

BIOLOGISCH AKTIVE SEKUNDÄRMETABOLITE AUS PFLANZEN UND PILZEN



JOHANNES GUTENBERG
UNIVERSITÄT MAINZ

PHENANTHRO-ALKALOIDE

SYNTHESE VON TYLOPHORIN, CRYPTOPLEURIN UND NEUEN DERIVATEN

DIE ABSOLUTE KONFIGURATION VON TYLOPHORIN AUS *Tylophora indica*

PHYTOTOXISCHE DIOXOLANONE

SYNTHESE UND ABSOLUTE KONFIGURATION VON PHENGUIGNARDIASÄURE

AUS *Guignardia bidwellii*

Dissertation zur Erlangung des Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften der

Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

Alexander STOYE

geboren in Homburg/Saar

Mainz, im Juli 2014

Datum der mündlichen Prüfung: 12.09.2014

Dekan:

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Till O P A T Z

2. Berichterstatter:

3. Berichterstatter:



Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von 01/2009 bis 03/2010
am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg

und

von 04/2010 bis 06/2014 am Institut für Organische Chemie der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
unter der Anleitung von
Herrn Prof. Dr. Till OPATZ angefertigt.

JOHANNES GUTENBERG
UNIVERSITÄT MAINZ



FÜR CLAUDINE

INHALTSVERZEICHNIS

BEMERKUNGEN	XIII
--------------------------	-------------

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	XV
------------------------------------	-----------

1 NATURSTOFFE

1.1	Sekundärmetabolite.....	1
1.2	Heterocyclen und Alkaloide: Definitionen und Beispiele	1
1.3	Alkaloide: Entdeckung.....	3
1.4	Stereochemie und stereoselektive Synthesen.....	6
1.5	Chirale Wirkstoffe in Arzneimitteln	8
1.6	Sekundärmetabolite als Quelle neuer Leitstrukturen	11
1.7	Biogenese und biologische Bedeutung von Sekundärmetaboliten	14
1.8	Enantiomere Naturstoffe	17
1.9	Literaturhinweise	19

2 PHENANTHRO-ALKALOIDE

2.1	Indolizidine	23
2.1.1	Vorkommen.....	23
2.1.2	Pharmakologie: Therapie des <i>Asthma bronchiale</i>	26
2.1.3	Pharmakologie: Therapie der Leukämie	27
2.1.4	Pharmakologie: Neurotoxizität	28
2.1.5	Wiederentdeckung als potente anti-Tumor Wirkstoffe.....	31
2.1.6	Wirkmechanismus	31
2.1.7	Tylophorin.....	33
2.1.8	Tylophorinin (= Pergularinin), Tylophorinidin und 6- <i>O</i> -Methyltylophorinidin.....	35
2.1.9	Antofin und Desoxytylophorinin	39
2.1.10	Tylocrebrin, <i>iso</i> -Tylocrebrin und 14-Hydroxy <i>iso</i> -tylocrebrin.....	39
2.1.11	Konfiguration, QSAR	40
2.1.12	Tyloindicin F–I.....	43
2.1.13	Hypoöstestatin-1 und -2	43
2.1.14	Biogenese	44
2.1.15	Synthese	49
2.1.16	Literaturhinweise.....	53
2.2	Chinolizidine.....	59
2.2.1	Vorkommen.....	59
2.2.2	Pharmakologie.....	60

2.2.3	Cryptopleurin.....	61
2.2.4	Boehmeriasin A und B	61
2.2.5	Biosynthese.....	62
2.2.6	Synthese.....	66
2.2.7	Literaturhinweise.....	68
2.3	Zielsetzung	70
2.3.1	Tetramethoxysubstituierte Phenanthro-Alkaloide.....	70
2.3.2	Trimethoxysubstituierte Phenanthro-Alkaloide	71
2.3.3	Absolute Konfiguration von Tylophorin	72
2.4	Resultate und Diskussion	74
2.4.1	Tylophorin und substituierte Derivate.....	74
2.4.1.1	Das Phenanthrengerüst	74
2.4.1.2	Bromierung.....	75
2.4.1.3	Die Synthese der Aminosäurederivate.....	76
2.4.1.4	Verknüpfung der Fragmente, Reduktion des Esters und erste Cyclisierungsversuche	77
2.4.1.5	Iodierung.....	81
2.4.1.6	Cyclisierungen über freie Radikalkettenreaktionen.....	83
2.4.2	7-Methoxycryptopleurin.....	92
2.4.2.1	Aminosäuresynthesen	92
2.4.2.2	Verknüpfung der Fragmente und Reduktion der Esterfunktion	92
2.4.2.3	Cyclisierungen über freie Radikalkettenreaktionen.....	96
2.4.3	13- <i>aza</i> -7-Methoxycryptopleurin.....	99
2.4.3.1	Verknüpfung der Fragmente.....	99
2.4.3.2	Esterreduktion und Cyclisierung	100
2.4.4	Cryptopleurin.....	101
2.4.4.1	Das Phenanthrengerüst	101
2.4.4.2	Synthese der Aminosäurederivate	103
2.4.4.3	Verknüpfung der Fragmente.....	103
2.4.4.4	Radikalcyclisierung der Xanthogenate	105
2.4.5	Phenanthroindolizidine durch 6- <i>endo-dig</i> —6- <i>exo-trig</i> - Radikalcyclisierungskaskade?	107
2.4.6	Absolute Konfiguration von Tylophorin	109
2.4.6.1	Analyse des Rohextraktes.....	109
2.4.6.2	Isolierung (analytischer Maßstab)	111
2.4.6.3	Chirale HPLC/MS	113
2.4.6.4	Isolierung (präparativer Maßstab)	115
2.4.7	Literaturhinweise.....	117
3	PHYTOTOXISCHE 1,3-DIOXOLAN-4-ONE.....	121
3.1	Guignardiasäure, Alaguignardiasäure und Phenguignardiasäure.....	121

3.1.1	Vorkommen und Biosynthese	121
3.1.2	Über die Schwarzfäule der Weinrebe	122
3.1.3	Synthese	123
3.2	Weitere Dioxolanone	124
3.2.1	Vorkommen und qualitative Struktur-Wirkungs-Beziehung (QSAR).....	124
3.3	Zielsetzung	125
3.4	Resultate und Diskussion	126
3.4.1	Phenylbrenztraubensäureester	126
3.4.2	Versuche ausgehend von Estern der Phenylbrenztraubensäure	127
3.4.3	Synthese von Modellverbindungen	128
3.4.4	Die absolute Konfiguration von (+)-Phenguignardiasäure	130
3.4.5	Versuche ausgehend von 3-Phenylprop-2-in-1-ol	132
3.5	Literaturhinweise	137
4	ZUSAMMENFASSUNG	139
4.1	Phenanthro-Alkaloide: Tylophorin-Typ	139
4.2	Phenanthro-Alkaloide: Cryptopleurin-Typ	140
4.3	Absolute Konfiguration von (-)-Tylophorin	141
4.4	Phytotoxische Dioxolanone: Phenguignardiasäure.....	142
5	EXPERIMENTELLER TEIL	143
5.1	Allgemeines und Messgeräte	143
5.1.1	Reaktionen.....	143
5.1.2	Reagenzien und Lösungsmittel	143
5.1.3	Dünnschichtchromatographie	144
5.1.4	Säulenchromatographie.....	144
5.1.5	NMR.....	145
5.1.6	LC/MS.....	145
5.1.7	HPLC.....	145
5.1.8	Infrarotspektroskopie	147
5.1.9	Elementaranalyse, Schmelzpunktbestimmung.....	147
5.1.10	Polarimetrie, Circular dichroismus (ECD).....	147
5.1.11	Massenspektrometrie.....	148
5.2	Reaktionsvorschriften: Phenanthro-Alkaloide.....	149
5.2.1	Synthese der Aminosäurederivate:.....	149
5.2.1.1	Aminosäureester	149
5.2.1.2	WEINREB-Amide	155
5.2.1.3	Aminoalkohole	157
5.2.2	Synthese von Aminoaziridinen	160
5.2.3	2,3,6,7-Tetramethoxyphenanthrenderivate	164
5.2.4	Verknüpfung der Fragmente durch <i>N</i> -Alkylierung.....	170

5.2.5	Radikalcyclisierungen	188
5.2.5.1	Ringschluss durch Angriff auf C=N-NR ₂	188
5.2.5.2	Ringschluss durch Angriff auf C=N-OR	192
5.2.5.3	Ringschluss durch Angriff auf C=O	194
5.2.6	2,3,6-Trimethoxyphenanthrenderivate	197
5.2.7	Verknüpfung der Fragmente.....	208
5.2.8	Radikalcyclisierung nach ZARD.....	212
5.3	Extraktion und Reinigung von Tylophorin	215
5.3.1	(-)-Tylophorin in analytischem Maßstab.....	216
5.3.2	(-)-Tylophorin in präparativem Maßstab.....	216
5.3.3	Chirale LC/MS	217
5.4	Reaktionsvorschriften: Dioxolanone.....	218
5.4.1	Modellverbindungen.....	218
5.4.2	Versuche ausgehend von 3-Phenylprop-2-in-1-ol.....	222
5.5	Literaturhinweise.....	237

6 BIOLOGIE241

6.1	Versuchsreihe 1	241
6.1.1	Ausgewählte Substanzen	241
6.1.2	Reportergenassays	242
6.2	Versuchsreihe 2	250
6.2.1	Ausgewählte Substanzen	250
6.2.2	Reportergenassays	250
6.3	Versuchsreihe 3	253
6.3.1	Ausgewählte Substanz.....	253
6.3.2	Reportergenassays	253
6.3.3	Zytotoxizitätsassay (Zelltyp: A-549).....	257
6.4	Literaturhinweise.....	258

LITERATURVERZEICHNIS.....259

ANHANG275

A SPEKTREN UND CHROMATOGRAMME.....275

A.1	NMR.....	281
A.2	HPLC und LC/MS.....	335

BEMERKUNGEN

Inhalte dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht worden:

- A. Stoye, T. Opatz: "Racemization-Free Synthesis of (*S*)-(+)-Tylophorine from L-Proline by Radical Cyclization",
Org. Lett. **2010**, *12*, 2140–2141.
- A. Stoye, T. E. Peez, T. Opatz: "Left, Right, or Both? On the Configuration of the Phenanthroindolizidine Alkaloid Tylophorine from *Tylophora indica*",
J. Nat. Prod. **2013**, *76*, 275–278.
- A. Stoye, D. Kowalczyk, T. Opatz: "Total Synthesis of (+)-Phenguignardic Acid, A Phytotoxic Metabolite of *Guignardia bidwellii*",
Eur. J. Org. Chem. **2013**, 5952–5960.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

1- <i>H</i>	Wasserstoffatom an C1 (NMR)
$[\alpha]_D^T =$	spezifischer Drehwert, $\lambda = 589$ nm (Na- <i>D</i> -Linie), bei Temperatur $T / ^\circ\text{C}$
Å	Ångström ($1 \text{ Å} = 1 \cdot 10^{-10} \text{ m}$)
Abb.	Abbildung
ABCN	1,1'-Azobis(cyclohexanarbonitril)
abs.	absolut
Ac	Acetyl
AIBN	2,2'-Azobis(isobutyronitril)
aq.	wässrig
Äquiv.	Äquivalent(e)
Ary	Aryl
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
br	breit (NMR, IR)
BTMA·ICl ₂	Benzyltrimethylammoniumdichloriodat
Bu	Butyl
<i>c</i>	Konzentration ^a (Polarimetrie)
<i>c</i>	Konzentration [$\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$]
C1	Kohlenstoffatom 1 (NMR)
5CIPyr-NTf ₂	<i>N,N</i> -Bis(trifluormethylsulfonyloxy)amino-5-chlorpyridin (COMINS'-Reagenz)
COSY	Korrelationspektroskopie (correlation spectroscopy)
CD	Circulardichroismus
CSA	Camphersulfonsäure
CXCL10	C-X-C-Motiv Chemokin 10
δ	chemische Verschiebung (NMR)

^a *c* 1.00 entspricht einer Konzentration von $10.0 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$).

d	Tage (in Reaktionsschemata)
d, dd, ddd	Dublett, Dublett vom Dublett, Dublett vom Dublett von Dubletts
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DEPT	distortionless enhancement by polarization transfer
DIBAL–H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin (HÜNIG`S Base)
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	DESS-MARTIN-Periodinan
DMPU	<i>N,N</i> -Dimethylpropylenharnstoff (dimethyl propylene urea)
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppf	Diphenylphosphinferrocenyl
dt	Dublett vom Triplett (NMR)
EDC·HCl	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid
EE	Essigsäureethylester, Ethylacetat
EI	Elektronen-Ionisation (electron impact)
EIC	extrahiertes Ionenchromatogramm (extracted-ion chromatogram)
ESIMS	Elektrospray-Ionisations-Massenspektrometrie (electrospray ionization mass spectroscopy)
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
EtOH	Ethanol
<i>et al.</i>	<i>et alii</i>
FABMS	fast atom bombardment mass spectroscopy
Fa.	Firma
FTIR	FOURIER-transformiertes Infrarot
g	Gramm
gef.	gefunden
gem.	gemittelt

ges.	gesättigt
h	Stunde
Het	Heteroatom
HMBC	heteronuclear multiple bond coherence
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	high-performance liquid chromatography
Hrsg.	Herausgeber / herausgegeben von
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie (high-resolution mass spectroscopy)
HSQC	heteronuclear single quantum coherence
Hz	Hertz
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
i. D.	innerer Durchmesser
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IP-10	Interferon- γ -induziertes Protein 10 (interferon gamma-induced protein 10)
IR	Infrarot
i. Vak.	im Vakuum
IRF	Interferon-regulierender Faktor (interferon regulatory factor)
<i>INN</i>	internationaler Freiname (international nonproprietary name)
<i>i.v.</i>	intravenös
<i>J</i>	Kopplungskonstante (NMR)
k. A.	Keine Angabe
Kap.	Kapitel
Kat.	Katalysator
kat.	katalytisch, katalysiert
konz.	konzentriert
L	Liter
λ	Wellenlänge
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LDBBA	Lithiumdiisobutyl- <i>tert</i> -butoxyaluminiumhydrid

Lit.	Literatur
LPS	Lipopolysaccharid
Lsg.	Lösung
Lsgsm./Lösungsm.	Lösungsmittel
LTMP/LiTMP	Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid
m	Multipllett (NMR)
m _c	zentriertes Multipllett (NMR)
M	Molarität [mol·L ⁻¹]
<i>m</i>	<i>meta</i>
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
MAO	Monoaminoxidase
Me	Methyl
MEK	Methylethylketon
MHz	Megahertz
min	Minute
MPPP	1-(Methyl-4-phenylpiperidin-4-yl)propanoat
MPP+	1-Methyl-4-phenylpyridin-1-ium
MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
MS	Massenspektrometrie / Massenspektrum
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
n.d.	nicht detektiert / nicht detektierbar
NHC	N-heterocyclisches Carben
<i>n</i> -Hex	<i>n</i> -Hexan
NF-κB	Nukleärer Faktor-κB
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
nm	Nanometer
NMR	Kern-Magnet-Resonanz (nuclear magnetic resonance)
NOE	Kern-OVERHAUSER-Effekt (nuclear OVERHAUSER effect)
NOESY	nuclear OVERHAUSER enhancement spectroscopy

<i>o</i>	<i>ortho</i>
O.R.D	optische Rotationsdispersion (optical rotatory dispersion)
ORF	open reading frame
P2P	Phenylpropan-2-on, Phenylaceton
<i>p</i>	<i>para</i>
p.a.	<i>pro analysis</i>
Ph	Phenyl
PPA	Polyphosphorsäure
ppm	parts per million ($10^{-6} = 0.0001\%$)
pRL	Renilla-Luciferase Kontrollvektor (aus <i>Renilla reniformis</i> , einer zur Ordnung der Seefedern gehörenden Oktokorallenart)
q	Quartett (NMR)
QSAR	qualitative Struktur-Wirkungsbeziehung (qualitative structure-activity-relationship)
quant.	quantitativ
R	Rest
Raumtemp.	Raumtemperatur
R_f	Retentionsfaktor/ratio of fronts
Ref.	Referenz
r.t.	Raumtemperatur (in Schemata)
s	Singulett (NMR)
SET	single-electron transfer
SG	Schutzgruppe
spez.	spezifisch
SSRI	selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (selective serotonin re-uptake inhibitor)
STAT	signal transducer and activator of transcription
<i>T</i>	Temperatur
<i>t</i>	Zeit
t_R	Retentionszeit (HPLC und HPLC/MS)
t	Triplett (NMR)
Tab.	Tabelle

TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBAI	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TCF/LEF	T-Zell-Faktor (T-cell factor)/lymphoid enhancer factor
theor.	theoretisch
TIPS	Triisopropylsilyl
^t Bu	<i>tert</i> -Butyl
td	Triplett vom Dublett (NMR)
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy
<i>tert</i>	tertiär
Tf	Trifluormethansulfonat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TK	Thymidinkinase
TMS	Trimethylsilyl
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
Tol.	Toluol
Tos	Tosyl
UV	Ultraviolett
(v/v)	volume per volume
VCD	vibrational circular dichroism
(w/w)	weight per weight
z. B.	zum Beispiel

1 NATURSTOFFE

1.1 Sekundärmetabolite

Pflanzen, Tiere, Pilze und Bakterien synthetisieren eine riesige Anzahl an Sekundärmetaboliten, die im Allgemeinen als „Naturstoffe“ bezeichnet werden. Die Einteilung in Gruppen (Terpene, Alkaloide, Phenole, Glykoside, Polyketide, u. a.) erfolgt meist auf Basis ihrer Struktur. Sie sind im Gegensatz zu Produkten des Primärstoffwechsels (Aminosäuren, Glucose, Fettsäuren, u. a.) nicht unabdingbar für das Überleben des jeweiligen Organismus, obgleich sie dennoch, entgegen der früher verbreiteten Meinung, sie seien lediglich Abfallprodukte, wichtige Funktionen im produzierenden Organismus erfüllen. Einige von ihnen wirken als Fraßverhinderer, andere zeigen insektizide oder auch fungizide Eigenschaften. Die Tatsache, dass viele biologisch aktiv sind, machen diese Naturstoffe für die Suche nach und Erforschung von neuen Wirkstoffen zu einer der wichtigsten Quellen neuer Leitstrukturen (*siehe* Kap. 1.6).

1.2 Heterocyclen und Alkaloide: Definitionen und Beispiele

Heterocyclen enthalten außer Kohlenstoff und Wasserstoff mindestens ein weiteres Element. Zur großen Gruppe der Heterocyclen gehören unter anderem eine Reihe von Alkaloiden, die Nucleobasen – Bestandteile der DNA und RNA – einige Vitamine und die Kohlenhydrate. Heterocyclen sind in der Natur sehr weit verbreitet und an vielen biologischen Prozessen beteiligt.

Der Begriff Alkaloid wurde bereits 1819 von Carl Friedrich Wilhelm MEISSNER (*1792–1853†) eingeführt.¹ Er definierte Alkaloide als „alkalisch reagierende Pflanzenstoffe“. Es sollte jedoch noch einige Zeit vergehen, bis sich 1882 die Verwendung des Begriffs endgültig durchgesetzt hatte. In dem von Albert LADENBURG (*1842–1911†) herausgegebenen *Handwörterbuch der Chemie* erschien

ein Übersichtsartikel über die bis dahin bekannten Alkaloide, deren physiologische Wirkungen bereits gut untersucht waren. Über die Strukturen jedoch war kaum Wissen vorhanden.²

Einer der bekanntesten Vertreter der Alkaloide ist das in der Tabakpflanze (*Nicotiana tabacum*) vorkommende (*S*)-Nicotin (**1**, Abbildung 1.1). Der Nicotiningehalt im trockenen Tabakblatt kann bis zu 5% betragen. Seine agonistischen Effekte am nicotinischen Acetylcholinrezeptor gaben diesem seinen Namen.

L-(–)-Ephedrin (**2**) kommt in Pflanzen der Gattung Meerträubel (*Ephedra*) vor. Es wird wegen seiner direkt und indirekt sympathomimetischen Wirkung als Medikament gegen Asthma und Schnupfen sowie zur Kreislaufstabilisierung verwendet. Die Vorläufersubstanz in der Biosynthese ist die Aminosäure L-Phenylalanin (**3**).

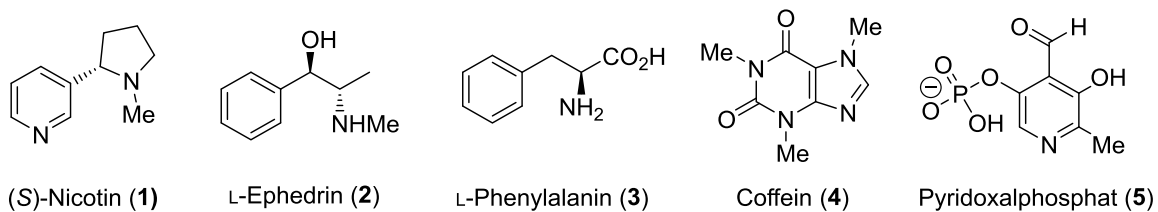


Abbildung 1.1. Bekannte und weit verbreitete, strukturell einfache, Alkaloide und Heterocyclen.

Coffein (**4**) ist eine für die anregende Wirkung von Kaffee verantwortliche Substanz, deren Wirkung im wesentlichen durch die neuronale Blockade (Antagonismus) von Adenosinrezeptoren des Subtypus A_{2A} hervorgerufen wird.³

Pyridoxalphosphat (**5**) gehört zu den Vitaminen (B₆) und ist an zahlreichen lebenswichtigen Stoffwechselwegen beteiligt, z. B. ist es als Cofaktor essentiell für Transaminierungsreaktionen im Aminosäurestoffwechsel und spielt eine wichtige Rolle im Glykogenmetabolismus.

1.3 Alkaloide: Entdeckung

Der deutsche Apotheker Friedrich Wilhelm Anton SERTÜRNER (*1783–1841†) isolierte aus dem Schlafmohn (*Papaver somniferum*) in den Jahren 1805/06 das (-)-Morphin (**8**) – das erste Alkaloid der Geschichte (Abbildung 1.2),⁴ von dessen Wirkung er sich im Selbstversuch überzeugte. Er war begeistert und sich sicher, dieser Stoff wäre von größtem medizinischem Interesse, womit er zweifellos Recht behalten sollte. Opium war als Schmerzmittel zwar schon sehr lange bekannt, der Gehalt an Morphin aber unterlag erheblichen Schwankungen, die das richtige Dosieren sehr schwierig machten.

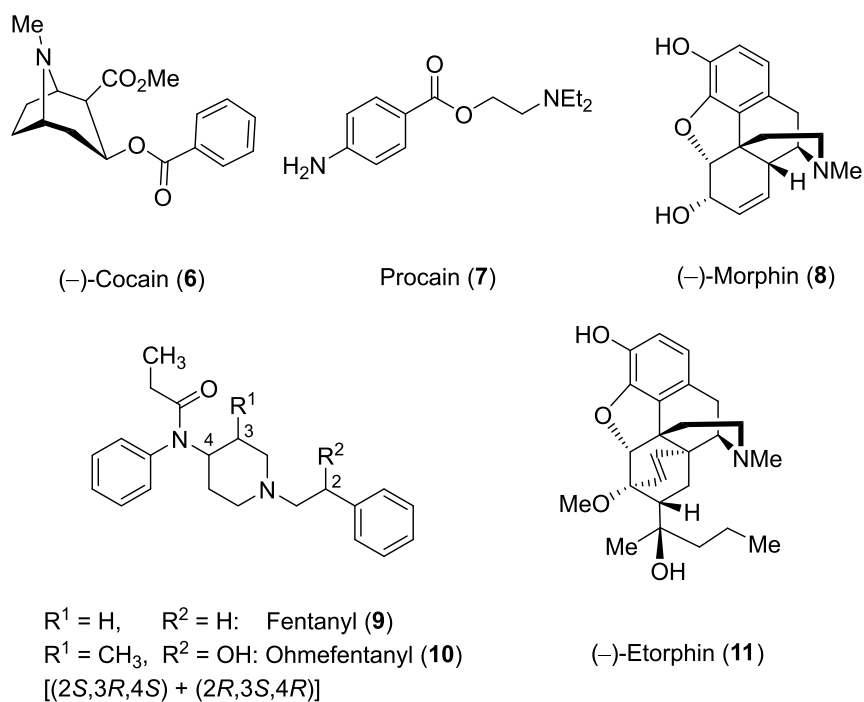


Abbildung 1.2. Alkaloide als Leitstruktur und daraus entwickelte synthetische Wirkstoffe.

Zu jener Zeit waren die Forscher überzeugt, dass physiologische Effekte von Pflanzen durch enthaltene Pflanzensäuren hervorgerufen würden. So fand die Errungenschaft des jungen Apothekergehilfen (Hof-Apotheke zu Paderborn) wissenschaftlich zunächst keine Beachtung. Erst die erneute Publikation (1817) brachte ihm die wohlverdiente Anerkennung.⁵

Schon bald sollten weitere „Pflanzenalkalien“ (der Begriff Alkaloid existierte noch nicht) gefunden werden, was SERTÜRNER rückwirkend betrachtet an den Anfang der Alkaloid- oder sogar der Naturstoffchemie stellt.^b

Morphin gilt als der Prototyp der zentralwirksamen, starken Analgetika und ist heute ein unverzichtbares Mittel zur Schmerzbekämpfung. Seine analgetische Wirkung kommt durch seine Affinität zu Opioid-Rezeptoren (μ , κ , δ) im Zentralnervensystem und in der Peripherie zustande. Interessanterweise sind strukturell stark vereinfachte Moleküle, wie Fentanyl (**9**) und seine Derivate (Abbildung 1.2), in der Lage, die Wirkungen des Morphins bei Weitem zu übertreffen. So hat Fentanyl die 100-fache,⁶ Carfentanyl (nicht abgebildet) sogar die 3000-fache analgetische Potenz des Morphins.⁷ Letzteres wird, genauso wie Etorphin (**11**, >1000-fache analgetische Potenz)⁸ in einigen Ländern (z. B. der Schweiz) als Wildtierbetäubungsmittel verwendet. Das potenteste Narkoanalgetikum (1000-fache Potenz des Morphins), das in der Humanmedizin verwendet wird, ist Sufentanil (nicht abgebildet), in dessen Struktur u. a. am Stickstoffatom des Piperidinringes die 2-Phenylethylamin- durch eine 2-(2-Thiophenyl)ethylamin-Einheit ersetzt ist. Bisher keine offizielle Anwendung findet Ohmefentanyl (**10**). Die analgetische Potenz des (2*S*,3*R*,4*S*)-Isomers [(2*S*,3*R*,4*S*)-**10**] wird mit der 20000–50000-fachen des Morphins angegeben.⁹

Eine Abtrennung der „suchterzeugenden“ von der analgetischen Wirkung war in der Vergangenheit das unerreichte Ziel intensiver Forschung. Erwünschte und nicht gewollte Effekte werden, anders als bei Cocain, über identische Rezeptoren (μ) vermittelt.

Der in Südamerika an den Osthängen der Anden von Peru bis Kolumbien heimische Strauch *Erythroxylum coca* enthält das Alkaloid (–)-Cocain (**6**, Abbildung 1.2, $\leq 1\%$). Entdeckt wurde es von Albert NIEMANN^c im Jahre 1860 im Rahmen seiner Dissertation

^b Die Begriffe „Alkaloidchemie“ und „Naturstoffchemie“ stehen hier *nicht* für synthetische Organische Chemie im heutigen Sinne.

^c C. Priesner, in *Neue Deutsche Biographie, Vol. 19*, Nauwach-Pagel, Berlin, **1999**, 231–232:

Albert NIEMANN (*1834–1861†) starb kurz nach seiner Promotion (1860) über die Entdeckung des Cocains mit weniger als 27 Jahren an einer „Lungenvereiterung“, vermutlich als Folge einer bei vorherigen Arbeiten erlittenen Senfgasvergiftung. Bevor er seine Forschungsarbeit über das Cocain begonnen hatte, synthetisierte er 1859 aus „Elaylgas“ (Ethylen) und „braunem Chlorschwefel“ (S₂Cl₂) das damals noch weitgehend unbekanntes Bis(2-chlorethyl)sulfid (siehe A. Niemann, *Liebigs Ann. Chem.* **1860**,

(Göttingen) bei Friedrich WÖHLER (*1800–1882†).¹⁰ Bereits 1862 von E. MERCK in den Handel gebracht, wurde unter Anwendung von Cocain 1884 die erste schmerzlose Augenoperation durchgeführt. Neben seiner lokalanästhetischen Wirkung durch Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle, hat (-)-Cocain zusätzlich eine stark psychostimulierende und antriebssteigernde Wirkung.¹¹ So vertreibt es kurzfristig Müdigkeit, Hunger und Schmerz. Verantwortlich gemacht wird die Blockade der präsynaptischen Transporter für Noradrenalin, Serotonin und Dopamin im Zentralnervensystem (ZNS), welche nach der Reizweiterleitung für die Wiederaufnahme der Botenstoffe in die Nervenzellen zuständig sind. Auf diese Weise kommt es zu starken Anstiegen der Neurotransmitterkonzentrationen im synaptischen Spalt. Als ausschlaggebend für das Suchtpotential wird die durch Cocainkonsum stark erhöhte Dopaminkonzentration im *Nucleus accumbens*, dem sogenannten mesolimbischen Belohnungssystem, angesehen. Die suchterzeugende Wirkung wurde schon früh zum Anlass genommen nach Verbindungen zu suchen, die keine psychotropen Nebeneffekte zeigen, jedoch lokalanästhetisch genauso stark oder stärker als Cocain wirken. Nach der Konstitutionsaufklärung des Alkaloids durch Richard WILLSTÄTTER (*1872–1942†) im Jahre 1898,¹² gelang es Alfred EINHORN (*1856–1917†) mit der Synthese von Procain (7) in beispielhafter Weise die beiden Hauptwirkungen des Cocains voneinander zu trennen.¹³ Das unter dem Namen Novocain[®] in den Handel gebrachte Lokalanästhetikum findet heute noch Anwendung, z. B. als Ohrentropfen (Otagan[®]).

113, 288–292), später auch Lost** bzw. S-Lost, Senfgas oder „Gelbkreuzkampfstoff“ genannt – eine hochgiftige Substanz, die mehr als ein halbes Jahrhundert später eine sowohl traurige, als auch zweifelhafte Berühmtheit erlangen sollte. Die Verbindung wurde im Ersten Weltkrieg (ab 1917 von Deutschland; kurze Zeit später von nahezu allen Beteiligten) in großen Mengen militärisch eingesetzt.

Der weiteren Erforschung des Cocains hatte sich Wilhelm LOSSEN (*1838–1906†) angenommen. Nach erfolgreicher Bestimmung der Summenformel und der Identifizierung von Ecgonin als Abbauprodukt des Cocains wurde er 1862 von Friedrich WÖHLER promoviert (siehe Nachruf Wilhelm LOSSEN: C. Lassar, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1907**, 40, 5079–5086).

**Der Name „Lost“ leitet sich von LOMMEL UND STEINKOPF ab. Zur Zeit des Ersten Weltkrieges hatten die beiden ein Verfahren zur großtechnischen Herstellung von Bis(2-chlorethyl)sulfid entwickelt.

1.4 Stereochemie und stereoselektive Synthesen

Die meisten Naturstoffe, sofern sie nicht achiral sind (z. B. Glycin), weisen mindestens eines, meistens aber mehrere stereogene Zentren im Molekül auf und kommen in der Natur in stark überwiegendem Anteil als einzelne Enantiomere vor, da biologische Systeme nahezu ausschließlich chirale Umgebungen darstellen. Dennoch sind eine ganze Reihe von Naturstoffen bekannt, von denen beide optischen Antipoden in der Natur zu finden sind (*siehe* auch Kap. 1.8).¹⁴ Für den stereoselektiven Aufbau von Molekülen sind zahlreiche Methoden entwickelt worden. In sogenannten *ex-chiral-pool*-Synthesen wird ein chiraler Naturstoff stereokonservativ so verändert, dass das gewünschte Produkt entsteht. Verwendet werden vor allem Kohlenhydrate, Aminosäuren, α -Hydroxysäuren (Weinsäure, Mandelsäure, Phenylmilchsäure) und 1,2-Aminoalkohole.

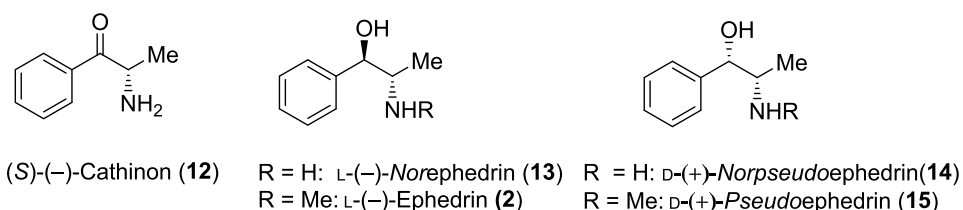
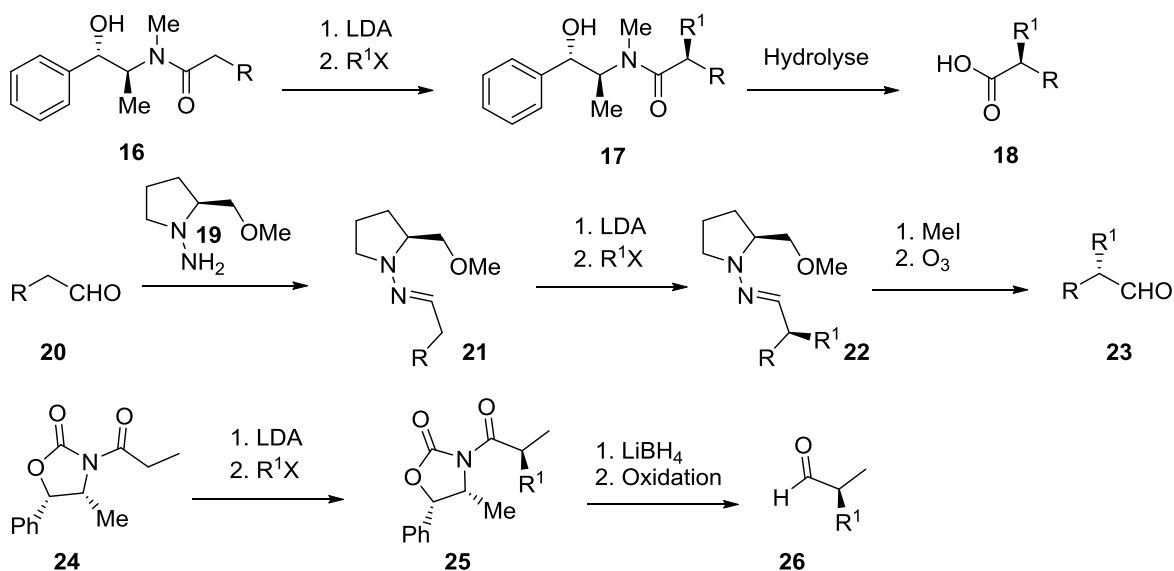


Abbildung 1.3. Aminoalkohole und Derivate aus der Natur.

Letztgenannte können beispielsweise ausgehend von den entsprechenden Aminosäuren durch Reduktion mit Metallhydriden gewonnen werden. Einige chirale Aminoalkohole kommen als Sekundärmetabolite selbst in der Natur vor, so z. B. Alkaloide vom Typ des Ephedrin [L-Ephedrin (**2**), D-Pseudoephedrin (**15**), L-Norephedrin (**13**), (Abbildung 1.3)]. Die am Stickstoffatom methylierten sekundären Amine **2** und **15** können als offenkettige Auxiliare (**16**, Schema 1.1) zur stereoselektiven Synthese α -alkylierter Carbonsäurederivate (**18**) verwendet werden. **13** und *ent*-**13** werden unter anderem als Ausgangsmaterial zur Synthese von Oxazolidinonen (**24**) genutzt, die als cyclische chirale Auxiliare bei selektiven α -Funktionalisierungen von Carbonylverbindungen (**26**) eingesetzt werden können (EVANS-Synthese, Schema 1.1).¹⁵

Der Vollständigkeit wegen sei noch Cathin (**14**) (*D-Norpseudoephedrin*) erwähnt das neben (*S*)-Cathinon (**12**) in *Catha edulis* [„Khat“; gehört zur Gruppe der Spindelbaumgewächse (*Celastraceae*)] enthalten ist (Abbildung 1.3).



Schema 1.1. Chirale Auxiliare.

Der Verzehr der möglichst jungen und frischen Blätter des sogenannten „Khat“ gehört beispielsweise im Jemen seit Jahrhunderten zur Tradition und erfreut sich größter Beliebtheit.¹⁶ Die gewünschten Wirkungen werden hierbei dem Cathinon (**12**) zugeschrieben.¹⁷ Ältere oder gelagerte Blätter enthalten als Folge der enzymatischen Reduktion zu *D-Norpseudoephedrin* (**14**) einen deutlich geringeren Anteil an diesem Alkaloid.¹⁷⁻¹⁸ In der asymmetrischen Synthese besitzt **14** keine Bedeutung, wird allerdings als Appetitzügler trotz vermeintlich ungünstigem Risiko-Nutzen-Profil medizinisch verwendet (ALVALIN®).^d Weitere bekannte Auxiliare sind die von Dieter ENDERS eingeführten, von Prolin abgeleiteten Hydrazone SAMP (**19**) und RAMP (*ent*-**19**, Schema 1.1),¹⁹ die von COMINS verwendeten *N*-Acyl Dihydropyridone²⁰ sowie die von den Kohlenhydraten abgeleiteten *perpivaloylierten* Glycosylamine, z. B. 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- β -D-galactopyranosylamin aus der Arbeitsgruppe KUNZ.²¹ Mit

^d In Deutschland zugelassenes Arzneimittel zur Behandlung der Adipositas (ROTE LISTE®, 2013).

den beiden zuletzt genannten (nicht gezeigt) können hochsubstituierte Piperidine stereoselektiv dargestellt werden. Darüber hinaus werden zunehmend erfolgreich Metallkatalysatoren²² mit chiralen N-heterocyclischen Carbenen (NHC) als Liganden sowie nucleophile Carbene selbst als Organokatalysatoren in der enantioselektiven Synthese eingesetzt.²³

1.5 Chirale Wirkstoffe in Arzneimitteln

In chiraler Umgebung biologischer Systeme unterscheiden sich enantiomere Verbindungen meist in ihren Eigenschaften und biologischen Effekten voneinander. Zu früheren Zeiten wurden von der pharmazeutischen Industrie oft Racemate verwendet und die Wirkungen der optisch reinen Substanzen nicht getrennt voneinander untersucht. Dieser Umstand scheint sich grundlegend geändert zu haben. Meistens werden entsprechende Substanzen zwar zunächst als racemisches Gemisch dargestellt, das am Ende der Synthese aber aufgespalten wird (meistens mittels präparativer HPLC an chiraler Phase). So können die optischen Antipoden getrennt auf ihre Wirkung hin untersucht werden und erst bei positiven Testergebnissen wird in der weiteren Entwicklung die deutlich aufwendigere enantioselektive Synthese entwickelt (*siehe* Kap.1.4).

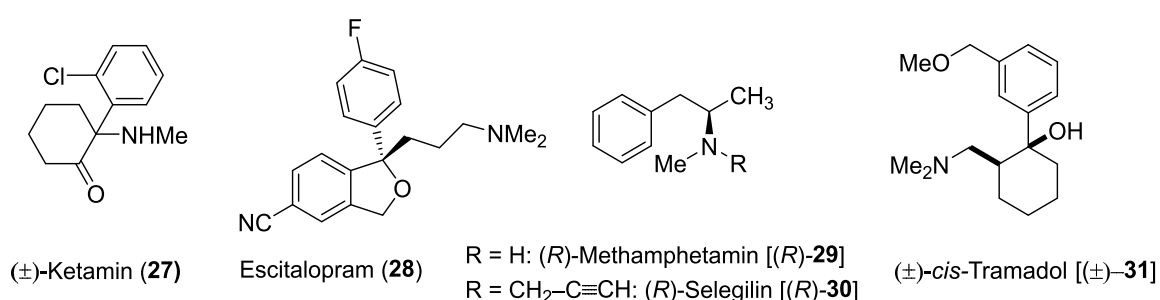


Abbildung 1.4. Chirale Arzneistoffe.

Die Verwendung optisch reiner Substanzen stellt aber nicht in jedem Fall eine Notwendigkeit oder einen Vorteil dar. Bei Tramadol [(\pm)-*cis*-**31**], einem schwachen

Opioidanalgetikum, hat sich das Racemat als effektiver erwiesen, als die Enantiomere für sich allein (Abbildung 1.4).

Das (-)-Enantiomer scheint bevorzugt die Wiederaufnahme von *Noradrenalin* zu hemmen, während (+)-*cis-31* die Serotoninwiederaufnahme inhibiert. Zusätzlich ist der aktive Metabolit (+)-*O*-Desmethyltramadol ein schwacher Agonist (0.1-fache Potenz des Morphins) an μ -Opioidrezeptoren. Über die Eigenschaft von SSRIs (*selective serotonin re-uptake inhibitors*) die antinozizeptive Wirkung von Opiaten, in günstiger Weise synergistisch zu verstärken, wurde berichtet.²⁴ Essentiell ist die optische Reinheit hingegen bei Selegilin (**30**) (Movergan[®]), dessen (*R*)-Enantiomer in der Parkinson-Therapie Anwendung findet (in den USA auch als Antidepressivum). Beide Enantiomere hemmen in therapeutischer Dosis (*oral*: 10 mg)^e selektiv und irreversibel die Monoaminoxidase-B (MAO-B), welche vorzugsweise für den neuronalen Abbau von Dopamin verantwortlich gemacht wird und im ZNS die mit einem Anteil von ca. 80% (MAO-A: 20%) vorherrschende Isoform des Enzyms darstellt.²⁵ Im Verlauf der Metabolisierung von Selegilin (**30**) erfolgt *N*-Desalkylierung zu Methamphetamin [(*R*)-**29**, Abbildung 1.4] als Hauptmetabolit. Dieses wird teilweise zu Amphetamin^f abgebaut (Demethylierung), zum größten Teil aber unverändert renal ausgeschieden. Die (*S*)-Enantiomere dieser sogenannten „Weckamine“¹⁶ sind potente indirekte Sympathomimetika, die für ihr Missbrauchspotential hinreichend bekannt sind und heute in der Medizin weitestgehend als obsolet gelten, während die (*R*)-Enantiomere in der verwendeten Dosierung keine nennenswerte Wirkung entfalten. Die medizinische Anwendung der α -Methylphenethylamine als Stimulanzien beschränkt sich heute auf (*S*)-(+)-Amphetamin [(*INN*: *Dexamfetamin-(hemisulfat)*], das in jüngster Zeit in Deutschland wieder als Fertigarzneimittel^g zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) zugelassen ist.

^e *sublingual*: 1.25 mg (Schmelztablette), Xilopar[®]

^f Amphetamin leitet sich von α -**Methylphenethylamin** ab.

^g *Attentin*[®], *INN*: *Dexamfetamin-hemisulfat* (5 mg), zugelassen seit 12/2011; *Elvanse*[®], *INN*: *Lisdexamfetamindimesilat*, zugelassen seit 06/2013.

Darüber hinaus gibt es Substanzen, die anfangs in Form des Racemates, zu einem späteren Zeitpunkt zusätzlich in enantiomerenreiner Form für die gleiche Indikation auf den Markt gebracht wurden. Hierzu zählen das Cyclohexanonderivat (Es)ketamin^h (**27**, Abbildung 1.4), das Antihistaminikum (Levo)cetirizin sowie (Es)citalopram (**28**, (*rac*): Serital[®], (*S*): Cipralex[®]).ⁱ Ketamin (**27**) ist ein sogenannter NMDA^j-Rezeptorantagonist. Der NMDA-Rezeptor zählt, wie die Rezeptoren AMPA^k und Kainat,^l zu den ionotropen Glutamatrezeptoren (γ Glu). Ketamin vermindert so die Reizweiterleitung am synaptischen Spalt der betroffenen Neurone. Es setzt in weniger als einer Minute nach der intravenösen Injektion eine sogenannte dissoziative Analgesie ein. Das (*S*)-Isomer zeigt die gewünschten Wirkungen, während das (*R*)-Isomer sogar für die meisten unerwünschten Nebeneffekte verantwortlich gemacht wird. Bei Anwendung des Racemats wird deshalb die doppelte Menge an Ketamin benötigt. Escitalopram (**28**) ist ein selektiver Hemmstoff der Serotoninrückaufnahme (SSRI), und wird zur Behandlung von Depressionen verwendet. Im Vergleich zu (racemischem) Citalopram wird die Wirkstoffmenge halbiert.

^h Ketamin ist ein sehr starkes Analgetikum, das vorzugsweise in der Notfallmedizin eingesetzt wird; im Gegensatz zu Morphin tritt keine Atemsuppression ein; es wirkt eher kreislaufstabilisierend.

ⁱ Antidepressivum (SSRI)

^j *N*-Methyl-D-Aspartat

^k AMPA = (*S*)-2-Amino-3-(5-methyl-3-oxo-2,3-dihydroisoxazol-4-yl)propansäure

^l α -Kainsäure [(2*S*,3*S*,4*R*)-3-Carboxymethylpyrrolidin-2,4-dicarbonsäure]

1.6 Sekundärmetabolite als Quelle neuer Leitstrukturen

Aus der Natur isolierte sekundäre Stoffwechselprodukte (Alkaloide, Terpene, Polyketide u. a.), sind die wichtigste Quelle von neuen Leitstrukturen (*siehe* Kapitel 1.1.) Auf die Beispiele von Cocain und Morphin als Vorbildsubstanzen zur Synthese von Wirkstoffen für den pharmazeutischen/medizinischen Bereich wurde bereits hingewiesen (*siehe* Kapitel 1.2).

Die in den siebziger Jahren entdeckten Strobilurine sind ein Musterbeispiel für die Entwicklung vom Naturstoff zum einsetzbaren Produkt im Pflanzenschutz.

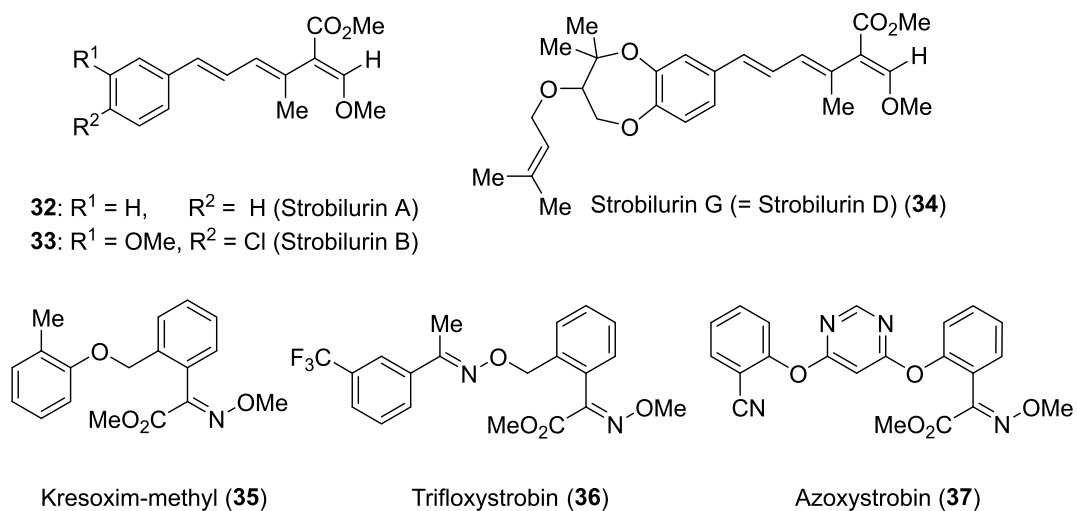


Abbildung 1.5. Die Naturstoffe Strobilurin A (**32**) und B (**33**) lieferten die Leitstruktur zur Entwicklung einer ganzen Serie fungizider Wirkstoffe („Strobilurine“). Strobilurin G (=D) (**34**) wurde ebenfalls in der Natur gefunden.

Strobilurin A (**32**) und B (**33**, Abbildung 1.5) wurden aus dem Kiefernzapfenrübling, der zur Gruppe der Ständerpilze (*Basidiomycetes*) gehört, isoliert.²⁶ Strobilurin G (=D) (**34**) wird von einigen *Basidiomycetes*-Kulturen und von *Camarops (Bolinia) lutea* gebildet, einem der Klasse der Schlauchpilze (*Ascomycetes*) angehörenden Vertreter.²⁷ Aktuell werden mehrere synthetische Verbindungen, die aus den Naturstoffen abgeleitet wurden, im Pflanzenschutz eingesetzt, z. B. Kresoxim-methyl (**35**), Trifloxystrobin (**36**) und Azoxystrobin (**37**). Sie zeichnen sich durch ein breites Wirkungsspektrum gegen

zahlreiche phytopathogene Pilze und eine geringe Toxizität für andere *Eukaryonten* aus. Interessanterweise entfalten sie ihre Wirkung durch reversible Anbindung an das Ubichinon-Oxidations-Zentrum (Q_o)^m des Cytochrom-*bc*₁-Komplexes (= Komplex III) der mitochondrialen Atmungskette.²⁸ Als letzter Teil des Energiestoffwechsels läuft er an der inneren Mitochondrienmembran aller eukaryotischen Lebewesen ab; durch Strobilurine wird er blockiert. Die Strukturen und Sequenzen der beteiligten Proteinkomplexe wurden in der Evolution stark konserviert, was zunächst die beobachtete geringe Toxizität für andere *Eukaryonten* nicht vollständig erklären kann. Es konnte aber nachgewiesen werden, dass die Sporenkeimung, die unter den *Eukaryonten* fast ausschließlich bei Pilzen vorkommtⁿ und als stark energie- bzw. atmungsabhängiger Wachstumsprozess in besonderem Maße von der Hemmung der Atmungskette und dem damit verbundenen Ausbleiben der ATP-Synthese betroffen ist, bereits bei einer sehr viel niedrigeren Konzentration vollständig inhibiert wird – Faktor 10–10.000, verglichen mit der Menge, die für eine 50%-ige Hemmung des Mycelwachstum der identischen Spezies notwendig wären.²⁸

Daher ist diese Substanzklasse am besten zum prophylaktischen Einsatz eignet. Des Weiteren unterliegen diejenigen Strobilurinderivate, die in ihrer molekularen Struktur eine Estergruppe enthalten (Abbildung 1.5, **32–37**), einer raschen Hydrolyse zu den entsprechenden nahezu inaktiven Carbonsäuren. Die schnelle biologische Abbaubarkeit dieser Derivate erhöht deshalb auch die Selektivität gegenüber „Nicht-Zielorganismen“.

^m Manchmal auch als Q_p bezeichnet.

ⁿ außer bei Pilzen gibt es eine Sporenkeimung noch bei Algen und Moosen.

Das Mitte des 20. Jahrhunderts entdeckte Erythromycin (aus *Streptomyces erythreus*) gilt als der Prototyp der Makrolid-Antibiotika.²⁹

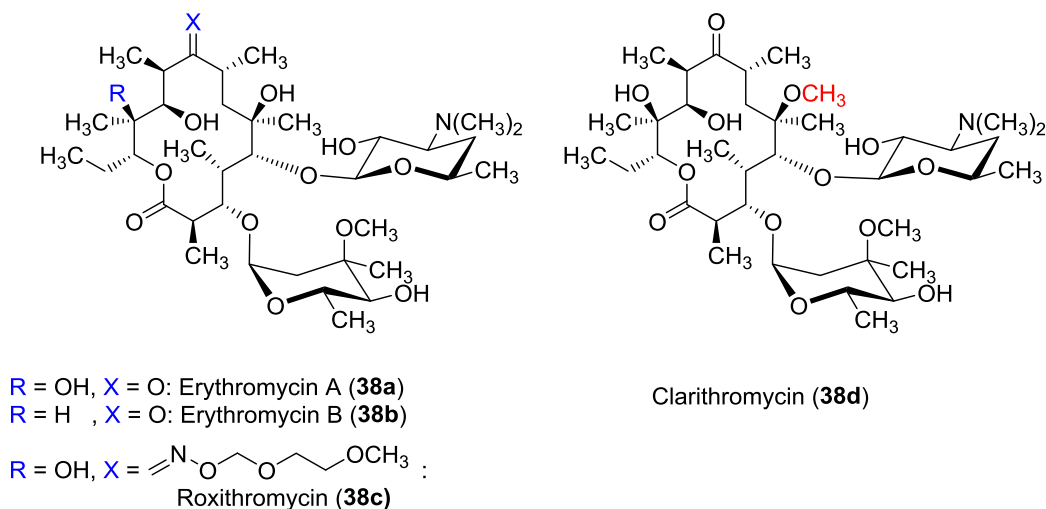


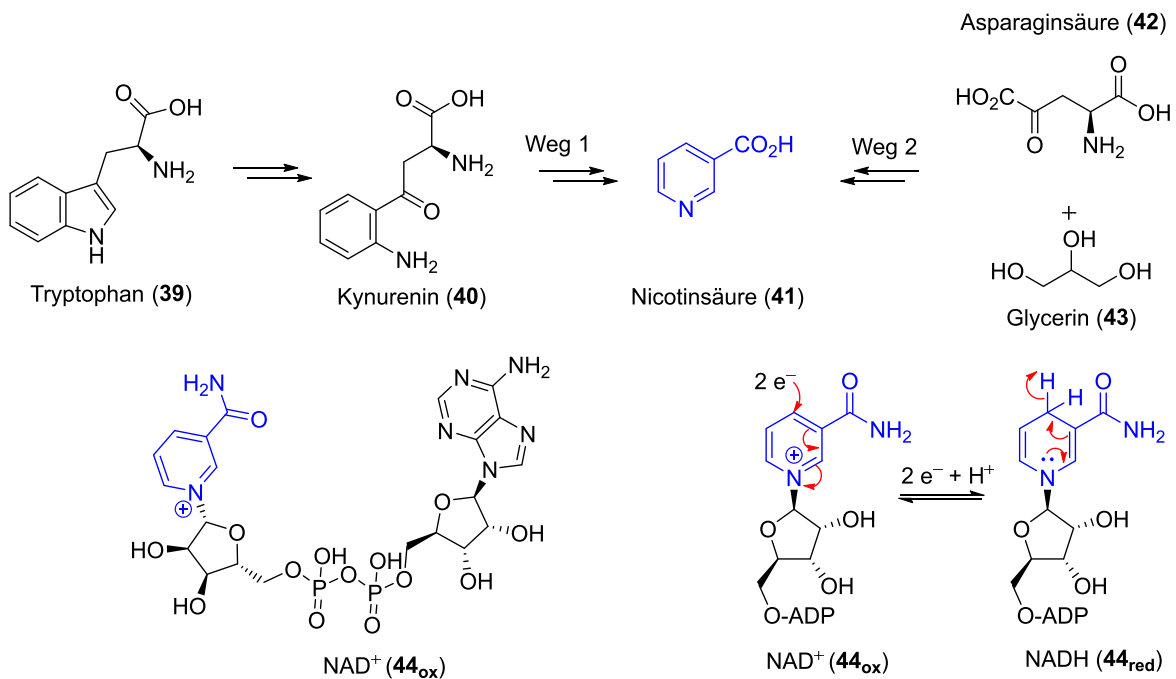
Abbildung 1.6. Einige ausgewählte Beispiele der Makrolidantibiotika (Strukturformeln).

Das heute verwendete Erythromycin ist kein Reinstoff, es enthält neben Erythromycin A (**38a**, Abbildung 1.6) kleine Mengen an sich nur geringfügig unterscheidenden, nahe verwandten Substanzen [Erythromycin B (**38b**) und C]. Des Weiteren sind der *O*-Methylether von Erythromycin A (= Clarithromycin, **38d**) sowie Roxithromycin (**38c**) im Handel. Bei letzterem ist eine C=O-Gruppe durch eine Oximethereinheit ersetzt. Sie entfalten ihre bakteriostatische Wirkung gegen grampositive und wenige gram-negative Erreger durch die Hemmung der bakteriellen Proteinbiosynthese. Sie interagieren mit dem Elongationsfaktor EF-G (GTPase) und verhindern die GTP-Hydrolyse, die normalerweise die erforderliche Energie zur Translokation des wachsenden Peptids (genauer: die Translokation der Peptidyl-t-RNA von der Akzeptorstelle zur Donorstelle) an den Ribosomen zur Verfügung stellt (*siehe* auch Kap.2.2.2: Cryptopleurin (**87**, Abbildung 2.12) wirkt ebenfalls hemmend auf wachsende Peptidketten an Ribosomen).³⁰

Es existieren noch unzählige weitere Beispiele dieser Art, deren Schilderung allerdings den Rahmen dieser Arbeit übersteigen würden.

1.7 Biogenese und biologische Bedeutung von Sekundärmetaboliten

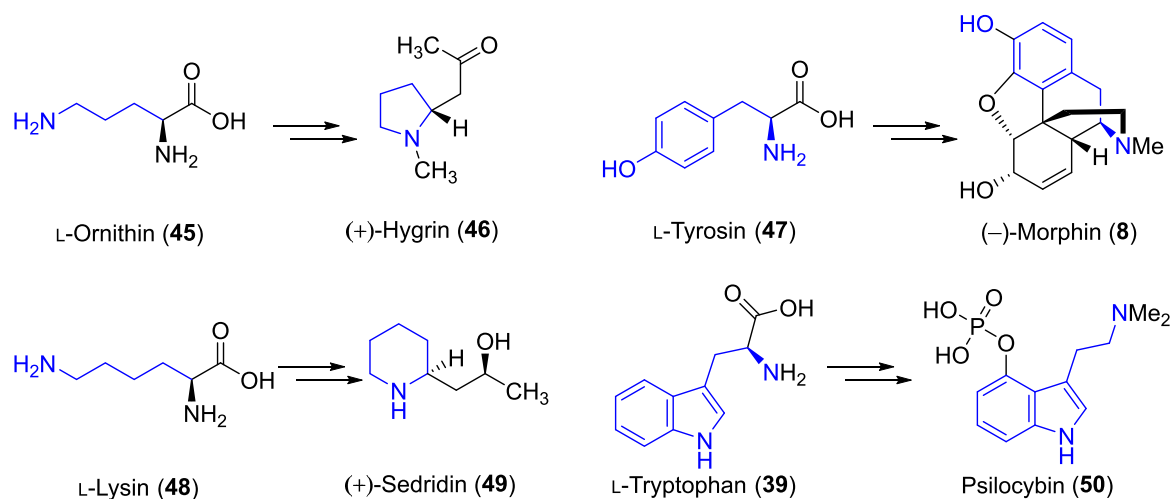
Nicotinsäure (**41**) (=Niacin, Vitamin B₃) ist als Bestandteil des Enzym-Cofaktor Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid (NAD, **44**) in allen Lebewesen zu finden und an zahlreichen Redoxreaktionen in der Zelle beteiligt (Schema 1.2).



Schema 1.2. Biogenese von Nicotinsäure in *Neurospora crassa* (Weg 1) und in *Mycobacterium tuberculosis* (Weg 2); Struktur von NAD⁺; Reduktion zu NADH.

Biosynthetisch existieren zwei mögliche Wege zur Synthese von **41**: Im Pilz *Neurospora crassa* erfolgt der Abbau von Tryptophan (**39**) zu Kynurenin (**40**), welches über mehrere Zwischenstufen in Niacin umgewandelt wird. Das *Mycobacterium tuberculosis* hingegen stellt **41** aus Glycerin (**43**) und Asparaginsäure (**42**) her (via Pyridin-2,3-carbonsäure). Einige Organismen sind befähigt, sogar beide Wege zu beschreiten.² Mit Verallgemeinerungen sollte hier also vorsichtig umgegangen werden. Folglich kann nicht davon ausgegangen werden, dass aus verschiedenen Pflanzengattungen isolierte Stoffe auch dieselbe Biogenese durchlaufen haben. Meistens aber dienen Aminosäuren als Stickstoffquelle zur Alkaloidsynthese. Beispiele einiger

einfacher Alkaloide und ihrer Aminosäurevorläufer sind in Schema 1.3 dargestellt: In *Erythroxylum*-Arten findet sich (+)-Hygrin (**46**), das aus der nicht proteinogenen Aminosäure L-Ornithin (**45**) gebildet wird und selbst eine Zwischenstufe zur Synthese von Tropanalkaloiden ist.³¹ Aus Mauerpfeffer (*Sedum acre* L.) wurde (–)-Sedridin (**49**) isoliert, das biosynthetisch aus Lysin (**48**) hergestellt wird.³² Das schon mehrfach genannte Morphin (**8**) wird im Schlafmohn ebenfalls aus einer Aminosäure, nämlich Tyrosin (**47**), erzeugt. Als letztes Beispiel soll noch Psilocybin (**51**) erwähnt werden. Es ist ein Tryptaminderivat, das im sogenannten Spitzkegeligen Kahlkopf (*Psilocybe semilanceata*), einem Lamellenpilz, der auch in mitteleuropäischen Wäldern zu finden ist, aus Tryptophan (**39**) synthetisiert wird. Das potente Psychotomimetikum („magic mushrooms“) wurde Ende der 1950er Jahre von Albert HOFMANN entdeckt. Der durchschnittliche Psilocybingehalt in *P. semilanceata* wird mit ca. 1% der Trockenmasse angegeben.³³



Schema 1.3. Aminosäuren dienen oft als Vorläufer zur Biogenese von Alkaloiden.

Entgegen der früheren Meinung geht man heute davon aus, dass Alkaloide bzw. Sekundärmetabolite im Allgemeinen für den Produzenten wichtige Aufgaben erfüllen. Sie können Fraßfeinde und Parasiten abwehren, Signalstoffe und Pheromone sein, UV-

Schutz bieten oder, z. B. bei einigen Fröschen der Familie *Dendrobatidae* (Farbfrösche), Mittel zur Verteidigung gegen Angreifer sein.³⁴

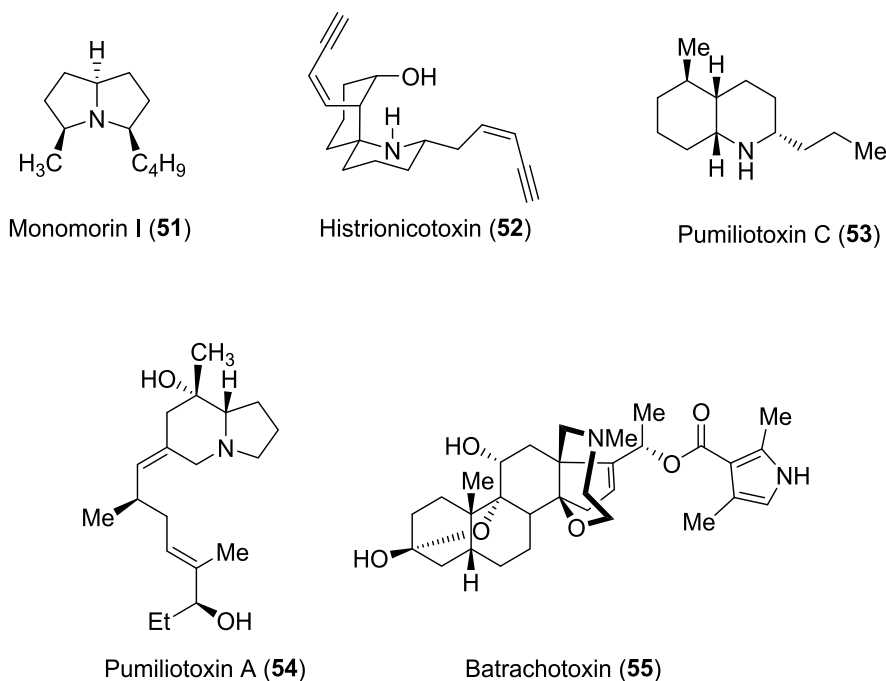


Abbildung 1.7. Bekannte Gifte aus dem Sekret von Fröschen der Familie *Dendrobatidae*.

Diese Frösche sondern ein giftiges Sekret auf ihrer Haut ab, in das die Ureinwohner Amerikas ihre Spitzen für Blasrohrpfeile zur Jagd tauchten.^{2, 35} Frösche der Gattung *Phylllobates aurotaneaia* enthalten Batrachotoxin (**55**, $\approx 200 \mu\text{g}$ pro Tier!), das eine irreversible Blockierung der motorischen Endplatten bewirkt. In *Dendrobates pumilio* wurden Pumiliotoxin A (**54**) und C (**53**) gefunden, während Histronicotoxin (**52**) aus Exemplaren von *D. histrionicus* isoliert wurde (Abbildung 1.7). Monomorin I (**51**) ist ein Spurpheromon der Pharaoameise (*Monomorium pharaonis*), wurde aber interessanterweise im Sekret von Fröschen der Gattung *D. auratus* gefunden, allerdings nur falls diese zuvor *M. pharaonis* auf dem Speiseplan hatten.^{2, 36}

1.8 Enantiomere Naturstoffe

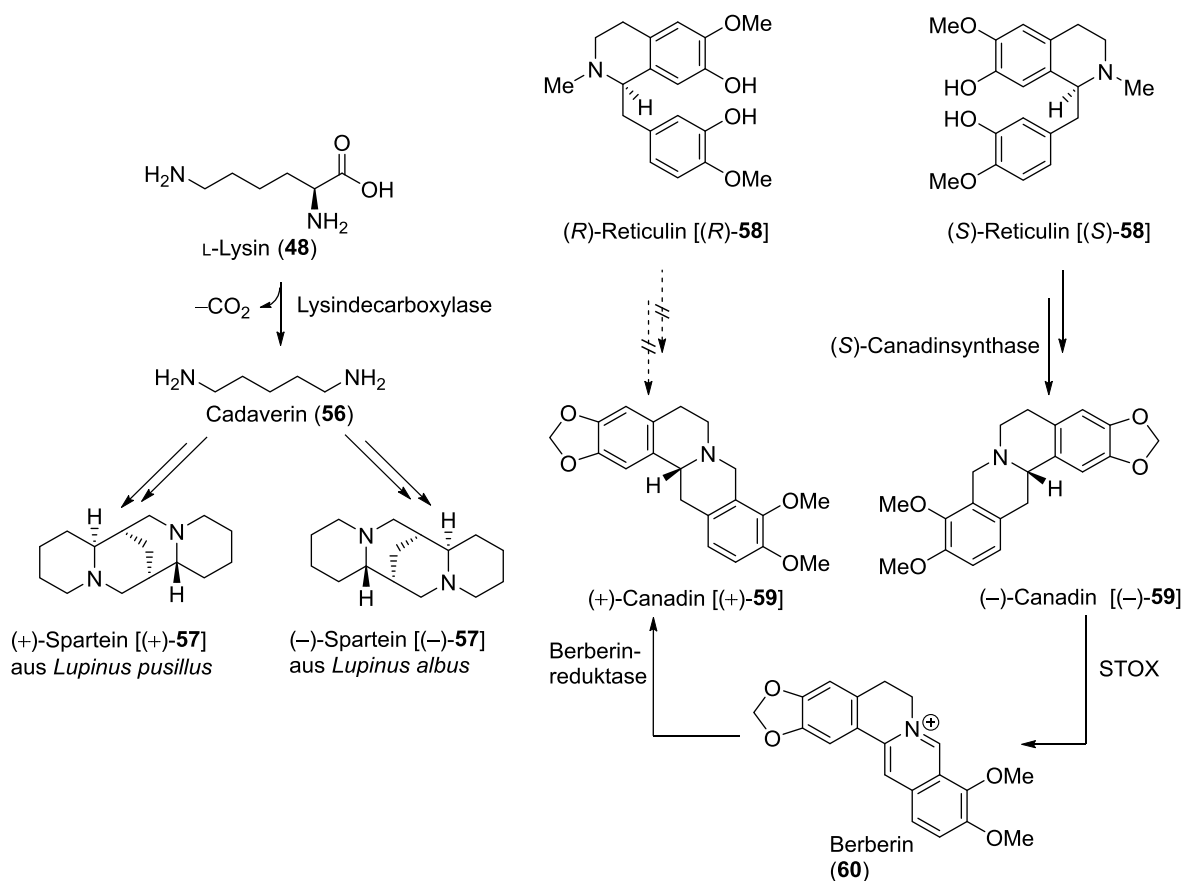
Die meisten sekundären Pflanzen- und Pilzmetabolite besitzen mindestens ein Stereozentrum und werden in ihrer Biogenese durch Enzyme aufgebaut, die ausschließlich chirale Umgebungen darstellen und in ihrer Substratwahl meistens stereospezifisch sind. So werden die meisten dieser Naturstoffe enantioselektiv gebildet. Gemessen an der Gesamtzahl der Sekundärmetaboliten sind nur von einem Bruchteil beide Enantiomere in der Natur zu finden. Die meisten bisher bekannten enantiomeren Naturstoffe sind Terpene. In Pfefferminze (*Mentha piperita*) beispielsweise wird hochstereoselektiv (4*S*)-(-)-Limonen („Zitronenduft“) durch eine (-)-Limonensynthase aus Geranylpyrophosphat hergestellt, während in der Valencia-Orange (*Citrus sinensis*) (4*R*)-(+)-Limonen („Orangenduft“) durch eine (+)-Limonensynthase, ebenfalls hochstereoselektiv aus dem gleichen Vorläufer gebildet wird. Die beiden Prozesse haben sich unabhängig voneinander entwickelt. Interessanterweise bildet eine aus Kümmelsamen (*Carum carvi*) isolierte (+)-Limonensynthase ein Produkt mit „nur“ 96%ee.¹⁴

Die Enantiomere der Monoterpene kommen zwar häufig gemeinsam vor, die Biogenese verläuft jedoch meist parallel und hat sich unabhängig voneinander entwickelt. Bei Alkaloiden treten enantiomere Naturstoffe weitaus seltener und meist in verschiedenen Arten auf. Die Biosynthesewege und Zwischenstufen können sich deutlich voneinander unterscheiden, da sie in der Evolution unabhängig voneinander entstanden sind. In der Vergangenheit hat sich gezeigt, dass Jahre oder Jahrzehnte zwischen der Entdeckung des einen und des anderen Enantiomers liegen können.¹⁴ Oft ist dann die Biosynthese des zuerst entdeckten Enantiomers aufgeklärt, während über die des anderen wenig bekannt ist. Seltener ist der Fall, dass eine Pflanze beide Enantiomere eines Alkaloids produziert, sei es in einem konstanten, nicht racemischen Verhältnis (scalemisch) oder auch als racemisches Gemisch.

Als Erklärung wäre prinzipiell vorstellbar, dass entweder durch parallel ablaufende, jeweils stereospezifische Biosynthesewege die Enantiomere getrennt voneinander gebildet werden oder, dass beide auf demselben Weg entstehen, die beteiligten Enzyme

aber eine geringe Stereospezifität aufweisen. Des Weiteren ist auch die Bildung von zunächst einem Enantiomer denkbar, aus dem dann über eine ablaufende Oxidations/Reduktionssequenz die Konfigurationsumkehr zum anderen Enantiomer stattfindet (z. B. die Biosynthese von Canadin (**59**), Schema 1.4).

Um Interpretationsfehlern vorzubeugen, sollte auch die Möglichkeit der Artefaktbildung in Betracht gezogen werden. Schema 1.4 zeigt ausgewählte Beispiele enantiomerer Naturstoffe und ihre Herkunft. Spartein (**57**) zählt zu den Lupinen-Alkaloiden. Die beiden Enantiomere werden u. a. in verschiedenen Unterarten der zu den Hülsenfrüchtlern zählenden Lupinen gebildet. Allerdings ist über den genauen Verlauf der Biogenese, die ausgehend von Lysin (**48**) über Cadaverin (**56**) verläuft, wenig bekannt.¹⁴



Schema 1.4. Enantiomere Alkaloide (Sparteine, Canadin) und ihre postulierte Biosynthese. STOX = (S)-Tetrahydroberberinoxidase.

Die beiden Enantiomere des Canadins (**59**) werden zu den Benzylisochinolinalkaloiden gerechnet. (*S*)-(-)-Canadin [(*S*)-**59**] wird in mehreren Stufen aus (*S*)-Reticulin [(*S*)-**58**] gebildet. Fütterungsexperimente mit markiertem (*R*)-Reticulin haben gezeigt, dass (*R*)-(+)-Canadin [(+)-**59**] nicht aus diesem gebildet wird. Stattdessen erfolgt enzymatische^o Oxidation von [(-)-**59**] zum achiralen Berberin (**60**), das schließlich von einer Berberin-Reduktase zu (+)-**59** reduziert werden kann.

1.9 Literaturhinweise

- (1) C. F. W. MEISSNER, *J. Chemie und Physik* **1819**, 25, 379–381.
- (2) M. HESSE, *Alkaloide — Fluch oder Segen der Natur?*, Helvetica Chimica acta, Zürich, **2000**.
- (3) K. STARKE, in *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 11. Auflage (Hrsg.: K. AKTORIES, U. FÖRSTERMANN, F. HOFMANN, K. STARKE), Elsevier, München, **2013**, 153–189.
- (4) a) F. W. A. SERTÜRNER, *Journal der Pharmacie* **1805**, 13, 234–235; b) F. W. A. SERTÜRNER, *Journal der Pharmacie* **1806**, 25, 47–93.
- (5) F. W. A. SERTÜRNER, *Annalen der Physik* **1817**, 55, 56–85.
- (6) V. HÖLLT, C. ALLGAIER, in *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 11. Auflage (Hrsg.: K. AKTORIES, U. FÖRSTERMANN, F. HOFMANN, K. STARKE), Elsevier, München, **2013**, 207–232.
- (7) L. DOSEN-MICOVIC, M. IVANOVIC, V. MICOVIC, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 2887–2895.
- (8) G. F. BLANE, A. L. A. BOURA, A. E. FITZGERALD, R. E. LISTER, *Br. J. Pharmac. Chemother.* **1967**, 30, 11–22.
- (9) G. A. BRINE, P. A. STARK, Y. LIU, F. I. CARROLL, P. SINGH, H. XU, R. B. ROTHMAN, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1547–1557.
- (10) A. NIEMANN, *Arch. Pharm.* **1860**, 153, 129–155.
- (11) M. BIEL, in *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 9. Auflage (Hrsg.: K. AKTORIES, U. FÖRSTERMANN, F. HOFMANN, K. STARKE), Elsevier, München, **2005**, 255–262.
- (12) a) R. WILLSTÄTTER, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1896**, 29, 2216–2227; b) R. WILLSTÄTTER, W. MÜLLER, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1898**, 31, 2655–2669; c) R. WILLSTÄTTER, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1898**, 31, 1534–1553.

^o Enzym: STOX = (*S*)-Tetrahydroberberinoxidase.

- (13) A. EINHORN, E. UHLFELDER, *Liebigs Ann. Chem.* **1910**, 371, 131–142.
- (14) a) J. M. FINEFIELD, D. H. SHERMAN, M. KREITMAN, R. M. WILLIAMS, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4802–4836; b) J. M. FINEFIELD, D. H. SHERMAN, M. KREITMAN, R. M. WILLIAMS, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 4886–4920.
- (15) D. J. AGER, I. PRAKASH, D. R. SCHAAD, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835–875.
- (16) G. BONHOFF, H. LEWRENZ, in *Monographien aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und Psychiatrie, Vol. 77*, Hrsg.: H. W. GRUHLE, H. SPATZ, P. VOGEL, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, **1954**.
- (17) A. M. FEYISSA, J. P. KELLY, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2008**, 32, 1147–1166.
- (18) S. GEISSHÜSLER, R. BRENNEISEN, *J. Ethnopharmacol.* **1987**, 3, 269–277.
- (19) D. ENDERS, H. EICHENAUER, *Chem. Ber.* **1979**, 112, 2933–2960.
- (20) D. L. COMINS, X. CHEN, L. A. MORGAN, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7435–7438.
- (21) a) H. KUNZ, W. SAGER, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 595–597; b) H. KUNZ, W. PFRENGLE, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 651–652; c) H. KUNZ, W. PFRENGLE, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 1041–1042; d) H. KUNZ, W. SAGER, D. SCHANZENBACH, M. DECKER, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 649–654; e) H. KUNZ, K. RÜCK, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 355–377; f) E. KLEGRAF, M. FOLLMANN, D. SCHOLLMAYER, H. KUNZ, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3346–3360; g) A. STOYE, G. QUANDT, B. BRUNNHÖFER, E. KAPATSINA, J. BARON, A. FISCHER, M. WEYMANN, H. KUNZ, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 2262–2264.
- (22) T. OHKUMA, N. UTSUMI, K. TSUTSUMI, K. MURATA, C. SANDOVAL, R. NOYORI, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8724–8725.
- (23) a) A. J. ARDUENGO III, R. L. HARLOW, M. KLINE, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 361–363; b) A. T. BIJU, N. KUHL, F. GLORIUS, *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 1182–1195; c) K. HIRANO, I. PIEL, F. GLORIUS, *Chem. Lett.* **2011**, 40, 786–791; d) X. BUGAUT, F. GLORIUS, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3511–3522.
- (24) H. BUSCHMANN, T. CHRISTOPH, E. FRIDERICHS, C. MAUL, B. SUNDERMANN, in *Analgesics*, 1. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- (25) D. STEINHILBER, SCHUBERT-ZSILAVECZ, H. J. ROTH, *Medizinische Chemie: Targets, Arzneistoffe, Chemische Biologie*, 2. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, **2010**.
- (26) a) T. ANKE, F. OBERWINKLER, W. STEGLICH, G. SCHRAMM, *J. Antibiot.* **1977**, 30, 806–810; b) G. SCHRAMM, W. STEGLICH, T. ANKE, F. OBERWINKLER, *Chem. Ber.* **1978**, 111, 2779–2784; c) T. ANKE, H. J. HECHT, G. SCHRAMM, W. STEGLICH, *J. Antibiot.* **1979**, 32, 1112–1117; d) W. F. BECKER, G. VON JAGOW, T. ANKE, W. STEGLICH, *FEBS Lett.* **1981**, 132, 329–333; e) T. ANKE, H. BESL, U.

MOCEK, W. STEGLICH, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 661–666; f) T. ANKE, G. SCHRAMM, B. SCHWALGE, B. STEFFAN, W. STEGLICH, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1616–1625; g) L. DAUM, G. KEILHAUER, T. ANKE, W. WEBER, W. STEGLICH, B. STEFFAN, A. SCHERER, E. AMMERMAN, G. LORENZ, *Strobilurinderivatives, their preparation and use*, DE3815484, DE19883815484 19880506; h) W. WEBER, T. ANKE, B. STEFFAN, W. STEGLICH, *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 207–212.

(27) S. KROIB, W. STEGLICH, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4921–4929.

(28) a) H. SAUTER, W. STEGLICH, T. ANKE, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1416–1438; b) H. SAUTER, W. STEGLICH, T. ANKE, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1329–1349.

(29) a) R. C. ANDERSON, P. N. HARRIS, K. K. CHEN, *J. Am. Pharm. Assoc.* **1952**, *41*, 555–559; b) K. TOSHIMA, S. MUKAIYAMA, T. YOSHIDA, T. TAMAI, K. TATSUTA, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6155–6158; c) R. B. WOODWARD, E. LOGUSCH, K. P. NAMBIAR, K. SAKAN, D. E. WARD, B. W. AU-YEUNG, P. BALARAM, L. J. BROWNE, P. J. CARD, C. H. CHEN, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3215–3217; d) R. B. WOODWARD, E. LOGUSCH, K. P. NAMBIAR, K. SAKAN, D. E. WARD, B. W. AU-YEUNG, P. BALARAM, L. J. BROWNE, P. J. CARD, C. H. CHEN, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210–3213; e) R. B. WOODWARD, B. W. AU-YEUNG, P. BALARAM, L. J. BROWNE, D. E. WARD, B. W. AU-YEUNG, P. BALARAM, L. J. BROWNE, P. J. CARD, C. H. CHEN, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3213–3215.

(30) R. STAHLMANN, H. LODE, in *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 9. Auflage (Hrsg.: K. AKTORIES, U. FÖRSTERMANN, F. HOFMANN, K. STARKE), Elsevier, München, **2005**, 817–822.

(31) a) F. WÖHLER, *Liebigs Ann. Chem.* **1862**, *121*, 374; b) W. LOSSEN, *Liebigs Ann. Chem.* **1865**, *133*, 351–371; c) C. LIEBERMANN, *Chem. Ber.* **1889**, *22*, 677; d) C. LIEBERMANN, O. KÜHLING, *Chem. Ber.* **1891**, *24*, 407–415; e) C. LIEBERMANN, G. CYBULSKI, *Chem. Ber.* **1895**, *28*, 578–585; f) R. WILLSTÄTTER, F. ETTLINGER, *Liebigs Ann. Chem.* **1903**, *326*, 91–128; g) R. WILLSTÄTTER, *Chem. Ber.* **1900**, *33*, 1163.

(32) a) B. FRANCK, *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 269–269; b) W. D. ERDMANN, H. J. RUFF, G. SCHMIDT, *Arzneim.-Forsch.* **1961**, *11*, 835–840; c) H. C. BEYERMAN, Y. M. F. MULLER, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1955**, *74*, 1568–1571; d) H. C. BEYERMAN, J. EENSHUISTRA, W. EVELEENS, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1957**, *76*, 415–418.

(33) a) H. WEIDMANN, M. TAESCHLER, H. KONZETT, *Experientia* **1958**, *14*, 378–379; b) F. TROXLER, F. SEEMANN, A. HOFMANN, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 2073–2103; c) A. HOFMANN, R. HEIM, H. KOBEL, *Experientia* **1958**, *14*, 107–109; d) A. HOFMANN, *Acta Physiol. Pharmacol. Neerl.* **1959**, *8*, 240–258; e) A. HOFFMAN, A.

FREY, H. OTT, T. PETRZILKA, F. TROXLER, *Experientia* **1958**, *14*, 397–399; f) A. CERLETTI, *Dtsch. Med. Wochenschr.* **1959**, *84*, 2317–2321; g) A. BRACK, A. HOFMANN, F. KALBERER, H. KOBEL, J. RUTSCHMANN, *Arch. Pharm.* **1961**, *294*, 230–234.

(34) J. W. DALY, G. B. BROWN, M. MENSAH-DWUMAH, *Toxicon* **1978**, *16*, 163–188.

(35) L. LEWIN, *Die Pfeilgifte*, J. A. Barth-Verlag, Leipzig, **1923**.

(36) a) A. NUMATA, T. IBUKA, in *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*, Vol. 31, Hrsg.: A. BROSSI, Academic Press, **1987**; b) G. G. HABERMEHL, *Gift-Tiere und ihre Waffen: Eine Einführung für Biologen, Chemiker und Mediziner. Ein Leitfaden für Touristen*, Springer, Berlin, **1994**.

2 PHENANTHRO-ALKALOIDE

2.1 Indolizidine

2.1.1 Vorkommen

Das Vorkommen der pentacyclischen Alkaloide beschränkt sich auf die Gattungen *Tylophora*, *Pergularia*, *Cynanchum (Vincetoxicum)*, die der Pflanzenfamilie der *Apocynaceae* (Hundsgiftgewächse) angehören, einige *Ficus*-Arten aus der Familie der *Moraceae* (Maulbeergewächse),³⁷ (Tabelle 2.1) sowie auf eine Gattung aus der Familie der *Acanthaceae* (Akanthusgewächse), nämlich die in Ostafrika heimische Blühpflanze *Hypoestes verticillaris*.³⁸ Es sind über 60 natürliche Vertreter bekannt. Diese Zahl erhöht sich noch einmal deutlich, werden die *seco*-Derivate (Diarylhexahydroindolizine) und die *N*-Oxide mitgerechnet. Die prominenteste Verbindung ist Tylophorin (**65**), das Hauptalkaloid der Kletterpflanze *Tylophora asthmatica*^p (Abbildung 2.1). Tylophorin als Inhaltsstoff, der in der ayurvedischen Heilkunst schon lange bekannten Pflanze, wurde 1891 in der („modernen“) naturwissenschaftlichen Fachliteratur erstmals erwähnt,³⁹ wobei auf dessen medizinische Verwendung als Emetikum, äquivalent zu *Ipecacuanha* (Brechwurzel, enthält Emetin), hingewiesen wurde. Die Isolierung der Alkaloide Tylophorin (**65**) und Tylophorinin (**75**) aus *T. asthmatica* gelang RATNAGIRISWARAN und VENKATACHALAM (1935).⁴⁰ Interessanterweise scheint in *T. indica* aus Südamerika nicht Tylophorin (**65**), sondern Tylophorinin (**75**) das Hauptalkaloid zu sein.⁴¹ Einige ausgewählte Alkaloide werden in den Kapiteln 2.1.7 bis 2.1.12 näher beschrieben.

^p Alte Bezeichnung; heute wird *T. indica* bevorzugt.

Tabelle 2.1. Übersicht über die wichtigsten Quellen von Phenanthroindolizidin-Alkaloiden.

Pflanzengattung	Alkaloide (Auswahl)
<i>T. indica</i>	(-)- Tylophorin (65) $[\alpha]_D^{27} = -11.6$ (<i>c</i> 1.07, CHCl ₃), $[\alpha]_D^{35} = -21.05$ (<i>c</i> 0.7, MeOH), ⁴³ (-)-Tylophorinin (75), ^{40a, 42, 44} (+)-Tylophorinidin (62), ^{44c, 44e, 44f} (+)-6- <i>O</i> -Methyltylophorinidin (61), ^{44c} (+)- <i>iso</i> -Tylocrebrin (64), ^{43, 44c, 44d, 45} (13a <i>R</i> ,14 <i>R</i>)-(-)-14-Hydroxytylophorin =(-)-Tylophorinicin, ⁴⁶ Tyloindicin A–E, ⁴³ Tyloindicin G–J, ⁴⁷ (13a <i>S</i> ,14 <i>S</i>)-(+)-14-Hydroxy- <i>iso</i> -tylocrebrin, ⁴³ (-)-6- <i>O</i> -Desmethyltylophorin ⁴³
<i>T. atrafolliculata</i>	(+)-Desoxytylophorinidin (67), (+)-Tylophorinidin (62), (-)-Tylophorinin (75), Tylophoridicin C–F ⁴⁸
<i>T. crebriflora</i>	(-)-Tylocrebrin (72), (-)- Tylophorin (65) ^{44b, 49}
<i>T. hirsuta</i> ^{50,9}	(+)-13a-Hydroxytylophorin (66) (-)- Tylophorin (65) $[\alpha]_D^{18} = -20.9$ (<i>c</i> 0.8, MeOH), (+)- <i>iso</i> -Tylocrebrin (64), 14-Desoxy-13a-methyltylophorinidin, 13a-Methyltylophorinidin (80)
<i>T. ovata</i>	(+)- Tylophorin (65) $[\alpha]_D^{26} = +65$ (<i>c</i> 0.085, CHCl ₃), ^{46b} Tylophovatin A–C, ^{46b} (+)-Tylophorinidin (62), ⁵¹ (+)-Septicin (76), ^{46b}
<i>T. tanakae</i> ⁵²	(-)- Tylophorin (65) $[\alpha]_D^{26} = -13.1$ (<i>c</i> 0.35, CHCl ₃), (+)- <i>iso</i> -Tylocrebrin (64), (+)-3-Desmethyl- <i>iso</i> -tylocrebrin (68), (-)-7-Desmethyltylophorin, (+)-6-Desmethyltylocrebrin, (+)- <i>iso</i> -Tylocrebrin- <i>N</i> -oxid
<i>Ficus septica</i>	(-)- Tylophorin (65) $[\alpha]_D^{20} = -10.8$ (<i>c</i> 0.7, CHCl ₃), ^{49a} Septicin (76), (-)-Ficuseptin B–D ⁵³
<i>C. vincetoxicum</i> ^{r,54}	(-)-Antofin (70), (-)- Tylophorin (65) , (-)- <i>seco</i> -Antofin (77), (-)-6- <i>O</i> -Desmethylantofin, (-)-6- <i>O</i> -Desmethyl- <i>seco</i> -antofin, (-)-7- <i>O</i> -Desmethyltylophorin
<i>P. pallida</i> ^{44d}	(-)-Pergularinin (75), ^{s 44d, 46a} (-)-Desoxypergularinin (74), (-)-Tylophorinicin, ^{46a} (-)- Tylophorin (65) $[\alpha]_D^{25} = -21.45$ (<i>c</i> 1.1, CHCl ₃) ^{44d}
<i>H. verticillaris</i> ³⁸	(-)-Hypoëstestatin-1 (94), (-)-Hypoëstestatin-2 (95)

⁹ Interessanterweise konnten die Derivate mit einem angulären Substituenten (OH, CH₃) nur in Wildpopulationen von *T. hirsuta* gefunden werden. 13a-Hydroxytylophorin ist darin das Hauptalkaloid. In kultivierten Exemplaren konnten diese nicht nachgewiesen werden.

^r Synonyme: *Vincetoxicum officinale*, "Gemeine Schwalbenwurz", *Vincetoxicum hirundinaria*: Die einzige in der BRD (Süddeutschland) "wild" vorkommende Pflanze der Gattung *Vincetoxicum*.

^s (-)-Pergularinin ist identisch mit (-)-Tylophorinin (aus *T. indica*), es scheint allerdings in *P. pallida* in etwas höherer optischen Reinheit aufzutreten.

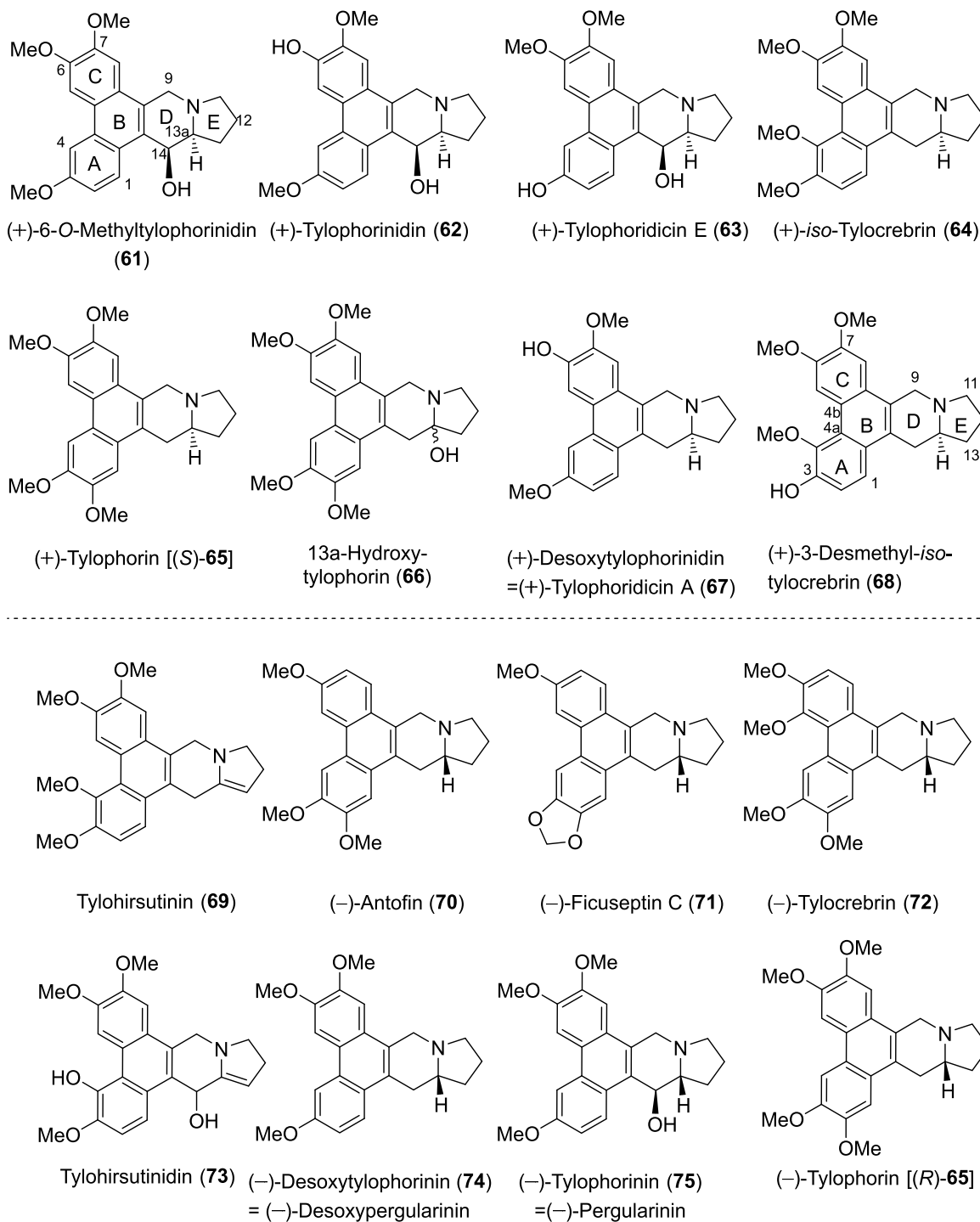


Abbildung 2.1. Übersicht ausgewählter Phenanthroindolizidine, getrennt nach ihrer abs. Konfiguration an C13a: unten, (*R*); oben, (*S*). **69** ist achiral, von **66** und **73** ist die Stereochemie unbekannt.

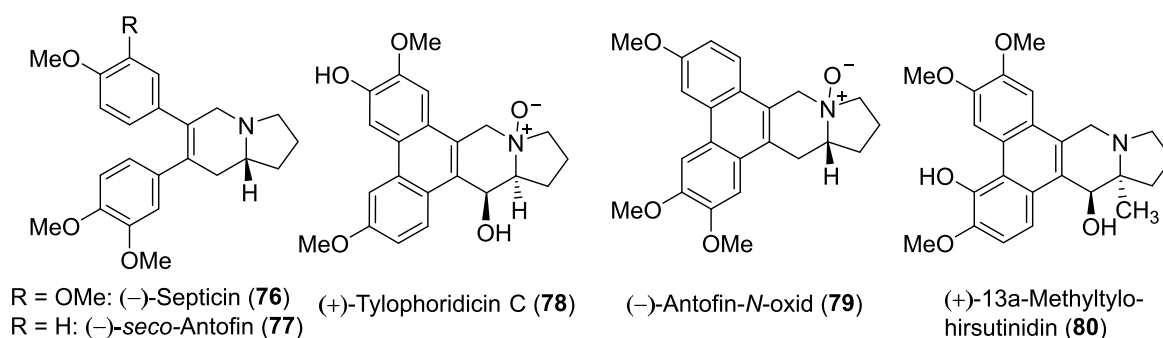


Abbildung 2.2. Weitere Alkaloide, die zur Klasse der Phenanthro-Alkaloide gerechnet werden.

Zur Klasse der Phenanthro-Alkaloide werden auch Verbindungen wie Septicin (**76**) gezählt, bei denen Ring B nicht geschlossen ist. Sie werden auch *seco*-Verbindungen genannt (**76**, **77**, Abbildung 2.2). Daneben gibt es in der Natur zahlreiche *N*-Oxide [z. B. Tylophoridicin C (**78**)] sowie die sogenannten Tyloindicine (Tyloindicin A–I, aus *T. indica*). Das sind Derivate mit gesättigtem B-Ring und einfach ungesättigtem D-Ring [z. B. Tyloindicin H (**92**), Abbildung 2.10]. Aus *T. hirsuta* isolierte BHUTANI Alkaloide, die eine anguläre Methylgruppe tragen, z. B. 13a-Methyltylohirsutinidin (**80**).^{50a}

2.1.2 Pharmakologie: Therapie des *Asthma bronchiale*

Zwei Jahre nach der ersten Isolierung von **65** in Reinform (1937) wurden erste pharmakologische Versuche unternommen.⁵⁵ In einer *placebokontrollierten* Doppelblindstudie (1969, inkl. *cross-over*^t) konnte während der Einnahme von *Tylophora* (Dosis: Ein Blatt jeden Morgen auf nüchternen Magen, Dauer: 6 Tage, Teilnehmer: 110 Personen) eine antiasthmatische Wirkung beobachtet werden. Als Kriterien wurden Anzahl und Schweregrad der Asthmaanfälle herangezogen. Bei einigen Probanden war eine Verbesserung der Symptomatik bis zwölf Wochen nach Therapieende spürbar.⁵⁶ *Asthma bronchiale* ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der oberen Atemwege. Vermutlich ist die lange Wirkdauer auf entzündungshemmende

^t *cross-over* bedeutet den Wechsel von Probanden aus der Gruppe derer die ein *Placebo* erhalten in die Gruppe derer die mit der Testsubstanz behandelt werden und umgekehrt.

bzw. *antiinflammatorische* Effekte zurückzuführen. Im Gegensatz zu β_2 -Agonisten [z. B. Salbutamol, Salmeterol und Fenoterol^u (Aerosol, primär: lokale Wirkung)], die hauptsächlich im Falle eines akuten Anfalls angewendet werden (symptomatisch), zeigen die *Tylophora*-Alkaloide keine sofort einsetzende Wirkung auf die Bronchialmuskulatur. Bei 62% der Probanden, die über mehrere Wochen täglich *Tylophora*-Blätter eingenommen hatten, besserten sich die Symptome deutlich gegenüber 28% der *Placebogruppe*. Jedoch traten bei 53% Nebenwirkungen wie Mundläsionen, Übelkeit und Erbrechen auf. Dem gegenüber waren in der *Placebogruppe* nur 9% von Nebenwirkungen betroffen. Trotz einzelner Erfolge konnte *Tylophora* u.a. wegen der großen interindividuellen Unterschiede in der Wirksamkeit und Verträglichkeit in diesem Indikationsgebiet nicht überzeugen. Interessanterweise treten bei den Personen, bei denen eine Verbesserung ihrer Asthmasymptomatik eingetreten war, auch die meisten Nebenwirkungen auf, und genau so traten bei Patienten mit nur sehr geringer Reduzierung der Symptome kaum Nebenwirkungen auf. Das Auftreten von erwünschten und unerwünschte Effekten scheint also interindividuellen Unterschieden zu unterliegen und parallel zu verlaufen.

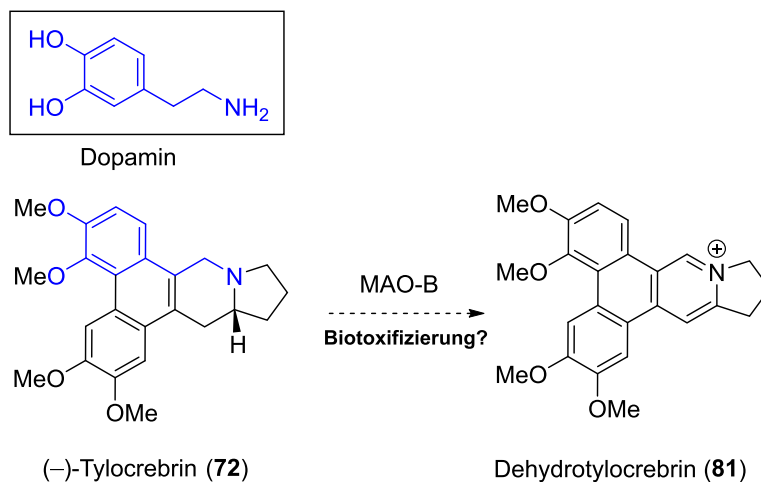
2.1.3 Pharmakologie: Therapie der Leukämie

Mitte der 1960er Jahre wurde mit Tylocrebrin (72) eine klinische Phase I-Studie an Leukämiepatienten durchgeführt, die vorzeitig beendet werden musste, da unerwarteterweise einige Patienten plötzlich Symptome wie Ataxie und Desorientierung zeigten, so dass keine verwertbaren Daten über das Potential von Tylocrebrin bei der Leukämiebehandlung erhoben wurden.^v Die ganze Substanzklasse der Phenanthro-Alkaloide galt seitdem als potentiell neurotoxisch und wurde somit für die Entwicklung eines auf ihrer Leitstruktur basierten Pharmakons als „unbrauchbar“ erachtet. Ob die Symptome (Ataxie und Desorientiertheit) während der Therapie mit Tylocrebrin

^u In Notfällen auch Adrenalin (*i.v.*). Clenbuterol (Spiropent[®]) ist ein hochpotenter und langwirksamer β_2 -Agonist und kann zur Prophylaxe eingesetzt werden.

^v Leider war es nicht möglich Informationen über die klinische Phase I-Studie zu erhalten.

vorübergehend waren oder durch eine dauerhafte Schädigung des ZNS persistent geblieben sind, ist unklar.



Schema 2.1. Theoretisch mögliche Oxidation von Tylocrebrin durch die neuronale MAO-B, deren Hauptsubstrat normalerweise Dopamin darstellt; strukturelle Gemeinsamkeiten zwischen Dopamin und Tylocrebrin (72).

Einen interessanten Ansatzpunkt verfolgte M. J. NIPHAKIS (University of Minnesota, USA, Arbeitsgruppe Gunda I. GEORG⁵⁷) mit seiner These, Tylocrebrin würde im ZNS enzymatisch (evtl. durch die MAO-B^w) oxidiert werden (Schema 2.1). Dabei könnte, analog zur Biotoxifizierung von MPTP zu MPP⁺ (Abbildung 2.3), ein Dihydroindolizinium-Ion (81, Dehydrotylocrebrin) entstehen, das möglicherweise neurotoxisch wirkt.

2.1.4 Pharmakologie: Neurotoxizität

Ende der 1970er Jahre wurde der Fall eines Chemiestudenten (Alter: 23 Jahre) aus Maryland (USA) bekannt, der Opioide selbst hergestellt und sich verabreicht (*i.v.*) hat. Eine der Substanzen war MPPP (83), der reverse Ester des Pethidins (Dolantin[®], Abbildung 2.3). Als Nebenprodukt entstand hierbei jedoch auch MPTP (84, durch

^w Hohe Konzentrationen des Enzyms MAO-B finden sich an der inneren Mitochondrienmembran von Astrozyten und Gliazellen; dopaminerge Neurone enthalten keine MAO-B.

Eliminierung von Propionsäure). Innerhalb kürzester Zeit (5–7 Tage) nach der Einnahme des MPPP/MPTP-Gemisches zeigten sich bei der betroffenen Person die Symptome eines voll ausgeprägten Morbus-PARKINSON.⁵⁸

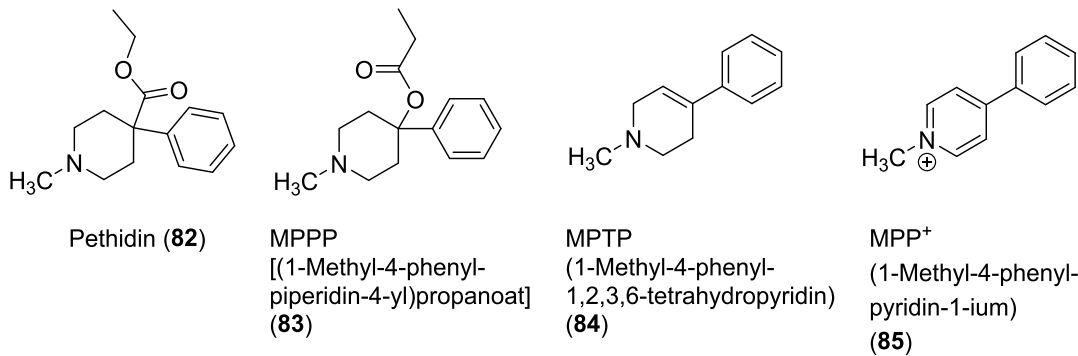


Abbildung 2.3. Pethidin, MPPP, MPTP und MPP⁺.

Die (analgetische) Potenz von MPPP war damals zunächst noch unklar (**83**). In späteren Rezeptorbindungsstudien und in Tierversuchen wurde der Substanz eine sehr hohe μ -Rezeptoraffinität bescheinigt [ca. 8-fache Potenz von Morphin (**8**)],⁵⁹ während MPTP (**84**) keine Opioiden Effekte zeigt.

MPTP ist an sich zwar nicht toxisch, gelangt aber durch passive Diffusion ins ZNS und wird dort (hauptsächlich in Astrozyten und Gliazellen) durch die Monoaminoxidase-B, die vorzugsweise für den neuronalen Abbau von Dopamin verantwortlich ist, in das neurotoxische Kation (**85**, MPP⁺) überführt (Biotoxifizierung). **85** wird dann durch einen aktiven Transportmechanismus aus der Zelle heraus transportiert. Wegen seiner hohen und selektiven Affinität zum präsynaptischen Dopamintransporter (DAT), der normalerweise für die Wiederaufnahme von Dopamin verantwortlich ist, wird **85** durch aktiven Transport (DAT) in dopaminerge Nervenzellen aufgenommen. Dort angekommen, wird **85** in den Mitochondrien stark angereichert und entfaltet seine Wirkung als mäßig potenter Hemmstoff der NADH-Dehydrogenase (=Komplex I der mitochondrialen Atmungskette). Als Folge davon kann der

Protonengradient an der inneren Mitochondrienmembran nicht aufrecht erhalten werden und die Synthese von ATP kommt zum Erliegen. Die Zelle stirbt ab.

Es brauchte einige Jahre an Forschungsarbeit bis diese unglückliche Verkettung von Ereignissen, die letztendlich zum Untergang der dopaminergen Neurone in der *Substantia nigra* führte, rekonstruiert und verstanden war. Die so gewonnenen Erkenntnisse waren wertvoll für die Erforschung der PARKINSON-Krankheit.

Experimentell wird MPTP/MPP⁺ zur Bereitstellung von Tiermodellen genutzt, an denen neue Wirkstoffe zur Therapie der Erkrankung getestet werden.⁶⁰

Um mögliche Parallelen aufzudecken, sind Tylocrebrin und einige andere Phenanthroindolizidine als Substrate der MAO-B getestet worden, wurden aber von dem Enzym nicht oxidiert. Des Weiteren zeigte keine der Testsubstanzen eine Affinität zu einem der Monoamintransporter, namentlich DAT (Dopamin), NET (*Norepinephrin*) und SERT (Serotonin). Somit ist ein zu MPTP analoger Mechanismus sehr unwahrscheinlich.⁵⁷ In Affinitätsuntersuchungen mit Rezeptoren für Dopamin (D₁₋₅), *Noradrenalin* (α_1 , α_2 , β_{1-3}), Serotonin (5-HT₁₋₇), Histamin (H₁₋₄), Acetylcholin (M₁₋₅) und Opioide (μ , κ , δ) wurde bei Tylocrebrin (**72**) eine Bindung an D₁-Rezeptoren ($K_D = 448$ nM) festgestellt.⁵⁷ Um einen Zusammenhang herstellen zu können zwischen Interaktionen mit Dopaminrezeptoren und neurologischen Störungen, die in den klinischen Versuchen auftraten, müsste allerdings geklärt werden, ob Tylocrebrin sich an diesem Rezeptor als Agonist, Antagonist, partieller- oder inverser Agonist verhält.

Die Ursachen der berichteten neurologischen Störungen, die Tylocrebrin in der einzigen klinischen Studie ausgelöst haben soll, müssen weiterhin als nicht geklärt betrachtet werden.⁶¹ Die Interaktion mit Dopaminrezeptoren könnte aber der Auslöser gewesen sein. Rückwirkende Analysen sind ohne Einsicht in die Originaldokumente nur schwer möglich. So ist noch nicht einmal die verwendete Dosis bekannt.

2.1.5 Wiederentdeckung als potente anti-Tumor Wirkstoffe

Nachdem die Anzahl der Veröffentlichungen über *Tylophora*-Alkaloide in den 1980er und 1990er Jahren kontinuierlich zurückging, wurden die Phenanthro-Alkaloide um die Jahrtausendwende „wiederentdeckt“. Einer der Gründe dafür dürfte sein, dass sie sich von nahezu allen anderen Zytostatika in ihrer ungebrochenen Aktivität gegen MDR-Tumorzellen (*in vitro*) unterscheiden. Des Weiteren gehören die Tyloindicine mit GI₅₀-Konzentrationen von 0.1 nM (NCI₆₀-Panel) zu den potentesten Substanzen, die je getestet wurden. Es wird angenommen, dass das Problem der Neurotoxizität durch Substanzen mit höherer Polarität umgangen werden kann. Man geht davon aus, dass beispielweise Hydroxyderivate nicht befähigt sind, durch passive Diffusion die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden.

2.1.6 Wirkmechanismus

Die Anzahl der erschienen Publikationen über die Klasse der Phenanthro-Alkaloide hat sich stark erhöht, seit einige Vertreter beim NCI^x erneut auf ihre antiproliferative Eigenschaft getestet wurden (NCI₆₀-Panel)^y. Einige der Alkaloide konnten mit GI₅₀-Werten von 0.1 nM, nicht nur jene von Paclitaxel (Taxol[®]) deutlich unterschreiten, sondern die tumorwachstumshemmende Wirkung ist sogar bei MDR^z-Krebszelllinien ungebrochen geblieben. Es wird vermutet, dass die zugrundeliegenden Wirkmechanismen des antiproliferativen Effektes einiger *Tylophora*-Alkaloide sich von allen anderen bis dato bekannten unterscheiden. An Kenntnis über die genauen *molecular targets* sowie an Verständnis der komplexen Zusammenhänge auf molekularer Ebene mangelt es allerdings bis heute. Nach derzeitigem Stand der Forschung sind wahrscheinlich mehrere Mechanismen beteiligt, die sich zwischen den einzelnen Mitgliedern der Indolizidingruppe in ihrer jeweiligen Ausprägung deutlich unterscheiden. Unter anderem wurde eine allgemeine Hemmung der Proteinbiosynthese

^x NCI = National Cancer Institute (USA)

^y NCI₆₀-Panel = Sammlung von 60 verschiedenen Tumorzelllinien; *in vitro*-Testsystem; typischerweise Bestimmung des GI₅₀-Wertes.

^z MDR = multi drug resistance

sowie in deutlich höherer Dosierung zusätzlich eine Hemmung der RNA- und DNA-Synthese beobachtet.⁶² Des Weiteren scheint Tylophorinin (**75**) in der Lage zu sein, die Thymidylat-Synthase⁶³ zu hemmen, während Tylophorin (**65**) durch Verminderung der Cyclin A2-Expression ein Anhalten des Zellzyklus in der G1-Phase zu bewirken scheint.⁶⁴ Jüngsten Berichten nach spielt eine Überexpression von c-Jun⁶⁵ in Anwesenheit von Tylophorin (**65**) eine entscheidende Rolle bei der Suppression der Cyclin A2-Expression. Vermindertes Zellwachstum in Anwesenheit des Alkaloids (**65**) scheint das Resultat einer ganzen Reihe an komplex zusammenhängenden Interaktionen mit Faktoren zu sein, die an der Regulation des Zellzyklus beteiligt sind. Zusätzlich wurde für Tylophorin (**65**) eine Hemmung der VEGFR-2^{aa}-vermittelten Angiogenese nachgewiesen,⁶⁶ was als äußerst attraktiv im Kampf gegen Metastasen gilt.⁶⁶⁻⁶⁷ Bei (-)-Antofin (**70**), einem Alkaloid aus der „Gemeinen Schwalbenwurz“ (*Cynanchum vincetoxicum*, *Vincetoxicum officinale*) ist ebenfalls eine Arretierung des Zellzyklus beobachtet worden; hier aber durch einen Stopp in der G2/M-Phase.⁶⁸ Als Hemmstoff des Zellwachstums äußerst potent und mit einem dem (*R*)-(-)-Antofin (**70**) nahezu identischen Wirkprofil, hat sich (*S*)-(+)-Desoxytylophorinin [(*S*)-**74**, Abbildung 2.1] gezeigt (siehe 2.1.11).⁶⁹ Beide sind im Vergleich zu Tylophorin (**65**) durch das Fehlen eines Methoxysubstituenten gekennzeichnet. Neben potenten antineoplastischen (→Krebstherapie) und immunsuppressiven Eigenschaften (→Therapie von Asthma, Rheuma und anderen Autoimmunerkrankungen) konnten für Tylophorin (**65**), Antofin (**70**) und Cryptopleurin (siehe Kap. 2.2.1) antivirale Effekte, z. B. gegen das Tabak-Mosaik-Virus (TMV) nachgewiesen werden (→Anwendung als viruzider Wirkstoff im Bereich Pflanzenschutz). (-)-Tylocrebrin (**72**), das Hauptalkaloid aus *T. crebriflora*,^{49b} wurde zu Beginn der 1960er Jahre im Rahmen einer klinische Prüfung getestet. Die Studie musste jedoch wegen neurologischer Störungen der Patienten, die auf eine mögliche ZNS-Toxizität hingewiesen haben, abgebrochen werden.⁷⁰

^{aa} VEGFR-2 = vascular endothelial growth factor receptor-2 (Rezeptor-Tyrosin-Kinase).

2.1.7 Tylophorin

T. GOVINDACHARI isolierte im Jahr 1954 die Alkaloide (–)-Tylophorin (**65**) und (–)-Tylophorinin (**75**) aus *T. asthmatica* und beschrieb die Strukturformel 1959.^{42, 71} Die erste Synthese von *rac*-**65** folgte 1961.⁷² Es sollte nochmals einige Zeit vergehen, bis 1974 die erste Publikation zur absoluten Konfiguration des Tylophorins erschien:⁷³ Durch Ozonolyse des Alkaloids wurden in geringen Mengen die Fragmente Pyrrolidin-2-essigsäure, Glycin, β -Alanin und 4-Aminobuttersäure erhalten. Pyrrolidin-2-essigsäure wurde anschließend mit Methanol verestert und mit (*S*)-(–)-*N*-TFA-prolylchlorid zum entsprechenden Dipeptid umgesetzt, das anschließend mit dem Dipeptid aus der Reaktion von synthetischem (*S*)-Pyrrolidin-2-essigsäuremethylester mit (*S*)-(–)-*N*-TFA-prolylchlorid sowie dem Produkt der Umsetzung von (*RS*)-Pyrrolidin-2-essigsäuremethylester mit (*S*)-(–)-*N*-TFA-prolylchlorid verglichen wurde. Die Schlussfolgerung, dass es sich bei natürlichem (–)-Tylophorin (**65**) um das (*S*)-(–)-Enantiomer handeln würde, schien durch den Vergleich der O.R.D.-Kurven von (–)-**65** und (*R*)-(–)-Antofin (**70**) bestätigt zu werden (die absolute Konfiguration von (–)-Antofin war zuvor schon korrekt bestimmt worden).^{54b}



Abbildung 2.4. Junges Exemplar von *T. indica*.

Die O.R.D.-Messungen zeigen in der Tat annähernd spiegelbildliche COTTON-Effekte, während die Polarimetrie ($\lambda = 589 \text{ nm}$) beide Alkaloide als linksdrehend

ausweist: Für Tylophorin (**65**, extrahiert aus *T. indica*) wird ein Drehwert von $[\alpha]_D^{27} = -11.6$ (*c* 1.07, CHCl₃),⁴² für natürliches Antofin (extrahiert aus *C. vincetoxicum*) ein Wert von $[\alpha]_D^{22} = -165$ (*c* 1.9, CHCl₃) angegeben.^{54a} Eine Synthese von **65** (BUCKLEY und RAPPOPORT, 1983) in der (*S*)-Pyroglutamat als Startmaterial diente, lieferte, entgegen damaligen Erwartungen, rechtsdrehendes Tylophorin mit $[\alpha]_D^{22} = +15$ (*c* 0.7, CHCl₃, (*S*)-Enantiomer),⁷⁴ woraufhin die absolute Konfiguration des natürlichen Alkaloids zu (*R*)-(-) korrigiert werden musste.

Die erste von (*S*)-Prolin ausgehende, stereospezifische *ex-chiral-pool*-Synthese von (*S*)-**65** (NORDLANDER, 1986), ergab ein Endprodukt mit einem Drehwert von $[\alpha]_D^{21} = +73$ (*c* 0.7, (*S*)-Enantiomer).⁷⁵ Dieser deutlich höhere Wert wurde durch die auxiliarkontrollierte stereoselektive Synthese von (-)-Tylophorin (D. L. COMINS, 1997 siehe Schema 2.11) bestätigt $[[\alpha]_D^{30} = -76$ (*c* 0.10, (*R*)-Enantiomer)].²⁰

Daraus resultierte die bis jetzt verbreitete Meinung, (*R*)-(-)-Tylophorin sei das natürliche Alkaloid in *T. indica*, während das in seiner antiproliferativen Wirkung potentere (*S*)-(+)-Isomer in der Pflanze nicht vorkomme und nur durch Synthese erhältlich sei. Die schnelle Oxidation des Alkaloids unter Lichteinfluss (besonders in chloroformhaltigen Lösungen) unter Bildung des achiralen Didehydrotylophorins (**225**, siehe Schema 2.70, Kap. 2.4.6.4) wird in der Literatur meist als Ursache für die stark voneinander abweichenden Drehwerte zwischen optisch reinem und extrahiertem Tylophorin (**65**) angegeben. Außer den genannten Beispielen sind in der Literatur noch zahlreiche weitere Arbeiten über Extraktionen von Tylophorin aus *T. indica* zu finden; zufriedenstellende Daten oder Erklärungen, die eben beschriebene Diskrepanzen bezüglich des optischen Drehwertes und der absoluten Konfiguration des Tylophorins finden sich bisher nicht darunter.

2.1.8 Tylophorinin (= Pergularinin), Tylophorinidin und 6-*O*-Methyltylophorinidin

Tylophorinin (**75**) ist nach Tylophorin (**65**) das mengenmäßig zweithäufigste Alkaloid in *T. indica*. Das aus Pflanzenmaterial gewonnene Alkaloid dreht linear polarisiertes Licht schwach nach links. In den 1970er Jahren war die Aufklärung der absoluten Konfiguration Gegenstand zahlreicher Forschungsvorhaben. Allgemein akzeptiert ist, dass es sich bei (-)-Tylophorinin (**75**) und (+)-6-*O*-Methyltylophorinidin (**61**) um Diastereomere handelt.

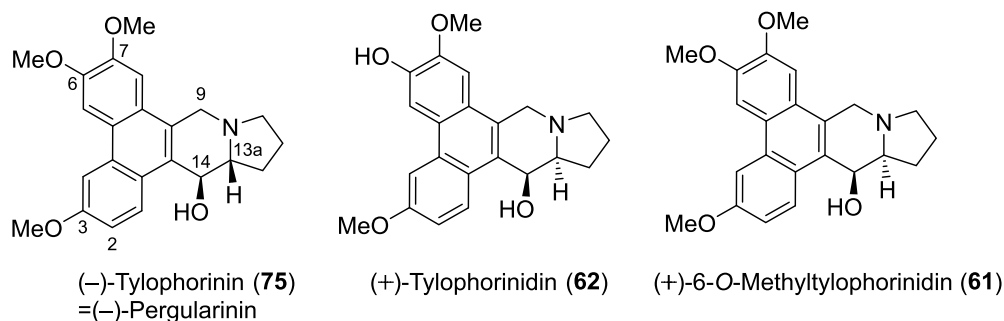
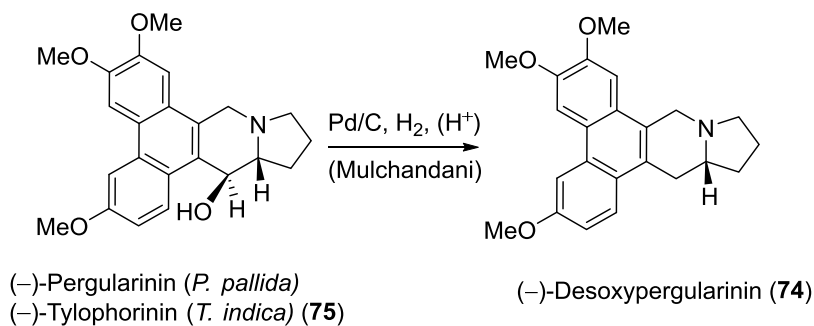


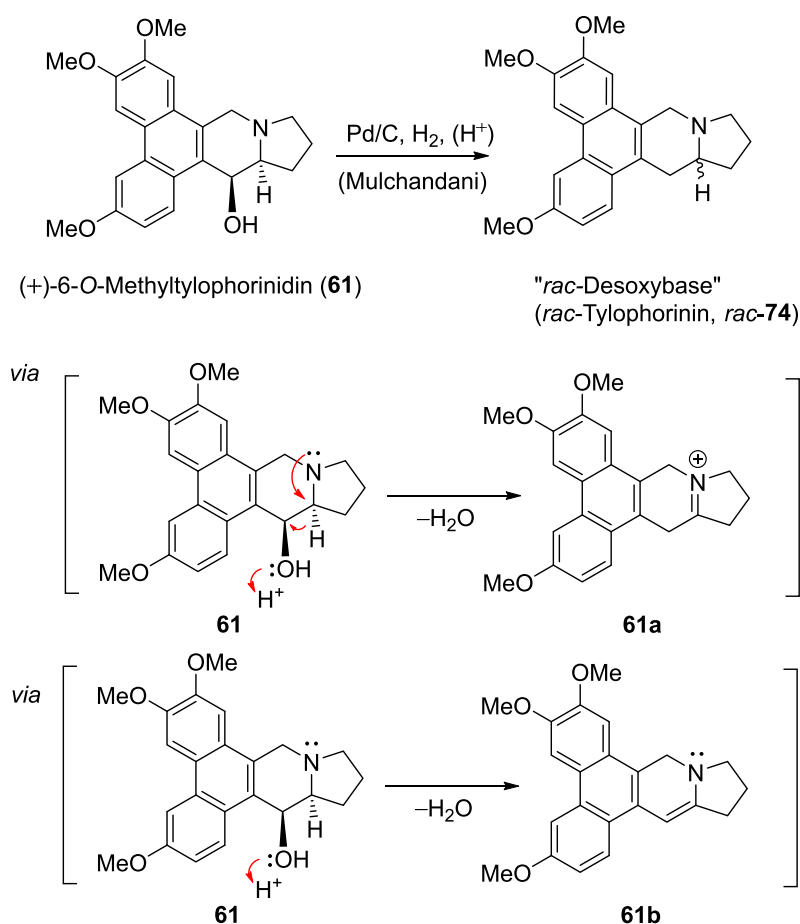
Abbildung 2.5. (13a*R*,14*S*)-(-)-Tylophorinin, (13a*S*,14*S*)-(+)-Tylophorinidin und (+)-6-*O*-Methyltylophorinidin.

Das typische Vorgehen bestand darin, die 14-OH-Gruppe hydrogenolytisch zu entfernen und anschließend die Stereochemie (C13a) der so erhaltenen Desoxyverbindungen anhand von Messungen der optischen Rotationsdispersion (O.R.D.) zu bestimmen (Vergleich mit Tylophorin und Antofin). Im Rückblick jedoch müssen alle vor 1983 erhobenen Messdaten, auf der Grundlage, dass (-)-Tylophorin (*R*)-Konfiguration besitzt, neu betrachtet werden. Bei Umsetzungen des *O*-Methylethers (**61**) von (+)-Tylophorinidin (**62**) in saurem Milieu mit Pd/C in einer Wasserstoffatmosphäre wurde nur die (±)-Desoxybase erhalten (Schema 2.3), während die katalytische Hydrierung von (-)-Pergularinin (**75**) zu (-)-Desoxypergularinin (**74**) führte (Schema 2.2).^{44d} Die Hydrierung von (+)-Tylophorinidin (**62**) und (+)-Tylophorinidindiacetat dagegen liefert die entsprechende (+)-Desoxybase (**67**, Schema 2.4).^{44f} Aus diesen

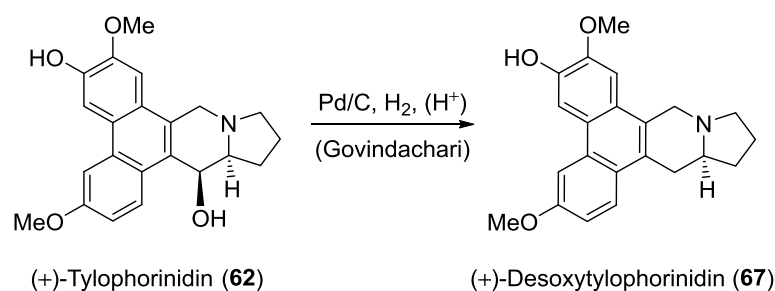
Ergebnissen alleine lassen sich jedoch kaum zweifelsfreie Rückschlüsse bezüglich der Stereochemie ziehen.



Schema 2.2. Experimente zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von (-)-Tylophorinin (75).



Schema 2.3. Versuche zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von (+)-6-O-Methyltylophorinidin (61). Die beobachtete Racemisierung könnte durch das intermediäre Auftreten des Iminium-Ions 61a und/oder Enamins 61b erklärt werden.



Schema 2.4. Versuche zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von (+)-Tylophorinidin (**62**).

Durch Kristallstrukturanalysen von 6,14-Diacetyltylophorinidinmethiodid (nicht abgebildet) konnte schließlich für **62**^{bb} (13a*S*,14*S*)-Konfiguration ermittelt werden.^{44e, 76} Es sei erwähnt, dass in den meisten Publikationen für (+)-Desoxytylophorinidin (**67**) fälschlicherweise die (13a*R*)-Konfiguration verwendet wird. Den Beweis lieferte die Synthese von (*S*)-(+)-Desoxytylophorinidin (**67**).^{69a}

Fügt man zu den damaligen Erkenntnissen von MULCHANDANI (1976), nämlich dass die palladiumkatalysierte Hydrogenolyse (Pd/C, H₂) von (–)-Pergularinin (**75**) zu (–)-Desoxypergularinin (**74**) führt, die Daten erst kürzlich erschienener enantioselektiver Synthesen hinzu, nämlich dass (13a*S*)-Desoxytylophorinin [(*S*)-**74**] linear polarisiertes Licht nach rechts dreht, muss die absolute Konfiguration von (–)-**74** als (13a*R*) definiert werden, und folglich muss die 13a*R*-Konfiguration auch auf (–)-**75** zutreffen, da das (negative) Vorzeichen des Drehwertes durch das Entfernen der OH-Gruppe unverändert bleibt.⁷⁷ In der Literatur wird jedoch genau die entgegengesetzte Konfiguration für (–)-Tylophorinin (**75**) angegeben, womit es das einzige bisher bekannte linksdrehende natürliche *Tylophora*-Alkaloid mit (13a*S*)-Konfiguration wäre. Des Weiteren steht dies in Widerspruch zu oben genannten Beobachtungen von MULCHANDANI.

Es sei noch erwähnt, dass, sowohl aus natürlichen Quellen erhaltenes (–)-Tylophorinin, (–)-Desoxytylophorinin, genau wie, durch Reduktion gewonnenes, (–)-Desoxytylophorinin (halbsynthetisch), als auch (–)-Tylophorin (isoliert aus *T.*

^{bb} Aus IR-Messungen geht hervor, dass Tylophorinidin in Lösungen vermutlich als Dimer vorliegt.

indica) Drehwerte aufweisen, die, im Vergleich mit, durch enantioselektive Synthese gewonnenen Verbindungen, um mehrere Größenordnungen kleiner ausfallen.

Bei Versuchen (+)-*O*-Methyltylophorinidin (**61**) unter hydrogenolytischen Bedingungen, in saurem Milieu in die entsprechende optisch aktive Desoxybase **74** zu überführen, konnte nur *rac*-**74** erhalten werden (Schema 2.3). Folgende Erklärung wird genannt: In der 14-OH/13a-H *trans*-Anordnung findet in Gegenwart einer Protonenquelle sehr wahrscheinlich zuerst die Eliminierung von Wasser statt (Schema 2.3). Vorstellbar ist die Bildung des achiralen Iminium-Ions **61a** oder die Formierung des ebenfalls achiralen Enamins **61b**. Für C14-OH/C13a-H *cis*-Verbindungen [(–)-Tylophorinin, **75**] ist unter äquivalenten Reaktionsbedingungen keine Racemisierung beschrieben worden (Schema 2.2). Die Drehwerte der erhaltenen Desoxybasen (Desoxypergularinin aus *P. pallida*, Desoxytylophorinin aus *T. indica*) sind dennoch erheblich kleiner als die Werte der synthetischen Verbindungen. Pergularinin scheint in *P. pallida* als scalemisches Gemisch, mit (13a*R*,14*S*)^{cc} als Hauptenantiomer, enthalten zu sein, während das in seiner Konstitution identische Tylophorinin in *T. indica* nahezu racemisch vorkommt.

Es ist also festzuhalten, dass die jeweiligen Vorzeichen der spezifischen Drehwerte von Phenanthroindolizidinen (inkl. C13a-Methyl derivative sowie *N*-Oxide), die an C14 eine Hydroxygruppe oder keinen Substituenten tragen, in allen bisher bekannten Fällen mit der abs. Konfiguration an C13a korreliert werden kann. Die Gegenwart einer benachbarten Hydroxygruppe (14_α-OH oder 14_β-OH) führt zu keiner Änderung des Vorzeichens.⁷⁷ Für Verbindungen mit OH-Gruppen an anderen Positionen, beispielsweise an C12 oder C13 gilt diese Regel *nicht* [z. B. (13*R/S*,13a*S*)-(–)-13-Hydroxyantofin (bisher in der Natur nicht gefunden)].⁷⁸

^{cc} Nebenantiomer (13a*S*,14*R*)

2.1.9 Antofin und Desoxytylophorin

Die Strukturaufklärung und Bestimmung der Konfiguration von (*R*)-(-)-Antofin (**70**) gelang WIEGREBE nach der Isolierung des Alkaloids aus *Cynanchum vincetoxicum* (1971).^{54a, 54b} In vorhergehenden Arbeiten (1965)⁷⁹ war Antofin aus der „Gemeinen Schwalbenwurz“ (*Vincetoxicum officinale*) bereits isoliert und die Struktur von den Autoren als Antofin (2,3,6-Trimethoxysubstitutionsmuster) oder das entsprechende Derivat mit 3,6,7-Trimethoxysubstitutionsmuster^{dd} identifiziert. Die erste Isolierung wurde von PLATANOVA *et. al* beschrieben (1958) – allerdings ohne Angaben zur molekularen Struktur⁸⁰

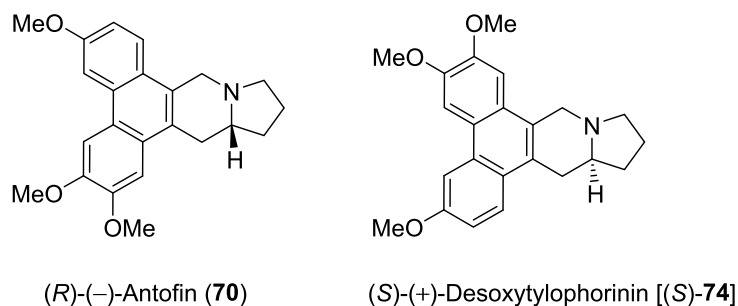


Abbildung 2.6. (-)-Antofin (**70**, früher auch „Tylophorin B“ genannt) und (*S*)-(+)-Desoxytylophorin [(*S*)-**74**].^{ee}

2.1.10 Tylocrebrin, *iso*-Tylocrebrin und 14-Hydroxy-*iso*-tylocrebrin

(-)-Tylocrebrin (**72**) ist das Hauptalkaloid in *T. crebriflora*.^{49b} (+)-*iso*-Tylocrebrin (**64**) und sein 14-OH-Derivat (**86**) sind Minderkomponenten in *T. indica*.^{43, 44c, 44d, 45} Die *in vitro*-Aktivität (GI₅₀-Werte)^{ff} von (-)-Tylocrebrin (29.5 nM) ist mit der von (+)-Tylophorin (17 nM) und (+)-*iso*-Tylocrebrin (45 nM) vergleichbar. (-)-Tylophorin ist etwas weniger potent (190 nM).

^{dd} Wird später Desoxytylophorin genannt.

^{ee} Desoxytylophorin (**74**) wurde in natürlichen Quellen bisher noch nicht in Form des reinen (*S*)-Enantiomers gefunden.

^{ff} Durchschnittswert von 60 Tumorzelllinien des NCI (NCI₆₀-Panel)

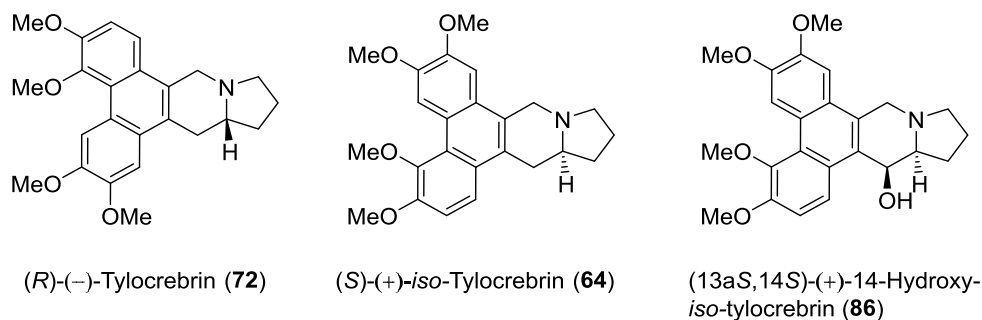


Abbildung 2.7. (R)-(-)-Tylocrebrin, (S)-(+)-iso-Tylocrebrin und (13aS,14S)-(+)-14-Hydroxy-iso-tylocrebrin.

2.1.11 Konfiguration, QSAR

Ein auffallendes Merkmal natürlich vorkommender Mitglieder dieser Substanzklasse ist die nicht einheitliche Stereochemie an C13a. Welches Enantiomer biosynthetisch gebildet wird, scheint im Zusammenhang mit dem Oxygenierungsmuster, bzw. mit der Position des Stickstoffatoms zu stehen (Abbildung 2.1, Abbildung 2.2, Abbildung 2.8). Sind C2 und C3 oxygeniert, während C7 frei ist, besitzen die Alkaloide an C13a (R)-Konfiguration. Die enantiomeren (13aS)-Verbindungen sind dagegen meist an C6 und C7 oxygeniert, während C2 unsubstituiert ist. Diese Regel scheint auf nahezu alle *Tylophora*-Alkaloide,⁸⁸ die aus *T. indica*, *T. crebriflora*, *T. atrofolliculata*, *T. hirsuta*, *T. ovata*, *C. vincetoxicum* sowie aus *Ficus septica*, isoliert wurden zu gelten. Dabei lassen sich bei einigen Vertretern positionsisomere Verbindungen paarweise zusammenfassen. Beispielsweise unterscheiden sich (R)-Tylocrebrin (72) und (S)-iso-Tylocrebrin (64) lediglich in der Position des N-Atoms entlang der Ringbrücke und in ihrer abs. Konfiguration. Unbekannt ist, ob die Biogenese mit Hilfe teilweise identischer Enzyme abläuft, oder unabhängige Systeme vorhanden sind. Einen Sonderfall bildet Tylophorin, da hier das Positionsisomer gleichzeitig auch das Enantiomer darstellt. Das lässt unweigerlich die Frage aufkommen, nach welchen Kriterien bei der Biogenese von Tylophorin (65) eine Selektivität entsteht.

⁸⁸ Bekannte Ausnahmen: (-)-74, (-)-75 (treten in der Natur meist als scalemisches Gemisch auf) sowie vermutlich (+)-6-Desmethyltylocrebrin aus *T. tanakae* (siehe Tabelle 2.1).

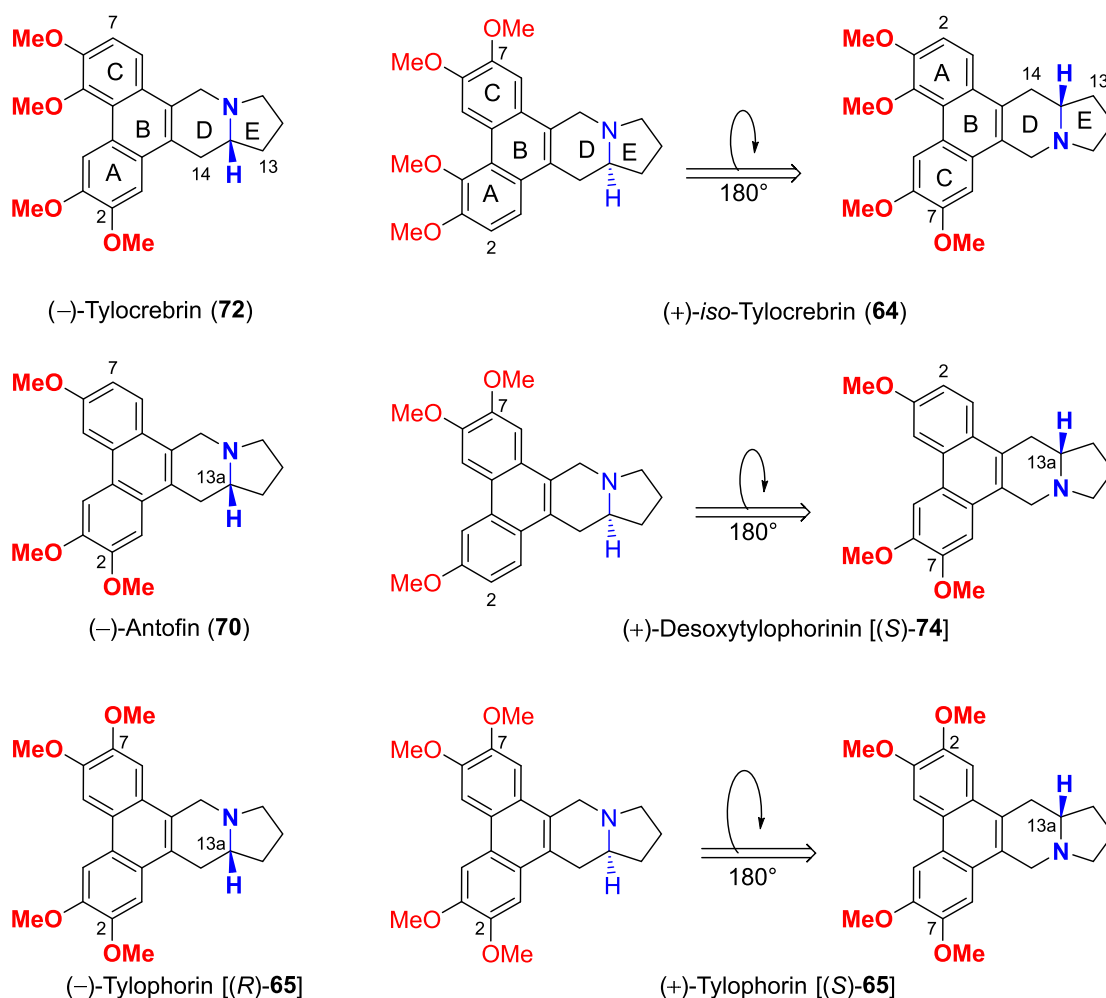


Abbildung 2.8. Paarweise zusammengefasste positionsisomere Phenanthroindolizidine: C2–OMe, C7–H → (13a*S*); C2–H, C7–OMe → (13a*R*).

(*R*)-(-)-Tylocrebrin (**72**) und (*S*)-(+)-*iso*-Tylocrebrin (**64**) sowie (*R*)-(-)-Antofin (**70**) und (*S*)-(+)-Desoxytylophorin [(*S*)-**74**]^{ee} unterscheiden sich untereinander jeweils nur bezüglich der Position des Stickstoffatoms entlang der Ringbrücke und der abs. Konfiguration. Das Wasserstoffatom an C13a befindet sich dabei unverändert vor (Abbildung 2.8), das freie Elektronenpaar des Stickstoffatoms hinter der Molekülebene. Bei Tylophorin (**65**) ist das Phenanthrengerüst symmetrisch substituiert. Bei Austausch der Position des Stickstoffatoms entlang der Ringbrücke erhält man das Spiegelbild.

Bei Phenanthroindolizidinen scheint ihre Fähigkeit das Zellwachstum zu hemmen sowohl von der Position als auch der Anzahl der Substituenten (meistens OMe) am Phenanthrenteil sowie von der absoluten Konfiguration an C13a abzuhängen. Qualitativ

betrachtet sind bei Alkaloiden, die an den Positionen 2,3 und 6 einen Sauerstoff tragen, z. B. (-)-Antofin (**70**) die (*R*)-Enantiomere aktiver (antiproliferativ) als ihre optischen Antipoden, wohingegen bei 3,6,7-oxygenierten Derivaten, z. B. (+)-Desoxytylophorinin [(*S*-**74**)], die (*S*)-Enantiomere stärker wirksam sind. Interessanterweise besitzen die Paare (*R*)-(-)-Antofin (**70**) und (*S*)-(+)-Desoxytylophorinin [(*S*-**74**)] sowie (*R*)-(-)-Tylocrebrin (**72**) und (*S*)-(+)-*iso*-Tylocrebrin (**64**) jeweils ein fast identisches biologisches Wirkprofil.

