



JOHANNES GUTENBERG  
UNIVERSITÄT MAINZ

**Totalsynthese von (–)-Thebain und (–)-Oxycodon durch  
intramolekulare anodische Aryl–Aryl-Kupplung  
3', 4', 5'-trioxygenerter Laudanosinderivate**

**Dissertation zur Erlangung des Grades „Doktor der Naturwissenschaften“**

im Promotionsfach Chemie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften der

Johannes Gutenberg-Universität Mainz

von

**Alexander Lipp**

geboren in Speyer

Mainz, 2019





Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von November 2015 bis Juni 2019 im Arbeitskreis von [REDACTED] am Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz angefertigt.

D77

Datum der mündlichen Prüfung: 14.10.2019

Dekan:

[REDACTED]

1. Berichterstatter:

[REDACTED]

2. Berichterstatter:

[REDACTED]

3. Berichterstatter:

[REDACTED]  
[REDACTED]



*Meiner Familie gewidmet*



# Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt und dabei nur die ausdrücklich benannten Quellen sowie Hilfsmittel verwendet habe. Ich versichere, dass wörtlich oder sinngemäß übernommenes Gedankengut eindeutig kenntlich gemacht wurde.

---

Alexander Lipp



# Inhaltsverzeichnis

<b>Bemerkungen</b> .....	<b>xi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>xiii</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Anodische Aryl–Aryl-Kupplungen.....	1
1.1.1 Elektrochemische Synthese von Biarylen .....	1
1.1.2 Dehydrierende Homokupplungen .....	3
1.1.3 Dehydrierende Kreuzkupplungen .....	7
1.2 Thebain und Oxycodon.....	11
1.2.1 Biosynthese von Thebain, Codein und Morphin.....	11
1.2.2 Geschichte des Opiums .....	14
1.2.3 Thebain.....	15
1.2.4 Oxycodon .....	17
1.3 Biomimetische Synthese von Morphinan-Alkaloiden .....	21
1.3.1 Klassischer Ansatz – Verwendung stöchiometrischer Oxidationsmittel .....	23
1.3.2 Elektrochemische Ansätze .....	26
1.4 Tetrahydroisochinoline in der Photoredoxkatalyse.....	32
1.4.1 Photoredoxkatalyse .....	32
1.4.2 Klassische Reaktionen der Tetrahydroisochinoline .....	35
<b>2. Motivation und Zielsetzung</b> .....	<b>39</b>
<b>3. Ergebnisse und Diskussion</b> .....	<b>45</b>
3.1 Totalsynthese von (–)-Thebain .....	45
3.1.1 Versuche mit symmetrisch substituiertem Benzylrest .....	45
3.1.2 Versuche mit unsymmetrisch substituiertem Benzylrest .....	54
3.2 Totalsynthese von (–)-Oxycodon.....	71
3.2.1 Optimierung der anodischen Kupplung .....	71
3.2.2 Totalsynthese von (–)-Oxycodon .....	77
3.3 Photochemische C–C-Bindungsmetathese.....	80
3.3.1 Optimierung und Synthese der Laudanosinderivate .....	83
3.3.2 Untersuchung von Substratspektrum und Mechanismus .....	86
3.4 Weitere Projekte.....	96
3.4.1 C–C-Kupplung von Carbamaten, Alkoholen & Ethern mit 2-Chlorbenzazolen.	96
3.4.2 Kooperation mit [REDACTED].....	103

<b>4. Zusammenfassung .....</b>	<b>113</b>
<b>5. Experimenteller Teil.....</b>	<b>121</b>
5.1 Allgemeine Methoden und Messgeräte.....	121
5.2 Versuchsvorschriften .....	128
5.2.1 Vorschriften zu Kapitel 3.1 .....	128
5.2.2 Vorschriften zu Kapitel 3.2 .....	176
5.2.3 Vorschriften zu Kapitel 3.3 .....	195
5.2.4 Vorschriften zu Kapitel 3.4 .....	221
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>255</b>
<b>7. Anhang .....</b>	<b>271</b>
7.1 Chromatogramme zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses.....	271
7.2 Kristallstrukturanalyse .....	273
7.3 NMR-Spektren .....	276
7.4 Lebenslauf.....	399
7.5 Danksagung.....	402



## Bemerkungen

An den Totalsynthesen von Thebain und Oxycodon war [REDACTED] [REDACTED] beteiligt. Durch die Darstellung großer Mengen verschiedener synthetischer Zwischenstufen ermöglichte sie eine rasche Bearbeitung beider Projekte. [REDACTED] [REDACTED] beteiligte sich im Rahmen eines studentischen Forschungsmoduls für vier Wochen an den Arbeiten zur Thebainsynthese. Beiträge anderer Personen sind an den entsprechenden Stellen klar kenntlich gemacht.

Einige der im Rahmen dieser Dissertation erhaltenen Ergebnisse wurden bereits veröffentlicht:

- A. Lipp, M. Selt, D. Ferenc, D. Schollmeyer, S. R. Waldvogel, T. Opatz, Total Synthesis of (–)-Oxycodone via Anodic Aryl–Aryl Coupling, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1828–1831. (front cover, highlighted in *Nature Reviews Chemistry & Synfacts*)
- A. Lipp, D. Ferenc, C. Gütz, M. Geffe, N. Vierengel, D. Schollmeyer, H. J. Schäfer, S. R. Waldvogel, T. Opatz, A Regio- and Diastereoselective Anodic Aryl–Aryl Coupling in the Biomimetic Total Synthesis of (–)-Thebaine, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11055–11059; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 11221–11225. (back cover, selected as VIP manuscript)
- B. Lipp, A. Lipp, H. Detert, T. Opatz, Light-Induced Alkylation of (Hetero)aromatic Nitriles in a Transition-Metal-Free C–C-Bond Metathesis, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2054–2057.
- A. Lipp, G. Lahm, T. Opatz, Light-Induced C–C Coupling of 2-Chlorobenzazoles with Carbamates, Alcohols, and Ethers, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4890–4897.

Weitere Veröffentlichungen aus der Zeit im Arbeitskreis [REDACTED]:

- M. Nauth, A. Lipp, B. Lipp, T. Opatz, Sunflow: Sunlight Drives Fast and Green Photochemical Flow Reactions in Simple Micro Capillary Reactors – Application to Photoredox- and H-Atom-Transfer Chemistry, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2099–2103.
- J. C. Orejarena Pacheco, A. Lipp, A. M. Nauth, F. Acke, J.-P. Dietz, T. Opatz, A Highly Active System for the Metal-Free Aerobic Photocyanation of Tertiary Amines with Visible Light: Application to the Synthesis of Tetraponerines and Crispine A, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5409–5415.



## Abkürzungsverzeichnis

A	Elektronenakzeptor
Å	Ångström
abs.	absolut
Ac	Acetyl
ADEQUATE	<i>adequate sensitivity double quantum spectroscopy</i>
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
app.	<i>apparent</i>
aq.	wässrig
Äquiv.	Äquivalent
Ar	Aryl
BDD	Bor-dotierter Diamant
ber.	Berechnet
BHT	Butylhydroxytoluol, 2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylphenol
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BOM	Benzyloxymethyl
bpy	2,2'-Bipyridin
br	breit
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
c	Konzentration (für die Polarimetrie in g/100 mL)
Cbz	Benzyloxycarbonyl, Carboxybenzyl
COSY	<i>correlation spectroscopy</i>
CP	Cyanopyridin
D	Elektronendonor
d	Dublett
δ	chemische Verschiebung
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
dF(CF <sub>3</sub> )ppy	2-(2,4-Difluorphenyl)-5-(trifluormethyl)pyridin
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin

DME	Ethylenglycoldimethylether
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPEN	1,2-Diphenylethan-1,2-diamin
dr	<i>diastereomeric ratio</i>
dtbbpy	4,4'-Di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridin
ee	<i>enantiomeric excess</i>
er	<i>enantiomeric ratio</i>
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
<i>fac</i>	facial
FMOs	<i>frontier molecular orbitals</i>
ges.	gesättigt
HAT	H-Atom-Transfer
Hex	Hexan bzw. Hexyl
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
HMDS	Hexamethyldisilazid
$h \times \nu$	Licht(einwirkung)
HOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i>
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i>
<i>i</i>	iso
ISC	<i>intersystem crossing</i>
IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
<i>j</i>	Stromdichte
Kat. bzw. kat.	Katalysator bzw. katalytisch
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
konz.	konzentriert
$K_{sv}$	Stern-Volmer-Konstante
$\lambda$	Wellenlänge
LED	Leuchtdiode
LUMO	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>
LM	Lösungsmittel
Lsg.	Lösung

M	Molarität, Stoffmengenkonzentration in mol/L
m	Multiplett
<i>m</i>	<i>meta</i>
max	maximal
mCPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MEM	(2-Methoxyethoxy)methyl
MOM	Methoxymethyl
mol%	Molprozent (1 mol% = 0.01 Äquiv.)
MS	Massenspektrometrie
MLCT	<i>metal-to-ligand charge transfer</i>
m/z	Masse/Ladungs-Verhältnis (Massenspektrometrie)
<i>n</i>	normal bzw. primär (gebundener Rest/Substituent)
<i>v</i>	Flussrate (für Flusselektrolysen)
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
NOESY	<i>nuclear Overhauser effect/enhancement spectroscopy</i>
Nu	Nukleophil
<i>o</i>	<i>ortho</i>
ox	oxidiert
ORTEP	<i>Oak Ridge thermal ellipsoid plot program</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
PCET	<i>proton-coupled electron transfer</i>
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
Pent	Pentan bzw. Pentyl
PET	<i>photoinduced electron transfer</i>
PFP	Pentafluorphenyl
Ph	Phenyl
Phen	Phenanthren
PIDA	(Bis(acetoxy)iod)benzen
PIFA	(Bis(trifluoroacetoxy)iod)benzen
Piv	Pivaloyl
PK	Photo(redox)katalysator
ppm	<i>parts per million</i>
ppy	2-Phenylpyridin
Pr	Propyl

präp.	präparativ
<i>p</i> TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
<i>Q</i>	Ladungsmenge
q	Quartett
quant.	quantitativ
quin.	Quintett
R	Rest (Substituent)
red	reduziert
Ref.	Referenz
<i>R<sub>f</sub></i>	<i>ratio of fronts</i>
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SCE	<i>saturated calomel electrode</i>
SET	<i>single electron transfer</i>
Smb.	Schmelzbereich
<i>S<sub>n</sub></i>	<i>n</i> -ter Singulettzustand
SOMO	<i>singly occupied molecular orbital</i>
t	Triplett
<i>t</i>	tertiär (auch <i>tert</i> )
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
Tf	Triflyl (Trifluormethansulfonyl)
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
TMSCN	Trimethylsilylcyanid
<i>T<sub>n</sub></i>	<i>n</i> -ter Triplettzustand
<i>t<sub>R</sub></i>	Retentionszeit
Ts	Tosyl ( <i>p</i> -Toluolsulfonyl)
Tz	1-Phenyl-1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl
UV	Ultraviolettstrahlung (UV-C/B/A: $\lambda = 100\text{--}280/280\text{--}315/315\text{--}380$ nm)
Vis	<i>visible</i> bzw. sichtbarer Spektralbereich

Griechische Buchstaben ( $\delta$ ,  $\lambda$ ,  $\nu$ ) sind in das deutsche Alphabet integriert. SI-Einheiten, physikalische Konstanten und gängige Abkürzungen sind nicht aufgeführt.

# 1. Einleitung

## 1.1 Anodische Aryl–Aryl-Kupplungen

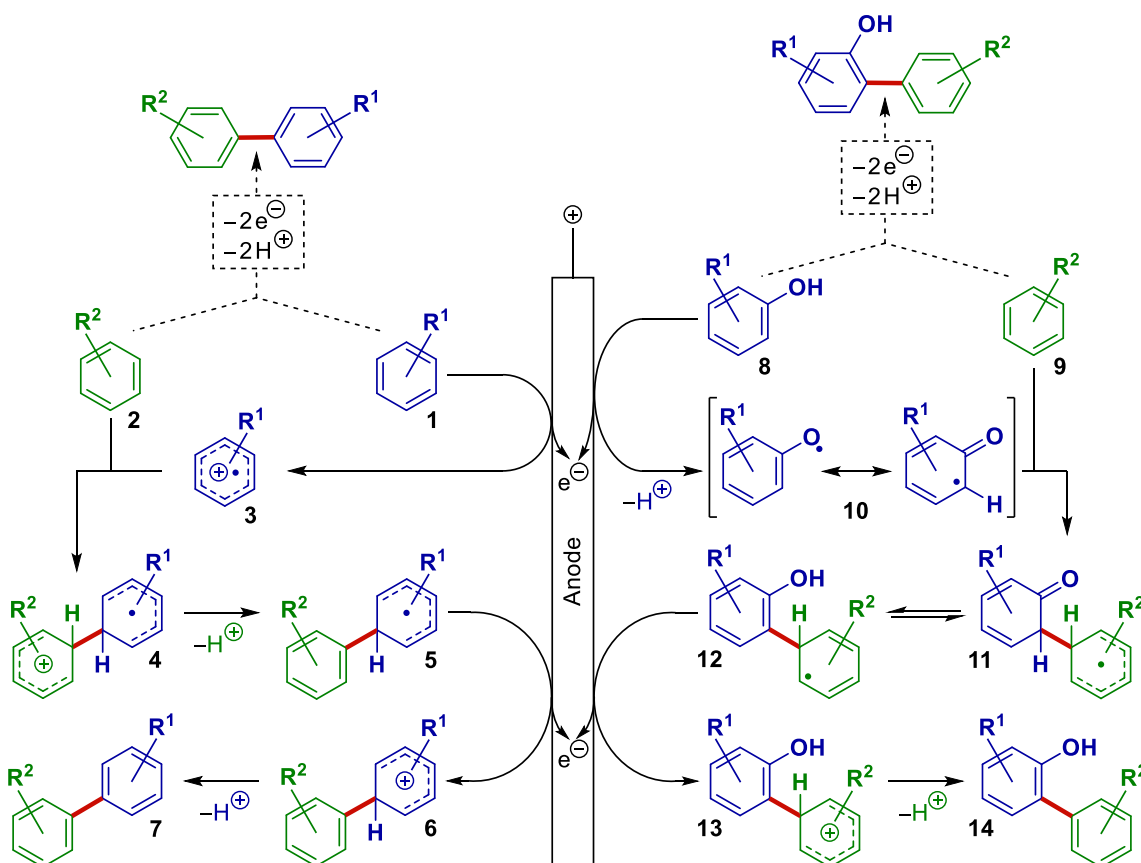
Im Rahmen dieser Arbeit kommt der oxidativen dehydrierenden Aryl–Aryl-Kupplung eine besondere Bedeutung zu. Dieses Kapitel wird sich daher mit der anodischen Synthese symmetrischer und unsymmetrischer Biaryle ausgehend von elektronenreichen Arenen ohne Abgangsgruppe beschäftigen. Letztere wird in einer kurzen Einführung zunächst von anderen kathodischen sowie anodischen Methoden abgegrenzt und anschließend im Detail betrachtet.

### 1.1.1 Elektrochemische Synthese von Biarylen

Die Elektrochemie ermöglicht eine Vielzahl interessanter Transformationen und hat sich in den vergangenen Jahrzehnten zu einem wichtigen Teilbereich der organischen Chemie entwickelt.<sup>[1]</sup> Sie hat einen festen Platz in der Synthese von Heterozyklen, Biarylen sowie Naturstoffen erworben und ist dank zahlreicher aktueller Übersichtsartikel zunehmend in den Fokus organisch-chemischer Arbeitskreise gerückt.<sup>[2-9]</sup> Die Elektrochemie ermöglicht es, Redoxreaktionen ohne den Einsatz stöchiometrischer Mengen eines Oxidations- oder Reduktionsmittels durchzuführen. Die Verwendung von Strom an Stelle chemischer Verbindungen ist erheblich kostengünstiger und erlaubt eine drastische Reduktion des Reagensabfalls. Es handelt sich daher um eine nachhaltige Methode zur Realisierung von Elektronentransferprozessen, welche zu den aktuellen Bemühungen um ressourcenschonendere Reaktionsführungen beiträgt.<sup>[10-12]</sup> Zudem sind der Verzicht auf toxische oder brandfördernde Reagenzien sowie die Möglichkeit, den Reaktionsfortschritt durch Abschalten der Stromzufuhr rasch beenden zu können, mit einem Zuwachs an Sicherheit verbunden.

Elektrochemische Arylierungen stellen ein intensiv bearbeitetes und bereits gut entwickeltes Forschungsfeld dar, welches unlängst in einem ausführlichen Übersichtsartikel betrachtet wurde.<sup>[13]</sup> Kathodische Aryl–Aryl-Kupplungen beruhen in der Regel auf dem Einsatz von Arylhalogeniden in Kombination mit Opferelektroden oder Übergangsmetallkatalysatoren (Komplexe von Palladium<sup>[14, 15]</sup> oder Nickel<sup>[16-18]</sup>). Im letztgenannten Fall erfolgt die Regeneration einer aktiven Katalysatorform durch elektrochemische Reduktion, wobei der Elektronentransfer typischerweise durch einen Mediator vermittelt wird. Außerdem existieren einige Methoden zur kathodischen Synthese unsymmetrischer Biaryle bei welchen ein Arylhalogenid<sup>[19-21]</sup> oder Aryldiazoniumsalz<sup>[22]</sup> mit einem Aren ohne Abgangsgruppe verknüpft wird.<sup>[13]</sup> Wesentlicher Nachteil dieser Verfahren ist die schlechte Atomökonomie, welche auf den Einsatz der Übergangsmetallkomplexe oder Opferelektroden und die notwendige Vorfunktionalisierung der Substrate zurückführbar ist.<sup>[3]</sup>

Anodische Aryl–Aryl-Kupplungen können beispielsweise ausgehend von Arylboronsäuren, Arylboronaten oder Aryltrifluorboraten erfolgen, welche übergangsmetallkatalysiert zu den entsprechenden symmetrischen Biarylen umgesetzt werden.<sup>[23-25]</sup> Die Elektrochemie dient hierbei der Regeneration einer aktiven Katalysatorspezies (z.B. mediatorvermittelte Reoxidation von Palladium(0) zu Palladium(II)). Auch diese Verfahren bedürfen allerdings einer vorhergehenden Funktionalisierung der Substrate und beruhen auf dem Einsatz von Übergangsmetallen. Aus ökologischer und ökonomischer Sicht sind solche Protokolle besonders erstrebenswert, mit denen Arene ohne den Einsatz von zuvor installierten Abgangsgruppen, Übergangsmetallkomplexen, Redoxmediatoren oder Opferelektroden zu Biarylen verknüpft werden können. Diese dehydrierenden Kupplungen erfolgen typischerweise durch direkte anodische Umsetzung der Ausgangsmaterialien.<sup>[13]</sup> Mechanistisch ist von einer initialen anodischen Oxidation des Arens **1** zum entsprechenden Aryl-Radikalkation **3** mit anschließendem nukleophilen Angriff durch den Kupplungspartner **2** auszugehen. Die Rearomatisierung gelingt via Deprotonierung gefolgt von einem zweiten Oxidationsschritt und erneuter Deprotonierung (Schema 1).<sup>[3]</sup>



**Schema 1:** Mechanistische Betrachtung der oxidativen dehydrierenden Kupplung eines Arens **1** und eines Phenols **8** mit einem nukleophilen Kupplungspartner **2** bzw. **9** durch direkte anodische Umsetzung der Substrate.<sup>[3, 13]</sup>



Für die Kupplung von Phenolen **8** wird eine initiale Bildung elektrophiler Phenoxyradikale **10** durch anodische Oxidation mit Deprotonierung angenommen. Die C–C-Bindungsknüpfung erfolgt über einen nukleophilen Angriff des elektronenreichen Kupplungspartners **9**. Eine vollständige Rearomatisierung gelingt durch eine Folge von Tautomerisierung, Oxidation und Deprotonierung (Schema 1).

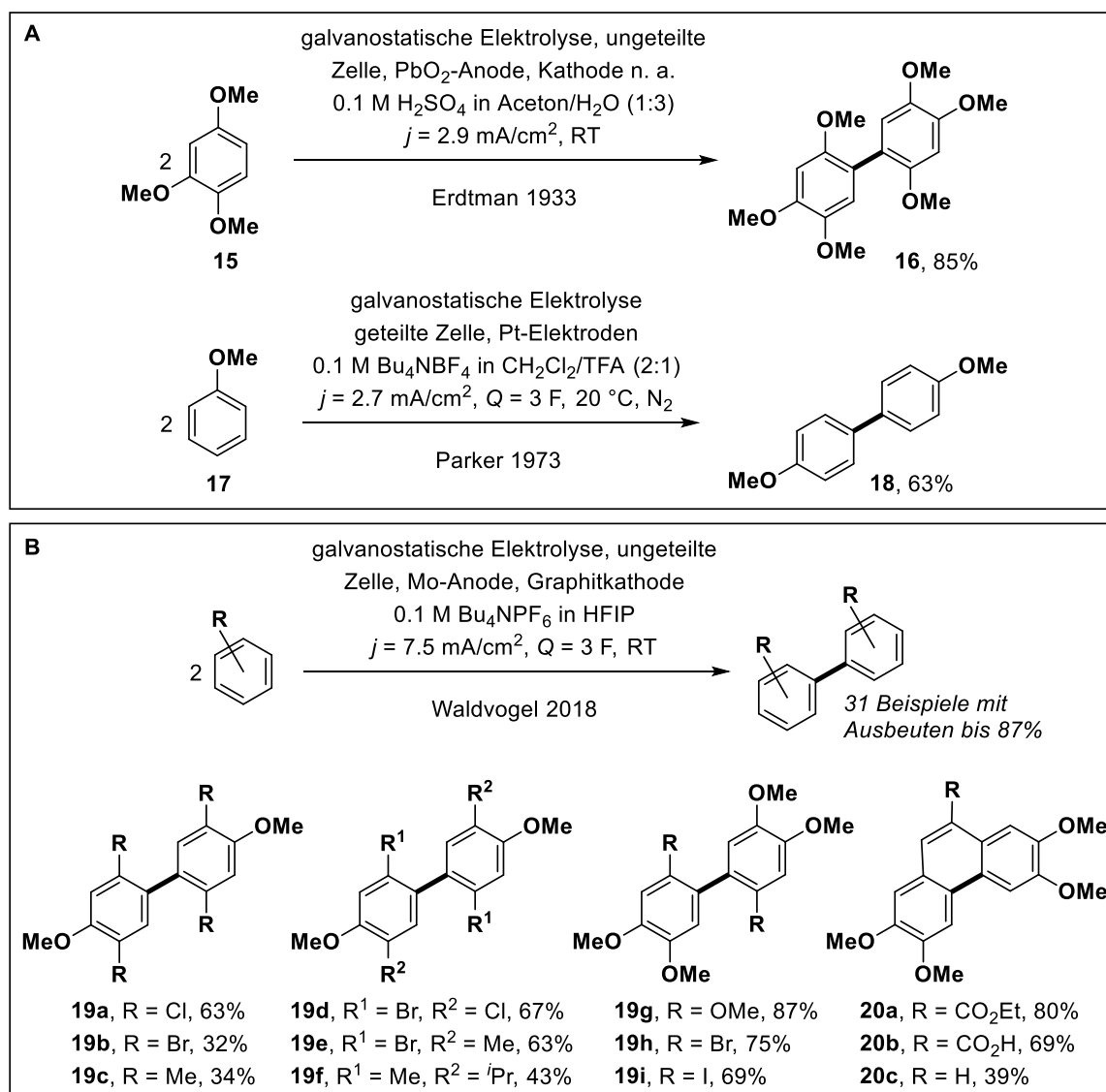
Eine allgemeine Herausforderung anodischer dehydrierender Aryl–Aryl-Kupplungen ist die Vermeidung von Produktgemischen aufgrund unselektiver Oxidationsprozesse, Polymerisation der Ausgangsmaterialien (besonders für Aniline und Phenole) sowie Zersetzung oder Folgereaktionen der reaktiven Intermediate. Ferner verfügen die gebildeten Biaryle über ausgedehntere konjugierte Systeme als die entsprechenden Arene und haben daher oft geringere Oxidationspotentiale, weshalb auch die Überoxidation der Produkte zur Verringerung der Ausbeute führen kann.<sup>[13]</sup>

### 1.1.2 Dehydrierende Homokupplungen

Die Forschung bezüglich der direkten anodischen Umsetzung elektronenreicher Arene ohne Abgangsgruppen zur Synthese symmetrischer Biaryle startete (mit wenigen Ausnahmen)<sup>[26]</sup> in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts.<sup>[13]</sup> In frühen Berichten standen unter anderem die Kupplung einfacher Kohlenwasserstoffe (z.B. *p*-Xylen,<sup>[27]</sup> substituierte *m*-Xylene<sup>[28]</sup> oder Mesitylen<sup>[29]</sup>), Phenole<sup>[30]</sup> oder Arylether<sup>[26, 30]</sup> im Vordergrund, wobei die Arbeiten angesichts des sich gerade erst eröffnenden Forschungsfeldes einen eher deskriptiven Charakter hatten.

Bereits 1933 wurde die direkte anodische Umsetzung von 1,2,4-Trimethoxybenzen (**15**) berichtet, wobei das entsprechende Biaryl **16** in 85% Ausbeute isoliert werden konnte (Schema 2).<sup>[26]</sup> Einige Jahrzehnte später beschrieben Parker et. al. die Synthese von 4,4'-Dimethoxy-1,1'-biphenyl (**18**) durch Oxidation von Anisol (**17**) an einer Platinanode.<sup>[31]</sup> Molybdän(V)-Reagenzien (insbesondere Molybdänpentachlorid) wurden in der Vergangenheit wiederholt für dehydrierende Kupplungen oxygenierter Arene eingesetzt.<sup>[32, 33]</sup> Die gewünschten Produkte konnten zwar häufig in guten Ausbeuten erhalten werden, allerdings beruhen die Protokolle auf dem stöchiometrischen Einsatz der Molybdän(V)-Verbindungen. Die Gruppe von Prof. Waldvogel konnte kürzlich zeigen, dass sich auf einer Molybdänanode in 1,1,1,3,3,3-Hexafluor-2-propanol (HFIP) eine kompakte, leitfähige und elektroaktive Schicht aus höhervalenten Molybdänspezies bildet. Diese aktive Molybdänelektrode ermöglichte die effiziente Homokupplung zahlreicher Anisol- sowie Veratrolerivate und zeichnet sich daher durch ein breites Substratspektrum aus (Schema 2).<sup>[34]</sup> Die entwickelte Methode erlaubte zudem auch oxidative dehydrierende Ringschlüsse und ist angesichts des nur minimalen Verlusts an Molybdän den herkömmlichen Verfahren im Bezug auf ökonomische sowie ökologische Gesichtspunkte weit überlegen.

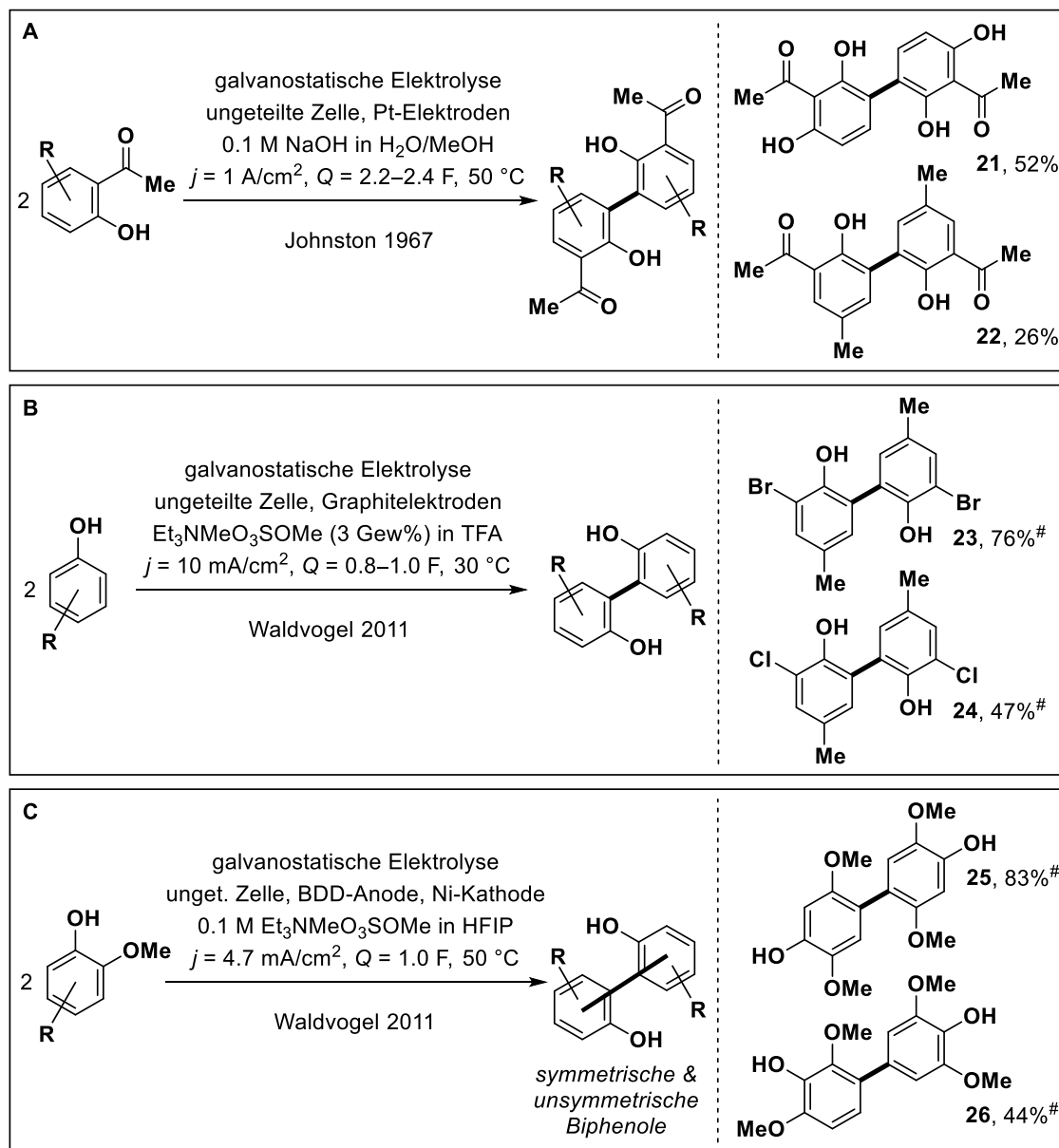
Die oxidative dehydrierende Kupplung von Phenolen stellt eine besondere Herausforderung dar und führt häufig zu komplexen Produktgemischen. Da Biphenole jedoch wichtige Bestandteile zahlreicher Liganden sowie Agrochemikalien sind, besteht ein hohes Interesse an der Entwicklung zuverlässiger Methoden zu ihrer Synthese.<sup>[13]</sup> Bereits 1967 beschrieb Johnston die Bildung symmetrischer Biphenole durch anodische Oxidation von Hydroxyacetophenonen (Schema 3).<sup>[35]</sup> Weitere frühe Arbeiten auf diesem Forschungsfeld stammen unter anderem von Iguchi et al. (2,6-disubstituierte Phenole)<sup>[36]</sup> und Torii et al. (4-Allyl-2-methoxyphenol).<sup>[37]</sup>



**Schema 2:** Synthese symmetrischer Biaryle durch anodische Homokupplung von Arylethern – A) Frühe Beispiele von Erdtman und Parker.<sup>[26, 31]</sup> B) Moderne Methode aus dem Arbeitskreis Waldvogel basierend auf einer aktiven Mo-Elektrode.<sup>[34]</sup> n. a. = Nicht angegeben.

In der jüngeren Vergangenheit hat die Arbeitsgruppe Waldvogel wichtige Beiträge zur regioselektiven Homokupplung von Phenolen geleistet. Bereits 2009 ermöglichte die Verwendung von Bor-dotiertem Diamant (BDD) als Anodenmaterial in HFIP die Synthese symmetrischer Biphenole.<sup>[38]</sup> Ferner gelang es 2011 diese dehydrierende Kupplung unter Einsatz

von Graphitelektroden in Trifluoressigsäure (TFA) durchzuführen, was mit Blick auf eine technische Anwendbarkeit ökonomisch vorteilhaft ist (Schema 3).<sup>[39]</sup> Die entwickelten Protokolle erlauben die Umsetzung sehr elektronenreicher und halogener Phenole.

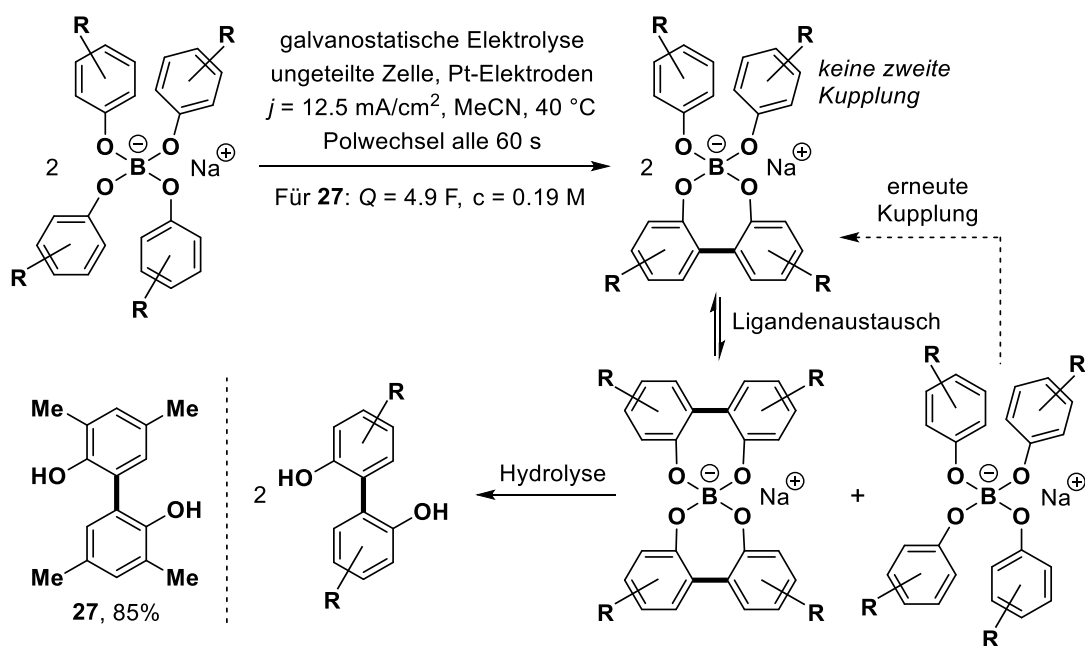


**Schema 3:** Anodische Homokupplung von Phenolen – A) Frühes Beispiel von Johnston.<sup>[35]</sup> B) Kupplung elektronenreicher und halogener Phenole mit kostengünstigen Graphitelektroden in TFA.<sup>[39]</sup> C) Synthese symmetrischer und unsymmetrischer Homokupplungsprodukte durch anodische Umsetzung von Guajacolderivaten an BDD.<sup>[40]</sup> #Ausbeuten bezogen auf den tatsächlichen Umsatz (korrigiert um zurückgewonnenes Edukt).

Bei der Übertragung des BDD/HFIP-Systems auf die anodische Kupplung von Guajacolderivaten wurden in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster sowohl symmetrische als auch unsymmetrische Biphenole erhalten (vgl. **25** & **26**, Schema 3).<sup>[40]</sup> Diese Entdeckung führte die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass der Reaktionsmechanismus nicht auf einer bloßen

Rekombination zweier Phenoxyradikale beruhen könne, da letztere die teils völlig selektive Bildung unsymmetrischer Homokupplungsprodukte nicht erklären würde. Sie formulierten daher eine mechanistische Hypothese, bei welcher die C–C-Bindungsknüpfung durch nukleophilen Angriff des Kupplungspartners auf ein initial an der Anode gebildetes Phenoxyradikal erfolgt (siehe Schema 1). Diese mechanistische Deutung hatte weitreichende Folgen für die Entwicklung selektiver Kreuzkupplungen, welche im nächsten Unterkapitel thematisiert werden.

Eine elegante Methode zur Gewährleistung einer regioselektiven Bindungsknüpfung und zur Vermeidung von Überoxidation oder Bildung polycyclischer Verbindungen ist die Templatgesteuerte Kupplung.<sup>[3]</sup> In einem 2006 entwickelten Protokoll der Gruppe von Prof. Waldvogel wurden Tetraphenoxyborate an einer Platinanode bei konstanter Stromstärke umgesetzt (Schema 4).<sup>[41]</sup> Die Borate dienten hierbei als Templat, welches die *ortho*-Positionen der gebundenen Phenolate in räumlicher Nähe zueinander fixierte. Ferner fungierten sie als Leitsalz und erleichterten mit ihrer negativen Gesamtladung die Annäherung des Substrats an die Anode. Um deren Beschichtung und Passivierung zu vermeiden, war ein regelmäßiger Polaritätswechsel (alle 60 s) notwendig. Nach erfolgter Elektrolyse wurden die Biphenole durch Behandlung mit heißer, wässriger Zitronensäure freigesetzt. Die Reaktion kann im Kilogramm-Maßstab erfolgen und die als Substrate benötigten Tetraphenoxyborate lassen sich in einem zweistufigen Prozess aus Borsäure und den entsprechenden Phenolen herstellen.<sup>[42]</sup> Die Autoren beschrieben einen Ligandenaustausch zwischen den verschiedenen Boraten der Elektrolysemischung und erkannten, dass die oxidative Kupplung nur am Tetraphenoxyborat stattfindet.<sup>[13]</sup>



**Schema 4:** Templatdirigierte dehydrierende Homokupplung von Phenolen durch anodische Umsetzung der entsprechenden Tetraphenoxyborate nach Malkowsky und Waldvogel et al.<sup>[41]</sup>

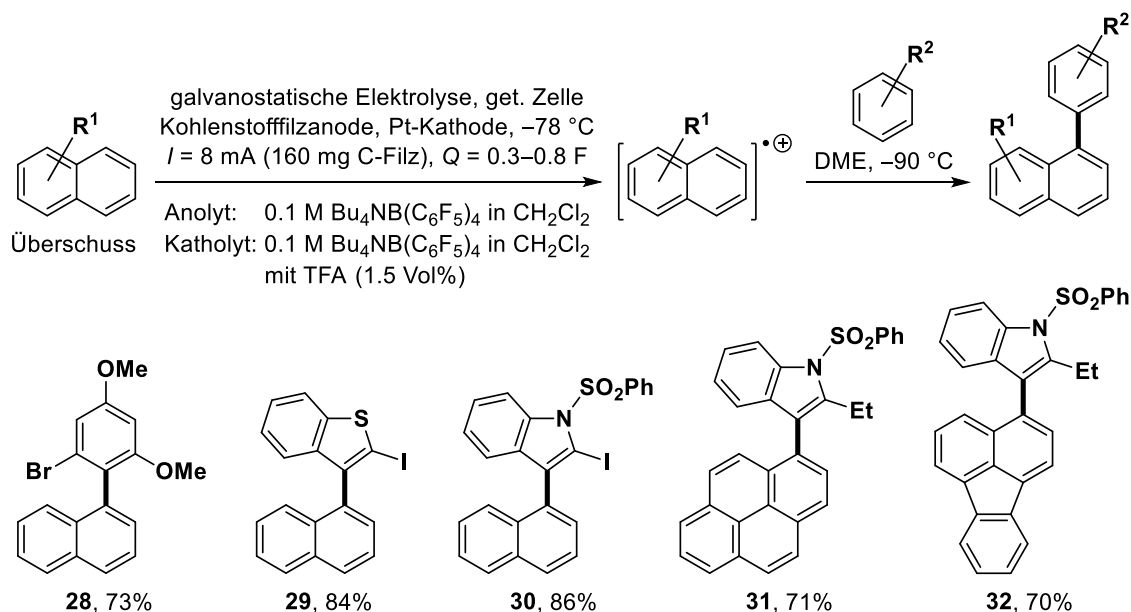
### 1.1.3 Dehydrierende Kreuzkupplungen

Die anodische dehydrierende Kreuzkupplung zweier Arene stellt eine anspruchsvolle Herausforderung dar, weil die selektive Oxidation einer der beiden Komponenten erfolgen und gleichzeitig der andere Reaktionspartner als Nukleophil reagieren muss. Dies ist problematisch, da die Elektronendichte sowohl die Nukleophilie als auch das Oxidationspotential eines Arens beeinflusst. Daher ist mit der Bildung symmetrischer Biaryle durch Homokupplung des Arens mit der höheren Elektronendichte zu rechnen.<sup>[13]</sup> Selbst bei Vernachlässigung dieser Überlegungen (z.B. für Reaktionspartner mit ähnlichem Oxidationspotential und vergleichbarer Nukleophilie) würde eine statistische Verteilung von Homo- und Kreuzkupplungsprodukten resultieren.<sup>[3]</sup> Nachfolgend werden Strategien zur Überwindung dieses inhärenten Problems bei der Synthese unsymmetrischer Biaryle durch dehydrierende Kreuzkupplung vorgestellt.

Die erste selektive dehydrierende Kreuzkupplung wurde 1973 von Nyberg berichtet.<sup>[43]</sup> Er beschrieb die Synthese unsymmetrischer Biaryle durch Oxidation äquimolarer Mischungen aus Naphthalen und polyalkylierten Benzolen an einer Platinanode bei konstanter Spannung in einer ungeteilten Zelle. Für fast alle getesteten Kombinationen wurde, den Erwartungen entsprechend, 1,1'-Binaphthyl als Hauptprodukt erhalten. Die Elektrolyse von Naphthalen in Gegenwart von Pentamethylbenzol lieferte allerdings 64% des Kreuzkupplungsprodukts und lediglich 2% an 1,1'-Binaphthyl. Eine belastbare Hypothese bezüglich der Ursache dieser besonderen Selektivität, welche nur mit Pentamethylbenzol beobachtet wurde, kann aus der Publikation jedoch nicht abgeleitet werden.<sup>[13]</sup>

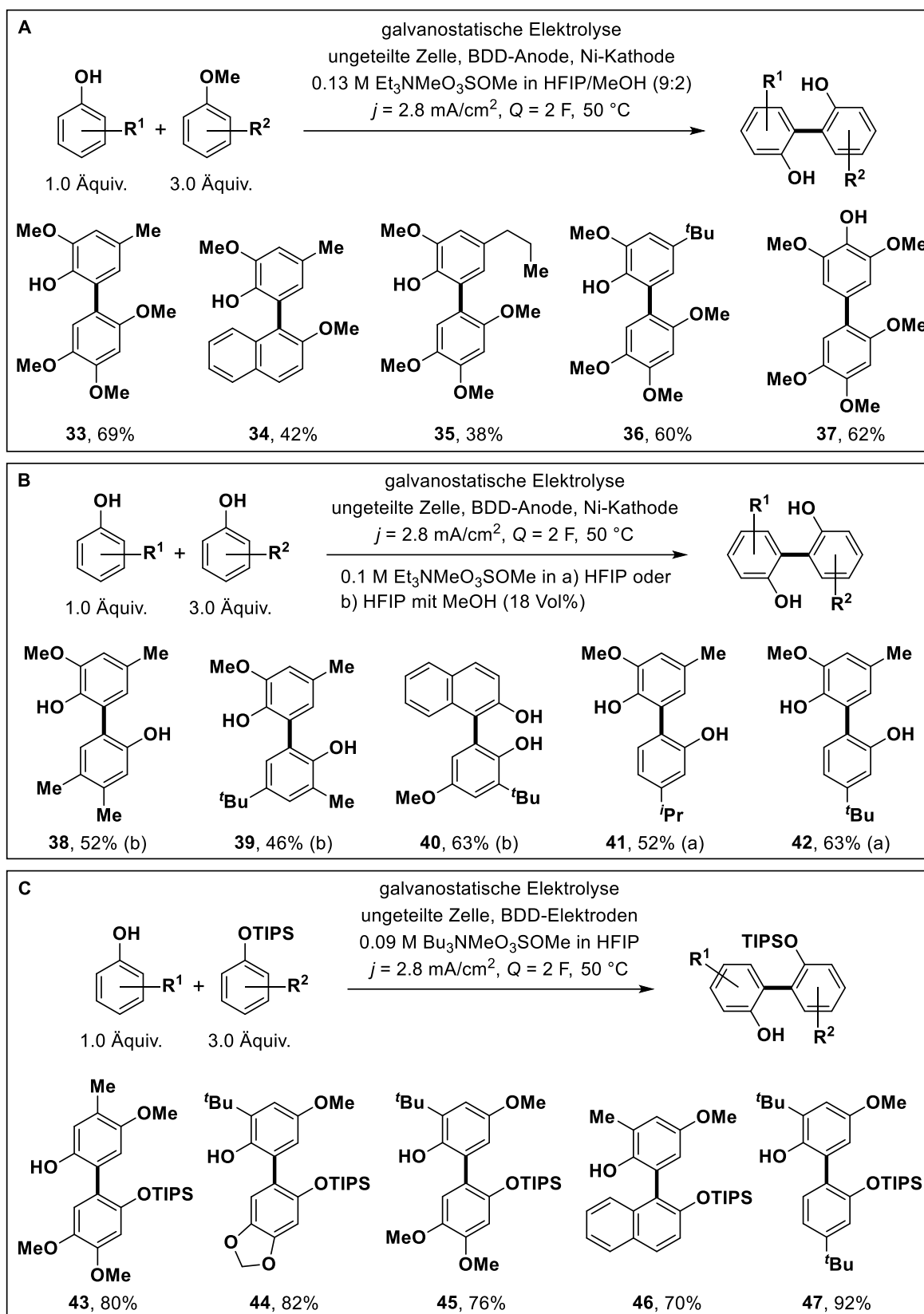
Ein sehr eleganter Ansatz zur Überwindung der bei Kreuzkupplungen üblicherweise auftretenden Selektivitätsproblematik wurde 2012 von Yoshida und Mitarbeitern vorgestellt.<sup>[44]</sup> Das als *Radikalkation-Pool-Methode* bekannt gewordene Konzept beruht auf einer räumlichen sowie zeitlichen Trennung von anodischer Oxidation und C–C-Bindungsknüpfung (Schema 5). Im ersten Schritt erfolgt die anodische Umsetzung eines aromatischen Kohlenwasserstoffs, in der Regel Naphthalen, bei tiefen Temperaturen. Unter diesen Bedingungen bilden sich stabile Dimere aus Naphthalen und einem Naphthyl-Radikalkation. Nach beendeter Elektrolyse wird der Kupplungspartner zugegeben und es kommt zur C–C-Bindungsbildung durch nukleophilen Angriff auf die Radikalkationen. Auch hier ist nach dem Bindungsaufbau eine oxidative Rearomatisierung notwendig. Als Oxidationsmittel dienen die Dimere aus Naphthalen und Naphthyl-Radikalkation, denen somit eine doppelte Rolle zukommt. Dieses Konzept der Trennung von anodischer Oxidation und C–C-Bindungsbildung wurde 2015 von Atobe und seinen Mitarbeitern in einem Mikroflussreaktor (*micro flow reactor*) ausgenutzt.<sup>[45]</sup> Eine ungeteilte Flusszelle wurde durch zwei parallel angeordnete, separate Zugänge gleichzeitig mit unterschiedlichen Lösungen versorgt. Auf der Anodenseite wurde Naphthalen, auf der Kathodenseite ein geeigneter Kupplungspartner (polyalkyliertes Benzol) zugeführt. Die sich ausbildende laminare Strömung verhinderte eine Durchmischung der beiden Lösungen und

ermöglichte so eine selektive Oxidation von Naphthalen an der Anode. Die anschließende Bindungsbildung erfolgte an der Phasengrenze zwischen den beiden Strömen.



**Schema 5:** Radikalkation-Pool-Methode nach Yoshida et al. – Synthese unsymmetrischer Biaryle basierend auf der räumlichen und zeitlichen Trennung von anodischer Oxidation und C–C-Bindungsknüpfung.<sup>[44]</sup>

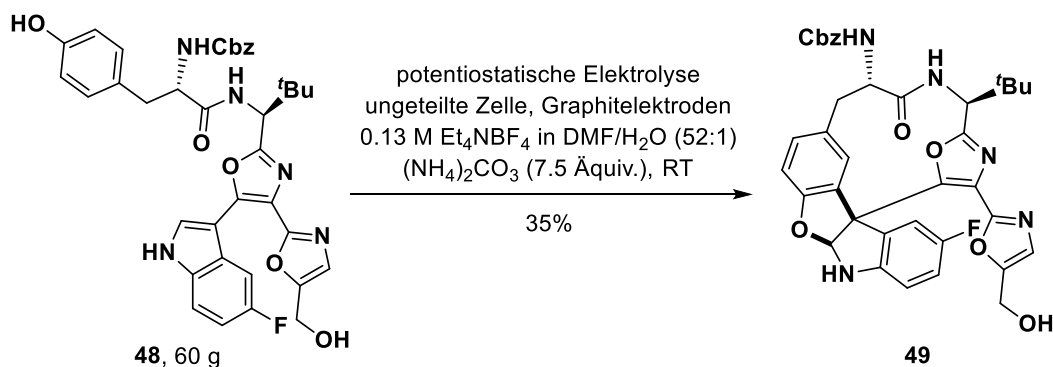
Da Oxidationspotential und Nucleophilie beide direkt von der Elektronendichte abhängen, kommt es in der Regel bevorzugt zur Homokupplung eines Reaktionspartners. In den vergangenen Jahren löste die Gruppe von Prof. Waldvogel dieses inhärente Problem der anodischen dehydrierenden Kreuzkupplung durch eine gezielte Ausnutzung der herausragenden Solvatationseigenschaften von HFIP (Schema 6).<sup>[13]</sup> Es stabilisiert reaktive Intermediate (Radikale und Radikalkationen), erhöht so deren Lebensdauer und erleichtert daher eine selektive Reaktion in elektrodenferneren Bereichen der Elektrolysemischung.<sup>[46, 47]</sup> Zudem werden die Reaktionspartner unterschiedlich stark durch HFIP solvatisiert, was eine Entkopplung von Oxidationspotential und Nucleophilie ermöglicht. Phenole können sich besonders gut an Wasserstoffbrücken beteiligen und weisen daher dichte Solvathüllen auf, weshalb ihre Nucleophilie im Vergleich zu den weniger stark solvatisierten Arenen verringert wird. Durch Beteiligung am Wasserstoffbrückennetzwerk wirkt Methanol in der Solvathülle von Phenolen wie eine schwache Base, was die Deprotonierung erleichtert und zudem auch einen Einfluss auf das Oxidationspotential haben kann.<sup>[13]</sup> In einigen Fällen kommt es so zu einer deutlichen Absenkung des Potentials, teilweise kombiniert mit einer gleichzeitigen Zunahme des Oxidationspotentials des als Kupplungspartner eingesetzten Arens.<sup>[48]</sup> Auf diese Weise können geeignete Kombinationen für selektive Kreuzkupplungen erhalten werden, wobei die Effekte in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster unterschiedlich stark ausgeprägt sind.



**Schema 6:** Selektive dehydrierende Kreuzkupplungen durch Ausnutzung der besonderen Solvations-eigenschaften von HFIP nach Waldvogel et. al. – A) Phenol–Aren-Kupplung.<sup>[49]</sup> B) Phenol–Phenol-Kupplung.<sup>[50]</sup> C) Synthese teilgeschützter, unsymmetrischer Biphenole.<sup>[51]</sup>

Die Entkopplung von Nukleophilie und Oxidationspotential durch unterschiedlich starke Solvatisierung zweier Reaktionspartner in HFIP oder HFIP/Methanol wurde wiederholt zur Synthese unsymmetrischer Biaryle eingesetzt. So gelang beispielsweise die selektive dehydrierende Kreuzkupplung von Phenolen mit Arenen,<sup>[49, 52]</sup> Phenolen<sup>[50]</sup> und TIPS-geschützten Phenolen.<sup>[51]</sup> Im letztgenannten Fall konnten besonders hohe Ausbeuten der Kupplungsprodukte erhalten werden (Schema 6, **43–47**), was von den Autoren auf einen Einfluss der sterisch anspruchsvollen Triisopropylsilyl-Gruppe (TIPS) zurückgeführt wurde. Diese induziert in den gebildeten Biarylen eine Torsion, welche die Konjugation der beiden  $\pi$ -Systeme stark beeinträchtigt. Die Produkte haben daher höhere Oxidationspotentiale als die vergleichbaren Verbindungen ohne TIPS-Gruppe. In Kombination mit einer starken Solvatisierung durch HFIP führt dies zur Vermeidung von Überoxidation sowie Oligomerisierung und ermöglicht die im Vergleich zur Phenol–Phenol-Kupplung<sup>[50]</sup> erhöhten Ausbeuten. Auch für geschützte Aniline,<sup>[53]</sup> Naphthylamine,<sup>[54]</sup> Thiophene,<sup>[55]</sup> Benzofurane<sup>[56]</sup> oder Indole<sup>[57]</sup> wurden anodische dehydrierende Kreuzkupplungen beschrieben. Für eine Zusammenstellung der entsprechenden Verfahren sei auf die Literatur verwiesen.<sup>[3, 13]</sup>

Bei intramolekularen Kreuzkupplungen sind die beiden Reaktionspartner aufgrund der gegebenen Präorganisation permanent in räumlicher Nähe zueinander, sodass bei ausreichender Verdünnung die konkurrierenden intermolekularen Homokupplungen unterdrückt werden können. Ding et al. beschrieben die Synthese eines klinisch interessanten Derivats von Diazonamid A durch intramolekulare anodische Indol–Phenol-Kupplung (Schema 7).<sup>[58]</sup>



**Schema 7:** Intramolekulare anodische Aryl–Aryl-Kupplung als skalierbarer Schlüsselschritt in der Synthese eines klinisch relevanten Derivats von Diazonamid A.<sup>[58]</sup>



## 1.2 Thebain und Oxycodon

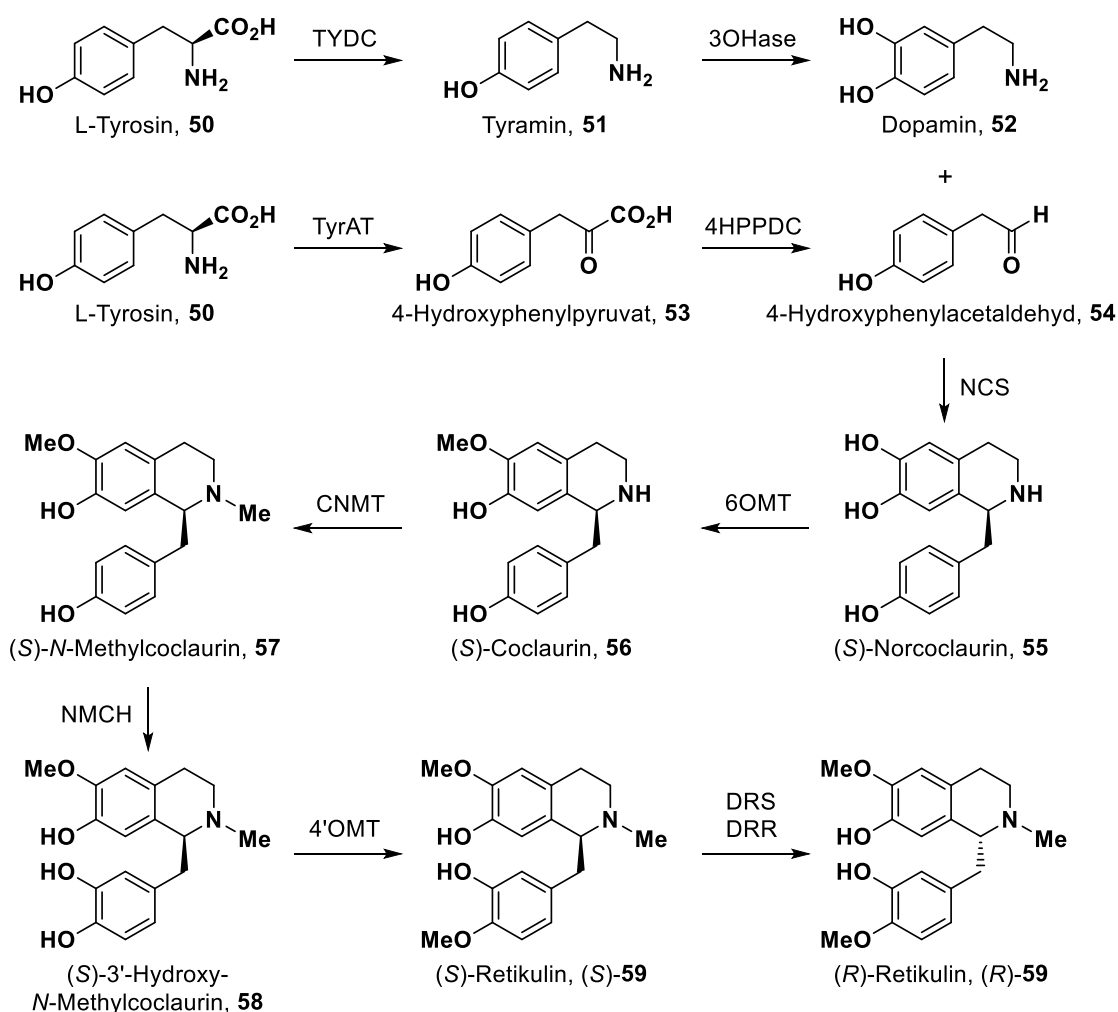
Die Biosynthese von Morphin führt über (*R*)-Retikulin ((*R*)-**59**) zu (–)-Morphin ((–)-**67**). Eine Synthese des anderen Enantiomers aus (*S*)-Retikulin ((*S*)-**59**) erfolgt nicht. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden daher in diesem Kapitel die Stereodeskriptoren der biosynthetischen Intermediate ab (+)-Salutaridin ((+)-**60**) sowie aller aus (–)-Thebain ((–)-**63**) oder (–)-Oripavin ((–)-**68**) erhaltenen semisynthetischen Opioide vernachlässigt.

### 1.2.1 Biosynthese von Thebain, Codein und Morphin

Aufgrund der erheblichen medizinischen Bedeutung von Morphin wurde seine Biosynthese in *Papaver Somniferum* (Schlafmohn) gründlich erforscht.<sup>[59, 60]</sup> Sie ist auch dank zahlreicher aktueller Beiträge<sup>[61-63]</sup> heute weitgehend aufgeklärt und wurde kürzlich in einem ausführlichen Übersichtsartikel betrachtet.<sup>[64]</sup> Die Biosynthese von Morphin (**67**) startet von L-Tyrosin (**50**), welches in je zwei Schritten zu Dopamin (**52**) sowie 4-Hydroxyphenylacetaldehyd (**54**) umgesetzt wird (Schema 8). Je nach Reihenfolge von Decarboxylierung und Hydroxylierung kann die Synthese von Dopamin (**52**) über Tyramin (**51**) oder über L-DOPA (nicht abgebildet) erfolgen. Eine stereoselektive *Pictet-Spengler-Reaktion*<sup>[65]</sup> führt zu (*S*)-Norcoclaurin (**55**), welches in einer Sequenz aus *O*- sowie *N*-Methylierung, Hydroxylierung und erneuter *O*-Methylierung in (*S*)-Retikulin ((*S*)-**59**) überführt wird. Für die Invertierung des Stereozentrums wird eine Oxidation zum entsprechenden 1,2-Dehydroretikuliniumion (nicht abgebildet) mit anschließender stereoselektiver Reduktion zu (*R*)-Retikulin ((*R*)-**59**) vermutet.<sup>[64]</sup>

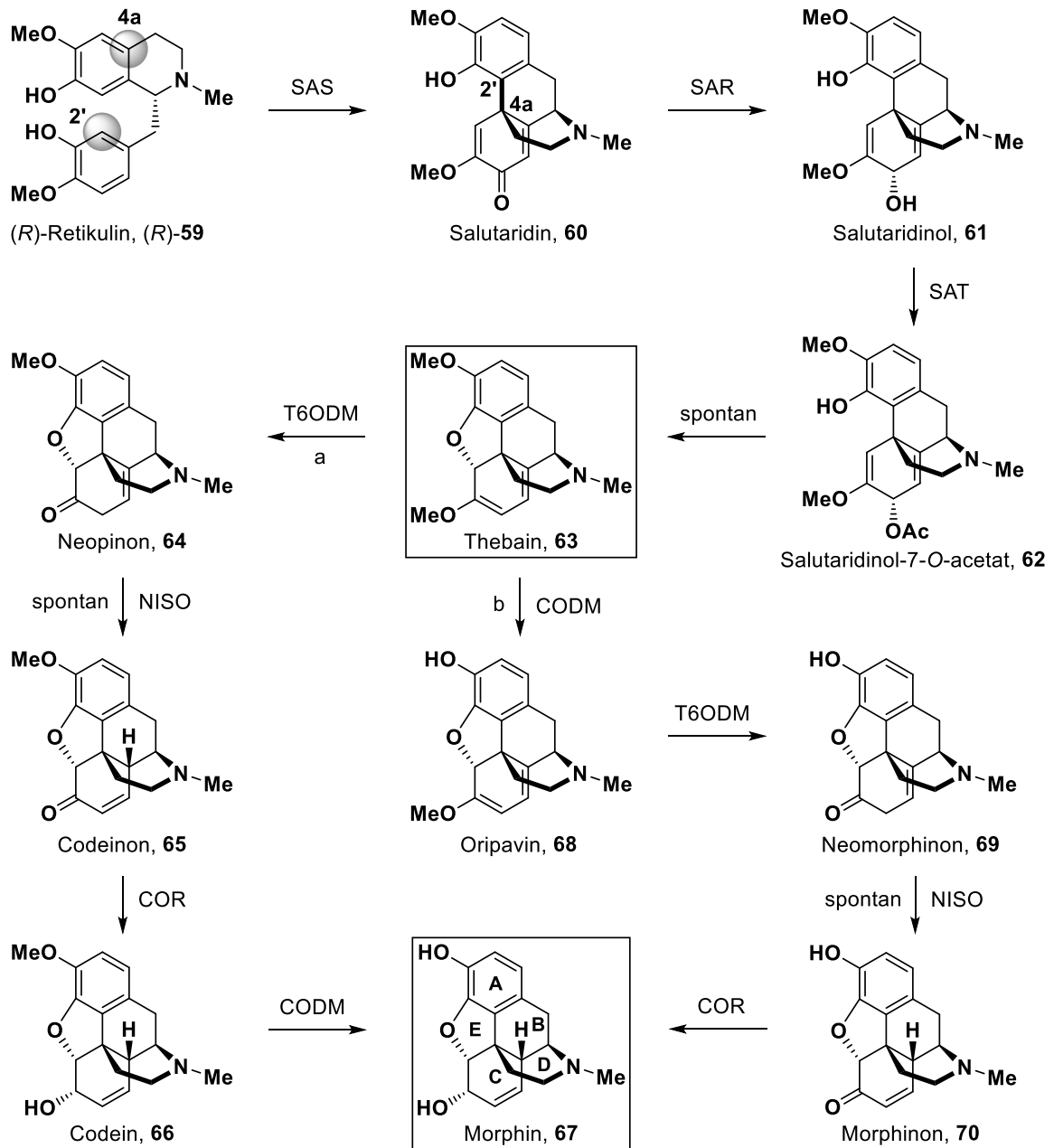
Die Synthese von Salutaridin (**60**) erfolgt über eine 4a-2'-selektive Phenolkupplung, welche durch die Salutaridin-Synthase (NADPH-abhängiges CYP450-Enzym) vermittelt wird (Schema 9). Diese Transformation gilt als Schlüsselschritt, da sie dem Aufbau des charakteristischen Morphinan-Grundkörpers dient (B-Ringschluss). Nach Reduktion der Carbonylgruppe wird der gebildete Allylalkohol durch Acetylierung aktiviert. Die anschließende konjugierte nukleophile Substitution zur Synthese von Thebain (**63**) erfolgt spontan (E-Ringschluss). Für dessen Umwandlung in Morphin (**67**) existieren zwei unterschiedliche Wege, wobei es zunächst bevorzugt zur Demethylierung zu Neopinon (**64**) kommt.<sup>[64]</sup> Bisher wurde stets eine spontane Isomerisierung von Neopinon (**64**) zu Codeinon (**65**) vermutet.<sup>[59, 60, 64]</sup> Vor wenigen Monaten konnte die Gruppe um Facchini allerdings demonstrieren, dass auch dieser Prozess wahrscheinlich enzymatisch vermittelt wird.<sup>[62]</sup> Das von den Autoren gefundene Enzym (NISO = Neopinon-Isomerase) katalysiert die Bildung von Codeinon (**65**) sowie Morphinon (**70**) und scheint somit in beide biosynthetische Pfade involviert zu sein. Nach Reduktion zu Codein (**66**) und dessen anschließender Demethylierung entsteht schließlich Morphin (**67**). Der zweite Syntheseweg, welcher deutlich später entdeckt wurde und vermutlich eine eher untergeordnete Rolle spielt, startet mit der Demethylierung von Thebain (**63**) zu Oripavin (**68**).<sup>[66]</sup> Durch eine

Sequenz aus Demethylierung, Isomerisierung und Reduktion wird letzteres ebenfalls in Morphin (**67**) überführt.<sup>[64]</sup>



**Schema 8:** Biosynthese von (*R*)-Retikulin ((*R*)-**59**) aus L-Tyrosin (**50**) in *Papaver Somniferum*. TYDC = Tyrosin/DOPA-Decarboxylase, 3OHase = Tyrosin/Tyramin-3-Hydroxylase, TyrAT = Tyrosin-Aminotransferase, 4HPPDC = 4-Hydroxyphenylpyruvat-Decarboxylase, NCS = Norcoclaurin-Synthase, 6OMT = Norcoclaurin-6-*O*-Methyltransferase, CNMT = Coclaurin-*N*-Methyltransferase, NMCH = *N*-Methylcoclaurin-3'-Hydroxylase, 4'OMT = 3'-Hydroxy-*N*-Methylcoclaurin-4'-*O*-Methyltransferase, DRS = 1,2-Dehydreretikulin-Synthase, DRR = 1,2-Dehydreretikulin-Reduktase.<sup>[64]</sup>

In Kapitel 1.3 werden biomimetische Synthesen von Thebain (**63**), Codein (**66**) und verwandten Verbindungen vorgestellt. Als biomimetisch gelten hierbei nur solche Verfahren, welche von Retikulin- bzw. Laudanosinderivaten ausgehen und sich zur Konstruktion des Morphingerüsts der beiden natürlichen Zyklisierungen bedienen. So soll der B-Ring über eine oxidative dehydrierende Kupplung und der E-Ring über eine konjugierte nukleophile Substitution aufgebaut werden. Auch die im Rahmen der vorliegenden Dissertation entwickelten Synthesen erfüllen diese Kriterien (siehe Kapitel 3.1).



**Schema 9:** Biosynthese von Morphin (67) aus (R)-Retikulin ((R)-59) in *Papaver Somniferum*. SAS = Salutaridin-Synthase, SAR = Salutaridin-Reduktase, SAT = Salutaridinol-Acetyltransferase, T6ODM = Thebain-6-O-Demethylase, NISO<sup>[62]</sup> = Neopinon-Isomerase, COR = Codeinon-Reduktase, CODM = Codein-O-Demethylase, a = Hauptroute, b = Nebenroute.<sup>[64]</sup>

### 1.2.2 Geschichte des Opiums

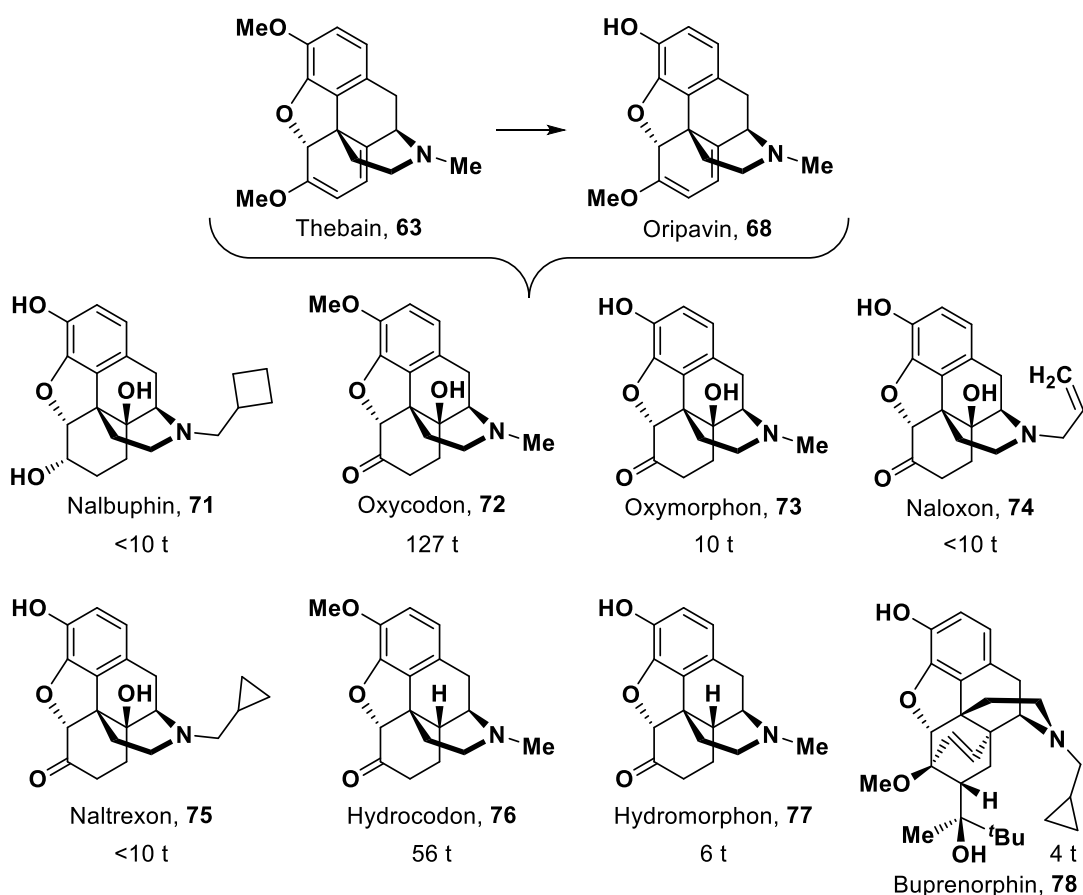
Die schmerzstillende und euphorisierende Wirkung von Opium, dem getrockneten Milchsaft aus den unreifen Samenkapseln von *Papaver Somniferum* (Schlafmohn), ist seit Jahrtausenden bekannt.<sup>[67]</sup> Die Sumerer kultivierten Schlafmohn (*hul gil* = Pflanze der Freude) bereits im 3. Jahrtausend vor Christus in Mesopotamien und nutzten das aus ihm gewonnene Opium.<sup>[68]</sup> Von dort aus verbreitete er sich über Indien, China, Griechenland und Ägypten im Laufe der kommenden Jahrhunderte in der ganzen Welt. Im 16. Jahrhundert nach Christus verwendete Paracelsus *Laudanum*, eine alkoholische Opiumtinktur mit weiteren Inhaltsstoffen, welche einen Meilenstein für den Einsatz von Morphin in der europäischen Medizin markierte.<sup>[60]</sup> Aber auch die Geschichte des Drogenmissbrauchs ist eng mit der Verbreitung des Opiums verwoben. In China, wo der Missbrauch als Rauschmittel von der britischen *East India Company* durch erhebliche Importe stark gefördert wurde, resultierte er letztlich in den Opiumkriegen.<sup>[67]</sup>

Dem Paderborner Apotheker Adam Sertürner gelang es 1806 erstmals, eine reine Substanz aus Opium zu isolieren. Er erkannte, dass es sich um den Hauptwirkstoff handelte und prägte den Namen Morphin, angelehnt an *Morpheus*, den griechischen Gott der Träume. Dies stellt nicht nur die Geburtsstunde der Alkaloidchemie dar, sondern ermöglichte fortan den Einsatz eines reinen Arzneistoffs anstelle des undefinierten Wirkstoffgemischs (Opium).<sup>[67]</sup> Nachdem Laurent 1847 die richtige Summenformel ( $C_{17}H_{19}NO_3$ ) vorschlug,<sup>[69]</sup> gelang es Robinson 1925 schließlich die korrekte Strukturformel für Morphin (**67**) zu postulieren,<sup>[70]</sup> welche 1952 durch die erste Totalsynthese von Gates endgültig bestätigt werden konnte.<sup>[71, 72]</sup>

Die legale Kultivierung von Schlafmohn erfolgt vor allem in Indien, der Türkei und Australien (Tasmanien), während der illegale Anbau besonders im goldenen Dreieck (Grenze zwischen Thailand, Birma und Laos) sowie in Afghanistan, Pakistan und Südamerika vertreten ist. Traditionell wird Opium durch Einritzen der unreifen Kapseln und Sammeln des an der Luft getrockneten Milchsafts gewonnen. Dieses Rohopium enthält circa 20–25% Alkaloide und kann in seiner exakten Zusammensetzung stark variieren. Die wichtigsten Inhaltsstoffe sind Morphin (**67**, bis 23%), Noscapin (bzw. Narkotin, 2–10%), Codein (**66**, bis 3.5%), Papaverin (0.5–3%), Thebain (**63**, 0.2–1%) und Narcein (0.1–0.7%). Alternativ können diese Verbindungen auch aus dem Mohnstroh (getrocknete, zerkleinerte Pflanzen) herausgelöst werden.<sup>[73]</sup>

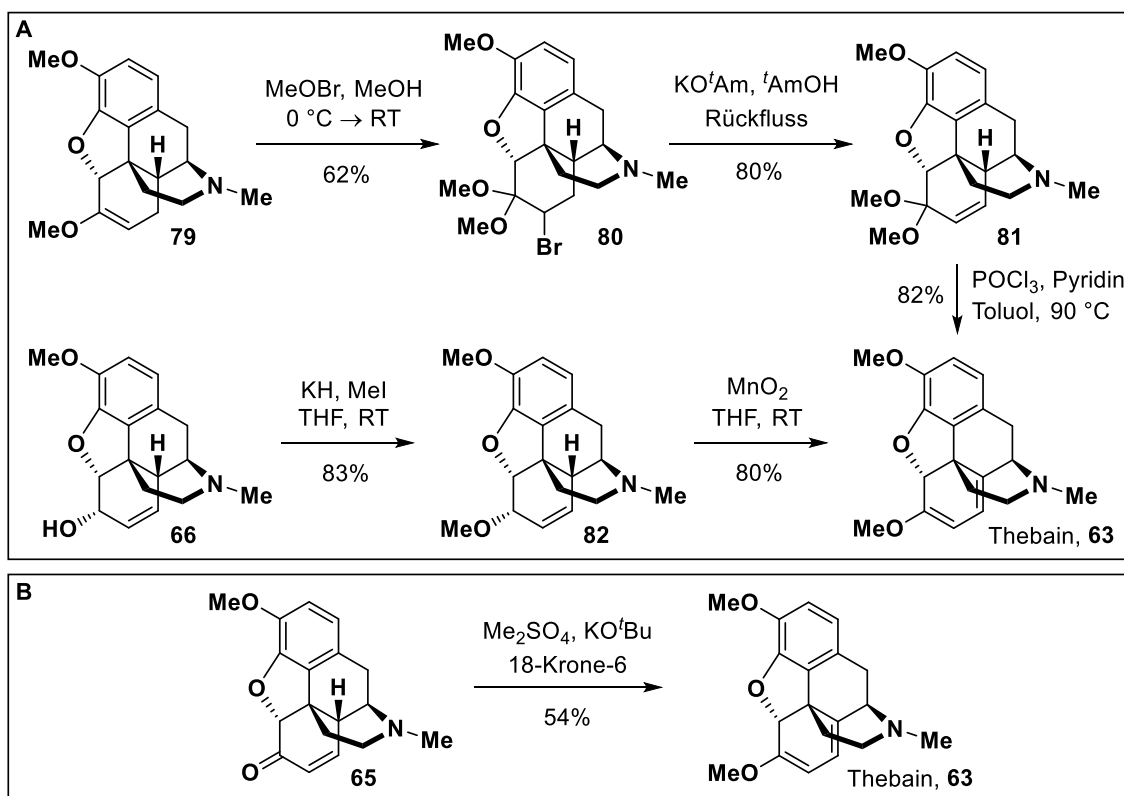
### 1.2.3 Thebain

Thebain (**63**) findet therapeutisch keine Anwendung, weil es kaum analgetisch wirkt und in höheren Dosen unter anderem zu starken Krämpfen führt.<sup>[73]</sup> Zusammen mit Oripavin (**68**) stellt es jedoch den wichtigsten Ausgangsstoff für die Produktion semisynthetischer Opioide dar und ist deshalb von erheblicher medizinischer sowie wirtschaftlicher Bedeutung (Schema 10).<sup>[74, 75]</sup>



**Schema 10:** Auswahl medizinisch und ökonomisch relevanter semisynthetischer Opioide, welche aus Thebain (**63**) und Oripavin (**68**) hergestellt werden können,<sup>[75]</sup> mit Angaben zur globalen Produktion für 2012/2013.<sup>[74]</sup>

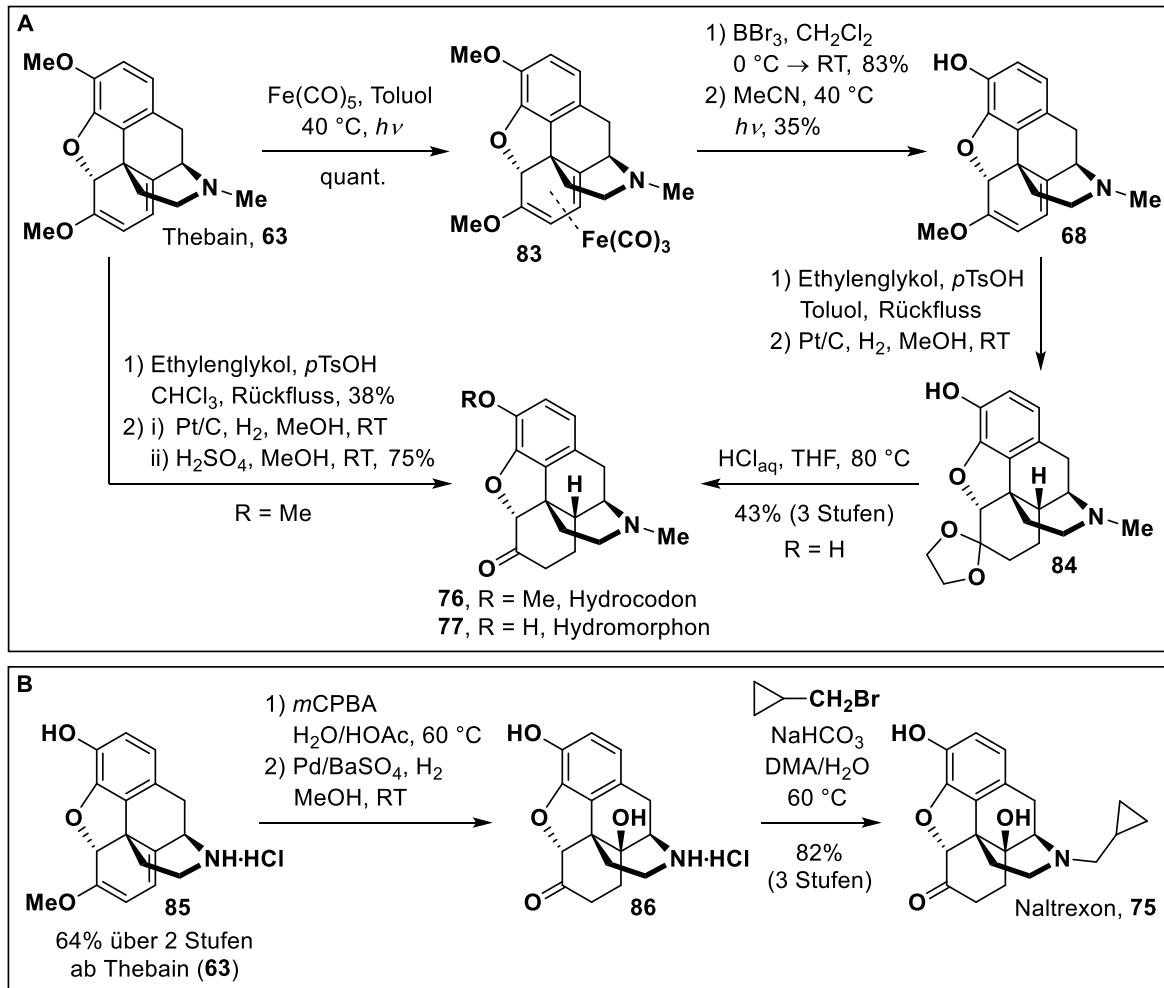
Aufgrund der geringen Menge an Thebain (**63**) im Schlafmohn (0.2–1% Anteil am Rohopium),<sup>[73]</sup> gab es zahlreiche Bestrebungen, einen semisynthetischen Zugang zu entwickeln (Schema 11). Ein frühes Verfahren nach Rapoport startete von Dihydrothebain (**79**),<sup>[76, 77]</sup> das aus Dihydrocodeinon (nicht abgebildet) erhalten werden kann.<sup>[78]</sup> Später gelang es Rapoport und Rice, effizientere Routen zu finden, welche direkt von Codein (**66**) oder Codeinon (**65**) ausgingen.<sup>[79, 80]</sup> Dennoch wird Thebain (**63**) kommerziell ausschließlich aus Mohnpflanzen gewonnen, weil total- oder semisynthetische Zugänge aus ökonomischer Sicht nicht konkurrenzfähig sind. Es ist das Hauptalkaloid des morphinfreien Arznei-Mohns (*Papaver Bracteatum*)<sup>[81]</sup> und kann zudem aus genetisch modifiziertem Schlafmohn erhalten werden, in welchem es aufgrund einer blockierten biosynthetischen Umsetzung stark angereichert ist.<sup>[82, 83]</sup>



**Schema 11:** Semisynthetische Darstellung von Thebain (**63**) – A) Ausgehend von Dihydrothebain (**79**) oder Codein (**66**) nach Rapoport.<sup>[76, 77, 79]</sup> B) Ausgehend von Codeinon (**65**) nach Rice.<sup>[80]</sup>

Besonders wichtige Transformationen für die Darstellung semisynthetischer Opioide aus Thebain (**63**) sind die 3-*O*-Demethylierung, *N*-Demethylierung sowie C14-Hydroxylierung. Die hierzu angewendeten Methoden variieren je nach Empfindlichkeit der im konkreten Fall vorliegenden Intermediate stark. Nachfolgend werden exemplarisch zwei auf Thebain (**63**) beruhende Semisynthesen vorgestellt. Für einen umfassenderen Eindruck der Anwendungsbreite von Thebain (**63**) oder Oripavin (**68**) in der Darstellung nicht natürlicher Opioide sei auf die Literatur verwiesen.<sup>[74, 81, 84-86]</sup>

Hudlicky und seine Mitarbeiter entwickelten Verfahren zur Synthese von Hydrocodon (**76**) sowie Hydromorphon (**77**) aus Thebain (**63**), welche auf der Hydrierung eines intermediär gebildeten Neopinonketals (nicht abgebildet) mit anschließender Freisetzung des Ketons unter sauren Bedingungen beruhen (Schema 12).<sup>[75, 87]</sup> Für die zur Darstellung von Hydromorphon (**76**) notwendige 3-*O*-Demethylierung war eine Schützung des Dienolethers notwendig, die mit Hilfe eines Tricarbonyl( $\eta$ 4-1,3-dien)Eisen(0)-Komplexes erfolgte.<sup>[88]</sup> Kok und Scammells erarbeiteten eine effiziente Route zur Synthese von Naltrexon (**75**) ausgehend von Thebain (**63**).<sup>[89]</sup> Durch *N*- sowie 3-*O*-Demethylierung wurde Intermediat **85** mit *in-situ* erzeugter Peressigsäure ins entsprechende Endoperoxid (nicht abgebildet) überführt. Die *N*-Alkylierung des nach Hydrierung erhaltenen Intermediats **86** lieferte schließlich Naltrexon (**75**).



**Schema 12:** Beispiele für die semisynthetische Darstellung medizinisch relevanter Opiode aus Thebain (**63**) – A) Synthese von Hydrocodon (**76**) sowie Hydromorphon (**77**) nach Hudlicky et al.<sup>[75, 87]</sup> B) Darstellung von Naltrexon (**75**) nach Kok und Scammells.<sup>[89]</sup>

### 1.2.4 Oxycodon

Oxycodon (**72**) ist bereits seit 1919 als Analgetikum bekannt und hat eine etwas höhere Wirkungsstärke (Faktor circa 1.5) sowie orale Bioverfügbarkeit als Morphin (**67**).<sup>[90, 91]</sup> Es ist ein Agonist aller Opioidrezeptoren und zeigt somit das für Morphin (**67**) typische Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrum (Tabelle 1).<sup>[91]</sup> Opioidrezeptoren kommen sowohl prä- als auch postsynaptisch im zentralen Nervensystem sowie peripher vor und vermitteln ihre Wirkung über G-Proteine. Sie hemmen die Adenylylcyclase und bewirken präsynaptisch eine Verringerung der Öffnungswahrscheinlichkeit der Calciumkanäle. Da Calciumkationen für die exozytotische Freisetzung von Neurotransmittern notwendig sind, führt dies zur Blockierung der Reizweiterleitung. Verstärkt wird dieser Effekt durch eine postsynaptische Hyperpolarisation, welche auf der Erhöhung der Öffnungswahrscheinlichkeit von Kaliumkanälen und dem damit forcierten Ausstrom von Kaliumkationen beruht.<sup>[90]</sup>

**Tabelle 1:** Wirkungsprofil (Auswahl) von  $\mu$ -,  $\delta$ - und  $\kappa$ -Opioidrezeptoren.  
Modifizierte Darstellung nach Aktories et al.<sup>[91]</sup>

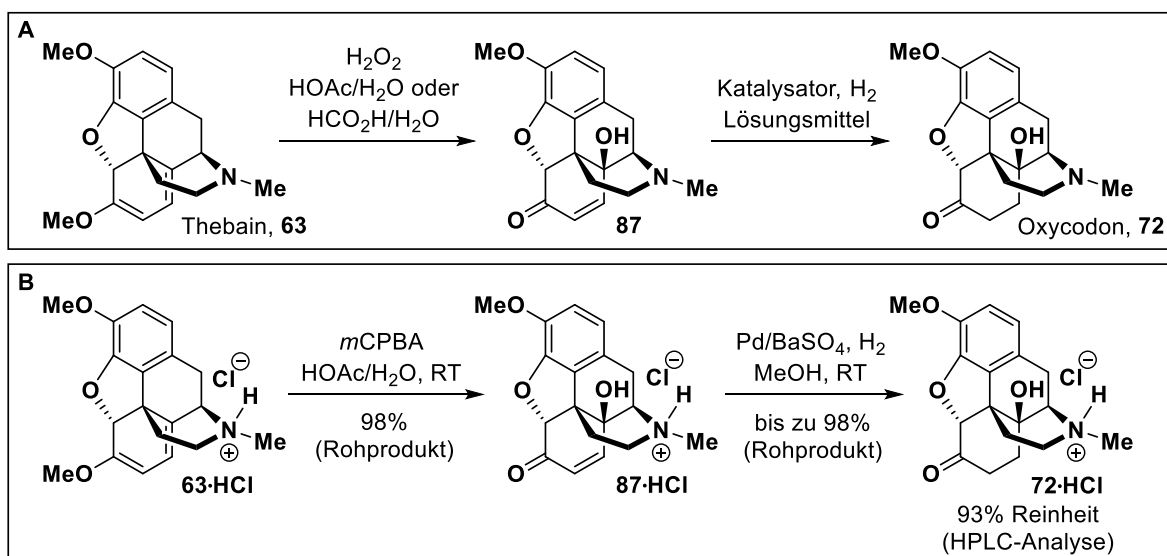
Wirkung	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
Analgesie	✓	✓	✓
Euphorie	✓	×	×
Dysphorie	×	×	✓
Sedierung	✓	×	✓
Obstipation	✓	✓	×
Atmungshemmung	✓	✓	✓

Die analgetische Wirkung der Opioide ist auf eine gehemmte Weiterleitung von Schmerzsignalen auf spinaler Ebene zurückführbar. Zudem kommt es im Mittelhirn zur Aktivierung absteigender Nervenbahnen, welche die Signalweiterleitung von den Primärafferenzen inhibieren.<sup>[91]</sup> Oxycodon (**72**) zählt zu den stark wirksamen Opioiden der WHO-Stufe 3 und wird zur Behandlung sehr starker Schmerzen, beispielsweise bei Krebspatienten,<sup>[92-94]</sup> eingesetzt.<sup>[90]</sup> Die für das Suchtpotenzial wichtige euphorisierende Wirkung wird über  $\mu$ -Rezeptoren im Mittelhirn ausgelöst. Durch Hemmung inhibitorischer GABAerger Interneurone kommt es zur vermehrten Dopaminausschüttung.<sup>[91]</sup> Ferner führt die Aktivierung von Opioidrezeptoren zu einer verminderten Empfindlichkeit des medullären Atemzentrums gegenüber dem  $\text{CO}_2$ -Partialdruck im Blut. Gepaart mit einer inhibierenden Wirkung auf Zentren, welche in die Steuerung des Atemrhythmus involviert sind, kann dies im Fall einer starken Überdosierung (Opioid-Vergiftung) zum Tod durch Atemstillstand führen. Die in der Praxis bedeutsamste Nebenwirkung ist jedoch eine spastische Obstipation in Folge der gehemmten Magen-Darm-Motilität.<sup>[91]</sup> Letztere ist auf einen gesteigerten Tonus im Magendarmtrakt zurückführbar. Die chronische Opioidtherapie wird daher nur in Kombination mit Laxantien durchgeführt.

Oxycodon (**72**) ist, gemessen an der erzeugten Menge (siehe Schema 10), das wichtigste semisynthetische Opioid und wird kommerziell in zwei Stufen aus Thebain (**63**) hergestellt (Schema 13).<sup>[95, 96]</sup> Zunächst erfolgt die Umsetzung von Thebain (**63**) zu 14-Hydroxycodeinon (**87**) mit *in-situ* erzeugten Persäuren.<sup>[97]</sup> Die Reaktion verläuft über ein intermediäres Endoperoxid, welches unter diesen Bedingungen nicht beständig ist. Die anschließende übergangsmetallkatalysierte Hydrierung der  $\Delta^7$ -Doppelbindung führt zu Oxycodon (**72**).<sup>[98]</sup> Scammells veröffentlichte 2012 eine detaillierte Optimierungsstudie dieser Transformation und konnte hohe Ausbeuten an Oxycodonhydrochlorid (**72·HCl**) erhalten.<sup>[89]</sup> Die Bildung des *N*-Oxids ist eine bekannte Nebenreaktion bei der Behandlung von Morphin (**67**) und verwandten Verbindungen mit Wasserstoffperoxid oder Persäuren, welche beispielsweise zur Vorbereitung einer *N*-Demethylierung verwendet wird.<sup>[99]</sup> Daher startete Scammells von Thebainhydrochlorid

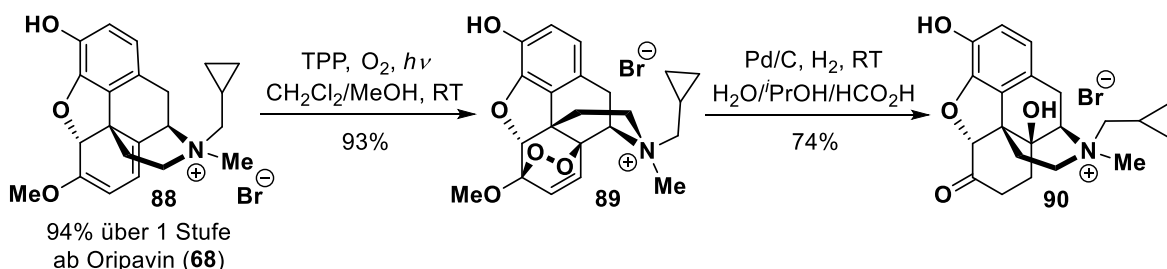


(**63·HCl**), dessen Bildung allerdings aufgrund der Säureempfindlichkeit<sup>[84]</sup> des Dienolethers ebenfalls eine Herausforderung darstellt.



**Schema 13:** Semisynthetische Darstellung von Oxycodon (**72**) – A) Kommerzielle Verfahren ausgehend von Thebain (**63**).<sup>[95, 96]</sup> B) Ausgehend von Thebainhydrochlorid (**63·HCl**) nach Kok und Scammells.<sup>[89]</sup>

Auch die Cycloaddition mit *in-situ* gebildetem Singulett-Sauerstoff gilt seit vielen Jahrzehnten als bewährte Methode zur Einführung der C14-Hydroxylgruppe über ein intermediäres Endoperoxid.<sup>[100-103]</sup> Hudlicky et al. nutzten diese Transformation für eine Synthese von *N*-Methylnaltrexon (**90**) aus Oripavin (**68**) (Schema 14).<sup>[104]</sup> Nach Alkylierung mit Cyclopropylbromid folgte die Bildung des Endoperoxids **89** über Cycloaddition mit Singulett-Sauerstoff, welcher durch Energietransfer von angeregtem Tetraphenylporphyrin (TPP) unter Bestrahlung mit sichtbarem Licht erzeugt wurde. Die anschließende Hydrierung an Palladium auf Aktivkohle lieferte *N*-Methylnaltrexon (**90**).

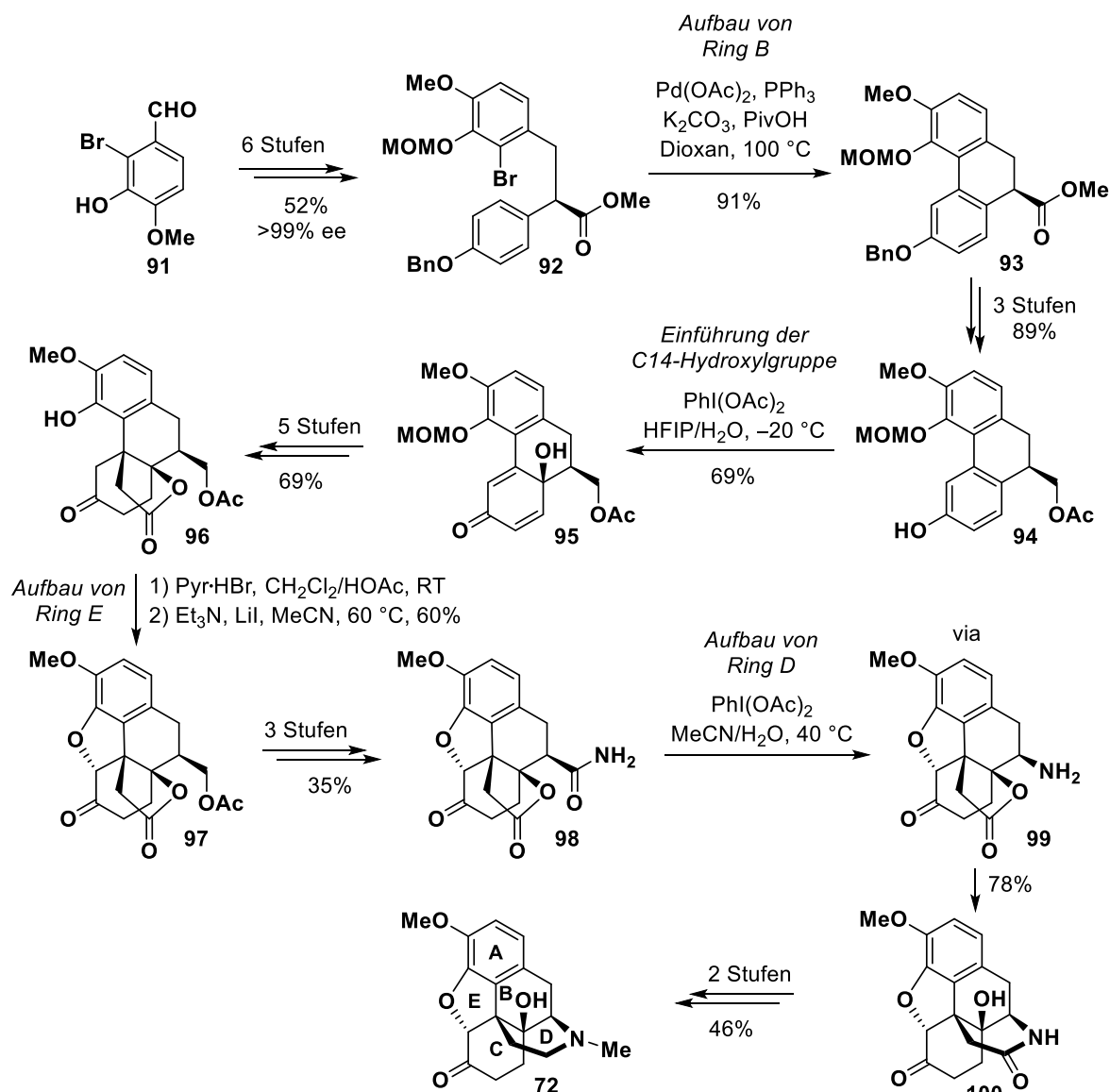


**Schema 14:** Synthese des Opioidrezeptorantagonisten *N*-Methylnaltrexon (**90**) nach Hudlicky et al. über das intermediäre Endoperoxid **89**, welches durch Cycloaddition mit *in-situ* gebildetem Singulett-Sauerstoff erhalten wurde.<sup>[104]</sup>

Die erste Totalsynthese von (-)-Oxycodon (**72**) wurde 2014 von der Gruppe um Fukuyama veröffentlicht (Schema 15).<sup>[105]</sup> Ausgehend von 2-Bromisovanillin (**91**) konnte Verbindung **92** in sechs Stufen erhalten werden, wobei der Aufbau des Stereozentrums mit Hilfe einer *Evans-Alkylierung*<sup>[106]</sup> erfolgte. Das Schließen des B-Rings gelang über eine palladiumkatalysierte Arylierung nach Fagnou.<sup>[107]</sup> Eine Folge aus Reduktion des Esters, Acetylierung des gebildeten Alkohols sowie Debenzylierung führte zu Intermediat **94**, welches als Substrat für die Einführung der C14-Hydroxylgruppe durch oxidative Dearomatisierung mit (Bis(acetoxy)iod)benzen (PIDA) diente. Der Aufbau des E-Rings gelang ausgehend von Verbindung **96** in einer Sequenz aus selektiver  $\alpha$ -Bromierung und nukleophiler Substitution. Das in drei weiteren Stufen erhaltene Amid **98** wurde mit Hilfe einer PIDA-vermittelten *Hofmann-Umlagerung*<sup>[108]</sup> ins Isocyanat überführt, welches nach Hydrolyse zur Carbaminsäure mit anschließender Decarboxylierung direkt das primäre Amin **99** lieferte. Ein spontaner nukleophiler Angriff desamins am Lacton führte zum D-Ringschluss unter Bildung von Intermediat **100**, das über zwei weitere Stufen in Oxycodon (**72**) überführt werden konnte. Die gesamte Sequenz umfasst 24 lineare Stufen mit einer Gesamtausbeute von 1.5% (3.4 mg Substanz erhalten).

2018 veröffentlichten Park und Chen eine Synthese von racemischem Oxycodon (( $\pm$ )-**72**) in 14 linearen Stufen ab MOM-geschütztem 2-Bromisovanillin mit einer Gesamtausbeute von 1.1% (3.6 mg Substanz isoliert).<sup>[109]</sup> Die Autoren demonstrierten zwar, dass eines ihrer synthetisierten Intermediate auch stereoselektiv hätte erhalten werden können (90% ee), setzten die entsprechende Verbindung aber nicht weiter um. Fast zeitgleich publizierte die Gruppe um Hudlicky eine chemoenzymatische Totalsynthese von (+)-Oxycodon ((+)-**72**) in 13 linearen Stufen ausgehend von Phenylacetat mit einer Gesamtausbeute von 1.5% (6.5 mg Substanz erhalten).<sup>[110]</sup> Die absolute Stereoinformation wurde durch mikrobielle Dihydroxylierung von Phenylacetat mit Hilfe einer Toluol-Dioxygenase (*Escherichia coli*) festgelegt. Alle weiteren Stereozentren konnten diastereoselektiv aufgebaut werden.

Obgleich Oxycodon (**72**) seit nunmehr 100 Jahren als Analgetikum bekannt ist und angesichts seiner medizinischen sowie ökonomischen Relevanz zu den prominentesten Pharmazeutika zählt, wurden bis Februar 2019 nur drei Totalsynthesen veröffentlicht.



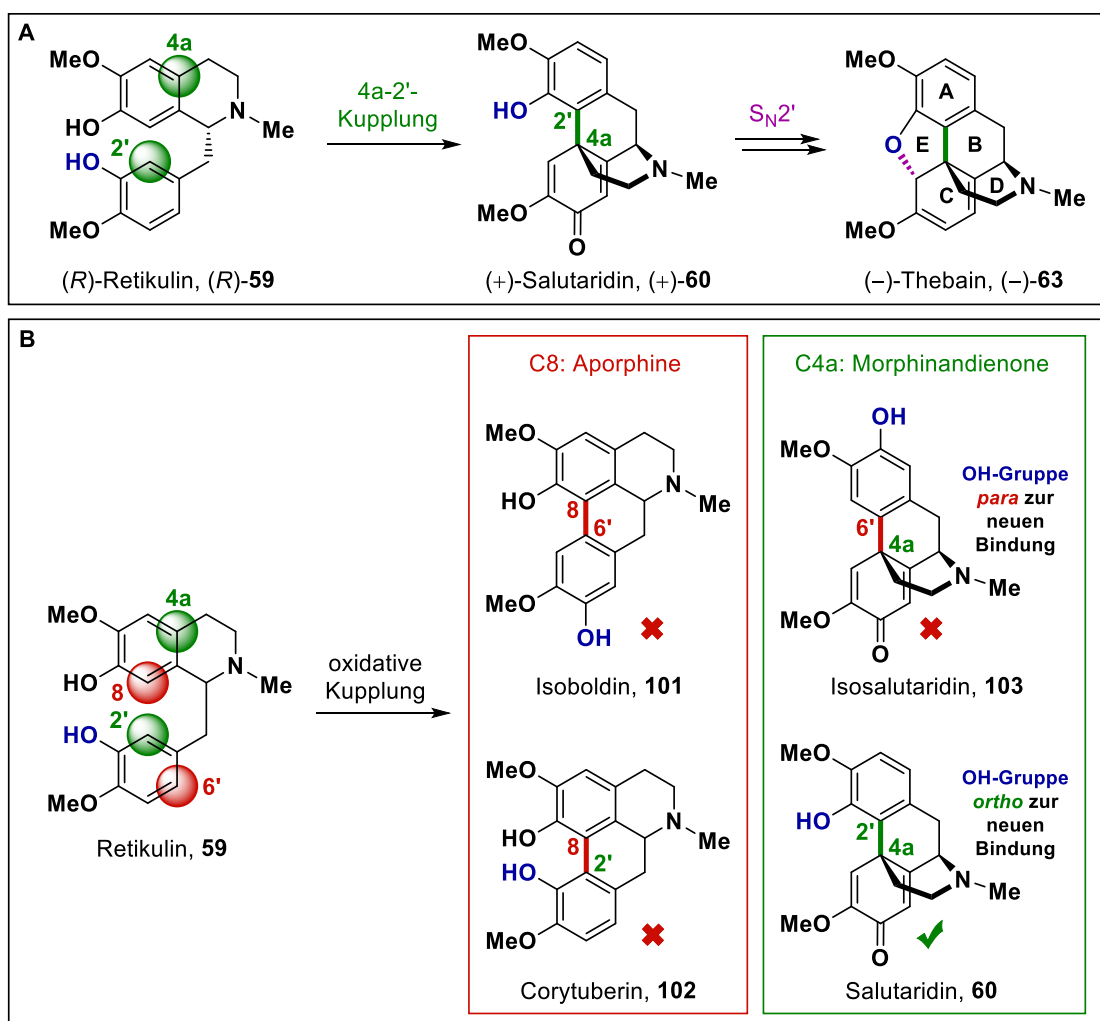
**Schema 15:** Zusammenfassung der ersten Totalsynthese von (-)-Oxycodon (**72**) nach Fukuyama et al.<sup>[105]</sup> Schritte zum Aufbau besonders markanter Strukturelemente sind hervorgehoben.

### 1.3 Biomimetische Synthese von Morphinan-Alkaloiden

Um ersichtlich zu machen, welche der nachfolgend beschriebenen Synthesen stereoselektiv erfolgten, werden ab diesem Kapitel wieder Stereodeskriptoren für natürliche sowie semisynthetische Opioide verwendet.

Die intramolekulare oxidative Kupplung von (*R*)-Retikulिन ((*R*)-**59**) zu (+)-Salutaridin ((+)-**60**) gilt als Schlüsselschritt in der Biosynthese von (-)-Thebain ((-)-**63**), (-)-Codein ((-)-**66**) und (-)-Morphin ((-)-**67**), da sie dem Aufbau des charakteristischen Morphinan-Grundgerüsts dient (B-Ringschluss, siehe Kapitel 1.2.1).<sup>[59]</sup> Ein synthetisches Analogon dieser enzymatischen Reaktion würde einen direkten biomimetischen Zugang zu Alkaloiden der Morphinserie

ausgehend von Tetrahydroisochinolinen ermöglichen und steht deshalb seit Jahrzehnten im Fokus organischer Chemiker.<sup>[111-113]</sup> Die Imitation dieser natürlichen Transformation stellt allerdings eine erhebliche Herausforderung dar, weil bis zu vier verschiedene Kupplungsprodukte auftreten, von welchen sich nur (+)-Salutaridin ((+)-**60**, 4a-2'-Konnektivität) weiter zu (-)-Thebain ((-)-**63**) umsetzen lässt (Schema 16). Eine Kupplung an C4a ist Voraussetzung für den Erhalt des Morphinan-Grundgerüsts und die Stellung der Hydroxylgruppe *ortho* zur neu geknüpften Bindung ist für die spätere Konstruktion des E-Rings über eine konjugierte nukleophile Substitution unerlässlich.

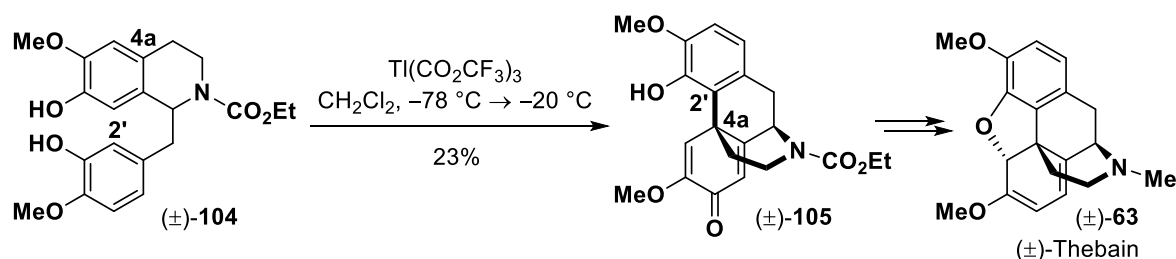


**Schema 16:** A) Die Biosynthese von (-)-Thebain ((-)-**63**) verläuft über zwei intramolekulare Zyklisierungen (B- und E-Ringschluss). B) Die intramolekulare oxidative Kupplung von Retikulil (**59**) führt zu vier verschiedenen Produkten, von denen nur das 4a-2'-gekuppelte Salutaridin (**60**) weiter zu Thebain (**63**) umgesetzt werden kann.

In den folgenden Unterkapiteln werden bisherige Arbeiten zur biomimetischen Synthese von Thebain (**63**) sowie verwandten Verbindungen vorgestellt. Dabei wird mit Blick auf die Darstellung der Morphinandienone (B-Ringschluss) zwischen der Verwendung stöchiometrischer Oxidationsmittel und elektrochemischen Ansätzen unterschieden.

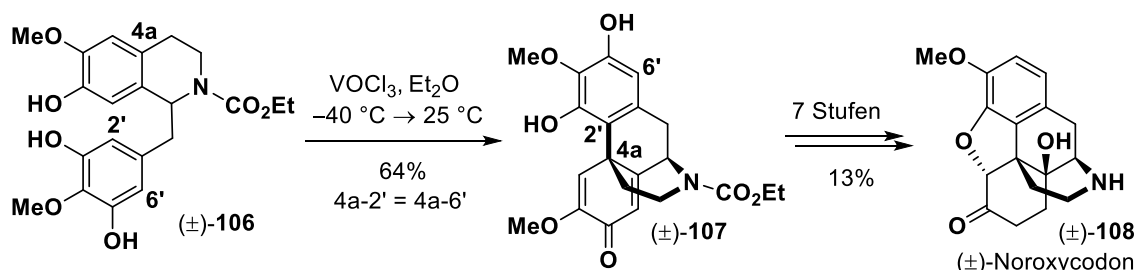
### 1.3.1 Klassischer Ansatz – Verwendung stöchiometrischer Oxidationsmittel

Barton und Cohen postulierten 1957 als erste, dass der biosynthetische Aufbau des Morphinan-Grundgerüsts auf eine intramolekulare oxidative Phenolkupplung zurückführbar sei.<sup>[114-116]</sup> In den folgenden Jahrzehnten wurden zahlreiche Versuche zur Imitation dieser natürlichen Transformation unter Einsatz schwermetallhaltiger Oxidationsmittel (z.B.  $K_3FeCN_6$ ,  $MnO_2$ - $SiO_2$ ,  $Ag_2CO_3$ - $SiO_2$ ,  $VOCl_3$  oder  $Pb(OAc)_4$ ) unternommen.<sup>[112, 117-125]</sup> Diese Ansätze lieferten jedoch relativ niedrige Ausbeuten und führten zu unerwünschten Kupplungsprodukten, wobei hauptsächlich Isoboldin (**101**, 8-6'-Kupplung) und Isosalutaridin (**103**, 4a-6'-Kupplung) erhalten wurden. Die ersten Berichte über eine erfolgreiche 4a-2'-Kupplung von ( $\pm$ )-Retikulin (( $\pm$ )-**59**) mit  $MnO_2$ ,  $K_3FeCN_6$  oder  $FeCl_3$  als Oxidationsmittel wurden 1963 sowie 1967 von Barton et al. veröffentlicht.<sup>[126, 127]</sup> Den Autoren gelang es, Spuren an gebildetem ( $\pm$ )-Salutaridin (( $\pm$ )-**60**, < 0.03%) mit Hilfe einer Isotopenverdünnungstechnik nachzuweisen. Schwartz konnte die Ausbeute an 4a-2'-gekuppeltem Produkt signifikant erhöhen (23%), indem er von ( $\pm$ )-*N*-Ethoxycarbonylnorretikulin (( $\pm$ )-**104**) ausging und stöchiometrische Mengen einer stark toxischen Thallium(III)-Verbindung ( $Tl(CO_2CF_3)_3$ ) einsetzte (Schema 17). Das erhaltene Morphinandienon ( $\pm$ )-**105** wurde weiter zu ( $\pm$ )-Thebain (( $\pm$ )-**63**) umgesetzt, wobei aufgrund fehlender Angaben bezüglich der konjugierten nukleophilen Substitution zum Aufbau des E-Rings keine Gesamtausbeute berechnet werden kann.



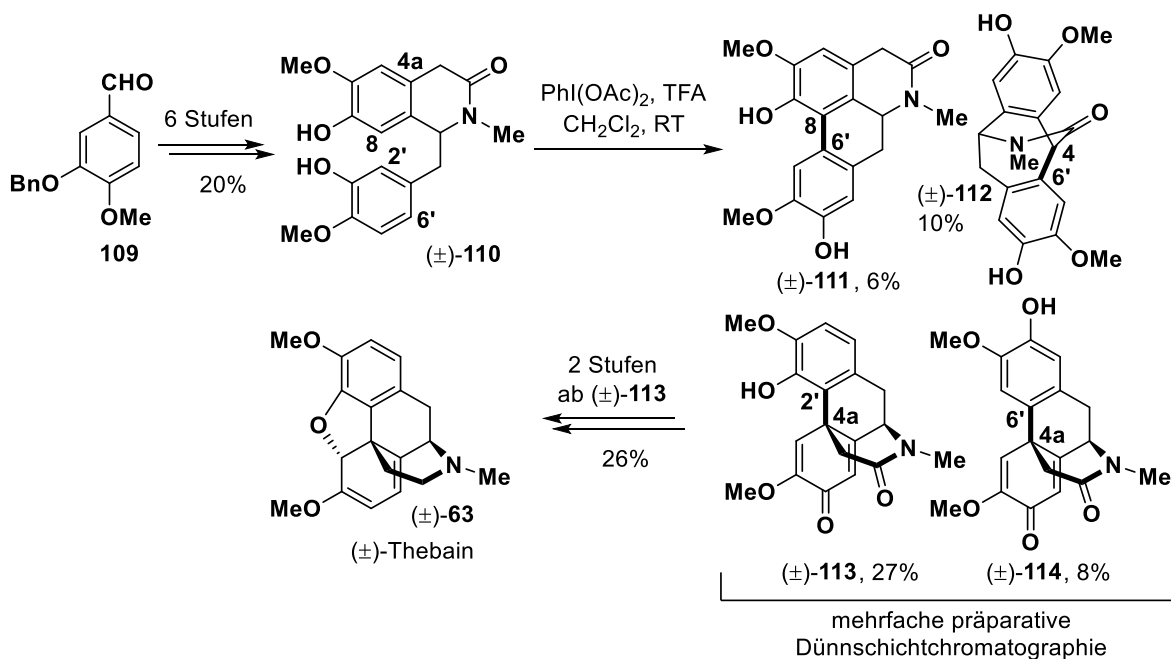
**Schema 17:** 4a-2'-Kupplung von ( $\pm$ )-*N*-Ethoxycarbonylnorretikulin (( $\pm$ )-**104**) nach Schwartz und Mami.<sup>[128]</sup> Für die anschließende Umsetzung des Morphinandienons ( $\pm$ )-**105** zu ( $\pm$ )-Thebain (( $\pm$ )-**63**) wurde keine Ausbeute angegeben.

Nur wenige Jahre später veröffentlichten Schwartz und Zoda eine Totalsynthese von ( $\pm$ )-Noroxycodon (**108**), wobei sie eine wegweisende Strategie zur Umgehung der typischen Regioselektivitätsprobleme verfolgten (Schema 18).<sup>[100]</sup> Es wurde ein 3',4',5'-trioxygeniertes Retikulinderivat eingesetzt, sodass 4a-2'- und 4a-6'-Kupplung zum selben Produkt führen mussten. Auf diese Weise gelang es, die Ausbeute der Kupplungsreaktion drastisch zu erhöhen (64%). Allerdings war in Morphinandienon ( $\pm$ )-**107** folglich eine zusätzliche Hydroxylgruppe enthalten, deren nachträgliche Entfernung Bedingungen erfordert hätte, welche mit dem in Thebain (**63**) enthaltenen Dienolether nicht kompatibel sind. Mit ( $\pm$ )-Noroxycodon (( $\pm$ )-**108**) wählten die Autoren ein Syntheseziel, das dieses problematische Strukturmotiv nicht enthält.



**Schema 18:** Synthese von (±)-Noroxycodon ((±)-108) ausgehend von dem 3',4',5'-trioxygenierten Retikulinderivat (±)-106 nach Schwatz und Zoda.<sup>[100]</sup>

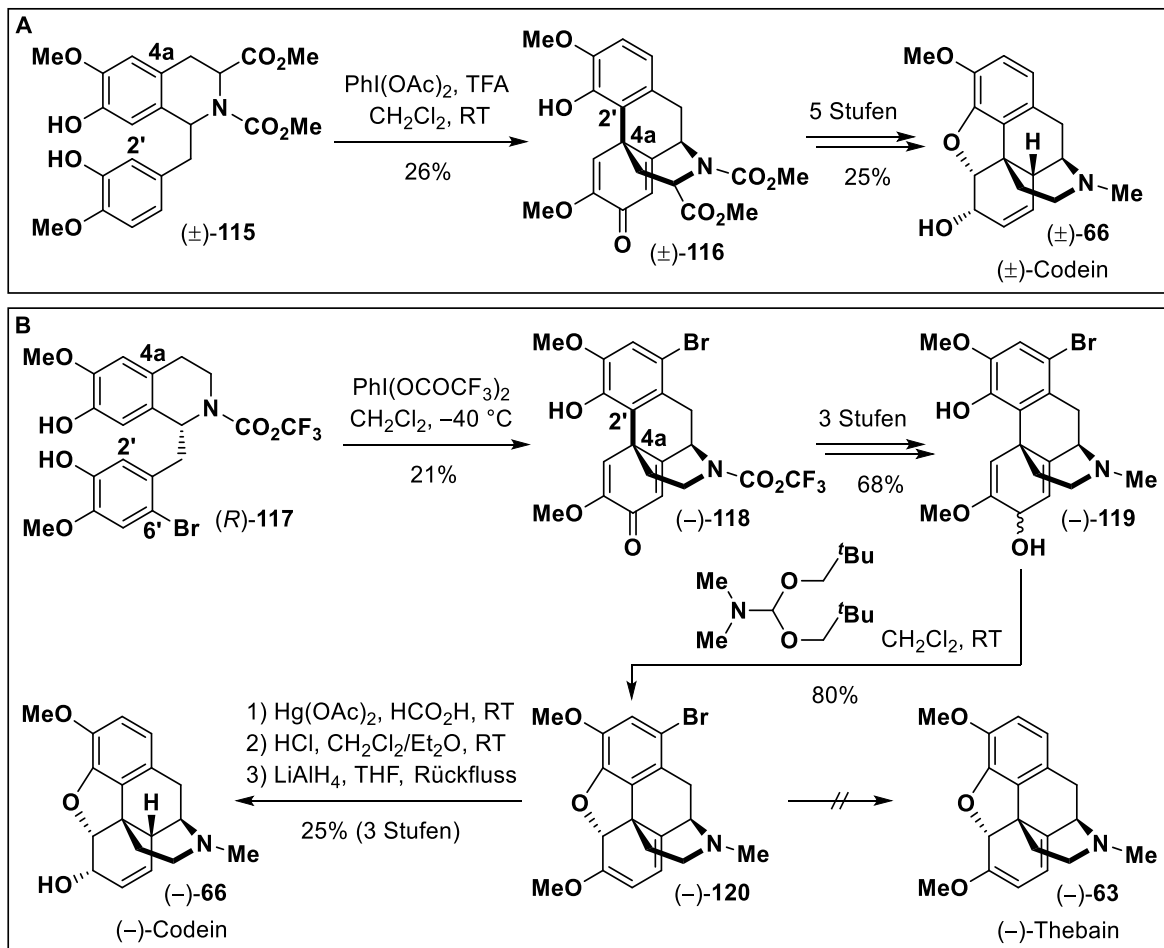
Um den stöchiometrischen Einsatz toxischer Schwermetallverbindungen zu vermeiden, wurden einige Versuche zur Realisierung dieser biomimetischen Kupplung mit hypervalenten Iodverbindungen unternommen.<sup>[129]</sup> Schwartz und Vanderlaan setzten (Bis(acetoxy)iod)benzen (PIDA) zur Oxidation von (±)-3-Oxoretikulin ((±)-110) ein (Schema 19). Aus dem erhaltenen Produktgemisch konnte nach präparativer Dünnschichtchromatographie (±)-16-Oxosalutaridin ((±)-113) in 27% Ausbeute isoliert und weiter zu (±)-Thebain ((±)-63) umgesetzt werden.



**Schema 19:** Biomimetische Synthese von (±)-Thebain ((±)-63) nach Schwartz und Vanderlaan.<sup>[130]</sup> Die Verbindungen (±)-111 und (±)-112 konnten erst nach Reduktion des Amids isoliert werden (als Amine). Ihr Anteil an der Produktmischung ist daher noch etwas höher als angegeben.

Schwartz und Pham untersuchten die Kupplung von (±)-N,3-Bis(methoxycarbonyl)norretikulin ((±)-115) mit PIDA und setzten das erhaltene 4a-2'-gekoppelte Morphinandienon ((±)-116) weiter zu (±)-Codein ((±)-66) um (Schema 20). Niedrige Ausbeuten sowie geringe Ansatzgrößen (4 mg der Zielverbindung erhalten) stellen erhebliche Nachteile dieser Sequenz dar. Zudem ist die Route nicht für die Darstellung von (-)-Codein ((-)-66) geeignet, da die Autoren bei der

Synthese des benötigten (*R*)-Tetrahydroisochinolins (*R*)-**115** nur einen Enantiomerenüberschuss von 54% erreichten.

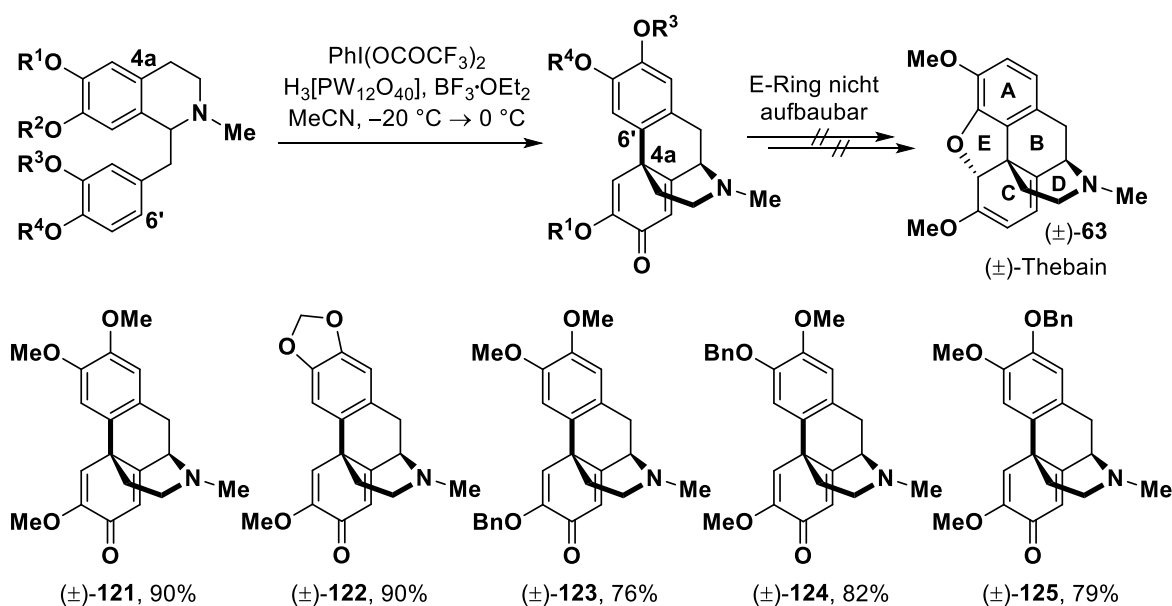


**Schema 20:** Biomimetische Synthese von ( $\pm$ )-Codein (( $\pm$ )-**66**) nach Schwartz und Pham (A)<sup>[131]</sup> sowie von (-)-Codein ((-)-**66**) nach White und Rice (B).<sup>[132]</sup>

Einen eleganten Ansatz zur Forcierung der gewünschten 4a-2'-Kupplung präsentierten die Gruppen von White und Rice 1983 in einer gemeinsamen Publikation (Schema 20).<sup>[132]</sup> Durch Installation eines Bromsubstituenten wurde die 6'-Position in (*R*)-*N*-Trifluoracetylnorretikulin (*R*)-**117** blockiert. Das erhaltene Morphinandienon (-)-**118** wurde weiter zu (-)-1-Bromthebain ((-)-**120**) umgesetzt, wobei die Autoren erstmalig den Einsatz von *N,N*-Dimethylformamid-dineopentylacetal für die Aktivierung des allylischen Alkohols in (-)-**119** demonstrierten. Die eigentlich geplante Darstellung von (-)-Thebain ((-)-**63**) scheiterte jedoch, da keine Bedingungen für die reduktive Debromierung gefunden werden konnten, welche mit dem empfindlichen Dienolether kompatibel waren. Daher mussten die Autoren auf die Darstellung von (-)-Codein ((-)-**66**) ausweichen.

Im Jahr 2004 veröffentlichte die Gruppe von Kita ein optimiertes Protokoll für die oxidative intramolekulare Kupplung von Laudanosinderivaten, welches auf einer Kombination von Bis(trifluoracetoxy)iodbenzen (PIFA) mit Bortrifluorid sowie Heteropolysäuren beruht und

ausgezeichnete Ausbeuten ermöglichte (Schema 21).<sup>[133]</sup> Allerdings wurden ausschließlich die 4a-6'-gekoppelten Isosalutaridine (z.B. (±)-**121**–**125**) erhalten, welche aufgrund des fehlenden Sauerstoffsubstituenten *ortho* zur neu geknüpften Bindung nicht in (±)-Thebain ((±)-**63**) überführbar waren. Der Arbeitskreis Opatz versuchte vergeblich, dieses Protokoll auf 3',4',5'-trioxygenierte Laudanosinderivate zu übertragen und so für eine Synthese von Thebain (**63**) oder verwandten Alkaloiden nutzbar zu machen (gemäß Schema 18).<sup>[134]</sup>



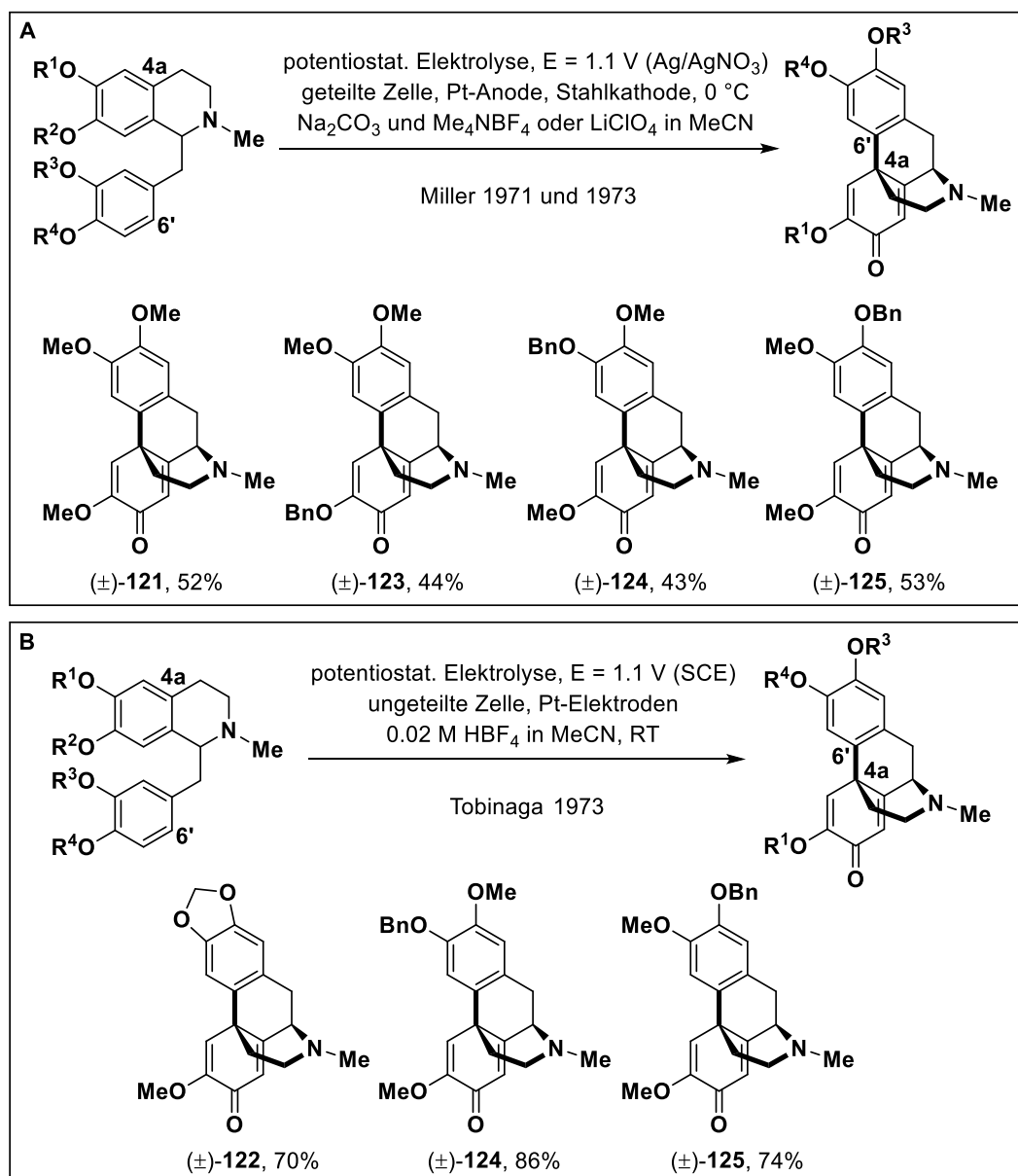
**Schema 21:** Intramolekulare oxidative Kupplung von Laudanosinderivaten nach Kita et al.<sup>[133]</sup>

### 1.3.2 Elektrochemische Ansätze

Die anodische intramolekulare Kupplung von Laudanosinderivaten bietet wesentliche Vorteile gegenüber den eben diskutierten klassischen Verfahren. Sie ist vollständig 4a-selektiv, wodurch die Bildung unerwünschter Aporphinstrukturen vermieden, die Ausbeute erhöht und die Reinigung der Rohprodukte erleichtert werden (siehe Schema 16). Zudem erlaubt sie den Verzicht auf stöchiometrische Mengen an Oxidationsmitteln, was ökonomisch und ökologisch sinnvoll ist.

1971 beschrieb Miller erstmals die anodische Oxidation von (±)-Laudanosin unter potentiostatischen Bedingungen an Platinelektroden, welche einen selektiven Zugang zum 4a-6'-gekoppelten (±)-*O*-Methylflavinantin ((±)-**121**) ermöglichte (Schema 22,  $R^1$ – $R^4$  = Me).<sup>[135]</sup> Zwei Jahre später konnte das Substratspektrum auf zahlreiche Laudanosinderivate erweitert werden, wobei diese frühen Elektrolysen stets in Acetonitril mit Natriumcarbonat als Additiv und mit Tetramethylammoniumtetrafluorborat oder Lithiumperchlorat als Leitsalz durchgeführt wurden.<sup>[136]</sup> Etwa zeitgleich demonstrierten Kotani und Tobinaga, dass bei Verwendung saurer Elektrolyte deutlich höhere Ausbeuten realisierbar sind (Schema 22).<sup>[137]</sup>





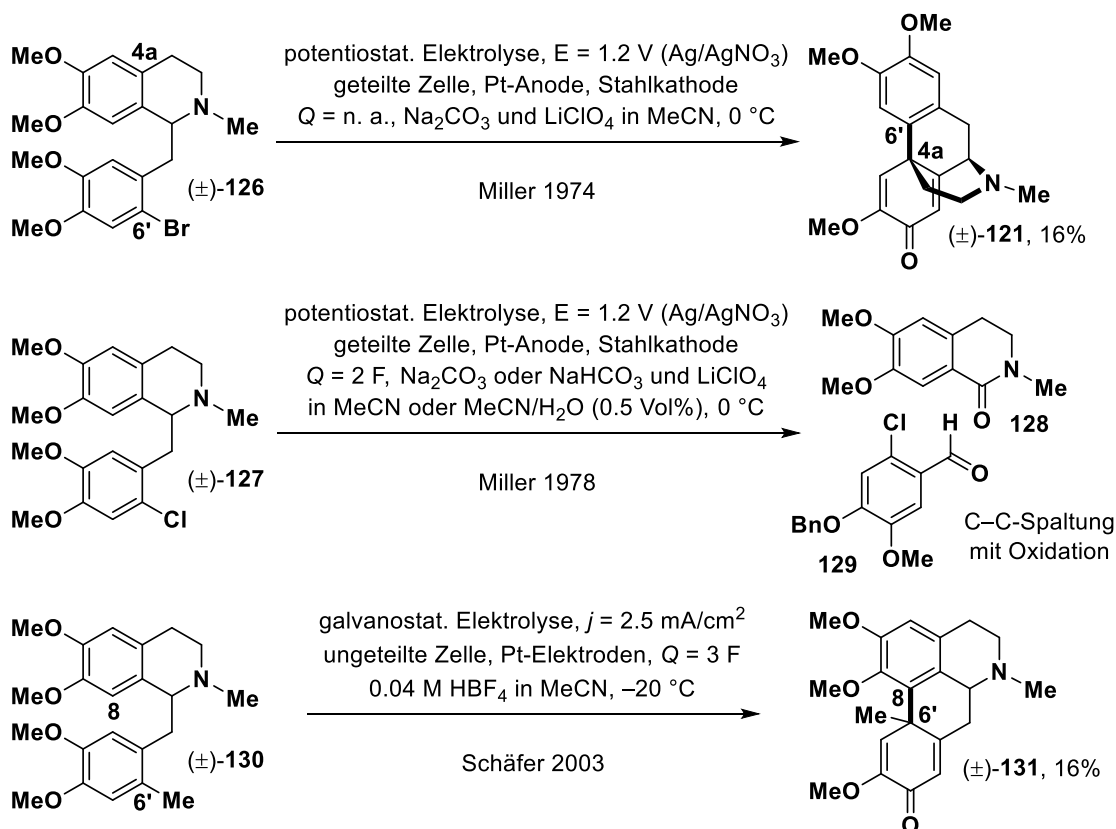
**Schema 22:** Frühe Arbeiten zur anodischen intramolekularen Kupplung von Laudanosinderivaten –  
 A) Erste Berichte zur Realisierung dieser Transformation durch Miller.<sup>[135, 136]</sup>  
 B) Optimiertes Verfahren nach Tobinaga basierend auf der Verwendung eines sauren Elektrolyten.<sup>[137]</sup>

In den folgenden Jahren führten die Optimierung der Elektrolytzusammensetzung sowie die strikte Kontrolle der eingesetzten Ladungsmenge zu einer weiteren Verbesserung dieser anodischen Transformation, welche durch Übertragung in eine ungeteilte Zelle mit konstanter Stromstärke zudem erheblich vereinfacht wurde.<sup>[138-140]</sup> Die elektrochemische Kupplung von *N*-geschützten Retikulinderivaten lieferte nur sehr geringe Ausbeuten der entsprechenden *N*-blockierten Norisosalutaridine (ca. 15%).<sup>[141]</sup> Daher wurde in allen relevanten Arbeiten stets von Laudanosinderivaten ausgegangen, in welchen die phenolischen Hydroxylgruppen als Alkylether blockiert waren (z.B. Schema 22).

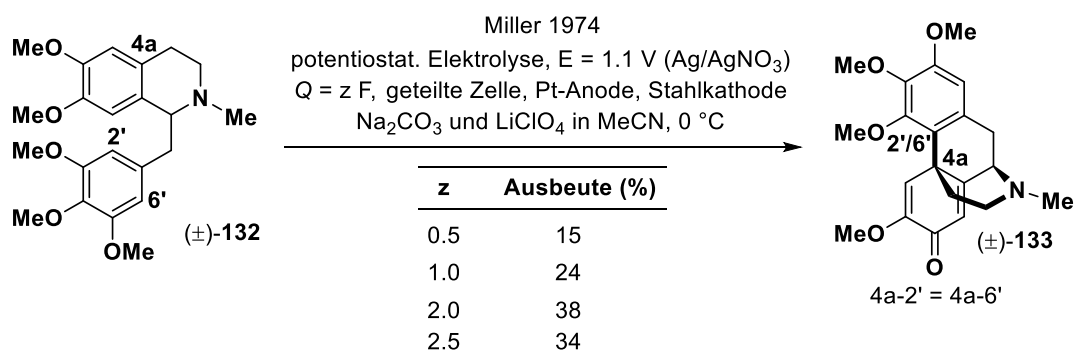
Die anodische Kupplung von Laudanosinderivaten ist zwar vollständig 4a-selektiv, aufgrund von sterischen sowie elektronischen Gründen werden jedoch ausschließlich 4a-6'-gekuppelte Morphinandienone erhalten. Letztere können nicht in Thebain (**63**) oder verwandte Verbindungen umgewandelt werden, da ihnen der Sauerstoffsubstituent *ortho* zur neu geknüpften Bindung fehlt, welcher für den Aufbau des E-Rings benötigt wird. Um dieses Problem zu lösen, versuchten die Gruppen von Miller und Schäfer, die 6'-Position durch Installation eines Substituenten (Br, Cl, Me, TMS) zu blockieren (Schema 23).<sup>[138, 140, 142]</sup> Allerdings blieben ihre Bemühungen erfolglos und die inhärente 4a-6'-Selektivität der anodischen Kupplung konnte nicht umgangen werden. (±)-6'-Bromlaudanosin ((±)-**126**) reagierte unter C-Br-Bindungsbruch zu (±)-*O*-Methylflavinantin ((±)-**121**), die Elektrolyse von (±)-6'-Chlorlaudanosin ((±)-**127**) führte zu Produktgemischen, in welchen die Autoren hauptsächlich Spaltprodukte identifizieren konnten und (±)-6'-Methyllaudanosin ((±)-**130**) wurde in einer 8-6'-Kupplung zu Aporphin (±)-**131** umgesetzt. Auch der Versuch, die 6'-Selektivität mit Hilfe sterisch anspruchsvoller Substituenten in der benachbarten 5'-Position zu unterdrücken, scheiterte.<sup>[138]</sup>

Wie Schwartz 1981 unter Verwendung stöchiometrischer Mengen an Vanadium(V)-oxidtrichlorid demonstrierte (siehe Schema 18),<sup>[100]</sup> kann das Problem der 6'-Selektivität durch Einsatz 3',4',5'-trioxygenerter Laudanosinderivate umgangen werden. Für diese Substrate führen 4a-2'- sowie 4a-6'-Kupplung zum selben Produkt, in welchem eine Hydroxyl- oder Alkoxygruppe *ortho* zur neu geknüpften Bindung steht. Auf diese Weise wird die weitere Umsetzbarkeit der gebildeten Morphinandienone gewährleistet. Jedoch tragen diese dann eine zusätzliche Hydroxyl- oder Alkoxygruppe, welche in zu Morphin (**67**) verwandten Alkaloiden nicht vorkommt und nachträglich entfernt werden muss. Dies stellt angesichts der Empfindlichkeit der Intermediate eine erhebliche Herausforderung dar – wegen des enthaltenen Dienolethers trifft dies insbesondere auf eine Synthese von Thebain (**63**) zu.

Miller berichtete bereits 1974 (also deutlich vor Schwartz, siehe Schema 18) über die elektrochemische Synthese eines entsprechenden Morphinandienons (±)-**133** (Schema 24, 4a-2' = 4a-6').<sup>[142]</sup> Allerdings wählte er eine Methoxygruppe als zusätzlichen 5'-Substituenten aus. Dies ist rückblickend problematisch, da die Spaltung des Methylethers nicht unter Bedingungen gelingen kann, welche mit dem empfindlichen Substrat vereinbar sind. Miller demonstrierte, dass die anodische Kupplung des 3',4',5'-trioxygenierten 5'-Methoxylaudanosins ((±)-**132**) zu niedrigeren Ausbeuten führt als eine Umsetzung des 3',4'-dioxygenierten Laudanosins. Dies wurde von den Autoren im Wesentlichen mit der Überoxidation von Morphinandienon (±)-**133** begründet.



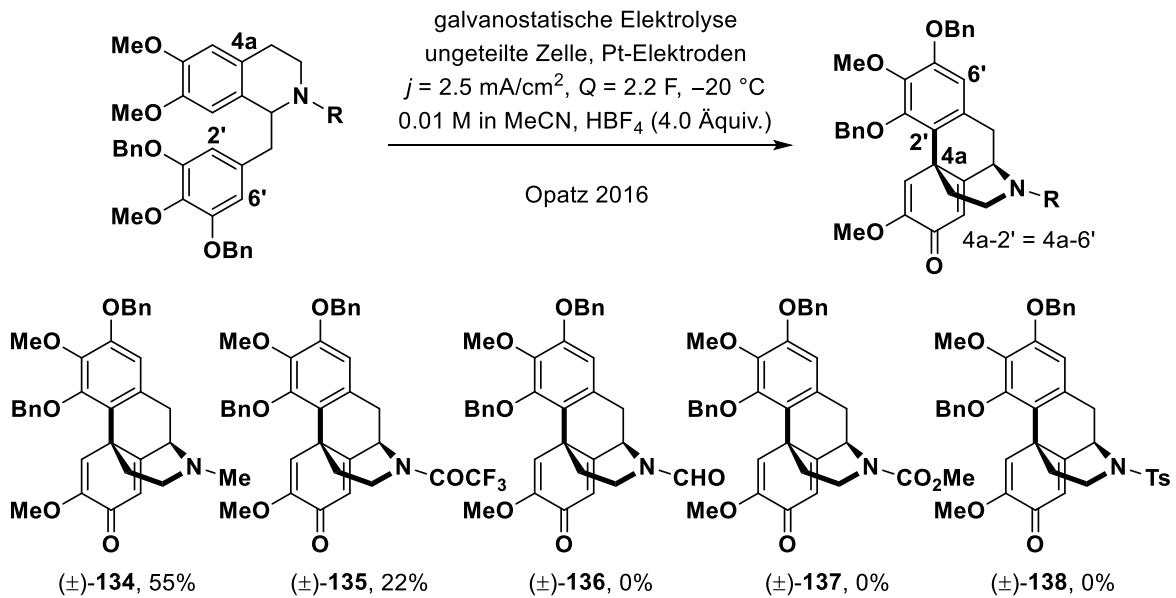
**Schema 23:** Versuche von Miller<sup>[138, 142]</sup> und Schäfer,<sup>[140]</sup> die inhärente 6'-Selektivität durch Blockierung dieser Position zu überwinden.



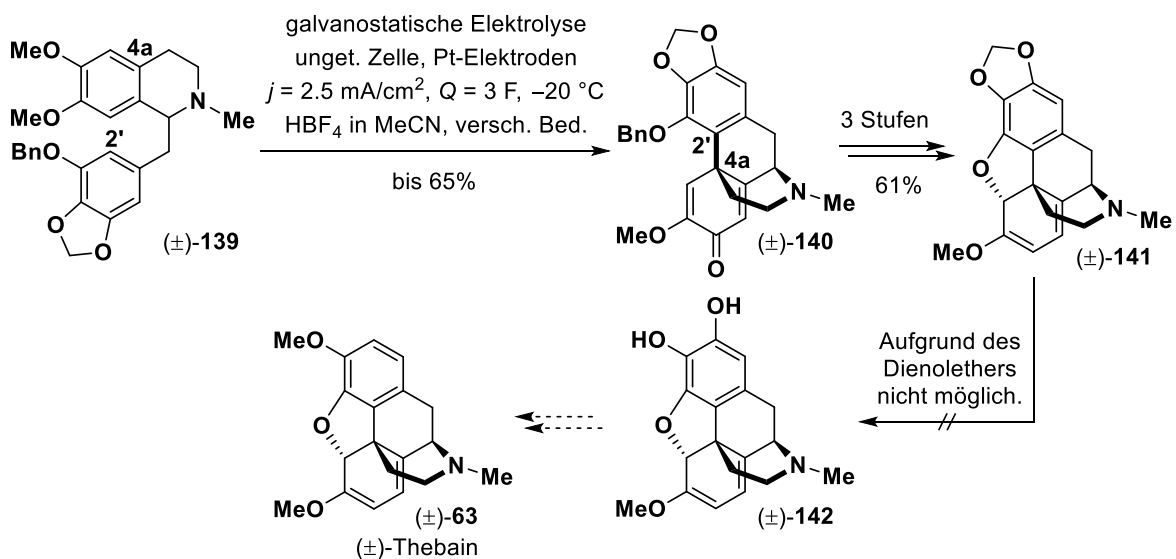
**Schema 24:** Systematische Untersuchung der anodischen Oxidation von (±)-5'-Methoxylaudanosin ((±)-132) durch Miller et al.<sup>[142]</sup> Dies ist der erste Bericht über den Einsatz 3',4',5'-trioxygenerter Laudanosinderivate zur Umgehung der inhärenten 6'-Selektivität.

Der Arbeitskreis Opatz führte eine detaillierte Untersuchung zur Kupplung 3',4',5'-trioxygenerter Laudanosinderivate durch, wobei insbesondere der Einfluss von *N*-Schutzgruppen überprüft wurde (Schema 25).<sup>[134]</sup> Die höchsten Ausbeuten konnten jedoch mit der ungeschützten *N*-Methyl-Verbindung unter Einsatz des bereits von Tobinaga,<sup>[137]</sup> Bentley<sup>[139]</sup> und Schäfer<sup>[140]</sup> verwendeten sauren Elektrolyten (Tetrafluorbor säure in Acetonitril) erhalten werden. Eine direkte anodische Oxidation des tertiären Amins wird dabei durch die Protonierung im sauren Medium verhindert. Brockmeyer und Schäfer beschrieben 2003 die vollständig

regioselektive Synthese von Morphinandienon ( $\pm$ )-**140** ausgehend vom 3',4',5'-trioxygenierten Laudanosinderivat ( $\pm$ )-**139** mit einem unsymmetrisch substituierten Benzylrest (Schema 26).<sup>[140]</sup> Nach Reduktion der Carbonylgruppe und Debenzylierung gelang ihnen die konjugierte nukleophile Substitution zum Aufbau des E-Rings. Allerdings war es nicht möglich, das erhaltene Zwischenprodukt ( $\pm$ )-**141** in ( $\pm$ )-Thebain (( $\pm$ )-**63**) zu überführen, da keine Bedingungen zur Spaltung der Methylendioxygruppe gefunden werden konnten, welche mit dem empfindlichen Dienolether kompatibel waren.

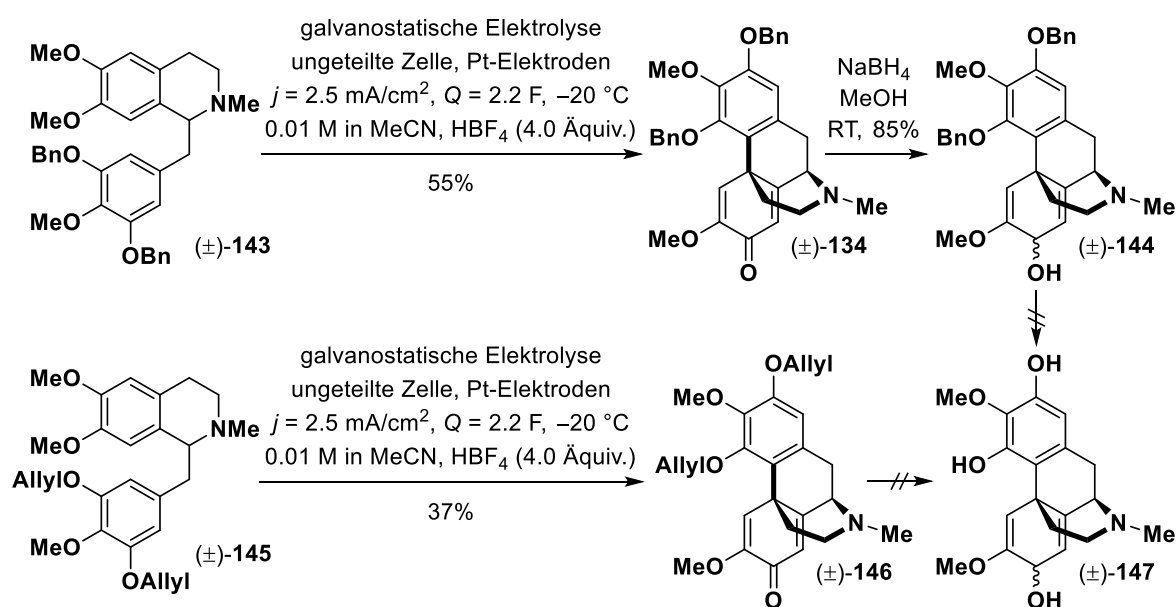


**Schema 25:** Untersuchung zum Einfluss verschiedener *N*-Schutzgruppen auf die Ausbeute der anodischen intramolekularen Kupplung 3',4',5'-trioxygenerter Laudanosinderivate.<sup>[134]</sup>



**Schema 26:** Brockmeyers und Schäfers Versuch zur biomimetischen Synthese von ( $\pm$ )-Thebain (( $\pm$ )-**63**) basierend auf der regioselektiven Kupplung des 3',4',5'-trioxygenierten Laudanosinderivats ( $\pm$ )-**139** mit unsymmetrisch substituiertem Benzylrest.<sup>[140]</sup>

Die Vorarbeiten von Brockmeyer und Schäfer hatten deutlich demonstriert, dass die Wahl der *O*-Schutzgruppen für den Erfolg künftiger Syntheseveruche entscheidend sein würde. Letztere müssen zwar ausreichen stabil sein, um die oft sauren Bedingungen der Elektrolyse (vorübergehend) zu überstehen, sollen aber gleichzeitig in Gegenwart empfindlicher funktioneller Gruppen (z.B. Enon, Allylalkohol, Dienolether) entfernt werden können. Vor diesem Hintergrund erprobten Geffe und Opatz den Einsatz 3',4',5'-trioxygenerter Laudanosinderivate, deren 3'- sowie 5'-Hydroxylgruppen als Benzyl- oder Allylether blockiert waren (Schema 27). In beiden Fällen konnte das gewünschte Morphinandienon ( $\pm$ )-**134** bzw. ( $\pm$ )-**146** zwar selektiv erhalten werden, eine Synthese von ( $\pm$ )-Thebain (( $\pm$ )-**63**) gelang jedoch nicht. Die Deblockierung der phenolischen Hydroxylgruppen erfolgte nicht mit ausreichender Chemoselektivität. Wie schon bei frühen Arbeiten von White und Rice (siehe Schema 20) oder Schäfer (siehe Schema 26) erwies sich die Empfindlichkeit des C-Rings als problematisch.



**Schema 27:** Versuche zur biomimetischen Synthese von ( $\pm$ )-Thebain (( $\pm$ )-**63**) aus dem Arbeitskreis Opatz.<sup>[134]</sup> Die nach der Kupplung notwendige Deblockierung der phenolischen Hydroxylgruppen gelang nicht mit ausreichender Chemoselektivität.

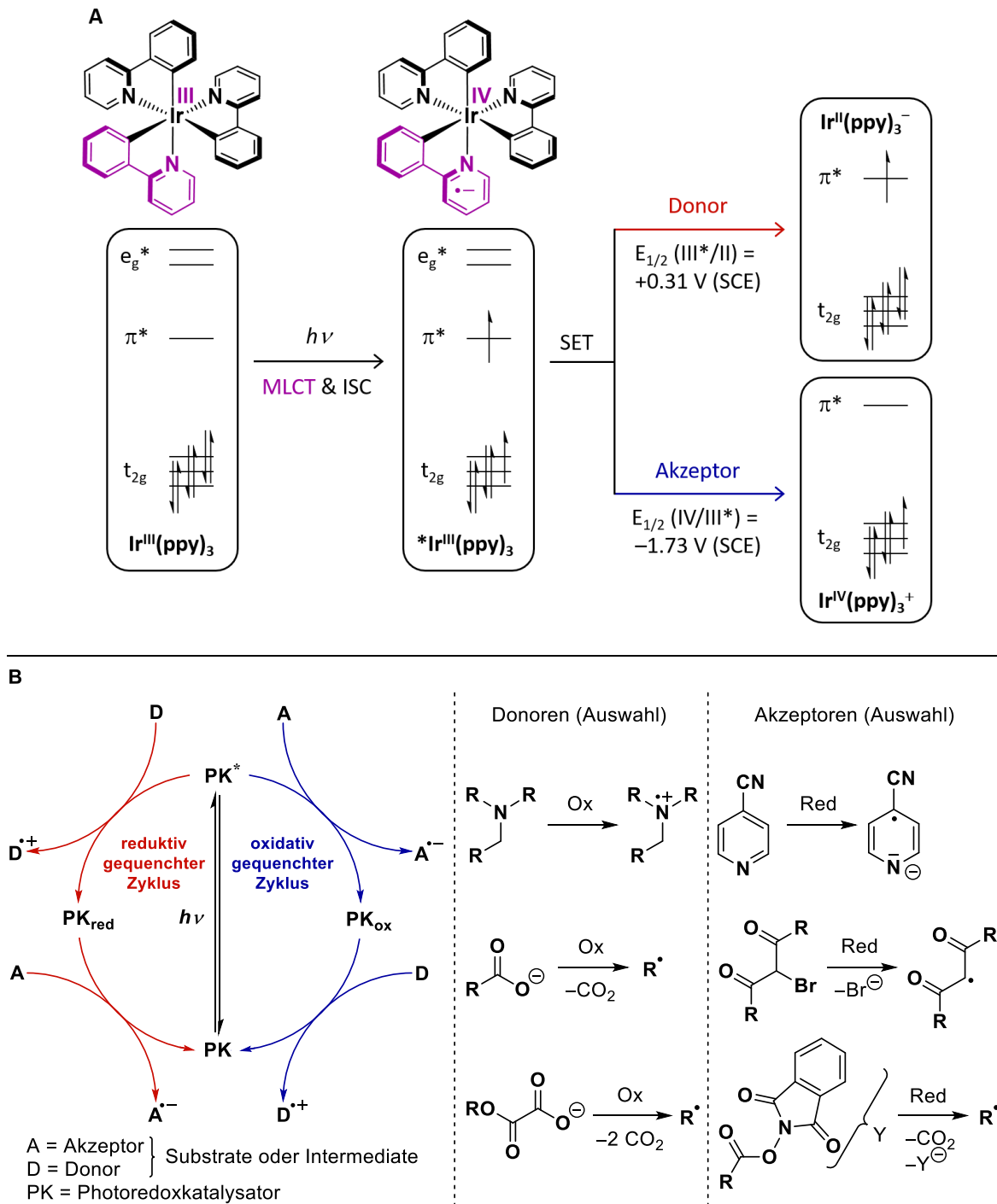
Fast 50 Jahre nach den wegweisenden Berichten von Miller und Tobinaga (siehe Schema 22) gelang im Rahmen der vorliegenden Dissertation die erste elektrochemische Synthese von (–)-Thebain ((–)-**63**) (siehe Kapitel 3.1).

## 1.4 Tetrahydroisochinoline in der Photoredoxkatalyse

Die Nutzung von Photonen als ubiquitäre, nachhaltige Energiequelle für chemische Reaktionen ist eine der wegweisenden Ideen von Ciamician, dem Pionier der Photochemie, dessen Vision einer photochemisch arbeitenden Industrie bereits zu Beginn des letzten Jahrhunderts veröffentlicht wurde.<sup>[143, 144]</sup> Seitdem hat dieses Forschungsfeld unaufhaltsam an Bedeutung gewonnen und gehört spätestens nach der durch Yoon,<sup>[145]</sup> MacMillan<sup>[146]</sup> und Stephenson<sup>[147]</sup> eingeleiteten Renaissance des photoinduzierten Elektronentransfers zu den bedeutendsten Disziplinen der organischen Chemie.<sup>[148-154]</sup> Im Rahmen dieser Dissertation wurde eine neue photoredoxkatalysierte Reaktion von *N*-Methyl-1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen mit Cyanopyridinen entwickelt (siehe Kapitel 3.3). Nachfolgend wird daher das grundlegende Prinzip einer Photoredoxreaktion erläutert. Zudem werden typische Transformationen tertiärer Amine im Allgemeinen sowie *N*-Alkyl/Aryl-Tetrahydroisochinoline im Speziellen vorgestellt.

### 1.4.1 Photoredoxkatalyse

Grundlage der Photoredoxchemie ist die Fähigkeit von Übergangsmetallkomplexen, Halbleitern oder ausgewählten organischen Molekülen, nach Absorption eines Photons in Elektronentransferprozesse (SETs) mit den Substraten einer Reaktionsmischung einzutreten.<sup>[151]</sup> Es handelt sich um photoinduzierte Elektronentransferreaktionen (PETs), die durch einen sich wiederholenden Zyklus aus Oxidation und Reduktion der katalytisch aktiven, absorbierenden Spezies ermöglicht werden. In Schema 28 ist der allgemeine Ablauf eines solchen Prozesses vereinfacht dargestellt. Nach Absorption eines Photons geht der Katalysator in einen angeregten Zustand über, in welchem er ein besseres Oxidations- sowie Reduktionsmittel ist, als im Grundzustand. So kann das auf ein höheres Energieniveau angehobene Elektron leichter abgegeben werden, während gleichzeitig in einem tieferen Niveau eine Lücke entstanden ist, in welche ein Elektron aufgenommen werden kann. Dies lässt sich für die besonders häufig eingesetzten Polypyridinkomplexe von Ruthenium(II) und Iridium(III) mit Hilfe eines MLCT/ISC-Vorgangs (*metal-to-ligand charge transfer* mit *intersystem crossing*) anschaulich nachvollziehen.<sup>[152]</sup> Anschließend wird der angeregte Zustand entweder durch Oxidation oder Reduktion gequencht, woraufhin ein zweiter Elektronentransfer zur Regeneration des Grundzustands führt.<sup>[149]</sup> Als Donor bzw. Akzeptor kommen dabei sowohl die eingesetzten Substrate, also auch Intermediate einer Folgereaktion in Frage. Häufig werden Substrate verwendet, welche nach einem SET durch Fragmentierung Alkylradikale freisetzen (z.B. Carboxylate, Oxalate, NHP-Ester, Bromide). Viele Photoredoxreaktionen verlaufen daher über radikalische Mechanismen, bei denen der erste SET zur Radikalerzeugung und der zweite SET zur Terminierung eines ebenfalls radikalischen Intermediats (z.B. Reduktion mit Protonierung oder Oxidation mit Deprotonierung) dient.<sup>[148]</sup> Häufig gelingt es, sowohl Oxidation als auch Reduktion für die gewünschte Transformationen zu nutzen, sodass die Photoredoxkatalyse redoxneutrale Eintopfreaktionen ermöglicht.



**Schema 28:** Grundprinzip der Photoredoxkatalyse – A) Wirkungsweise eines Photoredoxkatalysators am Beispiel von *fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub>, modifizierte Darstellung nach Shaw et al. [152] B) Typischer Katalysezyklus mit einer Auswahl häufig eingesetzter Donoren sowie Akzeptoren. [152, 155]

Eine Auswahl wichtiger Katalysatoren mit Potentialen sowie Anregungswellenlängen ist in Tabelle 2 zusammengestellt. Polypyridinkomplexe von Ruthenium(II) und Iridium(III) verfügen über außerordentlich lange Lebenszeiten des angeregten Triplettzustands (1.9  $\mu\text{s}$  für <sup>3</sup>Ir(ppy)<sub>3</sub>, 1.1  $\mu\text{s}$  für <sup>3</sup>Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>, 2.3  $\mu\text{s}$  für <sup>3</sup>Ir[dF(CF<sub>3</sub>)ppy]<sub>2</sub>(dtbbpy)<sup>+</sup>), was für bimolekulare Reaktionen vorteilhaft ist. [151] Zudem können ihre Redoxpotentiale durch Variation der Liganden vergleichsweise einfach modifiziert werden. Diese beiden Edelmetalle sind jedoch teuer und

aufgrund ihrer Seltenheit auch wenig nachhaltig. Die übergangsmetallfreien sowie meist sehr kostengünstigen, organischen Katalysatoren lassen sich anhand ihrer Grundstruktur in Xanthenfarbstoffe, Thiazine, Cyanoarene, Chinone, Benzophenone oder Pirylium-, Acridinium- sowie Chinoliniumsalze einteilen.<sup>[156-158]</sup> Auch ausgedehnte aromatische Kohlenwasserstoffe, insbesondere Phenanthren, finden Anwendung. Sie absorbieren zwar im UV-Bereich, verfügen dafür aber im angeregten Zustand über beachtliche Redoxpotentiale.<sup>[159]</sup>

**Tabelle 2:** Ausgewählte Photoredoxkatalysatoren mit Redoxpotentialen und Absorptionsmaximum.

PK	$E_{1/2}$ (V) PK/PK <sub>red</sub>	$E_{1/2}$ (V) PK <sub>ox</sub> /PK	$E^*_{1/2}$ (V) PK <sup>*</sup> /PK <sub>red</sub>	$E^*_{1/2}$ (V) PK <sub>ox</sub> /PK <sup>*</sup>	$\lambda_{\max}$ (nm)	Ref.
<b>148</b>	-1.33	+1.29	+0.77	-0.81	452	[151]
<b>149</b>	-2.19	+0.77	+0.31	-1.73	375	[151]
<b>150</b>	-1.37	+1.69	+1.21	-0.89	380	[151]
<b>151</b>	-0.78	+1.09	+0.99	-0.68	559	[160]
<b>152</b>	-1.14	+0.72	+1.18	-1.60	539	[160]
<b>153</b>	-0.89	–	+1.97	–	422	[158], [160]

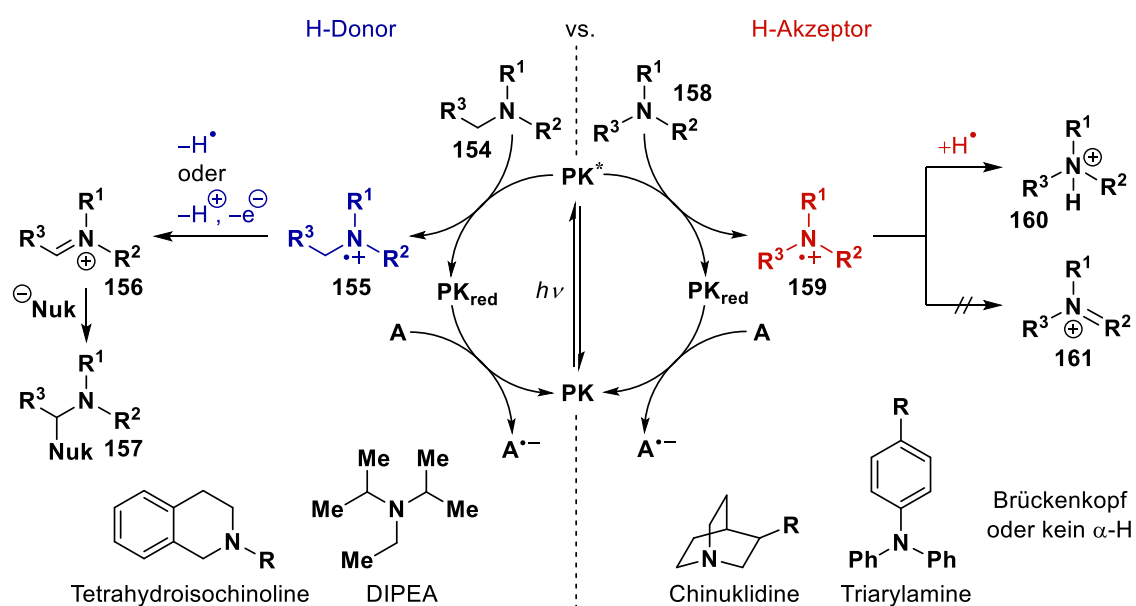
Alle Redoxpotentiale sind in Volt gegen die Standard-Kalomelektrode (SCE) angegeben. Gezeigt sind: Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (**148**), fac-Ir(ppy)<sub>3</sub> (**149**), Ir[dF(CF<sub>3</sub>)ppy]<sub>2</sub>(dtbbpy)<sup>+</sup> (**150**), Bengalrosa (**151**), Eosin Y (**152**) und Dicyanoanthracen (**153**).<sup>[151, 158, 160]</sup>

Die duale Photoredoxkatalyse, in welcher der herkömmliche Photoredox- mit einem Organo- oder Übergangsmetallkatalysator kombiniert wird, ermöglicht besonders komplexe Transformationen und stereoselektive Reaktionen. Aufgrund der beachtlichen Breite dieses Forschungszweiges muss diesbezüglich auf die nachfolgend zitierten Übersichtsartikel verwiesen werden.<sup>[161-164]</sup>



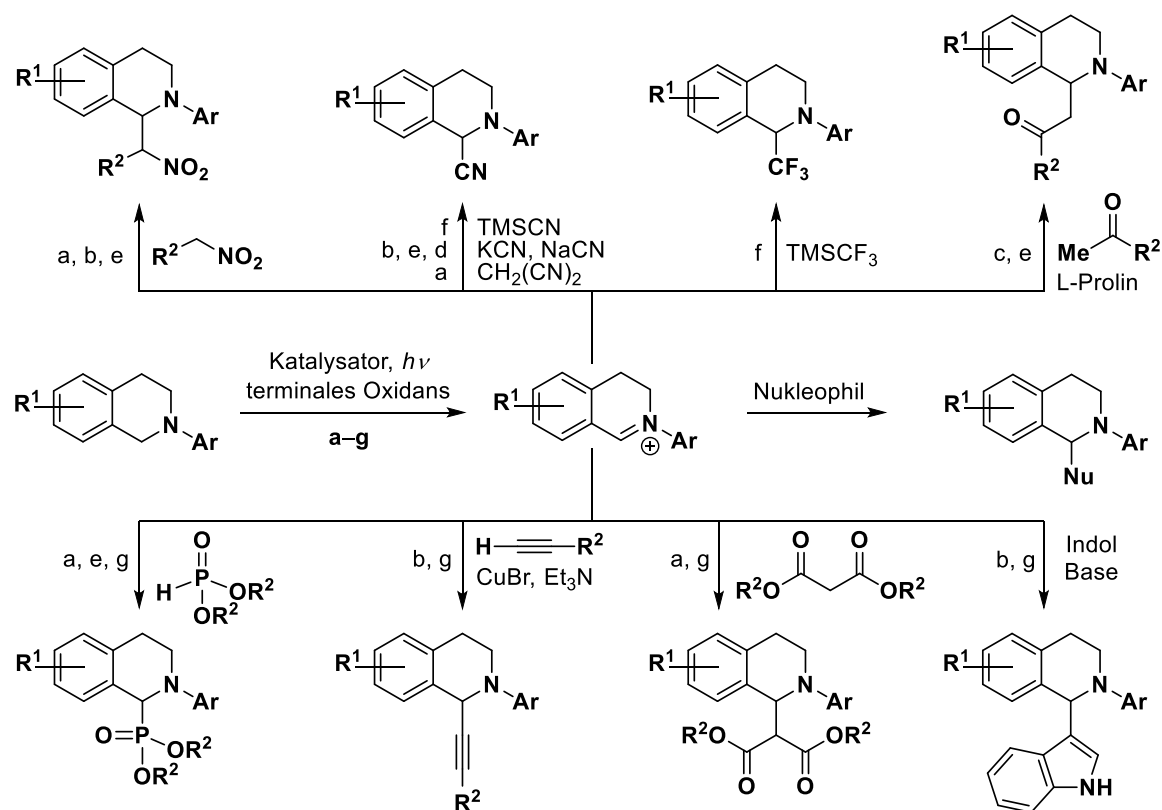
### 1.4.2 Klassische Reaktionen der Tetrahydroisochinoline

Aufgrund ihres geringen Oxidationspotentials ( $E_{1/2}(\text{R}_3\text{N}^+/\text{R}_3\text{N}) \leq +1.0 \text{ V vs. SCE}$ )<sup>[155]</sup> gehören tertiäre Amine zu den am häufigsten eingesetzten reduktiven Quenchern (Donoren).<sup>[165]</sup> Je nach Struktur des betreffendenamins existieren zwei grundlegende Reaktionspfade, welche in Schema 29 zusammengefasst sind. Nach Oxidation zum Radikalkation **155** besteht üblicherweise die Präferenz zur  $\alpha$ -C-H-Spaltung und Bildung des entsprechenden Iminiumions **156**, was entweder durch Abgabe eines H-Atoms (radikalisch) oder durch Deprotonierung mit erneuter Oxidation erfolgt. Nur wenn kein solches Iminiumion gebildet werden kann, z.B. weil das Stickstoffatom am Brückenkopf lokalisiert oder kein  $\alpha$ -H-Atom vorhanden ist, fungieren die Amin-Radikalkationen **159** als H-Atom-Akzeptoren (radikalisch).<sup>[166-168]</sup> Es kommt dann zur Bildung des Trialkylammoniums **160**, welches durch Deprotonierung in Amin **158** zurücküberführt werden kann. Dieses Reaktionsprinzip wurde wiederholt für duale Katalysen genutzt, da über einen Radikalkation-vermittelten H-Atom-Transfer (HAT) zahlreiche interessante Radikale zugänglich sind.<sup>[169, 170]</sup>



**Schema 29:** Mögliche Reaktionswege tertiärer Amine in der Photoredoxkatalyse – Links: Typischer Pfad unter Bildung des Iminiumions **156** durch  $\alpha$ -C-H-Spaltung. Rechts: Untypischer Weg unter Bildung des Trialkylammoniums **160** durch H-Atom-Abstraktion.

*N*-substituierte Tetrahydroisochinoline wurden bereits zu Beginn der Photoredox-Renaissance häufig eingesetzt und reagieren über den klassischen Pfad zum tertiären Iminiumion. Aufgrund der bevorzugten Bildung konjugierter Iminiumionen bzw. benzyliischer  $\alpha$ -Aminoradikale erfolgt die Funktionalisierung stets an C1. In den meisten Fällen werden die initial gebildeten Iminiumionen direkt durch zugesetzte Nukleophile abgefangen. In Schema 30 ist eine Auswahl früher Beispiele von König,<sup>[171]</sup> Stephenson,<sup>[172]</sup> Rueping,<sup>[173-175]</sup> Tan<sup>[176]</sup> und Zeitler<sup>[177]</sup> gezeigt.

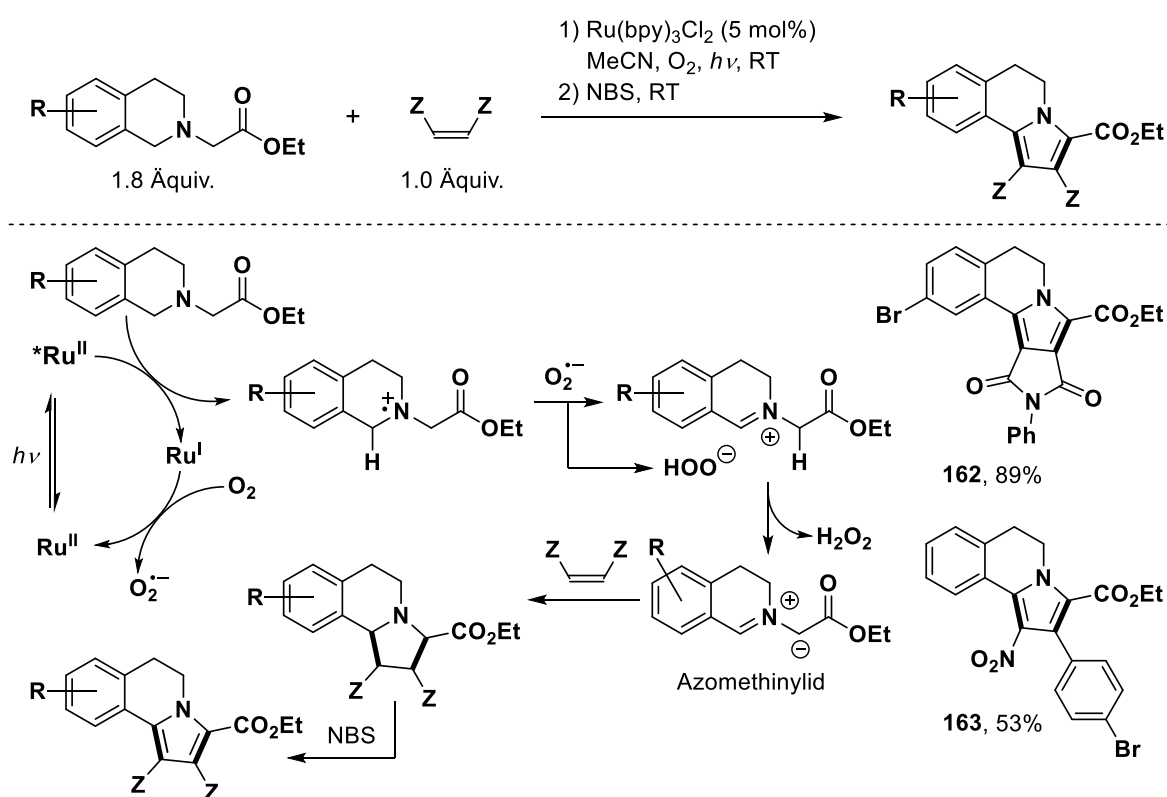


	a) König 2012	b) Stephenson 2012	c, d) Rueping 2011
PK	Eosin Y (2 mol%)	Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> (1 mol%)	c) Ru(bpy) <sub>3</sub> (PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub> (1 mol%) d) Ir(tbppy) <sub>2</sub> (ppy)PF <sub>6</sub> (1 mol%)
LM	DMF, Malonat, RCH <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> oder Dialkylphosphit	DMF	MeCN
Bed.	Luft, RT, <i>hν</i>	BrCCl <sub>3</sub> , RT, <i>hν</i>	Luft, RT, <i>hν</i>
Anm.	Nu direkt zugegeben.	Nu und Et <sub>3</sub> N erst nach Belichtung zugegeben.	c) Keton und L-Proline (10 mol%) d) HOAc, KCN direkt zugegeben.
	e) Rueping 2012	f) Tan 2011	g) Zeitler 2015
PK	TiO <sub>2</sub> oder ZnO (1.0 Äquiv.)	Bengalrosa (5 mol%)	kein Katalysator
LM	EtOH	MeCN	MeCN
Bed.	Luft, RT, <i>hν</i>	Luft, RT, <i>hν</i>	BrCCl <sub>3</sub> , RT, <i>hν</i>
Anm.	Nu direkt zugegeben. HOAc/KCN zur Cyanierung. Keton mit L-Proline (10 mol%).	Nu direkt zugegeben. Höhere Ausbeuten mit Graphenoxid als Additiv.	Nu und Base erst nach Belichtung zugegeben.

**Schema 30:** Photoredoxkatalysierte Funktionalisierung von *N*-Aryl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolininen durch Reaktion der entsprechenden Iminiumionen mit Nucleophilen. Gezeigt ist eine begrenzte Auswahl mit frühen Arbeiten von König,<sup>[171]</sup> Stephenson,<sup>[172]</sup> Rueping,<sup>[173-175]</sup> Tan<sup>[176]</sup> und Zeitler.<sup>[177]</sup> Es sind: PK = Photoredoxkatalysator, LM = Lösungsmittel, Bed. = Bedingungen, Anm. = Anmerkungen, Nu = Nucleophil.

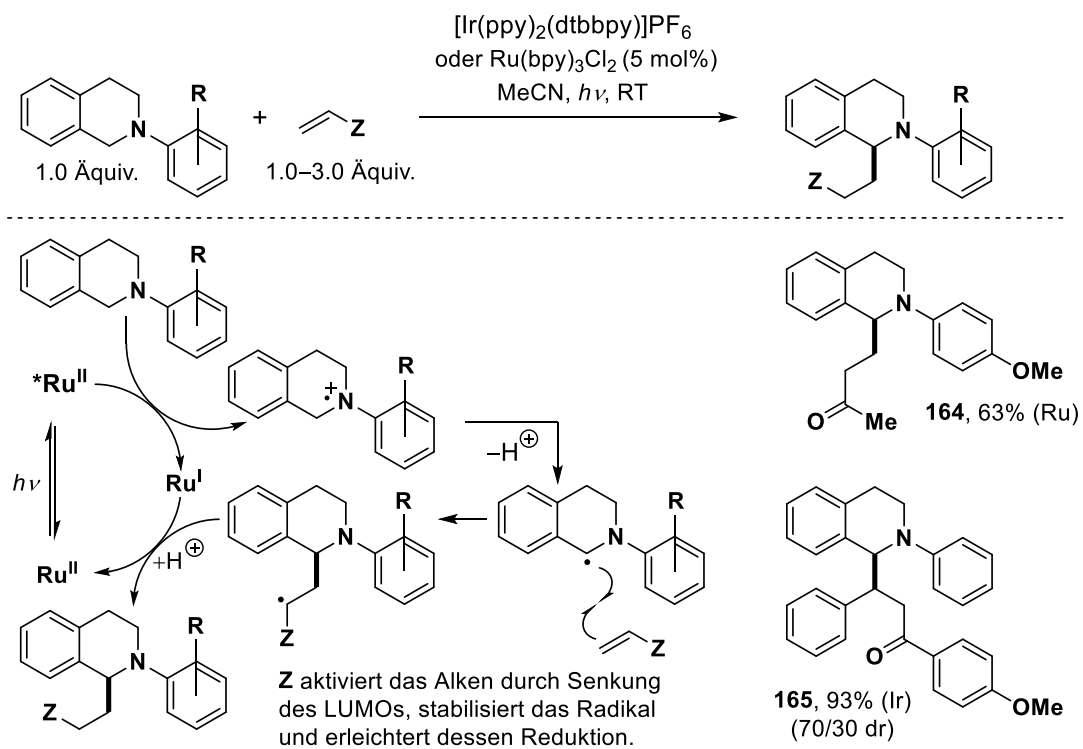
Als terminales Oxidans zur Regeneration des Katalysators dient zumeist Luftsauerstoff. Stephenson's Methode unter Einsatz von Bromtrichlormethan ist heute umstritten, da gezeigt

werden konnte, dass die entsprechenden Transformationen auch ohne Photoredoxkatalysator ablaufen.<sup>[177]</sup> Letzteres ist auf eine eigene Reaktivität von Bromtrichlormethan zurückführbar, welches unter Bestrahlung möglicherweise Brom- sowie Trichlormethylradikale freisetzt, die dann eine radikalische Kettenreaktion auslösen können.<sup>[178]</sup> Aktuelle Arbeiten zur Photoredoxchemie von Tetrahydroisochinolinen zielen auf stereoselektive Funktionalisierungen oder nutzen diese bewährte Substanzklasse als Modellsystem für die Entwicklung neuer Katalysatoren.<sup>[179-182]</sup> Sofern die  $\alpha$ -Deprotonierung im initial gebildeten Iminiumion durch eine geeignete elektronenziehende Gruppe (z.B. Ester) begünstigt wird, kommt es zur Bildung eines intermediären Azomethinylids (Schema 31). Letzteres kann als Substrat in einer Cycloaddition mit Olefinen oder Alkinen umgesetzt werden.<sup>[183-185]</sup>



**Schema 31:** Cycloaddition eines durch Photoredoxkatalyse *in-situ* gebildeten Azomethinylids mit Olefinen nach Xiao et al.<sup>[183]</sup> Im Anschluss an die Photoreaktion erfolgte eine Aromatisierung mit NBS.

Obgleich die Bildung der Iminiumionen rasch erfolgt, können die intermediären  $\alpha$ -Aminoradikale abgefangen und selbst synthetisch genutzt werden. Reiser und Mitarbeiter demonstrierten dies für die Reaktion von *N*-Aryl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen als Michael-Akzeptoren (Schema 32).<sup>[186]</sup> Das nach Addition an das Olefin gebildete Radikal profitiert von der stabilisierenden Wirkung der  $\alpha$ -ständigen Carbonylgruppe, welche zudem auch die zur Terminierung notwendige Reduktion erleichtert.



**Schema 32:** Addition *in-situ* gebildeter  $\alpha$ -Aminoradikale an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen nach Reiser et al.<sup>[186]</sup>

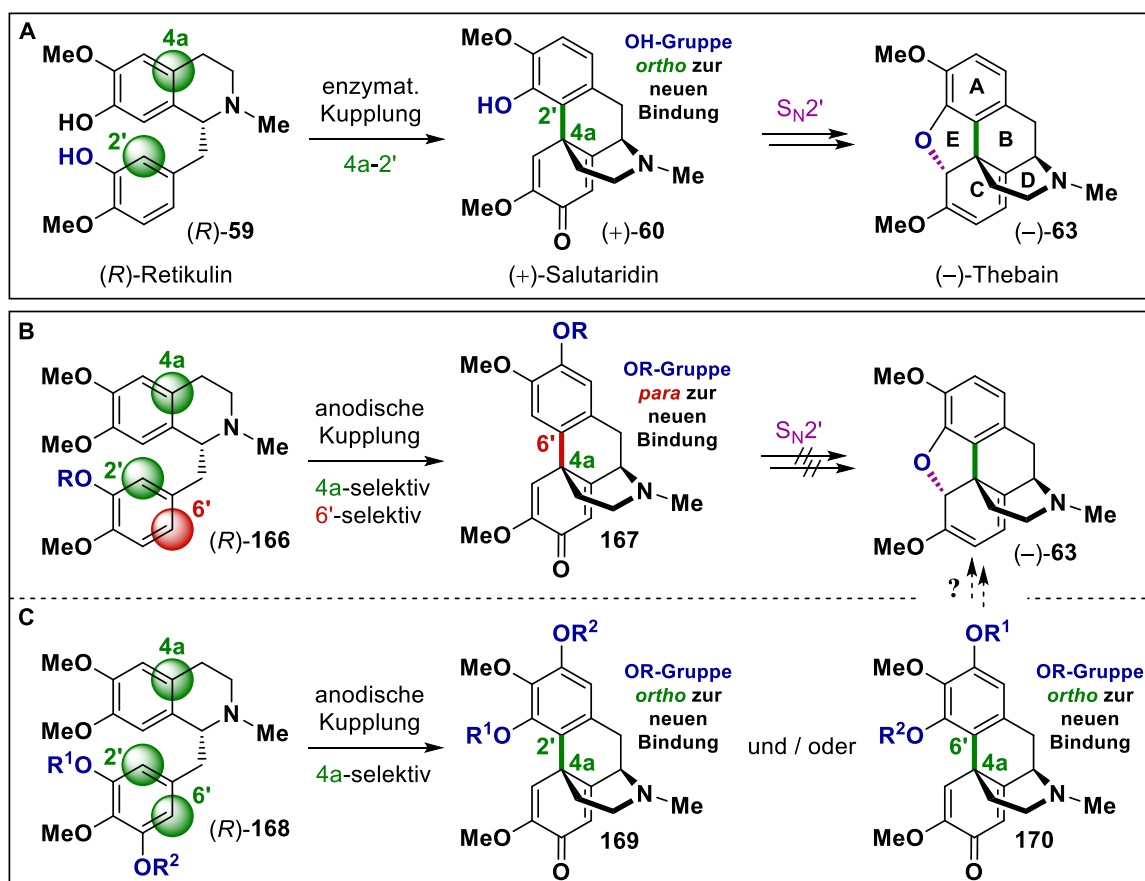
## 2. Motivation und Zielsetzung

(-)-Thebain ((-)-**63**) ist ein biosynthetischer Vorläufer von (-)-Morphin ((-)-**67**) und dient als Ausgangsmaterial für die industrielle Darstellung wichtiger Pharmazeutika, wie beispielsweise (-)-Naloxon ((-)-**74**), (-)-Buprenorphin ((-)-**78**) oder (-)-Oxycodon ((-)-**72**).<sup>[74]</sup> Mit einer jährlichen Produktion von über 100 Tonnen kommt letzterem eine besonders herausragende ökonomische sowie medizinische Bedeutung zu.<sup>[75]</sup> In *Papaver Somniferum* (Schlafmohn) wird der für (-)-Morphin ((-)-**67**) charakteristische Grundkörper über zwei Zyklisierungen aufgebaut. Die enzymatische oxidative Phenolkupplung von (*R*)-Retikulin ((*R*)-**59**) zu (+)-Salutaridin ((+)-**60**) dient der Bildung des Morphinan-Gerüsts und die Schließung des E-Rings erfolgt durch eine konjugierte nukleophile Substitution (siehe Kapitel 1.2.1 und Schema 9).<sup>[64]</sup>

Ein chemisches Analogon der oxidativen dehydrierenden Kupplung würde einen direkten biomimetischen Zugang zu Morphinan-Alkaloiden ausgehend von Retikulin- oder Laudanosin-derivaten ermöglichen. Wie in Kapitel 1.3 erläutert, kann diese Reaktion allerdings zu vier unterschiedlichen Produkten führen, von denen nur das 4a-2'-gekuppelte (+)-Salutaridin ((+)-**60**) weiter zu (-)-Thebain ((-)-**63**) umgesetzt werden kann (siehe Schema 16). Die klassischen Ansätze unter Verwendung stöchiometrischer Mengen zumeist toxischer, schwermetallhaltiger Oxidationsmittel sind aus atomökonomischer Sicht ungünstig und führten in der Regel zu relativ niedrigen Ausbeuten. Eine elektrochemische Alternative wäre daher aus ökologischen sowie ökonomischen Gesichtspunkten vorteilhaft. Die anodische Kupplung von Laudanosin-derivaten verläuft vollständig 4a-selektiv, was die Bildung der gewünschten Morphinandienone gewährleistet (Schema 33).<sup>[135, 137, 138]</sup> Aus sterischen und elektronischen Gründen ist sie jedoch auch strikt 6'-selektiv, weshalb die Produkte keinen Sauerstoffsubstituenten *ortho* zur neu geknüpften Bindung tragen, was für die spätere Konstruktion des E-Rings erforderlich wäre. Trotz zahlreicher Versuche zur Überwindung dieses Regio-selektivitätsproblems konnte bisher kein elektrochemischer Zugang zu Thebain (**63**) entwickelt werden (siehe Kapitel 1.3).

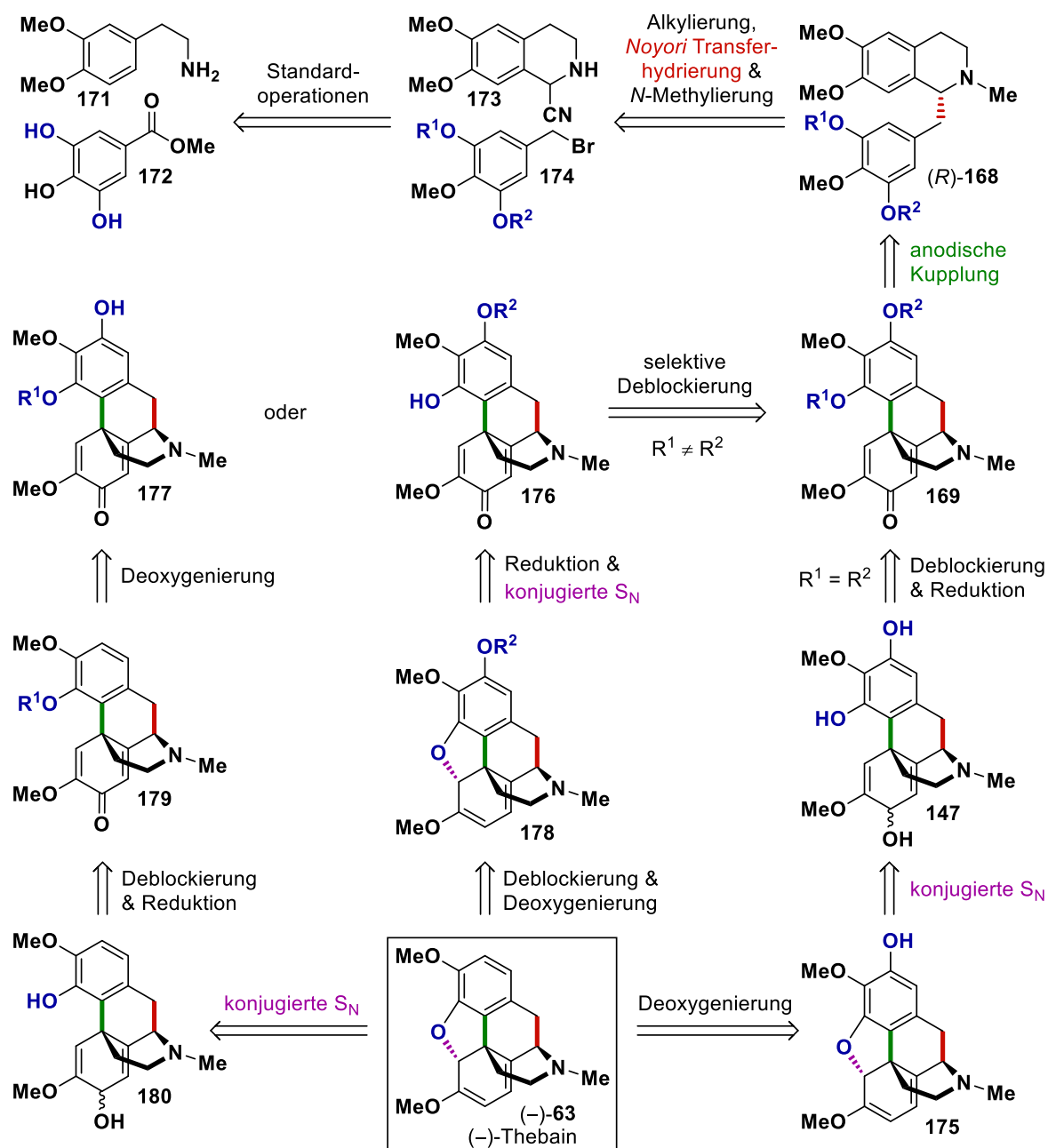
Vorrangiges Ziel dieser Arbeit war die Synthese von (-)-Thebain ((-)-**63**) über eine anodische dehydrierende Aryl-Aryl-Kupplung 3',4',5'-trioxygenerter Laudanosin-derivate ((*R*)-**168** in Schema 33). Aufgrund des trioxygenierten Benzylrests ist gewährleistet, dass die gebildeten Morphinandienone **169** bzw. **170** über einen späteren E-Ringschluss zu (-)-Thebain ((-)-**63**) umgesetzt werden können. Die in Kapitel 1.3.2 geschilderten Vorarbeiten von Brockmeyer<sup>[140]</sup> und Geffe<sup>[134]</sup> demonstrierten deutlich, dass der Wahl geeigneter *O*-Schutzgruppen dabei eine entscheidende Bedeutung zukommt. Sie müssen ausreichend stabil sein, um die oft sauren Bedingungen der Elektrolyse (vorübergehend) zu überstehen, sollen sich aber chemoselektiv in Gegenwart empfindlicher Gruppen (Enon, Allylalkohol, Dienolether) entfernen lassen. Diese Anforderungen würden beispielsweise von Estern, einigen Silylethern oder Benzylethern erfüllt,

wobei im letztgenannten Fall die selektive Deblockierung aufgrund der Doppelbindungen im späteren C-Ring sehr anspruchsvoll wäre. Zunächst sollte der Einsatz 3',4',5'-trioxygenerter Laudanosinderivate mit symmetrischem Substitutionsmuster untersucht werden ((*R*)-**168** in Schema 33,  $R^1 = R^2$ ). Diese würden bei der anodischen Kupplung nur zu einem einzigen Morphinandienon führen (da dann **169** = **170**), womit das Regioselektivitätsproblem gelöst wäre. Allerdings müssten danach beide phenolischen Hydroxylgruppen simultan deblockiert werden, was Probleme bezüglich der Handhabung der empfindlichen Intermediate mit sich brächte. Alternativ könnten 3',4',5'-trioxygenierte Laudanosinderivate mit unsymmetrischem Substitutionsmuster ((*R*)-**168**,  $R^1 \neq R^2$ ) eingesetzt werden. In diesem Fall wäre die Bildung zweier regioisomerer Morphinandienone möglich (da dann **169**  $\neq$  **170**), von denen jedoch beide potenziell in (–)-Thebain ((–)-**63**) überführbar wären. Die Herausforderung läge darin, durch geschickte Wahl der *O*-Schutzgruppen eine möglichst hohe Regioselektivität im Kupplungsschritt zu generieren. Allerdings würden sich die beiden phenolischen Hydroxylgruppen im weiteren Verlauf sequenziell deblockieren lassen, was für die Synthese vorteilhaft wäre.



**Schema 33:** Problemstellung und Synthesestrategie – A) Die enzymatische 4a-2'-Kupplung von (*R*)-Retikululin ((*R*)-**59**) zu (+)-Salutaridin ((+)-**60**) ist ein Schlüsselschritt in der Biosynthese von (–)-Thebain ((–)-**63**).<sup>[64]</sup> B) Die anodische Kupplung von Laudanosinderivaten ist vollständig 4a-selektiv. Aufgrund einer inhärenten 6'-Selektivität können die Morphinandienone **167** jedoch nicht weiter umgesetzt werden.<sup>[138]</sup> C) Die anodische Kupplung 3',4',5'-trioxygenerter Laudanosinderivate führt zu den Morphinandienonen **169** und/oder **170**, welche potenziell in (–)-Thebain ((–)-**63**) überführt werden können.<sup>[100, 140]</sup>

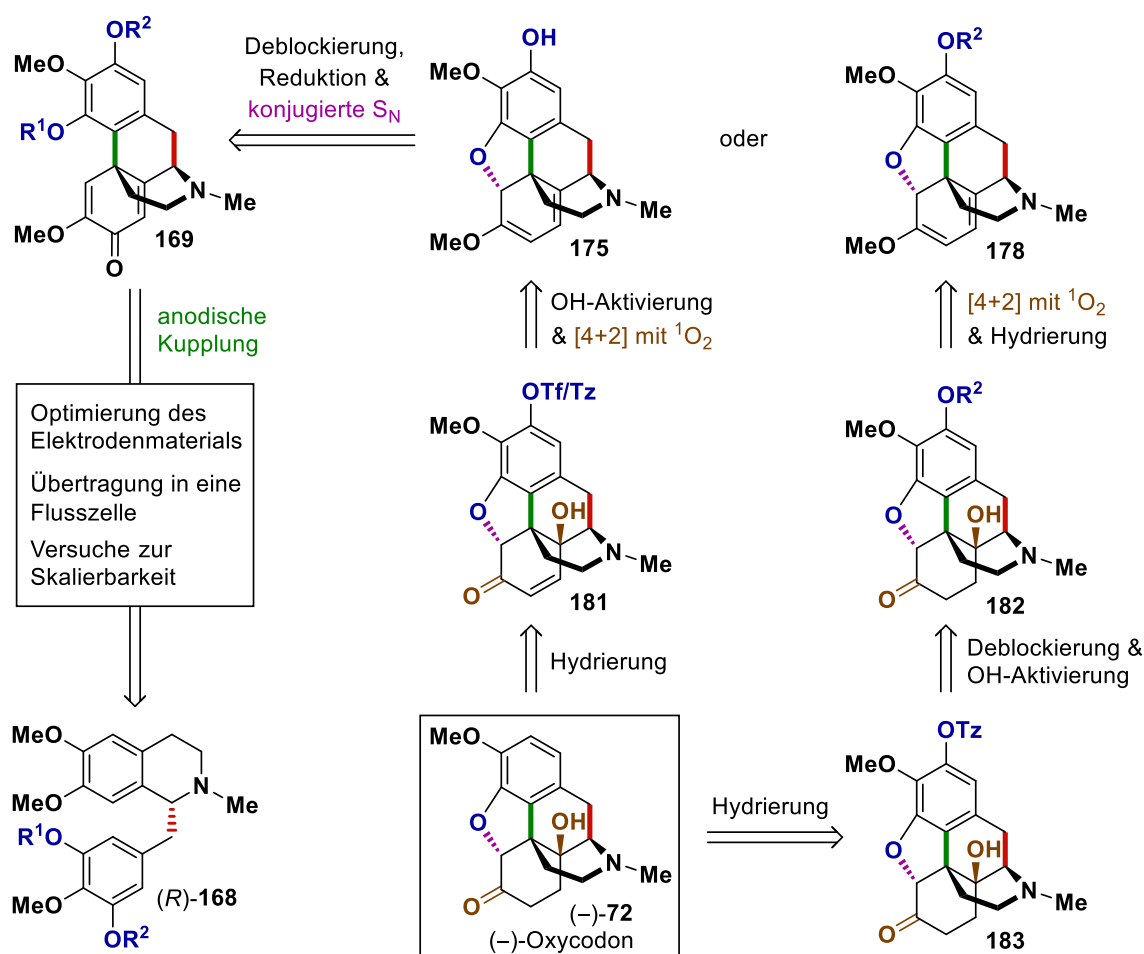
Eine retrosynthetische Analyse der geplanten biomimetischen Sequenz zu (-)-Thebain ((-)-**63**) ist in Schema 34 gezeigt. Die 3',4',5'-trioxygenierten Laudanosinderivate (*R*)-**168** können ausgehend von Homoveratrylamin (**171**) sowie Methylgallat (**172**), zwei kostengünstigen und natürlich vorkommenden Startchemikalien, erhalten werden. Im Falle eines symmetrischen Substitutionsmusters ( $R^1 = R^2$ ) folgt nach der Kupplung die simultane Deblockierung beider Hydroxylgruppen mit anschließender oder vorausgehender Carbonylreduktion. Eine Folge aus konjugierter nukleophiler Substitution und Deoxygenierung führt zu (-)-Thebain ((-)-**63**).



**Schema 34:** Retrosynthetische Betrachtung der geplanten biomimetischen Synthese von (-)-Thebain ((-)-**63**) ausgehend von Homoveratrylamin (**171**) sowie Methylgallat (**172**). Schritte zur Etablierung von Stereozentren sind farblich hervorgehoben.

Bei Verwendung von Laudanosinderivaten mit zwei unterschiedlichen, orthogonalen *O*-Schutzgruppen erfolgt zunächst die selektive Deblockierung zu **176** oder **177**. In beiden Fällen wird (–)-Thebain ((–)-**63**) in einer Sequenz aus Carbonylreduktion, konjugierter nukleophiler Substitution, zweiter Deblockierung und Deoxygenierung erhalten, wobei die Reihenfolge der Schritte variiert. Es wurde entschieden, die anodische Kupplung unter bewährten Bedingungen nach Tobinaga,<sup>[137]</sup> Brockmeyer,<sup>[140]</sup> und Geffe<sup>[134]</sup> (Tetrafluorborsäure in Acetonitril) an Platinelektroden durchzuführen, da zunächst die Suche nach geeigneten Substraten und die Realisierung der Thebainsynthese im Vordergrund standen.

In einem zweiten Projekt sollte die sorgfältige Optimierung der elektrochemischen Transformation mit Schwerpunkt auf der Wahl des Elektrodenmaterials erfolgen. Ferner waren Untersuchungen zur Durchführbarkeit einer kontinuierlichen Flusselektrolyse sowie zur Skalierbarkeit der Reaktion geplant. Die optimierte Kupplung sollte anschließend als Schlüsselschritt einer Totalsynthese von (–)-Oxycodon ((–)-**72**) dienen, deren retrosynthetische Analyse in Schema 35 gezeigt ist.



**Schema 35:** Retrosynthetische Betrachtung der geplanten Synthese von (–)-Oxycodon ((–)-**72**) basierend auf der weiter zu optimierenden anodischen Kupplung eines 3',4',5'-trioxygenierten Laudanosinderivats (*R*)-**168**. Schritte zur Etablierung von Stereozentren sind farblich hervorgehoben. Es sind: Tf = Triflat, Tz = 1-Phenyltetrazol-5-yl.

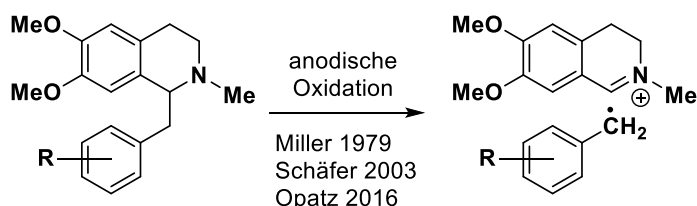


Die Einführung der C14-Hydroxylgruppe kann durch Cycloaddition mit *in-situ* gebildetem Singulett-Sauerstoff ausgehend von 2-Hydroxythebain (**175**) oder dessen Derivat **178** erfolgen.<sup>[102]</sup> Letztere sind in einer Sequenz aus Deblockierung, Carbonylreduktion sowie konjugierter nukleophiler Substitution aus Morphinandienon **169** zugänglich. Die Hydrierung der  $\Delta^7$ -Doppelbindung sowie das Entfernen der überschüssigen Hydroxylgruppe nach deren Aktivierung als Triflat oder Tetrazolyether führen zu (–)-Oxycodon ((–)-**72**).

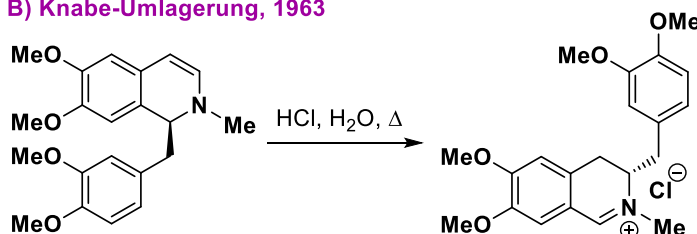
Eine wichtige Nebenreaktion bei der anodischen Umsetzung von Laudanosinderivaten ist die homolytische C–C-Bindungsspaltung (Schema 36).<sup>[187]</sup> Letztere ist auf eine Fragmentierung der entsprechenden Radikalkationen zurückführbar, welche auch in der *Knabe-Umlagerung*<sup>[188, 189]</sup> sowie der 1,3-Benzylverschiebung<sup>[190]</sup> nach Opatz auftritt.<sup>[191]</sup> Tetrahydroisochinoline sind typische Substrate in der Photoredoxkatalyse, deren üblicher Reaktionsweg die Bildung eines Iminiumions durch  $\alpha$ -C–H-Spaltung ist (Schema 36, siehe auch Kapitel 1.4.2).<sup>[171-176, 192]</sup> Die Befunde der anodischen Kupplung deuteten jedoch darauf hin, dass bei Installation eines geeigneten Substituenten in 1-Position, die homolytische C–C-Bindungsspaltung aufgrund der Freisetzung eines stabilisierten Radikals ausreichend begünstigt wird, um mit der klassischen C–H-Spaltung konkurrieren zu können. Ein weiteres Ziel war daher die präparative Nutzung der auf diese Weise aus 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin freisetzbaren benzyllischen Radikale. Dies würde nicht nur eine neue Reaktion dieser Substanzklasse darstellen, sondern auch die hier vorgestellte Forschung zur Oxidation von Laudanosinderivaten abrunden. Unter Berücksichtigung von Vorarbeiten aus dem Arbeitskreis Opatz schienen 4-Cyanopyridine (**184**) geeignete Reaktionspartner für diese Transformation zu sein.<sup>[193]</sup> Durch Photoredoxkatalyse können sowohl Cyanopyridin-Radikalanionen (Reduktion) als auch Tetrahydroisochinolin-Radikalkationen (Oxidation) in einer Reaktionsmischung gleichzeitig gebildet werden. Die durch homolytische Bindungsspaltung aus letzteren freigesetzten benzyllischen Radikale **187** könnten mit den persistenten Radikalanionen **185** rekombinieren. Das initial gebildete anionische Intermediat **189** sollte anschließend durch Eliminierung von Cyanid ins entsprechende Alkylpyridin **190** umgewandelt werden. Sofern das bei der homolytischen Bindungsspaltung ebenfalls entstehende Iminiumion **188** durch das freigesetzte Cyanid abgefangen wird, könnte eine übergangsmetallfreie photochemische Metathese zweier C–C- $\sigma$ -Bindungen realisiert werden (Schema 36).

In einer Kooperation mit [REDACTED] war außerdem die Darstellung ausgewählter Heterozyklen und phosphororganischer Verbindungen für den potenziellen Einsatz in der Schädlingsbekämpfung geplant. Ferner sollte im Rahmen dieser Dissertation ein Projekt aus der eigenen Diplomarbeit abgeschlossen werden. Diese beiden Arbeiten sind in Kapitel 2.4 separat aufgeführt, da sie nicht Teil der eigentlichen Aufgabenstellung waren.

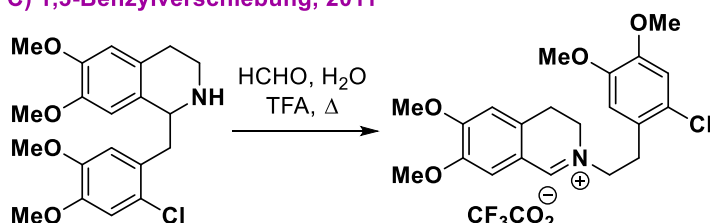
## A) Nebenreaktion der anodischen Kupplung



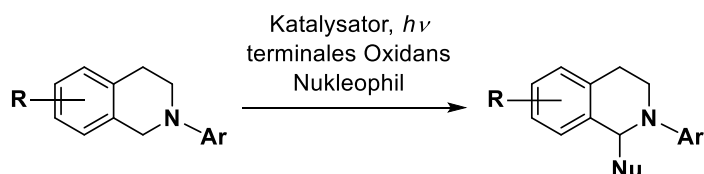
## B) Knabe-Umlagerung, 1963



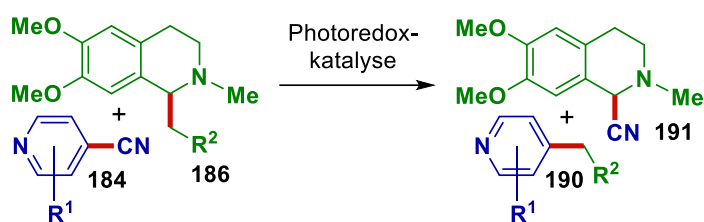
## C) 1,3-Benzylverschiebung, 2011



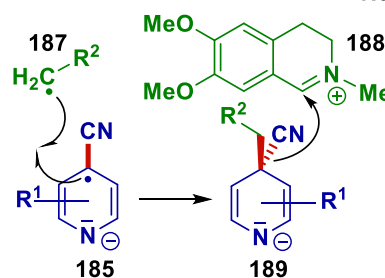
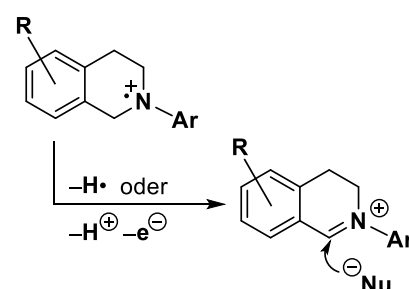
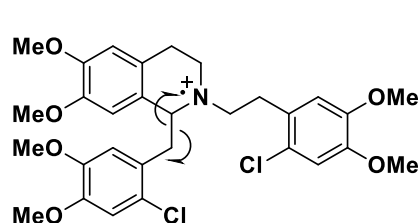
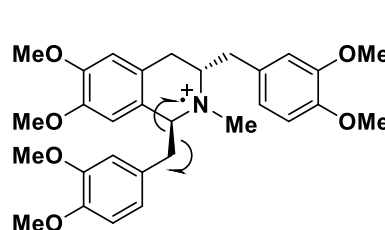
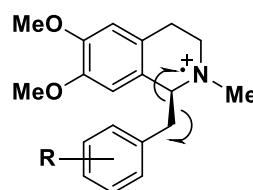
## D) Photoredoxkatalyse, 2011/2012



## E) Geplante C–C-Bindungsmetathese



via



**Schema 36:** Inspirationen und relevante Vorarbeiten zur geplanten C–C-Bindungsmetathese – A) Von Miller,<sup>[187]</sup> Schäfer<sup>[140]</sup> und Opatz<sup>[134]</sup> beobachtete homolytische C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>)-Bindungsspaltung als Nebenreaktion der anodischen dehydrierenden Kupplung von Laudanosin-derivaten. B & C) Homolytische C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>)-Bindungsspaltung als mechanistischer Schritt in *Knabe-Umlagerung*<sup>[188, 189]</sup> und 1,3-Benzylverschiebung<sup>[190]</sup> nach Opatz.<sup>[191]</sup> D) Bildung der Iminiumionen über α-C–H-Spaltung als typischer Reaktionsweg von Tetrahydroisochinolin in der Photoredoxkatalyse.<sup>[171-176, 192]</sup> E) Kombination beider Konzepte in einer photochemischen C–C-Bindungsmetathese.

### 3. Ergebnisse und Diskussion

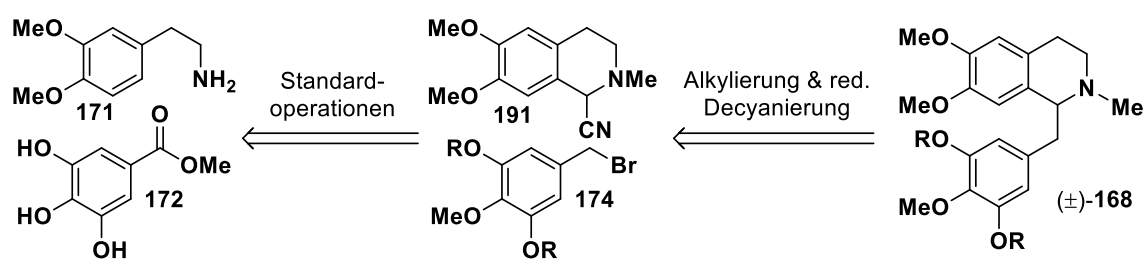
#### 3.1 Totalsynthese von (–)-Thebain

In diesem Kapitel werden die Arbeiten zur biomimetischen Synthese von (–)-Thebain ((–)-**63**) über eine anodische dehydrierende Aryl–Aryl-Kupplung 3',4',5'-trioxygenerter Laudanosinderivate vorgestellt. Als Kriterium für eine weitere Gliederung der Ergebnisse dient die Struktur des trioxygenierten Benzylrests, welcher bezogen auf sein Substitutionsmuster entweder symmetrisch ( $R^1 = R^2$  in Schema 33) oder unsymmetrisch ( $R^1 \neq R^2$  in Schema 33) aufgebaut sein kann.

##### 3.1.1 Versuche mit symmetrisch substituiertem Benzylrest

###### Synthese der Laudanosinderivate

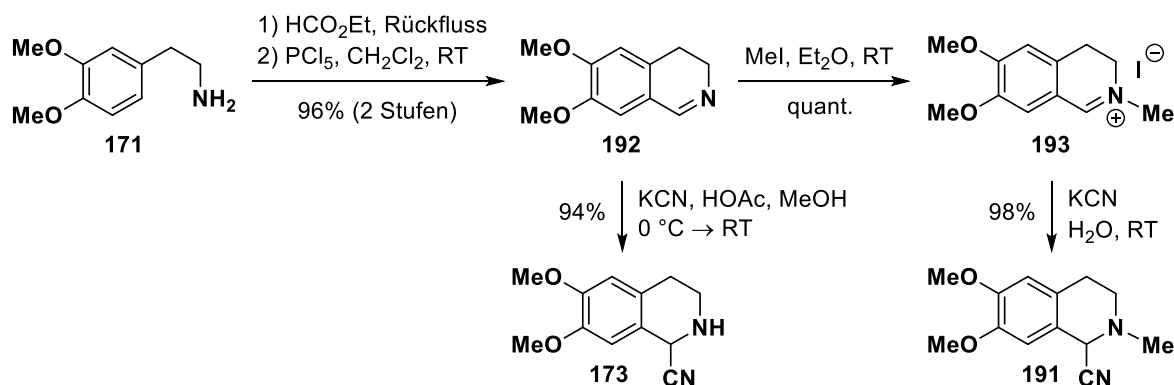
Die Darstellung der 3',4',5'-trioxygenierten Laudanosinderivate **168** sollte ausgehend von Homoveratrylamin (**171**) und Methylgallat (**172**), zwei kostengünstigen sowie natürlich vorkommenden Verbindungen, erfolgen (Schema 37). Über einige Standardoperationen können letztere in  $\alpha$ -Aminonitril **191** bzw. Benzylbromid **174** überführt werden, welche anschließend in einer für die Arbeitsgruppe Opatz typischen Sequenz aus Deprotonierung, Alkylierung und reduktiver Decyanierung zu der entsprechenden Zielverbindung ( $\pm$ )-**168** umgesetzt werden sollten.<sup>[194-199]</sup> Um die anodische Kupplung und die weiteren Transformationen zu testen, wurden zunächst die racemischen Laudanosinderivate synthetisiert.



**Schema 37:** Retrosynthetische Betrachtung der geplanten Darstellung 3',4',5'-trioxygenerter Laudanosinderivate mit symmetrisch substituiertem Benzylrest ausgehend von Homoveratrylamin (**171**) und Methylgallat (**172**).

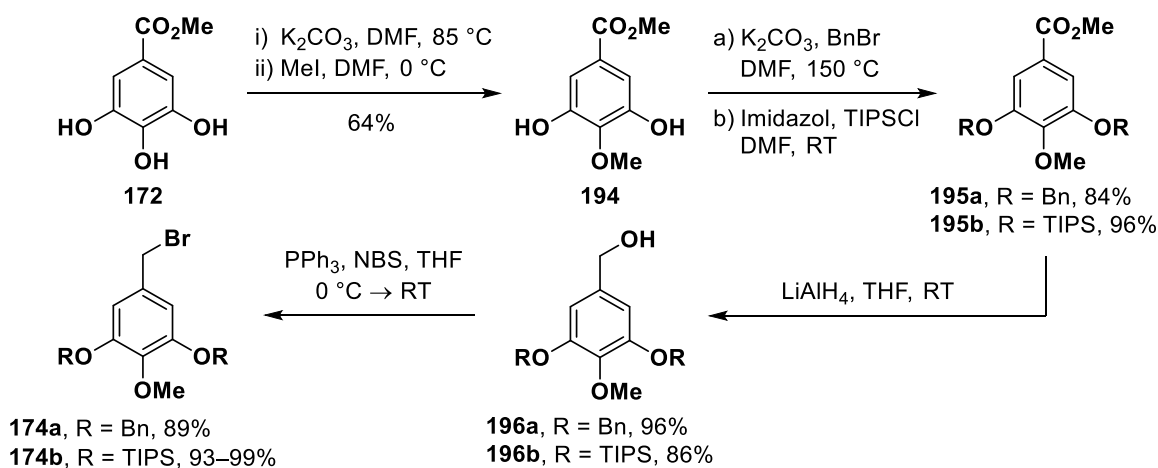
Gemäß einer Vorschrift nach Lahm et al. wurde Homoveratrylamin (**171**) über das entsprechende Formamid (nicht abgebildet) mit Hilfe einer *Bischler-Napieralski-Reaktion*<sup>[200]</sup> zu Imin **192** umgesetzt (Schema 38).<sup>[201]</sup> Letzteres konnte in einer von Pacheco et al. beschriebenen Folge aus *N*-Methylierung und Cyanierung in  $\alpha$ -Aminonitril **191** überführt werden.<sup>[202]</sup> Für eine Synthese von (–)-Thebain ((–)-**63**) über (*R*)-**168** wäre  $\alpha$ -Aminonitril **173** nötig, welches sich ebenfalls aus Imin **192** erhalten ließ.<sup>[201, 203]</sup> Beide Sequenzen kommen ohne

chromatographische Reinigung aus und liefern hohe Ausbeuten. Letztere hängen allerdings stark von der Qualität des eingesetzten Imins **192** ab, das immer frisch hergestellt werden sollte.



**Schema 38:** Synthese der  $\alpha$ -Aminonitrile **173** und **191** ausgehend von Homoveratrylamin (**171**).

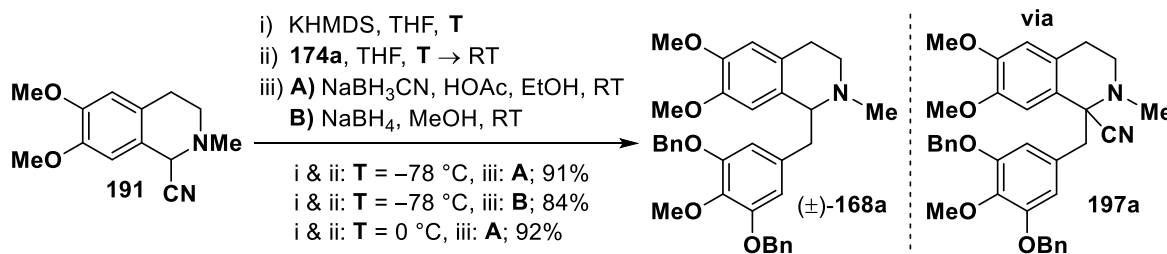
Eine Folge aus *O*-Methylierung von Methylgallat (**172**) an der durch den Ester aktivierten *para*-Hydroxylgruppe, Installation der beiden Schutzgruppen, Reduktion zum entsprechenden Benzylalkohol und *Appel-Halogenierung*<sup>[204]</sup> lieferte die Bromide **174a** bzw. **174b** in hohen Ausbeuten (Schema 39). Deren chromatographische Reinigung musste als rasche Filtration erfolgen, da es sonst aufgrund ihrer Instabilität auf Kieselgel zu einem drastischen Einbruch der Ausbeute kam.



**Schema 39:** Synthese der trioxymethylierten Benzylbromide **174a** sowie **174b** aus Methylgallat (**172**).

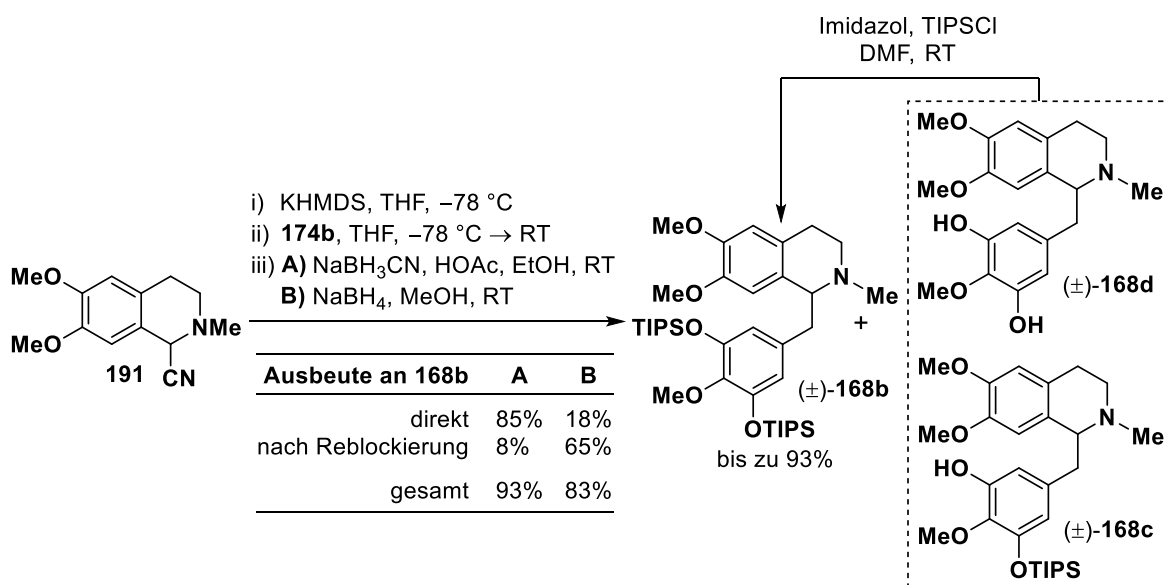
Die Synthese von Laudanosinderivat ( $\pm$ )-**168a** (ehemals ( $\pm$ )-**143**, zur Übersichtlichkeit in die Gruppennummer **168** integriert) erfolgte durch Alkylierung des deprotonierten  $\alpha$ -Aminonitrils **191** mit Benzylbromid **174a** (Schema 40). Das initial erhaltene Intermediat **197a** neigt zur spontanen Eliminierung von Cyanid und der daher stets vorhandene Anteil des resultierenden Iminiumions (nicht abgebildet) kann durch Hydridübertrag ins gewünschte Produkt überführt werden. Sofern racemische 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline erhalten werden sollen, erfolgt diese Transformation typischerweise entweder mit Natriumborhydrid/Methanol<sup>[134, 198]</sup>

oder mit Natriumcyanoborhydrid/Essigsäure/Ethanol.<sup>[202, 205]</sup> Im vorliegenden Fall führte die Reduktion im essigsäuren Medium wiederholt zu höheren Ausbeuten, was möglicherweise auf einer dann raschen Protonierung des ebenfalls (zumindest anteilig) gebildeten Enamins zum Iminiumion zurückführbar sein könnte.



