mechanismus der Cp*RuCl-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition vereinbaren (vgl. Kapitel 3.2.3.1, Schema 68). Das sterisch ähnlich anspruchsvolle Diin **139j** (R¹ = CH₃, R² = Ph) ließ sich ebenso wie die sterisch anspruchsvolleren Trimethylsilyl-substituierten Diene **168a**, **139c** und **168b** nicht mit Cyanameisensäuremethylester zur Reaktion bringen.

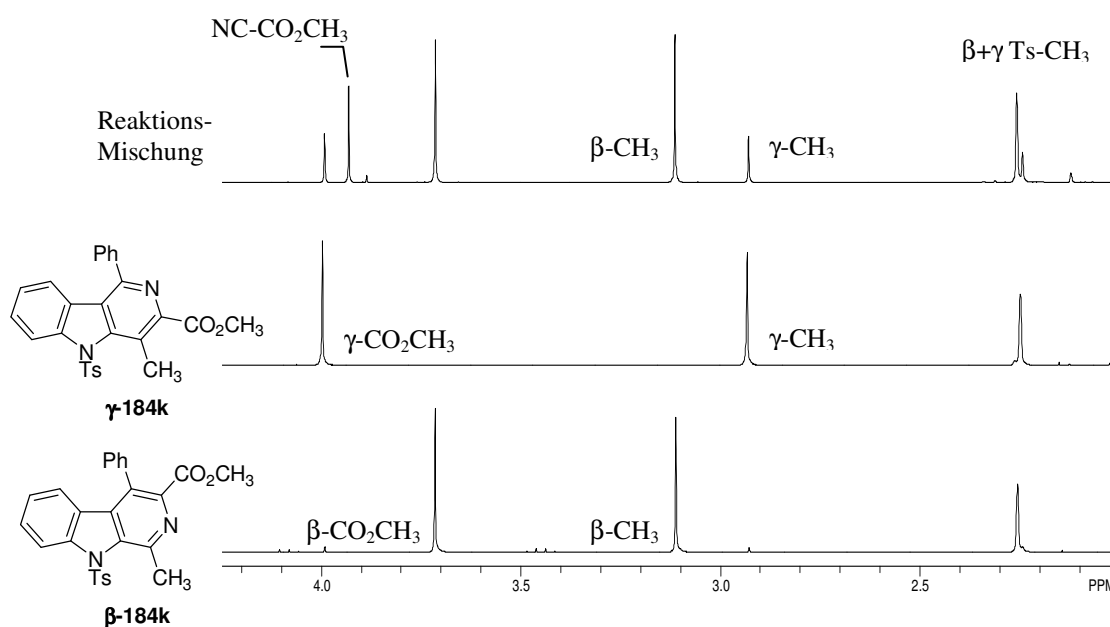
[Rh(cod)₂]BF₄-katalysierte [2+2+2]-Cycloadditionen

Im Gegensatz zu den Cp*RuCl-katalysierten Cycloadditionen ließen sich mit dem [Rh(cod)₂]BF₄-Katalysator die Diene **139b** (R¹ = Ph, R² = CH₃) und **139j** (R¹ = CH₃, R² = Ph) in hohen Ausbeuten umsetzen (Eintrag 2+6). Mit den sterisch anspruchsvolleren Trimethylsilyl-substituierten Diinen **168a**, **139c** und **168b** konnte keine Reaktion herbeigeführt werden. Betrachtet man die Regiochemie der beiden erfolgreich verlaufenden Reaktionen, so zeigte nur die Cycloaddition des Diins **139b** (R¹ = Ph, R² = CH₃) eine hohe Selektivität. Die Cycloaddition des Diins **139j** (R¹ = CH₃, R² = Ph) lieferte ein β:γ-Carbolin-Verhältnis von nahezu 50:50. Die bevorzugte Bildung des β-Carbolins ist in Analogie zu der von *Tanaka* für das einfache Phenyl-Methyl-substituierte Diin **182** beobachteten Regiochemie (vgl. Abschnitt 42, Schema 63). So wird wie in diesem Beispiel bevorzugt das Produkt gebildet, in welchem die Methyl-Gruppe benachbart zum Pyridin-Stickstoff liegt. Daß dieses Ergebnis nicht mit der Regiochemie der Cp*RuCl-katalysierten Reaktion (Tabelle 16, Eintrag

1) in Einklang zu bringen ist, läßt vermuten, daß der $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4/\text{BINAP}$ -katalysierten $[2+2+2]$ -Cycloaddition ein anderer Mechanismus zu Grunde liegt.

3.2.5.2 Bestimmung der Regioisomeren-Verhältnisse und Strukturnachweis

Die aus den $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4/\text{BINAP}$ -katalysierten $[2+2+2]$ -Cycloadditionen der unsymmetrisch substituierten α,ω -Diinen **139b** ($\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$) und **139j** ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$) erhaltenen β - und γ -Carbolin-Mischungen ließen sich säulenchromatographisch trennen. Zur Zuordnung der Isomeren wurde ein Carbolin aus der Reaktion des Diins **139b** mit Cyanameisensäuremethylester mit Hilfe von HMBC-, HSQC- und H,H-COSY-NMR-Experimenten eindeutig zugeordnet. Dabei zeigte sich, daß auch für diesen Fall das Signal der Methyl-Funktion am Aromaten in α -Position zum Pyridin-Stickstoff deutlich zu tieferen Magnetfeld verschoben ist. Die Isomeren-Zuordnung der Carbolin-Produkte der Reaktion von Diin **139j** wurde auf Grundlage der chemischen Verschiebung des aromatischen Methyl-Signals durchgeführt. Nach Zuordnung der Isomeren wurden die Regioisomeren-Verhältnisse aus den ^1H -NMR-Spektren der rohen Reaktionsmischungen bestimmt. Da für die Signale aromatischer Protonen keine Signaltrennung vorlag, wurden die Integrations-Verhältnisse der Methylester- und aromatischen CH_3 -Funktion herangezogen.



Schema 76: Bestimmung der Regioisomeren-Verhältnisse und Strukturnachweis für Carbolin **184k**

Der Umsatz der unvollständigen $[2+2+2]$ -Cycloadditionen der Diene **168a**, **139c** und **168b** wurde ebenfalls auf Grundlage von ^1H -NMR-Daten ermittelt. Dazu wurden die Integrale der

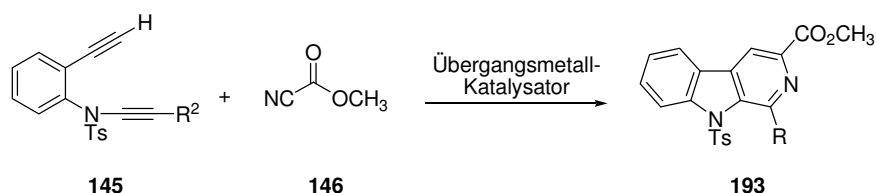
Signale der eingesetzten α,ω -Diene mit denen der Signale der Carbolin-Produkte ins Verhältnis gesetzt. Obwohl dieses Vorgehen in der Regel eine einfache Umsatzbestimmung ermöglicht, ist anzumerken, daß im Falle von Nebenreaktionen das Ergebnis mit einem Fehler behaftet ist und nur als grober Richtwert dienen kann.

3.3 Naturstoffsynthesen

Naturstoffe haben eine grundlegende Bedeutung in der Entwicklung neuer Wirkstoffe. Ein großer Teil der heute eingesetzten Arzneimittel stammt letztendlich von Naturstoffen ab. Unabhängig von dieser Tatsache stellt die scheinbar grenzenlose Diversität und Komplexität von Naturstoffen immer neue Herausforderungen an die Organische Chemie. Der Versuch, neue und strukturell anspruchsvolle Zielmoleküle aufzubauen, kann schnell an die Grenzen der synthetischen Möglichkeiten führen. Zahlreiche neue Synthesemethoden wurden so auf dem Weg zu Naturstoffen entwickelt.

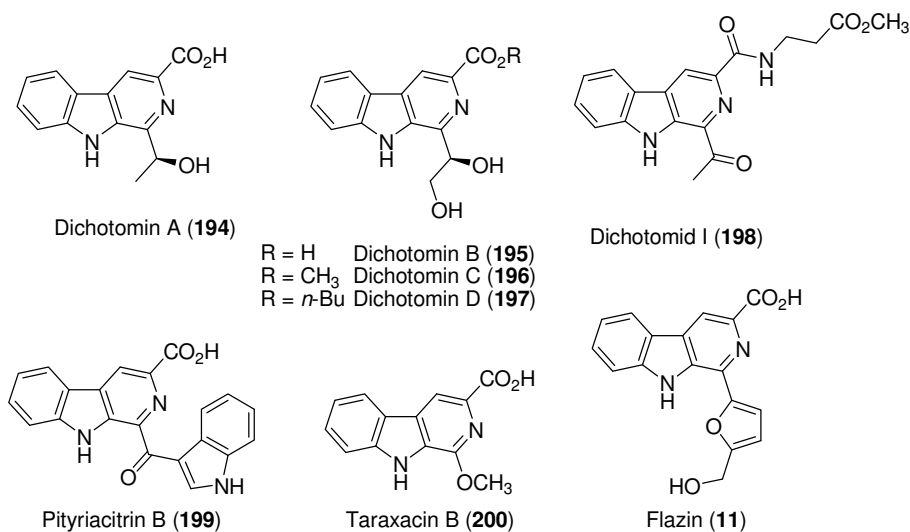
Umgekehrt eignen sich die von der Natur vorgegebenen Zielmoleküle durch die häufige Anwesenheit verschiedener funktioneller Gruppen und komplexer Strukturelemente hervorragend, um den synthetischen Wert einer neuen Methode zu demonstrieren. Als Prüfstein für die Synthese von Carbolinen durch [2+2+2]-Cycloaddition soll daher die im folgenden Abschnitt beschriebenen Naturstoffsynthesen dienen.

Die Übergangsmetall-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition ist aufgrund ihrer Regioselektivität eine geeignete Methode zur Synthese von β -Carbolin-Naturstoffen. Die Reaktion von Cyanameisensäuremethylester mit monosubstituierten Diinen **145** ($R^1 = H$) führt regioselektiv zu 1-substituierten 3-Methoxycarbonyl- β -carbolinen (**193**).



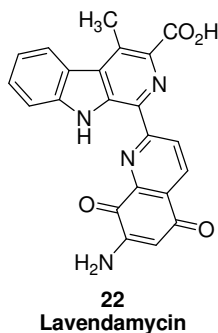
Schema 77: Synthese von 1-substituierten 3-Methoxycarbonyl- β -carbolinen durch [2+2+2]-Cycloaddition

Dieses Strukturelement findet sich in einer Reihe von einfachen β -Carbolin-Naturstoffen wie den Dichotominen (**194-198**),^[6] Pityriacitrin B (**199**),^[116] Taraxacin B (**200**)^[117] oder Flazin (**11**)^[118] wieder.



Schema 78: 1-substituierte 3-Methoxycarbonyl- β -carbolin-Naturstoffe

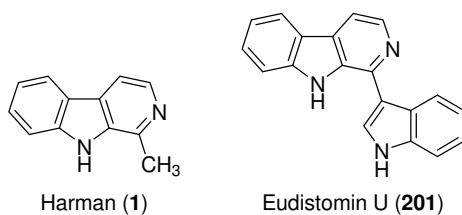
Eine Ausnahme stellt das Antibiotikum Lavendamyacin (**22**) dar, das neben der Carbonsäurefunktion eine zusätzliche Methyl-Gruppe in Position 4 des Carbolin-Gerüsts aufweist. Die vollständige Substitution des Carbolin-Pyridin-Rings macht Lavendamyacin zu einem besonders attraktiven Synthesziel, um das Potential der [2+2+2]-Cycloaddition im Aufbau hochsubstituierter Carboline zu demonstrieren.



Schema 79

Viele bekannte β -Carbolin-Naturstoffe wie z. B. Harman besitzen keine Carbonsäurefunktionalität in Position 3 des Carbolin-Gerüsts. Neben der im Folgenden beschriebenen Totalsynthese von Lavendamyacin und den Versuchen zur Synthese der Dichotomine A-D (**193-196**) soll daher zunächst anhand der Synthese von Harman (**1**) und Eudistomin U (**182**) gezeigt werden, daß durch die Kombination von [2+2+2]-Cycloaddition und anschließender

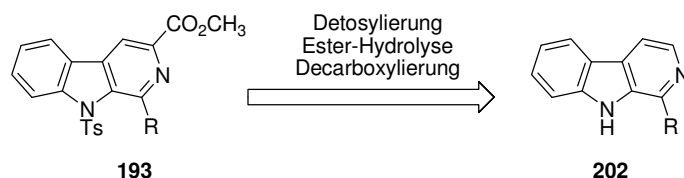
Decarboxylierung auch die regioselektive Synthese dieser Substanzklasse grundsätzlich möglich ist (Schema 80).



Schema 80: 1-substituierte β -Carboline Naturstoffe

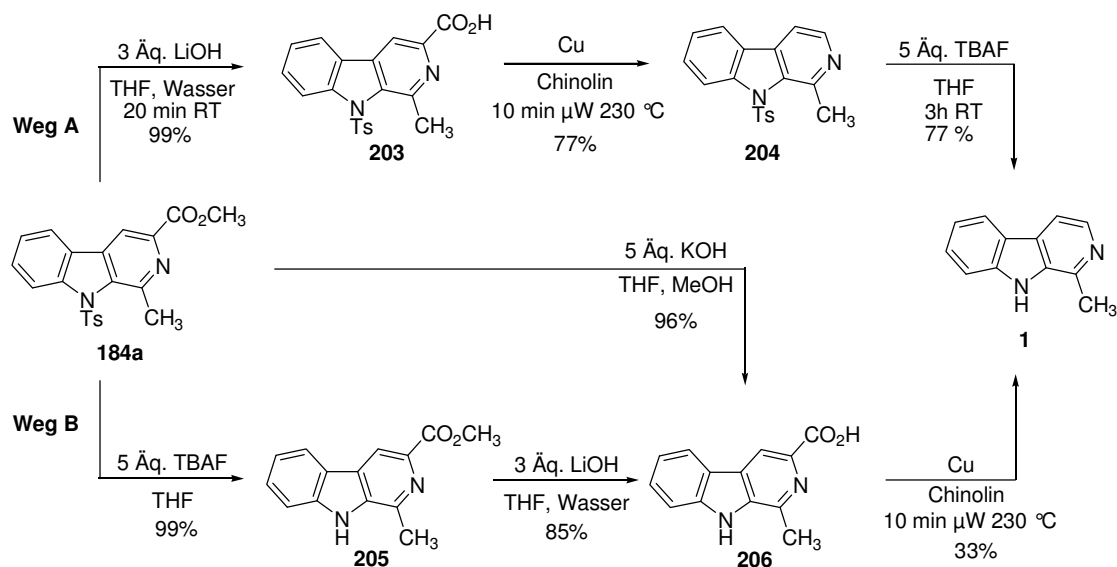
3.3.1 Synthese von Harman

Die Synthese von β -Carbolenen des Typs **202** sollte, wie in Schema 81 gezeigt, ausgehend von den durch [2+2+2]-Cycloaddition erhaltenen β -Carbolenen **193** durch eine Reaktionsfolge aus Ester-Hydrolyse, Decarboxylierung und Abspaltung der Tosyl-Schutzgruppe möglich sein.



Schema 81: Synthesestrategie zum Aufbau 1-substituierte β -Carboline Naturstoffe

Die Detosylierung lässt sich dabei entweder vor oder nach der Decarboxylierung durchführen. Für die Synthese von Harman (**1**) ergaben sich somit die im Folgenden gezeigten Reaktionswege (Schema 82).



Schema 82: Reaktionswege zu Harman

Reaktionsweg A:

Ausgehend von β -Carbolin **184a** wurde durch die Reaktion mit Lithiumhydroxid in THF/Wasser selektiv die Ester-Funktion hydrolysiert. Die *N*-Tosyl-Harmancarbonsäure **203** konnte so in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden.

Für die sich anschließende Decarboxylierung wurde **203** mit Kupferstaub in Chinolin auf 235 °C erhitzt. Klassische Heizmethoden wie Öl- bzw. Sandbad lieferten das Produkt **204** in 38-57%iger Ausbeute bei einer Reaktionszeit von ein bis vier Stunden. Optimale Ergebnisse ließen sich durch Erhitzen des Reaktionsgemisches in einem Mikrowellen-Reaktor erzielen.^[119] Die Reaktionszeit konnte so auf 10 Minuten verkürzt und die Ausbeuten auf 77% erhöht werden. Die sich anschließende Detosylierung mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) ergab Harman (**1**) in einer Ausbeute von 77 %.^[120]

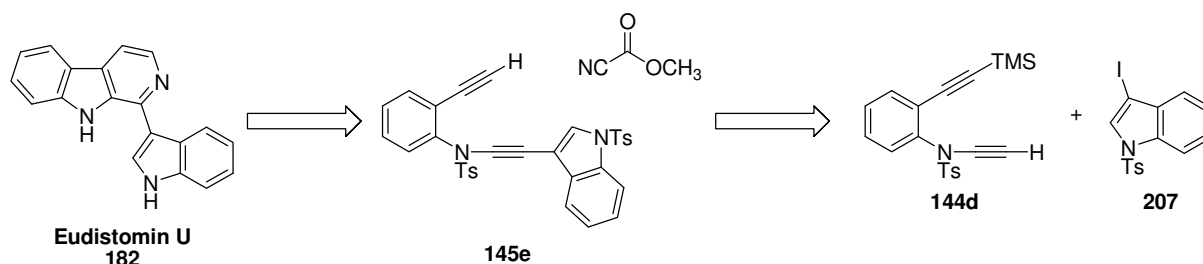
Reaktionsweg B:

Alternativ zu dem beschriebenen Reaktionsweg konnte die Abspaltung der Tosyl-Schutzgruppe und die Ester-Hydrolyse vor der Decarboxylierung durchgeführt werden. Die Abspaltung der Tosyl-Schutzgruppe mit 5 Äquivalenten Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) lieferte in nahezu quantitativer Ausbeute die Verbindung **205**, die durch Ester-Hydrolyse mit LiOH in 85%iger Ausbeute in Harmancarbonsäure (**206**) überführt wurde. Ebenso wurden die Detosylierung und Ester-Hydrolyse mit Kaliumhydroxid in einer Mischung aus Methanol und Tetrahydrofuran in einem Schritt und mit einer Ausbeute von 96% durchführt. Die abschließende Decarboxylierung mit Kupfer in Chinolin lieferte Harman (**1**) nur in einer Ausbeute von 33%, womit die Synthesesequenz aus Esterhydrolyse, Decarboxylierung und Detosylierung (Weg A) diesem Syntheseweg vorzuziehen ist.

Ausgehend von 2-Iodanilin konnte Harman (**1**) somit in neun Schritten und einer Gesamtausbeute von 24% gewonnen werden.

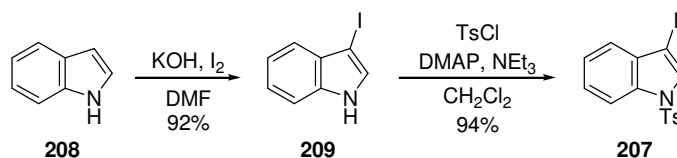
3.3.2 Synthese von Eudistomin U

Eudistomin U (**201**), isoliert aus der karibischen Seescheide *Lissoclinum fragile*, bindet an DNA und zeigt antimikrobielle Eigenschaften.^[121, 122] Wie in Schema 83 gezeigt, erfordert der Zugang zum Eudistomin U über eine Übergangsmetall-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition zunächst den Aufbau des Diins **145e**. Dieses sollte sich durch eine palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion aus der Diin-Einheit **144d** und 3-Iod-1-tosylindol (**190**) darstellen lassen.



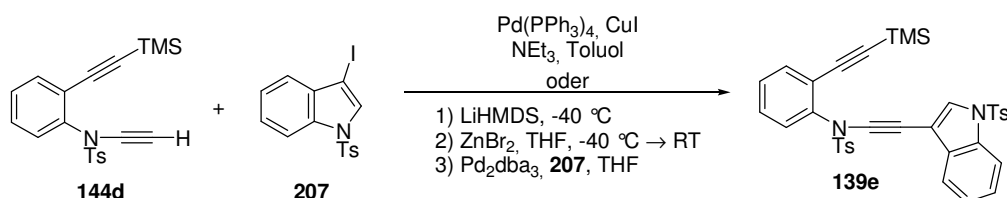
Schema 83: Synthesestrategie zum Aufbau von Eudistomin U

Im folgenden Abschnitt soll daher zunächst auf die Synthese der Diin-Einheit **189** eingegangen werden. Die Indol-Einheit **207** wurde ausgehend von Indol durch Iodierung und anschließende Tosylierung nach einer Vorschrift von *Palla* synthetisiert.^[123]



Schema 84: Synthese von 3-Iod-N-tosylindol

Die palladium-katalysierte Kupplung mit dem Diin-Baustein **144d** wurde mittels unter Sonogashira- und Negishi-Kupplung durchgeführt.



Schema 85: Palladium-katalysierte Synthese des Diin-Bausteins

Durch Absenkung der Reaktionstemperatur und Erhöhung der eingesetzten Katalysator-Menge wurde das Diin **139e** unter Sonogashira-Bedingungen in einer Ausbeute von 82 % erhalten (Tabelle 17).

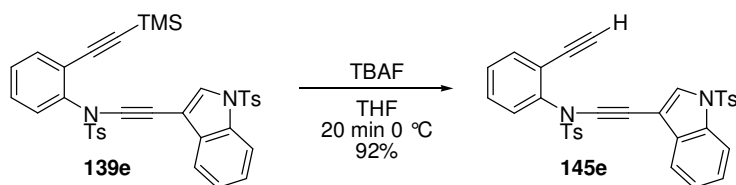
Tabelle 17: Palladium-katalysierte Synthese des Diin-Bausteins

	Reaktions- Bedingungen	Pd(PPh ₃) ₄ [mol%]	CuI [mol%]	Ausbeute [%]
1	3 h 60 °C	5	1.5	40
2	3 h 60 °C	5	10	44
3	20 h 25 °C	10	10	63
4	24 h 25 °C	10 ^a	3 ^a	82

a Nach 12 h Zugabe einer 2. Portion

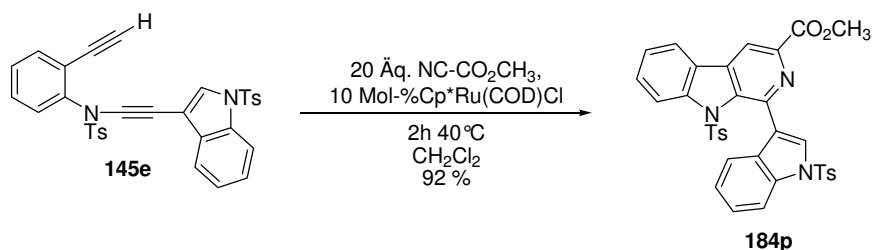
Als Methode der Wahl erwies sich ein weiteres Mal die Negishi-Kupplung, die ohne weitere Optimierung das gewünschte Produkt in 92%iger Ausbeute lieferte.

Die Abspaltung der Silylschutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid lieferte das Diin **145e** in einer Ausbeute von 92 %.



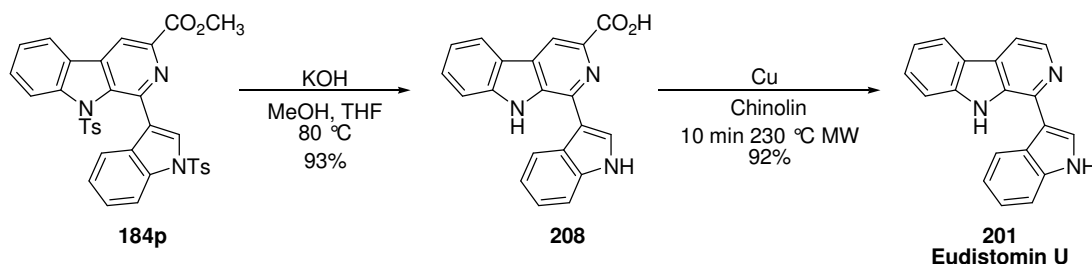
Schema 86: Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe

Nach erfolgreicher Synthese der Diin-Einheit **145e** wurde der Schüsselschritt dieser Synthese, die Übergangsmetall-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition durchgeführt. In der Cp^{*}RuCl(cod)-katalysierten Reaktion wurde das β-Carbolin **184p** regioisomerenrein in 92%iger Ausbeute erhalten. Die Cycloadditions-Versuche mit dem Katalysator [Rh(cod)₂]BF₄/BINAP führten im Gegensatz dazu, trotz deutlich verlängerter Reaktionszeit, nur zu einem 36%igem Umsatz und einem Regioisomerenverhältnis von 83:17 (β:γ).



Schema 87: Aufbau des Eudistomin U-Grundgerüsts durch [2+2+2]-Cycloaddition

Durch die Reaktion mit Kaliumhydroxid in Methanol/THF im geschlossenen Druckschlenk-Rohr wurden in einem Schritt die Tosyl-Schutzgruppen abgespalten und der Ester hydrolysiert. Die so erhaltene Carbolinsäure **195** wurde mit Kupfer in Chinolin mit Hilfe eines Mikrowellenreaktors decarboxyliert und das Synthesziel, Eudistomin U (**201**) nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 92 % erhalten.

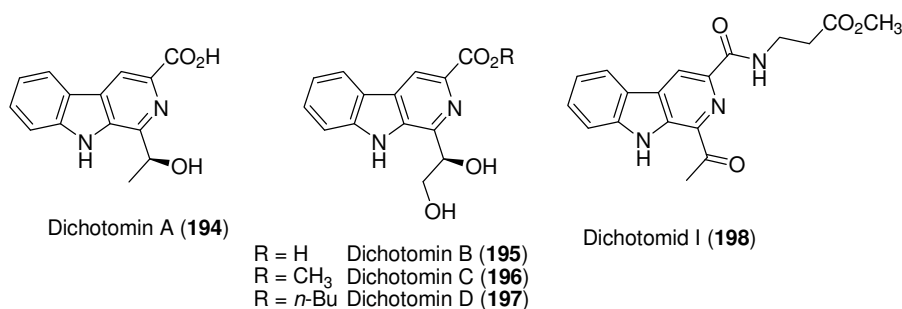


Schema 88: Abschließende Reaktionsschritte zur Synthese von Eudistomin U

Zusammenfassend konnte ausgehend von 2-Iodindol Eudistomin U in acht Schritten und einer Gesamtausbeute von 26% erhalten werden.

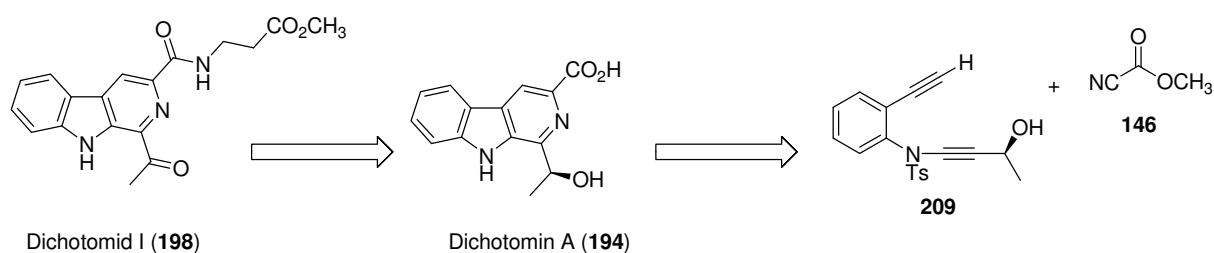
3.3.3 Syntheseveruche zu Dichotominen

Die Wurzeln der Pflanze *Stellaria dichotoma* L., einem Nelkengewächs, wurden in der chinesischen Volksmedizin zur Behandlung von Fieber eingesetzt.^[124] Bei der Isolierung der bioaktiven Bestandteile dieser Pflanze konnten neben Flavonoiden, Sterolen und cyclischen Peptiden die β -Carboline Dichotomin A-D (**194-197**) und Dichotomid I (**198**) isoliert werden.



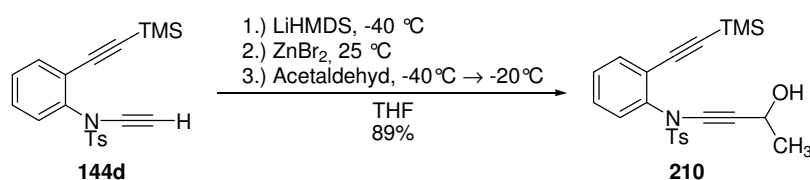
Schema 89: β -Carboline aus *Stellaria dichotoma* L.

Ein denkbares Ausgangsprodukt, um Dichotomin A (**194**) oder Dichotomid I (**198**) über eine [2+2+2]-Cycloaddition mit Cyanameisensäuremethylester zu synthetisieren, ist das in Schema 90 gezeigte 1,6-Diin **209**. Dichotomin A (**194**) sollte sich durch eine Oxidation der Alkohol-Funktion und Amidierung mit β -Alaninmethylester in Dichotomid I (**198**) überführen lassen.



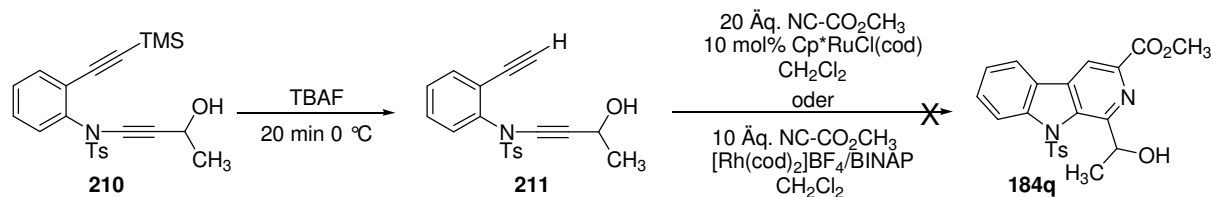
Schema 90: Synthesestrategie zum Aufbau Dichotomid I

Die Synthese des benötigten chiralen Diin-Bausteins ist z. B. durch eine enantioselektive Addition eines Inamids an Acetaldehyd denkbar. Erste Versuche diesen Baustein in die [2+2+2]-Cycloaddition einzubringen, wurden jedoch mit dem racemischen Diin **210** durchgeführt (Schema 91). Ausgehend von der Trimethylsilyl-geschützten Diin-Einheit **144d** wurde dieses Diin durch Lithiierung mit Lithiumhexamethyldisilazan (LiHMDS), Umsetzung mit ZnBr_2 und Addition des intermediär gebildeten Zinkacetylids an Acetaldehyd in 89%iger Ausbeute erhalten. Dabei zeigte sich, daß sich die Ausbeute dieser Reaktion deutlich steigern ließ, wenn die Reaktionstemperatur zwischen -40 °C und -20 °C geführt und die anschließende wäßrige Aufarbeitung zeitnah durchführt wurde.



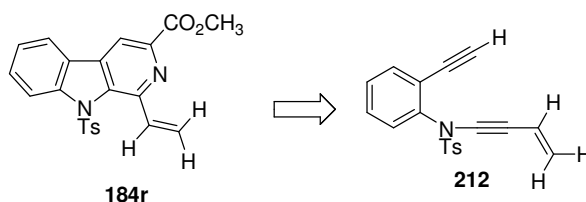
Schema 91: Aufbau einer Diin-Einheit durch Addition an Acetaldehyd

Die Trimethylsilyl-Schutzgruppe wurde mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) abgespalten. Da sich im Verlauf weniger Stunden bei Raumtemperatur die vollständige Zersetzung des erhaltenen Diins **211** beobachten ließ, wurde die Cycloaddition mit Cyanameisensäuremethylester direkt im Anschluß an die wäßrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung des Diins durchgeführt. Das gewünschte β -Carbolin **184q** konnte sowohl in der $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$ -katalysierten als auch in der $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4/\text{BINAP}$ -katalysierten Reaktion neben einer Vielzahl undefinierter Zersetzungsprodukte nur in Spuren $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nachgewiesen werden.



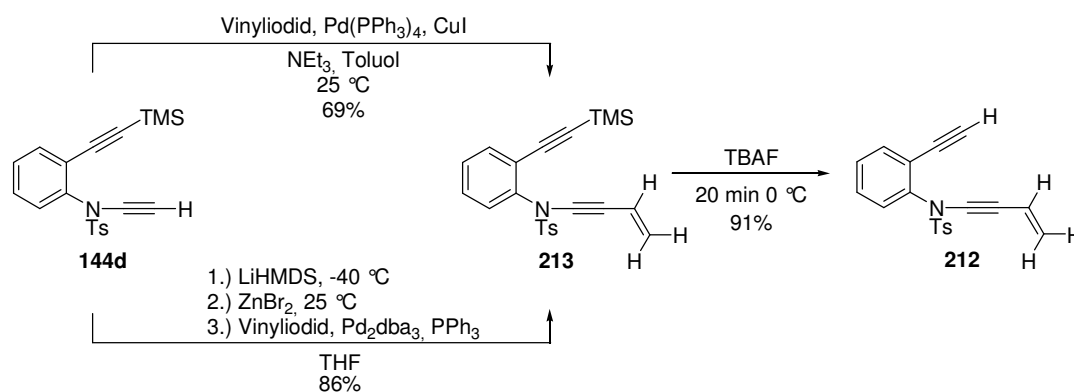
Schema 92: Cycloadditionsversuche zum Aufbau von Dichotomin A

Ein weiterer möglicher Vorläufer, der für die Synthese der Dichotomine geeignet sein sollte, ist das Vinyl-substituierte β -Carbolin **184r**. Durch einen auf der [2+2+2]-Cycloaddition beruhenden Synthesansatz läßt sich diese Verbindungen auf das entsprechend funktionalisierte 1,6-Diin **212** zurückführen.



Schema 93: Synthesestrategie zum Aufbau von Dichotominen

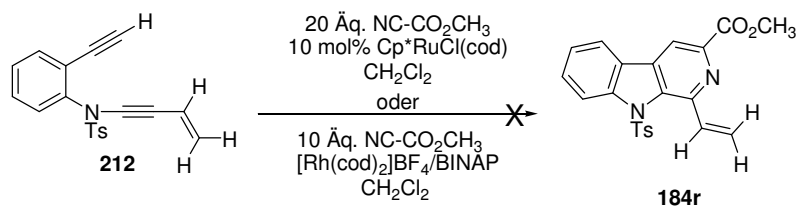
Zur Synthese des Diins **212** wurde eine Sonogashira- oder Negishi-Reaktion mit Vinyljodid und anschließende Abspaltung der Trimethylsilyl-Schutzgruppe durchgeführt. Mit der Negishi-Kreuzkupplung wurde das Diin **212** auf diesem Weg in zwei Schritten in einer Ausbeute von 78 % erhalten.



Schema 94: Aufbau einer Diin-Einheit durch Palladium-katalysierte Kupplung mit Vinyljodid

Die anschließende [2+2+2]-Cycloaddition mit Cyaneisensäuremethylester wurde mit den Katalysatoren $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$ und $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4/\text{BINAP}$ durchgeführt. In beiden Versuchen konnte keine Umsetzung erreicht werden (Tabelle 2, Eintrag 1+2). Weder dünnschichtchromatographisch noch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch war die Bildung eines

Produkts nachweisbar. Die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 80 °C führte im Falle der Cp*RuCl(cod)-katalysierten Reaktion zu einer Vielzahl von Zersetzungsprodukten.

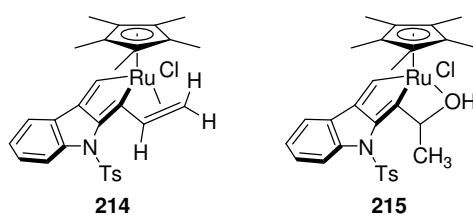


Schema 95: Cycloadditionsversuche zum Aufbau von Dichotominen

Tabelle 18: Cycloadditionsversuche zum Aufbau von Dichotominen

	Katalysator	Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%]
1	Cp*RuCl(cod)	3 h 40 °C	0
2	[Rh(cod) ₂]BF ₄ /BINAP	12 h 25 °C	0
3	Cp*RuCl(cod)	1 h 80 °C	0

Die geringe Reaktivität von Diin **212** in der übergangsmetall-katalysierten Cycloaddition ist möglicherweise auf eine intramolekulare π -Bindung der Vinyl-Funktion im Ruthenacyclopentadienyl-Intermediats **214** (Schema 96) zurückzuführen. Die für die Bildung eines Carbolins notwendige Addition eines Nitrils wäre in diesem Komplex durch die Blockierung der freien Koordinationsstelle verhindert. In Analogie könnte die intramolekulare Koordination der Alkohol-Funktion für die geringe Reaktivität von Diin **211** verantwortlich sein.

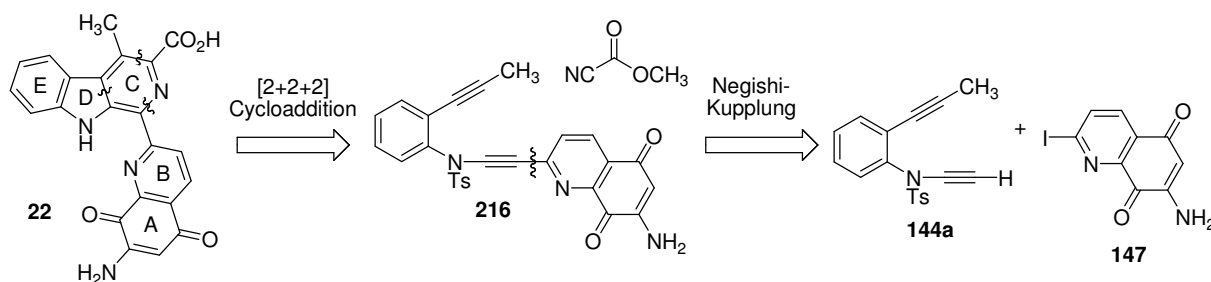


Schema 96: Intramolekulare Blockierung der Nitril-Koordinationsstelle

3.3.4 Totalsynthese von Lavendamycin

3.3.4.1 Syntheseplanung

Eine auf der [2+2+2]-Cycloaddition beruhende Syntheseplanung zeigt, daß sich Lavendamycin auf die Diin-Einheit **216** zurückführen läßt. Diese sollte sich wiederum in einer Negishi-Kreuzkupplung aus der schon bekannten Diin-Einheit **144a** und einer 2-Iod-Chinochinolin-Einheit (**147**) aufbauen lassen.



Schema 97: Strategie zur Synthese von Lavendamycin

3.3.4.2 [2+2+2]-Cycloadditionen Pyridin-substituierter Diene

Da im Rahmen der vorangegangenen Modellstudie nur einfache Alkyl- bzw. Phenyl-substituierte Diene in die Übergangsmetall-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition eingebracht wurden, sollte zunächst in einer Versuchsreihe geklärt werden, inwieweit sich diese Methode zum Aufbau Pyridin-substituierter Carboline eignet. Dazu wurden zunächst die Diene **145g** ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = 2\text{-Pyridyl}$), **145h** ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = 3\text{-Pyridyl}$) und **144e** ($R^1 = 2\text{-Pyridyl}$, $R^2 = \text{H}$) jeweils mit Cyanameisensäuremethylester zur Reaktion gebracht (Tabelle 19, Einträge 1-6). Für die Cp^*RuCl -katalysierten Reaktionen konnte nur im Falle des **145h** eine Umsetzung erreicht werden. So wurde regioselektiv und mit einer Ausbeute von 70% das 3-Pyridyl-substituierte β -Carbolin **184t** erhalten. In den entsprechenden $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4/\text{BINAP}$ -katalysierten [2+2+2]-Cycloadditionen wurde weder für die 2-Pyridyl- noch für die 3-Pyridyl-substituierten Diene die Bildung eines Produkts beobachtet.

Tabelle 19: [2+2+2]-Cycloaddition Pyridin-substituierter Diine

Diin	Methode	Regioisomerenverhältnis		Ausb 184 [%]			
		β-	γ-				
R ¹ =	R ² =						
1 H	2-Pyridyl	145g	Ru, B	-	-	184s	0
2			Rh, C	-	-		0
3 H	3-Pyridyl	145h	Ru, B	100	0	184t	70
4			Rh, C	-	-		0
5 2-Pyridyl	H	144e	Ru, A	-	-	184u	0
6			Rh, C	-	-		0
7 CH ₃	H	144a	Ru+Py, A	0	100		42
8			Ru, A	0	100		45
9			Rh+Py, C	-	-		0
10			Rh, C	56	44		83
12 H	6-Methoxy- 2-chinolinyl	145i	Ru, A	-	-	184v	0
13			Rh, C	78	22		77
14 CH ₃	6-Methoxy- 2-chinolinyl	139k	Ru, A	-	-	184w	0
15			Rh, C	-	-		0
16			Rh, 60°C	-	-		0

Daß ein Pyridin-Substituent einen Einfluß auf die vorliegende [2+2+2]-Cycloaddition haben könnte, ist zunächst erstaunlich, da die Produkte dieser Reaktion auch Pyridine sind. Die Carboline, die man als Produkt der Reaktion der 2-Pyridyl-substituierten Diine erwarten würde, sind jedoch Bipyridine, die möglicherweise die eingesetzten Katalysatoren komplexieren können. Dies würde erklären, warum die Cycloaddition des 3-Pyridyl-substituierten Diins **145h** in hoher Ausbeuten das gewünschte Produkt liefert, während sich für die Cycloadditionen der 2-Pyridin-substituierten Diine **145g** und **144e** die Edukte zurückgewinnen lassen.

Um einen weiteren Anhaltspunkt für die Toleranz der beiden Katalysator-Systeme gegenüber einer Pyridin-Funktionalität zu prüfen, wurde daher in einer weiteren Versuchsreihe das Diin **144a** (R¹ = CH₃, R² = H) in Gegenwart von einem Äquivalent Pyridin mit Cyanameisensäuremethylester umgesetzt. Dabei zeigte sich, daß in der Cp*RuCl-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition das erwartete γ-Carbolin in nahezu unveränderter Ausbeute erhalten wurde

(Eintrag 7 vs. 8), wohingegen in der $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4/\text{BINAP}$ -katalysierten Reaktion nur das eingesetzte Startmaterial wiedergewonnen werden konnte (Eintrag 9).

Dieses Ergebnis, nach dem der kationische Rhodium(I)-Katalysator eine geringe Toleranz gegenüber Pyridin hat, könnte erklären, warum die entsprechenden rhodium-katalysierten Cycloadditionen der Pyridyl-substituierten Diene keine Carboline ergeben.

In einer weiteren Versuchsreihe wurden ebenso die Chinoliny-substituierten Diene **145i** ($\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = 6\text{-Methoxy-2-chinoliny}$) und **139k** ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = 6\text{-Methoxy-2-chinoliny}$) mit Cyanameisensäuremethylester zur Reaktion gebracht (Einträge 12-16). In dieser Serie konnte überraschenderweise nur für die $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4/\text{BINAP}$ -katalysierte Cycloaddition des Diens **139k** eine Umsetzung erreicht werden. So wurde eine $\beta:\gamma$ -Carbolin-Mischung in einem Regioisomeren-Verhältnis von 78:22 und einer Ausbeute von 70% erhalten.

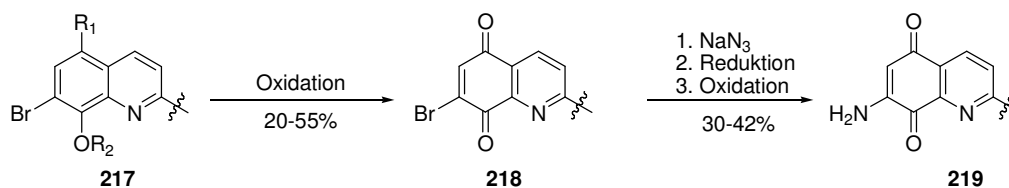
Eine, wie zuvor angenommene, Intoleranz des kationischen Rh(I)-Katalysators gegenüber einer Pyridin-Funktion und die Komplexierung des Cp^*RuCl -Komplexes als Bipyridin hätten vermuten lassen, daß auch für dieses Diin keine Reaktion stattfindet.

In der Reaktion des Diens **139k** ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = 6\text{-Methoxy-2-chinoliny}$) sowie in den Cp^*RuCl -katalysierten Reaktionen konnte nur das eingesetzte Startmaterial isoliert werden.

Da diese Ergebnisse keinen Rückschluß auf die geplante Lavendamycin-Totalsynthese zulassen, wurde mit der Synthese eines geeigneten Chinochinolin-Bausteins begonnen.

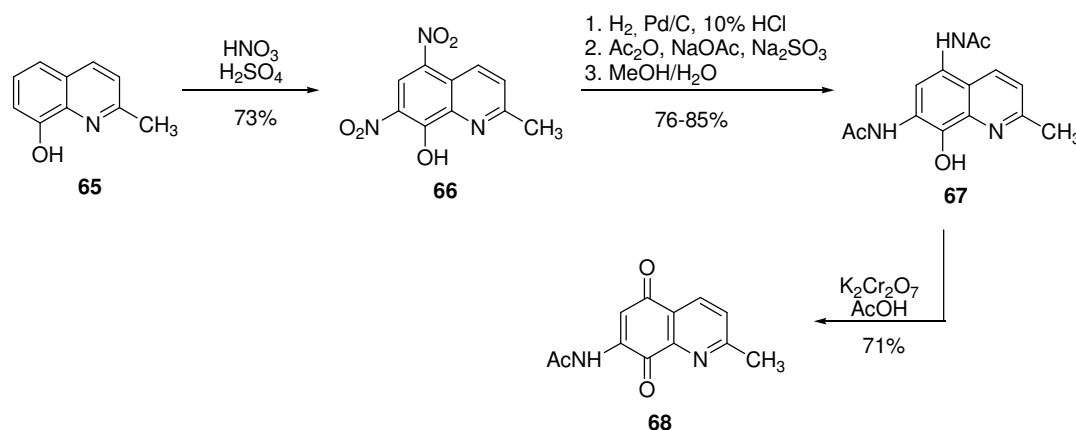
3.3.4.3 Synthese der Chinochinolin-Einheit

Zum Aufbau der benötigten Chinochinolin-Einheit wurde in nahezu allen bekannten Totalsynthesen von Lavendamycin ein Brom-Substituent als Platzhalter zur Einführung der 7-Amino-Funktion genutzt. Das in dieser Synthesestrategie verwendete Brom-Chinon-Zwischenprodukt **218** ist gegenüber Nucleophilen empfindlich, so daß der Aufbau des Brom-Chinon-Systems durch Oxidation wie auch die Einführung der Amino-Funktion durch Substitution mit Natriumazid in allen Synthesen nur in mäßigen Ausbeuten gelingt.



Schema 98: Häufig genutzte Reaktionssequenz zum Aufbau des 7-Aminochinochinolin-Systems

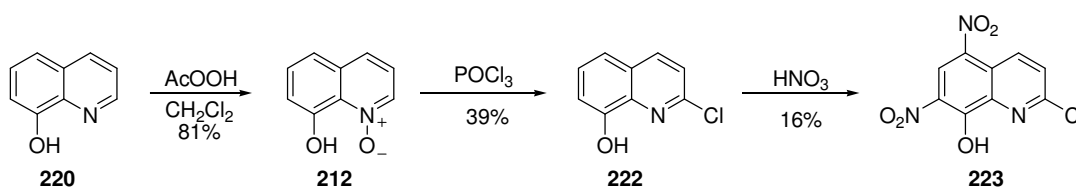
Ein eleganter Weg, der dieses empfindliche Intermediat umgeht, wird in *Behforouz* Lavendamycin-Totalsynthese aufgezeigt. So lassen sich durch die Nitrierung von 8-Hydroxychinolin **65** und anschließende Reduktion zwei Amino-Funktionen in Position 5 und 7 einführen. Nach Acetylierung wird diese Verbindung durch Oxidation mit Kaliumdichromat in die Acetyl-geschützte 7-Amino-Chinochinolin-Einheit **68** überführt.



Schema 99: Synthese eines 7-Aminochinochinolins nach *Behforouz*

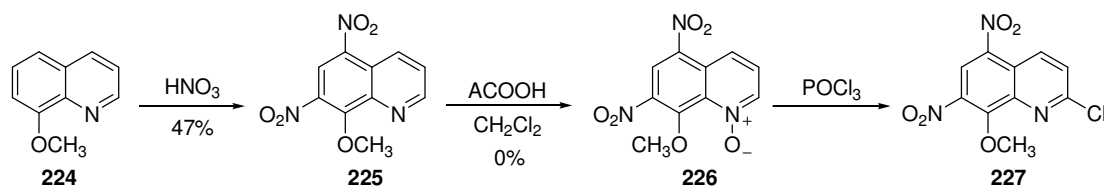
Diese Synthesestrategie, die die einfache Einführung der Amino-Funktion und den Aufbau des Chinon-Systems ermöglicht, sollte auf den für die geplante Synthese benötigten, Chinochinolin-Baustein übertragen werden. Als in großen Mengen verfügbare Ausgangsverbindung wurde 8-Hydroxychinolin gewählt, das durch die Einführung eines 2-Halogen-Substituenten und anschließende Nitrierung in einen geeigneten Synthesebaustein überführt werden sollte.^[125]

Dazu wurde 8-Hydroxychinolin (**220**) mit 39%iger Peressigsäure in Dichlormethan zum Chinolin-*N*-oxid **212** umgesetzt.^[126] Die anschließende Reaktion mit POCl_3 lieferte in 39%iger Ausbeute das 2-Chlorchinolin **222**, welches durch eine im Anschluß folgende Nitrierung in 2-Chlor-8-hydroxy-5,7-nitrochinolin (**223**) überführt wurde. Dieser Reaktionsweg wurde jedoch aufgrund der geringen Ausbeuten der letzten beiden Reaktionsschritte und der geringen Löslichkeit der Verbindungen **222** und **223** in organischen Lösungsmitteln verworfen.^[127]



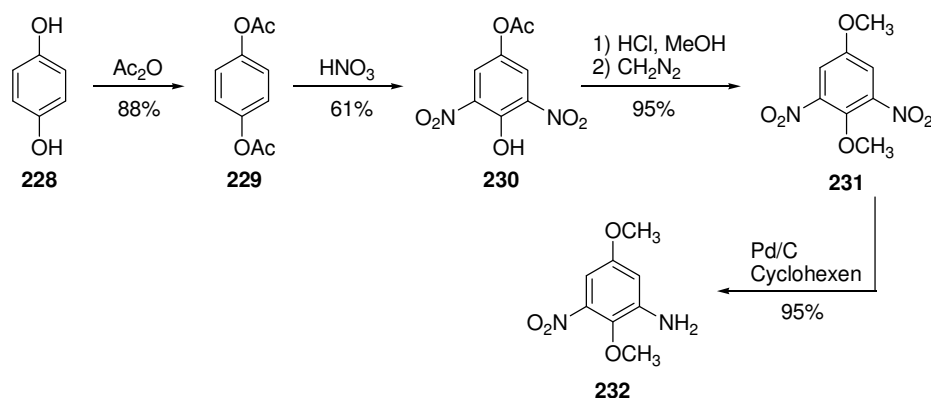
Schema 100: Syntheserversuche zur Chinochinolin-Einheit

Um die Löslichkeit dieser Verbindungen zu verbessern wurde 8-Hydroxychinolin methyliert. Anschließende Nitrierung lieferte Verbindung **225**, die jedoch nicht in das gewünschte Chinolin-*N*-oxid **226** überführt werden konnte.



Schema 101: Syntheseveruche zur Chinochinolin-Einheit II

Es wurde daher ein alternative Syntheseweg gewählt, nach dem ein Chinochinolin-Vorläufer in einer Knorr-Cyclisierung aufgebaut werden sollte. Die Ausgangsverbindung für diese Synthese ist Hydrochinon (**228**), das durch Acetylierung,^[128] Nitrierung,^[129] Methanolyse und anschließende Methylierung mit Diazomethan in 1,4-Dimethoxy-2,6-dinitrobenzol (**231**) überführt werden konnte.^[130]

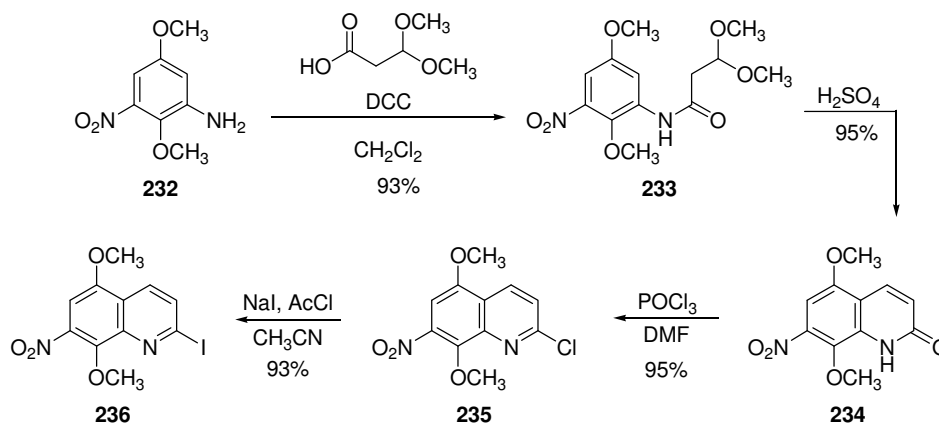


Schema 102: Synthese des Chinochinolin-Bausteins

Die selektive Reduktion einer Nitro-Funktion wurde, einer Vorschrift von *Entwistle* folgend,^[131] durch eine Transfer-Hydrierung mit fünf Äquivalenten Cyclohexen und Palladium auf Aktivkohle erreicht. Dabei ließ sich die in der Literatur beschriebene Katalysator-Menge (50 mol%!) durch eine Reaktionsführung bei 50 °C auf 2.5 mol% reduzieren. Das so erhaltene Anilin **232** wurde in einer Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 4-Dimethylaminopyridin (DMPA) vermittelten Reaktion mit 3,3-Dimethoxypropionsäure zum Amid **233** umgesetzt.^[132]

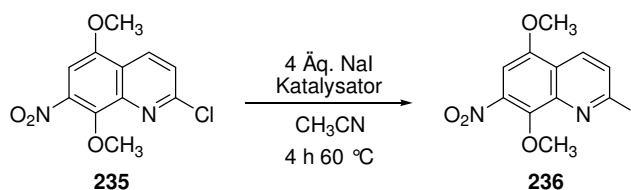
Der Ringschluß zum Chinolon **234** gelang durch Eintragen in konzentrierte Schwefelsäure mit einer Ausbeute von 95%.^[133] Die Einführung des 2-Chlor-Substituenten wurde durch die Umsetzung mit 10 Äquivalenten Phosphoroxychlorid in Dimethylformamid erreicht.

Um die sich anschließende palladium-katalysierte Kreuzkupplung zu vereinfachen, wurde der Chlor-Substituent in 2-Position durch Iod ersetzt.



Schema 103: Synthese des Chinochinolin-Bausteins

Im Allgemeinen werden als Katalysatoren für den Chlor-Iod-Austausch in 2- oder 4-Position eines Pyridins Acetylchlorid, Salzsäure oder Trimethylsilylchlorid eingesetzt.^[134, 135, 136] Die entsprechenden Ansätze ergaben in nahezu identischen Ausbeuten die entsprechende 2-Iod-Verbindung (Ansätze 1-3).



Schema 104: Chlor-Iod-Austausch zur Synthese von 2-Iodchinolin

Tabelle 20:^a Chlor-Iod-Austausch zur Synthese von 2-Iodchinolin 236

	Reaktionsbedingungen	t, T [h, °C]	Ausbeute
1	2 Äq. AcCl	4 h 60 °C	93
2	50 mol% HCl	4 h 60 °C	87
3	50 mol% TMSCl	4 h 60 °C	91
4	2 Äq. AcCl (säurefrei)	24 h 90 °C	10 ^a

^a AcCl jeweils von PCl_5 und Chinolin destilliert; Umsatz mit NMR bestimmt

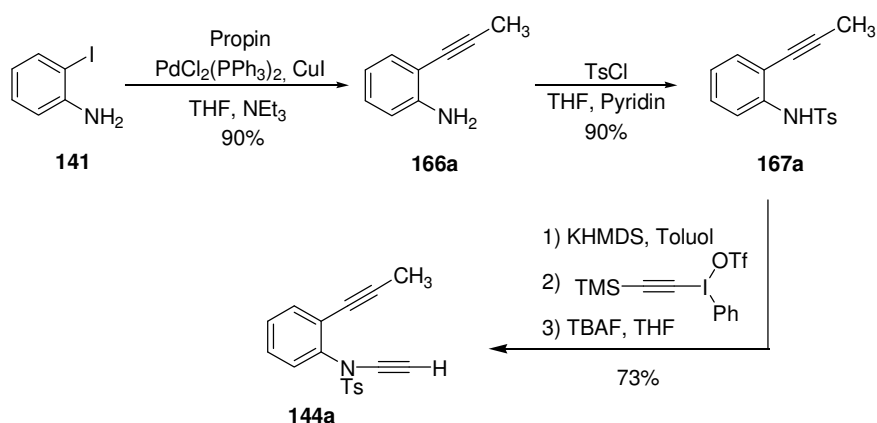
Ein optimales Ergebnis, eine Ausbeute von 93%, konnte mit 2 Äquivalenten Acetylchlorid in Acetonitril.