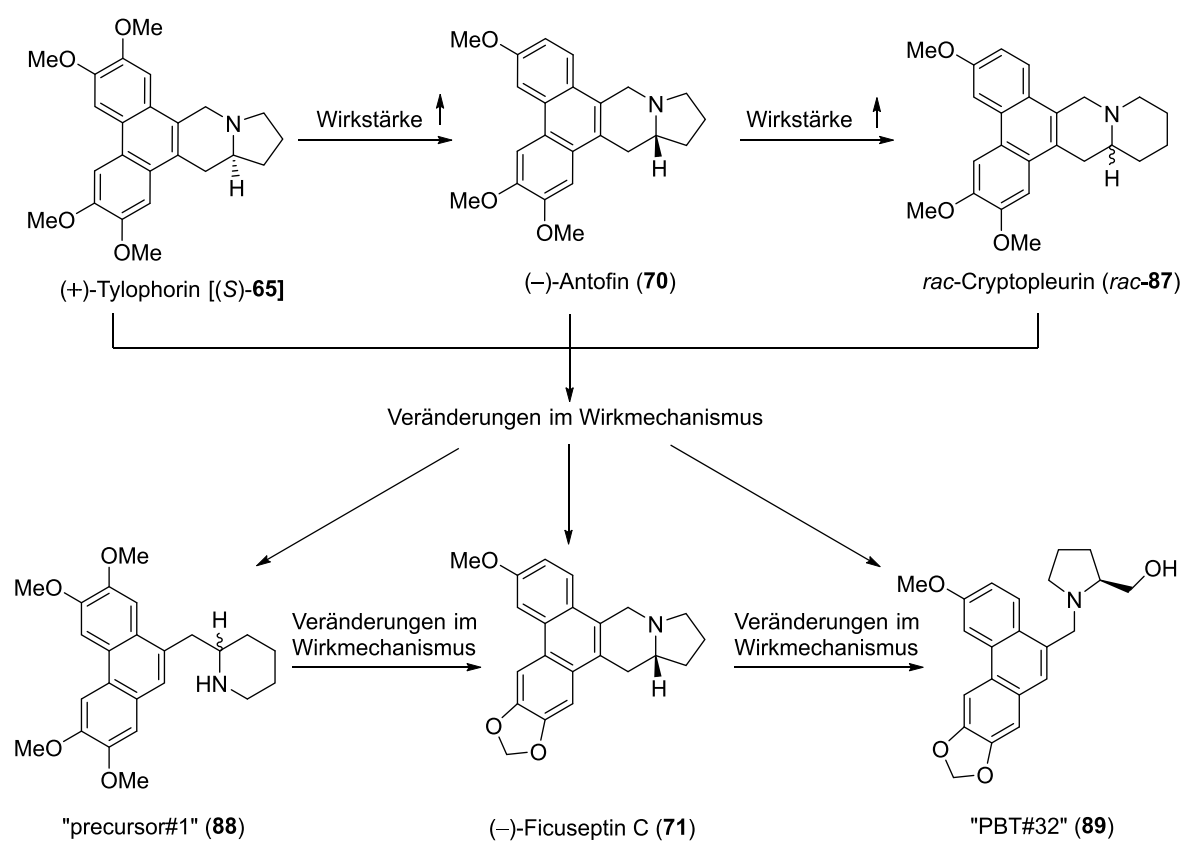


Abbildung 2.9. Einfache QSAR einiger ausgewählter Phenanthro-Alkaloide und vereinfachter, synthetischer Analoga.⁸¹

Es sei noch darauf hingewiesen, dass GI_{50} -Werte nicht aus einem standardisiertem Verfahren erhalten wurden. Oft wurden die Substanzen nicht mit identischen Zelltypen verglichen oder die verwendeten Methoden waren unterschiedlich. Ein exakter Vergleich ist deshalb nicht möglich, eine grobe Orientierung geben sie dennoch.

2.1.12 Tyloindicin F–I

Die Tyloindicine (Abbildung 2.10) sind als Minderkomponenten aus *T. indica* isoliert worden.⁴⁷ Mit einem durchschnittlichen GI₅₀-Wert (NCI₆₀-Panel) von 0.1 nM gehören Tyloindicin F (**90**) und G (**91**) zu den potentesten antiproliferativen Substanzen, die am NCI je getestet wurden.^{70a} Die hier postulierte Stereochemie ist als nicht gesichert einzustufen. Eine Totalsynthese wurde bis *dato* nicht veröffentlicht.

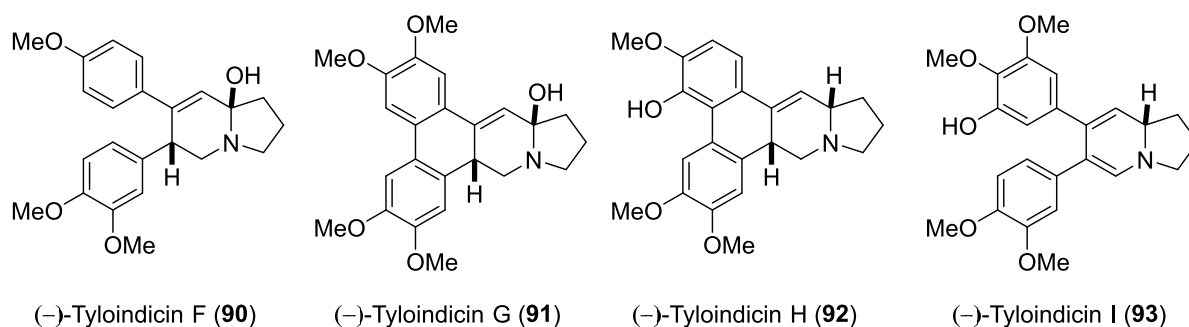


Abbildung 2.10. Minderkomponenten aus *T. indica*.

2.1.13 Hypoëstestatin-1 und -2

Die bioassaybasierte Suche nach neuen Wirkstoffen führte 1984 zur Entdeckung, Isolierung und Strukturaufklärung von zwei neuen Alkaloiden vom Phenanthroindolizidintyp.³⁸ Enthalten sind sie in *Hypoëstes verticillaris* (*Acanthaceae*), eine in Ostafrika heimische Blühpflanze, die phylogenetisch mit anderen Phenanthro-Alkaloide produzierenden Pflanzen nicht verwandt ist. Sie tragen an C13a eine anguläre Methylgruppe, eine sonst nur bei einigen Vertretern, die aus *T. hirsuta* isoliert wurden, vorkommende strukturelle Besonderheit (Abbildung 2.11). Die beiden neuen Alkaloide wurden Hypoëstestatin-1 (**94**) und -2 (**95**) „getauft“.

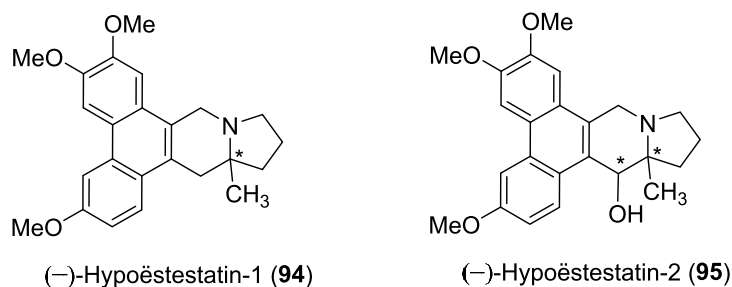
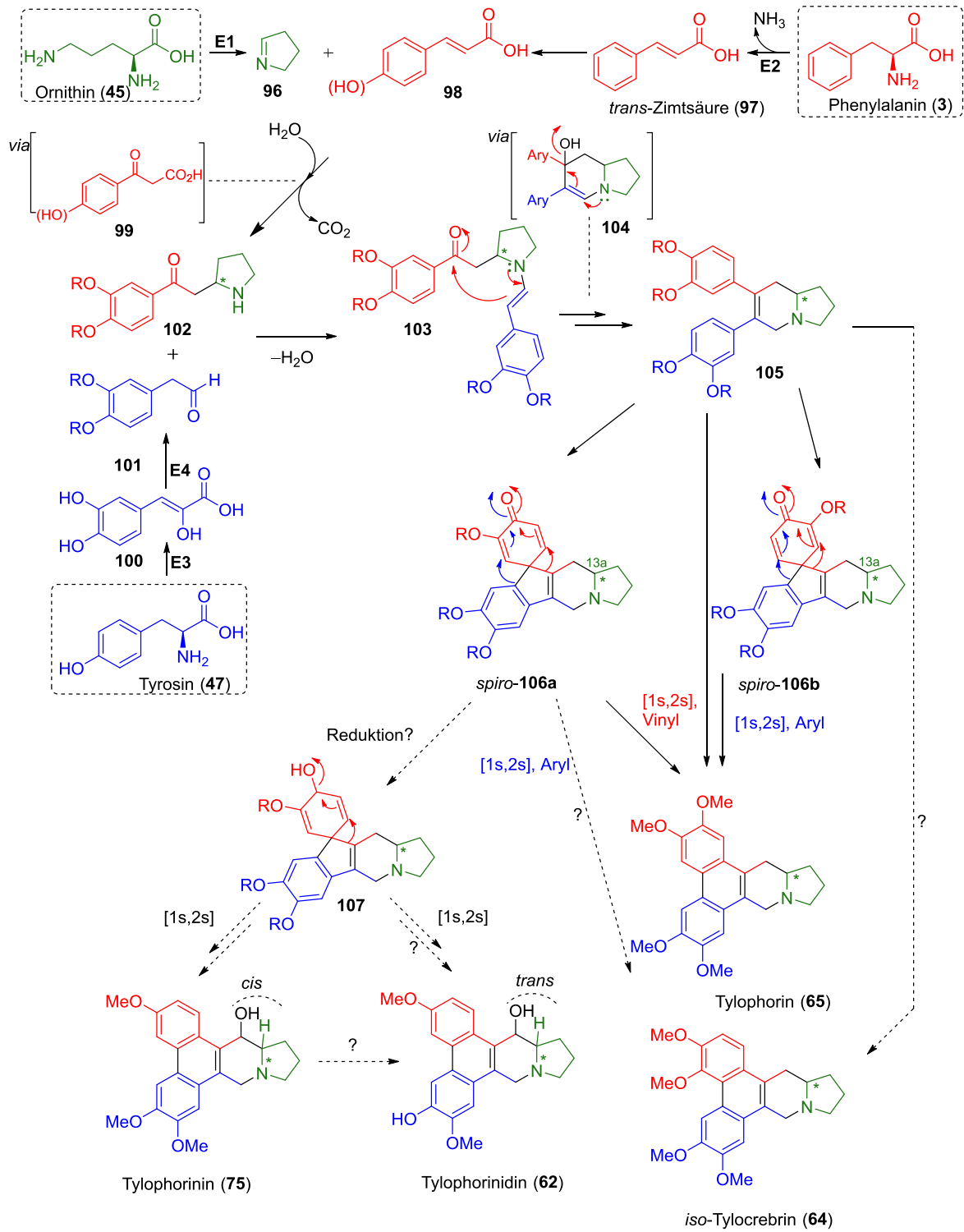


Abbildung 2.11. Strukturformeln von Hypoëstestatin-1 und -2 (unter Vorbehalt, *nicht* verifiziert).

2.1.14 Biogenese

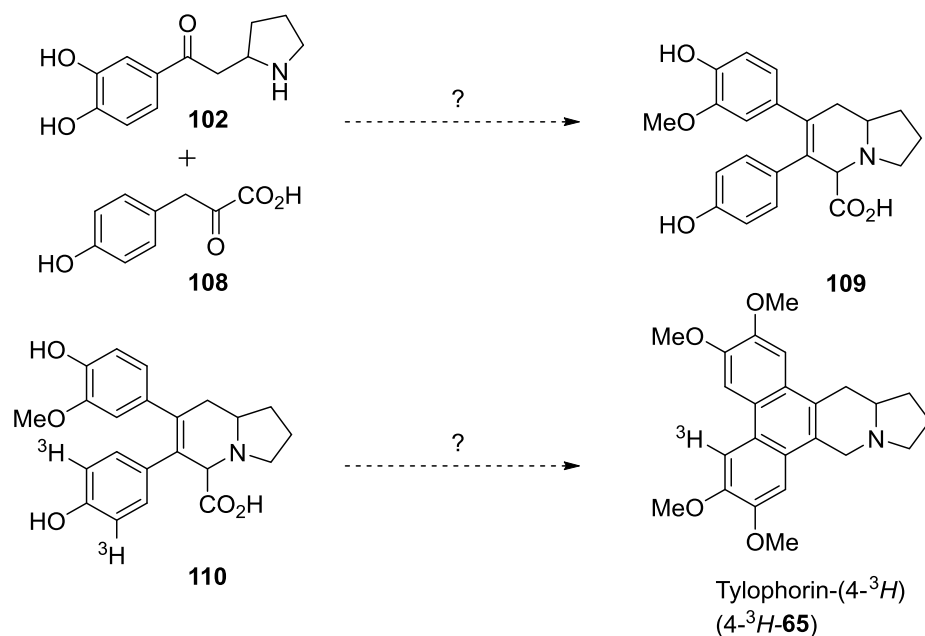
Die Biogenese dieser sekundären Pflanzenstoffe in *T. indica* zweigt von L-Phenylalanin (**3**) und L-Ornithin (**45**) ab, die beide Produkte des Primärstoffwechsels sind. Fütterungsexperimente mit ^{14}C -markierten potentiellen Vorläufern [Tyrosin (**47**),⁸² Phenylalanin (**3**)⁸³ und Zimtsäure (**97**)],⁸³ haben gezeigt, dass sie alle in Tylophorin (**65**) und Tylophorinin (**75**) eingebaut werden, wobei Zimtsäure (**97**) deutlich besser verwertet wird als Phenylalanin (Schema 2.5). Durch Reaktion mit aus Ornithin (**45**) gebildetem Δ^1 -Pyrrolin (**96**)⁸⁴ wird Zimtsäure (**97**) dann weiter zu 1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-(pyrrolidin-2-yl)ethan-1-on (**102**) umgesetzt.⁸²⁻⁸³ Zuerst wurde angenommen, dass **102** anschließend mit einem aus Tyrosin (**47**) gebildeten Vorläufer – vermutlich ein Derivat von Hydroxyphenylpyruvinsäure (**108**) – zu der entsprechenden 6,7-Diarylhexahydroindolizin-8-carbonsäure **109** reagiert (Schema 2.6). Fütterungsexperimente mit dem radioaktiv (^3H) markierten Hexahydroindolizin **110** führten allerdings weder zur Bildung radioaktiv markierten Tylophorins ($4\text{-}^3\text{H}$ -**65**), noch zur Synthese radioaktiv markierten Tylophorinins (^3H -**75**).

Somit konnte **109** als Zwischenstufe schon mal ausgeschlossen werden.⁸⁵



Schema 2.5. Die postulierten Biosynthesewege zu Tylophorin, Tylophorinin, *iso*-Tylocrebrin und Tylophorinidin in *T. indica*. R = H oder CH₃. Die drei Startpunkte sind jeweils gestrichelt umrahmt. Vermutlich beteiligte Enzyme oder Enzymklassen: **E1** = Diaminoxidase, **E2** = Phenylalanin-Ammoniak-Lyase, **E3** = a) Tyrosinhydroxylase, b) Transaminase, **E4** = Decarboxylase.

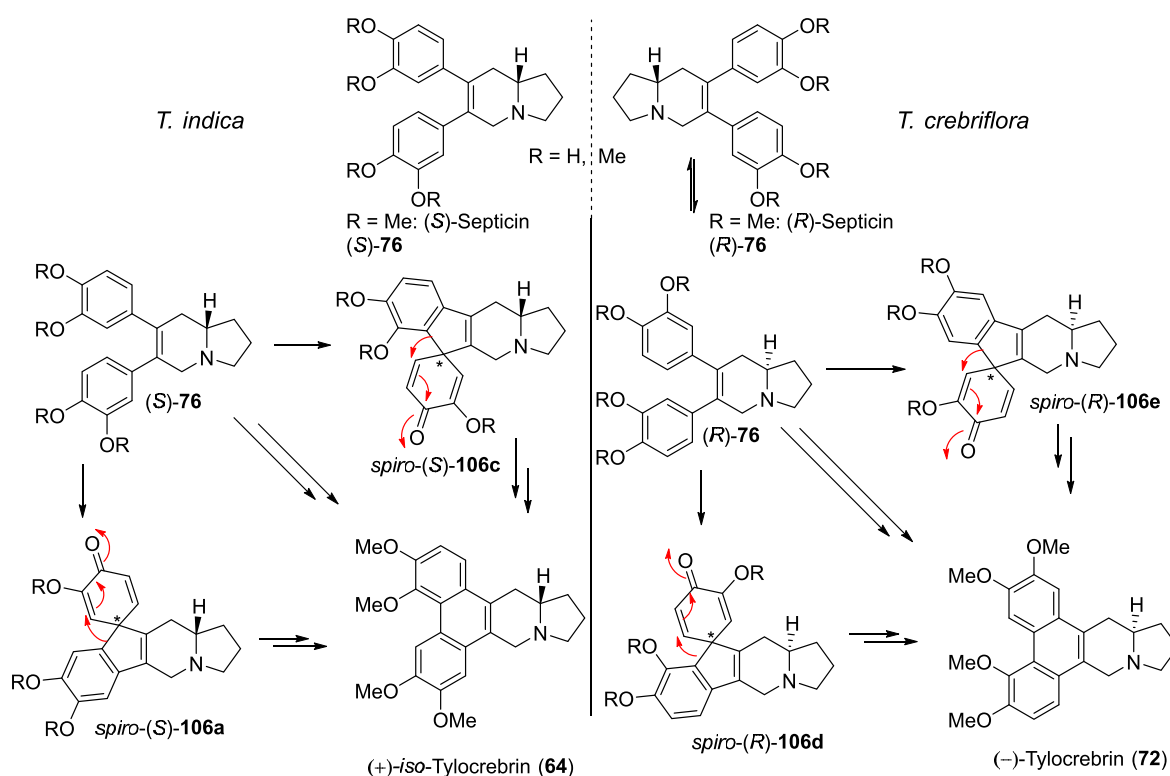
Von Biosynthesewegen der Benzylisochinolinalkaloide ist ein Enzym bekannt, dass die direkte Umwandlung von 4-Hydroxyphenylpyruvat (**108**) in 4-Hydroxyphenylacetaldehyd unter CO_2 -Abspaltung katalysiert.⁸⁶ Es wird angenommen, dass in ähnlicher Weise 3,4-Dihydroxyphenylacetaldehyd (**101**) in *T. indica* aus 3,4-Dihydroxyphenylpyruvat (**100**) gebildet wird und eine Zwischenstufe darstellt. Nach Bildung des Enamins **103** und dessen intramolekularem Angriff an der Ketogruppe formiert sich zunächst das vinyloge Halbaminal **104**, das nach Wasserabspaltung in das 6,7-Diarylhexahydroindolizin **105** übergeht.



Schema 2.6. Fütterungsexperimente mit radioaktiv (Tritium, ³H) markierten Vorläufern.

Vermutlich durch regioselektive Methylierung(en) gesteuert, kommt es zur oxidativen *para/para*-Kupplung unter Ausbildung von *spiro*-Intermediat **106a** und/oder zur Ausbildung des diastereomeren *spiro*-**106b**. Die Spirocyclen dienen wahrscheinlich als zentrale Verzweigungspunkte der Biosynthese verschiedener Phenanthroindolizidine. Während die WAGNER-MEERWEIN-Umlagerung unter Wanderung des Vinylrestes in **106a** bzw. unter Arylwanderung in **106b** Tylophorin liefert, entstehen alternativ durch Reduktion und anschließende Umlagerung Tylophorinin (**75**) und möglicherweise

Tylophorinidin (**62**). Es erscheint logisch, dass die 14-OH-Phenanthroindolizidine durch Hydroxylierung der entsprechenden Desoxyderivate (Desoxytylophorinin (**74**) und Desoxytylophorinidin (**67**) synthetisiert werden. Allerdings ist zu beachten, dass beide bisher noch nicht in *T. indica* gefunden wurden und dieser These nur theoretische Überlegungen zu Grunde liegen. Eine gute Möglichkeit, diese These zu überprüfen, stellen beispielsweise Fütterungsexperimente mit den radioaktiv markierten Desoxybasen dar. Die vorgeschlagene vollständige Biogenese von **65** und **75**,^{82-83, 85, 87} die auch biomimetischen Totalsynthesen von Tylophorin als Vorlage diente,⁸⁸ ist in Schema 2.5 dargestellt. Der Verlauf der Entstehung von Tylophorinidin (**62**) ist als nicht gesichert zu betrachten.



Schema 2.7. Hypothetische Biogenese von *iso*-Tylocrebrin in *T. indica* (links) und Tylocrebrin in *T. crebriflora* (rechts).

iso-Tylocrebrin (**64**, Schema 2.7), Tylophorin (**65**) und Tylocrebrin (**72**) besitzen identische Summenformeln und unterscheiden sich lediglich durch die Positionierung

einer Methoxygruppe in Ring A. In der bisher erschienenen wissenschaftlichen Literatur finden sich keine Arbeiten, die sich mit der Aufklärung der Biosynthesewege zu **64** (*T. indica*) oder **72** (*T. crebriflora*) beschäftigen.

In der Theorie vorstellbar ist, dass ausgehend von *spiro-106a* (Schema 2.5, Schema 2.7) durch WAGNER-MEERWEIN-Umlagerung, unter Wanderung des Arylrestes, 3,4,6,7-tetramethoxysubstituierte Phenanthroindolizidine (**64**) entstehen könnten.

Deutlich komplexer wird die Betrachtung der Biogenese unter Einbeziehung der Stereochemie und der absoluten Konfiguration an C13a. Nach gegenwärtigem Kenntnisstand ist natürliches (-)-Tylophorin (**75**) in *T. indica* in geringer optischer Reinheit enthalten ($[13aR] > [13aS]$), während in derselben Pflanze (+)-Tylophorinidin (**62**) mit hohem Enantiomerenüberschuss [(13aS)-Konfiguration] gefunden wurde. Es erscheint daher fraglich, ob die Biogenese dieser beiden 14-Hydroxyphenanthro-Alkaloide über die gleichen Zwischenstufen läuft und sich lediglich am Schluss verzweigt. Welchen Einfluss die Stereochemie an C13a bzw. die Position des Stickstoffatoms des Hexahydroindolizins auf die Ringregioselektivität und Stereoselektivität bei der Bildung des *Spirocyclus* sowie der danach folgenden [1,2]-Umlagerung ausübt, ist nie untersucht worden. Auch ist die absolute Konfiguration der Zwischenstufen gänzlich unbekannt.

Das gleiche gilt für den Methylierungsgrad der phenolischen OH-Gruppen, was beispielsweise eine Steuerung der Ringselektivität durch Veränderung des Oxidationspotentials darstellen könnte. Möglicherweise lässt sich an dieser Stelle in der Biosynthese eine Erklärung dafür finden, wie die schlussendliche absolute Konfiguration der *Tylophora*-Alkaloide mit dem Oxygenierungsmuster in Zusammenhang gebracht werden kann (*siehe* auch Kap. 2.1.11).

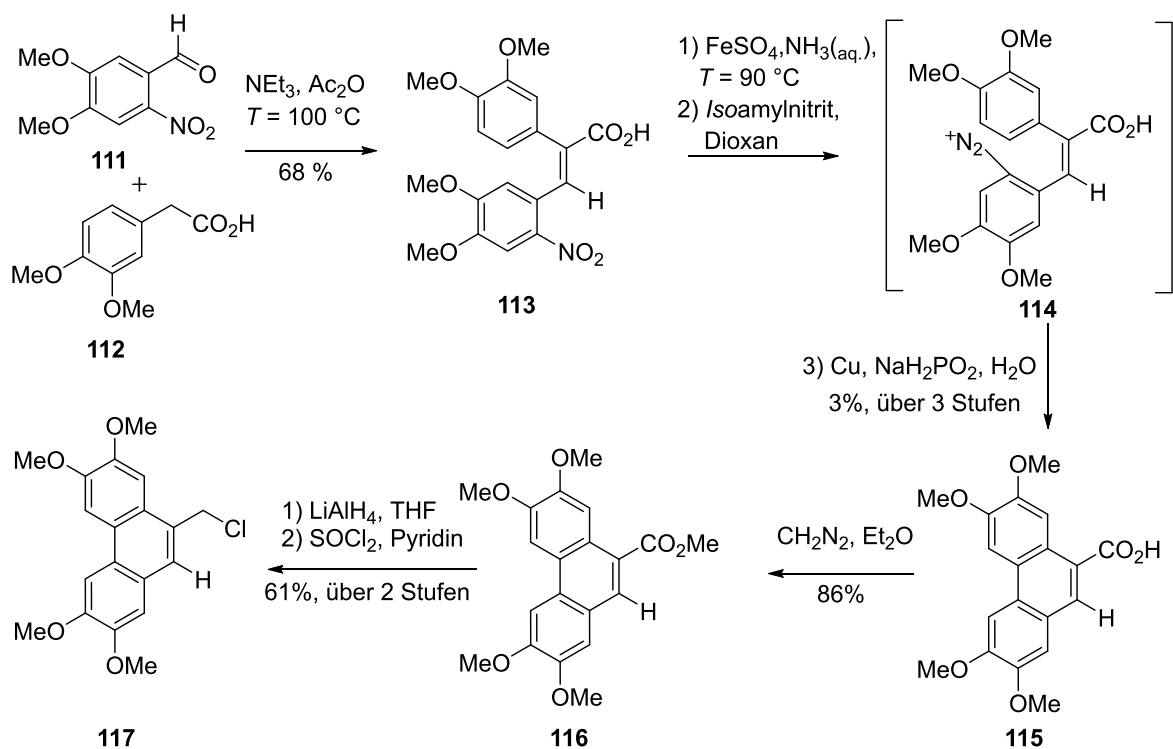
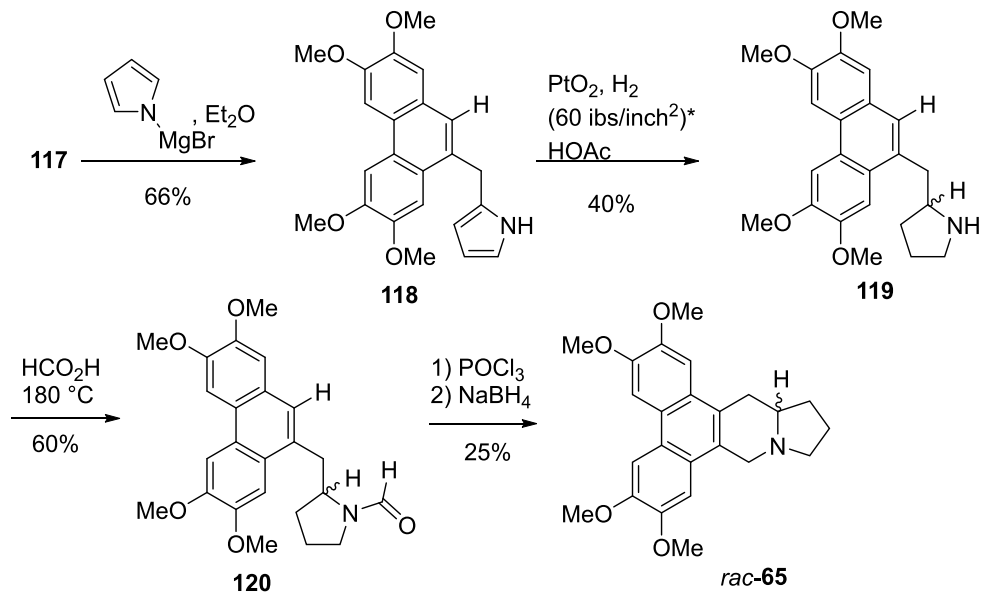
2.1.15 Synthese

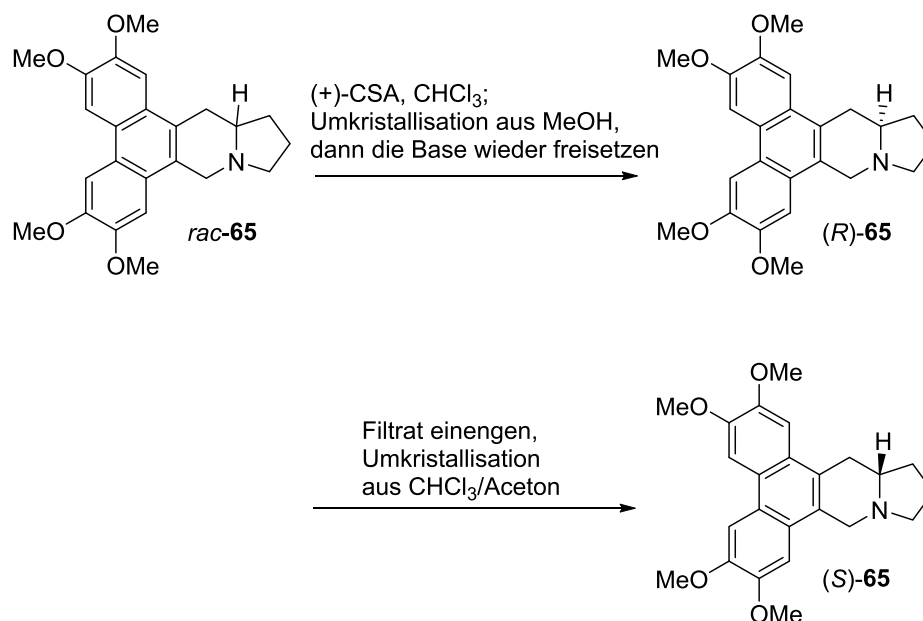
Seit den 1950er Jahren ist die Entwicklung neuer Synthesewege für die pentacyclischen Basen vom Tylophorin- und Cryptopleurintyp in der Forschung in den Disziplinen der Pharmazeutischen/Medizinischen Chemie sowie der Organischen Chemie vorangetrieben worden.^{49b, 71a, 89} Nach zahlreichen Publikationen in den 1970er⁹⁰ und 1980er^{74-75, 88a, 90d, 91} Jahren tauchten kaum neue Forschungsarbeiten in den 1990er Jahren auf.^{20, 52, 92} Seit einiger Zeit (2001–2014) ist die Anzahl der erschienenen Publikationen sowohl mit biologischen/medizinischen/pharmakologischen Themen (z. B. *in vitro* Versuche zur Zytotoxizität an verschiedenen Tumorzelllinien) als auch mit organisch-chemischen Inhalten (neue Synthesen) stark angestiegen.^{63b, 93} Einige Vertreter erwiesen sich unter *in vitro*-Laborbedingungen als deutlich aktiver als die klinischen Referenzsubstanzen (u. a. Paclitaxel). Als wohl größtes Potential der Phenanthro-Alkaloide gilt ihre ungebrochene zytotoxische Aktivität bei MDR-Tumorzelllinien, die auf nahezu alle anderen Wirkstoffe sehr unempfindlich reagieren.

Im Rahmen dieser Arbeit können, schon wegen der großen Anzahl, nicht alle bisher erschienen synthetischen Arbeiten erläutert werden. Es folgen ausgewählte Beispiele bereits veröffentlichter Totalsynthesen (Schema 2.8 bis Schema 2.11).

(±)-Tylophorin (1961)

In der ersten Totalsynthese von *rac*-**65** wurden 6-Nitroveratrumaldehyd (**111**) und Homoveratrylsäure (**112**) als Ausgangsverbindungen eingesetzt.⁷² Zunächst erfolgte die Darstellung von 2,3,6,7-Tetramethoxyphenanthren-9-carbonsäure (**115**), die anschließend in Phenanthrylchlorid **117**, als geeignetes Elektrophil, überführt wurde (Schema 2.8).

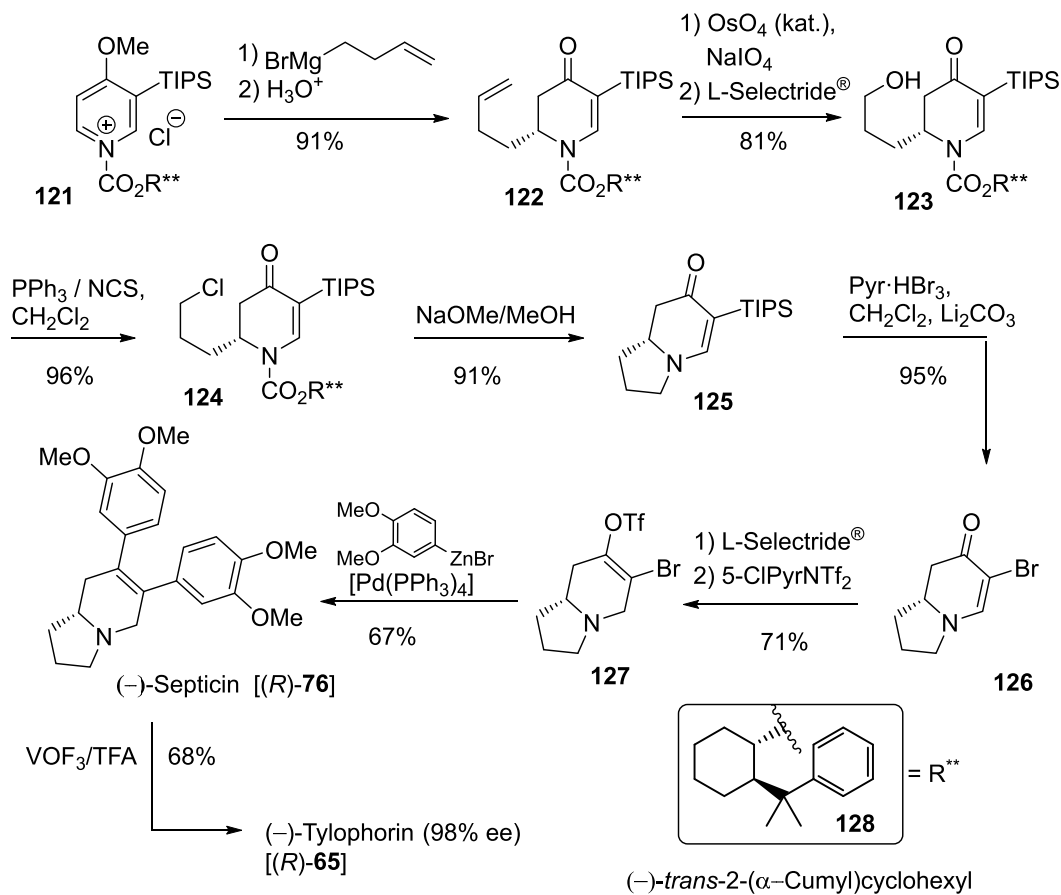
Schema 2.8. Die erste Totalsynthese von **65** in racemischer Form (Teil 1).Schema 2.9. Die erste Totalsynthese von **65** in racemischer Form (Teil 2).* entspricht einem Druck $p = 4.14$ bar.



Schema 2.10. Racematspaltung mit (+)-Camphersulfonsäure. Die Drehwerte der erhaltenen Verbindungen waren $[\alpha]_D^{30} = -11.5$ (c 1.2, CHCl_3) und $[\alpha]_D^{30} = +12.3$ (c 0.733, CHCl_3).

Die Reaktion von **117** mit Pyrrolmagnesiumbromid, gefolgt von einer katalytischen Hydrierung (PtO_2/H_2) und abschließender NaBH_4 -Reduktion nach BISCHLER-NAPIERALSKI-Cyclisierung⁹⁴ lieferte racemisches Tylophorin. Die fraktionierte Kristallisation gelang mit (+)-CSA, wobei die wieder freigesetzten Basen optisch aktiv waren und die Drehwerte in etwa denen des natürlichen Tylophorins (extrahiert aus *T. indica*) entsprachen (Schema 2.10).

Nach heutigem Kenntnisstand beurteilt, sind die Drehwerte der optisch aktiven Basen deutlich zu niedrig. Vermutlich gelang die Aufspaltung des racemischen Gemisches nur zu einem geringen Anteil.

(-)-Tylophorin (1997)

Schema 2.11. (-)-Tylophorinsynthese nach COMINS.

Die Gruppe um COMINS veröffentlichte zunächst 1991 eine nicht stereoselektive Synthese von Tylophorin (**65**) mit *N*-Acyl-dihydropyridonen und Septicin (**76**) als Zwischenstufen,⁹⁵ später (1997) folgte dann die in Schema 2.11 skizzierte, auxiliarkontrollierte enantioselektive Synthese von (-)-Tylophorin [(*R*)-**65**] via (-)-Septicin [(*R*)-**76**].²⁰

2.1.16 Literaturhinweise

- (20) D. L. COMINS, X. CHEN, L. A. MORGAN, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7435–7438.
- (37) M. ENDRESS, P. BRUYNS, *The Botanical Review* **2000**, *66*, 1–56.
- (38) G. R. PETTIT, A. GOSWAMI, G. M. CRAGG, J. M. SCHMIDT, J.-C. ZOU, *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 913–919.
- (39) a) H. C. BRILL, A. H. WELLS, *Philippine J. Sci.* **1917**, *12*, 16–95; b) C. HARTWICH, *Die neuen Arzneidrogen aus dem Pflanzenreiche*, J. Springer, **1897**.
- (40) a) A. N. RATNAGIRISWARAN, K. VENKATACHALAM, *Indian J. Med. Res.* **1935**, *22*, 433–441; b) R. N. CHOPRA, M. CHAKERBURTY, *Indian J. Med. Res.* **1935**, *23*, 263–269.
- (41) J. D. PHILLIPSON, I. TEZCAN, P. J. HYLANDS, *Planta Med.* **1974**, *25*, 301–309.
- (42) T. R. GOVINDACHARI, B. R. PAI, K. NAGARAJAN, *J. Chem. Soc.* **1954**, 2801–2803.
- (43) M. ALI, K. K. BHUTANI, *Phytochemistry* **1989**, *28*, 3513–3517.
- (44) a) T. R. GOVINDACHARI, B. R. PAI, I. S. RAGADE, S. RAJAPPA, N. VISWANATHAN, *Tetrahedron* **1961**, *14*, 288–295; b) K. V. RAO, R. WILSON, B. CUMMINGS, *J. Pharm. Sci.* **1970**, *59*, 1501–1502; c) T. R. GOVINDACHARI, N. VISWANATHAN, J. RADHAKRISHNAN, B. R. PAI, S. NATARAJAN, P. S. SUBRAMANIAM, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 891–897; d) N. B. MULCHANDANI, S. R. VENKATACHALAM, *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1561–1563; e) V. K. WADHAWAN, S. K. SIKKA, N. B. MULCHANDANI, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 5091–5094; f) T. R. GOVINDACHARI, N. VISWANATHAN, B. R. PAI, *Indian J. Chem.* **1974**, *12*, 886–887.
- (45) a) I. R. C. BICK, W. SINCHAI, in *The Alkaloids: Chemistry and Physiology*, Vol. 19, Hrsg.: R. H. F. MANSKE, R. G. A. RODRIGO, Elsevier Science, **1982**; b) E. GELLERT, *J. Nat. Prod.* **1982**, *45*, 50–73.
- (46) a) N. B. MULCHANDANI, S. R. VENKATACHALAM, *Phytochemistry* **1984**, *23*, 1206; b) Y.-Z. LEE, C.-W. HUANG, C.-W. YANG, H.-Y. HSU, I.-J. KANG, Y.-S. CHAO, I.-S. CHEN, H.-Y. CHANG, S.-J. LEE, *Planta Med.* **2011**, *77*, 1932–1938.
- (47) M. ALI, S. H. ANSARI, J. S. QADRY, *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1271–1278.
- (48) X. HUANG, S. GAO, L. FAN, S. YU, X. LIANG, *Planta Med.* **2004**, *70*, 441–445.
- (49) a) J. H. RUSSEL, *Naturwissenschaften* **1963**, *50*, 443–444; b) E. GELLERT, T. R. GOVINDACHARI, M. V. LAKSHMIKANTHAM, I. S. RAGADE, R. RUDZATS, N. VISWANATHAN, *J. Chem. Soc.* **1962**, 1008–1014.

(50) a) K. K. BHUTANI, M. ALI, C. K. ATAL, *Phytochemistry* **1984**, *23*, 1765–1769; b) K. K. BHUTANI, M. ALI, C. K. ATAL, *Phytochemistry* **1985**, *24*, 2778–2780; c) M. ALI, K. K. BHUTANI, *Phytochemistry* **1987**, *26*, 2089–2092; d) M. ALI, *J. Indian Chem. Soc.* **1991**, *68*, 253–254; e) M. ALI, K. K. BHUTANI, *Fitoterapia* **1991**, *62*, 284; f) M. ALI, K. K. BHUTANI, *Fitoterapia* **1992**, *63*, 243–244.

(51) Y. ZHEN, X. HUANG, D. YU, S. YU, *Acta Bot. Sin.* **2002**, *44*, 349–353.

(52) F. ABE, Y. IWASE, T. YAMAUCHI, K. HONDA, N. HAYASHI, *Phytochemistry* **1995**, *39*, 695–699.

(53) A. G. DAMU, P.-C. KUO, L.-S. SHI, C.-Y. LI, C.-S. KUOH, P.-L. WU, T.-S. WU, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1071–1075.

(54) a) W. WIEGREBE, L. FABER, H. BROCKMANN, H. BUDZIKIEWICZ, U. KRÜGER, *Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *721*, 154–162; b) W. WIEGREBE, L. FABER, T. BREYHAN, *Arch. Pharm.* **1971**, *304*, 188–194; c) D. STAERK, A. K. LYKKEBERG, J. CHRISTENSEN, B. A. BUDNIK, F. ABE, J. W. JAROSZEWSKI, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1299–1302.

(55) R. N. CHOPRA, N. N. GHOSH, J. B. BOSE, S. GHOSH, *Arch. Pharm.* **1937**, *275*, 236–242.

(56) D. N. SHIVPURI, M. P. MENON, D. PRAKASH, *J Allergy* **1969**, *43*, 145–150.

(57) M. J. NIPHAKIS, Inaugural thesis, Minnesota **2010**, 208–221.

(58) J. W. LANGSTON, P. BALLARD, J. W. TETRUD, I. IRWIN, *Science* **1983**, *219*, 979–980.

(59) J. N. JOHANNESSEN, S. P. MARKEY, *Drug and Alcohol Dependence* **1984**, *13*, 367–374.

(60) K. W. LANGE, *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* **1989**, *57*, 142–148.

(61) a) M. SUFFNESS, G. CORDELL, in *The Alkaloids, Vol. 25*, Hrsg.: A. BROSSI, Academic Press, Orlando, Florida, **1985**, 3–355; b) L. WEI, A. BROSSI, S. L. MORRIS-NATSCHKE, K. F. BASTOW, K.-H. LEE, in *Studies in Natural Product Chemistry, Vol. 34*, Hrsg.: ATTA-UR-RAHMAN, Elsevier Science, New York, **2008**, 3–34.

(62) a) M.-T. HUANG, A. P. GROLLMAN, *Mol. Pharmacol.* **1972**, *8*, 538–550; b) E. BATTANER, D. VAZQUEZ, *Biochim. Biophys. Acta, Nucleic Acids Protein Synth.* **1971**, *254*, 316–330; c) G. DONALDSON, M. ATKINSON, A. MURRAY, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1968**, *31*, 104–109; d) A. P. GROLLMAN, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1966**, *56*, 1867–1874.

(63) a) K. RAO, R. BHATTACHARYA, S. VENKATACHALAM, *Chem. Biol. Interact.* **1997**, *106*, 201–212; b) C. R. SU, A. G. DAMU, P. C. CHIANG, K. F. BASTOW, S. L. MORRIS-NATSCHKE, K. H. LEE, T. S. WU, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6233–6241.

(64) C.-M. WU, C.-W. YANG, Y.-Z. LEE, T.-H. CHUANG, P.-L. WU, Y.-S. CHAO, S.-J. LEE, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2009**, *386*, 140–145.

(65) C.-W. YANG, Y.-Z. LEE, H.-Y. HSU, C.-M. WU, H.-Y. CHANG, Y.-S. CHAO, S.-J. LEE, *Carcinogenesis* **2013**, *34*, 1304–1314.

(66) S. SARASWATI, P. KANAUIA, S. KUMAR, R. KUMAR, A. ALHAIDER, *Mol. Cancer* **2013**, *12*, 82.

(67) a) J. SCHLESSINGER, *Cell* **2000**, *100*, 293–296; b) I. ZACHARY, G. GLIKI, *Cardiovasc. Res.* **2001**, *49*, 568–581; c) M. CHOU, J. WANG, D. FUJITA, *BMC Biochemistry* **2002**, *3*, 32; d) R. COLAVITTI, G. PANI, B. BEDOGNI, R. ANZEVINO, S. BORRELLO, J. WALTEBERGER, T. GALEOTTI, *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 3101–3108; e) N. FERRARA, *Nat. Rev. Cancer* **2002**, *2*, 795–803; f) J. HOLASH, S. DAVIS, N. PAPADOPOULOS, S. CROLL, L. HO, M. RUSSELL, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 11393–11398; g) N. FERRARA, H. GERBER, J. LECOUTER, *Nat. Med.* **2003**, *9*, 669–676; h) C. CHO, C. LEE, M. CHANG, I. JANG, S. KIM, I. HWANG, S. RYU, C. LEE, G. KOH, *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* **2004**, *286*, H1881–H1888; i) N. FERRARA, *Oncologist* **2004**, *9*, 2–10; j) S. PATAN, *Cancer Treat Res.* **2004**, *117*, 3–32; k) G. TORTORA, D. MELISI, F. CIARDIELLO, *Curr. Pharm. Des.* **2004**, *10*, 11–26; l) S. MITRA, D. SCHLAEPFER, *Curr. Opin. Cell Biol.* **2006**, *18*, 516–523; m) A. OLSSON, A. DIMBERG, J. KREUGER, L. CLAESSON-WELSH, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2006**, *7*, 359–371; n) N. RAHIMI, *Front Biosci.* **2006**, *11*, 818–829; o) H. SHIAH, W. GAO, D. BAKER, Y. CHENG, *Mol. Cancer Ther.* **2006**, *5*, 2484–2493; p) M. SHIBUYA, *Endothelium* **2006**, *13*, 63–69; q) T. KAMBA, D. MCDONALD, *Br. J. Cancer* **2007**, *96*, 1788–1795; r) I. EDIRISINGHE, S. YANG, H. YAO, S. RAJENDRASOZHAN, S. CAITO, D. ADENUGA, C. WONG, A. RAHMAN, R. PHIPPS, Z. JIN, I. RAHMAN, *FASEB J.* **2008**, *22*, 2297–2310; s) C. FISCHER, M. MAZZONE, B. JONCKX, P. CARMELIET, *Nat. Rev. Cancer* **2008**, *8*, 942–956; t) S. GUO, L. S. COLBERT, M. FULLER, Y. ZHANG, R. R. GONZALEZ-PEREZ, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* **2010**, *1806*, 108–121; u) G. NIU, X. CHEN, *Curr. Drug Targets* **2010**, *11*, 1000–1017; v) L. STEELMAN, W. CHAPPELL, S. ABRAMS, R. KEMPF, J. LONG, P. LAIDLER, S. MIJATOVIC, D. MAKSIMOVIC-IVANIC, F. STIVALA, M. MAZZARINO, M. DONIA, P. FAGONE, *AGING* **2011**, *3*, 192–222; w) W. MAO, M. SHAO, P. GAO, J. MA, H. LI, G. LI, B. HAN, C. YUAN, *Acta Pharmacol. Sin.* **2012**, *33*, 1311–1318; x) S. SARASWATI, S. AGRAWAL, *Microvasc. Res.* **2013**, *87*, 7–13; y) S. SARASWATI, S. AGRAWAL, *Cancer Lett* **2013**, *332*, 83–93.

(68) S. K. LEE, K. A. NAM, Y. H. HEO, *Planta Med.* **2003**, *69*, 21–25.

(69) a) P. YU, H. LV, C. LI, J. REN, S. MA, S. XU, X. CHEN, S. YU, *Synthesis* **2012**, *44*, 3757–3764; b) Z. LIU, H. LV, H. LI, Y. ZHANG, H. ZHANG, F. SU, S. XU,

Y. LI, Y. SI, S. YU, X. CHEN, *Chemotherapy* **2011**, *57*, 310–320; c) H. LI, T. HU, K. WANG, Y. LIU, Z. FAN, R. HUANG, Q. WANG, *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 806–810.

(70) a) S. R. CHEMLER, *Curr. Bioact. Compd.* **2009**, *5*, 2–19; b) M. SUFFNESS, in *Anticancer agents based on natural product models*, Hrsg.: J. M. CASSADY, J. D. DOUROS, Academic Press, New York, **1980**, 465–487.

(71) a) T. R. GOVINDACHARI, M. V. LAKSHMIKANTHAM, B. R. PAI, S. RAJAPPA, *Tetrahedron* **1960**, *9*, 53–57; b) T. R. GOVINDACHARI, M. V. LAKSHMIKANTHAM, K. NAGARAJAN, B. R. PAI, *Tetrahedron* **1958**, *4*, 311–324; c) T. R. GOVINDACHARI, M. V. LAKSHMIKANTHAM, K. NAGARAJAN, B. R. PAI, *Chem. Ind.* **1957**, 1484–1485.

(72) T. GOVINDACHARI, M. V. LAKSHMIKANTHAM, S. RAJADURAI, *Tetrahedron* **1961**, *14*, 284–287.

(73) T. R. GOVINDACHARI, T. G. RAJAGOPALAN, N. VISWANATHAN, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 1161–1165.

(74) T. F. BUCKLEY III, R. HENRY, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4222–4232.

(75) J. E. NORDLANDER, F. G. NJOROGE, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1627–1630.

(76) V. K. WADHAWAN, S. K. SIKKA, *Acta Crystallogr., Sect. B* **1976**, *B32*, 3304–3307.

(77) B. SU, M. DENG, Q. WANG, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 1979–1985.

(78) X. YANG, Q. SHI, C.-Y. LAI, C.-Y. CHEN, E. OHKOSHI, S.-C. YANG, C.-Y. WANG, K. F. BASTOW, T.-S. WU, S.-L. PAN, C.-M. TENG, P.-C. YANG, K.-H. LEE, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 6751–6761.

(79) M. PAILER, W. STREICHER, *Monatsh. Chem.* **1965**, *96*, 1094–1102.

(80) a) T. F. PLATONOVA, A. D. KUZOVKOV, P. S. MASSAGETOW, *Zh. Obshkh. Khim.* **1958**, *28*, 3131; b) T. F. PLATONOVA, A. D. KUZOVKOV, P. S. MASSAGETOW, *Chem. Abstr.* **1959**, *53*, 7506d.

(81) W. GAO, A. P.-C. CHEN, C.-H. LEUNG, E. A. GULLEN, A. FÜRSTNER, Q. SHI, L. WEI, K.-H. LEE, Y.-C. CHENG, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 704–709.

(82) N. B. MULCHANDANI, S. S. IYER, L. P. BADHEKA, *Phytochemistry* **1969**, *8*, 1931–1935.

(83) N. B. MULCHANDANI, S. S. IYER, L. P. BADHEKA, *Phytochemistry* **1971**, *10*, 1047–1050.

(84) K. HASSE, H. MAISACK, *Naturwissenschaften* **1955**, *42*, 627–628.

(85) S. H. HEDGES, R. B. HERBERT, E. KNAGG, V. PASUPATHY, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 807–810.

(86) M. RÜFFER, M. H. ZENK, *Z. Naturforsch., C: J. Biosci.* **1987**, *42*, 319.

(87) a) R. B. HERBERT, F. B. JACKSON, I. T. NICOLSON, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1976**, 865–867; b) R. B. HERBERT, F. B. JACKSON, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1977**, 955–956; c) D. S. BHAKUNI, V. K. MANGLA, *Tetrahedron* **1981**, *37*,

401–407; d) R. B. HERBERT, F. B. JACKSON, I. T. NICOLSON, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 825–831.

(88) a) J. E. CRAGG, R. B. HERBERT, F. B. JACKSON, C. J. MOODY, I. T. NICOLSON, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 2477–2485; b) K. IWASA, M. KAMIGAUCHI, N. TAKAO, W. WIEGREBE, *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 172–175.

(89) a) C. K. BRADSHER, H. BERGER, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3287–3288; b) C. K. BRADSHER, H. BERGER, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 930–932; c) P. MARCHINI, B. BELLEAU, *Can. J. Chem.* **1958**, *36*, 581–588; d) T. R. GOVINDACHARI, M. V. LAKSHMIKANTHAM, S. RAJADURAI, *Chem. Ind.* **1961**, 664; e) C. K. BRADSHER, R. B. DESAI, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1964**, *83*, 593–596; f) B. CHAUNCY, E. GELLERT, K. N. TRIVEDI, *Aust. J. Chem.* **1969**, *22*, 427–429.

(90) a) B. CHAUNCY, E. GELLERT, *Aust. J. Chem.* **1970**, *23*, 2503–2516; b) S. FOLDEAK, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 3465–3476; c) E. KOTANI, M. KITAZAWA, S. TOBINAGA, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 3027–3030; d) H. DOLZ, M. SOLLHUBER, G. G. TRIGO, D. VAZQUEZ, A. JIMENEZ, *Anal. Biochem.* **1980**, *108*, 215–219.

(91) a) M. IWAO, M. WATANABE, S. S. O. DE, V. SNECKUS, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2349–2352; b) M. IWAO, K. K. MAHALANABIS, M. WATANABE, S. S. O. DE, V. SNECKUS, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1955–1962; c) H. IIDA, Y. WATANABE, M. TANAKA, C. KIBAYASHI, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2412–2418; d) R. B. HERBERT, E. KNAGG, H. M. ORGAN, V. PASUPATHY, D. S. TOWLSON, *Heterocycles* **1987**, *25*, 409–418.

(92) a) M. A. CIUFOLINI, F. ROSCHANGAR, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12082–12089; b) W. H. PEARSON, R. WALAVALKAR, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12293–12304.

(93) a) M. WU, G. HAN, C. MENG, Z. WANG, Y. LIU, Q. WANG, *Mol. Diversity* **2014**, *18*, 25–37; b) B. SU, F. CHEN, L. WANG, Q. WANG, *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62*, 1233–1239; c) J. MIGUELEZ, A. BOTO, R. MARIN, M. DIAZ, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *66*, 540–554; d) Z. WANG, M. WU, Y. WANG, Z. LI, L. WANG, G. HAN, F. CHEN, Y. LIU, K. WANG, A. ZHANG, L. MENG, Q. WANG, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *51*, 250–258; e) Z. WANG, P. WEI, L. WANG, Q. WANG, *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 10212–10219; f) Z. WANG, L. WANG, S. MA, Y. LIU, L. WANG, Q. WANG, *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 5825–5831; g) M. J. NIPHAKIS, G. I. GEORG, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 196–199; h) T. IKEDA, T. YAEGASHI, T. MATSUZAKI, S. HASHIMOTO, S. SAWADA, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 342–345; i) Z. W. WANG, Z. LI, K. L. WANG, Q. M. WANG, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 292–299; j) Z. WANG, Q. WANG, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1377–1379; k) K. WANG, B. SU, Z. WANG, M. WU, Z. LI, Y. HU, Z. FAN, N. MI, Q. WANG, *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 2703–2709; l) S. T. LI, L. HAN, J. A. LIU, Y. H. HU, D. ZHENG, Y. B. FU, X. S. HUANG, *Molecules* **2010**, *15*, 8501–8506; m) S. YAMASHITA, N. KURONO, H. SENBOKU, M.

TOKUDA, K. ORITO, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1173–1180; n) M. CUI, Q. WANG, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5445–5451; o) K. L. WANG, W. L. WANG, Q. M. WANG, R. Q. HUANG, *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 383–390; p) K. L. WANG, M. Y. LU, Q. M. WANG, R. Q. HUANG, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7504–7510; q) M. O. SYDNES, A. BEZOS, C. BURNS, I. KRUSZELNICKI, C. R. PARISH, S. SU, A. D. RAE, A. C. WILLIS, M. G. BANWELL, *Aust. J. Chem.* **2008**, *61*, 506–520; r) K. WANG, Q. WANG, R. HUANG, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8416–8421; s) K. TAKEUCHI, A. ISHITA, J.-i. MATSUO, H. ISHIBASHI, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11101–11107; t) T. H. CHUANG, S. J. LEE, C. W. YANG, P. L. WU, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 860–867.

(94) A. BISCHLER, B. NAPIERALSKI, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1893**, *26*, 1903–1908.

(95) D. L. COMINS, A. DEGHANI, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299–6302.

2.2 Chinolizidine

2.2.1 Vorkommen

Die Gruppe der bisher bekannten natürlichen Chinolizidinalkaloide mit Phenanthrengrundgerüst ist deutlich kleiner als die der homologen Indolizidine. Es sind lediglich fünf natürliche Vertreter bekannt (Abbildung 2.12, Abbildung 2.13) von denen (-)-Cryptopleurin (**87**, Abbildung 2.12) aus *Cryptocarya pleurosperma*, ein zu den Lorbeergewächsen (*Lauraceae*) zählender Baum, am längsten bekannt ist (DE LA LANDE, 1948).⁹⁶ Sonstige Quellen von Cryptopleurin beschränken sich auf *C. laevigata*⁹⁷ (*Lauraceae*) sowie einige Mitglieder aus der Familie der Brennesselgewächse (*Urticaceae*): *B. cylindrica*,⁹⁸ *B. plattiphylla*⁹⁹ und *B. caudata*.^{97, 98c} Das positionsisomere Boehmeriasin A (**129**) wurde neben Boehmeriasin B (**130**) in *B. siamensis* (2003) entdeckt.¹⁰⁰

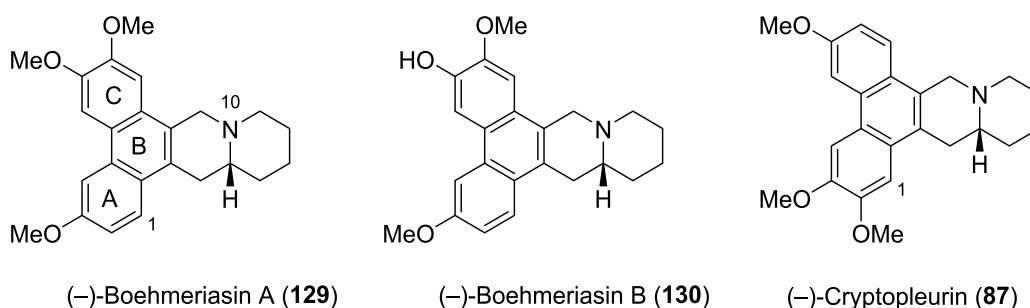


Abbildung 2.12. Phenanthrochinolizidine aus der Natur.

Die molekulare Struktur von Cryptopleurin (**87**) wurde Mitte der 1950er Jahre von E. GELLERT aufgeklärt.^{96b, 101} Die erste Synthese (siehe Kap.2.2.6) von (*rac*)-**87** war gleichzeitig auch die erste vollsynthetische Darstellung eines Phenanthro-Alkaloids und gelang BRADSHER und BERGER (1957).^{89a, 89b} (+)-Cryptopleuridin (Abbildung 2.13) wurde aus *C. pleurosperma* isoliert. Über die Extraktion von **132** ist in der Literatur nur eine einzige Referenz zu finden.¹⁰² Zusätzlich ist von (+)-Cryptopleuridin bis heute keine

enantioselektive Synthese bekannt. Allerdings sind kürzlich **134** und **135** (Abbildung 2.13) optisch rein dargestellt worden.⁷⁸ Wegen der starken Ähnlichkeit zu (+)-Cryptopleuridin (**132**) sollte sich dessen Stereochemie an C14a korrekt als (*S*) ableiten lassen.

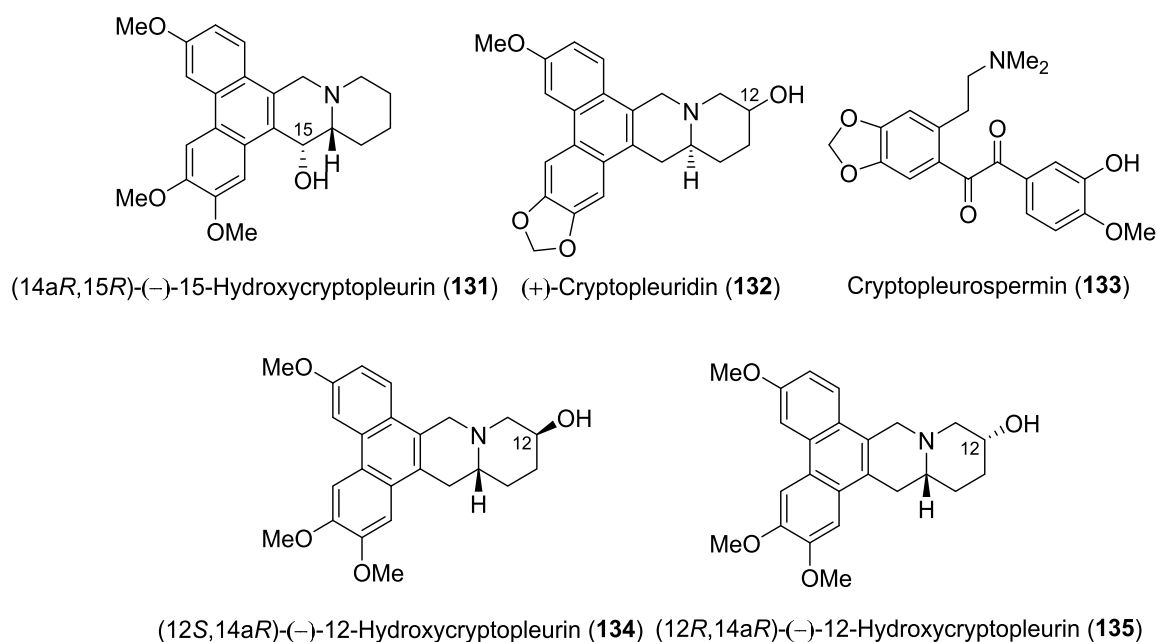


Abbildung 2.13. Hydroxyanaloga von Cryptopleurin (**131**, **134** und **135**), Cryptopleuridin (**132**) und Cryptopleurospermin (**133**). Die abs. Konfiguration von Cryptopleuridin ist *nicht* bestätigt. **134** und **135** sind synthetische Analoga.

2.2.2 Pharmakologie

Die Zytotoxizität der Phenanthrochinolizidine ist zwar deutlich höher, als die der meisten Phenanthroindolizidine, jedoch scheint es gemeinsame Wirkmechanismen zu geben. Die Giftigkeit von Cryptopleurin ist stark speziesabhängig. So sind Kaninchen besonders sensibel [LD_{50} (*i.v.*) ≈ 1.5 mg, LD_{50} (*oral*) ≈ 3.0 mg·kg⁻¹ Körpergewicht], während Mäuse und Ratten dagegen etwas weniger empfindlich reagieren [LD_{50} (*s.c.*) ≈ 2.5 – 5.0 mg, LD_{50} (*oral*) > 5.0 mg·kg⁻¹ Körpergewicht].^{96a}

Bereits seit 1949 ist der hemmende Effekt von Cryptopleurin auf die Zellteilung bekannt.^{96b, 103} Es wurde als ein dem Colchicin ähnliches Mitosegift beschrieben. Die

Hemmung der Proteinbiosynthese ist in der Vergangenheit gut untersucht worden. Cryptopleurin scheint durch Interaktion mit der 40S-Untereinheit des Ribosoms die Translokation der wachsende Peptidkette zu inhibieren.^{62b, 62c, 104} Neuere Untersuchungen belegen die Interaktion von Cryptopleurin mit dem NF- κ B Signalweg. So scheint es hemmend auf NF- κ B-aktivierende Signalwege zu sein und dadurch sowohl antiinflammatorisch, als auch die Apoptose begünstigend zu wirken.¹⁰⁵

2.2.3 Cryptopleurin

Es ist das am besten erforschte Alkaloid aus dieser Gruppe. Die Bäume sind heimisch im feucht-tropischen Regenwald im Norden von Queensland (Australien). Sie können ausgewachsen eine Höhe von 20–30 m erreichen. Der Baumsaft und die Baumrinde enthalten (*R*)-(-)-Cryptopleurin [(*R*)-**87**], die Blätter hauptsächlich Cryptopleurospermin (**133**). Der direkte Kontakt des Baumsaftes mit der Haut sollte, wegen der ausgesprochen hohen Toxizität von Cryptopleurin (**87**), vermieden werden. Berichten zufolge ist der Baumsaft so giftig, dass selbst bei nur geringfügigem Hautkontakt mit ernsthaften gesundheitlichen Komplikationen zu rechnen ist. Dabei treten Symptome wie stärkste Kopfschmerzen oft erst nach drei Tagen auf und können bis zu zwölf Tagen anhalten. Hinzu können starke Müdigkeit und schwere Hautausschläge, unter Umständen sogar mit Blasenbildung auftreten. Cryptopleurospermin (**133**) ruft in ähnlicher Weise lokale Hautreizungen bzw. Hautentzündungen hervor – unter den Alkaloiden eine sehr seltene Eigenschaft.

2.2.4 Boehmeriasin A und B

Im Jahre 2003 wurden aus *Boehmeria siamensis* (*Urticaceae*) zwei bis dato unbekannte Phenanthrochinolizidine durch eine bioassaygeleitete Fraktionierung erhalten. Es handelt sich um Boehmeriasin A (**129**), ein zu Cryptopleurin (**87**) positionsisomeres Alkaloid mit gleicher Summenformel und Boehmeriasin B (**130**), das durch eine phenolische 6-Hydroxygruppe gekennzeichnet ist (Abbildung 2.12).

Boehmeriasin A (**129**, 3,6,7-trimethoxysubstituiert) und Cryptopleurin (**87**, 2,3,6-trimethoxysubstituiert) besitzen nahezu identische spektroskopische Eigenschaften; eine Unterscheidung durch Aufnahme zweidimensionaler NMR Spektren ist möglich. Interessanterweise zeigt sich Boehmeriasin B (**130**) weniger zytotoxisch als Boehmeriasin A, während 6-*O*-Desmethylantofin zytotoxischer wirkt als Antofin.¹⁰⁶ An zwölf Tumorzelllinien^{hh} durchgeführte Versuche (*in vitro*) zur Zytotoxizität von Boehmeriasin A und Paclitaxel, machen das Potential dieser Substanzklasse deutlich. Die ermittelten GI₅₀-Werte lagen bei allen getesteten Tumorzellen deutlich unter den Werten für Taxol® (Referenz). Am größten war der Abstand bei Nierenzellkarzinomzellen (UO-31-Zelllinie): GI₅₀ (**129**) = 0.4 ng·mL⁻¹, GI₅₀ (Paclitaxel) > 100 ng·mL⁻¹.

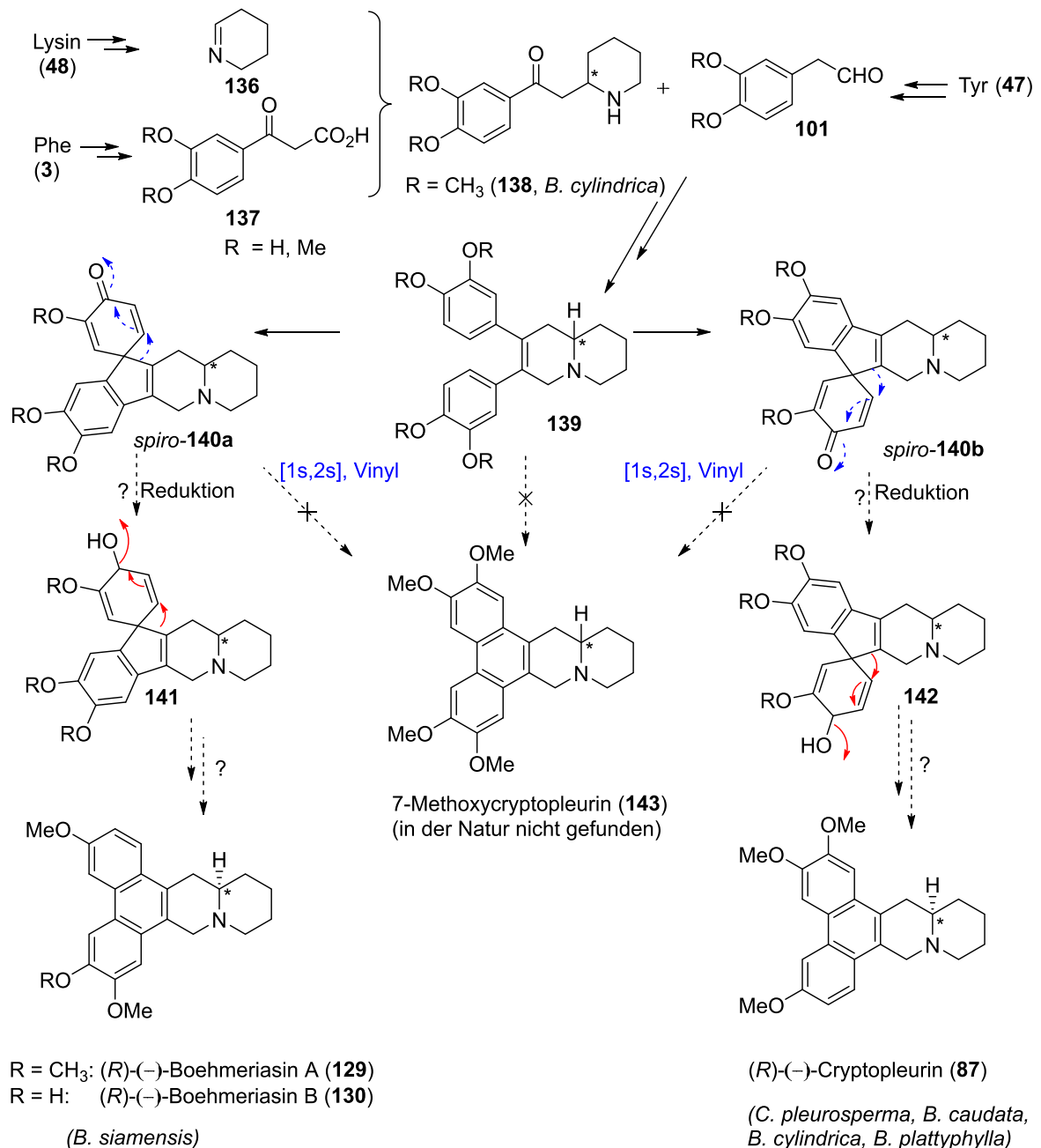
Umgerechnet auf die jeweilige Konzentration entspricht dies:

GI₅₀ (**129**) = 1.1 nM, GI₅₀ (Paclitaxel) > 110 nM.

2.2.5 Biosynthese

Die Biosynthese von Phenanthrochinolizidinen ist nie genau untersucht worden. Es wird angenommen, dass sie homolog zur Biogenese der Phenanthroindolizidine verläuft (*siehe* Schema 2.5). Man nimmt an, dass anstelle von Ornithin (**45**) das homologe Lysin (**48**) eingebaut wird (Schema 2.12). Die Bildung von 1,2-Didehydropiperidin (**136**) aus Lysin durch das Enzym Diaminoxidase (**E1**, Schema 2.5) ist in der Natur verbreitet und kann sogar im Labor durchgeführt werden. Als Einstiegspunkt für die hier formulierte Biosynthese (Schema 2.12) diene das Auffinden des Intermediats **138** in *B. cylindrica*.^{98c}

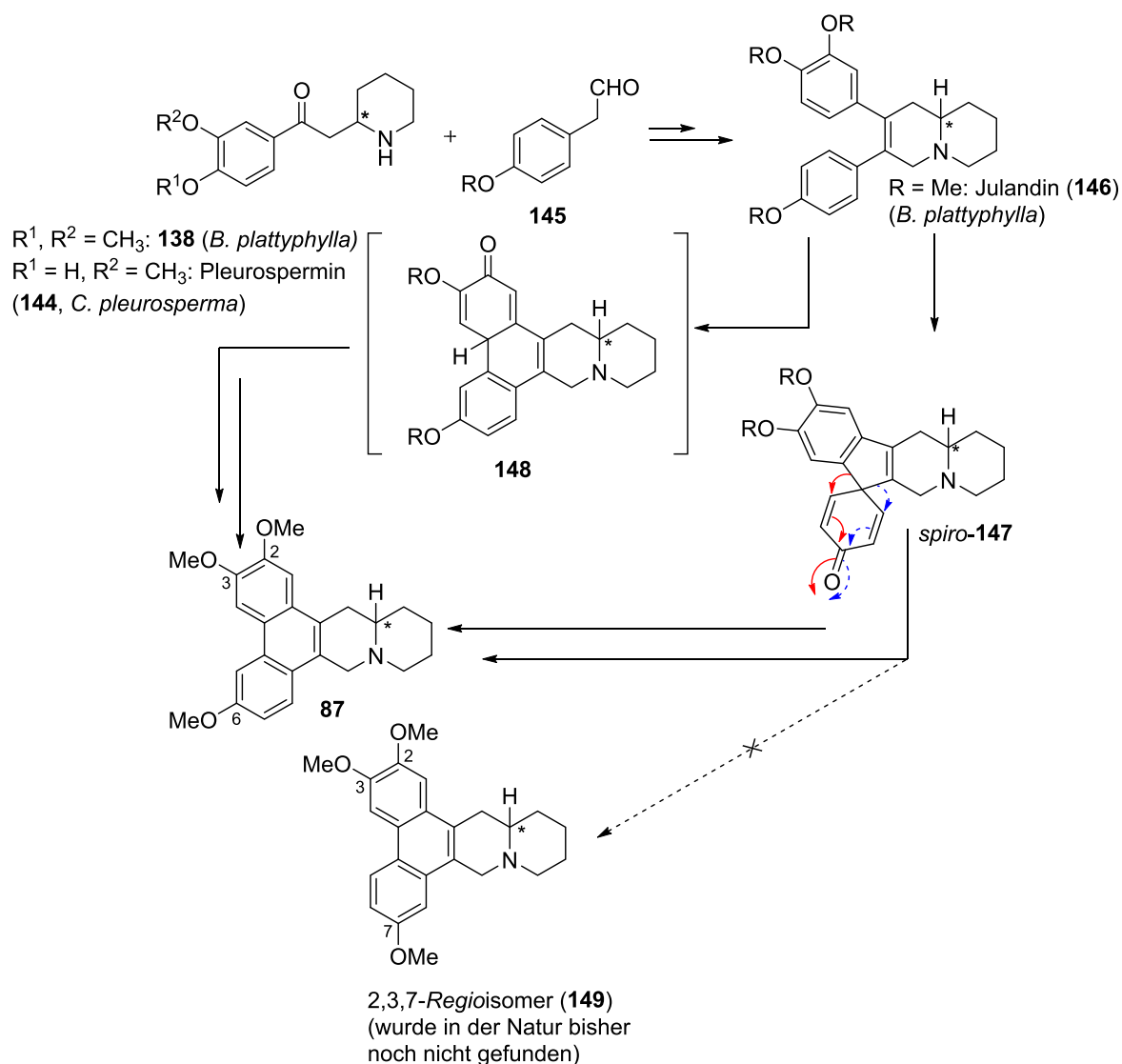
^{hh} 12 Zelllinien: K562, HL-60, DU-145, PC-3, A549, NCI-H460, MCF-7, MDA-MB231, ACHN, UO-31, HT-29, COLO-205



Schema 2.12. Hypothetische Biosynthese von Cryptopleurin (87) und Boehmeriasin A (129). Zur Identifizierung und Isolierung von 138 (*B. cylindrica*), siehe Lit.^{98c}

Dennoch ist anzumerken, dass durchaus Zweifel an diesem Biogeneseweg bestehen. Sollten Phenanthrochinolizidine tatsächlich homolog zu den Indolizidinen gebildet werden, steht die Frage im Raum, warum 7-Methoxycryptopleurin (143) (im Gegensatz zu Tylophorin) in der Natur nach gegenwärtigem Kenntnisstand nicht vorkommt.

Eine alternative Biogenese, welche die Abwesenheit von 7-Methoxycryptopleurin (**143**) erklären kann und über Julandin (**146**, *B. plattiphylla*) als Zwischenstufe verläuft, ist wie folgt denkbar (Schema 2.13).



Schema 2.13. Alternative Biosyntheseroute zu Trimethoxyphenanthro-Alkaloiden. Zur Isolierung von **138** und **144**, siehe Lit.:^{98a, 99, 102}

Interessanterweise ist aus *B. plattiphylla* gewonnenes Julandin schwach rechtsdrehend, während gleichzeitig das aus identischer Quelle isolierte Cryptopleurin (**87**) linksdrehend ist. Die (*S*)-Konfiguration des rechtsdrehenden (+)-Julandins ist durch Totalsynthesen gesichert.¹⁰⁷ Die spezif. Drehwerte der aus *B. plattiphylla* extrahierten

Alkaloide **146** und **87** deuten zwar in beiden Fällen auf partiell racemische Gemische hin, doch verdient die Größenordnung der jeweiligen Differenz eine nähere Betrachtung (Tabelle 2.2). Da bei Julandin (**146**) der Anteil des (*S*)-Enantiomers in der Pflanze leicht überwiegt und im Gegensatz dazu bei Cryptopleurin in der Natur fast ausschließlich als (*R*)-Isomer in hoher optischer Reinheit existiert. Die einzige bekannte Ausnahme ist (*R*)-Cryptopleurin aus *B. plattiphylla*, das einen geringfügig erniedrigten Enantiomerenüberschuss aufweist.

Die naheliegende Rolle von Julandin als eine mögliche Zwischenstufe in der Biosynthese dieser Alkaloide (Schema 2.13) scheint zwar weiterhin möglich,ⁱⁱ kann die hohe optische Reinheit von (–)-Cryptopleurin allerdings nicht erklären. Weiter ist zu erwähnen, dass die Isolierung von (*S*)-(+)-Julandin bisher nur in einer Veröffentlichung beschrieben worden ist. Das Enantiomerenverhältnis könnte sich auch während des Extraktionsprozesses verändert haben, allerdings ist dann aber mit einem Verlust an optischer Aktivität zu rechnen und die Diskrepanz zum entgegengesetzt konfigurierten (*R*)-Cryptopleurin sogar noch größer.

Tabelle 2.2. Vergleich der optischen Aktivitäten von Julandin, Cryptopleurin und Boehmeriasin A, je nach Herkunft.

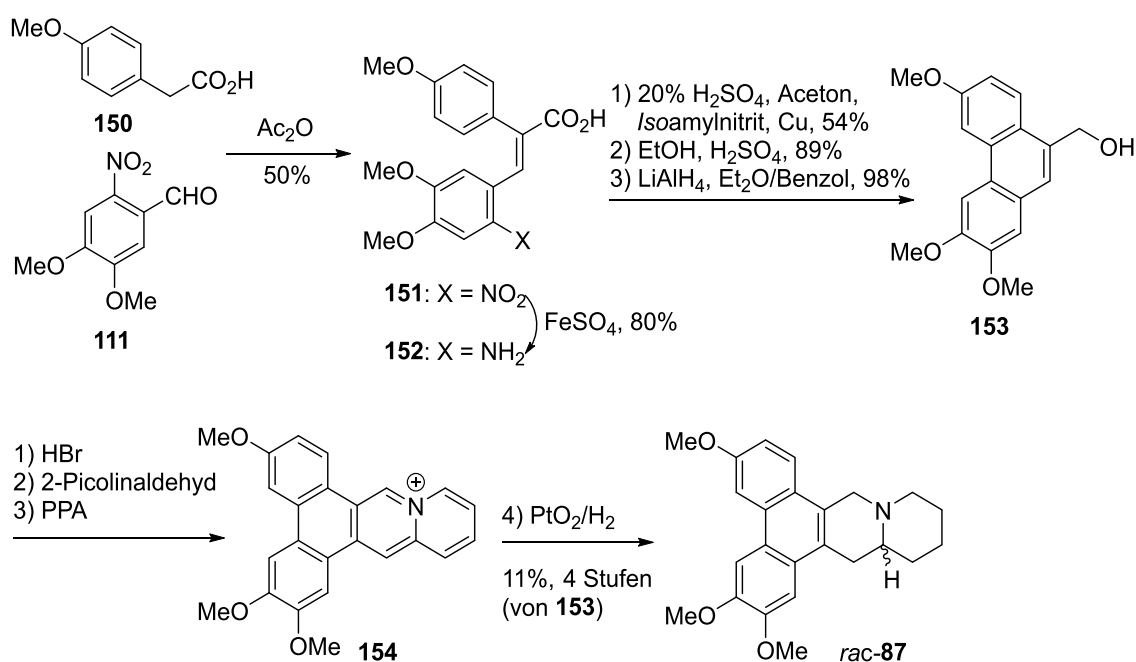
Quelle	$[\alpha]_D$ (CHCl ₃) Cryptopleurin	$[\alpha]_D$ (CHCl ₃) Julandin	$[\alpha]_D$ Boehmeriasin A
<i>B. plattiphylla</i>	–64 (<i>R</i>) ⁹⁹	+4.6 (<i>S</i>) ⁹⁹	—
<i>C. pleurosperma</i>	–106 (<i>R</i>) ^{96b}	—	—
<i>B. siamensis</i>	—	—	–80.4 (<i>R</i>), ¹⁰⁰ MeOH
Synthese	+104.6 (<i>S</i>) ^{107a}	+88.8 (<i>S</i>) ^{107a}	–86 (<i>R</i>), ¹⁰⁸ MeOH
	–96.7 (<i>R</i>) ^{107b}	–71.6 (<i>R</i>) ^{107b}	–93 (<i>R</i>), ¹⁰⁸ CHCl ₃

ⁱⁱ Möglichkeiten: a) Die einheitliche Bildung der Stereochemie (*R*) auf dem Weg zum Cryptopleurin erfolgt erst nach Julandin, beispielsweise durch eine Oxidation-/Reduktionssequenz (vgl. Schema 1.4). b) Nur das (*R*)-Enantiomer von Julandin oder eines späteren Intermediats ist Substrat für die weitere Biosynthese auf dem Weg zu (*R*)-Cryptopleurin.

2.2.6 Synthese

(±)-Cryptopleurin (1957)

Mit der Darstellung von *rac*-Cryptopleurin (*rac*-**87**) veröffentlichten BRADSHER und BERGER die erste Synthese eines Phenanthro-Alkaloids.^{89a, 89b} Die eingesetzten Ausgangsverbindungen waren Homoanisinsäure (**150**) und 6-Nitroveratrumaldehyd (**111**).

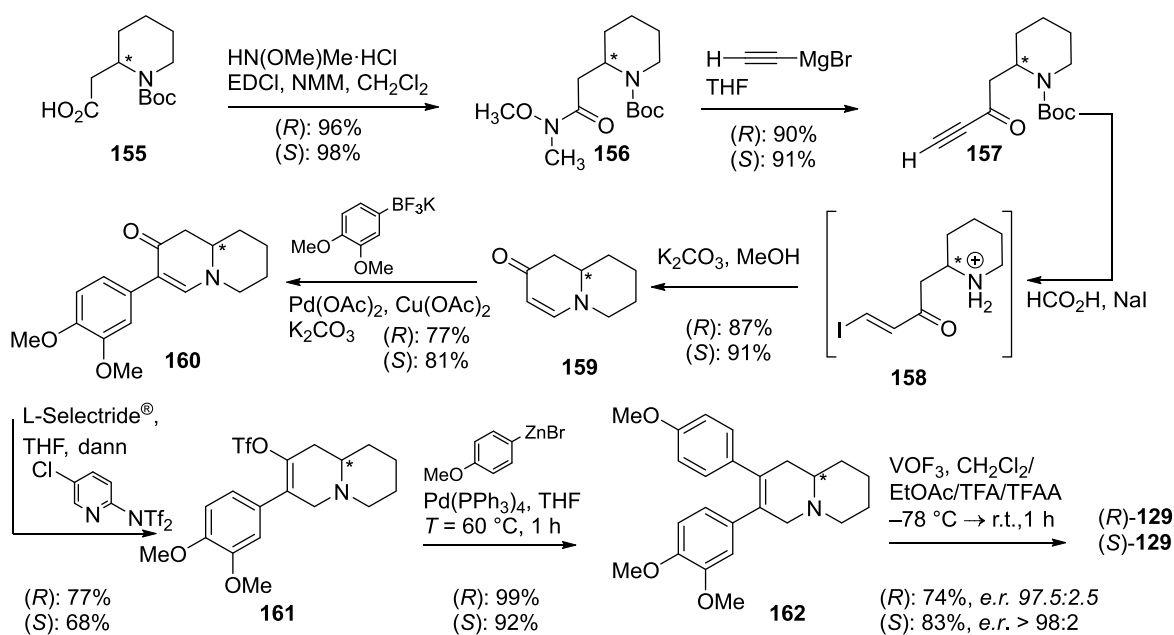


Schema 2.14. Die erste Cryptopleurinsynthese (1957).

Nach Ringschluss zum Phenanthren über eine Diazoniumzwischenstufe (nicht gezeigt) erfolgte aus **153** ($\text{AryCH}_2\text{-OH}$) die Synthese eines geeigneten Elektrophils ($\text{AryCH}_2\text{-Br}$), das direkt mit 2-Picolinaldehyd umgesetzt werden konnte. Anschließend erfolgte, durch Kondensation mittels Polyphosphorsäure, der intramolekulare Ringschluss zur quartären Chinoliniumverbindung **154**, die sich durch Reduktion (kat. Hydrierung) mit PtO_2/H_2 in racemisches Cryptopleurin (*rac*-**87**) überführen ließ.

(R)-(-)- und (S)-(+)-Boehmeriasin A (2011)

Von G. I. GEORG *et al.* wurde u.a. eine *ex-chiral-pool*-Synthese (siehe auch Kap. 1.4) zur enantiomerenreinen Gewinnung von (+)- und (-)-Boehmeriasin A [(S)-**129** und (R)-**129**, Schema 2.15) beschrieben. Ausgangspunkte sind die entsprechenden optisch reinen Homopipercolinsäuren (**155**).¹⁰⁸



Schema 2.15. *ex-chiral-pool*-Synthese beider Enantiomere von Boehmeriasin A.

Hierbei wurde die *N*-Boc-geschützte Homopipercolinsäure (**150**) zunächst in das WEINREB-Amid **156** überführt. Nucleophiler Angriff von Ethynylmagnesiumbromid lieferte **157**, an dessen konjugierte Dreifachbindung durch Umsetzung mit Natriumiodid in Ameisensäure Iodwasserstoff addiert werden konnte (→**158**, nicht isoliert). Sofortige Schutzgruppenabspaltung durch Versetzen mit Kaliumcarbonat in Methanol lieferte das Enaminon **159**. Schließlich führten α -Arylierung (*CH*-Aktivierung), Hydridaddition und Abfangen des gebildeten Lithiumenolats mit *N*-(5-Chlor-2-pyridyl)bis(trifluormethansulfonimid) (COMINS'-Reagenz)⁹⁵ zu Enoltriflat **161**, das anschließend in einer NEGISHI-Kupplung¹⁰⁹ zu *seco*-Boehmeriasin A (**162**) reagierte. Nach oxidativer

Cyclisierung mit VOF₃/TFAA wurde das gewünschte Phenanthrochinolizidin-Alkaloid (**129**) erhalten.

Mit der Synthese beider Enantiomere wurde dem natürlich vorkommenden Alkaloid zweifelsfrei die (*R*)-Konfiguration zugeordnet. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass (*R*)-**129** einen deutlich stärkeren zytotoxischen Effekt auf die getesteten Zelllinien ausübt als „unnatürliches“ (*S*)-**129**.

2.2.7 Literaturhinweise

(62) a) M.-T. HUANG, A. P. GROLLMAN, *Mol. Pharmacol.* **1972**, *8*, 538–550; b) E. BATTANER, D. VAZQUEZ, *Biochim. Biophys. Acta, Nucleic Acids Protein Synth.* **1971**, *254*, 316–330; c) G. DONALDSON, M. ATKINSON, A. MURRAY, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1968**, *31*, 104–109; d) A. P. GROLLMAN, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1966**, *56*, 1867–1874.

(78) X. YANG, Q. SHI, C.-Y. LAI, C.-Y. CHEN, E. OHKOSHI, S.-C. YANG, C.-Y. WANG, K. F. BASTOW, T.-S. WU, S.-L. PAN, C.-M. TENG, P.-C. YANG, K.-H. LEE, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 6751–6761.

(89) a) C. K. BRADSHER, H. BERGER, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3287–3288; b) C. K. BRADSHER, H. BERGER, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 930–932; c) P. MARCHINI, B. BELLEAU, *Can. J. Chem.* **1958**, *36*, 581–588; d) T. R. GOVINDACHARI, M. V. LAKSHMIKANTHAM, S. RAJADURAI, *Chem. Ind.* **1961**, 664; e) C. K. BRADSHER, R. B. DESAI, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1964**, *83*, 593–596; f) B. CHAUNCY, E. GELLERT, K. N. TRIVEDI, *Aust. J. Chem.* **1969**, *22*, 427–429.

(95) D. L. COMINS, A. DEHGHANI, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299–6302.

(96) a) I. S. DE LA LANDE, *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* **1948**, *26*, 181–187; b) E. GELLERT, N. V. RIGGS, *Aust. J. Chem.* **1954**, *7*, 113–120.

(97) J. J. HOFFMANN, D. J. LUZBETAK, S. J. TORRANCE, J. R. COLE, *Phytochemistry* **1978**, *17*, 1448.

(98) a) N. R. FARNSWORTH, N. K. HART, S. R. JOHNS, J. A. LAMBERTON, W. M. MESSMER, *Aust. J. Chem.* **1969**, *22*, 1805–1807; b) E. KRMPOTIC, N. R. FARNSWORTH, W. M. MESSMER, *J. Pharm. Sci.* **1972**, *61*, 1508–1509; c) A. AL-SHAMMA, S. D. DRAKE, L. E. GUAGLIARDI, L. A. MITSCHER, J. K. SWAYZE, *Phytochemistry* **1982**, *21*, 485–487.

(99) N. K. HART, S. R. JOHNS, J. A. LAMBERTON, *Aust. J. Chem.* **1968**, *21*, 2579–2581.

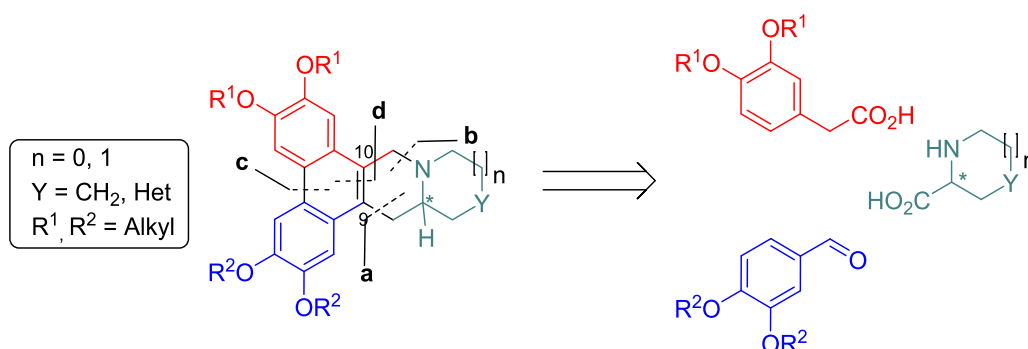
- (100) Y. LUO, Y. LIU, D. LUO, X. GAO, B. LI, G. ZHANG, *Planta Med.* **2003**, *69*, 842–845.
- (101) a) J. FRIDRICHSONS, A. M. MATHIESON, *Acta Crystallogr.* **1955**, *8*, 761–772; b) E. GELLERT, *Chem. Ind.* **1955**, 983–984; c) E. GELLERT, *Aust. J. Chem.* **1956**, *9*, 489–496.
- (102) S. R. JOHNS, J. A. LAMBERTON, A. A. SIOUMIS, R. I. WILLING, *Aust. J. Chem.* **1970**, *23*, 353–361.
- (103) a) C. BARNARD, *Aust. J. Sci.* **1949**, *12*, 30–31; b) K. W. CLELAND, *Aust. J. Sci.* **1950**, *12*, 144–145.
- (104) a) G. M. POLYA, *Aust. J. Biol. Sci.* **1968**, *21*, 1107–1118; b) E. BATTANER, D. VAZQUEZ, *Advan. Antimicrob. Antineoplastic Chemother., Proc. Int. Congr. Chemother.* **1972**, *1*, 801–802; c) S. PESTKA, H. ROSENFELD, R. HARRIS, H. HINTIKKA, *J. Biol. Chem.* **1972**, *247*, 6895–6900; d) N. ENTNER, A. P. GROLLMAN, *J. Protozool.* **1973**, *20*, 160–163; e) L. SKOGERSON, C. MCLAUGHLIN, E. WAKATAMA, *J. Bacteriol.* **1973**, *116*, 818–822; f) P. GRANT, L. SANCHEZ, A. JIMENEZ, *J. Bacteriol.* **1974**, *120*, 1308–1314; g) D. VAZQUEZ, M. BARBACID, L. CARRASCO, *Mod. Trends Hum. Leuk.* **1974**, 327–340; h) M. BARBACID, M. FRESNO, D. VAZQUEZ, *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 453–462; i) K. BUCHER, L. SKOGERSON, *Biochemistry* **1976**, *15*, 4755–4759; j) R. S. GUPTA, *Drug Resist. Mamm. Cells.* **1989**, *2*, 175–186.
- (105) H. R. JIN, S. Z. JIN, X. F. CAI, D. LI, X. WU, J. X. NAN, J. J. LEE, X. JIN, *PLoS One* **2012**, *7*, e40355.
- (106) Y. FU, S. K. LEE, H. Y. MIN, T. LEE, J. LEE, M. CHENG, S. KIM, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 97–100.
- (107) a) S. V. PANSARE, R. DYAPA, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6776–6784; b) H. SUZUKI, S. AOYAGI, C. KIBAYASHI, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6114–6122.
- (108) M. W. LEIGHTY, G. I. GEORG, *Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 313–315.
- (109) A. O. KING, N. OKUKADO, E.-i. NEGISHI, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1977**, 683–684.

2.3 Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Entwicklung neuer synthetischer Zugänge zu Phenanthro-Alkaloiden [z. B. Tylophorin (**65**) und Cryptopleurin (**87**)] und Derivaten sowie der Aufklärung der absoluten Konfiguration von Tylophorin aus *Tylophora indica*.

2.3.1 Tetramethoxysubstituierte Phenanthro-Alkaloide

Im ersten Teilprojekt soll eine neue Synthese zur Herstellung von 2,3,6,7-tetramethoxysubstituierten Phenanthro-Alkaloiden und Derivaten entwickelt werden. Die retrosynthetische Analyse führt zu drei Bausteinen, nämlich Homoveratrumsäure (**112**), Veratrumaldehyd (**163**) und einer geeigneten Aminosäure (Schema 2.16).



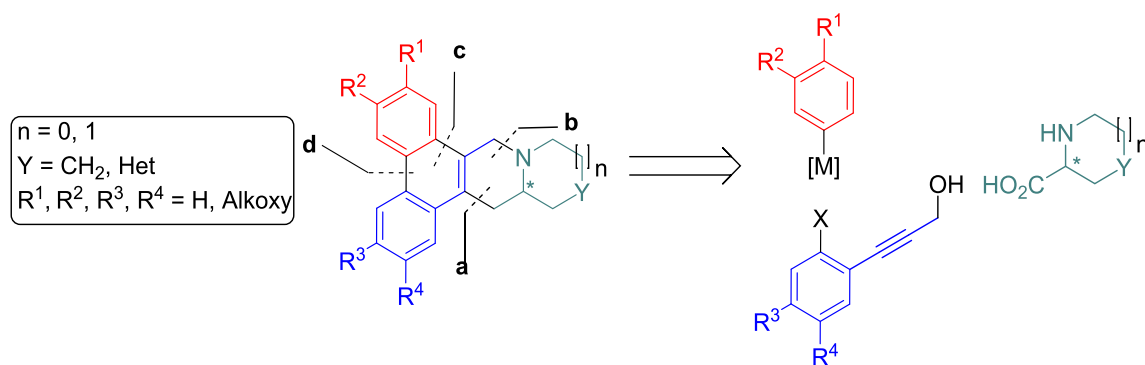
Schema 2.16. Retrosynthese 1: Darstellung 2,3,6,7-tetraalkoxysubstituierter Phenanthro-Alkaloide.

Bindung (a) könnte über eine entsprechende 9-Halophenanthrenverbindung nach Metallinsertion (z. B. Mg, SmI_2) oder Halogen-Metall-Austauschreaktion (z. B. *tert*-BuLi, $^i\text{PrMgCl}$, $^i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$), mit oder ohne sich anschließender Transmetallierung, gefolgt von einem intramolekularem Ringschluss (nucleophile Addition), aufgebaut werden.

Alternativ ist eine Bindungsknüpfung durch eine freie Radikalcyclisierung denkbar. Die Bindung (**b**) kann über *N*-Alkylierung oder *N*-Acylierung durch Umsetzung mit einem geeigneten Elektrophil (z. B. dem entsprechendem 10-Brommethylderivat, oder Säurechlorid) hergestellt werden. Die Synthese des Phenanthrenbausteins sollte durch oxidative *p/p*-Kupplung einer durch PERKIN-Kondensation¹¹⁰ aufgebauten 2,3-diarylsubstituierten Zimtsäure gelingen, die ihrerseits aus Homoveratrylsäure und Veratrumaldehyd aufgebaut werden kann. Während von Prolin abgeleitete Derivate zu Phenanthroindolizidinen führen, lassen sich bei Verwendung der homologen Pipecolinsäurederivate die entsprechenden Chinolizidine gewinnen. Die Synthese von trimethoxysubstituierten Verbindungen (z. B. Cryptopleurin) auf diesem Weg wird als problematisch erachtet, da Regioselektivitätsprobleme bei der Bildung des Phenanthrenmotivs zu erwarten sind.

2.3.2 Trimethoxysubstituierte Phenanthro-Alkaloide

Zur Synthese von Phenanthro-Alkaloiden, deren Substituenten unsymmetrisch über das Phenanthrenmotiv verteilt sind (z. B. Cryptopleurin), ist der retrosynthetische Ansatz 1 (Schema 2.16) vermutlich nicht geeignet. Hier soll der Phenanthrenteil deshalb durch eine übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungsreaktion (Bindung (**d**), Schema 2.17) und eine 6-*endo-dig*-Ringschlussreaktion (**c**), z. B. durch Iod-induzierte Addition an eine Dreifachbindung (L A R O C K -Cyclisierung),¹¹¹ L E W I S -Säure-vermittelte Cycloisomerisierung,¹¹² oder eine Hydroarylierungsreaktion (Kat.: Gold-NHC-Komplex) aufgebaut werden.



Schema 2.17. Retrosynthese 2: Darstellung von Phenanthro-Alkaloiden mit unsymmetrisch substituiertem Phenanthrenmotiv.

Eine weitere interessante Möglichkeit stellt eine radikalische Dominoreaktion dar, die den Aufbau mehrerer Ringsysteme in einem Schritt erlaubt [Bindungen (c) und (a)]. Alternativ kann der Ringschluss (a) durch eine mit Peroxiden, z. B. Dilauroylperoxid, initiierte Radikalreaktion eines entsprechenden Xanthogenats erfolgen (S. Z. ZARD).¹¹³ Die Bindungsknüpfung (b) kann durch *N*-Alkylierung oder *N*-Acylierung erfolgen [(analog zu Retrosynthese 1, Schema 2.16); bei zuletzt genanntem wird die Reduktion des dann erhaltenen Amids mit LiAlH_4 angeschlossen].

2.3.3 Absolute Konfiguration von Tylophorin

Die Extraktion von Tylophorin (**65**) aus *T. indica* und die experimentelle Bestimmung der absoluten Konfiguration des Alkaloids soll unter Verwendung moderner Analyseverfahren, beispielsweise chiraler HPLC/MSⁿ, erfolgen.

Hierfür soll das gewünschte Alkaloid (*inp*-**65**), in möglichst reiner Form (die Quantität ist hier nebensächlich) aus getrockneten Bättern von *T. indica* extrahiert werden. Die Überprüfung der Reinheit erfolgt am Besten durch RP-HPLC/MSⁿ. Zu diesem Zeitpunkt sollen bereits authentische Proben von synthetischem Tylophorin (z. B. eine Probe *rac*-**65** und eine Substanzprobe eines optisch reinen Enantiomers) zum Vergleich vorhanden sein.

Zum Schluss sollen die Proben mittels LC/MSⁿ an chiraler Phase analysiert werden, wofür zunächst allerdings noch ein geeignetes System gefunden werden muss. Es ist außerdem auf die Kompatibilität des Laufmittels mit der Substanz, der chiralen HPLC-Säule und v. a. mit der Ionenfalle des Massenspektrometers zu achten.

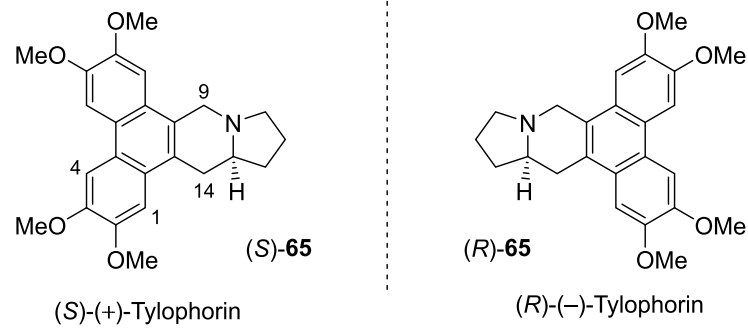


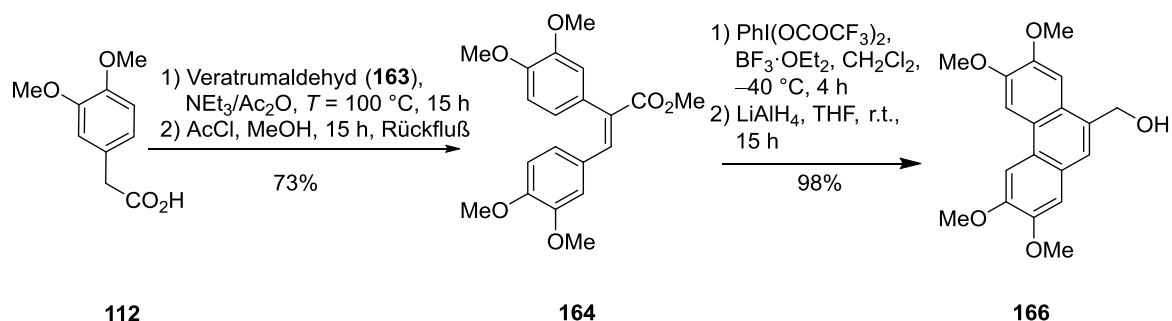
Abbildung 2.14. Die Enantiomere des Tylophorins.

2.4 Resultate und Diskussion

2.4.1 Tylophorin und substituierte Derivate

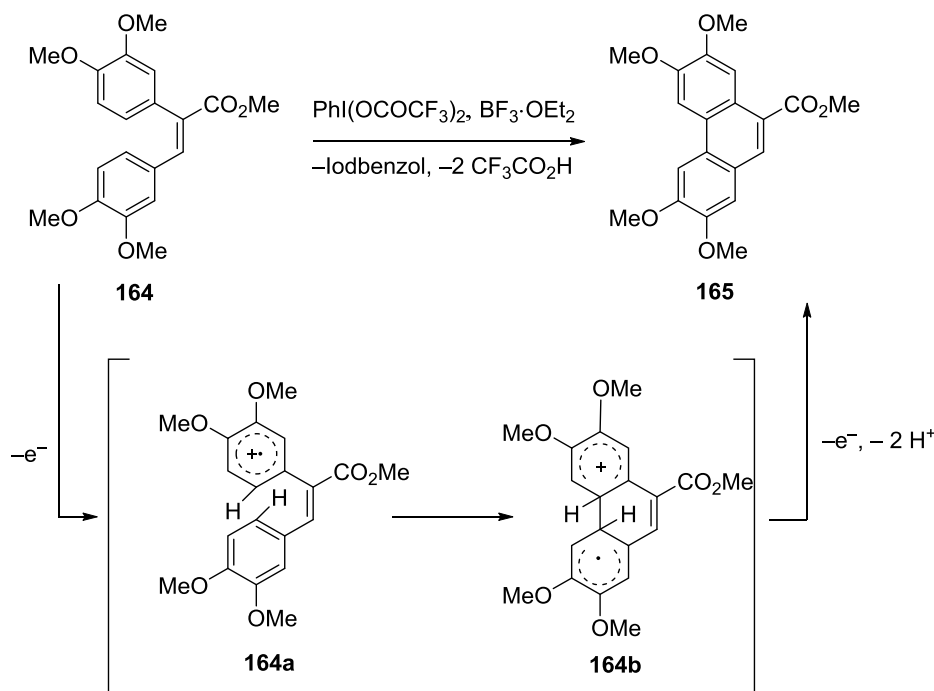
2.4.1.1 Das Phenanthrengerüst

Ausgehend von Homoveratrumsäure (**112**) und Veratrumaldehyd (**163**) wird zunächst in einer PERKIN-Kondensation die entsprechende 2,3-Diarylacrylsäure hergestellt (Schema 2.18). Versuche, den Methylester der Homoveratrumsäure, nach quantitativer Deprotonierung mit Natriumhydrid als Base mit Veratrumaldehyd (**163**) zu kondensieren, führen zu einem unvollständigen Umsatz und nicht zufriedenstellenden Ausbeuten. Außerdem wird eine chromatographische Reinigung erforderlich. Die Kondensation der freien Säure (**112**, Schema 2.18) mit **163**, in einer Mischung aus Triethylamin und Acetanhydrid, mit nachfolgender Veresterung des erhaltenen Produktes liefert den gewünschten Arylzimtsäureester **164** in 73%-iger Ausbeute.^{88a}



Schema 2.18. Synthese von 10-Hydroxymethyl-2,3,6,7-tetramethoxyphenanthren (**166**).

Die oxidative Kupplung zum 2,3,6,7-Tetramethoxyphenanthrenderivat **165** gelingt sowohl durch Umsetzung mit Vanadium(V)-oxychlorid (VOCl_3) als auch mit einer Mischung aus $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Schema 2.19).¹¹⁴ Die besten Ergebnisse werden mit letztgenannten Reagenzien erzielt. Das erhaltene Produkt wird ohne weitere Reinigung einer Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid unterworfen und liefert in einer Ausbeute von 98% (zwei Stufen) den gewünschten Alkohol **166**.

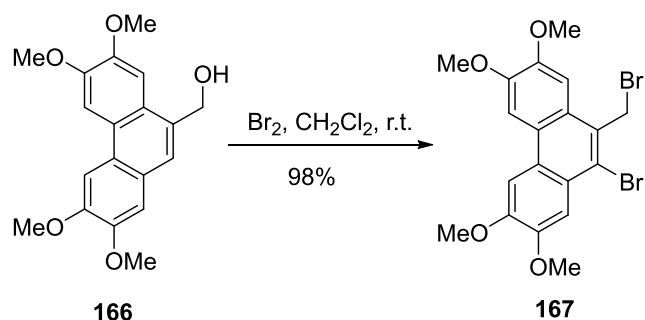


Schema 2.19. Vorgeschlagener Mechanismus der oxidativen Kupplung durch Umestzung mit $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2/\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

Der Mechanismus der oxidativen Kupplung zum Phenanthren erklärt sich wie folgt: Nach Einelektronenübertragung (SET) von **164** auf die hypervalente Iodverbindung $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ unter Ausbildung des Radikalkations **164a** erfolgt der intramolekulare Ringschluss zu **164b**, das nach der Abgabe eines weiteren Elektrons (SET) und zweier Protonen in das Phenanthren **165** übergeht.

2.4.1.2 Bromierung

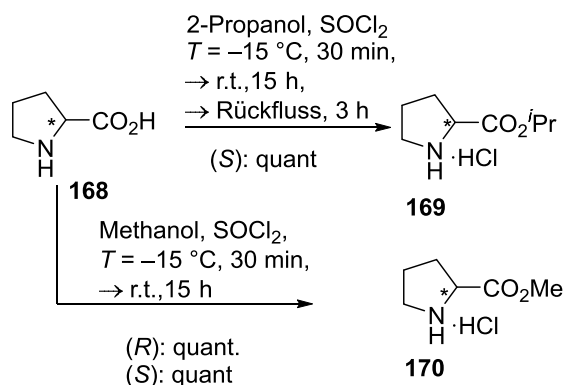
Die Reaktion von **166** mit elementarem Brom (1.05 Äquiv.) in Dichlormethan führt in 98%-iger Ausbeute direkt und glatt zu 9-Brom-10-dibrommethyl-2,3,6,7-tetramethoxyphenanthren **167** (Schema 2.20). Hierbei findet zuerst eine elektrophile aromatische Substitution (S_{EAr}) statt. Das dabei freigesetzte H-Br bewirkt anschließend die nucleophile Substitution (S_{N}) der Hydroxygruppe.¹¹⁵ Auf die vorher geplante Umsetzung des am Aromaten bromierten Alkohols mit PBr_3 oder mit einer Kombination aus PPh_3/NBS konnte verzichtet werden.



Schema 2.20. Die Reaktion des Alkohols **166** mit Brom liefert das dibromierte Phenanthren **167**.

2.4.1.3 Die Synthese der Aminosäurederivate

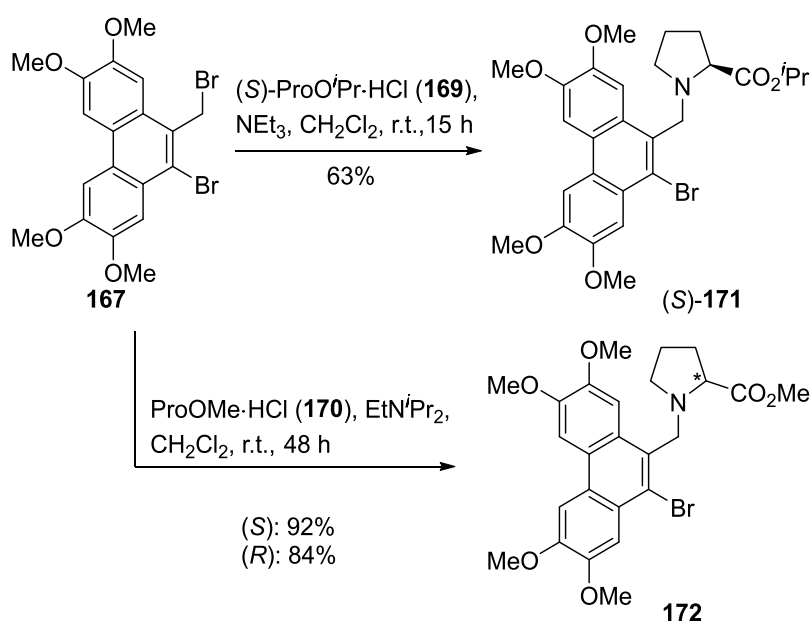
Im weiteren Verlauf der Synthese wird L-Prolinisopropylester-HCl aus L-Prolin synthetisiert. Als Methode der Wahl zeigt sich die Umsetzung von L-Prolin mit 2-Propanol durch Zugabe von Thionylchlorid,¹¹⁶ zunächst unter Kühlung in einem Eis/Kochsalz-Gemisch ($T = -15\text{ °C}$, 30 min), dann 15 h bei Raumtemperatur und abschließend 3 h unter Rückfluß. So kann das Hydrochlorid des gewünschten L-Prolinisopropylesters quantitativ erhalten werden. Die Methylester des (*R*) und (*S*)-Prolins werden unter analogen Reaktionsbedingungen erhalten (*siehe* Kap. 5.2.1.1). Auf ein Erhitzen zum Rückfluß kann hierbei allerdings verzichtet werden.



Schema 2.21. Veresterung von Prolin (**168**) zu Prolinisopropylester (**169**) und Prolinmethylester (**170**).

2.4.1.4 Verknüpfung der Fragmente, Reduktion des Esters und erste Cyclisierungsversuche

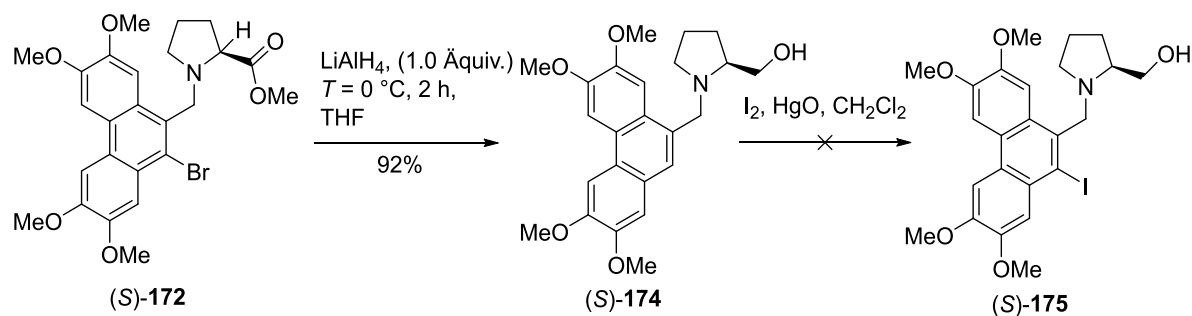
Die Verknüpfung der Fragmente **167** und **169/170** gelingt in CH_2Cl_2 unter Zugabe von NEt_3 bzw. EtN^iPr_2 bei Raumtemperatur (Schema 2.22), wobei der Isopropylester in einer Ausbeute von 63%, der (*S*)-Methylester in 92% und der (*R*)-Methylester in 84%, jeweils nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel erhalten werden (*siehe* Kap. 5.2.4). Eine mögliche Racemisierung wird nicht beobachtet.



Schema 2.22. Verknüpfung der Fragmente durch *N*-Alkylierung.



Schema 2.23. Cyclisierungsversuch nach (Trans)metallierung.

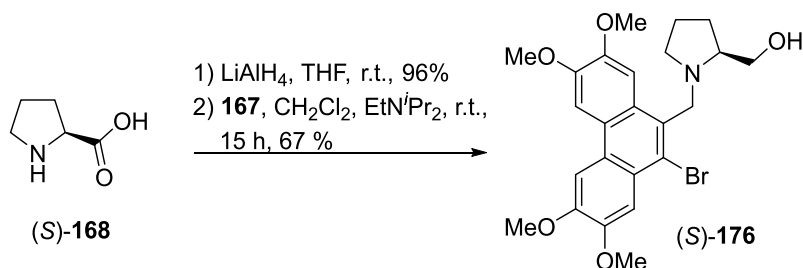


Schema 2.24. LiAlH_4 -Reduktion von (S)-172; versuchte Iodierung des debromierten Alkohols (S)-174.

Versuche, die offenkettigen Vorläufer **171** und **172** durch Überführung in die entsprechende GRIGNARD-Verbindung, nach einem Protokoll von P. KNOCHEL¹¹⁷ zu **173** zu cyclisieren, gelangen nicht (Schema 2.23).

Überraschenderweise liefert die LiAlH_4 -Reduktion des bromierten Methylsters (S)-172 ausschließlich den dehalogenierten Aminoalkohol (S)-174 in 92%-iger Ausbeute. Versuche, durch die Umsetzung mit Iod und Quecksilberoxid,¹¹⁸ an der gewünschten Position in (S)-174 ein Iodatom (\rightarrow 175) einzuführen, gelangen nicht (Schema 2.24).

Der bromierte offenkettige Aminoalkohol [(S)-176] kann durch *N*-Alkylierung von (S)-Prolinol, das durch LiAlH_4 -Reduktion aus (S)-Prolin zugänglich ist, erhalten werden (Schema 2.25, siehe Kap. 5.2.1.3).



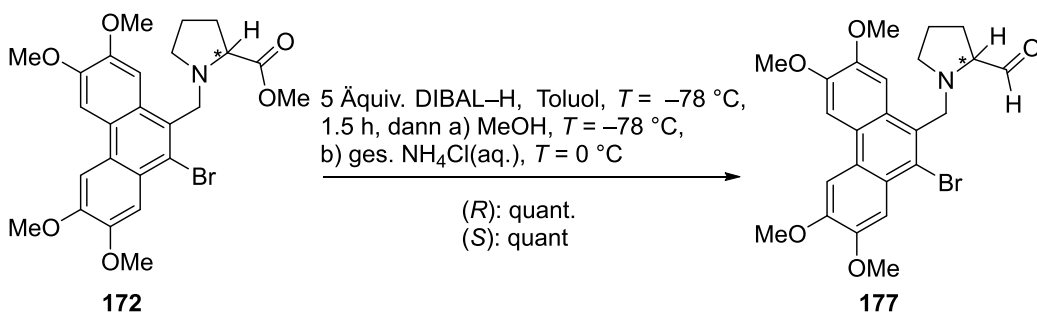
Schema 2.25. Synthese des bromierten offenkettigen Aminoalkohols (S)-176 ausgehend von (S)-Prolin [(S)-168].

Die darauffolgende Oxidation des primären Alkohols mit IBX,¹¹⁹ DESS-MARTIN-Periodinan,¹²⁰ oder unter SWERN-Bedingungen¹²¹ liefert komplexe Produktgemische und führt nicht zum Erfolg (Schema 2.26).



Schema 2.26. Versuche zur Oxidation des primären Alkohols **176**.

Schließlich liefert die Reduktion des Methylesters **172** mit einem Überschuss an Diisobutylaluminiumhydrid bei tiefer Temperatur ($T = -78\text{ °C}$) selektiv den gewünschten Aminoaldehyd **177** in quantitativer Ausbeute (Schema 2.27).^{jj}

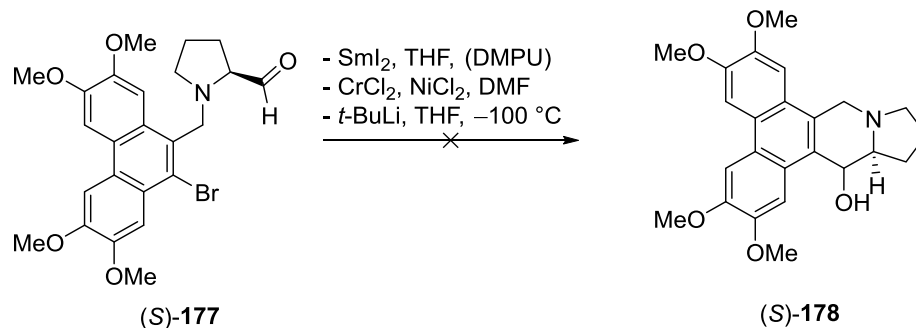


Schema 2.27. Selektive Reduktion des Methylesters **172** zu Aminoaldehyd **177**.

Weder die direkte Umsetzung von **177** mit Samariumdiodid – sowohl mit, als auch ohne DMPU¹²² – noch die NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion¹²³ (CrCl₂, NiCl₂,

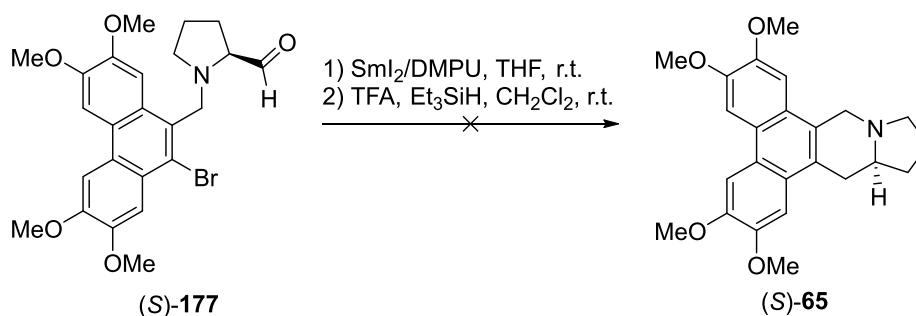
^{jj} Der Aminoaldehyd **177** wird partiell als Halbacetal mit Methanol erhalten. Auf die Darstellung des Halbacetals wird aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet. Das Verhältnis variiert, die jeweilige Zusammensetzung hat jedoch keinen Einfluss auf die weitere Umsetzung.

DMF) sowie die Umsetzung mit *t*-BuLi bei $T = -100\text{ °C}$, liefern das gewünschte 14-Hydroxyphenanthroindolizidin **178** (Schema 2.28).



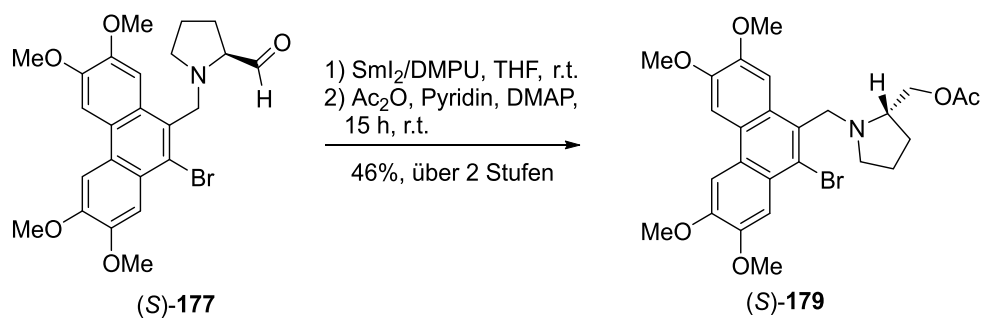
Schema 2.28. Versuche zur Cyclisierung des Aminoaldehyds.

Über die Instabilität und über Probleme bei der Isolierung des Aminoalkohols **178** wurde berichtet.⁷⁴



Schema 2.29. Versuchte Tylophorinsynthese ausgehend von (S)-177.

Allerdings führt auch der Versuch den Aminoaldehyd (S)-177 durch Umsetzung mit SmI₂/DMPU, gefolgt von einer direkten Reduktion mit TFA/Et₃SiH (Schema 2.29) ohne die Isolierung von **178** direkt in (S)-Tylophorin [(S)-65] umzuwandeln,¹²⁴ nicht zum Erfolg.

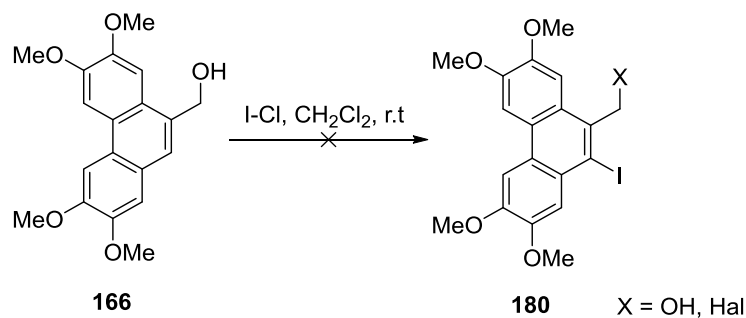


Schema 2.30. Die Umsetzung von (S)-177 mit SmI_2/DMPU , mit sich direkt anschließender Reaktion mit Acetanhydrid, Pyridin und DMAP (kat.), führt zum acetylierte Reduktionsprodukt 179.

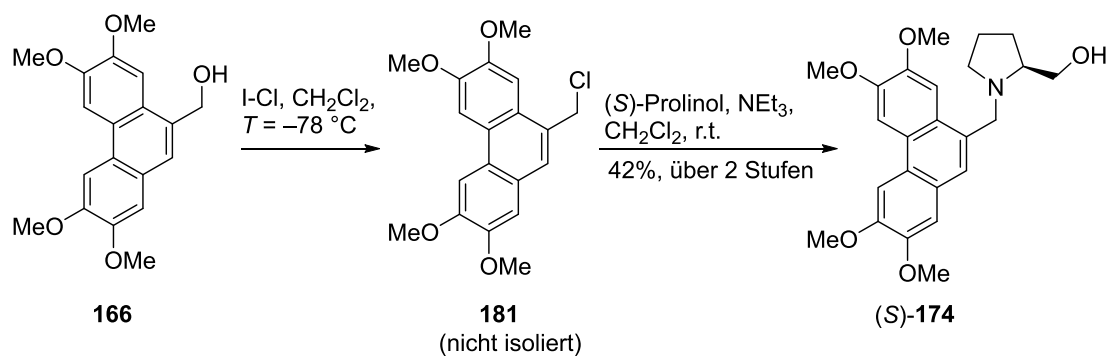
Wird der Umsetzung mit SmI_2/DMPU hingegen direkt eine Acetylierung mit Acetanhydrid, Pyridin und DMAP angeschlossen, wird der acetylierte Aminoalkohol 179 erhalten. Samariumdiiodid bewirkt also nur die Reduktion der Aldehydfunktion (Schema 2.30).

2.4.1.5 Iodierung

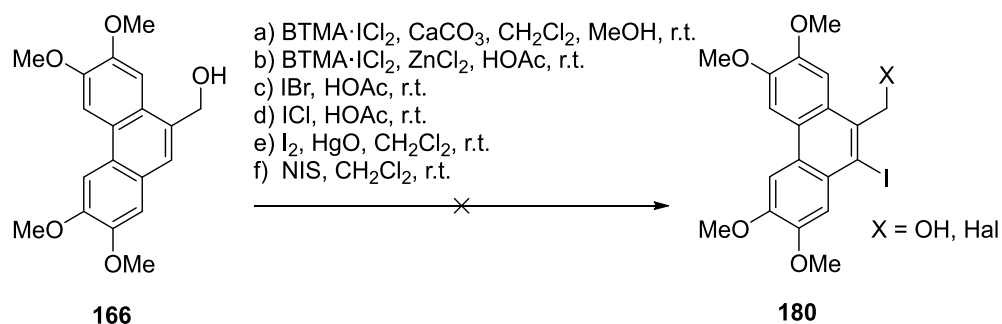
Im Allgemeinen sollten sich Aryliodverbindungen im Vergleich zu den bisher verwendeten Arylbromverbindungen durch eine erhöhte Reaktivität auszeichnen. Die Darstellung einer zu 167 äquivalenten, iodierten Verbindung gelingt unter verschiedenen Bedingungen aber nicht (Schema 2.31–Schema 2.35).^{112a, 125}



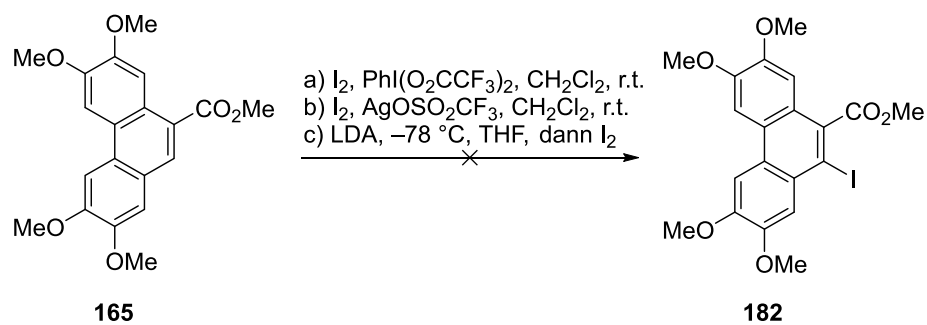
Schema 2.31. Die Umsetzung des Alkohols 166 mit Iodmonochlorid bei Raumtemperatur führt nicht zum gewünschten Produkt.



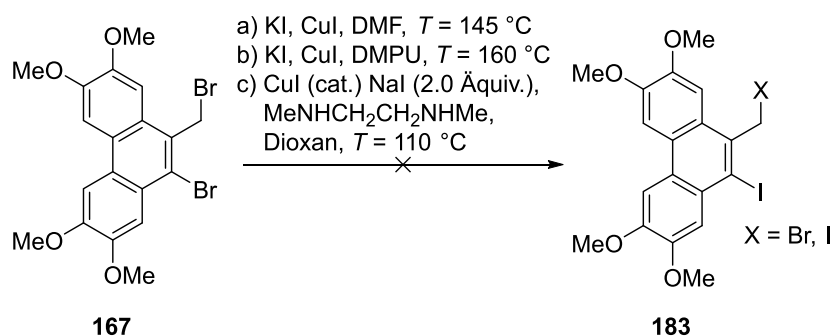
Schema 2.32. Die Umsetzung von **166** mit Iodmonochlorid bei tiefer Temperatur führt nicht zur gewünschten Kerniodierung.



Schema 2.33. Versuche zur Iodierung des Alkohols **166**. Lit. b)^{125b}, 125c



Schema 2.34. Versuche zur Iodierung des Esters **165**. Lit. a)^{125d}, c)^{125e}



Schema 2.35. Versuchte Aryl-FINKELSTEIN-Reaktion an **167**. Lit. a)^{112a}, c)¹²⁶

Für die weiteren Versuche zur Synthese von Tylophorin (**65**) und Derivaten wird **167** verwendet.

2.4.1.6 Cyclisierungen über freie Radikalkettenreaktionen

2.4.1.6.1 Allgemeines

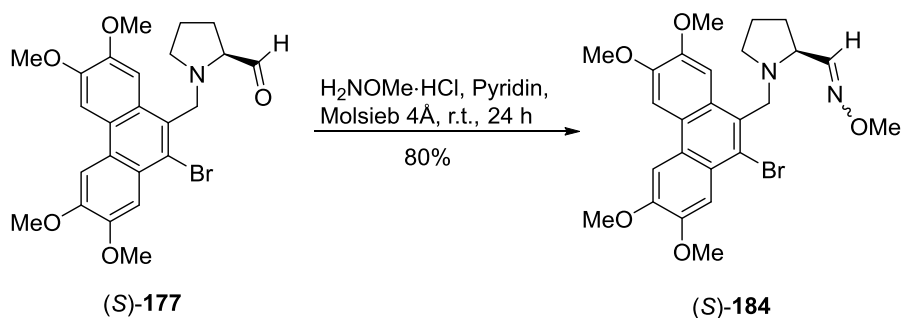
Hydrazone und Oximether stellen gute Akzeptoren für intramolekulare Ringschlussreaktionen auf der Basis von Radikalkettenreaktionen dar¹²⁷ und sind bereits erfolgreich in zahlreichen Naturstoffsynthesen eingesetzt worden.¹²⁷⁻¹²⁸ So setzen sich Oxim-*O*-Alkylether mit Alkyl- bzw. Arylradikalen unter Addition zu den entsprechenden alkylierten bzw. arylierten Alkoxaminen um.^{128k, 129}

Von 2-Phenylaziridin-1-amin (**187**, Schema 2.37) abgeleitete Hydrazonderivate eignen sich als Radikalakzeptoren besonders dann, wenn keine (nicht benötigten) Atome oder Gruppen in das Zielmolekül eingebaut werden sollen. Hier hat sich die Methode nach S. KIM bewährt. (Reaktionsmechanismus: *siehe* Schema 2.41).^{128h, 128l, 130}

Über Radikalkaskadenreaktionen (Domino-Reaktionen) von Oximethern in Kombination mit von **187** abgeleiteten Hydrazonen zum Aufbau polycyclischer Naturstoffe wurde berichtet.^{128k, 130d}

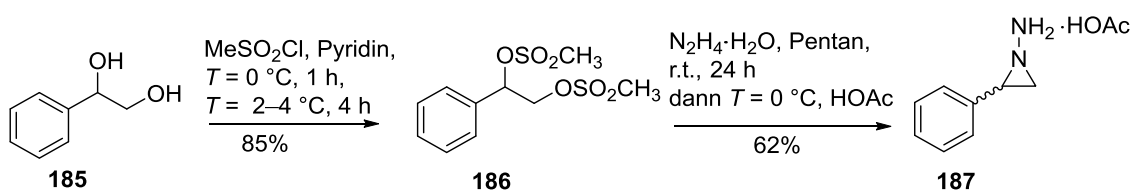
2.4.1.6.2 Synthese der Ausgangsstoffe, Derivatisierungen

Durch Umsetzung von **177** mit $\text{H}_2\text{NOMe}\cdot\text{HCl}$ in Pyridin mit der Zugabe von Molekularsieb (4\AA) lässt sich der gewünschte Oximether **184** in 80%-iger Ausbeute erhalten.

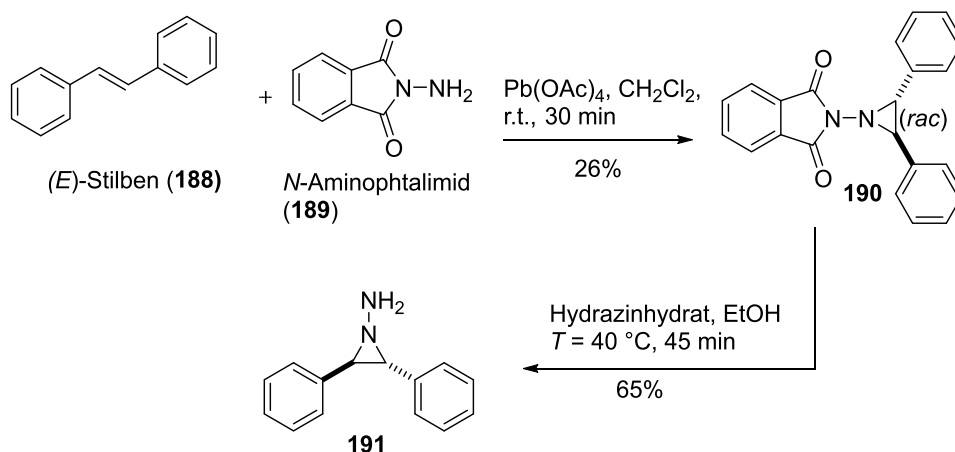


Schema 2.36. Oximetherbildung (\rightarrow **184**) ausgehend von **177**.

Die zur Hydrazonbildung verwendeten Aminoaziridine **187** und **191** lassen sich nach Methoden von ESCHENMOSER und MÜLLER ausgehend von Styrolglycol (**185**) in zwei Stufen über das entsprechende Dimesylat **186** (Schema 2.37), bzw. ausgehend von (*E*)-Stilben und *N*-Aminophtalimid (**189**, Schema 2.38) erhalten.¹³¹

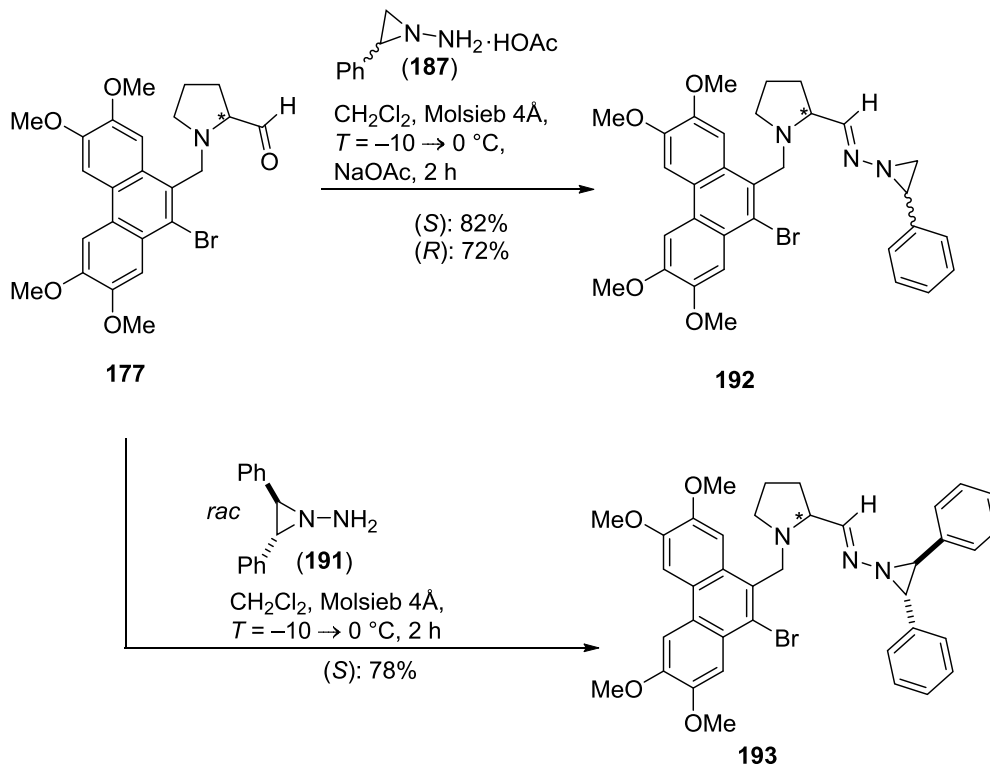


Schema 2.37. Synthese des Phenylaminoaziridinacetats **187**.



Schema 2.38. Synthese von (*rac*)-(*trans*)-2,3-Diphenylaminoaziridin **191**.

Die Hydrazone (**192** und **193**) werden ausgehend von Aminoaldehyd **177** durch Umsetzung mit den *N*-Aziridinylaminen **187** und **191** in Dichlormethan durch Zugabe von Molekularsieb (4Å) und Natriumacetat (nur **187**) bei $T = -10 \rightarrow 0$ °C in Ausbeuten von 72–82% erhalten (Schema 2.39).



Schema 2.39. Hydrazonbildungen ausgehend von Aminoaldehyd **177**.

2.4.1.6.3 Cyclisierung der *N*-Aziridinylimine

Als Reaktionssystem für die Radikalkettenreaktion mit *N*-Aziridinyliminen hat sich die Kombination aus AIBN (Initiator) und Triphenylzinnhydrid als am besten geeignet erwiesen. Toluol ist hier als Lösungsmittel gegenüber Benzol überlegen, genauso wie Triphenylzinnhydrid das bessere Resultat im Vergleich zu Tributylzinnhydrid liefert. Zudem lässt sich Triphenylstannan etwas besser vom Produkt abtrennen.

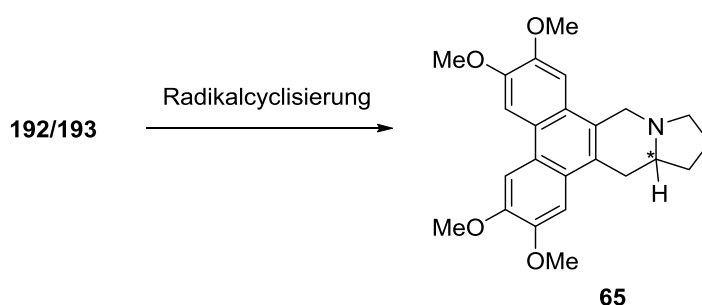
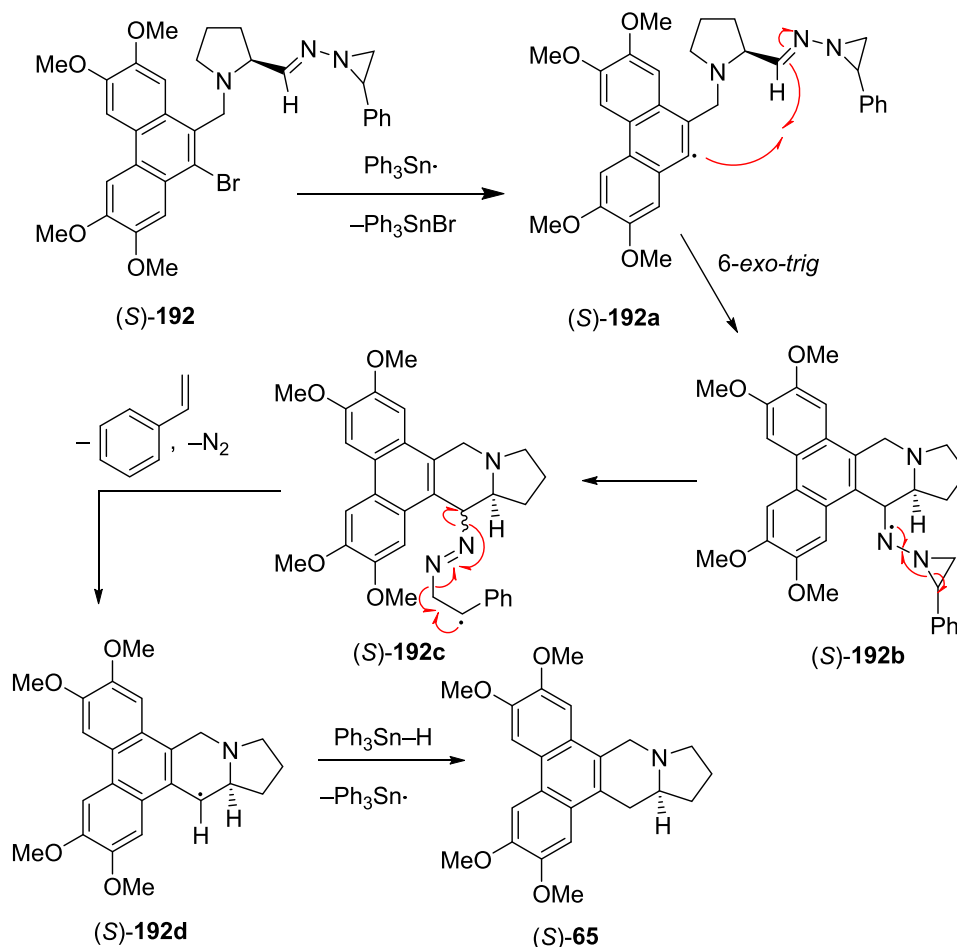
Schema 2.40. Synthese von Tylophorin (**65**).

Tabelle 2.3. Übersicht: Versuche zur Radikalcyclisierung der Hydrazone.

#	Edukt	Initiator (Äquiv.)	Hydriddonor (Äquiv.)	$T / ^\circ\text{C}$	t_{Zugabe}	Lsgsm.	Ausb.	ee
1	(<i>S</i>)- 192	BEt_3/O_2 (3.0)	$(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ (2.0)	r.t.	10 h	Benzol	—	—
2	(<i>S</i>)- 192	AIBN (0.20)	Bu_3SnH (1.3)	80–90	10 h	Toluol	35%	n.d.
3	(<i>S</i>)- 192	AIBN (0.20)	Bu_3SnH (2.0)	80	20 h	Benzol	20%	n.d.
4	(<i>S</i>)- 192	AIBN (0.20)	Bu_3SnH (2.0)	80	20 h	Toluol	35%	n.d.
5	(<i>S</i>)- 192	AIBN (0.20)	Bu_3SnH (2.0)	80	26.7 h	Benzol	23%	n.d.
5	(<i>R</i>)- 192	AIBN (0.22)	Bu_3SnH (2.0)	110	20 h	Toluol	17%	70%
6	(<i>R</i>)- 192	AIBN (0.25)	Bu_3SnH (2.0)	100	20 h	Toluol	45%	93%
7	(<i>S</i>)- 192	AIBN (0.25)	Ph_3SnH (2.0)	80	20 h	Toluol	61%	>99%
8	(<i>S</i>)- 193	BEt_3/O_2 (7.0)	Bu_3SnH (1.2)	–50→r.t.	20 h	Benzol	—	—
9	(<i>S</i>)- 193	BEt_3/O_2 (7.0)	Bu_3SnH (1.2)	–50→r.t.	20 h	Toluol	—	—
10	(<i>S</i>)- 193	SmI_2 (2.5)	—	r.t.	—	THF	—	—
11	(<i>S</i>)- 193	AIBN (0.20)	Bu_3SnH (2.0)	80	25 h	Benzol	—	—



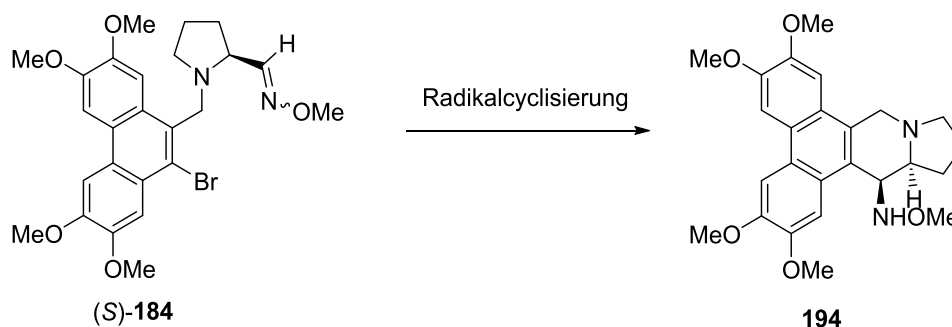
Schema 2.41. Reaktionsmechanismus der Bildung von (S)-65 aus (S)-192.