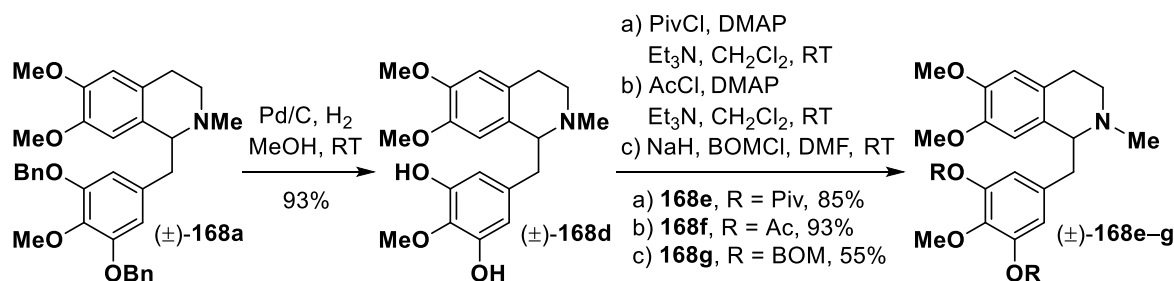
**Schema 40:** Synthese von Laudanosinderivat (±)-**168a** durch Alkylierung des deprotonierten  $\alpha$ -Aminonitrils **191** mit Benzylbromid **174a** und anschließende reduktive Decyanierung.

Auf analoge Weise gelang die Darstellung von Laudanosinderivat (±)-**168b** aus  $\alpha$ -Aminonitril **191** und Benzylbromid **174b** (Schema 41). Allerdings war die Wahl der Bedingungen zur reduktiven Decyanierung des zu **197a** analogen Intermediats (nicht abgebildet) von entscheidender Bedeutung. Bei Verwendung von Natriumborhydrid in Methanol wurden vor allem die Derivate (±)-**168c** sowie (±)-**168d** erhalten, welche durch erneute TIPS-Schützung in (±)-**168b** überführt werden mussten. Diese TIPS-Deblockierung war unerwartet, da sie in anderen Arbeiten aus dem Arbeitskreis Opatz bei verwandten Substraten unter analogen Bedingungen nicht beschrieben wurde.<sup>[206]</sup> Bei Verwendung von Natriumcyanoborhydrid in Ethanol/Essigsäure trat diese unerwünschte Nebenreaktion nur in geringem Maße auf und es konnten hohe Ausbeuten an (±)-**168b** (85–93%) isoliert werden.



**Schema 41:** Synthese von Laudanosinderivat (±)-**168b** durch Alkylierung des deprotonierten  $\alpha$ -Aminonitrils **191** mit Benzylbromid **174b** und anschließende reduktive Decyanierung.

Alle weiteren 3',4',5'-trioxygenierten Laudanosinderivate mit symmetrisch substituiertem Benzylrest wurden ausgehend von ( $\pm$ )-**168d** synthetisiert, welches durch Debenzylierung von ( $\pm$ )-**168a** zugänglich war (Schema 42).

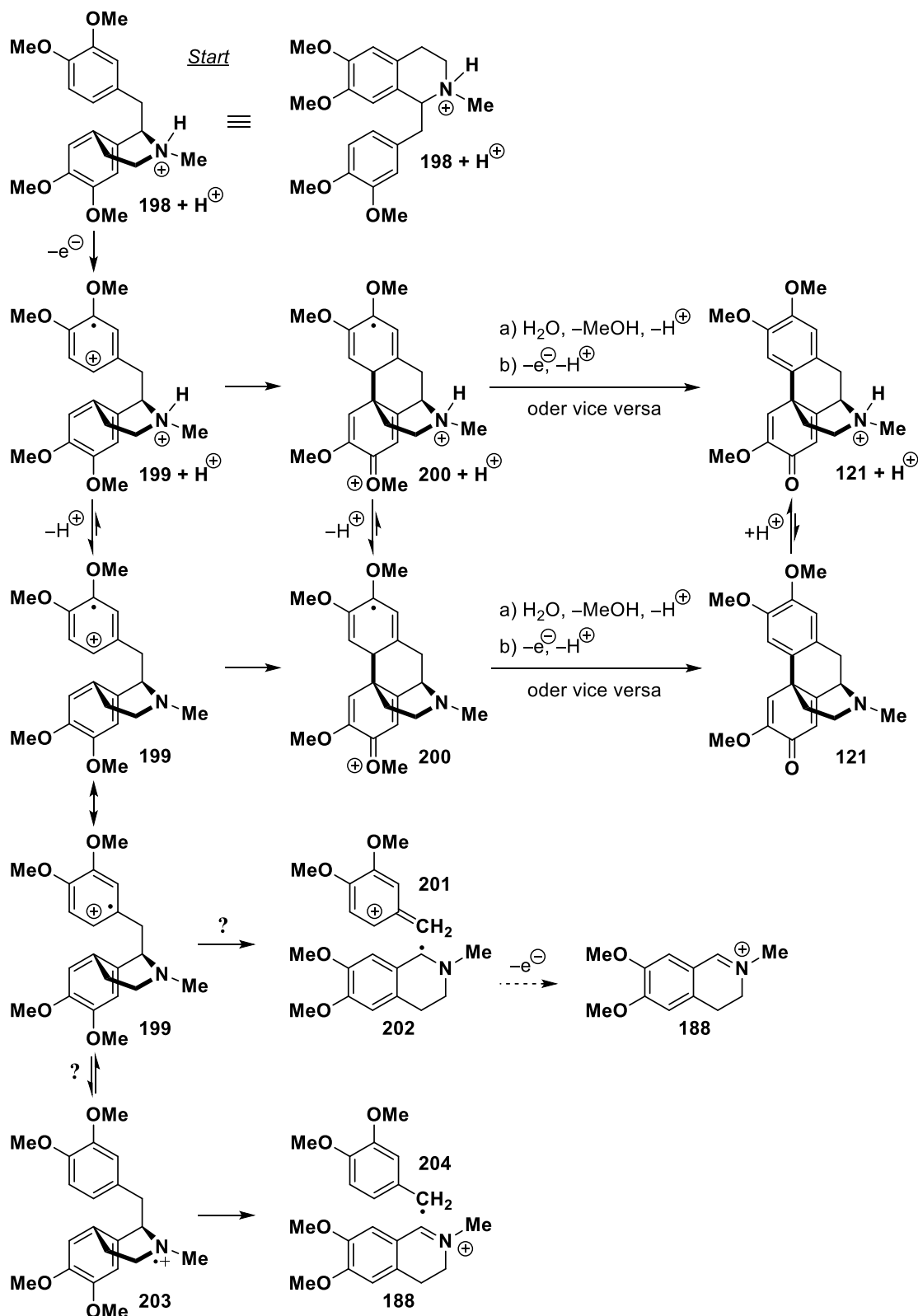


Schema 42: Synthese der 3',4',5'-trioxygenierten Laudanosinderivate ( $\pm$ )-**168e-g**.

### Anodische Aryl-Aryl-Kupplung

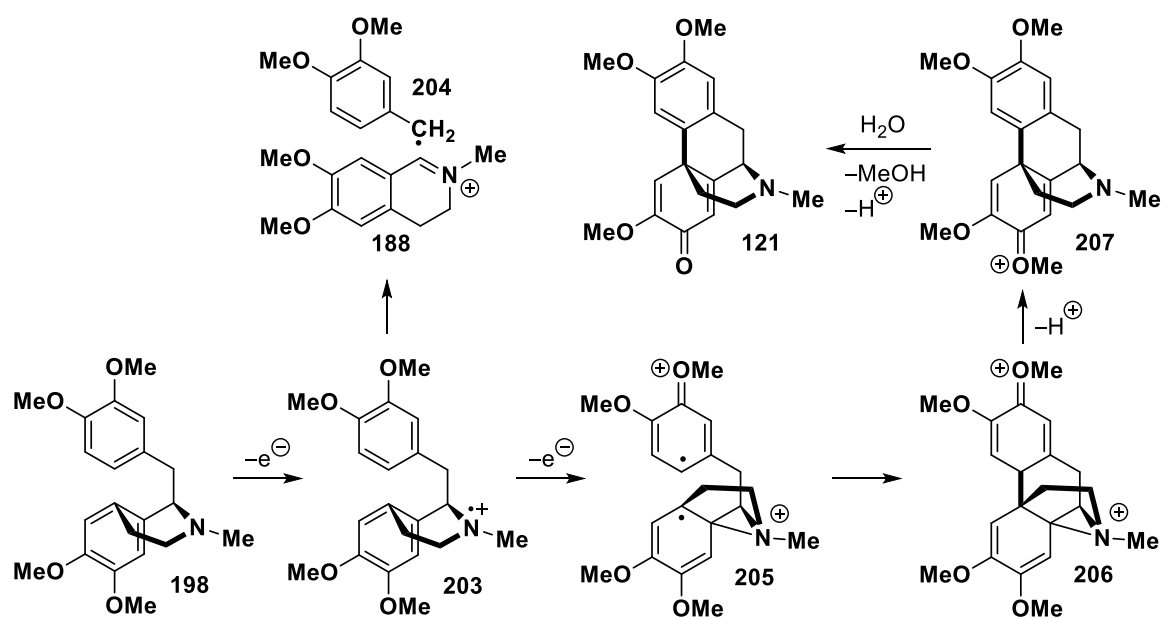
Obgleich mehrere Untersuchungen zur anodischen intramolekularen Kupplung von Laudanosin (**198**) veröffentlicht wurden, ist der zugrunde liegende Mechanismus nicht vollständig aufgeklärt und bietet daher Raum für unterschiedliche Hypothesen.<sup>[187, 207-209]</sup> In einer sauren Lösung ist der Stickstoff protoniert und das Amin deshalb vor einer direkten Oxidation an der Anode geschützt. Daher kann die initiale Oxidation eines der beiden elektronenreichen aromatischen Ringe angenommen werden. Welcher von diesen allerdings bevorzugt oxidiert wird, hängt vom jeweiligen Substitutionsmuster und möglicherweise auch von der Acidität der Lösung ab. Für die Kupplung von Laudanosin (**198**) in saurem Medium wurde die initiale Oxidation des 3',4'-dioxygenierten Rings (Benzylrest) vorgeschlagen.<sup>[187]</sup>

Ein möglicher Reaktionsmechanismus ist in Schema 43 dargestellt. Die neue C–C-Bindung wird durch einen intramolekularen nukleophilen Angriff auf das initial gebildete Aryl-Radikalkation aufgebaut (**199** zu **200**). Nach Abspaltung von Methanol, erneuter Oxidation und Deprotonierung wird letztlich ( $\pm$ )-*O*-Methylflavinantin (**121**) erhalten. Es ist davon auszugehen, dass die Basizität desamins in **199** bzw. **200** durch die positive Ladung erheblich reduziert ist, weshalb nach der Oxidation eine rasche Deprotonierung möglich wäre. In diesem Fall könnten weitere mechanistische Routen besprochen werden, welche zuvor ausführlich von Miller und seinen Mitarbeitern diskutiert wurden.<sup>[187]</sup> Die Bildung der neuen C–C-Bindung erfordert eine Überlappung der beteiligten  $\pi$ -Orbitale und die hierfür notwendige parallele Anordnung der aromatischen Ringe ist ursächlich für die vollständige Diastereoselektivität der Kupplung. Sofern der Abstand zwischen den beiden  $\pi$ -Systemen in **199** ausreichend gering ist, könnte es zwischen ihnen zu einem intramolekularen Elektronentransfer kommen. Letzteres würde den Reaktionsmechanismus noch komplizierter gestalten, da nicht mehr eindeutig differenzierbar wäre, welcher der Ringe als Aryl-Radikalkation reagiert und welcher als Nukleophil. Intramolekulare Elektronentransferprozesse, auch solche mit einem Transfer auf Aryl-Radikalkationen, wurden kürzlich in einem Übersichtsartikel betrachtet.<sup>[210]</sup>



**Scheme 43:** Möglicher Reaktionsmechanismus für die anodische intramolekulare Kupplung von Laudanosin (**198**) in saurer Lösung unter Annahme einer von Miller et al. vorgeschlagenen initialen Oxidation des 3',4'-dioxigenierten Rings (Benzylrest).<sup>[187]</sup> Ein hypothetischer Elektronentransfer zwischen den  $\pi$ -Systemen in **199** ist nicht abgebildet.

Miller postulierte einen intramolekularen Elektronentransfer innerhalb von Aryl-Radikalkation **199**, wobei das Elektron vom Amin auf das  $\pi$ -System übertragen wird (z.B. **199** zu **203** in Schema 43).<sup>[187]</sup> Ein vergleichbarer intramolekularer Elektronenübertrag von einem Amid auf ein oxygeniertes Aryl-Radikalkation konnte von Moeller bereits nachgewiesen werden.<sup>[211]</sup> Als wichtige Nebenreaktion der anodischen intramolekularen Kupplung von Laudanosinderivaten wurde eine homolytische C–C-Bindungsspaltung beschrieben.<sup>[134, 140, 187]</sup> Letztere kann mechanistisch durch Fragmentierung der Radikalkationen **199** bzw. **203** erklärt<sup>[140]</sup> und unter entsprechend optimierten Bedingungen auch präparativ nutzbar gemacht werden (siehe Kapitel 3.3).<sup>[212]</sup> Sofern der Analyt nicht ausreichend sauer ist, findet die initiale Oxidation des tertiärenamins unter Bildung von Amin-Radikalkation **203** statt (Schema 44). Letzteres könnte weiter zu **205** oxidiert werden, für welches die Stabilisierung einer der beiden positiven Ladungen über ein intermediäres Aziridinium<sup>[207, 208]</sup> vorgeschlagen wurde.<sup>[187]</sup> Eine Sequenz aus radikalischer Rekombination, Öffnung des Aziridinium-Rings, Deprotonierung und Abspaltung von Methanol führt letztlich zu *O*-Methylflavinantin (**121**).



**Schema 44:** Von Miller et al. postulierter Reaktionsmechanismus für die anodische Umsetzung von Laudanosin (**198**) in basischer/neutraler Lösung mit initialer Oxidation des Amins.<sup>[187]</sup>

Die in Kapitel 1.3 aufgeführten Vorarbeiten hatten gezeigt, dass die anodische Kupplung 3',4',5'-trioxygenerter Laudanosinderivate an Platinelektroden in einer Mischung aus Tetrafluorborsäure und Acetonitril durchgeführt werden kann (siehe Schema 27). Um diese Bedingungen sowie das eingesetzte Elektroseequipment zu überprüfen, wurden zunächst Testreaktionen mit der von Brockmeyer<sup>[140]</sup> und Geffe<sup>[134]</sup> beschriebenen Elektrolytzusammensetzung durchgeführt (Tabelle 3). Bei Verwendung von ( $\pm$ )-**168a** als Modellsystem konnten bis zu 52% des gewünschten Morphinandienons ( $\pm$ )-**169a** (ehemals ( $\pm$ )-**144**, zur Übersichtlichkeit in die Gruppennummer **169** integriert) erhalten und die Ergebnisse von Geffe (55%,  $-20$  °C,



$j = 1.5 \text{ mA/cm}^2$ ,  $Q = 2.2 \text{ F}$ ) damit bestätigt werden (Einträge 4 & 5). Tiefe Temperaturen stellten sich als entscheidender Faktor zur Realisierung zufriedenstellender Ausbeuten heraus (Einträge 1–4). Letzteres wurde von Brockmeyer auf eine entropische Begünstigung der homolytischen Bindungsspaltung zurückgeführt, welche sich bei höheren Temperaturen entsprechend stärker auswirken würde.<sup>[140]</sup> Da diese C–C-Spaltung ein reversibler Vorgang sein könnte,<sup>[191]</sup> erscheint seine thermodynamische Argumentation möglich. Dennoch spielen vermutlich auch kinetische Überlegungen eine Rolle, was aufgrund der unbekanntenen (relativen) energetischen Lage der Übergangszustände für homolytische Spaltung und C–C-Bindungsknüpfung jedoch nicht abschließend beurteilt werden kann. Mit Blick auf eine Skalierbarkeit der Reaktion wäre die Verwendung preisgünstiger Edelmetallkathoden aus ökonomischen Gründen dem Einsatz von Platin vorzuziehen. Entsprechende Testreaktionen zeigten, dass dies zwar möglich ist, allerdings mit einer leichten Abnahme der Ausbeute einhergeht (vergleiche Einträge 4 & 5 mit 7 & 8).

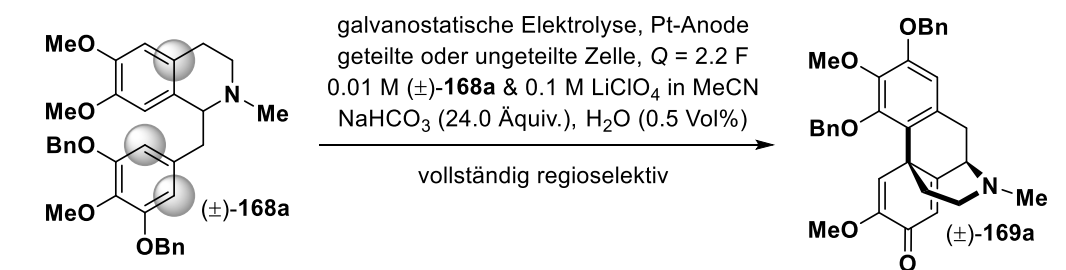
**Tabelle 3:** Testreaktionen von Modells substrat ( $\pm$ )-**168a** mit saurem Elektrolyten.

#	T (°C)	$j$ (mA/cm <sup>2</sup> )	Kathode	Ausbeute* (%)
1	25	2.5	Pt	32
2	10	2.5	Pt	36
3	0	2.5	Pt	50
4	–20	2.5	Pt	51
5	–20	1.5	Pt	52
6	–20	1.0	Pt	47
7	–20	2.5	Edelstahl	47
8	–20	1.5	Edelstahl	48

Vorgehen: Alle Experimente wurden in einer ungeteilten Teflonzelle durchgeführt (siehe Abbildung 10). Eine Lösung von ( $\pm$ )-**168a** (75  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äquiv.) in MeCN (HPLC-Qualität, 7.5 mL) wurde in dem Teflongefäß auf die entsprechende Temperatur gebracht und nach Zugabe von HBF<sub>4</sub> (48% in H<sub>2</sub>O, 39  $\mu\text{L}$ , 300  $\mu\text{mol}$ , 4.0 Äquiv.) unter den spezifizierten Bedingungen (eingetauchte Elektrodenoberfläche je 2.0 cm<sup>2</sup>,  $Q = 2.2 \text{ F}$ ) elektrolysiert. Es wurden EtOAc (40 mL) und eine NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 40 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2  $\times$  40 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Elektrolytzusammensetzung wurde aus Arbeiten von Brockmeyer und Geffe übernommen.<sup>[134, 140]</sup> \*Die Ausbeuten wurden aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts mit Hilfe von 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard bestimmt.

Miller stellte 1978 besonders milde Bedingungen (Bicarbonat/Acetonitril) für die potentiostatische Elektrolyse 3',4'-dioxycygenierter Laudanosinderivate in einer geteilten Zelle vor.<sup>[138]</sup> Bisher wurden (nach bestem Wissen) noch keine Versuche unternommen, diese Bedingungen systematisch auf eine galvanostatische Elektrolyse zu übertragen. Eine begrenzte Anzahl entsprechender Optimierungsversuche führte zu relativ geringen Ausbeuten (10–29%, Tabelle 4). Auch Brockmeyer hatte 2003 niedrige Ausbeuten bei der galvanostatischen Elektrolyse von (±)-Laudanosin ((±)-**198**) unter Millers Bedingungen berichtet.<sup>[140]</sup> Die ernüchternden Ergebnisse sind daher nicht allein auf den Einsatz eines 3',4',5'-trioxygenierten Modellsystems ((±)-**168a**) zurückführbar. Auf eine weitere Optimierung wurde verzichtet, da die bereits gefundenen Bedingungen (29%, Einträge 3 & 5) ausreichten, um neue Laudanosinderivate bezüglich ihrer Eignung als Substrate für die anodische Kupplung zu untersuchen.

**Tabelle 4:** Testreaktionen von Modells substrat (±)-**168a** mit basischem Elektrolyten.



#	Zelle	T (°C)	j (mA/cm <sup>2</sup> )	Kathode	Ausbeute* (%)
1	ungeteilt	-20	2.5	Pt	19
2	ungeteilt	-20	2.5	Edelstahl	10
3	ungeteilt	-20	1.5	Pt	29
4	geteilt	-20	2.5	Pt	22
5	geteilt	0	2.5	Pt	29
6	geteilt	10	2.5	Pt	28
7	geteilt	20	2.5	Pt	28
8	geteilt	0	1.5	Pt	18
9	geteilt	10	1.5	Pt	26

Vorgehen: Alle Experimente wurden in Teflonzellen durchgeführt (siehe Abbildungen 10 & 11). Eine Lösung von (±)-**168a** (75 µmol, 1.0 Äquiv.) in MeCN (HPLC-Qualität, 7.5 mL) wurde mit NaHCO<sub>3</sub> (1.80 mmol, 24.0 Äquiv.), LiClO<sub>4</sub> (750 µmol, 10.0 Äquiv.) sowie H<sub>2</sub>O (40 µL = 0.5 Vol%) versetzt, in dem Teflongefäß auf die entsprechende Temperatur gebracht und unter den spezifizierten Bedingungen (eingetauchte Elektrodenoberfläche je 2.0 cm<sup>2</sup>, Q = 2.2 F) elektrolysiert. Bei einem geteilten Aufbau war der Katholyt analog dem Anolyt zusammengesetzt (ohne (±)-**168a**). Es wurden EtOAc (40 mL) und eine NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 40 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 × 40 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Elektrolytzusammensetzung wurde aus Arbeiten von Miller übernommen.<sup>[138]</sup> \*Die Ausbeuten wurden aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts mit Hilfe von 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard bestimmt.

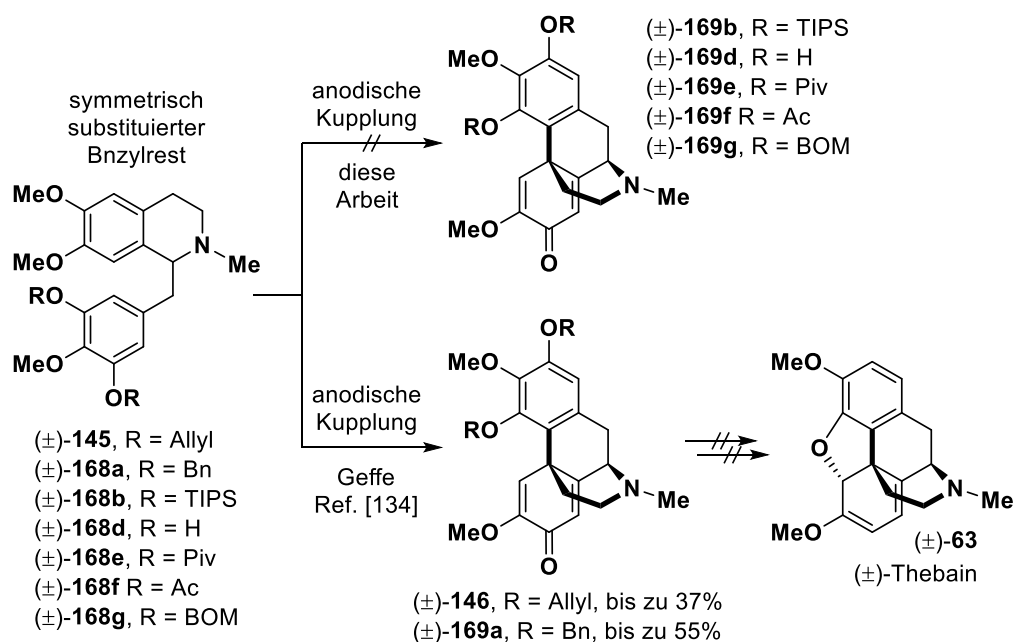
Mit Hilfe der Testreaktionen zur Kupplung von ( $\pm$ )-**168a** konnten sowohl saure als auch basische Bedingungen für die geplante anodische Transformation gefunden bzw. bestätigt werden (Tabellen 3 & 4). Allerdings lässt sich ( $\pm$ )-**169a** aufgrund fehlender Chemoselektivität bei der Deblockierung der phenolischen Hydroxylgruppen nicht in ( $\pm$ )-Thebain (( $\pm$ )-**63**) überführen (siehe Schema 27).<sup>[134]</sup> Daher sollten die erprobten Protokolle auf die 3',4',5'-trioxygenierten Laudanosinderivate ( $\pm$ )-**168b** bzw. ( $\pm$ )-**168d–g** übertragen werden, deren Schutzgruppen sich unter besonders milden Bedingungen aus den Kupplungsprodukten entfernen lassen würden. Es konnte jedoch keines der gewünschten Morphinandienone erhalten werden (Tabelle 5). Für ( $\pm$ )-**168e** und ( $\pm$ )-**168f** könnte dies auf eine Reduktion der Elektronendichte durch die Acetyl- bzw. Pivaloyl-Gruppen zurückführbar sein. Diese führt zur Erhöhung des Oxidationspotentials und zur Verringerung der Nucleophilie und wirkt sich daher ungünstig auf den Reaktionsverlauf aus.

**Tabelle 5:** Anodische Oxidation verschiedener 3',4',5'-trioxygenerter Laudanosinderivate mit symmetrisch substituiertem Benzylrest.

#	R	Ausbeute* (%) unter Bedingungen A–D			
		A	B	C	D
1	Bn (a)	51, 47 <sup>†</sup>	29		31
2	TIPS (b)	0 <sup>§</sup>	0 <sup>§</sup>		0 <sup>§</sup>
3	H (d)	0 <sup>§</sup>	0 <sup>§</sup>		
4	Piv (e)	0 <sup>§</sup>	0 <sup>§</sup>	0 <sup>§</sup>	
5	Ac (f)	0 <sup>§</sup>	0 <sup>§</sup>	0 <sup>§</sup>	
6	BOM (g)	0 <sup>§</sup>	0 <sup>§</sup>		

**Vorgehen:** Alle Experimente wurden in Teflonzellen durchgeführt (siehe Abbildungen 10 & 11). Eine Lösung von ( $\pm$ )-**168a** (75  $\mu$ mol, 1.0 Äquiv.) in MeCN (HPLC-Qualität, 7.5 mL) wurde in der entsprechenden Zelle auf die angegebene Temperatur gebracht, mit den jeweiligen Additiven versetzt und unter den spezifizierten Bedingungen A–D elektrolysiert (eingetauchte Elektrodenoberfläche je 2.0 cm<sup>2</sup>,  $Q = 2.2$  F). Es wurden EtOAc (40 mL) und eine NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 40 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2  $\times$  40 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. \*Die Ausbeuten wurden aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts mit 1,4-Bis-(trimethylsilyl)benzen als internem Standard bestimmt. <sup>†</sup>Ausbeute nach chromatographischer Reinigung. <sup>§</sup>Produkt weder per HPLC-MS noch per <sup>1</sup>H-NMR detektierbar. Es sind: A) ungeteilte Zelle, T = –20 °C,  $j = 2.5$  mA/cm<sup>2</sup>, HBF<sub>4</sub> (48% in H<sub>2</sub>O, 4.0 Äquiv.); B) ungeteilte Zelle, T = 0 °C,  $j = 1.5$  mA/cm<sup>2</sup>, LiClO<sub>4</sub> (10.0 Äquiv.), NaHCO<sub>3</sub> (24.0 Äquiv.), H<sub>2</sub>O (40  $\mu$ L = 0.5 Vol%); C) geteilte Zelle, T = 0 °C,  $j = 2.5$  mA/cm<sup>2</sup>, HBF<sub>4</sub> (48% in H<sub>2</sub>O, 4.0 Äquiv.); D) geteilte Zelle, T = 0 °C,  $j = 2.5$  A/cm<sup>2</sup>, LiClO<sub>4</sub> (10.0 Äquiv.), NaHCO<sub>3</sub> (24.0 Äquiv.), H<sub>2</sub>O (40  $\mu$ L = 0.5 Vol%).

In Schema 45 sind die bisher im Arbeitskreis Opatz eingesetzten 3',4',5'-trioxygenierten Laudanosinderivate mit symmetrisch substituiertem Benzylrest aufgelistet. Die Benzyl- und Allyl-geschützten Verbindungen ( $\pm$ )-**168a** bzw. ( $\pm$ )-**145** lieferten zwar die entsprechenden Morphinandienone, letztere konnten aber nicht in ( $\pm$ )-Thebain (( $\pm$ )-**63**) überführt werden. ( $\pm$ )-**168b** sowie ( $\pm$ )-**168d-g** scheiterten bereits an der anodischen Kupplung. Daher wurde entschieden, 3',4',5'-trioxygenierte Laudanosinderivate mit unsymmetrisch substituiertem Benzylrest zu untersuchen. Die Arbeiten hierzu werden im folgenden Unterkapitel vorgestellt.



**Schema 45:** Zusammenfassung der Versuche zur Synthese von ( $\pm$ )-Thebain (( $\pm$ )-**63**) ausgehend von 3',4',5'-trioxygenierten Laudanosinderivaten mit symmetrisch substituiertem Benzylrest.

### 3.1.2 Versuche mit unsymmetrisch substituiertem Benzylrest

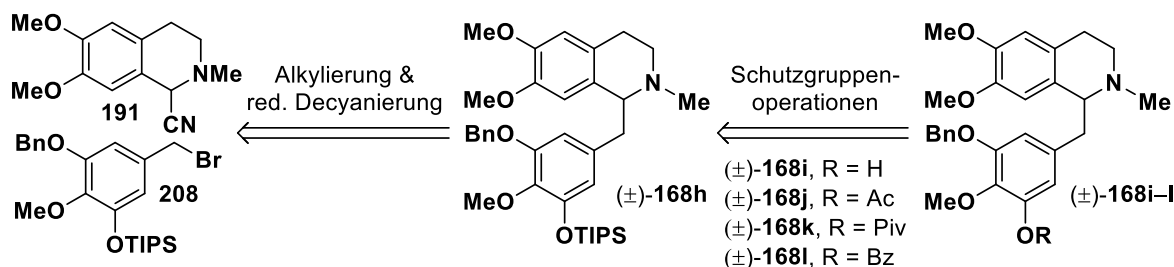
Beim Einsatz 3',4',5'-trioxygenerter Laudanosinderivate mit zwei orthogonalen Schutzgruppen könnten diese im weiteren Syntheseverlauf sequenziell entfernt werden, was angesichts der empfindlichen Intermediate vorteilhaft wäre. Benzylether hatten sich bisher im Bezug auf die Ausbeute bei der anodischen Kupplung als besonders geeignet herausgestellt. Zudem wiesen Vorarbeiten von Brockmeyer<sup>[140]</sup> und Geffe<sup>[134]</sup> darauf hin, dass eine Monodebenzylierung (im Gegensatz zur doppelten Debenzylierung) in Morphinandienonen oder deren Folgeprodukten möglich sein sollte. Letztere wurde beispielsweise bei der versuchten Deblockierung der phenolischen Hydroxylgruppen in ( $\pm$ )-**144** unter ausgewählten Bedingungen beobachtet (siehe Schema 27).<sup>[134]</sup> Daher wurde entschieden, die Kupplung unsymmetrisch substituierter 3',4',5'-trioxygenerter Laudanosinderivate mit einer Benzylether- und einer dazu orthogonalen zweiten Schutzgruppe zu untersuchen. Hierbei sollten vor allem Acetyl-, Pivaloyl-, Benzoyl- sowie

Triisopropylsilyl-Gruppen getestet werden, da diese sich unter besonders milden Bedingungen aus den Morphinandienonen oder späteren Syntheseintermediaten entfernen lassen würden.

Bei Verwendung 3',4',5'-trioxygenerter Laudanosinderivate mit unsymmetrisch substituiertem Benzylrest können zwei verschiedene Morphinandienone erhalten werden, die jedoch beide potenziell in ( $\pm$ )-Thebain (( $\pm$ )-**63**) überführbar sind (**169** bzw. **170** in Schema 33). Allerdings wäre eine möglichst hohe Selektivität zugunsten eines der beiden Regioisomere wünschenswert, da andernfalls beide entweder separat oder simultan weiter umgesetzt werden müssten. Die separate Behandlung wäre mit viel Aufwand verbunden und eine gemeinsame Umsetzung beider Verbindungen würde die Möglichkeit zur sequenziellen Freisetzung der phenolischen Hydroxylgruppen zunichtemachen. So müssten in diesem Fall zunächst beide Schutzgruppen entfernt werden, um die nach der Kupplung erhaltenen Isomere in eine einheitliche Verbindung (**147** in Schema 34) zu überführen. Die Kombination von elektronenreichen Benzylethern und elektronarmen *O*-Acyl-Gruppen sollte zu einer starken elektronischen Differenzierung innerhalb des trioxygenierten Arens führen, was für die Generierung einer möglichst vollständigen Regioselektivität (2' vs. 6') wichtig ist.

#### Synthese der Laudanosinderivate

Die Synthese der 3',4',5'-trioxygenierten Laudanosinderivate mit unsymmetrisch substituiertem Benzylrest sollte ausgehend von  $\alpha$ -Aminonitril **191** sowie Benzylbromid **208** erfolgen, welche selbst wiederum aus Homoveratrylamin (**171**) und Methylgallat (**172**) erhalten werden können (Schema 46). Eine direkte Darstellung der Derivate ( $\pm$ )-**168j-l** durch Alkylierung von **191** mit den entsprechenden Bromiden ist nicht möglich. Deren Herstellung aus Methylgallat (**172**) beinhaltet die Reduktion eines Esters, welche nicht chemoselektiv in Gegenwart von Acetyl-, Pivaloyl- oder Benzoyl-Gruppen erfolgen würde. Der Umweg über ( $\pm$ )-**168h** kann daher nicht vermieden werden.

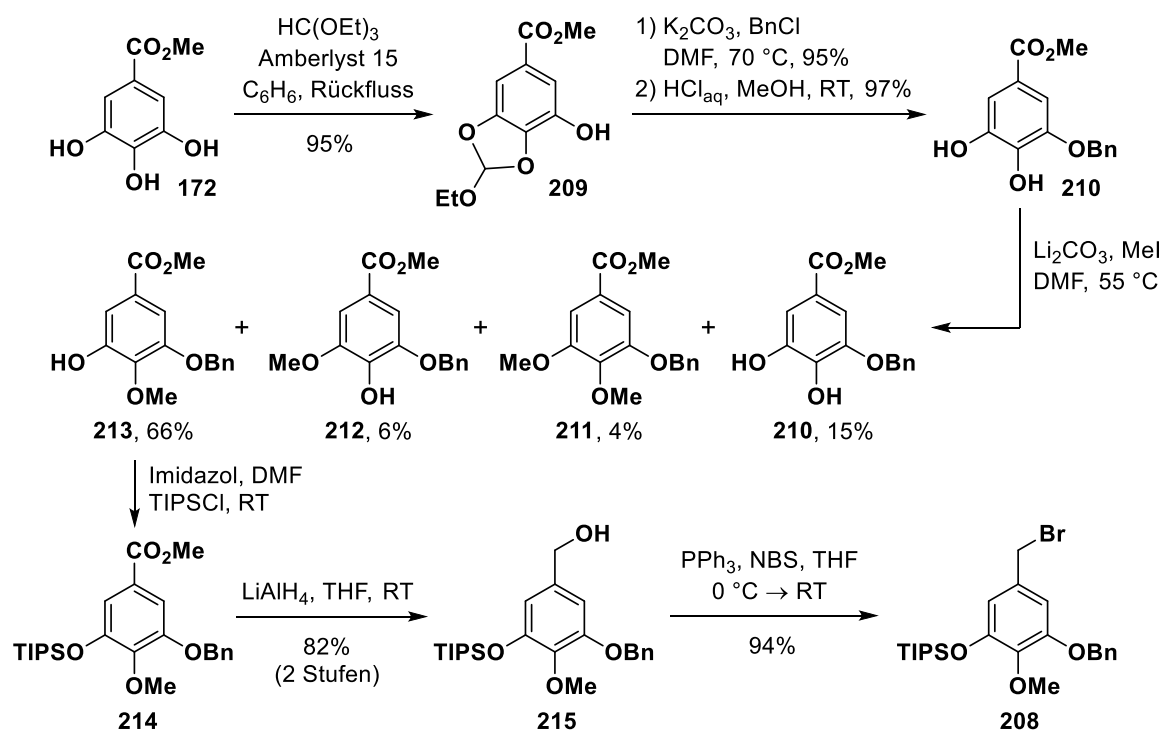


**Schema 46:** Retrosynthetische Betrachtung der geplanten Darstellung 3',4',5'-trioxygenerter Laudanosinderivate mit unsymmetrisch substituiertem Benzylrest.

Die Synthese von Benzylbromid **208** aus Methylgallat (**172**) gelang über Intermediat **213**, welches gemäß einer Vorschrift nach Alam et al. hergestellt wurde (Schema 47).<sup>[213]</sup> Zunächst erfolgte die temporäre Blockierung zweier Hydroxylgruppen durch Reaktion mit

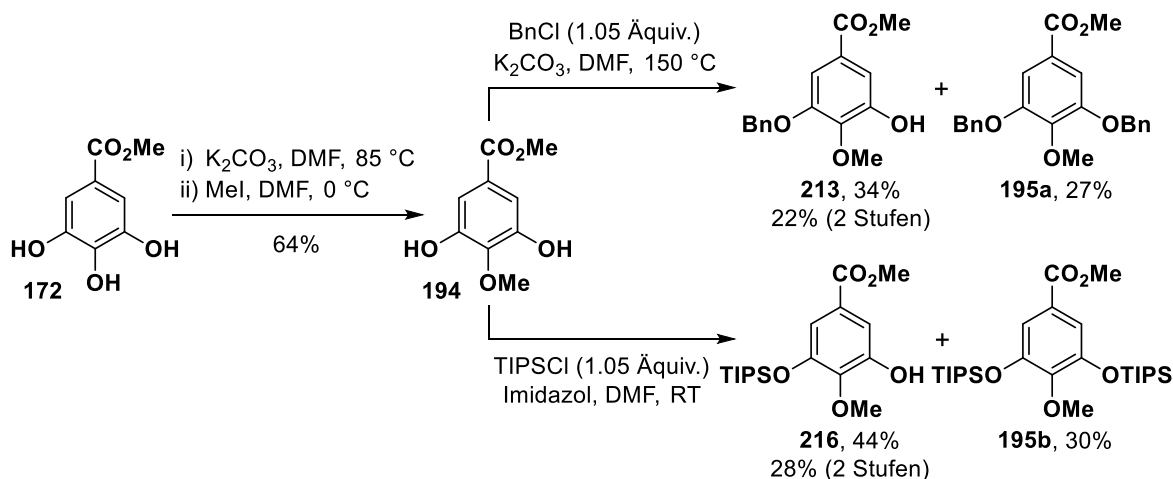
Triethylorthoformiat. Nach Benzylierung, saurer Hydrolyse des Orthoesters und Methylierung der durch den Methyl ester aktivierten *para*-Hydroxylgruppe konnte **213** in 58% Ausbeute über vier Stufen erhalten werden. Für die *O*-Methylierung wurden die von Alam et al. optimierten Bedingungen verwendet. Eine Kontrolle des Reaktionsfortschritts war erforderlich, da es bei hohen Umsätzen von **210** vermehrt zur Bildung des doppelt methylierten Nebenprodukts **211** kam. TIPS-Schätzung der verbliebenen Hydroxylgruppe, Reduktion zum Benzylalkohol und Appel-Halogenierung<sup>[204]</sup> führten zum gewünschten Benzylbromid **208**.

Alternativ wurden kürzere Sequenzen bestehend aus einer initialen *para*-*O*-Methylierung von **172** mit nachfolgender Einführung eines Benzyl- bzw. Triisopropylsilylethers getestet (Schema 48). Auf diese Weise konnten **213** bzw. **216** zwar in nur zwei Stufen, jedoch mit deutlich geringeren Ausbeuten von 22% bzw. 28% erhalten werden. Die Synthese von **213** nach Alam (Schema 47) blieb daher die Methode der Wahl. Sie ließ sich problemlos im Multigramm-Maßstab (15.0 g von **172**) durchführen und führte verlässlich zu hohen Ausbeuten.

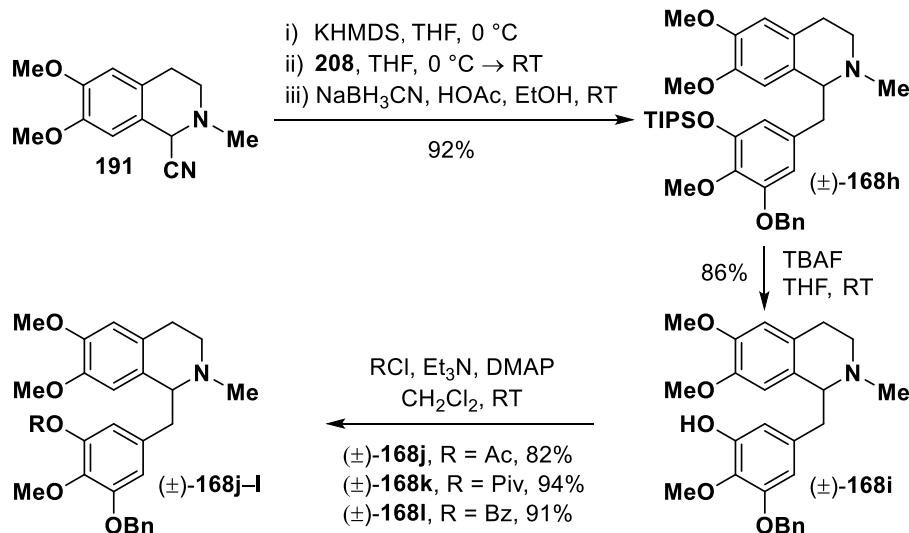


**Schema 47:** Synthese von Benzylbromid **208** ausgehend von Methylgallat (**172**).

Die Synthese der 3',4',5'-trioxygenierten Laudanosinderivate mit unsymmetrisch substituiertem Benzylrest erfolgte analog zur Darstellung von ( $\pm$ )-**168a,b** durch Alkylierung des deprotonierten  $\alpha$ -Aminonitrils **191** mit anschließender reduktiver Decyanierung (Schema 49). Selektive Deblockierung einer phenolischen Hydroxylgruppe in ( $\pm$ )-**168h** durch Behandlung mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) gefolgt von einer Reaktion mit dem entsprechenden Säurechlorid führte zu ( $\pm$ )-**168j-l**.



**Schema 48:** Alternative Synthese von **213** bzw. **216** aus Methylgallat (**172**).



**Schema 49:** Synthese der Laudanosinderivate ( $\pm$ )-**168h-l** ausgehend von  $\alpha$ -Aminonitril **191** und Benzylbromid **208**.

### Anodische Aryl-Aryl-Kupplung

Die Ergebnisse der anodischen Oxidationen von ( $\pm$ )-**168h-l** sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Für Kombinationen von Benzyl- und Acyl- bzw. Triisopropylsilyl-Schutzgruppen verliefen die Kupplungen vollständig 4a-2'-selektiv und die entsprechenden Morphinandienone ( $\pm$ )-**169j-l** konnten in Ausbeuten von 6–43% erhalten werden (Einträge 1–4). Die Ursache dieser erfreulichen Selektivität ist wahrscheinlich das Resultat eines Zusammenspiels sterischer und komplexer elektronischer Ursachen. Dennoch lassen sich die gefundenen Konnektivitäten auch mit Hilfe grundlegender Argumente wie mesomerer Stabilisierung und Größe der Orbitalkoeffizienten deuten. Es handelt sich dabei allerdings um eine starke Vereinfachung, welche dem Zweck dient, eine mechanistische Deutung der Regioselektivität zu ermöglichen.

**Tabelle 6:** Anodische Oxidation der 3',4',5'-trioxygenierten Laudanosinderivate ( $\pm$ )-**168h-I**.

#	R	Ausbeute <sup>†</sup> (%) an ( $\pm$ )- <b>169</b> unter Bedingungen A–C		
		A	B	C
1	Ac (j)	43	36	
2	Piv (k)	37	36	
3	Bz (l)	29	27	
4	TIPS (h)	6	0 <sup>§</sup>	0 <sup>§</sup>
5	H (i)	0 <sup>§</sup>		

**Vorgehen:** Alle Experimente wurden in Teflonzellen durchgeführt (siehe Abbildungen 10 & 11). Eine Lösung des Laudanosinderivats ( $\pm$ )-**168h-I** (75  $\mu$ mol, 1.0 Äquiv.) in MeCN (HPLC-Qualität, 7.5 mL) wurde in der entsprechenden Zelle auf die angegebene Temperatur gebracht, mit den jeweiligen Additiven versetzt und unter den spezifizierten Bedingungen A–C elektrolysiert (eingetauchte Elektrodenoberfläche je 2.0 cm<sup>2</sup>,  $Q = 2.2$  F). Es wurden EtOAc (40 mL) und eine NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 40 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2  $\times$  40 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. <sup>†</sup>Ausbeute nach chromatographischer Reinigung. <sup>§</sup>Produkt weder per HPLC-MS noch per <sup>1</sup>H-NMR detektierbar. Es sind: A) ungeteilte Zelle, T = –20 °C,  $j = 2.5$  mA/cm<sup>2</sup>, HBF<sub>4</sub> (48% in H<sub>2</sub>O, 4.0 Äquiv.); B) geteilte Zelle, T = 0 °C,  $j = 2.5$  mA/cm<sup>2</sup>, HBF<sub>4</sub> (48% in H<sub>2</sub>O, 4.0 Äquiv.); C) geteilte Zelle, T = 0 °C,  $j = 2.5$  mA/cm<sup>2</sup>, LiClO<sub>4</sub> (10.0 Äquiv.), NaHCO<sub>3</sub> (24.0 Äquiv.), H<sub>2</sub>O (40  $\mu$ L = 0.5 Vol%).

Aufgrund mesomerer Effekte finden elektrophile Transformationen an oxygenierten Arenen stets in *ortho*- und *para*-Position zur Hydroxyl- oder Alkoxygruppe statt. Sterische Abschirmung und induktive Deaktivierung der *ortho*-Positionen führen im Allgemeinen zu *para*-selektiven Reaktionsverläufen.<sup>[214]</sup> Diesbezüglich folgt die 4a-Selektivität der anodischen Kupplung von Laudanosin (**198**) und seinen 3',4',5'-trioxygenierten Derivaten **168** den theoretischen Erwartungen für eine HOMO-kontrollierte Reaktion oxygenierter Arene mit Elektrophilen (in diesem Fall einem Aryl-Radikalkation). Die Reaktivität der anderen *para*-Position (C8a) ist durch den induktiven Effekt des protonierten Stickstoffatoms abgeschwächt. In einer dehydrierenden Aryl–Aryl-Kupplung sollte das Radikalkation an der Position angegriffen werden, in welcher der Radikalcharakter oder die positive Ladung am stärksten ausgeprägt sind (siehe Schemata 1 & 43). Für das Aryl-Radikalkation eines oxygenierten Arens wird die Reaktion daher bevorzugt in *para*-Position zum Sauerstoffsubstituenten erfolgen. Bei den hier vorgestellten anodischen intramolekularen Kupplungen kann die initiale Oxidation des di- bzw. trioxygenierten aromatischen Rings (Benzylrest) angenommen werden.<sup>[187]</sup> Für Laudanosin (**198**) wird das resultierende Aryl-Radikalkation in der einzigen freien *para*-Position



angegriffen und die Reaktion verläuft daher 4a-6'-selektiv. Bei den 3',4',5'-trioxygenierten Laudanosin-derivaten **168** gibt es im Aryl-Radikalkation zwei geeignete *para*-Positionen (2' und 6'). Eine elektronische Differenzierung zwischen diesen beiden wird durch die Kombination unterschiedlicher Schutzgruppen ermöglicht. So ist der mesomere Effekt des Benzylethers wesentlich stärker als der einer *O*-Acyl-Gruppe und daher werden Radikalcharakter und positive Ladung in seiner *para*-Position deutlicher ausgeprägt sein. Die selektive Positionierung des elektronenreichen Silylethers *ortho*- und nicht *para*- zur neu geknüpften Bindung in ( $\pm$ )-**169h** überrascht zunächst aus elektronischen sowie sterischen Gründen. Aber gerade der enorme sterische Anspruch der Triisopropylsilyl-Schutzgruppe sollte eine Torsion um die  $C_{Ar}-O$ -Bindung erzwingen, welche die effiziente Überlappung eines freien Elektronenpaares des Sauerstoffatoms mit dem  $\pi$ -System des Arens verhindert. Daher entspricht die *para*-Positionierung des Benzylethers auch in diesem Fall den theoretischen Erwartungen.

Da Laudanosin-derivat ( $\pm$ )-**168j** im Rahmen der ersten Testreaktionen die höchste Ausbeute des entsprechenden Morphinandienons ( $\pm$ )-**169j** lieferte (Tabelle 6, Eintrag 1, 43%), wurde eine sorgfältige Optimierung seiner anodischen Oxidation im präparativen Maßstab (0.75 mmol = 369 mg) vorgenommen (Tabelle 7). Unter optimierten Bedingungen konnte ( $\pm$ )-**169j** in 62% Ausbeute selektiv erhalten werden (Eintrag 6). Außer Acetonitril als Lösungsmittel und einer kleinen Menge an wässriger Tetrafluorborsäure werden keine Reagenzien benötigt. Ferner ist die Reaktion aufgrund der Durchführung in einer ungeteilten Zelle bei konstanter Stromstärke operativ einfach. Die Kupplung ist gut reproduzierbar und eine Serie von zehn präparativen Elektrolysen ergab eine durchschnittliche Ausbeute von 57%.

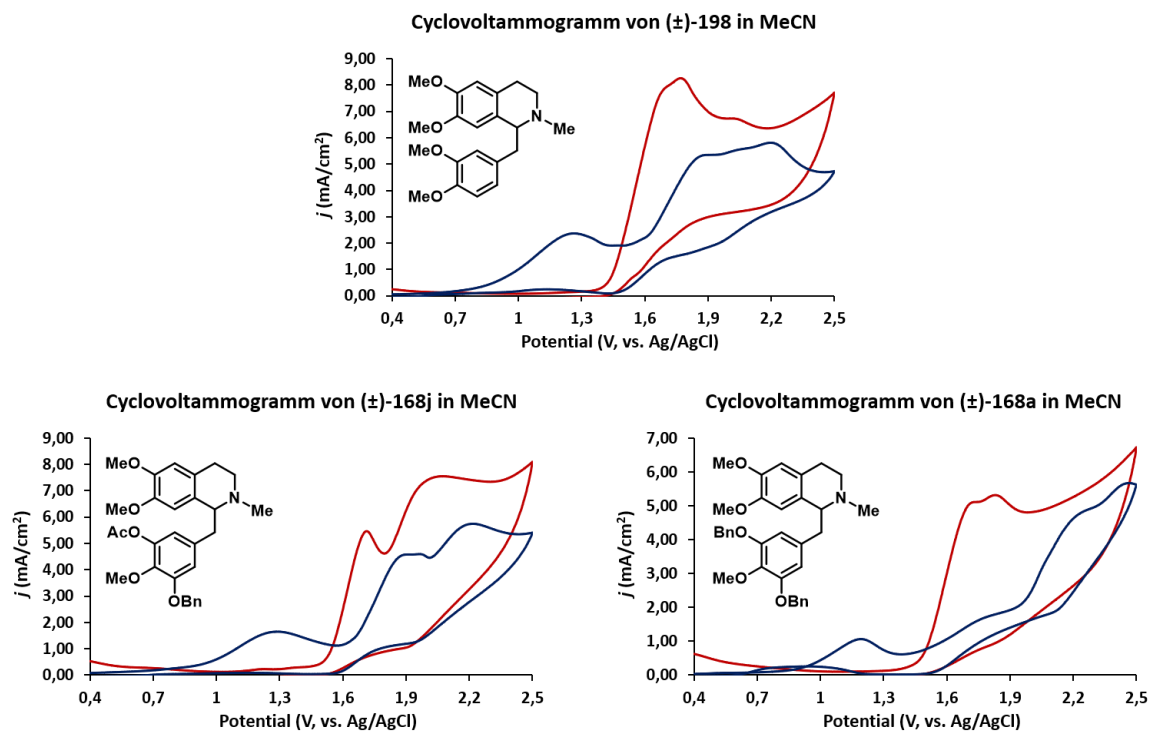
Unterstützt durch [REDACTED] wurde die Oxidation dreier repräsentativer Laudanosin-derivate cyclovoltammetrisch untersucht (Abbildung 1). Alle Cyclovoltammogramme wurden bei Raumtemperatur (22 °C) mit entgasten Lösungen des jeweiligen Substrats ( $c = 0.01 \text{ mol/L}$ ) in Acetonitril (HPLC-Qualität) unter Verwendung von Tetrabutylammoniumtetrafluorborat ( $c = 0.01 \text{ mol/L}$ ) oder Tetrafluorborsäure (48% in  $H_2O$ , 0.04 mol/L) als Elektrolyt durchgeführt. In Abwesenheit der Säure ist ein breiter Peak ab circa 0.8–0.9 V (Ag/AgCl) zu sehen, welcher auf die Oxidation des Amins zurückführbar ist. Dessen Verschwinden bei Verwendung von Tetrafluorborsäure belegt, dass der Stickstoff durch Protonierung vollständig geschützt ist. Auf diese Weise wird die Oxidation des elektronenreichen Arens bei wesentlich höheren Potentialen (ab circa 1.4 V, Ag/AgCl) ermöglicht. Diese Ergebnisse stimmen mit Berichten von Brockmeyer überein, welcher ebenfalls eine Vermeidung der *N*-Oxidation durch Protonierung beschrieb.<sup>[140]</sup> Wie in Schema **43** gezeigt, kann die homolytische C–C-Bindungsspaltung vermutlich auch aus dem Aryl-Radikalkation heraus erfolgen. Da letzterem im Gegensatz zum Amin-Radikalkation jedoch auch der produktive Pfad der Aryl–Aryl-Kupplung offensteht, ist diese Nebenreaktion sicherlich geringer ausgeprägt. Die im sauren Medium erhaltenen Ausbeuten sind daher deutlich höher als die unter Verwendung des basischen Elektrolyten (Tabelle 5, Eintrag 1).

**Tabelle 7:** Optimierung der intramolekularen Kupplung von ( $\pm$ )-**168j** im präparativen Maßstab.

#	T (°C)	<i>j</i> (mA/cm <sup>2</sup> )	<i>z</i>	HBF <sub>4</sub> (Äquiv.)	<i>c</i> (mol/L)	Ausbeute <sup>†</sup>
1	-20	2.0	2.2	4.0	0.010	48
2	0	2.0	2.2	4.0	0.010	56
3	20	2.0	2.2	4.0	0.010	51
4	0	2.5	2.2	4.0	0.010	52
5	0	2.0	2.2	4.0	0.010	55
6	0	1.5	2.2	4.0	0.010	62
7	0	1.0	2.2	4.0	0.010	56
8	0	1.5	1.8	4.0	0.010	51
9	0	1.5	2.0	4.0	0.010	56
10	0	1.5	2.2	4.0	0.010	58
11	0	1.5	2.2	6.0	0.010	59
12	0	1.5	2.2	4.0	0.005	44
13	0	1.5	2.2	4.0	0.015	52

**Vorgehen:** Alle Experimente wurden in einer ungeteilten Glaszelle durchgeführt (siehe Abbildung 12). Eine Lösung von ( $\pm$ )-**168j** (0.75 mmol, 1.0 Äquiv.) in MeCN (HPLC-Qualität) wurde im Reaktionsgefäß auf die entsprechende Temperatur gebracht und nach Zugabe von HBF<sub>4</sub> (48% in H<sub>2</sub>O) unter den spezifizierten Bedingungen (eingetauchte Elektrodenoberfläche je 13.3 cm<sup>2</sup> oder 15.0 cm<sup>2</sup>) elektrolysiert. Es wurden EtOAc (100 mL) und eine NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 150 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 × 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. <sup>†</sup>Ausbeute nach chromatographischer Reinigung.

Wie Miller 1974 am Beispiel von 5'-Methoxyaudanosin (( $\pm$ )-**132**) demonstrierte, liefern 3',4',5'-trioxygenierte Laudanosinderivate niedrigere Ausbeuten an Morphinandienonen, als die vergleichbaren 3',4'-dioxigenierten Verbindungen (siehe Schema 24).<sup>[142]</sup> Als mögliche Ursache hierfür kommt eine stärker ausgeprägte Überoxidation der bereits gebildeten Produkte in Frage, welche mit einer Oligomerisierung einhergehen könnte. In Tabelle 8 sind Ausbeuten an Morphinandienon ( $\pm$ )-**169j** und Mengen an zurückgewonnenem Edukt für die anodische intramolekulare Kupplung von ( $\pm$ )-**168j** gegenübergestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass nicht der Umsatz, sondern die auftretenden Neben- bzw. Folgereaktionen zur Limitierung der Ausbeute auf circa 60% führen.



**Abbildung 1:** Cyclovoltammogramme von Laudanosin (**198**) und dessen 3',4',5'-trioxygenierten Derivaten **168a** sowie **168j**. Bedingungen: 0.01 mol/L Substrat in Acetonitril (5.0 mL) mit 0.01 mol/L  $\text{Bu}_4\text{NBF}_4$  (blau) oder 0.04 mol/L  $\text{HBF}_4$  (rot), Lösungen mit Hilfe eines Argonstroms unmittelbar vor der Messung entgast (5 min), Arbeitselektrode: Platin-Tip-Elektrode ( $\varnothing = 2$  mm), Gegenelektrode: Glaskohlenstoff-Stab, Referenzelektrode: Ag/AgCl in einer ges. ethanolischen LiCl-Lösung, Messgeschwindigkeit: 100 mV/s.

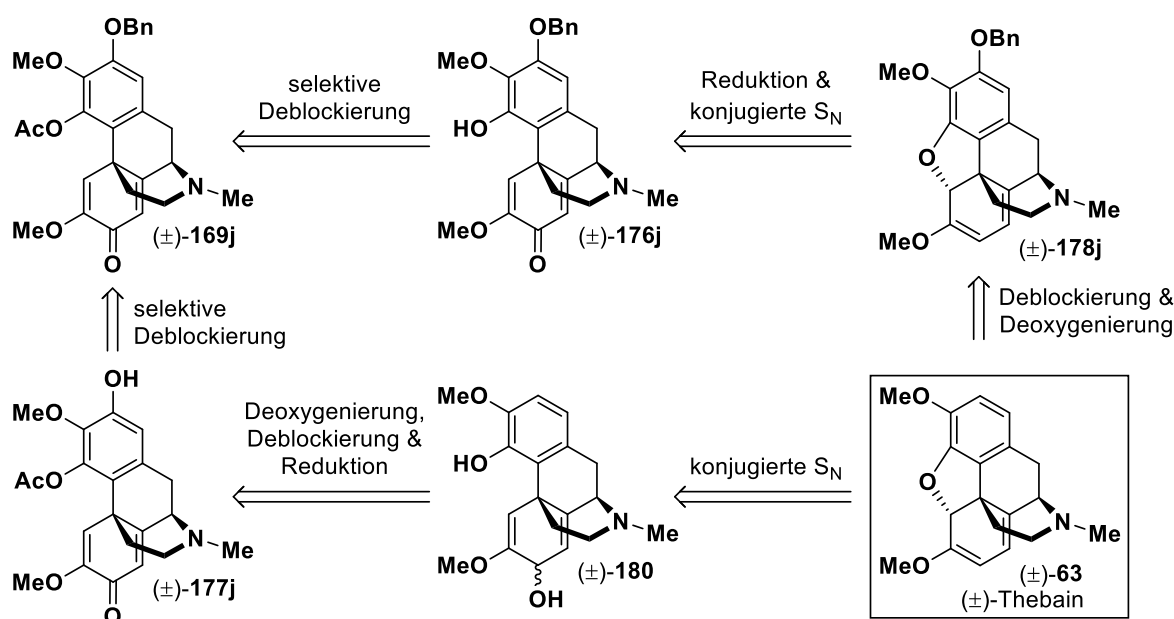
**Tabelle 8:** Ausbeute an (±)-**169j** und Menge an zurückgewonnenem Edukt für die anodische Oxidation von (±)-**168j** unter optimierten Bedingungen.

#	z	Ausbeute <sup>†</sup> an (±)- <b>169j</b> (%)	Zurückgewonnenes <sup>†</sup> (±)- <b>168j</b> (%)	Verlust <sup>§</sup> durch Folge- & Nebenreaktionen (%)
1	1.8	51	19	30
2	2.0	56	12	32
3	2.2	58	5	37

Vorgehen, Ansatzgröße und Aufarbeitung analog zu Tabelle 7, Einträge 8–10. <sup>†</sup>Ausbeute an (±)-**169j** bzw. zurückgewonnene Menge an (±)-**168j** nach chromatographischer Reinigung. <sup>§</sup>Verlust an (±)-**168j** (%) = 100% – [zurückgewonnene Menge an (±)-**168j** (%)] – [Ausbeute an (±)-**169j** (%)].

Synthese von racemischem Thebain

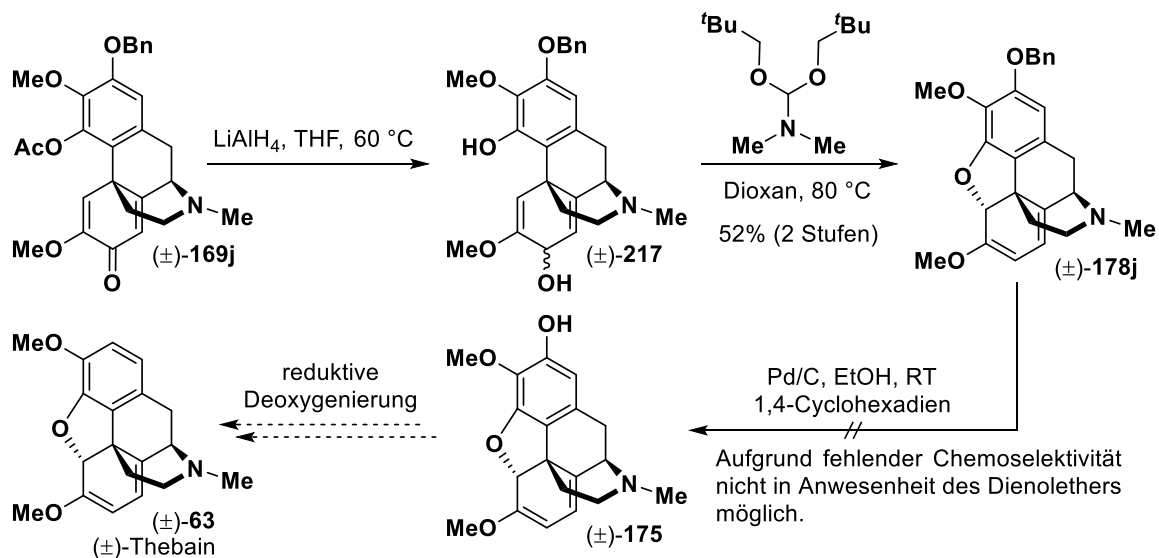
Eine retrosynthetische Betrachtung der geplanten Darstellung von ( $\pm$ )-Thebain (( $\pm$ )-**63**) aus Morphinandienon (( $\pm$ )-**169j**) ist in Schema 50 gezeigt. Abhängig davon, welche der beiden phenolischen Hydroxylgruppen zuerst deblockiert wird, variiert die Reihenfolge der sich anschließenden Sequenz aus Carbonylreduktion, konjugierter nukleophiler Substitution, zweiter Deblockierung und Deoxygenierung. Ein wichtiger Unterschied zwischen beiden Routen ist der Zeitpunkt von Debenzylierung sowie Deoxygenierung, welche angesichts der dafür notwendigen reduktiven Bedingungen und der diesbezüglich empfindlichen Doppelbindungen im C-Ring zwei besondere Herausforderung darstellen.



**Schema 50:** Retrosynthetische Betrachtung der geplanten Synthese von racemischem Thebain (( $\pm$ )-**63**) aus Morphinandienon (( $\pm$ )-**169j**).

Zunächst wurde die Route über eine initiale Deacetylierung von (( $\pm$ )-**169j**) erprobt, bei welcher Debenzylierung und Deoxygenierung erst nach der konjugierten nukleophilen Substitution erfolgen sollten (Schema 51). Die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid führte zur Deblockierung einer phenolischen Hydroxylgruppe mit gleichzeitiger Carbonylreduktion. Anschließend wurde (( $\pm$ )-**217**) mit Hilfe einer konjugierten nukleophilen Substitution in 2-(Benzyloxy)thebain (( $\pm$ )-**178j**) überführt, wobei die Aktivierung des allylischen Alkohols mit *N,N*-Dimethylformamidineopentylacetal gelang.<sup>[132]</sup> Vorarbeiten von Geffe bezüglich der Debenzylierung von (( $\pm$ )-**144**) hatten gezeigt, dass eine Transferhydrierung an Palladium auf Aktivkohle mit 1,4-Cyclohexadien in Ethanol nicht zu einer Reduktion der Doppelbindungen im C-Ring führt (siehe Schema 27).<sup>[134]</sup> Es wurde eine chemoselektive Monodebenzylierung beschrieben, die zwar bei (( $\pm$ )-**144**) wenig zielführend war, sich jedoch für (( $\pm$ )-**178j**) in besonderem Maße eignen würde. Leider war das Protokoll aufgrund der Empfindlichkeit des Dienolethers

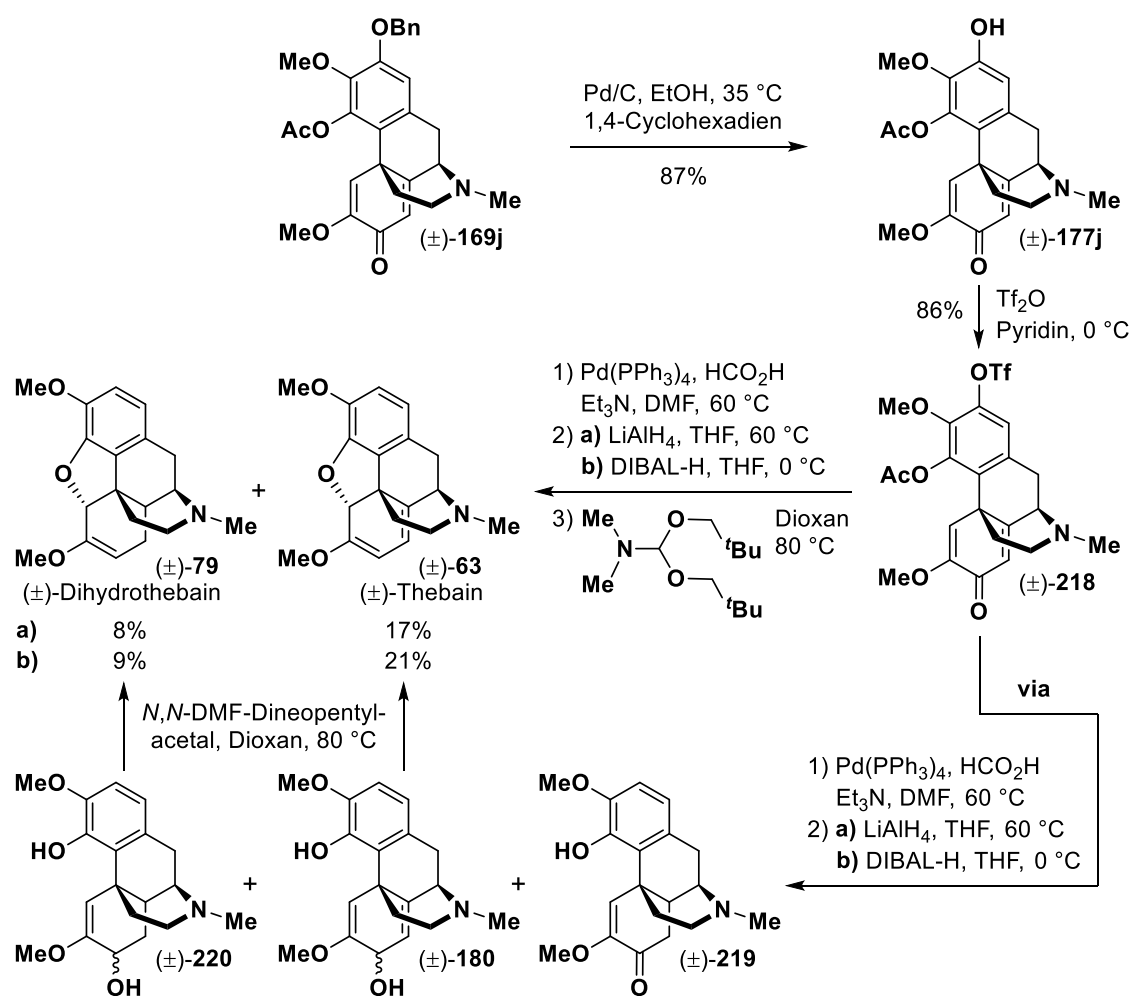
nicht auf ( $\pm$ )-**178j** übertragbar und es kam stets zur Reduktion einer oder beider Doppelbindungen im C-Ring. Angesichts dieses ernüchternden Ergebnisses erschien zudem fraglich, ob die nach der Debenzylierung notwendige reduktive Deoxygenierung von ( $\pm$ )-2-Hydroxythebain (( $\pm$ )-**175**) überhaupt realisierbar sein würde. Aufgrund der geringen Erfolgsaussichten wurde diese Route nicht weiterverfolgt. Ansonsten hätte insbesondere die Carbonylreduktion noch Spielraum für Optimierung geboten, weil es hierbei zum teilweisen Verlust der  $\Delta^8$ -Doppelbindung durch 1,4-Reduktion kam.



**Schema 51:** Versuch zur Synthese von ( $\pm$ )-Thebain (( $\pm$ )-**63**) über eine Sequenz mit später Debenzylierung und Deoxygenierung.

Da die Empfindlichkeit des im Zuge der konjugierten nukleophilen Substitution aufgebauten Dienolethers weder Debenzylierung noch Deoxygenierung zuließ, sollte dieses problematische Strukturmotiv in der neuen Sequenz erst im letzten Syntheseschritt eingeführt werden (Schema 52). Die Route startete mit der Debenzylierung von ( $\pm$ )-**169j** durch Transferhydrierung an Palladium auf Aktivkohle mit 1,4-Cyclohexadien in Ethanol. Dabei wurde wiederholt beobachtet, dass die Reaktion an vergleichsweise kalten Tagen nicht stattfand. Bei einer Temperatur von 35 °C erwies sie sich jedoch als gut reproduzierbar und lieferte das gewünschte Produkt ( $\pm$ )-**177j** stets in hohen Ausbeuten. Nach Aktivierung der phenolischen Hydroxylgruppe als Triflat erfolgte die reduktive Deoxygenierung in Anlehnung an Arbeiten von Node<sup>[215]</sup> und Geffe<sup>[134, 197]</sup> mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium unter Verwendung des Azeotrops von Ameisensäure und Triethylamin (5:2, V:V) als Reduktionsmittel.<sup>[216-218]</sup> Da auch diese Reaktion bei Raumtemperatur nicht ablief, wurde sie bei 60 °C durchgeführt. Hierbei war eine regelmäßige Kontrolle via HPLC-MS notwendig, weil es bei erschöpfenden Reaktionszeiten zur Reduktion einer Doppelbindung im C-Ring kam. Unter den Bedingungen trat zudem bereits eine Deacetylierung auf, welche jedoch nur unvollständig ablief und daher im Anschluss komplettiert werden musste. Letzteres geschah im Zuge der ohnehin notwendigen

Carbonylreduktion mit Lithium- oder Diisobutylaluminiumhydrid (Schema 52). Allerdings führte diese teilweise zum Verlust der  $\Delta^8$ -Doppelbindung durch 1,4-Reduktion, weshalb ein Gemisch aus ( $\pm$ )-**180**, ( $\pm$ )-**219** sowie ( $\pm$ )-**220** erhalten wurde. Dessen Behandlung mit *N,N*-Dimethylformamidineopentylacetal lieferte deshalb sowohl ( $\pm$ )-Thebain (( $\pm$ )-**63**) als auch ( $\pm$ )-Dihydrothebain (( $\pm$ )-**79**). Da keine betäubungsmittelrechtliche Genehmigung für ( $\pm$ )-**79** vorlag, durfte dieses nicht isoliert werden. Die Bestimmung der Ausbeute erfolgte aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der chromatographisch gereinigten Mischung von ( $\pm$ )-**79** und ( $\pm$ )-**63**, welche im Anschluss entsorgt wurde.

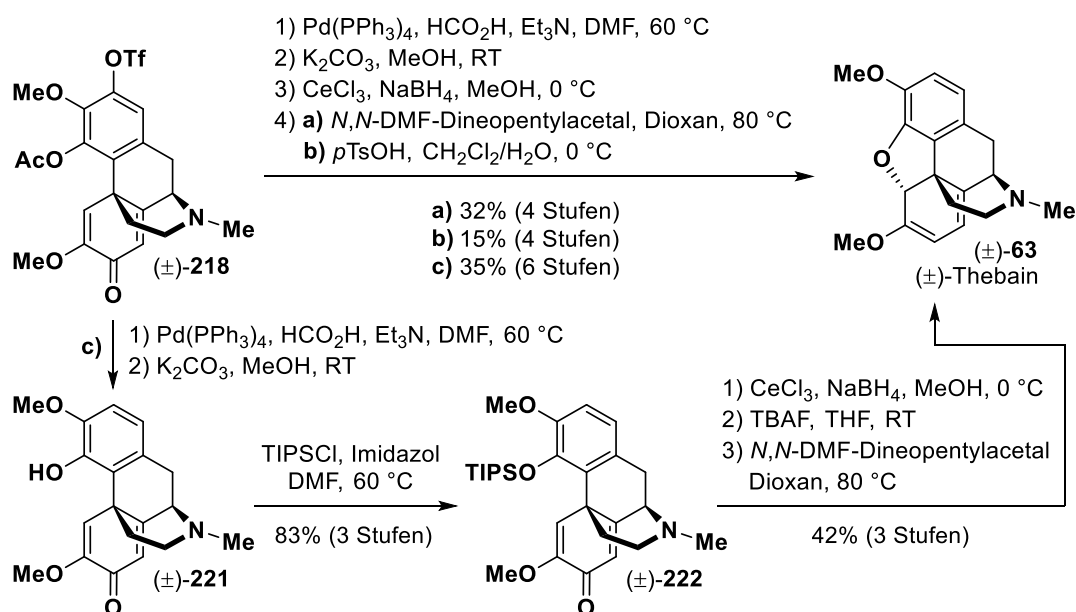


**Schema 52:** Synthese von ( $\pm$ )-Thebain (( $\pm$ )-**63**) und ( $\pm$ )-Dihydrothebain (( $\pm$ )-**79**) ausgehend von Morphinandienon (( $\pm$ )-**169j**).

Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Vermeidung der 1,4-Reduktion zu einer erheblichen Ausbeutesteigerung führen könnte. Daher wurde eine vierstufige Sequenz aus Deoxygenierung, Deacetylierung, *Luche-Reduktion*<sup>[219-221]</sup> und konjugierter nukleophiler Substitution getestet (Schema 53). Diese erlaubte einen selektiven Zugang zu ( $\pm$ )-Thebain (( $\pm$ )-**63**) mit einer deutlich erhöhten Ausbeute von 32% über vier Stufen (entspricht durchschnittlich 75% pro Stufe). Um Anhaltspunkte bezüglich der Ausbeuteverteilung auf die jeweiligen Transformationen zu

bekommen, wurde auch ein mehrstufiges Verfahren untersucht (Schema 53). Nach reduktiver Deoxygenierung, Deacetylierung und Blockierung der phenolischen Hydroxylgruppe als Triisopropylsilylether konnte ( $\pm$ )-**222** mit einer Ausbeute von 83% über drei Stufen erhalten werden. Die Bildung des Silylethers war notwendig, da eine Reinigung von ( $\pm$ )-**221** nicht gelang. Die anschließende Sequenz aus Carbonylreduktion, Deblockierung und konjugierter nukleophiler Substitution lieferte ( $\pm$ )-Thebain (( $\pm$ )-**63**) in 42% Ausbeute über drei Stufen. Somit konnte belegt werden, dass die Gesamtausbeute nicht durch die ursprünglich als besonders herausfordernd eingestufte Deoxygenierung des Triflats ( $\pm$ )-**218** limitiert wurde.

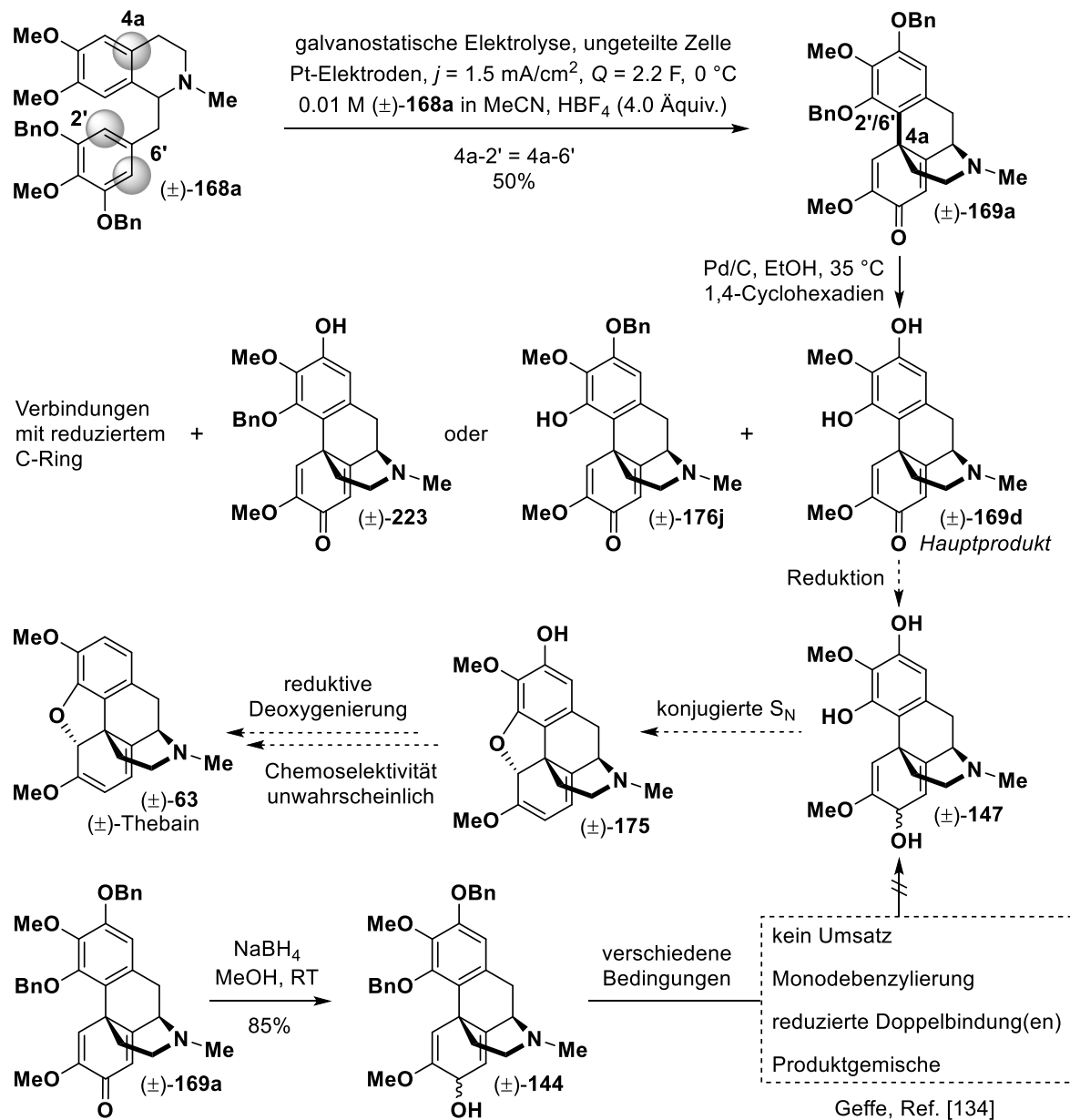
Aufgrund ihres chemoselektiven Verlaufs unter Erhalt der Doppelbindungen im C-Ring wurde entschieden, an der *Luche-Reduktion*<sup>[219-221]</sup> festzuhalten. Als einzige Möglichkeit zur weiteren Ausbeutesteigerung blieb daher eine Optimierung der konjugierten nukleophilen Substitution. Letztere kann in vergleichbaren Verbindungen auch sauer katalysiert werden, was unlängst durch Inoue et al. in einer Totalsynthese von (-)-Morphin ((-)-**67**) demonstriert wurde.<sup>[222]</sup> Versuche zur Realisierung dieser Transformation unter an Inoue angelehnten Bedingungen führten jedoch zu einer deutlich niedrigeren Ausbeute (Schema 53, 15% über vier Stufen). Die Aktivierung des Allylkohols in ( $\pm$ )-**180** nach der von White und Rice gemeinsam etablierten Methode mit *N,N*-Dimethylformamidineopentylacetal blieb daher das Mittel der Wahl.<sup>[132]</sup>



Schema 53: Synthese von ( $\pm$ )-Thebain (( $\pm$ )-**63**) ausgehend von Triflat ( $\pm$ )-**218**.

Angesichts der hohen Ausbeute bei der Debenzylierung von ( $\pm$ )-**169j** (Schema 52) stellte sich abschließend die Frage, ob eine Deblockierung der Schutzgruppen in ( $\pm$ )-**169a** ebenfalls möglich wäre (Schema 54). Geffe hatte zuvor vergeblich versucht, eine doppelte Debenzylierung von ( $\pm$ )-**144** zu realisieren.<sup>[134]</sup> Die Transferhydrierung von ( $\pm$ )-**169a** an Palladium auf Aktivkohle mit 1,4-Cyclohexadien in Ethanol führte hingegen zum gewünschten Produkt ( $\pm$ )-**169d**.

Allerdings musste die Reaktion trotz eines unvollständigen Umsatzes abgebrochen werden, da die Reduktion einer Doppelbindung im C-Ring ausreichend schnell war, um mit der zweiten Debenzylierung konkurrieren zu können. Es wurden stets Gemische aus ( $\pm$ )-**169d**, ( $\pm$ )-**176j** oder ( $\pm$ )-**223** und Verbindungen mit reduziertem C-Ring erhalten.



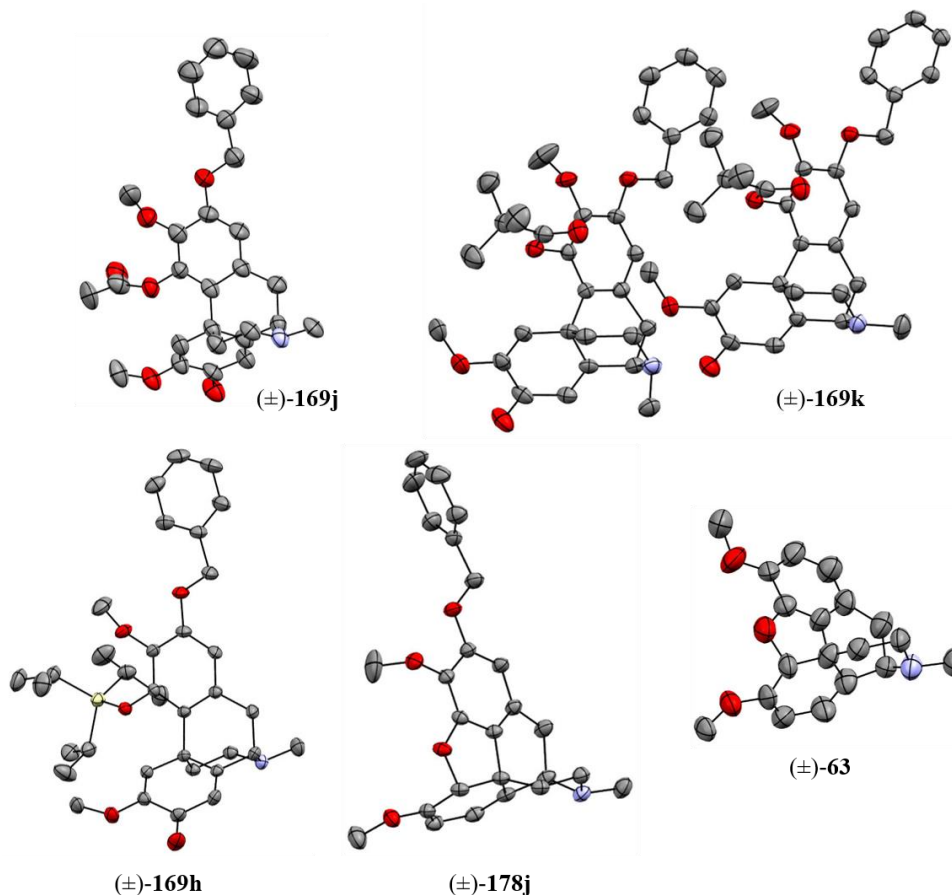
**Schema 54:** Kritische Betrachtung der hypothetischen Synthese von ( $\pm$ )-Thebain (( $\pm$ )-**63**) aus ( $\pm$ )-**169a** unter Berücksichtigung der in diesem Unterkapitel gewonnenen Erkenntnisse bezüglich der Empfindlichkeit des Dienolethers.

Allgemein haben die Ergebnisse dieses Unterkapitels gezeigt, dass eine Syntheseroute über 3',4',5'-trioxygenierte Laudanosinderivate mit symmetrisch substituiertem Benzylrest rückblickend wenig erfolgversprechend ist. So muss in diesen Fällen die konjugierte nukleophile Substitution zum Aufbau des Dienolethers vor der reduktiven Deoxygenierung erfolgen (siehe



Schema 34). Die im Rahmen der Arbeiten mit ( $\pm$ )-**169j** gesammelten Erfahrungen legen jedoch nahe, dass letztere nicht chemoselektiv neben einem Dienolether gelingen kann.

Für einige Schlüsselverbindungen konnten Molekülstrukturen im Festkörper durch Kristallstrukturanalysen erhalten werden (Abbildung 2). Kristallographische Informationen und die zugehörigen CCDC-Nummern sind in Tabelle 18 aufgelistet (siehe Kapitel 7.2).

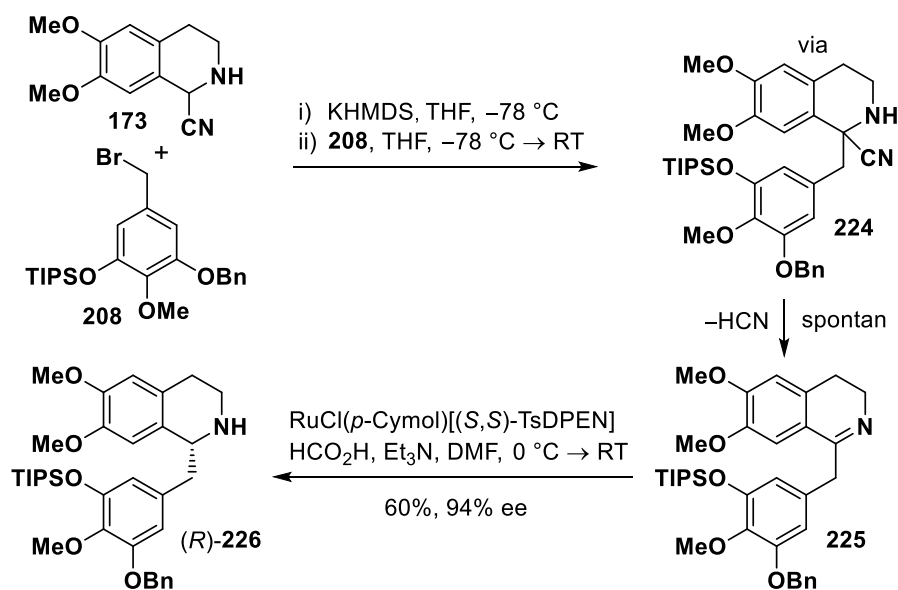


**Abbildung 2:** Molekülstrukturen ausgewählter Schlüsselverbindungen im Festkörper (ORTEP, Ellipsoide mit 50% Wahrscheinlichkeit, C: grau, O: rot, N: blau, Si: elfenbein). Für kristallographische Informationen und CCDC-Nummern siehe Tabelle 18 (Kapitel 7.2).

### Totalsynthese von (–)-Thebain

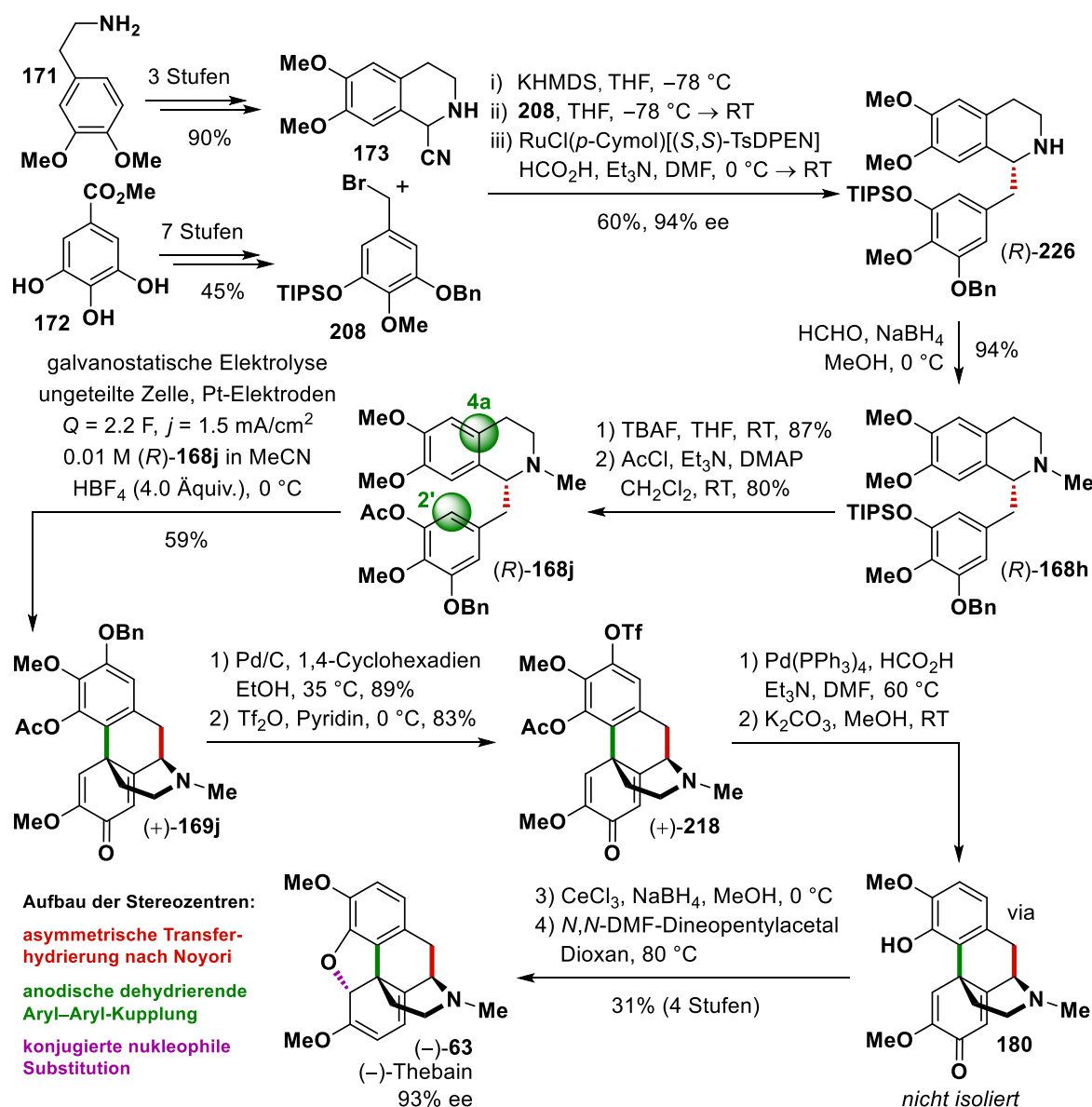
Abschließend sollte die entwickelte Synthese von ( $\pm$ )-Thebain (( $\pm$ )-**63**) auf die Darstellung des natürlich vorkommenden Enantiomers (–)-**63** übertragen werden. Hierzu war der stereoselektive Aufbau des 3',4',5'-trioxygenierten 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins (*R*)-**226** notwendig. Letzteres konnte ausgehend von  $\alpha$ -Aminonitril **173** durch Deprotonierung, Alkylierung mit Benzylbromid **208** sowie asymmetrische Transferhydrierung des intermediären Imins **225** nach Noyori<sup>[223]</sup> erhalten werden (Schema 55).<sup>[194, 196]</sup> Aufgrund der erheblichen Oxidationsempfindlichkeit dieses Imins musste dessen extractive Reinigung mit entgasten Lösungsmitteln und Waschlösungen durchgeführt werden. Für die anschließende Transferhydrierung wurde ein

bewährtes Protokoll nach Geffe übernommen.<sup>[134]</sup> Aufbauend auf Vorarbeiten von Meuzelaar et al.<sup>[224]</sup> hatte dieser eine ausführliche Optimierung der asymmetrischen Transferhydrierung eines strukturell mit **225** verwandten, 3',4',5'-trioxygenierten Imins durchgeführt. Zum Erhalt hoher Enantiomerenüberschüsse war es notwendig, die Reaktion bei tiefen Temperaturen (0 °C) durchzuführen, das Reduktionsmittel (Ameisensäure/Triethylamin 5:2, V:V) langsam zuzugeben und das gebildete Kohlenstoffdioxid durch einen moderaten Argonstrom kontinuierlich auszutreiben.<sup>[134]</sup>



**Schema 55:** Synthese von (R)-**226** durch Alkylierung des  $\alpha$ -Aminonitrils **173** mit Benzylbromid **208** und anschließende asymmetrische Transferhydrierung des Imins **225** nach Noyori.<sup>[134, 223]</sup>

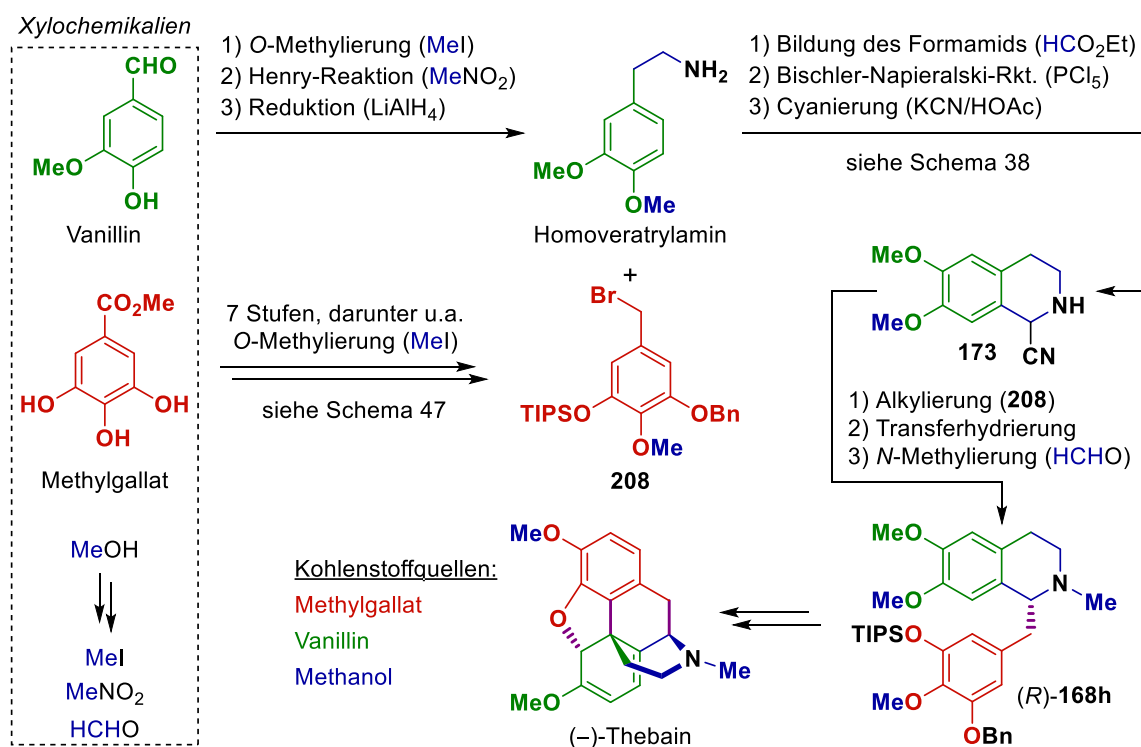
Die vollständige Synthese von (–)-Thebain ((–)-**63**) ist in Schema 56 gezeigt. Ausgehend von Methylgallat (**172**) sowie Homoveratrylamin (**171**) konnten Benzylbromid **208** und  $\alpha$ -Aminonitril **173** mit Hilfe einiger Standardoperationen erhalten werden (siehe Schemata 38 & 47). Die stereoselektive Darstellung von (R)-**226** gelang in einer Sequenz aus Deprotonierung, Alkylierung und asymmetrischer Transferhydrierung des intermediär gebildeten Imins nach Noyori<sup>[223]</sup> (entsprechend Schema 55).<sup>[134]</sup> *N*-Methylierung durch reduktive Aminierung, Spaltung des Silylethers und Acetylierung der phenolischen Hydroxylgruppe führten zum 3',4',5'-trioxygenierten Laudanosinderivat (R)-**168j**. Dessen anodische dehydrierende Aryl–Aryl-Kupplung erfolgte vollständig regio- sowie diastereoselektiv und ermöglichte einen raschen Zugang zu Morphinandienon (+)-**169j**. Eine Transferhydrierung an Palladium auf Aktivkohle mit 1,4-Cyclohexadien in Ethanol ermöglichte die selektive Debenzylierung unter Erhalt der Doppelbindungen im C-Ring. Die anschließende Deoxygenierung gelang über eine Transferhydrierung des zuvor hergestellten Triflats (+)-**218** mit Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium und Triethylammoniumformiat. Nach Deacetylierung, selektiver 1,2-Reduktion des Enons unter *Luche-Bedingungen*<sup>[219-221]</sup> und konjugierter nukleophiler Substitution wurde (–)-Thebain ((–)-**63**) erhalten.



**Schema 56:** Totalsynthese von (-)-Thebain ((-)-**63**) ausgehend von Homoveratrylamin (**171**) und Methylgallat (**172**). Die Darstellung von **173** sowie **208** erfolgte wie in Schema 38 bzw. 47 beschrieben.

Fast 50 Jahre nach Millers wegweisenden Berichten<sup>[135]</sup> bezüglich der anodischen Kupplung von Laudanosinderivaten konnte im Rahmen dieser Dissertation die erste elektrochemische Thebainsynthese entwickelt werden. Mit Homoveratrylamin (**171**) sowie Methylgallat (**172**) basiert sie auf kostengünstigen und natürlich vorkommenden Startchemikalien. Ihr Schlüsselschritt ist die anodische Kupplung des 3',4',5'-trioxygenierten Laudanosinderivats **(R)-168j**. Letztere erfolgte vollständig regio- sowie diastereoselektiv und stellt ein Analogon der im Schlafmohn enzymatisch ablaufenden Phenolkupplung von **(R)-Retikulin** (**(R)-59**) zu **(+)-Salutaridin** (**(+)-60**) dar. Der Aufbau des E-Rings gelang ebenfalls analog zur Biosynthese durch eine konjugierte nukleophile Substitution.

Die entwickelte Totalsynthese von (–)-Thebain ((–)-**63**) demonstriert den großen synthetischen Wert selektiver elektrochemischer Transformationen. Vor diesem Hintergrund können die erhaltenen Ergebnisse dazu beitragen, andere Forschungsgruppen vom beachtlichen Potenzial elektrosynthetischer Methoden zu überzeugen. Letztere ermöglichen einen besonders nachhaltigen Zugang zu Radikationen und vereinen somit zwei der aktuell bedeutendsten thematischen Strömungen – Elektronentransferprozesse sowie *grüne* Reaktionsführungen. In den letzten Jahren ist das Bewusstsein für die Notwendigkeit ressourcenschonender Arbeitsweisen zunehmend in den Fokus der organischen Chemie gerückt. Gemeinsam haben sich die Professoren Arduengo (University of Alabama) und Opatz (JGU Mainz) daher der Entwicklung *xylochemischer* Synthesen angenommen. Ein Ziel ihrer Bemühungen ist die effiziente Nutzung natürlich vorkommender Verbindungen und der damit einhergehende Verzicht auf petrochemische Kohlenstoffquellen.<sup>[203, 225, 226]</sup> Eine *xylochemische* Betrachtung der Thebainsynthese ist in Schema 57 gezeigt. Methylgallat (**172**) und Homoveratrylamin (**171**) sind natürlich vorkommende Verbindungen,<sup>[227, 228]</sup> wobei letzteres auch aus Vanillin und Nitromethan herstellbar ist. Sowohl Nitromethan als auch Methyljodid (oder Dimethylsulfat) und Formaldehyd können aus Methanol (*Holzgeist*) gewonnen werden.<sup>[203, 229-231]</sup> Zumindest formal haben daher alle im Zielmolekül enthaltenen Kohlenstoffatome einen nachhaltigen Ursprung. Zukünftige Projekte der beiden Forschungsgruppen werden sich der Synthese verschiedener Wirkstoffe widmen, wobei diese fortgeschrittenen Arbeiten neben natürlichen Kohlenstoffquellen auch ausschließlich *grüne* Lösungsmittel und Reagenzien einsetzen werden.



**Schema 57:** *Xylochemische* Betrachtung der entwickelten Thebainsynthese mit farblicher Hinterlegung der Kohlenstoffquellen. Homoveratrylamin kommt selbst natürlich vor, kann jedoch auch ausgehend von Vanillin erhalten werden.

## 3.2 Totalsynthese von (–)-Oxycodon

Die in Kapitel 3.1 entwickelte anodische Oxidation des 3',4',5'-trioxygenierten Laudanosin-derivats **168j** ermöglichte eine regio- sowie diastereoselektive Synthese von Morphinandienon **169j**. Dessen Eignung als Vorläufer für die Darstellung von Morphinan-Alkaloiden wurde bereits durch eine Totalsynthese von (–)-Thebain ((–)-**63**) demonstriert (siehe Schema 56). In einem weiteren Projekt sollte die anodische intramolekulare Aryl–Aryl-Kupplung von **168j** optimiert und als Schlüsselschritt in der Synthese eines medizinisch relevanten Opioids eingesetzt werden. Aufgrund seiner herausfordernden Struktur und erheblichen ökonomischen Bedeutung wurde (–)-Oxycodon ((–)-**72**) als exemplarisches Syntheseziel ausgewählt (siehe Kapitel 1.2.4 & 2).

### 3.2.1 Optimierung der anodischen Kupplung

Die bisherigen Arbeiten hatten sich darauf konzentriert, eine regioselektive intramolekulare Kupplung 3',4',5'-trioxygenerter Laudanosinderivate durch Kombination von Elektrochemie und Substratdesign zu ermöglichen, wobei zunächst auf bewährte Elektrolyseprotokolle nach Miller,<sup>[138]</sup> Brockmeyer<sup>[140]</sup> und Geffe<sup>[134]</sup> zurückgegriffen wurde (siehe Kapitel 3.1). Im Rahmen des hier beschriebenen Projekts waren eine ausführliche Optimierung der dehydrierenden Kupplung von (±)-**168j** sowie deren flusschemische Durchführung geplant.

Zunächst erfolgte eine Untersuchung des Einflusses von Elektrodenmaterial und Lösungsmittel (Tabelle 9). Dabei zeigte sich, dass Platin ohne Ausbeuteverlust durch andere Anodenmaterialien wie Glaskohlenstoff oder Graphit ersetzt werden kann, wobei gerade letzterer eine besonders kostengünstige Alternative darstellt (Einträge 1–3). Der Arbeitskreis Waldvogel demonstrierte 2018, dass sich auf einer Molybdänanode in 1,1,1,3,3,3-Hexafluor-2-propanol (HFIP) eine kompakte, leitfähige sowie elektroaktive Schicht aus höhervalenten Molybdänspezies bildet.<sup>[34]</sup> Diese aktive Molybdänelektrode zeichnet sich durch ein breites Substratspektrum aus und ermöglichte die effiziente Homokupplung zahlreicher Anisol- sowie Veratrol-derivate (siehe Schema 2). HFIP stabilisiert die bei der Elektrolyse auftretenden reaktiven Intermediate (Radikale oder Radikalkationen) besonders gut und hat sich wiederholt als herausragendes Lösungsmittel für dehydrierende Kupplungen erwiesen.<sup>[13, 46, 47]</sup> Leider führte die anodische Umsetzung von (±)-**168j** in HFIP unabhängig vom gewählten Elektrodenmaterial zu komplexen Mischungen, welche weder Edukt noch Produkt enthielten (Einträge 9–11). Möglicherweise verhindert die starke Solvatisierung durch HFIP eine parallele Anordnung der beiden elektronenreichen Arene in (±)-**168j**, sodass es nur zu intermolekularen Nebenreaktionen sowie zur homolytischen Bindungsspaltung kommt (siehe Schema 43). Der Versuch, die Molybdänanode alternativ in Acetonitril einzusetzen, scheiterte ebenfalls (Eintrag 4). Es wurde eine rasche Passivierung der Elektrode beobachtet und 81% des Ausgangsmaterials konnten zurückgewonnen werden.

Bor-dotierter Diamant (BDD) hat sich bereits häufig als herausragendes Elektrodenmaterial erwiesen, welches insbesondere für die dehydrierende Kupplung oxygenierter Arene und Phenole hervorragend geeignet ist.<sup>[232-237]</sup> Auch für die anodische Kupplung von ( $\pm$ )-**168j** stellte es sich als überlegenes Anodenmaterial heraus und ermöglichte in Kombination mit einer Platinkathode in Acetonitril eine Steigerung der Ausbeute auf 67% (Eintrag 5). Nickel sowie Edelstahl wären aufgrund ihres geringeren Preises zwar als Kathodenmaterialien vorzuziehen, führten jedoch beide zu deutlichen niedrigeren Ausbeuten (51–58%, Einträge 6 & 7).

**Tabelle 9:** Optimierung von Elektrodenmaterial und Lösungsmittel für die anodische intramolekulare Kupplung von ( $\pm$ )-**168j**.

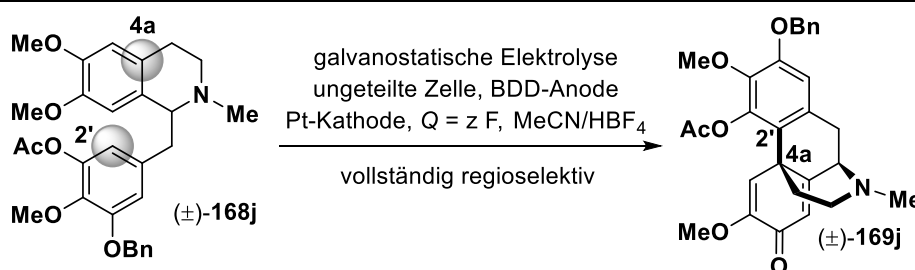
#	Anode	Kathode	Lösungsmittel	Ausbeute <sup>†</sup>
1	Graphit	Pt	MeCN	60%
2	Glaskohlenstoff	Pt	MeCN	59%
3	Pt	Pt	MeCN	59%
4	Mo	Pt	MeCN	0% <sup>§</sup>
5	BDD	Pt	MeCN	67%
6	BDD	Ni	MeCN	58%
7	BDD	Edelstahl	MeCN	51%
8	BDD	Pt	MeCN/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (2:1)	56%
9	BDD	Pt	HFIP	0 <sup>‡</sup>
10	Graphit	Pt	HFIP	0 <sup>‡</sup>
11	Mo	Pt	HFIP	0 <sup>‡</sup>

**Vorgehen:** Alle Experimente wurden in einer ungeteilten Glaszelle durchgeführt (siehe Abbildung 12). Eine Lösung von ( $\pm$ )-**168j** (0.75 mmol, 1.0 Äquiv.) im jeweiligen Lösungsmittel (75 mL) wurde im Reaktionsgefäß auf die entsprechende Temperatur gebracht und nach Zugabe von HBF<sub>4</sub> (48% in H<sub>2</sub>O, 390  $\mu$ L, 3.00 mmol, 4.0 Äquiv.) unter den spezifizierten Bedingungen elektrolysiert (eingetauchte Elektrodenoberfläche: 8.6 cm<sup>2</sup> BDD, Mo, Edelstahl; 12.0 cm<sup>2</sup> Graphit, Glaskohlenstoff; 12.9 cm<sup>2</sup> Pt). Es wurden EtOAc (100 mL) und eine NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 150 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2  $\times$  100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. <sup>†</sup>Ausbeute nach chromatographischer Reinigung. <sup>§</sup>81% an ( $\pm$ )-**168j** zurückgewonnen. <sup>‡</sup>Komplexe Mischung, Produkt nicht detektierbar.

Eine Kombination aus BDD-Anode sowie Platinkathode in Acetonitril mit einer kleinen Menge wässriger Tetrafluorbor-säure als saurem Elektrolyten hatte sich als besonders günstig für die intramolekulare Kupplung von ( $\pm$ )-**168j** erwiesen (Tabelle 9, Eintrag 5). Letztere sollte

anschließend durch Variation der Temperatur, Stromdichte, eingesetzten Ladungsmenge, Stöchiometrie des sauren Additivs sowie Konzentration weiter optimiert werden (Tabelle 10). Es stellte sich heraus, dass die in Kapitel 3.1 für die Oxidation von ( $\pm$ )-**168j** an einer Platinanode gefundenen Bedingungen (siehe Tabelle 7, Eintrag 6, 62%) auch bei Verwendung von Bor-dotiertem Diamant zu den höchsten Ausbeuten führten (Eintrag 2, 69%). Eine Durchführung der Reaktion unter Inertgasatmosphäre oder in entgastem Acetonitril war nicht notwendig (Eintrag 4). Sowohl eine Temperaturerhöhung als auch die Variation der Stromdichte, Menge an Tetrafluorborsäure oder Konzentration resultierten in einer deutlichen Reduktion der Ausbeute (Einträge 3, 5, 6, 9–14).

**Tabelle 10:** Optimierung der oxidativen Kupplung von ( $\pm$ )-**168j** an einer BDD-Anode.



#	T (°C)	<i>j</i> (mA/cm <sup>2</sup> )	<i>z</i>	HBF <sub>4</sub> (Äquiv.)	<i>c</i> (mol/L)	Ausbeute <sup>†</sup> (%)
1	-20	1.5	2.2	4.0	0.010	66
2	0	1.5	2.2	4.0	0.010	69
3	20	1.5	2.2	4.0	0.010	54
4 <sup>§</sup>	0	1.5	2.2	4.0	0.010	68
5	0	1.0	2.2	4.0	0.010	52
6	0	2.0	2.2	4.0	0.010	54
7	0	1.5	1.8	4.0	0.010	60
8	0	1.5	2.0	4.0	0.010	63
9	0	1.5	2.2	2.0	0.010	61
10	0	1.5	2.2	6.0	0.010	57
11	0	1.5	2.2	4.0	0.005	54
12	0	1.5	2.2	4.0	0.015	65
13	0	1.5	2.2	4.0	0.020	52
14	0	1.5	2.2	4.0	0.025	47

**Vorgehen:** Alle Experimente wurden in einer ungeteilten Glaszelle durchgeführt (siehe Abbildung 12). Eine Lösung von ( $\pm$ )-**168j** (0.75 mmol, 1.0 Äquiv.) in MeCN (HPLC-Qualität, 75 mL) wurde im Reaktionsgefäß auf die entsprechende Temperatur gebracht und nach Zugabe der angegebenen Menge an HBF<sub>4</sub> (48% in H<sub>2</sub>O) unter den spezifizierten Bedingungen (eingetauchte Elektrodenoberfläche: 8.6 cm<sup>2</sup> BDD-Anode, 12.9 cm<sup>2</sup> Pt-Kathode) elektrolysiert. Es wurden EtOAc (100 mL) und eine NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 150 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 × 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. <sup>†</sup>Ausbeute nach chromatographischer Reinigung. <sup>§</sup>In entgastem MeCN unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

In den vergangenen Jahren haben Elektrolysen in Flusszellen (*continuous flow electrolysis*) zunehmend an Bedeutung gewonnen.<sup>[238-241]</sup> Sie bieten eine elegante Möglichkeit zur sicheren Skalierung elektrosynthetischer Transformationen und haben mehrere Vorteile gegenüber der Durchführung großer *Batch*-Elektrolysen.<sup>[242]</sup> So kann bei letzteren die Gewährleistung einer effizienten Durchmischung sowie Wärmeabfuhr problematisch sein. Zudem kann das rasche Entfernen bereits gebildeter Produkte durch deren kontinuierliche Elution zur Vermeidung von Überoxidation beitragen. Aus diesen Gründen erfolgte eine detaillierte Untersuchung der anodischen intramolekularen Kupplung von ( $\pm$ )-**168j** in einer ungeteilten Flusszelle, welche gemeinsam mit [REDACTED] durchgeführt wurde (Tabelle 11). Unter optimierten Bedingungen (Eintrag 6: BDD-Anode, Pt-Kathode, 0 °C,  $c = 0.02$  mol/L,  $j = 1.5$  mA/cm<sup>2</sup>,  $Q = 2.2$  F, 4.0 Äquiv. HBF<sub>4</sub>, Spacerdicke = 0.5 mm,  $\nu = 0.254$  mL/min) konnte Morphinandienon ( $\pm$ )-**169j** in 57% Ausbeute erhalten werden. Besonders Variationen von Konzentration, Stromdichte und Dicke des Spacers hatten einen erheblichen Einfluss auf den Reaktionsverlauf (Einträge 4–10 & 16).

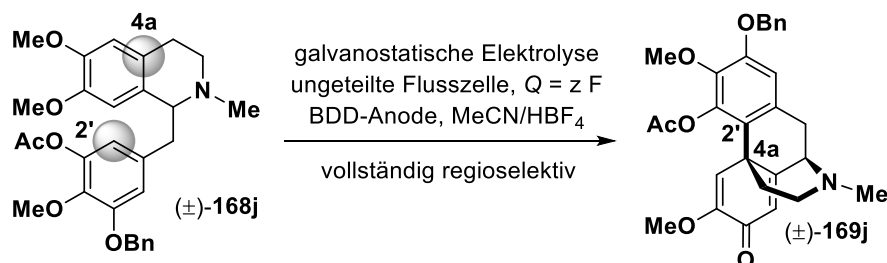
Um eine potenzielle Skalierbarkeit der Transformation in den Gramm-Maßstab zu demonstrieren, wurden Flusselektrolysen mit langen Laufzeiten durchgeführt. Hierbei kam es jedoch zu einem Ausbeuteeinbruch, weshalb eine genaue Analyse der Produktmischungen nach definierten Zeitintervallen erfolgte (Tabelle 12). In den ersten beiden Fraktionen (0–130 min und 130–260 min) entsprach die Menge an isoliertem Morphinandienon ( $\pm$ )-**169j** mit 58% bzw. 56% genau den Erwartungen (vergleiche Tabelle 11, Eintrag 6). Im letzten betrachteten Zeitfenster (260–402 min) konnten aus der Produktmischung nur noch 17% an ( $\pm$ )-**169j**, dafür allerdings 62% des Ausgangsmaterials isoliert werden. Dieser Einbruch des Umsatzes nach circa 4 h war unerwartet, da auf der Elektrode keine Filmbildung zu beobachten war. Mit der zu diesem Zeitpunkt vorhandenen Ausstattung war eine Skalierung der anodischen Kupplung daher nicht ohne weiteres möglich. Der Arbeitskreis Waldvogel entwickelt Methoden und Elektrolysezellen zur Durchführung anodischer dehydrierender Kupplungen von Phenolen sowie oxygenierten Arenen im Multigramm-Maßstab. Die Skalierung der Kupplung von ( $\pm$ )-**168j** oder vergleichbaren Verbindungen könnte daher Gegenstand einer künftigen Kooperation werden.

Die Kombination von Acetyl- und Benzyl-Schutzgruppen ist ideal, um eine starke elektronische Differenzierung innerhalb des trioxygenierten Arens zu generieren, welche letztlich als Ursache für die Regioselektivität der intramolekularen Kupplung von ( $\pm$ )-**168j** angenommen werden kann (siehe Kapitel 3.1.2). Ein Vergleich mit anderen Laudanosinderivaten zeigte, dass dieses Substitutionsmuster auch einen positiven Effekt auf die Ausbeute der anodischen Transformation hat (Schema 58). Unter optimierten Bedingungen konnte Morphinandienon ( $\pm$ )-**169j** in 69% Ausbeute erhalten werden. Die analoge Umsetzung von ( $\pm$ )-**168a** bzw. ( $\pm$ )-**132** lieferte die entsprechenden Produkte in 62% bzw. 40% Ausbeute. Da in beiden Fällen ein vollständiger Umsatz erreicht wurde, muss dieses Ergebnis auf ein erhöhtes Maß an



Überoxidation, intermolekularen Nebenreaktionen oder homolytischer C–C-Bindungsspaltung zurückführbar sein.

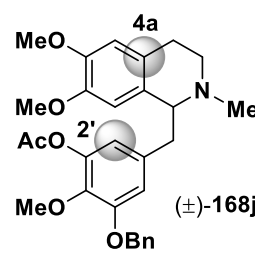
**Tabelle 11:** Optimierung der anodischen Kupplung von (±)-**168j** in einer ungeteilten Flusszelle.



#	Kathode	T <sup>‡</sup> (°C)	c (mol/L)	j (mA/cm <sup>2</sup> )	HBF <sub>4</sub> (Äquiv.)	z	d <sup>§</sup> (mm)	v (mL/min)	Ausbeute <sup>†</sup> (%)
1	Edelstahl	-15	0.010	1.5	4.0	2.2	0.50	0.509	33
2	Edelstahl	0	0.010	1.5	4.0	2.2	0.50	0.509	37
3	Edelstahl	20	0.010	1.5	4.0	2.2	0.50	0.509	32
4	Pt	0	0.010	1.5	4.0	2.2	0.50	0.509	38
5	Pt	0	0.015	1.5	4.0	2.2	0.50	0.339	36
6	Pt	0	0.020	1.5	4.0	2.2	0.50	0.254	57
7	Pt	0	0.025	1.5	4.0	2.2	0.50	0.204	51
8	Pt	0	0.030	1.5	4.0	2.2	0.50	0.170	46
9	Pt	0	0.020	2.0	4.0	2.2	0.50	0.339	43
10	Pt	0	0.020	1.0	4.0	2.2	0.50	0.170	55
11	Pt	0	0.020	1.5	2.0	2.2	0.50	0.254	49
12	Pt	0	0.020	1.5	6.0	2.2	0.50	0.254	46
13	Pt	0	0.020	1.5	4.0	2.0	0.50	0.280	53
14	Pt	0	0.020	1.5	4.0	2.2	0.50	0.254	56
15	Pt	0	0.020	1.5	4.0	2.4	0.50	0.233	54
16	Pt	0	0.020	1.5	4.0	2.2	1.00	0.254	25
17	Pt	0	0.020	1.5	4.0	2.2	0.25	0.254	—*

Vorgehen: Alle Elektrolysen wurden gemeinsam mit [REDACTED] in einer ungeteilten Flusszelle durchgeführt (siehe Abbildung 13). Eine Lösung von (±)-**168j** (0.60–0.75 mmol, 1.0 Äquiv.) in MeCN (HPLC-Qualität) wurde im Eisbad auf 0 °C vorgekühlt (falls  $T \leq 0$  °C) und nach Zugabe der angegebenen Menge an HBF<sub>4</sub> (48% in H<sub>2</sub>O) unter den spezifizierten Bedingungen (Elektrodenoberfläche: 12.0 cm<sup>2</sup> BDD-Anode, 12.0 cm<sup>2</sup> Pt- oder Edelstahlkathode) elektrolysiert. Die ersten 2–3 mL wurden verworfen. Die Produktmischung (bzw. ein Aliquot daraus, siehe Kapitel 5.2.2) wurde mit EtOAc (100 mL) sowie einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 150 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 × 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. <sup>§</sup>Dicke des eingesetzten Teflonspacers. <sup>†</sup>Ausbeute nach chromatographischer Reinigung. <sup>‡</sup>Temperatur des als Kathodenhalterung benutzten Stahlblocks. \*Teflonspacer war zu dünn, daher Kontakt zwischen den Elektroden.

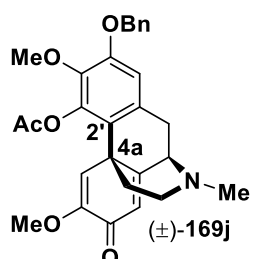
**Tabelle 12:** Zusammensetzung der in verschiedenen Zeitintervallen erhaltenen Produktmischungen bei der anodischen Umsetzung von ( $\pm$ )-**168j** in einer ungeteilten Flusszelle.



( $\pm$ )-**168j**

galvanost. Elektrolyse, ungeteilte Flusszelle  
BDD-Anode, Pt-Kathode, Q = 2.2 F  
 $j = 1.5 \text{ mA/cm}^2$ ,  $v = 0.254 \text{ mL/min}$ ,  $0 \text{ }^\circ\text{C}$   
0.02 M ( $\pm$ )-**168j** in MeCN, HBF<sub>4</sub> (4.0 Äquiv.)

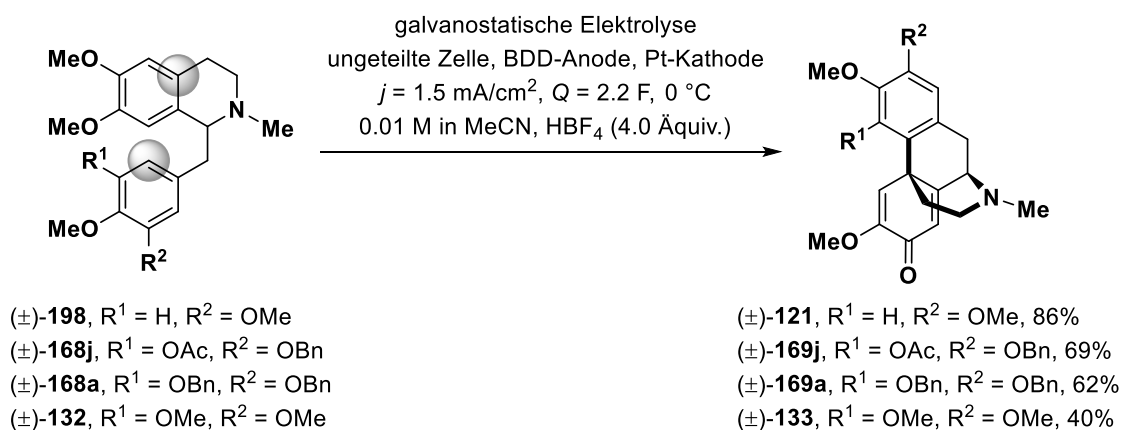
vollständig regioselektiv



( $\pm$ )-**169j**

Fraktion Nr.	Intervall (min)	Volumen (mL)	Ausbeute <sup>†</sup> (%)	
			( $\pm$ )- <b>168j</b>	( $\pm$ )- <b>169j</b>
1	0–130	33.0	6	58
2	130–260	33.0	14	56
3	260–402	36.0	62	17

**Vorgehen:** Die Elektrolysen wurden gemeinsam mit [REDACTED] durchgeführt. Eine Lösung von ( $\pm$ )-**168j** ( $c = 0.02 \text{ mol/L}$ ) sowie HBF<sub>4</sub> (48% in H<sub>2</sub>O,  $c = 0.08 \text{ mol/L}$ ) in MeCN (HPLC-Qualität) wurde auf  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt (Eisbad) und unter den spezifizierten Bedingungen in einer ungeteilten Flusszelle elektrolysiert (siehe Abbildung 13, Elektrodenoberfläche: BDD-Anode und Pt-Kathode je  $12.0 \text{ cm}^2$ ). Die ersten 3 mL wurden verworfen. Anschließend wurden drei aufeinanderfolgende Fraktionen separat gesammelt und getrennt voneinander aufgearbeitet. Die jeweilige Produktmischung wurde mit EtOAc (100 mL) sowie einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 150 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc ( $2 \times 100 \text{ mL}$ ) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. <sup>†</sup>Ausbeute nach chromatographischer Reinigung.



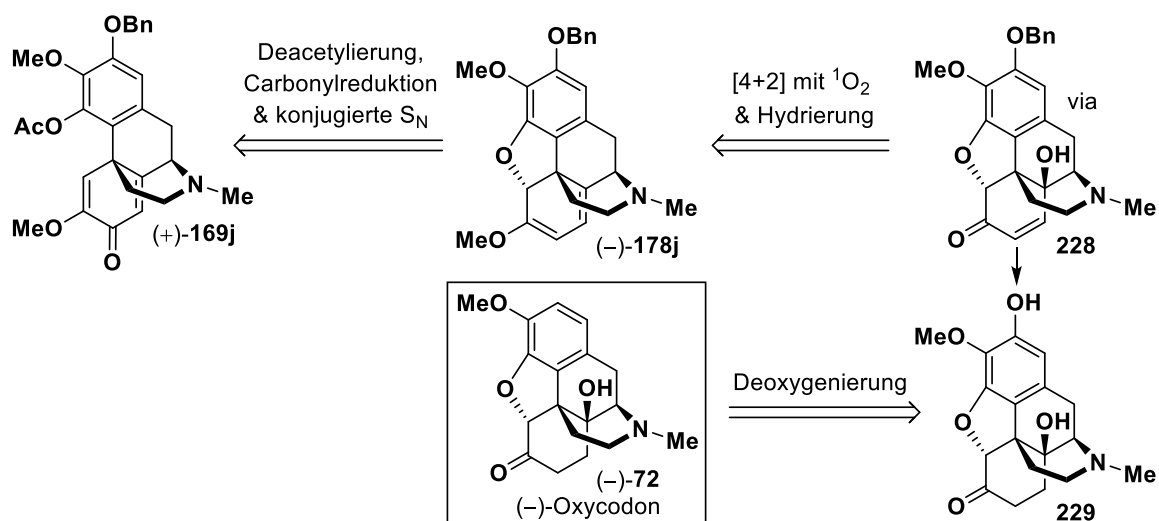
**Schema 58:** Anodische Kupplung von Laudanosin (( $\pm$ )-**198**) und ausgewählten 3',4',5'-trioxygenierten Derivaten unter optimierten Bedingungen (entsprechend Tabelle 10, Eintrag 2).

Miller beschrieb bereits 1974, dass bei der Kupplung von 5'-Methoxylaudanosin (( $\pm$ )-**132**) deutlich geringere Ausbeuten erhalten werden, als bei der Umsetzung von Laudanosin (( $\pm$ )-**198**) (siehe Schema 24).<sup>[142]</sup> Letzteres erwies sich auch in eigenen Experimenten als besonders geeignet und lieferte das 4a-6'-gekuppelte *O*-Methylflavinantin (( $\pm$ )-**121**) in 86% Ausbeute (Schema 58). Offenbar sind Substrate mit sehr elektronenreichen, trioxygenierten Arenen

aufgrund vermehrter Nebenreaktionen weniger gut für die anodische Kupplung geeignet. Die Acetyl-Schutzgruppe in ( $\pm$ )-**168j** ist daher nicht nur an der Generierung von Regioselektivität beteiligt, sondern wirkt sich über die Verminderung der Elektronendichte des trioxygenierten Arens auch positiv auf den Reaktionsverlauf aus (Schema 57).

### 3.2.2 Totalsynthese von (-)-Oxycodon

Eine retrosynthetische Analyse der geplanten Darstellung von (-)-Oxycodon ((-)-**72**) ausgehend von Morphinandienon (+)-**169j** ist in Schema 59 gezeigt ist.

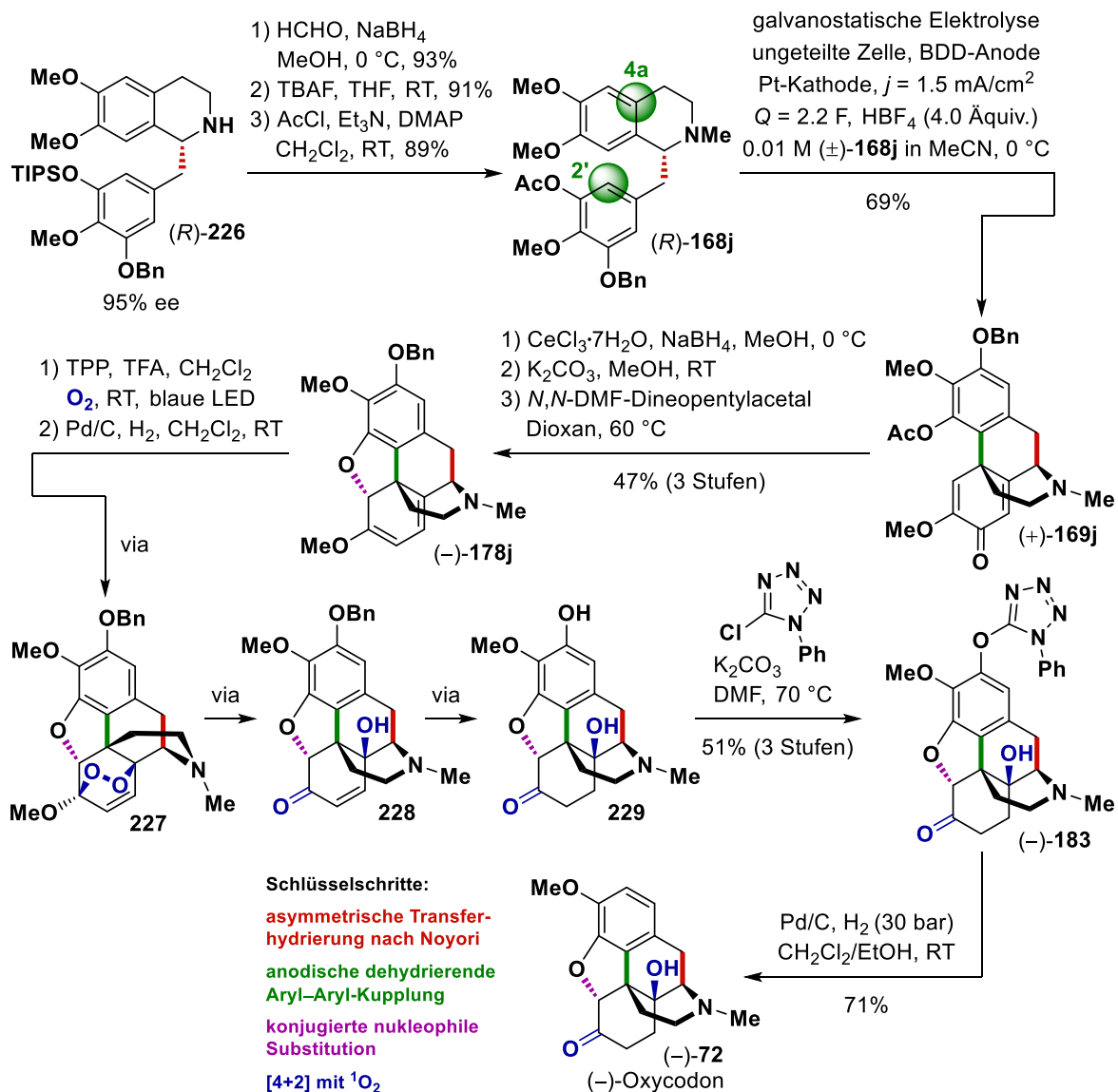


**Schema 59:** Retrosynthetische Betrachtung der geplanten Darstellung von (-)-Oxycodon ((-)-**72**) ausgehend von Morphinandienon (+)-**169j**.

2-(Benzyloxy)thebain ((-)-**178**) kann in einer Sequenz aus Deacetylierung, Carbonylreduktion sowie konjugierter nukleophiler Substitution ausgehend von Morphinandienon (+)-**169j** erhalten werden. Die Einführung der C14-Hydroxylgruppe sollte über eine Cycloaddition des Dienolethers mit *in-situ* generiertem Singulett-Sauerstoff erfolgen. Durch Öffnung des intermediär gebildeten Endoperoxids (nicht abgebildet), Debenzylierung sowie Hydrierung der  $\Delta^7$ -Doppelbindung könnte Intermediat **229** zugänglich gemacht werden. Letzteres ließe sich durch Deoxygenierung direkt in (-)-Oxycodon ((-)-**72**) überführen, dessen entsprechend den ausgeführten Überlegungen gestaltete Totalsynthese in Schema 60 gezeigt ist.

Die Darstellung des 3',4',5'-trioxygenierten 1-Benzyl-1,2,3,4,-tetrahydroisochinolins (*R*)-**226** erfolgte ausgehend von Homoveratrylamin (**171**) sowie Methylgallat (**172**), wobei das Stereozentrum mit Hilfe einer asymmetrischen Transferhydrierung nach Noyori<sup>[223]</sup> aufgebaut wurde (siehe Kapitel 3.1.2). *N*-Methylierung durch reduktive Aminierung, Spaltung des Silylethers und Acetylierung führten zu Laudanosinderivat (*R*)-**168j**. Dessen intramolekulare Aryl-Aryl-Kupplung unter den zuvor optimierten Bedingungen (siehe Kapitel 3.2.1) lieferte

Morphinandienon (+)-**169j** mit vollständiger Regio- sowie Diastereoselektivität. 2-(Benzyloxy)-thebain (-)-**178j** wurde in einer Sequenz aus *Luche-Reduktion*,<sup>[219-221]</sup> Deacetylierung und konjugierter nukleophiler Substitution erhalten.

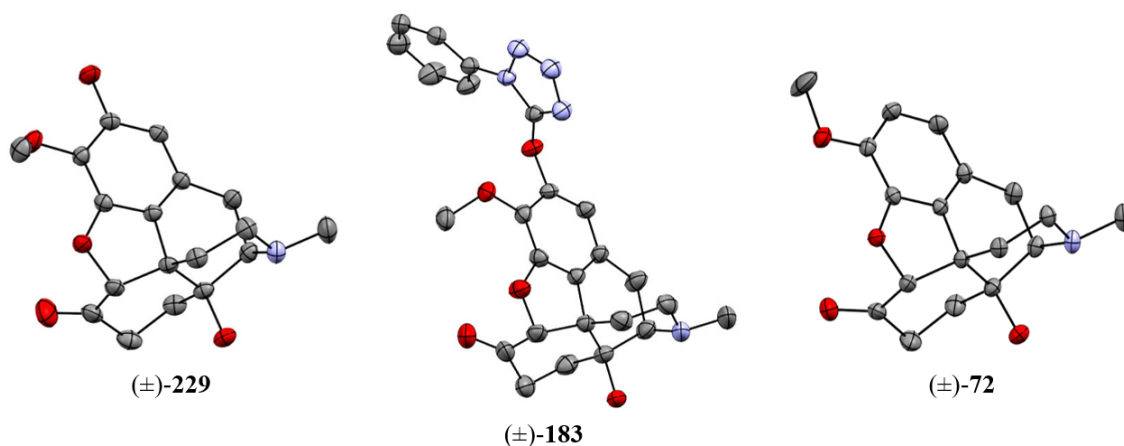


**Schema 60:** Totalsynthese von (-)-Oxycodon ((-)-**72**) ausgehend von Tetrahydroisochinolin (*R*)-**226**.

Die Einführung der C14-Hydroxylgruppe gelang via Cycloaddition des Dienolethers mit Singulett-Sauerstoff, welcher *in-situ* durch Energietransfer von angeregtem Tetraphenylporphyrin (TPP) erzeugt wurde.<sup>[102, 103]</sup> In der industriellen Darstellung von (-)-Oxycodon ((-)-**72**) sowie in einer Reihe akademischer Arbeiten zur C14-Hydroxylierung von Thebain- bzw. Oripavinderivaten erfolgt dieser Prozess mit *in-situ* generierten Persäuren.<sup>[189, 95, 96, 243]</sup> Diese Verfahren benötigen jedoch stöchiometrische Mengen an Wasserstoffperoxid, was einen erheblichen Nachteil im Vergleich zur Nutzung von Sauerstoff darstellt. Nach Öffnung des intermediär erhaltenen Endoperoxids, Debenzylierung und Hydrierung der  $\Delta^7$ -Doppelbindung wurde 2-Hydroxyoxycodon (**229**) erhalten, dessen selektive Deoxygenierung durch Hydrierung

des Tetrazolylothers (–)-**183** erfolgte.<sup>[100, 244, 245]</sup> Der Einsatz des entsprechenden Triflats erschien wenig aussichtsreich, da bei seiner Synthese die Eliminierung der tertiären C14-Hydroxylgruppe zu befürchten gewesen wäre.

Die Totalsynthese von (–)-Oxycodon ((–)-**72**) gelang in elf Stufen ausgehend von Tetrahydroisochinolin (*R*)-**226** mit einer Gesamtausbeute von 9%. Eine *xylochemische* Betrachtung der Oxycodonsynthese ist nicht gezeigt, da diese bezüglich der Kohlenstoffquellen der Totalsynthese von (–)-Thebain ((–)-**63**) gleicht (siehe Schema 57). Für einige wichtige Intermediate konnten Molekülstrukturen im Festkörper durch Kristallstrukturanalyse erhalten werden (Abbildung 3). Kristallographische Informationen und die zugehörigen CCDC-Nummern sind in Tabelle 18 aufgelistet (siehe Kapitel 7.2).



**Abbildung 3:** Molekülstrukturen ausgewählter Schlüsselverbindungen im Festkörper (ORTEP, Ellipsoide mit 50% Wahrscheinlichkeit, C: grau, O: rot, N: blau). Für kristallographische Informationen und CCDC-Nummern siehe Tabelle 18 (Kapitel 7.2).

### 3.3 Photochemische C–C-Bindungsmetathese

Aufgrund ihrer hohen Stabilität und geringen Polarisierung ist die Spaltung von C–C-Einfachbindungen eine anspruchsvolle Aufgabe, die meist den Einsatz von Übergangsmetallkatalysatoren erfordert.<sup>[246, 247]</sup> Eine Strategie, um dieser Herausforderung zu begegnen, ist die Schwächung der zu spaltenden Bindung durch Einsatz gespannter Systeme (Cyclopropane oder Cyclobutane).<sup>[246, 248, 249]</sup> Die Aktivierung ungespannter C(sp<sup>3</sup>)–C(sp<sup>3</sup>)-Bindungen ist deutlich schwieriger und trotz intensiver Forschung sind nur relativ wenige dieser Transformationen bekannt.<sup>[250]</sup> Die Fragmentierung von Radikalkationen erlaubt die Spaltung einiger stabiler Einfachbindungen.<sup>[251, 252]</sup> Knabe beschrieb 1963 die nach ihm benannte, stereospezifische Umlagerung von *N*-Methyl-1,2-dihydropapaverin, deren durch Langhals und Rüdhardt nachgewiesener radikalischer Kettenmechanismus über die Fragmentierung eines Amin-Radikalkations durch homolytische C(sp<sup>3</sup>)–C(sp<sup>3</sup>)-Bindungsspaltung verläuft (siehe Schema 36).<sup>[188, 189]</sup> Auch die im Arbeitskreis Opatz entwickelte 1,3-Benzylverschiebung in 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen beruht auf der Freisetzung benzylicher Radikale durch homolytische Spaltung einer C(sp<sup>3</sup>)–C(sp<sup>3</sup>)-Einfachbindung (siehe Schema 36).<sup>[190]</sup>

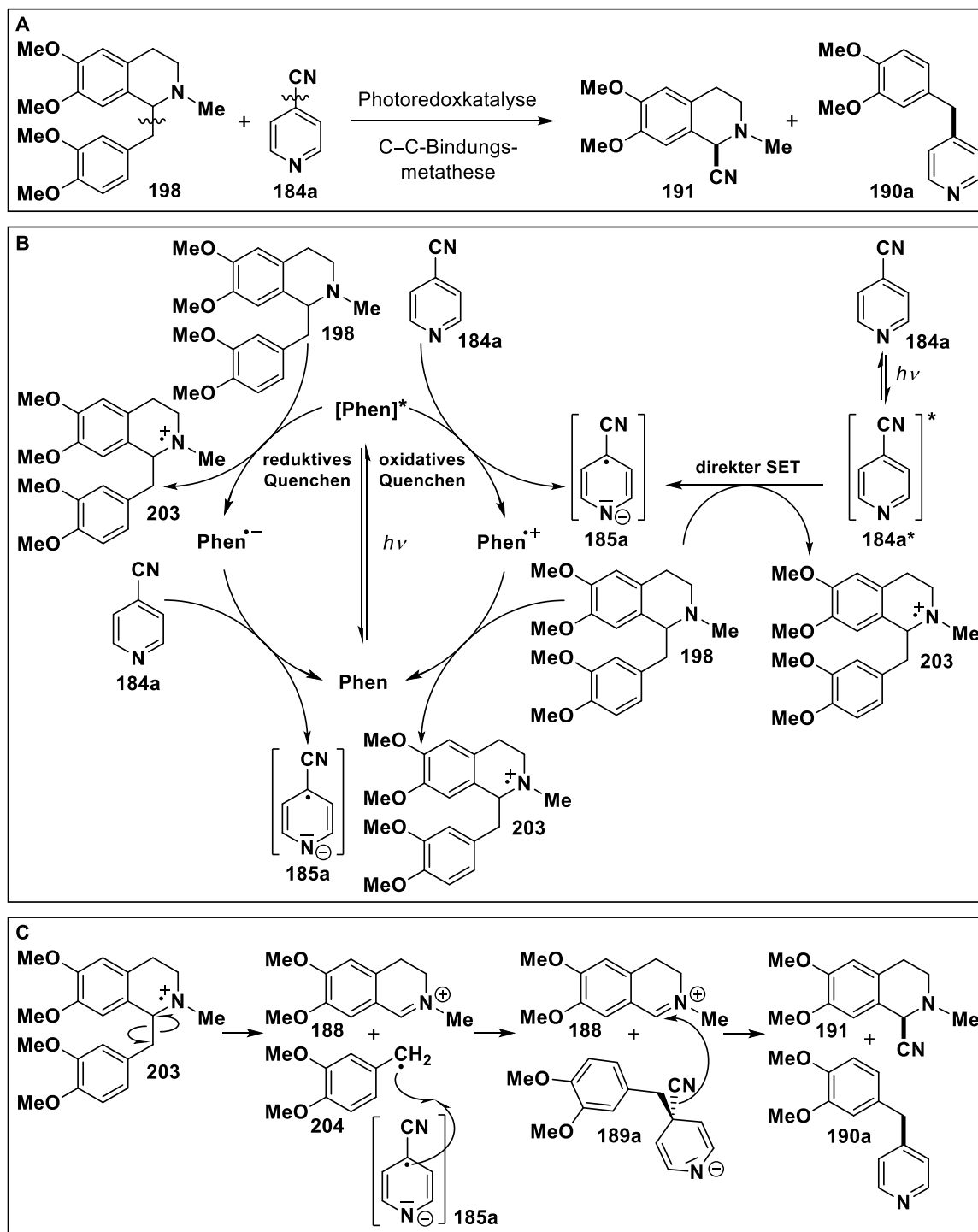
Bei der anodischen Kupplung von Laudanosin (**198**) und dessen trioxygenierten Derivaten **168** tritt die homolytische C(sp<sup>3</sup>)–C(sp<sup>3</sup>)-Bindungsspaltung eines intermediären Radikalkations als Nebenreaktion auf (siehe Schema 43 & 44). Letztere sollte im Rahmen dieses Projekts präparativ für eine C–C-Bindungsmetathese zwischen Laudanosinderivaten und Cyanoarenen, z.B. 4-Cyanopyridin (**184a**, 4-CP), nutzbar gemacht werden (Schema 61). Geplant war die photochemische Generierung von Amin-Radikalkationen sowie Cyanopyridin-Radikalanionen durch direkten Elektronentransfer oder Photoredoxkatalyse. Angeregte aromatische Nitrile sind starke Elektronenakzeptoren ( $E_{1/2}({}^3[4\text{-CP}]^*/4\text{-CP}^-) = +1.65 \text{ V vs. SCE}$ ;  $E_{1/2}({}^1[4\text{-CP}]^*/4\text{-CP}^-) = +2.29 \text{ V vs. SCE}$ ),<sup>[253-256]</sup> weshalb eine direkte Oxidation der *N*-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline ( $E_{1/2}(\text{R}_3\text{N}^+/\text{R}_3\text{N}) \leq +1.0 \text{ V vs. SCE}$ )<sup>[255]</sup> anzunehmen ist.

Zusätzlich kann Phenanthren, welches bereits für die radikalische Alkylierung von Cyanopyridinen eingesetzt wurde,<sup>[193]</sup> als Photoredoxkatalysator verwendet werden. Das Redoxpotential von angeregtem Phenanthren ( $E_{1/2}(\text{Phen}^{+/1}[\text{Phen}]^*) = -2.07 \text{ V vs. SCE}$ )<sup>[257]</sup> reicht aus, um aromatische Nitrile zu reduzieren ( $E_{1/2}(4\text{-CP}/4\text{-CP}^-) = -1.66 \text{ V vs. SCE}$ ).<sup>[254]</sup> Dass letztere tatsächlich als oxidative Quencher für Phenanthren geeignet sind, konnte durch Fluoreszenzquenching mit 1,4-Dicyanobenzol nachgewiesen werden.<sup>[258]</sup> Untersuchungen von Pac et al. deuten darauf hin, dass die Reduktion der Cyanoarene durch angeregtes Singulettphenanthren erfolgt, da die *ipso*-Substitution von 1,4-Dicyanobenzol mit Alkylradikalen nicht in Gegenwart von Isopren als Triplett-Quencher inhibiert wurde.<sup>[259]</sup> Zudem wäre der hypothetische Elektronentransfer von angeregtem Triplettphenanthren auf 4-Cyanopyridin stark endergonisch ( $E_{1/2}(\text{Phen}^{+/3}[\text{Phen}]^*) = -1.16 \text{ V vs. SCE}$ ).<sup>[159]</sup> Die gebildeten Phenanthren-Radikalkationen sind starke Elektronen-akzeptoren ( $E_{1/2}(\text{Phen}^{+/1}/\text{Phen}) = +1.50 \text{ V vs. SCE}$ )<sup>[255]</sup> und können durch Oxidation des tertiärenamins wieder in den

Grundzustand überführt werden. Auch ein reduktiv gequenchter Katalysezyklus, bei welchem angeregtes Phenanthren ( $E_{1/2}({}^1[\text{Phen}]^*/\text{Phen}^-) = +1.14 \text{ V vs. SCE}$ )<sup>[253, 255]</sup> zunächst Laudanosin (**198**) oxidiert, ist möglich. Letzteres wurde durch Fluoreszenzquenching mit Triethylamin sowie Diisopropylethylamin bestätigt.<sup>[260, 261]</sup> Auch dieser Elektronentransfer ist aus thermodynamischer Sicht nur mit Singulettphenanthren plausibel ( $E_{1/2}({}^3[\text{Phen}]^*/\text{Phen}^-) = +0.22 \text{ V vs. SCE}$ ).<sup>[159]</sup> Die resultierenden Phenanthren-Radikalanionen sind äußerst starke Reduktionsmittel ( $E_{1/2}(\text{Phen}/\text{Phen}^-) = -2.44 \text{ V vs. SCE}$ )<sup>[255]</sup> und können ein Elektron auf das Cyanopyridin übertragen. Die Belichtung einer Mischung aus Laudanosinderivat, Cyanopyridin und Phenanthren sollte folglich zur Bereitstellung der gewünschten Amin-Radikalkationen sowie Cyanopyridin-Radikalanionen geeignet sein.

Eine mechanistische Betrachtung der Transformation ist in Schema 61 am Beispiel von Laudanosin (**198**) und 4-Cyanopyridin (**184a**) gezeigt. Die Fragmentierung des Radikalkations **203** führt zur Freisetzung eines benzyllischen Radikals **204**. Dieses reagiert selektiv mit dem persistenten Cyanopyridin-Radikalanion **185a** unter Bildung von Intermediat **189a**,<sup>[262, 263]</sup> welches durch Eliminierung von Cyanid ins alkylierte Pyridin **190a** überführt wird. Sofern das im Zuge der homolytischen Bindungsspaltung ebenfalls gebildete Iminiumion **188** mit dem Cyanid reagiert, wird  $\alpha$ -Aminonitril **191** erhalten und die C–C-Bindungsmetathese komplettiert. Diese Transformation ist vor allem aus akademischer Sicht sehr interessant, da der typische Reaktionsweg von *N*-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen eigentlich die Bildung des entsprechenden Iminiumions durch  $\alpha$ -C–H-Spaltung ist (siehe Schema 30).

Die entworfene C–C-Bindungsmetathese zwischen Laudanosinderivaten und Cyanoarenen zeigt einen neuen Reaktionsweg in der Photoredoxchemie von Tetrahydroisochinolinen auf. Ferner gelang mit ihr erstmals die präparative Nutzung der im Zuge der anodischen Kupplung auftretenden homolytischen Bindungsspaltung, was die Ergebnisse aus den Kapiteln 3.1 sowie 3.2 abrundet. Alkylierte Pyridine vom Typ **190** können jedoch auch direkt aus den entsprechenden Carbonsäuren und Cyanoarenen erhalten werden,<sup>[193, 264]</sup> weshalb die präparative Bedeutung der hier vorgestellten Metathesereaktion begrenzt ist.



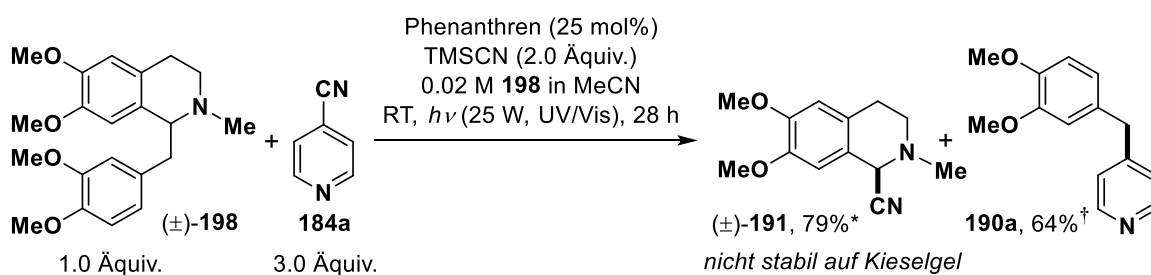
**Schema 61:** A) Schematische Darstellung der entworfenen C–C-Bindungsmetathese am Beispiel der Reaktion von Laudanosin (**198**) mit 4-Cyanopyridin (**184a**). B) Bildung von Radikalkation **203** sowie Radikalanion **185a** durch Photoredoxkatalyse (Phen = Phenanthren) oder direkten Elektronentransfer. C) Mechanistische Betrachtung der homolytischen C(sp<sup>3</sup>)–C(sp<sup>3</sup>)-Bindungsspaltung mit anschließender Metathesereaktion zu  $\alpha$ -Aminonitril **191** und Pyridin **190a**.



### 3.3.1 Optimierung und Synthese der Laudanosinderivate

#### Reaktionsoptimierung

Die Entwicklung photoredoxkatalysierter Reaktionen ist zumeist mit einem erheblichen Optimierungsaufwand verbunden. Für die phenanthrenkatalysierte C–C-Bindungsmetathese zwischen Laudanosin (**198**) und 4-Cyanopyridin (**184a**) führte [REDACTED] ein ausführliches Screening zahlreicher Reaktionsparameter durch.<sup>[212, 265]</sup> Unter optimierten Bedingungen konnte das alkylierte Pyridin **190a** in 64% Ausbeute erhalten werden (Schema 62).  $\alpha$ -Aminonitril **191** ist nicht stabil auf Kieselgel und seine Ausbeute musste daher aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Mischung nach extraktiver Aufarbeitung bestimmt werden. Er erkannte, dass die Verwendung von Trimethylsilylcyanid als Additiv zu einer deutlichen Steigerung der Ausbeute führte. Mechanistische Untersuchungen legten nahe, dass dies nicht auf eine etwaige Koordination an das Stickstoffatom des Cyanopyridins und die damit verbundene Senkung des LUMOs zurückführbar ist (siehe Kapitel 3.3.2). Stattdessen dient es vermutlich als zusätzliche Cyanidquelle und erleichtert somit das Abfangen von Iminiumion **191**. Der positive Effekt auf die Ausbeute des alkylierten Pyridins **190a** könnte auf eine Reversibilität der C–C-Bindungsspaltung hindeuten. Das stöchiometrische Verhältnis von **198/184a** = 1.0:3.0 war unerwartet, da typischerweise die Quelle der transienten Alkylradiale im Überschuss eingesetzt werden muss. Diese ungewöhnliche Stöchiometrie könnte auf die doppelte Rolle von 4-Cyanopyridin (**184a**) zurückführbar sein, welches bei der verwendeten UV-B-lastigen Lichtquelle selbst angeregt wird und über einen direkten Elektronentransfer zur Bereitstellung des Radikationenpaares **203/185a** beiträgt (siehe Kapitel 3.3.2 und Schema 61).



**Schema 62:** Von [REDACTED] optimierte Bedingungen für die phenanthrenkatalysierte C–C-Bindungsmetathese zwischen Laudanosin (**198**) und 4-Cyanopyridin (**184a**).<sup>[212, 265]</sup>  
 \* $\alpha$ -Aminonitril **191** ist nicht stabil auf Kieselgel und seine Ausbeute wurde daher nach extraktiver Aufarbeitung aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard bestimmt. †Ausbeute nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel.

Gemessen an den Redoxpotentialen wäre auch *fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub> (**149**) in der Lage, die angestrebte Transformation zu katalysieren ( $E_{1/2}(\text{Ir}^{\text{IV}}/\text{Ir}^{\text{III}*}) = -1.73$  V vs. SCE,  $E_{1/2}(\text{Ir}^{\text{IV}}/\text{Ir}^{\text{III}}) = +0.77$  V vs. SCE, siehe Tabelle 2).<sup>[151]</sup> Letzteres kann im sichtbaren Wellenlängenbereich angeregt werden, was einen deutlichen Vorteil gegenüber Phenanthren darstellt. Gemeinsam mit [REDACTED] wurde daher eine ausführliche Optimierung der C–C-Bindungsmetathese zwischen

Laudanosin (**198**) und 4-Cyanopyridin (**184a**) unter Verwendung dieses Photoredoxkatalysators durchgeführt (Tabelle 13). Hierbei konnte der zuvor mit Phenanthren gefundene positive Einfluss von Trimethylsilylcyanid bestätigt werden (Einträge 6 & 7, 10–13). Die höchsten Ausbeuten wurden mit einem stöchiometrischen Verhältnis von **198/184a/TMSCN** = 2.0:1.0:2.0 in Acetonitril (Eintrag 3, 51%) oder 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon (DMI, Eintrag 13, 53%) erhalten. Die Notwendigkeit eines Überschusses der Quelle des transienten Alkyldradikals entspricht den Erwartungen. Angesichts des bereits vollständigen Umsatzes wurden weder eine Verlängerung der Reaktionszeit noch die Reduktion der Katalysatorbeladung getestet.

**Tabelle 13:** Optimierung der C–C-Bindungsmetathese zwischen (±)-Laudanosin ((±)-**198**) und 4-Cyanopyridin (**184a**) mit *fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub> (**149**) als Photoredoxkatalysator.

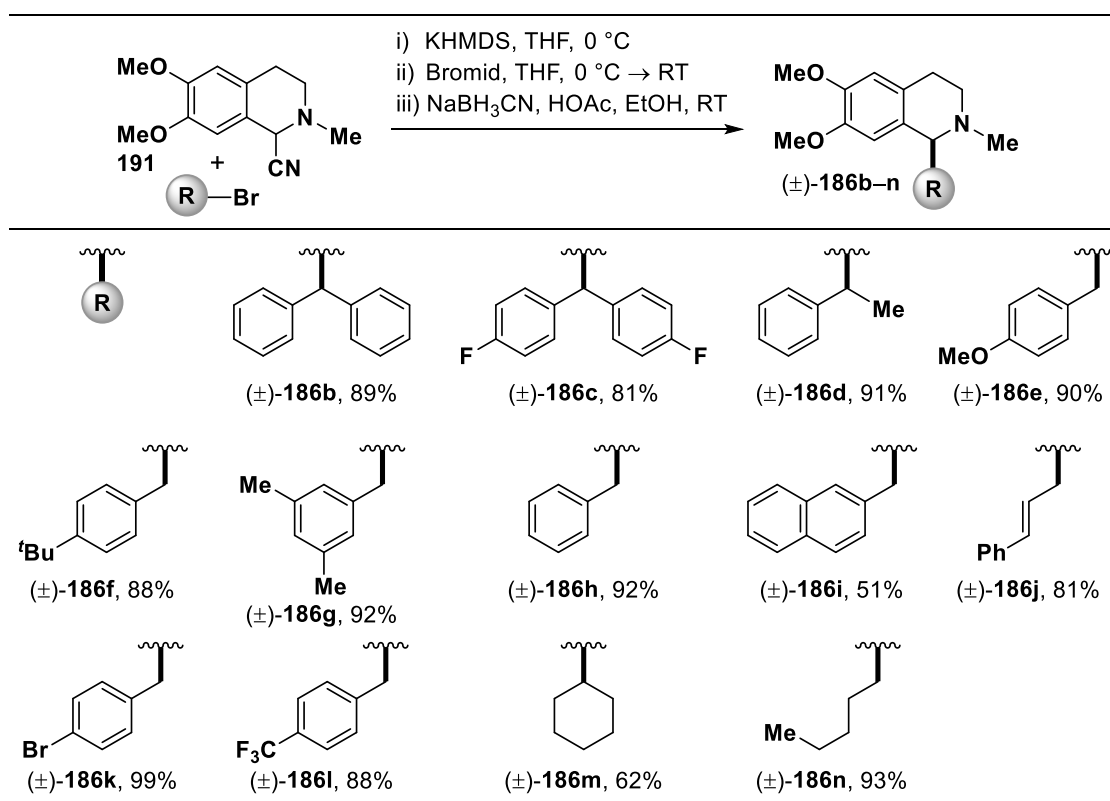
#	Lösungsmittel	Stöchiometrie (Äquiv.)			Ausbeute*
		198	184a	TMSCN	
1	MeCN	1.0	2.0	2.0	15
2	MeCN	1.0	1.0	2.0	26
3	MeCN	2.0	1.0	2.0	51
4	MeCN	3.0	1.0	2.0	37
5	MeCN	4.0	1.0	2.0	40
6	MeCN	2.0	1.0	0.0	42
7	MeCN	2.0	1.0	2.0	51
8	MeCN	2.0	1.0	3.0	35
9	MeCN	2.0	1.0	4.0	29
10	DMSO	2.0	1.0	0.0	37
11	DMSO	2.0	1.0	2.0	41
12	DMI	2.0	1.0	0.0	47
13	DMI	2.0	1.0	2.0	53

**Vorgehen:** 1.0 Äquiv. = 160 µmol. Ein Glasröhrchen (10 mL, Ø = 1.2 cm) mit Rührkern (1 cm) und Septum wurde mit der entsprechenden Menge an 4-Cyanopyridin (**184a**), Laudanosin ((±)-**198**) sowie *fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub> (**149**, 1.6 mg, 2.40 µmol, 1.5 mol%) befüllt und mit Argon geflutet. Es wurde entgastetes Lösungsmittel (2.0 mL) zugegeben und die Mischung nochmals 1 min mit einem Argonstrom durchspült. Nach Zugabe von TMSCN wurde bei Raumtemperatur 24 h mit einer herkömmlichen 23 W Haushalts-Energiesparlampe (Emissionsspektrum in Abbildung 9, Distanz Lampe–Probe ≈ 2 cm) bestrahlt. Die Mischung wurde mit einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 20 mL) verdünnt und mit EtOAc (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. \*Die Ausbeute wurde aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard bestimmt.

Da bei Verwendung von Phenanthren höhere Ausbeuten an **190a** erhalten werden konnten, wurde dieses im Folgenden als Katalysator zur Untersuchung des Substratspektrums eingesetzt (siehe Kapitel 3.3.2). Phenanthren ist äußerst kostengünstig und kann nach der chromatographischen Reinigung weitgehend zurückerhalten werden, weshalb die vergleichsweise hohe Katalysatorbeladung (25 mol%) keinen Nachteil darstellt.

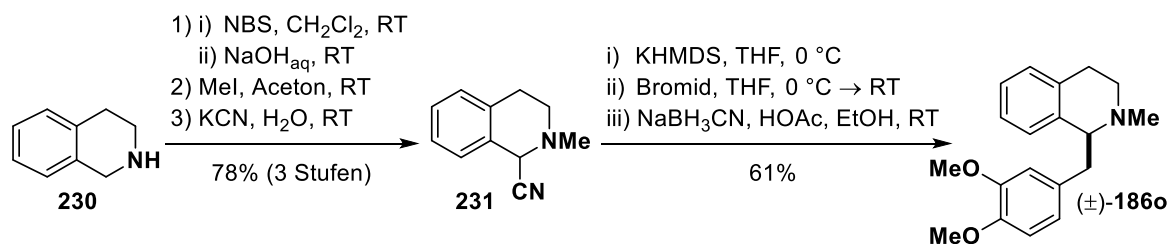
### Synthese der Laudanosinderivate

Die als Substrate benötigten Laudanosinderivate ( $\pm$ )-**186b–n** wurden durch Alkylierung von  $\alpha$ -Aminonitril **191** mit den entsprechenden Bromiden und anschließende reduktive Decyanierung synthetisiert (Schema 63).



**Schema 63:** Synthese der Laudanosinderivate ( $\pm$ )-**186b–n** ausgehend von  $\alpha$ -Aminonitril **191** und den entsprechenden Benzylbromiden.

Um zu überprüfen, ob das 6,7-Dimethoxy-Substitutionsmuster eine Voraussetzung für die homolytische C(sp<sup>3</sup>)–C(sp<sup>3</sup>)-Bindungsspaltung ist, wurde zusätzlich *N*-Methyl-1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin ( $\pm$ )-**186o** hergestellt (Schema 64). Das hierzu notwendige  $\alpha$ -Aminonitril **231** konnte in einer Sequenz aus Bromierung, Eliminierung, *N*-Methylierung und Cyanierung ausgehend von 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (**230**) erhalten werden.



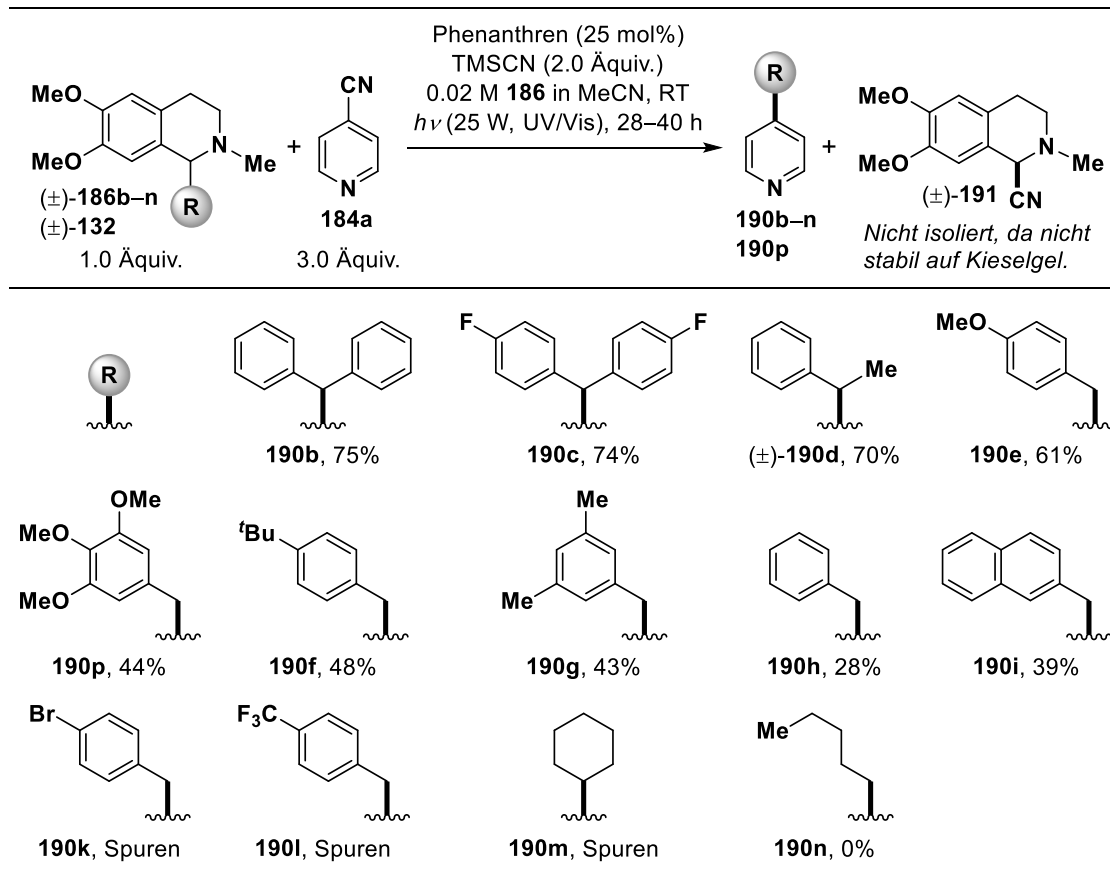
**Schema 64:** Synthese des racemischen Laudanosinderivats (±)-**186o** ausgehend von 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (**230**).

### 3.3.2 Untersuchung von Substratspektrum und Mechanismus

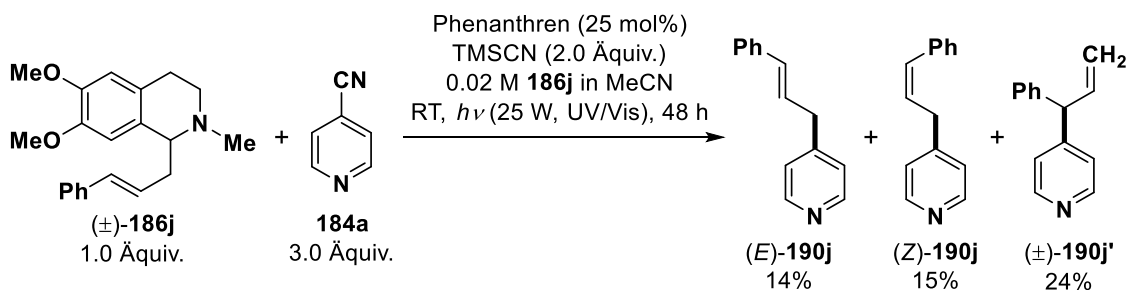
#### Substratspektrum

Die Ergebnisse der Untersuchung des Spektrums geeigneter Laudanosinderivate sind in Schema 65 zusammengestellt. Die Freisetzung stabilisierter Radikale ist eine Voraussetzung für das Gelingen der C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>)-Bindungsspaltung, welche unter den Reaktionsbedingungen mit der eigentlich typischen α-C-H-Spaltung konkurriert. Zudem weisen diese eine geringere Reaktivität und längere Lebenszeit auf, was für die Forcierung eines produktiven Reaktionsverlaufs ebenfalls förderlich ist. Daher sollten nur solche Laudanosinderivate zu hohen Ausbeuten des alkylierten Pyridins **190** führen, deren Substituent an C1 ein möglichst stabilisiertes Radikal ergibt. Diesen Erwartungen entsprechend, wurden die besten Ergebnisse mit Vorläufern sekundärer benzylicher Radikale erhalten (70–75%, **190b–d**). Die Reaktion gelang ebenfalls mit zahlreichen donorsubstituierten benzylichen Radikalen (43–61%, **190e–g** & **190p**) und selbst unsubstituierte Benzyl- sowie Naphthalen-2-ylmethyl-Radikale konnten durch homolytische C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>)-Bindungsspaltung freigesetzt werden (28–39%, **190h** & **190i**). Elektronenarme benzyliche sowie aliphatische C1-Substituenten erwiesen sich als ungeeignet (**190k–n**). In diesen Fällen konnte das entsprechende C1-substituierte Iminiumion detektiert werden (HPLC-MS), was auf die für diese Substrate erwartbare Dominanz der α-C-H-Spaltung hindeutete. Vorob'ev beschrieb eine photoredoxkatalysierte Decyanierung von 4-Cyanopyridin (**184a**) zu Pyridin (via SET, H-Atom-Abstraktion und Eliminierung von Cyanid), welche als Nebenreaktion zur Limitierung der Ausbeute (≤ 75%) beitragen könnte.<sup>[266]</sup>

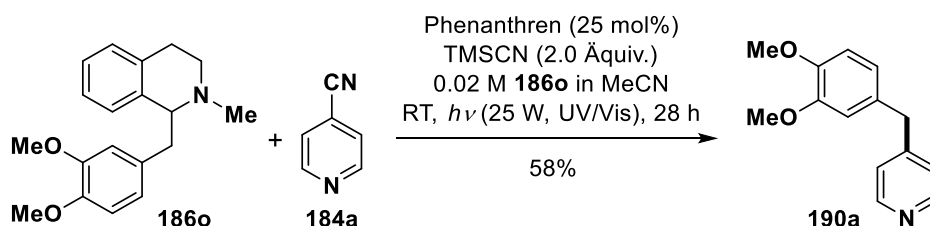
Die Umsetzung von Laudanosinderivat (±)-**186j** mit 4-Cyanopyridin (**184a**) führte zu den drei für die Reaktion eines allylischen Radikals erwarteten isomeren Produkten (Schema 66). Dies ist ein deutliches Indiz für einen radikalischen Reaktionsverlauf und unterstützt somit den in Schema 61 postulierten Mechanismus. Pyridin **190a** konnte auch ausgehend von Laudanosinderivat (±)-**186o** erhalten werden, was belegt, dass die beiden Methoxygruppen an C6 sowie C7 kein notwendiges Kriterium für den Erfolg der homolytischen C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>)-Bindungsspaltung sind (Schema 67). Letztere stabilisieren das hierbei ebenfalls freigesetzte Iminiumion **188**, was zwar für die thermodynamische Bilanz der C-C-Spaltung vorteilhaft, für ihr Gelingen aber offenbar nicht zwingend erforderlich ist.



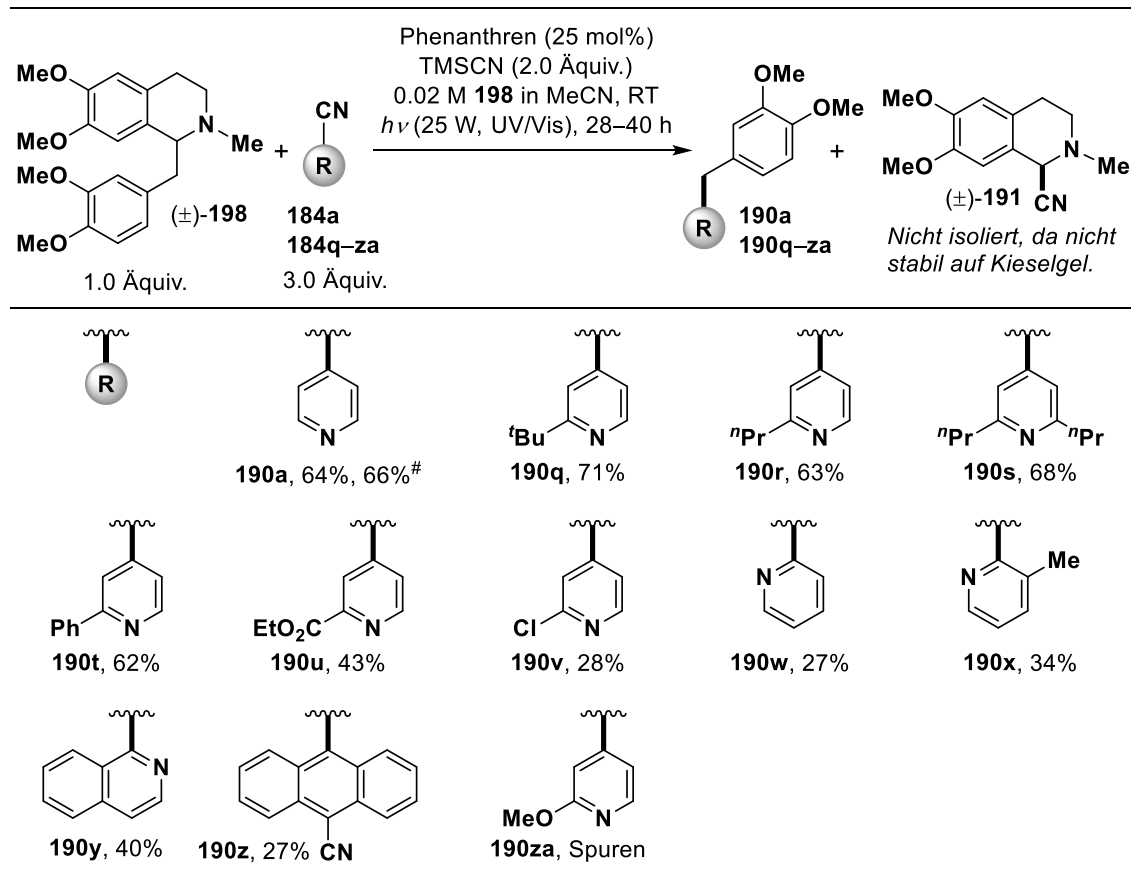
**Schema 65:** Substratspektrum der entwickelten C–C-Bindungsmetathese – Umsetzung verschiedener Laudanosinderivate mit 4-Cyanopyridin (**184a**).



**Schema 66:** Bei der Umsetzung von  $(\pm)$ -**186j** mit 4-Cyanopyridin (**184a**) wurden die drei Isomere **(E)-190j**, **(Z)-190j** sowie  $(\pm)$ -**190j'** erhalten, was ein Indiz für das Auftreten von Allylradikalen ist und daher den postulierten Mechanismus untermauert.



**Schema 67:** Die Umsetzung von  $(\pm)$ -**186o** mit 4-Cyanopyridin (**184a**) lieferte das alkylierte Pyridin **190a**, was belegt, dass die Methoxygruppen an C6 bzw. C7 des Tetrahydroisochinolins kein notwendiges Kriterium für die homolytische C(sp<sup>3</sup>)–C(sp<sup>3</sup>)-Bindungsspaltung sind.



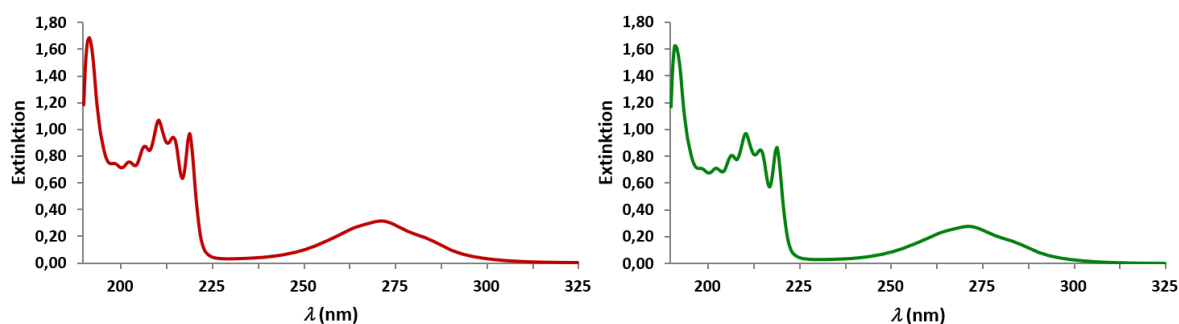
**Schema 68:** Substratspektrum der entwickelten C–C-Bindungsmetathese – Umsetzung verschiedener Cyanoarene mit Laudanosin ((±)-**198**). Experimente durchgeführt von [REDACTED] [265] #Bestrahlung mit Sonnenlicht.

Die Untersuchung des Spektrums geeigneter Cyanoarene erfolgte durch [REDACTED], dessen Ergebnisse in Schema 68 zusammengefasst sind. Alkylierte sowie arylierte 4-Cyanopyridine lieferten die entsprechenden Produkte in hohen Ausbeuten (62–71%, **190q–t**) und auch elektronenziehende Gruppen wurden toleriert (43%, **190u**). Sogar die Substitution von Cyanid in Gegenwart eines in aktivierter Position gebundenen Chlorids erfolgte vollständig selektiv (28%, **190v**). Allgemein hat die Spindichtevertellung einen entscheidenden Einfluss auf die Regiochemie radikalsicher Reaktionen, wobei Positionen mit hoher Spindichte bevorzugt werden. 4-Cyanopyridin (**184a**) ist ideal für radikalische *ipso*-Substitutionen geeignet, weil im Radikalanion **185a** sowie dem zugehörigen *N*-protonierten, neutralen Radikal die Spindichte an C4 deutlich größer ist, als an jeder anderen Position.<sup>[267]</sup> Nach radikalischer Kombination an C4 kann das gebildete Intermediat vom Typ **189** durch Eliminierung von Cyanid (oder HCN) unmittelbar ins gewünschte Produkt **190** überführt werden. Das 2-Cyanopyridin-Radikalanion und das zugehörige *N*-protonierte, neutrale Radikal weisen jeweils mehrere Positionen mit großer Spindichte auf (v. a. C5 im Radikalanion bzw. C4 im neutralen Radikal).<sup>[267]</sup> Die zur Produktbildung notwendige *ipso*-Substitution ist deshalb weniger begünstigt und es werden geringere Ausbeuten an **190** erhalten (27–34%, **190w** & **190x**). Findet die Reaktion nicht in *ipso*-Position statt, ist die Bildung eines Dihydropyridins denkbar, dessen Folgechemie

möglicherweise ebenfalls zur Reduktion der Ausbeute beitragen könnte. Auch 1-Cyanochinolin sowie 9,10-Dicyanoanthracen erwiesen sich als geeignete Reaktionspartner für die aus ( $\pm$ )-**198** freigesetzten benzylicischen Radikale (27–40%, **190y** & **190z**). Substituenten mit positivem mesomeren Effekt wurden nicht toleriert (**190za**), was mit ihrem ungünstigen Einfluss auf das Redoxpotential des Cyanopyridins **184za** sowie auf die Stabilität von Intermediat **189** begründet werden kann.

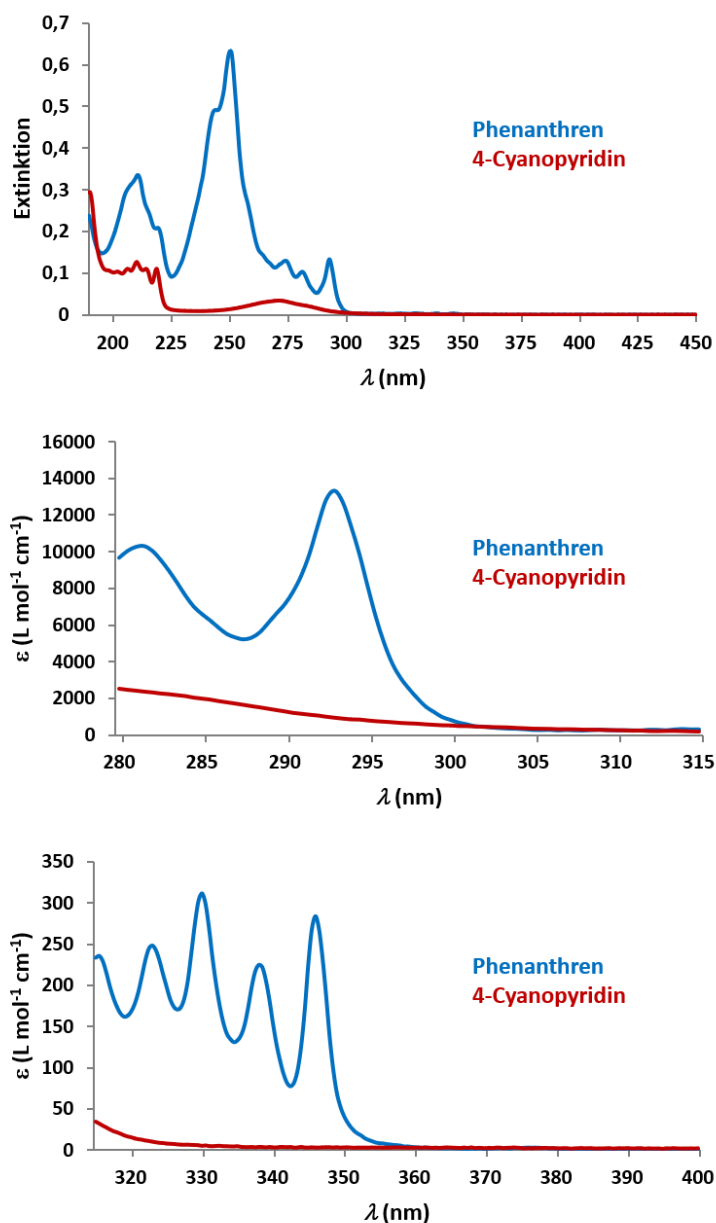
### Mechanistische Untersuchungen

Die nachfolgend vorgestellten mechanistischen Untersuchungen wurden gemeinsam mit [REDACTED] durchgeführt. Um die Rolle des Trimethylsilylcyanids zu klären, wurden Absorptionsspektren einer Lösung von 4-Cyanopyridin (**184a**) mit und ohne dieses Additiv aufgenommen (Abbildung 4). Da weder die Verschiebung der bestehenden noch das Auftreten neuer Absorptionsmaxima zu beobachten war, erschien eine Lewis-Säure/Base-Interaktion zwischen diesen beiden Komponenten eher unwahrscheinlich. Letztere hätte die energetische Lage der Orbitale des 4-Cyanopyridins (**184a**) verändert und somit einen Einfluss auf das Absorptionsspektrum haben müssen. Es ist daher anzunehmen, dass Trimethylsilylcyanid als Quelle zusätzlichen Cyanids das Abfangen von Iminiumion **188** beschleunigt und sich darüber positiv auf den Reaktionsverlauf auswirkt. Dies könnte zum einen auf eine Reversibilität der homolytischen  $C(sp^3)-C(sp^3)$ -Bindungsspaltung hindeuten. Zum anderen ist bekannt, dass angeregte Iminiumionen selbst als Elektronenakzeptoren reagieren können, weshalb ihre Akkumulation in der Lösung möglicherweise zu Nebenreaktionen führt.<sup>[268-270]</sup> Arbeiten von Herrn Alexander Nauth aus dem Arbeitskreis Opatz belegen, dass Iminiumionen 6,7-dioxygenerter *N*-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline, die strukturell eng mit **188** verwandt sind, im hier relevanten Wellenlängenbereich absorbieren.<sup>[182, 271]</sup> Ein rasches Abfangen dieser Spezies unter Bildung von  $\alpha$ -Aminonitril **191** wäre in beiden Fällen vorteilhaft und die Erhöhung der Ausbeute des alkylierten Pyridins **190** durch Zugabe von Trimethylsilylcyanid entspricht somit den theoretischen Erwartungen (siehe Tabelle 14).



**Abbildung 4:** Absorptionsspektren von 4-Cyanopyridin ( $1.0 \times 10^{-4}$  mol/L) ohne (rot) oder mit (grün) TMSCN ( $0.67 \times 10^{-4}$  mol/L, 0.67 Äquiv., entspricht der verwendeten Stöchiometrie).

Die Absorptionsspektren von Phenanthren und 4-Cyanopyridin (**184a**) sind in Abbildung 5 vergleichend gegenübergestellt.

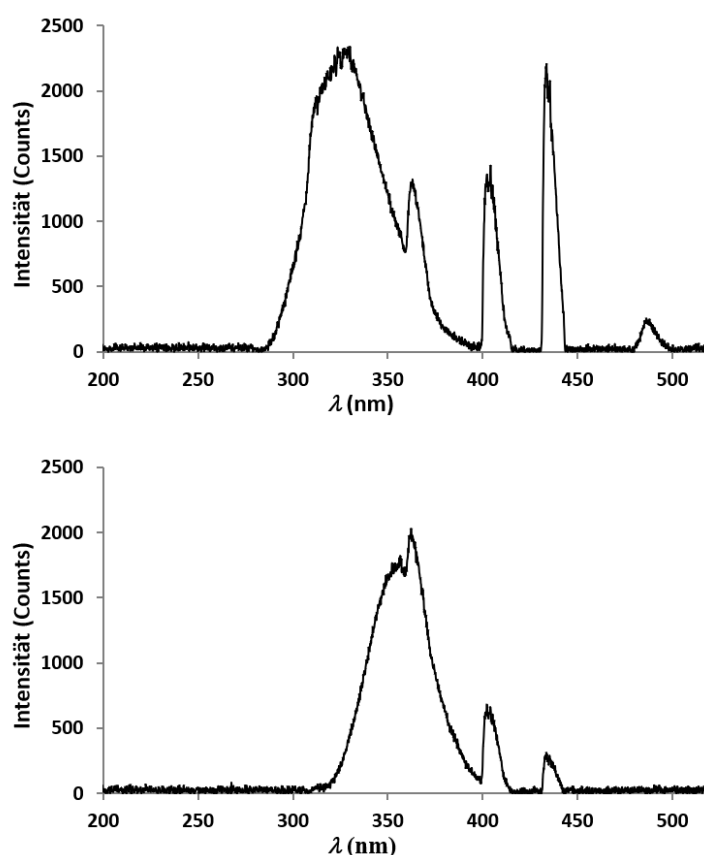


**Abbildung 5:** Oben: Absorptionsspektren von 4-Cyanopyridin ( $1.0 \times 10^{-5}$  mol/L, rot) und Phenanthren ( $1.0 \times 10^{-5}$  mol/L, blau). Mitte: Absorptionsspektren von 4-Cyanopyridin ( $1.0 \times 10^{-5}$  mol/L, rot) und Phenanthren ( $1.0 \times 10^{-5}$  mol/L, blau) im UV-B-Wellenlängenbereich ( $\lambda = 280\text{--}315$  nm). Auf der Ordinate ist der Extinktionskoeffizient aufgetragen. Unten: Absorptionsspektren von 4-Cyanopyridin ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol/L, rot) und Phenanthren ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol/L, blau) im UV-A-Wellenlängenbereich ( $\lambda = 315\text{--}400$  nm). Auf der Ordinate ist der Extinktionskoeffizient aufgetragen.

Das Emissionsspektrum der eingesetzten Lichtquelle ist in Abbildung 6 (oben) gezeigt. Sowohl Phenanthren als auch 4-Cyanopyridin (**184a**) absorbieren im relevanten Wellenlängenbereich, was eine Voraussetzung für die in Schema 61 postulierte Co-Existenz von Photoredoxkatalyse



und direktem Elektronentransfer ist (Abbildung 5). Die verwendeten Glasgeräte aus *DURAN*<sup>®</sup> (Rundkolben von *Schott*) sowie *AR-GLAS*<sup>®</sup> (Kultur- bzw. Screening-Röhrchen von *Schott*) sind für Licht ab einer Wellenlänge von 280 nm permeabel und somit gut für die Reaktion geeignet.<sup>[265,272]</sup> Während im UV-B-Bereich ( $\lambda = 280\text{--}315$  nm) beide Verbindungen absorbieren, kann 4-Cyanopyridin (**184a**) im UV-A-Bereich ( $\lambda = 315\text{--}400$  nm) kaum noch angeregt werden (Abbildung 5). Der positive Einfluss von Phenanthren auf den Reaktionsverlauf sollte daher bei Verwendung einer UV-A-Lichtquelle (Abbildung 6, unten) erheblich stärker ausgeprägt sein. Die entsprechenden Kontrollexperimente sind in Tabelle 14 zusammengefasst.



**Abbildung 6:** Oben: Emissionsspektrum ( $\lambda = 200\text{--}520$  nm) einer 25 W UV/Vis-Energiesparlampe des Typs *Reptile UVB200* von *ExoTerra*, welche für die hier beschriebene C–C-Bindungsmetathese eingesetzt wurde. Unten: Emissionsspektrum ( $\lambda = 200\text{--}520$  nm) einer 25 W UV-A-Energiesparlampe des Modells *89507005* von *Omnilux*, welche für die Kontrollexperimente in Tabelle 14 verwendet wurde.

Bei Bestrahlung mit der UV-B-haltigen UV/Vis-Energiesparlampe in Gegenwart von Phenanthren konnte das Produkt **190a** nach 24 h in 64% Ausbeute erhalten werden (Eintrag 1). Ohne den Photoredoxkatalysator sank die Ausbeute trotz vollständigen Umsatzes auf 50% (Eintrag 3). Bei Verwendung der UV-A-Energiesparlampe wurden nach 24 h Reaktionszeit in Gegenwart von Phenanthren immerhin noch 80% Umsatz erreicht und 54% des Pyridins **190a** erhalten (Eintrag 4). In Abwesenheit des Katalysators kam es hingegen zu einem starken Einbruch von Umsatz und Ausbeute (Eintrag 5). Diese Ergebnisse bestätigen das Auftreten des

in Schema 61 postulierten, direkten Elektronentransfers, da es auch bei Belichtung einer Mischung aus 4-Cyanopyridin (**184a**) und Laudanosin (**198**) bereits zur Produktbildung kam. Zudem belegen sie einen umsatzunabhängigen positiven Einfluss von Phenanthren auf den Reaktionsverlauf. Die Verstärkung dieses Effekts im UV-A-Wellenlängenbereich deutet darauf hin, dass Phenanthren als absorbierende, katalytisch aktive Komponente an der Bereitstellung des für die Metathese benötigten Radikationenpaars **203/185** beteiligt ist. Dabei sind sowohl ein oxidativ (durch 4-Cyanopyridin) als auch ein reduktiv (durch Laudanosin) gequenchter Katalysezyklus plausibel (siehe einleitende Diskussion). In Abwesenheit von TMSCN sank die Ausbeute an Pyridin **190a** sowie  $\alpha$ -Aminonitril **191** bei vollem Umsatz deutlich ab (Eintrag 2). Dies belegt, dass sich TMSCN positiv auf den Reaktionsverlauf auswirkt und zur Vermeidung von Nebenreaktionen beiträgt. Wie zuvor erörtert, könnte dies auf das effizientere Abfangen des intermediär gebildeten Iminiumions **188** zurückführbar sein.

**Tabelle 14:** Kontrollexperimente zur Überprüfung des Einflusses von Phenanthren und TMSCN.

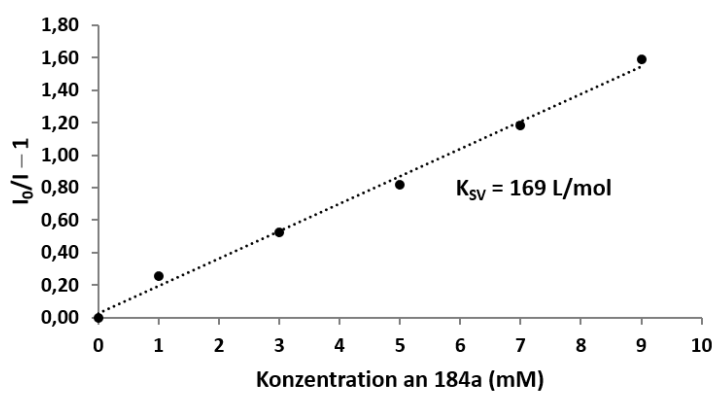
Phenanthren (25 mol%)  
TMSCN (0 oder 2.0 Äquiv.)  
0.02 M **198** in MeCN  
RT, Lichtquelle, 24 h

#	Phen	TMSCN	Lichtquelle	Umsatz* an <b>198</b> (%)	Ausbeute* an <b>190a</b> (%)	Ausbeute* an <b>191</b> (%)
1	✓	✓	UV/Vis <sup>#</sup>	100	64	65
2 <sup>‡</sup>	✓	×	UV/Vis <sup>#</sup>	100	45	39
3	×	✓	UV/Vis <sup>#</sup>	100	50	59
4	✓	✓	UV-A <sup>§</sup>	80	54	76
5	×	✓	UV-A <sup>§</sup>	24	10	13

**Vorgehen:** 1.0 Äquiv. = 160  $\mu$ mol. Ein Glasröhrchen (10 mL,  $\varnothing$  = 1.2 cm) mit Rührkern (1 cm) und Septum wurde mit 4-Cyanopyridin (**184a**, 3.0 Äquiv.), Laudanosin (( $\pm$ )-**198**, 1.0 Äquiv.) sowie ggf. Phenanthren (25 mol%) befüllt und mit Argon geflutet. Es wurde entgastetes MeCN (8.0 mL) zugesetzt und die Mischung nochmals 1 min mit einem Argonstrom durchspült. Nach Zugabe von TMSCN (2.0 Äquiv.) wurde bei Raumtemperatur mit der entsprechenden Lichtquelle bestrahlt (Distanz Lampe–Probe  $\approx$  2 cm). Die Mischung wurde mit einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 20 mL) verdünnt und mit EtOAc (3  $\times$  30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. \*Ausbeute und Umsatz wurden aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard bestimmt. <sup>#</sup>25 W UV/Vis-Energiesparlampe des Typs *Reptile UVB200* von *ExoTerra* (Emissionsspektrum in Abbildung 6 oben). <sup>‡</sup>Ohne TMSCN. <sup>§</sup>25 W UV-A-Energiesparlampe des Modells *89507005* von *Omnilux* (Emissionsspektrum in Abbildung 6 unten).

Ein Beleg für die Interaktion des angeregten Katalysators mit dem jeweiligen Substrat bzw. Quencher kann durch Aufnahme eines Stern-Volmer-Plots erhalten werden. Im Falle einer

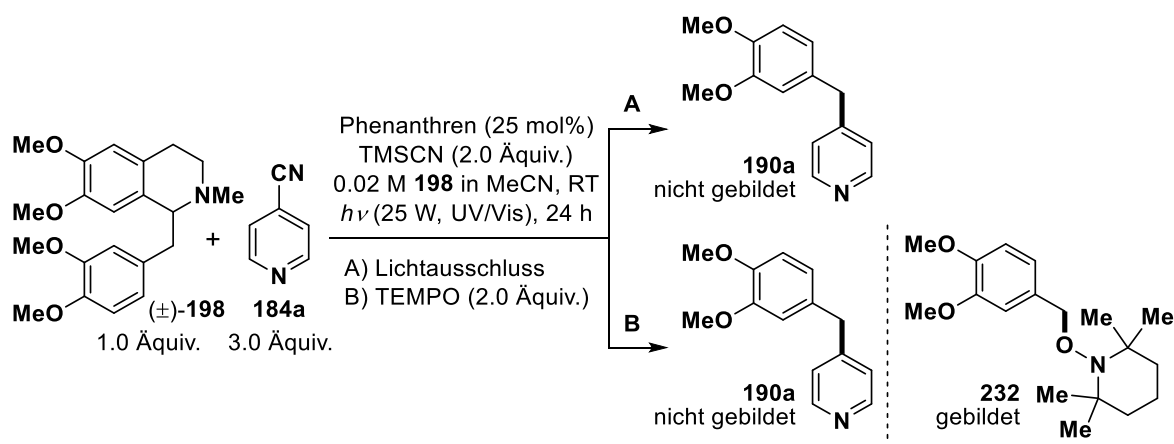
Interaktion tritt mit anwachsender Konzentration des Substrats ein zunehmendes Quenchen der Fluoreszenz auf, wobei ein linearer Zusammenhang besteht.<sup>[151]</sup> Für die Kombination von Phenanthren und 4-Cyanopyridin (**184a**) konnte dies eindeutig nachgewiesen werden (Abbildung 7). Bei Messungen mit Laudanosin (**198**) als Quencher wurden wiederholt schwankende Werte erhalten, was vermutlich auf die rasch gebildeten Iminiumionen (durch  $\alpha$ -C–H- sowie homolytische C(sp<sup>3</sup>)–C(sp<sup>3</sup>)-Spaltung) zurückführbar ist. Deren Absorption im für die Messung relevanten Wellenlängenbereich verhinderte den Erhalt sinnvoller Datenreihen.<sup>[182, 271]</sup> Alternativ hätten andere Amine (z. B. Triethylamin oder Diisopropylethylamin) eingesetzt werden können. Da letztere jedoch bereits als Quencher von angeregtem Phenanthren bekannt sind,<sup>[260, 261]</sup> war dies nicht notwendig.



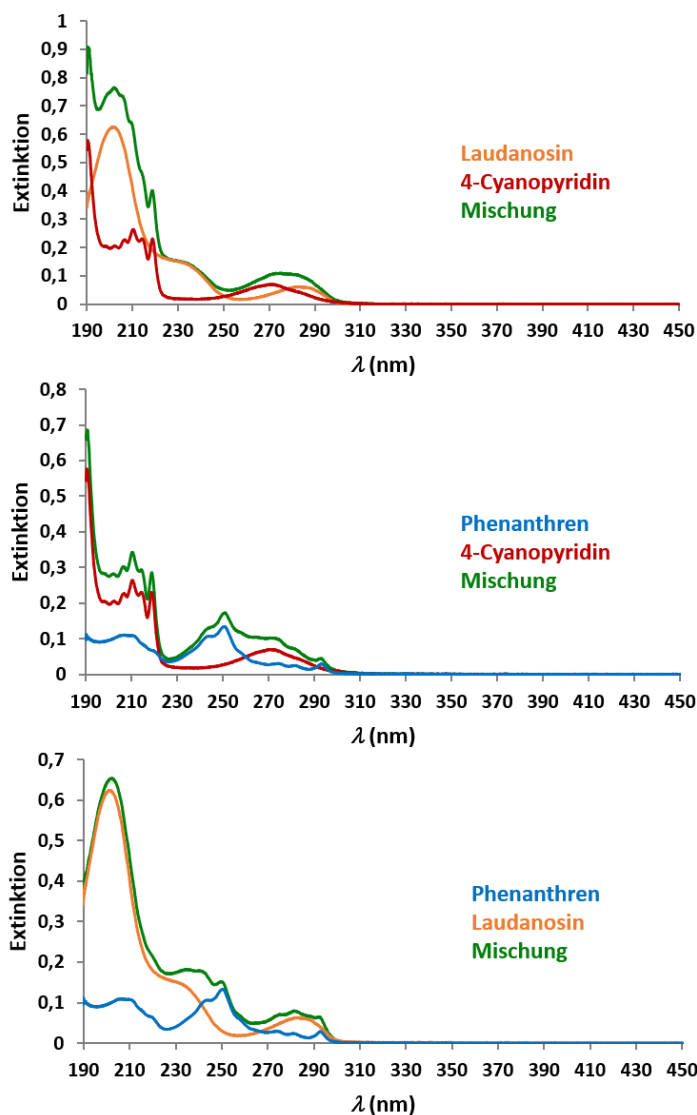
**Abbildung 7:** Stern-Volmer-Plot für das Quenchen der Fluoreszenz von Phenanthren ( $1,0 \times 10^{-5}$  mol/L) durch 4-Cyanopyridin (**184a**) in entgastem Acetonitril. Anregungswellenlänge: 345 nm, Emissionswellenlänge: 365 nm,  $K_{SV}$  = Stern-Volmer-Konstante.

Unter Lichtausschluss fand keine Reaktion zwischen Laudanosin (**198**) sowie 4-Cyanopyridin (**184a**) statt, was belegt, dass der Mechanismus tatsächlich auf einer photochemischen Anregung von Cyanoaren und Phenanthren basiert (Schema 69). Der Zusatz von 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO) verhinderte die Produktbildung vollständig und das zu erwartende Kombinationsprodukt **232** konnte nachgewiesen werden (HPLC-MS, Schema 69). Hierdurch wurde der postulierte Reaktionsweg über freie Benzylradikale experimentell abgesichert (siehe auch Schema 66).

Um Charge-Transfer-Komplexe als (zusätzliche) absorbierende und ggf. katalytisch aktive Spezies auszuschließen, wurden Absorptionsspektren von Mischungen aus Phenanthren, Laudanosin (**198**) sowie 4-Cyanopyridin (**184a**) aufgenommen (Abbildung 8). Diese entsprachen mit Blick auf die Lage der Maxima jeweils den Kombinationen ihrer Einzelkomponenten. Im Falle eines Charge-Transfer-Komplexes wären neue Absorptionsmaxima zu erwarten gewesen.

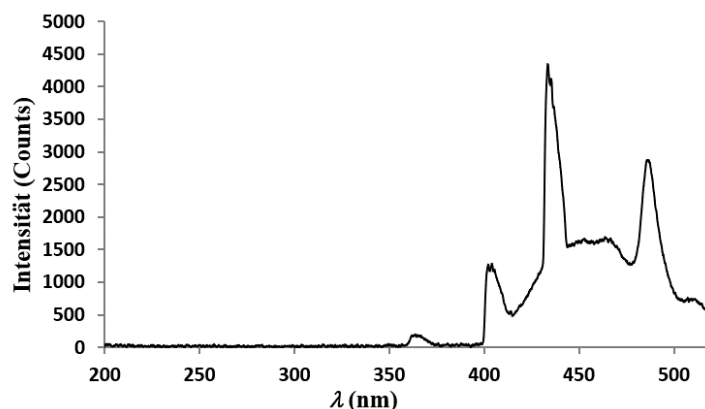


**Schema 69:** Kontrollexperimente – Lichtausschluss und Zugabe von TEMPO.

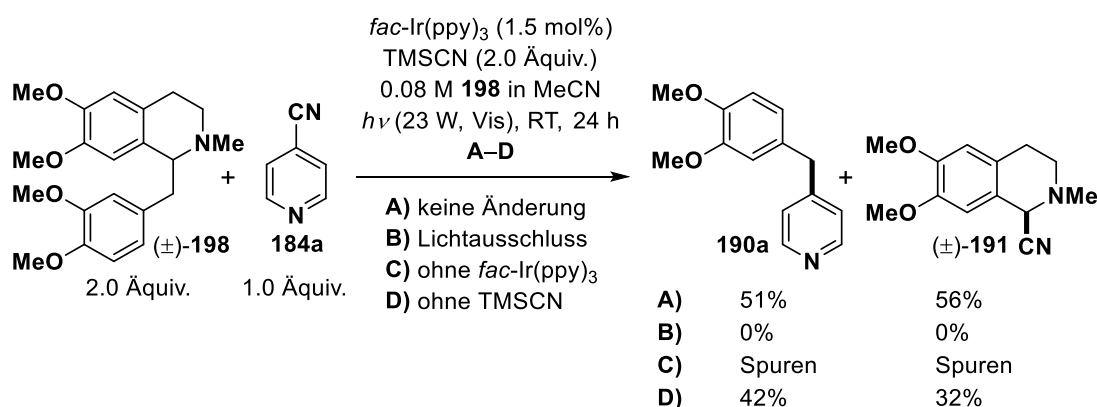


**Abbildung 8:** Absorptionsspektren von Mischungen (grün) aus Phenanthren ( $0.25 \times 10^{-5}$  mol/L, 25 mol%, blau), Laudanosin (**198**,  $1.0 \times 10^{-5}$  mol/L, 1.0 Äquiv., orange) und 4-Cyanopyridin (**184a**,  $3.0 \times 10^{-5}$  mol/L, 3.0 Äquiv., rot). Die Zusammensetzung der Mischungen entspricht der für die Reaktion verwendeten Stöchiometrie.

Auch für die Reaktion von Laudanosin (**198**) und 4-Cyanopyridin (**184a**) mit *fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub> (**149**) als Photoredoxkatalysator wurden einige grundlegende Kontrollexperimente durchgeführt (Schema 70). Das in Abbildung 9 gezeigte Emissionsspektrum der für diese Belichtungen eingesetzten Lichtquelle weist keine Überschneidung mit dem Absorptionsspektrum von 4-Cyanopyridin (**184a**) auf, sodass dessen Anregung und ein möglicher direkter Elektronentransfer auszuschließen waren. In Abwesenheit von *fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub> (**149**) konnten daher nur Spuren des alkylierten Pyridins **190a** erhalten werden (Schema 70). Deren Bildung wurde auf das im Laboratorium vorhandene Tageslicht (mit UV-Anteil) zurückgeführt. Unter völligem Lichtausschluss fand auch in Gegenwart des Katalysators keine Reaktion statt, was die photochemische Natur des zugrunde liegenden Mechanismus bestätigte. Bezüglich des Absorptionsspektrums von *fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub> (**149**) sowie der Stern-Volmer-Plots als Beleg für das Quenchen seines angeregten Zustands durch 4-Cyanopyridin (**184a**) oder tertiäre Amine sei auf die zitierte Literatur verwiesen.<sup>[267, 273]</sup>



**Abbildung 9:** Emissionsspektrum ( $\lambda = 200\text{--}520\text{ nm}$ ) der 23 W Haushalts-Energiesparlampe *Tornado* von *Philips*, welche für die Belichtungen mit *fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub> (**149**) eingesetzt wurde.



**Schema 70:** Kontrollexperimente mit *fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub> (1.0 Äquiv. = 160  $\mu\text{mol}$ ). Alle Ausbeuten wurden aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Mischung nach extraktiver Aufarbeitung unter Verwendung von 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard bestimmt.

### 3.4 Weitere Projekte

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden auch zwei kleinere Projekte bearbeitet, welche nicht Teil der eigentlichen Aufgabenstellung waren (siehe Kapitel 2). Diese werden nachfolgend jeweils in Kürze vorgestellt.

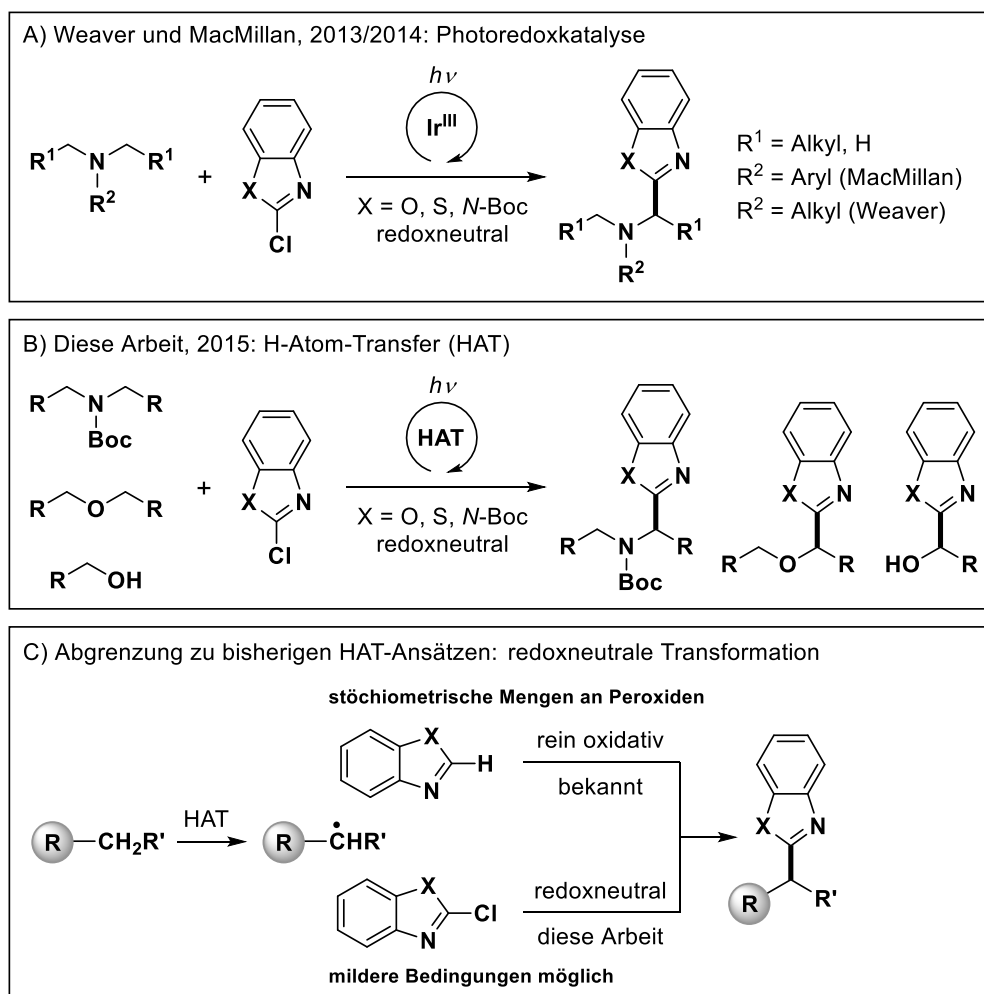
#### 3.4.1 C–C-Kupplung von Carbamaten, Alkoholen und Ethern mit 2-Chlorbenzazolen

Benzoxazole,<sup>[274-276]</sup> Benzimidazole<sup>[277-280]</sup> sowie Benzothiazole<sup>[281-284]</sup> sind wichtige Strukturelemente in einer Reihe biologisch aktiver Verbindungen und stellen daher interessante Synthesziele dar. Der Benzoxazol-Grundkörper ist in Substanzen mit antimikrobiellen,<sup>[285]</sup> antiretroviralen,<sup>[286]</sup> antitumoralen<sup>[287]</sup> oder herbiziden<sup>[288]</sup> Eigenschaften enthalten und kann zudem als dirigierende Gruppe in der C–H-Aktivierung eingesetzt werden.<sup>[289]</sup> Die C2-Funktionalisierung von (Benz)azolen erfolgt zumeist mit Hilfe übergangsmetallkatalysierter Kupplungsreaktionen, welche unter Anderem bereits eine Arylierung,<sup>[290]</sup> Allylierung,<sup>[291]</sup> Benzylierung,<sup>[290, 291]</sup> Alkinylierung,<sup>[292]</sup> Alkenylierung,<sup>[290, 293]</sup> Alkylierung,<sup>[294]</sup> Aminierung<sup>[295]</sup> sowie Amidierung<sup>[296]</sup> ermöglichen.

Weaver veröffentlichte 2013 die photoredoxkatalysierte C–C-Kupplung von 2-Chlor-(benz)azolen mit tertiären, aliphatischen, sterisch anspruchsvollen Aminen (Schema 71).<sup>[297]</sup> Dieses Konzept wurde von MacMillan wenig später für die redoxneutrale  $\alpha$ -Arylierung tertiärer *N*-Arylamine mit chlorierten Heteroarenen wie Benzoxazolen, Benzimidazolen, Benzothiazolen und Pyrimidinen eingesetzt.<sup>[273]</sup> Beide Verfahren basieren auf Elektronentransferprozessen und sind deshalb auf einfach oxidierbare tertiäre Amine ( $E_{1/2}(\text{R}_3\text{N}^+/\text{R}_3\text{N}) \leq +1.0 \text{ V vs. SCE}$ )<sup>[155]</sup> beschränkt. Ziel dieses Projekts war die Erweiterung des Substratspektrums auf aliphatische Carbamate ( $E_{1/2} > +1.7 \text{ V vs. SCE}$ ),<sup>287</sup> Alkohole sowie Ether ( $E_{1/2} > +2.4 \text{ V vs. SCE}$ ),<sup>[155, 298]</sup> deren hohe Oxidationspotentiale einen Wechsel von Elektronen- zu H-Atom-Transfer (HAT)<sup>[299-302]</sup> erfordern würden (Schema 71). Die HAT-vermittelte C–C Kupplung unfunctionalisierter Benzazole (an C2) mit Alkoholen, Ethern sowie Amidinen (je  $\alpha$  zum Heteroatom) wurde von den Gruppen um Wang und Ji beschrieben.<sup>[303, 304]</sup> Beide Verfahren sind rein oxidativ und benötigen deshalb stöchiometrische Mengen an Peroxiden. Ein an Weaver und MacMillan angelehnter, redoxneutraler HAT würde ohne terminales Oxidans auskommen und könnte unter besonders milden Bedingungen erfolgen.

Benzophenon wurde bereits häufig für photochemisch induzierte HAT-Prozesse verwendet,<sup>[158]</sup> wobei insbesondere Kamijo und Inoue wichtige Beiträge auf diesem Gebiet beigetragen haben.<sup>[305-314]</sup> Nach Anregung im UV-A-Bereich ( $\lambda_{\text{max}} \approx 350 \text{ nm}$ ) wird Benzophenon in einen angeregten Zustand überführt ( $n\pi^*$ -Übergang).<sup>[315]</sup> Dieser geht durch ein schnelles *intersystem crossing* (ISC) in einen vergleichsweise langlebigen Triplettzustand über (v.A. via  $S_1(n\pi^*) \rightarrow T_2(\pi\pi^*) \rightarrow T_1(n\pi^*)$ ).<sup>[316, 317]</sup> Die H-Atom-Abstraktion erfolgt durch Interaktion des doppelt

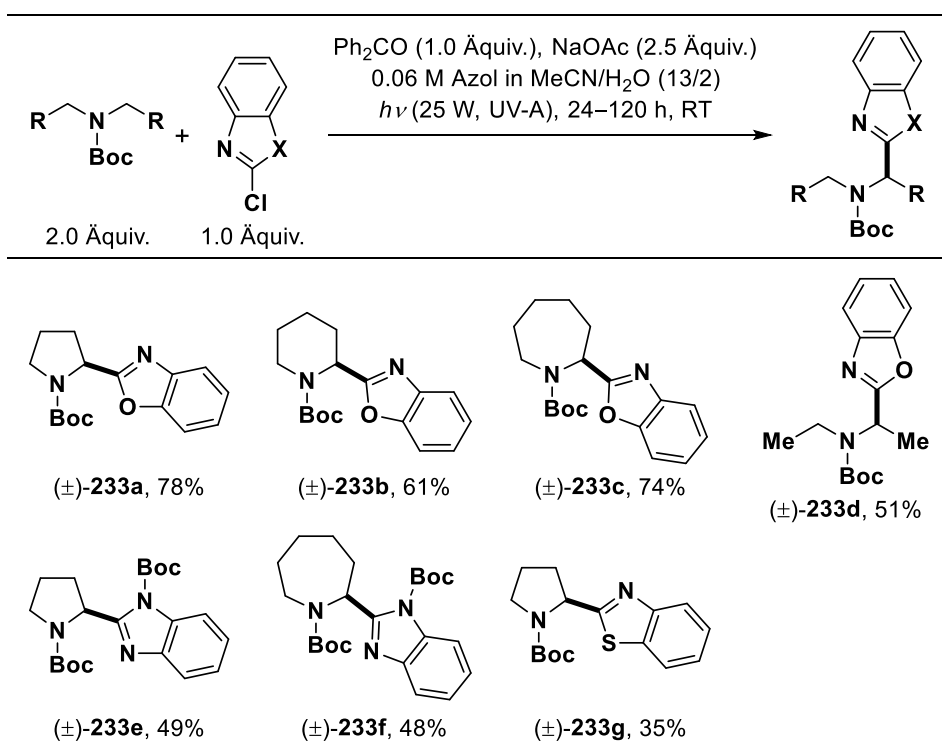
besetzten  $\sigma$ -Orbitals einer C–H-Bindung mit dem nach Anregung einfach besetzten n-Orbital am Carbonylsauerstoff des Benzophenons. Letzteres wird anschließend durch einen zweiten HAT des gebildeten  $\alpha$ -Hydroxyradikals (H-Donor) regeneriert.<sup>[315]</sup> Auf diese Weise können redoxneutrale HAT-vermittelte Prozesse photochemisch initiiert werden, wobei die Schwierigkeit häufig in der Gewährleistung von Regioselektivität besteht. Daher werden zumeist Substrate eingesetzt, die entweder symmetrisch aufgebaut sind oder dirigierende Funktionalitäten (z.B. Heteroatome) enthalten.



**Schema 71:** Motivation und Zielsetzung – A) Redoxneutrale photoredoxkatalysierte Kupplung tertiärer Amine mit 2-Chlorbenzazolen nach Weaver und MacMillan.<sup>[273, 297]</sup> B) Geplante redoxneutrale Kupplung aliphatischer Carbamate, Ether und Alkohole mit 2-Chlorbenzazolen über photochemisch induzierten H-Atom-Transfer (HAT). C) Abgrenzung zu bisherigen HAT-Ansätzen, welche stöchiometrische Mengen an Peroxiden benötigen.

Im Rahmen der eigenen Diplomarbeit (Arbeitskreis Opatz, Mainz 2015) konnte eine HAT-vermittelte redoxneutrale C–C-Kupplung aliphatischer Carbamate mit 2-Chlorbenzazolen entwickelt werden (Schema 72).<sup>[318]</sup> Die Transformation benötigt lediglich Benzophenon, Natriumacetat, Acetonitril sowie Wasser und ist daher äußerst kostengünstig. Diese Chemikalien gehören zur Standardausstattung jedes Labors und eine geeignete UV-A-Energiesparlampe

(Emissionsspektrum in Abbildung 6) kann günstig erworben werden. Das Substratspektrum umfasst sowohl cyclische als auch acyclische aliphatische Carbamate, wobei die höchsten Ausbeuten mit 2-Chlorbenzoxazol als Kupplungspartner erhalten wurden (51–57%, (±)-**233a–d**). Auch 2-Chlorbenzimidazol (48–49%, (±)-**233e** & (±)-**233f**) sowie 2-Chlorbenzothiazol (35%, (±)-**233g**) erwiesen sich als geeignete Reaktionspartner, wenngleich gerade letzteres zu einer deutlich geringeren Ausbeute führte. Allgemein stellte sich die Methode als sehr substratabhängig heraus und war beispielsweise ungeeignet für *N*-Boc-Morpholin, *N*-Boc-2-Methylpiperidin oder *N*-Boc-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin.<sup>[318]</sup>



**Schema 72:** In der Diplomarbeit entwickelte, HAT-vermittelte C–C-Kupplung zwischen aliphatischen Carbamaten und 2-Chlorbenzazolen.<sup>[318, 319]</sup>

Parallel zu der eigentlichen Aufgabenstellung (siehe Kapitel 2 & 3.1–3.3) sollte zu Beginn der vorliegenden Dissertation das Substratspektrum von Carbamaten auf Ether sowie Alkohole ausgeweitet werden, um die Ergebnisse der Diplomarbeit<sup>[318]</sup> für eine Publikation<sup>[319]</sup> zu vervollständigen. Daher wurde zunächst eine Optimierung der Modellreaktion zwischen Ethanol und 2-Chlorbenzoxazol vorgenommen, wobei die Zusammensetzung des Lösungsmittelgemisches sowie die Stöchiometrie im Vordergrund standen (Tabelle 15). Die höchsten Ausbeuten konnten mit den bereits für Carbamate bewährten Bedingungen unter Verwendung von 50 Äquivalenten des Alkohols erhalten werden (57–60%, Einträge 6 & 7). Auch die peroxidvermittelten HAT-Methoden benötigen einen großen Überschuss der Amide, Alkohole oder Ether, welche als Co- oder einziges Lösungsmittel eingesetzt werden und die erhaltenen Ergebnisse entsprechen daher den theoretischen Erwartungen.<sup>[298, 303, 304]</sup>



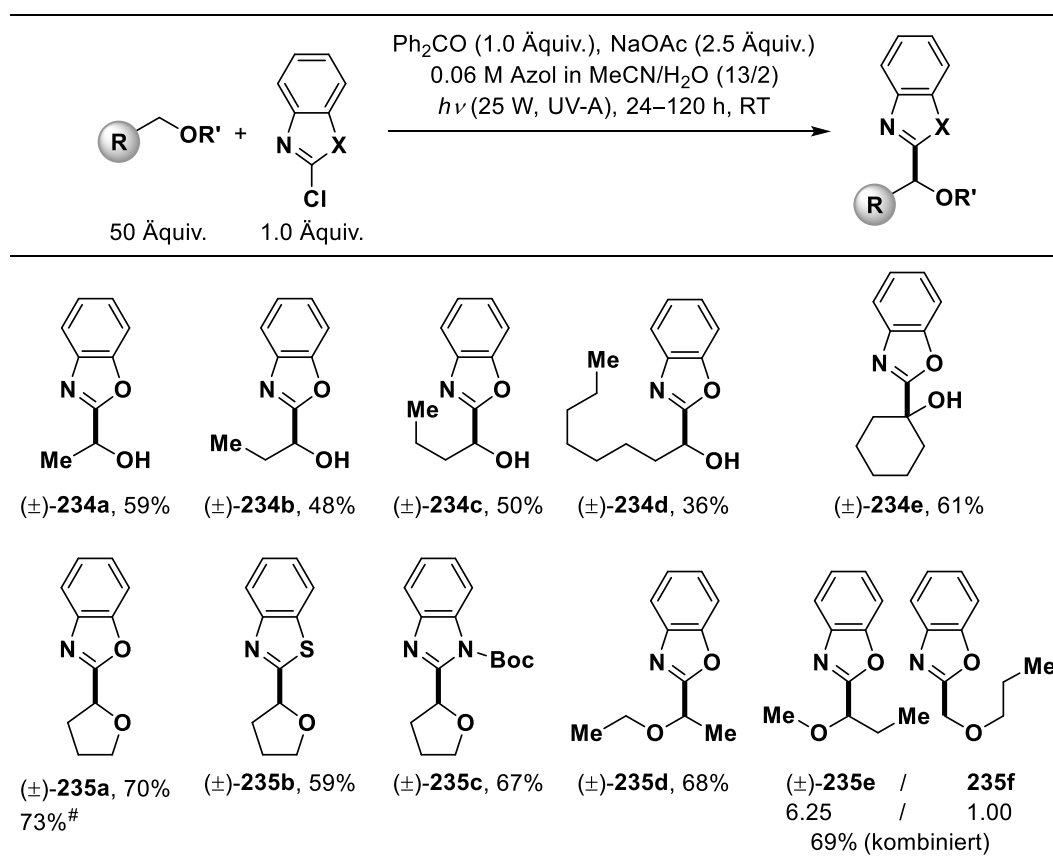
**Tabelle 15:** Optimierung der HAT-vermittelten C–C-Kupplung in  $\alpha$ -Position zu Sauerstoffatomen unter Verwendung von Ethanol und 2-Chlorbenzoxazol als Modellsystem.