Mechanistisch wird für diese Reaktion die intermediäre Bildung eines *N*-Acetyl- oder *N*-Trimethylsilyl-Pyridinium-Salzes angenommen.^[136] Da sich überraschenderweise mit säurefreiem Acetylchlorid (Destilliert von PCl_5 und Chinolin) selbst nach deutlich

verlängerter Reaktionszeit nur ein 10%iger Umsatz erreichen ließ (Eintrag 4), scheint die vorliegende Reaktion möglicherweise durch die in den Reagenzien enthaltenen Säurespuren katalysiert zu werden.

3.3.4.4 Synthese des Lavendamycin-Grundgerüsts

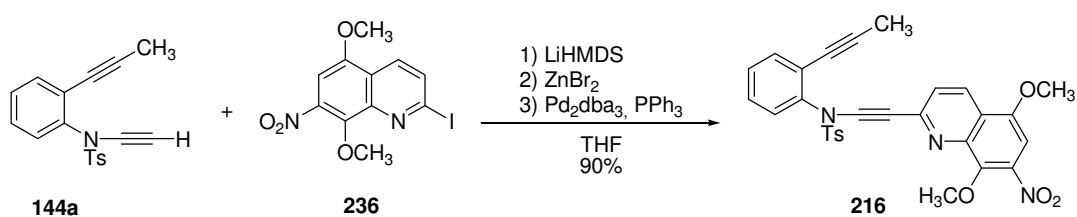
Wie schon im Rahmen von Kapitel 3.1.3 gezeigt, läßt sich die Methyl-substituierte Diin-Einheit **144a** ausgehend von 2-Iodanilin (**119**) durch eine Reaktionsfolge aus Sonogashira-Reaktion mit Propin, Tosylierung, *N*-Alkinylierung mit Hilfe von Alkynyliodoniumsalzen und anschließende Desilylierung in einer Gesamtausbeute von 58 % synthetisieren.



Schema 105: Synthese der Diin-Einheit **144a**

Mit einem 2-Iod-Chinolinchinon-Baustein in den Händen konnte die Synthese von Lavendamycin mit der Synthese der Methyl- und Chinochinolin-substituierten Diin-Einheit **216** fortgesetzt werden.

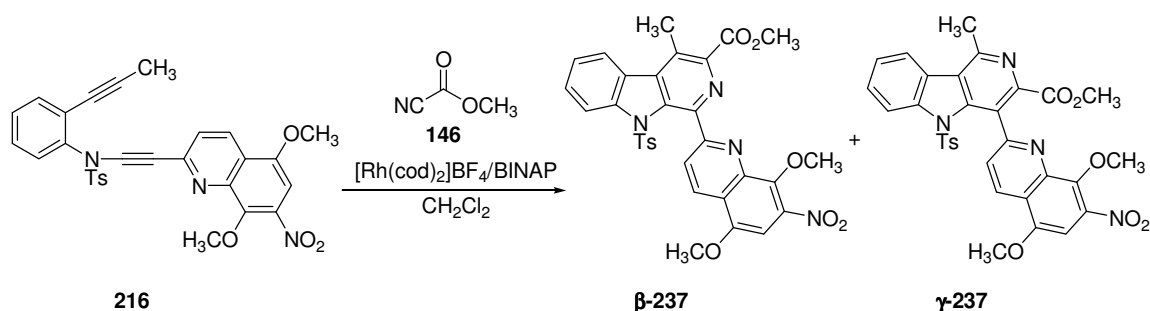
Diese Kupplung des Chinochinolin-Vorläufers **236** und der Diin-Einheit **144a** wurde mit der für die Synthese von Aryl-substituierten Diinen bewährten Negishi-Kupplung durchgeführt. Das Diin **216** konnte so nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 90 % isoliert werden.



Schema 106: Negishi-Kupplung zur Synthese von Diin **216**

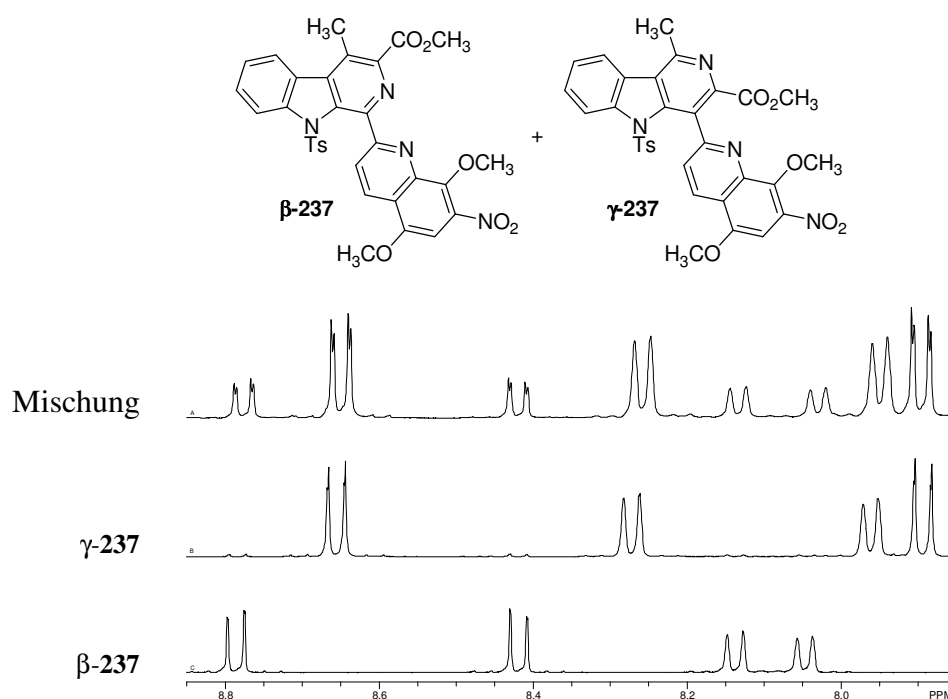
Nach erfolgreicher Synthese der Diin-Komponente **216** wurde die Schlüsselreaktion dieser Lavendamycin-Synthese, die Übergangsmetall-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition, in Angriff genommen.

Erste Versuche wurden zunächst mit dem $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4/\text{BINAP}$ -Katalysator durchgeführt. Die Umsetzung von Diin **216** mit 10 Äquivalenten Cyanameisensäuremethylester und 6 mol% $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4/\text{BINAP}$ ergab in 92 %iger Ausbeute ein Gemisch der beiden Regioisomere β -**237** und γ -**237**.



Schema 107: $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4/\text{BINAP}$ -katalysierter Aufbau des Lavendamycin-Grundgerüsts

Die Bestimmung des Regioisomeren-Verhältnisses wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch durchgeführt und ergab ein β : γ -Verhältnis von 3:7. Säulenchromatographisch ließen sich beide Regioisomere trennen, wobei das Produktverhältnis in guter Übereinstimmung mit den NMR-spektroskopischen Daten war.



Schema 108: Bestimmung des Verhältnisses von β -**237** und γ -**237** mittels $^1\text{H-NMR}$

Der Versuch das Regioisomeren-Verhältnis durch eine Erhöhung der Temperatur zu beeinflussen, führte bei verminderter Ausbeute zu einem geringfügig höheren Anteil an β -Carbolin.

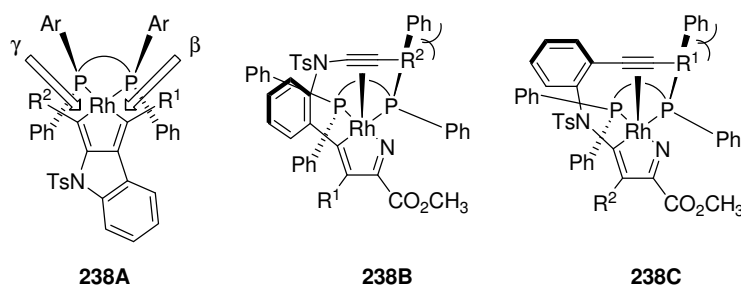
Tabelle 21^a: Rh(I)-katalysierter Aufbau des Lavendamycin-Grundgerüsts

	Reaktionsbedingungen	$\beta : \gamma$	Ausbeute [%]
1	25 °C, CH ₂ Cl ₂	27 : 73	92
2	60 °C, CH ₂ Cl ₂	30 : 70	87
3	80 °C, DCE	38 : 62	81

^a Regioisomeren-Verhältnis mittels ¹H-NMR bestimmt;

Die bevorzugte Bildung von γ -Carbolinen in dieser Reaktion ist in Analogie zu der in der Modellstudie gemachten Beobachtung, daß in der Cycloaddition des Diins **139j** ($R^1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{Ph}$) ebenfalls bevorzugt ein γ -Carbolin entsteht. Dieses Ergebnis läßt sich nicht mit der beobachteten Regiochemie der CpCo- oder Cp*RuCl-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition vereinbaren.

So wurden in den von *Vollhardt* beschriebenen CpCo-katalysierten Reaktionen von Silyl-substituierten α,ω -Diinen mit Nitrilen die erwarteten 2-Silyl-substituierten Pyridine erhalten.^[111] Für diese Katalysatoren ist somit die Bildung des Produkts begünstigt, in welchem der Carbolin-Stickstoff benachbart zum sterisch anspruchsvollsten Substituenten zum Liegen kommt. Diese Regiochemie resultiert vermutlich aus der Insertion des Nitrils in die sterisch weniger gehinderte Metall-Kohlenstoff-Bindung des Metallacyclopentadien-Intermediats.



Schema 109: Mögliche Intermediate der Rh(I)-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition

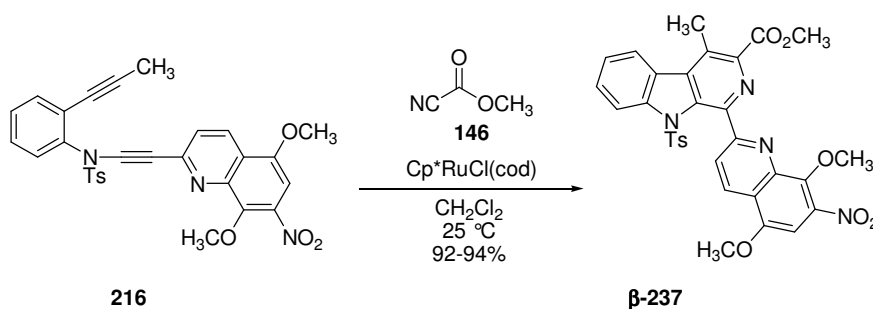
In der vorliegenden Reaktion, mit $R^2 \gg R^1$, würde somit über den Komplex **238A** bevorzugt das gewünschte β -Carbolin **β -237** gebildet werden.

Ein alternativer Reaktionspfad, der für die rhodium-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition von zwei Alkinen und einem Nitril ebenfalls denkbar ist, verläuft über die Azarhodacyclopentadiene **238B** oder **238C**.^[55] Während das Intermediat B zu β -Carbolinen

führt, erhält man aus C die entsprechenden γ -Carboline. Wenn, wie in diesem Fall, R^2 sterisch anspruchsvoller als R^1 ist, sollte das Intermediat C, aufgrund der geringeren sterischen Wechselwirkungen mit dem BINAP-Liganden, energetisch günstiger sein. Das γ -Carbolin **237** würde somit, wie beobachtet, bevorzugt gebildet werden. Obwohl dieser Reaktionsweg die in der Reaktion von chelatisierenden α,ω -Diinen eigentlich ungünstige frühe Koordination eines Nitril voraussetzt, sollte er grundsätzlich dann an Bedeutung gewinnen, wenn sterisch anspruchsvolle Substituenten in die Reaktion eingebracht werden.

Eine vergleichbare Regioselektivität konnte kürzlich für die Cobalt/dppe^[137] und Nickel/(*N*-heterocyclisches Carben)^[138]-katalysierten [2+2+2]-Cycloadditionen von Trimethylsilyl-substituierten α,ω -Diinen und Nitrilen beobachtet werden. So werden in diesen Reaktionen, abweichend von den Ergebnissen *Vollhardts* 3-Silyl-substituierte Pyridine erhalten.

Da die [Rh(cod)₂]BF₄/BINAP-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition das gewünschte β -Carbolin bestenfalls in etwa 30%iger Ausbeute lieferte, wurde der Komplex Cp*RuCl(cod) ebenfalls auf seine Katalysator-Eigenschaften getestet.



Schema 110: Cp*RuCl(cod)-katalysierte Synthese von **β -237**

Die Cp*RuCl(cod)-katalysierte Cycloaddition von Diin **216** mit Nitril **146** ergab bei Raumtemperatur in einer Ausbeute von 94 % das Carbolin **237** (Tabelle 22), Eintrag 1). Bemerkenswerterweise wurde in dieser Reaktion ausnahmslos die Bildung des β -Carbolins **β -237** beobachtet. Weder das entsprechende γ -Carbolin noch ein Alkin-Intertrimerisierungs-Produkt konnten dünn-schichtchromatographisch oder NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden.

Tabelle 22: Cp*RuCl(cod)-katalysierte Synthese von **β -237**

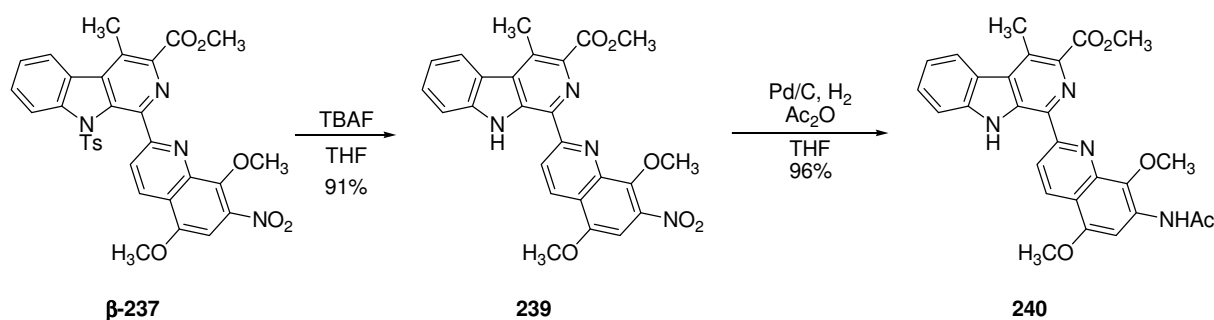
	Cp*RuCl(cod) [mol%]	NC-CO ₂ CH ₃ [Äquivalente]	Diin [mmol]	c(Diin) [mmol/mL]	Ausbeute [%]
1	10	10	0.16	0.03	94
2	10	5	0.36	0.12	93
3	2	5	0.16	0.03	92
4	5	3	1.8	0.18	92

Die Katalysator-, Nitril- und auch Lösungsmittel-Menge ließ sich daher in weiteren Reaktionen, ohne einen Einfluß auf die Ausbeute zu nehmen, deutlich verringern (Einträge 2-4). Präparativ konnte die Reaktion insofern vereinfacht werden, daß das Diin **216** mit Nitril **146** in wenig Dichlormethan gelöst und anschließend mit dem Katalysator versetzt wurde. Aufgrund seiner geringen Löslichkeit in Dichlormethan wurde das im Verlauf der Reaktion ausfallende Produkt auch im Gramm-Maßstab in analysenreiner Form durch Filtration isoliert (Eintrag 4).

3.3.4.5 Abschließende Reaktionsschritte

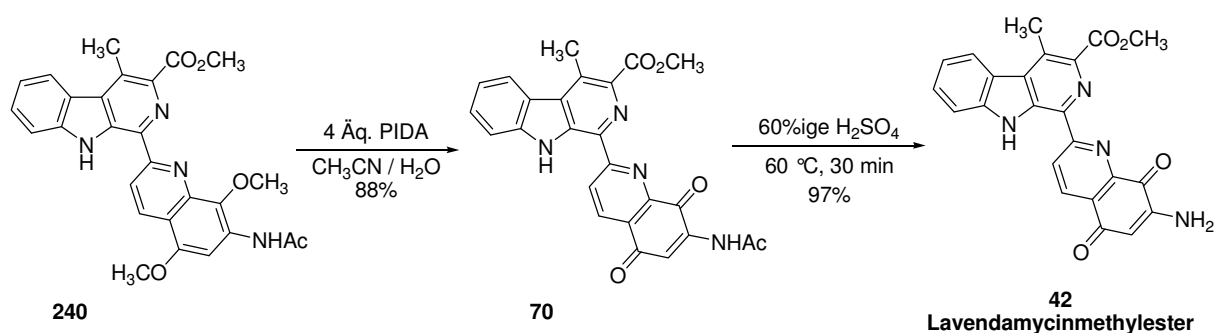
Nach dem erfolgreichen Aufbau des Grundgerüsts waren zur Vollendung der Totalsynthese des Lavendamybins einige abschließende Gruppentransformationen notwendig.

Die Abspaltung der Tosyl-Schutzgruppe gelang, wie schon in der vorangegangenen, modellhaften Synthese von Harman, durch Umsetzung mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in THF in hohen Ausbeuten. Im Folgeschritt sollte zunächst die Nitro-Gruppe reduziert und das erhaltene Amin in einer Eintopf-Reaktion direkt geschützt werden. Erste Versuche nach einer Reduktion mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle eine *tert*-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe (Boc-Schutzgruppe) durch Umsetzung mit Di-*tert*-butyldicarbonat einzuführen, lieferten jedoch nur das freie Amin in einer Ausbeute von 96%. Im Gegensatz dazu gelang die Reduktion und Einführung einer Acetyl-Schutzgruppe mit Essigsäureanhydrid in einem Schritt und nahezu quantitativer Ausbeute.



Schema 111: Totalsynthese von Lavendamybin – Gruppentransformationen

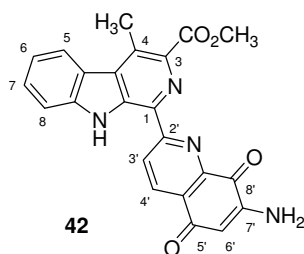
Der sich anschließende Aufbau des Chinonsystems sollte durch eine oxidative Demethylierung mit Cerammoniumnitrat in wässrigen Acetonitril realisiert werden.^[139] Das Produkt **70** konnte nach dieser Methode nur in schlecht reproduzierbaren Ausbeuten von 45-64% erhalten werden. Als ebenfalls erfolglos erwies sich der Versuch mit BBr_3 in CH_2Cl_2 zunächst die Methyl-Gruppen abzuspalten und das erhaltene Hydrochinon an Luft zu oxidieren. In dieser Reaktion konnte kein Produkt isoliert werden. Als Methode der Wahl für die oxidative Demethylierung erwies sich letztendlich die Umsetzung mit vier Äquivalenten (Diacetoxyido)benzol (PIDA) in wässrigem Acetonitril bei Raumtemperatur.^[140] Auf diesem Weg wurde das Produkt **70** in einer Ausbeute von 88% erhalten.



Schema 112: Totalsynthese von Lavendamycin – Letzte Schritte

Als abschließender Schritt wurde nach einer Vorschrift von *Behforouz* durch Hydrolyse von **70** in 70%iger Schwefelsäure Lavendamycinmethylester in einer Ausbeute von 97% erhalten.^[29]

Alle spektroskopischen Daten des erhaltenen Lavendamycinmethylesters (**42**) sind in guter Übereinstimmung mit den Daten von *Doyle*,^[21] *Boger*^[28] und *Behforouz*.^[29] In Tabelle 23 sind die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Daten gegenübergestellt.

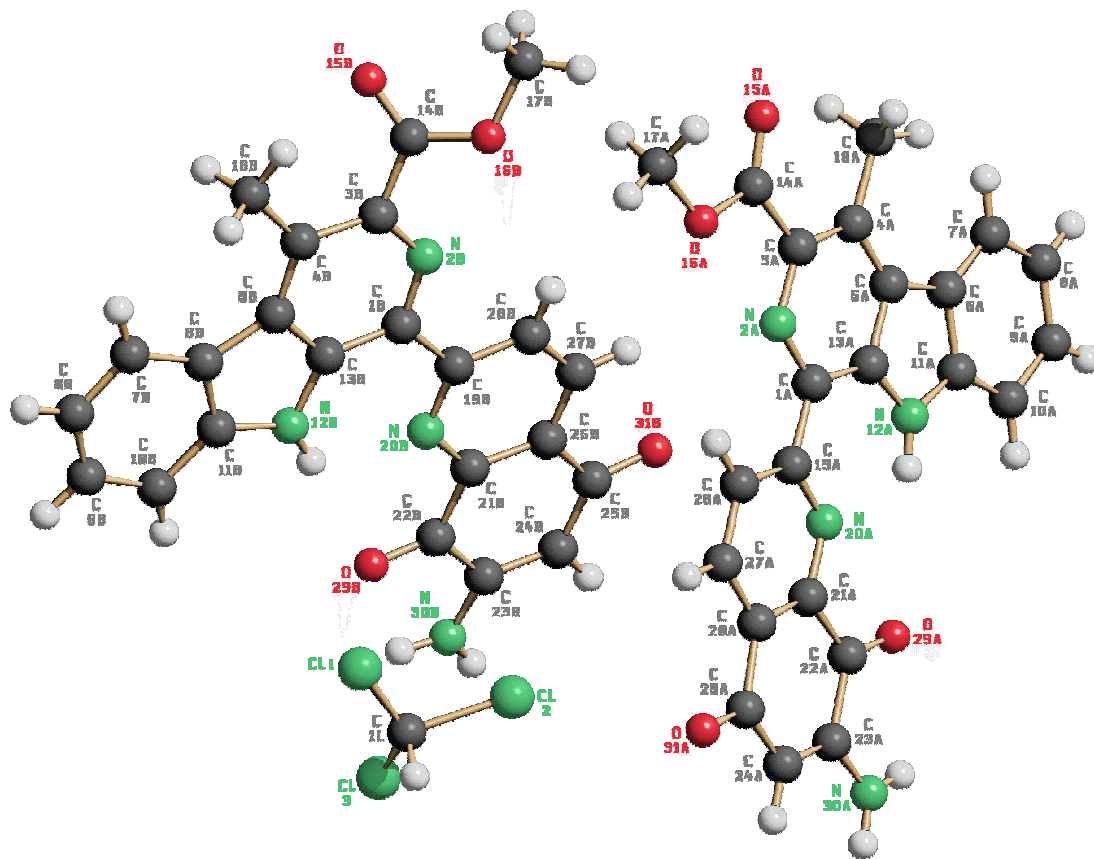


Schema 113: $^1\text{H-NMR}$ Zuordnung Lavendamycinmethylester

Tabelle 23: $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Daten Lavendamycinmethylester (**42**)

Pos.	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)	Literaturdaten ^[29] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)
5	8.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)	8.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)
6	7.40 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H)	7.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H)
7	7.66 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H)	7.64 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H)
8	7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)	7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)
9	11.97 (br, 1H, NH)	11.97 (br, 1H, NH)
3'	9.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)	9.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)
4'	8.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)	8.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) 1H)
6'	6.12 (s, 1H)	6.11 (s, 1H)
OCH_3	4.09 (s, 3H)	4.07 (s, 3H)
CH_3	3.22 (s, 3H)	3.2 (s, 3H)
NH_2	5.32 (br s, 2H)	5.32 (br s, 2H)

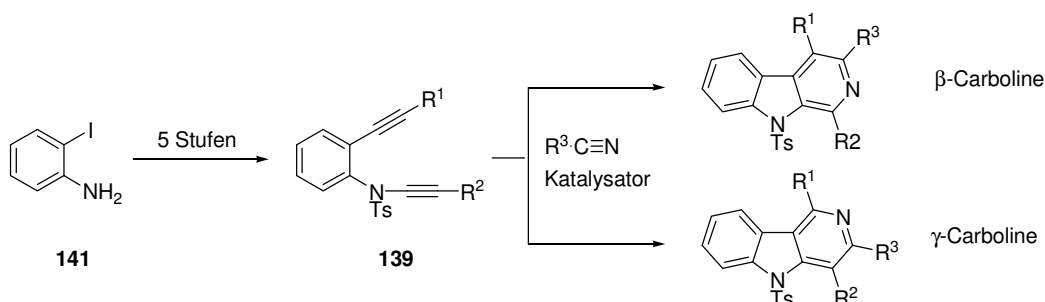
Geeignete Einkristalle des Lavendamycinmethylesters **42** für eine Röntgenstrukturanalyse konnten durch Kristallisation aus DMF/Chloroform/Petrolether bei Raumtemperatur gewonnen werden. Die zuvor durchgeführte Zuordnung des Cycloadditions-Produkts **237** als β -Carbolin auf Grundlage von HMBC- und HSQC-Experimenten konnte so durch die erhaltenen Kristallstrukturdaten bestätigt werden.

**Abbildung 1:** Röntgenkristallstruktur von Lavendamycinmethylester

4. Zusammenfassung

Viele Carbolin-Alkaloide weisen interessante biologische Wirkungen auf. Bisher beschriebene Synthesen von Verbindungen dieser Art sind meist kompliziert oder erlauben nur bedingt systematische Variationen von Struktur und Substitutionsmuster, was notwendig wäre, um das biologische Potential der Carbolin-Alkaloide in ihrer strukturellen Vielfalt zu studieren. Ziel dieser Arbeit war es daher, einen flexiblen und einfachen Zugang zu Carbolinen zu entwickeln.

Die größte Herausforderung in der Darstellung von Carbolinen ist die regioselektive Funktionalisierung an den aromatischen Positionen. Im Rahmen dieser Arbeit konnte ein A→ABC-Zugang zu β - und γ -Carbolinen entwickelt werden, dessen Schlüsselschritt der Aufbau des Carbolin-Gerüsts durch eine Übergangsmetall-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition von funktionalisierten α,ω -Diin-Einheiten (**139**) und Nitrilen ist.



Schema 114: Synthese von Carbolinen durch [2+2+2]-Cycloaddition

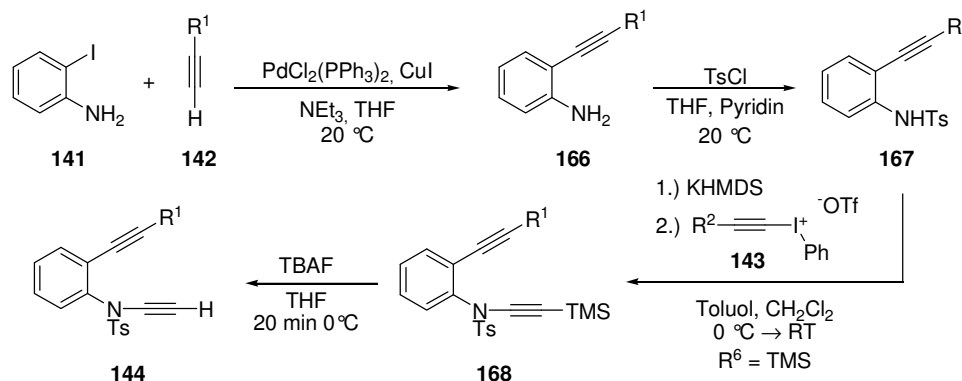
Diese Strategie, das BC-Teilgerüst an den gegebenen A-Ring zu anellieren, reduziert das Problem der Funktionalisierung der aromatischen Positionen des Carbolin-Pyridin-Rings auf die Funktionalisierung der terminalen acetylenischen Kohlenstoffatome der α,ω -Diin-Einheit **139** und die Wahl des Nitrils.

Um dieses neue Syntheseverfahren für β - und γ -Carbolinen möglichst flexibel gestalten zu können, wurde im Rahmen dieser Arbeit zunächst ein einfacher Zugang zu verschiedenartig substituierten α,ω -Diinen erarbeitet.

4.1 Synthese der α,ω -Diin-Einheiten

Basierend auf einer von *Witulski* entwickelten Synthese waren einfach substituierte α,ω -Diene (**144**) aus 2-Iodanilin (**141**) in wenigen Schritten und im Gramm-Maßstab zugänglich.

Schlüsselschritte dieser Reaktionssequenz sind die Einführung des Substituenten R^1 durch eine palladium-katalysierte Sonogashira-Kreuzkupplungsreaktion und der Aufbau der 1-Alkynylamid-Funktion mit Alkynyliodoniumsalzen.

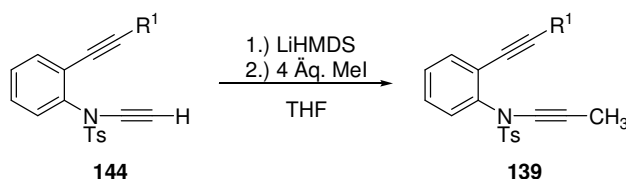


Schema 115: Die Synthese der α,ω -Diin-Einheiten

Durch den Einsatz des Alkynyliodonium-Salzes **143b** ($R^2 = \text{TMS}$) wurden auf diesem Weg die Diene **144a** ($R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$), **144c** ($R^1 = \text{C}_5\text{H}_{11}$, $R^2 = \text{H}$), **144b** ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$), **145a** ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{TMS}$) und unter Verwendung des Alkynyliodonium-Salzes **143a** ($R^2 = \text{H}$) das Diin **144d** ($R^1 = \text{TMS}$, $R^2 = \text{H}$) in teilweise hohen Ausbeuten erhalten.

Dieser Zugang konnte erweitert werden, indem die terminalen acetylenischen Kohlenstoffatome der 1-Alkynylamid-Einheit weiter funktionalisiert wurden. Hierbei fanden zwei unterschiedliche Methoden Anwendung:

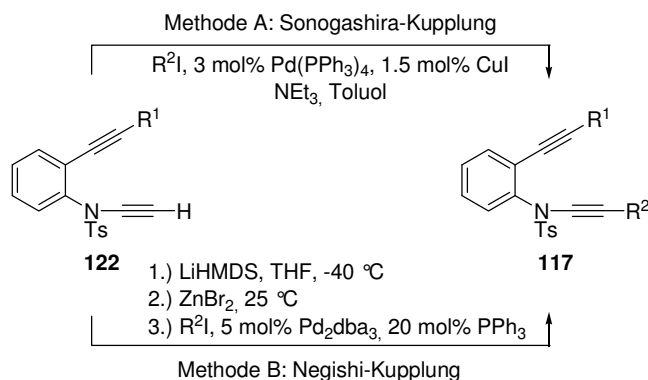
1) *Lithiierung mit Lithiumhexamethyldisilazid (LiHMDS) und anschließende Umsetzung mit Methyljodid*



Schema 116: Methylierung von 1,6-Dienen

Die Diene **144a** ($R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$), **144b** ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$) und **144d** ($R^1 = \text{TMS}$, $R^2 = \text{H}$) wurden auf diese Weise in Ausbeuten von 95 bis 98% methyliert.

2) Palladium-katalysierte Sonogashira- oder Negishi-Kreuzkupplungen mit Iod-Aromaten und -Heteroaromaten



Schema 117: Palladium-katalysierte Funktionalisierung von 1,6-Dienen

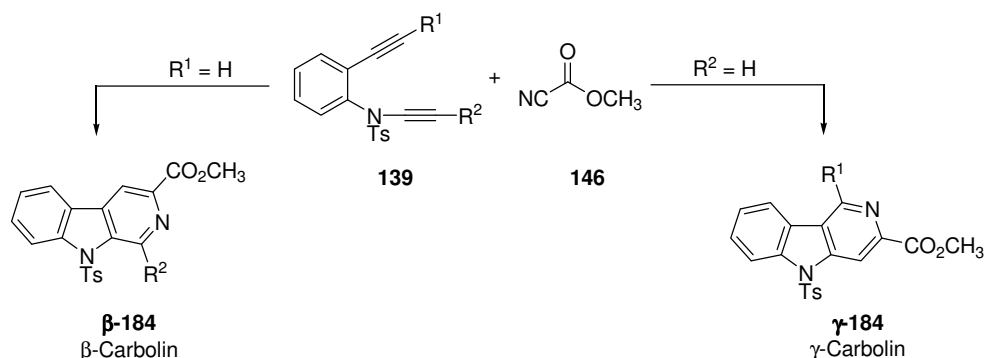
Als zuverlässige Methode um die Substituenten R¹ und R² zu variieren erwiesen sich Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen.

Die terminalen Diene **144a** (R¹ = CH₃, R² = H), **144b** (R¹ = Ph, R₂ = H), **145a** (R¹ = H, R² = TMS) und **144d** (R¹ = TMS, R² = H) wurden mit dieser Weise erfolgreich mit Iodbenzol, 3-Iod-(*N*-Tosyl)indol, Vinyljodid, 2-Iodpyridin, 3-Iodpyridin, 2-Iod-6-methoxychinolin gekuppelt. Dabei zeichnete sich im besonderen die Negishi-Kreuzkupplung durch hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen aus und lieferte die gewünschten α,ω -Diene in Ausbeuten von 71-97%.

4.2 Modellstudie zur Synthese von Carbolinen durch [2+2+2]-Cycloaddition

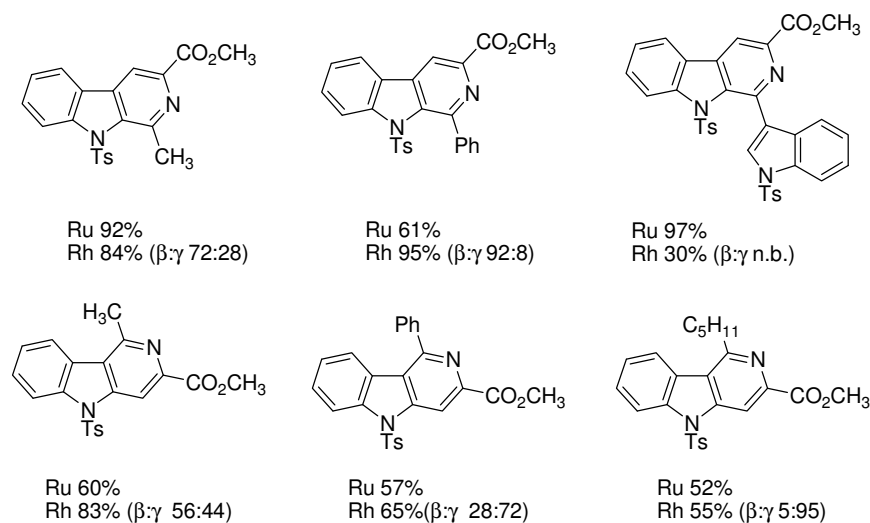
Die gewonnenen α,ω -Diene wurden, dem Konzept der Arbeit entsprechend, in die Übergangsmetall-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition mit Cyanameisensäuremethylester eingesetzt. Dabei fanden die beiden Katalysatoren Cp*RuCl(cod) und der kationische Rhodium(I)-Komplex [Rh(cod)₂]BF₄/BINAP Anwendung. In einer ersten Versuchreihe, in der zunächst monosubstituierte α,ω -Diene in [2+2+2]-Cycloadditionen mit Cyanameisensäuremethylester (**146**) umgesetzt wurden, erwiesen sich die Ruthenium(II)- und die Rhodium(I)-Katalyse als effiziente und präparativ einfache Methoden für den Aufbau von β - und γ -Carbolinen (**184**). Dabei konnten in Abhängigkeit von der Substitution der α,ω -Diene entweder β - oder γ -Carboline in hohen Regioselektivitäten erhalten werden. So war bei monosubstituierten α,ω -Diinen die bevorzugte Bildung des Regioisomers zu beobachten, in

dem der Stickstoff des neu gebildeten Pyridin-Rings benachbart zum Substituenten des eingesetzten Diins liegt.



Schema 118: Regioselektivität der Cp^*RuCl -katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition monosubstituierter Diene

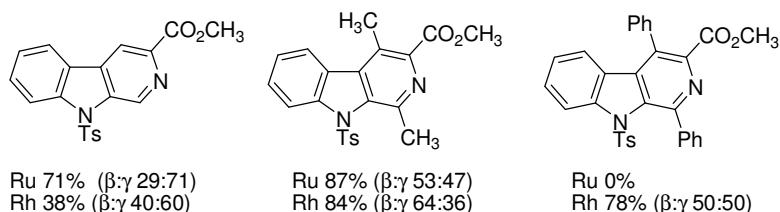
Zum Verständnis der beobachteten Regioselektivität der Übergangsmetall-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition wurde der vermutliche mechanistische Verlauf der Reaktion diskutiert. Schema 119 zeigt die erhaltenen Hauptregioisomere aus den [2+2+2]-Cycloadditionen der monosubstituierten α,ω -Diene mit Cyanameisensäuremethylester (**146**).



Schema 119: Hauptregioisomere der Cp^*RuCl - und $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4/\text{BINAP}$ -katalysierten Cycloadditionen

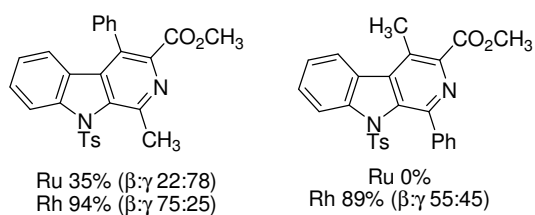
Da sich in dieser ersten [2+2+2]-Cycloadditions-Serie das Substitutions-Muster der eingesetzten Diene als der die Regioselektivität bestimmende Faktor erwiesen hatte, wurde in weiteren Cycloadditionen der elektronische Einfluß der verbrückenden 1-Alkinylnamid-Funktion untersucht. Dazu wurden symmetrisch substituierten Diene in der Übergangsmetall-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition mit Cyanameisensäuremethylester zur Reaktion gebracht. In diesen Cycloadditionen wurden Gemische von β - und γ -Carbolin-Produkten erhalten, die keine eindeutige Bevorzugung eines Regioisomers erkennen ließen. Es mußte

daher angenommen werden, daß die elektronenreiche 1-Alkylamid-Funktion nur geringen Einfluß auf den regiochemischen Ausgang der Reaktion hat.



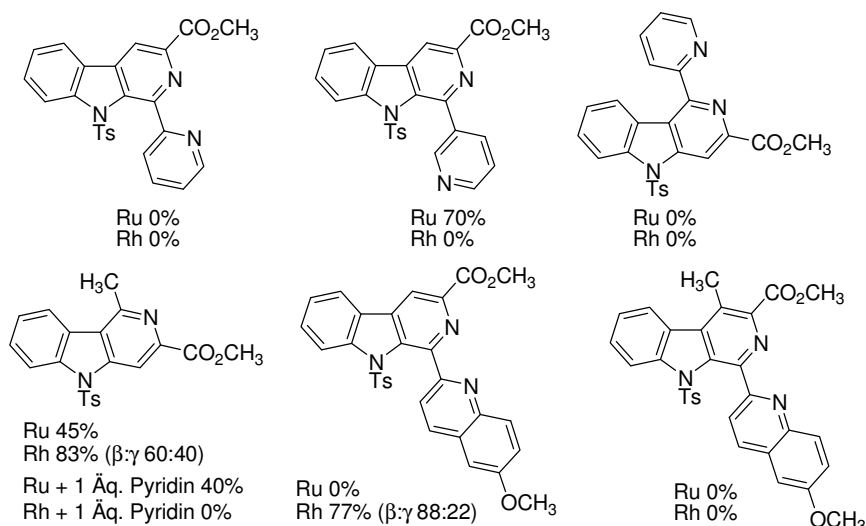
Schema 120: Beispielhafte Produkte der Cycloaddition symmetrisch-substituierter Diene

Bei dem Versuch, die Regioselektivität der [2+2+2]-Cycloaddition durch Einsatz unsymmetrisch substituierter α,ω -Diene zu beeinflussen, zeigte sich ein dramatischer Abfall in der Reaktivität dieser Diene. So konnten nur die in Schema 121 gezeigten Carboline erfolgreich synthetisiert werden. Trimethylsilyl-substituierte α,ω -Diene reagierten unter den gewählten Bedingungen weder in den Cp*RuCl-katalysierten noch in den [Rh(cod)₂]/BF₄/BINAP-katalysierten [2+2+2]-Cycloadditionen.



Schema 121: Beispielhafte Produkte der Cycloaddition unsymmetrisch-substituierter Diene

Im Hinblick auf die geplante Synthese des β -Carbolin-Naturstoffes Lavendamycin wurde des Weiteren eine Reihe von Versuchen unternommen, Pyridin-substituierte Carboline zu synthetisieren.

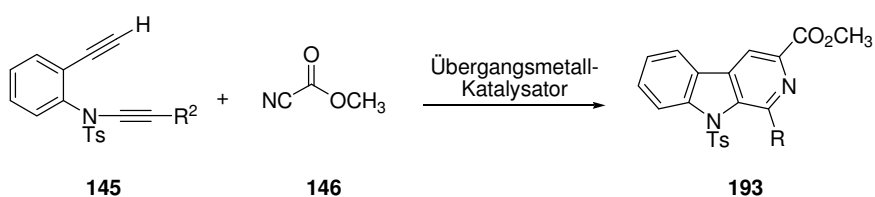


Schema 122: Syntheseversuche Pyridin-substituierter Carboline

Wie Schema 122 zeigt, konnte nur in Einzelfällen eine [2+2+2]-Cycloaddition der Pyridin- und Chinolin-substituierten α,ω -Diene mit Cyanameisensäuremethylester erreicht werden.

4.3 Naturstoffsynthesen

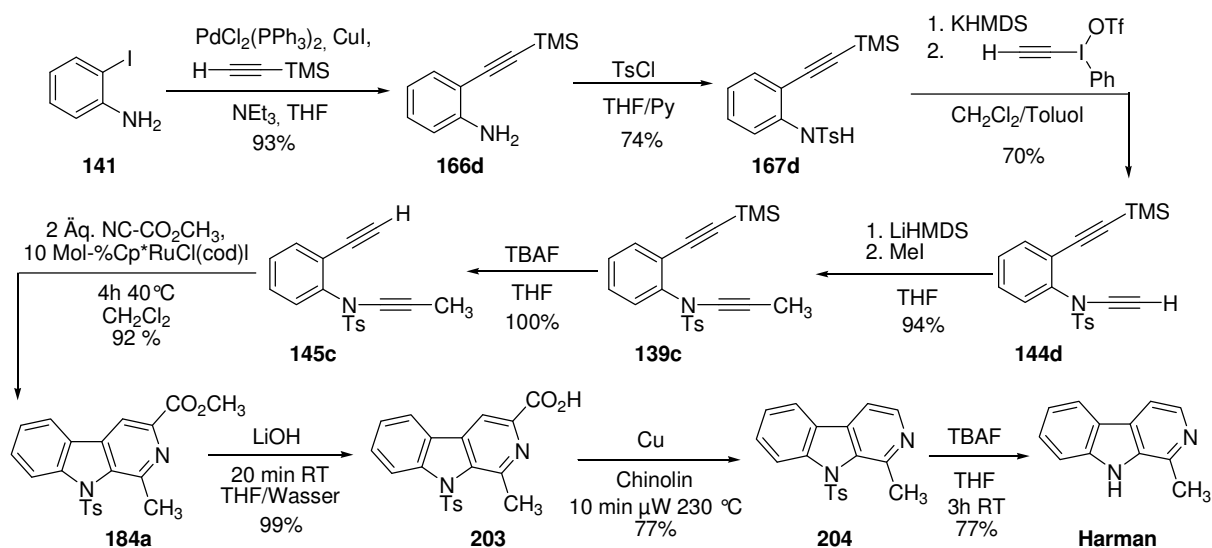
Die Reaktion von Cyanameisensäuremethylester mit monosubstituierten Diinen (**145**) ($R^1 = H$) führt regioselektiv zu 1-substituierten 3-Methoxycarbonyl- β -carbolinen (**193**).



Schema 123: Synthese 1-substituierter 3-Methoxycarbonyl- β -carboline durch [2+2+2]-Cycloaddition

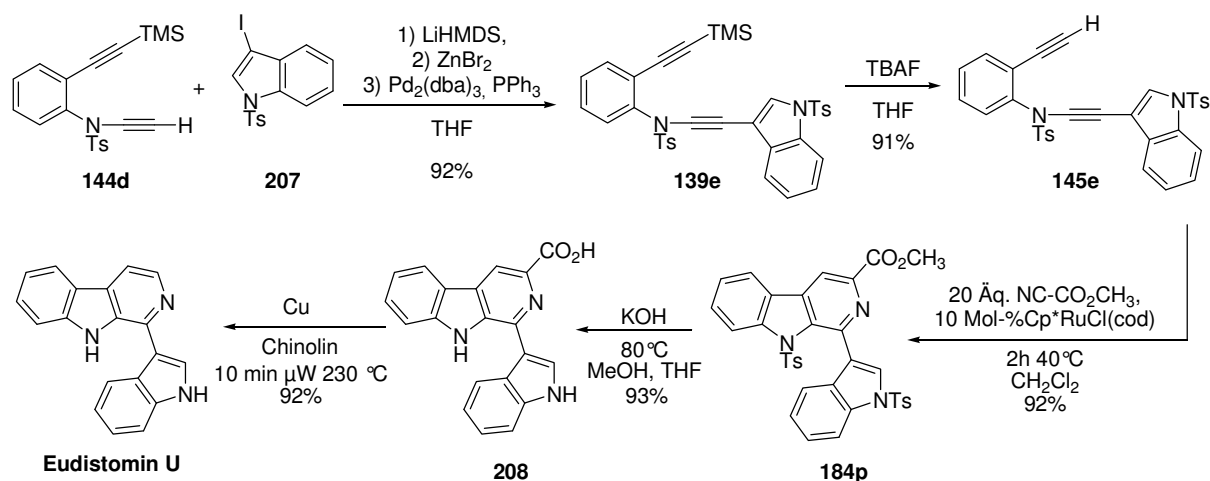
Dieses Strukturelement findet sich in zahlreichen β -Carbolin-Naturstoffen wieder, so daß die übergangsmetall-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition von α,ω -Diinen mit Cyanameisensäuremethylester eine geeignete Methode zur Synthese dieser Verbindungsklasse ist. Zusätzlich konnte im Rahmen dieser Arbeit gezeigt werden, daß die [2+2+2]-Cycloaddition grundsätzlich auch die regioselektive Synthese von β -Carbolin-Naturstoffen ermöglicht, die keine 3-Methoxycarbonyl-Funktion tragen.

Ausgehend von kommerziell erhältlichem 2-Iodanilin wurde der einfachste Vertreter der β -Carboline, Harman, in neun Syntheseschritten und einer Gesamtausbeute von 24% dargestellt.



Schema 124: Totalsynthese von Harman

Diese Synthesestrategie konnte ebenso auf die Totalsynthese des β -Carbolin-Naturstoffes Eudistomin U übertragen werden. Als Ausgangsverbindung für diese Synthese diente die Diin-Einheit **144d**. Ausgehend von dieser Verbindung konnte Eudistomin U in fünf Reaktionsschritten und einer Gesamtausbeute von 66% synthetisiert werden.



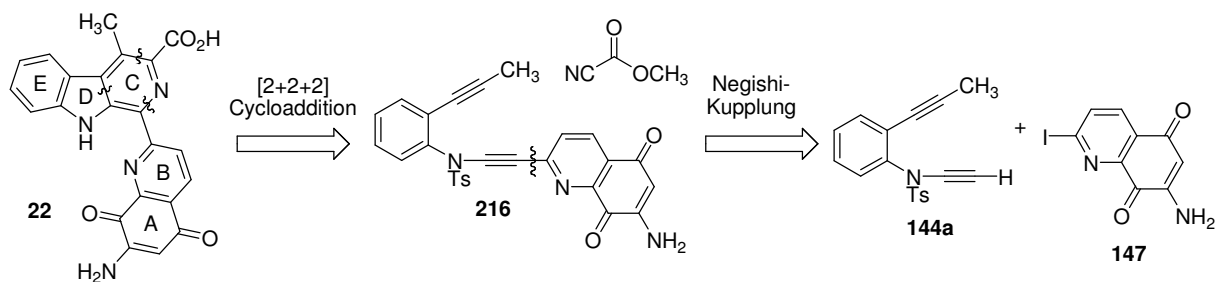
Scheme 125: Totalsynthese von Eudistomin U

4.4 Totalsynthese von Lavendamycin

Lavendamycin,^[141] das aus der Fermentationsbrühe von *Streptomyces lavendulae* isolierte wurde, zeigt signifikante anti-proliferative Effekte gegen unterschiedliche Krebs-Zelllinien. So inhibiert es bei mikromolarer Konzentration die Proliferation von P-388-Leukämie-Zelllinien, MKN45-Magen- und WiDr-Dickdarm-Krebszellen.

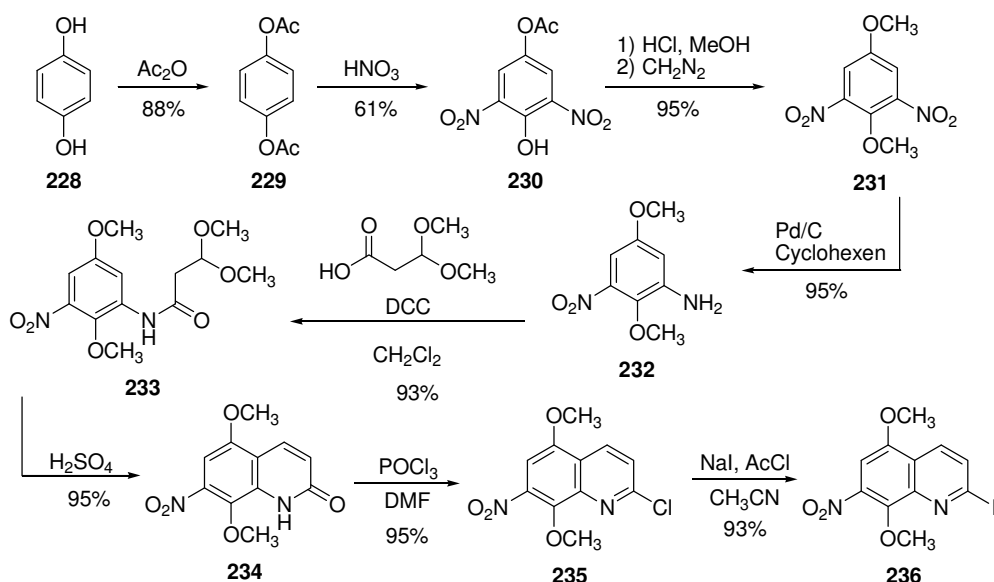
Neben diesen interessanten pharmakologischen Eigenschaften ist Lavendamycin wegen seines vollständig substituierten Pyridin-Ringsystems ein prädestiniertes Syntheseziel, um das Potential der übergangsmetall-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition zu demonstrieren.

Eine retrosynthetische Betrachtung zeigt, daß sich Lavendamycin durch eine [2+2+2]-Cycloaddition auf die Diin-Einheit **216** zurückführen läßt. Diese wiederum ist durch eine Negishi-Kreuzkupplung der bekannten Diin-Einheit **144a** und einer 2-Iod-Chinochinolin-Einheit zugänglich.



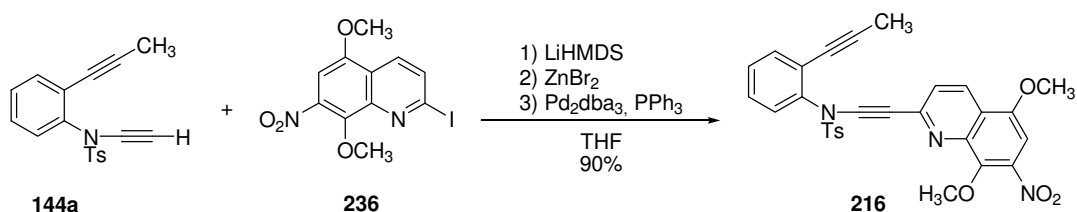
Schema 126: Strategie zur Synthese von Lavendamycin

Ausgehend von Hydrochinon konnte ein geeigneter Chinochinolin-Baustein in acht Stufen synthetisiert werden. Alle nötigen Reaktionsschritte waren im Multi-Gramm-Maßstab mit einfachen, kommerziell erhältlichen Chemikalien und ohne aufwendige säulenchromatographische Reinigungen durchführbar.



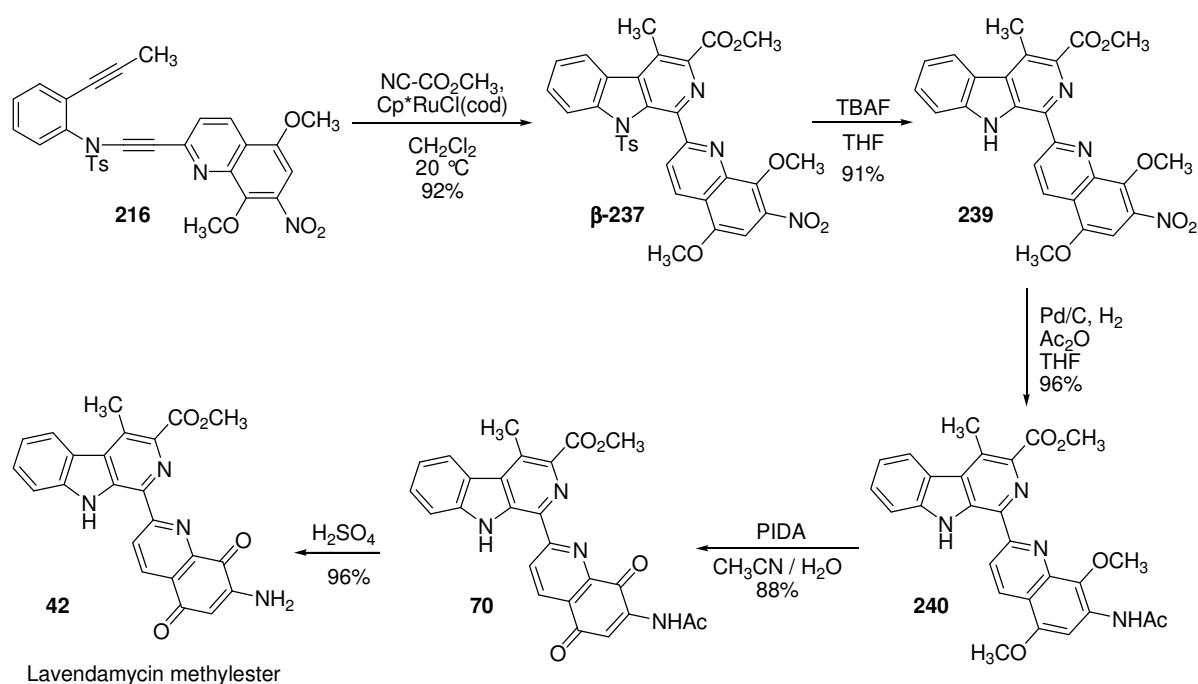
Schema 127: Synthese des Chinochinolin-Bausteins **236**

Durch eine Negishi-Kreuzkupplung mit Diin **144a** wurde der Chinochinolin-Baustein in das für eine Übergangsmetall-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition benötigte Diin **216** überführt.



Schema 128: Negishi-Kupplung zur Synthese von Diin **216**

Die Cp*RuCl-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition dieses Diins mit Cyanameisensäuremethylester liefert in hohen Ausbeuten das gewünschte β -Carbolin. Überraschenderweise wurde in der analogen [Rh(cod)₂]BF₄-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition die bevorzugte Bildung des entsprechenden γ -Carbolin beobachtet. Durch abschließende Gruppentransformationen, die die Abspaltung der Schutzgruppen und den Aufbau des Chinon-System beinhalten, wurde letztendlich das gewünschte Synthesziel, der Methylester des Lavendamycins (**42**), erreicht.



Schema 129: Totalsynthese des Lavendamycins

Zusammenfassend wurde im Rahmen dieser Arbeit eine Synthese entwickelt, nach der ausgehend von Hydrochinon in insgesamt 14 Schritten und einer Gesamtausbeute von 29% der Methylester des Lavendamycins erhalten wird.

5. Experimenteller Teil

5.1 Allgemeines

Alle Reaktionen mit sauerstoffempfindlichen, hydrolyseempfindlichen oder hygroskopischen Substanzen erfolgten unter Inertgasatmosphäre (Stickstoff oder Argon) in getrockneten und destillierten Lösungsmitteln. Die Lösungsmittel wurden nach Literaturvorschrift getrocknet und unter Inertgasatmosphäre aufbewahrt.^[142] Folgende Trockenmittel kamen im Einzelnen zur Anwendung:

Aceton	CaCl ₂
Acetonitril	K ₂ CO ₃
1,2-Dichlorethan	CaH ₂
Dichlormethan	CaH ₂
Diethylether	Na/K-Legierung
N, N-Dimethylformamid	CaH ₂ oder P ₂ O ₅
Ethanol	Mg
Methanol	Mg
Pyridin	CaH ₂
Tetrahydrofuran	Na/K-Legierung
Toluol	Na
Triethylamin	CaH ₂

5.2 Analytische Methoden und Meßgeräte

Dünnschichtchromatographische Untersuchungen wurden mit DC-Plastikfolien „Polygram SIL G/UV254“ der Firma Macherey-Nagel (Düren) sowie mit DC-Alufolien „Kieselgel 60 F 254“ der Firma Merck (Darmstadt) durchgeführt. Die Detektion erfolgte mit UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254$ nm bzw. 366 nm oder durch Anfärben mit Anisaldehyd- oder Kaliumpermanganat-Lösung.

Kaliumpermanganat-Lösung: 3 g KMnO₄, 20 g K₂CO₃, 250 mg NaOH, 300 mL H₂O.

Anisaldehyd-Lösung: 6 g Anisaldehyd, 250 mL Ethanol, 2.5 mL konz. H₂SO₄.