Weiterhin interessant ist die Beobachtung, dass bei zu niedriger Temperatur die Fragmentierung des Aziridins [(S)-192b] vermutlich nicht stattfindet (Schema 2.41), während bei zu hoher Temperatur (100–110 °C) partielle Racemisierung zu beobachten ist.

Das Diphenyliminoaziridinderivat **193** sollte analog zu dem gezeigten Phenyliminoaziridin **192**, anstelle von Styrol und Stickstoff, Stilben und Stickstoff abspalten. Unter den gewählten Bedingungen führt die Umsetzung von **193** nicht zur Bildung von Tylophorin (Tabelle 2.3, Einträge 8–11).

2.4.1.6.4 Cyclisierung des Oximethers

Zur Synthese des 14-Methoxyaminotylophorins hat sich überraschenderweise das System mit Triethylboran/O₂ in Kombination mit TTMSS als Überlegen herausgestellt. Besonders vorteilhaft ist hier, dass auf den Einsatz von Zinnorganylen verzichtet werden kann.



Schema 2.42. Synthese von (13a*S*,14*S*)-14-Methoxyaminotylophorin (**194**).

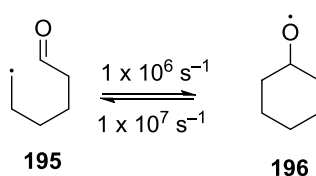
Tabelle 2.4. Versuche zur Radikalcyclisierung des Oximethers [(*S*)-**184**].

#	Initiator (Äquiv.)	Hydriddonor (Äquiv.)	<i>T</i> / °C	<i>t</i> _{Zugabe} / h	Lsgsm.	Ausb.	<i>dr</i>
1	AIBN (0.20)	Bu ₃ SnH (1.2)	80	10	Benzol	47%	1 Diast.
2	BEt₃/O₂ (4.0)	(Me₃Si)₃SiH (2.0)	25	4	Benzol	64%	1 Diast.
3	BEt ₃ /O ₂ (4.0–7.0)	Bu ₃ SnH (2.0)	25	4–7	Toluol	—	—
4	BEt ₃ /O ₂ (4.0–7.0)	Ph ₃ SnH (2.0)	25	4–7	Toluol	—	—

Das neue Derivat **194** entsteht hierbei hochstereoselektiv als einzelnes Diastereomer und zeichnet sich, im Vergleich mit Tylophorin, durch eine erheblich höhere Lichtstabilität aus. Die Stereochemie von **194** ergibt sich aus ¹H-NMR Messungen, die eine Kopplungskonstante von *J* = 2 Hz für die Protonen 13a-*H* und 14-*H* aufweisen.

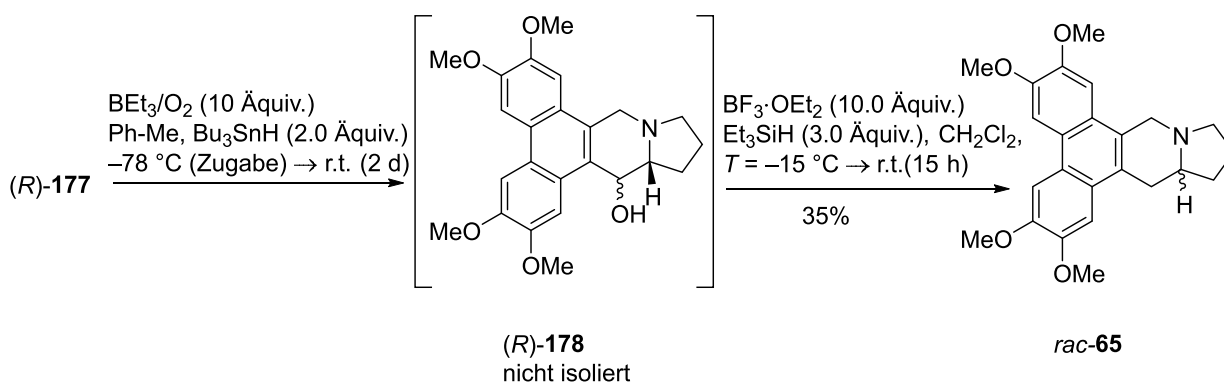
2.4.1.6.5 Cyclisierung des Aminoaldehyds

Obwohl das Reaktionsgleichgewicht der 6-*exo-trig*-Cyclisierung von Alkylradikalen an Aldehyde auf der Seite der offenen Verbindung **195** liegt, können diese in Gegenwart von Stannanen erfolgreich durchgeführt werden. Der Grund dafür ist die einhundertmal schnellere H-Abstraktion ($R_3Sn-H \rightarrow R_3Sn\cdot$) durch Alkoxyradikale (cyclisiert, **196**) im Vergleich zu Alkylradikalen (offenkettige Verbindung, **195**, Schema 2.43).¹³²



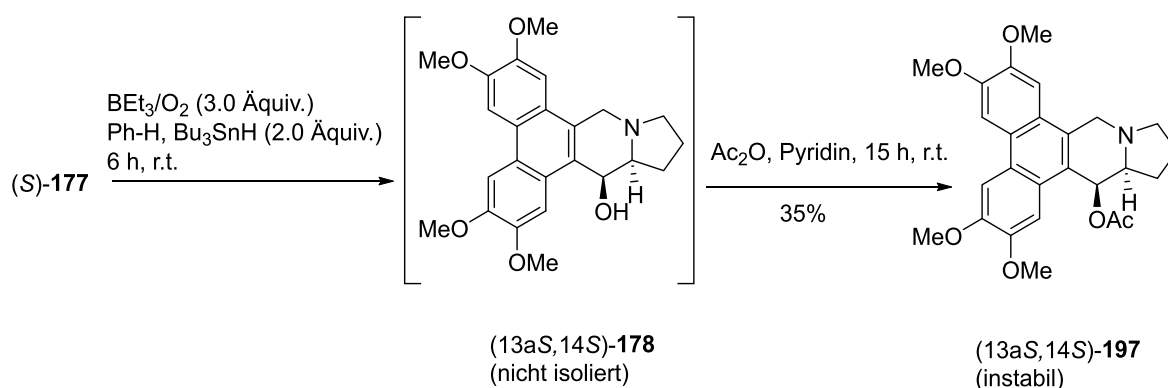
Schema 2.43. Kinetik der 6-*exo-trig*-Cyclisierung von Alkylradikalen an Aldehyde.

Der Aminoaldehyd (*R*)-**177** kann dementsprechend in Gegenwart von BEt_3/O_2 und Trialkylzinnhydriden zu **197** cyclisiert werden, das ohne Isolierung sofort weiter zu *rac*-Tylophorin (*rac*-**65**) umgesetzt werden kann (Schema 2.44). Hierbei wird jedoch vollständige Racemisierung beobachtet.



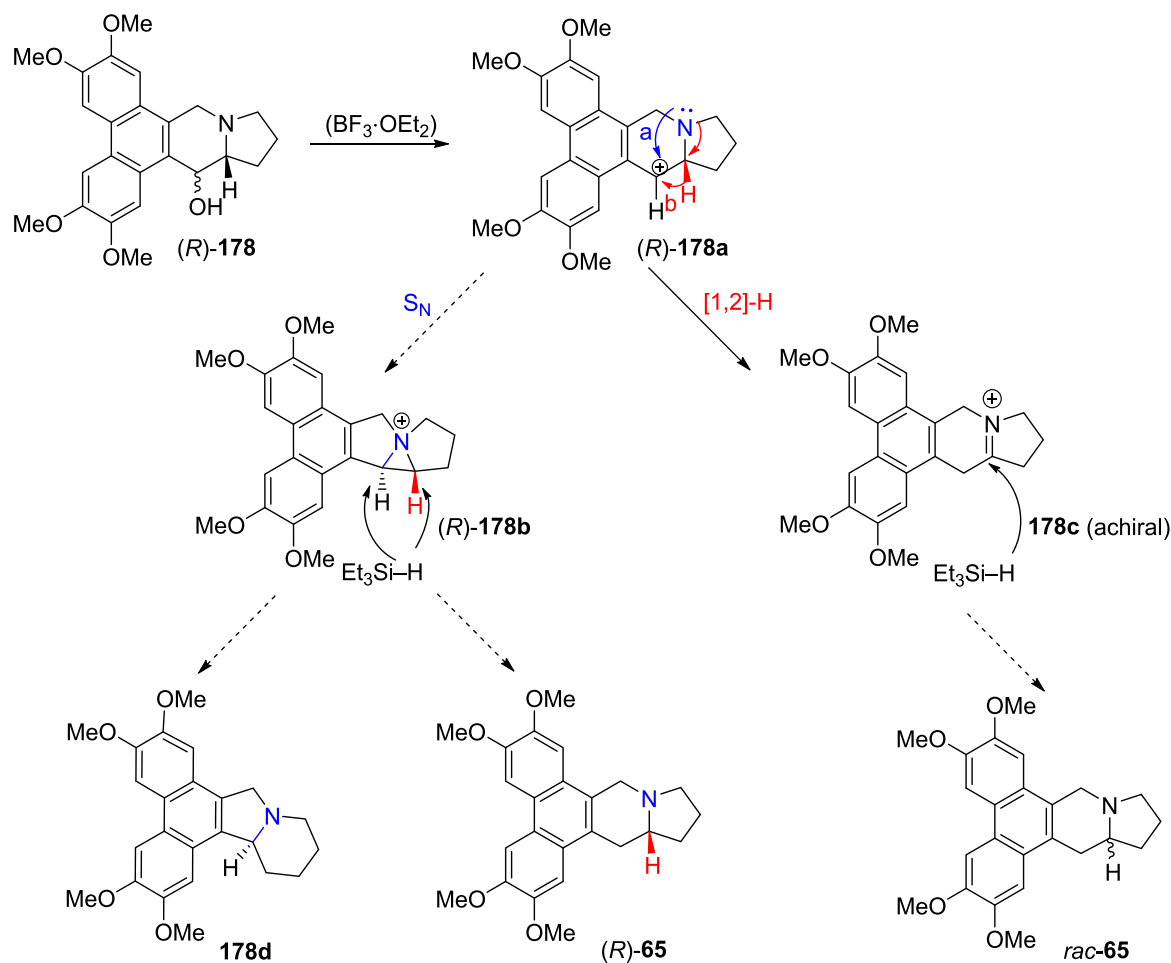
Schema 2.44. Die Cyclisierung des Aldehyds (*R*)-**177** mit anschließender Reduktion des gebildeten Aminoalkohols [(*R*)-**178**] durch $BF_3 \cdot OEt_2/Et_3SiH$ ¹³³ führt zur Isolierung von *rac*-**65**.

Die Umsetzung des Aminoaldehyds (*S*)-**177** mit Triethylboran (3.0 Äquiv.) bei Raumtemperatur mit anschließender Acetylierung liefert hingegen extrem instabiles, aber nicht racemisiertes (13a*S*,14*S*)-(+)-14-Acetoxytylophorin (**197**) als einzelnes Diastereomer. Die Stereochemie von **197** ergibt sich aus ¹H-NMR Messungen, die eine Kopplungskonstante von $J = 2$ Hz für die Protonen 13a-*H* und 14-*H* ausweisen. Die exakte Bestimmung des positiven Drehwertes war wegen der extremen Instabilität der Verbindung nicht möglich, da der Wert während der Messung kontinuierlich sank. Damit einher ging eine tief gelbe Färbung der Messlösung.



Schema 2.45. Die Bildung von 14-Acetoxytylophorin (**197**).

Abschließend bleibt allerdings ungeklärt ob die bei der Reaktion zu Tylophorin eingetretene Racemisierung (Schema 2.44) bereits auf der Stufe des Aminoaldehyd, möglicherweise durch das Wirken von Triethylboran (10 Äquiv.) als LEWIS-Säure, oder während der Reduktion nach einem in Schema 2.46 dargestellten Mechanismus, eingetreten ist.



Schema 2.46. Möglicher Reaktionsweg für die beobachtete Racemisierung während der Reduktion mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ /Triethylsilan. (a) = nucleophile Substitution (nicht beobachtet), (b) = [1,2]-H-Verschiebung.

Durch das Einwirken von Bortrifluorid-Diethyletherat kommt es zur Ausbildung des Kations (R) -**178a**, das sich durch intramolekularen Angriff des Stickstoffatoms zu (R) -**178b** oder durch [1,2]-H-Verschiebung zu **178c** stabilisieren könnte (*siehe* auch Kap. 2.1.8, Schema 2.3).^{kk}Von **178c** kann eine Reduktion mit Triethylsilan nur zur Bildung von racemischem Tylophorin führen (**Weg b**). Von (R) -**178b** dagegen, würde eine Hydridaddition **178d**, aber auch (R) -**65**, ergeben (**Weg a**). Da das isolierte Produkt keinen Überschuss an einem Enantiomer aufweist (Polarimetrie, Chirale HPLC), sollte (**Weg a**) ausgeschlossen werden können. Das Eintreten der in Schema 2.46 dargestellten

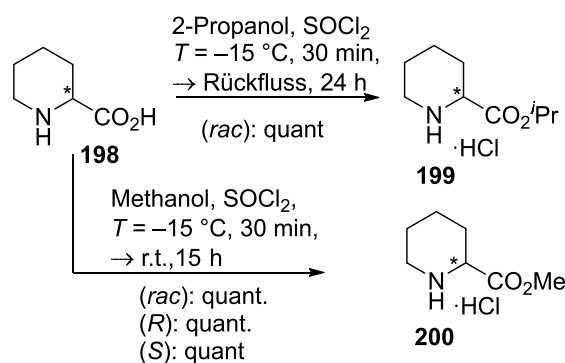
^{kk} Die Bildung des entsprechenden Enamins (*siehe* auch Kap. 2.1.8, Schema 2.2 bis Schema 2.4, vgl. **61b**), ist theoretisch auch möglich. Auf die graphische Darstellung wurde verzichtet, da das Eintreten einer Reduktion von Enaminen durch Triethylsilan (Hydriddonor) als wenig wahrscheinlich erscheint.

Reaktion (**Weg b**) hat eine ausreichend lange „Lebenszeit“ des Kations (*R*)-**178a** in Gegenwart von Et₃SiH als Vorbedingung.

2.4.2 7-Methoxycryptoleurin

2.4.2.1 Aminosäuresynthesen

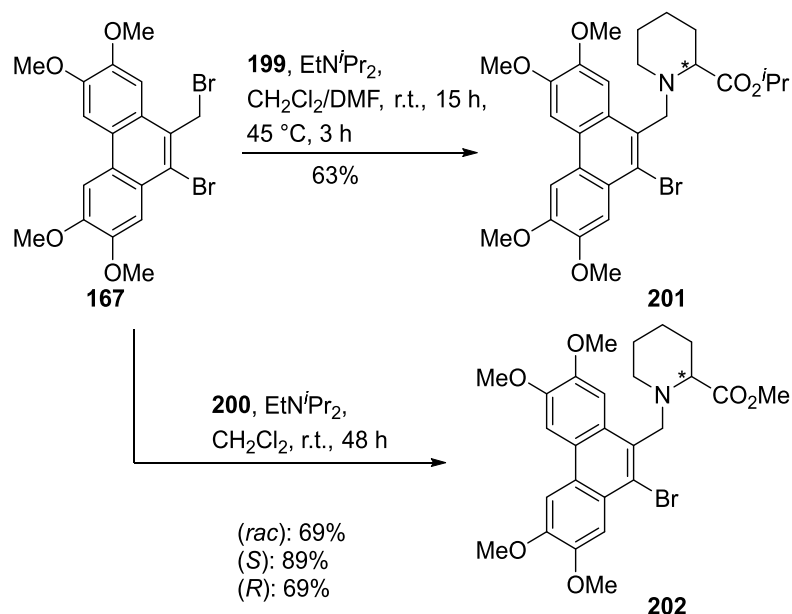
Zur Synthese von 7-Methoxycryptoleurin (**143**) werden zunächst die entsprechenden Aminosäuresterhydrochloride der Pipecolinsäure (**198**) synthetisiert.¹¹⁶ Diese können in quantitativer Ausbeute erhalten werden (Schema 2.47).



Schema 2.47. Synthese der Pipecolinsäureester **199** und **200**.

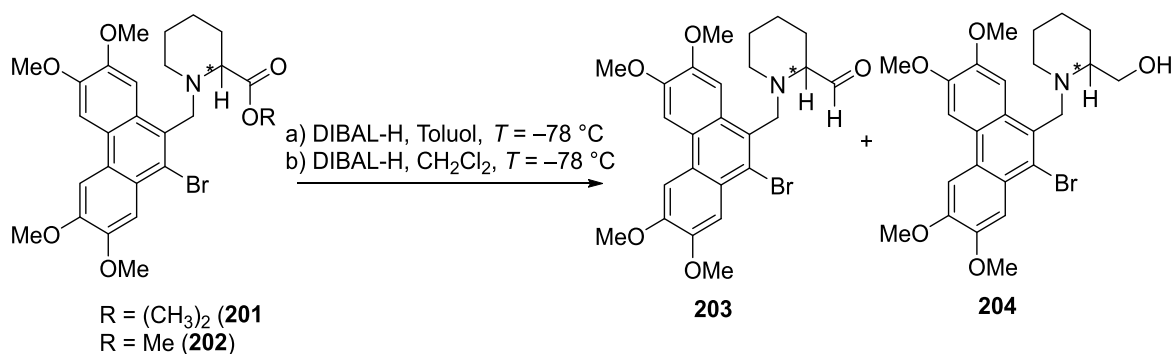
2.4.2.2 Verknüpfung der Fragmente und Reduktion der Esterfunktion

Die Verknüpfung der Fragmente **167** und **199** zu **201** gelingt in einer Mischung aus CH₂Cl₂, DMF und Diisopropylethylamin unter leichtem Erwärmen in 63%-iger Ausbeute, während die Methylester (*rac*)-, (*R*)-, und (*S*)-**202** in 69–89%-iger Ausbeute in CH₂Cl₂ unter Zugabe von Diisopropylethylamin erhalten werden (Schema 2.48).

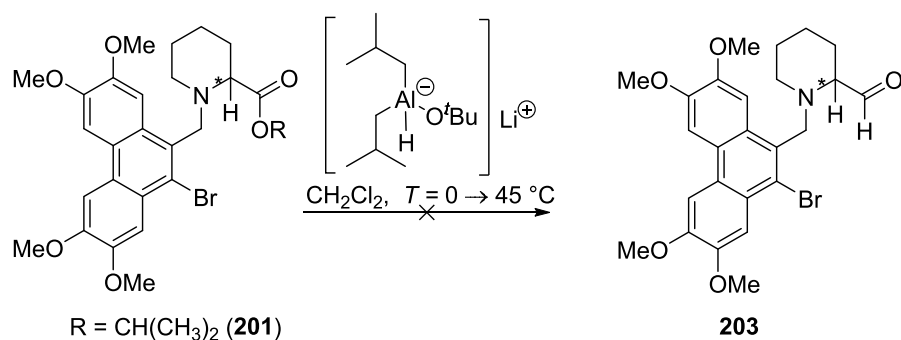


Schema 2.48. Verknüpfung der Fragmente durch *N*-Alkylierung.

Die nachfolgend durchgeführten Reduktionen mit Diisobutylaluminiumhydrid gelingen sowohl im Fall des Methylesters **202**, als auch des Isopropylesters **201** nur unselektiv. Bei der Reaktion entsteht nicht wie gewünscht selektiv der Aminoaldehyd **203**, sondern bevorzugt der Alkohol **204** neben geringen Mengen an **203**. Wird die Reaktion durch Methanolzugabe vor dem kompletten Verbrauch des Esters beendet, wird ein Gemisch aus Ester, Aldehyd und Alkohol erhalten, während bei verlängerter Reaktionszeit (bis zum Verschwinden des Esters) nur der Alkohol **204** isoliert werden kann.



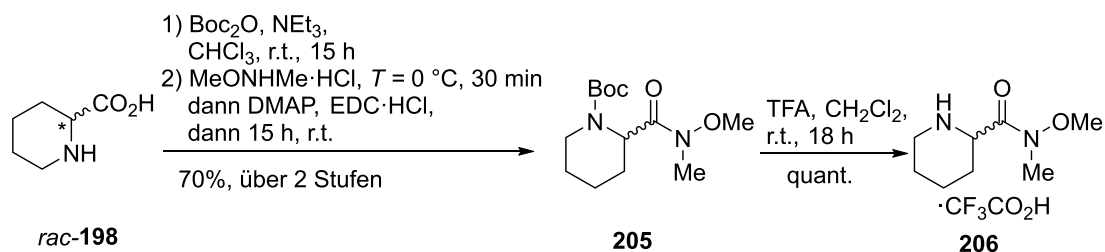
Schema 2.49. Reduktion der Ester **201** und **202** mit DIBAL-H.



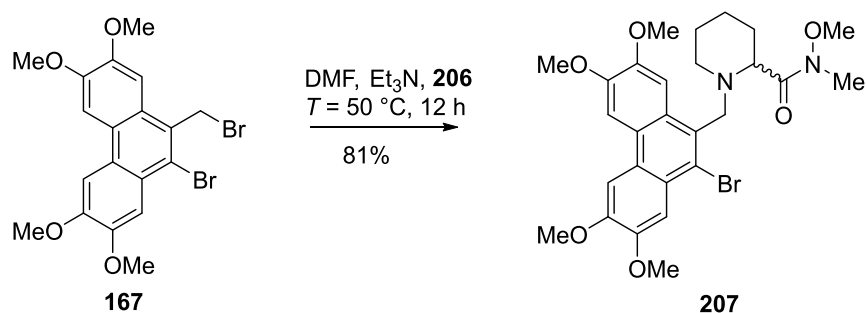
Schema 2.50. Versuchte Reduktion des Isopropylesters **201** mit Lithiumdiisobutyl-*tert*-butoxyaluminiumhydrid (LDBBA).

Die Umsetzung des Isopropylesters **201** mit LDBBA in Dichlormethan führt selbst bei einer Temperatur von 45 °C nicht zur Bildung eines Reduktionsproduktes.¹³⁴

Da alle Versuche, den gewünschten Aminoaldehyd **203** selektiv und reproduzierbar zu erhalten, erfolglos waren, wird zunächst ausgehend von Pipecolinsäure in drei Stufen (70%) das entsprechende *N*-Methyl-*N*-methoxy-Derivat (WEINREB-Amid) synthetisiert (Schema 2.51). Hierbei wird zunächst *rac*-**198** durch Umsetzung mit Boc₂O am Stickstoffatom geschützt, dann die freie Säuregruppe in Gegenwart von EDC·HCl und kat. Mengen an DMAP in das entsprechende geschützte Amid **205** überführt (70%). Das Entfernen der Schutzgruppe gelingt schließlich in quantitativer Aubeute durch die Umsetzung mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan und liefert das Trifluoressigsäuresalz des ungeschützten Amids **206**.

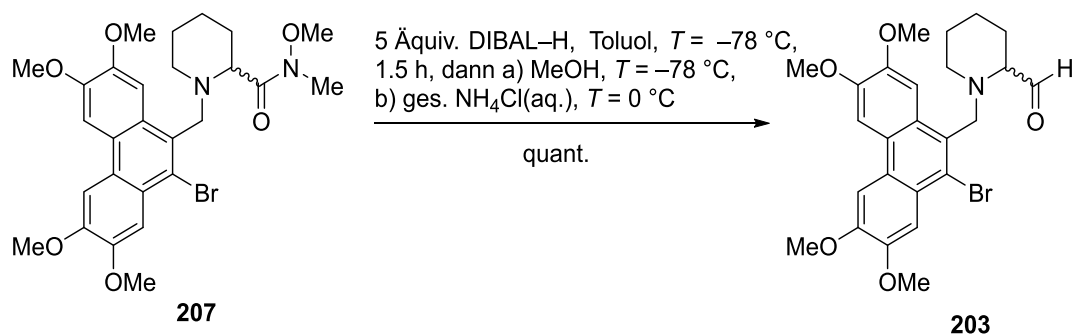


Schema 2.51. Synthese des Amids **206** als TFA-Salz.



Schema 2.52. Synthese des WEINREB-Amids **207**.

Ausgehend von **167** und **206** lässt sich durch Reaktion in DMF unter Triethylaminzugabe bei leicht erhöhter Temperatur in 81%-iger Ausbeute Amid **207** gewinnen (Schema 2.52), das schließlich mit DIBAL-H (5.0 Äquiv.) glatt zu dem gewünschten Aminoaldehyd **203** reduziert werden kann (Schema 2.53).

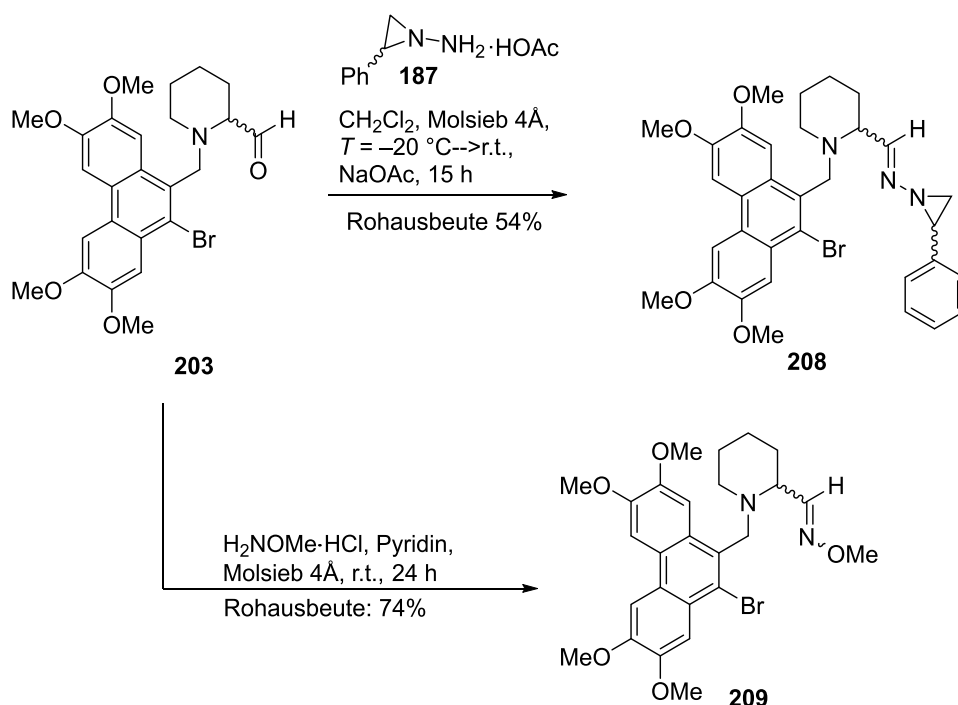


Schema 2.53. Erfolgreiche Reduktion des Amids **207** zum Aminoaldehyd **203**.

2.4.2.3 Cyclisierungen über freie Radikalkettenreaktionen

2.4.2.3.1 Derivatisierungen

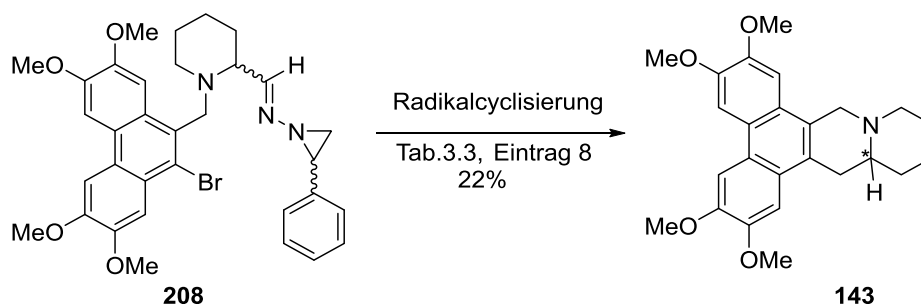
Der Aldehyd **203** kann durch Reaktion mit *N*-Amino-2-phenylaziridin (**187**) in das Hydrazon **208** (54%, isoliert als nicht weiter charakterisiertes Stereoisomerengemisch) und durch Umsetzung mit Methoxylamin·HCl in den Oximether **209** (74%, ebenfalls isoliert als nicht weiter charakterisiertes Isomerengemisch) überführt werden (Schema 2.54).



Schema 2.54. Hydrazon (**208**)- und Oximetherbildung (**209**) ausgehend von Aminoaldehyd **203**.

2.4.2.3.2 Cyclisierung des *N*-Aziridinylimins

Die Cyclisierung von **208** zu 7-Methoxycryptoleurin unter den bei der Synthese von (*S*)-Tylophorin optimierten Bedingungen (Tabelle 2.5, Eintrag 1) führt hier hauptsächlich zur Bildung von Reduktionsprodukten in einem komplexen Produktgemisch, aus dem sich 7-Methoxycryptoleurin nicht gewinnen lässt. Das beste Ergebnis wird durch eine Kombination aus AIBN (0.20 Äquiv., über $t = 20$ h zugetropft) und Tributylzinnhydrid (1.20 Äquiv.) in Toluol erzielt. Hierbei kann das Produkt in 22%-iger Ausbeute isoliert werden.



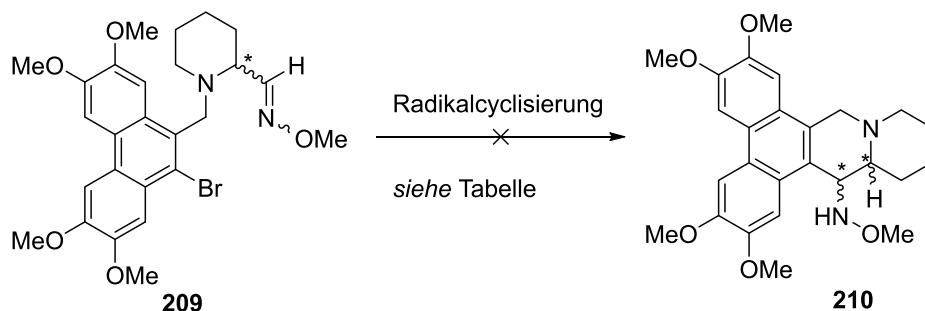
Schema 2.55. Synthese von 7-Methoxycryptoleurin.

Tabelle 2.5. Übersicht: Versuche zur Radikalcyclisierung des Hydrazons **208**. Die Zugabe des Radikalstarters erfolgte bei #1–3 und #6–9 über einen Zeitraum von $t = 20$ h, bei #4 und #5 wurde der Initiator in einer Portion zu Beginn zugegeben. * Bestimmt durch LC/MS, ** komplexes Produktgemisch.

#	Initiator (Äquiv.)	Hydridonor (Äquiv.)	$T / ^\circ\text{C}$	t / h	Lösungsm.	Umsatz*	Cyc:Red*
1	AIBN (0.25)	Ph_3SnH (2.0)	80	24	Toluol	75%	$\approx 2:3^{**}$
2	AIBN (0.25)	Bu_3SnH (2.0)	80–90	24	Toluol	<10%	—
3	ABCN (0.25)	Ph_3SnH (2.0)	80–110	72	Toluol	<5 %	—
4	ABCN (1.0)	Ph_3SnH (2.0)	135	72	Xylol	50%	$\approx 1:2^{**}$
5	ABCN (1.0)	Bu_3SnH (2.0)	135	72	Xylol	50%	$\approx 1:2^{**}$
6	BEt_3/O_2 (10)	Ph_3GeH (2.0)	25–110	72	Toluol	<50%	$\approx 2:3^{**}$
7	BEt_3/O_2 (10)	$(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ (2.0)	25–110	72	Toluol	<50%	$\approx 1:1^{**}$
8	AIBN (0.20)	Bu_3SnH (1.2)	80–85	24	Toluol	$\approx 55\%$	$\approx 1:1.3$
9	AIBN (0.20)	$\text{C}_{18}\text{F}_{27}\text{H}_{12}\text{SnH}$	80	24	Ph-CF_3	—	—

2.4.2.3.3 Cyclisierung des Oximethers

Die Umsetzung von Oximether **209** unter den in Tabelle 2.6 aufgeführten Reaktionsbedingungen führt in allen Fällen zu unvollständigen Umsätzen und zu komplexen Produktgemischen, in denen **210** zwar massenspektrometrisch nachweisbar ist, allerdings nicht in Substanz isoliert werden kann.



Schema 2.56. Versuchte Synthese von 15-Methoxyamino-7-methoxycryptopleurin (**210**).

Tabelle 2.6. Übersicht: Versuche zur Radikalcyclisierung des Oximethers **209**. Die Zugabe des Radikalstarters erfolgte bei #1–3 und #6–7 über einen Zeitraum von $t = 20$ h, bei #4 wurde der Starter in einer Portion zu Beginn zugegeben und bei #5 über einen Zeitraum von 4 h. *Bestimmt durch LC/MS, **komplexes Produktgemisch.

#	Initiator (Äquiv.)	Hydriddonor (Äquiv.)	$T / ^\circ\text{C}$	t / h	Lsgsm.	Umsatz*	Cyc:Red*
1	AIBN (0.25)	Ph_3SnH (2.0)	80	24	Toluol	75%	$\approx 2:3^{**}$
2	AIBN (0.25)	Bu_3SnH (2.0)	80-90	24	Toluol	<10%	—
3	ABCN (0.25)	Ph_3SnH (2.0)	80-110	72	Toluol	<5 %	—
4	ABCN (1.0)	Ph_3SnH (2.0)	135	72	Xylol	50%	$\approx 1:2^{**}$
5	BEt_3/O_2 (4.0)	$\text{Me}_3\text{Si}_3\text{SiH}$ (2.0)	25	24	Benzol	<20%	—
6	BEt_3/O_2 (10)	Ph_3GeH (2.0)	25-110	72	Toluol	<30%	$\approx 1:1^{**}$
7	BEt_3/O_2 (10)	$(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ (2.0)	25-110	72	Toluol	<40%	$\approx 1:1^{**}$

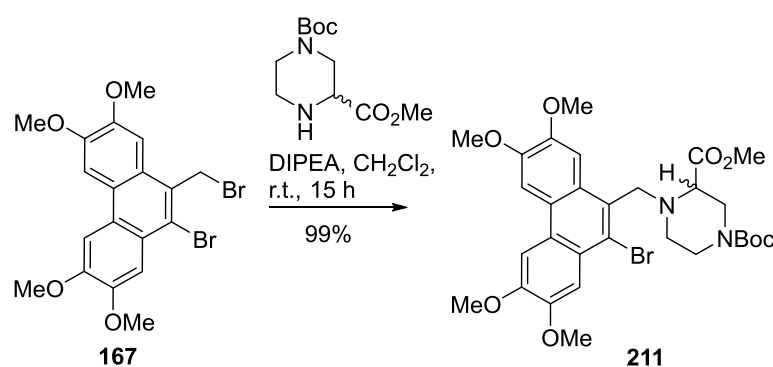
2.4.2.3.4 Cyclisierung des Aminoldehyds

Die direkte Cyclisierung von **203** unter Anwendung der in Schema 2.44 aufgeführten Reaktionsbedingungen, die erfolgreich zu Tylophorin geführt hatten, ergibt hier keine nachweisbare Bildung von 7-Methoxycryptopleurin (nicht gezeigt).

2.4.3 13-*aza*-7-Methoxycryptoleurin

2.4.3.1 Verknüpfung der Fragmente

Zur geplanten Synthese von **213**, einem *aza*-Derivat des 7-Methoxycryptoleurins¹³⁵ mit möglicherweise interessanten biologischen Eigenschaften wird zunächst **167** mit 4-Boc-Piperazin-2-carbonsäuremethylester in nahezu quantitativer Ausbeute zu **211** umgesetzt.



Schema 2.57. Umsetzung von **167** mit *N*-Boc geschütztem Piperazin-2-carbonsäuremethylester.

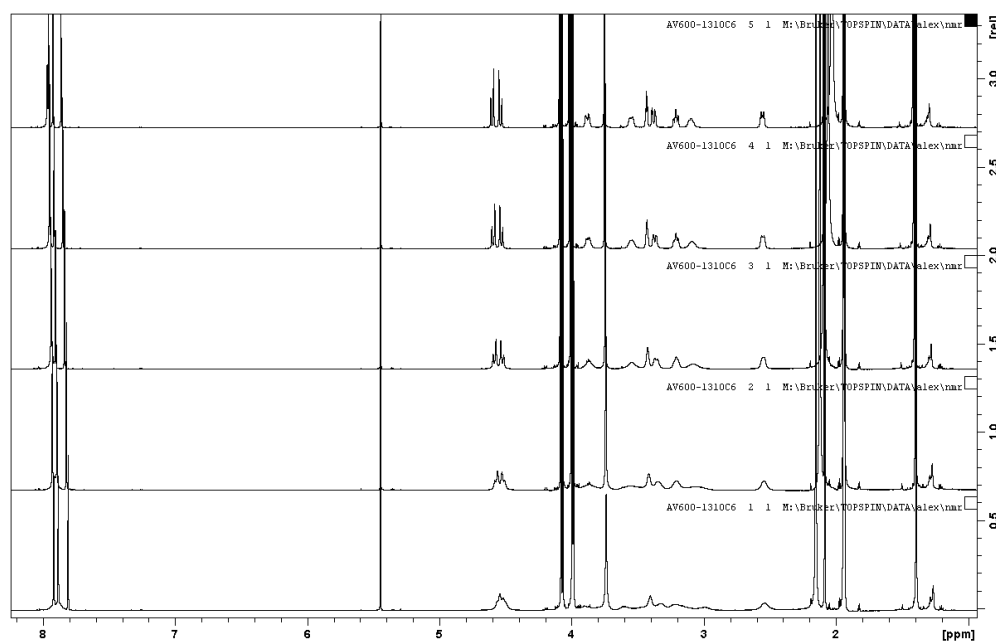
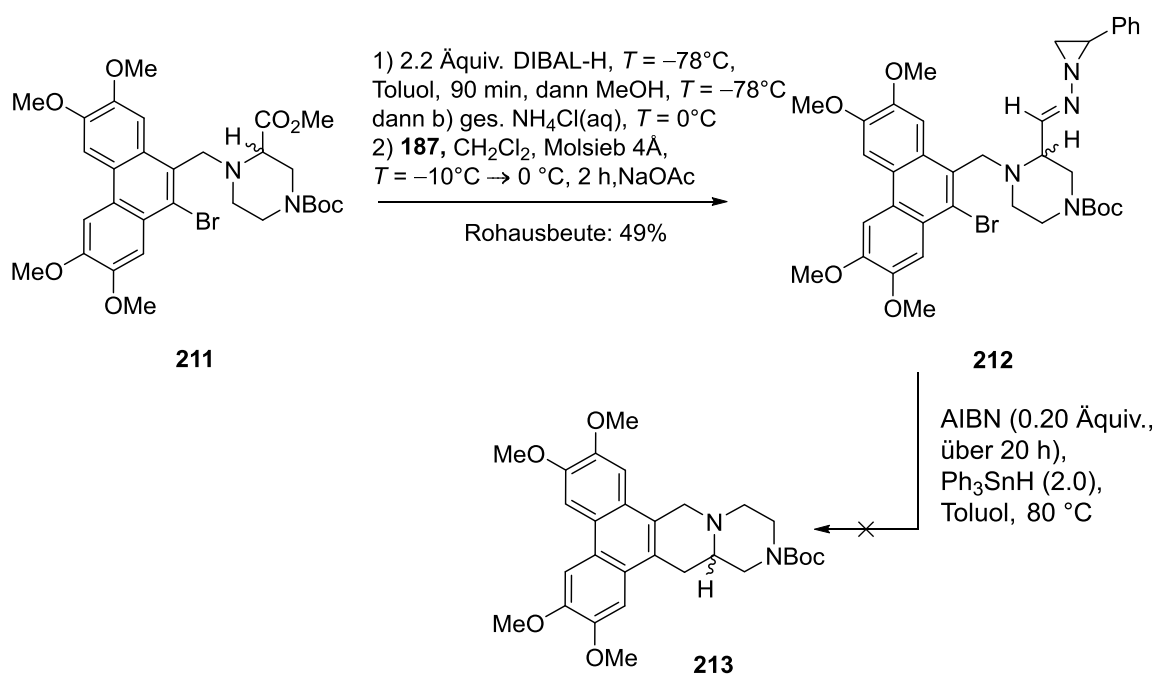


Abbildung 2.15. ¹H NMR (600 MHz, CD₃CN) von **211** bei $T = 20\text{ °C}$ (unten) $\rightarrow 60\text{ °C}$ (oben), $\Delta T = 10\text{ °C}$.

Auf Grund dynamischer Prozesse im Molekül (**211**) kommt es zu starker Signalverbreiterung im NMR, die bei einer Temperaturerhöhung auf $T = 60\text{ °C}$ nicht mehr beobachtet werden kann (Abbildung 2.15).

2.4.3.2 Esterreduktion und Cyclisierung

Anschließend wird **211** einer Reduktion mit DIBAL-H unterworfen und das Produkt ohne weitere Reinigung erst in das Hydrazon **212** überführt, das direkt einer Radikalcyclisierung unterworfen wird. In dem gebildeten, sehr komplexen Produktgemisch kann das gewünschte **213** selbst durch LC/MS-Experimente nicht nachgewiesen werden (Schema 2.58).

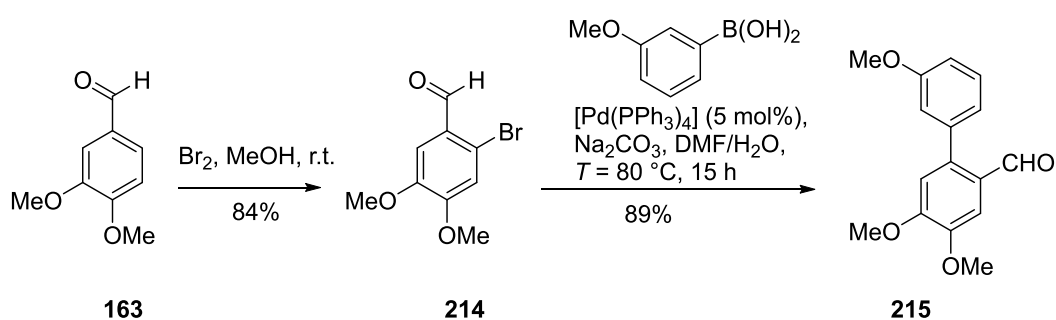


Schema 2.58. Versuche zur Synthese von 13-*aza*-7-Methoxycryptoleurin (**213**).

2.4.4 Cryptopleurin

2.4.4.1 Das Phenanthrengerüst

Ein neuer Ansatz zur Synthese von trimethoxysubstituierten Phenanthro-Alkaloiden startet bei Veratrumaldehyd (**163**), der erst zu **214** bromiert (84%), dann in einer SUZUKI-Reaktion mit 3-Methoxyphenylboronsäure in 89%-iger Ausbeute zu Biphenyl **215** umgesetzt wird (Schema 2.59).

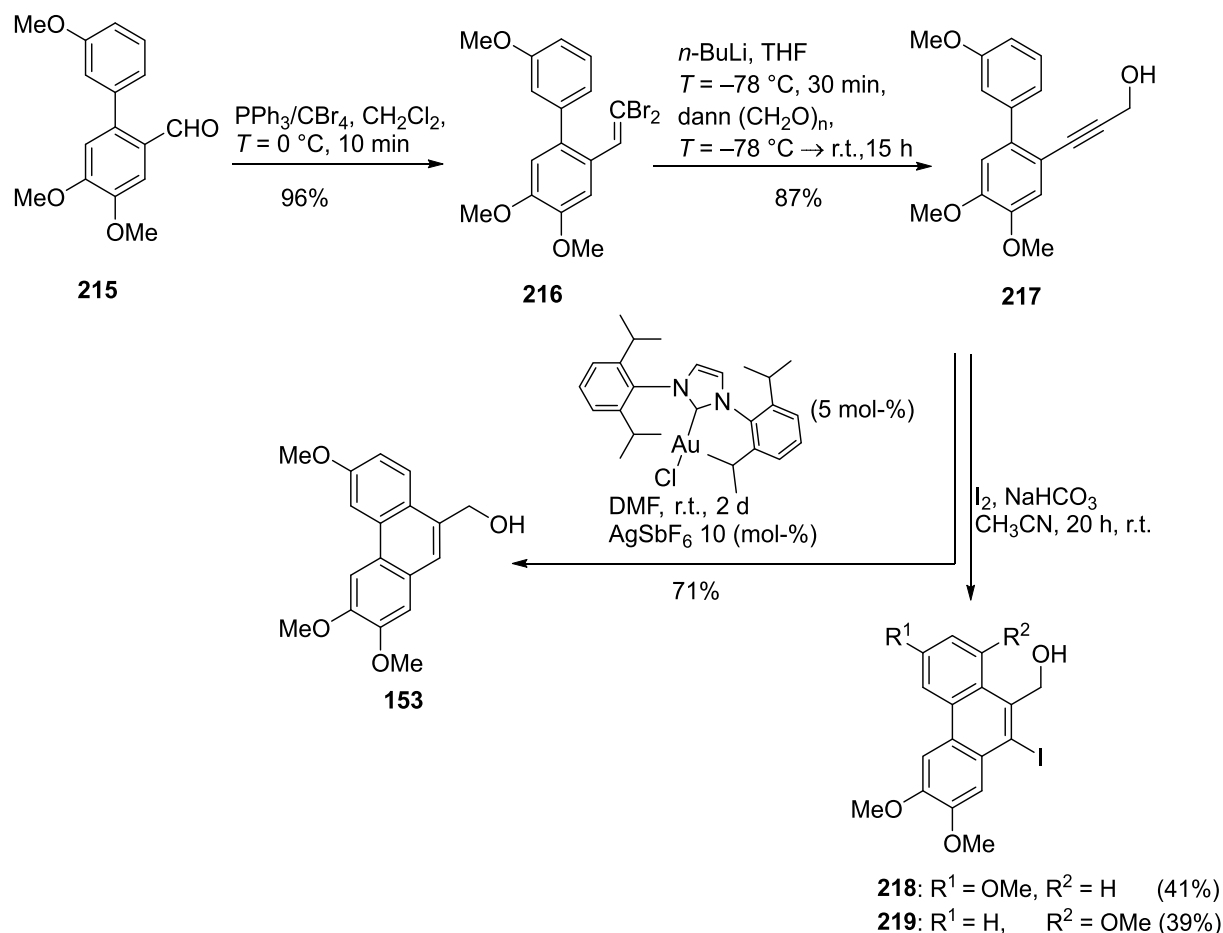


Schema 2.59. Synthese des Biphenyls **215** in zwei Stufen, ausgehend von Veratrumaldehyd (**163**).

Der Aldehyd **215** lässt sich durch die Umsetzung mit $\text{PPh}_3/\text{CBr}_4$ in das geminale Dibromid **216** (96%) überführen. Die Reaktion mit *n*-Butyllithium führt zunächst zu einem Halogen-Metall-Austausch und durch Umlagerung zur Bildung eines Lithiumacetylids, das durch Reaktion mit Paraformaldehyd zu Propargylalkohol **236** in 87%-iger Ausbeute abgefangen werden kann (Schema 2.60, Corey-Fuchs-Transformation).¹³⁶ Zu erwähnen ist noch, dass das Lithiumacetylid in gleicher Weise mit $\text{Me}_3\text{Si}-\text{Cl}$ abgefangen werden kann und so das entsprechende trimethylsilyl-substituierte Alkin ($\text{Ary}-\equiv-\text{SiMe}_3$) liefert (nicht abgebildet, siehe 5.2.6).

Zur Bildung von 9-Iodphenanthrenen erweist sich die Umsetzung des Propargylalkohols **217** mit Iod in CH_3CN unter Zugabe von Natriumhydrogencarbonat als Methode der Wahl. Allerdings erfolgt die Bildung nicht regioselektiv und es werden **218** und **219** zu fast gleichen Anteilen gebildet. Da die beiden 9-Iodphenanthrene (**218** und **219**) selbst durch präparative HPLC mit geringer Beladung der Säule nur schwer

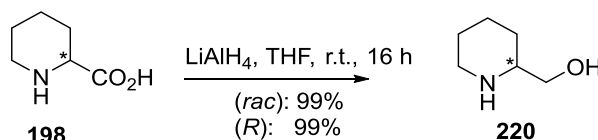
voneinander getrennt werden können, hat sich dieser Syntheseweg als nicht praktikabel erwiesen (Schema 2.60). Regioselektiv und in 71%-iger Ausbeute gelingt die gewünschte 6-*endo-dig*-Cyclisierung schließlich mittels eines Gold-NHC-Komplex-Katalysators (5 mol-%).¹³⁷



Schema 2.60. Synthese von 9-Hydroxymethyl-2,3,6-trimethoxyphenanthren (**153**) durch COREY-FUCHS-Reaktion und durch eine regioselektive Gold-NHC-Komplex-vermittelte 6-*endo-dig*-Cyclisierung. Die iodinduzierte LAROCK-Cyclisierung führt hingegen zur Bildung einer nahezu 1:1 Mischung der Regioisomere **218** und **219**.

2.4.4.2 Synthese der Aminosäurederivate

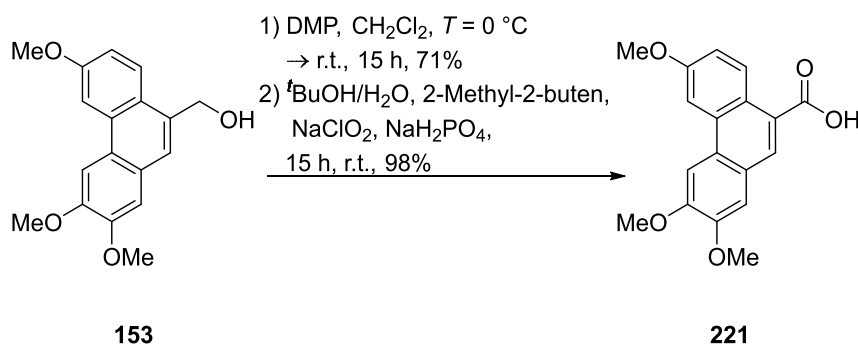
Aus Pipecolinsäure **198** lässt sich das zur Synthese von Cryptopleurin (**87**) benötigte Pipecolinol (**220**) durch LiAlH₄-Reduktion in Tetrahydrofuran in nahezu quantitativer Ausbeute herstellen.



Schema 2.61. Reduktion von Pipecolinsäure (**198**) zu Pipecolinol (**220**).

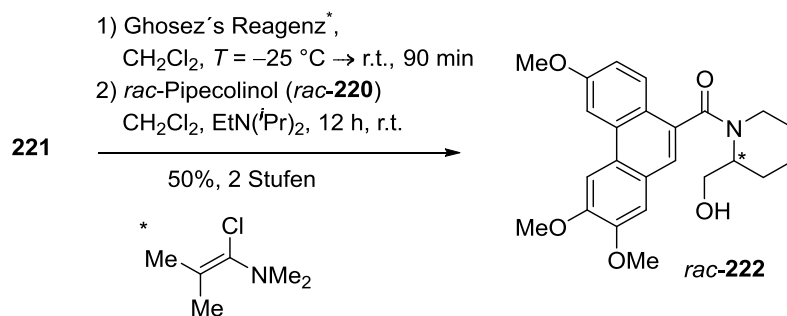
2.4.4.3 Verknüpfung der Fragmente

Bevor eine Anbindung des Phenantrens an den Aminoalkohol erfolgen kann, ist die Oxidation des Alkohols **153** zur Carbonsäure erforderlich. Nachdem einstufige Varianten, wie die Umsetzung mit PhI(OAc)₂ und TEMPO in einer Mischung aus Acetonitril/Wasser¹³⁸ und die Oxidation mit MnO₂/NaCN (COREY-GILMAN-GANEM)¹³⁹ erfolglos waren, gelingt schließlich eine zweistufige Prozedur. Hierbei wird **153** erst mit DESS-MARTIN-Periodinan¹²⁰ umgesetzt (71%) und der erhaltene Aldehyd anschließend in einer PINNICK-Oxidation¹⁴⁰ nahezu quantitativ zur Säure **240** transformiert.



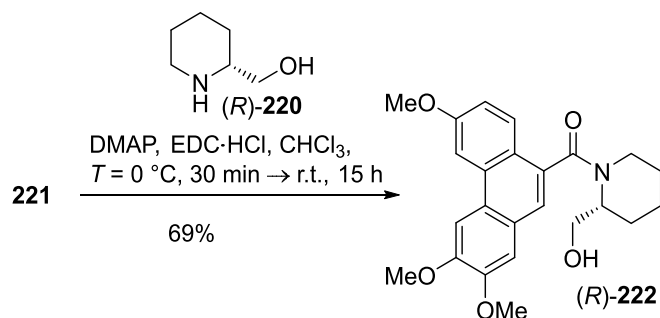
Schema 2.62. Zweistufige Oxidation des Alkohols **153** zur Säure **221**.

Die Säure **221** kann durch Behandlung mit GHOSEZ'S Reagenz¹⁴¹ und anschließender Umsetzung des gebildeten Säurechlorids mit *rac*-**220** in 50%-iger Ausbeute über zwei Stufen zum Alkohol *rac*-**222** umgesetzt werden (Schema 2.63).



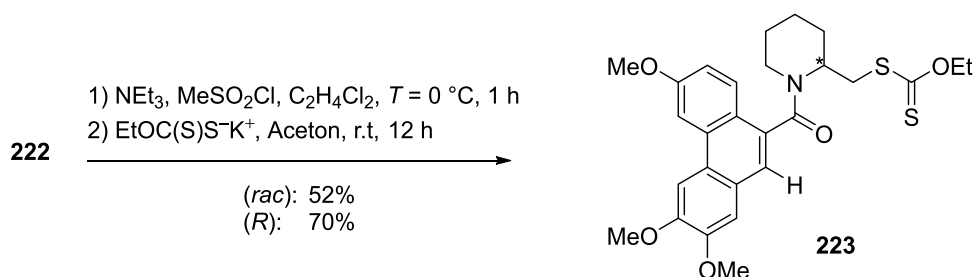
Schema 2.63. Synthese des Alkohols (*rac*)-**222** via Säurechlorid.

Zur Synthese von (*R*)-**222** (69%) wird hingegen die freie Carbonsäure **221** mit (*R*)-Pipicolinol [(*R*)-**220**] und EDC·HCl in Gegenwart katalytischer Mengen an 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) in Chloroform umgesetzt (Schema 2.64).



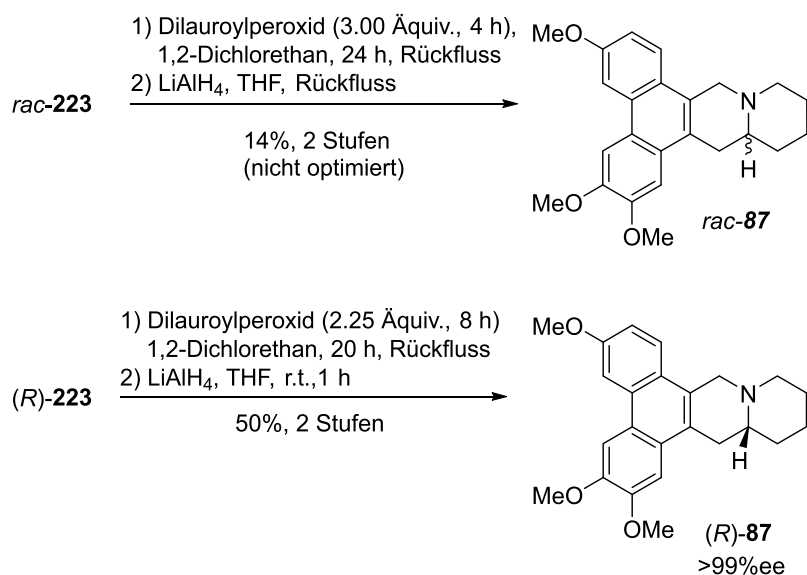
Schema 2.64. Synthese von (*R*)-**222** durch die Umsetzung von **221** mit (*R*)-Pipicolinol [(*R*)-**220**] in Gegenwart von EDC·HCl und DMAP.

Nach der Überführung von **222** in das entsprechende *O*-Methansulfonat, folgt die direkte Umsetzung mit EtO(S)CS⁻K⁺ (Aceton) wobei das gewünschte Xanthogenat (**223**) in 52–70%-iger Ausbeute erhalten werden kann (Schema 2.65).

Schema 2.65. Synthese des Xanthogenats **223**.

2.4.4.4 Radikalcyclisierung der Xanthogenate

Die Cyclisierung der Xanthogenate *rac*-**223** und (*R*)-**223** erfolgt nach einer Methode von S. Z. ZARD in siedendem Dichlorethan.¹¹³ Hierbei wird Dilauroylperoxid im Überschuss eingesetzt, was zunächst zur Addition des gebildeten Radikals an den aromatischen Ring führt, der dann durch das Wirken von Dilauroylperoxid als Oxidationsmittel reoxidiert) wird. Das gebildete Amid wird im Anschluß daran, ohne weitere Reinigung und Charakterisierung, mit LiAlH₄ in THF reduziert.

Schema 2.66. Synthese von (*rac*)- und (*R*)-Cryptopleurin [*rac*- und (*R*)-**87**].

In ersten Versuchen, in denen (*rac*)-**223** mit 3 Äquiv. Dilaurylperoxid (Zugabe über 4 h) umgesetzt wurde, konnte *rac*-Cryptopleurin [(*rac*)-**87**] in nur 14%-iger Ausbeute nach Reduktion erhalten werden. Unter optimierten Bedingungen (2.25 Äquiv. Dilaurylperoxid, über 8 h zugegeben) gelingt schließlich die Synthese von (*R*)-Cryptopleurin [(*R*)-**87**] in einer Ausbeute von 50% (>99%ee) über zwei Stufen nach LiAlH₄-Reduktion. Zuerst wurde versucht, **87** mittels präparativer RP-HPLC (ACE5-C₁₈PFP) zu reinigen. Obwohl in analytischem Maßstab sehr gute Trennungen gelingen, erwies sich diese Methode für den präparativen Maßstab als ungeeignet (vermutlich auf Grund der schlechten Löslichkeit der Zielverbindung **87** in MeCN/H₂O und MeOH/H₂O). Auffallend war vor allem, das es nicht gelang, eine (optimierte) Methode vom analytischen (ACE3-C₁₈PFP, 4.6 mm) auf den präparativen Maßstab (ACE5-C₁₈PFP, 30.0 mm) zu transferieren.

Schlußendlich erfolgt die Reinigung mittels präparativer HPLC (Macherey-Nagel NUCLEODUR[®]), wobei als Laufmittel Chloroform (1% EtOH) verwendet wird. Es sei darauf hingewiesen dass die Reinheit der Substanz durch LC/MS-Messungen belegt werden kann, allerdings auf Grund der enormen Lichtempfindlichkeit, v.a. in chloroformhaltiger Lösung, im NMR-Spektrum bereits Zersetzungsprodukte (<10%) zu erkennen sind [NMR-Spektren von (**87**) siehe Abb. A.1.66 bis Abb. A.1.71].

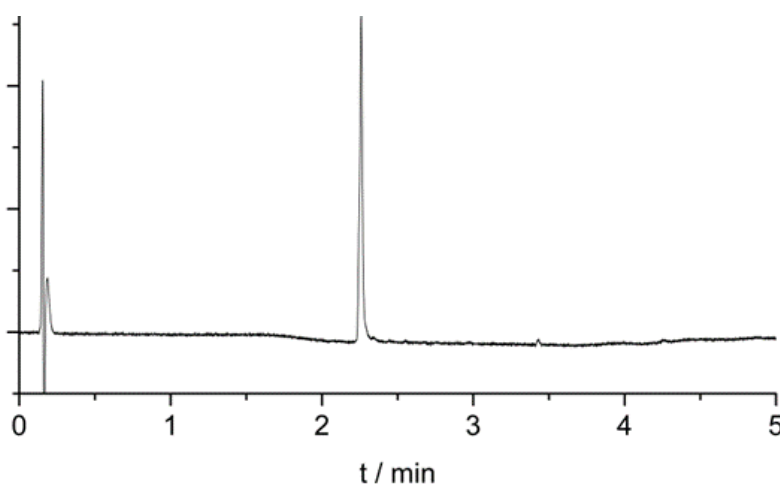
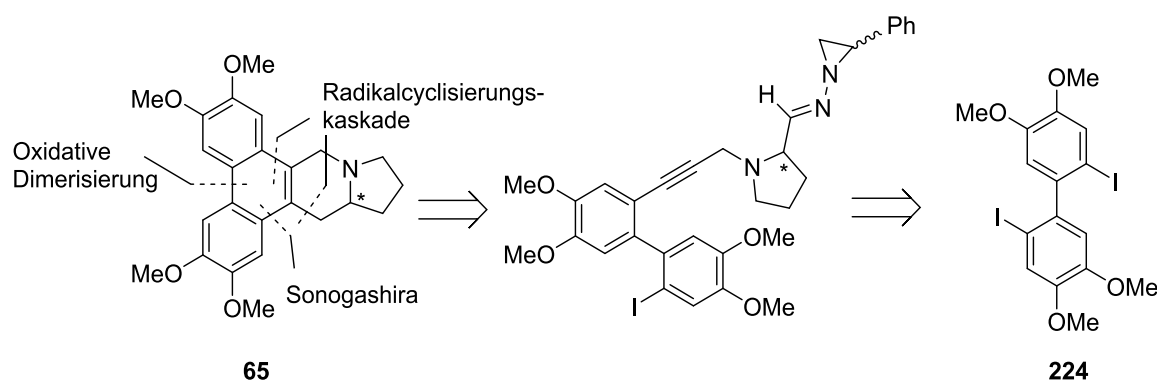


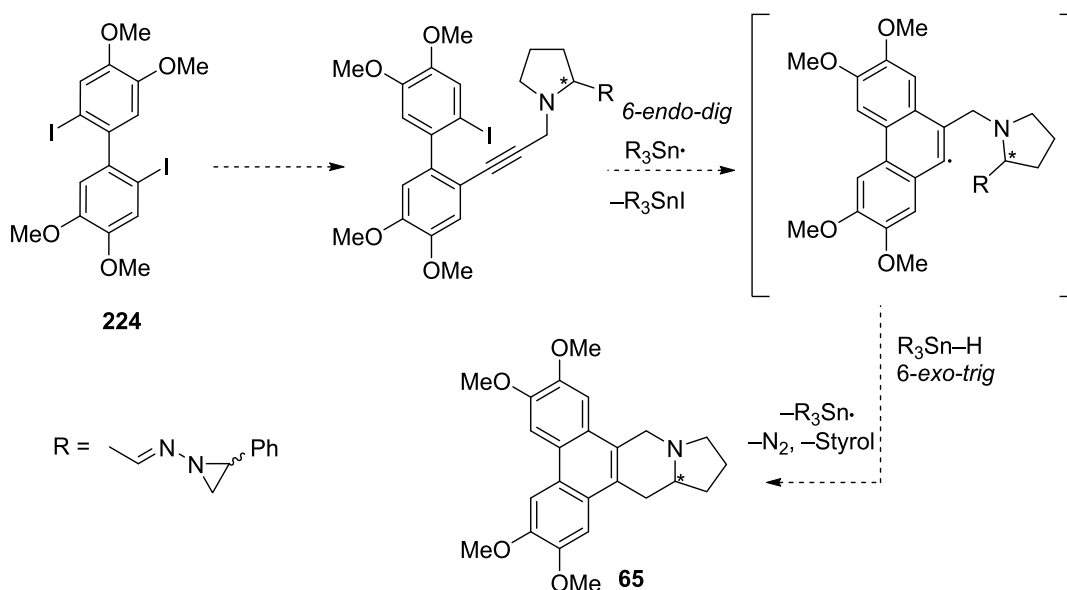
Abbildung 2.16. RP-HPLC (Agilent 1200): $t_R = 2.30$ min, MeCN/H₂O (0.1% HCO₂H) = 10:90 (0.00–0.50 min) → 90:10 (3.00 min), C₁₈ (50 × 2.1 mm), 1.00 mL·min⁻¹, $T = 50$ °C.

2.4.5 Phenanthroindolizidine durch 6-endo-dig—6-exo-trig-Radikalcyclisierungskaskade?

Ein weiterer interessanter Ansatz zur Synthese von Phenanthro-Alkaloiden, ist der Versuch, diese durch eine Radikalkaskadenreaktion aufzubauen (Schema 2.67).^{II}



Schema 2.67. Retrosynthese zur Darstellung von Tylophorin (**65**) durch eine Radikalkaskadenreaktion.

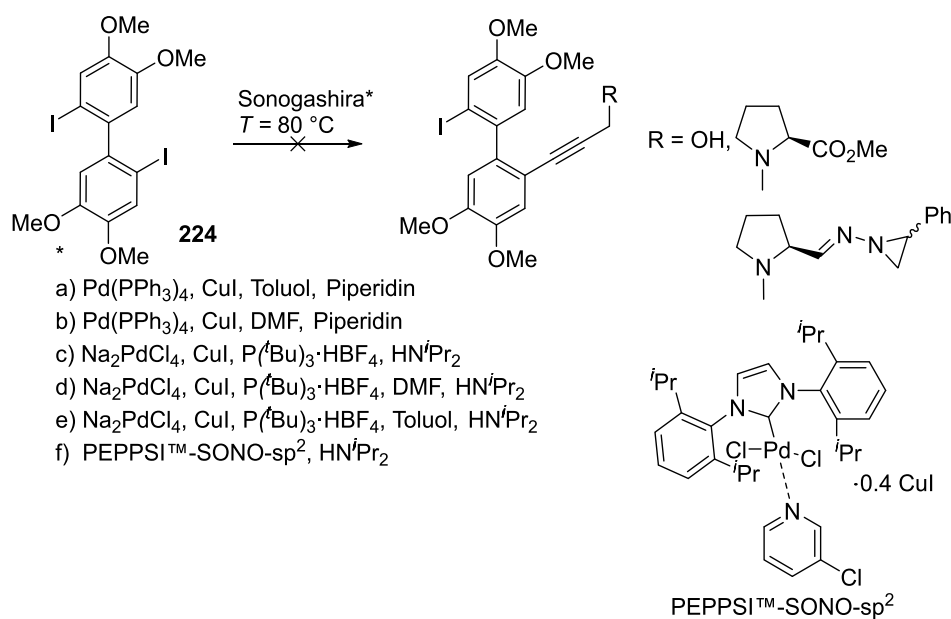


Schema 2.68. Theoretischer Reaktionsmechanismus der Bildung von **65** durch eine sequentiell ablaufende 6-endo-dig—6-exo-trig-Radikalcyclisierung.

^{II} Das durch oxidative Cyclisierung gewonnene Biphenyl **224** wurde freundlicherweise vom Arbeitskreis Prof. Dr. [REDACTED], Johannes Gutenberg-Universität Mainz, zur Verfügung gestellt.

Zunächst wird versucht durch SONOGASHIRA-Reaktion¹⁴² an **224** (Synthese: siehe Lit.:¹⁴³ eine Acetyleneinheit anzubinden, jedoch verliefen alle Versuche ohne Erfolg.

Über Schwierigkeiten zur Durchführung einer solchen Transformation an vergleichbaren Biphenylsystemen (**224**) wurde berichtet.^{112a, 136a}



Schema 2.69. Versuchte SONOGASHIRA-Reaktion an Biphenyl **224**.

Weitere Versuche in dieser Richtung sind nicht unternommen worden.

2.4.6 Absolute Konfiguration von Tylophorin

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration des natürlichen Alkaloids (–)-Tylophorin (**65**) wird dieses aus getrockneten Blättern von *T. indica* nach einem modifizierten Literaturprotokoll extrahiert (*siehe* Kap. 5.3).¹⁴⁴

Die Motivation rührt von den großen Unterschieden zwischen den berichteten Drehwerten für natürlich vorkommendes und durch enantioselektive Synthese gewonnenem Tylophorin (**65**) her (*siehe* Kap. 2.1.1).

Während in der Literatur (*R*)-**65** als das natürlich vorkommende Enantiomer von Tylophorin in *T. indica* beschrieben wird, kann mit der hier durchgeführten Arbeit erstmals experimentell die Hypothese von GOVINDACHARI and NAGARAJAN bestätigt werden,¹³⁹ dass es sich bei (–)-Tylophorin um ein scalemisches Gemisch beider Enantiomere, mit einem leichten Überschuss an (*R*)-**65** handelt (12% ee).

2.4.6.1 Analyse des Rohextraktes

Der erhaltene Rohextrakt (*siehe* Kap. 5.3.1) enthält mehr als 20 verschiedene Phenanthro-Alkaloide (Abbildung 2.18–Abbildung 2.19).

Eine massenspektrometrische Analyse dieses Extraktes ist mittels LC/MS³ durchgeführt worden und die beobachteten Molekülionen und Fragmente sind in Tabelle 2.7 zusammengefasst. Das dazu passende Chromatogramm ist in Abbildung 2.17 dargestellt. Die Retentionszeit von Tylophorin beträgt unter den gewählten Bedingungen $t_R = 6.30$ min.

Zur massenspektrometrischen Analysen eines Rohextraktes von *T. atrofoliculata*, *siehe* Literaturhinweis.¹⁴⁵

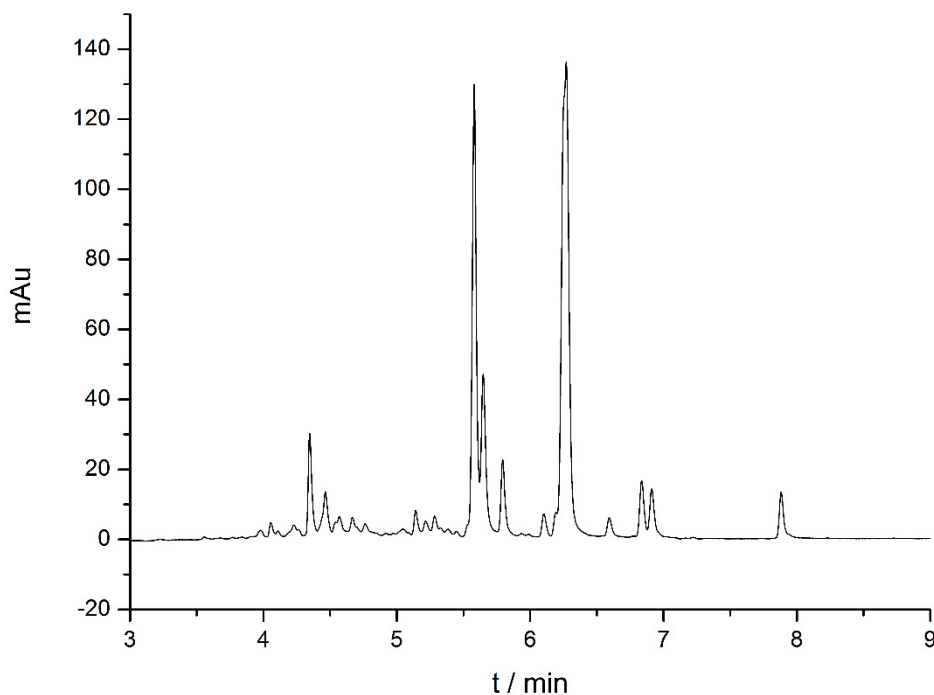


Abbildung 2.17. LC/MS des Rohextraktes aus *T. indica*, $\lambda = 280 \pm 8$ nm, RP-HPLC (Agilent 1200): t_R (65) = 6.30 min, MeCN/H₂O (15mM NH₄HCO₃) = 5:95 (0.00 min) \rightarrow 90:10 (8.00 min), C₁₈ (50 + 30 \times 2.1 mm), 0.60 mL \cdot min⁻¹, $T = 50$ °C.

Tabelle 2.7. Massenspektrometrische Untersuchung (LC/MS³, ESI+) des Rohextraktes aus *T. indica*, passendes Chromatogramm: Abbildung 2.17.

#	t_R / min	MS (m/z)	MS ² (m/z)	MS ³ (m/z)
1	4.0	<u>370.2</u>	352.2, <u>284.1</u>	269.0, 241.0
2	4.0	<u>382.1</u>	<u>364.1</u> , 321.1, 295.0	321.1, 295.1
3	4.1	<u>412.4</u>	<u>327.1</u>	312.1, 296.1
4	4.2	<u>452.5</u>	434.1, 392.1, <u>325.1</u>	310.1, 295.1, 281.0
5	4.4	<u>410.2</u>	393.2, <u>324.2</u>	309.0, 281.1, 266.0
6	4.4	410.1, <u>392.2</u>	<u>376.1</u> , 348.1	360.1
7	4.5	<u>396.2</u>	<u>378.1</u> , 309.1	363.1, 350.1, 335.1,
8	4.6	410.2, <u>380.2</u>	363.1, 295.0, <u>294.1</u>	279.0, 265.0, 251.0
9	4.7	<u>352.1</u>	<u>334.1</u>	319.1
10	4.8	<u>376.1</u>	<u>360.1</u>	317.0

11	4.9	<u>362.1</u>	<u>346.1</u> , 318.1	303.1, 274.0
12	5.6	366.1, <u>348.1</u>	<u>331.2</u>	303.1
13	5.6	380.1, <u>354.2</u>	336.1, <u>285.1</u>	255.0, 226.9
14	5.6	<u>380.1</u>	<u>311.1</u>	296.0, 268.0
15	5.8	<u>410.5</u>	<u>392.1</u>	374.2, 361.2, 331.2
16	6.2	<u>380.5</u>	<u>362.2</u>	347.1, 361.2
17	6.3	<u>394.2</u>	<u>325.1</u>	310.1, 295.0, 281.0
18	6.6	<u>366.4</u>	<u>232.0</u> , 297.1, 348.1	214.9, 199.9
19	6.9	<u>364.4</u>	<u>295.1</u> , 285.1	280.0, 265.0, 251.0
20	7.0	<u>380.4</u>	<u>362.2</u> , 311.1	344.1
21	8.0	<u>403.3</u>	361.2, <u>329.1</u>	272.9, 216.9, 212.9

Die Vorläuferionen für MS² sind je einfach, die für MS³ doppelt unterstrichen (siehe auch: Abb. A.2.10 bis Abb. A.2.16).

2.4.6.2 Isolierung (analytischer Maßstab)

Die Isolierung von (-)-Tylophorin aus dem erhaltenen Rohextrakt erfolgt durch RP-HPLC (analytischer Maßstab *siehe* Kap. 5.3.1, präparativer Maßstab, *siehe* Kap. 5.3.2). Die Retentionszeit von Tylophorin beträgt unter den gewählten Bedingungen (analytischer Maßstab) $t_R = 9.3$ min (Abbildung 2.18).

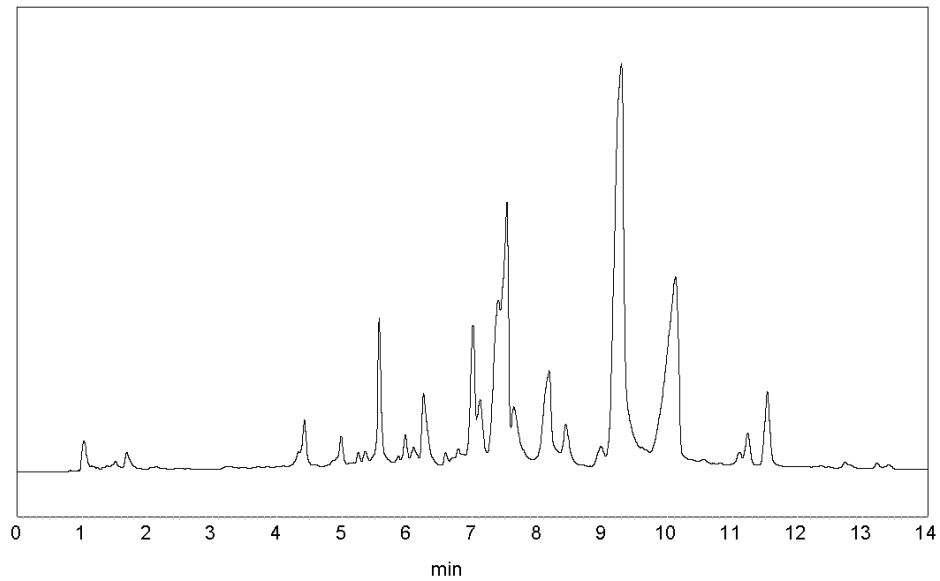


Abbildung 2.18. RP-HPLC des Rohextraktes aus *T. indica*, $\lambda = 286 \pm 4$ nm. t_R (**65**) = 9.3 min. RP-HPLC (RP-1): H₂O (30mM NH₄OAc)/MeCN = 80:20 (0.00 min) → 40:60 (20.0 min), ACE3-C₁₈, 1.50 mL·min⁻¹, $T = 21$ °C.

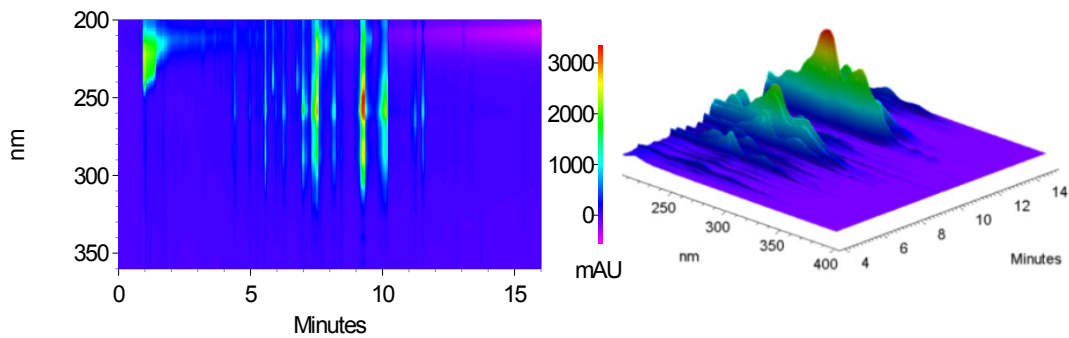


Abbildung 2.19. Kontur-Plot (links) und 3D-Ansicht (rechts) der RP-HPLC des Rohextraktes.

Die Reinheit der erhaltenen Probe von natürlichem (-)-Tylophorin (**65**) wird durch RP-HPLC/MS überprüft (Abbildung 2.20).

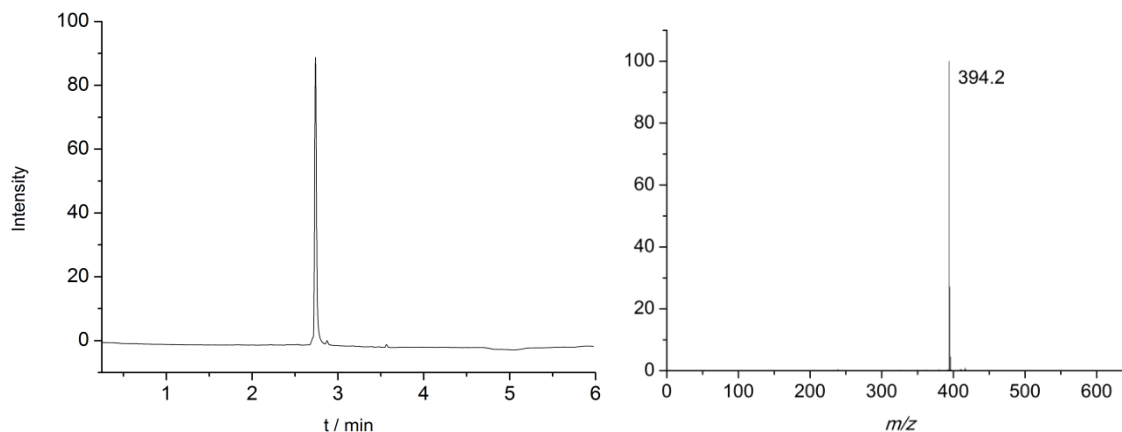


Abbildung 2.20. RP-HPLC/MS (Agilent 1200): $t_R = 2.8$ min, H_2O (15 mM NH_4HCO_3)/Acetonitril = 80:20 (0.00–0.30 min) \rightarrow 20:80 (3.00 min), C_{18} (50×2.1 mm), $1.00 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, $T = 50 \text{ }^\circ\text{C}$, $\lambda = 286 \pm 4 \text{ nm}$ (links); MS (ESI+) des Signals bei $t_R = 2.8$ min (rechts).

2.4.6.3 Chirale HPLC/MS

Wie unter Kap. 2.3.3 erwähnt, musste erst eine Methode gefunden werden, die eine Trennung von Tylophorin in seine Enantiomere ermöglicht und kompatibel zur Ionenfalle des Massenspektrometers ist.

Schließlich erwies sich die Kombination von Methanol/Ethanol im Verhältnis 90:10 als optimal in Bezug auf die erreichte Trennung, die benötigte Zeit und auf die Kompatibilität mit der verwendeten Ionenfalle.

In Abbildung 2.22 sind vier Chromatogramme im Vergleich dargestellt: a) Synthetisches (*S*)-**65**, b) natürliches *inp*-**65**, c) synthetisches *rac*-**65** und schließlich d) die *co*-Injektion von *rac*-**65** und *inp*-**65**.

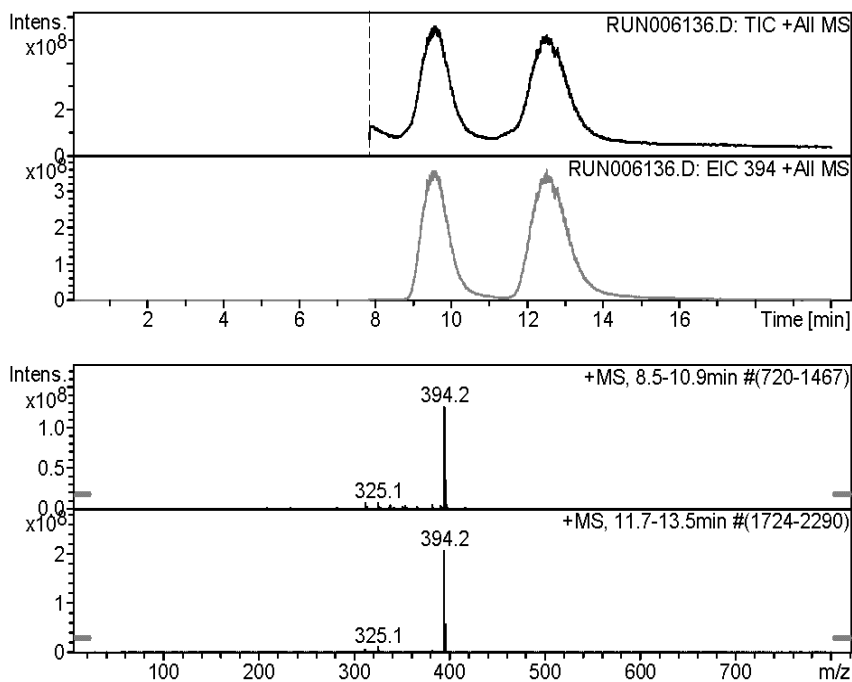


Abbildung 2.21. Chirale HPLC/MS (Agilent 1200, ESI+): $t_R = 9.7$ min [(*S*)-**65**], 12.6 min [(*R*)-**65**], Methanol/Ethanol = 90:10, ChiralPak[®] AD-H, 0.90 mL·min⁻¹, $T = 40$ °C, TIC+, EIC+ ($m/z = 394.2 \pm 0.3$).

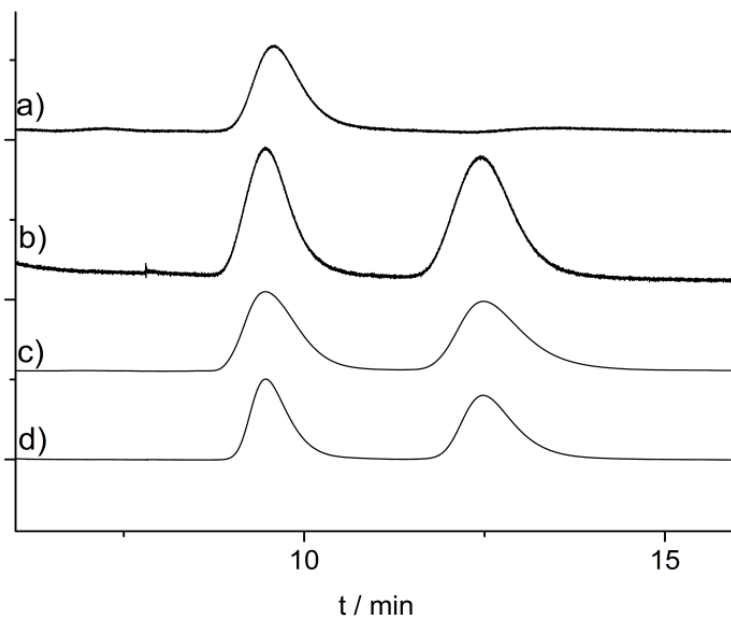
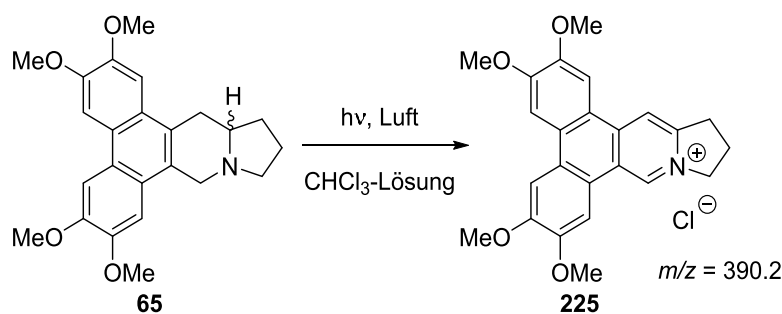


Abbildung 2.22. Chirale HPLC/MS (Agilent 1200): $t_R = 9.7$ min [(*S*)-**65**], 12.6 min [(*R*)-**65**], Methanol/Ethanol = 90:10, ChiralPak[®] AD-H, 0.90 mL·min⁻¹, $T = 40$ °C, $\lambda = 254 \pm 4$ nm. a) synthetisches (*S*)-**65**, b) natürliches *inp*-**65**, c) synthetisches *rac*-**65**, d) *co*-Injektion von *rac*-**65** und *inp*-**65**.

Die Chromatogramme (Abbildung 2.21 und Abbildung 2.22) zeigen, dass (-)-Tylophorin in *T. indica* als scalesmisches Gemisch mit einem leichten Überschuss (*e.r.* 56:44 \equiv 12% ee) an (*R*)-(65) enthalten ist und somit zur Klasse der in Kap. 1.8 ausführlich beschriebenen enantiomeren Naturstoffe gerechnet werden muss.

2.4.6.4 Isolierung (präparativer Maßstab)

Die Isolierung von Tylophorin in präparativem Maßstab wird ausführlich in Kap. 5.3.2 beschrieben. Die extreme Lichtempfindlichkeit der Substanz wird durch die Analyse der Probe vor (Abbildung 2.23, rote Linie) und nach der Bestimmung (Abbildung 2.24) des Drehwertes noch einmal verdeutlicht. Während der Messung tritt bereits signifikante Zersetzung (Oxidation) zum Isochinolinium-Salz 225 ein.



Schema 2.70. Zersetzung von Tylophorin (65) zum Isochinolinium-Salz 225.

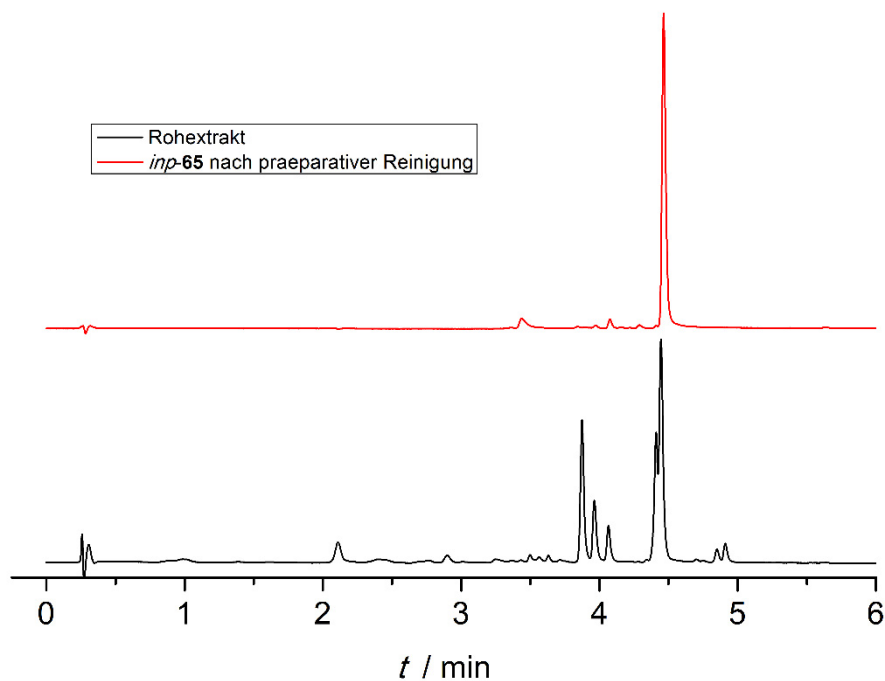


Abbildung 2.23. RP-HPLC (Agilent 1200): $t_R = 4.50$ min (*inp-65*), MeCN/H₂O (15mM NH₄HCO₃) = 5:95 (0.0 min) → 90:10 (8.0 min), C₁₈ (50 × 2.1 mm), 0.50 mL·min⁻¹, $T = 50$ °C, $\lambda = 280 \pm 8$ nm. Überlappende Darstellung der Chromatogramme des Rohextraktes und Tylophorin (*inp-65*) nach der präparativen Reinigung.

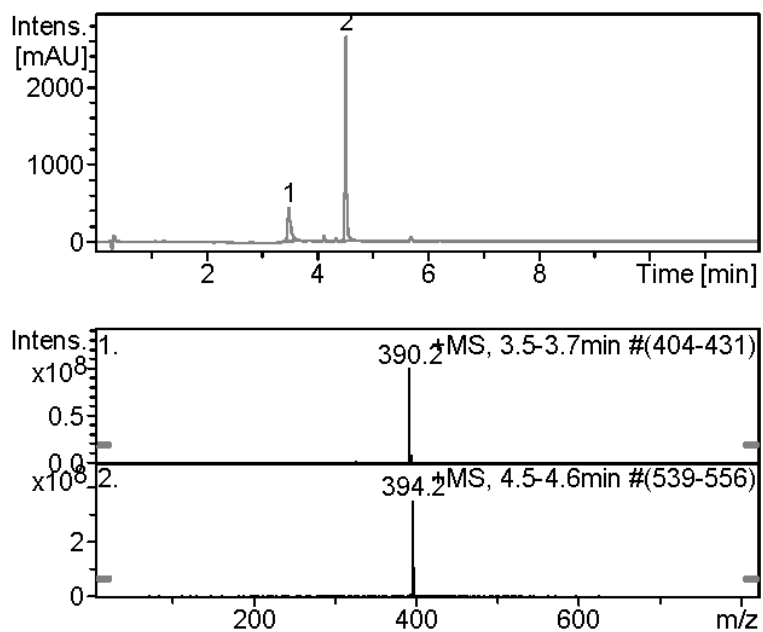


Abbildung 2.24. RP-HPLC/MS (Agilent 1200): $t_R = 4.50$ min (*inp-65*), 3.60 min (**225**) MeCN/H₂O (15mM NH₄HCO₃) = 5:95 (0.00 min) → 90:10 (8.00 min), C₁₈ (50 × 2.1 mm), 0.50 mL·min⁻¹, $T = 50$ °C. Chromatogramm von *inp-65* nach der Bestimmung des Drehwertes.

2.4.7 Literaturhinweise

- (74) T. F. BUCKLEY III, R. HENRY, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4222–4232.
- (88) a) J. E. CRAGG, R. B. HERBERT, F. B. JACKSON, C. J. MOODY, I. T. NICOLSON, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 2477–2485; b) K. IWASA, M. KAMIGAUCHI, N. TAKAO, W. WIEGREBE, *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 172–175.
- (110) W. H. PERKIN, *J. Chem. Soc.* **1868**, *21*, 181–186.
- (111) a) T. YAO, M. A. CAMPO, R. C. LAROCK, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2677–2680; b) T. YAO, R. C. LAROCK, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5936–5942; c) R. C. LAROCK, E. K. YUM, M. J. DOTY, K. K. C. SHAM, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3270–3271.
- (112) a) A. FÜRSTNER, J. W. KENNEDY, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7398–7410; b) A. FÜRSTNER, V. MAMANE, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6264–6267.
- (113) A. LIARD, B. QUICLET-SIRE, R. SAICIC, S. Z. ZARD, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1759–1762.
- (114) F. CHURRUCA, R. SANMARTIN, I. TELLITU, E. DOMINGUEZ, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2481–2490.
- (115) a) W. F. BARTHEL, B. H. ALEXANDER, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1012–1014; b) A. PADWA, J. E. COCHRAN, C. O. KAPPE, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3706–3714.
- (116) M. BRENNER, W. HUBER, *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 1109–1115.
- (117) a) L. SHI, Y. CHU, P. KNOCHEL, H. MAYR, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 202–204; b) F. M. PILLER, P. APPUKKUTTAN, A. GAVRYUSHIN, M. HELM, P. KNOCHEL, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6802–6806; c) Giuliano C. CLOSOSKI, Christoph J. ROHBOGNER, P. KNOCHEL, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7681–7684; d) L. SHI, Y. CHU, P. KNOCHEL, H. MAYR, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2760–2764.
- (118) K. ORITO, T. HATAKEYAMA, M. TAKEO, H. SUGINOME, *Synthesis* **1995**, 1273–1277.
- (119) A. DUSCHEK, S. F. KIRSCH, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1562–1590.
- (120) D. B. DESS, J. C. MARTIN, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- (121) K. OMURA, D. SWERN, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651–1660.
- (122) a) M. SHABANGI, J. M. SEALY, J. R. FUCHS, R. A. FLOWERS II, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4429–4432; b) K. C. NICOLAOU, S. P. ELLERY, J. S. CHEN, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7276–7301; c) D. J. EDMONDS, D. JOHNSTON, D. J. PROCTER, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371–3404.
- (123) a) T. HIYAMA, K. KIMURA, H. NOZAKI, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1037–1040; b) Y. OKUDE, S. HIRANO, T. HIYAMA, H. NOZAKI, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179–3181; c) H. JIN, J. UENISHI, W. J. CHRIST, Y. KISHI, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644–5646.

(124) Z. JIN, S. P. LI, Q. M. WANG, R. Q. HUANG, *Chin. Chem. Lett.* **2004**, *15*, 1164–1166.

(125) a) R. OLIVERA, R. SANMARTIN, E. DOMINGUEZ, X. SOLANS, M. K. URTIAGA, M. I. ARRIORTUA, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6398–6411; b) S. KAJIGAESHI, T. KAKINAMI, M. MORIWAKI, M. WATANABE, S. FUJISAKI, T. OKAMOTO, *Chem. Lett.* **1988**, 795–798; c) D. BERNIER, R. BRÜCKNER, *Synthesis* **2007**, *2007*, 2249–2272; d) E. B. MERKUSHEV, N. D. SIMAKHINA, G. M. KOVESHNIKOVA, *Synthesis* **1980**, 486–487; e) T. D. KRIZAN, J. C. MARTIN, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2681–2682.

(126) A. KLAPARS, S. L. BUCHWALD, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14844–14845.

(127) A. G. FALLIS, I. M. BRINZA, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17543–17594.

(128) a) G. E. KECK, S. A. HEUMANN, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4783–4786; b) J.-I. HWANG, Y.-T. HONG, S. KIM, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1513–1516; c) M. R. HEINRICH, I. PEREZ-MARTIN, S. Z. ZARD, *Chem. Commun.* **2005**, 5928–5930; d) K.-J. LEE, D.-W. KIM, B.-G. KIM, *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 363–367; e) S. KIM, *Chem. Rec.* **2001**, *1*, 415–421; f) S. KIM, J.-Y. YOON, *Synthesis* **2000**, 1622–1630; g) S. KIM, D. H. OH, J.-Y. YOON, J. H. CHEONG, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5330–5331; h) S. KIM, *Adv. Free Radical Chem.* **1999**, *2*, 151–201; i) A. S. K. HASHMI, *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 600–604; j) H.-Y. LEE, S. LEE, D. KIM, B. K. KIM, J. S. BAHN, S. KIM, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7713–7716; k) G. E. KECK, T. T. WAGER, S. F. MCHARDY, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9164–9165; l) H.-Y. LEE, D.-I. KIM, S. KIM, *Chem. Commun.* **1996**, 1539–1540; m) S. KIM, J. H. CHEONG, K. S. YOON, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6069–6072.

(129) a) P. A. BARTLETT, K. L. MCLAREN, P. C. TING, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1633–1634; b) E. J. ENHOLM, J. A. BURROFF, L. M. JARAMILLO, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3727–3730; c) S. E. BOOTH, P. R. JENKINS, C. J. SWAIN, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1991**, 1248–1249; d) J. HATEM, C. HENRIET-BERNARD, J. GRIMALDI, R. MAURIN, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1057–1058; e) J. W. GRISSOM, D. KLINGBERG, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6559–6564; f) T. NAITO, K. TAJIRI, T. HARIMOTO, I. NINOMIYA, T. KIGUCHI, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2205–2206; g) G. E. KECK, S. F. MCHARDY, J. A. MURRY, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7289–7290; h) J. MARCO-CONTELES, C. DESTAEL, J. L. CHIARA, M. BERNABE, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1547–1550; i) J. COSSY, M. CASES, D. G. PARDO, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 141–144; j) S. E. BOOTH, P. R. JENKINS, C. J. SWAIN, *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9*, 389–395; k) H. MIYABE, S. KANEHIRA, K. KUME, H. KANDORI, T. NAITO, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5883–5892; l) G. M. ALLAN, A. F. PARSONS, J.-F. PONS, *Synlett* **2002**, 1431–1434; m) H. MIYABE, O. MIYATA, T. NAITO, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi* **2002**, *60*, 1087–1094; n) B. W. RUSSELL, A.

J. FLETCHER, G. B. S. POTTS, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2747–2762; o) D. L. J. CLIVE, M. P. PHAM, R. SUBEDI, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2713–2717; p) H. MIYABE, Y. TAKEMOTO, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7280–7286.

(130) a) S. KIM, I. S. KEE, S. LEE, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9882–9883; b) S. KIM, I. S. KEE, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4213–4214; c) L. EL KAIM, A. GACON, A. PERROUX, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 371–374; d) G. E. KECK, S. F. MCHARDY, J. A. MURRY, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4465–4476; e) G. E. KECK, T. T. WAGER, J. F. D. RODRIQUEZ, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5176–5190; f) H.-Y. LEE, D. KIM II, S. KIM, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1999**, *20*, 269–270.

(131) a) D. FELIX, C. WINTNER, A. ESCHENMOSER, *Org. Synth.* **1976**, *55*, 52; b) A. ESCHENMOSER, D. FELIX, G. OHLOFF, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 708–713; c) R. K. MÜLLER, R. JOOS, D. FELIX, J. SCHREIBER, C. WINTNER, A. ESCHENMOSER, *Org. Synth.* **1976**, *55*, 114.

(132) T. LINKER, M. SCHMITTEL, *Radikale und Radikationen in der Organischen Synthese*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.

(133) R. H. PETERS, D. F. CROWE, M. A. AVERY, W. K. M. CHONG, M. TANABE, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2306–2310.

(134) M. S. KIM, Y. M. CHOI, D. K. AN, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5061–5064.

(135) X. YANG, Q. SHI, S.-C. YANG, C.-Y. CHEN, S.-L. YU, K. F. BASTOW, S. L. MORRIS-NATSCHKE, P.-C. WU, C.-Y. LAI, T.-S. WU, S.-L. PAN, C.-M. TENG, J.-C. LIN, P.-C. YANG, K.-H. LEE, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5097–5107.

(136) a) A. MCIVER, D. D. YOUNG, A. DEITERS, *Chem. Commun.* **2008**, 4750–4752; b) E. J. COREY, P. L. FUCHS, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3769–3772.

(137) C. NEVADO, A. M. ECHAVARREN, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3155–3164.

(138) a) A. DE MICO, R. MARGARITA, L. PARLANTI, A. VESCOVI, G. PIANCATELLI, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974–6977; b) J. B. EPP, T. S. WIDLANSKI, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 293–295.

(139) E. J. COREY, N. W. GILMAN, B. E. GANEM, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5616–5617.

(140) B. S. BAL, W. E. CHILDERS JR, H. W. PINNICK, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.

(141) A. DEVOS, J. REMION, A.-M. FRISQUE-HESBAIN, A. COLENS, L. GHOSEZ, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1979**, 1180–1181.

(142) a) K. SONOGASHIRA, Y. TOHDA, N. HAGIHARA, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470; b) M. R. AN DER HEIDEN, H. PLENIO, S. IMMEL, E. BURELLO, G. ROTHENBERG, H. C. J. HOEFSLOOT, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2857–2866.

(143) S. R. WALDVOGEL, E. AITS, C. HOLST, R. FROHLICH, *Chem. Commun.* **2002**, 1278–1279.

(144) R. GUPTA, A. DATTA, R. SHRI, *Pharmacognosy J.* **2012**, *4*, 19–23.

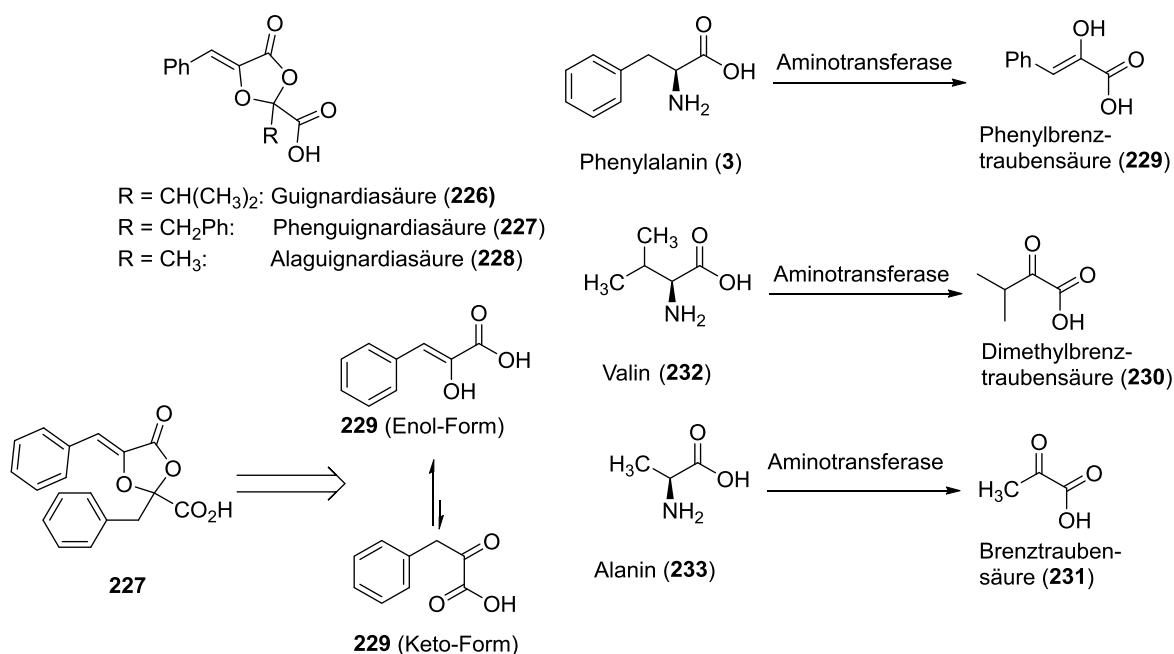
(145) L. CUI, Z. ABLIZ, M. XIA, L. ZHAO, S. GAO, W. HE, Y. XIANG, F. LIANG, S. YU, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2004**, *18*, 184–190.

3 PHYTOTOXISCHE 1,3-DIOXOLAN-4-ONE

3.1 Guignardiasäure, Alaguignardiasäure und Phenguignardiasäure

3.1.1 Vorkommen und Biosynthese

Die Dioxolanone **226–228** (Schema 3.1) wurden gemeinsam mit weiteren Verbindungen¹⁴⁶ selben Typs aus dem Erreger der Schwarzfäule der Weinrebe (*Guignardia bidwellii*, einem phytopathogenen Pilz)¹⁴⁷ und anderen *Guignardia*-Spezies, (z. B. *G. aesculi*) isoliert. (*S*)-Guignardiasäure (**226**) ist bezogen auf die enthaltene Menge das Hauptphytotoxin von *G. bidwellii*,¹⁴⁸ wobei die Phytotoxizität von Phenguignardiasäure (**227**) etwas höher zu sein scheint. Die biologische Aktivität von Alaguignardiasäure (**228**) ist mit der von **226** vergleichbar.¹⁴⁶



Schema 3.1. Phytotoxische Dioxolanone und ihre mutmaßlichen Biosynthesevorläufer: Die Aminosäuren Phenylalanin (**3**), Valin (**232**) und Alanin (**233**).

Biosynthetisch leiten sich die Verbindungen vom Aminosäurestoffwechsel ab (Schema 3.1). So handelt sich bei den Säuren **226–228** vermutlich um die Produkte der oxidativen Desaminierung von Valin (**232**), Phenylalanin (**3**) und Alanin (**233**). Formal handelt es sich bei Phenguignardiasäure (**227**) um ein Dimer der Phenylbrenztraubensäure (**229**).

3.1.2 Über die Schwarzfäule der Weinrebe

Die Schwarzfäule hat in der Vergangenheit hauptsächlich Weinanbaugebiete in Nordamerika und Kanada befallen¹⁴⁹ und wurde gegen Ende des 19. Jahrhunderts nach Europa eingeschleppt.¹⁵⁰ Vorwiegend betroffen waren seitdem Frankreich und Italien, Deutschland hingegen eher selten. Seit Jahrtausendwechsel werden zunehmend auch in Deutschland Ernteauffälle (5–80%)¹⁴⁷ durch Befall mit *G. bidwellii* verzeichnet. Vor allem für die Gebiete an Rhein, Nahe und Mosel stellt dies eine wachsende Bedrohung dar.¹⁵¹ Als vorbeugend wirksam haben sich Fungizide der Klassen Strobilurine (Q₀-Inhibitoren, *siehe* 1.6), Triazole und Dithiocarbamate erwiesen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Pyraclostrobin (**234**) und Myclobutanil (**235**) (Abbildung 3.1) auch nach der Ansteckung und den ersten Symptomen den Schweregrad des Krankheitsverlaufs deutlich verringern kann.¹⁵²

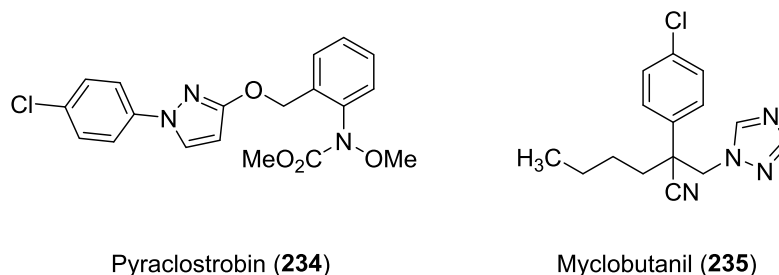
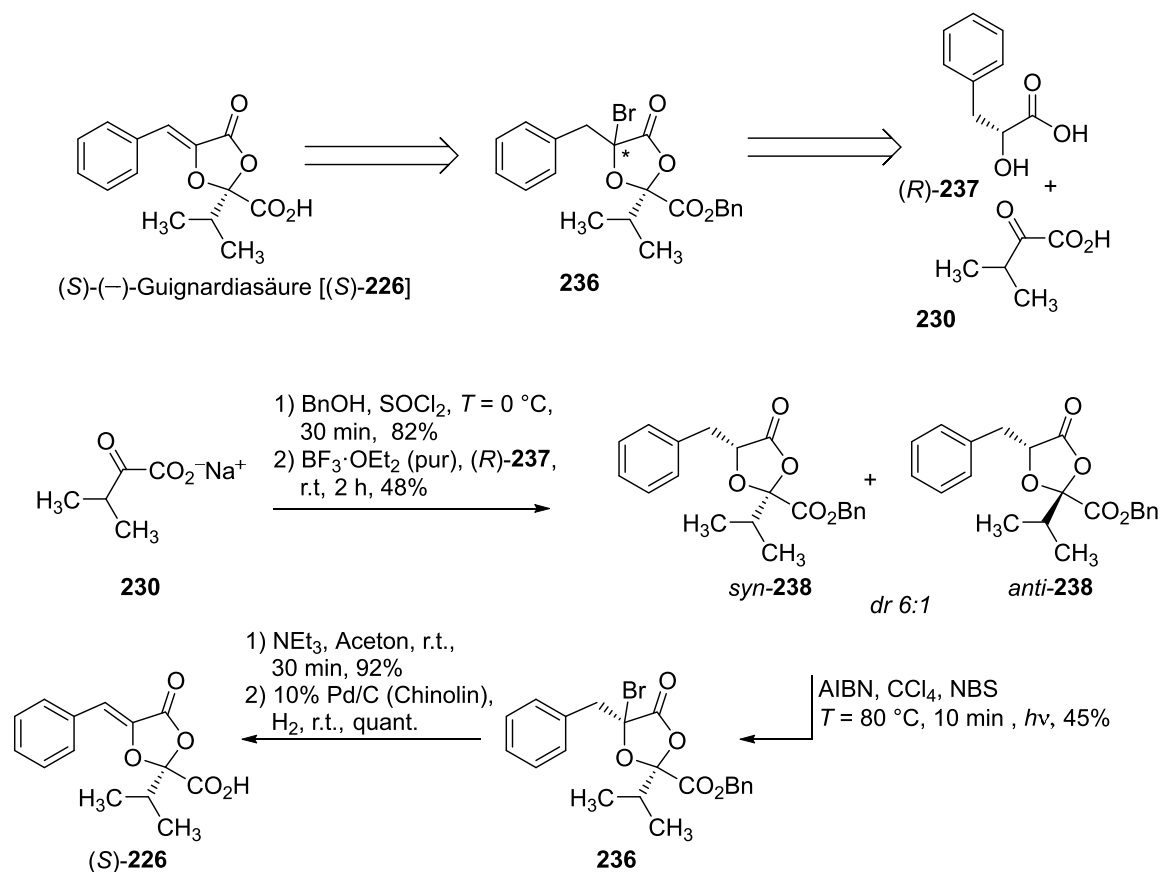


Abbildung 3.1. Strukturformeln von Pyraclostrobin (**234**) und Myclobutanil (**235**).

Andere *Guignardia*-Spezies (u. a. *G. aesculi*) sind verantwortlich für Krankheiten der Rosskastanie sowie von Zitrus- und Tropenfrüchten (z. B. Papaya).¹⁵³

3.1.3 Synthese

Von (*S*)-(-)-Guignardiasäure [(*S*)-**226**] ist als einzigem Vertreter, der in dieser Arbeit genannten 1,3-Dioxolanone, eine (stereoselektive) Synthese publiziert worden (Schema 3.2, RODRIGUES-HEERKLOTZ, 2001).¹⁴⁸



Schema 3.2. Die literaturbekannte Synthese von (*S*)-(-)-Guignardiasäure.

Die Darstellung von (*S*)-**226** gelang ausgehend von (*R*)-Phenylmilkäure [(*R*)-**237**] und Dimethylbrenztraubensäure (**230**). Das quartäre Stereozentrum konnte durch die Verwendung von optisch reiner *D*-Phenylmilkäure [(*R*)-**237**] diastereoselektiv (*dr* 6:1) aufgebaut werden. Nach chromatographischer Trennung, radikalischer Bromierung von *syn*-**238** (durch Umsetzung mit *N*-Bromsuccinimid), baseninduzierter (NEt_3) Eliminierung von HBr und schließlich dem Entfernen der Benzylschutzgruppe mittels

katalytischer Hydrierung nach LINDLAR¹⁵⁴ [10% Pd/C (Chinolin)] wurde (*S*)-(-)-**226** erhalten. Die absolute Konfiguration wurde damit durch Synthese verifiziert.

3.2 Weitere Dioxolanone

3.2.1 Vorkommen und qualitative Struktur-Wirkungs-Beziehung (QSAR)

Die Identifizierung einer Reihe weiterer neuer Dioxolanone aus *G. bidwellii* mit zunächst unbekannter Stereochemie erfolgte im Rahmen des „Naturstoffzentrums Rheinland-Pfalz“. Zusätzlich zu den freien Säuren **226–228** wurden sechs weitere, als Ester auftretende, Minderkomponenten isoliert [Guignardianon A–F (**239–244**, Abbildung 3.2),¹⁴⁶ deren absolute Konfiguration (*S*) durch VCD-Spektroskopie bestimmt werden konnte.¹⁵⁵ Die 2-(4-Hydroxyphenyl)ethylester von Guignardiasäure und Alaguignardiasäure, Guignardianon E und F (**241** und **243**), sind ebenfalls phytotoxisch, die anderen Verbindungen nicht. Als Struktur-Wirkungs-Beziehung in puncto Phytotoxizität lässt sich feststellen, dass eine freie Carboxylgruppe oder wenigstens eine polare Gruppe (R = OH, bei **241** und **243**) notwendig ist.

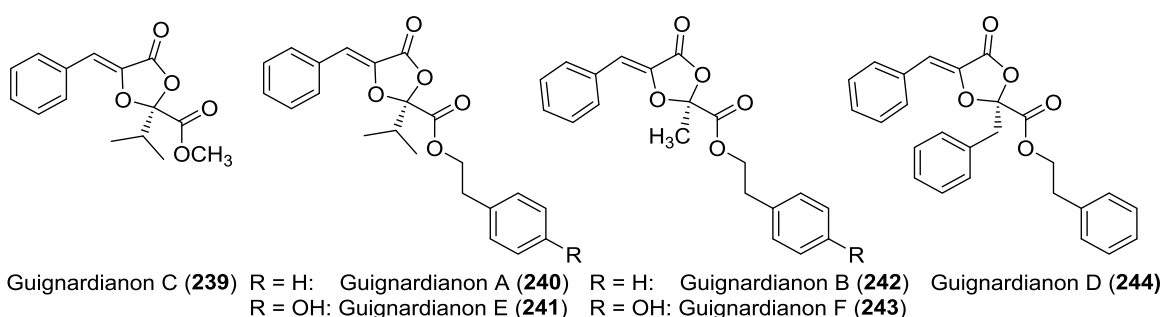
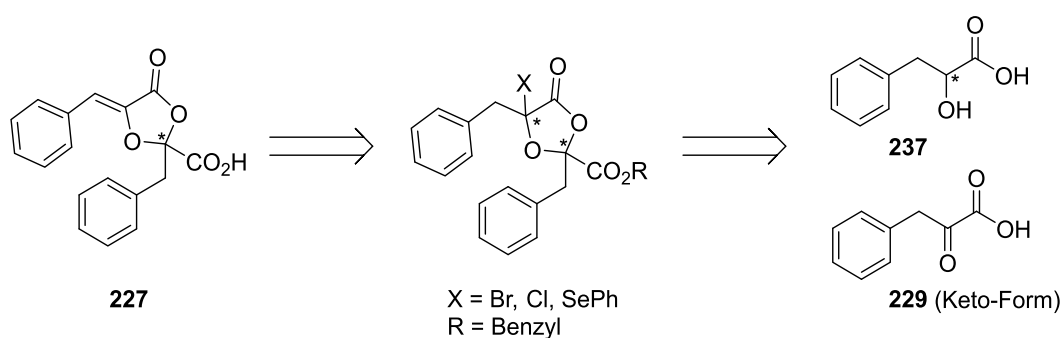


Abbildung 3.2. Weitere Dioxolanone aus *G. bidwellii*.

Diese Informationen sind besonders für die Entwicklung neuer Agrochemikalien wertvoll, da natürlich vorkommende oder von Naturstoffen abgeleitete Phytotoxine als Leitstrukturen für die Entwicklung neuer Herbizide hochinteressant sind.

3.3 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung einer asymmetrischen Totalsynthese der bisher noch nicht synthetisierten Phenguignardiasäure (**227**). Idealerweise soll die Syntheseroute die Darstellung beider Enantiomere erlauben. Die absolute Konfiguration des linear polarisiertes Licht nach rechts drehenden Naturstoffs war nicht bekannt.



Schema 3.3. Erste retrosynthetische Analyse zur Herstellung von Phenguignardiasäure.

Retrosynthetisch betrachtet lässt sich das 1,3-Dioxolanon formal in zwei Phenylbrenztraubensäureeinheiten zerlegen (*siehe* Schema 3.1).

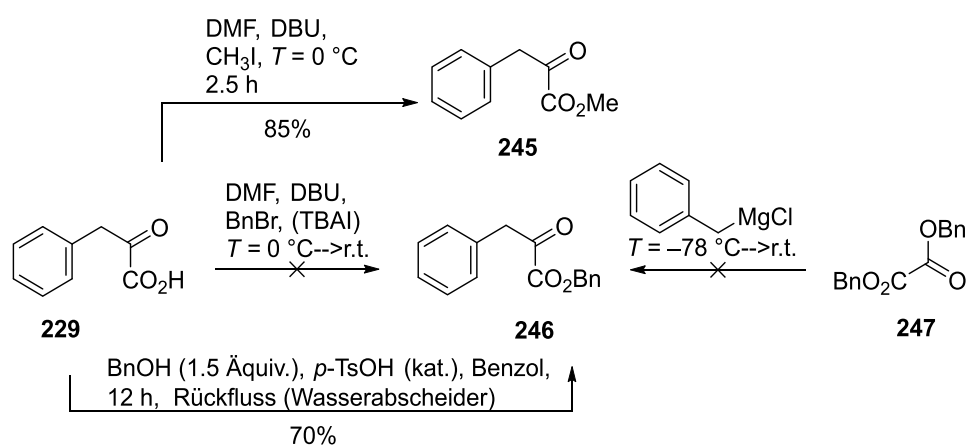
Jedoch bietet dieser Ansatz keine Möglichkeit das quartäre Stereozentrum selektiv aufzubauen. Durch die Verwendung von Phenylmilchsäure (*ex-chiral-pool*), die kommerziell erhältlich ist oder aus Phenylalanin leicht hergestellt werden kann,¹⁵⁶ als Kondensationspartner eines Phenylbrenztraubensäurederivates, sollte sich das 1,3-Dioxolanon gewinnen lassen.

Bei der Bildung des cyclischen Acetals kann von der Bevorzugung *eines* Diastomers ausgegangen werden (1,3-Induktion).¹⁵⁷

3.4 Resultate und Diskussion

3.4.1 Phenylbrenztraubensäureester

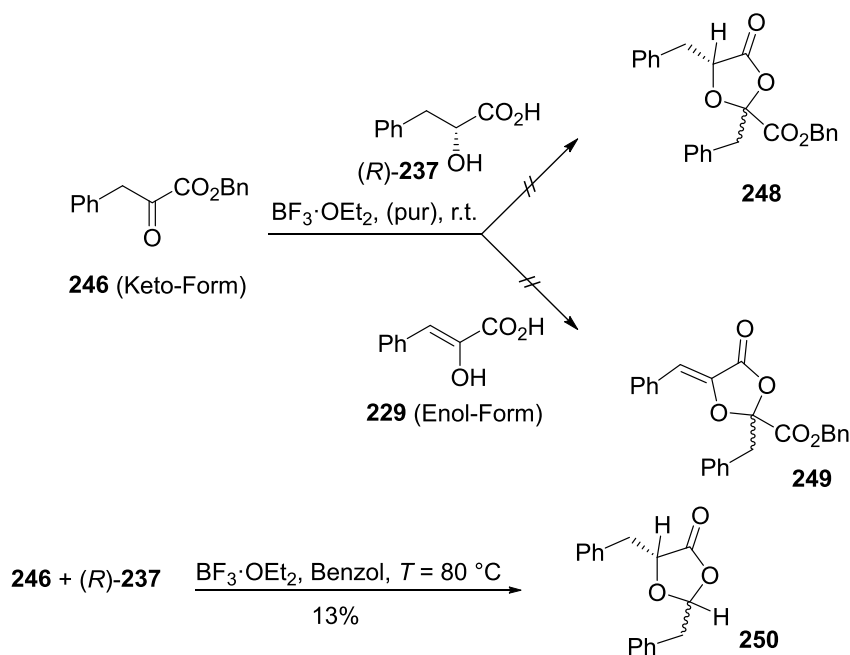
Zur Synthese von Phenguignardiasäure **227** (Schema 3.3) wird zunächst versucht, in Anlehnung an die literaturbekannte Synthese von (*S*)-Guignardiasäure¹⁴⁸ und der allgemeinen Strategie zur Synthese von 1,3-Dioxolan-4-onen aus Ketonen und α -Hydroxysäuren,¹⁵⁸ Phenylbrenztraubensäurebenzylester **246** darzustellen. Nach erfolglosen Versuchen diesen, analog der Synthese des Methylesters **245**,¹⁵⁹ durch nucleophile Substitution an Benzylbromid zu gewinnen, gelingt schließlich die Synthese von **246** durch die Umsetzung von Phenylbrenztraubensäure (**229**) mit Benzylalkohol unter Zugabe katalytischer Mengen an *p*-Toluolsulfonsäure in siedendem Benzol am Wasserabscheider in 70%-iger Ausbeute (Schema 3.4). Zu erwähnen ist auch der erfolglos gebliebene Versuch, **246**, durch die Addition von Benzylmagnesiumbromid an Oxalsäuredibenzylester zu gewinnen.



Schema 3.4. Darstellung von Phenylbrenztraubensäureestern.

3.4.2 Versuche ausgehend von Estern der Phenylbrenztraubensäure

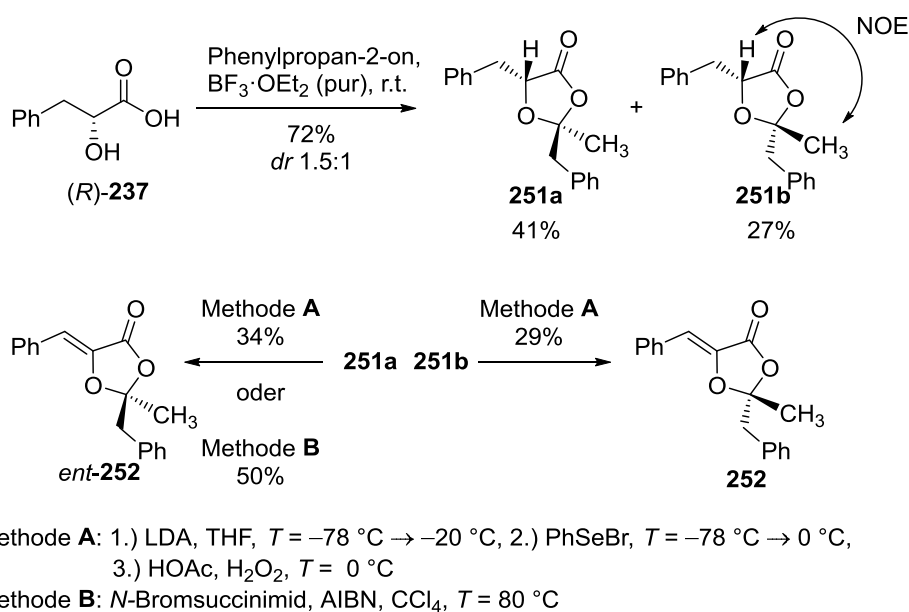
Ausgehend von Phenylbrenztraubensäurebenzylester (**246**) wird versucht zunächst versucht zu 1,3-Dioxolan-4-onen zu gelangen. Allerdings gelingt weder die Kondensation mit (*R*)-Phenylmilchsäure (**237**) noch die mit Phenylbrenztraubensäure (**229**, Schema 3.5). Über die Kondensation von **229** in der Funktion als Hydroxysäure, mit Hexafluoraceton zu 2,2-Bis(trifluormethyl)-1,3-dioxolan-4-onen (nicht abgebildet) wurde berichtet.¹⁶⁰ Eine Reaktion erfolgt lediglich bei der Umsetzung von **246** mit (*R*)-**237** in siedendem Benzol, wobei aber nicht das gewünschte Produkt **248**, sondern nur das durch Dealkoxycarbonylierung entstehende Dioxolanon **250** gebildet wird (13%).



Schema 3.5. Phenylbrenztraubensäurebenzylester (**246**) zeigt auf Grund vollständiger Enolisierung keine Carbonylreaktivität.

3.4.3 Synthese von Modellverbindungen

Um die Hypothese, dass die Enolisierung von **246** für die Misserfolge verantwortlich ist, zu bestätigen, wird versucht, eine Modellverbindung ausgehend von Phenylacetone (P2P) darzustellen (Schema 3.6). Hierbei liefert die Umsetzung von (*R*)-**237** mit P2P in $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ die diastereomeren Dioxolanone **251a** (*trans*) und **251b** (*cis*) in einer Gesamtausbeute von 72% und in einem Diastereomerenverhältnis von *dr* 1.5:1. Nach der Trennung durch Flashchromatographie an Kieselgel werden die reinen Diastereomere **251a** in 41% und **251b** in 27%, zusammen mit 4% einer Mischung aus beiden Verbindungen, erhalten. Die relative Konfiguration wird durch zweidimensionale NMR-Spektroskopie (NOESY) aufgeklärt (Abbildung 3.3).



Schema 3.6. Synthese von Modellverbindungen.

Die Deprotonierung von **251a/251b** mit Lithiumdiisopropylamid (LDA), Umsetzung des gebildeten Lithiumenolats mit Phenylselenenylbromid, gefolgt von der Addition von Wasserstoffperoxid und Essigsäure führt, durch *syn*-Eliminierung der entstandenen Selenoxide (Methode A), zur Bildung der Modellsubstanzen **252** (29%) und *ent*-**252** (34%).¹⁶¹

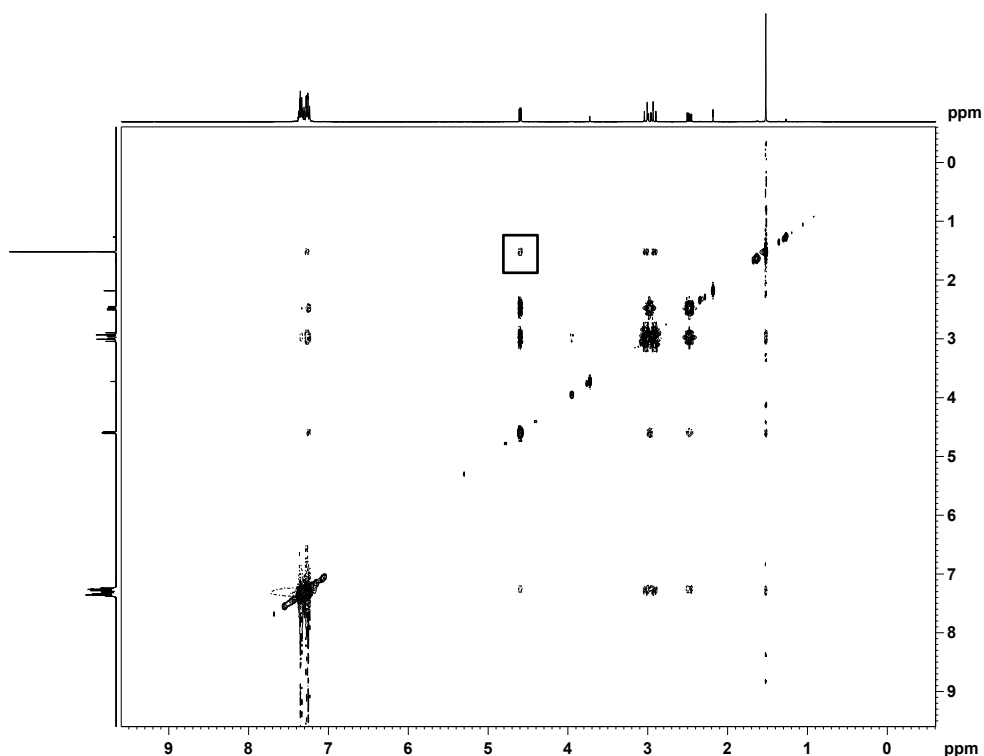


Abbildung 3.3. ^1H , ^1H -NOESY (400 MHz, CDCl_3) von **251b**. NOE zwischen 5-H ($\delta = 4.64$ ppm) und den Protonen der 2- CH_3 -Gruppe ($\delta = 1.54$ ppm).

Die radikalische Bromierung von **251a** mit NBS und AIBN in siedendem CCl_4 liefert die α,β -ungesättigte Modellverbindung *ent*-**252** in höherer Ausbeute (50%). Während in der Literatur über die radikalische Bromierung ähnlicher 1,3-Dioxolan-4-one zu den entsprechenden 5-Brom-1,3-dioxolan-4-onen berichtet wird,^{148, 162} erfolgt hier die Dehydrobromierung bereits spontan während der Reaktion, so dass eine anschließende baseninduzierte Eliminierung nicht mehr notwendig ist.

3.4.4 Die absolute Konfiguration von (+)-Phenguignardiasäure

Die absolute Konfiguration des Naturstoffes (*inp-227*) war zu Beginn der Arbeiten unbekannt. Der Vergleich des ECD-Spektrums von *inp-227* mit dem in der Literatur veröffentlichten ECD-Spektrum für (-)-Guignardiasäure (**226**)¹⁴⁸ legt den Schluss nahe, Phenguignardiasäure besäße (*R*)-Konfiguration, da alle Banden invertiert sind. Dieses Argument wird durch das entgegengesetzte Vorzeichen des Drehwertes nochmals verstärkt. Auf der anderen Seite sind die ECD-Spektren von **252** und dem Naturstoff (*inp-227*) nahezu identisch, was auf (*S*)-Konfiguration von (+)-Phenguignardiasäure hinweist. Es sollte sich später herausstellen, dass der Naturstoff (*S*)-konfiguriert ist und die Inversion der Banden durch das Vorhandensein einer Benzylgruppe (**227**), anstelle einer Isopropylgruppe (**226**) hervorgerufen wird (Abbildung 3.4, Tabelle 3.1).¹⁶³

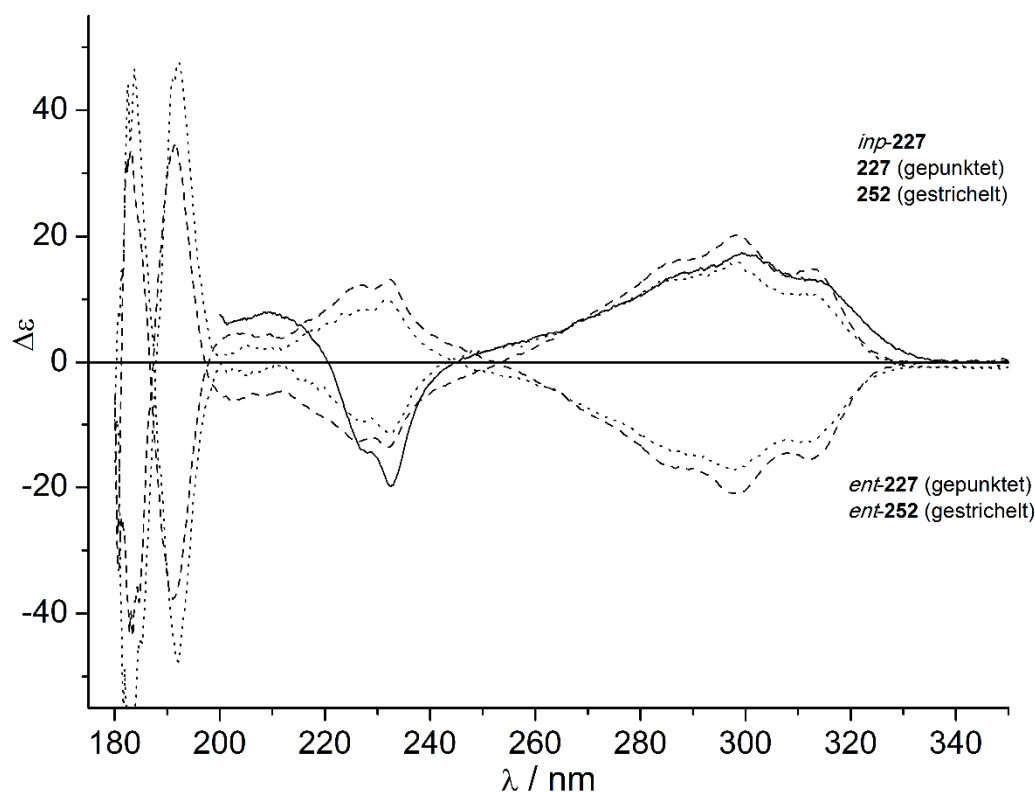
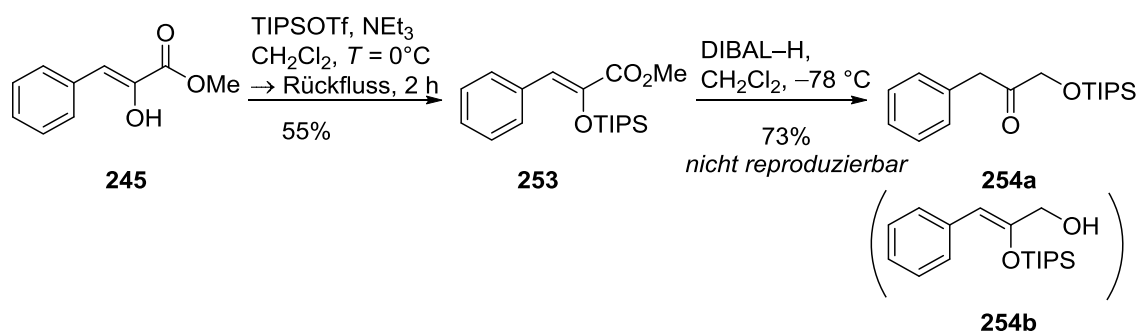


Abbildung 3.4. ECD-Spektren: *inp-227* (Linie), **252** und *ent-252* (gestrichelt), sowie *ent-227* (*R*) und **227** (*S*) (gepunktet).

Tabelle 3.1. Chiroptische Eigenschaften: Übersicht. *Es ist die CIP-Nomenklatur zu berücksichtigen, da einem 2-Benzylsubstituenten, im Vergleich zu einem 2-Methylsubstituenten, eine höhere Priorität zugewiesen wird.

#	Verbindung	abs. Konfiguration	$[\alpha]_D$	$\Delta\epsilon$ 299 nm	$\Delta\epsilon$ 226/232 nm
1 ¹⁴⁸	226	<i>S</i>	(-)	(-)	(+)
2	252	<i>R</i> *	(+)	(+)	(-)
3	<i>ent</i> - 252	<i>S</i> *	(-)	(-)	(+)
4	227	<i>S</i>	(+)	(+)	(-)
5	<i>ent</i> - 227	<i>R</i>	(-)	(-)	(+)

Nach der Bestätigung, dass die Enolisierung in **246** für die nicht gelungenen Versuche verantwortlich gewesen ist, wird versucht, ein geeignet geschütztes Hydroxyphenylacetonderivat als Ketonkonkomponente zu verwenden.

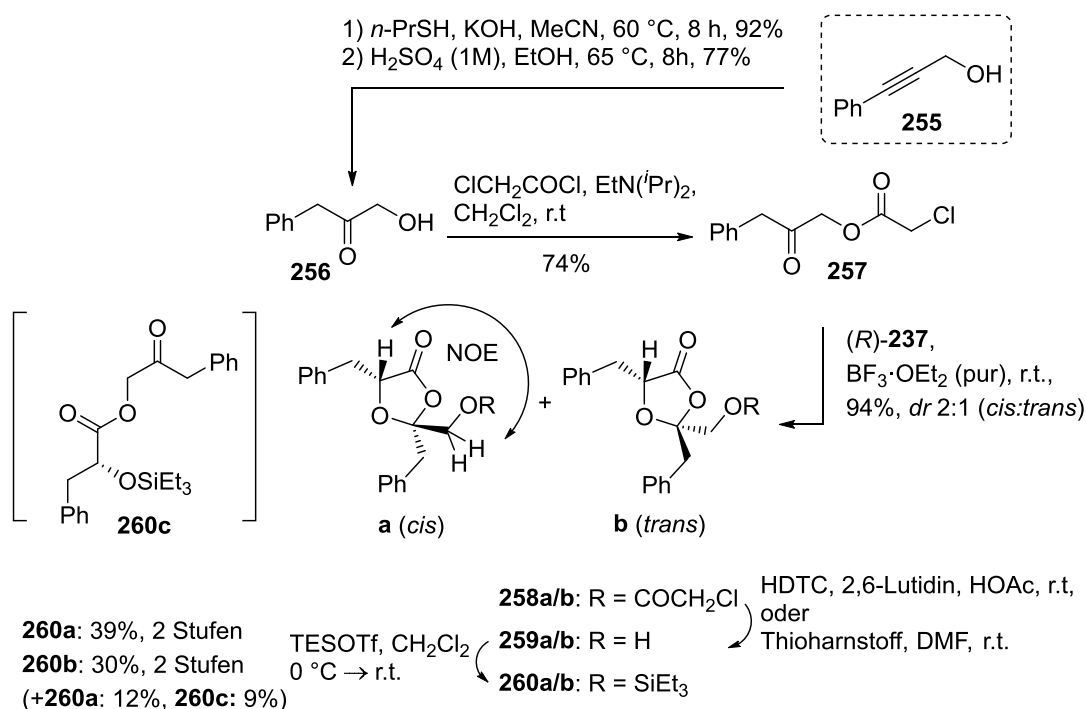


Schema 3.7. Synthese von *O*-TIPS geschütztem Hydroxyphenylaceton.

Hierfür wird zunächst der bereits hergestellte Methyl ester **245** verwendet, der durch die Umsetzung mit Triisopropylsilyltriflat (TIPSOTf) in Dichlormethan in **255** überführt werden kann, das dann durch die Reduktion mit DIBAL-H bei tiefer Temperatur *O*-TIPS geschütztes Hydroxyphenylaceton **254a** liefert. Die Reaktion ist allerdings nicht reproduzierbar und liefert bei Wiederholung des Versuchs meist **254b** (Schema 3.7).

3.4.5 Versuche ausgehend von 3-Phenylprop-2-in-1-ol

Die geeignetere Strategie zur Herstellung von Hydroxyphenylaceton **256** besteht darin, von 3-Phenylprop-2-in-1-ol (**255**) auszugehen (Schema 3.8). Die Synthese von **256** erfolgt nach einer zweistufigen literaturbekannten Synthese.¹⁶⁴ Nach der Acylierung der freien Hydroxygruppe mit Chloracetylchlorid und Umsetzung des erhaltenen geschützten Produktes **257** erfolgt die Kondensation mit (*R*)-**237** in reinem Bortrifluorid-Etherat, wobei die diastereomeren Dioxolanone **258a** und **258b** in einer Gesamtausbeute von 94% (*dr* 2:1) nach einer schnellen Flashchromatographie an Kieselgel mit sehr kurzer Säule erhalten werden (Schema 3.8).



Schema 3.8. Synthese der geschützten Dioxolanone; Die Struktur des isolierten Nebenproduktes **260c**.

Die Trennung der Diastereomere gelingt durch erneute Flashchromatographie an Kieselgel. Es werden das gewünschte Produkt **258a** (32%), das epimere Dioxolanon **258b** (19%) und als dritte Fraktion eine Mischung aus beiden Verbindungen (9%) erhalten. Der signifikante Verlust an Substanz kommt durch partielle Zersetzung

während der Chromatographie zustande. Die relative Konfiguration wird erneut durch NOESY-Messungen ermittelt (Abbildung 3.5).