#	Lösungsmittel (mL/mL)	EtOH (Äquiv.)	Ausbeute* (%)
1	MeCN/H <sub>2</sub> O (13/2)	4.0	12
2	MeCN/H <sub>2</sub> O (13/2)	10	28
3	MeCN/H <sub>2</sub> O (13/2)	19 (1.0 mL)	36
4	MeCN/H <sub>2</sub> O (6/1)	19 (1.0 mL)	35
5	EtOH/H <sub>2</sub> O (3/1)	57 (3.0 mL)	54
6	MeCN/H <sub>2</sub> O (13/2)	50	57
7	MeCN/H <sub>2</sub> O (13/2)	50	60 <sup>§</sup>
8	MeCN/H <sub>2</sub> O (9/1.5)	50	56

**Vorgehen:** 1.0 Äquiv. = 0.90 mmol. In einem Schlenkkolben (DURAN<sup>®</sup>, 25 mL) wurden Benzophenon (1.0 Äquiv.), NaOAc (2.5 Äquiv.), 2-Chlorbenzoxazol (1.0 Äquiv.) sowie die entsprechende Menge an Ethanol unter Argonatmosphäre vereinigt und mit dem zuvor entgasten Lösungsmittel versetzt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 24 h mit einer UV-A-Energiesparlampe (25 W von Omnilux, Emissionsspektrum in Abbildung 6 unten, Distanz Lampe–Probe  $\approx$  5 cm) bestrahlt. Die Reaktionslösung wurde unter reduziertem Druck eingengt, der Rückstand in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. \*Die Ausbeute wurde aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard bestimmt. <sup>§</sup>48 h Reaktionszeit.

Die Ergebnisse der Untersuchung des Substratspektrums sind in Schema 73 zusammengefasst. Offenkettige und cyclische Alkohole wie Ethanol, *n*-Propanol, *n*-Butanol, *n*-Octanol oder Cyclohexanol lieferten die gewünschten Produkte in zufriedenstellenden Ausbeuten (36–61%, (±)-**234a–e**). Benzyl- sowie Allylalkohol erwiesen sich hingegen als ungeeignet und die entsprechenden Kupplungsprodukte konnten nicht erhalten werden. Da das 2-Chlorbenzoxazol in diesen Fällen kaum umgesetzt wurde, könnte dies auf die vergleichsweise hohe Stabilität der gebildeten Radikale zurückführbar sein, welche mit einer geringeren Reaktivität einhergeht. Auch in dem von He et al. entwickelten thermischen Protokoll zur peroxidvermittelten Kupplung von Alkoholen und Ethern mit Benzothiazol erwiesen sich Benzyl-, Allyl-, sowie Propargylalkohol als ungeeignet.<sup>[303]</sup> Die Umsetzung von Tetrahydrofuran mit 2-Chlorbenzoxazol, *N*-Boc-2-chlorbenzimidazol sowie 2-Chlorbenzothiazol lieferte die Kupplungsprodukte in hohen Ausbeuten und konnte problemlos im Multigramm-Maßstab durchgeführt werden (59–73%, (±)-**235a–c**). Auch offenkettige Substrate wie Diethylether oder Methylpropylether erwiesen sich als geeignet, wobei im letztgenannten Fall die zwei Regioisomere (±)-**235e** und **235f** im Verhältnis 6.25:1.00 erhalten wurden. Angesichts der erhöhten Aktivität der Methylen-

C–H-Bindung und des an dieser Position besser stabilisierten Radikals, entspricht diese Verteilung den theoretischen Erwartungen.



**Schema 73:** Substratspektrum der HAT-vermittelten C–C-Kupplung von 2-Chlorbenzazolen mit aliphatischen Alkoholen und Ethern. <sup>#</sup>Multigramm-Ansatz (18 mmol Azol).

Da Benzophenon sehr kostengünstig erworben und leicht chromatographisch abgetrennt werden kann, wird es meist in stöchiometrischen Mengen eingesetzt.<sup>[305-310, 312, 313]</sup> Tatsächlich wird die potenzielle Verringerung der Benzophenonbeladung durch dessen Verlust aufgrund der Dimerisierung seiner  $\alpha$ -Hydroxyradikale zum entsprechenden Pinakol begrenzt, welche auch in den eigenen Arbeiten beobachtet wurde.<sup>[320-322]</sup> Da letztere insbesondere in alkoholischen Lösungen auftritt, wurde entschieden, die Untersuchungen zur Reduktion der Menge an Benzophenon mit Ethanol sowie 2-Chlorbenzoxazol durchzuführen (Tabelle 16). Eine Verringerung der Beladung auf 25 mol% war ohne Ausbeuteverlust möglich (55%, Eintrag 4). Selbst 1 mol% an Benzophenon reichte aus, um die Transformation zu katalysieren, wobei auch bei stark verlängerter Reaktionszeit nur vergleichsweise geringe Ausbeuten erhalten werden konnten (22–32%, Einträge 7 & 8). Bei Verwendung von 25 mol% des Katalysators gelang die Reaktion sowohl mit Ethanol als auch mit Tetrahydrofuran sowie *N*-Boc-Azepan, wobei in allen Fällen zufriedenstellende Ausbeuten erhalten werden konnten (51–65%, Einträge 9–11).

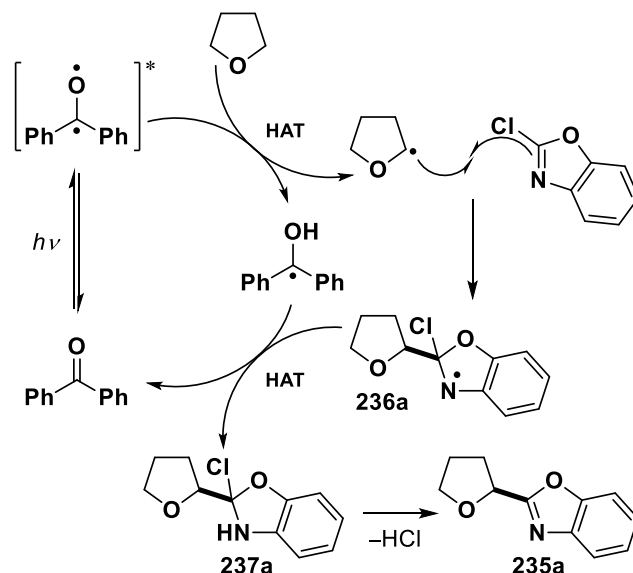
**Tabelle 16:** Untersuchung zur Reduktion der Benzophenonbelastung.

#	Substrat	Benzophenon (Äquiv.)	Ausbeute (%)
1	Ethanol	2.00	<b>234a</b> , 55*
2	Ethanol	1.00	<b>234a</b> , 57*
3	Ethanol	0.50	<b>234a</b> , 56*
4	Ethanol	0.25	<b>234a</b> , 55*
5	Ethanol	0.10	<b>234a</b> , 51*
6	Ethanol	0.05	<b>234a</b> , 42*
7	Ethanol	0.01	<b>234a</b> , 22*
8	Ethanol	0.01	<b>234a</b> , 32 <sup>§*</sup>
9	Ethanol	0.25	<b>234a</b> , 52 <sup>†</sup>
10	Tetrahydrofuran	0.25	<b>235a</b> , 65 <sup>†</sup>
11	<i>N</i> -Boc-Azepan	0.25	<b>233c</b> , 51 <sup>†</sup>

**Vorgehen:** 1.0 Äquiv. = 0.90 mmol. In einem Schlenkcolben (*DURAN*<sup>®</sup>, 25 mL) wurden NaOAc (2.5 Äquiv.), 2-Chlorbenzoxazol (1.0 Äquiv.), die entsprechende Menge an Benzophenon sowie Ethanol (50 Äquiv.), Tetrahydrofuran (50 Äquiv.) oder *N*-Boc-Azepan (2.0 Äquiv.) unter Argonatmosphäre vereinigt und mit dem zuvor entgasten Lösungsmittel (13 mL MeCN, 2 mL H<sub>2</sub>O) versetzt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 24 h mit einer UV-A-Energiesparlampe (25 W von *Omnilux*, Emissionsspektrum in Abbildung 6 unten, Distanz Lampe–Probe ≈ 5 cm) bestrahlt. Die Reaktionslösung wurde unter reduziertem Druck eingengt, der Rückstand in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. \*Die Ausbeute wurde aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard bestimmt. <sup>§</sup>Die Reaktionszeit betrug 60 h. <sup>†</sup>Ausbeute nach chromatographischer Reinigung.

Eine mechanistische Hypothese für die entwickelte HAT-vermittelte C–C-Kupplung von 2-Chlorbenzoxazolen mit Carbamaten, Alkoholen und Ethern ist in Schema 74 am Beispiel der Umsetzung von Tetrahydrofuran mit 2-Chlorbenzoxazol dargestellt. Nach Absorption im UV-A-Wellenlängenbereich abstrahiert angeregtes Benzophenon (T<sub>1</sub>(nπ\*)) ein Wasserstoffatom am Tetrahydrofuran. Das so gebildete kohlenstoffzentrierte α-Oxyradikal reagiert mit 2-Chlorbenzoxazol zu Intermediat **236a**, welches durch einen zweiten HAT unter Regeneration von Benzophenon in **237a** überführt wird. Eliminierung von Chlorwasserstoff führt letztlich zum gewünschten Produkt **235a**. Besonders in den Fällen, in welchen der produktive Reaktionspfad gehemmt war und niedrige Ausbeuten erhalten wurden, kam es zur Rekombination der kohlenstoffzentrierten Radikale (HPLC-MS-Untersuchungen). Dies unterstützt die mechanistische Hypothese, welche zudem durch eine Reihe von Kontrollexperimenten

abgesichert wurde (Tabelle 17). So führte die Zugabe von 2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-methylphenol (Butylhydroxytoluol, BHT) zu einem fast vollständigen Einbruch der Ausbeute, was auf einen radikalischen Charakter der Transformation hindeutet (Einträge 1 & 2). In Abwesenheit des Katalysators oder unter Lichtausschluss fand keine Reaktion statt, wodurch die Schlüsselrolle des angeregten Benzophenons eindeutig belegt werden konnte (Einträge 4 & 5).



**Schema 74:** Plausibler Reaktionsmechanismus für die HAT-vermittelte C–C-Kupplung aliphatischer Carbamate, Alkohole und Ether mit 2-Chlorbenzoxazolen am Beispiel der Umsetzung von Tetrahydrofuran mit 2-Chlorbenzoxazol.

Eine Betrachtung der Redoxpotentiale macht deutlich, dass ein Elektronentransferprozess für diese Transformation nicht in Frage kommt. Die für angeregtes Benzophenon (Tripletzustand, da  $\phi_{ISC} \approx 1$ )<sup>[158]</sup> berechneten Redoxpotentiale ( $E_{1/2}({}^3BP^*/BP^-) = +1.28$  V vs. SCE;  $E_{1/2}(BP^{+}/{}^3BP^*) = -0.61$  V vs. SCE)<sup>[158, 253]</sup> reichen nicht aus, um Carbamate ( $E_{1/2} > +1.7$  V vs. SCE),<sup>[287]</sup> Alkohole und Ether ( $E_{1/2} > +2.4$  V vs. SCE)<sup>[155, 298]</sup> zu oxidieren oder um 2-Chlorbenzoxazol ( $E_{1/2} \approx -2.2$  V vs. SCE)<sup>[273]</sup> zu reduzieren. Somit ist weder ein reduktiv noch ein oxidativ gequenchter Katalysezyklus denkbar. Die Transformation muss daher auf dem für Benzophenon typischen HAT beruhen. Die Aktivierung von 2-Chlorbenzoxazol durch einen Protonen-gekoppelten Elektronentransfer (PCET)<sup>[301, 302]</sup> von dem aus Benzophenon gebildeten  $\alpha$ -Hydroxyradikal kann nicht völlig ausgeschlossen werden. Letztere wurde von Inoue für eine radikalische *ipso*-Substitution an 4-Cyanopyridin (**184a**) vorgeschlagen.<sup>[311]</sup> Da keine Rekombinationsprodukte von 2-Chlorbenzoxazol detektiert werden konnten, erscheint der in Schema 74 gezeigte, an MacMillans Arbeiten<sup>[273]</sup> angelehnte Mechanismus allerdings plausibler.

**Tabelle 17:** Kontrollexperimente zur Absicherung der mechanistischen Hypothese.

#	Benzophenon	$h\nu$	BHT (Äquiv.)	Ausbeute* (%)
1	✓	✓	3.00	4
2	✓	✓	1.50	7
3	✓	✓	0.00	57
4	×	✓	0.00	0
5	✓	×	0.00	0

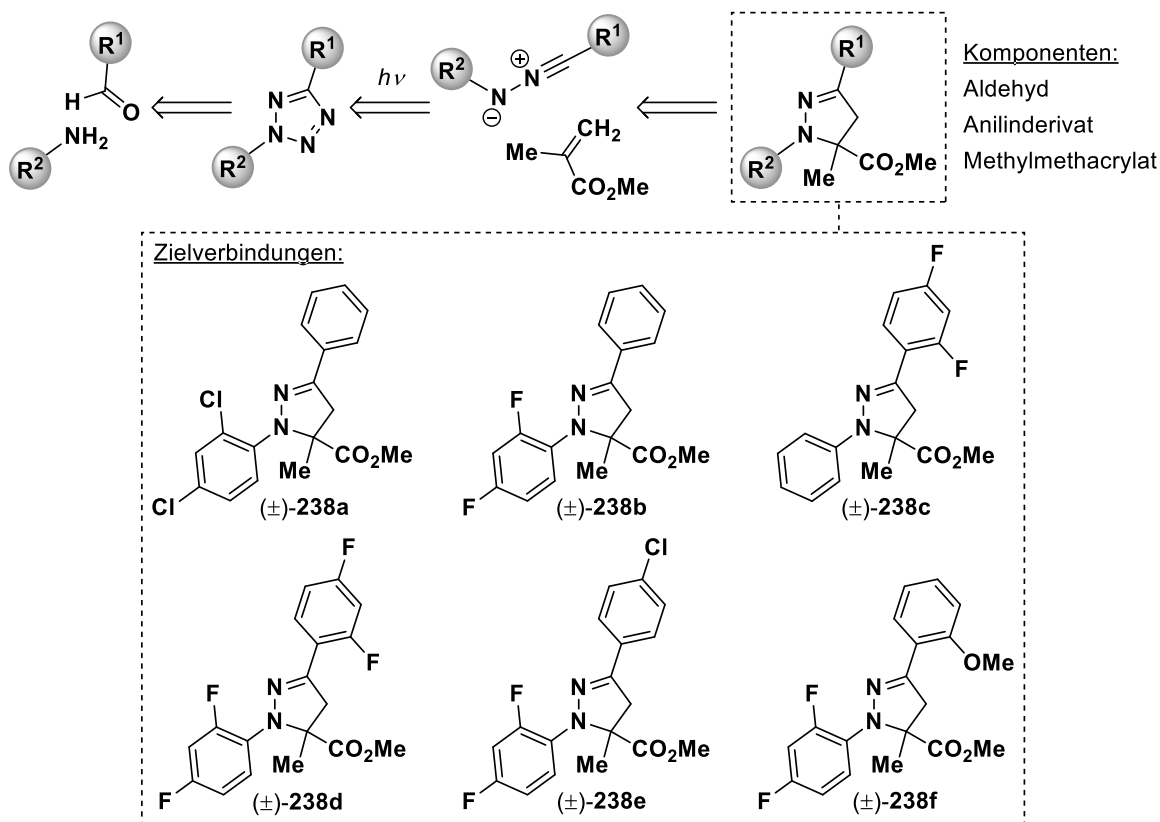
**Vorgehen:** 1.0 Äquiv. = 0.90 mmol. In einem Schlenkcolben (*DURAN*<sup>®</sup>, 25 mL) wurden NaOAc (2.5 Äquiv.), 2-Chlorbenzoxazol (1.0 Äquiv.), Benzophenon (1.0 Äquiv.), Ethanol (50 Äquiv.) und ggf. BHT unter Argonatmosphäre vereinigt und mit dem zuvor entgasten Lösungsmittel (13 mL MeCN, 2 mL H<sub>2</sub>O) versetzt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 24 h mit einer UV-A-Energiesparlampe (25 W von *Omnilux*, Emissionsspektrum in Abbildung 6 unten, Distanz Lampe–Probe ≈ 5 cm) bestrahlt. Die Reaktionslösung wurde unter reduziertem Druck eingengt, der Rückstand in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. \*Die Ausbeute wurde aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard bestimmt.

### 3.4.2 Kooperation mit [REDACTED]

Parallel zur eigentlichen Aufgabenstellung (siehe Kapitel 2 & 3.1–3.3) wurden im Rahmen einer Kooperation mit [REDACTED] (06.2017–05.2018) zwei Projekte bearbeitet, welche nachfolgend jeweils in Kürze vorgestellt werden.

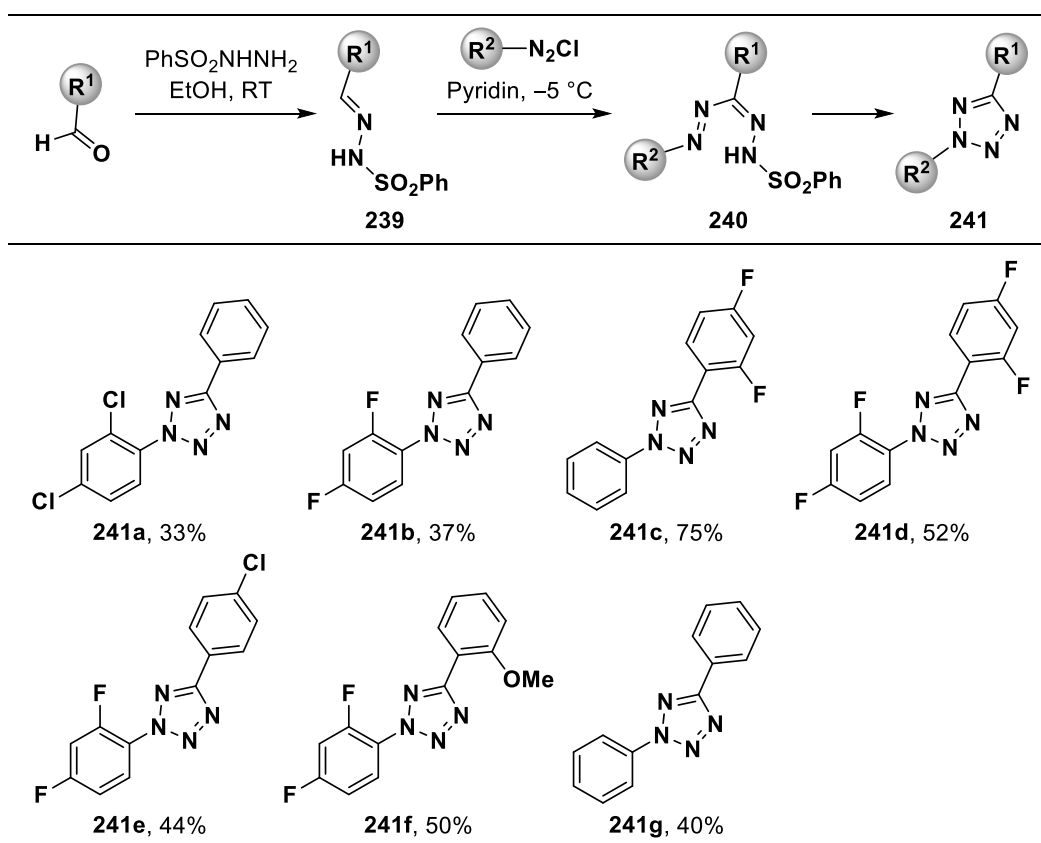
#### Synthese 1,3,5,5-tetrasubstituierter Pyrazoline

Pyrazoline stellen eine wichtige Klasse an Heterozyklen dar, welche in zahlreichen biologisch aktiven Substanzen enthalten ist.<sup>[323-331]</sup> Ziel dieses Projekts war die Synthese einiger 1,3,5,5-tetrasubstituierter Pyrazoline für den potentiellen Einsatz in der Schädlingsbekämpfung. Eine bewährte Methode zum Aufbau solcher Verbindungen ist die 1,3-dipolare Cycloaddition von Olefinen (Dipolarophile) mit Nitrilimin (1,3-Dipole),<sup>[332, 333]</sup> wobei letztere *in situ* durch thermische<sup>[334, 335]</sup> oder photochemische<sup>[336-338]</sup> Zersetzung geeigneter Tetrazole erzeugt werden können. Diese lassen sich wiederum ausgehend von Aldehyden sowie Anilinderivaten in einem zweistufigen Verfahren nach Ito et al. erhalten.<sup>[339-341]</sup> Eine retrosynthetische Analyse der an diese Methoden angelehnten Reaktionssequenz ist in Schema 75 abgebildet.

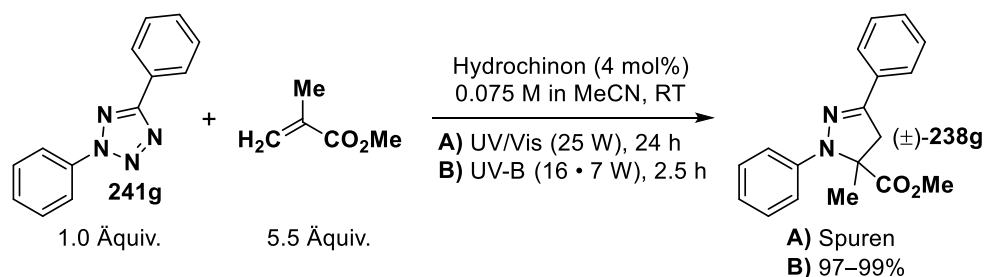


**Schema 75:** Retrosynthetische Betrachtung der geplanten Darstellung 1,3,5,5-tetrasubstituierter Pyrazoline durch 1,3-dipolare Cycloaddition *in situ* erzeugter Nitrilimine mit Methylmethacrylat.

Die Synthese der 2,5-Diaryltetrazole **241** startete ausgehend von dem entsprechenden Benzaldehyd, welcher zunächst ins *N*-Phenylsulfonylhydrazon **239** überführt wurde (Schema 76). Letzteres reagierte mit dem jeweiligen Aryldiazoniumsalz zu Formazan **240**, welches nach Deprotonierung,  $6\pi$ -Elektrocyclisierung<sup>[342]</sup> und Eliminierung von Phenylsulfinat das gewünschte Tetrazol **241** ergab.<sup>[339-341]</sup> Die Photolyse zum Nitrilimin sowie dessen 1,3-dipolare Cycloaddition mit Methylmethacrylat wurden mit Hilfe von 2,5-Diphenyl-2*H*-tetrazol (**241g**) als Modellsubstrat erprobt (Schema 77). Hierbei lag der Fokus auf der Wahl einer geeigneten Lichtquelle, wobei Vorarbeiten von Wang et al. bereits demonstriert hatten, dass eine Anregung im UV-B-Wellenlängenbereich ausreichend ist.<sup>[341, 343]</sup> Um eine Polymerisation des Acrylats zu vermeiden, wurde eine kleine Menge an Hydrochinon (4 mol%) zugesetzt. Die anderen Bedingungen (Konzentration, Lösungsmittel und Stöchiometrie) wurden aus Arbeiten von Huisgen übernommen.<sup>[337]</sup> Mit der für die C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>)-Bindungsmetathese eingesetzten UV-Vis-Energiesparlampe (siehe Kapitel 3.3, 25 W, Emissionsspektrum in Abbildung 6) konnten selbst nach 24 h nur Spuren an **238g** detektiert werden (HPLC-MS, kaum Umsatz). Bei Verwendung eines *Rayonet-Reaktors*<sup>®</sup> mit sechzehn kreisförmig angeordneten UV-B-Lampen (16 × 7 W,  $\lambda_{\text{max}} = 306$  nm, siehe Abbildung 17) wurde das gewünschte Pyrazolin **238g** bereits nach 2.5 h in 97–99% Ausbeute erhalten. Angesichts dieses erfreulichen Ergebnisses wurde auf eine weitere Optimierung der Reaktion verzichtet.



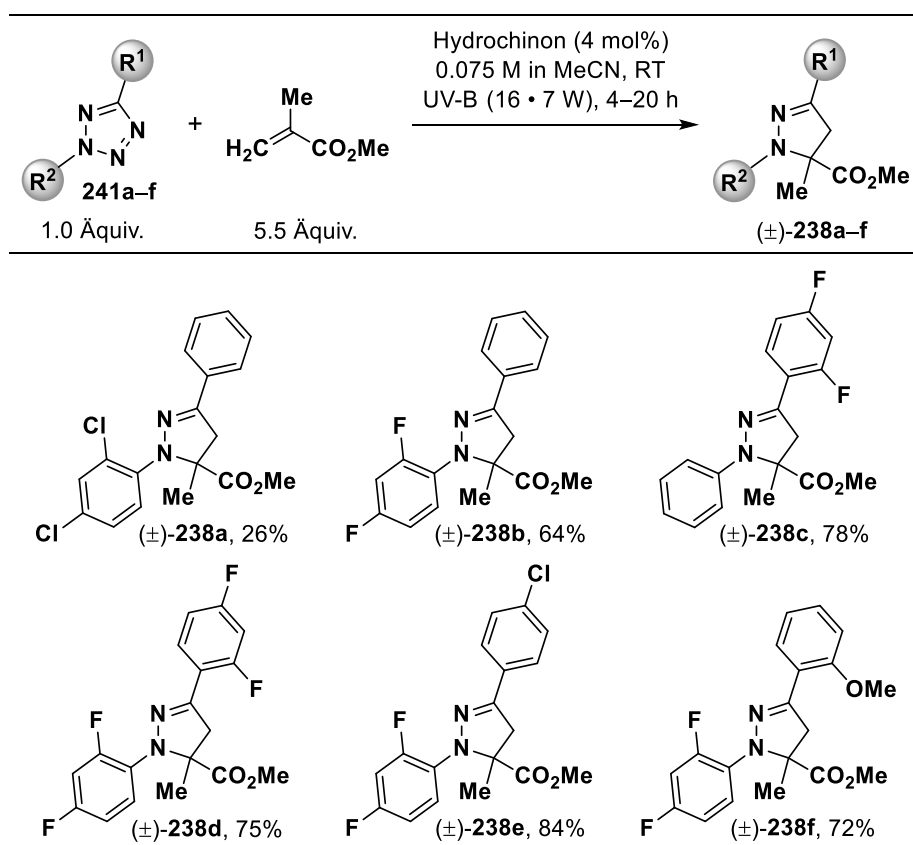
**Schema 76:** Synthese der 2,5-Diaryltetrazole **241a–g** gemäß einem Verfahren nach Ito et al.<sup>[339-341]</sup>



**Schema 77:** Modellreaktion – Synthese von Pyrazolin ( $\pm$ )-**238g** unter Verwendung zweier unterschiedlich starker Lichtquellen. A) Belichtung mit einer UV/Vis-Energiesparlampe (*Reptile UVB200* von *ExoTerra*, 25 W, Emissionsspektrum in Abbildung 6 oben). B) Durchgeführt im *Rayonet-Reaktor*<sup>®</sup> (16 × 7 W,  $\lambda_{\text{max}} = 306\text{ nm}$ , siehe Abbildung 17).

Die Photolyse der Tetrazole **241a–f** in Gegenwart von Methylmethacrylat lieferte die gewünschten Zielverbindungen ( $\pm$ )-**238a–f**, wobei im Vergleich zur Modellreaktion sowohl Reaktionsgeschwindigkeit als auch Ausbeute verringert waren (Schema 78). Da Edukt und Produkt chromatographisch nicht voneinander getrennt werden konnten (**238/241b–f**), musste ein vollständiger Umsatz durch erschöpfende Reaktionszeiten (14–20 h) erzwungen werden. Bei der Belichtung von **241a** wurden nach 4 h lediglich 26% an ( $\pm$ )-**238a** isoliert. Weil jedoch zu diesem Zeitpunkt auch nur noch 26% an Startmaterial zurückgewonnen werden konnten, erschien eine Verlängerung der Reaktionszeit nicht sinnvoll. Alle anderen Pyrazoline wurden in

hohen Ausbeuten erhalten (64–84%, (±)-**238b–f**). Allgemein verliefen die 1,3-dipolaren Cycloadditionen der intermediären Nitrilimine mit Methylmethacrylat vollständig regioselektiv, wobei stets die gewünschten 1,3,5,5-tetrasubstituierten Produkte gebildet wurden. Diese Regioselektivität entspricht den aus der Literatur ableitbaren theoretischen Erwartungen<sup>[341, 343-345]</sup> und wird häufig auf die Verteilung der HOMO- und LUMO-Koeffizienten zurückgeführt.<sup>[345-349]</sup> Letztlich muss sie jedoch auf einer energetischen Begünstigung des entsprechenden Übergangszustands beruhen. Mit Blick auf das *Hammond-Postulat*<sup>[350, 351]</sup> scheint für exergonische 1,3-dipolare Cycloadditionen eine Argumentation mit den Orbitalkoeffizienten (FMOs) der Edukte als Näherung zulässig,<sup>[346]</sup> wobei sicherlich zusätzlich noch sterische Faktoren eine Rolle spielen. Die Reaktionen von Nitrilimininen mit Olefinen lassen sich jedoch nicht immer mit Hilfe der Orbitalkoeffizienten nachvollziehen und sind daher bis heute Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen.<sup>[352]</sup>



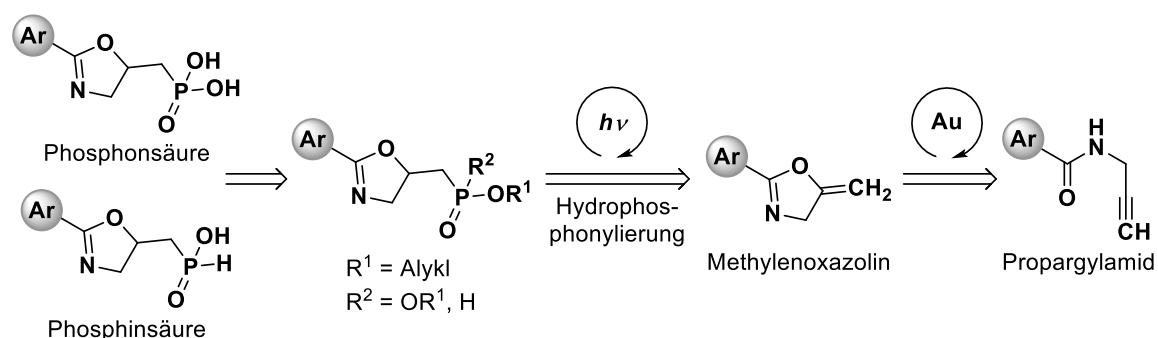
**Schema 78:** Synthese der racemischen Zielverbindungen (**±**)-**238a–f** durch Photolyse der 2,5-Diaryl-tetrazole **241a–f** und 1,3-dipolare Cycloaddition der so gebildeten Nitrilimine mit Methylmethacrylat.

In anschließenden Tests bei [REDACTED] zeigte keine der Zielverbindungen eine biologische Aktivität. Auf die Synthese weiterer 1,3,5,5-tetrasubstituierter Pyrazoline vom Typ **238** wurde daher verzichtet.



Synthese von Phospon- und Phosphinsäuren aus Methylenoxazolin

Ziel dieses Projekts war die Synthese neuer Phospon- sowie Phosphinsäuren durch photochemische, radikalische Hydrophosphonylierung bzw. Hydrophosphinylierung von 5-Methylen-2-aryl-4,5-dihydrooxazolen. Letztere lassen sich goldkatalysiert aus den entsprechenden Propargylamiden herstellen.<sup>[353-355]</sup> Eine retrosynthetische Analyse der geplanten Sequenz ist in Schema 79 gezeigt.

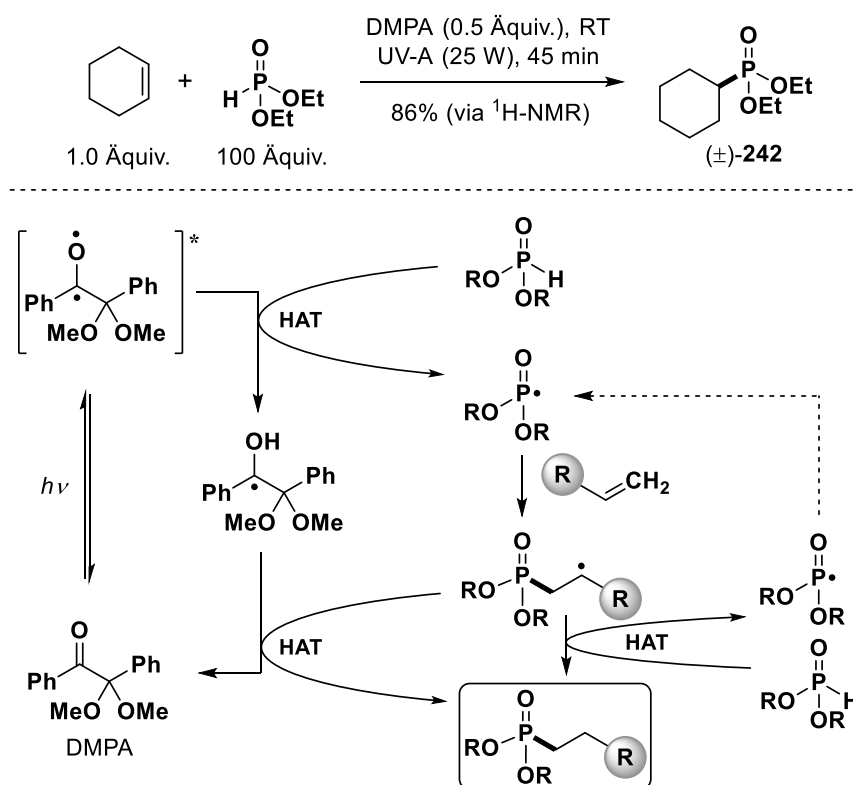


**Schema 79:** Retrosynthetische Analyse der geplanten Darstellung von Phospon- bzw. Phosphinsäuren durch photochemische, radikalische Hydrophosphonylierung bzw. Hydrophosphinylierung von Methylenoxazolin.

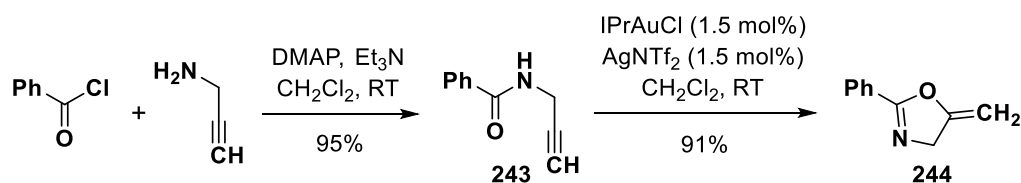
Die Addition phosphorzentrierter Radikale an olefinische Doppelbindungen mit anschließender Terminierung durch H-Atom-Transfer (HAT) stellt eine bewährte Methode zur Synthese funktionalisierter Phosphate, Phosphinate oder Phosphine dar.<sup>[356-358]</sup> Es wird angenommen, dass diese Transformationen auf radikalischen Kettenreaktionen beruhen, die sowohl thermisch (z.B. mit AIBN)<sup>[359-361]</sup> als auch photochemisch durch HAT<sup>[362-365]</sup> oder Elektronentransfer (SET)<sup>[366-368]</sup> initiiert werden können. Im Rahmen dieses Projekts sollte zunächst ein HAT-vermitteltes Verfahren zur Hydrophosphonylierung nach Dondoni und Mathé erprobt werden (Schema 80).<sup>[362-364]</sup> Hierzu wurden Diethylphosphit, Cyclohexen und 2,2-Dimethoxy-2-phenylacetophenon (DMPA) mit einer UV-A-Energiesparlampe (25 W, Emissionsspektrum in Abbildung 6) bestrahlt, wobei das gewünschte Produkt ( $\pm$ )-**242** in 86% Ausbeute erhalten werden konnte. Nach photochemischer Anregung abstrahiert DMPA ( $T_1(n\pi^*)$ , vergleiche Kapitel 3.4.1) ein H-Atom vom Diethylphosphit, wodurch ein phosphorzentriertes Radikal entsteht, welches mit der olefinischen Doppelbindung reagiert. Das so gebildete kohlenstoffzentrierte Radikal wird durch einen zweiten HAT, entweder unter Regeneration von DMPA oder unter Initiierung einer Kettenreaktion, terminiert (Schema 80).

Als Modellsystem für weitere Untersuchungen wurde 5-Methylen-2-phenyl-4,5-dihydrooxazol (**244**) gewählt, welches gemäß einer Vorschrift nach Hashmi et al.<sup>[353-355]</sup> aus dem entsprechenden Propargylamid **243** zugänglich war (Schema 81). Die goldkatalysierte Zyklisierung erwies sich hierbei als gut reproduzierbar und lieferte das gewünschte Produkt **244** wiederholt in exzellenten Ausbeuten. Dessen radikalische Hydrophosphonylierung mit Diethyl-

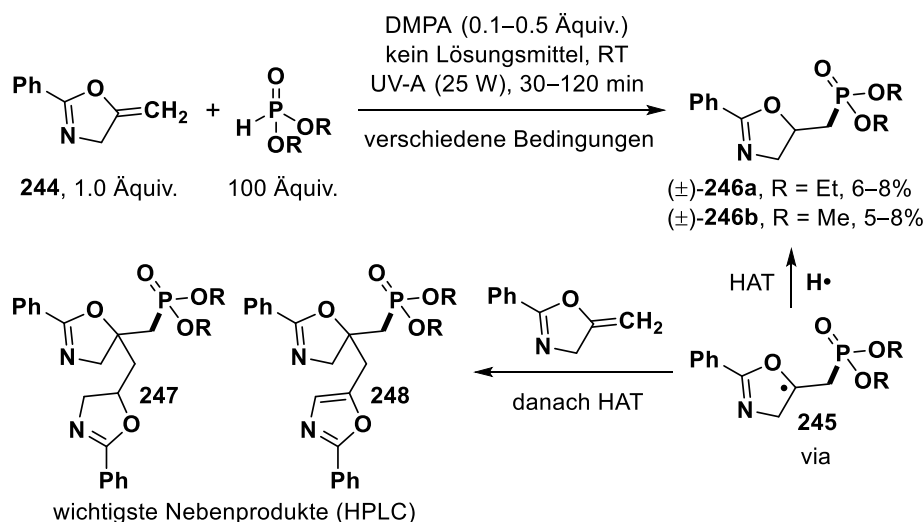
oder Dimethylphosphit unter den zuvor erprobten Bedingungen (Schema 80) führte zu komplexen Gemischen, aus welchen die Produkte ( $\pm$ )-**246a** und ( $\pm$ )-**246b** nur in geringen Ausbeuten (5–8%) isoliert werden konnten (Schema 82). In beiden Fällen wurden die Verbindungen **247** sowie **248** als mengentechnisch wichtigste Nebenprodukte identifiziert (HPLC, HPLC-MS), deren Bildung auf die Reaktion von Intermediat **245** mit einem weiteren Äquivalent des Methylenoxazolins **244** zurückführbar ist. Je nachdem, ob das so gebildete Radikal im anschließenden HAT ein H-Atom aufnimmt oder abgibt, wird entweder **247** oder **248** erhalten. Ursächlich für beide Nebenprodukte ist folglich eine zu geringe Effizienz bei der Terminierung des radikalischen Intermediats **245**. Da der H-Atom-Donor (Phosphit) jedoch bereits als Lösungsmittel eingesetzt wurde, war eine weitere Erhöhung seiner Konzentration nicht möglich.



**Schema 80:** Radikalische Hydrophosphonylierung von Cyclohexen zur Verifizierung des von Mathé<sup>[364]</sup> sowie Dondoni<sup>[362, 363]</sup> beschriebenen Verfahrens und mechanistische Betrachtung dieser Transformation.



**Schema 81:** Synthese von 5-Methylen-2-phenyl-4,5-dihydrooxazol (**244**) als Modellsubstrat für die radikalische Hydrophosphonylierung von Methylenoxazolen.

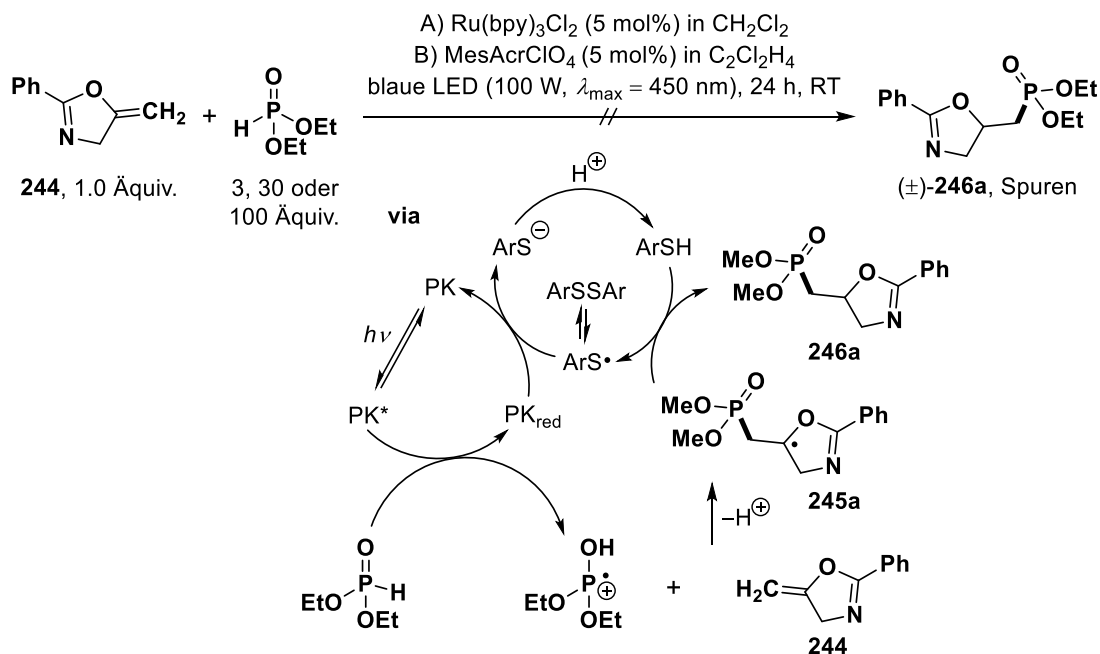


**Schema 82:** Hydrophosphonylierung von **244** mit Diethyl- sowie Dimethylphosphit unter verschiedenen Bedingungen und mechanistische Erklärung für das Auftreten der wichtigsten Nebenprodukte.

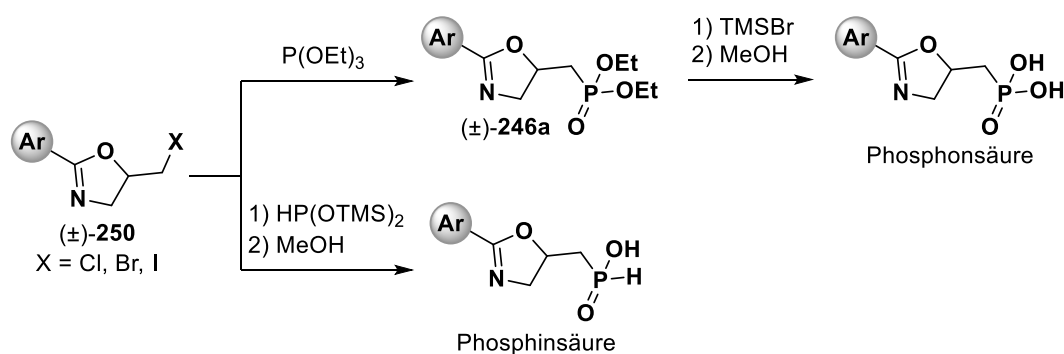
In der Photoredoxkatalyse haben sich Thiophenole als exzellente H-Donoren erwiesen, wobei letztere durch Reduktion der gebildeten Thiylradikale mit anschließender Protonierung der Thiolate regeneriert und daher katalytisch eingesetzt werden können. Insbesondere für die *anti-Markovnikov*-Monofunktionalisierung von Alkenen (Hydroaminierung, Addition von Carboxylaten oder Mineralsäuren) wurde diese Methode erfolgreich eingesetzt.<sup>[369–372]</sup> Die Gruppe um Nicewicz demonstrierte, dass Diaryldisulfide bei Bestrahlung mit einer blauen LED ( $\lambda_{\text{max}} \approx 450 \text{ nm}$ ) in einem Gleichgewicht mit den entsprechenden Thiylradikalen stehen und daher als geruchsfreier, einfach dosierbarer (Feststoff) Ersatz für Thiophenole verwendet werden können.<sup>[373, 374]</sup> Eine Übertragung der von Nicewicz entwickelten Bedingungen auf die Hydrophosphonylierung von Methyleneoxazolinen würde voraussetzen, dass die Oxidation eines Dialkylphosphits unter Photoredoxkatalyse gelingt und dass die gebildeten phosphorzentrierten Radikalkationen mit Doppelbindungen reagieren. Beides wurde bereits experimentell bestätigt, wobei die Oxidation von Dimethylphosphit mit  $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$  erfolgte.<sup>[368, 375]</sup> In der Literatur werden jedoch vor allem Diarylphosphin-Radikalkationen via Photoredoxkatalyse erzeugt und für die Funktionalisierung olefinischer Doppelbindungen eingesetzt.<sup>[368]</sup> Die so erhaltenen Produkte können allerdings nicht einfach in Phospon- oder Phosphinsäuren umgewandelt werden und waren daher für dieses Projekt nicht von Interesse.

Leider war die von Nicewicz entwickelte Methode unter den getesteten Bedingungen nicht zur Synthese von (±)-**246a** geeignet, das angesichts eines rasch stagnierenden Umsatzes und der Bildung von Nebenprodukten nur in Spuren detektiert werden konnte (Schema 83). Um diesen Ansatz weiterzuverfolgen, wäre eine intensive Optimierung notwendig. Aufgrund der limitierten Bearbeitungszeit dieses Teilprojekts und der mit Blick auf die bisherigen Ergebnisse (Schemata 82 & 83) geringen Erfolgsaussichten wurde beschlossen, einen alternativen Zugang zu erproben (Schema 84). Hierbei sollten die Phospon- bzw. Phosphinsäuren durch nukleophile

Substitution ausgehend von den entsprechenden 5-(Halomethyl)oxazolinen ( $\pm$ )-**250** aufgebaut werden. Dies wäre über eine Sequenz aus *Michaelis-Arbuzov*-<sup>[376-378]</sup> und *McKenna-Reaktion*<sup>[379-381]</sup> oder über Substitution mit TMS-blockiertem Phosphinat möglich.

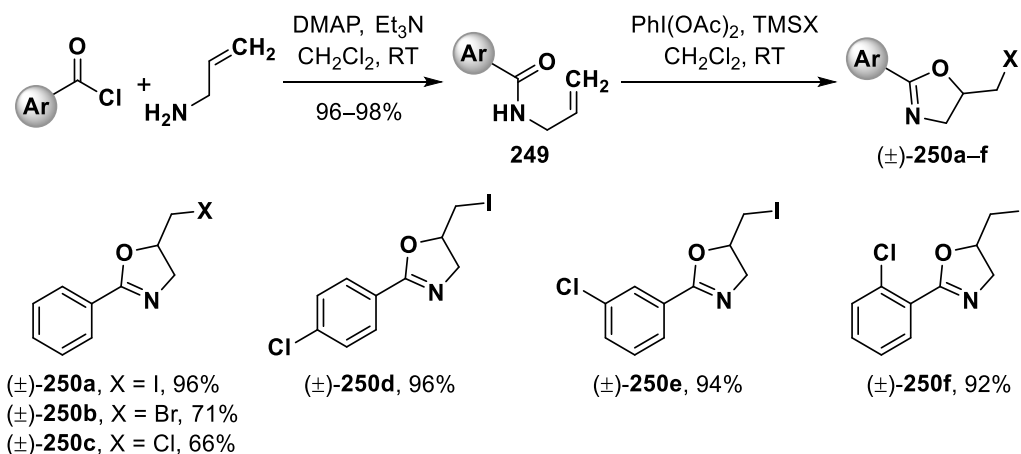


**Schema 83:** Versuche zur radikalischen Hydrophosphonylierung über eine Kombination von Photoredoxkatalyse und HAT nach Nicewicz<sup>[373, 374]</sup> unter Annahme eines reduktiv gequenchten Katalysezyklus.



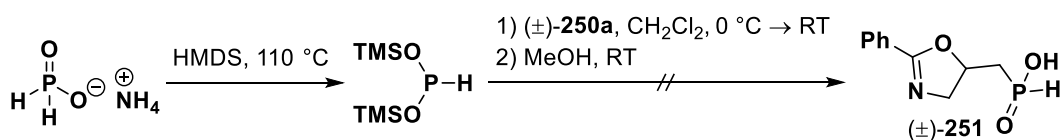
**Schema 84:** Alternativer Syntheseweg ausgehend von 5-(Halomethyl)oxazolinen (**250**).

Die benötigten Halogenide ( $\pm$ )-**250** ließen sich mit Hilfe eines Verfahrens nach Liu et al. durch Behandlung der Allylamide **249** mit (Bis(acetoxy)iod)benzen und dem entsprechenden Trimethylsilylhalogenid herstellen (Schema 85).<sup>[382]</sup> Hierbei wurden Substituenten in allen Positionen des aromatischen Rings toleriert und es konnten sowohl die Iodide als auch Bromide und Chloride in hohen Ausbeuten erhalten werden (66–96%, ( $\pm$ )-**250a–f**). Die Reaktion war ohne Ausbeuteverlust skalierbar (Multigramm-Maßstab) und zur chromatographischen Reinigung der Produkte war eine Filtration über wenig Kieselgel ausreichend.



**Schema 85:** Synthese der 5-(Halomethyl)oxazoline ( $\pm$ )-**250a-f** gemäß einer Vorschrift nach Liu.<sup>[382]</sup>

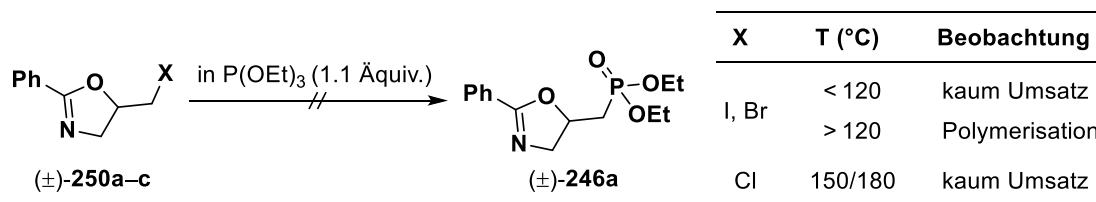
Leider führte die Umsetzung von Iodid ( $\pm$ )-**250a** mit TMS-geschütztem Ammoniumphosphinat gemäß einer Vorschrift nach Boyd et al. zu komplexen Gemischen mit mehreren phosphorhaltigen Nebenprodukten, welche aufgrund ihrer Polarität nicht voneinander getrennt werden konnten (Schema 86).<sup>[383]</sup> Es wurde folglich entschieden, die Synthese von Phosphonaten des Typs **246** zu untersuchen, weil Vorarbeiten gezeigt hatten, dass diese sich gut chromatographisch (HPLC) reinigen lassen (siehe Schema 82). Allerdings konnten letztere nicht durch eine hierfür typische *Michaelis-Arbuzov-Reaktion*<sup>[376-378]</sup> erhalten werden (Schema 87). Chlorid ( $\pm$ )-**250c** war zu unreaktiv und das Erhitzen von Bromid ( $\pm$ )-**250b** sowie Iodid ( $\pm$ )-**250a** führte ab 120 °C zu deren Polymerisation. Die kationische ringöffnende Polymerisation von 2-Oxazolinen ist bekannt und kann unter anderem durch organische Halogenide initiiert werden.<sup>[384, 385]</sup> Als Alternative wurde eine *Michaelis-Becker-Reaktion*<sup>[376, 386]</sup> angestrebt, da diese typischerweise bei Raumtemperatur durchgeführt wird.<sup>[387, 388]</sup>



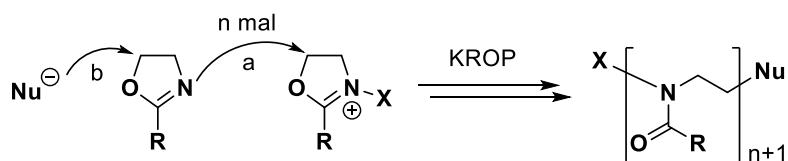
**Schema 86:** Versuch zur Synthese von Phosphinsäure ( $\pm$ )-**251** aus dem entsprechenden 5-(Iodmethyl)oxazolin ( $\pm$ )-**250a** durch nukleophile Substitution mit TMS-geschütztem Ammoniumphosphinat nach Boyd et al.<sup>[383]</sup>

In eigenen Vorarbeiten aus den studienbegleitenden Praktika der organischen Chemie hatte sich die Methode nach Kosolapoff zur Durchführung der *Michaelis-Becker-Reaktion*<sup>[376, 386]</sup> bewährt.<sup>[389]</sup> Hierbei werden eine Mischung aus Diethylphosphit und Halogenid bei Raumtemperatur mit Natriumethanolat in Ethanol behandelt. Die Anwendung dieser Bedingungen auf Iodid ( $\pm$ )-**250a** lieferte jedoch nur Spuren des Phosphonats ( $\pm$ )-**246a** (Schema 88). Anstelle der gewünschten nukleophilen Substitution trat bereits bei Raumtemperatur eine Eliminierung auf und das entsprechende Produkt **252** konnte in 66% Ausbeute isoliert werden.

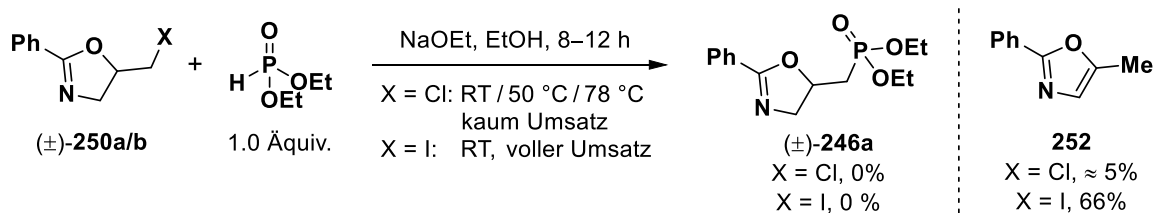
Bei Verwendung des Chlorids ( $\pm$ )-**250c** konnte selbst bei erhöhter Temperatur (Rückfluss, 78 °C) kaum Umsatz beobachtet werden und auch Versuche mit Natriumhydrid in Tetrahydrofuran blieben ohne Erfolg (getestet für ( $\pm$ )-**250a–c**).



Polymerisation von 2-Oxazolinen:



**Schema 87:** Versuche zur Synthese von ( $\pm$ )-**246a** über eine *Michaelis-Arbuzov-Reaktion*<sup>[376-378]</sup> und mechanistische Erklärung der beobachteten Polymerisation (KROP = Kationische ringöffnende Polymerisation). Die Durchführung erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift nach Ianni et al.<sup>[390]</sup>



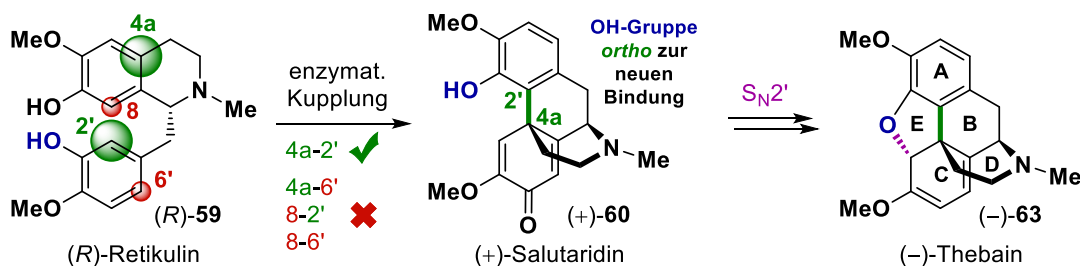
**Schema 88:** Versuche zur Synthese von ( $\pm$ )-**246a** über eine *Michaelis-Becker-Reaktion*<sup>[376, 386]</sup> nach Kosolapoff.<sup>[389]</sup>

Die 5-(Halomethyl)oxazoline ( $\pm$ )-**250a–c** konnten weder in die entsprechende Phosphinsäure ( $\pm$ )-**251** noch in Phosphonat ( $\pm$ )-**246a** überführt werden. Da auch die zuvor erprobte radikalische Hydrophosphonylierung von **244** wenig aussichtsreich erschien, wurde das Projekt nach Ablauf der Bearbeitungszeit (06.2017–05.2018) eingestellt. Ein effizienter synthetischer Zugang zu Phosphon- oder Phosphinsäuren ausgehend von den jeweiligen 5-Methylen- oder 5-(Halomethyl)oxazolinen **244** bzw. ( $\pm$ )-**250** scheint mit Blick auf die in diesem Kapitel erhaltenen Ergebnisse unwahrscheinlich.

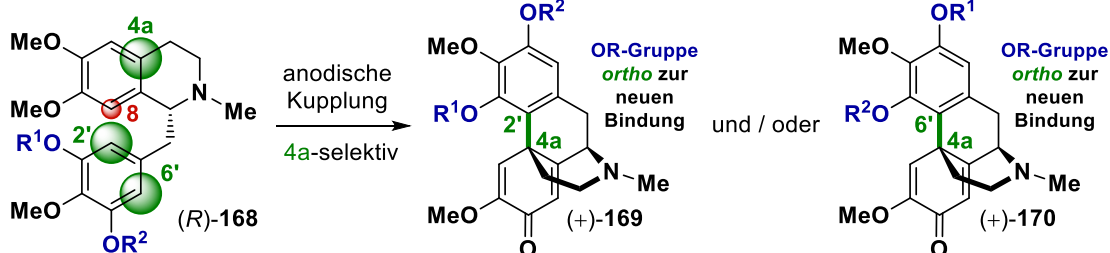
## 4. Zusammenfassung

In der Biosynthese von (-)-Thebain ((-)-**63**), (-)-Codein ((-)-**66**) und (-)-Morphin ((-)-**67**) erfolgt der Aufbau des charakteristischen Morphinan-Grundkörpers (B-Ringschluss) über die intramolekulare oxidative Kupplung von (*R*)-Retikulin ((*R*)-**59**) zu (+)-Salutaridin ((+)-**60**).<sup>[64]</sup> Ein chemisches Analogon dieser enzymatischen Reaktion würde daher einen eleganten biomimetischen Zugang zu Morphinan-Alkaloiden ermöglichen.<sup>[140]</sup> Es werden jedoch bis zu vier verschiedene Produkte erhalten, von welchen sich nur das 4a-2'-gekuppelte Salutaridin (**60**) weiter zu Thebain (**63**) umsetzen lässt. Primäres Ziel dieser Arbeit war die Realisierung einer biomimetischen Thebainsynthese durch Kombination von Elektrochemie und Substratdesign (Schema 89). Die anodische Kupplung von Laudanosinderivaten ist vollständig 4a-selektiv, was die Bildung der gewünschten Morphinandienone gewährleistet.<sup>[135, 137]</sup> Ein 3',4',5'-trioxygenerter Benzylrest garantiert, dass sowohl die Kupplung an C2' als auch an C6' zu Produkten führt, welche einen Alkoxy-Substituenten *ortho* zur neu geknüpften Bindung tragen, was für den Aufbau des E-Rings durch konjugierte nukleophile Substitution unerlässlich ist.

**Inspiration:** Biosynthese von Thebain & Morphin



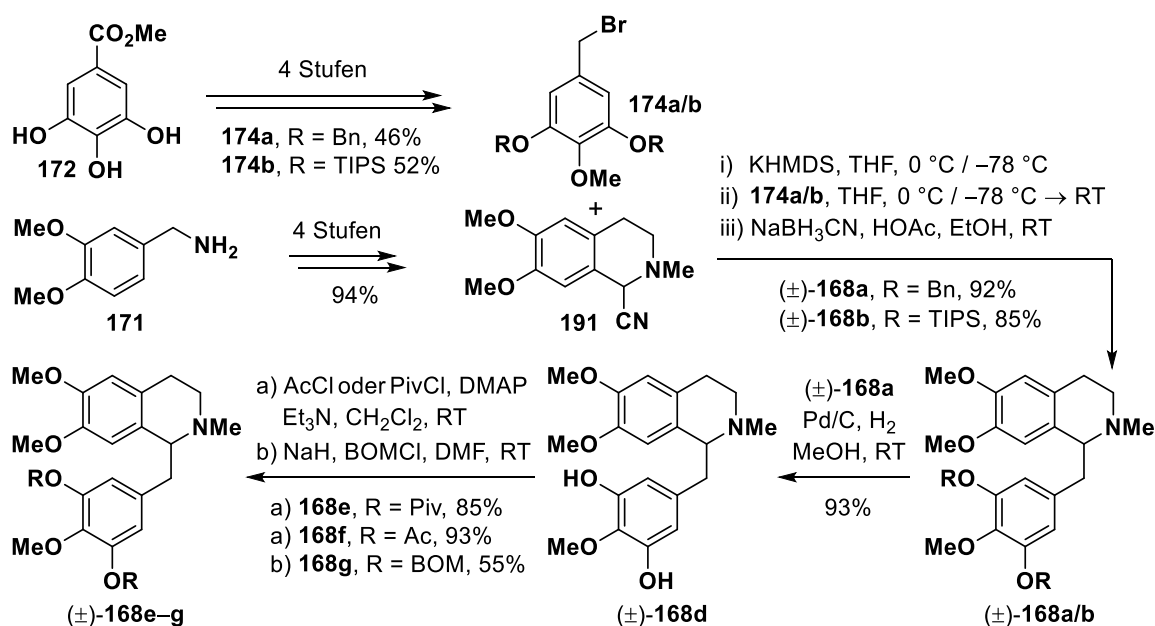
**Strategie:** Kombination von Elektrochemie & Substratdesign



**Schema 89:** Zusammenfassung der Aufgabenstellung – A) Die Biosynthese von (-)-Thebain ((-)-**63**) verläuft über eine enzymatische, 4a-2'-selektive, intramolekulare Kupplung von (*R*)-Retikulin ((*R*)-**59**) zu (+)-Salutaridin ((+)-**60**).<sup>[64]</sup> B) Eine Kombination von Elektrochemie (4a-selektiv) und Substratdesign sollte die regioselektive Kupplung von (*R*)-**168** und somit einen biomimetischen Zugang zu (-)-Thebain ((-)-**63**) ermöglichen.

Zunächst wurden 3',4',5'-trioxygenierte Laudanosin-derivate mit symmetrisch substituiertem Benzylrest untersucht, deren anodische Kupplung nur zu einem Produkt führen kann ( $R^1 = R^2$ , **169** = **170** in Schema 89). Vorarbeiten aus dem Arbeitskreis Opatz hatten gezeigt, dass sich

sowohl Benzyl- als auch Allylether nicht chemoselektiv aus den gebildeten Morphinandienonen bzw. deren Folgeprodukten entfernen lassen und daher für die Synthese ungeeignet sind.<sup>[134]</sup> Deshalb kamen nur Schutzgruppen in Frage, welche die oft sauren Bedingungen der Elektrolyse (vorübergehend) aushalten, sich aber dennoch selektiv neben empfindlichen funktionellen Gruppen (Enon, Allylalkohol, Dienolether) abspalten lassen. Letzteres trifft insbesondere auf Ester und sterisch anspruchsvolle Silylether zu. Die Synthese der Laudanosinderivate erfolgte durch Alkylierung von  $\alpha$ -Aminonitril **191** mit Benzylbromid **174a/b** und anschließende reduktive Decyanierung (Schema 90). Die Installation der jeweiligen *O*-Schutzgruppen gelang mit Hilfe von Standardoperationen. Mit Homoveratrylamin (**171**) und Methylgallat (**172**) beruht die Synthese auf zwei kostengünstigen sowie natürlich vorkommenden Verbindungen.

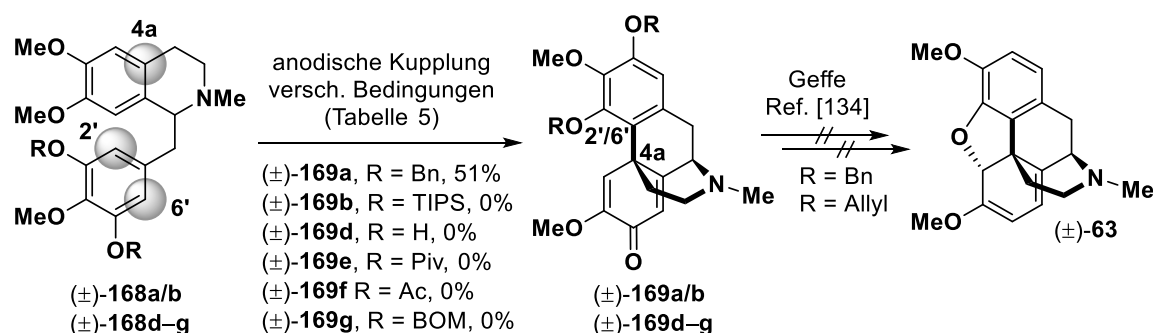


**Schema 90:** Synthese 3',4',5'-trioxygenerter Laudanosinderivate mit symmetrisch substituiertem Benzylrest (zwei identischen *O*-Schutzgruppen) ausgehend von Homoveratrylamin (**171**) und Methylgallat (**172**).

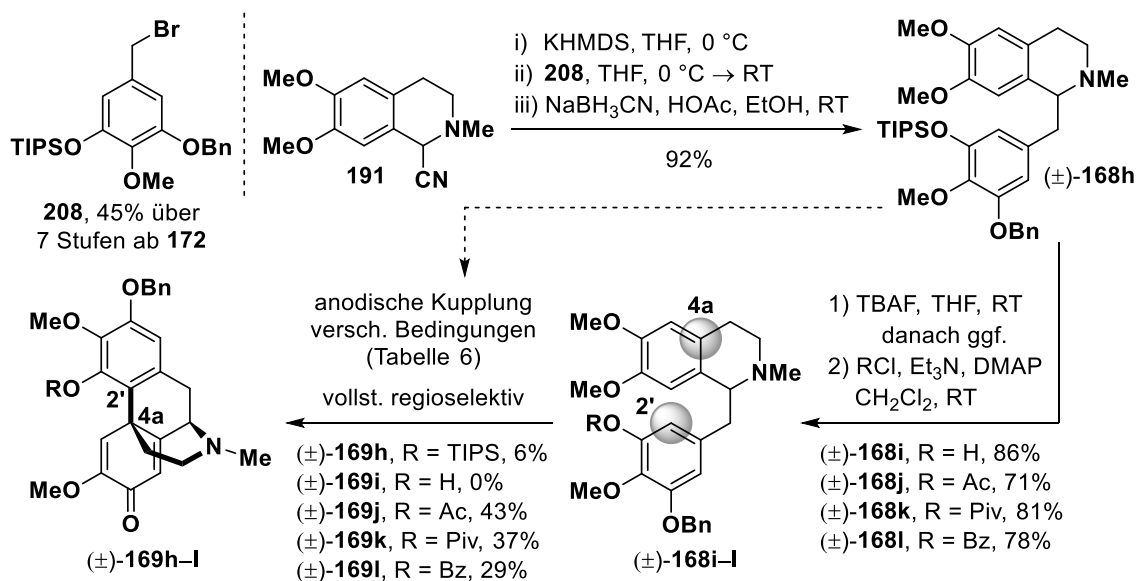
Leider erwiesen sich die Laudanosinderivate (±)-**168b/d-g** als ungeeignet, da ihre anodische Umsetzung zu Gemischen führte, in welchen die Morphinandienone (±)-**169b/d-g** nicht enthalten waren (Schema 91). Angesichts der Überlegenheit von Benzylethern bei der oxidativen Kupplung wurde entschieden, 3',4',5'-trioxygenierte Laudanosinderivate mit zwei orthogonalen *O*-Schutzgruppen einzusetzen. Auf diese Weise ließe sich der positive Einfluss eines Benzylethers erhalten und die phenolischen Hydroxylgruppen könnten im Verlauf der Synthese sequenziell deblockiert werden, was aufgrund der empfindlichen Intermediate (Enon, Allylalkohol, Dienolether) vorteilhaft wäre. Vorarbeiten von Geffe und Brockmeyer hatten gezeigt, dass eine Monodebenzylierung in Morphinandienonen und deren Folgeprodukten möglich ist.<sup>[134, 140]</sup> Da bei Verwendung eines unsymmetrischen Benzylrests zwei unterschiedliche Morphinandienone zu erwarten waren (**169** und **170**), sollte ein regioselektiver



Reaktionsverlauf durch elektronische Differenzierung innerhalb des trioxygenierten aromatischen Rings forciert werden. Vor diesem Hintergrund schien die Kombination von Benzyl- und Acyl-Schutzgruppen besonders aussichtsreich. Die Synthese der entsprechenden Laudanosinderivate erfolgte ausgehend von Methylgallat (**172**), welches in sieben linearen Stufen in Benzylbromid **208** überführt wurde (Schema 92). Eine Sequenz aus Alkylierung von  $\alpha$ -Aminonitril **191**, reduktiver Decyanierung und anschließenden Schutzgruppenoperationen lieferte die Zielverbindungen ( $\pm$ )-**168h–l**. Deren anodische Kupplungen verliefen vollständig regio- sowie diastereoselektiv, wobei die höchsten Ausbeuten mit einer Kombination von Benzylether und Acetyl-Gruppe erhalten wurden (43%, ( $\pm$ )-**169j**). Eine intensive Optimierung dieser elektrochemischen Transformation erlaubte die Steigerung der Ausbeute bis auf 62%.

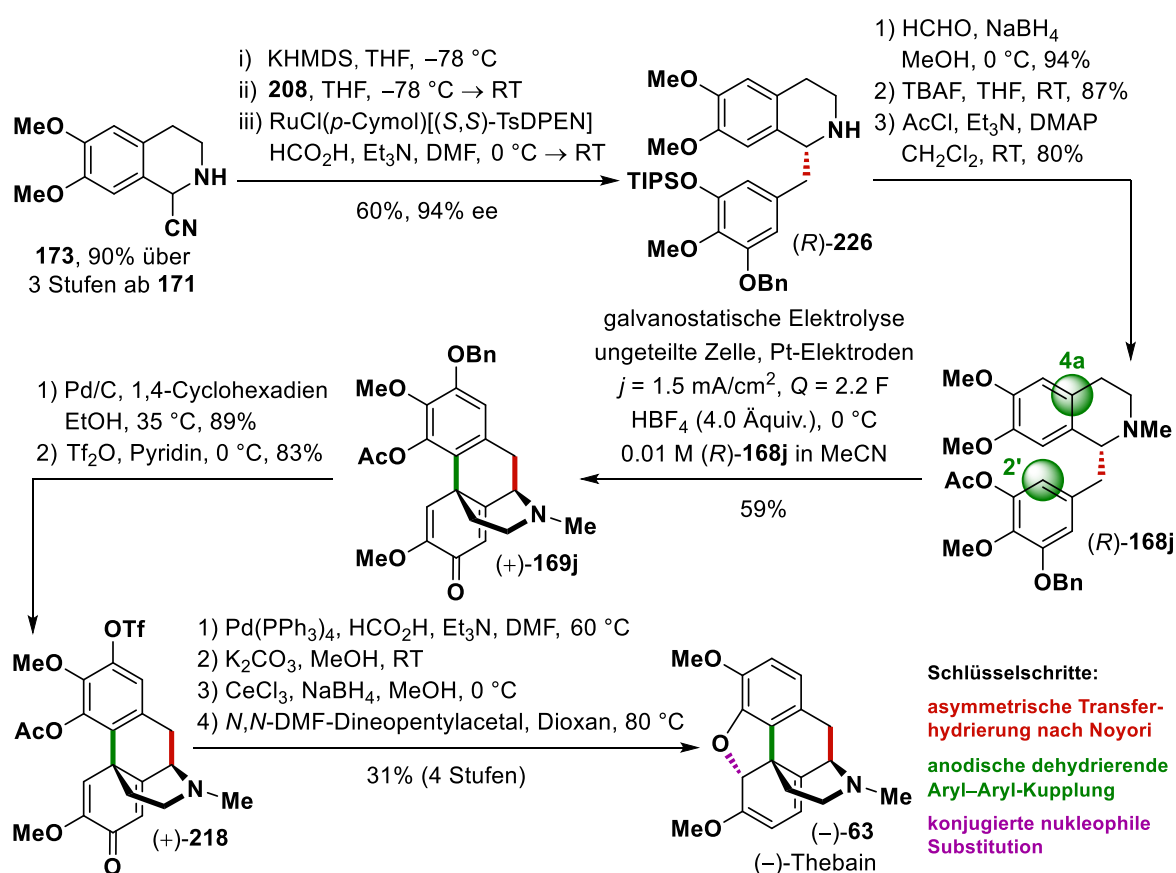


**Schema 91:** Mit Ausnahme von ( $\pm$ )-**168a** scheiterten alle 3',4',5'-trioxygenierten Laudanosinderivate mit symmetrischem Substitutionsmuster bereits an der anodischen Kupplung. Vorarbeiten von Geffe hatten jedoch gezeigt, dass ( $\pm$ )-**169a** aufgrund fehlender Chemo- selektivität bei der *O*-Deblockierung nicht in ( $\pm$ )-Thebain (( $\pm$ )-**63**) überführbar ist.<sup>[134]</sup>



**Schema 92:** Synthese und anodische Umsetzung 3',4',5'-trioxygenerter Laudanosinderivate mit unsymmetrischem Substitutionsmuster (orthogonalen *O*-Schutzgruppen). Aufgrund der elektronischen Differenzierung innerhalb des trioxygenierten aromatischen Rings erfolgten die intramolekularen Kupplungen vollständig regio- selektiv.

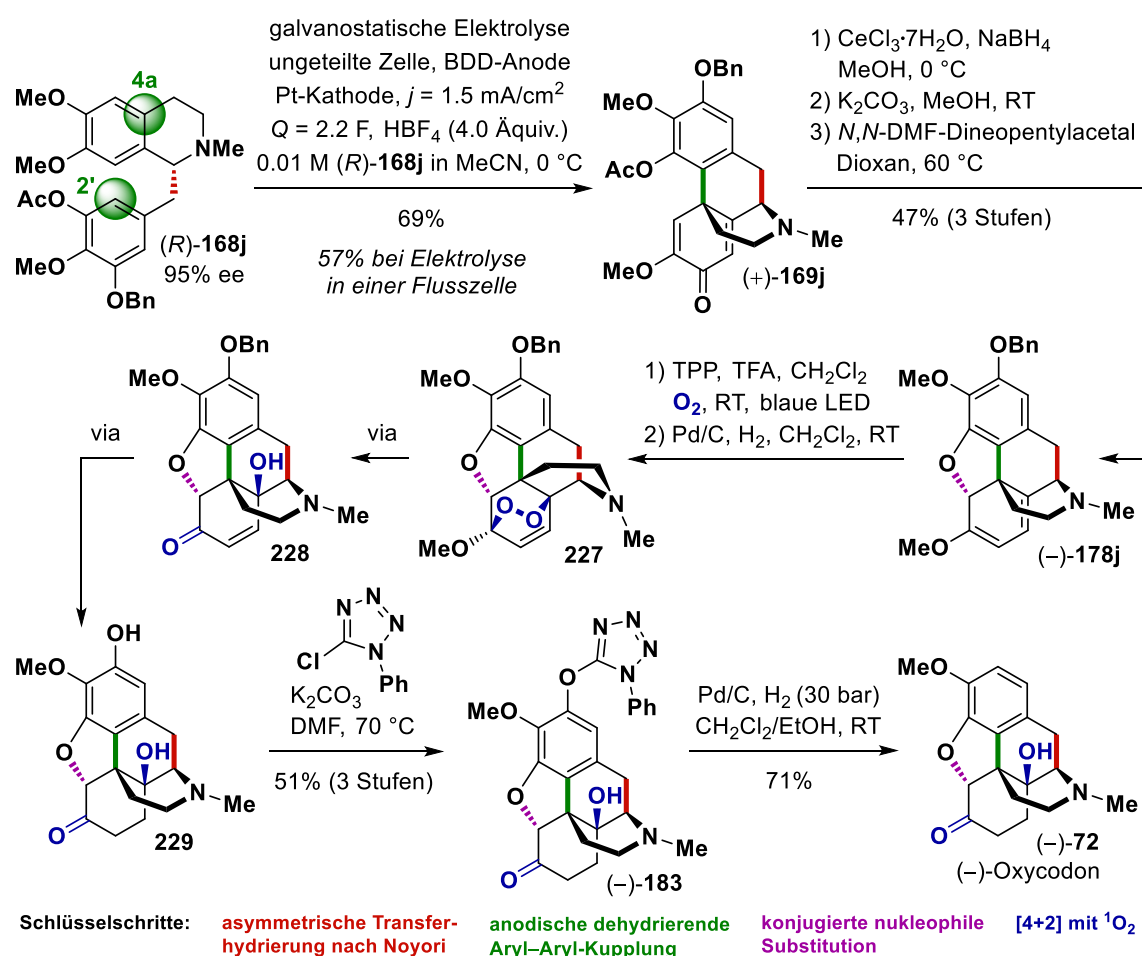
Für die Totalsynthese von (–)-Thebain ((–)-**63**) war das optisch reine Norlaudanoserivat (*R*)-**226** notwendig, dessen Synthese durch Alkylierung von  $\alpha$ -Aminonitril **173** mit Benzylbromid **208** und anschließende asymmetrische Transferhydrierung des intermediären Imins nach Noyori erfolgte (Schema 93).<sup>[223]</sup> Eine Sequenz aus *N*-Methylierung, TIPS-Deblockierung und Acetylierung der phenolischen Hydroxylgruppe lieferte (*R*)-**168j**, das mit Hilfe der optimierten anodischen Kupplung in Morphinandienon (+)-**169j** überführt wurde. Die chemoselektive Debenzylierung gelang durch eine Transferhydrierung an Palladium auf Aktivkohle mit 1,4-Cyclohexadien in Ethanol. Eine Folge aus Transferhydrierung des zuvor gebildeten Triflats (+)-**218**, Deacetylierung, Carbonylreduktion und konjugierter nukleophiler Substitution machte schließlich (–)-Thebain ((–)-**63**) zugänglich.



**Schema 93:** Biomimetische Synthese von (–)-Thebain ((–)-**63**) ausgehend von  $\alpha$ -Aminonitril **173**.<sup>[391]</sup>

In einem Folgeprojekt wurde die anodische Kupplung von ( $\pm$ )-**168j** weiter optimiert, wobei vor allem die Wahl des Elektrodenmaterials sowie die Übertragung in eine Flusszelle im Vordergrund standen. Hierbei erwies sich Bor-dotierter Diamant (BDD) als überlegenes Anodenmaterial und ermöglichte eine deutliche Steigerung der Ausbeute an ( $\pm$ )-**169j** (Becherglaszelle: 69%, Flusszelle: 57%). Um den synthetischen Nutzen der entwickelten Kupplungsreaktion weiter zu untermauern, wurde diese als Schlüsselschritt in der Totalsynthese von (–)-Oxycodon ((–)-**72**), einem medizinisch relevanten Opioid mit erheblicher kommerzieller

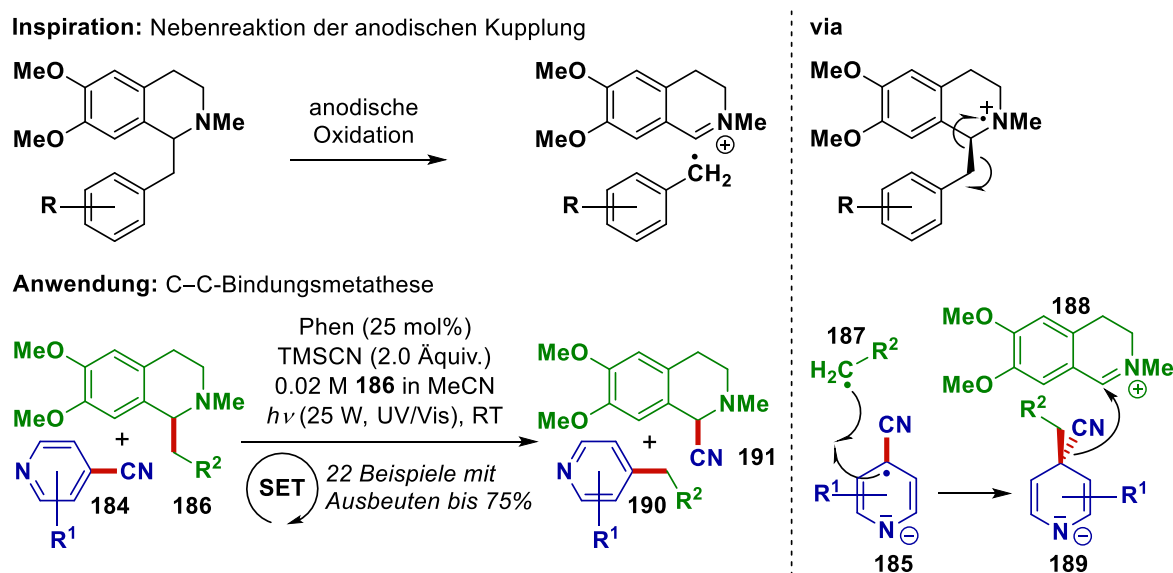
Bedeutung,<sup>[74, 90, 91]</sup> eingesetzt (Schema 94). Eine Folge von Carbonylreduktion, Deacetylierung und konjugierter nukleophiler Substitution machte (-)-2-(Benzyloxy)thebain ((-)-**178j**) zugänglich. Die Einführung der C14-Hydroxylgruppe gelang durch Cycloaddition des Dienolethers mit Singulett-Sauerstoff, wobei letzterer *in situ* mittels Energietransfer von angeregtem Tetraphenylporphyrin (TPP) erzeugt wurde.<sup>[102, 103]</sup> Nach Öffnung des intermediär erhaltenen Endoperoxids, Debenzylierung und Hydrierung der  $\Delta^7$ -Doppelbindung wurde 2-Hydroxyoxycodon (**229**) erhalten. Dessen Deoxygenierung durch Hydrierung des zuvor gebildeten Tetrazolylothers (-)-**183** führte zu (-)-Oxycodon ((-)-**72**).<sup>[100, 244]</sup>



**Schema 94:** Totalsynthese von (-)-Oxycodon ((-)-**72**) ausgehend von Laudanosinderivat (R)-**168j**.<sup>[392]</sup>

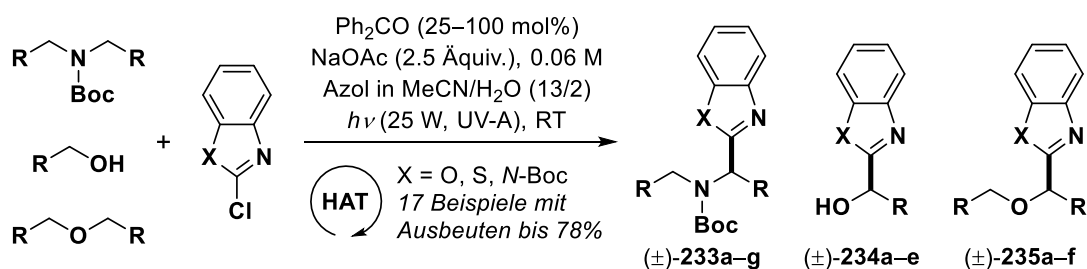
Eine bereits seit Jahrzehnten bekannte Nebenreaktion bei der anodischen Umsetzung von Laudanosinderivaten ist die homolytische  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp}^3)$ -Bindungsspaltung intermediärer Amin-Radikalkationen (Schema 95). Im Rahmen dieser Dissertation wurde letztere für eine C-C-Bindungsmetathese zwischen 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin **186** und aromatischen Nitrilen, meist 4-Cyanopyridinen **184**, genutzt. Mechanistische Untersuchungen belegten, dass die Bereitstellung der Amin-Radikalkationen sowie Cyanoaren-Radikalanionen sowohl via Photoredoxkatalyse (durch Phenanthren) als auch via direktem Elektronentransfer zwischen Amin und angeregtem Cyanoaren erfolgt. Eine selektive Kombination transients

Benzylradikale mit persistenten Cyanoaren-Radikalanionen ermöglicht die teils hohen Ausbeuten dieser Transformation. Letztere ist insbesondere deshalb von mechanistischem Interesse, weil der übliche Photoredox-Reaktionsweg von Tetrahydroisochinolinen die Bildung der entsprechenden Iminiumionen durch  $\alpha$ -C–H-Spaltung ist.<sup>[151, 165]</sup> Da die radikalische *ipso*-Substitution aromatischer Nitrile jedoch auch mit Carbonsäuren als Radikalquelle gelingt, ist die präparative Bedeutung der entwickelten Methode begrenzt.<sup>[193, 264]</sup>



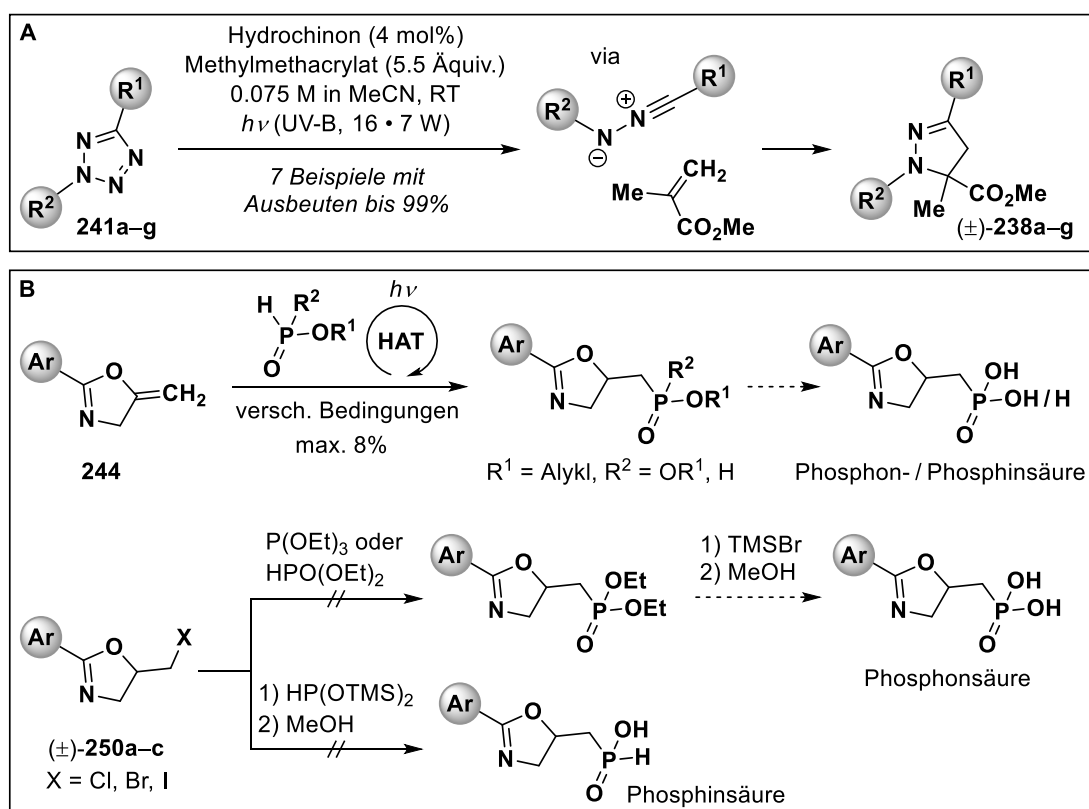
**Schema 95:** Die bei der anodischen Kupplung von Laudanosinderivaten als Nebenreaktion auftretende homolytische Bindungsspaltung von Amin-Radikalkationen wurde für eine photochemische C–C-Bindungsmetathese zwischen 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen **186** und aromatischen Nitrilen (z.B. 4-Cyanopyridinen **184**) genutzt. Phen = Phenanthren.<sup>[212]</sup>

Parallel zur eigentlichen Aufgabenstellung wurde ein Projekt aus der Diplomarbeit beendet, dessen Ziel eine HAT-vermittelte (HAT = H-Atom-Transfer) C–C-Kupplung aliphatischer Carbamate, Ether und Alkohole mit 2-Chlorbenzazolen war.<sup>[318]</sup> Die entwickelte Transformation benötigt lediglich Benzophenon, Natriumacetat, Acetonitril sowie Wasser und kann mit einer einfachen UV-A-Energiesparlampe durchgeführt werden (Schema 96).<sup>[319]</sup> Zudem ist sie redoxneutral, was einen Vorteil gegenüber den klassischen peroxidvermittelten Protokollen darstellt, welche überstöchiometrische Mengen dieser Oxidationsmittel verwendeten.



**Schema 96:** HAT-vermittelte C–C-Kupplung aliphatischer Carbamate, Ether und Alkohole mit 2-Chlorbenzazolen.<sup>[319]</sup>

Im Rahmen einer Kooperation mit [REDACTED] wurden einige 1,3,5,5-tetrasubstituierte Pyrazoline für den potenziellen Einsatz in der Schädlingsbekämpfung synthetisiert (Schema 97 A). Deren Darstellung erfolgte durch eine 1,3-dipolare Cycloaddition von Methylmethacrylat (Dipolarophil) mit Nitrilimin (1,3-Dipol), welche *in situ* via Photolyse der entsprechenden Tetrazole erzeugt wurden. Die ebenfalls geplante Darstellung neuer Oxazolin-basierter Phosphon- bzw. Phosphinsäuren durch radikalische Hydrophosphonylierung bzw. Hydrophosphinylierung von 2-Aryl-5-methylenoxazolinen **244** gelang nicht (Schema 97 B). Auch ein Syntheseweg über die entsprechenden 5-(Halomethyl)oxazoline ( $\pm$ )-**250a-c** führte nicht zum Erfolg.



**Schema 97:** Projekte im Rahmen einer Kooperation mit [REDACTED] – A) Synthese 1,3,5,5-tetrasubstituierter Pyrazoline. B) Versuche zur Darstellung neuer Oxazolin-basierter Phosphon- bzw. Phosphinsäuren.

*Fazit* – Fast 50 Jahre nach Millers wegweisenden Berichten<sup>[135]</sup> bezüglich der anodischen Umsetzung von Laudanosinderivaten konnte im Rahmen der vorliegenden Dissertation die erste elektrochemische Synthese von (–)-Thebain ((–)-**63**) entwickelt werden. Der Schlüssel zum Erfolg war die Verwendung eines 3',4',5'-trioxygenierten Benzylrests mit zwei orthogonalen *O*-Schutzgruppen, welche eine sequenzielle Deblockierung der phenolischen Hydroxylgruppen ermöglichten. Die vollständige Regioselektivität der anodischen Kupplung konnte durch elektronische Differenzierung innerhalb des trioxygenierten Arens gewährleistet werden. Der synthetische Wert dieser selektiven elektrochemischen Transformation wurde zusätzlich durch

ihre Anwendung in der Darstellung von (–)-Oxycodon ((–)-**72**) unter Beweis gestellt. Die bei der anodischen Kupplung als Nebenreaktion auftretende homolytische C(sp<sup>3</sup>)–C(sp<sup>3</sup>)-Bindungsspaltung konnte in einer photoredoxkatalysierten C–C-σ-Bindungsmetathese zwischen Laudanosinderivaten und Cyanoarenen eingesetzt werden. Letztere ist unter mechanistischen Gesichtspunkten sehr interessant und komplettiert zudem die hier vorgestellten Arbeiten zur oxidativen Umsetzung von *N*-Methyl-1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin.

Die erhaltenen Ergebnisse bilden das Fundament für eine geplante Kooperationen der Arbeitsgruppen Waldvogel und Opatz, deren Ziel die Entwicklung weiterer Natur- bzw. Wirkstoffsynthesen mit elektrochemischen Schlüsselschritten ist.

## 5. Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeine Methoden und Messgeräte

#### Chemikalien und Lösungsmittel

Alle verwendeten Chemikalien sowie Lösungsmittel wurden von kommerziellen Anbietern bezogen und, sofern nicht anders angegeben, ohne Reinigung oder Trocknung eingesetzt. Das Entgasen von Lösungsmitteln erfolgte mit drei *freeze-pump-thaw*-Zyklen oder unter Durchleiten von Argon in einem Ultraschallbad (20 min). Cyclohexan sowie Ethylacetat wurden in technischer Qualität bezogen und vor der Verwendung destilliert. Zur Beseitigung von Säurespuren wurde deuteriertes Chloroform über Aluminiumoxid (Brockmann-Aktivitätsstufe 1) gelagert. Wasserfreies Acetonitril und *N,N*-Dimethylformamid wurden von *Acros Organics* in *AcroSeal*<sup>®</sup>-Gebinden über Molekularsieb erhalten. Diethylether, Tetrahydrofuran sowie Dioxan wurden zur Absolutierung in Anwesenheit von Benzophenon als Indikator bis zur Blaufärbung über Natrium erhitzt (Rückfluss, Argonatmosphäre) und anschließend destilliert. Zur Trocknung von Ethanol wurde eine frisch hergestellte Natriumethanolatlösung (7 g Natrium pro Liter Ethanol) mit Phthalsäurediethylester (27.5 g pro Liter Ethanol) versetzt, 1 h unter Rückfluss erhitzt (Argonatmosphäre) und danach destilliert.<sup>[393]</sup> Dichlormethan wurde über Calciumhydrid 2 h unter Rückfluss erhitzt (Argonatmosphäre) und anschließend destilliert.

#### Reaktionsführung

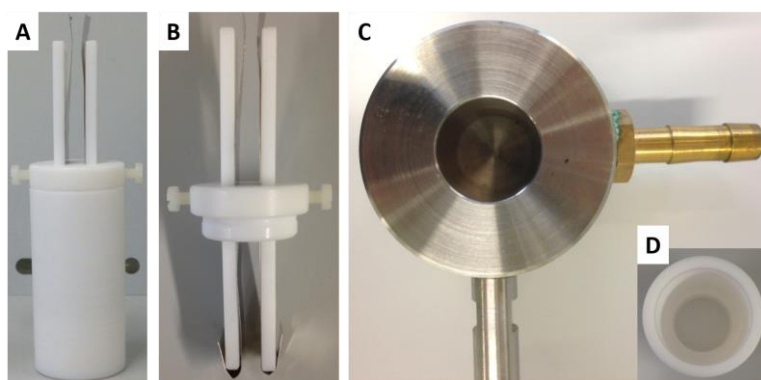
Reaktionen unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden unter Argonatmosphäre in Glasgeräten durchgeführt, welche zuvor dreimal im Feinvakuum (Ölpumpe) ausgeheizt und wieder mit Schutzgas geflutet wurden. Zur Entfernung von Lösungsmitteln unter reduziertem Druck wurde ein Rotationsverdampfer mit angeschlossener Membranpumpe verwendet, wobei die Wasserbadtemperatur bei 40–45 °C lag. Die angegebenen Reaktionstemperaturen beziehen sich stets auf die Temperatur des jeweiligen Heiz- bzw. Kältebades.

#### Elektrochemische Reaktionen

Alle Elektrodenmaterialien wurden von kommerziellen Anbietern erworben: BDD (15 µm Bordotierter Diamant auf einer Siliciumauflage, *CONDIAS GmbH*), Molybdän (99.9%, *Haines & Maassen*), isostatischer Graphit (*Sigrafine*<sup>™</sup> *V2100*, *SGL Carbon*), Glaskohlenstoff (*SIGRADUR*<sup>®</sup>*G*, *HTW Hochtemperatur-Werkstoffe GmbH*) und Nickel (Legierung *NI053250*: Ni72-76/Cr18-21/C0.08-0.13/Fe5, *Goodfellow Cambridge Ltd.*). Ein dünnes Platinblech (99.9%, 22 × 88 × 0.1 mm) wurde von *Ögussa* bezogen und in der institutseigenen Werkstatt auf die korrekten Dimensionen zugeschnitten. Die verwendeten Elektrolysezellen wurden im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Waldvogel entwickelt.<sup>[51, 242, 394]</sup> Alle *Batch*-Elektrolysen

wurden auf Magnetrührern durchgeführt, sodass eine effiziente und gleichmäßige Durchmischung der Reaktionslösung gewährleistet war.

Für Screeningreaktionen in einer ungeteilten Zelle wurden kleine Teflongefäße verwendet, welche von der Institutswerkstatt anhand publizierter technischer Zeichnungen gefertigt wurden (Abbildung 10).<sup>[394]</sup> Die Teflonzelle wurde in einen hohlen Stahlblock eingesetzt, dessen Temperatur mit Hilfe eines angeschlossenen Umwälzkryostaten (Thermofluid: Isopropanol) eingestellt wurde. Die Elektroden bestanden aus dünnen Platinblechen (99.9%,  $87 \times 10 \times 0.1$  mm), welche um einen Teflonsteg ( $70 \times 10 \times 2.9$  mm) gefaltet waren.



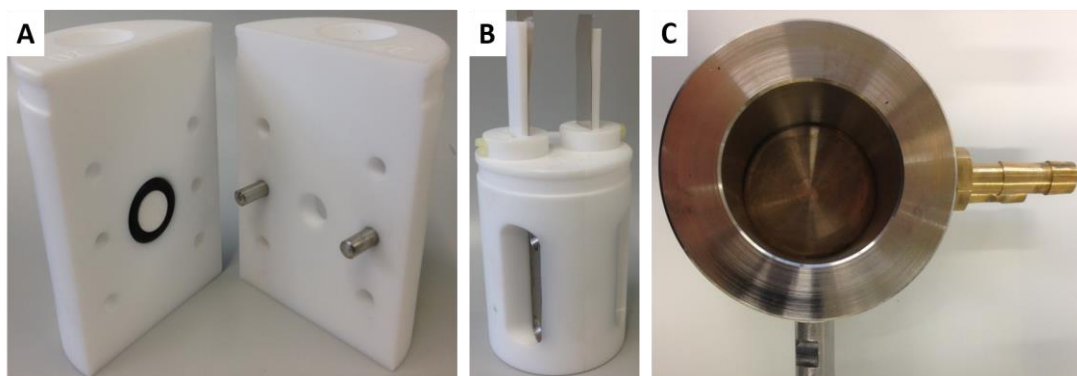
**Abbildung 10:** Equipment für Screeningreaktionen in einer ungeteilten Zelle – A) Seitenansicht der Teflonzelle. B) Seitenansicht des Deckels mit Elektroden. C) Draufsicht auf den temperierbaren Stahlblock. D) Draufsicht auf eine Teflonzelle mit erkennbarer Verjüngung für den Rührkern.

Für Screeningreaktionen in einer geteilten Zelle wurden kleine Teflongefäße verwendet, welche von der Institutswerkstatt anhand publizierter technischer Zeichnungen gefertigt wurden (Abbildung 11).<sup>[394]</sup> Die Teflonzelle bestand aus zwei baugleichen Kammern, die durch eine Fritte (*VitraPOR*<sup>®</sup> 15104, *ROBU*<sup>®</sup> Glasfilter-Geräte GmbH) getrennt waren. Zur Abdichtung der Zelle wurde die Fritte in einen passgenauen Gummiring eingelegt. Die Halbzellen wurden durch Stahlstäbe miteinander verbunden (Stecksystem) und von außen verschraubt. Die Teflonzelle wurde in einen hohlen Stahlblock eingesetzt, dessen Temperatur mit Hilfe eines angeschlossenen Kryostaten (zirkulierendes Isopropanol) kontrolliert wurde. Die Elektroden bestanden aus dünnen Platinblechen (99.9%,  $87 \times 10 \times 0.1$  mm), welche um einen Teflonsteg ( $70 \times 10 \times 2.9$  mm) gefaltet waren.

Präparative Kupplungsreaktionen erfolgten in einer ungeteilten Glaszelle mit doppelter Verglasung (Abbildung 12). Der Innenraum zwischen den beiden Glaswänden wurde mit Hilfe eines angeschlossenen Umwälzkryostaten (Thermofluid: Isopropanol) temperiert. Die Elektroden bestanden aus einem dünnen Platinblech (99.9%,  $85 \times 30 \times 0.1$  mm), welches um einen Teflonsteg ( $75 \times 30 \times 6$  mm) gefaltet und mit Hilfe kleiner Teflonschrauben in dieser Position fixiert wurde. Die Elektrodenhalterung bestand aus Edelstahl (Kontakt, Schaft und Schrauben). Der Schaft wurde durch passgenaue Löcher eines Teflonstopfens geführt, welcher



zum Verschließen der Zelle verwendet wurde. Als Druckausgleich dienten eine zusätzliche Öffnung der Glaszelle (mit Septum und Ballon) oder eine zusätzliche Bohrung im Teflonstopfen.

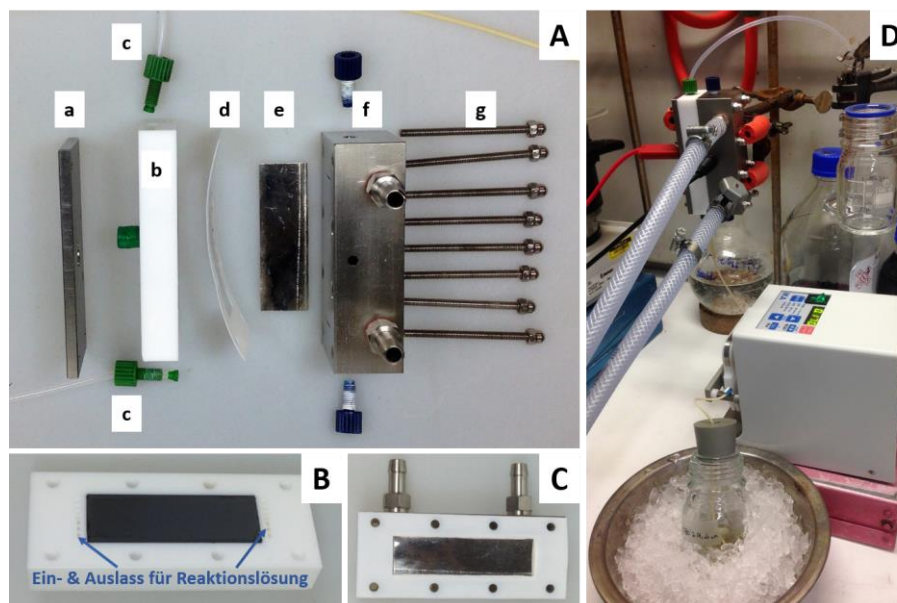


**Abbildung 11:** Equipment für Screeningreaktionen in einer geteilten Zelle – A) Seitenansicht der beiden Halbzellen mit eingelegter Fritte. B) Seitenansicht der zusammengesteckten Zelle mit Deckeln und Elektroden. C) Draufsicht auf den temperierbaren Stahlblock.



**Abbildung 12:** Equipment für präparative Elektrolysen in einer ungeteilten Zelle – A) Seitenansicht der doppelwandigen Glaszelle. B) Draufsicht auf eine Pt-Elektrode. C) Draufsicht auf eine BDD-Elektrode. D) Seitenansicht des Teflonstopfens mit zwei Pt-Elektroden. E) Seitenansicht des Elektrolyseaufbaus mit BDD-Anode und Pt-Kathode.

Fluss-Elektrolysen wurden mit Hilfe eines apparativen Aufbaus der Gruppe von Herrn Prof. Dr. Waldvogel durchgeführt (Abbildung 13). Technische Zeichnungen wurden bereits publiziert<sup>[242]</sup> und ein vergleichbares System ist mittlerweile kommerziell verfügbar (*IKA ElectraSyn Flow*, *IKA-Werke GmbH & Co. KG*). Als Anode diente eine BDD-Elektrode ( $60 \times 20 \times 3$  mm), welche in einen Teflonblock eingelegt wurde. Die Pt-Kathode bestand aus einem dünnen Platinblech ( $70 \times 22 \times 0.1$  mm), das auf einen hohlen Edelstahlblock gelegt wurde. Dieser wurde mit Hilfe eines angeschlossenen Umwälzkryostaten (Thermofluid: Isopropanol) temperiert. Zur Trennung der beiden Elektroden wurde eine dünner *Teflonspace*r (Dicke: 0.5 mm) eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde in einem Eisbad auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  vorgekühlt und unter Verwendung einer Peristaltikpumpe mit konstanter Flussrate durch die Elektrolysezelle geführt.



**Abbildung 13:** Equipment für Fluss-Elektrolysen in einer ungeteilten Zelle – A) Explosionsgrafik der verwendeten Zelle mit a) Edelstahlplatte, b) Teflonblock mit eingelegter BDD-Anode, c) Ein- und Auslass für die Reaktionslösung, d) Teflonspacer, e) Platinblech, f) hohler Edelstahlblock als Kathodenhalter, g) Schrauben zur Fixierung der Zellbestandteile. B) Draufsicht auf die BDD-Anode im Teflonblock. C) Draufsicht auf die Kathode mit aufgelegtem Teflonspacer. D) Exemplarischer Aufbau für die Fluss-Elektrolyse.

### Photochemische Reaktionen

Alle photochemischen Reaktionen wurden in Rundkolben aus *DURAN*<sup>®</sup> (*Schott*) oder in Glasröhrchen aus *AR-GLAS*<sup>®</sup> (*Schott*, 10 mL, Innendurchmesser: 1.2 cm) mit folgenden Lichtquellen durchgeführt:

- UV/Vis-Lampe: UV/Vis-Energiesparlampe (25 W, E27, Modell *Reptile UVB200*) von *Exo-Terra* mit hohem UV-B-Anteil.
- UV-A-Lampe: UV-A-Energiesparlampe (25 W, E27, Modell 89507005) von *Omnilux*,  $\lambda_{\max} = 368$  nm.
- Tageslichtlampe: Vis-Energiesparlampe (23 W, E27, Modell *Tornado CDL865 8yr*) von *Philips*, Farbtemperatur: cool daylight, 6500 K.
- Blaue Breitband-LED: LED (34 W, Modell *A150W Deep Ocean Blue*) von *Kessil*,  $\lambda_{\text{em}} \approx 380\text{--}500$  nm.
- Blaues LED-Flutlicht: LED (100 W, Modell *HPR40E-48K100BG*) von *Huey Jann Electronics Industry*,  $\lambda_{\max} \approx 450$  nm.

Reaktionen, welche intensive UV-B-Strahlung benötigten, wurden in einem *Rayonet-Reaktor*<sup>®</sup> (*RPR 100*, *Southern New England Ultraviolet Company*) mit sechzehn kreisförmig angeordneten UV-B-Leuchtstoffröhren (*G8T5E UV-B* von *Ushio*, 7.2 W,  $\lambda_{\max} = 306$  nm, Modell-Nr.: 3000318) unter Verwendung von Quarzglasgefäßen durchgeführt. Am Reaktorboden wurden

ein Ventilator (PC-Lüfter) sowie ein Magnetrührer eingebaut, wodurch eine konstante Reaktionstemperatur (ca. 25–30 °C) sowie eine effiziente Durchmischung der Reaktionslösung gewährleistet wurden.

#### Mikrowellenunterstützte Reaktionen

Für mikrowellenunterstützte Reaktionen wurden eine Mikrowelle der Firma *CEM* (Modell *Discover SP*) und spezielle Mikrowellengefäße (*CEM*, Außendurchmesser: 1.5 cm, Länge: 9.0 cm) mit druckbeständigen sowie teflonbeschichteten Septen verwendet. Druck- und Temperaturmessung erfolgten automatisch durch einen Piezo-Drucksensor am abgedichteten Reaktionsgefäß bzw. durch externe Infrarot-Messung am Gefäßboden.

#### Chromatographie

Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurden Aluminiumplatten (*Kieselgel 60 F<sub>254</sub>*, *Merck*) mit Fluoreszenzindikator verwendet. Die Zusammensetzung der Laufmittelgemische ist als Volumenverhältnis angegeben. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht ( $\lambda = 254$  nm) und mit Hilfe der nachfolgend beschriebenen Färbereagenzien. Nach Eintauchen der Platten in die Färbelösungen wurde durch langsames Erhitzen mit einem Heißluftföhn (Ninhydrin,  $\text{KMnO}_4$ , *Seebach*) oder bei Raumtemperatur (*Dragendorff*) entwickelt.

- Ninhydrin-Reagenz: Ninhydrin (0.3 g), EtOH (100 mL), HOAc (konz., 2 mL).
- $\text{KMnO}_4$ -Reagenz:  $\text{KMnO}_4$  (2.0 g),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5.5 g),  $\text{H}_2\text{O}$  (250 mL).
- *Seebach*-Reagenz:  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (1.0 g), Molybdätophosphorsäure (2.5 g),  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (konz., 4 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  (96 mL).
- *Dragendorff*-Reagenz: Eine Lösung aus KI (10 g) in  $\text{H}_2\text{O}$  (40 mL) wurde mit einer Lösung aus  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$  (1.5 g) sowie Weinsäure (20 g) in  $\text{H}_2\text{O}$  (80 mL) vereinigt, die Mischung 15 min gerührt und der Feststoff abfiltriert.

Die flashchromatographische Reinigung von Rohprodukten erfolgte an Kieselgel (*Acros Organics*, Partikelgröße: 35–70  $\mu\text{m}$ ) mit einem Stickstoffüberdruck von 0.2–0.4 bar. Die Laufmittelzusammensetzungen sind als Volumenverhältnisse angegeben.

Analytische HPLC-Untersuchungen erfolgten mit einem *1260 Infinity II LC-System* (*Agilent Technologies*) mit eingebauter binärer Pumpe und integriertem Diodenarray-Detektor. Als stationäre Phase wurde eine *ACE3 C<sub>18</sub>-PPF-Säule* (*Advanced Chromatography Technologies*, 150 mm  $\times$  4.6 mm, 3  $\mu\text{m}$ ) bei einer Temperatur von 40 °C eingesetzt. Die Proben wurden in Acetonitril/Wasser (1:1 V/V, ca. 1 mg/mL) gelöst und bei einer Flussrate von 1.0 mL/min mit Laufmittelgemischen aus Acetonitril und Wasser vermessen (Injektion: 5–20  $\mu\text{L}$ ).

Die HPLC-Analysen zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses chiraler Verbindungen erfolgten mit Hilfe eines *2695 Separation Moduls* (*Waters*) mit UV-Detektor (*996 Photodiode*

Array Detector, Waters). Als chirale stationäre Phase diente eine *CHIRALPAK® IB-3* (Daicel, 250 × 4.6 mm, 3 µm). Als mobile Phase wurden Gemische aus <sup>n</sup>Hexan und Ethanol (mit 0.1% Ethylendiamin) mit einer Flussrate von 1.0 mL/min eingesetzt. Für jede Analyse wurden 10 µL einer Lösung der Probe in <sup>n</sup>Hexan/Ethanol (1:1 V/V, ca. 1 mg/mL) injiziert. Detaillierte Angaben bezüglich der Laufmittelzusammensetzung und Säulentemperatur sind bei den jeweiligen Chromatogrammen in Kapitel 7.1 zu finden. Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe der Software *Empower* (Waters).

Präparative HPLC-Trennungen wurden mit einem *Smartline* System (Knauer) zusammengesetzt aus zwei *K-1800*-Pumpen und einem *S-2600* Diodenarray-Detektor durchgeführt. Als stationäre Phase wurde eine *ACE5 C<sub>18</sub>-PFP*-Säule (*Advanced Chromatography Technologies*, 150 × 30 mm, 5 µm) bei einer Temperatur von 20 °C eingesetzt. Als mobile Phase dienten Gemische aus Acetonitril und Wasser mit einer Flussrate von 37.5 mL/min. Die Proben wurden in Acetonitril/Wasser gelöst und manuell über eine Probenschleife (5 mL) injiziert.

### NMR-Spektroskopie

Alle NMR-Spektren wurden an einem der folgenden Geräte von *Bruker* unter Verwendung von Standardpulssequenzen bei 23 °C aufgenommen.

- *Avance-III HD 300*: 300 MHz <sup>1</sup>H-NMR, 75 MHz <sup>13</sup>C-NMR, 122 MHz <sup>31</sup>P-NMR, 282 MHz <sup>19</sup>F-NMR.
- *Avance-II 400*: 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR, 101 MHz <sup>13</sup>C-NMR, 162 MHz <sup>31</sup>P-NMR, 376 MHz <sup>19</sup>F-NMR.
- *Avance-III HD 400*: 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR, 101 MHz <sup>13</sup>C-NMR.
- *Avance-III 600*: 600 MHz <sup>1</sup>H-NMR, 151 MHz <sup>13</sup>C-NMR.

Bei den <sup>13</sup>C-NMR-Spektren wurde eine <sup>1</sup>H-Breitbandentkopplung vorgenommen. Die HSQC-Experimente wurden phasensensitiv durchgeführt (CH und CH<sub>3</sub> positiv, CH<sub>2</sub> negativ). Die chemischen Verschiebungen der NMR Signale wurden auf das entsprechende Lösungsmittelsignal referenziert (CDCl<sub>3</sub>: <sup>1</sup>H-NMR δ = 7.26 ppm, <sup>13</sup>C-NMR δ = 77.16 ppm; CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: <sup>1</sup>H-NMR δ = 5.32 ppm, <sup>13</sup>C-NMR δ = 54.00 ppm; DMSO-*d*<sub>6</sub>: <sup>1</sup>H-NMR δ = 2.50 ppm, <sup>13</sup>C-NMR δ = 39.52 ppm) und sind in ppm relativ zu Tetramethylsilan (0 ppm) angegeben.<sup>[395]</sup> Die <sup>19</sup>F-Verschiebungen sind relativ zu C(<sup>35</sup>Cl)<sub>2</sub>(<sup>37</sup>Cl)F angegeben, wobei das Spektrometer mit Trifluormethylbenzol in CDCl<sub>3</sub> (–63.9 ppm) kalibriert wurde. Die <sup>31</sup>P-NMR-Spektren sind auf H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> in D<sub>2</sub>O (0 ppm) referenziert. In allen Fällen erfolgte die Auswertung mit Hilfe der Software *MestReNova* (*Mestrelab Research*).

### Massenspektrometrie

Für HPLC-ESI-MS-Analysen wurde eine HPLC-Anlage (*Series 1200*, *Agilent Technologies*) mit binärem Pumpensystem, Diodenarray-Detektor und angeschlossenem *XCT-Ion-Trap*-

Massenspektrometer (*Agilent Technologies*) verwendet. Als stationäre Phase diente eine *Ascentis Express C<sub>18</sub>*-Säule (*Supelco*, 30 × 2.1 mm, 2.7 μm), welche auf 40 °C temperiert wurde. Als Laufmittel wurden Gemische aus Acetonitril und Wasser (mit 0.1% Ameisensäure) mit einer Flussrate von 1.0 mL/min verwendet. Die zu analysierenden Proben wurden in Acetonitril oder Acetonitril/Wasser (1:1 V/V) gelöst und mit einer Konzentration von circa 0.1 mg/mL injiziert (1.0–2.5 μL). Die Angabe der Signalintensitäten erfolgt in Prozent bezogen auf das jeweils intensivitätsstärkste Signal. Hochaufgelöste ESI-Massenspektren wurden durch die Abteilung für Massenspektrometrie des Instituts für Organische Chemie an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz aufgenommen. Es wurde ein *Q-ToF-Ultima-3* (*Waters*) mit *LockSpray*-Interface verwendet. Die angegebenen Massen beziehen sich auf die hypothetischen Neutralteilchen [M+H] bzw. [M+Na], da das im jeweiligen Kation fehlende Elektron bei der Kalibrierung des Geräts berücksichtigt wurde. Einige Proben wurden an einem *Agilent 654 QTOF-LC/MS* (*Agilent Technologies*) gemessen. In diesen Fällen bezieht sich die angegebene Masse auf das Kation [M+H]<sup>+</sup> bzw. [M+Na]<sup>+</sup>.

#### IR-Spektroskopie

FT-IR-Spektren wurden an einem *Tensor 27* Spektrometer (*Bruker*) mit Diamant-ATR-Einheit aufgenommen und mit Hilfe der *Opus* Software (*Bruker*) ausgewertet. Angegeben ist jeweils eine Auswahl der intensivitätsstärksten Banden.

#### Schmelzpunktbestimmung

Alle Schmelzpunkte wurden an einem *KSPIN* (*A. Krüss Optronic*) gemessen.

#### Polarimetrie

Die Bestimmung der Drehwerte erfolgte mit einem *PerkinElmer* Polarimeter (*Typ 241*) bei λ = 589 nm (Na-Lampe) unter Verwendung einer Quarzküvette (Länge: 10 cm). Der üblichen Konvention entsprechend sind die Konzentrationen der vermessenen Proben nachfolgend in g/100 mL angegeben.

#### UV/Vis-Spektroskopie

Absorptionsspektren wurden mit einem *Evolution 201*-Spektrometer (*Thermo Scientific*) unter Verwendung einer Quarzküvette (Schichtdicke: 1 cm) gemessen.

#### Kristallstrukturanalyse

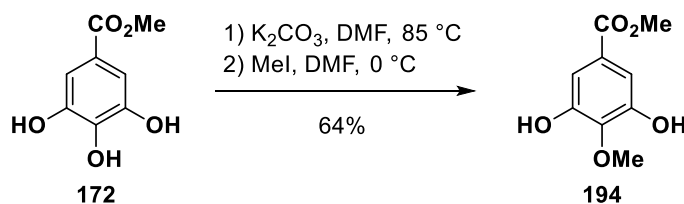
Kristallstrukturanalysen wurden von Herrn Dr. Dieter Schollmeyer (Johannes Gutenberg-Universität Mainz) unter Verwendung eines *IPDS 2T* (*STOE*) durchgeführt. Für die graphische Darstellung der Molekülstrukturen im Festkörper wurde die Software *Mercury* eingesetzt.

## 5.2 Versuchsvorschriften

### 5.2.1 Vorschriften zu Kapitel 3.1

#### Synthese der Benzylbromide und $\alpha$ -Aminonitrile

#### 3,5-Dihydroxy-4-methoxybenzoesäuremethylester, **194**



Die Synthese erfolgte gemäß einer Vorschrift nach Node et al.<sup>[215]</sup> Zu einer Lösung von Methylgallat (**172**, 15.20 g, 82.54 mmol, 1.00 Äquiv.) in DMF (120 mL) wurde K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13.69 g, 99.05 mmol, 1.20 Äquiv.) gegeben und die Mischung 1 h auf 85 °C erhitzt. Es wurde im Eisbad auf 0 °C gekühlt, MeI (12.30 g, 5.39 mL, 86.67, 1.05 Äquiv.) langsam zugetropft und 0.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, das Filtrat mit einer NaCl-Lösung (ges. aq., 200 mL) versetzt und mit EtOAc (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 50:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (10.45 g, 52.74 mmol, 64%) erhalten. Die doppelt (10.10 mmol, 12%) und dreifach methylierten (0.30 mmol, 0.4%) Nebenprodukte wurden gemeinsam in einer Vorfraktion eluiert. Sofern die chromatographische Reinigung mit einem unpolaren Laufmittel (Hex/EtOAc 4:1) durchgeführt wird, können diese beiden Verbindungen auch in zwei separaten Fraktionen erhalten werden.

**Smb.:** 145.5–147.0 °C (CHCl<sub>3</sub>/MeOH), Lit.:<sup>[215]</sup> 147–148 °C (Toluol).

**R<sub>f</sub>:** 0.24 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 25:1).

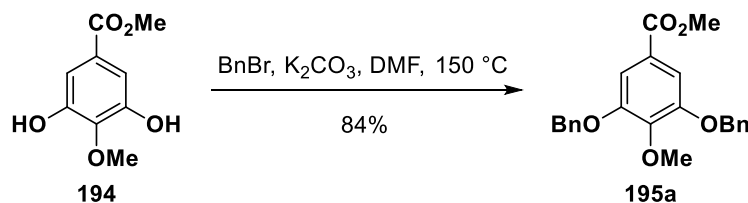
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sup>6</sup>):**  $\delta$ /ppm = 9.48 (s, 2H, 2 × OH), 6.95 (s, 2H, H-2, H-6), 3.77 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, DMSO-*d*<sup>6</sup>):**  $\delta$ /ppm = 166.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 150.8 (2C, C-3, C-5), 139.8 (C-4), 124.5 (C-1), 108.6 (2C, C-2, C-6), 59.7 (OCH<sub>3</sub>), 52.0 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3391, 2953, 1697, 1598, 1438, 1352, 1248, 1167, 1057, 1003.

**ESI-MS:** 199.1 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 199.1), 167.0 (45%, [M-OMe]<sup>+</sup>, ber. 167.0).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[215]</sup>

**3,5-Bis(benzyloxy)-4-methoxybenzoesäuremethylester, 195a**

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift nach Node et al.<sup>[215]</sup> Eine Mischung aus 3,5-Dihydroxy-4-methoxybenzoesäuremethylester (**194**, 11.93 g, 60.20 mmol, 1.00 Äquiv.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (29.95 g, 216.71 mmol, 3.60 Äquiv.), BnBr (25.74 g, 17.88 mL, 150.49 mmol, 2.50 Äquiv.) und DMF (65 mL) wurde 4 h auf 150 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Feststoff abfiltriert und mit EtOAc gewaschen. Das Filtrat wurde unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in  $\text{CHCl}_3$  (200 mL) aufgenommen und mit einer NaOH-Lösung ( $c = 1 \text{ mol/L}$  in  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $3 \times 100 \text{ mL}$ ) sowie einer NaCl-Lösung (ges. aq.,  $1 \times 100 \text{ mL}$ ) gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach Umkristallisation aus EtOH (100 mL) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (19.15 g, 50.61 mmol, 84%) erhalten.

**Smb.:** 118.0–120.5 °C (EtOH), Lit.:<sup>[215]</sup> 116.0–118.0 °C (MeOH).

**R<sub>f</sub>:** 0.16 ( $\text{SiO}_2$ ,  $^{\circ}\text{Hex/EtOAc}$  25:1).

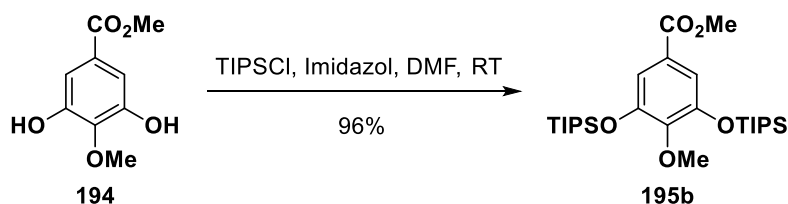
**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 7.52\text{--}7.30$  (m, 12H,  $10 \times \text{H-Bn}$ , H-2, H-6), 5.17 (s, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 3.96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.89 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 166.7$  ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 152.3 (2C, C-3, C-5), 143.7 (C-4), 136.8 (2C,  $2 \times \text{ipso-C-Ph}$  (Bn)), 128.7 (4C,  $4 \times \text{C-Ph}$  (Bn)), 128.1 (2C,  $2 \times \text{para-C-Ph}$  (Bn)), 127.5 (4C,  $4 \times \text{C-Ph}$  (Bn)), 125.1 (C-1), 109.3 (2C, C-2, C-6), 71.2 (2C,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 61.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 52.3 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

**IR:**  $\bar{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2949, 1715, 1588, 1426, 1331, 1217, 1102, 1002, 737, 696$ .

**ESI-MS:**  $m/z = 401.2$  (100%,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber. 401.1), 379.2 (63%,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. 379.2).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[215]</sup>

4-Methoxy-3,5-bis((triisopropylsilyloxy)benzoensäuremethylester, **195b**

Zu einer Lösung von 3,5-Dihydroxy-4-methoxybenzoensäuremethylester (**194**, 3.70 g, 18.67 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie Imidazol (6.10 g, 89.60 mmol, 4.80 Äquiv.) in DMF (15 mL) wurde unter Argonatmosphäre TIPSCl (8.64 g, 9.60 mL, 44.81 mmol, 2.40 Äquiv.) getropft und die Mischung 60 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde durch tropfenweise Zugabe von HCl<sub>aq</sub> (c = 2 mol/L) angesäuert (pH 2–3) und rasch mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit verdünnter HCl<sub>aq</sub> (pH = 2, 1 × 100 mL) sowie einer NaCl-Lösung (ges. aq., 1 × 100 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 70:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (9.12 g, 17.85 mmol, 96%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.27 (SiO<sub>2</sub>, °Hex/EtOAc 35:1).

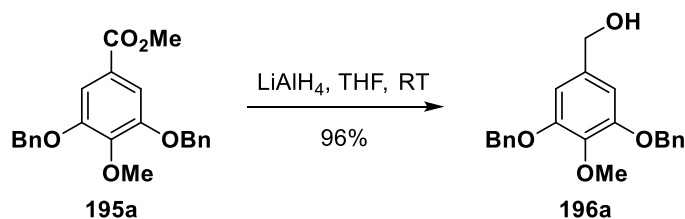
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 7.19 (s, 2H, H-2, H-6), 3.86 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.36–1.22 (m, 6H, 6 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.11 (d, *J* = 7.1 Hz, 36H, 6 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 166.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 150.2 (2C, C-3, C-5), 146.9 (C-4), 124.7 (C-1), 115.1 (2C, C-2, C-6), 60.4 (OCH<sub>3</sub>), 55.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 18.1 (12C, 6 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 12.9 (6C, 6 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2945, 2868, 1724, 1426, 1355, 1217, 1097, 1013, 882, 751, 682.

**FD-MS**: 510.5 (100%, [M], ber. 510.3).

**APPI-HRMS**: ber. für [C<sub>27</sub>H<sub>51</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: m/z = 511.3270, gefunden: m/z = 511.3267.

(3,5-Bis(benzyloxy)-4-methoxyphenyl)methanol, **196a**

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift nach Node et al.<sup>[215]</sup> Unter Argonatmosphäre wurde eine Lösung von 3,5-Bis(benzyloxy)-4-methoxybenzoensäuremethylester (**195a**, 15.00 g, 39.64 mmol, 1.00 Äquiv.) in wasserfreiem THF (100 mL) langsam



zu einer Suspension von  $\text{LiAlH}_4$  (3.01 g, 79.31 mmol, 2.00 Äquiv.) in trockenem THF (100 mL) getropft und die Mischung 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde vorsichtig durch Zugabe von EtOH und  $\text{H}_2\text{O}$  gequencht. Der Niederschlag wurde abfiltriert und der Rückstand mit  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen. Das Filtrat wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$  (150 mL) verdünnt und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 250$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter reduzierten Druck entfernt. Die Titelverbindung wurde als farbloser Feststoff (13.32 g, 38.01 mmol, 96%) erhalten.

**Smb.:** 103.5–106.0 °C ( $\text{Et}_2\text{O}$ ), Lit.:<sup>[215]</sup> 103.0–105.0 °C ( $^n\text{Hex}/\text{EtOAc}$ ).

**R<sub>f</sub>:** 0.20 ( $\text{SiO}_2$ ,  $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$  3:1).

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm}$  = 7.48–7.43 (m, 4H, 4  $\times$  *ortho*-H-Ph (Bn)), 7.41–7.35 (m, 4H, 4  $\times$  *meta*-H-Ph (Bn)), 7.34–7.29 (m, 2H, 2  $\times$  *para*-H-Ph (Bn)), 6.64 (s, 2H, H-2, H-6), 5.12 (s, 4H, 2  $\times$   $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.53 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.85 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H, OH).

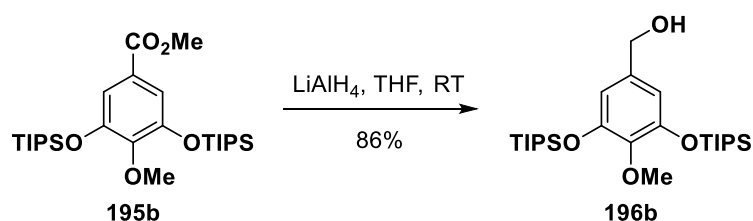
**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm}$  = 152.8 (2C, C-3, C-5), 138.8 (C-4), 137.2 (2C, 2  $\times$  *ipso*-C-Ph (Bn)), 136.6 (C-1), 128.6 (4C, 4  $\times$  *meta*-C-Ph (Bn)), 128.0 (2C, 2  $\times$  *para*-C-Ph (Bn)), 127.4 (4C, 4  $\times$  *ortho*-C-Ph (Bn)), 106.5 (2C, C-2, C-6), 71.1 (2C, 2  $\times$   $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 65.4 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 61.1 ( $\text{OCH}_3$ ).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3408, 2936, 2879, 1592, 1505, 1436, 1374, 1329, 1236, 1112, 1006.

**ESI-MS:**  $m/z$  = 333.2 (100%,  $[\text{M}-\text{OH}]^+$ , ber. 333.1), 373.2 (71%,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber. 373.1).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[215]</sup>

#### (4-Methoxy-3,5-bis((triisopropylsilyl)oxy)phenyl)methanol, **196b**



Unter Argonatmosphäre wurde eine Lösung von 4-Methoxy-3,5-bis((triisopropylsilyl)oxy)-benzoesäuremethylester (**195b**, 13.52 g, 26.47 mmol, 1.00 Äquiv.) in wasserfreiem THF (100 mL) langsam zu einer Suspension von  $\text{LiAlH}_4$  (3.01 g, 79.31 mmol, 3.00 Äquiv.) in trockenem THF (200 mL) getropft und die Mischung 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch portionsweises Eintragen von Glaubersalz ( $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ) gequencht. Es wurde vom Feststoff abfiltriert, der Rückstand mit viel THF gewaschen und das Filtrat unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach flashchromatographischer Reinigung an

Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc 60:1 → 30:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (10.94 g, 22.66 mmol, 86%) erhalten.

**Smb.:** 58.2–59.8 °C (<sup>c</sup>Hex/EtOAc).

**R<sub>f</sub>:** 0.29 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc 12:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 6.50 (s, 2H, H-2, H-6), 4.50 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.55 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, OH), 1.34–1.21 (m, 6H, 6 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 36H, 6 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

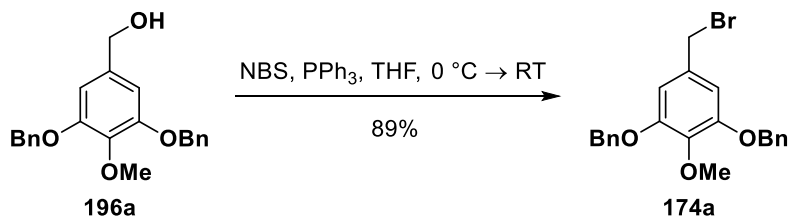
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 150.5 (2C, C-3, C-5), 142.0 (C-4), 136.0 (C-1), 112.3 (2C, C-2, C-6), 65.4 (CH<sub>2</sub>OH), 60.4 (OCH<sub>3</sub>), 18.1 (12C, 6 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.0 (6C, 6 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3318, 2944, 2867, 1578, 1432, 1350, 1228, 1100, 996, 882, 757, 683.

**FD-MS:** 482.4 (100%, [M], ber. 482.3).

**EA:** C 64.98%, H 10.49% (ber. C 64.68%, H 10.44%).

### 1,3-Bis(benzyloxy)-5-(bromomethyl)-2-methoxybenzen, 174a



Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift nach Geffe et al.<sup>[197]</sup> Unter Argonatmosphäre wurde *N*-Bromsuccinimid (NBS, 2.67 g, 15.00 mmol, 1.50 Äquiv.) portionsweise zu einer kalten (Eisbad, 0 °C) Lösung von (3,5-Bis(benzyloxy)-4-methoxyphenyl)methanol (**196a**, 3.50 g, 10.00 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie PPh<sub>3</sub> (3.94 g, 15.02 mmol, 1.50 Äquiv.) in wasserfreiem THF (35 mL) gegeben und die Mischung 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit kaltem H<sub>2</sub>O (0 °C, 100 mL) verdünnt und rasch mit Et<sub>2</sub>O (3 × 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer kalten NaCl-Lösung (ges. aq., 0 °C, 1 × 100 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc 4:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (3.68 g, 8.90 mmol, 89%) erhalten. Das Produkt ist nicht stabil auf Kieselgel und die Reinigung muss mit einer kurzen Säule und ausreichend Stickstoffdruck erfolgen, um eine rasche Elution zu gewährleisten.

**Smb.:** 77.0–78.5 °C (<sup>c</sup>Hex/EtOAc), Lit.:<sup>[197]</sup> 77.5–78.5 °C (<sup>c</sup>Hex/EtOAc).

**R<sub>f</sub>**: 0.58 (SiO<sub>2</sub>, °Hex/EtOAc 4:1).

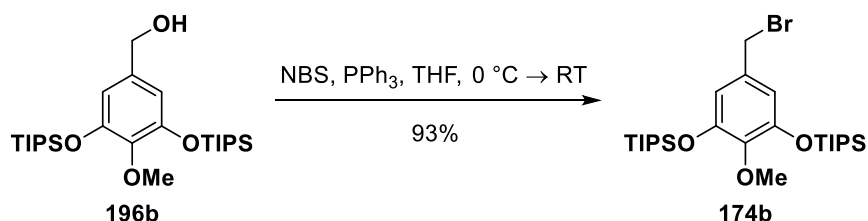
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 7.48–7.43 (m, 4H, 4 × *ortho*-H-Ph (Bn)), 7.42–7.36 (m, 4H, 4 × *meta*-H-Ph (Bn)), 7.36–7.30 (m, 2H, 2 × *para*-H-Ph (Bn)), 6.68 (s, 2H, H-4, H-6), 5.14 (s, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>Ph), 4.39 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Br), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 152.7 (2C, C-1, C-3), 139.8 (C-2), 137.0 (2C, 2 × *ipso*-C-Ph (Bn)), 133.1 (C-5), 128.7 (4C, 4 × *meta*-C-Ph (Bn)), 128.1 (2C, 2 × *para*-C-Ph (Bn)), 127.4 (4C, 4 × *ortho*-C-Ph (Bn)), 108.9 (2C, C-4, C-6), 71.3 (2C, 2 × CH<sub>2</sub>Ph), 61.1 (OCH<sub>3</sub>), 34.3 (CH<sub>2</sub>Br).

**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3032, 2938, 1590, 1504, 1438, 1333, 1244, 1212, 1105, 698.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[197]</sup>

### 5-(Brommethyl)-2-methoxy-1,3-bis((triisopropylsilyl)oxy)benzen, **174b**



Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift nach Geffe et al.<sup>[197]</sup> Unter Argonatmosphäre wurde *N*-Bromsuccinimid (NBS, 5.81 g, 32.64 mmol, 1.50 Äquiv.) portionsweise zu einer kalten (Eisbad, 0 °C) Lösung von (4-Methoxy-3,5-bis((triisopropylsilyl)oxy)phenyl)methanol (**196b**, 10.50 g, 21.75 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie PPh<sub>3</sub> (8.56 g, 32.64 mmol, 1.50 Äquiv.) in wasserfreiem THF (200 mL) gegeben und die Mischung 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Et<sub>2</sub>O (100 mL) und kaltem H<sub>2</sub>O (0 °C, 100 mL) verdünnt und die kalte wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduzierten Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 6:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (11.04 g, 20.23 mmol, 93%) erhalten. Das Produkt ist nicht stabil auf Kieselgel und die Reinigung muss mit einer kurzen Säule und ausreichend Stickstoffdruck erfolgen, um eine rasche Elution zu gewährleisten. Die Ausbeute kann bei einer Verringerung der Ansatzgröße (1.00 g von **196b**) bis auf 99% gesteigert werden.

**R<sub>f</sub>**: 0.88 (SiO<sub>2</sub>, °Hex/EtOAc 12:1).

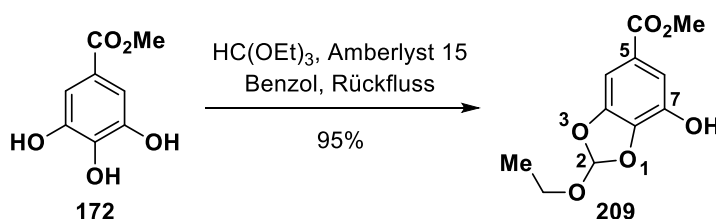
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 6.52 (s, 2H, H-4, H-6), 4.34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Br), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.34–1.20 (m, 6H, 6 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 36H, 6 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$ , **HSQC**, **HMBC** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm}$  = 150.4 (2C, C-1, C-3), 142.8 (C-2), 132.5 (C-5), 114.6 (2C, C-4, C-6), 60.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 34.3 ( $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 18.1 (12C,  $6 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 13.0 (6C,  $6 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2944, 2867, 1578, 1493, 1433, 1355, 1229, 1096, 1013, 883, 755.

**ESI-HRMS:** ber. für  $[\text{C}_{26}\text{H}_{49}\text{O}_3\text{Si}_2] = [\text{M}-\text{Br}]$ :  $m/z$  = 465.3220, gefunden:  $m/z$  = 465.3211.

### 2-Ethoxy-7-hydroxy-2H-1,3-benzodioxol-5-methylcarboxylat, **209**



Die Synthese erfolgte gemäß einer Vorschrift nach Alam et al.<sup>[213]</sup> Eine Mischung aus Methylgallat (**172**, 15.00 g, 81.46 mmol, 1.00 Äquiv.), Orthoameisensäuretriethylester (36.22 g, 244.40 mmol, 3.00 Äquiv.) und *Amberlyst*<sup>®</sup> 15 (1.00 g) in Benzol (600 mL) wurde 48 h am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde über *Celite*<sup>®</sup> filtriert, der Rückstand mit Benzol gewaschen und das Filtrat unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  3:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (18.60 g, 77.40 mmol, 95%) erhalten.

**Smb.:** 94.0–95.5  $^{\circ}\text{C}$  ( $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ ), Lit.:<sup>[213]</sup> 91.0–92.0  $^{\circ}\text{C}$  ( $^n\text{Hex}/\text{EtOAc}$ ).

**R<sub>f</sub>:** 0.22 ( $\text{SiO}_2$ ,  $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  3:1).

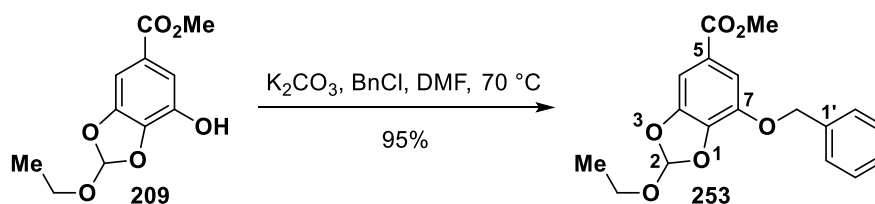
**$^1\text{H-NMR}$ , **COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm}$  = 7.43 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H, H-6), 7.17 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H, H-4), 6.94 (s, 1H, H-2), 6.32 (s, 1H, OH), 3.89 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.75 (qd,  $J$  = 7.1, 1.8 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.26 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ , **HSQC**, **HMBC** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm}$  = 167.2 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 147.3 (C-3a), 138.9 (C-7), 137.3 (C-7a), 124.1 (C-5), 120.2 (C-2), 114.2 (C-6), 102.9 (C-4), 59.9 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 52.6 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 14.9 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3348, 1693, 1438, 1376, 1333, 1247, 1168, 1070, 1033, 1003, 767.

**ESI-MS:**  $m/z$  = 241.0 (100%,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. 241.1).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[213]</sup>

7-(Benzyloxy)-2-ethoxy-2*H*-1,3-benzodioxol-5-methylcarboxylat, 253

Die Synthese erfolgte gemäß einem Verfahren nach Alam et al.<sup>[213]</sup> Eine Mischung aus 2-Ethoxy-7-hydroxy-2*H*-1,3-benzodioxol-5-methylcarboxylat (**209**, 11.50 g, 47.87 mmol, 1.00 Äquiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13.24 g, 95.80 mmol, 2.00 Äquiv.) und BnCl (12.13 g, 11.03 mL, 95.83 mmol, 2.00 Äquiv.) in DMF (500 mL) wurde 20 h auf 70 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde durch langsame Zugabe einer LiCl-Lösung (ges. aq., 400 mL) gequenchet und mit Et<sub>2</sub>O (4 × 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer NaCl-Lösung (ges. aq., 1 × 300 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 15:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (15.02 g, 45.47 mmol, 95%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.59 (SiO<sub>2</sub>, °Hex/EtOAc 3:1).

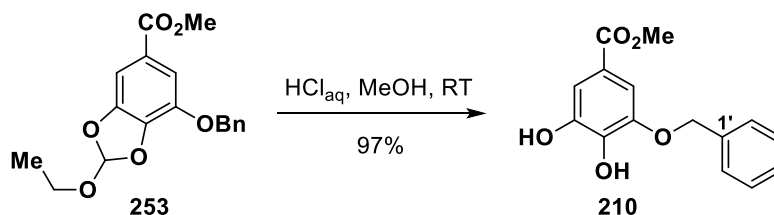
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 7.47–7.43 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.43 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-6), 7.41–7.35 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.35–7.30 (m, 1H, H-4'), 7.25 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-4), 6.95 (s, 1H, H-2), 5.22 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.87 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.78–3.65 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 166.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 147.4 (C-3a), 141.7 (C-7), 138.5 (C-7a), 136.4 (C-1'), 128.7 (2C, C-3', C-5'), 128.3 (C-4'), 127.8 (2C, C-2', C-6'), 124.4 (C-5), 120.1 (C-2), 112.1 (C-6), 103.8 (C-4), 71.6 (OCH<sub>2</sub>Ph), 59.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 52.3 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1716, 1636, 1437, 1320, 1245, 1175, 1093, 1037, 765.

**ESI-MS**: *m/z* = 331.1 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 331.1), 353.1 (22%, [M+Na]<sup>+</sup>, ber. 351.1).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[396]</sup>

**3-(Benzyloxy)-4,5-dihydroxybenzoesäuremethylester, 210**

Die Synthese erfolgte gemäß einem Verfahren nach Alam et al.<sup>[213]</sup> Zu einer Suspension von 7-(Benzyloxy)-2-ethoxy-2*H*-1,3-benzodioxol-5-methylcarboxylat (**253**, 14.50 g, 43.89 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeOH (180 mL) wurde portionsweise HCl<sub>aq</sub> (c = 2 mol/L, 30 mL) gegeben, die Mischung 15 h bei Raumtemperatur gerührt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Titelverbindung wurde als farbloser Feststoff (11.72 g, 42.73 mmol, 97%) erhalten. Sofern das Edukt in guter Reinheit eingesetzt wird, ist auf dieser Stufe keine Chromatographie notwendig. Andernfalls kann eine flashchromatographische Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 6:1 → 3:1) erfolgen.

**Smb.:** 147.5–148.5 °C (MeOH), Lit.:<sup>[397]</sup> 145.5–147.0 (EtOAc).

**R<sub>f</sub>:** 0.28 (SiO<sub>2</sub>, °Hex/EtOAc 3:1).

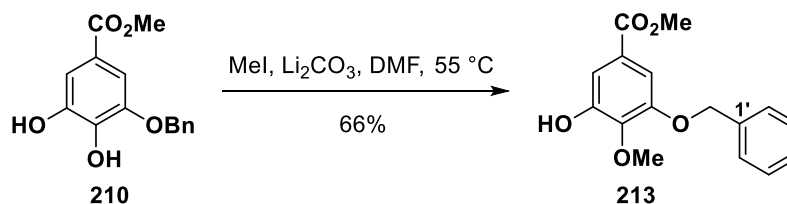
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 7.45–7.37 (m, 5H, 5 × H-Ph (Bn)), 7.36 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-6), 7.32 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-2), 5.85 (s, 1H, OH), 5.39 (s, 1H, OH), 5.14 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.88 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 166.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 145.7 (C-3), 143.7 (C-5), 137.2 (C-4), 135.9 (C-1'), 128.9 (2C, C-3', C-5'), 128.8 (C-4'), 128.3 (2C, C-2', C-6'), 122.0 (C-1), 111.3 (C-6), 106.2 (C-2), 71.7 (OCH<sub>2</sub>Ph), 52.3 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3387, 2952, 1698, 1609, 1516, 1438, 1349, 1312, 1231, 1189, 1072.

**FD-MS:** *m/z* = 274.2 (100%, [M], ber. 274.1).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[213]</sup>

**3-(Benzyloxy)-5-hydroxy-4-methoxybenzoesäuremethylester, 213**

Die Synthese erfolgte gemäß einem Verfahren nach Alam et al.<sup>[213]</sup> DMF wurde vor der Verwendung durch einen Argonstrom im Ultraschallbad entgast (15 min). Unter Argonatmosphäre wurde MeI (3.00 g, 1.32 mL, 21.14 mmol, 2.00 Äquiv.) zu einer Lösung von 3-(Benzyloxy)-4,5-dihydroxybenzoesäuremethylester (**210**, 2.90 g, 10.57 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.17 g, 15.85 mmol, 1.50 Äquiv.) in DMF (60 mL) gegeben und die Mischung 18 h bei 55 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurden drei dieser Ansätze vereinigt, mit Et<sub>2</sub>O (200 mL) sowie einer LiCl-Lösung (ges. aq., 150 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc 12:1 → 8:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (6.02 g, 20.88 mmol, 66%) erhalten. Die 4,5-Dimethoxy- (1.30 mmol, 4%) und 5-Methoxy-Verbindung (1.89 mmol, 6%) sowie unumgesetztes Edukt (4.64 mmol, 15%) wurden in separaten Fraktionen erhalten. Eine sorgfältige Reinigung ist wichtig, da das 5-Methoxy-Isomer in den folgenden Stufen zu Nebenprodukten führen würde.

**Smb.:** 110.5–112.0 °C (<sup>c</sup>Hex/EtOAc), Lit.:<sup>[213]</sup> 108–111 °C (<sup>n</sup>Hex/EtOAc).

**R<sub>f</sub>:** 0.19 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc 6:1).

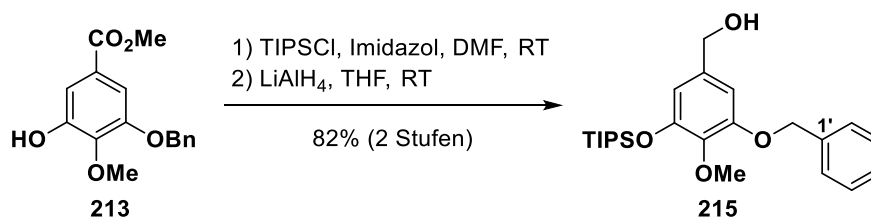
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 7.48–7.43 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.43–7.34 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.33 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-6), 7.30 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2), 5.89 (s, 1H, OH), 5.14 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.98 (s, 3H, C<sup>4</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 166.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 151.1 (C-3), 149.2 (C-5), 139.9 (C-4), 136.5 (C-1'), 128.8 (2C, C-3', C-5'), 128.3 (C-4'), 127.7 (2C, C-2', C-6'), 125.7 (C-1), 110.2 (C-6), 107.2 (C-2), 71.1 (OCH<sub>2</sub>Ph), 61.3 (C<sup>4</sup>-OCH<sub>3</sub>), 52.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3402, 2950, 1715, 1592, 1432, 1351, 1225, 1190, 1094, 1005.

**ESI-MS:** *m/z* = 289.1 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 289.1), 311.1 (41%, [M+Na]<sup>+</sup>, ber. 311.1).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[213]</sup>

**(3-(Benzyloxy)-4-methoxy-5-((triisopropylsilyl)oxy)phenyl)methanol, 215**

**Teil 1:** Zu einer Lösung von 3-(Benzyloxy)-5-hydroxy-4-methoxybenzoesäuremethylester (**213**, 6.00 g, 20.81 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie Imidazol (3.40 g, 49.94 mmol, 2.40 Äquiv.) in DMF (65 mL) wurde TIPSCl (5.42 g, 5.97 mL, 28.11 mmol, 1.35 Äquiv.) gegeben und die Mischung 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch tropfenweise Zugabe von HCl<sub>aq</sub> (c = 2 mol/L) angesäuert (pH 2–3) und rasch mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

**Teil 2:** Zu einer Suspension von LiAlH<sub>4</sub> (1.97 g, 51.91 mmol, 2.50 Äquiv.) in wasserfreiem THF (150 mL) wurde langsam eine Lösung des Rohprodukts aus Teil 1 (**214**, 9.19 g, Annahme n = 20.81 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (100 mL) gegeben und die Mischung 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde vorsichtig durch portionsweises Eintragen von Glaubersalz (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O) gequencht. Es wurde vom Feststoff abfiltriert, der Rückstand mit THF gewaschen und das Filtrat unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 7:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (7.07 g, 16.97 mmol, 82% über zwei Stufen) erhalten.

**Smb.:** 82.0–83.0 °C (°Hex/EtOAc).

**R<sub>f</sub>:** 0.19 (SiO<sub>2</sub>, °Hex/EtOAc 6:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 7.47–7.42 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.40–7.34 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.33–7.28 (m, 1H, H-4'), 6.62 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2), 6.55 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-6), 5.11 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.62 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 1.36–1.23 (m, 3H, 3 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.12 (d, *J* = 7.3 Hz, 18H, 3 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

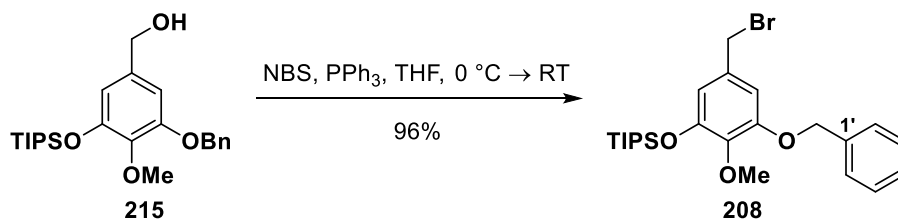
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 153.2 (C-3), 150.2 (C-5), 140.3 (C-4), 137.3 (C-1'), 136.3 (C-1), 128.6 (2C, C-3', C-5'), 127.9 (C-4'), 127.4 (2C, C-2', C-6'), 71.0 (OCH<sub>2</sub>Ph), 66.4 (CH<sub>2</sub>OH), 60.7 (OCH<sub>3</sub>), 18.1 (6C, 3 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.0 (3C, 3 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3401, 2944, 2867, 1584, 1501, 1434, 1342, 1231, 1111, 1009, 795.

**ESI-MS:** *m/z* = 439.6 (100%, [M+Na]<sup>+</sup>, ber. 439.2).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>SiNa]: *m/z* = 439.2281, gefunden: *m/z* = 439.2277.



**(3-(Benzyloxy)-5-(bromomethyl)-2-methoxyphenoxy)triisopropylsilan, 208**

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift nach Geffe et al.<sup>[197]</sup> Unter Argonatmosphäre wurde *N*-Bromsuccinimid (NBS, 2.95 g, 16.57 mmol, 1.50 Äquiv.) portionsweise zu einer kalten (Eisbad, 0 °C) Lösung von (3-(Benzyloxy)-4-methoxy-5-((triisopropylsilyl)oxy)phenyl)methanol (**215**, 4.60 g, 11.04 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie PPh<sub>3</sub> (4.34 g, 16.43 mmol, 1.49 Äquiv.) in wasserfreiem THF (80 mL) gegeben und die Mischung 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Et<sub>2</sub>O (150 mL) und kaltem H<sub>2</sub>O (0 °C, 150 mL) verdünnt. Nach der Phasentrennung wurde die noch kalte wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer kalten NaCl-Lösung (ges. aq., 0 °C, 1 × 150 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 4:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (5.08 g, 10.60 mmol, 96%) erhalten. Das Produkt ist nicht stabil auf Kieselgel und die Reinigung muss mit einer kurzen Säule und ausreichend Stickstoffdruck erfolgen, um eine rasche Elution zu gewährleisten.

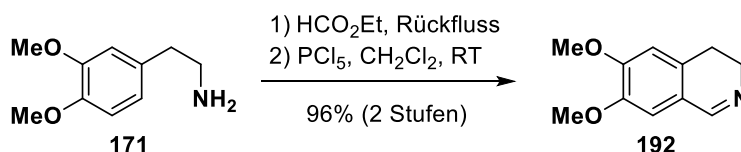
**R<sub>f</sub>**: 0.51 (SiO<sub>2</sub>, °Hex/EtOAc 20:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 7.48–7.43 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.42–7.36 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.35–7.30 (m, 1H, H-4'), 6.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-4), 6.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-6), 5.11 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.38 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Br), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.35–1.24 (m, 3H, 3 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.13 (d, *J* = 7.3 Hz, 18H, 3 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 153.1 (C-3), 150.1 (C-1), 141.1 (C-2), 137.1 (C-1'), 132.8 (C-5), 128.6 (2C, C-3', C-5'), 128.0 (C-4'), 127.5 (2C, C-2', C-6'), 115.0 (C-6), 108.2 (C-4), 71.1 (OCH<sub>2</sub>Ph), 60.7 (OCH<sub>3</sub>), 34.3 (CH<sub>2</sub>Br), 18.1 (6C, 3 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 12.9 (3C, 3 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2944, 2867, 1583, 1500, 1436, 1347, 1246, 1232, 1103, 1011, 793.

**ESI-HRMS**: ber. für [C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>SiBr]: *m/z* = 479.1617, gefunden: *m/z* = 479.1613.

**6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin, 192**

Die Synthese erfolgte gemäß einer Vorschrift nach Lahm et al.<sup>[201]</sup> Homoveratrylamin (**171**, 24.00 g, 132.43 mmol, 1.00 Äquiv.) und Ethylformiat (32.37 g, 35.18 mL, 436.96 mmol, 3.30 Äquiv.) wurden vereinigt und 15 h bei einer Badtemperatur von 65 °C unter Rückfluss erhitzt. Überschüssiges Ethylformiat wurde unter reduziertem Druck entfernt, das rohe Formamid in wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (56 mL) gelöst und vorsichtig zu einer Suspension von PCl<sub>5</sub> (33.09 g, 158.90 mmol, 1.20 Äquiv.) in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) getropft. Es wurde 0.5 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit einer Mischung aus n-Hex (33.5 mL) und Eis (61.40 g) gequenchet. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und die organische Phase mit H<sub>2</sub>O (1 × 100 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden unter Kühlung durch portionsweises Eintragen von NaOH<sub>s</sub> auf pH 12 gebracht. Es wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Titelverbindung wurde als oranges Öl (24.28 g, 126.99 mmol, 96%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.22 (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/MeOH 25:1).

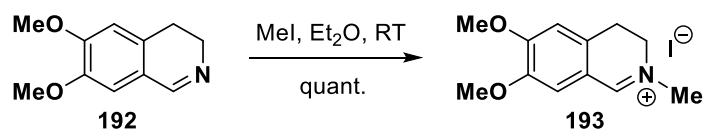
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 8.20 (s, 1H, H-1), 6.78 (s, 1H, H-8), 6.64 (s, 1H, H-5), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (td, *J* = 7.8, 2.2 Hz, 2H, H-3), 2.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-4).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 159.6 (C-1), 151.1 (C-6), 147.8 (C-7), 129.8 (C-4a), 121.5 (C-8a), 110.4 & 110.3 (2C, C-5, C-8), 56.1 & 56.0 (2C, 2 × OCH<sub>3</sub>), 47.4 (C-3), 24.7 (C-4).

**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2939, 2837, 1605, 1574, 1517, 1464, 1325, 1280, 1240, 1223, 1120.

**ESI-MS**: *m/z* = 192.0 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 192.1).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[201]</sup>

**6,7-Dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydroisochinolin-2-iumiodid, 193**

Die Synthese erfolgte gemäß einer Vorschrift nach Orejarena et al.<sup>[202]</sup> Unter Argonatmosphäre wurde MeI (14.10 g, 6.21 mL, 99.36 mmol, 2.00 Äquiv.) zu einer Lösung von 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (**192**, 9.50 g, 49.68 mmol, 1.00 Äquiv.) in wasserfreiem Et<sub>2</sub>O (150 mL) getropft. Die Mischung wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit wenig Et<sub>2</sub>O gewaschen und im Feinvakuum getrocknet. Die Titelverbindung wurde als gelber Feststoff (13.53 g, 49.54 mmol, quant.) erhalten.

**Smb.:** 199.0–201.0 °C (Et<sub>2</sub>O), Lit.:<sup>[202]</sup> 198–200 °C (Et<sub>2</sub>O).

**R<sub>f</sub>:** 0.29 (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/MeOH 25:1).

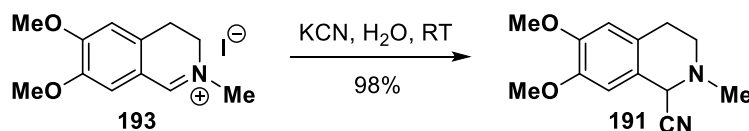
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 9.68 (s, 1H, H-1), 7.54 (s, 1H, H-8), 6.86 (s, 1H, H-5), 4.01 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-3), 3.94 (s, 3H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.28 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-4).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 164.5 (C-1), 157.4 (C-6), 148.6 (C-7), 131.9 (C-4a), 117.0 (C-8a), 115.3 (C-8), 110.9 (C-5), 57.0 (C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 56.8 (C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 50.3 (C-3), 47.9 (NCH<sub>3</sub>), 25.5 (C-4).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2967, 2945, 1662, 1605, 1568, 1522, 1343, 1298, 1280, 1164, 1126.

**ESI-MS:** *m/z* = 206.1 (100%, [M]<sup>+</sup>, ber. 206.1).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[202]</sup>

**6,7-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril, 191**

Die Synthese erfolgte gemäß einer Vorschrift nach Orejarena et al.<sup>[202]</sup> Zu einer Lösung von 6,7-Dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydroisochinolin-2-iumiodid (**193**, 9.00 g, 32.95 mmol, 1.00 Äquiv.) in H<sub>2</sub>O (100 mL) wurde eine Lösung von KCN (6.44 g, 98.85 mmol, 3.00 Äquiv.) in H<sub>2</sub>O (30 mL) getropft und die Mischung 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) zugegeben und nach erfolgter Phasentrennung die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 1 × 150 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter

reduziertem Druck entfernt. Die Titelverbindung wurde als farbloser Feststoff (7.50 g, 32.29 mmol, 98%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.47 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc/Et<sub>3</sub>N 5:3:1).

**Smb.**: 126.5–128.0 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), Lit.:<sup>[202]</sup> 126–128 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 6.64 (s, 1H, H-8), 6.60 (s, 1H, H-5), 4.63 (s, 1H, H-1), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.04–2.81 (m, 2H, H<sub>a</sub>-3, H<sub>a</sub>-4), 2.81–2.63 (m, 2H, H<sub>b</sub>-3, H<sub>b</sub>-4), 2.57 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

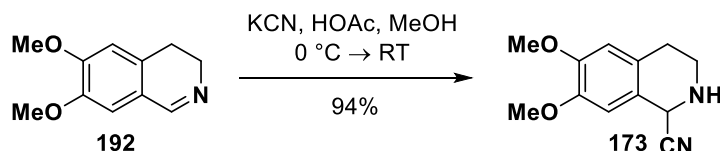
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 149.3 & 147.9 (2C, C-6, C-7), 126.3 (C-4a), 121.3 (C-8a), 116.8 (CN), 111.5 (C-5), 109.4 (C-8), 56.6 (C-1), 56.1 & 56.0 (2C, 2 × OCH<sub>3</sub>), 48.5 (C-3), 43.7 (NCH<sub>3</sub>), 28.1 (C-4).

**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2940, 2805, 2218, 1520, 1465, 1258, 1229, 1141, 1103, 1013.

**ESI-MS**: m/z = 206.1 (100%, [M–CN]<sup>+</sup>, ber. 206.1).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[202]</sup>

### 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril, 173



Die Synthese erfolgte gemäß einer Vorschrift nach Lahm et al.<sup>[201, 203]</sup> Zu einer Lösung von 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (**192**, 12.50 g, 65.37 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeOH (40 mL) wurde KCN (18.31 g, 281.17 mmol, 4.30 Äquiv.) gegeben. Die Mischung wurde auf 0 °C (Eisbad) gekühlt und tropfenweise über einen Zeitraum von 0.5 h mit HOAc versetzt (konz., 35 mL). Vorsicht: HCN wird frei und sollte über einen Kühler in eine wässrige NaOH-Lösung geleitet werden (Abzug geschlossen halten!). Nach beendeter Zugabe wurde das Eisbad entfernt und die Mischung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Um restliches HCN auszutreiben, wurde ein schwacher Argonstrom durch die Mischung geleitet (0.5 h). Es wurde H<sub>2</sub>O (50 mL) zugegeben, mit NaOH-Lösung (c = 2 mol/L in H<sub>2</sub>O) pH 8 eingestellt und rasch mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als beiger Feststoff (13.45 g, 61.61 mmol, 94%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.42 (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/MeOH 50:1).

**Smb.**: 103.5–105.5 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), Lit.:<sup>[202]</sup> 105–106 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 6.64 (s, 1H, H-8), 6.58 (s, 1H, H-5), 4.93 (s, 1H, H-1), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.25–3.17 (m, 2H, H-3), 2.90–2.76 (m, 1H, H<sub>a</sub>-4), 2.64 (dt, *J* = 16.2, 3.6 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 2.15 (br s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 149.1 (C-6), 147.8 (C-7), 127.0 (CN), 121.1 (C-8a), 120.4 (C-4a), 112.0 (C-5), 109.4 (C-8), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 48.1 (C-1), 40.8 (C-3), 27.8 (C-4).

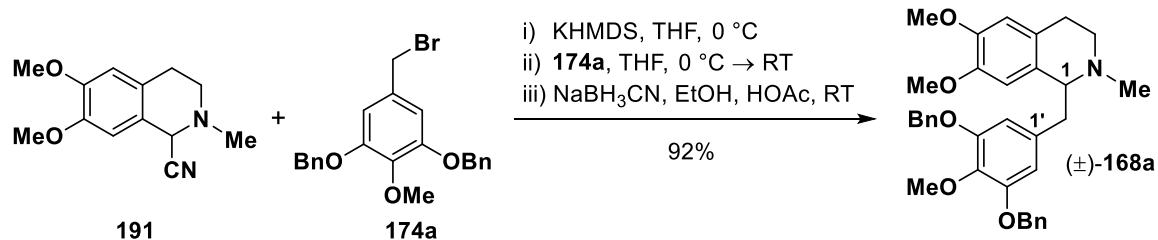
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3335, 2959, 2937, 2836, 1611, 1518, 1464, 1263, 1225, 1109.

**ESI-MS:** *m/z* = 192.0 (100%, [M-CN]<sup>+</sup>, ber. 192.1).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[201]</sup>

### Synthese 3',4',5'-trioxygenerter Laudanosinderivate

#### (±)-1-(3,5-Bis(benzyloxy)-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-168a



Unter Argonatmosphäre wurde eine Lösung von KHMDS (2.39 g, 11.98 mmol, 1.50 Äquiv.) in wasserfreiem THF (40 mL) bei 0 °C zu einer Lösung von  $\alpha$ -Aminonitril **191** (1.86 g, 8.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (90 mL) getropft. Nach 10 min wurde eine Lösung von Benzylbromid **174a** (3.64 g, 8.81 mmol, 1.10 Äquiv.) in wasserfreiem THF (30 mL) langsam zugegeben und die Mischung 1 h bei 0 °C sowie 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden EtOH (41 mL), NaBH<sub>3</sub>CN (1.76 g, 28.0 mmol, 3.50 Äquiv.) sowie HOAc (konz., 2.64 g, 2.51 mL, 43.96 mmol, 5.50 Äquiv.) zugegeben und weitere 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde vorsichtig mit einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 150 mL) versetzt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 20:1:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (3.98 g, 7.34 mmol, 92%) erhalten. Die Qualität des eingesetzten KHMDS ist entscheidend. Es muss vollständig in wasserfreiem THF löslich sein.

**R<sub>f</sub>:** 0.32 (SiO<sub>2</sub>, °Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 8:1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 7.45–7.39 (m, 4H, 4 × *ortho*-H-Ph (Bn)), 7.39–7.32 (m, 4H, 4 × *meta*-H-Ph (Bn)), 7.32–7.27 (m, 2H, 2 × *para*-H-Ph (Bn)), 6.55 (s, 1H, H-5),

6.36 (s, 2H, H-2', H-6'), 6.00 (s, 1H, H-8), 5.05 (s, 4H, 2 × OCH<sub>2</sub>Ph), 3.87 (s, 3H, C<sup>4'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, C<sup>6'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.60 (dd, *J* = 7.6, 5.0 Hz, 1H, H-1), 3.57 (s, 3H, C<sup>7'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.13–3.02 (m, 2H, H<sub>a</sub>-3, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-Ar), 2.85–2.75 (m, 1H, H<sub>a</sub>-4), 2.75–2.63 (m, 2H, H<sub>b</sub>-3, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-Ar), 2.54 (dt, *J* = 15.9, 4.7 Hz, H<sub>b</sub>-4), 2.48 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

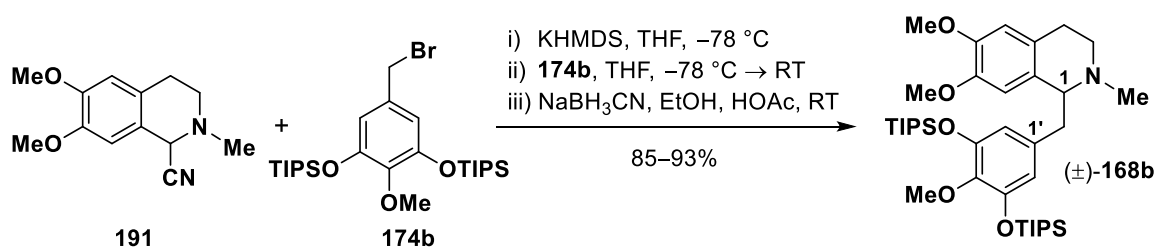
<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 152.2 (2C, C-3', C-5'), 147.4 (C-6), 146.5 (C-7), 137.9 (C-4'), 137.4 (2C, 2 × *ipso*-C-Ph (Bn)), 135.5 (C-1'), 129.2 (C-8a), 128.6 (4C, 4 × *meta*-C-Ph (Bn)), 127.9 (2C, 2 × *para*-C-Ph (Bn)), 127.3 (4C, 4 × *ortho*-C-Ph (Bn)), 126.2 (C-4a), 111.2 (C-5), 111.0 (C-8), 109.7 (2C, C-2', C-6'), 71.2 (2C, 2 × OCH<sub>2</sub>Ph), 64.7 (C-1), 61.0 (C<sup>4'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.9 (C<sup>6'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.6 (C<sup>7'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 47.0 (C-3), 42.8 (NCH<sub>3</sub>), 41.5 (CH<sub>2</sub>Ar), 25.7 (C-4).

IR:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2934, 2831, 1588, 1507, 1434, 1253, 1227, 1138, 1012, 736.

ESI-MS: *m/z* = 540.3 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 540.3), 562.3 (11%, [M+Na]<sup>+</sup>, ber. 562.3).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[197]</sup>

**(±)-6,7-Dimethoxy-1-(4-methoxy-3,5-bis((triisopropylsilyl)oxy)benzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-168b**



Unter Argonatmosphäre wurde eine Lösung von KHMDS (1.50 g, 7.52 mmol, 1.50 Äquiv.) in wasserfreiem THF (50 mL) bei  $-78$  °C zu einer Lösung von  $\alpha$ -Aminonitril **191** (1.16 g, 5.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (70 mL) getropft. Nach 10 min wurde eine Lösung von Benzylbromid **174b** (3.00 g, 5.50 mmol, 1.10 Äquiv.) in wasserfreiem THF (30 mL) langsam zugegeben und die Mischung 1 h bei  $-78$  °C sowie 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden EtOH (26 mL), NaBH<sub>3</sub>CN (1.01 g, 17.50 mmol, 3.50 Äquiv.) sowie HOAc (konz., 1.65 g, 1.57 mL, 27.48 mmol, 5.50 Äquiv.) zugegeben und weitere 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde vorsichtig mit einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 100 mL) versetzt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc/Et<sub>3</sub>N 30:1:1 → 20:1:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (2.85 g, 4.24 mmol, 85%) erhalten. Eine Untersuchung des Rohprodukts mittels HPLC-MS zeigte, dass es zu einem teilweisen Verlust der TIPS-Gruppe gekommen war. Daher wurde das TIPS-deblockierte Produkt eluiert (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 6:1) und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt (480 mg) wurde in

DMF (20 mL) gelöst und entsprechend der Vorschrift zur Synthese von Verbindung **195b** durch TIPS-Schätzung in das gewünschte Produkt ( $\pm$ )-**168b** überführt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^{\circ}$ Hex/EtOAc/Et<sub>3</sub>N 30:1:1  $\rightarrow$  20:1:1) konnte eine zweite Portion der Titelverbindung als gelbes Öl (253 mg, 376  $\mu$ mol, 8%) erhalten werden. Die Qualität des eingesetzten KHMDS ist entscheidend. Es muss vollständig in wasserfreiem THF löslich sein.

**Smb.:** 69.0–70.0  $^{\circ}$ C ( $^{\circ}$ Hex/EtOAc/Et<sub>3</sub>N).

**R<sub>f</sub>:** 0.34 ( $^{\circ}$ Hex/EtOAc/Et<sub>3</sub>N 20:1:1).

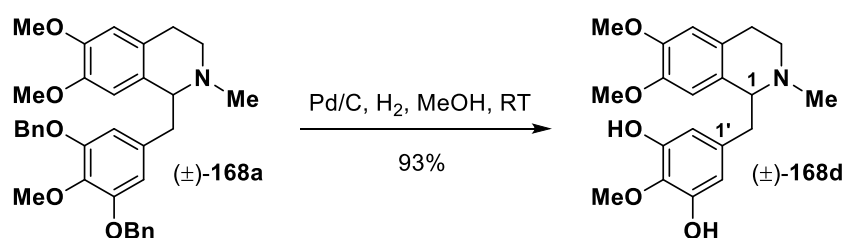
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 6.51 (s, 1H, H-5), 6.26 (s, 3H, H-8, H-2', H-6'), 3.82 (s, 3H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3H, C<sup>4'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.67 (s, 3H, C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.62 (dd,  $J$  = 6.7, 4.7 Hz, 1H, H-1), 3.11–3.03 (m, 1H, H<sub>a</sub>-3), 2.99 (dd,  $J$  = 13.9, 4.7 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.78–2.62 (m, 3H, H<sub>b</sub>-3, H<sub>a</sub>-4, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.57 (dt,  $J$  = 14.4, 4.8 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 2.49 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.26–1.15 (m, 6H, 6  $\times$  CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.07 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 36H, 6  $\times$  CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 149.8 (2C, C-3', C-5'), 147.4 (C-6), 146.8 (C-7), 140.6 (C-4'), 134.5 (C-1'), 129.6 (C-8a), 126.4 (C-4a), 115.2 (2C, C-2', C-6'), 111.2 (C-5), 110.6 (C-8), 64.9 (C-1), 60.3 (C<sup>4'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.8 (C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.7 (C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 47.9 (C-3), 43.0 (NCH<sub>3</sub>), 40.7 (CH<sub>2</sub>Ar), 26.3 (C-4), 18.1 (12C, 6  $\times$  CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 12.9 (6C, 6  $\times$  CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2942, 2893, 2866, 1576, 1517, 1495, 1463, 1430, 1359, 1227, 1096, 1015, 882, 760, 683.

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>38</sub>H<sub>66</sub>NO<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 672.4480, gefunden:  $m/z$  = 672.4477.

**( $\pm$ )-1-(3,5-Dihydroxy-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, ( $\pm$ )-168d**



Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift nach Geffe et al.<sup>[134]</sup> Eine Mischung aus Tetrahydroisochinolin ( $\pm$ )-**168a** (3.70 g, 6.86 mmol, 1.00 Äquiv.), Pd/C (10% Pd, 250 mg, 235  $\mu$ mol, 3.4 mol%) und MeOH (75 mL) wurde 48 h unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt. Es wurde über *Celite*® filtriert, der Rückstand mit MeOH gewaschen und das Filtrat unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 50:3) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (2.29 g, 6.37 mmol, 93%) erhalten.

**Smb.:** 73.0–75.0 °C (CHCl<sub>3</sub>/MeOH).

**R<sub>f</sub>:** 0.20 (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/MeOH 6:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 6.56 (s, 1H, H-5), 6.24 (s, 2H, H-2', H-6'), 6.07 (s, 1H, H-8), 3.86–3.82 (m, 1H, H-1), 3.82 (s, 3H, C<sup>4'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.58 (s, 3H, C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.33–3.22 (m, 1H, H<sub>a</sub>-3), 3.17 (dd, *J* = 13.6, 4.6 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.98–2.86 (m, 2H, H<sub>b</sub>-3, H<sub>a</sub>-4), 2.73–2.63 (m, 2H, H<sub>b</sub>-4, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.51 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

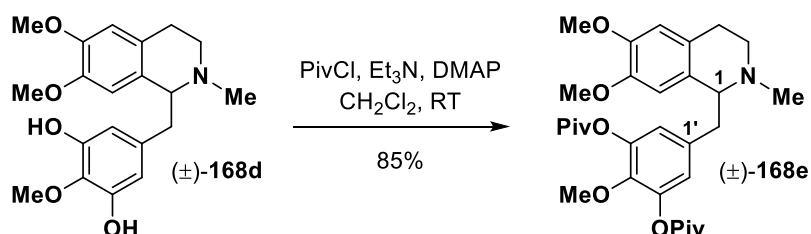
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 149.6 (2C, C-3', C-5'), 147.8 (C-6), 146.8 (C-7), 135.5 (C-1'), 133.6 (C-4'), 127.8 (C-8a), 124.5 (C-4a), 111.4 (C-5), 111.2 (C-8), 109.0 (2C, C-2', C-6'), 64.7 (C-1), 60.8 (C<sup>4'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.9 (C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.6 (C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 45.8 (C-3), 41.6 (2C, CH<sub>2</sub>Ar, NCH<sub>3</sub>), 23.8 (C-4).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3413, 2938, 2835, 1596, 1512, 1444, 1357, 1253, 1225, 1058, 1011, 910, 728.

**ESI-MS:** *m/z* = 360.2 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 360.2).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>5</sub>]: *m/z* = 360.1811, gefunden: *m/z* = 360.1818.

**(±)-6,7-Dimethoxy-1-(3,5-bis(2,2-dimethylpropanoat)-4-methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-168e**



Unter Argonatmosphäre wurde PivCl (0.80 g, 0.82 mL, 6.67 mmol, 2.40 Äquiv.) langsam zu einer Lösung von Tetrahydroisochinolin (±)-**168d** (1.00 g, 2.78 mmol, 1.00 Äquiv.), DMAP (34 mg, 0.28 mmol, 0.10 Äquiv.) sowie Et<sub>3</sub>N (0.68 g, 0.93 mL, 6.67 mmol, 2.40 Äquiv.) in wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) gegeben und die Mischung 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 2 × 50 mL) gewaschen und die kombinierten Waschlösungen mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 20:1:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (1.25 g, 2.37 mmol, 85%) erhalten.

**R<sub>f</sub>:** 0.25 (SiO<sub>2</sub>, °Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 10:1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 6.68 (s, 2H, H-2', H-6'), 6.55 (s, 1H, H-5), 6.12 (s, 1H, H-8), 3.83 (s, 3H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3H, C<sup>4'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.74–3.69 (m, 1H, H-1), 3.63 (s,



3H, C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.19–3.08 (m, 2H, H<sub>a</sub>-3, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.89–2.69 (m, 3H, H<sub>b</sub>-3, H<sub>a</sub>-4, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.57 (dt, *J* = 15.6, 4.5 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 2.51 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.36 (s, 18H, 2 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

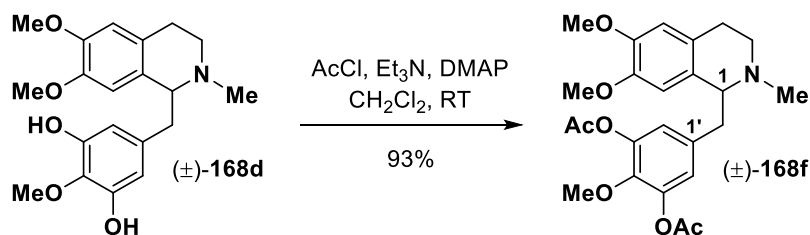
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 176.6 (2C, 2 × CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 147.4 (C-6), 146.7 (C-7), 144.7 (2C, 2 × C-3', C-5'), 142.4 (C-4'), 136.2 (C-1'), 129.1 (C-8a), 125.9 (C-4a), 121.8 (2C, C-2', C-6'), 111.3 (C-5), 111.0 (C-8), 64.5 (C-1), 61.4 (C<sup>4'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.9 (2C, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>, C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 46.8 (C-3), 42.8 (NCH<sub>3</sub>), 41.0 (CH<sub>2</sub>Ar), 39.2 (2C, 2 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.3 (6C, 2 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.4 (C-4).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2971, 2936, 1755, 1503, 1463, 1275, 1257, 1227, 1102, 1037.

**ESI-MS:** *m/z* = 528.5 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 528.3), 550.3 (7%, [M+Na]<sup>+</sup>, ber. 550.3).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>7</sub>]: *m/z* = 528.2961, gefunden: *m/z* = 528.2951.

**(±)-6,7-Dimethoxy-1-(3,5-bis(acetoxy)-4-methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-168f**



Unter Argonatmosphäre wurde AcCl (196 mg, 178  $\mu$ L, 2.46 mmol, 2.72 Äquiv.) langsam zu einer Lösung von Tetrahydroisochinolin (±)-**168d** (325 mg, 904  $\mu$ mol, 1.00 Äquiv.), DMAP (11 mg, 90  $\mu$ mol, 0.10 Äquiv.) sowie Et<sub>3</sub>N (252 mg, 345  $\mu$ L, 2.49 mmol, 2.75 Äquiv.) in wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) gegeben und die Mischung 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden EtOAc (50 mL) sowie eine NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 50 mL) zugegeben. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 100:1 → 50:1 → 25:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (309 mg, 697  $\mu$ mol, 77%) erhalten.

**R<sub>f</sub>:** 0.23 (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/MeOH 25:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 6.72 (s, 2H, H-3', H-5'), 6.54 (s, 1H, H-5), 6.06 (s, 1H, H-8), 3.83 (s, 3H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, C<sup>4'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.61 (s, 3H, C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.71 (dd, *J* = 7.8, 5.1 Hz, 1H, H-1), 3.20–3.10 (m, 2H, H<sub>a</sub>-3, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.88–2.70 (m, 3H, H<sub>b</sub>-3, H<sub>a</sub>-4, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.60–2.50 (m, 1H, H<sub>b</sub>-4), 2.52 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 6H, 2 × CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 168.8 (2C, 2 × CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 147.5 (C-6), 146.7 (C-7), 144.0 (2C, C-3', C-5'), 142.2 (C-4'), 135.9 (C-1'), 128.5 (C-8a), 125.7 (C-4a),

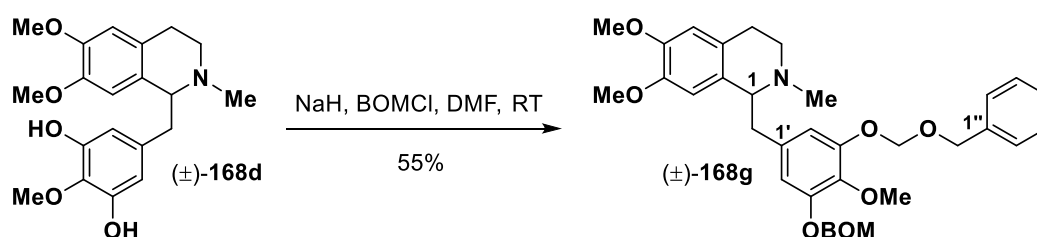
122.2 (2C, C-2', C-6'), 111.3 (C-5), 110.8 (C-8), 64.4 (C-1), 61.1 (C<sup>4'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.9 (C<sup>6'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.8 (C<sup>7'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 46.6 (C-3), 42.6 (NCH<sub>3</sub>), 40.7 (CH<sub>2</sub>Ar), 25.2 (C-4), 20.8 (2C, 2 × CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2937, 2836, 1770, 1504, 1434, 1370, 1242, 1227, 1192, 1044.

**ESI-MS:** m/z = 444.3 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 444.2).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>7</sub>]: m/z = 444.2022, gefunden: m/z = 444.2006.

**(±)-1-(3,5-Bis((benzyloxy)methoxy)-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-168g**



Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift nach Roush et al.<sup>[398]</sup> Unter Argonatmosphäre wurde Tetrahydroisochinolin (±)-**168d** (359 mg, 1.00 mmol 1.00 Äquiv.) portionsweise zu einer Suspension von NaH (72 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äquiv.) in wasserfreiem DMF (15 mL) gegeben. Nach 10 min wurde BOMCl (392 mg, 0.34 mL, 2.50 mmol, 2.50 Äquiv.) zutropft und die Mischung 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde durch vorsichtige Zugabe einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 50 mL) gequench und mit EtOAc (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 20:1:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (329 mg, 0.55 mmol, 55%) erhalten.

**R<sub>f</sub>:** 0.38 (SiO<sub>2</sub>, °Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH = 8:1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 7.37–7.26 (m, 10H, 10 × H-Ph), 6.71 (s, 2H, H-2', H-6'), 6.54 (s, 1H, H-5), 6.06 (s, 1H, H-8), 5.28 (s, 4H, 2 × OCH<sub>2</sub>O), 4.75 (d, *J* = 1.7 Hz, 4H, 2 × OCH<sub>2</sub>Ph), 3.86 (s, 3H, C<sup>4'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, C<sup>6'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.69 (dd, *J* = 7.6, 5.5 Hz, 1H, H-1), 3.56 (s, 3H, C<sup>7'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.20–3.13 (m, 1H, H<sub>a</sub>-3), 3.10 (dd, *J* = 13.8, 5.7 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.88–2.70 (m, 3H, H<sub>b</sub>-3, H<sub>a</sub>-4, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.58 (dt, *J* = 15.8, 4.5 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 2.49 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 150.8 (2C, C-3', C-5'), 147.3 (C-6), 146.4 (C-7), 138.4 (C-4'), 137.4 (2C, 2 × C-1''), 136.2 (C-1'), 129.2 (C-8a), 128.5 (4C, 2 × C-3'', 2 × C-5''), 128.1 (4C, 2 × C-2'', 2 × C-6''), 127.9 (2C, 2 × C-4''), 126.0 (C-4a), 112.3 (2C, C-2', C-6'), 111.3 (C-5), 111.0 (C-8), 93.5 (2C, 2 × OCH<sub>2</sub>O), 70.3 (2C, 2 × OCH<sub>2</sub>Ph), 64.6

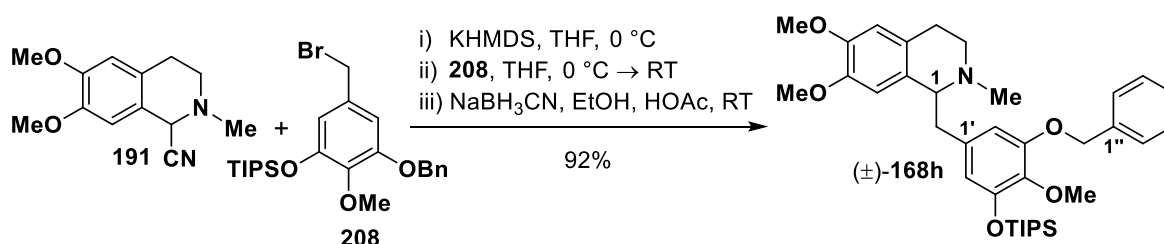
(C-1), 61.2 (C<sup>4</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.8 (C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.6 (C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 46.7 (C-3), 42.7 (NCH<sub>3</sub>), 41.3 (CH<sub>2</sub>Ar), 25.4 (C-4).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2936, 2904, 1588, 1509, 1453, 1255, 1227, 1119, 1102, 1043.

**ESI-MS:** m/z = 600.5 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 600.3).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>36</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>7</sub>]: m/z = 600.2961, gefunden: m/z = 600.2957.

**(±)-1-(3-(Benzyloxy)-4-methoxy-5-((triisopropylsilyl)oxy)benzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-168h**



Unter Argonatmosphäre wurde eine Lösung von KHMDS (1.20 g, 6.02 mmol, 1.51 Äquiv.) in wasserfreiem THF (25 mL) bei 0 °C zu einer Lösung von  $\alpha$ -Aminonitril **191** (0.93 g, 4.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (45 mL) getropft. Nach 10 min wurde eine Lösung von Benzylbromid **208** (2.11 g, 4.40 mmol, 1.10 Äquiv.) in wasserfreiem THF (15 mL) langsam zugegeben und die Mischung 1 h bei 0 °C sowie 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden EtOH (21 mL), NaBH<sub>3</sub>CN (0.88 g, 14.00 mmol, 3.50 Äquiv.) sowie HOAc (konz., 1.32 g, 1.26 mL, 22.00 mmol, 5.50 Äquiv.) zugegeben und weitere 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde vorsichtig mit einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 150 mL) versetzt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 60:1:2 → 30:1:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (2.22 g, 3.66 mmol, 92%) erhalten. Die Qualität des eingesetzten KHMDS ist entscheidend. Es muss vollständig in wasserfreiem THF löslich sein

**R<sub>f</sub>:** 0.30 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 20:1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 7.43–7.38 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.37–7.32 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.31–7.26 (m, 1H, H-4''), 6.54 (s, 1H, H-5), 6.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-6'), 6.28 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 6.13 (s, 1H, H-8), 4.99 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.83 (s, 3H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, C<sup>4</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.65–3.59 (m, 1H, H-1), 3.61 (s, 3H, C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.14–3.00 (m, 2H, H<sub>a</sub>-3, CHCH<sub>4</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.83–2.65 (m, 3H, H<sub>b</sub>-3, H<sub>a</sub>-4, CHCH<sub>4</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.56 (dt, *J* = 15.6, 4.9 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 2.49 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.30–1.18 (m, 3H, 3 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 18H, 3 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

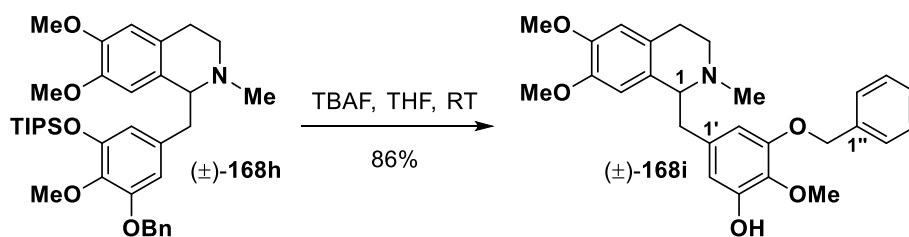
**$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm}$  = 152.4 (C-3'), 149.6 (C-5'), 147.4 (C-6), 146.6 (C-7), 139.1 (C-4'), 137.5 (C-1''), 135.2 (C-1'), 129.5 (C-8a), 128.5 (2C, C-3'', C-5''), 127.8 (C-4''), 127.4 (2C, C-2'', C-6''), 126.2 (C-4a), 115.3 (C-6'), 111.2 (C-5), 110.6 (C-8), 109.3 (C-2'), 71.0 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 64.9 (C-1), 60.7 ( $\text{C}^4\text{-OCH}_3$ ), 55.9 ( $\text{C}^6\text{-OCH}_3$ ), 55.7 ( $\text{C}^7\text{-OCH}_3$ ), 47.4 (C-3), 42.9 ( $\text{NCH}_3$ ), 41.2 ( $\text{CHCH}_2\text{Ar}$ ), 26.0 (C-4), 18.1 (6C,  $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 12.9 (3C,  $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2941, 2866, 1581, 1503, 1463, 1433, 1286, 1227, 1103, 1015.

**ESI-MS:**  $m/z$  = 606.7 (100%,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. 606.4).

**ESI-HRMS:** ber. für  $[\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{NO}_5\text{Si}]$ :  $m/z$  = 606.3615, gefunden:  $m/z$  = 606.3605.

**( $\pm$ )-1-(5-(Benzyloxy)-3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, ( $\pm$ )-168i**



Unter Argonatmosphäre wurde eine Lösung von TBAF in THF ( $c = 1.0 \text{ mol/L}$ , 4.50 mL, 4.50 mmol, 1.50 Äquiv.) zu einer Lösung von Tetrahydroisochinolin ( $\pm$ )-168h (1.82 g, 3.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in wasserfreiem THF (40 mL) gegeben und die Mischung 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit einer  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (ges. aq., 75 mL) versetzt und mit EtOAc ( $3 \times 75 \text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  25:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (1.16 g, 2.58 mmol, 86%) erhalten.

**Smb.:** 56.0–58.0 °C ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ ).

**R<sub>f</sub>:** 0.57 ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  6:1).

**$^1\text{H}$ -NMR, COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm}$  = 7.43–7.34 (m, 4H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''), 7.33–7.28 (m, 1H, H-4''), 6.56 (s, 1H, H-5), 6.44 (d,  $J = 1.9 \text{ Hz}$ , 1H, H-2'), 6.26 (d,  $J = 1.9 \text{ Hz}$ , 1H, H-6'), 6.07 (s, 1H, H-8), 5.04–4.94 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3.88 (s, 3H,  $\text{C}^4\text{-OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{C}^6\text{-OCH}_3$ ), 3.70 (dd,  $J = 7.8, 5.0 \text{ Hz}$ , 1H, H-1), 3.59 (s, 3H,  $\text{C}^7\text{-OCH}_3$ ), 3.22–3.08 (m, 2H,  $\text{H}_a\text{-3}$ ,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ar}$ ), 2.90–2.74 (m, 2H,  $\text{H}_b\text{-3}$ ,  $\text{H}_a\text{-4}$ ), 2.69 (dd,  $J = 13.6, 7.8 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ar}$ ), 2.65–2.58 (m, 1H,  $\text{H}_b\text{-4}$ ), 2.52 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ).

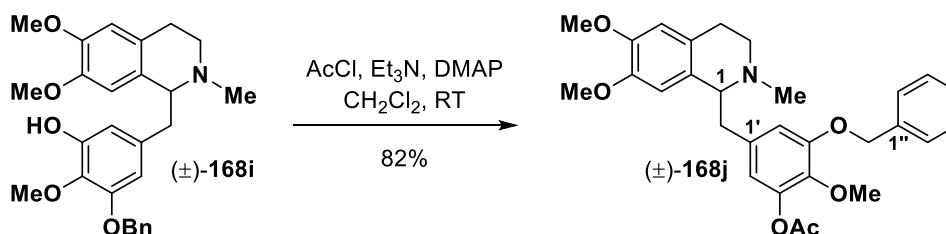
**$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm}$  = 151.2 (C-5'), 149.3 (C-3'), 147.5 (C-6), 146.6 (C-7), 137.0 (C-1''), 136.0 (C-1'), 134.5 (C-4'), 128.9 (C-8a), 128.6 (2C, C-3'', C-5''), 128.0 (C-4''), 127.5 (2C, C-2'', C-6''), 125.6 (C-4a), 111.3 (C-5), 111.1 (C-8), 109.7 (C-2'), 107.5 (C-6'), 70.8 ( $\text{OCH}_2\text{Bn}$ ), 64.7 (C-1), 61.1 ( $\text{C}^{4'}\text{-OCH}_3$ ), 55.9 ( $\text{C}^6\text{-OCH}_3$ ), 55.6 ( $\text{C}^7\text{-OCH}_3$ ), 46.7 (C-3), 42.5 ( $\text{NCH}_3$ ), 41.4 ( $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 25.2 (C-4).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3415, 2935, 2833, 1589, 1510, 1452, 1348, 1253, 1227, 1100, 1012, 733.

**ESI-MS:**  $m/z$  = 450.5 (100%,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. 450.2).

**ESI-HRMS:** ber. für  $[\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{NO}_5]$ :  $m/z$  = 450.2280, gefunden:  $m/z$  = 450.2277.

**( $\pm$ )-1-(3-Acetoxy-5-(benzyloxy)-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, ( $\pm$ )-168j**



Unter Argonatmosphäre wurde  $\text{AcCl}$  (0.79 g, 0.72 mL, 10.06 mmol, 1.51 Äquiv.) langsam zu einer Lösung von Tetrahydroisochinolin ( $\pm$ )-**168i** (3.00 g, 6.67 mmol, 1.00 Äquiv.), DMAP (82 mg, 0.67 mmol, 0.10 Äquiv.) sowie  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.08 g, 1.48 mL, 10.67 mmol, 1.60 Äquiv.) in wasserfreiem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) gegeben und die Mischung 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde eine  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (ges. aq., 150 mL) zugegeben und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 100$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  50:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (2.68 g, 5.45 mmol, 82%) erhalten.

**R<sub>f</sub>:** 0.28 ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  50:3).

**$^1\text{H}$ -NMR, COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm}$  = 7.42–7.34 (m, 4H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''), 7.33–7.27 (m, 1H, H-4''), 6.55 (s, 2H, H-5, H-6'), 6.50 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, H-2'), 6.06 (s, 1H, H-8), 5.00 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{C}^6\text{-OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{C}^{4'}\text{-OCH}_3$ ), 3.66 (dd,  $J$  = 7.7, 5.1 Hz, 1H, H-1), 3.61 (s, 3H,  $\text{C}^7\text{-OCH}_3$ ), 3.18–3.06 (m, 2H,  $\text{H}_a$ -3,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ar}$ ), 2.87–2.68 (m, 3H,  $\text{H}_b$ -3,  $\text{H}_a$ -4,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ar}$ ), 2.56 (dt,  $J$  = 15.5, 4.6 Hz, 1H,  $\text{H}_b$ -4), 2.50 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.30 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm}$  = 169.3 ( $\text{OCOCH}_3$ ), 152.3 (C-5'), 147.4 (C-6), 146.6 (C-7), 143.9 (C-3'), 139.8 (C-4'), 136.9 (C-1''), 135.7 (C-1'), 129.0 (C-8a), 128.6 (2C, C-3'', C-5''), 128.0 (C-4''), 127.4 (2C, C-2'', C-6''), 126.0 (C-4a), 116.5 (C-2'), 114.0

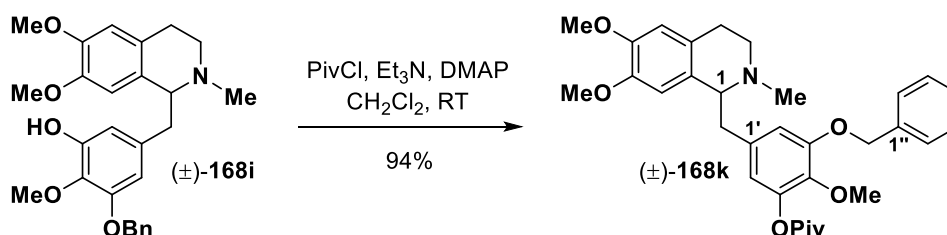
(C-6'), 111.3 (C-5), 110.9 (C-8), 71.2 (OCH<sub>2</sub>Ph), 64.6 (C-1), 60.8 (C<sup>4'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.9 (C<sup>6'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.7 (C<sup>7'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 46.9 (C-3), 42.8 (NCH<sub>3</sub>), 41.1 (CH<sub>2</sub>Ar), 25.5 (C-4), 20.9 (OCOCH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2936, 2834, 1766, 1507, 1440, 1228, 1205, 1088, 1074.

**ESI-MS:** m/z = 492.4 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 492.2), 514.2 (6%, [M+Na]<sup>+</sup>, ber. 514.2).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>6</sub>]: m/z = 492.2386, gefunden: m/z = 492.2392.

**(±)-1-(5-(Benzyloxy)-4-methoxy-3-(2,2-dimethylpropanoat)benzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetra-hydroisochinolin, (±)-168k**



Unter Argonatmosphäre wurde PivCl (217 mg, 0.22 mL, 1.80 mmol, 1.50 Äquiv.) langsam zu einer Lösung von Tetrahydroisochinolin (±)-**168i** (0.54 g, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.), DMAP (15 mg, 0.12 mmol, 0.10 Äquiv.) sowie Et<sub>3</sub>N (194 mg, 0.27 mL, 1.92 mmol, 1.60 Äquiv.) in wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) gegeben und die Mischung 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde eine NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 50 mL) zugegeben und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>o</sup>Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 40:1:2 → 20:1:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (0.60 g, 1.13 mmol, 94%) erhalten.

**R<sub>f</sub>:** 0.33 (SiO<sub>2</sub>, <sup>o</sup>Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 10:1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 7.42–7.33 (m, 4H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''), 7.33–7.27 (m, 1H, H-4''), 6.56 (s, 1H, H-5), 6.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-6'), 6.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 6.08 (s, 1H, H-8), 4.99 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.83 (s, 3H, C<sup>6'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.79 (C<sup>4'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.67 (dd, *J* = 7.8, 5.1 Hz, 1H, H-1), 3.62 (s, 3H, C<sup>7'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.18–3.06 (m, 2H, H<sub>a</sub>-3, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.88–2.67 (m, 3H, H<sub>b</sub>-3, H<sub>a</sub>-4, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.57 (dt, *J* = 15.7, 4.6 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 2.50 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

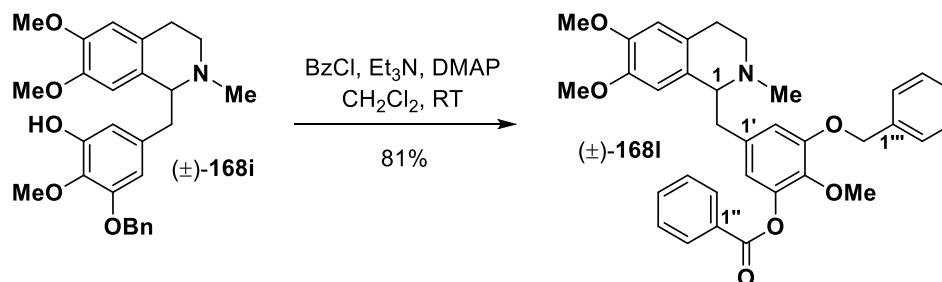
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 176.9 (OCOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 152.3 (C-5'), 147.4 (C-6), 146.6 (C-7), 144.5 (C-3'), 139.8 (C-4'), 137.0 (C-1''), 135.8 (C-1'), 129.2 (C-8a), 128.6 (2C, C-3'', C-5''), 128.0 (C-4''), 127.4 (2C, C-2'', C-6''), 126.0 (C-4a), 116.5 (C-2'), 113.8 (C-6'), 111.3 (C-5), 111.1 (C-8), 71.2 (OCH<sub>2</sub>Ph), 64.7 (C-1), 60.8 (C<sup>4'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.9 (C<sup>6'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.8 (C<sup>7'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 46.9 (C-3), 42.8 (NCH<sub>3</sub>), 41.2 (CH<sub>2</sub>Ar), 39.2 (OCOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.4 (3C, OCOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.6 (C-4).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2935, 2833, 1753, 1507, 1441, 1256, 1228, 1119, 1071, 1008.

**ESI-MS:**  $m/z$  = 534.5 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 534.3), 556.3 (4%, [M+Na]<sup>+</sup>, ber. 556.3).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>6</sub>]:  $m/z$  = 534.2856, gefunden:  $m/z$  = 534.2855.

**(±)-1-(3-Benzoat-5-(benzyloxy)-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-168i**



Unter Argonatmosphäre wurde BzCl (253 mg, 0.21 mL, 1.80 mmol, 1.50 Äquiv.) langsam zu einer Lösung von Tetrahydroisochinolin (±)-**168i** (0.54 g, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.), DMAP (15 mg, 0.12 mmol, 0.10 Äquiv.) sowie Et<sub>3</sub>N (194 mg, 0.27 mL, 1.92 mmol, 1.60 Äquiv.) in wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) gegeben und die Mischung 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde eine NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 50 mL) zugegeben und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 100:1 → 50:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (0.54 g, 0.97 mmol, 81%) erhalten.

**R<sub>f</sub>:** 0.38 (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/MeOH 50:3).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 8.24–8.19 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.66–7.61 (m, 1H, H-4''), 7.54–7.48 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.44–7.34 (m, 4H, H-2''', H-3''', H-5''', H-6'''), 7.33–7.28 (m, 1H, H-4'''), 6.65 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 6.60 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H, H-6'), 6.56 (s, 1H, H-5), 6.13 (s, 1H, H-8), 5.03 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.83 (2 × s, 2 × 3H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>, C<sup>4</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.70 (dd,  $J$  = 7.5, 5.1 Hz, 1H, H-1), 3.66 (s, 3H, C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.20–3.10 (m, 2H, H<sub>a</sub>-3, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.89–2.72 (m, 3H, H<sub>b</sub>-3, H<sub>a</sub>-4, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.58 (dt,  $J$  = 15.7, 4.7 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 2.52 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

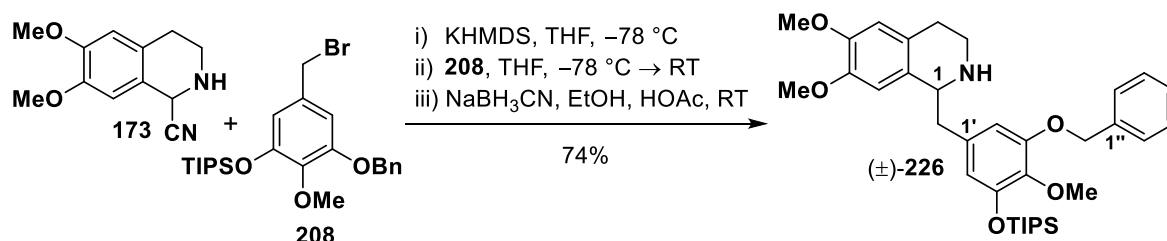
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 165.0 (OCOPh), 152.4 (C-5'), 147.4 (C-6), 146.6 (C-7), 144.2 (C-3'), 140.1 (C-4'), 137.0 (C-1'''), 135.7 (C-1'), 133.6 (C-4''), 130.4 (2C, C-2'', C-6''), 129.5 (C-1''), 129.0 (C-8a), 128.6 (4C, C-3'', C-5'', C-3''', C-5'''), 128.0 (C-4'''), 127.4 (2C, C-2''', C-6'''), 126.0 (C-4a), 116.7 (C-2'), 114.2 (C-6'), 111.3 (C-5), 111.0 (C-8), 71.2 (OCH<sub>2</sub>Ph), 64.6 (C-1), 61.0 (C<sup>4</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.9 (C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.8 (C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 46.9 (C-3), 42.7 (NCH<sub>3</sub>), 41.2 (CH<sub>2</sub>Ar), 25.5 (C-4).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2936, 2833, 1739, 1507, 1452, 1441, 1263, 1229, 1004, 708.

**ESI-MS:**  $m/z$  = 554.5 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 554.3), 576.3 (4%, [M+Na]<sup>+</sup>, ber. 576.2).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>6</sub>]:  $m/z$  = 554.2543, gefunden:  $m/z$  = 554.2549.

**(±)-1-(3-(Benzyloxy)-4-methoxy-5-((triisopropylsilyl)oxy)benzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-226**



Unter Argonatmosphäre wurde eine Lösung von KHMDS (1.76 g, 8.82 mmol, 2.21 Äquiv.) in wasserfreiem THF (30 mL) bei -78 °C zu einer Lösung von  $\alpha$ -Aminonitril **173** (0.87 mg, 4.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (50 mL) getropft. Nach 10 min wurde eine Lösung von Benzylbromid **208** (2.30 g, 4.80 mmol, 1.20 Äquiv.) in wasserfreiem THF (20 mL) langsam zugegeben und die Mischung 2 h bei -78 °C sowie 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden EtOH (21 mL), NaBH<sub>3</sub>CN (0.88 g, 14.00 mmol, 3.50 Äquiv.) sowie HOAc (konz., 1.32 g, 1.26 mL, 22.00 mmol, 5.50 Äquiv.) zugegeben und weitere 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde vorsichtig mit einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 200 mL) versetzt und mit EtOAc (3 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 20:1:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (1.75 g, 2.96 mmol, 74%) erhalten. Die Qualität des eingesetzten KHMDS ist entscheidend. Es muss vollständig in wasserfreiem THF löslich sein.

**R<sub>f</sub>:** 0.36 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc/Et<sub>3</sub>N 8:1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 7.44–7.40 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.39–7.33 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.32–7.27 (m, 1H, H-4''), 6.65 (s, 1H, H-8), 6.57 (s, 1H, H-5), 6.46 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, H-2'), 6.39 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, H-6'), 5.08 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.07 (dd,  $J$  = 8.6, 4.5 Hz, 1H, H-1), 3.85 & 2 × 3.83 (3 × s, 3 × 3H, C<sup>4'</sup>-OCH<sub>3</sub>, C<sup>6'</sup>-OCH<sub>3</sub>, C<sup>7'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.13 (dt,  $J$  = 12.0, 5.3 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-3), 3.04 (dd,  $J$  = 13.6, 4.5 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.89–2.78 (m, 2H, H<sub>b</sub>-3, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.71–2.61 (m, 2H, H-4), 1.57 (br s, 1H, NH), 1.30–1.17 (m, 3H, 3 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.09 (dd,  $J$  = 7.4 Hz, 1.8 Hz, 18H, 3 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 152.8 (C-3'), 150.0 (C-5'), 147.5 (C-6), 147.1 (C-7), 139.6 (C-4'), 137.3 (C-1''), 133.8 (C-1'), 130.4 (C-8a), 128.6 (2C, C-3'', C-5''), 127.9 (C-4''), 127.7 (C-4a), 127.4 (2C, C-2'', C-6''), 114.9 (C-6'), 111.9 (C-5), 109.3



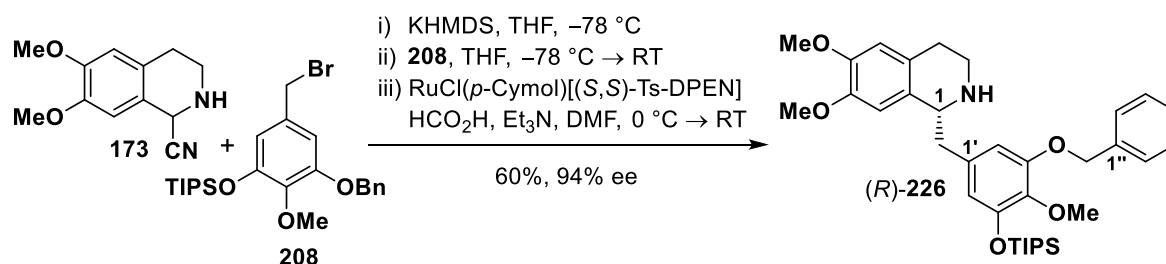
(C-8), 108.9 (C-2'), 70.9 (OCH<sub>2</sub>Ph), 60.7 (OCH<sub>3</sub>), 56.7 (C-1), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 41.2 (CH<sub>2</sub>Ar), 41.2(C-3), 29.7 (C-4), 18.0 (6C, 3 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 12.9 (3C, 3 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2942, 2865, 1580, 1503, 1433, 1258, 1225, 1112, 1014, 796.

**ESI-MS:** m/z = 592.4 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 592.3).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>35</sub>H<sub>50</sub>NO<sub>5</sub>Si]<sup>+</sup>: m/z = 592.3453, gefunden: m/z = 592.3464.

**(R)-1-(3-(Benzyloxy)-4-methoxy-5-((triisopropylsilyl)oxy)benzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (R)-226**



Die Synthese erfolgte in Anlehnung an ein Verfahren nach Geffe et al.<sup>[197]</sup>

**Alkylierung und Bildung des Imins.** Unter Argonatmosphäre wurde eine Lösung von KHMDS (1.76 g, 8.82 mmol, 2.21 Äquiv.) in wasserfreiem THF (30 mL) bei -78 °C zu einer Lösung von  $\alpha$ -Aminonitril **173** (0.87 mg, 4.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (50 mL) getropft. Nach 10 min wurde eine Lösung von Benzylbromid **208** (2.30 g, 4.80 mmol, 1.20 Äquiv.) in wasserfreiem THF (20 mL) langsam zugegeben und die Mischung 2 h bei -78 °C sowie 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit EtOAc (150 mL) sowie einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 100 mL) versetzt und die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 75 mL) extrahiert. Zu den vereinigten organischen Phasen wurden eine NiCl<sub>2</sub>-Lösung (1% in H<sub>2</sub>O, 30 mL) und nach kurzem Schütteln (Scheidetrichter, 30 s) eine NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 30 mL) gegeben. Die Phasen wurden getrennt und dieser Waschschritt noch zweimal wiederholt, um verbliebenes Cyanid zu entfernen. Anschließend wurde die organische Phase mit einer NH<sub>4</sub>OH-Lösung (2.5% in H<sub>2</sub>O, 3 × 60 mL) sowie einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 1 × 60 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Alle Lösungsmittel und Waschlösungen wurden vor der Verwendung entgast (via Argonstrom im Ultraschallbad, 25 min), die Extraktionen wurden unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt und der Rotationsverdampfer mit Argon belüftet. Das auf dieser Stufe intermediär gebildete Imin ist oxidationsempfindlich.

**Asymmetrische Transferhydrierung.** Eine Lösung des erhaltenen Rohprodukts (Imin, Annahme n = 4.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und RuCl(*p*-Cymol)[(S,S)-Ts-DPEN] (100 mg, 157  $\mu$ mol, 4 mol%) in wasserfreiem, entgastem (via Argonstrom im Ultraschallbad, 25 min) DMF (25 mL) wurde im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Eine Mischung aus HCO<sub>2</sub>H und Et<sub>3</sub>N (kommerziell, 5:2, 4.0 mL)

wurde über 45 min zugetropft während ein schwacher Argonstrom durch die Lösung geleitet wurde, um gebildetes CO<sub>2</sub> zu entfernen. Es wurde über 4 h langsam auf Raumtemperatur erwärmt, das Durchleiten von Argon anschließend beendet und die Mischung 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde eine NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 75 mL) zugegeben und mit EtOAc (3 × 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Da HPLC-MS-Untersuchungen einen kleinen Teil an TIPS-deblockiertem Produkt zeigten, wurde das Rohprodukt in DMF (20 mL) gelöst und mit einem Überschuss an Imidazol (0.82 g, 12.04 mmol) sowie TIPSCl (1.16 g, 1.27 mL, 6.02 mmol) 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde eine NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 100 mL) zugegeben und mit EtOAc (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 20:1:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (1.43 g, 2.41 mmol, 60%) erhalten. Die Qualität des eingesetzten KHMDS ist entscheidend. Es muss vollständig in wasserfreiem THF löslich sein.

**R<sub>f</sub>**: 0.34 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc/Et<sub>3</sub>N 8:1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 7.44–7.40 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.38–7.33 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.32–7.27 (m, 1H, H-4''), 6.65 (s, 1H, H-8), 6.57 (s, 1H, H-5), 6.43 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2'), 6.39 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-6'), 5.08 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.07 (dd, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1H, H-1), 3.85 & 2 × 3.83 (3 × s, 3 × 3H, C<sup>4</sup>-OCH<sub>3</sub>, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>, C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.13 (dt, *J* = 12.0, 5.3 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-3), 3.04 (dd, *J* = 13.7, 4.5 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.88–2.79 (m, 2H, H<sub>b</sub>-3, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.69–2.63 (m, 2H, H-4), 1.55 (br s, 1H, NH), 1.29–1.17 (m, 3H, 3 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.09 (dd, *J* = 7.4 Hz, 1.8 Hz, 18H, 3 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 152.8 (C-3'), 150.0 (C-5'), 147.5 (C-6), 147.2 (C-7), 139.6 (C-4'), 137.3 (C-1''), 133.8 (C-1'), 130.4 (C-8a), 128.6 (2C, C-3'', C-5''), 127.9 (C-4''), 127.7 (C-4a), 127.4 (2C, C-2'', C-6''), 114.9 (C-6'), 111.9 (C-5), 109.3 (C-8), 108.9 (C-2'), 70.9 (OCH<sub>2</sub>Ph), 60.7 (OCH<sub>3</sub>), 56.7 (C-1), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 41.2 (CH<sub>2</sub>Ar), 41.2 (C-3), 29.7 (C-4), 18.0 (6C, 3 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 12.9 (3C, 3 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2942, 2866, 1580, 1503, 1433, 1258, 1225, 1112, 1014, 796.

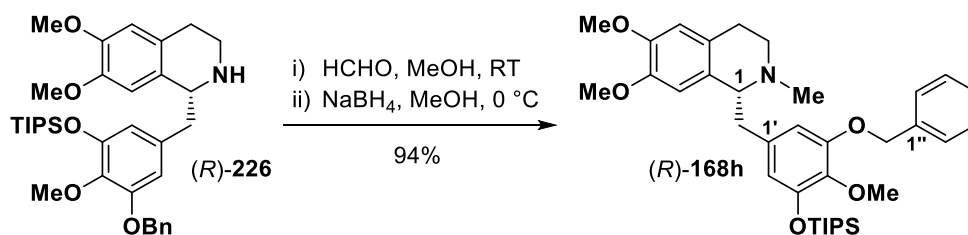
**ESI-MS**: *m/z* = 592.4 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 592.3).

**ESI-HRMS**: ber. für [C<sub>35</sub>H<sub>50</sub>NO<sub>5</sub>Si]<sup>+</sup>: *m/z* = 592.3453, gefunden: *m/z* = 592.3439.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>**: +27.3 (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**Enantiomerenüberschuss (ee)**: 94% (*er* = 97.2/2.8), siehe Kapitel 7.1.

**(R)-1-(3-(Benzyloxy)-4-methoxy-5-((triisopropylsilyl)oxy)benzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (R)-168h**



Eine Lösung von Tetrahydroisochinolin (R)-226 (2.20 g, 3.72 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie Formaldehyd (37% in H<sub>2</sub>O, 6.04 g, 7.41 mL, 74.40 mmol, 20.00 Äquiv.) in MeOH (120 mL) wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Zu der im Eisbad auf 0 °C gekühlten Mischung wurde portionsweise NaBH<sub>4</sub> (4.22 g, 111.58 mmol, 30.00 Äquiv.) gegeben und die Reaktion 2 h bei dieser Temperatur gerührt. MeOH wurde unter reduziertem Druck entfernt, der Rückstand mit einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 150 mL) versetzt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 60:1:1 → 30:1:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (2.12 g, 3.50 mmol, 94%) erhalten

**R<sub>f</sub>**: 0.32 (SiO<sub>2</sub>, °Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 20:1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 7.43–7.38 (m, 2H, H-2''), 7.37–7.32 (m, 2H, H-3''), 7.31–7.26 (m, 1H, H-4''), 6.54 (s, 1H, H-5), 6.36 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-6'), 6.28 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2'), 6.12 (s, 1H, H-8), 5.00 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.83 (s, 3H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, C<sup>4</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.65–3.59 (m, 1H, H-1), 3.61 (s, 3H, C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.14–3.00 (m, 2H, H<sub>a</sub>-3, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.84–2.64 (m, 3H, H<sub>b</sub>-3, H<sub>a</sub>-4, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.56 (dt, *J* = 15.5, 4.7 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 2.49 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.30–1.18 (m, 3H, 3 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.09 (d, *J* = 7.3 Hz, 18H, 3 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

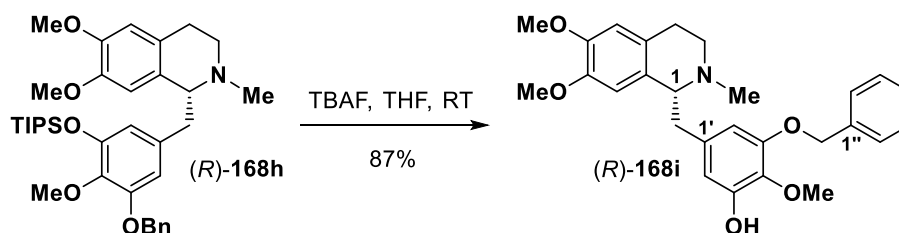
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 152.4 (C-3'), 149.6 (C-5'), 147.3 (C-6), 146.6 (C-7), 139.0 (C-4'), 137.4 (C-1''), 135.2 (C-1'), 129.4 (C-8a), 128.5 (2C, C-3'', C-5''), 127.8 (C-4''), 127.3 (2C, C-2'', C-6''), 126.2 (C-4a), 115.2 (C-6'), 111.2 (C-5), 110.8 (C-8), 109.2 (C-2'), 70.9 (OCH<sub>2</sub>Ph), 64.9 (C-1), 60.7 (C<sup>4</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.8 (C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.6 (C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 47.3 (C-3), 42.9 (NCH<sub>3</sub>), 41.1 (CH<sub>2</sub>Ar), 26.0 (C-4), 18.0 (6C, 3 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 12.9 (3C, 3 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2941, 2865, 1580, 1503, 1433, 1254, 1227, 1103, 1015, 737, 684.

**ESI-MS**: *m/z* = 606.5 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 606.4).

**ESI-HRMS**: ber. für [C<sub>36</sub>H<sub>52</sub>NO<sub>5</sub>Si]<sup>+</sup>: *m/z* = 606.3609, gefunden: *m/z* = 606.3611.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>**: -22.8 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**(R)-1-(5-(Benzyloxy)-3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (R)-168i**

Die Synthese erfolgte analog zur Darstellung von ( $\pm$ )-**168i** unter Verwendung von Tetrahydroisochinolin (*R*)-**168h** (2.60 g, 4.29 mmol, 1.00 Äquiv.) und TBAF ( $c = 1.00$  mol/L in THF, 6.44 mL, 6.44 mmol, 1.50 Äquiv.) in wasserfreiem THF (60 mL). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  25:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (1.68 g, 3.74 mmol, 87%) erhalten.