Säulenchromatographie:

Als stationäre Phase für die präparative Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (230 – 400 mesh) der Firma Merck benutzt. Die verwendeten Laufmittel und deren Volumen-Verhältnisse wurden zuvor durch Dünnschichtchromatographie auf ihre Trennwirkung getestet und sind bei den entsprechenden Versuchsbeschreibungen aufgeführt.^[143]

NMR-Spektren:

Zur Aufnahme der Kernresonanzspektren standen folgende Geräte zur Verfügung:

„Bruker AC300“ ^1H NMR (300 MHz); ^{13}C NMR (75 MHz).

„Bruker ARX400“ ^1H NMR (400 MHz); ^{13}C NMR (100 MHz).

„Bruker AMX400“ ^1H NMR (400 MHz); ^{13}C NMR (100 MHz).

Als Lösungsmittel wurden Chloroform- d_1 und DMSO- d_6 verwendet. Die chemischen Verschiebungen beziehen sich auf den internen Standard Tetramethylsilan (^1H NMR: $\delta = 0.0$), DMSO- d_6 (^1H NMR: $\delta = 2.49$; ^{13}C NMR: $\delta = 39.7$) bzw. Chloroform- d_1 (^{13}C NMR: $\delta = 77.0$) und sind in der δ -Skala in ppm angegeben.

Die Kopplungskonstanten J sind ohne Berücksichtigung des Vorzeichens angegeben. Zur Charakterisierung sind folgende Abkürzungen verwendet worden: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), m (Multipllett) und br (breites Singulett), wobei diese auch sinngemäß kombiniert wurden. Bei zentrosymmetrischen Signalen wurde der Signalschwerpunkt, bei Multipletts der Resonanzbereich angegeben. Die Kopplungskonstanten in ^1H NMR-Spektren sind jeweils über alle auftretenden Werte in dem Signal des betreffenden H-Atoms gemittelt. Die ^{13}C NMR-Spektren wurden ^1H -breitbandentkoppelt aufgenommen und die Spinmultiplizitäten mittels DEPT-90, DEPT-135 (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) oder APT (Attached Proton Test) bestimmt.

Die Nummerierung wurde sinngemäß vorgenommen und muß nicht den IUPAC-Empfehlungen entsprechen.

IR-Spektren:

Zur Messung der IR-Spektren stand folgendes Gerät zur Verfügung:

FT/IR-4100 Fourier Transform Infrared Spectrometer (Firma Jasco).

Die Messung der Substanzen erfolgte als Kaliumbromid-Pressling, als Film auf Natriumchlorid-Platten oder mittels ATR-Einheit (Zn-Se-Kristall). Die Intensitäten der IR-Banden werden wie folgt abgekürzt:

vs = very strong, s = strong, m = medium, w = weak.

Massenspektren:

Zur Aufnahme von EI-Massenspektren standen folgende Geräte zur Verfügung:

MAT 311 (Firma Finnigan).

Zur Aufnahme von ES-Massenspektren standen folgende Geräte zur Verfügung:

QUATTRO LCZ mit Nanosprayeinlass (Firma Waters-Micromass).

ES-Exakte Massenbestimmungen wurden auf dem QUATTRO LCZ vorgenommen, wobei die Massenkalisierung unmittelbar vor der Probenmessung an Polyethylenglykol (Na-Addukt, QUATTRO LCZ) bzw. mit Natriumformiat-Clustern (MicroTof) erfolgte.

Zur Aufnahme von FD-Massenspektren stand folgendes Gerät zur Verfügung:

MAT 90 (Firma Finnigan).

Elementaranalysen:

Die Messung der Elementaranalysen wurde an folgenden Geräten durchgeführt:

Vario EI III (Firma ELEMENTAR ANALYSENSYSTEME).

Vario Micro Cube (Firma ELEMENTAR ANALYSENSYSTEME).

Röntgenstrukturanalysen:

Die Röntgenstrukturanalysen wurden an einem Nonius KappaCCD-Einkristalldiffraktometer vermessen. Die Strukturlösungen erfolgten mit den Programmen SHELXS-97 (Direkte Methoden) bzw. SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren) durchgeführt und wurden mit den Programmen SCHAKAL und PLATON dargestellt.

Schmelzpunkte:

Alle Schmelzpunkte wurden mit einer HWS SG 2000 Schmelzpunktapparatur bestimmt und sind nicht korrigiert.

5.3 Ausgangsverbindungen

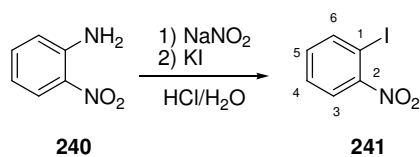
Die folgenden Ausgangsverbindungen wurden nach Literaturvorschrift synthetisiert:

Nr.	Verbindung	Literatur
229	1,4-Diacetoxybenzol	[144]
	Bis(trimethylsilyl)acetylen	[145]
	Diacetoxyiodbenzol (PIDA)	[146]
	Diazomethan	[147]
	3,3-Dimethoxypropionsäure	[148]
143a	Ethynyl(phenyl)iodoniumtriflat	[146]
144a	<i>N</i> -Ethynyl- <i>N</i> -(2-prop-1-in-1-ylphenyl)toluol-sulfonamid	[149]
144c	<i>N</i> -Ethynyl- <i>N</i> -(2-hept-1-in-1-ylphenyl)toluol-sulfonamid	[149]
	Iodosobenzol	[146]
	2-Iod-6-methoxychinolin	[150]
207	3-Iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol	[67]
	Nitrosomethylharnstoff	[151]
	Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0)	[152]
	Trimethylsilylacetylen	[153]
143b	Trimethylsilylethynyl(phenyl)iodoniumtriflat	[146]
	Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) chloroform	[154]

Hier nicht aufgeführte Ausgangsverbindungen wurden käuflich erworben (Acros Organics, Aldrich, Fluka, Lancaster, Merck, Riedel de Haen) oder wie folgt synthetisiert:

5.3.1 Synthese von 2-Iodanilin (141)

5.3.1.1 Synthese von 2-Iod-nitrobenzol (241)^[155]



Ein Dreihals-Kolben mit Thermometer, KPG-Rührer und 100 mL-Tropftrichter wird mit Wasser (400 mL), konzentrierter Salzsäure (100 mL) und fein gemörsertem Nitroanilin (55 g,

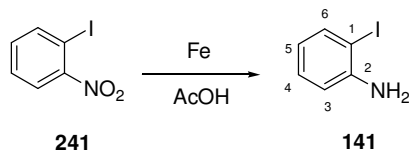
0.4 mol) befüllt und die orange Suspension mit einem Eis/Kochsalzbad auf 0 bis $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Unter Rühren wird eine Lösung aus NaNO_2 (29 g, 0.42 mol) in Wasser (80 mL) zugetropft. Anschließend rührt man das Reaktionsgemisch bis eine klare Lösung erhalten wird. Im Anschluß wird eine Lösung aus Kaliumiodid (70 g, 420 mmol) in Wasser (100 mL) langsam zugetropft. Unter Gasentwicklung fällt ein brauner Feststoff aus. Nach Beendigung der Zugabe wird 5 min ohne Kühlung weitergerührt, danach 10 min auf $\sim 50\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 10 min auf $70\text{--}80\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Dabei ist die Bildung von Iod zu beobachten. Nach dem Abkühlen werden Dichlormethan (500 mL) und unter Rühren gesättigter NaHSO_3 -Lösung zugesetzt bis die Färbung der Reaktionsmischung vollständig verschwunden ist. Anschließend neutralisiert man die wäßrige Phase mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung. Nach der Trennung der Phasen wird die wäßrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (3 x 250 mL), die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet, über Kieselgel filtriert, mit CH_2Cl_2 nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird aus Dichlormethan und Pentan kristallisiert. Man erhält 2-Iod-nitrobenzol in Form gelber Kristallnadeln.

Ausbeute: 84.3g (0.34 mol, 85 %).

Schmelzpunkt: $53\text{--}54\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Dichlormethan/Pentan, Literatur:^[156] $51\text{--}52\text{ }^{\circ}\text{C}$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 8.05$ (dd, $J = 7.8\text{ Hz}$, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1H, H3), 7.86 (dd, $J = 7.9\text{ Hz}$, $J = 1.4\text{ Hz}$, 1H, H6), 7.50 (dt, $J = 7.8\text{ Hz}$, $J = 1.0\text{ Hz}$, 1H, H5), 7.28 (dt, $J = 7.9\text{ Hz}$, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1H, H4).

5.3.1.2 Synthese von 2-Iodanilin (**141**)^[157]



2-Iod-nitrobenzol (**241**, 70 g, 0.28 mol) werden in Essigsäure (42 mL) und Ethanol (350 mL) vorgelegt. Man erhitzt bis zum vollständigen Lösen der Substanz unter Rückfluß. Eisenpulver (85 g, 1.52 mol) und $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1.6 g, 6 mmol) werden zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Reaktionskontrolle erfolgt dünnschichtchromatographisch. Das Ethanol wird im Vakuum entfernt und die verbliebene Lösung mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung neutralisiert. Es werden Wasser (800 mL) zugegeben

und mit Essigsäureethylester (500 mL) extrahiert. Die wäßrige Phase wurde zweimal mit Essigsäureethylester (250 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wird aus Dichlormethan/Pentan kristallisiert. Man erhält 2-Iodanilin als farblosen, kristallinen Feststoff.

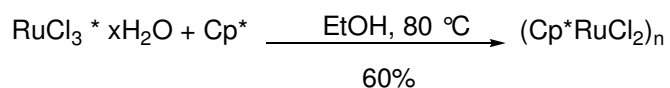
Ausbeute: 47.7g (0.22 mol, 78%).

Schmelzpunkt: 60-61 °C (Literatur:^[158] 60-61 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 7.63$ (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H, H6), 7.13 (dt, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H, H4), 6.73 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H, H5), 6.47 (dt, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H, H4).

5.3.2 Synthese von $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$ (118)

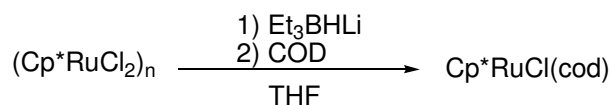
5.3.2.1 Synthese von $[\text{Cp}^*\text{RuCl}_2]_n$ ^[159]



Die Synthese erfolgte nach einer leicht modifizierten Vorschrift von *Suzuki* und *Mora-Oka*: Zu einer Suspension aus 1.675 g (6.62 mmol) $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ in 25 mL trockenem Ethanol werden 2.057 g (15.1 mmol, 2.3 Äq.) Pentamethylcyclopentadien hinzugefügt. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird 3 Stunden unter Rückfluß gerührt. Dabei wechselt die Farbe der Reaktionslösung von grün nach orange-braun und ein Niederschlag bildet sich. Zur Aufarbeitung wird der erhaltene Niederschlag abfiltriert, mit 5 mL Ethanol und zweimal mit je 5 mL Diethylether gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum wird das Produkt in Form eines braun-schwarzen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 1.43 g (4.7 mmol, 70 %).

Schmelzpunkt: 284 °C (Zersetzung, Literatur:^[159] 272 °C).

5.3.2.2 Synthese von $Cp^*RuCl(cod)$ (**118**)^[160]

In einen 25 mL Rundkolben werden 1.05 g (3.42 mmol) $[Cp^*RuCl_2]_n$ in 6 mL THF gelöst und unter Argon 3.41 mL eine 1M Et_3BHLi /Hexan-Lösung hinzugegeben. Nach 45 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung filtriert und der erhaltene Feststoff zweimal mit wenig THF gewaschen. Der erhaltene Feststoff wird im Vakuum getrocknet und anschließend in THF aufgenommen. Es werden 0.6 mL COD hinzugefügt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Feststoff wird mit Pentan aufgeschlämmt, filtriert und mehrfach mit Pentan extrahiert. Man erhält nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum das Produkt als orangen Feststoff.

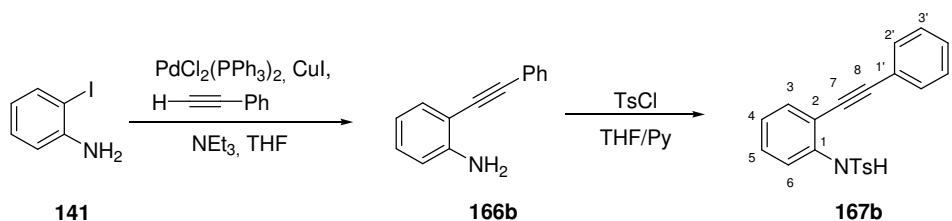
Ausbeute: 0.97 g (2.57 mmol, 75 %).

Schmelzpunkt: 128 °C (Dichlormethan/Pentan, Literatur:^[159] 128 °C).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3/TMS$): δ = 1.59 (s, 15H, Cp^*), 1.80-2.12 (m, 6H, cod), 2.55-2.60 (m, 2H, cod), 3.78-3.82 (m, 2H, cod), 4.01-4.05 (m, 2H, cod).

5.4 Synthese der α,ω -Diin-Verbindungen

5.4.1 Synthesesequenz Sonogashira-Kreuzkupplung und Tosylierung

5.4.1.1 *N*-(2-Phenylethynyl-phenyl)-toluolsulfonamid (**167b**)

2-Iodanilin (12.0 g, 55 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (385 mg, 0.55 mmol, 1 mol%), CuI (209 mg, 1.1 mmol, 2 mol%) werden in THF (50 mL) und Triethylamin (100 mL) gelöst und mit

Phenylacetylen (5.92 g, 8.5 mL, 58 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Nach 2 h bei Raumtemperatur zeigt dünn-schichtchromatographische Reaktionskontrolle (Kieselgel, Petrolether:Diethylether 10:1) vollständige Umsetzung an. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Dichlormethan und Wasser aufgenommen. Die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Petrolether:Diethylether 10:1) gereinigt.

Das erhaltene Rohprodukt wird in THF (200 mL) aufgenommen und mit Pyridin (100 mL), DMAP (270 mg, 2.2 mmol, 4 mol%) und Tosylchlorid (12.5 g, 66 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Nach drei Tagen bei Raumtemperatur zeigt dünn-schichtchromatographische Reaktionskontrolle (Kieselgel, Petrolether:Diethylether 5:1) vollständige Umsetzung an. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Wasser und Dichlormethan aufgenommen. Die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert (2x) und die vereinigten organischen Phasen mit 2 N Salzsäure (3x) und gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Man trocknet mit MgSO₄ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Kristallisation aus Diethylether/Petrolether liefert das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 15.2 g (44 mmol, 80% über 2 Stufen).

Schmelzpunkt: 110-111 °C (Diethylether/Petrolether).

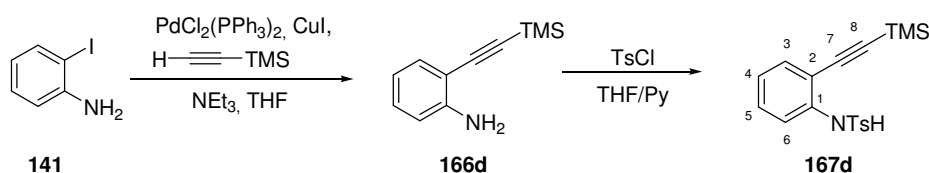
R_f: 0.32 (Kieselgel, Petrolether:Diethylether 5:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H, TsH₂), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H₃), 7.43-7.49 (m, 2H, H₂'), 7.35-7.42 (m, 4H, CH), 7.25-7.33 (m, 1H, H₅), 7.21 (br s, 1H, NH), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H, TsH₃), 7.00-7.10 (m, 1H, H₄), 2.31 (s, 3H, TsCH₃).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 144.1 (s, TsC₄), 137.6 (s, C₁), 136.2 (s, TsC₁), 132.1 (d, C₃), 131.7 (d), 129.7 (d), 129.2 (d), 128.7 (d), 127.4 (d), 124.7 (d), 122.1 (s, C₁'), 120.5 (d), 114.7 (s, C₂), 96.2 (s, C₈), 83.8 (s, C₇), 21.7 (s, TsCH₃).

FD-MS: m/z (%) = 347 (100) [M]⁺.

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3314 (s, CH), 1595 (w), 1570 (w), 1593 (s), 1399 (m), 1337 (s, SO₂N), 1159 (vs, SO₂N), 1091 (s), 899 (m), 758 (s).

5.4.1.2 *N*-(2-Trimethylsilylethynyl-phenyl)-toluolsulfonamid (**167d**)

2-Iodanillin (12 g, 55 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.385 mg, 0.54 mmol, 1 mol%) und CuI (209 mg, 1.1 mmol, 2 mol%) werden in THF (50 ml) und Triethylamin (100 mL) gelöst und unter Kühlung mit Trimethylsilylacetylen (5.92 g, 8.5 mL, 60 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Nach 1 h bei Raumtemperatur zeigt dünn-schichtchromatographische Reaktionskontrolle (Kieselgel, Petrolether:Diethylether 10:1) vollständige Umsetzung an. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Dichlormethan und Wasser aufgenommen. Die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert (3x), und die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration über Kieselgel wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether:Diethylether 10:1).

Das erhaltene Rohprodukt wird in THF (200 mL) und Triethylamin (100 mL) aufgenommen und mit Tosylchlorid (12.5 g, 66 mmol, 1.2 Äq.) und DMAP (0.27 g, 2.2 mmol, 4 mol%) versetzt. Nach drei Tagen bei Raumtemperatur zeigt dünn-schichtchromatographische Reaktionskontrolle (Kieselgel, Petrolether:Diethylether 5:1) vollständige Umsetzung an. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in Wasser und Dichlormethan aufgenommen. Die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert (2x) und die vereinigten organischen Phasen mit 2N Salzsäure (3x) und gesättigter NaHCO₃-Lösung (1x) gewaschen. Man trocknet mit Magnesiumsulfat, filtriert über Kieselgel und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach Kristallisation des Rückstands aus Diethylether und Petrolether erhält man das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 15.2 g (44 mmol, 80%).

Schmelzpunkt: 81-82 °C (Diethylether/Petrolether).

R_f: 0.38 (Kieselgel, Pentan:Diethylether 3:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, TsH₂), 7.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₃), 7.17-7.31 (m, 5H, CH, TsH₃+NH+H₅+H₆), 7.00 (dt, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, H₄), 2.36 (s, 3H, TsCH₃), 0.27 (s, 9H, TMS).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 144.1$ (s, TsC4), 138.3 (s, C1), 136.3 (s, TsC1), 132.1 (d, C3), 129.9 (d, C5), 129.7 (d, TsC3), 127.4 (d, TsC2), 124.4 (d, C4 oder C6), 119.8 (d, C4 oder C6), 114.3 (s, C2), 102.4 (s, C7), 99.7 (s, C7), 21.7 (q, TsCH₃), 0.0 (q, TMS).

MS-ES (+): $m/z = 366.0975$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 709.2020 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

Exakte Masse: $[\text{M}+\text{Na}]^+$

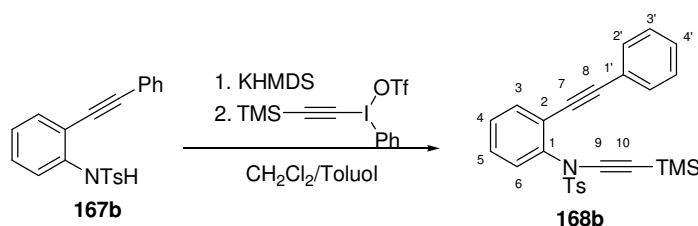
Ber.: 366.0954

Gef.: 366.0975

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3258 (vs, NH), 2958 (w, CH), 2158 (m, CC), 1488 (s), 1339 (s, SO_2N), 1186 (vs, SO_2N).

5.4.2 Ethinylierungen mit Alkinyliodonium-Salzen

5.4.2.1 *N*-(2-Phenylethynyl-phenyl)-*N*-trimethylsilylethynyl-toluolsulfonamid (**168b**)



Zu einer Lösung aus Sulfonamid **167b** (2.5 g, 7.2 mmol) in Toluol (40 mL) wird bei 0 °C eine KHMDS-Lösung (0.5 M in Toluol, 14.4 mL, 7.2 mmol, 1 Äq.) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 15 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eine Lösung aus Alkinyliodoniumsalz **143b** (4.2 g, 9.3 mmol, 1.3 Äq.) in Dichlormethan (350 mL) langsam zugetropft. Man läßt über Nacht von 0 °C auf Raumtemperatur erwärmen. Zur Aufarbeitung wird mit Wasser versetzt, die wäßrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (3x) und die vereinigten organische Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Petrolether: Diethylether 10:1) gereinigt. Man erhält das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 2.69 mg (6.1 mmol, 84%).

Schmelzpunkt: 122-123 °C (Dichlormethan/Petrolether).

R_f: 0.44 (Kieselgel, Petrolether:Diethylether 3:1).

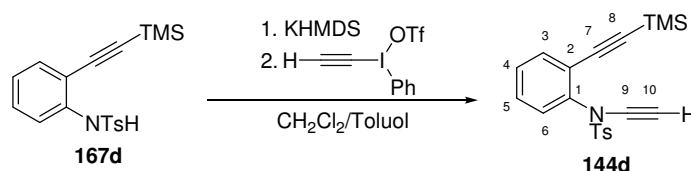
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 7.72$ (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, TsH2), 7.48-7.52 (m, 1H, H3), 7.23-7.43 (m, 8H, H2'-H4', H4, H5, H6), 7.11 (d, $J = 8.2$ Hz, TsH3), 2.18 (s, 3H, TsCH₃), 0.11 (s, 9H, TMS).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 144.9$ (s, TsC4), 138.6 (s, C1), 134.5 (s, TsC1), 133.3 (d, C3), 131.7 (d, C2'), 129.9 (d), 129.5 (d, TsC3), 129.0 (d), 128.9 (d), 128.5 (d), 128.5 (d), 127.9 (d), 122.8 (s, C4 oder C6), 122.6 (s, C4 oder C6), 95.4 (s, CC), 94.4 (s, CC), 85.1 (s, CC), 73.2 (s, CC), 21.5 (q, TsCH₃), 0.1 (TMS).

FD-MS: m/z (%) = 443 (100) $[\text{M}]^+$.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3065 (w, CH), 2958 (w, CH), 2163 (vs, CC), 1596 (m), 1492 (s), 1443 (s), 1370 (vs, SO_2N), 1090 (s), 926 (m), 857 (vs), 838 (vs), 582 (vs).

5.4.2.2 *N-Ethynyl-N-(2-trimethylsilylethynyl-phenyl)-toluolsulfonamid (144d)*



Zu einer Lösung aus Sulfonamid **167d** (5.4 g, 15 mmol) in Toluol (100 mL) wird bei 0 °C eine KHMDS-Lösung (0.5M in Toluol, 37.8 mL, 19 mmol, 1.3 Äq.) innerhalb von einer Minute zugegeben. Nach 20 min bei 0 °C wird langsam eine Lösung aus Iodoniumsalz **143a** (5.92 g, 16 mmol, 1.05 Äq.) in Dichlormethan (800 mL) zugetropft. Anschließend läßt man über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Zur Aufarbeitung wird mit Wasser versetzt und die wäßrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Petrolether:Diethylether 3:1) erhält man das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 3.92 g (11 mmol, 68 %).

Schmelzpunkt: 90-91 °C (Dichlormethan/Petrolether).

R_f: 0.59 (Kieselgel, Pentan:Diethylether 1:2).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 7.70$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, TsH2), 7.48 (m, 1H, H3), 7.24-7.35 (m, 5H, TsH3, H4-H6), 2.82 (s, 1H, H10), 2.45 (s, 3H, TsCH₃), 0.17 (s, 9H, TMS).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 145.1$ (s, TsC4), 139.0 (s, C1), 135.0 (s, TsC1), 134.3 (d), 130.0 (d, TsC3), 129.5 (d), 129.4 (d), 129.3 (d), 128.8 (d, TsC2), 123.3 (s, C2), 101.8 (s, C7 oder C8), 100.1 (s, C7 oder C8), 75.9 (s, C9), 59.2 (s, C10), 22.0 (TsCH₃), 0.0 (TMS).

MS-ES (+): $m/z = 390.0974$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 767.2021 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

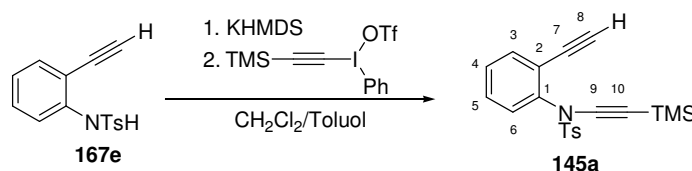
Exakte Masse: $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Ber.: 390.0960

Gef.: 390.0974

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3279 (vs, CCH), 2955 (w, CH), 2135 (m, CC), 1368 (vs, SO_2N), 1170 (s, SO_2N), 867 (s).

5.4.2.3 *N*-(2-Ethynyl-phenyl)-*N*-trimethylsilylethynyl-toluolsulfonamid (**145a**)



Zu einer Lösung aus Sulfonamid **167e** (0.5 g, 1.8 mmol) in Toluol (8 mL) wird bei 0 °C eine KHMDS-Lösung (0.5 M in Toluol, 4.4 mL, 2.2 mmol, 1.2 Äq.) langsam zutropft. Die Reaktionsmischung wird 20 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eine Lösung aus Iodoniumsalz **143b** (1.08 g, 2.4 mmol, 1.3 Äq.) in Dichlormethan (70mL) langsam zutropft. Man läßt über Nacht von 0 °C auf Raumtemperatur erwärmen. Zur Aufarbeitung wird mit Wasser versetzt und die wäßrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (3x) und die vereinigten organische Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Al_2O_3 , Petrolether: Essigsäureethylester 20:1) gereinigt. Man erhält das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 391 mg (1.1 mmol, 58%).

Schmelzpunkt: 94-96 °C (Dichlormethan/Petrolether).

R_f: 0.48 (Kieselgel, Petrolether:Diethylether = 2:1).

^1H -NMR (100 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 7.70$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, TsH2), 7.49-7.52 (m, 1H, H3), 7.30-7.37 (m, 4H, CH), 7.18-7.21 (m, 1H, H4 oder H5), 3.00 (s, 1H, H8), 2.47 (s, 3H, TsCH₃).

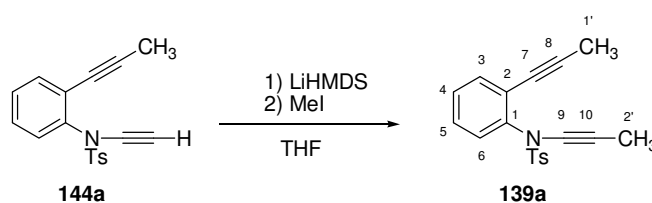
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 144.9$ (s, TsC4), 139.5 (s, C1), 134.1 (d, C3), 133.9 (s, TsC1), 129.5 (d, C5), 129.4 (d, TsC3), 128.9 (d, C6), 128.9 (d, C4), 122.2 (s, C2), 94.6 (s, C9), 83.0 (d, C8), 78.8 (s, C7), 73.1 (s, C10), 21.7 (q, TsCH₃), 0.0 (q, TMS).

FD-MS: m/z (%) = 367 (100) [M]⁺.

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3310 (w, CCH), 3279 (m), 2956 (w, CH), 2897 (w, CH), 2162 (s, CC), 1595 (w), 1484 (m), 1376 (vs, SO₂N), 1176 (vs, SO₂N), 1087 (m).

5.4.3 Addition von Elektrophilen

5.4.3.1 *N*-Prop-1-ynyl-*N*-(2-prop-1-ynyl-phenyl)-toluolsulfonamid (**139a**)



Zu einer Lösung von Inamid **144a** (0.16 g, 0.52 mmol) in 3 mL THF tropft man bei -78 °C eine frisch angesetzte LiHMDS-Lösung (0.5 M in THF, 1.30 mL, 0.65 mmol, 1.3 Äq.) langsam zu und läßt auf -40 °C erwärmen. Nachdem eine Stunde bei -40 °C gerührt wurde, fügt man eine Lösung aus Iodmethan (293 mg, 129 μL , 2.1 mmol, 4 Äq.) in THF (2 mL) hinzu. Die erhaltene Reaktionsmischung läßt man über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Zur Aufarbeitung wird gesättigte Natriumchlorid-Lösung (30 mL) hinzugefügt, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit Diethylether (3x15mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man mit Magnesiumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether:Diethylether 5:1) ergibt das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 163 mg (0.50 mmol, 98 %).

Schmelzpunkt: 96-97 °C (Dichlormethan/Petrolether).

R_f: 0.54 (Kieselgel, Petrolether:Diethylether = 3:1).

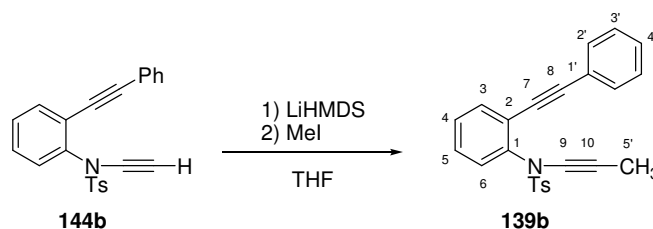
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 7.72$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, TsH₂), 7.36-7.40 (m, 1H, H₃), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, TsH₃), 7.18-7.28 (m, 3H, H₄-H₆), 2.46 (s, 3H, CH₃), 1.91 (s, 3H, CH₃), 1.84 (s, 3H, CH₃).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3/TMS): δ = 144.4 (s, TsC4), 139.7 (s, C1), 135.0 (s, TsC1), 133.5 (d, C3), 129.5 (d, TsC3), 129.3 (d, C6), 128.8 (d, C4), 128.6 (d, C5), 128.3 (d, TsC2), 123.9 (s, C2), 92.4 (s, C8), 75.6 (s, C7), 72.4 (s, C9), 65.3 (s, C10), 21.8 (q, TsCH₃), 4.6 (q, C1'), 3.6 (q, C2').

FD-MS: m/z (%) = 324 (100) $[\text{M}]^+$.

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3066 (w, CH), 3030 (w, CH), 2916 (mCH), 2848 (w, CH), 2256 (m, CC), 1596 (m), 1485 (s), 1444 (m), 1360 (vs, SO₂N), 1308 (m), 1166 (vs, SO₂N), 1089 (s), 927 (s), 869 (m), 769 (m).

5.4.3.2 *N*-(2-Phenylethynyl-phenyl)-*N*-prop-1-ynyl-toluolsulfonamid (**139b**)



Zu einer Lösung von Inamid **144b** (0.3 g, 0.81 mmol) in 11 mL THF tropft man bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ eine frisch angesetzte LiHMDS-Lösung (0.5 M in THF, 2.4 mL, 1.2 mmol, 1.5 Äq.) langsam zu und rührt 30 min bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$. Anschließend fügt man innerhalb von 10 min eine Lösung aus Iodmethan (459 mg, 202 μL , 3.2 mmol, 4 Äq.) in THF (5 mL) hinzu und läßt über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Zur Aufarbeitung wird gesättigte Natriumchlorid-Lösung hinzugefügt, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit Diethylether (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man mit Magnesiumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether:Diethylether 5:1) ergibt das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 297 mg (0.77 mmol, 95 %).

Schmelzpunkt: 110-110 $^\circ\text{C}$ (Dichlormethan/Petrolether).

R_f: 0.40 (Kieselgel, Petrolether:Diethylether = 3:1).

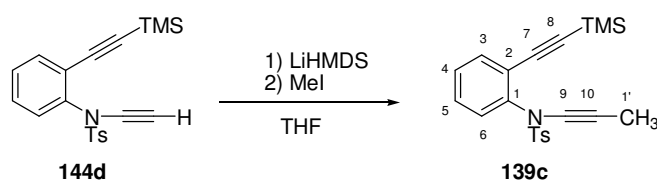
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3/TMS): δ = 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H, TsH2), 7.48-7.53 (m, 1H, H3), 7.28-7.41 (m, 8H, TsH3+H4-5+H2'+H4'), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H, C3'), 2.19 (s, 3H, TsCH₃), 1.92 (s, 3H, CH₃).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 144.5$ (s, TsC4), 139.4 (s, C1), 134.7 (s, TsC1), 133.3 (d, C3), 131.6 (d, C2'), 129.9 (d, C6), 129.5 (d, TsC3), 128.9 (d, C4), 128.7 (d, C5), 128.4 (d, C4'), 128.3 (d, TsC2), 128.2 (d, TsC2'), 123.1 (s, C1'), 122.6 (s, C2), 95.3 (s, C8), 85.2 (s, C7), 72.2 (s, C9), 65.7 (s, C10), 21.6 (q, TsCH₃), 3.7 (q, C5').

FD-MS: m/z (%) = 385 (100) [M]⁺.

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2920 (w, CH), 2256 (w), 2220 (w, CC), 1594 (w), 1496 (m), 1365 (vs, SO₂N), 1296 (m), 1175 (vs, SO₂N), 1090 (m), 914 (m).

5.4.3.3 *N*-Prop-1-ynyl-*N*-(2-trimethylsilylethinyl-phenyl)-toluolsulfonamid (**139c**)



Zu einer Lösung von Inamid **144d** (0.8 g, 2.2 mmol) in 28 mL THF tropft man bei -78 °C eine frisch angesetzte LiHMDS-Lösung (0.5 M in THF, 6.53 mL, 3.26 mmol, 1.5 Äq.) langsam zu und läßt auf -50 °C erwärmen. Nachdem eine Stunde bei -50 °C gerührt wurde, fügt man eine Lösung aus Iodmethan (0.54 mL, 8.6 mmol, 4 Äq.) in 11 mL THF hinzu. Die erhaltene Reaktionsmischung läßt man über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Zur Aufarbeitung werden 30 mL gesättigte Natriumchlorid-Lösung zugefügt, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit je 15 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man mit Magnesiumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Säulenchromatographie (Kieselgel, Pentan:Diethylether 15:1) ergibt das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 0.796 g (2.1 mmol, 96 %).

Schmelzpunkt: 78-79 °C (Dichlormethan/Petrolether).

R_f: 0.59 (Kieselgel, Pentan:Diethylether 1:2).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 7.69$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, TsH2), 7.47 (m, 1H, H3), 7.22-7.32 (m, 5H, TsH3+H4-H6), 2.44 (s, 3H, TsCH₃), 1.89 (s, 3H, CH₃), 0.16 (s, 9H, TMS).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 144.6$ (s, TsC4), 140.1 (d, C1), 135.3 (s, TsC1), 134.3 (d, C3), 129.8 (d), 129.4 (d), 129.3 (d), 128.8 (d), 128.7 (d), 123.1 (d), 101.3 (s, CC),

100.5 (s, CC), 72.4 (s, CC), 65.7 (s, CC), 21.9 (q, TsCH₃), 3.7 (q, C1'), 0.0 (q, TMS).

MS-ES (+): m/z = 404.1101 [M+Na]⁺, 785.2290 [2M+Na]⁺.

IR (KBr) : $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3066 (m, CH), 2962 (m, CH), 2921 (m), 2260 (m, CC), 2159 (m, CC), 1598 (m), 1367 (vs, SO₂N), 1167 (vs, SO₂N), 863 (vs), 843 (vs), 587 (vs).

Exakte Masse: [M+Na]⁺

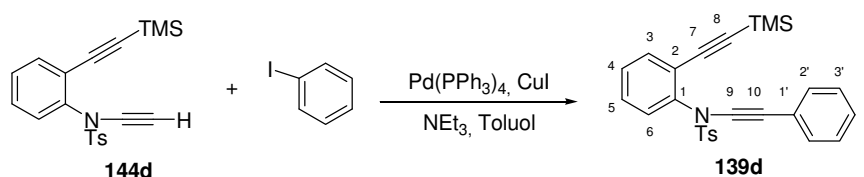
Ber.: 404.1116

Gef.: 404.1101

5.4.4 Weitere Funktionalisierung der Diin-Einheiten mittels Palladium-Kreuzkupplung

5.4.4.1 *N*-Phenylethynyl-*N*-(2-trimethylsilylethynyl-phenyl)-toluolsulfonamid (**139d**)

Variante A: Sonogashira-Kupplung



Diin **144d** (500 mg, 1.4 mmol), Pd(PPh₃)₄ (80 mg, 0.06 mmol, 5 mol%) und Iodbenzol (0.33 mg, 0.18 μ L, 1.6 mmol, 1.2 Äq.) werden in Toluol (12 ml) und Triethylamin (6 mL) gelöst und mit CuI (3.9 mg, 0.02 mmol, 1.5 mol%) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 h auf 60 °C erhitzt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Petrolether:Diethylether 6:1) erhält man das Produkt als farbloser Feststoff.

Ausbeute: 379 mg (0.85 mmol, 63%).

Schmelzpunkt: 97-98 °C (Dichlormethan/Petrolether).

R_f: 0.56 (Kieselgel, Petrolether:Diethylether = 1:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, TsH₂), 7.49-7.53 (m, 1H, H₃), 7.22-7.38 (m, 10H, H₂'-H₄' + TsH₃, H₃-H₆), 2.44 (s, 3H, TsCH₃), 0.08 (s, 9H, TMS).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 144.7 (s, TsC₄), 139.3 (s, C₁), 134.6 (s, TsC₁), 134.1 (d, C₃), 131.1 (d, C₂'), 129.6 (d, TsC₃), 129.2 (d), 128.8 (d), 128.6 (d, TsC₂), 128.1

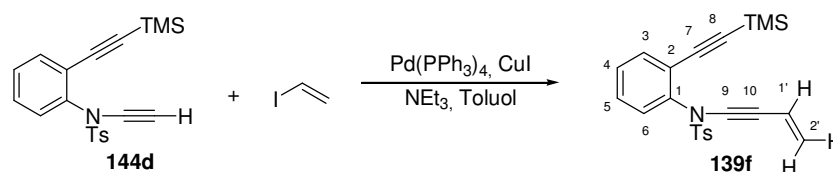
(d), 127.5 (d), 123.1 (s), 122.8 (s), 101.4 (s, CC), 99.9 (s, CC), 82.6 (s, CC), 70.7 (s, CC), 21.8 (q, TsCH₃), -0.3 (q, TMS).

MS-ES (+): $m/z = 466.15 [M+Na]^+$, $887.35 [2M+H]^+$.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3065 (w), 3034 (w), 2960 (s, CCH), 2899 (w), 2240 (vs, CC), 2163 (s, CC), 1598 (s), 1483 (vs), 1444 (s), 1374 (vs, SO₂N), 1249 (vs), 1171 (vs, SO₂N), 1091 (s), 1076 (s), 861 (vs), 845 (vs).

5.4.4.2 *N*-But-3-en-1-ynyl-*N*-(2-trimethylsilylethynyl-phenyl)-toluolsulfonamid (**139f**)

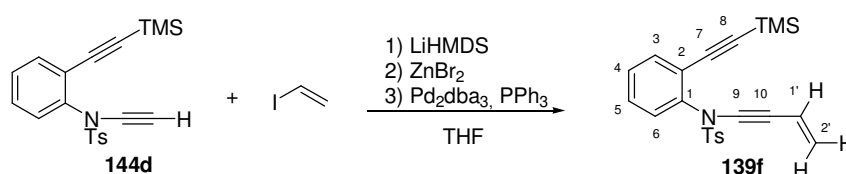
Variante A: Sonogashira-Kupplung



Das Diin **144d** (80 mg, 0.21 mmol) wird in Toluol (2 mL) und Triethylamin (1 mL) gelöst und mit Vinyljodid (74 mg, 151 μ L, 0.48 mmol, 4 Äq.) versetzt. Man fügt Pd(PPh₃)₄ (12.6 mg, 10 μ mol, 5 mol%) und CuI (8.3 mg, 0.04 mmol, 20 mol%) hinzu. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Petrolether:Diethylether 1:1) wird das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 59 mg (0.15 mmol, 69%).

Variante B: Negishi-Kupplung



Zu einer Lösung aus Diin **144d** (600 mg, 1.6 mmol) in THF (22 mL) wird bei -40 °C eine frisch hergestellte LiHMDS-Lösung (0.5 M in THF, 4.88 mL, 2.4 mmol, 1.5 Äq.) getropft und anschließend eine Lösung aus ZnBr₂ (405 mg, 1.8 mmol, 1.1 Äq.) in THF (1.2 mL) hinzugefügt. Die erhaltene Reaktionsmischung wird 30 min bei -40 °C und 20 min ohne Kühlung gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit einer Kanüle zu einer

Lösung aus Pd₂(dba)₃ (75 mg, 82 µmol, 5 mol%), PPh₃ (83 mg, 0.31 mmol, 20 mol%) und Vinyljodid (570 mg, 285 µL, 3.7 mmol, 2.3 Äq.) in THF (10 mL) überführt. Nach 1 ½ h bei Raumtemperatur wird mit gesättigter Natriumchlorid und Diethylether versetzt und die wäßrige Phase mit Diethylether extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 30:1) liefert das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 555 mg (1.4 mmol, 86%).

Schmelzpunkt: 69-70 °C (Diethylether/Petrolether).

R_f: 0.32 (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 20:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, TsH₂), 7.46-7.49 (m, 1H, CH, H₃), 7.28-7.33 (m, 5H, TsH₃+H₄-H₆), 5.87 (dd, *J* = 17.5 Hz, *J* = 11.3 Hz, H_{1'}), 5.47 (dd, *J* = 17.5 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H, trans-H_{2'}), 5.33 (dd, *J* = 11.2 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H, cis-H_{2'}), 2.45 (s, 3H, TsCH₃), 0.14 (s, 9H, TMS).

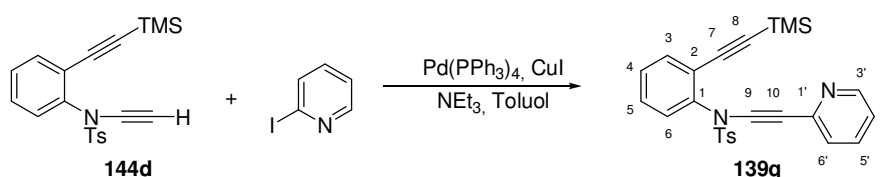
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 144.8 (s, TsC₄), 139.3 (C₁), 134.7 (s, TsC₁), 134.1 (d, C₃), 129.7 (d, TsC₃), 129.3 (d), 129.2 (d), 128.9 (d), 128.6 (d, TsC₂), 124.2 (t, C_{2'}), 122.8 (s, C₂), 116.8 (d, C_{1'}), 101.5 (s, CC), 99.8 (s, CC), 83.1 (s, CC), 70.1 (s, CC), 21.9 (q, TsCH₃), -0.2 (TMS).

FD-MS: *m/z* (%) = 393 (100) [M]⁺.

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2959 (w, CH), 2230 (s, CC), 2156 (w, CC), 1596 (w), 1481 (m), 1445 (w), 1366 (vs, SO₂N), 1310 (m), 1248 (m), 1165 (vs, SO₂N), 1090 (m), 843 (s), 817 (s), 754 (s).

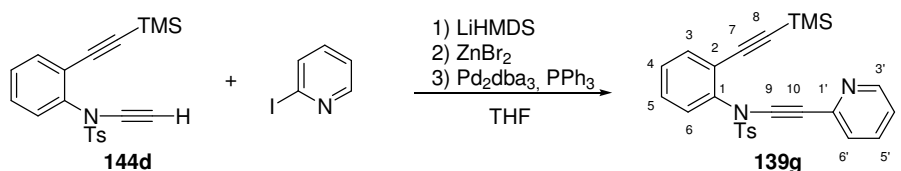
5.4.4.3 *N*-Pyridin-2-ylethinyl-*N*-(2-trimethylsilylethinyl-phenyl)-toluolsulfonamid (139g)

Variante A: Sonogashira-Kupplung



Das Diin **144d** (80 mg, 0.21 mmol), Pd(PPh₃)₄ (12.6 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) und 2-Iodpyridin (54 mg, 27 μL, 0.26 mmol, 1.2 Äq.) werden in Toluol (2 mL) und Triethylamin (1 mL) gelöst und mit CuI (0.6 mg, 0.003 mmol, 1.5 mol%) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 h auf 65 °C erhitzt. Da dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle keine vollständige Umsetzung anzeigt, wird ein weiteres Mal 2-Iodpyridin (54 mg, 27 μL, 0.26 mmol, 1.2 Äq.) hinzugeben und eine weitere Stunde bei 65 °C gerührt. Da keine weitere Umsetzung zu beobachten ist, wird mit Essigsäureethylester versetzt, über Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Petrolether:Diethylether 6:1) wird das Produkt als beiger Feststoff erhalten.
Ausbeute: 43 mg (0.10 mmol, 44%).

Variante B: Negishi-Kupplung



Zu einer Lösung aus Diin **144d** (250 mg, 0.68 mmol) in THF (9 mL) wird bei -78 °C eine frisch hergestellte LiHMDS-Lösung (0.5 M in THF, 2.03 mL, 1.02 mmol, 1.5 Äq.) getropft und die erhaltene Reaktionsmischung 30 min bei -40 °C gerührt. Eine Lösung aus ZnBr₂ (169 mg, 0.75 mmol, 1.1 Äq.) in THF (0.5 mL) wird hinzugefügt und ohne Kühlung 30 min gerührt. Anschließend wird zu dieser Reaktionsmischung mit einer Kanüle eine Lösung aus Pd₂(dba)₃ (32 mg, 35 μmol, 5 mol%), PPh₃ (34 mg, 0.14 mmol, 20 mol%) und 2-Iodpyridin (167 mg, 0.81 mmol, 1.2 Äq.) in THF (0.5 mL) überführt. Nach 3 h bei Raumtemperatur wird durch Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, Aufnehmen des Rückstands in Wasser und Dichlormethan, Extraktion der wäßrigen Phase mit Dichlormethan (3x) und Trocknen mit Magnesiumsulfat aufgearbeitet. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether:Diethylether 1:1) liefert das Produkt als beigen Feststoff.

Ausbeute: 286 mg (0.64 mmol, 95%).

R_f: 0.17 (Kieselgel, Petrolether:Diethylether 1:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 8.56 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, 3'), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, TsH₂), 7.65 (dt, *J* = 1.8 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH), 7.54-7.58 (m, 1H, CH), 7.36-7.41 (m, 6H,

CH+TsH₃), 7.19 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, CH), 2.50 (s, 3H, TsCH₃), 0.15 (s, 9H, TMS).

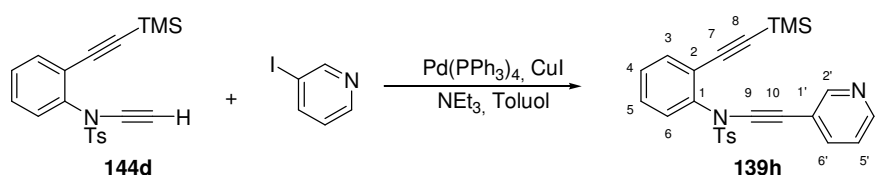
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 152.1$ (d, C2'), 145.0 (s, TsC4), 148.8 (d, C3'), 138.9 (s, C1), 138.4 (d, C5'), 134.5 (s, TsC1), 133.3 (d, C3), 129.8 (d, C6), 129.5 (d, TsC3), 129.5 (d, C4), 129.1 (d, C5), 128.6 (d, TsC2), 122.7 (d, C4'), 121.9 (s, C2), 94.3 (s, C9), 91.8 (s, C8), 88.4 (s, C7), 73.4 (s, C10), 21.5 (q, TsCH₃), 0.0 (q, TMS).

FD-MS: m/z (%) = 444 (100) [M]⁺.

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3060 (w), 2958 (m, CH), 2900 (w), 2237 (vs, CC), 2161 (m, CC), 1582 (m), 1482 (m), 1467 (m), 1373 (s, SO₂N), 1172 (vs, SO₂N), 1083 (m), 842 (s).

5.4.4.4 *N*-Pyridin-3-ylethynyl-*N*-(2-trimethylsilanylethynyl-phenyl)-toluolsulfonamid (139h)

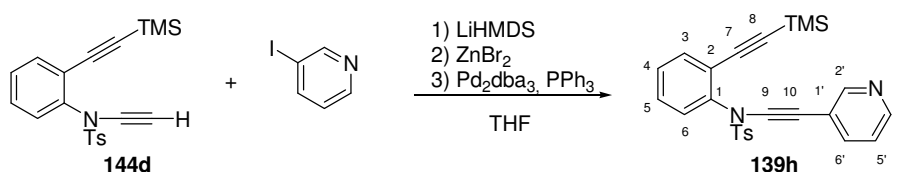
Variante A: Sonogashira-Kupplung



Diin **144d** (80 mg, 0.21 mmol), Pd(PPh₃)₄ (12.6 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) und 3-Iodpyridin (54 mg, 27 μ L, 0.26 mmol, 1.2 Äq.) werden in Toluol (2 mL) und Triethylamin (1 mL) gelöst und mit CuI (0.6 mg, 3 μ mol, 1.5 mol%) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 h auf 65 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird mit Essigsäureethylester versetzt, über Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Petrolether:Diethylether 1:1) wird das Produkt als beiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 84 mg (0.19 mmol, 87%).

Variante B: Negishi-Kupplung



Zu einer Lösung aus Diin **144d** (250 mg, 0.68 mmol) in THF (9 mL) wird bei -78 °C eine frisch hergestellte LiHMDS-Lösung (0.5 M in THF, 2.03 mL, 1.02 mmol, 1.5 Äq.) getropft und die erhaltene Reaktionsmischung 30 min bei -40 °C gerührt. Eine Lösung aus ZnBr₂ (169 mg, 0.75 mmol, 1.1 Äq.) in THF (0.5 mL) wird hinzugefügt und ohne Kühlung 30 min gerührt. Anschließend wird zu dieser Reaktionsmischung mit einer Kanüle eine Lösung aus Pd₂(dba)₃ (32 mg, 35 µmol, 5 mol%), PPh₃ (34 mg, 0.14 mmol, 20 mol%) und 3-Iodpyridin (167 mg, 0.81 mmol, 1.2 Äq.) in THF überführt. Nach 13 h bei Raumtemperatur wird aufgearbeitet durch Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, Aufnehmen des Rückstands in Wasser und Dichlormethan, Extraktion der wäßrigen Phase mit Dichlormethan (3x) und Trocknen mit Magnesiumsulfat. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether:Diethylether 1:1) liefert das Produkt als beigen Feststoff.

Ausbeute: 292 mg (0.66 mmol, 97%).

R_f: 0.17 (Kieselgel, Pentan:Diethylether = 1:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 8.58 (dd, *J* = 2.1 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1H, H2'), 8.45 (dd, *J* = 4.9 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, H4'), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, TsH2), 7.62 (dt, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, CH), 7.49-7.53 (m, 1H, CH), 7.29-7.41 (m, 5H, TsH3+CH), 7.20 (ddd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 4.9 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H, H5'), 0.08 (s, 9H, TMS), 2.44 (s, 3H, Ts).

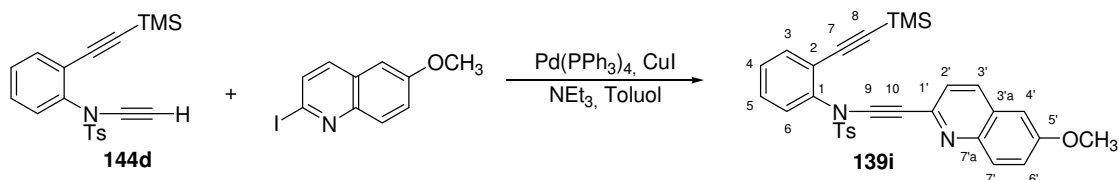
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 151.6 (d, C2'), 147.9 (d, C4'), 145.0 (s, TsC4), 138.7 (s, C1), 137.8 (d), 134.5 (s), 134.2 (d), 129.7 (d), 129.3 (d), 129.2 (d), 129.0 (d), 128.5 (d), 122.9 (d, C4 oder C6), 122.7 (s, C4 oder C6), 120.4 (s, C1'), 101.6 (s, CC), 99.6 (s, CC), 85.6 (s, CC), 67.7 (s, CC), 21.8 (q, TsCH₃), -0.3 (q, TMS).

MS-ES (+): *m/z* = 445.17 [M+H]⁺, 467.16 [M+Na]⁺, 889.35 [2M+H]⁺.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3032 (w), 2960 (s), 2900 (w), 2241 (vs, CC), 2163 (s, CC), 1597 (s), 1561 (s), 1482 (vs), 1445 (s), 1376 (vs, SO₂N), 1250 (s), 1173 (vs, SO₂N), 861 (vs), 845 (vs).

5.4.4.5 *N*-(6-Methoxy-chinolin-2-ylethinyl)-*N*-(2-trimethylsilylethinyl-phenyl)-
toluolsulfonamid (**139i**)

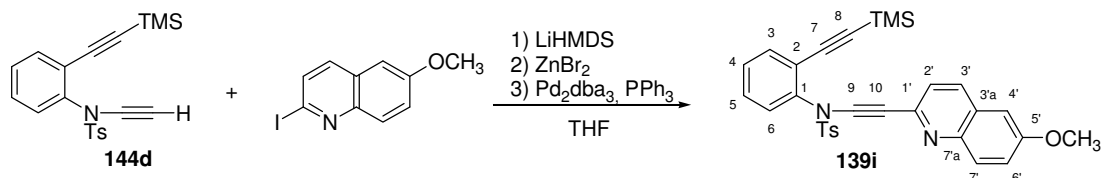
Variante A: Sonogashira-Kupplung



Diin **144d** (80 mg, 0.21 mmol), Pd(PPh₃)₄ (12.6 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) und 2-Iod-6-methoxychinolin (74 mg, 0.26 mmol, 1.2 Äq.) werden in Toluol (2 mL) und Triethylamin (1 mL) gelöst und mit CuI (0.6 mg, 3 µmol, 1.5 mol%) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 13 h auf 60 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Petrolether:Diethylether 1:1) erhält man das Produkt als beigen Feststoff erhalten.

Ausbeute: 43 mg (82 µmol, 38%).

Variante B: Negishi-Kupplung



Zu einer Lösung aus Diin **144d** (400 mg, 1.1 mmol) in THF (15 mL) wird bei -78 °C eine frisch hergestellte LiHMDS-Lösung (0.5 M in THF, 3.25 mL, 1.6 mmol, 1.5 Äq.) getropft und anschließend eine Lösung aus ZnBr₂ (270 mg, 1.2 mmol, 1.1 Äq.) in THF (1.2 mL) hinzugefügt. Die erhaltene Reaktionsmischung wird 30 min bei -40 °C und 30 min ohne Kühlung gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit einer Kanüle zu einer Lösung aus Pd₂(dba)₃ (50 mg, 55 µmol, 5 mol%), PPh₃ (55 mg, 0.2 mmol, 20 mol%) und 2-Iod-6-methoxychinolin (372 mg, 1.3 mmol, 1.2 Äq.) in THF (7.5 mL) überführt. Nach 3 h bei Raumtemperatur wird durch Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, Aufnehmen des Rückstands in Wasser und Dichlormethan, Extraktion der wässrigen Phase mit Dichlormethan

(3x) und Trocknen mit Magnesiumsulfat aufgearbeitet. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 5:1) liefert das Produkt als beigen Feststoff.

Ausbeute: 529 mg (1.0 mmol, 93%).

Schmelzpunkt: 52 °C (Dichlormethan/Petrolether).

R_f: 0.35 (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 2:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H3'), 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H, CH), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H, TsH₂), 7.49-7.53 (m, 1H, H6 oder H7), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H3), 7.31-7.35 (m, 6H, CH+TsH₃), 7.02 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H4'), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 2.45 (s, 3H, TsCH₃), 0.07 (s, 9H, TMS).

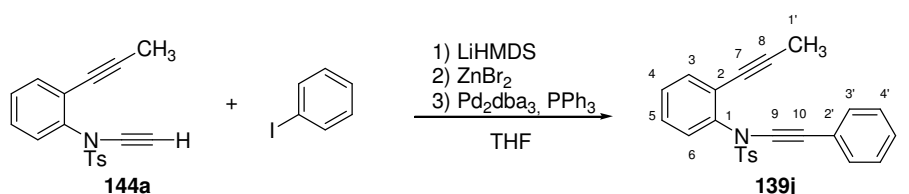
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 158.0 (s, C5'), 145.1 (s, TsC₄), 144.3 (s, C1'), 141.4 (s), 138.9 (s, C1), 134.7 (s), 134.6 (d), 134.1 (d), 130.6 (d), 129.9 (d), 129.3 (d), 129.25 (d), 129.15 (d), 128.7 (d, TsC₂), 127.9 (s), 124.3 (d), 123.4 (s), 122.6 (d), 105.2 (d, H4'), 101.7 (s, CC), 99.9 (s, CC), 83.0 (s, CC), 72.1 (s, CC), 55.7 (q, OCH₃), 21.9 (q, TsCH₃), -0.2 (q, TMS).

FD-MS: m/z (%) = 524 (100) [M]⁺.

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1715 (vs), 1615 (w), 1593 (w), 1559 (w), 1444 (m), 1421 (m), 1368 (vs, SO₂N), 1242 (s), 1175 (s, SO₂N), 948 (m), 757 (m).