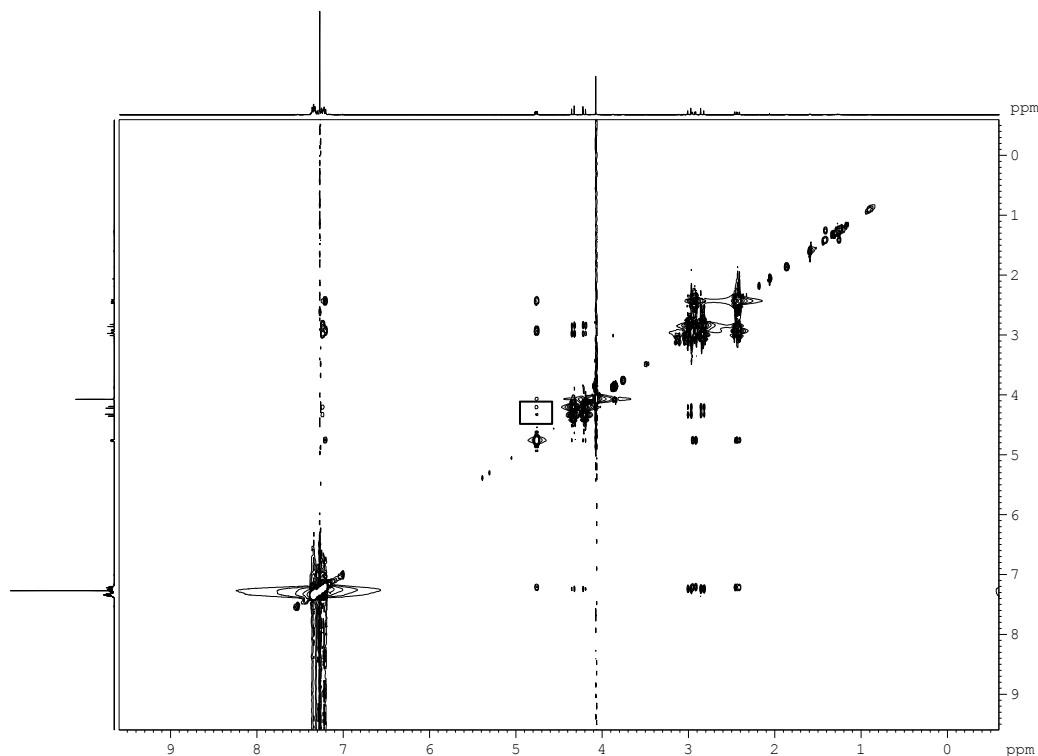
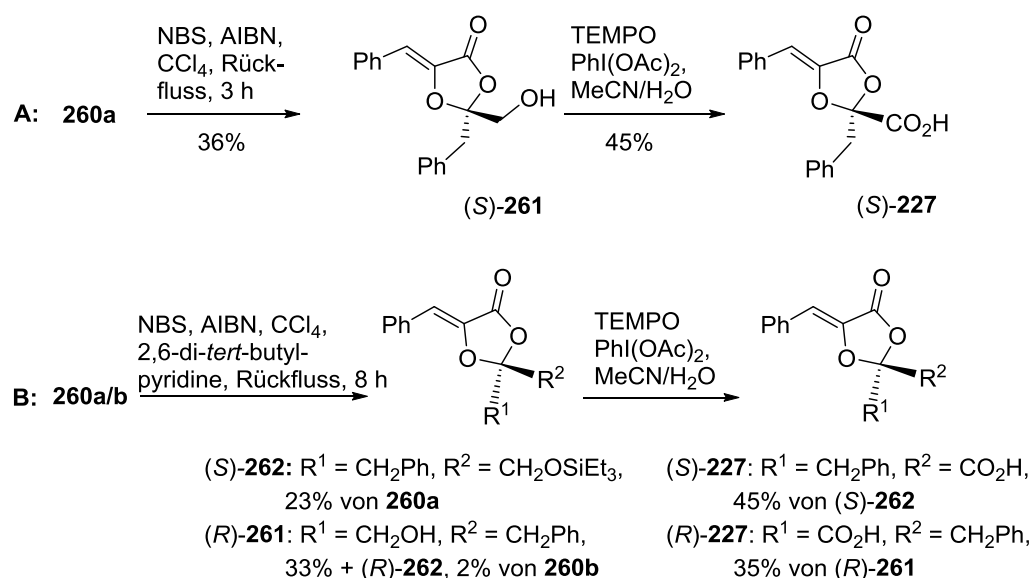


Abbildung 3.5. ^1H , ^1H -NOESY (400 MHz, CDCl_3) von **258a**. NOE zwischen 4- H ($\delta = 4.75$ ppm) und den Protonen der 2- $\text{CH}_2\text{O}_2\text{CCH}_2\text{Cl}$ -Gruppe ($\delta = 4.31$ und 4.20 ppm).

Im Vergleich zu den hier erhaltenen, relativ geringen Ausbeuten haben frühere Versuche mit *O*-TIPS und *O*-TBDPS geschütztem **256** in der Acetalisierungsreaktion komplexe Mischungen ergeben, aus denen die gewünschten Produkte zwar isoliert werden können, allerdings in erheblich geringerer Ausbeute. Hierfür ist die vorzeitige, während der Reaktion eintretende, Abspaltung der Silylschutzgruppen verantwortlich, als deren Folge die Bildung von Nebenprodukten klar dominiert.

Ebenso hat sich herausgestellt, dass eine Abspaltung der *O*-Chloracetylschutzgruppe nach der später erfolgenden Installation der Doppelbindung nicht gelingt. Vermutlich ist die vinyloge Addition der zur Abspaltung notwendigen Schwefelnucleophile dafür verantwortlich. Deshalb erfolgt als nächster Schritt die Abspaltung der

Chloracetylschutzgruppe. Hierfür haben sich zwei Methoden als gleichwertig erwiesen. Zum Einen kann HDTC (Hydrazindithiocarbamat) verwendet werden, das *in situ* aus Hydrazinhydrat und Schwefelkohlenstoff hergestellt wird und in einer Mischung aus 2,6-Lutidin und Essigsäure binnen kurzer Zeit (20 min) zur Entfernung der Schutzgruppe aus **258a/258b** führt,¹⁶⁵ zum Anderen Thioharnstoff in DMF (15 h).¹⁶⁶ Obwohl typische Abspaltprotokolle zur Entfernung der Chloracetylschutzgruppe 70 °C in Ethanol angeben, gelingt die Abspaltung in diesem Fall (**258a/258b**) mit Thioharnstoff in DMF bereits bei Raumtemperatur. Die so erhaltenen Alkohole **259a** und **259b** werden wegen ihrer Instabilität und ihrer Tendenz Transacetalisierungsreaktionen einzugehen ohne weitere Reinigung und Charakterisierung, durch die Umsetzung mit Triethylsilyltriflat in Gegenwart von Triethylamin, in die *O*-TES geschützten Dioxolanone **260a** und **260b** überführt (Schema 3.8).



Schema 3.9. Fertigstellung der Synthesen von (S)-227 und (R)-227.

Interessanterweise wird eine signifikante Umwandlung von **260a/260b** ineinander beobachtet. Vermutlich wird dies durch durch sequentielle Ringöffnungs- und Ringschlussreaktionen des Acetals verursacht. Die Entstehung und Isolierung des

Nebenprodukt **260c** (9%), einem *O*-TES geschützten Ester der (*R*)-Phenylmilchsäure, untermauern diese These.

Nach der Reinigung von **260a** und **260b** mittels präparativer HPLC ergibt die radikalische Bromierung/Dehydrohalogenierung 36% (*2S*)-2-Benzyl-5-benzyliden-1,3-dioxolan-4on [(*S*)-**261**, Reaktionspfad **A**, Schema 3.9]. Hierbei wird kein zusätzlicher Schritt zur Schutzgruppenabspaltung benötigt, da bei der Reaktion freigesetztes HBr zu deren Abspaltung führt. Wird der Reaktionsmischung hingegen 2,6-Di-*tert*-butylpyridin zugesetzt, kann die Abspaltung effektiv unterdrückt werden, wobei die Reaktionszeit allerdings verlängert werden muss (Reaktionspfad **B**, Schema 3.9). In diesem Fall führt allerdings die schnell eintretende partielle Hydrolyse des TES-Ethers während der Reinigung zu verminderten Ausbeuten an (*S*)-**262** [23% (enthält noch Verunreinigungen), von **260a**]. Ausgehend von **260b** wird ein Produktgemisch, bestehend aus (*R*)-**261** (33%) und (*R*)-**262**, erhalten.

Abschließend erwies sich die einstufige Oxidation mit katalytischen Mengen TEMPO und einem Überschuss an $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ in Acetonitril/Wasser (1:1) als Methode der Wahl.¹³⁸ So können die gewünschten Zielverbindungen (*S*)-**227** (45%) und (*R*)-**227** (35%) erhalten werden. Erwähnenswert ist, dass sich der TES-Ether (*S*)-**262** mit dieser Methode, gleichermassen (45%) zur Carbonsäure (*S*)-**227** transformieren lässt. Zum Vergleich der NMR-Spektren der synthetisierten Verbindungen und dem aus *G. bidwellii* isolierten Naturstoff, siehe Abbildung 3.6 und Abbildung 3.7. Die Drehwerte der hergestellten Enantiomere von Phenguignardiasäure betragen für (*S*)-**227**: $[\alpha]_D^{22} = +227$ (*c* 0.57, CH_3CN), $+194$ (*c* 0.24, CDCl_3), $+200$ (*c* 1.00, CH_2Cl_2), Lit.: $[\alpha]_D^{23} = +116$ (*c* 0.18, CDCl_3),¹⁴⁷ für (*R*)-**227**: $[\alpha]_D^{22} = -197$ (*c* 0.25, CDCl_3), -224 (*c* 0.55, CH_3CN).

Durch die Synthese beider Enantiomere der Phenguignardiasäure (**227**) kann die (*S*)-Konfiguration des Naturstoffs als gesichert betrachtet werden.

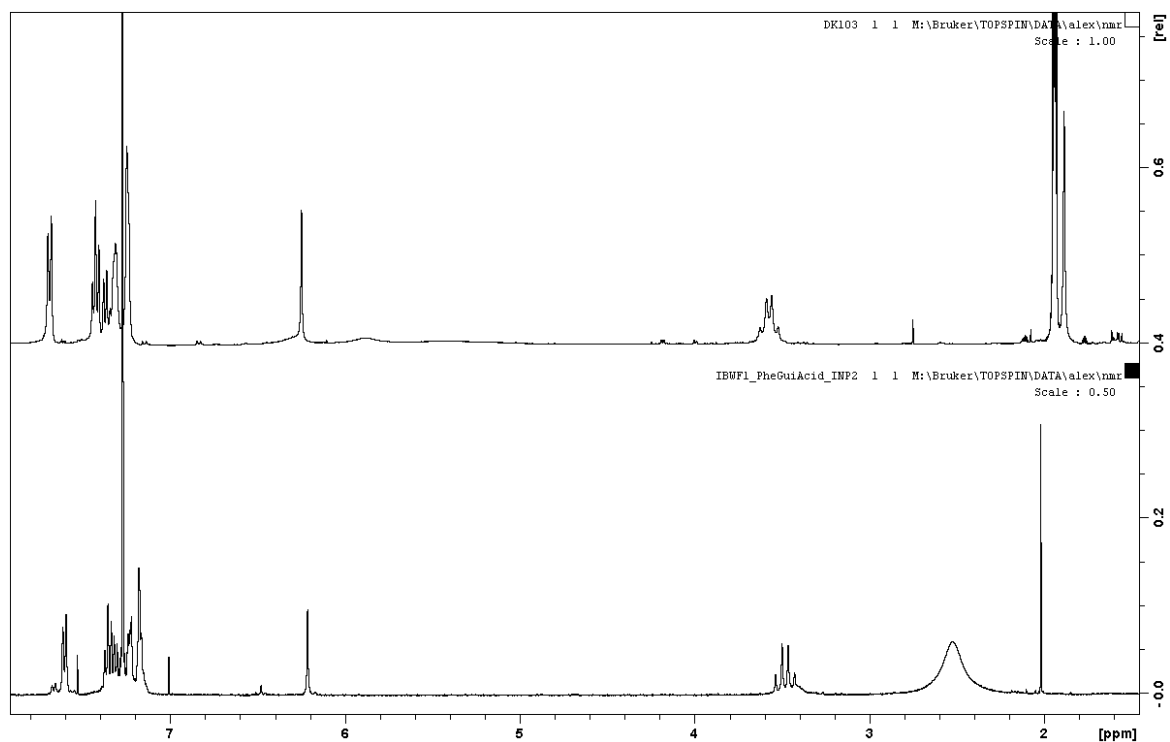


Abbildung 3.6. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von *inp-227* (unten) und ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) von (*S*)-**227** (oben).

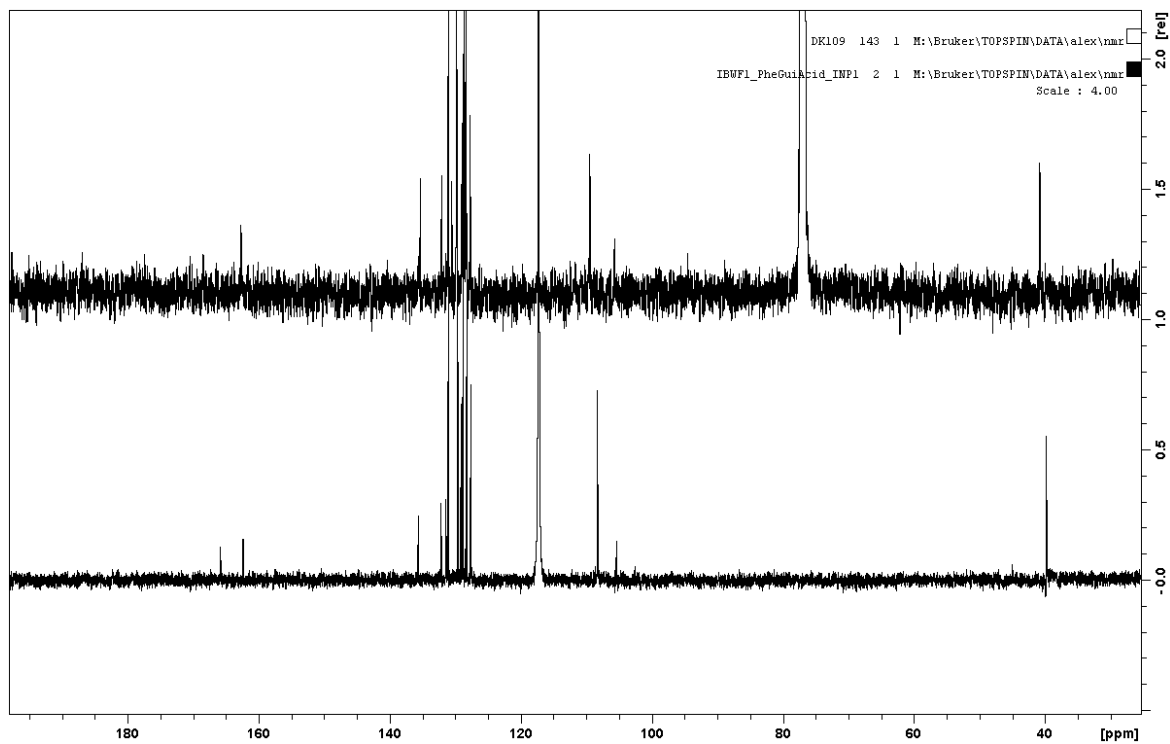


Abbildung 3.7. ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) von *inp-227* (oben) und ^{13}C NMR (75.5 MHz, CD_3CN) von (*S*)-**227** (unten).

3.5 Literaturhinweise

(138) a) A. DE MICO, R. MARGARITA, L. PARLANTI, A. VESCOVI, G. PIANCATELLI, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974–6977; b) J. B. EPP, T. S. WIDLANSKI, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 293–295.

(146) I. BUCKEL, D. MOLITOR, J. C. LIERMANN, L. P. SANDJO, B. BERKELMANN-LÖHNERTZ, T. OPATZ, E. THINES, *Phytochemistry* **2013**, 96–103.

(147) D. MOLITOR, J. C. LIERMANN, B. BERKELMANN-LÖHNERTZ, I. BUCKEL, T. OPATZ, E. THINES, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1265–1269.

(148) K. F. RODRIGUES-HEERKLOTZ, K. DRANDAROV, J. HEERKLOTZ, M. HESSE, C. WERNER, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 3766–3772.

(149) F. L. SCRIBNER, *Report on the fungus diseases of the grapevine*, Washington Government Printing Office, Washington, **1886**.

(150) a) L. E. HOFFMAN, W. F. WILCOX, *Plant Dis.* **2003**, *87*, 273–281; b) R. F. SUIT, *New York Agr. Expt. Sta. Bull.* **1945**, *712*, 26; c) D. REDDICK, C. S. WILSON, C. T. GREGORY, *Bulletin (Cornell University. Agricultural Experiment Station)* **1911**, 296.

(151) S. MIESSNER, W. MANN, G. STAMMLER, *J. Plant Dis. Prot.* **2011**, *118*, 51–53.

(152) D. MOLITOR, O. BAUS, B. BERKELMANN-LOEHNERTZ, *J. Plant Dis. Prot.* **2011**, *118*, 161–167.

(153) a) A. M. ALVAREZ, W. T. NISHIJIMA, *Plant Disease* **1987**, *71*, 681–686; b) A. BERTOLUZZA, G. BOTTURA, P. LUCCHI, L. MARCHETTI, A. Z. D'AULERIO, *J. Plant Pathol.* **1999**, *81*, 89–94; c) D. STRINGARI, C. GLIENKE, C. D. DE, W. MACCHERONI, Jr., d. A. J. LUCIO, *Braz. Arch. Biol. Technol.* **2009**, *52*, 1063–1073; d) E. WICKERT, E. G. d. M. LEMOS, L. T. KISHI, S. A. DE, G. A. DE, *Sci. World J.* **2012**, 125654.

(154) H. LINDLAR, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 446–450.

(155) L. ANDERNACH, L. P. SANDJO, J. C. LIERMANN, I. BUCKEL, E. THINES, T. OPATZ, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 5946–5951.

(156) a) F. DEGERBECK, B. FRANSSON, L. GREHN, U. RAGNARSSON, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 11–14; b) H. KAJIRO, S.-i. MITAMURA, A. MORI, T. HIYAMA, *Synlett* **1998**, *1998*, 51–52.

(157) a) D. SEEBACH, R. NAEF, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2704–2708; b) R. NAEF, D. SEEBACH, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, *1983*, 1930–1936.

(158) N. G. GAYLORD, J. R. BENZINGER, *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1991–1995.

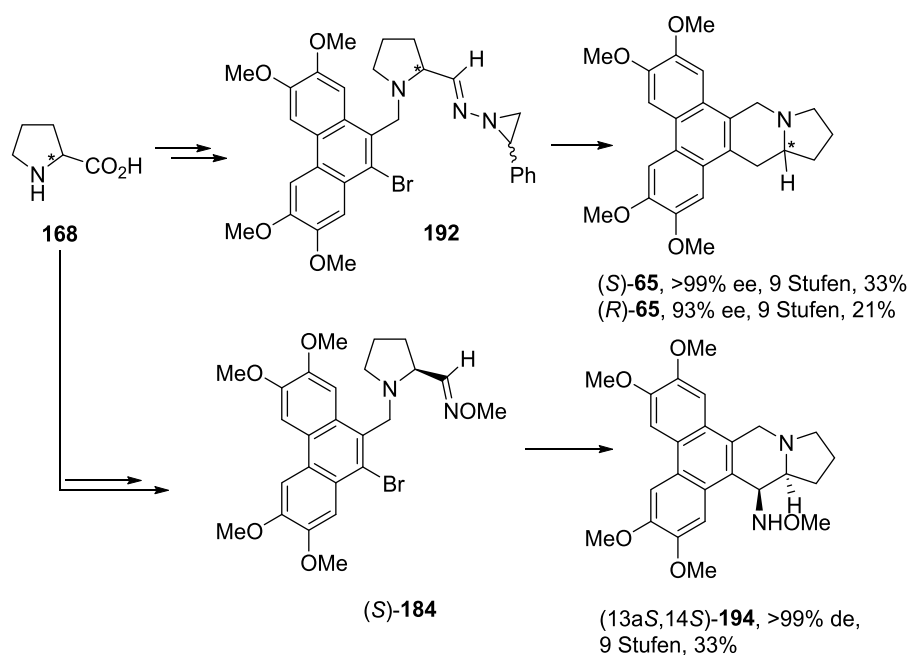
(159) M. F. BRANA, M. L. GARCIA, B. LOPEZ, B. DE PASCUAL-TERESA, A. RAMOS, J. M. POZUELO, M. T. DOMINGUEZ, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1864–1871.

- (160) F. WEYGAND, K. BURGER, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 2880–2884.
- (161) a) H. J. REICH, I. L. REICH, J. M. RENGHA, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5813–5815; b) K. B. SHARPLESS, R. F. LAUER, A. Y. TERANISHI, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6137–6139.
- (162) J. ZIMMERMANN, D. SEEBACH, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1104–1114.
- (163) T. POŁOŃSKI, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3139–3143.
- (164) a) M. SEE WATERS, K. SNELGROVE, P. MALIGRES, *Org. Synth.* **2003**, *80*, 190–194; b) M. SEE WATERS, J. A. COWEN, J. C. MCWILLIAMS, P. E. MALIGRES, D. ASKIN, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 141–144.
- (165) C. A. A. VAN BOECKEL, T. BEETZ, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3775–3778.
- (166) A. F. COOK, D. T. MAICHUK, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1940–1943.

4 ZUSAMMENFASSUNG

4.1 Phenanthro-Alkaloide: Tylophorin-Typ

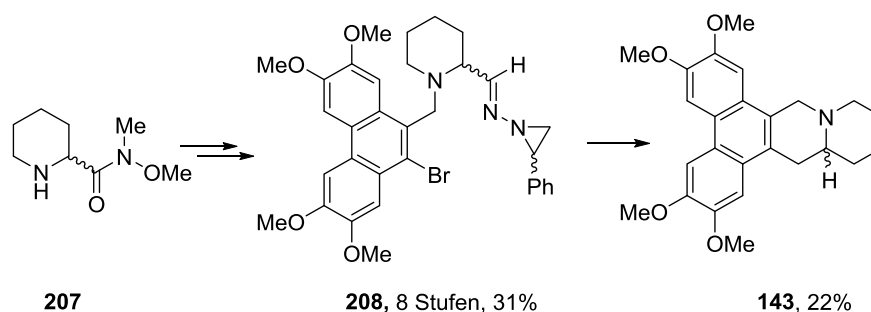
Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, neue Methoden zur Herstellung von Phenanthro-Alkaloiden und deren Derivaten zu entwickeln. Ausgehend von (*S*)-Prolin konnten sowohl (*S*)-(+)-Tylophorin [(*S*)-**65**] (>99% ee) als auch dessen bisher noch nicht beschriebenes Derivat **194**, das sich durch eine geringere Lichtempfindlichkeit auszeichnet, in 33%-iger Gesamtausbeute über neun lineare Stufen, hergestellt werden (Schema 4.1). Die Synthese von (*R*)-Tylophorin gelang in analoger Weise aus (*R*)-Prolin in 21%-iger Ausbeute (93% ee). Der Einsatz von Schutzgruppen war nicht notwendig.



Schema 4.1. Synthese von Phenanthroindolizidin-Alkaloiden.

Der Schlüsselschritt ist in beiden Fällen eine Cyclisierung an eine C=N-Doppelbindung über freie Radikale, die bei der Synthese von **194** hochstereoselektiv zur Bildung des (13a*S*,14*S*)-Diastereomers führt. Die Synthese von 7-Methoxycryptopleurin (**143**)

gelingt durch eine ähnliche Synthesestrategie (Schema 4.2). So kann ausgehend von WEINREB-Amid **207** in acht linearen Stufen und einer Gesamtausbeute von 31% das entsprechende Hydrazon **208** erhalten werden, das sich durch eine freie Radikalcyclisierung in 22%-iger Ausbeute zu 7-Methoxycryptopleurin umsetzen lässt.

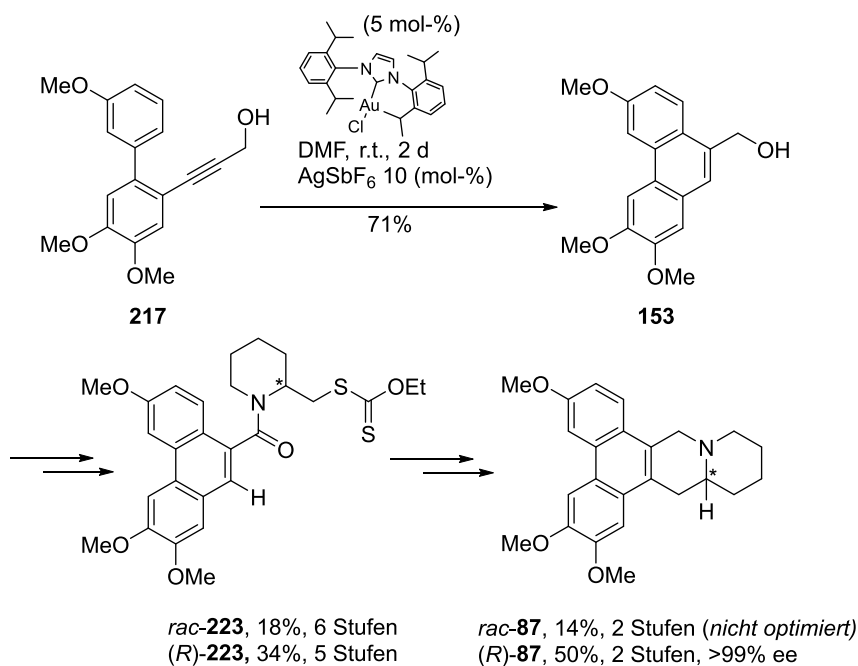


Schema 4.2. Synthese von 7-Methoxycryptopleurin (**143**).

4.2 Phenanthro-Alkaloide: Cryptopleurin-Typ

Zur Herstellung von Cryptopleurin ist zunächst ein neuer Syntheseweg für 9-Hydroxymethyl-2,3,6-trimethoxyphenanthren (**153**) entwickelt worden (Schema 4.3). Dieser führt über den Aufbau eines Biphenylsystems durch palladiumkatalysierte Kreuzkupplung, eine anschließende COREY-FUCHS-Transformation und als Schlüsselschritt über eine von einem Gold-NHC-Komplex katalysierten 6-*endo-dig*-Cyclisierung zum entsprechenden Phenanthren **153**. Diese Ringschlussreaktion verläuft in gewünschter Weise regioselektiv unter Bildung des 2,3,6-trimethoxysubstituierten Phenanthrens. Die Bildung des regioisomeren 2,3,8-Trimethoxyphenanthrens wird nicht beobachtet. Der Alkohol **153** wird dann in fünf linearen Stufen (34%) in das Xanthogenat (*R*)-**223** überführt, aus dem sich, durch eine zweistufige Reaktionssequenz bestehend aus einer Radikalcyclisierung nach ZARD und einer Reduktion mit LiAlH₄ das extrem lichtempfindliche und hochtoxische Alkaloid (*R*)-Cryptopleurin gewinnen lässt (50%).^{mmm}

^{mmm} In vorherigen Versuchen wurde ausgehend von **153** in sechs linearen Stufen (18%) das racemische Xanthogenat (*rac*-**223**) dargestellt, das in 14%-iger Ausbeute (2 Stufen, *nicht optimiert*) zu *rac*-Cryptopleurin (*rac*-**87**) umgesetzt werden konnte.

Schema 4.3. Synthese von *rac*- und (*R*)-(-)-Cryptopleurin (**87**).

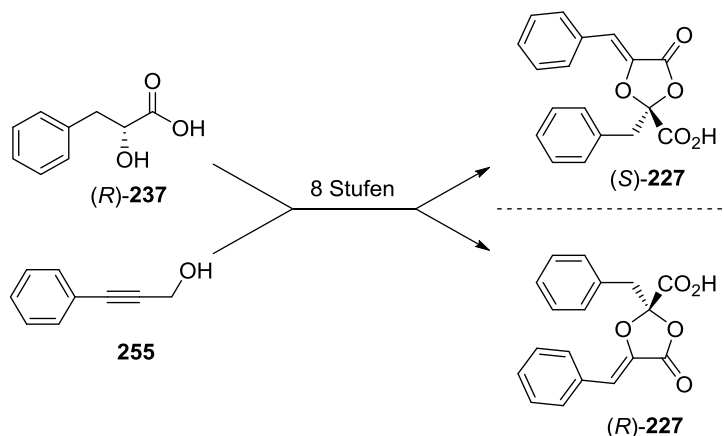
4.3 Absolute Konfiguration von (-)-Tylophorin

Nachdem beide Enantiomere und das Racemat von Tylophorin synthetisiert worden sind und zum Vergleich bereit standen, wurde Tylophorin aus *Tylophora indica* extrahiert. Die Motivation rührte unter anderem daher, weil in der bisherigen Literatur Unstimmigkeiten über das in der Natur vorkommende Enantiomer des Tylophorins herrschen. Vor Beginn dieser Arbeit ging man davon aus, dass in *T. indica* nur (*R*)-Tylophorin vorkommt und für die Diskrepanzen zwischen den berichteten Drehwerten des aus Pflanzenmaterial isolierten und synthetisierten Naturstoffs **65**, dessen Zersetzung vor oder während der Messung verantwortlich ist. Dieser Effekt kann zwar auch beobachtet werden, jedoch trägt er nur in geringem Maße zur Erniedrigung des Drehwertes bei. Schließlich sind Proben von synthetisiertem Alkaloid in gleichem Maße von der schnell eintretenden Oxidation des Alkaloids betroffen. Aus dem Rohextrakt ist Tylophorin durch RP-HPLC isoliert worden. Anschließend wurde die Probe mittels chiraler HPLC/MS analysiert. Durch den Vergleich mit den bereit stehenden synthetischen Proben von (*R*)-**65** und (*S*)-**65** konnte in dieser Arbeit erstmals

experimentell belegt werden, dass es sich bei (-)-Tylophorin aus *T. indica* um ein scalemisches Gemisch im Verhältnis von 56:44 (*R:S*) handelt.

4.4 Phytotoxische Dioxolanone: Phenguignardiasäure

Das Ziel dieses Teilprojektes war die Entwicklung einer Synthese für den bisher noch nicht synthetisch hergestellten phytotoxischen Sekundärmetabolit (+)-Phenguignardiasäure (**227**). Isoliert wurde diese Verbindung aus *Guignardia bidwellii*, dem Erreger der Schwarzfäule der Weinrebe. Die absolute Konfiguration des quartären Stereozentrums war zu Beginn dieser Arbeit nicht bekannt. Ausgehend von (*R*)-Phenylmilchsäure [(*R*)-**237**] und 3-Phenylprop-2-in-1-ol (**255**) gelang die Synthese beider Enantiomere des Naturstoffs in acht linearen Stufen. Sie liefert den experimentellen Beweis (ECD, Polarimetrie) für die (*S*)-Konfiguration von natürlicher (+)-Phenguignardiasäure.



Schema 4.4. Synthese beider Enantiomere von Phenguignardiasäure (**227**).

5 EXPERIMENTELLER TEIL

5.1 Allgemeines und Messgeräte

5.1.1 Reaktionen

Alle Reaktionen, sofern sie nicht in wässrigem Medium stattfanden, wurden in einer Schutzgasatmosphäre (N₂ oder Ar) in getrockneten Glasgeräten (erhitzen mit einem Heißluftfön i. Vakuum) und unter Anwendung der gängigen SCHLENK-Technik durchgeführt. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie (5.1.3) und LC/MS (5.1.6).

5.1.2 Reagenzien und Lösungsmittel

Sofern nicht anders angegeben, wurden zu Reaktionen verwendete Lösungsmittel unmittelbar vor Benutzung frisch absolutiert und destilliert: Diethylether, Benzol, Toluol, Xylol und THF wurden durch Erhitzen zum Rückfluss mit Natrium/Kalium/Benzophenon in einer Argonatmosphäre und anschließender Destillation erhalten. Absolutes Dichlormethan, Dichlorethan und Acetonitril wurden jeweils durch Erhitzen mit Calciumhydrid und anschließender Destillation erhalten. Triethylamin, *N,N*-Diisopropylethylamin (HÜNIG`S-Base) und Diisopropylamin wurden vor der Destillation mehrere Stunden mit Lithiumaluminiumhydrid zum Rückfluß erhitzt. *N,N*-Dimethylformamid und Tetrachlormethan (H₂O ≤ 0.005%, über Molekularsieb) wurden kommerziell erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt.¹⁶⁷ BF₃·OEt₂ und Tri-*n*-butylzinnhydrid wurden vor der Benutzung jeweils mit einer Standard-Destillationsapparatur (VIGREUX-Volonne, CLAISEN-Aufsatz, LIEBIG-Kühler) frisch destilliert. Triphenylzinnhydrid wurde unmittelbar vor der Verwendung durch Kugelrohr-Destillation i. Vak. gereinigt. Sauerstofffreie Lösungsmittel wurden jeweils durch zwei- bis dreimaliges Einfrieren mit flüssigem Stickstoff, Anlegen eines Ölpumpenvakuums ($\approx 10^{-2}$ mbar) und anschließendem Auftauen unter einem leichten

Überdruck (0.2–0.3 bar) an Schutzgas (Argon oder Stickstoff), erhalten (*freeze-pump-thaw*). Die bei LC/MS-Messungen verwendeten Lösungsmittel (Optima-LC/MS®: (Wasser, Methanol, Acetonitril, Ameisensäure) wurden von der Fa. Fisher Scientific, die verwendeten Puffersubstanzen (Ammoniumhydrogencarbonat, Ammoniumformiat, Ammoniumacetat) von Sigma-Aldrich („LCMS-Grade“) geliefert.

5.1.3 Dünnschichtchromatographie

Zur Dünnschichtchromatographie wurden Aluminium oder Glasplatten (Merck), beschichtet mit Silicagel 60 F₂₅₄ verwendet. Die Substanzen wurden mittels UV-Licht (254 nm, 366 nm) sichtbar gemacht und anschließend mit entsprechenden Färbereagenzien entwickelt: Iod-Kammer, „SEEBACHS-Reagenz“ [wird hergestellt durch Lösen von Phosphomolybdänsäure (25 g), Ce(SO₄)₂·4 H₂O (10 g) in einer Mischung aus H₂SO₄ (60 mL) und Wasser (940 mL)].¹⁶⁸

5.1.4 Säulenchromatographie

Flashchromatographie wurde mit unmodifiziertem Silicagel (Partikelgröße: 25–40 µm, Porendurchmesser: 60 Å, Macherey-Nagel oder 32–63 µm, 60 Å, Acros Organics) mit selbstgepackten Glass-Säulen, bestückt mit einem Lösungsmittelreservoir und einem angelegten Überdruck (N₂) von 0.4–1.0 bar, durchgeführt. Die Analyse der Fraktionen erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie und/oder LC/MS. Die Laufmittelgemische sind als Verhältnisse der zusammengemischten Volumina (v/v) angegeben.

5.1.5 NMR

NMR-Spektren wurden mit Spektrometern der Firma Bruker [AMX400, AV400, DRX500, Uni Hamburg; AC300, AV2-400, ARX400, AV3-600 (TCI-*CryoProbe*), Johannes Gutenberg-Universität Mainz] mit 5 mm Probenköpfen unter Verwendung von Standard-Pulssequenzen aufgenommen. Die Spektren wurden in CDCl_3 , CD_3CN , $\text{DMSO-}d_6$, CD_2Cl_2 , oder Methanol- d_4 aufgenommen.

Die chemische Verschiebung wurde auf das jeweilige Lösungsmittelsignal kalibriert (CDCl_3 : $\delta_{\text{H}} = 7.26$, $\delta_{\text{C}} = 77.16$ ppm; CD_2Cl_2 : $\delta_{\text{H}} = 5.32$, $\delta_{\text{C}} = 53.84$ ppm; CD_3CN : $\delta_{\text{H}} = 1.94$, $\delta_{\text{C}} = 118.26/1.32$ ppm; CD_3OD : $\delta_{\text{H}} = 3.31$, $\delta_{\text{C}} = 49.00$ ppm; $\text{DMSO-}d_6$: $\delta_{\text{H}} = 2.50$, $\delta_{\text{C}} = 39.52$).¹⁶⁹

5.1.6 LC/MS

LC/MS-Messungen wurde mit folgendem System durchgeführt:

Agilent 1200-HPLC-System, bestehend aus binärer Pumpe, Säulenofen, automatischem Probenwechsler, DAD und Bruker XCT Ion Trap. Die jeweiligen Gradientenprofile (MeOH/ H_2O oder MeCN/ H_2O , mit und ohne Additiv), Temperaturen (25–60 °C) und verwendete Säulen sind bei den einzelnen Substanzen vermerkt.

Gesamtüberblick der verwendeten Säulen: Ascentis Express® (2.1 mm i.D., 2.7 μm core-shell-Partikel, Supelco) -C₈ (30 mm), -C₁₈ (30, 50 mm), -F₅ (50 mm), Daicel ChiralPak® AD-H (250 × 4.6 mm, 5 μm).

5.1.7 HPLC

HPLC im analytischen Maßstab wurde mit folgenden Systemen durchgeführt:

System RP-1 (Knauer): Pumpen: Smartline K-1050 (H_2O), K-1001 (MeOH, MeCN), je 10 mL Pumpenkopf, high-pressure gradient mode, Detektor: K-2800 Diodenarray-detektor (DAD), Injektionsvolumen: 20 μL , Flussrate: 1.0–2.0 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, Säulenofen:

JetStream [$T = 25\text{--}40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Acetonitril), $40\text{--}60\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Methanol)], Säulen: ACE3-C₁₈ (Advanced Chromatography Technologies, $125 \times 4.6\text{ mm}$, $3\text{ }\mu\text{m}$, 100 \AA), ACE3-C₁₈PFP ($150 \times 4.6\text{ mm}$, $3\text{ }\mu\text{m}$), ACE-Phenyl ($125 \times 4.6\text{ mm}$, $3\text{ }\mu\text{m}$).

System NP-1 (Knauer, Uni Hamburg): Pumpe: K-1000 Smartline, low-pressure gradient mode, Detektor: S-2600 (DAD), Injektionsvolumen: $20\text{ }\mu\text{L}$, Flussrate: $1.0\text{--}1.5\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, Säulenofen: JetStream ($T = 25\text{--}40\text{ }^{\circ}\text{C}$), Säule: Daicel ChiralPak[®] AD-H ($250 \times 4.6\text{ mm}$, $5\text{ }\mu\text{m}$).

System NP-2 (Knauer, Uni Mainz): Pumpe: K-1001 Smartline, low-pressure gradient mode, Detektor: K-2800 (DAD), Injektionsvolumen: $20\text{ }\mu\text{L}$, Flussrate: $0.5\text{--}1.5\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, Säulenofen: JetStream ($T = 25\text{--}40\text{ }^{\circ}\text{C}$), Säulen: Macherey Nagel NUCLEODUR[®] ($125 \times 4.6\text{ mm}$, $3\text{ }\mu\text{m}$), Daicel ChiralPak[®] AD-H ($250 \times 4.6\text{ mm}$, $5\text{ }\mu\text{m}$).

HPLC im präparativen Maßstab wurde mit folgendem System durchgeführt:

System Präp 100 (Knauer): Pumpen: $2 \times$ K-1800, je 100 mL Pumpenkopfvolumen, Detektor: S-2600 DAD, $T = 21\text{ }^{\circ}\text{C}$, Injektionsvolumen: $1.5\text{--}5.0\text{ mL}$, Flussrate: $37.5\text{--}75.0\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ (30 mm i. D.), $26.2\text{--}52.4\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ (21.2 mm i. D.), RP-Säulen: ACE5-C₁₈ ($125 \times 21.2\text{ mm}$, $5\text{ }\mu\text{m}$), ACE5-C₁₈PFP ($150 \times 30\text{ mm}$, $5\text{ }\mu\text{m}$), Eluenten: Wasser (ohne Additiv, 0.1% Ameisensäure, $10\text{--}40\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ Ammoniumhydrogencarbonat, Ammoniumacetat, Ammoniumformiat-Pufferlösungen)/Methanol od. Acetonitril, NP-Säule: Macherey Nagel NUCLEODUR[®] ($125 \times 21.2\text{ mm}$, $3\text{ }\mu\text{m}$), Eluenten: *n*-Hexan/2-Propanol, *n*-Hexan/Ethanol, Chloroform (1% Ethanol).

5.1.8 Infrarotspektroskopie

IR-Spektren wurden mit einem Bruker Tensor 27 FTIR-Spektrometer mit einer Diamant-ATR-Einheit oder einem Thermo-Nicolet Avatar 370 FTIR-Spektrometer aufgenommen.

5.1.9 Elementaranalyse, Schmelzpunktbestimmung

Die Schmelzbereiche wurden mit einem Krüss Schmelzpunktmessgerät oder einem Gerät der Firma Büchi nach Dr. TOTTOLI gemessen und sind nicht korrigiert. **Verbrennungsanalysen** wurden mit einem CHN-O-Rapid (Heraeus) durchgeführt.

5.1.10 Polarimetrie, Circular dichroismus (ECD)

Die optische Aktivität wurde mit einem Perkin Elmer 241 Polarimeter bei den Wellenlängen $\lambda = 546, 578$ nm (Hg-Lampe) bestimmt. Der spezifische Drehwert $[\alpha]_D^T$ einer chiralen, nichtracemischen Substanz (T = Temperatur der Probe während der Messung), wurde mit Hilfe der ersten Näherung der DRUDESchen-Gleichung,¹⁷⁰ durch Extrapolation der gemessenen Werte auf die Natrium-*D*-Linie ($\lambda = 589$ nm) erhalten. Bei einigen Messungen wurde ein Polarimeter der Firma Krüss (Krüss-P8000) verwendet (Natrium-Laser, $\lambda = 589$ nm).

Die ECD-Spektren wurden mit einem Jasco J-815 CD Spektrometer in einer Quarz-Küvette der Länge 1.0 mm bei $T = 20$ °C mit einer Scangeschwindigkeit von $50 \text{ nm} \cdot \text{min}^{-1}$ (5 Wiederholungen) im Bereich der Wellenlänge $\lambda = 180\text{--}350$ nm gemessen. Die Proben wurden durch Lösen der jeweiligen Substanz in Acetonitril ($c = 0.3\text{--}1.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) präpariert.

5.1.11 Massenspektrometrie

FAB-Massenspektren wurden an einem VG70S-Gerät (Xe-FAB Ionisierung) aufgenommen. Als Matrix wurde *m*-Nitrobenzylalkohol (*m*-NBA) verwendet.

EI-Massenspektren wurden mit einem MS MAT 311A (Varian MAT) Spektrometer aufgenommen.

ESI-Massenspektren wurden auf einem Spektrometer des Typs Agilent/Bruker 1200 LC/MSD Trap XCT mit einer Kapillarspannung von 3500 V und bei Temperaturen von 325–365 °C gemessen. Die Proben wurden in Acetonitril/Wasser-Mischungen gelöst ($c = 0.1 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) und über eine Agilent 1200 HPLC injiziert. Folgende Säulen wurden verwendet: Ascentis Express -C₈ oder -C₁₈ Säule (30 × 2.1 mm, 2.7 μm, core-shell-Partikel) der Fa. Supelco. Als Standardelutionsmittel wurde Acetonitril oder Methanol/Wasser [0.1% Ameisensäure (ESI+), 15 mmol·L⁻¹ (NH₄)HCO₃ (ESI–)] = 80:20 mit einer Flussrate von 0.50 mL·min⁻¹ verwendet.

Isotopenverteilung: Angegeben ist jeweils das intensivitätsstärkste Signal.

HRMS (ESI)-Massenbestimmung wurden auf einem Waters Q-ToF-Ultima 3 Instrument mit Lockspray-Interface bei einer cone voltage von 70–80 V an der Universität Mainz aufgenommen. Die Proben wurden in Acetonitril/H₂O-Mischungen gelöst ($c = 0.01 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$). Als externer Standard wurde für kleine Massen ($m/z = 160\text{--}380$) ein Trialkylamin-Standard verwendet, für höhere Massen eine Mischung aus NaI (400 mg) und CsI (10 mg), gelöst in 400 mL eines Gemisches aus H₂O/2-Propanol = 1:1.

HRMS (FAB)-Massenbestimmung wurde mit PEG 300 oder PEG 600 als Standard an einem VG70S-Gerät (Xe-FAB Ionisierung) aufgenommen.

Die angegebenen Molekülmassen, die durch hochaufgelöste Massenspektrometrie mit Hilfe der hier aufgeführten Geräte bestimmt wurden, beziehen sich auf die Neutralmoleküle, da die Kalibrierung die Masse des Elektrons von 0.000549 u berücksichtigt.

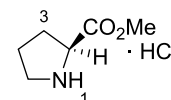
5.2 Reaktionsvorschriften: Phenanthro-Alkaloide

5.2.1 Synthese der Aminosäurederivate:

5.2.1.1 Aminosäureester

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Veresterung von Aminosäuren mit SOCl₂/Alkohol am Beispiel der Synthese von L-Prolinmethylester·HCl [(S)-170]

Zu einer Lösung von L-Prolin (2.00 g, 17.4 mmol) in Methanol (50 mL) wird unter Rühren bei einer Temperatur von $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ tropfenweise Thionylchlorid (1.90 mL, 26.1 mL, 1.50 Äquiv.) zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird noch 30 min bei dieser und weitere 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der verbliebene Rückstand mit Methanol (30 mL) versetzt und erneut i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Diese Prozedur wird erst mit Methanol (40 mL), dann mit Et₂O ($2 \times 50\text{ mL}$) wiederholt und der zähflüssige, farblose Rückstand i. Vak. getrocknet.



Ausbeute: 2.88 g (quant.), Lit.: 99%, ¹⁷¹77% (Enantiomer),¹⁷² farblose Kristalle, sehr hygroskopisch, C₆H₁₂ClNO₂ (166.63 g·mol⁻¹).

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.26$ (Petrolether/Aceton = 3:2).

Schmp.: 70–72 °C, Lit.: 73 °C.¹⁷²

Drehwert: $[\alpha]_D^{27} = -30.9$ (c 1.0, H₂O), Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -31$ (c 0.5, H₂O),¹⁷³
 $[\alpha]_D^{20} = +30.8$ (c 2, MeOH, Enantiomer).¹⁷²

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10.70$ (s, 1 H, 1-*H*¹), 9.30 (s, 1 H, 1-*H*²), 4.37 (m_c, 1 H, 2-*H*), 3.77 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.30–3.18 (m, 2 H, 5-*H*), 2.32–2.22 (m, 1 H, 3-*H*¹), 2.06–1.89 (m, 3 H, 3-*H*², 4-*H*) ppm.

¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 169.0$ (CO₂CH₃), 58.3 (C2), 52.9 (CO₂CH₃), 45.0 (C5), 27.6 (C4), 23.0 (C3) ppm.

FTIR (NaCl): $\tilde{\nu} = 3415, 2950, 2725, 1740, 1729, 1565, 1443, 1356, 1237, 918, 723 \text{ cm}^{-1}$.

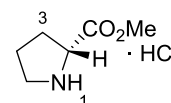
MS (ESI+): m/z (%) = 130.0 (100) [$M + H$]⁺.

Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.¹⁷²⁻¹⁷⁴

D-Prolinmethylester·HCl [(R)-170]

Durchführung: *siehe* Allgemeine Arbeitsvorschrift.

D-Prolin (1.00 g, 8.70 mmol), Thionylchlorid (0.95 mL, 13.1 mmol, 1.50 Äquiv.), Methanol (25 mL).



Ausbeute: 1.44 g (quant.), Lit.: 77%,¹⁷² farblose Kristalle, sehr hygroskopisch, $C_6H_{12}ClNO_2$ ($166.63 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Schmp.: 69–71 °C, Lit.: 73 °C.¹⁷²

Drehwert: $[\alpha]_D^{28} = +30.2$ (c 1.0, H_2O), Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -31$ (c 0.5, H_2O , Enantiomer),¹⁷³
 $[\alpha]_D^{20} = +30.8$ (c 2, $MeOH$).¹⁷²

Die andere Daten sind mit denen des Enantiomers identisch.

(±)-Pipicolinsäuremethylester·HCl (rac-200)

Durchführung: *siehe* Allgemeine Arbeitsvorschrift.

Pipicolinsäure (2.24 g, 17.4 mmol), Thionylchlorid (1.90 mL, 26.1 mmol, 1.50 Äquiv.), Methanol (50 mL).

Ausbeute: 3.13 g (quant.), farblose Kristalle, hygroskopisch, $C_7H_{14}ClNO_2$ ($179.64 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Schmp.: 207.0–207.3 °C, Lit.: 206–207 °C.¹⁷⁵

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.39$ (sbr, 2 H, 1- H), 4.07 (dd, $J = 3.4, 11.7$ Hz, 1 H, 2- H), 3.76 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.23 (dt, $J = 3.7, 12.6$ Hz, 1 H, 6- H^1), 2.88 (td, $J = 12.6, 3.7$ Hz, 1 H, 6- H^2), 2.10–2.04 (m, 1 H, 3- H^1), 1.75 – 1.52 (m, 5 H, 3- H^2 , 4- H , 5- H) ppm.

^{13}C NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 169.0$ (CO_2CH_3), 55.4 (C2), 52.7 (CO_2CH_3), 43.3 (C6), 25.5 (C5), 21.1 (C3), 21.0 (C4) ppm.

FTIR (ATR): $\tilde{\nu} = 2907, 2708, 1746, 1430, 1357, 1269, 1230, 1209, 892, 656$ cm^{-1} .

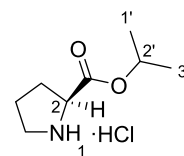
MS (ESI+): m/z (%) = 144.0 (100) [$M + \text{H}$] $^+$.

Elementaranalyse: Ber.: C: 46.80% H: 7.86% N: 7.80%

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ Gef.: C: 46.92% H: 8.55% N: 7.70%

L-Prolinisopropylester·HCl [(S)-169]

Zu einer Lösung von L-Prolin (2.00 g, 17.4 mmol) in 2-Propanol (50 mL) wird unter Rühren bei einer Temperatur von -15 °C tropfenweise Thionylchlorid (1.90 mL, 26.1 mmol, 1.50 Äquiv.) zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird 30 min bei dieser Temperatur und weitere 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Abschließend wird 3 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der verbliebene Rückstand mit 2-Propanol (40 mL) versetzt und erneut i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Diese Prozedur wird erst mit 2-Propanol (40 mL), dann mit Et_2O (2×50 mL) wiederholt und der zähflüssige, farblose Rückstand i. Vak. getrocknet. Bei längerem Stehen (3 d) kristallisiert der gewünschte Ester als Hydrochlorid aus.



Ausbeute: 3.35 g (quant.) Lit.: 99%,¹⁷⁶ farblose Kristalle, sehr hygroskopisch, $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ (193.67 $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$).

Schmp.: 59.3 – 61.1 °C, Lit.: gelbes Öl.¹⁷⁶

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = -33.9$ (c 0.93, MeOH), Lit.: k. A.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 10.81$ (sbr, 1 H, 1- H^1), 8.98 (sbr, 1 H, 1- H^2), 5.09 (sep, $J = 6.4$ Hz, 1 H, 2'- H), 4.40 (m_c , 1 H, 2- H), 3.65–3.42 (m, 1 H, 5- H), 2.44–2.32 (m, 1 H, 3- H^1), 2.17–1.93 (m, 3 H, 3- H^2 , 4- H), 1.27, 1.26 ($2 \times d$, $J = 6.4$ Hz, 3 H, 1'- H , 3'- H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): 168.3 (C=O), 71.1 (C2'), 59.2 (C2), 46.0 (C5), 28.0 (C4), 23.6 (C3), 21.6 (C1', C3') ppm.

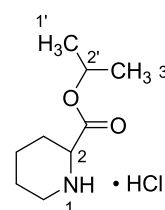
FTIR (ATR): $\tilde{\nu} = 2894, 1738, 1587, 1451, 1379, 1232, 1101, 902, 814$ cm^{-1} .

MS (ESI+): m/z (%) = 158.0 (100) $[M + H]^+$.

Elementaranalyse: Ber.: C: 49.61% H: 8.33% N: 7.23%
 $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ Gef.: C: 48.42% H: 8.69% N: 7.14%

(±)-Pipicolinsäureisopropylester·HCl (*rac*-199)

Zu einer Lösung von Pipicolinsäure (2.50 g, 19.3 mmol) in 2-Propanol (60 mL) wird unter Rühren, bei einer Temperatur von -15 °C, tropfenweise Thionylchlorid (2.12 mL, 29.1 mmol, 1.50 Äquiv.) zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt, dann weitere 24 h bei $T = 80$ °C. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der verbliebene Rückstand mit 2-Propanol (40 mL) versetzt und erneut i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Diese Prozedur wird erst mit 2-Propanol (40 mL), dann mit Et_2O (2×50 mL) wiederholt und der zähflüssige, farblose Rückstand i. Vak. getrocknet. Bei längerem Stehen (≈ 3 d) kristallisiert der gewünschte Ester als Hydrochlorid..



Ausbeute: 4.01 g (quant.), farbloser kristalliner Feststoff, $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ (207.70 $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$), freie Base: $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (171.24 $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$).

Schmp.: 142.9–143.6 °C, Lit.: k.A.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.91 (s, 1 H, 1-*H*¹), 9.39 (s, 1 H, 1-*H*²), 4.97 (sep, *J* = 6.4 Hz, 1 H, 2'-*H*), 3.97 (m_c, 1 H, 2-*H*), 3.16 (m_c, 1 H, CH₂), 2.88 (m_c, 1 H, CH₂), 2.05–1.96 (m, 1 H, CH₂), 1.75–1.49 (m, 5 H, CH₂), 1.21 (t_{app.}, *J* = 5.8 Hz, 1'-*H*, 3'-*H*) ppm.

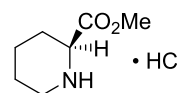
¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 173.3 (CO₂(CH₃)₂), 74.7 (C2'), 60.7 (C2), 48.4 (C6), 30.7 (C5), 26.6, 26.5, 26.3, 26.1 (C1', C3', C3, C4) ppm.

FTIR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2923, 2709, 1740, 1454, 1433, 1384, 1368, 1270, 1226, 1145, 1083, 902 cm⁻¹.

MS (ESI+): *m/z* (%) = 172.0 (100) [*M* + H]⁺.

HRMS (ESI+): Ber. für [C₉H₁₈NO₂]: *m/z* = 172.1338, gef.: 172.1344.

L-Pipecolinsäuremethylester·HCl [(*S*)-200]



Durchführung: *siehe* Allgemeine Arbeitsvorschrift

L-Pipecolinsäure (1.00 g, 7.74 mmol), Thionylchlorid (847 μ L, 11.6 mmol, 1.50 Äquiv), Methanol (25.0 mL).

Ausbeute: 1.39 g (quant.), farblose Kristalle, C₇H₁₃NO₂·HCl (179.64 g·mol⁻¹), sehr hygroskopisch.

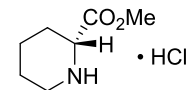
Schmp.: 157.6–158.4 °C, Lit.: 168–170 °C.¹⁷⁷

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = -6.6$ (*c* 0.90, MeOH), Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -7.47$ (*c* 0.5, MeOH).¹⁷⁸

Elementaranalyse: Ber.: C: 46.80% H: 7.86% N: 7.80%

C₇H₁₃NO₂·HCl Gef.: C: 46.04% H: 8.45% N: 7.59%

Alle anderen Daten sind mit denen des Racemats identisch.

D-Pipecolinsäuremethylester·HCl [(R)-200]

Durchführung: *siehe* Allgemeine Arbeitsvorschrift.

D-Pipecolinsäure (1.00 g, 7.74 mmol), Thionylchlorid (847 μ L, 11.6 mmol, 1.50 Äquiv), Methanol (25.0 mL).

Ausbeute: 1.39 g (quant.), farblose Kristalle $C_7H_{13}NO_2 \cdot HCl$ ($179.64 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$), sehr hygroskopisch.

Schmp.: 164.5–164.9 $^{\circ}C$, Lit.: 168–170 $^{\circ}C$.¹⁷⁷

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = +7.8$ (c 0.52, MeOH), Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -7.47$ (c 0.5, MeOH, Enantiomer).¹⁷⁸

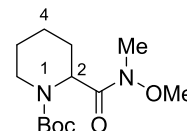
Elementaranalyse:	Ber.:	C: 46.80%	H: 7.86%	N: 7.80%
$C_7H_{13}NO_2 \cdot HCl$	Gef.:	C: 45.62%	H: 8.42%	N: 7.56%

Alle anderen Daten sind mit denen des Racemats identisch.

5.2.1.2 WEINREB-Amide

(±)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-(*N*-methoxy-*N*-methylcarboxamido)piperidin (205)

In Anlehnung an eine Vorschrift von Schmalz *et al.*:¹⁷⁹



Einführen der Schutzgruppe: Eine Suspension von Pipecolinsäure (5.00 g, 38.7 mmol) und Di-*tert*-butyldicarbonat (Boc₂O) (8.87 g, 40.6 mmol, 1.05 Äquiv.) in CHCl₃ (80 mL) wird bei $T = 0\text{ °C}$ unter Rühren binnen 10 min tropfenweise mit NEt₃ (5.08 g, 7.00 mL, 50.3 mmol, 1.30 Äquiv.) versetzt. Das Kältebad wird entfernt und die Reaktionsmischung (Suspension) wird 15 h bei Raumtemperatur gerührt.

Amidbildung: Die nun klare Reaktionslösung wird nach erneutem Abkühlen auf $T = 0\text{ °C}$ mit *N,O*-Dimethylhydroxylamin·HCl (4.46 g, 45.8 mmol, 1.20 Äquiv.) versetzt. Die Mischung wird bei dieser Temperatur 30 min gerührt (Vernichten des Überschusses an Boc₂O), dann werden 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridin (DMAP) (945 mg, 7.74 mmol, 20 mol-%) und anschließend tropfenweise (30 min) eine Lösung aus *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid (EDC·HCl) (8.15 g, 42.6 mmol, 1.1 Äquiv.) in CHCl₃ (33 mL) hinzugegeben. Die Kühlung wird entfernt und die Mischung 15 h bei Raumtemp. gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf 0 °C wird HCl (1 M, 33 mL) zugegeben und weitere 15 min gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase mit CHCl₃ extrahiert (3 × 75 mL), die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösung gewaschen (je 50 mL), über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak vom Lösungsmittel befreit. Der verbleibende Rückstand wird durch Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt (Petrolether/Ethylacetat = 1:1).

Ausbeute: 7.31 g (70%, über 2 Stufen), farbloser Feststoff, C₁₃H₂₄N₂O₄ (272.34 g·mol⁻¹).

Schmp.: 64.3–65.0 °C, Lit.: 50–52 °C.¹⁸⁰

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.50$ (Petrolether/Ethylacetat = 1:1).

RP-HPLC/MS (Agilent 1200): $t_R = 0.35$ min, MeOH/H₂O (0.1% HCO₂H) = 65:35, PFP (F₅), 1.00 mL·min⁻¹, $T = 60$ °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 4.88/4.80$ (d, $J = 5.4, 5.1$ Hz, 1 H, 2-*H*), 4.10 (m_c, 1 H, 6-*H*¹), 3.83–3.73 (m, 1 H, 6-*H*²), 3.70 (s, 3 H, OCH₃), 3.40–3.32 (m, 1 H, CH₂), 3.10 (s_{br}, NCH₃), 1.93–1.85 (m, 1 H, CH₂), 1.71–1.58 (m, 2 H, CH₂), 1.57–1.51 (m, 1 H, CH₂), 1.38/1.36 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.31–1.20 (m, 1 H, CH₂) ppm.ⁿⁿ

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.6$ (C(O)N(OMe)CH₃), 156.1 (R₂NC(=O)O^tBu), 79.6 (OC(CH₃)₃), 61.3 (OCH₃), 52.3/50.6 (C2), 42.2/41.4 (C6), 32.2 (NCH₃), 28.4 (OC(CH₃)₃), 26.4 (C3), 24.8 (C5) 19.6 (C4) ppm.^{oo}

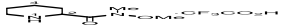
FTIR (ATR): $\tilde{\nu} = 2941, 1682, 1662, 1458, 1367, 1162, 1093, 872$ cm⁻¹.

MS (ESI+): m/z (%) = 295.1 (100) [$M + Na$]⁺.

HRMS (ESI+): Ber. für [C₁₃H₂₄N₂O₄Na]: $m/z = 295.1634$, gef.: 295.1644.

Die Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.¹⁸⁰⁻¹⁸¹

(±)-2-(*N*-Methoxy-*N*-methylcarboxamido)piperidin-trifluoracetat (206)

1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-(*N*-methoxy-*N*-methylcarboxamido)- piperidin (2.76 g, 10.1 mmol) wird in einem Gemisch aus CH₂Cl₂ (40.0 mL) und TFA (40.0 mL) 15 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Entfernen der Lösungsmittel i. Vak. wird das gewünschte Produkt in ausreichender Reinheit als farbloser Feststoff in Form des Trifluoracetat-Salzes erhalten.

ⁿⁿ Es handelt sich um Rotamere

^{oo} Alle Signale sind stark verbreitert (Rotamere)

Ausbeute: 2.89 g (quant.), farbloser, kristalliner Feststoff, TFA-Salz: C₁₀H₁₇F₃N₂O₄ (286.25 g·mol⁻¹), freies Amin: C₈H₁₆N₂O₂ (172.22 g·mol⁻¹).

Schmp.: 56.5–58.0 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.18 (d_{br}, *J* ≈ 9.5 Hz, 1 H, 1-*H*¹), 8.67 (q_{br}, *J* ≈ 9.5 Hz, 1 H, 1-*H*²), 4.18 (t_{br}, *J* ≈ 11.0 Hz, 1 H, 2-*H*), 3.73 (s, 3 H, NMeOCH₃), 3.24 (d_{br}, *J* ≈ 12.0 Hz, 1 H, 6-*H*¹), 3.16 (s, 3 H, NCH₃), 3.05 (m_c, 1 H, 6-*H*²), 2.03 (d_{br}, *J* ≈ 12.0 Hz, 1 H, 5-*H*¹), 1.79–1.40 (m, 5 H, 5-*H*², 4-*H*, 3-*H*) ppm.

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 178.1 (C(O)N(OMe)CH₃), 61.9 (NOCH₃), 55.2 (C₂), 43.2 (C₆), 31.9 (NCH₃), 25.8 (C₃), 21.4 (C₅) 21.2 (C₄) ppm.

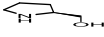
FTIR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3049, 1730, 1651, 1387, 1189, 1134, 985, 787, 707 cm⁻¹.

MS (ESI⁺): *m/z* (%) = 173.0 (21) [*M* + H]⁺, 84.4 (100) [C₅H₅N]⁺.

HRMS (ESI⁺): Ber. für [C₈H₁₇N₂O₂]: *m/z* = 173.1290, gef.: 173.1294.

5.2.1.3 Aminoalkohole

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion von Aminosäuren mit Lithiumaluminiumhydrid am Beispiel der Synthese von L-Prolinol.

L-Prolin (4.00 g, 34.8 mmol) wird in kleinen Portionen (jeweils ca. 500 mg)  bei Raumtemperatur^{PP} zu einer gut gerührten Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (1.98 g, 52.1 mmol, 1.50 Äquiv.) in THF (150 mL) gegeben. Nach beendeter Zugabe wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf *T* = 0°C wird, zur Vernichtung von überschüssigem Reduktionsmittel vorsichtig eine wässrige KOH-Lösung (20%, 10 mL) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird durch eine Filterfritte (Keramik, Por. 4) vakuumfiltriert, der Feststoff (LiAlO₂) mit reichlich frischem THF^{QQ}

^{PP} Es kann eine externe Kühlung notwendig werden, v.a. bei rascher Zugabe.

^{QQ} Es empfiehlt sich, das THF zum Waschen des Filtrerrückstandes auf *T* = 50–60 °C vorzuwärmen.

(ca. 200–300 mL) gewaschen. Anschließend wird das erhaltene Filtrat über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit.^{rr} Der gewünschte Aminoalkohol (3.39 g) wird als leicht gelbliches Öl erhalten und ist in der Regel für die weitere Verwendung ausreichend rein. Für höhere Ansprüche kann L-Prolinol mittels Kugelrohr-Destillation i. Vak. gereinigt werden.¹⁸²

Ausbeute: 3.39 g (96%), Lit.: 94%,¹⁸³ leicht gelbliches Öl, C₅H₁₁NO (101.15 g·mol⁻¹).

Drehwert: $[\alpha]_D^{30} = +39.8$ (*c* 1.0, Benzol), Lit.: $[\alpha]_D^{20} = +41.0$ (*c* 1.0, Benzol).¹⁸³

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.51$ (m_c, 1 H, CH₂OH), 3.31 (m_c, 1 H, CH₂OH), 3.27–3.20 (m, 1 H, 2–H), 3.14 (m_{br}, 1 H, NH), 2.91–2.83 (m_c, 2 H, 5–H), 1.85–1.31 (m, 4 H, 3–H, 4–H) ppm.

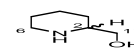
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 64.9$ (CH₂OH), 59.9 (C2), 46.5 (C5), 27.7, 26.0 (C3, C4) ppm.

FTIR (ATR): $\tilde{\nu} = 3400\text{--}3000, 2960, 2870, 1456, 1045$ cm⁻¹.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.¹⁹

(±)-Pipicolinol [*rac*-2-(Hydroxymethyl)piperidin] (*rac*-220)

Durchführung: *siehe* Allgemeine Arbeitsvorschrift.



Pipicolinsäure (2.00 g, 15.5 mmol), LiAlH₄ (882 mg, 31.0 mmol, 1.50 Äquiv.), THF (75 mL), KOH (20%, 5.0 mL). Ohne weitere Reinigung.

Ausbeute: 1.76 g (99%), leicht gelbliches Öl, C₆H₁₃NO (115.17 g·mol⁻¹).

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.44$ (CH₂Cl₂/MeOH/H₂O = 5:5:1, 1% HOAc).

^{rr} Gelegentlich kann ein „Auskochen“ des Aluminiumoxidhaltigen Niederschlags mit frischem THF (ca. 30 min, Rückfluss, Rühren) notwendig sein.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.61 (s_{br}, 2 H, NH, OH), 3.53 (dd, J = 10.8, 3.7 Hz, 1 H, 1'-H¹), 3.37 (dd, J = 10.8, 8.2 Hz, 1 H, 1'-H²), 3.06 (d_{br}, J = 11.8 Hz, 1 H, 2-H), 2.67–2.54 (m, 2 H, 6-H), 1.83–1.71/1.66–1.47/1.43–1.26 (m, 5 H, 3-H, 4-H, 5-H¹), 1.18–1.03 (m, 1 H, 5-H²) ppm.

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 66.1 (C1'), 58.2 (C2), 46.4 (C6), 28.4, 26.2, 24.3 (C3, C4, C5) ppm.

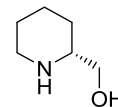
MS (ESI+): m/z (%) = 116.1 (100) [$M + H$]⁺.

Die Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.¹⁸⁴

D-Pipecolinol [(R)-2-(Hydroxymethyl)piperidin] [(R)-220]

Durchführung: *siehe* Allgemeine Arbeitsvorschrift.

D-Pipecolinsäure (2.00 g, 15.5 mmol), LiAlH₄ (882 mg, 31.0 mmol, 1.50 Äquiv.), THF (75 mL), KOH (20%, 5.0 mL). Ohne weitere Reinigung.



Ausbeute: 1.76 g (99%), leicht gelbliches Öl, C₆H₁₃NO (115.17 g·mol⁻¹).

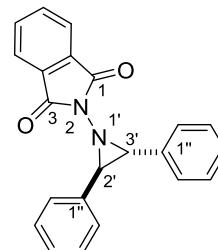
Drehwert: $[\alpha]_D^{30} = -16.0$ (c 1.00, Ethanol), Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -13.5$ (c 2.38, EtOH).¹⁸⁵

Die übrigen analytischen Daten sind mit denen des Racemats identisch.

5.2.2 Synthese von Aminoaziridinen

(±)-2-(*trans*-2,3-Diphenylaziridin-1-yl)isoindolin-1,3-dion (190)

In Anlehnung an ein Literaturprotokoll:^{131c} Pb(OAc)₄ (15.0 g, 30.0 mmol, 1.00 Äquiv.) wird bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 10 min zu einer Suspension von *N*-Aminophtalimid (4.88 g, 30.0 mmol) und (*E*)-Stilben in CH₂Cl₂ (75.0 mL) gegeben.



Nach 30-minütigem Rühren bei dieser Temperatur wird die Suspension über Kieselgur (Celite®) filtriert und mit CH₂Cl₂ (2 × 15 mL) gewaschen. Das Filtrat wird mit 2-Methylpentan (375 mL) versetzt und unter Eiskühlung solange gerührt, bis sich ein gelber Niederschlag bildet, der abfiltriert wird. Nach Lösen des Niederschlags in CH₂Cl₂ (50.0 mL) wird Kieselgel (5.00 g) zugegeben und die Mischung wird erst 5 min gerührt, dann über Kieselgur (Celite®) filtriert und mit Dichlormethan (2 × 25 mL) gewaschen. Zum Filtrat wird unter Rühren bei $T \leq 0$ °C erneut 2-Methylpentan (200 mL) hinzugegeben. Anschließend wird das entstandene gelbe Präzipitat abfiltriert und i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 2.25 g (26%), Lit.: 39–51%,^{131c} kanariengelber Feststoff, C₂₂H₁₆N₂O₂ (340.27 g·mol⁻¹).

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.39$ (CH₂Cl₂).

Schmp.: 172–174 °C, Lit.: 175 °C.^{131c}

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.60$ – 7.55 (m, 5 H, Aryl''-H), 7.45 – 7.33 (m, 5 H, Aryl''-H), 7.29 – 7.23 (m, 4 H, Aryl-H), 4.94 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H, 2'-H oder 3'-H), 3.98 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H, 2'-H oder 3'-H) ppm.

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): $\delta = 165.7$ (C1,3), 136.7 (C_q), 134.1 (CH), 131.4 (C_q), 130.2 (C_q), 129.5 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.4 (CH), 123.0 (CH), 53.7 , 46.7 (C2', C3') ppm.

FTIR (NaCl): $\tilde{\nu} = 1775$, 1719 cm⁻¹.

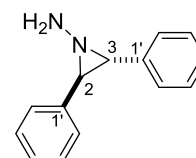
MS (FAB+): m/z (%) = 340 (36) $[M]^+$, 236 (25) 194 (100), 165 (18), 104 (26), 76 (24).

HRMS (FAB+): Ber. für $[C_{22}H_{16}N_2O_2]$: m/z = 340.1212, gef.: 340.1207.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^{131c}

(±)-*trans*-2,3-Diphenyl-1-aminoaziridin (191)

Das Aminophthalimid-Derivat **190** (2.04 g 6.00 mmol) wird in Ethanol (95%, 15.0 mL) suspendiert und mit $H_2NNH_2 \cdot H_2O$ (15.0 mL) versetzt.



Das Reaktionsgemisch wird 40 min bei $T = 45\text{ °C}$ gerührt. Nach der Zugabe von H_2O (20 mL) wird mit Et_2O (3×40 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Eiswasser (3×20 mL) gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen nochmals mit Et_2O (30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und vorsichtig (i. Vak, $T \leq 30\text{ °C}$) auf ein Volumen von ≈ 30 mL engeengt. Nach der Zugabe von *iso*-Hexan (40 mL) wird die Mischung 15 h bei $T = -26\text{ °C}$ stehen gelassen (Kristallisation). Nach Filtrieren und Trocknen i. Vak. wird das gewünschte Aziridin **191** erhalten.

Ausbeute: 820 mg (65%), Lit.: 94%,^{131a, 186} farbloser Feststoff, $C_{14}H_{14}N_2$, ($210.27\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.39$ (CH_2Cl_2).

Schmp.: 91–92 °C, Lit.: 92–93 °C.^{131a, 186}

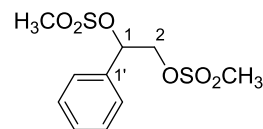
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.51\text{--}7.25$ (m, 10 H, Aryl-*H*), 3.37/3.22 ($2 \times d$, $J = 4.8$ Hz, 2×1 H, 2-*H*, 3-*H*), 3.18 (s_{br}, 2 H, NH_2) ppm.

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 139.0, 132.0$ ($C1'$), 128.5, 127.4 ($C4'$), 130.6, 128.6, 128.6, 126.4 ($C2',6', C3',5'$), 53.5, 49.9 ($C2, C3$) ppm.

Die Daten sind im Einklang mit der Literatur.^{131a, 186}

(±)-Styrolglycoldimesylat (*rac*-1-Phenylethan-1,2-diyl-dimethansulfonat) (186)

Methansulfonsäurechlorid (12.9 g, 112 mmol, 2.25 Äquiv.) wird unter Eiskühlung (Eis-Kochsalz) bei $T = -5\text{ °C}$ zu einer Lösung von Styrolglycol (6.90 g, 50.0 mmol) in Pyridin (18.0 mL) mit einer Ge-



schwindigkeit zugetropft, dass die Innentemperatur 0 °C nicht übersteigt ($\approx 1\text{ h}$). Dann wird bei einer Innentemperatur $T = 2\text{--}4\text{ °C}$ (Eiskühlung) weitere 4 h gerührt und anschließend die Reaktionsmischung auf Eis gegeben (125 g), wobei ein Niederschlag entsteht. Es wird mit 6 N HCl auf $\text{pH} = 3$ eingestellt ($\approx 22\text{ mL}$), der Niederschlag abfiltriert und mit Eiswasser ($2 \times 20\text{ mL}$) gewaschen. Der abfiltrierte Feststoff wird in CH_2Cl_2 (200 mL) gelöst, in einen Scheidetrichter überführt und mit ges. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 wird die Lösung i. Vak. bei *niedriger* (!) Temperatur ($T \approx 30\text{--}33\text{ °C}$) bis auf $\approx 50\text{ mL}$ eingeeengt. Nach der Zugabe von Pentan (75 mL) wird die Mischung 15 h bei $T = -25\text{ °C}$ stehen gelassen, wobei das gewünschte Produkt in Form farbloser Kristalle anfällt. Nach dem Filtrieren wird noch mit Pentan ($3 \times 30\text{ mL}$) gewaschen und i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 12.6 g (85%), Lit.: 84%,^{131c} farblose Kristalle, $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{S}_2$ ($294.34\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

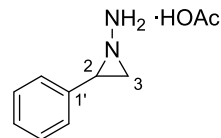
Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.41$ (Petrolether/Ethylacetat = 1:1).

Schmp.: $93\text{--}94\text{ °C}$, Lit.: $93\text{--}94\text{ °C}$.^{131c}

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.48\text{--}7.42$ (m, 5 H, Aryl-H), 5.82 (dd, $J = 8.6, 3.3\text{ Hz}$, 1 H, 1-H), 4.54 (dd, $J = 11.9, 8.6\text{ Hz}$, 2-H¹), 4.41 (dd, $J = 11.9, 3.3\text{ Hz}$, 2-H²) 3.09 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{OR}$), 2.89 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{OR}$) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 133.4$ (C1'), 130.3 (C4'), 129.4, 127.0 (C2',6'), 80.3 (C1), 70.0 (C2), 39.3, 38.2 ($2 \times \text{CH}_3\text{SO}_2\text{OR}$) ppm.

Die Daten sind im Einklang mit der Literatur.^{131a, 186}

(±)-1-Amino-2-phenylaziridin·HOAc (187)

Styrolglycoldimesylat (**186**, 10.0 g, 34.0 mmol) wird bei Raumtemperatur zu Hydrazinhydrat (80% N₂H₄·H₂O, 30.6 mL) gegeben.

Nach der Zugabe von Pentan (300 mL) wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt.^{ss} Die nun klare Lösung wird in eine Scheidetrichter überführt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Pentan (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden auf 0 °C abgekühlt und vorsichtig mit Eisessig (1.94 mL, 34.0 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt. Zuerst werden nur wenige Tropfen hinzugegeben, dann so lange gerührt, bis die Kristallisation einsetzt. Die Zugabe der restlichen Säure erfolgt über einen Zeitraum von ≈10 min. Nach weiteren 20 min Rühren bei $T = 0$ °C werden die farblosen Kristalle abgesaugt, mit eiskaltem Pentan gewaschen und i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 4.10 g (62%),^{tt} Lit.:^{131c} 76–79%, farblose Kristalle, bei Raumtemperatur instabil, explosiv, C₁₀H₁₄N₂O₂ (194.23 g·mol⁻¹).

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.15$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1, 0.5% NEt₃).

Schmp.: 69–70 °C, Lit.: 69–70 °C.^{131c}

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.33\text{--}7.22$ (m, 3 H, Aryl-*H*), 7.20–7.15 (m, 2 H, Aryl-*H*), 6.39 (s_{br}, 3 H, RNNH₃⁺), 2.76 (X-Teil eines ABX-Spinsystems, 1 H, 2-*H*), 2.14–2.10 (AB-Teil eines ABX-Spinsystems mit $|J_{AB}| = 1.0$ Hz, 2 H, 3-*H*¹, 3-*H*²), 2.05 (CH₃CO₂⁻) ppm.

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 175.9$ (CH₃CO₂⁻), 138.1 (C1'), 128.5 (C2',6'), 127.5 (C4'), 126.4 (C3',5'), 45.8 (C2), 41.0 (C3), 21.1 (CH₃CO₂⁻) ppm.

Die Daten sind im Einklang mit der Literatur.^{131c}

^{ss} Die Reaktionsgeschwindigkeit ist stark von der Rührgeschwindigkeit abhängig. Bei (zu) langsamem Rühren kann durchaus eine Reaktionszeit von 48 h oder mehr notwendig werden.

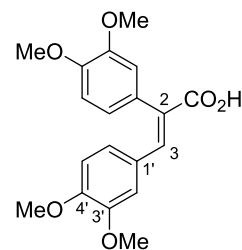
^{tt} Die geringere Ausbeute ist auf den Einsatz von 80%-igem Hydrazinhydrat zurückzuführen. In der Literaturvorschrift wurde reines Hydrazinhydrat (100%) eingesetzt.

5.2.3 2,3,6,7-Tetramethoxyphenanthrenderivate

2,3-Bis-(3,4-dimethoxyphenyl)acrylsäure

Nach einem Literaturprotokoll.^{88a}

Veratrumaldehyd (**163**, 7.80 g, 46.9 mmol), Homoveratrumsäure (**112**, 10.0 g, 51.0 mmol, 1.10 Äquiv.), Essigsäureanhydrid (20 mL)



and Triethylamin (10 mL) werden zusammengegeben und die Reaktionsmischung wird 15 h bei $T = 100^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wird Wasser (ca. 30 mL) hinzugegeben, dann der Reaktionsansatz bei $T = 25^\circ\text{C}$ 1 h stehen gelassen. Die Mischung zu einer wässrigen K_2CO_3 -Lösung (500 mL, 1M) gegeben und unter kräftigem Rühren zum Rückfluss erhitzt, bis das rot-braune, gummiartige Material nahezu komplett gelöst ist ($t \approx 1\text{--}2$ h). Anschließend wird die Lösung in einen Scheidetrichter überführt und mit Et_2O (2×100 mL) gewaschen. Die organischen Phasen, die hauptsächlich nicht umgesetzten Veratrumaldehyd enthalten, werden abgetrennt und verworfen. Die wässrige Phase wird vorsichtig mit konz. HCl (37%) auf $\text{pH} = 1$ eingestellt (unter Rühren), die als Präzipitat anfallende Säure abfiltriert, der Niederschlag mit eiskaltem H_2O (50 mL) gewaschen und i. Vak. getrocknet. Die Reinheit der so erhaltenen, leicht gelblichen, Säure ist für die folgende Veresterung ausreichend, kann jedoch für höhere Ansprüche oder zu analytischen Zwecken aus Methanol umkristallisiert werden. Die Gesamtausbeute (über 2 Stufen) an Methylester **164** ist jedoch bei Verzicht auf die Umkristallisation höher und führt zu einem Produkt von identischer Reinheit. (siehe nachfolgende Versuchsvorschrift).

Nach Umkristallisation ($3 \times$) aus Methanol: (*Z*)-Isomer.

Ausbeute: 8.20 g (51%), (*Z*)-Isomer, farblose Kristalle, Lit.: 75%,^{88a} $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_6$ ($344.36 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Schmp.: $216\text{--}220^\circ\text{C}$, Lit.: $217.5\text{--}220^\circ\text{C}$.^{88a}

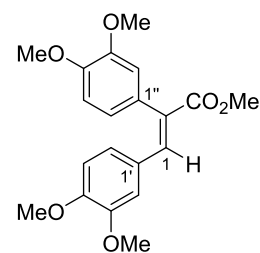
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.87$ (s, 1 H, 3-*H*), 6.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, Aryl-*H*), 6.85 (mc, 2 H, Aryl-*H*), 6.80 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H, Aryl-*H*), 6.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, Aryl-*H*), 3.90 (s, 3 H, OCH_3), 3.85 (s, 3 H, OCH_3), 3.82 (s, 3 H, OCH_3), 3.49 (s, 3 H, OCH_3) ppm.

Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^{88a}

2,3-Bis-(3,4-dimethoxyphenyl)acrylsäuremethylester (164)

Herstellung einer Lösung von HCl in Methanol (≈ 1.2 M).¹⁸⁷

Acetylchlorid (30.0 mL, 420 mMol, $\rho = 1.10$ g·mL⁻¹) wird bei $T = 0$ °C langsam und unter Rühren zu Methanol (350 mL) getropft und weitere 30 min bei dieser Temperatur gerührt.



Veresterung:

Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird die gesamte Menge der aus der PERKIN-Reaktion erhaltenen und nicht weiter gereinigten Arylzimtsäure zur frisch hergestellten Lösung von HCl in MeOH (≈ 1.2 M, *siehe* oben) gegeben und die Reaktionsmischung 18 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak entfernt und der Rückstand mit ges. wässriger NaHCO_3 -Lösung (200 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert (3×200 mL). Nach anschließendem Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Wasser (250 mL) und ges. NaCl-Lösung (250 mL) sowie Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Ausbeute: 12.2 g (73%, über 2 Stufen), leicht gelblicher Feststoff, $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (358.39 g·mol⁻¹)

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.34$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1).

Schmp.: 125–126 °C, Lit.: 125–126 °C,^{88a} 128–129 °C.^{93m}

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.76 (s, 1 H, 3-*H*), 6.91 (d, J = 8.3 Hz, 1 H, Aryl-*H*), 6.81 (dd, J = 8.3 Hz, J = 1.8 Hz, 2 H, Aryl-*H*), 6.77 (d, J = 1.8 Hz, 1 H, Aryl-*H*), 6.72 (d, J = 8.3 Hz, 1 H, Aryl-*H*), 6.53 (d, J = 1.8 Hz, 1 H, Aryl-*H*), 3.90 (s, 3 H, OCH₃), 3.84 (s, 3 H, OCH₃), 3.81 (s, 3 H, OCH₃), 3.79 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.48 (s, 3 H, OCH₃) ppm.

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 168.8 (C1), 150.2 (C_q-OMe), 149.5 (C_q-OMe), 148.8 (C_q-OMe), 148.4 (C_q-OMe), 140.5 (C3), 129.9 (C2), 129.0 (C1'), 127.6 (C1''), 125.4 (CH), 122.4 (CH), 113.2 (CH), 112.7 (CH), 111.7 (CH), 110.7 (CH), 56.1 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 52.5 (CO₂CH₃) ppm.

FTIR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2952, 1706, 1598, 1514, 1463, 1248, 1232, 1231, 1139, 1025, 730 cm⁻¹.

MS (FAB+): m/z (%) = 359 (47) [$M + H$]⁺, 358 (100) [M]⁺, 344 (6), 327 (11), 299 (27), 181 (26).

Elementaranalyse: Ber.: C: 67.03% H: 6.19%

C₂₀H₂₂O₆ Gef.: C: 66.97% H: 6.34%

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^{88a, 93m}

2,3,6,7-Tetramethoxyphenanthren-9-carbonsäuremethylester (165)



Zu einer Lösung von 2,3-Bis-(3,4-dimethoxyphenyl)acrylsäuremethylester (**164**, 4.07 g, 11.4 mmol) in sauerstofffreiem Dichlormethan (50 mL) wird unter Rühren in einer Argonatmosphäre bei $T = -40$ °C eine Lösung von $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ (5.40 g, 12.5 mmol, 1.10 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (70 mL) in einer Portion rasch zugegeben. Nach erfolgter Zugabe wird $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (50% BF_3 , 1.51 mL, 13.6 mmol, 1.20 Äquiv.) ebenfalls zügig hinzugegeben. Nach der Zugabe von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

färbt sich die Reaktionsmischung sofort dunkelblau. Nach 4 h Rühren bei $T = -40\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird mit einer ges. Na_2CO_3 -Lösung (30 mL) versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach der Zugabe von Wasser (50 mL) wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert ($3 \times 80\text{ mL}$). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Nach der Aufnahme eines ^1H NMR wurde der aromatische Ester ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in die nachfolgende Reduktion eingesetzt.

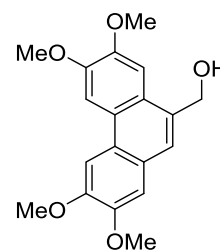
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.60$ (s, 1 H, 9-*H*), 8.34 (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.69 (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.65 (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.18 (s, 1 H Aryl-*H*), 4.09 (s, 3 H, OCH_3), 4.09 (s, 3 H, OCH_3), 4.06 (s, 3 H, COOCH_3), 4.00 (s, 3 H, OCH_3), 3.99 (s, 3 H, OCH_3) ppm.

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.33$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1).

Die analytischen Daten stimmen mit den entsprechenden Literaturwerten überein.^{88a}

9-Hydroxymethyl-2,3,6,7-tetramethoxyphenanthren (166)

Eine Lösung des Esters **165** (Rohprodukt aus oxidativer Kupplung mit $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2/\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\leq 11.4\text{ mmol}$) in THF (120 mL) wird bei Raumtemperatur zu einer stark gerührten Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (531 mg, 14.0 mmol, 1.20 Äquiv.) in THF (20 mL)



zugetroppt. Das Reaktionsgemisch wird 15 h bei dieser Temperatur gerührt. Überschüssiges LiAlH_4 wird durch vorsichtiges Zutropfen von H_2O (5.0 mL) umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der verbliebene Rückstand in Dichlormethan (400 mL) aufgenommen, dann nacheinander mit 1N HCl (250 mL), Wasser ($2 \times 250\text{ mL}$) und schließlich mit einer ges. NaCl -Lösung (250 mL) gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 , Filtrieren und verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der gewünschte Alkohol (**166**) als hellbräunlicher Schaum erhalten. Das Produkt kann aus Benzol umkristallisiert werden.

Ausbeute: 3.59 g (98%), hellbrauner Feststoff, C₁₉H₂₀O₅ (328.36 g·mol⁻¹).

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.11$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1), 0.60 (Ethylacetat).

Schmp. 182–183 °C (Benzol), Lit.: 184–186 °C.^{88a}

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.78$ (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.72 (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.53 (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.51 (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.14 (s, 1 H, 9-*H*), 5.08 (s, 2 H, CH₂OH), 4.11 (s, 3 H, OCH₃), 4.10 (s, 3 H, OCH₃), 4.04 (s, 3 H, OCH₃), 3.99 (s, 3 H, OCH₃), 1.75 (s_{br}, 1 H, OH) ppm.

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 149.3$ (C_q-OMe), 149.0 (C_q-OMe), 148.8 (C_q-OMe), 148.7 (C_q-OMe), 132.1 (C_q), 125.9 (C_q), 125.0 (C_q), 124.6 (C_q), 124.5 (C_q), 123.8 (CH), 108.4 (CH), 104.9 (CH), 103.3 (CH), 102.8 (CH), 64.6 (CH₂OH), 56.1 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 55.9 (OCH₃) ppm.

FTIR (NaCl): $\tilde{\nu} = 3508, 3001, 2936, 2835, 1616, 1511, 1474, 1430, 1255, 1150, 1070, 1042, 731$ cm⁻¹.

MS (FAB⁺): m/z (%) = 329 (28) [$M + H$]⁺, 328 (100) [M]⁺, 311 (48) [$M - (OH)$]⁺.

HRMS (FAB⁺): Ber. für [C₁₉H₂₀O₅]: $m/z = 328.1311$, gef.: 328.1315.

Die analytischen Daten stimmen mit den entsprechenden Literaturwerten überein.^{88a}

9-Brom-10-(brommethyl)-2,3,6,7-tetramethoxyphenanthren (167)

Brom (700 μ L, 13.1 mmol, 1.10 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (20 mL) wird unter kräftigem Rühren bei Raumtemperatur zu einer Lösung des Alkohols **166** (3.90 g, 11.9 mmol) in CH₂Cl₂ (250 mL) getropft ($t = 45$ min).

Nach vollendeter Zugabe wird die graue Suspension 15 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 24 h bei $T = -32$ °C stehen gelassen. Das

graue Präzipitat wird abfiltriert, mit eiskaltem Dichlormethan gewaschen (100 mL) und i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 5.48 g (98%), nahezu farbloser kristalliner Feststoff, $C_{19}H_{18}Br_2O_4$ ($470.15 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.28$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1).

Schmp.: 222.5–223.5 °C (Zersetzung), Lit.:⁹³ⁱ 245–246 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.77$ (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.72 (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.68 (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.44 (s, 1 H, Aryl-*H*), 5.24 (s, 2 H, Aryl CH_2Br), 4.12 (s, 3 H, OCH_3), 4.11 (s, 3 H, OCH_3), 4.09 (s, 3 H, OCH_3), 4.07 (s, 3 H, OCH_3) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 150.4$ ($\text{C}_q\text{-OMe}$), 149.7 ($\text{C}_q\text{-OMe}$), 149.7 ($\text{C}_q\text{-OMe}$), 149.4 ($\text{C}_q\text{-OMe}$), 128.6 (C_q), 125.8 (C_q), 125.0 (C_q), 124.7 (C_q), 124.4 (C_q), 123.4 (C_q), 109.6 (CH), 105.4 (CH), 103.4 (CH), 102.8 (CH), 56.3 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 56.1 (OCH_3), 33.5 (Aryl CH_2Br) ppm.

FTIR (NaCl): $\tilde{\nu} = 2934, 1621, 1509, 1465, 1421, 1254, 731 \text{ cm}^{-1}$.

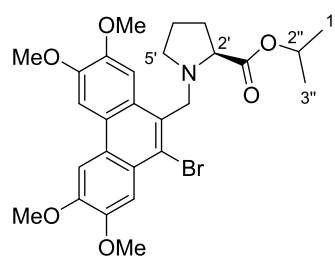
MS (EI+ 70 eV): m/z (%) = 468 (12) [M ($^{79}\text{Br}_2$)]⁺, 389 (100) [$\text{C}_{19}\text{H}_{18}^{79}\text{BrO}_4$]⁺, 311 (7), 195 (14), 82 (4), 80 (3).

HRMS (FAB+): Ber. für [$\text{C}_{19}\text{H}_{19}^{79}\text{Br}_2\text{O}_4$]: $m/z = 468.9650$, gef.: 468.9630.

5.2.4 Verknüpfung der Fragmente durch *N*-Alkylierung

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur *N*-Alkylierung von Aminosäureesterhydrochloriden am Beispiel von (2*S*)-1-[(10-Brom-2,3,6,7-tetramethoxyphenanthren-9-yl)methyl]pyrrolidin-2-carbonsäureisopropylester [(*S*)-171]

Zu einer stark gerührten Suspension von 9-Brom-10-(brommethyl)-2,3,6,7-tetramethoxyphenanthren **167** (500 mg, 1.06 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (25.0 mL) werden nacheinander (*S*)-Prolinisopropylester-Hydrochlorid [(*S*)-**169**] (246 mg, 1.27 mmol, 1.20 Äquiv.) und Triethylamin (370 μL, 268 mg,



2.65 mmol, 2.50 Äquiv.) zugegeben und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit einer ges. NaHCO₃-Lösung (3 × 25 mL) gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und anschließender Reinigung des Rückstandes durch Flashchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1) wird der *N*-alkylierte Aminosäureester in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 362 mg (63%), farbloser Feststoff, C₂₇H₃₂BrNO₆ (546.46 g·mol⁻¹).

Dünnschichtchromatographie: *R_f* = 0.34 (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1).

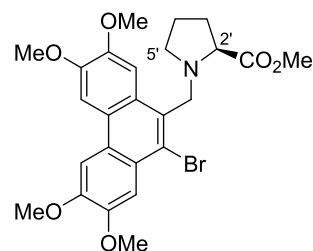
Schmp.: 147–149 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = +12.1$ (*c* 1.00, CDCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.41 (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.86 (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.79 (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.75 (s, 1 H, Aryl-*H*), 5.05 (sep, *J* = 5.9 Hz, 1 H, 2''-*H*,) 4.66 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H, ArylCH₂N), 4.44 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H, ArylCH₂N), 4.13 (s_{br}, 6 H, OCH₃), 4.11 (s, 3 H, OCH₃), 4.08 (s, 3 H, OCH₃), 3.66 (t, *J* = 7.5 Hz 1 H, 2'-*H*), 2.85–2.78 (m, 1 H, 5'-*H*¹), 2.64 (q, *J*_{app} = 8.2 Hz, 1 H, 5'-*H*²), 2.26–2.13 (m, 1 H, 3'-*H*¹), 1.98–1.88 (m, 1 H, 3'-*H*²), 1.77–1.66 (m, 2 H, 4'-*H*), 1.25/1.23 (2 × d, *J* = 5.9 Hz, 2 × 3 H, 1''-*H*, 3''-*H*) ppm.

FTIR (NaCl): $\tilde{\nu} = 2955, 2833, 1743, 1619, 1511, 1469, 1437, 1420, 1250, 1148, 1070, 1041, 914, 731 \text{ cm}^{-1}$.

(2*S*)-1-[(10-Brom-2,3,6,7-tetramethoxyphenanthren-9-yl)methyl]pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester [(*S*)-172]



Zu einer stark gerührten Suspension von 9-Brom-10-(brommethyl)-2,3,6,7-tetramethoxyphenanthren (**167**, 2.00 g, 4.25 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (55.0 mL) werden nacheinander (*S*)-Prolinmethylester·HCl [(*S*)-**170**, 880 mg, 5.31 mmol, 1.25 Äquiv.] und dann *N,N*-Diisopropylethylamin (1.85 mL, 1.37 g, 10.6 mmol, 2.50 Äquiv.) zugegeben und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und anschließender Reinigung des Rückstandes durch Flashchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1) wird der *N*-alkylierte Aminosäureester (*S*)-**172** in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 2.02 g (92%), farbloser Feststoff, $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{BrNO}_6$ ($518.40 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.34$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1), 0.51 (Cyclohexan/Ethylacetat, 0.5% $\text{NEt}_3 = 1:5$).

Schmp.: 154–155 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = +10.1$ (c 1.00, CHCl_3).

Chirale HPLC (NP-1): $t_R = 6.9 \text{ min}$ [(*S*)-**172**], ChiralPak® AD-H, *n*-Hexan/2-Propanol 50/50 (0.0 min) → 30/70 (20.0 min), $1.00 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, $T = 30 \text{ °C}$, $\lambda = 244 \text{ nm}$ (siehe Abb. A.2.1), [(*S*)-**172**] >99% ee.

¹H NMR, COSY, NOESY (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.33$ (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.85 (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.75 (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.71 (s, 1 H, Aryl-*H*), 4.61 (d, $J = 12.3 \text{ Hz}$, 1 H, Aryl CH_2N), 4.43 (d, $J = 12.3 \text{ Hz}$, 1 H, Aryl CH_2N), 4.12 (s, 3 H, OCH_3), 4.12 (s, 3 H,

OCH₃), 4.10 (s, 3 H, OCH₃), 4.07 (s, 3 H, OCH₃), 3.68 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.40 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 2'-H), 2.83–2.75 (m, 1 H, 5'-H¹), 2.64 (q, $J_{\text{app}} = 8.5$ Hz, 1 H, 5'-H²), 2.25–2.14 (m, 1 H, 3'-H¹), 1.99–1.89 (m, 1 H, 3'-H²), 1.78–1.66 (m, 2 H, 4'-H) ppm.

¹³C NMR, HSQC, HMBC (125.8 MHz, CDCl₃): $\delta = 174.6$ (CO₂Me), 149.7 (C_q-OMe), 149.5 (C_q-OMe), 149.3 (C_q-OMe), 149.2 (C_q-OMe), 130.6 (C_q), 126.9 (C_q), 125.5 (C_q), 125.1 (C_q), 124.1 (C_q), 122.8 (C_q), 110.1 (CH), 108.0 (CH), 103.0 (CH), 102.5 (CH), 66.1 (C2'), 56.7 (ArylCH₂N), 56.3 (OCH₃), 56.1 (2 × OCH₃), 51.8 (C5'), 51.7 (CO₂CH₃), 29.8 (C3'), 23.0 (C4') ppm.

FTIR (NaCl): $\tilde{\nu} = 2954, 2836, 1744, 1619, 1510, 1467, 1438, 1421, 1249, 1212, 1147, 1070, 1042, 915, 730$ cm⁻¹.

MS (FAB+): m/z (%) = 518 (28) [$M + H$]⁺, 458 (21), 389 (100).

MS (ESI+): m/z (%) = 518.1 (100) [M (⁷⁹Br) + H]⁺, 391 (17) [$C_{19}H_{18}^{79}BrO_4$]⁺.

HRMS (FAB+): Ber. für [C₂₅H₂₉(⁷⁹Br)NO₆]: $m/z = 518.1178$, gef.: 518.1158.

Elementaranalyse: Ber.: C: 57.92% H: 5.44% N: 2.70%
C₂₅H₂₈BrNO₆ Gef.: C: 58.06% H: 5.67% N: 2.66%

(2R)-1-[(10-Brom-2,3,6,7-tetramethoxyphenanthren-9-yl)methyl]pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester [(R)-172]

Durchführung: *siehe* Versuchsvorschrift zur Synthese von (S)-172.

9-Brom-10-(brommethyl)-2,3,6,7-tetramethoxyphenanthren (167, 1.09 g, 2.32 mmol), (R)-Prolinmethylester·HCl [(R)-170, 423 mg, 2.55 mmol, 1.1 Äquiv.], *N,N*-Diisopropylethylamin (890 μ L, 659 mg, 5.10 mmol, 2.20 Aquiv.), CH₂Cl₂ (27 mL).

Ausbeute: 1.01 g (84%), farbloser Feststoff, C₂₅H₂₈BrNO₆ (518.40 g·mol⁻¹).

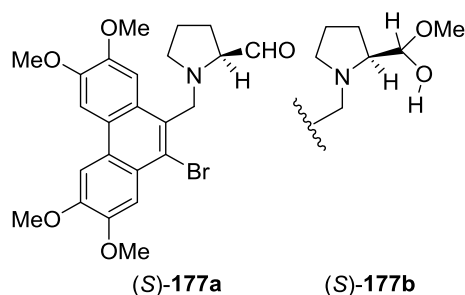
Schmp.: 153–155 °C.

Chirale HPLC (NP-1): $t_R = 26.9$ min [(*R*)-**172**], ChiralPak[®] AD-H, *n*-Hexan/2-Propanol 50/50 (0.0 min) → 30/70 (20.0 min), 1.00 mL·min⁻¹, $T = 30$ °C, $\lambda = 244$ nm, [(*R*)-**172**] >99% ee.

Die anderen analytischen Daten sind mit denen des (*S*)-Enantiomers identisch.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion der *N*-alkylierten Aminosäureester mit Diisobutylaluminiumhydrid am Beispiel von (2*S*)-1-[(10-Brom-2,3,6,7-tetramethoxyphenanthren-9-yl)methyl]pyrrolidin-2-carbaldehyd [(*S*)-177a**]; (2*S*)-1-[(10-Bromo-2,3,6,7-tetramethoxyphenanthren-9-yl)methyl]pyrrolidin-2-yl(methoxy)methanol [(*S*)-**177b**]**

Zu einer Lösung des Methylsters (*S*)-**172** (600 mg, 1.16 mmol) in abs. Toluol wird Diisobutylaluminiumhydrid (5.80 mL, 5.80 mmol, 5.00 Äquiv., 1 M in Hexanfraktion) tropfenweise (über 1 h) bei $T = -78$ °C zugegeben. Es wird so lange bei dieser Temperatur gerührt, bis kein Edukt



mehr nachzuweisen ist (90–120 min, LC/MS).^{uu} Bei vollständigem Umsatz wird zuerst bei $T = -78$ °C vorsichtig Methanol (670 μ L) zugetropft, dann die Mischung auf $T = 0$ °C erwärmt und schließlich eine gesättigte NH₄Cl-Lösung (2.00 mL) zugetropft. Nach Verdünnen mit frischem Toluol (20 mL) und 15 min Rühren bei Raumtemp. wird

^{uu} Bei der hier durchgeführten Reaktionskontrolle mittels LC/MS ist eine Mikroaufarbeitung notwendig: Es wird aus dem Reaktionsansatz *rasch* eine kleine Menge (~20 μ L) des Reaktionsgemisches mit Hilfe einer Spritze entnommen und *sofort* in eine gesättigte, wässrige Lösung von NH₄Cl (0.3–0.5 mL) gegeben und anschließend mit Ethylacetat (0.5–0.8 mL) überschichtet. Zur Analyse gelangt ein Aliquot aus der organischen Phase. Um den Fortschritt der Reduktion korrekt zu überprüfen, muss während der Entnahme das Erwärmen des noch aktiven Reaktionsansatzes in der Kanüle/Spritze vermieden werden, gelingt dies nicht, wird die gegenwärtige Zusammensetzung der Reaktionsmischung falsch bestimmt. Zur Sicherheit wurden deshalb immer zwei Aliquote im zeitlichen Abstand von ca. 30 sec aus der Reaktionsmischung entnommen und getrennt analysiert.

wasserfreies Na₂SO₄ hinzugegeben und weitere 15 min gerührt. Vakuumfiltration (Glasfritte, Porengröße 4) und anschließendes Entfernen des Lösungsmittels i. Vak.^{vv} liefert den gewünschten Aminoaldehyd (partiell als Halbacetal mit Methanol) als farblos bis leicht gelblichen, (590 mg, quant.) schmierigen Feststoff, der entweder direkt weiter umgesetzt oder bei $T \leq -24$ °C aufbewahrt wird.^{ww}

Ausbeute: 590 mg (quant.) gelblicher Feststoff, Gemisch aus freiem Aldehyd und Halbacetal ($\approx 1:1$),^{xx} (*S*)-**177a**: C₂₄H₂₆BrNO₅ (488.38 g·mol⁻¹), (*S*)-**177b**: C₂₅H₃₀BrNO₆ (520.42 g·mol⁻¹), theor. gemittelttes M_w = 504.40 g·mol⁻¹.

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.42$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 0.5%NEt₃ = 1:1, 2,4-Dinitrophenylhydrazin).

MS (ESI+): m/z (%) = 520.2 (100) [M (⁷⁹Br) + H]⁺ [(*S*)-**177b**],
488.1 (100) [M (⁷⁹Br) + H]⁺ [(*S*)-**177a**].

Die Reduktion von (*R*)-172 verläuft analog und liefert in identischer Weise (*R*)-177a und (*R*)-177b

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Hydrazonebildung am Beispiel von *N*-{[(*S*)-1-((10-Brom-2,3,6,7-tetramethoxyphenanthren-9-yl)methyl)pyrrolidin-2-yl]methylen}-2-phenylaziridin-1-amin [(*S*)-192]

Eine Mischung des Aminoaldehyd/Halbacetal-Gemischs (180 mg, 357 μmol, ber. auf ein gemittelttes M_w = 504.40 g·mol⁻¹) in CH₂Cl₂ (5.0 mL) und Molekularsieb (4Å) wird bei $T = -10$ °C mit 1-Phenyl-2-aminoaziridinacetat **187** (143 mg, 737 μmol, 2.05 Äquiv.)

^{vv} Sehr lichtempfindlich. Vor Lichteinwirkung schützen!

^{ww} Bei Lagerzeiten bis 3 Monaten wurde keine Zersetzung/Racemisierung festgestellt.

^{xx} Das Verhältnis variiert und lässt sich nicht reproduzieren.

und NaOAc (63.6 mg, 775 μmol , 2.10 Äquiv.) versetzt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Flashchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:2, 0.5% NEt_3) liefert das gewünschte Hydrazon (*S*)-**192** (177 mg, 293 μmol , 82%, *dr* 1:1) als Diastereomergemisch. Die Isomere können für analytische Zwecke voneinander getrennt werden, eine präparative Separation ist hingegen nicht notwendig, da im nächsten Schritt beide Isomere gleichwertig eingesetzt werden können.^{yy}

Ausbeute: 177 mg (82%), farbloses Öl (*dr* 1:1), $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{BrN}_3\text{O}_4$ (604.55 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Diastereomer 1:

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.55$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 0.5% $\text{NEt}_3 = 1:1$).

^1H NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.89$ (s, 1 H, 1-*H*), 7.83 (s, 1 H, 8-*H*), 7.78 (s, 1 H, 4-*H*), 7.74 (s, 1 H, 5-*H*), 7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, $\text{CHN}=\text{NR}_2$), 7.33–7.22 (m, 3 H, 3'''-*H*, 4'''-*H*, 5'''-*H*), 7.16–7.10 (m, 2 H, 2'''-*H*, 6'''-*H*), 4.54 (d, $J = 12.9$ Hz, 1 H, ArylCH_2N), 4.43 (d, $J = 12.9$ Hz, 1 H, ArylCH_2N), 4.13 (s, 3 H, 3-O CH_3), 4.11 (s, 3H, 6-O CH_3), 4.09 (s, 3 H, O CH_3), 4.00 (s, 3 H, 7-O CH_3), 3.35 (dd, $J = 14.6, 7.5$ Hz, 1 H, 2'-*H*), 2.98–2.92 (m, 1 H, 5'- H^1), 2.74 (dd, $J = 7.6, 4.8$ Hz, 1 H, 2''-*H*), 2.72–2.68 (m, 1 H, 5'- H^2), 2.14–2.07 (m, 1 H, 3'- H^1), 2.03 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H, 3''- H^1), 1.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 3''- H^2), 1.83–1.72 (m, 3 H, 3'- H^2 , 4'-*H*) ppm.

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.6$ ($\text{CHN}=\text{NR}_2$), 149.7 (C3), 149.4 (C2), 149.3 (C6), 148.9 (C7), 138.7 (C1'''), 130.4 (C9), 128.5 (C3''', 5'''), 127.3 (C4'''), 126.6 (C8a), 126.3 (C2''', 6'''), 125.4 (C4a), 125.2 (C10a), 124.2 (C4b), 123.1 (C10), 110.1 (C1), 107.1 (C8), 102.9 (C4), 102.77 (C5), 65.4 (C2'), 56.6 (ArylCH_2N), 56.3 (O CH_3), 56.2 (O CH_3), 56.1 ($2 \times \text{OCH}_3$), 53.7 (C5'), 43.6 (C2''), 40.1 (C3''), 27.1 (C3'), 23.4 (C4') ppm.

^{yy}Eine präparative Trennung gelingt durch mehrfache säulenchromatographische Reinigungen. Hierbei werden jeweils die Fraktionen, die beide Diastereomere enthalten, vereinigt und anschließend erneut chromatographiert (3–4 \times). Das Volumen und die Eluentenzusammensetzung bleiben unverändert.

MS (FAB+): m/z (%) = 606 (15), 604 (17) [$M(^{79}\text{Br}) + \text{H}^+$], 391 (100), 389 (99).

Diastereomer 2:

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.51$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1, 0.5% NEt_3).

$^1\text{H NMR}$, COSY, NOESY (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.84$ (s, 1 H, 1- H), 7.76 (s, 1 H, 8- H), {7.66, 7.65 (s, 1 H, 4- H , 5- H)}, 7.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{N}-\text{NR}_2$), 7.28–7.17 (m, 3 H, 3'''- H , 4'''- H , 5'''- H), 6.99–6.94 (m, 2 H, 2'''- H , 6'''- H), 4.51 (d, $J = 12.9$ Hz, 1 H, Aryl CH_2N), 4.41 (d, $J = 12.9$ Hz, 1 H, Aryl CH_2N), 4.09 (s, 3 H, OCH_3), 4.08 (s, 3 H, OCH_3), 4.07 (s, 3 H, OCH_3), 3.84 (s, 3 H, OCH_3), 3.38 (dd, $J = 14.7, 7.7$ Hz, 1 H, 2'- H), 2.97 (mc, 1 H, 5'- H^1), 2.72 (dd, $J = 16.4, 8.6$ Hz, 1 H, 5'- H^2), 2.38 (dd, $J = 7.4, 4.9$ Hz, 1 H, 2''- H), 2.14 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H, 3''- H^1), 2.12 (m, 1 H, 3'- H^1), 2.10 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H, 3''- H^2), 1.81–1.73 (m, 3 H, 3'- H^2 , 4'- H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$, HSQC, HMBC (125.8 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.2$ ($\text{CH}=\text{N}-\text{NR}_2$), 149.6 (C_q-OMe), 149.3 (C_q-OMe), 149.2 (C_q-OMe), 148.8 (C_q-OMe), 138.5 ($\text{C1}'''$), 130.3 (C9), 128.3 ($\text{C3}''', 5'''$), 127.2 ($\text{C4}'''$), 126.5 (C8a), 126.2 ($\text{C2}''', 6'''$), 125.3 (C4a), 125.1 (C10a), 124.1 (C4b), 123.1 (C10), 109.9 (C1), 107.0 (C8), 102.8, 102.7 ($\text{C4}, \text{C5}$), 65.3 ($\text{C2}'$), 56.8 (Aryl CH_2N), 56.2 (OCH_3), 56.1 ($3 \times \text{OCH}_3$), 54.0 ($\text{C5}'$), 43.7 ($\text{C2}''$), 40.1 ($\text{C3}''$), 30.1 ($\text{C3}'$), 23.4 ($\text{C4}'$) ppm.

Diastereomeregemisch (dr 1:1)

FTIR (NaCl): $\tilde{\nu} = 2936, 1652, 1618, 1508, 1464, 1418, 1249, 1211, 1197, 1147 \text{ cm}^{-1}$.

MS (FAB+): m/z (%) = 604 (14) [$M + \text{H}^+$], 391 (100).

HRMS (FAB+): Ber. für [$\text{C}_{32}\text{H}_{35}^{79}\text{BrN}_3\text{O}_4$]: $m/z = 604.1811$, gef.: 604.1793.

Elementaranalyse: Ber.: C: 63.58% H: 5.67% N: 6.95%

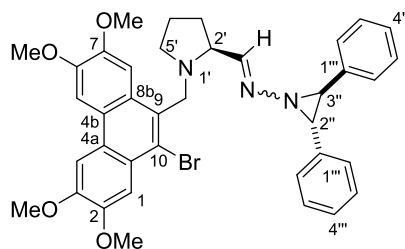
$\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{BrN}_3\text{O}_4$ Gef.: C: 64.10% H: 6.21% N: 6.93%

Die erhöhten Werte für C/H sind auf Spuren von Cyclohexan zurückzuführen, die sich nicht entfernen ließen (siehe NMR, Abb. A.1.20).

(*R*)-**192** (251 mg, 72%) wird analog ausgehend von (*R*)-**177** (292 mg, 580 μmol) erhalten. Die analytischen Daten entsprechen denen von (*S*)-**192**.

***N*-{(*S*)-1-[(10-Brom-2,3,6,7-tetramethoxyphenanthren-9-yl)methyl]pyrrolidin-2-yl)methylen}-2,3-*trans*-diphenylaziridin-1-amin [(*S*)-**193**]**

Eine Mischung des Aminoaldehyd/Halbacetal-Gemisches (585 mg, 1.16 mmol, ber. auf ein gemittelttes $M_w = 504.40 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) in CH_2Cl_2 (15 mL) und Molekularsieb (4Å) wird bei $T = -15 \text{ }^\circ\text{C}$ mit (\pm)-*trans*-



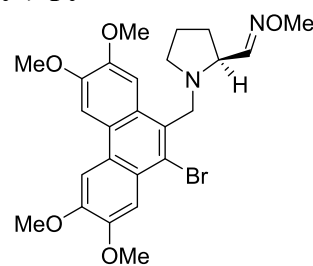
2,3-Diphenylaminoaziridin **191** (366 mg, 1.74 mmol, 1.50 Äquiv.) und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Schnelle Flashchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1, 0.5% NEt_3) liefert ein Diastereomeregemisch der Hydrazone (694 mg, 88%), das nach Identitätsprüfung per Massenspektrometrie sofort weiter eingesetzt wird.

Ausbeute: 694 mg, (88%) an gelbem, schmierigem Feststoff, $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{BrN}_3\text{O}_4$ ($680.64 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.52\text{--}0.55$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1, 0.5% NEt_3).

MS (FAB+): m/z (%) = 680 (17) $[M + H]^+$, 389 (90), 391 (100).

HRMS (FAB+): Ber. für $[\text{C}_{38}\text{H}_{39}^{79}\text{BrN}_3\text{O}_4]$: $m/z = 680.2124$, gef.: 680.2122.

(2S)-1-(10-Brom-2,3,6,7-tetramethoxyphenanthren-9-ylmethyl)-pyrrolidin-2-carbaldehyd-*O*-methyloxim (S)-184

Eine Mischung des Aminoaldehyd/Halbacetal-Gemischs (196 mg, 389 μmol , ber. auf ein gemittelttes $M_w = 504.40 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) wird bei Raumtemperatur in Pyridin (28 mL) gelöst und unter Zugabe von Molekularsieb (4\AA) und Methoxylaminhydrochlorid (65.0 mg, 778 μmol , 2.0 Äquiv.) 24 h gerührt. Es wird vom Molekularsieb abfiltriert, mit Toluol (30 mL) nachgewaschen und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der gewünschte Oximether wird nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel erhalten (Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1)

Ausbeute: 162 mg (80%, *E/Z*-Gemisch), 39 mg *E*-Isomer (19%), farbloses Öl, das langsam kristallisiert, 123 mg (61%) *E/Z*-Gemisch, $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{BrN}_2\text{O}_5$ ($517.41 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.45$ (*E*-Isomer) (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1)

Schmelzpunkt: 150 °C (*E*-Isomer)

Drehwert: $[\alpha]_D^{27} = +28.0$ (c 1.0, CHCl_3) (*E*-Isomer)

E-Isomer:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.89$ (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.78 (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.75 (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.72 (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, CHNOMe), 4.52 (d, $J = 12.8$ Hz, 1 H, ArCH_2N), 4.40 (d, $J = 12.8$ Hz, 1 H, ArCH_2N), 4.13 (s, 3 H, OCH_3), 4.11 (s, 3 H, OCH_3), 4.08 (s, 3 H, OCH_3), 4.03 (s, 3 H, OCH_3), 3.80 (s, 3 H, NOCH_3), 3.34–3.28 (m, 1 H, 2-*H*), 2.85–2.64 (m, 2 H, 5-*H*), 2.17–1.73 (m, 2 H, 3-*H*), 1.56 (m, 2 H, 4-*H*) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 151.9$ ($\text{C}=\text{N}$), 149.5 ($\text{C}_q\text{-OMe}$), 149.2 ($\text{C}_q\text{-OMe}$), 149.1 ($\text{C}_q\text{-OMe}$), 148.7 ($\text{C}_q\text{-OMe}$), 130.3 (C_q), 126.3 (C_q), 125.2 (C_q), 125.1 (C_q), 124.1 (C_q), 122.9 (C_q), 109.9 (CH), 106.8 (CH), 102.8 (CH), 102.7 (CH), 63.2 (NOCH_3), 61.5

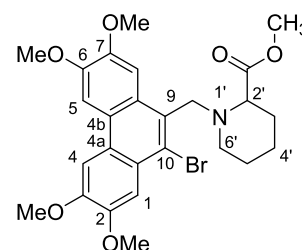
(C2'), 56.2 (C5'), 56.1 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 52.8 (ArCH₂N), 29.7 (C3'), 23.1 (C4') ppm.

FTIR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2938, 2830, 1620, 1510, 1471, 1438, 1419, 1251, 1147, 1068, 915, 844, 783, 730 cm⁻¹.

MS (EI+ 70 eV): m/z (%) = 516 (11) [M (⁷⁹Br)]⁺, 389 (99) [C₁₉H₁₈⁷⁹BrO₄]⁺, 311 (42), 195 (20), 82 (4), 80 (3).

HRMS (FAB+): Ber. für [C₂₅H₃₀⁷⁹BrN₂O₅]: m/z = 517.1338, gef.: 517.1318.

(±)-1-[(10-Brom-2,3,6,7-tetramethoxyphenanthren-9-yl)methyl]piperidin-2-carbonsäuremethylester (*rac*-202)



Zu einer stark gerührten Suspension von 9-Brom-10-(brom-methyl)-2,3,6,7-tetramethoxyphenanthren **167** (2.00 g, 4.25 mmol) in abs. CH₂Cl₂/DMF = 1:1 (55.0 mL) werden nacheinander (±)-Pipicolinsäuremethylester-Hydrochlorid (880 mg, 5.31 mmol, 1.25 Äquiv.), dann *N,N*-Diisopropylethylamin (1.85 mL, 1.37 g, 10.6 mmol, 2.50 Äquiv.) zugegeben und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und anschließender Reinigung des Rückstandes durch Flashchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester = 3:1) wird der *N*-alkylierte Aminosäureester in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 1.47 g (69%), farbloser kristalliner Feststoff, C₂₆H₃₀BrNO₆ (532.42 g·mol⁻¹).

Schmp.: 191–193 °C.

Dünnschichtchromatographie: R_f = 0.53 (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1, 0.5% NEt₃).

¹H NMR, COSY, NOESY (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.32 (s, 1 H, 8-*H*), 7.83 (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.74 (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.70 (s, 1 H, Aryl-*H*), 4.40 (d, J = 12.8 Hz, 1 H, Aryl-CH₂¹N), 4.37 (d, J = 12.8 Hz, 1 H, Aryl-CH₂²N), 4.14 (s, 3 H, OCH₃), 4.11 (s,

3 H, OCH₃), 4.11 (s, 3 H, OCH₃), 4.06 (s, 3 H, OCH₃), 3.78 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.40 m_c, 1 H, 2'-H), 2.93 (m_c, 1 H, 6'-H¹), 2.38 (m_c, 1 H, 6'-H²), 1.80 (m_c, 2 H, 3'-H), 1.64–1.32 (m, 4 H, 4'-H, 5'-H) ppm.

¹³C NMR, DEPT, HSQC, HMBC (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 174.6 (CO₂Me), 149.6 (C_q-OMe), 149.3 (C_q-OMe), 149.2 (C_q-OMe), 148.8 (C_q-OMe), 129.7 (C_q) 126.8 (C_q), 125.4 (C_q), 125.0 (C_q), 124.1 (C_q), 123.7 (C_q), 109.9 (CH), 108.2 (CH), 102.8 (CH), 102.3 (CH), 65.3 (C2'), 58.7 (Aryl-CH₂N), 56.5 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 51.7 CO₂CH₃), 49.1 (C6'), 30.3 (C3'), 25.7 (C5'), 23.0 (C4') ppm.

Chirale HPLC (NP-1): *t*_R = 6.20 min [(*S*)-**221**], 25.3 min [(*R*)-**221**],

2-Propanol/*n*-Hexan = 20:80 (0.0 min) → 35:65 (25.0 min), ChiralPak® AD-H,

1.20 mL·min⁻¹, λ = 254 ± 4 nm, *T* = 40 °C.

MS (FAB+): *m/z* (%) = 531 (10) [*M*]⁺, 474 (35) [*M* - CO₂Me + H⁺], 391 (98), 389 (100), 311 (56).

FTIR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2935, 2854, 1652, 1619, 1529, 1510, 1467, 1421, 1249, 1197, 1147, 1068, 915, 844, 730 cm⁻¹.

Elementaranalyse: Ber.: C: 58.65% H: 5.68% N: 2.63%

C₂₆H₃₀BrNO₆ Gef.: C: 58.35% H: 5.92% N: 2.59%

(*S*)-1-[(10-Brom-2,3,6,7-tetramethoxyphenanthren-9-yl)methyl]piperidin-2-carbonsäuremethylester [(*S*)-202**]**

Durchführung: *siehe* Synthese von *rac*-**202**.

167 (261 mg, 555 μmol), (*S*)-**220** (125 mg, 694 μmol, 1.25 Äquiv.), CH₂Cl₂ (7.0 mL), DIPEA (240 μL, 2.50 Äquiv., 1.38 mmol).

Ausbeute: 264 mg (89%) an farblosem Öl, $C_{26}H_{30}BrNO_6$ (532.42 $g \cdot mol^{-1}$).

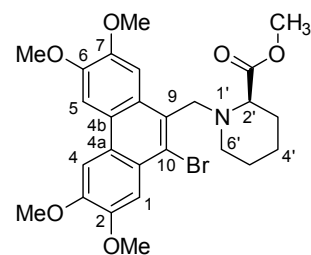
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +21.1$ (c 1.00, $CHCl_3$).

Chirale HPLC (NP-2): $t_R = 6.20$ min [(*S*)-**202**], >99% ee, 2-Propanol/*n*-Hexan = 20:80 (0.00 min) → 35:65 (25.0 min), ChiralPak® AD-H, 1.20 $mL \cdot min^{-1}$, $\lambda = 254 \pm 4$ nm, $T = 40$ °C.

Die anderen Daten sind mit denen von (*rac*)-**202** identisch.

(*R*)-1-[(10-Brom-2,3,6,7-tetramethoxyphenanthren-9-yl)methyl]piperidin-2-carbonsäuremethylester [(*R*)-202**]**

167 (261 mg, 555 μmol), (*R*)-**200** (125 mg, 694 μmol , 1.25 Äquiv.), CH_2Cl_2 (7.0 mL), DIPEA (240 μL , 2.50 Äquiv., 1.38 mmol).



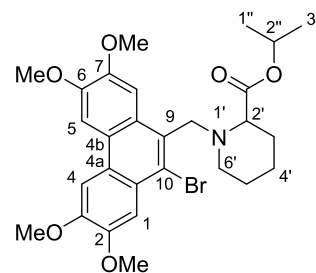
Ausbeute: 205 mg (69%), farbloses Öl, $C_{26}H_{30}BrNO_6$ (532.42 $g \cdot mol^{-1}$).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -20.8$ (c 1.00, $CHCl_3$).

Chirale HPLC (NP-2): $t_R = 25.3$ min (*R*-**202**), >99% ee, 2-Propanol/*n*-Hexan = 20:80 (0.0 min) → 35:65 (25.0 min), ChiralPak® AD-H, 1.20 $mL \cdot min^{-1}$, $\lambda = 254 \pm 4$ nm, $T = 40$ °C.

Die anderen Daten sind mit denen von *rac*-**202** identisch.

(rac)-1-[(10-Brom-2,3,6,7-tetramethoxyphenanthren-9-yl)methyl]piperidin-2-carbonsäureisopropylester (rac-201)



Zu einer stark gerührten Suspension von 9-Brom-10-(brommethyl)-2,3,6,7-tetramethoxyphenanthren (**167**, 1.10 g, 2.34 mmol) in Dichlormethan/DMF = 1:1 (30.0 mL) werden nacheinander (\pm)-Pipicolinsäureisopropylester-Hydrochlorid (**199**, 608 mg, 2.93 mmol, 1.25 Äquiv.) sowie *N,N*-Diisopropylethylamin (1.02 mL, 5.85 mmol, 2.50 Äquiv.) zugegeben und erst 15 h bei Raumtemperatur, danach 3 h bei 45 °C gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und anschließender Reinigung des Rückstandes durch Flashchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat = 3:1) wird der *N*-alkylierte Aminosäureester in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 830 mg (63%), farbloser kristalliner Feststoff, C₂₈H₃₄BrNO₆ (560.49 g·mol⁻¹).

Schmp.: 180.9–182.1 °C.

Dünnschichtchromatographie: R_f = 0.59 (Petrolether/Ethylacetat = 1:1, 0.5% NEt₃).

¹H NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 8.31 (s, 1 H, 8-*H*), 7.83 (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.78 (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.74 (s, 1 H, Aryl-*H*), 4.48 (d, J = 13.4 Hz, 1 H, Aryl-CH₂¹N), 4.35 (d, J = 13.4 Hz, 1 H, Aryl-CH₂²N), 4.09 (s, 3 H, OCH₃), 4.08 (s, 3 H, OCH₃), 4.07 (s, 3 H, OCH₃), 4.02 (s, 3 H, OCH₃), 5.13 (sep, 1 H, 2''-*H*), 3.22 (m_c, 1 H, 2'-*H*), 2.97–2.90 (m, 1 H, 6'-*H*¹), 2.43–2.34 (m, 1 H, 6'-*H*²), 1.88–1.72 (m, 2 H, 3'-*H*), 1.64–1.54 (m, 2 H, 4'-*H*¹), 1.51–1.40 (m, 3 H, 4-*H*², 5-*H*), 1.31 (d, J = 5.9 Hz, 3 H, 1''-*H*), 1.29 (d, J = 5.9 Hz, 3 H, 3''-*H*) ppm.

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CD₂Cl₂): δ = 173.2 (CO₂ⁱPr), 149.7 (C_q-OMe), 149.4 (C_q-OMe), 149.4 (C_q-OMe), 149.0 (C_q-OMe), 129.8 (C_q), 126.7 (C_q), 125.2 (C_q), 124.8 (C_q), 124.0 (C_q), 123.4 (C_q), 109.7 (CH), 108.3 (CH), 102.9 (CH), 102.4 (CH), 67.7 (C2''), 65.2 (C2'), 58.3 (Aryl-CH₂N), 56.2 (OCH₃), 56.0 (OCH₃),

55.8 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 48.9 (C6'), 30.0 (C3'), 25.7 (C5'), 22.8 (C4'), 21.8, 21.6 (C1'', C3'') ppm.

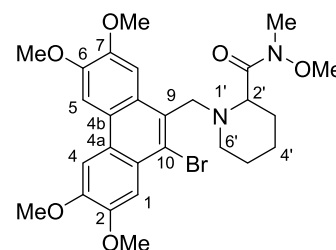
MS (ESI+): m/z (%) = 560.2 (100) [$M + H$]⁺, 389.0 (12).

FTIR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2933, 2853, 1651, 1620, 1523, 1511, 1465, 1420, 1250, 1197, 1147, 1067, 918, 843, 729 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): Ber. für [C₂₈H₃₅⁷⁹BrNO₆]: m/z = 560.1648, gef.: 560.1633..

1-[(10-Bromo-2,3,6,7-tetramethoxyphenanthren-9-yl)methyl]-*N*-methoxy-*N*-methylpiperidine-2-carboxamide (207)

Zu einer stark gerührten Suspension von 9-Brom-10-(bromomethyl)-2,3,6,7-tetramethoxyphenanthren **167** (2.35 g, 5.00 mmol) in abs. DMF (75.0 mL) werden nacheinander **206**



(1.79 g, 6.25 mmol, 1.25 Äquiv.) sowie Triethylamin (1.74 mL, 12.5 mmol, 2.50 Äquiv.) zugegeben und 12 h bei $T = 50$ °C gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und anschließender Reinigung des Rückstandes durch Flashchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat = 2:1 → 1:1) wird das *N*-alkylierte Amid in Form eines farblosen Öls erhalten.

Ausbeute: 2.29 g (81%), farbloses Öl, C₂₇H₃₃BrN₂O₆ (561.47 g·mol⁻¹).

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.53$ (Petrolether/Ethylacetat = 1:2, 0.5% NEt₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.67 (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.85 (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.78 (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.72 (s, 1 H, Aryl-*H*), 4.39 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H, Aryl-CH₂¹N), 4.30 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H, Aryl-CH₂²N), 4.15 (s, 3 H, OCH₃), 4.14 (s, 6 H, OCH₃), 4.10 (s, 3 H, OCH₃), 3.74 (s, 3 H, NOCH₃), 3.50 (m_c, 1 H, 2'-*H*), 3.25 (NCH₃), 2.93 (m_c, 1 H, 6'-*H*¹), 2.34 (m_c, 1 H, 6'-*H*²), 1.90–1.67 (m, 3 H, CH₂), 1.52–1.34 (m, 3 H, CH₂) ppm.

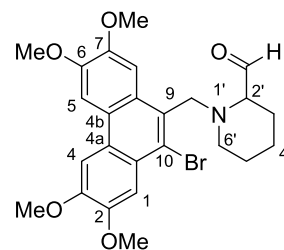
^{13}C NMR, DEPT, HSQC, HMBC (125.8 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.7$ (CONMeOMe), 149.4 ($\text{C}_q\text{-OMe}$), 149.3 ($\text{C}_q\text{-OMe}$), 149.0 ($\text{C}_q\text{-OMe}$), 148.9 ($\text{C}_q\text{-OMe}$), 129.0 (C_q), 127.0 (C_q), 125.4 (C_q), 124.9 (C_q), 123.8 (C_q), 123.4 (C_q), 109.8 (CH), 109.0 (CH), 102.8 (CH), 102.0 (CH), 62.9 ($\text{C}2'$), 61.5 (NOCH_3), 58.5 (Aryl- CH_2N), 56.2 (OCH_3), 55.9 ($3 \times \text{OCH}_3$), 50.2 ($\text{C}6'$), 32.4 (NCH_3), 29.7 ($\text{C}3'$), 25.7 ($\text{C}5'$), 23.6 ($\text{C}4'$) ppm.

FTIR (ATR): $\tilde{\nu} = 2935, 1665, 1619, 1510, 1469, 1421, 1257, 1198, 1149, 1069, 983, 916, 844, 730 \text{ cm}^{-1}$.

MS (ESI+): m/z (%) = 561.2 (100) [$M + \text{H}$] $^+$.

HRMS (ESI+): Ber. für $[\text{C}_{28}\text{H}_{34}^{79}\text{BrN}_2\text{O}_6]$: $m/z = 561.1600$, gef.: 561.1610.

(rac)-1-[(10-Brom-2,3,6,7-tetramethoxyphenanthren-9-yl)methyl]piperidin-2-carboxaldehyd (203)



Zu einer Lösung des Amids **207** (842 mg, 1.50 mmol) in Toluol (25.0 mL) wird Diisobutylaluminiumhydrid (6.25 mL, 7.50 mmol, 5.00 Äquiv., 1.2 M in Toluol) tropfenweise ($t_{\text{Zugabe}} = 30 \text{ min}$) bei $T = -78 \text{ }^\circ\text{C}$ zugegeben. Es wird so lange bei dieser Temperatur gerührt, bis kein Edukt mehr nachzuweisen ist (60 min, DC-Kontrolle). Bei vollständigem Umsatz wird zuerst bei $T = -78 \text{ }^\circ\text{C}$ vorsichtig Methanol (880 μL) zugetropft, dann die Mischung auf $T = 0 \text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und schließlich eine gesättigte NH_4Cl -Lösung (2.57 mL) zugetropft. Nach Verdünnen mit frischem Toluol (20 mL) und 15 min Rühren bei Raumtemp. wird wasserfreies Na_2SO_4 hinzugegeben und weitere 15 min gerührt. Vakuumfiltration (Glasfritte, Porengröße 4) und anschließendes Entfernen des Lösungsmittels i. Vak.^{zz} liefert den gewünschten Aminoaldehyd als gelblichen, schmierigen Feststoff, der entweder direkt weiter umgesetzt oder bei $T \leq -24 \text{ }^\circ\text{C}$ aufbewahrt wird.^{aaa}

^{zz} Sehr lichtempfindlich.

^{aaa} Bei Lagerzeiten bis 3 Monaten wurde keine Zersetzung/Racemisierung festgestellt.

Ausbeute: 753 mg (quant.), gelblicher, schmieriger Feststoff.

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.75$ (Petrolether/Ethylacetat = 1:2, 2,4-Dinitrophenylhydrazin als Färbereagenz).

$^1\text{H NMR}$, (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.53$ (d, $J = 2.8$ Hz, CHO), 8.08 (s, 1 H, Aryl-H), 7.80 (s, 1 H, Aryl-H), 7.70 (s, 1 H, Aryl-H), 7.67 (s, 1 H, Aryl-H), 4.42 (d, $J = 12.8$ Hz, 1 H, Aryl- CH_2^1N), 4.29 (d, $J = 12.8$ Hz, 1 H, Aryl- CH_2^2N), 4.14 (s, 3 H, OCH₃), 4.13 (s, 3 H, OCH₃), 4.09 (s, 3 H, OCH₃), 4.08 (s, 3 H, OCH₃), 3.10 (dt, $J = 9.5, 2.8$ Hz, 2'-H), 2.91 (mc, 1 H, 6'-H¹), 2.43 (mc, 1 H, 6'-H²), 1.70 (mc, 1 H, CH₂), 1.56 (mc, 2 H, CH₂), 1.41 (mc, 2 H, CH₂) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$, DEPT, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 202.7$ (CHO), 149.6 (C_q-OMe), 149.2 (C_q-OMe), 149.1 (C_q-OMe), 148.6 (C_q-OMe), 129.1 (C_q), 126.5 (C_q), 125.3 (C_q), 124.8 (C_q), 124.1 (C_q), 124.1 (C_q), 109.8 (CH), 107.4 (CH), 102.6 (CH), 102.4 (CH), 71.2 (C2'), 59.2 (Aryl-CH₂N), 56.2 (OCH₃), 56.0 (3 × OCH₃), 50.7 (C6'), 26.1 (C3'), 25.2 (C5'), 23.0 (C4') ppm.

FTIR (ATR): $\tilde{\nu} = 2935, 1729, 1618, 1506, 1465, 1437, 1419, 1247, 1196, 1172, 1069, 844, 803, 782$ cm⁻¹.

MS (ESI⁺): m/z (%) = 502.2 (100) [M (^{79}Br) + H]⁺.

HRMS (ESI⁺): Ber. für [C₂₅H₂₈⁷⁹BrNO₅Na]: $m/z = 524.1049$, gef.: 524.1057.

***N*-{1-[(10-Brom-2,3,6,7-tetramethoxyphenanthren-9-yl)methyl]piperidin-2-yl)methylen}-2-phenylaziridin-1-amin (208)**

Die Synthese des *N*-Aziridinylimins **208** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Bildung von Hydrazonen (siehe Synthese von (*S*)-**192**).

Aldehyd (**203**) (680 mg, 1.36 mmol), CH₂Cl₂ (15.0 mL), Natriumacetat (234 mg, 2.85 mmol, 2.10 Äquiv.), Aminoaziridin (**187**) (526 mg, 2.72 mmol, 2.00 Äquiv.).

Reinigung: Schnelle Flashchromatographie an Kieselgel mit sehr kurzer Säule, wegen der Instabilität und raschen gelbfärbung der Substanz in Lösung (Toluol/Ethylacetat = 3:1). Die Identität der Substanz wird per HPLC/MS überprüft und dann *sofort* weiter eingesetzt, kann aber über *kurze Zeit*^{bbb} bei tiefer Temperatur ($T < -24$ °C) unter Lichtausschluss aufbewahrt werden.

(Roh)Ausbeute: 453 mg (54%, Diastereomergemisch), gelbliches Öl, C₃₃H₃₆BrN₃O₄ (618.57 g·mol⁻¹).

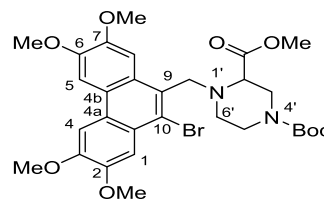
Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.61$ (Petrolether/Ethylacetat = 1:1, 0.5%NEt₃).

RP-HPLC/MS (Agilent 1200): $t_R = 4.2$ min, MeCN/H₂O (30mM NH₄OAc) = 25:75 (0.00–0.10 min) → 80:20 (3.00 min), C₁₈ (50 × 2.1 mm), 0.80 mL·min⁻¹, $T = 40$ °C.

MS (ESI+): m/z (%) = 618.3 (100) [M (⁷⁹Br) + H]⁺.

1-*tert*-Butyl-3-methyl-4-[(10-brom-2,3,6,7-tetramethoxyphenanthren-9-yl)methyl]piperazin-1,3-dicarboxylat (**211**)

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Alkylierung von Aminosäureestern (*siehe* Synthese von (*S*)-**172**).



167 (250 mg, 532 μmol), Dichlormethan (15 mL), 4-Boc-Piperazin-2-carbonsäuremethylester (162 mg, 665 μmol, 1.20 Äquiv.) DIPEA (1.20 Äquiv., 665 μmol, 116 μL).

^{bbb} Das längste getestete Zeitintervall betrug eine Woche. Nach dieser Zeit war bereits eine geringfügige Gelbfärbung zu beobachten.

Die Reinigung erfolgt durch Flashchromatographie an Kieselgel

(Petrolether/Ethylacetat = 3:1→3:2).

Ausbeute: 334 mg (99%) an farblosem Öl. $C_{30}H_{37}BrN_2O_8$ ($633.64 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$)

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.23$ (Petrolether/Ethylacetat = 1:1).

$^1\text{H NMR}$, COSY (600 MHz, CD_3CN , $T = 60 \text{ }^\circ\text{C}$): $\delta = 7.97$ (s, 1 H, Aryl- H), 7.96 (s, 1 H, Aryl- H), 7.92 (s, 1 H, Aryl- H), 7.87 (s, 1 H, Aryl- H), 4.60 (d, $J = 12.8 \text{ Hz}$, 1 H, Aryl- CH_2^1N), 4.53 (d, $J = 12.8 \text{ Hz}$, 1 H, Aryl- CH_2^2N), 4.09 (s, 3 H, OCH_3), 4.08 (s, 3 H, OCH_3), 4.02 (s, 3 H, OCH_3), 4.00 (s, 3 H, OCH_3), 3.88 (mc, 1 H, CH_2) 3.75 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.55 (mc, 1 H, $2'-H$), 3.43 (mc, 1 H, CH_2), 3.38 (mc, 1 H, CH_2), 3.21 (mc, 1 H, CH_2), 3.10 (mc, 1 H, CH_2) 2.55 (mc, 1 H, CH_2), 1.41 (s, 9 H, $(\text{CH}_3)_3$) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$, DEPT, HSQC, HMBC (151 MHz, CD_3CN , $T = 60 \text{ }^\circ\text{C}$): $\delta = 207.3$ ($\text{C}=\text{O}$) 173.0 ($\text{C}=\text{O}$), 151.6 ($\text{C}_q\text{-OMe}$), 151.1 ($2 \times \text{C}_q\text{-OMe}$), 150.3 ($\text{C}_q\text{-OMe}$), 130.2 (C_q) 127.6 (C_q), 126.8 (C_q), 125.9 (C_q), 125.6 (C_q), 124.5 (C_q), 111.1 (CH), 108.9 (CH), 105.3 (CH), 105.0 (CH), 58.5 (CH), 57.2 (Aryl- CH_2N), 57.2 (OCH_3), 57.0 (OCH_3), 56.8 ($2 \times \text{OCH}_3$), 50.2 (CH), 47.8 ($2 \times \text{CH}_2$), 31.0 (CH_2), 28.7 ($(\text{CH}_3)_3$) ppm.

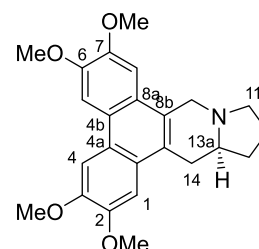
MS (ESI+): m/z (%) = 633.2 (100) [M (^{79}Br) + H] $^+$.

5.2.5 Radikalcyclisierungen

5.2.5.1 Ringschluss durch Angriff auf C=N–NR₂

Allgemeine Arbeitsvorschrift für Radikalcyclisierungen mit AIBN und Hydriddonoren am Beispiel von (*S*)-(+)-Tylophorin [(*S*)-**65**]

(Tabelle 2.3, Eintrag 7)



Eine Lösung von AIBN (5.42 mg, 33.0 μmol , 25.0 mol-%) in Toluol (5.00 mL) wird unter komplettem Lichtausschluss über einen Zeitraum von 20 h (Spritzenpumpe, Rate: 0.25 mL·h⁻¹) zu einem bei $T = 80\text{ }^{\circ}\text{C}$ rührenden Gemisch aus dem vom 2-Phenyl-1-aminoaziridin abgeleiteten Hydrazon (*S*)-**192** (80.0 mg, 132 μmol) und Ph₃SnH (92.7 mg, 264 μmol , 2.0 Äquiv.) in sauerstofffreiem Toluol (20 mL) getropft. Nach beendeter Zugabe wird weitere 2 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend die Mischung i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Flashchromatographie an Kieselgel [1) 2-Methyl-2-pentan (500 mL), 2) CHCl₃/MeOH = 25:1] liefert das Alkaloid als nahezu farblosen Feststoff.

Ausbeute: 31.7 mg (61%), $R_f = 0.30$ (CHCl₃/MeOH = 20:1), farbloser Feststoff, C₂₄H₂₇NO₄ (393.48 g·mol⁻¹).

65 ist in chloroformhaltigen Lösungen äußerst Lichtempfindlich; die Oxidation zum gelben, quartären Ammoniumsalz **225** findet in Gegenwart geringster Mengen an Sauerstoff durch Lichteinwirkung [Zimmerbeleuchtung, Polarimeter ($\lambda = 546, 578\text{ nm}$)] innerhalb weniger Minuten statt.¹⁸⁸

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.30$ (CHCl₃/MeOH = 20:1).

UV/VIS: $\lambda_{\text{max}} = 257, 286\text{ nm}$.

RP-HPLC/MS (Agilent 1200): $t_R = 2.8\text{ min}$, H₂O (15 mM NH₄HCO₃)/Acetonitril = 80:20 (0.00–0.30 min) → 20:80 (3.00 min), C₁₈ (50 × 2.1 mm), 1.00 mL·min⁻¹, $T = 50\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\lambda = 286 \pm 4\text{ nm}$.

Chirale HPLC (NP-1): $t_R = 11.2$ min [(*S*)-**65**], 13.6 min [(*R*)-**65**], >99% ee,
2-Propanol/*n*-Hexan = 20:80 (0.0 min) → 35:65 (25.0 min), ChiralPak® AD-H,
1.20 mL·min⁻¹, $\lambda = 254 \pm 4$ nm, $T = 40$ °C, siehe Abb. A.2.2.

Chirale HPLC/MS (Agilent 1200): $t_R = 9.7$ min (*S*-**65**), 12.6 min (*R*-**65**),
Methanol/Ethanol = 90:10, ChiralPak® AD-H, 0.90 mL·min⁻¹, $T = 40$ °C,
 $\lambda = 254 \pm 4$ nm.

Schmp.: 280–283 °C, Lit.: 284–286 °C,⁷⁵ 282–284 °C.⁷⁴

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = +78.9$ (c 0.50, CHCl₃), Lit.: $[\alpha]_D^{25} = +74.5$ (c 1.0, CHCl₃),¹²⁴
 $[\alpha]_D^{25} = -76.0$ (Enantiomer, c 0.10, CHCl₃).²⁰

¹H NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl₃): $\delta = [7.83$ (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 4–*H*,
5–*H*], 7.31 (s, 1 H, 1–*H*), 7.16 (s, 1 H, 8–*H*), 4.62 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H, 9–*H*¹), 4.11 (s,
6 H, 2 × OCH₃), 4.05 (s, 3 H, OCH₃), 4.04 (s, 3 H, OCH₃), 3.67 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H,
9–*H*²), 3.48 (pseudo-t, $J_{app.} = 8.5$ Hz, 1 H, 11–*H*¹), 3.37 (dd, $J = 15.8$ Hz, 2.4 Hz, 1 H,
14–*H*¹), 2.91 (m_c, 1 H, 14–*H*²), 2.54–2.43 (m, 2 H, 13a–*H*, 11–*H*²), 2.30–2.21 (m, 1 H,
13–*H*¹), 2.20–1.90 (m, 2 H, 12–*H*), 1.84–1.72 (m, 1 H, 13–*H*²) ppm.