**Smb.:** 56.0–58.0 °C ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ ).

**R<sub>f</sub>:** 0.57 ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  6:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 7.44\text{--}7.33$  (m, 4H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''), 7.33–7.27 (m, 1H, H-4''), 6.56 (s, 1H, H-5), 6.44 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H-2'), 6.25 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H-6'), 6.05 (s, 1H, H-8), 5.04–4.94 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{C}^4\text{-OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{C}^6\text{-OCH}_3$ ), 3.69 (dd,  $J = 8.0, 4.9$  Hz, 1H, H-1), 3.57 (s, 3H,  $\text{C}^7\text{-OCH}_3$ ), 3.22–3.06 (m, 2H,  $\text{H}_a\text{-3}$ ,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ar}$ ), 2.90–2.74 (m, 2H,  $\text{H}_b\text{-3}$ ,  $\text{H}_a\text{-4}$ ), 2.68 (dd,  $J = 13.6, 8.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ar}$ ), 2.65–2.58 (m, 1H,  $\text{H}_b\text{-4}$ ), 2.51 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ).

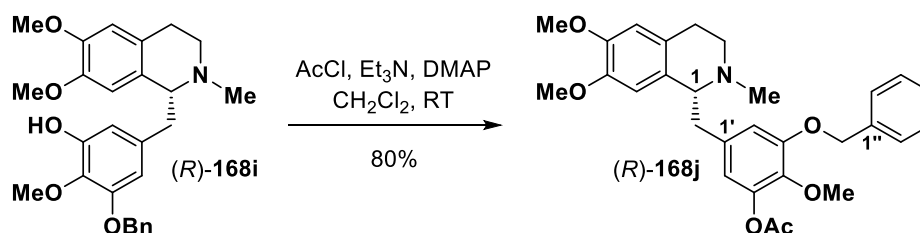
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 151.2$  (C-5'), 149.4 (C-3'), 147.4 (C-6), 146.4 (C-7), 137.0 (C-1''), 136.0 (C-1'), 134.5 (C-4'), 129.0 (C-8a), 128.6 (2C, C-3'', C-5''), 128.0 (C-4''), 127.4 (2C, C-2'', C-6''), 125.6 (C-4a), 111.2 (C-5), 111.1 (C-8), 109.8 (C-2'), 107.4 (C-6'), 70.8 ( $\text{OCH}_2\text{Bn}$ ), 64.7 (C-1), 61.0 ( $\text{C}^4\text{-OCH}_3$ ), 55.8 ( $\text{C}^6\text{-OCH}_3$ ), 55.5 ( $\text{C}^7\text{-OCH}_3$ ), 46.6 (C-3), 42.5 ( $\text{NCH}_3$ ), 41.4 ( $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 25.2 (C-4).

**IR:**  $\bar{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2935, 1589, 1509, 1452, 1348, 1253, 1226, 1099, 1012, 732$ .

**ESI-MS:**  $m/z = 450.3$  (100%,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. 450.2).

**ESI-HRMS:** ber. für  $[\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{NO}_5]^+$ :  $m/z = 450.2275$ , gefunden:  $m/z = 450.2275$ .

**$[\alpha]_D^{22}$ :**  $-58.3$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(R)-1-(3-Acetoxy-5-(benzyloxy)-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (R)-168j**

Die Synthese erfolgte analog zur Darstellung von ( $\pm$ )-**168j** unter Verwendung von Tetrahydroisochinolin (*R*)-**168i** (1.60 g, 3.56 mmol, 1.00 Äquiv.), DMAP (44 mg, 0.36 mmol, 0.10 Äquiv.), Et<sub>3</sub>N (0.58 g, 0.79 mL, 5.70 mmol, 1.60 Äquiv.) und AcCl (0.42 g, 0.38 mL, 5.35 mmol, 1.50 Äquiv) in wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 50:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (1.40 g, 5.45 mmol, 80%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.36 (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/MeOH 6:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$ /ppm = 7.42–7.34 (m, 4H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''), 7.33–7.28 (m, 1H, H-4''), 6.55 (s, 2H, H-5, H-6'), 6.49 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, H-2'), 6.06 (s, 1H, H-8), 5.04–4.95 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.83 (s, 3H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, C<sup>4'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.67 (dd,  $J$  = 7.6, 5.0 Hz, 1H, H-1), 3.61 (s, 3H, C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.18–3.06 (m, 2H, H<sub>a</sub>-3, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.87–2.68 (m, 3H, H<sub>b</sub>-3, H<sub>a</sub>-4, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.56 (dt,  $J$  = 15.3, 4.6 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 2.50 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.31 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$ /ppm = 169.3 (OCOCH<sub>3</sub>), 152.2 (C-5'), 147.4 (C-6), 146.6 (C-7), 143.9 (C-3'), 139.8 (C-4'), 136.9 (C-1''), 135.6 (C-1'), 129.0 (C-8a), 128.6 (2C, C3'', C-5''), 128.0 (C-4''), 127.4 (2C, C-2'', C-6''), 126.0 (C-4a), 116.5 (C-2'), 114.0 (C-6'), 111.2 (C-5), 110.9 (C-8), 71.2 (OCH<sub>2</sub>Ph), 64.6 (C-1), 60.8 (C<sup>4'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.8 (C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.7 (C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 46.9 (C-3), 42.7 (NCH<sub>3</sub>), 41.1 (CH<sub>2</sub>Ar), 25.5 (C-4), 20.8 (OCOCH<sub>3</sub>).

**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2936, 1766, 1507, 1440, 1370, 1227, 1204, 1088, 1073, 1006, 736.

**ESI-MS**:  $m/z$  = 492.3 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 492.2).

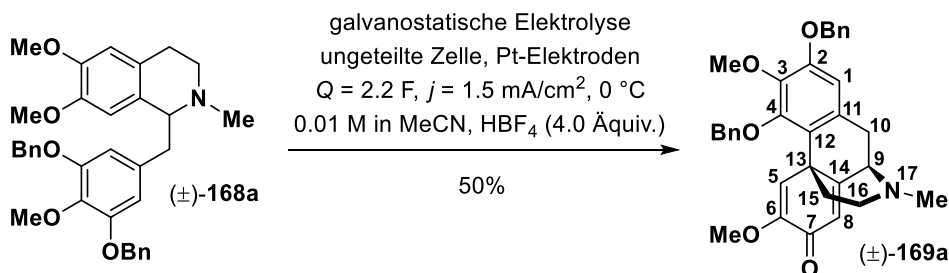
**ESI-HRMS**: ber. für [C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>6</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 492.2381, gefunden:  $m/z$  = 492.2382.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup>**: -53.5 ( $c$  = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

Elektrochemische Reaktionen

Alle elektrochemischen Reaktionen wurden gemäß den allgemeinen Vorschriften für Tabelle 6 und Tabelle 7 durchgeführt (siehe Tabellenunterschriften in Kapitel 3.1.2).

(±)-2,4-Bis(benzyloxy)-3,6-dimethoxy-17-methyl-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-7-on,  
(±)-169a



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift für Tabelle 7 (Eintrag 6) unter Verwendung von Tetrahydroisochinolin (±)-**168a** (405 mg, 750  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äquiv.) sowie  $\text{HBF}_4$  (48% in  $\text{H}_2\text{O}$ , 0.39 mL, 3.00 mmol, 4.00 Äquiv.) in MeCN (75 mL) bei  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  mit einer Stromdichte von  $1.5 \text{ mA/cm}^2$  ( $Q = 2.2 F$ ). Flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (EtOAc/ $\text{Et}_3\text{N}$  20:1) lieferte ein farbloses Öl erhalten, welches sehr langsam (über mehrere Wochen) kristallisierte. Die Titelverbindung wurde als farbloser Feststoff (198 mg, 378  $\mu\text{mol}$ , 50%) erhalten.

**Smb.:** 48.0–49.5  $^\circ\text{C}$  (EtOAc/ $\text{Et}_3\text{N}$ ).

**R<sub>f</sub>:** 0.38 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/ $\text{Et}_3\text{N}$  9:1).

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 7.53\text{--}7.30$  (m, 10H,  $10 \times \text{H-Ph (Bn)}$ ), 7.21 (s, 1H, H-5), 6.54 (s, 1H, H-1), 6.27 (s, 1H, H-8), 5.41 (d,  $J = 11.3 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$ ), 5.16–5.03 (m, 3H,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.86 (s, 3H,  $\text{C}^3\text{-OCH}_3$ ), 3.64 (d,  $J = 5.7 \text{ Hz}$ , 1H, H-9), 3.36 (s, 3H,  $\text{C}^6\text{-OCH}_3$ ), 3.28 (d,  $J = 17.8 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_a\text{-10}$ ), 2.99 (dd,  $J = 17.8, 5.7 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_b\text{-10}$ ), 2.65–2.49 (m, 2H, H-16), 2.44 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.11 (dt,  $J = 13.0, 2.6 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_a\text{-15}$ ), 1.76 (td,  $J = 12.4, 4.9 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_b\text{-15}$ ).

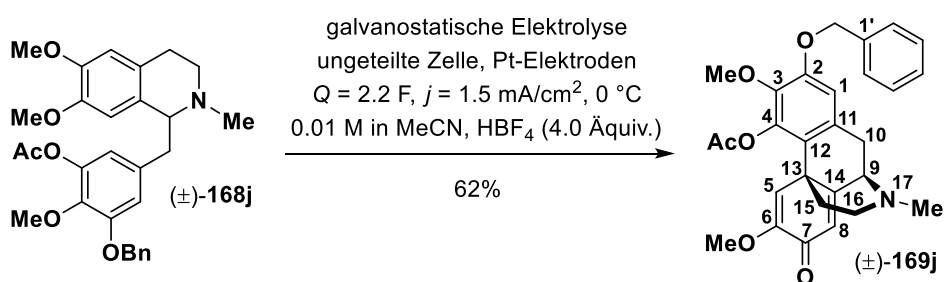
**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 181.4$  (C-7), 161.5 (C-14), 151.8 (C-2), 151.1 (C-4), 151.0 (C-6), 142.0 (C-3), 137.6 (C-Ph), 136.8 (C-Ph), 132.7 (C-11), 128.8 (2C,  $2 \times \text{C-Ph}$ ), 128.7 (2C,  $2 \times \text{C-Ph}$ ), 128.24 (C-Ph), 128.17 (C-Ph), 127.7 (2C,  $2 \times \text{C-Ph}$ ), 127.4 (2C,  $2 \times \text{C-Ph}$ ), 124.2 (C-12), 122.4 (C-8), 121.3 (C-5), 108.5 (C-1), 75.1 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 70.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 61.2 ( $\text{C}^3\text{-OCH}_3$ ), 61.0 (C-9), 54.8 ( $\text{C}^6\text{-OCH}_3$ ), 46.8 (C-16), 43.4 (C-13), 41.8 ( $\text{NCH}_3$ ), 39.3 (C-15), 33.6 (C-10).

**IR:**  $\bar{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2933, 1670, 1644, 1615, 1485, 1344, 1216, 1109, 733$ .

**ESI-MS:**  $m/z = 524.5$  (100%,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. 524.2).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[134]</sup>

(±)-2-(Benzyloxy)-3,6-dimethoxy-17-methyl-7-oxo-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-4-yl-acetat, (±)-169j



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift für Tabelle 7 (Eintrag 6) unter Verwendung von Tetrahydroisochinolin (±)-**168j** (369 mg, 750  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äquiv.) sowie  $\text{HBF}_4$  (48% in  $\text{H}_2\text{O}$ , 0.39 mL, 3.00 mmol, 4.00 Äquiv.) in MeCN (75 mL) bei  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  mit einer Stromdichte von  $1.5 \text{ mA/cm}^2$  ( $Q = 2.2 F$ ). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (EtOAc/ $\text{Et}_3\text{N}$  18:1  $\rightarrow$  12:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (219 mg, 463  $\mu\text{mol}$ , 62%) erhalten.

**Smb.:** 65.0–67.0  $^\circ\text{C}$  (EtOAc/ $\text{Et}_3\text{N}$ ).

**R<sub>f</sub>:** 0.24 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/ $\text{Et}_3\text{N}$  9:1).

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY, NOESY (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 7.44\text{--}7.40$  (m, 2H, H-2', H-6'), 7.39–7.36 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.35–7.31 (m, 1H, H-4'), 6.82 (br s, 1H, H-5), 6.66 (s, 1H, H-1), 6.31 (s, 1H, H-8), 5.10 (d,  $J = 11.6 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{Ph}$ ), 5.05 (d,  $J = 11.6 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{Ph}$ ), 3.83 (s, 3H, C<sup>3</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.68 (d,  $J = 5.7 \text{ Hz}$ , 1H, H-9), 3.30 (d,  $J = 17.9 \text{ Hz}$ , 1H, H<sub>a</sub>-10), 2.99 (dd,  $J = 17.9, 5.7 \text{ Hz}$ , 1H, H<sub>b</sub>-10), 2.62–2.56 (m, 1H, H<sub>a</sub>-16), 2.55–2.47 (m, 1H, H<sub>b</sub>-16), 2.43 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.41 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.05–1.94 (m, 1H, H<sub>a</sub>-15), 1.77 (td,  $J = 12.6, 4.6 \text{ Hz}$ , 1H, H<sub>b</sub>-15).

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 181.1$  (C-7), 168.9 (OCOCH<sub>3</sub>), 161.0 (C-14), 151.4 (C-6), 151.1 (C-2), 142.7 (C-4), 140.4 (C-3), 136.4 (C-1'), 132.4 (C-11), 128.7 (2C, C-3', C-5'), 128.3 (C-4'), 127.5 (2C, C-2', C-6'), 123.4 (C-12), 122.5 (C-8), 118.9 (C-5), 111.0 (C-1), 70.9 (OCH<sub>2</sub>Ph), 60.9 (C-9), 60.8 (C<sup>3</sup>-OCH<sub>3</sub>), 54.8 (C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 46.6 (C-16), 42.9 (C-13), 41.7 (NCH<sub>3</sub>), 38.9 (C-15), 33.3 (C-10), 21.3 (OCOCH<sub>3</sub>).

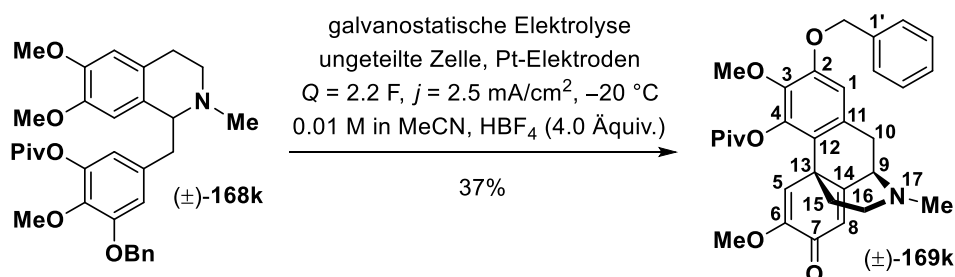
**IR:**  $\bar{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2936, 1771, 1670, 1645, 1619, 1492, 1194, 1176, 1106, 1021, 728$ .

**ESI-MS:**  $m/z = 476.4$  (100%,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. 476.2).

**ESI-HRMS:** ber. für  $[\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{NO}_6]$ :  $m/z = 476.2073$ , gefunden:  $m/z = 476.2071$ .

Die Struktur von (±)-**169j** wurde durch Kristallstrukturanalyse bestätigt (siehe Kapitel 7.2).

(±)-2-(Benzyloxy)-3,6-dimethoxy-17-methyl-7-oxo-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-4-yl-2,2-dimethylpropanoat, (±)-169k



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift für Tabelle 6 (Eintrag 2, Methode A) unter Verwendung von Tetrahydroisochinolin (±)-168k (40 mg, 75  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äquiv.) sowie  $\text{HBF}_4$  (48% in  $\text{H}_2\text{O}$ , 39  $\mu\text{L}$ , 300  $\mu\text{mol}$ , 4.00 Äquiv.) in  $\text{MeCN}$  (7.5 mL) bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  mit einer Stromdichte von  $2.5\text{ mA/cm}^2$  ( $Q = 2.2\text{ F}$ ). Vier dieser Ansätze wurden nach der extraktiven Aufarbeitung vereinigt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $\text{EtOAc/Et}_3\text{N}$  18:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (58 mg, 112  $\mu\text{mol}$ , 37%) erhalten. Die Verbindung lag als Mischung zweier Rotamere ( $\text{A/B} \approx 1:3$ ) vor, welche sich in den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren unterscheiden ließen.

**Smb.:** 61.0–63.0  $^\circ\text{C}$  ( $\text{EtOAc/Et}_3\text{N}$ ).

**R<sub>f</sub>:** 0.33 ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc/Et}_3\text{N}$  9:1).

**$^1\text{H}$ -NMR, COSY, NOESY (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** Rotamer **A**,  $\delta/\text{ppm} = 7.43\text{--}7.39$  (m, 2H, H-2', H-6'), 7.39–7.35 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.34–7.30 (m, 1H, H-4'), 6.64 (s, 1H, H-1), 6.42 (s, 1H, H-5), 6.31 (s, 1H, H-8), 5.12–5.01 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{C}^3\text{-OCH}_3$ ), 3.73–3.69 (m, 1H, H-9), 3.65 (s, 3H,  $\text{C}^6\text{-OCH}_3$ ), 3.28 (d,  $J = 17.8\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_a\text{-10}$ ), 3.00–2.94 (m, 1H,  $\text{H}_b\text{-10}$ ), 2.67–2.63 (m, 1H,  $\text{H}_a\text{-16}$ ), 2.46–2.40 (m, 1H,  $\text{H}_b\text{-16}$ ), 2.44 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.33–2.28 (m, 1H,  $\text{H}_a\text{-15}$ ), 1.78 (dt,  $J = 12.5, 4.5\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_b\text{-15}$ ), 1.44 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); Rotamer **B**,  $\delta/\text{ppm} = 7.43\text{--}7.39$  (m, 2H, H-2', H-6'), 7.39–7.35 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.34–7.30 (m, 1H, H-4'), 7.03 (s, 1H, H-5), 6.65 (s, 1H, H-1), 6.32 (s, 1H, H-8), 5.12–5.01 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{C}^3\text{-OCH}_3$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{C}^6\text{-OCH}_3$ ), 3.73–3.69 (m, 1H, H-9), 3.29 (d,  $J = 17.8\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_a\text{-10}$ ), 3.00–2.94 (m, 1H,  $\text{H}_b\text{-10}$ ), 2.63–2.58 (m, 1H,  $\text{H}_a\text{-16}$ ), 2.50 (dt,  $J = 12.4, 3.2\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_b\text{-16}$ ), 2.43 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.93–1.88 (m, 1H,  $\text{H}_a\text{-15}$ ), 1.71 (dt,  $J = 12.5, 4.5\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_b\text{-15}$ ), 1.45 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** Rotamer **A**,  $\delta/\text{ppm} = 181.0$  (C-7), 176.5 ( $\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$ ), 161.2 (C-14), 152.0 (C-6), 151.2 (C-2), 143.4 (C-4), 139.8 (C-3), 136.4 (C-1'), 132.2 (C-11), 128.7 (2C, C-3', C-5'), 128.2 (C-4'), 127.5 (2C, C-2', C-6'), 123.5 (C-12), 122.2 (C-8), 118.0 (C-5), 110.5 (C-1), 70.9 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 60.9 (C-9), 60.8 ( $\text{C}^3\text{-OCH}_3$ ), 55.4 ( $\text{C}^6\text{-OCH}_3$ ), 47.3 (C-16), 43.1 (C-13), 41.7 ( $\text{NCH}_3$ ), 39.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 38.2 (C-15), 33.4 (C-10), 27.6 (3C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); Rotamer **B**,  $\delta/\text{ppm} = 181.1$  (C-7), 176.8 ( $\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$ ), 161.6 (C-14), 151.7 (C-6), 151.1 (C-2), 143.6 (C-4), 140.2 (C-3), 136.3 (C-1'), 132.2 (C-11), 128.7 (2C, C-3', C-5'), 128.2



(C-4'), 127.4 (2C, C-2', C-6'), 123.4 (C-12), 122.1 (C-8), 119.2 (C-5), 110.7 (C-1), 70.8 (OCH<sub>2</sub>Ph), 60.9 (C-9), 60.8 (C<sup>3</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.4 (C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 47.0 (C-16), 43.2 (C-13), 41.6 (NCH<sub>3</sub>), 39.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 38.6 (C-15), 33.0 (C-10), 27.5 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

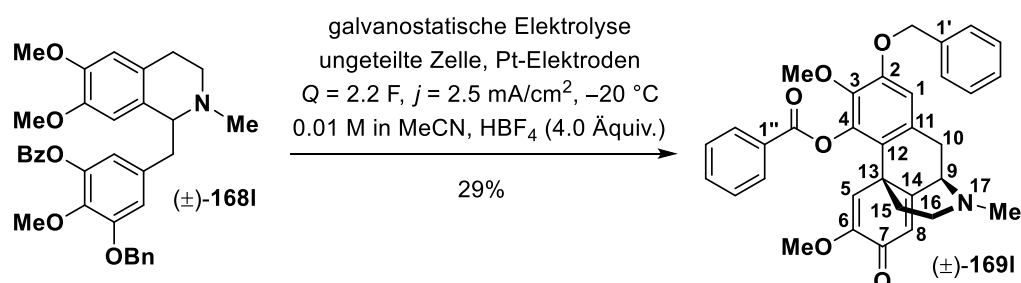
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2970, 2935, 1752, 1672, 1646, 1492, 1290, 1217, 1099, 1026, 727.

**ESI-MS:**  $m/z$  = 518.4 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 518.3).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>6</sub>]:  $m/z$  = 518.2543, gefunden:  $m/z$  = 518.2532.

Die Struktur von (±)-**169k** wurde durch Kristallstrukturanalyse bestätigt (siehe Kapitel 7.2).

(±)-2-(Benzyloxy)-3,6-dimethoxy-17-methyl-7-oxo-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-4-ylbenzoat, (±)-**169l**



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift für Tabelle 6 (Eintrag 3, Methode A) unter Verwendung von Tetrahydroisochinolin (±)-**168l** (37 mg, 75  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äquiv.) sowie HBF<sub>4</sub> (48% in H<sub>2</sub>O, 39  $\mu\text{L}$ , 300  $\mu\text{mol}$ , 4.00 Äquiv.) in MeCN (7.5 mL) bei  $-20 \text{ }^\circ\text{C}$  mit einer Stromdichte von  $2.5 \text{ mA/cm}^2$  ( $Q = 2.2 \text{ F}$ ). Vier dieser Ansätze wurden nach der extraktiven Aufarbeitung vereinigt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (EtOAc/Et<sub>3</sub>N 18:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (46 mg, 86  $\mu\text{mol}$ , 29%) erhalten. Die Verbindung lag als Mischung zweier Rotamere (**A/B**  $\approx$  1:1.2) vor, welche sich in den <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren unterscheiden ließen.

**R<sub>f</sub>:** 0.22 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Et<sub>3</sub>N 9:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** Rotamer **A**,  $\delta/\text{ppm}$  = 8.29–8.25 (m, 2H, H-2''), H-6''), 7.72–7.67 (m, 1H, H-4''), 7.59–7.53 (m, 2H, H-3''), H-5''), 7.44–7.41 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.40–7.36 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.35–7.31 (m, 1H, H-4'), 6.71 (s, 1H, H-1), 6.52 (s, 1H, H-5), 6.31 (s, 1H, H-8), 5.16–5.11 (m, 1H, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ph), 5.10–5.06 (m, 1H, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ph), 3.80 (s, 3H, C<sup>3</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.72–3.68 (m, 1H, H-9), 3.35 (dd,  $J = 17.9, 4.1 \text{ Hz}$ , 1H, H<sub>a</sub>-10), 3.16 (s, 3H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.07–3.00 (m, 1H, H<sub>b</sub>-10), 2.70–2.64 (m, 1H, H<sub>a</sub>-16), 2.64–2.59 (m, 1H, H<sub>b</sub>-16), 2.47 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.33–2.28 (m, 1H, H<sub>a</sub>-15), 1.84 (td,  $J = 12.5, 4.5 \text{ Hz}$ , 1H, H<sub>b</sub>-15); Rotamer **B**,  $\delta/\text{ppm}$  = 8.29–8.25 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.72–7.67 (m, 1H, H-4''), 7.59–7.53 (m, 2H, H-3''), H-5''), 7.44–7.41 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.40–7.36 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.35–7.31 (m, 1H, H-4'),

6.94 (s, 1H, H-5), 6.72 (s, 1H, H-1), 6.32 (s, 1H, H-8), 5.16–5.11 (m, 1H, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ph), 5.10–5.06 (m, 1H, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ph), 3.79 (s, 3H, C<sup>3</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.72–3.68 (m, 1H, H-9), 3.67 (s, 3H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.35 (dd,  $J = 17.9, 4.1$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-10), 3.07–3.00 (m, 1H, H<sub>b</sub>-10), 2.64–2.59 (m, 1H, H<sub>a</sub>-16), 2.54 (td,  $J = 12.5, 3.0$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-16), 2.45 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.00–1.95 (m, 1H, H<sub>a</sub>-15), 1.73–1.65 (m, 1H, H<sub>b</sub>-15).

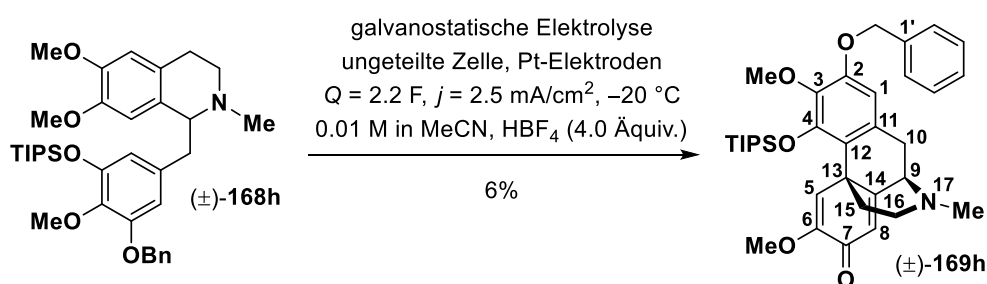
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** Rotamer **A**,  $\delta$ /ppm = 181.1 (C-7), 164.4 (OCOPh), 160.7 (C-14), 151.7 (C-6), 151.2 (C-2), 142.5 (C-4), 140.6 (C-3), 136.46 (C-1'), 134.1 (C-4''), 132.50 (C-11), 130.4 (2C, C-2'', C-6''), 129.2 (C-1''), 129.14 (2C, C-3'', C-5''), 128.7 (2C, C-3', C-5'), 128.23 (C-4'), 127.5 (2C, C-2', C-6'), 123.7 (C-12), 122.6 (C-8), 118.0 (C-5), 111.06 (C-1), 71.0 (OCH<sub>2</sub>Ph), 60.9 (C<sup>3</sup>-OCH<sub>3</sub>), 60.79 (C-9), 54.4 (C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 46.7 (C-16), 43.0 (C-13), 41.8 (NCH<sub>3</sub>), 38.9 (C-15), 33.6 (C-10); Rotamer **B**,  $\delta$ /ppm = 181.2 (C-7), 166.0 (OCOPh), 161.2 (C-14), 151.28 (C-6), 151.26 (C-2), 143.1 (C-4), 140.6 (C-3), 136.5 (C-1'), 134.4 (C-4''), 132.5 (C-11), 130.3 (2C, C-2'', C-6''), 129.12 (C-1''), 129.0 (2C, C-3'', C-5''), 128.7 (2C, C-3', C-5'), 128.2 (C-4'), 127.4 (2C, C-2', C-6'), 123.8 (C-12), 122.4 (C-8), 119.6 (C-5), 111.1 (C-1), 70.9 (OCH<sub>2</sub>Ph), 61.1 (C<sup>3</sup>-OCH<sub>3</sub>), 60.8 (C-9), 55.0 (C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 46.6 (C-16), 43.1 (C-13), 41.7 (NCH<sub>3</sub>), 39.1 (C-15), 33.2 (C-10).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2936, 1741, 1673, 1647, 1618, 1493, 1263, 1107, 1084, 1065, 1026.

**ESI-MS:**  $m/z = 538.4$  (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 538.2).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>6</sub>]:  $m/z = 538.2230$ , gefunden:  $m/z = 538.2231$ .

**(±)-2-(Benzyloxy)-3,6-dimethoxy-17-methyl-4-((triisopropylsilyl)oxy)-5,6,8,14-tetrahydroisochinolin-7-on, (±)-169h**



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift für Tabelle 6 (Eintrag 4, Methode A) unter Verwendung von Tetrahydroisochinolin (±)-**168h** (45 mg, 75  $\mu$ mol, 1.00 Äquiv.) sowie HBF<sub>4</sub> (48% in H<sub>2</sub>O, 39  $\mu$ L, 300  $\mu$ mol, 4.00 Äquiv.) in MeCN (7.5 mL) bei -20 °C mit einer Stromdichte von 2.5 mA/cm<sup>2</sup> ( $Q = 2.2$  F). Vier dieser Ansätze wurden nach der extraktiven Aufarbeitung vereinigt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (EtOAc/Et<sub>3</sub>N 20:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (10 mg, 17  $\mu$ mol, 6%) erhalten.

**R<sub>f</sub>:** 0.42 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Et<sub>3</sub>N 9:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 7.53 (s, 1H, H-5), 7.44–7.36 (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 7.35–7.31 (m, 1H, H-4'), 6.37 (s, 1H, H-1), 6.29 (s, 1H, H-8), 5.12 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ph), 5.01 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ph), 3.78 (s, 3H, C<sup>3</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.69 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H-9), 3.24 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-10), 2.94 (dd, *J* = 17.9, 5.8 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-10), 2.69–2.63 (m, 1H, H<sub>a</sub>-16), 2.58–2.50 (m, 2H, H<sub>a</sub>-15, H<sub>b</sub>-16), 2.45 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.76–1.70 (m, 1H, H<sub>b</sub>-15), 1.48–1.40 (m, 3H, 3 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.17 & 1.10 (2 × d, *J* = 7.6 Hz, 2 × 9H, 3 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 181.4 (C-7), 162.3 (C-14), 151.6 (C-6), 151.0 (C-2), 148.1 (C-4), 138.8 (C-3), 136.8 (C-1'), 131.8 (C-11), 128.7 (2C, C-3', C-5'), 128.2 (C-4'), 127.6 (2C, C-2', C-6'), 121.9 (C-8), 121.1 (C-12), 120.1 (C-5), 105.8 (C-1), 70.8 (OCH<sub>2</sub>Ph), 61.0 (2C, C<sup>3</sup>-OCH<sub>3</sub>, C-9), 55.5 (C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 47.5 (C-16), 43.8 (C-13), 41.8 (NCH<sub>3</sub>), 37.1 (C-15), 33.0 (C-10), 18.8 & 18.5 (2 × 3C, 3 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 14.2 (3C, 3 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

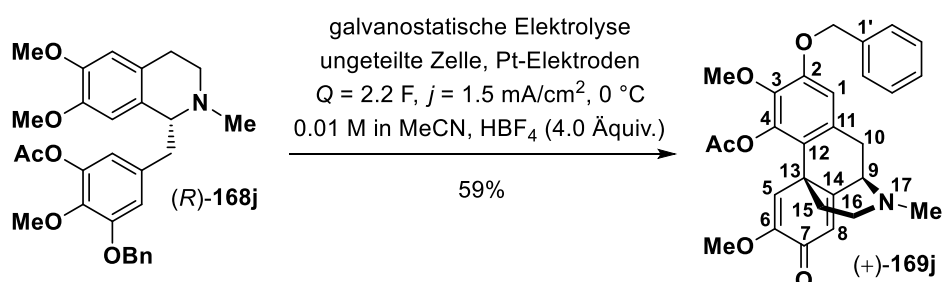
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2945, 2867, 1673, 1646, 1466, 1421, 1352, 1112, 1022, 733.

**ESI-MS:** *m/z* = 590.7 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 590.3).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>35</sub>H<sub>48</sub>NO<sub>5</sub>Si]: *m/z* = 590.3302, gefunden: *m/z* = 590.3293.

Die Struktur von (±)-**169h** wurde durch Kristallstrukturanalyse bestätigt (siehe Kapitel 7.2).

**(+)-2-(Benzyloxy)-3,6-dimethoxy-17-methyl-7-oxo-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-4-yl-acetat, (+)-169j**



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift für Tabelle 7 (Eintrag 6) unter Verwendung von Tetrahydroisochinolin (*R*)-**168j** (369 mg, 750 μmol, 1.00 Äquiv.) sowie HBF<sub>4</sub> (48% in H<sub>2</sub>O, 0.39 mL, 3.00 mmol, 4.00 Äquiv.) in MeCN (75 mL) bei 0 °C mit einer Stromdichte von 1.5 mA/cm<sup>2</sup> ( $Q = 2.2 \text{ F}$ ). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (EtOAc/Et<sub>3</sub>N 18:1 → 12:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (210 mg, 442 μmol, 59%) erhalten.

**Smb.:** 65.0–67.0 °C (EtOAc/Et<sub>3</sub>N).

**R<sub>f</sub>:** 0.24 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Et<sub>3</sub>N 9:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 7.44–7.35 (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 7.35–7.29 (m, 1H, H-4'), 6.81 (br s, 1H, H-5), 6.66 (s, 1H, H-1), 6.30 (s, 1H, H-8), 5.10 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ph), 5.04 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ph), 3.83 (s, 3H, C<sup>3</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H-9), 3.29 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-10), 2.99 (dd, *J* = 17.8, 5.7 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-10), 2.63–2.55 (m, 1H, H<sub>a</sub>-16), 2.55–2.46 (m, 1H, H<sub>b</sub>-16), 2.43 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.41 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.05–1.94 (m, 1H, H<sub>a</sub>-15), 1.77 (td, *J* = 12.4, 4.8 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-15).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 181.0 (C-7), 168.8 (OCOCH<sub>3</sub>), 160.9 (C-14), 151.4 (C-6), 151.1 (C-2), 142.7 (C-4), 140.4 (C-3), 136.4 (C-1'), 132.4 (C-11), 128.7 (2C, C-3', C-5'), 128.2 (C-4'), 127.4 (2C, C-2', C-6'), 123.4 (C-12), 122.4 (C-8), 118.9 (C-5), 111.0 (C-1), 71.0 (OCH<sub>2</sub>Ph), 60.8 (2C, C-9, C<sup>3</sup>-OCH<sub>3</sub>), 54.8 (C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 46.6 (C-16), 42.9 (C-13), 41.7 (NCH<sub>3</sub>), 38.9 (C-15), 33.3 (C-10), 21.3 (OCOCH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2936, 1771, 1672, 1646, 1619, 1493, 1223, 1195, 1177, 1107, 1022, 912, 732.

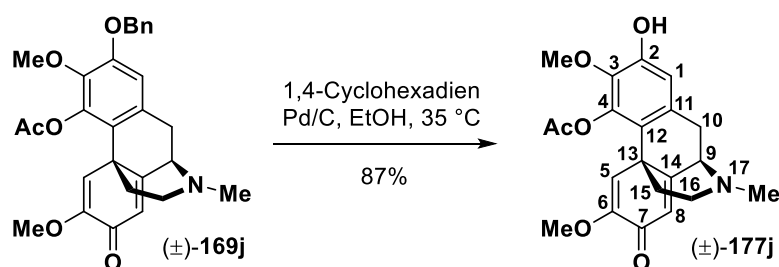
**ESI-MS:** *m/z* = 476.3 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 476.2).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>6</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 476.2068, gefunden: *m/z* = 476.2066.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** +35.9 (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

### Synthese von (±)-Thebain

#### (±)-2-Hydroxy-3,6-dimethoxy-17-methyl-7-oxo-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-4-yl-acetat, (±)-177j



Eine Mischung aus Morphinandienon (±)-**169j** (0.50 g, 1.05 mmol, 1.00 Äquiv.), Pd/C (10% Pd, 68 mg,  $\approx$  6 mol%) sowie 1,4-Cyclohexadien (3.37 g, 3.92 mL, 42.06 mmol, 40.06 Äquiv.) in wasserfreiem EtOH (70 mL) wurde unter Argonatmosphäre 23 h bei 35 °C gerührt. Es wurde über *Celite*<sup>®</sup> filtriert, der Rückstand mit EtOH gewaschen und das Filtrat unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Drei dieser Ansätze wurden vereint. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 50:1  $\rightarrow$  50:3) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (1.06 g, 2.75 mmol, 87%) erhalten. Eine regelmäßige Reaktionskontrolle (HPLC-MS) ist notwendig, da es bei zu langen Reaktionszeiten zur Reduktion der Doppelbindung(en) im C-Ring kommt.

**Smb.:** 98.5–100.5 °C (CHCl<sub>3</sub>/MeOH).

**R<sub>f</sub>:** 0.19 (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/MeOH 50:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 6.81 (s, 1H, H-5), 6.58 (s, 1H, H-1), 6.30 (s, 1H, H-8), 3.78 (s, 3H, C<sup>3</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.66 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, H-9), 3.26 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-10), 2.97 (dd, *J* = 17.9, 5.7 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-10), 2.65–2.54 (m, 2H, H-16), 2.43 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.41 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.94 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-15), 1.83–1.72 (m, 1H, H<sub>b</sub>-15).

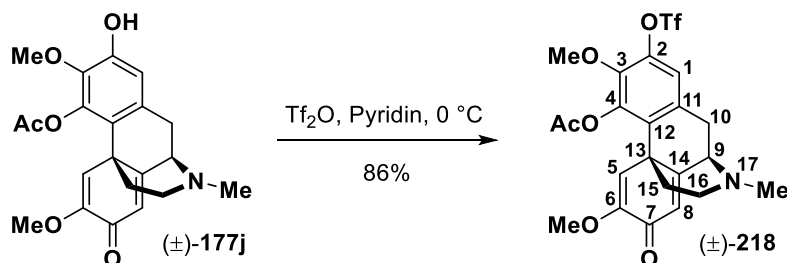
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 181.1 (C-7), 168.5 (OCOCH<sub>3</sub>), 160.7 (C-14), 151.4 (C-6), 148.9 (C-2), 142.6 (C-4), 139.1 (C-3), 133.1 (C-11), 122.8 (C-8), 122.5 (C-12), 119.1 (C-5), 113.7 (C-1), 61.1 (C<sup>3</sup>-OCH<sub>3</sub>), 60.8 (C-9), 54.8 (C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 46.5 (C-16), 42.9 (C-13), 41.7 (NCH<sub>3</sub>), 38.6 (C-15), 33.5 (C-10), 21.3 (OCOCH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3117, 2938, 1770, 1669, 1641, 1618, 1195, 1175, 1017, 911, 726.

**ESI-MS:** *m/z* = 368.2 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 368.2).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>6</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 386.1598, gefunden: *m/z* = 386.1595.

**(±)-3,6-Dimethoxy-17-methyl-7-oxo-2-(((trifluormethyl)sulfonyl)oxy)-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-4-ylacetat, (±)-218**



Unter Argonatmosphäre wurde Tf<sub>2</sub>O (1.76 g, 1.05 mL, 6.24 mmol, 2.41 Äquiv.) langsam zu einer auf 0 °C gekühlten (Eisbad) Lösung von Morphinandienon (±)-**177j** (1.00 g, 2.59 mmol, 1.00 Äquiv.) in Pyridin (40 mL) gegeben und die Mischung 4 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurden CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) sowie eine NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 100 mL) zugegeben. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduzierten Druck entfernt. Die Titelverbindung wurde als gelber Feststoff (1.15 g, 2.22 mmol, 86%) erhalten.

**Smb.:** 168.0–171.0 °C (Pyridin).

**R<sub>f</sub>:** 0.67 (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/MeOH 6:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 6.98 (s, 1H, H-1), 6.77 (s, 1H, H-5), 6.32 (s, 1H, H-8), 3.85 (s, 3H, C<sup>3</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.71 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H-9), 3.35 (d, *J* =

18.1 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-10), 3.03 (ddd,  $J = 18.1, 5.8, 1.3$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-10), 2.65–2.57 (m, 1H, H<sub>a</sub>-16), 2.51–2.38 (m, 1H, H<sub>b</sub>-16), 2.43 (s, 2 × 3H, NCH<sub>3</sub>, OCOCH<sub>3</sub>), 1.99 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-15), 1.82 (td,  $J = 12.7, 4.6$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-15).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 180.6 (C-7), 168.1 (OCOCH<sub>3</sub>), 159.2 (C-14), 151.7 (C-6), 143.7 & 143.6 & 141.4 (C-2, C-3, C-4), 133.9 (C-11), 132.4 (C-12), 123.1 (C-8), 119.2 (C-1), 118.7 (q,  $J = 320.6$  Hz, CF<sub>3</sub>), 117.5 (C-5), 61.9 (C<sup>3</sup>-OCH<sub>3</sub>), 60.3 (C-9), 54.8 (C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 46.4 (C-16), 43.1 (C-13), 41.7 (NCH<sub>3</sub>), 38.9 (C-15), 32.8 (C-10), 21.1 (OCOCH<sub>3</sub>).

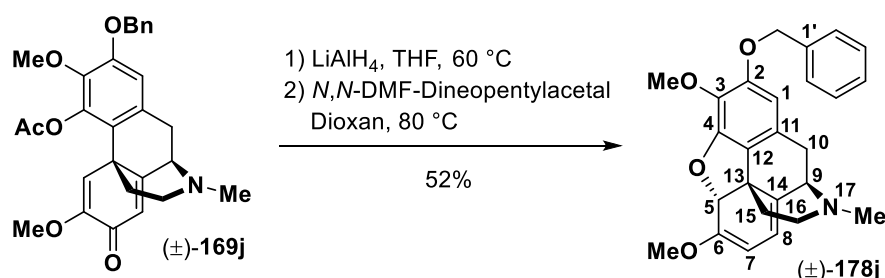
**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 74.8 (s, CF<sub>3</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2940, 1779, 1674, 1421, 1214, 1176, 1137, 1029, 728.

**ESI-MS:**  $m/z = 518.1$  (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 518.1).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NNaO<sub>8</sub>S]<sup>+</sup>:  $m/z = 540.0910$ , gefunden:  $m/z = 540.0933$ .

**(±)-2-(Benzyloxy)-3,6-dimethoxy-17-methyl-6,7,8,14-tetrahydro-4,5-epoxymorphinan, (±)-178j**



**Teil 1.** Zu einer Suspension von LiAlH<sub>4</sub> (48 mg, 1.26 mmol, 4.00 Äquiv.) in wasserfreiem THF (10 mL) wurde eine Lösung von Morphinandienon (±)-**169j** (150 mg, 315  $\mu$ mol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (10 mL) getropft und die Mischung 4 h bei 60 °C gerührt. Die Reaktion wurde vorsichtig durch portionsweises Eintragen von Glaubersalz (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O) gequenchet. Es wurde vom Feststoff abfiltriert, der Rückstand mit EtOAc sowie CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen und das Filtrat unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

**Teil 2.** Eine Lösung dieses Rohprodukts (Annahme  $n = 315$   $\mu$ mol, 1.00 Äquiv.) in wasserfreiem Dioxan (15 mL) wurde mit *N,N*-Dimethylformamid dioneopentylacetal (365 mg, 440  $\mu$ L, 1.58 mmol, 5.02 Äquiv.) versetzt und 24 h bei 80 °C gerührt. Es wurde eine NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 75 mL) zugegeben und mit EtOAc (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (EtOAc/Et<sub>3</sub>N 18:1 → 12:1) wurde die Titelverbindung als gelber Feststoff (68 mg, 163  $\mu$ mol, 52%) erhalten.

**Smb.:** 171.0–172.0 °C (EtOAc/Et<sub>3</sub>N).

**R<sub>f</sub>**: 0.33 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Et<sub>3</sub>N 9:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 7.45–7.40 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.39–7.33 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.32–7.27 (m, 1H, H-4'), 6.27 (s, 1H, H-1), 5.52 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-8), 5.27 (s, 1H, H-5), 5.09–5.00 (m, 3H, H-7, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.96 (s, 3H, C<sup>3</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.61 (s, 3H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-9), 3.23 (d, *J* = 18.0 Hz, H<sub>a</sub>-10), 2.81 (td, *J* = 12.6, 3.6 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-16), 2.66–2.55 (m, 2H, H<sub>b</sub>-10, H<sub>b</sub>-16), 2.44 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.18 (td, *J* = 12.6, 5.1 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-15), 1.76–1.67 (m, 1H, H<sub>b</sub>-15).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 152.6 (C-6), 152.1 (C-2), 148.2 (C-4), 137.6 (C-1'), 133.2 (C-3), 132.6 (C-14), 128.8 (C-11), 128.6 (2C, C-3', C-5'), 127.8 (C-4'), 127.3 (2C, C-2', C-6'), 127.0 (C-12), 111.1 (C-8), 105.5 (C-1), 96.2 (C-7), 89.8 (C-5), 71.7 (OCH<sub>2</sub>Ph), 60.8 (2C, C<sup>3</sup>-OCH<sub>3</sub>, C-9), 55.1 (C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 46.2 (C-16), 45.4 (C-13), 42.5 (NCH<sub>3</sub>), 37.0 (C-15), 29.9 (C-10).

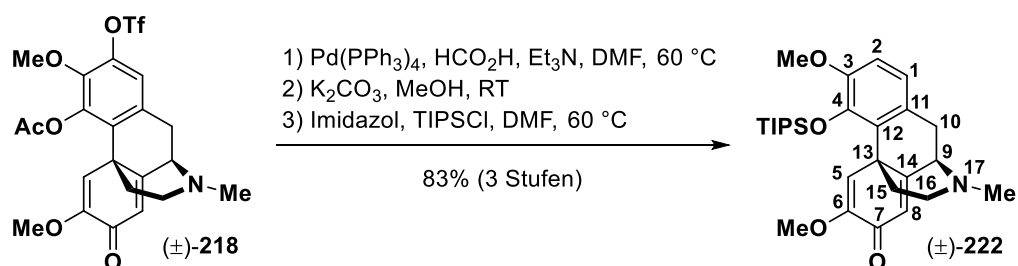
**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2930, 1606, 1494, 1444, 1369, 1272, 1231, 1072, 1022, 735.

**ESI-MS**: *m/z* = 418.2 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 418.2).

**ESI-HRMS**: ber. für [C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 418.2013, gefunden: *m/z* = 418.2012.

Die Struktur von (±)-**178j** wurde durch Kristallstrukturanalyse bestätigt (siehe Kapitel 7.2).

**(±)-4-((Triisopropylsilyl)oxy)-3,6-dimethoxy-5,6,8,14-tetrahydro-17-methylmorphinan-7-on, (±)-222**



**Teil 1:** Unter Argonatmosphäre wurden Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (17.3 mg, 15 μmol, 2.5 mol%), Triflat (±)-**218** (311 mg, 0.60 mmol, 1.00 Äquiv.), Et<sub>3</sub>N (1.21 g, 1.66 mL, 11.96 mmol, 19.93 Äquiv.) und DMF (6.0 mL) vereinigt und langsam mit HCO<sub>2</sub>H (414 mg, 0.34 mL, 8.99 mmol, 14.98 Äquiv.) versetzt. Die Mischung wurde 8 h bei 60 °C gerührt (regelmäßige Kontrolle via HPLS-MS) und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) sowie einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung. (ges. aq., 50 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

**Teil 2:** Zu einer Lösung des Rohprodukts aus Teil 1 (farbloser Feststoff, Annahme *n* = 0.60 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeOH (10 mL) wurde K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (415 mg, 3.00 mmol, 5.00 Äquiv.) gegeben und die Mischung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde H<sub>2</sub>O (50 mL) zugesetzt

und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 50$  mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde durch Zutropfen von  $\text{HCl}_{\text{aq}}$  ( $c = 2$  mol/L) auf pH 8 gebracht und erneut mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 50$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

**Teil 3:** Zu einer Lösung des Rohprodukts aus Teil 2 (farbloser Feststoff, Annahme  $n = 0.60$  mmol, 1.00 Äquiv.) in DMF (10 mL) wurden Imidazol (245 mg, 3.60 mmol, 6.00 Äquiv.) sowie TIPSCl (463 mg, 0.51 mL, 2.40 mmol, 4.00 Äquiv.) gegeben und die Mischung unter Argonatmosphäre bei  $60$  °C gerührt. Alle 12 h wurde der Reaktionsfortschritt kontrolliert (HPLC-MS) und erneut die gleichen Mengen Imidazol sowie TIPSCl zugegeben. Nachdem ein vollständiger Umsatz erreicht wurde (circa 2 Tage) wurden EtOAc (75 mL) und eine  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung. (ges. aq., 75 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc ( $2 \times 75$  mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (EtOAc/ $\text{Et}_3\text{N}$  40:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (242 mg, 0.50 mmol, 83% über 3 Stufen) erhalten.

**R<sub>f</sub>:** 0.32 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/ $\text{Et}_3\text{N}$  9:1).

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY, NOESY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 7.53$  (s, 1H, H-5), 6.74–6.64 (m, 2H, H-2, H-3), 6.29 (s, 1H, H-8), 3.74 (s, 3H,  $\text{C}^3\text{-OCH}_3$ ), 3.72 (s, 3H,  $\text{C}^6\text{-OCH}_3$ ), 3.70 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, H-9), 3.28 (d,  $J = 17.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_a\text{-10}$ ), 2.94 (dd,  $J = 17.8, 5.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_b\text{-10}$ ), 2.72–2.60 (m, 2H,  $\text{H}_a\text{-15}$ ,  $\text{H}_a\text{-16}$ ), 2.53–2.40 (m, 1H,  $\text{H}_b\text{-16}$ ), 2.43 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.73 (td,  $J = 12.4, 4.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_b\text{-15}$ ), 1.44–1.26 (m, 3H,  $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.14 & 1.09 ( $2 \times$  d,  $J = 7.5$  Hz,  $2 \times 9\text{H}$ ,  $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 181.4$  (C-7), 162.6 (C-14), 151.7 (C-6), 148.2 (C-3), 144.0 (C-4), 129.5 (C-11), 128.0 (C-12), 121.8 (C-8), 120.2 (C-1), 120.0 (C-5), 110.1 (C-2), 61.1 (C-9), 55.6 ( $\text{C}^6\text{-OCH}_3$ ), 54.8 ( $\text{C}^3\text{-OCH}_3$ ), 47.7 (C-16), 44.4 (C-13), 41.7 ( $\text{NCH}_3$ ), 37.5 (C-15), 32.5 (C-10), 18.7 & 18.6 ( $2 \times 3\text{C}$ ,  $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 14.9 ( $3\text{C}$ ,  $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

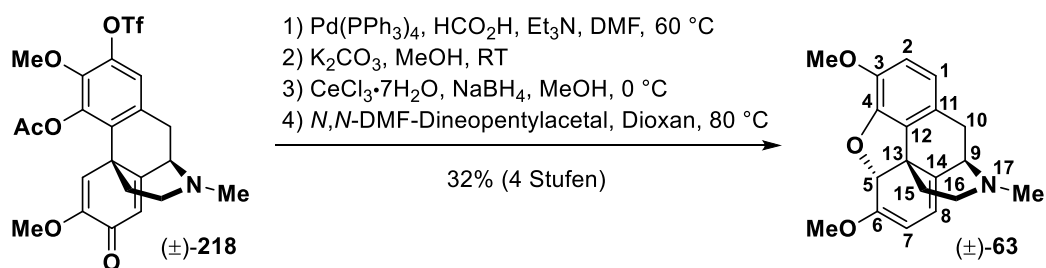
**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2934, 1672, 1482, 1431, 1302, 1284, 1207, 1036, 881, 788, 729.

**ESI-MS:**  $m/z = 484.3$  (100%,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. 484.3).

**ESI-HRMS:** ber. für  $[\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{NO}_4\text{Si}]^+$ :  $m/z = 484.2878$ , gefunden:  $m/z = 484.2872$ .



(±)-3,6-Dimethoxy-17-methyl-6,7,8,14-tetrahydro-4,5-epoxymorphinan, (±)-Thebain,  
(±)-63, Variante A



**Teil 1.** Unter Argonatmosphäre wurde HCO<sub>2</sub>H (414 mg, 340 µL, 9.00 mmol, 15.00 Äquiv.) langsam zu einer Lösung von Triflat (±)-**218** (311 mg, 601 µmol, 1.00 Äquiv.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (17.3 mg, 15 µmol, 2.5 mol%) sowie Et<sub>3</sub>N (1.22 g, 1.67 mL, 12.06 mmol, 20.07 Äquiv.) in wasserfreiem DMF (6 mL) gegeben und die Mischung 8 h bei 65 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 50 mL) versetzt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Eine regelmäßige Reaktionskontrolle (HPLC-MS) ist notwendig, da der C-Ring bei zu langen Reaktionszeiten reduziert wird.

**Teil 2.** Eine Lösung dieses Rohprodukts (Annahme n = 601 µmol, 1.00 Äquiv.) in MeOH (10 mL) wurde mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (42 mg, 3.04 mmol, 5.06 Äquiv.) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit H<sub>2</sub>O (50 mL) verdünnt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde durch tropfenweise Zugabe von HCl<sub>aq</sub> (c = 2 mol/L) auf pH 8 gebracht und erneut mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

**Teil 3.** Eine Lösung dieses Rohprodukts (Annahme n = 601 µmol, 1.00 Äquiv.) in MeOH (20 mL) wurde mit CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (782 mg, 2.10 mmol, 3.50 Äquiv.) versetzt und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Zu der auf 0 °C (Eisbad) gekühlten Mischung wurde portionsweise NaBH<sub>4</sub> (80 mg, 2.11 mmol, 3.51 Äquiv.) gegeben. Es wurde 1 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend mit einer NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (20% in H<sub>2</sub>O, 50 mL) gequenchet. Die Mischung wurde durch Zugabe einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq.) auf pH 8–9 gebracht und mit EtOAc (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

**Teil 4.** Eine Lösung dieses Rohprodukts (Annahme n = 601 µmol, 1.00 Äquiv.) in wasserfreiem Dioxan (20 mL) wurde mit *N,N*-Dimethylformamiddineopentylacetal (694 mg, 0.84 mL, 3.00 mmol, 5.00 Äquiv.) versetzt und 22 h bei 80 °C gerührt. Die Mischung wurde mit einer K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (10% in H<sub>2</sub>O, 100 mL) verdünnt und mit EtOAc (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel

(EtOAc/Et<sub>3</sub>N 40:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (60 mg, 191  $\mu$ mol, 32% über 4 Stufen) erhalten.

**Smb.:** 189.5–191.0 °C (EtOAc/Et<sub>3</sub>N), Lit.:<sup>[399]</sup> 191–192 °C (Et<sub>2</sub>O).

**R<sub>f</sub>:** 0.36 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Et<sub>3</sub>N 9:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 6.64 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, H-2), 6.58 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, H-1), 5.54 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H, H-8), 5.28 (s, 1H, H-5), 5.02 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H, H-7), 3.83 (s, 3H, C<sup>3</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.60 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, H-9), 3.58 (s, 3H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.30 (d,  $J$  = 18.0 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-10), 2.80 (td,  $J$  = 12.7, 3.6 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-16), 2.69–2.57 (m, 2H, H<sub>b</sub>-10, H<sub>b</sub>-16), 2.44 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.19 (td,  $J$  = 12.7, 5.2 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-15), 1.75–1.68 (m, 1H, H<sub>b</sub>-15).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 152.6 (C-6), 144.8 (C-4), 142.9 (C-3), 133.4 (C-12), 132.4 (C-14), 127.8 (C-11), 119.3 (C-1), 112.9 (C-2), 111.6 (C-8), 97.0 (C-7), 89.2 (C-5), 60.9 (C-9), 56.5 (C<sup>3</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.0 (C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 46.1 (2C, C-13, C-16), 42.5 (NCH<sub>3</sub>), 37.2 (C-15), 29.5 (C-10).

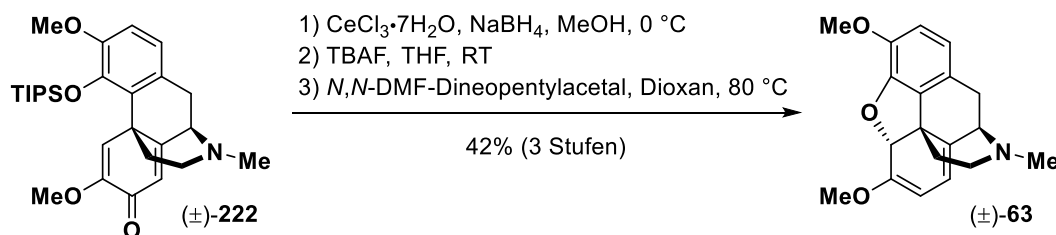
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2929, 1606, 1504, 1440, 1281, 1233, 1145, 1017, 910, 730.

**ESI-MS:**  $m/z$  = 312.1 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 312.2).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 312.1594, gefunden:  $m/z$  = 312.1598.

Die Struktur von ( $\pm$ )-**63** wurde durch Kristallstrukturanalyse bestätigt (siehe Kapitel 7.2). Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[399-401]</sup>

**( $\pm$ )-3,6-Dimethoxy-17-methyl-6,7,8,14-tetrahydro-4,5-epoxymorphinan, ( $\pm$ )-Thebain,  
( $\pm$ )-**63**, Variante B**



**Teil 1.** Eine Lösung von Morphinandienon ( $\pm$ )-**222** (242 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeOH (20 mL) wurde mit CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (652 mg, 1.75 mmol, 3.50 Äquiv.) versetzt und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Zu der auf 0 °C (Eisbad) gekühlten Mischung wurde portionsweise NaBH<sub>4</sub> (66 mg, 1.74 mmol, 3.50 Äquiv.) gegeben. Es wurde 1 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend mit einer NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (20% in H<sub>2</sub>O, 50 mL) gequench. Die Mischung wurde durch Zugabe einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq.) auf pH 8–9 gebracht und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3  $\times$  50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

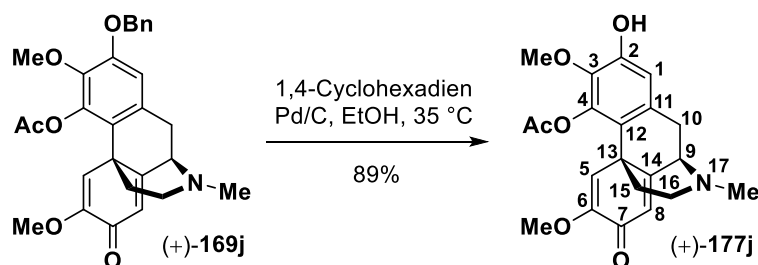
**Teil 2.** Zu einer Lösung dieses Rohprodukts (Annahme  $n = 0.50$  mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (20 mL) wurde TBAF ( $c = 1.0$  mol/L in THF, 1.00 mL, 1.00 mmol, 2.00 Äquiv.) gegeben und die Mischung 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75 mL) sowie eine  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (ges. aq., 75 mL) zugesetzt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 75$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

**Teil 3.** Eine Lösung dieses Rohprodukts (Annahme  $n = 0.50$  mmol, 1.00 Äquiv.) in wasserfreiem Dioxan (15 mL) wurde mit *N,N*-Dimethylformamiddineopentylacetal (578 mg, 0.70 mL, 2.50 mmol, 5.00 Äquiv.) versetzt und 22 h bei 80 °C gerührt. Die Mischung wurde mit einer  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung (10% in  $\text{H}_2\text{O}$ , 100 mL) verdünnt und mit EtOAc ( $3 \times 100$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (EtOAc/ $\text{Et}_3\text{N}$  40:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (66 mg, 212  $\mu\text{mol}$ , 42% über 3 Stufen) erhalten.

Die analytischen Daten wurden bereits aufgeführt (siehe Seite 171 f.).

#### Synthese von (-)-Thebain

#### **(+)-2-Hydroxy-3,6-dimethoxy-17-methyl-7-oxo-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-4-yl-acetat, (+)-177j**



Die Synthese erfolgte analog zur Darstellung von ( $\pm$ )-**177j** unter Verwendung von (+)-**169j** (0.63 g, 1.33 mmol, 1.00 Äquiv.), Pd/C (10% Pd, 86 mg,  $\approx 6$  mol%) und 1,4-Cyclohexadien (4.25 g, 4.94 mL, 53.04 mmol, 39.88 Äquiv.) in wasserfreiem EtOH (90 mL) mit einer Reaktionszeit von 22 h. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  50:1  $\rightarrow$  50:3) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (0.46 g, 1.19 mmol, 89%) erhalten.

**Smb.:** 98.5–100.5 °C ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ ).

**R<sub>f</sub>:** 0.18 ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  50:3).

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 6.81$  (s, 1H, H-5), 6.65 (s, 1H, H-1), 6.31 (s, 1H, H-8), 3.78 (s, 3H,  $\text{C}^3\text{-OCH}_3$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{C}^6\text{-OCH}_3$ ), 3.68 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H, H-9), 3.32 (d,  $J =$

18.0 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-10), 2.97 (dd,  $J = 18.0, 5.7$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-10), 2.65–2.49 (m, 2H, H-16), 2.44 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.42 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.94 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-15), 1.77 (td,  $J = 12.3, 4.9$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-15).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 181.1 (C-7), 168.3 (OCOCH<sub>3</sub>), 160.9 (C-14), 151.4 (C-6), 148.6 (C-2), 142.5 (C-4), 138.8 (C-3), 133.6 (C-11), 122.8 (C-8), 122.6 (C-12), 119.0 (C-5), 113.4 (C-1), 61.3 (C<sup>3</sup>-OCH<sub>3</sub>), 60.7 (C-9), 54.8 (C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 46.5 (C-16), 42.9 (C-13), 41.7 (NCH<sub>3</sub>), 38.9 (C-15), 33.1 (C-10), 21.3 (OCOCH<sub>3</sub>).

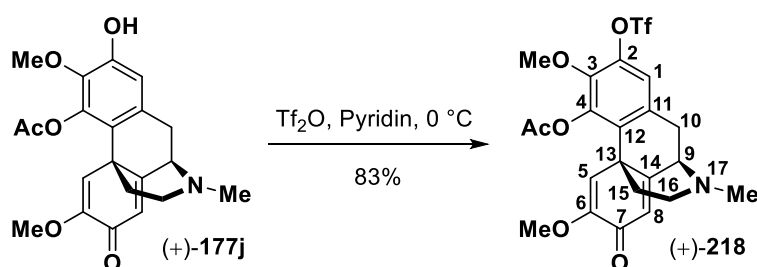
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2939, 1772, 1671, 1643, 1619, 1429, 1349, 1220, 1198, 1177, 1019, 730.

**ESI-MS:**  $m/z = 386.2$  (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 386.2).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z = 408.1418$ , gefunden:  $m/z = 408.1416$ .

**$[\alpha]_D^{22}$ :** +70.5 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**(+)-3,6-Dimethoxy-17-methyl-7-oxo-2-(((trifluormethyl)sulfonyl)oxy)-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-4-ylacetat, (+)-218**



Die Synthese erfolgte analog zur Darstellung von ( $\pm$ )-**218** unter Verwendung von Morphinandienon (+)-**177j** (0.46 mg, 1.19 mmol, 1.00 Äquiv.), Tf<sub>2</sub>O (0.80 g, 0.48 mL, 2.84 mmol, 2.39 Äquiv.) und Pyridin (20 mL). Die Titelverbindung wurde als gelber Feststoff (0.51 g, 0.99 mmol, 83%) erhalten,

**Smb.:** 168.0–171.0 °C (Pyridin).

**R<sub>f</sub>:** 0.67 (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/MeOH 6:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 6.99 (s, 1H, H-1), 6.77 (s, 1H, H-5), 6.33 (s, 1H, H-8), 3.86 (s, 3H, C<sup>3</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.72 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H, H-9), 3.36 (d,  $J = 18.1$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-10), 3.03 (ddd,  $J = 18.1, 5.9, 1.3$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-10), 2.68–2.57 (m, 1H, H<sub>a</sub>-16), 2.51–2.36 (m, 1H, H<sub>b</sub>-16), 2.43 (s, 2 × 3H, NCH<sub>3</sub>, OCOCH<sub>3</sub>), 1.99 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-15), 1.82 (td,  $J = 12.5, 4.6$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-15).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 180.7 (C-7), 168.1 (OCOCH<sub>3</sub>), 159.2 (C-14), 151.7 (C-6), 143.7 & 143.6 & 141.4 (C-2, C-3, C-4), 133.9 (C-11), 132.4 (C-12), 123.1

(C-8), 119.2 (C-1), 118.7 (q,  $J = 320.3$  Hz, CF<sub>3</sub>), 117.5 (C-5), 61.9 (C<sup>3</sup>-OCH<sub>3</sub>), 60.3 (C-9), 54.8 (C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 46.4 (C-16), 43.1 (C-13), 41.7 (NCH<sub>3</sub>), 38.9 (C-15), 32.8 (C-10), 21.2 (OCOCH<sub>3</sub>).

<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 74.8 (s, CF<sub>3</sub>).

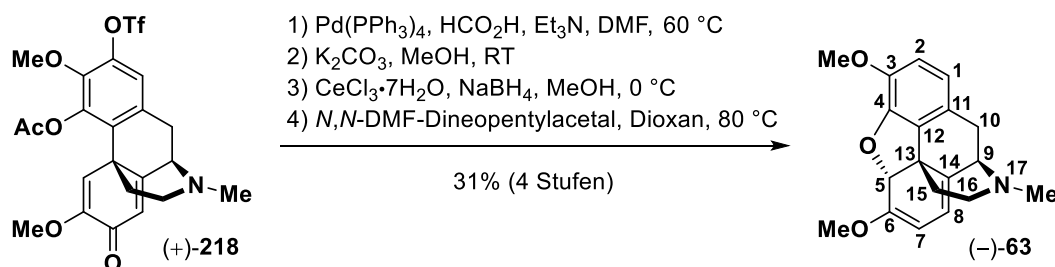
IR:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2939, 1778, 1674, 1421, 1215, 1177, 1138, 1029, 994, 843, 731, 728.

ESI-MS:  $m/z = 518.2$  (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 518.1).

ESI-HRMS: ber. für [C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>8</sub>S]<sup>+</sup>:  $m/z = 518.1091$ , gefunden:  $m/z = 518.1088$ .

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +58.8 (c = 0.33, CHCl<sub>3</sub>).

(-)-3,6-Dimethoxy-17-methyl-6,7,8,14-tetrahydro-4,5-epoxymorphinan, (-)-Thebain, (-)-63



Die Synthese erfolgte analog zur Darstellung von (±)-Thebain ((±)-63) ausgehend von Triflat (+)-218 (425 mg, 821  $\mu$ mol, 1.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (EtOAc/Et<sub>3</sub>N 40:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (79 mg, 254  $\mu$ mol, 31%) erhalten.

Smb.: 189.5–191.0 °C (EtOAc/Et<sub>3</sub>N), Lit.:<sup>[399]</sup> 191–192 °C (Et<sub>2</sub>O).

R<sub>f</sub>: 0.36 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Et<sub>3</sub>N 9:1).

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 6.65 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H-2), 6.59 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H-1), 5.54 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H, H-8), 5.28 (s, 1H, H-5), 5.02 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H, H-7), 3.83 (s, 3H, C<sup>3</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.60 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H-9), 3.59 (s, 3H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.30 (d,  $J = 17.9$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-10), 2.80 (td,  $J = 12.6, 3.6$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-16), 2.69–2.57 (m, 2H, H<sub>b</sub>-10, H<sub>b</sub>-16), 2.45 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.19 (td,  $J = 12.6, 5.2$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-15), 1.75–1.68 (m, 1H, H<sub>b</sub>-15).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 152.6 (C-6), 144.8 (C-4), 142.9 (C-3), 133.4 (C-12), 132.4 (C-14), 127.8 (C-11), 119.3 (C-1), 112.9 (C-2), 111.6 (C-8), 97.0 (C-7), 89.2 (C-5), 60.9 (C-9), 56.5 (C<sup>3</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.0 (C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 46.1 (2C, C-13, C-16), 42.5 (NCH<sub>3</sub>), 37.2 (C-15), 29.5 (C-10).

IR:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2928, 1606, 1504, 1440, 1370, 1280, 1253, 1232, 1144, 1017, 909, 867, 730.

ESI-MS:  $m/z = 312.1$  (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 312.2).

**ESI-HRMS:** ber. für  $[C_{19}H_{22}NO_3]^+$ :  $m/z = 312.1594$ , gefunden:  $m/z = 312.1598$ .

$[\alpha]_D^{22}$ :  $-186.8$  ( $c = 0.18$ , EtOH), Lit.:<sup>[402]</sup>  $[\alpha]_D^{15}$ :  $-219.6$  ( $c = 2.0$ , EtOH).

**Enantiomerenüberschuss (ee):** 93% ( $er = 97.2/2.8$ ), siehe Kapitel 7.1.

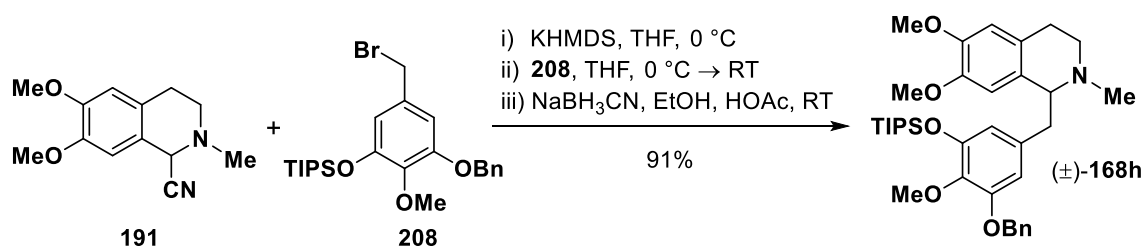
Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[399-402]</sup>

## 5.2.2 Vorschriften zu Kapitel 3.2

Einige der nachfolgend aufgelisteten Verbindungen wurden bereits im Rahmen von Kapitel 3.1 synthetisiert (siehe Kapitel 5.2.1). Da in vielen Fällen jedoch eine Erhöhung von Ansatzgröße, Ausbeute oder Enantiomerenüberschuss möglich war, sind die Synthesen hier nochmals in Kürze aufgeführt.

### Synthese der Laudanosinderivate

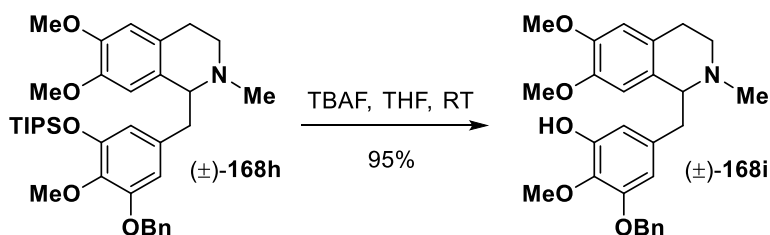
#### (±)-1-(3-(Benzyloxy)-4-methoxy-5-((triisopropylsilyl)oxy)benzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-168h



Die Synthese erfolgte wie in Kapitel 5.2.1 beschrieben unter Verwendung von  $\alpha$ -Aminonitril **191** (1.39 g, 5.98 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie Benzylbromid **208** (3.17 g, 6.61 mmol, 1.11 Äquiv.) mit den entsprechend angepassten Mengen an Reagenzien und Lösungsmitteln. Nach flash-chromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^c$ Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 60:1:2 → 30:1:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (3.30 g, 5.45 mmol, 91%) erhalten.

Bezüglich der analytischen Daten sei auf Kapitel 5.2.1 verwiesen.

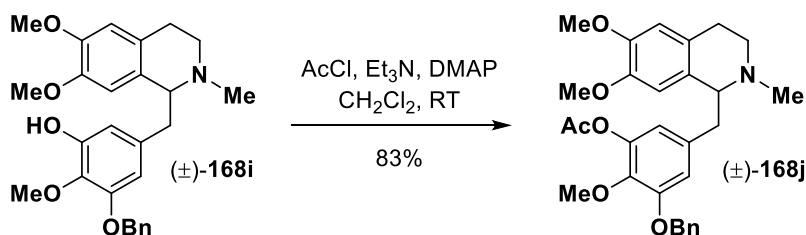
**(±)-1-(5-(Benzyloxy)-3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-168i**



Die Synthese erfolgte wie in Kapitel 5.2.1 beschrieben unter Verwendung von Tetrahydroisochinolin (±)-**168h** (4.50 g, 7.43 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie TBAF (c = 1.00 mol/L in THF, 11.15 mL, 11.15 mmol, 1.50 Äquiv.) in wasserfreiem THF (100 mL) mit einer Reaktionszeit von 30 h. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 25:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (3.17 g, 7.05 mmol, 95%) erhalten.

Bezüglich der analytischen Daten sei auf Kapitel 5.2.1 verwiesen.

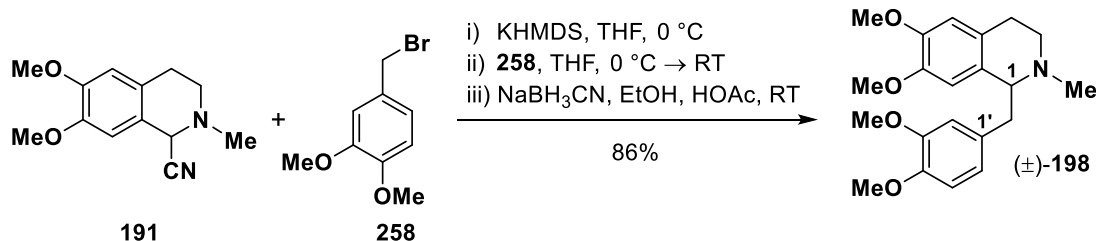
**(±)-1-(3-Acetoxy-5-(benzyloxy)-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-168j**



Die Synthese erfolgte wie in Kapitel 5.2.1 beschrieben unter Verwendung von Tetrahydroisochinolin (±)-**168j** (5.00 g, 11.12 mmol, 1.00 Äquiv.), DMAP (136 mg, 1.11 mmol, 0.10 Äquiv.), Et<sub>3</sub>N (1.46 g, 2.00 mL, 14.43 mmol, 1.30 Äquiv.) und AcCl (1.05 g, 0.95 mL, 13.38 mmol, 1.20 Äquiv.) in wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) mit einer Reaktionszeit von 12 h. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 100:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (4.52 g, 9.19 mmol, 83%) erhalten.

Bezüglich der analytischen Daten sei auf Kapitel 5.2.1 verwiesen.

(±)-1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**198**



Unter Argonatmosphäre wurde eine Lösung von KHMDS (1.80 g, 9.02 mmol, 1.51 Äquiv.) in wasserfreiem THF (30 mL) langsam zu einer auf 0 °C (Eisbad) gekühlten Lösung von  $\alpha$ -Aminonitril **191** (1.39 g, 5.98 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (70 mL) getropft. Nach 10 min wurde eine Lösung von Benzylbromid **258** (1.53 g, 6.62 mmol, 1.11 Äquiv.) in wasserfreiem THF (25 mL) langsam zugegeben und die Mischung 1 h bei 0 °C sowie 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden EtOH (32 mL), NaBH<sub>3</sub>CN (1.32 g, 21.00 mmol, 3.51 Äquiv.) sowie HOAc (konz., 1.98 g, 1.89 mL, 32.97 mmol, 5.51 Äquiv.) zugegeben und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde vorsichtig mit einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 200 mL) versetzt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 30:5:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (1.84 g, 5.15 mmol, 86%) erhalten. Die Qualität des eingesetzten KHMDS ist entscheidend. Es muss vollständig in wasserfreiem THF löslich sein.

**Smb.:** 113.0–115.0 °C (°Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH), Lit.:<sup>[403]</sup> 114–116 °C (EtOH).

**Rf:** 0.25 (SiO<sub>2</sub>, °Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 15:5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 6.74 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 6.62 (dd,  $J$  = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 6.58 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 6.53 (s, 1H, H-5), 6.04 (s, 1H, H-8), 3.82 & 3.81 & 3.76 (3 × s, 3 × 3H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>, C<sup>3'</sup>-OCH<sub>3</sub>, C<sup>4'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.67 (dd,  $J$  = 7.7, 4.9 Hz, 1H, H-1), 3.55 (s, 3H, C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.19–3.08 (m, 2H, H<sub>a</sub>-3, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.85–2.69 (m, 3H, H<sub>b</sub>-3, H<sub>a</sub>-4, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.55 (dt,  $J$  = 15.9, 4.8 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 2.52 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 148.5 (C-3'), 147.3 & 147.2 (C-6, C-4'), 146.3 (C-7), 132.5 (C-1'), 129.3 (C-8a), 126.1 (C-4a), 121.9 (C-6'), 113.0 (C-2'), 111.2 (C-5), 111.1 (C-8), 111.0 (C-5'), 64.9 (C-1), 55.9 & 55.82 & 55.77 (C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>, C<sup>3'</sup>-OCH<sub>3</sub>, C<sup>4'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.6 (C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 47.0 (C-3), 42.8 (NCH<sub>3</sub>), 40.9 (CH<sub>2</sub>Ar), 25.6 (C-4).

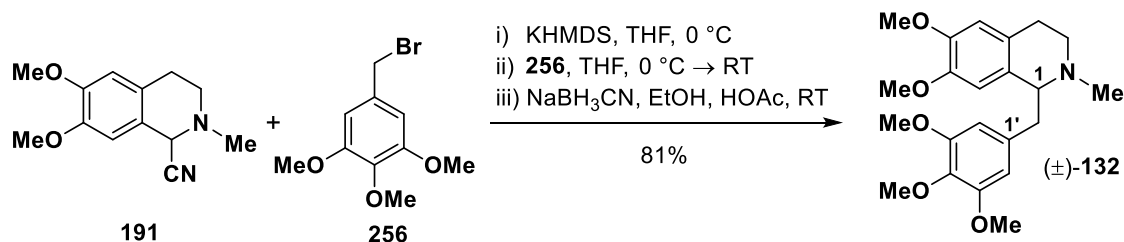
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2934, 2833, 1512, 1463, 1451, 1260, 1227, 1102, 1028.

**ESI-MS:**  $m/z$  = 358.2 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 358.2), 380.2 (5%, [M+Na]<sup>+</sup>, ber. 380.2).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[403]</sup>



(±)-6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**132**



Unter Argonatmosphäre wurde eine Lösung von KHMDS (1.80 g, 9.02 mmol, 1.51 Äquiv.) in wasserfreiem THF (30 mL) langsam zu einer auf 0 °C (Eisbad) gekühlten Lösung von  $\alpha$ -Aminonitril **191** (1.39 g, 5.98 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (70 mL) getropft. Nach 10 min wurde eine Lösung von Benzylbromid **256** (1.72 g, 6.59 mmol, 1.10 Äquiv.) in wasserfreiem THF (25 mL) langsam zugegeben und die Mischung 1 h bei 0 °C sowie 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden EtOH (32 mL), NaBH<sub>3</sub>CN (1.32 g, 21.00 mmol, 3.51 Äquiv.) sowie HOAc (konz., 1.98 g, 1.89 mL, 32.97 mmol, 5.51 Äquiv.) zugegeben und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde vorsichtig mit einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 200 mL) versetzt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 30:5:1 → 15:5:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (1.88 g, 4.85 mmol, 81%) erhalten. Die Qualität des eingesetzten KHMDS ist entscheidend. Es muss vollständig in wasserfreiem THF löslich sein.

**R<sub>f</sub>**: 0.26 (°Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 15:5:1).

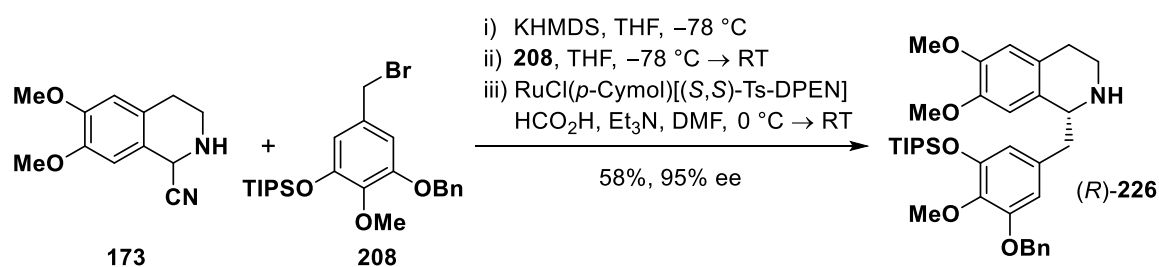
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$ /ppm = 6.55 (s, 1H, H-5), 6.29 (s, 2H, H-2', H-6'), 6.02 (s, 1H, H-8), 3.81 (s, 3H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, C<sup>4'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 6H, C<sup>3'</sup>-OCH<sub>3</sub>, C<sup>5'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.69 (dd,  $J$  = 8.0, 4.8 Hz, 1H, H-1), 3.56 (s, 3H, C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.19–3.10 (m, 2H, H<sub>a</sub>-3, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.88–2.68 (m, 3H, H<sub>b</sub>-3, H<sub>a</sub>-4, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.58 (dt,  $J$  = 15.5, 4.5 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 2.53 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$ /ppm = 152.9 (2C, C-3', C-5'), 147.3 (C-6), 146.3 (C-7), 136.2 (C-4'), 135.8 (C-1'), 129.1 (C-8a), 126.0 (C-4a), 111.24 (C-5), 111.15 (C-8), 106.7 (2C, C-3', C-5'), 64.8 (C-1), 60.9 (C<sup>4'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 56.1 (2C, C<sup>3'</sup>-OCH<sub>3</sub>, C<sup>5'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.8 (C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.6 (C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 46.9 (C-3), 42.7 (NCH<sub>3</sub>), 41.7 (CH<sub>2</sub>Ar), 25.5 (C-4).

**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2936, 2834, 1588, 1509, 1461, 1421, 1337, 1228, 1124, 1102, 1012.

**ESI-MS**:  $m/z$  = 388.3 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 348.2), 410.2 (8%, [M+Na]<sup>+</sup>, ber. 410.2).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[404]</sup>

**(R)-1-(3-(Benzyloxy)-4-methoxy-5-((triisopropylsilyloxy)benzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (R)-226**

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift nach Geffe et al.<sup>[197]</sup>

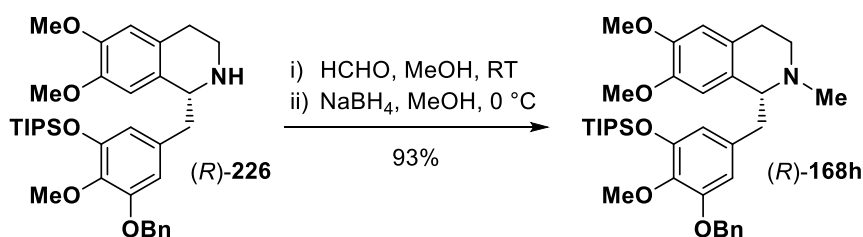
Alkylierung und Bildung des Imins. Unter Argonatmosphäre wurde eine Lösung von KHMDS (3.26 g, 16.34 mmol, 2.20 Äquiv.) in wasserfreiem THF (50 mL) bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  zu einer Lösung von  $\alpha$ -Aminonitril **173** (1.62 g, 7.42 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (90 mL) getropft. Nach 10 min wurde eine Lösung von Benzylbromid **208** (4.27 g, 8.90 mmol, 1.20 Äquiv.) in wasserfreiem THF (20 mL) langsam zugegeben und die Mischung 2 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  sowie 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Drei dieser Ansätze wurden unmittelbar vor der extraktiven Aufarbeitung vereinigt. Die Mischung wurde mit EtOAc (300 mL) sowie einer  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (ges. aq., 300 mL) versetzt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit EtOAc ( $1 \times 150\text{ mL}$ ) extrahiert. Zu den vereinigten organischen Phasen wurden eine  $\text{NiCl}_2$ -Lösung (1% in  $\text{H}_2\text{O}$ , 150 mL) und nach kurzem Schütteln (Scheidetrichter, 30 s) eine  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (ges. aq., 150 mL) gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit einer  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Lösung (1% in  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $1 \times 200\text{ mL}$ ) sowie einer  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (ges. aq.,  $1 \times 200\text{ mL}$ ) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Alle Lösungsmittel und Waschlösungen wurden vor der Verwendung entgast (via Argonstrom im Ultraschallbad, 25 min), die Extraktionen wurden unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt und der Rotationsverdampfer mit Argon belüftet. Das auf dieser Stufe intermediär gebildete Imin ist oxidationsempfindlich. Die Qualität des eingesetzten KHMDS ist entscheidend. Es muss vollständig in wasserfreiem THF löslich sein.

Asymmetrische Transferhydrierung. Eine Lösung des erhaltenen Rohprodukts (Annahme  $n = 22.26\text{ mmol}$ , 1.00 Äquiv.) und  $\text{RuCl}(p\text{-Cymol})[(S,S)\text{-Ts-DPEN}]$  (595 mg, 935  $\mu\text{mol}$ , 4 mol%) in wasserfreiem, entgastem (via Argonstrom im Ultraschallbad, 25 min) DMF (125 mL) wurde im Eisbad auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Eine Mischung aus  $\text{HCO}_2\text{H}$  und  $\text{Et}_3\text{N}$  (kommerziell, 5:2, 22.5 mL) wurde über 45 min zugetropft während ein schwacher Argonstrom durch die Lösung geleitet wurde, um gebildetes  $\text{CO}_2$  zu entfernen. Es wurde über 3 h langsam auf Raumtemperatur erwärmt, das Durchleiten von Argon anschließend beendet und die Mischung 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde eine  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (ges. aq., 400 mL) zugegeben und mit EtOAc ( $3 \times 300\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Da HPLC-MS-

Untersuchungen einen kleinen Teil an TIPS-deblockiertem Produkt zeigten, wurde das Rohprodukt (noch im verbliebenen DMF gelöst) mit einem Überschuss an Imidazol (3.79 g, 55.67 mmol) sowie TIPSCl (6.44 g, 7.08 mL, 33.40 mmol) 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde eine NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 250 mL) zugegeben und mit EtOAc (3 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 40:1:2 → 20:1:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (7.64 g, 12.91 mmol, 58%) erhalten.

Bezüglich der analytischen Daten sei auf Kapitel 5.2.1 verwiesen. Der Enantiomerenüberschuss lag bei 95% ( $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ : +28.0,  $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>), HPLC-Chromatogramm siehe Kapitel 7.1).

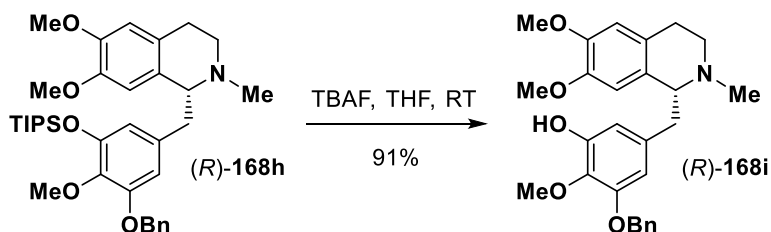
**(R)-1-(3-(Benzyloxy)-4-methoxy-5-((triisopropylsilyl)oxy)benzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (R)-168h**



Die Synthese erfolgte wie in Kapitel 5.2.1 beschrieben unter Verwendung von Tetrahydroisochinolin (*R*)-**226** (5.33 g, 9.01 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie Formaldehyd (37% in H<sub>2</sub>O, 15.42 g, 18.92 mL, 190.01 mmol, 21.09 Äquiv.) in MeOH (300 mL) unter ansonsten gleichen Bedingungen. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 60:1:1 → 30:1:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (5.08 g, 8.38 mmol, 93%) erhalten.

Bezüglich der analytischen Daten sei auf Kapitel 5.2.1 verwiesen ( $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ : -23.1,  $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).

**(R)-1-(5-(Benzyloxy)-3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (R)-168i**

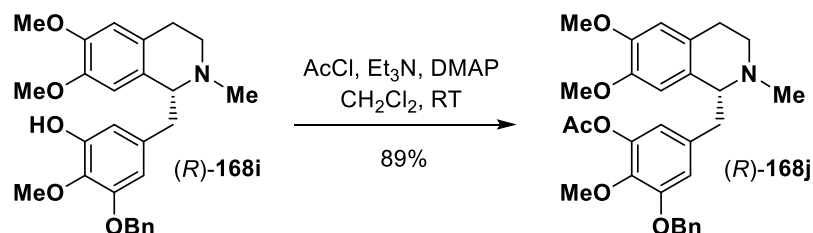


Die Synthese erfolgte wie in Kapitel 5.2.1 beschrieben unter Verwendung von Tetrahydroisochinolin (*R*)-**168h** (5.00 g, 8.25 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie TBAF ( $c = 1.00$  mol/L

in THF, 12.38 mL, 12.38 mmol, 1.50 Äquiv.) in wasserfreiem THF (110 mL) mit einer Reaktionszeit von 30 h. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 25:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (3.38 g, 7.52 mmol, 91%) erhalten.

Bezüglich der analytischen Daten sei auf Kapitel 5.2.1 verwiesen ( $[\alpha]_D^{22}$ : -59.1, c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**(R)-1-(3-Acetoxy-5-(benzyloxy)-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (R)-168j**



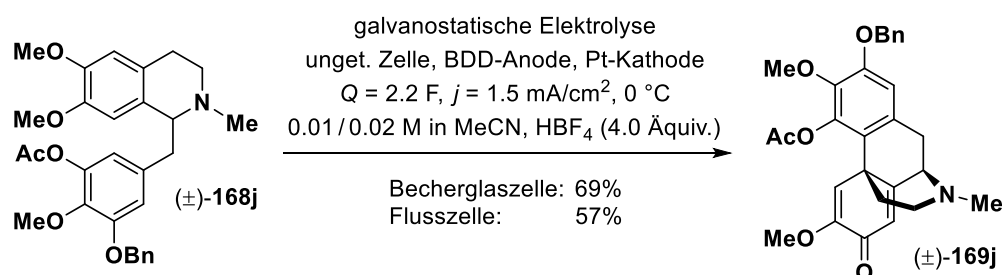
Die Synthese erfolgte wie in Kapitel 5.2.1 beschrieben unter Verwendung von Tetrahydroisochinolin (*R*)-**168i** (3.00 g, 6.67 mmol, 1.00 Äquiv.), DMAP (82 mg, 0.67 mmol, 0.10 Äquiv.), Et<sub>3</sub>N (0.89 g, 1.22 mL, 8.77 mmol, 1.31 Äquiv.) und AcCl (0.63 g, 0.57 mL, 8.03 mmol, 1.20 Äquiv.) in wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL) mit einer Reaktionszeit von 12 h. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 500:3 → 100:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (2.92 g, 5.94 mmol, 89%) erhalten.

Bezüglich der analytischen Daten sei auf Kapitel 5.2.1 verwiesen ( $[\alpha]_D^{22}$ : -53.9, c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

Elektrochemische Reaktionen

Alle elektrochemischen Reaktionen wurden gemäß den allgemeinen Vorschriften für Tabelle 10 und Tabelle 11 durchgeführt (siehe Tabellenunterschriften in Kapitel 3.2).

**(±)-2-(Benzyloxy)-3,6-dimethoxy-17-methyl-7-oxo-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-4-yl-acetat, (±)-169j**



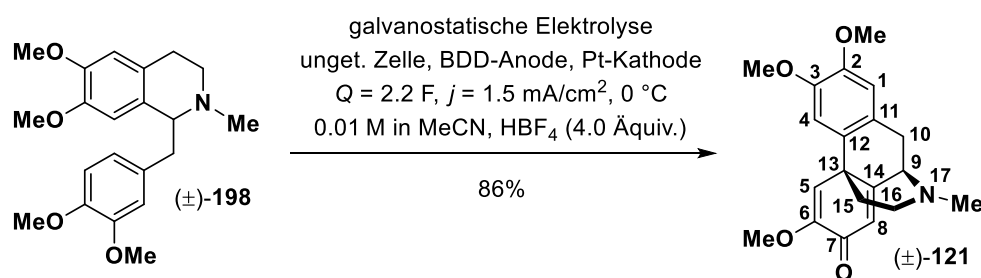
Batch-Elektrolyse. Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift für Tabelle 10 (Eintrag 2) unter Verwendung von Tetrahydroisochinolin (±)-**168j** (369 mg, 750 μmol,

1.00 Äquiv.) sowie  $\text{HBF}_4$  (48% in  $\text{H}_2\text{O}$ , 549 mg, 0.39 mL, 3.00 mmol, 4.00 Äquiv.) in MeCN (75 mL) bei 0 °C mit einer Stromdichte von 1.5 mA/cm<sup>2</sup> ( $Q = 2.2 \text{ F}$ ). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (EtOAc/Et<sub>3</sub>N 18:1 → 12:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (245 mg, 515 μmol, 69%) erhalten.

**Fluss-Elektrolyse.** Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift für Tabelle 11 (Eintrag 6) unter Verwendung von Tetrahydroisochinolin (±)-**168j** (315 mg, 0.64 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie  $\text{HBF}_4$  (48% in  $\text{H}_2\text{O}$ , 468 mg, 0.33 mL, 2.56 mmol, 4.00 Äquiv.) bei 0 °C (gekühlte Kathode und vorgekühlte Lösung, siehe Abbildung 13) mit einer Stromdichte von 1.5 mA/cm<sup>2</sup> ( $Q = 2.2 \text{ F}$ ,  $\nu = 0.254 \text{ mL/min}$ ). Die ersten 2 mL der Elektrolyselösung wurden verworfen und der Rest in einem abgedeckten Glasgefäß gesammelt. Ein Aliquot dieser Lösung (28.00 mL) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift extraktiv aufgearbeitet (siehe Tabelle 11). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (EtOAc/Et<sub>3</sub>N 18:1 → 12:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (153 mg, 322 μmol, 57%) erhalten.

Bezüglich der analytischen Daten sei auf Kapitel 5.2.1 verwiesen.

**(±)-2,3,6-Trimethoxy-17-methyl-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-7-on, (±)-121**



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift für Tabelle 10 (Eintrag 2) unter Verwendung von (±)-Laudanosin ((±)-**198**, 268 mg, 750 μmol, 1.00 Äquiv.) sowie  $\text{HBF}_4$  (48% in  $\text{H}_2\text{O}$ , 549 mg, 0.39 mL, 3.00 mmol, 4.00 Äquiv.) in MeCN (75 mL) bei 0 °C mit einer Stromdichte von 1.5 mA/cm<sup>2</sup> ( $Q = 2.2 \text{ F}$ ). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (EtOAc/Et<sub>3</sub>N 9:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (221 mg, 647 μmol, 86%) erhalten.

**Smb.:** 154.0–156.0 °C (EtOAc/Et<sub>3</sub>N 9:1), Lit.:<sup>[405]</sup> 158–160 °C (LM nicht angegeben).

**Rf:** 0.19 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Et<sub>3</sub>N 9:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 6.80 (s, 1H, H-4), 6.62 (s, 1H, H-1), 6.35 (s, 1H, H-5), 6.31 (s, 1H, H-8), 3.87 (s, 3H, C<sup>3</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, C<sup>2</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.68 (d,  $J = 6.1 \text{ Hz}$ , 1H, H-9), 3.33 (d,  $J = 17.8 \text{ Hz}$ , 1H, H<sub>a</sub>-10), 3.03 (ddd,  $J = 17.8, 6.1, 1.0 \text{ Hz}$ ,

$^1\text{H}$ ,  $\text{H}_b$ -10), 2.60–2.53 (m, 2H, H-16), 2.45 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.98–1.89 (m, 1H,  $\text{H}_a$ -15), 1.83 (dt,  $J = 10.6, 1.9 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_b$ -15).

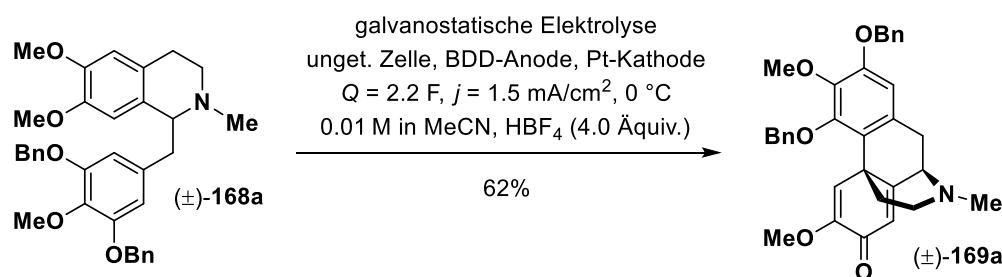
$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 181.0$  (C-7), 161.9 (C-14), 151.5 (C-6), 148.4 (C-2), 148.1 (C-3), 130.1 (C-12), 128.9 (C-11), 122.3 (C-8), 118.9 (C-5), 110.5 (C-1), 108.7 (C-4), 61.0 (C-9), 56.4 ( $\text{C}^3\text{-OCH}_3$ ), 56.0 ( $\text{C}^2\text{-OCH}_3$ ), 55.2 ( $\text{C}^6\text{-OCH}_3$ ), 45.8 (C-16), 42.4 (C-13), 41.9 ( $\text{NCH}_3$ ), 41.3 (C-15), 32.8 (C-10).

IR:  $\bar{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2934, 1666, 1641, 1619, 1515, 1285, 1263, 1245, 1006, 911, 727$ .

ESI-MS:  $m/z = 342.2$  (100%,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. 342.2).

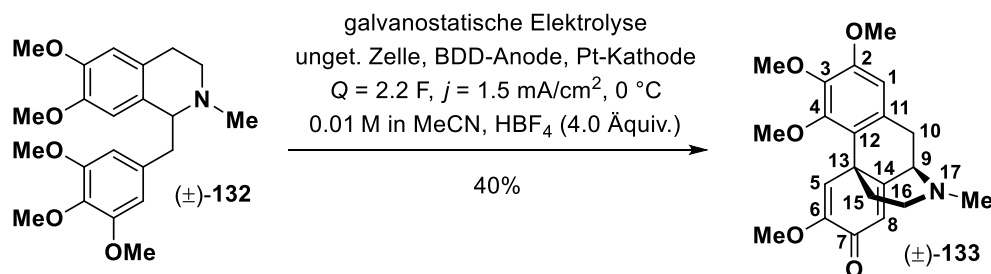
Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[133]</sup>

**(±)-2,4-Bis(benzyloxy)-3,6-dimethoxy-17-methyl-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-7-on,**  
**(±)-169a**



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift für Tabelle 10 (Eintrag 2) unter Verwendung von Tetrahydroisochinolin (±)-**168a** (405 mg, 750  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äquiv.) sowie  $\text{HBF}_4$  (48% in  $\text{H}_2\text{O}$ , 549 mg, 0.39 mL, 3.00 mmol, 4.00 Äquiv.) in MeCN (75 mL) bei  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  mit einer Stromdichte von  $1.5 \text{ mA/cm}^2$  ( $Q = 2.2 \text{ F}$ ). Flashchromatographische Reinigung an Kieselgel ( $\text{EtOAc}/\text{Et}_3\text{N}$  20:1) lieferte ein farbloses Öl, welches sehr langsam (über mehrere Wochen) kristallisierte. Die Titelverbindung wurde als farbloser Feststoff (244 mg, 466  $\mu\text{mol}$ , 62%) erhalten.

Bezüglich der analytischen Daten sei auf Kapitel 5.2.1 verwiesen.

**(±)-2,3,4,6-Tetramethoxy-17-methyl-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-7-on, (±)-133**

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift für Tabelle 10 (Eintrag 2) unter Verwendung von Tetrahydroisochinolin (±)-**132** (291 mg, 750  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äquiv.) sowie  $\text{HBF}_4$  (48% in  $\text{H}_2\text{O}$ , 549 mg, 0.39 mL, 3.00 mmol, 4.00 Äquiv.) in MeCN (75 mL) bei  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  mit einer Stromdichte von  $1.5 \text{ mA/cm}^2$  ( $Q = 2.2 F$ ). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (EtOAc/ $\text{Et}_3\text{N}$  12:1  $\rightarrow$  9:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (112 mg, 302  $\mu\text{mol}$ , 40%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.27 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/ $\text{Et}_3\text{N}$  9:1).

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta/\text{ppm} = 7.18$  (s, 1H, H-5), 6.40 (s, 1H, H-1), 6.26 (s, 1H, H-8), 3.93 (s, 3H,  $\text{C}^4\text{-OCH}_3$ ), 3.79 & 3.78 ( $\text{C}^2\text{-OCH}_3$ ,  $\text{C}^3\text{-OCH}_3$ ), 3.74 ( $\text{C}^6\text{-OCH}_3$ ), 3.64 (d,  $J = 5.7 \text{ Hz}$ , 1H, H-9), 3.26 (d,  $J = 17.8 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_a\text{-10}$ ), 2.95 (ddd,  $J = 17.8, 5.7, 1.2 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_b\text{-10}$ ), 2.58 (ddd,  $J = 12.6, 4.6, 1.9 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_a\text{-16}$ ), 2.47 (ddd,  $J = 12.6, 3.2 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_b\text{-16}$ ), 2.40 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.10 (ddd,  $J = 12.7, 3.2, 2.0 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_a\text{-15}$ ), 1.75 (td,  $J = 12.7, 4.6 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_b\text{-15}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta/\text{ppm} = 181.4$  (C-7), 161.6 (C-14), 152.4 (C-2), 152.1 (C-4), 150.9 (C-6), 141.4 (C-3), 132.4 (C-11), 123.4 (C-12), 122.2 (C-8), 121.0 (C-5), 106.5 (C-1), 61.0 ( $\text{C}^4\text{-OCH}_3$ ), 60.8 (C-9), 60.7 & 55.8 ( $\text{C}^2\text{-OCH}_3$ ,  $\text{C}^3\text{-OCH}_3$ ), 54.9 ( $\text{C}^6\text{-OCH}_3$ ), 46.7 (C-16), 43.2 (C-13), 41.6 ( $\text{NCH}_3$ ), 38.9 (C-15), 33.4 (C-10).

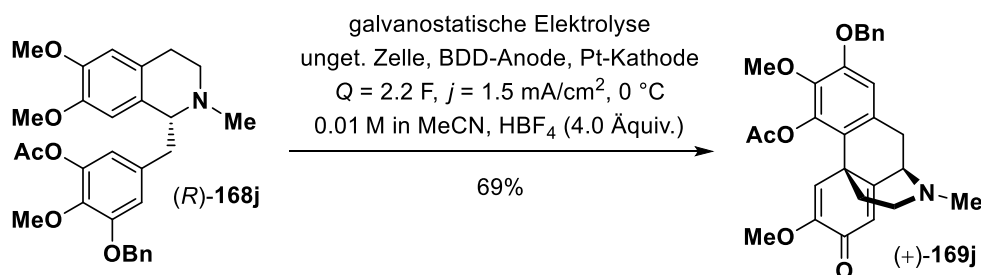
**IR**:  $\bar{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2935, 1669, 1643, 1615, 1175, 1113, 1025, 912, 726$ .

**ESI-MS**:  $m/z = 372.2$  (100%,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. 372.2).

**ESI-HRMS**: ber. für  $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_5]^+$ :  $m/z = 372.1805$ , gefunden:  $m/z = 372.1806$ .

Diese Verbindung ist literaturbekannt, es sind jedoch nur wenige analytische Daten verfügbar.<sup>[142, 148]</sup>

**(+)-2-(Benzyloxy)-3,6-dimethoxy-17-methyl-7-oxo-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-4-yl-acetat, (+)-169j**

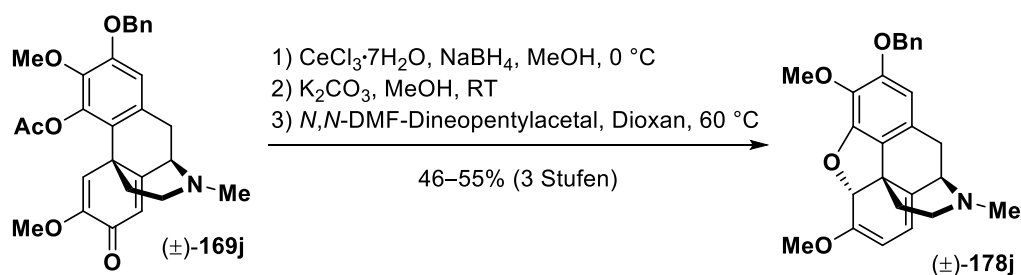


Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift für Tabelle 10 (Eintrag 2) unter Verwendung von Tetrahydroisochinolin (*R*)-**168j** (369 mg, 750  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äquiv.) sowie  $\text{HBF}_4$  (48% in  $\text{H}_2\text{O}$ , 549 mg, 0.39 mL, 3.00 mmol, 4.00 Äquiv.) in MeCN (75 mL) bei  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  mit einer Stromdichte von  $1.5 \text{ mA/cm}^2$  ( $Q = 2.2 F$ ). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (EtOAc/Et<sub>3</sub>N 18:1  $\rightarrow$  12:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (246 mg, 515  $\mu\text{mol}$ , 69%) erhalten.

Bezüglich der analytischen Daten sei auf Kapitel 5.2.1 verwiesen ( $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ : +36.4,  $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

Synthese von ( $\pm$ )-Oxycodon

**( $\pm$ )-2-(Benzyloxy)-3,6-dimethoxy-17-methyl-6,7,8,14-tetrahydro-4,5-epoxymorphinan, ( $\pm$ )-178j**



**Teil 1.** Eine Lösung von Morphinandienon ( $\pm$ )-**169j** (264 mg, 555  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äquiv.) in MeOH (15 mL) wurde mit  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (1.03 g, 2.76 mmol, 4.97 Äquiv.) versetzt und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Zu der auf  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  (Eisbad) gekühlten Mischung wurde portionsweise  $\text{NaBH}_4$  (105 mg, 2.78 mmol, 5.01 Äquiv.) gegeben. Es wurde 1 h bei dieser Temperatur gerührt, danach mit einer  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (10% in  $\text{H}_2\text{O}$ , 70 mL) vorsichtig gequench und mit EtOAc ( $1 \times 70 \text{ mL}$ ) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit einer  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (ges. aq., 150 mL) verdünnt (um pH 8–9 einzustellen) und erneut mit EtOAc ( $3 \times 100 \text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.



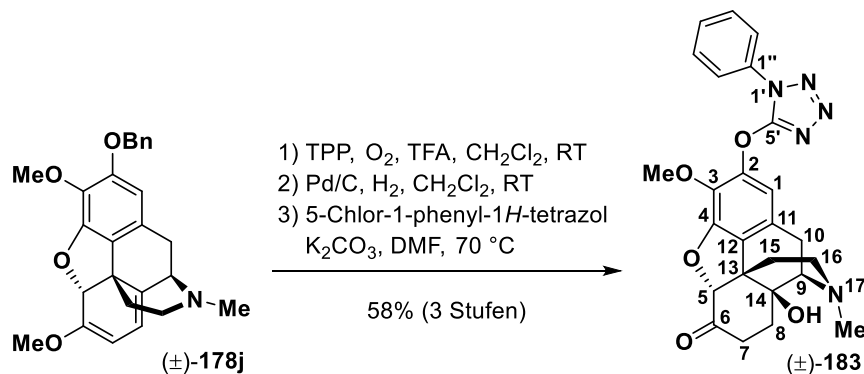
**Teil 2.** Eine Lösung des als farbloser Feststoff erhaltenen Rohprodukts (Annahme  $n = 555 \mu\text{mol}$ , 1.00 Äquiv.) in MeOH (10 mL) wurde mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (384 mg, 2.78 mmol, 5.01 Äquiv.) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde  $\text{H}_2\text{O}$  (150 mL) zugegeben und mit EtOAc ( $1 \times 100 \text{ mL}$ ) extrahiert. Die wässrige Phase wurde durch Zutropfen von  $\text{HCl}_{\text{aq}}$  (konz.) auf pH 8–9 eingestellt und erneut mit EtOAc ( $2 \times 100 \text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

**Teil 3.** Das erhaltene Rohprodukt (Annahme  $n = 555 \mu\text{mol}$ , 1.00 Äquiv.) wurde in wasserfreiem Dioxan (20 mL) gelöst, mit *N,N*-Dimethylformamiddineopentylacetal (643 mg, 0.77 mL, 2.78 mmol, 5.01 Äquiv.) versetzt und 22 h bei  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Die Mischung wurde mit einer  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung (10% in  $\text{H}_2\text{O}$ , 100 mL) verdünnt und mit EtOAc ( $3 \times 100 \text{ mL}$ ) extrahiert. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (EtOAc/ $\text{Et}_3\text{N}$  18:1  $\rightarrow$  12:1) wurde die Titelverbindung als gelber Feststoff (128 mg,  $307 \mu\text{mol}$ , 55% über 3 Stufen) erhalten.

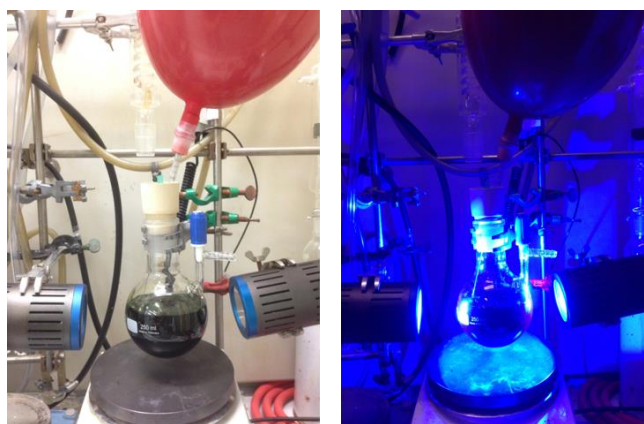
**Gramm-Ansatz.** Eine Lösung von Morphinandienon ( $\pm$ )-**169j** (1.30 g, 2.73 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeOH (100 mL) wurde mit  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (5.09 g, 13.66 mmol, 5.00 Äquiv.) versetzt und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Zu der auf  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  (Eisbad) gekühlten Mischung wurde portionsweise  $\text{NaBH}_4$  (516 mg, 13.64 mmol, 5.00 Äquiv.) gegeben. Es wurde 1 h bei dieser Temperatur gerührt, danach mit einer  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (10% in  $\text{H}_2\text{O}$ , 150 mL) vorsichtig gequench und mit EtOAc ( $1 \times 150 \text{ mL}$ ) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{NaHCO}_3$  gesättigt (um pH 8–9 einzustellen) und erneut mit EtOAc ( $2 \times 150 \text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Eine Lösung des als farbloser Feststoff erhaltenen Rohprodukts (Annahme  $n = 2.73 \text{ mmol}$ , 1.00 Äquiv.) in MeOH (50 mL) wurde mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.89 g, 13.68 mmol, 5.01 Äquiv.) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Aufgrund des noch unvollständigen Umsatzes (HPLC-MS) wurde weiteres  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.89 g, 13.68 mmol, 5.01 Äquiv.) zugegeben und erneut 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde  $\text{H}_2\text{O}$  (150 mL) zugegeben und mit EtOAc ( $1 \times 150 \text{ mL}$ ) extrahiert. Die wässrige Phase wurde durch Zutropfen von  $\text{HCl}_{\text{aq}}$  (konz.) auf pH 8–9 eingestellt und erneut mit EtOAc ( $2 \times 150 \text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt (farbloser Schaum, Annahme  $n = 2.73 \text{ mmol}$ , 1.00 Äquiv.) wurde in wasserfreiem Dioxan (75 mL) gelöst, mit *N,N*-Dimethylformamiddineopentylacetal (3.16 g, 3.80 mL, 13.66 mmol, 5.00 Äquiv.) versetzt und 22 h bei  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Die Mischung wurde mit einer  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung (10% in  $\text{H}_2\text{O}$ , 150 mL) verdünnt und mit EtOAc ( $3 \times 150 \text{ mL}$ ) extrahiert. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (EtOAc/ $\text{Et}_3\text{N}$  18:1  $\rightarrow$  12:1) wurde die Titelverbindung als gelber Feststoff (521 mg,  $1.25 \text{ mmol}$ , 46%) erhalten

Bezüglich der analytischen Daten sei auf Kapitel 5.2.1 verwiesen.

(±)-14-Hydroxy-3-methoxy-17-methyl-2-((1-phenyl-1*H*-tetrazol-5-yl)oxy)-4,5-epoxy-morphinan-6-on, (±)-183



**Teil 1.** Eine Lösung von (±)-178j (0.65 g, 1.56 mmol, 1.00 Äquiv.), Tetraphenylporphyrin (TPP, 48 mg, 78 µmol, 5 mol%) und TFA (0.71 g, 0.48 mL, 6.24 mmol, 4.00 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (165 mL) wurde mit zwei blauen LEDs (34 W, *Kessil*, λ ≈ 380–500 nm, Distanz zwischen Kolben–Lampen ca. 5–7 cm) bestrahlt während ein schwacher Sauerstoffstrom durchgeleitet wurde (via O<sub>2</sub>-Ballon, Abbildung 14). Alle 25 min wurde ein frischer O<sub>2</sub>-Ballon aufgesetzt und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (≈ 10 mL) zugegeben, um den Verlust des Lösungsmittels durch den Gasstrom auszugleichen.



**Abbildung 14:** Apparativer Aufbau für die [4+2]-Cycloaddition mit *in-situ* gebildetem <sup>1</sup>O<sub>2</sub>.

**Teil 2.** Nachdem ein vollständiger Umsatz erreicht war (in der Regel nach ca. 2 h, regelmäßige Kontrolle mittels HPLC-MS notwendig) wurde ein schwacher Argonstrom durch die Mischung geleitet, um verbliebenen Sauerstoff auszutreiben (10 min). Es wurde Pd/C (10% Pd, 332 mg, 0.31 mmol, 0.20 Äquiv.) zugegeben und die Mischung 60 h bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt. Es wurde über *Celite*<sup>®</sup> filtriert, das Filtrat mit einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 250 mL) versetzt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

**Teil 3.** Das erhaltene Rohprodukt (farbloser Feststoff, Annahme  $n = 1.56$  mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in wasserfreiem DMF (25 mL) gelöst, mit  $K_2CO_3$  (258 mg, 1.87 mmol, 1.20 Äquiv.) sowie 5-Chlor-1-phenyl-1*H*-tetrazol (323 mg, 1.79 mmol, 1.15 Äquiv.) versetzt und die Mischung 4 h bei 70 °C gerührt. Es wurden EtOAc (150 mL) und  $H_2O$  (150 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde durch Zugabe von  $NaHCO_3$  auf pH 8–9 eingestellt und mit EtOAc ( $2 \times 150$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ( ${}^cHex/EtOAc/Et_3N$  60:20:3  $\rightarrow$  40:20:3) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (416 mg, 0.87 mmol, 56% über 3 Stufen) erhalten.

**Smb.:** 202.0–204.0 °C ( ${}^cHex/EtOAc/Et_3N$ ).

**R<sub>f</sub>:** 0.26 ( $SiO_2$ ,  ${}^cHex/EtOAc/Et_3N$  20:20:3).

**${}^1H$ -NMR, COSY (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta/ppm = 7.83$ – $7.78$  (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.57–7.51 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.50–7.44 (m, 1H, H-4''), 6.74 (s, 1H, H-1), 4.68 (s, 1H, H-5), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.13 (d,  $J = 18.8$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-10), 3.02 (td,  $J = 14.5, 5.1$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-7), 2.86 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H, H-9), 2.59–2.40 (m, 3H, H<sub>b</sub>-10, H<sub>a</sub>-15, H<sub>a</sub>-16), 2.39 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.30 (dt,  $J = 14.5, 3.1$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-7), 2.20 (td,  $J = 11.7, 3.8$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-16), 1.88 (ddd,  $J = 13.4, 5.1, 3.1$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-8), 1.68–1.59 (m, 1H, H<sub>b</sub>-8), 1.57 (dd,  $J = 12.5, 3.0$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-15).

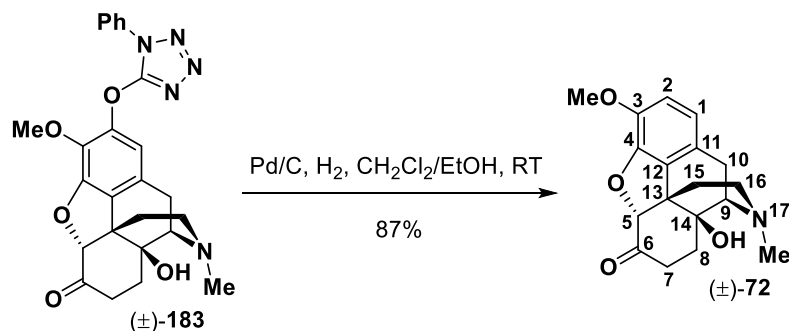
**${}^{13}C$ -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta/ppm = 207.9$  (C-6), 160.2 (C-5'), 146.9 (C-4), 145.6 (C-2), 134.9 (C-3), 133.3 (C-1''), 129.7 (2C, C-3'', C-5''), 129.4 (C-4''), 128.5 (C-12), 125.6 (C-11), 122.3 (2C, C-2'', C-6''), 112.2 (C-1), 91.2 (C-5), 70.2 (C-14), 64.3 (C-9), 60.3 (C<sup>3</sup>-OCH<sub>3</sub>), 49.8 (C-13), 45.1 (C-16), 42.8 (NCH<sub>3</sub>), 36.2 (C-7), 31.4 (C-8), 30.5 (C-15), 22.3 (C-10).

**IR:**  $\bar{\nu} [cm^{-1}] = 2934, 1727, 1542, 1498, 1444, 1434, 1073, 1024, 1003, 731$ .

**ESI-MS:**  $m/z = 476.2$  (100%,  $[M+H]^+$ , ber. 476.2), 498.2 (7%,  $[M+Na]^+$ , ber. 498.2).

**ESI-HRMS:** ber. für  $[C_{25}H_{26}N_5O_5]^+$ :  $m/z = 476.1928$ , gefunden:  $m/z = 476.1916$ .

Die Struktur von ( $\pm$ )-**183** wurde durch Kristallstrukturanalyse bestätigt (siehe Kapitel 7.2).

**(±)-14-Hydroxy-3-methoxy-17-methyl-4,5-epoxymorphinan-6-on, (±)-Oxycodon, (±)-72**

Eine Mischung aus (±)-**183** (330 mg, 694  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äquiv.) und Pd/C (10% Pd, 372 mg, 243  $\mu\text{mol}$ , 0.35 Äquiv.) in EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (130 mL, 2:1 V/V) wurde 19 h bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre (Autoklav, 30 bar) gerührt. Aufgrund unvollständigen Umsatzes (Kontrolle mittels HPLC-MS) wurde eine zweite Portion Pd/C (10% Pd, 37 mg, 35  $\mu\text{mol}$ , 0.05 Äquiv.) zugegeben und weitere 30 h (Raumtemperatur, 30 bar H<sub>2</sub>) gerührt. Es wurde über *Celite*<sup>®</sup> filtriert, das Filtrat mit einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 200 mL) versetzt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3  $\times$  150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 100:1  $\rightarrow$  70:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (191 mg, 606  $\mu\text{mol}$ , 87%) erhalten.

**Smb.:** 203.0–205.0°C (CHCl<sub>3</sub>/MeOH), Lit.:<sup>[105]</sup> 207.4–209.5 °C (CHCl<sub>3</sub>/MeOH).

**Rf:** 0.34 (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/MeOH 50:3).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 6.64 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, H-2), 6.58 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, H-1), 5.00 (br s, 1H, OH), 4.60 (s, 1H, H-5), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.10 (d,  $J$  = 18.6 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-10), 2.96 (td,  $J$  = 14.4, 5.1 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-7), 2.83 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 1H, H-9), 2.51 (dd,  $J$  = 18.6, 5.9 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-10), 2.45–2.31 (m, 2H, H<sub>a</sub>-15, H<sub>a</sub>-16), 2.35 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.22 (td,  $J$  = 14.4, 3.1 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-7), 2.10 (td,  $J$  = 11.4, 3.8 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-16), 1.81 (ddd,  $J$  = 13.4, 5.1, 3.1 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-8), 1.61–1.52 (m, 1H, H<sub>b</sub>-8), 1.52–1.45 (m, 1H, H<sub>b</sub>-15).

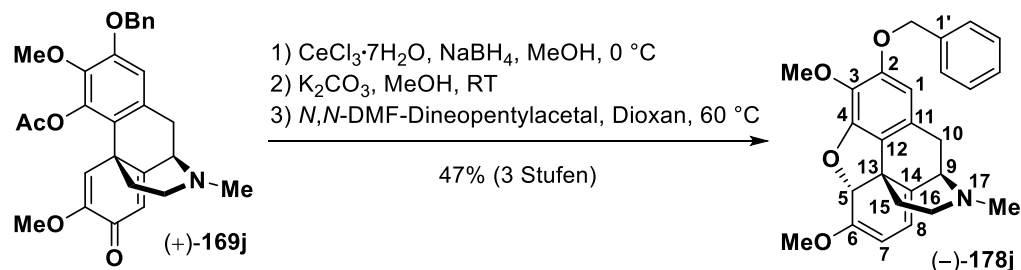
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 208.5 (C-6), 144.9 (C-4), 142.9 (C-3), 129.3 (C-12), 124.8 (C-11), 119.4 (C-1), 114.7 (C-2), 90.3 (C-5), 70.2 (C-14), 64.5 (C-9), 56.7 (OCH<sub>3</sub>), 50.1 (C-13), 45.2 (C-16), 42.6 (NCH<sub>3</sub>), 36.0 (C-7), 31.3 (C-8), 30.4 (C-15), 21.9 (C-10).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3385, 2930, 1725, 1501, 1438, 1273, 1113, 1040, 942, 730.

**ESI-MS:**  $m/z$  = 316.1 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 316.2).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 316.1543, gefunden:  $m/z$  = 316.1544.

Die Struktur von (±)-**72** wurde durch Kristallstrukturanalyse bestätigt (siehe Kapitel 7.2). Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[105]</sup>

Synthese von (-)-Oxycodon**(-)-2-(Benzyloxy)-3,6-dimethoxy-17-methyl-6,7,8,14-tetrahydro-4,5-epoxymorphinan, (-)-178j**

**Teil 1.** Eine Lösung von Morphinandienon ( $\pm$ )-**169j** (1.50 g, 3.15 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeOH (100 mL) wurde mit  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (5.87 g, 15.76 mmol, 5.00 Äquiv.) versetzt und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Zu der auf 0 °C (Eisbad) gekühlten Mischung wurde portionsweise  $\text{NaBH}_4$  (596 mg, 15.75 mmol, 5.00 Äquiv.) gegeben. Es wurde 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt, danach mit einer  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (10% in  $\text{H}_2\text{O}$ , 150 mL) vorsichtig gequench und mit EtOAc (1  $\times$  150 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde durch Zugabe von  $\text{NaHCO}_3$  auf pH 8–9 eingestellt und erneut mit EtOAc (2  $\times$  150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

**Teil 2.** Eine Lösung des als erhaltenen Rohprodukts (farbloser Feststoff, Annahme  $n = 3.15$  mmol, 1.00 Äquiv.) in MeOH (60 mL) wurde mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.18 g, 15.77 mmol, 5.01 Äquiv.) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Aufgrund unvollständigen Umsatzes (Kontrolle mittels HPLC-MS) wurde eine zweite Portion  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.18 g, 15.77 mmol, 5.01 Äquiv.) zugegeben und weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde  $\text{H}_2\text{O}$  (200 mL) zugesetzt und mit EtOAc (1  $\times$  200 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde durch Zutropfen von  $\text{HCl}_{\text{aq}}$  (konz.) auf pH 8–9 eingestellt und erneut mit EtOAc (2  $\times$  200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

**Teil 3.** Das erhaltene Rohprodukt (farbloser Feststoff, Annahme  $n = 3.15$  mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in wasserfreiem Dioxan (90 mL) gelöst, mit *N,N*-Dimethylformamid-dineopentylacetal (3.64 g, 4.39 mL, 15.73 mmol, 4.99 Äquiv.) versetzt und 20 h bei 60 °C gerührt. Die Mischung wurde mit einer  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung (10% in  $\text{H}_2\text{O}$ , 150 mL) verdünnt und mit EtOAc (3  $\times$  150 mL) extrahiert. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (EtOAc/ $\text{Et}_3\text{N}$  18:1  $\rightarrow$  12:1) wurde die Titelverbindung als gelber Feststoff (617 mg, 1.48 mmol, 47% über 3 Stufen) erhalten.

**Smb.:** 170.0–172.0 °C (EtOAc/ $\text{Et}_3\text{N}$ ).

**Rf:** 0.31 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/ $\text{Et}_3\text{N}$  9:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 7.44–7.40 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.38–7.33 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.32–7.27 (m, 1H, H-4'), 6.26 (s, 1H, H-1), 5.52 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-8), 5.27 (s, 1H, H-5), 5.08–4.99 (m, 3H, H-7, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.95 (s, 3H, C<sup>3</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.60 (s, 3H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-9), 3.22 (d, *J* = 18.1 Hz, H<sub>a</sub>-10), 2.79 (td, *J* = 12.6, 3.6 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-16), 2.65–2.54 (m, 2H, H<sub>b</sub>-10, H<sub>b</sub>-16), 2.43 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.18 (td, *J* = 12.6, 5.1 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-15), 1.71 (dd, *J* = 12.6, 2.0 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-15).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 152.5 (C-6), 152.1 (C-2), 148.2 (C-4), 137.5 (C-1'), 133.1 (C-3), 132.7 (C-14), 128.8 (C-11), 128.5 (2C, C-3', C-5'), 127.8 (C-4'), 127.3 (2C, C-2', C-6'), 126.9 (C-12), 111.0 (C-8), 105.4 (C-1), 96.1 (C-7), 89.7 (C-5), 71.7 (OCH<sub>2</sub>Ph), 60.8 & 60.7 (C<sup>3</sup>-OCH<sub>3</sub>, C-9), 55.0 (C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 46.1 (C-16), 45.3 (C-13), 42.5 (NCH<sub>3</sub>), 37.0 (C-15), 29.9 (C-10).

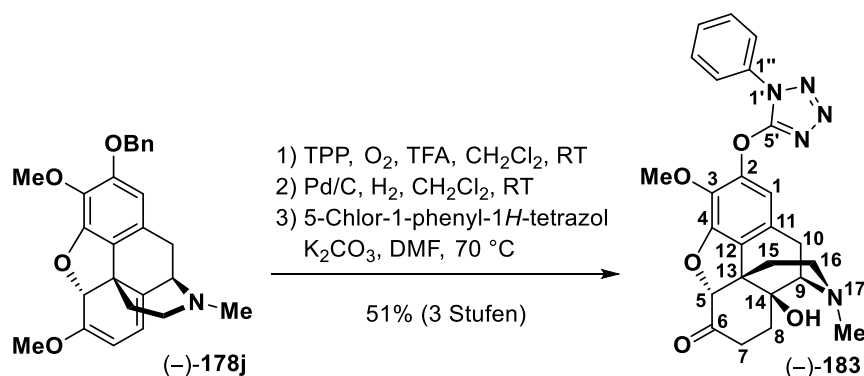
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2930, 1605, 1493, 1443, 1369, 1272, 1229, 1071, 1020, 728.

**ESI-MS:** *m/z* = 418.3 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 418.2).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 418.2013, gefunden: *m/z* = 418.2017.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** –182.0 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**(–)-14-Hydroxy-3-methoxy-17-methyl-2-((1-phenyl-1*H*-tetrazol-5-yl)oxy)-4,5-epoxy-morphinan-6-on, (–)-183**



Die Synthese erfolgte analog zur Darstellung von (±)-**183** unter Verwendung von (–)-**178j** (450 mg, 1.08 mmol, 1.00 Äquiv.), Tetraphenylporphyrin (TPP, 33 mg, 54 μmol, 5 mol%) und TFA (71 mg, 0.48 mL, 6.24 mmol, 4.00 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (110 mL). Für die folgenden Stufen wurden Pd/C (10% Pd, 230 mg, 0.22 mmol, 0.20 Äquiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (180 mg, 1.30 mmol, 1.20 Äquiv.), 5-Chlor-1-phenyl-1*H*-tetrazol (224 mg, 1.24 mmol, 1.15 Äquiv.) und wasserfreies DMF (20 mL) unter ansonsten gleichen Bedingungen eingesetzt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc/Et<sub>3</sub>N 60:20:3 → 40:20:3) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (262 mg, 0.55 mmol, 51% über 3 Stufen) erhalten.

**Smb.:** 201.5–203.0 °C (°Hex/EtOAc/Et<sub>3</sub>N).

**Rf:** 0.25 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc/Et<sub>3</sub>N 20:20:3).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 7.83–7.77 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.57–7.51 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.50–7.44 (m, 1H, H-4''), 6.73 (s, 1H, H-1), 4.68 (s, 1H, H-5), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.13 (d,  $J$  = 18.8 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-10), 3.01 (td,  $J$  = 14.5, 5.1 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-7), 2.86 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H, H-9), 2.59–2.40 (m, 3H, H<sub>b</sub>-10, H<sub>a</sub>-15, H<sub>a</sub>-16), 2.38 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.30 (dt,  $J$  = 14.5, 3.1 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-7), 2.19 (td,  $J$  = 11.7, 3.8 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-16), 1.88 (ddd,  $J$  = 13.4, 5.1, 3.1 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-8), 1.68–1.59 (m, 1H, H<sub>b</sub>-8), 1.56 (dd,  $J$  = 12.5, 3.1 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-15).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 207.9 (C-6), 160.1 (C-5'), 146.9 (C-4), 145.5 (C-2), 134.8 (C-3), 133.3 (C-1''), 129.7 (2C, C-3'', C-5''), 129.4 (C-4''), 128.5 (C-12), 125.6 (C-11), 122.3 (2C, C-2'', C-6''), 112.1 (C-1), 91.1 (C-5), 70.2 (C-14), 64.2 (C-9), 60.2 (C<sup>3</sup>-OCH<sub>3</sub>), 49.8 (C-13), 45.1 (C-16), 42.8 (NCH<sub>3</sub>), 36.2 (C-7), 31.4 (C-8), 30.4 (C-15), 22.3 (C-10).

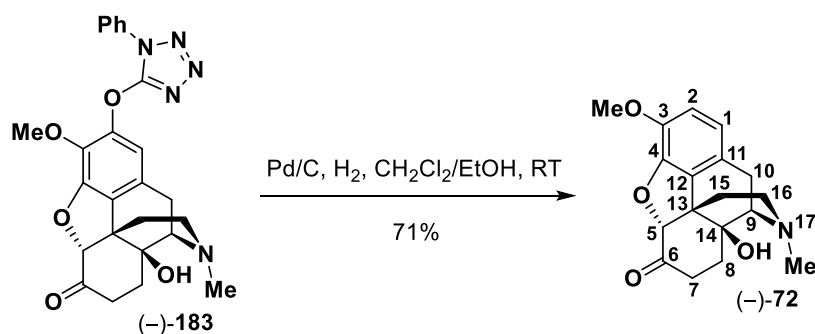
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2934, 1726, 1541, 1496, 1443, 1433, 1073, 1023, 1000, 728.

**ESI-MS:**  $m/z$  = 476.4 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 476.2), 498.2 (23%, [M+Na]<sup>+</sup>, ber. 498.2).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 476.1928, gefunden:  $m/z$  = 476.1933.

$[\alpha]_D^{21}$ : -143.0 ( $c$  = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**(-)-14-Hydroxy-3-methoxy-17-methyl-4,5-epoxymorphinan-6-on, (-)-Oxycodon, (-)-72**



Eine Mischung aus Triflat (-)-**183** (220 mg, 463  $\mu$ mol, 1.00 Äquiv.) und Pd/C (10% Pd, 172 mg, 162  $\mu$ mol, 0.35 Äquiv.) in EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (85 mL, 2:1 V/V) wurde 26 h bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre (Autoklav, 30 bar) gerührt. Aufgrund unvollständigen Umsatzes (Kontrolle mittels HPLC-MS) wurde eine zweite Portion Pd/C (10% Pd, 99 mg, 93  $\mu$ mol, 0.20 Äquiv.) zugegeben und weitere 60 h (Raumtemperatur, 30 bar H<sub>2</sub>) gerührt. Es wurde über *Celite*<sup>®</sup> filtriert, das Filtrat mit einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 150 mL) versetzt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3  $\times$  150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 100:1  $\rightarrow$  70:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (104 mg, 330  $\mu$ mol, 71%) erhalten.

**Smb.:** 203.5–205.0 °C (CHCl<sub>3</sub>/MeOH), Lit.:<sup>[105]</sup> 207.4–209.5 °C (CHCl<sub>3</sub>/MeOH).

**R<sub>f</sub>:** 0.34 (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/MeOH 50:3).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 6.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-2), 6.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-1), 4.98 (br s, 1H, OH), 4.60 (s, 1H, H-5), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.10 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-10), 2.96 (td, *J* = 14.4, 5.1 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-7), 2.83 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, H-9), 2.51 (dd, *J* = 18.6, 5.9 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-10), 2.45–2.31 (m, 2H, H<sub>a</sub>-15, H<sub>a</sub>-16), 2.35 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.22 (td, *J* = 14.4, 3.1 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-7), 2.11 (td, *J* = 11.4, 3.8 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-16), 1.82 (ddd, *J* = 13.4, 5.1, 3.1 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-8), 1.61–1.46 (m, 2H, H<sub>b</sub>-8, H<sub>b</sub>-15).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 208.5 (C-6), 144.9 (C-4), 142.8 (C-3), 129.3 (C-12), 124.8 (C-11), 119.4 (C-1), 114.8 (C-2), 90.3 (C-5), 70.3 (C-14), 64.5 (C-9), 56.7 (OCH<sub>3</sub>), 50.1 (C-13), 45.2 (C-16), 42.7 (NCH<sub>3</sub>), 36.0 (C-7), 31.3 (C-8), 30.4 (C-15), 21.9 (C-10).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3385, 2932, 1725, 1503, 1438, 1273, 1113, 1040, 941, 726.

**ESI-MS:** *m/z* = 316.2 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 316.2).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 316.1543, gefunden: *m/z* = 316.1539.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** –206.0 (c = 0.1, CHCl<sub>3</sub>), Lit.:<sup>[105]</sup> [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = –207 (c = 0.09, CHCl<sub>3</sub>); Lit.:<sup>[406]</sup> [α]<sub>D</sub> = –217 (c = 1.3, CHCl<sub>3</sub>).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[105]</sup>

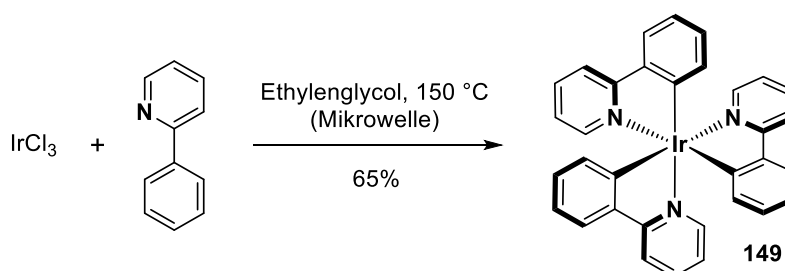


### 5.2.3 Vorschriften zu Kapitel 3.3

Die Synthese von 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (**191**) erfolgte wie in Kapitel 5.2.1 beschrieben. Für die Darstellung von ( $\pm$ )-Laudanosin (( $\pm$ )-**198**) und ( $\pm$ )-5'-Methoxylaudanosin (( $\pm$ )-**132**) sei auf Kapitel 5.2.2 verwiesen.

#### Darstellung von Katalysator, Bromiden und $\alpha$ -Aminonitril

#### *fac*-Tris[2-phenylpyridinato- $C^2,N$ ]iridium(III), *fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub>, **149**



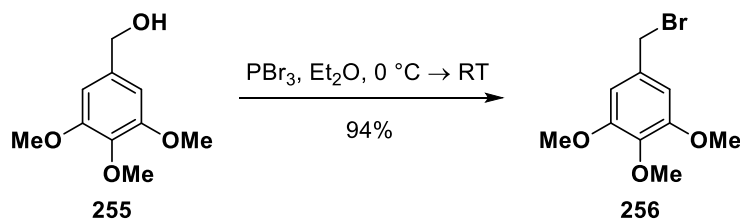
Die Synthese erfolgte unter Modifizierung einer Vorschrift nach Konno und Sasaki.<sup>[407]</sup> In einem 10 mL Mikrowellenröhrchen wurden IrCl<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O (24.7 mg, 70.0  $\mu$ mol, 1.00 Äquiv.), 2-Phenylpyridin (1.09 g, 7.00 mmol, 100.00 Äquiv.) und Ethyleneglycol (5.0 mL) unter Argonatmosphäre vereinigt. Das Röhrchen wurde mit einem Teflonseptum verschlossen und in der Mikrowelle bestrahlt ( $p_{\max} = 2$  bar,  $T = 150$  °C,  $P = 100$  W,  $t = 105$  s). Drei dieser Röhrchen wurden vereinigt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit H<sub>2</sub>O, EtOH sowie "Pentan gewaschen und im Feinvakuum getrocknet. Die Titelverbindung wurde als gelber Feststoff (89.7 mg, 137.0  $\mu$ mol, 65%) erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):**  $\delta$ /ppm = 7.92 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H), 7.70–7.63 (m, 6H), 7.59–7.54 (m, 3H), 6.95–6.86 (m, 6H), 6.82–6.72 (m, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):**  $\delta$ /ppm = 167.0 (3C, 3  $\times$  C<sub>q</sub>), 161.5 (3C, 3  $\times$  C<sub>q</sub>), 147.7 (3C, 3  $\times$  CH), 144.4 (3C, 3  $\times$  C<sub>q</sub>), 137.3 (3C, 3  $\times$  CH), 136.8 (3C, 3  $\times$  CH), 130.2 (3C, 3  $\times$  CH), 124.6 (3C, 3  $\times$  CH), 122.7 (3C, 3  $\times$  CH), 120.4 (3C, 3  $\times$  CH), 119.4 (3C, 3  $\times$  CH).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3036, 1599, 1580, 1471, 1413, 1261, 752, 733.

Die analytischen Daten stimmen denen aus der Literatur überein.<sup>[408]</sup>

**5-(Brommethyl)-1,2,3-trimethoxybenzen, 256**

Die Synthese erfolgte unter Modifizierung einer Vorschrift nach Oeveren et al.<sup>[409]</sup> Zu einer Lösung von (3,4,5-Trimethoxyphenyl)methanol (**255**, 4.96 g, 25.02 mmol, 1.00 Äquiv.) in wasserfreiem Et<sub>2</sub>O (42 mL) wurde bei 0 °C und unter Argonatmosphäre PBr<sub>3</sub> (2.71 g, 0.95 mL, 10.01 mmol, 0.40 Äquiv.) getropft. Die Mischung wurde 1 h bei 0 °C sowie 4 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf Eis (ca. 100 g) gegossen. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Eiswasser (1 × 100 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Titelverbindung wurde als farbloser Feststoff (6.15 g, 23.55 mmol, 94%) erhalten.

**Smb.:** 71.0–72.5 °C (Et<sub>2</sub>O), Lit.:<sup>[410]</sup> 72.3–73.4 °C (Et<sub>2</sub>O).

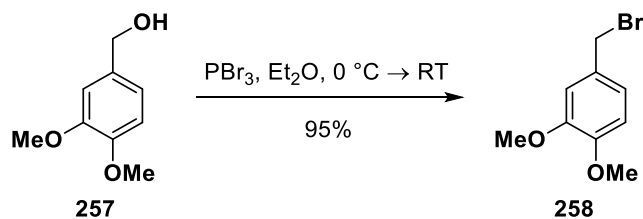
**R<sub>f</sub>:** 0.51 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc 3:1).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 6.61 (s, 2H, H-4, H-6), 4.45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Br), 3.86 (s, 6H, C<sup>1</sup>-OCH<sub>3</sub>, C<sup>3</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, C<sup>2</sup>-OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 153.4 (2C, C-1, C-3), 138.2 (C-2), 133.3 (C-5), 106.2 (2C, C-4, C-6), 60.9 (C<sup>2</sup>-OCH<sub>3</sub>), 56.2 (2C, C<sup>1</sup>-OCH<sub>3</sub>, C<sup>3</sup>-OCH<sub>3</sub>), 34.4 (CH<sub>2</sub>Br).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2962, 2939, 2838, 1591, 1506, 1460, 1421, 1335, 1242, 1153, 1130.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[410]</sup>

**4-(Brommethyl)-1,2-dimethoxybenzen, 258**

Die Synthese erfolgte analog zur Darstellung von **256** unter Verwendung von (3,4-Dimethoxyphenyl)methanol (**257**, 10.00 g, 59.46 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie PBr<sub>3</sub> (6.44 g, 2.23 mL, 23.79 mmol, 0.40 Äquiv.) in wasserfreiem Et<sub>2</sub>O (100 mL) unter ansonsten gleichen

Bedingungen. Die Titelverbindung wurde als farbloser Feststoff (13.05 g, 56.51 mmol, 95%) erhalten.

**Smb.:** 52.0–54.0 °C (Et<sub>2</sub>O), Lit.:<sup>[411]</sup> 52–53 °C (EtOH).

**R<sub>f</sub>:** 0.35 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc 7:1).

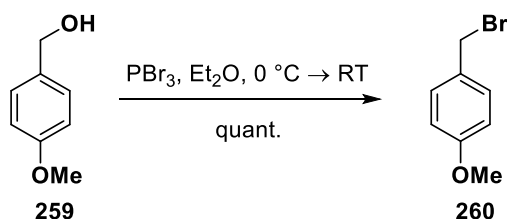
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 6.94 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H, H-5), 6.91 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-3), 6.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-6), 4.49 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Br), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 149.3 & 149.2 (C-1, C-2), 130.3 (C-4), 121.6 (C-5), 112.1 (C-3), 111.1 (C-6), 56.0 (2C, 2 × OCH<sub>3</sub>), 34.5 (CH<sub>2</sub>Br).

**IR:**  $\bar{\nu}$ [cm<sup>-1</sup>] = 2958, 2936, 2835, 1515, 1463, 1262, 1245, 1212, 1159, 1142.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[411]</sup>

#### 1-(Brommethyl)-4-methoxybenzen, **260**



Die Synthese erfolgte analog zur Darstellung von **256** unter Verwendung von (4-Methoxyphenyl)methanol (**259**, 3.45 g, 24.97 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie PBr<sub>3</sub> (2.71 g, 0.94 mL, 10.01 mmol, 0.40 Äquiv.) in wasserfreiem Et<sub>2</sub>O (42 mL) unter ansonsten gleichen Bedingungen. Die Titelverbindung wurde als farbloses Öl (5.02 g, 24.97 mmol, quant.) erhalten.

**R<sub>f</sub>:** 0.73 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc 7:1).

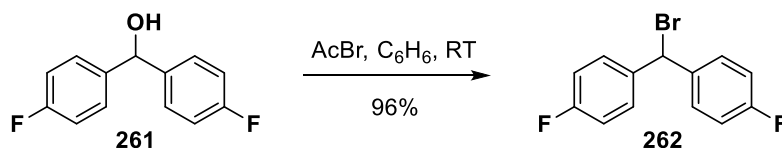
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 7.36–7.29 (m, 2H, H-2, H-6), 6.90–6.84 (m 2H, H-3, H-5), 4.51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Br), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 159.8 (C-4), 130.6 (C-1), 130.1 (2C, C-2, C-6), 114.3 (2C, C-3, C-5), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>Br).

**IR:**  $\bar{\nu}$ [cm<sup>-1</sup>] = 2836, 1609, 1513, 1463, 1303, 1252, 1230, 1175, 1033, 831.

**ESI-MS:** *m/z* = 121.0 (100%, [M–Br]<sup>+</sup>, ber. 121.1).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[412]</sup>

**4,4'-(Brommethylen)bis(fluorbenzen), 262**

Die Synthese erfolgte unter Modifizierung eines Verfahrens nach Brown et al.<sup>[413]</sup> Zu einer Lösung von Bis(4-fluorphenyl)methanol (**261**, 2.20 g, 10.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in wasserfreiem Benzol (40 mL) wurde unter Argonatmosphäre langsam AcBr (6.15 g, 3.73 mL, 50.02 mmol, 5.00 Äquiv.) getropft und die Mischung 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden Et<sub>2</sub>O (150 mL) und eiskalte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 75 mL) zugegeben. Nach erfolgter Phasentrennung wurde die organische Phase mit eiskalter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung. (ges. aq., 2 × 75 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Titelverbindung wurde als schwach gelbes Öl (2.73 g, 9.64 mmol, 96%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.73 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc 6:1).

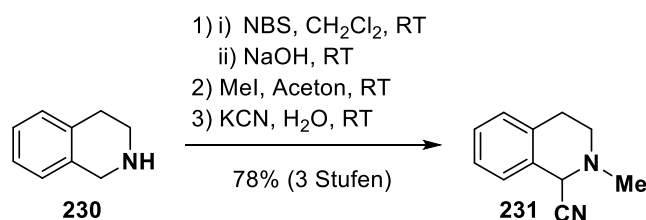
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 7.48–7.37 (m, 4H, H-3, H-5, H-3', H-5'), 7.09–6.98 (m, 4H, H-2, H-6, H-2', H-6'), 6.27 (s, 1H, CHBr).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 162.4 (d, *J* = 248.2 Hz, 2C, C-1, C-1'), 137.0 (d, *J* = 3.3 Hz, 2C, C-4, C-4'), 130.3 (d, *J* = 8.3 Hz, 4C, C-3, C-5, C-3', C-5'), 115.7 (d, *J* = 21.5 Hz, 4C, C-2, C-6, C-2', C-6'), 53.6 (CHBr).

**<sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = –114.6 (tt, *J* = 8.3, 5.2 Hz, C<sup>1</sup>-F, C<sup>1'</sup>-F).

**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1603, 1505, 1411, 1229, 1157, 1099, 1015, 855, 786, 727.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[414]</sup>

**2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril, 231**

**Teil 1.** Die Synthese von 3,4-Dihydroisochinolin erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift nach Shi et al.<sup>[415]</sup> Zu einer Lösung von 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (**230**, 10.50 g, 10.0 mL, 78.83 mmol, 1.00 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) wurde portionsweise NBS (15.43 g, 86.69 mmol, 1.10 Äquiv.) gegeben (Rückflusskühler notwendig, exotherme Reaktion) und die Mischung 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine NaOH-Lösung (30% in H<sub>2</sub>O, 50 mL) wurde langsam über 0.5 h zugetropft und die Mischung nach beendeter Zugabe 2.5 h bei Raumtemperatur

gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit H<sub>2</sub>O (2 × 100 mL) sowie HCl<sub>aq</sub> (c = 2 mol/L, 2 × 100 mL) gewaschen. Die sauren Waschlösungen wurden mit NaOH<sub>s</sub> auf pH 11 gebracht und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. 3,4-Dihydroisochinolin wurde als braunes Öl (9.74 g, 74.25 mmol, 94%) erhalten und ohne Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 8.38 (br s, 1H, H-1), 7.40–7.32 (m, 1H, H-Ar), 7.31–7.27 (m, 2H, 2 × H-Ar), 7.15 (d, J = 7.1 Hz, 1H, H-Ar), 3.83–3.72 (m, 2H, H-3), 2.81–2.72 (m, 2H, H-4). Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[201]</sup>

**Teil 2.** Die Synthese von 2-Methyl-3,4-dihydroisochinolin-2-iumiodid erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift nach Bunting et al.<sup>[416]</sup> Zu einer Lösung von 3,4-Dihydroisochinolin (9.74 g, 74.25 mmol, 1.00 Äquiv.) in Aceton (30 mL) wurde langsam MeI (31.60 g, 13.86 mL, 222.63 mmol, 3.00 Äquiv.) getropft (Rückflusskühler notwendig, exotherme Reaktion) und die Mischung 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Aceton und überschüssiges MeI wurden bei Normaldruck abdestilliert. Die Titelverbindung wurde als hochviskoses braunes Öl (20.27 g, 74.22 mmol, quant.) erhalten und ohne Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 9.81 (s, 1H, H-1), 7.94–7.90 (m, 1H, H-Ar), 7.62 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H, H-Ar), 7.39–7.28 (m, 2H, 2 × H-Ar), 4.08 (t, J = 8.2 Hz, 2H, H-3), 3.92 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.32 (t, J = 8.2 Hz, 2H, H-4). In der Literatur finden sich keine NMR-Daten zu dieser Verbindung.

**Teil 3.** Die Synthese von 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (**231**) erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift nach Orejarena et al.<sup>[202]</sup> 2-Methyl-3,4-dihydroisochinolin-2-iumiodid (20.27 g, 74.22 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in H<sub>2</sub>O (150 mL) gelöst und filtriert. Das Filtrat wurde portionsweise mit einer Lösung von KCN (9.66 g, 148.34 mmol, 2.00 Äquiv.) in Wasser (30 mL) versetzt und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 1 × 200 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Titelverbindung wurde als bräunlicher Feststoff (10.61 g, 61.60 mmol, 83%; 78% über 3 Stufen) erhalten.

**Smb.:** 72.5–74.0 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), Lit.:<sup>[417]</sup> 75.9 °C (<sup>n</sup>Hex/EtOAc).

**Rf:** 0.63 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc/Et<sub>3</sub>N 6:2:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 7.28–7.22 (m, 1H, H-6), 7.22–7.19 (m, 2H, H-7, H-8), 7.18–7.14 (m, 1H, H-5), 4.73 (s, 1H, H-1), 3.10–2.99 (m, 1H, H<sub>a</sub>-4), 2.93–2.86 (m, 1H, H<sub>a</sub>-3), 2.85–2.75 (m, 2H, H<sub>b</sub>-3, H<sub>b</sub>-4), 2.60 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 133.9 (C-4a), 129.6 (C-8a), 129.4 (C-5), 128.5 (C-6), 127.2 (C-8), 126.5 (C-7), 116.6 (CN), 56.9 (C-1), 48.4 (C-3), 43.7 (NCH<sub>3</sub>), 28.5 (C-4).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2945, 2806, 2220, 1470, 1454, 1371, 1295, 1177, 1100, 770, 744.

**ESI-MS:**  $m/z$  = 146.3 (100%, [M-CN]<sup>+</sup>, ber. 146.1), 173.3 (3%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 173.1).

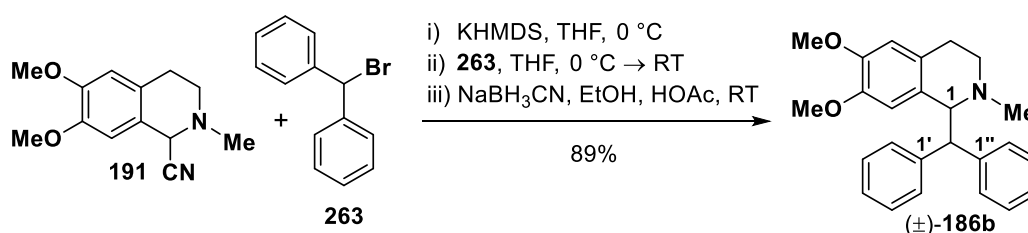
Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[417]</sup>

### Synthese der 1-Alkyl/Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline

#### Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 1-Alkyl/Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline.

Zu einer Lösung von  $\alpha$ -Aminonitril **191** (0.93 g, 4.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in wasserfreiem THF (46 mL) wurde bei 0 °C unter Argonatmosphäre zunächst eine Lösung von KHMDS (1.20 g, 6.02 mmol, 1.50 Äquiv.) in trockenem THF (20 mL) und nach 10 min eine Lösung des entsprechenden Bromids (4.40 mmol, 1.10 Äquiv.) in trockenem THF (15 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei 0 °C und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden Ethanol (21 mL), NaBH<sub>3</sub>CN (0.88 g, 14.00 mmol, 3.50 Äquiv.) sowie HOAc (konz., 1.26 mL, 22.03 mmol, 5.51 Äquiv.) zugesetzt und die Mischung 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 150 mL) zugegeben und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Rohprodukte wurden flashchromatographisch an Kieselgel (Laufmittelgemische aus <sup>c</sup>Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH) gereinigt.

#### (±)-1-Benzhydryl-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**186b**



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von (Brommethylendibenzol) (263, 1.09 g, 4.40 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 60:1:2) wurde die Titelverbindung als blassgelber Feststoff (1.33 g, 3.56 mmol, 89%) erhalten. Das Produkt lag als Gemisch zweier Rotamere (A/B ≈ 1:1) vor, welche sich nur in ausgewählten Signalen im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum unterscheiden ließen. Eine genaue Quantifizierung sowie eine vollständige Signalzuordnung waren daher nicht möglich.

**Smb.:** 149.0–151.0 °C (<sup>c</sup>Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH), Lit.:<sup>[418]</sup> 153.0–154.0 °C (<sup>i</sup>PrOH).

**R<sub>f</sub>:** 0.32 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 20:1:1).

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm}$  = 7.40–7.29 (m, 4H,  $4 \times \text{H-Ph}$ ), 7.23–7.09 (m, 4H,  $4 \times \text{H-Ph}$ ), 7.08–7.04 (m, 2H,  $2 \times \text{H-Ph}$ ), 6.55 (s, 1H, H-5), 5.54 (s, 1H, H-8), 4.24–4.13 (m, 2H, H-1,  $\text{CHPh}_2$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{C}^6\text{-OCH}_3$ ), 3.26 (s, 3H,  $\text{C}^7\text{-OCH}_3$ ), 3.30–3.19 (m, 1H,  $\text{H}_a\text{-3}$ ), 2.94–2.82 (m, 1H,  $\text{H}_a\text{-4}$ ), 2.74–2.66 (m, 1H,  $\text{H}_b\text{-3}$ ), 2.47 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.46–2.39 (m, 1H,  $\text{H}_b\text{-4}$ ).

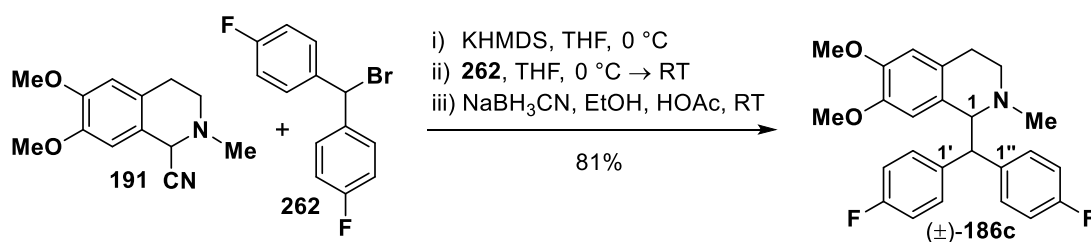
**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm}$  = 147.3 (2C, C-6, beide Rotamere), 145.4 (2C, C-7, beide Rotamere), 143.5 (2C, C-1', C-1'', ein Rotamer), 143.4 (2C, C-1', C-1'', anderes Rotamer), 129.8 (4C, C-2', C-6', C-2'', C-6''; ein Rotamer), 128.5 (4C, C-2', C-6', C-2'', C-6''; anderes Rotamer), 128.32 (4C, C-3', C-5', C-3'', C-5''; ein Rotamer), 128.30 (4C, C-3', C-5', C-3'', C-5''; anderes Rotamer), 127.2 (2C, C-8a, beide Rotamere), 126.3 (2C, C-4', C-4''; ein Rotamer), 126.13 (2C, C-4', C-4''; anderes Rotamer), 126.11 (2C, C-4a, beide Rotamere), 112.7 (2C, C-8, beide Rotamere), 111.0 (2C, C-5, beide Rotamere), 66.0 (2C, C-1, beide Rotamere), 58.5 (2C,  $\text{CHPh}_2$ , beide Rotamere), 55.7 (2C,  $\text{C}^6\text{-OCH}_3$ , beide Rotamere), 55.2 (2C,  $\text{C}^7\text{-OCH}_3$ , beide Rotamere), 44.0 (2C, C-3, beide Rotamere), 41.9 (2C,  $\text{NCH}_3$ , beide Rotamere), 22.4 (2C, C-4, beide Rotamere).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2935, 2910, 2834, 1514, 1465, 1451, 1256, 1228, 1122, 1102, 702.

**ESI-MS:**  $m/z$  = 374.3 (100%,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. 374.2).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[418]</sup>

**(±)-1-(Bis(4-fluorphenyl)methyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,**  
**(±)-186c**



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von 4,4'-(Brommethylene)bis(fluorbenzen) (**262**, 1.25 g, 4.42 mmol, 1.11 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}/\text{Et}_2\text{NH}$  60:1:2) wurde die Titelverbindung als blassgelber Feststoff (1.37 g, 3.35 mmol, 84%) erhalten. Das Produkt lag als Gemisch zweier Rotamere ( $\text{A/B} \approx 1:1$ ) vor, welche sich nur in ausgewählten Signalen in den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren unterscheiden ließen. Eine genaue Quantifizierung sowie eine vollständige Signalzuordnung waren daher nicht möglich.

**Smb.:** 146.0–147.0 °C ( $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}/\text{Et}_2\text{NH}$ ).

**R<sub>f</sub>:** 0.27 ( $\text{SiO}_2$ ,  $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}/\text{Et}_2\text{NH}$  20:1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 7.31–7.24 (m, 4H, H-2', H-6', H-2'', H-6'', ein Rotamer), 7.05–6.93 (m, 8H, H-2', H-6', H-2'', H-6'', anderes Rotamer & H-3', H-5', H-3'', H-5'', ein Rotamer), 6.92–6.84 (m, 4H, H-3', H-5', H-3'', H-5'', anderes Rotamer), 6.54 (s, 2H, H-5, beide Rotamere), 5.53 (s, 2H, H-8, beide Rotamere), 4.19 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H, CHAr<sub>2</sub>, beide Rotamere), 4.04 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H, H-1, beide Rotamere), 3.84 (s, 6H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>, beide Rotamere), 3.34 (s, 6H, C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>, beide Rotamere), 3.17 (ddd, *J* = 13.8, 11.1, 5.8 Hz, 2H, H<sub>a</sub>-3, beide Rotamere), 2.85 (ddd, *J* = 17.3, 11.1, 6.7 Hz, 2H, H<sub>a</sub>-4, beide Rotamere), 2.73–2.64 (m, 2H, H<sub>b</sub>-3, beide Rotamere), 2.44 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>, beide Rotamere), 2.46–2.36 (m, 2H, H<sub>b</sub>-4, beide Rotamere).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 161.6 (d, *J* = 245.2 Hz, 2C, C-4', C-4'', ein Rotamer), 161.4 (d, *J* = 244.4 Hz, 2C, C-4', C-4'', anderes Rotamer), 147.5 (2C, C-6, beide Rotamere), 145.7 (2C, C-7, beide Rotamere), 139.1 (d, *J* = 3.1 Hz, 2C, C-1', C-1'', ein Rotamer), 138.8 (d, *J* = 3.2 Hz, 2C, C-1', C-1'', anderes Rotamer), 131.1 (d, *J* = 7.9 Hz, 4C, C-2', C-6', C-2'', C-6'', ein Rotamer), 129.8 (d, *J* = 7.5 Hz, 4C, C-2', C-6', C-2'', C-6'', anderes Rotamer), 126.6 (2C, C-8a, beide Rotamere), 126.3 (2C, C-5a, beide Rotamere), 115.2 (d, *J* = 21.2 Hz, 4C, C-3', C-5', C-3'', C-5'', ein Rotamer), 115.1 (d, *J* = 20.9 Hz, 4C, C-3', C-5', C-3'', C-5'', anderes Rotamer), 112.6 (2C, C-8, beide Rotamere), 111.2 (2C, C-5, beide Rotamere), 66.4 (2C, C-1, beide Rotamere), 56.8 (2C, CHAr<sub>2</sub>, beide Rotamere), 55.8 (2C, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>, beide Rotamere), 55.3 (2C, C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>, beide Rotamere), 44.2 (2C, C-3, beide Rotamere), 42.0 (2C, NCH<sub>3</sub>, beide Rotamere), 22.4 (2C, C-4, beide Rotamere).

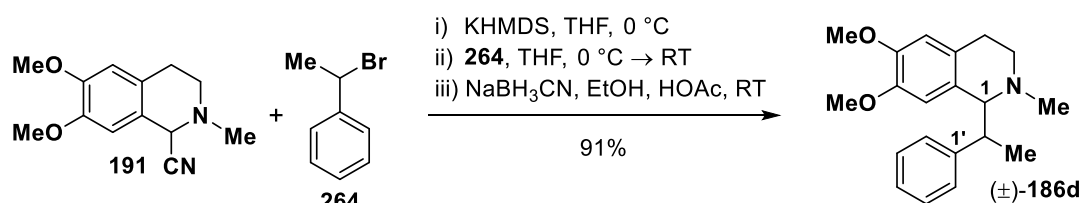
**<sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = -118.0 (tt, *J* = 8.4, 5.4 Hz, C<sup>4'</sup>-F, C<sup>4''</sup>-F, ein Rotamer), -118.3 (tt, *J* = 8.8, 5.3 Hz, C<sup>4'</sup>-F, C<sup>4''</sup>-F, anderes Rotamer).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2936, 2910, 1603, 1507, 1465, 1255, 1223, 1158, 1121, 1101, 732, 825.

**ESI-MS:** *m/z* = 410.3 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 410.2).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>F<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 410.1932, gefunden: *m/z* = 410.1938.

**(±)-6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-(1-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-186d**



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von (1-Bromomethyl)benzen (**264**, 0.81 g, 4.38 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 60:1:2) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl



(1.14 g, 3.65 mmol, 91%) erhalten. Das Produkt lag als Gemisch zweier Diastereomere ( $A/B \approx 1.13:1.00$ ) vor, welche sich in den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren unterscheiden ließen.

**Rf:** 0.26 ( $\text{SiO}_2$ ,  $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}/\text{Et}_2\text{NH}$  60:1:2).

**$^1\text{H}$ -NMR, COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** Diastereomer **A**,  $\delta/\text{ppm} = 7.34\text{--}7.28$  (m, 2H, H-3', H-5'), 7.27–7.14 (m, 3H, H-2', H-4', H-6'), 6.55 (s, 1H, H-5), 5.84 (s, 1H, H-8), 3.84 (s, 3H,  $\text{C}^6\text{-OCH}_3$ ), 3.70 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H, H-1), 3.48 (s, 3H,  $\text{C}^7\text{-OCH}_3$ ), 3.33–3.25 (m, 1H,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 3.03 (dt,  $J = 11.2, 4.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_a\text{-3}$ ), 2.94–2.70 (m, 1H,  $\text{H}_a\text{-4}$ ), 2.61 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.60–2.41 (m, 2H,  $\text{H}_b\text{-3}, \text{H}_b\text{-4}$ ), 1.09 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{PhCHCH}_3$ ); Diastereomer **B**,  $\delta/\text{ppm} = 7.27\text{--}7.14$  (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.07–7.03 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.51 (s, 1H, H-5), 5.53 (s, 1H, H-8), 3.81 (s, 3H,  $\text{C}^6\text{-OCH}_3$ ), 3.40 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H, H-1), 3.31 (s, 3H,  $\text{C}^7\text{-OCH}_3$ ), 3.33–3.25 (m, 1H,  $\text{H}_a\text{-3}$ ), 2.94–2.70 (m, 3H,  $\text{PhCHCH}_3$ ,  $\text{H}_b\text{-3}, \text{H}_a\text{-4}$ ), 2.60–2.41 (m, 1H,  $\text{H}_b\text{-4}$ ), 2.40 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.41 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{PhCHCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** Diastereomer **A**,  $\delta/\text{ppm} = 147.0$  (C-6), 146.0 (C-7), 145.1 (C-1'), 128.7 (C-4a), 128.5 (2C, C-2', C-6'), 128.2 (2C, C-3', C-5'), 127.3 (C-8a), 126.0 (C-4'), 110.9 (C-8), 110.7 (C-5), 70.9 (C-1), 55.8 ( $\text{C}^6\text{-OCH}_3$ ), 55.3 ( $\text{C}^7\text{-OCH}_3$ ), 50.7 (C-3), 44.8 ( $\text{NCH}_3$ ), 43.8 ( $\text{PhCHCH}_3$ ), 28.4 (C-4), 14.4 ( $\text{PhCHCH}_3$ ); Diastereomer **B**,  $\delta/\text{ppm} = 147.0$  (C-6), 145.9 (C-1'), 145.6 (C-7), 128.9 (2C, C-2', C-6'), 128.2 (2C, C-3', C-5'), 128.1 (C-8a), 126.2 (C-4'), 125.8 (C-4a), 112.4 (C-8), 110.8 (C-5), 69.3 (C-1), 55.7 ( $\text{C}^6\text{-OCH}_3$ ), 55.2 ( $\text{C}^7\text{-OCH}_3$ ), 46.8 ( $\text{PhCHCH}_3$ ), 45.3 (C-3), 42.7 ( $\text{NCH}_3$ ), 23.0 (C-4), 18.8 ( $\text{PhCHCH}_3$ ).

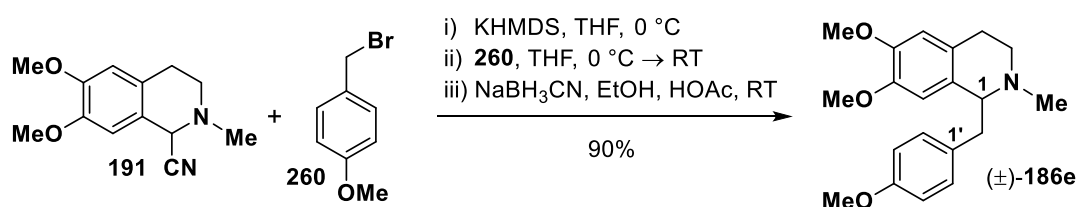
**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2934, 2904, 2833, 2792, 1514, 1451, 1259, 1226, 1195, 1125, 701.

**ESI-MS:**  $m/z = 312.2$  (100%,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. 312.2).

**ESI-HRMS:** ber. für  $[\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_2]^+$ :  $m/z = 312.1964$ , gefunden:  $m/z = 312.1963$ .

Die Verbindung ist zwar in der Literatur beschrieben, jedoch bisher weder NMR-spektroskopisch noch massenspektrometrisch charakterisiert worden.<sup>[419]</sup>

**(±)-6,7-Dimethoxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-186e**



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von 1-(Brommethyl)-4-methoxybenzen (**260**, 0.88 g, 4.38 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flash-chromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}/\text{Et}_2\text{NH}$  20:1:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (1.18 g, 3.60 mmol, 90%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.19 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 20:1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 7.04–6.98 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.83–6.77 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.55 (s, 1H, H-5), 6.00 (s, 1H, H-8), 3.83 (s, 3H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H C<sup>4'</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.66 (dd, *J* = 7.9, 5.1 Hz, 1H, H-1), 3.55 (s, 3H, C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.23–3.08 (m, 2H, H<sub>a</sub>-3, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.90–2.70 (m, 3H, H<sub>b</sub>-3, H<sub>a</sub>-4, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.64–2.49 (m, 1H, H<sub>b</sub>-4), 2.53 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 158.0 (C-4'), 147.3 (C-6), 146.3 (C-7), 132.1 (C-1'), 130.8 (2C, C-2', C-6'), 129.4 (C-8a), 126.0 (C-4a), 113.6 (2C, C-3', C-5'), 111.2 (C-5), 111.1 (C-8), 65.0 (C-1), 46.9 (C-3), 42.8 (NCH<sub>3</sub>), 40.5 (CH<sub>2</sub>Ar), 25.6 (C-4).

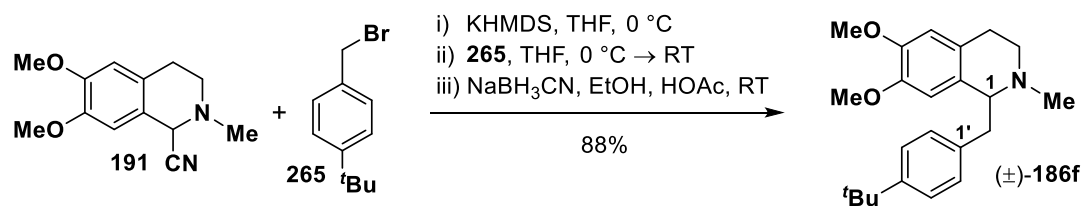
**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2935, 2834, 2795, 1611, 1511, 1464, 1247, 1227, 1101, 1035.

**ESI-MS**: *m/z* = 328.2 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 328.2).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[420]</sup>

**(±)-1-(4-(*Tert*-butyl)benzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,**

**(±)-168f**



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von 1-(Brommethyl)-4-(*tert*-butyl)benzen (**265**, 1.00 g, 4.40 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 60:1:2) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (1.24 g, 3.51 mmol, 88%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.33 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 20:1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 7.32–7.27 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.06–7.01 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.56 (s, 1H, H-5), 5.84 (s, 1H, H-8), 3.83 (s, 3H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.72 (dd, *J* = 8.8, 4.8 Hz, 1H, H-1), 3.43 (s, 3H, C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.27–3.17 (m, 2H, H<sub>a</sub>-3, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.94–2.76 (m, 2H, H<sub>b</sub>-3, H<sub>a</sub>-4), 2.73 (dd, *J* = 13.4, 8.8 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.67–2.58 (m, 1H, H<sub>b</sub>-4), 2.56 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

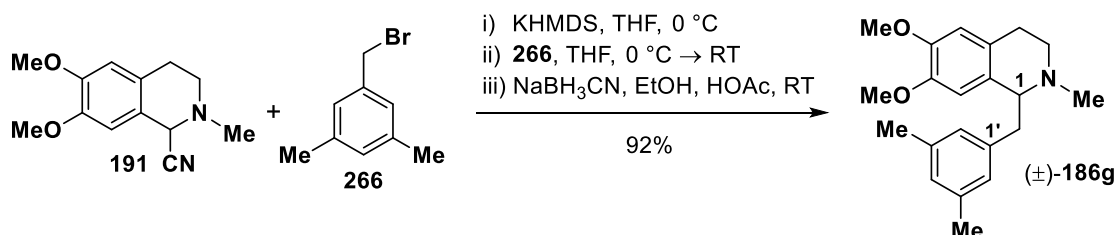
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 148.8 (C-4'), 147.2 (C-6), 146.0 (C-7), 137.1 (C-1'), 129.6 (2C, C-2', C-6'), 129.3 (C-8a), 125.6 (C-4a), 125.2 (2C, C-3', C-5'), 111.2 (C-8), 111.1 (C-5), 64.9 (C-1), 55.8 (C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.3 (C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 46.6 (C-3), 42.7 (NCH<sub>3</sub>), 40.6 (CH<sub>2</sub>Ar), 34.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.5 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.5 (C-4).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2952, 2906, 2866, 2833, 1514, 1464, 1256, 1227, 1140, 1103, 1018.

**ESI-MS:**  $m/z$  = 354.3 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 354.2).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 354.2433, gefunden:  $m/z$  = 354.2433.

**(±)-1-(3,5-Dimethylbenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  
(±)-186g**



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von 1-(Bromomethyl)-3,5-dimethylbenzen (**266**, 0.88 g, 4.42 mmol, 1.11 Äquiv.). Nach flash-chromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 20:1:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (1.20 g, 3.69 mmol, 92%) erhalten.

**R<sub>f</sub>:** 0.22 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 40:1:1).

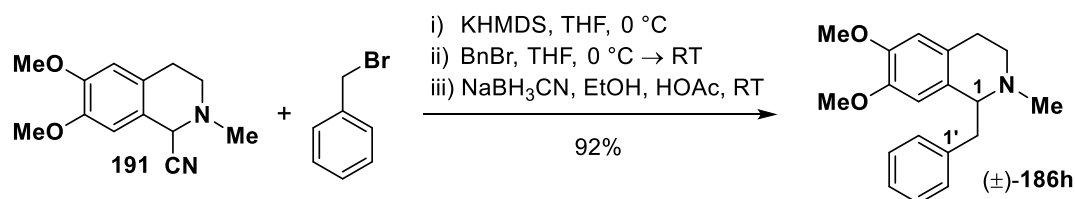
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 6.84 (s, 1H, H-4'), 6.75 (s, 2H, H-2', H-6'), 6.57 (s, 1H, H-5), 5.98 (s, 1H, H-8), 3.84 (s, 3H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.71 (dd,  $J$  = 8.3, 5.0 Hz, 1H, H-1), 3.52 (s, 3H, C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.24–3.11 (m, 2H, H<sub>a</sub>-3, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.92–2.82 (m, 1H, H<sub>a</sub>-4), 2.81–2.73 (m, 1H, H<sub>b</sub>-3), 2.73–2.58 (m, 2H, H<sub>b</sub>-4, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.55 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.27 (s, 6H, C<sup>3'</sup>-CH<sub>3</sub>, C<sup>5'</sup>-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 147.3 (C-6), 146.3 (C-7), 140.2 (C-1'), 137.7 (2C, C-3', C-5'), 129.7 (C-8a), 127.7 (3C, C-2', C-4', C-6'), 125.7 (C-5a), 111.2 (2C, C-5, C-8), 65.0 (C-1), 55.8 (C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.4 (C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 46.8 (C-3), 42.8 (NCH<sub>3</sub>), 41.3 (CH<sub>2</sub>Ar), 25.6 (C-4), 21.4 (2C, 2 × CH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2934, 2833, 2796, 1606, 1514, 1464, 1255, 1227, 1139, 1103.

**ESI-MS:**  $m/z$  = 326.3 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 326.2).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 326.2120, gefunden:  $m/z$  = 326.2114.

**(±)-1-Benzyl-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-186h**

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von Benzylbromid (0.75 g, 0.52 mL, 4.38 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 60:1:2) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (1.09 g, 3.67 mmol, 92%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.16 (SiO<sub>2</sub>, °Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 60:1:2).

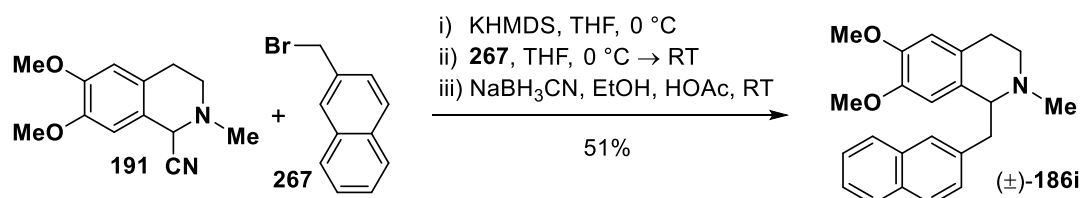
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 7.29–7.23 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.22–7.16 (m, 1H, H-4'), 7.13–7.08 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.56 (s, 1H, H-5), 5.94 (s, 1H, H-8), 3.83 (s, 3H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.73 (dd, *J* = 8.1, 5.0 Hz, 1H, H-1), 3.50 (s, 3H, C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.25–3.15 (m, 2H, H<sub>a</sub>-3, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ph), 2.90–2.73 (m, 3H, H<sub>b</sub>-3, H<sub>a</sub>-4, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ph), 2.60 (dt, *J* = 15.9, 4.4 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 2.54 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 147.3 (C-6), 146.3 (C-7), 140.2 (C-1'), 130.0 (2C, C-2', C-6'), 129.4 (C-8a), 128.3 (2C, C-3', C-5'), 126.0 (C-4'), 125.9 (C-4a), 111.2 (C-5), 111.1 (C-8), 65.0 (C-1), 55.8 (C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.5 (C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 46.9 (C-3), 42.8 (NCH<sub>3</sub>), 41.3 (CH<sub>2</sub>Ph), 25.6 (C-4).

**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2934, 2833, 2796, 1514, 1464, 1452, 1256, 1227, 1139, 1103.

**ESI-MS**: *m/z* = 298.2 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 298.2).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[421]</sup>

**(±)-6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-(naphthalen-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-186i**

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von 2-(Brommethyl)naphthalen (**267**, 0.97 g, 4.39 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 60:1:1 → 30:1:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (0.71 g, 2.04 mmol, 51%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.14 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 60:1:2).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 7.83–7.70 (m, 3H, 3 × H<sub>Naphthyl</sub>), 7.52 (s, 1H, H<sub>Naphthyl</sub>), 7.47–7.38 (m, 2H, 2 × H<sub>Naphthyl</sub>), 7.30 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H, H<sub>Naphthyl</sub>), 6.57 (s, 1H, H-5), 5.94 (s, 1H, H-8), 3.86–3.79 (m, 1H, H-1), 3.84 (s, 3H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.37 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 3.29 (s, 3H, C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.28–3.19 (m, 1H, H<sub>a</sub>-3), 2.98 (dd, *J* = 13.4, 7.9 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.93–2.75 (m, 2H, H<sub>b</sub>-3, H<sub>a</sub>-4), 2.68–2.54 (m, 1H, H<sub>b</sub>-4), 2.57 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 147.3 (C-6), 146.3 (C-7), 137.7 (C-2'), 133.6 (C<sub>Naphthyl</sub>), 132.1 (C<sub>Naphthyl</sub>), 129.4 (C-8a), 128.4 (CH<sub>Naphthyl</sub>), 128.3 (CH<sub>Naphthyl</sub>), 127.7 (CH<sub>Naphthyl</sub>), 127.6 (2C, 2 × CH<sub>Naphthyl</sub>), 126.0 (2C, C-4a, CH<sub>Naphthyl</sub>), 125.3 (CH<sub>Naphthyl</sub>), 111.3 (C-5), 111.1 (C-8), 64.9 (C-1), 55.8 (C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.3 (C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 46.9 (C-3), 42.9 (NCH<sub>3</sub>), 41.5 (CH<sub>2</sub>Ar), 25.6 (C-4).

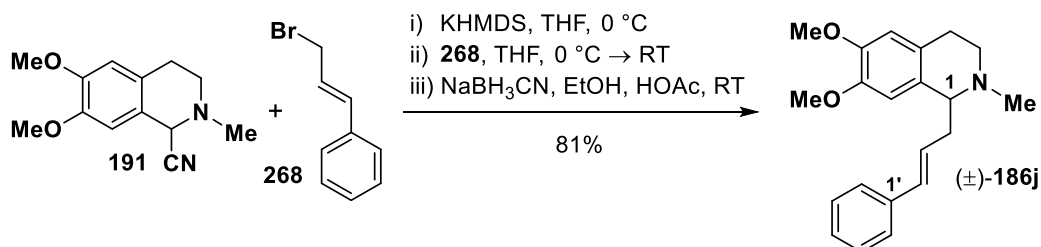
**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2934, 2833, 2795, 1510, 1464, 1451, 1256, 1227, 1138, 1102, 1017.

**ESI-MS**: *m/z* = 348.3 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 348.2).

**ESI-HRMS**: ber. für [C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 348.1964, gefunden: *m/z* = 348.1969.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[418]</sup>

**(±)-1-Cinnamyl-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-186j**



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von Cinnamylbromid (**268**, 0.87 g, 4.41 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 60:1:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (1.04 g, 3.22 mmol, 81%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.16 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 60:1:2).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 7.35–7.22 (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H6'), 7.21–7.13 (m, 1H, H-4'), 6.61 (H-8), 6.58 (H-5), 6.42–6.34 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHCHPh), 6.31–6.19 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHCHPh), 3.85 (s, 3H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.58 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, H-1), 3.19–3.09 (m, 1H, H<sub>a</sub>-3), 2.88–2.58 (m, 5H, H<sub>b</sub>-3, H-4, CH<sub>2</sub>CHCHPh), 2.52 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm}$  = 147.3 (C-6), 147.0 (C-7), 137.4 (C-1'), 131.4 ( $\text{CH}_2\text{CHCHPh}$ ), 129.5 (C-8a), 128.5 (2C, C-3', C-5'), 128.4 ( $\text{CH}_2\text{CHCHPh}$ ), 127.0 (C-4'), 126.6 (C-4a), 126.1 (2C, C-2', C-6'), 111.3 (C-5), 110.6 (C-8), 63.6 (C-1), 56.0 ( $\text{C}^7\text{-OCH}_3$ ), 55.9 ( $\text{C}^6\text{-OCH}_3$ ), 48.1 (C-3), 43.0 ( $\text{NCH}_3$ ), 38.6 ( $\text{CH}_2\text{CHCHPh}$ ), 26.1 (C-4).

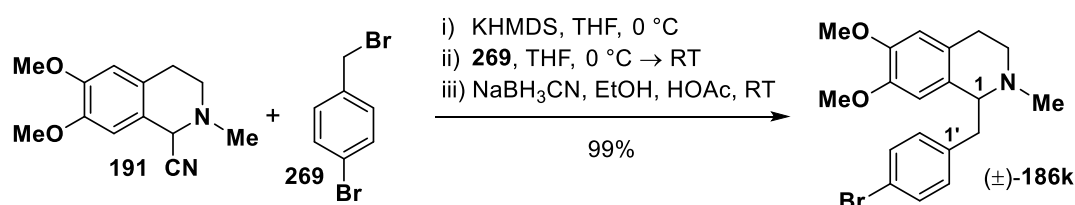
**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2934, 2906, 2833, 2787, 1515, 1664, 1449, 1257, 1226, 1138, 1104.

**ESI-MS:**  $m/z$  = 324.2 (100%,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. 324.2).

**ESI-HRMS:** ber. für  $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_2]^+$ :  $m/z$  = 324.1964, gefunden:  $m/z$  = 324.1966.

Die Verbindung ist zwar in der Literatur beschrieben, jedoch bisher weder NMR-spektroskopisch noch massenspektrometrisch charakterisiert worden.<sup>[422]</sup>

**(±)-1-(4-Brombenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-186k**



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von 1-Brom-4-(brommethyl)benzen (**269**, 1.10 g, 4.40 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}/\text{Et}_2\text{NH}$  40:1:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (1.49 g, 3.96 mmol, 99%) erhalten.

**R<sub>f</sub>:** 0.15 ( $\text{SiO}_2$ ,  $^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}/\text{Et}_2\text{NH}$  40:1:1).

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm}$  = 7.38–7.32 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.98–6.93 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.54 (s, 1H, H-5), 6.06 (s, 1H, H-8), 3.86 (s, 3H,  $\text{C}^6\text{-OCH}_3$ ), 3.68 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H, H-1), 3.61 (s, 3H,  $\text{C}^7\text{-OCH}_3$ ), 3.20–3.05 (m, 2H,  $\text{H}_a\text{-3}$ ,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ar}$ ), 2.86–2.69 (m, 3H,  $\text{H}_b\text{-3}$ ,  $\text{H}_a\text{-4}$ ,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ar}$ ), 2.58–2.47 (m, 1H,  $\text{H}_b\text{-4}$ ), 2.50 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ).

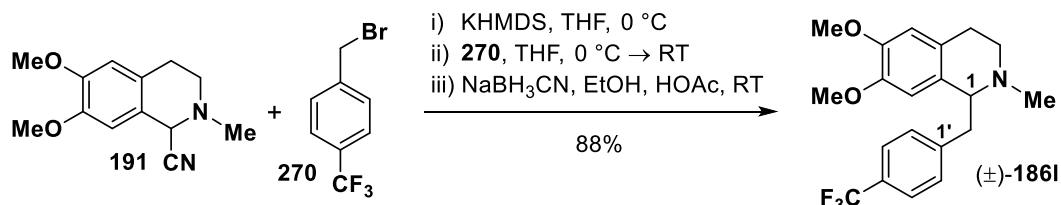
**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm}$  = 147.4 (C-6), 146.5 (C-7), 139.1 (C-1'), 131.7 (2C, C-3', C-5'), 131.2 (2C, C-2', C-6'), 128.9 (C-8a), 126.4 (C-4a), 119.9 (C-4'), 111.3 (C-5), 110.9 (C-8), 64.7 (C-1), 55.9 ( $\text{C}^6\text{-OCH}_3$ ), 55.7 ( $\text{C}^7\text{-OCH}_3$ ), 47.0 (C-3), 42.8 ( $\text{NCH}_3$ ), 40.7 ( $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 25.6 (C-4).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2934, 2832, 2793, 1514, 1464, 1256, 1227, 1138, 1103, 1012.

**ESI-MS:**  $m/z$  = 376.3 (100%,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. 376.1).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[196]</sup>

(±)-6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-(4-(trifluormethyl)benzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  
(±)-186l



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von 1-(Brommethyl)-4-(trifluormethyl)benzen (**270**, 1.05 g, 4.39 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flash-chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 40:1:2 → 20:1:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (1.29 g, 3.54 mmol, 88%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.24 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 20: 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 7.51–7.48 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.21–7.18 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.55 (s, 1H, H-5), 6.01 (s, 1H, H-8), 3.84 (s, 3H, C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.74 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, H-1), 3.56 (s, 3H, C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 3.23–3.14 (m, 2H, H<sub>a</sub>-3, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.91 (dd, *J* = 13.6, 7.3 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ar), 2.85–2.74 (m, 2H, H<sub>b</sub>-3, H<sub>a</sub>-4), 2.57–2.50 (m, 1H, H<sub>b</sub>-4), 2.52 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 147.5 (C-6), 146.5 (C-7), 144.3 (C-1'), 130.2 (2C, C-2', C-6'), 128.7 (C-8a), 128.3 (q, *J* = 32.2 Hz, C-4'), 126.3 (C-4a), 125.0 (q, *J* = 3.8 Hz, 2C, C-3', C-5'), 124.5 (q, *J* = 272.0 Hz, CF<sub>3</sub>), 111.3 (C-5), 110.7 (C-8), 64.6 (C-1'), 55.9 (C<sup>6</sup>-OCH<sub>3</sub>), 55.6 (C<sup>7</sup>-OCH<sub>3</sub>), 46.9 (C-3), 42.8 (NCH<sub>3</sub>), 41.0 (CH<sub>2</sub>Ar), 25.5 (C-4).

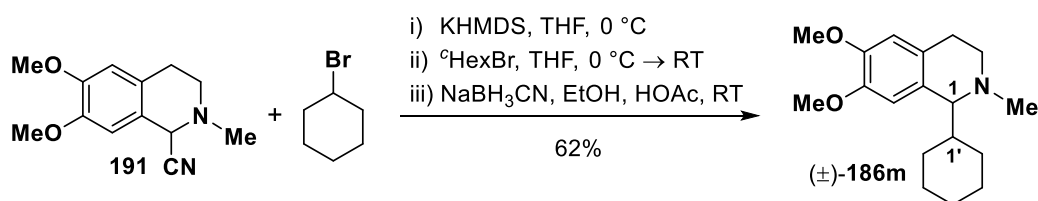
**<sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = –63.5 (s, CF<sub>3</sub>).

**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2937, 2835, 1515, 1324, 1257, 1228, 1161, 1119, 1067, 1018.

**ESI-MS**: *m/z* = 366.2 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 366.2).

**ESI-HRMS**: ber. für [C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 366.1681, gefunden: *m/z* = 366.1667.

(±)-1-Cyclohexyl-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-186m



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von Bromcyclohexan (0.72 g, 0.54 mL, 4.41 mmol, 1.10 Äquiv.). Aufgrund der vergleichsweise langsamen Substitutionsreaktion wurde die Mischung nach dem Erreichen der Raumtemperatur

4 h auf 55–60 °C erhitzt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 60:1:2) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (0.72 g, 2.49 mmol, 62%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.46 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 20:1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 6.57 (s, 1H, H-5), 6.51 (s, 1H, H-8), 3.84 (s, 6H, 2 × OCH<sub>3</sub>), 3.22–3.13 (m, 1H, H<sub>a</sub>-3), 3.11 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-1), 2.77–2.54 (m, 3H, H<sub>b</sub>-3, H-4), 2.42 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.91–1.57 (m, 5H, 5 × H<sub>c</sub>-Hex), 1.55–1.45 (m, 1H, H-1'), 1.27–0.84 (m, 5H, 5 × H<sub>c</sub>-Hex).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 147.2 (C-6), 146.5 (C-7), 128.8 (C-8a), 127.4 (C-4a), 112.3 (C-8), 111.2 (C-5), 69.0 (C-1), 56.1 & 55.9 (2 × OCH<sub>3</sub>), 48.0 (C-3), 44.7 (C-1'), 44.1 (NCH<sub>3</sub>), 30.9 (2C, C-2', C-6'), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (C-4).

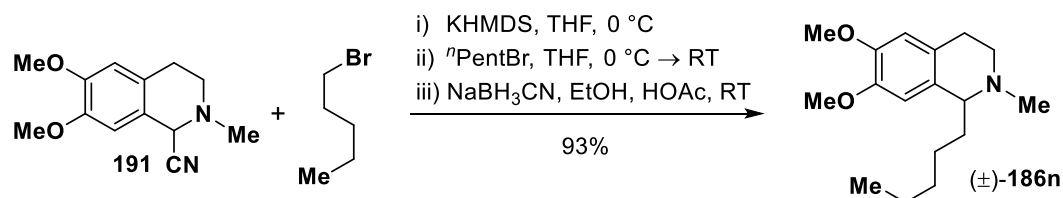
**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2924, 2849, 2792, 1513, 1464, 1449, 1254, 1226, 1076.

**ESI-MS**: *m/z* = 290.2 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 290.2).

**ESI-HRMS**: ber. für [C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 290.2120, gefunden: *m/z* = 290.2126.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[423]</sup>

#### (±)-6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-pentyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-186n



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von 1-Brompentan (0.66 g, 0.54 mL, 4.37 mmol, 1.09 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 60:1:2) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (1.03 g, 3.71 mmol, 93%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.20 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 60:1:2).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 6.57 (s, 1H, H-8), 6.55 (s, 1H, H-5), 3.84 (s, 6H, 2 × OCH<sub>3</sub>), 3.35 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, H-1), 3.14–3.05 (m, 1H, H<sub>a</sub>-3), 2.79–2.60 (m, 3H, H<sub>b</sub>-3, H-4), 2.43 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.76–1.67 (m, 2H, H-1'), 1.46–1.34 (m, 1H, H<sub>a</sub>-2'), 1.34–1.19 (m, 5H, H<sub>a</sub>-2', H-3', H-4'), 0.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-5').



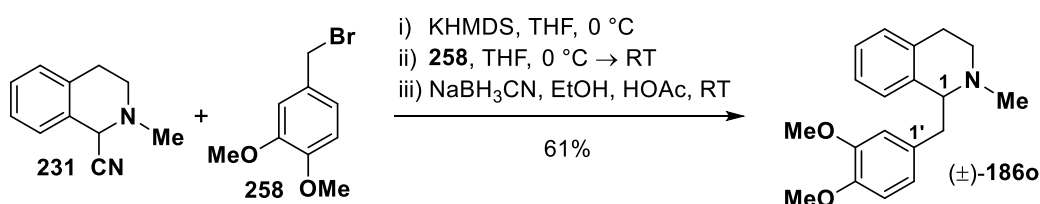
**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 147.2$  (C-2, C-6, C-7), 130.5 (C-8a), 126.7 (C-4a), 111.3 (C-5), 110.3 (C-8), 63.6 (C-1), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 48.3 (C-3), 42.9 ( $\text{NCH}_3$ ), 35.1 (C-1'), 32.4 (C-3'), 25.7 (C-4), 25.5 (C-2'), 22.8 (C-4'), 14.3 (C-5').

**IR:**  $\bar{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2931, 2856, 2785, 1515, 1464, 1372, 1256, 1224, 1147, 1100.$

**ESI-MS:**  $m/z = 278.2$  (100%,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. 278.2).

**ESI-HRMS:** ber. für  $[\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_2]^+$ :  $m/z = 278.2120$ , gefunden:  $m/z = 278.2129$ .

**(±)-1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-186o**



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (**231**, 1.03 g, 5.98 mmol, 1.00 Äquiv.) und 4-(Bromomethyl)-1,2-dimethoxybenzen (**258**, 1.53 g, 6.62 mmol, 1.11 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}/\text{Et}_2\text{NH}$  60:1:2) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (1.09 g, 3.67 mmol, 61%) erhalten.

**R<sub>f</sub>:** 0.26 ( $\text{SiO}_2$ ,  $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}/\text{Et}_2\text{NH}$  20:1:1).

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 7.14\text{--}7.01$  (m, 3H, H-5, H-6, H-7), 6.79 (br d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-8), 6.76 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H-5'), 6.67 (dd,  $J = 8.2, 2.0$  Hz, 1H, H-6'), 6.51 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, H-2'), 3.85 (s, 3H,  $\text{C}^4\text{-OCH}_3$ ), 3.79 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H, H-1), 3.73 (s, 3H,  $\text{C}^3\text{-OCH}_3$ ), 3.20–3.13 (m, 1H,  $\text{H}_a\text{-3}$ ), 3.11 (dd,  $J = 13.8, 5.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ar}$ ), 2.91–2.80 (m, 2H,  $\text{H}_a\text{-4}$ ,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ar}$ ), 2.77–2.69 (m, 1H,  $\text{H}_b\text{-3}$ ), 2.64 (dt,  $J = 16.1, 5.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_b\text{-4}$ ), 2.52 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 148.4$  (C-3'), 147.3 (C-4'), 137.8 (C-8a), 134.7 (C-4a), 132.4 (C-1'), 128.8 (C-5), 128.1 (C-8), 126.0 (C-6), 125.3 (C-7), 121.7 (C-6'), 112.9 (C-2'), 110.9 (C-5'), 65.2 (C-1), 55.9 ( $\text{C}^4\text{-OCH}_3$ ), 55.7 ( $\text{C}^3\text{-OCH}_3$ ), 47.6 (C-3), 43.0 ( $\text{NCH}_3$ ), 41.0 ( $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 26.4 (C-4).

**IR:**  $\bar{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2934, 2834, 1515, 1464, 1452, 1263, 1238, 1155, 1141, 1030.$

**ESI-MS:**  $m/z = 298.3$  (100%,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. 298.2).

**ESI-HRMS:** ber. für  $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_2]$ :  $m/z = 298.1807$ , gefunden:  $m/z = 298.1818$ .

### Synthese der alkylierten Pyridine (C–C-Bindungsmetathese)

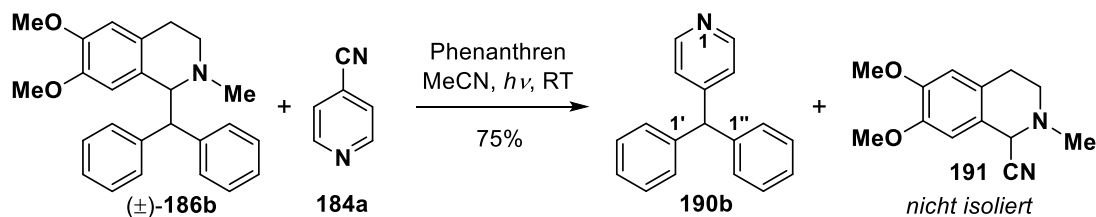
Nachfolgend sind nur die im Rahmen dieser Dissertation (selbst) durchgeführten Reaktionen aufgeführt (siehe Schema 65–66). Bezüglich der in Schema 68 gezeigten Verbindungen sei auf die Dissertation des beteiligten Kollegen (██████████, Mainz 2019)<sup>[265]</sup> und auf die gemeinsame Publikation<sup>[212]</sup> verwiesen.

#### **Allgemeine Vorschrift zur Synthese der alkylierten Pyridine**

Alle Reaktionen wurden in einem Rundkolben (*DURAN*<sup>®</sup>-Glas, 100 mL) mit Septum durchgeführt und das verwendete MeCN zuvor durch einen Argonstrom im Ultraschallbad (0.5 h) entgast. Unter Argonatmosphäre wurden das entsprechende 1-Alkyl/Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (1.00 mmol, 1.00 Äquiv.), das aromatische Nitril (3.00 mmol, 3.00 Äquiv.) sowie Phenanthren (44.6 mg, 250  $\mu$ mol, 0.25 Äquiv.) in entgastem MeCN (50 mL) gelöst. Durch diese Mischung wurde ein schwacher Argonstrom geleitet (1 min) und anschließend TMSCN (198 mg, 250  $\mu$ L 2.00 mmol, 2.00 Äquiv.) zugesetzt. Es wurde bei Raumtemperatur für die angegebene Zeit belichtet (Abbildung 15, 25 W UV/Vis-Energiesparlampe mit hohem UV-B-Anteil, *Reptile UVB200* von *Exo-Terra*, Emissionsspektrum in Abbildung 6, Abstand Kolben–Lampe ca. 5 cm). Die Mischung wurde mit einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 30 mL) versetzt und mit EtOAc (3  $\times$  50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Rohprodukte wurden flashchromatographisch gereinigt.



**Abbildung 15:** Exemplarischer Aufbau für die Synthese der alkylierten Pyridine **190**.

**4-Benzhydrylpyridin, 190b**

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von Tetrahydroisochinolin ( $\pm$ )-**186b** (374 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie 4-Cyanopyridin (**184a**, 312 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äquiv.) mit einer Reaktionszeit von 36 h. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^c$ Hex/EtOAc 1:0  $\rightarrow$  4:1) wurde die Titelverbindung als beiger Feststoff (185 mg, 0.75 mmol, 75%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.58 (SiO<sub>2</sub>,  $^c$ Hex/EtOAc 1:2).

**Smb.**: 123.5–125.0 °C ( $^c$ Hex/EtOAc), Lit.:<sup>[424]</sup> 124.3–125.6 °C ( $^m$ Hex/EtOAc).

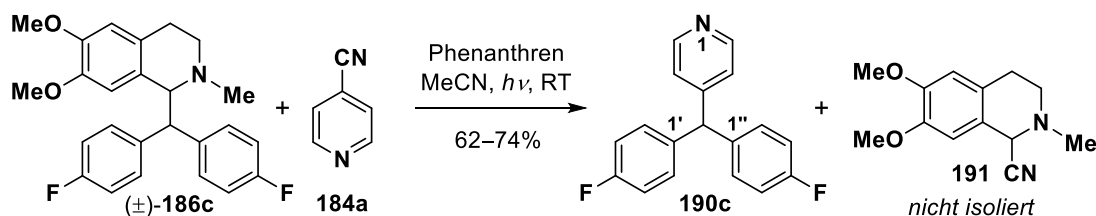
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$ /ppm = 8.54–8.50 (m, 2H, H-2, H-6), 7.35–7.29 (m, 4H, H-3', H-3'', H-5', H-5''), 7.28–7.22 (m, 2H, H-4', H-4''), 7.13–7.08 (m, 4H, H-2', H-2'', H-6', H-6''), 7.06–7.03 (m, 2H, H-3, H-5), 5.51 (s, 1H, CHPh<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$ /ppm = 152.8 (C-4), 150.0 (2C, C-2, C-6), 142.2 (2C, C-1', C-1''), 129.4 (4C, C-2', C-2'', C-6', C-6''), 128.7 (4C, C-3', C-3'', C-5', C-5''), 127.0 (2C, C-4', H-4''), 124.7 (2C, C-3, C-5), 56.3 (CHPh<sub>2</sub>).

**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3061, 3027, 1592, 1558, 1494, 1450, 1414, 757, 700, 605.

**ESI-MS**:  $m/z$  = 246.2 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 246.2).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[424]</sup>

**4-(Bis(4-fluorphenyl)methyl)pyridin, 190c**

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von Tetrahydroisochinolin ( $\pm$ )-**186c** (409 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie 4-Cyanopyridin (**184a**, 312 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äquiv.) mit einer Reaktionszeit von 28 h. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^c$ Hex/EtOAc 1:0  $\rightarrow$  4:1) wurde ein Gemisch aus Produkt und 4-Cyanopyridin (<sup>1</sup>H-NMR: **190c/184a** = 1.85:1.00, 74% Ausbeute an **190c**)

erhalten. Nach weiterer Reinigung mittels präparativer HPLC (C18-PFP, 37.5 mL/min, H<sub>2</sub>O/MeCN 90:10 → 10:90 in 20 min., dann H<sub>2</sub>O/MeCN 10:90 für 10 min) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (175 mg, 0.62 mmol, 62%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.53 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc 1:2).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 8.53 (br s, 2H, H-2, H-6), 7.07–6.96 (m, 10H, H-3, H-5, 8 × H-Ar), 5.47 (s, 1H, CHAr<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 161.9 (d, *J* = 246.2 Hz, 2C, C-4', C-4''), 152.4 (C-4), 150.1 (2C, C-2, C-6), 137.8 (d, *J* = 3.4 Hz, 2C, C-1', C-1''), 130.8 (d, *J* = 7.9 Hz, 4C, C-2', C6', C-2'', C-6''), 124.5 (2C, C-3, C-5), 115.7 (d, *J* = 21.3 Hz, 4C, C-3', C5', C-3'', C-5''), 54.8 (CHAr<sub>2</sub>).

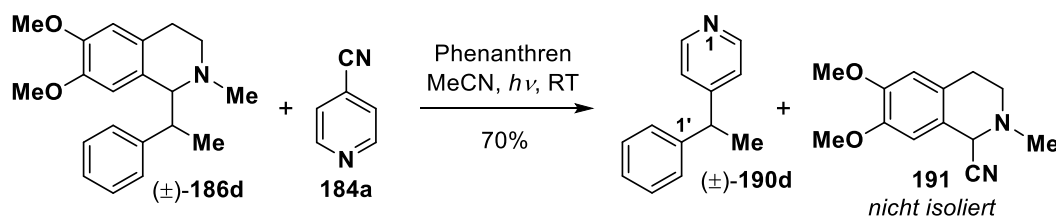
**<sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = -116.7 (tt, *J* = 5.0, 2.6 Hz, C<sup>4'</sup>-F, C<sup>4''</sup>-F).

**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3070, 3040, 1597, 1506, 1413, 1225, 1159, 1099, 824.

**ESI-MS**: *m/z* = 282.1 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 282.1).

**ESI-HRMS**: ber. für [C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>NF<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 282.1094, gefunden: *m/z* = 282.1099.

#### (±)-4-(1-Phenylethyl)pyridin, (±)-190d



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von Tetrahydroisochinolin (±)-186d (311 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie 4-Cyanopyridin (184a, 312 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äquiv.) mit einer Reaktionszeit von 36 h. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc 1:0 → 3:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (129 mg, 0.70 mmol, 70%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.47 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc 1:2).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 8.52–8.46 (m, 2H, H-2, H-6), 7.34–7.28 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.25–7.17 (m, 3H, H-2', H-4', H-6'), 7.15–7.10 (m, 2H, H-3, H-5), 4.11 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 1.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>).

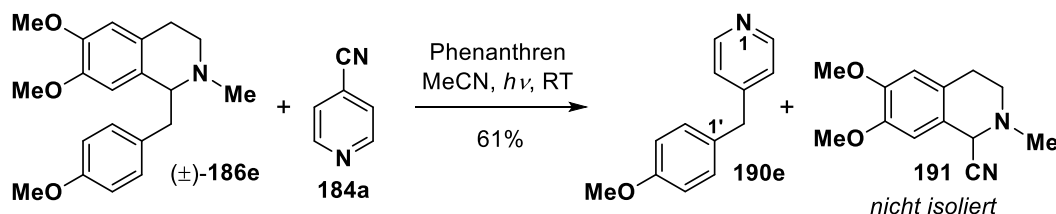
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 155.1 (C-4), 149.9 (2C, C-2, C-6), 144.5 (C-1'), 128.7 (2C, C-3', C-5'), 127.7 (2C, C-2', C-6'), 126.7 (C-4'), 123.1 (2C, C-3, C-5), 44.3 (CHCH<sub>3</sub>), 21.2 (CHCH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3027, 2971, 2933, 1595, 1557, 1494, 1452, 1413, 830, 700.

**ESI-MS:** m/z = 184.0 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 184.1).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[425]</sup>

#### 4-(4-Methoxybenzyl)pyridin, 190e



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von Tetrahydroisochinolin (±)-**186e** (327 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie 4-Cyanopyridin (**184a**, 312 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äquiv.) mit einer Reaktionszeit von 28 h. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 1:0 → 3:1 → 2:1) wurde die Titelverbindung als gelbliches Öl (122 mg, 0.61 mmol, 61%) erhalten.

**R<sub>f</sub>:** 0.40 (SiO<sub>2</sub>, °Hex/EtOAc 1:2).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 8.50–8.45 (m, 2H, H-2, H-6), 7.11–7.03 (m, 4H, H-3, H-5, H-2', H-6'), 6.88–6.81 (m, 2H, H-3', H-5'), 3.90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

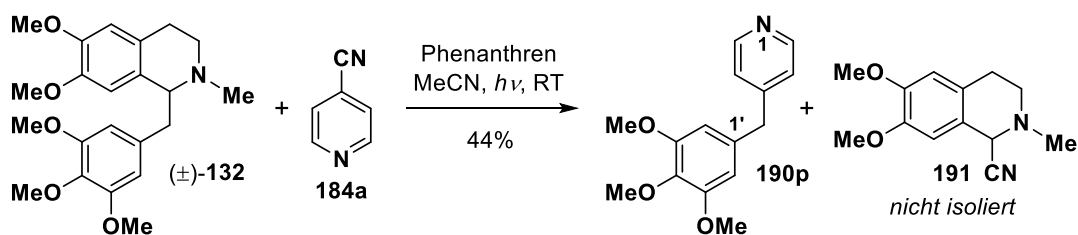
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 158.5 (C-4'), 150.6 (C-4), 149.9 (2C, C-2, C-6), 131.0 (C-1'), 130.0 (2C, C-2', C-6'), 124.2 (2C, C-3, C-5), 114.2 (2C, C-3', C-5'), 55.4 (CH<sub>2</sub>), 40.4 (OCH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3030, 2956, 2934, 2836, 1601, 1512, 1415, 1249, 1179, 1034.

**ESI-MS:** m/z = 200.1 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 200.1).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[426]</sup>

#### 4-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)pyridin, 190p



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von Tetrahydroisochinolin (±)-**132** (388 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie 4-Cyanopyridin (**184a**,

312 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äquiv.) mit einer Reaktionszeit von 36 h. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  1:0  $\rightarrow$  1:2) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (114 mg, 0.44 mmol, 44%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.18 ( $\text{SiO}_2$ ,  $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  1:2).

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta/\text{ppm}$  = 8.52–8.48 (m, 2H, H-2, H-6), 7.12–7.08 (m, 2H, H-3, H-5), 6.36 (s, 2H, H-2', H-6'), 3.89 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{C}^{4'}$ - $\text{OCH}_3$ ), 3.80 (s, 6H,  $\text{C}^{3'}$ - $\text{OCH}_3$ ,  $\text{C}^{5'}$ - $\text{OCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta/\text{ppm}$  = 153.5 (2C, C-3', C-5'), 150.0 (2C, C-2, C-6), 149.9 (C-4), 136.8 (C-4'), 134.5 (C-1'), 124.2 (2C, C-3, C-5), 106.2 (2C, C-2', C-6'), 61.0 ( $\text{C}^{4'}$ - $\text{OCH}_3$ ), 56.2 (2C,  $\text{C}^{3'}$ - $\text{OCH}_3$ ,  $\text{C}^{5'}$ - $\text{OCH}_3$ ), 41.6 ( $\text{CH}_2$ ).

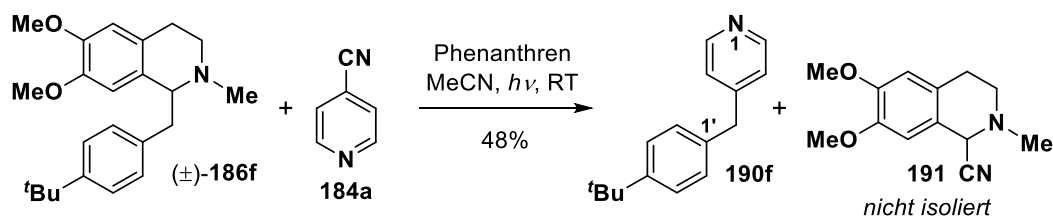
**IR**:  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2939, 2838, 1592, 1507, 1460, 1417, 1331, 1239, 1126, 1007.

**ESI-MS**:  $m/z$  = 260.1 (100%,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. 260.1).

**ESI-HRMS**: ber. für  $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_3]^+$ :  $m/z$  = 260.1287, gefunden:  $m/z$  = 260.1288.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[427]</sup>

#### 4-(4-(*Tert*-butyl)benzyl)pyridin, 190f



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von Tetrahydroisochinolin ( $\pm$ )-**186f** (354 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie 4-Cyanopyridin (**184a**, 312 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äquiv.) mit einer Reaktionszeit von 36 h. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  1:0  $\rightarrow$  3:1) wurde die Titelverbindung als gelbliches Öl (108 mg, 0.48 mmol, 48%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.49 ( $\text{SiO}_2$ ,  $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  1:2).

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta/\text{ppm}$  = 8.51–8.47 (m, 2H, H-2, H-6), 7.36–7.31 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.13–7.08 (m, 4H, H-3, H-5, H-2', H-6'), 3.93 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.31 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta/\text{ppm}$  = 150.3 (C-4), 149.9 (2C, C-2, C-6), 149.6 (C-4'), 135.9 (C-1'), 128.8 (2C, C-2', C-6'), 125.7 (2C, C-3', C-5'), 124.3 (2C, C-3, C-5), 40.8 ( $\text{CH}_2$ ), 34.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 31.5 (3C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

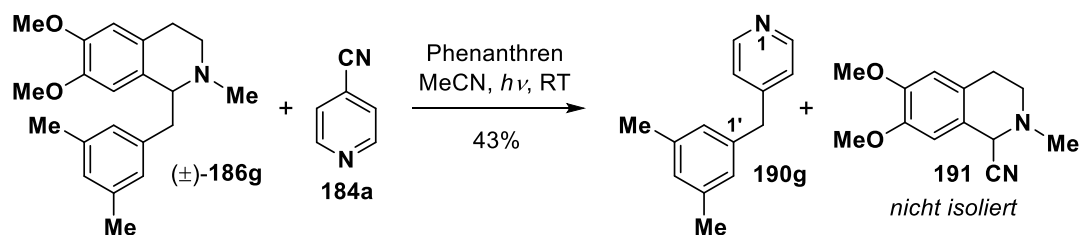
**IR**:  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3026, 2962, 2868, 1600, 1514, 1413, 1364, 1269, 828, 813.

**ESI-MS:**  $m/z = 226.1$  (100%,  $[M+H]^+$ , ber. 226.2).

**ESI-HRMS:** ber. für  $[C_{16}H_{20}N]^+$ :  $m/z = 226.1596$ , gefunden:  $m/z = 226.1592$ .

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[428]</sup>

#### 4-(3,5-Dimethylbenzyl)pyridin, 190g



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von Tetrahydroisochinolin (±)-**186g** (326 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie 4-Cyanopyridin (**184a**, 312 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äquiv.) mit einer Reaktionszeit von 28 h. Nach flash-chromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^c$ Hex/EtOAc 1:0  $\rightarrow$  3:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (85 mg, 0.43 mmol, 43%) erhalten.

**R<sub>f</sub>:** 0.50 (SiO<sub>2</sub>,  $^c$ Hex/EtOAc 1:2).

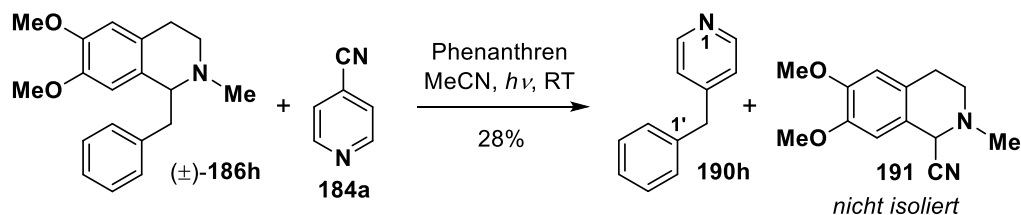
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 8.49 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2H, H-2, H-6), 7.13–7.08 (m, 2H, H-3, H-5), 6.89 (s, 1H, H-4'), 6.79 (s, 2H, H-3', H-5'), 3.88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.29 (s, 6H, 2  $\times$  CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 150.3 (C-4), 149.9 (2C, C-2, C-6), 138.9 (C-1'), 138.4 (2C, C-3', C-5'), 128.4 (C-4'), 127.0 (2C, C-2', C-6'), 124.3 (2C, C-3, C-5), 41.2 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (2C, 2  $\times$  CH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3019, 2917, 2860, 1597, 1560, 1465, 1415, 856, 798.

**ESI-MS:**  $m/z = 198.1$  (100%,  $[M+H]^+$ , ber. 198.1).

**ESI-HRMS:** ber. für  $[C_{14}H_{16}N]^+$ :  $m/z = 198.1283$ , gefunden:  $m/z = 198.1287$ .

**4-Benzylpyridin, 190h**

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von Tetrahydroisochinolin (±)-**186h** (297 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie 4-Cyanopyridin (**184a**, 312 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äquiv.) mit einer Reaktionszeit von 28 h. Nach flash-chromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 1:0 → 3:1) wurde die Titelverbindung als gelbliches Öl (48 mg, 0.28 mmol, 28%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.43 (SiO<sub>2</sub>, °Hex/EtOAc 1:2).

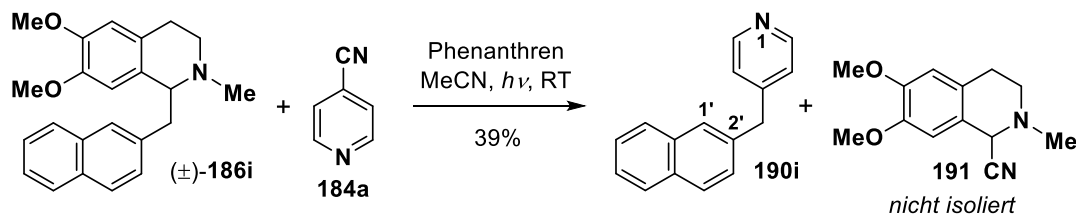
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 8.52–8.46 (m, 2H, H-2, H-6), 7.35–7.29 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.27–7.22 (m, 1H, H-4'), 7.20–7.15 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.12–7.08 (m, 2H, H-3, H-5), 3.96 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 150.1 (C-4), 149.9 (2C, C-2, C-6), 139.0 (C-1'), 129.1 (2C, C-2', C-6'), 128.8 (2C, C-3', C-5'), 126.8 (C-4'), 124.3 (2C, C-3, C-5), 41.3 (CH<sub>2</sub>).

**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3065, 3028, 1597, 1559, 1495, 1453, 1415, 786, 740, 700.

**ESI-MS**: m/z = 170.0 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 170.1).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[193]</sup>

**4-(Naphthalen-2-ylmethyl)pyridin, 190i**

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von Tetrahydroisochinolin (±)-**186i** (347 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie 4-Cyanopyridin (**184a**, 312 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äquiv.) mit einer Reaktionszeit von 40 h. Nach flash-chromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 1:0 → 4:1 → 3:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (86 mg, 0.39 mmol, 39%) erhalten.



**Smb.:** 45.0–46.5 °C (°Hex/EtOAc).

**R<sub>f</sub>:** 0.36 (SiO<sub>2</sub>, °Hex/EtOAc 1:2).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 8.56–8.48 (m, 2H, H-2, H-6), 7.86–7.76 (m, 3H, 3 × H-Ar), 7.64 (s, 1H, H-Ar), 7.52–7.43 (m, 2H, 2 × H-Ar), 7.30–7.26 (m, 1H, H-Ar), 7.16–7.12 (m, 2H, H-3, H-5), 4.12 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

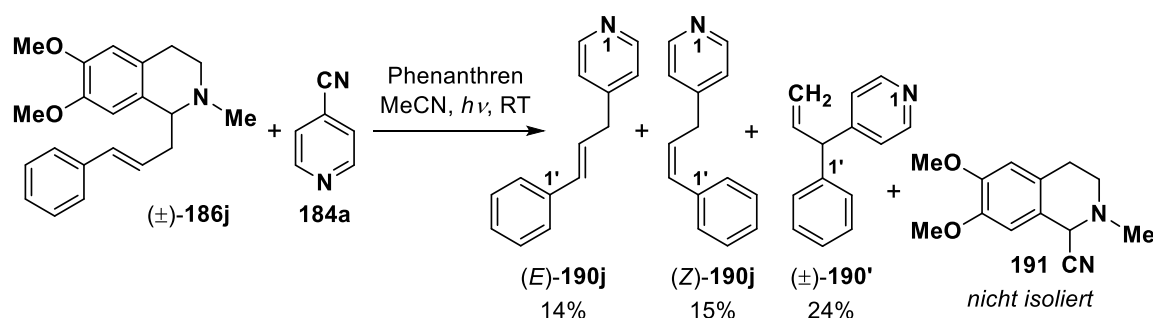
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 150.0 (2C, C-2, C-6), 149.9 (C-4), 136.4 (C-2'), 133.6 (C-Ar), 132.3 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 127.4 (C-Ar), 126.4 (C-Ar), 125.9 (C-Ar), 124.4 (2C, C-3, C-5), 41.5 (CH<sub>2</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3052, 3024, 2990, 1599, 1559, 1508, 1415, 812, 755.

**ESI-MS:** m/z = 220.1 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 220.1).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[429]</sup>

**(*E/Z*)-4-Cinnamylpyridin & 4-(1-Phenylallyl)pyridin, (*E/Z*)-190j & (±)-190j'**



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von Tetrahydroisochinolin (±)-**186j** (323 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie 4-Cyanopyridin (**184a**, 312 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äquiv.) mit einer Reaktionszeit von 48 h. Nach flash-chromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 1:0 → 4:1 → 3:1) wurde (±)-4-(1-Phenylallyl)pyridin ((±)-**190j'**) als gelbes Öl (46 mg, 0.24 mmol, 24%) erhalten. Die beiden anderen Produkte konnten zwar je separat erhalten werden, allerdings gelang es nicht, überschüssiges 4-Cyanopyridin (**184a**) vollständig abzutrennen. Für (*Z*)-4-Cinnamylpyridin ((*Z*)-**190j**, 30 mg, 0.15 mmol, 15%) sowie (*E*)-4-Cinnamylpyridin ((*E*)-**190j**, 28 mg, 0.14 mmol, 14%) wurde die Ausbeute daher aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Mischung mit (wenig) 4-Cyanopyridin (**184a**) berechnet.

**(*E*)- 4-Cinnamylpyridin, (*E*)-190j**

**R<sub>f</sub>:** 0.36 (SiO<sub>2</sub>, °Hex/EtOAc 1:2).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 8.58–8.48 (s, 2H, H-2, H-6), 7.39–7.34 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.34–7.28 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.25–7.21 (m, 1H, H-4'), 7.20–7.16 (m, 2H, H-3, H-5), 6.52–6.45 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CHPh), 6.30 (dt, *J* = 15.8, 6.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CHPh), 3.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CHPh).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 150.0 (2C, C-2, C-6), 149.3 (C-4), 137.1 (C-1'), 132.7 (CH<sub>2</sub>-CH=CHPh), 128.7 (2C, C-3', C-5'), 127.7 (C-4'), 126.8 (CH<sub>2</sub>-CH=CHPh), 126.3 (2C, C-2', C-6'), 124.2 (2C, C-3, C-5), 38.7 (CH<sub>2</sub>-CH=CHPh).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3060, 3027, 2928, 1599, 1559, 1496, 1449, 1415, 968, 747, 694.

**ESI-MS:** *m/z* = 196.1 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 196.1).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N]<sup>+</sup>: *m/z* = 196.1126, gefunden: *m/z* = 196.1133.

### **(Z)-4-Cinnamylpyridin, (Z)-190j**

**R<sub>f</sub>:** 0.44 (°Hex/EtOAc 1:2).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 8.50–8.45 (m, 2H, H-2, H-6), 7.35–7.28 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.27–7.19 (m, 3H, H-2', H-4', H-6'), 7.14–7.09 (m, 2H, H-3, H-5), 6.67–6.60 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CHPh), 5.77 (dt, *J* = 11.4, 7.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CHPh), 3.64–3.59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CHPh).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 149.8 (2C, C-2, C-6), 149.7 (C-4), 136.7 (C-1'), 131.5 (CH<sub>2</sub>-CH=CHPh), 128.6 (2C, C-2', C-6'), 128.4 (2C, C-3', C-5'), 128.1 (CH<sub>2</sub>-CH=CHPh), 127.1 (C-4'), 123.7 (2C, C-3, C-5), 33.7 (CH<sub>2</sub>-CH=CHPh).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3084, 3049, 2243, 1594, 1545, 1497, 1416, 991, 828, 777, 701.

**ESI-MS:** *m/z* = 196.1 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 196.1).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N]<sup>+</sup>: *m/z* = 196.1126, gefunden: *m/z* = 196.1129.