5.4.4.6 *N*-Phenylethynyl-*N*-(2-prop-1-ynyl-phenyl)-toluolsulfonamid (**139j**)

Variante B: Negishi-Kupplung



Zu einer Lösung aus Diin **144a** (156 mg, 0.50 mmol) in THF (7 mL) wird bei -78 °C eine frisch hergestellte LiHMDS-Lösung (0.5 M in THF, 1.5 mL, 0.75 mmol, 1.5 Äq.) getropft und anschließend eine Lösung aus ZnBr₂ (125 mg, 0.55 mmol, 1.1 Äq.) in THF (0.46 mL) hinzugefügt. Die erhaltene Reaktionsmischung wird 30 min bei -40 °C und 30 min ohne Kühlung gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit einer Kanüle zu einer Lösung aus Pd₂(dba)₃ (23 mg, 25 μmol, 5 mol%), PPh₃ (26 mg, 0.09 mmol, 20 mol%) und Iodbenzol (123 mg, 67 μL, 0.60 mmol, 1.2 Äq.) in THF (1 mL) überführt. Nach 3 h bei Raumtemperatur wird durch Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, Aufnehmen des

Rückstands in Wasser und Dichlormethan, Extraktion der wäßrigen Phase mit Dichlormethan (3x) und Trocknen mit Magnesiumsulfat aufgearbeitet. Nach Filtration über Kieselgel und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum liefert säulenchromatographische Reinigung (Al_2O_3 , Petrolether:Diethylether 4:1) das Produkt als beigen Feststoff.

Ausbeute: 129 mg (0.33 mmol, 66%).

Schmelzpunkt: 92-93 °C (Dichlormethan/Petrolether).

R_f: 0.59 (Kieselgel, Petrolether:Diethylether = 3:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 2H, TsH₂), 7.24-7.40 (m, 11H, TsH₃+H_{3'}-H_{5'}+H₃-H₆), 2.44 (s, 3H, TsCH₃), 1.76 (s, 3H, CCCH₃).

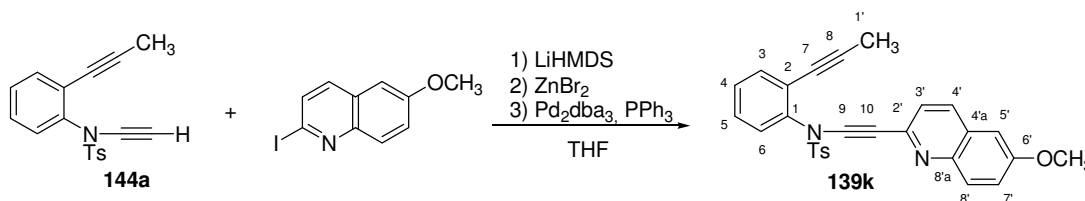
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 144.7 (s, TsC₄), 139.2 (s, C₁), 134.8 (s, TsC₁), 133.6 (d, C₃), 131.5 (d, C_{3'}), 129.7 (d, C₆), 129.6 (d, TsC₃), 129.0 (d, C₄), 128.7 (d, TsC₂), 128.4 (d, C_{4'}), 128.3 (d, C₅), 127.8 (s, C_{5'}), 123.6 (s, C₂), 123.3 (s, C_{2'}), 92.8 (s, C₈), 82.7 (s, C₉), 75.4 (s, C₇), 70.5 (s, C₁₀), 21.8 (q, TsCH₃), 4.6 (q, C_{1'}).

FD-MS: m/z (%) = 385 (100) [M+H]⁺.

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3060 (w), 2915 (w, CH), 2237 (s, CC), 1596 (m), 1484 (s), 1442 (m), 1369 (vs, SO₂N), 1169 (vs, SO₂N), 908 (m).

5.4.4.7 *N*-(6-Methoxy-chinolin-2-ylethynyl)-*N*-(2-propinyl-phenyl)-toluolsulfonamid (**139k**)

Variante B: Negishi-Kupplung



Zu einer Lösung aus Diin **144a** (115 mg, 0.37 mmol) in THF (5 mL) wird bei -78 °C eine frisch hergestellte LiHMDS-Lösung (0.5 M in THF, 1.1 mL, 0.55 mmol, 1.5 Äq.) getropft und anschließend eine Lösung aus ZnBr₂ (92 mg, 0.40 mmol, 1.1 Äq.) in THF (0.25 mL) hinzugefügt. Die erhaltene Reaktionsmischung wird 30 min bei -40 °C und 30 min ohne Kühlung gerührt. Anschließend wird zu dieser Reaktionsmischung mit einer Kanüle eine Lösung aus Pd₂(dba)₃ (17 mg, 19 µmol, 5 mol%), PPh₃ (19 mg, 70 µmol, 20 mol%) und 2-

Iod-6-methoxychinolin (127 mg, 0.45 mmol, 1.2 Äq.) in THF (0.8 mL) überführt. Nach 3 h bei Raumtemperatur wird durch Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, Aufnehmen des Rückstands in Wasser und Dichlormethan, Extraktion der wässrigen Phase mit Dichlormethan (3x) und Trocknen mit Magnesiumsulfat aufgearbeitet. Filtration über wenig Kieselgel, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 3:1) liefert das Produkt als beigen Feststoff.

Ausbeute: 123 mg (0.26 mmol, 71%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H4'), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H, CH), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H, TsH₂), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H, TsH₃), 7.28-7.35 (m, 6H, CHs), 7.02 (d, J = 2.7 Hz, H5'), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 2.45 (s, 3H, TsCH₃), 1.80 (s, 3H, H1').

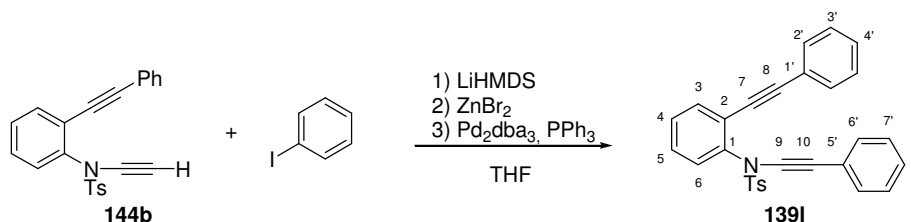
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 158.0 (s, C5'), 145.0 (s, TsC4), 144.4 (s, C1'), 141.4 (s), 138.7 (s, C1), 134.8 (s), 134.6 (d), 133.5 (d), 130.7 (d), 129.7 (d), 129.6 (d), 129.3 (d), 128.7 (d), 128.4 (d), 127.9 (s), 124.4 (d), 124.1 (s), 122.7 (d), 105.2 (d, C4'), 93.0 (s, CC), 83.2 (s, CC), 75.4 (s, CC), 71.8 (s, CC), 55.7 (q, OCH₃), 21.8 (q, TsCH₃), 4.7 (q, CH₃).

FD-MS: m/z (%) = 466 (100) [M]⁺.

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2916 (w, CH), 2846 (w, CH), 2230 (s, CC), 1620 (m), 1594 (s), 1484 (m), 1371 (s, SO₂N), 1227 (vs), 1170 (vs, SO₂N), 1081 (s), 1026 (m), 908 (w).

5.4.4.8 *N*-Phenylethynyl-*N*-(2-phenylethynyl-phenyl)-toluolsulfonamid (**139I**)

Variante B: Negishi-Kupplung



Zu einer Lösung aus Diin **144b** (300 mg, 0.81 mmol) in THF (11 mL) wird bei -78 °C eine frisch hergestellte LiHMDS-Lösung (0.5 M in THF, 2.4 mL, 1.2 mmol, 1.5 Äq.) getropft und die erhaltene Reaktionsmischung 30 min bei -40°C gerührt. Es wird eine Lösung aus ZnBr₂ (200 mg, 0.88 mmol, 1.1 Äq.) in THF (0.6 mL) hinzugefügt und 30 min ohne Kühlung gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit einer Kanüle zu einer Lösung aus Pd₂(dba)₃ (37 mg, 40 μmol, 5 mol%), PPh₃ (42 mg, 0.16 mmol, 20 mol%) und Iodbenzol (198

mg, 108 μL , 0.97 mmol, 1.2 Äq.) in THF (5 mL) überführt. Nach 3 h bei Raumtemperatur wird durch Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, Aufnehmen des Rückstands in Wasser und Dichlormethan, Extraktion der wässrigen Phase mit Dichlormethan (3x) und Trocknen mit Magnesiumsulfat aufgearbeitet. Nach Filtration über Kieselgel und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum liefert säulenchromatographische Reinigung (Al_2O_3 , Petrolether:Diethylether 5:1) das Produkt als beigen Feststoff.

Ausbeute: 332 mg (0.74 mmol, 92%).

Schmelzpunkt: 95-96 $^\circ\text{C}$ (Dichlormethan/Petrolether).

R_f: 0.43 (Kieselgel, Petrolether:Diethylether = 3:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3/TMS): δ = 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H, TsH₂), 7.47-7.56 (m, 2H, CH), 7.32-7.42 (m, 4H, CH), 7.19-7.28 (m, 8H, Ts+CH), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 2H, CH), 2.17 (s, 3H, TsCH₃).

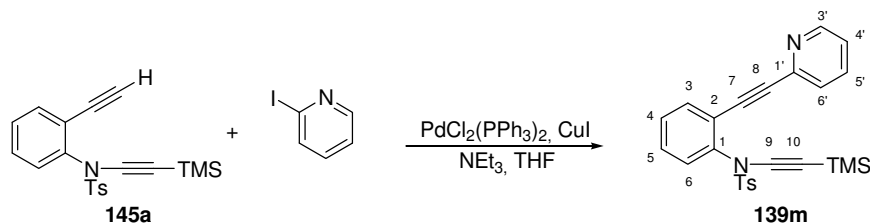
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl_3/TMS): δ = 145.0 (s, TsC₄), 139.1 (s, C₁), 134.7 (s, TsC₁), 133.6 (d, C₃), 131.8 (d, C_{2'}), 131.6 (d, C_{6'}), 130.2 (d, C_{7'}), 129.7 (d, TsC₃), 129.1 (d, C₅), 129.1 (d, C₄), 128.5 (d, TsC₂), 128.3 (d, C_{3'}, C_{4'}, C_{7'} C_{8'}), 128.1 (d, C_{3'}, C_{4'}, C_{7'} C_{8'}), 127.8 (d, C_{3'}, C_{4'}, C_{7'} C_{8'}), 123.1 (s, 1'), 122.9 (s, C₂), 122.8 (s, C_{5'}), 95.6 (s, C₈), 85.1 (s, C₇), 82.7 (s, C₉), 70.9 (s, C₁₀), 21.6 (q, TsC₄).

FD-MS: m/z (%) = 447 (100) $[\text{M}]^+$.

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3053 (w, CH), 3034 (w, CH), 2234 (m, CC), 1596 (w), 1493 (m), 1442 (m), 1369 (vs, SO_2N), 1173 (s, SO_2N), 1069 (m), 911 (m), 750 (s).

5.4.4.9 *N*-(2-Pyridin-3-ylethynylphenyl)-*N*-trimethylsilylethynyl-toluolsulfonamid (139m)

Variante A: Sonogashira-Kupplung

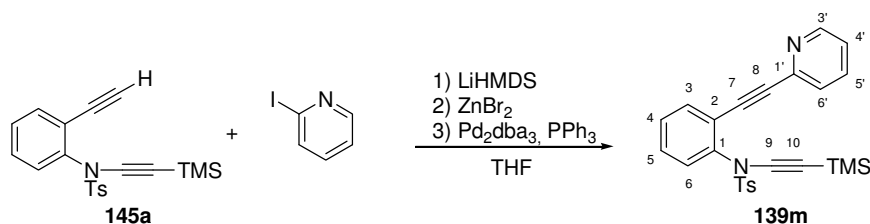


Diin **145a** (80 mg, 0.21 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (7.6 mg, 0.01 mmol, 3 mol%) und CuI (4.1 mg, 2 μmol , 10 mol%) werden in THF (1 mL) und Triethylamin (2 mL) gelöst und mit 2-Iodpyridin (58 mg, 29 μL , 0.26 mmol, 1.3 Äq.) versetzt. Nach drei Stunden bei

Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand in Wasser und Dichlormethan aufgenommen. Man extrahiert die wäßrige Phase mit Dichlormethan (3x) und trocknet mit MgSO_4 . Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 3:1) wird das Produkt als beiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 50 mg (0.11 mmol, 52%).

Variante B: Negishi-Kupplung



Zu einer Lösung aus Diin **145a** (250 mg, 0.68 mmol) in THF (9 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ eine frisch hergestellte LiHMDS-Lösung (0.5 M in THF, 2.03 mL, 1.02 mmol, 1.5 Äq.) getropft und die erhaltene Reaktionsmischung 30 min bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Eine Lösung aus ZnBr_2 (169 mg, 0.75 mmol, 1.1 Äq.) in THF (0.5 mL) wird hinzugefügt und 30 min ohne Kühlung gerührt. Anschließend wird zu dieser Reaktionsmischung mit einer Kanüle eine Lösung aus $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (32 mg, 35 μmol , 5 mol%), PPh_3 (34 mg, 0.14 mmol, 20 mol%) und 2-Iodpyridin (167 mg, 0.81 mmol, 1.2 Äq.) in THF (0.5 mL) überführt. Nach 3 h bei Raumtemperatur wird durch Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, Aufnehmen des Rückstands in Wasser und Dichlormethan, Extraktion der wäßrigen Phase mit Dichlormethan (3x) und Trocknen mit Magnesiumsulfat aufgearbeitet. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether:Diethylether 1:1) liefert das Produkt als beigen Feststoff.

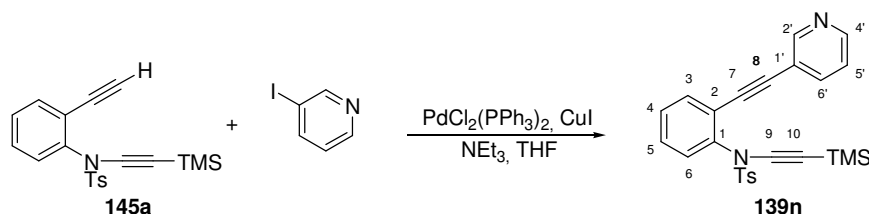
Ausbeute: 266 mg (0.60 mmol, 88%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 8.59$ (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, H3'), 7.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, TsH2), 7.58-7.65 (m, 2H, CH), 7.32-7.43 (m, 4H, CH), 7.21-7.25 (m, 1H, CH), 7.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, TsH3), 2.24 (s, 3H, TsCH₃), 0.11 (s, 9H, TMS).

FD-MS: m/z (%) = 444 (100) $[\text{M}]^+$.

5.4.4.10 *N*-(3-Pyridin-3-ylethynylphenyl)-*N*-trimethylsilylethynyl-toluolsulfonamid
(**139n**)

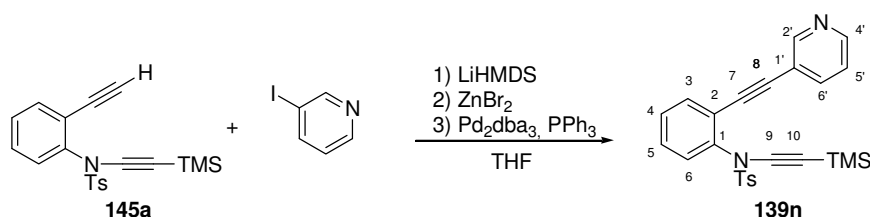
Variante A: Sonogashira-Kupplung



Diin **145a** (80 mg, 0.21 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (7.6 mg, 0.01 mmol, 3 mol%) und CuI (4.1 mg, 2 μmol , 10 mol%) werden in THF (1 mL) und Triethylamin (2 mL) gelöst und mit 2-Iodpyridin (58 mg, 29 μL , 0.26 mmol, 1.3 Äq.) versetzt. Nach drei Stunden bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand in Wasser und Dichlormethan aufgenommen. Man extrahiert die wäßrige Phase mit Dichlormethan (3x) und trocknet mit MgSO_4 . Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 3:1) wird das Produkt als beiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 30 mg (0.11 mmol, 31%).

Variante B: Negishi-Kupplung



Zu einer Lösung aus Diin **145a** (80 mg, 0.22 mmol) in THF (3 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ eine frisch hergestellte LiHMDS-Lösung (0.5 M in THF, 0.65 mL, 0.28 mmol, 1.5 Äq.) getropft und die erhaltene Reaktionsmischung 30 min bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Eine Lösung aus ZnBr_2 (54 mg, 0.24 mmol, 1.1 Äq.) in THF (0.5 mL) wird hinzugefügt und ohne Kühlung 30 min gerührt. Anschließend wird zu dieser Reaktionsmischung mit einer Kanüle eine Lösung aus $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16 mg, 16 μmol , 5 mol%), PPh_3 (17 mg, 0.14 mmol, 20 mol%) und 2-Iodpyridin (58 mg, 0.29 mmol, 1.3 Äq.) in THF (0.2 mL) überführt. Nach 3 h bei Raumtemperatur wird durch Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, Aufnehmen des Rückstands in Wasser und Dichlormethan, Extraktion der wäßrigen Phase mit Dichlormethan (3x) und Trocknen mit

Magnesiumsulfat aufgearbeitet. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester 2:1) liefert das Produkt als beigen Feststoff.

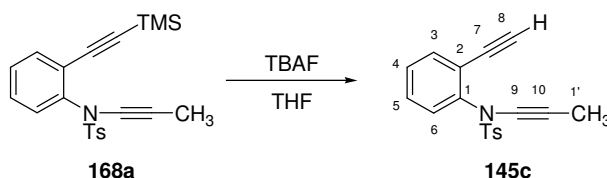
Ausbeute: 84 mg (0.19 mmol, 87%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 8.53 (dd, J = 1.7 Hz, J = 5.2 Hz, 1H, H2'), 8.49 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H4'), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H, TsH₂), 7.62 (dt, J = 7.9 Hz, J = 1.7 Hz, 1H, CH), 7.52-7.56 (m, 1H, CH), 7.36-7.41 (m, 3H, CH), 7.23 (dd, J = 7.9 Hz, J = 0.9 Hz, 1H, CH), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H, TsH₃), 2.23 (s, 3H, TsCH₃), 0.13 (s, 9H, TMS).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 152.1 (d, C2'), 148.7 (d, C4'), 145.0 (s, TsC4), 138.9 (s, C1), 138.4 (d, C6'), 134.5 (s), 133.3 (d), 129.8 (d), 129.5 (d, TsC3), 129.4 (d), 129.1 (d), 128.5 (d, TsC3), 122.7 (d), 121.9 (s), 119.9 (s, C1'), 94.3 (s, CC), 91.8 (s, CC), 88.4 (s, CC), 73.4 (s, CC), 21.5 (q, TsCH₃), 0.0 (q, TMS).

5.4.5 Desilylierung der Diin-Einheiten

5.4.5.1 *N*-(2-Ethynyl-phenyl)-*N*-prop-1-ynyl-toluolsulfonamid (**145c**)



Zu einer Lösung aus Diin **168a** (398 mg, 1.0 mmol) werden in THF (40 mL) wird bei 0 °C eine Lösung aus TBAF-Lösung (1M in THF, 1.4 mL, 1.4 mmol, 1.4 Äq.) gegeben und das Reaktionsgemisch 20 min bei 0 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Diethylether und gesättigter Natriumchlorid-Lösung versetzt und die wäßrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie (Petrolether:Diethylether 10:1) liefert das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 321 mg (99.6%).

Schmelzpunkt: 108-109 °C (Dichlormethan/Petrolether).

R_f: 0.80 (Kieselgel, Petrolether:Diethylether = 1:2).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H, TsH₂), 7.49-7.55 (m, 1H,

CH, H3), 7.28-7.36 (m, 4H, H4+H5), 7.11-7.18 (m, 1H, H6), 3.08 (s, 1H, H8), 2.46 (s, 3H, TsCH₃), 1.89 (s, 3H, H1').

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 144.8 (s, TsC4), 140.5 (s, C1), 134.4 (s, TsC1), 134.3 (d, C3), 129.61 (d), 129.59 (d, TsC3), 128.9 (d), 128.6 (d, TsC3), 122.6 (s, C2), 82.9 (s, CC), 79.2 (s, CC), 72.5 (s, CC), 65.5 (s, CC), 21.8 (q, TsCH₃), 3.5 (q, C1').

FD-MS: m/z (%) = 309 (100%) [M]⁺.

MS-ES (+): m/z = 332.0726 [M+Na]⁺.

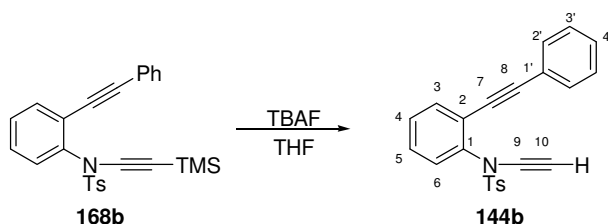
Exakte Masse: [M+Na]⁺

Ber.: 332.0726

Gef.: 332.0727.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3256 (vs, CCH), 2255 (w, CC), 2109 (w, CCH), 1596 (m), 1483 (s), 1367 (vs, SO₂N), 1172 (vs, SO₂N), 1090 (s), 676 (vs), 585 (vs).

5.4.5.2 *N-Ethin-1-yl-N-(2-phenylethynyl-phenyl)-toluolsulfonamid (144b)*



Eine Lösung aus Diin **168b** (214 mg, 0.48 mmol) werden in THF gelöst und bei 0 °C mit einer TBAF-Lösung (1M in THF, 0.63 mL, 0.63 mmol, 1.3 Äq.) versetzt. Nach 1 h 20 min zeigt dünnenschichtchromatographische Reaktionskontrolle (Kieselgel, Petrolether:Diethylether 3:1) vollständige Umsetzung an. Zur Aufarbeitung versetzt man mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung und extrahiert die wäßrige Phase mit Diethylether (4x). Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet und über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Petrolether: Diethylether 3:1) gereinigt. Man erhält das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 178 mg (0.48 mmol, 99%).

Schmelzpunkt: 103-104 °C (Dichlormethan/Petrolether).

R_f: 0.26 (Kieselgel, Petrolether:Diethylether 2:1).

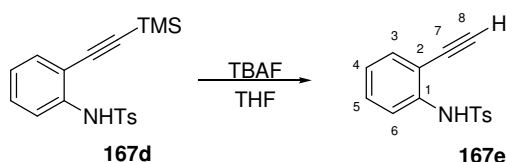
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 7.70$ (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, TsH₂), 7.49-7.53 (m, 1H, H₃), 7.25-7.43 (m, 8H, TsH₃+H₄-H₆+H_{2'}+H_{4'}), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{3'}), 2.93 (s, 1H, H₁₀), 2.18 (s, 3H, TsCH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 144.9$ (s, TsC₄), 138.2 (s, C₁), 134.5 (s, TsC₁), 133.3 (d), 131.6 (d), 129.9 (d), 129.6 (d), 129.2 (d), 129.0 (d), 128.5 (d), 128.3 (d), 128.0 (d), 122.8 (s, C₄ oder C₆), 122.7 (s, C₄ oder C₆), 95.4 (s, CC), 84.8 (s, CC), 59.1 (d, C₁₀), 21.5 (q, TsCH₃).

FD-MS: m/z (%) = 371 (100) $[\text{M}]^+$.

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3293 (s, CCH), 3060 (m, CH), 2220 (w, CC), 2129 (s, CC), 1597 (m), 1495 (s), 1444 (m), 1370 (vs, SO₂N), 1169 (vs, SO₂N), 1089 (s), 923 (w), 756 (s).

5.4.5.3 *N*-(2-Ethynyl-phenyl)-toluolsulfonamid (**167e**)



Zu einer Lösung aus Diin **167d** (1.5 g, 4.3 mmol) in THF (120 mL) wird bei 0 °C eine TBAF-Lösung (1M in THF, 5.7 mL, 5.7 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben. Nach 20 min bei 0 °C zeigt dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle (Kieselgel, Petrolether:Diethylether 2:1) vollständige Umsetzung an. Zur Aufarbeitung wird mit Diethylether und gesättigter Natriumchlorid versetzt und die wäßrige Phase mit Diethylether extrahiert (3x), die vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird säulenchromatographisch (Kieselgel, Petrolether:Diethylether 2:1) gereinigt und man erhält das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 1.14 g (4.2 mmol, 96%).

Schmelzpunkt: 89-90 °C (Dichlormethan/Petrolether).

R_f: 0.32 (Kieselgel, Petrolether:Diethylether = 2:1).

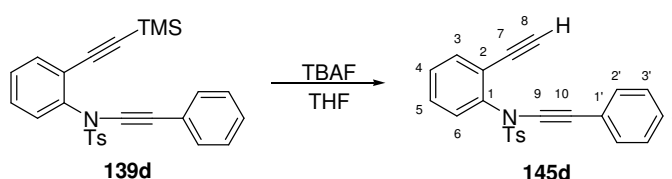
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 7.69$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, TsH₂), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H₃), 7.25-7.35 (m, 2H, H₅+H₆), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, TsH₃), 7.01 (dt, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, H₄), 3.37 (s, 1H, CCH), 2.36 (s, 3H, TsCH₃).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3/TMS): δ = 144.2 (s, TsC4), 138.5 (s, C1), 136.0 (s, TsC1), 132.6 (d, C3), 130.3 (d, C5), 129.8 (d, TsC3), 127.4 (d, TsC2), 124.3 (d, TsC4), 119.4 (d, C6), 112.8 (s, C2), 84.5 (d, C5), 78.7 (s, C7), 21.7 (q, TsCH₃).

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3284 (s, CCH), 3244 (s), 1597 (w), 1482 (m), 1387 (s), 1337 (vs, SO₂N), 1168 (vs, SO₂N), 1090 (s).

FD-MS: m/z (%) = 271 (100) [M]⁺.

5.4.5.4 *N*-(2-Ethynyl-phenyl)-*N*-phenylethynyl-toluolsulfonamid (**145d**)



Das Diin **139d** (334 mg, 0.75 mmol) wird in THF (25 mL) gelöst und bei 0 °C mit einer TBAF-Lösung (1M in THF, 0.98 mL, 0.98 mmol, 1.3 Äq.) versetzt und anschließend 25 min bei 0 °C gerührt. Aufarbeitung erfolgt durch Zugabe von gesättigter Natriumchlorid-Lösung, Extraktion der wäßrigen Phase mit Diethylether, Trocknung der vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat, Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Petrolether:Diethylether 6:1) wird das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 270 mg (0.73 mmol, 97%).

Schmelzpunkt: 130-131 °C (Dichlormethan/Petrolether).

R_f: 0.51 (Kieselgel, Petrolether:Diethylether = 1:1).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS): δ = 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H, TsH₂), 7.51-7.54 (m, 1H, CH, H₃), 7.23-7.39 (m, 10H, TsH₃+H₂'-H₄'+H₄-H₆), 3.04 (s, 1H, H₈), 2.45 (s, 3H, TsCH₃).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3/TMS): δ = 145.0 (s, TsC4), 139.9 (s, C1), 134.2 (d, C3), 134.0 (s, TsC1), 131.5 (d), 129.6 (d), 129.1 (d), 129.0 (d), 128.6 (d), 128.2 (d), 127.8 (d), 122.8 (s), 122.2 (s), 83.1 (d, C₈), 82.6 (s, CC), 78.9 (s, CC), 70.3 (s, CC), 21.7 (q, TsCH₃).

FD-MS: m/z (%) = 371 (100) [M]⁺.

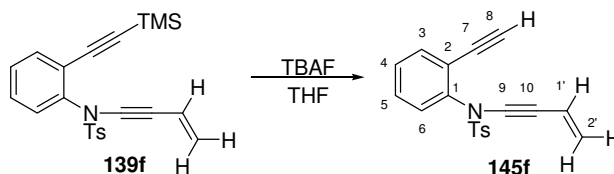
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3266 (vs, CCH), 2236 (vs, CC), 1596 (m), 1486 (vs), 1369 (vs, SO₂N), 1174 (vs, SO₂N), 902 (s), 756 (vs), 676 (vs).

Elementaranalyse: C₂₃H₁₇NO₂S (371.45)

Ber.: C: 74.37 H: 4.61 N: 3.77 S: 8.63

Gef.: C: 74.36 H: 4.56 N: 3.71 S: 8.39.

5.4.5.5 *N*-(But-3-en-1-ynyl)-*N*-(2-ethinyl-phenyl)-toluolsulfonamid (**145f**)



Zu einer Lösung aus Diin **139f** (141 mg, 0.36 mmol) in THF (10 mL) wird bei 0 °C eine TBAF-Lösung (1M in THF, 0.47 mL, 0.47 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben. Nach 2 ½ h bei 0 °C zeigt dünnenschichtchromatographische Reaktionskontrolle nur unvollständige Umsetzung an. Nach einer weiteren Zugabe von TBAF-Lösung (1M in THF, 0.23 ml, 0.23 mmol, 0.6 Äq.) und 30 min bei 0 °C wird durch Zugabe von Diethylether und gesättigter Natriumchlorid-Lösung, Extraktion der wäßrigen Phase mit Diethylether (3x), Trocknung mit Magnesiumsulfat und Filtration aufgearbeitet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird säulenchromatographisch (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester 20:1) gereinigt und man erhält das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 101 mg (0.31 mmol, 88%).

Schmelzpunkt: 79-80 °C (Diethylether/Petrolether).

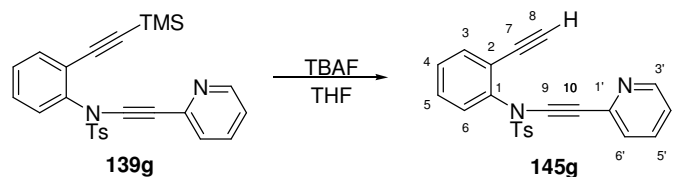
R_f: 0.21 (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 60:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H, TsH₂), 7.48-7.54 (m, 1H, H₃), 7.30-7.37 (m, 4H, TsH₃+H₄+H₅), 7.16-7.22 (m, 1H, H₆), 5.86 (dd, J = 17.4 Hz, J = 11.0 Hz, 1H, H_{1'}), 5.50 (dd, J = 17.4 Hz, J = 2.2 Hz, 1H, trans-H_{2'}), 5.36 (dd, J = 11.0 Hz, J = 2.2 Hz, 1H, cis-H_{2'}), 3.06 (s, 1H, H₈), 2.45 (s, 3H, TsCH₃).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 145.1 (s, TsC₄), 139.9 (s, C₁), 134.2 (d, C₃), 134.1 (s, TsC₁), 129.7 (d, TsC₃), 129.1 (d), 129.0 (d), 128.6 (d, TsC₂), 125.0 (t, C_{2'}), 122.4 (s), 116.5 (d, C_{1'}), 83.23 (s, CC), 83.15 (d, C₈), 78.9 (s, CC), 69.5 (s, CC), 21.8 (q, TsCH₃).

FD-MS: m/z (%) = 321 (100) [M]⁺.

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3272 (vs, CH), 2224 (s, CC), 1596 (m), 1483 (m), 1370 (vs, SO₂N), 1295 (m), 1167 (vs, SO₂N), 1088 (m), 915 (m), 755 (m).

5.4.5.6 *N*-(2-Ethynyl-phenyl)-*N*-pyridin-2-ylethinyl-toluolsulfonamid (**145g**)

Zu einer Lösung aus Diin **139g** (243 mg, 0.55 mmol) in THF (20 mL) wird bei 0 °C eine TBAF-Lösung (1M in THF, 0.7 mL, 0.7 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben. Nach 20 min bei 0 °C wird durch Zugabe von Diethylether und gesättigter Natriumchlorid-Lösung, Extraktion der wäßrigen Phase mit Diethylether (3x), Trocknung der organischen Phasen mit Magnesiumsulfat und anschließender Filtration aufgearbeitet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird säulenchromatographisch (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester 2:1) gereinigt und man erhält das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 173 mg (0.46 mmol, 85%).

Schmelzpunkt: 110-111°C (Dichlormethan/Petrolether).

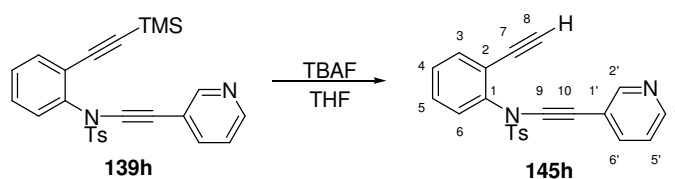
R_f: 0.14 (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 2:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 8.51 (ddd, J = 5.0 Hz, J = 0.9 Hz, J = 0.9 Hz, 1H, H3'), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H, TsH2), 7.60 (dt, J = 7.8 Hz, J = 1.8 Hz, 1H, CH), 7.50-7.56 (m, 1H, CH), 7.30-7.39 (m, 5H, CH+TsH3), 7.22-7.29 (m, 1H, CH), 7.15 (dd, J = 5.0 Hz, J = 1.2 Hz, 1H, CH), 3.07 (s, 1H, CCH), 2.45 (s, 3H, TsCH₃).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 149.9 (d, C3'), 145.3 (s, TsC4), 143.6 (s, C1'), 139.5 (s, C1), 136.0 (d, C5'), 134.3 (d, C3), 134.2 (s, TsC1), 129.8 (d), 129.7 (d, TsC3), 129.4 (d), 129.2 (d), 128.7 (d, TsC2), 126.6 (d), 122.7 (s, C4 oder C6), 122.2 (d, C4 oder C6), 83.3 (d, C8), 82.9 (s, CC), 78.9 (s, CC), 70.7 (s, CC), 21.8 (q, TsCH₃).

FD-MS: m/z (%) = 372 (100) [M]⁺.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3255 (s, CCH), 2243 (s, CC), 1587 (m), 1469 (m), 1377 (vs, SO₂N), 1173 (s, SO₂N), 1115 (m), 1080 (m), 921 (m), 817 (m), 677 (m).

5.4.5.7 *N*-(2-Ethynyl-phenyl)-*N*-pyridin-3-ylethynyl-toluolsulfonamid (**145h**)

Zu einer Lösung aus Diin **139h** (390 mg, 0.88 mmol) in THF (20 mL) wird bei 0 °C eine TBAF-Lösung (1M in THF, 1.1 mL, 1.1 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben. Nach 25 min bei 0 °C wird durch Zugabe von Diethylether und gesättigter Natriumchlorid, Extraktion der wäßrigen Phase mit Diethylether (3x), Trocknung mit Magnesiumsulfat und Filtration aufgearbeitet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird säulenchromatographisch (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 1:1) gereinigt und man erhält das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 323 mg (0.87 mmol, 99%).

Schmelzpunkt: 106-107 °C (Dichlormethan/Petrolether).

R_f: 0.41 (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 1:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 8.59 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_{2'}), 8.87 (dd, *J* = 4.9 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H, H_{4'}), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, TsH₂), 7.65 (dt, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, CH), 7.53 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, CH), 7.29-7.43 (m, 5H, TsH₃+CH), 7.21 (ddd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 4.9 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1H, H_{6'}), 3.07 (s, 1H, CCH), 2.45 (s, 3H, TsCH₃).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 152.1 (d, C_{2'}), 148.2 (d, C_{4'}), 145.3 (s, TsC₄), 139.4 (s, C₁), 138.3 (d, C_{6'}), 134.3 (d, C₃, TsC₁), 133.8 (s), 129.7 (d, TsC₃), 129.3 (d), 129.2 (d), 128.5 (d, TsC₂), 123.0 (d), 122.1 (s), 120.1 (s), 85.6 (s, CC), 83.3 (d, CCH), 78.7 (s, CC), 67.3 (s, CC), 21.7 (q, TsCH₃).

FD-MS: m/z (%) = 372 (100) [M]⁺.

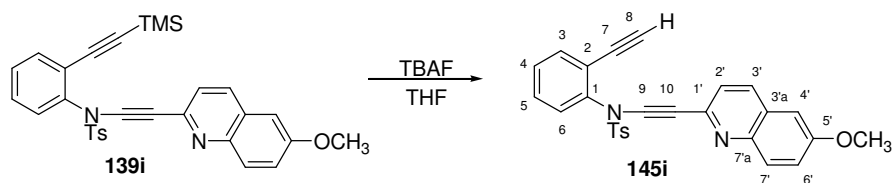
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3266 (vs, CCH), 2234 (vs, CC), 1142 (m), 1486 (s), 1373 (vs, SO₂N), 1354 (vs), 1175 (vs, SO₂N), 913 (m), 804 (vs), 678 (vs).

Elementaranalyse: C₂₂H₁₆N₂O₂S (372.44)

Ber.: C: 70.95 H: 4.33 N: 7.52 S: 8.61

Gef.: C: 70.91 H: 4.24 N: 7.38 S: 8.42.

5.4.5.8 *N*-(2-Ethynyl-phenyl)-*N*-(6-methoxy-chinolin-2-ylethynyl)-toluolsulfonamid
(**145i**)



Zu einer Lösung aus Diin **139i** (491 mg, 0.94 mmol) in THF (20 mL) wird bei 0 °C eine TBAF-Lösung (1M in THF, 1.22 mL, 1.22 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben. Nach 20 min bei 0 °C wird durch Zugabe von Diethylether und gesättigter Natriumchlorid-Lösung, Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether (3x), Trocknung mit Magnesiumsulfat und Filtration aufgearbeitet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird säulenchromatographisch (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 3:1) gereinigt und man erhält das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 420 mg (0.93 mmol, 99%).

Schmelzpunkt: 150-152 °C (Dichlormethan/Petrolether).

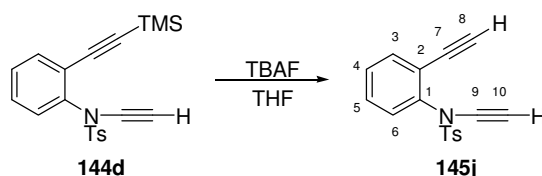
R_f: 0.21 (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 2:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H3'), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H7'), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, TsH2), 7.52-7.57 (m, 1H, H3), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H2'), 7.24- 7.38 (m, 6H, TsH3+CH), 7.02 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H4'), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.09 (s, 1H, H8), 2.45 (s, 3H, TsCH₃).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 158.1 (s, C5'), 145.3 (s, TsC4), 144.3 (s, C7'a), 141.2 (s, TsC1), 139.4 (s), 134.7 (d, C1), 134.3 (d), 130.7 (d), 129.84 (d), 129.76 (d), 129.4 (d), 129.3 (d), 128.8 (d), 128.0 (s), 124.5 (d), 122.8 (s, C4 oder C6), 122.7 (d, C4 oder C6), 105.2 (d, C4'), 83.3 (d, CCH), 83.0 (s, CC), 79.0 (s, CC), 71.6 (s, CC), 55.7 (q, OCH₃), 21.9 (q, TsCH₃).

FD-MS: m/z (%) = 452 (100) [M]⁺.

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3162 (w, CCH), 2939 (w), 2238 (m, CC), 2107 (w, CC), 1620 (m), 1483 (m), 1369 (vs, SO₂N), 1233 (s), 1171 (s, SO₂N), 1107 (m), 1080 (m), 1032 (w), 834 (m).

5.4.5.9 *N*-Ethinyl-*N*-(2-ethinyl-phenyl)-toluolsulfonamid (**145j**)

Eine Lösung aus Diin **145j** (500 mg, 1.4 mmol) in THF (40 mL) wird bei 0 °C mit einer TBAF-Lösung (1M in THF, 1.8 mL, 1.8 mmol, 1.3 Äq.) versetzt. Nach 20 min zeigt dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle (Kieselgel, Petrolether:Diethylether 1:1) vollständige Umsetzung an. Zur Aufarbeitung versetzt man mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung und extrahiert die wässrige Phase mit Diethylether (3x). Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet und über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Petrolether:Diethylether 6:1) gereinigt. Man erhält das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 381 mg (1.29 mmol, 95%).

Schmelzpunkt: 88-89 °C (Dichlormethan/Petrolether).

R_f: 0.59 (Kieselgel, Petrolether:Diethylether 1:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, TsH₂), 7.50-7.55 (m, 1H, H₃), 7.30-7.38 (m, 4H, TsH₃+H₄+H₅), 7.20-7.24 (m, 1H, H₆), 3.04 (s, 1H, H₈), 2.84 (s, 1H, H₁₀), 2.47 (s, 3H, TsCH₃).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 145.2 (s, TsC₄), 139.3 (s, C₁), 134.3 (d, C₃), 129.79 (d), 129.76 (d, TsC₃), 129.4 (d), 129.2 (d), 128.7 (d, TsC₂), 122.5 (s, C₂), 83.2 (d, C₈), 78.8 (s), 76.0 (s), 58.8 (d, C₁₀), 21.9 (q, TsCH₃).

FD-MS: *m/z* (%) = 295 (100) [M]⁺.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3302 (m, CCH), 3272 (vs), 2128 (s, CC), 1596 (s), 1484 (s), 1445 (s), 1376 (vs, SO₂N), 1356 (vs), 1173 (vs, SO₂N), 917 (m), 764 (s), 681 (vs).

Elementaranalyse: C₁₇H₁₃NO₂S (295.36)

Ber.: C: 69.13 H: 4.44 N: 4.74 S: 10.86

Gef.: C:68.70 H: 4.46 N: 4.54 S: 10.57.

5.5 Synthese von Carbolinen durch [2+2+2]-Cycloadditionen

Allgemeine Arbeitsvorschriften für die Übergangsmetall-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition der α,ω -Diene mit Cyanameisensäuremethylester:

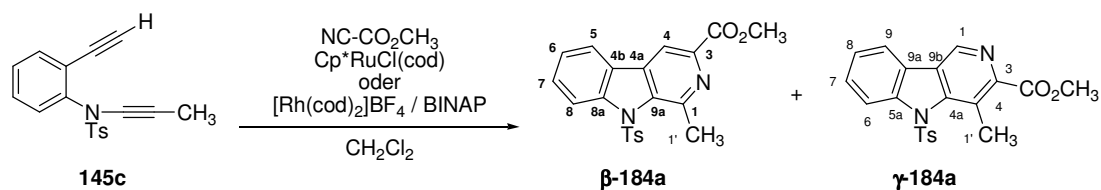
Methode A: Zu einer Lösung aus $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$ (10 mol%) in trockenem, mit Stickstoff gesättigtem CH_2Cl_2 (1 mL) wird Cyanameisensäuremethylester (20 Äq.) hinzugefügt. Zu der erhaltenen Reaktionsmischung wird bei 35 °C mit Hilfe einer Spritzenpumpe eine Lösung aus Diin (0.26 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) innerhalb von 1-2 h zugetropft. Es wird bei dieser Temperatur gerührt bis dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle die vollständige Umsetzung anzeigt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel) gereinigt. Man erhält das Carbolin **184** als farblosen Feststoff.

Methode B: In einem Schlenk-Rohr wird $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$ (10 mol%) und Cyanameisensäuremethylester (40 Äq.) in trockenem, mit Stickstoff gesättigtem Dichlorethan (20 mL) gelöst. Eine Lösung des Diins (0.26 mmol) in Dichlorethan (4 mL) wird hinzugegeben und das erhaltene Reaktionsgemisch auf 120 °C erhitzt. Es wird bei dieser Temperatur gerührt bis dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle die vollständige Umsetzung anzeigt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel) gereinigt. Man erhält das Carbolin **184** als farblosen Feststoff.

Methode C: In einem Schlenk-Rohr werden $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ (3 mol%) und BINAP (3 mol%) in trockenem, mit Stickstoff gesättigtem CH_2Cl_2 (1.0 mL) gelöst und die erhaltene Reaktionsmischung 5 Minuten gerührt. Es wird 20 Minuten unter H_2 -Atmosphäre stürmisch gerührt und im Anschluß im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in CH_2Cl_2 (1.2 mL) aufgenommen, mit Cyanameisensäuremethylester (10 Äq.) und einer Lösung aus Diin (0.22 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) versetzt. Nach 3 h bei Raumtemperatur zeigt dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle die vollständige Umsetzung des eingesetzten Diins an. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel) gereinigt. Man erhält die Carboline **β -184** und **γ -184** als farblose Feststoffe.

Wurden für einzelne [2+2+2]-Cycloadditionen abweichende Reaktionsbedingungen gewählt, so sind diese angegeben.

5.5.1 Cycloaddition von Diin **145c** ($R^1 = H$, $R^2 = CH_3$)



Nach Methode A (2 Äq. Nitril, 20 °C) oder Methode C wird ausgehend von Diin **145c** (80 mg, 0.22 mmol bzw. 68 mg, 0.26 mmol) Carbolin **184a** synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 1:1) wird das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (Methode A: 92% regioisomerenrein; Methode C: 84%, Regioisomere säulenchromatographisch getrennt, Verhältnis β : γ 72:28).

1-Methyl-9-tosyl-9H- β -carbolin-3-carbonsäuremethylester (β -184a):

Schmelzpunkt: 183-184 °C (Pentan/Dichlormethan).

R_f: 0.27 (Kieselgel, Petrolether:Diethylether = 1:2).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 8.36 (s, 1H, H4), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H8), 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H5), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H7), 7.41 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H6), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H, TsH2), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H, TsH3), 4.05 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.14 (s, 3H, H1'), 2.21 (s, 3H, TsCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 165.6 (s, CO₂), 150.7 (s), 145.0 (s), 143.0 (s), 142.2 (s), 138.0 (s), 137.8 (s), 132.6 (s), 130.1 (d), 129.1 (d, Ts), 126.6 (d, Ts), 126.5 (s), 125.9 (d), 121.2 (d), 119.2 (d), 114.1 (d), 53.0 (q, OCH₃), 26.0 (q, C1'), 21.4 (q, TsCH₃).

FD-MS: m/z (%) = 394 (100) [M]⁺.

MS-ES (+): m/z = 395.1072 [M+H]⁺, 417.0895 [M+Na]⁺.

MS-ES(+)-EM: m/z : C₂₁H₁₉N₂O₄S [M+H]⁺.

Gef.: 395.1072

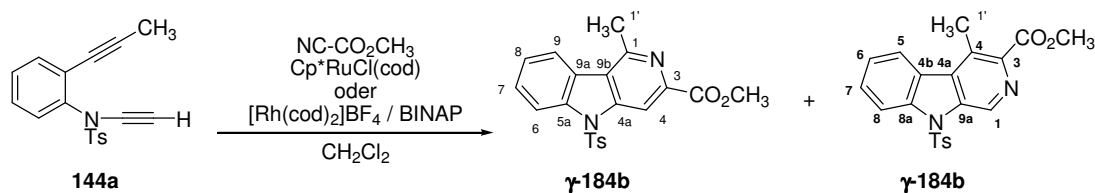
Ber.: 395.1065.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2948 (m, CH), 1746 (vs, C=O), 1614 (s), 1594 (s), 1573 (s), 1171 (s, SO₂N), 686 (vs), 574 (vs).

Elementaranalyse: C₂₁H₁₈N₂O₄S (394.44)

Ber.: C 63.94, H 4.60, N 7.10, S 8.13

Gef.: C 63.89, H 4.59, N 7.05, S 8.17.

5.5.2 Cycloaddition von Diin **144a** ($R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$)

Nach Methode B oder C wird ausgehend von Diin **144a** (80 mg, 0.26 mmol bzw. 68 mg, 0.22 mmol) Carbolin **184b** synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Petrolether:Essigsäure-ethylester 4:1) wird das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (Methode B: 45% regioisomerenrein; Methode C: 83%, Regioisomere säulenchromatographisch getrennt, Verhältnis β : γ 56:44).

1-Methyl-5-tosyl-5H- γ -carbolin-3-carbonsäuremethylester (γ -184b):

Schmelzpunkt: 246-247 °C (Pentan/Dichlormethan).

R_f: 0.06 (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester = 4:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 8.97 (s, 1H, H4), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H6), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H9), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H, TsH2), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H7), 7.48 (t, J = 7.5 Hz 1H, H8), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H, TsH3), 4.08 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.06 (s, 3H, CH₃), 2.29 (s, 3H, TsCH₃).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 166.1 (s, CO₂), 153.9 (s), 145.9 (s), 144.5 (s), 143.8 (s), 139.1 (s), 134.7 (s), 130.2 (d, Ts), 128.8 (d), 126.8 (d, Ts), 124.9 (d), 124.1 (s), 123.2 (d), 122.8, 114.9 (d), 109.9 (d), 53.2 (q, OCH₃), 24.5 (q, CH₃), 21.7 (q, TsCH₃).

MS-ES (+): m/z = 417.0858 [M+Na]⁺.

MS-ES(+)-EM m/z = C₂₁H₁₈N₂NaO₄S [M+Na]⁺

Gef.: 417.0858

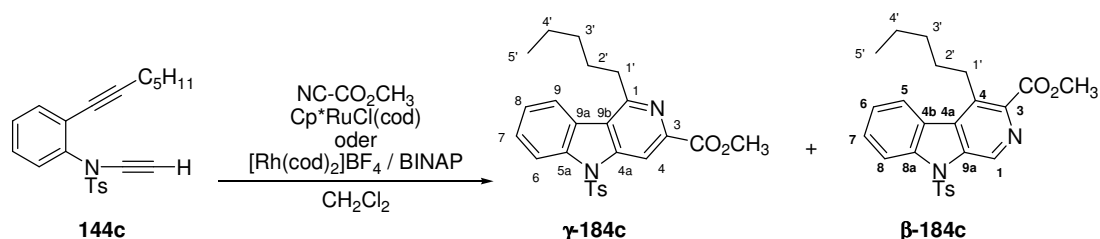
Ber.: 417.0879.

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1735 (vs, C=O), 1574 (w), 1428 (m), 1370 (s, SO₂N), 1328 (m), 1219 (s), 1171 (vs, SO₂N), 939 (m), 752 (s).

Elementaranalyse: C₂₁H₁₈N₂O₄S (394.10)

Ber.: C 63.94, H 4.60, N 7.10, S 8.13

Gef.: C 63.85, H 4.49, N 7.09.

*4-Methyl-9-tosyl-9H-β-carbolin-3-carbonsäuremethylester (β-184b)***Schmelzpunkt:** 195-197 °C (Petrolether/Dichlormethan).**R_f:** 0.12 (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester = 4:1).**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS):** δ = 9.59 (s, 1H, H1), 8.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H8), 8.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H5), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, TsH2), 7.66-7.70 (m, 1H, H7), 7.45-7.50 (m, 1H, H6), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, TsH3), 4.04 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.02 (s, 3H, CH₃), 2.28 (s, 3H, TsCH₃).**¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS):** δ = 167.0 (s, CO₂), 145.9 (s), 142.2 (s), 139.2 (s), 135.3 (s), 134.4 (s), 134.2 (d), 132.3 (s), 130.4 (s), 130.1 (d, Ts), 129.7 (d), 126.7 (d, Ts), 125.0 (s), 124.7 (d), 124.3 (d), 115.2 (d), 52.9 (q, OCH₃), 21.7 (q, TsCH₃), 16.4 (q, CH₃).**FD-MS:** *m/z* (%) = 394 (100) [M]⁺**IR (neat, ATR):** $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2950 (w, CH), 1716 (s, C=O), 1594 (w), 1436 (m), 1370 (s, SO₂N), 1308 (m), 1296 (m), 1251 (s), 1228 (s), 1172 (vs, SO₂N), 1071 (s), 936 (m), 817 (m), 745 (m).**5.5.3 Cycloaddition von Diin 144c (R¹ = C₅H₁₁, R² = H)**

Nach Methode B und C (60 °C) wird ausgehend von Diin **144c** (46 mg, 0.13 mmol bzw. 65 mg, 0.18 mmol) Carbolin **184c** synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester 3:1) wird das Produkt als beiger Feststoff erhalten (Methode B: 52% regioisomerenrein, Methode C: 55%, Regioisomere säulenchromatographisch getrennt, Verhältnis β:γ 5:95).

*1-Pentyl-5-tosyl-5H-γ-carbolin-3-carbonsäuremethylester (γ-184c):***Schmelzpunkt:** 167 -169 °C (Petrolether/Dichlormethan).**R_f:** 0.13 (Kieselgel, Pentan:Diethylether = 2:1).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 8.96 (s, 1H, H4), 8.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H5), 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H8), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H, TsH2), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H7), 7.50 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H6), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 2H, TsH3), 4.08 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.35 (m, 2H, H1'), 2.31 (s, 3H, TsCH₃), 1.80-1.86 (m, 2H, H2'), 1.51 (quint, J = 7.4 Hz, 2H, H3'), 1.39 (sext, J = 7.4 Hz, 2H, H4'), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H5').

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 166.1 (d), 158.1 (s), 145.8 (s), 144.6 (s), 144.1 (s), 139.0 (s), 134.6 (s), 130.0 (TsCH), 128.6 (d), 126.7 (TsCH), 124.8 (d), 123.6, 123.0, 122.0, 114.8 (CCH), 109.7 (N=CH), 53.08 (q, OCH₃), 37.4 (CCCH₂), 32.1 (t), 28.1 (t), 22.6 (t), 21.6 (q, TsCH₃), 14.0 (q, CH₃).

MS-ES (+): m/z = 473.1507 [M+Na]⁺, 923.3129 [2M+Na]⁺.

MS-ES(+)-EM: m/z = C₁₆H₁₂N₂NaO₂S (M+Na)⁺

Gef.: 473.1507

Ber.: 473.1511.

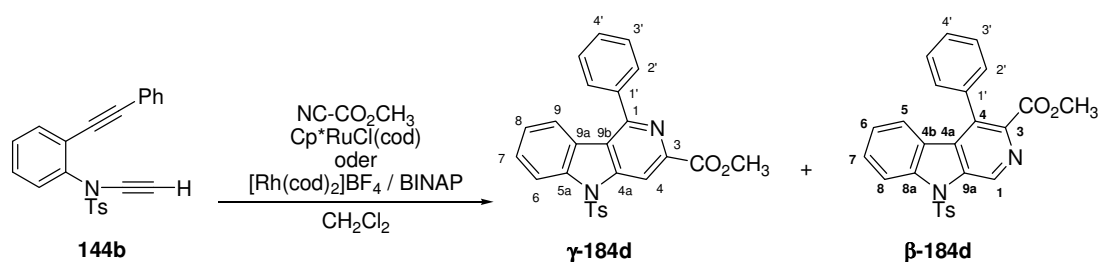
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2951 (m, CH), 2924 (m), 1714 (vs, C=O), 1372 (s, SO₂N), 1333 (s), 1176 (s, SO₂N).

Elementaranalyse: C₁₆H₁₂N₂O₂S (296.34)

Ber.: C 66.64, H 5.82, N 6.22;

Gef.: C 66.10, H 5.67, N 5.91.

5.5.4 Cycloaddition von Diin **144b** (R¹ = Ph₁, R² = H)



Nach Methode B (45 Äq. Nitril) und Methode C (60 °C) wird ausgehend von Diin **144b** (58 mg, 0.16 mmol bzw. 65 mg, 0.17 mmol) Carbolin **184d** synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 4:1) wird das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (Methode B: 61% regioisomerenrein, Methode C: 65%, Regioisomere säulenchromatographisch getrennt, Verhältnis β : γ 28:72).

1-Phenyl-5-tosyl-5H- γ -carbolin-3-carbonsäuremethylester (γ -184d):

Schmelzpunkt: 198-199 °C (Pentan/Chloroform).

R_f: 0.14 (Kieselgel, Pentan:Diethylether = 2:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 9.1 (s, 1H, H4), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H9), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H, TsH3), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.51-7.59 (m, 4H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H6), 7.17-7.23 (m, 3H, TsH3+CH), 4.07 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.32 (s, 3H, TsCH₃).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 166.0 (s, CO₂), 155.2 (s, C1), 145.9 (s, TsC3), 144.9 (s, C3), 144.4 (s, C4a), 139.1 (s, C5a), 139.0 (s, C1'), 134.6 (s, TsC1), 130.1 (s, TsC3), 129.3 (d, C4'), 129.0 (d, C7), 128.7 (d, C3'), 126.7 (s, TsC2), 124.2 (s, C8), 123.4 (s, C9a), 123.0 (d, C9), 122.1 (s, C1a), 114.6 (d, C6), 110.1 (d, C4), 53.1 (q, OCH₃), 21.6 (q, TsCH₃).

MS-ES (+): m/z = 457.1222 [M+H]⁺.

MS-ES(+)-EM m/z : C₂₆H₂₁N₂O₄S (M+H)⁺

Gef.: 457.1222

Ber.: 457.1222.

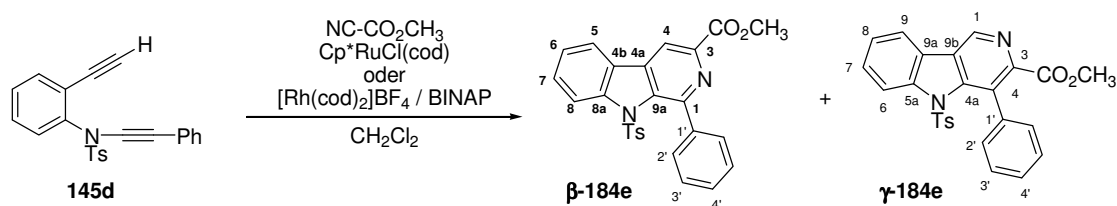
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2951 (m, CH), 1740 (vs, C=O), 1715 (vs) 1564 (s), 1371 (vs, SO₂N), 1229 (vs) 1174 (vs, SO₂N), 752 (vs), 667 (vs) 578 (vs).

Elementaranalyse: C₂₆H₂₀N₂O₄S (456.51)

Ber.: C 68.41, H 4.42, N 6.14, S 7.02

Gef.: C 68.31, H 4.42, N 6.03, S 6.89.

5.5.5 Cycloaddition von Diin 145d (R¹ = H, R² = Ph)



Nach Methode A, B oder C wird ausgehend von Diin **145d** (80 mg, 0.22 mmol; 80 mg, 0.22 mmol bzw. 41 mg, 0.11 mmol) Carbolin **184e** synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 3:1) wird das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (Methode A: 61% regioisomerenrein, Methode B 61%; Methode C: 95%, Regioisomere säulenchromatographisch getrennt, Verhältnis β : γ 92:8).