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 148.9$ (C_q-OMe), 148.9
(C_q-OMe), 148.7 (C_q-OMe), 148.6 (C_q-OMe), 126.5 (C_q), 126.2 (C4a), 126.0 (C_q),
124.5 (C_q), 123.8 (C_q), 123.6 (C_q), 104.1 (C1), 103.6, 103.5 (C4, C5), 103.3 (C8), 60.4
(C13a), 56.2 (2 × OCH₃), 56.1 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 55.3 (C11) 54.2 (C9), 34.0 (C14),
31.4 (C13), 21.8 (C12) ppm.

FTIR (NaCl): $\tilde{\nu} = 2932, 2830, 1618, 1514, 1470, 1426, 1246, 1211, 1045, 1017, 841$
cm⁻¹.

MS (EI+ 70 eV): m/z (%) = 393 (29) [*M*]⁺, 324 (100) [C₂₀H₂₀O₄]⁺, 309 (5), 196 (6),
162 (7), 97 (7), 84 (14), 69 (3) [C₄H₇N]⁺.^{ccc}

^{ccc} Die Fragmente mit den Signalen $m/z = 324$ (EI+) bzw. $m/z = 325$ (ESI+) und $m/z = 69$ entstehen in einer [4+2]-Cycloreversion (*retro*-DIELS-ALDER-Reaktion).

MS (ESI+): $m/z = 394.2$ (100) $[M + H]^+$.

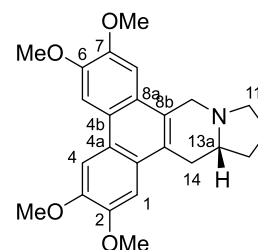
MS³ (ESI+, $\underline{MS} \rightarrow \underline{MS^2} \rightarrow MS^3$): m/z (%) = 394.2 (100) $[M + H]^+ \rightarrow$
325.1 (100) $[C_{20}H_{21}O_4]^+ \rightarrow 295$ (70) $[C_{19}H_{19}O_3]^+$, 281 (100) $[C_{18}H_{17}O_3]^+$.

HRMS (FAB+): Ber. für $[C_{24}H_{28}NO_4]$: $m/z = 394.2018$, gef.: 394.2009.

(*R*)-Tylophorin [(*R*)-65]

(*R*)-Tylophorin wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für Radikalcyclisierungen erhalten (Tabelle 2.3, Eintrag 6)

(*R*)-**192** (47.0 mg, 77.7 μmol), Bu_3SnH (41.7 μL , 155 μmol , 2.0 Äquiv.), Toluol (14.0 mL), AIBN (3.19 mg, 0.25 Äquiv., 19.4 μmol)



Ausbeute: 13.7 mg (45%)

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -73.0$ (c 0.50, CHCl_3), Lit.: $[\alpha]_D^{25} = -76.0$ (Enantiomer, c 0.10, CHCl_3).²⁰

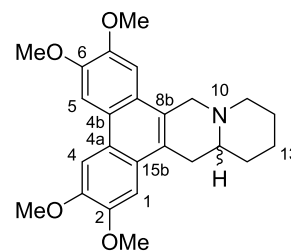
Schmp.: 277–279 °C, Lit.: 284–286 °C,⁷⁵ 282–284 °C.⁷⁴

Chirale HPLC (NP-1): $t_R = 13.3$ min (*R*-**65**), 93 % ee, 2-Propanol/*n*-Hexan = 20:80 (0.0 min) \rightarrow 35:65 (25.0 min), ChiralPak[®] AD-H, 1.20 mL \cdot min⁻¹, $\lambda = 254 \pm 4$ nm, $T = 40$ °C

Die anderen analytischen Daten sind mit denen des (*S*)-Enantiomers [(*S*)-**65**] identisch.

(rac)-7-Methoxycrypropleurin (143)

Die Synthese erfolgt nach der Allgemeinen Arbeitsvorschrift für Radikalcyclisierungen (Tabelle 2.5, Eintrag 8).



208 (100 mg, 162 μmol), Bu_3SnH (51.5 μL , 194 μmol , 1.20 Äquiv.), Toluol (20.0 mL), AIBN (5.32 mg, 0.20 Äquiv., 32.4 μmol).

Reinigung: 1. Flashchromatographie an Kieselgel [1) Pentan (500 mL), 2) $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 25:1$], 2. Präparative HPLC:

Ausbeute: 14.5 mg (22%), farbloser Feststoff, $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ (407.51 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.28$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20:1$).

Schmp.: 242–246 $^\circ\text{C}$, Lit.: 246–247 $^\circ\text{C}$.^{93j}

HPLC (Präp 100): $t_R = 8.1$ min, n -Hexan/Ethanol = 80:20 (0.0 min) \rightarrow 50:50 (15.0 min), NUCLEODUR[®] (125 \times 21.2 mm), 21.2 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, $T = 21$ $^\circ\text{C}$.

Chirale HPLC (NP-2): $t_R = 13.7$ min (*S*-**143**), 16.2 min (*R*-**143**), 100% Methanol, ChiralPak[®] AD-H, 0.70 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, $T = 40$ $^\circ\text{C}$, $\lambda = 283 \pm 4$ nm.

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.76$ (s, 1 H, Ar-*H*), 7.75 (s, 1 H, Ar-*H*), 7.17 (s, 1 H, Ar-*H*), 7.05 (s, 1 H, Ar-*H*), 4.30 (d, $J = 15.4$ Hz, 1 H, 9- H^1), 4.08 (s, 6 H, 2 \times OCH_3), 4.02 (s, 3 H, OCH_3), 4.01 (s, 3 H, OCH_3), 3.52 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, 9- H^1), 3.26 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H, 11- H^1), 3.06–2.95 (m, 1 H, CH_2), 2.90–2.77 (m, 1 H, CH_2), 2.37–2.22 (m, 2 H, 14a-*H*, 11- H^2), 2.05–1.70 (m, 4 H, CH_2), 1.58–1.33 (m, 2 H, CH_2) ppm.

^{13}C NMR, HMBC, HSQC (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 148.7$ (2 \times $\text{C}_q\text{-OMe}$), 148.5 ($\text{C}_q\text{-OMe}$), 148.3 ($\text{C}_q\text{-OMe}$), 125.2, 125.1, 124.8, 123.9, 123.5, 123.4 (6 \times C_q), 103.9, 103.5, 103.3, 103.0 (4 \times CH), 57.5 (C14a), 56.4 (C11), 56.2 (C9), 56.1 (2 \times OCH_3), 56.0 (2 \times OCH_3), 34.7 (CH_2), 33.7 (CH_2), 26.0 (CH_2), 24.4 (CH_2) ppm.

FTIR (ATR): $\tilde{\nu} = 2928, 2829, 1615, 1511, 1466, 1423, 1244, 1209, 1041, 1017, 837, 769, 725 \text{ cm}^{-1}$.

MS (ESI+): $m/z = 408.2$ (100) $[M + H]^+$.

MS² (ESI+, MS → MS²): m/z (%) = 408.2 (100) $[M + H]^+ \rightarrow$ 325.1 (100) $[C_{20}H_{21}O_4]^+$

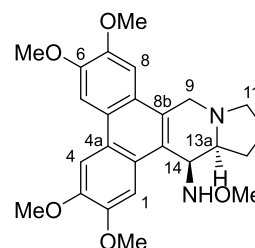
HRMS (ESI+): Ber. für $[C_{25}H_{30}NO_4]$: $m/z = 408.2175$, gef.: 408.2167.

5.2.5.2 Ringschluss durch Angriff auf C=N–OR

(13a*S*,14*S*)-(+)-14-(*N*-Methoxyamino)tylophorin (194)

Tabelle 2.4, Eintrag 1:

Eine Lösung aus AIBN (3.81 mg, 23.2 μmol , 20 mol-%) in Benzol (2.05 mL) wird mit einer konstanten Rate von $0.15 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$ (Spritzenpumpe) über einen Zeitraum von 13.5 h bei $T = 80 \text{ }^\circ\text{C}$ zu einer Mischung des Oxims (*S*)-**184** (60.0 mg, 116 μmol) und Tri-*n*-butylzinnhydrid (40.5 mg, 37.0 μL , 139 μmol , 1.20 Äquiv.) in Benzol (10.0 mL) getropft. Nach beendeter Zugabe wird weitere 24 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand durch Flashchromatographie an Kiesegel gereinigt: Zunächst werden die nichtbasischen Anteile (Ausgangsmaterial, Dehalogenierungsprodukt) mit einer Mischung aus Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1 (1% TFA) eluiert (DC-Kontrolle). Die gewünschte Zielverbindung wird mit einer Mischung aus Cyclohexan/EtOAc = 3:1 (1% NEt₃) eluiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand in EtOAc gelöst (20 mL), mit wässriger 10%-iger Na₂CO₃-Lösung (2 × 10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit.^{ddd}



^{ddd} Das Waschen mit Na₂CO₃ dient der Entfernung des bei der Chromatographie gebildeten Ammoniumtrifluoracetat.

Tabelle 2.4, Eintrag 2:

Triethylboran (516 μmol , 516 μL , 4.0 Äquiv., 1 M in Hexanfraktion) wird bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss und über einen Zeitraum von $t = 4$ h, mit Hilfe einer Spritzenpumpe ($130 \mu\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$), zu einer Lösung des Oxims (*S*)-**184** (67.0 mg, 129 μmol) und TTMS (80.0 μL , 258 μmol , 2.00 Äquiv.) in trockenem und sauerstofffreiem Benzol (25 mL) getropft. Anschließend wird mit einer Kanüle vorsichtig Luft (2.0 mL) knapp über die Oberfläche der Reaktionsmischung injiziert. Es wird 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand durch Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt. Zunächst werden die nichtbasischen Anteile (Ausgangsmaterial, Dehalogenierungsprodukt) mit einer Mischung aus Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1 (1% TFA) eluiert (DC-Kontrolle). Die gewünschte Zielverbindung wird mit einer Mischung aus Cyclohexan/EtOAc = 3:1 (1% NEt_3) eluiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand in EtOAc gelöst (20 mL), mit wässriger 10%-iger Na_2CO_3 -Lösung (2×10 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit.^{eee}

Ausbeute: 36.0 mg (64%), gelb-orangefarbenes Öl, $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ ($438.52 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.47$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1, 0.5% HNEt_2).

Drehwert: $[\alpha]_D^{27} = +58.2$ (c 0.50, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.80$ (s, 1 H, 5-*H*), 7.79 (s, 1 H, 4-*H*), 7.75 (s, 1 H, 1-*H*), 7.16 (s, 1 H, 8-*H*), 5.82 (s_{br}, 1 H, *NHOMe*), 4.77 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H, 14-*H*), 4.47 (d, $J = 14.6$ Hz, 1 H, 9-*H*¹), 4.11 (s, 3 H, *OCH*₃), 4.11 (s, 3 H, *C*_q-*OCH*₃), 4.06 (s, 3 H, 2-*OCH*₃), 4.04 (s, 3 H, 7-*OCH*₃), 3.79–3.69 (m, 1 H, 9-*H*²), 3.56 (s, 3 H, *NHOCH*₃), 3.36–3.30 (m, 1 H, 11-*H*¹), 2.72 (s_{br}, 1 H, 13a-*H*), 2.60–2.42 (m, 2 H, 11-*H*², 13-*H*¹), 2.05–1.85 (m, 3 H, 12-*H*, 13-*H*²) ppm.

^{eee} Das Waschen mit Na_2CO_3 dient der Entfernung des bei der Chromatographie gebildeten Ammoniumtrifluoacetat.

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 149.3$ ($\text{C}_q\text{-OMe}$), 149.0 ($\text{C}_q\text{-OMe}$), 148.7 ($\text{C}_q\text{-OMe}$), 148.6 ($\text{C}_q\text{-OMe}$), 130.0 (C8a), 125.1 (C_q), 124.7 (C_q), 124.6 (C_q), 124.4 (C14b), 124.3 (C8b), 105.9 (C1), 103.7 (C8), 103.53, 103.51 (C4, C5), 68.0 (C13a), 63.4 (C14), 62.2 (NHCH_3), 56.2 (OCH_3), 56.1 (OCH_3), 56.1 (OCH_3), 56.0 (OCH_3), 54.6 (C11), 53.5 (C9), 31.8 (C13), 22.3 (C12) ppm.

FTIR (NaCl): $\tilde{\nu} = 2933, 1620, 1511, 1471, 1423, 1251, 1211, 1197, 1146, 1045, 1018, 840, 752 \text{ cm}^{-1}$.

MS (EI+ 70eV): m/z (%) = 438 (7) [M] $^+$, 425 (10), 407 (42) [$M - \text{MeO}^-$] $^+$, 338 (100) [$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_4$] $^+$, 322 (5), 188 (5), 70 (4).

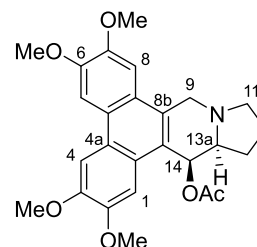
MS (ESI+): m/z (%) = 439.2 (100) [$M + \text{H}$] $^+$

HRMS (FAB+): Ber. für [$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$]: $m/z = 439.2233$, gef.: 439.2228.

5.2.5.3 Ringschluss durch Angriff auf C=O

(13a*S*,14*S*)-14-Acetoxytyloporin (197)

Triethylboran (246 μmol , 246 μL , 3.0 Äquiv., 1 M in Hexanfraktion) wird bei Raumtemperatur, unter Lichtausschluss, über einen Zeitraum von $t_{\text{Zugabe}} = 5 \text{ h}$ zu einer Lösung des Aldehyds (*S*)-**177** (41.3 mg, 129 μmol) und Tri-*n*-butylzinnhydrid (42.0 μL , 164 μmol , 2.00 Äquiv.) in trockenem und sauerstofffreiem Benzol (15 mL) getropft. Anschließend wird mit einer Kanüle vorsichtig Luft (2.0 mL) knapp über die Oberfläche der Reaktionsmischung injiziert. Es wird 5.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand in Acetanhydrid gelöst (2.0 mL) und mit Pyridin (1.0 mL) versetzt. Es wird 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand dreimal mit Toluol (je 25 mL) versetzt und das Lösungsmittel jeweils i. Vak entfernt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1, 0.5% NEt_3).



Anschließend wird das erhaltene Produkt, zur Entfernung noch vorhandener Zinnorganyle zwischen Acetonitril und Pentan verteilt.

Ausbeute: 13.0 mg (35%), farbloser, schmieriger Feststoff, $C_{26}H_{29}NO_6$, ($451.52 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$), extrem instabil, färbt sich an der Luft rasch gelb (in reiner Form und in Lösungen).

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.13$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1, 0.5% NEt_3).

Drehwert: $[\alpha]_D^{27} = +25.2$ (c 0.50, $CHCl_3$, 0.0 min) \rightarrow $[\alpha]_D^{27} = +3.5$ (c 0.50, $CHCl_3$, 3.0 min).

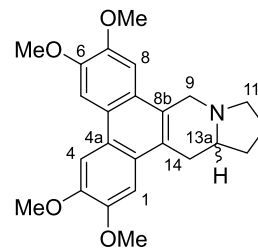
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.83$ (s, 1 H, 4- H oder 5- H), 7.82 (s, 1 H, 4- H oder 5- H), 7.40 (s, 1 H, 1- H), 7.21 (s, 1 H, 8- H), 6.73 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, 14- H), 4.81 (d, $J = 15.1$ Hz, 1 H, 9- H^1), 4.13 (s, 3 H, OCH_3), 4.11 (s, 3 H, OCH_3), 4.05 (s, 3 H, OCH_3), 3.98 (s, 3 H, OCH_3), 3.65 (d, $J = 15.1$ Hz, 1 H, 9- H^2), 3.54 (dt, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 11- H^1), 2.74 (m, 1 H, 13a- H), 2.47 (q, $J = 8.7$ Hz, 1 H, 11- H^2), 2.17 (s, 3H, CH_3CO_2), 2.04–1.83 (m, 3 H, 12- H , 13- H^1), 1.69–1.61 (m, 1 H, 13- H^2) ppm.

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 172.0$ (OAc), 149.7 (C_q -OMe), 149.4 (C_q -OMe), 149.1 (C_q -OMe), 148.9 (C_q -OMe), 129.6, 125.4, 125.1, 124.4, 124.2, 123.6 ($6 \times C_q$), 104.2, 103.8, 103.5, 103.4 ($4 \times CH$), 67.2 (C14), 63.7 (C13a), 56.2 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 56.2 ($2 \times OCH_3$), 55.01 (C11), 54.1 (C9), 25.5 (C13), 21.7 (C12) ppm.

FTIR (NaCl): $\tilde{\nu} = 2932, 1721, 1613, 1513, 1468, 1426, 1246, 1148, 1040, 1017, 914, 837, 777, 728 \text{ cm}^{-1}$.

(±)-Tylophorin (*rac*-65)

Triethylboran (1.02 mmol, 1.02 mL, 10.0 Äquiv., 1 M in Hexanfraktion) wird bei $T = -78\text{ C}$, unter Lichtausschluss, über einen Zeitraum von $t_{\text{Zugabe}} = 5\text{ h}$ zu einer Lösung des Aldehyds (*R*)-177



(51.7 mg, 102 μmol) und Tri-*n*-butylzinnhydrid (55.1 μL , 204 μmol , 2.00 Äquiv.) in trockenem und sauerstofffreiem Toluol (15 mL) getropft. Anschließend wird mit einer Kanüle vorsichtig Luft (2.0 mL) knapp über die Oberfläche der Reaktionsmischung injiziert. Es wird 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird in CH_2Cl_2 gelöst und nach dem Abkühlen auf $T = -15\text{ }^\circ\text{C}$ werden Triethylsilan (49.0 μL , 306 μmol , 3.00 Äquiv.) und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (129 μL , 1.02 mmol, 10.0 Äquiv.) hinzugegeben. Es wird 15 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit CHCl_3 (20 mL) verdünnt, anschließend mit ges. Na_2CO_3 -Lösung (25 mL) und Wasser (25 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand durch Flashchromatographie an Kieselgel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 25:1$) gereinigt.

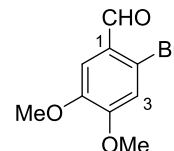
Ausbeute: 14.0 mg (35%) an *rac*-65 in Form eines nahezu farblosen Feststoffes.

Alle analytischen Daten entsprechen denen von (*S*)-65 und (*R*)-65.

5.2.6 2,3,6-Trimethoxyphenanthrenderivate

2-Brom-4,5-dimethoxybenzaldehyd (214)

Zu einer Lösung von Veratrumaldehyd **163** (10.0 g, 60.2 mmol) in Methanol (100 mL) wird unter Kühlung und starkem Rühren tropfenweise Br_2 (3.40 mL, 66.2 mmol) dazugegeben. Die Innentemperatur soll 40 °C



nicht übersteigen. Nach vollendeter Zugabe wird 15 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Zum Rückstand wird unter Rühren H_2O (50 mL) hinzugegeben, wobei das Produkt als gelber Niederschlag anfällt, der durch Vakuumfiltration (Keramik-Fritte, Por. 4) abgetrennt und anschließend erst mit Wasser (225 mL), danach mit Methanol (15 mL) gewaschen wird. Der so gewonnene, leicht gelbe, Feststoff wird aus Ethanol umkristallisiert und in Form farbloser Nadeln erhalten. Nachdem das Produkt durch Filtration abgetrennt ist, wird die Mutterlauge vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand erneut umkristallisiert. Dieser Prozess wird so lange wiederholt, bis die Mutterlauge kein kristallisierendes Produkt mehr enthält (3 ×).

Ausbeute: 12.4 g (84%), Lit.: 91% farblose Nadeln,¹⁸⁹ $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3\text{Br}$ (245.07 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.60$ (Petrolether/Ethylacetat = 10:1).

Schmp.: 144–146 °C, Lit.: 143–145 °C.¹⁸⁹

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.17$ (s, 1 H, CHO), 7.39 (s, 1 H, 3-H), 7.04 (s, 1 H, 6-H), 3.95 (s, 3 H, OCH_3), 3.91 (s, 3 H, OCH_3) ppm.

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 190.8$ (CHO), 154.4 (C4), 148.8 (C5), 126.44 (C1), 120.4 (C3), 115.4 (C6), 110.3 (C2), 56.5 (OCH_3), 56.1 (OCH_3) ppm.

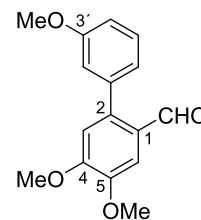
FTIR (ATR): $\tilde{\nu} = 3084, 2986, 2975, 2864, 2843, 1667, 1585, 1504, 1469, 1384, 1268, 1040, 1014, 866 \text{ cm}^{-1}$.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.¹⁸⁹

4,5-Dimethoxy-2-(3-methoxyphenyl)benzaldehyd (215)

Methode A: Katalysator: Pd(dppf)₂Cl₂/P^tBu₃·HBF₄.

2-Brom-4,5-dimethoxybenzaldehyd (**214**) (4.90 g, 20.0 mmol), 3-Methoxyphenylboronsäure (3.04 g, 20.0 mmol), 1,1'-Bis(diphenylphosphin)ferrocen]dichlorpalladium(II) [Pd(dppf)₂Cl₂] (732 mg, 1.00 mmol), K₂CO₃ (5.53 g, 40.0 mmol) und P^tBu₃·HBF₄ (1.16 g, 4.00 mmol) werden in einem SCHLENK-Kolben vorgelegt und mit DMF (100 mL, O₂-frei) versetzt. Die Suspension wird 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Erwärmen auf 60 °C wird Wasser (40 mL, O₂-frei) in 3 Portionen unter Rühren zugegeben und anschließend die Mischung zunächst 15 h bei T = 60 °C, dann weitere 2 h bei 80 °C gerührt. Die schwarz-braune Suspension wird mit ges. NH₄Cl-Lösung (50 mL) und Toluol (150 mL) versetzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt, der Rückstand mit Toluol (2 × 50 mL) kodestilliert und der dann verbliebene Rückstand in H₂O (150 mL) und Et₂O (250 mL) aufgenommen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 50 mL) extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand (braunes Öl) durch Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt (Petrolether/Essigester = 10:1).



Ausbeute: 4.74g (87%), farbloser Feststoff, C₁₆H₁₆O₄ (272.30 g·mol⁻¹).

Methode B: Katalysator: [Pd(PPh₃)₄] (M_w = 1155.59 g·mol⁻¹)

2-Brom-4,5-dimethoxybenzaldehyd **214** (9.80 g, 40.0 mmol), 3-Methoxyphenylboronsäure (6.08 g, 40.0 mmol), [Pd(PPh₃)₄] (2.32 g, 2.00 mmol, 5.00 mol-%), K₂CO₃ (11.1 g, 160 mmol) und werden in einem SCHLENK-Kolben vorgelegt und mit DMF (200 mL, O₂-frei) versetzt. Die Suspension wird 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Erwärmen auf T = 60 °C wird Wasser (80 mL, O₂-frei) in drei Portionen unter Rühren zugegeben und anschließend die Mischung 15 h bei T = 60 °C gerührt. Eine weitere Portion des Pd-Katalysators (1.16 g, 2.50 mol-%, 1.00 mmol) wird zugegeben

und die Mischung weitere 2 h bei $T = 80\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die schwarz-braune Suspension wird mit ges. NH_4Cl -Lösung (100 mL) und Toluol (300 mL) versetzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt, der Rückstand mit Toluol ($2 \times 100\text{ mL}$) kodestilliert und der dann verbliebene Rückstand in H_2O (300 mL) und Et_2O (500 mL) aufgenommen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Et_2O ($3 \times 125\text{ mL}$) extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand (braunes Öl) durch Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt (Petrolether/Essigester = 10:1).

Ausbeute: 9.58 g (89%), farbloser Feststoff, $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$ ($272.30\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.20$ (Petrolether/Ethylacetat = 5:1).

Schmp.: 98–101 $^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.83$ (s, 1 H, CHO), 7.52 (s, 1 H, 6-H), 7.36 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1 H, 5'-H), 7.00–6.90 (m, 3 H, 2',4',6'-H), 6.86 (s, 1 H, 3-H), 3.98/3.97 ($2 \times$ s, 6 H, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.85 (s, 3 H, OCH_3) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 191.2$ (CHO), 159.5 ($\text{C}_q\text{-OMe}$), 153.4 ($\text{C}_q\text{-OMe}$), 148.9 ($\text{C}_q\text{-OMe}$), 141.4 (C1)*, 139.1 (C2)*, 129.4 (C6)*, 127.0 (C1')*, 122.9 (CH), 116.0 (CH), 113.4 (CH), 112.6 (CH), 108.6 (CH), 56.3 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 55.4 (OCH_3) ppm.

*Diese Signalzuordnungen können untereinander vertauscht sein.

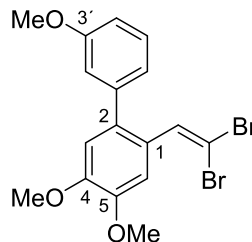
FTIR (ATR): $\tilde{\nu} = 3070, 2955, 2920, 2906, 2843, 2822, 1672, 1597, 1587, 1510, 1463, 1439, 1388, 1262, 1249, 1049, 1029, 864, 862, 797, 746\text{ cm}^{-1}$.

MS (ESI+): m/z (%) = 295.0 (100) [$M + \text{Na}$] $^+$.

HRMS (ESI+): Ber für $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}]$: $m/z = 295.0946$, gef.: 295.0952.

4,5-Dimethoxy-1-(2,2-dibromethenyl)-2-(3-methoxyphenyl)benzol (216)

Zur Transformation von $\text{RC(H)=O} \rightarrow \text{RC}\equiv\text{CR}'$ nach COREY-FUCHS, *siehe* Lit.¹³⁶



CBr_4 (9.75 g, 29.4 mmol, 2.00 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (20 mL) wird zu einer Lösung von PPh_3 (19.3 g, 73.5 mmol, 5.00 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (20 mL) gegeben. Die Mischung wird 20 min ^{fff} bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Aldehyd **215** (4.00 g, 14.7 mmol) in CH_2Cl_2 in einer Portion dazugegeben und weitere 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Es wird mit *n*-Hexan/Ethylacetat = 1:1 (80 mL) versetzt, der entstandene Feststoff (Salze, $\text{Ph}_3\text{P=O}$) über Kieselgur (Celite®) durch Vakuumfiltration abgetrennt (Keramikfritte, Porengr. 4). Abschließend wird der Niederschlag mit *n*-Hexan/Ethylacetat = 1:1 (50 mL) gewaschen, das Filtrat vom Lösungsmittel i. Vak. befreit und der Rückstand durch Flashchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat = 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 6.01g (96%), farbloser Feststoff, $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_3$ (428.12 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.20$ (Petrolether/Ethylacetat = 10:1).

Schmp.: 75–78 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.34$ (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.28 (s, 1 H, 6-H), 7.21 (s, 1 H, 3-H), 6.92 (m_c, 1 H, Aryl-H), 6.90 (m_c, 1 H, 1 H, Aryl-H), 6.87 (m_c, 2 H, $\text{CH}=\text{CBr}_2$, Aryl-H), 3.95 (s, 3 H, OCH_3), 3.91 (s, 3 H, OCH_3), 3.86 (s, 3 H, OCH_3) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.4$ ($\text{C}_q\text{-OMe}$), 149.1 ($\text{C}_q\text{-OMe}$), 147.8 ($\text{C}_q\text{-OMe}$), 141.4 ($\text{C1}'$)*, 137.2 ($\text{CH}=\text{CBr}_2$)*, 134.4 (C_q), 129.3 (CH), 125.9 (C_q), 122.1 (CH), 115.1 (CH), 113.2 (CH), 112.5 (CH), 111.9 (CH), 89.3 ($\text{CH}=\text{CBr}_2$)*, 56.2 (OCH_3), 56.0 (OCH_3), 55.4 (OCH_3) ppm.

*Diese Signalzuordnungen können untereinander vertauscht sein.

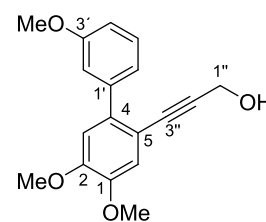
^{fff} Eine Verlängerung dieser Reaktionszeit muss unbedingt vermieden werden, da sich sonst rasch ungewünschte Nebenprodukte bilden.

FTIR (ATR): $\tilde{\nu} = 3070, 3014, 2948, 2920, 2822, 1605, 1514, 1444, 1388, 1252, 1203, 1047, 1028, 895, 868, 818, 790, 703 \text{ cm}^{-1}$.

MS (ESI+): m/z (%) = 448.9 (49) $[M(^{79}\text{Br}) + \text{Na}]^+$, 427.0 (100) $[M(^{79}\text{Br}) + \text{H}]^+$.

HRMS (ESI+): Ber. für $[\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3^{79}\text{Br}_2\text{Na}]$: $m/z = 448.9364$, gef.: 448.9368.

1,2-Dimethoxy-4-(3-methoxyphenyl)-5-(1-hydroxyprop-2-yn-3-yl)benzol (217)



n-Butyllithium (19.6 mL, 31.3 mmol, 2.5 Äquiv., 1.6 M in Hexanfraktion) wird unter Rühren bei $T = -78 \text{ }^\circ\text{C}$ zu einer Lösung des Dibromalkens **216** (5.35 g, 12.5 mmol) in Tetrahydrofuran (50.0 mL) getropft und weitere 45 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird Paraformaldehyd^{ggg} (602 mg, 18.8 mmol, 1.50 Äquiv.) in einer Portion zugegeben, anschließend das Kältebad entfernt und die Reaktionsmischung 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (75 mL) und Extraktion mit Ethylacetat ($4 \times 200 \text{ mL}$) werden die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt (Petrolether/Ethylacetat = 3:1).

Ausbeute: 3.27 g (87%), farbloses Öl, $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$ ($298.34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$), 100 mg (3%) 1,2-Dimethoxy-4-(3-methoxyphenyl)-5-ethinylbenzol, farbloses Öl, $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3$ ($268.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.41$ (Petrolether/Ethylacetat = 2:1).

^{ggg} Paraformaldehyd muss vor der Reaktion mit Hilfe eines Mörsers so fein wie möglich zermahlen werden.

RP-HPLC (RP-1): $t_R = 8.2$ min, H₂O/MeCN = 55:45, ACE3-Phenyl, 1.00 mL·min⁻¹, $T = 40$ °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.31$ (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.16 m_c, 1 H, 2'-H), 7.12 (td, 1 H, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 6'-H), 7.01 (s, 1 H, 3-H), 6.87 (ddd, $J = 0.8, 2.7, 7.8$ Hz, 1 H, 4'-H), 6.85 (s, 1 H, 6-H), 4.34 (s, 2 H, 2''-H), 3.89 (s, 3 H, OCH₃), 3.88 (s, 3 H, OCH₃), 3.82 (s, 3 H, OCH₃) ppm.

¹³C NMR, (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 159.2$ (C_q-OMe), 149.5 (C_q-OMe), 148.0 (C_q-OMe), 141.8 (C1'),* 137.4 (C4)*, 129.1 (CH), 121.7 (CH), 115.5 (CH), 115.1 (CH), 112.9 (CH), 112.7 (C5)*, 112.4 (CH), 88.7 (C2'')*, 85.5 (C3'')*, 56.13 (OCH₃), 56.06 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 51.7 (C1'') ppm.

*Diese Signalzuordnungen können untereinander vertauscht sein.

FTIR (ATR): $\tilde{\nu} = 3485, 3082, 2969, 2954, 2923, 2840, 2223, 1601, 1514, 1464, 1441, 1392, 1213, 1202, 1053, 1024, 861, 776, 750, 707$ cm⁻¹.

MS (ESI⁺): m/z (%) = 321.1 (%) [$M + Na$]⁺, 299.1 (%) [$M + H$]⁺, 281.0 (%) [$M - (OH)$]⁺.

HRMS (ESI⁺): Ber für [C₁₈H₁₈O₄Na]: $m/z = 321.1103$, gef.: 321.1107.

1,2-Dimethoxy-4-(3-methoxyphenyl)-5-(1-hydroxyprop-2-yn-3-yl)benzol (217)

Herstellung von Lithiumdiisopropylamid in THF

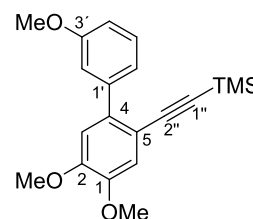
Zu einer Lösung aus HNⁱPr₂ (900 μ L, 6.48 mmol) in THF (7.50 mL) wird unter Rühren bei $T = -78$ °C *n*-Butyllithium (4.25 mL, 6.80 mmol, 1.10 Äquiv., 1.6 M in Hexan) langsam zugetropft und anschließend 15 Minuten bei $T = -78$ °C gerührt.

Deprotonierung und Addition

Eine Lösung von 1,2-Dimethoxy-4-(3-methoxyphenyl)-5-ethinylbenzol (1.46 g, 5.40 mmol) in THF (20.5 mL) wird zur LDA-Lösung innerhalb von 10 Minuten zugegeben und weitere 30 min bei $T = -78\text{ °C}$ gerührt. Im Anschluss daran wird bei dieser Temperatur fein gemörserter Paraformaldehyd (243 mg, 8.10 mmol, 1.50 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 15 h gerührt, wobei langsam auf Raumtemperatur erwärmt wird. Nach der Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (75 mL) und Extraktion mit Ethylacetat ($3 \times 75\text{ mL}$) werden die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt (Petrolether/Ethylacetat = 5:1).

Ausbeute: 1.07 g (67 %), farbloses Öl, $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$ ($298.34\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

1,2-Dimethoxy-4-(3-methoxyphenyl)-5-(trimethylsilylethynyl)-benzol



n-Butyllithium (570 μL , 1.25 mmol, 2.50 Äquiv., 2.2 M in Cyclohexan) wird bei $T = -78\text{ °C}$ zu einer Lösung des Dibromalkens **216** (214 mg, 500 μmol) in THF (2.00 mL) getropft. Nach 30 min Rühren bei dieser Temperatur wird Trimethylsilylchlorid (109 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äquiv.) in einer Portion zugegeben, anschließend das Kältebad entfernt und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit ges. NH_4Cl -Lösung (3.0 mL) versetzt und mit Ethylacetat ($4 \times 10\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat = 10:1) gereinigt. Das TMS-Acetylen wird in Form eines farblosen Öls erhalten.

Ausbeute: 110 mg (64%), farbloses Öl, $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}$ ($340.49\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.81$ (Petrolether/Ethylacetat = 5:1).

RP-HPLC/MS (Agilent 1200): $t_R = 6.8$ min, MeCN/H₂O (+0.1% HCOOH) = 50:50 (0.0 min) → 80:20 (3.0 min), PFP (F₅), 0.50 mL·min⁻¹, $T = 50$ °C.

¹H NMR, (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.31$ (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.16 (s, 1 H, 2'-H), 7.05 (s, 1 H, 3-H), 6.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 4'-H), 6.87 (s, 1 H, 6-H), 3.92 (s, 3 H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3 H, OCH₃), 0.14 [s, 9 H, Si(CH₃)₃] ppm.

¹³C NMR, (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 159.2$ (C_q-OMe), 149.6 (C_q-OMe), 147.8 (C_q-OMe), 141.7 (C1')*, 138.0 (C4)*, 128.9 (CH), 121.9 (CH), 115.5 (CH), 115.2 (CH), 113.4 (C5)*, 112.9 (CH), 112.3 (CH), 105.1 (C2'')*, 95.7 (C1'')*, 56.1 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 55.3 (OCH₃), 0.01 [Si(CH₃)₃] ppm.

*Diese Signalzuordnungen können untereinander vertauscht sein.

FTIR (ATR): $\tilde{\nu} = 3078, 2956, 2930, 2853, 2155, 1601, 1515, 1464, 1387, 1251, 1053, 843, 780, 760, 707$ cm⁻¹.

MS (ESI+): m/z (%) = 363.1 (7) [$M + Na$]⁺, 341.1 (100) [$M + H$]⁺.

HRMS (ESI+): Ber für [C₂₀H₂₄O₃SiNa]: $m/z = 363.1392$, gef.: 363.1408.

(2,3,6-Trimethoxyphenanthren-9-yl)methanol (**153**)



1,2-Dimethoxy-4-(3-methoxyphenyl)-5-(1-hydroxyprop-2-in-3-yl)benzol (**217**) (298 mg, 1.00 mmol) wird in sauerstofffreiem DMF (6.00 mL) gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von 1,3-Bis-(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidengold(I)-chlorid (31.1 mg, 50.0 μ mol 5.0 mol-%) und AgSbF₆ (25.8 mg, 75.0 μ mol, 7.5 mol-%) wird 48 h bei dieser Temperatur gerührt (Reaktionskontrolle mittels HPLC, Methode: *vide infra*). Nach Filtrieren der Reaktionsmischung durch einen Spritzenfilter (PTFE, i. D. 20.0 mm, 0.20 μ m) wird das Phenanthren **153** durch präparative HPLC erhalten.

Ausbeute: 212 mg (71%), farbloser Feststoff, C₁₈H₁₈O₄ (298.34g·mol⁻¹).

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.31$ (Toluol/Ethylacetat = 3:1).

Schmp.: 179.5–180.3 °C, Lit.: 181–184 °C,^{93s} 183–184 °C.^{93j}

RP-HPLC (RP-1; Präp 100): $t_R = 7.5$ min, ACE3-C₁₈PFP, MeCN/H₂O = 55:45, isokratisch, 1.00 mL·min⁻¹, $\lambda = 212$ nm, $T = 40$ °C; $t_R = 7.8$ min, ACE5-C₁₈PFP, 37.5 mL·min⁻¹, $T = 21$ °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.08$ (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H, 8-*H*), 7.86 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, 5-*H*), 7.80 (s, 1 H, 4-*H*), 7.49 (s, 1 H, 10-*H*), 7.23 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1 H, 7-*H*), 7.14 (s, 1 H, 1-*H*), 5.10 (s, 2 H, CH₂OH), 4.08 (s, 3 H, OCH₃), 4.01 (s, 3 H, OCH₃), 3.99(s, 3 H, OCH₃) ppm.

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 158.1$ (C_q-OCH₃), 149.6 (C_q-OCH₃), 149.3 (C_q-OCH₃), 132.9 (C8a), 131.8 (C4b), 127.1 (C10a), 126.2 (C8), 124.5 (C4a), 124.3 (C9), 123.3 (C10), 115.3 (C7), 108.5 (C1), 104.8 (C5), 103.4 (C4), 64.4 (CH₂OH), 56.2 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 55.7 (OCH₃).

FTIR (ATR): $\tilde{\nu} = 3210, 2925, 2874, 1675, 1611, 1511, 1468, 1429, 1377, 1343, 1230, 1068, 887, 830, 775$ cm⁻¹.

MS (ESI⁺): m/z (%) = 299.1 (100) [M + H]⁺, 281.1 (16) [M - (OH)]⁺.

HRMS (ESI⁺): Ber. für [C₁₈H₁₈O₄Na]: $m/z = 321.1103$, gef.: 321.1102.

2,3,6-Trimethoxyphenanthren-9-carbaldehyd

Zu einer Lösung von (2,3,6-Trimethoxyphenanthren-9-yl)methanol (380 mg, 1.27 mmol in CH₂Cl₂ (20 mL), wird unter Rühren ($T = 0$ °C)

DESS-MARTIN-Periodinan (810 mg, 1.50 Äquiv.) in einer Portion

zugegeben. Es wird 1 h bei dieser Temperatur und weitere 15 h bei Raumtemperatur

gerührt. Diethylether (50 mL) und NaOH (1.3 M, 15.4 mL) werden zum Reaktionsgemisch gegeben, dieses weitere 10 min gerührt und anschließend in einen Schütteltrichter überführt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (2 × 25 mL) extrahiert. Nach dem Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Natronlauge (1.3 M, 15 mL) und Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Ausbeute: 266 mg (71%), leicht gelblicher Feststoff C₁₈H₁₆O₄ (296.32 g·mol⁻¹).

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.45$ (Toluol/Ethylacetat = 3:1).

RP-HPLC (RP-1; Präp 100): $t_R = 8.1$ min, ACE3-C₁₈PFP, H₂O/MeCN = 40:60, 1.00 mL·min⁻¹, $T = 40$ °C, $\lambda = 212$ nm; $t_R = 10.5$ min, ACE5-C₁₈PFP, 37.5 mL·min⁻¹, $T = 21$ °C.

Schmp.: 162.1–162.9 °C, Lit.: 161 °C.^{44a}

¹H NMR, COSY (400 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 10.20$ (s, 1 H, CHO), 9.25 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H, 8-H), 7.95 (s, 1 H, 10-H), 7.82 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, 5-H), 7.78 (s, 1 H, 4-H), 7.29 (dd, $J = 9.1, 2.7$ Hz, 1 H, 7-H), 7.28 (s, 1 H, 1-H), 4.07 (s, 3 H, OCH₃), 4.01 (s, 3 H, OCH₃), 4.00 (s, 3 H, OCH₃) ppm.

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 193.4$ (CHO), 158.6 (C_q-OMe), 152.1 (C_q-OMe), 150.0 (C_q-OMe), 138.3 (C10), 131.6 (C8a), 128.7 (C9), 127.5 (C10a), 127.4 (C8), 125.6 (C4b), 122.1 (C4a), 116.3 (C7), 109.5 (C1), 104.3 (C5), 103.4 (C4), 56.0 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 55.4 (OCH₃) ppm.

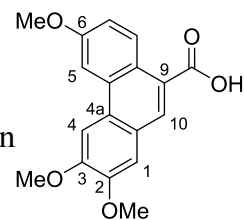
FTIR (ATR): $\tilde{\nu} = 2893, 2831, 2714, 1672$ (C=O), 1612, 1576, 1521, 1510, 1457, 1210, 1070, 829, 816, 707, 612 cm⁻¹.

MS (ESI⁺): m/z (%) = 319.0 (30) [$M + Na$]⁺, 297.0 (100) [$M + H$]⁺.

HRMS (ESI⁺): Ber. für [C₁₈H₁₇O₄]: $m/z = 297.1127$, gef.: 297.1126.

2,3,6-Trimethoxyphenanthren-9-carbonsäure (221)

Zur Oxidation von Aldehyden zu den entsprechenden Carbonsäuren
nach PINNICK ($R-CHO \rightarrow R-CO_2H$), *siehe* Lit.¹⁴⁰



Zu einer Lösung von 2,3,6-Trimethoxyphenanthren-9-carbaldehyd (185 mg, 623 μ mol) in einer Mischung von *tert*-Butanol (13.1 mL) und 2-Methylbut-2-en (4.10 mL) wird unter Rühren ($T = 25$ C) eine Lösung von Natriumchlorit (518 mg, 5.73 mmol, 9.20 Äquiv.) und Natriumdihydrogenphosphat (516 mg, 4.30 mmol, 6.90 Äquiv.) in Wasser (6.75 mL) über einen Zeitraum von 10 min tropfenweise hinzugegeben und nach beendeter Zugabe weitere 15 h bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle). Bei vollständigem Umsatz wird i. Vak. von flüchtigen Bestandteilen befreit, der Rückstand anschließend in HCl (1 M)/CHCl₃ = 1:1 (100 mL) aufgenommen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase nochmals mit CHCl₃ (2 \times 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in DMF aufgenommen und mittels präparativer HPLC gereinigt. Nach dem verdampfen der organischen Lösungsmittelanteile i. Vak. (Rotationsverdampfer) wird das verbleibende Wasser durch Gefriertrocknung entfernt.

Ausbeute: 193 mg (98%), farbloses Lyophilisat, C₁₈H₁₆O₄ (312.32 g·mol⁻¹).

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.08$ (Toluol/Ethylacetat) = 3:1.

RP-HPLC (RP-1; Präp 100): $t_R = 6.9$ min, H₂O (0.1% HCO₂H)/MeCN = 50:50, ACE3-C₁₈PFP, 1.00 mL·min⁻¹, $T = 40$ °C; $t_R = 7.0$ min, ACE5-C₁₈PFP, 37.5 mL·min⁻¹.

Schmp.: 148.1–148.4 °C,^{hhh} Lit.: 222 °C.^{89b}

¹H NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 12.49$ (s, 1 H, CO₂H), 8.88 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H, 8-*H*), 8.36 (s, 1 H, 10-*H*), 8.14 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H, 5-*H*), 8.10 (s, 1 H, 4-*H*), 7.61

^{hhh} Die Autoren (C. K. BRADSHAW, H. BERGER, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 930–932) beschreiben ein Verfahren, nachdem die Carbonsäure **221** durch Umkristallisation aus Ethanol erhalten werden kann. Die hier beschriebene Methode hingegen liefert das Produkt als Lyophilisat (Gefriertrocknung), was den deutlich niedrigeren Schmelzbereich erklären könnte.

(s, 1 H, 1-*H*), 7.30 (dd, $J = 9.3, 2.6$ Hz, 1 H, 7-*H*), 4.08 (s, 3 H, OCH₃), 4.02 (s, 3 H, OCH₃), 3.94 (s, 3 H, OCH₃) ppm.

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 168.9$ (CO₂H), 157.8 (C_q-OMe), 150.9 (C_q-OMe), 149.6 (C_q-OMe), 131.5 (C4b), 129.0 (C10), 127.9 (C8), 126.1 (C4a), 125.3 (C10a), 124.0 (C9), 122.7 (C8a), 116.2 (C7), 109.7 (C1), 104.5 (C5), 104.0 (C4), 56.0 (OCH₃), 55.6 (OCH₃), 55.5 (OCH₃) ppm.

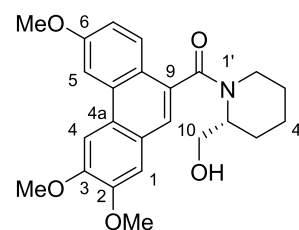
FTIR (ATR): $\tilde{\nu} = 2940, 2833, 2610, 1667, 1667, 1616, 1525, 1510, 1465, 1449, 1424, 1411, 1230, 1122, 811, 744$ cm⁻¹.

MS (ESI⁺): m/z (%) = 313.1 (100) [$M + H$]⁺, 295.0 (51) [$M - (OH)$]⁺.

HRMS (ESI⁺): Ber für [C₁₈H₁₇O₅]: $m/z = 313.1076$, gef.: 313.1071.

5.2.7 Verknüpfung der Fragmente

(*R*)-[2-(Hydroxymethyl)piperidin-1-yl]-(2,3,6-trimethoxyphenanthren-9-yl)methanon [(*R*)-222]



Zu einer Lösung von 2,3,6-Trimethoxyphenanthren-9-yl-carbonsäure (**221**, 310 mg, 992 μ mol) in CHCl₃ (7.44 mL) werden bei $T = 0$ °C nacheinander (*R*)-2-Hydroxymethylpiperidin (172 mg, 1.49 mmol, 1.50 Äquiv.), EDC·HCl (227 mg, 1.19 mmol, 1.20 Äquiv) und *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin (24.2 mg, 198 μ mol, 0.20 Äquiv) hinzugegeben und 15 h bei $T \approx 25$ °C gerührt (Reaktionskontrolle: DC, LC/MS). Man gibt HCl (1 M, 7.50 mL) hinzu, rührt noch weitere 5 min und überführt die Reaktionsmischung in einen Scheidetrichter. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und abschließend i. Vak vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung erfolgt mittels präparativer RP-HPLC.

Ausbeute: 279 mg (69%), farbloses Öl, C₂₄H₂₇NO₅ (409.48 g·mol⁻¹).

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.77$ (Ethylacetat/Ethanol= 3:1).

RP-HPLC/MS (Agilent 1200): $t_R = 2.6$ min, MeCN/H₂O (0.1% HCO₂H) = 10/90 (0.0 min) → 80/20 (3.0 min), C₁₈ (50 × 2.1 mm), $T = 50$ °C, 1.00 mL·min⁻¹, siehe Abb. A.2.3.

RP-HPLC (RP-1; Präp 100): $t_R = 5.5$ min, H₂O/MeCN = 55:45, ACE3-C₁₈PFP, 1.00 mL·min⁻¹, $T = 25$ °C; ACE5-C₁₈PFP, 37.5 mL·min⁻¹.

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = +4.3$ (c 0.87, CH₂Cl₂).

¹H NMR, COSY (400 MHz, CD₃CN): $\delta = 8.04$ –7.98 (m, 2 H, Aryl-*H*), 7.88–7.79 (m, 1 H, Aryl-*H*), 7.50–7.40 (m, 1 H, Aryl-*H*), 7.37–7.32 (m, 1 H, Aryl-*H*), 7.26–7.16 (m, 1 H Aryl-*H*), 5.03–4.93/3.81–3.73/3.50–3.42 (m, 1 H, 2'-*H*), 4.77–4.61/3.26–3.19 (m, 2 H, 6'-*H*ⁱⁱⁱ), 3.93–3.68/3.63–3.31 (m, 2 H, CH₂OH), 4.06ⁱⁱⁱ (s, 3 H, OCH₃), 4.01ⁱⁱⁱ (s, 3 H, OCH₃), 3.94ⁱⁱⁱ (s, 3 H, OCH₃), 3.10–2.92/2.92–2.81 (m, 2 H, 6'-*H*²), 1.91–1.30 (m, 6 H, 3'-*H*, 4'-*H*, 5'-*H*) ppm.

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CD₃CN)ⁱⁱⁱ: $\delta = 171.2/171.2/171.1/170.7$ (C=O), 159.6/159.7/159.6/159.5 (C_q-OCH₃), 151.1/151.1/151.0/151.0 (C_q-OCH₃), 150.9/150.9/ 150.9/150.9 (C_q-OCH₃), 133.5/133.3/133.1/133.0 (C_q), 132.2/132.6/132.3/132.1 (C_q), 128.5/129.7/129.6/128.2 (CH), 127.9/127.6/127.6/127.3 (C_q), 125.1/125.2/125.1/124.9 (C_q), 123.1/123.8/123.2/122.9 (CH), 121.5/121.9/121.3/120.6 (CH), 117.3/117.3/ 116.7/116.1 (CH), 109.7/109.7/109.7/109.6 (CH), 105.2/105.1/104.8/104.7 (CH), 61.0/60.9/ 60.4/60.2 (CH₂OH), 56.7 (OCH₃), 56.4 (OCH₃), 56.3 (OCH₃), 51.1/57.6/56.8 (C2'),

ⁱⁱⁱ Überlagerte und vervielfachte Signale durch Rotamere.

ⁱⁱⁱ Die Kernresonanzspektren zeigen, dass die Verbindung in verschiedenen Konformeren vorliegt (Rotamere); die Spektreninterpretation und die Zuordnung der Signale wurde dadurch erheblich erschwert. Das C-Atom des Hauptrotamers (bzw. des intensivitätsstärksten Signals) wird jeweils als erstes aufgeführt. Die Signale sind teilweise vervierfacht.

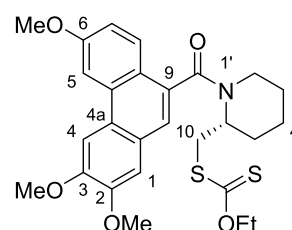
44.7/44.0/37.9 (C6'), 27.1/26.6/26.6/26.4/26.4/26.2/25.8/25.8 (C5',C3'), 20.4, 20.4, 20.3, 20.1 (C4') ppm.

FTIR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2936, 2856, 1613, 1510, 1347, 1252, 1159, 1042, 731. cm^{-1} .

MS (ESI+): m/z (%) = 410.2 (100) [$M + H$]⁺.

HRMS (ESI+): Ber. für [C₂₄H₂₈NO₅]: m/z = 410.1962, gef.: 410.1967.

(R)-O-Ethyl-S-[(1-(2,3,6-trimethoxyphenanthren-9-carbonyl)piperidin-2-yl)methyl]xanthogenat^{kkk} [(R)-223]



Eine Lösung des Alkohols (*R*)-**222** (52.0 mg, 127 μmol) in Dichlorethan (2.50 mL) wird bei einer Temperatur von $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ tropfenweise mit Methansulfonylchlorid (12.3 μL , 18.2 mg, 159 μmol , 1.25 Äquiv.) und Diisopropylethylamin (27.1 μL , 20.6 mg, 159 μmol , 1.25 Äquiv.) versetzt. Nach vollendeter Zugabe wird weitere 20 min bei dieser Temperatur und anschließend 1 h bei $T = 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt (Reaktionskontrolle: DC, LCMS). Zur Vervollständigung des Umsatzes werden nochmals Methansulfonylchlorid (6.15 μL , 9.10 mg, 79.5 μmol , 0.63 Äquiv.) und DIPEA (13.5 μL , 10.3 mg, 79.5 μmol , 0.63 Äquiv.) zugetropft und 1 h bei $T = 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend werden Kalium-*O*-ethylxanthogenat (22.3 mg, 140 μmol , 1.10 Äquiv.) und Aceton (1.00 mL) zur hinzugegeben und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und in DMF (5.00 mL) aufgenommen. Die Reinigung erfolgt mittels präparativer RP-HPLC.

Ausbeute: 45.3 mg (69%, über 2 Stufen), farbloses Öl, C₂₇H₃₁NO₅S₂ (513.67 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Dünnschichtchromatographie: R_f = 0.33 (Toluol/Ethylacetat = 3:1)

^{kkk} Rotamere, Vervierfachung der Signale, teilweise Überlagerung. Das Hauptrotamer konnte über die Signalintensitäten nicht bestimmt werden. Die Signale werden deshalb gemäss der chemischen Verschiebung / ppm in abnehmender Reihenfolge angegeben.

RP-HPLC (Agilent 1200): $t_R = 5.2$ min, MeCN/H₂O (0.1% HCO₂H) = 5:95 (0.0 min) → 85:15 (4.0 min), C₁₈ (30 × 2.1 mm), 0.50 mL·min⁻¹, $T = 40$ °C, siehe Abb. A.2.4.

RP-HPLC (RP-1; Präp 100): $t_R = 7.8$ min, H₂O/MeCN = 35:65, ACE3-C₁₈PFP, 1.00 mL·min⁻¹, $T = 21$ °C, siehe Abb. A.2.5.; ACE5-C₁₈PFP, 37.5 mL·min⁻¹.

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = +59.9$ (c 0.43, CH₂Cl₂).

¹H NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CD₃CN): $\delta = 8.04$ – 7.94 (m, 2 H, Aryl-*H*), 7.89 – 7.76 (m 1 H, Aryl-*H*), 7.50 – 7.40 (m 1 H, Aryl-*H*), 7.39 – 7.30 (m, 1 H, Aryl-*H*), 7.16 – 7.09 (m, 1 H, Aryl-*H*), 5.30 (m_c, 0.4 H, 2'-*H*), 4.80 – 4.68 [m_c, (1 H, OCH₂Me), (0.5 H, (6'-*H*)], 4.46 – 4.39 (m_c, 0.3 H, 2'-*H*), 4.00 – 3.82 (3 × m, 0.5 H, OCH₂Me),^{III} $4.07/4.06$ (s_{br}, 3 H, OCH₃), $4.02/4.01$ (s_{br}, 3 H, OCH₃), $3.95/3.94$ (s_{br}, 3 H, OCH₃), 3.77 – 3.64 (m_c, 0.7 H, OCH₂Me, CH₂SCSOEt), 3.50 (dd, $J = 12.8, 5.3$ Hz, 0.4 H, CH₂SCSOEt), 3.46 – 3.40 (m_c, 0.5 H, CH₂SCSOEt), 3.28 – 3.22 (m, 0.5 H, 6'-*H*), 3.17 (dd, $J = 14.7, 4.6$ Hz, 0.3 H, CH₂SCSOEt), 3.09 (dd, $J = 14.7, 4.6$ Hz, 0.3 H, CH₂SCSOEt), 3.13 – 2.96 (m, 0.5 H, 6'-*H*), 2.91 – 2.81 (m, 0.5 H, 6'-*H*), 2.10 – 1.61 (m, 6 H, 3'-*H*, 4'-*H*, 5'-*H*), 1.44 (t, $J = 7.3$ Hz, 1.4 H, OCH₂CH₃), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 0.6 H, OCH₂CH₃), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CD₃CN): $\delta = 215.7/215.4/214.5/214.2$ (C=S), $170.7/170.6/170.6$ (C=O), $159.7/159.6/159.6/159.4$ (2 × C_q-OMe), $151.1/151.0/151.0/150.8$ (C_q-OMe), $133.0/132.5/132.5/132.2/131.9/131.7$ (2 × C_q), $129.6/128.9/128.4/128.2$ (CH), $127.8/127.4/127.3/126.9$ (C_q), $125.4/125.0/125.0/124.9$ (C_q), $123.7/123.7/122.9/122.9$ (C_q), $121.6/121.5/121.4$ (CH), $117.2/117.2/117.1/117.0$ (CH), $110.3/110.2/109.6/109.5$ (CH), $105.1/105.0/104.7/104.7$ (CH), $104.6/104.5/104.5/104.1$ (CH), $71.6/71.5/71.0/71.0$ (C(=S)OCH₂Me), $56.6/56.6$ (OCH₃), $56.3/56.3$ (OCH₃), $56.2/56.1$ (OCH₃), $53.4/53.2/47.6/47.3$ (C2'), $43.9/43.3/37.4/37.4$ (C6'), $36.7/36.4/36.3/36.2$ (CH₂SC(=S)OEt), $29.7/29.3/28.9/28.7$ (C5'), $27.2/26.6/26.4/26.2$ (C3'), $19.9/19.7$ (C4'), $14.0/13.4/13.3$ (OCH₂CH₃) ppm.

^{III} Überlagerte Signale, Gesamtintensität: 0.5 H.

FTIR (ATR): $\tilde{\nu} = 2935, 2714, 1671, 1614, 1521, 1509, 1427, 1377, 1294, 1207, 990, 793, 751 \text{ cm}^{-1}$.

MS (ESI+): m/z (%) = 514.1 (100) $[M + H]^+$, 295.1 (16) $[C_{18}H_{15}O_4]^+$ (C–N-Bindungs-spaltung).

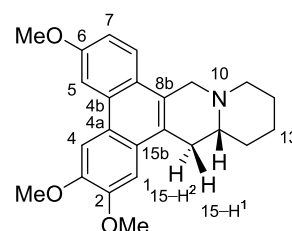
HRMS (ESI+): Ber. für $[C_{27}H_{32}NO_5S_2]$: $m/z = 514.1722$, gef.: 514.1718.

5.2.8 Radikalcyclisierung nach ZARD

(R)-(-)-Cryptopleurin [(R)-87]

Die Ringschlussreaktion ist angelehnt an ein Protokoll von S. Z. ZARD *et al.*¹¹³

Cyclisierung: Unter Lichtausschluss wird zu einer Lösung des Xanthogenats (R)-223 (38.0 mg, 74.1 μmol) in sauerstofffreiem, absolutem Dichlorethan (2.50 mL) bei $T = 80 \text{ }^\circ\text{C}$ unter Rühren eine Lösung von Dilauroylperoxid^{mmm} (2.23 mL, 1.50 Äquiv., 0.05 M in CH_2Cl_2) mittels einer Spritzenpumpe ($0.45 \text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}$, $t_{\text{Zugabe}} \approx 5.0 \text{ h}$) zugetropft. Nach erfolgter Zugabe wird weitere 10 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels LC/MS. Nach der erneuten Zugabe von Dilauroylperoxid (1.12 mL, 0.75 Äquiv., 0.05 M in CH_2Cl_2) mittels einer Spritzenpumpe ($0.45 \text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}$, $t_{\text{Zugabe}} \approx 2.5 \text{ h}$) wird weitere 3 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend die Reaktionsmischung i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand ohne weitere Reinigung sofort in die nachfolgende Reduktion eingesetzt.



Reduktion: Unter Lichtausschluss wird zu einer Lösung von Lithiumaluminiumhydrid (155 μL , 371 μmol , 5.00 Äquiv., 2.4 M in THF) in THF (4.00 mL) bei Raumtemperatur die aus der radikalischen Cyclisierung erhaltene Reaktionsmischung in THF (6.00 mL)

^{mmm} Luperox®

hinzugegeben und anschließend 20 min auf $T = 50^\circ\text{C}$ erhitzt. Nach dem Abkühlen auf $T = 0^\circ\text{C}$ werden nacheinander Ethanol (150 μL), Wasser (150 μL) und NaOH (150 μL , 15% in H_2O) hinzugegeben. Anschließend wird der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit THF (50 mL) gewaschen und die Mischung i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung erfolgt mittels präparativer HPLC (4 \times):

#1: MeCN/ H_2O = 40:60 (0.00 min) \rightarrow 80:20 (10.0 min), ACE3- C_{18} PFP, $1.00 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, $T = 21^\circ\text{C}$; ACE5- C_{18} PFP, $37.5 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$. **#2:** MeCN/ H_2O = 20:80 (0.00 min) \rightarrow 80:20 (10.0 min), ACE3- C_{18} , $1.50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$; ACE5- C_{18} , $26.2 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$.

#3: CH_2Cl_2 /Ethanol = 95:5, NUCLEODUR[®],ⁿⁿⁿ, $1.50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ (4.6 mm), $T = 21^\circ\text{C}$; $26.2 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ (21.2 mm). **#4:** $t_{\text{R}} = 8.5 \text{ min}$, CHCl_3 /EtOH = 99:1, NUCLEODUR[®] $1.00 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ (4.6 mm), $T = 21^\circ\text{C}$; $17.5 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ (21.2 mm). Auf Grund der Löslichkeitseigenschaften des Cryptopleurins, das in CHCl_3 gut löslich, in MeCN, MeOH nahezu unlöslich und in DMF, DMSO oder EtOH nur geringfügig löslich ist, konnten zunächst keine geeigneten RP-HPLC Methoden gefunden werden, die sich vom analytischen in den präparativen Maßstab transferieren ließen. Schließlich gelang zwar die Reinigung mittels NP-HPLC mit CHCl_3 (1% EtOH) als Eluens, jedoch zersetzte sich die Substanz vor der NMR-spektroskopischen Untersuchung.

Ausbeute: 14.0 mg [50%, über 2 Stufen, nach HPLC **#2**, Reinheit: 93% (HPLC, ^1H NMR)], leicht gelblicher Feststoff, $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ ($377.48 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$), $\geq 99\%$ ee (chirale HPLC).

Schmp.: 186.1–189.4 $^\circ\text{C}$, Lit.: 191–192 $^\circ\text{C}$,¹⁹⁰ 191–193 $^\circ\text{C}$.¹⁹¹

UV/VIS: $\lambda_{\text{max}} = 257, 286 \text{ nm}$ (DAD, HPLC).

RP-HPLC (Agilent 1200): $t_{\text{R}} = 2.3 \text{ min}$, MeCN/ H_2O (0.1% HCO_2H) = 10:90 (0.00–0.50 min) \rightarrow 90:10 (3.00 min), C_{18} ($50 \times 2.1 \text{ mm}$), $1.00 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, $T = 50^\circ\text{C}$, siehe Abb. A.2.6).^{ooo}

ⁿⁿⁿ Fa. MACHEREY-NAGEL

^{ooo} Vermessen wurde die Probe nach HPLC#4, Reinheit: >99%.

HPLC (NP-2; Präp 100): $t_R = 8.5$ min, $\text{CHCl}_3/\text{EtOH} = 99:1$, NUCLEODUR®

$1.00 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ (4.6 mm), $T = 21$ °C; $17.5 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ (21.2 mm).

Chirale HPLC (NP-2): *rac*-**87**: $t_R = 27.2$ min [(*S*)-**87**], 37.2 min [(*R*)-**87**], ChiralPak®

AD-H, 100% EtOH, $0.50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, $T = 40$ °C, $\lambda = 254 \pm 4$ nm (siehe Abb. A.2.7);

(*R*)-**87**: >99% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{21} = -97.1$ (c 0.20, CDCl_3), Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -108.7$ (c 1.03, CHCl_3),¹⁹⁰
 $[\alpha]_D^{20} = -103$ (c 2.13, CHCl_3).¹⁹¹

¹H NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.93\text{--}7.87$ (m, 3 H, 1-*H*, 4-*H*, 5-*H*), 7.22 (dd, $J = 9.3, 2.4$ Hz, 1 H, 7-*H*), 7.13 (m_c, 1 H, 8-*H*), 4.44 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H, 9-*H*¹), 4.05 (s, 3 H, OCH₃), 4.01 (s, 3 H, OCH₃), 4.00 (s, 3 H, OCH₃), 3.69 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H, 9-*H*²), 3.37 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H, 11-*H*¹), 3.21 (dd, $J = 16.7, 3.7$ Hz, 1 H, 15-*H*¹), 3.01 (dd, $J = 16.7, 10.4$ Hz, 1 H, 15-*H*²), 2.57 (m_c, 1 H, 14a-*H*), 2.41 (m_c, 1 H, 11-*H*²), 2.05 (dd, $J = 13.0, 3.2$ Hz, 1 H, CH₂), {1.94-1.79 (m, 3 H), 1.70-1.58 (m, 1 H), 1.54-1.42 (m, 1 H), 12-*H*, 13-*H*, 14-*H*} ppm.

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 158.2$ (C_q-OMe), 150.1 (C_q-OMe), 149.0 (C_q-OMe), 130.7 (C_q), 129.7 (C_q), 126.2 (C_q), 126.0 (C_q), 125.2 (CH), 125.0 (C_q), 123.6 (C_q), 115.4 (C7), 104.8 (CH), 104.6 (CH), 103.6 (CH), 58.0 (C14a), 56.3 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 56.1 (C11), 55.8 (OCH₃), 55.8 (C9), 34.1 (C15), 33.1 (C14), 26.2 (C12), 24.3 (C13) ppm.^{PPP}

FTIR (ATR): $\tilde{\nu} = 2931, 1612, 1514, 1470, 1426, 1246, 1125, 731 \text{ cm}^{-1}$.

MS (ESI+): m/z (%) = 378.2 (100) [$M + H$]⁺.

MS² (ESI+, MS → MS²): m/z (%) = 378.2 (100) [$M + H$]⁺ → 295.1 (100).

HRMS (ESI+): Ber. für [C₂₄H₂₈NO₃]: $m/z = 378.2069$, gef.: 378.2070.

^{PPP} Überlagerte Signale durch leichte Verunreinigungen sowie geringfügig verbreiterte Signale, vermutlich durch Zersetzung (Oxidationsprozesse) nach der Probenpräparation.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturwerten.^{93n, 191}

5.3 Extraktion und Reinigung von Tylophorin

Die Isolierung des Alkaloids aus dem getrockneten Pflanzenmaterial erfolgte nach einer leicht modifizierten Vorschrift von SHRI.¹⁴⁴ Während des gesamten Extraktionsprozesses ist zu beachten, dass Tylophorin sehr Lichtempfindlich ist, insbesondere wenn Chloroform als Lösungsmittel verwendet wird.

Getrocknete und mit einem Mörser sehr fein zerkleinerte Blätter von *T. indica* (200 g) werden unter Lichtausschluss (Braunglasflasche, 2.5 L) unter Stickstoffatmosphäre mit einer 95/5 Mischung aus Ethanol (enthält 1% MEK) und wässriger Zitronensäure (2%) extrahiert. Die Extraktion wird in drei Portionen mit je 1.50 L des Extraktionsmittels durchgeführt. Zunächst wird die Mischung 15 min in ein Ultraschallbad gestellt ($T = 33\text{ °C}$), dann 60 min bei Raumtemperatur geschüttelt (200 U/min). Nach dem Filtrieren werden die dunkel gefärbten vereinigten Filtrate unter Lichtausschluss i. Vak. eingeengt ($T \leq 40\text{ °C}$). Der verbleibende Rückstand, ein zähflüssiges und braunes Öl, wird mit der äquivalenten Menge Wasser (v/v) verdünnt, und anschließend wird das Gemisch mit dem doppelten Volumen an EtOAc ($3 \times$) gewaschen. Mit der Zugabe einer 3 M NaOH-Lösung wird zunächst ein pH = 9–10 eingestellt, dann mit Chloroform ($3 \times 100\text{ mL}$) extrahiert. Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Wasser (250 mL), Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. ($T \leq 40\text{ °C}$) ergibt einen tiefbraunen Rohextrakt [407 mg, $\approx 0.2\%$ (w/w), ber. auf die Masse an getrockneten Blättern], der hauptsächlich aus Alkaloiden (> 20) besteht, die das Phenanthrenstrukturmotiv als charakteristisches Chromophor (HPLC, DAD) enthalten.⁹⁹⁹

⁹⁹⁹ Qualitativ aus den HPLC-UV-Spektren entnommen.

5.3.1 (–)-Tylophorin in analytischem Maßstab

50% des, nach der oben beschriebenen Methode isolierten, Rohextraktes (203 mg) wird in einer Mischung aus EtOH/CHCl₃/DMF = 8:5:2 (Gesamtvolumen: 7.5 mL) suspendiert. Nach dem Verdünnen der so erhaltenen Suspension (10 µL) mit Ethanol (10 µL) wird das Gemisch (ohne erneute Filtration) mittels analytischer HPLC fraktioniert.

RP-HPLC (RP-1): $t_R = 9.3$ min, H₂O (30mM NH₄OAc)/MeCN = 80:20 (0.00 min) → 40:60 (20.0 min), ACE3-C₁₈, 1.50 mL·min⁻¹, $T = 21$ °C (siehe Abbildung 2.18).

5.3.2 (–)-Tylophorin in präparativem Maßstab

50% des, nach der oben beschriebenen Methode isolierten, Rohextraktes (203 mg) werden in einer Mischung aus EtOH/CHCl₃/DMF (8:5:2, Gesamtvolumen: 7.5 mL) suspendiert. Die erhaltene braune Rohmischung wird mit Hilfe eines Spritzenfilters (PTFE, 0.20 µm, 13 mm i. D.) filtriert. Das Filtrat enthält jetzt nur noch Spuren von Tylophorin und wurde verworfen. Zum eluieren des Alkaloids wird der Filter mit CHCl₃ (7.0 mL) gespült. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wird ein gelbes Pulver (25.9 mg) erhalten. Umkristallisation aus Methanol liefert ein schwachgelbes Produkt, hauptsächlich bestehend aus Tylophorin. Nach Lösen des Feststoffes in Chloroform (2.00 mL) und nachfolgender Reinigung durch präparative HPLC wird das gewünschte Alkaloid als farbloser Feststoff (1.41 mg, 0.0014%) erhalten.

RP-HPLC (Präp 100): MeOH/H₂O (0.1% HCO₂H) = 20:80 (0.0 min) → 80:20 (10.0 min), ACE5-C₁₈, 35.0 mL·min⁻¹, $T = 21$ °C.

(–)-Tylophorin: Farbloser Feststoff, C₂₄H₂₇NO₄ (393.48 g·mol⁻¹).

Drehwert: $[\alpha]_D^{31} = -8.1$ (c 0.08, CDCl₃).

Während der Messung des Drehwertes kam es durch den Lichteinfluss zur partiellen Zersetzung (Oxidation) des Alkaloids. Während der Messung konnte ein stetiges

Abnehmen des Drehwertes beobachtet werden: $[\alpha]_D^{31} = -8.0$ [*c* 0.10, CDCl₃ (0.0 min)] → $[\alpha]_D^{31} = -6.5$ [*c* 0.10–X, CDCl₃ (10 min)]. Nach der Polarimetrie enthielt die Probe 20% (X = 0.02) des quartären Ammoniumsalzes (**225**). Der Anteil wurde bestimmt durch Peakintegration der HPLC-Chromatogramme mit UV-Detektion und der Korrektur des unterschiedlichen Absorptionsverhaltens gegenüber UV-Licht, unter Einbeziehung der literaturbekannten Extinktionskoeffizienten (log ε) bei λ = 286 nm.^{88a, 188} Das Oxidationsprodukt **225** ist achiral und verändert den Drehwert nicht. Berücksichtigt werden muss jedoch die Verringerung der Konzentration an (–)-Tylophorin (*c*₀–20%). Der spezifische Drehwert, ohne Zersetzung, muss demnach korrigiert werden zu: $[\alpha]_D^{31} = -8.1$ (*c* 0.08, CDCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.84 (s, 1 H, Aryl–H), 7.83 (s, 1 H, Aryl–H), 7.30 (s, 1 H, Aryl–H), 7.11 (s, 1 H, Aryl–H), 4.80 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H, 9–H¹), 4.12 (s, 3 H, OCH₃), 4.12 (s, 3H, OCH₃), 4.06 (s, 3 H, OCH₃), 4.05 (s, 3 H, OCH₃), 3.67–3.52 (m, 1 H, 9–H²), 3.50–3.38 (m, 1 H, CH₂), 3.44 (dd, *J* = 16.1 Hz, 3.6 Hz, CH₂), 3.17 (mc, 1 H, CH₂), 2.86–2.72 (m, 2 H, CH₂), 2.41–2.30 (m, 2 H, CH₂), 2.23–1.86 (m, 4 H, 2 × CH₂) ppm.

MS (ESI+): *m/z* (%) = 394.2 (100) [*M* + H]⁺.

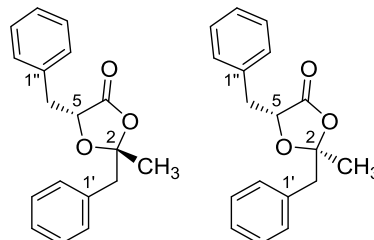
5.3.3 Chirale LC/MS

Das Lösungsmittel der Fraktionen (*aus* Kap. 5.3.2), die Tylophorin enthalten wird mit einem leichten Stickstoffstrom ausgetrieben, der Rückstand in EtOH (300 μL) gelöst, filtriert und durch HPLC/MS-Experimente an chiraler stationärer Phase analysiert. (Injektionsvolumen: 100 μL).

5.4 Reaktionsvorschriften: Dioxolanone

5.4.1 Modellverbindungen

(2*S*,5*R*)-2,5-Dibenzyl-2-methyl-1,3-dioxolan-4-on (251b) und **(2*R*,5*R*)-2,5-dibenzyl-2-methyl-1,3-dioxolan-4-on (251a)**



Eine Mischung aus Phenylacetone (2.00 g, 14.9 mmol), (*R*)-2-Hydroxy-3-phenylpropansäure (4.96 g, 29.8 mmol, 2.00 Äquiv.) und frisch destilliertem $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (48% BF_3 , 15.0 mL) wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz des Ketons (4 h), wird CH_2Cl_2 hinzugegeben und anschließend die Reaktionsmischung vorsichtig zu einer gesättigten Na_2CO_3 -Lösung (50 mL) gegeben und so lange gerührt, bis keine CO_2 -Entwicklung mehr zu beobachten war (4 h). Die wässrige Phase wird abgetrennt und erneut mit CH_2Cl_2 extrahiert ($2 \times 25 \text{ mL}$). Die vereinten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Flashchromatographie des Rückstandes (3.37 g) an Kieselgel (Petrolether/Essigester = 10:1) liefert drei Fraktionen – das *trans*-Diastereomer **251a** (1.74 g, 41%) als farblose Kristalle, das *cis*-Diastereomer **251b** (1.11 g, 27%) in Form eines farblosen Öls, und eine Mischfraktion der Diastereomere (188 mg, 4%) – entsprechend 72% Gesamtausbeute (*dr* 1.5:1).

Ausbeute: *trans*-Diastereomer: 1.74 g (41%), farbloser Feststoff, *cis*-Diastereomer: 1.11 g (27%), farbloses Öl, $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3$, ($282.33 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$).

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.58$ (*trans*), 0.50 (*cis*), (Petrolether/Ethylacetat = 5:1).

Schmp.: 74.3–74.9 °C (*trans*).

$^1\text{H NMR}$, NOESY (400 MHz, CDCl_3 , *trans*): $\delta = 7.35\text{--}7.19$ (m, 10 H, Aryl-*H*), 3.95 (dd, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 4.7 Hz, 1 H, 5-*H*), 3.06 (d, $J = 14.1 \text{ Hz}$, 1 H, PhCH_2^1), 3.03 (dd,

$J = 14.6$ Hz, 4.7 Hz, 1 H, $\text{PhCH}_2^1\text{CHOR}$), 3.00 (d, $J = 14.1$ Hz, 1 H, PhCH_2^2), 2.93 (dd, $J = 14.6$ Hz, 5.3 Hz, 1 H, $\text{PhCH}_2^2\text{CHOR}$), 1.26 (s, 3 H, CH_3) ppm.

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3 , *trans*): $\delta = 172.6$ (C4), 135.7 , 134.0 (C1', C1'') 131.0 , 130.0 , 128.6 , 128.4 (C2',6', C2'',6'', C3',5', C3'',5''), 127.5 , 127.1 (C4', C4''), 111.6 (C2), 78.0 (C5), 46.1 (PhCH_2CHOR), 37.8 (PhCH_2), 26.3 (CH_3) ppm.

^1H -NMR, NOESY (400 MHz, CDCl_3 , *cis*): $\delta = 7.42$ – 7.23 (m, 10 H, Aryl- H), 4.62 (dd, $J = 8.2$, 3.5 Hz, 1 H, 5 - H), 3.05 (d, $J = 14.2$ Hz, 1 H, PhCH_2^1), 3.00 (dd, $J = 14.5$, 3.5 Hz, 1 H, $\text{PhCH}_2^1\text{CHOR}$), 2.94 (d, $J = 14.2$ Hz, 1 H, PhCH_2^2), 2.50 (dd, $J = 14.5$, 8.2 Hz, 1 H, $\text{PhCH}_2^2\text{CHOR}$), 1.54 (s, 3 H, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3 , *cis*): $\delta = 172.3$ (C-4), 136.4 , 134.3 (C1', C1''), 130.9 , 129.5 , 128.5 , 128.3 (C2',6', C2'',6'', C3',5', C3'',5''), 127.3 , 127.1 (C4', C4''), 111.6 (C2), 75.3 (C5), 45.8 (PhCH_2CHOR), 37.6 (PhCH_2), 25.1 (CH_3) ppm.

FTIR (ATR): $\tilde{\nu}$ (*trans*) = 3066 , 2894 , 1781 , 1604 , 1454 , 1381 , 1081 , 907 , 757 , 720 , 700 , 635 cm^{-1} ; $\tilde{\nu}$ (*cis*) = 3064 , 3031 , 2927 , 1791 , 1711 , 1604 , 1496 , 1454 , 1382 , 966 , 892 , 755 , 698 cm^{-1} .

MS (ESI+): m/z (%) = 305.0 (100) [$M + \text{Na}$] $^+$ (*cis*, *trans*).

HRMS (ESI+): Ber. für $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}]$: $m/z = 305.1154$, gef.: 305.1155 (*trans*), 305.1146 (*cis*).

(2*S*,5*Z*)-2-Benzyl-5-benzyliden-2-methyl-1,3-dioxolan-4-on (*ent*-252)

Methode A:

Zu einer Lösung von Lithiumdiisopropylamid ($200\mu\text{L}$, $400\mu\text{mol}$, 2 M, 1.10 Äquiv.) in abs. THF (2.00 mL) wird bei $T = -78$ °C tropfenweise eine Lösung des Dioxolanons **251a** (104 mg, $370\mu\text{mmol}$) in THF (3.00 mL) zugegeben. Über einen Zeitraum von ca. 1 h wird die Reaktionsmischung auf $T = -20$ °C erwärmt.

Nach erneutem Abkühlen auf $T = -78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird Phenylselenenylbromid (101 mg, 426 μmol , 1.15 Äquiv.) – gelöst in THF (1.00 mL) tropfenweise zugegeben und weitere 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach Erwärmen auf $T = 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden nacheinander Eisessig (1.43 mL) und 30%-ige wässrige Wasserstoffperoxid-Lösung (570 μL , 5.58 mmol, 15.0 Äquiv.) zugegeben. Nach zweistündigem Rühren bei dieser Temperatur wird die Reaktionsmischung durch Zugabe einer wässrigen ges. NaHCO_3 -Lsg, leicht basisch eingestellt und anschließend mit CH_2Cl_2 extrahiert ($3 \times 40\text{ mL}$). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Nach Flashchromatographie an Kieselgel (Petrol-ether/ Ethylacetat = 10:1) wird das gewünschte Produkt in Form eines farblosen Öls erhalten (35 mg, 34%).

Methode B:

Eine Mischung des Dioxolanons **251a** (282 mg, 1.00 mmol), *N*-Bromsuccinimid (180 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und AIBN (2.2 mg, 13 μmol , 1.3 mol-%) in trockenem, engastem CCl_4 (3.00 mL) wird zum Rückfluss erhitzt, bis kein Edukt mehr nachweisbar ist (3 h, LC/MS). Anschließend wird die Mischung filtriert (Spritzenfilter: PTFE, 0.20 μm), der Filter mit CCl_4 (5 mL) gewaschen und die Mischung i. Vak vom Lösungsmittel befreit. Flashchromatographie an Kieselgel (Petrolether/ Ethylacetat = 10:1) liefert 2-Benzyl-5-benzyliden-2-methyl-1,3-dioxolan-4-on (140 mg, 50%) als farbloses Öl.

Ausbeute: 140 mg (50%), farbloses Öl, $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (280.32 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.56$ (Petrolether/Ethylacetat = 5:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{21} = -330$ (c 1.00, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.67\text{--}7.62$ (m, 2 H, Aryl-*H*), 7.44–7.30 (m, 3 H, Aryl-*H*), 7.25 (mc, 5 H, Aryl-*H*), 6.25 (s, 1 H, PhCH=COR), 3.25 (d, $J = 14.3\text{ Hz}$, 1 H, PhCH₂¹), 3.20 (d, $J = 14.3\text{ Hz}$, 1 H, PhCH₂²), 1.75 (s, 3 H, CH₃) ppm.

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ = 163.7 (C4), 137.1 (C5), 133.0, 132.8, (C1', C1''), 130.9, 129.6, 128.7, 128.5 (C2',6', C2'',6'', C3',5', C3'',5''), 128.6, 127.7 (C4', C4''), 112.0 (C2), 107.8 (PhCH=CHOR), 46.0 (PhCH₂), 25.5 (CH₃) ppm.

FTIR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3063, 2937, 1775, 1711, 1604, 1496, 1454, 1380, 1334, 1091, 710, 678 cm^{-1} .

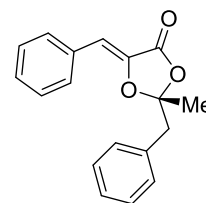
MS (ESI+): m/z (%) = 303.0 (100) [$M + \text{Na}$]⁺, 281.0 (80) [$M + \text{H}$]⁺.

HRMS (ESI+): Ber. für $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}]$: m/z = 303.0997, gef.: 303.0992.

(2*R*,5*Z*)-2-Benzyl-5-benzyliden-2-methyl--1,3-dioxolan-4-on (252)

Methode A:

Zu einer Lösung von Lithiumdiisopropylamid (2 M, 212 μL , 424 μmol , 1.10 Äquiv.) in abs. THF (2.10 mL) wird bei einer Temperatur von $T = -78\text{ }^\circ\text{C}$ das Dioxolanon **251b** (110 mg, 392 μmol) in THF (3.00 mL) tropfenweise zugegeben. Über einen Zeitraum von ca. 1 h wird die Reaktionsmischung auf $T = -20\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Nach erneutem Abkühlen auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird Phenylselenylbromid (107 mg, 451 μmol , 1.15 Äquiv.) in THF (1.10 mL) tropfenweise zugegeben und weitere 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach Erwärmen auf $T = 0\text{ }^\circ\text{C}$ werden nacheinander Eisessig (1.51 mL) und 30%-ige wässrige Wasserstoffperoxid-Lösung (604 μL , 5.91 mmol, 15.0 Äquiv.) zugegeben. Nach zweistündigem Rühren bei dieser Temperatur wird die Reaktionsmischung durch Zugabe einer wässrigen ges. NaHCO_3 -Lsg, leicht basisch eingestellt und anschließend mit CH_2Cl_2 extrahiert ($3 \times 40\text{ mL}$). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Nach Flashchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat = 10:1) wird das gewünschte Produkt in Form eines farblosen Öls erhalten (32.0 mg, 29%).



Ausbeute: 32.0 mg (29%), farbloses Öl, $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (280.32 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.56$ (Petrolether/Ethylacetat = 10:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{21} = +360$ (c 1.00, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.67\text{--}7.62$ (m, 2 H, Aryl- H), $7.44\text{--}7.30$ (m, 3 H, Aryl- H), 7.25 (mc, 5 H, Aryl- H), 6.25 (s, 1 H, $\text{PhCH}=\text{COR}$), 3.25 (d, $J = 14.3$ Hz, 1 H, PhCH_2), 3.20 (d, $J = 14.3$ Hz, 1 H, PhCH_2), 1.75 (s, 3 H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) $\delta = 163.7$ (C4), 137.1 (C5), 133.0 , 132.8 , (C1', C1''), 130.9 , 129.6 , 128.7 , 128.5 (C2', 6', C2'', 6'', C3', 5', C3'', 5''), 128.6 , 127.7 (C4', C4''), 112.0 (C2), 107.8 ($\text{PhCH}=\text{CHOR}$), 46.0 (PhCH_2), 25.5 (CH_3) ppm.

FTIR (ATR): $\tilde{\nu} = 3063$, 2927 , 1780 , 1669 , 1603 , 1495 , 1451 , 1364 , 1262 , 1074 , 710 , 678 cm^{-1} .

MS (ESI+): m/z (%) = 281.1 (80) [$M + \text{H}$] $^+$, 303.1 (100) [$M + \text{Na}$] $^+$.

HRMS (ESI+): Ber. für $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}]$: $m/z = 303.0997$, gef.: 303.0993 .

5.4.2 Versuche ausgehend von 3-Phenylprop-2-in-1-ol

3-Phenyl-2-(propylthio)prop-2-en-1-ol

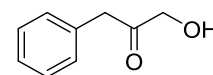
Die folgende Verbindung wurde analog einer literaturbekannten Prozedur von WATERS *et al.* durchgeführt.^{164b}

3-Phenylprop-2-in-1-ol [15.8 g, 119 mmol, $R_f = 0.40$ (Petrolether/Ethylacetat = 5:2)], 30%-ige wässrige KOH (2.26 g, 121 mmol, 1.02 Äquiv.) und Propanthiol (11.2 mL, 124 mmol, 1.05 Äquiv.) werden in Acetonitril (150 mL) gelöst und 6 h bei $T = 60$ °C gerührt. Nach erneuter Zugabe von Propanthiol (11.2 mL, 124 mmol, 1.05 Äquiv.) und 30%-ige wässrige KOH (2.26 g, 121 mmol,

1.02 Äquiv.) wird weitere 12 h bei $T = 60\text{ °C}$ gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das erhaltene gelbe Öl in *tert*-Butylmethylether (300 mL) gelöst und durch eine dünne Schicht Silicagel filtriert, mit TBME gewaschen (300 mL) und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Nach Trocknen i. Vak. wird 3-Phenyl-2-(propylthio)-prop-2-en-1-ol als gelber, öliges Feststoff erhalten. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 23.0 g (111 mmol, 93%), $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{OS}$ ($208.32\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

1-Hydroxy-3-phenyl-propan-2-on (256)



In einem Dreihalskolben mit N_2 -Zufuhr und Druckauslass (verbunden mit einer Gaswaschflasche, die 30%-ige H_2O_2 enthält) wird Schwefelsäure (1 M, 120 mL) zu einer Suspension von 3-Phenyl-2-(propylthio)-prop-2-en-1-ol (22.6 g, 108 mmol) in Ethanol (120 mL), hinzugegeben. Die gelbe Reaktionsmischung wird 8 h auf 65 °C erwärmt. Währenddessen wird ein mäßig starker N_2 -Strom durchgeleitet, um *n*-Propanthiol auszutreiben. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird Wasser (50 mL) zugegeben und die Lösung mit Petrolether gewaschen. Dann wird eine wässrige ges. NaCl-Lösung (120 mL) zur wässrigen Phase gegeben und anschließend das Produkt mit Ethylacetat ($3 \times 150\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit ($T \leq 25\text{ °C}$). Der Rückstand wird in Ethylacetat (35 mL) gelöst, anschließend durch eine dünne Schicht Celite filtriert. Nach dem Abkühlen des Filtrats auf $T = -5\text{ °C}$ wird *n*-Heptan (150 mL) langsam über einen Zeitraum von 20 min zugetropft, während das Produkt zu kristallisieren beginnt. Die Mischung wird ca. 1 h bei $T = -24\text{ °C}$ ruhen gelassen. Anschließendes Filtrieren liefert das gewünschte Produkt als farblose Kristalle.

Ausbeute: 12.5 g (77%), farblose Kristalle, $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$ ($150.17\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.28$ (Petrolether/Ethylacetat = 5:2).

Schmp.: 49.2–49.9 °C, Lit.: 45–46 °C.¹⁶⁴

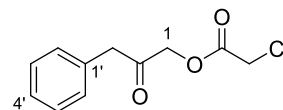
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38–7.20 (m, 5 H, Aryl-*H*), 4.29 (s, 2 H, 1-*H*), 3.72 (s, 2 H, 3-*H*) ppm.

¹³C NMR (100.6 MHz): δ = 207.5 (C2), 132.8 (C1'), 129.4 (C2',6'), 128.9 (C3',5') 127.5 (C4'), 67.7 (C1), 45.8 (C3) ppm.

FTIR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3423, 3063, 3030, 2908, 1719, 1603, 1495, 1454, 1328, 1250, 1003, 794, 755, 699, 679 cm⁻¹.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.¹⁶⁴

Chloressigsäure-(2-oxo-3-phenylpropyl)ester (257)



N,N-Diisopropylethylamin (10.9 mL, 8.09 g, 63.0 mmol, 1.50 Äquiv.) und Chloracetylchlorid (5.01 mL, 7.12 g, 63.0 mmol, 1.50 Äquiv.) werden nacheinander unter Rühren, jeweils tropfenweise bei $T = 0^\circ\text{C}$ zu einer Lösung von 1-Hydroxy-3-phenylpropan-2-on (6.30 g, 42.0 mmol) in Dichlormethan (100 mL) gegeben. Nach vollendeter Zugabe wird das externe Kühlbad entfernt und die Mischung wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird eine wässrige ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben (100 mL) und anschließend die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (2 × 75 mL). Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Extrakte über wasserfreiem Na₂SO₄ wird schließlich das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Der Rückstand (11.5 g) wird durch Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt (Petrol-ether/Ethylacetat = 6:1).

Ausbeute: 7.01 g (74%), leicht gelblicher Feststoff, C₁₁H₁₁ClO₃ (226.66 g·mol⁻¹).

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.50$ (Petrolether/Ethylacetat = 3:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 (m, 5 H, Aryl-*H*), 4.80 (s, 2 H, 1-*H*), 4.17 (s, 2 H, 3-*H*), 3.75 (s, 2 H, O=CCH₂Cl) ppm.

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 200.1 ($\text{O}=\text{CCH}_2\text{Cl}$), 166.8 (C2), 132.5 (C1'), 129.5 (C2',6'), 129.0 (C3',5'), 127.6 (C4'), 68.5 (C1), 46.4 (C3), 40.4 ($\text{O}=\text{CCH}_2\text{Cl}$) ppm.

FTIR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3034, 1764, 1722, 1418, 1327, 1183, 1169, 895, 789, 697 cm^{-1} .

MS (ESI+): m/z (%) = 226.9 (100) [$M + \text{H}$] $^+$.

HRMS (ESI+): Ber. für $[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClO}_3\text{Na}]$: m/z = 249.0294, gef.: 249.0297.

[(2*S*,4*R*)-(2,4-Dibenzyl-5-oxo-1,3-dioxolan-2-yl)methyl]chloracetat (**258a**)/

[(2*R*,4*R*)-(2,4-Dibenzyl-5-oxo-1,3-dioxolan-2-yl)methyl]chloracetat (**258b**)

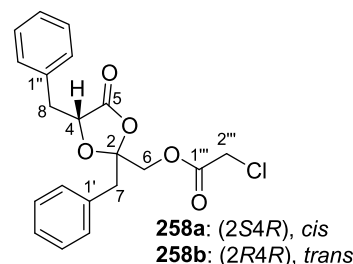
(*R*)-2-Hydroxy-3-phenylpropansäure (D-Phenylmilchsäure)

(4.96 g, 29.8 mmol, 2.00 Äquiv.) und Hydroxyphenylacetone

(**256**) (2.00 g, 14.9 mmol) werden in $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (48% BF_3 ,

15.0 mL) gelöst und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach

Verdünnen der Reaktionsmischung mit CH_2Cl_2 (20 mL)



wird der Ansatz vorsichtig zu einer ges. Na_2CO_3 -Lösung (50 mL) gegeben und so lange gerührt, bis keine CO_2 -Entwicklung mehr zu beobachten ist. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase mit Dichlormethan (2×25 mL) extrahiert. Anschließend werden die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand (3.37 g) wird durch Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt („kurze Säule“, Petrolether/Ethylacetat = 10:1), wobei 5.27 g (94%) des gewünschten Produktes (*dr* 2:1) erhalten werden. Die Trennung der Diastereomere gelingt durch Flashchromatographie an Kieselgel („lange Säule“, Petrolether/Diethylether = 5:1). Es werden 3 Fraktionen erhalten: Das *trans*-Isomer **258a** (R_f = 0.14), das *cis*-Isomer **258b** (R_f = 0.10) und eine dritte Fraktion, die **258a** und **258b** enthält.

Ausbeute: **258a** (*cis*): 1.79 g (32%), farblose Kristalle, **258b** (*trans*): 1.04 g (27%), farbloses Öl, **258a+258b** (*cis/trans*): 510 mg (9%), $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClO}_5$ (374.81 $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$).

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.55$ (**258a**, *cis*), 0.59 (**258b**, *trans*) (Petrolether/
Ethylacetat = 5:2).

Schmp.: 76.8–77.9 °C (**258a**, *cis*).

Drehwert: $[\alpha]_D^{21} = +27.5$ (c 1.00, CHCl₃, **258a**, *cis*), $+33.3$ (c 1.00, CHCl₃,
258b, *trans*).

¹H NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl₃, **258a**): $\delta = 7.37$ – 7.20 (m, 10 H, Aryl-*H*),
4.75 (dd, $J = 7.8, 3.8$ Hz, 1 H, 4-*H*), 4.31 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H, 6-*H*¹), 4.20 (d,
 $J = 11.9$ Hz, 1 H, 6-*H*²), 4.06 (s, 2 H, 2'''-*H*), 2.98 (d, $J = 14.6$ Hz, 1 H, 7-*H*¹), 2.93
(dd, $J = 14.6, 3.8$ Hz, 1 H, 8-*H*¹), 2.83 (d, $J = 14.6$ Hz, 1 H, 7-*H*²), 2.43 (dd, $J = 14.6,$
7.8 Hz, 1 H, 8-*H*²) ppm.

¹H NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl₃, **258b**): $\delta = 7.33$ – 7.13 (m, 10 H, Aryl-*H*),
4.08 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H, 6-*H*¹), 4.06 (s, 2 H, 2'''-*H*), 3.86 (dd, $J = 3.8, 6.4$ Hz, 1 H,
4-*H*), 3.85 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H, 6-*H*²), 3.12 (d, $J = 14.1$ Hz, 1 H, 7-*H*¹), 3.02 (d,
 $J = 14.1$ Hz, 1 H, 7-*H*²), 3.02 (dd, $J = 14.5, 3.8$ Hz, 1 H, 8-*H*¹), 2.93 (dd, $J = 14.5,$
6.4 Hz, 1 H, 8-*H*²) ppm.

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃, **258a**): $\delta = 171.7$ (C=O), 163.3 (C5),
135.8 (C1'), 132.4 (C1''), 130.8 (C2',6'), 129.5 (C2'',6''), 128.6, 128.5 (C3',5', C3'',5''),
127.7, 127.2 (C4', C4''), 108.5 (C2), 76.7 (C4), 68.0 (C6), 47.1 (C7), 40.4 (C2'''), 37.8
(PhCH₂CHOR) ppm.

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃, **258b**): $\delta = 171.4$ (C1'''), 166.4 (C4),
135.2 (C1'), 132.1 (C1''), 131.0 (C2',6'), 129.6 (C2'',6''), 128.7, 128.5 (C3',5', C3'',5''),
127.8, 127.3 (C4', C4''), 108.8 (C2), 75.6 (C4), 67.3 (CH₂O₂CCH₂Cl), 41.8 (PhCH₂),
40.4 (O=CCH₂Cl), 37.6 (PhCH₂CHOR) ppm.

FTIR (ATR): $\tilde{\nu}$ (**258a**) = 3032, 1799, 1749, 1283, 1227, 1165, 1088, 958, 699 cm⁻¹,
 $\tilde{\nu}$ (**12b**) = 3032, 1800, 1766, 1285, 1090, 957, 756, 701 cm⁻¹.

MS (ESI+, **258a/258b**): m/z (%) = 397.1 (100) [$M + Na$]⁺.

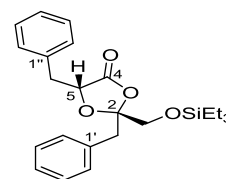
HRMS (ESI+): Ber. für [C₂₀H₁₉ClO₅Na]: $m/z = 397.0819$, gef. (**258a**): 397.0821, (**258b**): 397.0808.

(2S,5R)-2,5-Dibenzyl-2-(hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-on (259a)

Abspaltung der O-Chloracetyl-Schutzgruppe mit HDTC.¹⁶⁵

Zu einer Lösung des chloracetylgeschützten Dioxolanons **258a** (1.67 g, 4.46 mmol) in einer Mischung von 2,6-Lutidin (32.1 mL)/Eisessig (10.8 mL) wird unter Rühren bei Raumtemperatur HDTC (35.6 mL, $c = 0.375 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 13.4 mmol, 3.00 Äquiv.) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird so lange bei dieser Temperatur gerührt, bis das Ausgangsprodukt dünnschichtchromatographisch [$R_{f \text{ Ed.}} = 0.54$, $R_{f \text{ Prod.}} = 0.29$ (Petrolether/Ethylacetat = 5:3)] nicht mehr nachweisbar ist (≈ 20 min). Anschließend wird Toluol (100 mL) dazugegeben, dann das Gemisch i. Vak. vom Lösungsmittel befreit ($T \leq 30 \text{ }^\circ\text{C}$). Das ungeschützte 2-(Hydroxymethyl)dioxolanon (**259a**) wird als farbloses Öl erhalten. Das beste Gesamtergebnis wird erhalten, wenn die freie primäre OH-Gruppe sofort in den entsprechenden *O*-Triethylsilylether **260a** überführt wird.

(2S,5R)-2,5-Dibenzyl-2-[(triethylsilyl)oxy]methyl-1,3-dioxolan-4-on (260a)



Zu einer gut gerührten Lösung des Alkohols **259a** (≈ 4.46 mmol) in CH₂Cl₂ bei $T = 0 \text{ }^\circ\text{C}$ werden nacheinander TESOTf (1.22 mL, 5.35 mmol, 1.20 Äquiv) und Triethylamin (1.13 mL, 8.03 mL, 1.80 Äquiv.) zugetropft. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird bis zu vollständigem Umsatz gerührt (ca. 2 h, DC)^{***}. Nach dem Abkühlen auf $T = 0 \text{ }^\circ\text{C}$ wird eine ges. wässrige NH₄Cl-Lösung hinzugegeben (10 mL). Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase mit Dichlormethan (2×30 mL) extrahiert. Anschließend

^{***} Die Zugabe einer zweiten Portion TESOTf (610 μL , 2.68 mmol, 0.60 equiv.)/Triethylamin (560 μL , 4.02 mmol, 0.90 Äquiv.) mit anschließendem Rühren (15 h) kann notwendig sein, um das Startmaterial vollständig umzusetzen.

werden die vereinigten organischen Extrakte mit ges. NaCl-Lösung (75 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung erfolgt mittels präparativer RP-HPLC. Es wird das *O*-TES-geschützte Dioxolanon **260a** (860 mg, 39%, über 2 Stufen von **258a**) in Form eines farblosen Öls erhalten.

Ausbeute: 860 mg (39%, über 2 Stufen), farbloses Öl, C₂₄H₃₂O₄Si (412.59 g·mol⁻¹).

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.79$ (Petrolether/Ethylacetat = 5:1).

RP-HPLC (RP1; Präp 100): $t_R = 11.6$ min, H₂O/MeCN = 23:77, ACE3-C₁₈, 1.50 mL·min⁻¹, $T = 40$ °C; ACE5-C₁₈, 26.2 mL·min⁻¹.

Drehwert: $[\alpha]_D^{21} = +35.7$ (c 1.00, CH₃CN).

¹H NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 7.37$ – 7.16 (m, 10 H, Aryl-*H*), 4.70 (dd, $J = 9.0, 3.6$ Hz, 1 H, 5-*H*), 3.75 (d, $J = 11.1$ Hz, 1 H, CH₂¹OSiEt₃), 3.71 (d, $J = 11.1$ Hz, 1 H, CH₂²OSiEt₃), 2.98 (d, $J = 14.3$ Hz, 1 H, PhCH₂¹), 2.87 (dd, $J = 14.3, 3.6$ Hz, 1 H, PhCH₂¹CHOR), 2.85 (d, $J = 14.3$ Hz, 1 H, PhCH₂²) 2.43 (dd, $J = 14.3, 9.0$ Hz, 1 H, PhCH₂²CHOR), 0.92 [t, $J = 7.9$ Hz, 9 H, Si(CH₂CH₃)₃], 0.58 [q, $J = 7.9$ Hz, 6 H, Si(CH₂CH₃)₃] ppm.

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 173.0$ (C4), 137.1 (C1''), 134.0 (C1'), 131.3 (C2'',6''), 129.7 (C2',6'), 128.7, 128.5 (C3',5', C3'',5''), 127.6, 127.2 (C4', C4''), 111.0 (C2), 77.6 (C5), 67.6 (CH₂OSiEt₃), 41.0 (PhCH₂) 38.6 (PhCH₂CHOR), 6.7 [Si(CH₂CH₃)₃], 4.5 [Si(CH₂CH₃)₃] ppm.

FTIR (ATR): $\tilde{\nu} = 3032, 2955, 2876, 1797, 1497, 1455, 1236, 1131, 896, 879, 796, 744, 729, 698$ cm⁻¹.

MS (ESI+): m/z (%) = 435.2 (100) [$M + Na$]⁺, 321.1 (5) [$M + H - (Et_3Si) + Na$]⁺.

HRMS (ESI+): Ber für [C₂₄H₃₂O₄SiNa]: $m/z = 435.1968$, gef.: 435.1964.

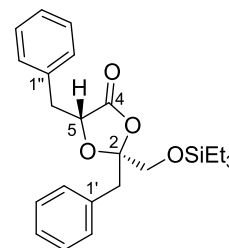
(2R,5R)-2,5-Dibenzyl-2-(hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-on (259b)

Abspaltung der O-Chloracetyl-Schutzgruppe durch Thioharnstoff in DMF bei Raumtemperatur:

Thioharnstoff (441 mg, 5.81 mmol, 2.40 Äquiv.) wird bei Raumtemperatur unter Rühren zu einer Lösung von **258b** (906 mg, 2.42 mmol) in DMF (5.00 mL) in einer Portion hinzugegeben und die Reaktionsmischung wird 15 h bei dieser Temperatur gerührt [DC-Kontrolle: $R_f(\text{Edukt}) = 0.54$, $R_f(\text{Produkt}) = 0.35$ (Petrolether/Ethylacetat = 5:3)]. Das Lösungsmittel wird i. Vak. bei der geringstmöglichen Temperatur ($T \leq 30\text{ }^\circ\text{C}$) entfernt, anschließend der Rückstand mit Toluol ($3 \times 30\text{ mL}$) versetzt und erneut i. Vak. vom Lösungsmittel befreit (azeotrope Destillation).

(2R,5R)-2,5-Dibenzyl-2-[(triethylsilyloxy)methyl]-1,3-dioxolan-4-on (260b)

Der verbleibende Rückstand (2.42 mmol) wird in CH_2Cl_2 (10.0 mL) gelöst, auf $T = 0\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und nacheinander mit Triethylsilyl-trifluormethansulfonat (660 μL , 770 mg, 2.90 mmol, 1.20 Äquiv.) und Triethylamin (610 μL , 440 mg, 4.36 mmol, 1.80 Äquiv.) durch tropfenweise Zugabe versetzt. Anschließend wird auf Raumtemp.



erwärmt und bis zu vollständigem Umsatz bei dieser Temperatur gerührt (DC, LC/MS, $t \approx 2\text{ h}$).^{sss} Nach Abkühlen auf $T = 0\text{ }^\circ\text{C}$ wird eine gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung hinzugegeben (7.0 mL). Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase mit Dichlormethan ($2 \times 20\text{ mL}$) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit ges. NaCl -Lösung (75 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und schließlich i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung des verbleibenden Rückstandes mittels präparativer RP-HPLC liefert das gewünschte Dioxolanon **260b** (296 mg, 30%, 2 Stufen aus **258b**, $t_R = 12.3\text{ min}$) und *Epimer* **260a** (118 mg, 12%, $t_R = 11.0\text{ min}$). Eine weitere Fraktion enthält ein Gemisch der beiden Diastereomere **260a/b** (28.0 mg, 3%). Als

^{sss} Die Zugabe einer zweiten Portion TESOTf (330 μL , 1.45 mmol, 0.60 equiv.)/triethylamine (305 μL , 2.18 mmol, 0.90 Äquiv.) mit anschließendem Rühren (15 h) kann manchmal notwendig sein um alles an Startmaterial umzusetzen.

Nebenprodukt wird die offenkettige Verbindung **260c** (36.0 mg, 9% $t_R = 9.0$ min) in Form eines farblosen Öls erhalten.

Ausbeute: **260b** (296 mg, 30% über 2 Stufen), farbloses Öl, $C_{24}H_{32}O_4Si$ ($412.59 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$), **260a** (118 mg, 12% über 2 Stufen), farbloses Öl, **260a/b** (28.0 mg, 3% über 2 Stufen), **260c** (36.0 mg, 9% über 2 Stufen), farbloses Öl.

Analytische Daten von **260b**:

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0.79$ (Petrolether/Ethylacetat = 5:1).

RP-HPLC (RP-1; Präp 100): $t_R = 12.3$ min, $H_2O/MeCN = 23:77$, ACE3- C_{18} PFP, $1.00 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, $T = 30 \text{ }^\circ\text{C}$; ACE5- C_{18} PFP, $T = 21 \text{ }^\circ\text{C}$, $37.5 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$.

Drehwert: $[\alpha]_D^{21} = +36.4$ (c 1.00, CH_3CN).

1H NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.32\text{--}7.24$ (m, 8 H, Aryl- H), 7.18–7.16 (m, 2 H, Aryl- H), 3.94 (dd, $J = 6.2, 5.1$ Hz, 1 H, 5- H), 3.53 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H, CH_2^1OTES), 3.26 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H, CH_2^2OTES), 3.13 (d, $J = 14.1$ Hz, 1 H, $PhCH_2^1$), 3.01 (d, $J = 14.1$ Hz, 1 H, $PhCH_2^2$), 2.98–2.96 (m, 2 H, $PhCH_2CHOR$), 0.96 [t, $J = 7.9$ Hz, 9 H, $Si(CH_2CH_3)_3$], 0.60 [q, $J = 7.9$ Hz, 6 H, $Si(CH_2CH_3)_3$] ppm.

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 172.1$ (C4), 136.2 (C1''), 133.7 (C1'), 131.0 (C2'',6''), 129.6 (C2',6'), 128.27, 128.28 (C3',5', C3'',5''), 127.1, 126.9 (C4', C4''), 111.4 (C2), 75.6 (C5), 66.5 (CH_2OSiEt_3), 41.0 ($PhCH_2$) 37.8 ($PhCH_2CHOR$), 6.4 [$Si(CH_2CH_3)_3$], 4.2 [$Si(CH_2CH_3)_3$] ppm.

FTIR (ATR): $\tilde{\nu} = 3032, 2955, 2876, 1799, 1497, 1455, 1239, 1173, 1080, 802, 745, 698 \text{ cm}^{-1}$.

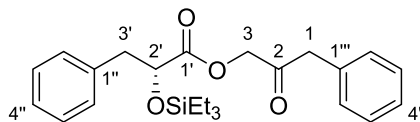
MS (ESI+): m/z (%) = 435.2 (100) [$M + Na$] $^+$.

HRMS (ESI+): Ber. für $[C_{24}H_{32}O_4SiNa]$: $m/z = 435.1968$, gef.: 435.1964.

2-Oxo-3-phenylpropyl-(R)-3-phenyl-2-[(triethylsilyl)oxy]propanoat (260c):

RP-HPLC (RP-1; Präp 100): $t_R = 9.0$ min, H₂O/MeCN = 23:77, ACE3-C₁₈PFP, 1.00 mL·min⁻¹, $T = 30$ °C; ACE5-C₁₈PFP, 37.5 mL·min⁻¹.

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = +15.7$ (c 1.00, CH₃CN).



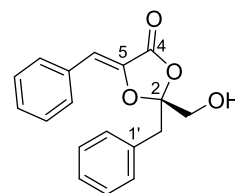
¹H NMR, COSY (400 MHz, CD₃CN): $\delta = 7.39$ –

7.19 (m, 10 H, Aryl-H), 4.83 (d, $J = 17.2$ Hz, 3- H^1), 4.78 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H, 3- H^2), 4.52 (dd, $J = 8.2, 4.2$ Hz, 1 H, 2'- H), 3.76 (s, 2 H, 1- H), 3.10 (dd, $J = 13.5, 4.2$ Hz, 1 H, 3'- H^1), 2.90 (dd, $J = 13.5, 8.2$ Hz, 1 H, 3'- H^2) 0.81 [t, $J = 7.8$ Hz, 9 H, Si(CH₂CH₃)₃], 0.46 [q, $J = 7.8$ Hz, 6 H, Si(CH₂CH₃)₃].

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CD₃CN): $\delta = 201.3$ (C2), 172.1 (C1'), 137.4 (C1''), 133.7 (C1'''), 129.9 (C2'',6''), 129.7 (C2''',6'''), 128.5 (C3'',5''), 128.1 (C3''',5'''), 127.0 (C4''), 126.5 (C4'''), 72.8 (C2'), 67.8 (C3), 45.1 (C1), 41.2 (C3'), 5.9 [Si(CH₂CH₃)₃], 4.0 [Si(CH₂CH₃)₃] ppm.

MS (ESI+): m/z (%) = 435.2 (100) [$M + Na$]⁺

HRMS (ESI+): Ber. für [C₂₄H₃₂O₄SiNa]: $m/z = 435.1968$, gef.: 435.1964.

(2*S*,5*Z*)-2-Benzyl-5-benzyliden-2-(hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-on [(*S*)-261]*Reaktionspfad A:*

(2*S*,5*R*)-2,5-Dibenzyl-2-[[triethylsilyloxy]methyl]-1,3-dioxolan-4-on (**260a**) (382 mg, 926 μmol), *N*-Bromsuccinimid (167 mg, 926 μmol , 1.00 Äquiv.) und AIBN (2.03 mg, 11.4 μmol , 1.3 mol-%) werden in CCl_4 (trocken, entgast) gelöst und zum Rückfluss erhitzt (Ölbadtemperatur: 85 °C). Nach vollständigem Umsatz (≈ 1 h) wird die Mischung durch einen Spritzenfilter (PTFE, Durchmesser: 25 mm, Porengröße: 0.20 μm) und anschließend der Filter mit frischem CCl_4 gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Reinigung des Rückstands durch präparative HPLC wird die α,β -ungesättigte Verbindung (*S*)-**261** (100 mg, 36%) in Form eines farblosen Öls erhalten.

Ausbeute: 100 mg (36%), farbloses Öl, $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (296.32 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

HPLC (NP-2; Präp 100): $t_{\text{R}} = 28.0$ min, *n*-Hexan/2-Propanol = 95:5, NUCLEODUR® 125 \times 4.6 mm, 1.50 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, $T = 21$ °C; 125 \times 21.2 mm, 26.2 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +320$ (c 0.50, CH_3CN).

$^1\text{H NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, CD_3CN): $\delta = 7.73$ (m_{c} , 2 H, 2'',6''-*H*), 7.44 (m_{c} , 2 H, 3'',5''-*H*), 7.37 (m_{c} , 1 H, 4''-*H*), 7.32–7.29 (m, 2 H, 2',6'-*H*), 7.26–7.24 (m, 3 H, 3',4',5'-*H*), 6.15 (s, 1 H, $\text{PhCH}=\text{COR}$), 3.85 (dd, $J = 12.8, 6.2$ Hz, 1 H, CH_2^1OH), 3.83 (dd, $J = 12.8, 6.2$ Hz, 1 H CH_2^2OH), 3.57 (t, $J = 6.2$ Hz, 1 H, CH_2OH), 3.30 (d, $J = 14.3$ Hz, 1 H PhCH_2^1), 3.30 (d, $J = 14.3$ Hz, 1 H PhCH_2^2) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CD_3CN): $\delta = 163.6$ (C4), 136.6 (C5), 133.1 (C1''), 132.6 (C1'), 131.0 (C2',6'), 129.5 (C2'',6''), 128.7 (C3'',5''), 128.4 (C4''), 128.2 (C3',5'), 127.3 (C4'), 111.6 $\text{PhCH}=\text{COR}$ 105.5 (C2), 64.4 (CH_2OH) 39.7 (PhCH_2) ppm.

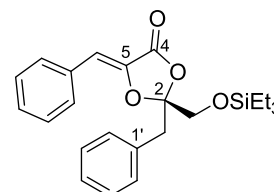
FTIR (ATR): $\tilde{\nu} = 3435, 3064, 2928, 1783, 1453, 1195, 1183, 947, 786, 675$ cm^{-1} .

MS (ESI+): $m/z = 319.1 [M + Na]^+$.

HRMS (ESI+): Ber. für $[C_{18}H_{17}O_4]$: $m/z = 297.1127$, gef.: 297.1136.

(2*S*,5*Z*)-2-Benzyl-5-benzyliden-2-[[triethylsilyloxy]methyl]-1,3-dioxolan-4-on [(*S*)-262]

Reaktionspfad B:



(2*S*,5*R*)-2,5-Dibenzyl-2-[[triethylsilyloxy]methyl]-1,3-

dioxolan-4-on (**260a**) (236 mg, 573 μ mol), *N*-Bromsuccinimid

(103 mg, 573 μ mol, 1.00 Äquiv.), 2,6-Di-*tert*-butylpyridin (141 μ L, 120 mg, 630 μ mol, 1.10 Äquiv.) und AIBN (1.22 mg, 7.43 μ mol, 1.30 mol-%) werden in CCl_4 (2.00 mL, $H_2O \leq 0.005\%$, O_2 -frei)^{ttt} gelöst und zum Rückfluss erhitzt (Ölbadtemperatur: 85–90 °C). Der Verlauf der Reaktion wird durch RP-HPLC (ACE3-C₁₈, $H_2O/MeOH = 30:70$ (0.0 min)→20:80 (20 min), 1.50 mL·min⁻¹, $T = 60$ °C, $t_R = 25$ min) im Abstand von 2 h verfolgt. Sobald das Ausgangsmaterial verbraucht ist (≈ 8 h) wird die Reaktionsmischung mit Hilfe eines Spritzenfilters (25 mm Durchmesser, 0.20 μ m) filtriert. Waschen des Filters mit frischem CCl_4 (10 mL), nachfolgendes Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. bei möglichst niedriger Temperatur ($T \leq 40$ °C) und abschließende Reinigung durch präparative RP-HPLC ergibt den triethylsilylgeschützten Alkohol (*S*)-**262** (54.5 mg, 133 μ mol, 23%, $t_R = 28.0$ min), der allerdings noch durch mehrere Verbindungen verunreinigt ist. Auf Grund der geringen Hydrolysebeständigkeit der TES-Gruppe und damit einhergehenden Schwierigkeiten die Verbindung zu reinigen, wird geschütztes (*S*)-**262** ohne weitere Charakterisierung in die nachfolgende Oxidation eingesetzt.

RP-HPLC (RP-1; Präp 100): $t_R = 25.0$ min, $H_2O/MeOH = 30:70$ (0.00 min) →20:80 (20.0 min), ACE3-C₁₈, 1.50 mL·min⁻¹, $T = 60$ °C; $t_R = 28.0$ min, ACE5-C₁₈, 26.2 mL·min⁻¹.

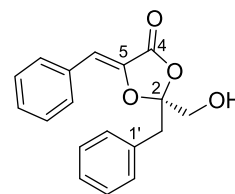
^{ttt} Freeze-Pump-Thaw-Cycles (2×)

(2*R*,5*Z*)-2-Benzyl-5-benzyliden-2-(hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-on [(*R*)-261]Reaktionspfad **B**:(2*R*,5*R*)-2,5-Dibenzyl-2-[[triethylsilyloxy]methyl]-1,3-dioxolan-4-on (**260b**) (238 mg, 577 μmol), *N*-Bromsuccinimid (104 mg,577 μmol , 1.00 Äquiv.), 2,6-Di-*tert*-butylpyridin (142 μL , 121 mg, 635 μmol ,1.10 Äquiv.) und AIBN (1.22 mg, 7.43 μmol , 1.30 mol-%) werden in CCl_4 (2.00 mL, $\text{H}_2\text{O} \leq 0.005\%$, O_2 -frei) gelöst und zum Rückfluss erhitzt (Ölbadtemperatur $T = 85\text{--}90\text{ }^\circ\text{C}$). Der Verlauf der Reaktion wird durch RP-HPLC verfolgt. Nach 1.5 hRühren bei dieser Temperatur werden erneut NBS (104 mg, 577 μmol , 1.00 Äquiv.) undAIBN (1.22 mg, 7.44 μmol , 1.30 mol-%) hinzugegeben und weitere 2.5 h bei dieserTemperatur gerührt ($t_{\text{gesamt}} = 4\text{ h}$). Anschließend wird die Reaktionsmischung mit Hilfeeines Spritzenfilters (25 mm i. D., 0.20 μm Porengröße, PTFE) von unlöslichenBestandteilen befreit. Waschen des Filters mit frischem CCl_4 (10 mL), nachfolgendesVerdampfen des Lösungsmittels i. Vak. bei möglichst geringer Temperatur ($T \leq 40\text{ }^\circ\text{C}$)und abschließende Reinigung durch präparative RP-HPLC liefern (*R*)-**261** (56.7 mg,190 μmol , 33%, $t_{\text{R}} = 7.0\text{ min}$) und (*R*)-**262** (4.0 mg, 9.7 μmol , 2%, $t_{\text{R}} = 37\text{ min}$), beide in

Form farbloser, viskoser Öle.

Ausbeute: (*R*)-**261**: 56.7 mg (33%), farbloses Öl, $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_4$ ($296.32\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$); (*R*)-**262**:

4.0 mg (2%), farbloses Öl.

Drehwert: $[\alpha]_D^{21} = -323$ ($c\ 0.42$, CH_3CN).**RP-HPLC** (Präp 100): $t_{\text{R}} = 7.0\text{ min}$. ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH} = 30:70$ (0.0 min) \rightarrow 20:80 (25 min),ACE5- C_{18} PFP, $38.0\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, $T = 21\text{ }^\circ\text{C}$. **$^1\text{H NMR}$** , COSY, NOESY (600 MHz, CD_3CN): $\delta = 7.73$ (m_c , 2 H, 2'',6''-H), 7.44 (m_c ,2 H, 3'',5''-H), 7.37 (m_c , 1 H, 4''-H), 7.32–7.29 (m, 2 H, 2',6'-H), 7.26–7.24 (m, 3 H,3',4',5'-H), 6.15 (s, 1 H, $\text{PhCH}=\text{COR}$), 3.85 (dd, $J = 12.8, 6.2\text{ Hz}$, 1 H, CH_2^1OH), 3.83(dd, $J = 12.8, 6.2\text{ Hz}$, 1 H CH_2^2OH), 3.57 (t, $J = 6.2\text{ Hz}$, 1 H, CH_2OH), 3.30 (d, $J = 14.3\text{ Hz}$, 1 H PhCH_2^1), 3.30 (d, $J = 14.3\text{ Hz}$, 1 H PhCH_2^2) ppm.

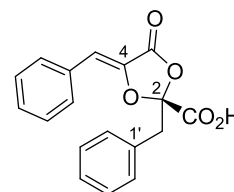
^{13}C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CD_3CN): δ = 163.6 (C4), 136.6 (C5), 133.1 (C1''), 132.6 (C1'), 131.0 (C2',6'), 129.5 (C2'',6''), 128.7 (C3'',5''), 128.4 (C4''), 128.2 (C3',5'), 127.3 (C4'), 111.6 PhCH=COR) 105.5 (C2), 64.4 (CH_2OH) 39.7 (Ph CH_2) ppm.

FTIR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3435, 3064, 2928, 1783, 1453, 1195, 1183, 947, 786, 675 cm^{-1} .

MS (ESI+): m/z = 319.1 [$M + \text{Na}$] $^+$.

HRMS (ESI+): Ber. für $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_4]$: m/z = 297.1127, gef.: 297.1136.

(+)-Phenguignardiasäure [(2*S*,4*Z*)-(+)-2-Benzyl-4-benzyliden-5-oxo-1,3-dioxolane-2-carbonsäure] [(*S*)-227]



Arbeitsvorschrift für die Oxidation der primären Alkohole **261** und des TES-geschützten Alkohols **262** zu den entsprechenden Carbonsäuren:

$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ [(*S*)-**261**: 489 mg, (*S*)-**262**: 177 mg, 5.0 Äquiv.)] und TEMPO [(*S*)-**15**: 23.8 mg, (*S*)-**262**: 8.60 mg, 0.50 Äquiv.] werden unter Rühren bei Raumtemperatur zu einer Lösung des Alkohols (*S*)-**262** (90.0 mg, 304 μmol) oder des triethylsilylgeschützten Alkohols (*S*)-**262** (45.0 mg, 110 μmol) in einer Mischung aus Acetonitril/Wasser = 1:1 [(*S*)-**261**: 10.2 mL, (*S*)-**262**: 3.40 mL] hinzugegeben und 24 h (Alkohole), bzw. 72 h (Alkoxysilane) bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Hilfe eines Spritzenfilters (0.20 μm , PTFE) von unlöslichen Bestandteilen befreit. Nach der Reinigung mittels RP-HPLC wird die gewünschte Carbonsäure erhalten.

Ausbeute: 15.4 mg (45%, aus (*S*)-**262**), 42.0 mg (45%, aus (*S*)-**261**), farbloses Öl, $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (310.30 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

RP-HPLC (RP-1; Präp 100): $t_R = 7.0$ min, MeCN/H₂O (0.1% HCOOH) = 60:40 (0.0 min) → 100:0 (20 min), $T = 21$ °C, ACE3-C₁₈PFP, 1.00 mL·min⁻¹; ACE5-C₁₈PFP, 37.5 mL·min⁻¹.

RP-HPLC/MS (Agilent 1200): $t_R = 1.8$ min, H₂O (15 mM NH₄HCO₃)/MeCN = 95:5 (0.0 min) → 10:90 (2.0 min), Ascentis Express-C₁₈ (50 × 2.1 mm), 1.00 mL·min⁻¹, siehe Abb. A.2.9.

Drehwert: (*S*)-**227**: $[\alpha]_D^{22} = +227$ (*c* 0.57, CH₃CN), +194 (*c* 0.24, CDCl₃), +200 (*c* 1.00, CH₂Cl₂), Lit.: $[\alpha]_D^{23} = +116$ (*c* 0.18, CDCl₃).¹⁴⁷

¹H NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CD₃CN): $\delta = 7.69$ (m_c, 2 H, 2',6'-H), 7.43 (m_c, 2 H, 3',5'-H), 7.37 (m_c, 1 H, 4'-H), 7.34–7.29 (m, 2 H, 2'',6''-H), 7.27–7.22 (m, 3 H, 3'',4'',5''-H), 6.25 (s, 1 H, PhCH=COR), 3.60 (d, $J = 14.6$ Hz, 1 H, PhCH₂¹), 3.54 (d, $J = 14.6$ Hz, 1 H PhCH₂²) ppm

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CD₃CN): $\delta = 166.8$ (CO₂H), 163.3 (C5), 136.6 (C4), 133.1 (C1'), 132.4 (C1''), 132.0 (C2'',6''), 130.6 (C2',6'), 130.1 (C4'), 129.8 (C3',5'), 129.2 (C3'',5''), 128.6 (C4''), 109.3 (C2), 106.3 (PhCH=COR), 40.8 (PhCH₂) ppm.

FTIR (ATR): $\tilde{\nu} = 3460, 3060, 1800, 1743, 1359, 1299, 1268, 1193, 1181, 935, 866$ cm⁻¹

MS (ESI⁻): m/z (%) = 309.2 (100) [*M* - H]⁻.

HRMS (ESI⁺): Ber. für [C₁₈H₁₄NaO₅]: $m/z = 333.0739$, gef.: 333.0753.

(-)-Phenguignardiasäure [(2*R*,4*Z*)-(-)-2-Benzyl-4-benzyliden-5-oxo-1,3-dioxolane-2-carbonsäure] [(*R*)-227]

PhI(OAc)₂ (270 mg, 840 μmol, 5.0 Äquiv.) und TEMPO (13.1 mg, 84.0 μmol, 0.50 Äquiv.) werden unter Rühren bei Raumtemperatur zu einer Lösung des Alkohols (*R*)-**261** (49.9 mg, 168 μmol) in einer Mischung aus Acetonitril/Wasser = 1:1

(5.60 mL) hinzugegeben und 24 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Hilfe eines Spritzenfilters (0.25 mm i. D., 0.20 µm Porengröße, PTFE) von unlöslichen Bestandteilen befreit. Nach der Reinigung mittels RP-HPLC wird die gewünschte Carbonsäure erhalten.

Ausbeute: 18.2 mg (35%), farbloses Öl, C₁₈H₁₄O₅ (310.30 g·mol⁻¹).

Drehwert: (*R*)-**227**: $[\alpha]_D^{22} = -197$ (*c* 0.25, CDCl₃), -224 (*c* 0.55, CH₃CN).

HRMS (ESI+): Ber. für [C₁₈H₁₄NaO₅]: *m/z* = 333.0739, gef.: 333.0746.

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit denen von (*S*)-**227** überein.

5.5 Literaturhinweise

(19) D. ENDERS, H. EICHENAUER, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2933–2960.

(20) D. L. COMINS, X. CHEN, L. A. MORGAN, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7435–7438.

(44) a) T. R. GOVINDACHARI, B. R. PAI, I. S. RAGADE, S. RAJAPPA, N. VISWANATHAN, *Tetrahedron* **1961**, *14*, 288–295; b) K. V. RAO, R. WILSON, B. CUMMINGS, *J. Pharm. Sci.* **1970**, *59*, 1501–1502; c) T. R. GOVINDACHARI, N. VISWANATHAN, J. RADHAKRISHNAN, B. R. PAI, S. NATARAJAN, P. S. SUBRAMANIAM, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 891–897; d) N. B. MULCHANDANI, S. R. VENKATACHALAM, *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1561–1563; e) V. K. WADHAWAN, S. K. SIKKA, N. B. MULCHANDANI, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 5091–5094; f) T. R. GOVINDACHARI, N. VISWANATHAN, B. R. PAI, *Indian J. Chem.* **1974**, *12*, 886–887.

(74) T. F. BUCKLEY III, R. HENRY, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4222–4232.

(75) J. E. NORDLANDER, F. G. NJOROGE, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1627–1630.

(88) a) J. E. CRAGG, R. B. HERBERT, F. B. JACKSON, C. J. MOODY, I. T. NICOLSON, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 2477–2485; b) K. IWASA, M. KAMIGAUCHI, N. TAKAO, W. WIEGREBE, *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 172–175.

(89) a) C. K. BRADSHER, H. BERGER, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3287–3288; b) C. K. BRADSHER, H. BERGER, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 930–932; c) P. MARCHINI, B. BELLEAU, *Can. J. Chem.* **1958**, *36*, 581–588; d) T. R. GOVINDACHARI, M. V. LAKSHMIKANTHAM, S. RAJADURAI, *Chem. Ind.* **1961**, 664; e) C. K.

BRADSHER, R. B. DESAI, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1964**, *83*, 593–596; f) B. CHAUNCY, E. GELLERT, K. N. TRIVEDI, *Aust. J. Chem.* **1969**, *22*, 427–429.

(93) a) M. WU, G. HAN, C. MENG, Z. WANG, Y. LIU, Q. WANG, *Mol. Diversity* **2014**, *18*, 25–37; b) B. SU, F. CHEN, L. WANG, Q. WANG, *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62*, 1233–1239; c) J. MIGUELEZ, A. BOTO, R. MARIN, M. DIAZ, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *66*, 540–554; d) Z. WANG, M. WU, Y. WANG, Z. LI, L. WANG, G. HAN, F. CHEN, Y. LIU, K. WANG, A. ZHANG, L. MENG, Q. WANG, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *51*, 250–258; e) Z. WANG, P. WEI, L. WANG, Q. WANG, *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 10212–10219; f) Z. WANG, L. WANG, S. MA, Y. LIU, L. WANG, Q. WANG, *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 5825–5831; g) M. J. NIPHAKIS, G. I. GEORG, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 196–199; h) T. IKEDA, T. YAEGASHI, T. MATSUZAKI, S. HASHIMOTO, S. SAWADA, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 342–345; i) Z. W. WANG, Z. LI, K. L. WANG, Q. M. WANG, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 292–299; j) Z. WANG, Q. WANG, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1377–1379; k) K. WANG, B. SU, Z. WANG, M. WU, Z. LI, Y. HU, Z. FAN, N. MI, Q. WANG, *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 2703–2709; l) S. T. LI, L. HAN, J. A. LIU, Y. H. HU, D. ZHENG, Y. B. FU, X. S. HUANG, *Molecules* **2010**, *15*, 8501–8506; m) S. YAMASHITA, N. KURONO, H. SENBOKU, M. TOKUDA, K. ORITO, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1173–1180; n) M. CUI, Q. WANG, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5445–5451; o) K. L. WANG, W. L. WANG, Q. M. WANG, R. Q. HUANG, *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 383–390; p) K. L. WANG, M. Y. LU, Q. M. WANG, R. Q. HUANG, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7504–7510; q) M. O. SYDNES, A. BEZOS, C. BURNS, I. KRUSZELNICKI, C. R. PARISH, S. SU, A. D. RAE, A. C. WILLIS, M. G. BANWELL, *Aust. J. Chem.* **2008**, *61*, 506–520; r) K. WANG, Q. WANG, R. HUANG, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8416–8421; s) K. TAKEUCHI, A. ISHITA, J.-i. MATSUO, H. ISHIBASHI, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11101–11107; t) T. H. CHUANG, S. J. LEE, C. W. YANG, P. L. WU, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 860–867.

(113) A. LIARD, B. QUICLET-SIRE, R. SAICIC, S. Z. ZARD, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1759–1762.

(124) Z. JIN, S. P. LI, Q. M. WANG, R. Q. HUANG, *Chin. Chem. Lett.* **2004**, *15*, 1164–1166.

(131) a) D. FELIX, C. WINTNER, A. ESCHENMOSER, *Org. Synth.* **1976**, *55*, 52; b) A. ESCHENMOSER, D. FELIX, G. OHLOFF, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 708–713; c) R. K. MÜLLER, R. JOOS, D. FELIX, J. SCHREIBER, C. WINTNER, A. ESCHENMOSER, *Org. Synth.* **1976**, *55*, 114.

(136) a) A. MCIVER, D. D. YOUNG, A. DEITERS, *Chem. Commun.* **2008**, 4750–4752; b) E. J. COREY, P. L. FUCHS, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3769–3772.

(140) B. S. BAL, W. E. CHILDERS JR, H. W. PINNICK, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.

- (144) R. GUPTA, A. DATTA, R. SHRI, *Pharmacognosy J.* **2012**, *4*, 19–23.
- (147) D. MOLITOR, J. C. LIERMANN, B. BERKELMANN-LÖHNERTZ, I. BUCKEL, T. OPATZ, E. THINES, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1265–1269.
- (164) a) M. SEE WATERS, K. SNELGROVE, P. MALIGRES, *Org. Synth.* **2003**, *80*, 190–194; b) M. SEE WATERS, J. A. COWEN, J. C. MCWILLIAMS, P. E. MALIGRES, D. ASKIN, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 141–144.
- (165) C. A. A. VAN BOECKEL, T. BEETZ, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3775–3778.
- (167) D. D. PERRIN, W. L. F. ARMAREGO, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3. Auflage, Pergamon Press, Oxford; New York, **1988**.
- (168) D. SEEBACH, A. K. BECK, B. SCHMIDT, Y. M. WANG, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4363–4384.
- (169) H. E. GOTTLIEB, V. KOTLYAR, A. NUDELMAN, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.
- (170) G. LIPPKE, H. THALER, *Stärke* **1970**, *22*, 344–351.
- (171) S. GUTTMANN, *Helv. Chim. Acta* **1961**, *44*, 721–744.
- (172) J. PASTUSZAK, J. H. GARDNER, J. SINGH, D. H. RICH, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2982–2987.
- (173) D. SUBHAS BOSE, K. KIRAN KUMAR, A. V. NARSIMHA REDDY, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 445–450.
- (174) C. REUTER, P. HUY, J.-M. NEUDÖRFL, R. KÜHNE, H.-G. SCHMALZ, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12037–12044.
- (175) P. ZAJDEL, G. NOMEZINE, N. MASURIER, M. AMBLARD, J. MARTINEZ, G. SUBRA, M. PAWLOWSKI, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7547–7553.
- (176) L. RUEST, H. MENARD, V. MOREAU, F. LAPLANTE, *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 1662–1667.
- (177) P. S. PORTOGHESE, T. L. PAZDERNIK, W. L. KUHN, G. HITE, A. SHAFI'EE, *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 12–15.
- (178) H. KESSLER, B. KUTSCHER, G. MAGER, E. GRELL, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, *1983*, 1541–1550.
- (179) P. HUY, H.-G. SCHMALZ, *Synthesis* **2011**, 954–960.
- (180) T. G. DRIVER, N. JANA, C. KONG, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 824–827.
- (181) D. L. THAI, M. T. SAPKO, C. T. REITER, D. E. BIERER, J. M. PEREL, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 591–601.
- (182) P. KARRER, P. PORTMANN, M. SUTER, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 1617–1623.
- (183) E. A. A. WALLÉN, J. A. M. CHRISTIAANS, S. M. SAARIO, M. M. FORSBERG, J. I. VENÄLÄINEN, H. M. PASO, P. T. MÄNNISTÖ, J. GYNTHNER, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2199–2206.

- (184) A. LEMIRE, A. B. CHARETTE, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2077–2080.
- (185) M. KAWAGUCHI, O. HAYASHI, N. SAKAI, M. HAMADA, Y. YAMAMOTO, J. i. ODA, *Agr. Bio. Chem.* **1986**, *50*, 3107–3112.
- (186) D. FELIX, R. K. MÜLLER, U. HORN, R. JOOS, J. SCHREIBER, A. ESCHENMOSE, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 1276–1319.
- (187) M. REIMER, E. TOBIN, M. SCHAFFNER, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 211–215.
- (188) T. R. GOVINDACHARI, N. VISWANANTHAN, *Heterocycles* **1973**, *11*, 1978.
- (189) S. CHANDRASEKHAR, N. R. REDDY, Y. S. RAO, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12098–12107.
- (190) S. KIM, T. LEE, E. LEE, J. LEE, G.-J. FAN, S. K. LEE, D. KIM, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3144–3149.
- (191) W. YING, J. W. HERNDON, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 3112–3122.

6 BIOLOGIE

Da Phenanthro-Alkaloide sowie vereinfachte Derivate als potente Wirkstoffe bereits in der Literatur beschrieben worden sind (*siehe* auch Kap. 2.1.6 und 2.1.11), war eine biologische Auswertung der hergestellten Verbindungen von Interesse.

Die in diesem Kapitel beschriebenen biologischen Untersuchungen (Reporterassays) der in dieser Arbeit hergestellten Verbindungen wurden von Herrn PD. Dr. [REDACTED] an der Technischen Universität Kaiserslautern durchgeführt.^{uuu}

6.1 Versuchsreihe 1

6.1.1 Ausgewählte Substanzen

Die in Abbildung 6.1 gezeigten offenkettigen Zwischenstufen der Totalsynthese von Phenanthro-Alkaloiden und in Abbildung 6.2 dargestellten drei Phenanthroindolizidine wurden ausgewählt und in einer ersten Versuchsreihe auf ihre Wirkung in verschiedenen Signalwegen geprüft.

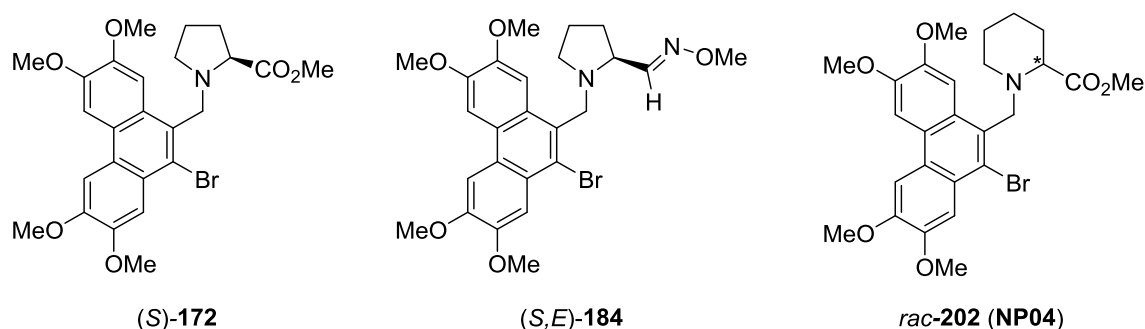


Abbildung 6.1. Ausgewählte Testsubstanzen (offenkettige Intermediate) für Versuchsreihe 1.

^{uuu} Herr PD. Dr. [REDACTED], Abteilung für Molekulare Biotechnologie & Systembiologie, Raum [REDACTED]

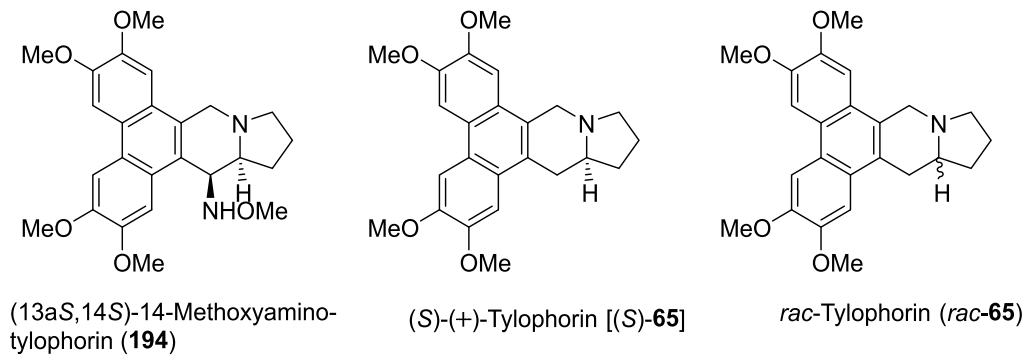


Abbildung 6.2. Ausgewählte Testsubstanzen (Phenanthroindolizidine) für Versuchsreihe 1.

6.1.2 Reporterassays

Wirkung auf die von TCF/LEF abhängige Reporteraktivität (Wnt-Signalkaskade, Zelltyp: COLO-320)

Humane Kolon-Adenokarzinomzellen (COLO-320-Zellen) wurden mit den Reportergenplasmiden TOPflash und FOPflash transfiziert.^{vvv} Der TOPflash-Vektor beinhaltet drei Kopien der TCF-Bindestelle in unterschiedlicher Orientierung, welchen ein TK-Promotor^{www} und ein Luciferase-ORF nachgeschaltet sind. Durch eine Transfektion in Zellen ist eine Analyse der TCF/LEF-abhängigen Signaltransduktion möglich.¹⁹² Als Negativkontrolle diente der FOPflash-Vektor, welcher eine vollständig und eine unvollständig mutierte TCF-Bindesequenz aufweist.

Sowohl (*S*)-(+)-Tylophorin, als auch *rac*-Tylophorin zeigen eine ausgeprägte Inhibierung der Reporteraktivität, wobei ersteres geringfügig potenter ist.

$$IC_{50} = 0.3\text{--}0.4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1} \equiv 0.8\text{--}1.0 \times 10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$$

Die übrigen vier Substanzen zeigen keine nennenswerte Inhibierung. Zytotoxische Effekte konnten rein mikroskopisch nicht festgestellt werden.

^{vvv} Fa. Upstate Biotechnology, Inc. (Lake Placid, USA).

^{www} Thymidinkinase

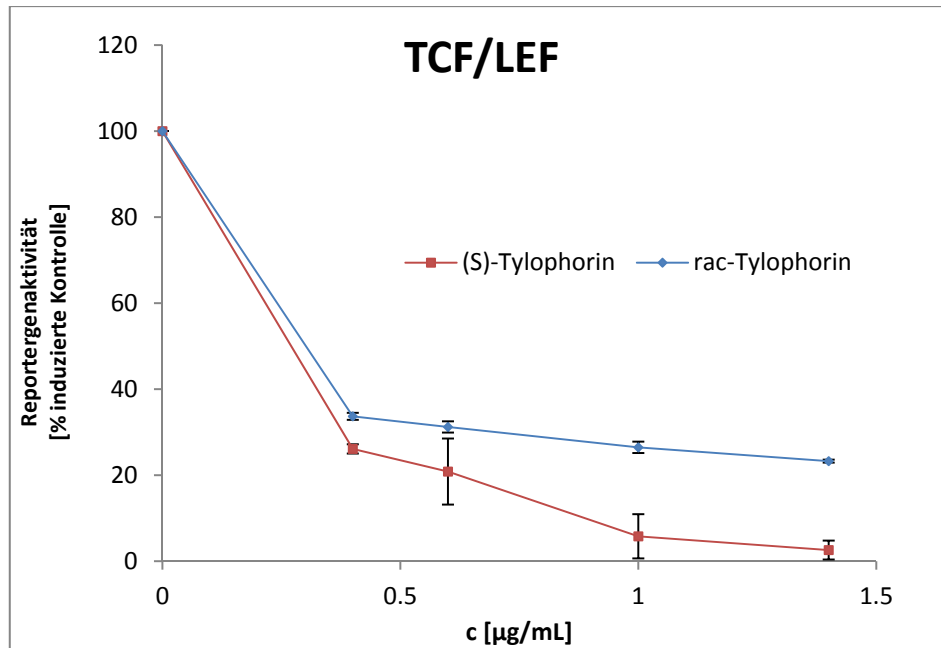


Abbildung 6.3. Von TCF/LEF abhängige Signaltransduktion in Gegenwart der Testsubstanzen; ausgeprägte Inhibierung durch (S)-(+)-65 und rac-65.