### **(±)-4-(1-Phenylallyl)pyridin, (±)-190j'**

**R<sub>f</sub>:** 0.51 (SiO<sub>2</sub>, °Hex/EtOAc 1:2).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 8.56–8.47 (m, 2H, H-2, H-6), 7.37–7.29 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.28–7.24 (m, 1H, H-4'), 7.20–7.14 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.13–7.08 (m, 2H, H-3, H-5), 6.25 (ddd, *J* = 17.2, 10.2, 7.2 Hz, 1H, CH-CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 5.29 (app. dt, *J* = 10.2, 1.3 Hz, 1H, CH-CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 5.03 (app. dt, *J* = 17.1, 1.3 Hz, 1H, CH-CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.73–4.67 (m, 1H, CH-CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 152.1 (C-4), 149.9 (2C, C-2, C-6), 141.6 (C-1'), 139.0 (CH-CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 128.8 (2C, C-3', C-5'), 128.6 (2C, C-2', C-6'), 127.0 (C-4'), 123.9 (2C, C-3, C-5), 117.7 (CH-CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 54.4 (CH-CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>).

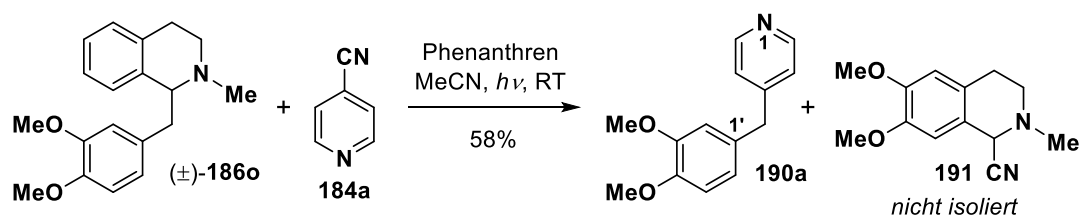
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3063, 3027, 2982, 1595, 1558, 1494, 1452, 1412, 994, 924, 701.

**ESI-MS:** m/z = 196.1 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 196.1).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N]<sup>+</sup>: m/z = 196.1126, gefunden: m/z = 196.1118.

Die Verbindung ist literaturbekannt, jedoch nur unvollständig charakterisiert worden.<sup>[430]</sup>

#### 4-(3,4-Dimethoxybenzyl)pyridin, 190a



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von Tetrahydroisochinolin (±)-**186o** (297 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie 4-Cyanopyridin (**184a**, 312 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äquiv.) mit einer Reaktionszeit von 28 h. Nach flash-chromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 20:1:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (134 mg, 0.58 mmol, 58%) erhalten.

**R<sub>f</sub>:** 0.18 (SiO<sub>2</sub>, °Hex/EtOAc/Et<sub>2</sub>NH 20:1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 8.49 (br s, 2H, H-2, H-6), 7.09 (m, 2H, H-3, H-5), 6.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 6.71 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 6.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 3.90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.86 & 3.82 (2 × s, 2 × 3H, 2 × OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 150.4 (C-4), 149.9 (2C, C-2, C-6), 149.2 (C-3'), 147.9 (C-4'), 131.4 (C-1'), 124.2 (2C, C-3, C-5), 121.2 (C-6'), 112.3 (C-2'), 111.4 (C-5'), 56.0 & 55.9 (2C, 2 × OCH<sub>3</sub>), 40.9 (CH<sub>2</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2999, 2936, 2835, 1599, 1514, 1464, 1416, 1261, 1238, 1140.

**ESI-MS:** m/z = 230.1 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 230.1).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[193]</sup>

## 5.2.4 Vorschriften zu Kapitel 3.4

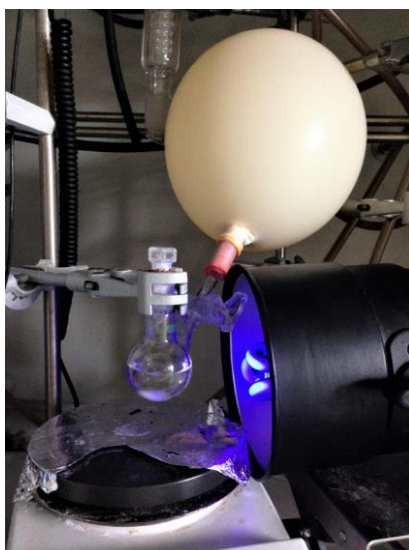
### C–C-Kupplung von Carbamaten, Alkoholen und Ethern mit 2-Chlorbenzazolen (Kapitel 3.4.1)

Wie in Kapitel 3.4.1 erläutert, wurde im Rahmen dieser Dissertation auch ein Projekt aus der eigenen Diplomarbeit (Arbeitskreis Opatz, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 2015) fortgeführt. Nachfolgend sind nur die im Laufe der Dissertation durchgeführten Experimente

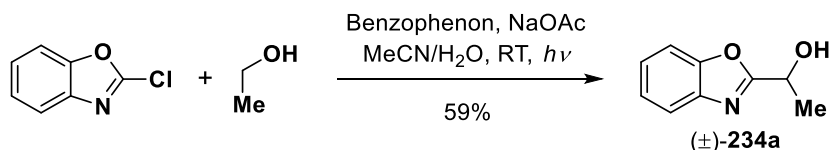
beschrieben. Bezüglich der Darstellung von Verbindungen, welche im Zuge der Diplomarbeit erhalten wurden (siehe Schema 72), sei auf die entsprechende Publikation verwiesen.<sup>[319]</sup>

### Allgemeine Vorschrift für die HAT-vermittelte C–C-Kupplung

MeCN und H<sub>2</sub>O wurden vor der Verwendung via Argonstrom im Ultraschallbad entgast (20 min). Alle Reaktionen fanden in gewöhnlichen Schlenkkolben (*DURAN*<sup>®</sup>-Glas, 25 mL) statt. Unter Argonatmosphäre wurden Benzophenon (164 mg, 0.90 mmol, 1.00 Äquiv.), NaOAc (185 mg, 2.26 mmol, 2.51 Äquiv.), der entsprechende Alkohol/Ether (45.00 mmol, 50.0 Äquiv.), MeCN (13 mL) sowie H<sub>2</sub>O (2 mL) vereinigt und die Reaktionsmischung für die angegebene Dauer bei Raumtemperatur mit einer UV-A-Lampe bestrahlt (*Omnilux*, 25 W,  $\lambda_{\text{max}} = 368 \text{ nm}$ , Emissionsspektrum in Abbildung 6, Distanz Probe–Lampe ca. 5–6 cm). Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in CHCl<sub>3</sub> (50 mL) aufgenommen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Reinigung der Rohprodukte erfolgte flashchromatographisch an Kieselgel mit Laufmittelgemischen aus Hex und EtOAc.



**Abbildung 16:** Exemplarischer Aufbau für die benzophenonvermittelte C–C-Kupplung von 2-Chlorbenzolen mit aliphatischen Carbamaten, Alkoholen und Ethern.

**(±)-1-(1,3-Benzoxazol-2-yl)ethan-1-ol, (±)-234a**

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von EtOH (2.07 g, 2.62 mL, 44.93 mmol, 49.92 Äquiv.) und 2-Chlorbenzoxazol (138 mg, 0.90 mmol, 1.00 Äquiv.) mit einer Reaktionszeit von 24 h. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc 6:1 → 7:3) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (87 mg, 0.53 mmol, 59%) erhalten.

**Smb.:** 33.0–34.5 °C (<sup>c</sup>Hex/EtOAc), Lit.:<sup>[431]</sup> 29.0–31.0 °C (<sup>n</sup>Hex/EtOAc).

**Rf:** 0.23 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc 7:3).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 7.71–7.64 (m, 1H, H-Ar), 7.50–7.44 (m, 1H, H-Ar), 7.34–7.27 (m, 2H, 2 × H-Ar), 5.14 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CHOH), 4.75 (br s, 1H, OH), 1.71 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CHOH).

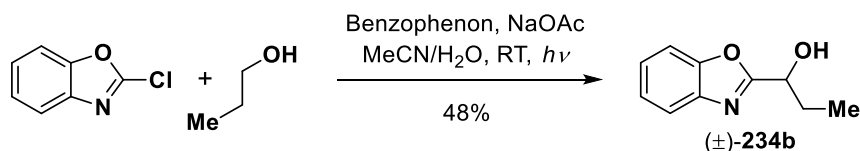
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 168.7 (C-2'), 150.8 (C<sub>q</sub>-Ar), 140.4 (C<sub>q</sub>-Ar), 125.3 (CH-Ar), 124.6 (CH-Ar), 120.0 (CH-Ar), 110.8 (CH-Ar), 64.1 (CH<sub>3</sub>CHOH), 21.5 (CH<sub>3</sub>CHOH).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3327, 2985, 1613, 1569, 1456, 1243, 1121, 1100, 817, 748.

**ESI-MS:** *m/z* = 164.0 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 164.1), 146.0 (28%, [M-OH]<sup>+</sup>, ber. 146.1).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NNaO<sub>2</sub>]: *m/z* = 186.0531, gefunden: *m/z* = 186.0535.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[431]</sup>

**(±)-1-(1,3-Benzoxazol-2-yl)propan-1-ol, (±)-234b**

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von <sup>n</sup>PrOH (2.70 g, 2.38 mL, 44.93 mmol, 49.92 Äquiv.) und 2-Chlorbenzoxazol (138 mg, 0.90 mmol, 1.00 Äquiv.) mit einer Reaktionszeit von 36 h. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc = 8:1 → 6:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (77 mg, 0.43 mmol, 48%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.10 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc 6:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 7.71–7.65 (m, 1H, H-Ar), 7.51–7.45 (m, 1H, H-Ar), 7.34–7.27 (m, 2H, 2 × H-Ar), 4.96–4.88 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 4.47 (br s, 1H, OH), 2.15–1.93 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHOH), 1.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 168.1 (C-2'), 150.8 (C<sub>q</sub>-Ar), 140.4 (C<sub>q</sub>-Ar), 125.2 (CH-Ar), 124.6 (CH-Ar), 120.0 (CH-Ar), 110.8 (CH-Ar), 69.2 (CHOH), 28.8 (CH<sub>2</sub>CHOH), 9.6 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

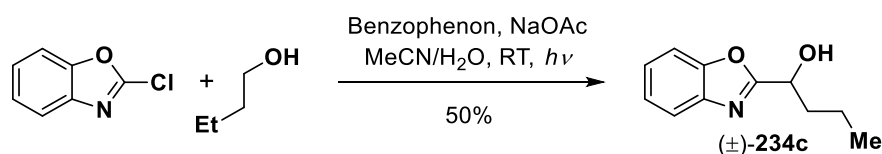
**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3316, 2969, 2936, 2879, 1613, 1568, 1455, 1242, 1125, 1103, 840, 744.

**ESI-MS**: *m/z* = 178.0 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 178.1), 160.1 (74%, [M-OH]<sup>+</sup>, ber. 160.1).

**ESI-HRMS**: ber. für [C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NNaO<sub>2</sub>]: *m/z* = 200.0687, gefunden: *m/z* = 200.0679.

Die Verbindung wurde in der Literatur beschrieben, jedoch nicht vollständig charakterisiert.<sup>[432]</sup>

**(±)-1-(1,3-Benzoxazol-2-yl)butan-1-ol, (±)-234c**



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von <sup>n</sup>BuOH (3.34 g, 4.12 mL, 45.06 mmol, 50.07 Äquiv.) und 2-Chlorbenzoxazol (138 mg, 0.90 mmol, 1.00 Äquiv.) mit einer Reaktionszeit von 24 h. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc = 10:1 → 6:1) wurde die Titelverbindung als oranges Öl (86 mg, 0.45 mmol, 50%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.14 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc 6:1).

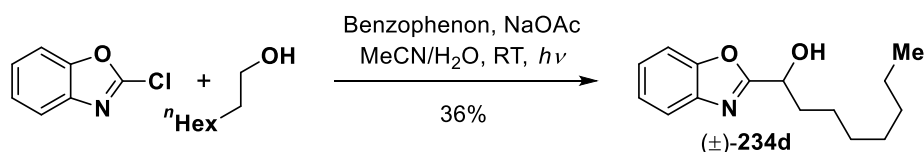
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 7.71–7.64 (m, 1H, H-Ar), 7.51–7.45 (m, 1H, H-Ar), 7.34–7.28 (m, 2H, 2 × H-Ar), 5.02–4.94 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 4.31 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, OH), 2.07–1.90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHOH), 1.59–1.43 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 168.3 (C-2'), 150.8 (C<sub>q</sub>-Ar), 140.4 (C<sub>q</sub>-Ar), 125.2 (CH-Ar), 124.6 (CH-Ar), 120.0 (CH-Ar), 110.9 (CH-Ar), 67.8 (CHOH), 37.7 (CH<sub>2</sub>CHOH), 18.5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3328, 2961, 2935, 2874, 1612, 1568, 1456, 1243, 1128, 746.

**ESI-MS**: *m/z* = 192.0 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 192.1), 174.0 (23%, [M-OH]<sup>+</sup>, ber. 174.1).

**ESI-HRMS**: ber. für [C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>]: *m/z* = 192.1025, gefunden: *m/z* = 192.1033.

**(±)-1-(1,3-Benzoxazol-2-yl)octan-1-ol, (±)-234d**

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von 1-Octanol (5.86 g, 7.15 mL, 45.00 mmol, 50.00 Äquiv.) und 2-Chlorbenzoxazol (138 mg, 0.90 mmol, 1.00 Äquiv.) mit einer Reaktionszeit von 36 h. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc = 10:1 → 6:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (78 mg, 0.32 mmol, 36%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.20 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc 6:1).

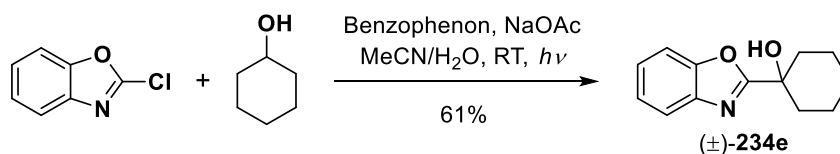
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 7.74–7.62 (m, 1H, H-Ar), 7.59–7.47 (m, 1H, H-Ar), 7.36–7.28 (m, 2H, 2 × H-Ar), 5.00 (br s, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 3.61 (br s, 1H, OH), 2.15–1.88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHOH), 1.57–1.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOH), 1.39–1.16 (m, 8H, 4 × CH<sub>2</sub>), 0.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 168.1 (C-2'), 151.0 (C<sub>q</sub>-Ar), 140.6 (C<sub>q</sub>-Ar), 125.3 (CH-Ar), 124.6 (CH-Ar), 120.1 (CH-Ar), 110.9 (CH-Ar), 68.1 (CHOH), 35.8 (CH<sub>2</sub>CHOH), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>).

**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3329, 2925, 2856, 1613, 1568, 1456, 1243, 1105, 745.

**ESI-MS**: *m/z* = 248.1 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 248.2), 230.0 (10%, [M-OH]<sup>+</sup>, ber. 230.2).

**ESI-HRMS**: ber für [C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>2</sub>]: *m/z* = 270.1470, gefunden: *m/z* = 270.1477.

**(±)-1-(1,3-Benzoxazol-2-yl)cyclohexan-1-ol, (±)-234e**

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von Cyclohexanol (4.51 g, 45.03 mmol, 50.03 Äquiv.) und 2-Chlorbenzoxazol (138 mg, 0.90 mmol, 1.00 Äquiv.) mit einer Reaktionszeit von 36 h. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc = 20:1 → 10:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (120 mg, 0.55 mmol, 61%) erhalten.

**Smb.**: 88.0–90.0 °C (<sup>c</sup>Hex/EtOAc).

**R<sub>f</sub>**: 0.18 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc 6:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 7.74–7.68 (m, 1H, H-Ar), 7.55–7.48 (m, 1H, H-Ar), 7.36–7.30 (m, 2H, 2 × H-Ar), 2.96 (br s, 1H, OH), 2.21–2.08 (m, 2H, H<sub>a</sub>-2, H<sub>a</sub>-6), 2.00–1.90 (m, 2H, H<sub>b</sub>-2, H<sub>b</sub>-6), 1.90–1.76 (m, 2H, H<sub>a</sub>-3, H<sub>a</sub>-5), 1.72–1.57 (m, 3H, H<sub>b</sub>-3, H<sub>a</sub>-4, H<sub>b</sub>-5), 1.47–1.35 (m, 1H, H<sub>b</sub>-4).

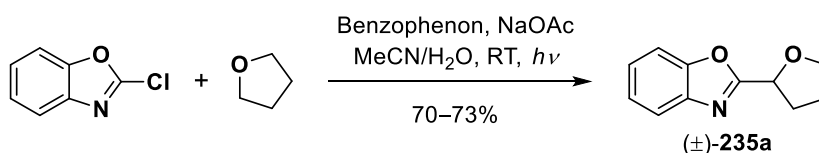
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 170.6 (C-2'), 150.9 (C<sub>q</sub>-Ar), 140.8 (C<sub>q</sub>-Ar), 125.2 (CH-Ar), 124.5 (CH-Ar), 120.2 (CH-Ar), 110.9 (CH-Ar), 71.3 (COH), 36.5 (2C, C-2, C-6), 25.3 (C-4), 21.7 (2C, C-3, C-5)

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3377, 2936, 2858, 1562, 1455, 1244, 1152, 1040, 749.

**ESI-MS:** m/z = 218.0 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 218.1), 200.1 (44%, [M-OH]<sup>+</sup>, ber. 200.1).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>2</sub>]: m/z = 240.1000, gefunden: m/z = 240.1002.

### (±)-2-(Oxolan-2-yl)-1,3-benzoxazol, (±)-235a



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von THF (destilliert, 3.24 g, 3.64 mL, 44.93 mmol, 49.92 Äquiv.) und 2-Chlorbenzoxazol (138 mg, 0.90 mmol, 1.00 Äquiv.) mit einer Reaktionszeit von 24 h. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc = 10:1) wurde die Titelverbindung als oranges Öl (119 mg, 0.63 mmol, 70%) erhalten.

**Multigramm-Ansatz.** Unter Argonatmosphäre wurden Benzophenon (3.28 g, 18.00 mmol, 1.00 Äquiv.), NaOAc (3.69 g, 44.98 mmol, 2.50 Äquiv.) THF (destilliert und entgast, 64.9 g, 72.9 mL, 900.0 mmol, 50.00 Äquiv.), MeCN (entgast, 260 mL) sowie H<sub>2</sub>O (entgast, 40 mL) in einem Schlenkkolben (DURAN<sup>®</sup>-Glas, 500 mL) vereinigt. Durch diese Mischung wurde ein schwacher Argonstrom geleitet (10 min) und anschließend 2-Chlorobenzoxazol (2.76 g, 17.97 mmol, 1.00 Äquiv.) im Argongegenstrom zugegeben. Es wurde 60 h bei Raumtemperatur mit zwei UV-A-Lampen (Omnilux, 25 W,  $\lambda_{\text{max}} = 368$  nm, Distanz Probe-Lampe ca. 5–6 cm) bestrahlt. Es wurde eine Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-Lösung (5% in H<sub>2</sub>O, 50 mL) zugesetzt, um potenziell gebildete Peroxide zu zerstören. THF sowie MeCN wurden unter reduziertem Druck entfernt und der wässrige Rückstand mit EtOAc (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc = 10:1) wurde die Titelverbindung als oranges Öl (2.48 g, 13.10 mmol, 73%) erhalten.

**R<sub>f</sub>:** 0.20 (SiO<sub>2</sub>, °Hex/EtOAc 6:1).



**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 7.73–7.66 (m, 1H, H-Ar), 7.54–7.47 (m, 1H, H-Ar), 7.35–7.27 (m, 2H, 2 × H-Ar), 5.19 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-2'), 4.11 (ddd, *J* = 8.3, 7.2, 6.4 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-5'), 3.99 (ddd, *J* = 8.3, 7.3, 6.1 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-5'), 2.42–2.34 (m, 2H, H-3'), 2.22–1.98 (m, 2H, H-4').

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 166.3 (C-2), 150.9 (C<sub>q</sub>-Ar), 140.9 (C<sub>q</sub>-Ar), 125.2 (CH-Ar), 124.4 (CH-Ar), 120.2 (CH-Ar), 110.8 (CH-Ar), 74.0 (C-2'), 69.4 (C-5'), 30.8 (C-3'), 25.8 (C-4').

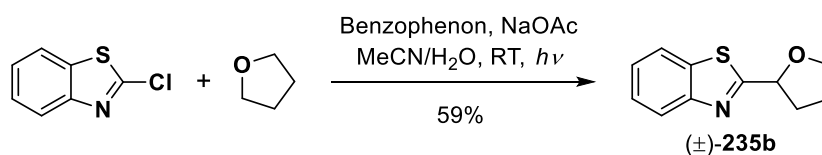
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3059, 2980, 2955, 2875, 1614, 1569, 1455, 1242, 1059, 748.

**ESI-MS:** *m/z* = 190.1 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 190.1), 212.0 (16%, [M+Na]<sup>+</sup>, ber. 212.2).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NNaO<sub>2</sub>]: *m/z* = 212.0687, gefunden: *m/z* = 212.0678.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[433]</sup>

**(±)-2-(Oxolan-2-yl)-1,3-benzothiazol, (±)-235b**



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von THF (destilliert, 3.24 g, 3.64 mL, 44.93 mmol, 49.92 Äquiv.) und 2-Chlorbenzothiazol (152 mg, 0.90 mmol, 1.00 Äquiv.) mit einer Reaktionszeit von 120 h. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc = 12:1 → 11:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (109 mg, 0.53 mmol, 59%) erhalten.

**R<sub>f</sub>:** 0.27 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc 6:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 7.99–7.94 (m, 1H, H-Ar), 7.90–7.85 (m, 1H, H-Ar), 7.48–7.41 (m, 1H, H-Ar), 7.38–7.31 (m, 1H, H-Ar), 5.34 (dd, *J* = 7.8, 5.3 Hz, 1H, H-2'), 4.15 (dt, *J* = 8.3, 6.5 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-5'), 3.99 (dt, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-5'), 2.58–2.43 (m, 1H, H<sub>a</sub>-3'), 2.33–2.19 (m, 1H, H<sub>b</sub>-3'), 2.08–1.96 (m, 2H, H-4').

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 176.4 (C-2), 153.8 (C<sub>q</sub>-Ar), 134.8 (C<sub>q</sub>-Ar), 126.0 (CH-Ar), 124.9 (CH-Ar), 122.9 (CH-Ar), 121.9 (CH-Ar), 78.9 (C-2'), 69.9 (C-5'), 33.5 (C-3'), 25.8 (C-4').

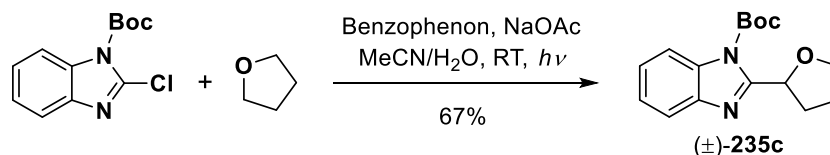
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3061, 2978, 2950, 2873, 1520, 1456, 1437, 1312, 1063, 760, 731.

**ESI-MS:** *m/z* = 206.1 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 206.1).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>NOS]: *m/z* = 206.0640, gefunden: *m/z* = 206.0635.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[303]</sup>

**(±)-2-(Oxolan-2-yl)-1*H*-benzimidazol-1-*tert*-butylcarboxylat, (±)-235c**



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von THF (destilliert, 3.24 g, 3.64 mL, 44.93 mmol, 49.92 Äquiv.) und 2-Chlor-1*H*-benzimidazol-1-*tert*-butylcarboxylat (227 mg, 0.90 mmol, 1.00 Äquiv.) mit einer Reaktionszeit von 48 h. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hex/EtOAc = 6:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (173 mg, 0.60 mmol, 67%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.15 (SiO<sub>2</sub>, Hex/EtOAc 6:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 7.93–7.87 (m, 1H, H-Ar), 7.78–7.72 (m, 1H, H-Ar), 7.35–7.28 (m, 2H, 2 × H-Ar), 5.71 (dd, *J* = 7.8, 5.1 Hz, 1H, H-2'), 4.25–4.17 (m, 1H, H<sub>a</sub>-5'), 4.04–3.96 (m, 1H, H<sub>b</sub>-5'), 2.51–2.40 (m, 1H, H<sub>a</sub>-3'), 2.34–2.23 (m, 1H, H<sub>b</sub>-3'), 2.15–1.94 (m, 2H, H-4'), 1.70 (br s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

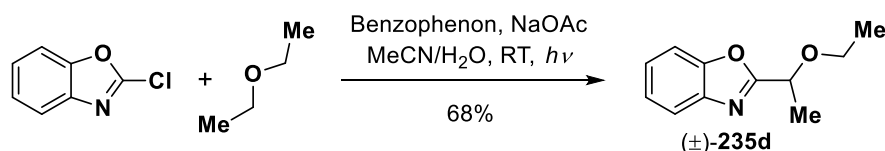
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 156.7 (C-2), 148.8 (CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 142.1 (C<sub>q</sub>-Ar), 133.3 (C<sub>q</sub>-Ar), 124.7 (CH-Ar), 124.3 (CH-Ar), 120.4 (CH-Ar), 114.9 (CH-Ar), 85.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 75.3 (C-2'), 69.2 (C-5'), 31.5 (C-3'), 28.2 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.5 (C-4').

**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2978, 2874, 1744, 1453, 1370, 1350, 1154, 1121, 767.

**ESI-MS**: *m/z* = 189.0 (100%, [M–Boc+H]<sup>+</sup>, ber. 189.1), 233.0 (28%, [M–<sup>t</sup>Bu+H]<sup>+</sup>, ber. 233.1), 289.1 (27%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 289.2).

**ESI-HRMS**: ber. für [C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>]: *m/z* = 311.1372, gefunden: *m/z* = 311.1382.

**(±)-2-(1-Ethoxyethyl)-1,3-benzoxazol, (±)-235d**



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von Et<sub>2</sub>O (destilliert, 3.34 g, 4.70 mL, 45.06 mmol, 50.07 Äquiv.) und 2-Chlorbenzoxazol (138 mg, 0.90 mmol, 1.00 Äquiv.) mit einer Reaktionszeit von 24 h. Nach flashchromatographischer Reinigung an

Kieselgel ( $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc} = 30:1$ ) wurde die Titelverbindung als blassgelbes Öl (117 mg, 0.61 mmol, 68%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.19 ( $\text{SiO}_2$ ,  $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc} 15:1$ ).

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 7.76\text{--}7.68$  (m, 1H, H-Ar), 7.58–7.50 (m, 1H, H-Ar), 7.38–7.29 (m, 2H, 2  $\times$  H-Ar), 4.76 (q,  $J = 6.7$  Hz, 1H,  $\text{OCHCH}_3$ ), 3.58 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.67 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{OCHCH}_3$ ), 1.23 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

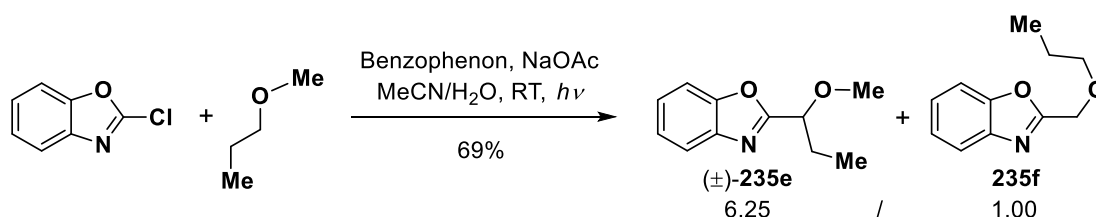
**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 166.4$  (C-2), 150.9 ( $\text{C}_q\text{-Ar}$ ), 140.9 ( $\text{C}_q\text{-Ar}$ ), 125.3 (CH-Ar), 124.5 (CH-Ar), 120.4 (CH-Ar), 111.0 (CH-Ar), 71.5 ( $\text{OCHCH}_3$ ), 65.5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 19.8 ( $\text{OCHCH}_3$ ), 15.4 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

**IR:**  $\bar{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3059, 2980, 2936, 2896, 2872, 1568, 1455, 1320, 1241, 1179, 1114, 751$ .

**ESI-MS:**  $m/z = 192.0$  (100%,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. 192.1), 146.0 (48%,  $[\text{M}-\text{OEt}]^+$ , ber. 146.1).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[433]</sup>

**( $\pm$ )-2-(1-Methoxypropyl)-1,3-benzoxazol, ( $\pm$ )-235e & 2-(Propoxymethyl)-1,3-benzoxazol, 235f**



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von Methylpropylether (destilliert, 3.34 g, 4.70 mL, 45.06 mmol, 50.07 Äquiv.) und 2-Chlorbenzoxazol (138 mg, 0.90 mmol, 1.00 Äquiv.) mit einer Reaktionszeit von 24 h. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc} = 25:1$ ) wurden die Titelverbindungen in einer gemeinsamen Fraktion als oranges Öl (119 mg, 0.62 mmol, 69%; ( $\pm$ )-235e/235f  $\approx$  6.25:1.00) erhalten.

**( $\pm$ )-2-(1-Methoxypropyl)-1,3-benzoxazol, ( $\pm$ )-235e**

**R<sub>f</sub>**: 0.38 ( $\text{SiO}_2$ ,  $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc} 6:1$ ).

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 7.77\text{--}7.69$  (m, 1H, H-Ar), 7.58–7.50 (m, 1H, H-Ar), 7.38–7.29 (m, 2H, 2  $\times$  H-Ar), 4.42 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H,  $\text{OCHCH}_2$ ), 3.41 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.13–1.92 (m, 2H,  $\text{OCHCH}_2\text{CH}_3$ ), 0.98 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{OCHCH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 165.5$  (C-2), 150.9 ( $\text{C}_q\text{-Ar}$ ), 140.8 ( $\text{C}_q\text{-Ar}$ ), 125.3 (CH-Ar), 124.5 (CH-Ar), 120.3 (CH-Ar), 111.0 (CH-Ar), 78.8 ( $\text{OCHCH}_2$ ), 57.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 27.1 ( $\text{OCHCH}_2$ ), 9.7 ( $\text{OCHCH}_2\text{CH}_3$ ).

**IR:**  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2970, 2936, 2879, 2827, 1568, 1455, 1242, 1130, 1097, 839, 749.

**ESI-HRMS:** ber für [ $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NNaO}_2$ ]:  $m/z = 214.0844$ , gefunden:  $m/z = 214.0835$ .

### 2-(Propoxymethyl)-1,3-benzoxazol, 235f

**R<sub>f</sub>:** 0.38 ( $\text{SiO}_2$ ,  $^{\circ}\text{Hex/EtOAc}$  6:1).

**$^1\text{H}$ -NMR, COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 7.77\text{--}7.69$  (m, 1H, H-Ar), 7.58–7.50 (m, 1H, H-Ar), 7.38–7.29 (m, 2H,  $2 \times$  H-Ar), 4.74 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{-Azol}$ ), 3.57 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.75–1.59 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.94 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

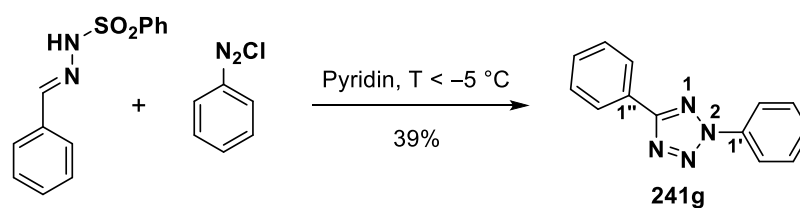
**$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 163.1$  (C-2), 151.0 ( $\text{C}_q\text{-Ar}$ ), 141.0 ( $\text{C}_q\text{-Ar}$ ), 125.4 (CH-Ar), 124.5 (CH-Ar), 120.3 (CH-Ar), 111.0 (CH-Ar), 73.5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 66.5 ( $\text{OCH}_2\text{-Azol}$ ), 22.9 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 10.5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**IR:**  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2970, 2936, 2879, 2827, 1568, 1455, 1242, 1130, 1097, 839, 749.

**ESI-HRMS:** ber für [ $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NNaO}_2$ ]:  $m/z = 214.0844$ , gefunden:  $m/z = 214.0835$ .

### Synthese 1,3,5,5-tetrasubstituierter Pyrazoline (Kapitel 3.4.2)

#### 2,5-Diphenyl-2H-tetrazol, 241g



Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift nach Wang et. al.<sup>[341]</sup> Zu einer Lösung von Benzaldehyd (0.64 g, 0.61 mL, 6.03 mmol, 1.00 Äquiv.) in EtOH (30 mL) wurde portionsweise Phenylsulfonylhydrazin (1.04 g, 6.04 mmol, 1.00 Äquiv.) gegeben und die Mischung 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Hydrazon als farbloser Feststoff erhalten. In einem Erlenmeyerkolben wurde Anilin (0.84 g, 0.82 mL, 9.02 mmol, 1.50 Äquiv.) in einer Mischung aus EtOH und  $\text{H}_2\text{O}$  (16 mL, 1:1 V/V) gelöst, mit  $\text{HCl}_{\text{aq}}$  (konz., 4.3 mL) versetzt und auf  $-15$  °C gekühlt.  $\text{NaNO}_2$  (0.66 g, 9.57 mmol, 1.60 Äquiv.) wurde portionsweise eingetragen, wobei die Temperatur zwischen  $-15$  °C und  $-5$  °C gehalten wurde. Diese frisch hergestellte Lösung des Diazoniumchlorids wurde so langsam zu einer vorgekühlten ( $-15$  °C) Lösung des Hydrazons in

Pyridin (40 mL) gegeben, dass die Temperatur  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  nicht überstieg und die Mischung anschließend langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Es wurde  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) zugegeben und mit EtOAc ( $3 \times 100\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  40:1  $\rightarrow$  20:1) mit anschließender Umkristallisation aus EtOH (10 mL) wurde die Titelverbindung als blassroter Feststoff (0.53 g, 2.38 mmol, 39%) erhalten.

**Smb.:** 101.0–102.0  $^{\circ}\text{C}$  (EtOH), Lit.:<sup>[434]</sup> 102–103  $^{\circ}\text{C}$  ( $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ ).

**R<sub>f</sub>:** 0.56 ( $\text{SiO}_2$ ,  $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  8:1).

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 8.30\text{--}8.24$  (m, 2H, H-2'', H-6''), 8.23–8.17 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.62–7.46 (m, 6H, H-3', H-4', H-5', H-3'', H-4'', H-5'').

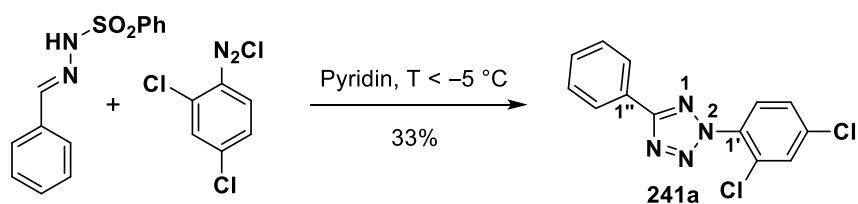
**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 165.3$  (C-5), 137.0 (C-1'), 130.7 (C-4''), 129.79 (2C,  $2 \times$  C-Ph), 129.75 (C-4'), 129.1 (2C,  $2 \times$  C-Ph), 127.3 (C-1''), 127.2 (2C, C-2'', C-6''), 120.0 (2C, C-2', C-6').

**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 1496, 1449, 1216, 1074, 1018, 995, 762, 729, 692, 677.

**ESI-MS:**  $m/z = 223.0$  (100%,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. 223.1).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[434]</sup>

### 2-(2,4-Dichlorphenyl)-5-phenyl-2H-tetrazol, 241a



Die Synthese erfolgte analog zur Darstellung von 2,5-Diphenyl-2H-tetrazol (**241g**) unter Verwendung von Benzaldehyd (0.85 g, 0.81 mL, 8.01 mmol, 1.00 Äquiv.), Phenylsulfonylhydrazin (1.38 g, 8.01 mmol, 1.00 Äquiv.), EtOH (40 mL), 2,4-Dichloranilin (1.94 g, 11.97 mmol, 1.50 Äquiv.),  $\text{NaNO}_2$  (0.88 g, 12.76 mmol, 1.60 Äquiv.), EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL, 1:1 V/V), Pyridin (50 mL) und  $\text{HCl}_{\text{aq}}$  (konz., 5.7 mL). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  40:1) mit anschließender Umkristallisation aus EtOH wurde die Titelverbindung als blassroter Feststoff (0.77 g, 2.64 mmol, 33%) erhalten.

**Smb.:** 86.5–87.5  $^{\circ}\text{C}$  (EtOH).

**R<sub>f</sub>:** 0.34 ( $\text{SiO}_2$ ,  $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  40:1).

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 8.27\text{--}8.21$  (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.68–7.62 (m, 2H, H-3', H-6'), 7.56–7.49 (m, 3H, H-3'', H-4'', H-5''), 7.47 (dd,  $J = 8.6, 2.2$  Hz, 1H, H-5').

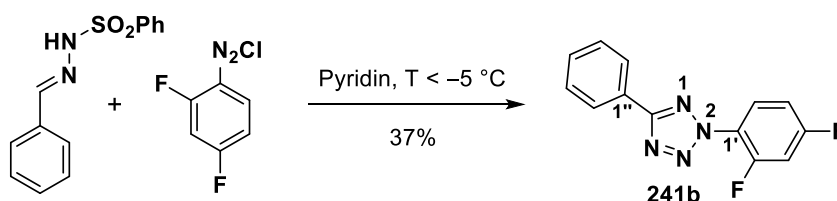
**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC, 1,1-ADEQUATE (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 165.5$  (C-5), 137.4 (C-4'), 133.7 (C-1'), 131.2 (C-3'), 130.9 (C-4''), 130.7 (C-2''), 129.1 (2C, C-3'', C-5''), 128.4 (C-6'), 128.2 (C-5'), 127.2 (2C, C-2'', C-6''), 126.9 (C-1'').

**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 1484, 1450, 1013, 989, 869, 816, 731, 691, 554.

**ESI-MS:**  $m/z = 291.1$  (100%,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. 291.0).

**ESI-HRMS:** ber. für  $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_4]^+$ :  $m/z = 291.0199$ , gefunden:  $m/z = 291.0195$ .

### 2-(2,4-Difluorphenyl)-5-phenyl-2H-tetrazol, 241b



Die Synthese erfolgte analog zur Darstellung von 2,5-Diphenyl-2H-tetrazol (**241g**) unter Verwendung von Benzaldehyd (0.85 g, 0.81 mL, 8.01 mmol, 1.00 Äquiv.), Phenylsulfonylhydrazin (1.38 g, 8.01 mmol, 1.00 Äquiv.), EtOH (40 mL), 2,4-Difluoranilin (1.55 g, 1.22 mL, 12.00 mmol, 1.50 Äquiv.),  $\text{NaNO}_2$  (0.88 g, 12.76 mmol, 1.60 Äquiv.), EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL, 1:1 V/V), Pyridin (50 mL) und  $\text{HCl}_{\text{aq}}$  (konz., 5.7 mL). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  40:1) wurde die Titelverbindung als blassroter Feststoff (0.76 g, 2.94 mmol, 37%) erhalten.

**Smb.:** 69.5–71.0 °C ( $^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ ).

**R<sub>f</sub>:** 0.29 ( $\text{SiO}_2$ ,  $^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  20:1).

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 8.26\text{--}8.20$  (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.93–7.86 (m, 1H, H-6'), 7.56–7.49 (m, 3H, H-3'', H-4'', H-5''), 7.16–7.07 (m, 2H, H-3', H-5').

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 165.5$  (C-5), 163.4 (dd,  $J = 254.4, 10.5$  Hz, C-2'), 155.4 (dd,  $J = 260.6, 12.6$  Hz, C-4'), 130.9 (C-4''), 129.1 (2C, C-3'', C-5''), 127.2 (2C, C-2'', C-6''), 126.88 (C-1''), 126.87 (d,  $J = 10.3$  Hz, C-6'), 122.1 (dd,  $J = 10.8, 4.3$  Hz, C-1'), 112.4 (dd,  $J = 22.9, 4.1$  Hz, C-5'), 106.2 (dd,  $J = 26.6, 23.0$  Hz, C-3').

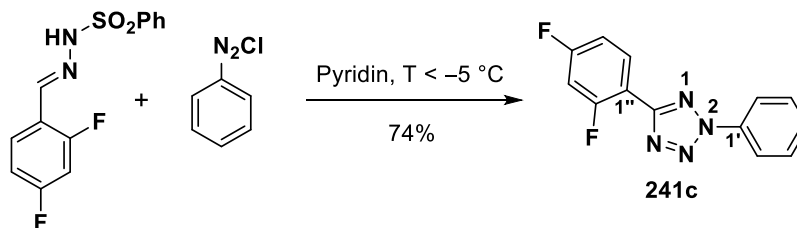
**$^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = -106.2\text{--}-106.4$  (m),  $-116.3\text{--}-116.5$  (m).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 1613, 1532, 1515, 1449, 1278, 1149, 1016, 854, 732, 693.

**ESI-MS:**  $m/z = 259.1$  (100%,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. 259.1).

**ESI-HRMS:** ber. für  $[C_{13}H_9F_2N_4]^+$ :  $m/z = 259.0790$ , gefunden:  $m/z = 259.0781$ .

**5-(2,4-Difluorphenyl)-2-phenyl-2H-tetrazol, 241c**



Die Synthese erfolgte analog zur Darstellung von 2,5-Diphenyl-2H-tetrazol (**241g**) unter Verwendung von 2,4-Difluorbenzaldehyd (1.14 g, 0.88 mL, 8.02 mmol, 1.00 Äquiv.), Phenylsulfonylhydrazin (1.38 g, 8.01 mmol, 1.00 Äquiv.), EtOH (40 mL), Anilin (1.12 g, 1.10 mL, 12.02 mmol, 1.50 Äquiv.),  $NaNO_2$  (0.88 g, 12.76 mmol, 1.60 Äquiv.), EtOH/H<sub>2</sub>O (30 mL, 1:1 V/V), Pyridin (50 mL) und HCl<sub>aq</sub> (konz., 5.7 mL). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc 80:1 → 60:1) wurde die Titelverbindung als blassroter Feststoff (1.54 g, 5.96 mmol, 74%) erhalten.

**Smb.:** 93.0–94.0 °C (<sup>c</sup>Hex/EtOAc).

**R<sub>f</sub>:** 0.31 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc 20:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 8.28–8.15 (m, 3H, H-2', H-6', H-6''), 7.61–7.47 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.10–6.96 (m, 2H, H-3'', H-5'').

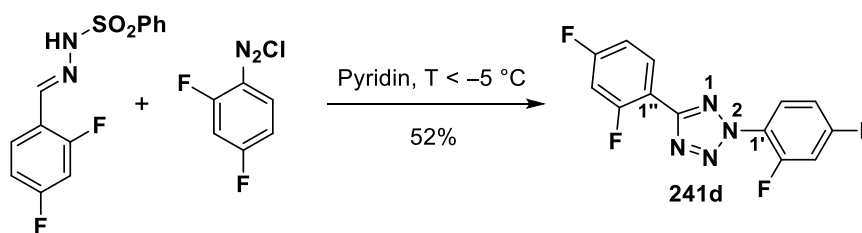
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = 164.4 (dd,  $J = 252.4, 10.4$  Hz, C-2'' oder C-4''), 161.0 (d,  $J = 5.6$  Hz, C-5), 160.8 (dd,  $J = 258.9, 11.7$  Hz, C-2'' oder C-4''), 136.9 (C-1'), 131.4 (dd,  $J = 10.0, 3.9$  Hz, C-6''), 130.0 (C-4'), 129.8 (2C, C-3', C-5'), 120.1 (2C, C-2', C-6'), 112.2 (dd,  $J = 21.7, 3.9$  Hz, C-5''), 112.1 (dd,  $J = 12.1, 4.0$  Hz, C-1''), 105.3 (t,  $J = 25.2$  Hz, C-3'').

**<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ /ppm = –106.9 – –107.0 (m), –107.5 – –107.7 (m).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1620, 1599, 1427, 1269, 1148, 1100, 966, 851, 754, 705, 677.

**ESI-MS:**  $m/z = 259.0$  (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 259.1).

**ESI-HRMS:** ber. für  $[C_{13}H_9F_2N_4]^+$ :  $m/z = 259.0790$ , gefunden:  $m/z = 259.0781$ .

**2,5-Bis(2,4-difluorphenyl)-2H-tetrazol, 241d**

Die Synthese erfolgte analog zur Darstellung von 2,5-Diphenyl-2H-tetrazol (**241g**) unter Verwendung von 2,4-Difluorbenzaldehyd (1.14 g, 0.88 mL, 8.02 mmol, 1.00 Äquiv.), Phenylsulfonylhydrazin (1.38 g, 8.01 mmol, 1.00 Äquiv.), EtOH (40 mL), 2,4-Difluoranilin (1.55 g, 1.22 mL, 12.01 mmol, 1.50 Äquiv.), NaNO<sub>2</sub> (0.88 g, 12.76 mmol, 1.60 Äquiv.), EtOH/H<sub>2</sub>O (30 mL, 1:1 V/V), Pyridin (50 mL) und HCl<sub>aq</sub> (konz., 5.7 mL). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc 80:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (1.22 g, 4.15 mmol, 52%) erhalten.

**Smb.:** 116.0–116.5 °C (<sup>c</sup>Hex/EtOAc).

**R<sub>f</sub>:** 0.24 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc 20:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 8.23 (td, *J* = 8.4, 6.3 Hz, 1H, H-6''), 7.94–7.84 (m, 1H, H-6'), 7.18–6.97 (m, 4H, H-3', H-5', H-3'', H-5'').

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 164.5 (dd, *J* = 253.8, 11.7 Hz, C-2'' oder C-4''), 163.6 (dd, *J* = 254.7, 10.5 Hz, C-2'), 161.2 (d, *J* = 5.4 Hz, C-5), 160.8 (dd, *J* = 259.5, 12.2 Hz, C-2'' oder C-4''), 155.5 (dd, *J* = 260.7, 12.6 Hz, C-4'), 131.5 (d, *J* = 10.2, 3.7 Hz, C-6''), 127.1 (d, *J* = 10.3 Hz, H-6'), 122.0 (dd, *J* = 10.7, 4.1 Hz, C-1'), 112.5 (dd, *J* = 18.1, 4.1 Hz, H-5' oder H-5''), 112.3 (dd, *J* = 17.2, 4.1 Hz, H-5' oder H-5''), 111.7 (dd, *J* = 12.0, 3.9 Hz, H-1'), 106.2 (dd, *J* = 26.5, 22.9 Hz, H-3'), 105.4 (t, *J* = 25.1 Hz, C-3'').

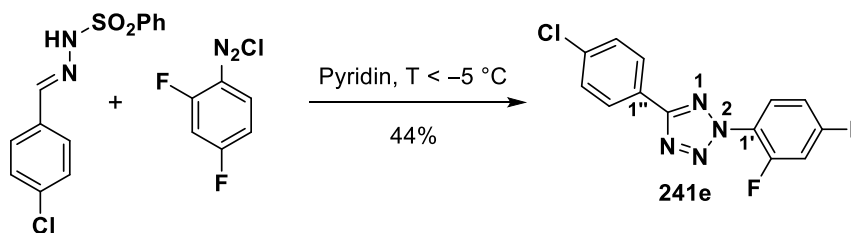
**<sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = –105.8 – –105.9 (m), –106.4 – –106.6 (m), –107.5 – –107.7 (m), –116.3 – –116.4 (m).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1619, 1515, 1446, 1428, 1280, 1148, 1097, 867, 854, 816, 655.

**ESI-MS:** *m/z* = 295.0 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 295.1).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>13</sub>H<sub>6</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 295.0601, gefunden: *m/z* = 295.0599.



**5-(4-Chlorphenyl)-2-(2,4-difluorphenyl)-2H-tetrazol, 241e**

Die Synthese erfolgte analog zur Darstellung von 2,5-Diphenyl-2H-tetrazol (**241g**) unter Verwendung von 4-Chlorbenzaldehyd (1.13 g, 8.04 mmol, 1.00 Äquiv.), Phenylsulfonylhydrazin (1.38 g, 8.01 mmol, 1.00 Äquiv.), EtOH (50 mL), 2,4-Difluoranilin (1.55 g, 1.22 mL, 12.01 mmol, 1.50 Äquiv.), NaNO<sub>2</sub> (0.88 g, 12.76 mmol, 1.60 Äquiv.), EtOH/H<sub>2</sub>O (30 mL, 1:1 V/V), Pyridin (50 mL) und HCl<sub>aq</sub> (konz., 5.7 mL). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 80:1 → 60:1) wurde die Titelverbindung als blassroter Feststoff (1.03 g, 3.52 mmol, 44%) erhalten.

**Smb.:** 121.5–123.0 °C (°Hex/EtOAc).

**R<sub>f</sub>:** 0.30 (SiO<sub>2</sub>, °Hex/EtOAc 20:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 8.20–8.13 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.94–7.84 (m, 1H, H-6'), 7.53–7.46 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.18–7.06 (m, 2H, H-3', H-5').

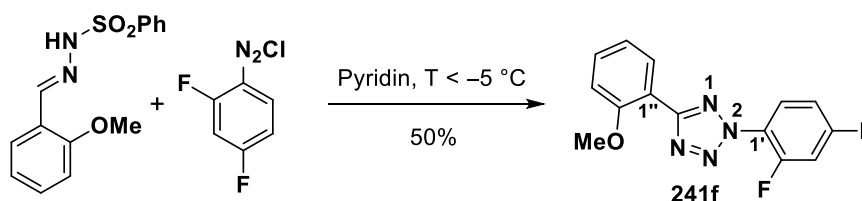
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 164.7 (C-5), 163.5 (dd, *J* = 254.6, 10.6 Hz, C-2'), 155.3 (dd, *J* = 260.8, 12.7 Hz, C-4'), 137.0 (C-4''), 129.4 (2C, C-3'', C-5''), 128.5 (2C, C-2'', C-6''), 126.8 (d, *J* = 10.3 Hz, C-6'), 125.4 (C-1''), 122.0 (dd, *J* = 10.7, 4.2 Hz, C-1'), 112.5 (dd, *J* = 22.9, 4.1 Hz, C-5'), 106.2 (dd, *J* = 26.5, 23.1 Hz, C-3').

**<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = –105.9 – –106.1 (m), –116.3 – –116.4 (m).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1608, 1515, 1446, 1283, 1155, 1092, 1012, 836, 753.

**ESI-MS:** *m/z* = 293.1 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 293.0).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 293.0400, gefunden: *m/z* = 293.0392.

**2-(2,4-Difluorphenyl)-5-(2-methoxyphenyl)-2H-tetrazol, 241f**

Die Synthese erfolgte analog zur Darstellung von 2,5-Diphenyl-2H-tetrazol (**241g**) unter Verwendung von 2-Methoxybenzaldehyd (1.09 g, 8.01 mmol, 1.00 Äquiv.), Phenylsulfonylhydrazin (1.38 g, 8.01 mmol, 1.00 Äquiv.), EtOH (50 mL), 2,4-Difluoranilin (1.55 g, 1.22 mL, 12.01 mmol, 1.50 Äquiv.), NaNO<sub>2</sub> (0.88 g, 12.76 mmol, 1.60 Äquiv.), EtOH/H<sub>2</sub>O (30 mL, 1:1 V/V), Pyridin (50 mL) und HCl<sub>aq</sub> (konz., 5.7 mL). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc 20:1 → 12:1 → 8:1) wurde die Titelverbindung als oranges Öl (1.16 g, 4.02 mmol, 50%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.36 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc 6:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 8.08–8.02 (m, 1H, H-6''), 7.94–7.84 (m, 1H, H-6'), 7.48 (ddd, *J* = 8.3, 7.4, 1.8 Hz, 1H, H-4''), 7.16–7.04 (m, 4H, H-3', H-5', H-3'', H-5''), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

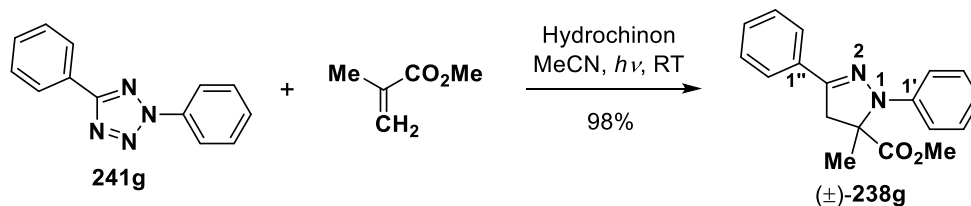
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 163.7 (C-5), 163.4 (dd, *J* = 254.1, 10.6 Hz, C-2'), 157.8 (C-2''), 155.5 (dd, *J* = 260.5, 12.5 Hz, C-4'), 132.1 (C-4''), 131.0 (C-6''), 127.1 (d, *J* = 10.3 Hz, C-6'), 122.2 (dd, *J* = 10.5, 4.2 Hz, C-1'), 120.9 (C-5''), 115.9 (C-1''), 112.3 (dd, *J* = 22.9, 4.1 Hz, C-5'), 112.0 (C-3''), 106.0 (dd, *J* = 26.5, 23.0 Hz, C-3'), 56.2 (OCH<sub>3</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = –106.4 – –106.5 (m), –116.3 – –116.5 (m).

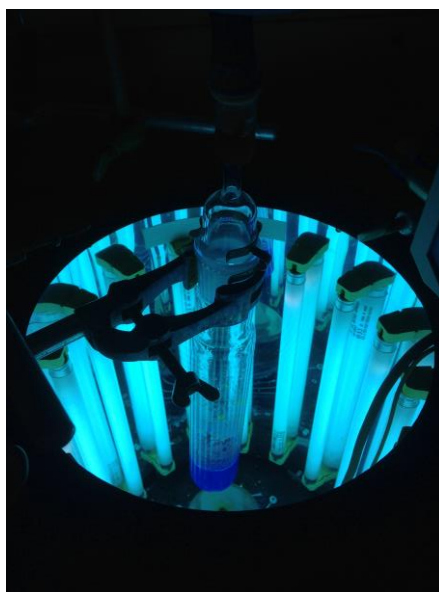
**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1608, 1514, 1443, 1282, 1255, 1149, 1015, 854, 755.

**ESI-MS**: *m/z* = 289.1 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 293.1), 311.1 (19%, [M+Na]<sup>+</sup>, ber. 311.1).

**ESI-HRMS**: ber. für [C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>NaO]<sup>+</sup>: *m/z* = 311.0715, gefunden: *m/z* = 311.0710.

**(±)-5-Methyl-1,3-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-methylcarboxylat, (±)-238g**

Eine Lösung von Tetrazol **241g** (100 mg, 0.45 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie Hydrochinon (2 mg, 18  $\mu\text{mol}$ , 4 mol%) in entgastem (20 min via Argonstrom im Ultraschallbad) MeCN (6 mL) wurde mit Methacrylsäuremethylester (248 mg, 264  $\mu\text{L}$ , 2.48 mmol, 5.50 Äquiv.) versetzt und unter Argonatmosphäre 2.5 h mit UV-B-Licht bestrahlt (Quarzröhrchen, *Rayonet-Reaktor*<sup>®</sup>, 16  $\times$  7 W,  $\lambda_{\text{max}}$  = 306 nm, Abbildung 17). Die Mischung wurde unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc 20:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (129 mg, 0.44 mmol, 98%) erhalten.



**Abbildung 17:** Apparativer Aufbau für die Synthese 1,3,5,5-tetrasubstituierter Pyrazoline durch dipolare Cycloaddition *in-situ* gebildeter Nitrilimine mit Methylmethacrylat.

**R<sub>f</sub>:** 0.20 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc 20:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta/\text{ppm}$  = 7.74–7.68 (m, 2H, H-2''), 7.44–7.37 (m, 2H, H-3''), 7.37–7.32 (m, 1H, H-4''), 7.30–7.24 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.14–7.10 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.89 (tt,  $J$  = 7.3, 1.1 Hz, 1H, H-4'), 3.77 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.71 (d,  $J$  = 16.7 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-4), 3.30 (d,  $J$  = 16.7 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 1.66 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta/\text{ppm}$  = 174.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 145.2 (C-3), 143.4 (C-1'), 132.4 (C-1''), 129.2 (2C, C-3', C-5'), 128.9 (C-4''), 128.7 (2C, C-3'', C-5''), 125.8 (2C,

C-2'', C-6''), 120.2 (C-4'), 114.7 (2C, C-2', C-6'), 69.1 (C-5), 53.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 48.3 (C-4), 21.2 (CH<sub>3</sub>).

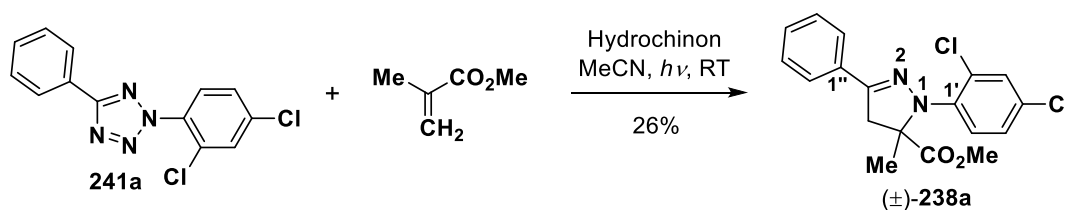
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1737, 1595, 1494, 1387, 1290, 1206, 1121, 755, 692.

**ESI-MS:** m/z = 295.1 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 295.1).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: m/z = 295.1441, gefunden: m/z = 295.1442.

Die Verbindung ist literaturbekannt, jedoch bisher nicht vollständig charakterisiert worden.<sup>[435]</sup>

**(±)-1-(2,4-Dichlorphenyl)-5-methyl-3-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-methyl-carboxylat, (±)-238a**



Die Synthese erfolgte analog zur Darstellung von Pyrazolin (±)-**238g** unter Verwendung von Tetrazol **241a** (420 mg, 1.44 mmol, 1.00 Äquiv.), Hydrochinon (6.4 mg, 58 μmol, 4 mol%), MeCN (19.2 mL) sowie Methacrylsäuremethylester (793 mg, 0.84 mL, 7.92 mmol, 5.50 Äquiv.) mit einer Belichtungszeit von 2.5 h. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hex/EtOAc 40:1 → 30:1 → 20:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (137 mg, 0.38 mmol, 26%) erhalten. Zudem konnten 26% des Edukts (111 mg, 0.38 mmol) zurückgewonnen werden.

**R<sub>f</sub>:** 0.16 (SiO<sub>2</sub>, Hex/EtOAc 20:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 7.70 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.43–7.35 (m, 4H, H-3', H-3'', H-4'', H-5''), 7.29–7.24 (m, 1H, H-6'), 7.21 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, H-5'), 3.83 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-4), 3.77 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.29 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 1.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

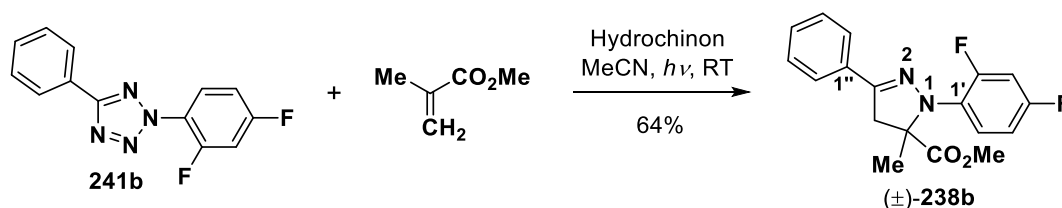
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC, 1,1-ADEQUATE (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 173.3 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 150.2 (C-3), 140.7 (C-1'), 131.8 (C-1''), 131.4 & 130.2 (C-2', C-4'), 130.0 (C-3'), 129.4 (C-4''), 128.7 (2C, C-3'', C-5''), 128.6 (C-6'), 127.4 (C-5'), 126.1 (2C, C-2'', C-6''), 71.5 (C-5), 52.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 47.5 (C-4), 21.7 (CH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1736, 1474, 1292, 1203, 1103, 1062, 822, 800, 757, 730, 691.

**ESI-MS:** m/z = 363.2 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 363.1).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: m/z = 311.0662, gefunden: m/z = 311.0658.

(±)-1-(2,4-Difluorphenyl)-5-methyl-3-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-methylcarboxylat,  
(±)-238b



Die Synthese erfolgte analog zur Darstellung von Pyrazolin (±)-238g unter Verwendung von Tetrazol **241b** (620 mg, 2.40 mmol, 1.00 Äquiv.), Hydrochinon (9.6 mg, 69  $\mu$ mol, 4 mol%), MeCN (32 mL) sowie Methacrylsäuremethylester (1.32 g, 1.40 mL, 13.18 mmol, 5.49 Äquiv.). Da nach 6 h noch kein vollständiger Umsatz erreicht war, wurde weiteres Acrylat (721 mg, 0.77 mL, 7.20 mmol, 3.00 Äquiv.) zugegeben und die Mischung nochmals 12 h belichtet. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^{\circ}$ Hex/EtOAc 60:1  $\rightarrow$  30:1  $\rightarrow$  24:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (509 mg, 1.54 mmol, 64%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.22 (SiO<sub>2</sub>,  $^{\circ}$ Hex/EtOAc 20:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$ /ppm = 7.73–7.69 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.49 (td,  $J$  = 9.2, 6.0 Hz, 1H, H-6'), 7.43–7.35 (m, 3H, H-3'', H-4'', H-5''), 6.88–6.79 (m, 2H, H-3', H-5'), 3.80 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.75 (d,  $J$  = 16.7 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-4), 3.31 (d,  $J$  = 16.7 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 1.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC, 1,1-ADEQUATE (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$ /ppm = 173.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 159.0 (dd,  $J$  = 245.3, 11.4 Hz, C-2'), 153.7 (dd,  $J$  = 247.5, 11.9 Hz, C-4'), 148.4 (C-3), 131.9 (C-1''), 129.3 (C-4''), 128.7 (2C, C-3'', C-5''), 128.5 (dd,  $J$  = 10.2, 3.6 Hz, C-1'), 126.0 (2C, C-2'', C-6''), 124.8 (dd,  $J$  = 9.1, 4.0 Hz, C-6'), 111.4 (dd,  $J$  = 21.7, 3.4 Hz, C-5'), 104.3 (dd,  $J$  = 26.4, 24.8 Hz, C-3'), 71.1 (C-5), 52.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 47.7 (C-4), 21.2 (d,  $J$  = 2.8 Hz, CH<sub>3</sub>).

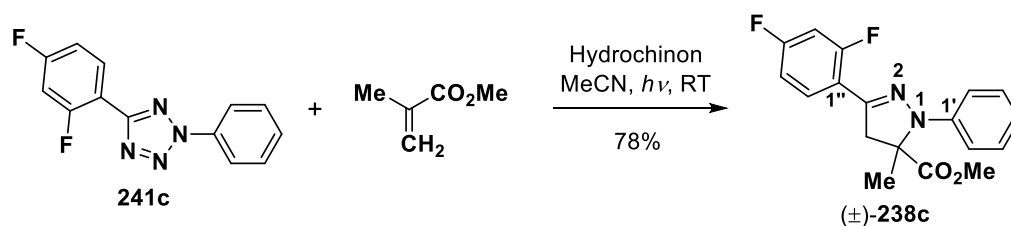
**<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$ /ppm = -117.6 – -117.7 (m), -119.5 – -119.7 (m).

**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1739, 1504, 1260, 1208, 1102, 962, 849, 758, 692.

**ESI-MS**:  $m/z$  = 331.2 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 331.1).

**ESI-HRMS**: ber. für [C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 331.1253, gefunden:  $m/z$  = 331.1251.

(±)-3-(2,4-Difluorphenyl)-5-methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-methylcarboxylat,  
(±)-238c



Die Synthese erfolgte analog zur Darstellung von Pyrazolin (±)-238g unter Verwendung von Tetrazol **241c** (1.48 g, 5.73 mmol, 1.00 Äquiv.), Hydrochinon (25.3 mg, 0.23 mmol, 4 mol%), MeCN (76.4 mL) sowie Methacrylsäuremethylester (3.16 g, 3.36 mL, 31.52 mmol, 5.50 Äquiv.). Da nach 6 h noch kein vollständiger Umsatz erreicht war, wurde weiteres Acrylat (1.72 g, 1.83 mL, 17.18 mmol, 3.00 Äquiv.) zugegeben und die Mischung nochmals 12 h belichtet. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc 60:1 → 30:1) wurde die Titelverbindung als gelber Feststoff (1.48 g, 4.48 mmol, 78%) erhalten.

**Smb.:** 108.5–109.5 °C (<sup>c</sup>Hex/EtOAc).

**Rf:** 0.23 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc 20:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 8.03 (td, *J* = 8.8, 6.6 Hz, 1H, H-6''), 7.31–7.23 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.13–7.07 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.97–6.80 (m, 3H, H-4', H-3'', H-5''), 3.79 (dd, *J* = 17.5, 2.5 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-4), 3.78 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.40 (dd, *J* = 17.5, 3.2 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 1.66 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC, 1,1-ADEQUATE (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 174.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 163.1 (dd, *J* = 251.5, 11.6 Hz, C-2''), 160.5 (dd, *J* = 253.1, 11.3 Hz, C-4''), 143.1 (C-1'), 140.9 (C-3), 129.6 (dd, *J* = 9.5, 5.4 Hz, C-6''), 129.2 (2C, C-3', C-5'), 120.5 (C-4'), 117.0 (dd, *J* = 11.7, 3.8 Hz, C-1''), 114.7 (2C, C-2', C-6'), 112.2 (dd, *J* = 21.7, 3.4 Hz, C-5''), 104.5 (t, *J* = 25.9 Hz, C-3''), 69.1 (d, *J* = 2.9 Hz, C-5), 55.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.2 (d, *J* = 8.1 Hz, C-4), 21.1 (CH<sub>3</sub>).

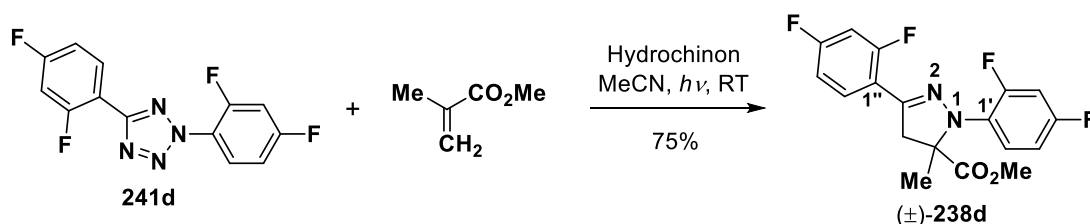
**<sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = –109.7 – –109.9 (m), –112.7 – –112.8 (m).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1737, 1597, 1497, 1382, 1262, 1122, 1100, 966, 748.

**ESI-MS:** *m/z* = 331.2 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 331.1).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 331.1253, gefunden: *m/z* = 331.1251.

(±)-1,3-Bis(2,4-difluorphenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-methylcarboxylat,  
(±)-238d



Die Synthese erfolgte analog zur Darstellung von Pyrazolin (±)-**238g** unter Verwendung von Tetrazol **241d** (1.15 g, 3.91 mmol, 1.00 Äquiv.), Hydrochinon (17.6 mg, 0.16 mmol, 4 mol%), MeCN (52.3 mL) sowie Methacrylsäuremethylester (2.16 g, 2.30 mL, 21.57 mmol, 5.52 Äquiv.). Da nach 6 h noch kein vollständiger Umsatz erreicht war, wurde weiteres Acrylat (1.17 g, 1.24 mL, 11.69 mmol, 2.99 Äquiv.) zugegeben und die Mischung nochmals 14 h belichtet. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc 60:1 → 40:1 → 30:1) wurde die Titelverbindung als gelber Feststoff (1.08 g, 2.95 mmol, 75%) erhalten.

**Smb.:** 122.5–123.5 °C (<sup>c</sup>Hex/EtOAc).

**R<sub>f</sub>:** 0.20 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc 20:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 7.95 (td, *J* = 8.7, 6.5 Hz, 1H, H-6''), 7.43 (td, *J* = 9.1, 6.0 Hz, 1H, H-6'), 6.93–6.88 (m, 1H, H-5''), 6.86–6.78 (m, 3H, H-3', H-5', H-3''), 3.81 (dd, *J* = 17.4, 2.1 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-4), 3.79 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.38 (dd, *J* = 17.4, 3.2 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 1.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC, 1,1-ADEQUATE (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 173.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 163.3 (dd, *J* = 252.2, 12.0 Hz, C-2'' oder C-4''), 160.6 (dd, *J* = 253.9, 11.9 Hz, C-2'' oder C-4''), 159.2 (dd, *J* = 245.6, 11.4 Hz, C-2' oder C-4'), 153.8 (dd, *J* = 247.7, 12.0 Hz, C-2' oder C-4'), 144.1 (C-3), 129.8 (dd, *J* = 9.6, 4.9 Hz, C-6''), 128.2 (dd, *J* = 10.4, 3.7 Hz, C-1'), 124.9 (dd, *J* = 9.3, 3.8 Hz, C-6'), 116.6 (dd, *J* = 11.4, 4.1 Hz, C-1''), 112.2 (dd, *J* = 21.5, 3.4 Hz, C-5''), 111.4 (dd, *J* = 21.5, 3.5 Hz, C-5'), 104.6 (t, *J* = 26.2 Hz, C-3''), 104.4 (t, *J* = 26.0 Hz, C-3'), 71.2 (C-5), 52.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 49.6 (d, *J* = 7.9 Hz, C-4), 21.0 (d, *J* = 2.8 Hz, CH<sub>3</sub>).

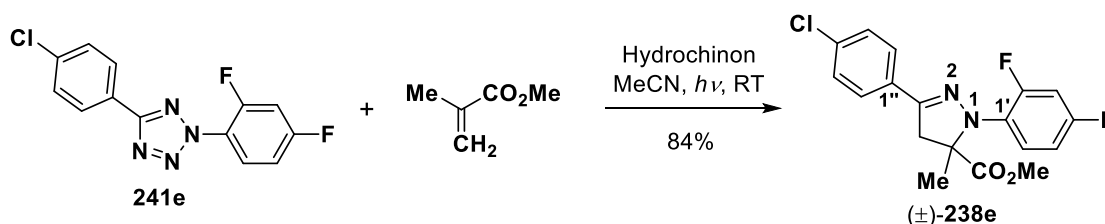
**<sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = –109.1 – –109.2 (m), –111.9 – –112.0 (m), –117.2 – –117.3 (m), –119.3 – –119.4 (m).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1741, 1605, 1502, 1433, 1261, 1210, 1142, 1103, 961, 849.

**ESI-MS:** *m/z* = 367.1 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 367.1).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 367.1064, gefunden: *m/z* = 367.1061.

(±)-3-(4-Chlorphenyl)-1-(2,4-difluorphenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-methyl-carboxylat, (±)-238e



Die Synthese erfolgte analog zur Darstellung von Pyrazolin (±)-**238g** unter Verwendung von Tetrazol **241e** (0.85 g, 2.90 mmol, 1.00 Äquiv.), Hydrochinon (13.2 mg, 0.12 mmol, 4 mol%), MeCN (38.7 mL) sowie Methacrylsäuremethylester (1.60 g, 1.70 mL, 15.98 mmol, 5.51 Äquiv.) mit einer Belichtungszeit von 14 h. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 40:1 → 20:1) wurde die Titelverbindung als gelber Feststoff (893 mg, 2.45 mmol, 84%) erhalten.

**Smb.:** 98.5–100.0 °C (°Hex/EtOAc).

**R<sub>f</sub>:** 0.13 (SiO<sub>2</sub>, °Hex/EtOAc 20:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 7.64–7.58 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.48–7.41 (m, 1H, H-6'), 7.39–7.33 (m, 2H, H-3'', H-5''), 6.88–6.78 (m, 2H, H-3', H-5'), 3.79 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.72 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-4), 3.26 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 1.41 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC, 1,1-ADEQUATE (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 173.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 159.3 (dd, *J* = 245.7, 11.1 Hz, C-2' oder C-4'), 153.9 (dd, *J* = 247.7, 12.1 Hz, C-2' oder C-4'), 147.2 (C-3), 135.1 (C-4''), 130.6 (C-1''), 129.0 (2C, C-3'', C-5''), 128.3 (dd, *J* = 10.3, 3.7 Hz, C-1'), 127.3 (2C, C-2'', C-6''), 125.1 (dd, *J* = 9.2, 3.9 Hz, C-6'), 111.5 (dd, *J* = 21.9, 3.6 Hz, C-5'), 104.4 (t, *J* = 25.6 Hz, C-3'), 71.4 (C-5), 52.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 47.5 (C-4), 21.3 (CH<sub>3</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = –117.2 – –117.3 (m), –119.4 – –119.5 (m).

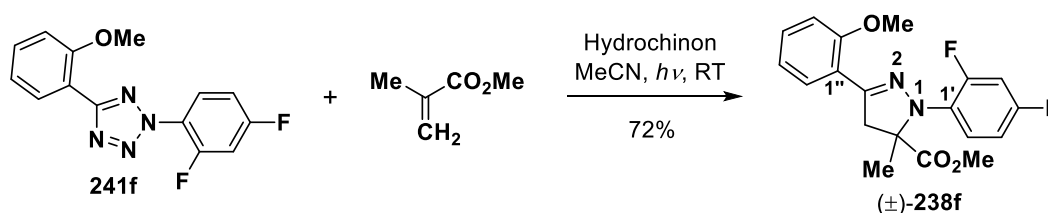
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1740, 1601, 1504, 1495, 1259, 1208, 1103, 1092, 849, 828.

**ESI-MS:** *m/z* = 365.2 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 365.1).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 365.0863, gefunden: *m/z* = 365.0857.



(±)-1-(2,4-Difluorphenyl)-3-(2-methoxyphenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-methyl-carboxylat, (±)-238f



Die Synthese erfolgte analog zur Darstellung von Pyrazolin (±)-238g unter Verwendung von Tetrazol **241f** (1.10 g, 3.82 mmol, 1.00 Äquiv.), Hydrochinon (16.5 mg, 0.15 mmol, 4 mol%), MeCN (51 mL) sowie Methacrylsäuremethylester (2.10 g, 2.24 mL, 20.97 mmol, 5.49 Äquiv.) mit einer Belichtungszeit von 16 h. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  40:1  $\rightarrow$  30:1  $\rightarrow$  24:1) wurde die Titelverbindung als gelber Feststoff (994 mg, 2.76 mmol, 72%) erhalten.

**Smb.:** 104.5–106.0  $^{\circ}\text{C}$  ( $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ ).

**R<sub>f</sub>:** 0.18 ( $\text{SiO}_2$ ,  $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  40:3).

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm}$  = 7.95 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H, H-6''), 7.51 (td,  $J$  = 9.2, 6.0 Hz, H-6'), 7.34 (ddd,  $J$  = 8.4, 7.6, 1.8 Hz, 1H, H-4''), 6.99 (td,  $J$  = 7.6, 1.1 Hz, 1H, H-5''), 6.93 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, H-3''), 6.86–6.77 (m, 2H, H-3', H-5'), 3.85 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.84 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-4), 3.53 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 1.38 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

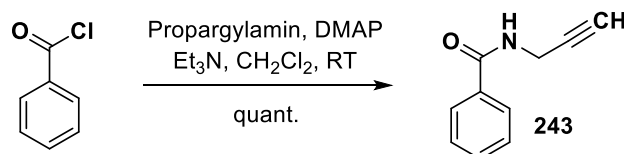
**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC, 1,1-ADEQUATE (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm}$  = 174.1 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 158.7 (dd,  $J$  = 244.6, 11.3 Hz, C-2' oder C-4'), 157.5 (C-2''), 153.3 (dd,  $J$  = 246.9, 11.9 Hz, C-2' oder C-4'), 148.3 (C-3), 130.6 (C-4''), 129.0 (C-6''), 128.8 (dd,  $J$  = 10.2, 3.6 Hz, C-1'), 124.4 (dd,  $J$  = 9.3, 4.1 Hz, C-6'), 121.1 (C-1''), 120.9 (C-5''), 111.5 (C-3''), 111.3 (dd,  $J$  = 21.7, 3.4 Hz, C-5'), 104.2 (dd,  $J$  = 26.3, 25.0 Hz, C-3'), 71.0 (C-5), 55.5 ( $\text{C}^{2''}\text{OCH}_3$ ), 52.8 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 51.0 (C-4), 20.8 (d,  $J$  = 2.9 Hz,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{19}\text{F-NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm}$  = –118.4 – –118.6 (m), –119.9 – –120.0 (m).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 1739, 1602, 1504, 1250, 1116, 1102, 849, 754.

**ESI-MS:**  $m/z$  = 361.2 (100%,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. 361.1).

**ESI-HRMS:** ber. für  $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3]^+$ :  $m/z$  = 361.1358, gefunden:  $m/z$  = 361.1353.

Versuche zur Synthese Oxazolin-basierter Phosphon- und Phosphinsäuren (Kapitel 3.4.2)**N-(Prop-2-yn-1-yl)benzamid, 243**

Die Synthese erfolgte gemäß einer Vorschrift nach Hashmi et al.<sup>[436]</sup> Zu einer Lösung von Propargylamin (0.58 g, 0.67 mL, 10.53 mmol, 1.05 Äquiv.), Et<sub>3</sub>N (1.06 g, 1.45 mL, 10.48 mmol, 1.05 Äquiv.) und DMAP (24 mg, 196 µmol, 2 mol%) in wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL) wurde bei 0 °C langsam BzCl (1.41 g, 1.16 mL, 10.03 mmol, 1.00 Äquiv.) getropft. Die Mischung wurde 1 h bei 0 °C sowie 24 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit H<sub>2</sub>O (100 mL) versetzt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 2:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (1.59 g, 9.99 mmol, quant.) erhalten.

**Smb.:** 111.0–112.0 °C (°Hex/EtOAc), Lit.:<sup>[437]</sup> 111–112 °C (LM nicht angegeben).

**R<sub>f</sub>:** 0.40 (SiO<sub>2</sub>, °Hex/EtOAc 2:1).

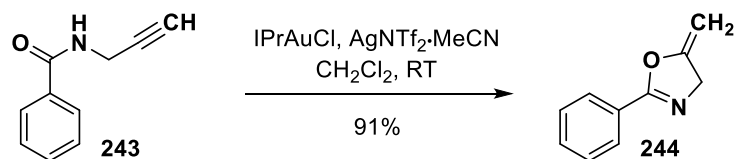
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 7.82–7.76 (m, 2H, 2 × *ortho*-H-Ph), 7.53–7.47 (m, 1H, *para*-H-Ph), 7.45–7.38 (m, 2H, 2 × *meta*-H-Ph), 6.59 (s, NH), 4.24 (dd, *J* = 5.2, 2.6 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.27 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 167.3 (NCO), 133.8 (*ipso*-C-Ph), 131.9 (*para*-C-Ph), 128.7 (2C, 2 × *meta*-C-Ph), 127.2 (2C, 2 × *ortho*-C-Ph), 79.6 (CH<sub>2</sub>CCH), 71.9 (CH<sub>2</sub>CCH), 29.9 (CH<sub>2</sub>CCH).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3292, 1640, 1603, 1578, 1541, 1492, 1414, 1263, 629.

**ESI-MS:** *m/z* = 160.0 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 160.1), 182.0 (15%, [M+Na]<sup>+</sup>, ber. 182.1).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[437]</sup>

**5-Methylen-2-phenyl-4,5-dihydrooxazol, 244**

Die Synthese erfolgte gemäß einer Vorschrift nach Bay et al.<sup>[353]</sup> Unter Stickstoffatmosphäre (Glovebox) wurden Chlor[1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden]gold(I) (IPrAuCl, 29 mg, 47  $\mu\text{mol}$ , 1.5 mol%) sowie AgNTf<sub>2</sub>·MeCN (20 mg, 47  $\mu\text{mol}$ , 1.5 mol%) in einen ausgeheizten Schlenkkolben gegeben und anschließend unter Argonatmosphäre mit trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) sowie Amid **243** (500 mg, 314  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äquiv.) versetzt. Die Mischung wurde 6 h bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hex/EtOAc 15:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (456 mg, 286  $\mu\text{mol}$ , 91%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.61 (SiO<sub>2</sub>, Hex/EtOAc 2:1).

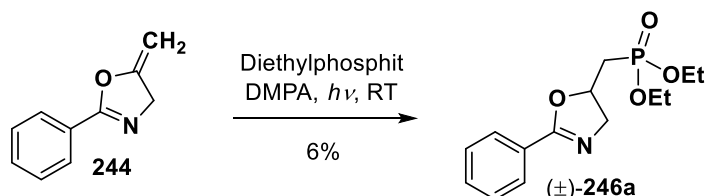
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta/\text{ppm}$  = 8.00–7.94 (m, 2H, 2  $\times$  *ortho*-H-Ph), 7.54–7.48 (m, 1H, *para*-H-Ph), 7.47–7.40 (m, 2H, 2  $\times$  *meta*-H-Ph), 4.81 (app. q,  $J$  = 2.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.65 (t,  $J$  = 2.8 Hz, 2H, H-4), 4.36 (app. q,  $J$  = 2.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta/\text{ppm}$  = 163.8 (C-2), 159.0 (C-5), 131.9 (*para*-C-Ph), 128.6 (2C, 2  $\times$  *meta*-C-Ph), 128.1 (2C, 2  $\times$  *ortho*-C-Ph), 126.9 (*ipso*-C-Ph), 83.9 (CH<sub>2</sub>), 57.9 (C-4).

**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1692, 1648, 1451, 1326, 1312, 1217, 1077, 1059, 1026, 925, 691.

**ESI-MS**:  $m/z$  = 159.9 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 160.1).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[353]</sup>

**(±)-Diethyl-((2-phenyl-4,5-dihydrooxazol-5-yl)methyl)phosphonat, (±)-246a**

Eine Lösung von Dihydrooxazol **244** (40 mg, 251  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äquiv.) und DMPA (6.4 mg, 25  $\mu\text{mol}$ , 0.10 Äquiv.) in Diethylphosphit (3.45 g, 3.22 mL, 25.0 mmol, 100.0 Äquiv.) wurde unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur 1 h gerührt und mit UV-A-Licht (Omnilux, 25 W,  $\lambda_{\text{max}}$  = 368 nm, Emissionsspektrum in Abbildung 6, Distanz Lampe–Probe ca. 2–3 cm) bestrahlt.

Vier solche Ansätze wurden vereint, mit EtOAc (100 mL) verdünnt mit einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 2 × 100 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach Reinigung durch präparative HPLC (C18-PFP, 37.5 mL/min, H<sub>2</sub>O/MeCN 90:10 → 10:90 in 20 min, dann H<sub>2</sub>O/MeCN 10:90 für 10 min, t<sub>R</sub> = 10.5 min) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (17 mg, 57 μmol, 6%) erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 7.94–7.88 (m, 2H, 2 × *ortho*-H-Ph), 7.50–7.44 (m, 1H, *para*-H-Ph), 7.43–7.37 (m, 2H, 2 × *meta*-H-Ph), 5.02 (ddtd, *J* = 9.3, 7.9, 7.1, 5.8 Hz, 1H, H-5), 4.26–4.07 (m, 5H, H<sub>a</sub>-4, 2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.86 (dd, *J* = 15.0, 7.1 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 2.38 (ddd, *J* = 18.7, 15.0, 5.8 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>P), 2.12 (ddd, *J* = 18.7, 15.0, 7.9 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>P), 1.35 (td, *J* = 7.1, 0.9 Hz, 6H, 2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 163.6 (C-2), 131.6 (*para*-C-Ph), 128.5 (2C, 2 × *meta*-C-Ph), 128.3 (2C, 2 × *ortho*-C-Ph), 127.7 (*ipso*-C-Ph), 74.9 (C-5), 62.2 (d, *J* = 6.5 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.0 (d, *J* = 6.5 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 61.1 (d, *J* = 6.7 Hz, C-4), 32.6 (d, *J* = 139 Hz, CH<sub>2</sub>P), 16.6 & 16.5 (2 × d, je *J* = 2.6 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

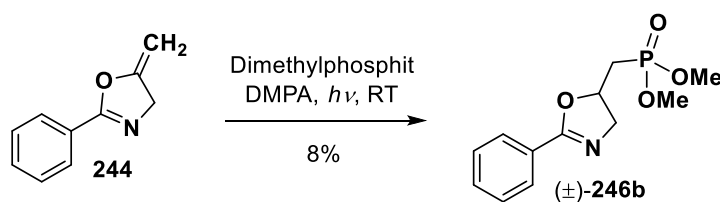
**<sup>31</sup>P-NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 25.65 (s).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3467, 2983, 2939, 1651, 1341, 1256, 1050, 1025, 967.

**ESI-MS:** *m/z* = 298.1 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 160.1).

**ESI-HRMS:** ber. für [C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>P]<sup>+</sup>: *m/z* = 298.1203, gefunden: *m/z* = 298.1203.

**(±)-Dimethyl-((2-phenyl-4,5-dihydrooxazol-5-yl)methyl)phosphonat, (±)-246b**



Eine Lösung von Dihydrooxazol **244** (40 mg, 251 μmol, 1.00 Äquiv.) und DMPA (6.4 mg, 25 μmol, 0.10 Äquiv.) in Dimethylphosphit (2.75 g, 2.31 mL, 25.0 mmol, 100.0 Äquiv.) wurde unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur 2 h gerührt und mit UV-A-Licht (*Omnilux*, 25 W, λ<sub>max</sub> = 368 nm, Emissionsspektrum in Abbildung 6, Distanz Lampe–Probe ca. 2–3 cm) bestrahlt. Vier solche Ansätze wurden vereint, mit EtOAc (100 mL) verdünnt mit einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges. aq., 2 × 100 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach Reinigung durch präparative HPLC (C18-PFP, 37.5 mL/min, H<sub>2</sub>O/MeCN 90:10 → 10:90 in 20 min, dann H<sub>2</sub>O/MeCN 10:90 für 10 min, t<sub>R</sub> = 8.2 min) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (21 mg, 78 μmol, 8%) erhalten.

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 7.94\text{--}7.88$  (m, 2H,  $2 \times$  *ortho*-H-Ph),  $7.50\text{--}7.44$  (m, 1H, *para*-H-Ph),  $7.43\text{--}7.37$  (m, 2H,  $2 \times$  *meta*-H-Ph),  $5.07\text{--}4.95$  (dq,  $J = 9.4, 7.1, 6.2$  Hz, 1H, H-5),  $4.22$  (dd,  $J = 15.0, 9.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_a\text{-4}$ ),  $3.82$  (dd,  $J = 15.0, 7.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_b\text{-4}$ ),  $3.80$  (d,  $J = 9.4$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.78$  (d,  $J = 9.4$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_3$ ),  $2.37$  (ddd,  $J = 18.7, 15.2, 6.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{P}$ ),  $2.13$  (ddd,  $J = 18.7, 15.2, 7.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{P}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 163.6$  (C-2),  $131.6$  (*para*-C-Ph),  $128.5$  (2C,  $2 \times$  *meta*-C-Ph),  $128.3$  (2C,  $2 \times$  *ortho*-C-Ph),  $127.6$  (*ipso*-C-Ph),  $74.6$  (C-5),  $61.2$  (d,  $J = 7.7$  Hz, C-4),  $52.8$  (d,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{OCH}_3$ ),  $52.6$  (d,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{OCH}_3$ ),  $31.6$  (d,  $J = 139$  Hz,  $\text{CH}_2\text{P}$ ).

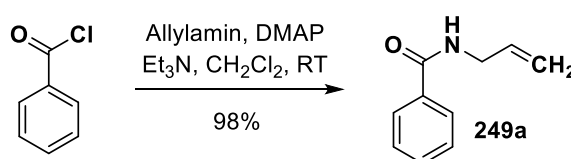
**$^{31}\text{P-NMR}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 28.44$  (s).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3442, 2956, 1650, 1342, 1256, 1234, 1050, 1026, 697.

**ESI-MS:**  $m/z = 270.0$  (100%,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. 270.1).

**ESI-HRMS:** ber. für  $[\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{P}]^+$ :  $m/z = 270.0890$ , gefunden:  $m/z = 270.0884$ .

#### *N*-Allylbenzamid, 249a



Zu einer Lösung von Allylamin (9.59 g, 12.61 mL, 167.98 mmol, 1.05 Äquiv.), DMAP (0.39 g, 3.19 mmol, 2 mol%) und  $\text{Et}_3\text{N}$  (17.00 g, 23.29 mL, 168.00 mmol, 1.05 Äquiv.) in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL) wurde bei  $0^\circ\text{C}$  langsam  $\text{BzCl}$  (22.49 g, 18.59 mL, 160.00 mmol, 1.00 Äquiv.) getropft und die Mischung 1 h bei dieser Temperatur sowie 60 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde  $\text{H}_2\text{O}$  (250 mL) zugesetzt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 200$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  2:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (25.28 g, 156.82 mmol, 98%) erhalten.

**R<sub>f</sub>:** 0.39 ( $\text{SiO}_2$ ,  $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  2:1).

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 7.82\text{--}7.75$  (m, 2H,  $2 \times$  *ortho*-H-Ph),  $7.51\text{--}7.44$  (m, 1H, *para*-H-Ph),  $7.43\text{--}7.35$  (m,  $2 \times$  *meta*-H-Ph),  $6.57$  (s, 1H, NH),  $5.91$  (ddt,  $J = 17.2, 10.2, 5.7$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$ ),  $5.23$  (app. dq,  $J = 17.2, 1.5$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_a\text{H}_b$ ),  $5.15$  (app. dq,  $J = 10.2, 1.5$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_a\text{H}_b$ ),  $4.05$  (app. tt,  $J = 5.7, 1.5$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$ ).

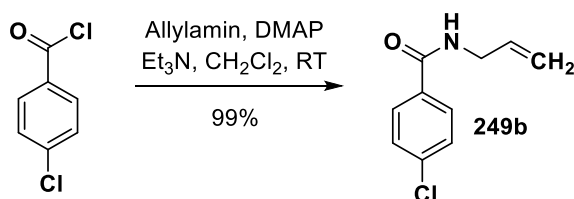
**$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 167.5$  (CO), 134.5 (*ipso*-C-Ph), 134.3 ( $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 131.5 (*para*-C-Ph), 128.6 (2C, 2  $\times$  *meta*-C-Ph), 127.1 (2C, 2  $\times$  *ortho*-C-Ph), 116.6 ( $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 42.5 ( $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$ ).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3310, 1638, 1578, 1537, 1489, 1306, 921, 694.

**ESI-MS:**  $m/z = 162.1$  (100%,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. 162.1), 184.1 (47%,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber. 184.1).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[438]</sup>

### ***N*-Allyl-4-chlorbenzamid, 249b**



Zu einer Lösung von Allylamin (0.90 g, 1.18 mL, 15.76 mmol, 1.05 Äquiv.), DMAP (37 mg, 0.30 mmol, 2 mol%) und  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.59 g, 2.18 mL, 15.71 mmol, 1.05 Äquiv.) in wasserfreiem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 mL) wurde bei 0 °C langsam 4-Chlorbenzoylchlorid (2.63 g, 1.92 mL, 15.03 mmol, 1.00 Äquiv.) getropft und die Mischung 1 h bei dieser Temperatur sowie 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) zugesetzt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2  $\times$  100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  2:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (2.92 g, 14.93 mmol, 99%) erhalten.

**Smb.:** 73.5–74.5 °C ( $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ ), Lit.:<sup>[439]</sup> 72–73 °C (Benzol/Petrolether).

**R<sub>f</sub>:** 0.46 ( $\text{SiO}_2$ ,  $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  2:1).

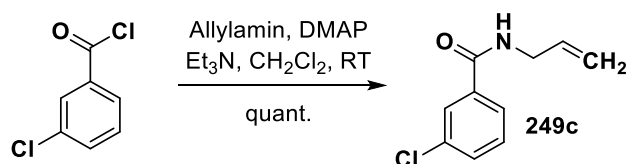
**$^1\text{H}$ -NMR, COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 7.75$ –7.61 (m, 2H, H-2, H-6), 7.39–7.32 (m, 2H, 2  $\times$  H-3, H-5), 6.61 (s, 1H, NH), 5.89 (ddt,  $J = 17.2, 10.2, 5.7$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 5.22 (app. dq,  $J = 17.2, 1.5$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_a\text{H}_b$ ), 5.15 (app. dq,  $J = 10.2, 1.5$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_a\text{H}_b$ ), 4.03 (app. tt,  $J = 5.7, 1.5$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$ ).

**$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 166.5$  (CO), 137.8 (C-4), 134.0 ( $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 132.9 (C-1), 128.8 (2C, C-3, C-5), 128.5 (2C, C-2, C-6), 116.8 ( $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 42.6 ( $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$ ).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3292, 1629, 1596, 1536, 1485, 1299, 1274, 1091, 929, 844.

**ESI-MS:**  $m/z = 196.1$  (100%,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. 196.1), 218.0 (5%,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber. 218.0).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[439, 440]</sup>

***N*-Allyl-3-chlorbenzamid, 249c**

Die Synthese erfolgte analog zur Darstellung von *N*-Allyl-4-chlorbenzamid (**249b**) unter Verwendung von Allylamin (0.90 g, 1.18 mL, 15.76 mmol, 1.05 Äquiv.), DMAP (37 mg, 0.30 mmol, 2 mol%), Et<sub>3</sub>N (1.59 g, 2.18 mL, 15.71 mmol, 1.05 Äquiv.), wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL) und 3-Chlorbenzoylchlorid (2.63 g, 1.92 mL, 15.03 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc 2:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (2.93 g, 14.98 mmol, quant.) erhalten.

**Smb.:** 50.0–51.5 °C (<sup>c</sup>Hex/EtOAc), Lit.:<sup>[439]</sup> 50 °C (LM nicht angegeben).

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc 2:1).

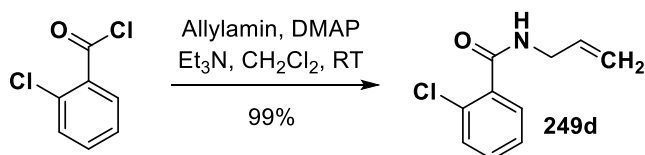
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 7.79–7.74 (m, 1H, H-2), 7.64 (ddd, *J* = 7.7, 1.7, 1.1 Hz, 1H, H-6), 7.44 (ddd, *J* = 8.0, 2.1, 1.1 Hz, 1H, H-4), 7.36–7.28 (m, 1H, H-5), 6.67 (s, 1H, NH), 5.89 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 5.7 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5.22 (app. dq, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CHCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 5.15 (app. dq, *J* = 10.2, 1.5 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CHCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.04 (app. tt, *J* = 5.7, 1.5 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 166.3 (CO), 136.3 (C-3), 134.8 (C-1), 133.9 (NCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 131.6 (C-4), 129.9 (C-5), 127.5 (C-2), 125.2 (C-6), 116.9 (NCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 42.6 (NCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3306, 1638, 1569, 1538, 1311, 1296, 1267, 749, 733, 683.

**ESI-MS:** *m/z* = 196.0 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 196.1), 218.0 (8%, [M+Na]<sup>+</sup>, ber. 218.0).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[439]</sup>

***N*-Allyl-2-chlorbenzamid, 249d**

Die Synthese erfolgte analog zur Darstellung von *N*-Allyl-4-chlorbenzamid (**249b**) unter Verwendung von Allylamin (0.90 g, 1.18 mL, 15.76 mmol, 1.05 Äquiv.), DMAP (37 mg, 0.30 mmol, 2 mol%), Et<sub>3</sub>N (1.59 g, 2.18 mL, 15.71 mmol, 1.05 Äquiv.), wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL) und 2-Chlorbenzoylchlorid (2.63 g, 1.90 mL, 15.03 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach

flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc 2:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (2.92 g, 14.93 mmol, 99%) erhalten.

**Smb.:** 66.0–67.0 °C (<sup>c</sup>Hex/EtOAc), Lit.:<sup>[439]</sup> 65–66 °C (Aceton).

**R<sub>f</sub>:** 0.39 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc 2:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 7.62–7.56 (m, 1H, H-6), 7.39–7.24 (m, 3H, H-3, H-4, H-5), 6.44 (s, 1H, NH), 5.90 (ddt, *J* = 17.2, 10.3, 5.6 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5.27 (app. dq, *J* = 17.2, 1.5 Hz, NCH<sub>2</sub>CHCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 5.16 (app. dq, *J* = 10.3, 1.5 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CHCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.05 (app. tt, *J* = 5.6, 1.5 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>).

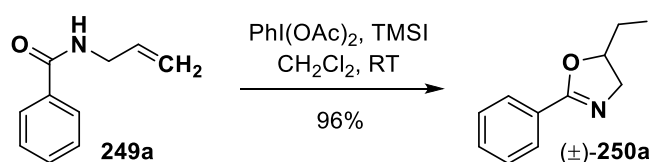
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 166.5 (CO), 135.1 (C-2), 133.7 (NCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 131.3 (C-Ph), 130.7 (C-1), 130.3 (C-Ph), 130.2 (C-Ph), 127.1 (C-Ph), 116.8 (NCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 42.5 (NCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3274, 1641, 1595, 1536, 1471, 1433, 1307, 752.

**ESI-MS:** *m/z* = 196.0 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 196.1), 218.0 (26%, [M+Na]<sup>+</sup>, ber. 218.0).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[439]</sup>

#### (±)-5-(Iodmethyl)-2-phenyl-4,5-dihydrooxazol, (±)-250a



Die Synthese erfolgte gemäß einer Vorschrift nach Liu et al.<sup>[382]</sup> Eine Mischung aus *N*-Allylbenzamid (**249a**, 0.81 g, 5.02 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie PhI(OAc)<sub>2</sub> (1.77 g, 5.50 mmol, 1.10 Äquiv.) in wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) wurde langsam mit TMSI (1.10 g, 0.75 mL, 5.50 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde durch Zugabe einer Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-Lösung (ges. aq., 150 mL) gequench und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc 4:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (1.38 g, 4.81 mmol, 96%) erhalten.

**R<sub>f</sub>:** 0.26 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc 3:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm = 7.99–7.93 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.54–7.48 (m, 1H, H-4'), 7.47–7.40 (m, 2H, H-3', H-5'), 4.83 (dtd, *J* = 9.5, 6.7, 4.9 Hz, 1H, H-5), 4.20 (dd, *J* = 15.2, 9.5 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-4), 3.83 (dd, *J* = 15.2, 6.7 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 3.43–3.31 (m, CH<sub>2</sub>I).



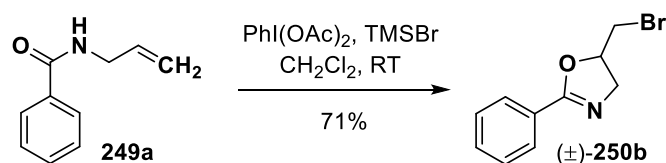
**$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm}$  = 163.6 (C-2), 131.6 (C-4'), 128.5 (2C, C-3', C-5'), 128.3 (2C, C-2', C-6'), 127.6 (C-1'), 78.4 (C-5), 60.9 (C-4), 7.8 ( $\text{CH}_2\text{I}$ ).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 1651, 1333, 1259, 1077, 1061, 1025, 964, 694.

**ESI-MS:**  $m/z$  = 287.9 (100%,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. 288.0).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[382]</sup>

**(±)-5-(Brommethyl)-2-phenyl-4,5-dihydrooxazol, (±)-250b**



Die Synthese erfolgte analog zur Darstellung von Dihydrooxazol (±)-250a unter Verwendung von *N*-Allylbenzamid (**249a**, 4.00 g, 24.81 mmol, 1.00 Äquiv.), PhI(OAc)<sub>2</sub> (8.79 g, 27.29 mmol, 1.10 Äquiv.), wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (65 mL) sowie TMSBr (4.18 g, 3.60 mL, 27.29 mmol, 1.10 Äquiv.). Flashchromatographische Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc 4:1) lieferte ein farbloses Öl, das sehr langsam kristallisierte. Die Titelverbindung wurde als farbloser Feststoff (4.23 g, 17.62 mmol, 71%) erhalten.

**Smb.:** 32.0–33.0 °C (<sup>c</sup>Hex/EtOAc), Lit.:<sup>[441]</sup> 31.0–32.0 °C (<sup>n</sup>Hex).

**Rf:** 0.25 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc 3:1).

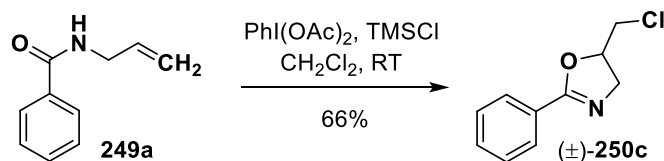
**$^1\text{H}$ -NMR, COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm}$  = 7.96–7.91 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.51–7.45 (m, 1H, H-4'), 7.44–7.37 (m, 2H, H-3', H-5'), 4.93 (dtd,  $J$  = 9.6, 6.6, 5.0 Hz, 1H, H-5), 4.18 (dd,  $J$  = 15.1, 9.6 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-4), 3.91 (dd,  $J$  = 15.1, 6.6 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 3.57–3.47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Cl).

**$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm}$  = 163.7 (C-2), 131.6 (C-4'), 128.5 (2C, C-3', C-5'), 128.3 (2C, C-2', C-6'), 127.4 (C-1'), 88.0 (C-5), 59.4 (C-4), 33.8 (CH<sub>2</sub>Br).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 1651, 1334, 1078, 1061, 1025, 976, 780, 694, 674.

**ESI-MS:**  $m/z$  = 241.1 (100%,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. 241.0).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[441]</sup>

**(±)-5-(Chlormethyl)-2-phenyl-4,5-dihydrooxazol, (±)-250c**

Die Synthese erfolgte analog zur Darstellung von Dihydrooxazol (±)-**250a** unter Verwendung von *N*-Allylbenzamid (**249a**, 5.95 g, 36.91 mmol, 1.00 Äquiv.), PhI(OAc)<sub>2</sub> (13.08 g, 40.06 mmol, 1.10 Äquiv.), wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) sowie TMSCl (4.41 g, 5.19 mL, 40.06 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 5:1 → 3:1) wurde die Titelverbindung als blassgelbes Öl (4.74 g, 24.22 mmol, 66%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.20 (SiO<sub>2</sub>, °Hex/EtOAc 3:1).

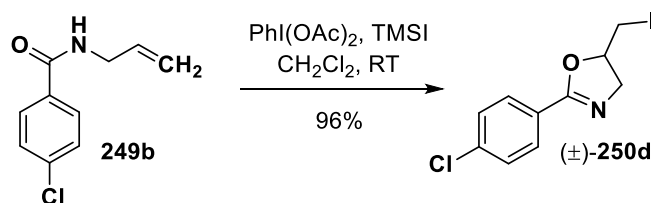
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 7.97–7.91 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.50–7.44 (m, 1H, H-4'), 7.43–7.37 (m, 2H, H-3', H-5'), 4.91 (ddt, *J* = 9.7, 6.7, 5.4 Hz, 1H, H-5), 4.17 (dd, *J* = 15.1, 9.7 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-4), 3.93 (dd, *J* = 15.1, 6.7 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 3.70–3.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Br).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 163.8 (C-2), 131.6 (C-4'), 128.5 (2C, C-3', C-5'), 128.3 (2C, C-2', C-6'), 127.4 (C-1'), 78.2 (C-5), 58.4 (C-4), 45.5 (CH<sub>2</sub>Br).

**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1336, 1262, 1079, 1062, 1025, 984, 780, 694, 676.

**ESI-MS**: *m/z* = 196.0 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 196.1).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[442]</sup>

**(±)-2-(4-Chlorphenyl)-5-(iodmethyl)-4,5-dihydrooxazol, (±)-250d**

Die Synthese erfolgte analog zur Darstellung von Dihydrooxazol (±)-**250a** unter Verwendung von *N*-Allyl-4-chlorbenzamid (**249b**, 98 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.), PhI(OAc)<sub>2</sub> (177 mg, 0.55 mmol, 1.10 Äquiv.), wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) sowie TMSI (110 mg, 75 μL, 0.55 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 2:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (155 mg, 0.48 mmol, 96%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.26 (SiO<sub>2</sub>, °Hex/EtOAc 2:1).

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 7.89\text{--}7.82$  (m, 2H, H-2', H-6'), 7.42–7.35 (m, 2H, H-3', H-5'), 4.80 (dtd,  $J = 9.5, 6.8, 4.9$  Hz, 1H, H-5), 4.17 (dd,  $J = 15.3, 9.5$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-4), 3.79 (dd,  $J = 15.3, 6.8$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 3.39–3.28 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{I}$ ).

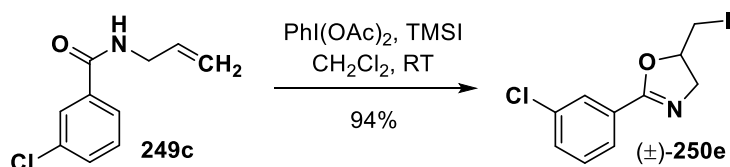
**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 162.8$  (C-2), 137.8 (C-4'), 129.7 (2C, C-2', C-6'), 128.8 (2C, C-3', C-5'), 126.1 (C-1'), 78.6 (C-5), 61.0 (C-4), 7.7 ( $\text{CH}_2\text{I}$ ).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 1653, 1490, 1332, 1259, 1091, 1065, 1015, 965, 839, 729.

**ESI-MS:**  $m/z = 322.0$  (100%,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. 321.9).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[382]</sup>

**(±)-2-(3-Chlorphenyl)-5-(iodmethyl)-4,5-dihydrooxazol, (±)-250e**



Die Synthese erfolgte analog zur Darstellung von Dihydrooxazol (±)-250a unter Verwendung von *N*-Allyl-3-chlorbenzamid (**249c**, 98 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.),  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (177 mg, 0.55 mmol, 1.10 Äquiv.), wasserfreiem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) sowie TMSI (110 mg, 75  $\mu\text{L}$ , 0.55 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  2:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (151 mg, 0.47 mmol, 94%) erhalten.

**R<sub>f</sub>:** 0.31 ( $\text{SiO}_2$ ,  $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  2:1).

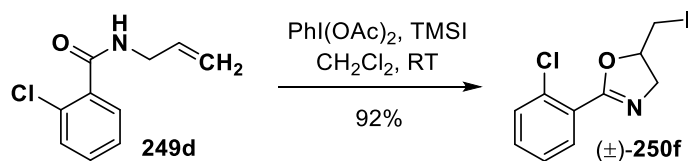
**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 7.92$  (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H, H-2'), 7.81 (dt,  $J = 7.8, 1.2$  Hz, 1H, H-6'), 7.45 (ddd,  $J = 7.8, 2.0, 1.2$  Hz, 1H, H-4'), 7.34 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-5'), 4.80 (dtd,  $J = 9.5, 6.8, 4.8$  Hz, 1H, H-5), 4.17 (dd,  $J = 15.3, 9.5$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-4), 3.80 (dd,  $J = 15.3, 6.8$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 3.40–3.29 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{I}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm} = 162.5$  (C-2), 134.6 (C-3'), 131.7 (C-4'), 129.8 (C-5'), 129.3 (C-1'), 128.4 (C-2'), 126.4 (C-6'), 78.6 (C-5), 61.0 (C-4), 7.7 ( $\text{CH}_2\text{I}$ ).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 1651, 1573, 1454, 1329, 1253, 1077, 1060, 964, 795, 707.

**ESI-MS:**  $m/z = 322.0$  (100%,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. 321.9).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[382]</sup>

**(±)-2-(2-Chlorphenyl)-5-(iodmethyl)-4,5-dihydrooxazol, (±)-250f**

Die Synthese erfolgte analog zur Darstellung von Dihydrooxazol (±)-**250a** unter Verwendung von *N*-Allyl-2-chlorbenzamid (**249d**, 98 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.), PhI(OAc)<sub>2</sub> (177 mg, 0.55 mmol, 1.10 Äquiv.), wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) sowie TMSI (110 mg, 75 µL, 0.55 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc 2:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (148 mg, 0.46 mmol, 92%) erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.27 (SiO<sub>2</sub>, <sup>c</sup>Hex/EtOAc 2:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 7.77 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H, H-6'), 7.44 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, H-3'), 7.37 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H, H-4'), 7.30 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H, H-5'), 4.81 (dtd, *J* = 9.6, 6.6, 4.9 Hz, 1H, H-5), 4.22 (dd, *J* = 15.3, 9.6 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-4), 3.87 (dd, *J* = 15.3, 6.6 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4), 3.42–3.31 (m, 2H, CH<sub>2</sub>I).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ/ppm = 162.0 (C-2), 133.6 (C-2'), 131.9 (C-4'), 131.5 (C-6'), 130.9 (C-3'), 127.1 (C-1'), 126.7 (C-5'), 78.3 (C-5), 61.2 (C-4), 7.7 (CH<sub>2</sub>I).

**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1650, 1478, 1434, 1327, 1243, 1095, 1033, 961, 766, 731.

**ESI-MS**: *m/z* = 322.0 (100%, [M+H]<sup>+</sup>, ber. 321.9).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[382]</sup>

## 6. Literaturverzeichnis

- [1] R. D. Little, K. D. Moeller, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4483–4484.
- [2] S. Möhle, M. Zirbes, E. Rodrigo, T. Gieshoff, A. Wiebe, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6018–6041.
- [3] A. Wiebe, T. Gieshoff, S. Möhle, E. Rodrigo, M. Zirbes, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5594–5619.
- [4] M. Yan, Y. Kawamata, P. S. Baran, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230–13319.
- [5] J.-i. Yoshida, A. Shimizu, R. Hayashi, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4702–4730.
- [6] Y. Jiang, K. Xu, C. Zeng, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4485–4540.
- [7] K. D. Moeller, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4817–4833.
- [8] M. D. Kärkäs, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 5786–5865.
- [9] E. J. Horn, B. R. Rosen, P. S. Baran, *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 302–308.
- [10] E. Steckhan, T. Arns, W. R. Heineman, G. Hilt, D. Hoormann, J. Jörissen, L. Kröner, B. Lewall, H. Pütter, *Chemosphere* **2001**, *43*, 63–73.
- [11] B. A. Frontana-Uribe, R. D. Little, J. G. Ibanez, A. Palma, R. Vasquez-Medrano, *Green Chem.* **2010**, *12*, 2099–2119.
- [12] H. J. Schäfer, *C. R. Chim.* **2011**, *14*, 745–765.
- [13] S. R. Waldvogel, S. Lips, M. Selt, B. Riehl, C. J. Kampf, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 6706–6765.
- [14] M. Kuroboshi, T. Shiba, H. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3666–3668.
- [15] H. Tanaka, M. Kuroboshi, R. Kataoka, R. Suzuki, *Electrochemistry* **2013**, *81*, 356–358.
- [16] P. W. Jennings, D. G. Pillsbury, J. L. Hall, V. T. Brice, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 719–722.
- [17] M. A. Fox, D. A. Chandler, C. Lee, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3246–3255.
- [18] V. Courtois, R. Barhdadi, M. Troupel, J. Périchon, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11569–11576.
- [19] N. Alam, C. Amatore, C. Combellas, A. Thiébault, J. N. Verpeaux, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6171–6174.
- [20] G. Sun, S. Ren, X. Zhu, M. Huang, Y. Wan, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 544–547.
- [21] Y. Qu, H. Tateno, Y. Matsumura, T. Kashiwagi, M. Atobe, *Molecules* **2017**, *22*, 413–422.
- [22] F. F. Gadallah, R. M. Elofson, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3335–3338.
- [23] C. Amatore, C. Cammoun, A. Jutand, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 4567–4570.
- [24] K. Mitsudo, T. Shiraga, H. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6593–6595.
- [25] K. Mitsudo, T. Shiraga, D. Kagen, D. Shi, J. Y. Becker, H. Tanaka, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8384–8388.
- [26] H. G. H. Erdtman, R. Robinson, *Proc. R. Soc. London, Ser. A* **1933**, *143*, 191–222.
- [27] K. Nyberg, B. Lindberg, Å. Pilotti, A. A. Lindberg, A. Lamvik, E. Sunde, N. A. Sørensen, *Acta Chem. Scand.* **1970**, *24*, 1609–1617.
- [28] K. Nyberg, E. C. Kimmel, B. Holm, G. Widmark, J. Koskikallio, S. Kachi, *Acta Chem. Scand.* **1971**, *25*, 2983–2988.

- [29] K. Nyberg, P. K. Larsen, J. Lemmich, O. Tørset, I. Lagerlund, L. Ehrenberg, *Acta Chem. Scand.* **1971**, *25*, 534–542.
- [30] N. L. Weinberg, H. R. Weinberg, *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 449–523.
- [31] A. Ronlán, K. Bechgaard, V. D. Parker, *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 2375–2382.
- [32] S. R. Waldvogel, S. Trosien, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9109–9119.
- [33] M. Schubert, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 1921–1936.
- [34] S. B. Beil, T. Müller, S. B. Sillart, P. Franzmann, A. Bomm, M. Holtkamp, U. Karst, W. Schade, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2450–2454.
- [35] K. M. Johnston, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 841–844.
- [36] M. Iguchi, A. Nishiyama, Y. Terada, S. Yamamura, *Chem. Lett.* **1978**, *7*, 451–454.
- [37] S. Torii, A.-L. Dhimane, Y. Araki, T. Inokuchi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2105–2108.
- [38] A. Kirste, M. Nieger, I. M. Malkowsky, F. Stecker, A. Fischer, S. R. Waldvogel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2273–2277.
- [39] A. Kirste, S. Hayashi, G. Schnakenburg, I. M. Malkowsky, F. Stecker, A. Fischer, T. Fuchigami, S. R. Waldvogel, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14164–14169.
- [40] A. Kirste, G. Schnakenburg, S. R. Waldvogel, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3126–3129.
- [41] I. M. Malkowsky, C. E. Rommel, R. Fröhlich, U. Griesbach, H. Pütter, S. R. Waldvogel, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7482–7488.
- [42] I. M. Malkowsky, R. Fröhlich, U. Griesbach, H. Pütter, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, *2006*, 1690–1697.
- [43] K. Nyberg, B. Ekström, B. Sjöberg, S. Husebye, P. Klæboe, C.-G. Swahn, *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 503–509.
- [44] T. Morofuji, A. Shimizu, J.-i. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7259–7262.
- [45] T. Arai, H. Tateno, K. Nakabayashi, T. Kashiwagi, M. Atobe, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4891–4894.
- [46] L. Ebersson, M. P. Hartshorn, O. Persson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1995**, 1735–1744.
- [47] L. Ebersson, O. Persson, M. P. Hartshorn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2268–2269.
- [48] E. Bernd, W. Anton, S. Dieter, D. K. M., F. Robert, W. S. R., *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12321–12325.
- [49] A. Kirste, B. Elsler, G. Schnakenburg, S. R. Waldvogel, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3571–3576.
- [50] B. Elsler, D. Schollmeyer, K. M. Dyballa, R. Franke, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5210–5213.
- [51] A. Wiebe, D. Schollmeyer, K. M. Dyballa, R. Franke, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11801–11805.
- [52] A. Kirste, G. Schnakenburg, F. Stecker, A. Fischer, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 971–975.
- [53] L. Schulz, M. Enders, B. Elsler, D. Schollmeyer, K. M. Dyballa, R. Franke, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4877–4881.
- [54] B. Dahms, R. Franke, S. R. Waldvogel, *ChemElectroChem* **2018**, *5*, 1249–1252.
- [55] A. Wiebe, S. Lips, D. Schollmeyer, R. Franke, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 14727–14731.

- [56] S. Lips, B. A. Frontana-Uribe, M. Dörr, D. Schollmeyer, R. Franke, S. R. Waldvogel, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 6057–6061.
- [57] K. Liu, S. Tang, P. Huang, A. Lei, *Nat. Commun.* **2017**, *8*, article number 775.
- [58] H. Ding, P. L. DeRoy, C. Perreault, A. Larivée, A. Siddiqui, C. G. Caldwell, S. Harran, P. G. Harran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4818–4822.
- [59] B. H. Novak, T. Hudlicky, J. W. Reed, J. Mulzer, D. Trauner, *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 343–362.
- [60] P. R. Blakemore, J. D. White, *Chem. Commun.* **2002**, 1159–1168.
- [61] J. M. Hagel, P. J. Facchini, *Nat. Chem. Biol.* **2010**, *6*, 273–275.
- [62] M. Dastmalchi, X. Chen, J. M. Hagel, L. Chang, R. Chen, S. Ramasamy, S. Yeaman, P. J. Facchini, *Nat. Chem. Biol.* **2019**, *15*, 384–390.
- [63] W. Runguphan, Weslee S. Glenn, Sarah E. O'Connor, *Chem. Biol.* **2012**, *19*, 674–678.
- [64] G. A. W. Beaudoin, P. J. Facchini, *Planta* **2014**, *240*, 19–32.
- [65] A. Pictet, T. Spengler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2030–2036.
- [66] E. Brochmann-Hanssen, *Planta Med.* **1984**, *50*, 343–345.
- [67] J. Frackenpohl, *Chem. Unserer Zeit* **2000**, *34*, 99–112.
- [68] M. J. Brownstein, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1993**, *90*, 5391–5393.
- [69] A. Laurent, *Ann. Chim. Phys.* **1847**, 359–377.
- [70] J. M. Gulland, R. Robinson, *Mem. Proc. Manchester Lit. Phil. Soc.* **1925**, 79–86.
- [71] M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1109–1110.
- [72] M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1380–1393.
- [73] E. Teuscher, M. F. Melzig, U. Lindequist, *Biogene Arzneimittel*, 7. Ed., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **2012**.
- [74] T. Hudlicky, *Can. J. Chem.* **2015**, *93*, 492–501.
- [75] B. Murphy, I. Šnajdr, A. Machara, M. A. A. Endoma-Arias, T. C. Stamatatos, D. P. Cox, T. Hudlický, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2679–2687.
- [76] H. Rapoport, H. N. Reist, C. H. Lovell, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5128–5128.
- [77] H. Rapoport, C. H. Lovell, H. R. Reist, M. E. Warren, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1942–1947.
- [78] A. H. Homeyer, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 370–370.
- [79] R. B. Barber, H. Rapoport, *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 1074–1077.
- [80] A. Coop, K. C. Rice, *Heterocycles* **1998**, *49*, 43–47.
- [81] S. Hosztafi, *Adv. Biosci. Biotechnol.* **2014**, *5*, 704–717.
- [82] A. G. Millgate, B. J. Pogson, I. W. Wilson, T. M. Kutchan, M. H. Zenk, W. L. Gerlach, A. J. Fist, P. J. Larkin, *Nature* **2004**, *431*, 413–414.
- [83] A. J. Fist, C. J. Byrne, W. L. Gerlach, *US Patent 606749*, **2000**.
- [84] B. Sandor, C. Csaba, S. Attila, *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 3215–3242.
- [85] M. A. A. Endoma-Arias, D. P. Cox, T. Hudlicky, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1869–1873.
- [86] A. Machara, L. Werner, M. A. Endoma-Arias, D. P. Cox, T. Hudlicky, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 613–626.
- [87] R. J. Carroll, H. Leisch, T. Hudlicky, D. P. Cox, *WO Patent 2009003271*, **2009**.

- [88] H.-J. Knölker, H. Goesmann, R. Klaus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 702–705.
- [89] G. B. Kok, P. J. Scammells, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 11318–11325.
- [90] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, S. Menzel, P. Ruth, *Mutschler Arzneimittelwirkungen*, 10. Ed., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **2013**.
- [91] K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 12. Ed., Elsevier, München, **2017**.
- [92] S. J. King, C. Reid, K. Forbes, G. Hanks, *Palliat. Med.* **2011**, *25*, 454–470.
- [93] J. Riley, E. Eisenberg, G. Müller-Schwefe, A. M. Drewes, L. Arendt-Nielsen, *Curr. Med. Res. Opin.* **2008**, *24*, 175–192.
- [94] A. Ordóñez Gallego, M. González Barón, E. Espinosa Arranz, *Clin. Transl. Oncol.* **2007**, *9*, 298–307.
- [95] R. Chapman, L. S. Rider, Q. Hong, D. Kyle, R. Kupper, *US Patent 7674800B2*, **2004**.
- [96] D. P. Cox, Y. Zhang, W.-C. Zhang, K. F. James, *US Patent Applic. 2008/0139814 A1*, **2008**.
- [97] M. Freund, E. Speyer, *J. prakt. Chem.* **1916**, *94*, 135–178.
- [98] R. E. Lutz, L. Small, *J. Org. Chem.* **1939**, *04*, 220–233.
- [99] K. McCamley, J. A. Ripper, R. D. Singer, P. J. Scammells, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9847–9850.
- [100] M. A. Schwartz, M. F. Zoda, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4623–4625.
- [101] M. A. Schwartz, *US Patent 4472253*, **1984**.
- [102] D. López, E. Quiñoá, R. Riguera, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5727–5730.
- [103] D. López, E. Quiñoá, R. Riguera, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4671–4678.
- [104] A. Machara, L. Werner, H. Leisch, R. J. Carroll, D. R. Adams, D. M. Haque, D. P. Cox, T. Hudlicky, *Synlett* **2015**, *26*, 2101–2108.
- [105] A. Kimishima, H. Umihara, A. Mizoguchi, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6244–6247.
- [106] D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737–1739.
- [107] L.-C. Campeau, M. Parisien, A. Jean, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581–590.
- [108] R. M. Moriarty, C. J. Chany, R. K. Vaid, O. Prakash, S. M. Tuladhar, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2478–2482.
- [109] K. H. Park, D. Y. K. Chen, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 13018–13021.
- [110] M. A. A. Endoma-Arias, M. Makarova, H. E. Dela Paz, T. Hudlicky, *Synthesis* **2019**, *51*, 225–232.
- [111] T. Kametani, K. Fukumoto, *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, *8*, 341–356.
- [112] T. Kametani, K. Fukumoto, F. Satoh, *Bioorg. Chem.* **1974**, *3*, 430–497.
- [113] K. L. Stuart, *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 47–72.
- [114] D. H. R. Barton, T. Cohen, *Festschrift A. Stoll*, Birkhäuser, Basel, **1957**.
- [115] G. W. Kirby, *Science* **1967**, *155*, 170–173.
- [116] T. Kametani, K. Fukumoto, *Synthesis* **1972**, *1972*, 657–674.
- [117] W. W.-C. Chan, P. Maitland, *J. Chem. Soc. C* **1966**, 753–757.
- [118] A. H. Jackson, J. A. Martin, *J. Chem. Soc. C* **1966**, 2061–2069.
- [119] B. Franck, G. Dunkelmann, H. J. Lubs, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 1075–1076.



- [120] T. Kametani, K. Fukumoto, A. Kozuka, H. Yagi, M. Koizumi, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2034–2036.
- [121] T. Kametani, T. Sugahara, H. Yagi, K. Fukumoto, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 3667–3673.
- [122] M. P. Cava, K. T. Buck, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 2795–2805.
- [123] T. Kametani, A. Kozuka, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 1021–1024.
- [124] G. Blasko, G. Dornyei, M. Barczai-Beke, P. Pechy, C. Szantay, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1439–1441.
- [125] C. Szantay, M. Barczai-Beke, P. Pechy, G. Blasko, G. Dornyei, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 594–596.
- [126] D. H. R. Barton, D. S. Bhakuni, R. James, G. W. Kirby, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 128–132.
- [127] D. H. R. Barton, G. W. Kirby, W. Steglich, G. W. Thomas, *Proc. Chem. Soc.* **1963**, 189–228.
- [128] M. A. Schwartz, I. S. Mami, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1239–1240.
- [129] C. Szántay, G. Blaskó, M. Bárczai-Beke, P. Péchy, G. Dörnyei, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3509–3512.
- [130] D. G. Vanderlaan, M. A. Schwartz, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 743–747.
- [131] M. A. Schwartz, K. Pham Phuong Thi, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2318–2322.
- [132] J. D. White, G. Caravatti, T. B. Kline, E. Edstrom, K. C. Rice, A. Brossi, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2393–2397.
- [133] H. Hamamoto, Y. Shiozaki, H. Nambu, K. Hata, H. Tohma, Y. Kita, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4977–4982.
- [134] M. Geffe, Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Mainz), **2016**.
- [135] L. L. Miller, F. R. Stermitz, J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5941–5942.
- [136] L. L. Miller, F. R. Stermitz, J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2651–2656.
- [137] E. Kotani, S. Tobinaga, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4759–4762.
- [138] L. L. Miller, R. F. Stewart, J. P. Gillespie, V. Ramachandran, Y. H. So, F. R. Stermitz, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1580–1586.
- [139] T. W. Bentley, S. J. Morris, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5005–5007.
- [140] A. Brockmeyer, Dissertation, Westfälische Wilhelms-Universität Münster (Münster), **2003**.
- [141] J. M. Bobbitt, I. Noguchi, R. S. Ware, K. N. Chiong, S. J. Huang, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2924–2928.
- [142] J. R. Falck, L. L. Miller, F. R. Stermitz, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 931–934.
- [143] G. Ciamician, *Science* **1912**, *36*, 385–394.
- [144] C.-S. Wang, P. H. Dixneuf, J.-F. Soulé, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 7532–7585.
- [145] M. A. Ischay, M. E. Anzovino, J. Du, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886–12887.
- [146] D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, *322*, 77–80.
- [147] J. M. R. Narayanam, J. W. Tucker, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756–8757.
- [148] D. Ravelli, S. Protti, M. Fagnoni, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9850–9913.
- [149] J. M. R. Narayanam, C. R. J. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102–113.

- [150] M. D. Kärkäs, J. A. Porco, C. R. J. Stephenson, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9683–9747.
- [151] C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363.
- [152] M. H. Shaw, J. Twilton, D. W. C. MacMillan, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898–6926.
- [153] I. Ghosh, L. Marzo, A. Das, R. Shaikh, B. König, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1566–1577.
- [154] L. Marzo, S. K. Pagire, O. Reiser, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10034–10072.
- [155] H. G. Roth, N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Synlett* **2016**, *27*, 714–723.
- [156] D. Ravelli, M. Fagnoni, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 169–171.
- [157] D. P. Hari, B. König, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6688–6699.
- [158] N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166.
- [159] B. Lipp, T. Opatz, in *Photochemistry, Vol. 46*, The Royal Society of Chemistry, **2019**, 370–394.
- [160] D. Ravelli, M. Fagnoni, A. Albin, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 97–113.
- [161] J. A. Milligan, J. P. Phelan, S. O. Badir, G. A. Molander, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6152–6163.
- [162] J. Twilton, C. Le, P. Zhang, M. H. Shaw, R. W. Evans, D. W. C. MacMillan, *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, article number 0052.
- [163] K. L. Skubi, T. R. Blum, T. P. Yoon, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10035–10074.
- [164] E. Meggers, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3290–3301.
- [165] J. Hu, J. Wang, T. H. Nguyen, N. Zheng, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1977–2001.
- [166] M. H. Shaw, V. W. Shurtleff, J. A. Terrett, J. D. Cuthbertson, D. W. C. MacMillan, *Science* **2016**, *352*, 1304–1308.
- [167] A. Arora, J. D. Weaver, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3996–3999.
- [168] L. Furst, B. S. Matsuura, J. M. R. Narayanam, J. W. Tucker, C. R. J. Stephenson, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3104–3107.
- [169] J. Twilton, M. Christensen, D. A. DiRocco, R. T. Ruck, I. W. Davies, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5369–5373.
- [170] X. Zhang, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11353–11356.
- [171] D. P. Hari, B. König, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3852–3855.
- [172] D. B. Freeman, L. Furst, A. G. Condie, C. R. J. Stephenson, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 94–97.
- [173] M. Rueping, C. Vila, R. M. Koenigs, K. Poscharny, D. C. Fabry, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2360–2362.
- [174] M. Rueping, S. Zhu, R. M. Koenigs, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12709–12711.
- [175] M. Rueping, J. Zoller, D. C. Fabry, K. Poscharny, R. M. Koenigs, T. E. Weirich, J. Mayer, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3478–3481.
- [176] Y. Pan, S. Wang, C. W. Kee, E. Dubuisson, Y. Yang, K. P. Loh, C.-H. Tan, *Green Chem.* **2011**, *13*, 3341–3344.
- [177] J. F. Franz, W. B. Kraus, K. Zeitler, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 8280–8283.
- [178] A. M. Nauth, J. C. Orejarena Pacheco, S. Pusch, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 6966–6974.
- [179] P. Querard, I. Perepichka, E. Zysman-Colman, C.-J. Li, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2636–2643.

- [180] H. Hou, S. Zhu, I. Atodiresei, M. Rueping, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 1277–1280.
- [181] S. Otto, A. M. Nauth, E. Ermilov, N. Scholz, A. Friedrich, U. Resch-Genger, S. Lochbrunner, T. Opatz, K. Heinze, *ChemPhotoChem* **2017**, *1*, 344–349.
- [182] A. M. Nauth, E. Schechtel, R. Dören, W. Tremel, T. Opatz, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 14169–14177.
- [183] Y.-Q. Zou, L.-Q. Lu, L. Fu, N.-J. Chang, J. Rong, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7171–7175.
- [184] M. Rueping, D. Leonori, T. Poisson, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9615–9617.
- [185] C. Vila, J. Lau, M. Rueping, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1233–1238.
- [186] P. Kohls, D. Jadhav, G. Pandey, O. Reiser, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 672–675.
- [187] J. B. Kerr, T. C. Jemphy, L. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7338–7346.
- [188] J. Knabe, J. Kubitz, N. Ruppenthal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 689–689.
- [189] E. Langhals, H. Langhals, C. Rüchardt, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 1436–1454.
- [190] N. Blank, B. F. Straub, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 7355–7365.
- [191] J. Tauber, D. Imbri, T. Opatz, *Molecules* **2014**, *19*, 16190–16222.
- [192] Y. Pan, C. W. Kee, L. Chen, C.-H. Tan, *Green Chem.* **2011**, *13*, 2682–2685.
- [193] B. Lipp, A. M. Nauth, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6875–6882.
- [194] F. Werner, N. Blank, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 3911–3915.
- [195] J. C. Liermann, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4526–4531.
- [196] N. Blank, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9777–9784.
- [197] M. Geffe, T. Opatz, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5282–5285.
- [198] N. Otto, D. Ferenc, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1205–1217.
- [199] T. Opatz, *Synthesis* **2009**, 2009, 1941–1959.
- [200] A. Bischler, B. Napieralski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 1903–1908.
- [201] G. Lahm, J.-G. Deichmann, A. L. Rauen, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2010–2016.
- [202] J. C. Orejarena Pacheco, G. Lahm, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4985–4992.
- [203] D. Stubba, G. Lahm, M. Geffe, J. W. Runyon, A. J. Arduengo, T. Opatz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14187–14189.
- [204] R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801–811.
- [205] G. Lahm, A. Stoye, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6620–6623.
- [206] N. Blank, Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Mainz), **2011**.
- [207] L. L. Miller, F. R. Stermitz, J. Y. Becker, V. Ramachandran, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2922–2923.
- [208] J. Y. Becker, L. L. Miller, F. R. Stermitz, *J. Electroanal. Chem.* **1976**, *68*, 181–191.
- [209] L. Christensen, L. L. Miller, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4876–4880.
- [210] Y. Okada, K. Chiba, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4592–4630.
- [211] K. D. Moeller, P. W. Wang, S. Tarazi, M. R. Marzabadi, P. L. Wong, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1058–1067.
- [212] B. Lipp, A. Lipp, H. Detert, T. Opatz, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2054–2057.
- [213] A. Alam, Y. Takaguchi, H. Ito, T. Yoshida, S. Tsuboi, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1909–1918.
- [214] K. Wehming, M. Schubert, G. Schnakenburg, S. R. Waldvogel, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12463–12469.

- [215] M. Node, S. Kodama, Y. Hamashima, T. Katoh, K. Nishide, T. Kajimoto, *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 1662–1679.
- [216] S. Cacchi, P. G. Ciattini, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5541–5544.
- [217] Q.-Y. Chen, Y.-B. He, Z.-Y. Yang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1452–1453.
- [218] G. A. Peterson, F.-A. Kunng, J. S. McCallum, W. D. Wulffe, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1381–1384.
- [219] J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226–2227.
- [220] J.-L. Luche, L. Rodriguez-Hahn, P. Crabbé, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 601–602.
- [221] A. L. Gemal, J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454–5459.
- [222] H. Umihara, S. Yokoshima, M. Inoue, T. Fukuyama, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 6993–6995.
- [223] N. Uematsu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916–4917.
- [224] G. J. Meuzelaar, M. C. A. van Vliet, L. Maat, R. A. Sheldon, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999*, 2315–2321.
- [225] J. Kühlbörn, M. Konhäuser, J. Groß, P. R. Wich, T. Opatz, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, *7*, 4414–4419.
- [226] J. Kühlbörn, A.-K. Danner, H. Frey, R. Iyer, A. J. Arduengo, T. Opatz, *Green Chem.* **2017**, *19*, 3780–3786.
- [227] B. Pfundstein, S. K. El Desouky, W. E. Hull, R. Haubner, G. Erben, R. W. Owen, *Phytochemistry* **2010**, *71*, 1132–1148.
- [228] S. Ghosal, R. S. Srivastava, *Phytochemistry* **1973**, *12*, 193–197.
- [229] S. M. Klein, C. Zhang, Y. L. Jiang, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2638–2641.
- [230] T. R. Nunn, J. B. Howard, J. P. Longwell, W. A. Peters, *Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev.* **1985**, *24*, 844–852.
- [231] G. J. Millar, M. Collins, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2017**, *56*, 9247–9265.
- [232] S. R. Waldvogel, S. Mentizi, A. Kirste, in *Radicals in Synthesis III* (Eds.: M. Heinrich, A. Gansäuer), Springer, Berlin, Heidelberg, **2012**, 1–31.
- [233] S. R. Waldvogel, B. Elsler, *Electrochim. Acta* **2012**, *82*, 434–443.
- [234] S. Lips, S. R. Waldvogel, *ChemElectroChem* **2019**, *6*, 1649–1660.
- [235] J. V. Macpherson, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 2935–2949.
- [236] B. Gleede, T. Yamamoto, K. Nakahara, A. Botz, T. Graßl, R. Neuber, T. Mattheé, Y. Einaga, W. Schuhmann, S. R. Waldvogel, *ChemElectroChem* **2019**, *6*, 2771–2776.
- [237] Y. V. Pleskov, *Russ. J. Electrochem.* **2002**, *38*, 1275–1291.
- [238] M. Atobe, H. Tateno, Y. Matsumura, *Chem. Rev.* **2017**.
- [239] D. Pletcher, R. A. Green, R. C. D. Brown, *Chem. Rev.* **2018**, *119*, 4541–4572.
- [240] J.-i. Yoshida, S. Suga, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2650–2658.
- [241] M. B. Plutschack, B. Pieber, K. Gilmore, P. H. Seeberger, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796–11893.
- [242] C. Gütz, A. Stenglein, S. R. Waldvogel, *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 771–778.
- [243] A. Mata, D. Cantillo, C. O. Kappe, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 6505–6510.

- [244] J. A. C. Alves, J. V. Barkley, A. F. Brigas, R. A. W. Johnstone, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 669–678.
- [245] C.-T. Lin, S.-S. Lee, *Synthesis* **2015**, 47, 2586–2592.
- [246] C.-H. Jun, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 610–618.
- [247] H. Liu, M. Feng, X. Jiang, *Chem. Asian J.* **2014**, 9, 3360–3389.
- [248] M. Rubin, M. Rubina, V. Gevorgyan, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3117–3179.
- [249] T. Seiser, T. Saget, D. N. Tran, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7740–7752.
- [250] F. Chen, T. Wang, N. Jiao, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 8613–8661.
- [251] M. Mella, M. Freccero, E. Fasani, A. Albini, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 81–89.
- [252] E. Baciocchi, M. Bietti, O. Lanzalunga, *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, 19, 467–478.
- [253] J. W. Tucker, C. R. J. Stephenson, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1617–1622.
- [254] D. Cyr, P. Das, *Res. Chem. Intermed.* **2015**, 41, 8603–8623.
- [255] Steven L. Murov, Ian Carmichael, G. L. Hug, *Handbook of Photochemistry*, 2. Ed., Marcel Dekker Inc., New York, **1993**.
- [256] H. E. Popkie, J. B. Moffat, *Can. J. Chem.* **1965**, 43, 624–632.
- [257] K. Iwai, F. Takemura, M. Furue, S.-i. Nozakura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 763–767.
- [258] T. Itou, Y. Yoshimi, T. Morita, Y. Tokunaga, M. Hatanaka, *Tetrahedron* **2009**, 65, 263–269.
- [259] T. Majima, C. Pac, A. Nakasone, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4499–4508.
- [260] J. M. Chen, T. I. Ho, C. Y. Mou, *J. Phys. Chem.* **1990**, 94, 2889–2896.
- [261] M. Dossot, X. Allonas, P. Jacques, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, 4, 2989–2993.
- [262] A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1159–1164.
- [263] H. Fischer, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3581–3610.
- [264] Z. Zuo, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 5257–5260.
- [265] B. Lipp, Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Mainz), **2019**.
- [266] A. Y. Vorob'ev, *Chem. Heterocycl. Compd. (N. Y., NY, U. S.)* **2019**, 55, 90–92.
- [267] B. Lipp, L. Kammer, M. Küçükdisli, A. Luque, J. Kühlbörn, S. Pusch, G. Matulevičiūtė, D. Schollmeyer, A. Šačkus, T. Opatz, *Chem. Eur. J.* **2019**, im Druck (DOI 10.1002/chem.201901175)
- [268] P. S. Mariano, *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 130–137.
- [269] M. Silvi, C. Verrier, Y. P. Rey, L. Buzzetti, P. Melchiorre, *Nat. Chem.* **2017**, 9, 868–873.
- [270] D. A. Nagib, *Chem* **2017**, 2, 616–618.
- [271] A. M. Nauth, Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Mainz), **2018**.
- [272] Informationen zu den verwendeten Laborgläsern von Schott, abgerufen am 26.04.2019: [https://www.schott.com/tubing/english/product\\_selector/#!/region--all/lang--english/filter--list](https://www.schott.com/tubing/english/product_selector/#!/region--all/lang--english/filter--list).
- [273] C. K. Prier, D. W. C. MacMillan, *Chem. Sci.* **2014**, 5, 4173–4178.
- [274] S. Singh, G. Veeraswamy, D. Bhattarai, J.-I. Goo, K. Lee, Y. Choi, *Asian J. Org. Chem.* **2015**, 4, 1338–1361.
- [275] C. S. Demmer, L. Bunch, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 97, 778–785.

- [276] P. Lokwani, B. P. Nagori, N. Batra, A. Goyal, S. Gupta, N. Singh, *J. Chem. Pharm. Res.* **2011**, *3*, 302–311.
- [277] M. Alamgir, D. S. C. Black, N. Kumar, in *Bioactive Heterocycles III* (Ed.: M. T. H. Khan), Springer, Berlin, Heidelberg, **2007**, 87–118.
- [278] D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893–930.
- [279] M. Gaba, C. Mohan, *Med. Chem. Res.* **2016**, *25*, 171–210.
- [280] Y. Bansal, O. Silakari, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 6208–6236.
- [281] P. Chaudhary, P. K. Sharma, A. Sharma, J. Varshney, *Int. J. Curr. Pharm. Res.* **2010**, *2*, 5–11.
- [282] R. Ali, N. Siddiqui, *Journal of Chemistry* **2013**, 1–12.
- [283] G. N. Raju, K. B. Sai, K. Chandana, N. R. Rao, *J. Chem. Pharm. Res.* **2015**, *7*, 286–293.
- [284] R. S. Keri, M. R. Patil, S. A. Patil, S. Budagumpi, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *89*, 207–251.
- [285] T. Kusumi, T. Ooi, M. R. Walchli, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2954–2958.
- [286] R. T. Davey, R. L. Dewar, G. F. Reed, M. B. Vasudevachari, M. A. Polis, J. A. Kovacs, J. Falloon, R. E. Walker, H. Masur, S. E. Haneiwich, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1993**, *90*, 5608–5612.
- [287] M. Ueki, K. Ueno, S. Miyadoh, K. Abe, K. Shibata, M. Taniguchi, S. Oi, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1089–1094.
- [288] A. E. Smith, *J. Agric. Food Chem.* **1985**, *33*, 483–488.
- [289] G. Lahm, T. Opatz, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4201–4203.
- [290] L. Ackermann, S. Barfüsser, J. Pospech, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 724–726.
- [291] X. Zhao, G. Wu, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3296–3299.
- [292] S. H. Kim, J. Yoon, S. Chang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1474–1477.
- [293] L. Meng, Y. Kamada, K. Muto, J. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10048–10051.
- [294] L. Ackermann, B. Punji, W. Song, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3325–3329.
- [295] D. Monguchi, T. Fujiwara, H. Furukawa, A. Mori, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1607–1610.
- [296] Q. Wang, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5178–5180.
- [297] A. Singh, A. Arora, J. D. Weaver, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5390–5393.
- [298] J. Jin, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1565–1569.
- [299] L. Capaldo, D. Ravelli, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 2056–2071.
- [300] J. M. Mayer, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 36–46.
- [301] D. R. Weinberg, C. J. Gagliardi, J. F. Hull, C. F. Murphy, C. A. Kent, B. C. Westlake, A. Paul, D. H. Ess, D. G. McCafferty, T. J. Meyer, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 4016–4093.
- [302] M. H. V. Huynh, T. J. Meyer, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5004–5064.
- [303] T. He, L. Yu, L. Zhang, L. Wang, M. Wang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5016–5019.
- [304] Y. Zhang, K. B. Teuscher, H. Ji, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 2111–2118.
- [305] Y. Amaoka, M. Nagatomo, M. Watanabe, K. Tao, S. Kamijo, M. Inoue, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4339–4345.
- [306] T. Hoshikawa, S. Kamijo, M. Inoue, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 164–169.

- [307] M. Nagatomo, S. Yoshioka, M. Inoue, *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 120–123.
- [308] S. Kamijo, T. Hoshikawa, M. Inoue, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2885–2888.
- [309] S. Kamijo, T. Hoshikawa, M. Inoue, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5928–5931.
- [310] T. Hoshikawa, S. Yoshioka, S. Kamijo, M. Inoue, *Synthesis* **2013**, *45*, 874–887.
- [311] T. Hoshikawa, M. Inoue, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3118–3123.
- [312] S. Kamijo, M. Hirota, K. Tao, M. Watanabe, T. Murafuji, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5551–5554.
- [313] S. Kamijo, K. Tao, G. Takao, H. Murooka, T. Murafuji, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1904–1907.
- [314] S. Kamijo, K. Tao, G. Takao, H. Tonoda, T. Murafuji, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3326–3329.
- [315] V. Balzani, P. Ceroni, A. Juris, *Photochemistry and Photophysics*, Wiley-VCH, Weinheim, **2014**.
- [316] M. Marazzi, S. Mai, D. Roca-Sanjuán, M. G. Delcey, R. Lindh, L. González, A. Monari, *J. Phys. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 622–626.
- [317] M. A. El-Sayed, *J. Chem. Phys.* **1963**, *38*, 2834–2838.
- [318] A. Lipp, Diplomarbeit, Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Mainz), **2015**.
- [319] A. Lipp, G. Lahm, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4890–4897.
- [320] G. Ciamician, P. Silber, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, *33*, 2911–2913.
- [321] M. J. Gibian, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 5331–5336.
- [322] S. Protti, M. Fagnoni, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2009**, *8*, 1499–1516.
- [323] B. Varghese, S. N. Al-Busafi, F. O. Suliman, S. M. Z. Al-Kindy, *RSC Advances* **2017**, *7*, 46999–47016.
- [324] M. Akranth, A. Md. Rahmat, A. Md. Tauquir, S. Rikta, T. Omprakash, A. Mymoona, S. Md, M. M. Alam, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2013**, *13*, 921–931.
- [325] M. E. Camacho, J. León, A. Entrena, G. Velasco, M. D. Carrión, G. Escames, A. Vivó, D. Acuña-Castroviejo, M. A. Gallo, A. Espinosa, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5641–5650.
- [326] F. Chimenti, A. Bolasco, F. Manna, D. Secci, P. Chimenti, O. Befani, P. Turini, V. Giovannini, B. Mondovì, R. Cirilli, F. La Torre, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2071–2074.
- [327] J. H. M. Lange, H. K. A. C. Coolen, H. H. van Stuivenberg, J. A. R. Dijkstra, A. H. J. Herremans, E. Ronken, H. G. Keizer, K. Tipker, A. C. McCreary, W. Veerman, H. C. Wals, B. Stork, P. C. Verveer, A. P. den Hartog, N. M. J. de Jong, T. J. P. Adolfs, J. Hoogendoorn, C. G. Kruse, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 627–643.
- [328] J. R. Goodell, F. Puig-Basagoiti, B. M. Forshey, P.-Y. Shi, D. M. Ferguson, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2127–2137.
- [329] C. D. Cox, M. Torrent, M. J. Breslin, B. J. Mariano, D. B. Whitman, P. J. Coleman, C. A. Buser, E. S. Walsh, K. Hamilton, M. D. Schaber, R. B. Lobell, W. Tao, V. J. South, N. E. Kohl, Y. Yan, L. C. Kuo, T. Prueksaritanont, D. E. Slaughter, C. Li, E. Mahan, B. Lu, G. D. Hartman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3175–3179.
- [330] Y. Rajendra Prasad, A. Lakshmana Rao, L. Prasoona, K. Murali, P. Ravi Kumar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5030–5034.
- [331] F. Chimenti, B. Bizzarri, F. Manna, A. Bolasco, D. Secci, P. Chimenti, A. Granese, D. Rivanera, D. Lilli, M. M. Scaltrito, M. I. Brenciaglia, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 603–607.

- [332] R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565–598.
- [333] R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 633–645.
- [334] R. Huisgen, M. Seidel, J. Sauer, J. McFarland, G. Wallbillich, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 892–893.
- [335] R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbillich, H. Knupfer, *Tetrahedron* **1962**, *17*, 3–29.
- [336] J. S. Clovis, A. Eckell, R. Huisgen, R. Sustmann, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 60–70.
- [337] W. Fliege, R. Huisgen, J. S. Clovis, H. Knupfer, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 3039–3061.
- [338] A. Padwa, S. Nahm, E. Sato, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1664–1671.
- [339] S. Ito, Y. Tanaka, A. Kakehi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 762–766.
- [340] S. Ito, Y. Tanaka, A. Kakehi, K.-i. Kondo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 1920–1923.
- [341] Y. Wang, Q. Lin, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3570–3573.
- [342] H. Reimlinger, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 1900–1907.
- [343] Y. Wang, C. I. Rivera Vera, Q. Lin, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4155–4158.
- [344] Y. Wang, W. J. Hu, W. Song, R. K. V. Lim, Q. Lin, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3725–3728.
- [345] Y. Wang, W. Song, W. J. Hu, Q. Lin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5330–5333.
- [346] R. C. Mawhinney, H. M. Muchall, G. H. Peslherbe, *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 1615–1625.
- [347] K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts, L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7301–7315.
- [348] K. N. Houk, J. Sims, R. E. Duke, R. W. Strozier, J. K. George, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7287–7301.
- [349] T. Shimizu, Y. Hayashi, M. Miki, K. Teramura, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 904–907.
- [350] G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 334–338.
- [351] J. E. Leffler, *Science* **1953**, *117*, 340–341.
- [352] G. Molteni, A. Ponti, *Molecules* **2017**, *22*, 202.
- [353] S. Bay, T. Baumeister, A. S. K. Hashmi, T. Röder, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1297–1304.
- [354] J. P. Weyrauch, A. S. K. Hashmi, A. Schuster, T. Hengst, S. Schetter, A. Littmann, M. Rudolph, M. Hamzic, J. Visus, F. Rominger, W. Frey, J. W. Bats, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 956–963.
- [355] A. S. K. Hashmi, A. Littmann, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1435–1442.
- [356] J.-L. Montchamp, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2388–2406.
- [357] L. Coudray, J.-L. Montchamp, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 3601–3613.
- [358] X.-Q. Pan, J.-P. Zou, W.-B. Yi, W. Zhang, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7481–7529.
- [359] M. I. Antczak, J.-L. Montchamp, *Synthesis* **2006**, *2006*, 3080–3084.
- [360] S. Deprèle, J.-L. Montchamp, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6745–6755.
- [361] M.-C. Lamas, A. Studer, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2236–2239.
- [362] A. Dondoni, S. Staderini, A. Marra, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 5370–5375.
- [363] A. Dondoni, A. Marra, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2212–2215.
- [364] P.-Y. Geant, B. S. Mohamed, C. Perigaud, S. Peyrottes, J.-P. Uttaro, C. Mathe, *New J. Chem.* **2016**, *40*, 5318–5324.
- [365] S.-i. Kawaguchi, A. Nomoto, M. Sonoda, A. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 624–626.
- [366] W.-J. Yoo, S. Kobayashi, *Green Chem.* **2013**, *15*, 1844–1848.



- [367] G. Fausti, F. Morlet-Savary, J. Lalevée, A.-C. Gaumont, S. Lakhdar, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 2144–2148.
- [368] K. Luo, W.-C. Yang, L. Wu, *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 350–367.
- [369] T. M. Nguyen, D. A. Nicewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9588–9591.
- [370] T. M. Nguyen, N. Manohar, D. A. Nicewicz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6198–6201.
- [371] A. J. Perkowski, D. A. Nicewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10334–10337.
- [372] D. J. Wilger, J.-M. M. Grandjean, T. R. Lammert, D. A. Nicewicz, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 720–726.
- [373] C. Cassani, G. Bergonzini, C.-J. Wallentin, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4228–4231.
- [374] N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17024–17035.
- [375] Z. Zhao, Z. Min, W. Dong, Z. Peng, D. An, *Synth. Commun.* **2016**, *46*, 128–133.
- [376] A. Michaelis, R. Kaehne, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 1048–1055.
- [377] A. E. Arbuzov, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, *38*, 687.
- [378] A. K. Bhattacharya, G. Thyagarajan, *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 415–430.
- [379] C. E. McKenna, M. T. Higa, N. H. Cheung, M.-C. McKenna, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 155–158.
- [380] C. E. McKenna, J. Schmidhuser, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 739–739.
- [381] C. M. Sevrain, M. Berchel, H. Couthon, P.-A. Jaffrès, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2186–2213.
- [382] G.-Q. Liu, C.-H. Yang, Y.-M. Li, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11339–11350.
- [383] E. A. Boyd, A. C. Regan, K. James, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4223–4226.
- [384] B. Verbraeken, B. D. Monnery, K. Lava, R. Hoogenboom, *Eur. Polym. J.* **2017**, *88*, 451–469.
- [385] L. Tauhardt, K. Kempe, M. Gottschaldt, U. S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7998–8011.
- [386] A. Michselis, T. Becker, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1897**, *30*, 1003–1009.
- [387] R. S. Edmundson, in *The chemistry of organophosphorus compounds, Vol. 4* (Ed.: F. R. Hartley), John Wiley & Sons, Chichester, **1996**, 69–74.
- [388] M. D. Fletcher, in *Organophosphorus Reagents - A Practical Approach in Chemistry* (Ed.: P. J. Murphy), Oxford University Press, Oxford, **2004**, 171–214.
- [389] G. M. Kosolapoff, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1103–1105.
- [390] A. Ianni, S. R. Waldvogel, *Synthesis* **2006**, *2006*, 2103–2112.
- [391] A. Lipp, D. Ferenc, C. Gütz, M. Geffe, N. Vierengel, D. Schollmeyer, H. J. Schäfer, S. R. Waldvogel, T. Opatz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11055–11059.
- [392] A. Lipp, M. Selt, D. Ferenc, D. Schollmeyer, S. R. Waldvogel, T. Opatz, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1828–1831.
- [393] R. Beckert, E. Fanghänel, W. D. Habicher, H.-J. Knölker, P. Metz, K. Schwetlick, *Organikum*, 23. Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, **2009**.
- [394] C. Gütz, B. Klöckner, S. R. Waldvogel, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 26–32.
- [395] N. R. Babij, E. O. McCusker, G. T. Whiteker, B. Canturk, N. Choy, L. C. Creemer, C. V. D. Amicis, N. M. Hewlett, P. L. Johnson, J. A. Knobelsdorf, F. Li, B. A. Lorsbach, B. M. Nugent, S. J. Ryan, M. R. Smith, Q. Yang, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 661–667.

- [396] B. G. Kim, T. G. Chun, H.-Y. Lee, M. L. Snapper, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6707–6714.
- [397] M. Tanaka, Y. Ikeya, H. Mitsuhashi, M. Maruno, T. Wakamatsu, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11703–11724.
- [398] W. R. Roush, M. R. Michaelides, D. F. Tai, W. K. M. Chong, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7575–7577.
- [399] E. Bächli, C. Vamvacas, H. Schmid, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1167–1187.
- [400] H. G. Theuns, R. H. A. M. Janssen, H. W. A. Biessels, F. Menichini, C. A. Salemink, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 1701–1706.
- [401] R. J. Carroll, H. Leisch, L. Rochon, T. Hudlicky, D. P. Cox, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 747–752.
- [402] M. Spasevska, J. B. Bogdanov, H. Babunovska, *Maced. J. Chem. Chem. Eng.* **2015**, *34*, 231–243.
- [403] J. C. Orejarena Pacheco, G. Lahm, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4985–4992.
- [404] A. Ruiz-Olalla, M. A. Würdemann, M. J. Wanner, S. Ingemann, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5125–5132.
- [405] B. Gregson-Allcott, J. M. Osbond, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 1771–1774.
- [406] A. C. Currie, J. Gillon, G. T. Newbold, F. S. Spring, *J. Chem. Soc.* **1960**, 773–781.
- [407] H. Konno, Y. Sasaki, *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 252–253.
- [408] M. G. Colombo, T. C. Brunold, T. Riedener, H. U. Guedel, M. Fortsch, H.-B. Büergi, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 545–550.
- [409] A. van Oeveren, J. F. G. A. Jansen, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5999–6007.
- [410] M. C. Holland, J. B. Metternich, C. Daniliuc, W. B. Schweizer, R. Gilmour, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 10031–10038.
- [411] T. Lakhliifi, A. Sedqui, B. Laude, N. D. An, J. Vebrel, *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 1156–1160.
- [412] F. Louafi, J.-P. Hurvois, A. Chibani, T. Roisnel, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5721–5724.
- [413] A. R. Brown, W.-H. Kuo, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9286–9288.
- [414] M. Padmanaban, A. T. Biju, F. Glorius, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 98–101.
- [415] J. Shi, G. Manolikakes, C.-H. Yeh, C. A. Guerrero, R. A. Shenvi, H. Shigehisa, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8014–8027.
- [416] J. W. Bunting, V. S. F. Chew, G. Chu, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2308–2312.
- [417] J. M. Allen, T. H. Lambert, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1260–1262.
- [418] J. Knabe, F.-J. Grünewald, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1987**, *320*, 492–499.
- [419] J. Knabe, H. Powilleit, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1970**, *303*, 37–43.
- [420] Y. Kawabata, Y. Naito, T. Saitoh, K. Kawa, T. Fuchigami, S. Nishiyama, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 99–104.
- [421] J. H. Schrittwieser, B. Groenendaal, V. Resch, D. Ghislieri, S. Wallner, E.-M. Fischereeder, E. Fuchs, B. Grischek, J. H. Sattler, P. Macheroux, N. J. Turner, W. Kroutil, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3731–3734.
- [422] J. Knabe, H.-D. Höltje, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2107–2108.
- [423] F. Crestey, A. A. Jensen, M. Borch, J. T. Andreasen, J. Andersen, T. Balle, J. L. Kristensen, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 9673–9682.

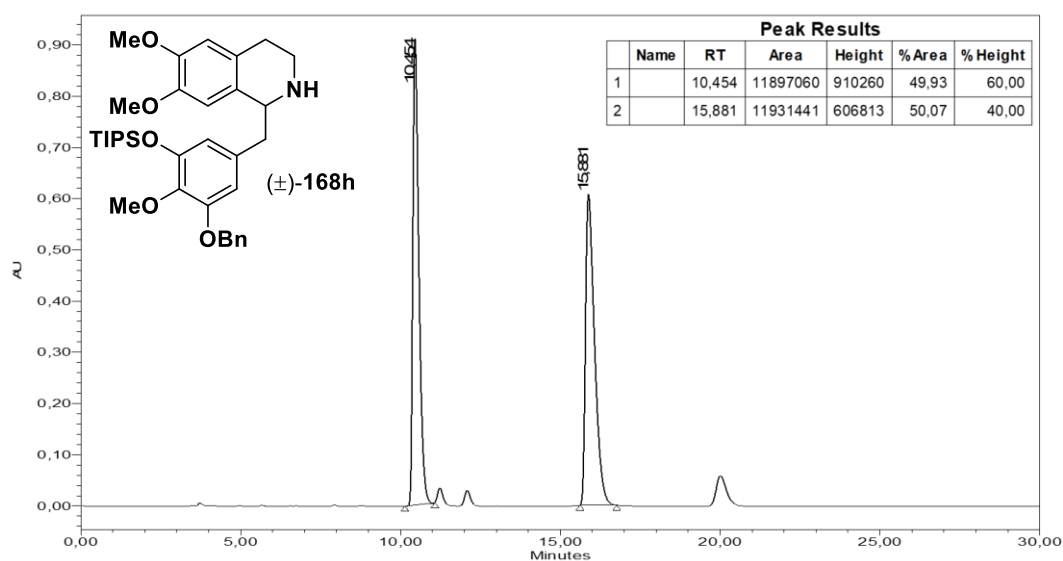
- [424] X. Ji, T. Huang, W. Wu, F. Liang, S. Cao, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5096–5099.
- [425] T. Andou, Y. Saga, H. Komai, S. Matsunaga, M. Kanai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3213–3216.
- [426] S. Duez, A. K. Steib, S. M. Manolikakes, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7686–7690.
- [427] J. Bosch, J. Bonjoch, A. Diez, A. Linares, M. Moral, M. Rubiralta, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1753–1762.
- [428] M.-J. Shiao, W.-L. Chia, *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 401–406.
- [429] F. Dai, Q. Gui, J. Liu, Z. Yang, X. Chen, R. Guo, Z. Tan, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4634–4636.
- [430] M. Ishikura, M. Kamada, I. Oda, T. Ohta, M. Terashima, *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 377–386.
- [431] S. Alatorre-Santamaría, V. Gotor-Fernández, V. Gotor, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2533–2538.
- [432] I. Shiina, K. Ono, K. Nakata, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 147–149.
- [433] T. Okitsu, K. Nagase, N. Nishio, A. Wada, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 708–711.
- [434] T. Zhou, Z.-C. Chen, *J. Chem. Res.* **2004**, *2004*, 404–405.
- [435] H. Gotthardt, F. Reiter, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 1206–1225.
- [436] A. S. K. Hashmi, M. C. Blanco Jaimes, A. M. Schuster, F. Rominger, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6394–6408.
- [437] A. Bacchi, M. Costa, B. Gabriele, G. Pelizzi, G. Salerno, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4450–4457.
- [438] P. Prediger, L. F. Barbosa, Y. Génisson, C. R. D. Correia, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7737–7749.
- [439] V. C. Agwada, *J. Chem. Eng. Data* **1984**, *29*, 231–235.
- [440] A. Alhalib, S. Kamouka, W. J. Moran, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1453–1456.
- [441] M. A. Mitchell, B. C. Benicewicz, *Synthesis* **1994**, *1994*, 675–677.
- [442] U. Fotadar, C. Becu, F. A. M. Borremans, M. J. O. Anteunis, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3537–3544.



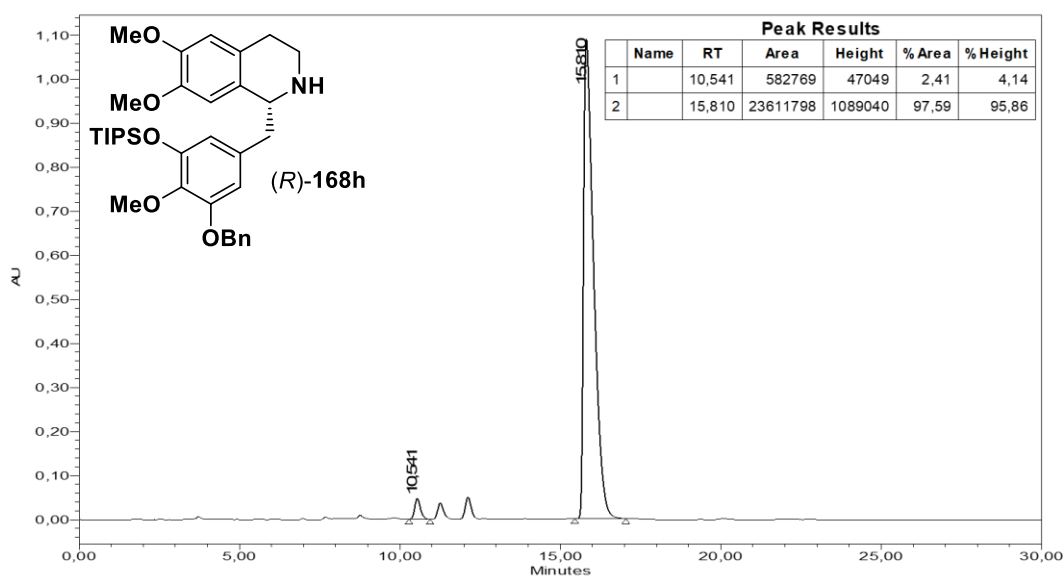
## 7. Anhang

### 7.1 Chromatogramme zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses

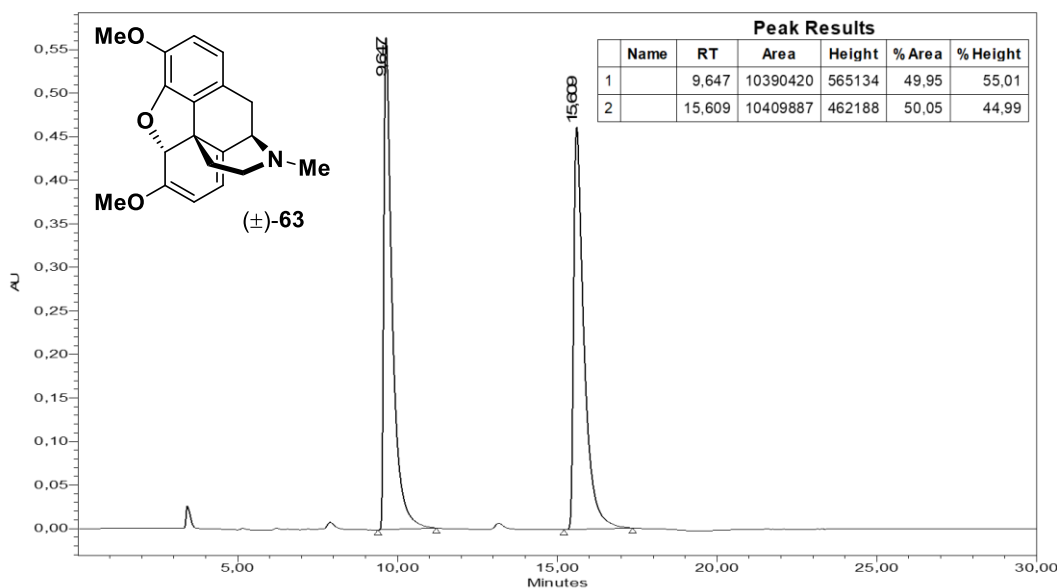
Der Enantiomerenüberschuss wurde durch Trennung der beiden Enantiomere auf einer chiralen HPLC-Säule mit anschließender Integration der Peakflächen im UV-Chromatogramm bestimmt. Detaillierte Informationen zu Equipment und Vorgehen sind in Kapitel 5.1 gegeben. Die für die Analysen eingesetzten Methoden sind nachfolgend in den Abbildungsunterschriften spezifiziert.



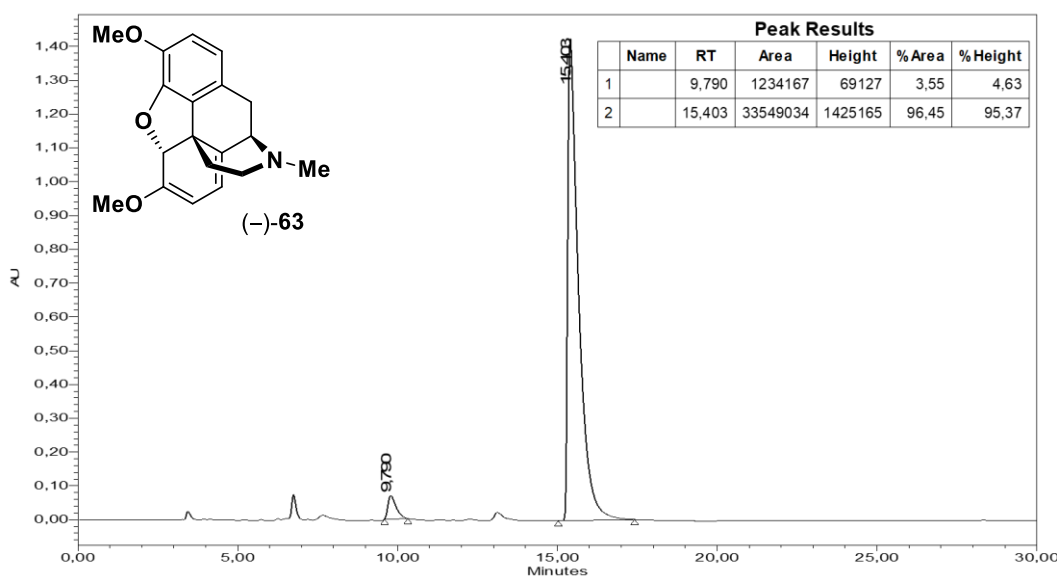
**Abbildung 18:** Chromatogramm von (±)-168h. Methode: IB-3, Säulentemperatur 30 °C, <sup>n</sup>Hex/EtOH = 95:5 mit 1.0 mL/min, Detektorwellenlänge 230 nm. Ergebnis: 0% ee.



**Abbildung 19:** Chromatogramm von (R)-168h. Methode: IB-3, Säulentemperatur 30 °C, <sup>n</sup>Hex/EtOH = 95:5 mit 1.0 mL/min, Detektorwellenlänge 230 nm. Ergebnis: 95% ee.



**Abbildung 20:** Chromatogramm von (±)-63. Methode: IB-3, Säulentemperatur 35 °C,  $n$ Hex/EtOH = 90:10 mit 1.0 mL/min, Detektorwellenlänge 223 nm. Ergebnis: 0% ee.



**Abbildung 21:** Chromatogramm von (-)-63. Methode: IB-3, Säulentemperatur 35 °C,  $n$ Hex/EtOH = 90:10 mit 1.0 mL/min, Detektorwellenlänge 223 nm. Ergebnis: 93% ee.

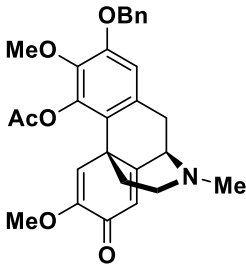
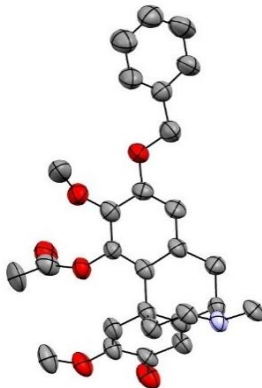
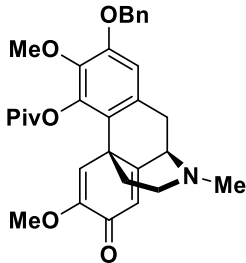
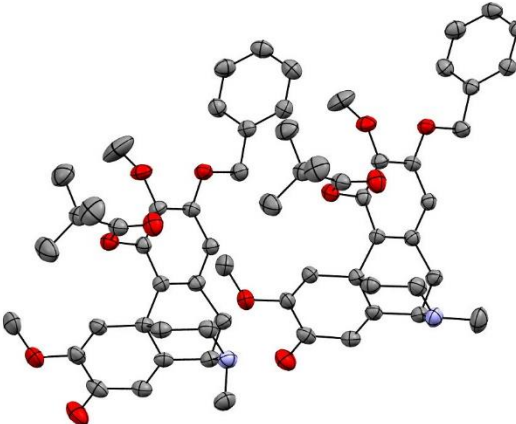
Es wurden mehrere Chargen von Tetrahydroisochinolin (*R*)-168h synthetisiert, welche stets einen Enantiomerenüberschuss von 94–95% aufwiesen. Abbildung 19 zeigt ein exemplarisches Chromatogramm, das im Rahmen der Oxycodonsynthese (Kapitel 3.2) aufgenommen wurde. Der spezifische Drehwert des synthetisierten (-)-Oxycodons ((-)-72) stimmt gut mit den Werten aus der Literatur überein. Eine nachträgliche Racemisierung im Verlauf der Synthese kann daher ausgeschlossen werden. Für (-)-Thebain ((-)-63) wurde die optische Reinheit (93% ee) durch HPLC-Analyse bestätigt (Abbildung 21).

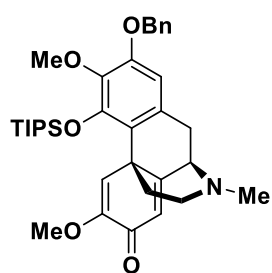
## 7.2 Kristallstrukturanalyse

Die Strukturen einiger Verbindungen aus den Kapiteln 3.1 und 3.2 konnten mit Hilfe von Kristallstrukturanalysen bestätigt werden. Die erhaltenen Molekülstrukturen im Festkörper wurden beim *Cambridge Crystallographic Data Centre* hinterlegt und sind dort frei zugänglich ([www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)). Ausgewählte kristallographische Informationen sowie die zur Datenbankabfrage notwendigen CCDC-Nummern sind in Tabelle 18 aufgeführt. Zum Erhalt von für die Kristallstrukturanalysen geeigneten Kristallen wurde eine Lösung der entsprechenden Substanz in EtOAc oder CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150–200 µL) in einem GC-Fläschchen (1 mL) vorgelegt. Letzteres wurde offen in ein mit Petrolether gefülltes Schnappdeckelgläschen (5 mL) gestellt. Die Diffusion des Petrolethers in die Lösung der Substanz führte zur langsamen Kristallisation.

Alle Kristallstrukturanalysen wurden von Herrn Dr. Dieter Schollmeyer (Johannes Gutenberg-Universität Mainz) durchgeführt.

**Tabelle 18:** Liste von Verbindungen, für welche Molekülstrukturen (ORTEP, Ellipsoide dargestellt mit 50% Wahrscheinlichkeit, Wasserstoffatome nicht gezeigt) im Festkörper erhalten wurden. Rot = Sauerstoff, Blau = Stickstoff, Grau = Kohlenstoff, Elfenbein = Silicium.

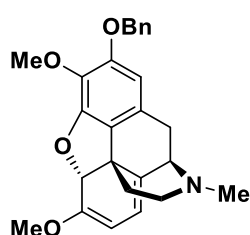
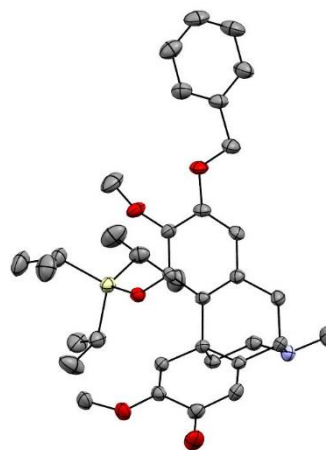
Substanz	Informationen	Molekülstruktur im Festkörper
 (±)- <b>169j</b> CCDC 1831232	monoklin (I 2/c) a = 18.129(3) Å b = 6.4672(8) Å c = 41.762(8) Å β = 96.321(14)° V = 4866.7(14) Å <sup>3</sup> z = 8, F(000) = 2016 (T = –80 °C)	
 (±)- <b>169k</b> CCDC 1831233	triklin (P –1) a = 12.7533(6) Å b = 14.3116(7) Å c = 15.2286(8) Å α = 81.120(4)° β = 78.929(4)° γ = 89.013(4)° V = 2694.9(2) Å <sup>3</sup> z = 4, F(000) = 1104 (T = –80 °C)	



(±)-169h

CCDC 1831234

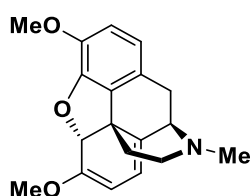
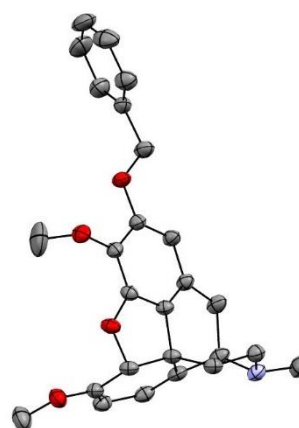
triklin (P -1)  
 $a = 9.5181(7) \text{ \AA}$   
 $b = 10.5301(8) \text{ \AA}$   
 $c = 17.8068(12) \text{ \AA}$   
 $\alpha = 76.692(6)^\circ$   
 $\beta = 87.267(6)^\circ$   
 $\gamma = 69.169(6)^\circ$   
 $V = 1622.1(2) \text{ \AA}^3$   
 $z = 2, F(000) = 636$   
 $(T = -80 \text{ }^\circ\text{C})$



(±)-178j

CCDC 1831235

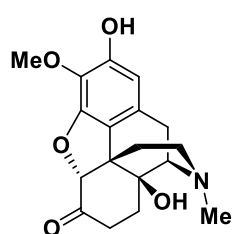
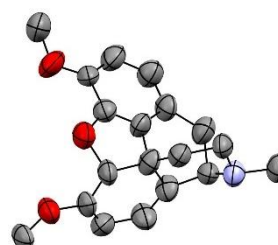
triklin (P -1)  
 $a = 7.6689(6) \text{ \AA}$   
 $b = 8.0123(6) \text{ \AA}$   
 $c = 18.0699(12) \text{ \AA}$   
 $\alpha = 78.325(6)^\circ$   
 $\beta = 81.346(6)^\circ$   
 $\gamma = 83.808(6)^\circ$   
 $V = 1071.52(14) \text{ \AA}^3$   
 $z = 2, F(000) = 444$   
 $(T = -80 \text{ }^\circ\text{C})$



(±)-63

CCDC 1831236

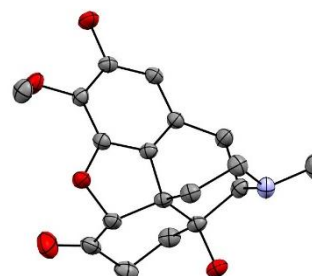
monoklin (P 2<sub>1</sub>/c)  
 $a = 7.8508(7) \text{ \AA}$   
 $b = 7.6072(8) \text{ \AA}$   
 $c = 25.973(3) \text{ \AA}$   
 $\beta = 96.717(8)^\circ$   
 $V = 1540.5(3) \text{ \AA}^3$   
 $z = 4, F(000) = 664$   
 $(T = -153 \text{ }^\circ\text{C})$



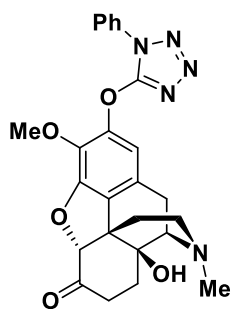
(±)-229

CCDC 1894339

monoklin (P 2<sub>1</sub>/n)  
 $a = 8.5771(4) \text{ \AA}$   
 $b = 11.3934(4) \text{ \AA}$   
 $c = 16.1398(7) \text{ \AA}$   
 $\beta = 96.590(3)^\circ$   
 $V = 1566.80(11) \text{ \AA}^3$   
 $z = 4, F(000) = 704$   
 $(T = -80 \text{ }^\circ\text{C})$

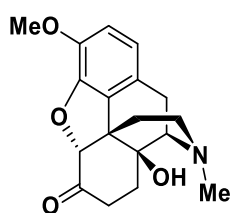
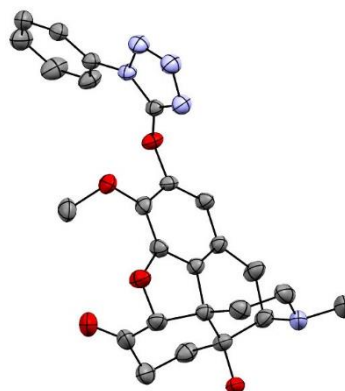






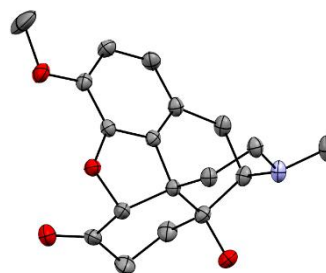
(±)-183  
CCDC 1894340

orthorhombisch  
(P bca)  
a = 11.3975(6) Å  
b = 32.6764(18) Å  
c = 12.0127(9) Å  
V = 4473.9(5) Å<sup>3</sup>  
z = 8, F(000) = 2000  
(T = -80 °C)

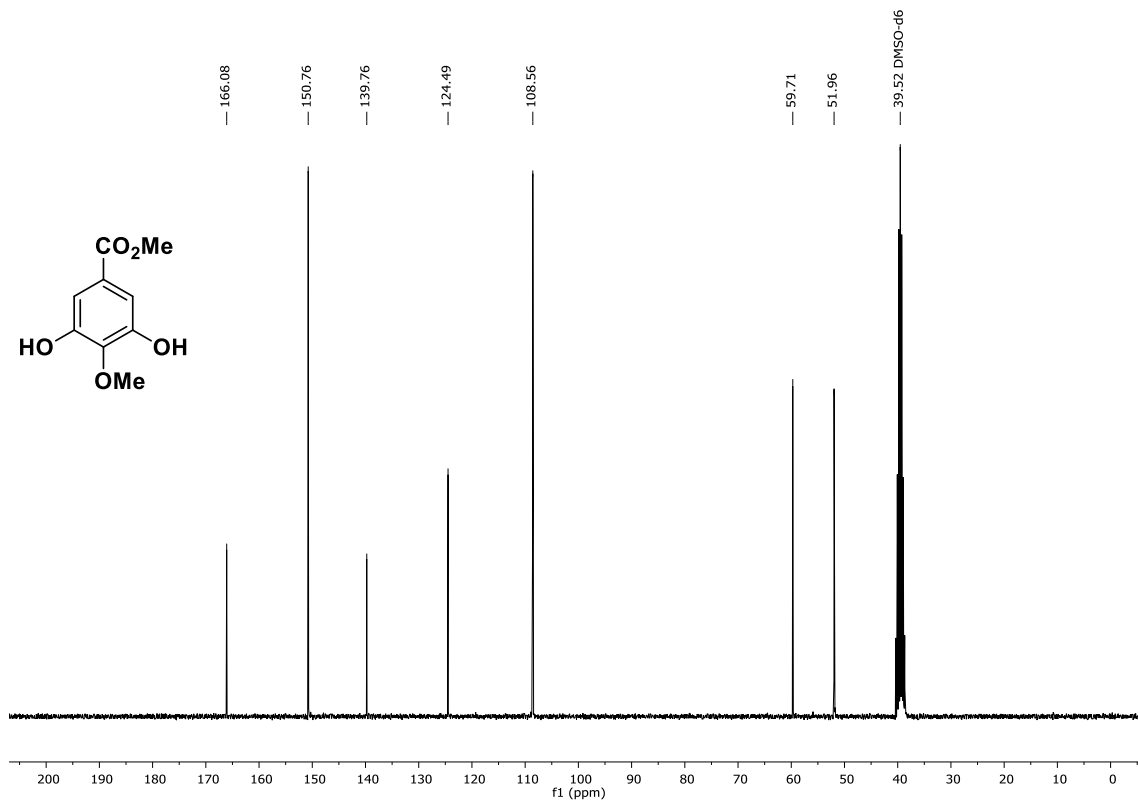
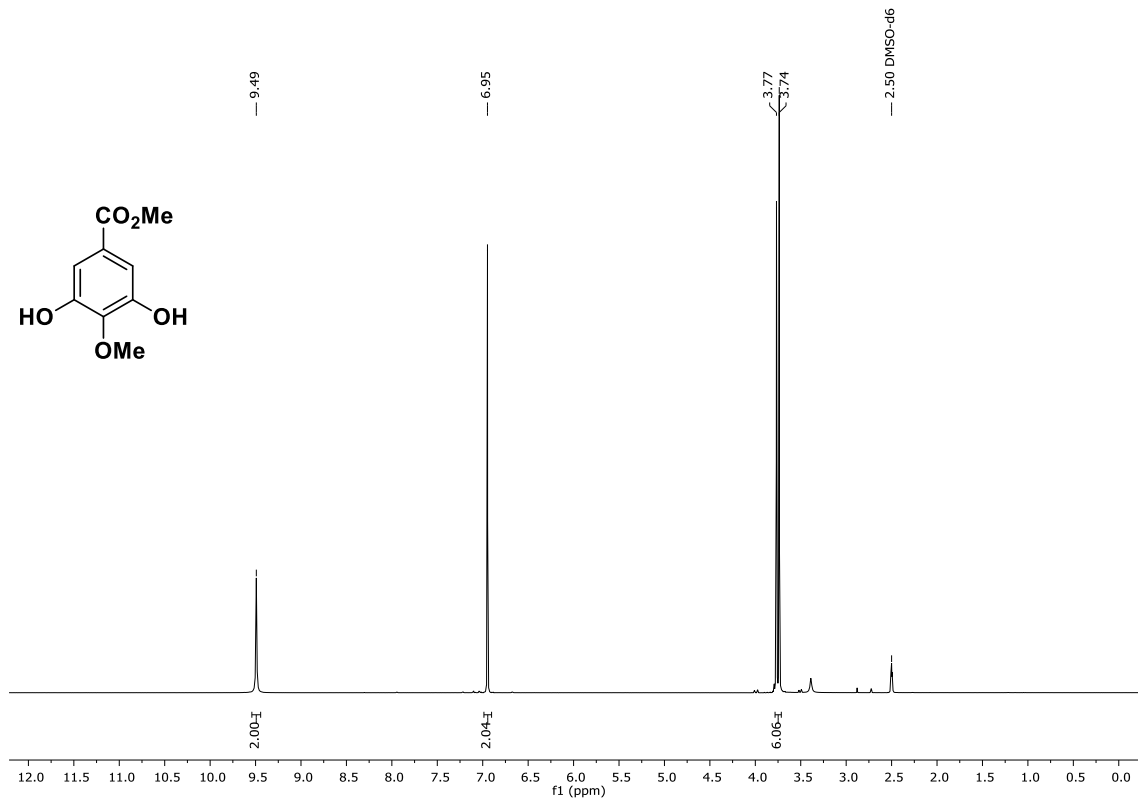


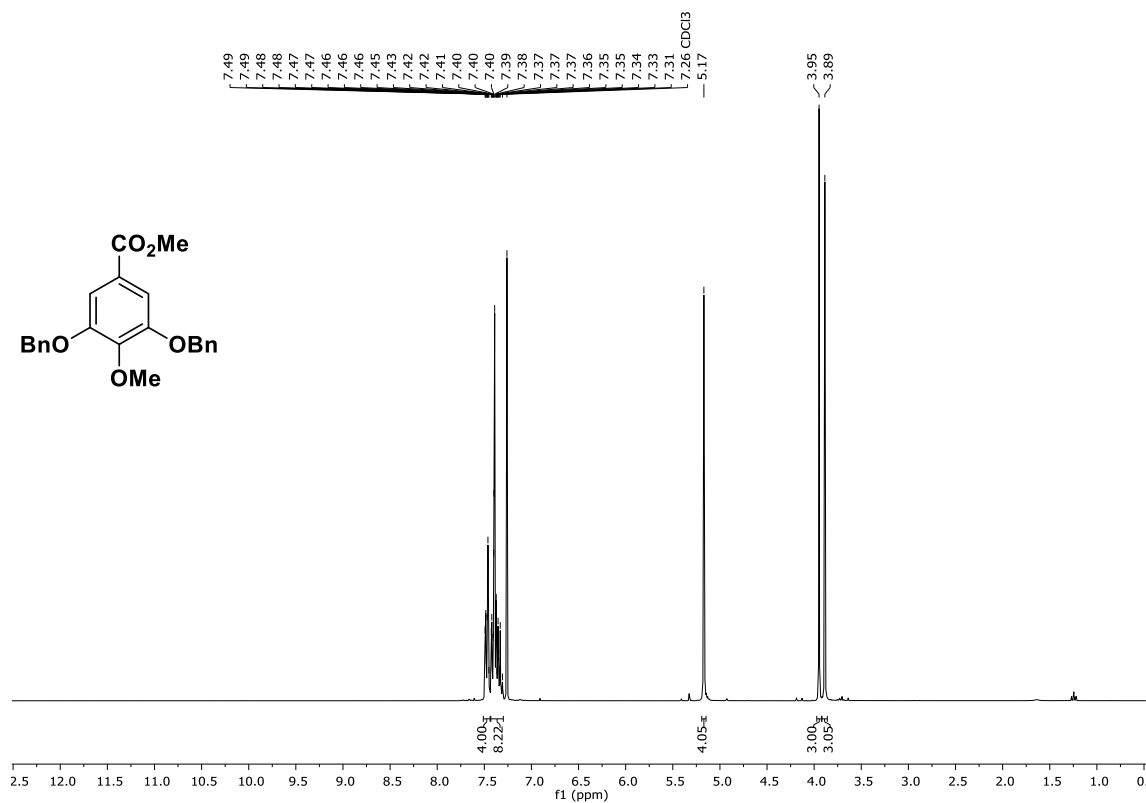
(±)-72  
CCDC 1894341

monoklin (P 2<sub>1</sub>/c)  
a = 15.0634(6) Å  
b = 7.6393(5) Å  
c = 13.4289(5) Å  
β = 108.510(3)°  
V = 1465.37(13) Å<sup>3</sup>  
z = 4, F(000) = 672  
(T = -80 °C)

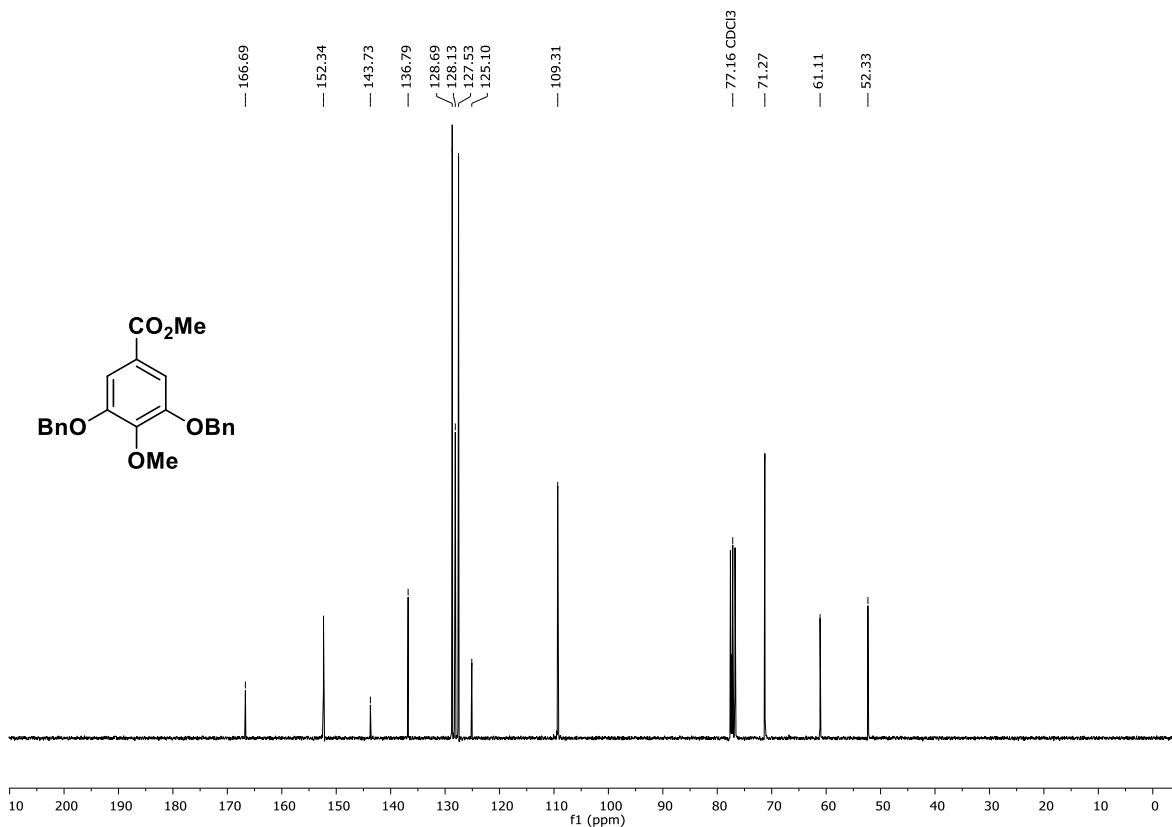


## 7.3 NMR-Spektren

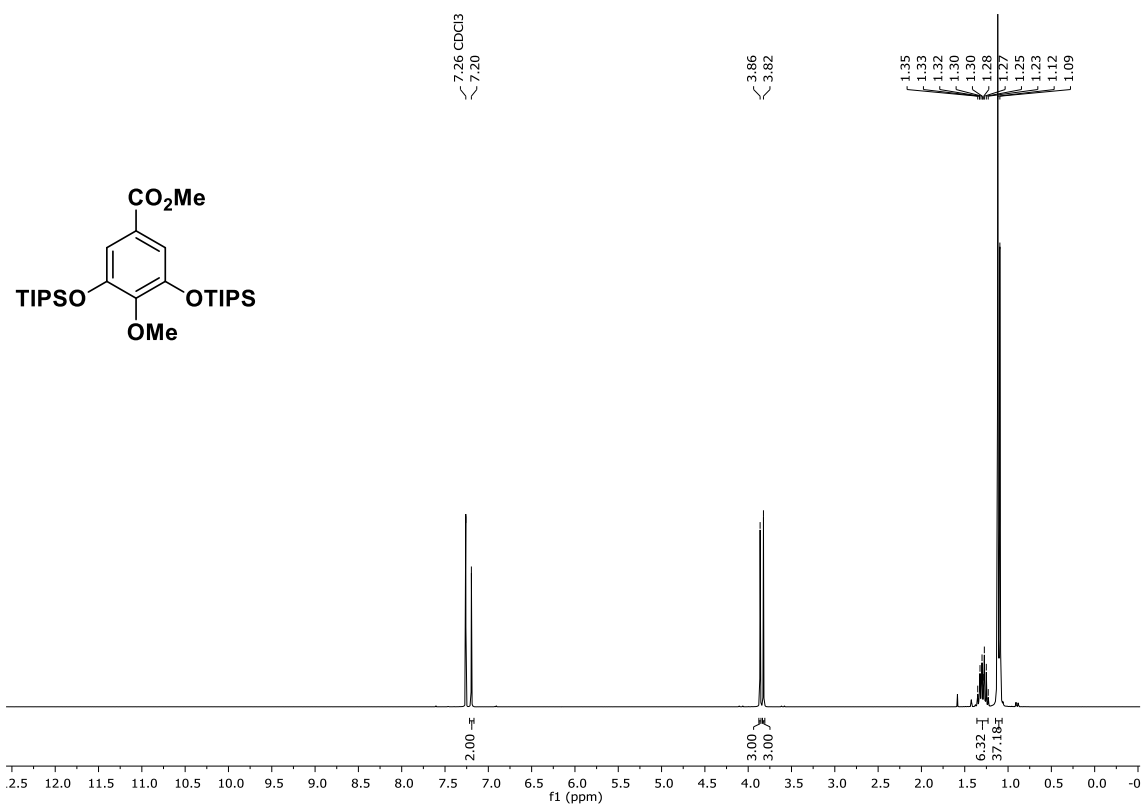




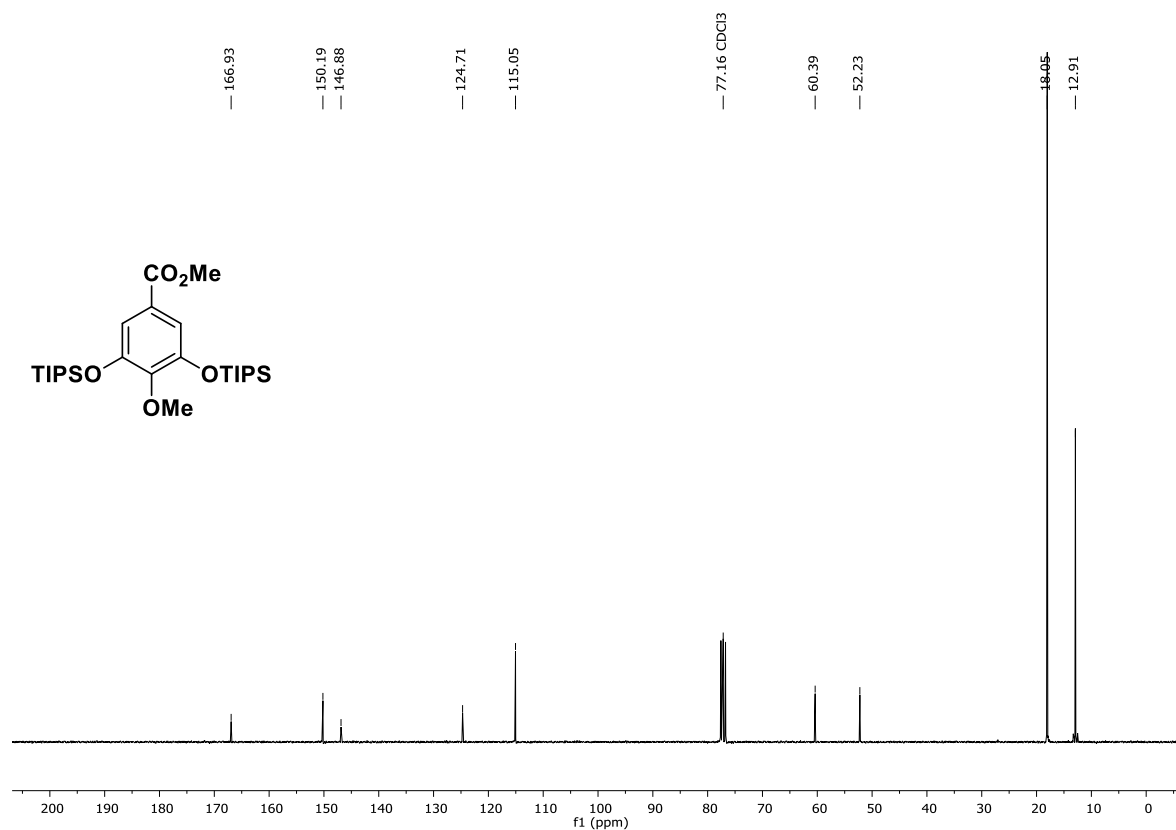
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,5-Bis(benzyloxy)-4-methoxybenzoensäuremethylester, **195a**.



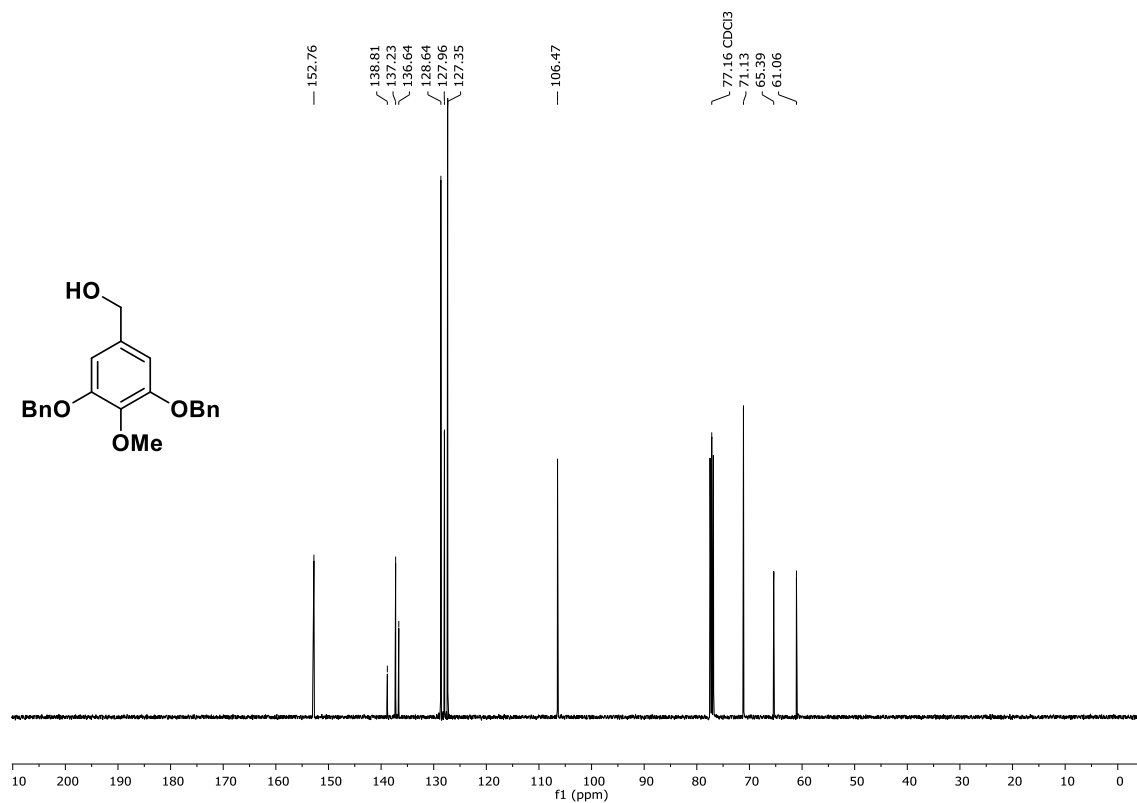
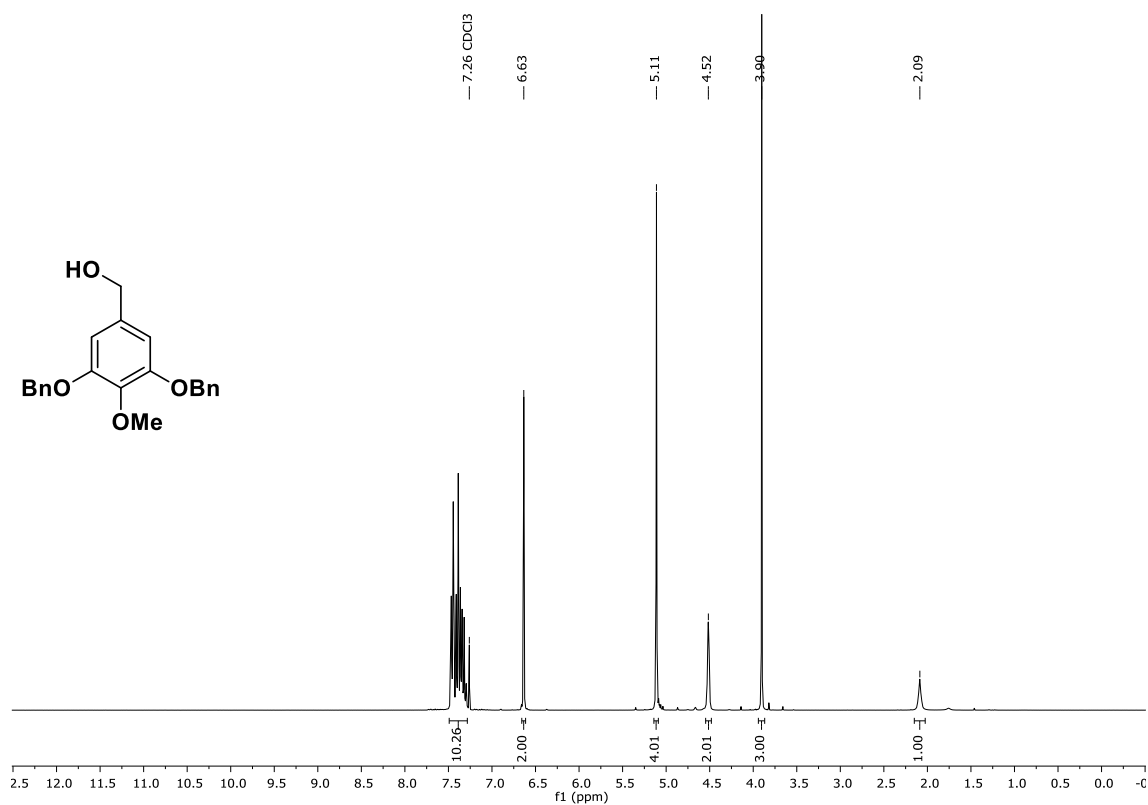
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,5-Bis(benzyloxy)-4-methoxybenzoensäuremethylester, **195a**.

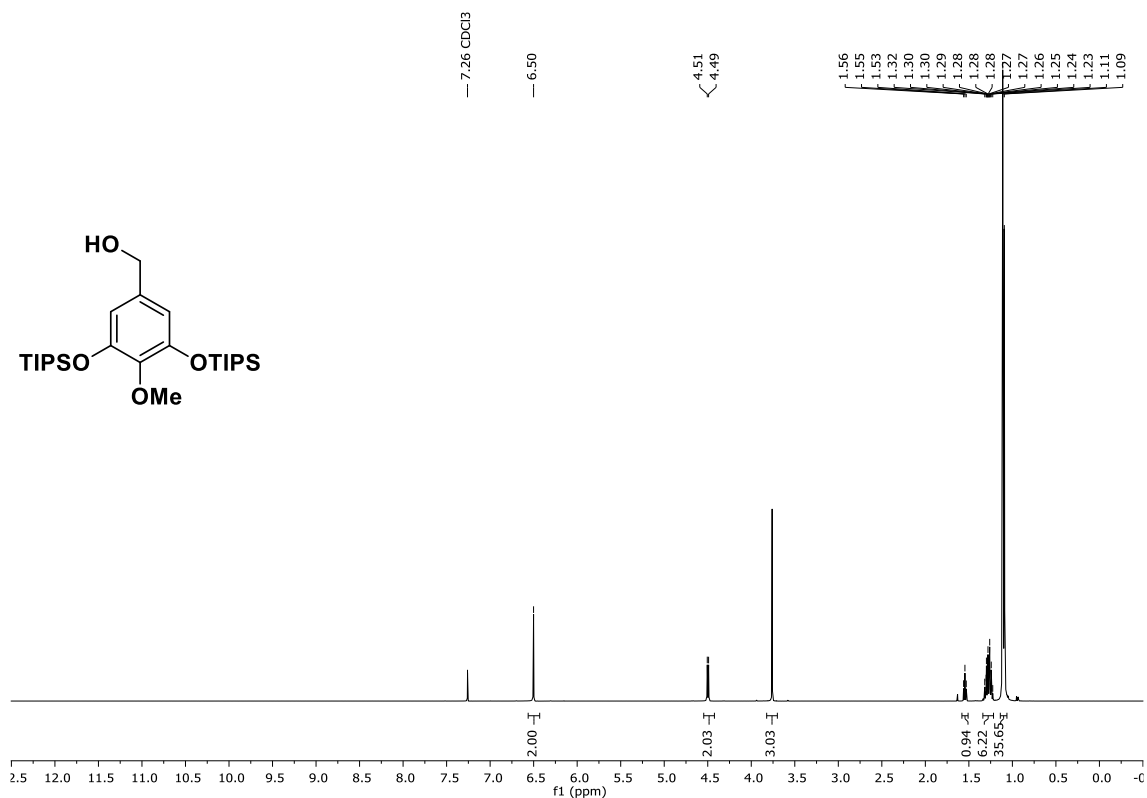


$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4-Methoxy-3,5-bis((triisopropylsilyl)oxy)benzoic acid methyl ester, **195b**.

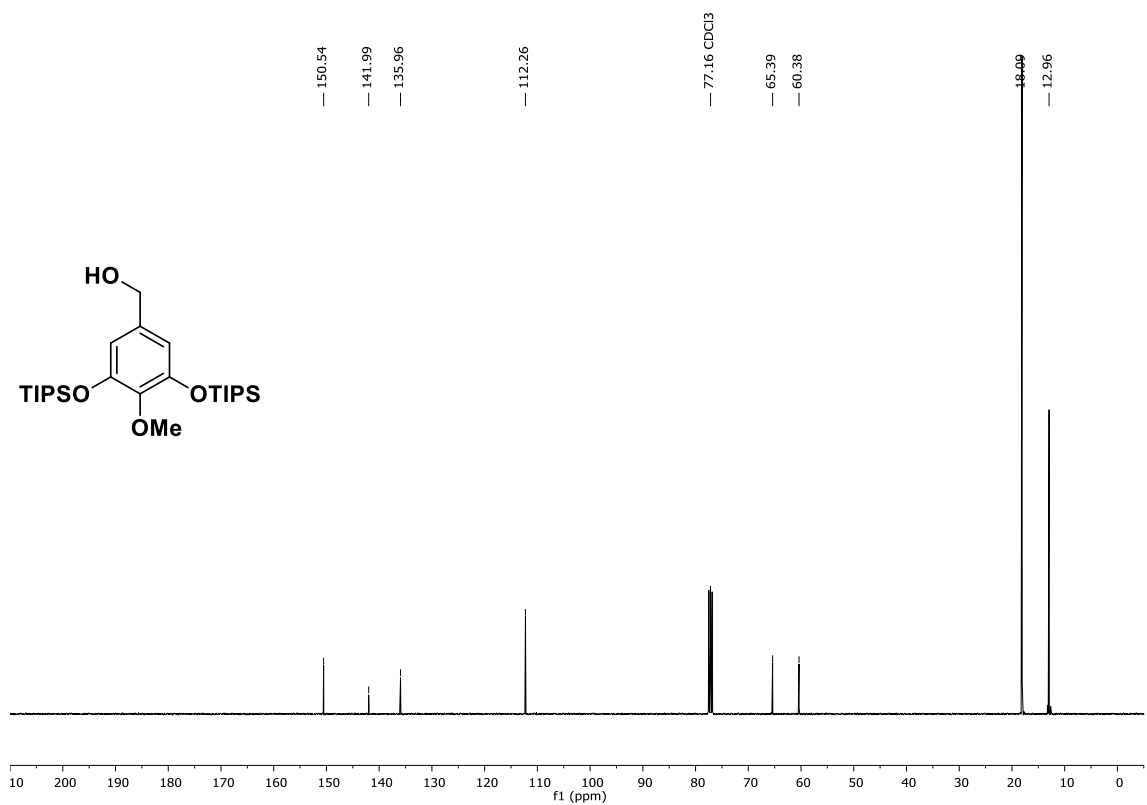


$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4-Methoxy-3,5-bis((triisopropylsilyl)oxy)benzoic acid methyl ester, **195b**.

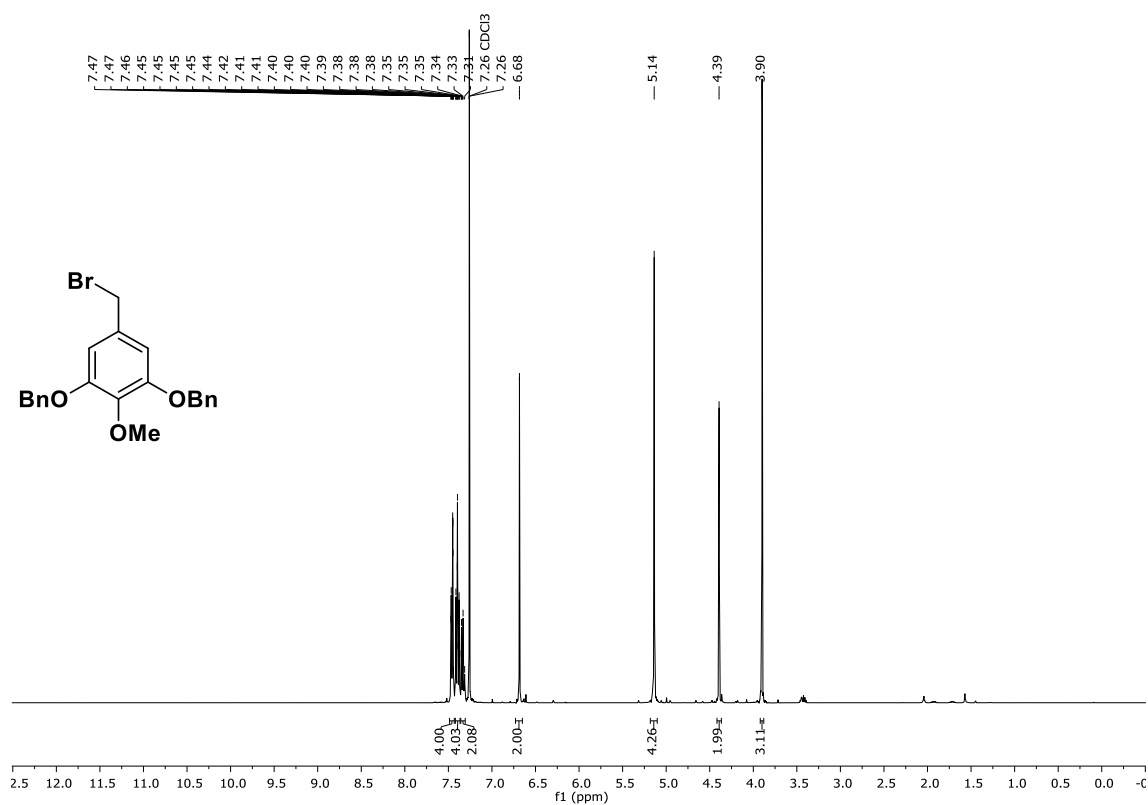




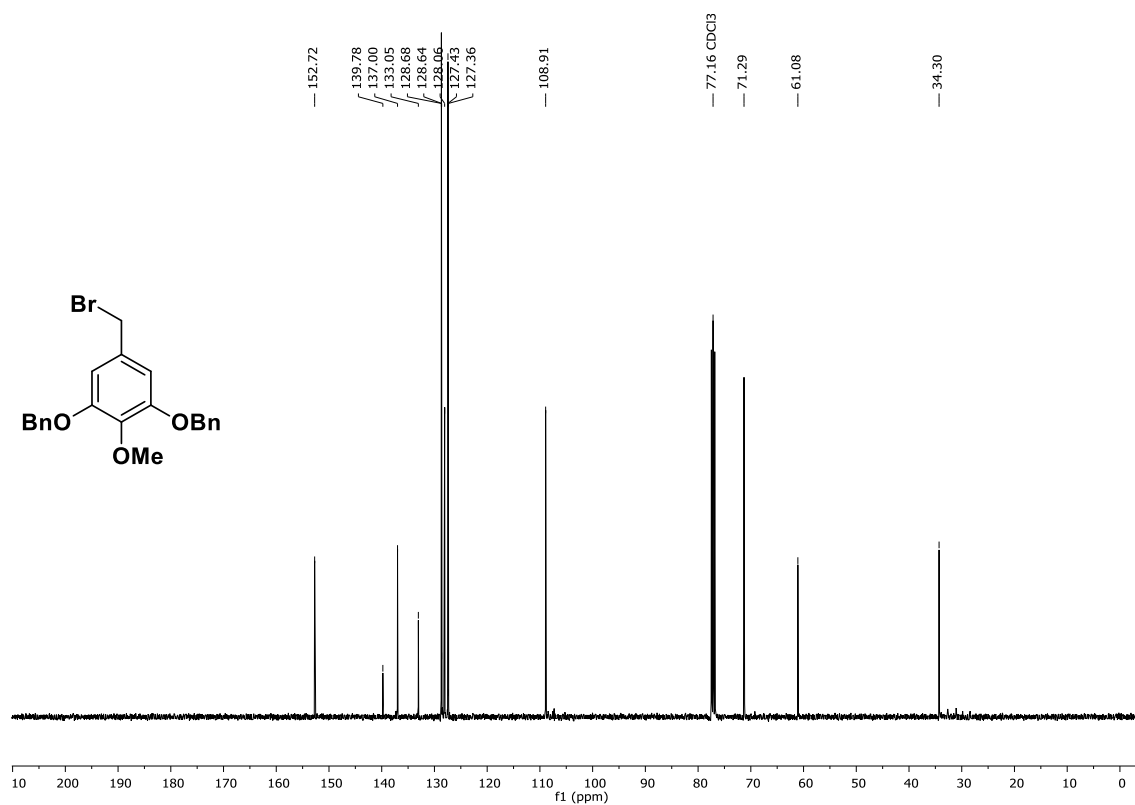
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (4-Methoxy-3,5-bis((triisopropylsilyl)oxy)phenyl)methanol, **196b**.



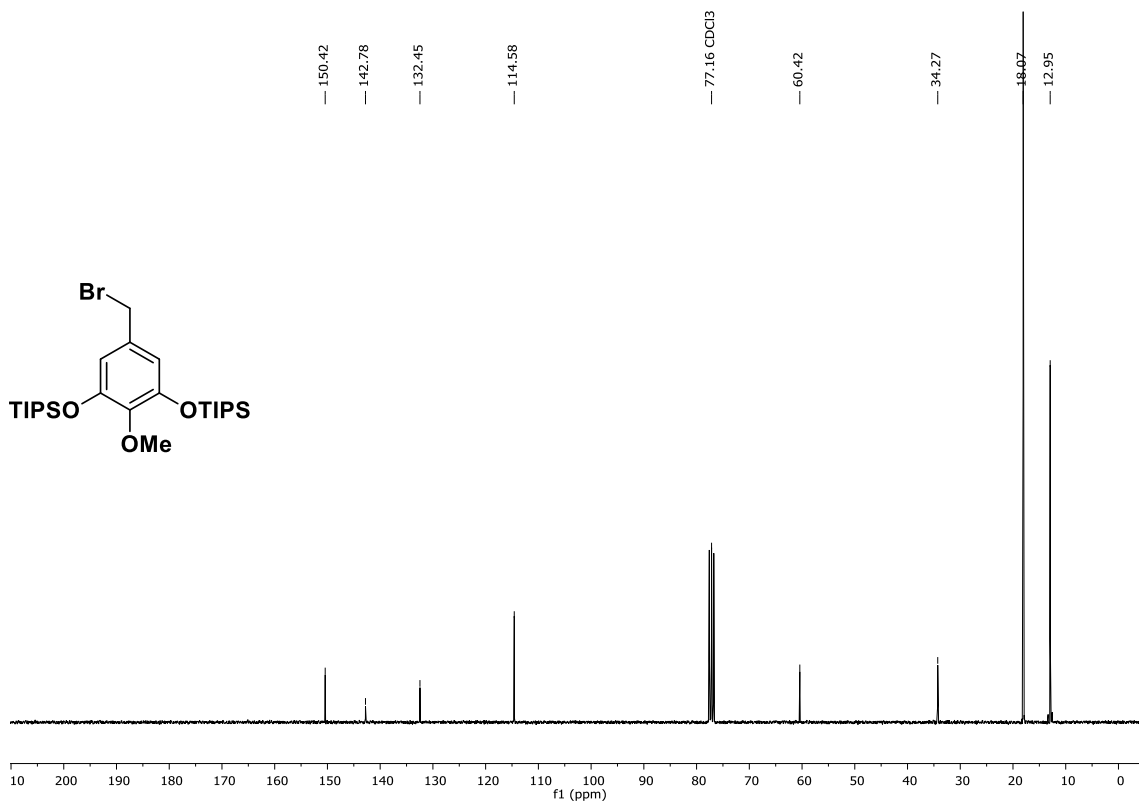
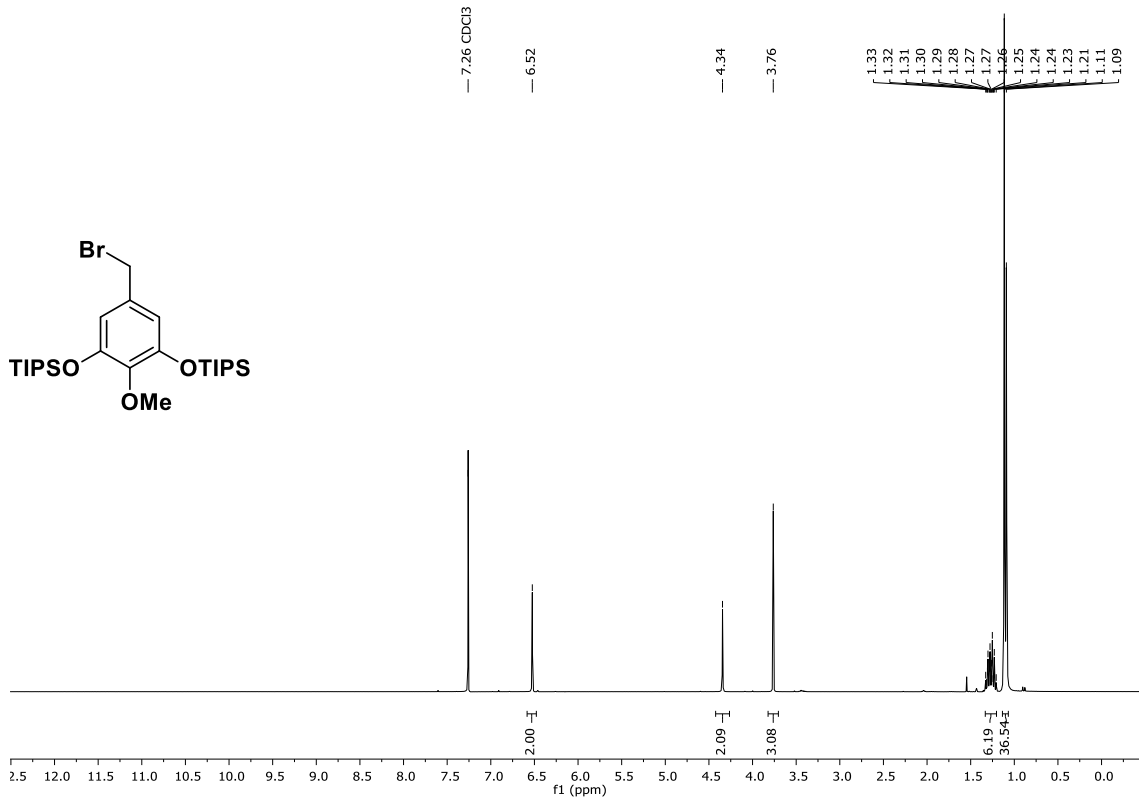
$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (4-Methoxy-3,5-bis((triisopropylsilyl)oxy)phenyl)methanol, **196b**.