1-Phenyl-9-tosyl-9H-β-carbolin-3-carbonsäuremethylester (β-184):

Schmelzpunkt: 212-213 °C (Pentan/Chloroform).

R_f: 0.29 (Kieselgel, Petrolether:Diethylether = 1:2).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): 8.42 (s, 1H, H4), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H5), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H2'), 7.84 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H8), 7.61 (dt, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, H7), 7.37-7.56 (m, 4H, H3'+H4'+H6), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, TsH2), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, TsH3), 4.04 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.18 (s, 3H, TsCH₃).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 165.8 (s, CO₂), 151.2 (s), 144.8 (s), 143.8 (s), 142.4 (s), 140.3 (s), 139.2 (s), 136.6 (s), 132.0 (s), 130.2 (d), 128.9 (d), 128.7 (d), 128.3 (d), 126.8 (s), 126.7 (d), 126.0 (d), 121.4 (d), 119.4 (d), 114.5 (d), 53.0 (q, OCH₃), 21.4 (q, TsCH₃).

FD-MS: *m/z* (%) = 456 (100) [M]⁺.

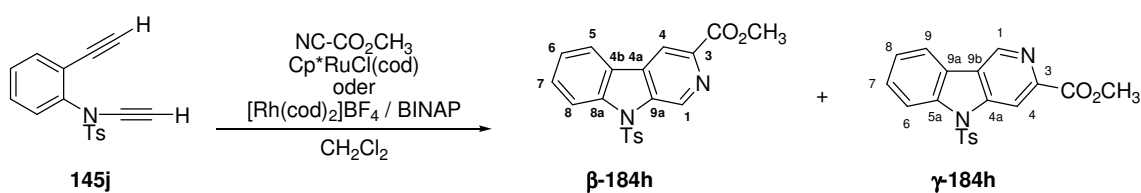
IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2952 (w, CH), 2925 (w), 1714 (vs, C=O), 1614 (m), 1593 (w), 1564 (m), 1378 (vs, SO₂N), 1359 (s), 1275 (m), 1240 (s), 1173 (vs, SO₂N), 1149 (m), 933 (m), 824 (m).

Elementaranalyse: C₂₇H₂₁Cl₃N₂O₄S₂·CHCl₃ (575.89)

Ber.: C 56.31, H 3.68, N 4.86, S 5.57

Gef.: C 56.32, H 3.70, N 4.88, S 5.43.

5.5.6 Cycloaddition von Diin **145j** (R¹ = H, R² = H)

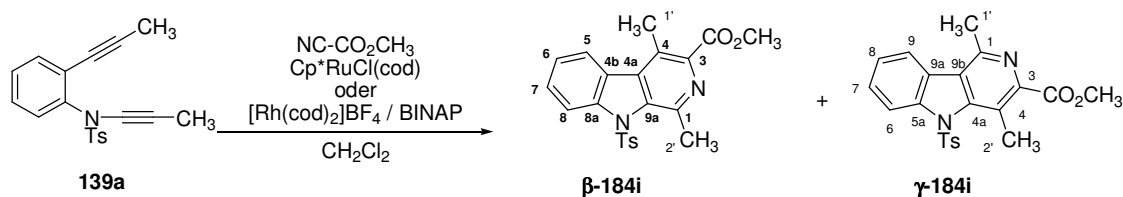


Nach Methode A oder C (6 mol% Rh-Katalysator) wird ausgehend von Diin **145j** (60 mg, 0.20 mmol bzw. 80 mg, 0.27 mmol) Carbolin **184h** synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester 1:1) wird das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (Methode A: 71% Regioisomere säulenchromatographisch getrennt, Verhältnis β:γ 29:71; Methode C: 38%, Verhältnis β:γ 40:60).

*9-Tosyl-9H- β -carbolin-3-carbonsäuremethylester (β -184h):***Schmelzpunkt:** 166-167 °C (Pentan/Dichlormethan).**R_f:** 0.29 (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester = 1:1).**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS):** δ = 9.71 (s, 1H, H1), 8.71 (s, 1H, H4), 8.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H5), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H8), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 2H, TsH2), 7.67-7.72 (m, 1H, H7), 7.45-7.50 (m, 1H, H6), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 2H, TsH3), 4.06 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.29 (s, 3H, TsCH₃).**¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS):** δ = 165.9 (s, CO₂), 146.0 (s), 142.3 (s), 139.6 (s), 137.0 (d), 136.5 (s), 134.6 (s), 133.3 (s), 130.8 (d), 130.2 (d), 126.8 (d), 124.9 (d), 124.1 (s), 122.0 (d), 117.1 (d), 115.4 (d), 53.1 (q, OCH₃), 21.7 (q, TsCH₃).**FD-MS: m/z (%) = 380 (100) [M]⁺.****IR (neat, ATR):** $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3066 (w), 3013 (w), 2946 (w), 1716 (vs, C=O), 1622 (w), 1595 (w), 1437 (m), 1289 (m) 1173 (vs, SO₂N), 975 (s).*9-Tosyl-9H- β -carbolin-3-carbonsäuremethylester (γ -184h):***Schmelzpunkt:** 206-207 °C (Pentan/Dichlormethan).**R_f:** 0.12 (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester = 1:1).**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS):** δ = 9.28 (s, 1H, H1), 9.04 (s, 1H, H4), 8.34 (d, J = 8.6 Hz, H9), 8.07 (d, J = 7.7 Hz, H6), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H, TsH2), 7.62 (m, 1H, H7), 7.46 (m, 1H, H8), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H, TsH3), 4.08 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.29 (s, 3H, TsCH₃).**¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS):** δ = 165.9 (s), 146.0 (s), 145.6 (s), 143.8 (s), 142.6 (d), 139.3 (s), 134.7 (s), 130.2 (d, Ts), 129.6 (d), 126.8 (d, Ts), 125.0 (d), 124.7 (s), 123.2 (s), 121.3 (d), 115.1 (d), 111.7 (d), 53.2 (q, OCH₃), 21.7 (TsCH₃).**FD-MS: m/z (%) = 380 (100) [M]⁺.****IR (neat, ATR):** $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2948 (w), 1719 (vs, C=O), 1589 (w), 1457 (m), 1433 (m), 1294 (m), 1170 (m, SO₂N), 971 (m), 828 (w).**Elementaranalyse:** C₂₀H₁₆N₂O₄S (380.08)

Ber.: C 63.14, H 4.24, N 7.36, S 8.43

Gef.: C 63.08, H 4.30, N 7.22, S 8.49.

5.5.7 Cycloaddition von Diin **139a** ($R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_3$)

Nach Methode B oder C wird ausgehend von Diin **139a** (62 mg, 0.19 mmol bzw. 62 mg, 0.19 mmol) Carbolin **184i** synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester 2:1) wird das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (Methode B: 87% Regioisomere säulenchromatographisch getrennt, Verhältnis β : γ 53:47; Methode C: 84%, Verhältnis β : γ 64:36).

1,4-Methyl-9-tosyl-9H- β -carboline-3-carbonsäuremethylester (β -184i):

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3/TMS) δ = 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H5), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H8), 7.54-7.61 (m, 1H, H7), 7.36-7.43 (m, 1H, H6), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H, TsH2), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H, TsH3), 4.03 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.07 (s, 3H, CH_3), 2.81 (s, 3H, CH_3), 2.22 (s, 3H, TsCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3/TMS) δ = 167.2 (s, CO_2), 147.9 (s), 145.0 (s), 142.2 (s), 137.1 (s), 137.0 (s), 132.6 (s), 129.3 (d), 129.2 (d), 127.9 (s), 126.9 (d), 126.1 (s), 125.9 (d), 123.8 (d), 119.4 (d), 53.0 (q, OCH_3), 25.7 (q, CH_3), 21.6 (q, TsCH_3), 15.8 (q, CH_3).

FD-MS: m/z (%) = 409 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2950 (w, CH), 2930 (w), 1727 (vs, C=O), 1596 (m), 1573 (w), 1439 (s), 1422 (m), 1372 (s, SO_2N), 1172 (vs, SO_2N), 1140 (vs).

Elementaranalyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (408.11)

Ber.: C 64.69, H 4.94, N 6.86, S 7.85

Gef.: C 64.54, H 4.93, N 6.84.

Schmelzpunkt: 166-167 °C (Petrolether/Dichlormethan).

R_f: 0.26 (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester = 2:1).

1,4-Methyl-5-tosyl-5H- γ -carboline-3-carbonsäuremethylester (β -184i):

Schmelzpunkt: 167-168 °C (Petrolether/Dichlormethan).

R_f: 0.10 (Kieselgel, Pentan:Diethylether = 1:2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ = 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H9), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H6), 7.48-7.54 (m, 1H, H7), 7.36-7.23 (m, 1H, H8), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H, TsH2), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H, TsH3), 4.04 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.91 (s, 3H, CH_3), 2.87 (s, 3H, CH_3), 2.22 (s, 3H, TsCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3/TMS) δ = 167.2 (s, CO_2), 150.1 (s), 147.7 (s), 147.1 (s), 145.0 (s), 142.1 (s), 132.6 (s), 129.1 (d), 128.2 (d), 127.2 (s), 126.9 (d), 126.4 (s), 126.1 (d), 124.6 (s), 122.7 (d), 119.3 (d), 53.0 (q, OCH_3), 23.7 (q, CH_3), 21.6 (q, TsCH_3), 18.9 (q, CH_3).

FD-MS: m/z (%) = 409 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

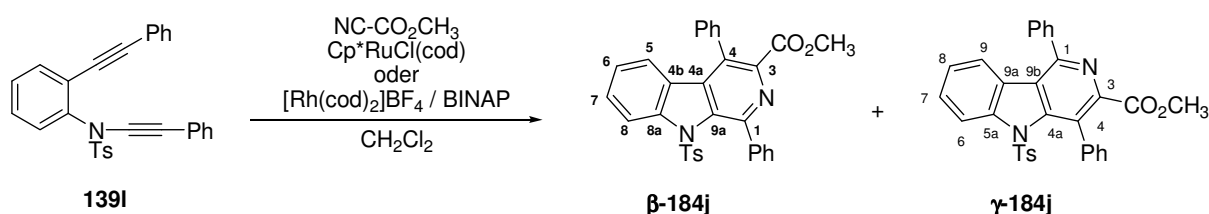
IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2949 (w, CH), 2925 (w, CH), 1739 (s), 1721 (s), 1597 (w), 1565 (w), 1438 (m), 1366 (s, SO_2N), 1323 (s), 1173 (vs, SO_2N), 1059 (vs), 937 (m).

Elementaranalyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (408.11)

Ber.: C 64.69, H 4.94, N 6.86, S 7.85

Gef.: C 64.63, H 5.02, N 6.75.

5.5.8 Cycloaddition von Diin **139I** ($\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$)



Nach Methode C (60 °C) wird ausgehend von Diin **139I** (41 mg, 0.09 mmol) Carbolin **184j** synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester 2:1) wird das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (Methode C: 78% Regioisomere säulenchromatographisch getrennt, Verhältnis β : γ 50:50).

1,4-Phenyl-5-tosyl-5H- γ -carbolin-3-carbonsäuremethylester (β -184j) oder 1,4-Phenyl-9-tosyl-9H- β -carbolin-3-carbonsäuremethylester (γ -184j):

Schmelzpunkt: 202-203 °C (Petrolether/Dichlormethan).

R_f: 0.50 (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester = 2:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3/TMS): δ = 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H, CH), 8.17 (d, J = 7.9 Hz, 2H, CH), 7.43-7.56 (m, 8H, CH), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.04 (t, J = 7.9 Hz, CH), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 2H, TsH2), 6.91 (d, J = 8.3 Hz, 2H, TsH3), 6.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H, CH), 3.74 (s, 3H,

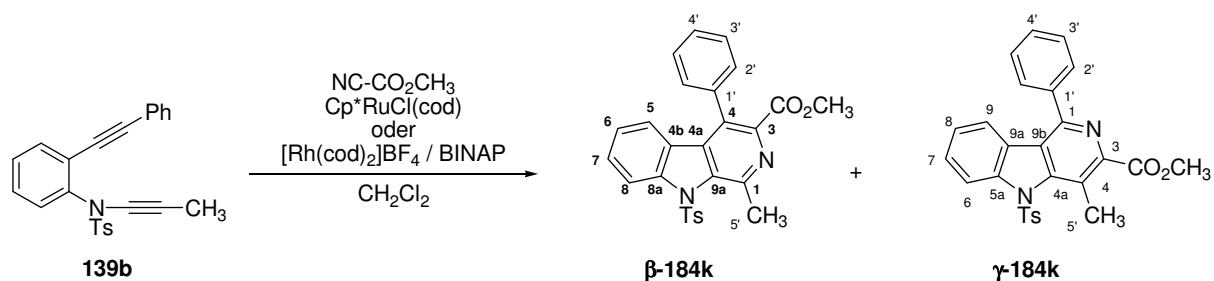
CO₂CH₃), 2.26 (s, 3H, TsCH₃).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 166.5 (s, CO₂), 149.9 (s), 144.8 (s), 144.4 (s), 142.5 (s), 140.2 (s), 137.9 (s), 135.5 (s), 135.4 (s), 131.7 (s), 129.7 (s), 129.6 (d), 128.9 (d), 128.8 (d), 128.7 (d), 128.7 (d), 128.7 (d), 128.5 (d), 128.3 (d), 127.3 (s), 126.9 (d), 125.6 (d), 123.3 (d), 119.3 (d), 52.5 (q, OCH₃), 21.5 (q, TsCH₃).

FD-MS: m/z (%) = 532 (100) [M]⁺.

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3056 (w, CH), 3027 (w, CH), 2946 (w, CH), 1732 (s, C=O), 1596 (m), 1572 (m), 1376 (s, SO₂N), 1212 (s), 1176 (vs, SO₂N), 1058 (m), 745 (m).

5.5.9 Cycloaddition von Diin **139b** (R¹ = Ph, R² = CH₃)



Nach Methode B und C (60 °C) wird ausgehend von Diin **139b** (50 mg, 0.13 mmol bzw. 41 mg, 0.11 mmol) Carbolin **184k** synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester 2:1) wird das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (Methode B: 35% Regioisomere säulenchromatographisch getrennt, Verhältnis β:γ 22:78, Methode C: 94% Regioisomere säulenchromatographisch getrennt, Verhältnis β:γ 75:25).

1-Methyl-4-phenyl-9-tosyl-9H-β-carbolin-3-carbonsäuremethylester (β-184k)

Schmelzpunkt: 130-131 °C (Petrolether/Dichlormethan).

R_f: 0.26 (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester = 2:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 8.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H5), 7.43-7.50 (m, 4H, CH), 7.11-7.16 (m, 4H, CH), 7.01 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H6 oder H7), 6.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ts), 6.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H8), 3.75 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.14 (s, 3H, CH₃), 2.29 (s, 3H, TsCH₃).

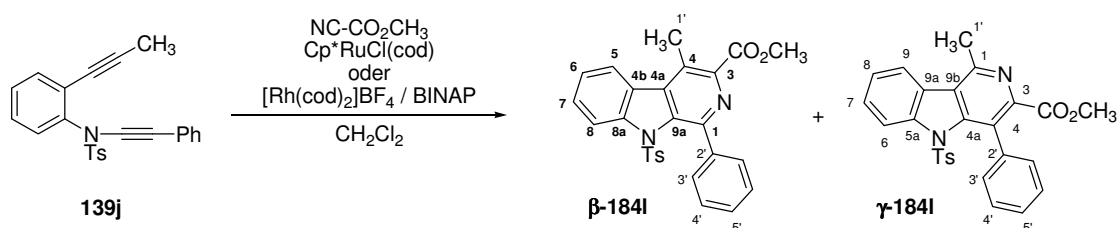
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 166.5 (s, CO₂), 149.9 (s), 145.1 (s), 143.5 (s), 142.6 (s), 137.3 (s), 136.8 (s), 135.8 (s), 132.5 (s), 129.64 (s), 129.60 (d), 129.1, 128.9, 128.8, 128.5,

127.3 (s), 127.0 (d), 125.7 (d), 123.4 (d), 119.3 (d), 52.7 (q, OCH₃), 25.7 (q, C5'), 21.6 (q, TsCH₃).

FD-MS: m/z (%) = 470 (100) [M]⁺.

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2923 (m, CH), 2822 (w), 1728 (s, C=O), 1595 (w), 1372 (m, SO₂N), 1210 (s), 1174 (vs, SO₂N), 1139 (s), 1087 (m), 929 (w).

5.5.10 Cycloaddition von Diin **139j** (R¹ = CH₃, R² = Ph)



Nach Methode C (60 °C) wird ausgehend von Diin **139b** (35 mg, 0.09 mmol) Carbolin **184I** synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester 2:1) wird das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (Methode C: 89% Regioisomere säulenchromatographisch getrennt, Verhältnis β : γ 55:45).

4-Methyl-1-phenyl-9-tosyl-9H- β -carbolin-3-carbonsäuremethylester (**β -184I**):

Schmelzpunkt: 201-202 °C (Petrolether/Dichlormethan).

R_f: 0.37 (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester = 2:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H8), 8.06-8.09 (m, 2H, H4'), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H5), 7.59 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, H7), 7.48-7.52 (m, 2H, H5'), 7.39-7.44 (m, 2H, H6+H3'), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H, TsH2), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 2H, TsH3), 4.03 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.86 (s, 3H, H1'), 2.20 (s, 3H, TsCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 167.2 (s, CO₂), 148.3 (s, C1), 144.7 (s, TsC4), 144.6 (s, C3), 142.2 (s, C8a), 140.6 (s, C2'), 138.0 (s, C4a), 135.3 (s, C1a), 132.1 (s, TsC1), 129.3 (d, C7), 128.9 (d, TsC3), 128.6 (d, C3', C5'), 128.0 (s, C5a), 126.8 (d, TsC2), 126.5 (s, C4), 125.8 (d, C6), 123.8 (d, C5), 119.3 (d, C8), 52.9 (q, OCH₃), 21.6 (q, TsCH₃), 15.9 (q, C1').

FD-MS: m/z (%) = 470 (100) [M+H]⁺.

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3055 (w, CH), 2953 (w, CH), 1718 (s, C=O), 1599 (w), 1376 (s, SO₂N), 1354 (m), 1229 (vs), 1076 (s, SO₂N), 930 (m), 753 (m).

1-Methyl-4-phenyl-5-tosyl-5H- γ -carbolin-3-carbonsäuremethylester (**β -184i**):

R_f: 0.26 (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester = 2:1).

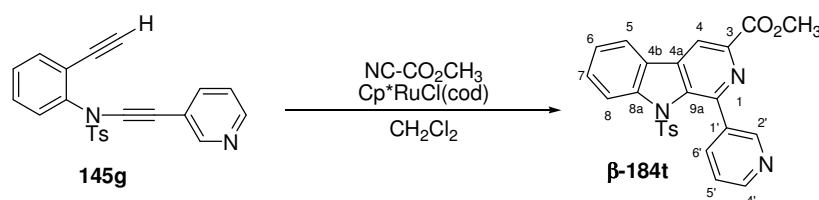
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 8.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H₉), 7.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H₆), 7.55 (dt, J = 8.1 Hz, J = 1.2 Hz, 1H, H₇), 7.33-7.48 (m, 6H, CH), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H, TsH₂), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H, TsH₃), 3.62 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.98 (s, 3H, CH₃), 2.25 (s, 3H, TsCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 167.2 (s, CO₂), 151.6 (s, C1), 148.8 (s, 4a), 147.6 (s, C3), 145.0 (s, TsC4), 142.4 (s, 6a), 138.5 (s, TsC2'), 131.8 (s, TsC1), 129.4 (d, C7), 129.1 (d, TsC3), 128.9 (d, C4'), 128.7 (d, C3'), 128.5 (d, C5'), 127.2 (s, C4), 127.1 (d, TsC2), 125.9 (s, C9a), 125.8 (s, C8), 125.5 (s, C1a), 122.4 (d, C9), 119.5 (d, C6), 52.8 (s, OCH₃), 21.5 (q, TsCH₃), 18.4 (q, C1').

FD-MS: m/z (%) = 470 (100) [M+H]⁺.

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3081 (w, CH), 2950 (w, CH), 1736 (vs, C=O), 1560 (w), 1359 (vs, SO₂N), 1330 (s), 1200 (s), 1173 (vs, SO₂N), 1071 (m), 941 (m), 748 (s).

5.5.11 Cycloaddition von Diin **145g** (R¹ = H, R² = 3-Pyridyl)



Nach Methode A wird ausgehend von Diin **145g** (40 mg, 0.11 mmol) Carbolin **184t** synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester 1:2) wird das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (Methode A: 70% regioisomerenrein).

1-(Pyridin-2-yl)- 9-tosyl-9H- β -carbolin-3-carbonsäuremethylester (**β -184t**):

Schmelzpunkt: 210-220 °C (Pentan/Dichlormethan).

R_f: 0.39 (Kieselgel, Essigsäureethylester).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 9.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H_{2'}), 8.66 (dd, J = 4.9 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, H_{4'}), 8.48 (s, 1H, H₄), 8.41 (dt, J = 7.9 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, H₇), 8.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H₅), 7.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H₈), 7.66 (dt, J = 7.8 Hz, J = 1.2 Hz, 1H, H_{5'}),

7.43-7.50 (m, 2H, H6'+H6), 6.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, TsH2), 6.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, TsH3), 4.06 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.20 (s, 3H, TsCH₃).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 165.5$ (s, CO₂), 149.7 (d, NC), 149.6 (d, NC), 148.2 (s), 145.2 (s), 144.0 (s), 142.3 (s), 139.5 (s), 136.8 (s), 136.3 (s), 135.9 (d), 131.7 (s), 130.6 (d), 129.1 (d), 126.7 (d), 126.6 (d), 126.3 (d), 123.2 (s), 121.5 (d), 119.5 (d), 115.2 (d), 53.1 (q, OCH₃), 21.5 (q, TsCH₃).

FD-MS: m/z (%) = 457 (100) [M]⁺.

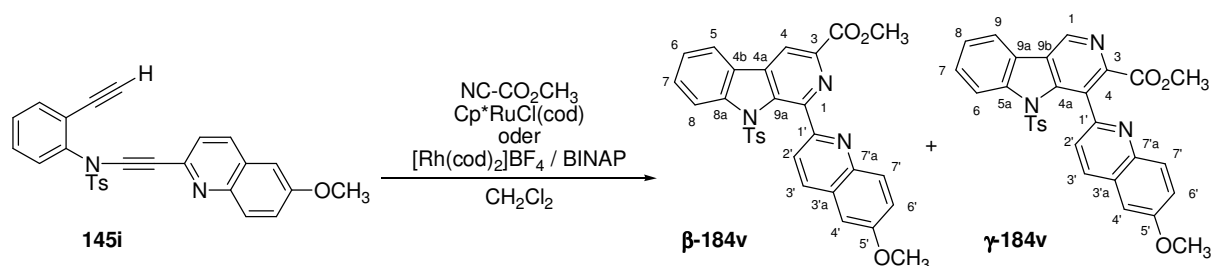
IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2957 (m, CH), 2899 (w, CH), 2836 (w), 2232 (vs), 2161 (m), 1620 (m), 1595 (m), 1482 (s), 1373 (s, SO₂N), 1229 (vs), 1172 (vs, SO₂N), 1081 (s), 1028 (m), 920 (m), 841 (s).

Elementaranalyse: C₂₅H₁₉N₃O₄S (457.50)

Ber.: C 65.63, H 4.19, N 9.18, S 7.01

Gef.: C 65.59, H 4.22, N 9.06, S 7.11.

5.5.12 Cycloaddition von Diin **145i** (R¹ = H, R² = 6-Methoxy-2-chinolinyl)



Nach Methode C wird ausgehend von Diin **145i** (50 mg, 0.11 mmol) Carbolin **184v** synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Petrolether: Essigsäureethylester 1:1) wird das Produkt als beiger Feststoff erhalten (77%, Regioisomere säulenchromatographisch getrennt, Verhältnis β : γ 88:22).

1-(6-Methoxy-chinolin-2-yl)-9-tosyl-9H- β -carbolin-3-carbonsäuremethylester (**β -184v**):

Schmelzpunkt: 231-232 °C (Petrolether/Dichlormethan).

R_f: 0.21 (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 2:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 8.65$ (s, 1H, H4), 8.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H3'), 8.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H2'), 8.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H8), 7.97 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H5), 7.87 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H7'), 7.58-7.64 (m, 1H, H7), 7.42-7.47 (m, 1H, H6), 7.32 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J =$

2.7 Hz, 1H, H6'), 7.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, TsH2), 7.14 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, H4'), 6.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, TsH3), 4.06 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 2.22 (s, 3H, TsCH₃).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 165.9$ (s, CO₂), 158.2 (s, C5'), 156.0 (s, C1'), 149.2 (s, C1), 144.9 (s, TsC4), 143.7 (s, C7a'), 143.2 (s, C3), 142.3 (s, C8a), 138.5 (s, C4a), 136.6 (s, C9a), 135.6 (d, C3'), 134.1 (s, TsC1), 131.2 (d, C7'), 130.4 (d, C7), 129.4 (d, TsC3), 129.1 (s, C3a'), 126.6 (d, TsC2), 126.0 (s, C4b), 125.6 (d, C6), 122.3 (d, C6'), 122.1 (d, C2'), 121.6 (d, C5), 118.6 (d, C8), 116.1 (d, C4), 105.3 (d, C4'), 55.7 (q, OCH₃), 53.2 (CO₂CH₃), 21.6 (q, TsCH₃).

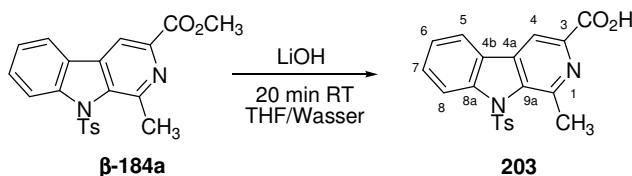
FD-MS: m/z (%) = 537 (100) [M]⁺.

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3066 (w, CH), 2950 (m, CH), 2921 (m), 2854 (w), 1714 (vs, C=O), 1620 (m), 1597 (m), 1568 (m), 1500 (m), 1357 (vs, SO₂N), 1249 (vs), 1231 (vs), 1169 (vs, SO₂N), 1049 (m), 957 (m).

5.6 Naturstoffsynthesen

5.6.1 Synthese von Harman

5.6.1.1 1-Methyl-9-tosyl- β -carbolin-3-carbonsäure (**203**)



Zu einer Lösung aus Carbolin **β -184a** (80 mg, 0.2 mmol) in THF (20 mL) und Wasser (5 mL) wird LiOH (15 mg, 0.6 mmol, 3 Äq.) hinzugefügt. Die erhaltene Mischung wird 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen mit 0.1 N NaOH-Lösung auf pH 14 gebracht und die wässrige Phase mit Dichlormethan gewaschen (2x). Die wässrige Phase wird mit 0.1 N HCl-Lösung auf pH 2 gebracht und mit Dichlormethan extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Kristallisation des erhaltenen Rückstandes aus Petrolether/Dichlormethan erhält man das Produkt als farblose Kristalle

Ausbeute: 76 mg (0.2 mmol, 99%).

Schmelzpunkt: 203-204 °C (Zersetzung ab 190°C!).

R_f: 0.05 (Kieselgel, Essigsäureethylester:Methanol 10:1).

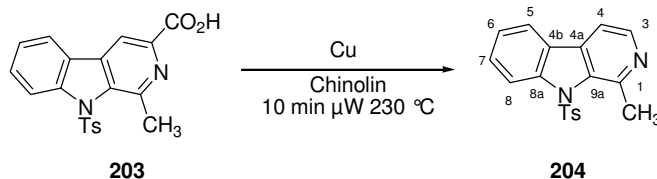
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 8.44 (s, 1H, H4), 8.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H8), 7.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H5), 7.64 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H6 oder H7), 7.45 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H6 oder H7), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H, TsH2), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H, TsH3), 3.10 (s, 3H, CH₃), 2.25 (s, 3H, TsCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 164.6 (s), 149.7 (s), 145.5 (s), 142.6 (s), 141.1 (s), 139.2 (s), 138.8 (s), 132.8 (s), 130.8 (d), 129.5 (d, Ts), 126.7 (d, (Ts), 126.30 (s), 126.25 (d), 121.7 (d), 119.3 (d), 112.7 (d), 25.6 (q, CH₃), 21.7 (q, TsCH₃).

FD-MS: m/z (%) = 380 (100) [M]⁺.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3259 (br, CO₂H), 1736 (vs, C=O), 1613 (s), 1595 (s), 1569 (s), 1170 (vs, SO₂N), 938 (vs), 680 (vs), 573 (vs).

5.6.1.2 9-Tosyl-harman (**204**)



Eine Lösung aus **203** (20 mg, 0.088 mmol) in frisch destilliertem Chinolin (5 mL) wird mit Kupferpulver (1.5 mg) versetzt und unter Stickstoff in einen Mikrowellenreaktor 10 min auf 240 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel mittels Kugelrohrdestillation entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Al₂O₃; Petrolether:Essigsäureethylester 7:1) gereinigt. Man erhält 9-Tosylharman (**204**) als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 14 mg, 0.042 mmol, 77%.

Schmelzpunkt: 155-156°C (Petrolether/Dichlormethan).

R_f: 0.6 (Al₂O₃, Petrolether:Essigsäureethylester 1:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 8.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H, H3), 8.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H8), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H5), 7.56 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H7), 7.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H, H4), 7.37 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H6), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H, TsH2), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H,

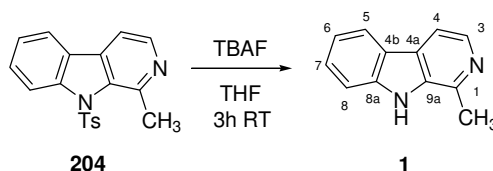
TsH3), 3.06 (s, 3H, CH₃), 2.21 (s, 3H, TsCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 150.9 (s), 144.8 (d), 144.6 (s), 141.9 (s), 137.4 (s), 132.4 (s), 129.7 (s), 128.9 (d), 127.3 (d, Ts), 126.8 (s), 125.7 (d, Ts), 121.0 (d), 119.5 (d), 111.7 (d), 25.4 (q, CH₃), 21.5 (q, TsCH₃).

FD-MS: m/z (%) = 336 (100) [M]⁺.

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1616 (w), 1574 (m), 1439 (m), 1363 (s, SO₂N), 1173 (vs, SO₂N), 1087 (m), 935 (m), 762 (m).

5.6.1.3 Harman (**1**)



Zu einer Lösung aus **204** (59 mg, 0.18 mmol) in THF (16 mL) wird bei Raumtemperatur eine TBAF-Lösung (1M in THF, 0.88 mL, 0.88 mmol, 5 Äq.) gegeben. Nach Erhitzen der Reaktionsmischung 10 h auf 70 °C wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Al₂O₃, Petrolether:Essigsäureethylester 1:1) liefert Harman als beigen Feststoff.

Ausbeute: 25 mg (0.14 mmol, 77%).

Schmelzpunkt: 231-234 °C (Zersetzung!, Literatur:^[161] 237-238 °C).

R_f: 0.23 (Al₂O₃, Petrolether:Essigsäureethylester 1:1).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.58 (s, 1H, NH), 8.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H, H3), 8.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H5), 7.92 (d, J = 5.2 Hz, 1H, H4), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H8), 7.53 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H7), 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H6), 2.77 (s, 3H, CH₃).

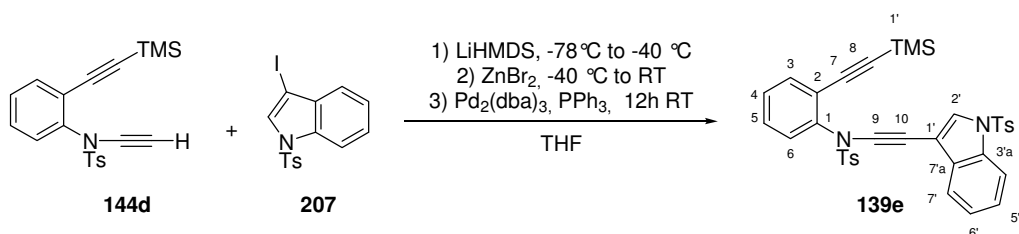
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 142.1 (s), 140.3 (s), 137.5 (d), 134.5 (s), 127.8 (d), 126.8 (s), 121.7 (d), 121.1 (s), 119.2 (d), 112.6 (d), 111.9 (d), 20.4 (q, CH₃).

FD-MS: m/z (%) = 182 (100) [M]⁺.

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3124 (s, CH), 3059 (vs), 2950 (s), 2783 (s), 1624 (s), 1605 (m), 1564 (s), 1506 (m), 1443 (m), 1324 (s), 1235 (s), 1236 (vs), 1107 (w), 820 (m), 735 (s).

5.6.2 Totalsynthese von Eudistomin U

5.6.2.1 *N*-(2-(Trimethylsilylethynyl-phenyl)]-*N*-(1-tosyl-1*H*-indol-3-ylethynyl)-toluolsulfonamid (**139e**)



Zu einer Lösung aus **144d** (400 mg, 1.1 mmol) in THF (15 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine frisch hergestellte LiHMDS-Lösung (0.5 M in THF, 3.3 mL, 1.7 mmol, 1.5 Äq.) getropft und die erhaltene Reaktionsmischung 40 min bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Eine Lösung aus ZnBr_2 (270 mg, 1.2 mmol, 1.1 Äq.) in THF (0.8 mL) wird hinzugefügt und ohne Kühlung 20 min gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit einer Kanüle zu einer Lösung aus $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (50 mg, 50 μmol , 5 mol%), PPh_3 (55 mg, 0.2 mmol, 20 mol%) und 3-Iod-1-tosylindol (519 mg, 1.3 mmol, 1.2 Äq.) in THF überführt. Nach 14 h bei Raumtemperatur wird aufgearbeitet durch Zugabe von gesättigter Natriumchlorid-Lösung, gefolgt von Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether (3x) und Trocknen mit Magnesiumsulfat. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 5:1) liefert das Produkt als beigen Feststoff.

Ausbeute: 635 mg (0.99 mmol, 92%).

Schmelzpunkt: $61\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Petrolether/Dichlormethan).

R_f: 0.56 (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 2:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 7.95$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, C4'), 7.76 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, TsH2), 7.74 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, TsH2), 7.63 (s, 1H, H2'), 7.53 (m, 2H), 7.29-7.36 (m, 6H), 7.18-7.27 (m, 3H), 2.46 (s, 3H, TsCH₃), 2.32 (s, 3H, TsCH₃), 0.10 (s, 9H, TMS).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 145.7$ (s), 145.3 (s), 139.7 (s), 135.4 (s), 135.2 (s), 134.7 (d), 131.6 (s), 130.4 (d, Ts), 130.2 (d, Ts), 129.7 (d), 129.5 (d), 129.4 (d), 129.0 (d, Ts), 128.8 (d), 127.4 (d), 125.8 (d, Ts), 124.0 (d), 123.5 (s), 121.3 (d), 114.0 (d), 105.5 (s), 101.9 (s), 100.5 (s), 86.6 (s), 62.0 (s), 22.2 (q, TsCH₃), 22.1 (q, TsCH₃), 0.2 (q, TMS).

FD-MS: m/z (%) = 636 (100) [M]⁺.

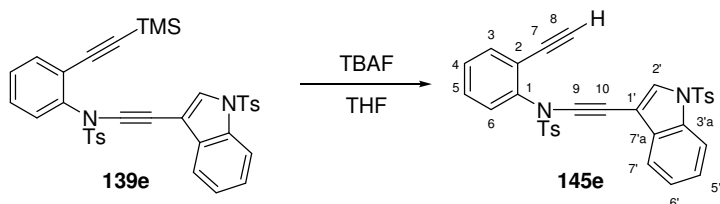
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3065 (w, CH), 2959 (w, CH), 2361 (w, CC), 2242 (w, CC), 2161 (w, CC), 1711 (w), 1597 (m), 1483 (m), 1447 (s), 1374 (vs, SO₂N), 1174 (vs, SO₂N), 1129 (s), 1089 (s), 860 (s), 845 (s), 666 (s).

Elementaranalyse: C₃₅H₃₂N₂O₄S₂Si·CHCl₃ (756.23)

Ber.: C 57.18, H 4.40, N 3.70, S 8.48

Gef.: C 57.56, H 4.41, N 3.56, S 8.23.

5.6.2.2 *N*-(2-Ethynyl-phenyl)-*N*-(1-tosyl-1*H*-indol-3-ylethynyl)-toluolsulfonamid (**145e**)



Zu einer Lösung aus **139e** (630 mg, 0.99 mmol) in THF (110 mL) wird bei 0 °C eine TBAF-Lösung (1M in THF, 1.3 mL, 1.3 mmol, 1.3 Äq.) hinzugefügt. Nach 20 min erfolgt die Aufarbeitung durch Zugabe von gesättigter Natriumchlorid-Lösung und Diethylether sowie Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether (2x). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Petrolether:Diethylether 3:1) liefert **145e** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 474 mg (0.84 mmol, 85%).

Schmelzpunkt: 80-82 °C (Petrolether/Chloroform).

R_f: 0.38 (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 2:1).

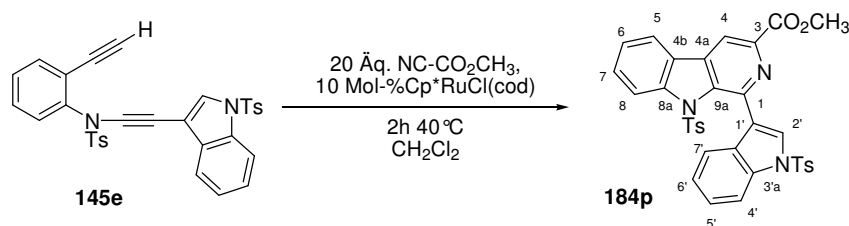
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H4'), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H, 2 x TsH₂), 7.68 (s, 1H, H2'), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.30-7.41 (m, 6H), 7.18-7.27 (m, 3H), 3.06 (s, 1H, CCH), 2.46 (s, 3H, TsCH₃), 2.32 (s, 3H, TsCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 145.3 (s), 145.1 (s), 139.7 (s), 134.8 (s), 134.3 (d), 134.1 (s), 131.2 (s), 130.0 (d), 129.70 (d), 129.65 (d), 129.2 (d), 129.1 (d), 128.6 (d), 126.9 (d), 125.4 (d), 123.6 (d), 122.1 (s), 120.6 (d), 113.5 (d), 104.6 (s), 86.0 (s), 83.2 (d, CCH), 78.9 (s), 61.3 (s), 21.7 (q, TsCH₃), 21.6 (TsCH₃).

FD-MS: m/z (%) = 564 (100) $[M]^+$.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3276 (m, CCH), 2242 (m, CC), 1596 (m), 1483 (m), 1447 (s), 1374 (vs, SO_2N), 1189 (s), 1174 (vs, SO_2N), 1130 (s), 1088 (s), 959 (w), 813 (m), 749 (m), 666 (s), 678 (s), 572 (vs).

5.6.2.3 1-(1-Tosyl-1H-indol-3-ylethynyl)-9-tosyl-9H- β -carbolin-3-carbonsäuremethylester (**184p**)



Nach Methode A wird ausgehend von Diin **145e** (40 mg) Carbolin **184p** synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 2:1) wird das Produkt als beiger Feststoff erhalten (Methode A: 70% regioisomerenrein).

Schmelzpunkt: 224-225 °C (Petrolether/Dichlormethan).

R_f: 0.26 (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 2:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS): δ = 8.397 (s, 1H, H4 oder H2'), 8.389 (s, 1H, H4 oder H2'), 8.29-8.36 (m, 2H), 7.98-8.04 (m, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ts), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H, CH), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ts), 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ts), 6.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ts), 4.05 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.30 (s, 3H, TsCH_3), 2.19 (s, 3H, TsCH_3).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl_3/TMS): δ = 165.9 (s, CO_2), 145.3 (s), 145.14 (s), 145.09 (s), 143.9 (s), 142.7 (s), 139.4 (s), 137.1 (s), 135.2 (s), 135.0 (s), 131.9 (s), 130.4 (d), 130.0 (d), 129.5 (s), 129.1 (d), 127.9 (d), 127.5 (d), 127.1 (s), 126.8 (d), 126.3 (d), 124.9 (d), 124.1 (d), 122.2 (d), 121.5 (d), 121.3 (s), 119.9 (d), 114.4 (d), 113.4 (d), 53.1 (OCH_3), 21.64 (q, TsCH_3), 21.60 (TsCH_3).

FD-MS: m/z (%) = 649 (100) $[M]^+$.

MS-ES (+): m/z = 650.1415 $[M+H]^+$.

MS-ES(+)-EM m/z : $\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$ $[M+H]^+$.

Gef.: 650.1415

Ber.: 650.1420.

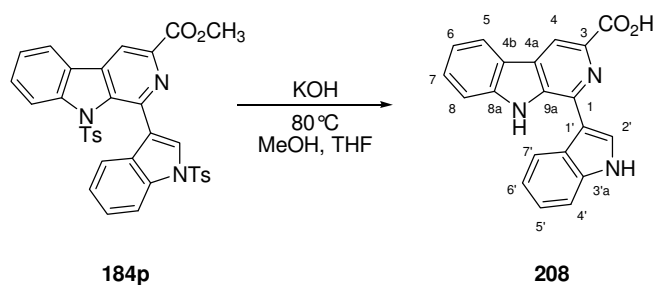
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2954 (w, CH), 2924 (w), 1708 (s, C=O), 1615 (m), 1596 (m), 1575 (m), 1371 (vs, SO₂N), 1176 (vs, SO₂N), 1268 (s), 571 (s).

Elementaranalyse: C₃₅H₂₇N₃O₆S₂ (649.74)

Ber.: C 64.70, H 4.19, N 6.47

Gef.: C 64.39, H 4.28, N 6.46.

5.6.2.4 Eudistomin U-3-carbonsäure (**208**)



Zu einer Lösung aus **184p** (233 mg, 0.36 mmol) in Methanol (3 mL) und THF (3 mL) wird KOH (200 mg, 3.6 mmol, 10 Äq.) hinzugefügt. Die erhaltene Reaktionsmischung wird 3 h auf 80 °C erhitzt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan (2x) gewaschen und anschließend mit konz. HCl auf pH 6 gebracht. Der ausgefallene Feststoff wird durch Filtration isoliert und im Vakuum getrocknet. Man erhält das Produkt als grünen Feststoff.

Ausbeute: 113 mg (0.35 mmol, 93%).

Schmelzpunkt: 299-300 °C (Zersetzung!).

R_f: 0.37 (Kieselgel, Essigsäureethylester:Methanol:AcOH 10:1:0.1).

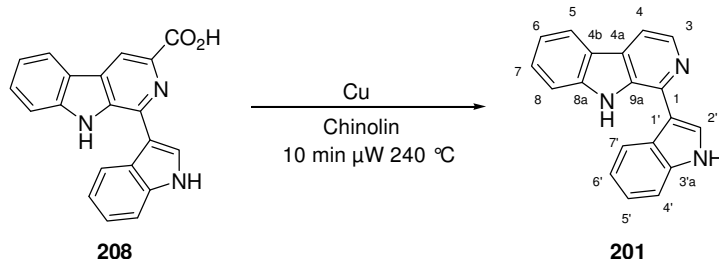
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.80 (s, 1H, NH), 11.69 (s, 1H, NH), 8.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H, CH), 8.76 (s, 1H, CH), 8.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H, CH), 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CH), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, CH), 7.56-7.63 (m, 1H, CH), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CH), 7.29-7.35 (m, 1H, CH), 7.21-7.27 (m, 1H, CH), 7.15-7.21 (m, 1H, CH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 167.4 (s, CO₂), 141.3, 139.7, 136.9, 136.6, 133.3, 128.5, 128.3, 126.7, 126.3, 122.9, 122.4, 121.8, 121.6, 120.4, 120.3, 114.3, 112.9, 112.6, 111.6.

FD-MS: m/z (%) = 327 (100) [M]⁺, 350 (25) [M+Na]⁺.

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3136 (br, CO₂H), 1623 (m), 1581 (vs, C=O), 1534 (m), 1499 (m), 1445 (m), 1364 (s), 1339 (s), 1265 (m), 1227 (m), 1103 (w), 1018 (w), 733 (m).

5.6.2.5 Eudistomin U (**201**)^[121]



Eine Lösung aus **208** (26 mg, 79 μ mol) Chinolin (5 mL) in einem Reaktionsgefäß wird unter Stickstoff mit Kupferpulver (1.5 mg) versetzt und verschlossen. In einem Mikrowellenreaktor wird 10 min auf 240 °C erhitzt. Nachdem die Reaktion auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wird das Lösungsmittel mit einer Kugelrohrdestillation entfernt, der Rückstand säulenchromatographisch (Al₂O₃, Petrolether:Essigsäureethylester 1:1) gereinigt, und man erhält Eudistomin U als beigen Feststoff.

Ausbeute: 21 mg (0.074 mmol, 92%).

Die spektroskopischen Daten sind in Übereinstimmung mit den Literaturdaten:^[121, 122b]

Schmelzpunkt: 235-236 °C (Literatur: 217-219 °C^[162] bzw. 92 °C^[122b]).

R_f: 0.29 (Al₂O₃, Petrolether:Essigsäureethylester 1:1).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆/MeOD): δ = 11.70 (s, 1H, NH3'), 11.28 (s, 1H, NH9), 8.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H7'), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H, H3), 8.29 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H2'), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H5), 7.95 (d, J = 5.2 Hz, 1H, H4), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H8), 7.53 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H7), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H4'), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H6), 7.21 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H5'), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H6').

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆/MeOD) δ = 140.7 (s, C8a), 140.4 (s, C1), 138.0 (d, C3), 136.5 (s, C3'a), 128.1 (s, C4a), 127.7 (d, C7), 126.2 (s, C7'a), 125.9 (d, C2'), 122.4 (d, C7'), 122.0 (d, C5'), 121.3 (d, C5), 121.2 (s, C4b), 119.8 (d, C6'), 119.4 (d, C6), 113.3 (s, C1'), 112.4 (d, C8), 111.5 (d, C4), 111.5 (d, C4').

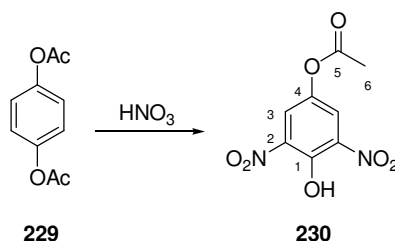
¹⁵N-NMR (40.5 MHz, DMSO-d₆/MeOD) δ = 114.0 (N9, NH), 135.7 (N3', NH), 298.8 (N2, N).

FD-MS: m/z (%) = 283 (100) $[M]^+$.

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3406 (m, NH), 3056 (m), 2967 (m), 2927 (m), 1721 (m), 1624 (s), 1563 (s), 1454 (s), 1235 (vs), 1042 (m), 739 (vs).

5.6.3 Totalsynthese von Lavendamyacin

5.6.3.1 1-Acetoxy-4-hydroxy-3,5-dinitrobenzol (**230**)^[129]

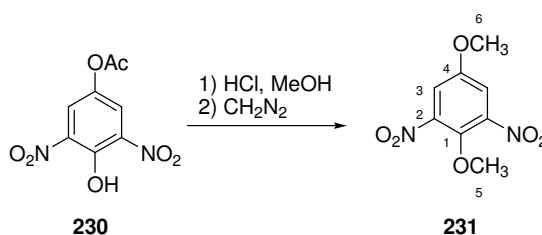


1,4-Diacetoxybenzol (**229**) (50 g, 0.26 mol) wird bei $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ portionsweise in rauchende Salpetersäure (150 mL) eingetragen. Es wird bei dieser Temperatur gerührt bis dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle vollständige Umsetzung anzeigt (30 min). Anschließend wird die Reaktionsmischung auf Eis gegossen und der erhaltene Feststoff abfiltriert, mit Wasser gewaschen und an Luft getrocknet. Man erhält das Produkt als gelben Feststoff.

Ausbeute: 38 g (0.16 mol, 61%).

Schmelzpunkt: $95\text{--}96\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Literatur:^[163] $94\text{ }^{\circ}\text{C}$).

5.6.3.2 1,4-Dimethoxy-3,5-dinitrobenzol (**231**)^[130]



Eine Lösung aus **230** (10 g, 41 mmol) in Methanol (80 mL) wird mit konz. HCl (0.2 mL, 0.24 mmol, 6 mol%) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 h unter Rückfluß erhitzt

(Reaktionskontrolle Kieselgel, Essigsäureethylester) und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wird in einer Mischung aus Diethylether (35 mL) und Methanol (35 mL) aufgenommen und bei 5 °C zu einer Lösung aus Diazomethan in Diethylether (erhalten aus 24.8 g, 0.24 mmol, 6 Äq., *N*-Methylnitrosoharnstoff in 250 mL Ether und 70 mL 40%iger KOH-Lösung) getropft. Es wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Essigsäure (30 mL) versetzt. Nach Stehen über Nacht wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Diethylether und 2 N NaOH-Lösung aufgenommen. Die organische Phase wird dreimal mit 2N NaOH-Lösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält das Produkt als gelben Feststoff.
Ausbeute: 8.97 g (39 mmol, 95%).

Schmelzpunkt: 109-110 °C (Petrolether/Diethylether, Literatur:^[130] 109-111 °C).

R_f: 0.50 (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 1:1).

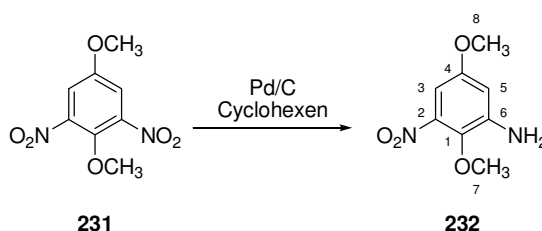
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 7.58 (s, 2H, H3), 4.03 (s, 3H, H5 oder H6), 3.92 (s, 3H, H5 oder H6).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 154.9 (s, C4), 145.9 (s, C2), 141.1 (s, C1), 114.8 (d, C3), 65.1 (q, C6), 56.8 (q, 5).

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3092 (w, CH), 1524 (vs, NO₂), 1486 (s), 1417 (m), 1346 (s, NO₂), 1042 (m), 973 (m), 873 (m), 787 (m).

FD-MS: m/z (%) = 228 (100) [M]⁺.

5.6.3.3 5-Amino-1,4-dimethoxy-3-nitrobenzol (**232**)^[130]



Eine Lösung aus **231** (5 g, 22 mmol) in Ethanol (150 mL) wird mit Pd auf Aktivkohle (10%ig, 1.17 g, 1.1 mmol, 5 mol%) und Cyclohexen (13 mL, 10.5 g, 0.13 mol, 6 Äq.) versetzt und auf 45 °C erhitzt. Dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 2:1) zeigt nach 5 h nur noch Spuren des Edukts. Zur

Aufarbeitung wird über Kieselgel filtriert, das Lösungsmittel zügig im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand in Diethylether aufgenommen. Nach einer weiteren Filtration über Kieselgel und Kristallisation aus Diethylether erhält man das Produkt als tiefrote Kristalle.

Ausbeute: 4.13 g (21 mmol, 95 %).

Schmelzpunkt: 88-89 °C (Diethylether, Literatur: ^[130] 87.5-89.5 °C).

R_f: 0.38 (Kieselgel, Diethylether).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 6.73 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H3), 6.50 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H5), 4.11 (br, 2H, NH₂), 3.86 (s, 3H, H8 oder H7), 3.77 (s, 3H, H8 oder H7).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 155.8 (s, C4), 144.1 (s, C6), 143.0 (s, C2), 135.1 (s, C1), 106.3 (d, C3), 98.4 (d, C5), 61.3 (q, C7), 55.9 (q, C8).

FD-MS: *m/z* (%) = 198 (100) [M]⁺.

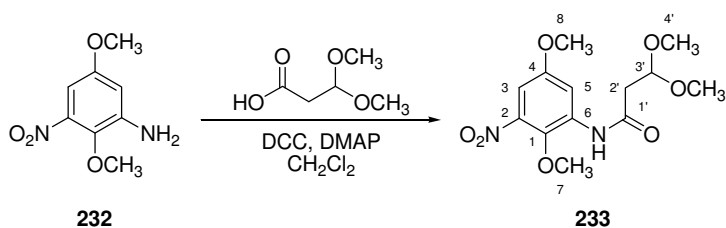
IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3485 (s, NH₂), 3387 (vs), 2941 (w, CH), 1631 (m), 1598 (m), 1518 (vs), 1340 (s), 1235 (s), 1038 (m), 991 (m).

Elementaranalyse: C₈H₁₀N₂O₄ (198.18)

Ber.: C: 48.48 H: 5.09 N: 14.14

Gef.: C: 48.48 H: 5.09 N: 14.06.

5.6.3.4 *N*-(2,5-Dimethoxy-3-nitro-phenyl)-3,3-dimethoxy-propionamid (**233**)



Eine Lösung aus Anilin **232** (1.37 g, 6.9 mmol) und 3,3-Dimethoxypropionsäure (1.11 g, 8.3 mmol, 1.2 Äq.) in Dichlormethan (7 mL) wird bei 0 °C mit DMAP (82 mg, 0.7 mmol, 10 mol%) und einer Lösung aus DCC (1.71 g, 8.3 mmol, 1.2 Äq.) in Dichlormethan (3.5 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei 0 °C gerührt und anschließend weitere 14 h bei Raumtemperatur. Dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle (Petrolether: Essigsäureethylester 2:1) zeigt vollständige Umsetzung an. Zur Aufarbeitung wird Diethylether zugegeben und die Lösung über Kieselgel filtriert. Nach mehrmaligen

Aufnahmen und Filtration über Kieselgel wird aus Diethylether/Petrolether kristallisiert. Man erhält das Produkt als farblose Kristalle.

Ausbeute: 2.03 g (6.5 mmol, 95%).

Schmelzpunkt: 75-76 °C (Diethylether/Petrolether).

R_f: 0.21 (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 2:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 9.12 (s, 1H, NH), 8.34 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H5), 7.10 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H3), 4.71 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, H3'), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.48 (s, 6H, C4'), 2.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H, H2').

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 167.8 (s, C1'), 155.8 (s, C4), 143.1 (s, C2), 136.7 (s, C1), 134.7 (s, C6), 111.4 (d, C5), 104.3 (d, C3), 102.0 (d, C3'), 62.7 (q, C7), 56.2 (q, C8), 54.8 (q, C4'), 42.2 (t, C2').

FD-MS: *m/z* (%) = 314 (100) [M]⁺.

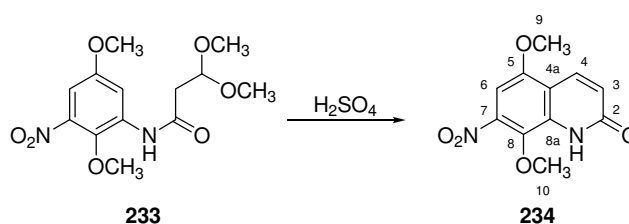
IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3252 (m, NH), 2945 (w, CH), 2836 (w), 1656 (vs, NHC=O), 1583 (m), 1527 (vs), 1477 (s), 1112 (s), 1081 (vs), 1052 (vs).

Elementaranalyse: C₁₃H₁₈N₂O₇ (314.29)

Ber.: C: 49.68 H: 5.77 N: 8.91

Gef.: C: 49.82 H: 5.77 N: 8.95.

5.6.3.5 5,8-Dimethoxy-7-nitro-1H-chinolin-2-on (**234**)



Amid **233** (9.0 g, 29 mmol) wird in konz. H₂SO₄ (90 mL) gelöst und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung auf Eiswasser (1.5 L) gegossen und der erhaltene Feststoff abgesaugt. Man schlämmt mehrmals mit Eiswasser auf und saugt ab bis das Filtrat neutral ist. Nach Trocknen im Exsikkator über P₂O₅ erhält man das Produkt als gelben Feststoff.

Ausbeute: 6.95 g (28 mmol, 97%).

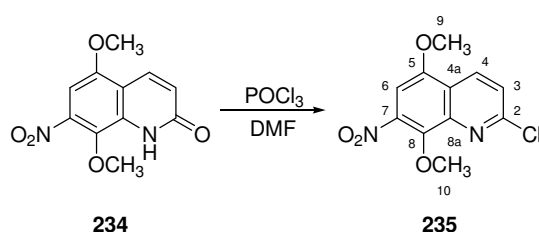
Schmelzpunkt: 294-297 °C (Zersetzung!).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.73 (br, 1H, NH), 8.04 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H4), 7.20 (s, 1H, H6), 6.64 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H3), 3.94 (s, 3H, H10), 3.82 (s, 3H, H9).

FD-MS: *m/z* (%) = 250 (100) [M]⁺.

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3045 (w), 1671 (vs), 1574 (w), 1521 (s), 1490 (s), 1357 (s), 1336 (s), 1156 (m), 1123 (m), 957 (m), 832 (s).

5.6.3.6 2-Chlor-5,8-dimethoxy-7-nitro-chinolin (235)



Eine Lösung aus Chinolon **234** (10 g, 40 mmol) in DMF (10 mL) wird mit POCl₃ (36.7 mL, 62 g, 0.4 mol, 10 Äq.) versetzt und 30 min auf 120 °C erhitzt. Anschließend wird die schwarze Reaktionsmischung auf Eiswasser gegossen und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Der erhaltene Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser im Becherglas aufgeschlämmt, ein weiteres Mal abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen im Exsikkator über P₂O₅ erhält man das Produkt als gelben Feststoff.