Wirkung auf die vom Survivin-Promotor abhängige Reporteraktivität (Zelltyp: COLO-320)

Humane Kolon-Adenokarzinomzellen (COLO-320-Zellen) wurden mit dem pGL3-survpro-Plasmid transfiziert. Eine Induktion war nicht nötig, da in dieser Zelllinie Survivin konstitutiv aktiv ist. Survivin ist ein antiapoptotisches Protein, das in so gut wie allen humanen Krebszellen überexprimiert wird. Das Reportergen Luciferase steht hier unter der Kontrolle des Survivin-Promotors.

Die Substanzen (S)-(+)-Tylophorin und rac-Tylophorin zeigen eine starke Inhibierung der Reporteraktivität.

$$\text{IC}_{50} \approx 0.3 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \equiv 8 \times 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$$

Die übrigen vier Substanzen zeigen keine nennenswerte Inhibierung. Zytotoxische Effekte konnten rein mikroskopisch nicht festgestellt werden.

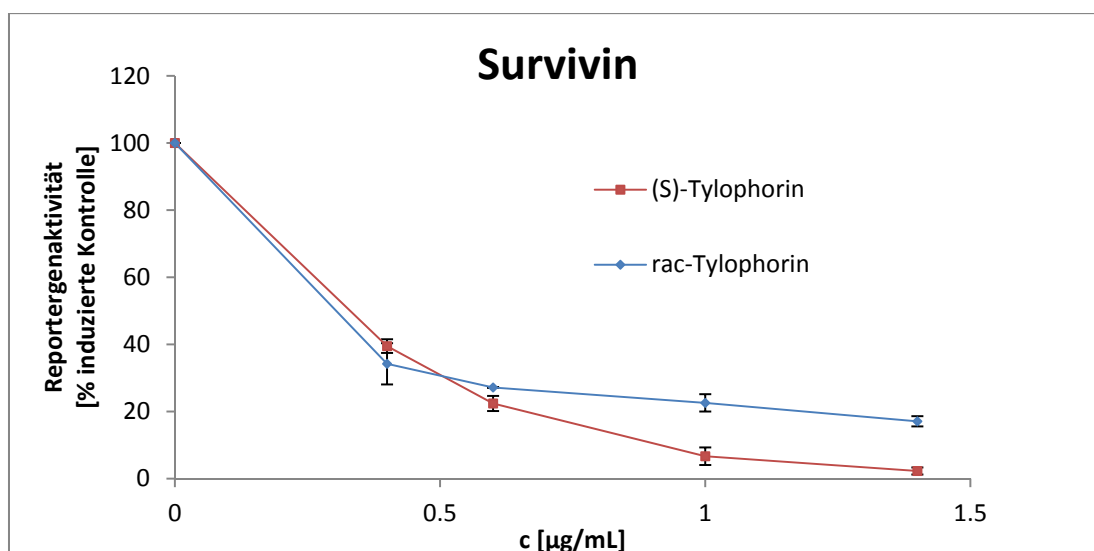


Abbildung 6.4. Einfluss von (*S*)-(+)-Tylophorin und *rac*-Tylophorin auf die Aktivität des vom Survivin-Promotor kontrollierten Luciferase-Reportergens.

Wirkung auf die vom IP10-Promotor abhängige Reporteragenaktivität (Zelltyp: MONO-MAC-6)

Humane monozytische Leukämiezellen (MONO-MAC-6-Zellen) wurden mit dem pGL4-IP-10pro-Plasmid transient transfiziert. Hierbei handelt es sich um ein Reporteragenplasmid, bei dem die Luciferase-Expression unter der Kontrolle des humanen IP-10-Promotors^{xxx} steht. Die Induktion (4-fach) erfolgte mit LPS ($1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) und IFN- γ ($10 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$) binnen 4 h.

(13*aS*,14*S*)-14-Methoxyaminotylophorin (**194**) zeigt eine mäßige Inhibierung, (*S*)-(+)-Tylophorin und *rac*-Tylophorin zeigen im angewendeten Konzentrationsbereich eine starke Inhibierung der Reporteragenaktivität.

$$\text{IC}_{50} = 0.25 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1} \equiv 6.4 \times 10^{-7} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1} [(S)\text{-}(+)\text{-Tylophorin}]$$

Die übrigen drei Substanzen zeigen keine nennenswerte Inhibierung der Reporteragenaktivität.

^{xxx} IP-10 = CXCL10

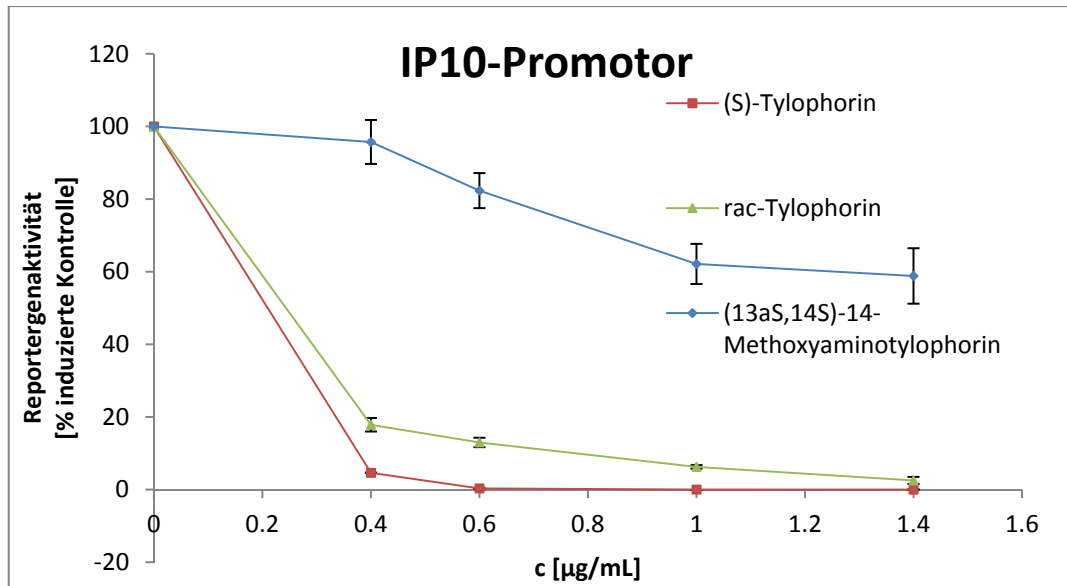


Abbildung 6.5. Einfluss von (S)-(+)-Tylophorin, *rac*-Tylophorin und (13a*S*,14*S*)-14-Methoxyaminylophorin auf die vom IP10-Promotor abhängige Reportergenaktivität; c [$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$].

Wegen des höheren Molekulargewichts von **194** im Vergleich zu Tylophorin (**65**) ist in Abbildung 6.6 die Reportergenaktivität in Abhängigkeit der verwendeten Stoffmenge dargestellt.

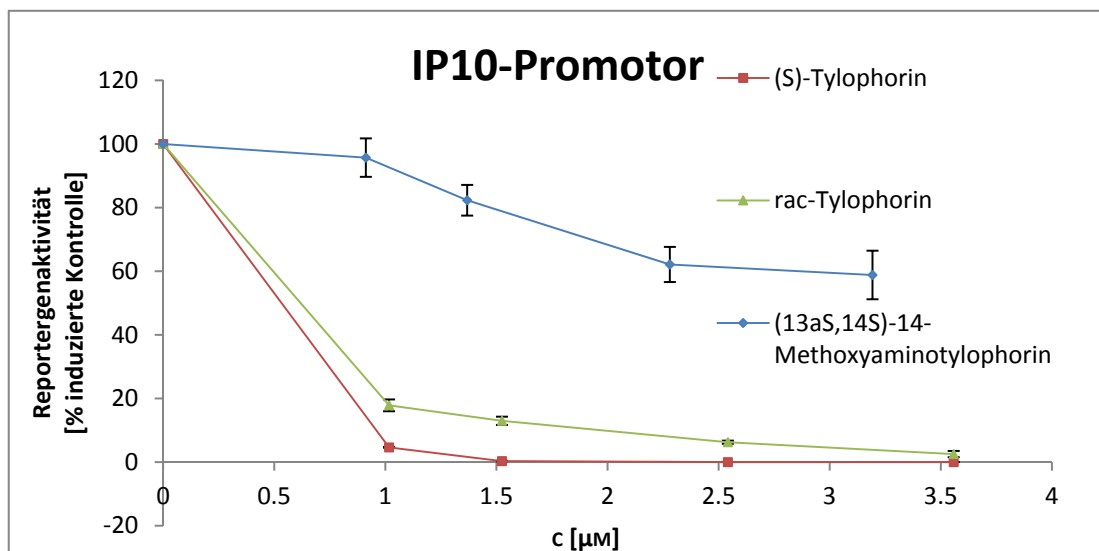


Abbildung 6.6. Einfluss von (S)-(+)-Tylophorin, *rac*-Tylophorin und (13a*S*,14*S*)-14-Methoxyaminylophorin auf die vom IP10-Promotor abhängige Reportergenaktivität; c [μM].

Wirkung auf die von NF- κ B abhängige Reporterogenaktivität (Zelltyp: HepG2)

Humane Leberzellkarzinomzellen (HepG2-Zellen) wurden mit dem pNF- κ B-Plasmid transient transfiziert. Hierbei handelt es sich um ein Reportergenplasmid, bei dem die Luciferase-Expression unter der Kontrolle der humanen NF- κ B-Bindungssequenz steht. Die Induktion (9 bis 10-fach) erfolgte mit TNF- α ($10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) binnen 24 h.

Sowohl (*S*)-(+)-Tylophorin ($\text{IC}_{50} \approx 0.3 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \equiv 8 \times 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) als auch *rac*-Tylophorin ($\text{IC}_{50} \approx 0.5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \equiv 1.3 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) zeigen inhibitorischen Einfluss auf die Reporterogenaktivität. Die übrigen vier Substanzen zeigten keine nennenswerte Inhibierung.

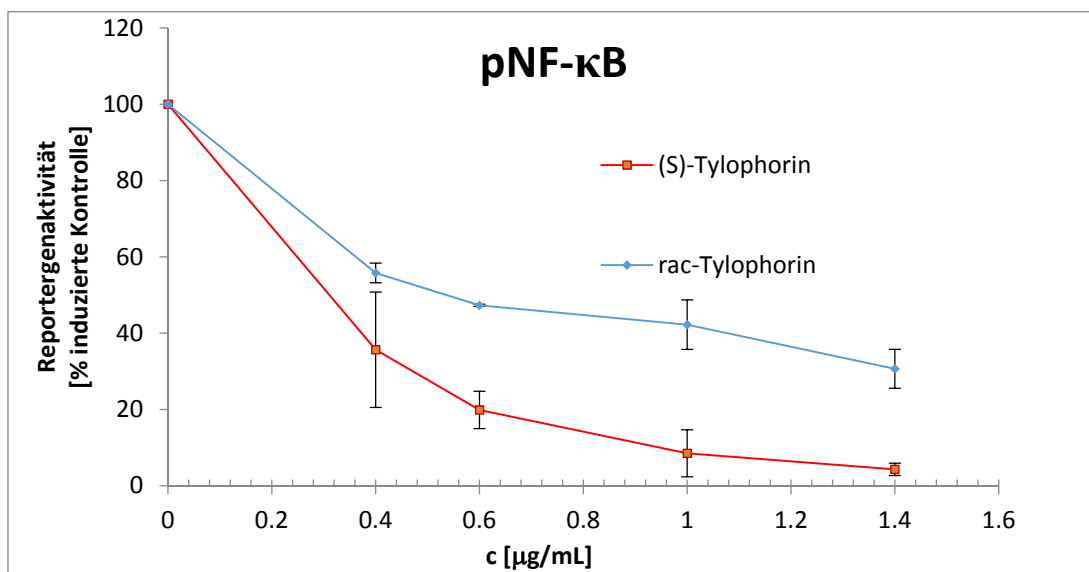


Abbildung 6.7. Der Einfluss von *rac*-Tylophorin und (*S*)-(+)-Tylophorin auf die von NF- κ B abhängige Signaltransduktion.

Wirkung auf die von STAT3 abhängige Reporteraktivität (Zelltyp: HepG2)

HepG2-Zellen wurden mit dem LAPGL3/TK-IRF7-Plasmid transient transfiziert. Hierbei handelt es sich um ein Reportergenplasmid, bei dem die Luciferase-Expression unter der Kontrolle der humanen STAT3-Bindungssequenz steht. Die Induktion (3 bis 4-fach erfolgte mit IL-6 ($10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) im Zeitraum von 24 h.

(S)-(+)-Tylophorin und *rac*-Tylophorin zeigen deutlichen inhibitorischen Einfluss im angewandten Konzentrationsbereich.

$$\text{IC}_{50} = 0.3\text{--}0.4 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \equiv 0.8\text{--}1.0 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$$

Der offenkettige Vorläufer *rac*-**202** übt einen schwachen bis mäßigen Einfluss aus (siehe auch Abbildung 6.18). Die übrigen vier Substanzen zeigen keine nennenswerte Inhibierung der Reporteraktivität.

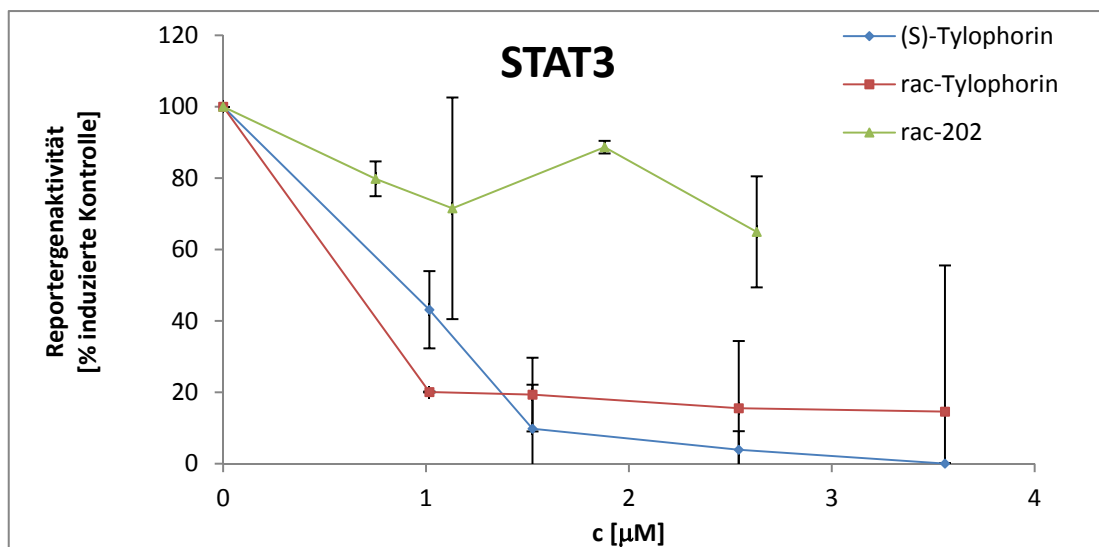


Abbildung 6.8. Der Einfluss von (S)-**65**, *rac*-**65** und *rac*-**202** auf die Aktivität des von STAT3 abhängigen Reportergens; c [$\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$].

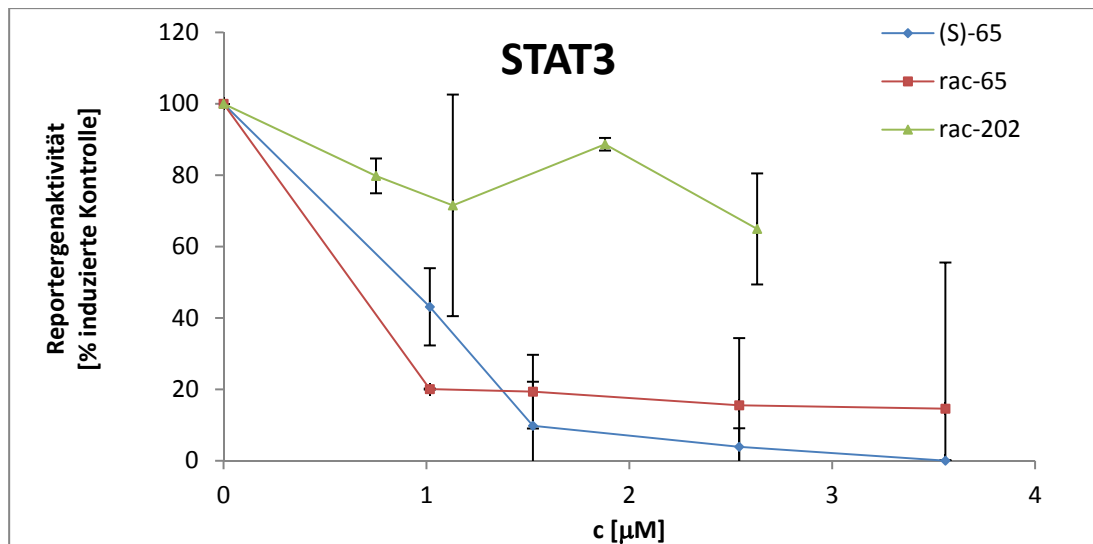


Abbildung 6.9. Der Einfluss von (S)-65, rac-65 und rac-202 auf die Aktivität des von STAT3 abhängigen Reportergens; c [μM].

Wirkung auf die von STAT6 abhängige Reporteraktivität (Zelltyp: HepG2)

HepG2-Zellen wurden mit dem Expressionsvektor TOPO/STAT6 und dem Reportervektor pTK/SEAP(7×N4) transient transfiziert. Bei letzterem steht die Luciferase-Expression unter der Kontrolle der hochaffinen humanen STAT6-Bindungssequenz (7-fache Kopie des N4-Motivs). Die Induktion (10–12-fach) erfolgte mit IL-4 ($10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) innerhalb eines Zeitraumes von 24 h.

rac-Tylophorin (65) und rac-202 zeigen eine nahezu identische, inhibitorische Wirkung auf die von STAT6 abhängige Signalkaskade ($\text{IC}_{50} = 0.9 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, Abbildung 6.10). Umgerechnet auf die jeweiligen Konzentrationen ist die Wirkung von rac-202 ($\text{IC}_{50} \approx 0.5 \mu\text{M}$) sogar geringfügig stärker (Abbildung 6.11) als die von rac-65 ($\text{IC}_{50} \approx 0.7 \mu\text{M}$)

Für (S)-(+)-Tylophorin war die verwendete Startkonzentration zu hoch, so dass kein IC_{50} -Wert bestimmt werden konnte.

Mikroskopisch wurde für (S)-65 eine zytotoxische Wirkung auf HepG2-Zellen festgestellt. Die übrigen drei Substanzen zeigen keine nennenswerte Inhibierung der untersuchten Reporteraktivität.

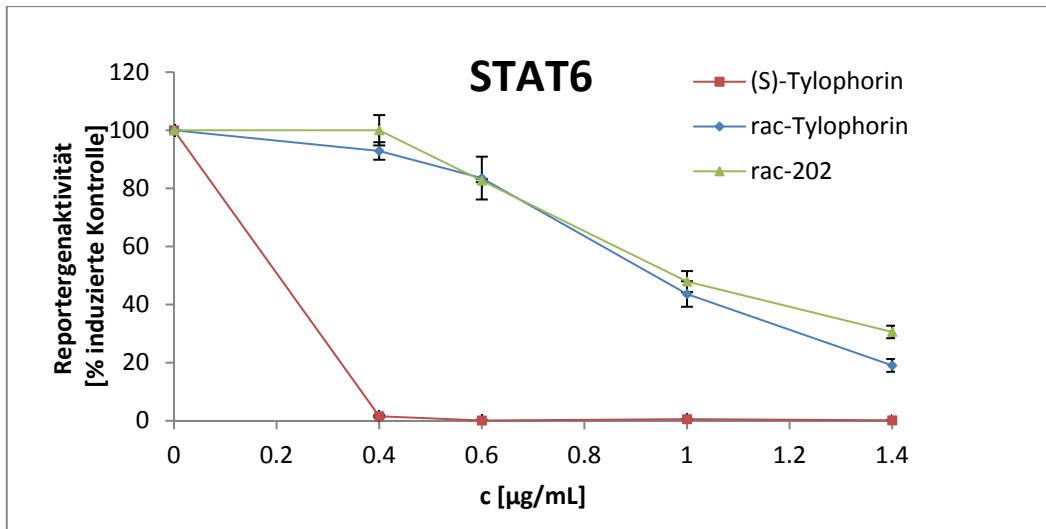


Abbildung 6.10. Der Einfluß von *rac-65*, (*S*)-*65* und *rac-202* auf die von STAT6 abhängige Reporteraktivität; c [$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$].

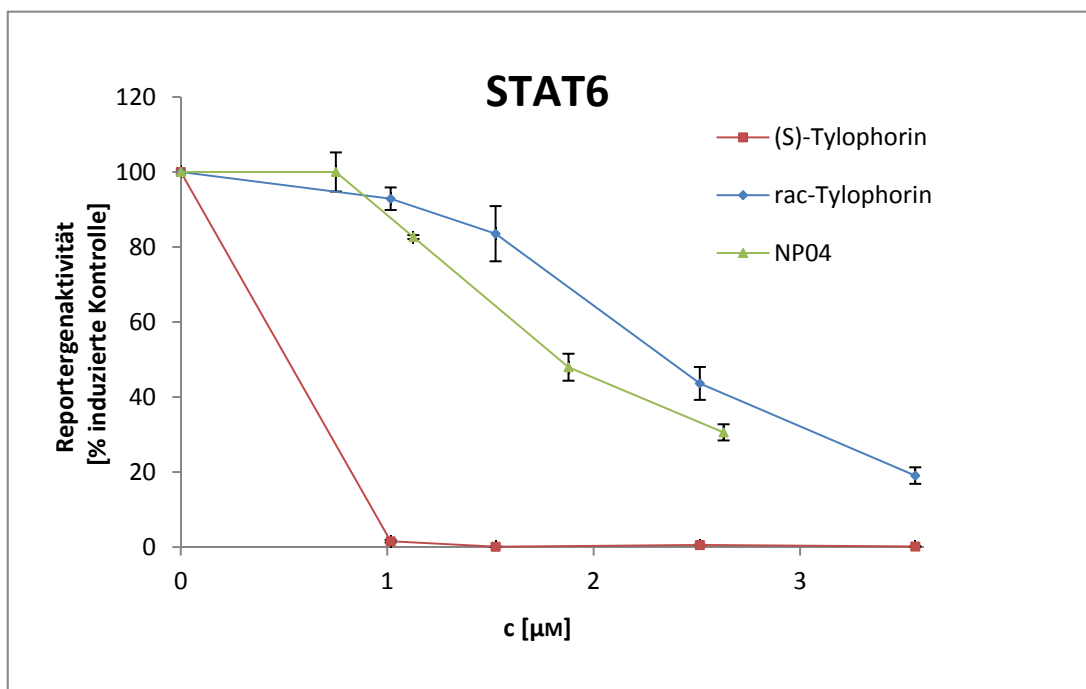


Abbildung 6.11. Der Einfluß von *rac-65*, (*S*)-*65* und *rac-202* auf die von STAT6 abhängige Reporteraktivität; c [μM].

6.2 Versuchsreihe 2

6.2.1 Ausgewählte Substanzen

rac-**202**, ein offenkettiger Vorläufer in der Totalsynthese von *rac*-7-Methoxycryptopleurin (**143**), inhibierte überraschenderweise in der biologischen Versuchsreihe 1 die von STAT6 abhängige Reporterogenaktivität mindestens so stark, wie racemisches Tylophorin (*rac*-**65**). Deshalb wurden für die biologische Versuchsreihe 2, zusätzlich zu *rac*-**202**, die Verbindung in enantiomerenreiner Form [(*R*)-**202**] sowie das offenkettige Phenanthropiperazinderivat **211** ausgewählt (Abbildung 6.12).

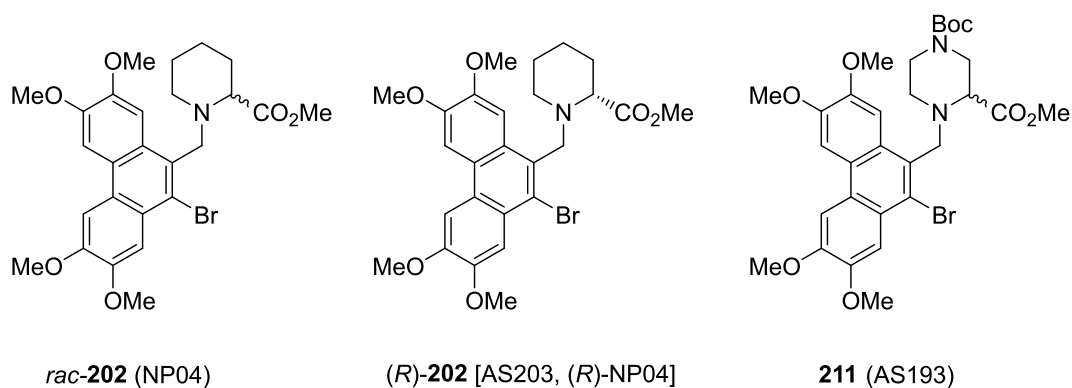


Abbildung 6.12. Testsubstanzen für die biologische Versuchsreihe 2.

6.2.2 Reportergenassays

Wirkung auf die von STAT6 abhängige Reporterogenaktivität (Zelltyp: HepG2)

Die Transfektion von HepG2-Zellen erfolgte mit dem Reportergenvektor pGL3-TK-6×N4 und dem Expressionsvektor TOPO/STAT6 per Elektroporation. Die Applikation der Testsubstanz und die Induktion durch IL-4 ($5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) geschah binnen 24 h. Die Versuche wurden doppelt durchgeführt; dargestellt ist der Mittelwert.

Wirkung auf die von NF- κ B abhängige Reporterogenaktivität (Zelltyp: HepG2)

Die Transfektion von HepG2-Zellen mit dem Reporter-genvektor pNF- κ B-Luc wurde durch Elektroporation vorgenommen, wobei die Applikation der Testsubstanz und die Induktion durch TNF- α ($5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) im Zeitraum von 24 h geschah. Die Versuche wurden doppelt durchgeführt; dargestellt ist der Mittelwert.

Wirkung auf die von STAT3 abhängige Reporterogenaktivität (Zelltyp: HepG2)

Die Transfektion von HepG2-Zellen mit dem Reporter-genvektor STAT3-Luc gelang durch Elektroporation. Die Applikation der Testsubstanz und die Induktion durch IL-6 ($5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) wurde binnen 24 h durchgeführt. Die Versuche wurden doppelt durchgeführt; dargestellt ist der Mittelwert.

Wirkung auf die von EF-1 α abhängige Reporterogenaktivität (Zelltyp:HepG2)

Die Transfektion von HepG2-Zellen mit dem Reporter-genvektor pRL-EF-1 α wurde durch Elektroporation erreicht. Die Applikation der Testsubstanz und die Induktion durch IL-4 ($5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) wurde binnen 24 h ausgeführt. Die Versuche wurden doppelt durchgeführt; dargestellt ist der Mittelwert.

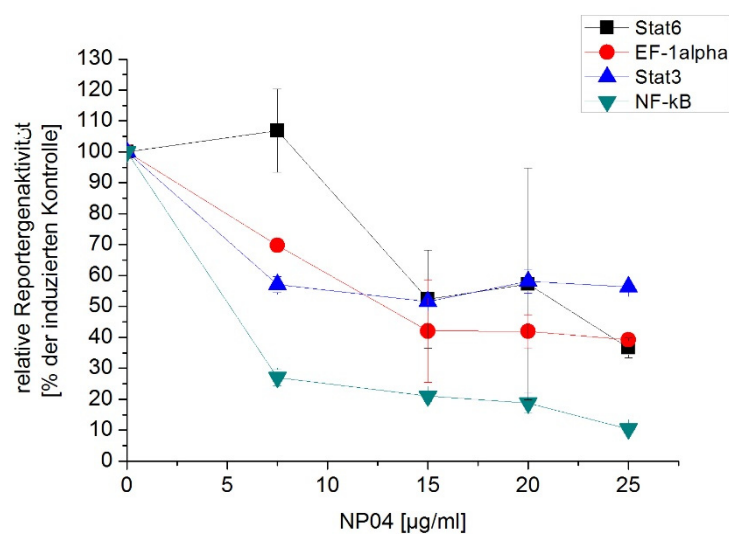


Abbildung 6.13. Beeinflussung verschiedener Reporterogenaktivitäten in Abhängigkeit steigender Konzentrationen von *rac-202*.

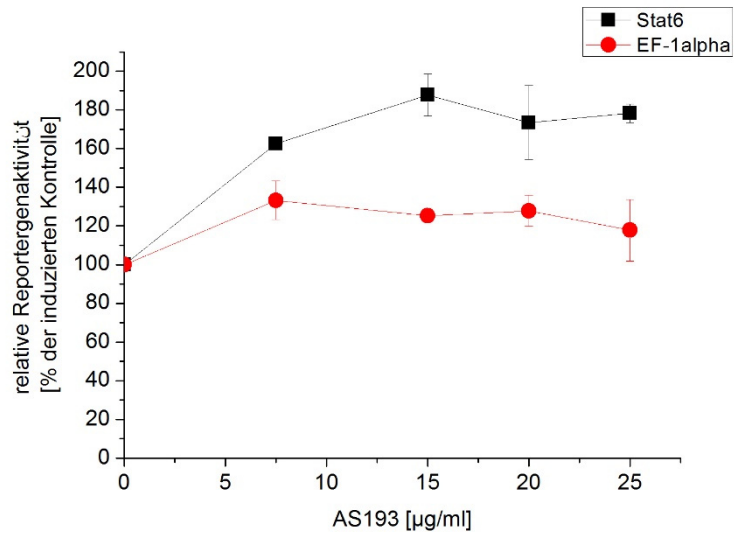


Abbildung 6.14. Beeinflussung verschiedener Reporteraktivitäten in Abhängigkeit steigender Konzentrationen von **211**.

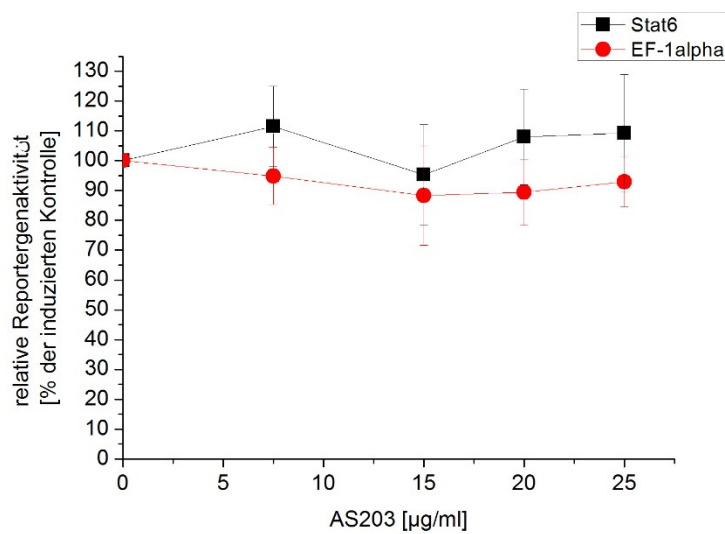


Abbildung 6.15. Beeinflussung verschiedener Reporteraktivitäten in Abhängigkeit steigender Konzentrationen von (*R*)-**202**.

Eine inhibierende Wirkung auf die untersuchten Reportergene ist interessanterweise nur bei *rac*-**202**, nicht aber bei enantiomerenreinem (*R*)-**202** zu beobachten. Das Ergebnis deutet stark darauf hin, dass die Wirkung des offenkettigen Intermediats *rac*-**202** auf die

von STAT6 abhängigen Signalwege durch dessen (*S*)-Enantiomer [(*S*)-**202**] ausgelöst wird.^{yyy}

Das Piperazinderivat **211** zeigte keine Inhibierung der untersuchten Reporterogenaktivität.

6.3 Versuchsreihe 3

6.3.1 Ausgewählte Substanz

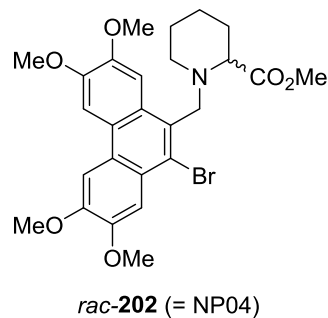


Abbildung 6.16. Testsubstanz für die biologische Versuchsreihe 3.

6.3.2 Reportergenassays

Wirkung auf die von STAT6 abhängige Reportergenaktivität (Zelltyp: A-549)

Humane alveolare Adenokarzinomzellen (A549-Zellen) wurden mit dem Expressionsvektor TOPO/STAT6 und dem Reportergenvektor pGL3-TK (6×N4) transient transfiziert. Bei letzterem steht die Luciferaseaktivität unter der Kontrolle der hochaffinen humanen STAT6-Bindesequenz (6-fache Kopie des N4-Motivs). Mit diesem System lässt sich der durch Interleukin-4 induzierte und durch STAT6 vermittelte Signalweg untersuchen, dem u.a. eine zentrale Rolle bei der Entstehung und Progression von *Asthma bronchiale* zugeschrieben wird.¹⁹³

^{yyy} Leider konnte die Substanz (*S*)-**202** in dieser Versuchsreihe nicht mehr untersucht werden.

Um einen zytotoxischen Einfluss ausschließen zu können, wurden die A549-Zellen zusätzlich mit dem Reporter-genvektor pRL-EF-1 α transient transfiziert. Hierbei steht das Reporter-gen unter der Kontrolle des Promotors des *housekeeping*-Gens Elongationsfaktor-1 α und sollte somit stabil exprimiert werden. Die Induktion erfolgte mit IL-4 (10 ng·mL⁻¹) binnen 24 h.

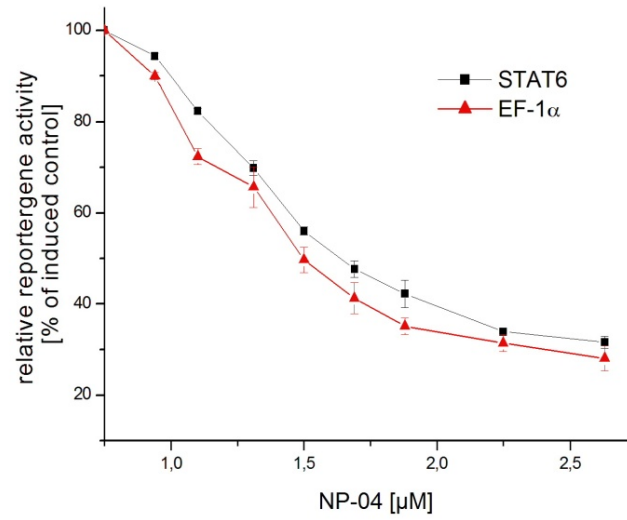


Abbildung 6.17. Darstellung der inhibitorischen Wirkung von *rac-202* auf die durch IL-4 induzierte und von STAT6 abhängige Signaltransduktion.

Für *rac-202* ergibt sich ein IC₅₀-Wert von 1.7×10^{-6} mol·L⁻¹. Allerdings sinkt die Luciferase-Expression des Kontrollvektors (EF-1 α) mit steigender Konzentration der Testsubstanz, was auf einen zytotoxischen Effekt von *rac-202* hindeutet (Abbildung 6.17).

Wirkung auf die von STAT3 abhängige Reportergenaktivität (Zelltyp: A-549)

A549-Zellen wurden mit den Reportergenvektoren pMW-IRF7 und pRL-EF-1 α transient transfiziert. Bei ersterem steht die Reportergen-Aktivität unter der Kontrolle eines Oligomers (8 \times) des IL-6-responsive elements der Klasse II. Dadurch lässt sich die Wirkung auf den durch Interleukin-6 (IL-6) induzierten und von STAT3 abhängigen Signalweg untersuchen. Der Reportergenvektor pRL-EF-1 α diente wiederum als Indikator für zytotoxische Effekte. Die Induktion erfolgte durch die Gabe von IL-6 (10 ng·mL⁻¹) binnen 48 h.

Für *rac-202* ergibt sich ein IC₅₀-Wert von 2.25×10^{-6} mol·L⁻¹. Allerdings sinkt auch hier die Luciferase-Expression des Kontrollvektors mit steigender Konzentration der Testsubstanz, was auf einen zytotoxischen Effekt von *rac-202* hindeutet (Abbildung 6.18).

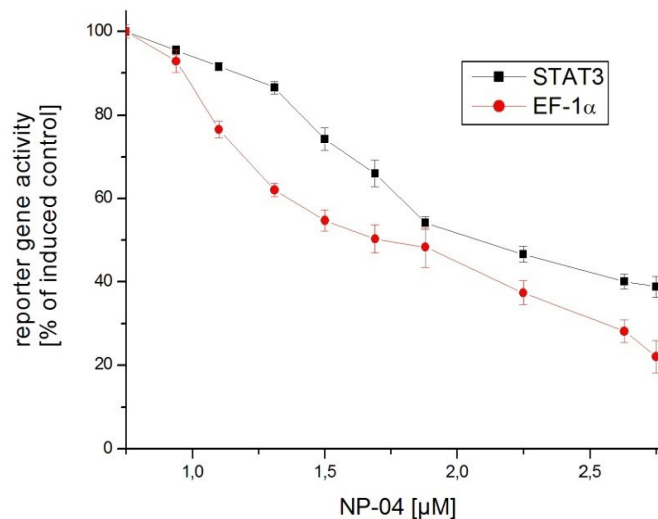


Abbildung 6.18. Darstellung der inhibitorischen Wirkung von *rac-202* auf die durch IL-6 induzierte und von STAT3 abhängige Signaltransduktion.

Wirkung auf die von NF- κ B abhängige Reporterogenaktivität (Zelltyp: A-549)

A549-Zellen wurden mit den Reportergenvektoren pNF- κ B-Luc und pRL-EF-1 α transient transfiziert. Bei Ersterem wird die Reporterogenaktivität durch 4 Kopien der NF- κ B-Konsensussequenz und einem Minimalpromotor reguliert. Dadurch lässt sich die Wirkung auf die durch TNF- α induzierte und von NF- κ B abhängige Signalkaskade untersuchen. Der Reportergenvektor pRL-EF-1 α diente wiederum als Indikator für zytotoxische Effekte. Die Induktion erfolgte durch die Gabe von TNF- α (10 ng·mL⁻¹) innerhalb von 24 h.

Für den von NF- κ B abhängigen Signalweg ergibt sich $IC_{50} = 1.7 \times 10^{-6}$ mol·L⁻¹. Allerdings sinkt, wie schon bei der Untersuchung der von STAT3 und STAT6 abhängigen Signalwege, die Luciferase-Expression des Kontrollvektors (EF-1 α) in Abhängigkeit von der Konzentration der zu untersuchenden Substanz, in nahezu identischem Ausmaß, was auf einen nicht spezifischen, zytotoxischen Effekt von *rac-202* hindeutet (Abbildung 6.19).

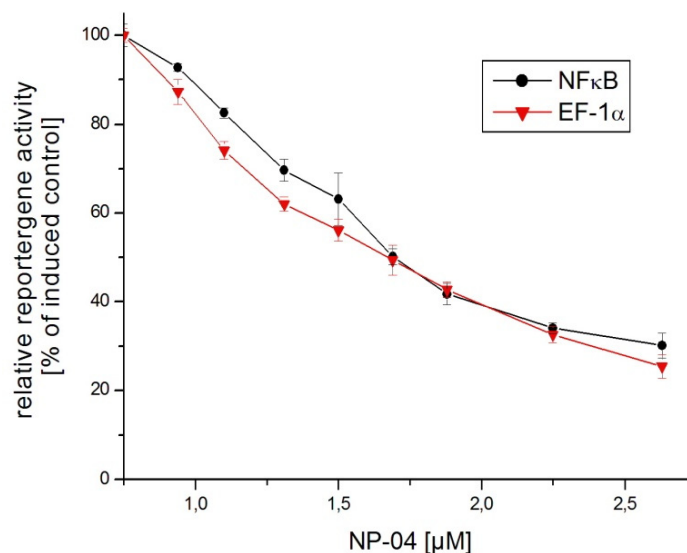


Abbildung 6.19. Darstellung der inhibitorischen Wirkung von *rac-202* auf die durch TNF- α induzierte und von NF- κ B abhängige Signaltransduktion.

6.3.3 Zytotoxizitätsassay (Zelltyp: A-549)

Mittels des XTT-Zellviabilitätsassays wurde die Lebendzellanzahl bestimmt. Als Maß für die Zellaktivität diente dabei die mitochondriale Aktivität. Hierbei wurde das Tetrazoliumderivat XTT verwendet, das in vitalen Zellen durch mitochondriale Enzyme der Atmungskette zu einem wasserlöslichen, orangefarbenen Formazan-Salz reduziert wird (Abbildung 6.20).

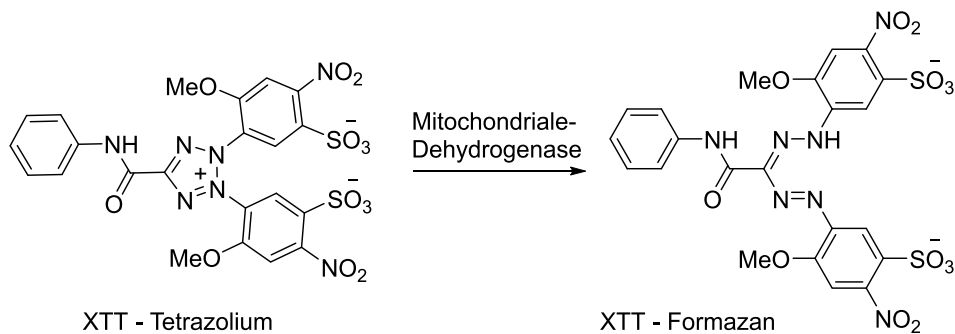


Abbildung 6.20. Strukturformeln vom XTT-Tetrazolium-Salz und des gebildeten XTT-Formazans.

Dabei ist die Menge des entstehenden Produktes proportional zur Anzahl der lebenden Zellen. Bereits ab einer Konzentration von $1.2 \mu\text{M}$ (*rac-202*) war die Lebendzellanzahl auf 50% gesunken (Abbildung 6.21), was darauf schließen lässt, dass die durch *rac-202* ausgelöste vermeintliche Inhibierung der von STAT3, STAT6 und NF- κ B abhängigen Signaltransduktionswege keiner spezifischen oder selektiven Interaktion mit diesen zu Grunde liegt, sondern durch zytotoxische Effekte und der damit einhergehenden verminderten Gesamtzahl an Lebendzellen zustande kam.

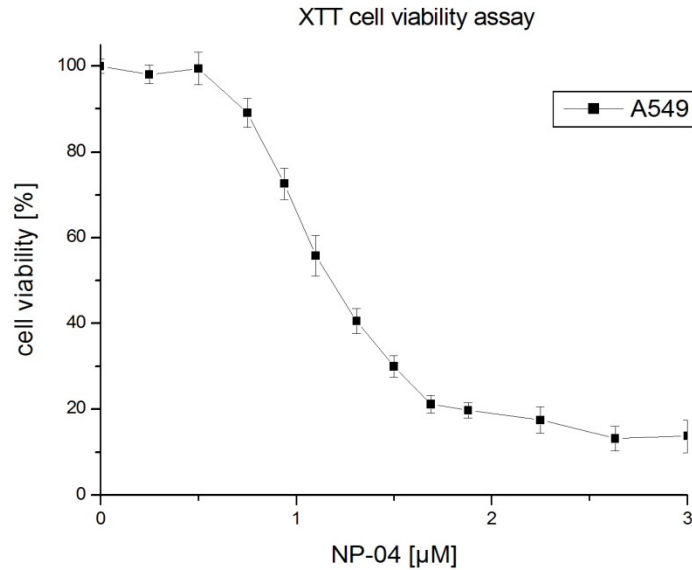


Abbildung 6.21. Darstellung der Lebendzellanzahl (%) von A549-Zellen in Abhängigkeit von der Konzentration / μM an *rac-202*.

6.4 Literaturhinweise

(192) M. P. COGLAN, A. A. CULBERT, D. A. E. CROSS, S. L. CORCORAN, J. W. YATES, N. J. PEARCE, O. L. RAUSCH, G. J. MURPHY, P. S. CARTER, L. ROXBEE COX, D. MILLS, M. J. BROWN, D. HAIGH, R. W. WARD, D. G. SMITH, K. J. MURRAY, A. D. REITH, J. C. HOLDER, *Chem. Biol.* **2000**, 7, 793–803.

(193) a) H. H. WALFORD, T. A. DOHERTY, *JAKSTAT* **2013**, 2, e25301; b) A. B. PERNIS, P. B. ROTHMAN, *J. Clin. Invest.* **2002**, 109, 1279–1283; c) D. KUPERMAN, B. SCHOFIELD, M. WILLS-KARP, M. J. GRUSBY, *J. Exp. Med.* **1998**, 187, 939–948.

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) C. F. W. MEISSNER, *J. Chemie und Physik* **1819**, 25, 379–381.
- (2) M. HESSE, *Alkaloide — Fluch oder Segen der Natur?*, Helvetica Chimica acta, Zürich, **2000**.
- (3) K. STARKE, in *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 11. Auflage (Hrsg.: K. AKTORIES, U. FÖRSTERMANN, F. HOFMANN, K. STARKE), Elsevier, München, **2013**, 153–189.
- (4) a) F. W. A. SERTÜRNER, *Journal der Pharmacie* **1805**, 13, 234–235; b) F. W. A. SERTÜRNER, *Journal der Pharmacie* **1806**, 25, 47–93.
- (5) F. W. A. SERTÜRNER, *Annalen der Physik* **1817**, 55, 56–85.
- (6) V. HÖLLT, C. ALLGAIER, in *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 11. Auflage (Hrsg.: K. AKTORIES, U. FÖRSTERMANN, F. HOFMANN, K. STARKE), Elsevier, München, **2013**, 207–232.
- (7) L. DOSEN-MICOVIC, M. IVANOVIC, V. MICOVIC, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 2887–2895.
- (8) G. F. BLANE, A. L. A. BOURA, A. E. FITZGERALD, R. E. LISTER, *Br. J. Pharmac. Chemother.* **1967**, 30, 11–22.
- (9) G. A. BRINE, P. A. STARK, Y. LIU, F. I. CARROLL, P. SINGH, H. XU, R. B. ROTHMAN, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1547–1557.
- (10) A. NIEMANN, *Arch. Pharm.* **1860**, 153, 129–155.
- (11) M. BIEL, in *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 9. Auflage (Hrsg.: K. AKTORIES, U. FÖRSTERMANN, F. HOFMANN, K. STARKE), Elsevier, München, **2005**, 255–262.
- (12) a) R. WILLSTÄTTER, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1896**, 29, 2216–2227; b) R. WILLSTÄTTER, W. MÜLLER, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1898**, 31, 2655–2669; c) R. WILLSTÄTTER, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1898**, 31, 1534–1553.
- (13) A. EINHORN, E. UHLFELDER, *Liebigs Ann. Chem.* **1910**, 371, 131–142.
- (14) a) J. M. FINEFIELD, D. H. SHERMAN, M. KREITMAN, R. M. WILLIAMS, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4802–4836; b) J. M. FINEFIELD, D. H. SHERMAN, M. KREITMAN, R. M. WILLIAMS, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 4886–4920.
- (15) D. J. AGER, I. PRAKASH, D. R. SCHAAD, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835–875.
- (16) G. BONHOFF, H. LEWRENZ, in *Monographien aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und Psychiatrie, Vol. 77*, Hrsg.: H. W. GRUHLE, H. SPATZ, P. VOGEL, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, **1954**.
- (17) A. M. FEYISSA, J. P. KELLY, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2008**, 32, 1147–1166.

- (18) S. GEISSHÜSLER, R. BRENNEISEN, *J. Ethnopharmacol.* **1987**, *3*, 269–277.
- (19) D. ENDERS, H. EICHENAUER, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2933–2960.
- (20) D. L. COMINS, X. CHEN, L. A. MORGAN, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7435–7438.
- (21) a) H. KUNZ, W. SAGER, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 595–597; b) H. KUNZ, W. PFRENGLE, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 651–652; c) H. KUNZ, W. PFRENGLE, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1041–1042; d) H. KUNZ, W. SAGER, D. SCHANZENBACH, M. DECKER, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 649–654; e) H. KUNZ, K. RÜCK, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 355–377; f) E. KLEGRAF, M. FOLLMANN, D. SCHOLLMAYER, H. KUNZ, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3346–3360; g) A. STOYE, G. QUANDT, B. BRUNNHÖFER, E. KAPATSINA, J. BARON, A. FISCHER, M. WEYMANN, H. KUNZ, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2262–2264.
- (22) T. OHKUMA, N. UTSUMI, K. TSUTSUMI, K. MURATA, C. SANDOVAL, R. NOYORI, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8724–8725.
- (23) a) A. J. ARDUENGO III, R. L. HARLOW, M. KLINE, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361–363; b) A. T. BIJU, N. KUHL, F. GLORIUS, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1182–1195; c) K. HIRANO, I. PIEL, F. GLORIUS, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 786–791; d) X. BUGAUT, F. GLORIUS, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511–3522.
- (24) H. BUSCHMANN, T. CHRISTOPH, E. FRIDERICHS, C. MAUL, B. SUNDERMANN, in *Analgesics*, 1. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- (25) D. STEINHILBER, SCHUBERT-ZSILAVECZ, H. J. ROTH, *Medizinische Chemie: Targets, Arzneistoffe, Chemische Biologie*, 2. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, **2010**.
- (26) a) T. ANKE, F. OBERWINKLER, W. STEGLICH, G. SCHRAMM, *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 806–810; b) G. SCHRAMM, W. STEGLICH, T. ANKE, F. OBERWINKLER, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 2779–2784; c) T. ANKE, H. J. HECHT, G. SCHRAMM, W. STEGLICH, *J. Antibiot.* **1979**, *32*, 1112–1117; d) W. F. BECKER, G. VON JAGOW, T. ANKE, W. STEGLICH, *FEBS Lett.* **1981**, *132*, 329–333; e) T. ANKE, H. BESL, U. MOCEK, W. STEGLICH, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 661–666; f) T. ANKE, G. SCHRAMM, B. SCHWALGE, B. STEFFAN, W. STEGLICH, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1616–1625; g) L. DAUM, G. KEILHAUER, T. ANKE, W. WEBER, W. STEGLICH, B. STEFFAN, A. SCHERER, E. AMMERMANN, G. LORENZ, *Strobilurinderivatives, their preparation and use*, DE3815484, DE19883815484 19880506; h) W. WEBER, T. ANKE, B. STEFFAN, W. STEGLICH, *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 207–212.
- (27) S. KROIB, W. STEGLICH, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4921–4929.
- (28) a) H. SAUTER, W. STEGLICH, T. ANKE, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1416–1438; b) H. SAUTER, W. STEGLICH, T. ANKE, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1329–1349.

(29) a) R. C. ANDERSON, P. N. HARRIS, K. K. CHEN, *J. Am. Pharm. Assoc.* **1952**, *41*, 555–559; b) K. TOSHIMA, S. MUKAIYAMA, T. YOSHIDA, T. TAMAI, K. TATSUTA, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6155–6158; c) R. B. WOODWARD, E. LOGUSCH, K. P. NAMBIAR, K. SAKAN, D. E. WARD, B. W. AU-YEUNG, P. BALARAM, L. J. BROWNE, P. J. CARD, C. H. CHEN, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3215–3217; d) R. B. WOODWARD, E. LOGUSCH, K. P. NAMBIAR, K. SAKAN, D. E. WARD, B. W. AU-YEUNG, P. BALARAM, L. J. BROWNE, P. J. CARD, C. H. CHEN, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210–3213; e) R. B. WOODWARD, B. W. AU-YEUNG, P. BALARAM, L. J. BROWNE, D. E. WARD, B. W. AU-YEUNG, P. BALARAM, L. J. BROWNE, P. J. CARD, C. H. CHEN, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3213–3215.

(30) R. STAHLMANN, H. LODE, in *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 9. Auflage (Hrsg.: K. AKTORIES, U. FÖRSTERMANN, F. HOFMANN, K. STARKE), Elsevier, München, **2005**, 817–822.

(31) a) F. WÖHLER, *Liebigs Ann. Chem.* **1862**, *121*, 374; b) W. LOSSEN, *Liebigs Ann. Chem.* **1865**, *133*, 351–371; c) C. LIEBERMANN, *Chem. Ber.* **1889**, *22*, 677; d) C. LIEBERMANN, O. KÜHLING, *Chem. Ber.* **1891**, *24*, 407–415; e) C. LIEBERMANN, G. CYBULSKI, *Chem. Ber.* **1895**, *28*, 578–585; f) R. WILLSTÄTTER, F. ETTLINGER, *Liebigs Ann. Chem.* **1903**, *326*, 91–128; g) R. WILLSTÄTTER, *Chem. Ber.* **1900**, *33*, 1163.

(32) a) B. FRANCK, *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 269–269; b) W. D. ERDMANN, H. J. RUFF, G. SCHMIDT, *Arzneim.-Forsch.* **1961**, *11*, 835–840; c) H. C. BEYERMAN, Y. M. F. MULLER, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1955**, *74*, 1568–1571; d) H. C. BEYERMAN, J. EENSHUISTRA, W. EVELEENS, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1957**, *76*, 415–418.

(33) a) H. WEIDMANN, M. TAESCHLER, H. KONZETT, *Experientia* **1958**, *14*, 378–379; b) F. TROXLER, F. SEEMANN, A. HOFMANN, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 2073–2103; c) A. HOFMANN, R. HEIM, H. KOBEL, *Experientia* **1958**, *14*, 107–109; d) A. HOFMANN, *Acta Physiol. Pharmacol. Neerl.* **1959**, *8*, 240–258; e) A. HOFFMAN, A. FREY, H. OTT, T. PETRZILKA, F. TROXLER, *Experientia* **1958**, *14*, 397–399; f) A. CERLETTI, *Dtsch. Med. Wochenschr.* **1959**, *84*, 2317–2321; g) A. BRACK, A. HOFMANN, F. KALBERER, H. KOBEL, J. RUTSCHMANN, *Arch. Pharm.* **1961**, *294*, 230–234.

(34) J. W. DALY, G. B. BROWN, M. MENSAH-DWUMAH, *Toxicon* **1978**, *16*, 163–188.

(35) L. LEWIN, *Die Pfeilgifte*, J. A. Barth-Verlag, Leipzig, **1923**.

(36) a) A. NUMATA, T. IBUKA, in *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*, Vol. 31, Hrsg.: A. BROSSI, Academic Press, **1987**; b) G. G. HABERMEHL, *Gift-Tiere*

und ihre Waffen: Eine Einführung für Biologen, Chemiker und Mediziner. Ein Leitfaden für Touristen, Springer, Berlin, **1994**.

(37) M. ENDRESS, P. BRUYNS, *The Botanical Review* **2000**, *66*, 1–56.

(38) G. R. PETTIT, A. GOSWAMI, G. M. CRAGG, J. M. SCHMIDT, J.-C. ZOU, *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 913–919.

(39) a) H. C. BRILL, A. H. WELLS, *Philippine J. Sci.* **1917**, *12*, 16–95; b) C. HARTWICH, *Die neuen Arzneidrogen aus dem Pflanzenreiche*, J. Springer, **1897**.

(40) a) A. N. RATNAGIRISWARAN, K. VENKATACHALAM, *Indian J. Med. Res.* **1935**, *22*, 433–441; b) R. N. CHOPRA, M. CHAKERBURTY, *Indian J. Med. Res.* **1935**, *23*, 263–269.

(41) J. D. PHILLIPSON, I. TEZCAN, P. J. HYLANDS, *Planta Med.* **1974**, *25*, 301–309.

(42) T. R. GOVINDACHARI, B. R. PAI, K. NAGARAJAN, *J. Chem. Soc.* **1954**, 2801–2803.

(43) M. ALI, K. K. BHUTANI, *Phytochemistry* **1989**, *28*, 3513–3517.

(44) a) T. R. GOVINDACHARI, B. R. PAI, I. S. RAGADE, S. RAJAPPA, N. VISWANATHAN, *Tetrahedron* **1961**, *14*, 288–295; b) K. V. RAO, R. WILSON, B. CUMMINGS, *J. Pharm. Sci.* **1970**, *59*, 1501–1502; c) T. R. GOVINDACHARI, N. VISWANATHAN, J. RADHAKRISHNAN, B. R. PAI, S. NATARAJAN, P. S. SUBRAMANIAM, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 891–897; d) N. B. MULCHANDANI, S. R. VENKATACHALAM, *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1561–1563; e) V. K. WADHAWAN, S. K. SIKKA, N. B. MULCHANDANI, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 5091–5094; f) T. R. GOVINDACHARI, N. VISWANATHAN, B. R. PAI, *Indian J. Chem.* **1974**, *12*, 886–887.

(45) a) I. R. C. BICK, W. SINCHAI, in *The Alkaloids: Chemistry and Physiology*, Vol. 19, Hrsg.: R. H. F. MANSKE, R. G. A. RODRIGO, Elsevier Science, **1982**; b) E. GELLERT, *J. Nat. Prod.* **1982**, *45*, 50–73.

(46) a) N. B. MULCHANDANI, S. R. VENKATACHALAM, *Phytochemistry* **1984**, *23*, 1206; b) Y.-Z. LEE, C.-W. HUANG, C.-W. YANG, H.-Y. HSU, I.-J. KANG, Y.-S. CHAO, I.-S. CHEN, H.-Y. CHANG, S.-J. LEE, *Planta Med.* **2011**, *77*, 1932–1938.

(47) M. ALI, S. H. ANSARI, J. S. QADRY, *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1271–1278.

(48) X. HUANG, S. GAO, L. FAN, S. YU, X. LIANG, *Planta Med.* **2004**, *70*, 441–445.

(49) a) J. H. RUSSEL, *Naturwissenschaften* **1963**, *50*, 443–444; b) E. GELLERT, T. R. GOVINDACHARI, M. V. LAKSHMIKANTHAM, I. S. RAGADE, R. RUDZATS, N. VISWANATHAN, *J. Chem. Soc.* **1962**, 1008–1014.

(50) a) K. K. BHUTANI, M. ALI, C. K. ATAL, *Phytochemistry* **1984**, *23*, 1765–1769; b) K. K. BHUTANI, M. ALI, C. K. ATAL, *Phytochemistry* **1985**, *24*, 2778–2780; c) M. ALI, K. K. BHUTANI, *Phytochemistry* **1987**, *26*, 2089–2092; d) M. ALI, J.

Indian Chem. Soc. **1991**, *68*, 253–254; e) M. ALI, K. K. BHUTANI, *Fitoterapia* **1991**, *62*, 284; f) M. ALI, K. K. BHUTANI, *Fitoterapia* **1992**, *63*, 243–244.

(51) Y. ZHEN, X. HUANG, D. YU, S. YU, *Acta Bot. Sin.* **2002**, *44*, 349–353.

(52) F. ABE, Y. IWASE, T. YAMAUCHI, K. HONDA, N. HAYASHI, *Phytochemistry* **1995**, *39*, 695–699.

(53) A. G. DAMU, P.-C. KUO, L.-S. SHI, C.-Y. LI, C.-S. KUOH, P.-L. WU, T.-S. WU, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1071–1075.

(54) a) W. WIEGREBE, L. FABER, H. BROCKMANN, H. BUDZIKIEWICZ, U. KRÜGER, *Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *721*, 154–162; b) W. WIEGREBE, L. FABER, T. BREYHAN, *Arch. Pharm.* **1971**, *304*, 188–194; c) D. STAERK, A. K. LYKKEBERG, J. CHRISTENSEN, B. A. BUDNIK, F. ABE, J. W. JAROSZEWSKI, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1299–1302.

(55) R. N. CHOPRA, N. N. GHOSH, J. B. BOSE, S. GHOSH, *Arch. Pharm.* **1937**, *275*, 236–242.

(56) D. N. SHIVPURI, M. P. MENON, D. PRAKASH, *J Allergy* **1969**, *43*, 145–150.

(57) M. J. NIPHAKIS, Inaugural thesis, Minnesota **2010**, 208–221.

(58) J. W. LANGSTON, P. BALLARD, J. W. TETRUD, I. IRWIN, *Science* **1983**, *219*, 979–980.

(59) J. N. JOHANNESSEN, S. P. MARKEY, *Drug and Alcohol Dependence* **1984**, *13*, 367–374.

(60) K. W. LANGE, *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* **1989**, *57*, 142–148.

(61) a) M. SUFFNESS, G. CORDELL, in *The Alkaloids, Vol. 25*, Hrsg.: A. BROSSI, Academic Press, Orlando, Florida, **1985**, 3–355; b) L. WEI, A. BROSSI, S. L. MORRIS-NATSCHKE, K. F. BASTOW, K.-H. LEE, in *Studies in Natural Product Chemistry, Vol. 34*, Hrsg.: ATTA-UR-RAHMAN, Elsevier Science, New York, **2008**, 3–34.

(62) a) M.-T. HUANG, A. P. GROLLMAN, *Mol. Pharmacol.* **1972**, *8*, 538–550; b) E. BATTANER, D. VAZQUEZ, *Biochim. Biophys. Acta, Nucleic Acids Protein Synth.* **1971**, *254*, 316–330; c) G. DONALDSON, M. ATKINSON, A. MURRAY, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1968**, *31*, 104–109; d) A. P. GROLLMAN, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1966**, *56*, 1867–1874.

(63) a) K. RAO, R. BHATTACHARYA, S. VENKATACHALAM, *Chem. Biol. Interact.* **1997**, *106*, 201–212; b) C. R. SU, A. G. DAMU, P. C. CHIANG, K. F. BASTOW, S. L. MORRIS-NATSCHKE, K. H. LEE, T. S. WU, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6233–6241.

(64) C.-M. WU, C.-W. YANG, Y.-Z. LEE, T.-H. CHUANG, P.-L. WU, Y.-S. CHAO, S.-J. LEE, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2009**, *386*, 140–145.

(65) C.-W. YANG, Y.-Z. LEE, H.-Y. HSU, C.-M. WU, H.-Y. CHANG, Y.-S. CHAO, S.-J. LEE, *Carcinogenesis* **2013**, *34*, 1304–1314.

(66) S. SARASWATI, P. KANAUIA, S. KUMAR, R. KUMAR, A. ALHAIDER, *Mol. Cancer* **2013**, *12*, 82.

(67) a) J. SCHLESSINGER, *Cell* **2000**, *100*, 293–296; b) I. ZACHARY, G. GLIKI, *Cardiovasc. Res.* **2001**, *49*, 568–581; c) M. CHOU, J. WANG, D. FUJITA, *BMC Biochemistry* **2002**, *3*, 32; d) R. COLAVITTI, G. PANI, B. BEDOGNI, R. ANZEVINO, S. BORRELLO, J. WALTENBERGER, T. GALEOTTI, *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 3101–3108; e) N. FERRARA, *Nat. Rev. Cancer* **2002**, *2*, 795–803; f) J. HOLASH, S. DAVIS, N. PAPADOPOULOS, S. CROLL, L. HO, M. RUSSELL, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 11393–11398; g) N. FERRARA, H. GERBER, J. LECOUTER, *Nat. Med.* **2003**, *9*, 669–676; h) C. CHO, C. LEE, M. CHANG, I. JANG, S. KIM, I. HWANG, S. RYU, C. LEE, G. KOH, *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* **2004**, *286*, H1881–H1888; i) N. FERRARA, *Oncologist* **2004**, *9*, 2–10; j) S. PATAN, *Cancer Treat Res.* **2004**, *117*, 3–32; k) G. TORTORA, D. MELISI, F. CIARDIELLO, *Curr. Pharm. Des.* **2004**, *10*, 11–26; l) S. MITRA, D. SCHLAEPFER, *Curr. Opin. Cell Biol.* **2006**, *18*, 516–523; m) A. OLSSON, A. DIMBERG, J. KREUGER, L. CLAESSON-WELSH, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2006**, *7*, 359–371; n) N. RAHIMI, *Front Biosci.* **2006**, *11*, 818–829; o) H. SHIAH, W. GAO, D. BAKER, Y. CHENG, *Mol. Cancer Ther.* **2006**, *5*, 2484–2493; p) M. SHIBUYA, *Endothelium* **2006**, *13*, 63–69; q) T. KAMBA, D. McDONALD, *Br. J. Cancer* **2007**, *96*, 1788–1795; r) I. EDIRISINGHE, S. YANG, H. YAO, S. RAJENDRASOZHAN, S. CAITO, D. ADENUGA, C. WONG, A. RAHMAN, R. PHIPPS, Z. JIN, I. RAHMAN, *FASEB J.* **2008**, *22*, 2297–2310; s) C. FISCHER, M. MAZZONE, B. JONCKX, P. CARMELIET, *Nat. Rev. Cancer* **2008**, *8*, 942–956; t) S. GUO, L. S. COLBERT, M. FULLER, Y. ZHANG, R. R. GONZALEZ-PEREZ, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* **2010**, *1806*, 108–121; u) G. NIU, X. CHEN, *Curr. Drug Targets* **2010**, *11*, 1000–1017; v) L. STEELMAN, W. CHAPPELL, S. ABRAMS, R. KEMPF, J. LONG, P. LAIDLER, S. MIJATOVIC, D. MAKSIMOVIC-IVANIC, F. STIVALA, M. MAZZARINO, M. DONIA, P. FAGONE, *AGING* **2011**, *3*, 192–222; w) W. MAO, M. SHAO, P. GAO, J. MA, H. LI, G. LI, B. HAN, C. YUAN, *Acta Pharmacol. Sin.* **2012**, *33*, 1311–1318; x) S. SARASWATI, S. AGRAWAL, *Microvasc. Res.* **2013**, *87*, 7–13; y) S. SARASWATI, S. AGRAWAL, *Cancer Lett* **2013**, *332*, 83–93.

(68) S. K. LEE, K. A. NAM, Y. H. HEO, *Planta Med.* **2003**, *69*, 21–25.

(69) a) P. YU, H. LV, C. LI, J. REN, S. MA, S. XU, X. CHEN, S. YU, *Synthesis* **2012**, *44*, 3757–3764; b) Z. LIU, H. LV, H. LI, Y. ZHANG, H. ZHANG, F. SU, S. XU, Y. LI, Y. SI, S. YU, X. CHEN, *Chemotherapy* **2011**, *57*, 310–320; c) H. LI, T. HU, K. WANG, Y. LIU, Z. FAN, R. HUANG, Q. WANG, *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 806–810.

- (70) a) S. R. CHEMLER, *Curr. Bioact. Compd.* **2009**, *5*, 2–19; b) M. SUFFNESS, in *Anticancer agents based on natural product models*, Hrsg.: J. M. CASSADY, J. D. DOUROS, Academic Press, New York, **1980**, 465–487.
- (71) a) T. R. GOVINDACHARI, M. V. LAKSHMIKANTHAM, B. R. PAI, S. RAJAPPA, *Tetrahedron* **1960**, *9*, 53–57; b) T. R. GOVINDACHARI, M. V. LAKSHMIKANTHAM, K. NAGARAJAN, B. R. PAI, *Tetrahedron* **1958**, *4*, 311–324; c) T. R. GOVINDACHARI, M. V. LAKSHMIKANTHAM, K. NAGARAJAN, B. R. PAI, *Chem. Ind.* **1957**, 1484–1485.
- (72) T. GOVINDACHARI, M. V. LAKSHMIKANTHAM, S. RAJADURAI, *Tetrahedron* **1961**, *14*, 284–287.
- (73) T. R. GOVINDACHARI, T. G. RAJAGOPALAN, N. VISWANATHAN, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1974**, 1161–1165.
- (74) T. F. BUCKLEY III, R. HENRY, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4222–4232.
- (75) J. E. NORDLANDER, F. G. NJOROGI, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1627–1630.
- (76) V. K. WADHAWAN, S. K. SIKKA, *Acta Crystallogr., Sect. B* **1976**, *B32*, 3304–3307.
- (77) B. SU, M. DENG, Q. WANG, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 1979–1985.
- (78) X. YANG, Q. SHI, C.-Y. LAI, C.-Y. CHEN, E. OHKOSHI, S.-C. YANG, C.-Y. WANG, K. F. BASTOW, T.-S. WU, S.-L. PAN, C.-M. TENG, P.-C. YANG, K.-H. LEE, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 6751–6761.
- (79) M. PAILER, W. STREICHER, *Monatsh. Chem.* **1965**, *96*, 1094–1102.
- (80) a) T. F. PLATONOVA, A. D. KUZOVKOV, P. S. MASSAGETOW, *Zh. Obshkh. Khim.* **1958**, *28*, 3131; b) T. F. PLATONOVA, A. D. KUZOVKOV, P. S. MASSAGETOW, *Chem. Abstr.* **1959**, *53*, 7506d.
- (81) W. GAO, A. P.-C. CHEN, C.-H. LEUNG, E. A. GULLEN, A. FÜRSTNER, Q. SHI, L. WEI, K.-H. LEE, Y.-C. CHENG, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 704–709.
- (82) N. B. MULCHANDANI, S. S. IYER, L. P. BADHEKA, *Phytochemistry* **1969**, *8*, 1931–1935.
- (83) N. B. MULCHANDANI, S. S. IYER, L. P. BADHEKA, *Phytochemistry* **1971**, *10*, 1047–1050.
- (84) K. HASSE, H. MAISACK, *Naturwissenschaften* **1955**, *42*, 627–628.
- (85) S. H. HEDGES, R. B. HERBERT, E. KNAGG, V. PASUPATHY, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 807–810.
- (86) M. RÜFFER, M. H. ZENK, *Z. Naturforsch., C: J. Biosci.* **1987**, *42*, 319.
- (87) a) R. B. HERBERT, F. B. JACKSON, I. T. NICOLSON, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1976**, 865–867; b) R. B. HERBERT, F. B. JACKSON, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1977**, 955–956; c) D. S. BHAKUNI, V. K. MANGLA, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 401–407; d) R. B. HERBERT, F. B. JACKSON, I. T. NICOLSON, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 825–831.

(88) a) J. E. CRAGG, R. B. HERBERT, F. B. JACKSON, C. J. MOODY, I. T. NICOLSON, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 2477–2485; b) K. IWASA, M. KAMIGAUCHI, N. TAKAO, W. WIEGREBE, *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 172–175.

(89) a) C. K. BRADSHER, H. BERGER, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3287–3288; b) C. K. BRADSHER, H. BERGER, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 930–932; c) P. MARCHINI, B. BELLEAU, *Can. J. Chem.* **1958**, *36*, 581–588; d) T. R. GOVINDACHARI, M. V. LAKSHMIKANTHAM, S. RAJADURAI, *Chem. Ind.* **1961**, 664; e) C. K. BRADSHER, R. B. DESAI, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1964**, *83*, 593–596; f) B. CHAUNCY, E. GELLERT, K. N. TRIVEDI, *Aust. J. Chem.* **1969**, *22*, 427–429.

(90) a) B. CHAUNCY, E. GELLERT, *Aust. J. Chem.* **1970**, *23*, 2503–2516; b) S. FOLDEAK, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 3465–3476; c) E. KOTANI, M. KITAZAWA, S. TOBINAGA, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 3027–3030; d) H. DOLZ, M. SOLLHUBER, G. G. TRIGO, D. VAZQUEZ, A. JIMENEZ, *Anal. Biochem.* **1980**, *108*, 215–219.

(91) a) M. IWAO, M. WATANABE, S. S. O. DE, V. SNIIECKUS, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2349–2352; b) M. IWAO, K. K. MAHALANABIS, M. WATANABE, S. S. O. DE, V. SNIIECKUS, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1955–1962; c) H. IIDA, Y. WATANABE, M. TANAKA, C. KIBAYASHI, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2412–2418; d) R. B. HERBERT, E. KNAGG, H. M. ORGAN, V. PASUPATHY, D. S. TOWLSON, *Heterocycles* **1987**, *25*, 409–418.

(92) a) M. A. CIUFOLINI, F. ROSCHANGAR, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12082–12089; b) W. H. PEARSON, R. WALAVALKAR, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12293–12304.

(93) a) M. WU, G. HAN, C. MENG, Z. WANG, Y. LIU, Q. WANG, *Mol. Diversity* **2014**, *18*, 25–37; b) B. SU, F. CHEN, L. WANG, Q. WANG, *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62*, 1233–1239; c) J. MIGUELEZ, A. BOTO, R. MARIN, M. DIAZ, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *66*, 540–554; d) Z. WANG, M. WU, Y. WANG, Z. LI, L. WANG, G. HAN, F. CHEN, Y. LIU, K. WANG, A. ZHANG, L. MENG, Q. WANG, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *51*, 250–258; e) Z. WANG, P. WEI, L. WANG, Q. WANG, *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 10212–10219; f) Z. WANG, L. WANG, S. MA, Y. LIU, L. WANG, Q. WANG, *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 5825–5831; g) M. J. NIPHAKIS, G. I. GEORG, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 196–199; h) T. IKEDA, T. YAEGASHI, T. MATSUZAKI, S. HASHIMOTO, S. SAWADA, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 342–345; i) Z. W. WANG, Z. LI, K. L. WANG, Q. M. WANG, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 292–299; j) Z. WANG, Q. WANG, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1377–1379; k) K. WANG, B. SU, Z. WANG, M. WU, Z. LI, Y. HU, Z. FAN, N. MI, Q. WANG, *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 2703–2709; l) S. T. LI, L. HAN, J. A. LIU, Y. H. HU, D. ZHENG, Y. B. FU, X. S. HUANG, *Molecules* **2010**, *15*, 8501–8506; m) S. YAMASHITA, N. KURONO, H. SENBOKU, M. TOKUDA, K. ORITO, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1173–1180; n) M. CUI, Q. WANG, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5445–5451; o) K. L. WANG, W. L. WANG, Q. M. WANG,

R. Q. HUANG, *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 383–390; p) K. L. WANG, M. Y. LU, Q. M. WANG, R. Q. HUANG, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7504–7510; q) M. O. SYDNES, A. BEZOS, C. BURNS, I. KRUSZELNICKI, C. R. PARISH, S. SU, A. D. RAE, A. C. WILLIS, M. G. BANWELL, *Aust. J. Chem.* **2008**, *61*, 506–520; r) K. WANG, Q. WANG, R. HUANG, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8416–8421; s) K. TAKEUCHI, A. ISHITA, J.-i. MATSUO, H. ISHIBASHI, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11101–11107; t) T. H. CHUANG, S. J. LEE, C. W. YANG, P. L. WU, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 860–867.

(94) A. BISCHLER, B. NAPIERALSKI, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1893**, *26*, 1903–1908.

(95) D. L. COMINS, A. DEGHANI, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299–6302.

(96) a) I. S. DE LA LANDE, *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* **1948**, *26*, 181–187; b) E. GELLERT, N. V. RIGGS, *Aust. J. Chem.* **1954**, *7*, 113–120.

(97) J. J. HOFFMANN, D. J. LUZBETAK, S. J. TORRANCE, J. R. COLE, *Phytochemistry* **1978**, *17*, 1448.

(98) a) N. R. FARNSWORTH, N. K. HART, S. R. JOHNS, J. A. LAMBERTON, W. M. MESSMER, *Aust. J. Chem.* **1969**, *22*, 1805–1807; b) E. KRMPOTIC, N. R. FARNSWORTH, W. M. MESSMER, *J. Pharm. Sci.* **1972**, *61*, 1508–1509; c) A. AL-SHAMMA, S. D. DRAKE, L. E. GUAGLIARDI, L. A. MITSCHER, J. K. SWAYZE, *Phytochemistry* **1982**, *21*, 485–487.

(99) N. K. HART, S. R. JOHNS, J. A. LAMBERTON, *Aust. J. Chem.* **1968**, *21*, 2579–2581.

(100) Y. LUO, Y. LIU, D. LUO, X. GAO, B. LI, G. ZHANG, *Planta Med.* **2003**, *69*, 842–845.

(101) a) J. FRIDRICHSONS, A. M. MATHIESON, *Acta Crystallogr.* **1955**, *8*, 761–772; b) E. GELLERT, *Chem. Ind.* **1955**, 983–984; c) E. GELLERT, *Aust. J. Chem.* **1956**, *9*, 489–496.

(102) S. R. JOHNS, J. A. LAMBERTON, A. A. SIOUMIS, R. I. WILLING, *Aust. J. Chem.* **1970**, *23*, 353–361.

(103) a) C. BARNARD, *Aust. J. Sci.* **1949**, *12*, 30–31; b) K. W. CLELAND, *Aust. J. Sci.* **1950**, *12*, 144–145.

(104) a) G. M. POLYA, *Aust. J. Biol. Sci.* **1968**, *21*, 1107–1118; b) E. BATTANER, D. VAZQUEZ, *Advan. Antimicrob. Antineoplastic Chemother., Proc. Int. Congr. Chemother.* **1972**, *1*, 801–802; c) S. PESTKA, H. ROSENFELD, R. HARRIS, H. HINTIKKA, *J. Biol. Chem.* **1972**, *247*, 6895–6900; d) N. ENTNER, A. P. GROLLMAN, *J. Protozool.* **1973**, *20*, 160–163; e) L. SKOGERSON, C. MCCLAUGHLIN, E. WAKATAMA, *J. Bacteriol.* **1973**, *116*, 818–822; f) P. GRANT, L. SANCHEZ, A. JIMENEZ, *J. Bacteriol.* **1974**, *120*, 1308–1314; g) D. VAZQUEZ, M. BARBACID, L. CARRASCO, *Mod. Trends Hum. Leuk.* **1974**, 327–340; h) M. BARBACID, M. FRESNO, D. VAZQUEZ, *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 453–462; i) K. BUCHER, L. SKOGERSON,

Biochemistry **1976**, *15*, 4755–4759; j) R. S. GUPTA, *Drug Resist. Mamm. Cells.* **1989**, *2*, 175–186.

(105) H. R. JIN, S. Z. JIN, X. F. CAI, D. LI, X. WU, J. X. NAN, J. J. LEE, X. JIN, *PLoS One* **2012**, *7*, e40355.

(106) Y. FU, S. K. LEE, H. Y. MIN, T. LEE, J. LEE, M. CHENG, S. KIM, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 97–100.

(107) a) S. V. PANSARE, R. DYAPA, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6776–6784; b) H. SUZUKI, S. AOYAGI, C. KIBAYASHI, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6114–6122.

(108) M. W. LEIGHTY, G. I. GEORG, *Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 313–315.

(109) A. O. KING, N. OKUKADO, E.-i. NEGISHI, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1977**, 683–684.

(110) W. H. PERKIN, *J. Chem. Soc.* **1868**, *21*, 181–186.

(111) a) T. YAO, M. A. CAMPO, R. C. LAROCK, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2677–2680; b) T. YAO, R. C. LAROCK, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5936–5942; c) R. C. LAROCK, E. K. YUM, M. J. DOTY, K. K. C. SHAM, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3270–3271.

(112) a) A. FÜRSTNER, J. W. KENNEDY, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7398–7410; b) A. FÜRSTNER, V. MAMANE, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6264–6267.

(113) A. LIARD, B. QUICLET-SIRE, R. SAICIC, S. Z. ZARD, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1759–1762.

(114) F. CHURRUCA, R. SANMARTIN, I. TELLITU, E. DOMINGUEZ, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2481–2490.

(115) a) W. F. BARTHEL, B. H. ALEXANDER, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1012–1014; b) A. PADWA, J. E. COCHRAN, C. O. KAPPE, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3706–3714.

(116) M. BRENNER, W. HUBER, *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 1109–1115.

(117) a) L. SHI, Y. CHU, P. KNOCHER, H. MAYR, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 202–204; b) F. M. PILLER, P. APPUKKUTTAN, A. GAVRYUSHIN, M. HELM, P. KNOCHER, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6802–6806; c) Giuliano C. CLOSOSKI, Christoph J. ROHBOGNER, P. KNOCHER, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7681–7684; d) L. SHI, Y. CHU, P. KNOCHER, H. MAYR, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2760–2764.

(118) K. ORITO, T. HATAKEYAMA, M. TAKEO, H. SUGINOME, *Synthesis* **1995**, 1273–1277.

(119) A. DUSCHEK, S. F. KIRSCH, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1562–1590.

(120) D. B. DESS, J. C. MARTIN, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.

(121) K. OMURA, D. SWERN, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651–1660.

(122) a) M. SHABANGI, J. M. SEALY, J. R. FUCHS, R. A. FLOWERS II, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4429–4432; b) K. C. NICOLAOU, S. P. ELLERY, J. S. CHEN, *Angew.*

Chem. **2009**, *121*, 7276–7301; c) D. J. EDMONDS, D. JOHNSTON, D. J. PROCTER, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371–3404.

(123) a) T. HIYAMA, K. KIMURA, H. NOZAKI, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1037–1040; b) Y. OKUDE, S. HIRANO, T. HIYAMA, H. NOZAKI, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179–3181; c) H. JIN, J. UENISHI, W. J. CHRIST, Y. KISHI, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644–5646.

(124) Z. JIN, S. P. LI, Q. M. WANG, R. Q. HUANG, *Chin. Chem. Lett.* **2004**, *15*, 1164–1166.

(125) a) R. OLIVERA, R. SANMARTIN, E. DOMINGUEZ, X. SOLANS, M. K. URTIAGA, M. I. ARRIORTUA, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6398–6411; b) S. KAJIGAESHI, T. KAKINAMI, M. MORIWAKI, M. WATANABE, S. FUJISAKI, T. OKAMOTO, *Chem. Lett.* **1988**, 795–798; c) D. BERNIER, R. BRÜCKNER, *Synthesis* **2007**, *2007*, 2249–2272; d) E. B. MERKUSHEV, N. D. SIMAKHINA, G. M. KOVESHNIKOVA, *Synthesis* **1980**, 486–487; e) T. D. KRIZAN, J. C. MARTIN, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2681–2682.

(126) A. KLAPARS, S. L. BUCHWALD, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14844–14845.

(127) A. G. FALLIS, I. M. BRINZA, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17543–17594.

(128) a) G. E. KECK, S. A. HEUMANN, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4783–4786; b) J.-I. HWANG, Y.-T. HONG, S. KIM, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1513–1516; c) M. R. HEINRICH, I. PEREZ-MARTIN, S. Z. ZARD, *Chem. Commun.* **2005**, 5928–5930; d) K.-J. LEE, D.-W. KIM, B.-G. KIM, *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 363–367; e) S. KIM, *Chem. Rec.* **2001**, *1*, 415–421; f) S. KIM, J.-Y. YOON, *Synthesis* **2000**, 1622–1630; g) S. KIM, D. H. OH, J.-Y. YOON, J. H. CHEONG, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5330–5331; h) S. KIM, *Adv. Free Radical Chem.* **1999**, *2*, 151–201; i) A. S. K. HASHMI, *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 600–604; j) H.-Y. LEE, S. LEE, D. KIM, B. K. KIM, J. S. BAHN, S. KIM, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7713–7716; k) G. E. KECK, T. T. WAGER, S. F. MCHARDY, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9164–9165; l) H.-Y. LEE, D.-I. KIM, S. KIM, *Chem. Commun.* **1996**, 1539–1540; m) S. KIM, J. H. CHEONG, K. S. YOON, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6069–6072.

(129) a) P. A. BARTLETT, K. L. MCLAREN, P. C. TING, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1633–1634; b) E. J. ENHOLM, J. A. BURROFF, L. M. JARAMILLO, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3727–3730; c) S. E. BOOTH, P. R. JENKINS, C. J. SWAIN, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1991**, 1248–1249; d) J. HATEM, C. HENRIET-BERNARD, J. GRIMALDI, R. MAURIN, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1057–1058; e) J. W. GRISSOM, D. KLINGBERG, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6559–6564; f) T. NAITO, K. TAJIRI, T. HARIMOTO, I. NINOMIYA, T. KIGUCHI, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2205–2206; g) G. E. KECK, S. F. MCHARDY, J. A. MURRY, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7289–7290; h) J. MARCO-CONTELLAS, C. DESTAEL, J. L. CHIARA, M. BERNABE,

Tetrahedron: Asymmetry **1995**, *6*, 1547–1550; i) J. COSSY, M. CASES, D. G. PARDO, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 141–144; j) S. E. BOOTH, P. R. JENKINS, C. J. SWAIN, *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9*, 389–395; k) H. MIYABE, S. KANEHIRA, K. KUME, H. KANDORI, T. NAITO, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5883–5892; l) G. M. ALLAN, A. F. PARSONS, J.-F. PONS, *Synlett* **2002**, 1431–1434; m) H. MIYABE, O. MIYATA, T. NAITO, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi* **2002**, *60*, 1087–1094; n) B. W. RUSSELL, A. J. FLETCHER, G. B. S. POTTS, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2002**, 2747–2762; o) D. L. J. CLIVE, M. P. PHAM, R. SUBEDI, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2713–2717; p) H. MIYABE, Y. TAKEMOTO, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7280–7286.

(130) a) S. KIM, I. S. KEE, S. LEE, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9882–9883; b) S. KIM, I. S. KEE, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4213–4214; c) L. EL KAIM, A. GACON, A. PERROUX, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 371–374; d) G. E. KECK, S. F. MCHARDY, J. A. MURRY, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4465–4476; e) G. E. KECK, T. T. WAGER, J. F. D. RODRIQUEZ, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5176–5190; f) H.-Y. LEE, D. KIM II, S. KIM, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1999**, *20*, 269–270.

(131) a) D. FELIX, C. WINTNER, A. ESCHENMOSER, *Org. Synth.* **1976**, *55*, 52; b) A. ESCHENMOSER, D. FELIX, G. OHLOFF, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 708–713; c) R. K. MÜLLER, R. JOOS, D. FELIX, J. SCHREIBER, C. WINTNER, A. ESCHENMOSER, *Org. Synth.* **1976**, *55*, 114.

(132) T. LINKER, M. SCHMITTEL, *Radikale und Radikationen in der Organischen Synthese*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.

(133) R. H. PETERS, D. F. CROWE, M. A. AVERY, W. K. M. CHONG, M. TANABE, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2306–2310.

(134) M. S. KIM, Y. M. CHOI, D. K. AN, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5061–5064.

(135) X. YANG, Q. SHI, S.-C. YANG, C.-Y. CHEN, S.-L. YU, K. F. BASTOW, S. L. MORRIS-NATSCHKE, P.-C. WU, C.-Y. LAI, T.-S. WU, S.-L. PAN, C.-M. TENG, J.-C. LIN, P.-C. YANG, K.-H. LEE, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5097–5107.

(136) a) A. MCIVER, D. D. YOUNG, A. DEITERS, *Chem. Commun.* **2008**, 4750–4752; b) E. J. COREY, P. L. FUCHS, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3769–3772.

(137) C. NEVADO, A. M. ECHAVARREN, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3155–3164.

(138) a) A. DE MICO, R. MARGARITA, L. PARLANTI, A. VESCOVI, G. PIANCATELLI, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974–6977; b) J. B. EPP, T. S. WIDLANSKI, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 293–295.

(139) E. J. COREY, N. W. GILMAN, B. E. GANEM, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5616–5617.

(140) B. S. BAL, W. E. CHILDERS JR, H. W. PINNICK, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.

- (141) A. DEVOS, J. REMION, A.-M. FRISQUE-HESBAIN, A. COLENS, L. GHOSEZ, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1979**, 1180–1181.
- (142) a) K. SONOGASHIRA, Y. TOHDA, N. HAGIHARA, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470; b) M. R. AN DER HEIDEN, H. PLENIO, S. IMMEL, E. BURELLO, G. ROTHENBERG, H. C. J. HOEFSLOOT, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2857–2866.
- (143) S. R. WALDVOGEL, E. AITS, C. HOLST, R. FROHLICH, *Chem. Commun.* **2002**, 1278–1279.
- (144) R. GUPTA, A. DATTA, R. SHRI, *Pharmacognosy J.* **2012**, *4*, 19–23.
- (145) L. CUI, Z. ABLIZ, M. XIA, L. ZHAO, S. GAO, W. HE, Y. XIANG, F. LIANG, S. YU, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2004**, *18*, 184–190.
- (146) I. BUCKEL, D. MOLITOR, J. C. LIERMANN, L. P. SANDJO, B. BERKELMANN-LÖHNERTZ, T. OPATZ, E. THINES, *Phytochemistry* **2013**, 96–103.
- (147) D. MOLITOR, J. C. LIERMANN, B. BERKELMANN-LÖHNERTZ, I. BUCKEL, T. OPATZ, E. THINES, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1265–1269.
- (148) K. F. RODRIGUES-HEERKLOTZ, K. DRANDAROV, J. HEERKLOTZ, M. HESSE, C. WERNER, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 3766–3772.
- (149) F. L. SCRIBNER, *Report on the fungus diseases of the grapevine*, Washington Government Printing Office, Washington, **1886**.
- (150) a) L. E. HOFFMAN, W. F. WILCOX, *Plant Dis.* **2003**, *87*, 273–281; b) R. F. SUIT, *New York Agr. Expt. Sta. Bull.* **1945**, *712*, 26; c) D. REDDICK, C. S. WILSON, C. T. GREGORY, *Bulletin (Cornell University. Agricultural Experiment Station)* **1911**, 296.
- (151) S. MIESSNER, W. MANN, G. STAMMLER, *J. Plant Dis. Prot.* **2011**, *118*, 51–53.
- (152) D. MOLITOR, O. BAUS, B. BERKELMANN-LOEHNERTZ, *J. Plant Dis. Prot.* **2011**, *118*, 161–167.
- (153) a) A. M. ALVAREZ, W. T. NISHIJIMA, *Plant Disease* **1987**, *71*, 681–686; b) A. BERTOLUZZA, G. BOTTURA, P. LUCCHI, L. MARCHETTI, A. Z. D'AULERIO, *J. Plant Pathol.* **1999**, *81*, 89–94; c) D. STRINGARI, C. GLIENKE, C. D. DE, W. MACCHERONI, Jr., d. A. J. LUCIO, *Braz. Arch. Biol. Technol.* **2009**, *52*, 1063–1073; d) E. WICKERT, E. G. d. M. LEMOS, L. T. KISHI, S. A. DE, G. A. DE, *Sci. World J.* **2012**, 125654.
- (154) H. LINDLAR, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 446–450.
- (155) L. ANDERNACH, L. P. SANDJO, J. C. LIERMANN, I. BUCKEL, E. THINES, T. OPATZ, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 5946–5951.
- (156) a) F. DEGERBECK, B. FRANSSON, L. GREHN, U. RAGNARSSON, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 11–14; b) H. KAJIRO, S.-i. MITAMURA, A. MORI, T. HIYAMA, *Synlett* **1998**, 1998, 51–52.

- (157) a) D. SEEBACH, R. NAEF, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2704–2708; b) R. NAEF, D. SEEBACH, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, *1983*, 1930–1936.
- (158) N. G. GAYLORD, J. R. BENZINGER, *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1991–1995.
- (159) M. F. BRANA, M. L. GARCIA, B. LOPEZ, B. DE PASCUAL-TERESA, A. RAMOS, J. M. POZUELO, M. T. DOMINGUEZ, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1864–1871.
- (160) F. WEYGAND, K. BURGER, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 2880–2884.
- (161) a) H. J. REICH, I. L. REICH, J. M. RENG, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5813–5815; b) K. B. SHARPLESS, R. F. LAUER, A. Y. TERANISHI, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6137–6139.
- (162) J. ZIMMERMANN, D. SEEBACH, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1104–1114.
- (163) T. POŁOŃSKI, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3139–3143.
- (164) a) M. SEE WATERS, K. SNELGROVE, P. MALIGRES, *Org. Synth.* **2003**, *80*, 190–194; b) M. SEE WATERS, J. A. COWEN, J. C. MCWILLIAMS, P. E. MALIGRES, D. ASKIN, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 141–144.
- (165) C. A. A. VAN BOECKEL, T. BEETZ, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3775–3778.
- (166) A. F. COOK, D. T. MAICHUK, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1940–1943.
- (167) D. D. PERRIN, W. L. F. ARMAREGO, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3. Auflage, Pergamon Press, Oxford; New York, **1988**.
- (168) D. SEEBACH, A. K. BECK, B. SCHMIDT, Y. M. WANG, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4363–4384.
- (169) H. E. GOTTLIEB, V. KOTLYAR, A. NUDELMAN, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.
- (170) G. LIPPKE, H. THALER, *Stärke* **1970**, *22*, 344–351.
- (171) S. GUTTMANN, *Helv. Chim. Acta* **1961**, *44*, 721–744.
- (172) J. PASTUSZAK, J. H. GARDNER, J. SINGH, D. H. RICH, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2982–2987.
- (173) D. SUBHAS BOSE, K. KIRAN KUMAR, A. V. NARSIMHA REDDY, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 445–450.
- (174) C. REUTER, P. HUY, J.-M. NEUDÖRFL, R. KÜHNE, H.-G. SCHMALZ, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12037–12044.
- (175) P. ZAJDEL, G. NOMEZINE, N. MASURIER, M. AMBLARD, J. MARTINEZ, G. SUBRA, M. PAWLOWSKI, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7547–7553.
- (176) L. RUEST, H. MENARD, V. MOREAU, F. LAPLANTE, *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 1662–1667.
- (177) P. S. PORTOGHESE, T. L. PAZDERNIK, W. L. KUHN, G. HITE, A. SHAFI'EE, *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 12–15.

- (178) H. KESSLER, B. KUTSCHER, G. MAGER, E. GRELL, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, *1983*, 1541–1550.
- (179) P. HUY, H.-G. SCHMALZ, *Synthesis* **2011**, 954–960.
- (180) T. G. DRIVER, N. JANA, C. KONG, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 824–827.
- (181) D. L. THAI, M. T. SAPKO, C. T. REITER, D. E. BIERER, J. M. PEREL, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 591–601.
- (182) P. KARRER, P. PORTMANN, M. SUTER, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 1617–1623.
- (183) E. A. A. WALLÉN, J. A. M. CHRISTIAANS, S. M. SAARIO, M. M. FORSBERG, J. I. VENÄLÄINEN, H. M. PASO, P. T. MÄNNISTÖ, J. GYNTHNER, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2199–2206.
- (184) A. LEMIRE, A. B. CHARETTE, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2077–2080.
- (185) M. KAWAGUCHI, O. HAYASHI, N. SAKAI, M. HAMADA, Y. YAMAMOTO, J. i. ODA, *Agr. Bio. Chem.* **1986**, *50*, 3107–3112.
- (186) D. FELIX, R. K. MÜLLER, U. HORN, R. JOOS, J. SCHREIBER, A. ESCHENMOSER, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 1276–1319.
- (187) M. REIMER, E. TOBIN, M. SCHAFFNER, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 211–215.
- (188) T. R. GOVINDACHARI, N. VISWANANTHAN, *Heterocycles* **1973**, *11*, 1978.
- (189) S. CHANDRASEKHAR, N. R. REDDY, Y. S. RAO, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12098–12107.
- (190) S. KIM, T. LEE, E. LEE, J. LEE, G.-J. FAN, S. K. LEE, D. KIM, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3144–3149.
- (191) W. YING, J. W. HERNDON, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 3112–3122.
- (192) M. P. COGHLAN, A. A. CULBERT, D. A. E. CROSS, S. L. CORCORAN, J. W. YATES, N. J. PEARCE, O. L. RAUSCH, G. J. MURPHY, P. S. CARTER, L. ROXBEE COX, D. MILLS, M. J. BROWN, D. HAIGH, R. W. WARD, D. G. SMITH, K. J. MURRAY, A. D. REITH, J. C. HOLDER, *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 793–803.
- (193) a) H. H. WALFORD, T. A. DOHERTY, *JAKSTAT* **2013**, *2*, e25301; b) A. B. PERNIS, P. B. ROTHMAN, *J. Clin. Invest.* **2002**, *109*, 1279–1283; c) D. KUPERMAN, B. SCHOFIELD, M. WILLS-KARP, M. J. GRUSBY, *J. Exp. Med.* **1998**, *187*, 939–948.



ANHANG

A SPEKTREN UND CHROMATOGRAMME

VERZEICHNIS

Abb. A.1.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) von (<i>S</i>)- 170	281
Abb. A.1.2. ^{13}C NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6) von (<i>S</i>)- 170	281
Abb. A.1.3. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von (<i>S</i>)- 169	282
Abb. A.1.4. ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) von (<i>S</i>)- 169	282
Abb. A.1.5. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) von (<i>R</i>)- 220	283
Abb. A.1.6. ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) von (<i>R</i>)- 220	283
Abb. A.1.7. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) von 164	284
Abb. A.1.8. ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) von 164	284
Abb. A.1.9. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) von 166	285
Abb. A.1.10. ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) von 166	285
Abb. A.1.11. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von 167	286
Abb. A.1.12. ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) von 167	286
Abb. A.1.13. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von (<i>S</i>)- 171	287
Abb. A.1.14. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) von (<i>S</i>)- 172	288
Abb. A.1.15. ^{13}C NMR, DEPT (125.8 MHz, CDCl_3) von (<i>S</i>)- 172	288
Abb. A.1.16. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von (<i>S</i>)- 192 , Diastereomer 1.....	289
Abb. A.1.17. ^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3) von (<i>S</i>)- 192 , Diastereomer 1.....	289
Abb. A.1.18. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) von (<i>S</i>)- 192 , Diastereomer 2.....	290
Abb. A.1.19. ^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) von (<i>S</i>)- 192 , Diastereomer 2.....	290
Abb. A.1.20. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) von (<i>S</i>)- 192 (<i>dr</i> 1:1).....	291
Abb. A.1.21. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) von (<i>S</i>)- 184 . Überlappende Darstellung der diastereomeren Oximether: (<i>S,E</i>)- 184 (unten, schwarze Linie, Rotamere) und (<i>S,Z</i>)- 184 (oben, rote Linie).....	291
Abb. A.1.22. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von (<i>S,E</i>)- 184 (Rotamere).....	292
Abb. A.1.23. ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) von (<i>S,E</i>)- 184 (Rotamere).....	292
Abb. A.1.24. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von (<i>S</i>)- 202	293
Abb. A.1.25. ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) von (<i>S</i>)- 202	293
Abb. A.1.26. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) von <i>rac</i> - 201	294
Abb. A.1.27. ^{13}C NMR (100.6 MHz, CD_2Cl_2) von <i>rac</i> - 201	294
Abb. A.1.28. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von WEINREB-Amid 207	295
Abb. A.1.29. ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) von 207	295

Abb. A.1.30. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von Aminoaldehyd <i>rac</i> - 203	296
Abb. A.1.31. ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) von <i>rac</i> - 203	296
Abb. A.1.32. ^1H NMR (600 MHz, CD_3CN , $T = 60\text{ }^\circ\text{C}$) von <i>rac</i> - 211	297
Abb. A.1.33. ^{13}C NMR (151 MHz, CD_3CN , $T = 60\text{ }^\circ\text{C}$) von <i>rac</i> - 211	297
Abb. A.1.34. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von (<i>S</i>)-(+)-Tylophorin [(<i>S</i>)- 65].	298
Abb. A.1.35. ^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) von (<i>S</i>)-(+)-Tylophorin [(<i>S</i>)- 65].	298
Abb. A.1.36. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von <i>rac</i> -7-Methoxycryptopleurin (143). .	299
Abb. A.1.37. ^{13}C NMR (100.6 MHz CDCl_3) von <i>rac</i> -7-Methoxycryptopleurin (143).	299
Abb. A.1.38. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von (13a <i>S</i> ,14 <i>S</i>)-(+)-14- Methoxyaminotylophorin (194).	300
Abb. A.1.39. ^{13}C NMR, DEPT (100.6 MHz, CDCl_3) von 194	300
Abb. A.1.40. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von 197	301
Abb. A.1.41. ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) von 197	301
Abb. A.1.42. H,C-HSQC (400 MHz, CDCl_3) von 197	302
Abb. A.1.43. H,C-HMBC (400 MHz, CDCl_3) von 197	302
Abb. A.1.44. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) von 214	303
Abb. A.1.45. ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) von 214	303
Abb. A.1.46. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) von 215	304
Abb. A.1.47. ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) von 215	304
Abb. A.1.48. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von 216	305
Abb. A.1.49. ^{13}C NMR (75.5MHz, CDCl_3) von 216	305
Abb. A.1.50. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) von 217	306
Abb. A.1.51. ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) von 217	306
Abb. A.1.52. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) von 153	307
Abb. A.1.53. ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) von 153	307
Abb. A.1.54. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) von 9-Formyl-2,3,6- trimethoxyphenanthren.	308
Abb. A.1.55. ^{13}C NMR (100.6 MHz, CD_2Cl_2) von 9-Formyl-2,3,6- trimethoxyphenanthren.	308
Abb. A.1.56. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) von 221	309
Abb. A.1.57. ^{13}C NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) von 221	309
Abb. A.1.58. ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) von (<i>R</i>)- 222 (Rotamere).	310
Abb. A.1.59. ^{13}C NMR (100.6 MHz, CD_3CN) von (<i>R</i>)- 222 (Rotamere).	310
Abb. A.1.60. ^1H NMR (600 MHz, CD_3CN) von (<i>R</i>)- 223 (Rotamere).	311
Abb. A.1.61. ^{13}C NMR (151 MHz, CD_3CN) von(<i>R</i>)- 223 (Rotamere).	311
Abb. A.1.62. H,H-COSY (600 MHz, CD_3CN) von (<i>R</i>)- 223	312
Abb. A.1.63. H,C-HSQC (600 MHz, CD_3CN) von (<i>R</i>)- 223	312

Abb. A.1.64. H,C-HMBC (600 MHz, CD ₃ CN) von (<i>R</i>)- 223	313
Abb. A.1.65. H,H-NOESY (600 MHz, CD ₃ CN) von (<i>R</i>)- 223	313
Abb. A.1.66. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) von (<i>R</i>)-(-)-Cryptopleurin [(<i>R</i>)- 87].....	314
Abb. A.1.67. ¹³ C NMR (100.6 MHz, CD ₂ Cl ₂) von (<i>R</i>)-(-)-Cryptopleurin [(<i>R</i>)- 87].....	314
Abb. A.1.68. H,H-COSY (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) von (<i>R</i>)- 87	315
Abb. A.1.69. H,C-HSQC (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) von (<i>R</i>)- 87	315
Abb. A.1.70. H,C-HMBC (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) von (<i>R</i>)- 87	316
Abb. A.1.71. H,H-NOESY (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) von (<i>R</i>)- 87	316
Abb. A.1.72. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) von 251a (<i>trans</i>).....	317
Abb. A.1.73. ¹³ C NMR (75.5 MHz, CDCl ₃) von 251a (<i>trans</i>).....	317
Abb. A.1.74. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) von 251b (<i>cis</i>).....	318
Abb. A.1.75. ¹³ C NMR (75.5 MHz, CDCl ₃) von 251b (<i>cis</i>).....	318
Abb. A.1.76. H,H-NOESY (400 MHz, CDCl ₃) von 251b (<i>cis</i>).....	319
Abb. A.1.77. H,H-NOESY (400 MHz, CDCl ₃) von 251a (<i>trans</i>).....	319
Abb. A.1.78. ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) von 252 und <i>ent</i> - 252	320
Abb. A.1.79. ¹³ C NMR (75.5 MHz, CDCl ₃) von 252 und <i>ent</i> - 252	320
Abb. A.1.80. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) von Hydroxyphenylaceton (256).....	321
Abb. A.1.81. ¹³ C NMR (100.6 MHz, CDCl ₃) von Hydroxyphenylaceton (256).....	321
Abb. A.1.82. ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) von 257	322
Abb. A.1.83. ¹³ C NMR (75.5 MHz, CDCl ₃) von 257	322
Abb. A.1.84. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) von 258b	323
Abb. A.1.85. ¹³ C NMR (100.6 MHz, CDCl ₃) von 258b	323
Abb. A.1.86. H,H-NOESY (400 MHz, CDCl ₃) von 258b (<i>trans</i>).....	324
Abb. A.1.87. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) von 258a (<i>cis</i>).....	324
Abb. A.1.88. H,H-NOESY (400 MHz, CDCl ₃) von 258a (<i>cis</i>).....	325
Abb. A.1.89. ¹³ C NMR (100.6 MHz, CDCl ₃) von 258a	325
Abb. A.1.90. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) von 260b (<i>trans</i>).....	326
Abb. A.1.91. ¹³ C NMR (100.6 MHz, CD ₂ Cl ₂) von 260b (<i>trans</i>).....	326
Abb. A.1.92. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) von 260a (<i>cis</i>).....	327
Abb. A.1.93. ¹³ C NMR (100.6 MHz, CD ₂ Cl ₂) von 260a (<i>cis</i>).....	327
Abb. A.1.94. H,H-NOESY (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) von 260a	328
Abb. A.1.95. H,H-NOESY (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) von 260b	328
Abb. A.1.96. H,C-HSQC/HMBC (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) von 260b (<i>trans</i>) [überlappend, HMBC: blau; HSQC: schwarz (CH, CH ₃), rot (CH ₂)].	329
Abb. A.1.97. H,C-HSQC/HMBC (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) von 260a (<i>cis</i>) [überlappend, HMBC: blau; HSQC: schwarz (CH, CH ₃), rot (CH ₂)].	329
Abb. A.1.98. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) von 260c	330
Abb. A.1.99. ¹³ C NMR (100.6 MHz, CD ₃ CN) von 260c	330

Abb. A.1.100. ^1H NMR (600 MHz, CD_3CN) von (<i>S</i>)- 261	331
Abb. A.1.101. ^{13}C NMR (151 MHz, CD_3CN) von (<i>S</i>)- 261	331
Abb. A.1.102. H,H-NOESY (600 MHz, CD_3CN) von (<i>S</i>)- 261	332
Abb. A.1.103. H,C-HMBC (600 MHz, CD_3CN) von (<i>S</i>)- 261	332
Abb. A.1.104. ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) von (<i>S</i>)- 227 (synthetisch).	333
Abb. A.1.105. ^{13}C NMR (75.5 MHz, CD_3CN) von (<i>S</i>)- 227 (synthetisch).	333
Abb. A.1.106. ^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) von (<i>R</i>)- 227	334
Abb. A.1.107. ^{13}C NMR (75.5 MHz, CD_3CN) von (<i>R</i>)- 227	334
Abb. A.2.1. Chirale HPLC (NP-1): $t_{\text{R}} = 6.20\text{min}$ [(<i>S</i>)- 172], Daicel ChiralPak [®] AD-H, <i>n</i> -Hexan/2-Propanol 50/50 (0.0 min) \rightarrow 30/70 (20 min), $1.00\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, $T = 30\text{ }^\circ\text{C}$, $\lambda = 244\pm 2\text{ nm}$, (<i>S</i>)- 172 [<i>e.r.</i> >99.5:0.5].	335
Abb. A.2.2. Chirale HPLC (NP-1): $t_{\text{R}} = 11.2\text{ min}$ [(<i>S</i>)- 65], 13.6 min [(<i>R</i>)- 65], 2-Propanol/ <i>n</i> -Hexan = 20:80 (0.0 min) \rightarrow 35:65 (25 min), Daicel ChiralPak [®] AD-H, $1.20\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, $\lambda = 254\pm 4\text{ nm}$, $T = 40\text{ }^\circ\text{C}$, (<i>S</i>)- Tylophorin [<i>e.r.</i> 99.6:0.4 (<i>S</i> : <i>R</i>)].	335
Abb. A.2.3. RP-HPLC (Agilent 1200) von (<i>R</i>)- 222 , $\lambda = 286\pm 4\text{ nm}$, $t_{\text{R}} = 2.6\text{ min}$, MeCN/ H_2O (0.1% HCO_2H) = 10:90 (0.0) min \rightarrow 80:20 (3.0 min), Ascentis Express- C_{18} ($50\times 2.1\text{ mm}$), $1.00\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, $T = 50\text{ }^\circ\text{C}$; MS (ESI+) von (<i>R</i>)- 222 ($t_{\text{R}} = 2.6\text{ min}$), $m/z = 410.2$ [$M + \text{H}$] ⁺	336
Abb. A.2.4. RP-HPLC (Agilent 1200): Reaktionskontrolle der Transformation (<i>R</i>)- 222 \rightarrow (<i>R</i>)- 223 , $\lambda = 280\pm 4\text{ nm}$, $t_{\text{R}} = 5.2\text{ min}$, MeCN/ H_2O (0.1% HCO_2H) = 5:95 (0.0 min) \rightarrow 85:15 (4.0 min), Ascentis Express- C_{18} ($30\times 2.1\text{ mm}$), 0.50 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, $T = 40\text{ }^\circ\text{C}$. MS (ESI+) von (<i>R</i>)- 223 ($t_{\text{R}} = 5.2\text{ min}$), m/z (%) = 514.1 (100) [$M + \text{H}$] ⁺	336
Abb. A.2.5. RP-HPLC (RP-1) von (<i>R</i>)- 223 : $t_{\text{R}} = 7.8\text{ min}$, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN} = 35:65$, $1.00\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, $T = 21\text{ }^\circ\text{C}$, ACE3- C_{18}PFP ($150\times 4.6\text{ mm}$).	337
Abb. A.2.6. RP-HPLC (Agilent 1200): (<i>R</i>)-Cryptopleurin, TIC(+) (linkes Chromatogramm), DAD: $\lambda = 286\pm 4\text{ nm}$ (rechts), $t_{\text{R}} = 2.3\text{ min}$, MeCN/ H_2O (0.1% HCO_2H) = 10:90 (0.00–0.50 min) \rightarrow 90:10 (3.0 min), Ascentis Express- C_{18} ($50\times 2.1\text{ mm}$), $1.00\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, $T = 50\text{ }^\circ\text{C}$	337
Abb. A.2.7. Chirale HPLC (NP-2): <i>rac</i> - 87 (schwarz), (<i>R</i>)- 87 (rot), $t_{\text{R}} = 27.2\text{ min}$ [(<i>S</i>)- 87], 37.2 min [(<i>R</i>)- 87], Daicel ChiralPak [®] AD-H, 100% EtOH, $0.50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, $T = 40\text{ }^\circ\text{C}$, $\lambda = 254\pm 4\text{ nm}$, (<i>R</i>)-Cryptopleurin [<i>e.r.</i> $\geq 99:1$ (<i>R</i> : <i>S</i>)].	337
Abb. A.2.8. (Vergrößert) Chirale HPLC (NP-2): <i>rac</i> - 87 (schwarz), (<i>R</i>)- 87 (rot), $t_{\text{R}} = 27.2\text{ min}$ [(<i>S</i>)- 87], 37.2 min [(<i>R</i>)- 87], Daicel ChiralPak [®] AD-H, 100% EtOH, $0.50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, $T = 40\text{ }^\circ\text{C}$, $\lambda = 254\pm 4\text{ nm}$, (<i>R</i>)-Cryptopleurin [<i>e.r.</i> \geq 99:1 (<i>R</i> : <i>S</i>)].	338

Abb. A.2.9. RP-HPLC (Agilent 1200): (<i>S</i>)-Phenguignardiasäure [(<i>S</i>)- 227 (synthetisch)], DAD: $\lambda = 286 \pm 4$ nm; TIC (-) (oben links), $t_R = 1.8$ min, H ₂ O (15 mM NH ₄ HCO ₃)/MeCN = 95:5 (0.0 min) → 10:90 (2.0 min), Ascentis Express- C ₁₈ (50 × 2.1 mm), 1.00 mL·min ⁻¹ ; MS (ESI-) von (<i>S</i>)-(+)- 227 (synthetisch): m/z (%) = 309.2 (100) [$M - H$] ⁻	338
Abb. A.2.10. LC/MS ³ (ESI+) des Rohextraktes (Alkaloid-Fraktion) von <i>T. indica</i> , Alkaloide 1–3.....	339
Abb. A.2.11. LC/MS ³ (ESI+) des Rohextraktes (Alkaloid-Fraktion) von <i>T. indica</i> , Alkaloide 4–6.....	340
Abb. A.2.12. LC/MS ³ (ESI+) des Rohextraktes (Alkaloid-Fraktion) von <i>T. indica</i> , Alkaloide 7–9.....	341
Abb. A.2.13. LC/MS ³ (ESI+) des Rohextraktes (Alkaloid-Fraktion) von <i>T. indica</i> , Alkaloide 10–12.....	342
Abb. A.2.14. LC/MS ³ (ESI+) des Rohextraktes (Alkaloid-Fraktion) von <i>T. indica</i> , Alkaloide 13–15.....	343
Abb. A.2.15. LC/MS ³ (ESI+) des Rohextraktes (Alkaloid-Fraktion) von <i>T. indica</i> , Alkaloide 16–18.....	344
Abb. A.2.16. LC/MS ³ (ESI+) des Rohextraktes (Alkaloid-Fraktion) von <i>T. indica</i> , Alkaloide 19–21.....	345



A.1 NMR

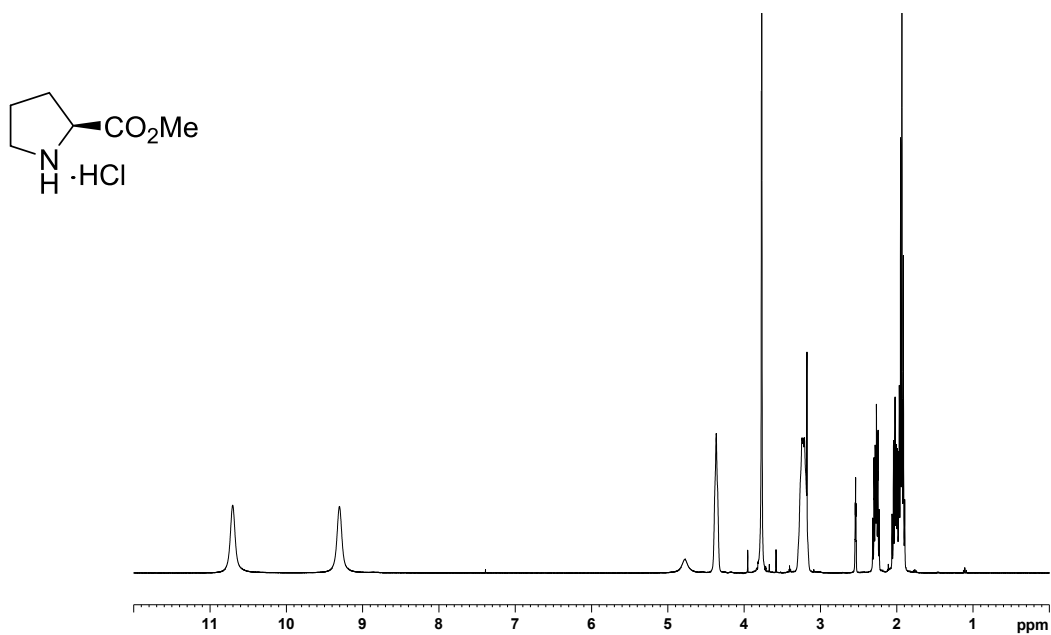


Abb. A.1.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) von (*S*)-**170**.

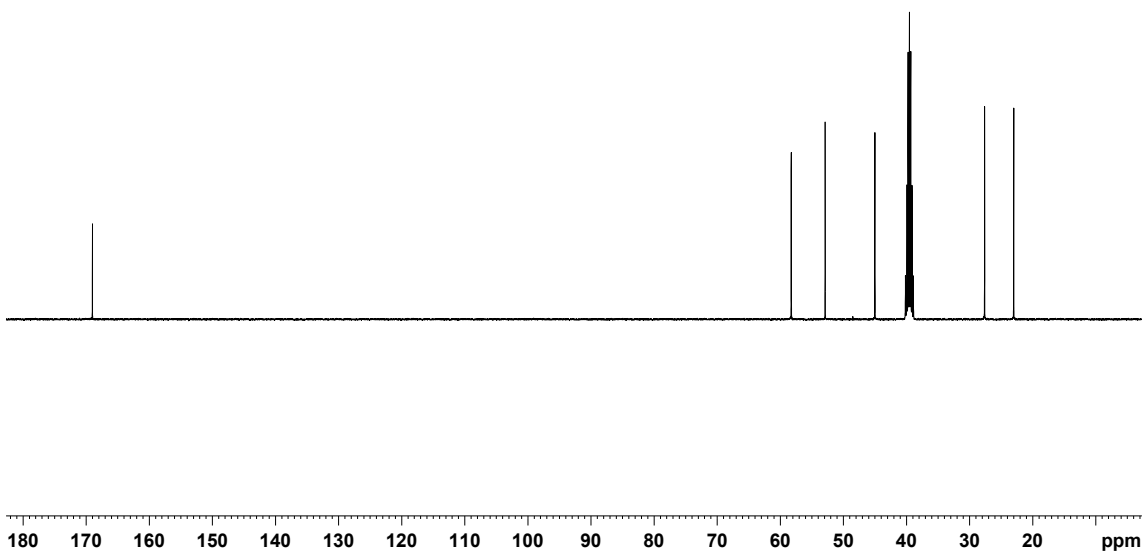


Abb. A.1.2. ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) von (*S*)-**170**.

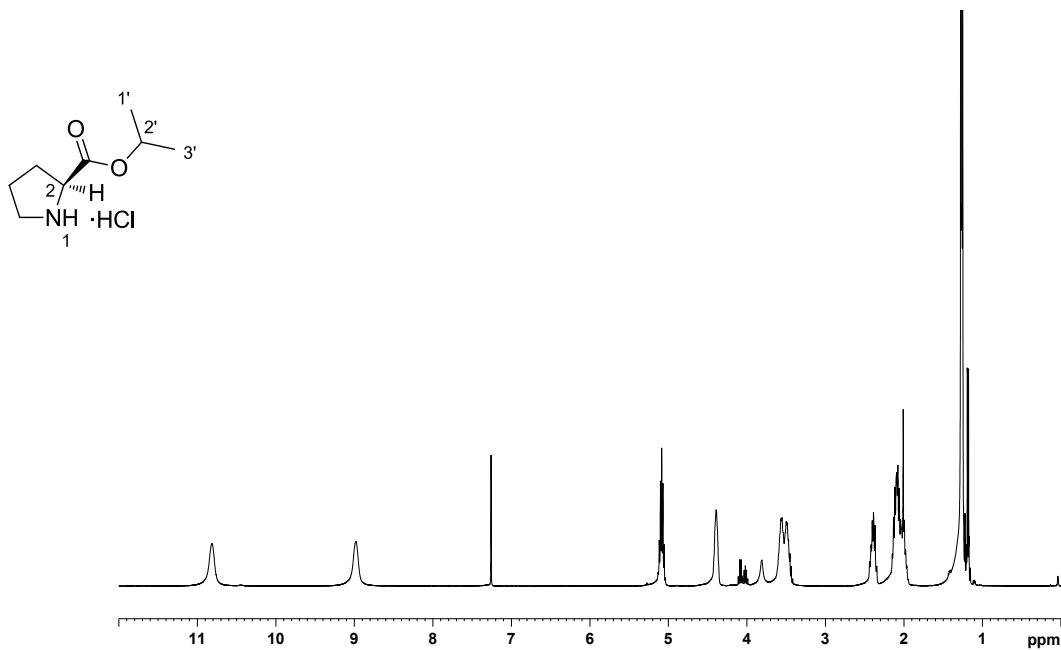


Abb. A.1.3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) von (S)-169.

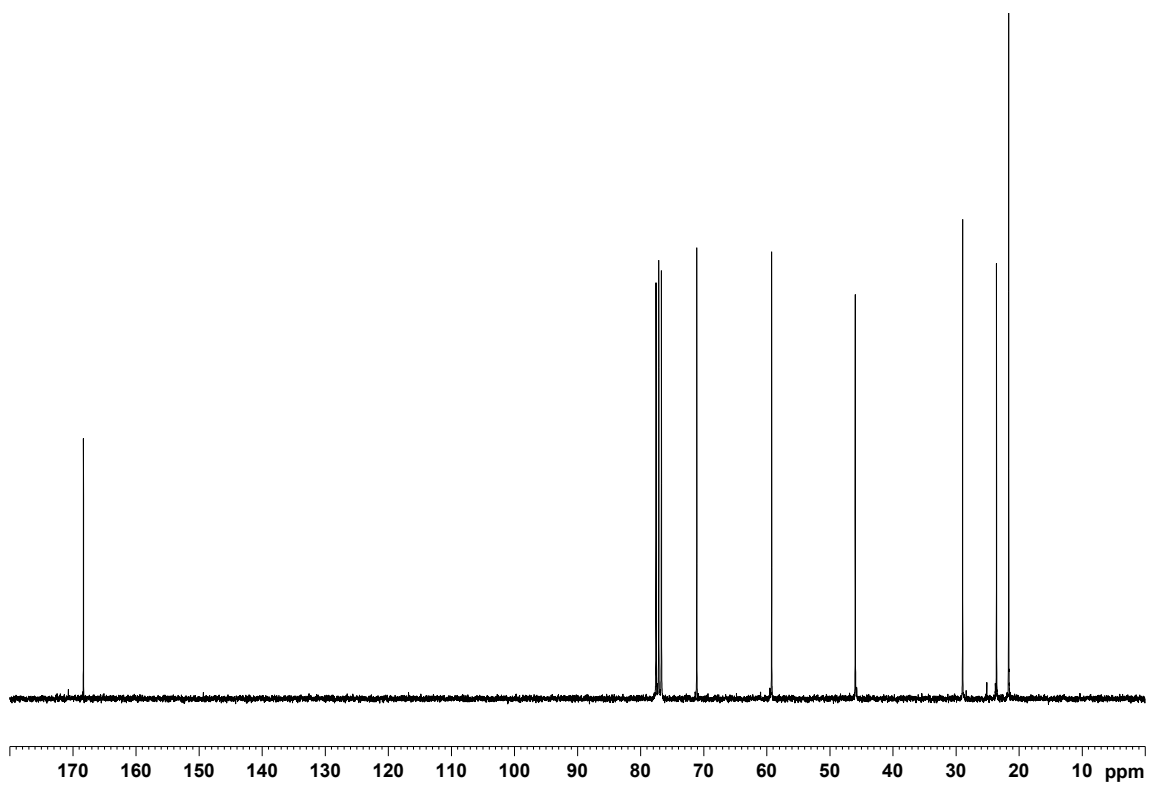
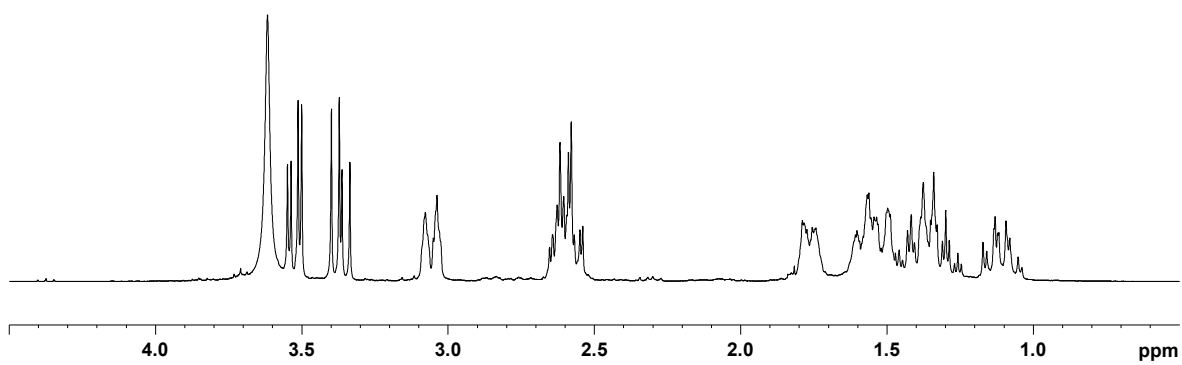
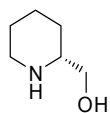
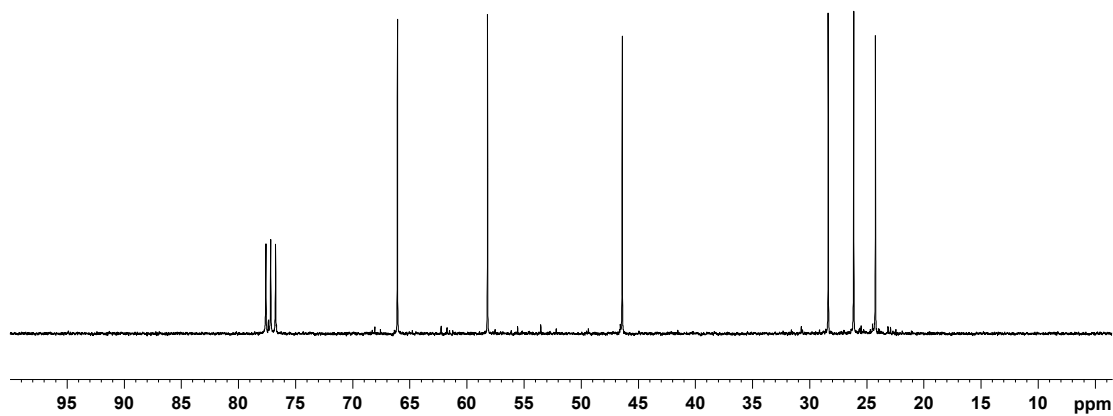
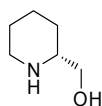


Abb. A.1.4. ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) von (S)-169.

Abb. A.1.5. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) von (*R*)-220.Abb. A.1.6. ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) von (*R*)-220

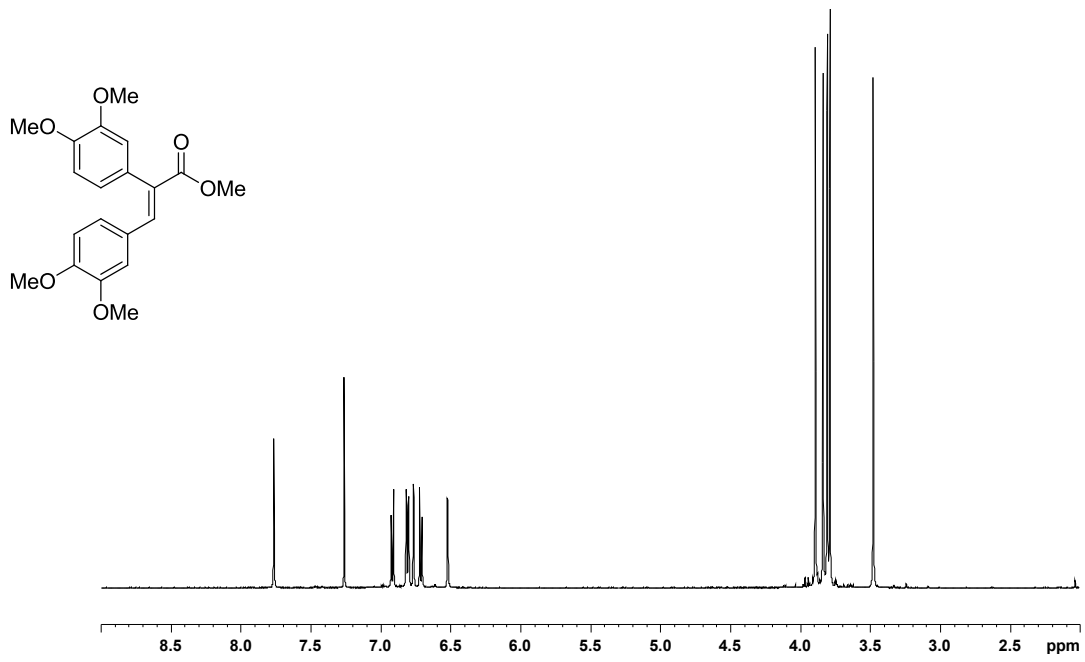


Abb. A.1.7. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) von **164**.

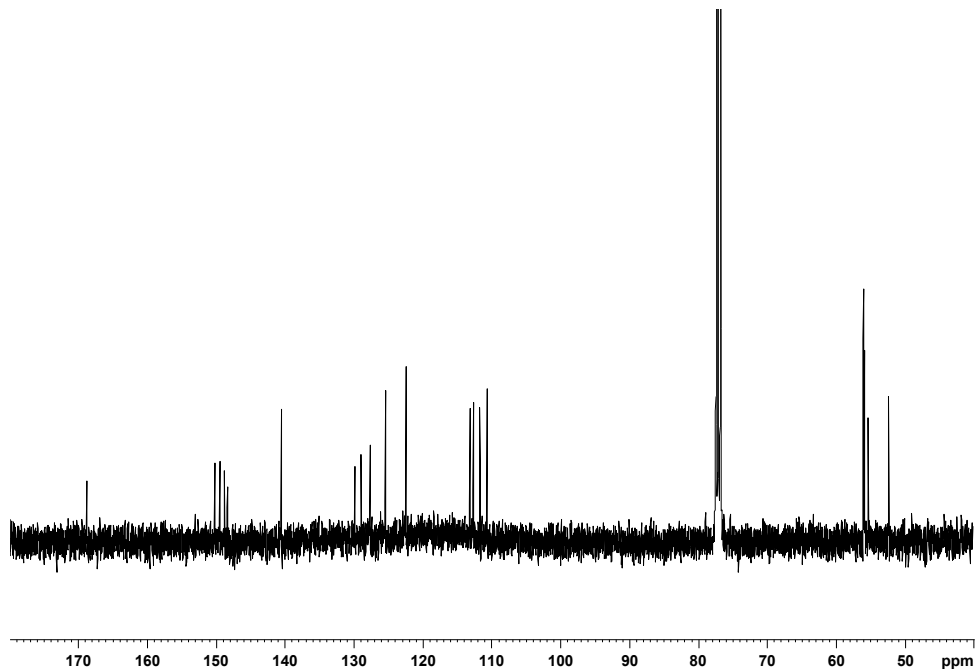
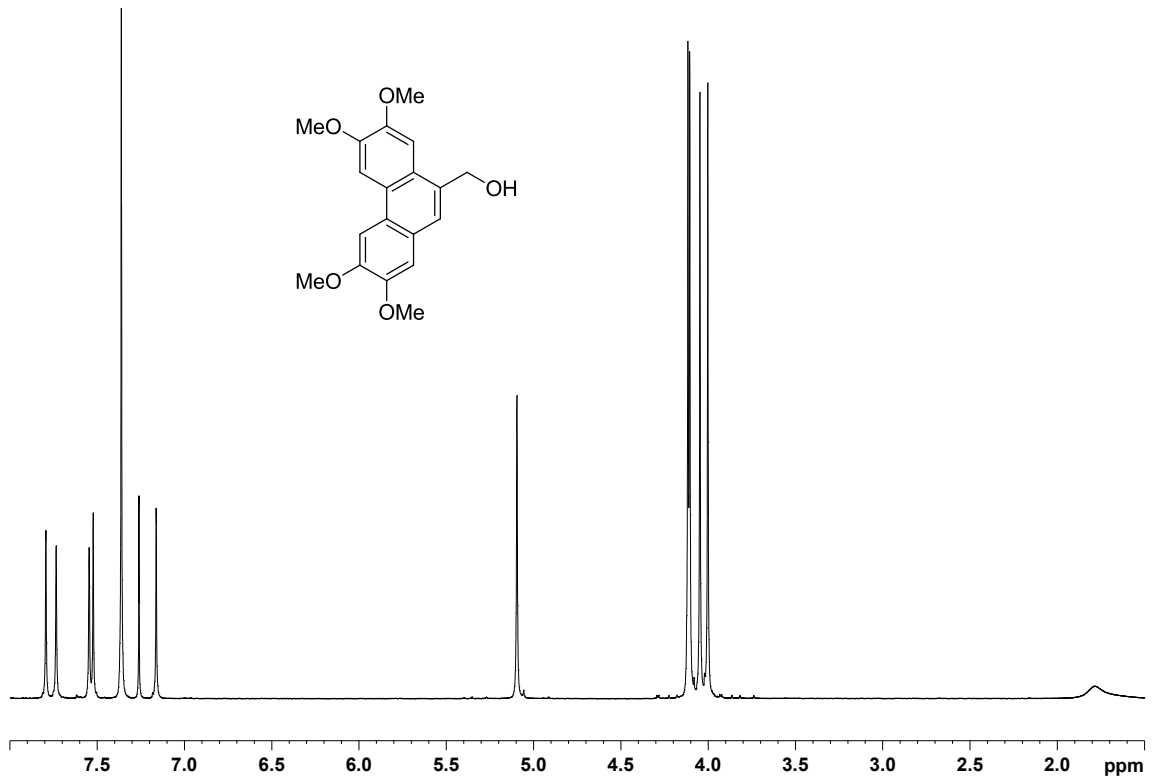
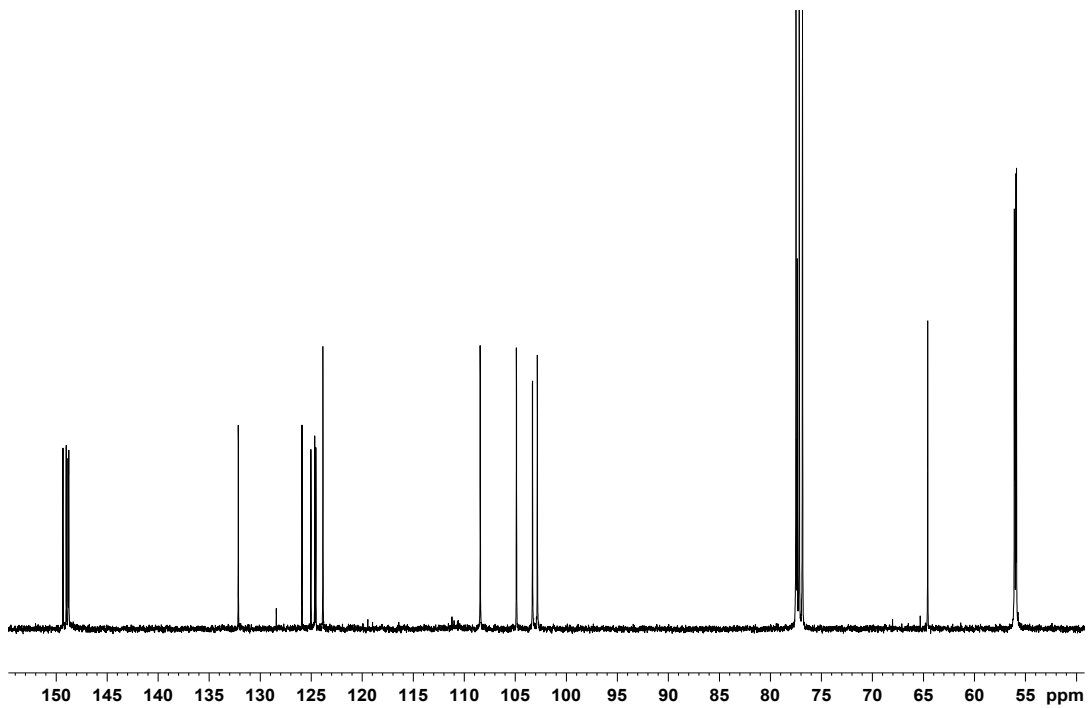


Abb. A.1.8. $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) von **164**.

Abb. A.1.9. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) von **166**.Abb. A.1.10. ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) von **166**.

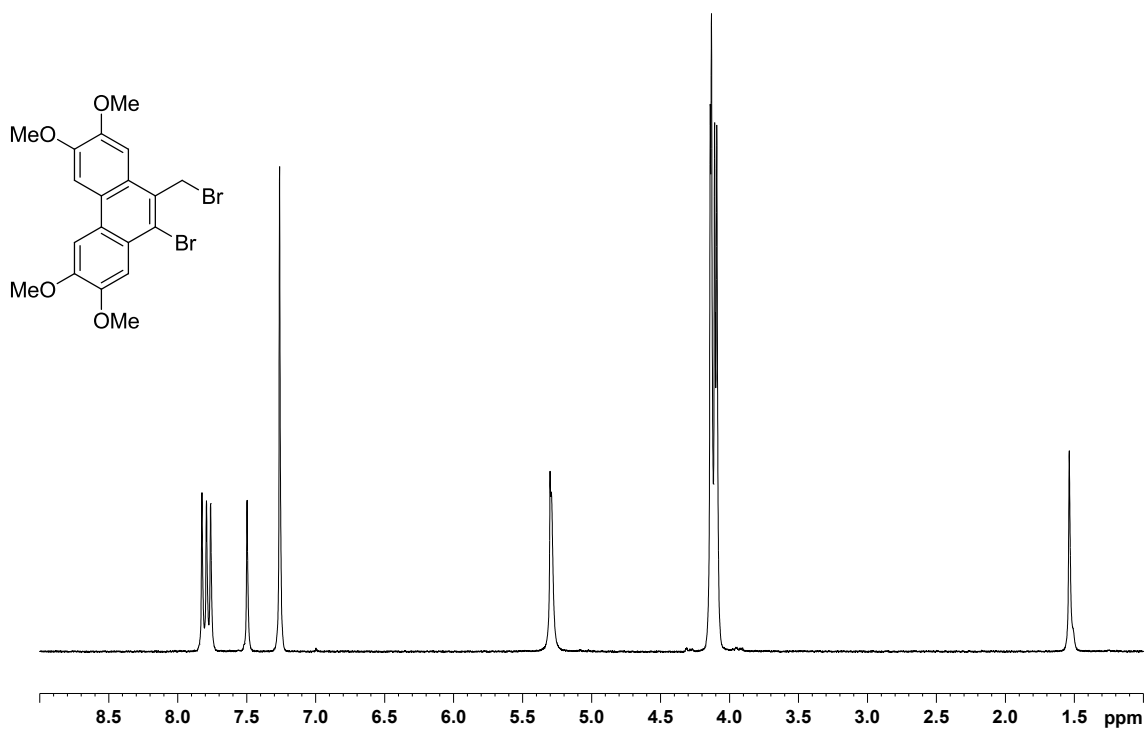


Abb. A.1.11. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von **167**.

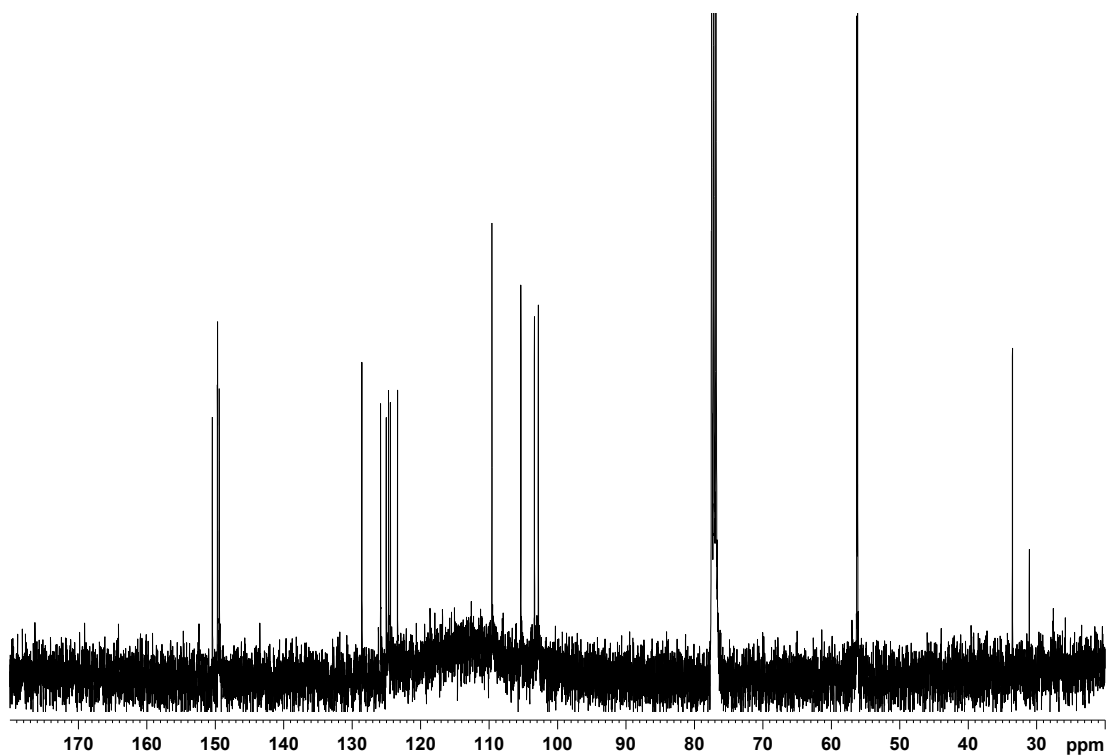


Abb. A.1.12. $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) von **167**.