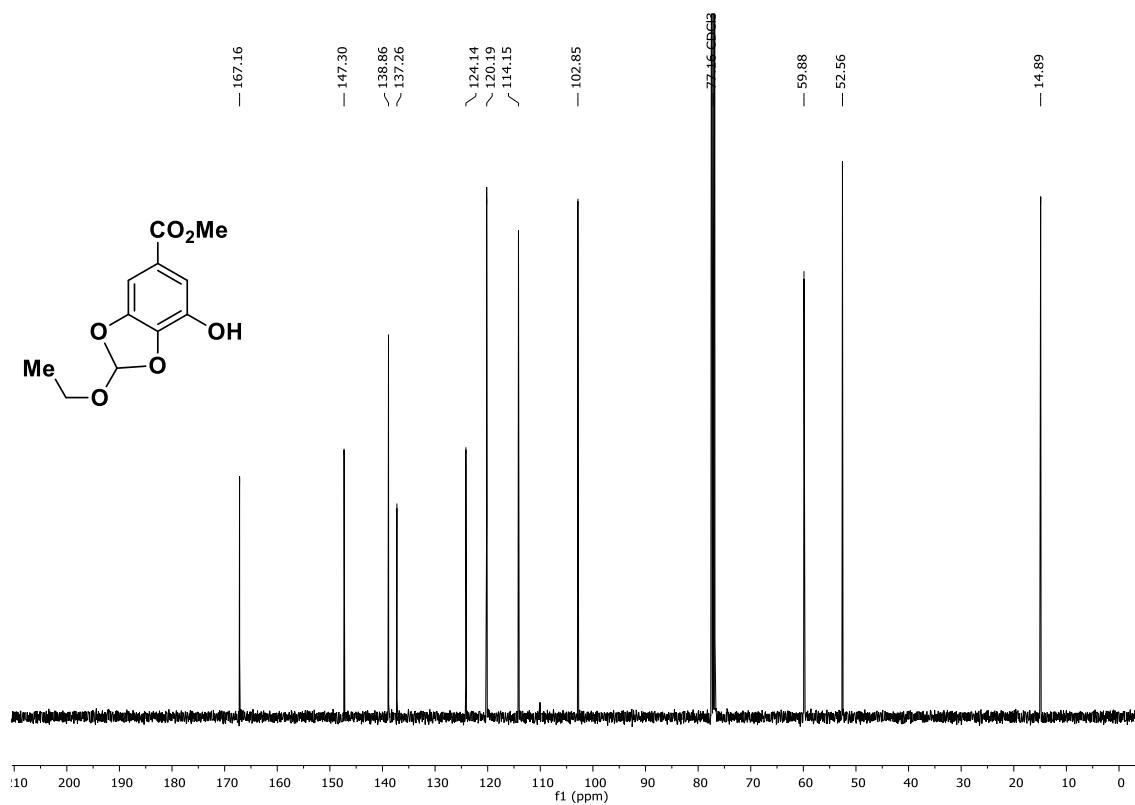
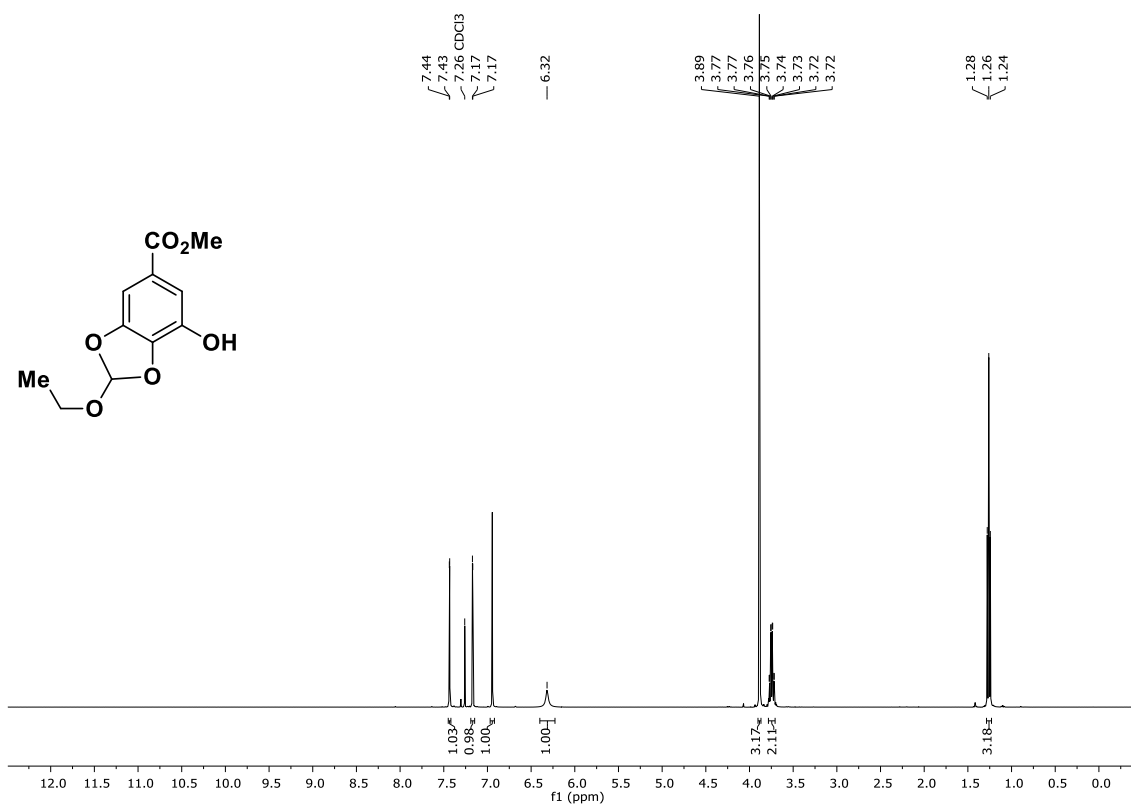
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,3-Bis(benzyloxy)-5-(bromomethyl)-2-methoxybenzen, **174a**.

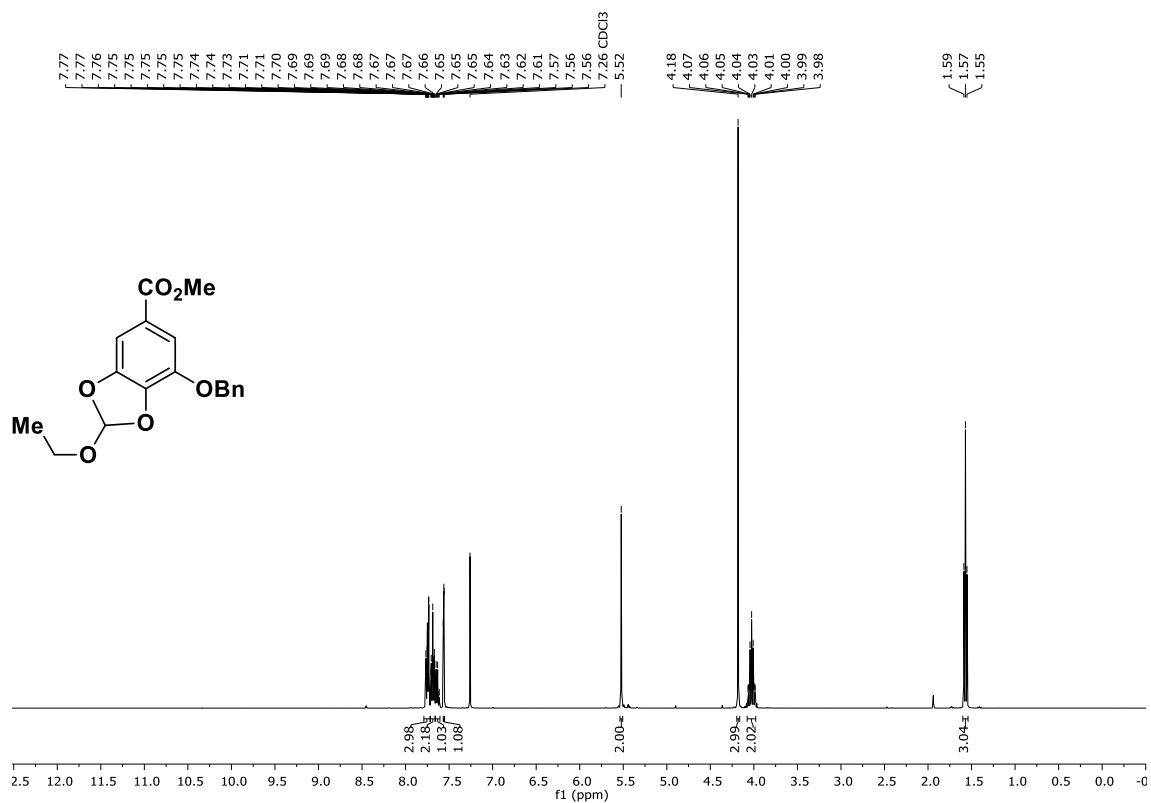


<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,3-Bis(benzyloxy)-5-(bromomethyl)-2-methoxybenzen, **174a**.

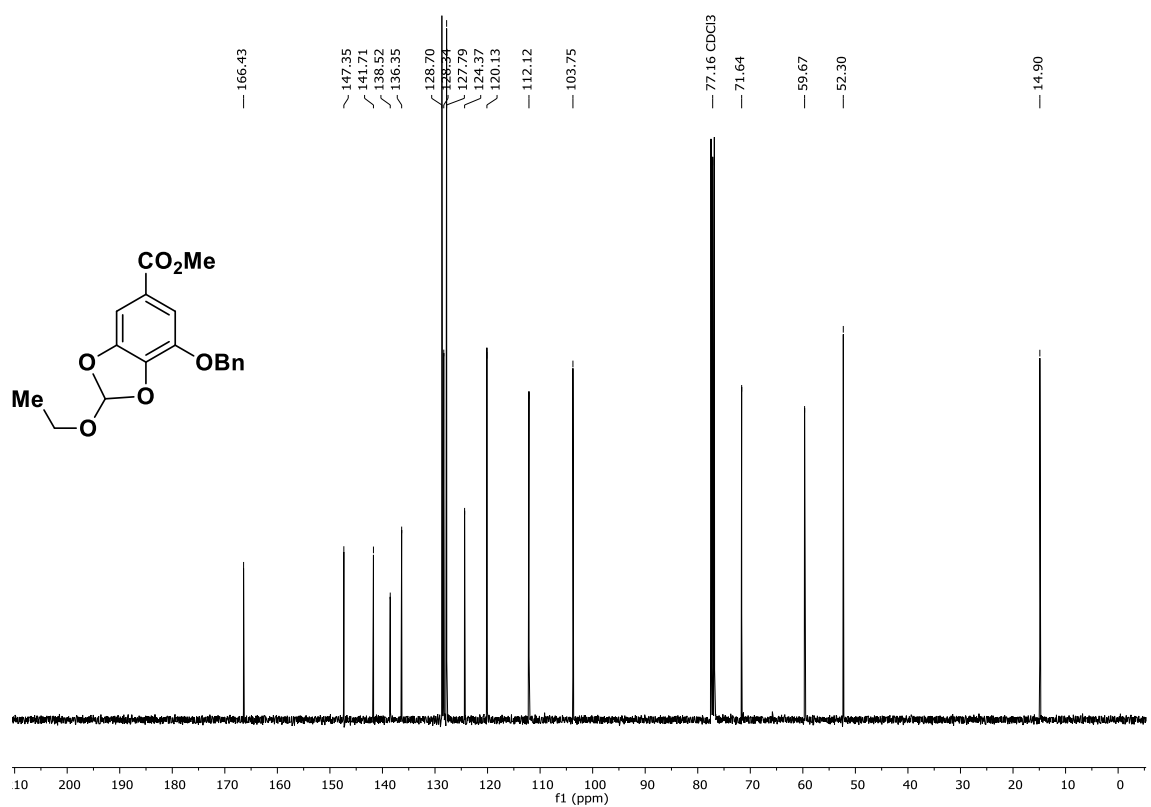




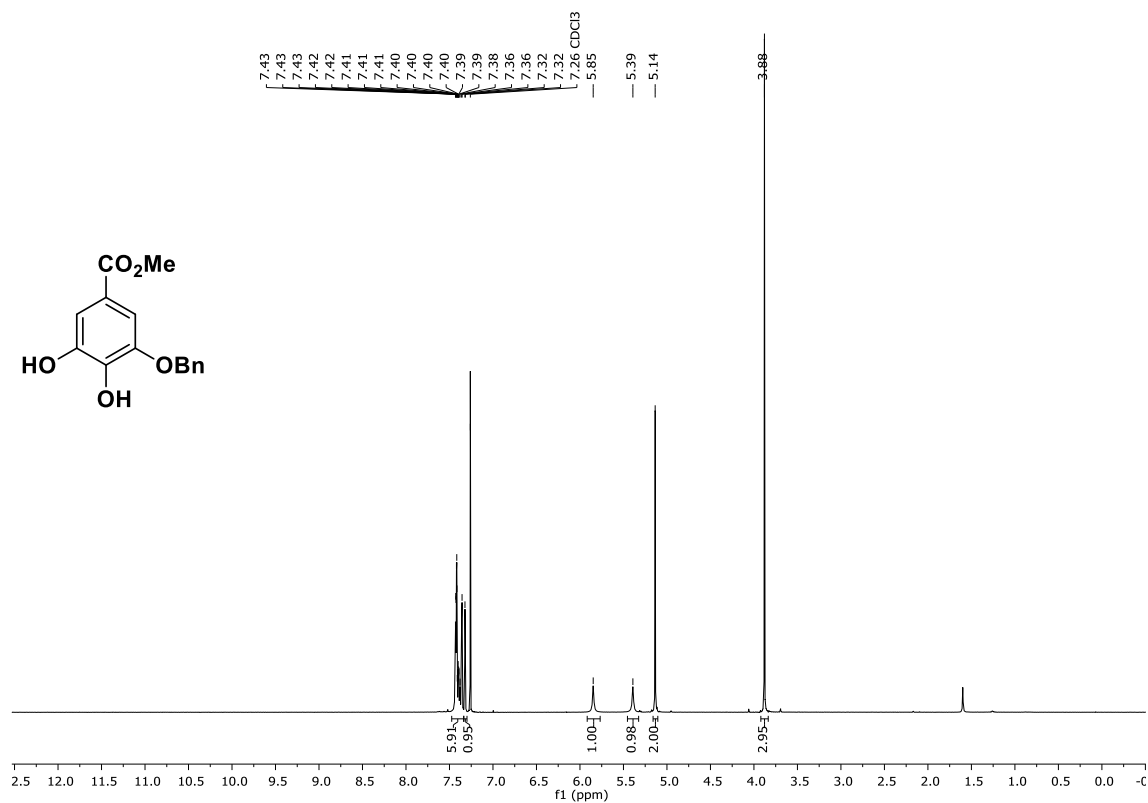




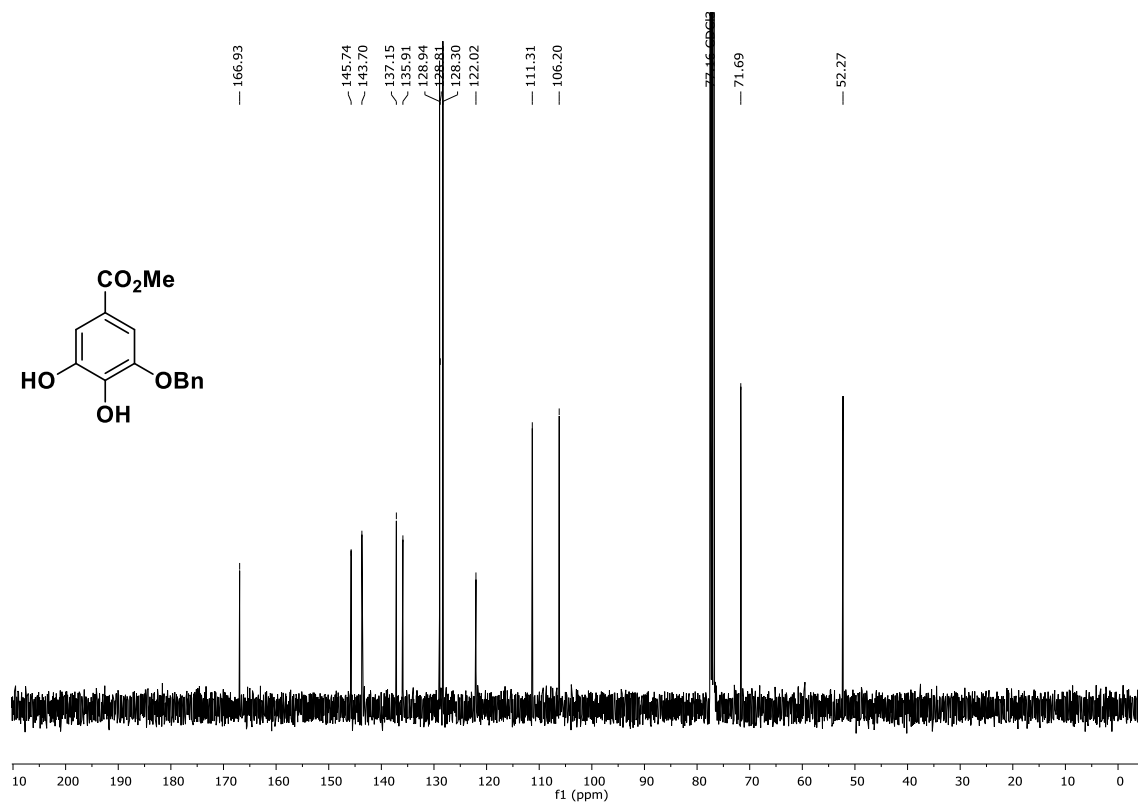
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7-(Benzyloxy)-2-ethoxy-2*H*-1,3-benzodioxol-5-methyl-carboxylat, **253**.



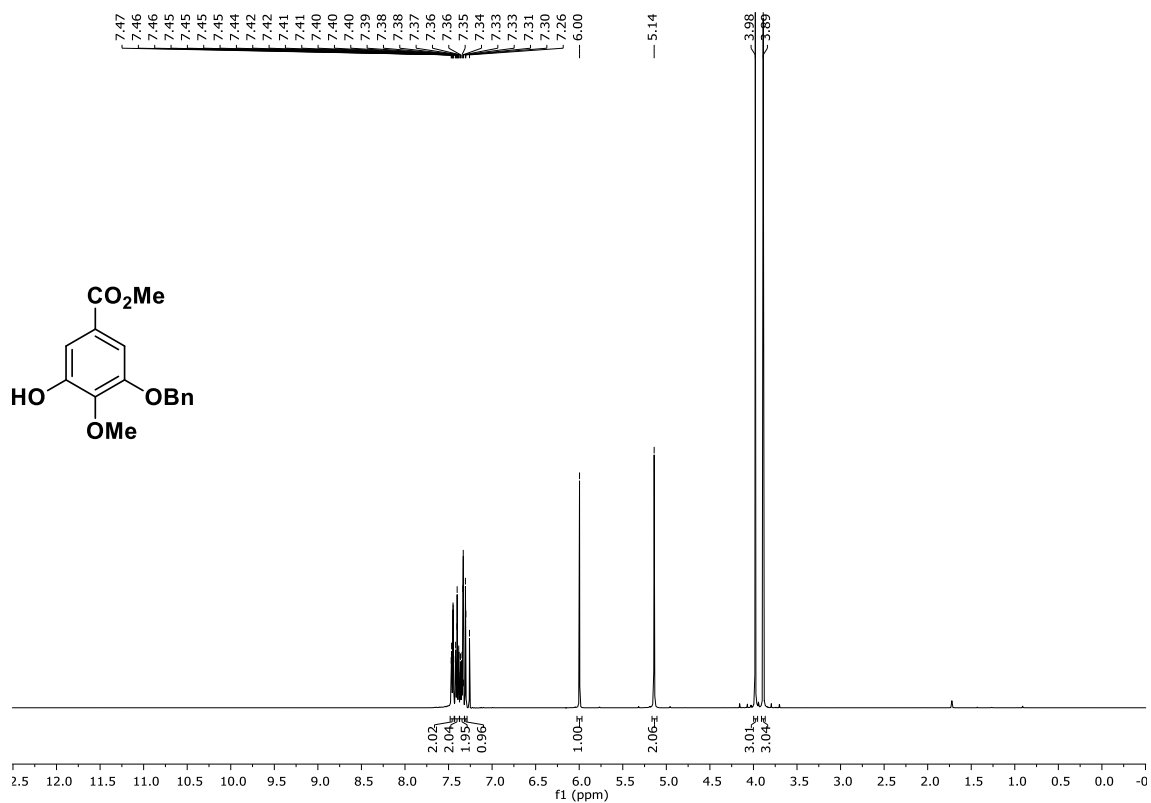
**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7-(Benzyloxy)-2-ethoxy-2*H*-1,3-benzodioxol-5-methyl-carboxylat, **253**.



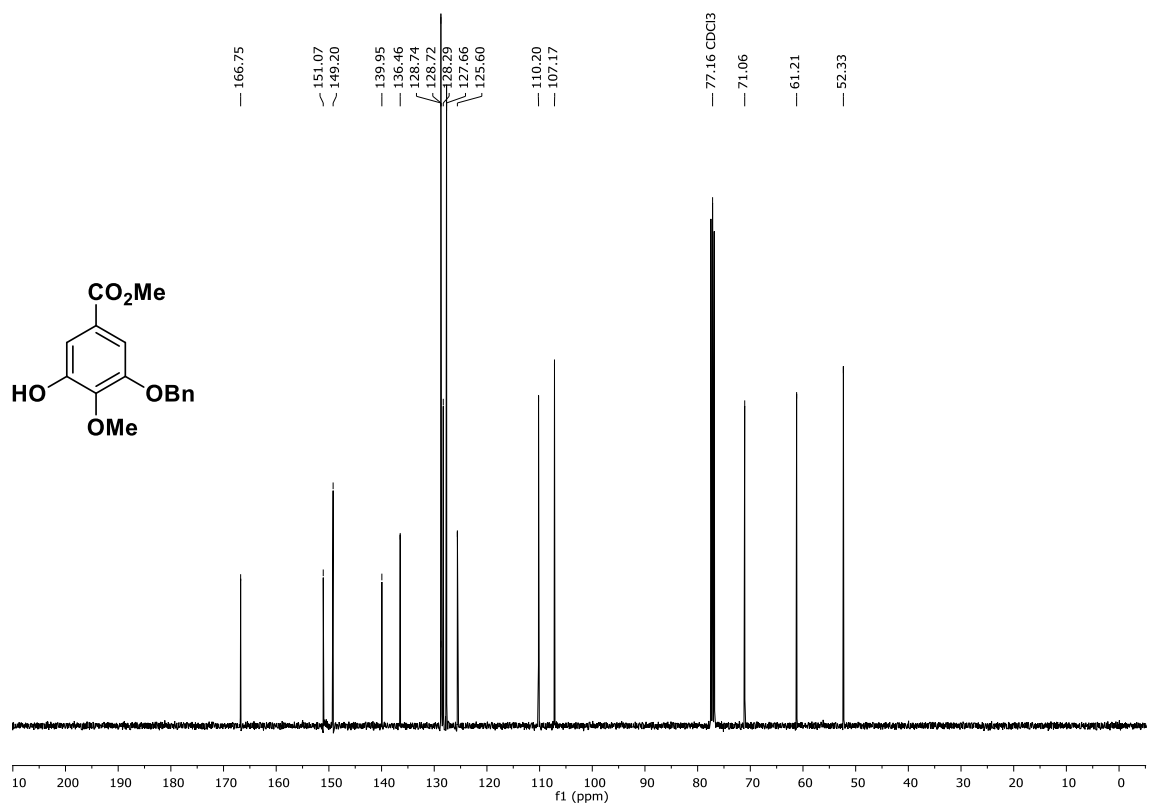
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3-(Benzyloxy)-4,5-dihydroxybenzoic acid methyl ester, **210**.



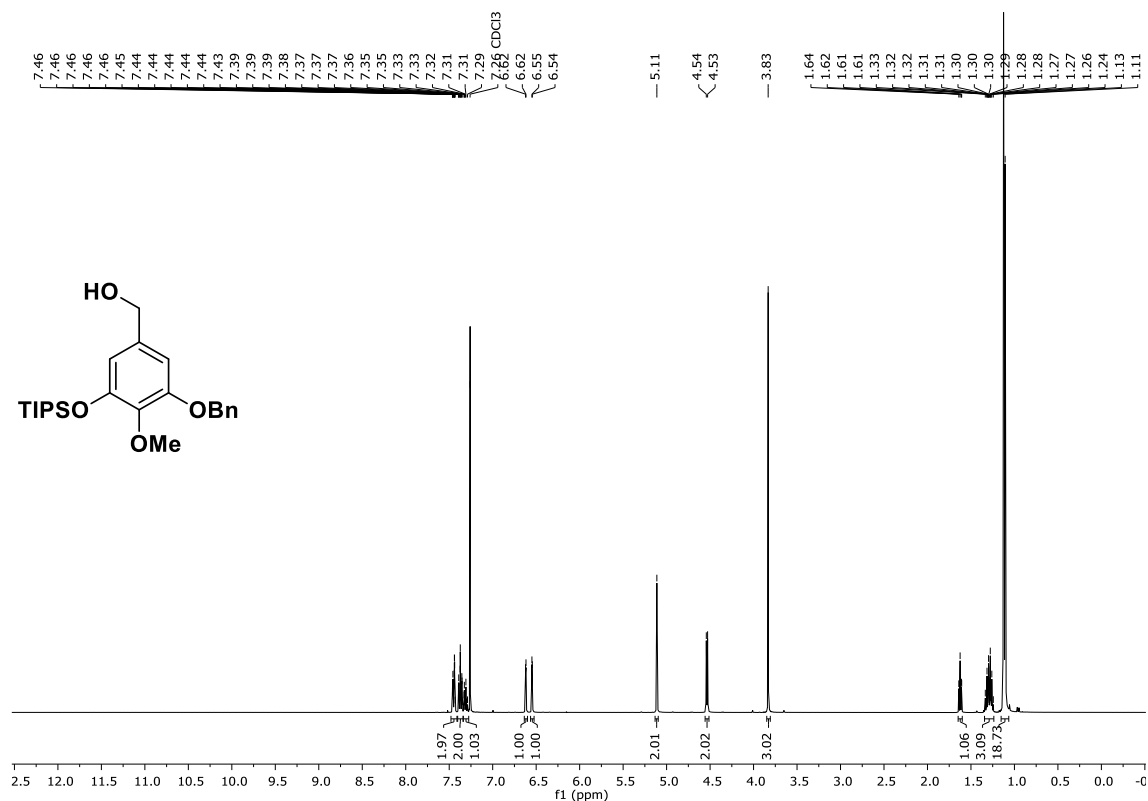
<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3-(Benzyloxy)-4,5-dihydroxybenzoic acid methyl ester, **210**.



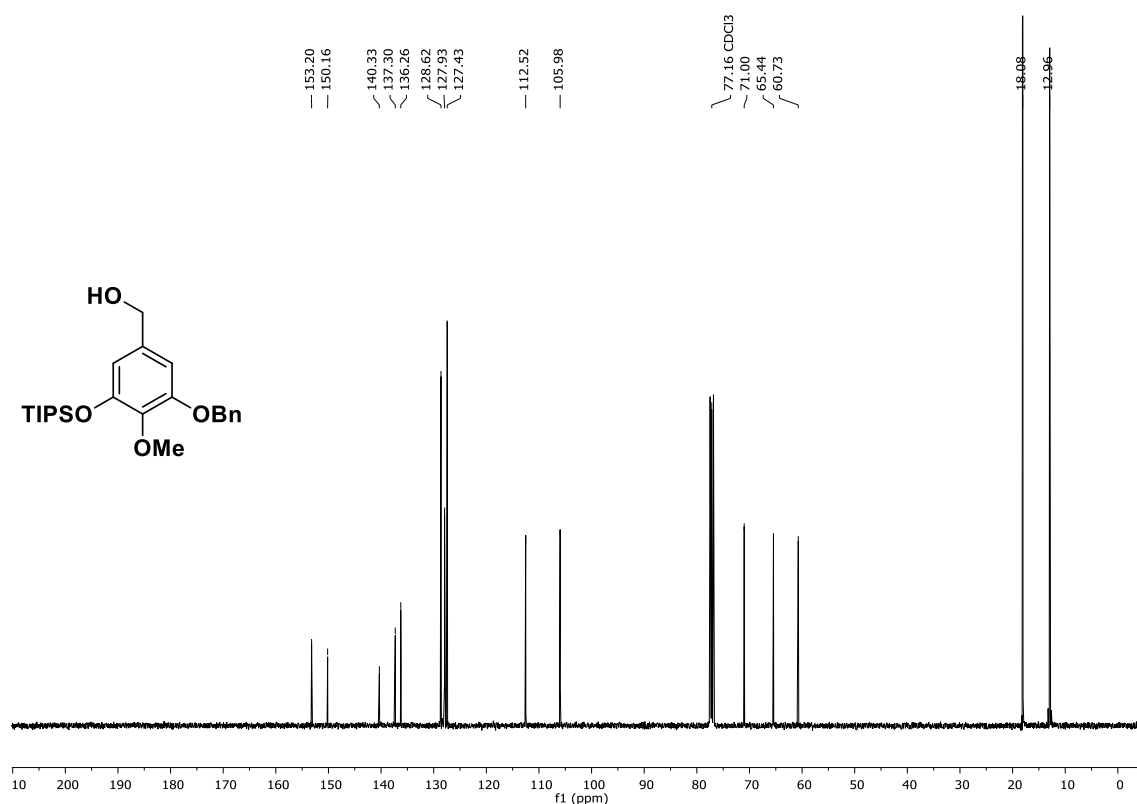
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3-(Benzyloxy)-5-hydroxy-4-methoxybenzoic acid methyl ester, 213.**



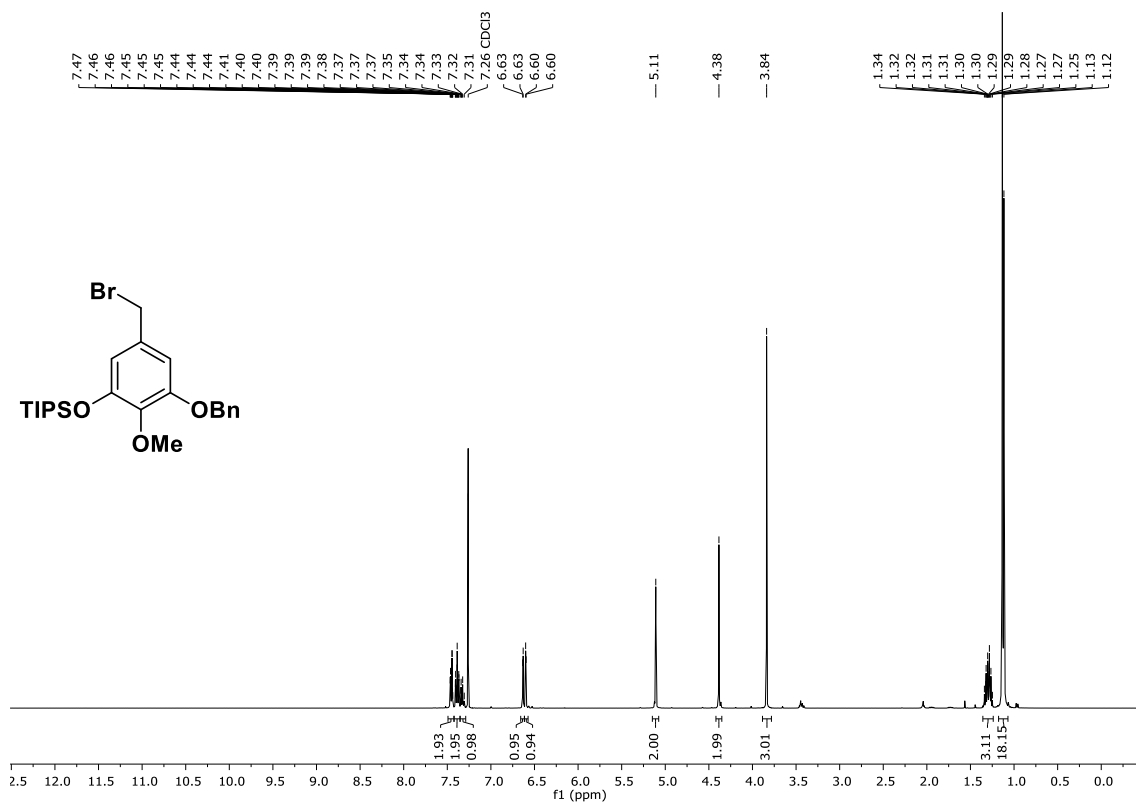
**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3-(Benzyloxy)-5-hydroxy-4-methoxybenzoic acid methyl ester, 213.**



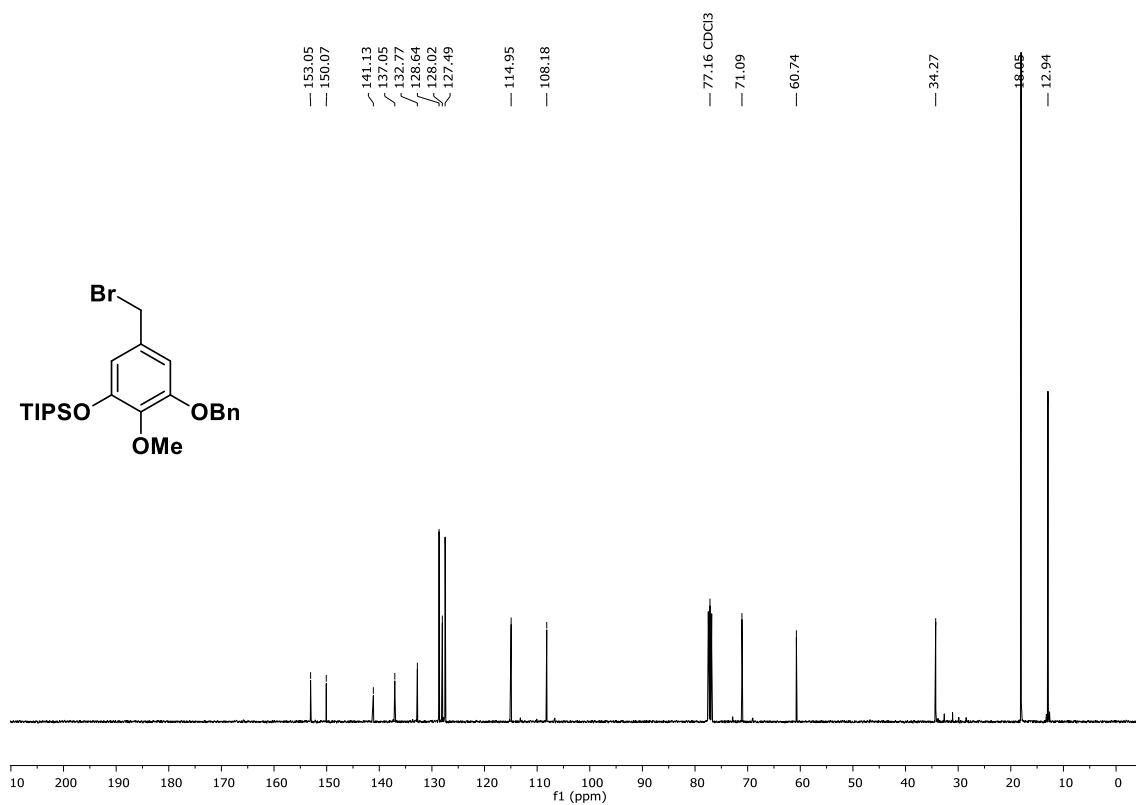
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (3-(Benzyloxy)-4-methoxy-5-((triisopropylsilyl)oxy)phenyl)methanol, **215**.**



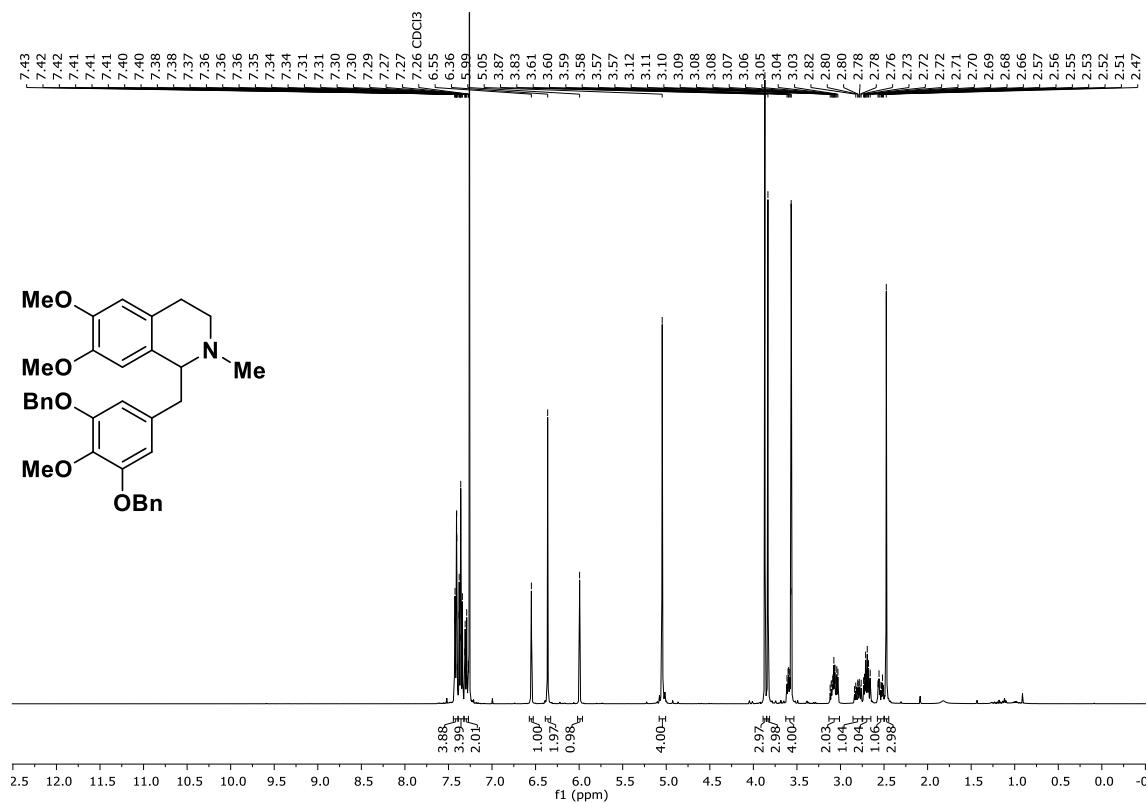
**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (3-(Benzyloxy)-4-methoxy-5-((triisopropylsilyl)oxy)phenyl)methanol, **215**.**



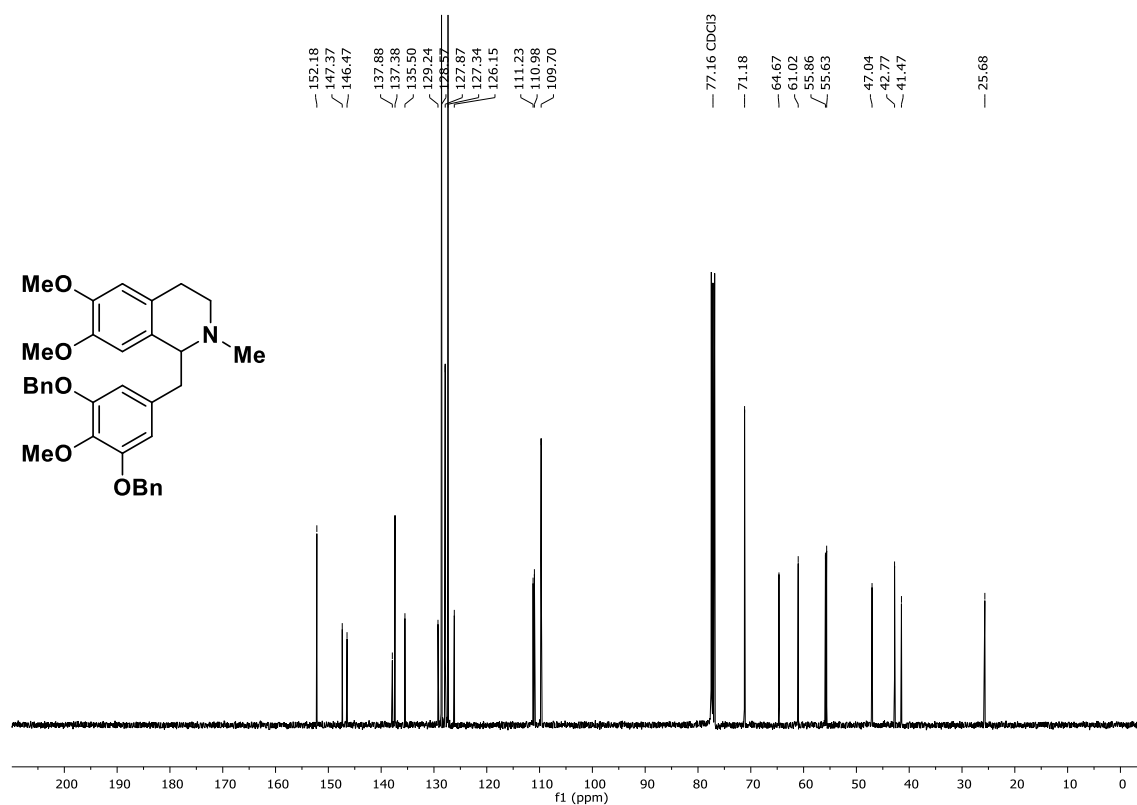
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** (3-(Benzyloxy)-5-(bromomethyl)-2-methoxyphenoxy)triisopropylsilan, **208**.



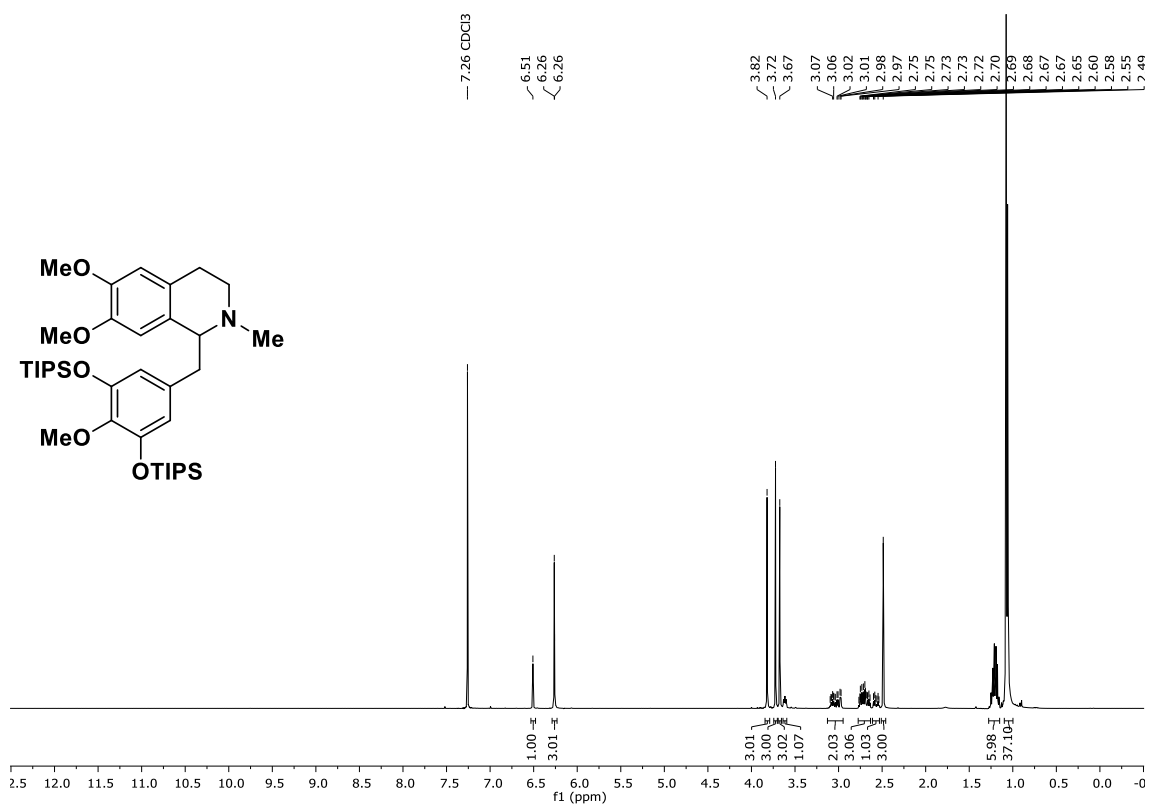
**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** (3-(Benzyloxy)-5-(bromomethyl)-2-methoxyphenoxy)triisopropylsilan, **208**.



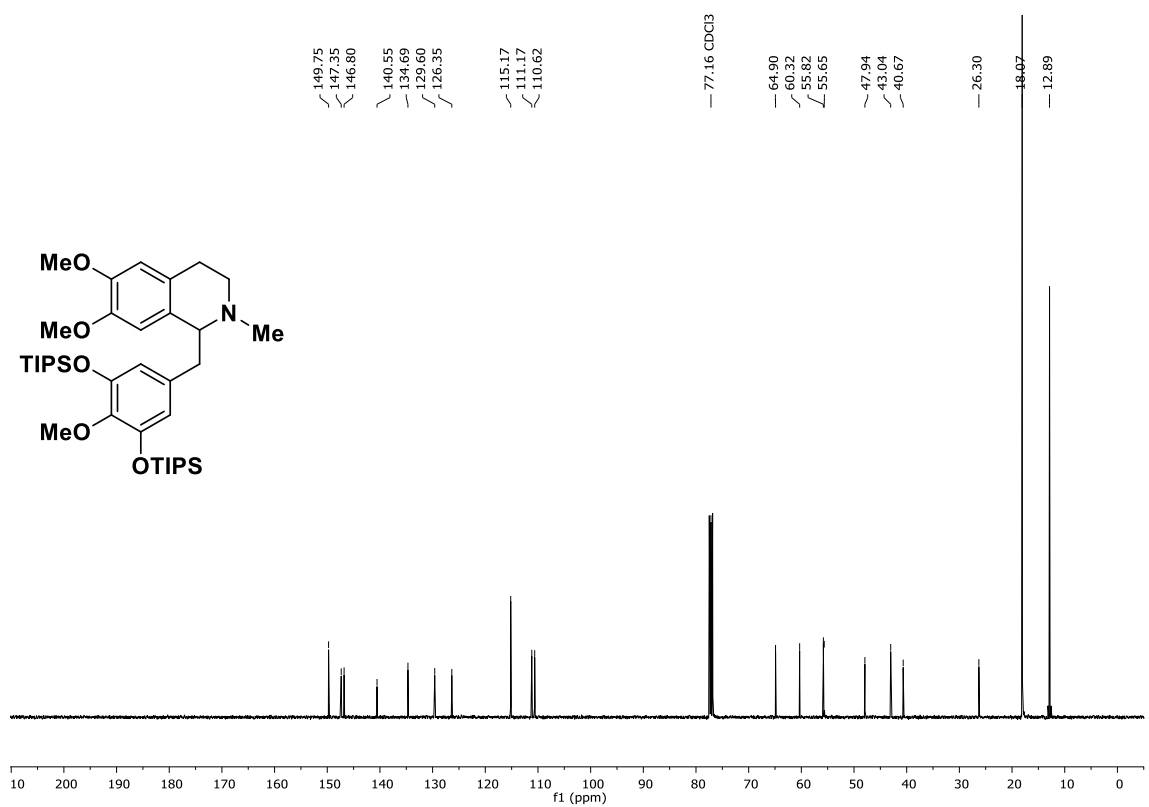
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-1-(3,5-Bis(benzyloxy)-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**168a**.



<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-1-(3,5-Bis(benzyloxy)-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**168a**.

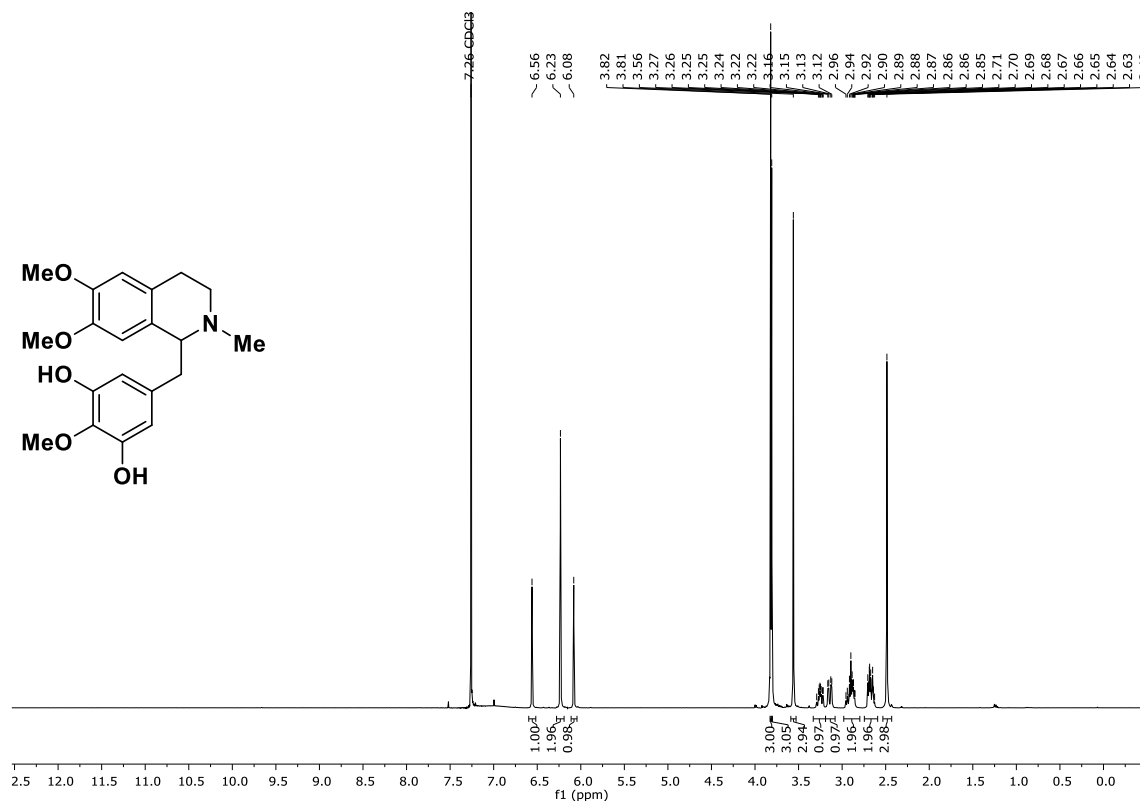


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $(\pm)$ -6,7-Dimethoxy-1-(4-methoxy-3,5-bis((triisopropylsilyl)oxy)benzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  $(\pm)$ -**168b**.

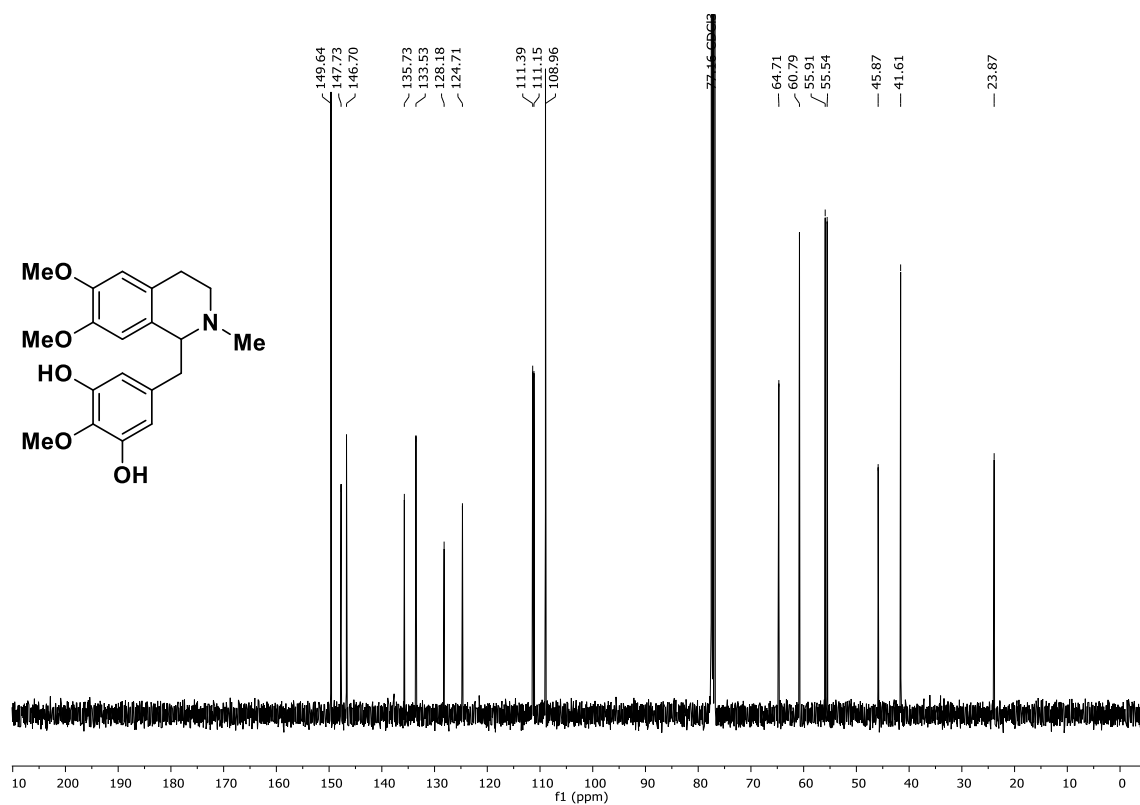


$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $(\pm)$ -6,7-Dimethoxy-1-(4-methoxy-3,5-bis((triisopropylsilyl)oxy)benzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  $(\pm)$ -**168b**.

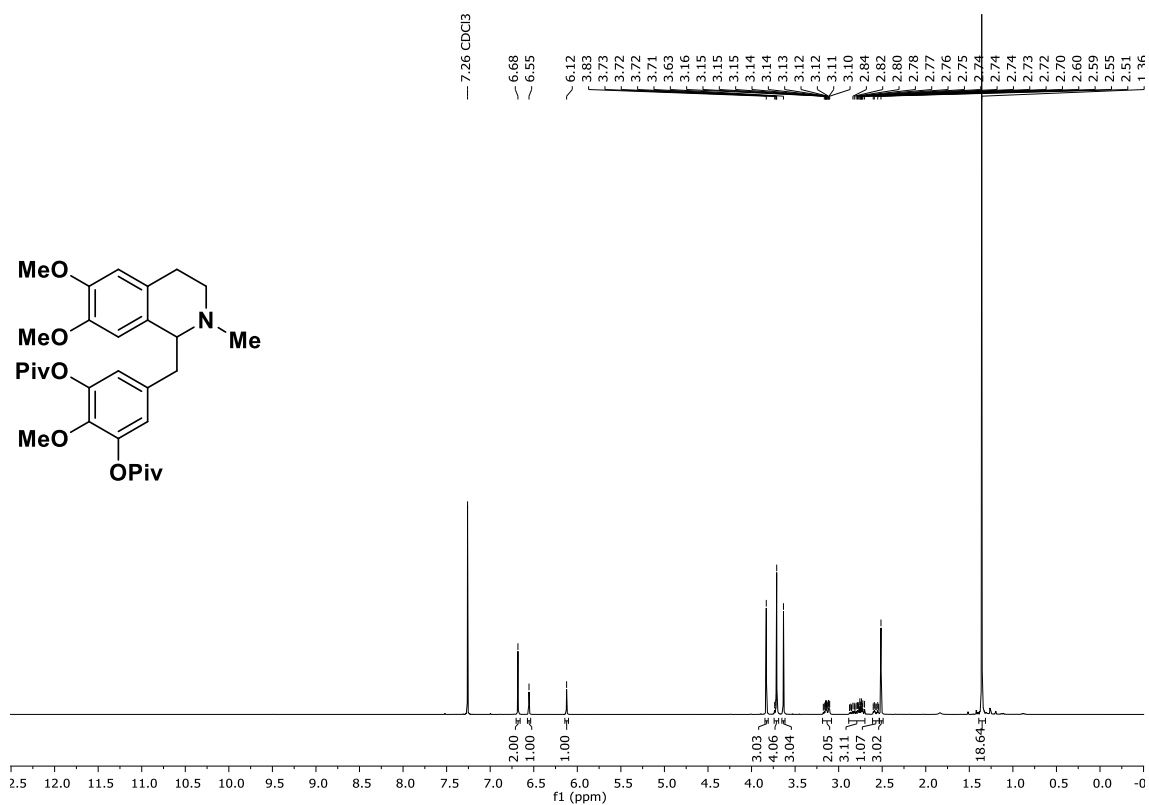




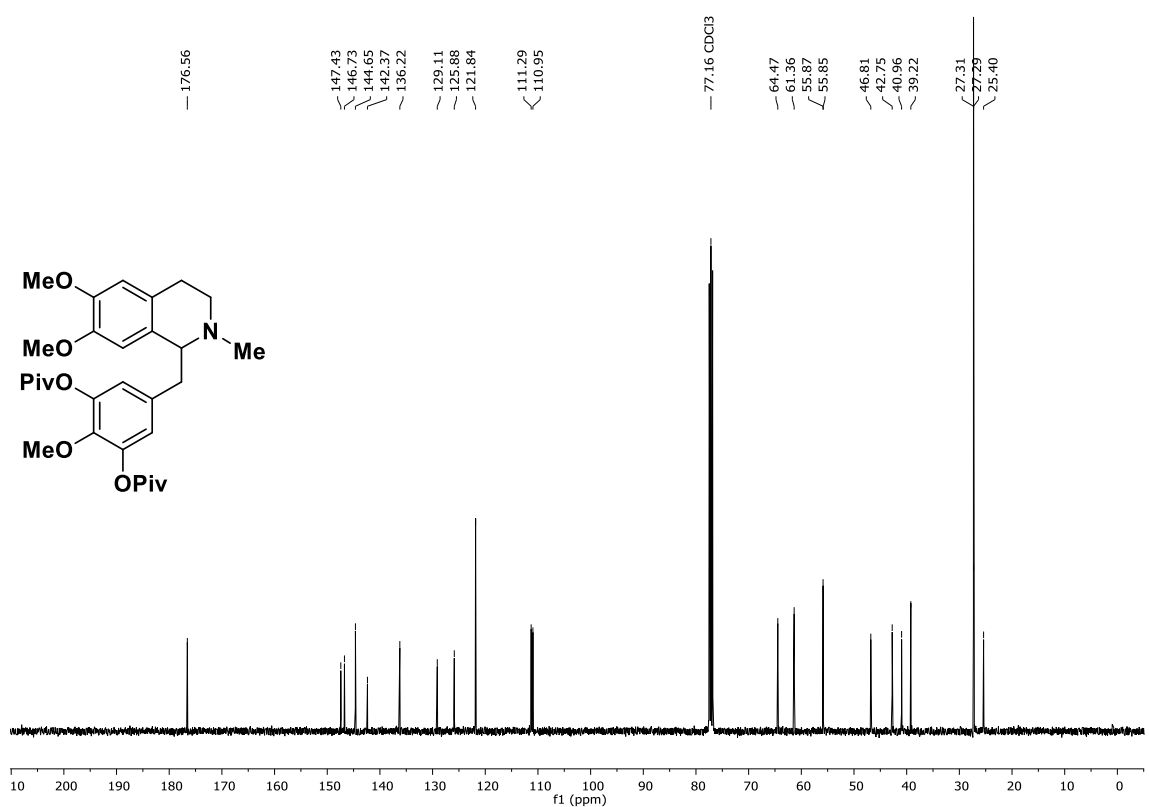
$^1\text{H-NMR}$  (400-MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $(\pm)$ -1-(3,5-Dihydroxy-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  $(\pm)$ -**168d**.



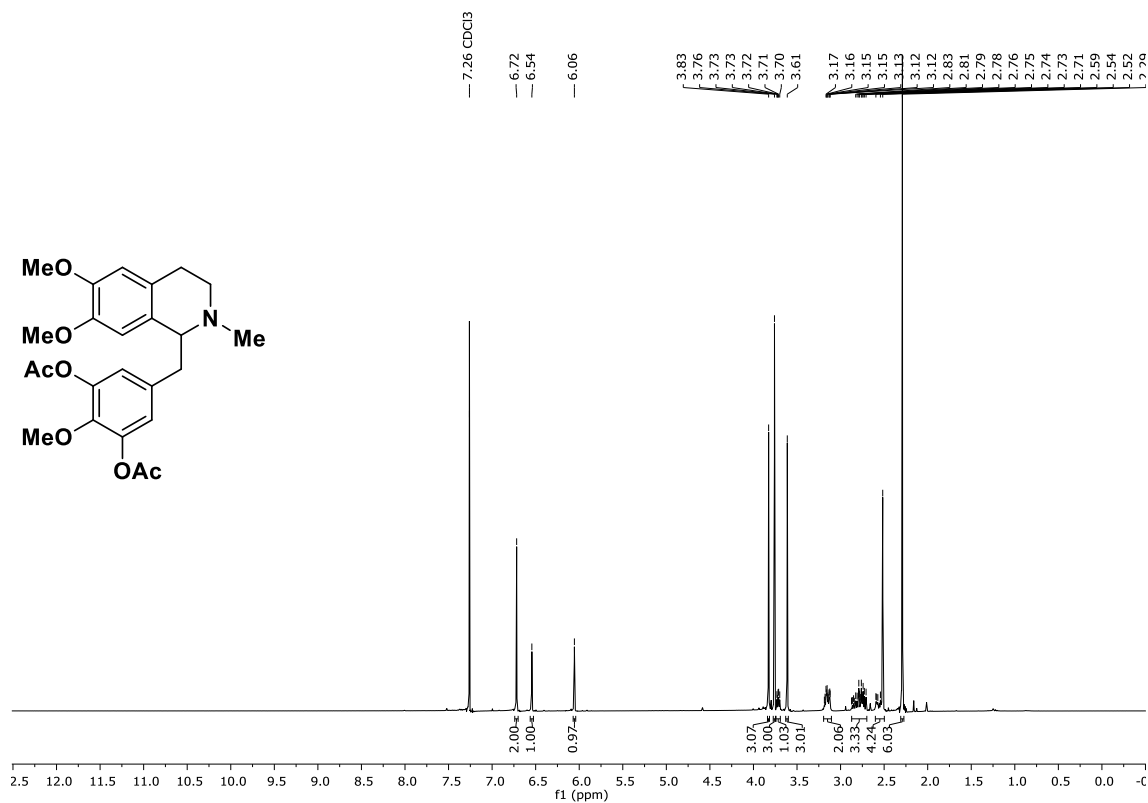
$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $(\pm)$ -1-(3,5-Dihydroxy-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  $(\pm)$ -**168d**.



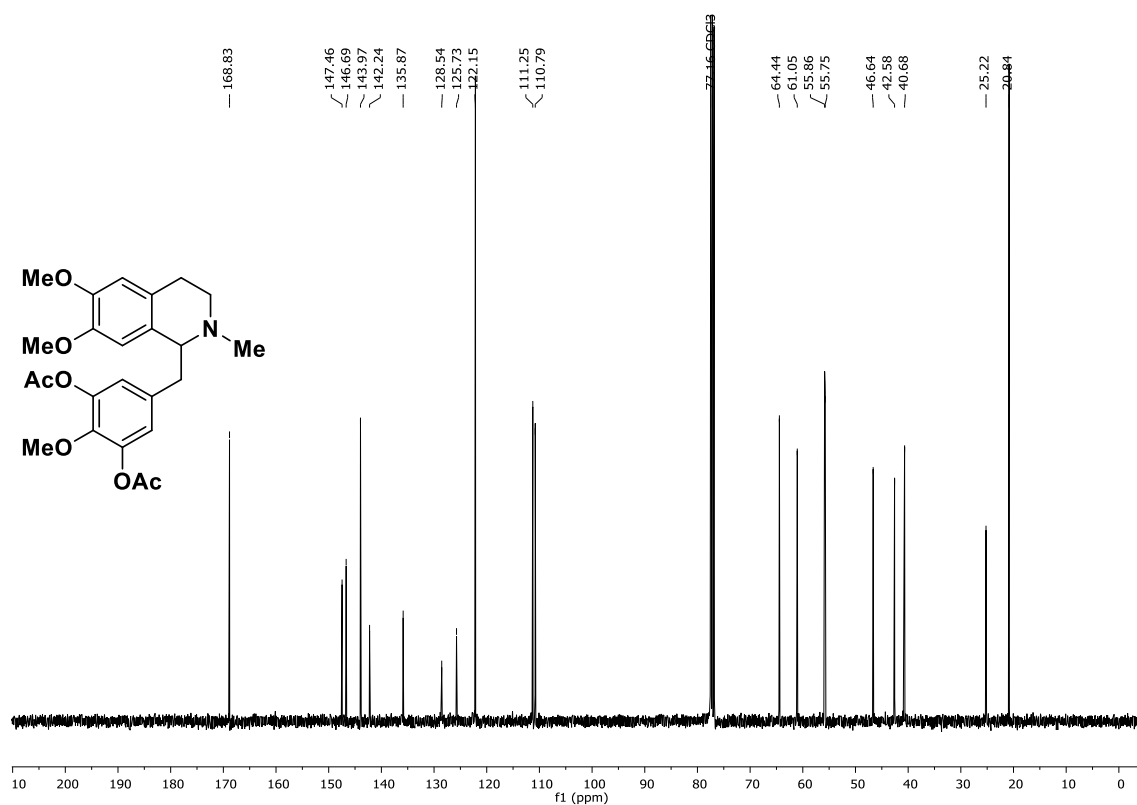
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-6,7-Dimethoxy-1-(3,5-bis(2,2-dimethylpropanoat)-4-methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**168e**.



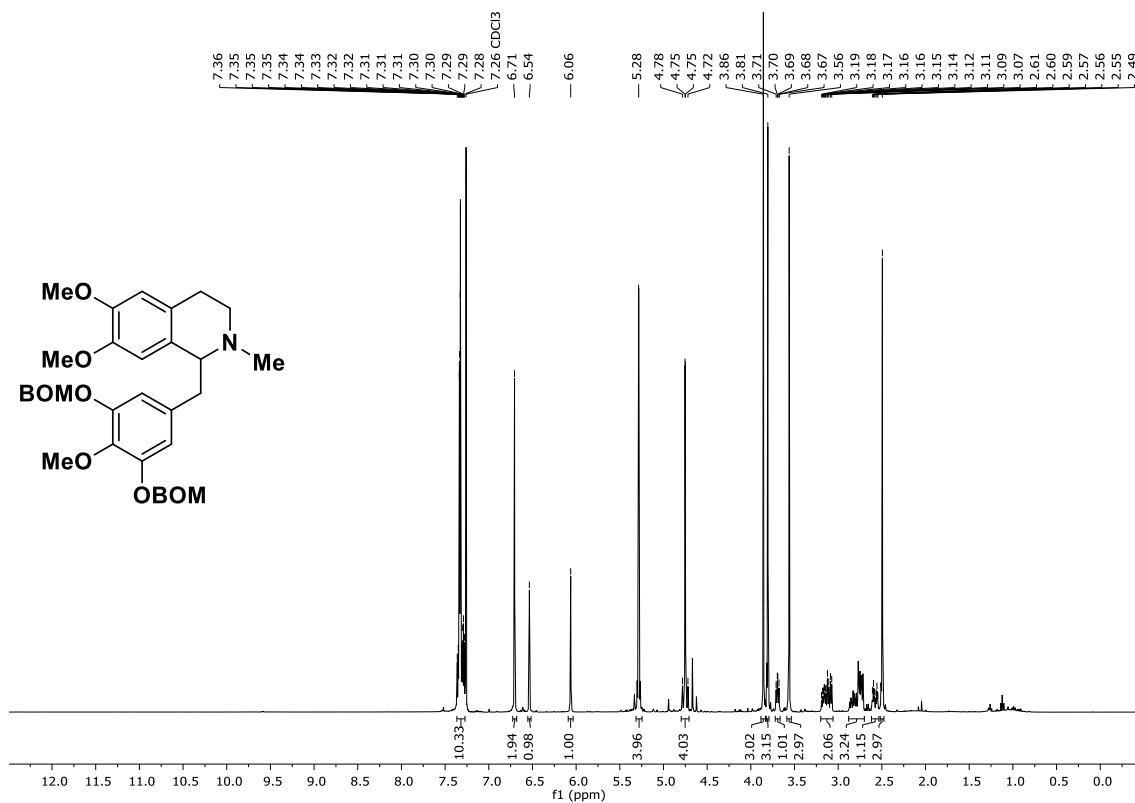
<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-6,7-Dimethoxy-1-(3,5-bis(2,2-dimethylpropanoat)-4-methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**168e**.



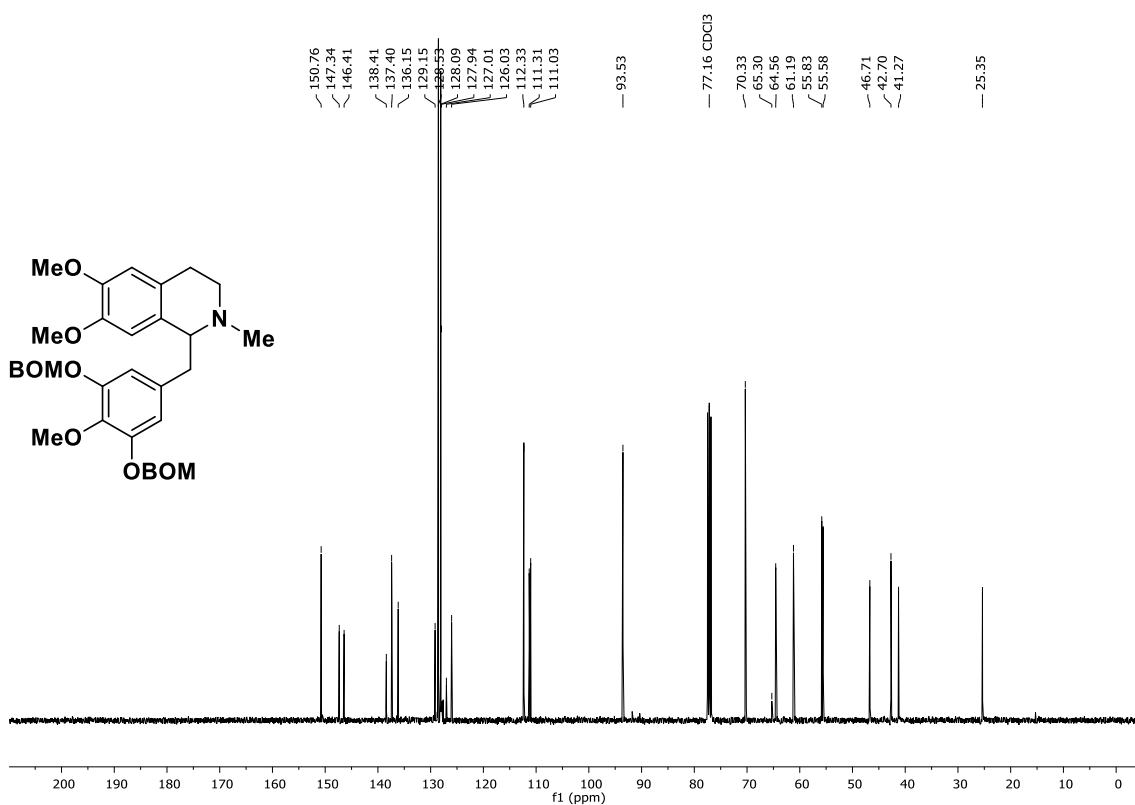
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-6,7-Dimethoxy-1-(3,5-bis(acetoxy)-4-methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**168f**.



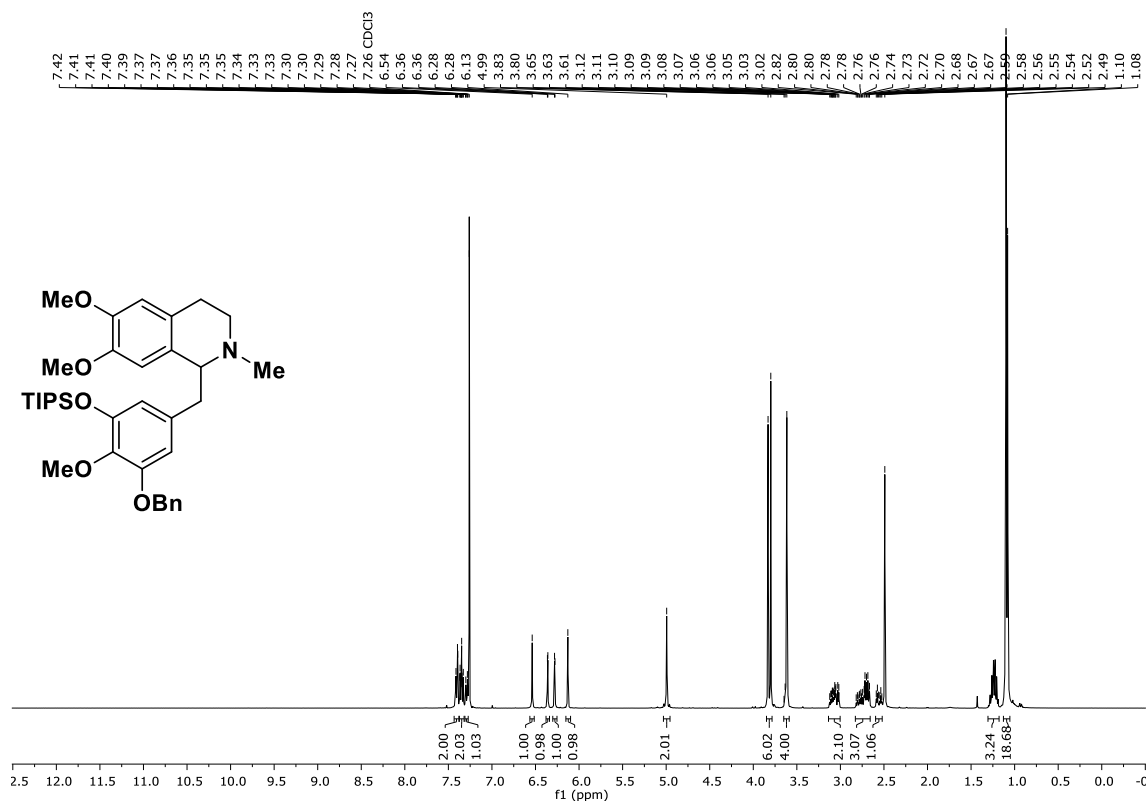
<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-6,7-Dimethoxy-1-(3,5-bis(acetoxy)-4-methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**168f**.



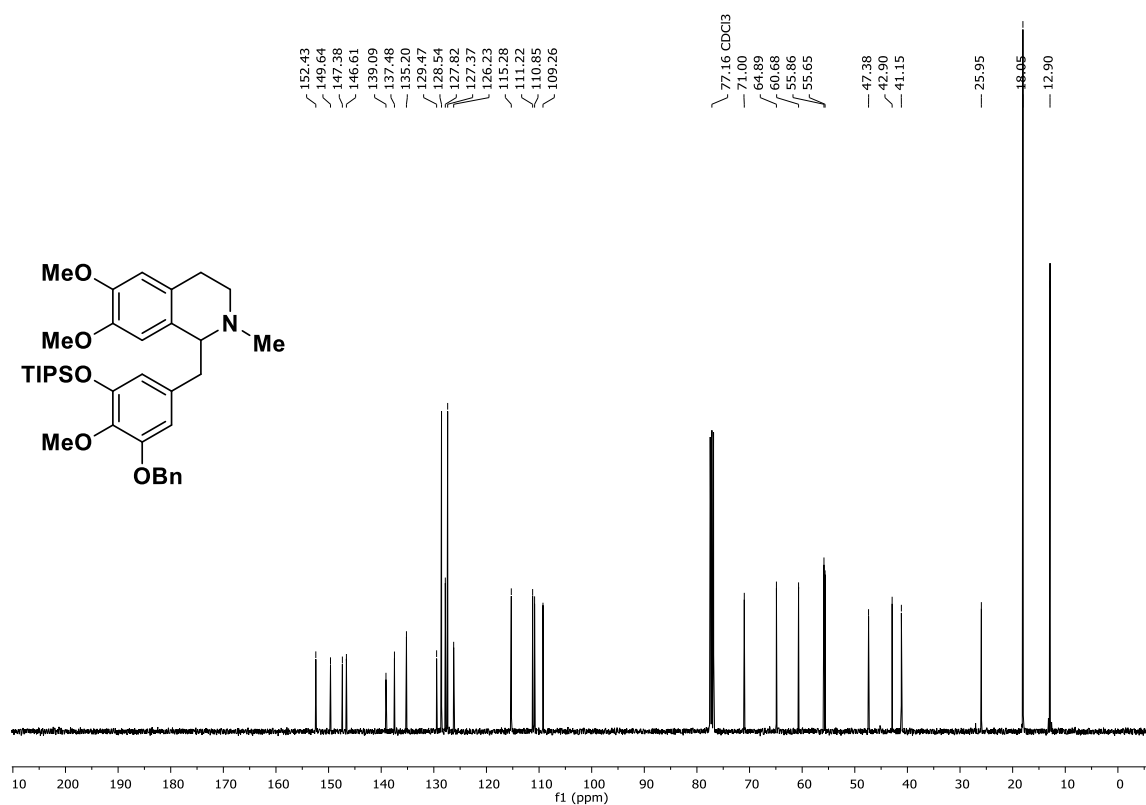
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-1-(3,5-Bis((benzyloxy)methoxy)-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**168g**.



<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-1-(3,5-Bis((benzyloxy)methoxy)-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**168g**.

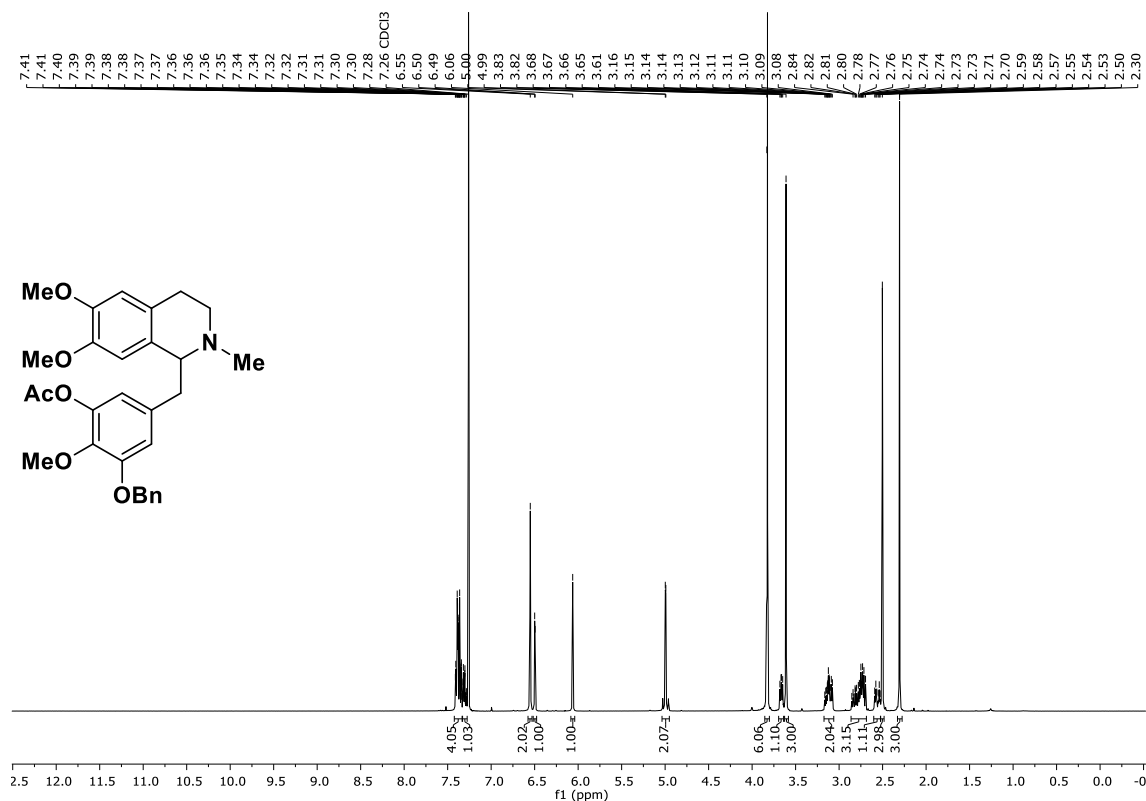


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $(\pm)$ -1-(3-(Benzyloxy)-4-methoxy-5-((triisopropylsilyl)oxy)-benzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  $(\pm)$ -**168h**.

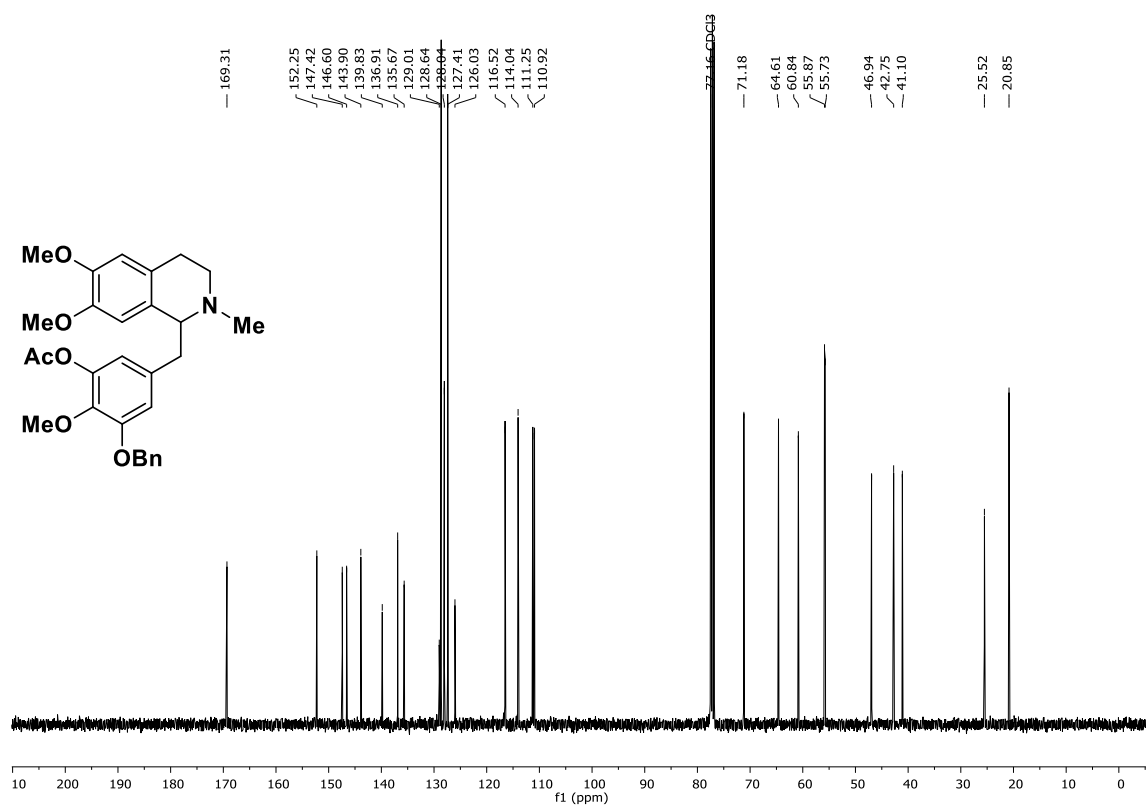


$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $(\pm)$ -1-(3-(Benzyloxy)-4-methoxy-5-((triisopropylsilyl)oxy)-benzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  $(\pm)$ -**168h**.

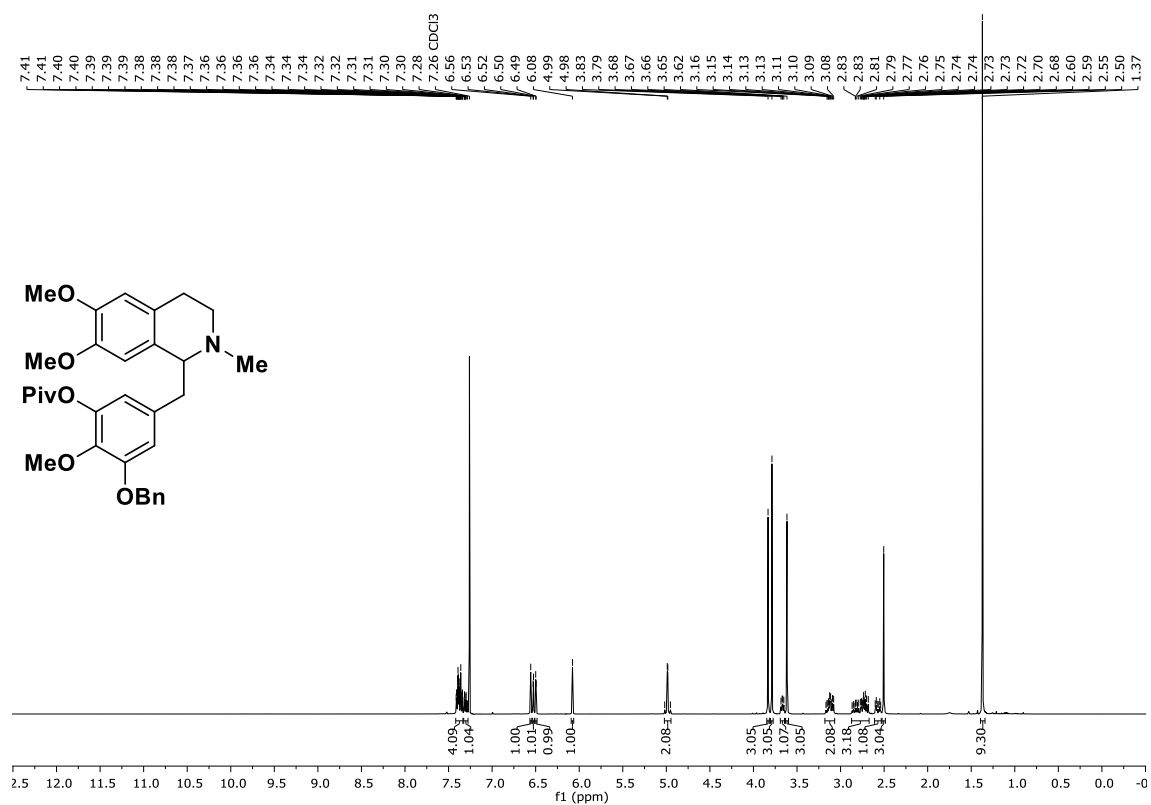




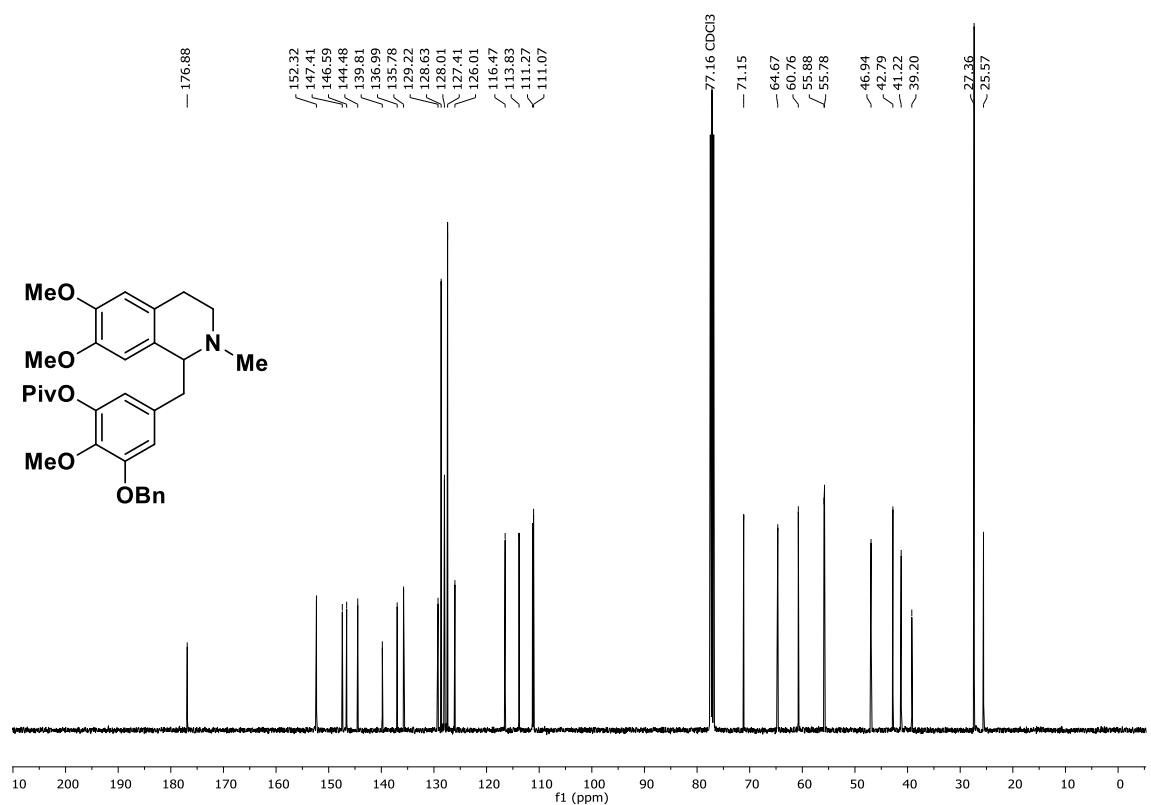
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $(\pm)$ -1-(3-Acetoxy-5-(benzyloxy)-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  $(\pm)$ -**168j**.



$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $(\pm)$ -1-(3-Acetoxy-5-(benzyloxy)-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  $(\pm)$ -**168j**.

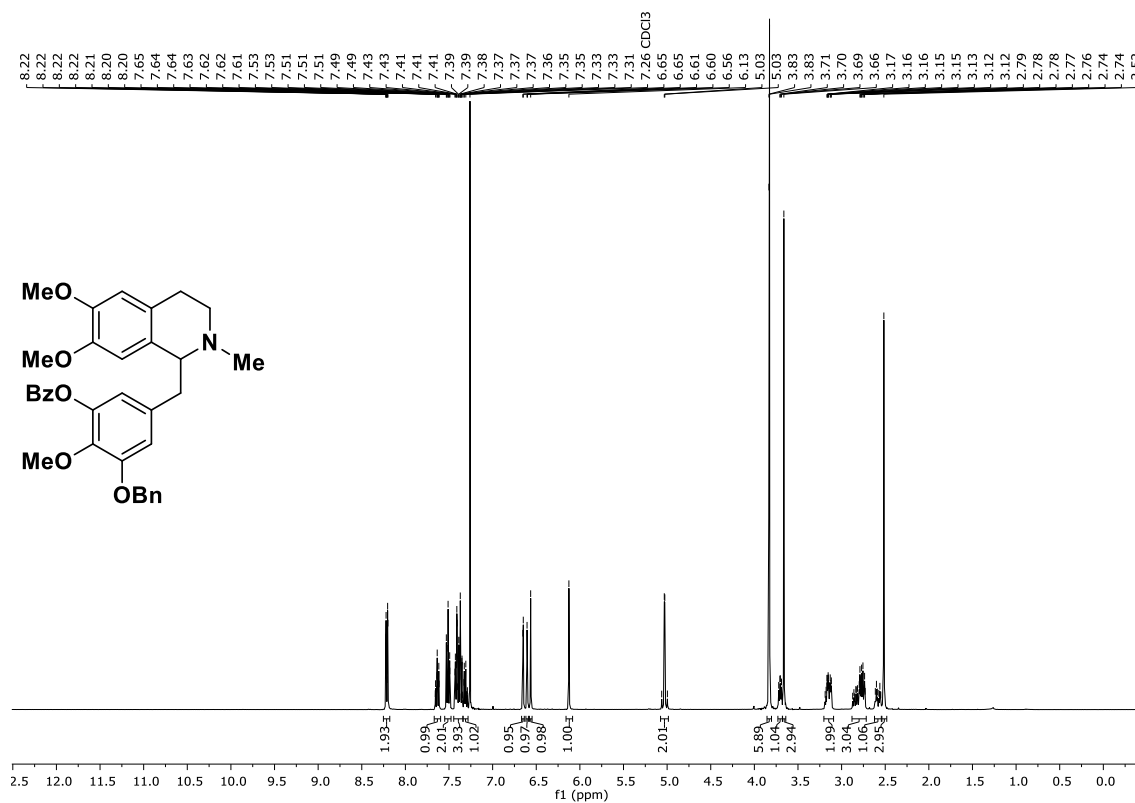


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): ( $\pm$ )-1-(5-(Benzyloxy)-4-methoxy-3-(2,2-dimethylpropanoat)-benzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, ( $\pm$ )-**168k**.

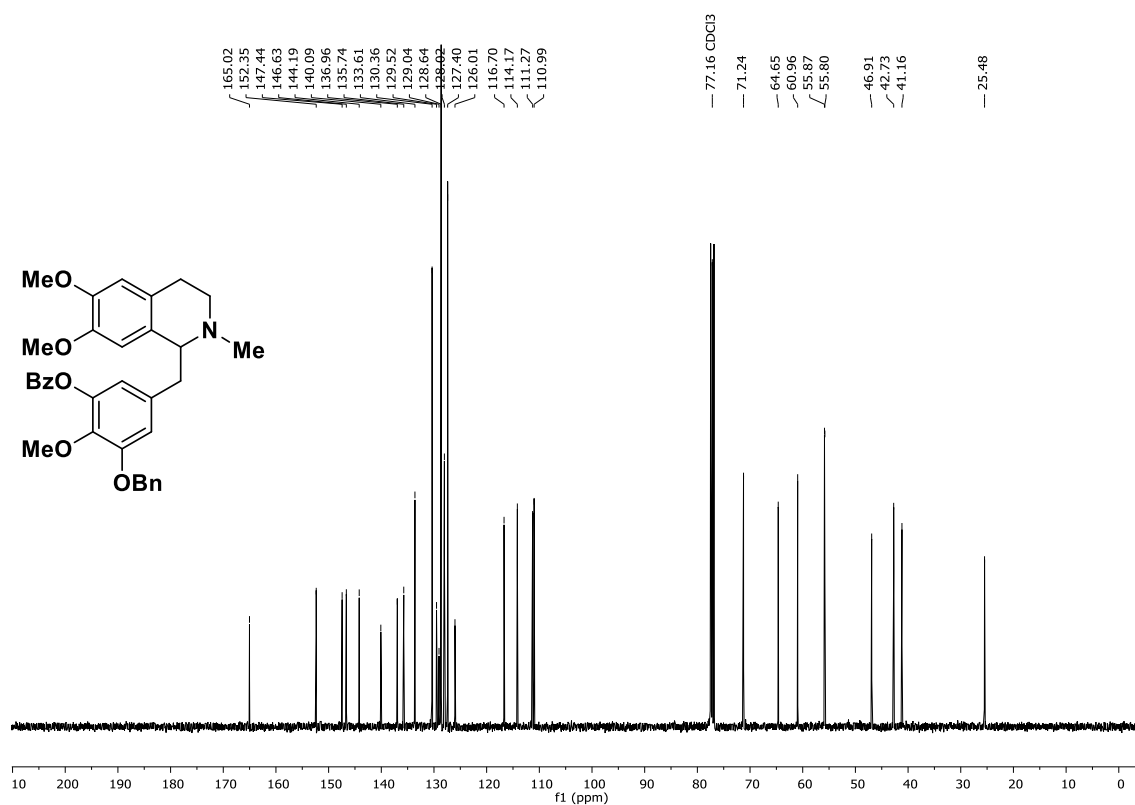


$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): ( $\pm$ )-1-(5-(Benzyloxy)-4-methoxy-3-(2,2-dimethylpropanoat)-benzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, ( $\pm$ )-**168k**.

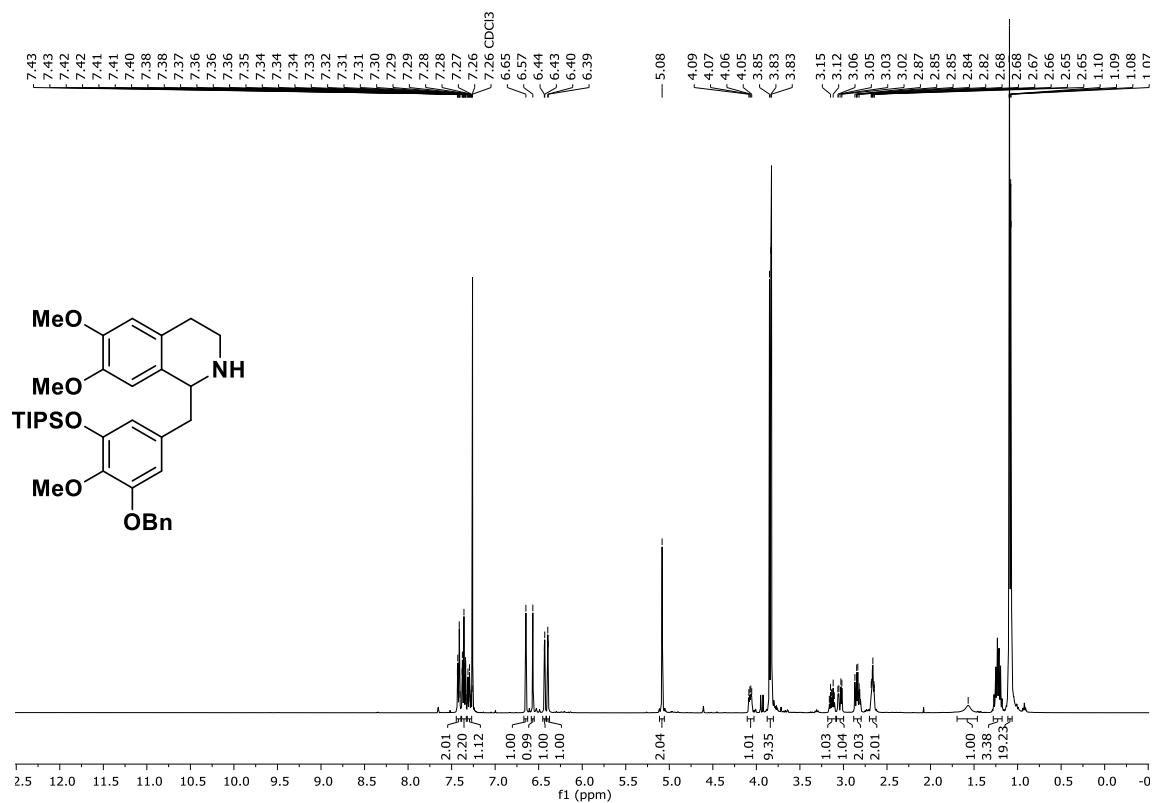




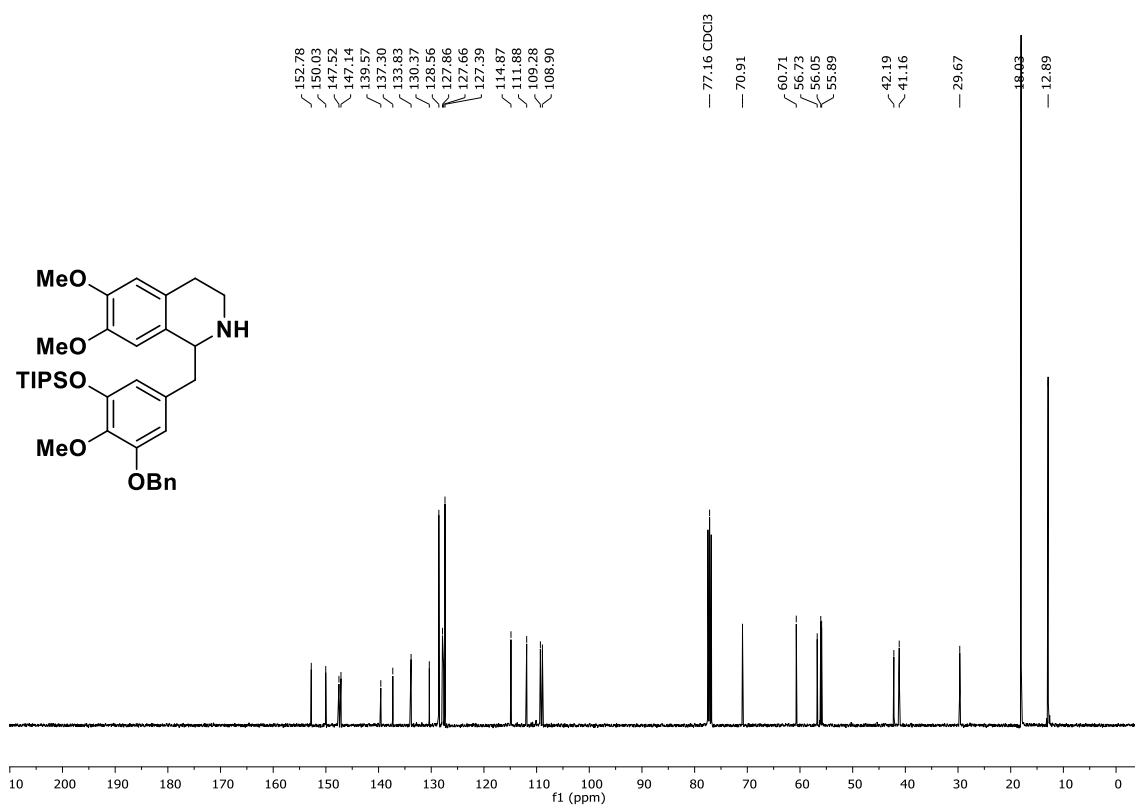
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-1-(3-Benzoat-5-(benzyloxy)-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**168I**.



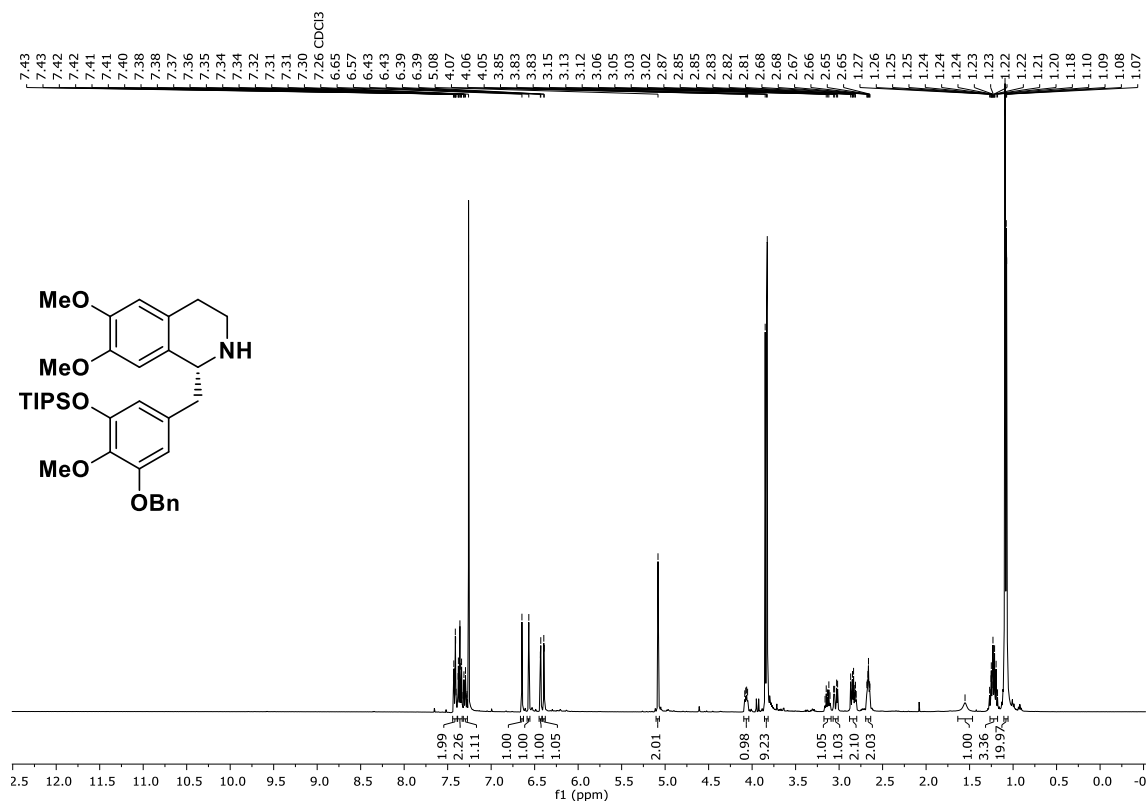
<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-1-(3-Benzoat-5-(benzyloxy)-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**168I**.



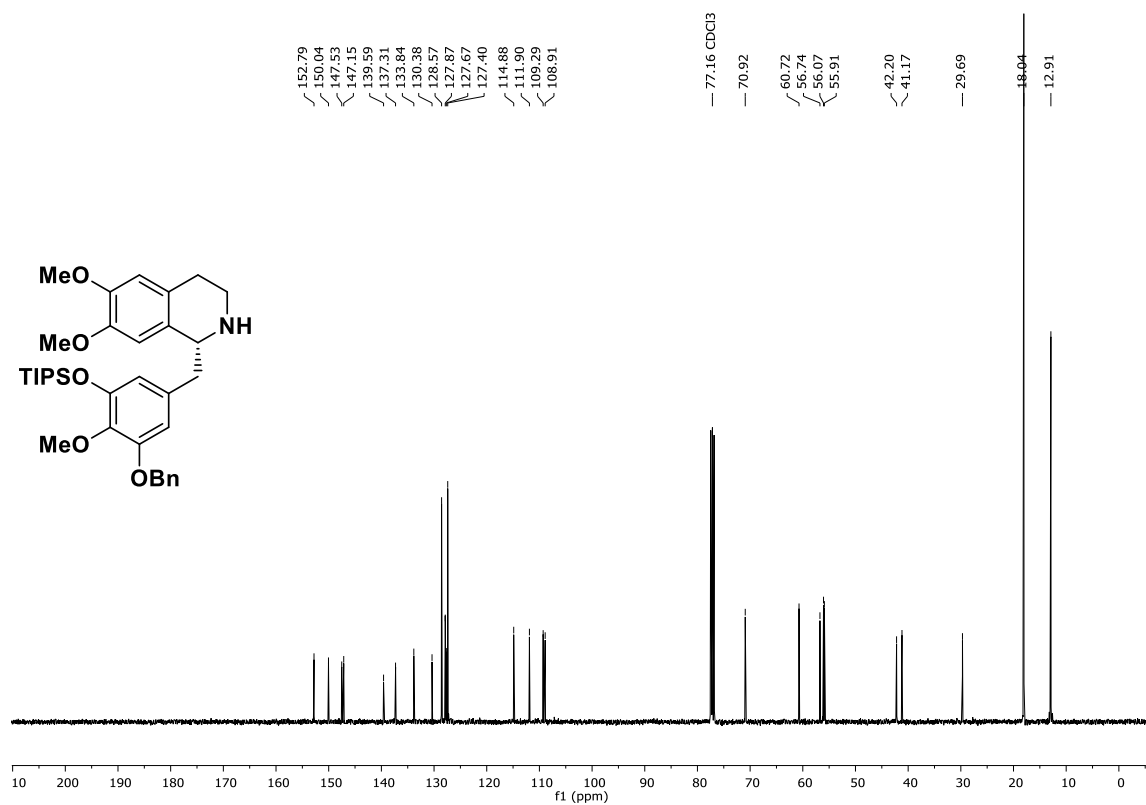
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** (±)-1-(3-(Benzyloxy)-4-methoxy-5-((triisopropylsilyl)oxy)-benzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**226**.



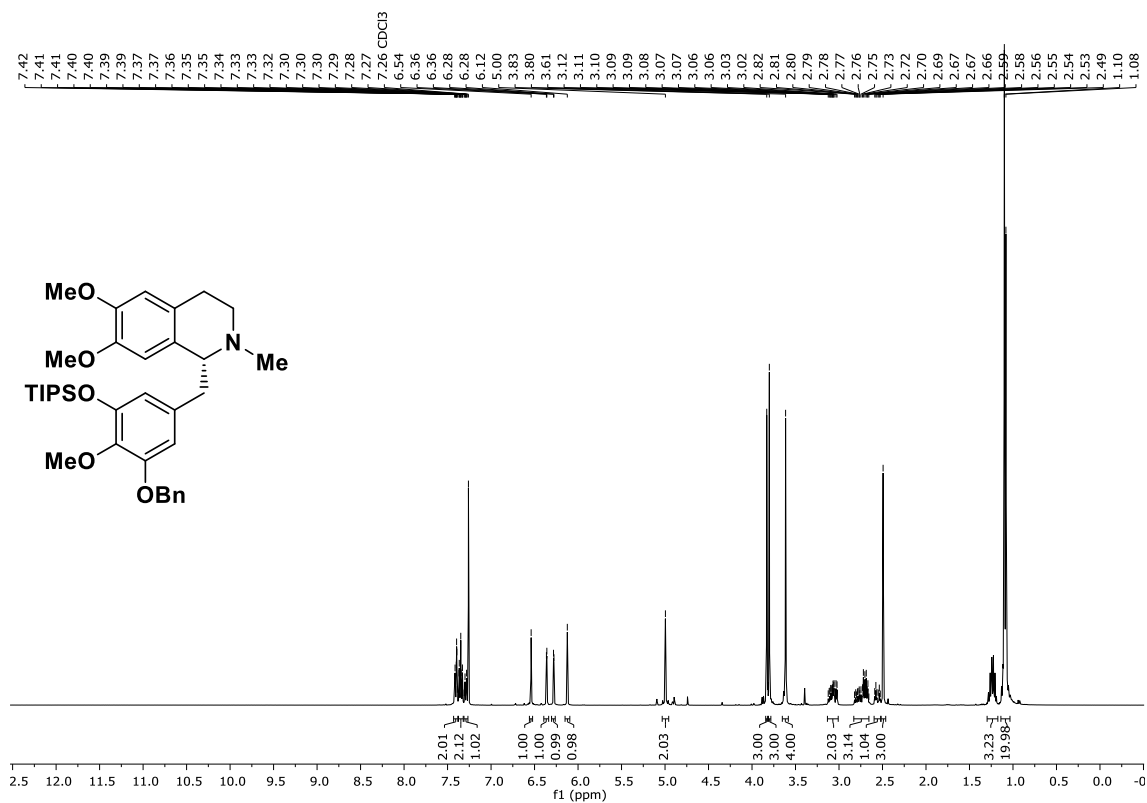
**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** (±)-1-(3-(Benzyloxy)-4-methoxy-5-((triisopropylsilyl)oxy)-benzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**226**.



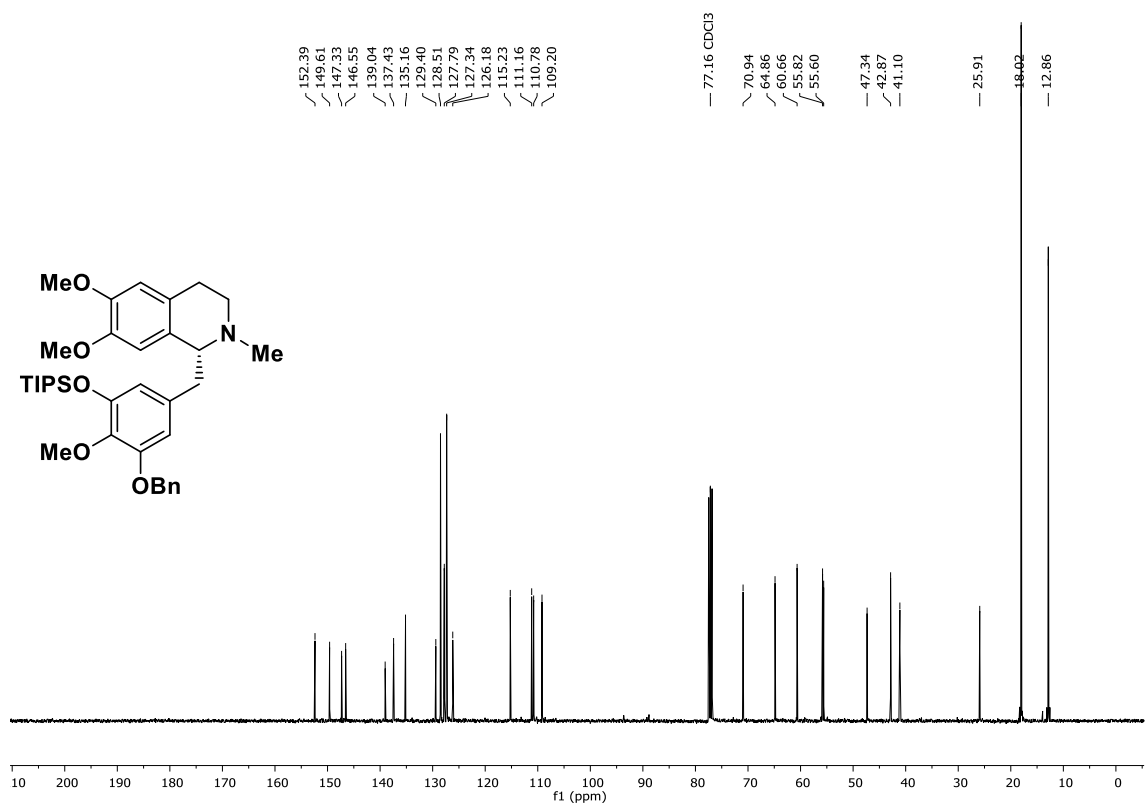
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): *(R)*-1-(3-(Benzyloxy)-4-methoxy-5-((triisopropylsilyl)oxy)-benzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, **(R)-226**.



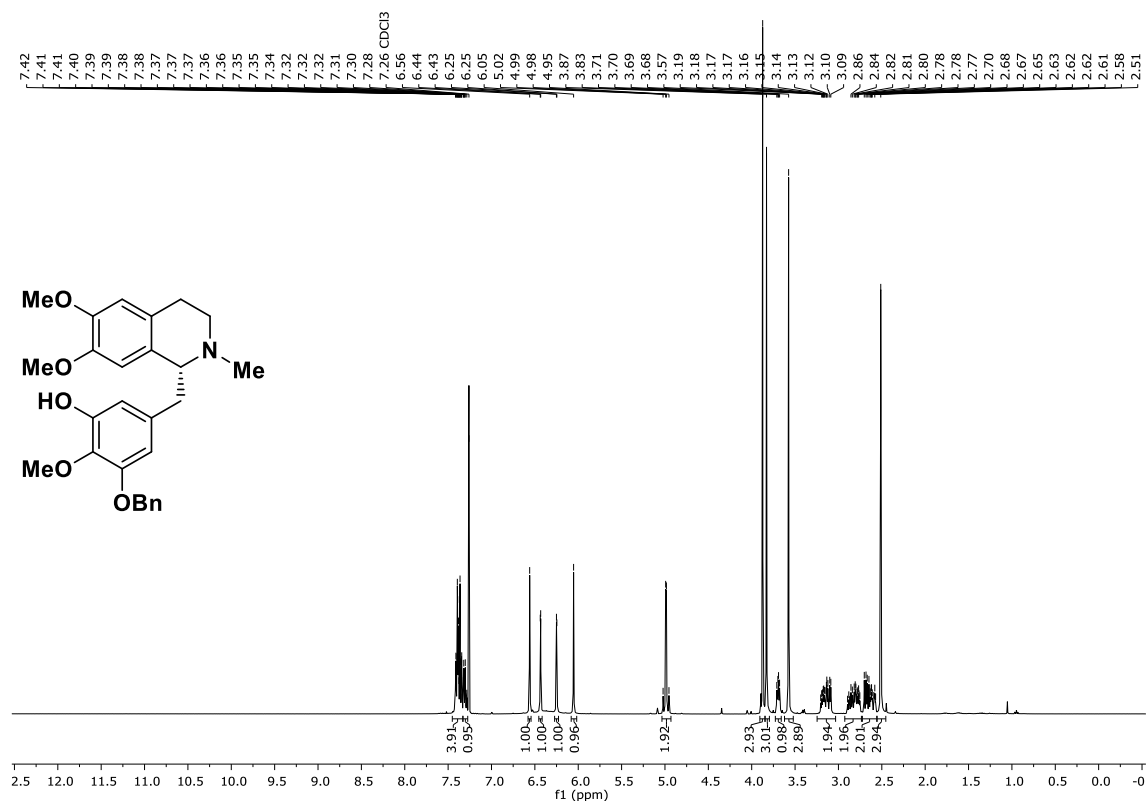
<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): *(R)*-1-(3-(Benzyloxy)-4-methoxy-5-((triisopropylsilyl)oxy)-benzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, **(R)-226**.



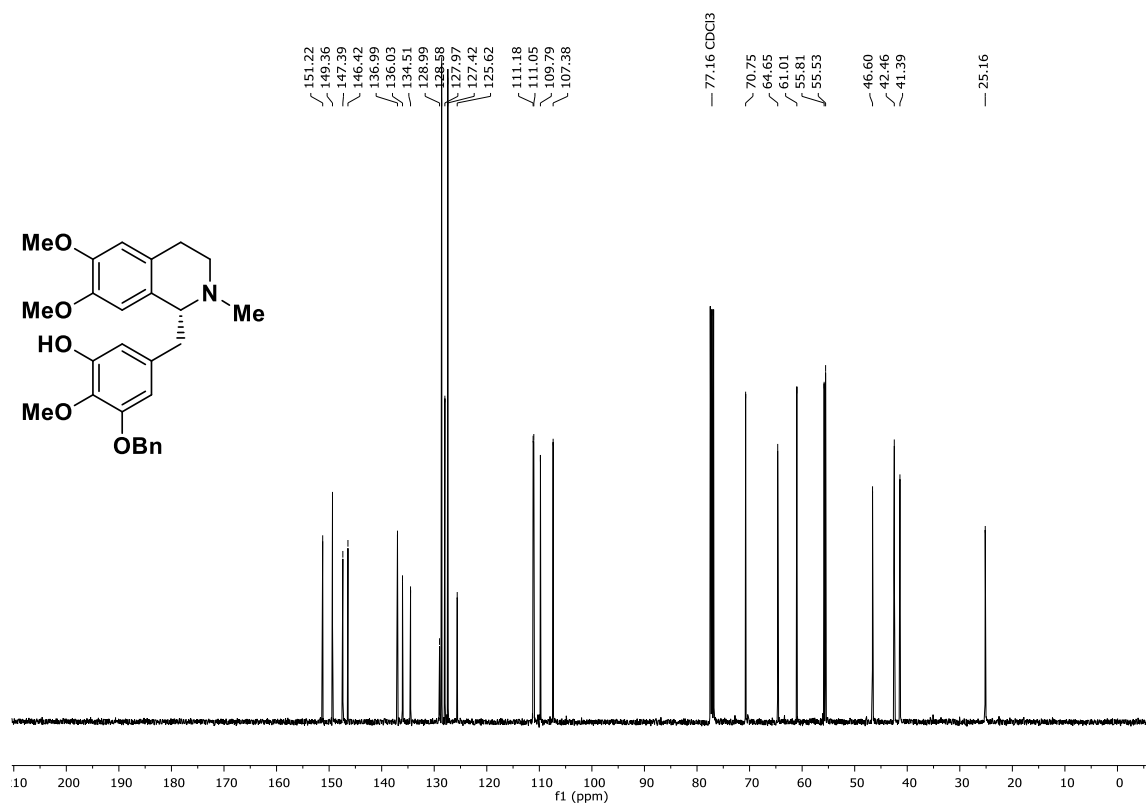
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (*R*)-1-(3-(Benzyloxy)-4-methoxy-5-((triisopropylsilyloxy)benzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (*R*)-**168h**.



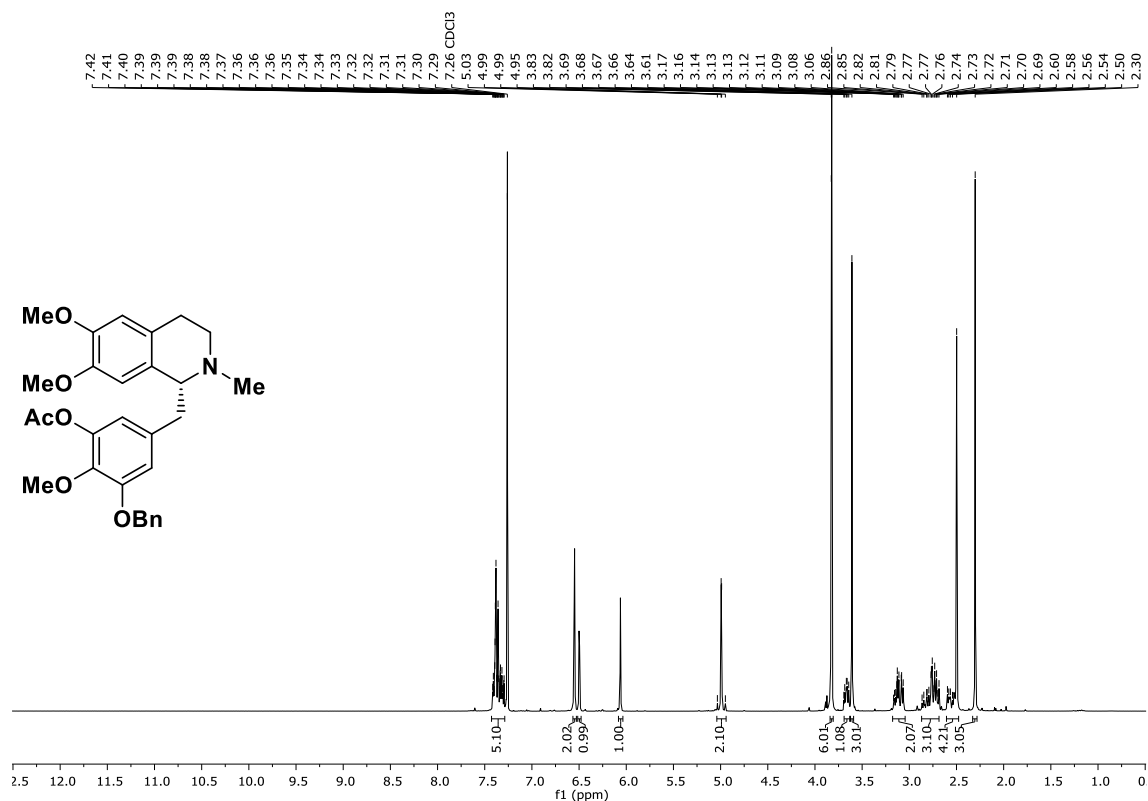
$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (*R*)-1-(3-(Benzyloxy)-4-methoxy-5-((triisopropylsilyloxy)benzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (*R*)-**168h**.



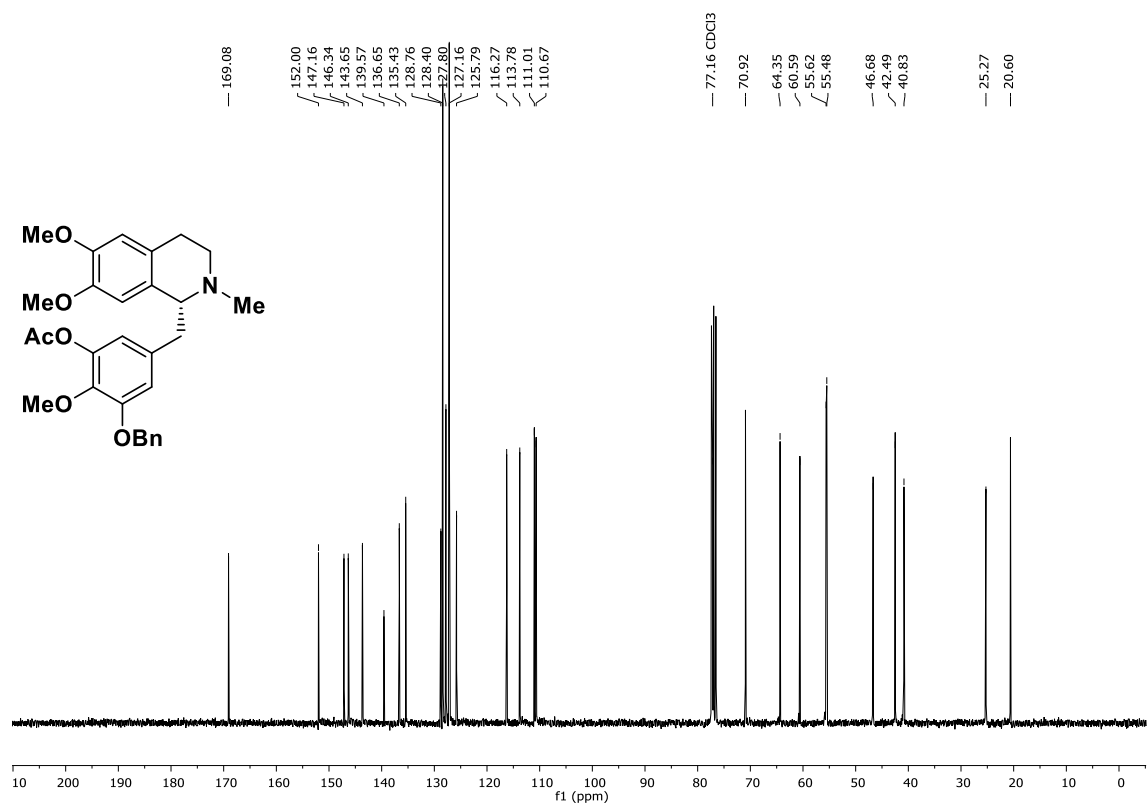
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (R)-1-(5-(Benzyloxy)-3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (R)-**168i**.



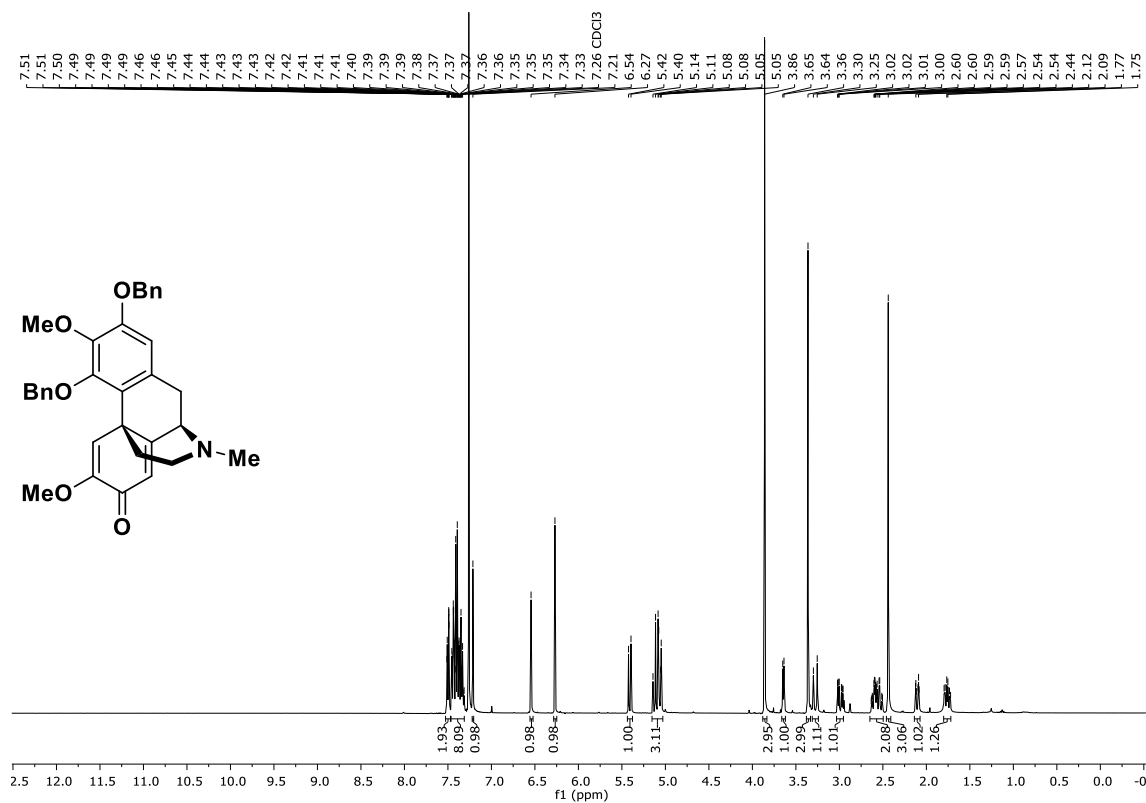
<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (R)-1-(5-(Benzyloxy)-3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (R)-**168i**.



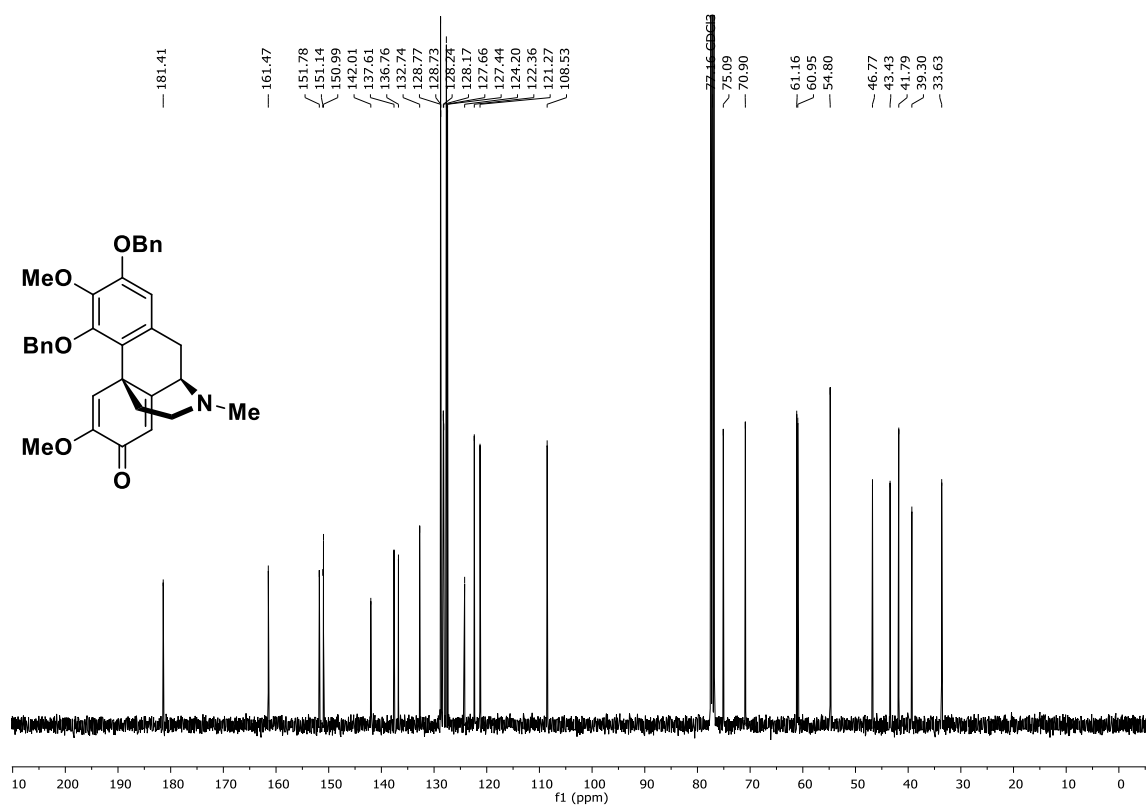
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (*R*)-1-(3-Acetoxy-5-(benzyloxy)-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (*R*)-**168j**.



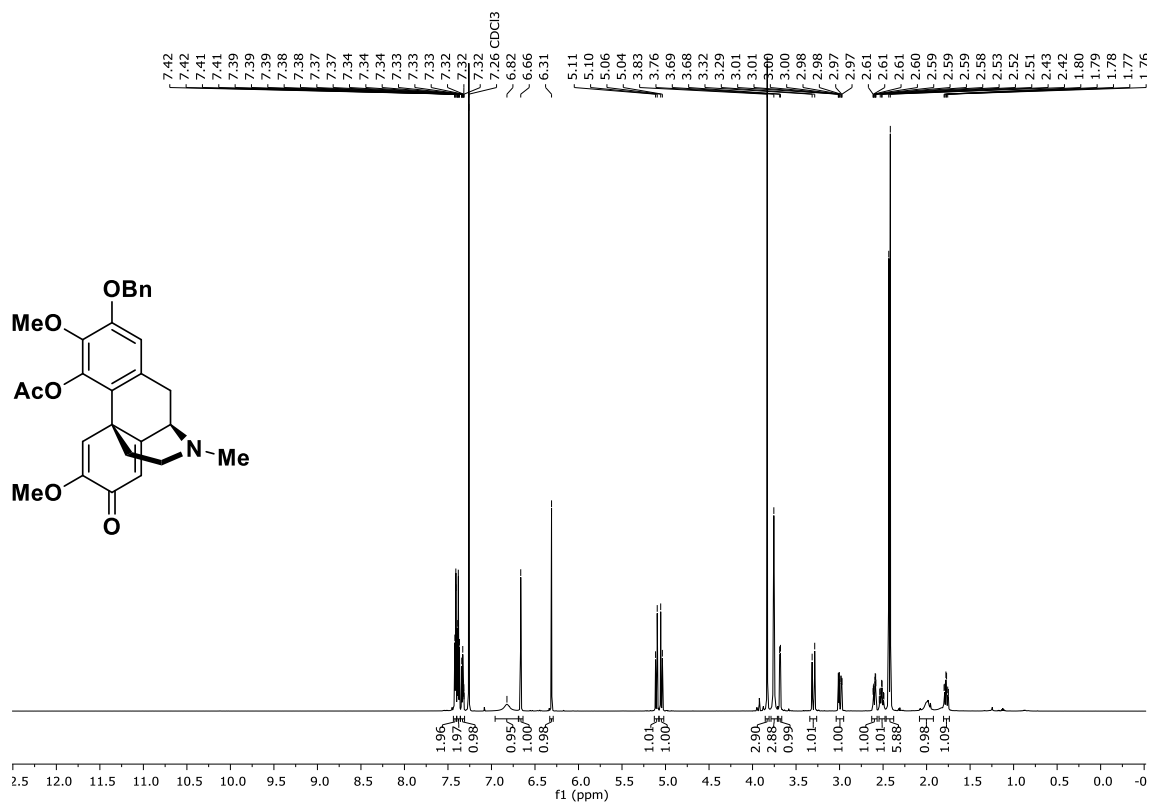
<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (*R*)-1-(3-Acetoxy-5-(benzyloxy)-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (*R*)-**168j**.



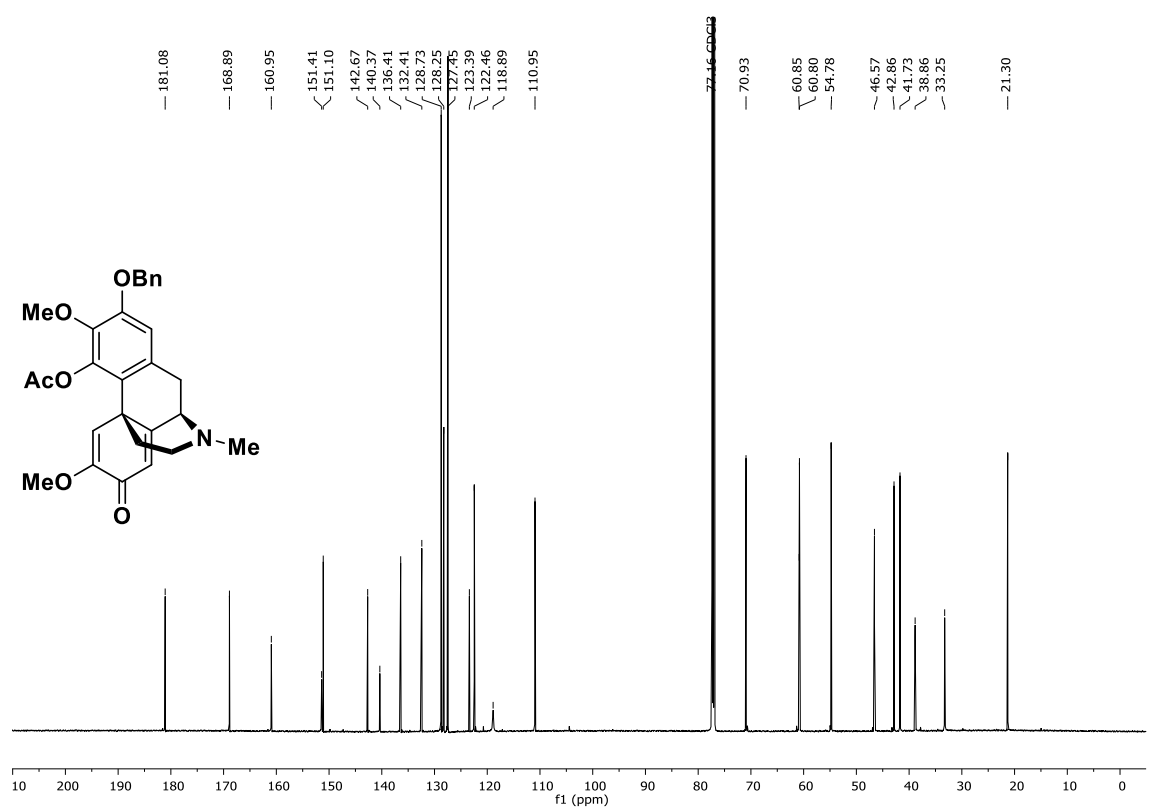
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** (±)-2,4-Bis(benzyloxy)-3,6-dimethoxy-17-methyl-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-7-on, (±)-**169a**.



**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** (±)-2,4-Bis(benzyloxy)-3,6-dimethoxy-17-methyl-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-7-on, (±)-**169a**.

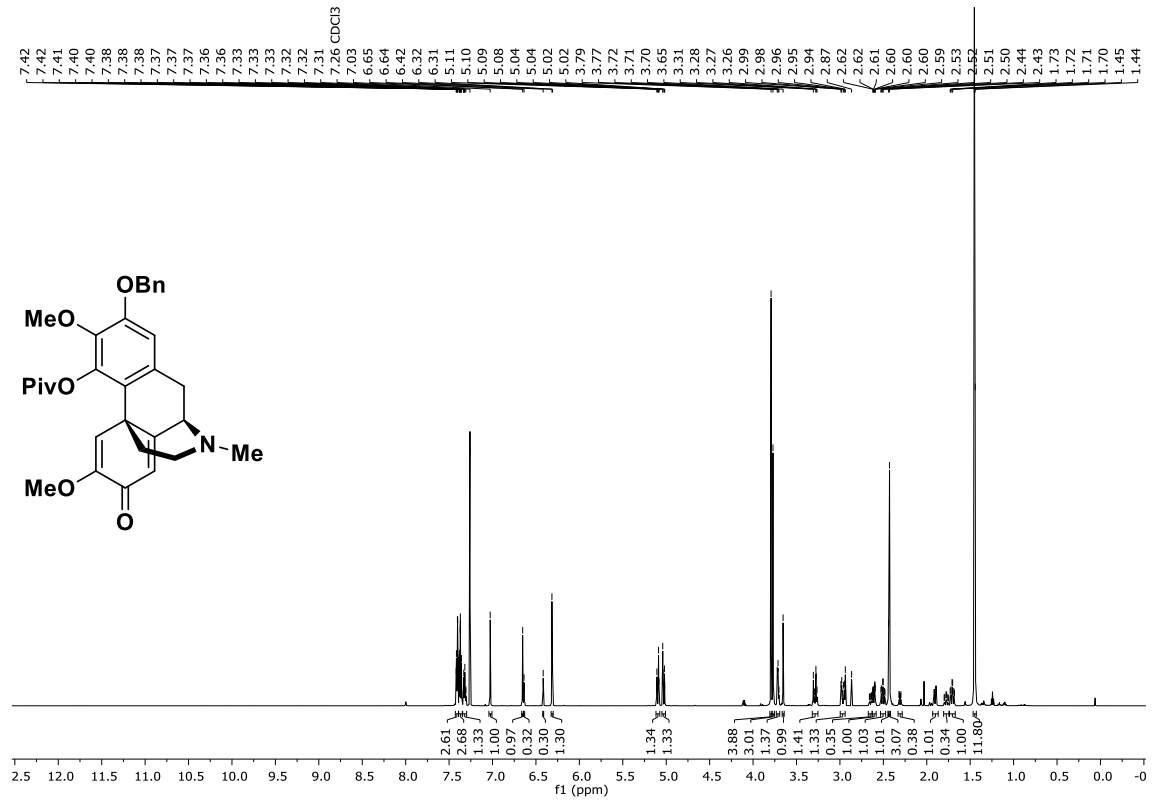


<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-2-(Benzyloxy)-3,6-dimethoxy-17-methyl-7-oxo-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-4-ylacetat, (±)-**169j**.

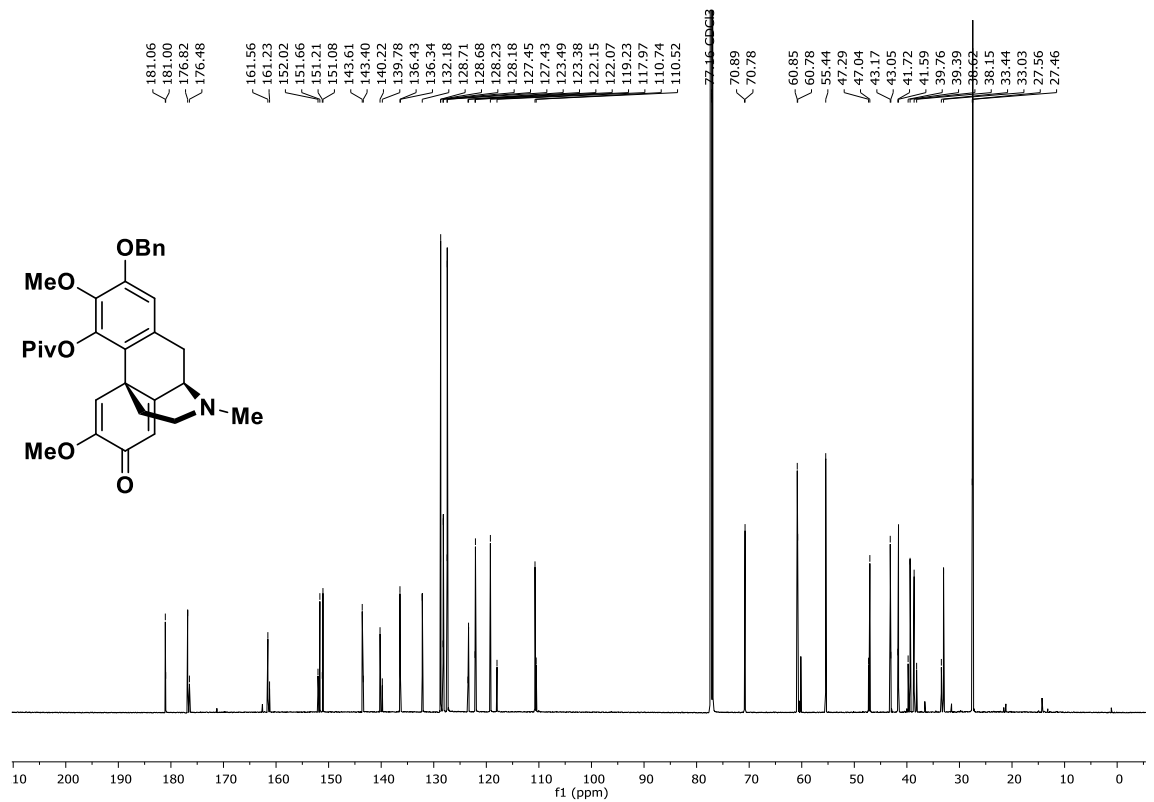


<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-2-(Benzyloxy)-3,6-dimethoxy-17-methyl-7-oxo-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-4-ylacetat, (±)-**169j**.

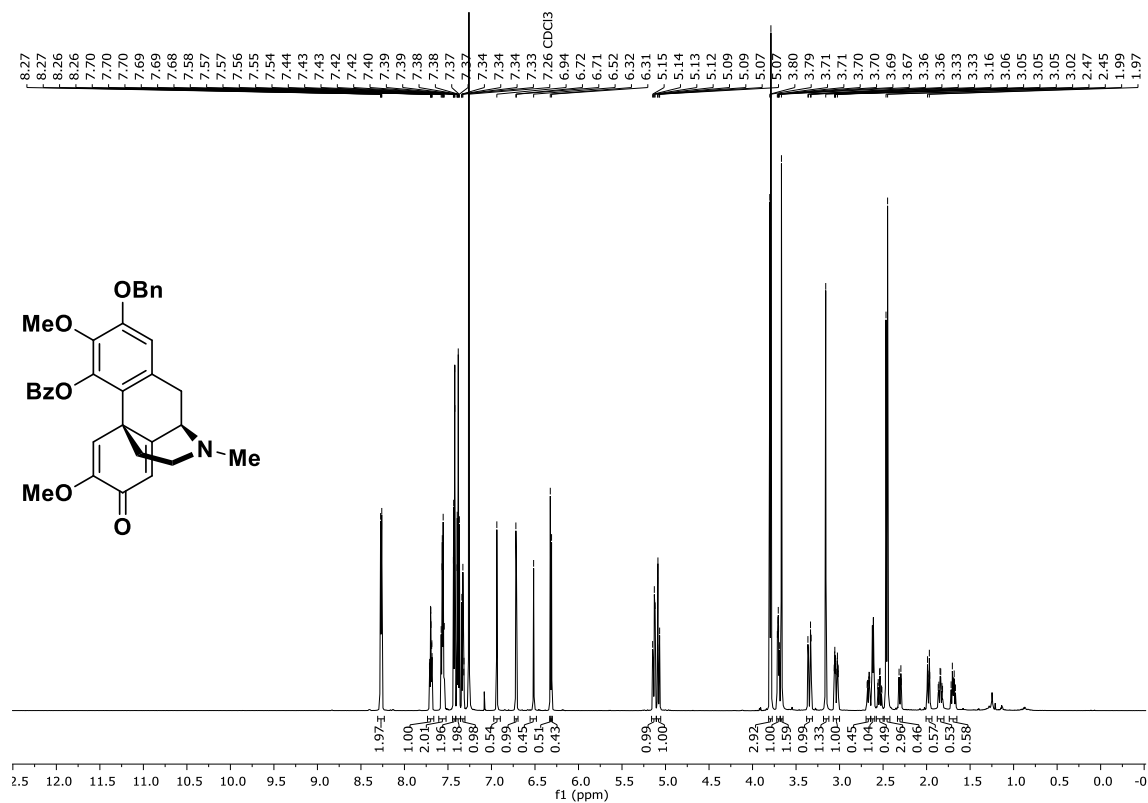




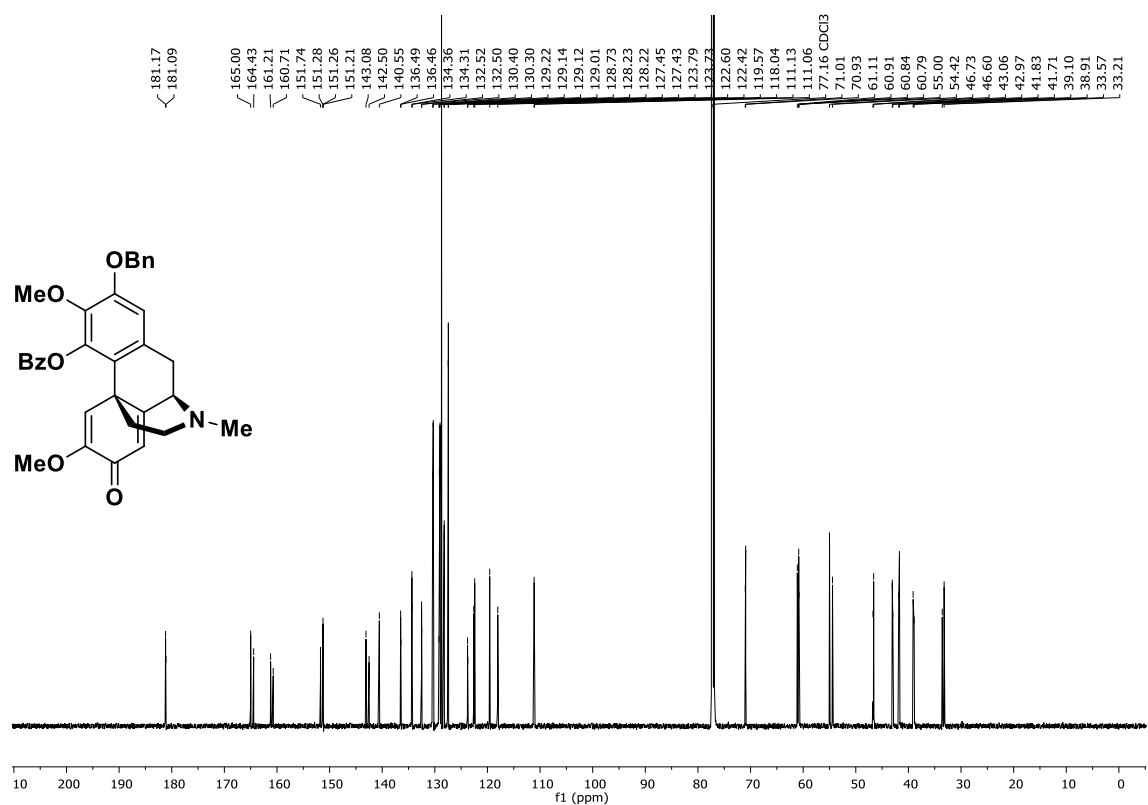
<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-2-(Benzyloxy)-3,6-dimethoxy-17-methyl-7-oxo-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-4-yl-2,2-dimethylpropanoat, (±)-**169k** (zwei Rotamere).



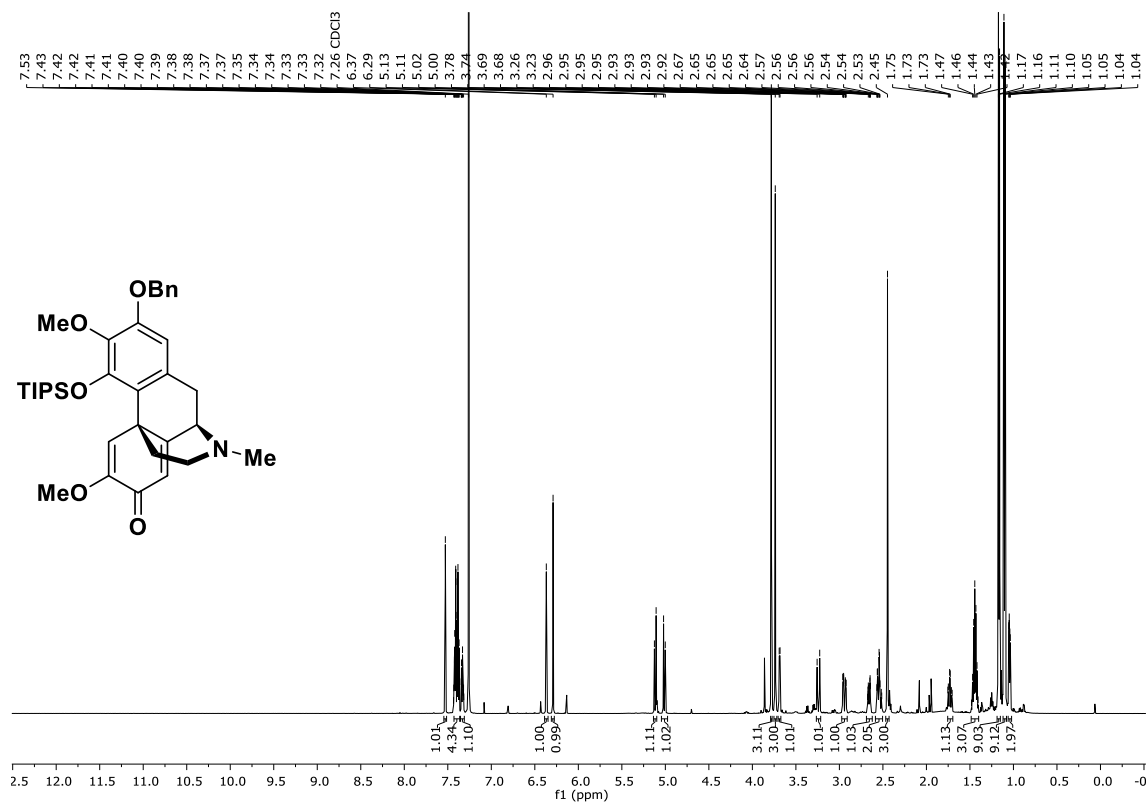
<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-2-(Benzyloxy)-3,6-dimethoxy-17-methyl-7-oxo-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-4-yl-2,2-dimethylpropanoat, (±)-**169k** (zwei Rotamere).



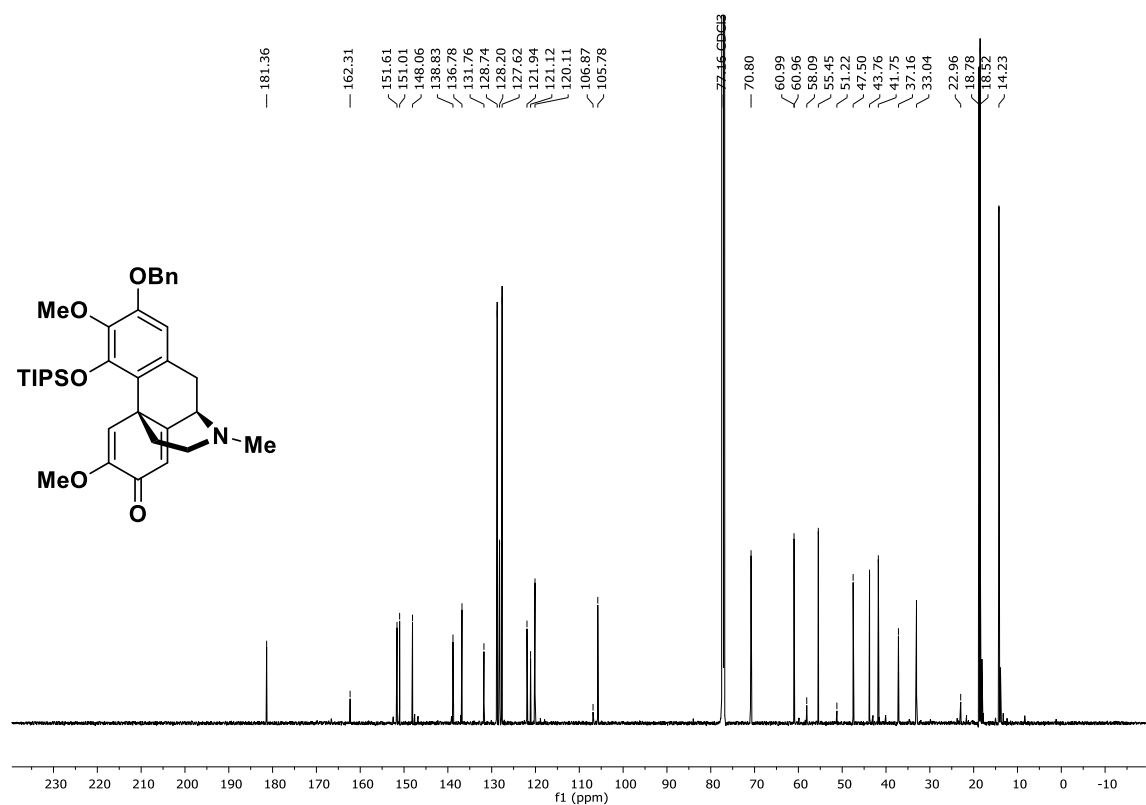
<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-2-(Benzyloxy)-3,6-dimethoxy-17-methyl-7-oxo-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-4-ylbenzoat, (±)-**169I** (zwei Rotamere).



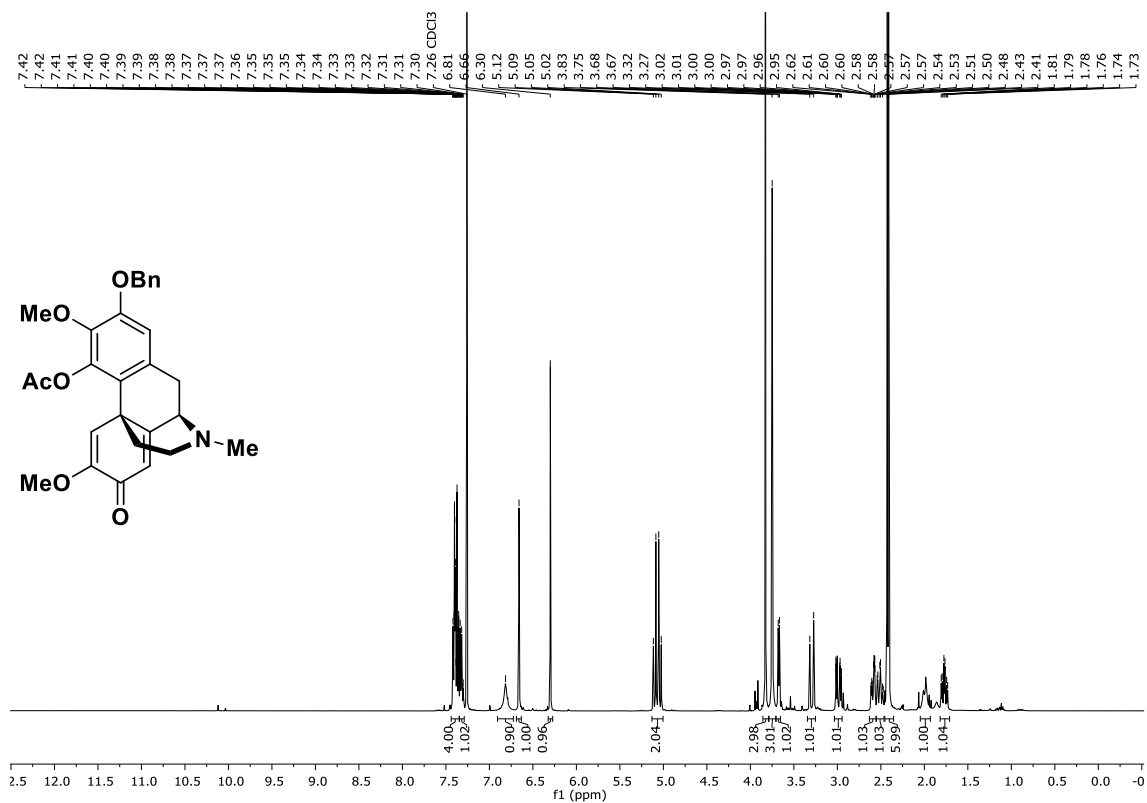
<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-2-(Benzyloxy)-3,6-dimethoxy-17-methyl-7-oxo-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-4-ylbenzoat, (±)-**169I** (zwei Rotamere).



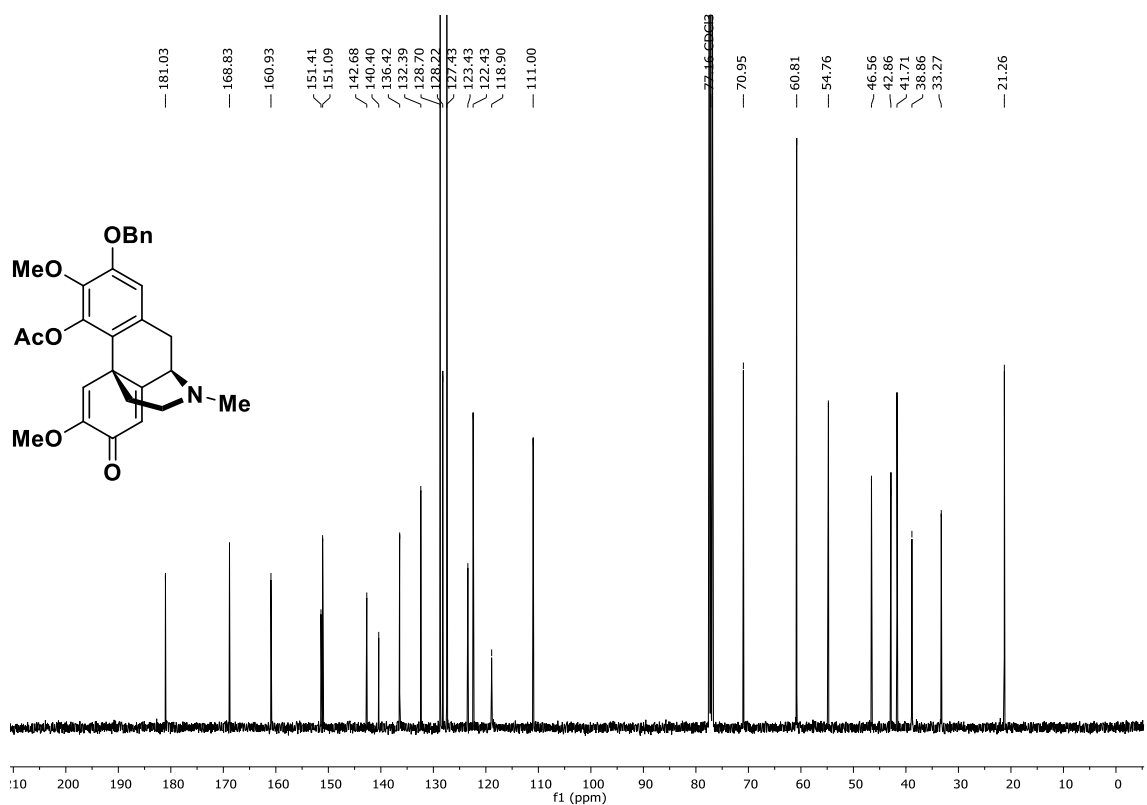
<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-2-(Benzyloxy)-3,6-dimethoxy-17-methyl-4-((triisopropylsilyl)oxy)-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-7-on, (±)-**169h**.



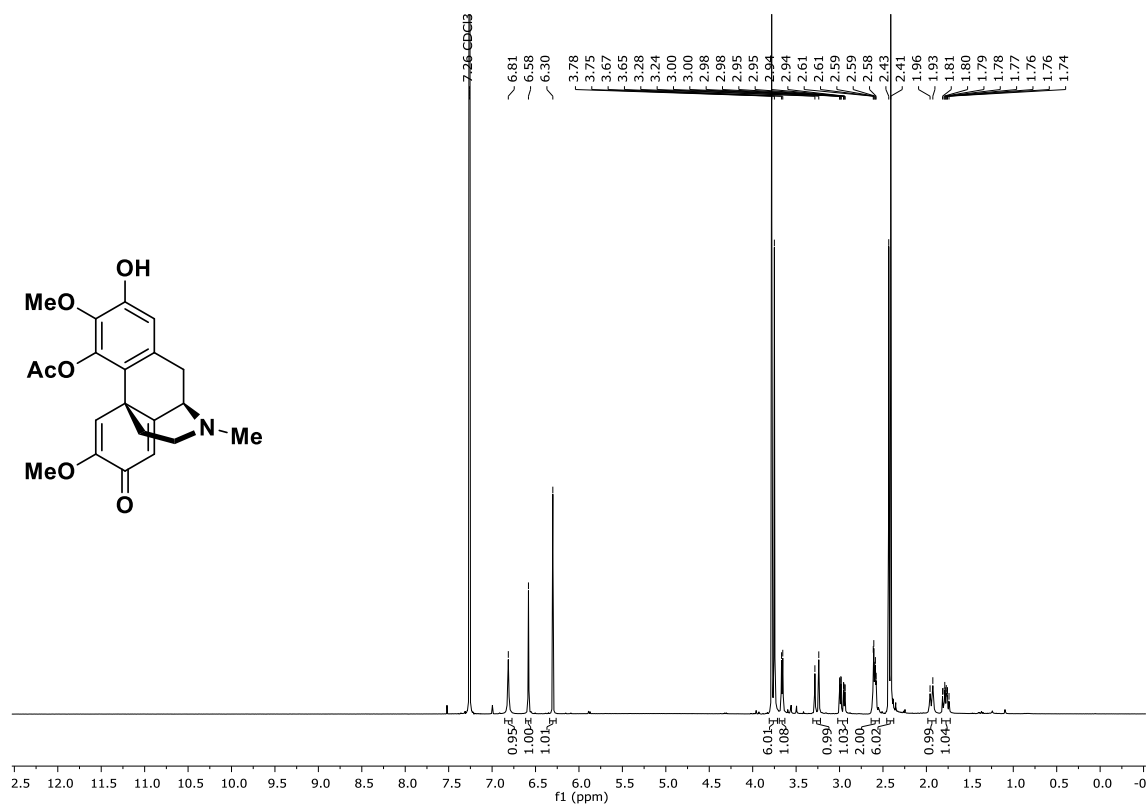
<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-2-(Benzyloxy)-3,6-dimethoxy-17-methyl-4-((triisopropylsilyl)oxy)-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-7-on, (±)-**169h**.



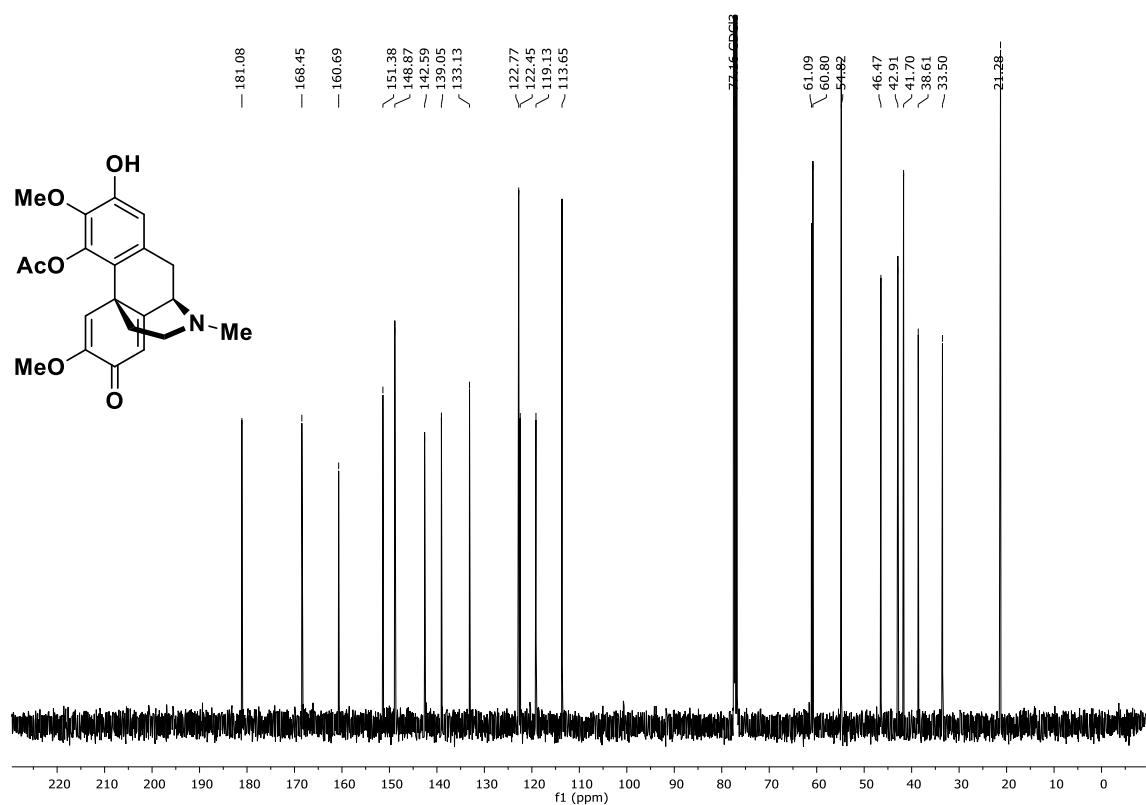
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (+)-2-(Benzyloxy)-3,6-dimethoxy-17-methyl-7-oxo-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-4-ylacetat, (+)-**8a**.



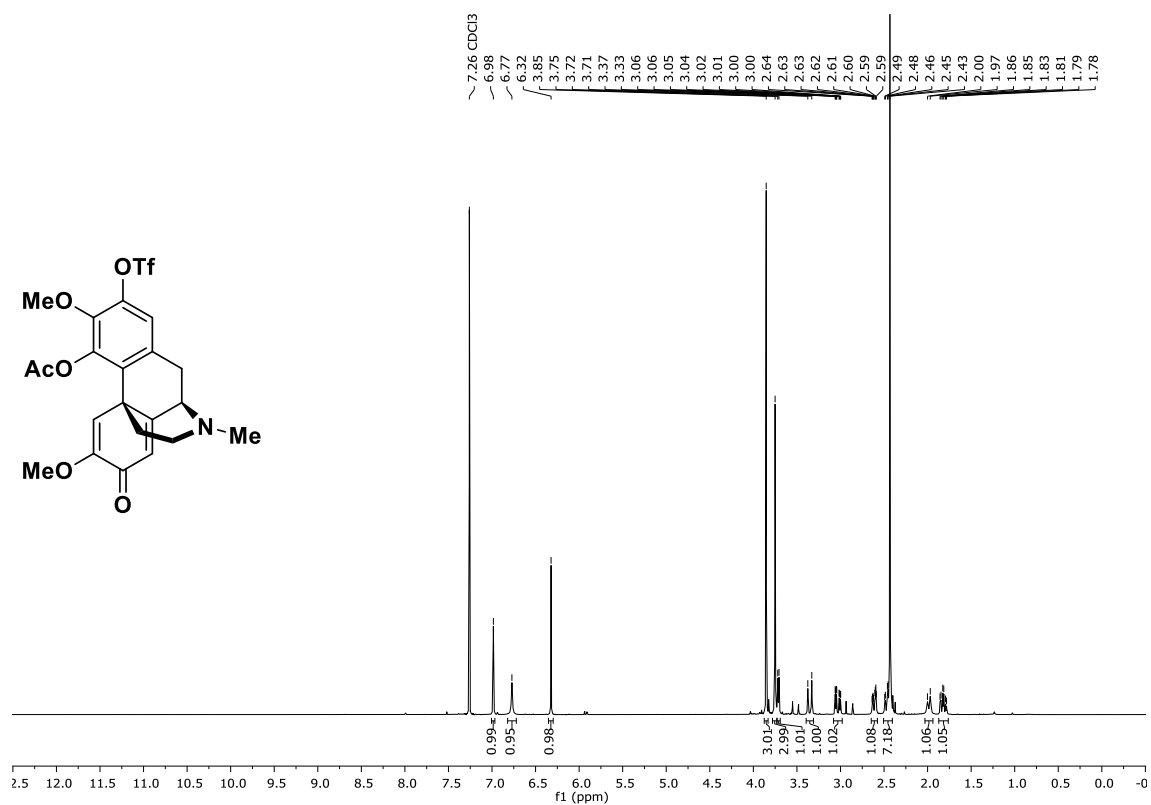
<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (+)-2-(Benzyloxy)-3,6-dimethoxy-17-methyl-7-oxo-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-4-ylacetat, (+)-**169j**.



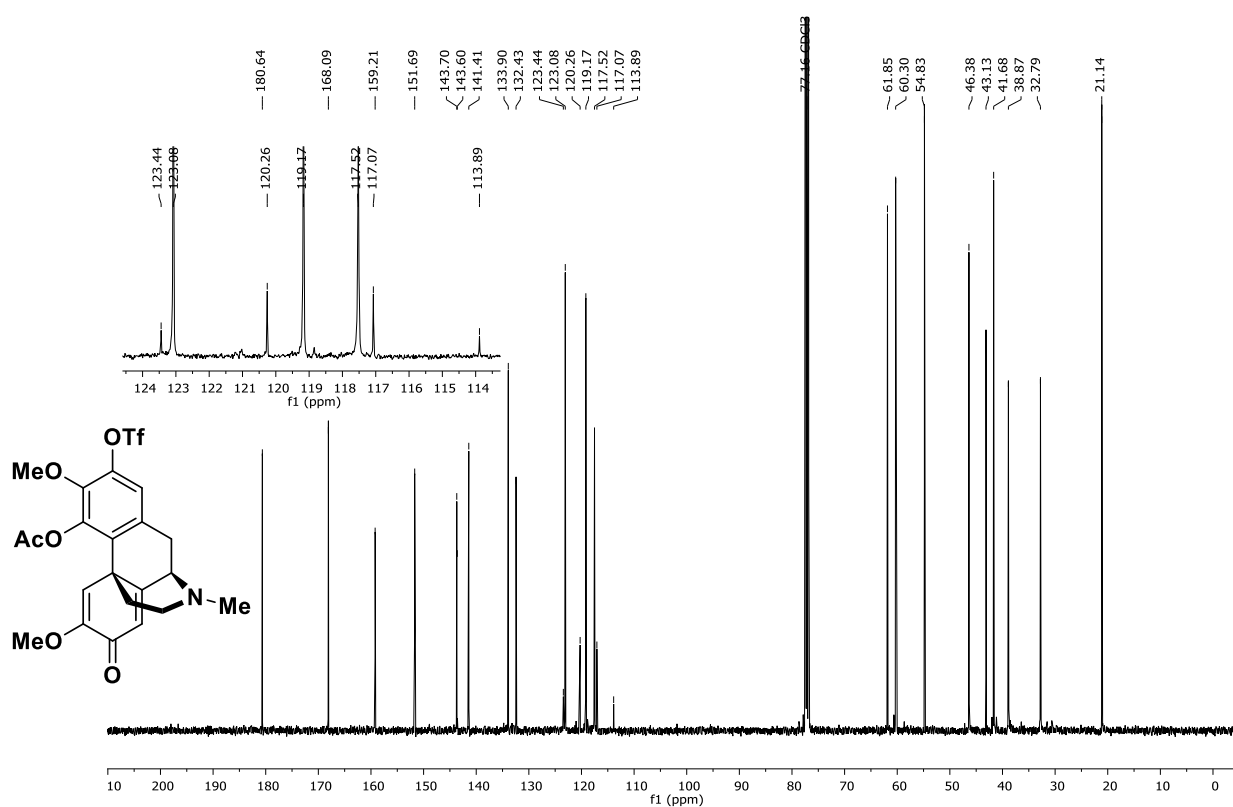
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-2-Hydroxy-3,6-dimethoxy-17-methyl-7-oxo-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-4-ylacetat, (±)-**177j**.



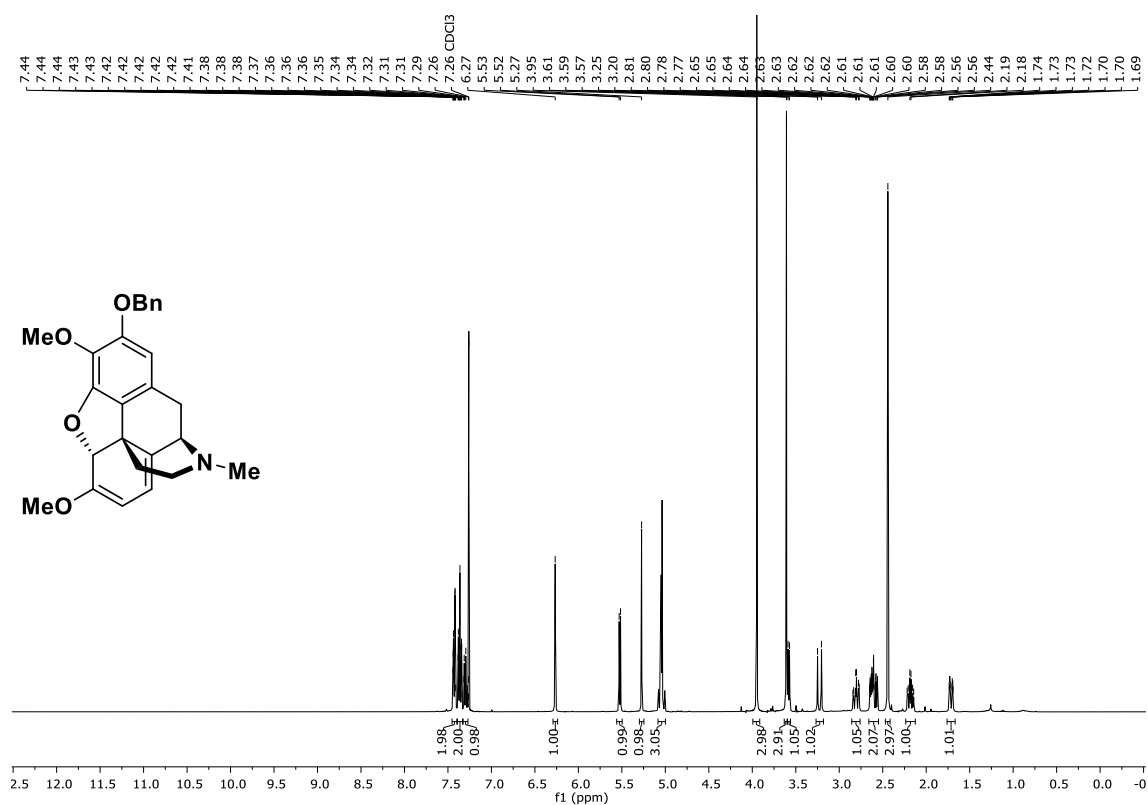
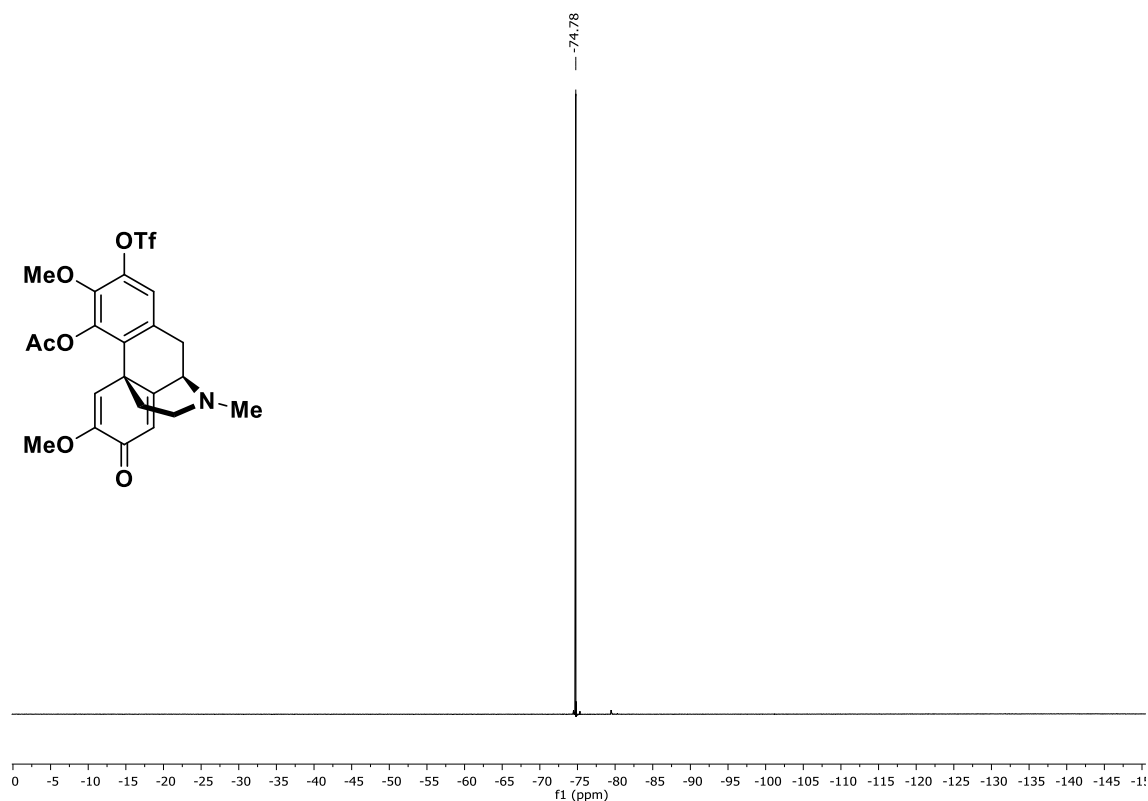
<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-2-Hydroxy-3,6-dimethoxy-17-methyl-7-oxo-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-4-ylacetat, (±)-**177j**.



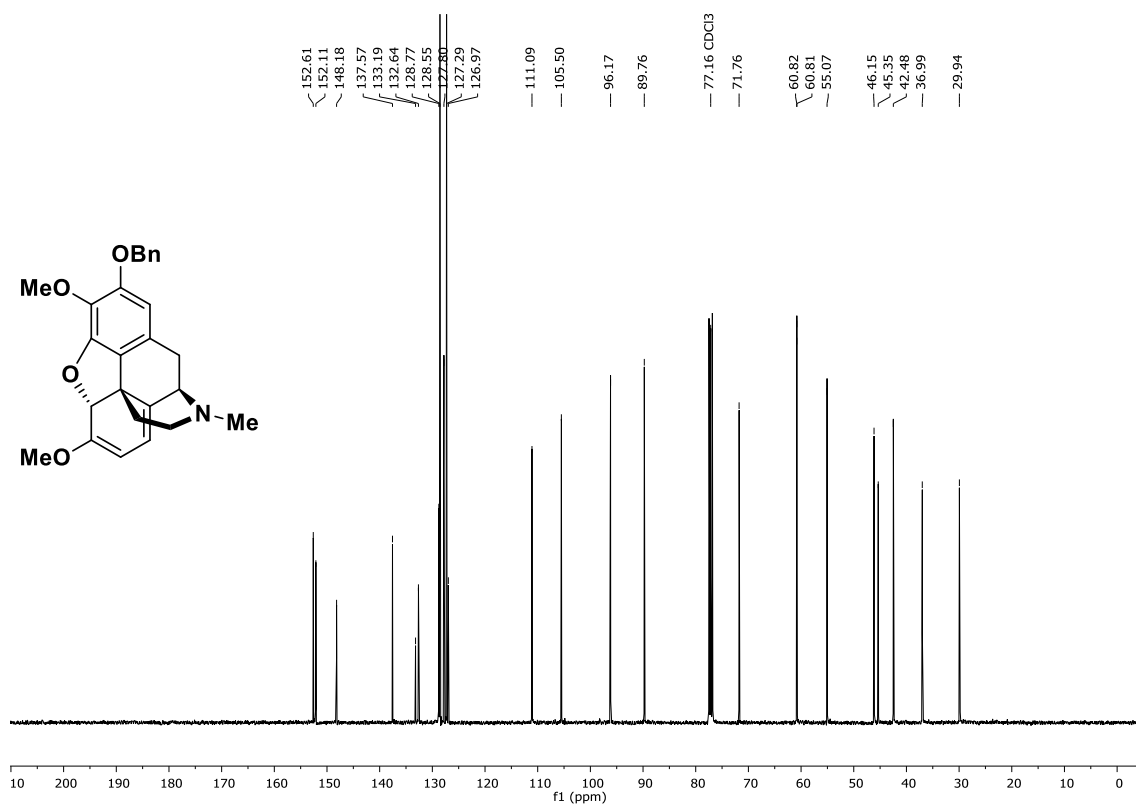
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-3,6-Dimethoxy-17-methyl-7-oxo-2-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-4-ylacetat, (±)-**218**.



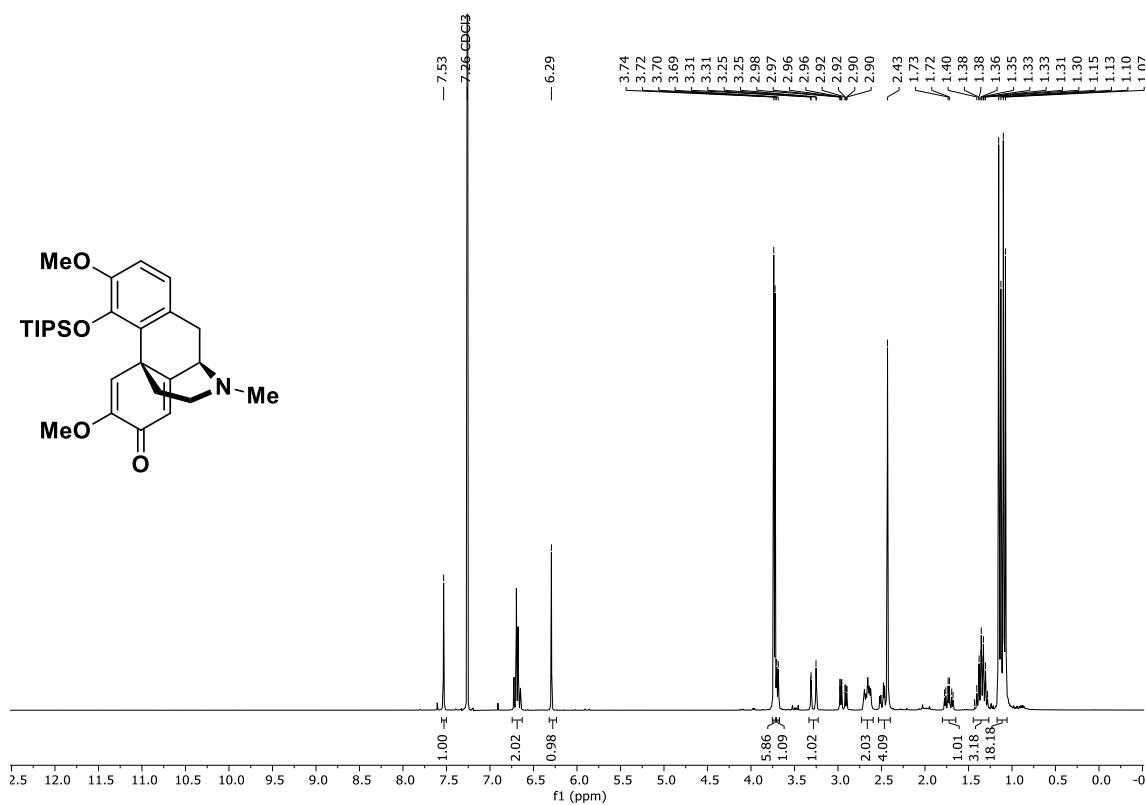
<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-3,6-Dimethoxy-17-methyl-7-oxo-2-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-4-ylacetat, (±)-**218**.



$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $(\pm)$ -2-(Benzyloxy)-3,6-dimethoxy-17-methyl-6,7,8,14-tetrahydro-4,5-epoxymorphinan, **( $\pm$ )-178j**.

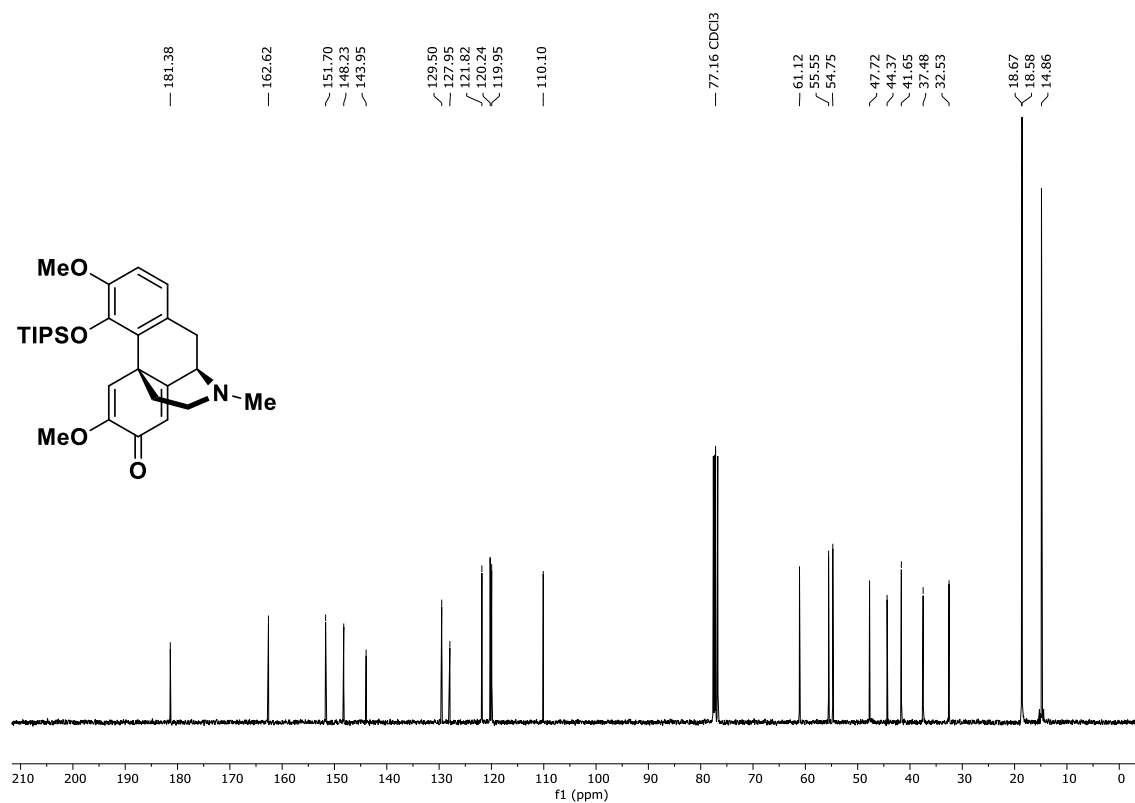


$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): ( $\pm$ )-2-(Benzyloxy)-3,6-dimethoxy-17-methyl-6,7,8,14-tetrahydro-4,5-epoxymorphinan, ( $\pm$ )-**178j**.

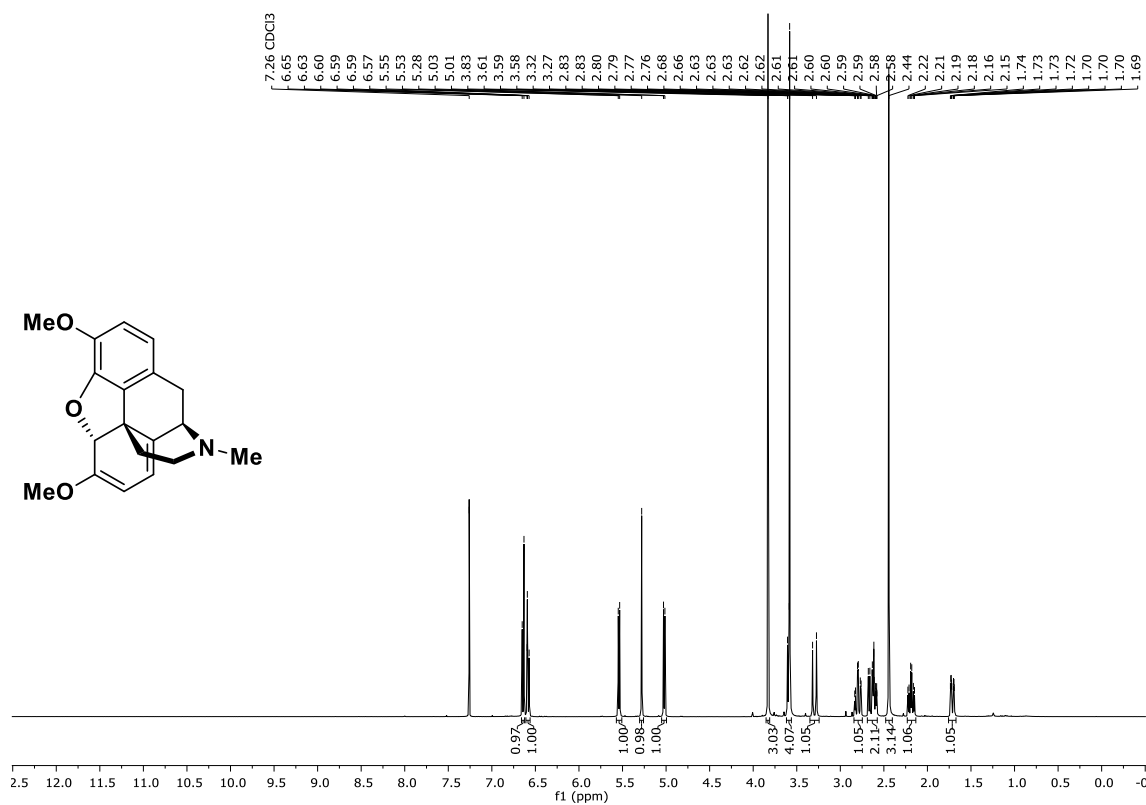


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): ( $\pm$ )-4-((Triisopropylsilyloxy)-3,6-dimethoxy-5,6,8,14-tetrahydro-17-methylmorphinan-7-on, ( $\pm$ )-**222**.

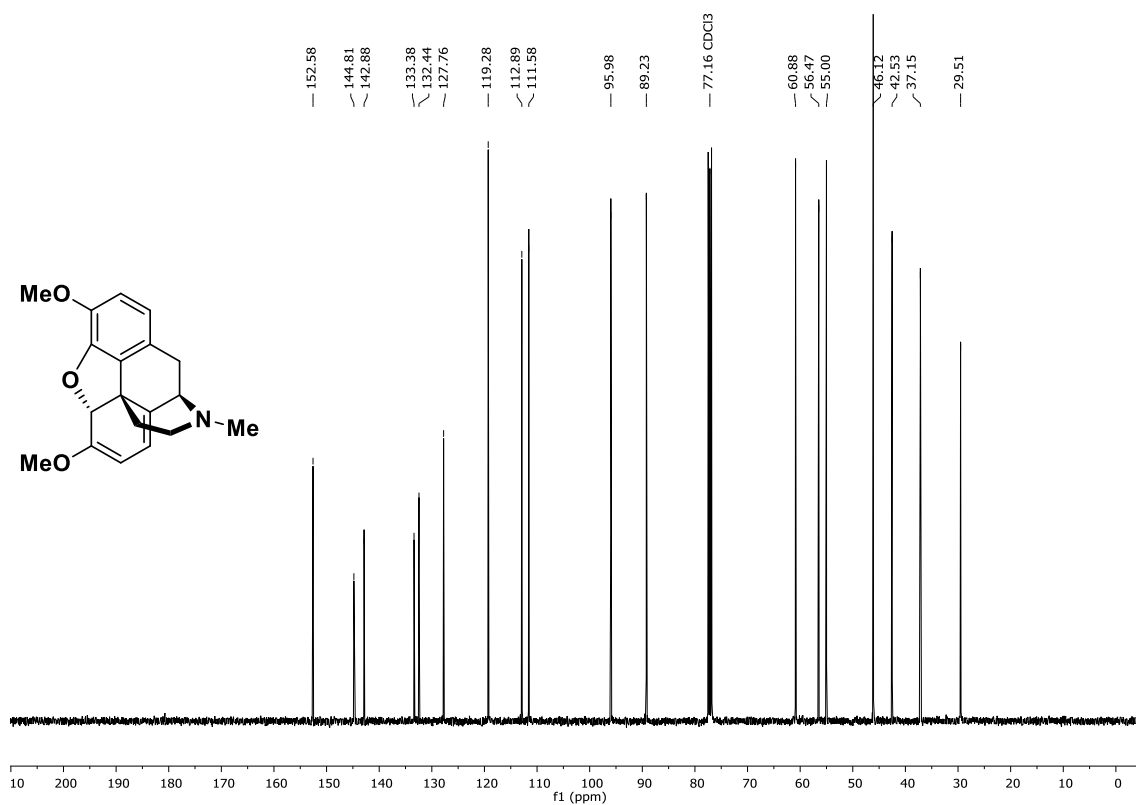




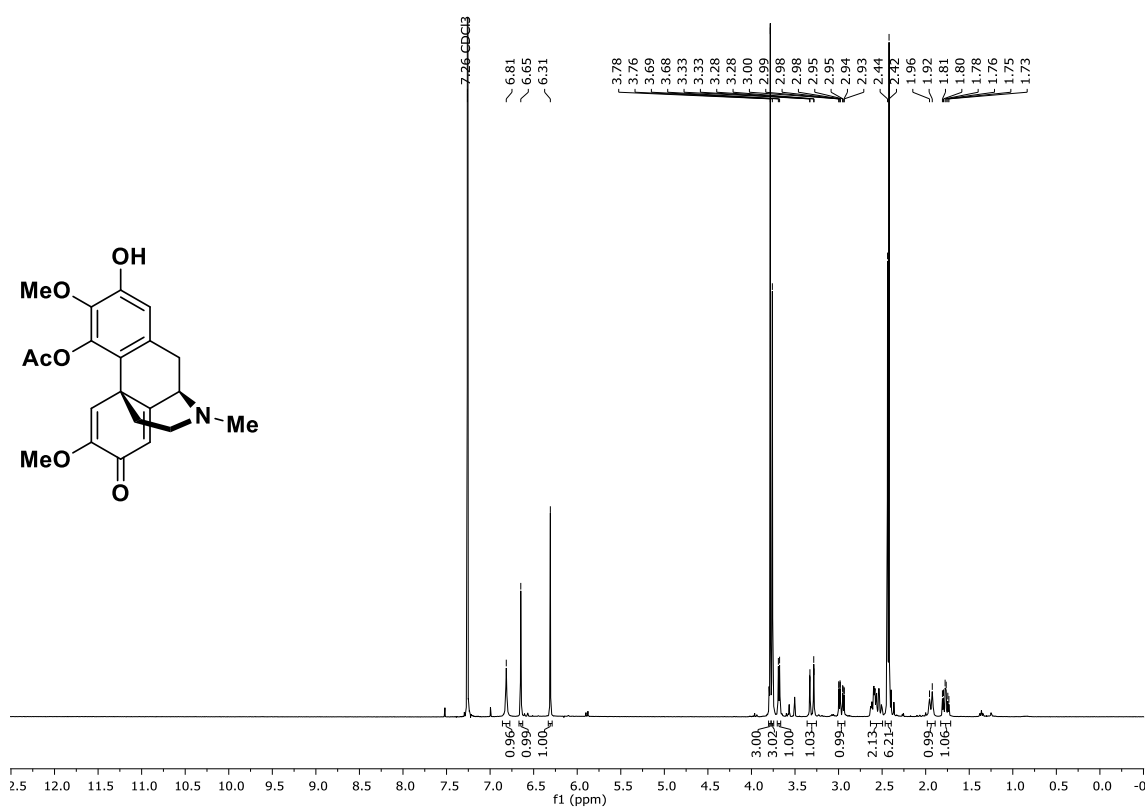
$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): ( $\pm$ )-4-((Triisopropylsilyloxy)-3,6-dimethoxy-5,6,8,14-tetrahydro-17-methylmorphinan-7-on, ( $\pm$ )-**222**.



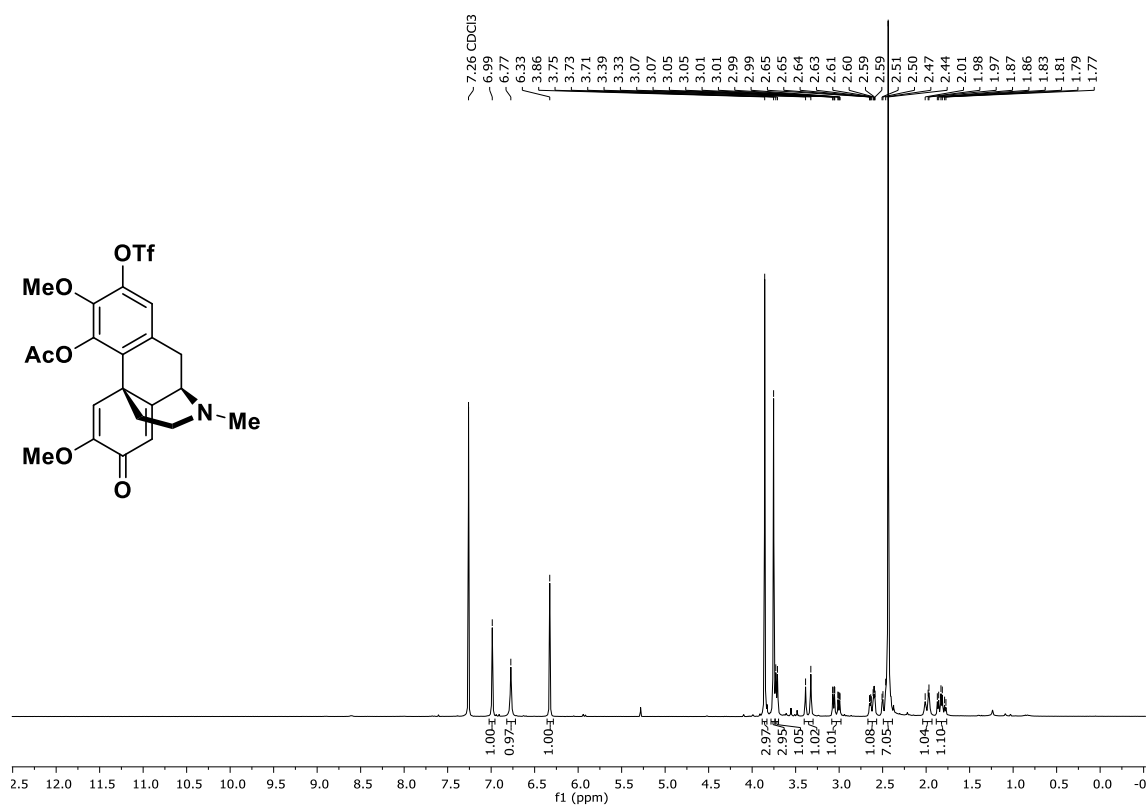
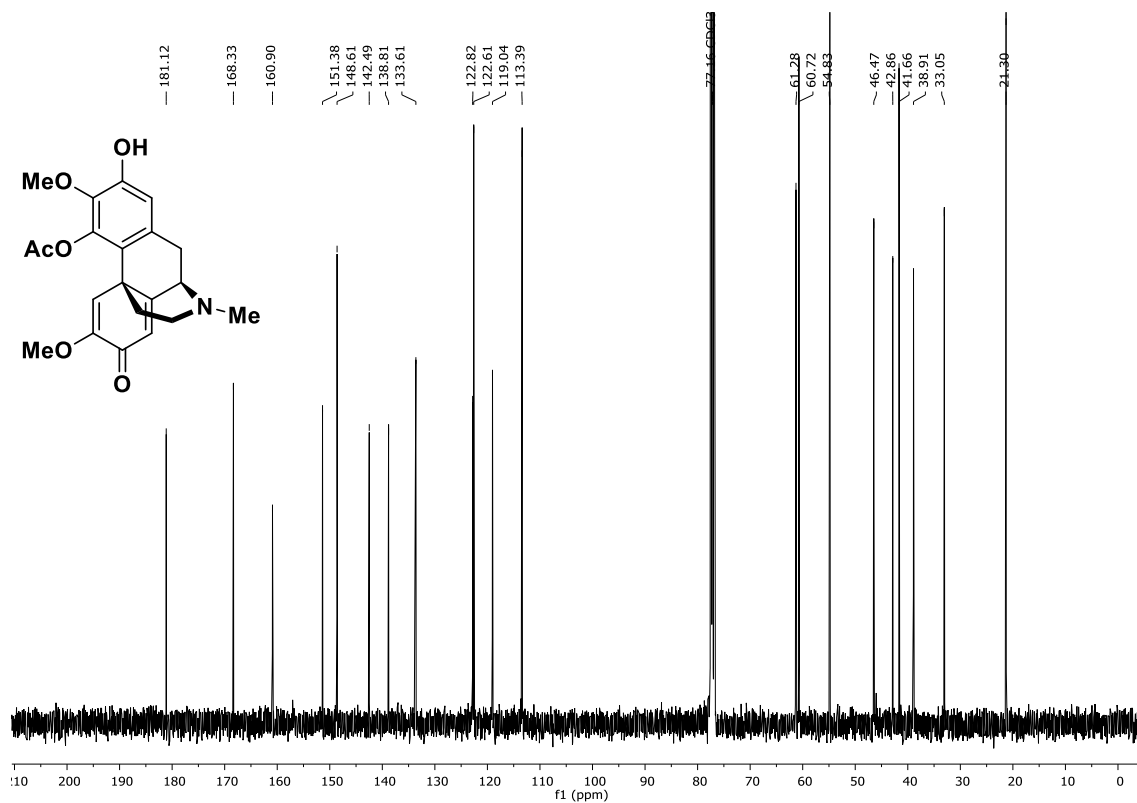
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): ( $\pm$ )-3,6-Dimethoxy-17-methyl-6,7,8,14-tetrahydro-4,5-epoxymorphinan, ( $\pm$ )-Thebain, ( $\pm$ )-**63**.

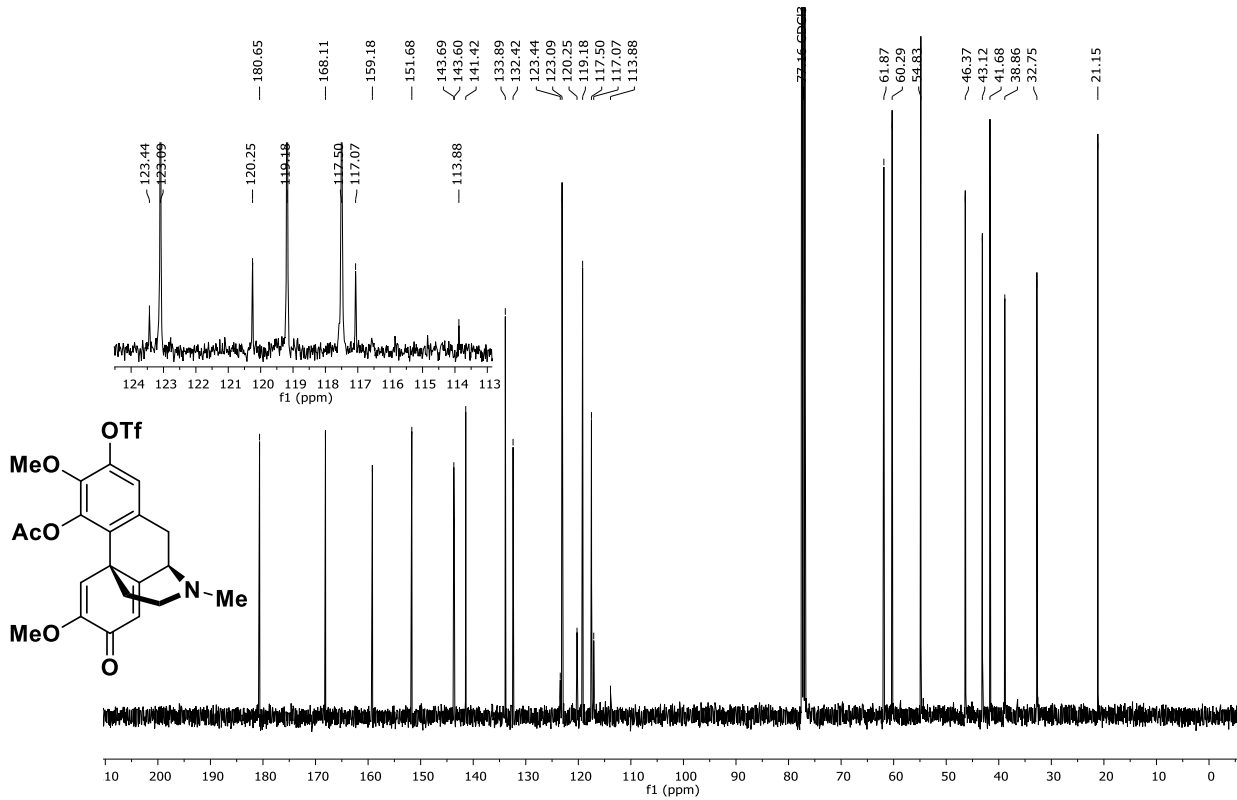


$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (±)-3,6-Dimethoxy-17-methyl-6,7,8,14-tetrahydro-4,5-epoxymorphinan, (±)-Thebain, (±)-**63**.

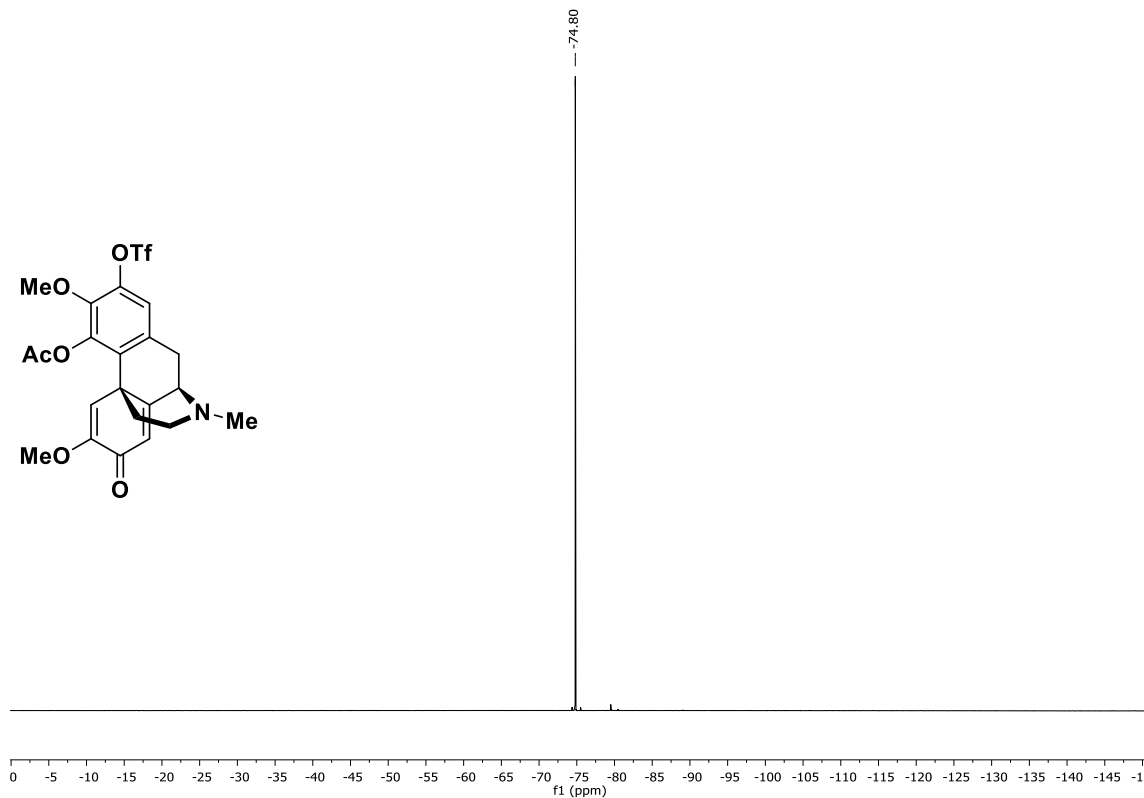


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (+)-2-Hydroxy-3,6-dimethoxy-17-methyl-7-oxo-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-4-ylacetat, (+)-**177j**.

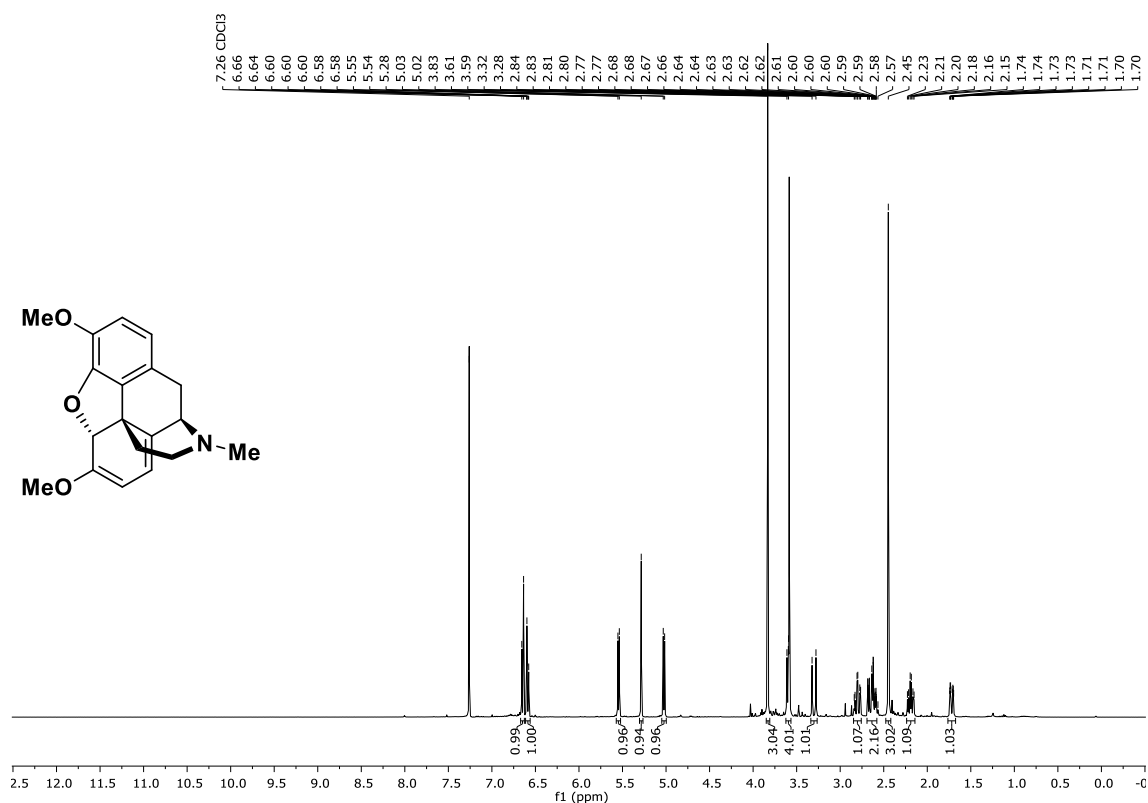




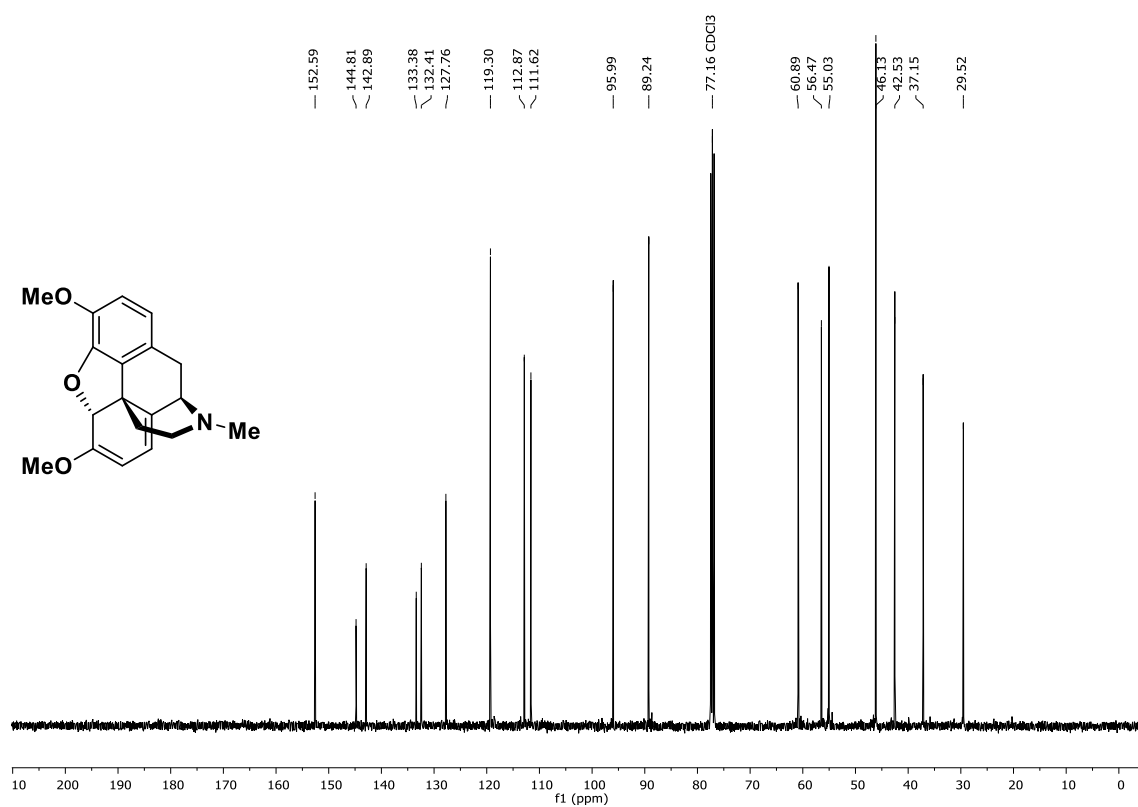
**13C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** (+)-3,6-Dimethoxy-17-methyl-7-oxo-2-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-4-ylacetat, (+)-**218**.



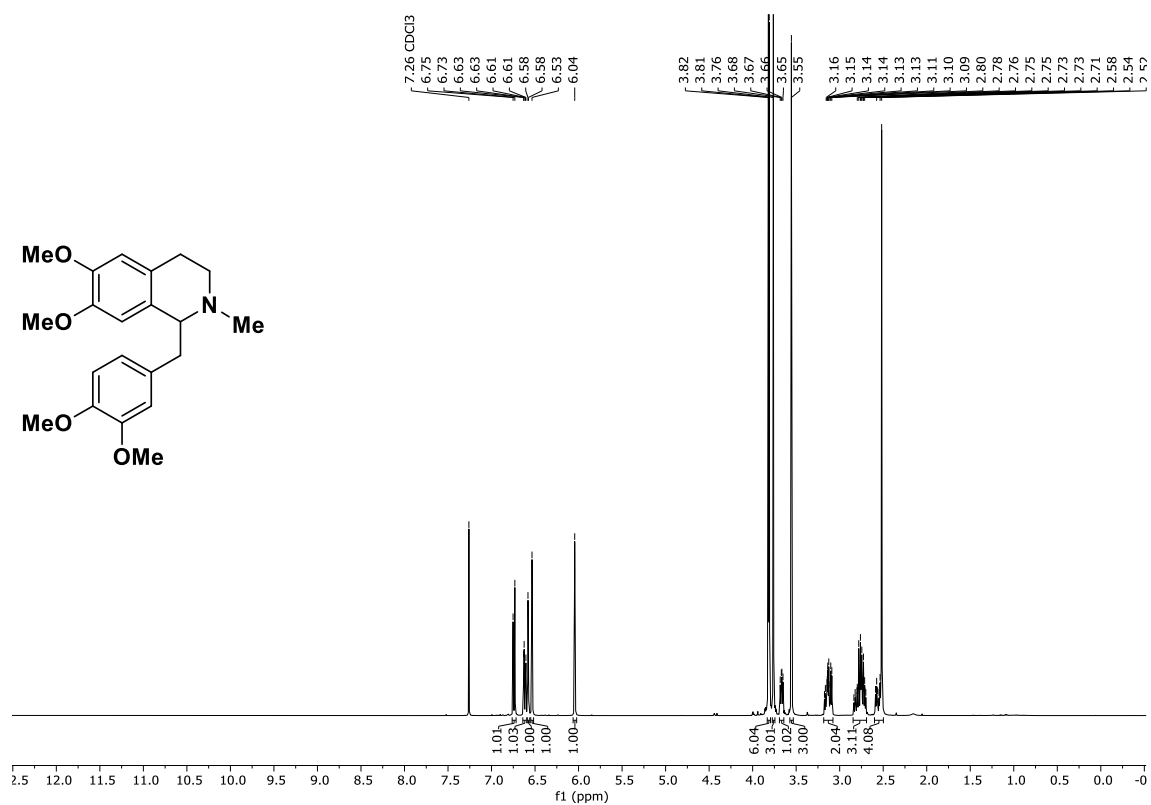
**19F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** (+)-3,6-Dimethoxy-17-methyl-7-oxo-2-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)-5,6,8,14-tetrahydromorphinan-4-ylacetat, (+)-**218**.