Ausbeute: 10.22 g (38 mmol, 95%).

Schmelzpunkt: 181-182°C (Diethylether).

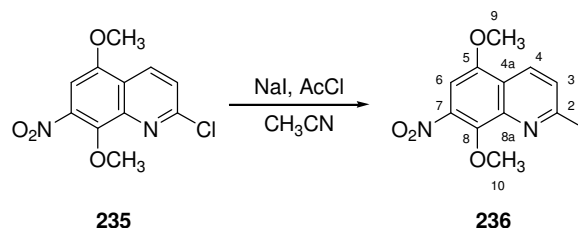
R_f: 0.43 (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 2:1).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.60 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H4), 7.77 (d, *J* = 9.1 Hz, H3), 7.47 (s, 1H, H6), 4.10 (s, 3H, H10), 4.01 (s, 3H, H9).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 151.6 (s, C8a), 150.9 (s, C5), 143.6 (s, C7), 142.0 (s, C2), 141.4 (s, C8), 135.1 (d, C4), 124.5 (d, C3), 121.8 (s, C4a), 100.2 (s, C6), 63.7 (q, C10), 56.9 (q, C9).

FD-MS: *m/z* (%) = 268 (100) [M]⁺.

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3111 (w, CH), 3084 (w), 2953 (w), 1601 (m), 1577 (s), 1521 (vs), 1359 (s), 1163 (s), 1081 (m), 832 (m).

5.6.3.7 5,8-Dimethoxy-2-Iod-7-nitro-chinolin (**236**)

2-Chlor-Chinolin **235** (5.0 g, 19 mmol) und NaI (11.2 g, 75 mmol, 4 Äq.) werden in Acetonitril (100 mL) suspendiert und mit Acetylchlorid (0.7 mL, 10 mmol, 50 mol%) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 60 °C erhitzt. Nach 3 ½ h zeigt Reaktionskontrolle mittels ¹H-NMR vollständige Umsetzung an. Zur Aufarbeitung wird mit 5%iger NaHCO₃/Na-S₂O₃-Lösung und die wäßrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und über Kieselgel filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether erhält man das Produkt als tiefgelbe Kristalle. Ausbeute: 6.22 g (17 mmol, 93%).

Schmelzpunkt: 166-167 °C (Dichlormethan/Petrolether).

R_f: 0.43 (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 2:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 8.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H4), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, H3), 7.14 (s, 1H, H6), 4.27 (s, 3H, H10), 4.02 (s, 3H, H9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 151.1 (s, C5), 144.4 (s, C8a), 143.8 (s, C8), 142.8 (s, C7), 134.0 (d, C3), 132.3 (d, C4), 123.1 (s, C4a), 120.7 (s, C5), 99.8 (d, C6), 64.2 (q, C10), 56.5 (q, C9).

FD-MS: *m/z* (%) = 359 (100) [M]⁺.

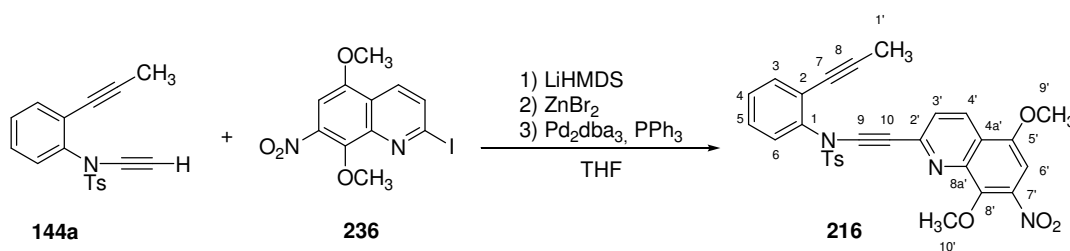
IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3106 (w, CH), 2941 (w, CH), 1566 (vs), 1520 (vs), 1455 (m), 1350 (s), 1319 (s), 1161 (s), 979 (s), 923 (m).

Elementaranalyse: C₁₁H₉IN₂O₄ (360.10)

Ber.: C: 36.69 H: 2.52 N: 7.78

Gef.: C: 36.67 H: 2.53 N: 7.75.

5.6.3.8 *N*-(5,8-Dimethoxy-7-nitro-quinolin-2-ylethynyl)-*N*-(2-prop-1-ynyl-phenyl)-toluolsulfonamid (**216**)



Eine Lösung aus Diin **144a** (2.0 g, 6.5 mmol, 1.1 Äq) in THF (90 mL) wird bei -78 °C innerhalb von 3 min mit einer frisch hergestellten LiHMDS-Lösung (0.5 M in THF, 19.4 mL, 9.7 mmol, 1.5 Äq.) versetzt und anschließend 30 min bei -40 °C gerührt. Man gibt eine Lösung aus ZnBr₂ (1.60 g, 7.1 mmol, 1.1 Äq.) in THF (4 mL) hinzu und rührt 30 min ohne Kühlung. Die erhaltene Reaktionsmischung wird mit einer Lösung aus Pd₂dba₃ · CHCl₃ (148 mg, 0.16 mmol, 2.5 mol%), PPh₃ (170 mg, 0.64 mmol, 10 mol%) und Iod-Chinolin **236** (2.18 g, 6.1 mmol, 1 Äq) in THF (60 mL) versetzt. Nach drei Stunden zeigt dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 2:1) vollständige Umsetzung an. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Wasser und Dichlormethan aufgenommen. Man extrahiert dreimal mit Dichlormethan und trocknet mit Magnesiumsulfat, filtriert und engt im Vakuum ein. Die erhaltene Lösung wird über eine Kieselgel-Säule filtriert wobei zunächst mit Dichlormethan und anschließend mit Diethylether eluiert wird. Man erhält nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Waschen mit wenig Diethylether das Produkt als hellgelben Feststoff.

Ausbeute: 2.97 g (5.5 mmol, 90%).

Schmelzpunkt: 165-167 °C (Zersetzung!) (Dichlormethan/Petrolether).

R_f: 0.61 (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 1:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 8.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H4'), 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, TsH2), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, H3'), 7.32-7.43 (m, 6H, TsH3, H3-6), 7.09 (s, 1H, H6'), 4.27 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 2.46 (s, 3H, TsCH₃), 1.75 (s, 3H, H1').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 150.9 (s, C5'), 145.4 (s, C2'), 145.3 (s, TsC4), 144.1 (s, C8'), 143.7 (s, C5'), 142.8 (s, C8'), 138.3 (s, C1), 134.6 (s, TsC1), 133.5 (d, C3), 131.2 (d, C4'), 129.8 (d, TsC3), 129.6 (d, C6), 129.5 (d, C4), 128.8 (d, TsC2), 128.5 (d, C5),

125.4 (d, C3'), 123.9 (s, C2), 122.3 (s, C4a'), 99.1 (d, C6'), 93.2 (s, C8), 85.8 (s, C9), 75.2 (s, C7), 72.7 (s, C10), 64.2 (q, C10'), 56.4 (q, C9'), 21.8 (q, TsCH₃), 4.6 (q, C1').

FD-MS: m/z (%) = 541 (100) [M]⁺.

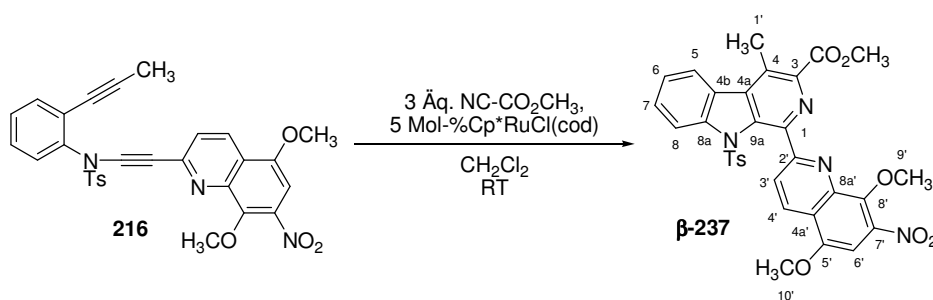
IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2949 (w, CH), 2232 (s, CC), 1604 (m), 1576 (m), 1518 (s), 1350 (vs, SO₂N), 1163 (s, SO₂N), 1072 (m), 984 (m), 766 (m).

Elementaranalyse: C₂₅H₁₈N₄O₅ (454.43)

Ber.: C: 64.31 H: 4.28 N: 7.76 S: 5.92

Gef.: C: 63.91 H: 4.28 N: 7.56 S: 5.49.

5.6.3.9 *1-(5,8-Dimethoxy-7-nitro-chinolin-2-yl)-4-methyl-9-tosyl-9H-β-carbolin-3-carbonsäuremethylester (β-237)*



Diin **216** (1.0 g, 1.8 mmol) werden in Dichlormethan gelöst und mit Cyanameisensäuremethylester (0.44 mL, 5.5 mmol, 3 Äq.) versetzt. Cp^{*}RuCl(cod) (35 mg, 92 μmol, 5 mol%) werden zugegeben und die erhaltene Reaktionsmischung 14h bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Petrolether:Essigsäureethylester 1:1) zeigt vollständige Umsetzung an. Anschließend wird mit Diethylether (20 mL) versetzt und der ausgefallene Feststoff abgesaugt. Nach Kristallisation aus Dichlormethan/Diethylether erhält man das Produkt als hellgelben Feststoff.

Ausbeute: 1.06 g (1.7 mmol, 92%).

Schmelzpunkt: 268-269 °C (Zersetzung!) (Dichlormethan/Diethylether).

R_f: 0.47 (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 1:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 8.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H3'), 8.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H4'), 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H8), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H5), 7.55-7.63 (m, 1H, H7), 7.40-7.46 (m, 1H, H6), 7.18 (s, 1H, H6'), 7.10 (d, 2H, J = 8.3 Hz, TsH2), 6.91 (d, J = 8.3 Hz,

2H, TsH3), 4.44 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.06 (s, 3H, OCH₃), 4.05 (s, 3H, OCH₃), 2.96 (s, 3H, CH₃), 2.21 (s, 3H, TsCH₃).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 167.1 (s, CO₂), 160.1 (s, C2'), 151.0 (s, C5'), 146.3 (s, C1), 145.3 (s, C8'), 145.2 (s, TsC4), 144.1 (s, C3), 142.9 (s, C8a'), 142.6 (s, C7'), 142.0 (s, C8a), 138.0 (s, C4a), 135.7 (s, C8a), 132.8 (s, TsC1), 132.5 (d, C4'), 129.7 (d, C7), 129.3 (d, TsC3), 129.1 (s, C4), 127.3 (s, C5a), 126.9 (d, TsC2), 125.8 (d, C6), 124.1 (s, C5), 123.7 (s, C4a'), 123.4 (d, C3'), 118.4 (d, C8), 99.3 (d, C6'), 65.2 (q, C9'), 56.4 (q, C10'), 53.0 (q, O₂CH₃), 21.6 (q, TsCH₃), 16.3 (q, C1').

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2943 (w, CH), 1721 (m, C=O), 1603 (m), 1530 (m), 1457 (m), 1364 (vs, SO₂N), 1236 (s), 1173 (s, SO₂N), 1092 (vs), 936 (m), 765 (m), 741 (m).

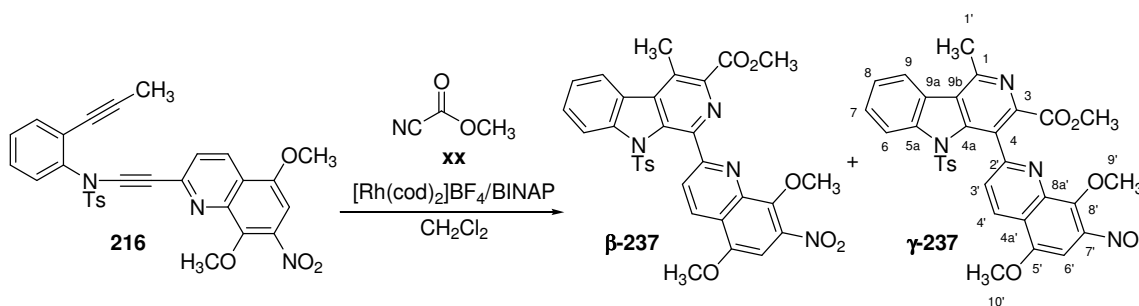
FD-MS: m/z (%) = 626 (100) [M]⁺.

Elementaranalyse: C₃₂H₂₆N₄O₈S (626.64)

Ber.: C: 61.33 H: 4.18 N: 8.94 S: 5.12

Gef.: C: 60.62 H: 4.16 N: 8.71 S: 4.60.

5.6.3.10 4-(5,8-Dimethoxy-7-nitro-chinolin-2-yl)-1-methyl-5-(tosyl)-5H- γ -carbolin-3-carbonsäuremethylester (γ -237)



In einem Schlenk-Rohr werden [Rh(cod)₂]BF₄ (2.7 mg, 6 mol%) und BINAP (4.1 mg, 6 mol%) in trockenem, mit Stickstoff gesättigtem CH₂Cl₂ (1.2 mL) gelöst und die erhaltene Reaktionsmischung 5 Minuten gerührt. Es wird 20 Minuten unter H₂-Atmosphäre stürmisch gerührt und im Anschluß im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in CH₂Cl₂ (1.2 mL) aufgenommen, mit Cyanameisensäuremethylester (88 μ L, 1.1 mmol, 10 Äq.) und einer Lösung aus **216** (60 mg, 0.22 mmol) in CH₂Cl₂ (2.4 mL) versetzt. Nach 13 h bei Raumtemperatur zeigt dünn-schichtchromatographische Reaktionskontrolle die vollständige Umsetzung des eingesetzten Diens an. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel,

Petrolether:Essigsäureethylester 3:2) gereinigt. Man erhält β -Carbolin **β -237** (17 mg, 0.27 mmol, 25%) und γ -Carbolin **γ -237** (46 mg, 0.08 mmol, 67%) als hellgelbe Feststoffe.

Schmelzpunkt: 226-229 °C (Dichlormethan/Diethylether).

R_f: 0.33 (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 1:1).

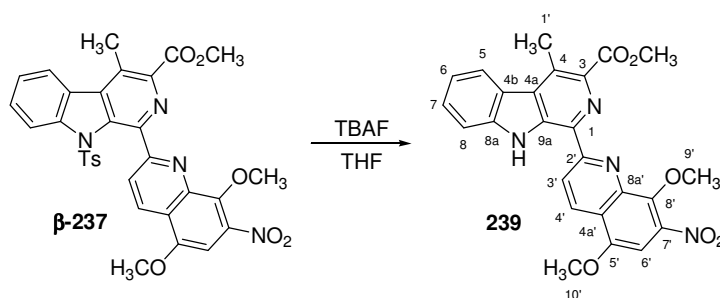
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 8.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H3'), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H8'), 7.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H5), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H4'), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H7), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H6), 7.19 (s, 1H, H6'), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H, TsH2), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H, TsH3), 4.35 (s, 3H, CH₃), 4.07 (s, 3H, CH₃), 3.72 (s, 3H, CH₃), 3.01 (s, 3H, H1'), 2.21 (s, 3H, TsCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 167.9 (s, CO₂), 157.4 (s), 153.6 (s), 151.1 (s), 148.9 (s), 145.4 (s), 145.0 (s), 144.2 (s), 143.1 (s), 142.5 (s), 141.3 (s), 132.4 (s), 131.1 (d), 129.4 (d), 128.6 (d), 126.9 (d), 126.3 (s), 126.2 (d), 125.4 (s), 125.0 (d), 124.0 (s), 123.3 (s), 122.8 (d), 118.7 (d), 99.3 (d), 64.2 (q, CO₂CH₃), 56.4 (OCH₃), 52.9 (OCH₃), 24.1 (CH₃), 21.6 (TsCH₃).

FD-MS: m/z (%) = 626 (100) [M]⁺.

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3066 (w, CH), 2939 (w, CH), 1739 (s, C=O), 1601 (m), 1523 (s), 1379 (vs, SO₂N), 1325 (s), 1173 (s, SO₂N), 750 (s).

5.6.3.11 1-(5,8-Dimethoxy-7-nitro-chinolin-2-yl)-4-methyl-9H- β -carbolin-3-carbonsäuremethylester (**239**)



Carbolin **β -237** (600 mg, 0.96 mmol) wird in THF (90 mL) suspendiert und mit einer TBAF-Lösung (1M in THF, 2.88 mL, 2.88 mmol, 3 Äq.) versetzt. Die erhaltene tiefrote Reaktionsmischung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf 50 °C erhitzt. Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, Petrolether:

Essigsäureethylester:Methanol 6:3:1) zeigt nach 30 Minuten vollständige Umsetzung an. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand in Wasser und Chlorform aufgenommen. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Kristallisation aus Chloroform liefert das Produkt als gelbe Nadeln.

Ausbeute: 411 mg (0.87 mmol, 91 %).

Schmelzpunkt: 261-262 °C (Chloroform).

R_f: 0.47 (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester:Methanol 6:3:1).

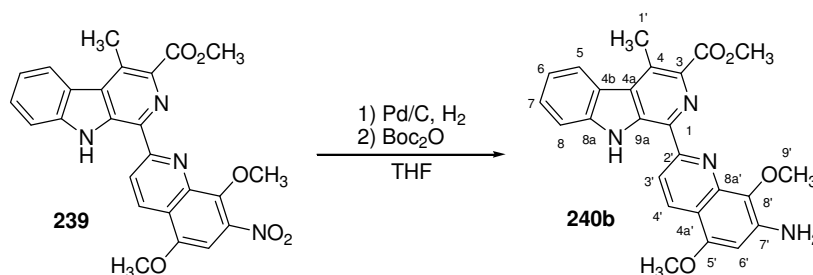
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 12.11 (s, 1H, NH), 9.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H3'), 8.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H4'), 8.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H5), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H8), 7.62-7.67 (m, 1H, H7), 7.37-7.41 (m, 1H, H6), 7.24 (s, 1H, H6'), 4.38 (s, 3H, OCH₃), 4.090 (s, 3H, OCH₃), 4.088 (s, 3H, OCH₃), 3.22 (s, 3H, H1').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 168.0 (s, CO₂), 159.1 (s, C2'), 151.7 (s, C5'), 144.3 (s, C8'), 142.7 (s, C7'), 142.6 (s, C8a'), 141.2 (s, 8a), 137.8 (s, C3), 136.0 (s, C1), 134.3 (s, C9a), 132.9 (s, C4a), 132.2 (d, C4'), 130.6 (s, C4), 128.6 (d, C7), 124.3 (d, C5), 123.7 (s, C4a'), 122.5 (s, C4b), 121.4 (d, C3'), 121.1 (d, C6), 112.3 (d, C8), 99.5 (d, C6'), 63.7 (s, C9'), 56.5 (q, C10'), 52.5 (q, O₂CH₃), 17.0 (q, C1').

FD-MS: m/z (%) = 472 (100) [M]⁺.

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3338 (m, NH), 3028 (w, CH), 1715 (s, C=O), 1601 (s), 1528 (s), 1459 (m), 1338 (vs), 1244 (s), 1211 (s), 988 (m), 730 (s).

5.6.3.12 1-(7-Amino-5,8-dimethoxy-chinolin-2-yl)-4-methyl-9H- β -carbolin-3-carbonsäuremethylester (**240b**)



Eine Suspension aus Carbolin **239** (25 mg, 0.53 mmol) in THF (10 mL) wird mit 10%igem Palladium auf Aktivkohle (3 mg, 28 μ mol, 20 mol%) versetzt und die erhaltene

Reaktionsmischung unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester 1:1) zeigt nach 5 h vollständige Umsetzung zum Amin an. Es wird Boc₂O (45 µL, 4 Äq.) hinzugefügt und 13 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Da keine Umsetzung erfolgt wird zur Aufarbeitung im Vakuum bis zur Trocken eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Al₂O₃, Petrolether:Essigsäureethylester 1:1)

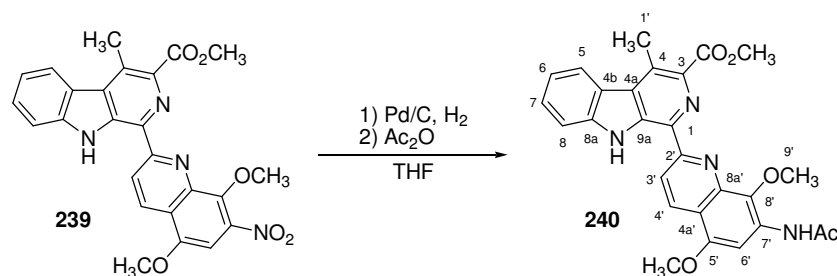
Ausbeute: 22 mg (0.49 mmol, 96%).

R_f: 0.26 (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester:Ethanol 6:3:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 12.65 (s, 1H, NH), 8.63 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H3'), 8.54 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H4'), 8.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H5), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H8), 7.61-7.66 (m, 1H, H7), 7.36-7.40 (m, 1H, H6), 6.42 (s, 1H, H6'), 4.29 (s, 2H, NH₂), 4.18 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.09 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 3.24 (s, 3H, H1').

FD-MS: *m/z* (%) = 442 (100) [M]⁺.

5.6.3.13 *1-(7-Acetylamino-5,8-dimethoxy-chinolin-2-yl)-4-methyl-9H-β-carbolin-3-carbonsäuremethylester (240)*



Eine Suspension aus Carbolin **239** (405 mg, 0.86 mmol) in THF (170 mL) wird mit Palladium auf Aktivkohle (10 %ig, 47 mg, 44 µmol, 5 mol%) versetzt und die erhaltene Reaktionsmischung unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester:Ethanol 6:3:1, R_f: 0.24) zeigt nach 13 h vollständige Umsetzung zum Amin an. Es wird Ac₂O (5.0 mL) hinzugefügt und 3 ½ Stunden auf 50 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird im Vakuum bis zur Trocken eingengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und über Celite filtriert. Man wäscht mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, trocknet mit Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel

im Vakuum. Nach Kristallisation aus Chloroform/Diethylether erhält man das Produkt als hellgelbe Kristalle.

Ausbeute: 399 mg (0.82 mmol, 96%).

Schmelzpunkt: 194-195 °C (Chloroform/Diethylether).

R_f: 0.12 (Kieselgel, Petrolether:Essigsäureethylester:Ethanol 6:3:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 12.26 (s, 1H, NH), 8.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H3'), 8.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H4'), 8.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H5), 8.09-8.13 (m, 2H, CH, H6'+H8), 7.60-7.66 (m, 2H, H7+NHac), 7.34-7.39 (m, 1H, CH, H6), 4.19 (s, 3H, OCH₃), 4.09 (s, 3H, OCH₃), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 3.19 (s, 3H, H1'), 2.35 (s, 3H, Ac).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 168.7 (s, CO₂), 166.7 (s, NCO), 157.3 (s, C2'), 151.7 (s, C5'), 140.8 (s, C8a), 140.6 (s, C8'), 136.9 (s, C3), 135.7 (s, C8a'), 135.4 (s, C1), 135.0 (s, C1a), 132.3 (s, C4a), 131.8 (d, C4'), 129.8 (s, C4), 128.0 (d, C7), 124.0 (d, C5), 122.3 (s, C4b), 120.6 (d, C6), 117.3 (s, C4a'), 117.0 (d, C3'), 111.9 (s, C8), 98.8 (d, C6'), 61.6 (q, C9'), 56.1 (q, C10'), 52.4 (q, O₂CH₃), 25.2 (q, C12'), 16.8 (q, C1').

FD-MS: *m/z* (%) = 484 (100) [M]⁺.

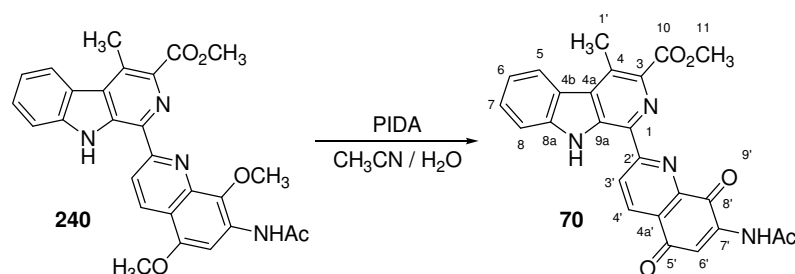
IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3246 (m, NH), 2948 (m, CH), 1702 (s, C=O), 1653 (s), 1618 (s), 1596 (s), 1446 (s), 1334 (vs), 1275 (vs), 1212 (vs), 834 (m), 846 (m), 732 (s).

Elementaranalyse: C₂₅H₁₈N₄O₅ (454.43)

Ber.: C: 66.93 H: 4.99 N: 11.56

Gef.: C: 66.39 H: 4.96 N: 11.50.

5.6.3.14 7'-N-Acetyl-lavendamycinmethylester (**70**)^[29a]



Carbolin **240** (240 mg, 0.50 mmol) und Diacetoxyiodbenzol (636 mg, 2 mmol, 4 Äq.) werden in einer Mischung aus Wasser (9 mL), Acetonitril (9 mL) und Methanol (0.45 mL) suspendiert und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 12 Stunden zeigt

dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle (Al_2O_3 , Dichlormethan:Methanol 100:1) vollständige Umsetzung an. Zur Aufarbeitung wird mit Wasser (50 mL) versetzt und die wäßrige Phase bis zur Entfärbung mit CHCl_3 (4 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und über eine Schicht Aluminiumoxid filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand mit Diethylether gewaschen. Man erhält Carbolin **70** als orangen Feststoff.

Ausbeute: 198 mg (0.44 mmol, 84%).

Die Spektroskopischen und analytischen Daten sind in Übereinstimmung mit der Literatur:

Schmelzpunkt: 335 °C (Zersetzung!, Literatur:^[29] >300 °C).

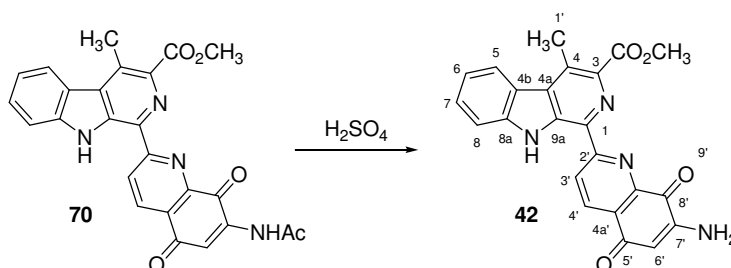
R_f: 0.22 (Al_2O_3 , Dichlormethan:Methanol 100:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS): δ = 11.90 (br s, 1H, NH), 9.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H4'), 8.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H3'), 8.44 (br s, 1H, NHAc), 8.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H5), 8.00 (s, 1H, H6'), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H8), 7.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H7), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H6), 4.09 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.23 (s, 3H, H1'), 2.38 (s, 3H, Ac).

FD-MS: m/z (%) = 454 (100) $[\text{M}]^+$.

IR (neat, ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3309 (m, NH), 3078 (w, CH), 2950 (w, CH), 1722 (m), 1708 (s, C=O), 1503 (s), 1305 (vs), 1227 (vs), 1074 (m), 1051 (m), 863 (m).

5.6.3.15 Lavendamycinmethylester (**42**)^[29]



Unter Eiskühlung wird **70** (105 mg, 0.23 mmol) in H_2SO_4 /Wasser (4:3) (11 mL) gelöst und anschließend unter Stickstoffatmosphäre auf 60 °C erhitzt. Nach 30 min zeigt dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle (Al_2O_3 , Dichlormethan:Methanol 20:1) vollständige Umsetzung an. Die rote Reaktionsmischung wird mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung auf pH 9 eingestellt und die wäßrige Phase bis zur Farblosigkeit der organischen Phase mit

CHCl₃ extrahiert (5 x 30 mL). Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuums und Waschen des Rückstandes mit Diethylether erhält man Lavendamycinmethylester (**42**) als roten Feststoff.

Ausbeute: 92 mg (0.22 mmol, 97%).

Die spektroskopischen und analytischen Daten sind in Übereinstimmung mit den Literaturdaten:^[21, 28, 29]

Schmelzpunkt: 310 °C (Zersetzung!) (DMF/Chloroform/Petrolether, Literatur:^[21] >300 °C).

R_f: 0.29 (Al₂O₃, Dichlormethan:Methanol 20:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 11.97 (br, 1H, NH), 9.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H4'), 8.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H3'), 8.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H5), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H8), 7.66 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H7), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H6), 6.12 (s, 1H, H6), 5.32 (br, s, 2H, NH₂), 4.09 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.22 (s, H, H1').

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.90 (s, 1H, NH), 8.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H3'), 8.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H4'), 8.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H5), 7.72 (m, J = 8.3 Hz, 1H, H8), 7.67 (dt, J = 7.5 Hz, J = 1.2 Hz, 1H, H7), 7.39 (dt, J = 7.5 Hz, J = 1.2 Hz, 1H, H6), 5.96 (s, 1H, H6'), 3.97 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.05 (s, 3H, H1').

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 180.4 (C5'), 179.8 (C8'), 166.8 (CO₂), 158.0 (C2'), 150.5 (C7'), 145.4 (C8'a), 140.2 (C8a), 137.4 (C3), 134.4 (C8b), 134.3 (C4'), 133.0 (C1), 130.7 (C4a), 129.2 (C4), 128.6 (4'a), 128.4 (C7), 124.3 (C3'), 123.6 (C5), 121.1 (C4b), 120.7 (C6), 111.9 (C8), 102.2 (C6'), 51.8 (O₂CH₃), 15.9 (C1').

FD-MS: m/z (%) = 412 (100) [M]⁺.

MS-ES (+): m/z = 435.1068 [M+Na]⁺.

Exakte Masse: [M+Na]⁺

Ber.: 435.1069

Gef.: 435.1068

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3451 (m, NH), 3329 (m), 1713 (m), 1618 (vs, C=O), 1335 (s), 738 (m).

6. Literatur

- [1] W. Pfau, K. Skog, *Journal of Chromatography B* **2004**, *802*, 115-126.
- [2] Eine Übersicht zu β -Carbolinen geben: a) J. Torreilles, M.-C. Guérin, A. Previero, *Biochimie* **1985**, *67*, 929-947; b) B. E. Love, *Org. Prep. Proc. Int.* **1996**, *28*, 1-64; c) B. E. Love, *Top. Heterocycl. Chem.* **2006**, *2*, 93-128; d) H.-P. Husson, *The Alkaloids* **1985**, *26*, 1-51.
- [3] Eine Übersicht zu α -Carbolinen gibt: A. A. Semenov, V. V. Tolstikhina, *Chem. Heterocycl. Compd.* (Englische Übers.) **1984**, 345-356.
- [4] a) A. Pictet, T. Spengler, *Ber.* **1911**, *44*, 2030-2036; b) S. W. Youn, *Org. Prep Proc. Int.* **2006**, *38*, 505-591; c) E. D. Cox, J. M. Cook, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797-1842.
- [5] W. P. Gessner, A. Brossi, *Arch. Pharm.* **1988**, *321*, 95-98.
- [6] a) B. Sun, T. Morikawa, H. Matsuda, S. Tewtrakul, L. J. Wu, S. Harima, M. Yoshikawa, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1464-1469; b) T. Morikawa, B. Sun, H. Matsuda, L. J. Wu, S. Harima, M. Yoshikawa, *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 1194-1199.
- [7] S. Pedpradab, R. Edrada, R. Ebel, V. Wray, P. Proksch, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2113-2116.
- [8] a) K. L. Rinehart, J. Kobayashi, G. C. Harbour, R. G. Jr. Hughes, S. A. Mizask, T. A. Scahill, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1524-1526; b) J. Kobayashi, G. C. Harbour, J. Gilmore, K. L. Jr. Rinehart, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1526-1528; c) K. L. Rinehart, J. Kobayashi, G. C. Harbour, J. Gilmore, M. Mascal, T. G. Holt, L. S. Shield, F. Lafargue, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3378-3387; d) K. F. Kinzer, J. H. Cardellina, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 925-926; d) R. A. Davis, A. R. Carroll, R. J. Quinn, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 959-960.
- [9] a) J. Kobayashi, H. Nakamura, Y. Ohizumi, Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1191-1194; b) J. Kobayashi, J. Cheng, T. Ohta, S. Nozoe, Y. Ohizumi, T. J. Sasaki, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3666-3670; c) O. Murata, H. Shigemori, K. S. Ishibashi, K. Hayashi, J. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3539-3542.
- [10] S. A. Adesanya, M. Chbani, M. Paris, *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 525-527.
- [11] W. Wang, S.-J. Nam, B.-C. Lee, H. Kang, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 163-166.
- [12] P. Schupp, T. Poehner, R. Edrada, R. Ebel, A. Berg, V. Wray, P. Proksch, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 272-275.

- [13] a) R. Sakai, T. Higa, C. W. Jefford, G. Bernardinelli, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6404-6405; b) R. Sakai, S. Kohmoto, T. Higa, C.W. Jefford, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5493-5496.
- [14] J. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3431-3434.
- [15] C. Moquin-Pathey, M. Guyot, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3445-3450.
- [16] S. Dvorackova, P. Sedmera, H. Potesilova, F. Santavy, V. Simanek, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1984**, *49*, 1536-1542.
- [17] Flazin: S. Nakatsuka, B. Feng, T. Goto, K. Kiharat, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3399-3402.
- [18] G. V. Subbaraju, J. Kavitha, D. Rajasekhar, J. I. Jimenez, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 461-462.
- [19] Weitere δ -Carbolin-Naturstoffe: a) K. Cimanga, Y. Li, T. De Bruyne, S. Apers, P. Cos, P. Bakana, K. Kambu, L. Tona, L. Pieters, D. vanden Berghe, A. J. Vlietinck, *Pharm. Pharmacol. Commun.* **2000**, *6*, 321-326; b) M. H. M. Sharaf, P. L. Schiff, A. N. Tackie, C. H. Phoebe, R. L. Johnson, *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 789-798; c) S.-W. Yang, M. Abdel-Kader, S. Malone, M. C. M. Werkhoven, J. H. Wisse, I. Bursuker, K. Neddermann, C. Fairchild, C. Raventos-Suarez, A. T. Menendez, K. Lane, D. G. I. Kingston, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 976-983.
- [20] Ein Überblick über die biochemischen und pharmakologischen Eigenschaften von β -Carbolinen bietet: R. Cao, W. Peng, Z. Wang, A. Xu, *Current Medicinal Chemistry* **2007**, *14*, 479-500.
- [21] T. W. Doyle, D. M. Balitz, R. E. Grulich, D. E. Nettleton, S. J. Gould, C. Tann, A. E. Moews, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4595-4598.
- [22] a) D. M. Balitz, J. A. Bush, W. T. Bradner, T. W. Doyle, F. A. O'Herron, D. E. Nettleton, *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 259-265; b) J.-F. Riou, P. Helissey, L. Grondard, S. Giorgi-Renault, *Mol. Pharmacol.* **1991**, *40*, 699-706; c) N. Abe, Y. Nakakita, T. Nakamura, N. Enoki, H. Uchida, T. Takeo, M. Munekata, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1672-1677; d) Y. A. Fang, C. M. Linardic, D. A. Richardson, M. A. Behforouz, *Molecular Cancer Therapeutics* **2003**, *2*, 517-526.
- [23] K. V. Rao, W. P. Cullen, *Antibiot. Annu.* **1959-1960**, 950-953.
- [24] a) S. J. Gould, C. C. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5496-5497; b) S. J. Gould, D. S. Darling, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *35*, 3207-3210; c) S. J. Gould, C. C. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1702-1706; d) S. J. Gould, C. C. Chang, D. S. Darling, J.

- D. Roberts, M. Squillacote, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1707-1712; e) S. J. Gould, D. E. Cane, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 343-346 f) W. J. Gerwick, S. J. Gould, H. Fonouni, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5445-5448; g) W. R. Erickson, S. J. Gould, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5831-5832; h) W. R. Erickson, S. J. Gould, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 620-621.
- [25] A. S. Kende, F. H. Ebetino, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 923-926.
- [26] a) S. Hibino, M. Okazaki, M. Ichikawa, K. Sato, T. Ishizu, *Heterocycles* **1985**, *23*, 261-264; b) S. Hibino, M. Okazaki, K. Sato, I. Morita, *Heterocycles* **1983**, *20*, 1957-1958.
- [27] A. V. R. Rao, S. P. Chavan, L. Sivadasan, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5065-5071; b) A. V. R. Rao, S. P. Chavan, L. Sivadasan, *Indian J. Chem. Sect. B* **1984**, *23B*, 496-497.
- [28] D. L. Boger, S. R. Duff, J. S. Panek, M. Yasuda, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5790-5795.
- [29] a) M. Behforouz, Z. Gu, W. Cai, M. A. Horn, M. Ahmadian, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7089-7091; b) M. Behforouz, J. Haddad, W. Cai, M. B. Arnold, F. Mohammadi, A. C. Sousa, M. A. Horn, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6552-6555.
- [30] M. A. Ciufolini, M. J. Bishop, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1463-1464.
- [31] a) Pedro Molina, Pilar M. Fresneda, Mercedes Cánovas, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2891-2894; b) Pedro Molina, F. Murcia, Pilar M. Fresneda, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1453-1456.
- [32] P. Rocca, F. Marsais, A. Godard, G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2937-2940; b) A. Godard, P. Rocca, J. M. Fourquez, J. C. Rovera, F. Marsais, G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7919-7922.
- [33] a) D. L. Boger, J. S. Panek, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3763-3765; b) D. L. Boger, J. S. Panek, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 621-623.
- [34] B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285-307.
- [35] R. B. Woodward, R. Hoffmann: *Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie*, Verlag Chemie, Weinheim **1972**; *The Conservation of Orbital Symmetry*, Academic Press, New York **1970**.
- [36] W. Reppe, W. J. Schweckendiek, *Liebigs Ann. Chem.* **1948**, *560*, 104-116.
- [37] Einen Überblick über die [2+2+2]-Cycloaddition bieten: a) N. E. Schore, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1081-1119; b) S. Saito, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2901-2915; c) K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 525-54; K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 539-556; d) N. E. Schore in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol.

5. (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, L. M. Paquette), Pergamon, Oxford, **1991**, 1129-1162B; e) D. Grotjahn in *Comprehensive Organometallic Chemistry II, Vol. 12*. (Eds.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson, L. S. Hegeudus), Pergamon, Oxford, **1995**, 741-770I. f) Ojima, M. Tzamarioudaki, Z. Li, R. J. Donovan, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 635-662; g) H.-W. Frühauf, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 523-596; h) H. Bönemann, W. Brijoux, *Vol. 1*. (Eds.: M. Beller, C. Bolm), Wiley, Weinheim, **1998**, 114-135 i) S. Saito, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2901-2915; j) S. Kotha, E. Brahmachary, K. Lahiri, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4741-4767; k) Y. Yamamoto, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 503-519; l) P. R. Chopade, J. Louie, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2307-2327.
- [38] Einen systematischen Überblick über Pyridin-Synthesen gibt: G. D. Henry, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6043-6061.
- [39] Einen Überblick über die Synthese von Pyridinen durch [2+2+2]-Cycloaddition geben: a) J. A. Varela, C. Saá, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3787-3801; b) B. Heller, M. Hapke, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1085-1094.
- [40] P. Diversi, L. Ermini, G. Ingrosso, A. Lucherini, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *447*, 291-298.
- [41] F. Knoch, F. Kremer, U. Schmidt, U. Zenneck, *Organomet.* **1996**, *15*, 2713-2719.
- [42] a) M. M. McCormick, H. A. Duong, G. Zuo, J. Louie, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5030-5031; b) T. N. Tekavec, G. Zuo, K. Simon, J. Louie, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5834-5836.
- [43] K. Takai, M. Yamada, K. Utimoto, *Chem. Lett.* **1995**, *9*, 851-852.
- [44] a) D. Suzuki, R. Tanaka, H. Urabe, F. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3518-3519; b) R. Tanaka, A. Yuza, Y. Watai, D. Suzuki, Y. Takayama, F. Sato, H. Urabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7774-7780.
- [45] a) T. Takahashi, F.-Y. Tsai, M. Kitora, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4994-4995; b) T. Takahashi, F.-Y. Tsai, Y. Li, H. Wang, Y. Kondo, M. Yamanaka, K. Nakajima, M. Kitora, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5059-5067.
- [46] a) H. Yamazaki, Y. Wakatsuki *Tetrahedron Lett.*, **1973**, *36*, 3383-3384; b) Y. Wakatsuki, H. Yamazaki, *Synthesis* **1976**, *1*, 26-28; c) Y. Wakatsuki, H. Yamazaki, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1978**, 1278-1282.

- [47] a) H. Bönemann, R. Brinkmann, H. Schenkluhn, *Synthesis* **1974**, 575-577; b) H. Bönemann, *Angew. Chem.* **1984**, *97*, 525; c) H. Bönemann, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 264-279; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *24*, 248-262.
- [48] Alternative Wege stehen zur Diskussion: N. Agenet, V. Gandon, K. P. C. Vollhardt, M. Malacria, C. Aubert, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8860-8871.
- [49] Y. Yamamoto, S. Okuda, K. Itoh, *Chem. Commun.* **2001**, *12*, 1102-1103.
- [50] a) Y. Yamamoto, H. Kitahara, R. Ogawa, K. Itoh, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9610-9611; b) Y. Yamamoto, H. Kitahara, R. Ogawa, H. Kawaguchi, K. Tatsumi, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4310-4319.
- [51] a) Y. Yamamoto, R. Ogawa, K. Itoh, *Chem. Commun.* **2000**, 549-550; b) Y. Yamamoto, K. Hata, T. Arakawa, K. Itoh, *Chem. Commun.* **2003**, 1290-1291; c) Y. Yamamoto, T. Arakawa, R. Ogawa, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12143-12160; d) Y. Yamamoto, K. Kinpara, T. Saigoku, H. Nishiyama, K. Itoh, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1287-1294; e) Y. Yamamoto, J. Ishii, H. Nishiyama, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3712-3713; f) Y. Yamamoto, T. Saigoku, H. Nishiyama, K. Itoh, *Chem. Commun.* **2004**, 2702-2703; g) Y. Yamamoto, T. Saigoku, H. Nishiyama, K. Itoh, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1768-1775; h) Y. Yamamoto, H. Kataoka, K. Kinpara, H. Nishiyama, K. Itoh, *Lett. Org. Chem.* **2005**, *2*, 219-221; i) Y. Yamamoto, J. Ishii, H. Nishiyama, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9625-9631.
- [52] a) Y. Yamamoto, H. Takagishi, K. Itoh, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2117-2119; b) Y. Yamamoto, H. Takagishi, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 28-29.
- [53] Y. Yamamoto, K. Kinpara, T. Saigoku, H. Takagishi, S. Okuda, H. Nishiyama, K. Itoh *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 605-613.
- [54] Y. Yamamoto, H. Takagishi, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6844-6845.
- [55] a) K. Kirchner, M. J. Calhorda, R. Schmid, L. F. Veiros, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11721-11729; b) G. Dazinger, M. Torres-Rodrigues, K. Kirchner, M. J. Calhorda, P. J. Costa, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 4434-4445.
- [56] a) L. F. Veiros, G. Dazinger, K. Kirchner, M. J. Calhorda, R. Schmid, *Chem. Eu. J.* **2004**, *10*, 5860-5870; b) R. Schmid, K. Kirchner, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 2609-2626.
- [57] M. Paneque, M. L. Poveda, N. Rendón, K. Mereiter, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1610-1611.
- [58] H. R. Snyder, D. S. Matteson, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *70*, 2217-2221.

- [59] a) G.G. Neef, U. Eder, A. Huth, D. Rahtz, *Heterocycles* **1983**, *20*, 1295-1313; b) M. Behforouz, H. Zarrinmayeh, M. E. Ogle, T. J. Riehle, F. W. Bell, *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 1627-1632; c) C. Spöndlin, C. Tamm, *Heterocycles* **1989**, *28*, 453-465; d) L. W. Boteju, K. Wegner, X. Qian, V. J. Hruby, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2391-2404; e) M. Bruncko, D. Crich, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4239-4249; f) L. Dubois, A. Mehta, E. Tourette, R. H. Dodd, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 434-441; g) R. Rodriguez, I. Vinets, A. Diez, M. Rubiralta, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 3029-3059; h) D. Damour, J.-P. Pulicani, M. Vuilhorgne, S. Mignani *Synlett*, **1999**, 786-788; i) G. Shapiro, D. Buechler, M. Marzi, K. Schmidt, B. Gomez-Lor, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4978-4979; j) D.C. Horwell, M.J. McKiernan, S. Osborne. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8729-8732; k) Y. Gong, K. Kato, H. Kimoto. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5743-5744; l) C. Nemes, L. Jeannin, J. Sapi, M. Laronze, H. Seghir, F. Augé, J.-Y. Laronze, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5479-5492.
- [60] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4467-4470.
- [61] J. Collard-Motte, Z. Janousek, *Top. Curr. Chem.* **1986**, *130*, 89-131.
- [62] J. Ficini, *Tetrahedron* **1976**, *12*, 1449-1486.
- [63] A. R. Katritzky, R. Jiang, S. K. Singh, *Heterocycles* **2004**, *63*, 1455-1475.
- [64] B. Witulski, C. Alayrac, *Science of Synthesis, Compounds with Four and Three Carbon-Heteroatom Bonds* (Hrsg.: A. de Meijere), Georg Thieme, Stuttgart, **2005**, 1007.
- [65] B. Witulski, T. Stengel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 495-498; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 489-492.
- [66] a) B. Witulski, C. Alayrac, *Science of Synthesis, Compounds with Four and Three Carbon-Heteroatom Bonds* (Hrsg.: A. de Meijere), Georg Thieme, Stuttgart, **2005**, 1031; b) C. A. Zificsak, J. A. Mulder, R. P. Hsung, C. Ramkeshkumar, L.-L. Wei, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7575-7606. c) J. A. Mulder, K. C. M. Kurtz, R. P. Hsung, *Synlett* **2003**, 1379-1390.
- [67] B. Witulski, N. Buschmann, U. Bergsträßer, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8473-8480.
- [68] R. W. Hoffmann, D. Brückner, *New J. Chem.* **2001**, *25*, 369-373.
- [69] a) S. Minière, J.-C. Cintrat, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7385-7388; b) S. Minière, J.-C. Cintrat, *Synthesis* **2001**, 705-707. c) L. Timbart, J.-C. Cintrat, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1637-1640. d) S. Naud, J.-C. Cintrat, *Synthesis* **2003**, 1391-1397; e) D. Buissonneaud, J.-C. Cintrat, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3139-3143.

- [70] H. Chechik-Lankin, S. Livshin, I. Marek, *Synlett* **2005**, 2098-2100.
- [71] J. A. Mulder, K. C. M. Kurtz, R. P. Hsung, H. Coverdale, M. O. Frederick, L. Shen, C. A. Zifcick, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1547-1550.
- [72] H. Yasui, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 40-41.
- [73] Y. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6483-6486.
- [74] R. P. Hsung, C. A. Zifcick, L.-L. Wei, C. J. Douglas, H. Xiong, J. A. Mulder, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1237-1240.
- [75] A. L. Kohlen, X. Y. Mak, T. Y. Lam, J. R. Dunetz, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3815-3822.
- [76] a) N. Riddell, K. Villeneuve, W. Tam, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3681-3684; b) K. Villeneuve, N. Riddell, W. Tam, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3823-3836.
- [77] a) M. IJsselstijn, J.-C. Cintrat, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3837-3842. b) S. Oppiliart, G. Mousseau, L. Zhang, G. Jia, P. Thuéry, B. Rousseau, J.-C. Cintrat, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8094-8098.
- [78] a) X. Zhang, R. P. Hsung, L. You, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2679-2682 b) X. Zhang, R. P. Hsung, H. Li, *Chem. Commun.* **2007**, 2420-2422.
- [79] B. Witulski, T. Stengel, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2521-2524; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 2426-2430.
- [80] B. Witulski, T. Stengel, *Chem. Commun.* **2000**, 1965-1966.
- [81] Eine kurze Übersicht zu der Verbindungsklasse der Carbazole gibt: H.-J. Knölker, *Top. Curr. Chem.* **2005**, *244*, 115-148.
- [82] B. Witulski, C. Alayrac, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3415-3418; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 3281-3284.
- [83] J. R. Dunetz, R. L. Danheiser, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5776-5777.
- [84] a) M.F. Martínez-Esperón, D. Rodríguez, L. Castedo, C. Saá, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2213-2216. b) M. F. Martínez-Esperón, D. Rodríguez, L. Castedo, C. Saá, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3843-3855. c) M. F. Martínez-Esperón, D. Rodríguez, L. Castedo, C. Saá, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3674-3686.
- [85] V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10927-10966.
- [86] P. Murch, B. L. Williamson, P. J. Stang, *Synthesis* **1994**, 1255-1256.
- [87] B. Witulski, M. Gößmann, *Chem. Commun.* **1999**, 1879-1880.
- [88] B. Witulski, M. Gößmann, *Synlett* **2000**, 1793-1797.

- [89] a) M. M. Gallo, T. P. Hamilton, H. F. Schaefer III, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8714-8719; b) W. Kirmse, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1212-1218; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1164-1170.
- [90] Diese Reaktion ist analog zur Fritsch-Buttenberg-Wiechell-Umlagerung: a) P. Fritsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *279*, 319; b) W. P. Buttenberg, *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *279*, 324. c) H. Wiechell, *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *279*, 337-344.
- [91] R. Knorr, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3795-3849.
- [92] Bei Alkyl-Substituenten tritt als Konkurrenzreaktion z. B. eine 1,5-CH-Insertion auf: a) K. S. Feldman, M. M. Bruendl, K. Schildknecht, A. C. Bohnstedt, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5440-5452; b) K. Schildknecht, A. C. Bohnstedt, K. S. Feldman, A. Sambandam, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7544-7545.
- [93] A. Klapars, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421-7428.
- [94] M. O. Frederick, J. A. Mulder, M. R. Tracey, R. P. Hsung, J. Huang, K. C. M. Kurtz, L. Shen, C. J. Douglas, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2368-2369.
- [95] Diese Protokoll läßt sich auch auf Sulfonamide erweitern: S. Hirano, R. Tanaka, H. Urabe, F. Sato, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 727-729.
- [96] T. Hamada, X. Ye, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 833-835.
- [97] E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3769-3772.
- [98] a) D. Brückner, *Synlett* **2000**, *10*, 1402-1404; b) R. W. Hoffmann, D. Brückner, *New J. Chem.* **2001**, *25*, 369-373.
- [99] a) G. Himbert, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, 1993, Vol. E15, 3267-3461; b) G. Pitacco, E. Valentin in *The Chemistry of Amino, Nitroso and Nitro Compounds and their Derivatives*, Supplement F, part 1) Hrsg.: S. Patai, Wiley, Chichester, Großbritannien, 1982, 624-714.
- [100] F. Marion, J. Coulomb, C. Courillon, L. Fensterbank, M. Malacria, *Org. Lett.* **2004**, *9*, 1509-1511.
- [101] B. Witulski, J. Lumtscher, U. Bergsträsser, *Synlett* **2003**, *5*, 708-710.
- [102] B. Witulski, C. Alayrac, L. Tevzadze-Saefel, *Angew. Chem.* **2003**, 4392-4396; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **2003**, *42*, 4257-4260.
- [103] Thomas Stengel, Dissertation, Kaiserslautern **2000**.
- [104] a) E. Negishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 233-257; b) E. Negishi, L. Anastasia, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979-2017; c) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd Ed.; F. Diederich, A. de Meijere, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**; d) R. R.

- Tykwinski, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1604-1606; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1566-1568; e) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922.
- [105] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4467-4470.
- [106] R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922.
- [107] D. Rodríguez, L. Castedo, C. Saá, *Synlett* **2004**, *5*, 783-786.
- [108] M. Klein, B. König, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1087-1092.
- [109] M. R. Tracey, Y. Zhang, M. O. Frederick, J. A. Mulder, R. P. Hsung, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2209-2212.
- [110] A. Naiman, K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 708-709; *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 758-759.
- [111] a) R. L. Hillard, C. A. Parnell, K. P. C. Vollhardt, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 905; b) K. P. C. Vollhardt *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 525-628; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 539-556; c) siehe auch: R. E. Geiger, M. Lalonde, H. Stoller, K. Schleich, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1274-1282.
- [112] a) A. Gutnov, B. Heller, C. Fischer, H.-J. Drexler, A. Spannenberg, B. Sundermann, C. Sundermann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 3795-3797; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3883-3886; b) D. D. Young, A. Deiters, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 5187-5190; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5279-5282; c) A. Goswami, K. Ohtaki, K. Kase, T. Ito, S. Okamoto, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 143-152.
- [113] [Rh(cod)₂]BF₄/BINAP-Katalysatoren wurden intensiv in der Alkincyclotrimerisierung genutzt: a) K. Tanaka, K. Shirasaka, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4697-4699; b) K. Tanaka, G. Nishida, A. Wada, K. Noguchi, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6672-6674; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6510-6512; c) K. Tanaka, K. Toyoda, A. Wada, K. Shirasaka, M. Hirano, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1145-1156; d) K. Tanaka, G. Nishida, M. Ogino, M. Hirano, K. Noguchi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3119-3121; e) G. Nishida, N. Suzuki, K. Noguchi, K. Tanaka, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3489-3492 f) K. Tanaka, K. Takeishi, K. Noguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4586-4587.
- [114] a) K. Tanaka, N. Suzuki, G. Nishida, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3917-3922; b) K. Tanaka, H. Hara, G. Nishida, M. Hirano, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1907-1910.
- [115] Die Synthese und Cycloaddition der Diene **144a** und **144c** sowie die Optimierung dieser Reaktion erfolgte im Rahmen der Diplomarbeit Felix Nissen, Münster **2005**.
- [116] B. Irlinger, A. Bartsch, H.-J. Krämer, P. Mayser, W. Steglich, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1472-1485.

- [117] Y.-L. Leu, L.-S. Shi, A. G. Damu, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 599-601.
- [118] a) B.-N. Su, L. C. Chang, E. J. Park, M. Cuendet, B. D. Santarsiero, A. D. Mesecar, R. G. Mehta, H. H. S. Fong, J. M. Pezzuto, A. D. Kinghorn, *Planta Med.* **2002**, *68*, 730-733; b) S. Nakatsuka, B. Feng, T. Goto, K. Kihara, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3399-3402; c) T. Cohen, R. A. Schambach, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3189-3190.
- [119] G. B. Jones, B. J. Chapman, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5558-5559.
- [120] A. Yasuhara, T. Sakamoto, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 595-596.
- [121] A. Badre, A. Boulanger, E. Abou-Mansour, B. Banaigs, G. Combaut, C. Francisco, *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 528-533.
- [122] Weitere Synthesen von Eudistomin U a) P. Molina, P. M. Fresneda, S. García-Zafra, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3581-3582; b) P. Rocca, F. Marsais, A. Godard, G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7085-7088.
- [123] V. Bocchi, G. Palla, *Synthesis* **1982**, *12*, 1096-1097.
- [124] K. Yasukawa, S. Yamanouchi, M. Takido, *Yakugaku Zasshi* **1981**, *101*, 64-66.
- [125] Die Synthese von 2-Chlor-8-Hydroxychinolin ausgehend von 8-Hydroxychinolin ist literaturbekannt. Viele Reaktionsschritte und geringe Ausbeuten machen diese Synthese jedoch unattraktiv: O. Sigouin, A. L. Beauchamp, *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 460-470.
- [126] T. Storz, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 663-665.
- [127] Sabine Beck, Forschungspraktikum, April **2007**.
- [128] W. W. Prichard, *Org. Syn.* **1955**, *3*, 452-453.
- [129] R. Nietzki, *Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 125-172.
- [130] A. Burger, G. T. Fitchett, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1359-1362.
- [131] I. D. Entwistle, R. A. Johnstone, T. J. Povall, *J. Chem. Soc. Perkin I.* **1975**, 1300-1301.
- [132] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522-524.
- [133] L. Knorr, *Ann.* **1886**, *136*, 69-115.
- [134] a) O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowski, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 2509-2517; b) C. Wolf, G. E. Tumambac, C. N. Villalobos, *Synlett* **2003**, *12*, 1801-1804.
- [135] R. C. Corcoran, S. H. Bang, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6757-6758.
- [136] M. Schlosser, F. Cottet, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4181-4184.
- [137] K. Kase, A. Goswami, K. Ohtaki, E. Tanabe, N. Saino, S. Okamoto, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 931-934.