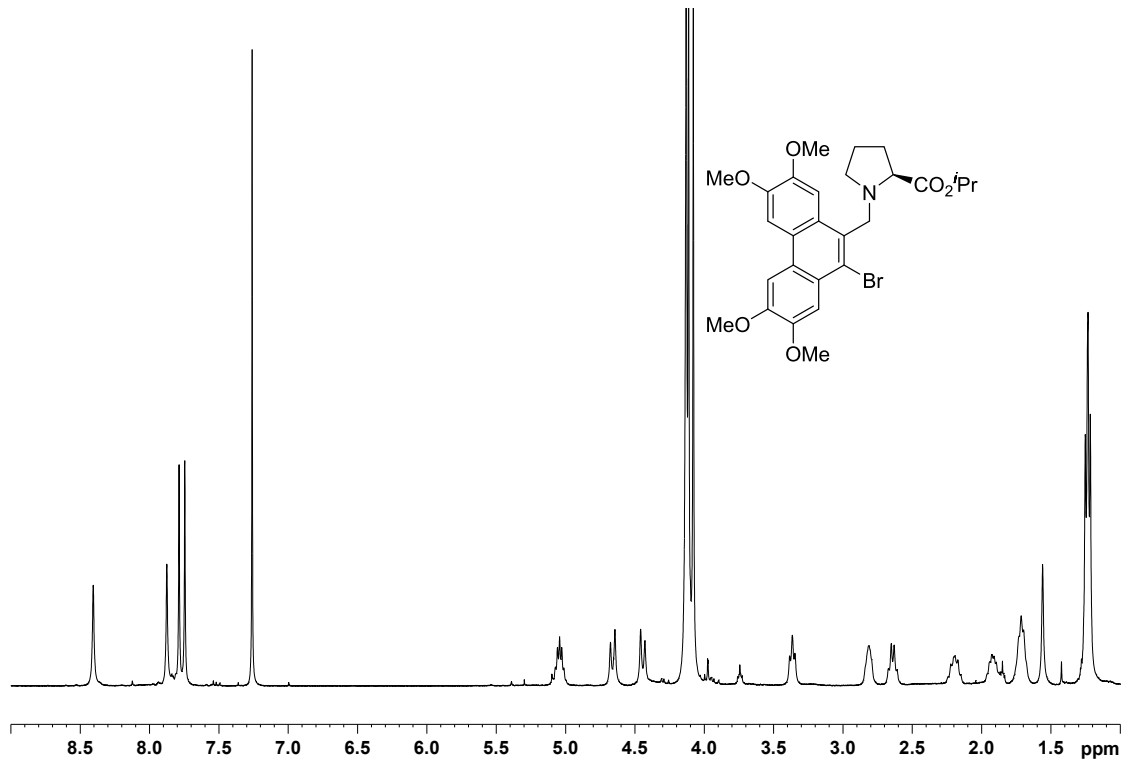


Abb. A.1.13. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von (S)-171.

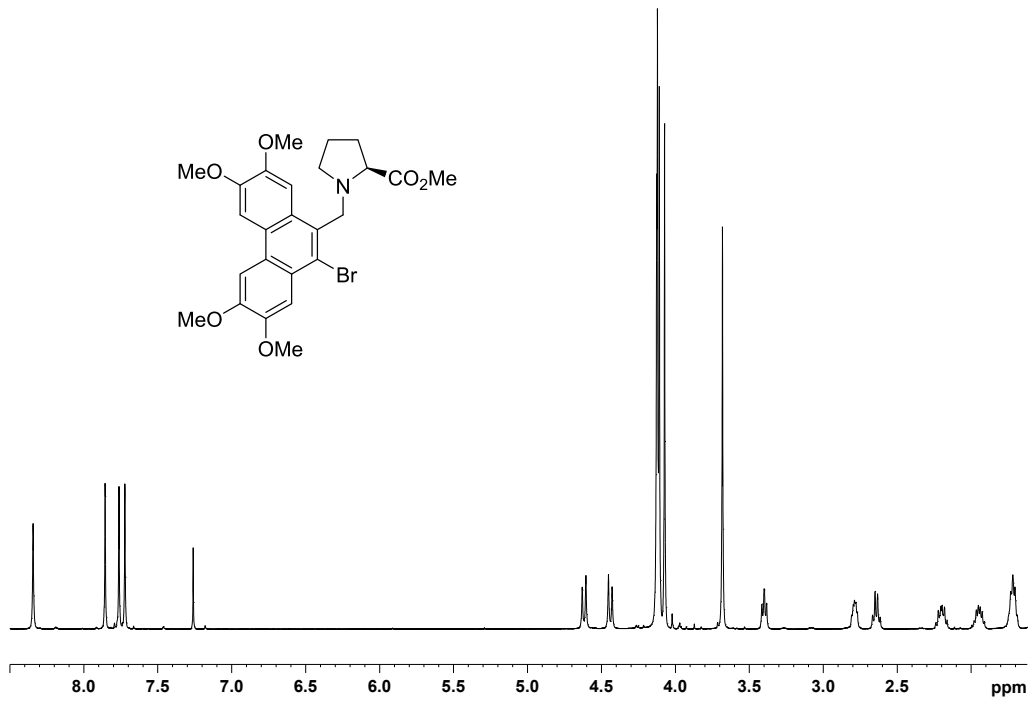


Abb. A.1.14. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) von (*S*)-172.

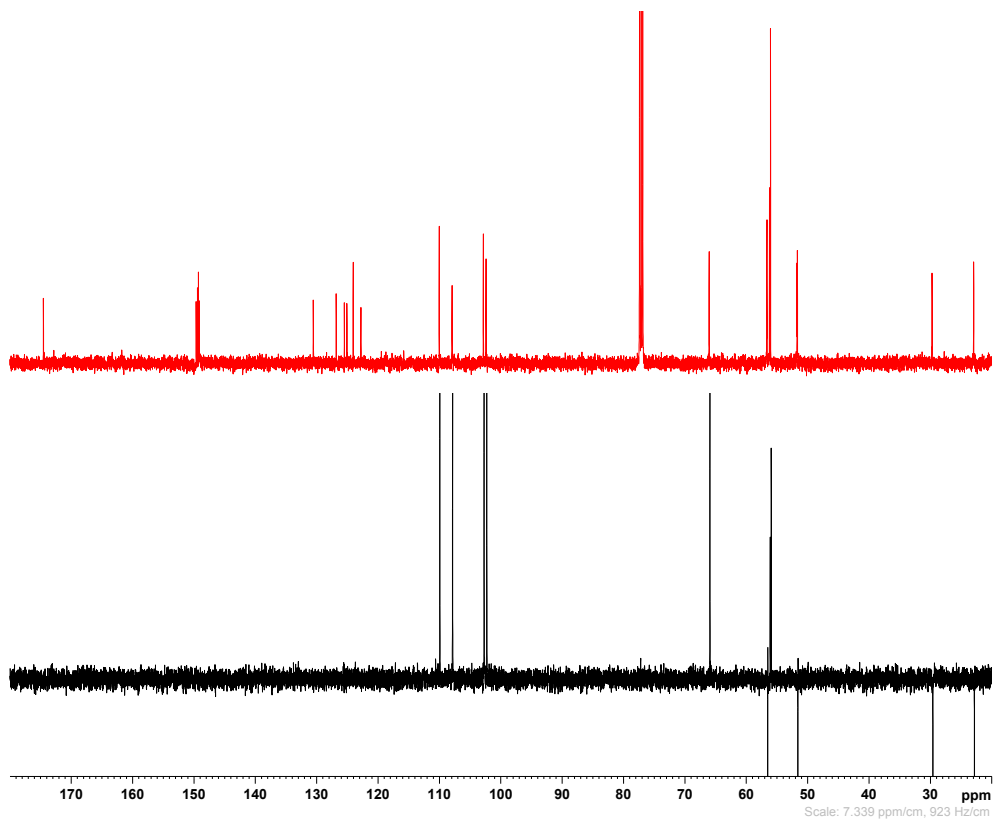


Abb. A.1.15. ^{13}C NMR, DEPT (125.8 MHz, CDCl_3) von (*S*)-172.

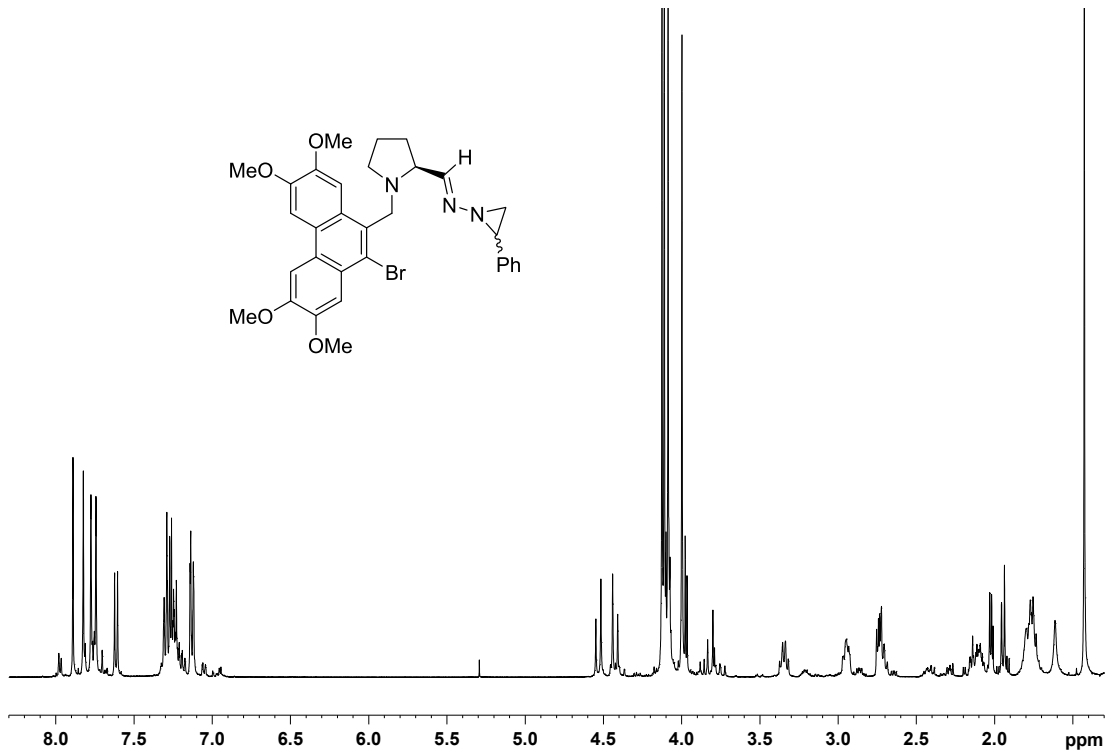


Abb. A.1.16. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von (S) -**192**, Diastereomer 1.

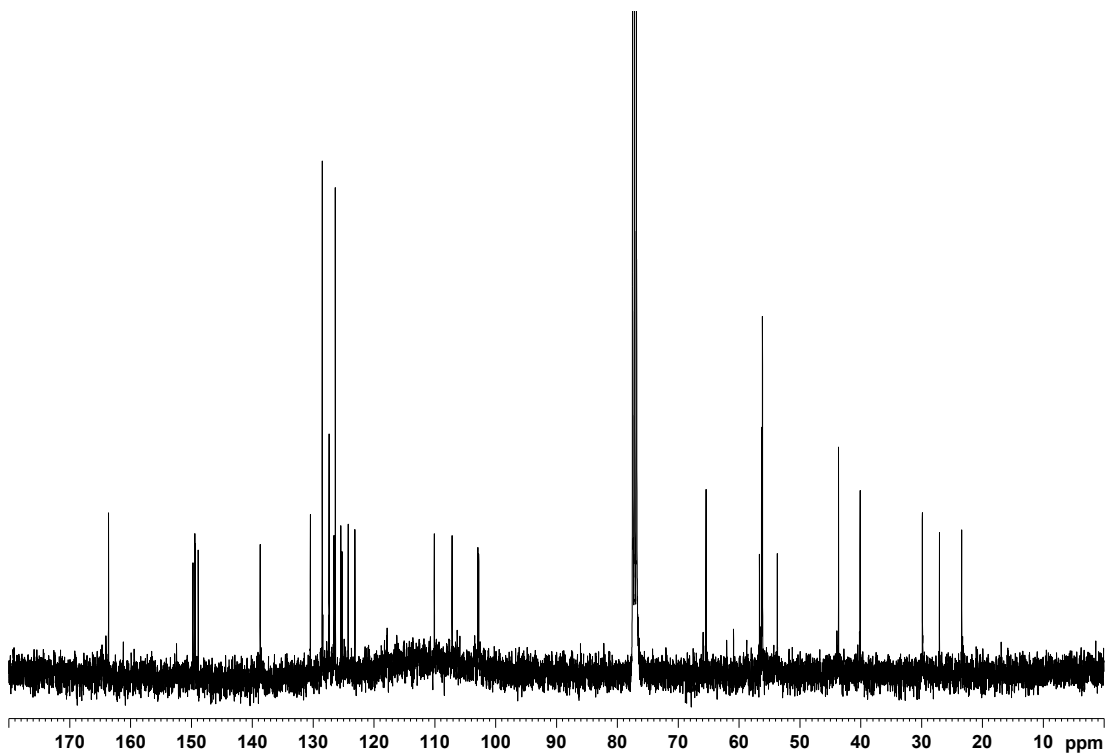


Abb. A.1.17. ^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3) von (S) -**192**, Diastereomer 1.

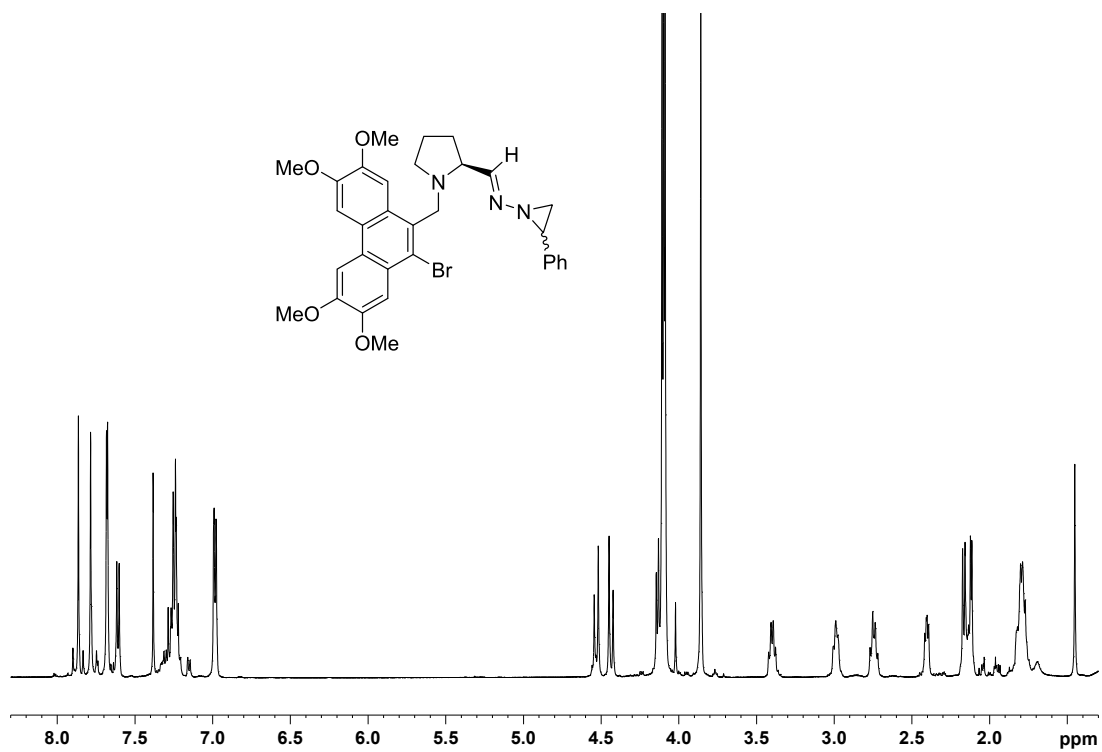


Abb. A.1.18. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) von (S) -192, Diastereomer 2.

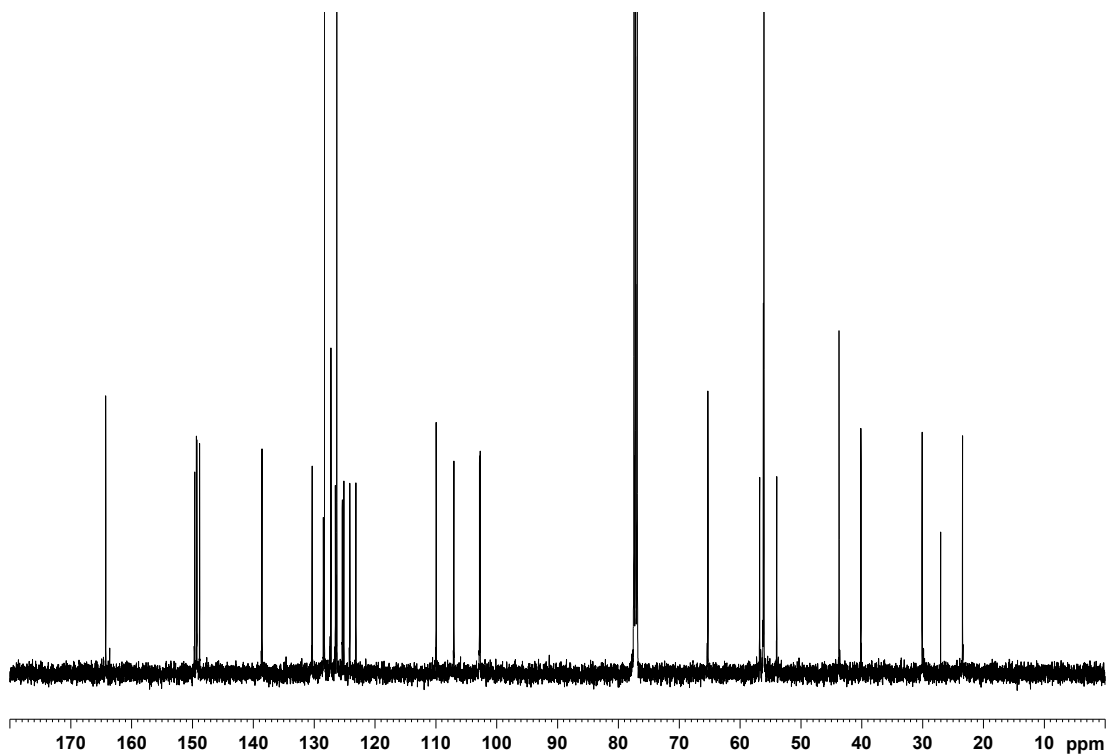


Abb. A.1.19. ^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) von (S) -192, Diastereomer 2.

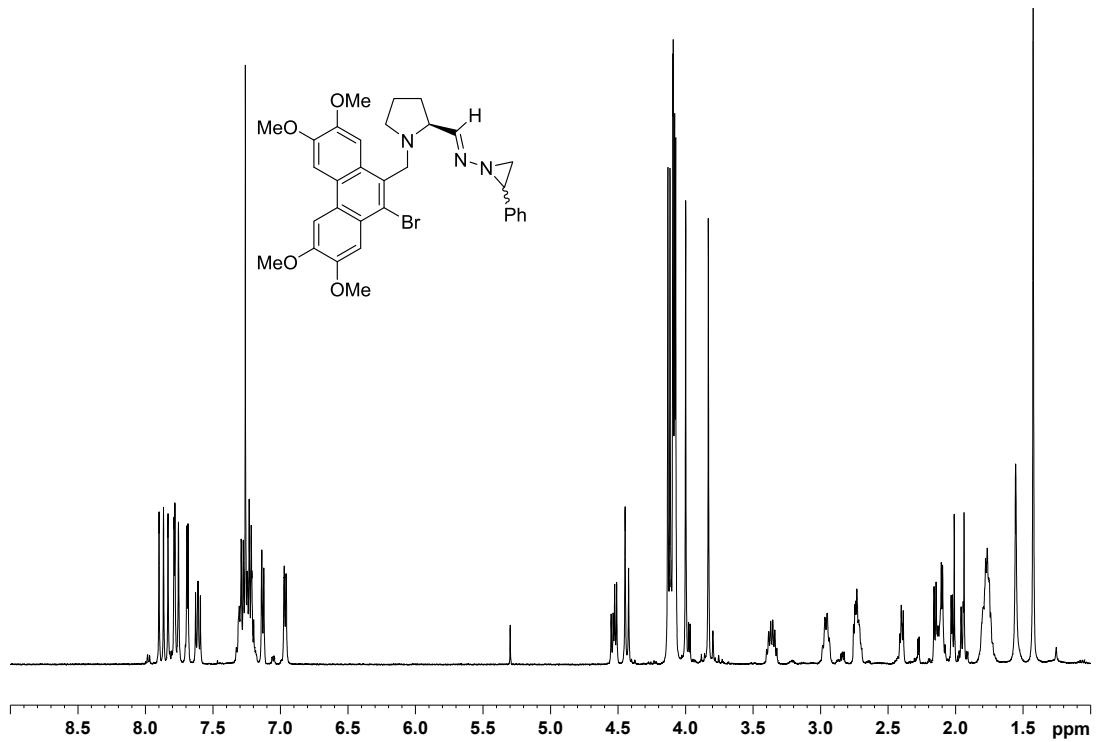


Abb. A.1.20. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) von (*S*)-**192** (*dr* 1:1).

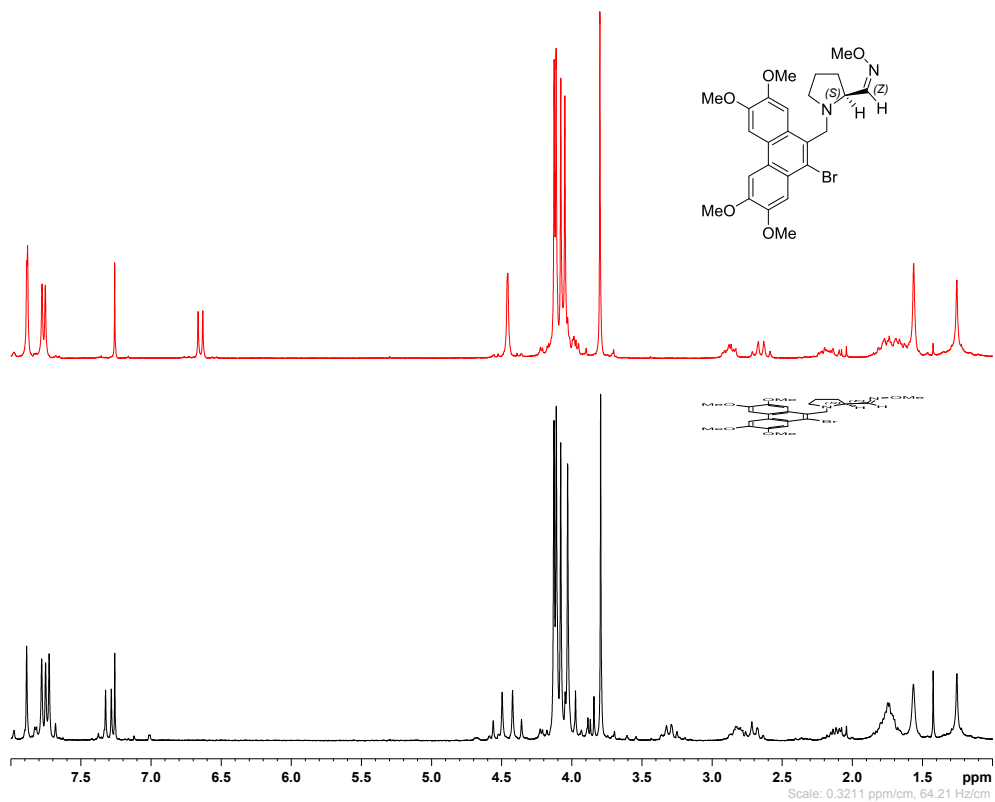


Abb. A.1.21. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) von (*S,E*)-**184** (unten, schwarze Linie, Rotamere) und (*S,Z*)-**184** (oben, rote Linie).

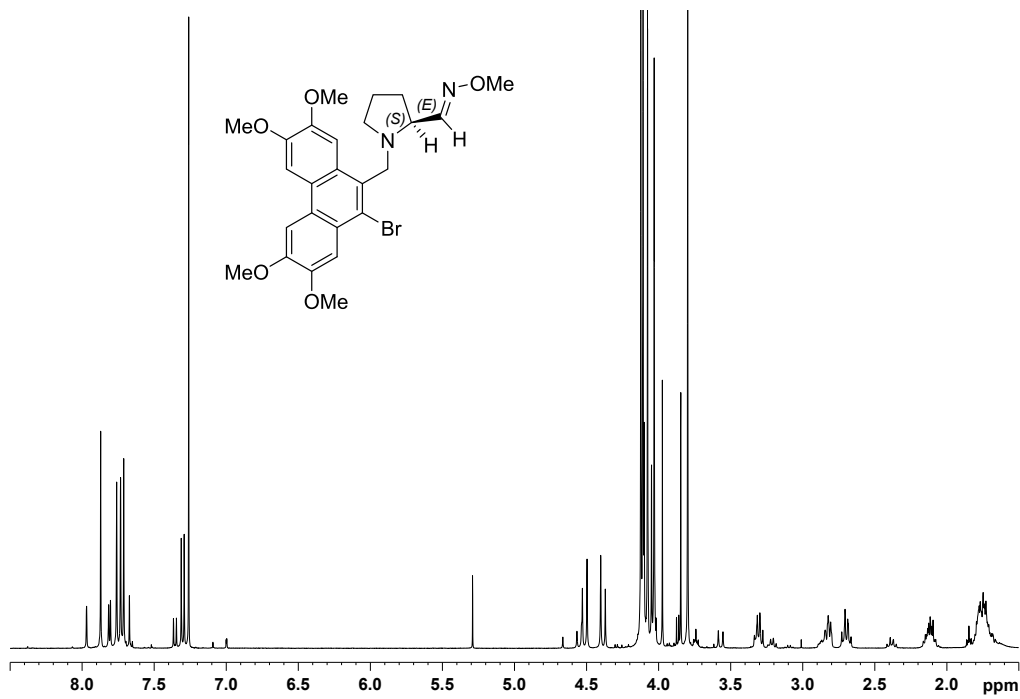


Abb. A.1.22. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von (S,E) -184 (Rotamere).

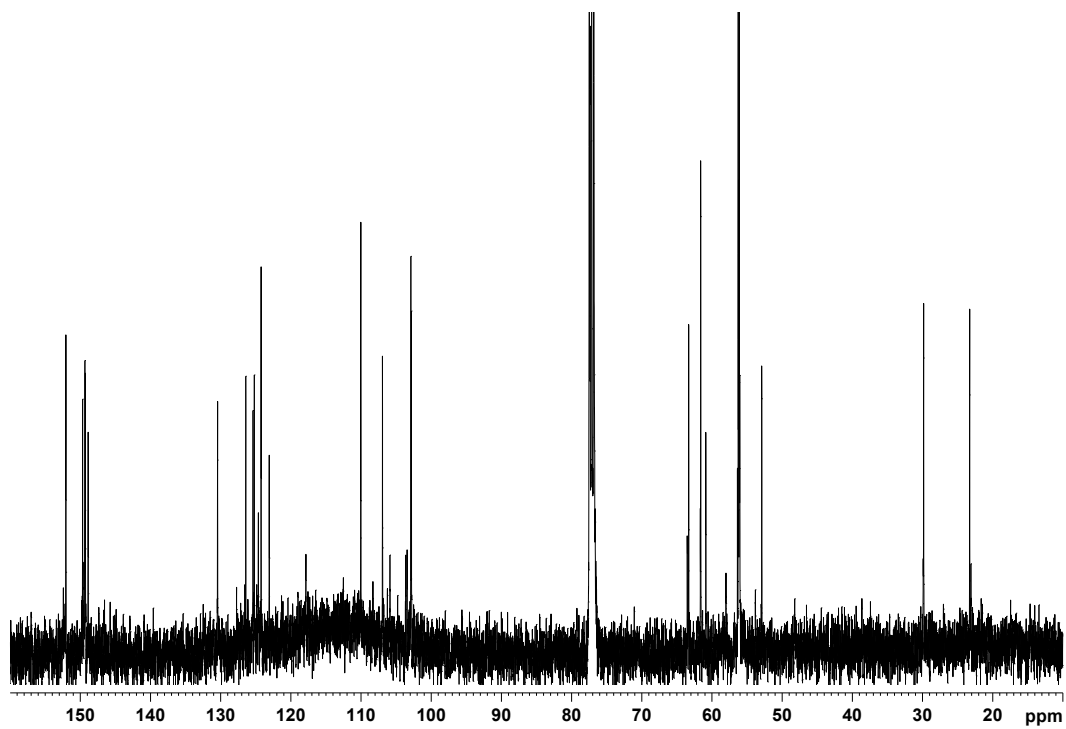
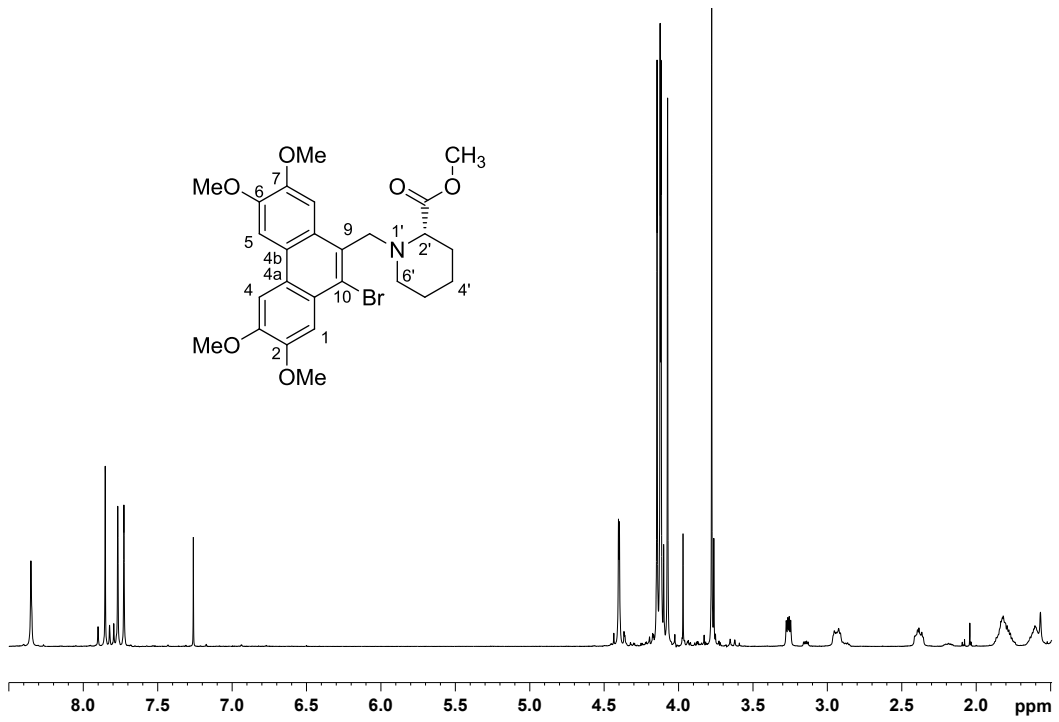
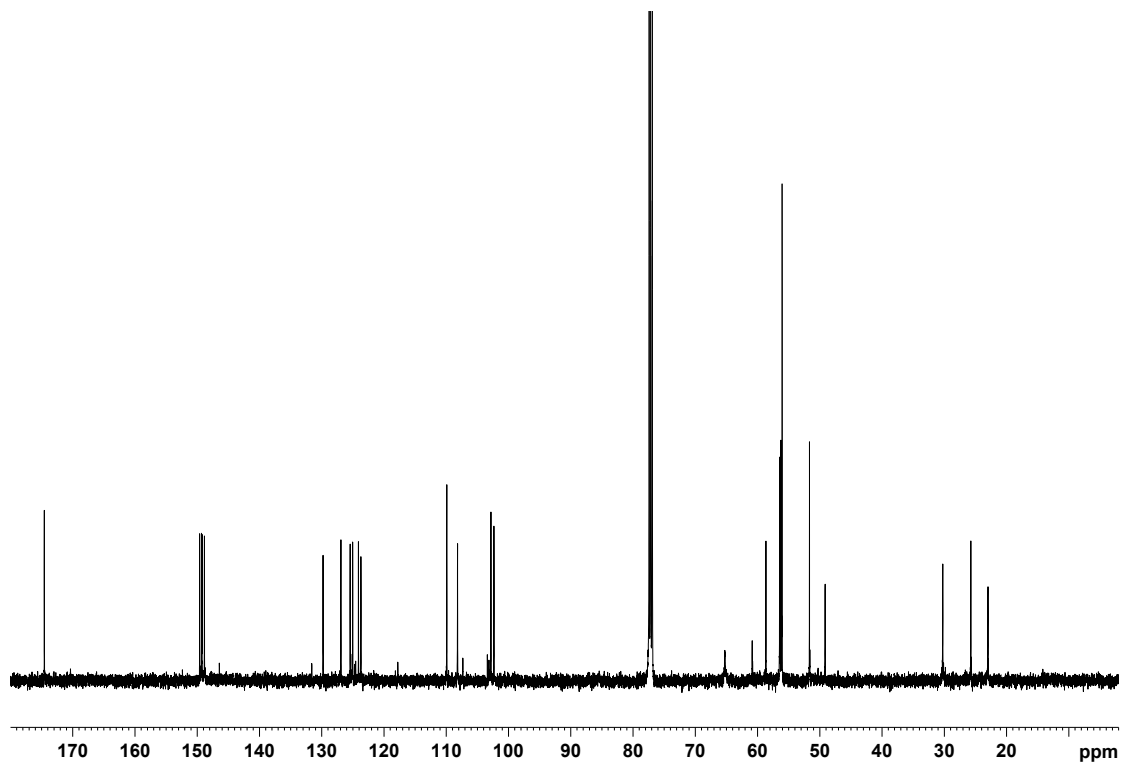


Abb. A.1.23. ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) von (S,E) -184 (Rotamere).

Abb. A.1.24. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) von (S)-202.Abb. A.1.25. ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) von (S)-202.

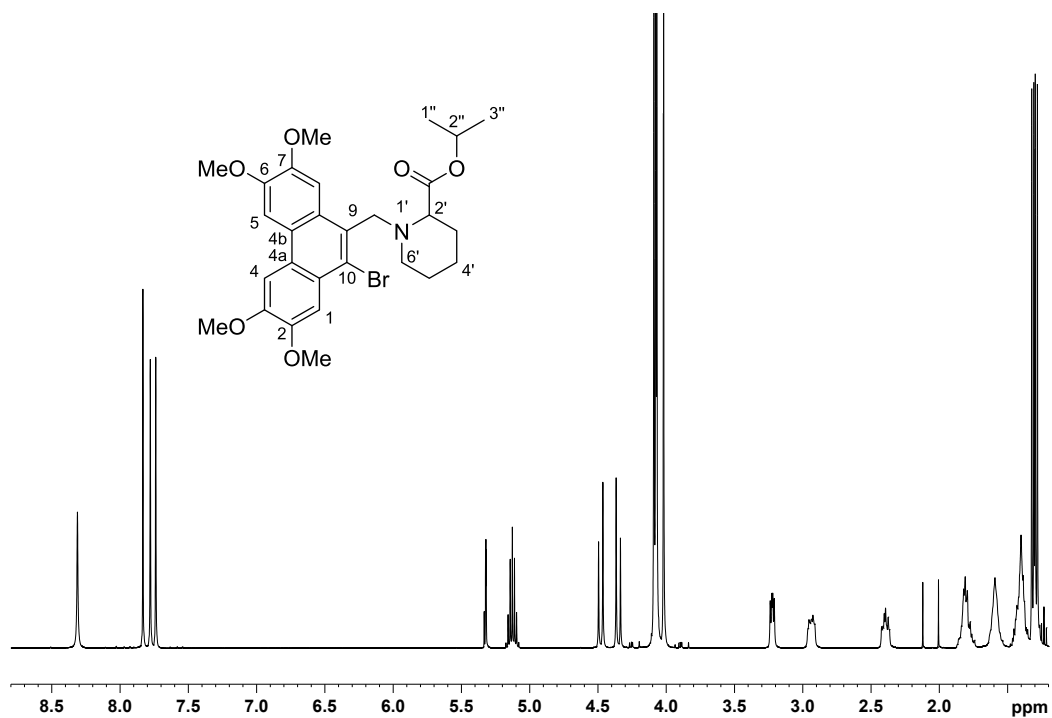


Abb. A.1.26. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) von *rac*-201.

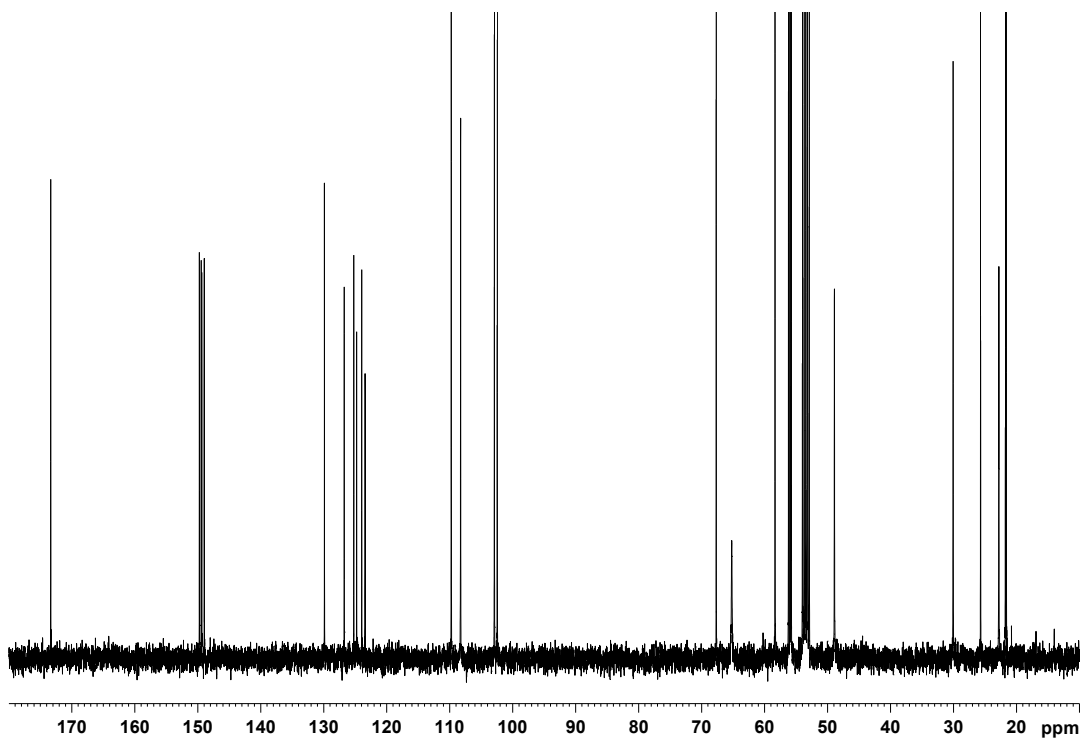


Abb. A.1.27. ¹³C NMR (100.6 MHz, CD₂Cl₂) von *rac*-201.

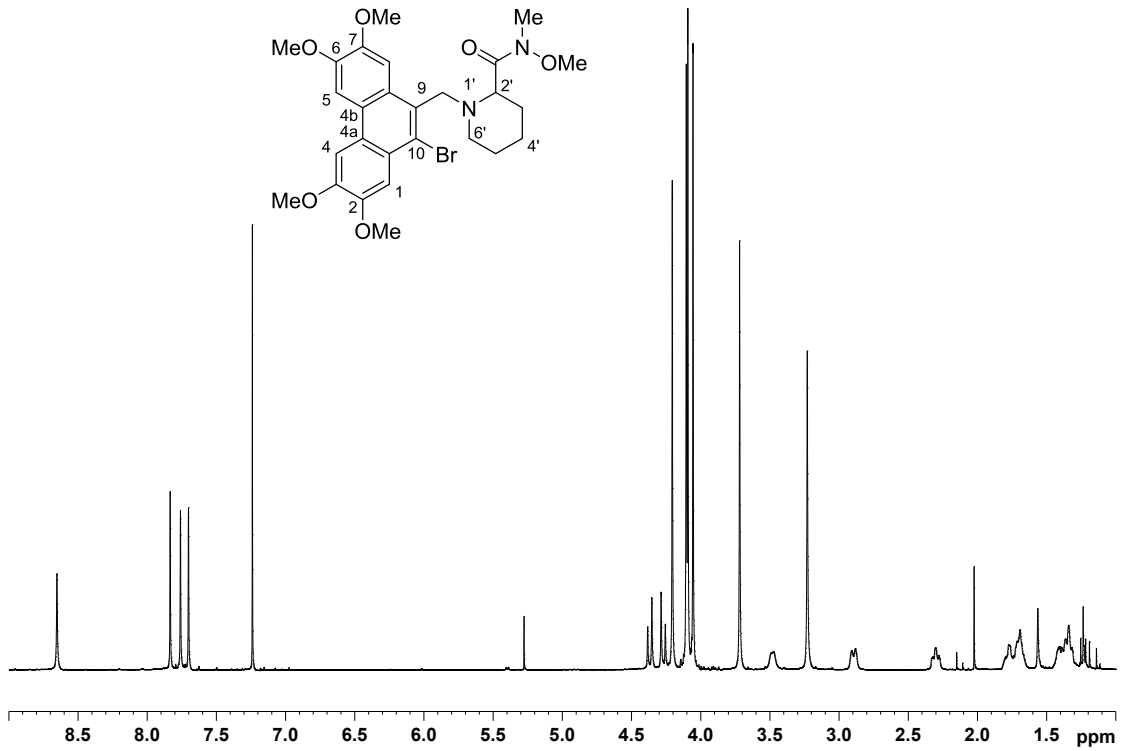


Abb. A.1.28. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von WEINREB-Amid **207**.

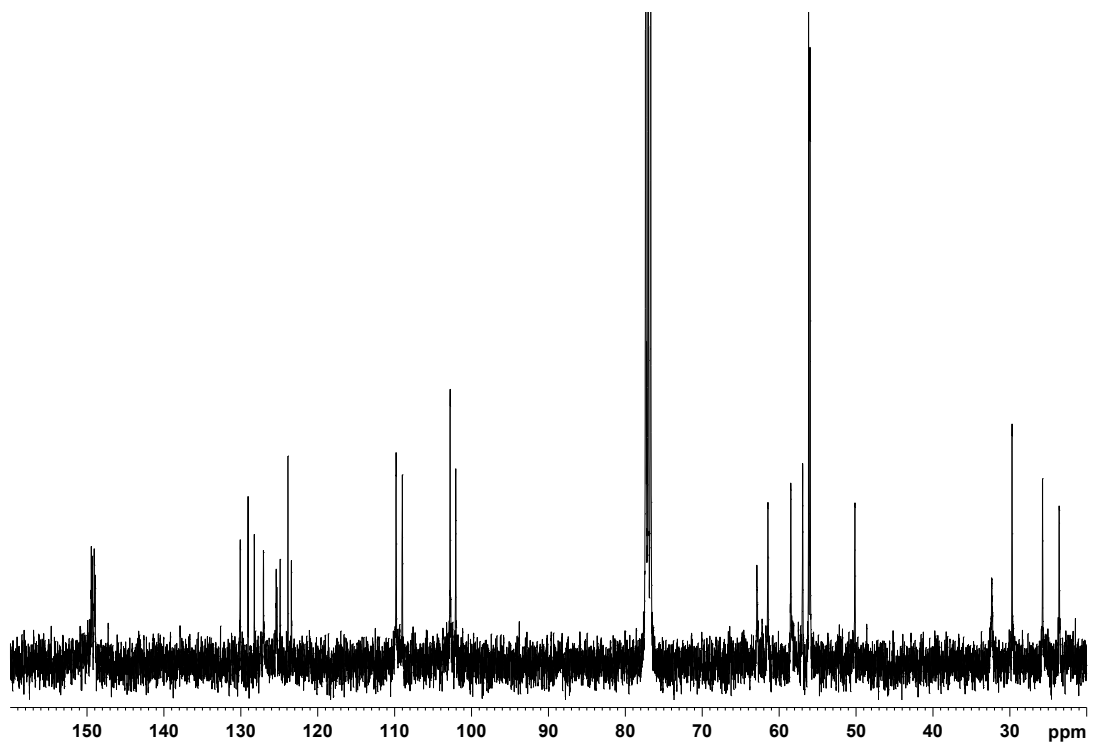


Abb. A.1.29. ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) von **207**.

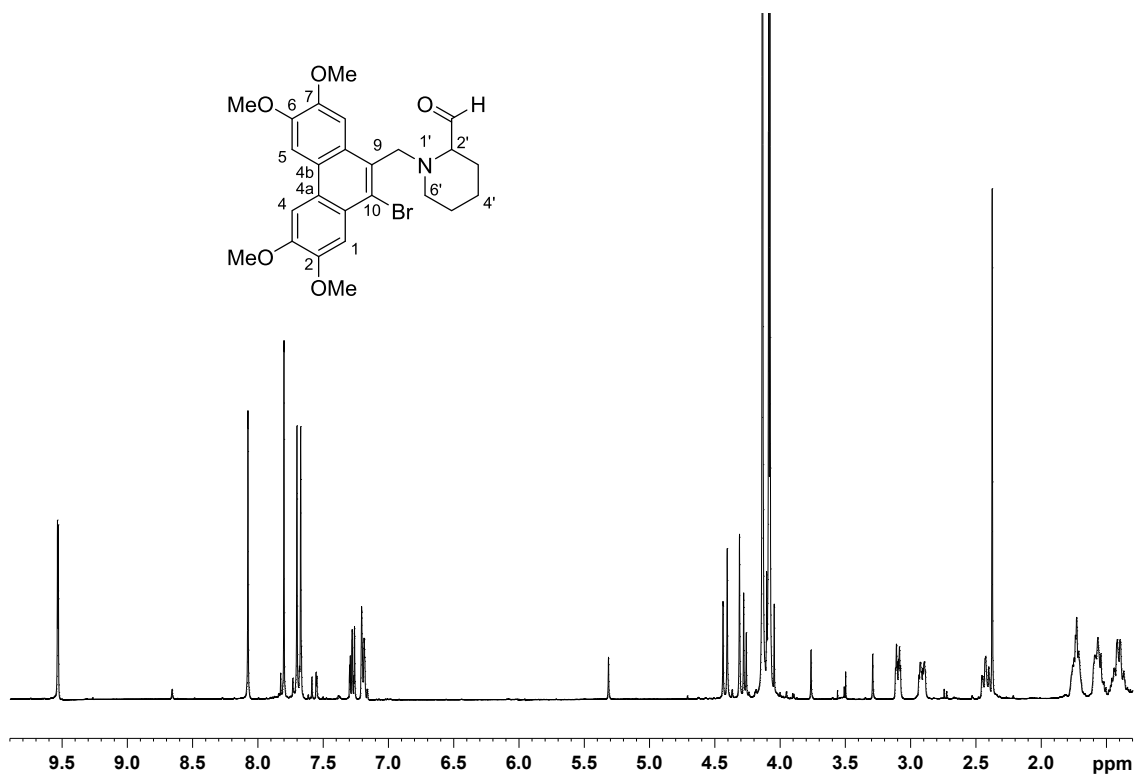


Abb. A.1.30. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von Aminoaldehyd *rac*-**203**.

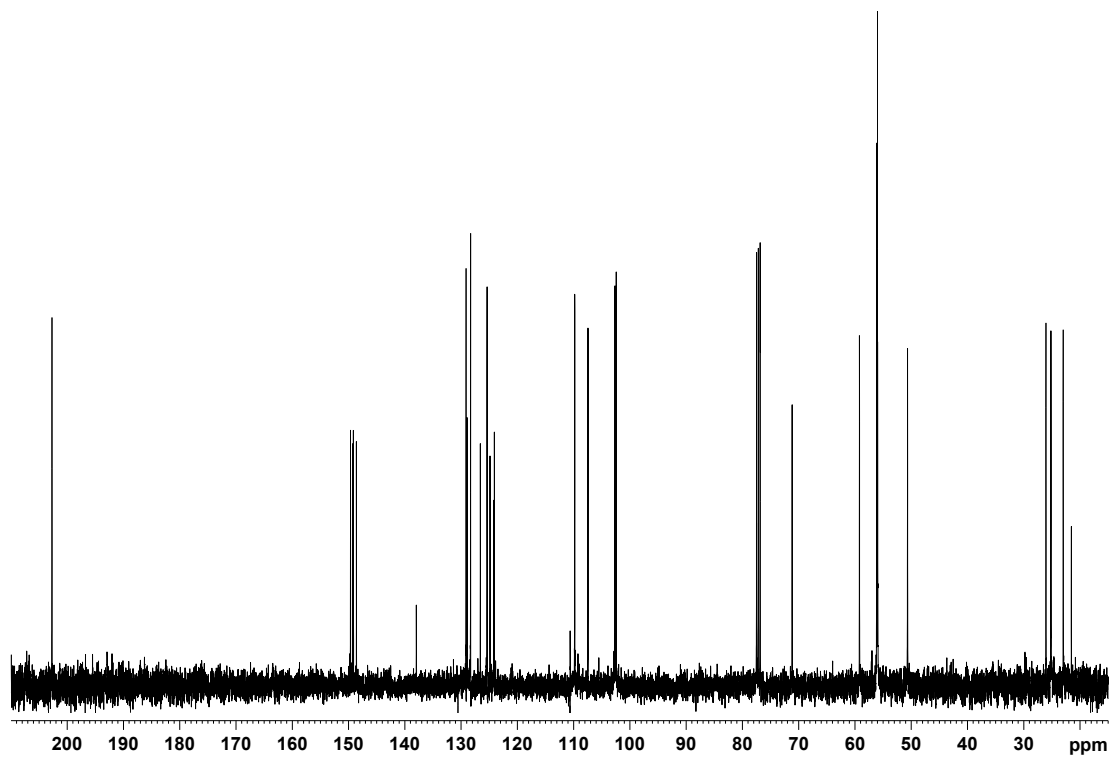


Abb. A.1.31. ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) von *rac*-**203**.

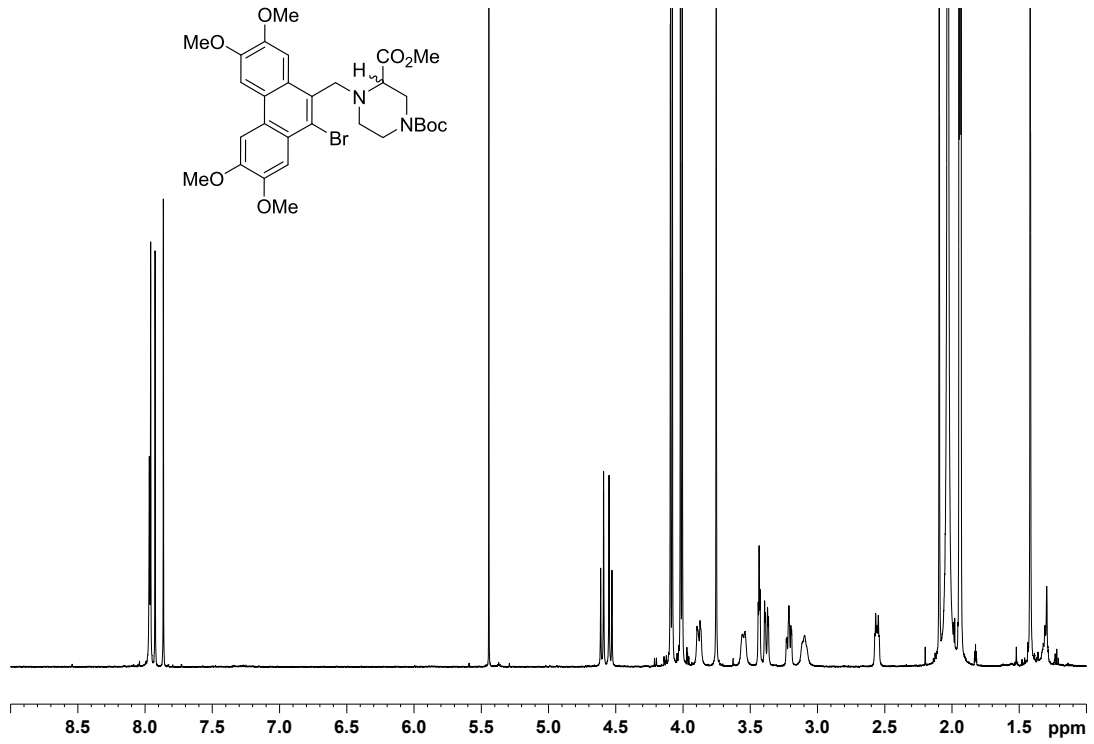


Abb. A.1.32. ¹H NMR (600 MHz, CD₃CN, *T* = 60 °C) von *rac*-211.

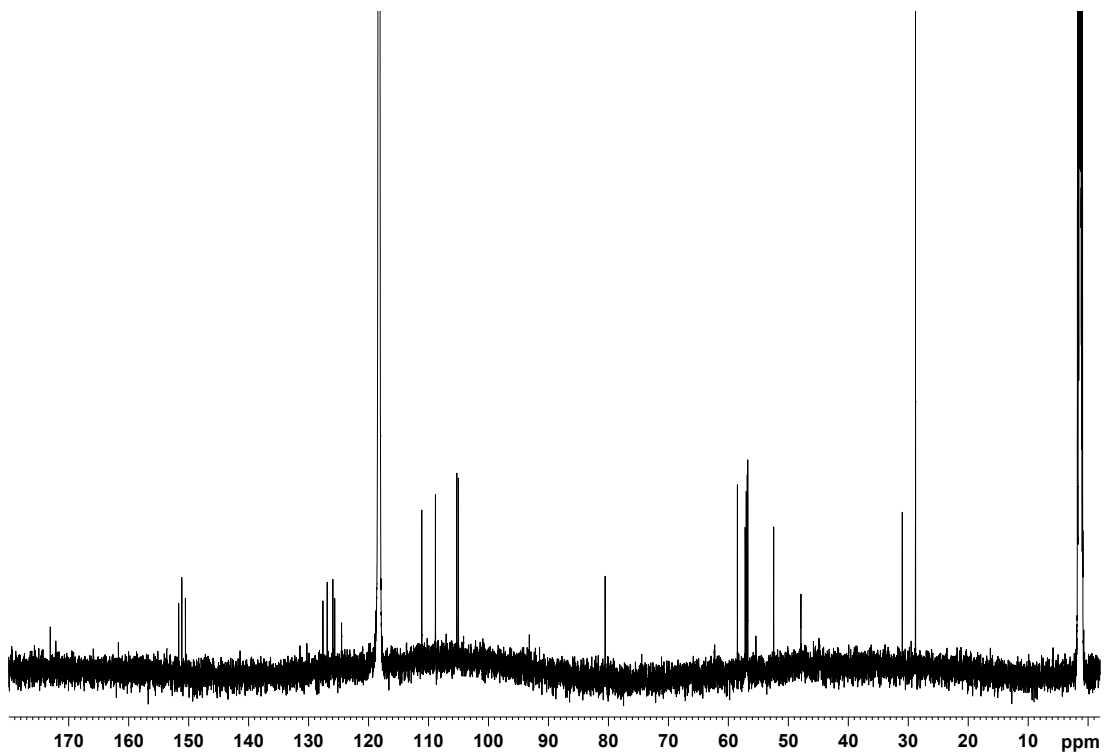


Abb. A.1.33. ¹³C NMR (151 MHz, CD₃CN, *T* = 60 °C) von *rac*-211.

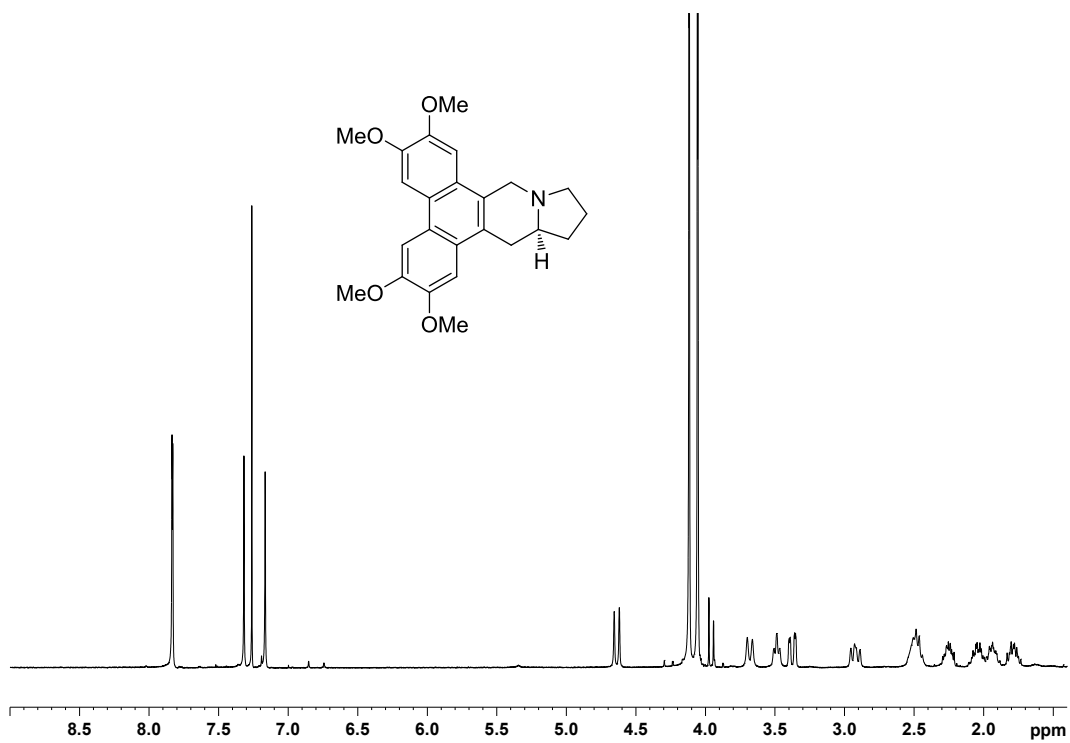


Abb. A.1.34. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von (S)-(+)-Tylophorin [(S)-65].

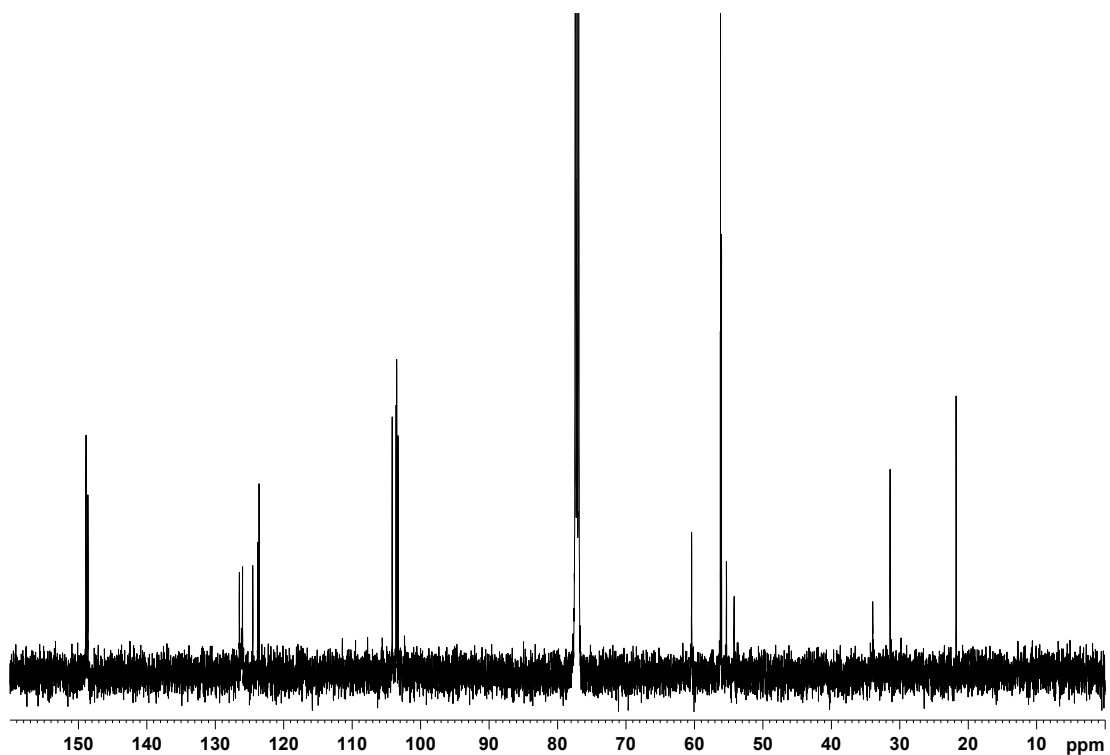


Abb. A.1.35. ^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) von (S)-(+)-Tylophorin [(S)-65].

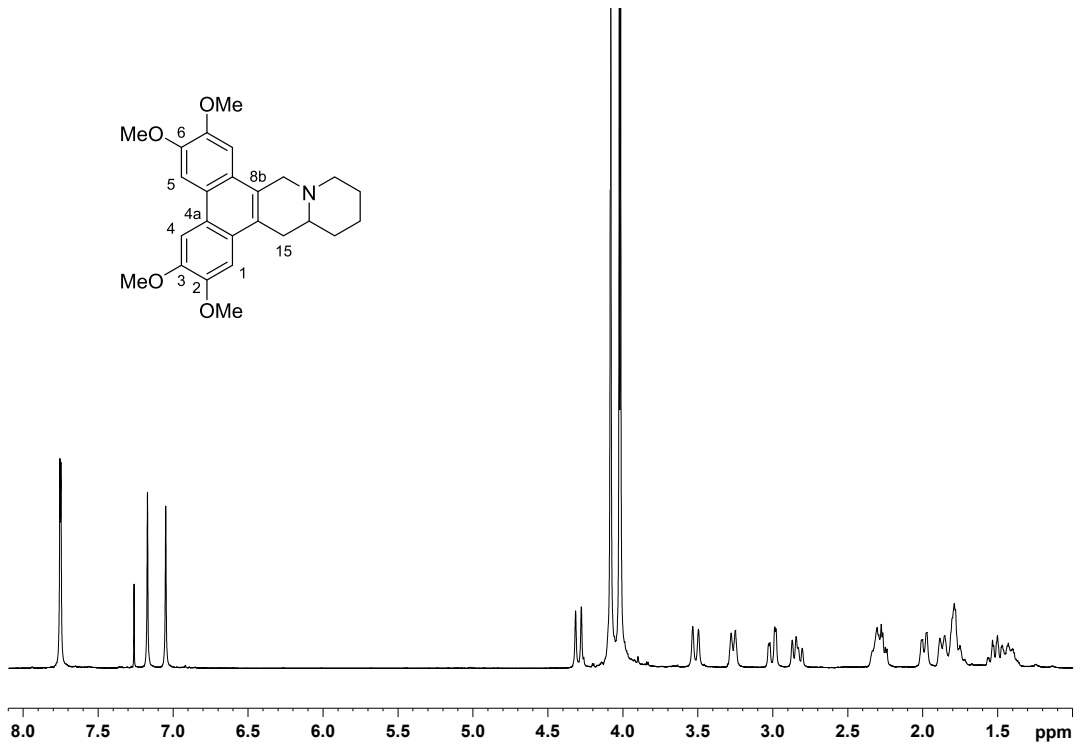


Abb. A.1.36. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) von *rac*-7-Methoxycryptoleurin (143).

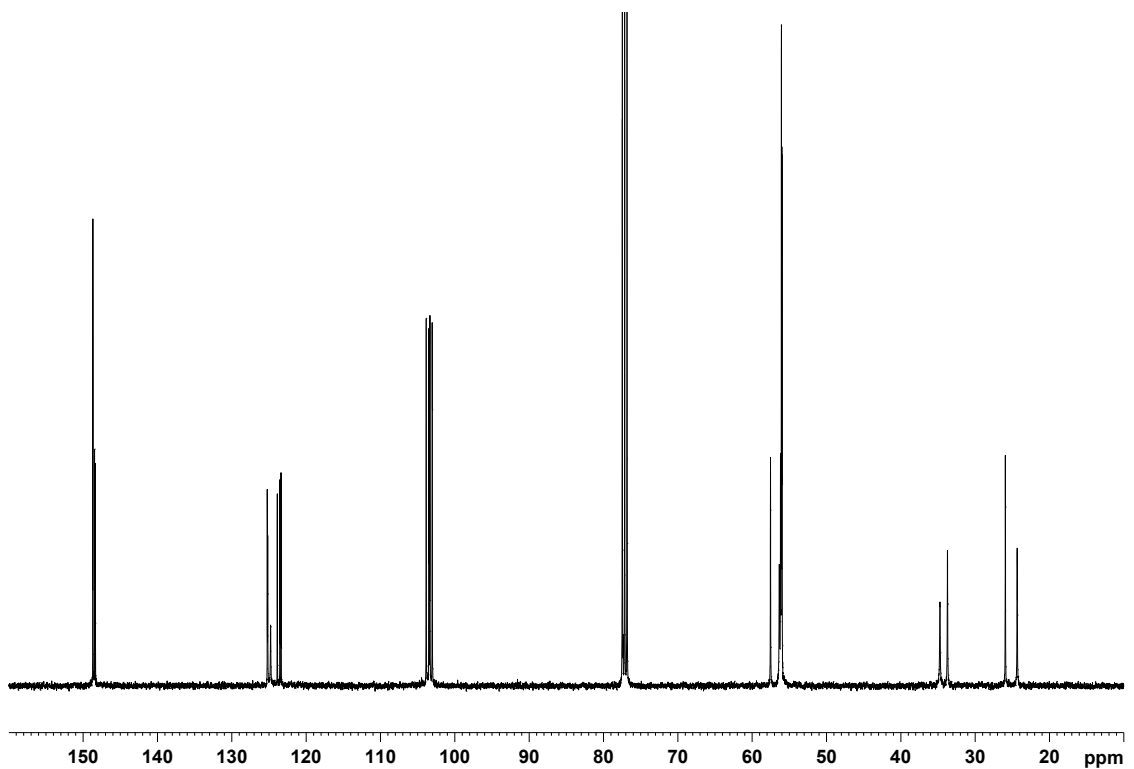


Abb. A.1.37. ¹³C NMR (100.6 MHz CDCl₃) von *rac*-7-Methoxycryptoleurin (143).

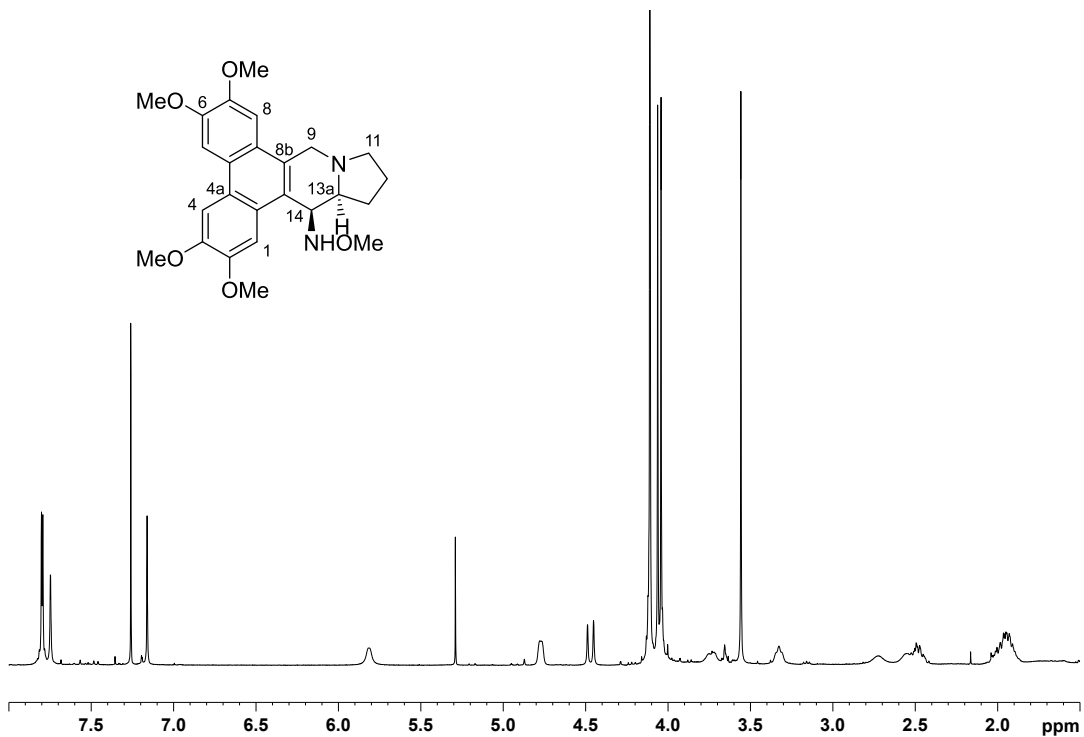


Abb. A.1.38. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) von (13aS,14S)-(+)-14-Methoxyaminotylophorin (**194**).

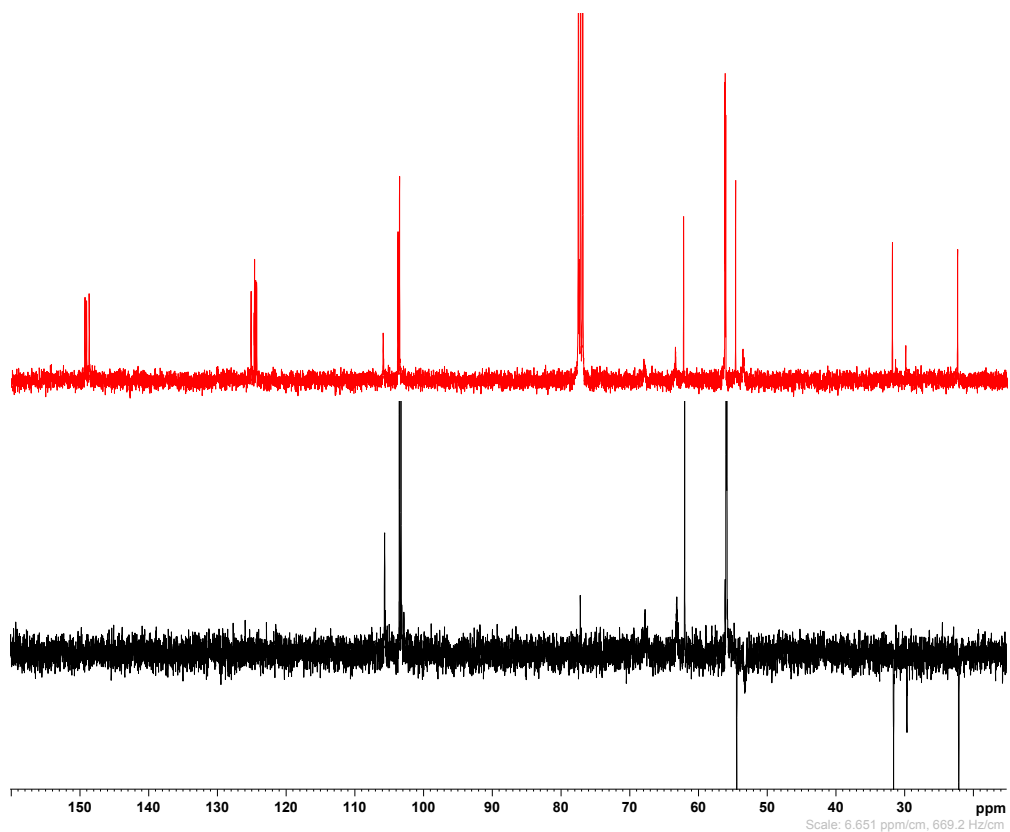


Abb. A.1.39. ¹³C NMR, DEPT (100.6 MHz, CDCl₃) von **194**.

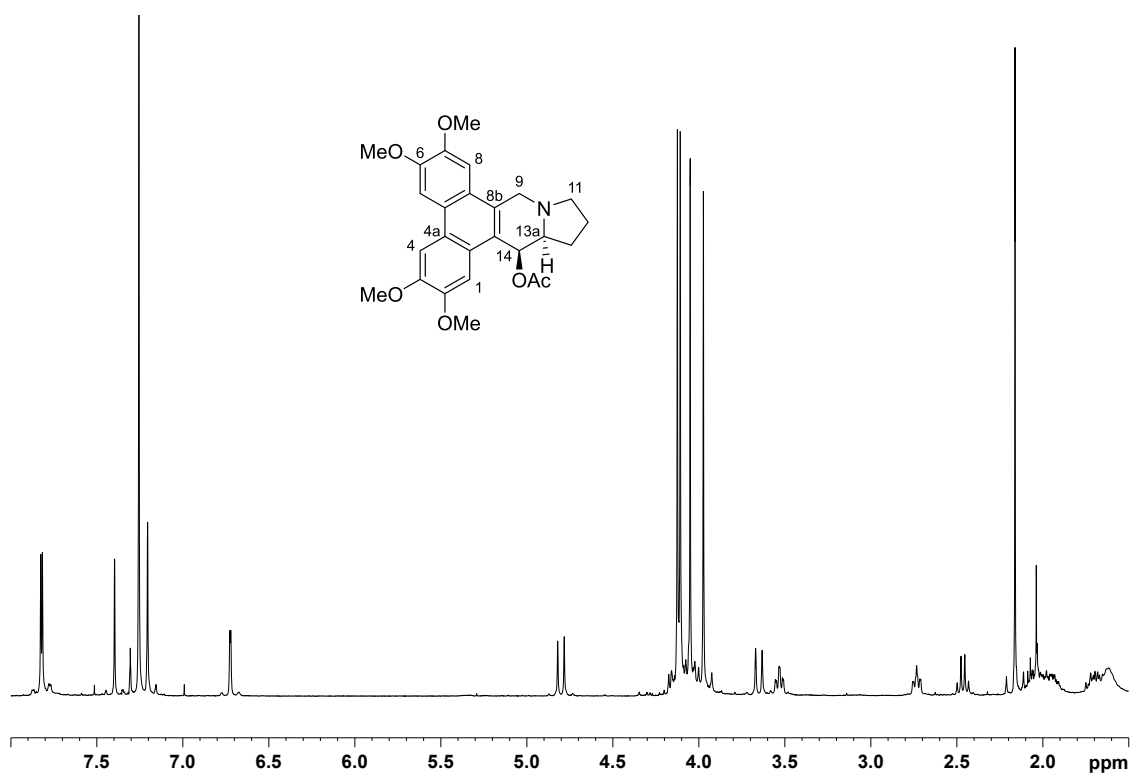


Abb. A.1.40. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von **197**.

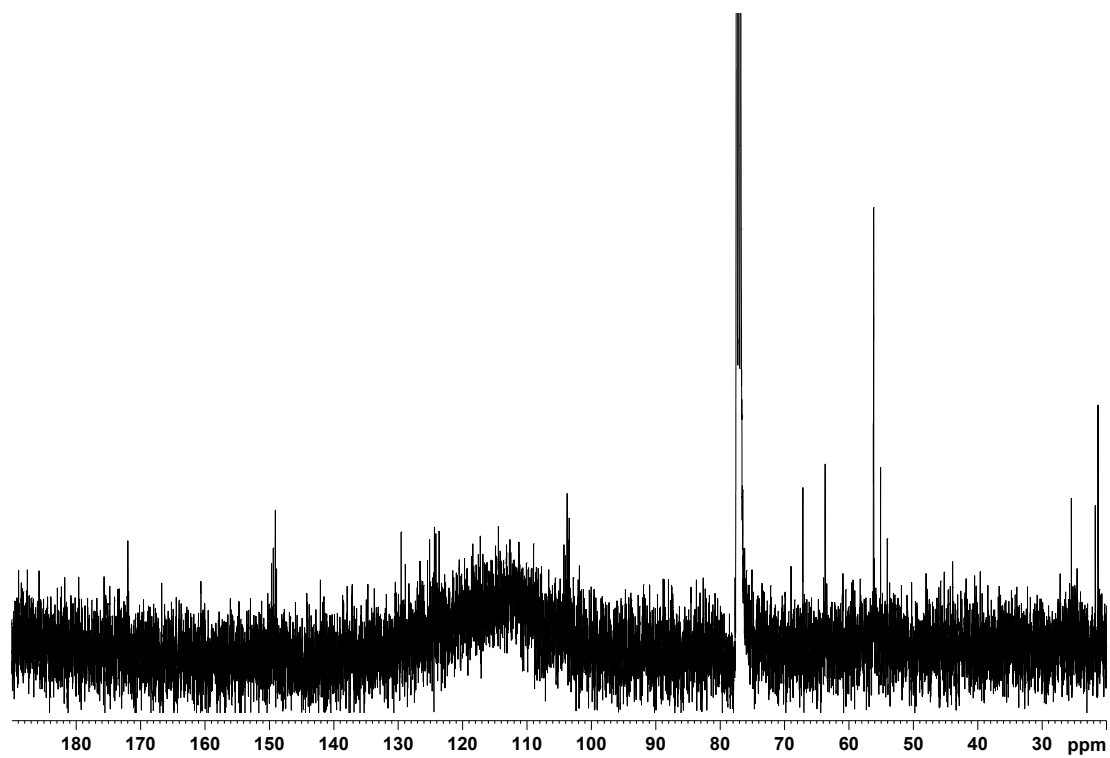


Abb. A.1.41. ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) von **197**.

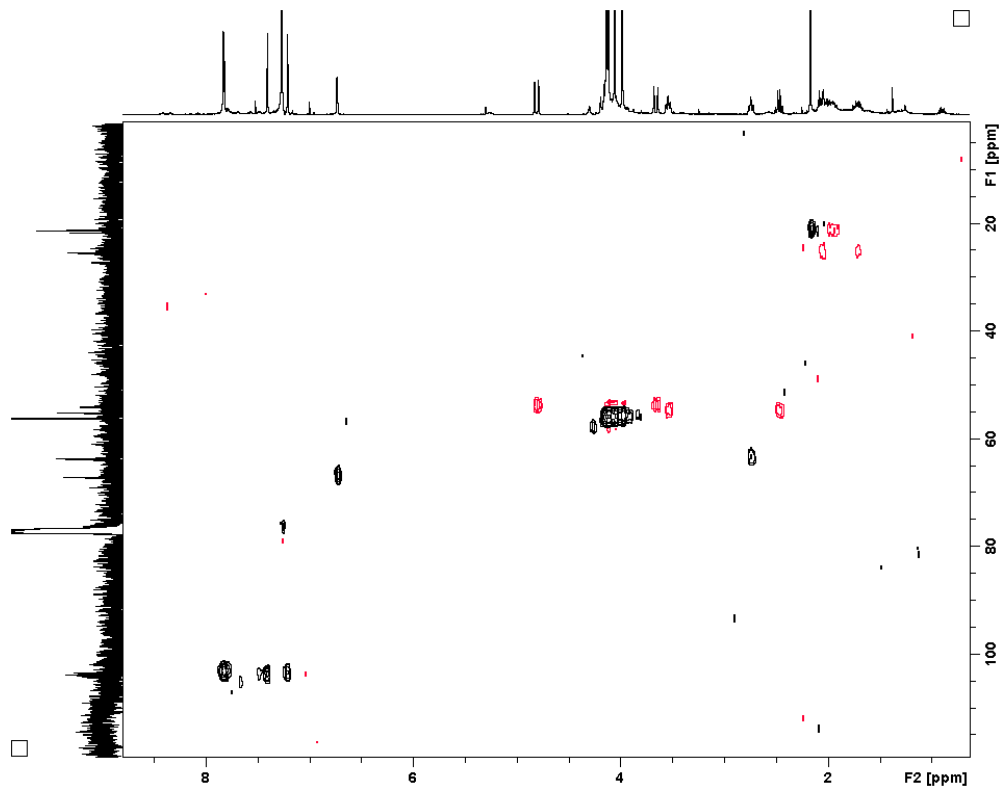


Abb. A.1.42. H,C-HSQC (400 MHz, CDCl₃) von **197**.

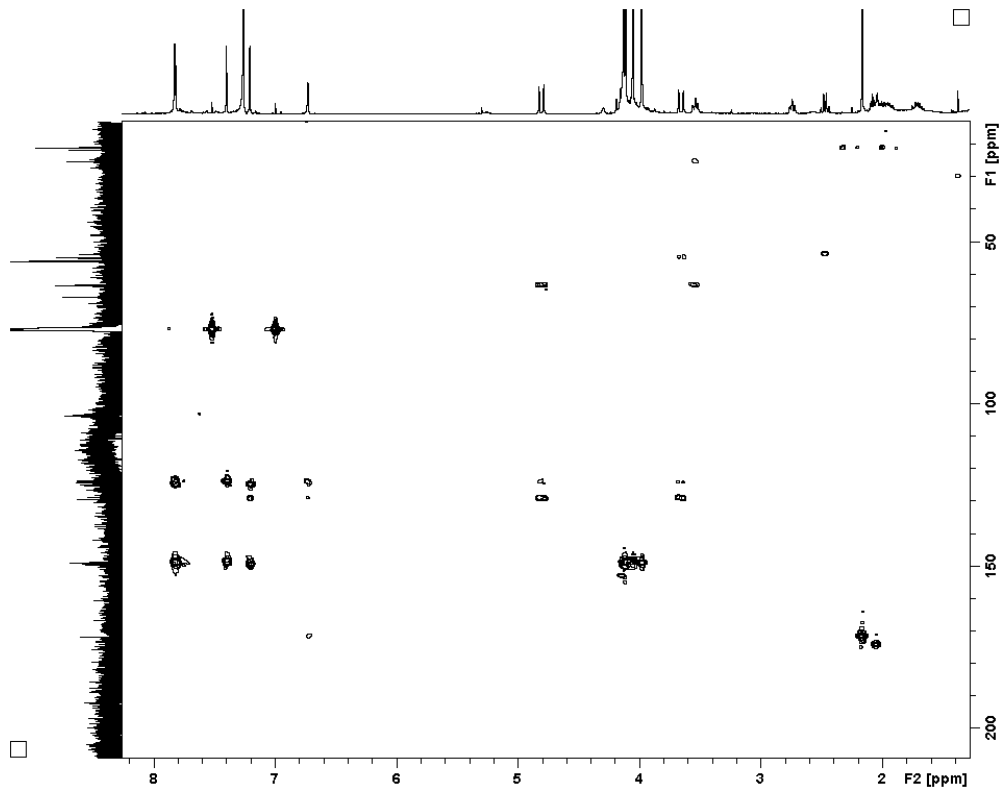
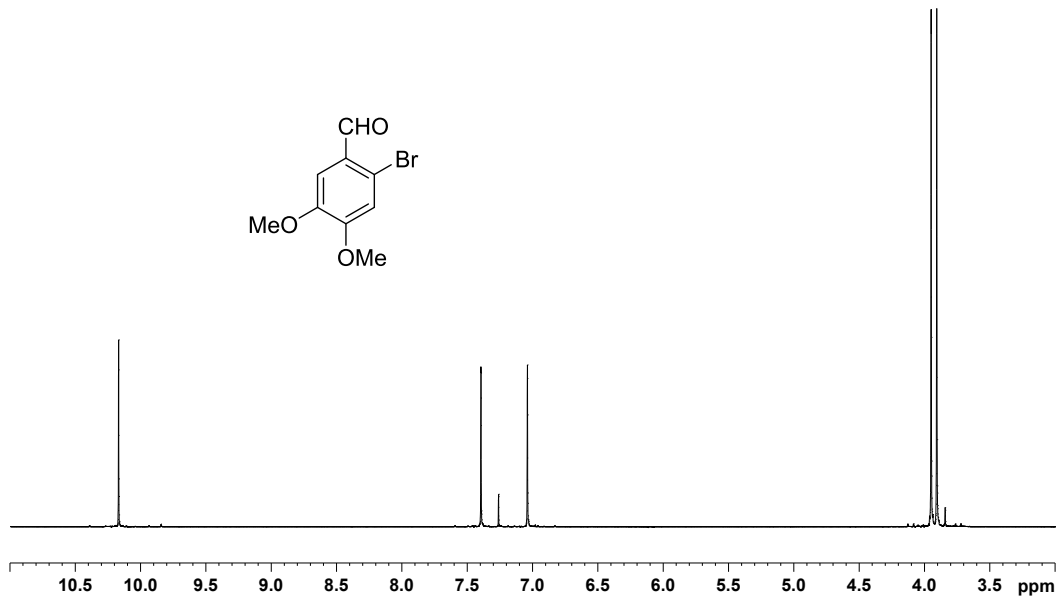
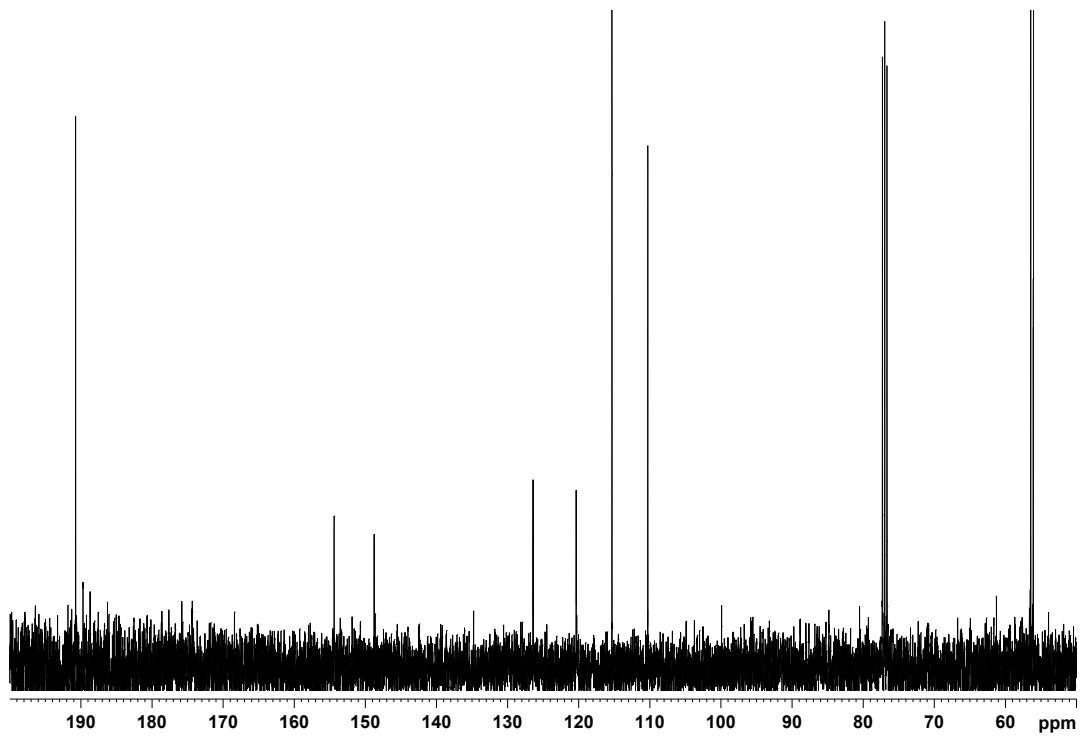


Abb. A.1.43. H,C-HMBC (400 MHz, CDCl₃) von **197**.

Abb. A.1.44. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) von **214**.Abb. A.1.45. ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) von **214**.

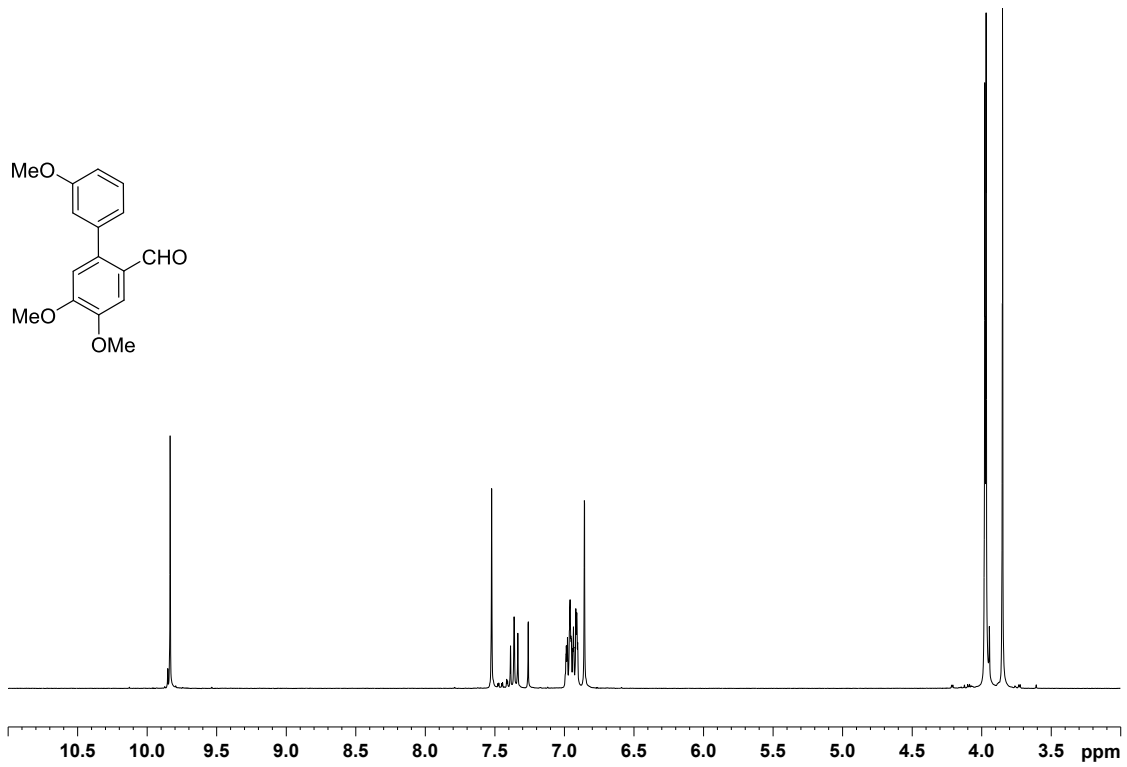


Abb. A.1.46. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **215**.

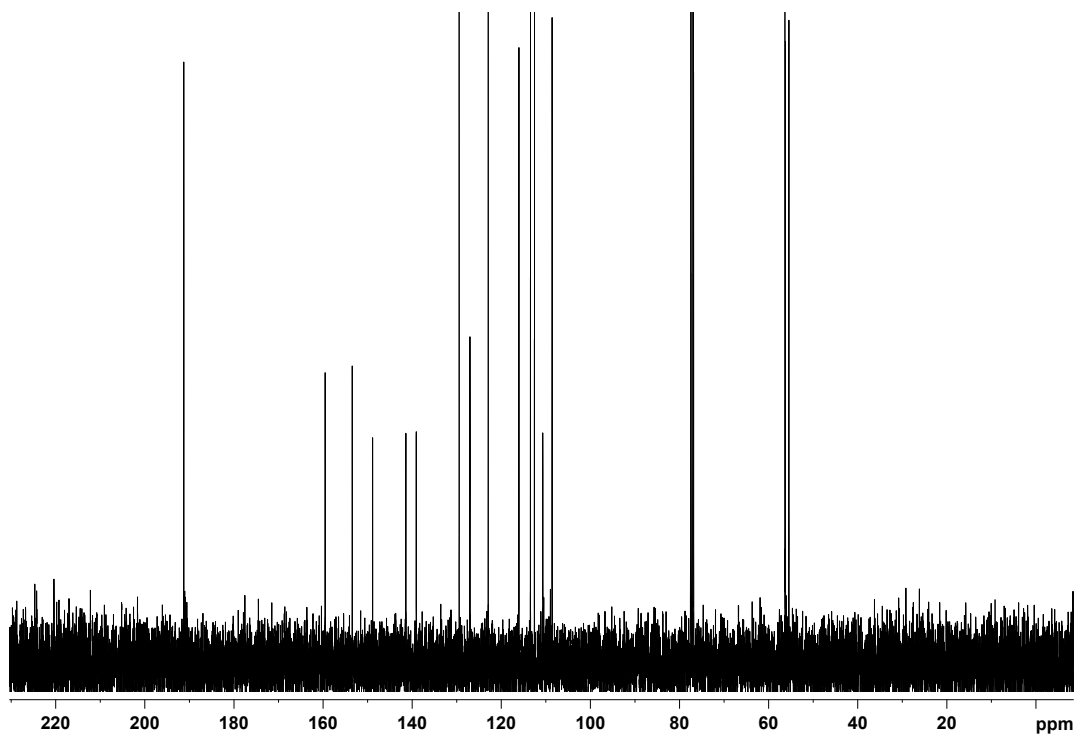
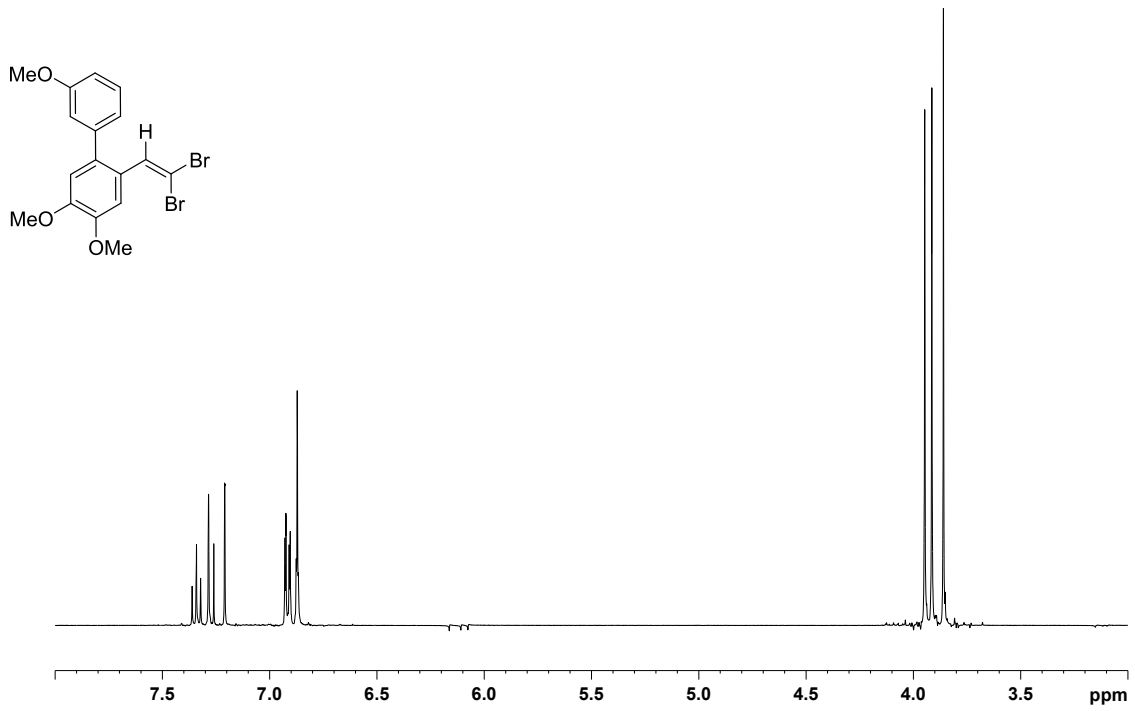
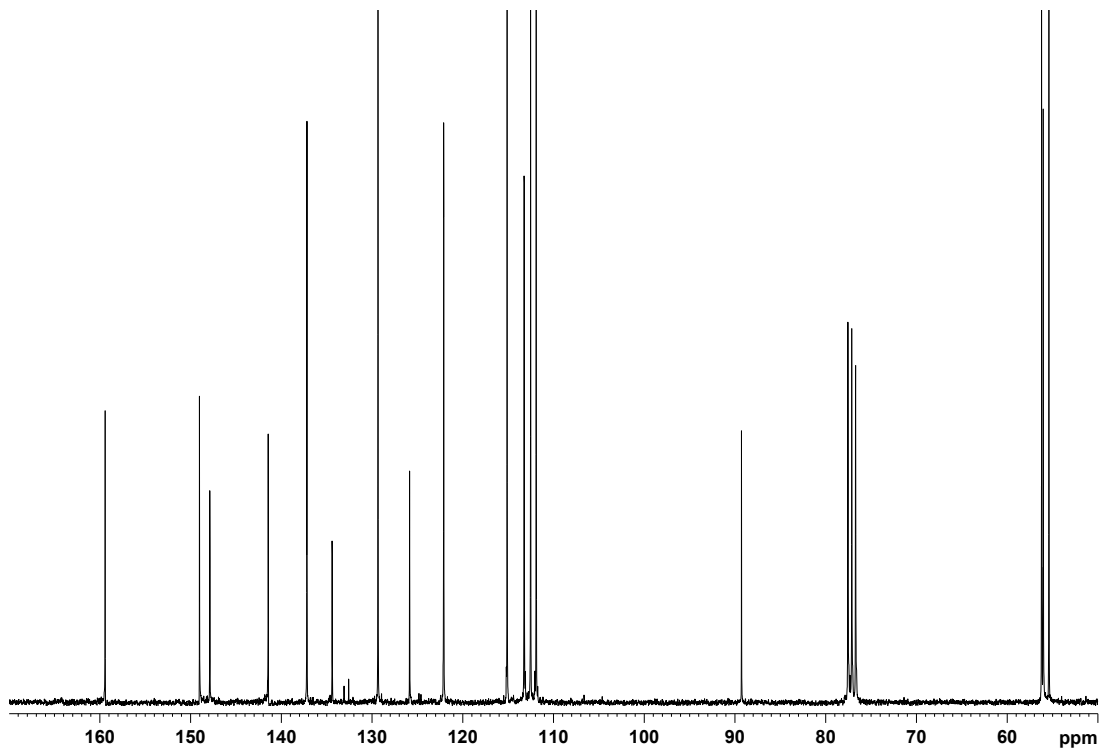


Abb. A.1.47. $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) von **215**.

Abb. A.1.48. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) von **216**.Abb. A.1.49. ¹³C NMR (75.5MHz, CDCl₃) von **216**.

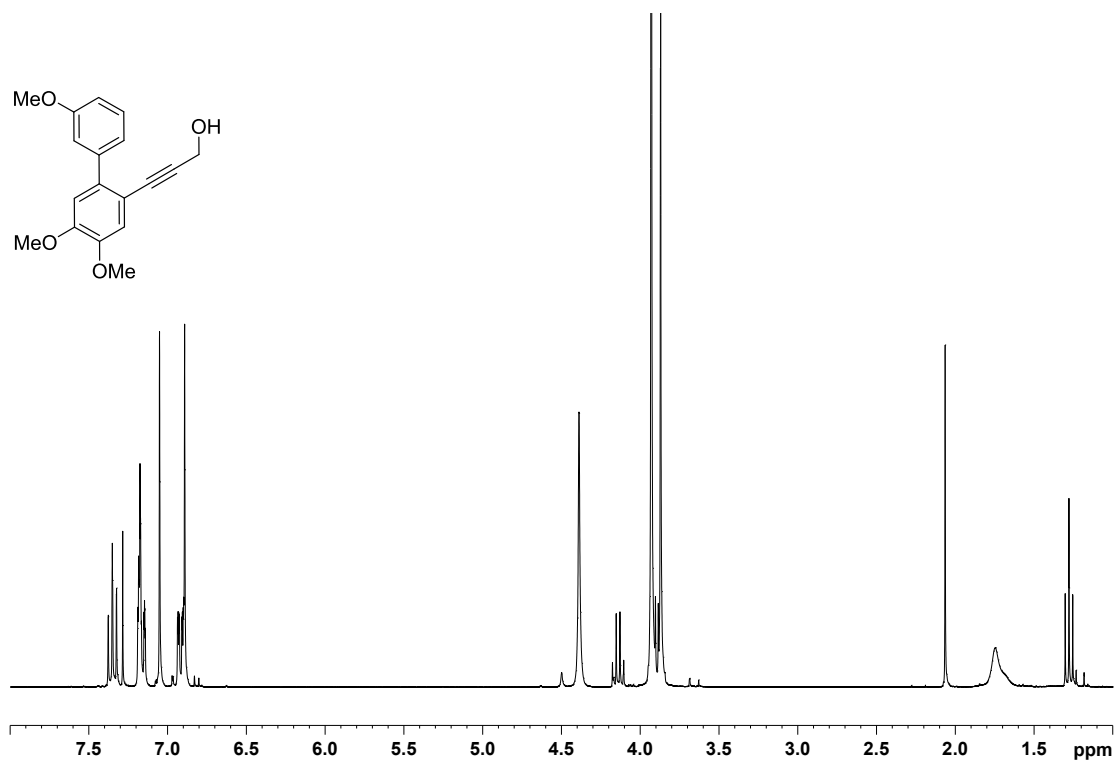


Abb. A.1.50. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) von 217.

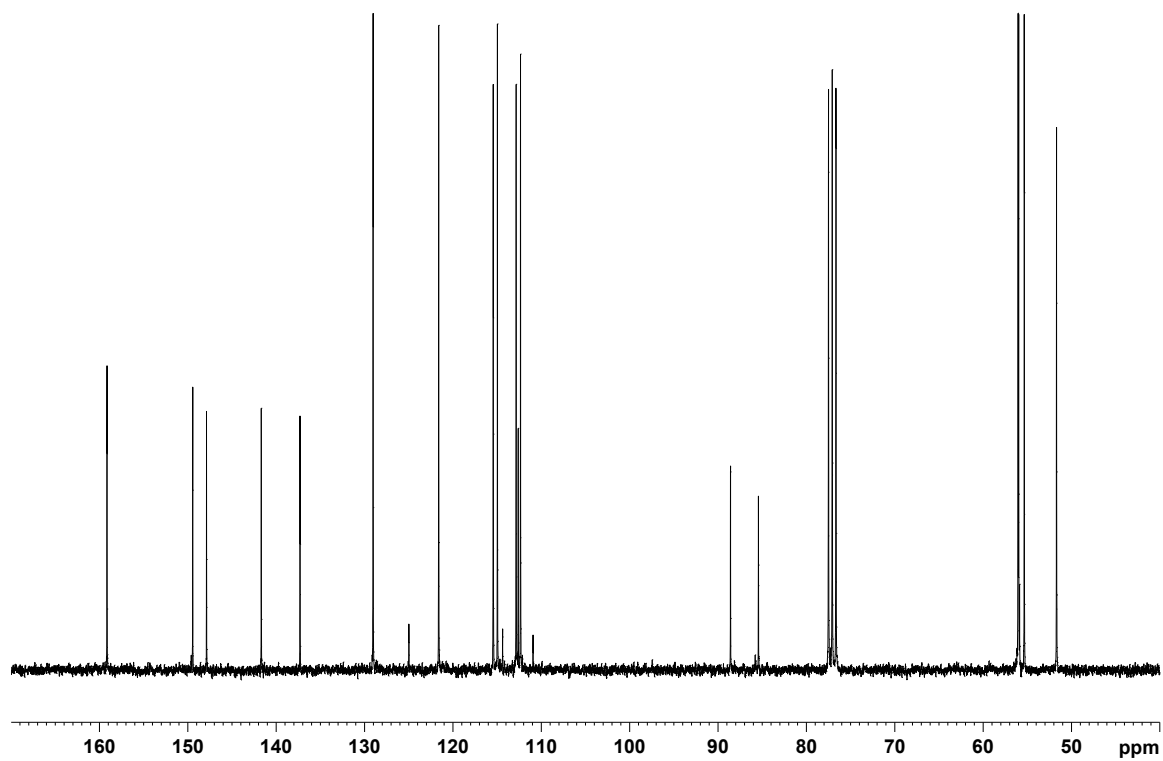
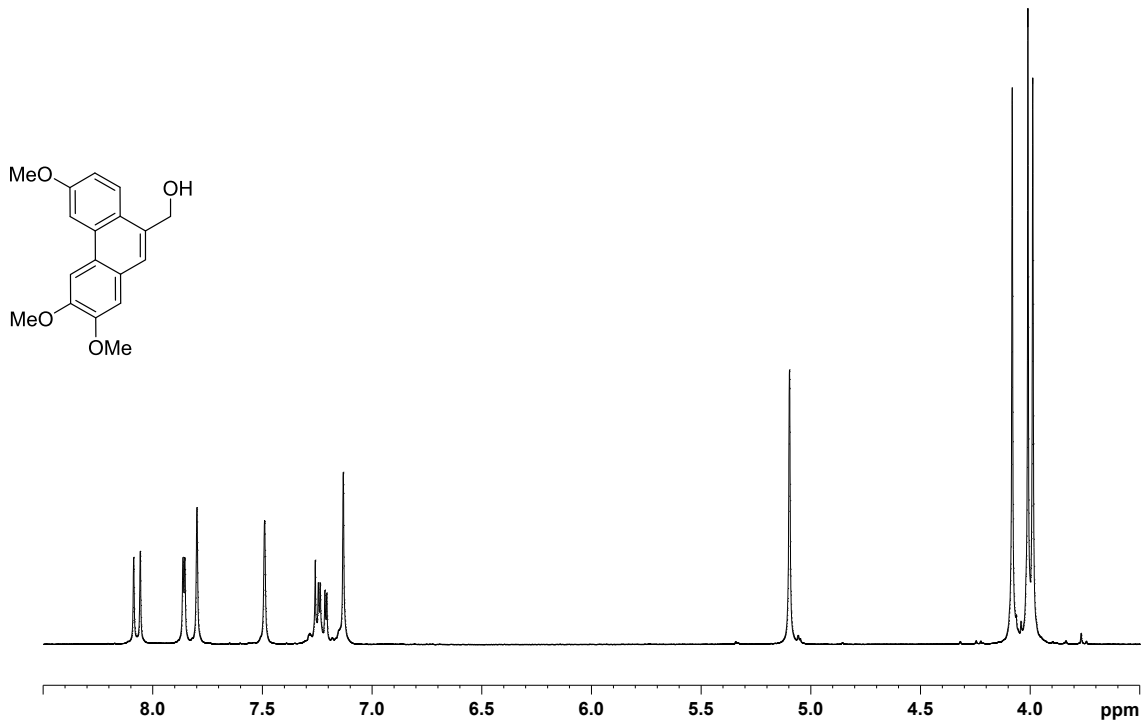
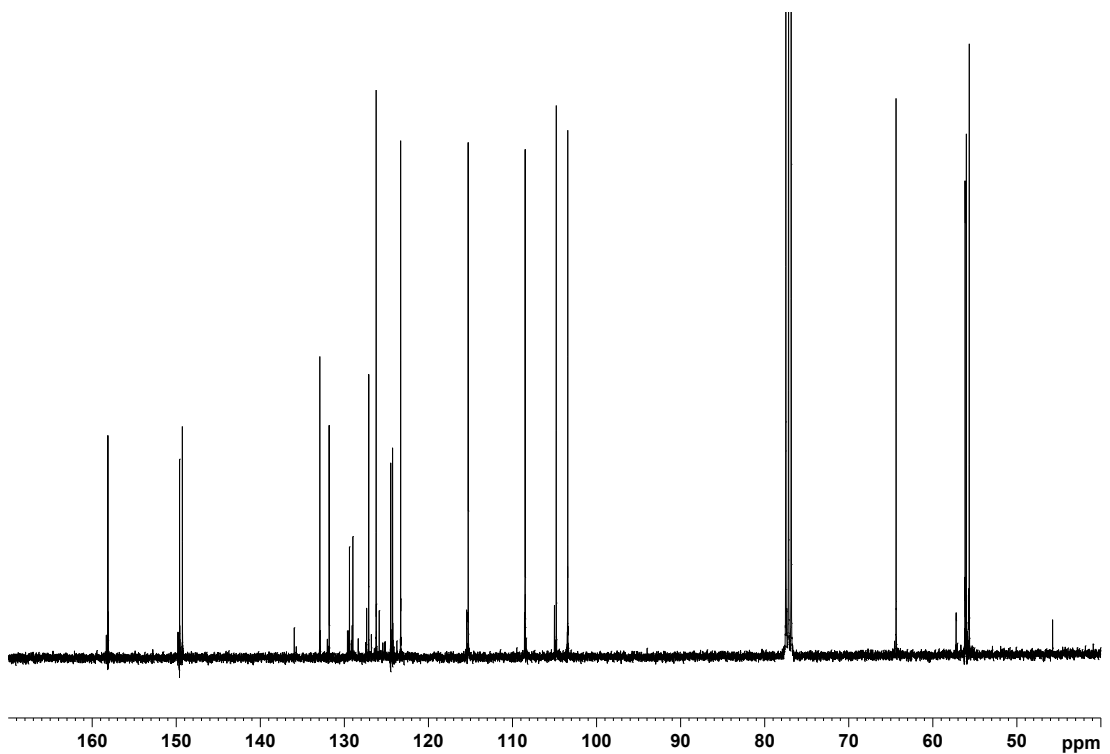


Abb. A.1.51. ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) von 217.

Abb. A.1.52. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **153**.Abb. A.1.53. $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) von **153**.

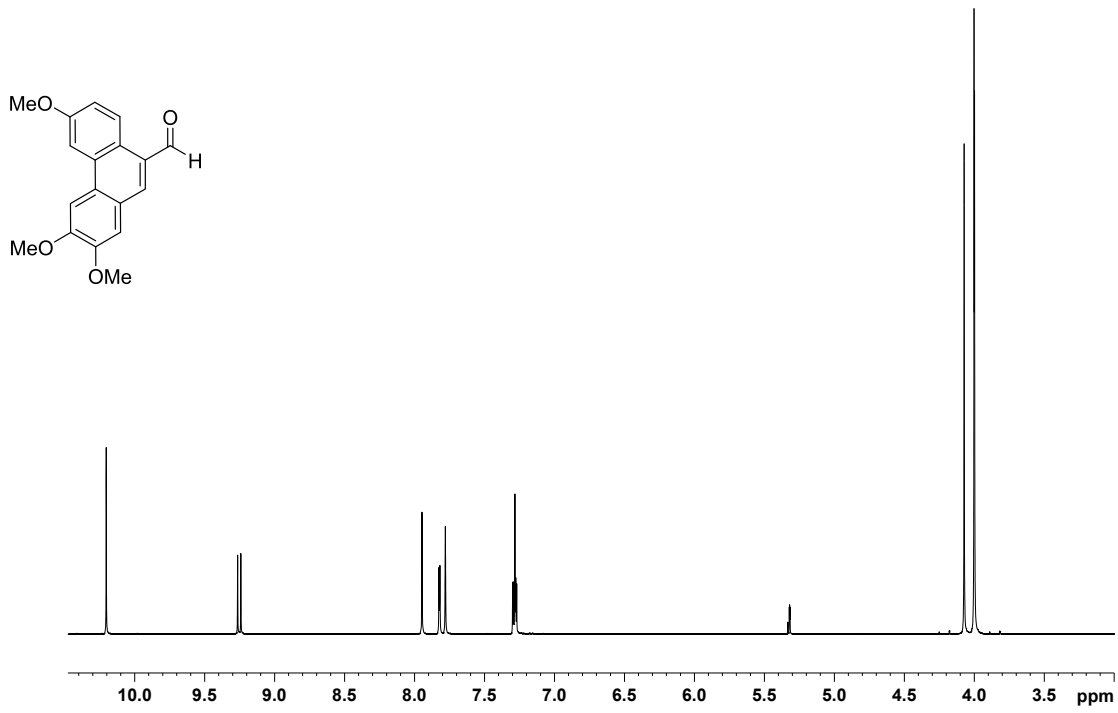


Abb. A.1.54. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) von 9-Formyl-2,3,6-trimethoxyphenanthren.

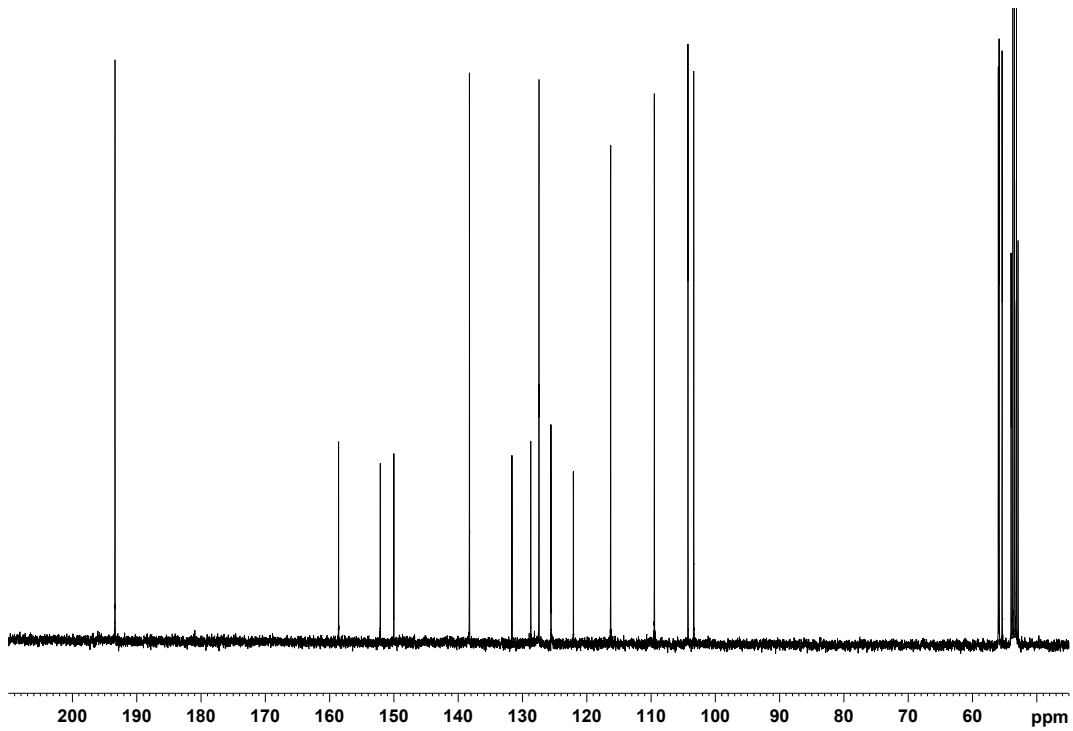
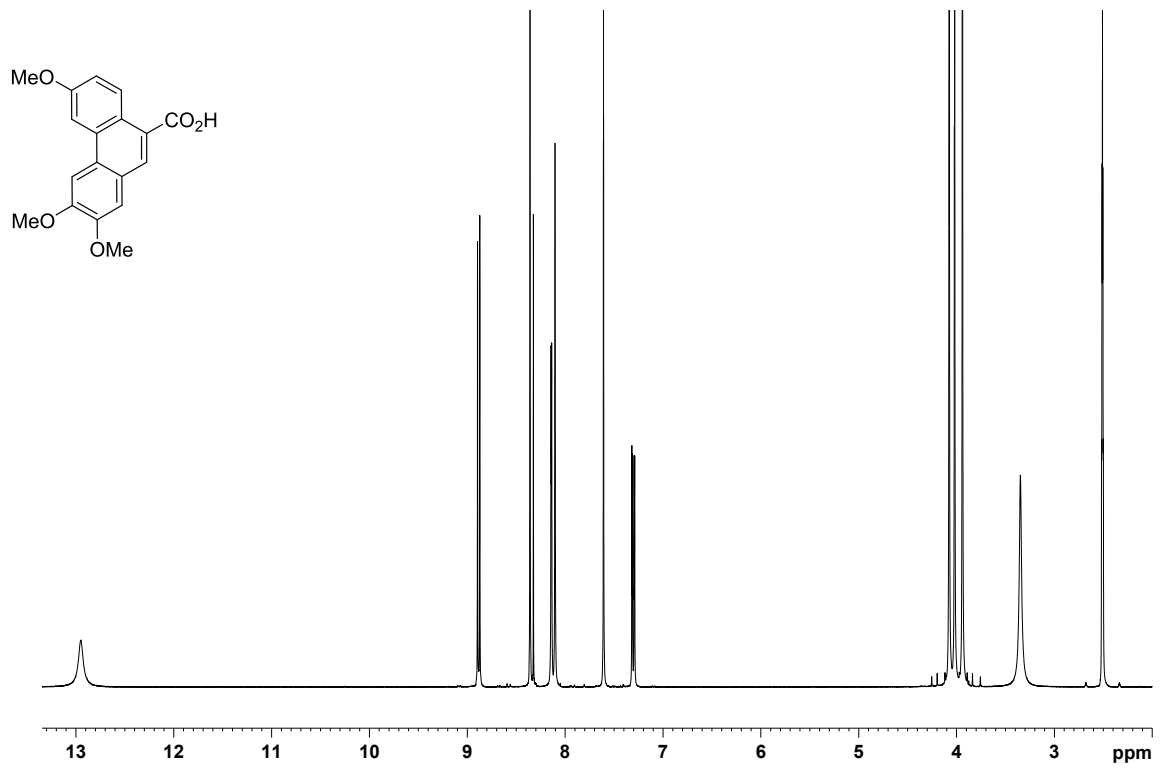
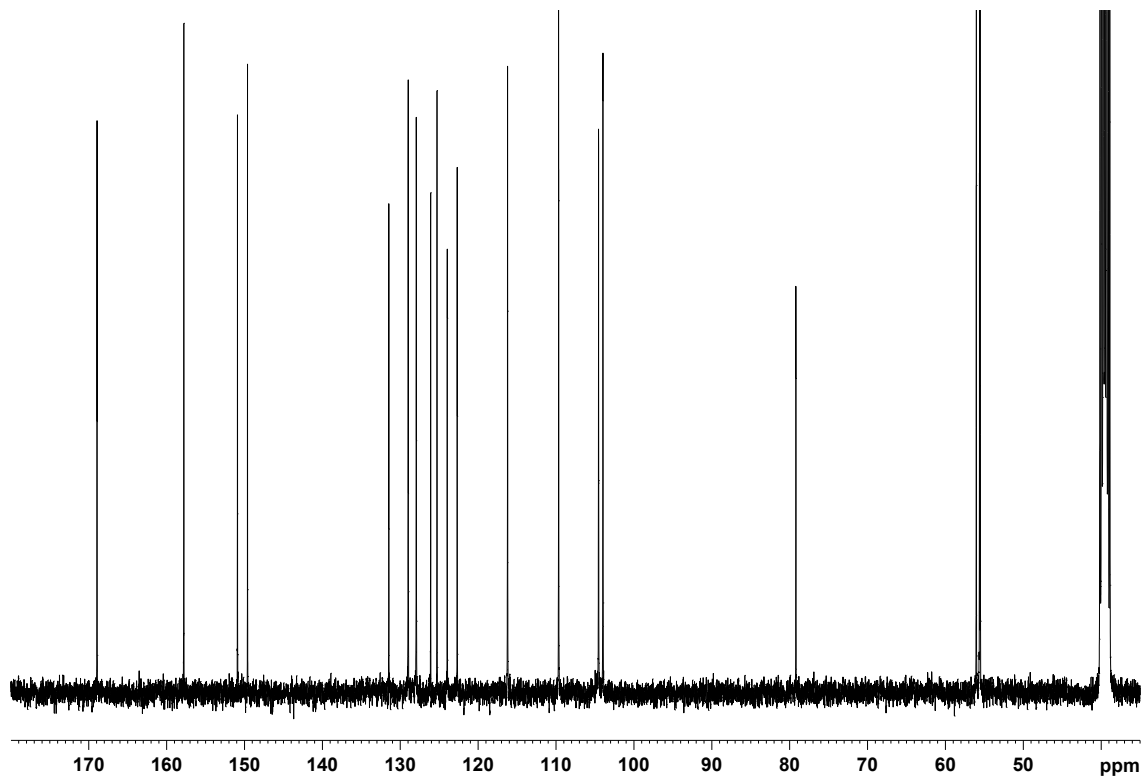


Abb. A.1.55. ^{13}C NMR (100.6 MHz, CD_2Cl_2) von 9-Formyl-2,3,6-trimethoxyphenanthren.

Abb. A.1.56. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) von **221**.Abb. A.1.57. ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) von **221**.

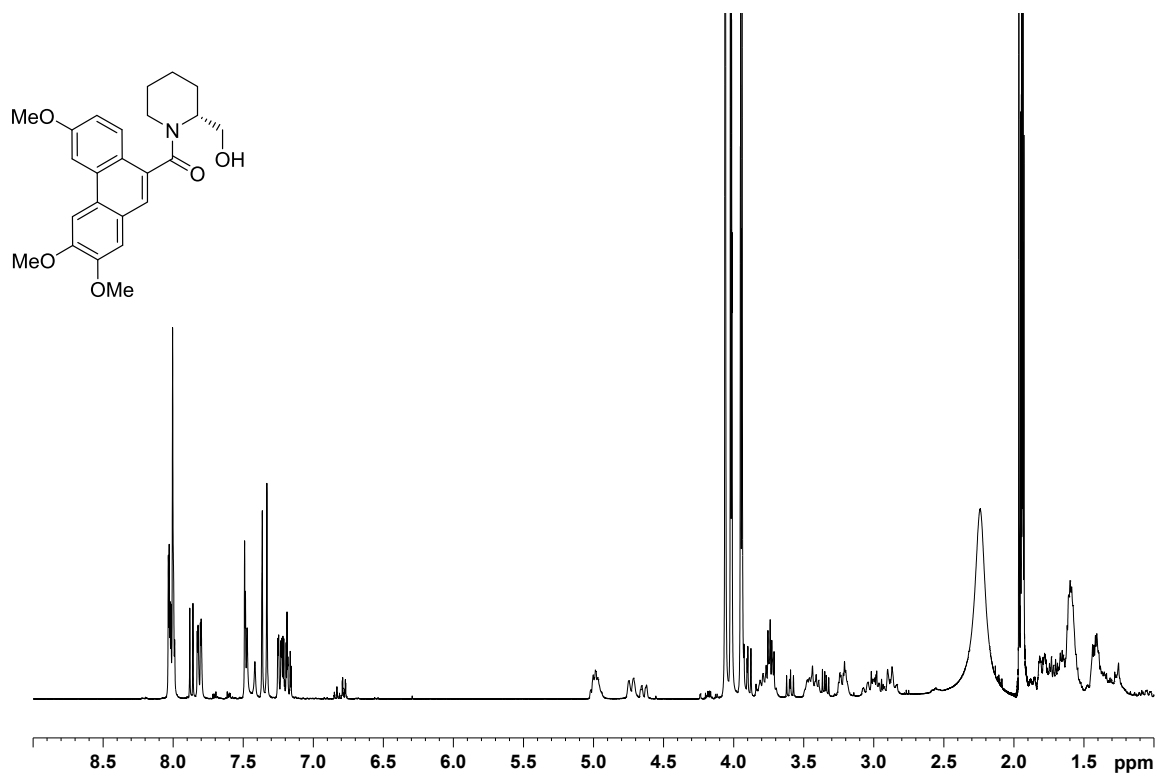


Abb. A.1.58. ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) von (*R*)-**222** (Rotamere).

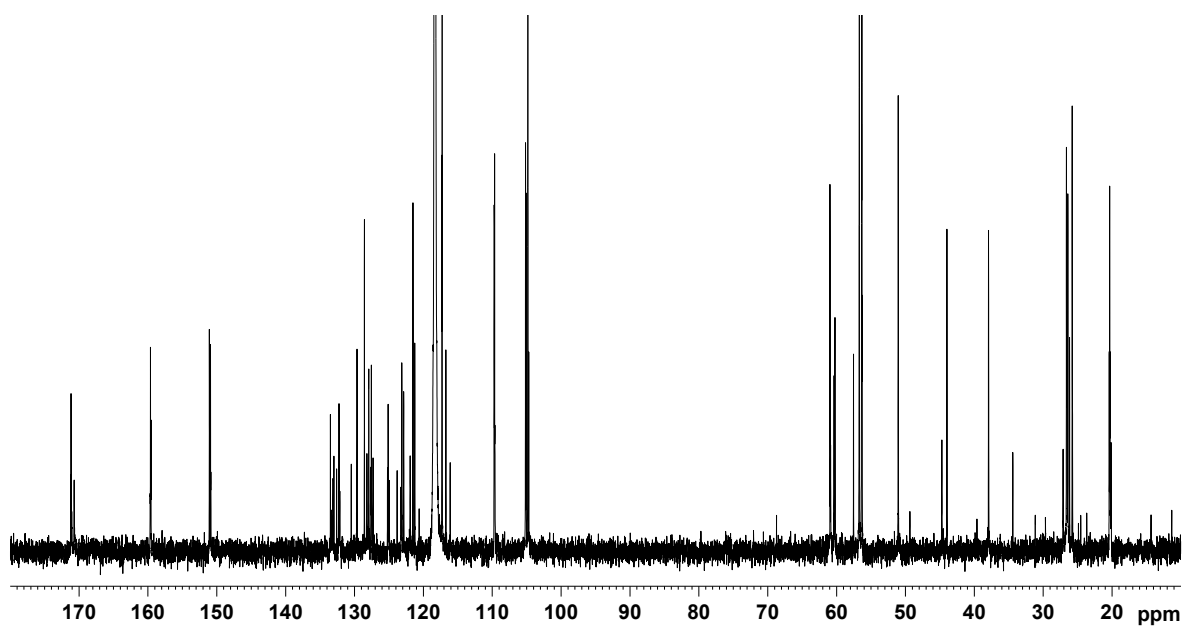


Abb. A.1.59. ^{13}C NMR (100.6 MHz, CD_3CN) von (*R*)-**222** (Rotamere).

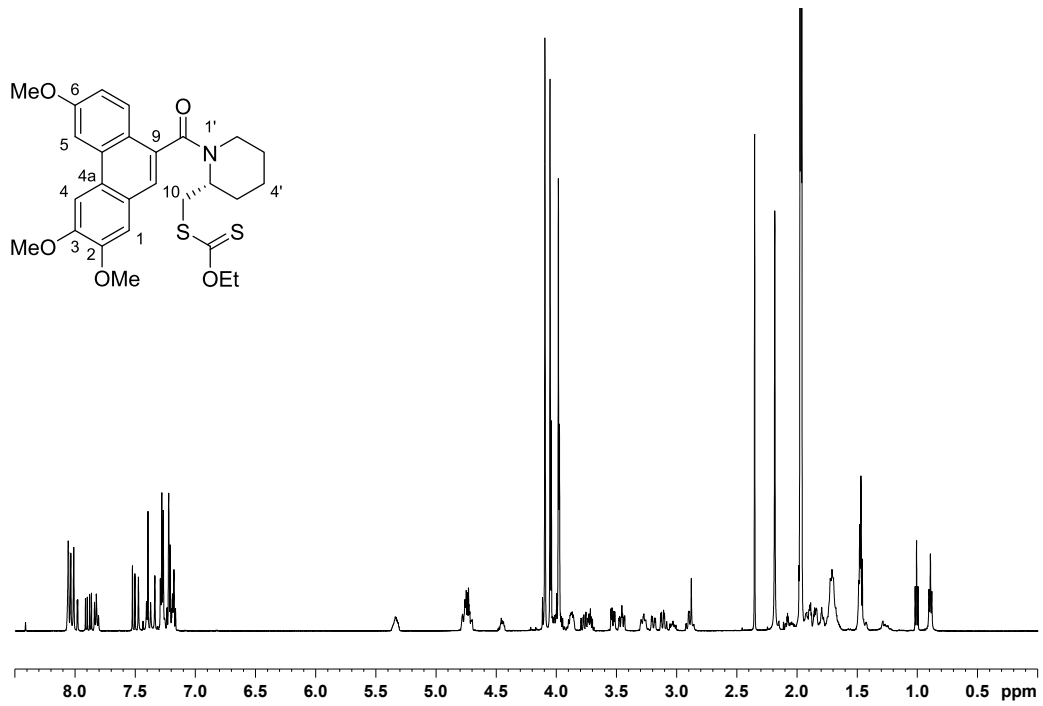


Abb. A.1.60. ¹H NMR (600 MHz, CD₃CN) von (*R*)-223 (Rotamere).

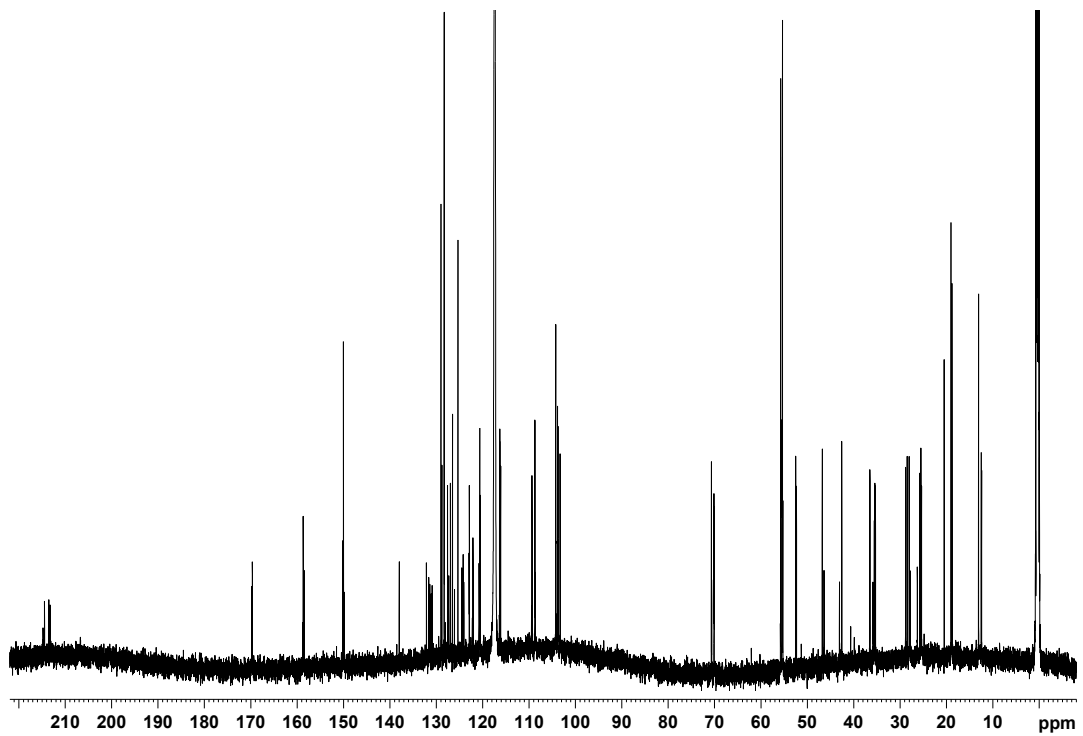


Abb. A.1.61. ¹³C NMR (151 MHz, CD₃CN) von (*R*)-223 (Rotamere).

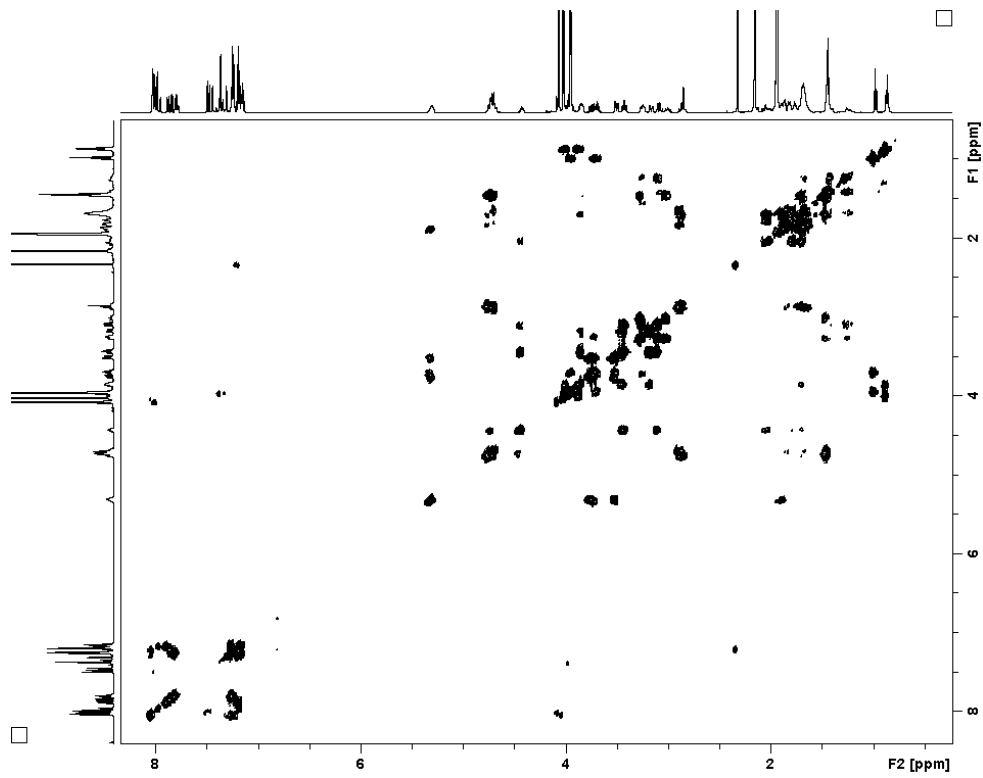


Abb. A.1.62. H,H-COSY (600 MHz, CD₃CN) von (*R*)-223.

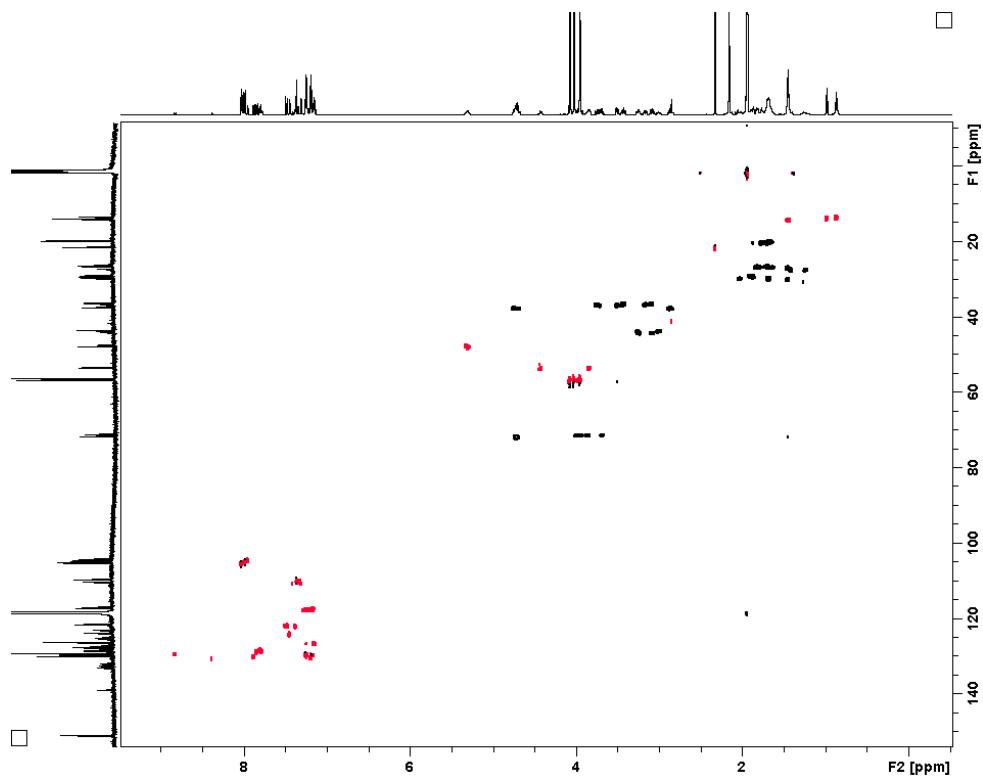


Abb. A.1.63. H,C-HSQC (600 MHz, CD₃CN) von (*R*)-223.

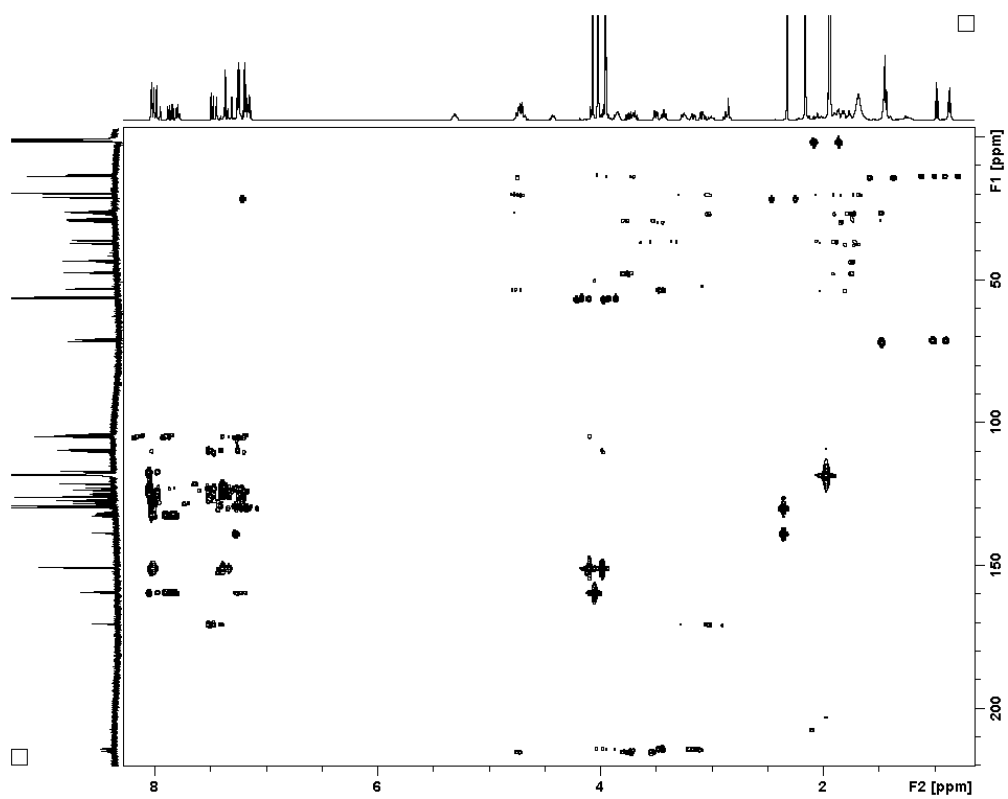


Abb. A.1.64. H,C-HMBC (600 MHz, CD₃CN) von (*R*)-223.

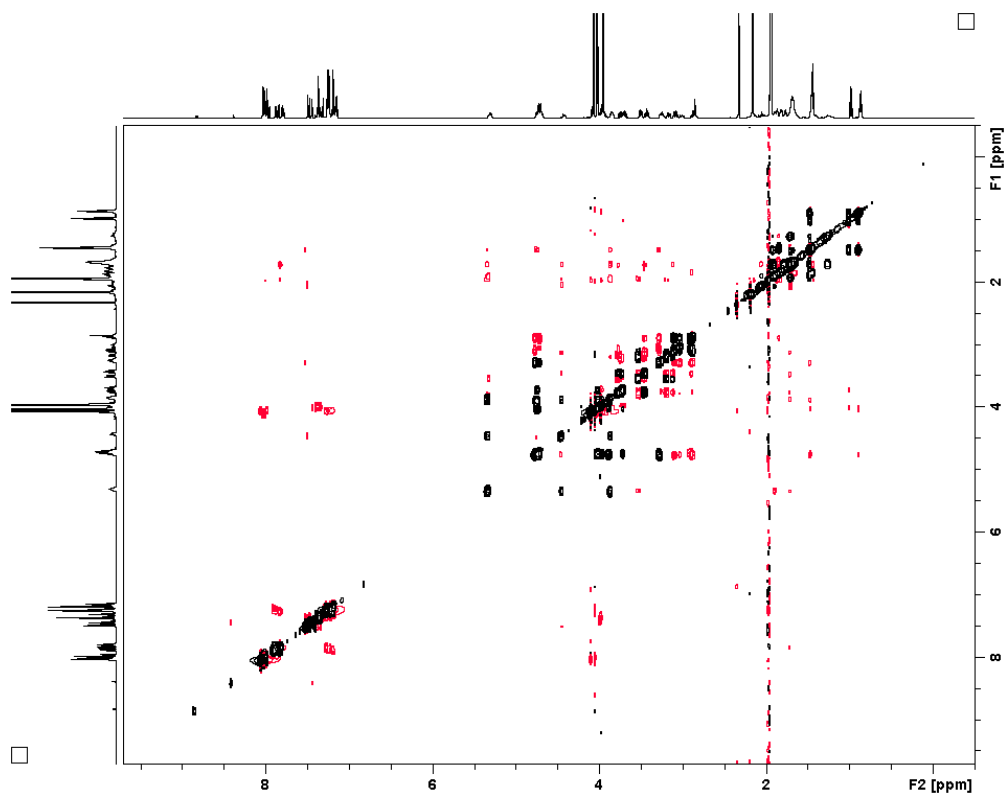


Abb. A.1.65. H,H-NOESY (600 MHz, CD₃CN) von (*R*)-223.

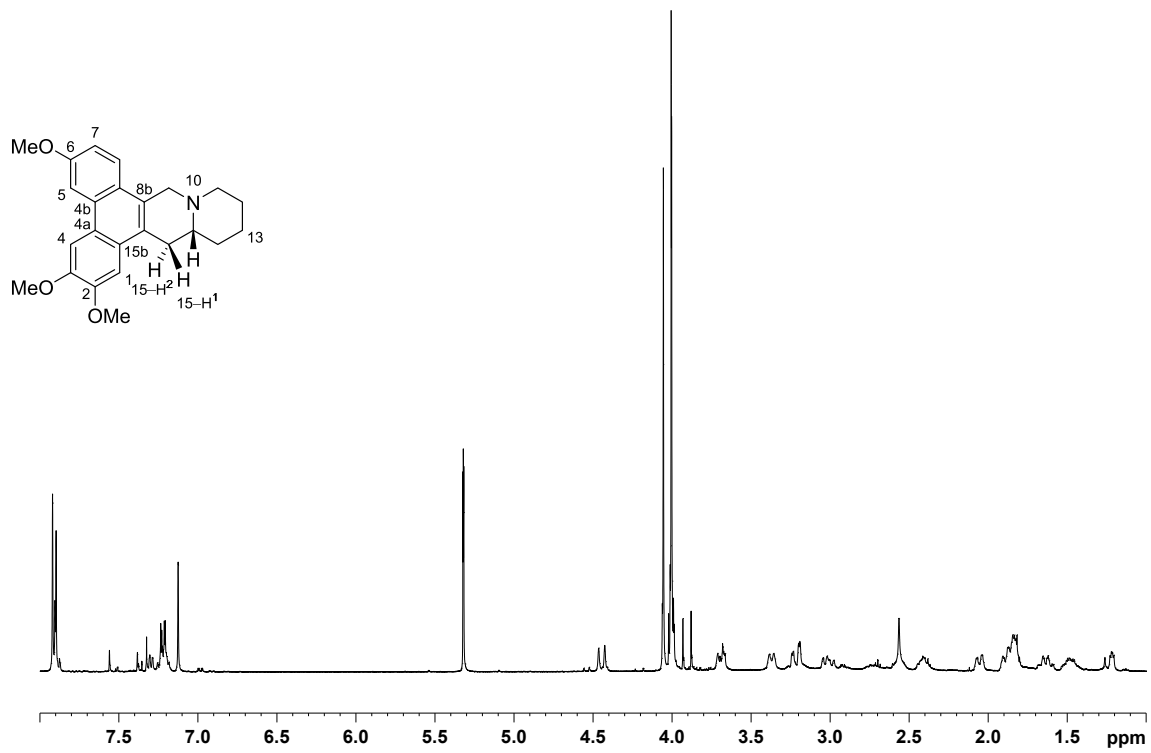


Abb. A.1.66. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) von (*R*)-(-)-Cryptopleurin [(*R*)-87].