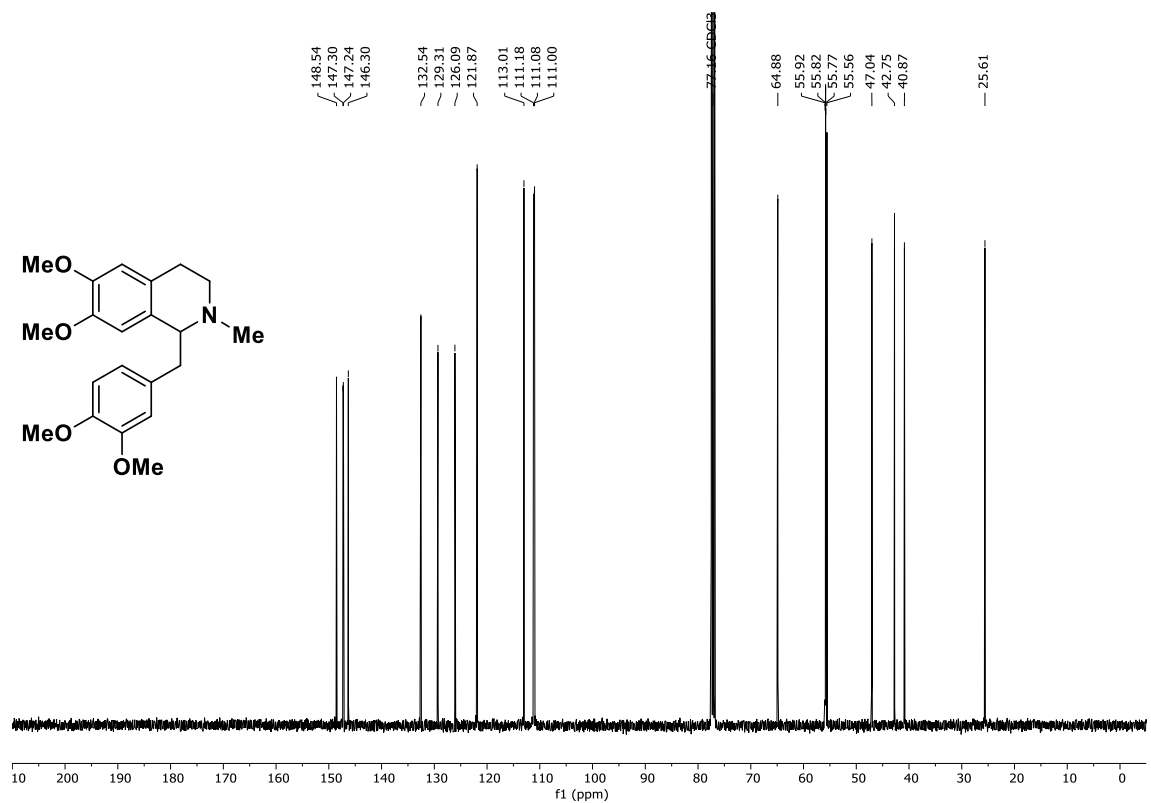
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (-)-3,6-Dimethoxy-17-methyl-6,7,8,14-tetrahydro-4,5-epoxymorphinan, (-)-Thebain, (-)-**63**.



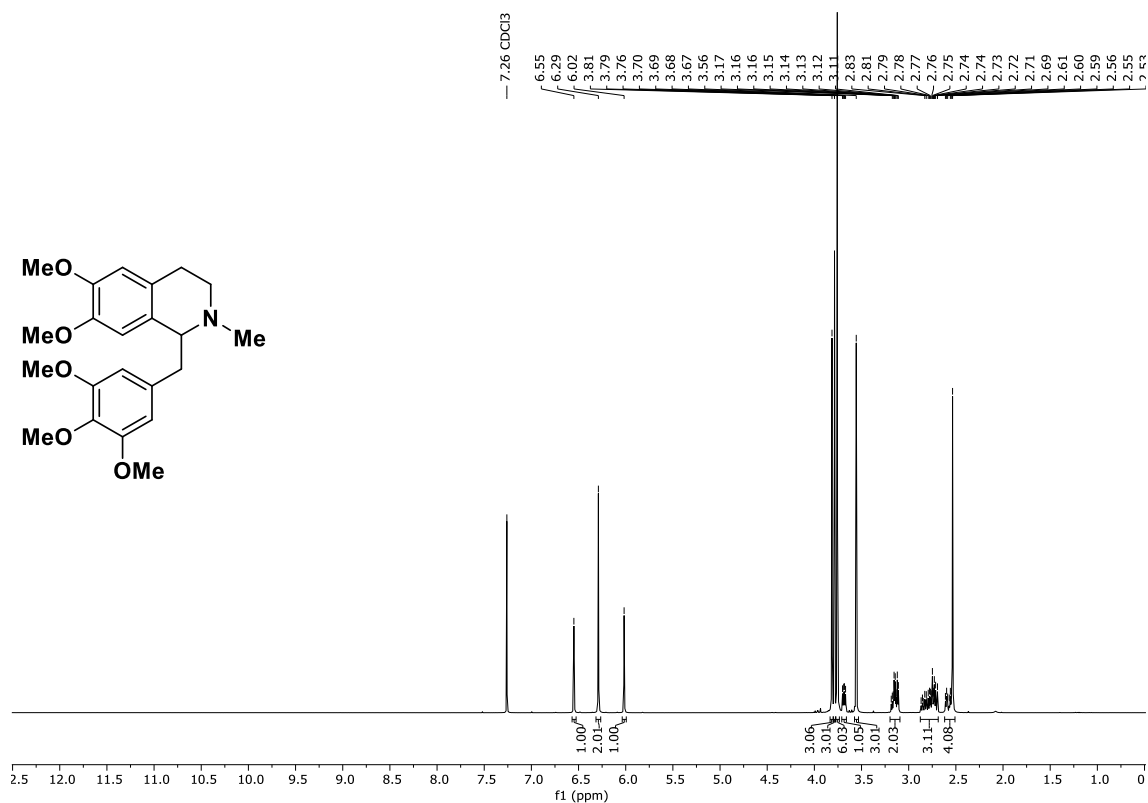
<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (-)-3,6-Dimethoxy-17-methyl-6,7,8,14-tetrahydro-4,5-epoxymorphinan, (-)-Thebain, (-)-**63**.



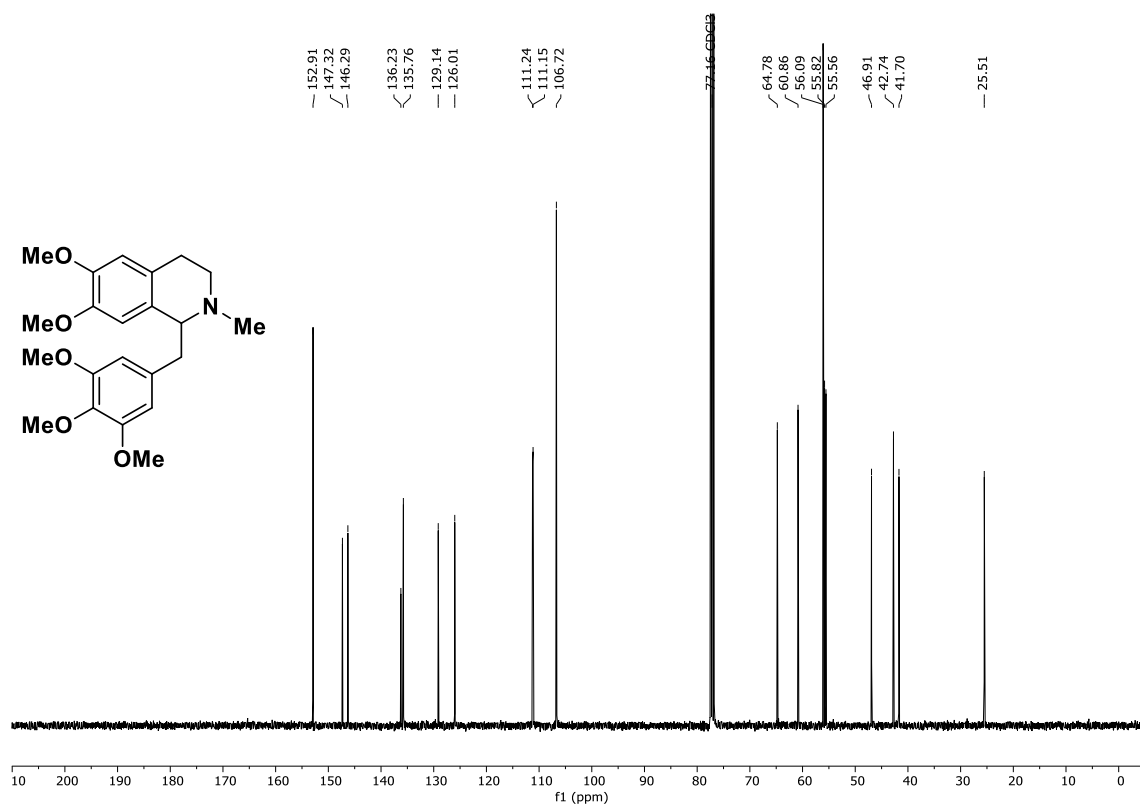
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (±)-1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-Laudanosin, (±)-**198**.



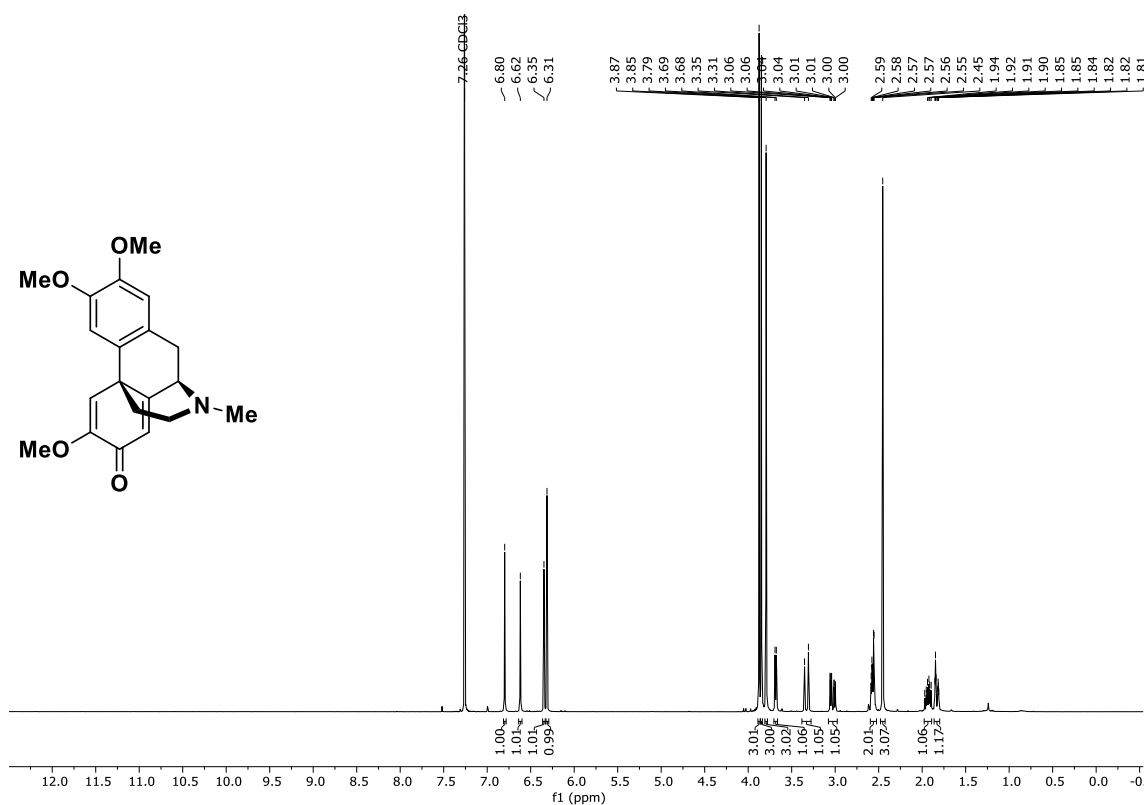
$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (±)-1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-Laudanosin, (±)-**198**.



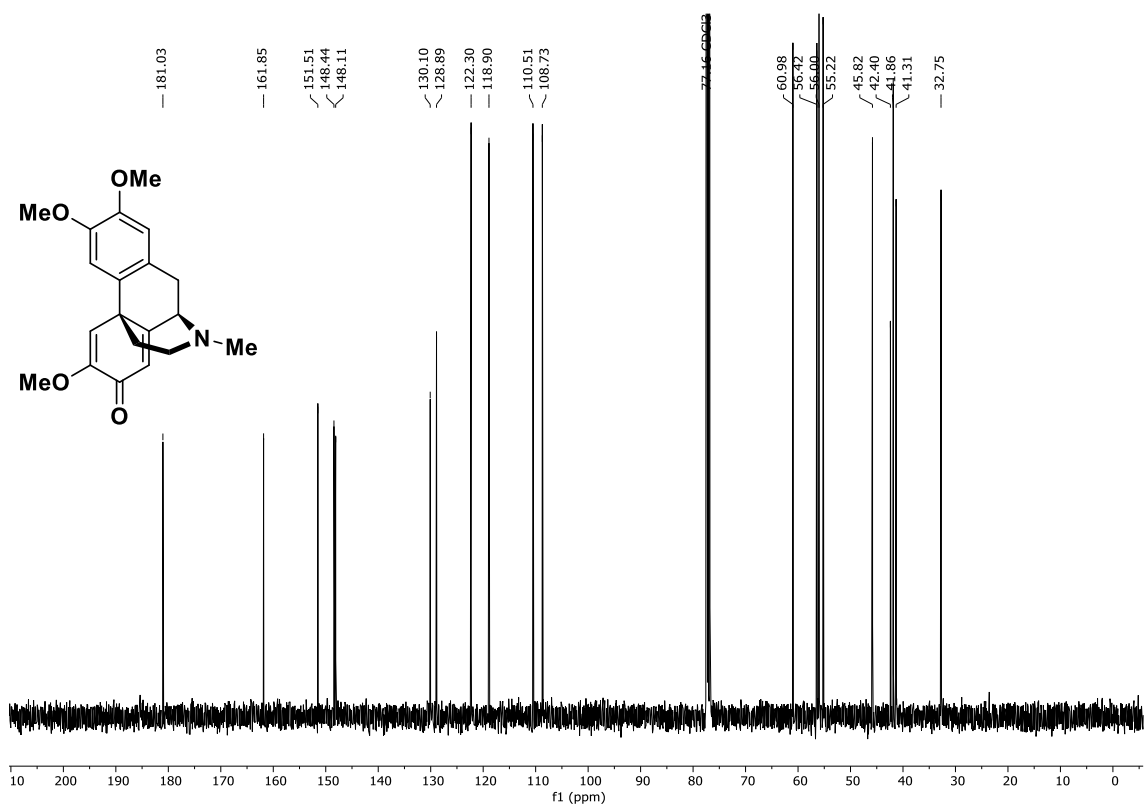
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**132**.



<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**132**.

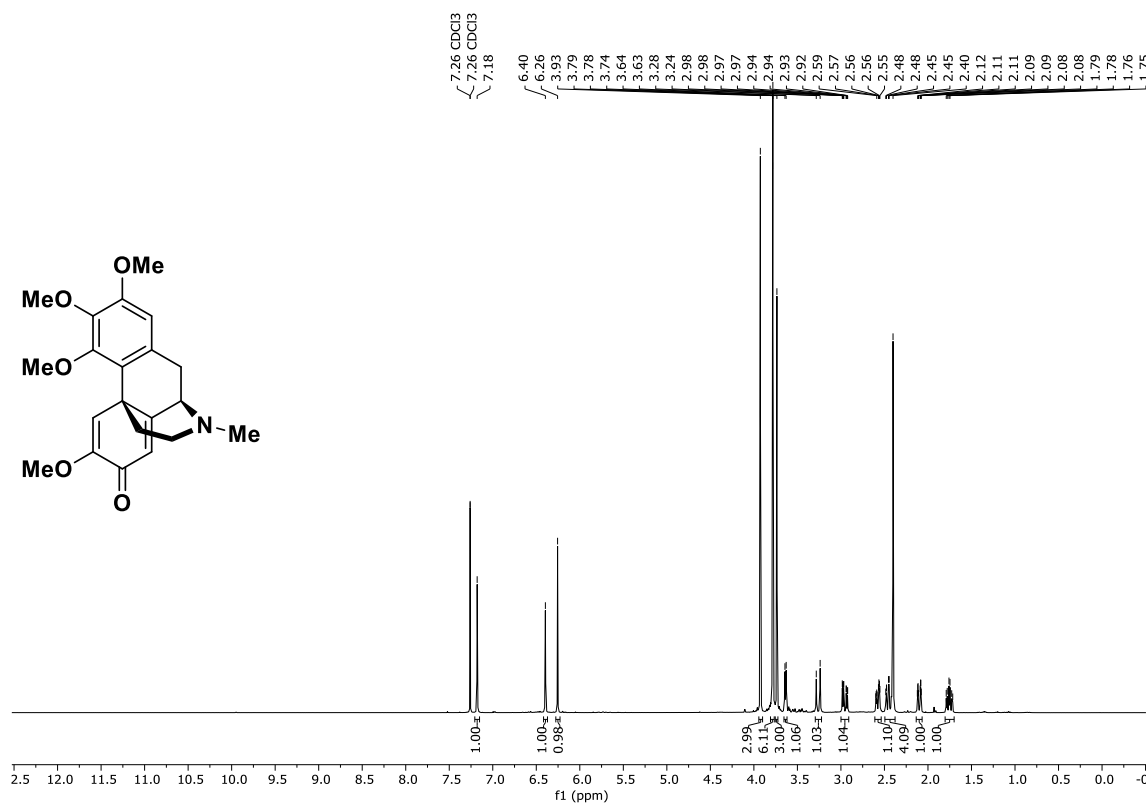


**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** (±)-2,3,6-Trimethoxy-17-methyl-5,6,8,14-tetrahydro-morphinan-7-on, (±)-**121**.

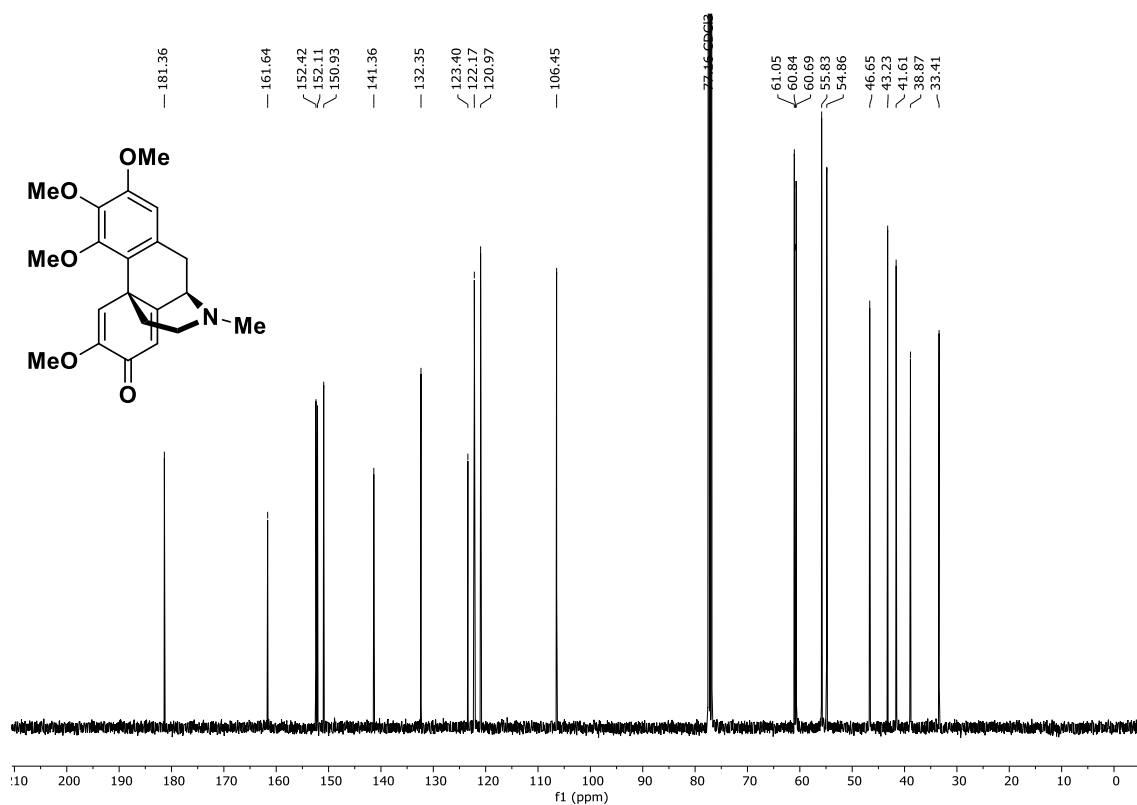


**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** (±)-2,3,6-Trimethoxy-17-methyl-5,6,8,14-tetrahydro-morphinan-7-on, (±)-**121**.

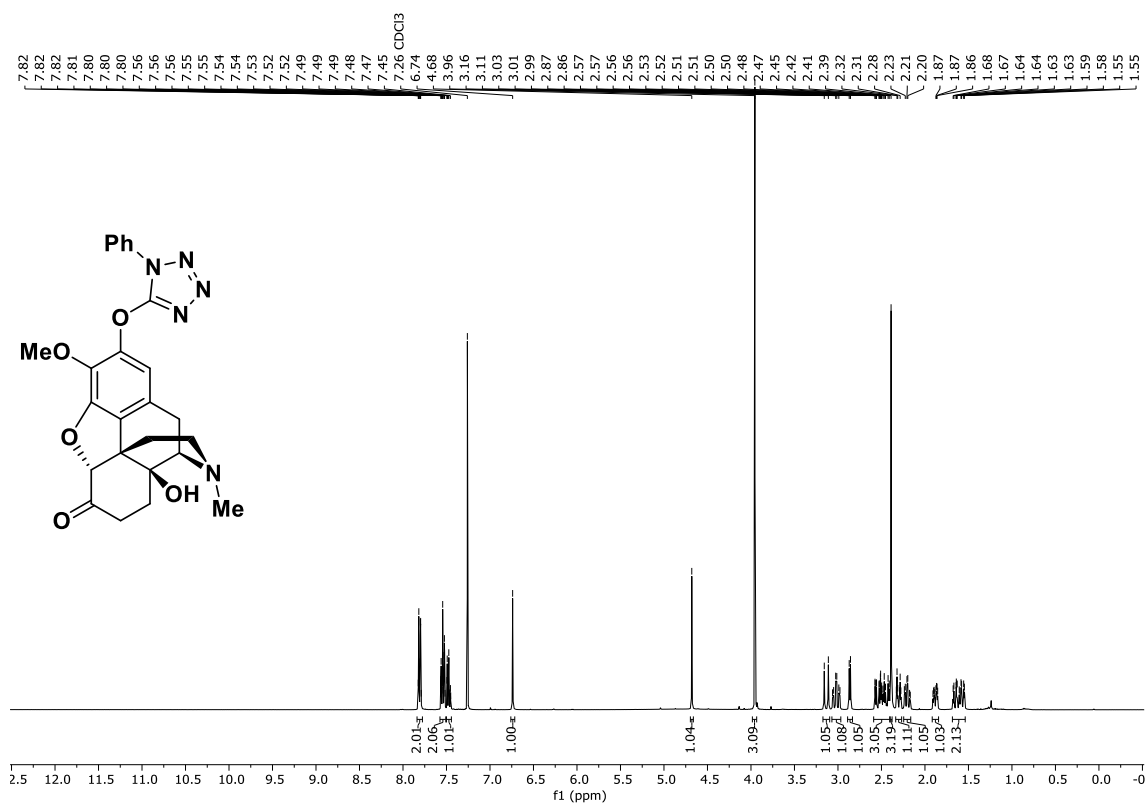




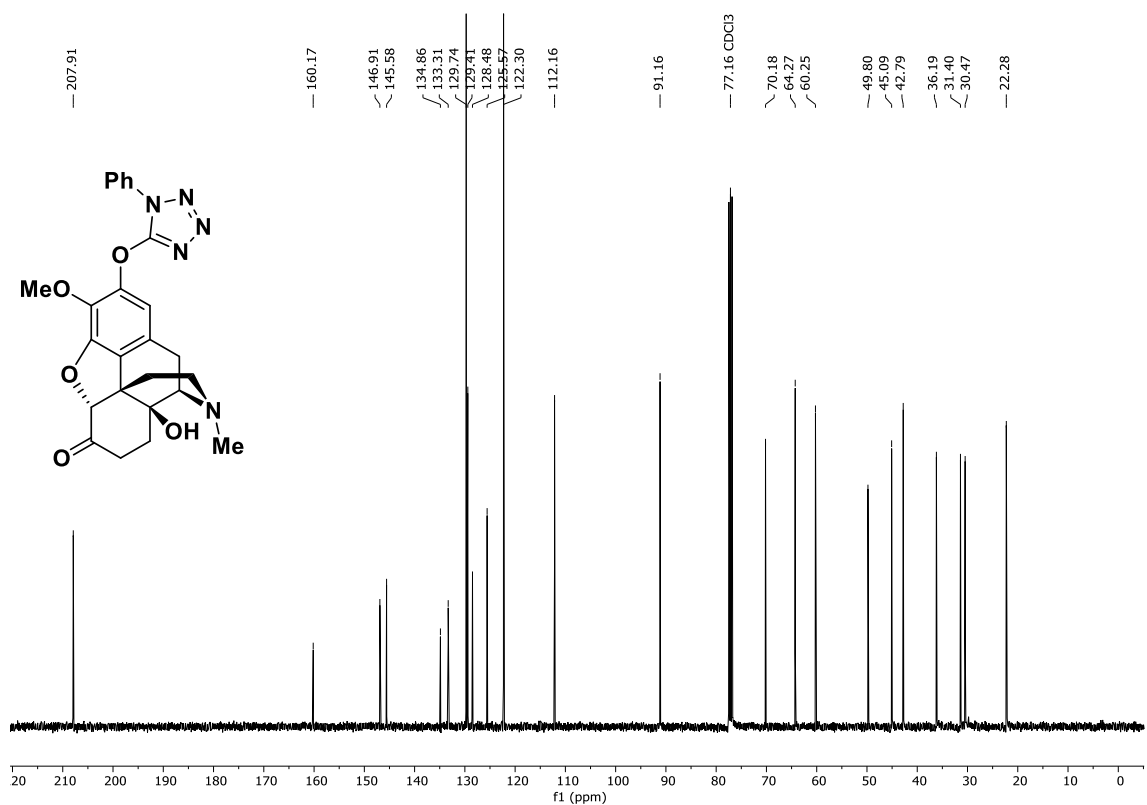
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-2,3,4,6-Tetramethoxy-17-methyl-5,6,8,14-tetrahydro-morphinan-7-on, (±)-**133**.



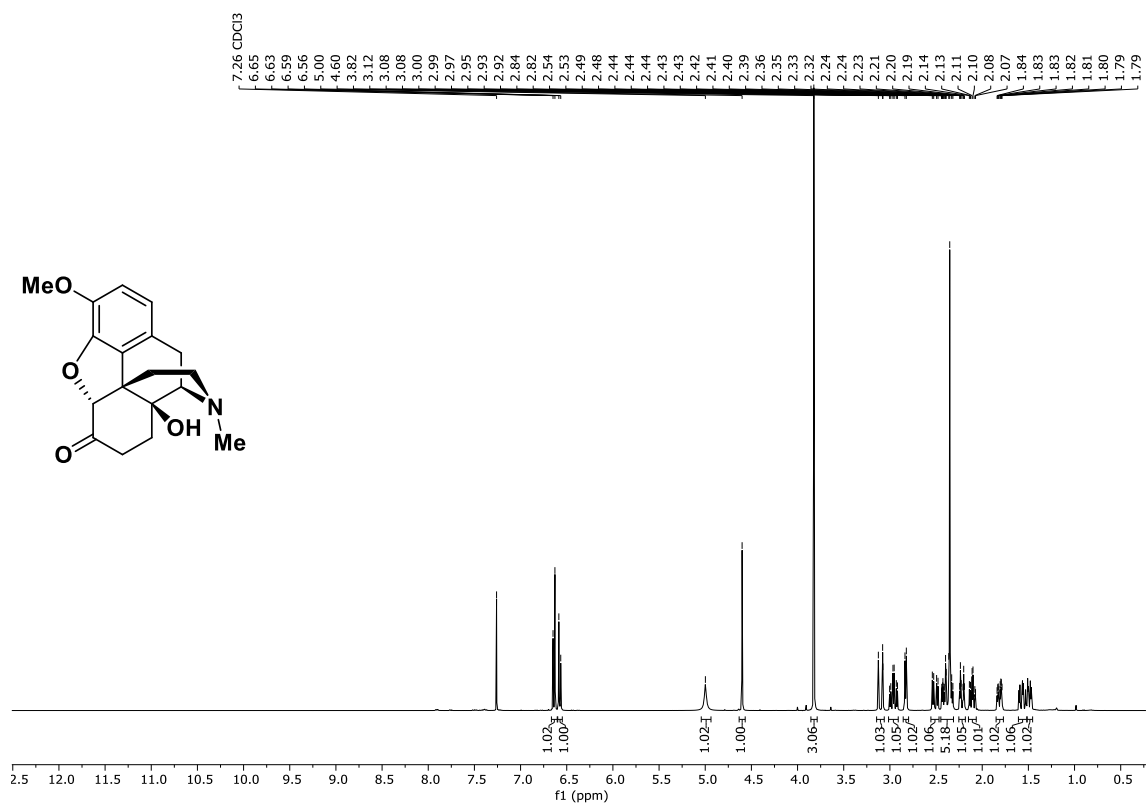
<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-2,3,4,6-Tetramethoxy-17-methyl-5,6,8,14-tetrahydro-morphinan-7-on, (±)-**133**.



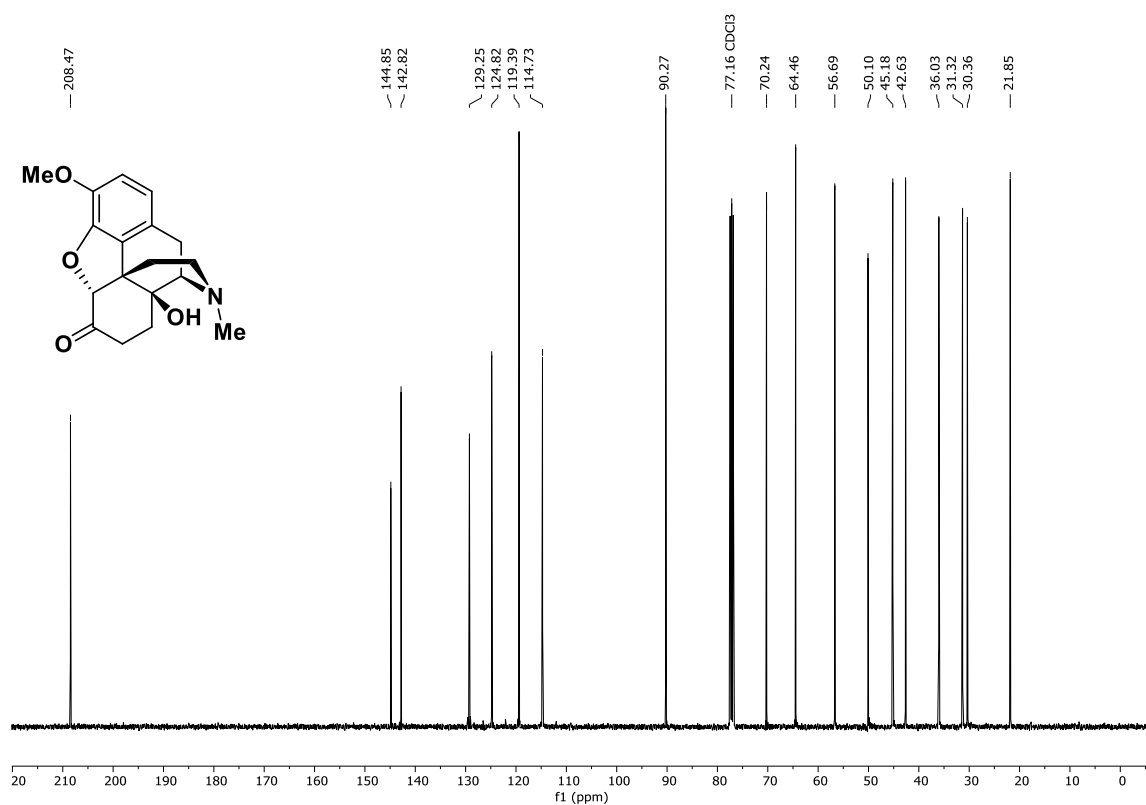
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-14-Hydroxy-3-methoxy-17-methyl-2-((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)oxy)-4,5-epoxymorphinan-6-on, (±)-**183**.



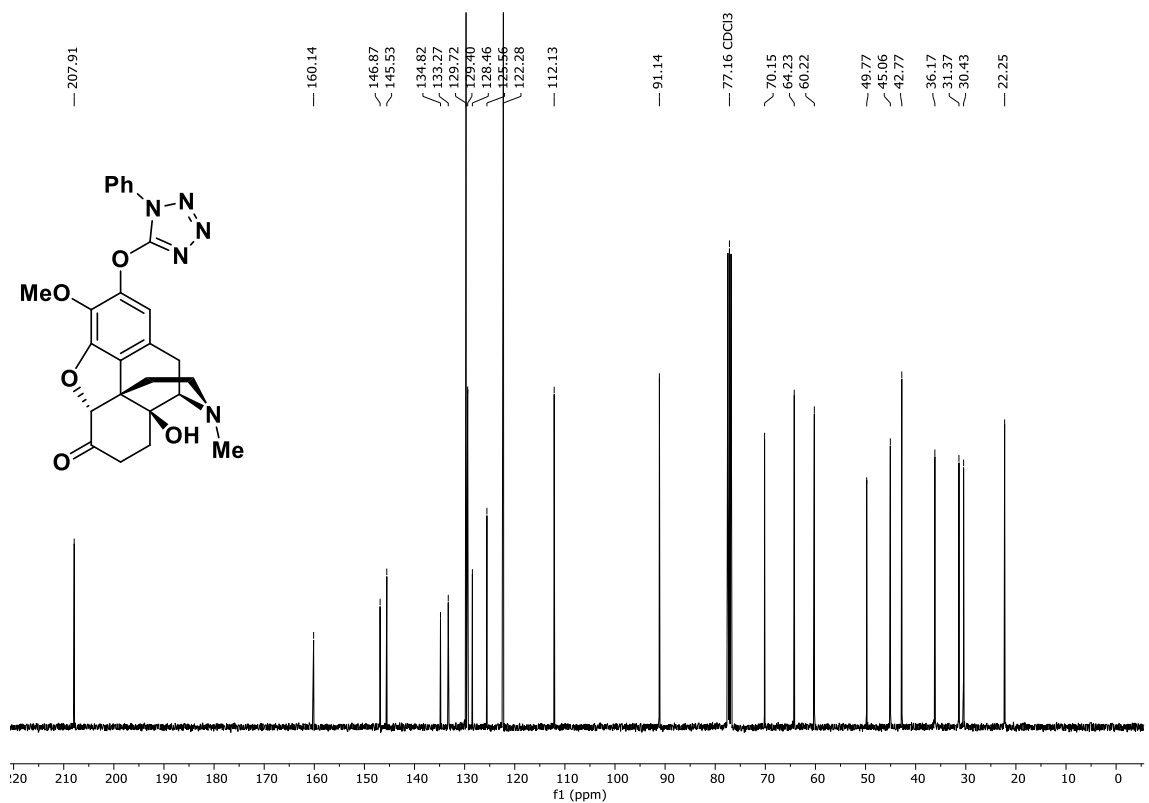
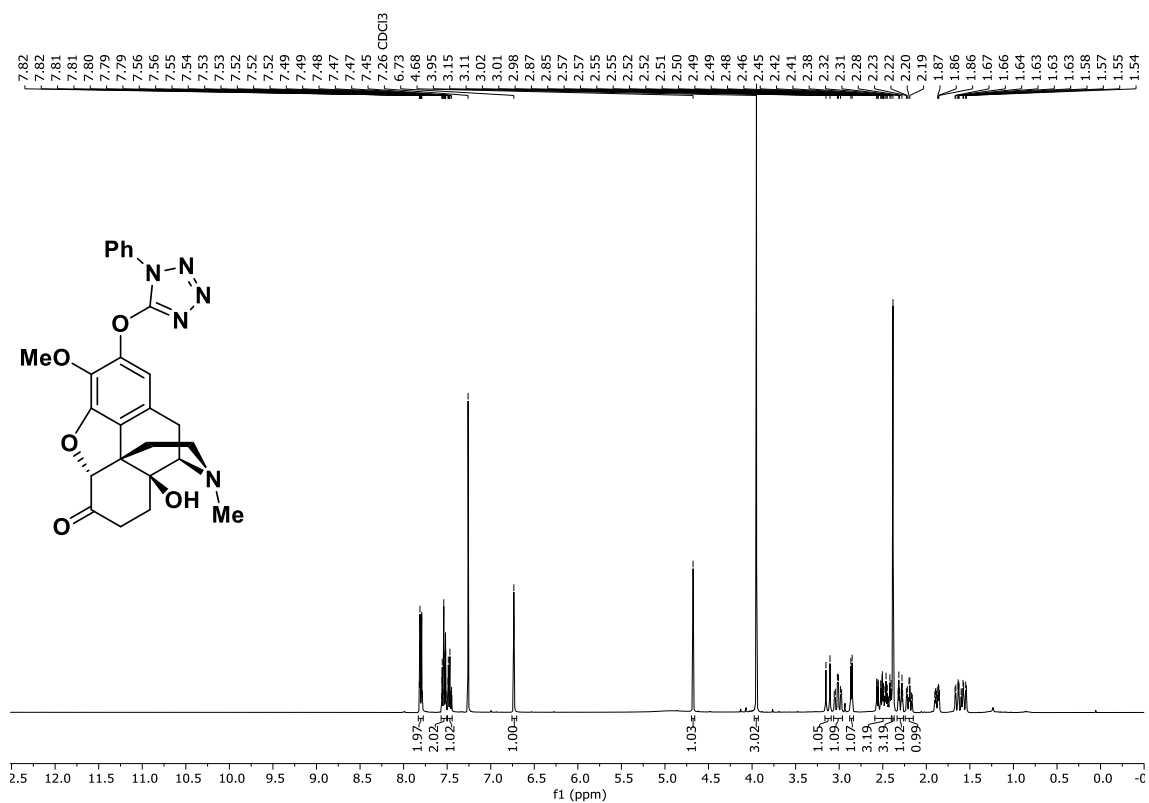
<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-14-Hydroxy-3-methoxy-17-methyl-2-((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)oxy)-4,5-epoxymorphinan-6-on, (±)-**183**.

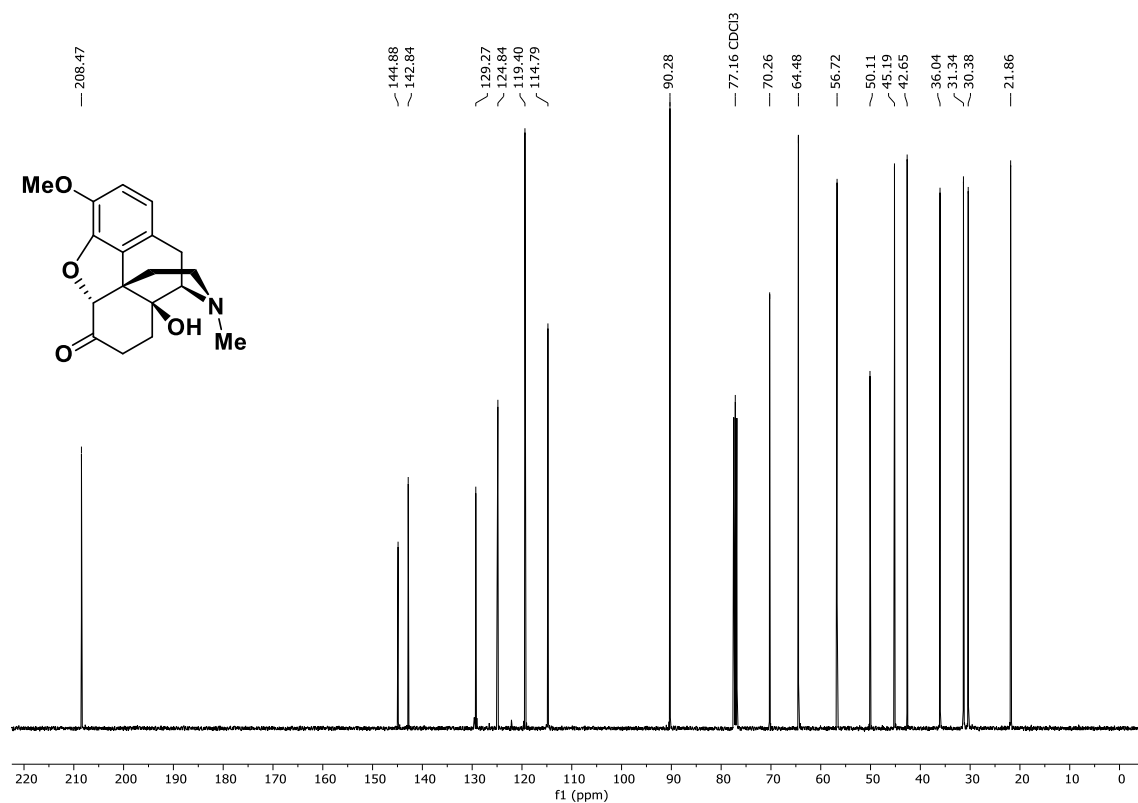
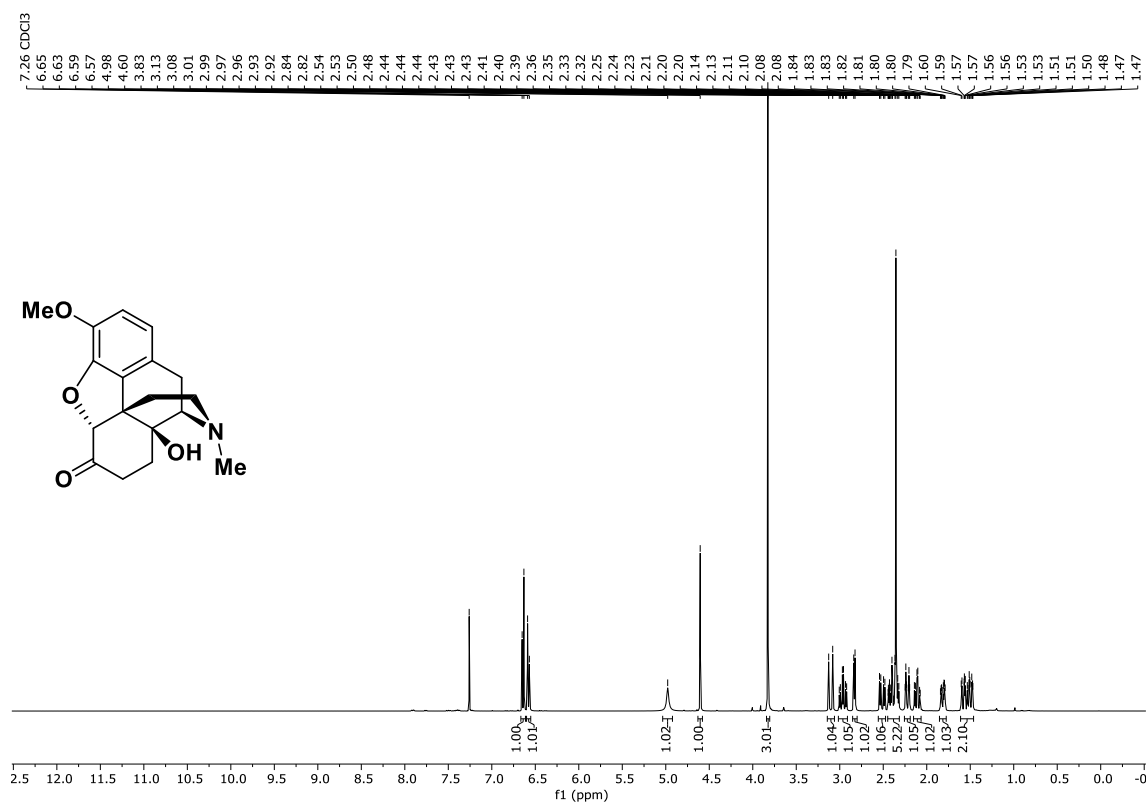


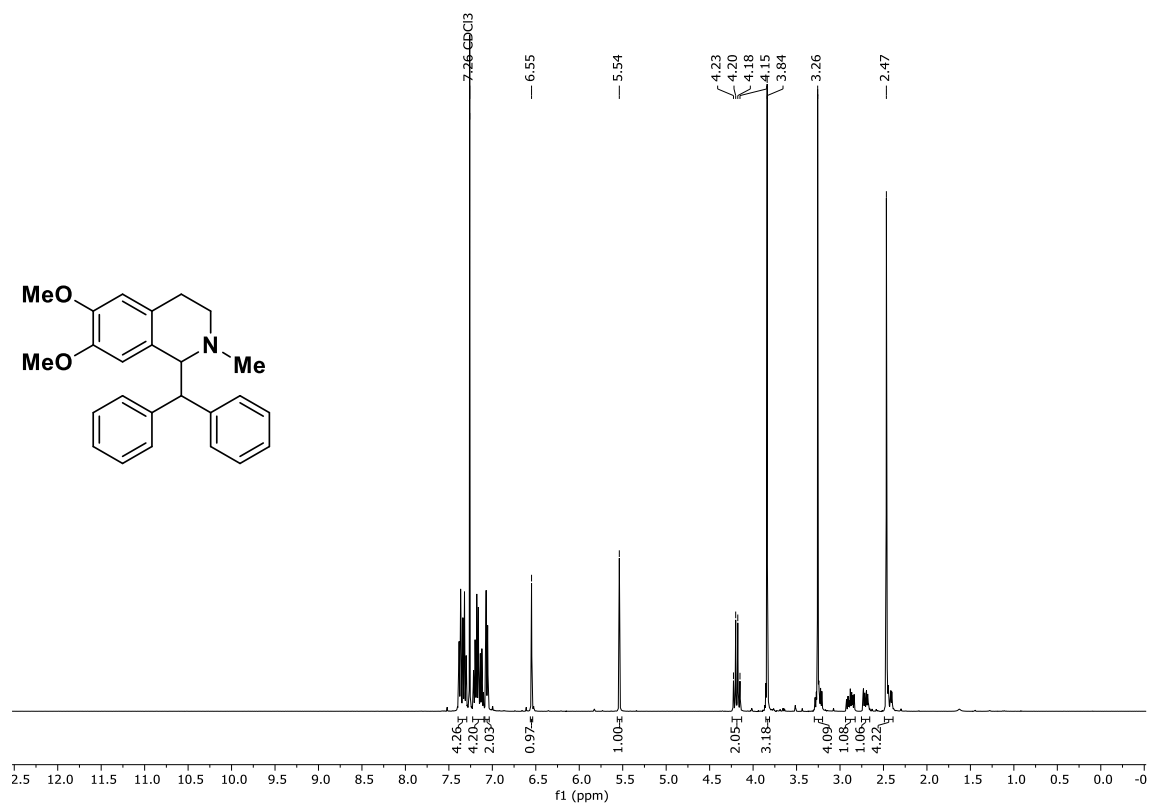
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** (±)-14-Hydroxy-3-methoxy-17-methyl-4,5-epoxymorphinan-6-on, (±)-Oxycodon, (±)-72.



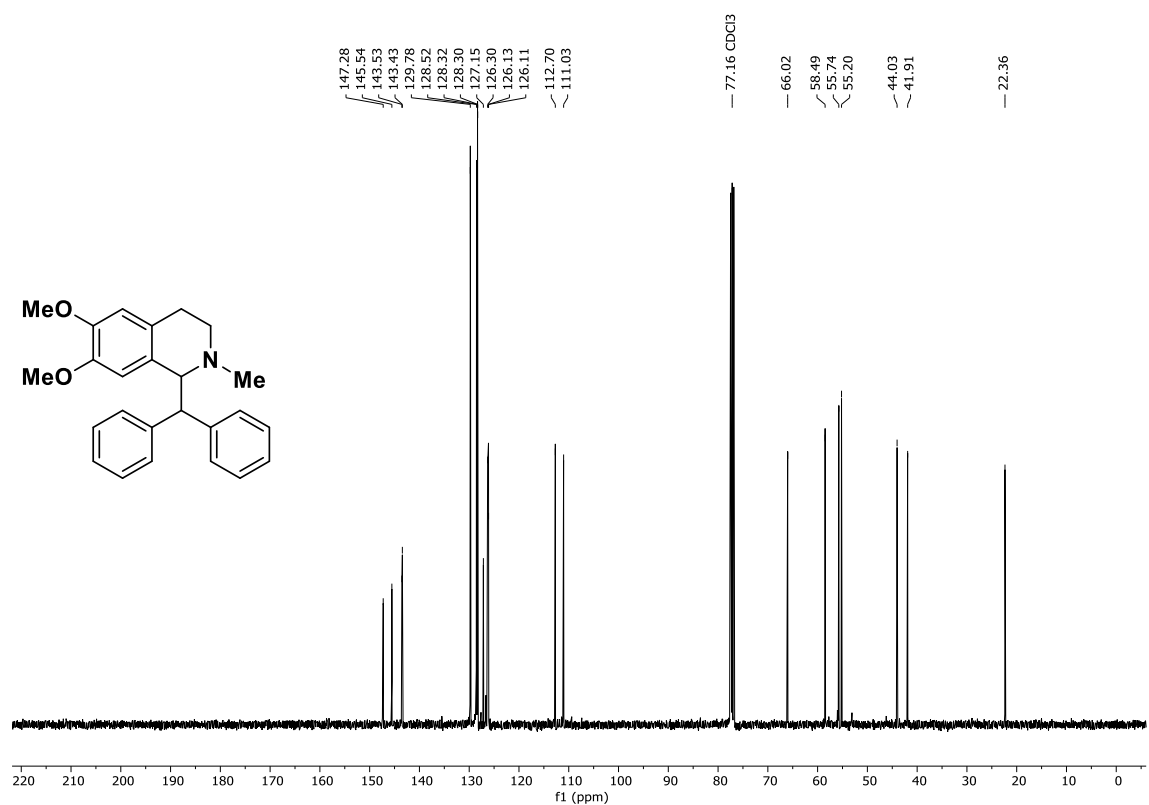
**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** (±)-14-Hydroxy-3-methoxy-17-methyl-4,5-epoxymorphinan-6-on, (±)-Oxycodon, (±)-72.



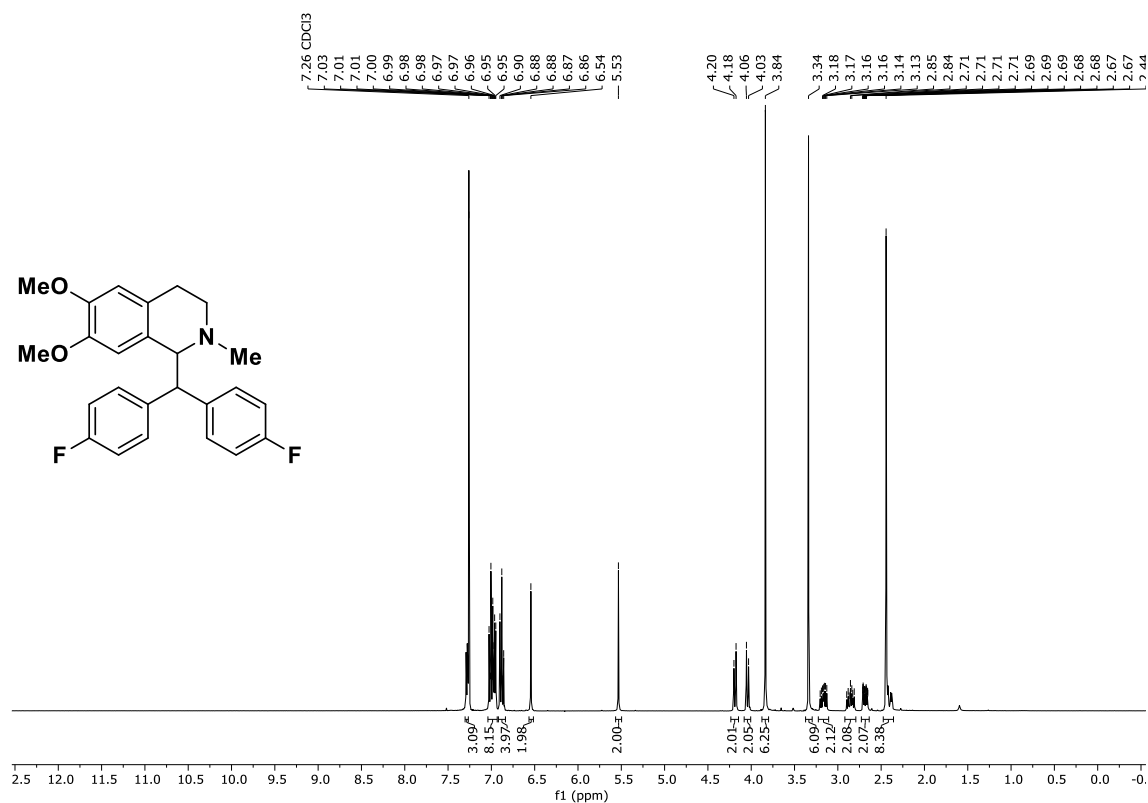




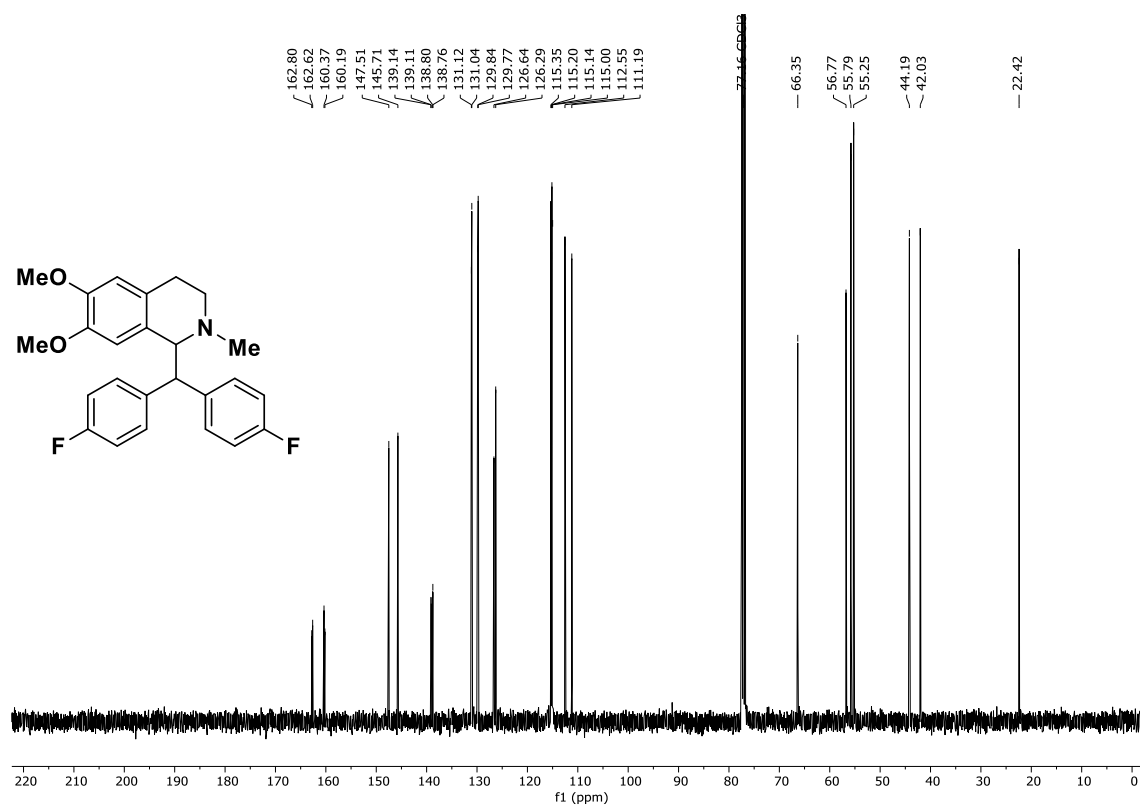
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (±)-1-Benzhydryl-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**186b**.



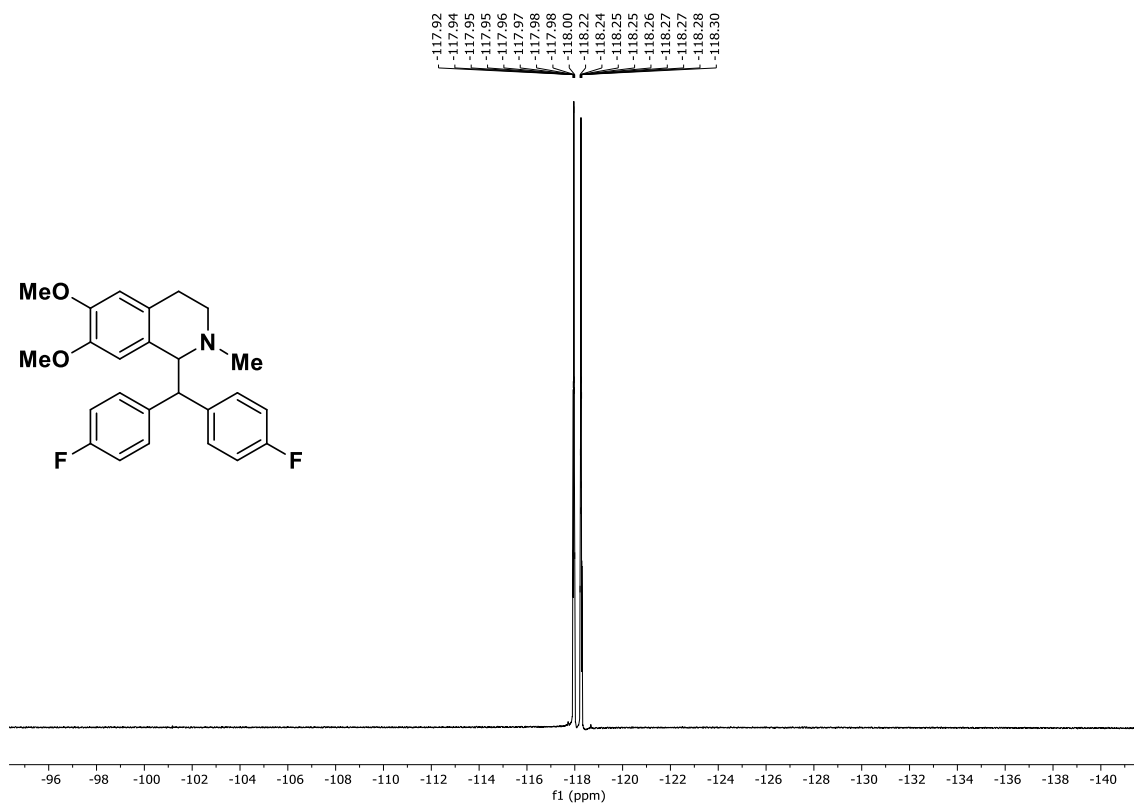
$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (±)-1-Benzhydryl-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**186b**.



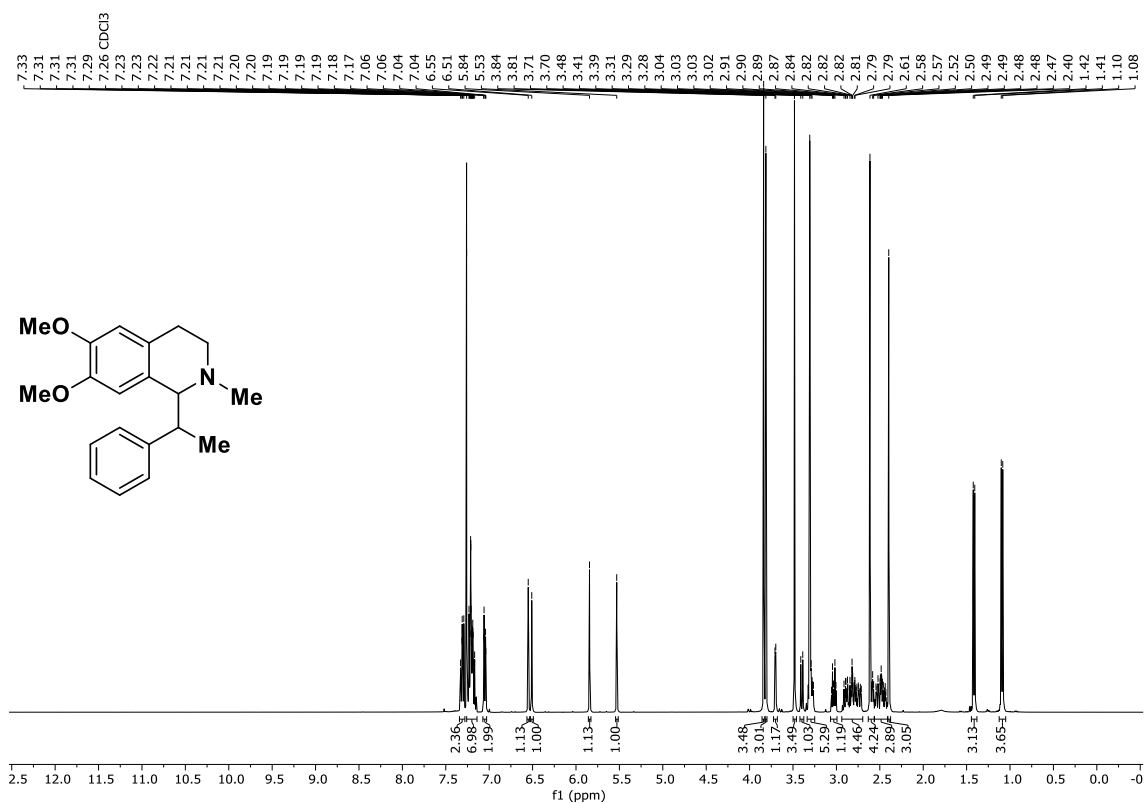
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-1-(Bis(4-fluorophenyl)methyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**186c**.



<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-1-(Bis(4-fluorophenyl)methyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**186c**.

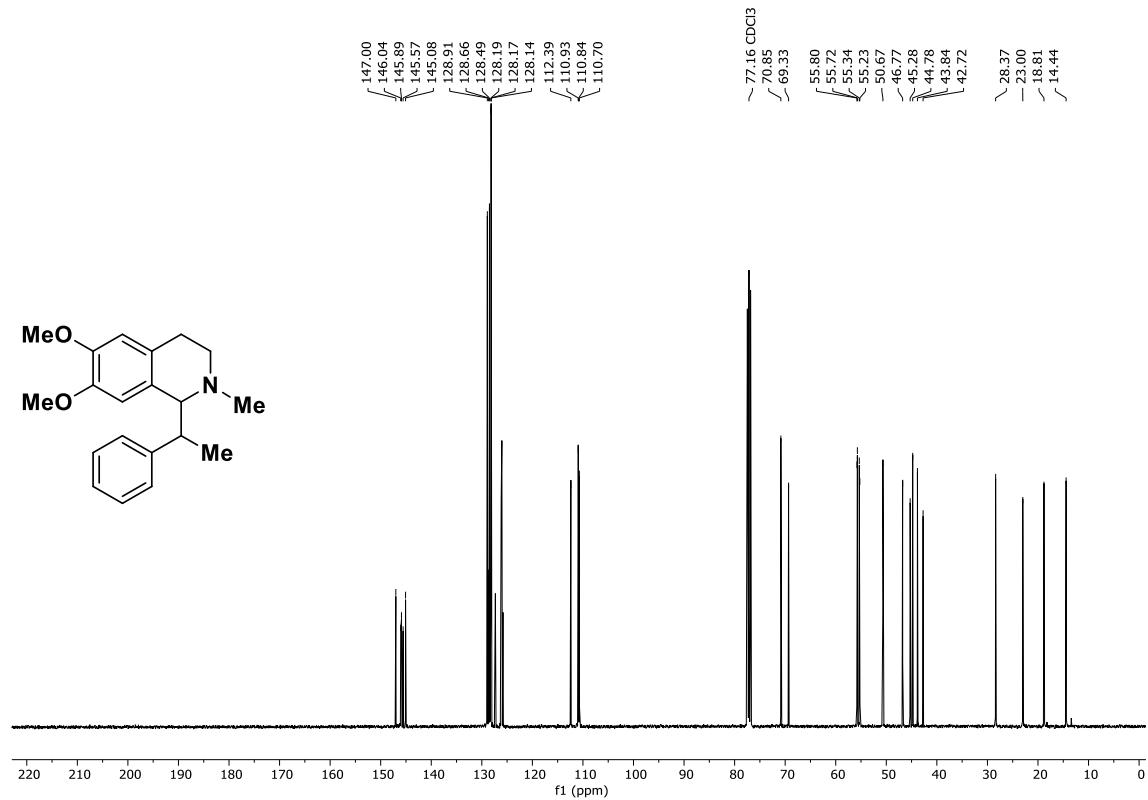


<sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-1-(Bis(4-fluorophenyl)methyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**186c**.

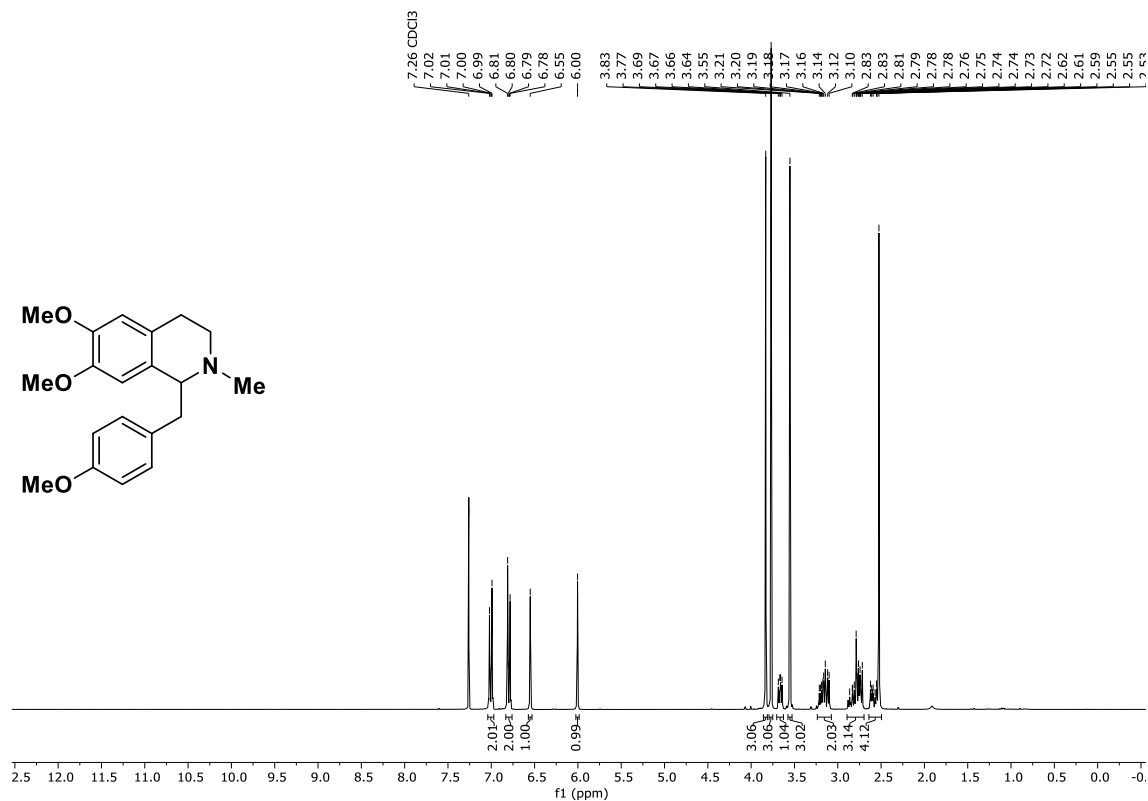


<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-(1-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**186d** (zwei Diastereomere).

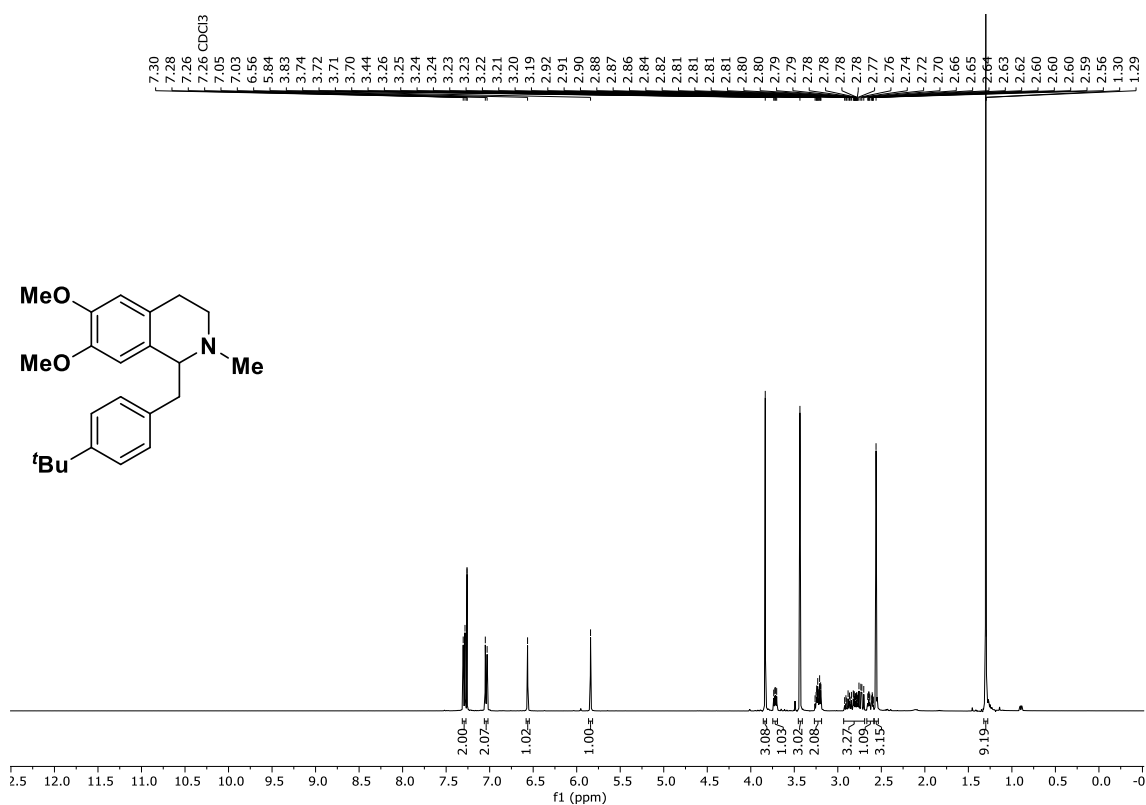
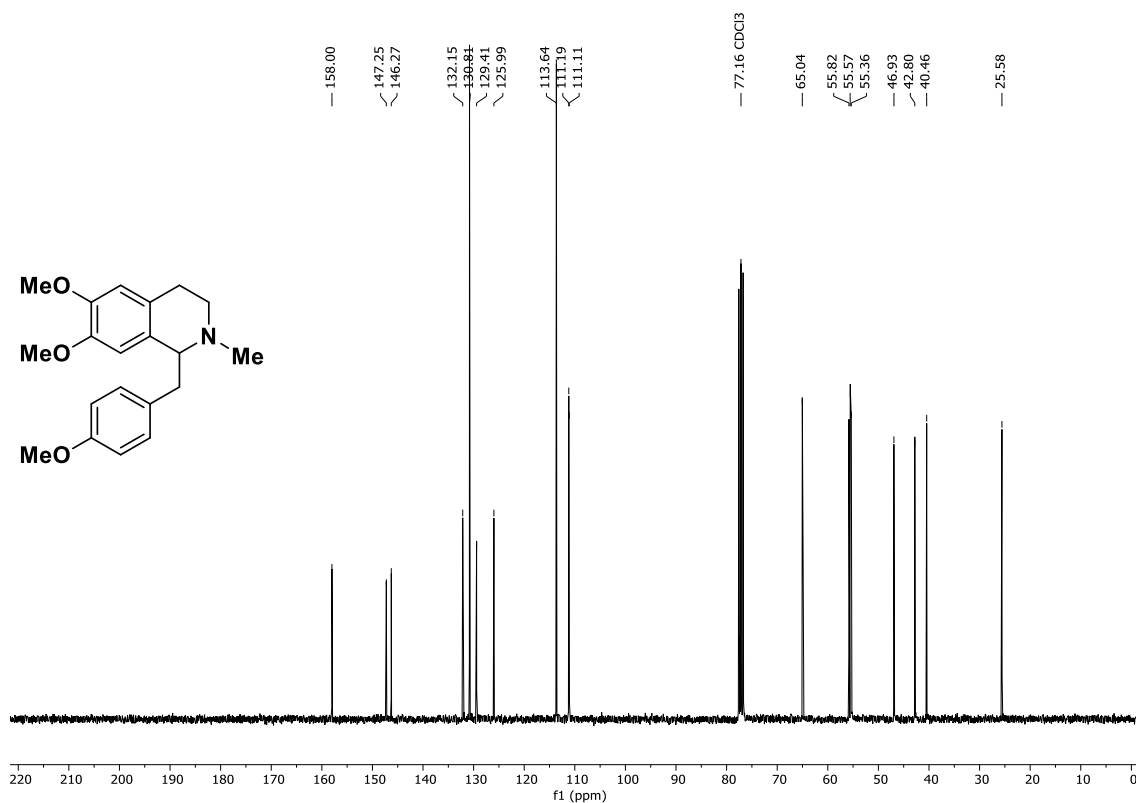


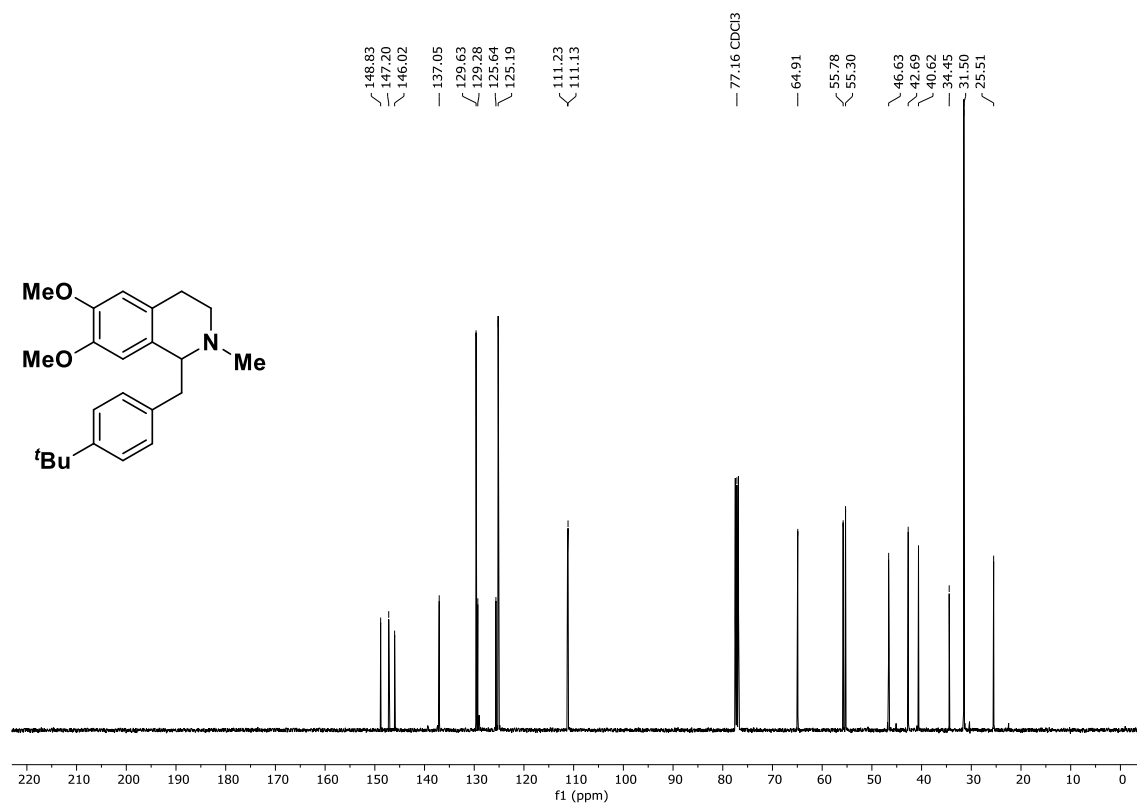


$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): ( $\pm$ )-6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-(1-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, ( $\pm$ )-**186d** (zwei Diastereomere).

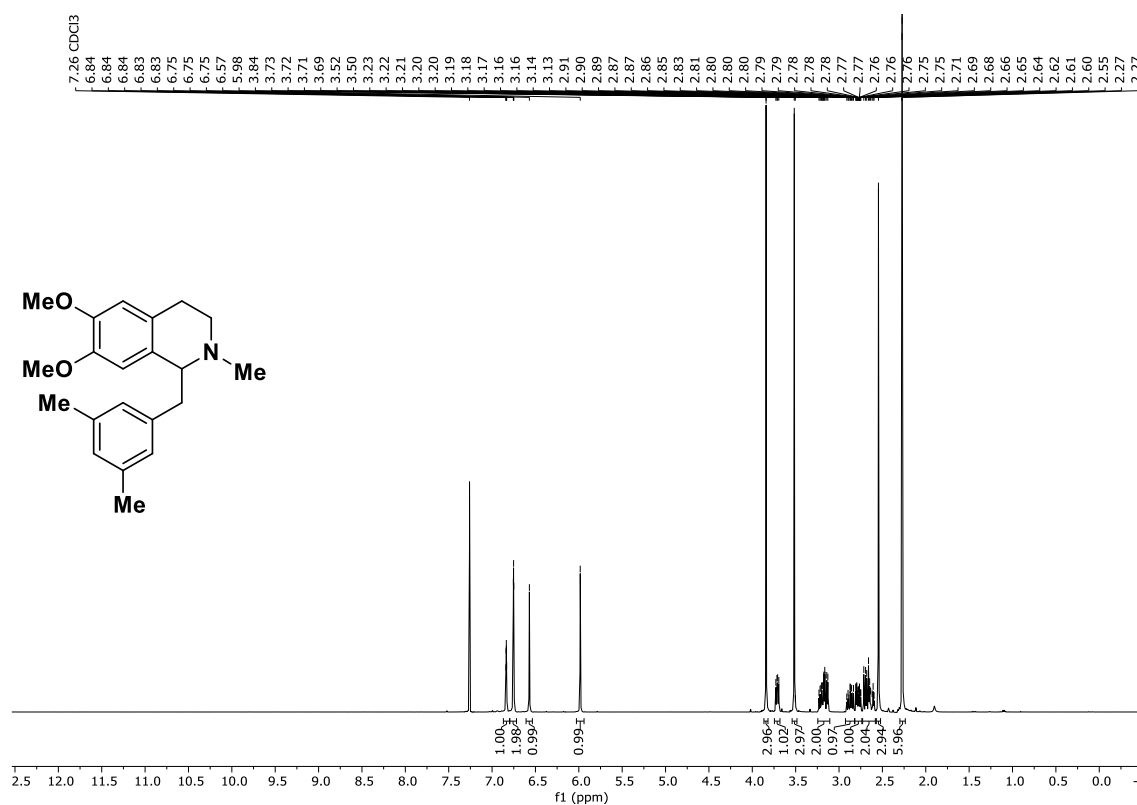


$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): ( $\pm$ )-6,7-Dimethoxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, ( $\pm$ )-**186e**.

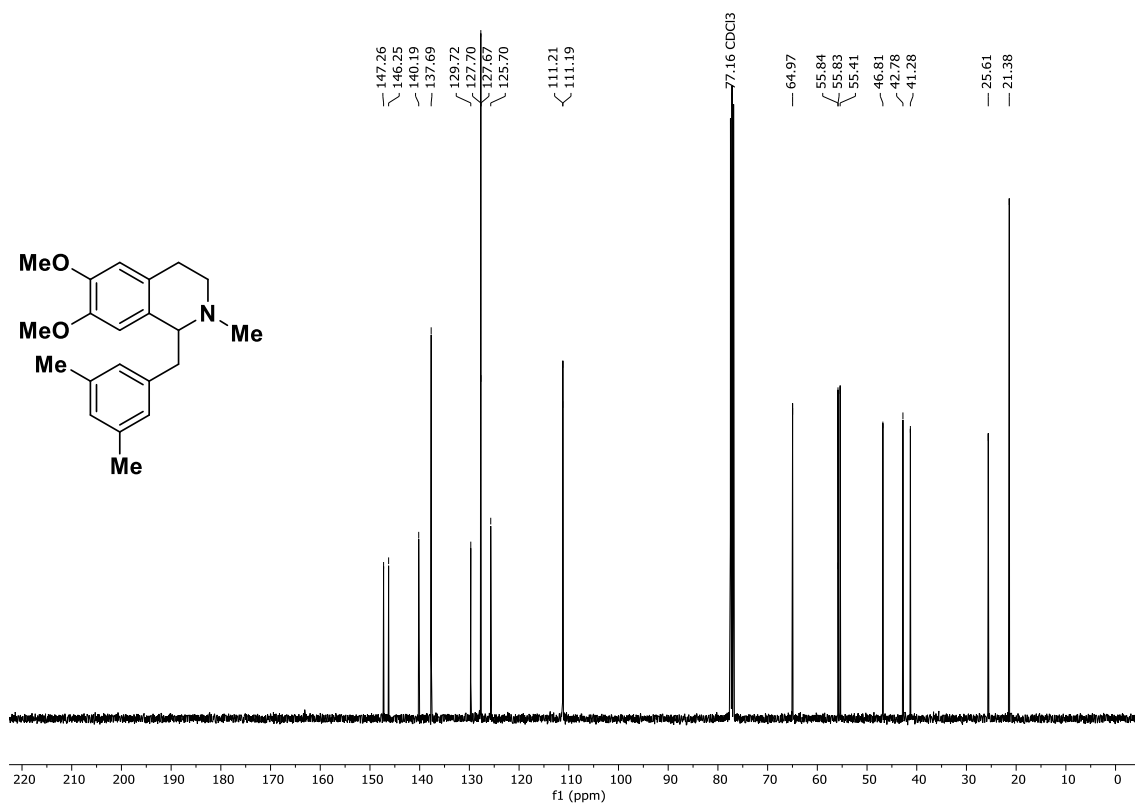




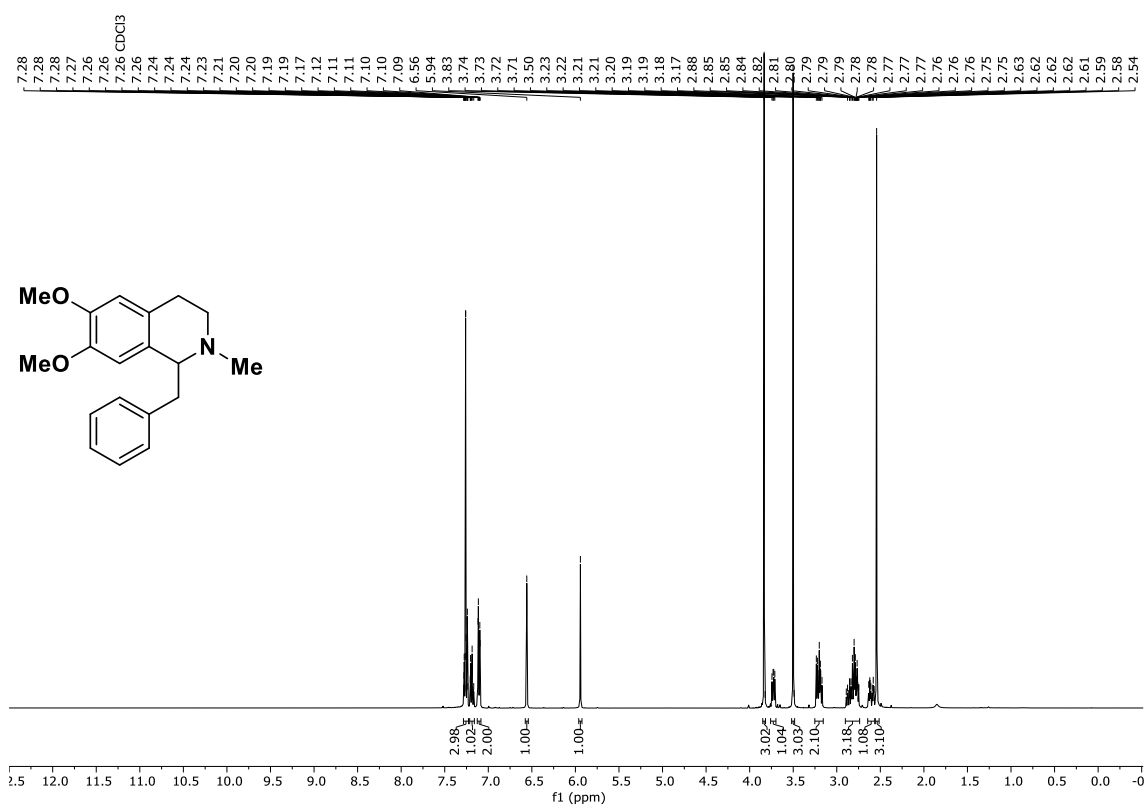
$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): ( $\pm$ )-1-(4-(*tert*-Butyl)benzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, ( $\pm$ )-**186f**.



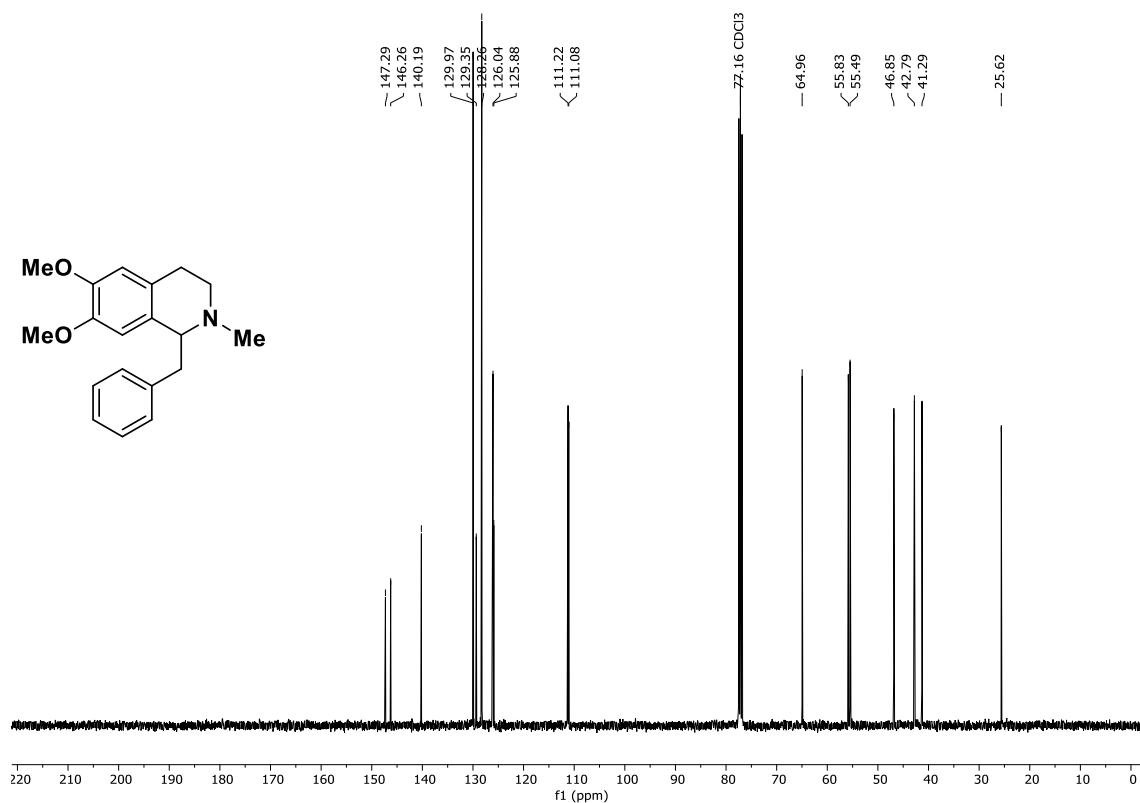
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): ( $\pm$ )-1-(3,5-Dimethylbenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, ( $\pm$ )-**186g**.



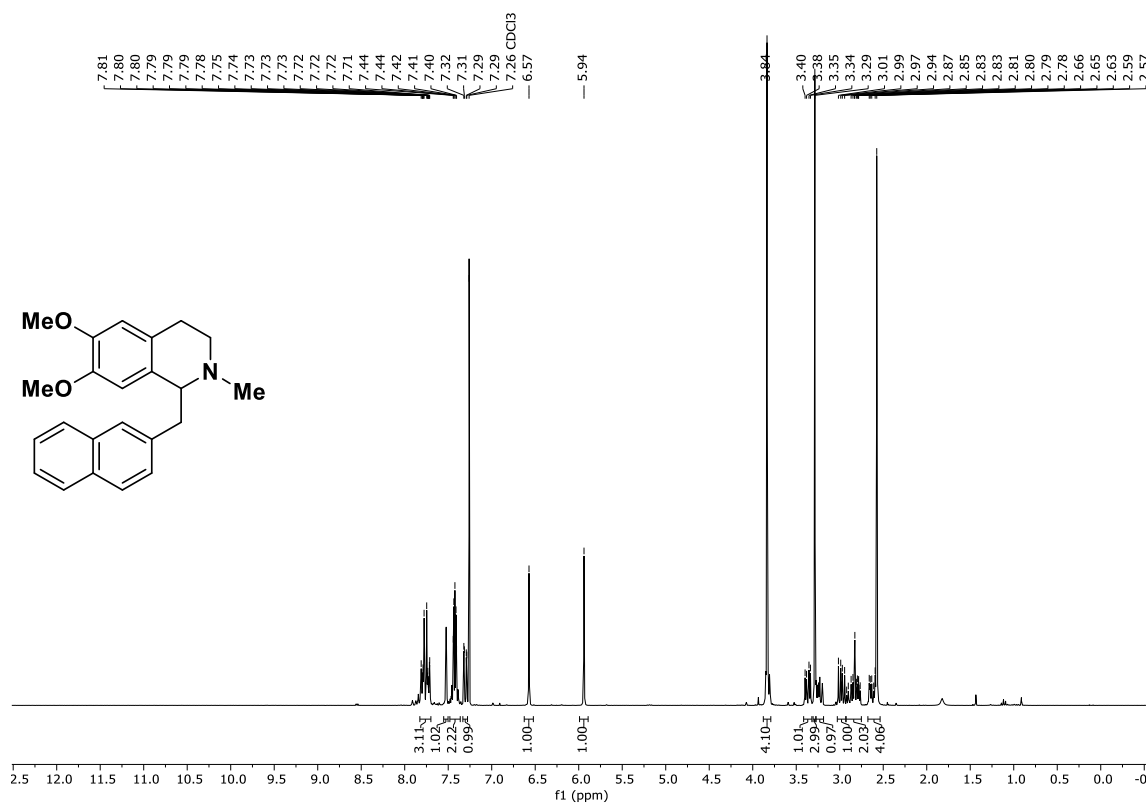
<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-1-(3,5-Dimethylbenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**186g**.



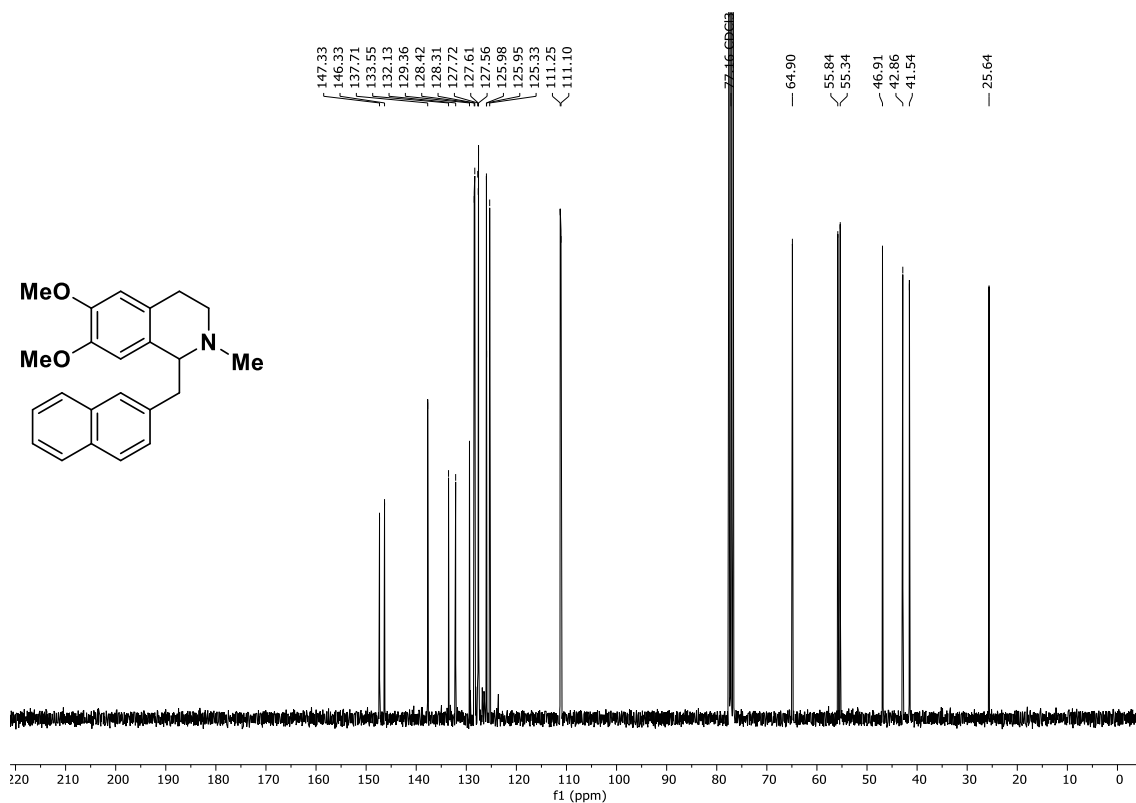
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-1-Benzyl-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**186h**.



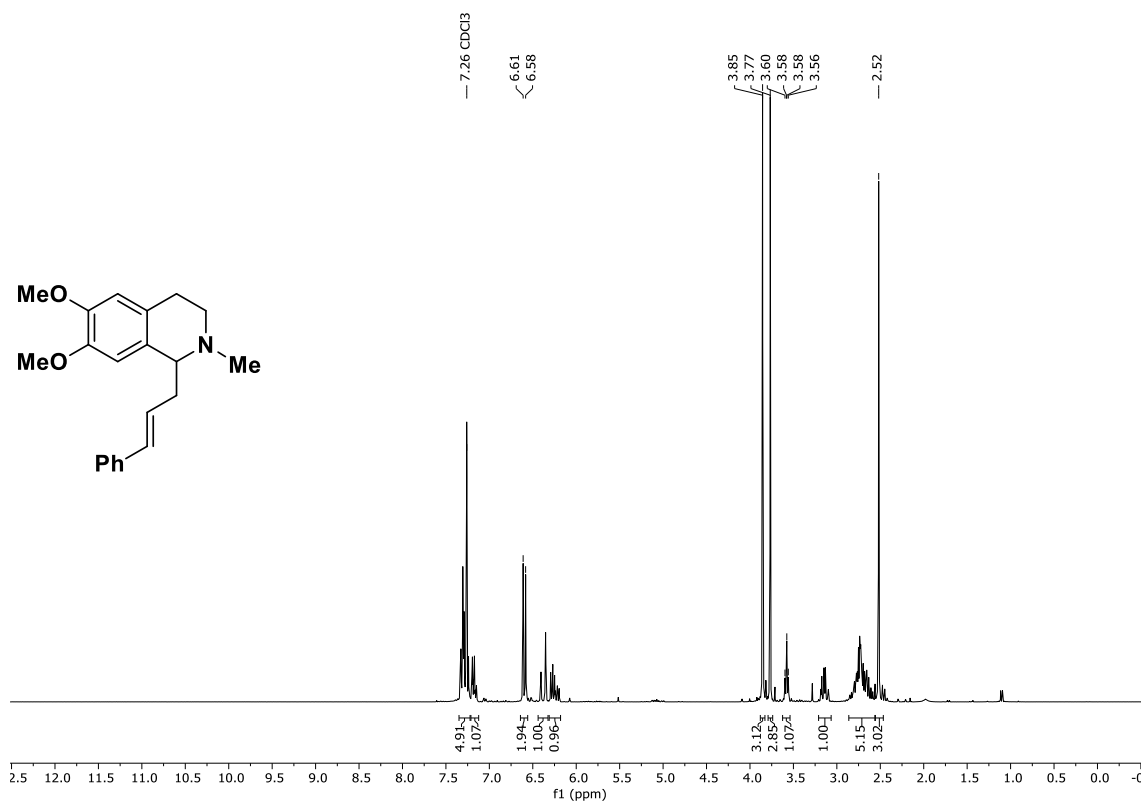
$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): ( $\pm$ )-1-Benzyl-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, ( $\pm$ )-**186h**.



$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): ( $\pm$ )-6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-(naphthalen-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, ( $\pm$ )-**186i**.

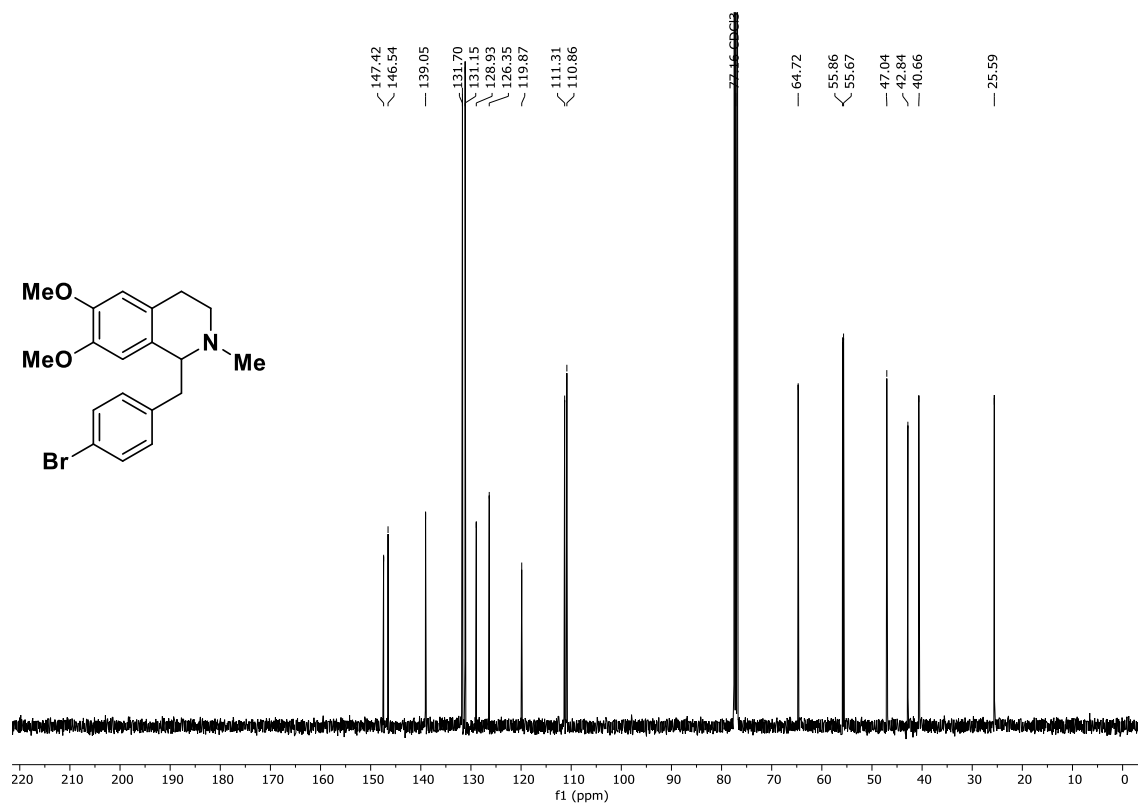


$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (±)-6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-(naphthalen-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**186i**.

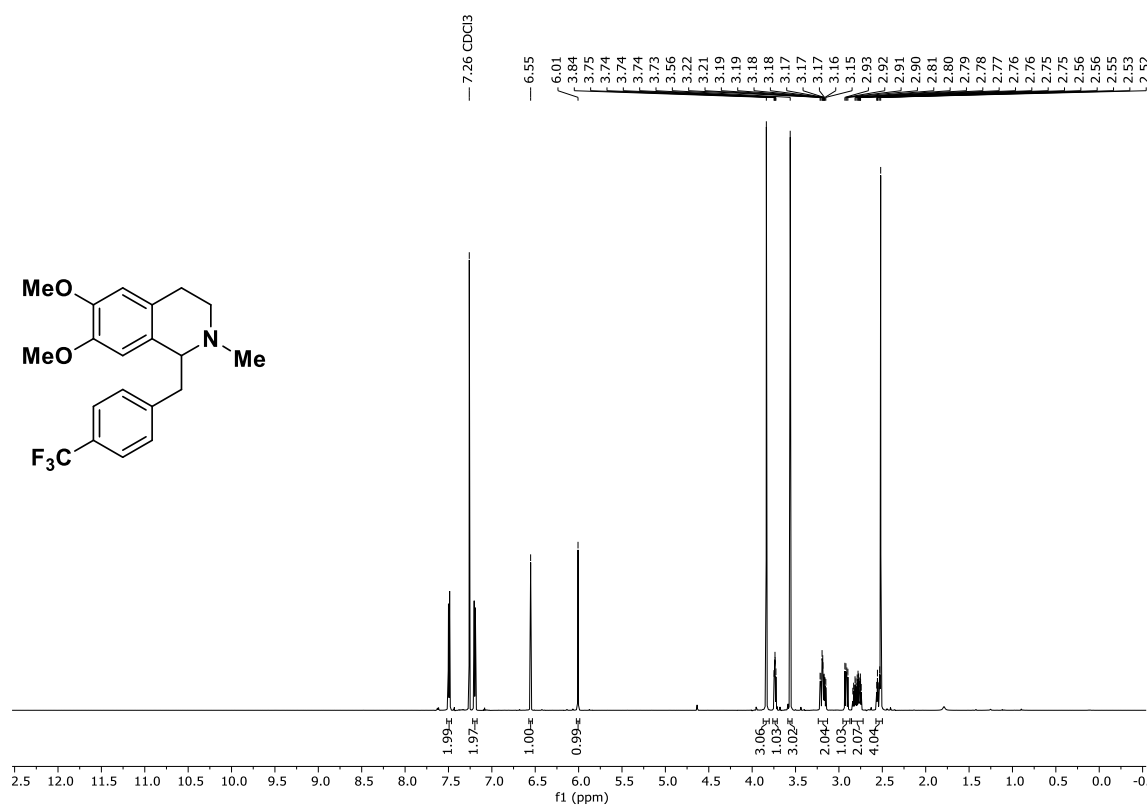


$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (±)-1-Cinnamyl-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**186j**.



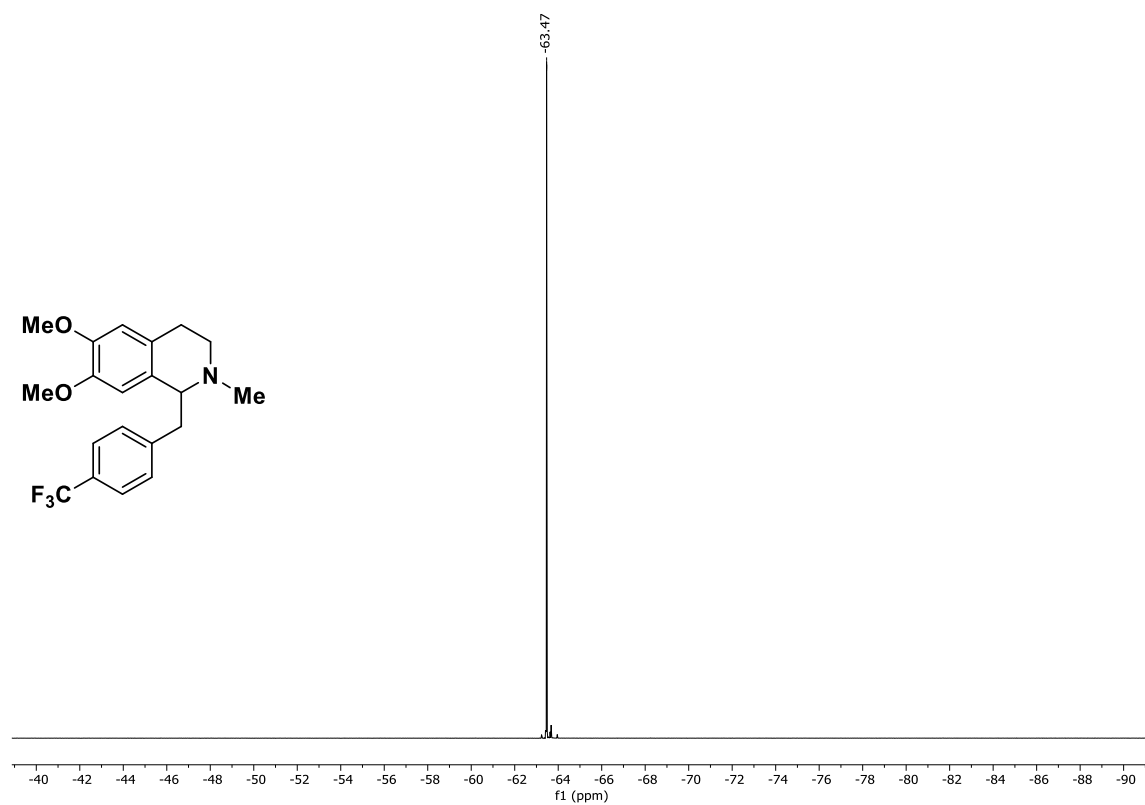
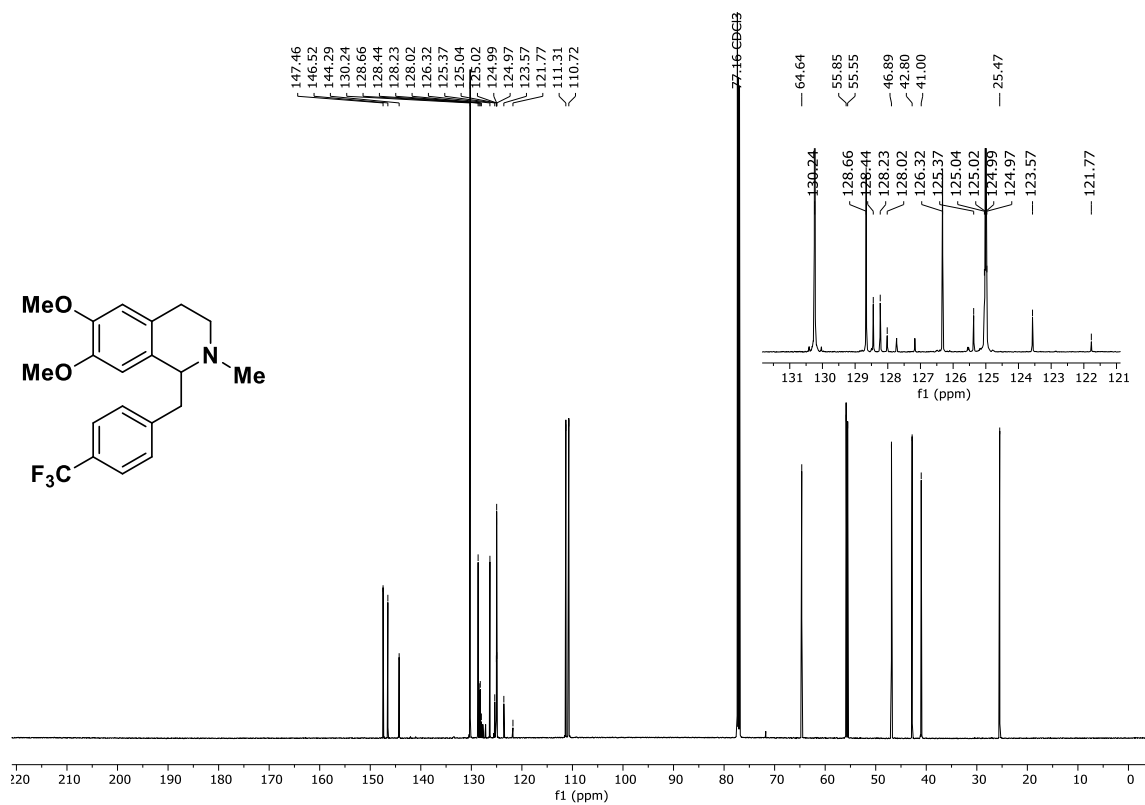


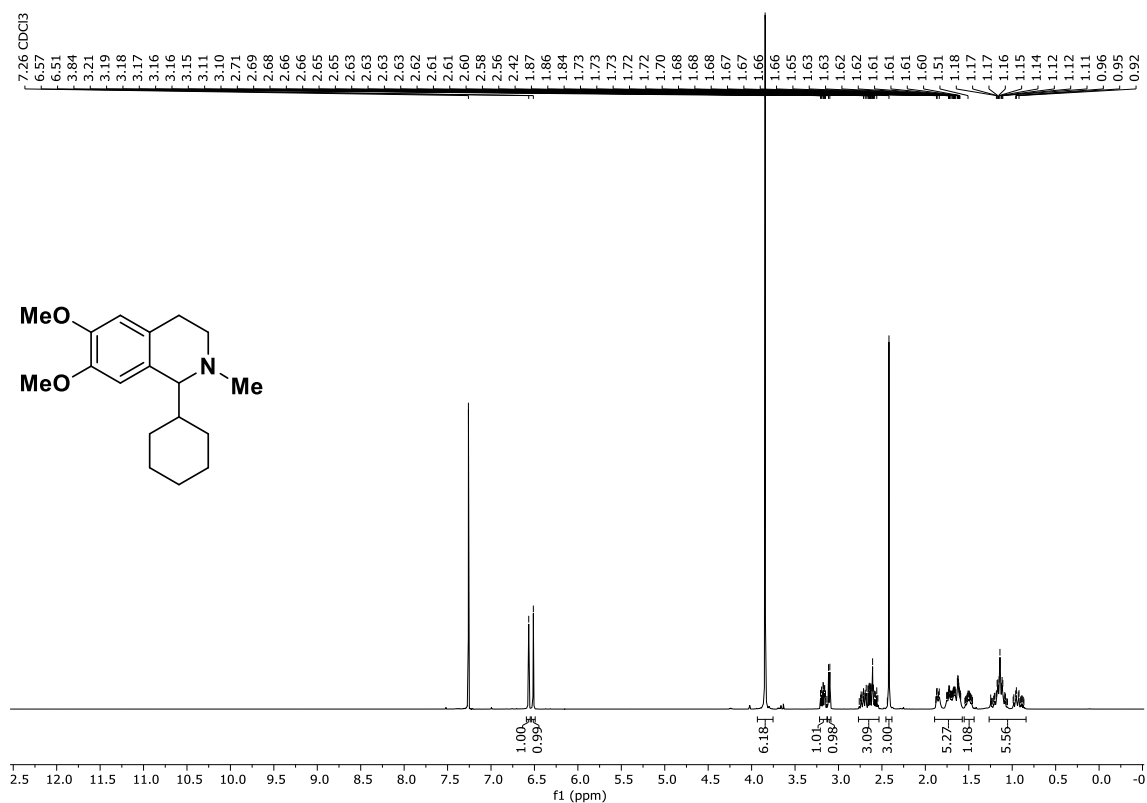
$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (±)-1-(4-Bromobenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**186k**.



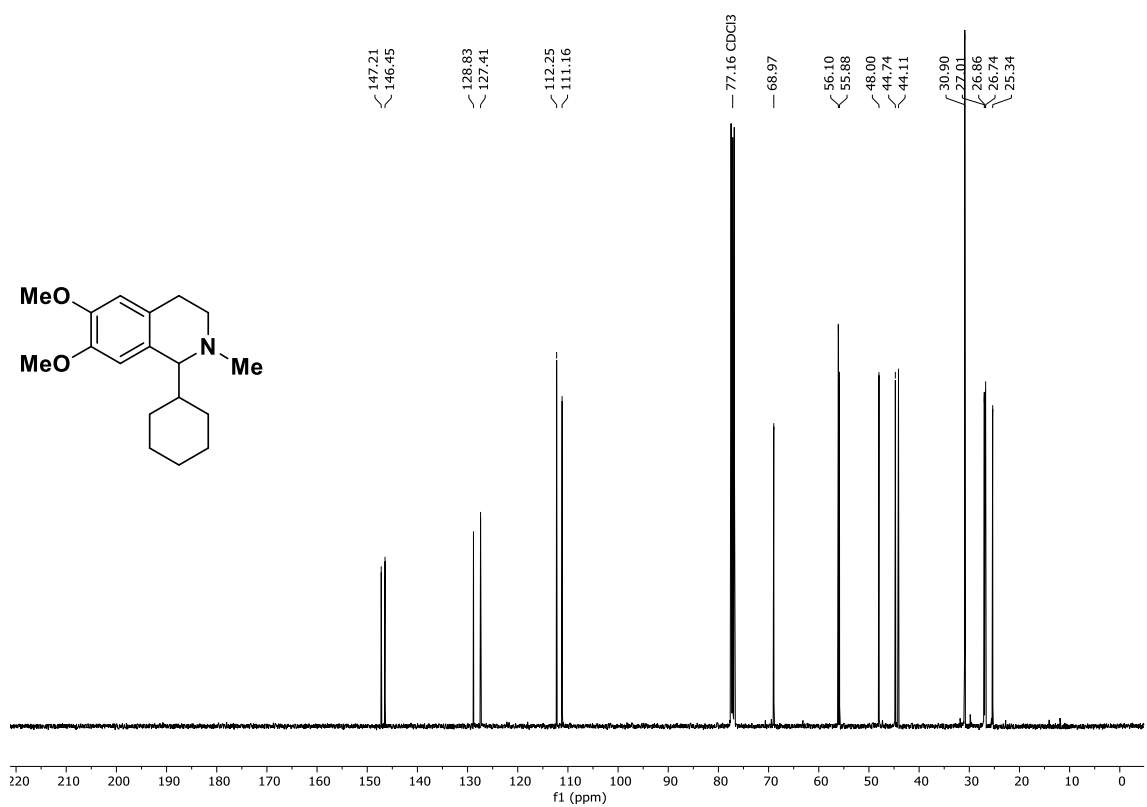
$^1\text{H}$ -NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (±)-6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**186l**.



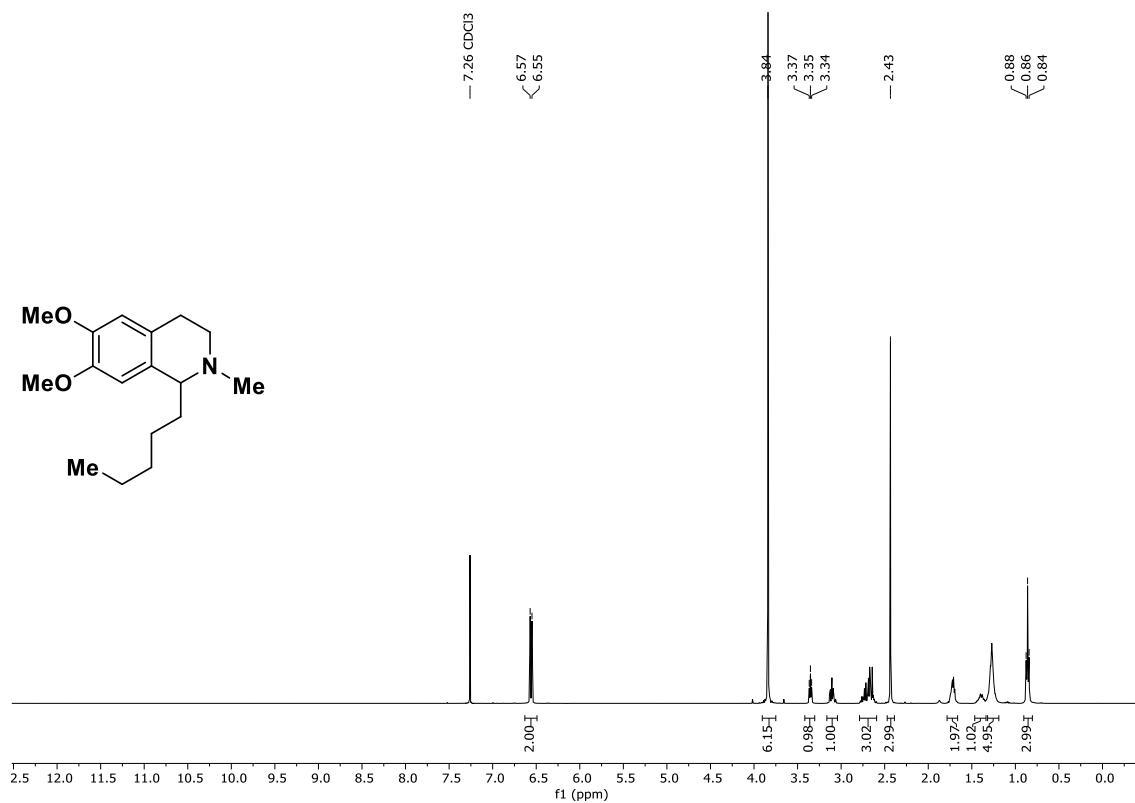




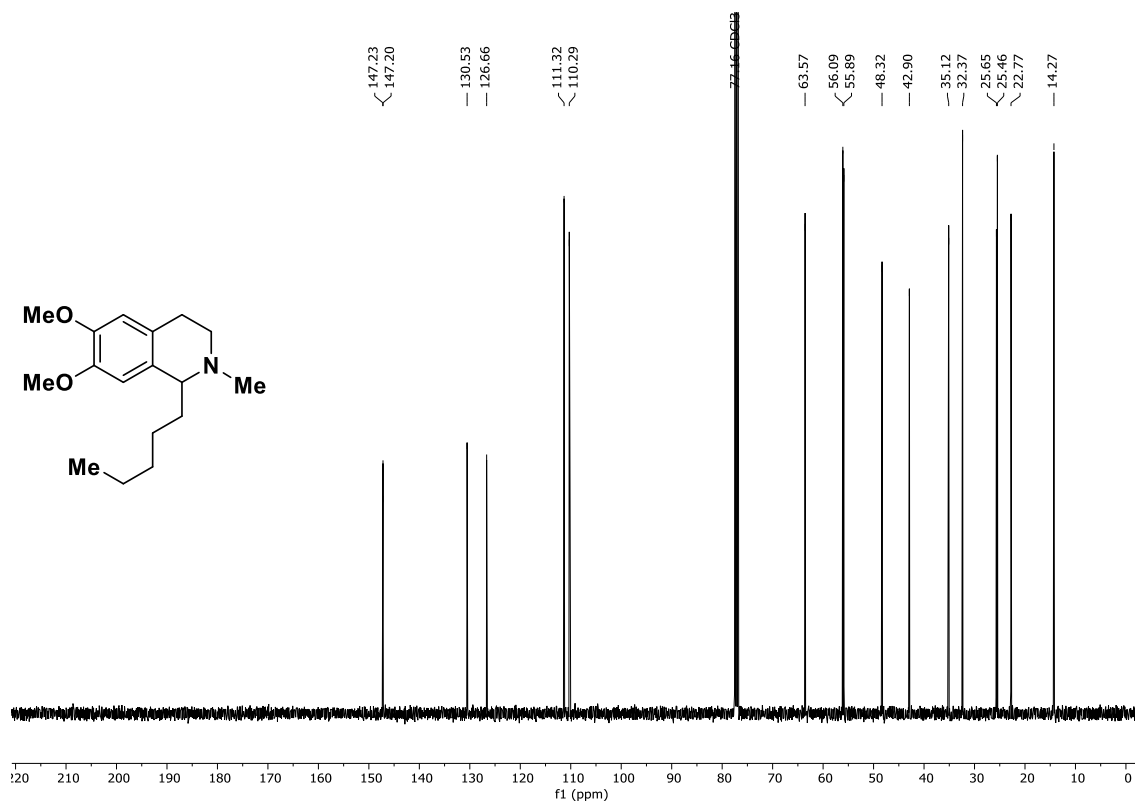
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-1-Cyclohexyl-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**186m**.



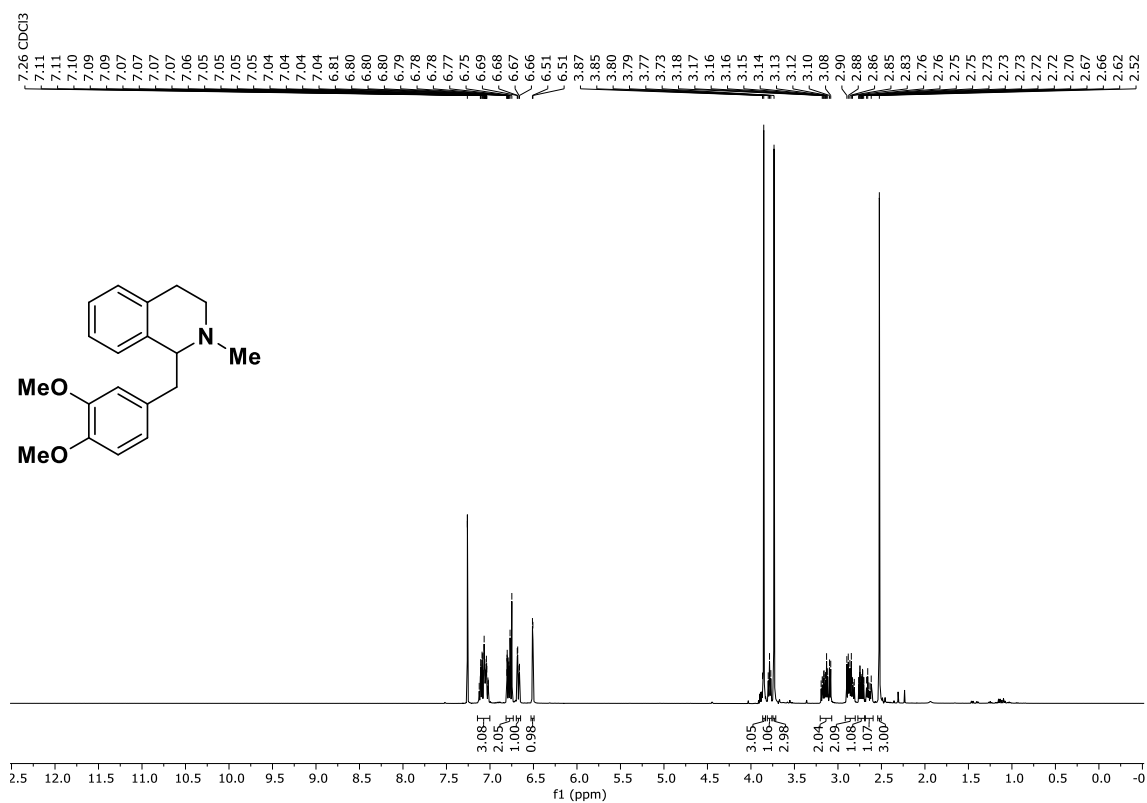
<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-1-Cyclohexyl-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**186m**.



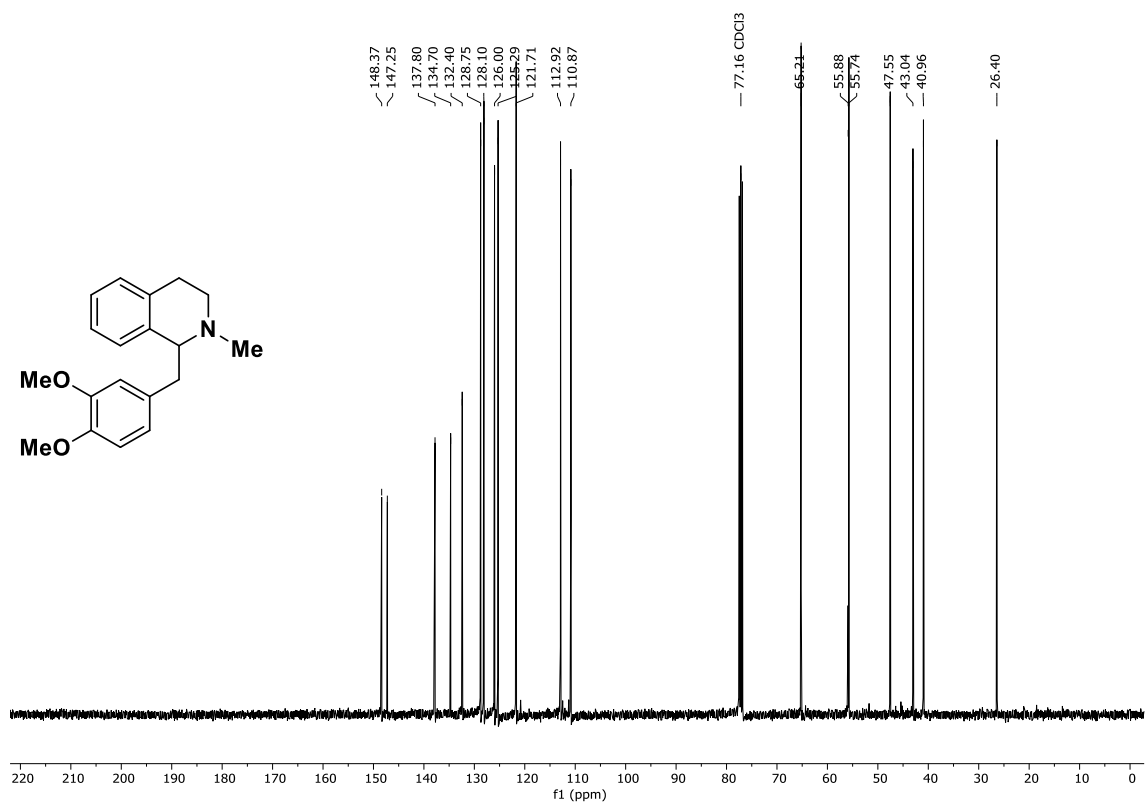
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): ( $\pm$ )-6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-pentyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, ( $\pm$ )-**186n**.



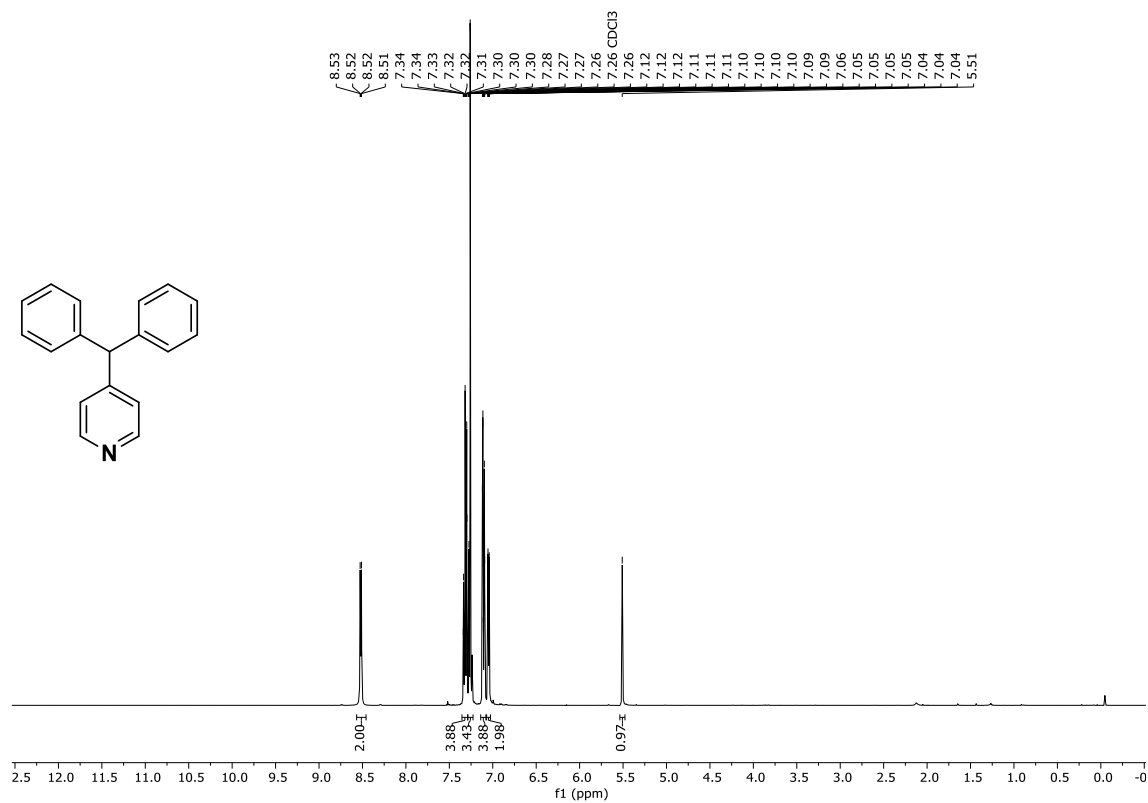
$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): ( $\pm$ )-6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-pentyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, ( $\pm$ )-**186n**.



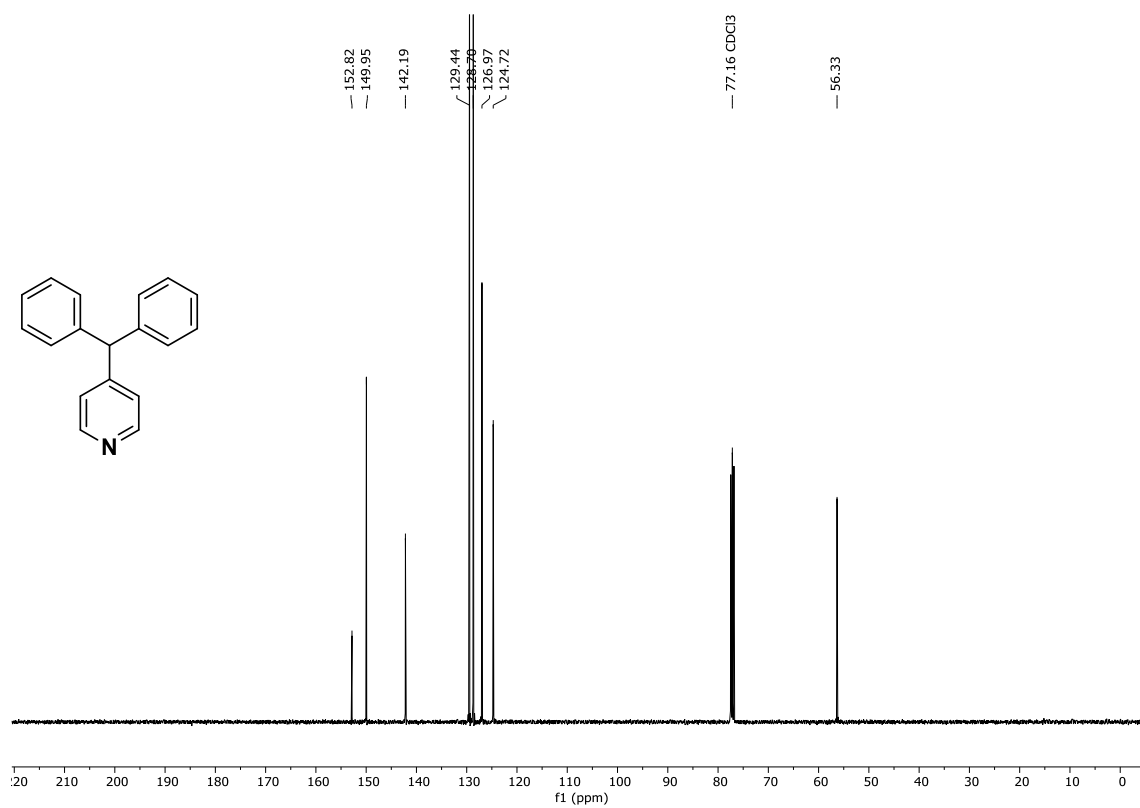
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** (±)-1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**186o**.



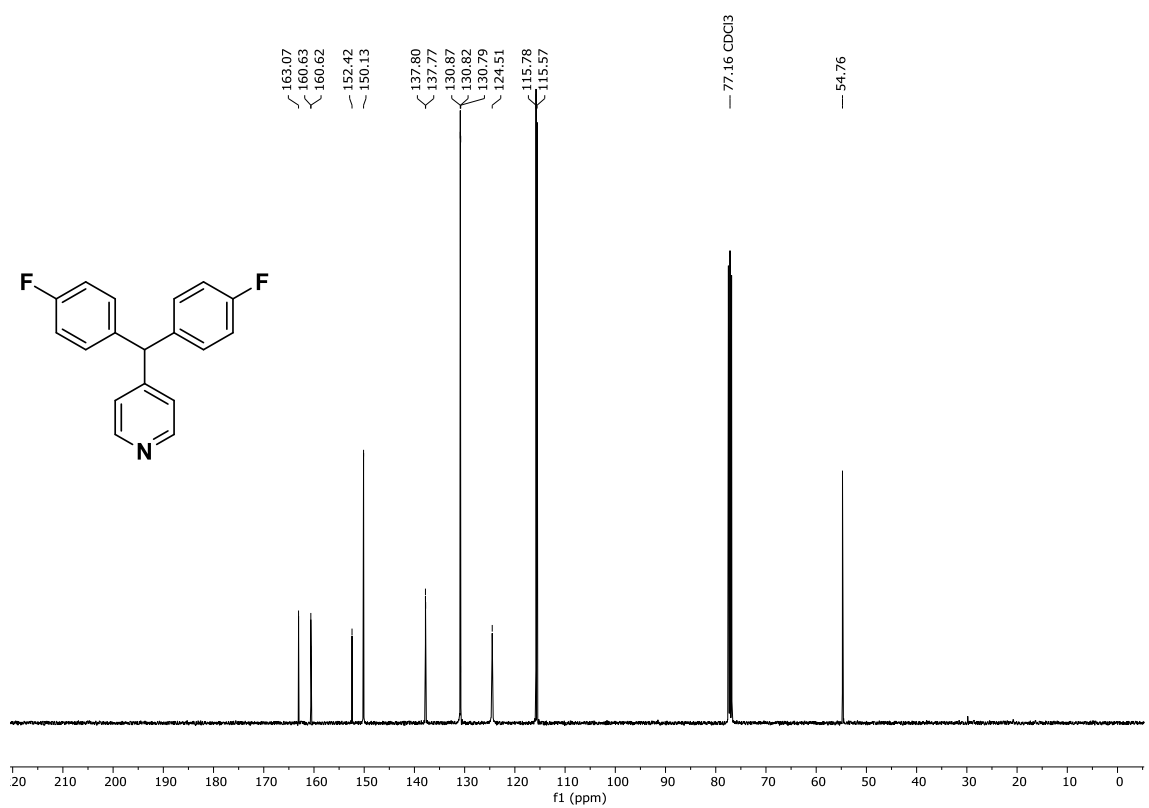
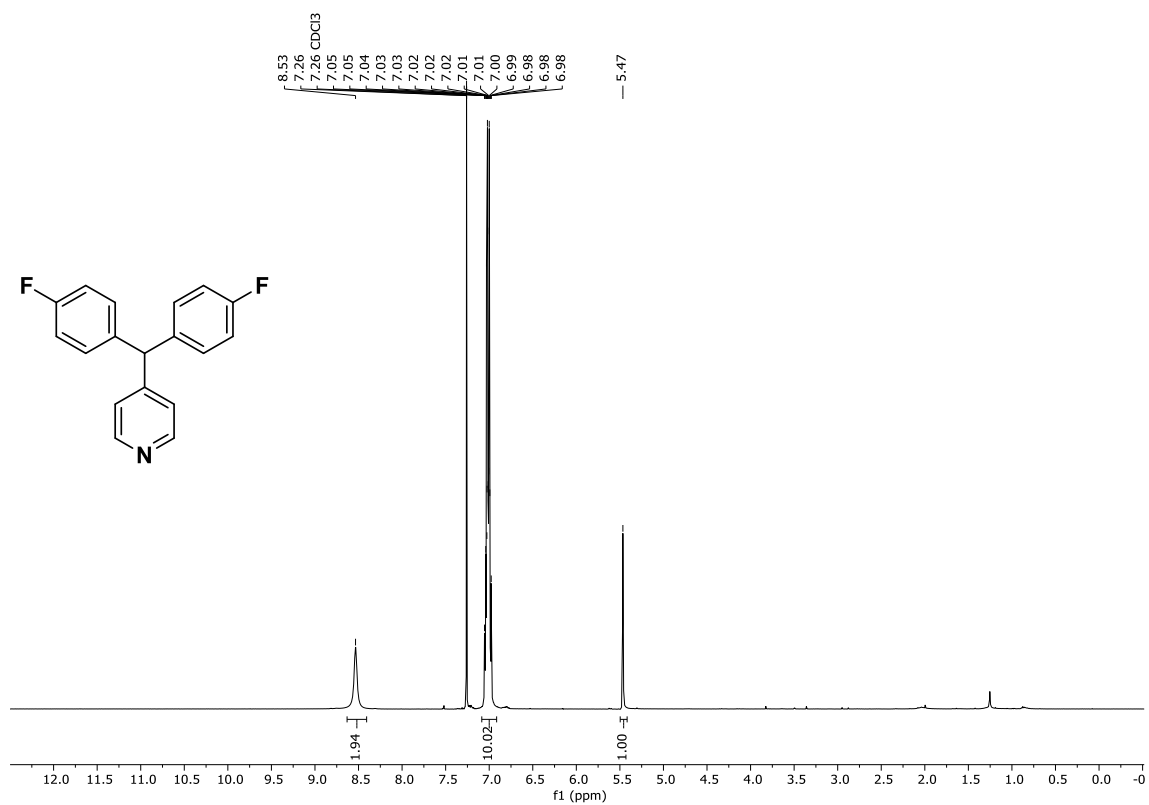
**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** (±)-1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (±)-**186o**.

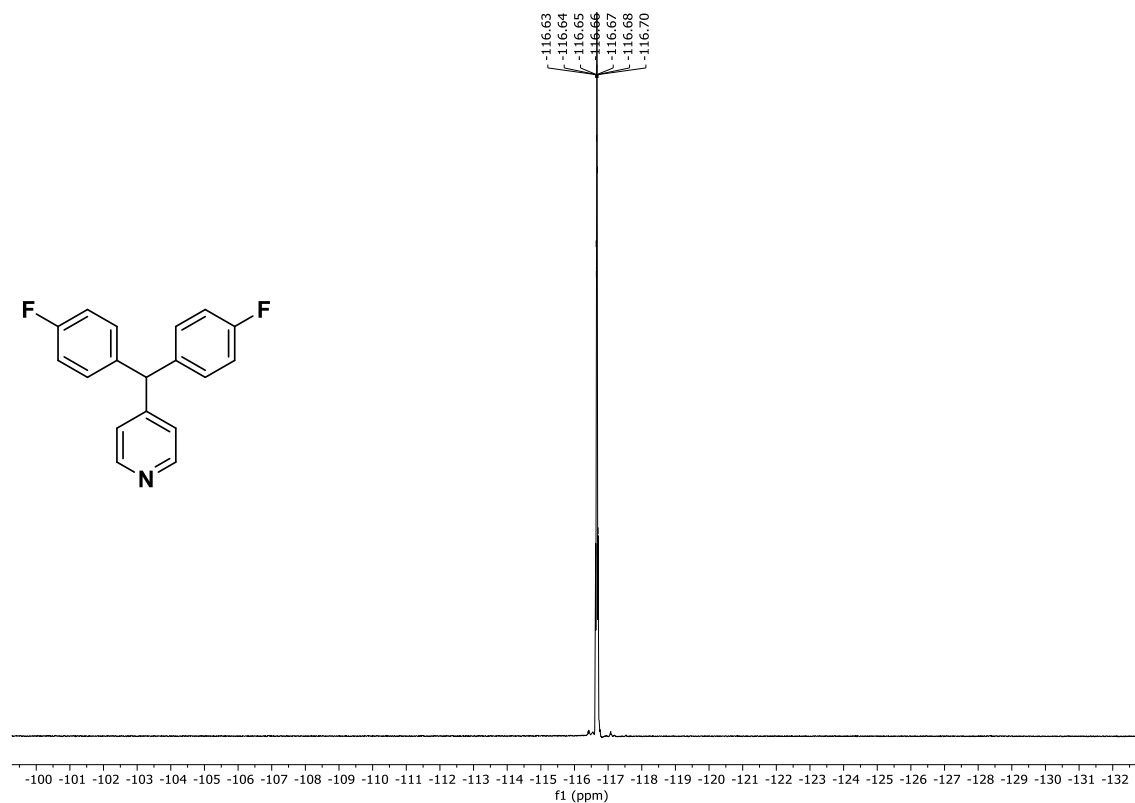


<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4-Benzhydrylpyridin, **190b**.

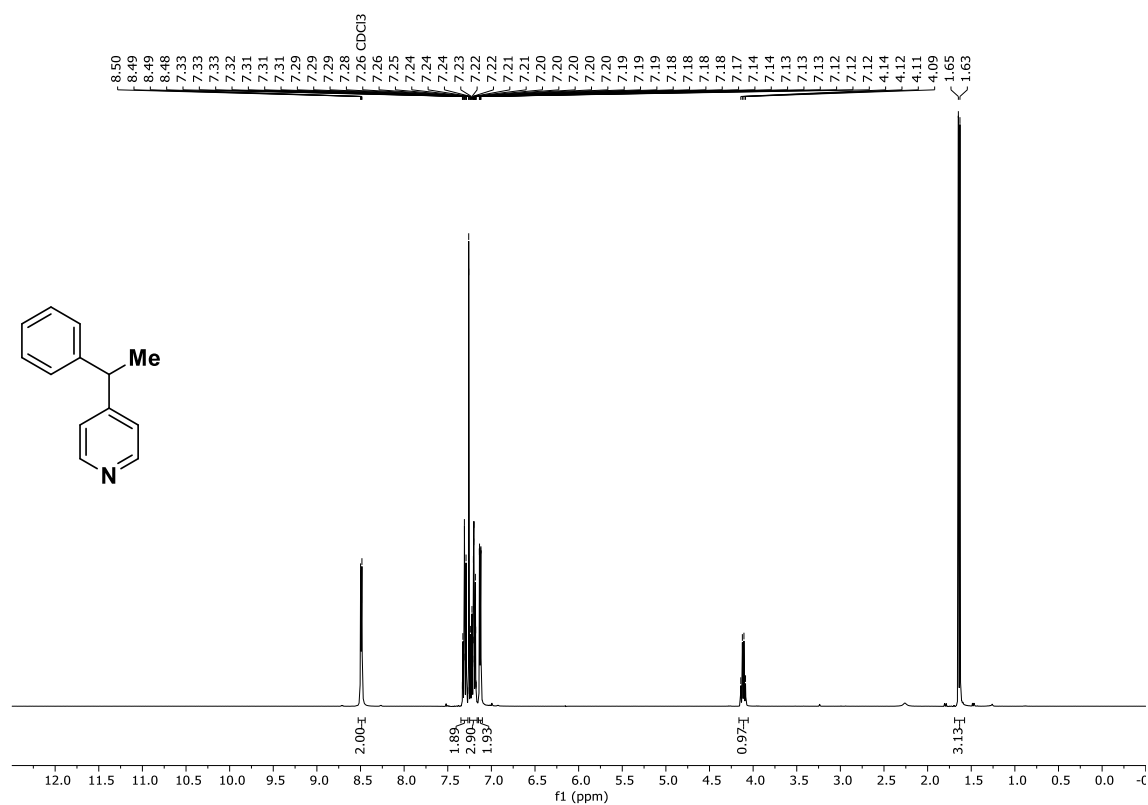


<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4-Benzhydrylpyridin, **190b**.

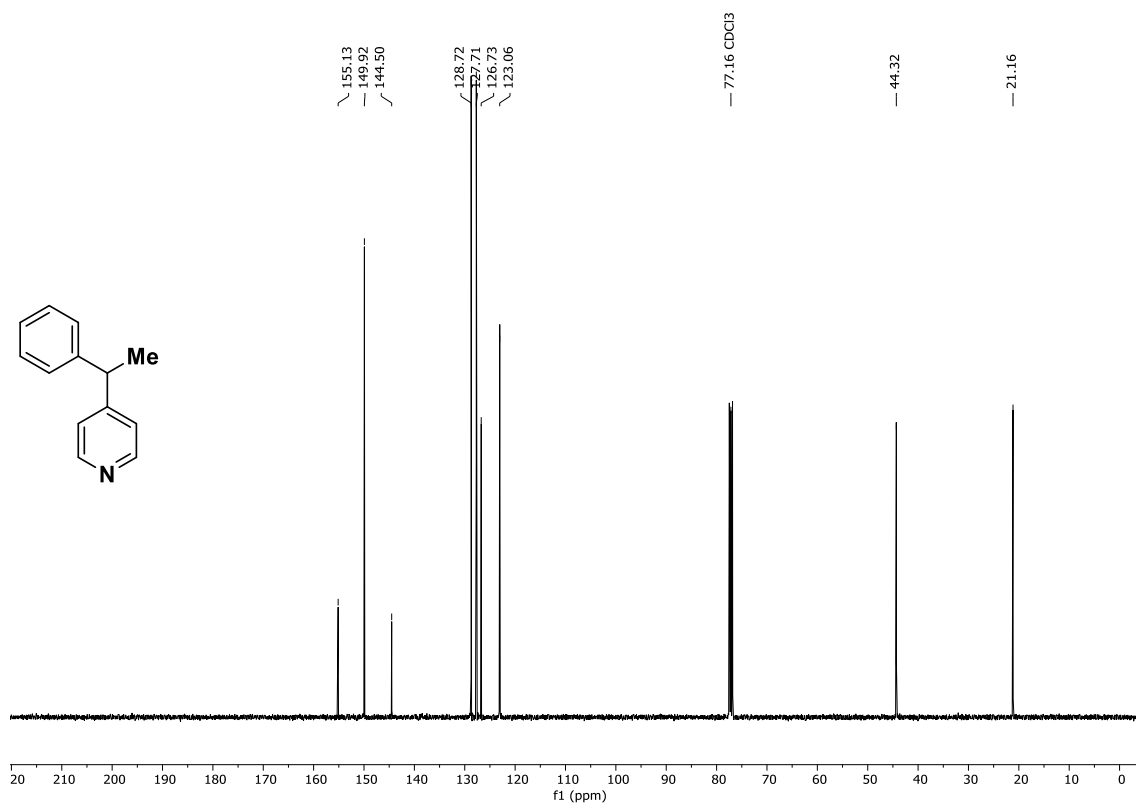




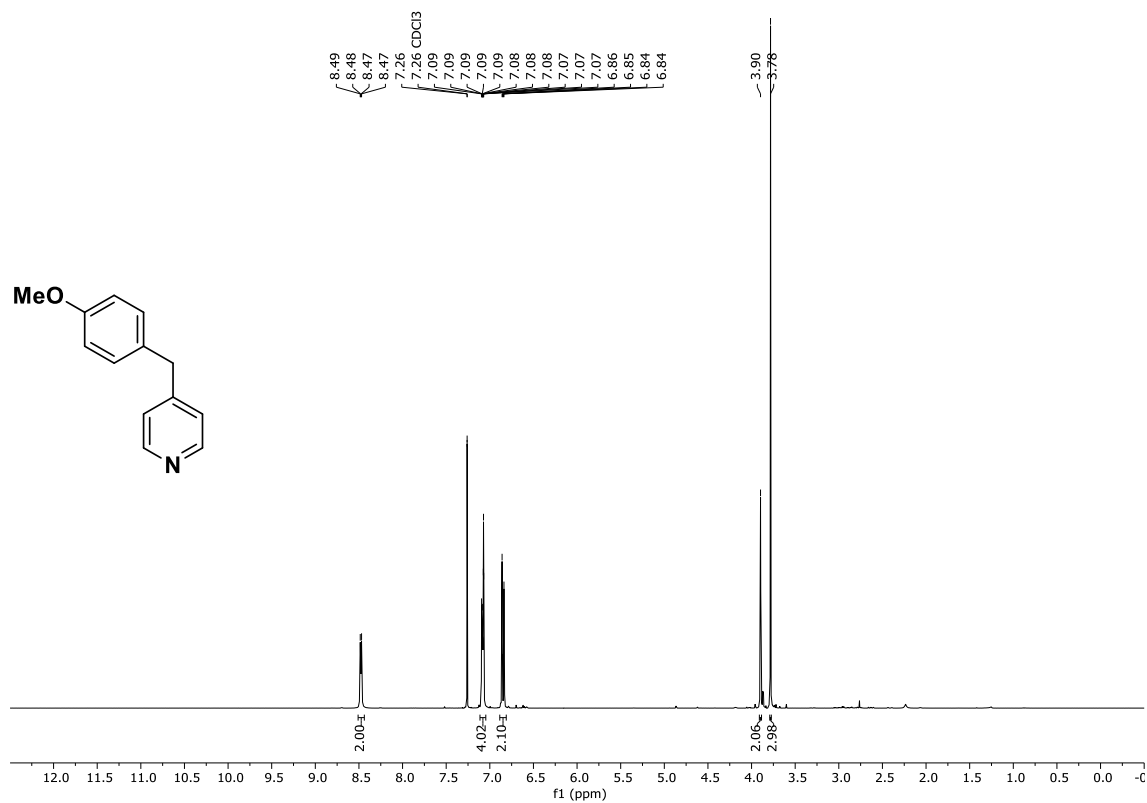
$^{19}\text{F}$ -NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4-(Bis(4-fluorophenyl)methyl)pyridin, **190c**.



$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): ( $\pm$ )-4-(1-Phenylethyl)pyridin, ( $\pm$ )-**190d**.

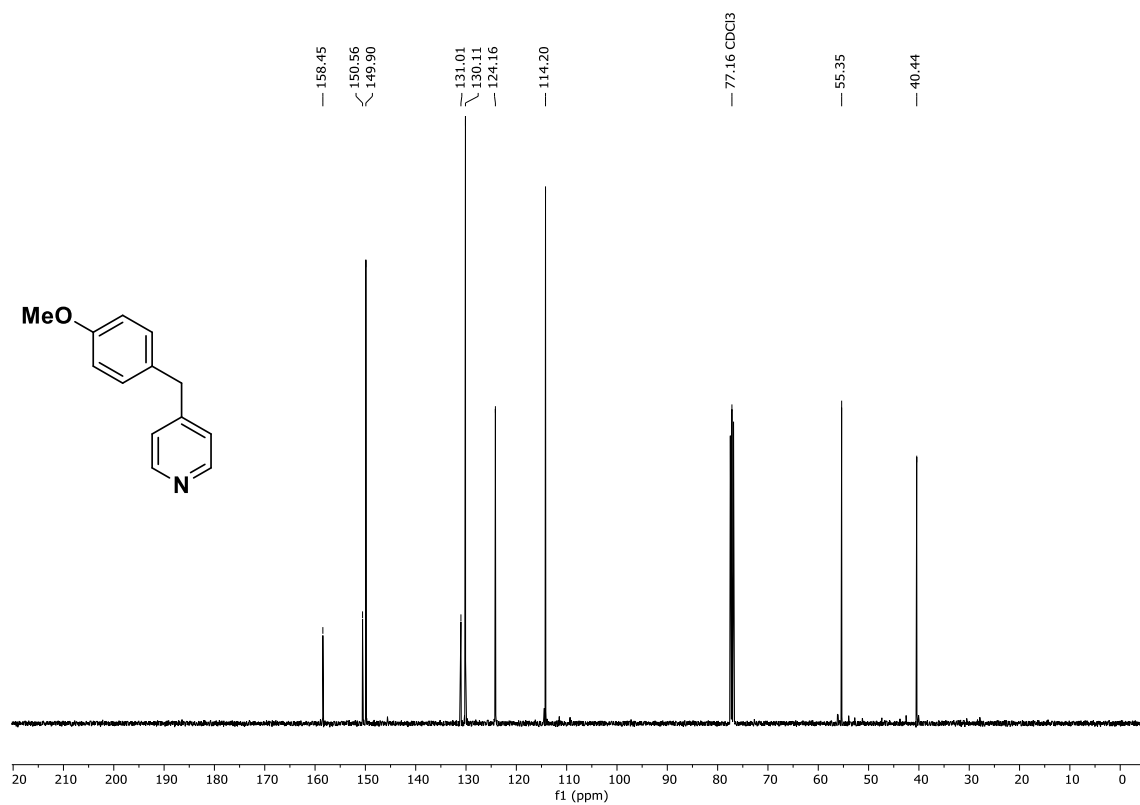


<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-4-(1-Phenylethyl)pyridin, (±)-**190d**.

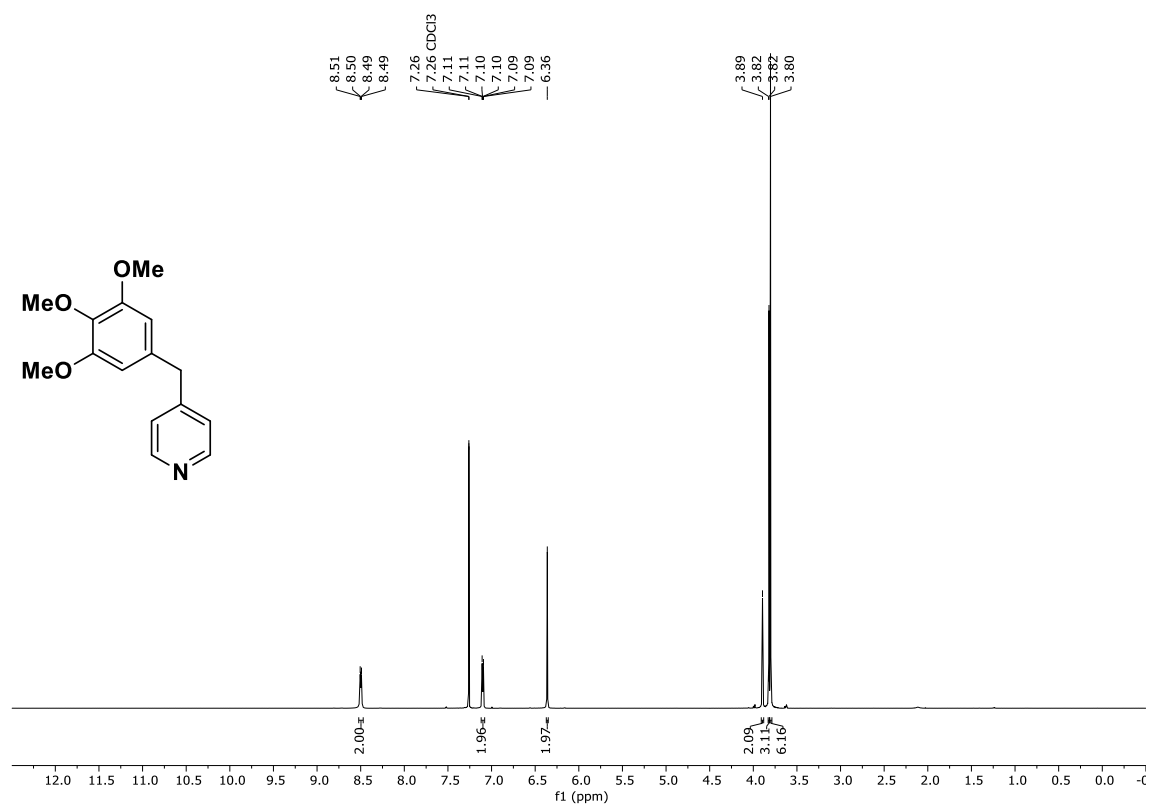


<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4-(4-Methoxybenzyl)pyridin, **190e**.

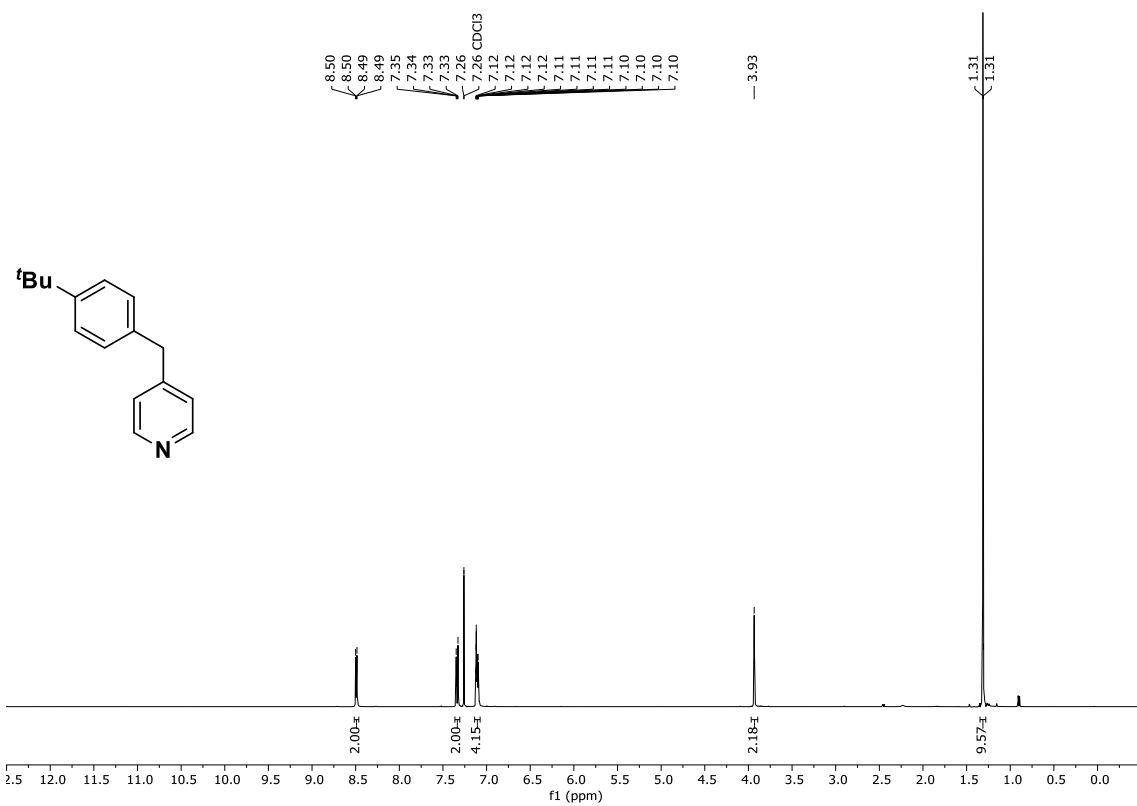
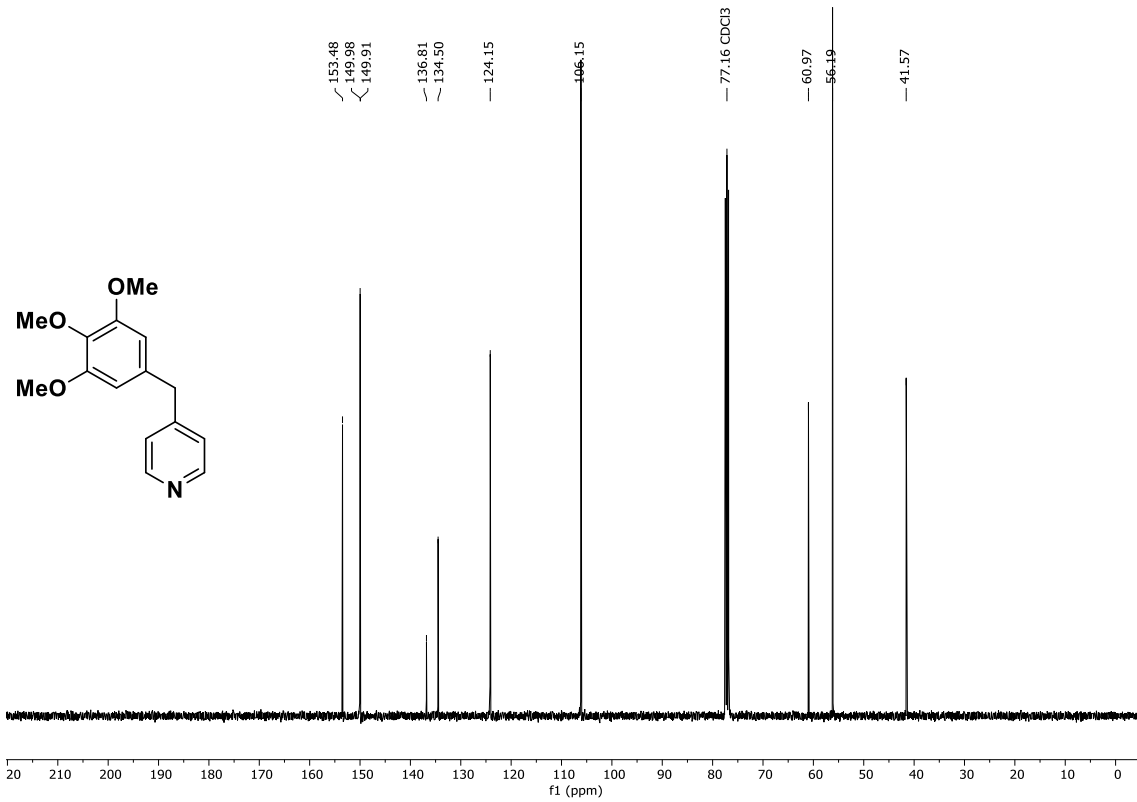


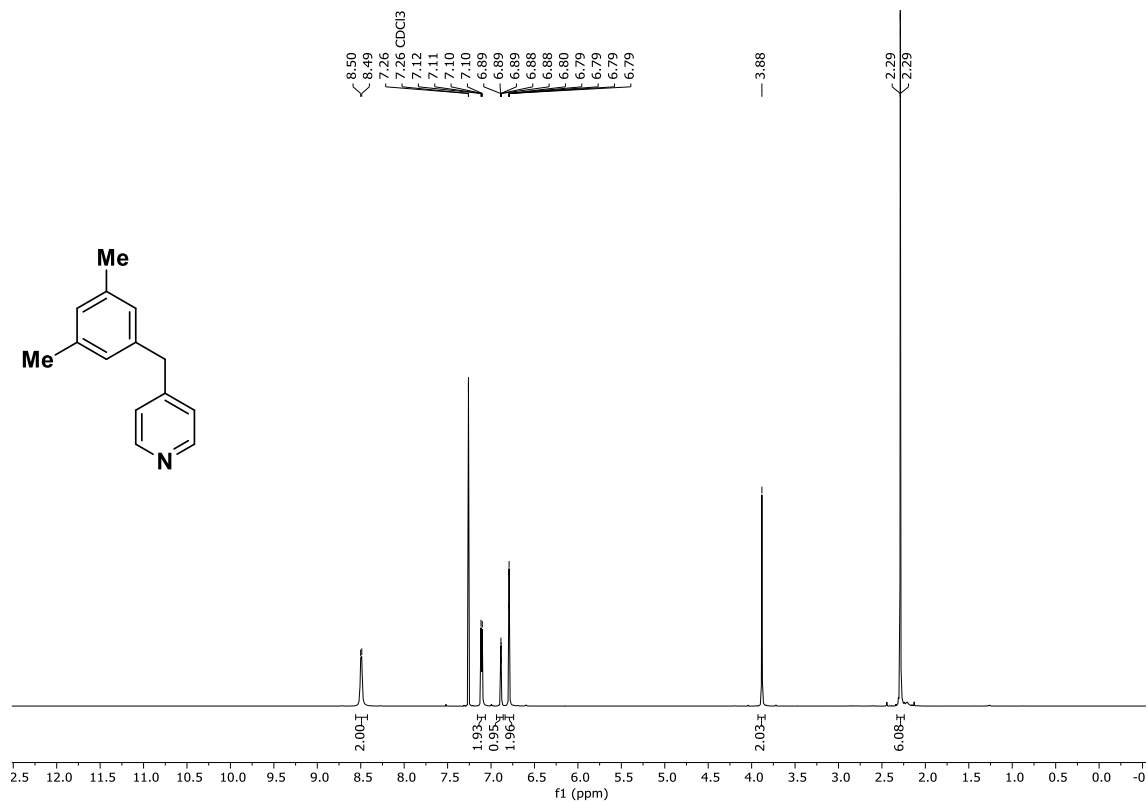
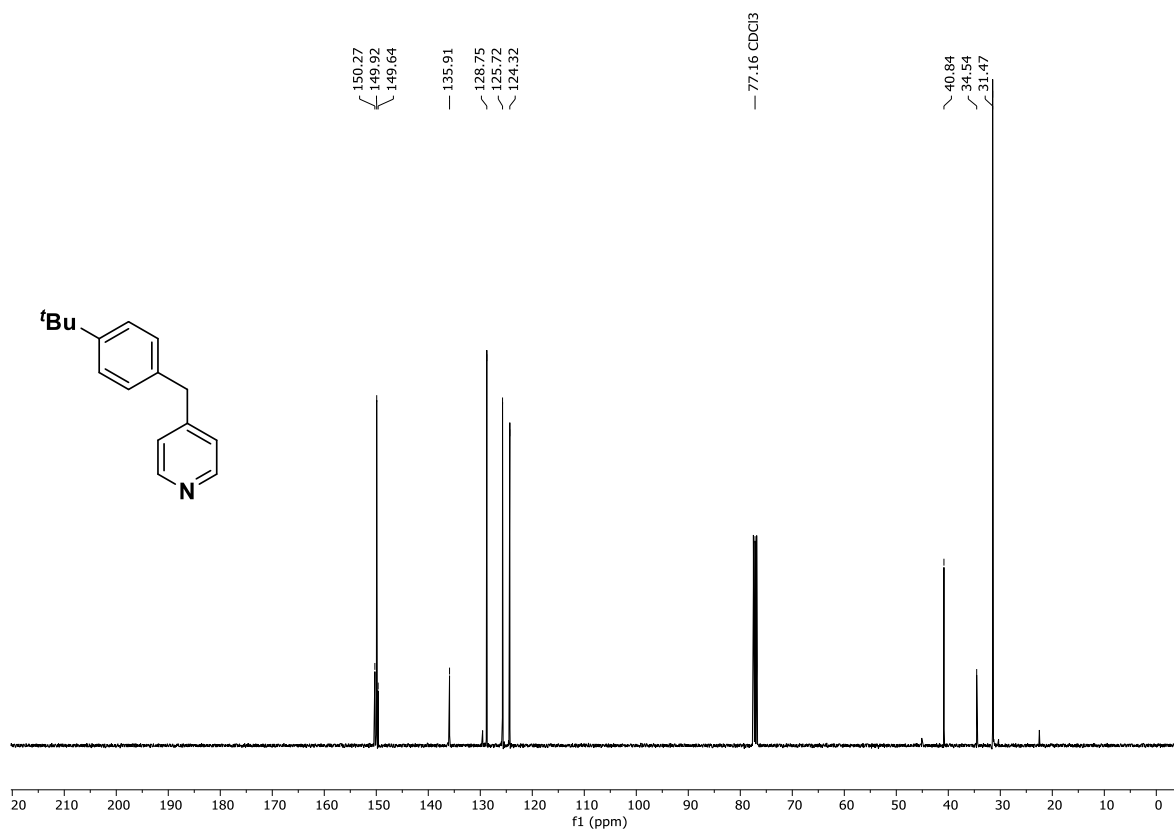


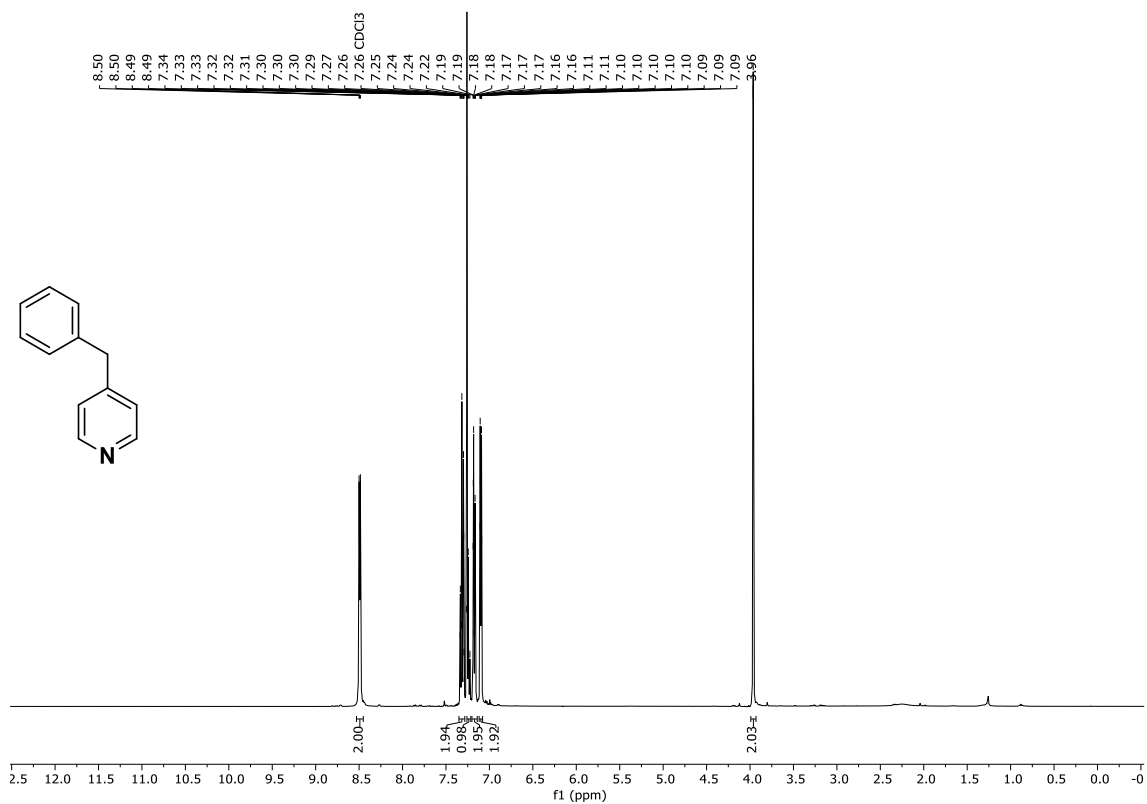
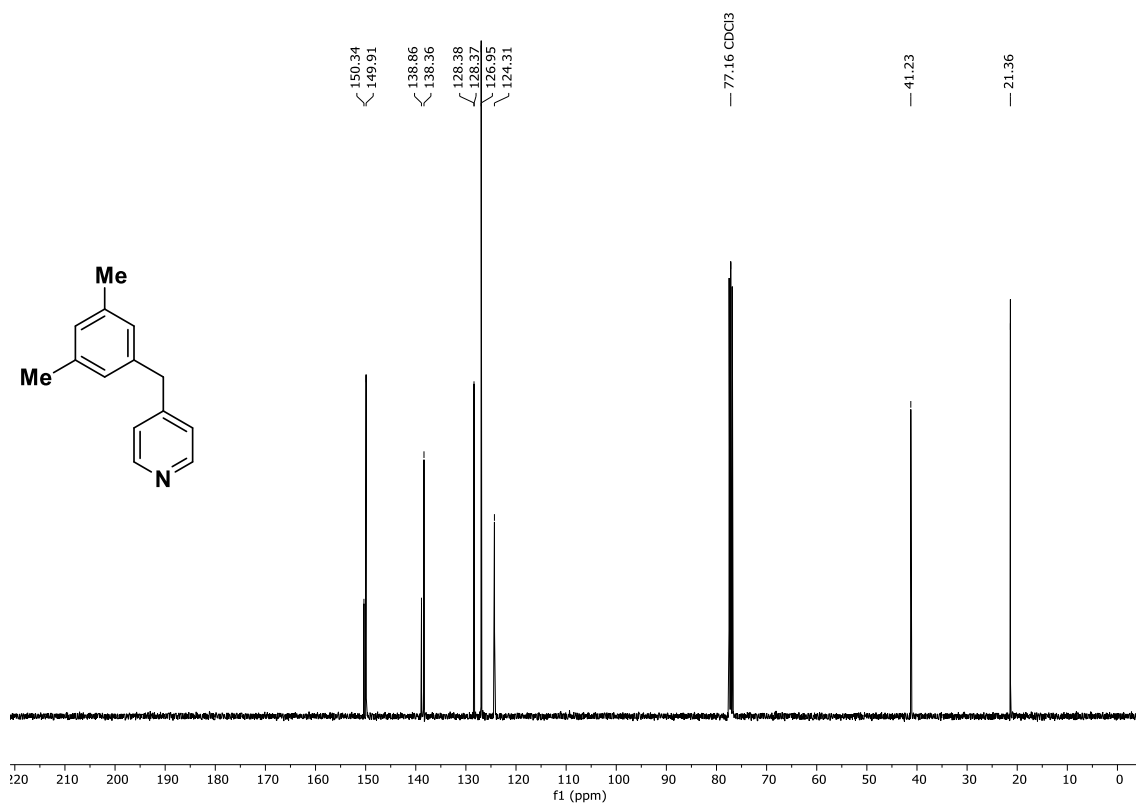
$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4-(4-Methoxybenzyl)pyridin, **190e**.

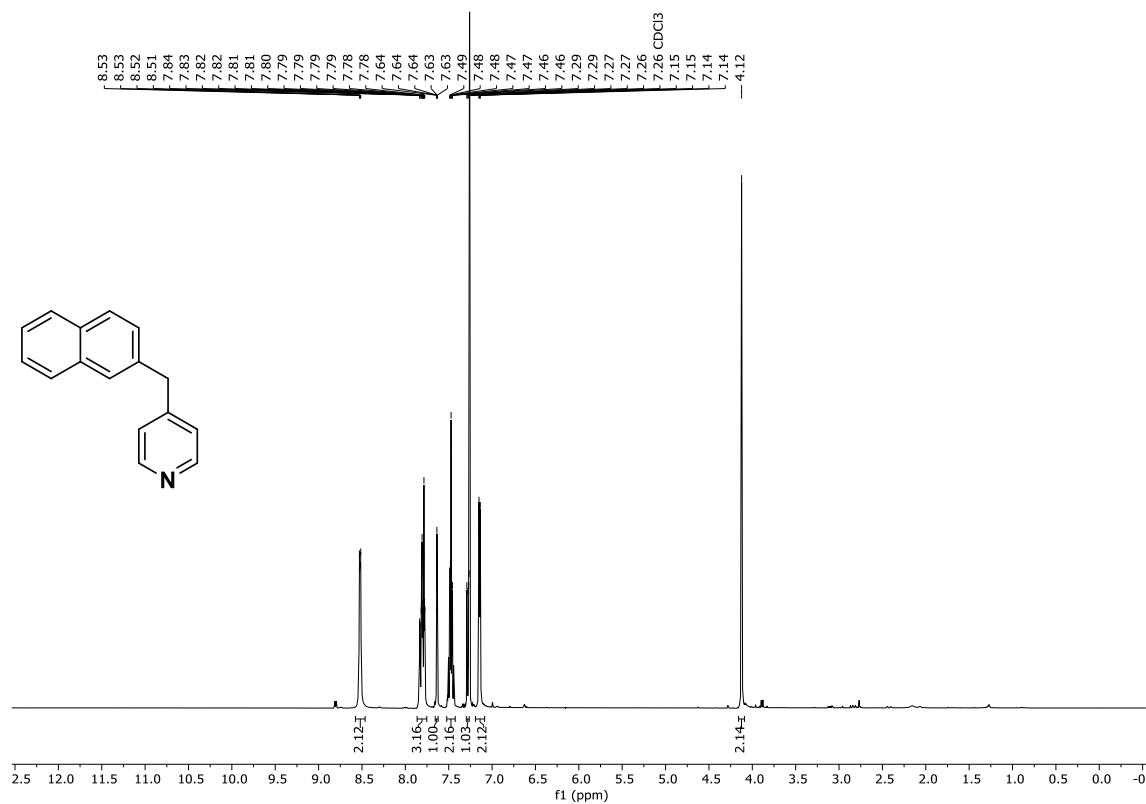
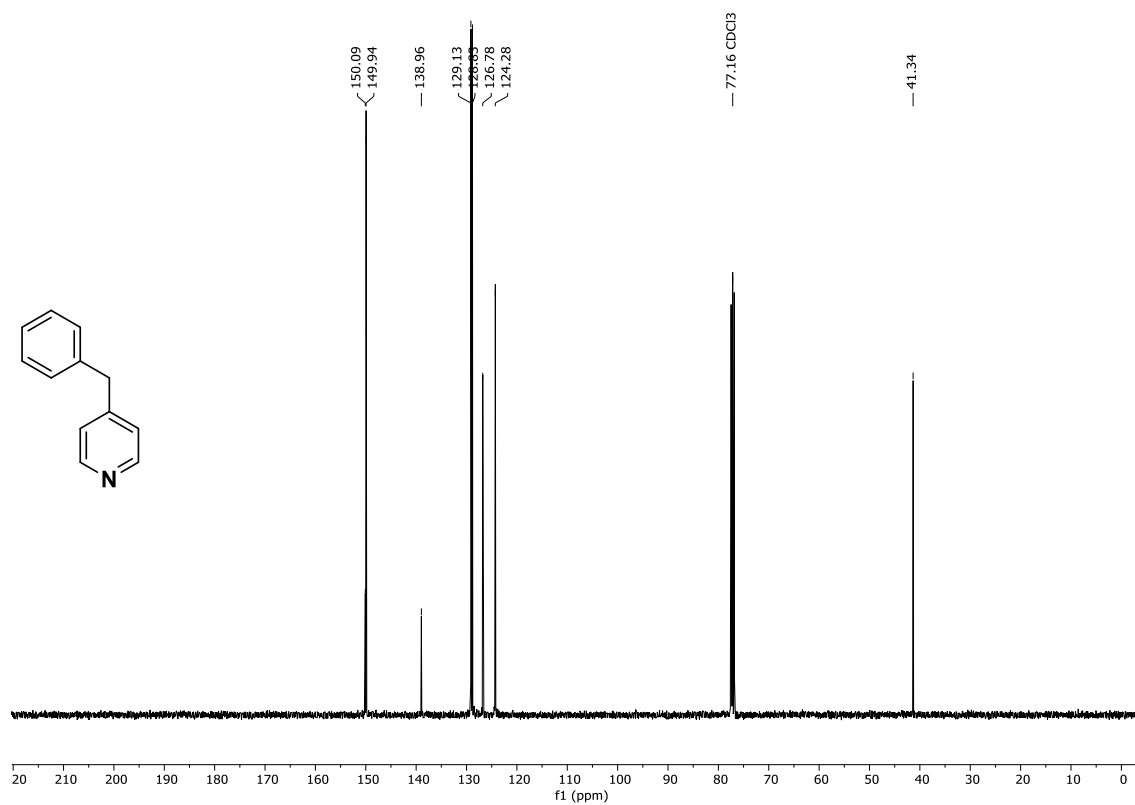


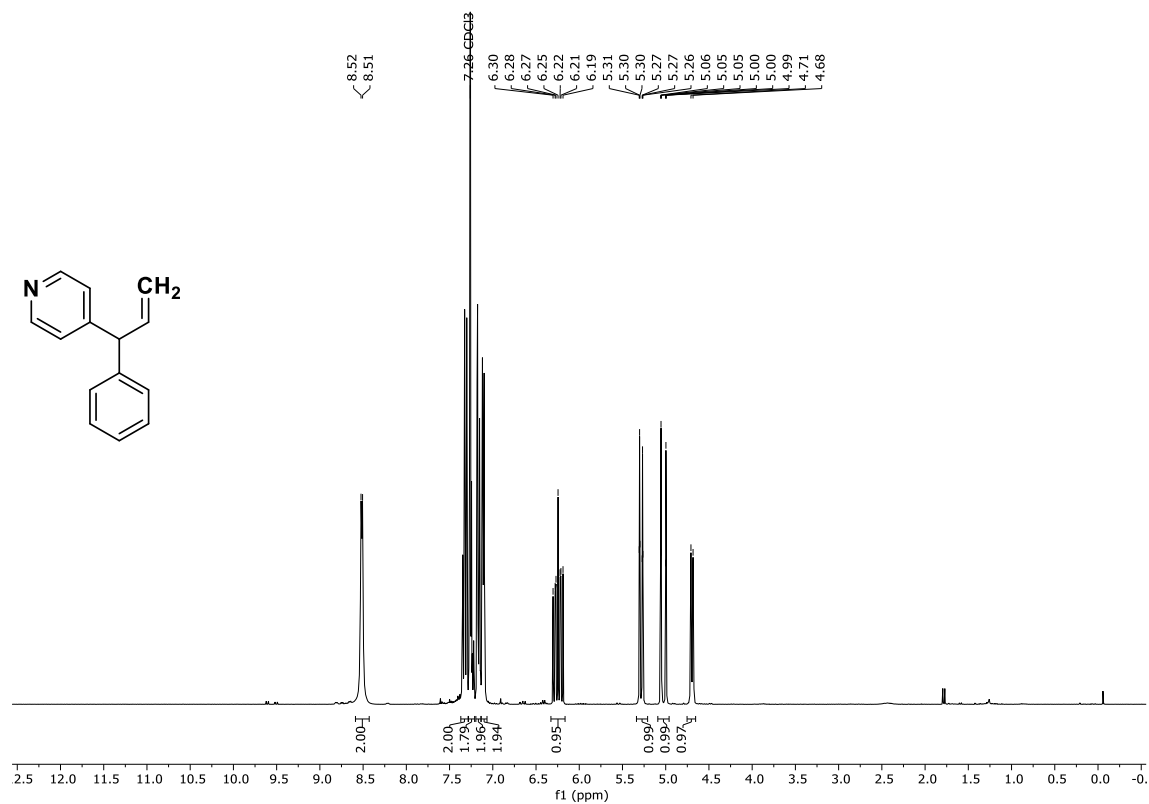
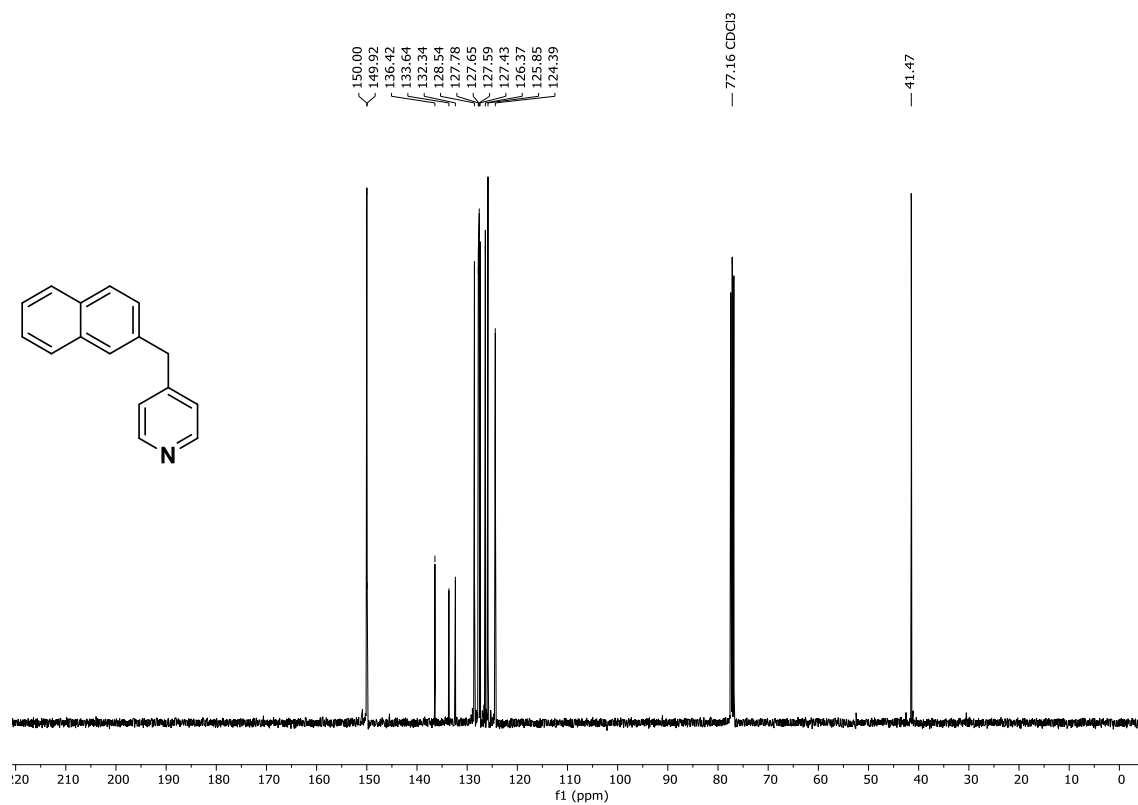
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)pyridin, **190p**.

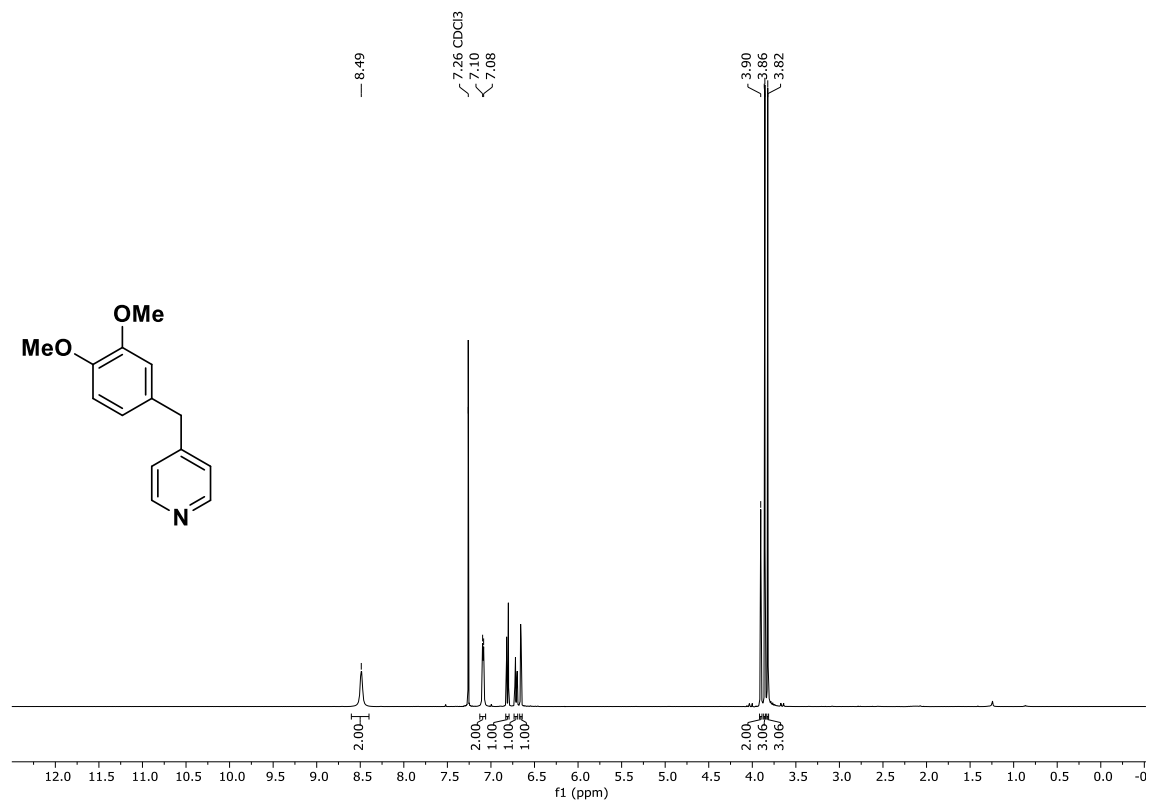
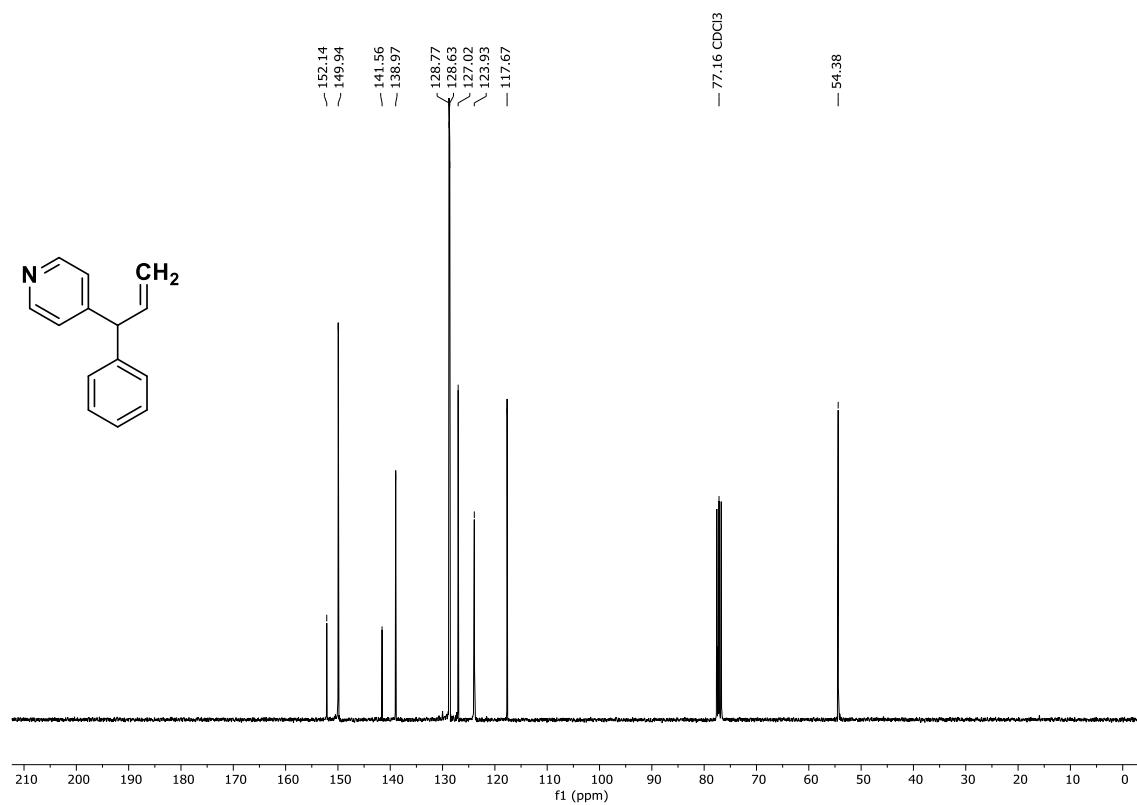


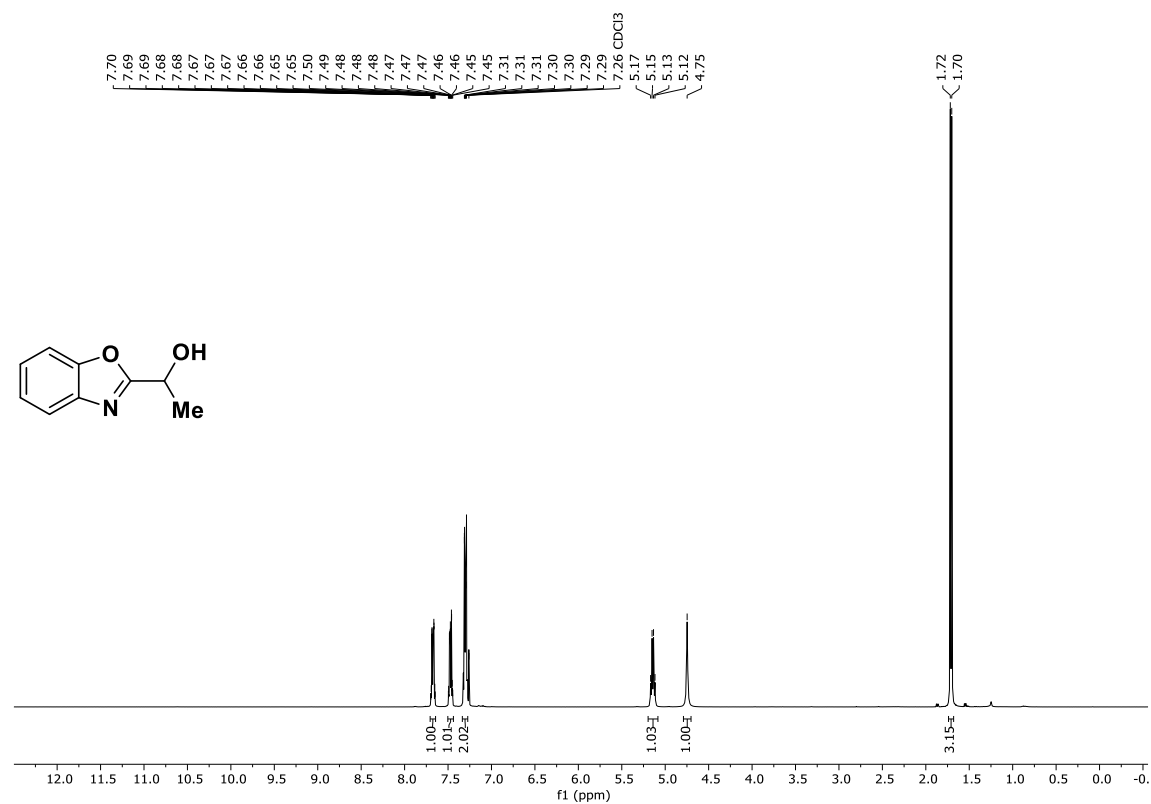
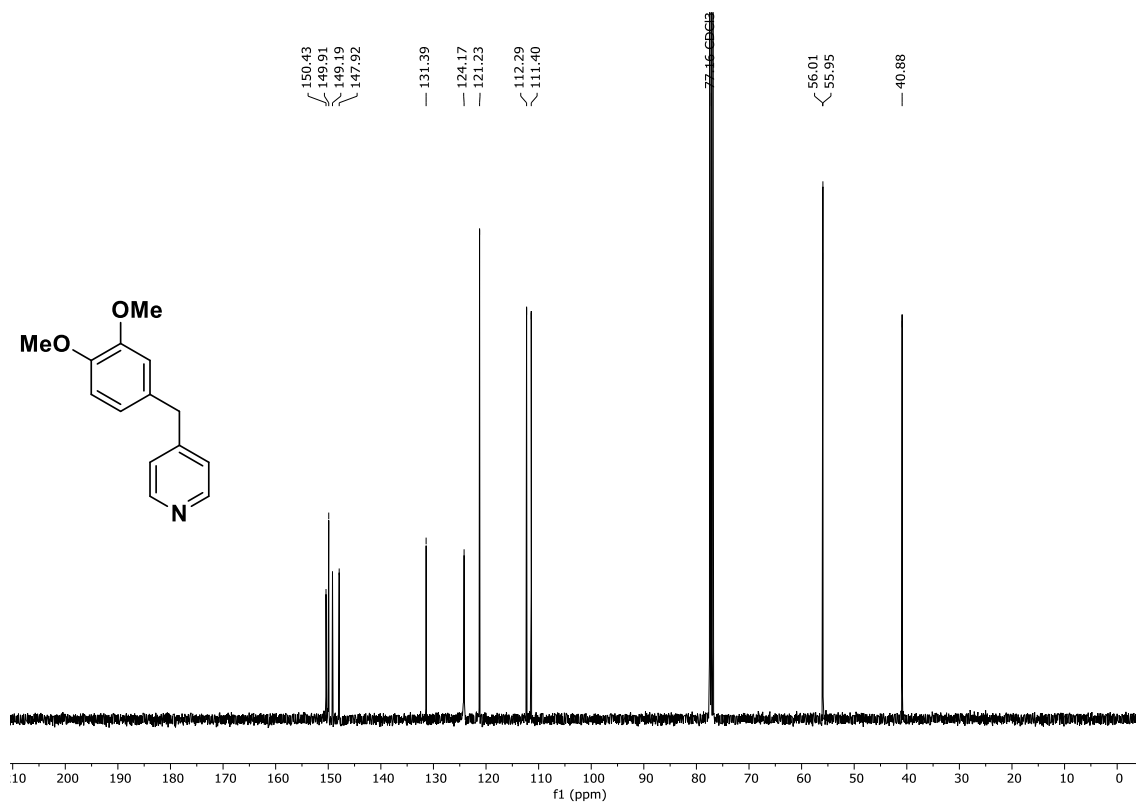




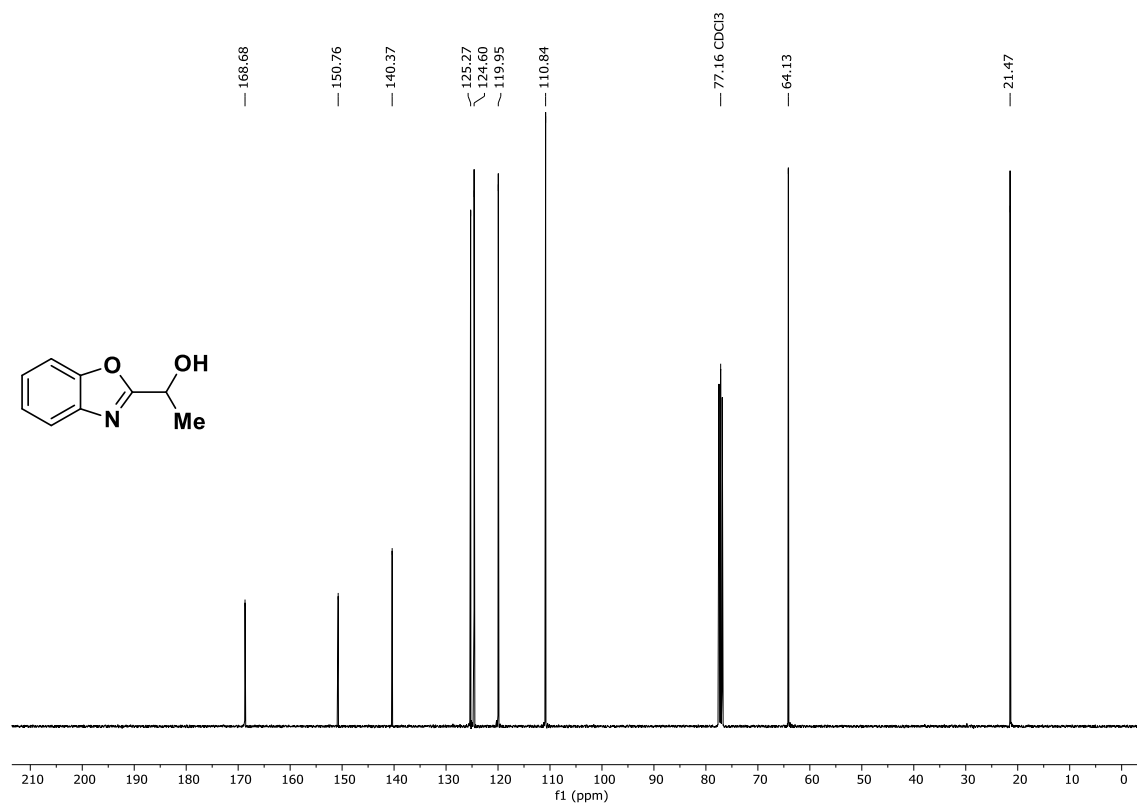




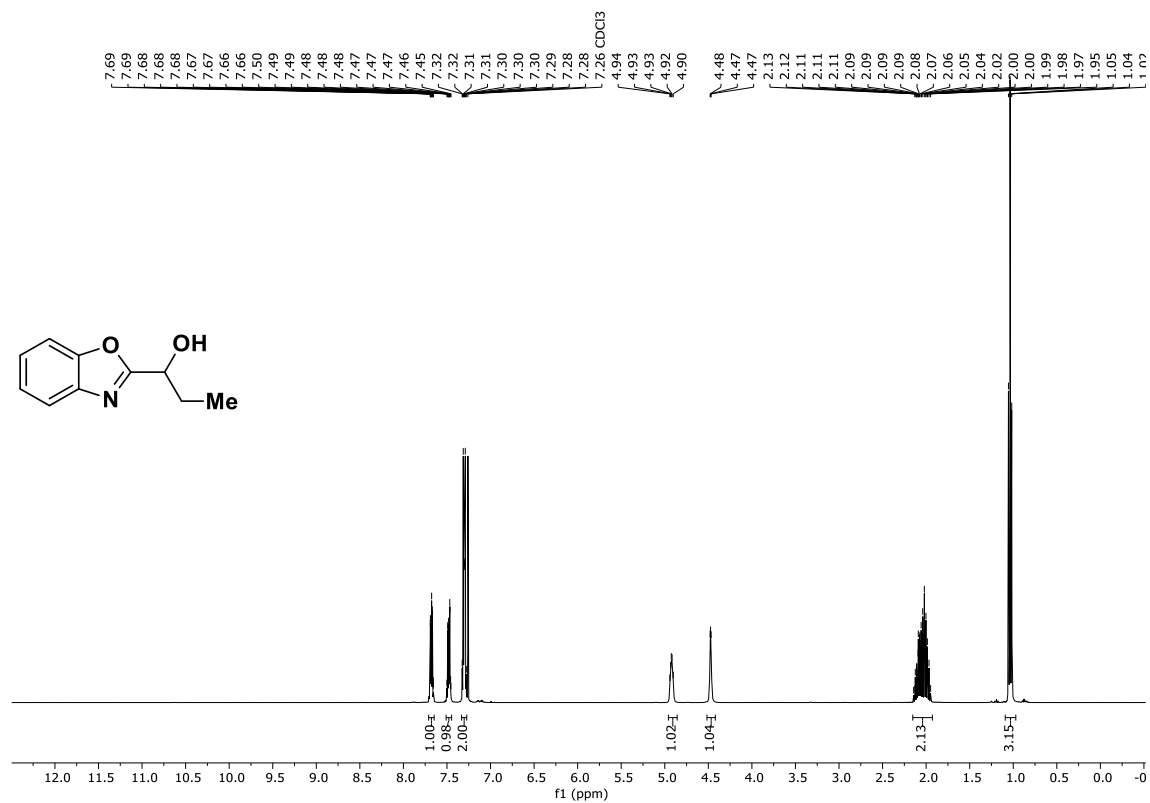




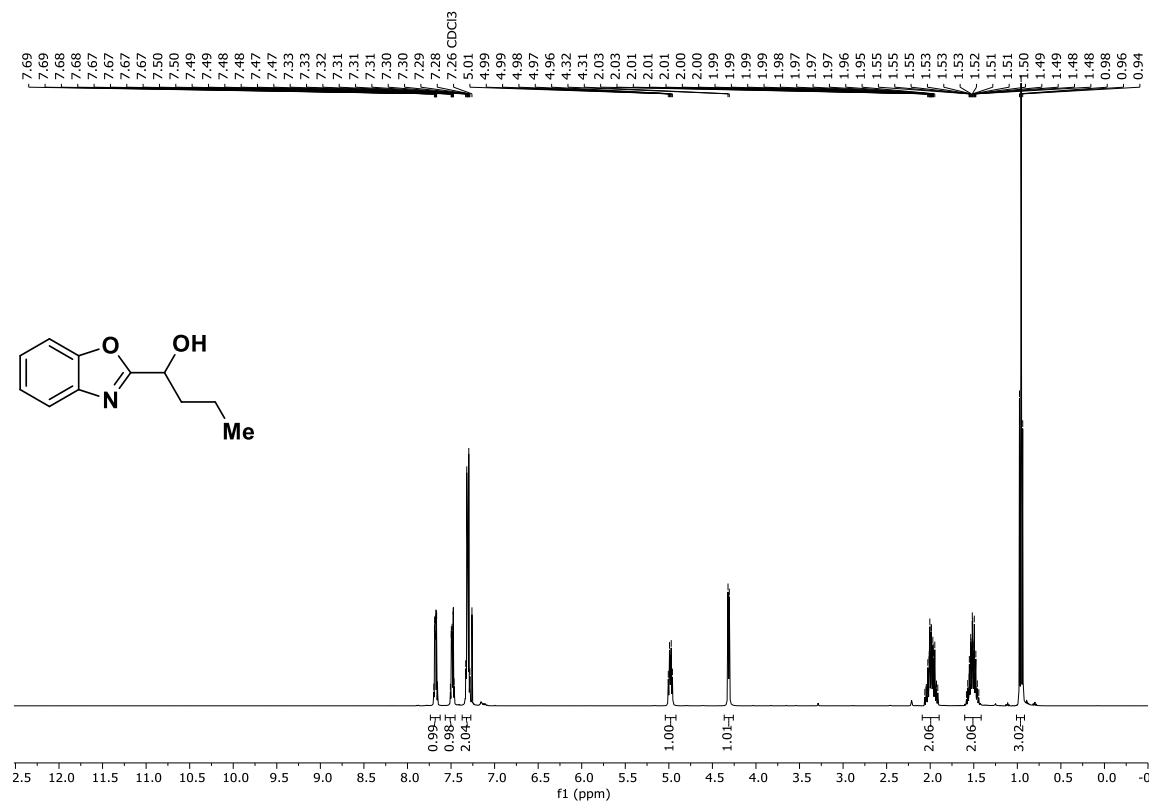
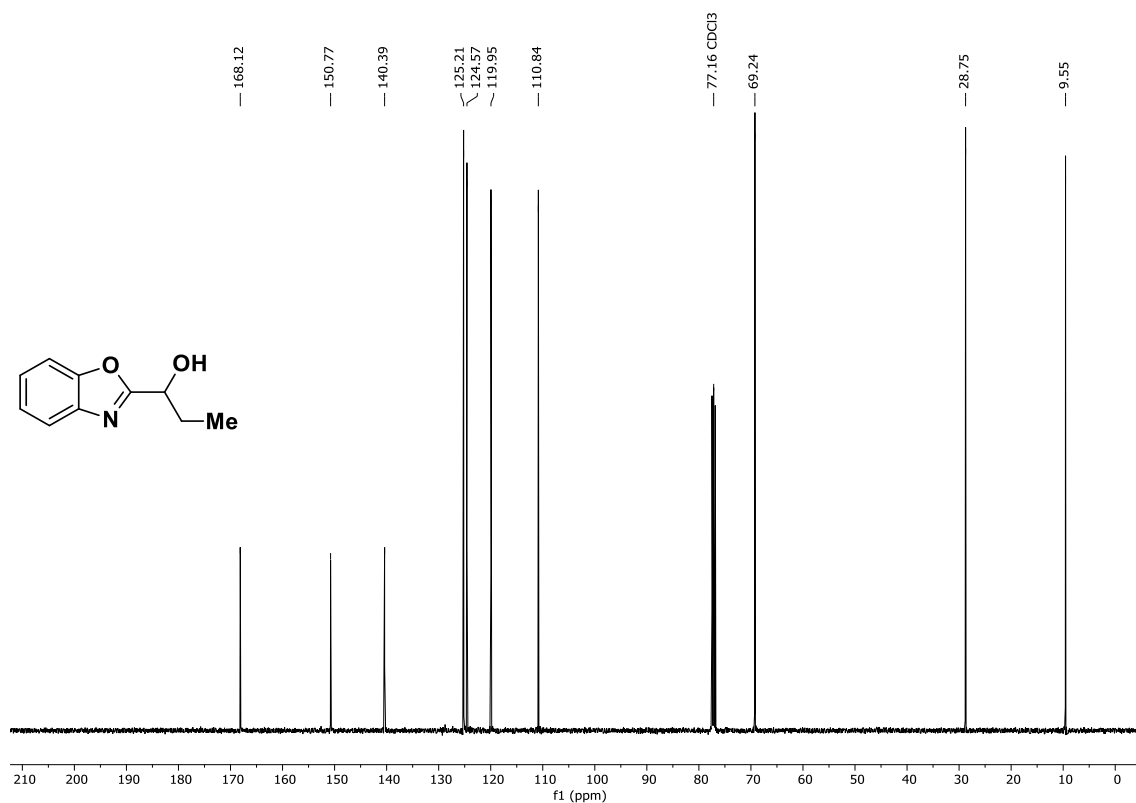




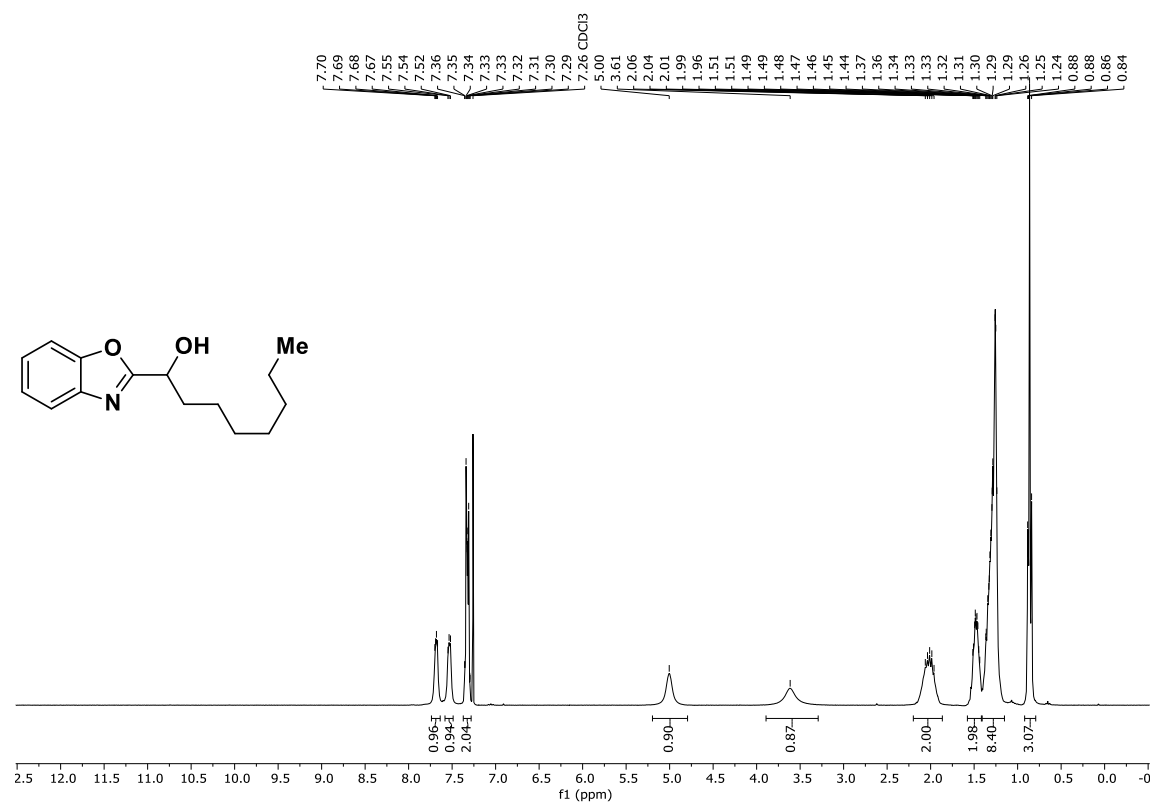
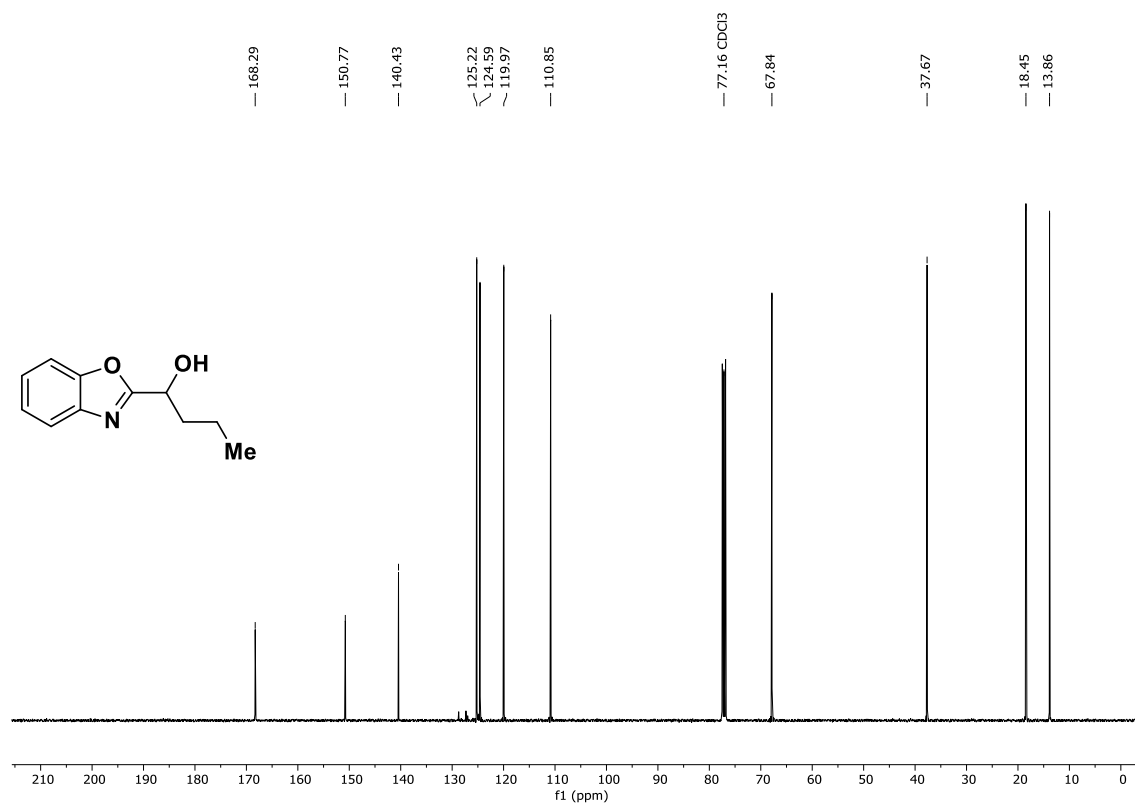
$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (±)-1-(1,3-Benzoxazol-2-yl)ethan-1-ol, (±)-234a.

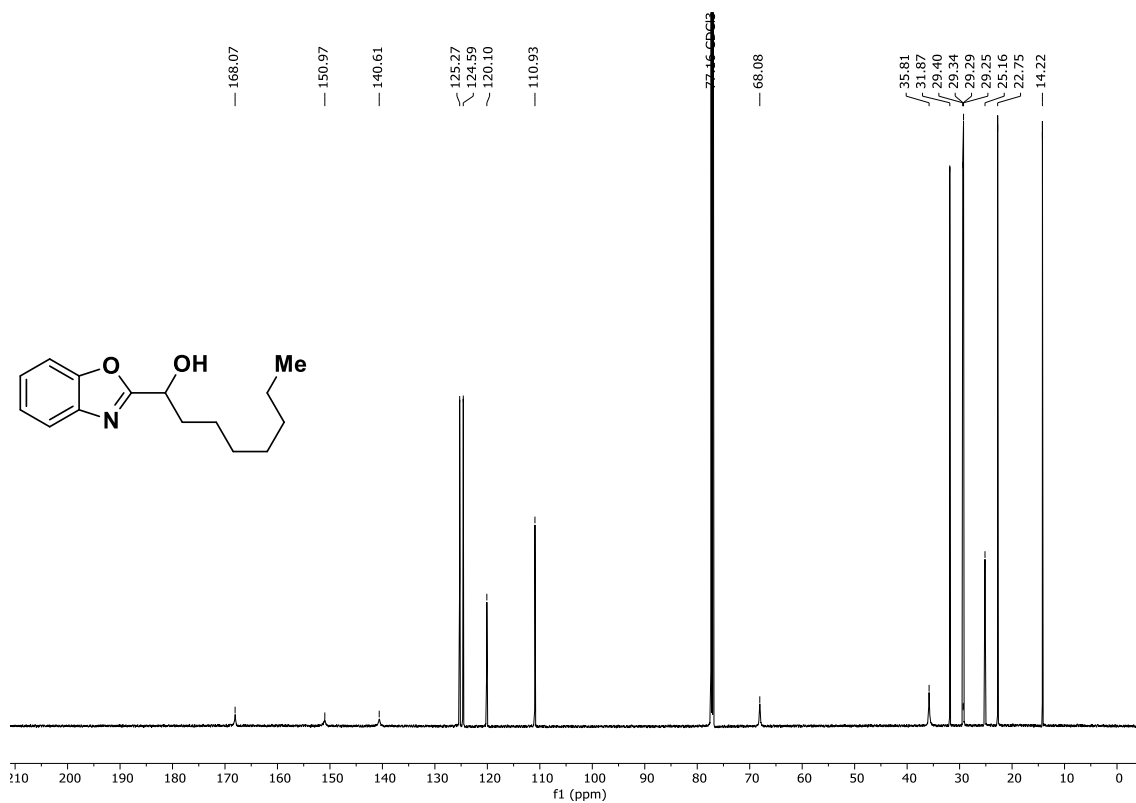


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (±)-1-(1,3-Benzoxazol-2-yl)propan-1-ol, (±)-234b.

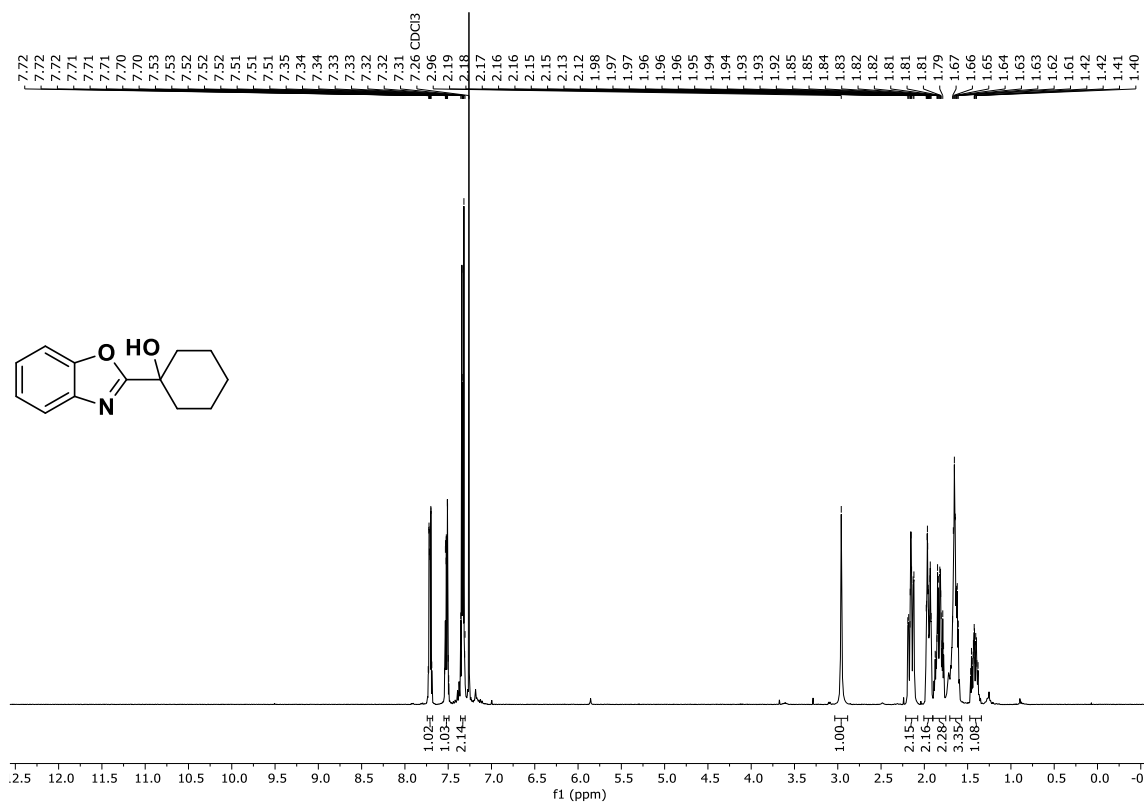


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $(\pm)$ -1-(1,3-Benzoxazol-2-yl)butan-1-ol, (**234c**).