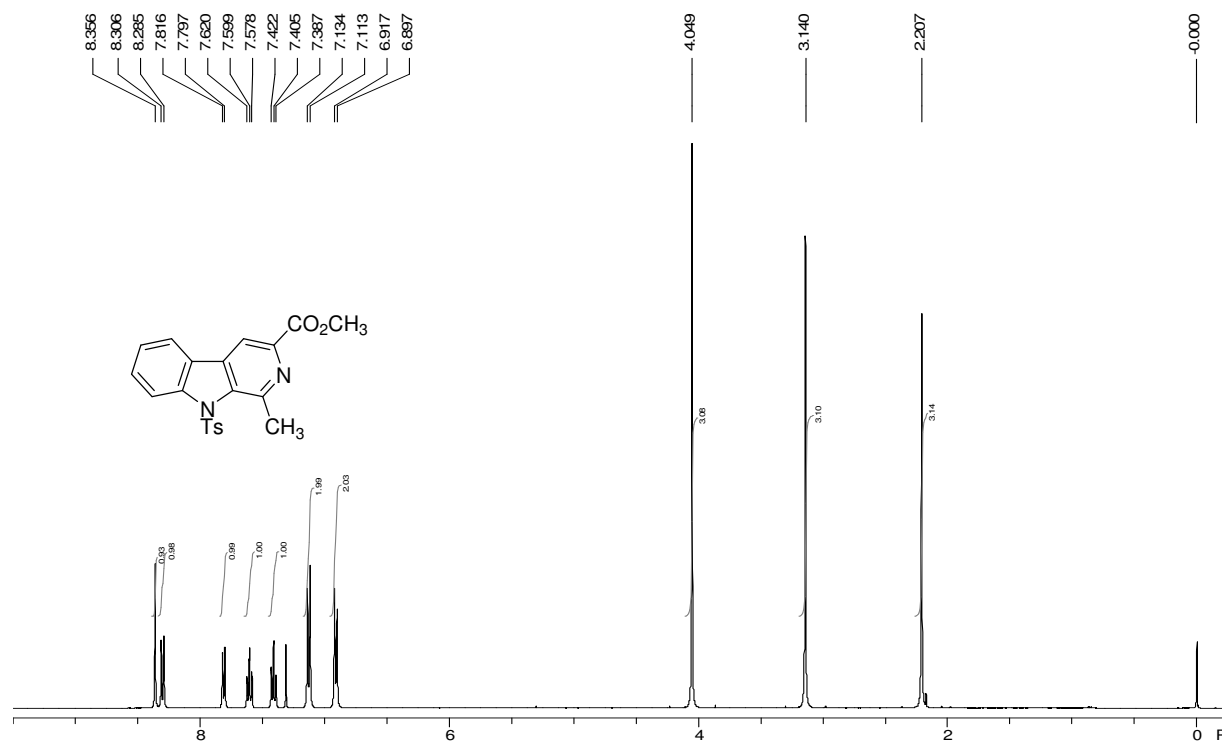
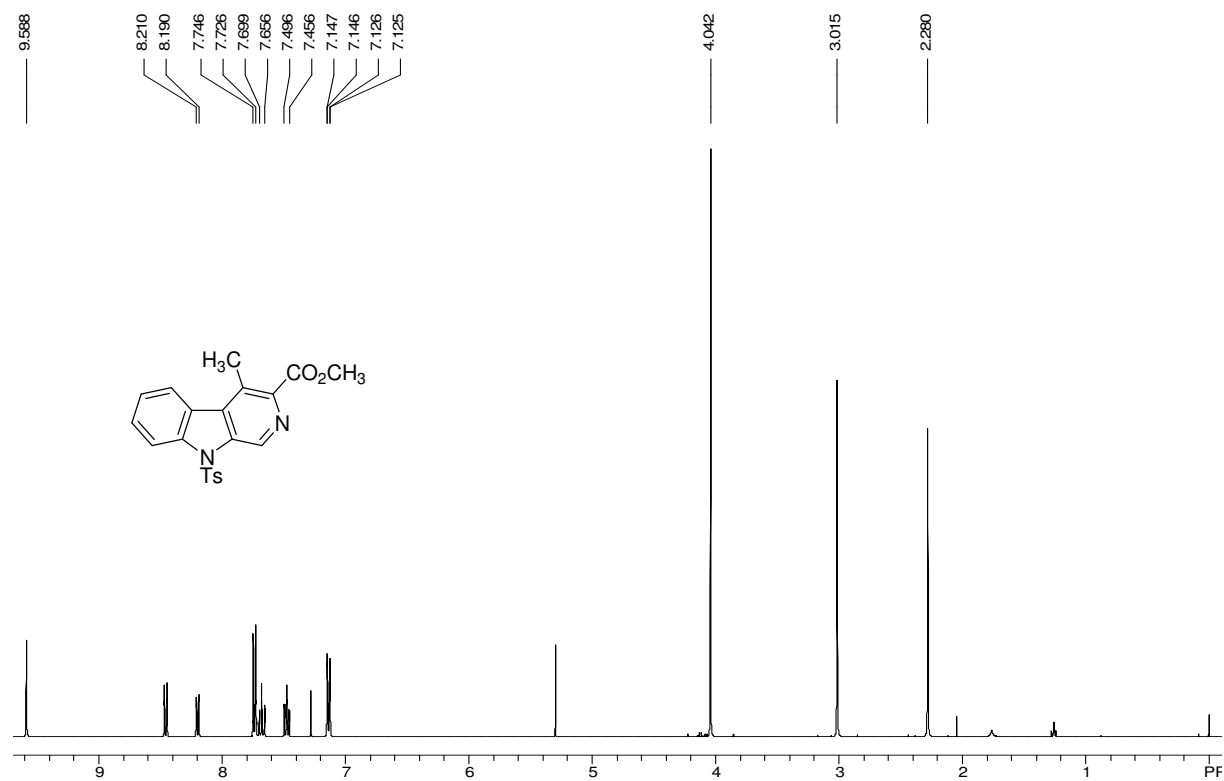
- [138] T. N. Tekavec, A. M. Arif, J. Louie, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7431-7437.
- [139] P. Jacob, III., P. S. Callery, A. T. Shulgin, N. Castagnoli, Jr., *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3627-3629.
- [140] H. Tohmaa, H. Moriokaa, Y. Harayamaa, M. Hashizumea, Y. Kita, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *41*, 6899-6902.
- [141] T. W. Doyle, D. M. Balitz, R. E. Grulich, D. E. Nettleton, S. J. Gould, C. Tann, A. E. Moews, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4595-4598.
- [142] W. L. F. Armaego, C. L. L. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, Elsevier Science, **2003**.
- [143] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- [144] W. W. Prichard, *Org. Synth. Coll. Vol. 3*, 452, 1955.
- [145] L. Brandsma, H. D. Verkruijsse, *Synthesis* **1999**, *10*, 1727-1728.
- [146] A. Varvoglis, *Hypervalent Iodine in Organic Chemistry*, Academic Press, New York and London, **1997**.
- [147] F. Arndt, *Org. Syn.* **1943**, *Coll. Vol. 2*, 165.
- [148] M. Alvaro, H. Garcia, S. Iborra, M. A. Miranda, J. Primo, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 143-148.
- [149] Diplomarbeit, Felix Nissen, Münster **2005**.
- [150] M. Kimber, P. I. Anderberg, M. H. Harding, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3575-3581.
- [151] F. Arndt, *Org. Syn.* **1943**, *Coll. Vol. 2*, 461.
- [152] D. R. Coulson, *Inorg. Synthesis* **1972**, *13*, 121-124.
- [153] L. Brandsma, H. D. Verkruijsse, *Synthesis* **1999**, *10*, 1727-1728.
- [154] T. Ukai, H. Kawazura, Y. Ishii, J. J. Bonnet, J. A. *J. Organometal. Chem.* **1974**, *65*, 253-266.
- [155] K. Schwetlick, *Organikum*, 21. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim.
- [156] H. E. Nursten, *J. Chem. Soc.* **1955**, 3081-3084.
- [157] H. H. Hodgson, F. H. Moore, *J. Chem. Soc.* **1925**, *127*, 2260-2264.
- [158] H. E. Nursten, *J. Chem. Soc.* **1955**, 3081-3084.
- [159] N. Oshima, H. Suzuki, Y. Mora-Oka, *Chem. Lett.* **1984**, *7*, 1161-1164.
- [160] P. Fagan, M. D. Ward, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1698-1719.
- [161] E. Späth, *Monatsh. Chem.* 1920, *41*, 401-403.
- [162] X. Dong, W. Ren, *Zhongguo Yaowu Huaxue Zazhi*, **2003**, *13*, 67-69.
- [163] F. Kehrmann, W. Klopfenstein, *Helv. Chim. Acta* **1923**, *6*, 952-954.

7. Anhang

7.1 Verwendete Abkürzungen

Ac	Acetyl
Äq.	Äquivalente
Ar	Aryl
ATR	abgeschwächte Totalreflexion
BHT	3,5-Di- <i>t</i> -butyl-4-hydroxytoluol
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl)
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
BtCHO	Formylbenzotriazol
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
CAN	Cerium ammonium nitrat
cod	1,5-Cyclooctadien
dba	Dibenzylidenaceton
COSY	correlation spectroscopy
Cp	Cyclopentadienyl
Cp*	1,2,3,4,5-(Pentamethyl)cyclopentadienyl
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DDQ	Dichlordicyanochinon
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
Dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
ES	Elektrospray
Et	Ethyl
EZG	elektronenziehende Gruppe
FD	Felddesorption

FT	Fourier Transformation
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HMDS	Hexamethyldisilazan
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlated
IR	Infrarot
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Me	Methyl
MS	Massenspektrometrie
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NOE	Kern-Overhauser-Effekt
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
Ph	Phenyl
PIDA	Diacetoxiodbenzol
PPE	Polyphosphorsäureester
Py	Pyridin
SEGPPOS	5,5'-Bis(diphenylphosphino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol
<i>T</i>	thermodynamische Temperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TFA	Trifluoroacetyl
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
TMSA	Trimethylsilylacetylen
Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl (Tosyl)
UV/Vis	Ultraviolett/Visuell

7.2 Ausgewählte $^1\text{H-NMR}$ -SpektrenAbbildung 1: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von β -Carbolin **β -184a** (300 MHz, CDCl_3)Abbildung 2: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von β -Carbolin **β -184b** (300 MHz, CDCl_3)

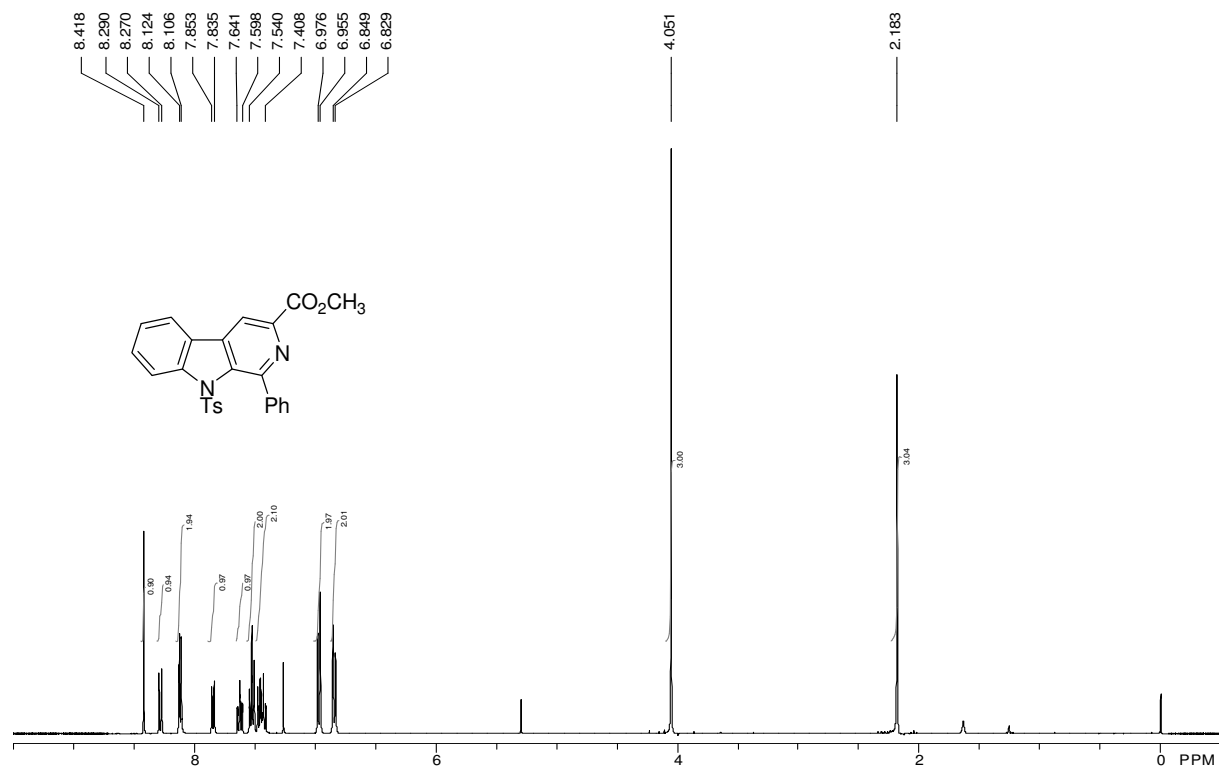


Abbildung 3: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von β -Carbolin β -184i (400 MHz, CDCl_3)

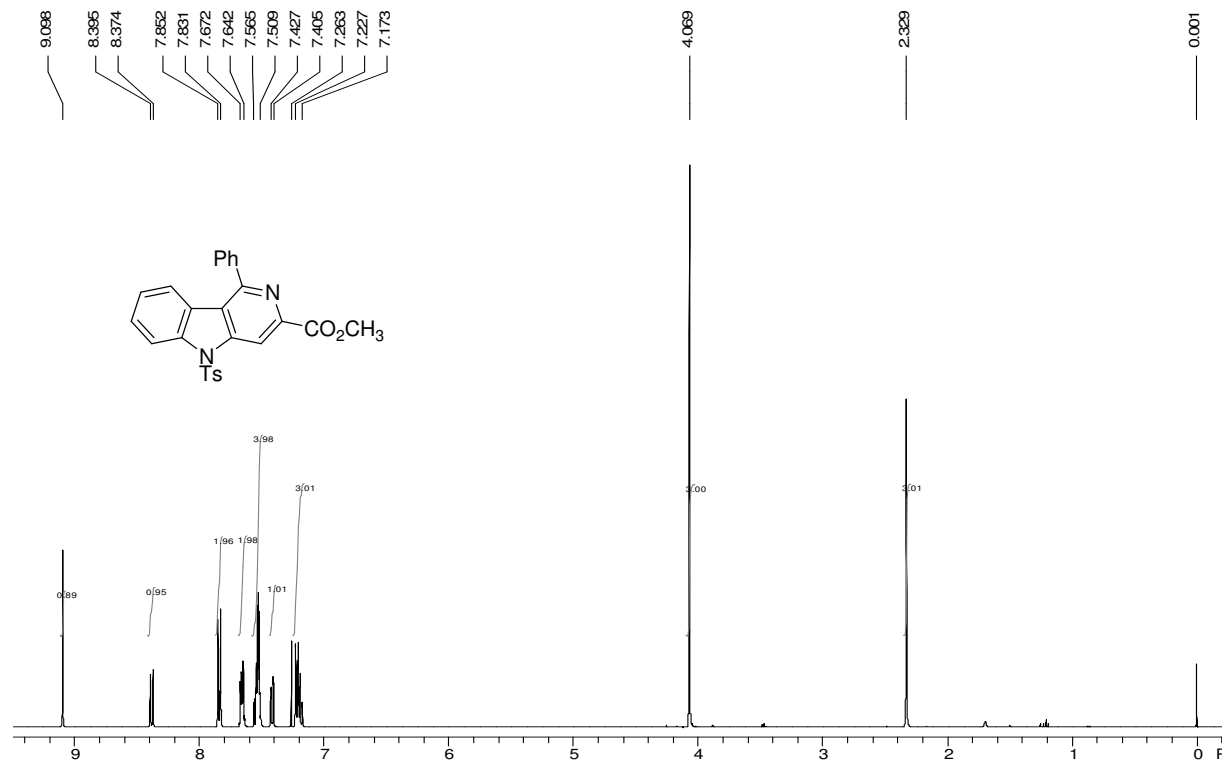


Abbildung 4: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von γ -Carbolin γ -184i (400 MHz, CDCl_3)

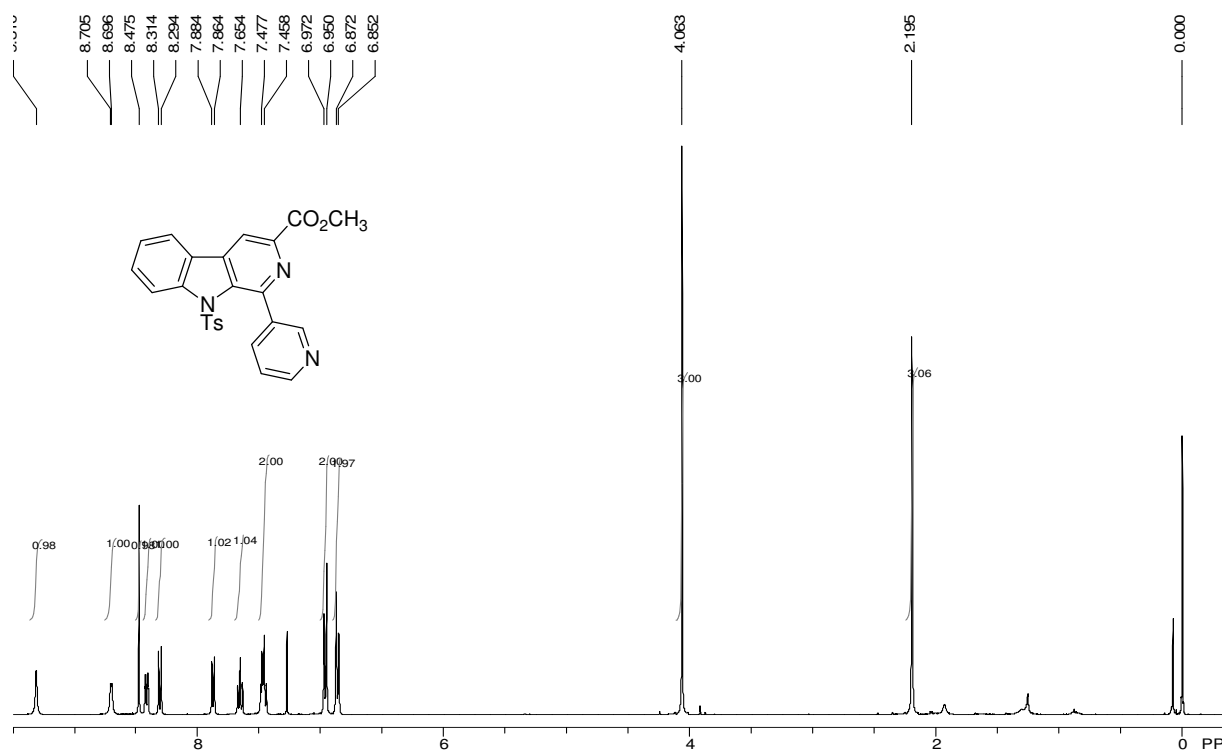


Abbildung 5: ¹H-NMR-Spektrum von β-Carbolin β-184t (400 MHz, CDCl₃)

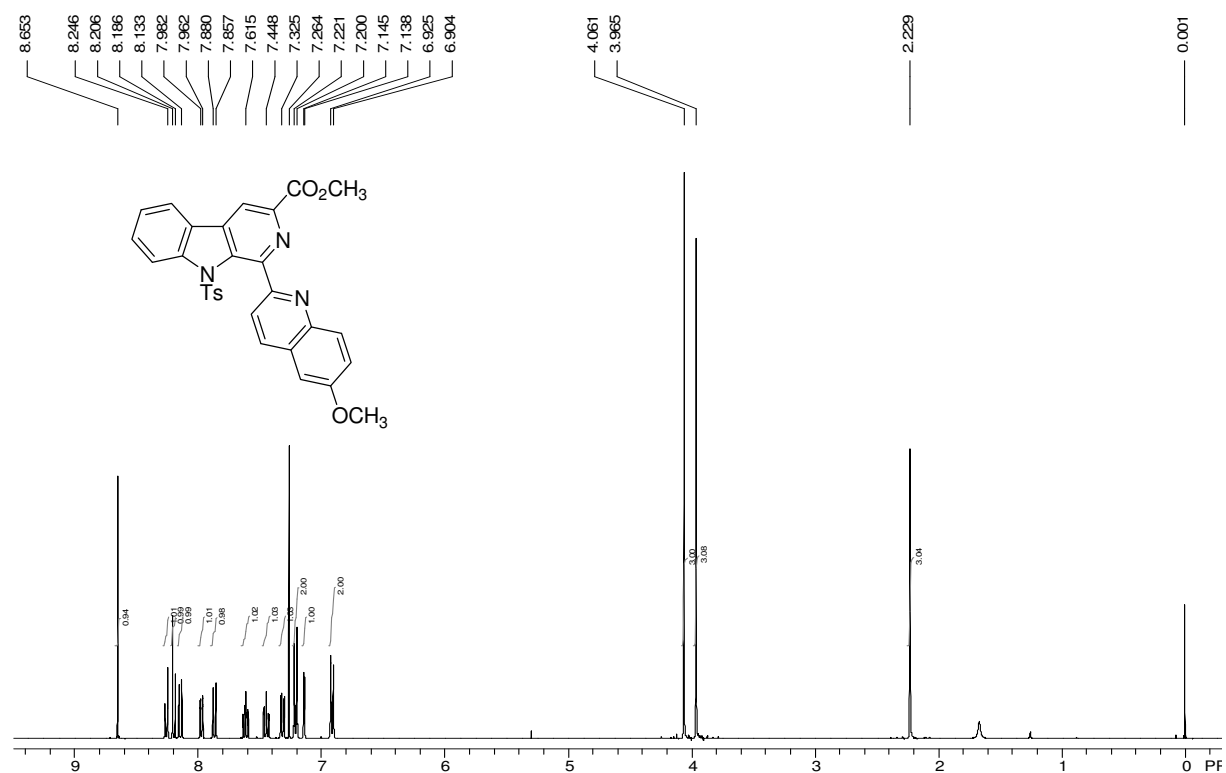


Abbildung 6: ¹H-NMR-Spektrum von β-Carbolin β-184v (400 MHz, CDCl₃)

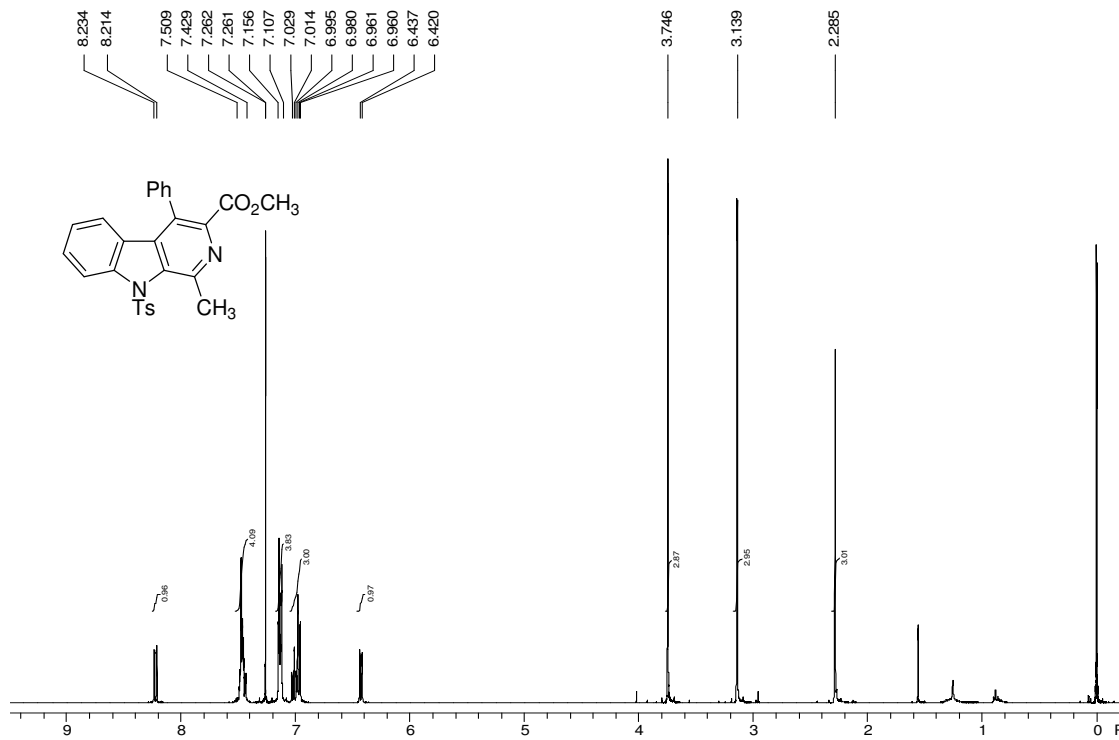


Abbildung 7: ¹H-NMR-Spektrum von β -Carbolin **β -184k** (300 MHz, CDCl₃)

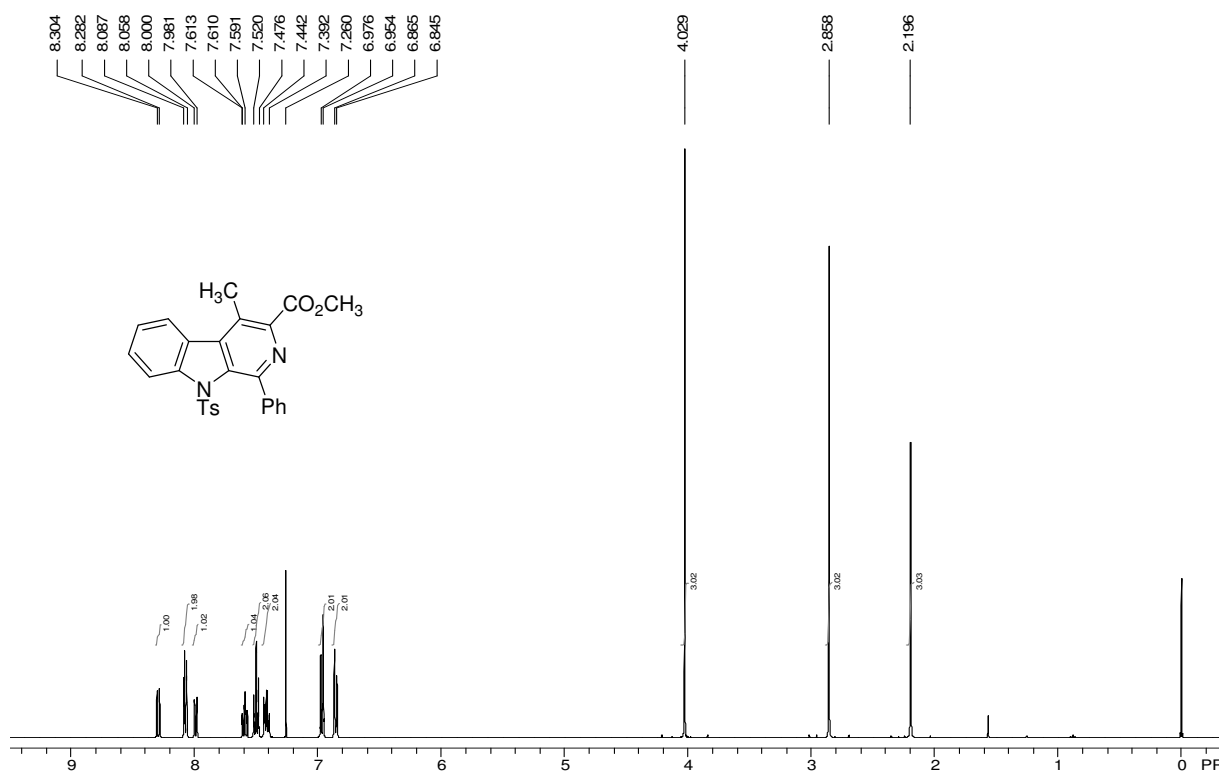
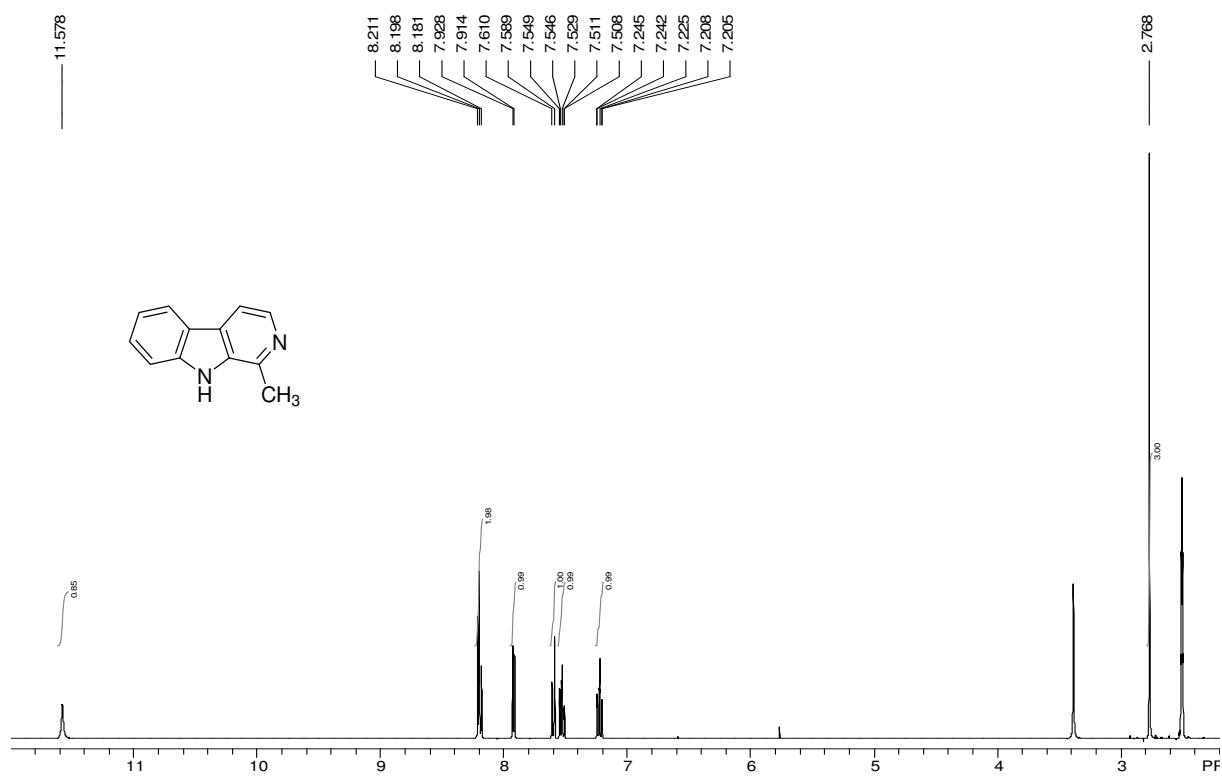
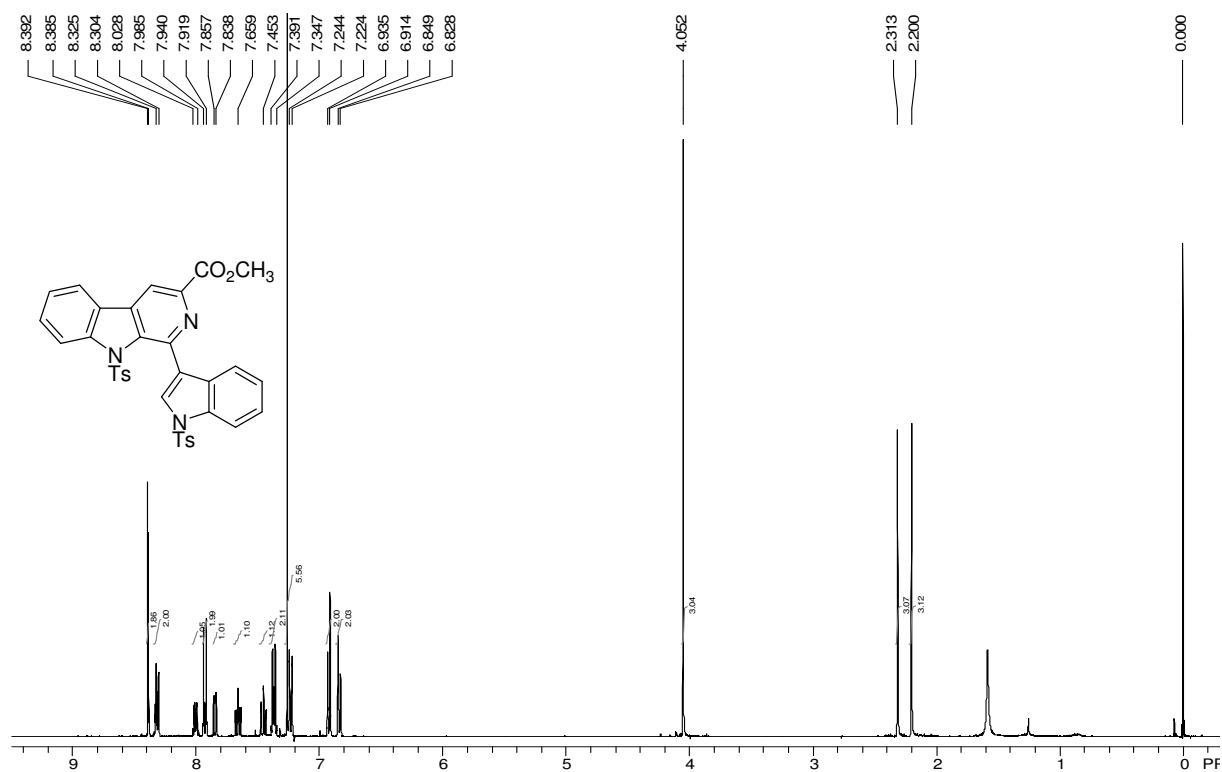


Abbildung 8: ¹H-NMR-Spektrum von β -Carbolin **β -184l** (400 MHz, CDCl₃)

Abbildung 9: ¹H-NMR-Spektrum von Harman (1) (300 MHz, CDCl₃)Abbildung 10: ¹H-NMR-Spektrum von β-Carbolin β-184p (400 MHz, CDCl₃)

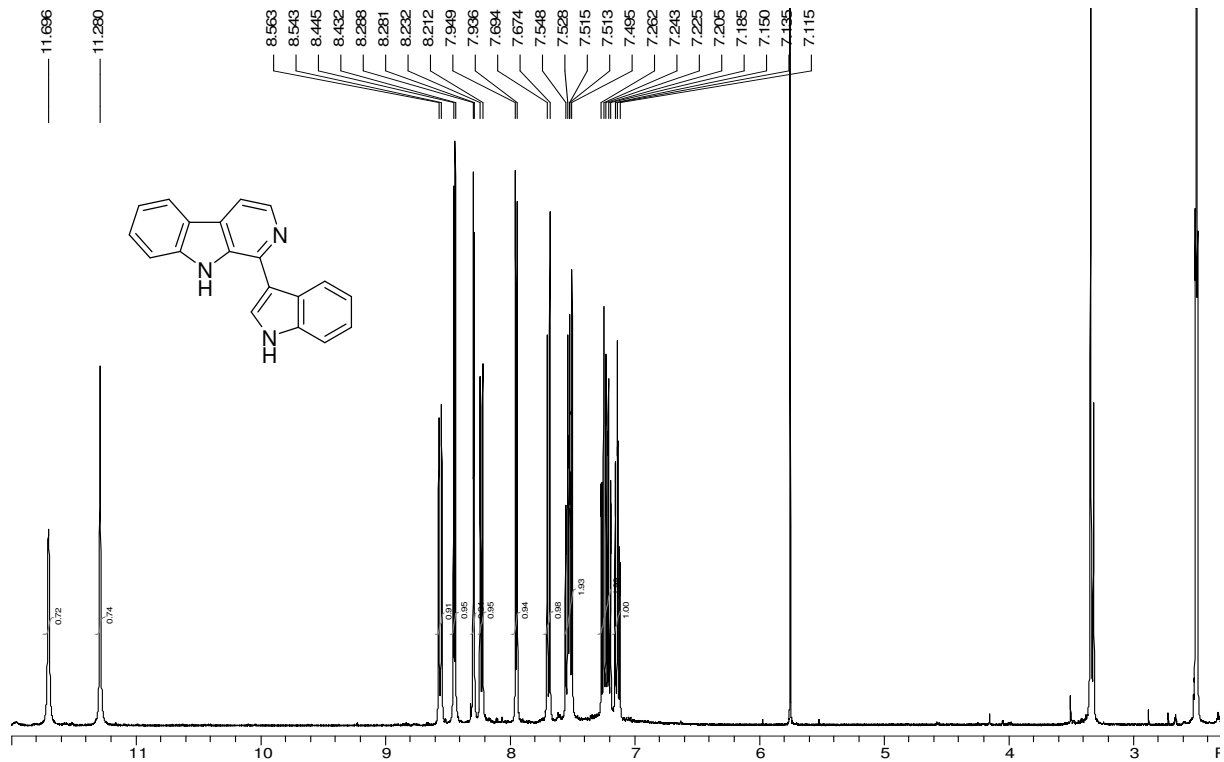


Abbildung 11: ¹H-NMR-Spektrum von Eudistomin U (201) (400 MHz, D₆-DMSO)

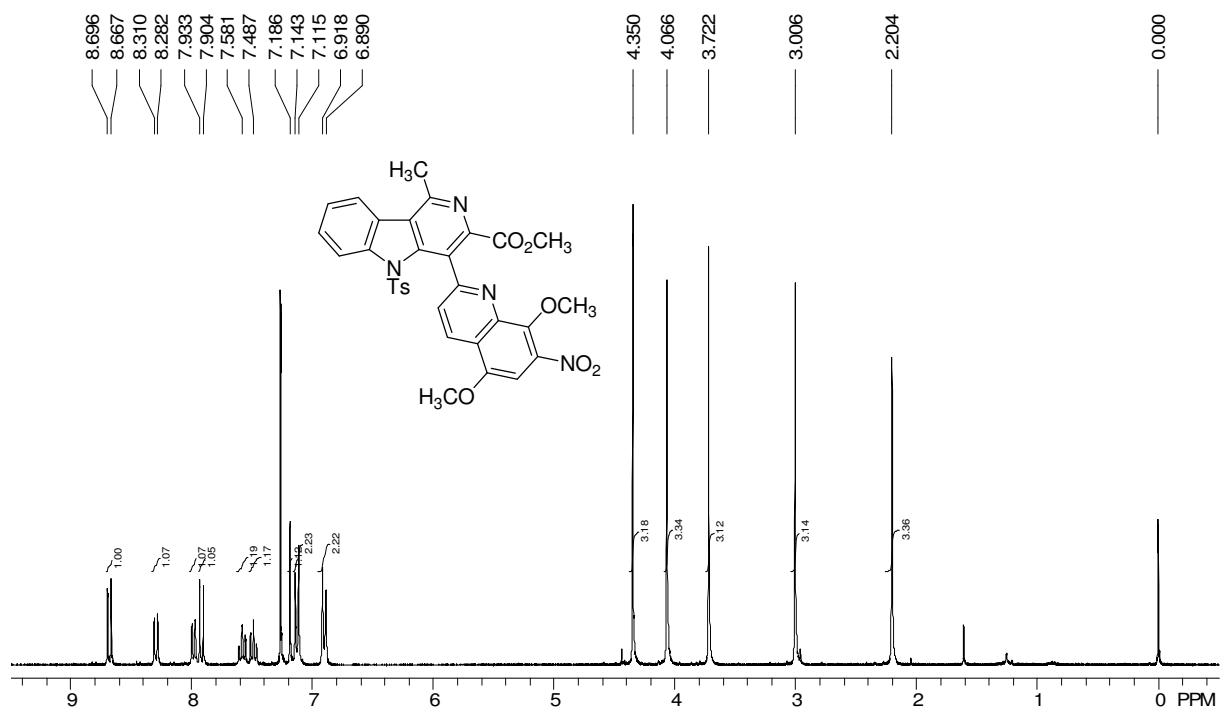
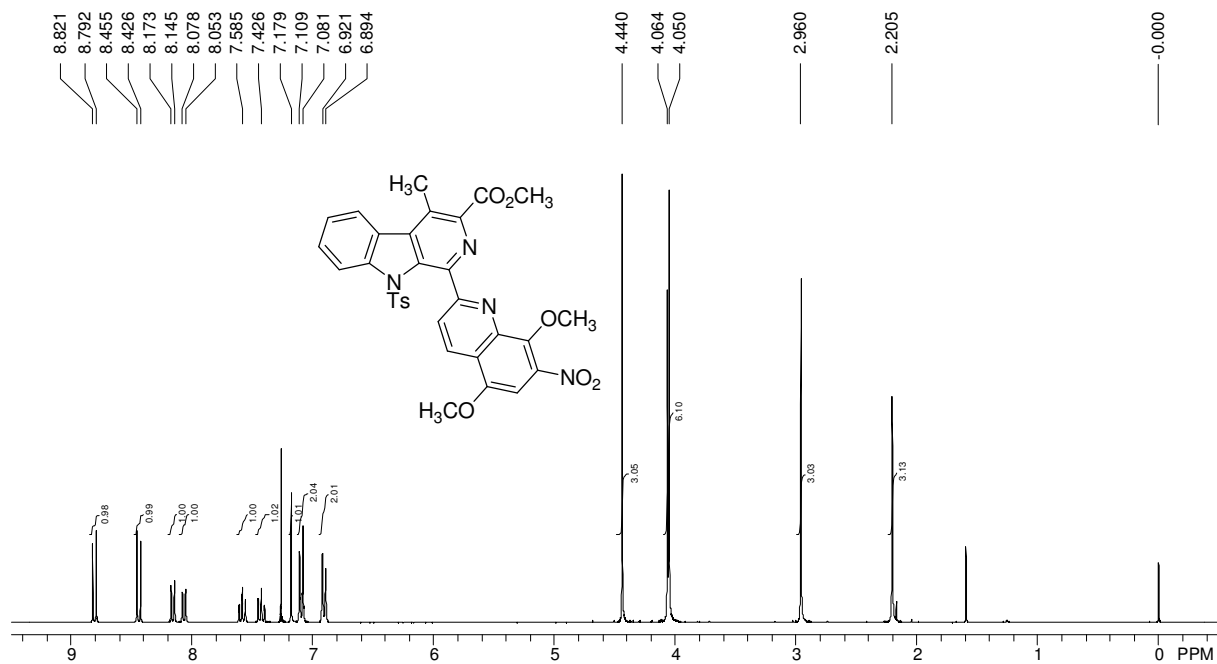
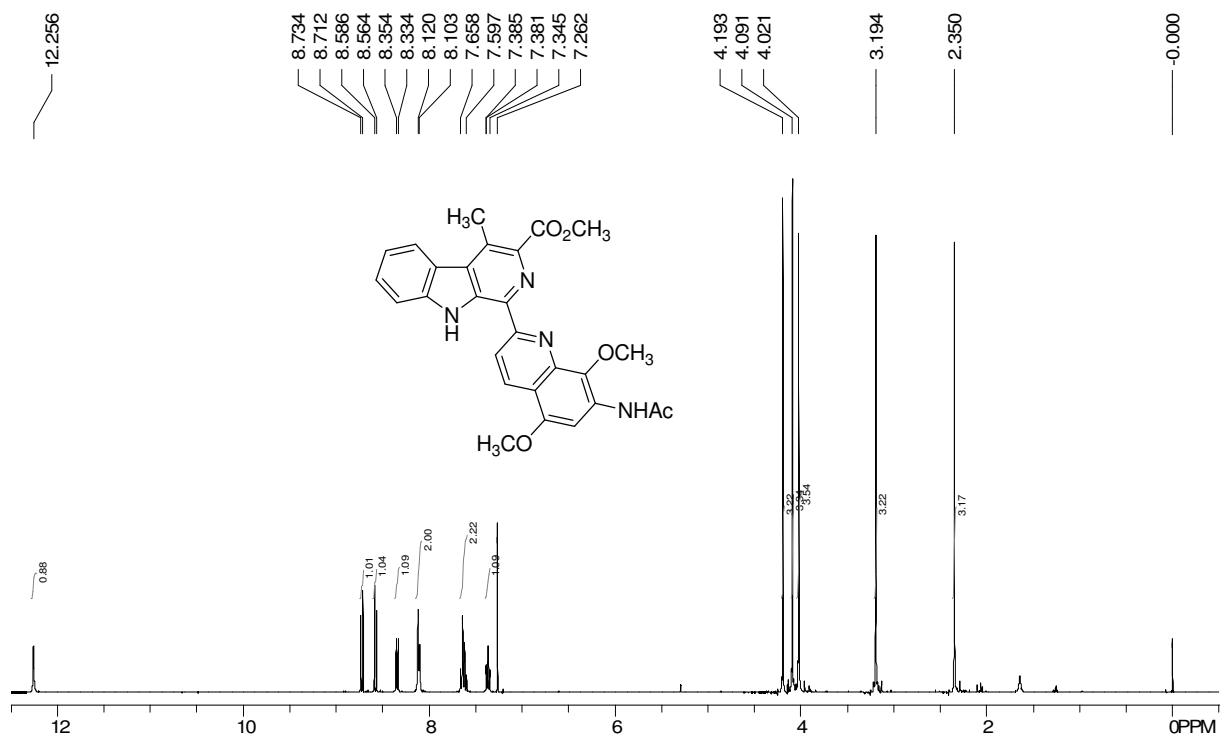


Abbildung 12: ¹H-NMR-Spektrum von γ -Carbolin γ -237 (400 MHz, CDCl₃)

Abbildung 13: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von β -Carbolin β -237 (400 MHz, CDCl_3)Abbildung 14: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **240** (400 MHz, CDCl_3)

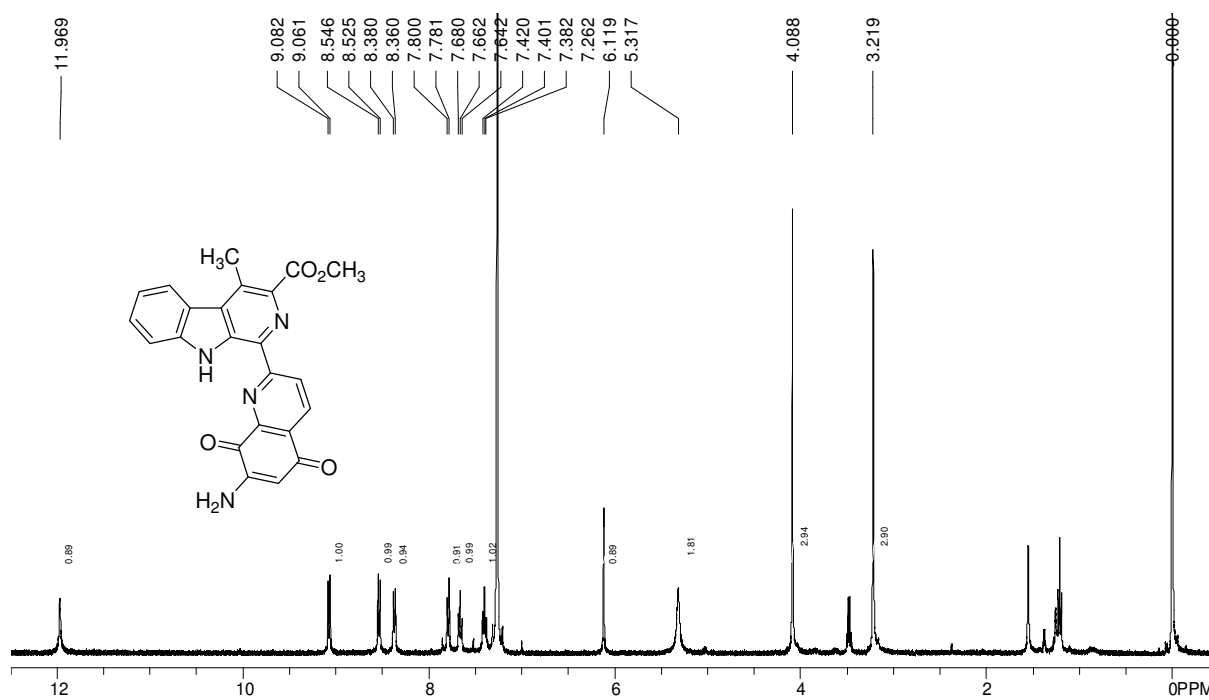


Abbildung 15: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Lavendamycinmethylester **42** (400 MHz, CDCl_3)

7.3 Kristallstrukturanalysen

7.3.1 Kristallstrukturanalyse von 240

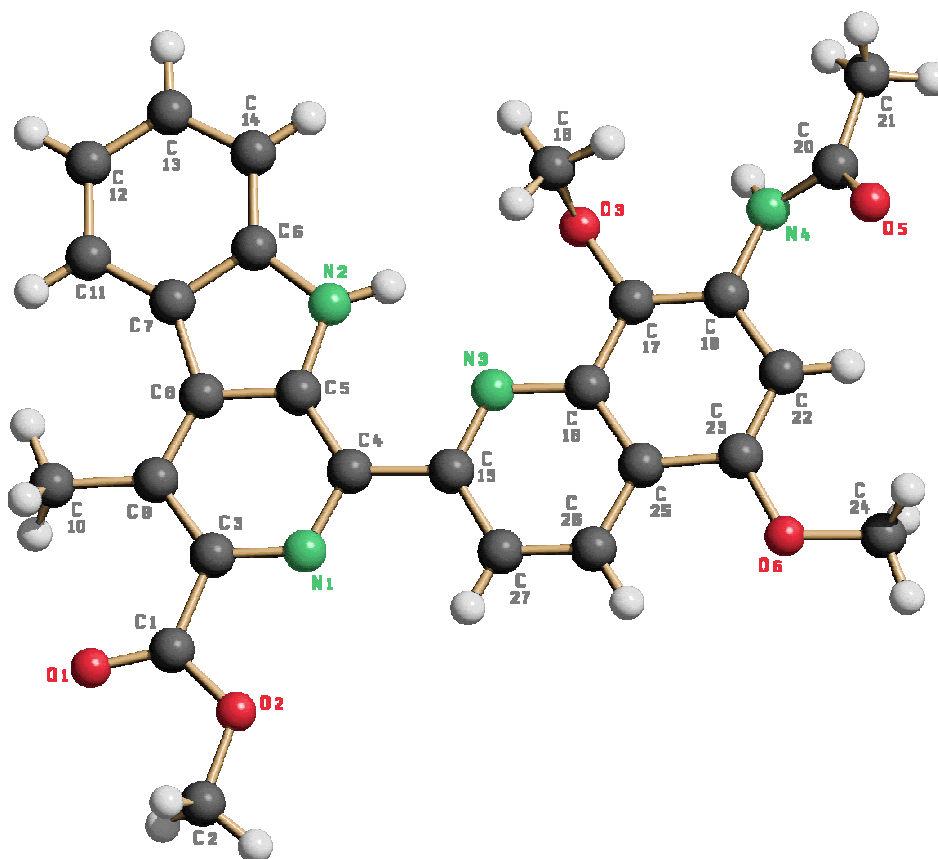


Abbildung 16: Kristallstrukturanalyse von 240

Tabelle 1: Kristallstrukturdaten von 240

Summenformel	$C_{27}H_{24}N_4O_5$	
Molgewicht	484.5 g mol^{-1}	
Absorption	$\mu = 0.80 \text{ mm}^{-1}$	
Kristallgröße	$0.032 \times 0.064 \times 0.58 \text{ mm}^3$ gelbe Nadel	
Raumgruppe	P -1 (triklin)	
Gitterkonstanten	$a = 4.646(10) \text{ \AA}$	$\alpha = 102.06(9)^\circ$
	$b = 13.81(3) \text{ \AA}$	$\beta = 95.23(10)^\circ$
	$c = 18.77(2) \text{ \AA}$	$\gamma = 96.85(11)^\circ$
	$V = 1161(3) \text{ \AA}^3$	$z = 2$
		$F(000) = 508$
Temperatur	-80°C	
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.386 \text{ g cm}^{-3}$	

<u>Datensammlung</u>	
Diffraktometer	Turbo CAD 4
Strahlung	Cu-K α Graphitmonochromator
Scan – Typ	$\omega/2\Theta$ -scans
Scan – Breite	$0.9^\circ + 0.14 \cdot \tan(\Theta)$
Meßbereich	$2^\circ \leq \Theta < 70^\circ$ $-5 \leq h \leq 0$ $-16 \leq k \leq 16$ $-22 \leq l \leq 22$
Reflexzahl:	
gemessen	4993
unabhängige	4412 ($R_{\text{int}} = 0.0539$)
beobachtete	2069 ($ F /\sigma$ (F) > 4.0)
<u>Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung</u>	
Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SHELXS-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 331 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1159 \cdot P)^2]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 \cdot F_o^2)/3$. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	$wR2 = 0.2533$ ($R1 = 0.0834$ für beobachtete Reflexe, 0.1833 für alle Reflexe)
Fitgüte	$S = 0.976$

Tabelle 2: Bindungslängen [Å] für **240**

O(1)-C(1)	1.198(6)	C(5)-C(8)	1.394(7)
O(2)-C(1)	1.313(6)	C(6)-C(14)	1.392(7)
O(2)-C(2)	1.441(6)	C(6)-C(7)	1.409(7)
O(3)-C(17)	1.380(6)	C(7)-C(11)	1.387(7)
O(3)-C(18)	1.416(7)	C(7)-C(8)	1.463(7)
N(4)-C(20)	1.336(6)	C(8)-C(9)	1.400(7)
N(4)-C(19)	1.425(6)	C(9)-C(10)	1.505(7)
O(5)-C(20)	1.229(6)	C(11)-C(12)	1.383(7)
O(6)-C(23)	1.360(6)	C(12)-C(13)	1.382(8)
O(6)-C(24)	1.419(6)	C(13)-C(14)	1.352(8)
N(1)-C(4)	1.337(6)	C(15)-C(27)	1.403(7)
N(1)-C(3)	1.342(6)	C(16)-C(25)	1.406(7)
N(2)-C(5)	1.369(6)	C(16)-C(17)	1.420(7)
N(2)-C(6)	1.380(6)	C(17)-C(19)	1.359(7)
N(3)-C(15)	1.330(6)	C(19)-C(22)	1.406(7)
N(3)-C(16)	1.362(6)	C(20)-C(21)	1.485(7)
C(1)-C(3)	1.512(7)	C(22)-C(23)	1.373(7)
C(3)-C(9)	1.393(7)	C(23)-C(25)	1.431(7)
C(4)-C(5)	1.396(7)	C(25)-C(26)	1.414(7)
C(4)-C(15)	1.467(7)	C(26)-C(27)	1.345(7)

N(2)-H(2)	0.8800	C(18)-H(18A)	0.9800
N(4)-H(4)	0.8800	C(18)-H(18B)	0.9800
C(2)-H(2A)	0.9800	C(18)-H(18C)	0.9800
C(2)-H(2B)	0.9800	C(21)-H(21A)	0.9800
C(2)-H(2C)	0.9800	C(21)-H(21B)	0.9800
C(10)-H(10A)	0.9800	C(21)-H(21C)	0.9800
C(10)-H(10B)	0.9800	C(22)-H(22)	0.9500
C(10)-H(10C)	0.9800	C(24)-H(24A)	0.9800
C(11)-H(11)	0.9500	C(24)-H(24B)	0.9800
C(12)-H(12)	0.9500	C(24)-H(24C)	0.9800
C(13)-H(13)	0.9500	C(26)-H(26)	0.9500
C(14)-H(14)	0.9500	C(27)-H(27)	0.9500

Tabelle 3: Bindungswinkel [°] für 240

C(1)-O(2)-C(2)	115.5(4)	C(13)-C(14)-C(6)	117.9(5)
C(17)-O(3)-C(18)	113.6(4)	N(3)-C(15)-C(27)	123.0(5)
C(20)-N(4)-C(19)	125.5(4)	N(3)-C(15)-C(4)	115.5(5)
C(23)-O(6)-C(24)	117.3(4)	C(27)-C(15)-C(4)	121.4(4)
C(4)-N(1)-C(3)	120.3(5)	N(3)-C(16)-C(25)	122.7(4)
C(5)-N(2)-C(6)	108.5(4)	N(3)-C(16)-C(17)	117.9(4)
C(15)-N(3)-C(16)	117.6(4)	C(25)-C(16)-C(17)	119.4(4)
O(1)-C(1)-O(2)	123.1(5)	C(19)-C(17)-O(3)	120.6(4)
O(1)-C(1)-C(3)	124.4(5)	C(19)-C(17)-C(16)	120.0(4)
O(2)-C(1)-C(3)	112.5(4)	O(3)-C(17)-C(16)	119.5(4)
N(1)-C(3)-C(9)	124.4(4)	C(17)-C(19)-C(22)	121.7(4)
N(1)-C(3)-C(1)	113.9(5)	C(17)-C(19)-N(4)	118.0(4)
C(9)-C(3)-C(1)	121.7(4)	C(22)-C(19)-N(4)	120.2(4)
N(1)-C(4)-C(5)	118.9(5)	O(5)-C(20)-N(4)	121.8(5)
N(1)-C(4)-C(15)	117.8(5)	O(5)-C(20)-C(21)	121.4(5)
C(5)-C(4)-C(15)	123.3(4)	N(4)-C(20)-C(21)	116.8(4)
N(2)-C(5)-C(8)	110.2(5)	C(23)-C(22)-C(19)	119.5(5)
N(2)-C(5)-C(4)	128.4(5)	O(6)-C(23)-C(22)	125.9(5)
C(8)-C(5)-C(4)	121.4(4)	O(6)-C(23)-C(25)	113.7(4)
N(2)-C(6)-C(14)	128.4(5)	C(22)-C(23)-C(25)	120.4(5)
N(2)-C(6)-C(7)	109.4(4)	C(16)-C(25)-C(26)	117.4(5)
C(14)-C(6)-C(7)	122.2(5)	C(16)-C(25)-C(23)	119.0(4)
C(11)-C(7)-C(6)	118.1(5)	C(26)-C(25)-C(23)	123.6(5)
C(11)-C(7)-C(8)	136.1(5)	C(27)-C(26)-C(25)	119.5(5)
C(6)-C(7)-C(8)	105.7(4)	C(26)-C(27)-C(15)	119.7(5)
C(5)-C(8)-C(9)	119.1(5)	C(6)-N(2)-H(2)	126.00
C(5)-C(8)-C(7)	106.1(4)	C(5)-N(2)-H(2)	126.00
C(9)-C(8)-C(7)	134.8(5)	C(19)-N(4)-H(4)	117.00
C(3)-C(9)-C(8)	116.0(5)	C(20)-N(4)-H(4)	117.00
C(3)-C(9)-C(10)	124.0(4)	O(2)-C(2)-H(2A)	110.00
C(8)-C(9)-C(10)	120.0(5)	O(2)-C(2)-H(2B)	109.00
C(12)-C(11)-C(7)	119.0(5)	O(2)-C(2)-H(2C)	109.00
C(13)-C(12)-C(11)	121.4(5)	H(2A)-C(2)-H(2B)	109.00
C(14)-C(13)-C(12)	121.3(5)	H(2A)-C(2)-H(2C)	109.00

H(2B)-C(2)-H(2C)	109.00	C(12)-C(13)-H(13)	119.00
C(9)-C(10)-H(10A)	109.00	C(14)-C(13)-H(13)	119.00
C(9)-C(10)-H(10B)	109.00	C(6)-C(14)-H(14)	121.00
C(9)-C(10)-H(10C)	109.00	C(13)-C(14)-H(14)	121.00
H(10A)-C(10)-H(10B)	110.00	O(3)-C(18)-H(18A)	109.00
H(10A)-C(10)-H(10C)	110.00	O(3)-C(18)-H(18B)	109.00
H(10B)-C(10)-H(10C)	110.00	O(3)-C(18)-H(18C)	110.00
C(7)-C(11)-H(11)	120.00		
C(12)-C(11)-H(11)	121.00		
C(11)-C(12)-H(12)	119.00		
C(13)-C(12)-H(12)	119.00		

Tabelle 4: Torsionswinkel [°] für 240

C(2)-O(2)-C(1)-O(1)	-0.2(8)	C(5)-C(8)-C(9)-C(10)	179.9(5)
C(2)-O(2)-C(1)-C(3)	179.9(4)	C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	1.9(9)
C(4)-N(1)-C(3)-C(9)	-1.0(7)	C(6)-C(7)-C(11)-C(12)	-0.1(7)
C(4)-N(1)-C(3)-C(1)	-179.9(4)	N(1)-C(4)-C(15)-C(27)	0.3(7)
O(1)-C(1)-C(3)-N(1)	178.5(5)	C(5)-C(4)-C(15)-C(27)	-179.8(5)
O(2)-C(1)-C(3)-N(1)	-1.6(6)	C(15)-N(3)-C(16)-C(25)	-0.6(7)
O(1)-C(1)-C(3)-C(9)	-0.4(8)	C(15)-N(3)-C(16)-C(17)	179.1(5)
O(2)-C(1)-C(3)-C(9)	179.5(5)	C(18)-O(3)-C(17)-C(19)	-88.9(6)
C(3)-N(1)-C(4)-C(5)	0.6(7)	C(18)-O(3)-C(17)-C(16)	92.4(6)
C(3)-N(1)-C(4)-C(15)	-179.5(4)	N(3)-C(16)-C(17)-C(19)	179.0(4)
C(6)-N(2)-C(5)-C(8)	1.5(5)	C(25)-C(16)-C(17)-C(19)	-1.4(7)
C(6)-N(2)-C(5)-C(4)	-178.0(5)	N(3)-C(16)-C(17)-O(3)	-2.3(7)
N(1)-C(4)-C(5)-N(2)	179.1(5)	C(25)-C(16)-C(17)-O(3)	177.4(4)
C(15)-C(4)-C(5)-N(2)	-0.8(8)	O(3)-C(17)-C(19)-C(22)	-176.7(4)
N(1)-C(4)-C(5)-C(8)	-0.4(7)	C(16)-C(17)-C(19)-C(22)	2.0(7)
C(15)-C(4)-C(5)-C(8)	179.7(4)	O(3)-C(17)-C(19)-N(4)	-0.2(7)
C(5)-N(2)-C(6)-C(14)	177.4(5)	C(16)-C(17)-C(19)-N(4)	178.6(4)
C(5)-N(2)-C(6)-C(7)	-2.0(5)	C(20)-N(4)-C(19)-C(17)	135.4(5)
N(2)-C(6)-C(7)-C(11)	-179.4(4)	C(20)-N(4)-C(19)-C(22)	-47.9(7)
C(14)-C(6)-C(7)-C(11)	1.1(7)	C(19)-N(4)-C(20)-O(5)	2.7(8)
N(2)-C(6)-C(7)-C(8)	1.7(5)	C(19)-N(4)-C(20)-C(21)	-177.5(4)
C(14)-C(6)-C(7)-C(8)	-177.8(5)	C(17)-C(19)-C(22)-C(23)	-1.4(7)
N(2)-C(5)-C(8)-C(9)	-179.0(4)	N(4)-C(19)-C(22)-C(23)	-177.9(5)
C(4)-C(5)-C(8)-C(9)	0.6(7)	C(24)-O(6)-C(23)-C(22)	-5.6(7)
N(2)-C(5)-C(8)-C(7)	-0.4(5)	C(24)-O(6)-C(23)-C(25)	173.7(4)
C(4)-C(5)-C(8)-C(7)	179.1(4)	C(19)-C(22)-C(23)-O(6)	179.5(5)
C(11)-C(7)-C(8)-C(5)	-179.3(6)	C(19)-C(22)-C(23)-C(25)	0.2(7)
C(6)-C(7)-C(8)-C(5)	-0.8(5)	N(3)-C(16)-C(25)-C(26)	-0.2(7)
C(11)-C(7)-C(8)-C(9)	-1.2(10)	C(17)-C(16)-C(25)-C(26)	-179.8(5)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	177.4(5)	N(3)-C(16)-C(25)-C(23)	179.9(4)
N(1)-C(3)-C(9)-C(8)	1.2(7)	C(17)-C(16)-C(25)-C(23)	0.2(7)
C(1)-C(3)-C(9)-C(8)	179.9(5)	O(6)-C(23)-C(25)-C(16)	-179.0(4)
N(1)-C(3)-C(9)-C(10)	-179.7(5)	C(22)-C(23)-C(25)-C(16)	0.3(7)
C(1)-C(3)-C(9)-C(10)	-0.9(8)	O(6)-C(23)-C(25)-C(26)	1.0(7)
C(5)-C(8)-C(9)-C(3)	-1.0(7)	C(22)-C(23)-C(25)-C(26)	-179.6(5)
C(7)-C(8)-C(9)-C(3)	-178.9(5)	C(16)-C(25)-C(26)-C(27)	1.4(7)

C(23)-C(25)-C(26)-C(27)	-178.7(5)	N(2)-C(6)-C(14)-C(13)	179.9(5)
C(25)-C(26)-C(27)-C(15)	-1.8(8)	C(7)-C(6)-C(14)-C(13)	-0.7(8)
N(3)-C(15)-C(27)-C(26)	1.1(8)	C(16)-N(3)-C(15)-C(27)	0.1(7)
C(4)-C(15)-C(27)-C(26)	179.5(5)	C(16)-N(3)-C(15)-C(4)	-178.3(4)
C(8)-C(7)-C(11)-C(12)	178.3(5)	N(1)-C(4)-C(15)-N(3)	178.7(4)
C(7)-C(11)-C(12)-C(13)	-1.1(8)	C(5)-C(4)-C(15)-N(3)	-1.4(7)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	1.5(9)		
C(12)-C(13)-C(14)-C(6)	-0.6(8)		

Tabelle 5: Wasserstoffbrückenbindungen [\AA und $^\circ$] für **240**

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (DHA)
N(2)-H(2)...N(3)	0.88	2.17	2.693(7)	117.6
N(4)-H(4)...O(5)#1	0.88	1.98	2.824(8)	160.0

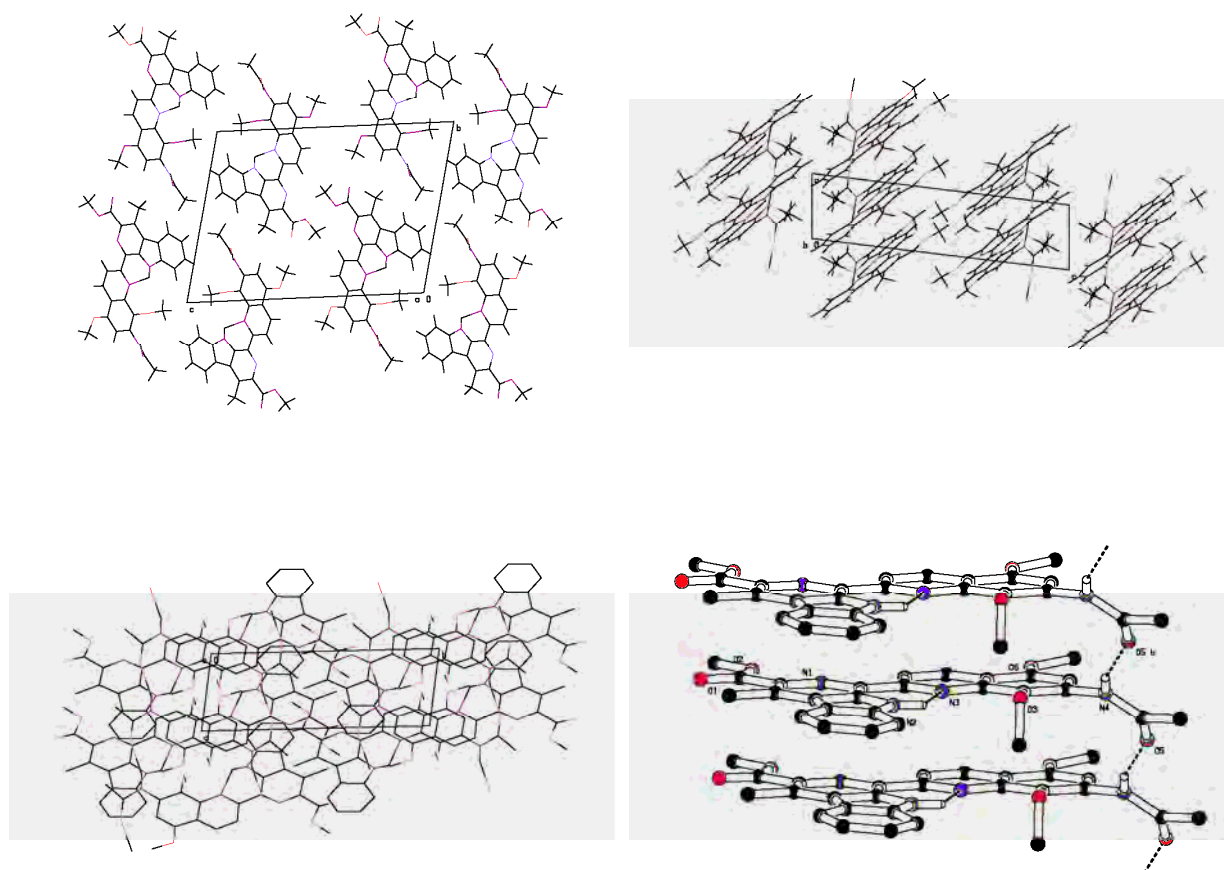


Abbildung 17: Kristallstruktur von **240**

7.3.2 Kristallstrukturanalyse von Lavendamycinmethylester (42)

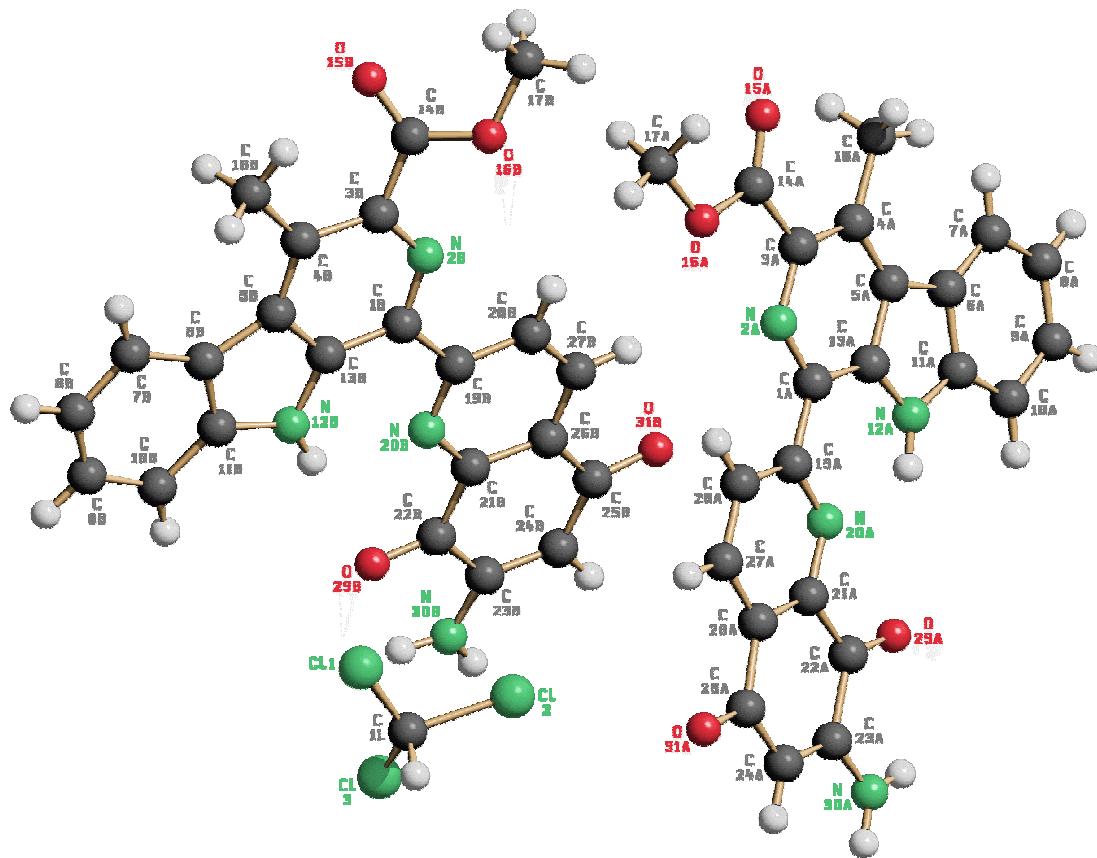


Abbildung 18: Kristallstrukturanalyse von 42

Tabelle 6: Kristallstrukturdaten von 42

Summenformel	2(C ₂₃ H ₁₆ N ₄ O ₄),CHCl ₃	
Molgewicht	944.2 g mol ⁻¹	
Absorption	μ = 2.581 mm ⁻¹ Korrektur mit Psiscans	
Transmission	T _{min} = 0.43, T _{max} = 0.99	
Kristallgröße	0.064 x 0.256 x 0.512	mm ³ roter Block
Raumgruppe	P 2 ₁ /c (monoklin)	
Gitterkonstanten	a = 14.314(4) Å	
	b = 38.714(5) Å	β = 92.16(2)°
	c = 7.495(2) Å	
	V = 4150(2) Å ³	z = 4 F(000) = 1944
Temperatur	-80 °C	
Dichte	d _{rön} = 1.511 g cm ⁻³	

Datensammlung

Diffraktometer	Turbo CAD4
Strahlung	Cu-K _α Graphitmonochromator
Scan – Typ	w/2θ-scans

Scan – Breite	$0.9+0.14*\tan(q)^\circ$
Meßbereich	$2^\circ \leq \Theta \leq 70^\circ$ $-17 \leq h \leq 17$ $-47 \leq k \leq 0$ $-9 \leq l \leq 0$
Reflexzahl:	
gemessen	8634
unabhängige	7853 ($R_{\text{int}} = 0.0837$)
beobachtete	3185 ($ F /\sigma$ (F) > 4.0)
<u>Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung</u>	
Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SHELXS-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 599 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w=1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1945*P)^2]$ wobei $P=(\text{Max}(F_o^2,0)+2*F_o^2)/3$. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	$wR2 = 0.3849$ ($R1=0.1258$ für beobachtete Reflexe, 0.2660 für alle Reflexe)
Fitgüte	$S = 0.991$
Bemerkung	Struktur enthält zwei unabhängige Moleküle und 1 Mol
Lösungsmittel	

Tabelle 7: Bindungslängen [Å] für 42

C(1A)-N(2A)	1.330(10)	C(14A)-O(16A)	1.340(9)
C(1A)-C(13A)	1.426(11)	O(16A)-C(17A)	1.449(10)
C(1A)-C(19A)	1.454(10)	C(17A)-H(17A)	0.9800
N(2A)-C(3A)	1.348(10)	C(17A)-H(17B)	0.9800
C(3A)-C(4A)	1.415(11)	C(17A)-H(17C)	0.9800
C(3A)-C(14A)	1.500(12)	C(18A)-H(18A)	0.9800
C(4A)-C(5A)	1.377(12)	C(18A)-H(18B)	0.9800
C(4A)-C(18A)	1.517(11)	C(18A)-H(18C)	0.9800
C(5A)-C(13A)	1.420(10)	C(19A)-N(20A)	1.329(10)
C(5A)-C(6A)	1.466(11)	C(19A)-C(28A)	1.403(10)
C(6A)-C(7A)	1.386(11)	N(20A)-C(21A)	1.320(9)
C(6A)-C(11A)	1.406(12)	C(21A)-C(26A)	1.379(10)
C(7A)-C(8A)	1.405(12)	C(21A)-C(22A)	1.477(11)
C(7A)-H(7A)	0.9500	C(22A)-O(29A)	1.222(9)
C(8A)-C(9A)	1.371(12)	C(22A)-C(23A)	1.501(11)
C(8A)-H(8A)	0.9500	C(23A)-N(30A)	1.323(11)
C(9A)-C(10A)	1.405(11)	C(23A)-C(24A)	1.358(11)
C(9A)-H(9A)	0.9500	C(24A)-C(25A)	1.426(12)
C(10A)-C(11A)	1.398(11)	C(24A)-H(24A)	0.9500
C(10A)-H(10A)	0.9500	C(25A)-O(31A)	1.224(10)
C(11A)-N(12A)	1.379(10)	C(25A)-C(26A)	1.487(11)
N(12A)-C(13A)	1.355(10)	C(26A)-C(27A)	1.397(11)
N(12A)-H(12A)	0.8800	C(27A)-C(28A)	1.373(11)
C(14A)-O(15A)	1.191(9)	C(27A)-H(27A)	0.9500

C(28A)-H(28A)	0.9500	N(12B)-H(12B)	0.8800
N(30A)-H(30A)	0.8800	C(14B)-O(15B)	1.201(10)
N(30A)-H(30B)	0.8800	C(14B)-O(16B)	1.323(10)
Cl(1)-C(1L)	1.567(15)	O(16B)-C(17B)	1.443(11)
Cl(2)-C(1L)	1.885(19)	C(17B)-H(17D)	0.9800
Cl(3)-C(1L)	1.562(15)	C(17B)-H(17E)	0.9800
C(1L)-H(1L)	1.0000	C(17B)-H(17F)	0.9800
C(1B)-N(2B)	1.325(10)	C(18B)-H(18D)	0.9800
C(1B)-C(13B)	1.425(10)	C(18B)-H(18E)	0.9800
C(1B)-C(19B)	1.470(11)	C(18B)-H(18F)	0.9800
N(2B)-C(3B)	1.335(10)	C(19B)-N(20B)	1.324(11)
C(3B)-C(4B)	1.446(11)	C(19B)-C(28B)	1.402(10)
C(3B)-C(14B)	1.474(12)	N(20B)-C(21B)	1.322(11)
C(4B)-C(5B)	1.402(12)	C(21B)-C(26B)	1.424(11)
C(4B)-C(18B)	1.486(11)	C(21B)-C(22B)	1.460(12)
C(5B)-C(13B)	1.386(11)	C(22B)-O(29B)	1.205(10)
C(5B)-C(6B)	1.451(11)	C(22B)-C(23B)	1.528(12)
C(6B)-C(11B)	1.395(13)	C(23B)-N(30B)	1.316(12)
C(6B)-C(7B)	1.410(11)	C(23B)-C(24B)	1.358(12)
C(7B)-C(8B)	1.365(13)	C(24B)-C(25B)	1.414(12)
C(7B)-H(7B)	0.9500	C(24B)-H(24B)	0.9500
C(8B)-C(9B)	1.332(14)	C(25B)-O(31B)	1.220(10)
C(8B)-H(8B)	0.9500	C(25B)-C(26B)	1.524(12)
C(9B)-C(10B)	1.384(12)	C(26B)-C(27B)	1.364(12)
C(9B)-H(9B)	0.9500	C(27B)-C(28B)	1.371(11)
C(10B)-C(11B)	1.423(12)	C(27B)-H(27B)	0.9500
C(10B)-H(10B)	0.9500	C(28B)-H(28B)	0.9500
C(11B)-N(12B)	1.368(9)	N(30B)-H(30C)	0.8800
N(12B)-C(13B)	1.374(10)	N(30B)-H(30D)	0.8800

Tabelle 8: Bindungswinkel [°] für 42

N(2A)-C(1A)-C(13A)	118.9(7)	C(6A)-C(7A)-C(8A)	118.1(8)
N(2A)-C(1A)-C(19A)	119.1(7)	C(6A)-C(7A)-H(7A)	120.9
C(13A)-C(1A)-C(19A)	121.9(7)	C(8A)-C(7A)-H(7A)	120.9
C(1A)-N(2A)-C(3A)	120.5(7)	C(9A)-C(8A)-C(7A)	122.8(8)
N(2A)-C(3A)-C(4A)	124.3(8)	C(9A)-C(8A)-H(8A)	118.6
N(2A)-C(3A)-C(14A)	114.3(7)	C(7A)-C(8A)-H(8A)	118.6
C(4A)-C(3A)-C(14A)	121.4(7)	C(8A)-C(9A)-C(10A)	119.9(8)
C(5A)-C(4A)-C(3A)	116.3(7)	C(8A)-C(9A)-H(9A)	120.0
C(5A)-C(4A)-C(18A)	121.3(7)	C(10A)-C(9A)-H(9A)	120.0
C(3A)-C(4A)-C(18A)	122.3(8)	C(11A)-C(10A)-C(9A)	117.4(8)
C(4A)-C(5A)-C(13A)	119.5(7)	C(11A)-C(10A)-H(10A)	121.3
C(4A)-C(5A)-C(6A)	136.0(7)	C(9A)-C(10A)-H(10A)	121.3
C(13A)-C(5A)-C(6A)	104.5(7)	N(12A)-C(11A)-C(10A)	127.7(8)
C(7A)-C(6A)-C(11A)	119.1(8)	N(12A)-C(11A)-C(6A)	109.7(7)
C(7A)-C(6A)-C(5A)	134.5(8)	C(10A)-C(11A)-C(6A)	122.6(7)
C(11A)-C(6A)-C(5A)	106.4(7)	C(13A)-N(12A)-C(11A)	108.5(7)

C(13A)-N(12A)-H(12A)	125.8	H(30A)-N(30A)-H(30B)	120.0
C(11A)-N(12A)-H(12A)	125.8	N(2B)-C(1B)-C(13B)	118.3(7)
N(12A)-C(13A)-C(5A)	110.9(7)	N(2B)-C(1B)-C(19B)	118.6(7)
N(12A)-C(13A)-C(1A)	128.7(7)	C(13B)-C(1B)-C(19B)	123.1(8)
C(5A)-C(13A)-C(1A)	120.4(8)	C(1B)-N(2B)-C(3B)	121.5(7)
O(15A)-C(14A)-O(16A)	122.0(8)	N(2B)-C(3B)-C(4B)	123.8(8)
O(15A)-C(14A)-C(3A)	126.2(7)	N(2B)-C(3B)-C(14B)	115.3(7)
O(16A)-C(14A)-C(3A)	111.8(7)	C(4B)-C(3B)-C(14B)	120.8(8)
C(14A)-O(16A)-C(17A)	114.8(6)	C(5B)-C(4B)-C(3B)	114.7(7)
O(16A)-C(17A)-H(17A)	109.5	C(5B)-C(4B)-C(18B)	123.0(7)
O(16A)-C(17A)-H(17B)	109.5	C(3B)-C(4B)-C(18B)	122.3(8)
H(17A)-C(17A)-H(17B)	109.5	C(13B)-C(5B)-C(4B)	120.1(7)
O(16A)-C(17A)-H(17C)	109.5	C(13B)-C(5B)-C(6B)	105.7(8)
H(17A)-C(17A)-H(17C)	109.5	C(4B)-C(5B)-C(6B)	134.2(8)
H(17B)-C(17A)-H(17C)	109.5	C(11B)-C(6B)-C(7B)	118.9(8)
C(4A)-C(18A)-H(18A)	109.5	C(11B)-C(6B)-C(5B)	105.5(7)
C(4A)-C(18A)-H(18B)	109.5	C(7B)-C(6B)-C(5B)	135.5(9)
H(18A)-C(18A)-H(18B)	109.5	C(8B)-C(7B)-C(6B)	117.9(9)
C(4A)-C(18A)-H(18C)	109.5	C(8B)-C(7B)-H(7B)	121.1
H(18A)-C(18A)-H(18C)	109.5	C(6B)-C(7B)-H(7B)	121.1
H(18B)-C(18A)-H(18C)	109.5	C(9B)-C(8B)-C(7B)	123.1(9)
N(20A)-C(19A)-C(28A)	121.0(7)	C(9B)-C(8B)-H(8B)	118.4
N(20A)-C(19A)-C(1A)	116.4(7)	C(7B)-C(8B)-H(8B)	118.4
C(28A)-C(19A)-C(1A)	122.6(8)	C(8B)-C(9B)-C(10B)	122.8(9)
C(21A)-N(20A)-C(19A)	118.9(7)	C(8B)-C(9B)-H(9B)	118.6
N(20A)-C(21A)-C(26A)	125.2(7)	C(10B)-C(9B)-H(9B)	118.6
N(20A)-C(21A)-C(22A)	114.3(7)	C(9B)-C(10B)-C(11B)	115.5(9)
C(26A)-C(21A)-C(22A)	120.4(7)	C(9B)-C(10B)-H(10B)	122.2
O(29A)-C(22A)-C(21A)	123.5(7)	C(11B)-C(10B)-H(10B)	122.2
O(29A)-C(22A)-C(23A)	119.0(8)	N(12B)-C(11B)-C(6B)	110.9(8)
C(21A)-C(22A)-C(23A)	117.4(7)	N(12B)-C(11B)-C(10B)	127.2(9)
N(30A)-C(23A)-C(24A)	124.3(8)	C(6B)-C(11B)-C(10B)	121.8(7)
N(30A)-C(23A)-C(22A)	116.0(7)	C(11B)-N(12B)-C(13B)	106.7(7)
C(24A)-C(23A)-C(22A)	119.7(8)	C(11B)-N(12B)-H(12B)	126.6
C(23A)-C(24A)-C(25A)	123.8(8)	C(13B)-N(12B)-H(12B)	126.6
C(23A)-C(24A)-H(24A)	118.1	N(12B)-C(13B)-C(5B)	111.1(7)
C(25A)-C(24A)-H(24A)	118.1	N(12B)-C(13B)-C(1B)	127.4(7)
O(31A)-C(25A)-C(24A)	123.5(8)	C(5B)-C(13B)-C(1B)	121.5(8)
O(31A)-C(25A)-C(26A)	119.2(8)	O(15B)-C(14B)-O(16B)	123.6(9)
C(24A)-C(25A)-C(26A)	117.3(7)	O(15B)-C(14B)-C(3B)	123.8(8)
C(21A)-C(26A)-C(27A)	115.5(7)	O(16B)-C(14B)-C(3B)	112.6(8)
C(21A)-C(26A)-C(25A)	121.1(8)	C(14B)-O(16B)-C(17B)	116.0(7)
C(27A)-C(26A)-C(25A)	123.2(7)	O(16B)-C(17B)-H(17D)	109.5
C(28A)-C(27A)-C(26A)	120.6(7)	O(16B)-C(17B)-H(17E)	109.5
C(28A)-C(27A)-H(27A)	119.7	H(17D)-C(17B)-H(17E)	109.5
C(26A)-C(27A)-H(27A)	119.7	O(16B)-C(17B)-H(17F)	109.5
C(27A)-C(28A)-C(19A)	118.7(8)	H(17D)-C(17B)-H(17F)	109.5
C(27A)-C(28A)-H(28A)	120.6	H(17E)-C(17B)-H(17F)	109.5
C(19A)-C(28A)-H(28A)	120.6	C(4B)-C(18B)-H(18D)	109.5
C(23A)-N(30A)-H(30A)	120.0	C(4B)-C(18B)-H(18E)	109.5
C(23A)-N(30A)-H(30B)	120.0	H(18D)-C(18B)-H(18E)	109.5

C(4B)-C(18B)-H(18F)	109.5	O(31B)-C(25B)-C(26B)	116.8(8)
H(18D)-C(18B)-H(18F)	109.5	C(24B)-C(25B)-C(26B)	118.7(7)
H(18E)-C(18B)-H(18F)	109.5	C(27B)-C(26B)-C(21B)	118.6(8)
N(20B)-C(19B)-C(28B)	122.6(8)	C(27B)-C(26B)-C(25B)	122.1(7)
N(20B)-C(19B)-C(1B)	116.6(7)	C(21B)-C(26B)-C(25B)	119.0(8)
C(28B)-C(19B)-C(1B)	120.8(8)	C(26B)-C(27B)-C(28B)	119.8(7)
C(21B)-N(20B)-C(19B)	119.4(7)	C(26B)-C(27B)-H(27B)	120.1
N(20B)-C(21B)-C(26B)	121.3(8)	C(28B)-C(27B)-H(27B)	120.1
N(20B)-C(21B)-C(22B)	118.0(7)	C(27B)-C(28B)-C(19B)	118.2(8)
C(26B)-C(21B)-C(22B)	120.6(8)	C(27B)-C(28B)-H(28B)	120.9
O(29B)-C(22B)-C(21B)	123.3(8)	C(19B)-C(28B)-H(28B)	120.9
O(29B)-C(22B)-C(23B)	118.8(8)	C(23B)-N(30B)-H(30C)	120.0
C(21B)-C(22B)-C(23B)	117.9(7)	C(23B)-N(30B)-H(30D)	120.0
N(30B)-C(23B)-C(24B)	125.5(9)	H(30C)-N(30B)-H(30D)	120.0
N(30B)-C(23B)-C(22B)	114.3(8)	Cl(3)-C(1L)-Cl(1)	128.3(15)
C(24B)-C(23B)-C(22B)	120.2(8)	Cl(3)-C(1L)-Cl(2)	107.9(9)
C(23B)-C(24B)-C(25B)	123.3(8)	Cl(1)-C(1L)-Cl(2)	109.7(9)
C(23B)-C(24B)-H(24B)	118.4	Cl(3)-C(1L)-H(1L)	102.5
C(25B)-C(24B)-H(24B)	118.4	Cl(1)-C(1L)-H(1L)	102.5
O(31B)-C(25B)-C(24B)	124.4(8)	Cl(2)-C(1L)-H(1L)	102.5

Tabelle 9: Torsionswinkel [°] für 42

C(13A)-C(1A)-N(2A)-C(3A)	0.1(12)	C(5A)-C(6A)-C(11A)-C(10A)	-179.2(8)
C(19A)-C(1A)-N(2A)-C(3A)	177.5(8)	C(10A)-C(11A)-N(12A)-C(13A)	179.7(9)
C(1A)-N(2A)-C(3A)-C(4A)	0.3(13)	C(6A)-C(11A)-N(12A)-C(13A)	0.6(10)
C(1A)-N(2A)-C(3A)-C(14A)	178.7(7)	C(11A)-N(12A)-C(13A)-C(5A)	-1.0(10)
N(2A)-C(3A)-C(4A)-C(5A)	0.1(13)	C(11A)-N(12A)-C(13A)-C(1A)	177.8(9)
C(14A)-C(3A)-C(4A)-C(5A)	-178.2(8)	C(4A)-C(5A)-C(13A)-N(12A)	-179.7(7)
N(2A)-C(3A)-C(4A)-C(18A)	-177.7(8)	C(6A)-C(5A)-C(13A)-N(12A)	1.0(9)
C(14A)-C(3A)-C(4A)-C(18A)	4.0(13)	C(4A)-C(5A)-C(13A)-C(1A)	1.4(12)
C(3A)-C(4A)-C(5A)-C(13A)	-0.9(12)	C(6A)-C(5A)-C(13A)-C(1A)	-177.9(8)
C(18A)-C(4A)-C(5A)-C(13A)	176.9(8)	N(2A)-C(1A)-C(13A)-N(12A)	-179.7(8)
C(3A)-C(4A)-C(5A)-C(6A)	178.1(9)	C(19A)-C(1A)-C(13A)-N(12A)	3.0(15)
C(18A)-C(4A)-C(5A)-C(6A)	-4.1(15)	N(2A)-C(1A)-C(13A)-C(5A)	-1.0(13)
C(4A)-C(5A)-C(6A)-C(7A)	3.0(17)	C(19A)-C(1A)-C(13A)-C(5A)	-178.3(8)
C(13A)-C(5A)-C(6A)-C(7A)	-177.8(10)	N(2A)-C(3A)-C(14A)-O(15A)	178.2(9)
C(4A)-C(5A)-C(6A)-C(11A)	-179.7(9)	C(4A)-C(3A)-C(14A)-O(15A)	-3.4(14)
C(13A)-C(5A)-C(6A)-C(11A)	-0.6(9)	N(2A)-C(3A)-C(14A)-O(16A)	-0.9(11)
C(11A)-C(6A)-C(7A)-C(8A)	2.2(13)	C(4A)-C(3A)-C(14A)-O(16A)	177.5(8)
C(5A)-C(6A)-C(7A)-C(8A)	179.2(9)	O(15A)-C(14A)-O(16A)-C(17A)	-0.3(12)
C(6A)-C(7A)-C(8A)-C(9A)	-1.8(13)	C(3A)-C(14A)-O(16A)-C(17A)	178.9(7)
C(7A)-C(8A)-C(9A)-C(10A)	0.5(14)	N(2A)-C(1A)-C(19A)-N(20A)	176.7(7)
C(8A)-C(9A)-C(10A)-C(11A)	0.4(13)	C(13A)-C(1A)-C(19A)-N(20A)	-5.9(12)
C(9A)-C(10A)-C(11A)-N(12A)	-178.9(8)	N(2A)-C(1A)-C(19A)-C(28A)	-1.3(13)
C(9A)-C(10A)-C(11A)-C(6A)	0.1(13)	C(13A)-C(1A)-C(19A)-C(28A)	176.0(9)
C(7A)-C(6A)-C(11A)-N(12A)	177.8(8)	C(28A)-C(19A)-N(20A)-C(21A)	-1.4(12)
C(5A)-C(6A)-C(11A)-N(12A)	0.0(9)	C(1A)-C(19A)-N(20A)-C(21A)	-179.4(7)
C(7A)-C(6A)-C(11A)-C(10A)	-1.4(13)	C(19A)-N(20A)-C(21A)-C(26A)	1.8(13)

C(19A)-N(20A)-C(21A)-C(22A)	-179.7(7)	C(9B)-C(10B)-C(11B)-N(12B)	-179.4(8)
N(20A)-C(21A)-C(22A)-O(29A)	1.2(13)	C(9B)-C(10B)-C(11B)-C(6B)	-2.2(13)
C(26A)-C(21A)-C(22A)-O(29A)	179.7(9)	C(6B)-C(11B)-N(12B)-C(13B)	-1.0(9)
N(20A)-C(21A)-C(22A)-C(23A)	179.8(7)	C(10B)-C(11B)-N(12B)-C(13B)	176.5(8)
C(26A)-C(21A)-C(22A)-C(23A)	-1.6(12)	C(11B)-N(12B)-C(13B)-C(5B)	0.9(9)
O(29A)-C(22A)-C(23A)-N(30A)	-0.1(13)	C(11B)-N(12B)-C(13B)-C(1B)	-178.1(8)
C(21A)-C(22A)-C(23A)-N(30A)	-178.8(8)	C(4B)-C(5B)-C(13B)-N(12B)	179.9(7)
O(29A)-C(22A)-C(23A)-C(24A)	178.5(9)	C(6B)-C(5B)-C(13B)-N(12B)	-0.4(9)
C(21A)-C(22A)-C(23A)-C(24A)	-0.3(12)	C(4B)-C(5B)-C(13B)-C(1B)	-1.1(12)
N(30A)-C(23A)-C(24A)-C(25A)	177.4(9)	C(6B)-C(5B)-C(13B)-C(1B)	178.6(7)
C(22A)-C(23A)-C(24A)-C(25A)	-1.0(14)	N(2B)-C(1B)-C(13B)-N(12B)	179.5(7)
C(23A)-C(24A)-C(25A)-O(31A)	-177.7(10)	C(19B)-C(1B)-C(13B)-N(12B)	1.3(13)
C(23A)-C(24A)-C(25A)-C(26A)	3.9(14)	N(2B)-C(1B)-C(13B)-C(5B)	0.7(12)
N(20A)-C(21A)-C(26A)-C(27A)	-1.4(13)	C(19B)-C(1B)-C(13B)-C(5B)	-177.5(8)
C(22A)-C(21A)-C(26A)-C(27A)	-179.8(8)	N(2B)-C(3B)-C(14B)-O(15B)	144.7(9)
N(20A)-C(21A)-C(26A)-C(25A)	-177.0(8)	C(4B)-C(3B)-C(14B)-O(15B)	-31.4(13)
C(22A)-C(21A)-C(26A)-C(25A)	4.6(13)	N(2B)-C(3B)-C(14B)-O(16B)	-33.2(10)
O(31A)-C(25A)-C(26A)-C(21A)	175.8(9)	C(4B)-C(3B)-C(14B)-O(16B)	150.7(8)
C(24A)-C(25A)-C(26A)-C(21A)	-5.7(13)	O(15B)-C(14B)-O(16B)-C(17B)	-0.6(13)
O(31A)-C(25A)-C(26A)-C(27A)	0.6(14)	C(3B)-C(14B)-O(16B)-C(17B)	177.4(7)
C(24A)-C(25A)-C(26A)-C(27A)	179.0(8)	N(2B)-C(1B)-C(19B)-N(20B)	-173.7(7)
C(21A)-C(26A)-C(27A)-C(28A)	0.5(12)	C(13B)-C(1B)-C(19B)-N(20B)	4.5(11)
C(25A)-C(26A)-C(27A)-C(28A)	176.0(8)	N(2B)-C(1B)-C(19B)-C(28B)	4.9(12)
C(26A)-C(27A)-C(28A)-C(19A)	-0.2(13)	C(13B)-C(1B)-C(19B)-C(28B)	-176.9(7)
N(20A)-C(19A)-C(28A)-C(27A)	0.6(13)	C(28B)-C(19B)-N(20B)-C(21B)	-1.3(12)
C(1A)-C(19A)-C(28A)-C(27A)	178.5(8)	C(1B)-C(19B)-N(20B)-C(21B)	177.3(7)
C(13B)-C(1B)-N(2B)-C(3B)	0.1(11)	C(19B)-N(20B)-C(21B)-C(26B)	-0.1(12)
C(19B)-C(1B)-N(2B)-C(3B)	178.4(7)	C(19B)-N(20B)-C(21B)-C(22B)	-177.7(7)
C(1B)-N(2B)-C(3B)-C(4B)	-0.4(12)	N(20B)-C(21B)-C(22B)-O(29B)	-3.9(13)
C(1B)-N(2B)-C(3B)-C(14B)	-176.3(7)	C(26B)-C(21B)-C(22B)-O(29B)	178.6(8)
N(2B)-C(3B)-C(4B)-C(5B)	0.0(12)	N(20B)-C(21B)-C(22B)-C(23B)	175.5(7)
C(14B)-C(3B)-C(4B)-C(5B)	175.7(8)	C(26B)-C(21B)-C(22B)-C(23B)	-2.1(12)
N(2B)-C(3B)-C(4B)-C(18B)	179.5(8)	O(29B)-C(22B)-C(23B)-N(30B)	1.7(13)
C(14B)-C(3B)-C(4B)-C(18B)	-4.8(12)	C(21B)-C(22B)-C(23B)-N(30B)	-177.6(8)
C(3B)-C(4B)-C(5B)-C(13B)	0.7(11)	O(29B)-C(22B)-C(23B)-C(24B)	-177.6(9)
C(18B)-C(4B)-C(5B)-C(13B)	-178.8(8)	C(21B)-C(22B)-C(23B)-C(24B)	3.1(13)
C(3B)-C(4B)-C(5B)-C(6B)	-178.8(9)	N(30B)-C(23B)-C(24B)-C(25B)	175.2(9)
C(18B)-C(4B)-C(5B)-C(6B)	1.7(15)	C(22B)-C(23B)-C(24B)-C(25B)	-5.6(14)
C(13B)-C(5B)-C(6B)-C(11B)	-0.1(9)	C(23B)-C(24B)-C(25B)-O(31B)	-173.4(9)
C(4B)-C(5B)-C(6B)-C(11B)	179.4(9)	C(23B)-C(24B)-C(25B)-C(26B)	6.7(13)
C(13B)-C(5B)-C(6B)-C(7B)	-178.0(10)	N(20B)-C(21B)-C(26B)-C(27B)	-0.4(13)
C(4B)-C(5B)-C(6B)-C(7B)	1.6(18)	C(22B)-C(21B)-C(26B)-C(27B)	177.1(8)
C(11B)-C(6B)-C(7B)-C(8B)	0.5(13)	N(20B)-C(21B)-C(26B)-C(25B)	-174.2(7)
C(5B)-C(6B)-C(7B)-C(8B)	178.1(10)	C(22B)-C(21B)-C(26B)-C(25B)	3.3(12)
C(6B)-C(7B)-C(8B)-C(9B)	-1.5(14)	O(31B)-C(25B)-C(26B)-C(27B)	1.2(13)
C(7B)-C(8B)-C(9B)-C(10B)	0.6(15)	C(24B)-C(25B)-C(26B)-C(27B)	-179.0(8)
C(8B)-C(9B)-C(10B)-C(11B)	1.2(13)	O(31B)-C(25B)-C(26B)-C(21B)	174.7(8)
C(7B)-C(6B)-C(11B)-N(12B)	179.0(8)	C(24B)-C(25B)-C(26B)-C(21B)	-5.4(12)
C(5B)-C(6B)-C(11B)-N(12B)	0.7(10)	C(21B)-C(26B)-C(27B)-C(28B)	2.3(12)
C(7B)-C(6B)-C(11B)-C(10B)	1.4(13)	C(25B)-C(26B)-C(27B)-C(28B)	175.9(8)
C(5B)-C(6B)-C(11B)-C(10B)	-176.9(8)	C(26B)-C(27B)-C(28B)-C(19B)	-3.6(12)

N(20B)-C(19B)-C(28B)-C(27B) 3.1(12) C(1B)-C(19B)-C(28B)-C(27B) -175.4(7)

Tabelle 10: Wasserstoffbrückenbindungen [\AA und $^\circ$] für **42**

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(\text{DHA})$
N(12A)-H(12A)...N(20A)	0.88	2.16	2.686(9)	117.8
N(12B)-H(12B)...N(20B)	0.88	2.20	2.719(9)	117.1
N(30A)-H(30A)...O(15A)#1	0.88	2.03	2.898(9)	169.2
N(30A)-H(30B)...O(31B)#2	0.88	2.02	2.852(9)	156.8
N(30B)-H(30C)...O(31A)#3	0.88	2.09	2.902(10)	152.8
N(30B)-H(30D)...O(29B)	0.88	2.30	2.654(11)	103.8

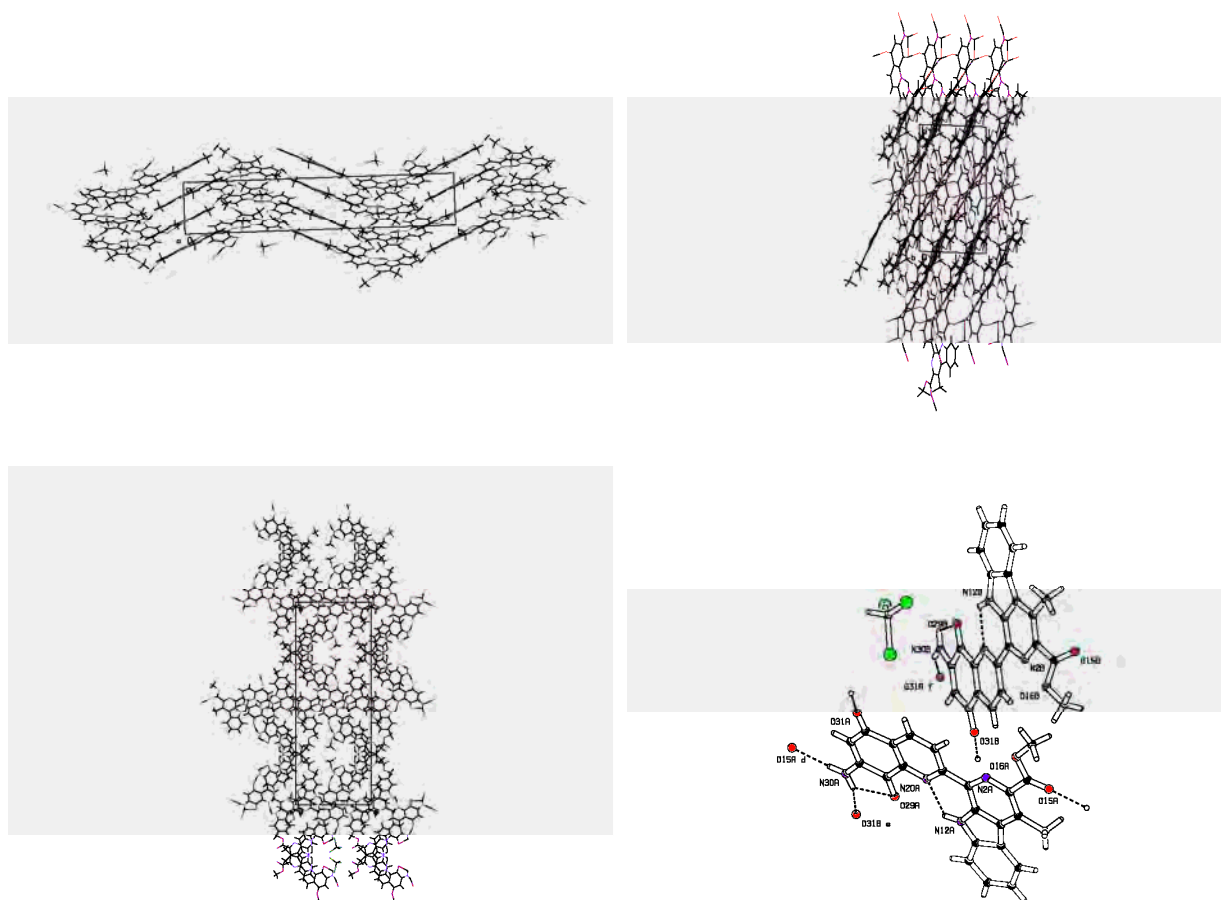
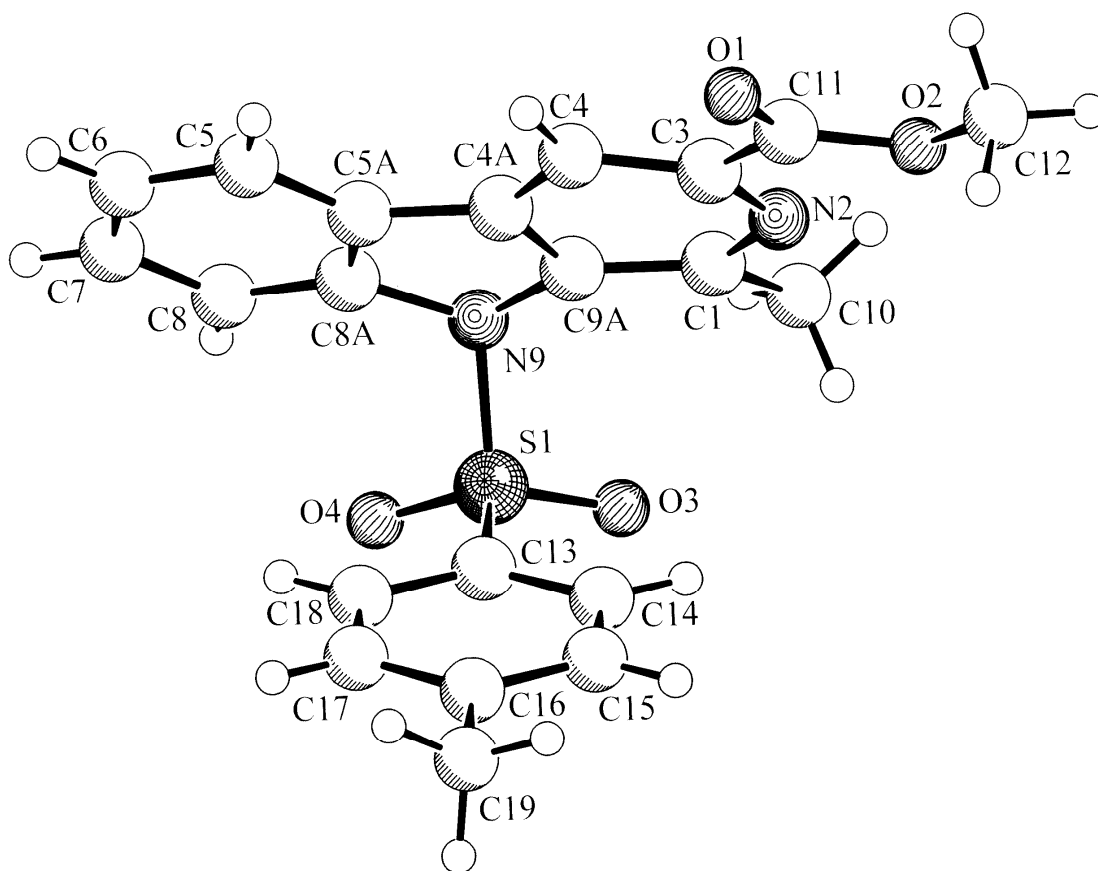


Abbildung 19: Kristallstruktur von **42**

7.3.3 Kristallstrukturanalyse von β -184aAbbildung 20: Kristallstrukturanalyse von β -184aTabelle 11: Kristallstrukturdaten von β -184a

Summenformel	$C_{21}H_{18}N_2O_4S \cdot CHCl_3$	
Molgewicht	513.80 $g\ mol^{-1}$	
Absorption	$\mu = 47.11\ cm^{-1}$	
Kristallgröße	0.45 x 0.25 x 0.15 mm gelbe Nadel	
Raumgruppe	P -1 (triklin)	
Gitterkonstanten	$a = 8.493(1)\ \text{\AA}$	$\alpha = 65.094(1)^\circ$
	$b = 12.273(1)\ \text{\AA}$	$\beta = 87.53(1)^\circ$
	$c = 13.008(1)\ \text{\AA}$	$\gamma = 70.05(1)^\circ$
	$V = 1156.48(19)\ \text{\AA}^3$	$z = 2$
		$F(000) = 528e$
Temperatur	-50°C	
Dichte	$d_{\text{calcd}} = 1.475\ g\ cm^{-3}$	

Datensammlung

Diffraktometer	Nonius KappaCCD-Einkristalldiffraktometer
Strahlung	Cu- K_α Graphitmonochromator
Scan – Typ	$[(\sin\Theta/\lambda)]_{\text{max}} = 0.62\ \text{\AA}^{-1}$

Scan – Breite	$0.9^\circ + 0.14 \cdot \tan(\Theta)$
Meßbereich	$2^\circ \leq \Theta < 70^\circ$
Reflexzahl:	
gemessen	5080
unabhängige	4744 ($R_{\text{int}} = 0.063$)
beobachtete	3902

Tabelle 12: Bindungslängen [Å] für **β -184a**

C(1)-N(2)	1.336(3)	C(11)-O(2)	1.331(3)
C(1)-C(9A)	1.402(3)	O(2)-C(12)	1.449(4)
C(2)-C(10)	1.502(3)	S(1)-O(4)	1.426(2)
N(2)-C(3)	1.347(3)	S(1)-O(3)	1.4289(19)
C(3)-C(4)	1.385(3)	S(1)-C(13)	1.754(3)
C(3)-C(11)	1.500(3)	C(13)-C(18)	1.380(4)
C(4)-C(4A)	1.387(3)	C(13)-C(14)	1.382(4)
C(4A)-C(9A)	1.403(3)	C(14)-C(15)	1.376(4)
C(4A)-C(5A)	1.445(3)	C(15)-C(16)	1.393(5)
C(5A)-C(5)	1.391(3)	C(16)-C(17)	1.386(5)
C(5A)-C(8A)	1.395(3)	C(16)-C(19)	1.503(4)
C(5)-C(6)	1.381(4)	C(17)-C(18)	1.385(4)
C(6)-C(7)	1.395(4)	C(20)-Cl(3B)	1.740(4)
C(7)-C(8)	1.383(4)	C(20)-Cl(1A)	1.744(3)
C(8)-C(8A)	1.391(4)	C(20)-Cl(2B)	1.745(4)
C(8)-N(9)	1.445(3)	C(20)-Cl(3A)	1.763(3)
N(9)-C(9A)	1.446(3)	C(20)-Cl(2A)	1.771(3)
N(9)-S(1)	1.700(2)	C(20)-Cl(1B)	1.776(4)
C(11)-O(1)	1.201(4)		

Tabelle 13: Bindungswinkel [°] für **β -184a**

N(2)-C(1)-C(9A)	118.9(2)	C(8)-C(8A)-C(5A)	121.5(2)
N(2)-C(1)-C(10)	115.9(2)	C(8)-C(8A)-N(9)	128.3(2)
C(9A)-C(1)-C(10)	125.0(2)	C(5A)-C(8A)-N(9)	110.2(2)
C(1)-N(2)-C(3)	119.9(2)	C(8A)-N(9)-C(9A)	105.02(17)
N(2)-C(3)-C(4)	124.3(2)	C(8A)-N(9)-S(1)	114.09(15)
N(2)-C(3)-C(11)	118.2(2)	C(9A)-N(9)-S(1)	116.17(15)
C(4)-C(3)-C(11)	117.4(2)	C(1)-C(9A)-C(4A)	120.4(2)
C(3)-C(4)-O(4A)	116.3(2)	C(1)-C(9A)-N(9)	130.1(2)
C(4)-C(4A)-C(9A)	119.4(2)	C(4A)-C(9A)-N(9)	109.33(19)
C(4)-C(4A)-C(5A)	132.6(2)	O(1)-C(11)-O(2)	123.8(3)
C(9A)-C(4A)-C(5A)	108.0(2)	O(1)-C(11)-C(3)	123.1(3)
C(5)-C(5A)-C(8A)	120.4(2)	O(2)-C(11)-C(3)	113.1(2)
C(5)-C(5A)-C(4A)	132.3(2)	C(11)-O(2)-C(12)	115.2(3)
C(8A)-C(5A)-C(4A)	107.3(2)	O(4)-S(1)-O(3)	119.33(12)
C(6)-C(5)-C(5A)	118.6(2)	O(4)-S(1)-N(9)	106.29(11)
C(5)-C(6)-C(7)	120.3(3)	O(3)-S(1)-N(9)	107.10(11)
C(8)-C(7)-C(6)	122.0(3)	O(4)-S(1)-C(13)	119.90(12)
C(7)-C(8)-C(8A)	117.2(2)	O(3)-C(1)-C(13)	108.86(12)

N(9)-S(1)-C(13)	104.26(10)	Cl(3B)-C(20)-Cl(3A)	7.1(4)
C(18)-C(13)-C(14)	121.3(3)	Cl(1A)-C(20)-Cl(3A)	111.2(2)
C(18)-C(13)-S(1)	119.4(2)	Cl(2B)-C(20)-Cl(3A)	119.3(5)
C(14)-C(13)-S(1)	119.3(2)	Cl(3B)-C(20)-Cl(2A)	101.2(4)
C(15)-C(14)-C(13)	119.0(3)	Cl(1A)-C(20)-Cl(2A)	110.8(2)
C(14)-C(15)-C(16)	121.2(3)	Cl(2B)-C(20)-Cl(2A)	13.2(5)
C(17)-C(16)-C(15)	118.4(3)	Cl(3A)-C(20)-Cl(2A)	108.08(19)
C(17)-C(16)-C(19)	120.7(3)	Cl(3B)-C(20)-Cl(1B)	109.1(3)
C(15)-C(16)-C(19)	120.9(3)	Cl(1A)-C(20)-Cl(1B)	10.2(4)
C(18)-C(17)-C(16)	121.3(3)	Cl(2B)-C(20)-Cl(1B)	109.2(3)
C(13)-C(18)-C(17)	118.8(3)	Cl(3A)-C(20)-Cl(1B)	105.9(3)
Cl(3B)-C(20)-Cl(1A)	113.2(3)	Cl(2A)-C(20)-Cl(1B)	121.0(4)
Cl(3B)-C(20)-Cl(2B)	112.2(4)		
Cl(1A)-C(20)-Cl(2B)	99.0(5)		