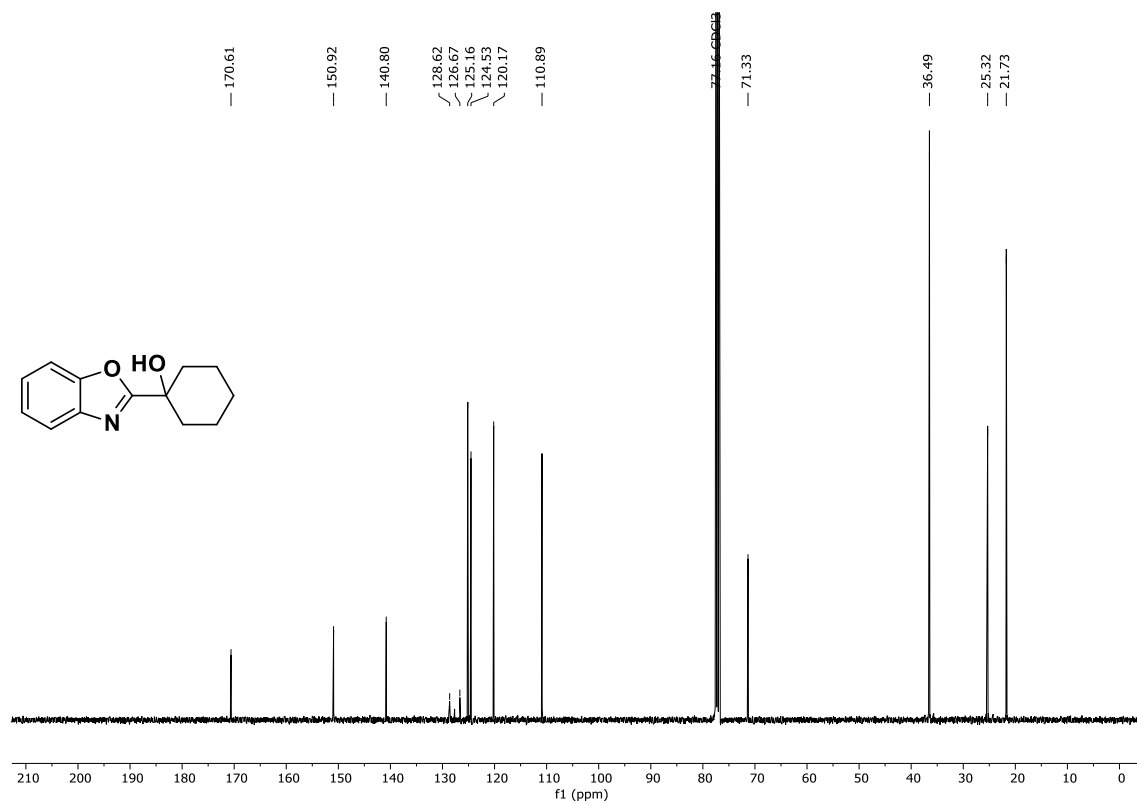




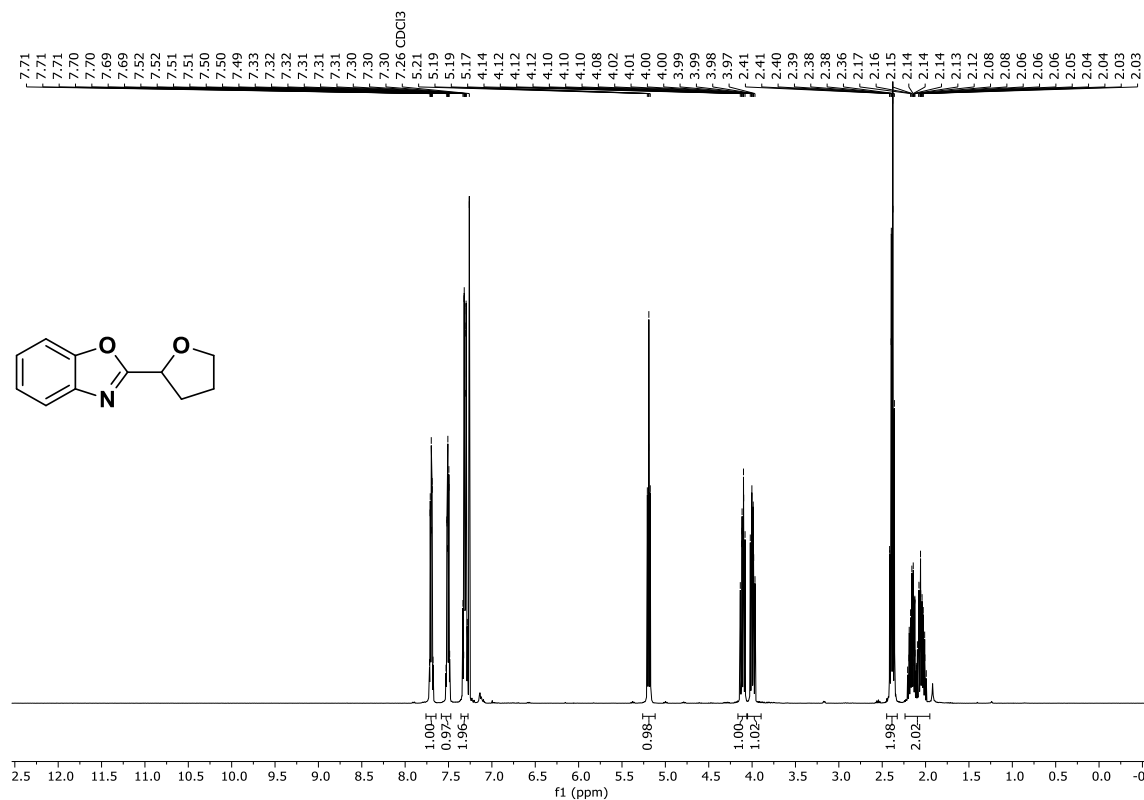
$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (±)-1-(1,3-Benzoxazol-2-yl)octan-1-ol, (±)-234d.



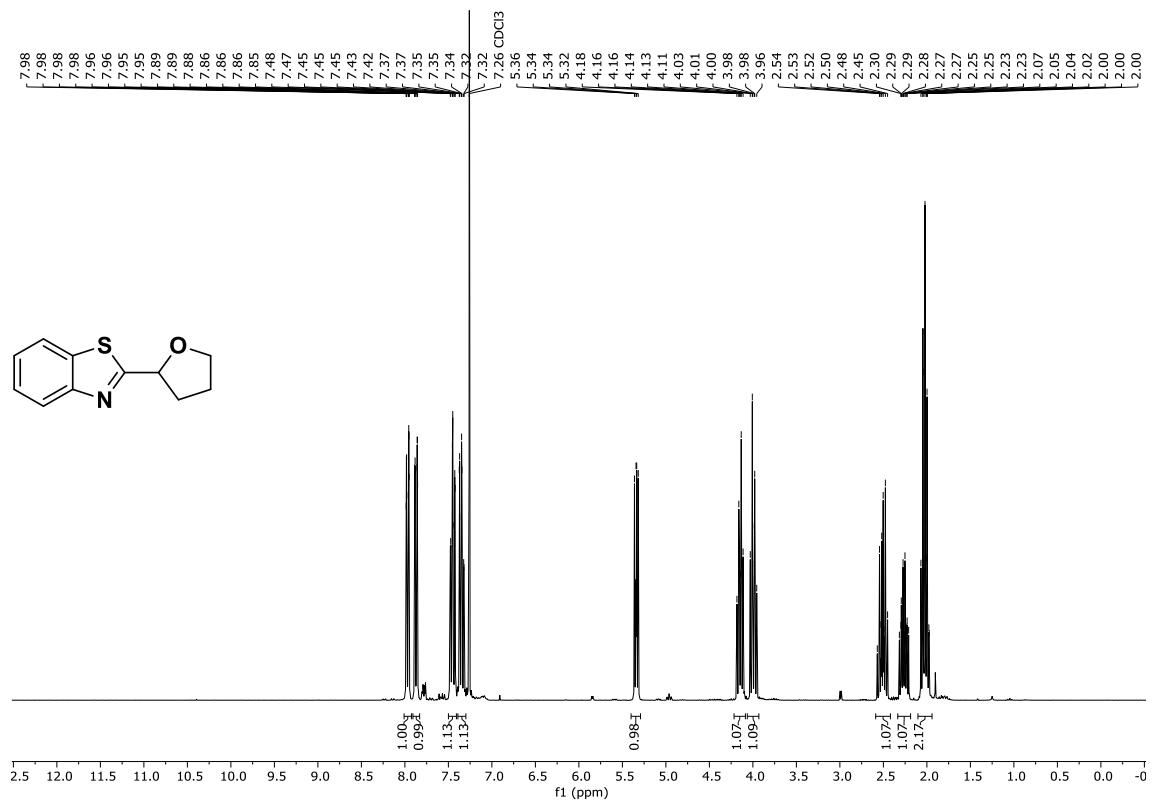
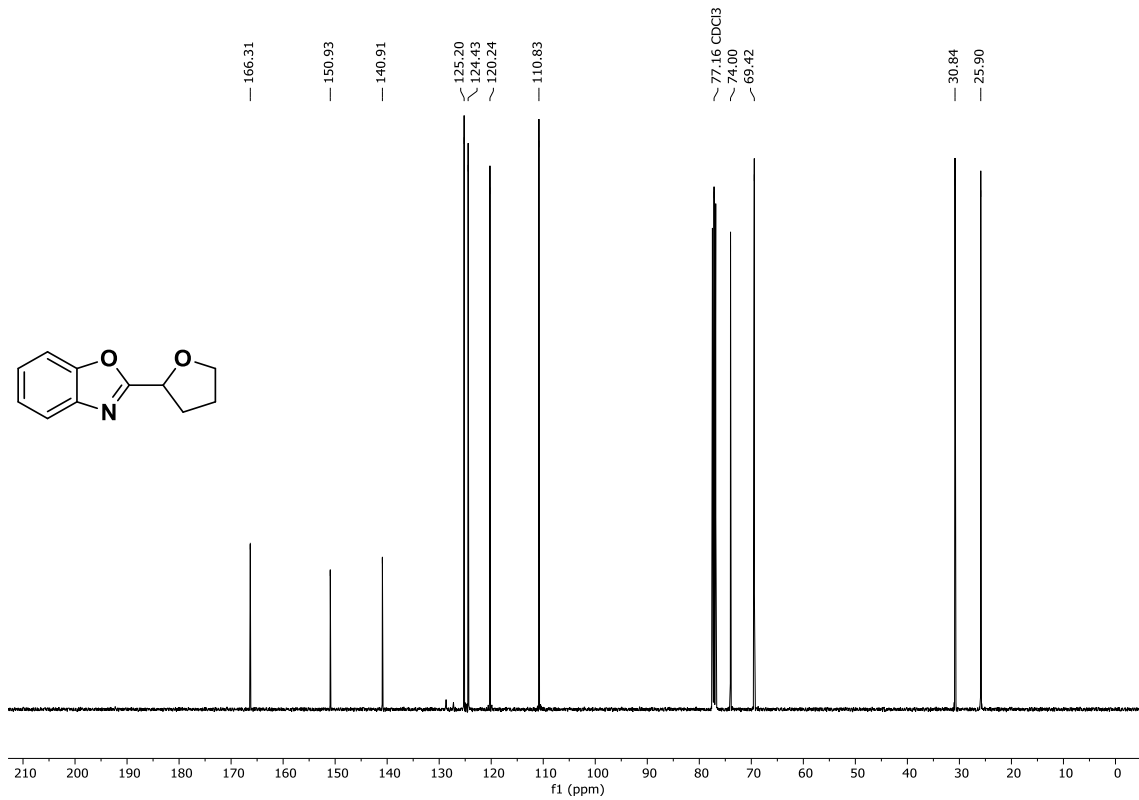
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (±)-1-(1,3-Benzoxazol-2-yl)cyclohexan-1-ol, (±)-234e.

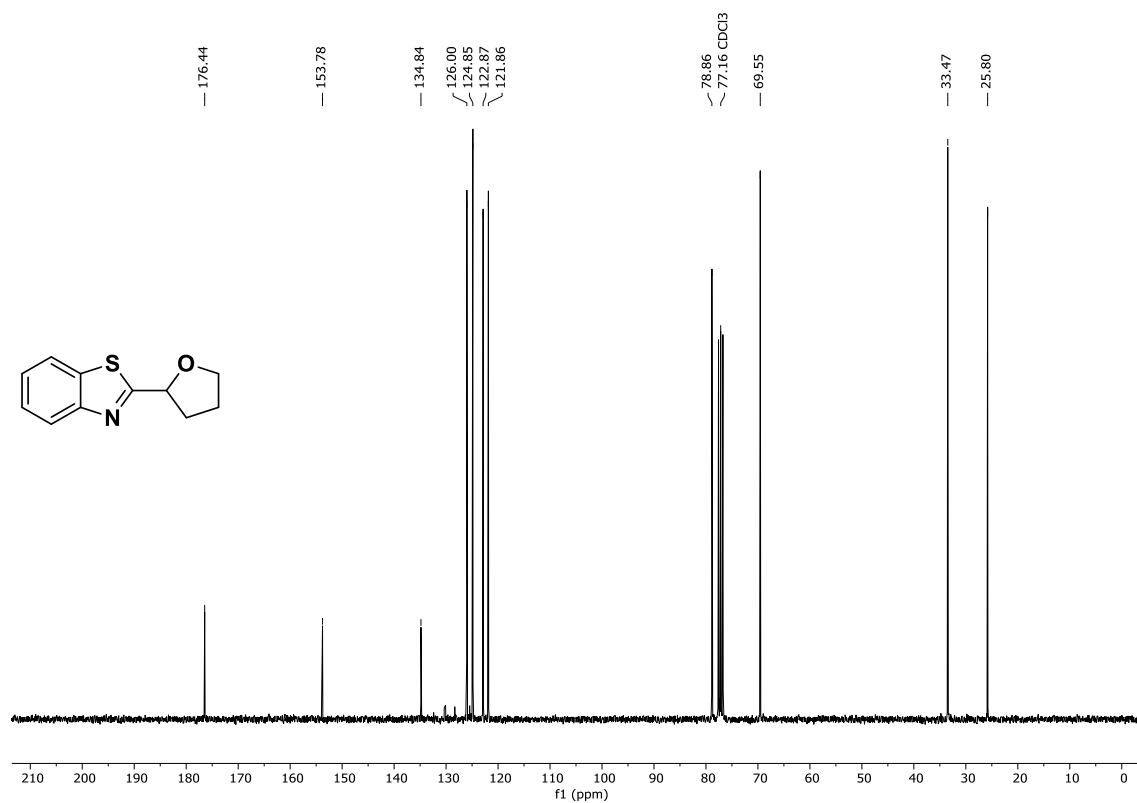


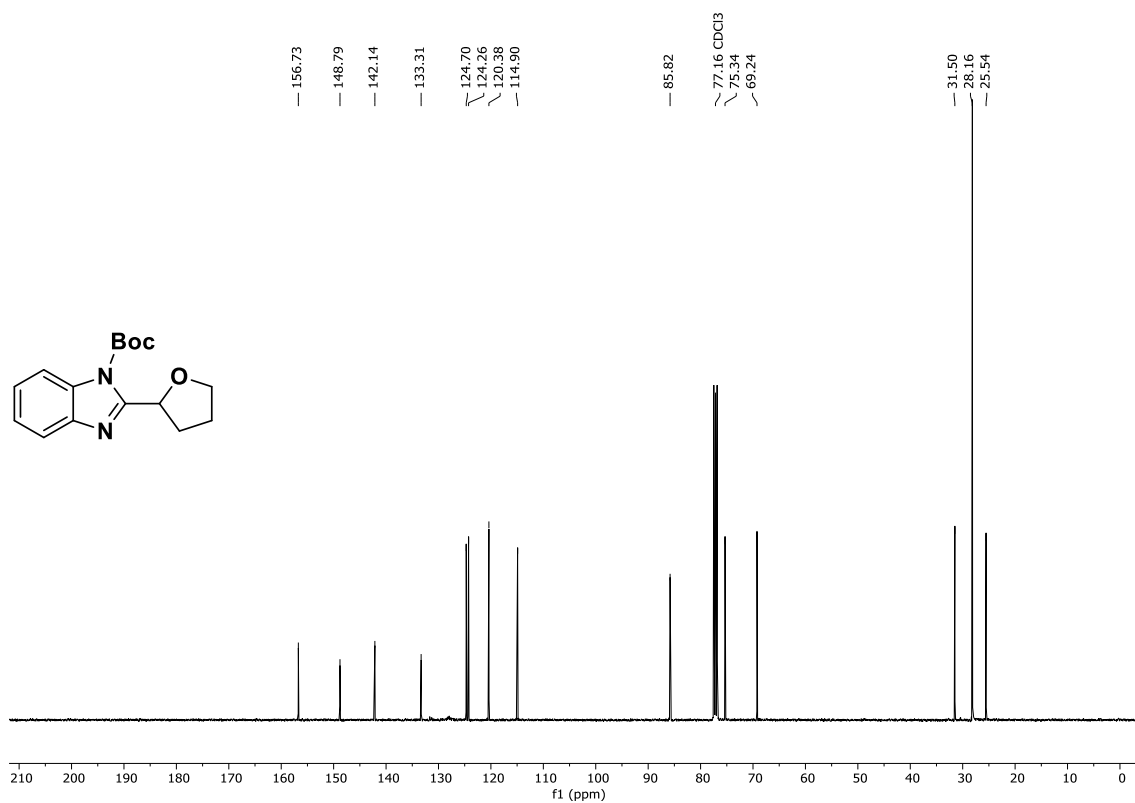
$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (±)-1-(1,3-Benzoxazol-2-yl)cyclohexan-1-ol, (±)-**234e**.



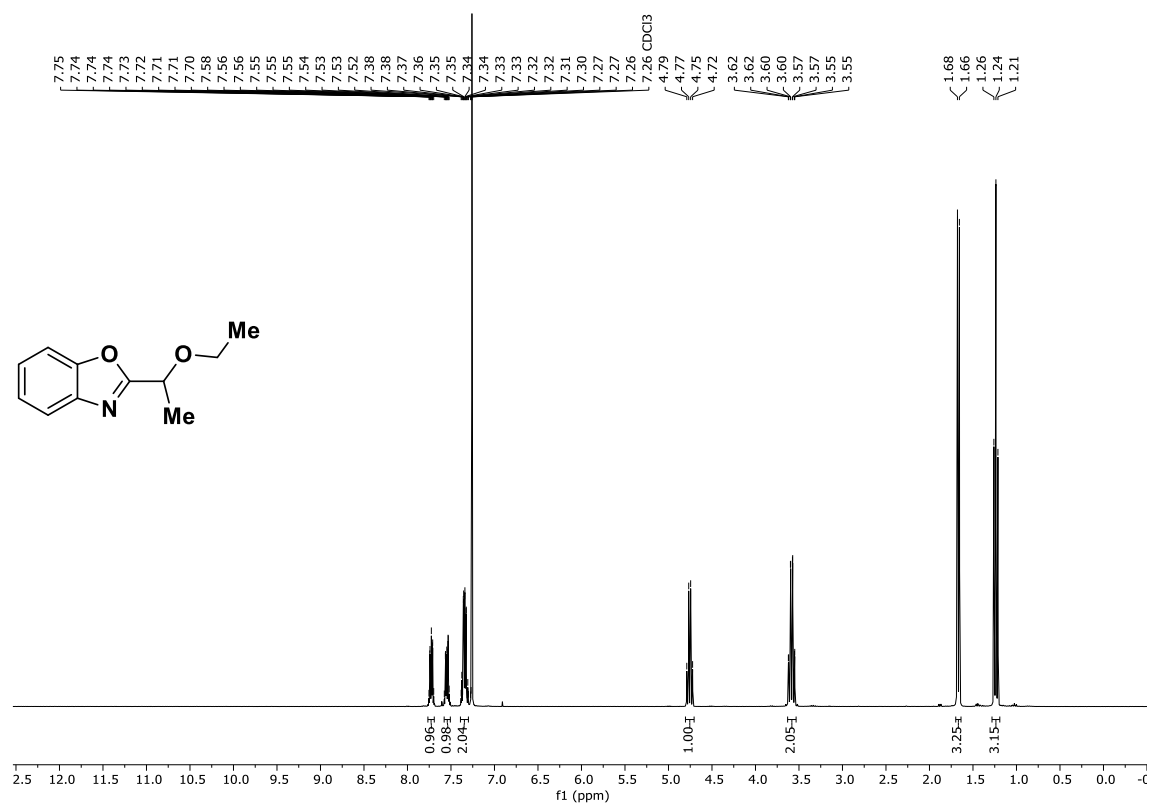
$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (±)-2-(Oxolan-2-yl)-1,3-benzoxazol, (±)-**235a**.





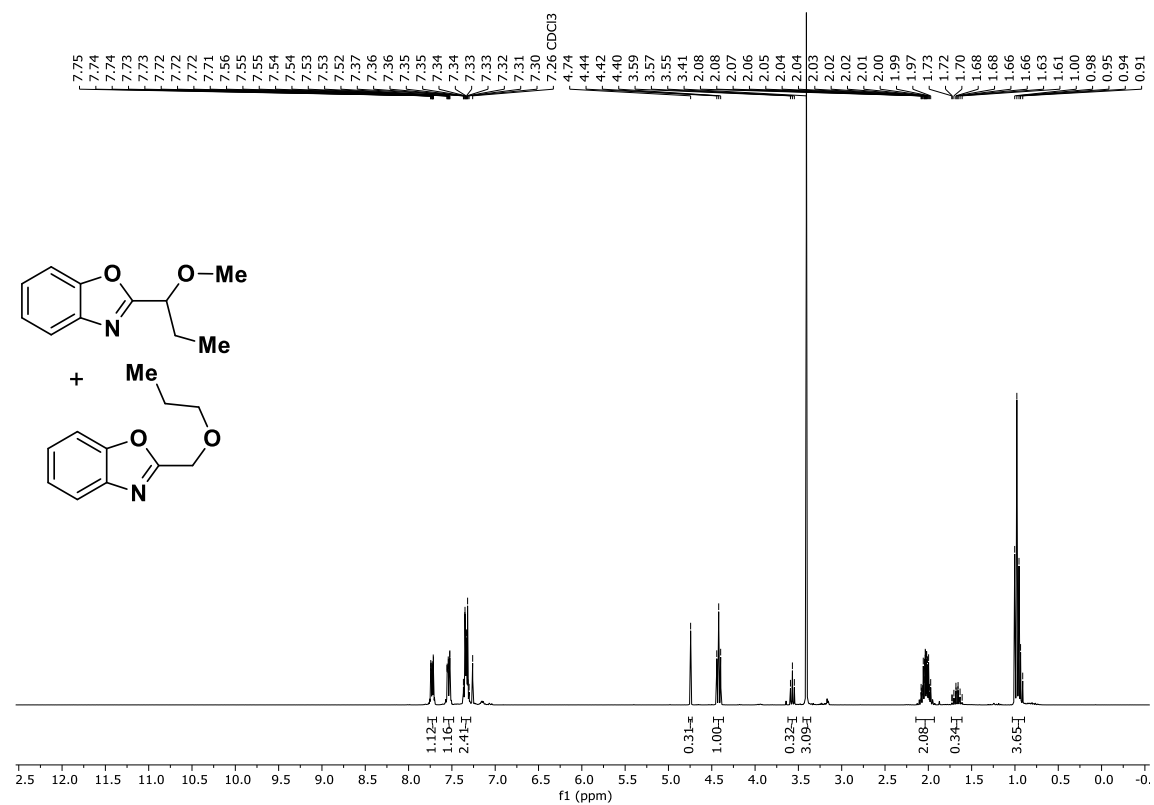
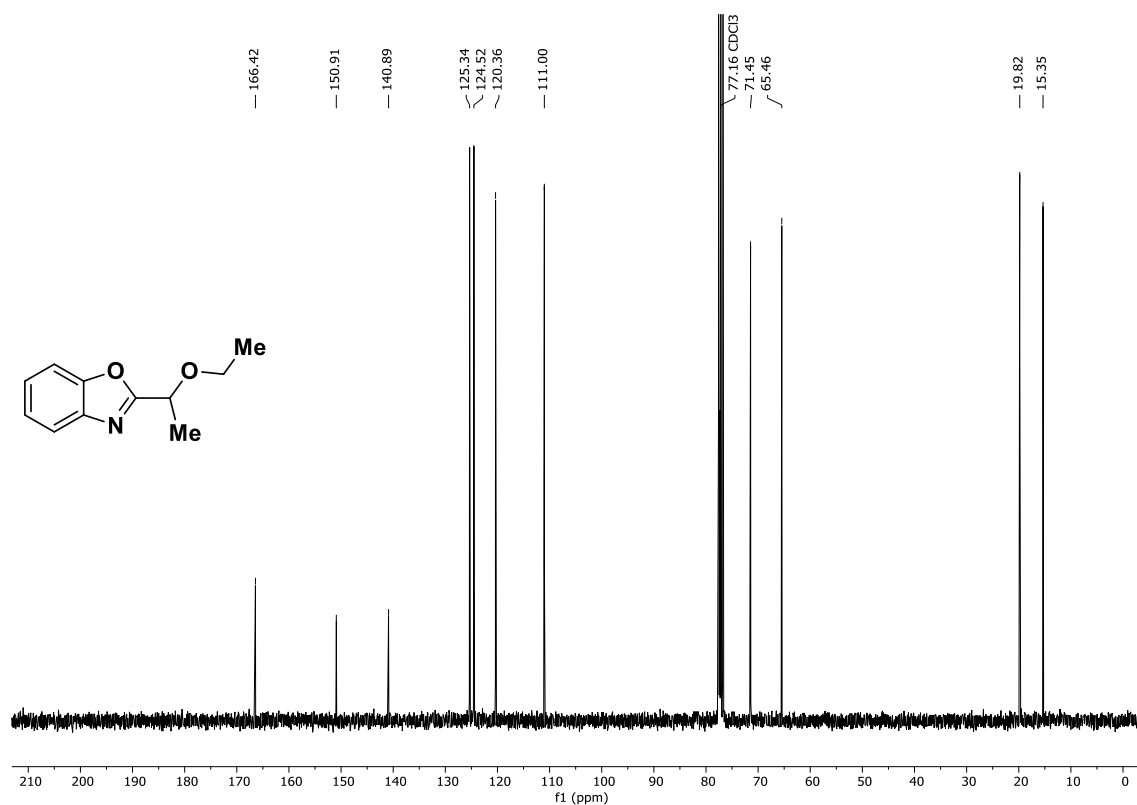


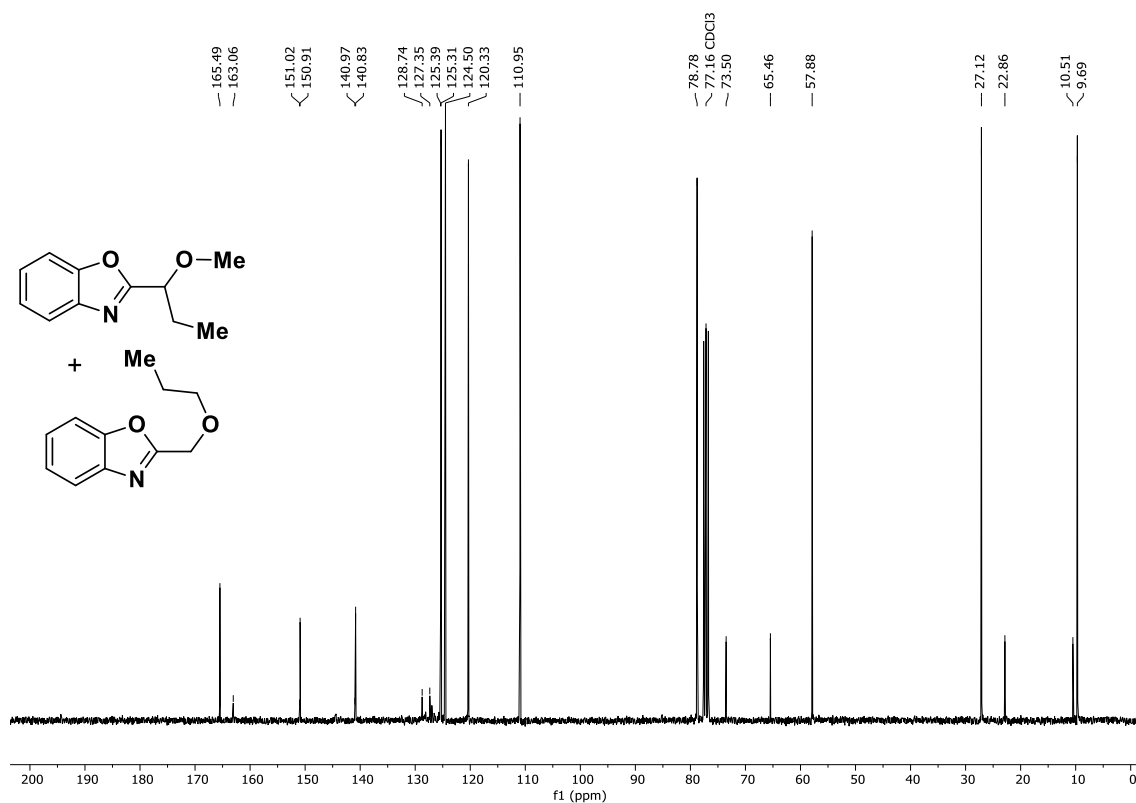
<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-2-(Oxolan-2-yl)-1H-benzimidazol-1-tert-butylcarboxylat, (±)-235c.



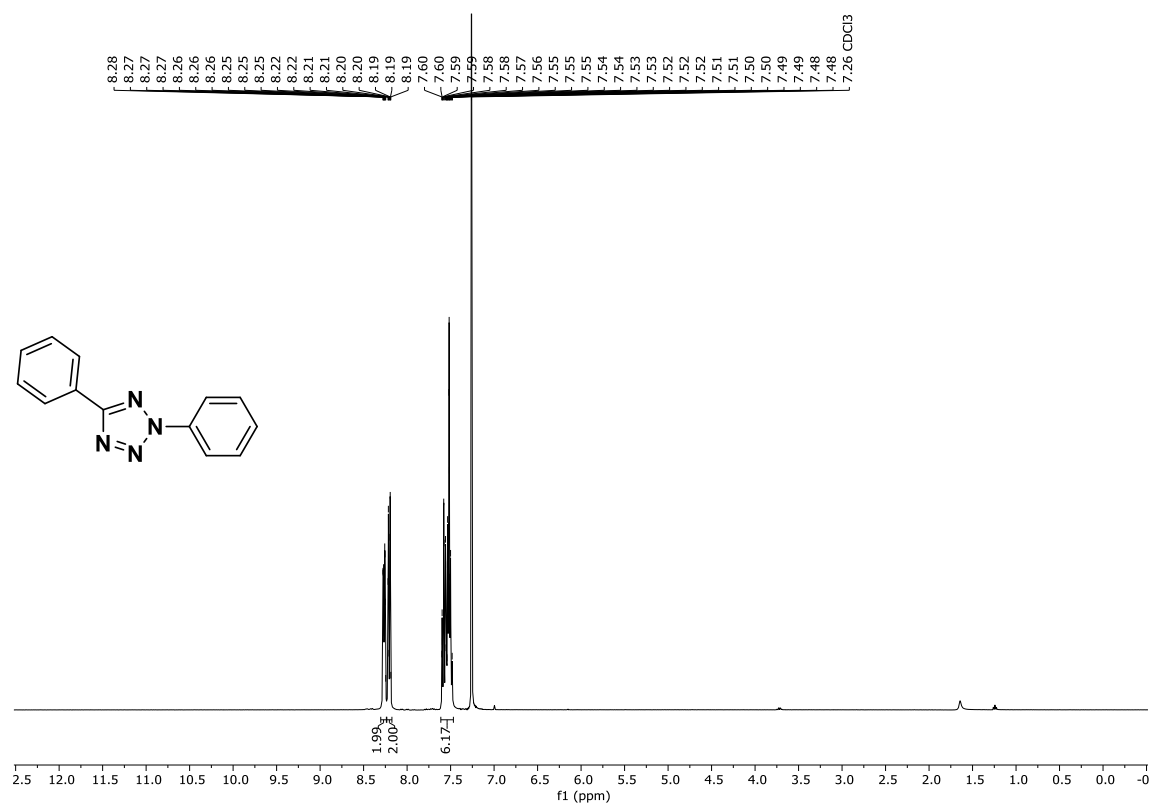
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-2-(1-Ethoxyethyl)-1,3-benzoxazol, (±)-235e.



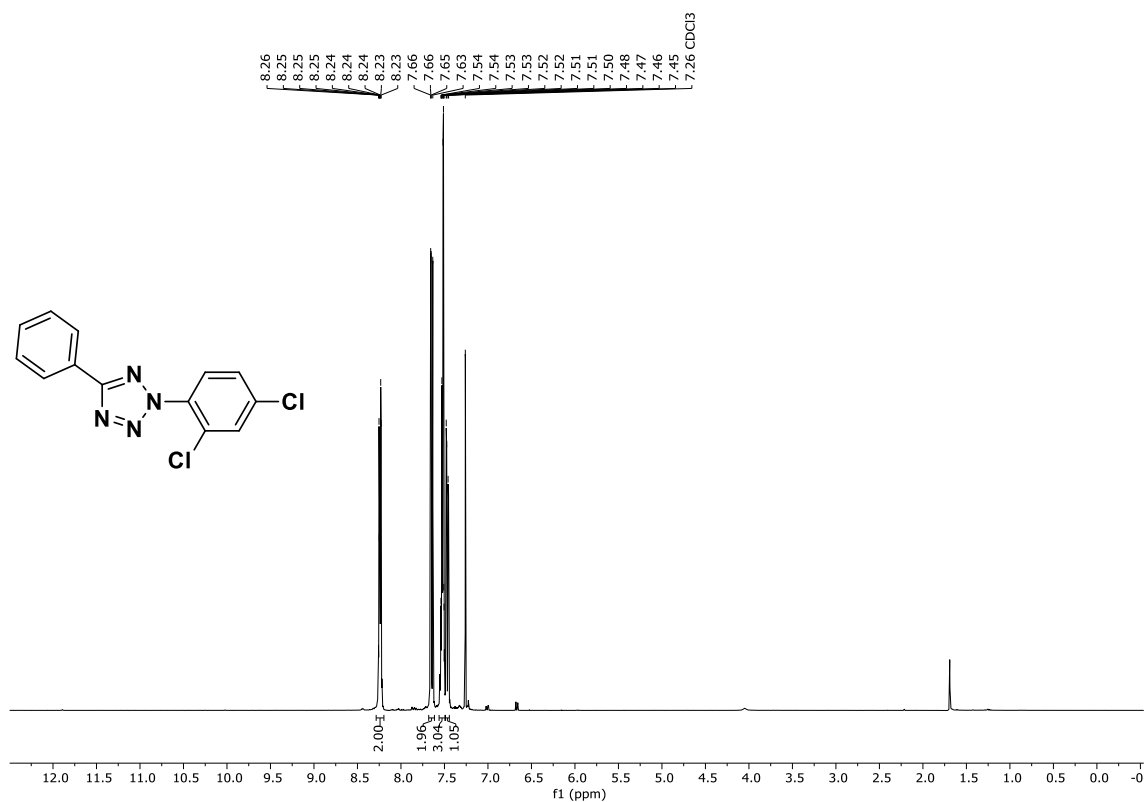
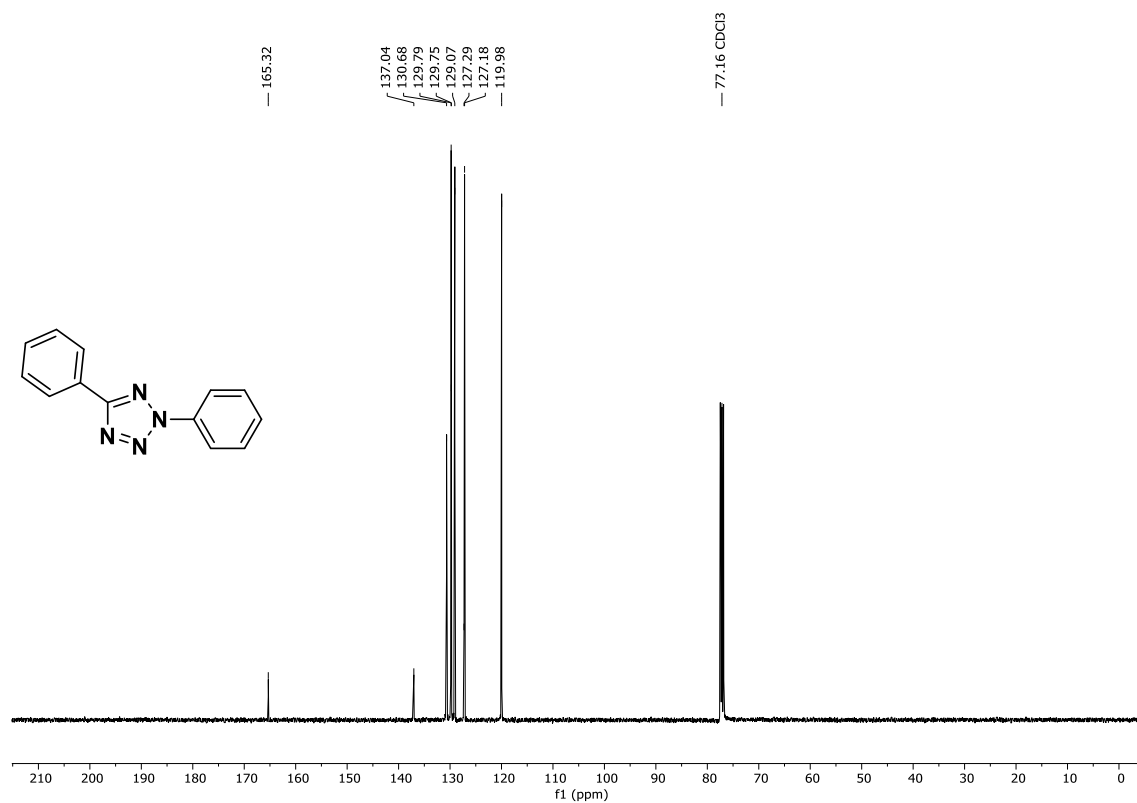


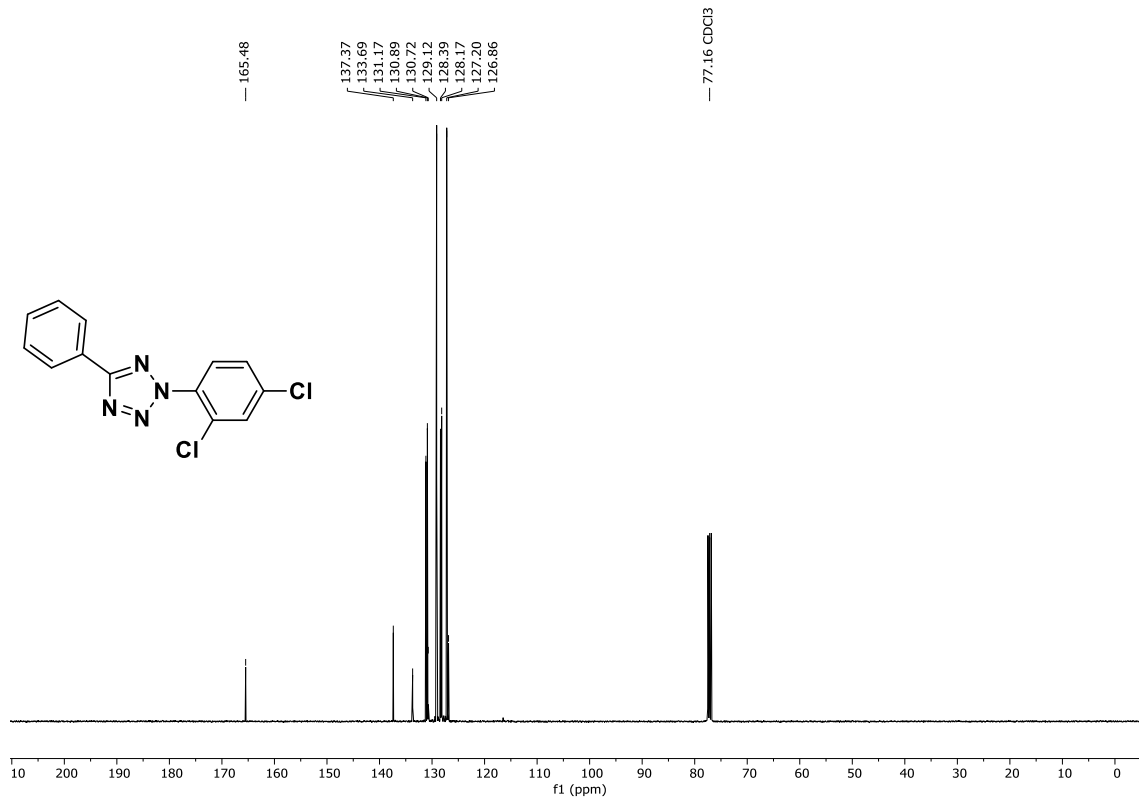


<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-2-(1-Methoxypropyl)-1,3-benzoxazol ((±)-**235e**) und 2-(Propoxymethyl)-1,3-benzoxazol (**235f**), (±)-**235e**/**235f** ≈ 6.25:1.00.

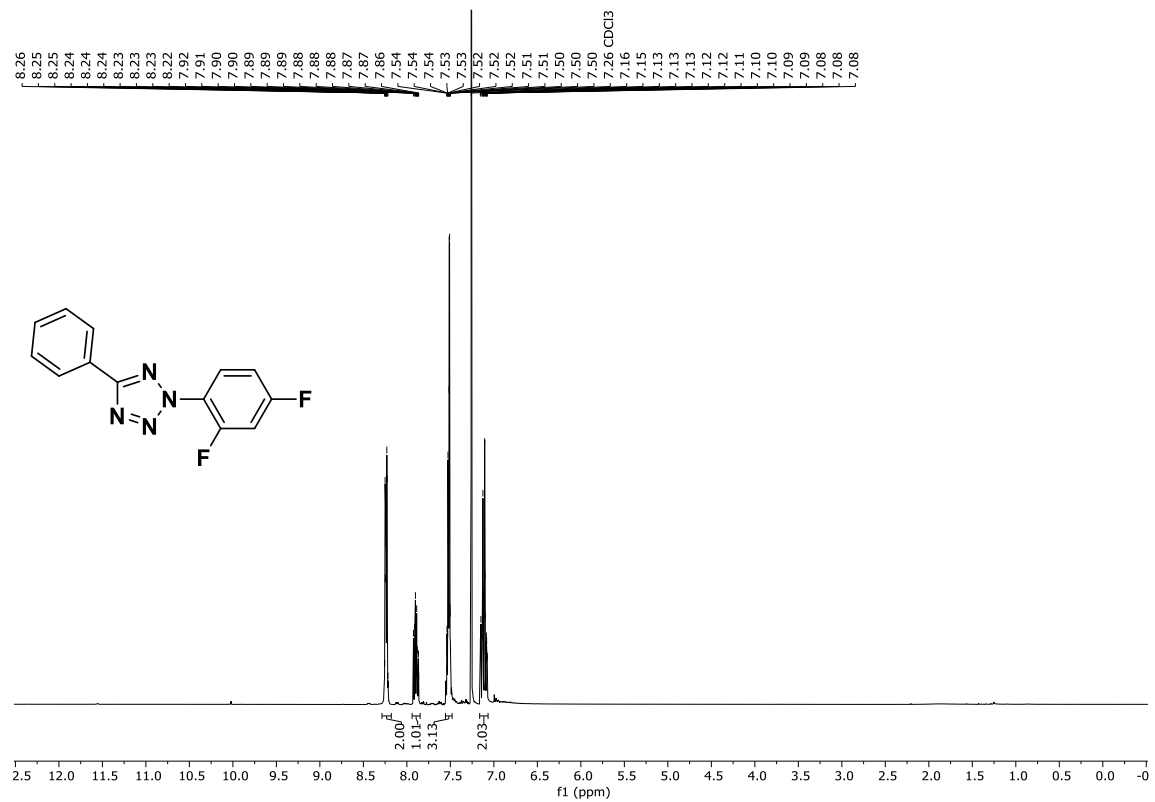


<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,5-Diphenyl-2H-tetrazol, **241g**.

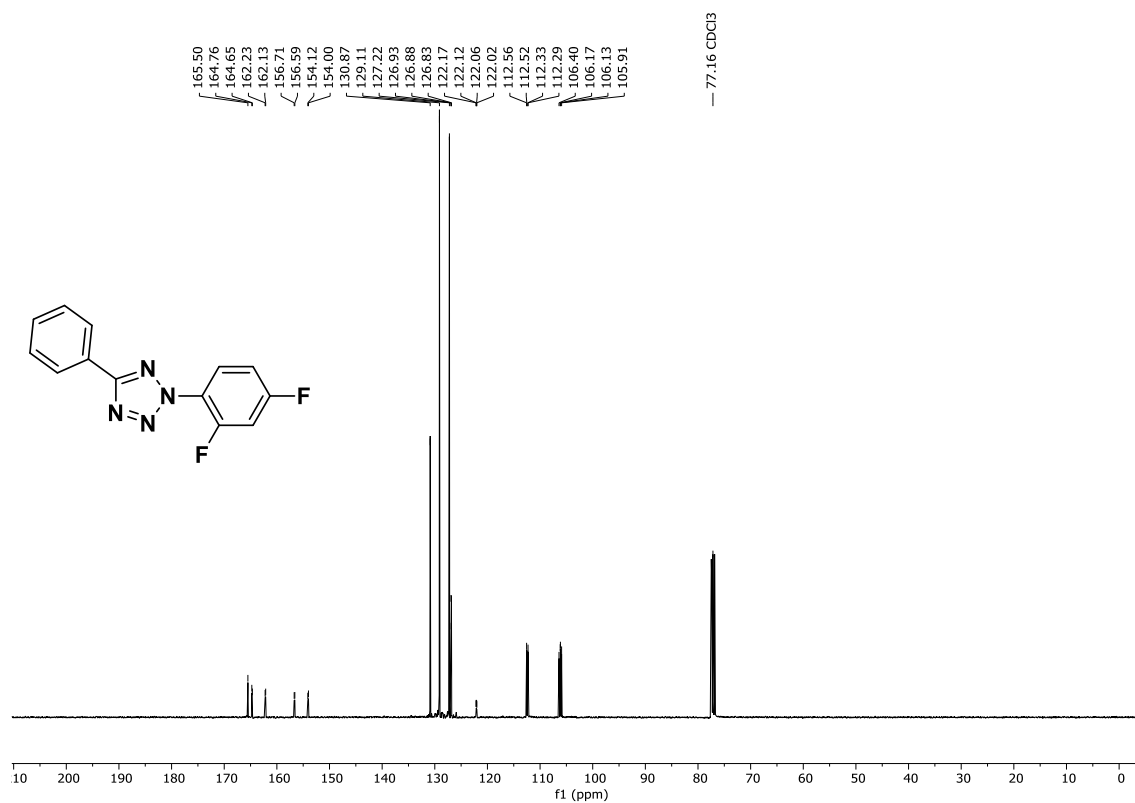




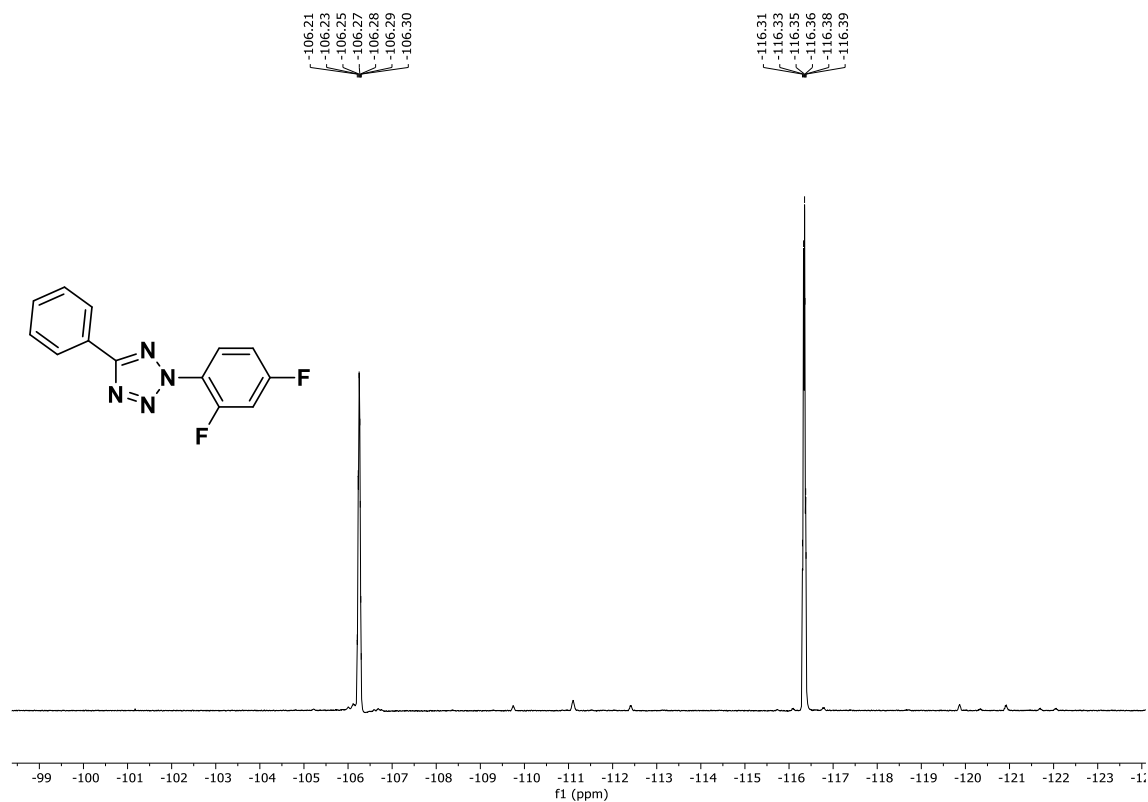
<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(2,4-Dichlorophenyl)-5-phenyl-2*H*-tetrazol, **241a**.



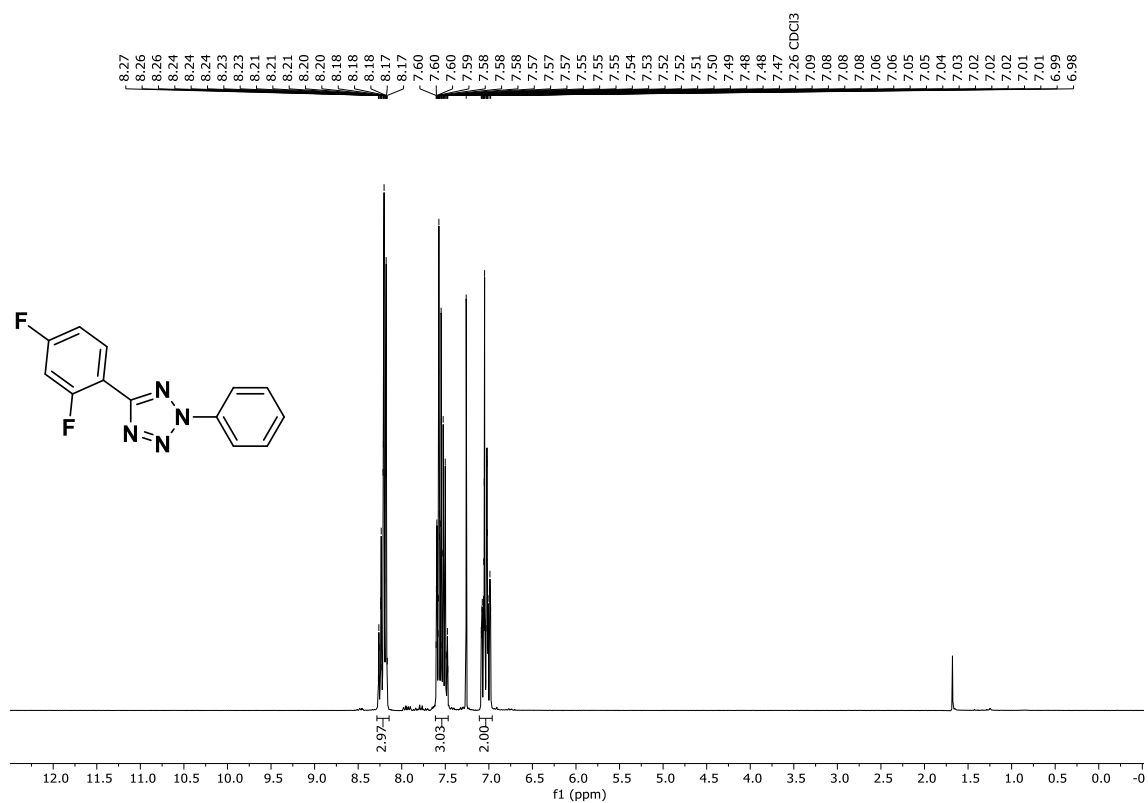
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(2,4-Difluorophenyl)-5-phenyl-2*H*-tetrazol, **241b**.



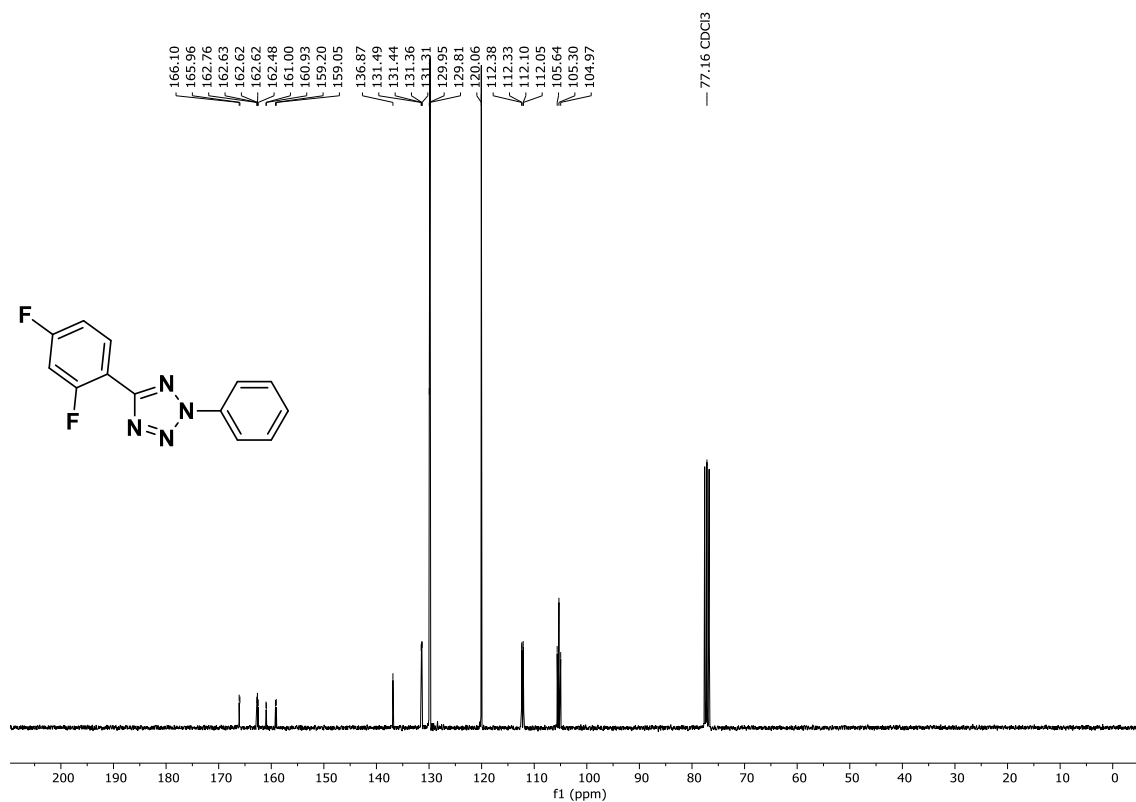
<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(2,4-Difluorophenyl)-5-phenyl-2H-tetrazol, **241b**.



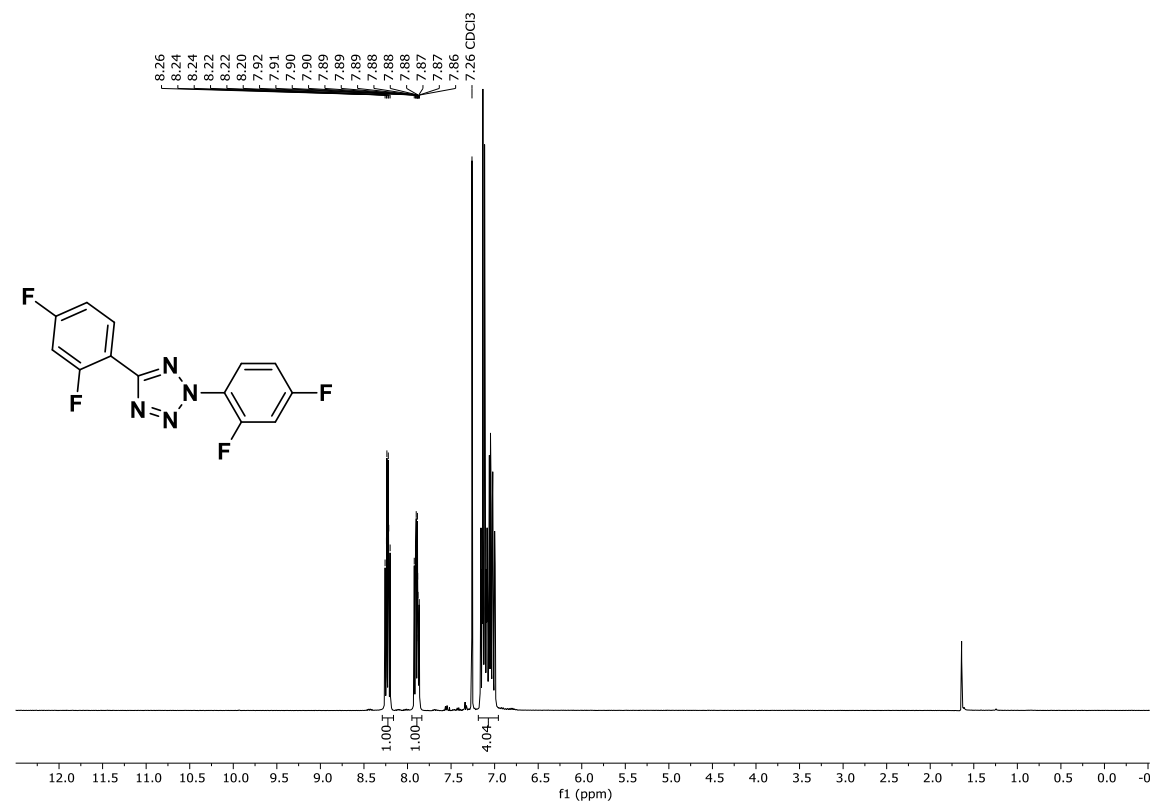
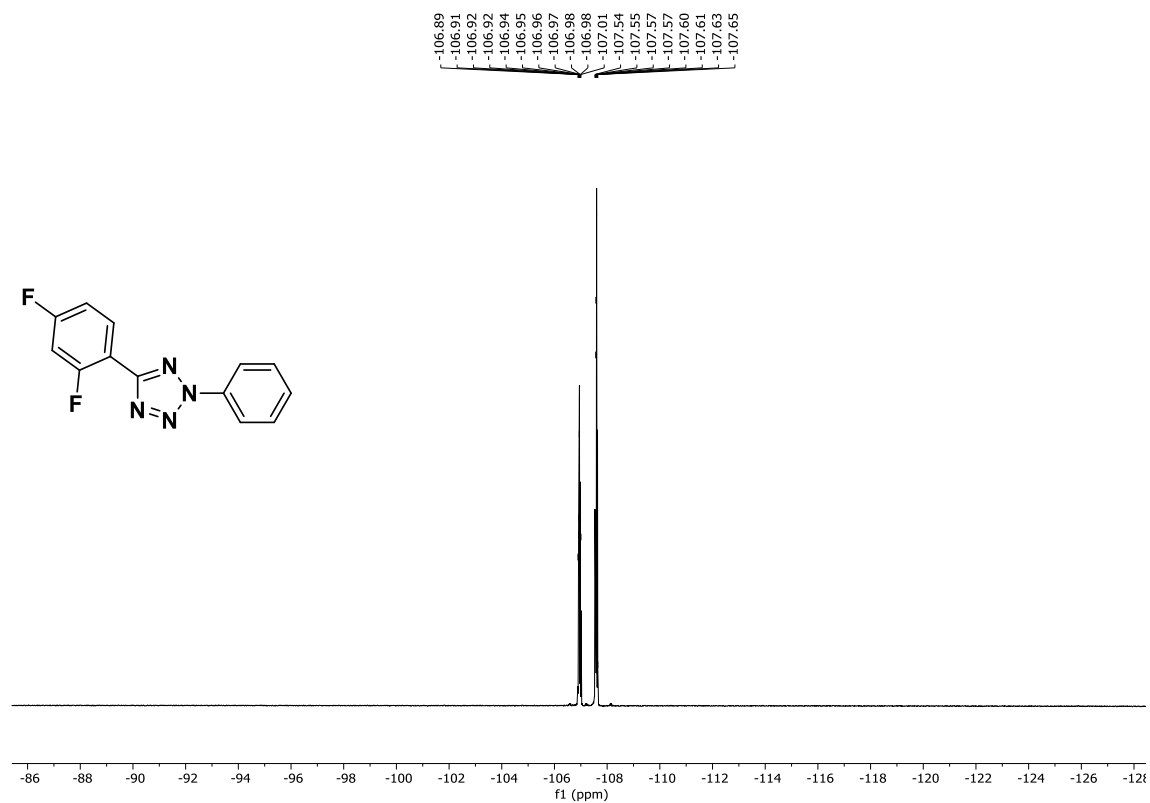
<sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(2,4-Difluorophenyl)-5-phenyl-2H-tetrazol, **241b**.



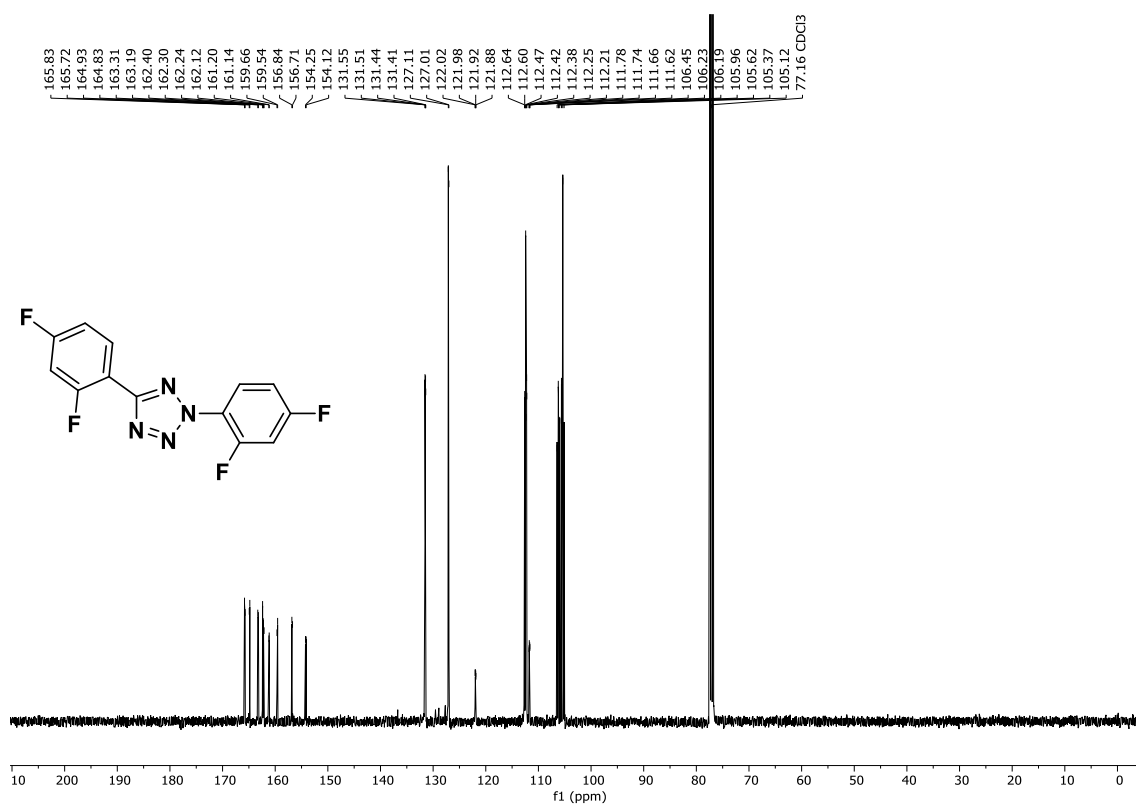
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5-(2,4-Difluorophenyl)-2-phenyl-2H-tetrazol, **241c**.



<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5-(2,4-Difluorophenyl)-2-phenyl-2H-tetrazol, **241c**.



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,5-Bis(2,4-difluorophenyl)-2*H*-tetrazol, **241d**.

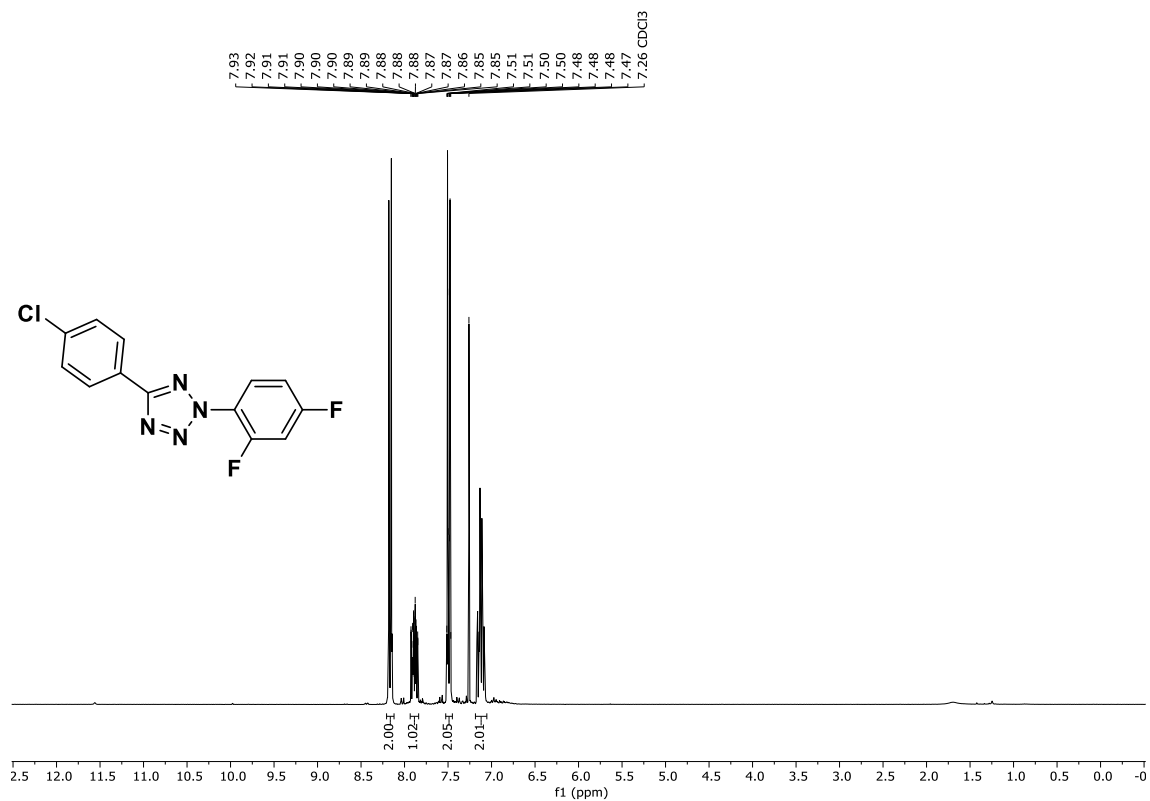


<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,5-Bis(2,4-difluorophenyl)-2H-tetrazol, **241d**.

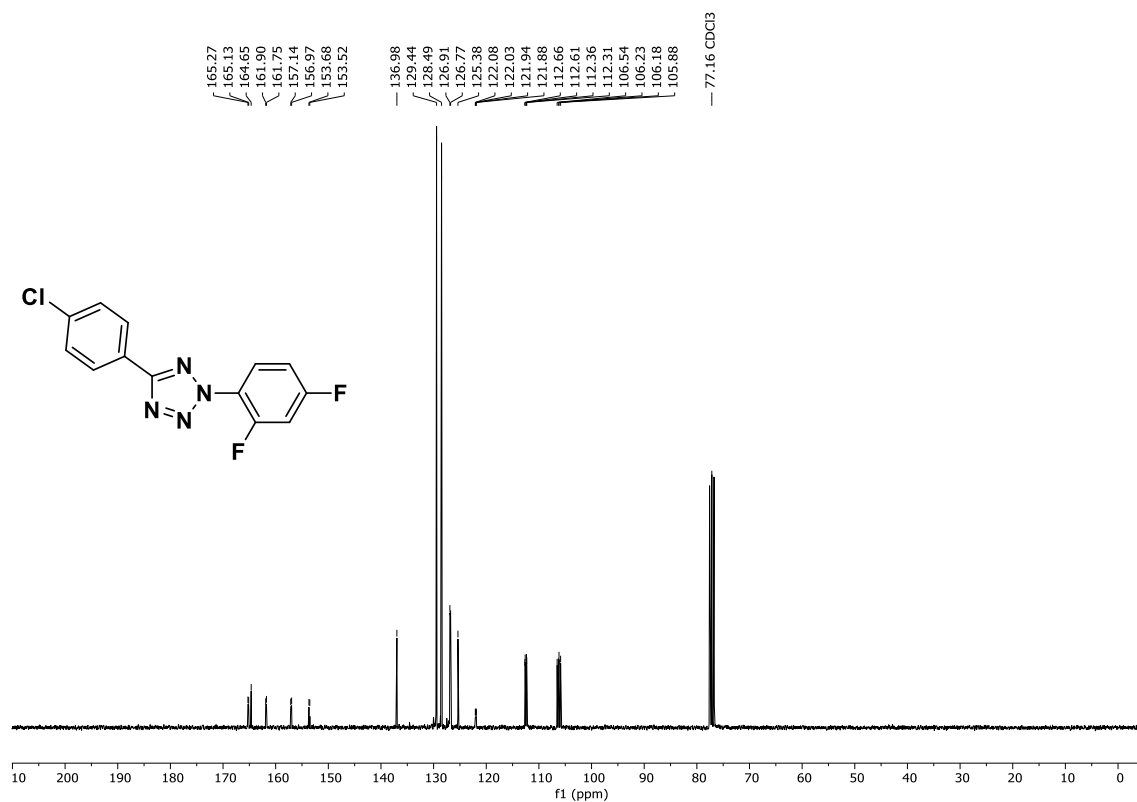


<sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,5-Bis(2,4-difluorophenyl)-2H-tetrazol, **241d**.

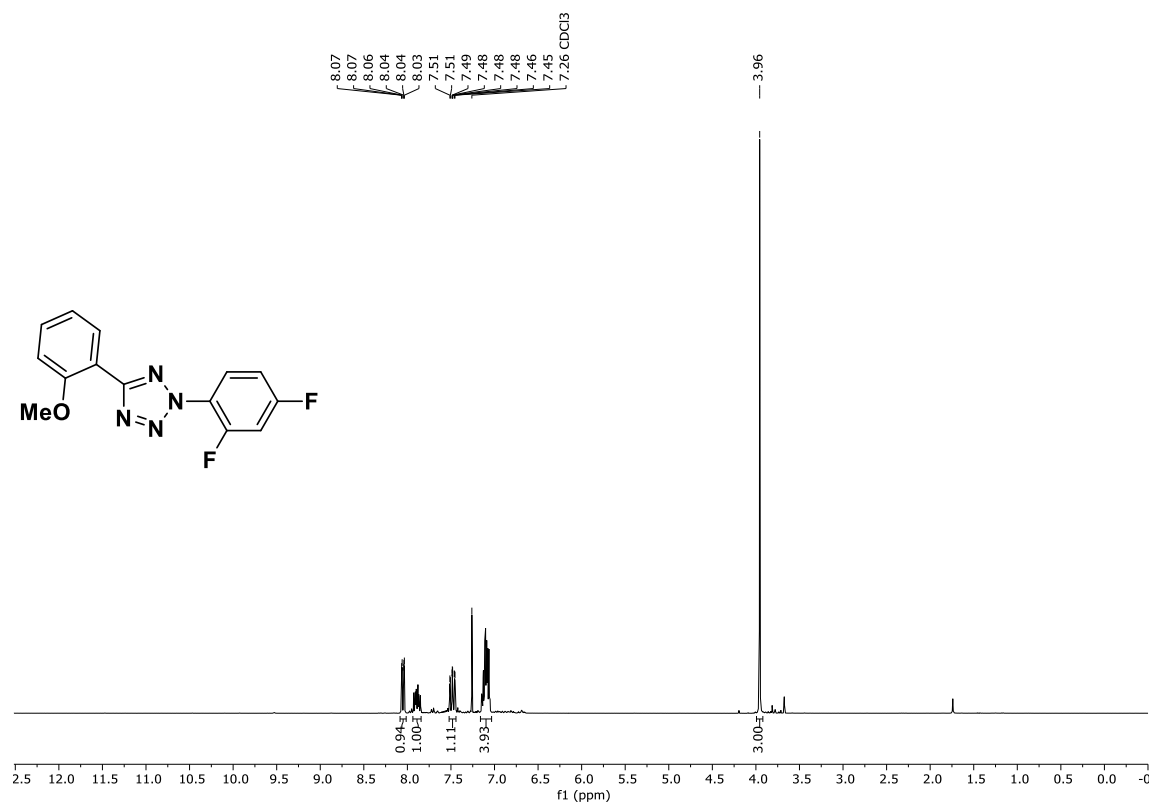


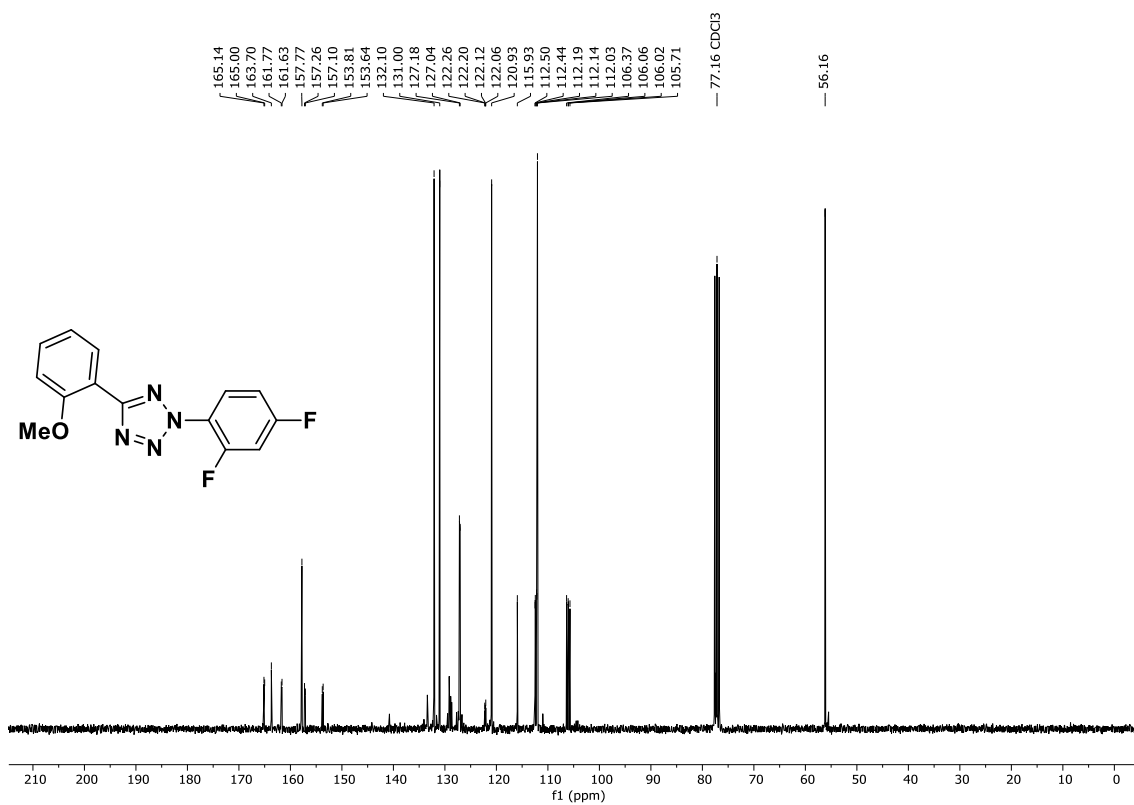


<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5-(4-Chlorophenyl)-2-(2,4-difluorophenyl)-2H-tetrazol, **241e**.

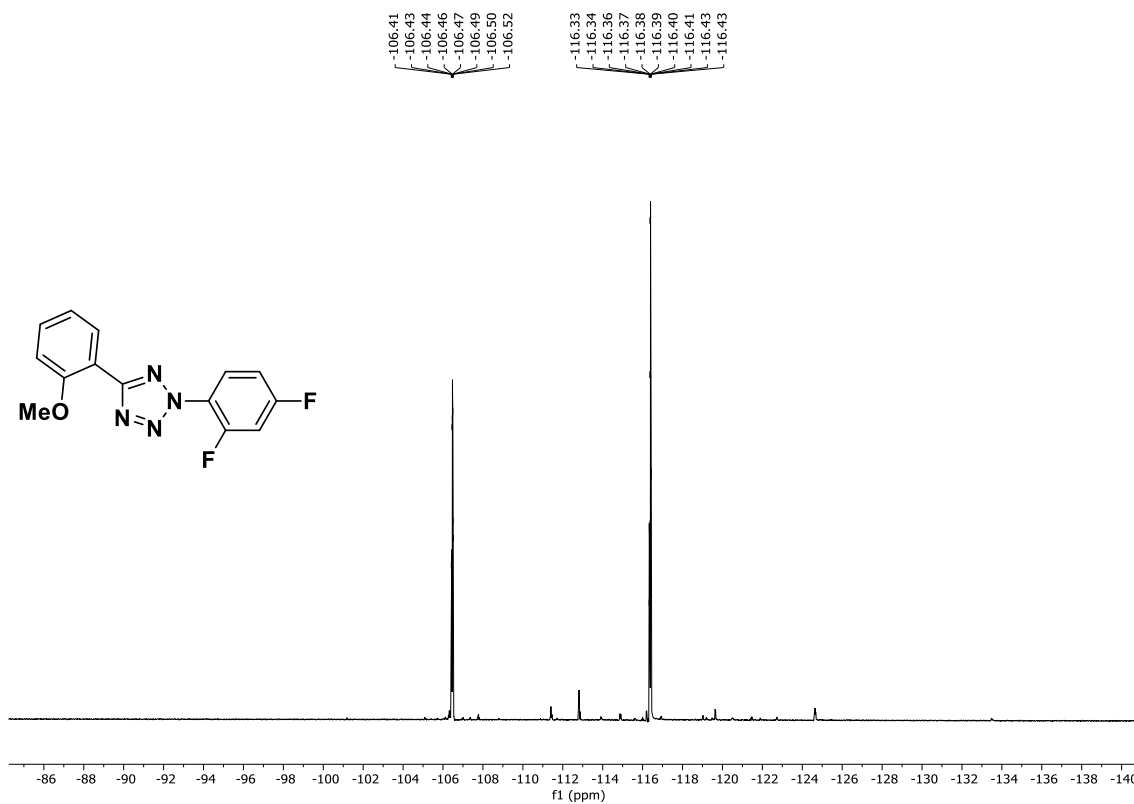


<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5-(4-Chlorophenyl)-2-(2,4-difluorophenyl)-2H-tetrazol, **241e**.

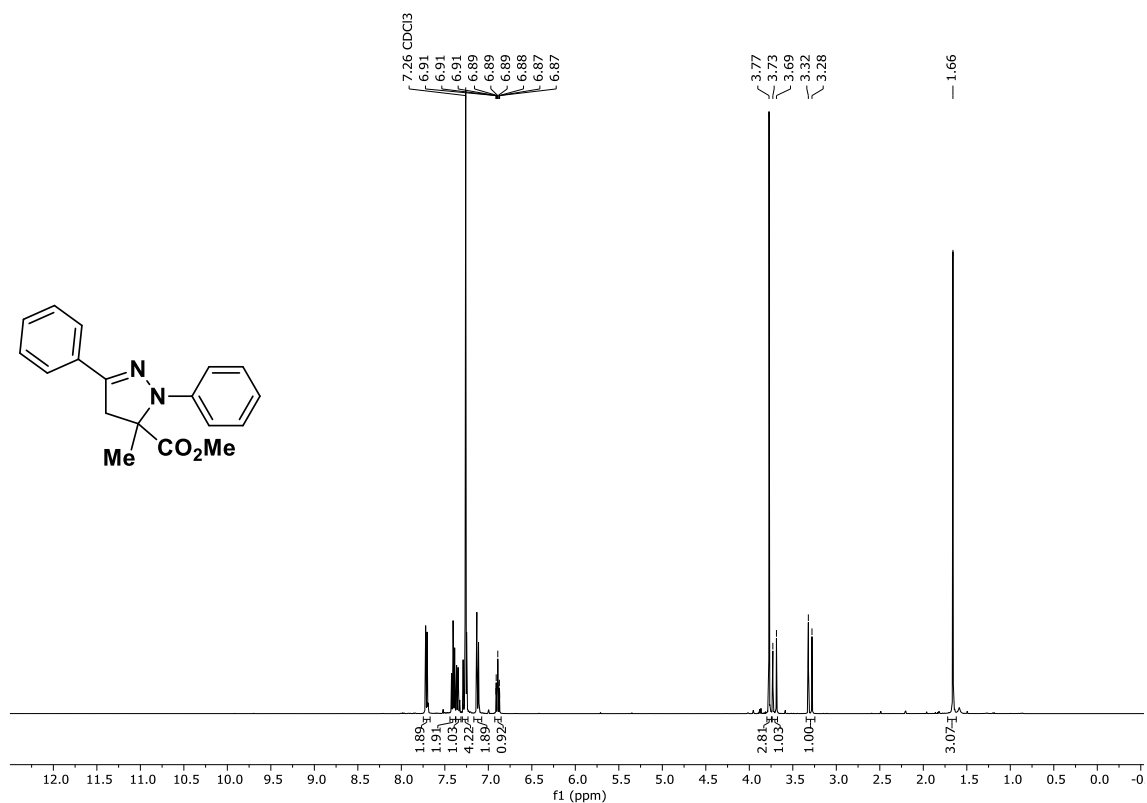




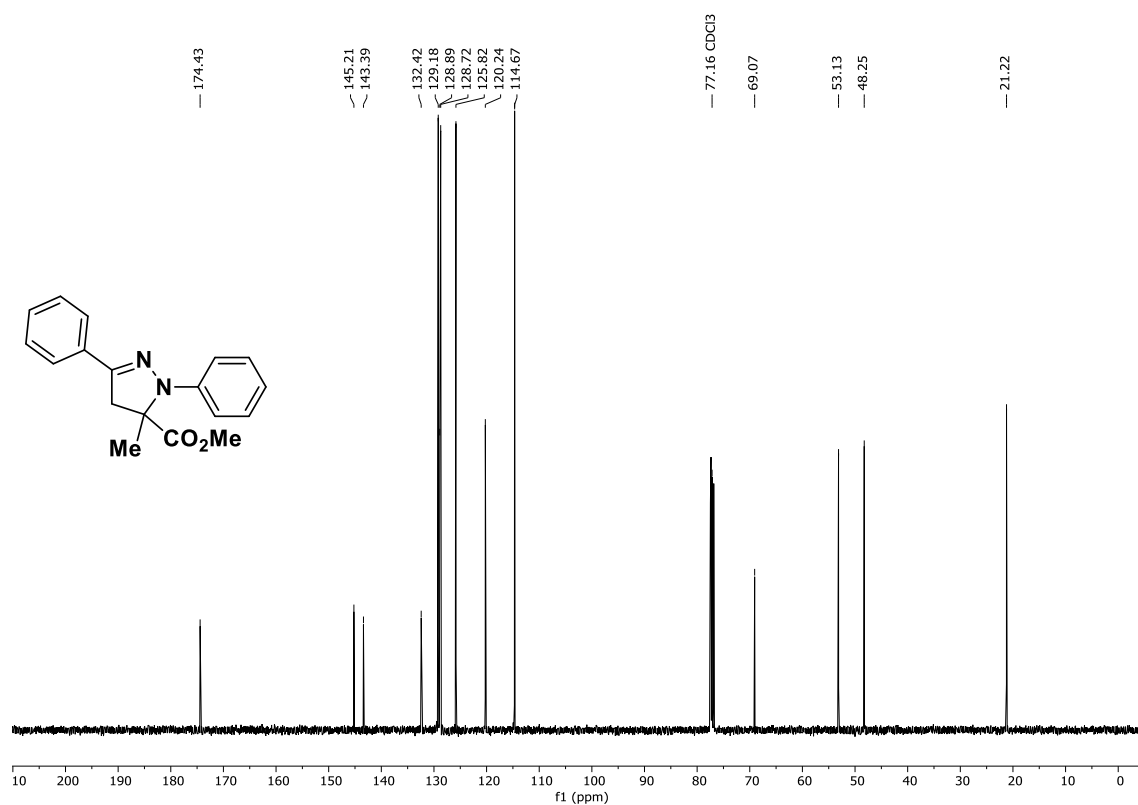
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(2,4-Difluorophenyl)-5-(2-methoxyphenyl)-2H-tetrazol, **241f**.



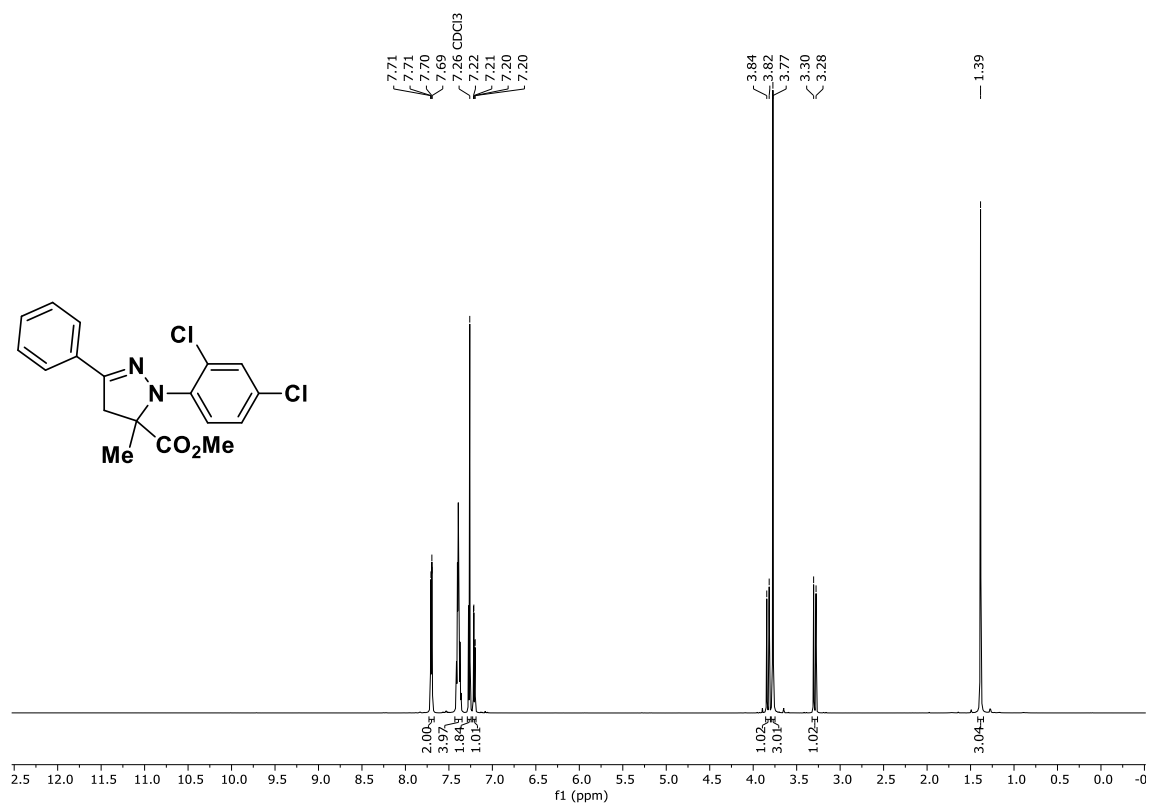
<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(2,4-Difluorophenyl)-5-(2-methoxyphenyl)-2H-tetrazol, **241f**.



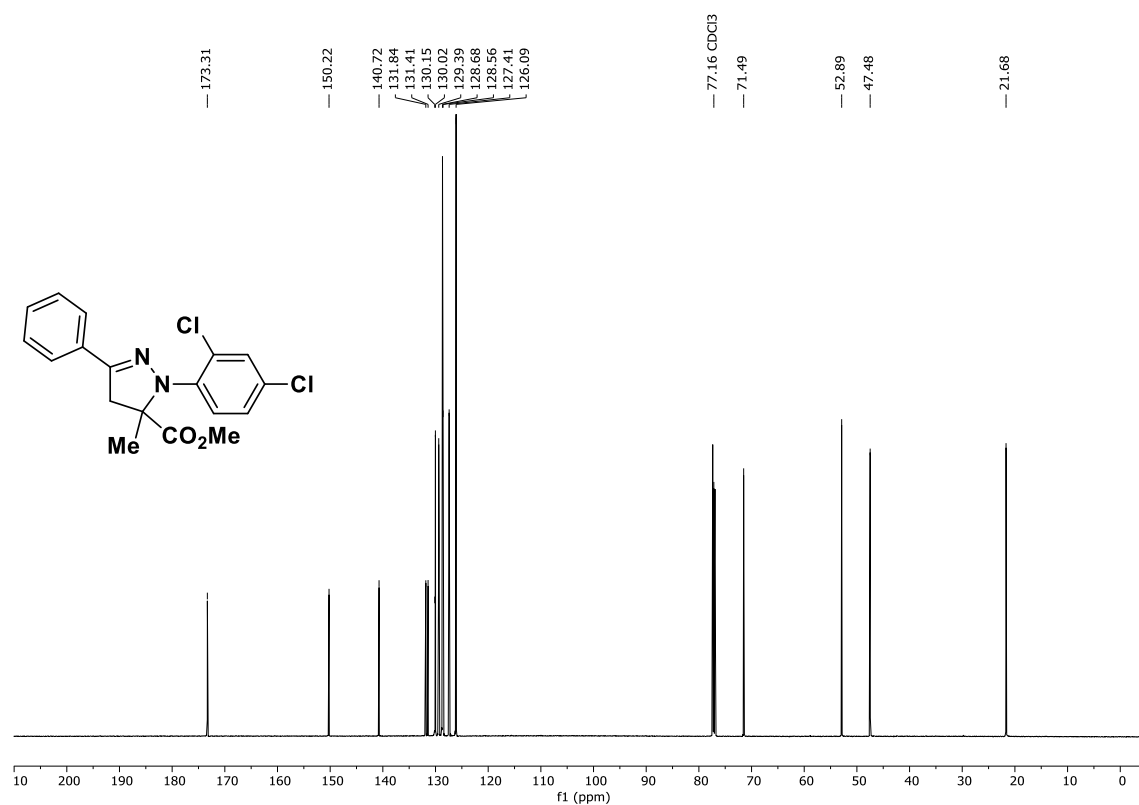
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** (±)-5-Methyl-1,3-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-5-methyl-carboxylat, (±)-**238g**.



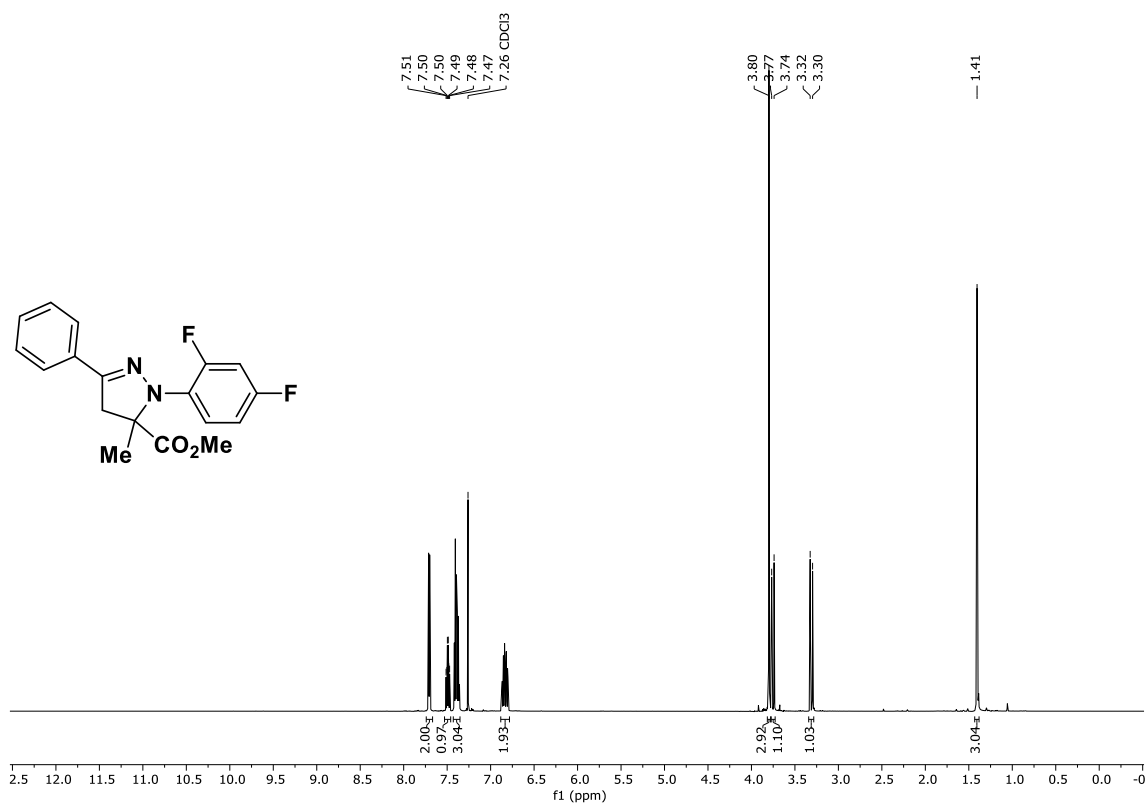
**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** (±)-5-Methyl-1,3-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-5-methyl-carboxylat, (±)-**238g**.



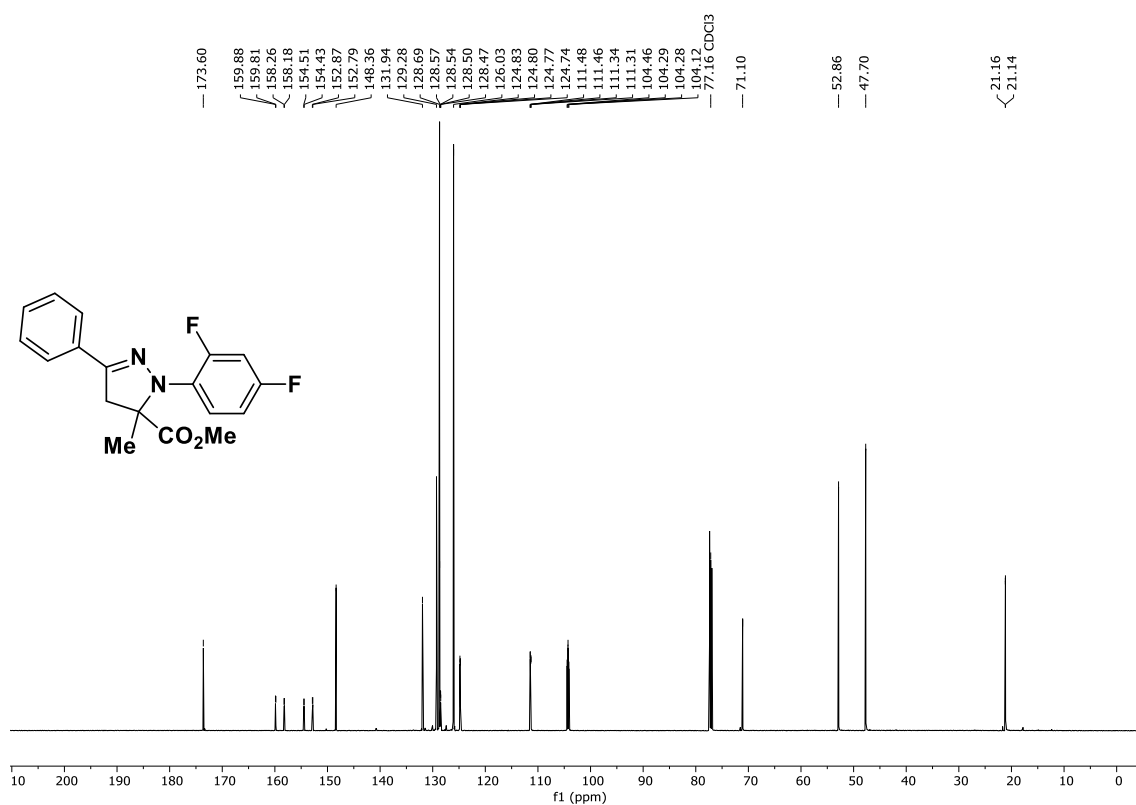
<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-3-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-methylcarboxylat, (±)-**238a**.



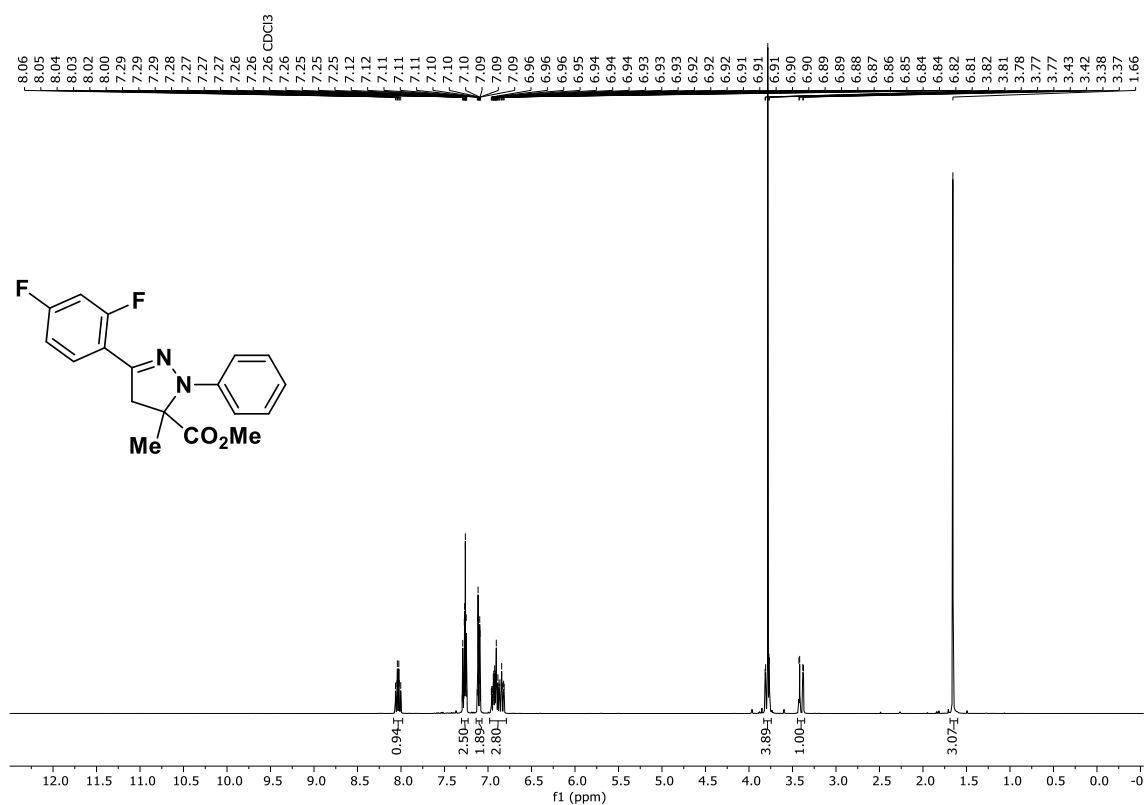
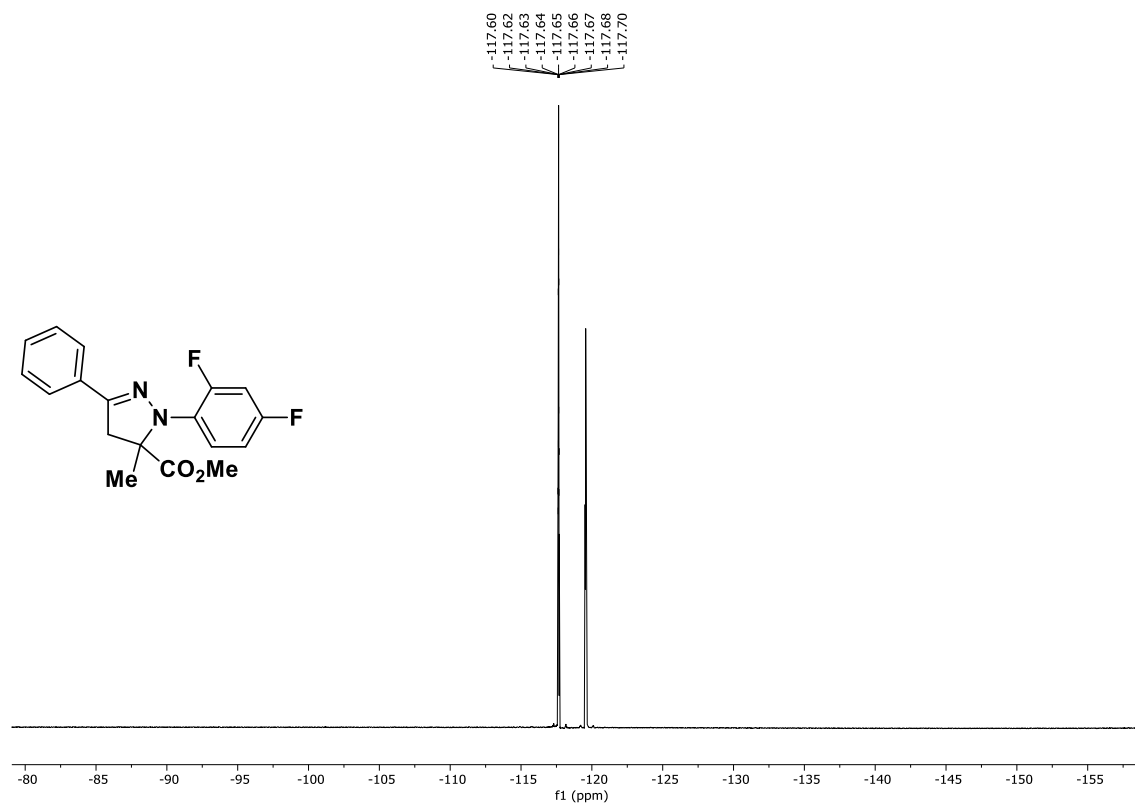
<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-3-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-methylcarboxylat, (±)-**238a**.

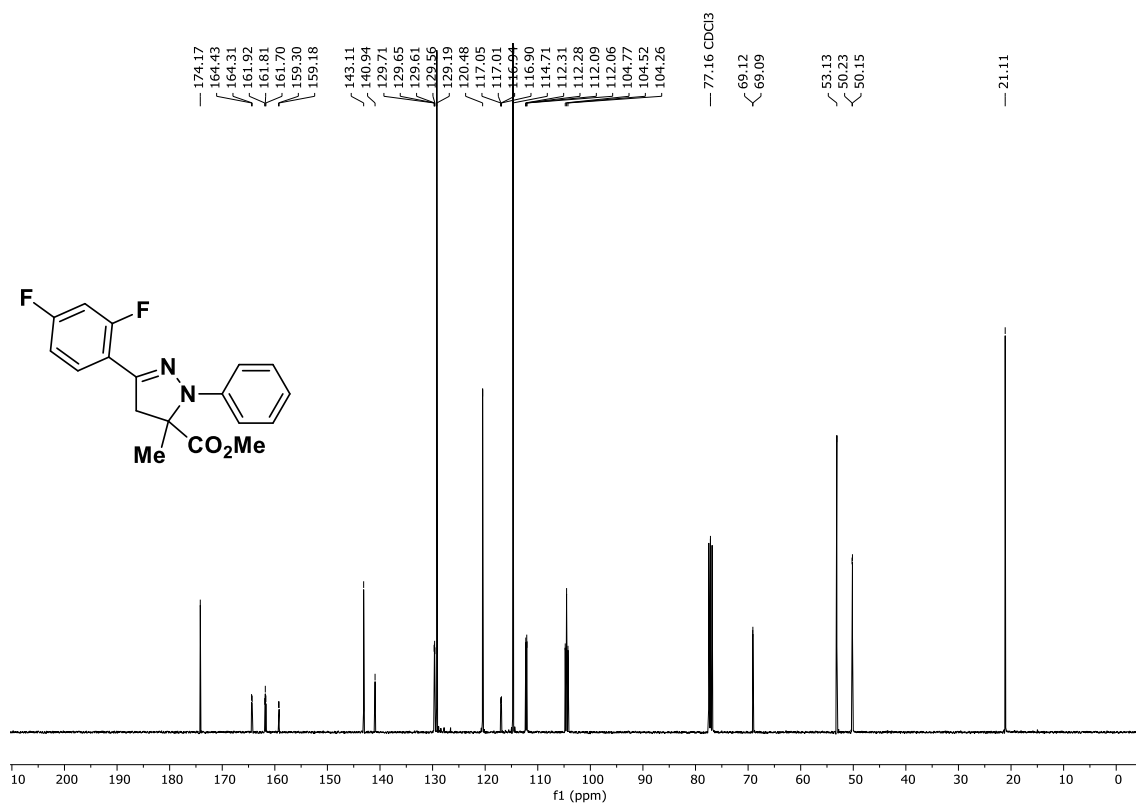


<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-1-(2,4-Difluorophenyl)-5-methyl-3-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-methylcarboxylat, (±)-**238b**.

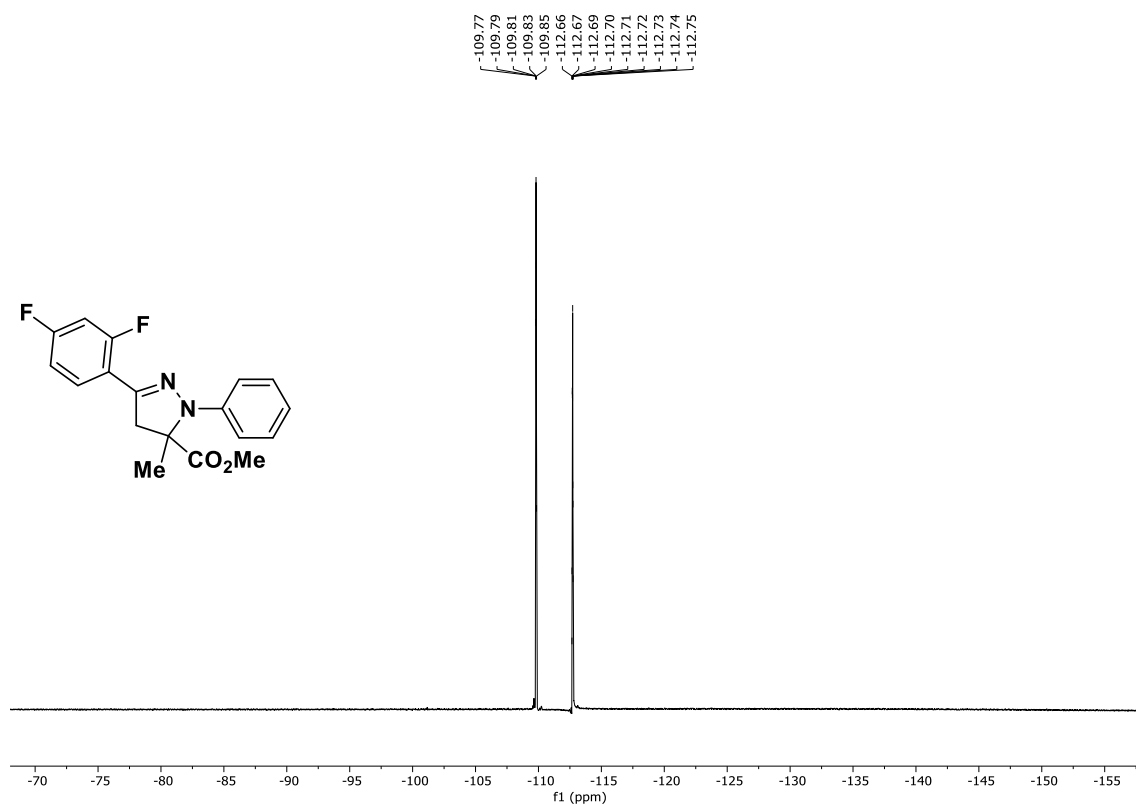


<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-1-(2,4-Difluorophenyl)-5-methyl-3-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-methylcarboxylat, (±)-**238b**.



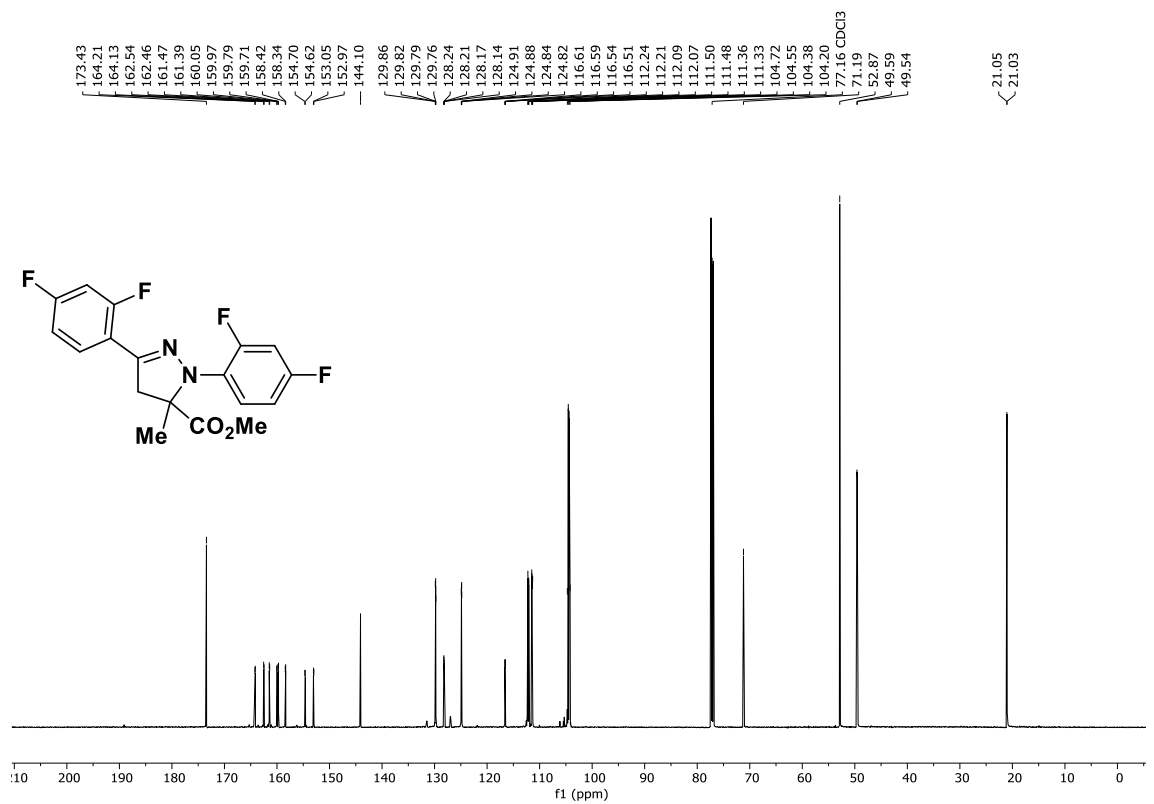
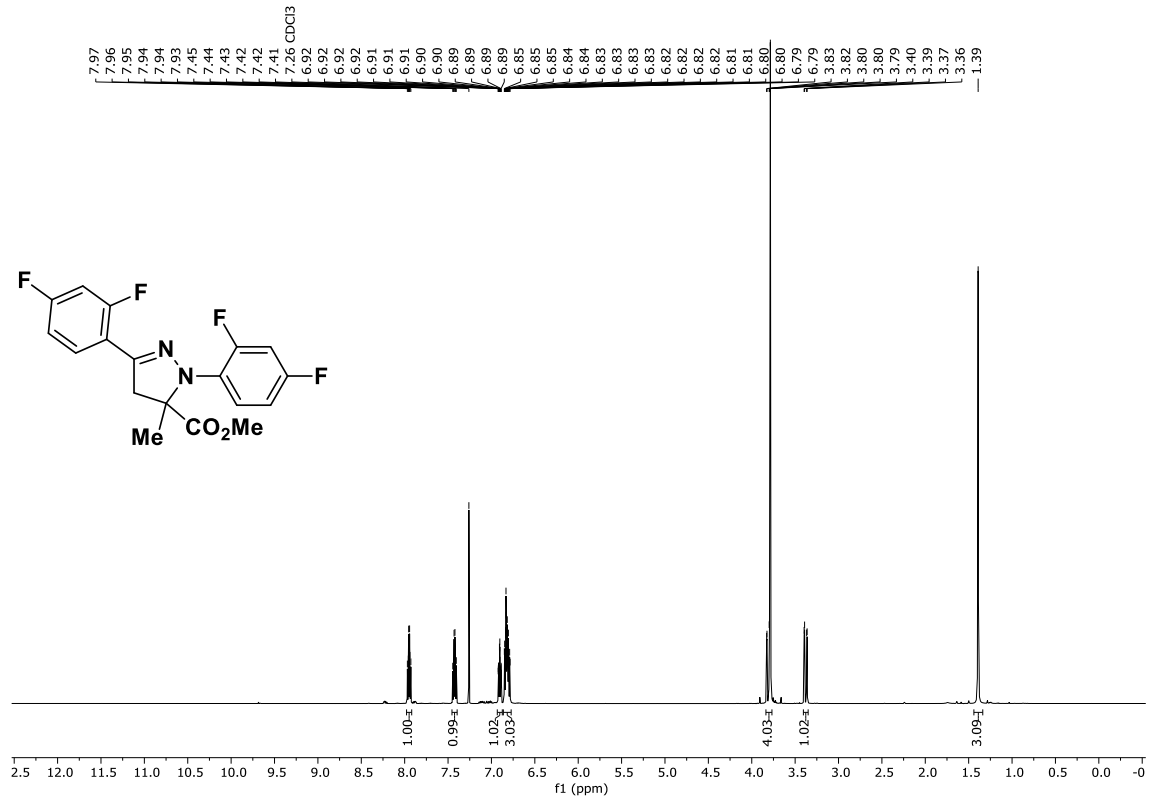


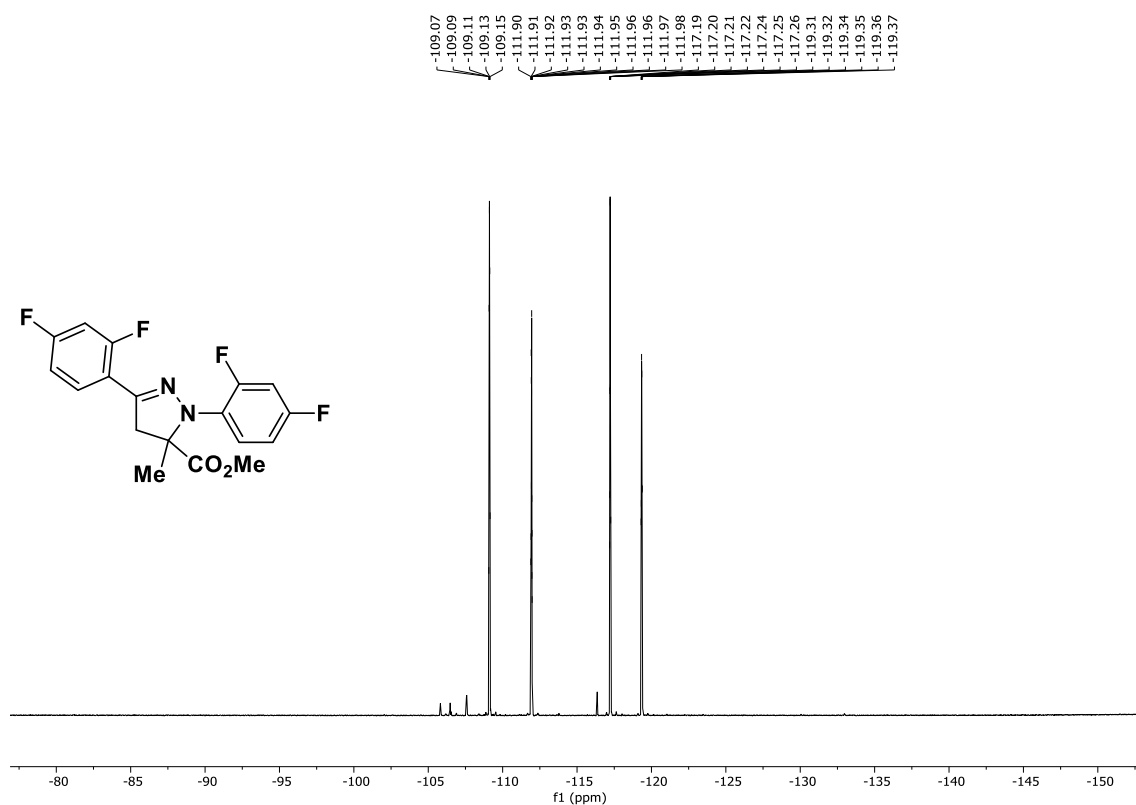
$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): ( $\pm$ )-3-(2,4-Difluorphenyl)-5-methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-methylcarboxylat, ( $\pm$ )-**238c**.

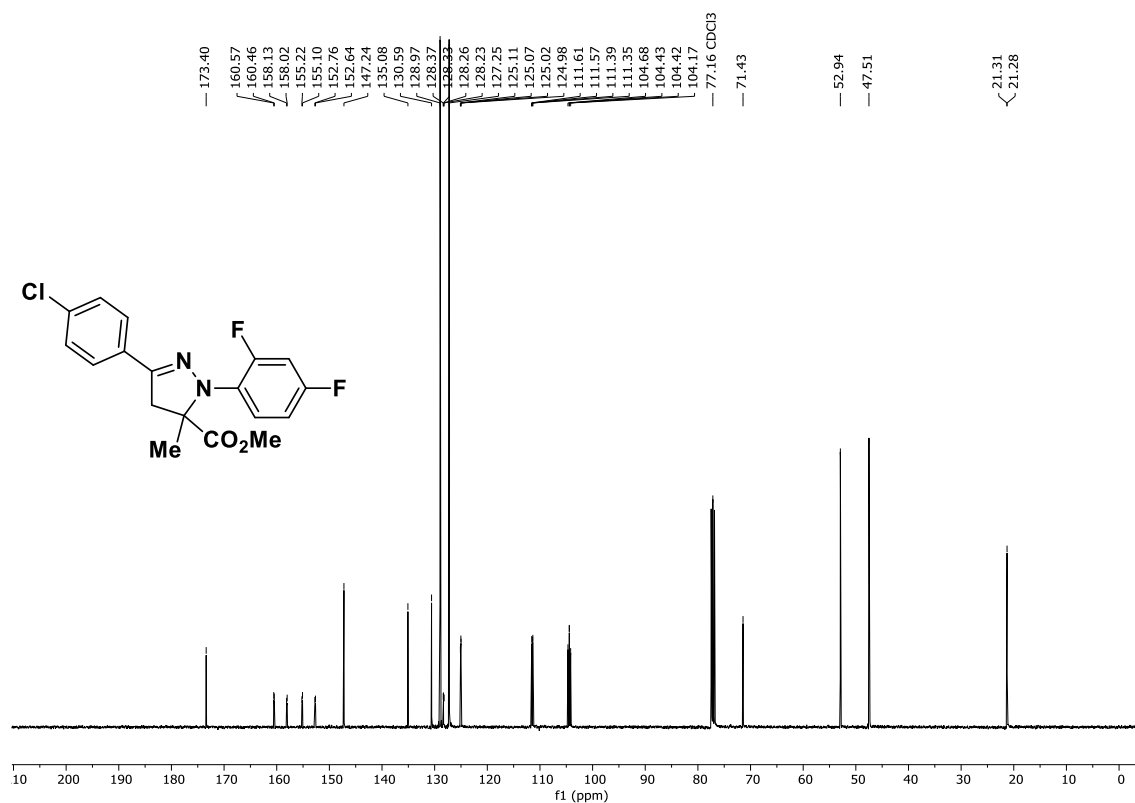


$^{19}\text{F}$ -NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): ( $\pm$ )-3-(2,4-Difluorphenyl)-5-methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-methylcarboxylat, ( $\pm$ )-**238c**.

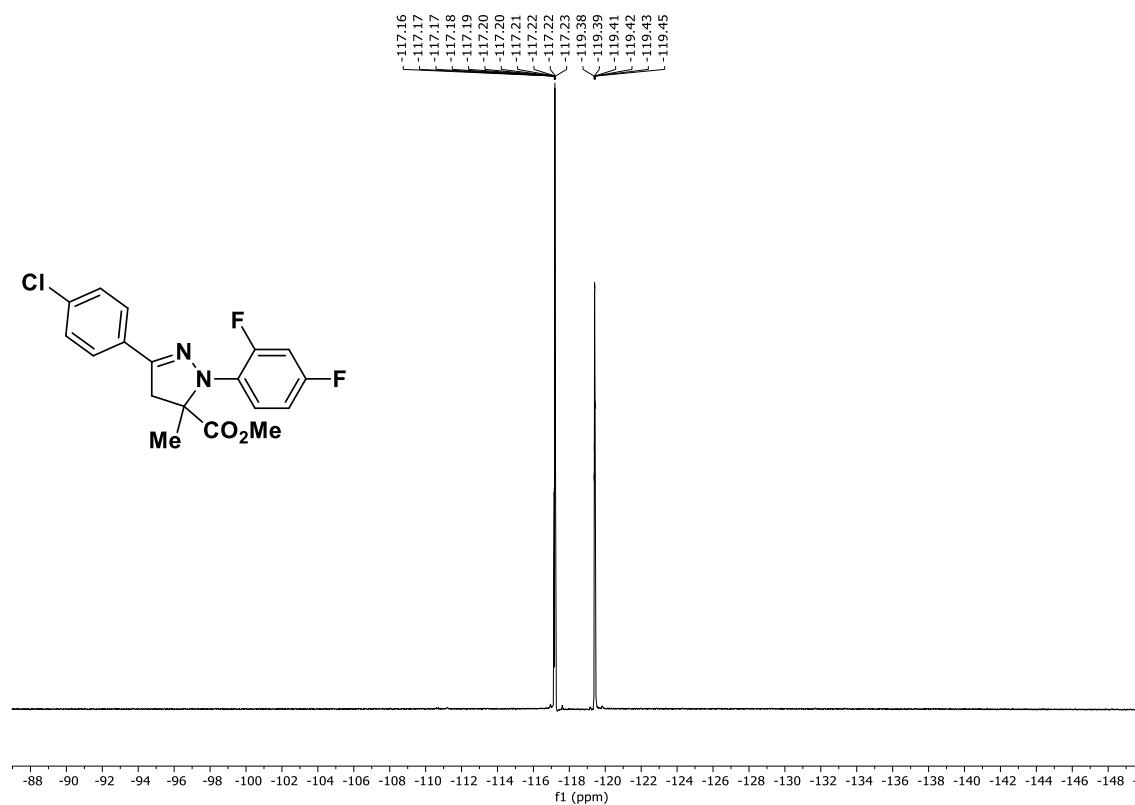






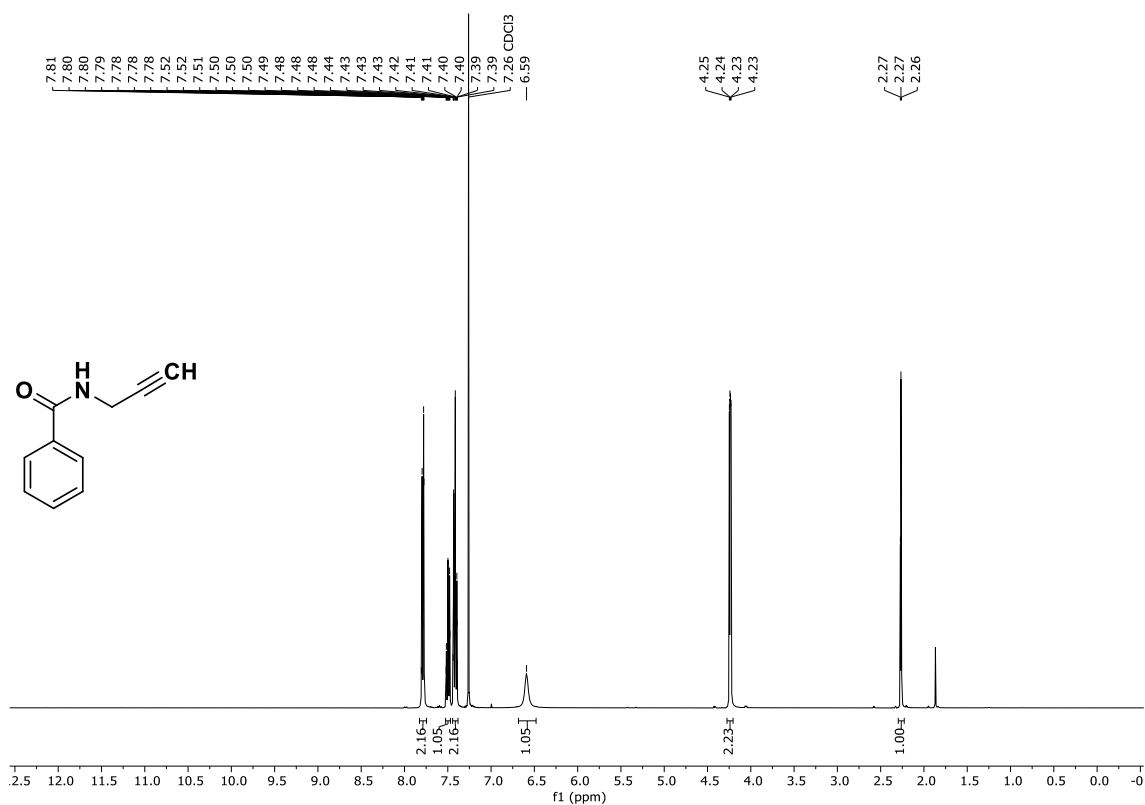
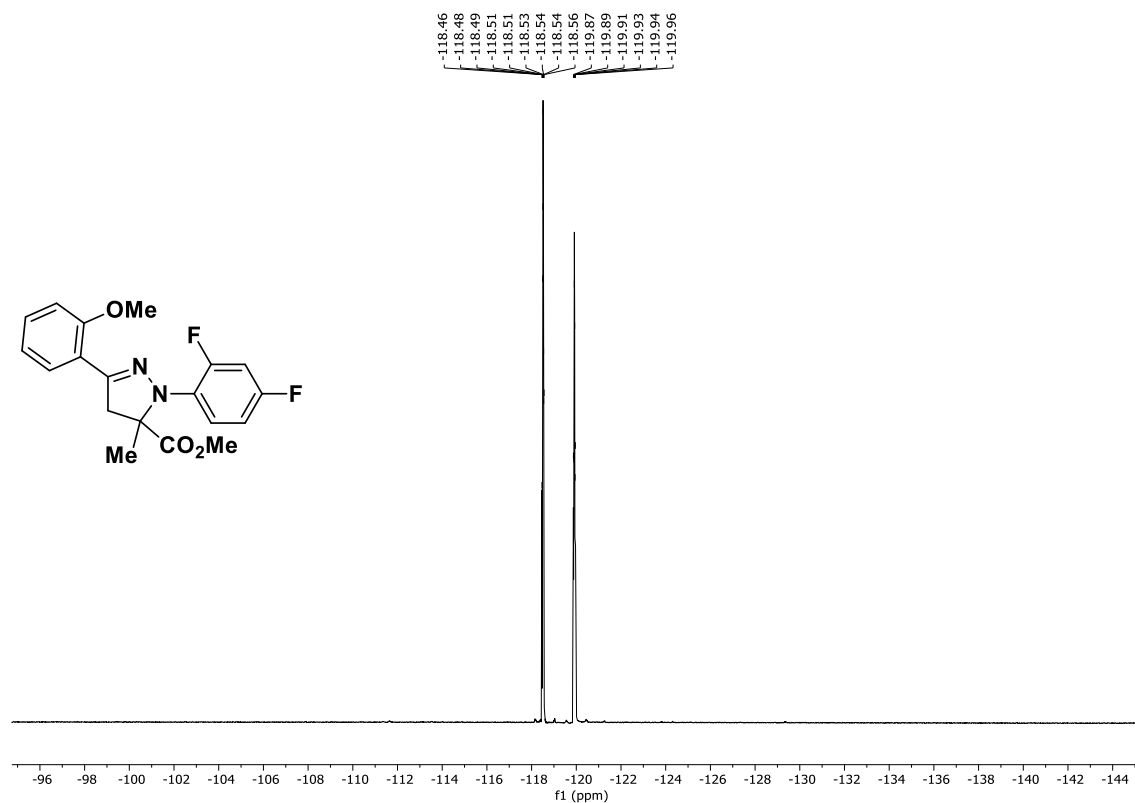


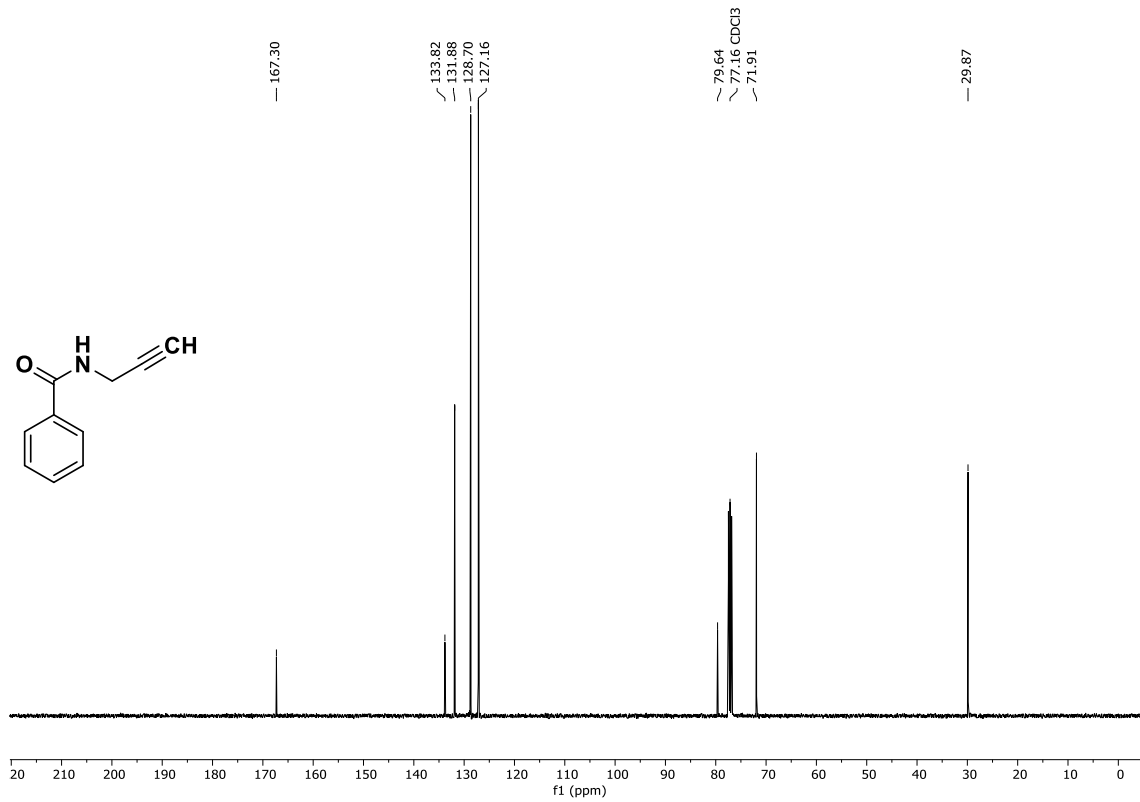
<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-3-(4-Chlorphenyl)-1-(2,4-difluorphenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-methylcarboxylat, (±)-**238e**.



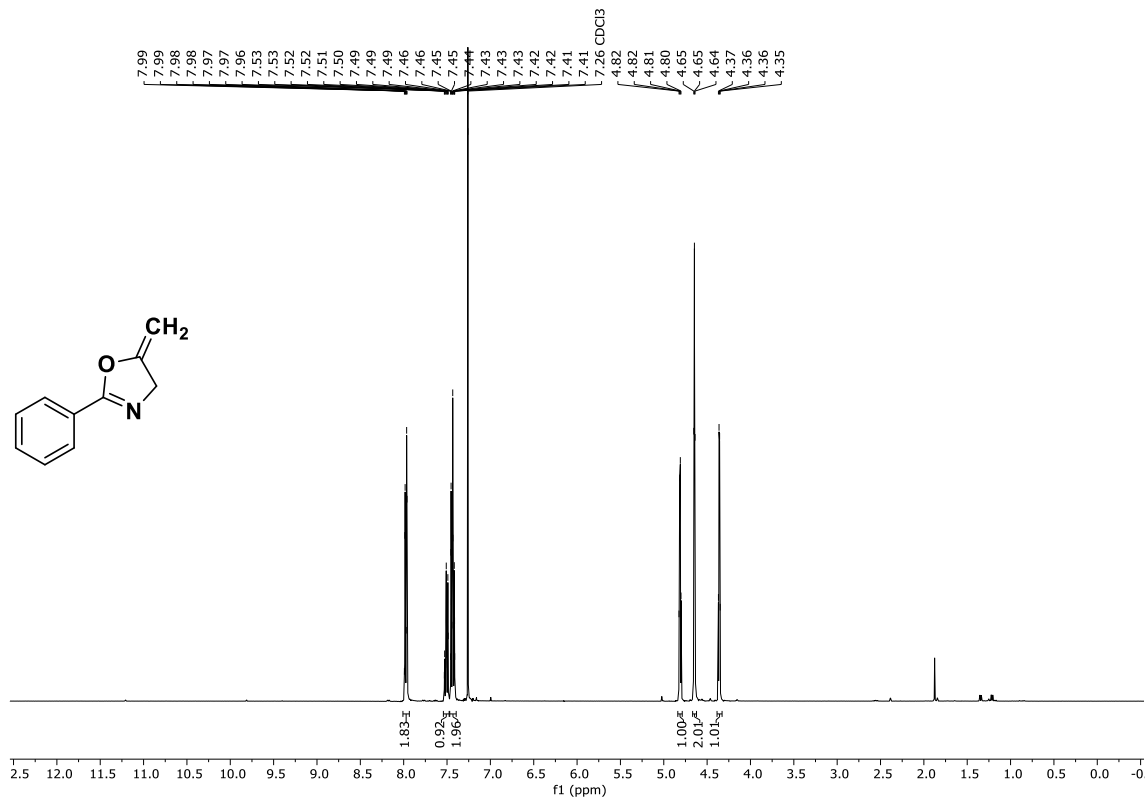
<sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-3-(4-Chlorphenyl)-1-(2,4-difluorphenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-methylcarboxylat, (±)-**238e**.



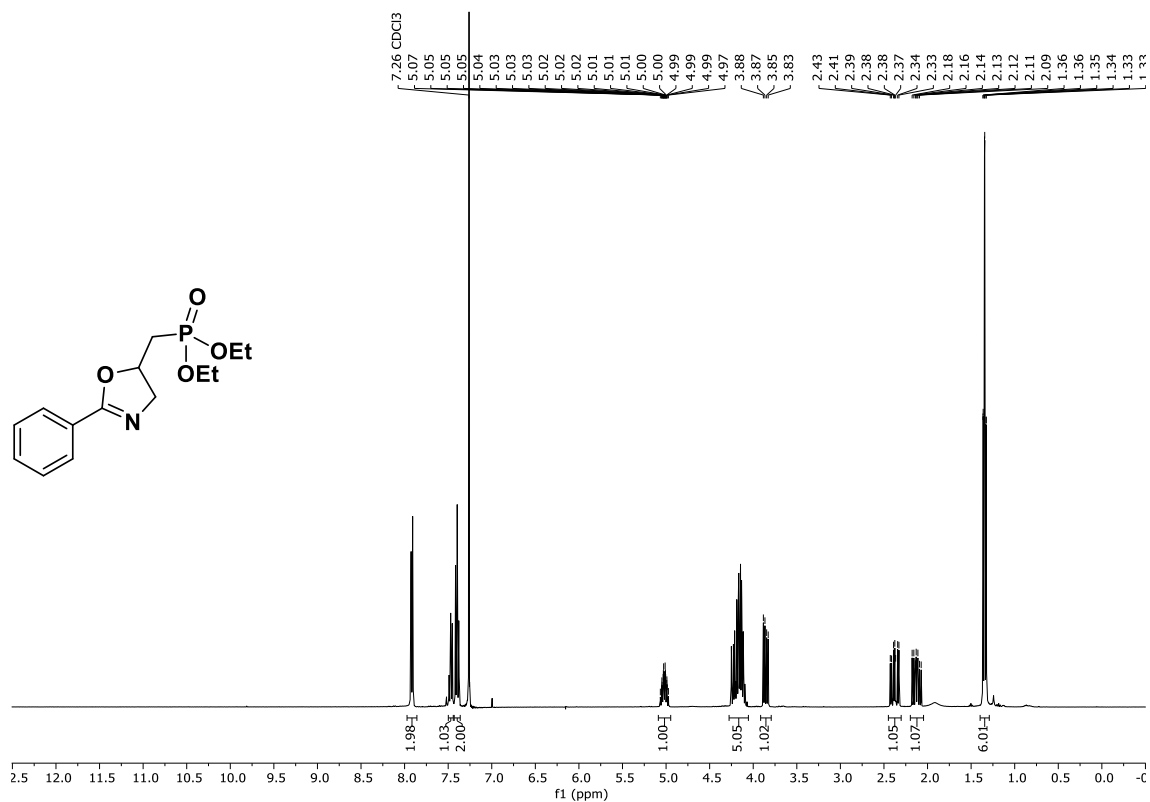
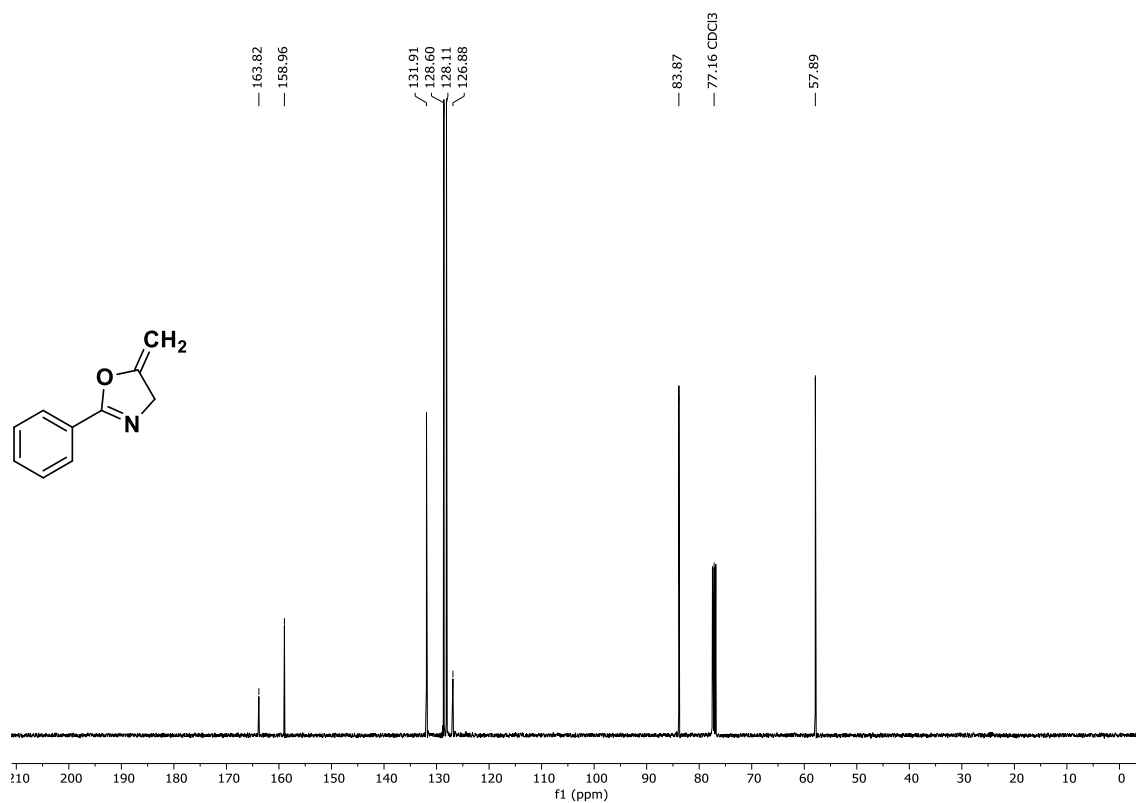


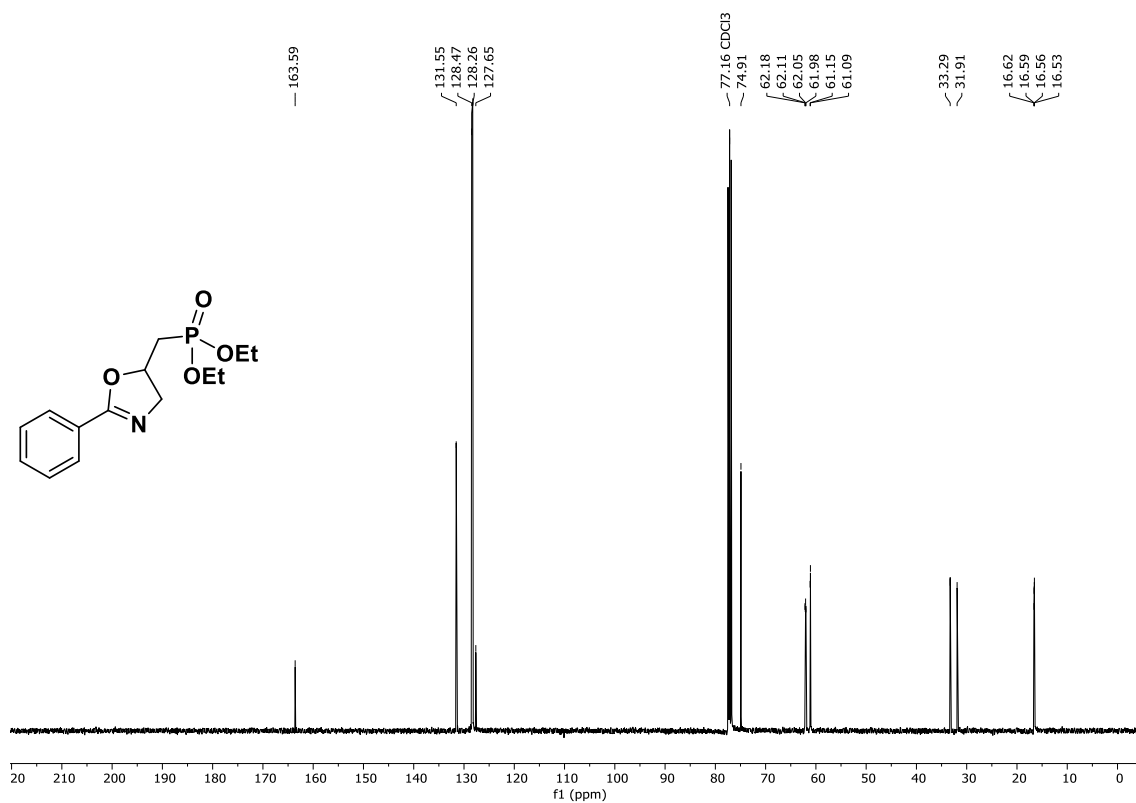


$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): *N*-(Prop-2-yn-1-yl)benzamid, **243**.

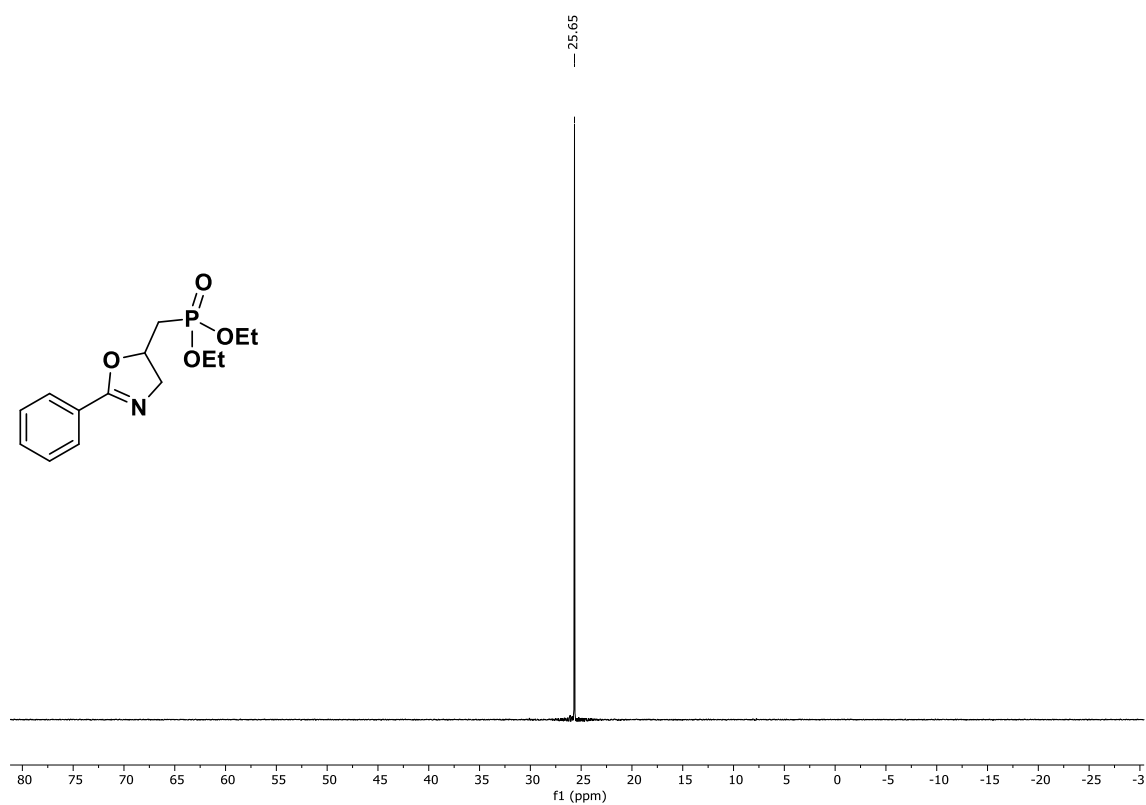


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5-Methylen-2-phenyl-4,5-dihydrooxazol, **244**.



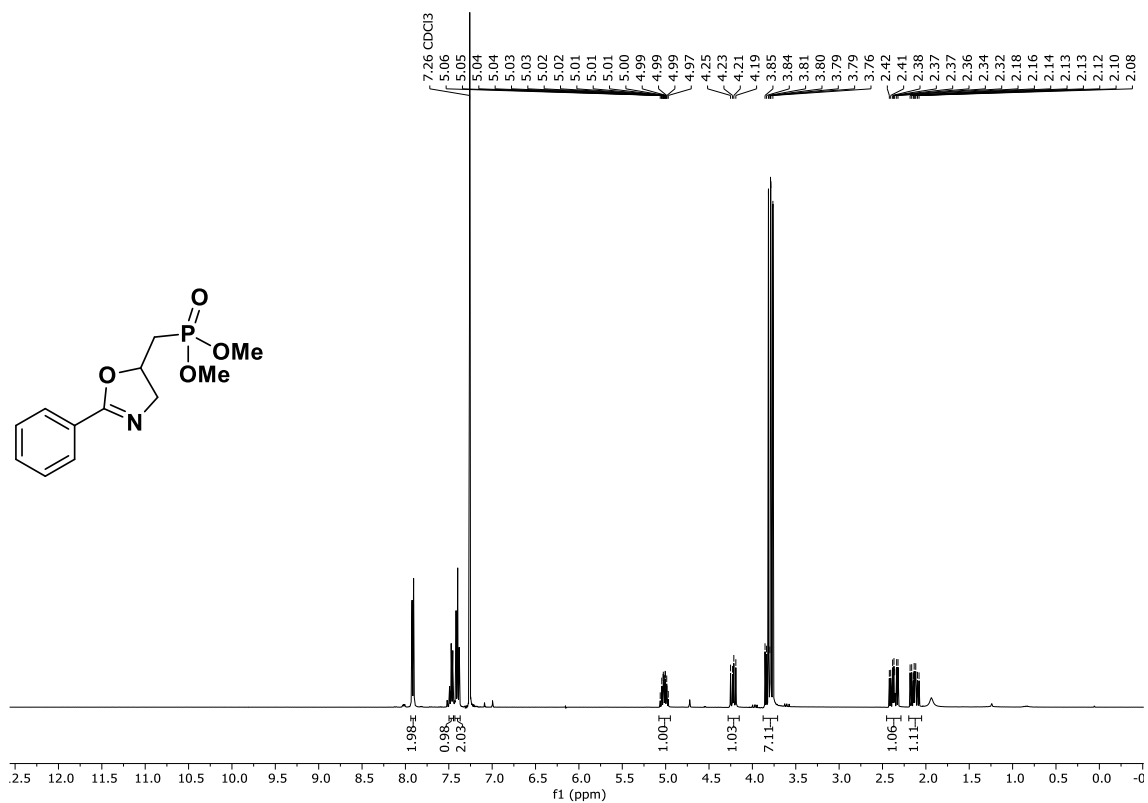


<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-Diethyl-((2-phenyl-4,5-dihydrooxazol-5-yl)methyl)-phosphonat, (±)-**246a**.

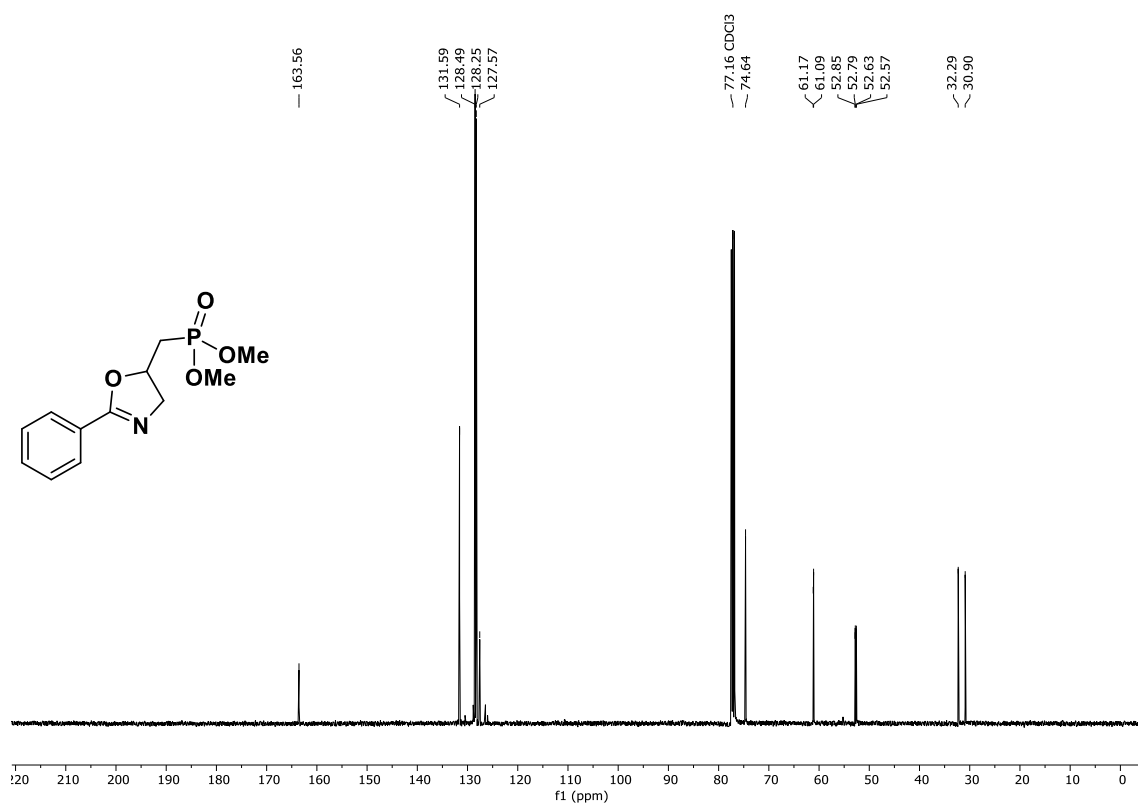


<sup>31</sup>P-NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-Diethyl-((2-phenyl-4,5-dihydrooxazol-5-yl)methyl)-phosphonat, (±)-**246a**.

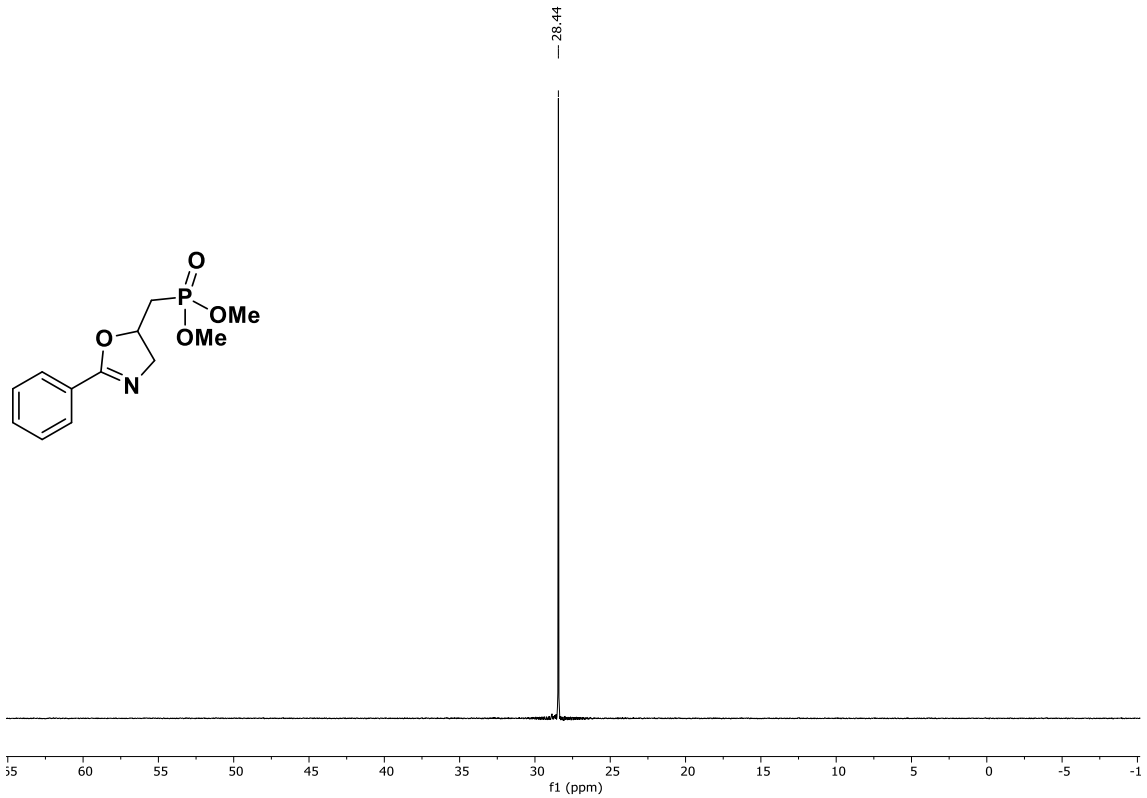




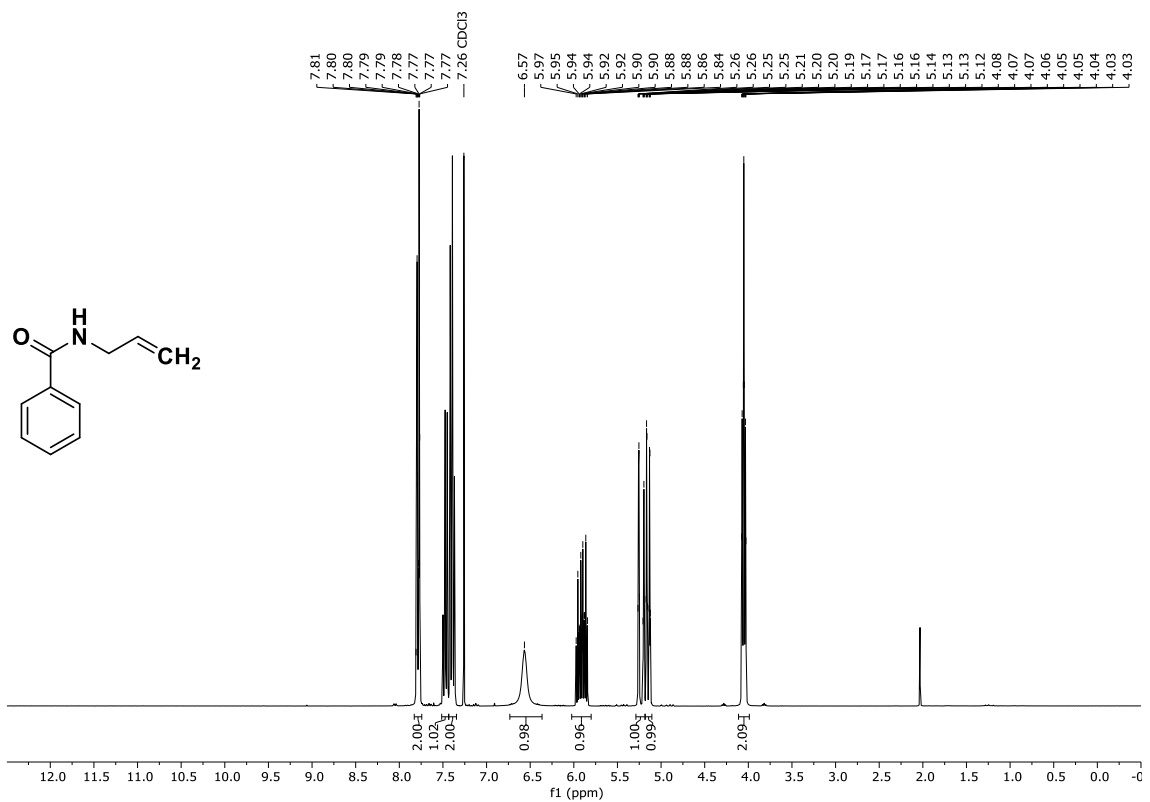
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-Dimethyl-((2-phenyl-4,5-dihydrooxazol-5-yl)methyl)-phosphonat, (±)-**246b**.



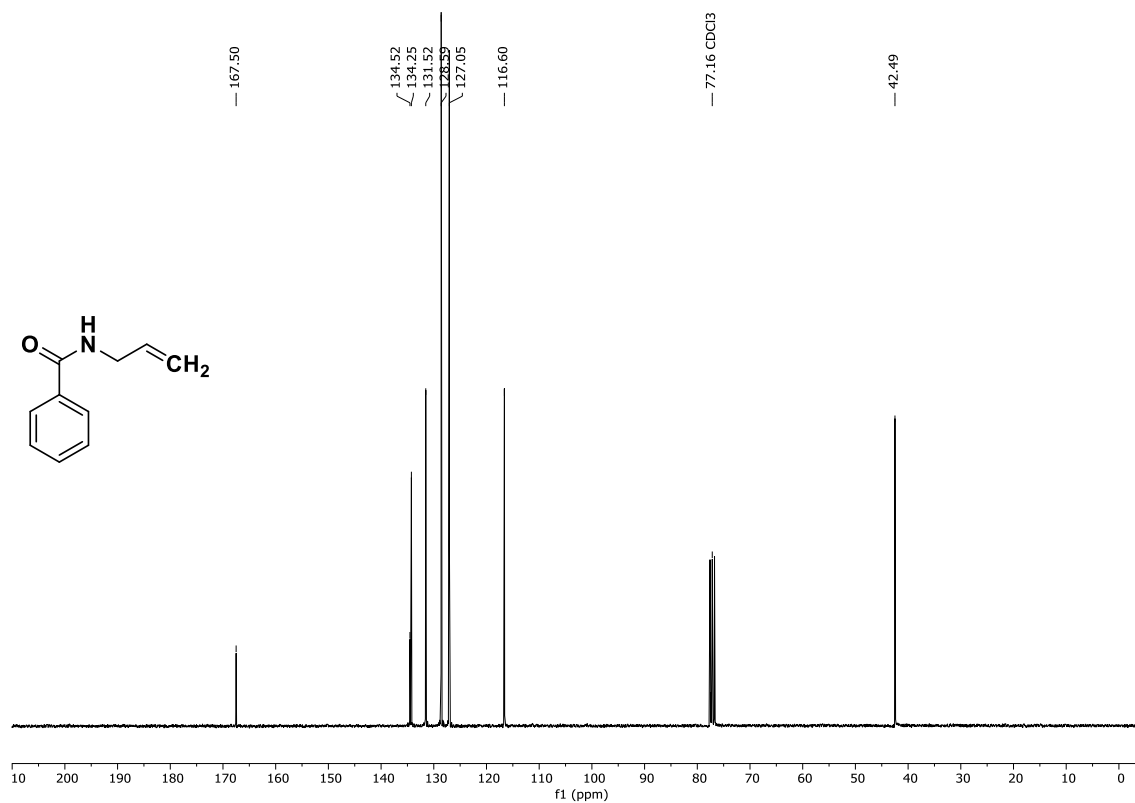
<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-Dimethyl-((2-phenyl-4,5-dihydrooxazol-5-yl)methyl)-phosphonat, (±)-**246b**.



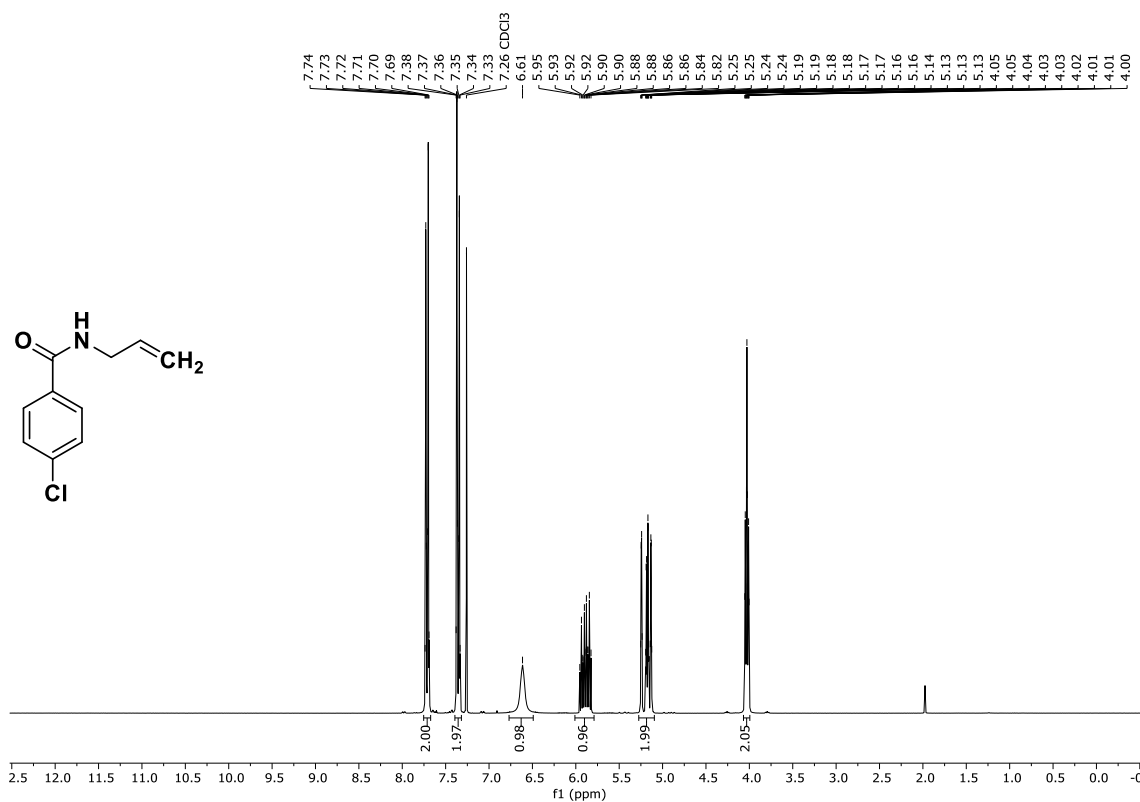
$^{31}\text{P}$ -NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (±)-Dimethyl-((2-phenyl-4,5-dihydrooxazol-5-yl)methyl)-phosphonat, (±)-**246b**.



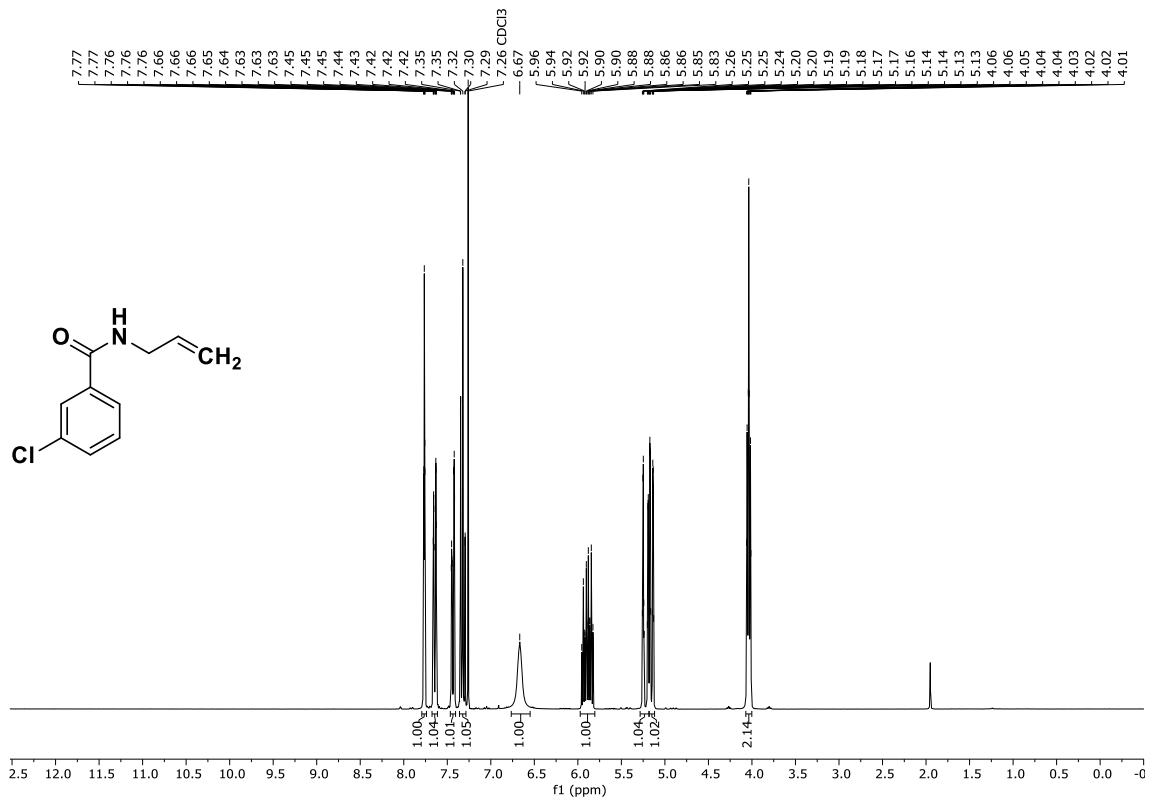
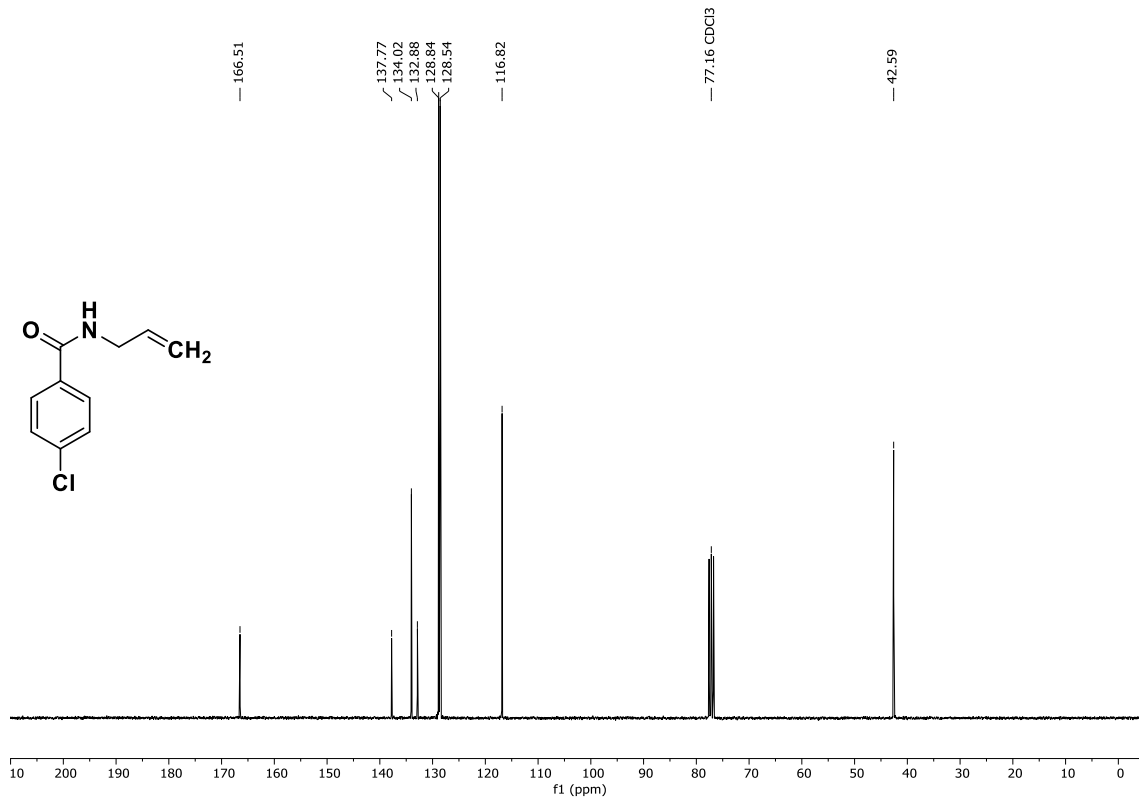
$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): *N*-Allylbenzamid, **249a**.

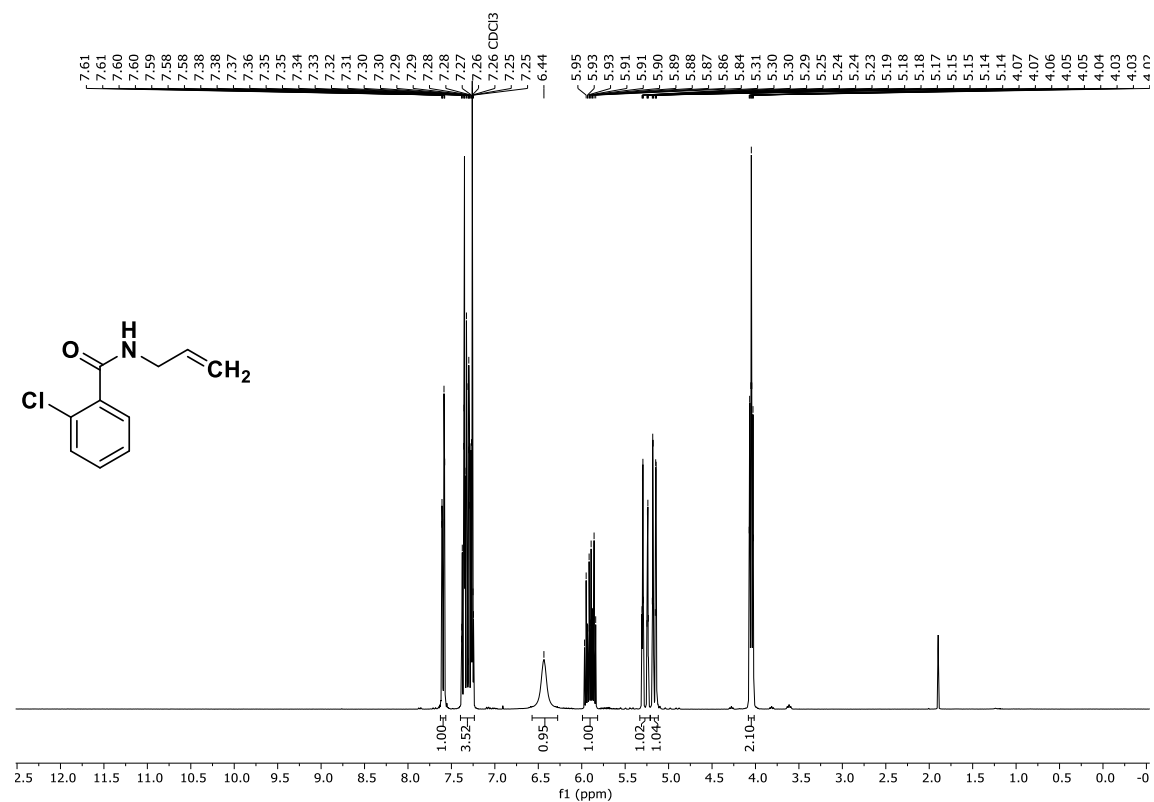
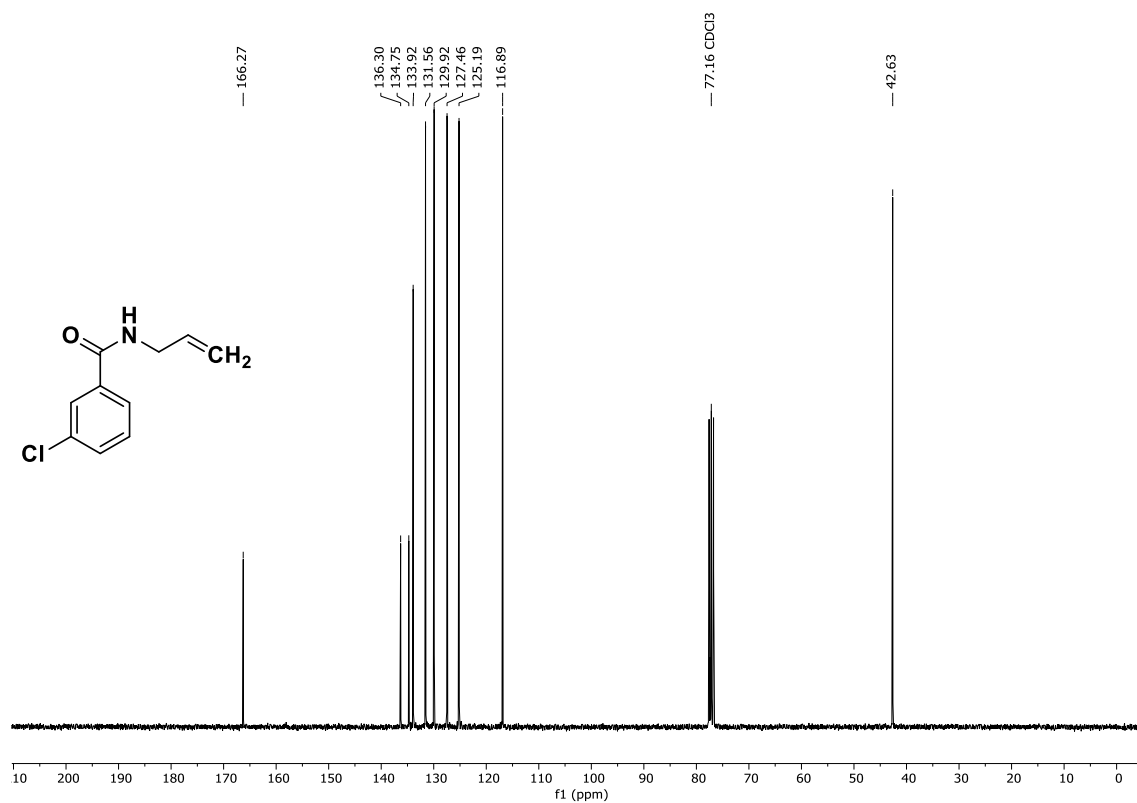


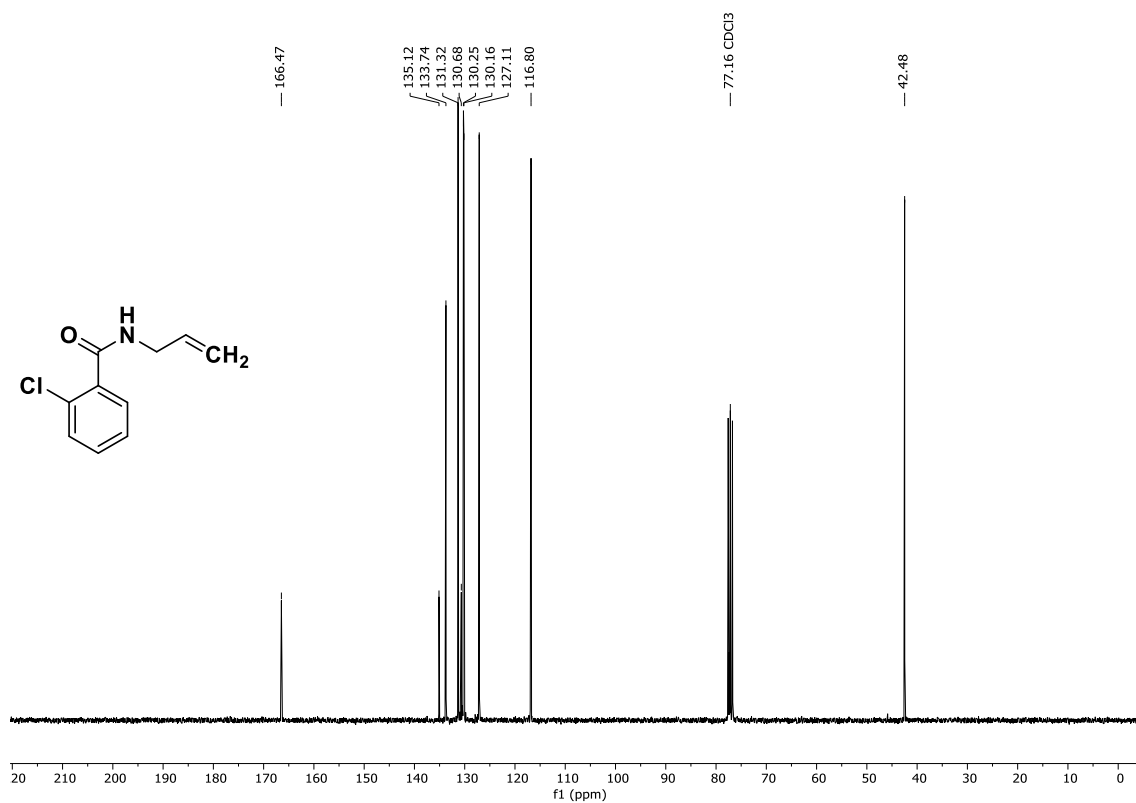
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): N-Allylbenzamid, **249a**.



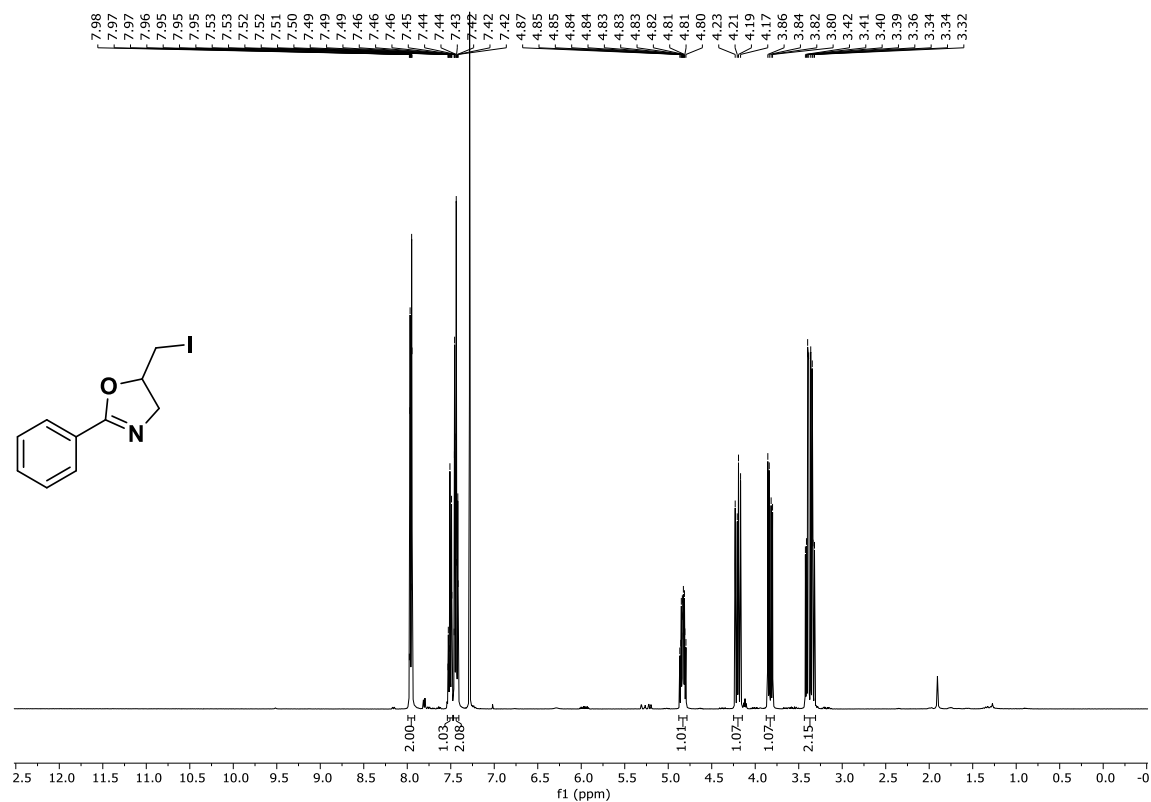
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): N-Allyl-4-chlorbenzamid, **249b**.



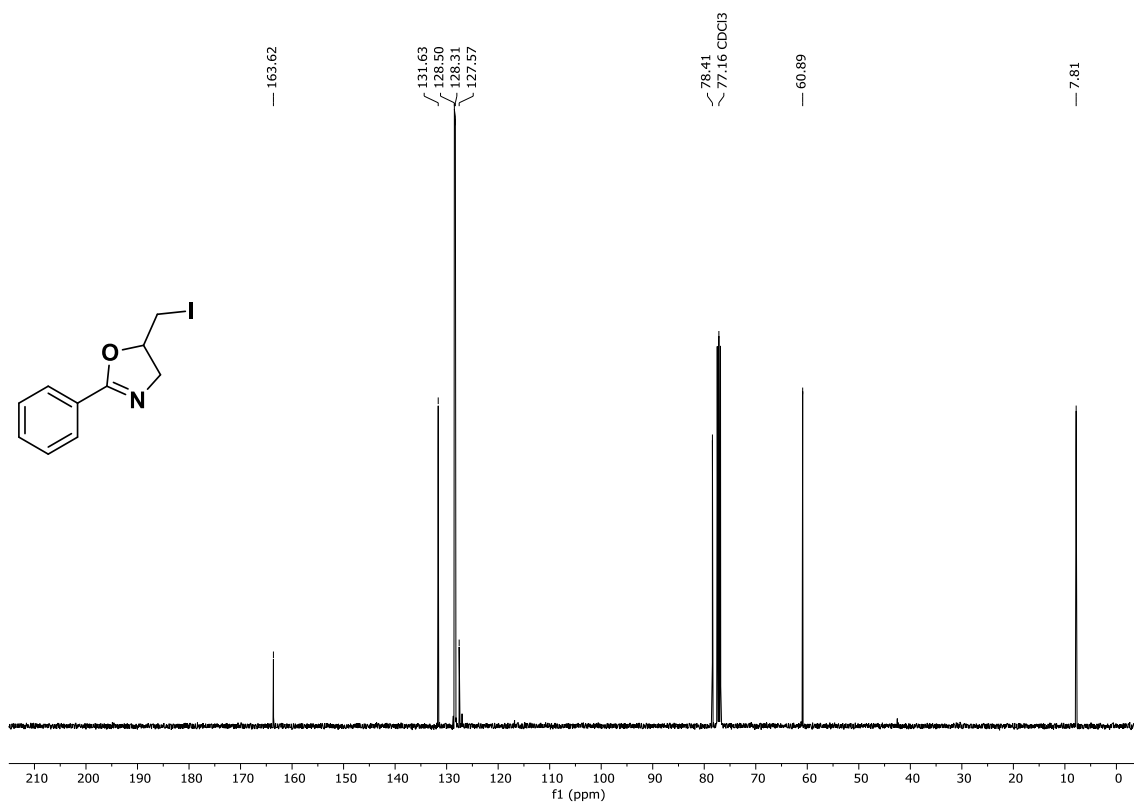




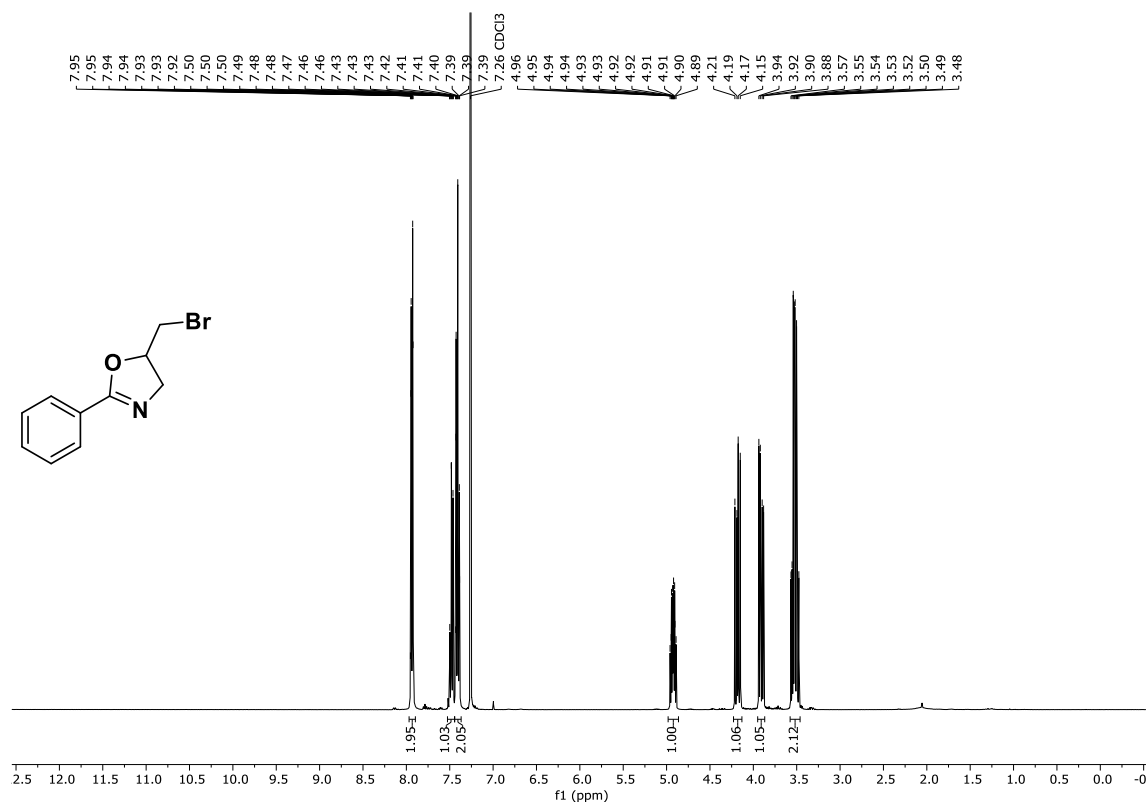
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): *N*-Allyl-2-chlorbenzamid, **249d**.



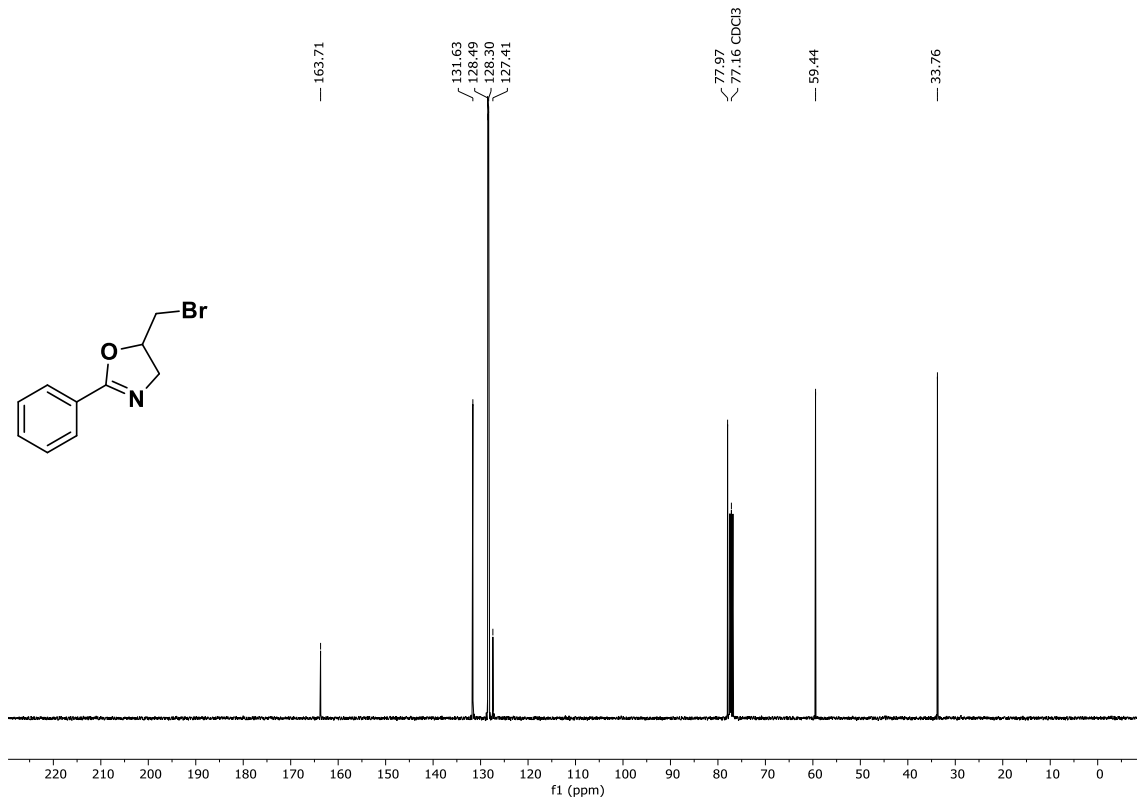
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-5-(Iodomethyl)-2-phenyl-4,5-dihydrooxazol, (±)-**250a**.



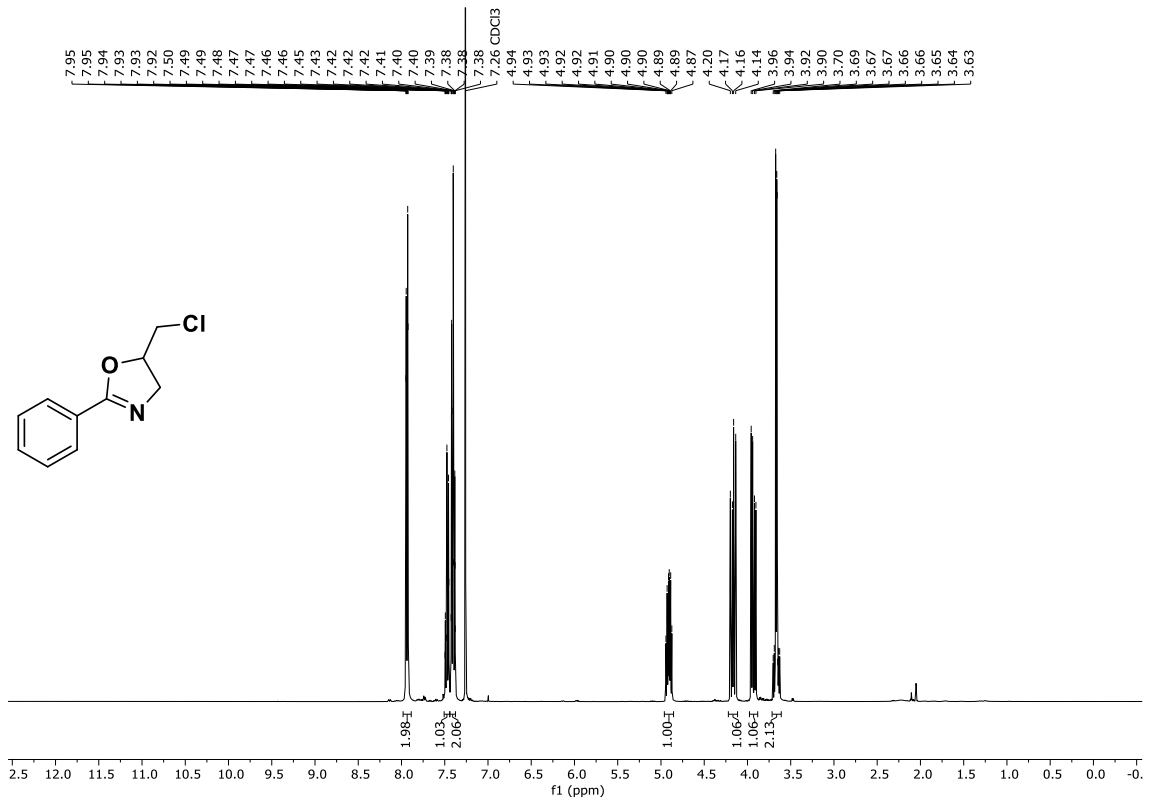
$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (±)-5-(Iodmethyl)-2-phenyl-4,5-dihydrooxazol, (±)-250a.



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (±)-5-(Bromomethyl)-2-phenyl-4,5-dihydrooxazol, (±)-250b.

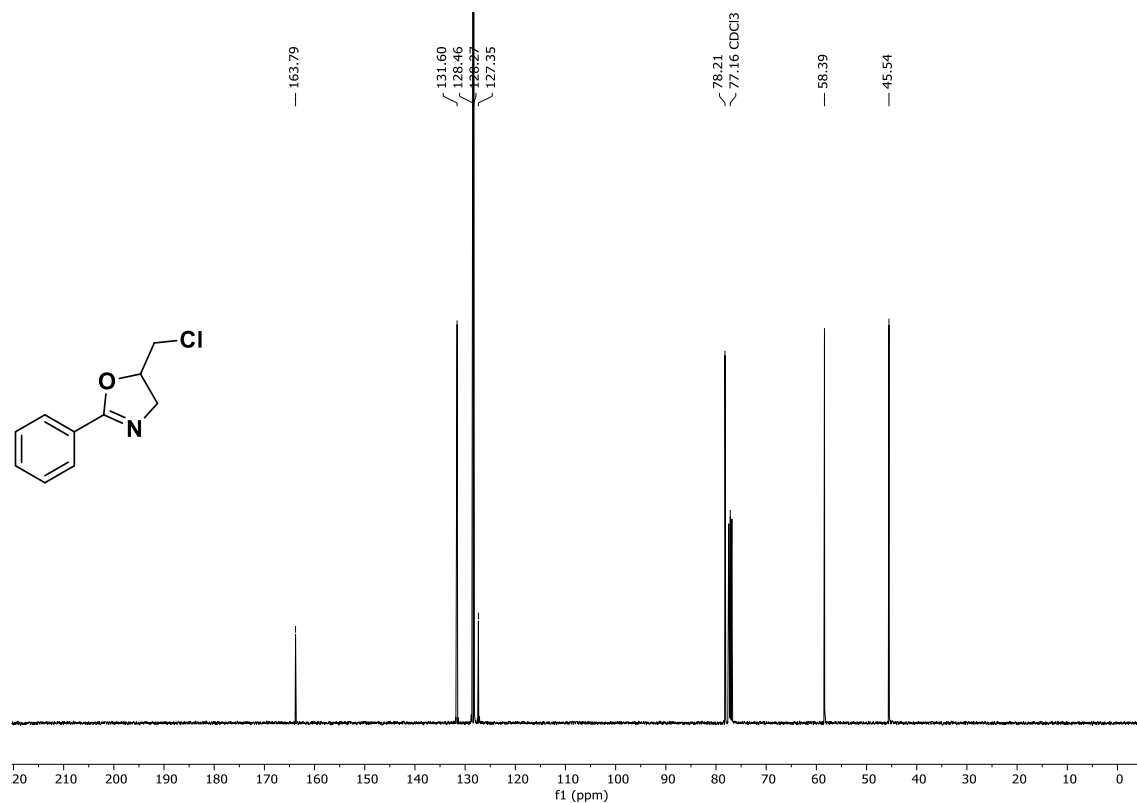


$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (±)-5-(Bromomethyl)-2-phenyl-4,5-dihydrooxazol, (±)-**250b**.

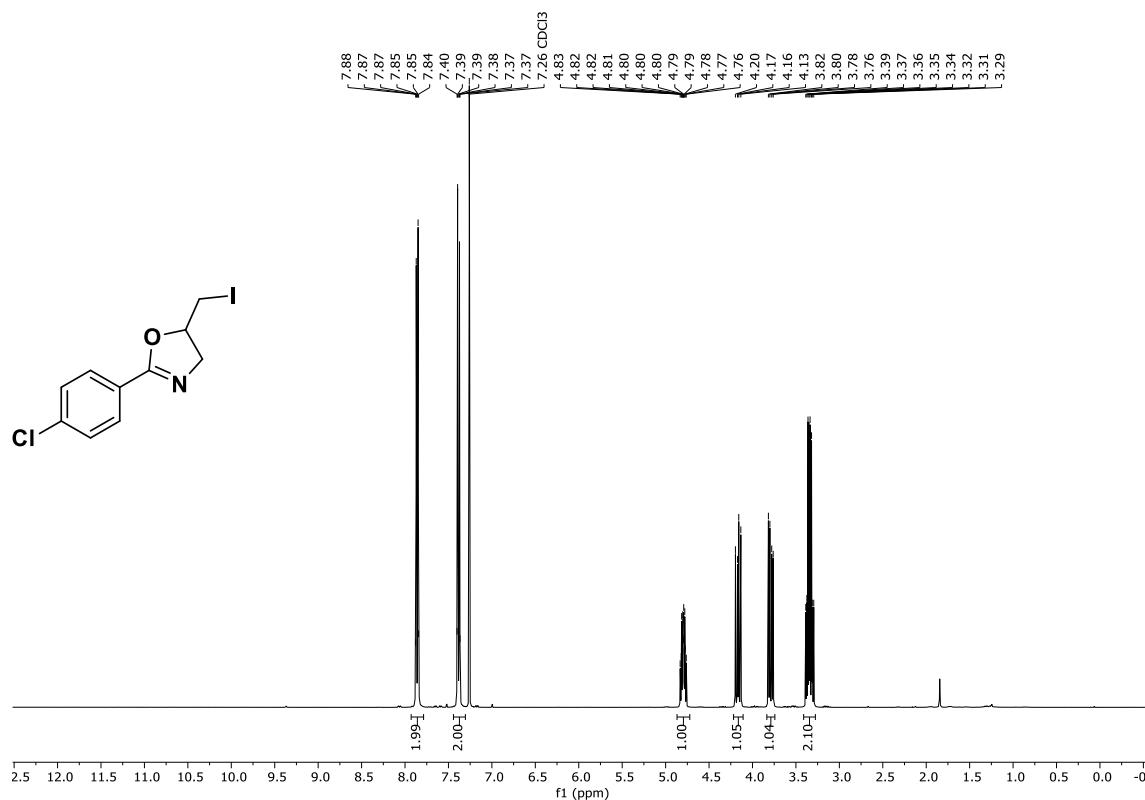


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (±)-5-(Chlormethyl)-2-phenyl-4,5-dihydrooxazol, (±)-**250c**.

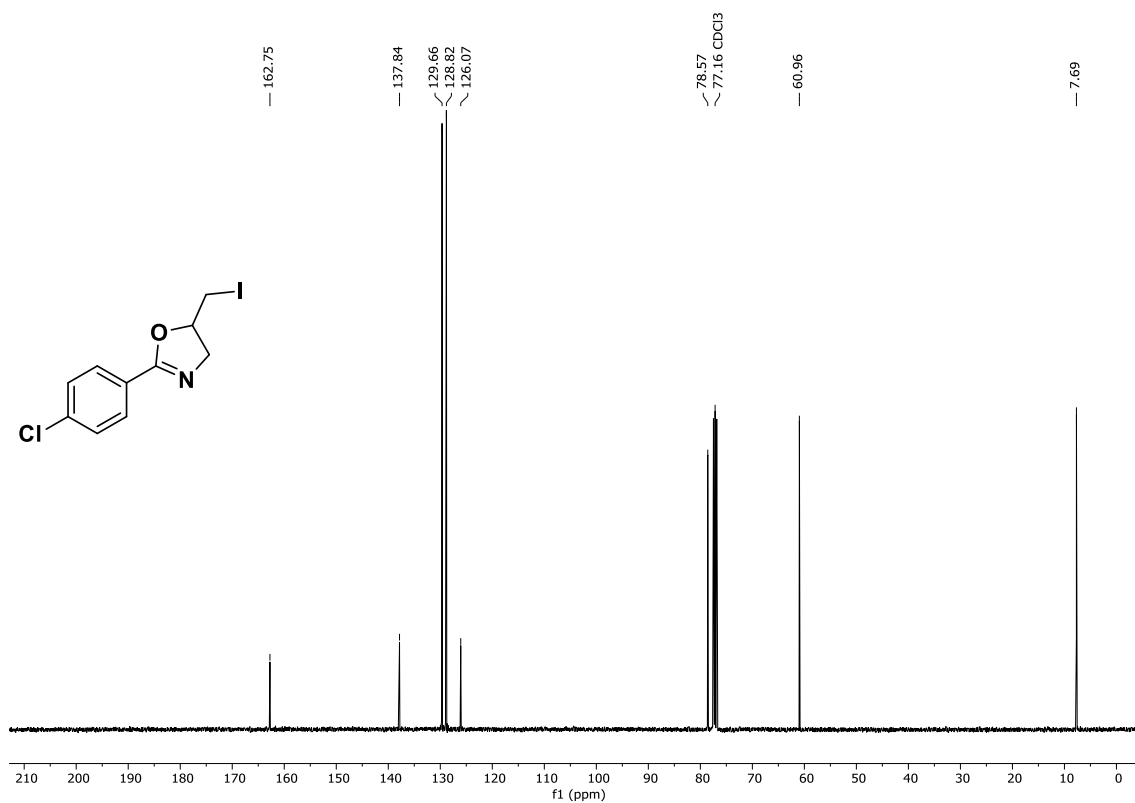




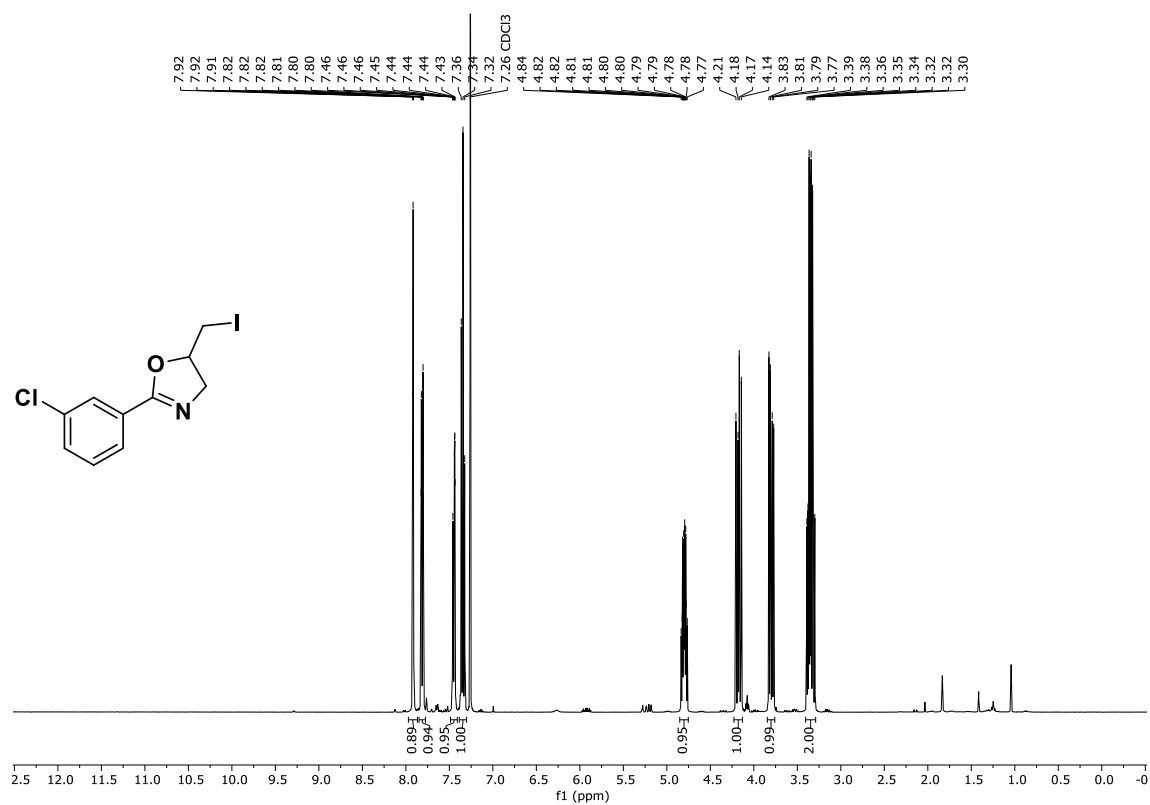
$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (±)-5-(Chlormethyl)-2-phenyl-4,5-dihydrooxazol, (±)-**250c**.



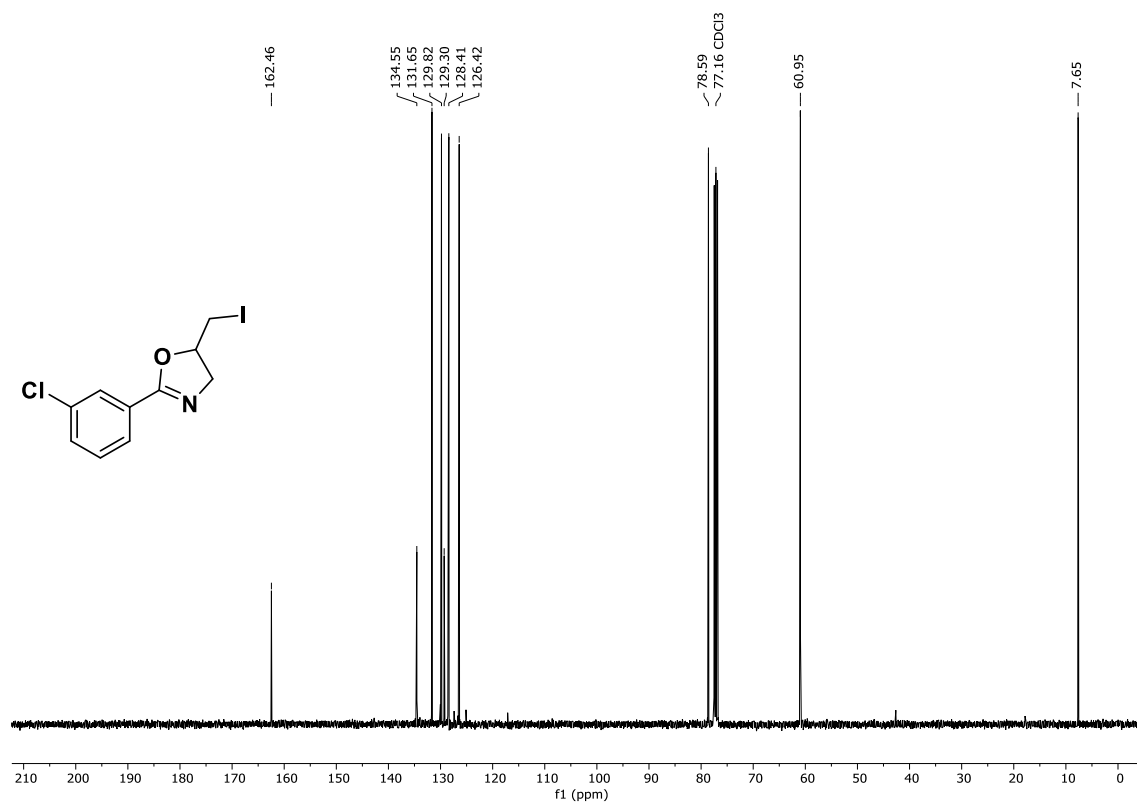
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (±)-2-(4-Chlorphenyl)-5-(iodmethyl)-4,5-dihydrooxazol, (±)-**250d**.



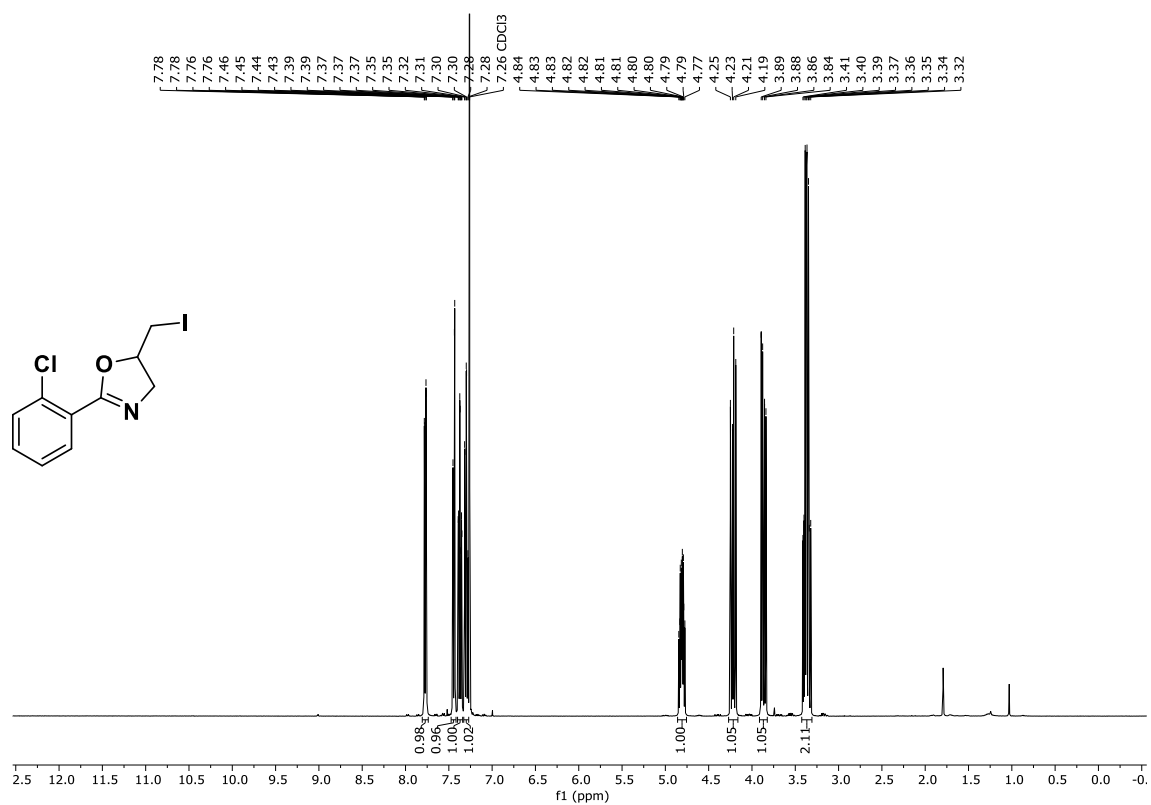
<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-2-(4-Chlorphenyl)-5-(iodmethyl)-4,5-dihydrooxazol, (±)-250d.



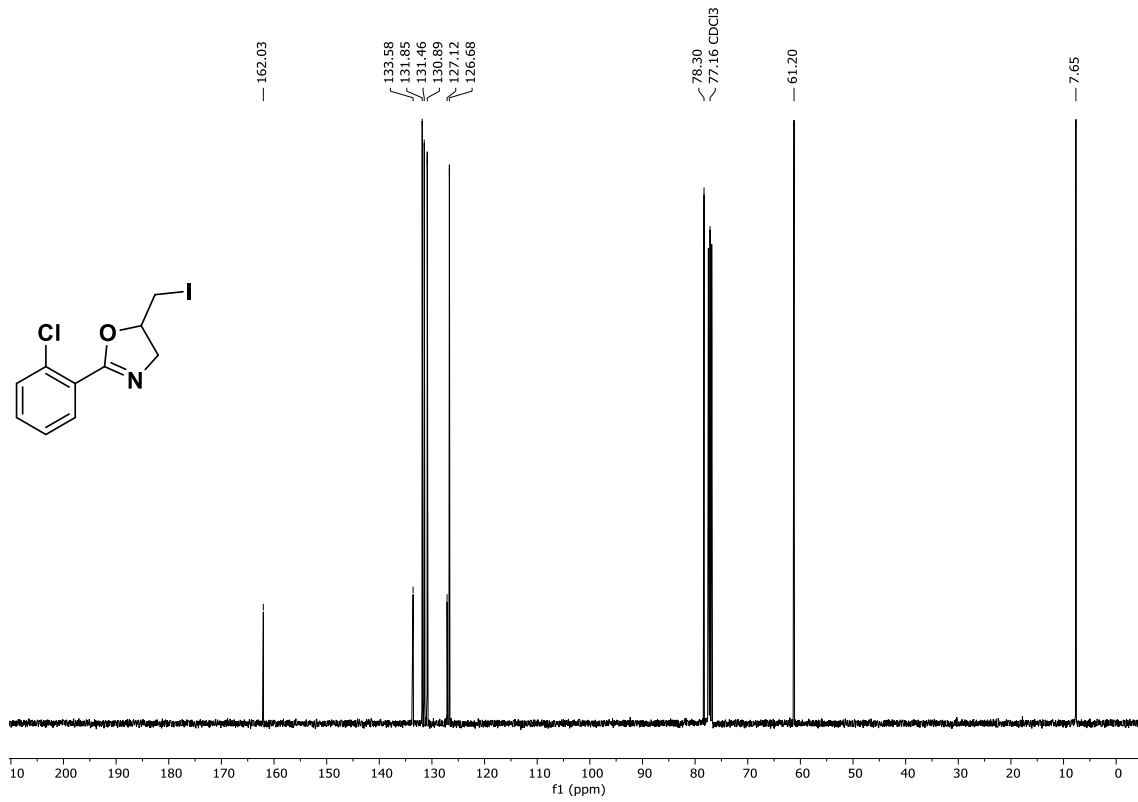
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-2-(3-Chlorphenyl)-5-(iodmethyl)-4,5-dihydrooxazol, (±)-250e.



<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-2-(3-Chlorphenyl)-5-(iodmethyl)-4,5-dihydrooxazol, (±)-**250e**.



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (±)-2-(2-Chlorphenyl)-5-(iodmethyl)-4,5-dihydrooxazol, (±)-**250f**.



$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): ( $\pm$ )-2-(2-Chlorphenyl)-5-(iodmethyl)-4,5-dihydrooxazol,  
( $\pm$ )- **250f**.

## 7.4 Lebenslauf

[REDACTED]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted] \_\_\_\_\_

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted] \_\_\_\_\_

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted] \_\_\_\_\_

[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

---

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

---

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

## 7.5 Danksagung

Ich möchte mich besonders bei [REDACTED] für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und die Bereitstellung des interessanten Forschungsthemas bedanken. Das mir entgegengebrachte Vertrauen sowie die umfangreiche Freiheit bei der Projektbearbeitung habe ich stets als wichtige Grundlagen für meine persönliche wissenschaftliche Entwicklung wahrgenommen. Durch zahlreiche Diskussionen und Anregungen sowie die Bereitstellung einer erstklassigen Laborausstattung hat er entscheidenden Anteil am Gelingen dieser Arbeit.

Bei [REDACTED] bedanke ich mich für die Bereitschaft zur Begutachtung dieser Dissertation sowie für die gute Kooperation im Rahmen der Totalsynthesen von Thebain und Oxycodon. Ohne seine fundierten Kenntnisse im Bereich der Elektrochemie und die von ihm bereitgestellte Elektrolyseausstattung wären beide Projekte nicht möglich gewesen. Gemeinsam mit seinen Mitarbeitern [REDACTED] und [REDACTED], welche sich aktiv an der Durchführung cyclovoltammetrischer Analysen und Flusselektrolysen beteiligt haben, trug er damit wesentlich zum Erfolg dieser Arbeit bei. Ferner wurden beide Projekte durch das von ihm initiierte [REDACTED] auch finanziell unterstützt, wofür ich sehr dankbar bin.

Ein besonderer Dank gilt unseren Kooperationspartnern bei [REDACTED], [REDACTED] [REDACTED]. Meine Kollegen und ich sind dankbar für die gute Zusammenarbeit, welche uns interessante und lehrreiche Einblicke in industriell relevante Fragestellungen im Bereich des Pflanzenschutzes ermöglicht hat.

Bei [REDACTED] möchte ich mich für zahlreiche wissenschaftliche Anregungen und die Möglichkeit zur Aufnahme von Fluoreszenzspektren (unterstützt durch seine Mitarbeiter [REDACTED] [REDACTED] und [REDACTED]) bedanken.

[REDACTED] danke ich für viele wissenschaftliche Anregungen im Rahmen des wöchentlichen Arbeitskreiseminars. Mit seiner umfangreichen Erfahrung auf dem Gebiet der organischen Chemie hat er meine Kollegen und mich themenübergreifend immer wieder zur kritischen Auseinandersetzung mit aktuellen wissenschaftlichen Fragestellungen angeregt. Auf diese Weise trug und trägt er wesentlich zur Entwicklung unserer eigenständigen Forschungsfähigkeit bei.

Bei [REDACTED] und seinem ehemaligen Mitarbeiter [REDACTED] sowie bei [REDACTED] bedanke ich mich für die soliden Vorarbeiten bezüglich der anodischen Umsetzung 3',4',5'-trioxygenerter Laudanosinderivate, welche sich als verlässliche Grundlage für die im Rahmen dieser Dissertation beschriebenen Arbeiten erwiesen haben.

Ich danke den Teams der analytischen Abteilungen um [REDACTED] (NMR-Spektroskopie), [REDACTED] und [REDACTED] (Massenspektrometrie) und [REDACTED] (Kristallstrukturanalyse), deren engagierter Einsatz eine zuverlässige und



rasche Charakterisierung der synthetisierten Verbindungen ermöglichte. Dem Team der feinmechanischen Werkstatt um [REDACTED] und [REDACTED] danke ich für die Fertigung der Teflonzellen und Metallblöcke sowie das Zurechtschneiden der Elektroden.

Bei [REDACTED] (Bereitstellung synthetischer Zwischenstufen für die Darstellung von Thebain und Oxycodon), [REDACTED] (studentisches Forschungsmodul zur Thebainsynthese) und [REDACTED] (enge Kooperation bei der mechanistischen Untersuchung der C–C-Bindungsmetathese) möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit bedanken. Ferner danke ich auch allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern der „Elektronentransfer“-Themengruppe ([REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] und [REDACTED]) für die gute Arbeitsatmosphäre und den ständigen wissenschaftlichen Austausch.

Ich danke allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern der Forschungsgruppe [REDACTED] für das gute Arbeitsklima. Unter Freunden arbeiten zu dürfen ist nicht selbstverständlich und ich bin meinen Kollegen für die schöne gemeinsame Zeit außerordentlich dankbar. Bei [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] sowie [REDACTED] bedanke ich mich für die gewissenhafte Durchsicht verschiedener Kapitel dieser Dissertation.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie – ohne ihre Unterstützung wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen.

*Vielen Dank*