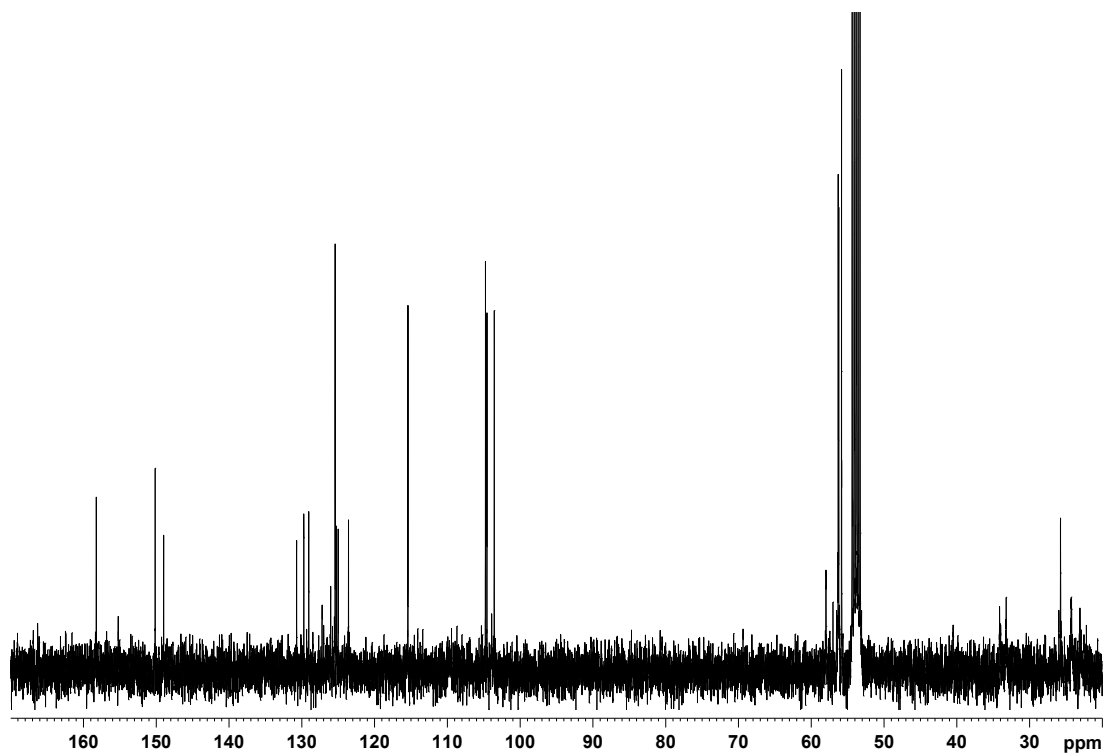


Abb. A.1.67. ¹³C NMR (100.6 MHz, CD₂Cl₂) von (*R*)-(-)-Cryptopleurin [(*R*)-87].

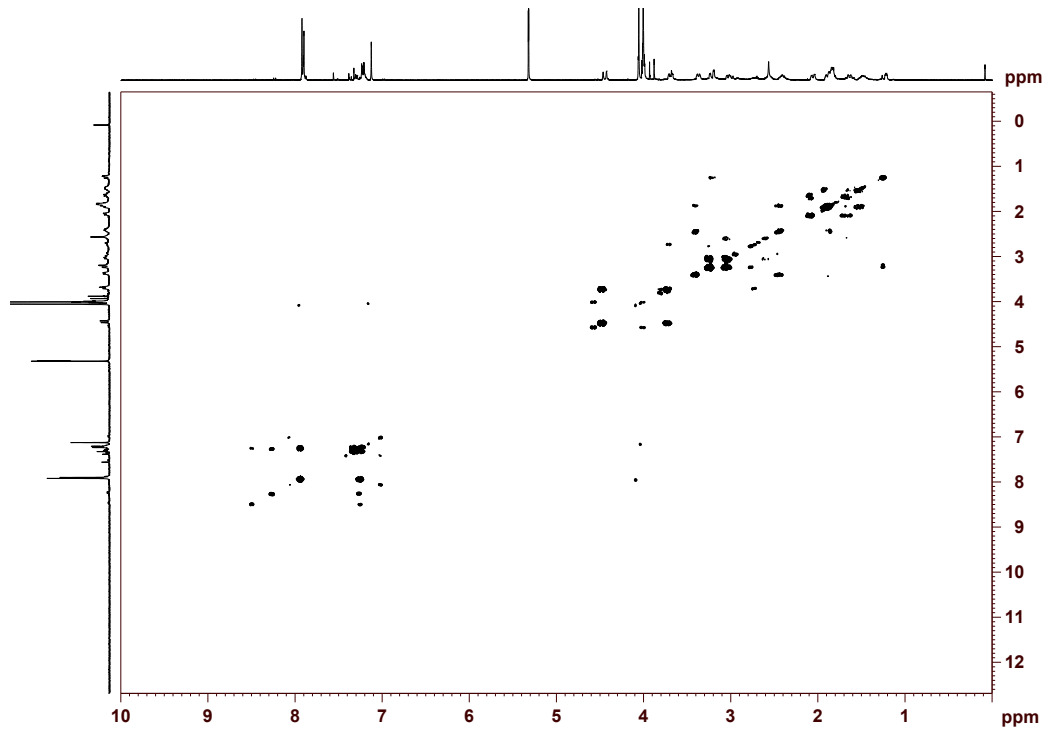


Abb. A.1.68. H,H-COSY (400 MHz, CD₂Cl₂) von (*R*)-87.

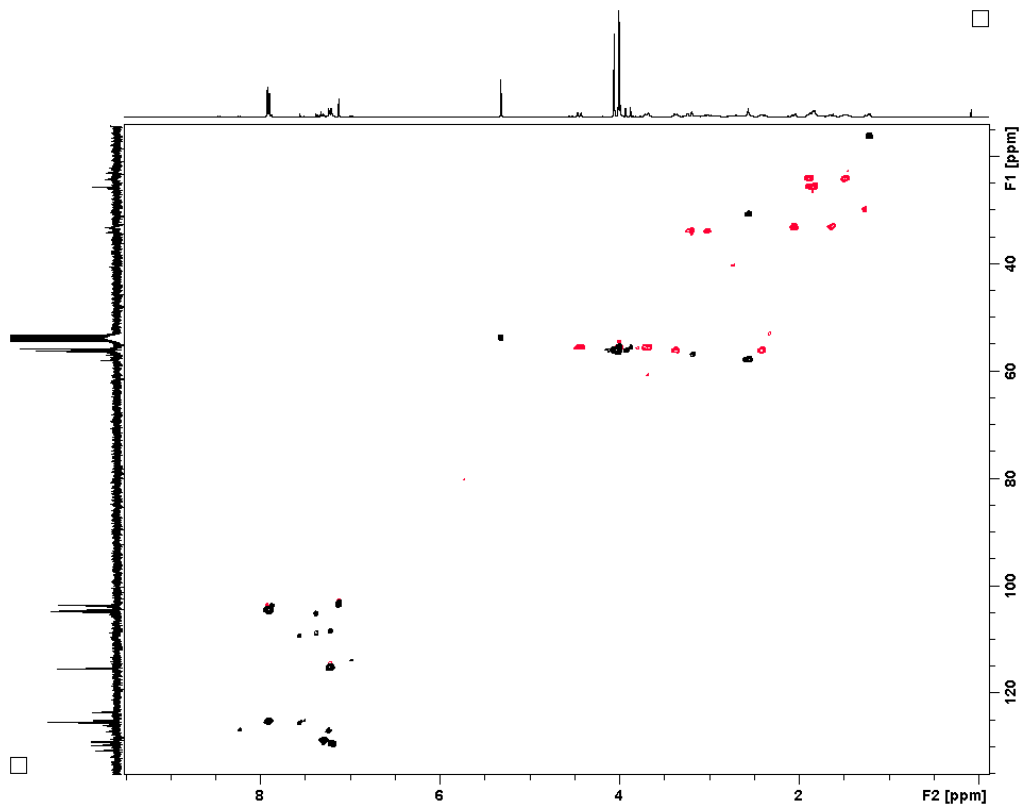


Abb. A.1.69. H,C-HSQC (400 MHz, CD₂Cl₂) von (*R*)-87.

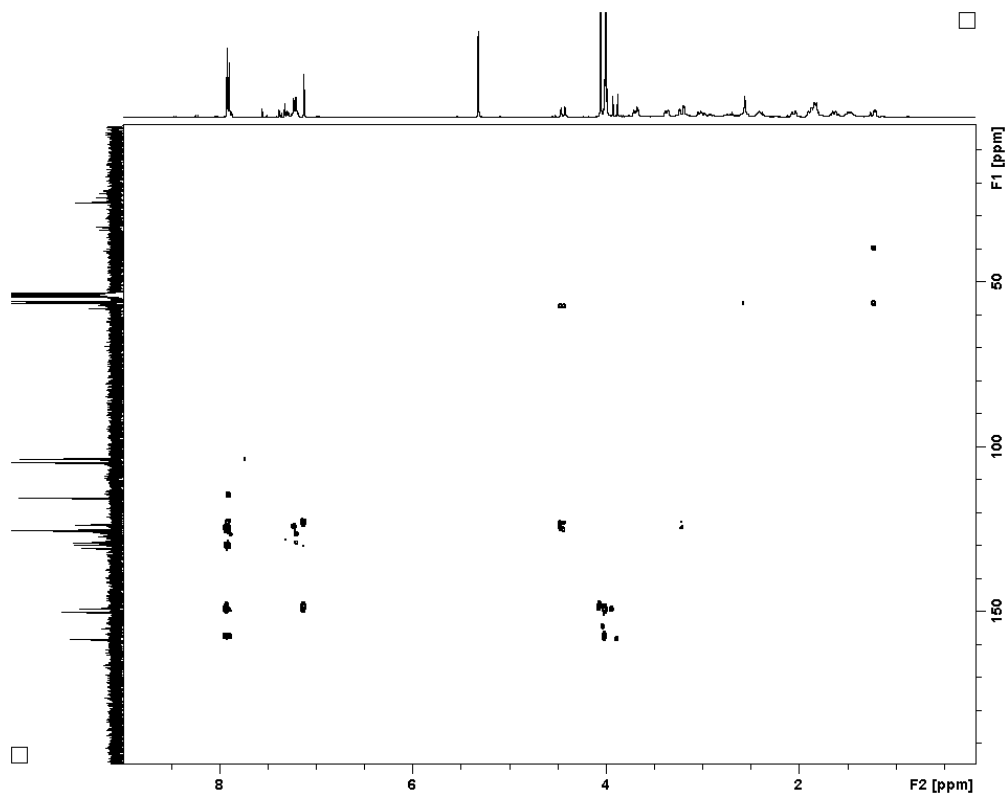


Abb. A.1.70. H,C-HMBC (400 MHz, CD₂Cl₂) von (*R*)-87.

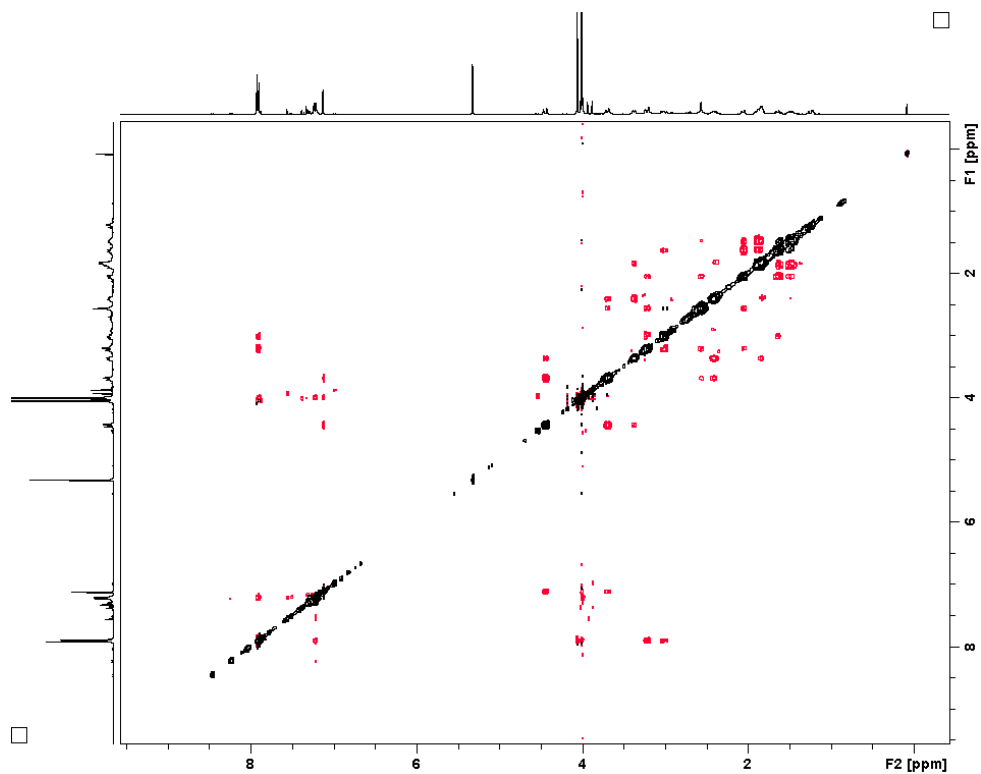
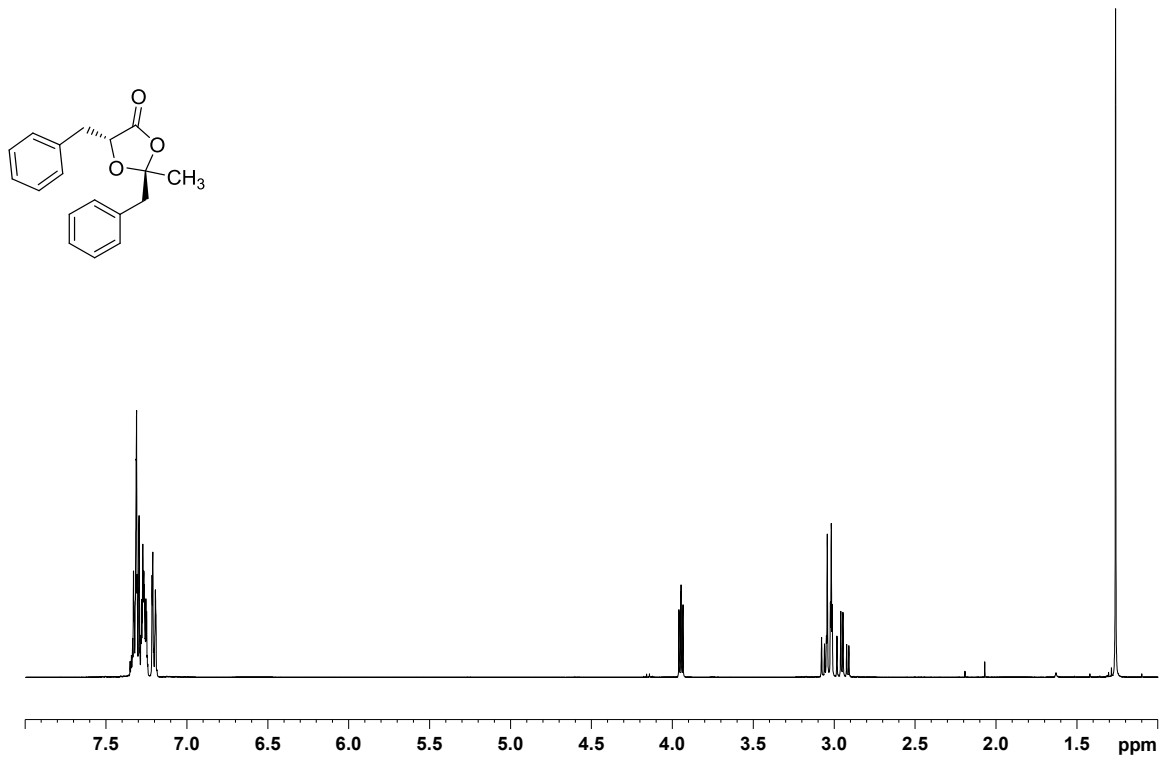
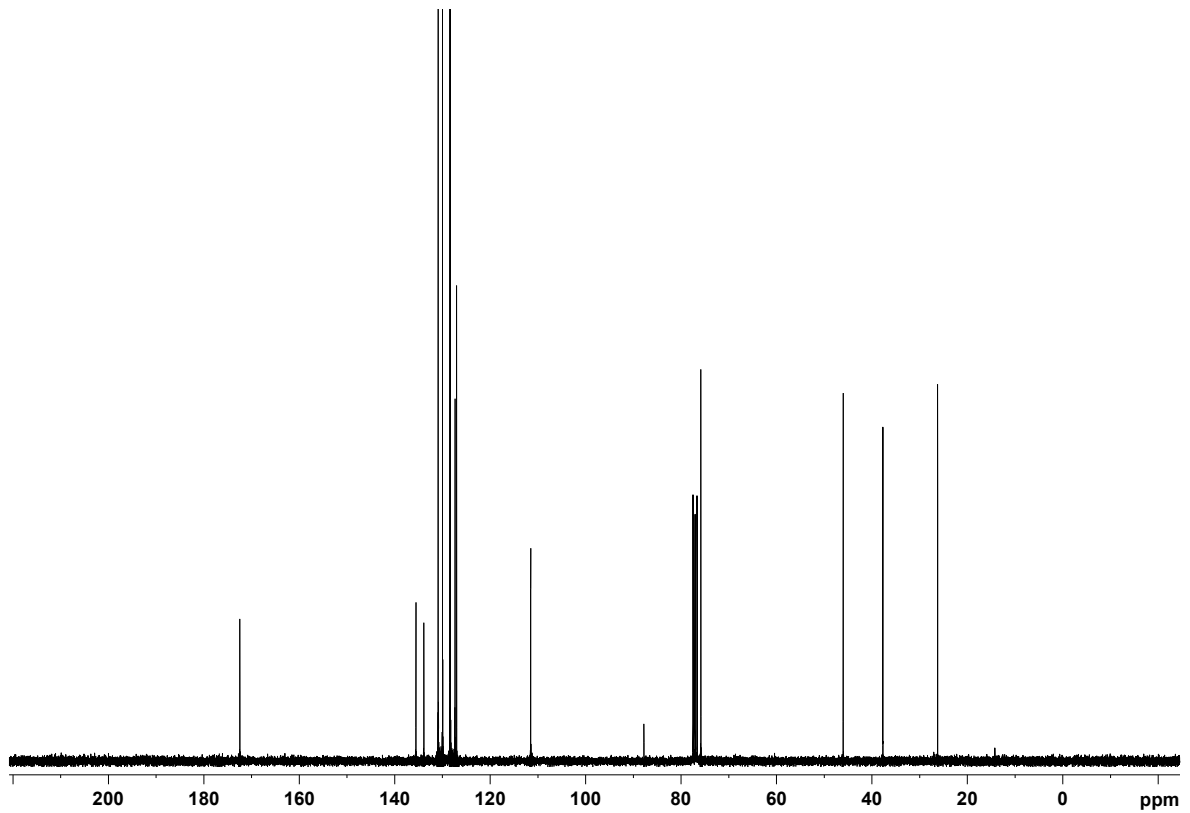


Abb. A.1.71. H,H-NOESY (400 MHz, CD₂Cl₂) von (*R*)-87.

Abb. A.1.72. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von **251a** (*trans*)Abb. A.1.73. ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) von **251a** (*trans*)

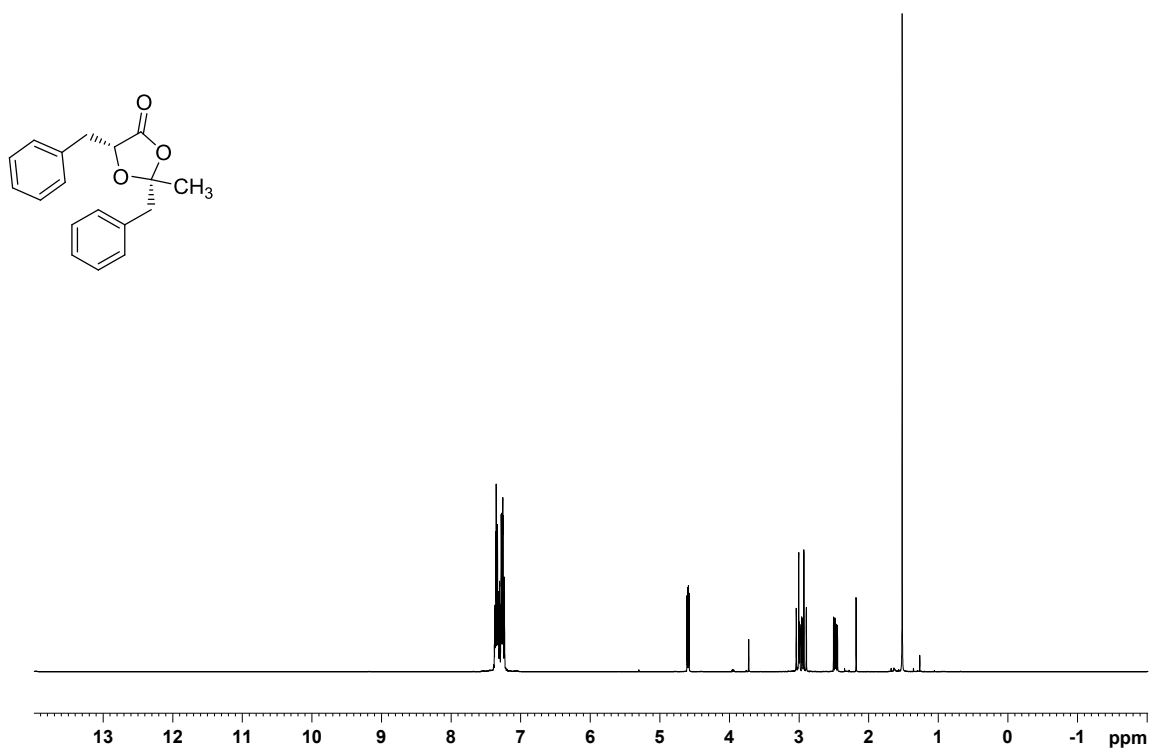


Abb. A.1.74. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von **251b** (*cis*).

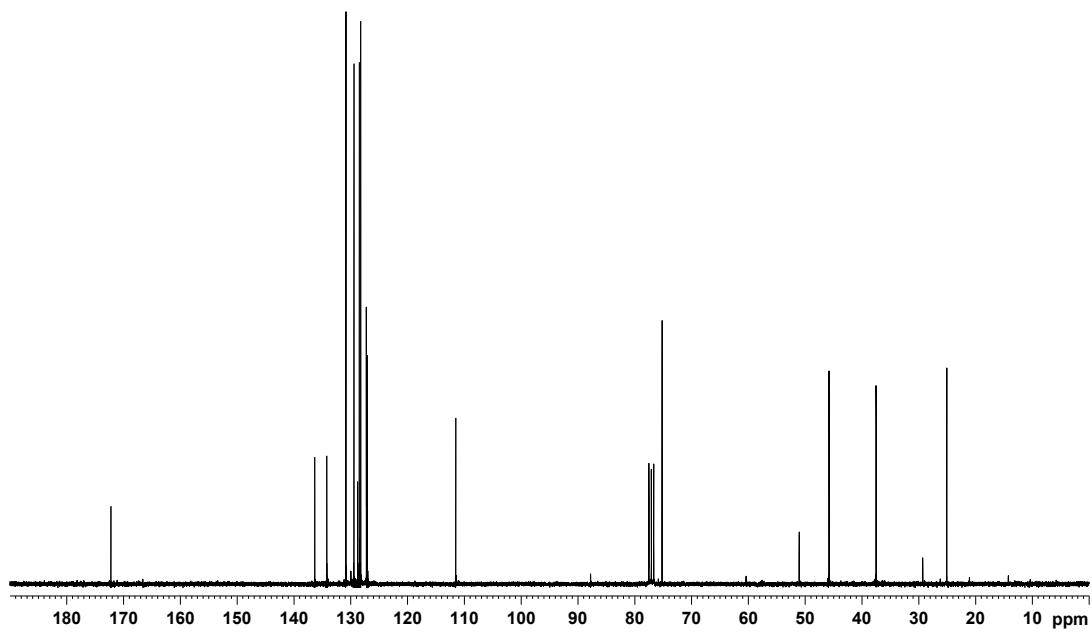


Abb. A.1.75. ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) von **251b** (*cis*).

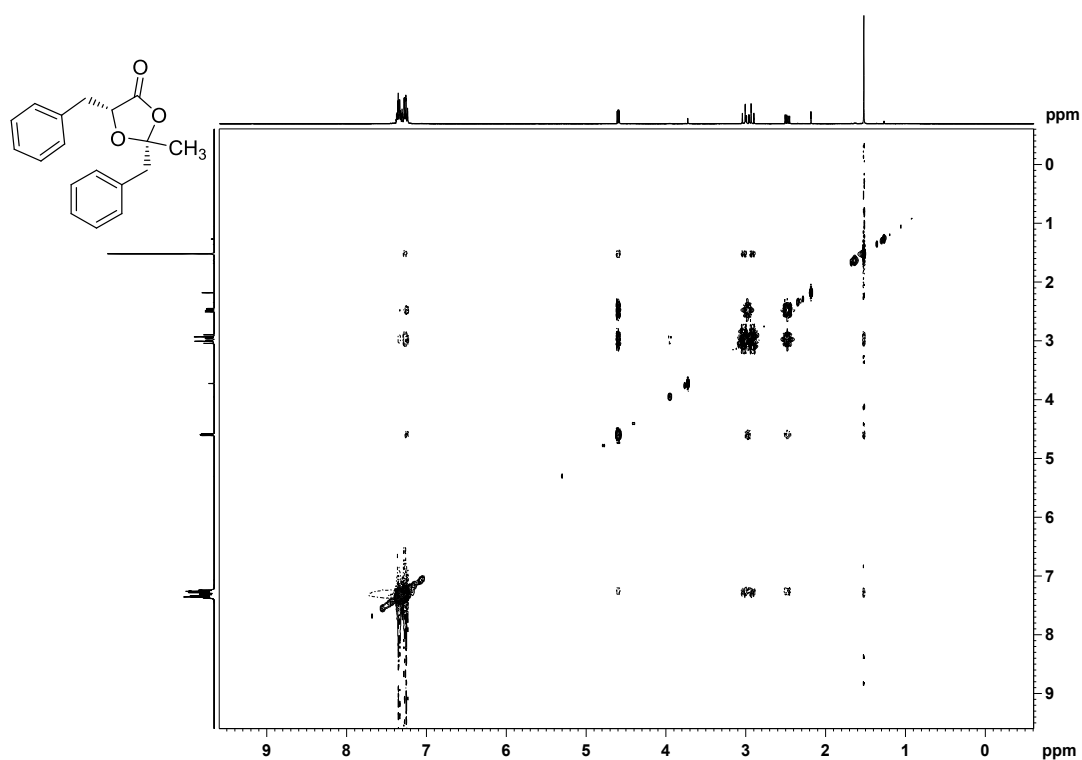


Abb. A.1.76. ¹H,¹H-NOESY (400 MHz, CDCl₃) von **251b** (*cis*).

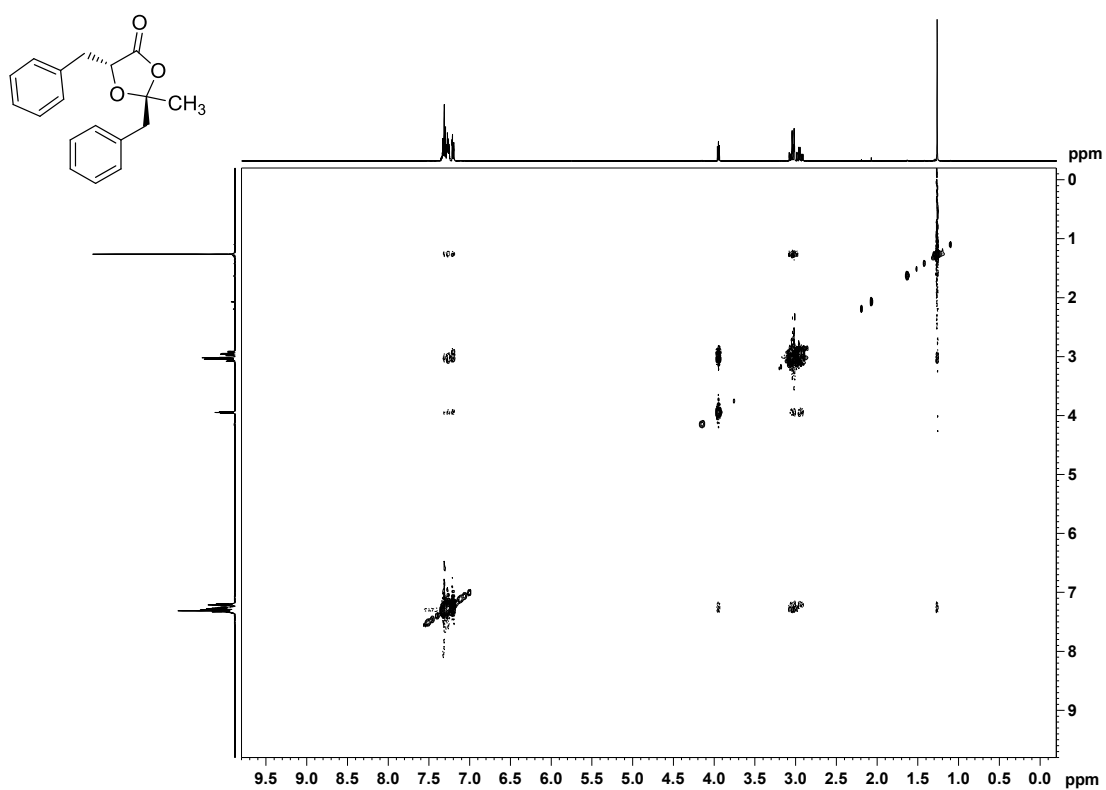


Abb. A.1.77. ¹H,¹H-NOESY (400 MHz, CDCl₃) von **251a** (*trans*).

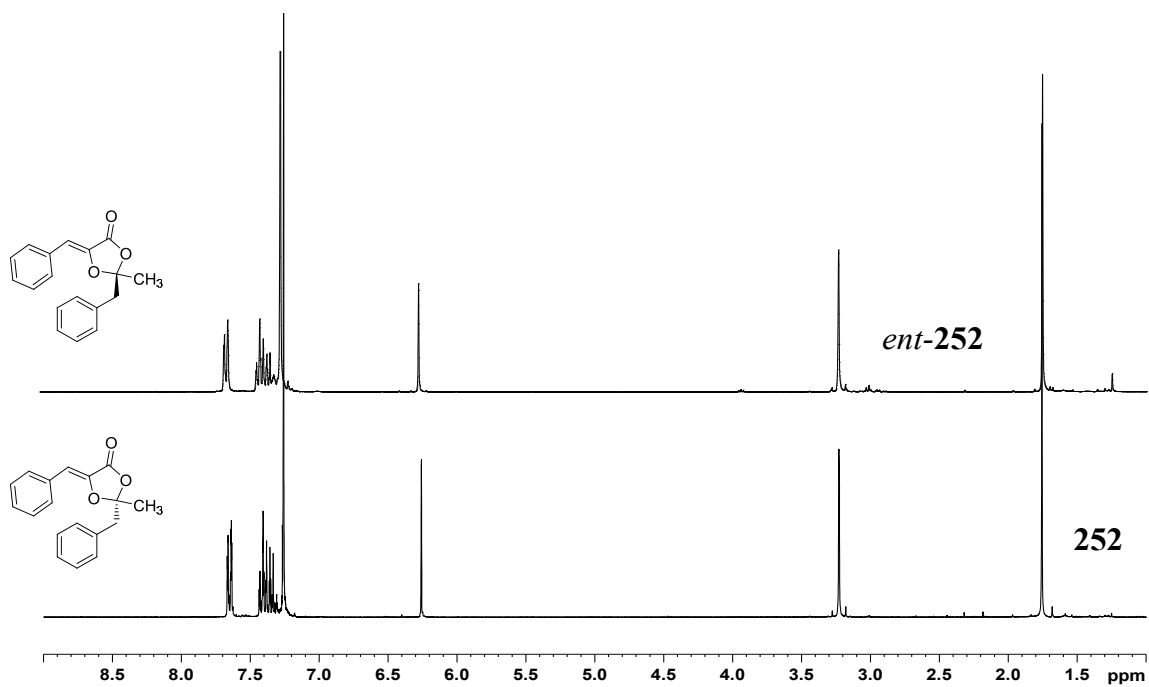


Abb. A.1.78. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) von **252** und *ent*-252.

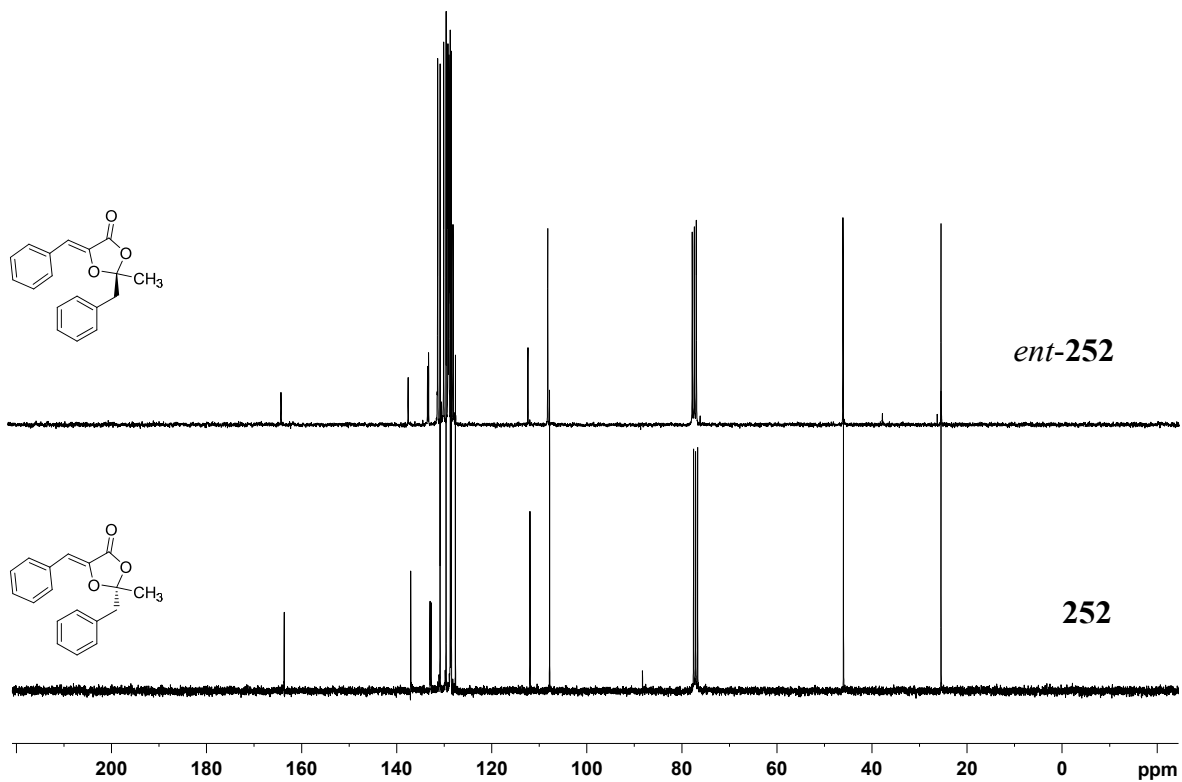


Abb. A.1.79. ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) von **252** und *ent*-252.

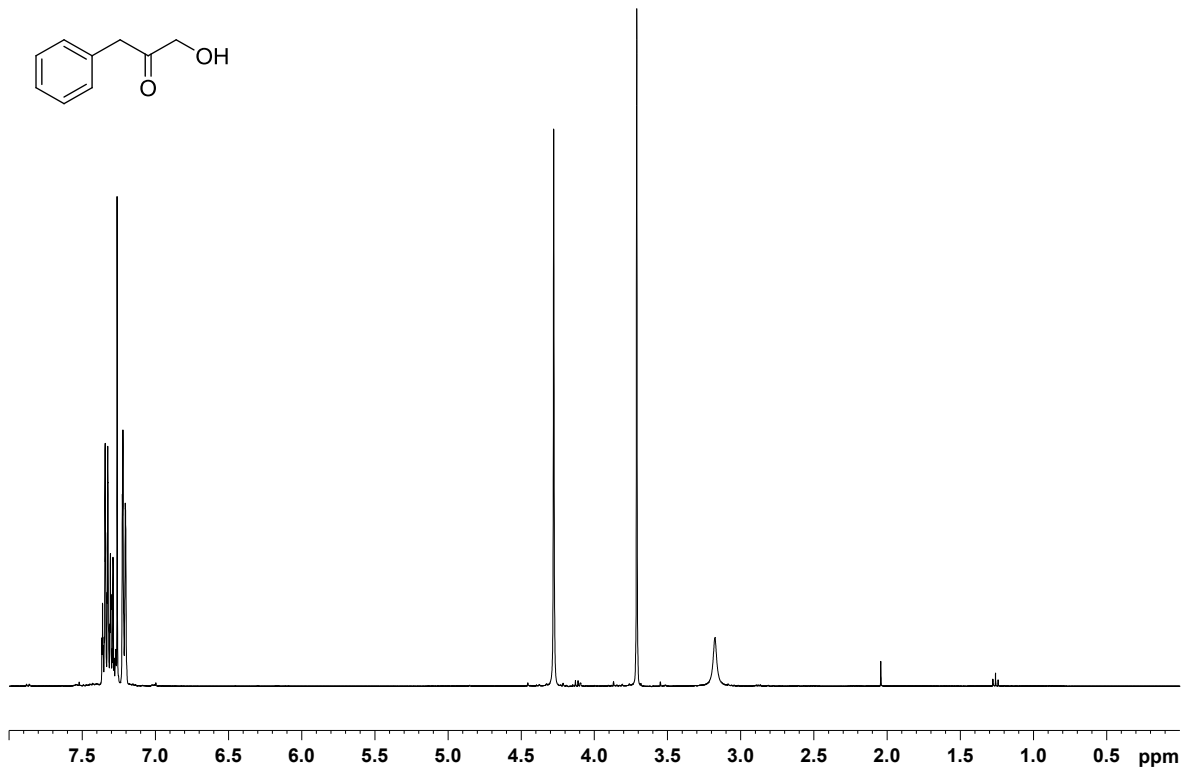


Abb. A.1.80. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) von Hydroxyphenylacetone (**256**).

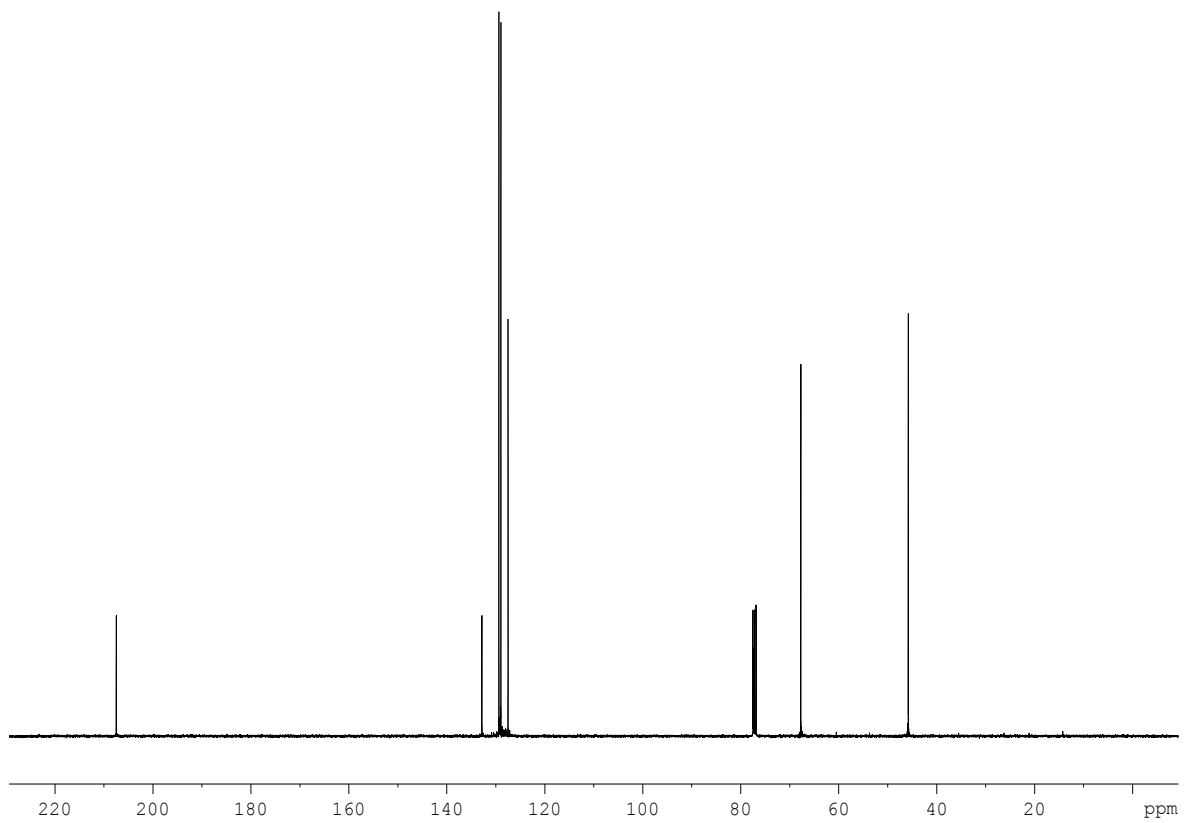


Abb. A.1.81. ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) von Hydroxyphenylacetone (**256**).

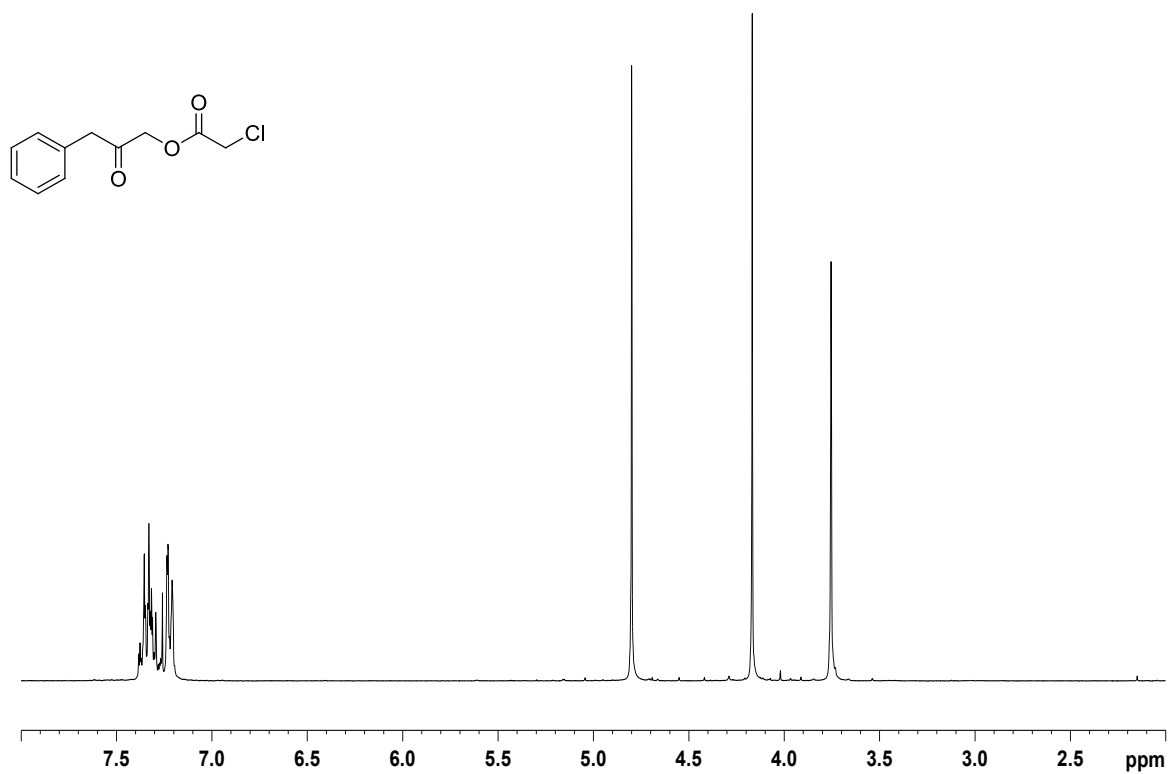


Abb. A.1.82. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von 257.

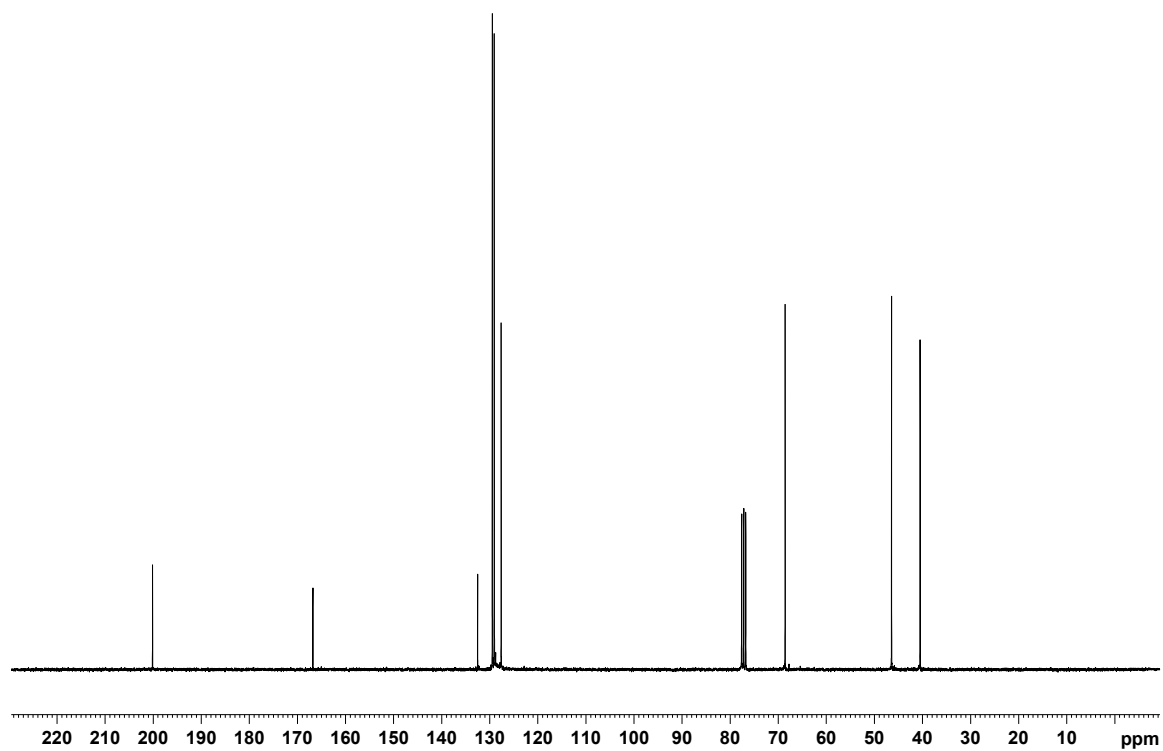
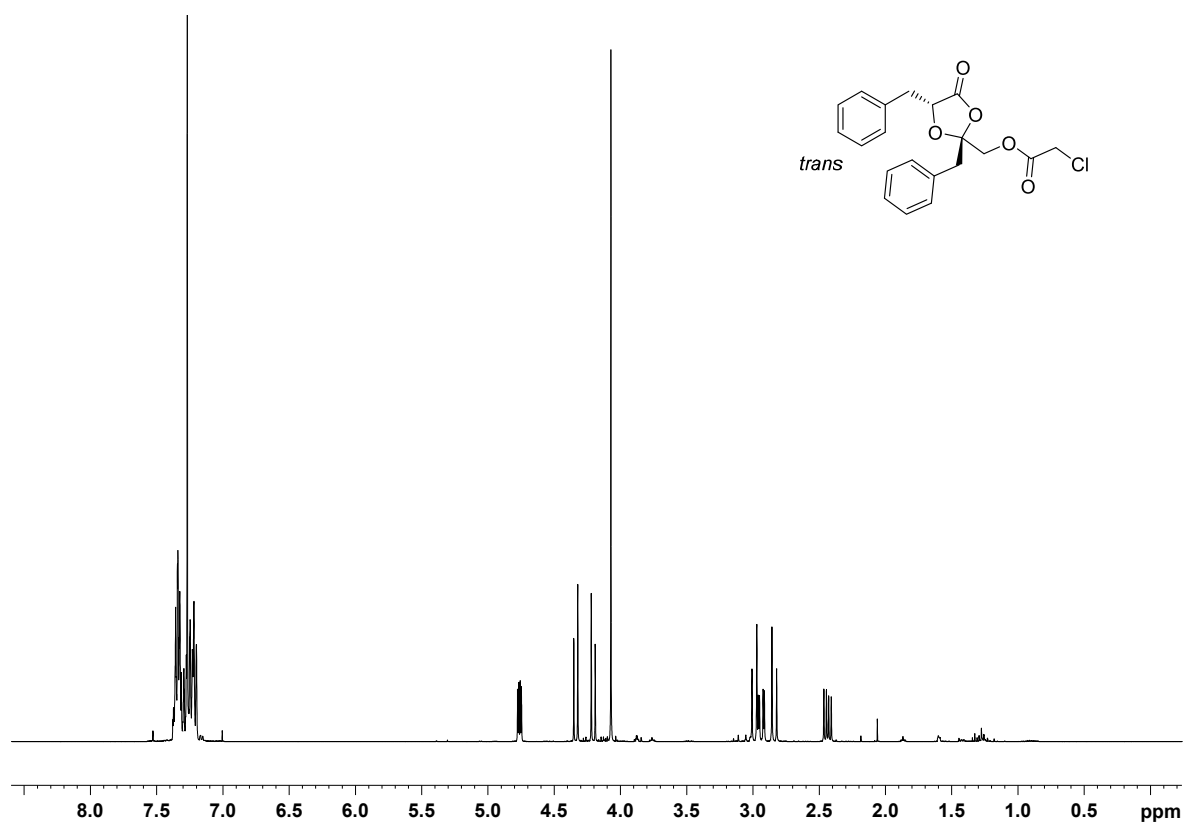
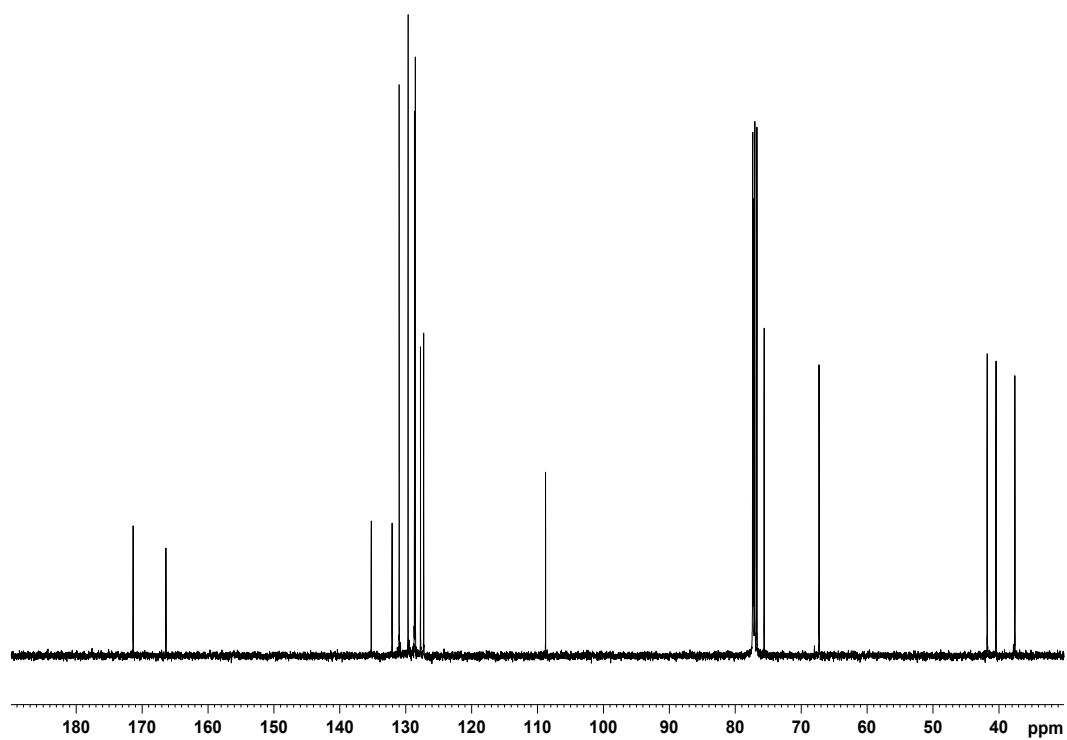


Abb. A.1.83. $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) von 257.

Abb. A.1.84. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von **258b**.Abb. A.1.85. ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) von **258b**.

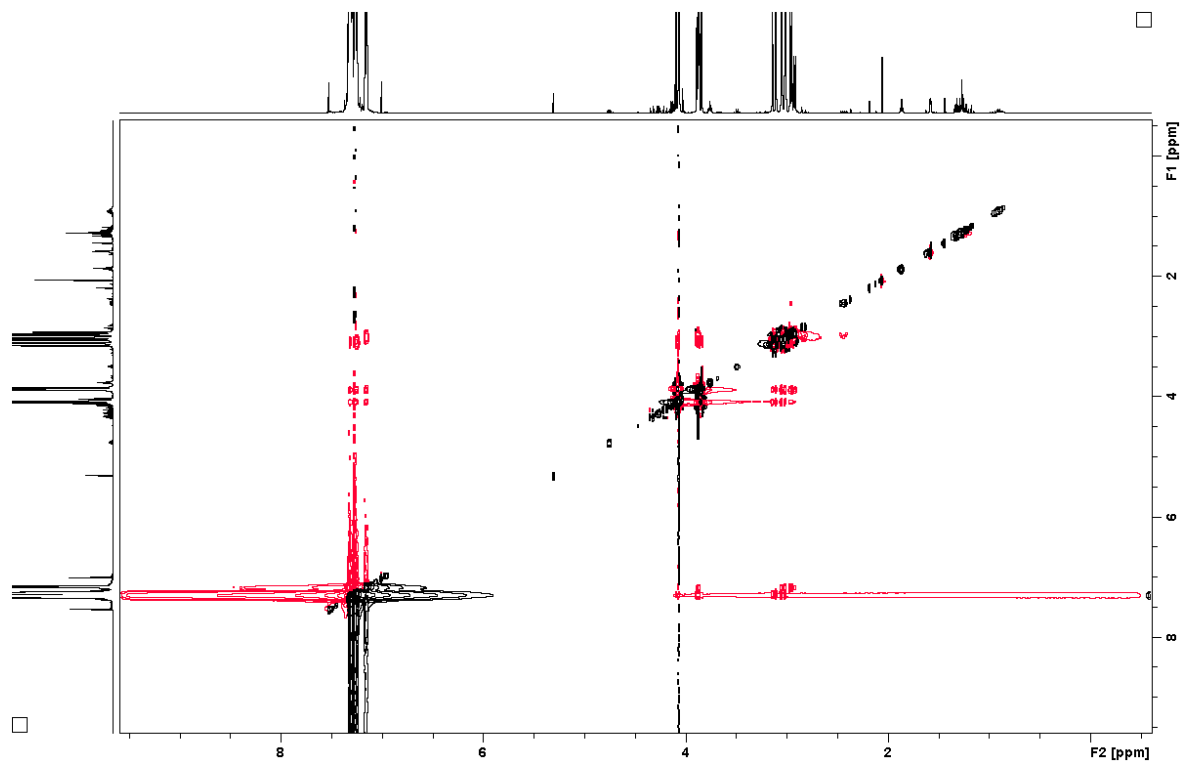


Abb. A.1.86. H,H-NOESY (400 MHz, CDCl₃) von **258b** (*trans*).

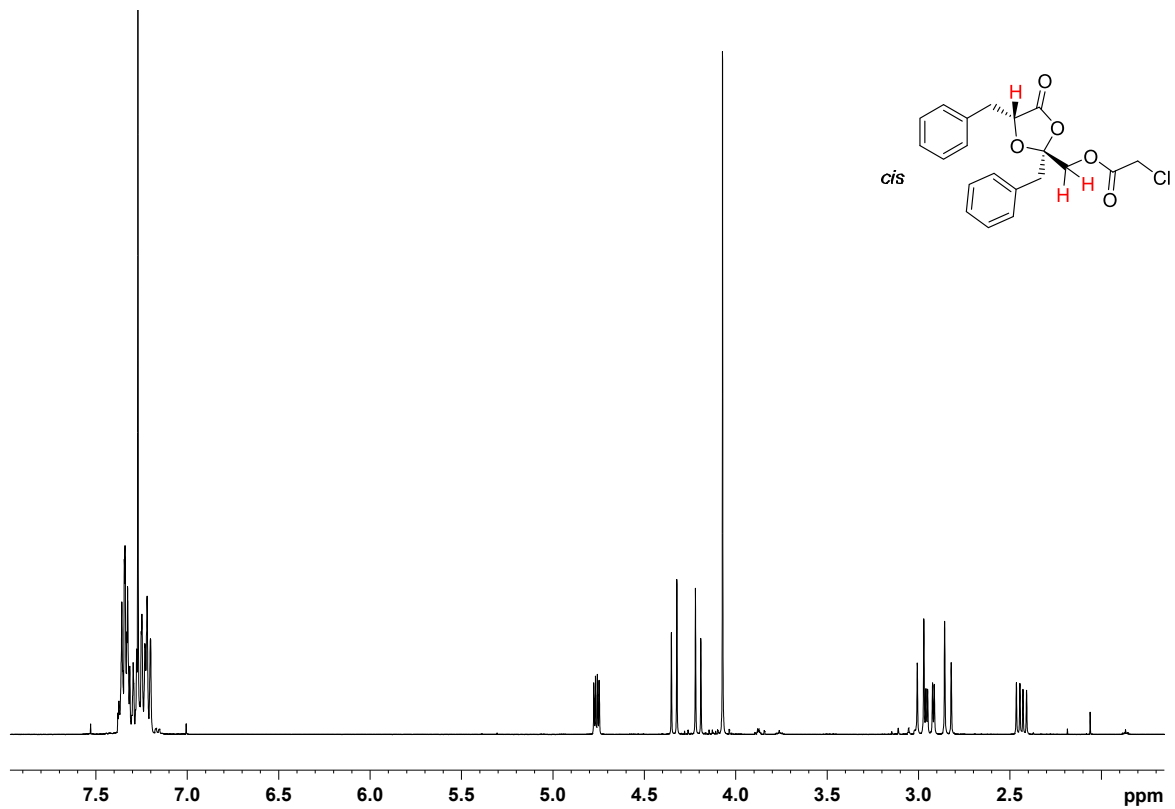


Abb. A.1.87. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) von **258a** (*cis*).

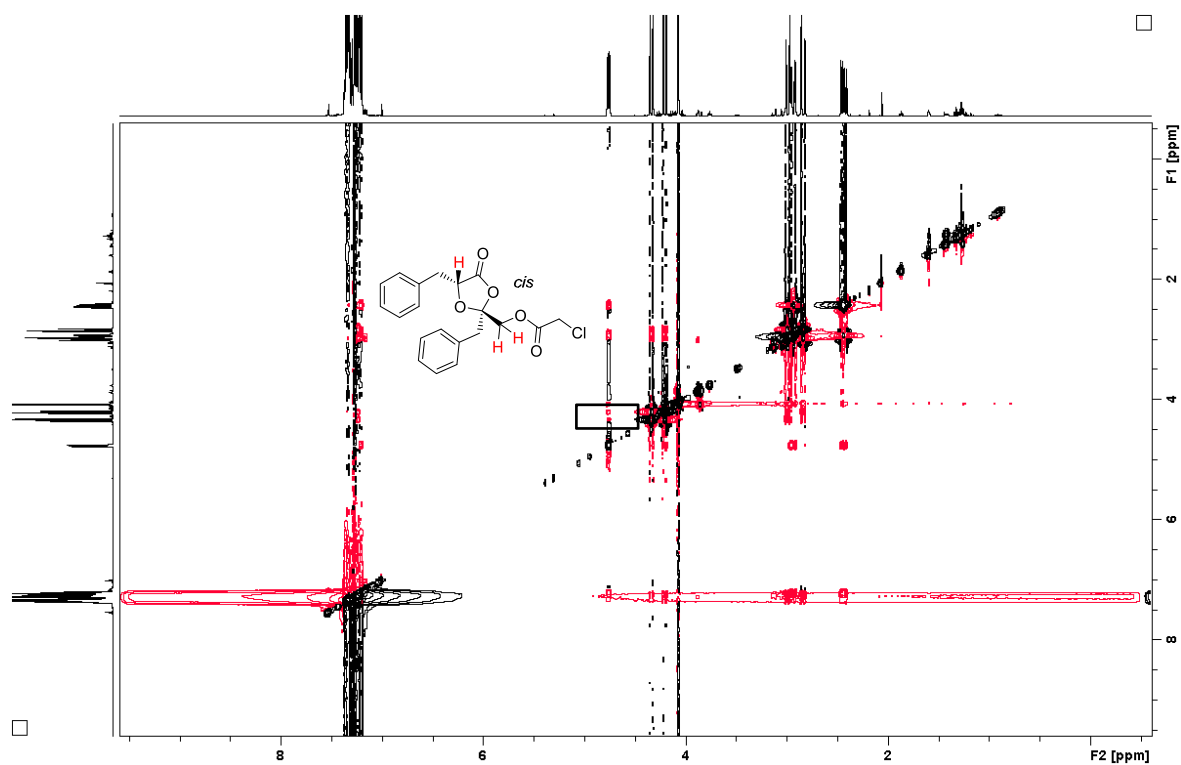


Abb. A.1.88. ^1H - ^1H -NOESY (400 MHz, CDCl_3) von **258a** (*cis*).

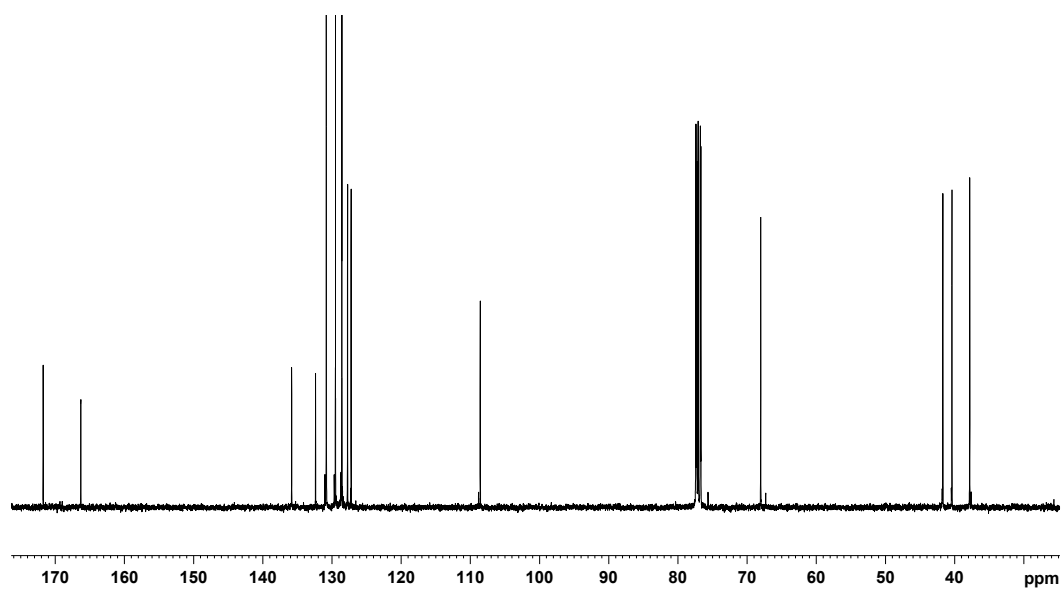


Abb. A.1.89. ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) von **258a**.

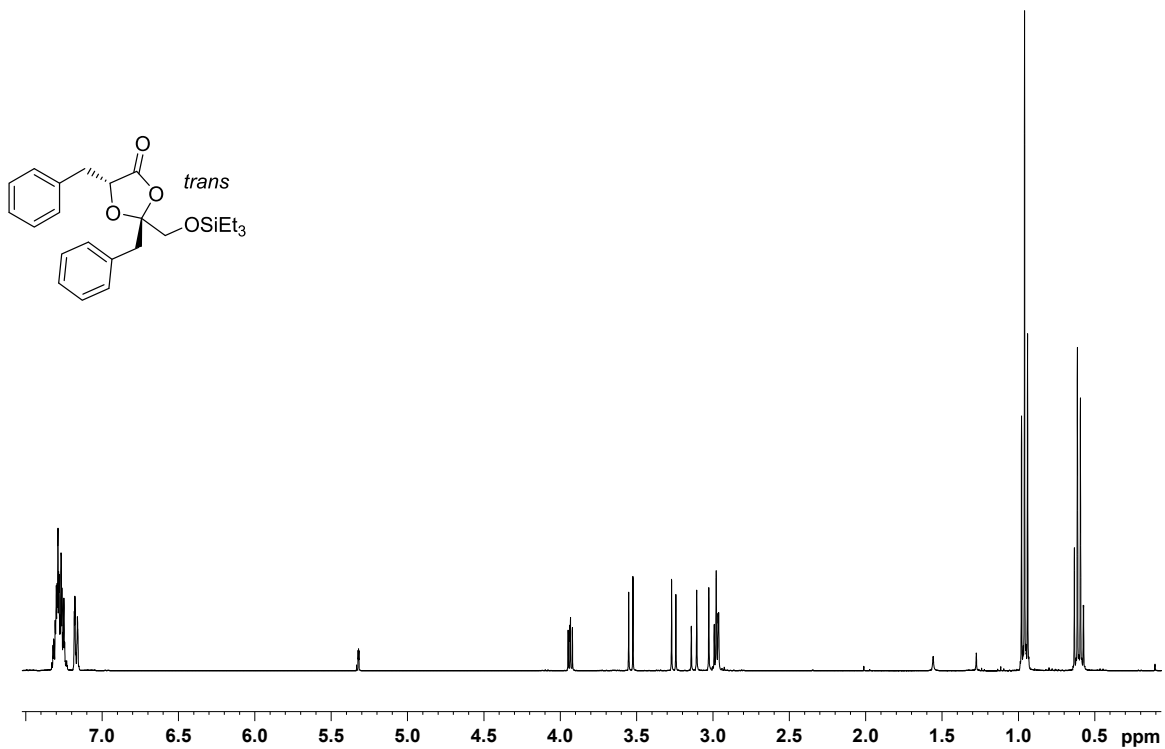


Abb. A.1.90. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) von **260b** (*trans*).

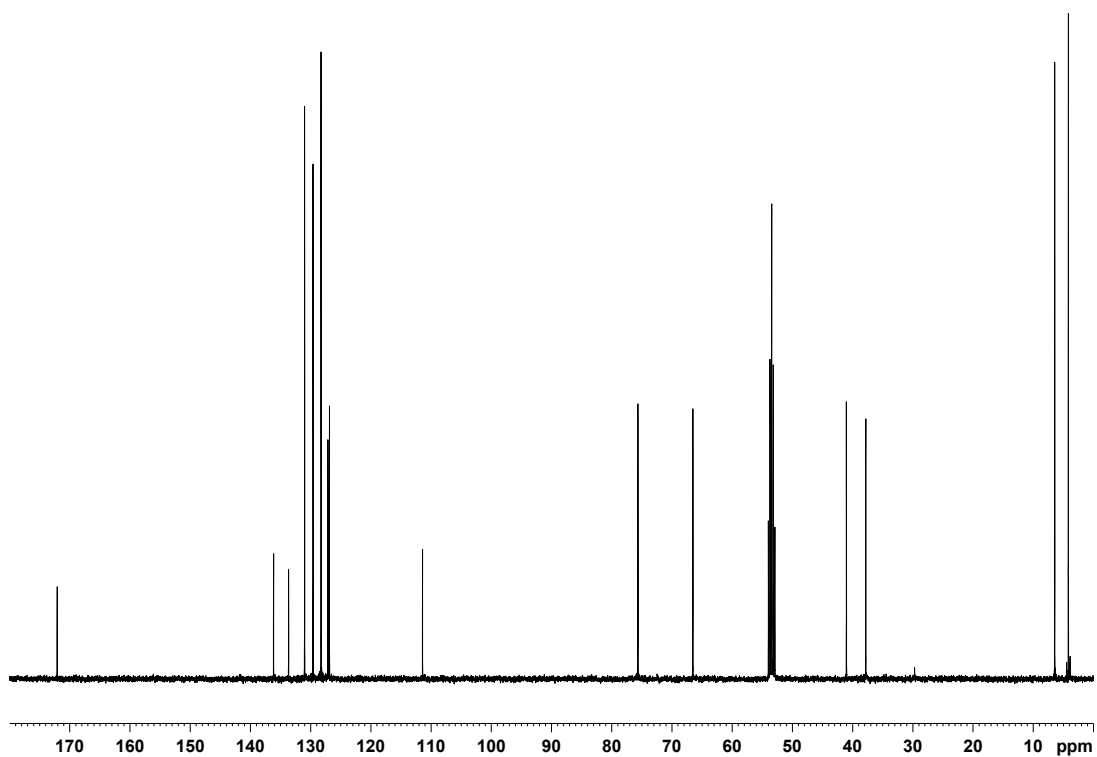
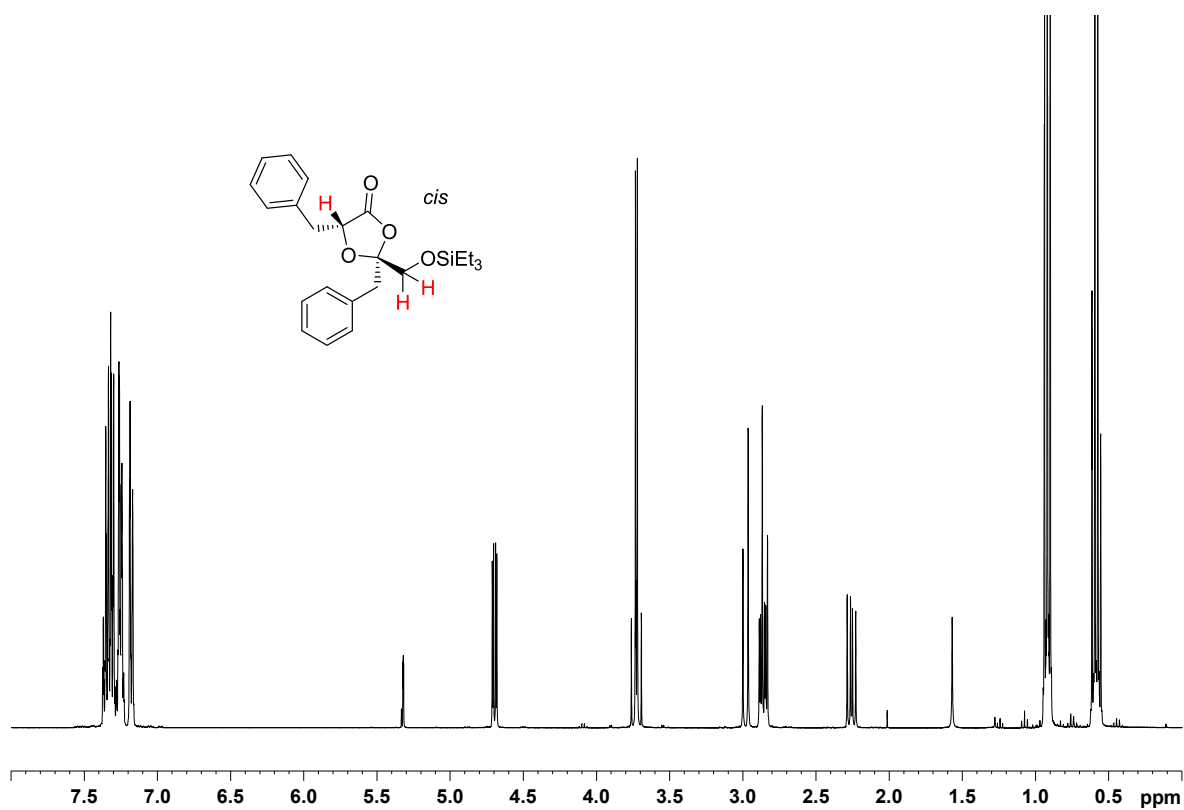
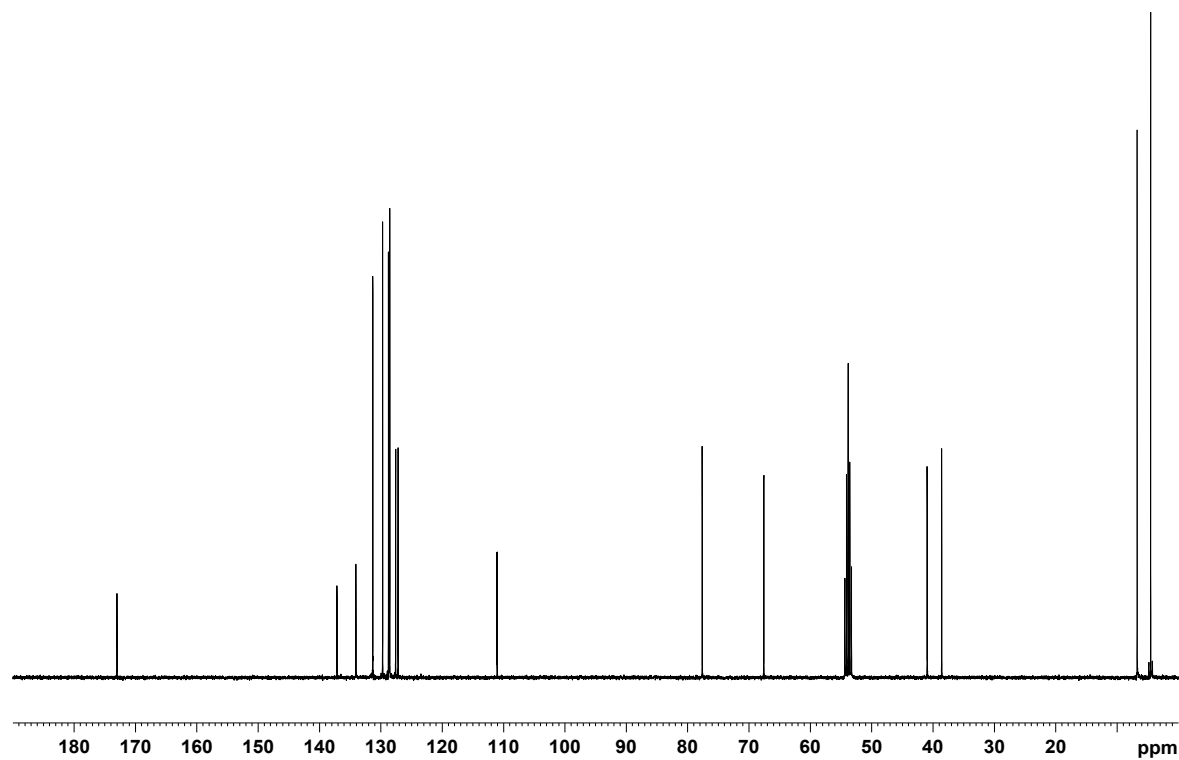


Abb. A.1.91. ¹³C NMR (100.6 MHz, CD₂Cl₂) von **260b** (*trans*).

Abb. A.1.92. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) von **260a** (*cis*).Abb. A.1.93. ^{13}C NMR (100.6 MHz, CD_2Cl_2) von **260a** (*cis*).

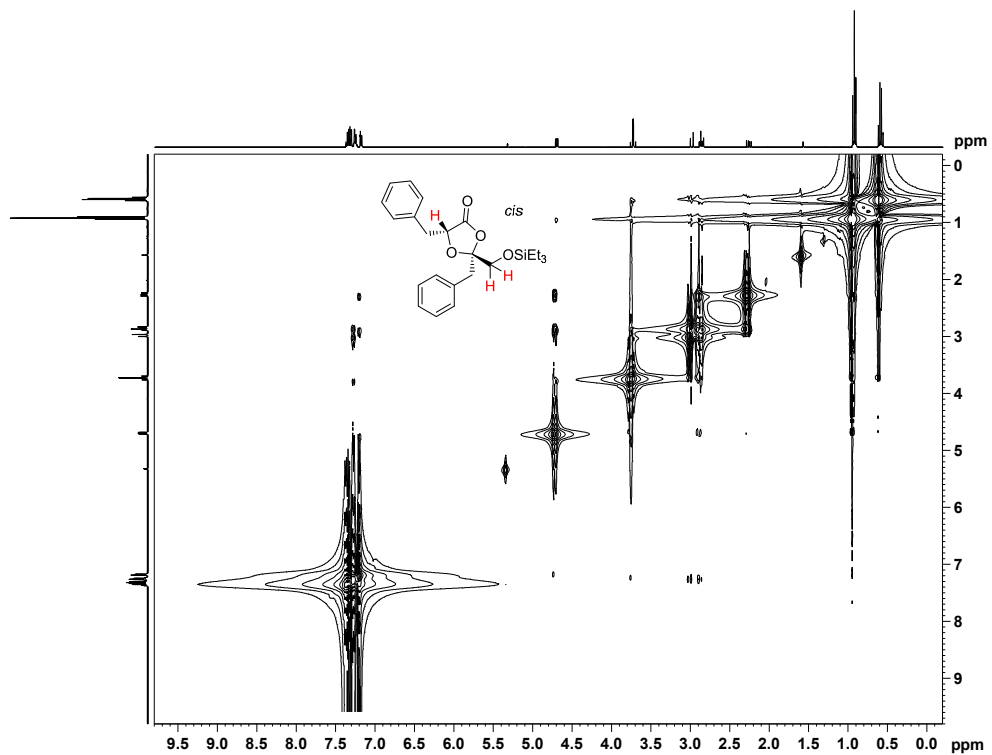


Abb. A.1.94. H,H-NOESY (400 MHz, CD₂Cl₂) von **260a**.

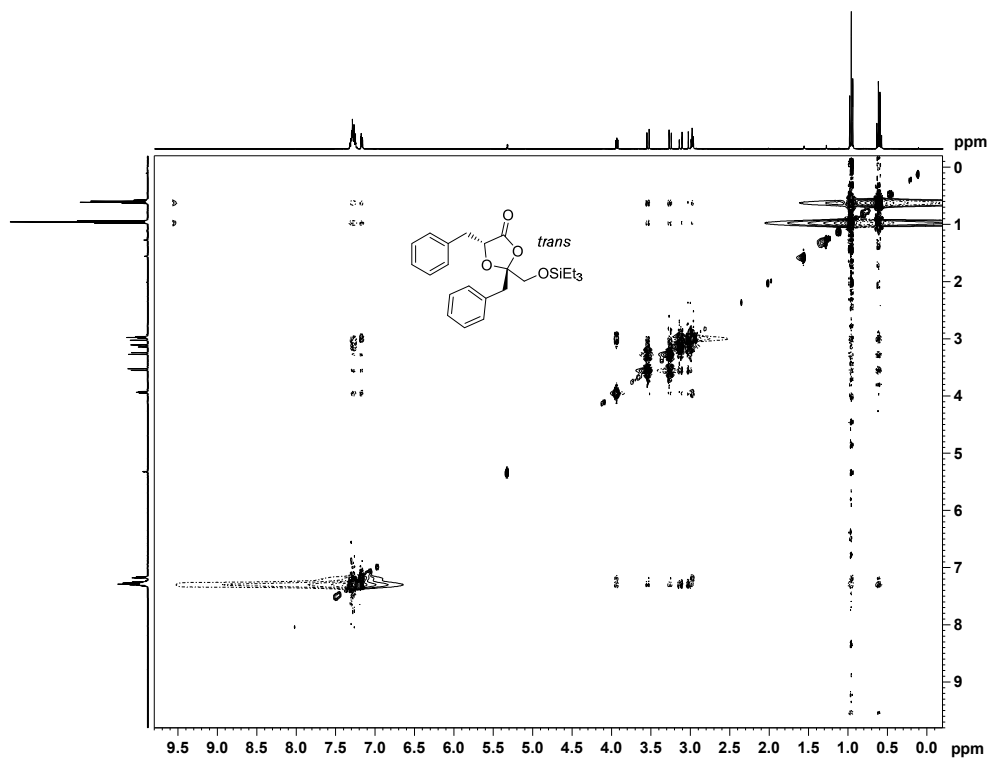


Abb. A.1.95. H,H-NOESY (400 MHz, CD₂Cl₂) von **260b**.

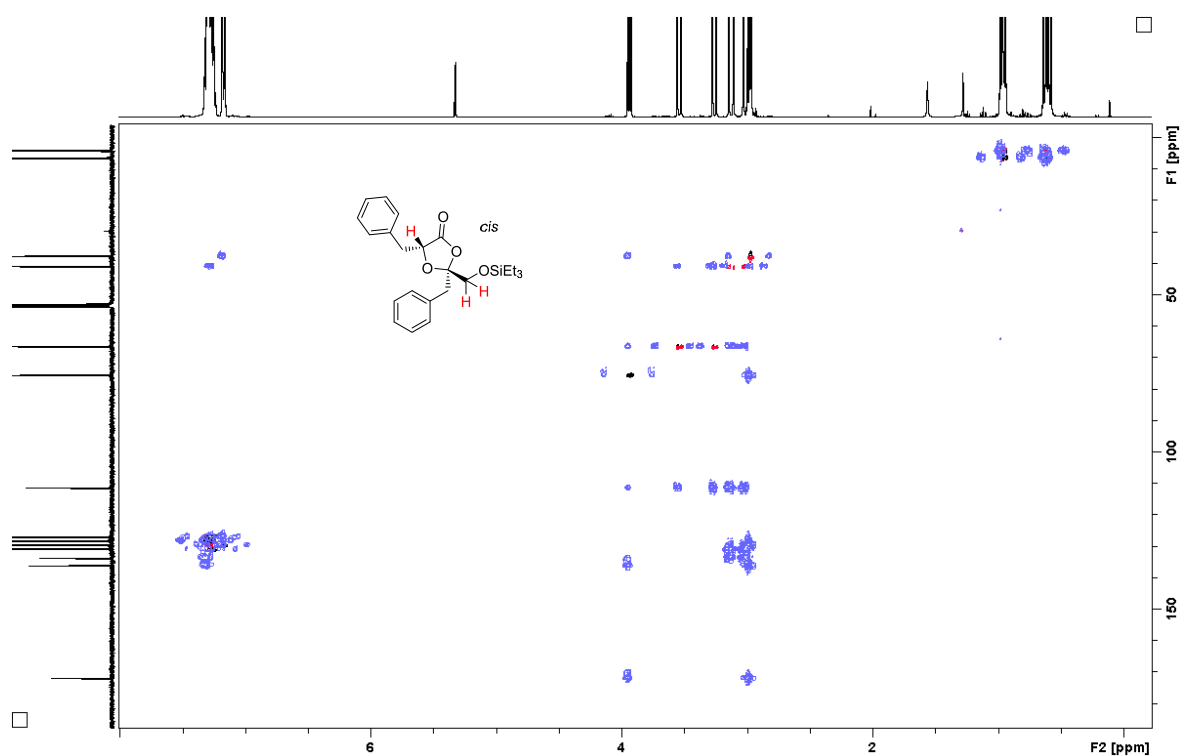


Abb. A.1.96. $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC/HMBC (400 MHz, CD_2Cl_2) von **260b** (*trans*) [überlappend, HMBC: blau; HSQC: schwarz (CH, CH_3), rot (CH_2)].

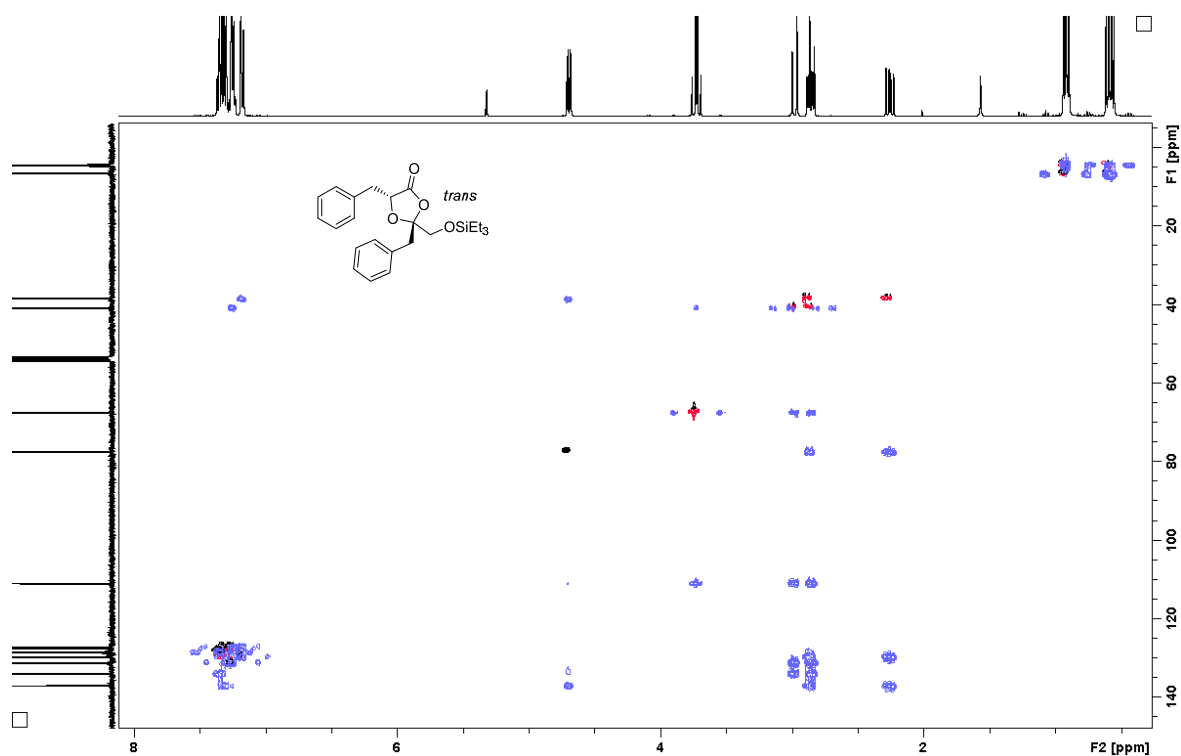


Abb. A.1.97. $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC/HMBC (400 MHz, CD_2Cl_2) von **260a** (*cis*) [überlappend, HMBC: blau; HSQC: schwarz (CH, CH_3), rot (CH_2)].

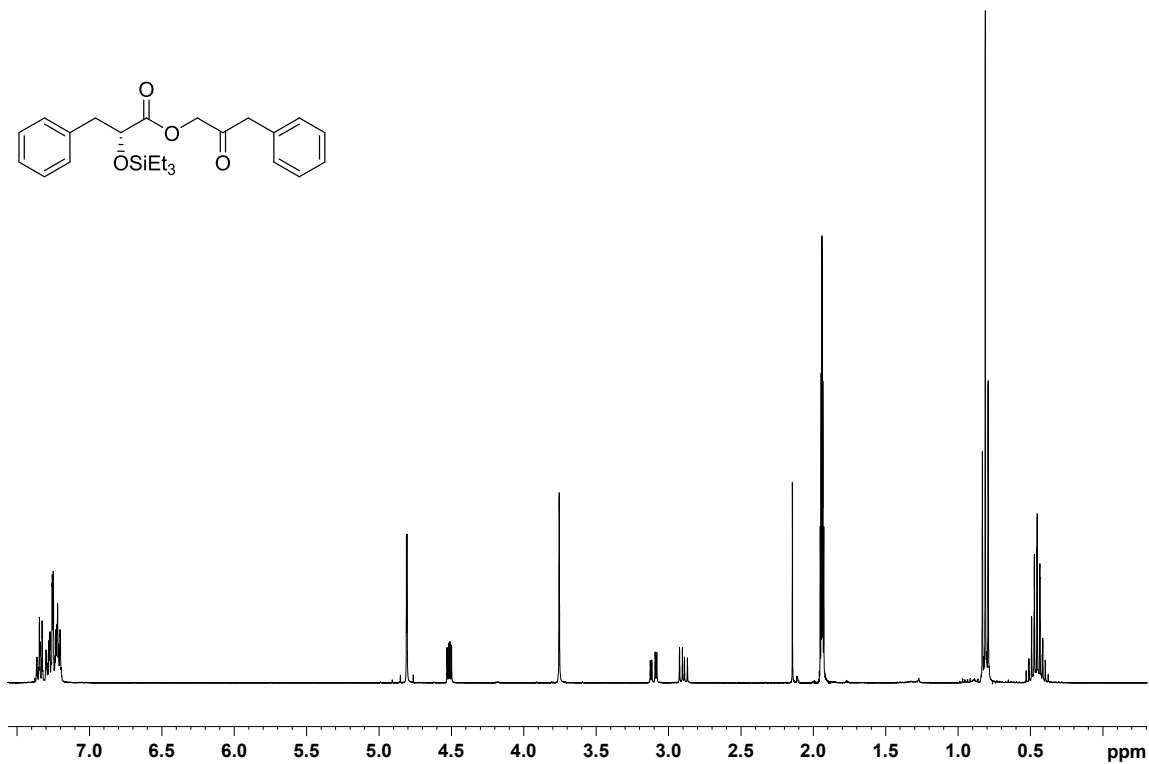


Abb. A.1.98. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) von **260c**.

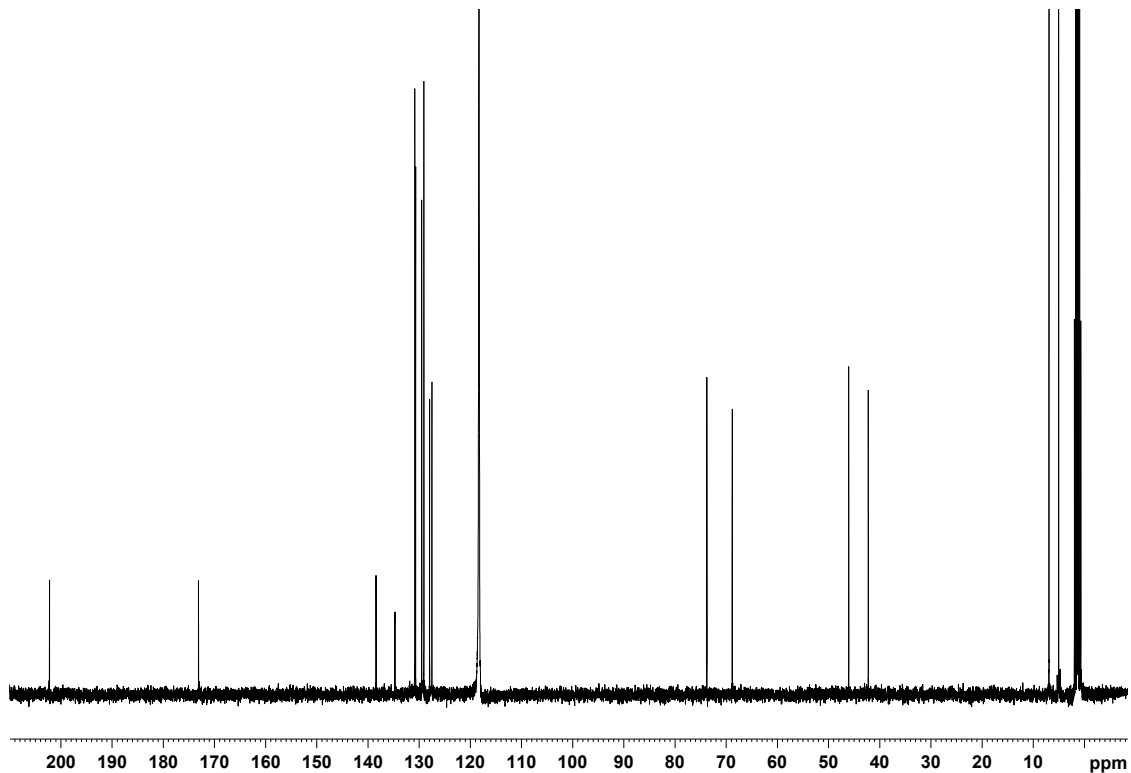
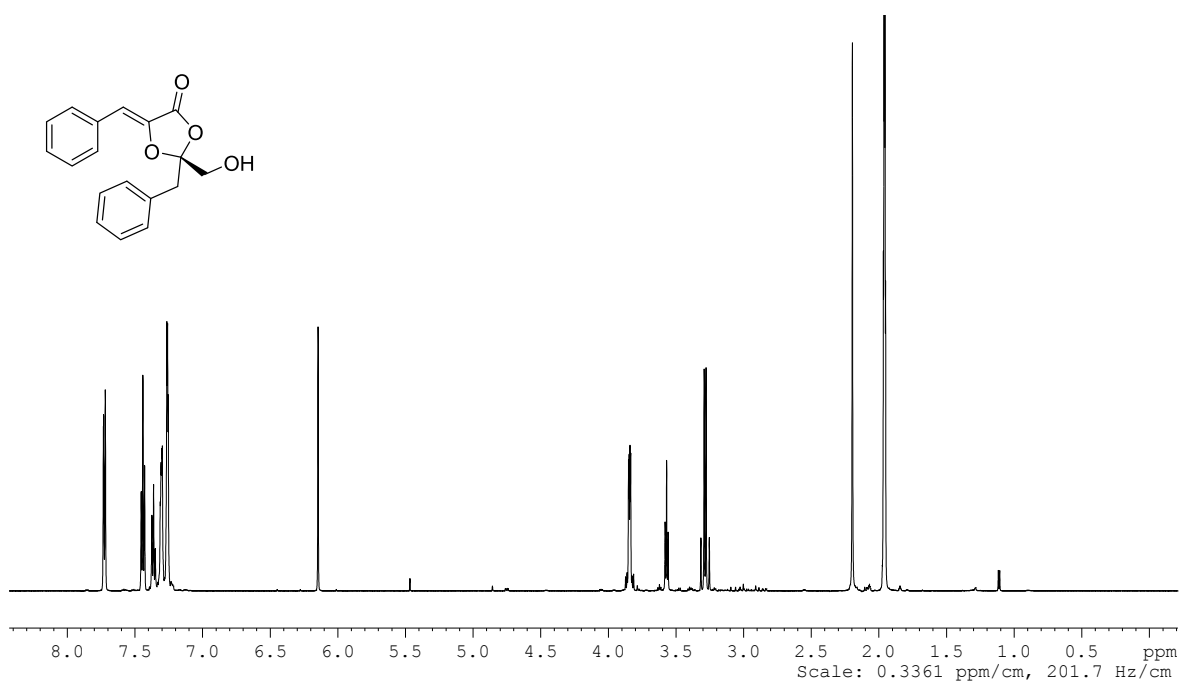
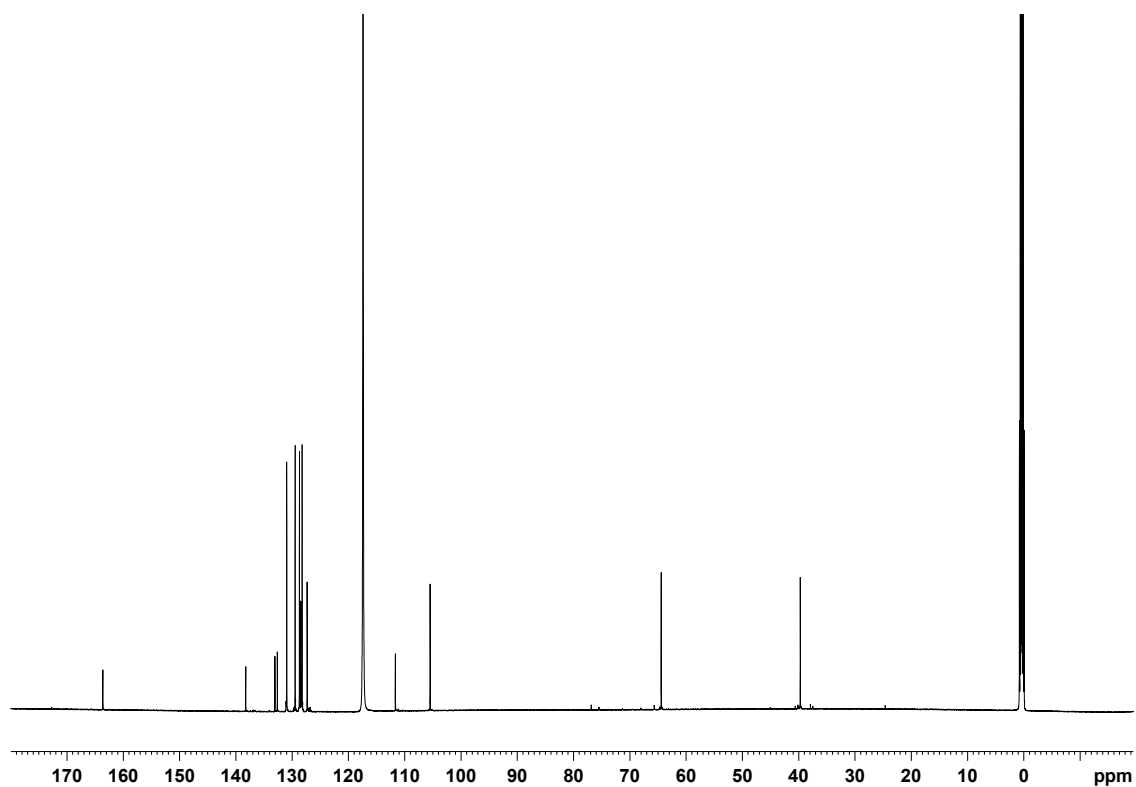


Abb. A.1.99. ¹³C NMR (100.6 MHz, CD₃CN) von **260c**.

Abb. A.1.100. ¹H NMR (600 MHz, CD₃CN) von (S)-261.Abb. A.1.101. ¹³C NMR (151 MHz, CD₃CN) von (S)-261.

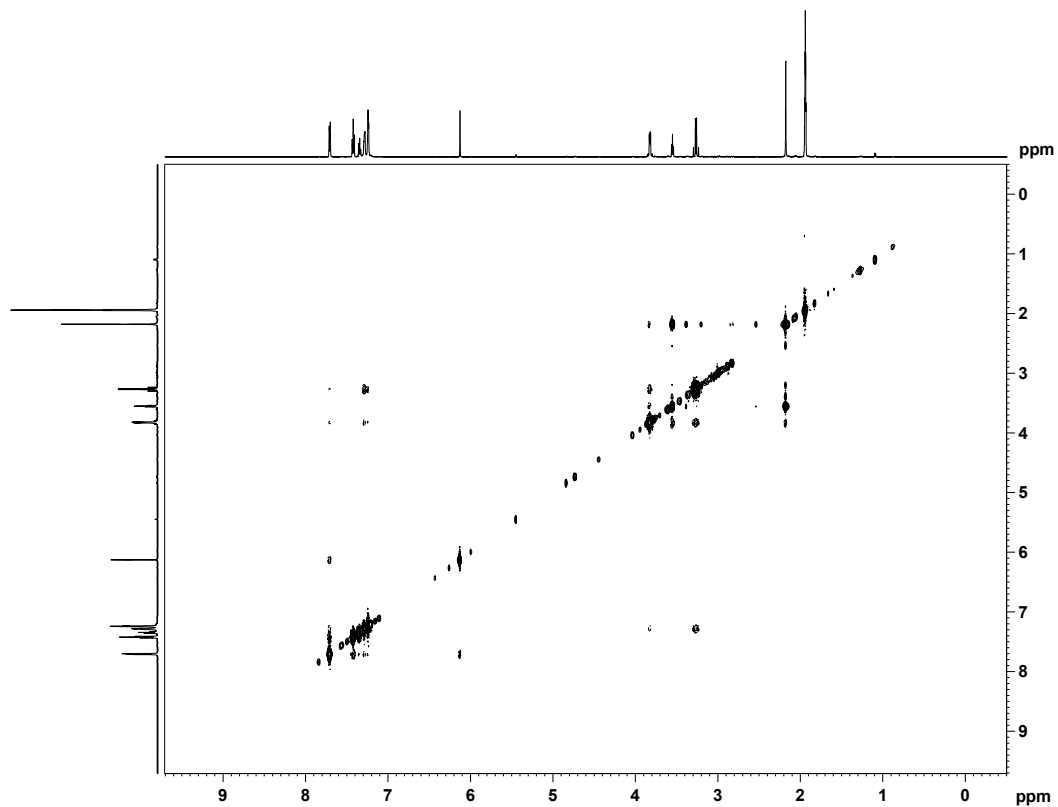


Abb. A.1.102. H,H-NOESY (600 MHz, CD₃CN) von (*S*)-261.

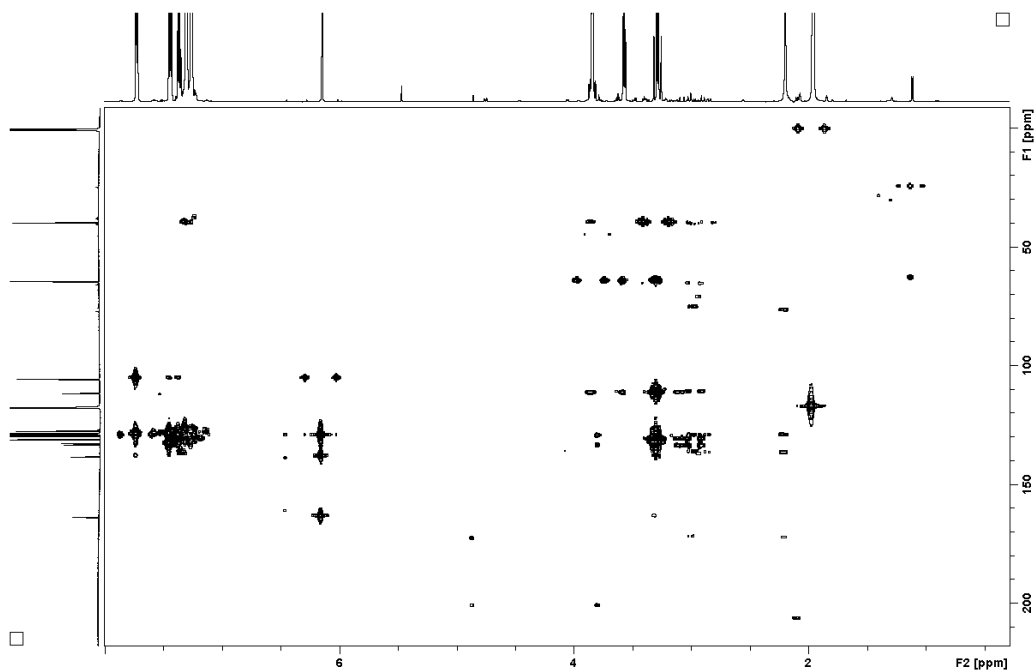


Abb. A.1.103. H,C-HMBC (600 MHz, CD₃CN) von (*S*)-261.

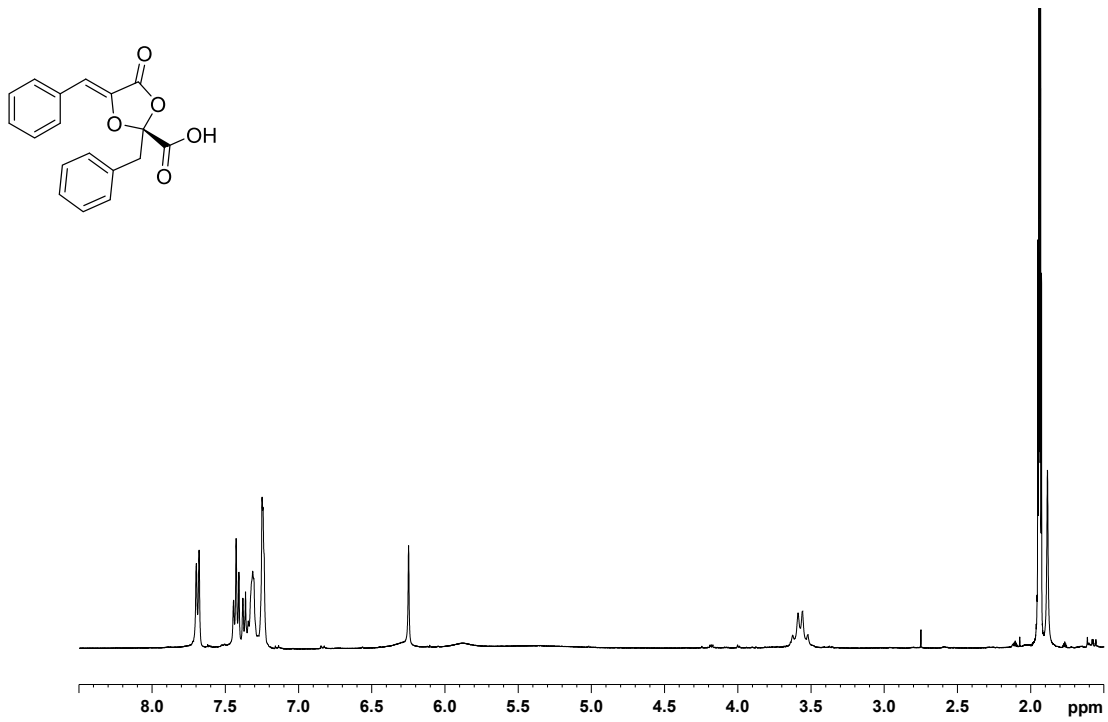


Abb. A.1.104. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) von (*S*)-227 (synthetisch).

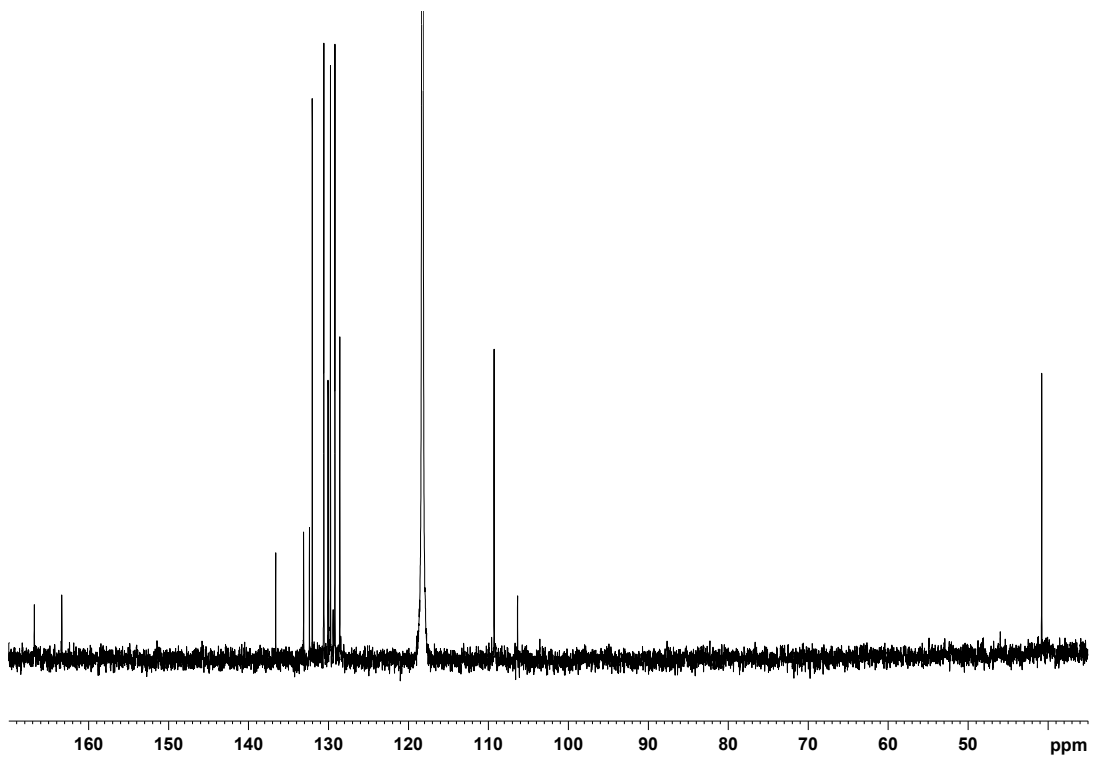


Abb. A.1.105. ¹³C NMR (75.5 MHz, CD₃CN) von (*S*)-227 (synthetisch).

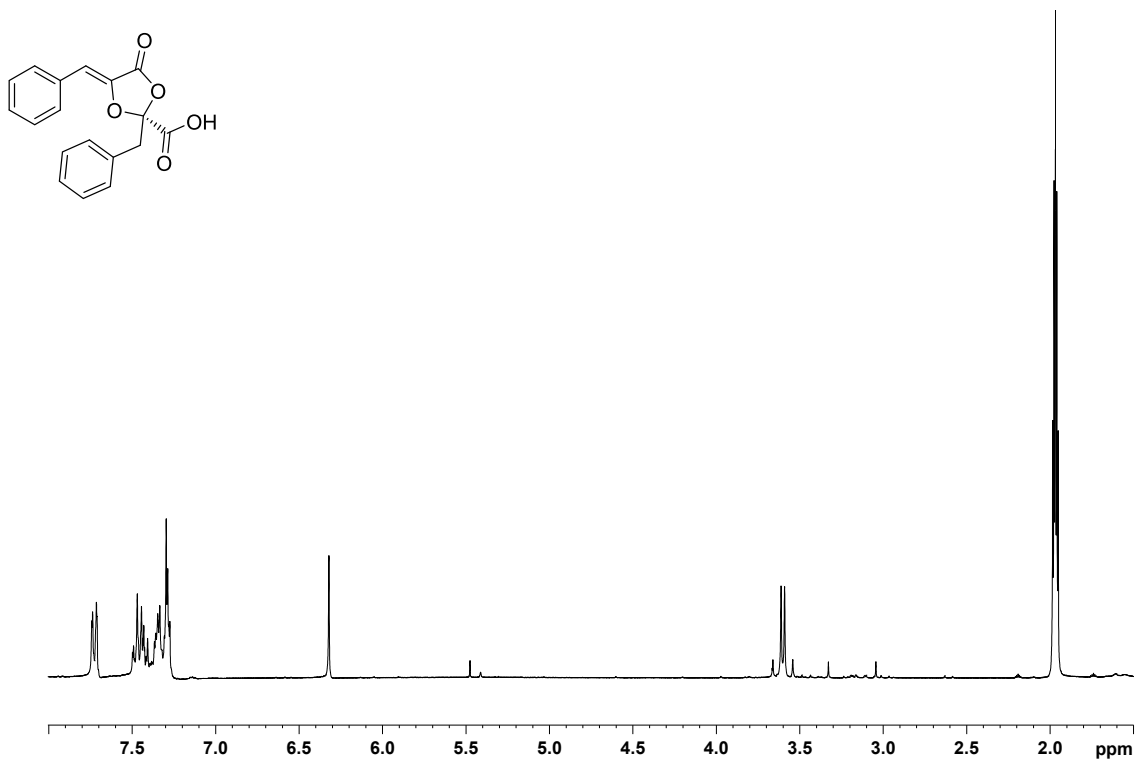


Abb. A.1.106. ¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) von (R)-227.

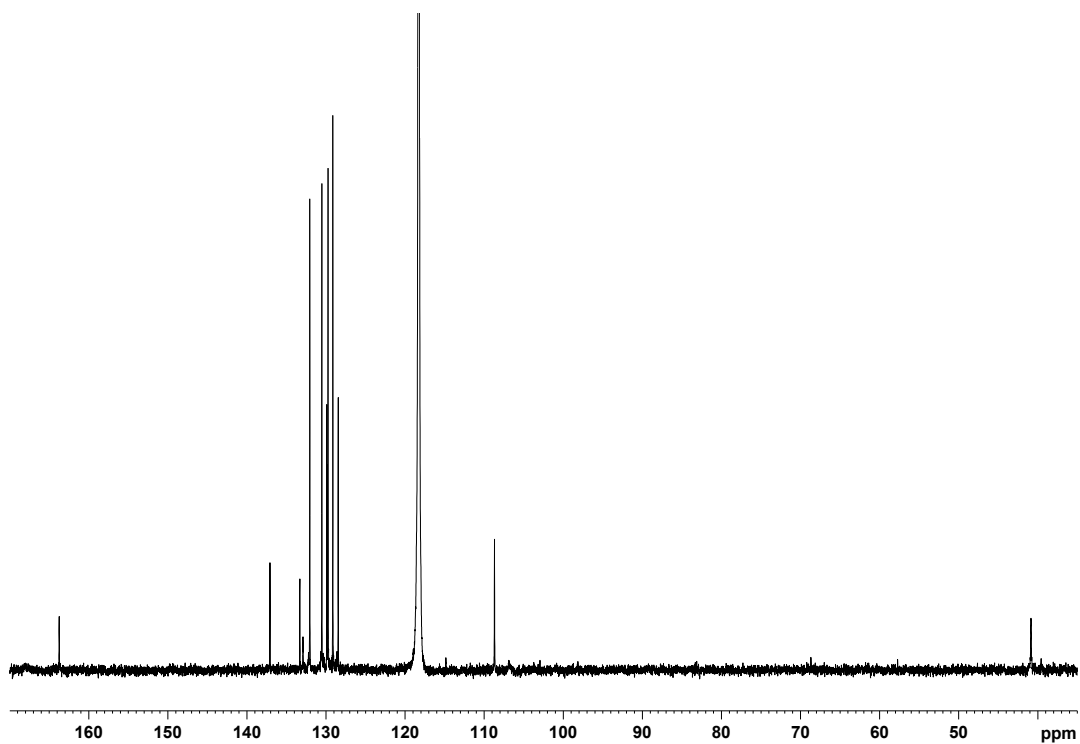


Abb. A.1.107. ¹³C NMR (75.5 MHz, CD₃CN) von (R)-227.

A.2 HPLC UND LC/MS

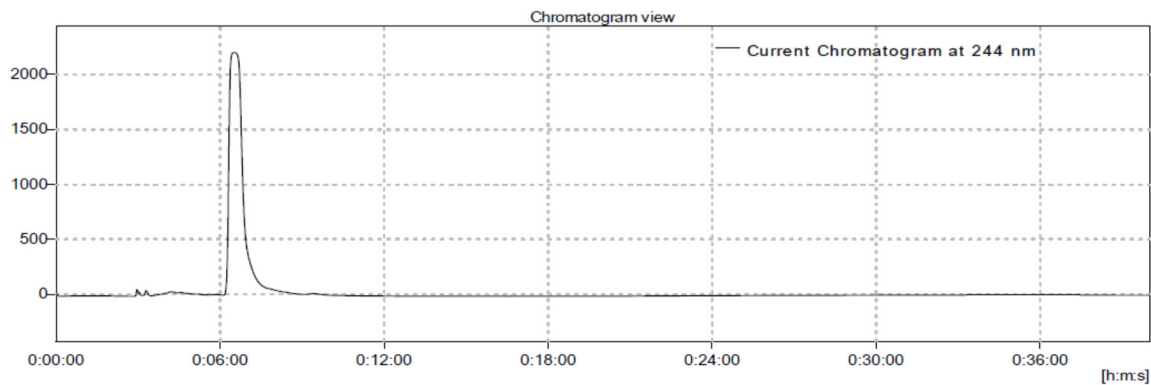


Abb. A.2.1. Chirale HPLC (NP-1): $t_R = 6.20\text{min}$ [(*S*)-**172**], Daicel ChiralPak[®] AD-H, *n*-Hexan/2-Propanol 50/50 (0.0 min) → 30/70 (20 min), $1.00\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, $T = 30\text{ °C}$, $\lambda = 244\pm 2\text{ nm}$, (*S*)-**172** [*e.r.* >99.5:0.5].

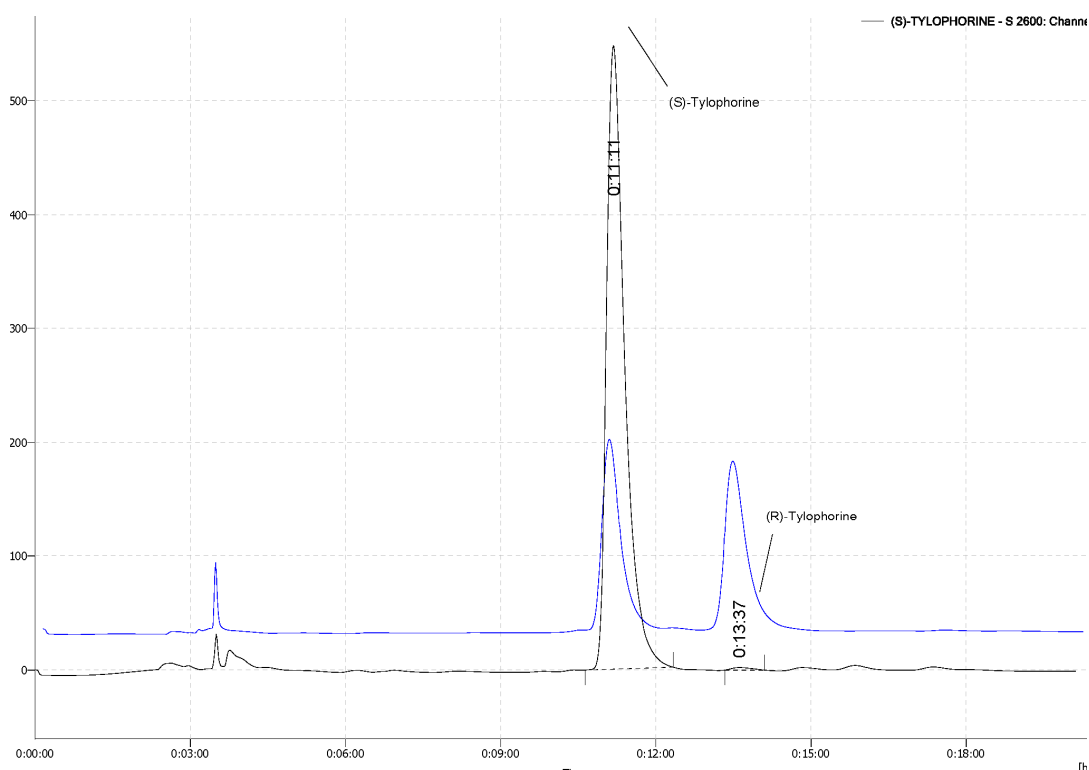


Abb. A.2.2. Chirale HPLC (NP-1): $t_R = 11.2\text{ min}$ [(*S*)-**65**], 13.6 min [(*R*)-**65**], 2-Propanol/*n*-Hexan = 20:80 (0.0 min) → 35:65 (25 min), Daicel ChiralPak[®] AD-H, $1.20\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, $\lambda = 254\pm 4\text{ nm}$, $T = 40\text{ °C}$, (*S*)-Tylophorin [*e.r.* 99.6:0.4 (*S*:*R*)].

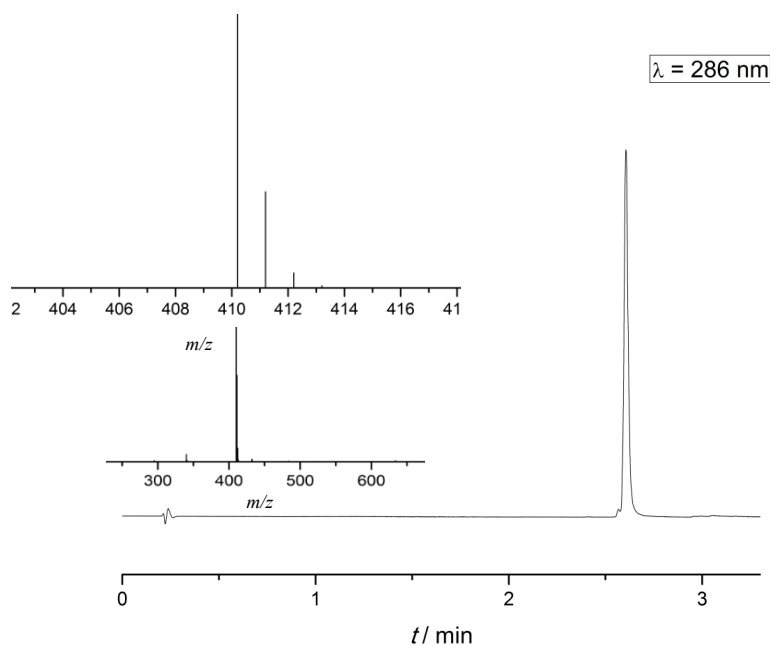


Abb. A.2.3. RP-HPLC (Agilent 1200) von (*R*)-**222**, $\lambda = 286 \pm 4 \text{ nm}$, $t_R = 2.6 \text{ min}$, MeCN/H₂O (0.1% HCO₂H) = 10:90 (0.0 min) → 80:20 (3.0 min), Ascentis Express-C₁₈ (50 × 2.1 mm), 1.00 mL·min⁻¹, $T = 50 \text{ }^\circ\text{C}$; MS (ESI+) von (*R*)-**222** ($t_R = 2.6 \text{ min}$), $m/z = 410.2 [M + H]^+$.

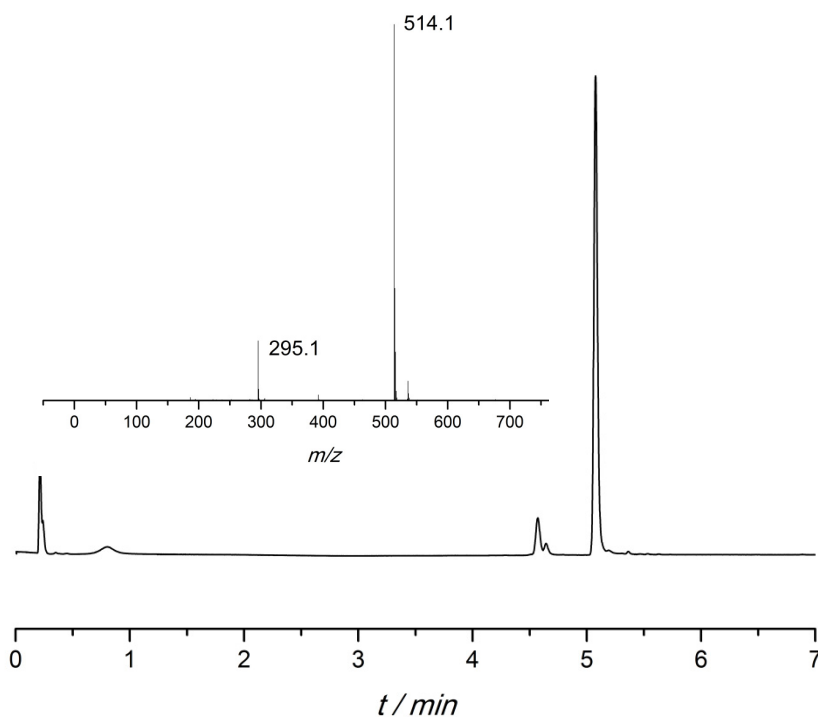


Abb. A.2.4. RP-HPLC (Agilent 1200): Reaktionskontrolle der Transformation (*R*)-**222** → (*R*)-**223**, $\lambda = 280 \pm 4 \text{ nm}$, $t_R = 5.2 \text{ min}$, MeCN/H₂O (0.1% HCO₂H) = 5:95 (0.0 min) → 85:15 (4.0 min), Ascentis Express-C₁₈ (30 × 2.1 mm), 0.50 mL·min⁻¹, $T = 40 \text{ }^\circ\text{C}$. MS (ESI+) von (*R*)-**223** ($t_R = 5.2 \text{ min}$), $m/z (\%) = 514.1 (100) [M + H]^+$.

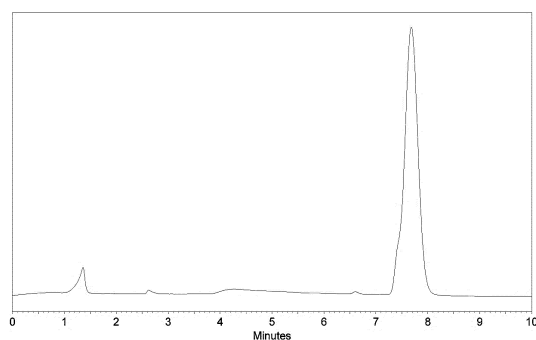


Abb. A.2.5. RP-HPLC (RP-1) von (*R*)-**223**: $t_R = 7.8$ min, H₂O/MeCN = 35:65, 1.00 mL·min⁻¹, $T = 21$ °C, ACE3-C₁₈PFP (150 × 4.6 mm).

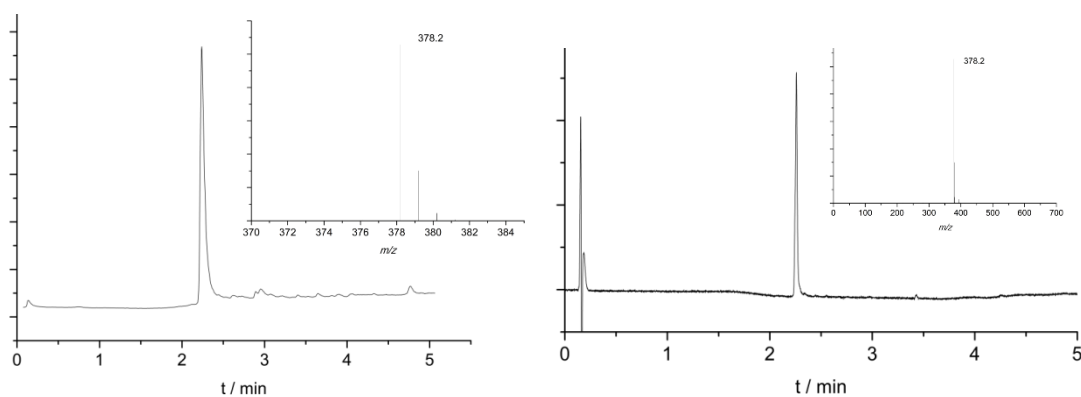


Abb. A.2.6. RP-HPLC (Agilent 1200): (*R*)-Cryptopleurin, TIC(+) (linkes Chromatogramm), DAD: $\lambda = 286 \pm 4$ nm (rechts), $t_R = 2.3$ min, MeCN/H₂O (0.1% HCO₂H) = 10:90 (0.00–0.50 min) → 90:10 (3.0 min), Ascentis Express-C₁₈ (50 × 2.1 mm), 1.00 mL·min⁻¹, $T = 50$ °C.

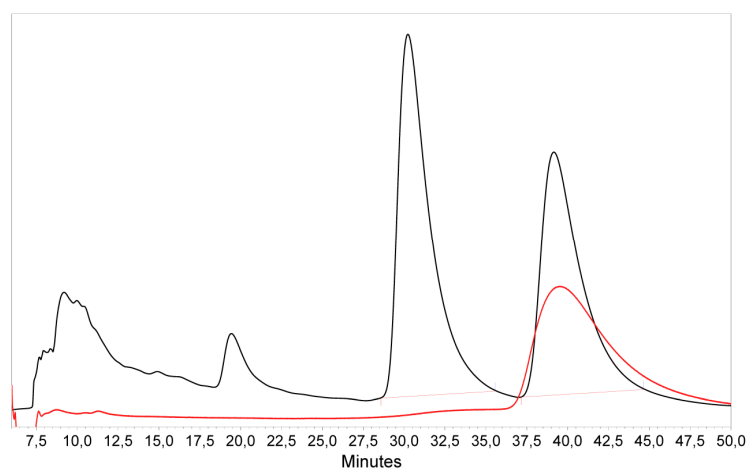


Abb. A.2.7. Chirale HPLC (NP-2): *rac*-**87** (schwarz), (*R*)-**87** (rot), $t_R = 27.2$ min [(*S*)-**87**], 37.2 min [(*R*)-**87**], Daicel ChiralPak[®] AD-H, 100% EtOH, 0.50 mL·min⁻¹, $T = 40$ °C, $\lambda = 254 \pm 4$ nm, (*R*)-Cryptopleurin [*e.r.*: ≥ 99:1 (*R*:*S*)].

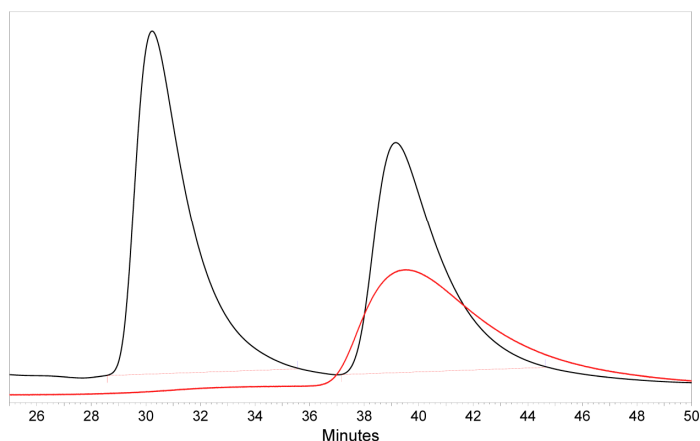


Abb. A.2.8. (Vergrößert) Chirale HPLC (NP-2): *rac*-**87** (schwarz), (*R*)-**87** (rot), $t_R = 27.2$ min [(*S*)-**87**], 37.2 min [(*R*)-**87**], Daicel ChiralPak[®] AD-H, 100% EtOH, $0.50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, $T = 40 \text{ }^\circ\text{C}$, $\lambda = 254 \pm 4 \text{ nm}$, (*R*)-Cryptopleurin [*e.r.* $\geq 99:1$ (*R:S*)].

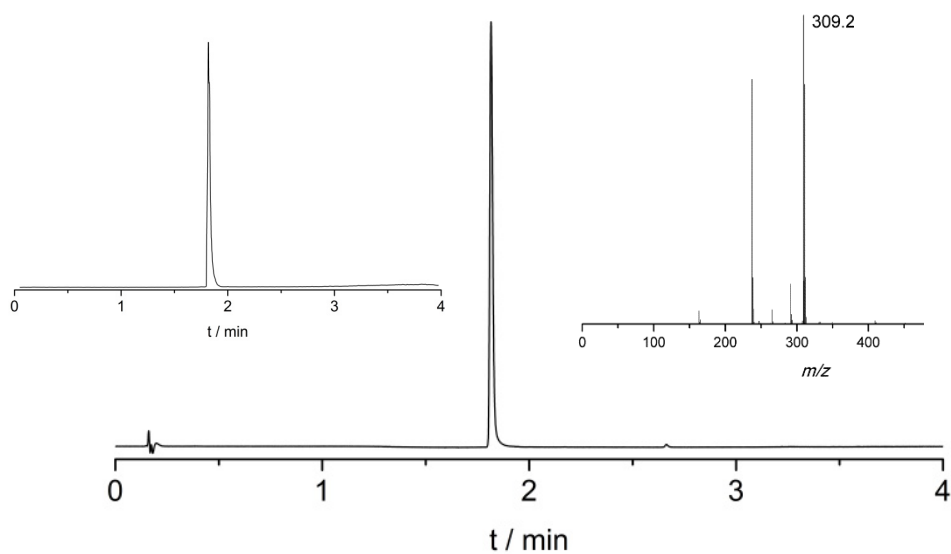


Abb. A.2.9. RP-HPLC (Agilent 1200): (*S*)-Phenguignardiasäure [(*S*)-**227** (synthetisch)], DAD: $\lambda = 286 \pm 4 \text{ nm}$; TIC (-) (oben links), $t_R = 1.8$ min, H_2O (15 mM NH_4HCO_3)/MeCN = 95:5 (0.0 min) \rightarrow 10:90 (2.0 min), Ascentis Express- C_{18} ($50 \times 2.1 \text{ mm}$), $1.00 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$; MS (ESI-) von (*S*)-(+)-**227** (synthetisch): m/z (%) = 309.2 (100) [$M - \text{H}$]⁻.

Compound Chromatogram Report - MS

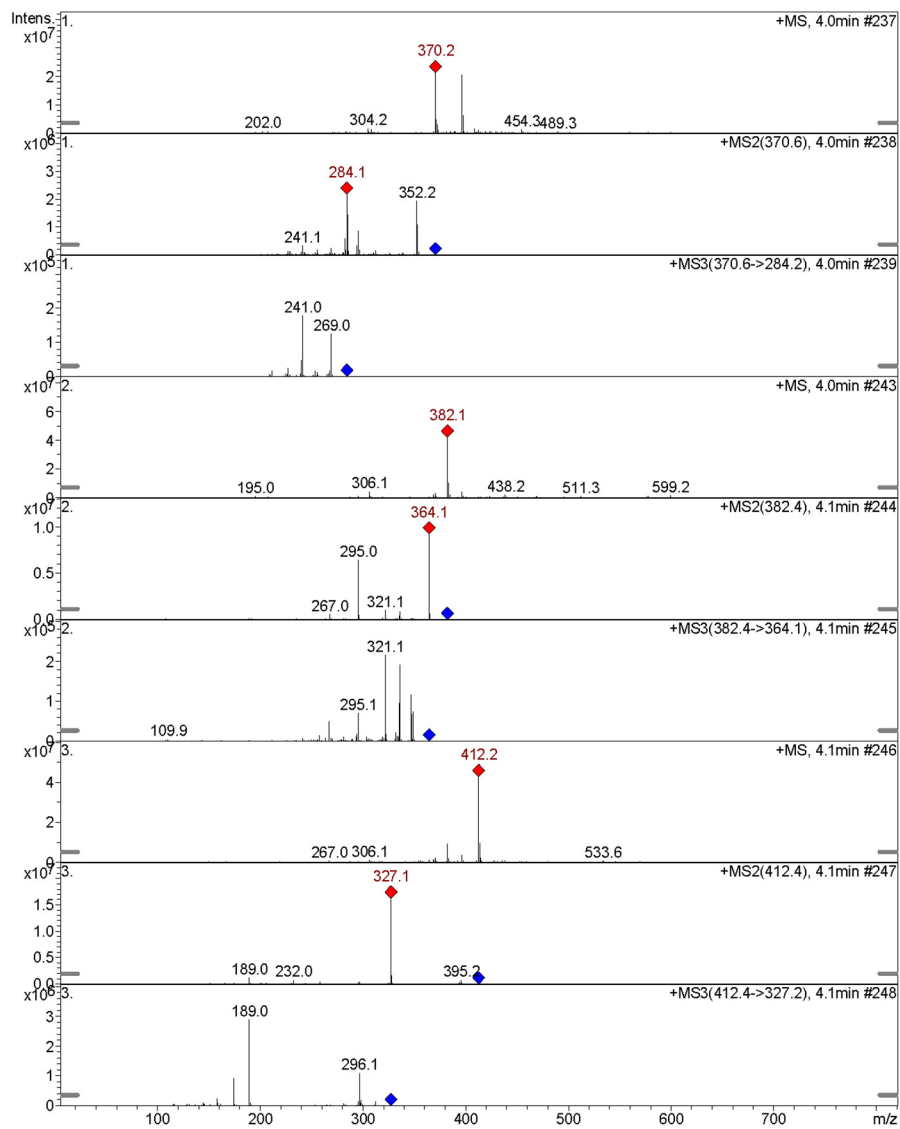


Abb. A.2.10. LC/MS³ (ESI+) des Rohextraktes (Alkaloid-Fraktion) von *T. indica*, Alkaloide 1–3.

Compound Chromatogram Report - MS

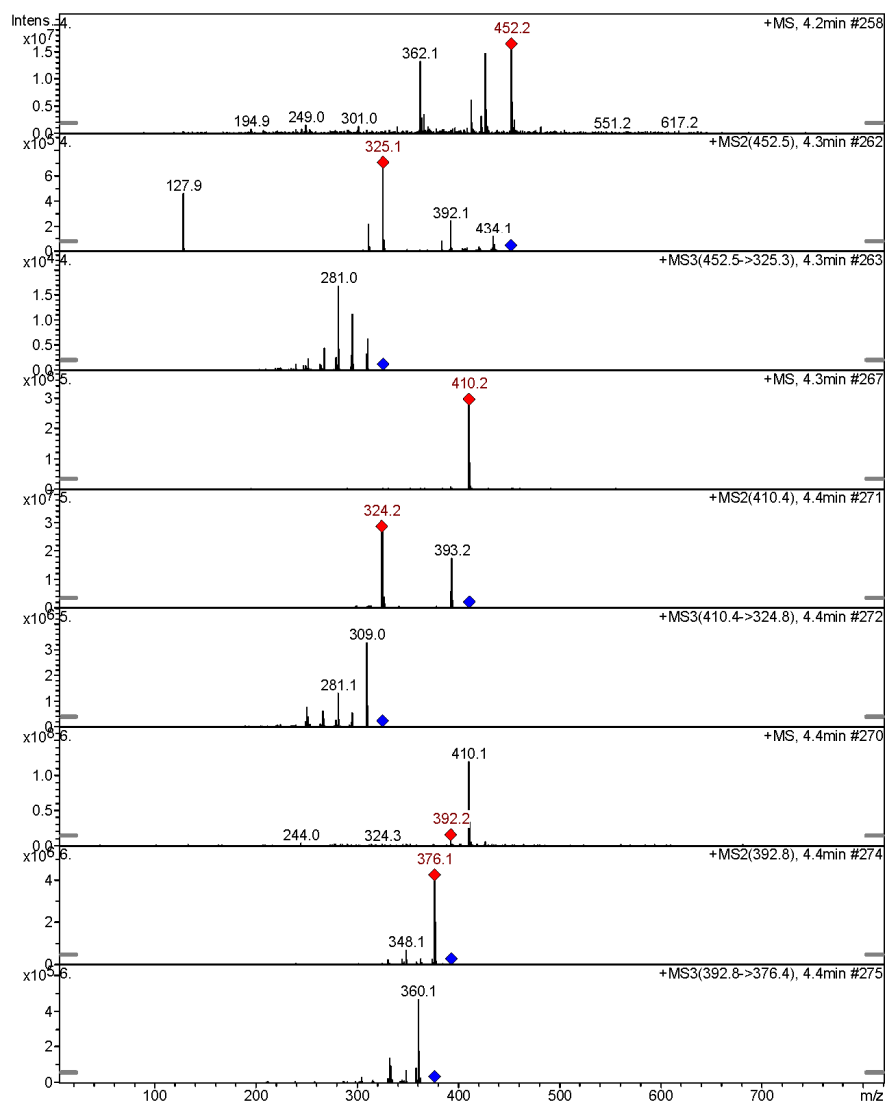


Abb. A.2.11. LC/MS³ (ESI+) des Rohextraktes (Alkaloid-Fraktion) von *T. indica*, Alkaloide 4–6.

Compound Chromatogram Report - MS

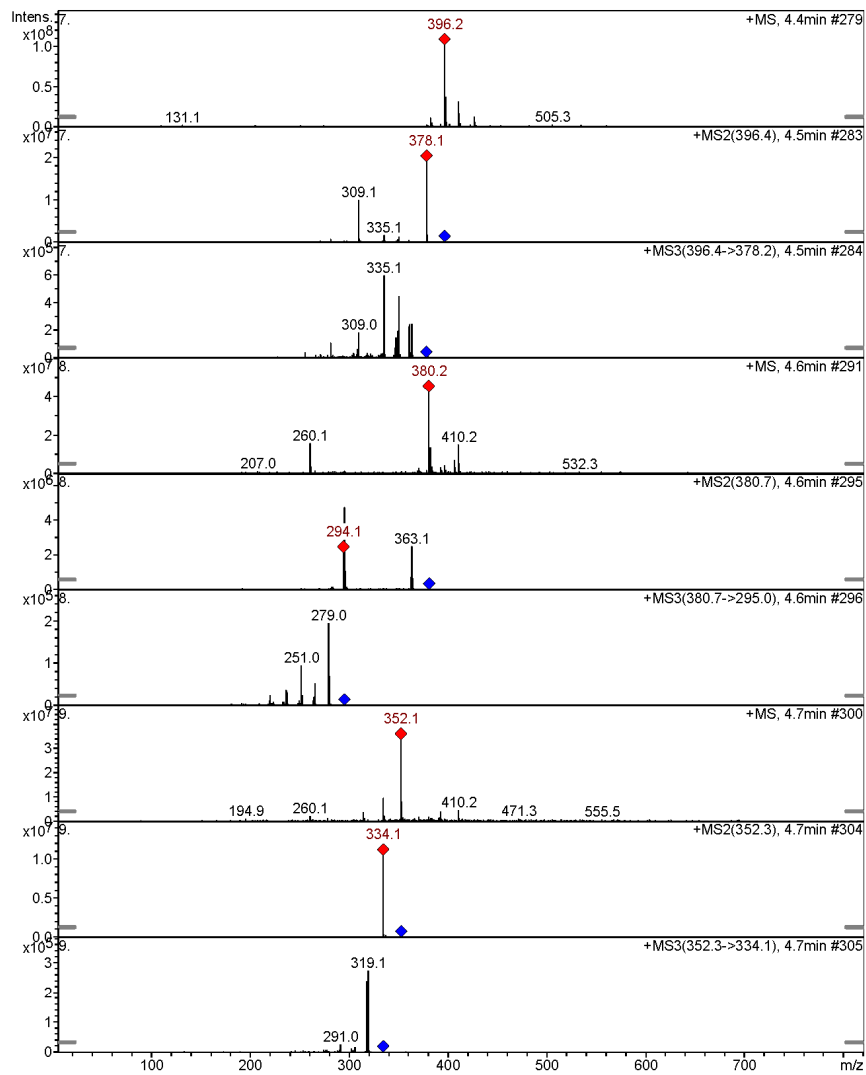
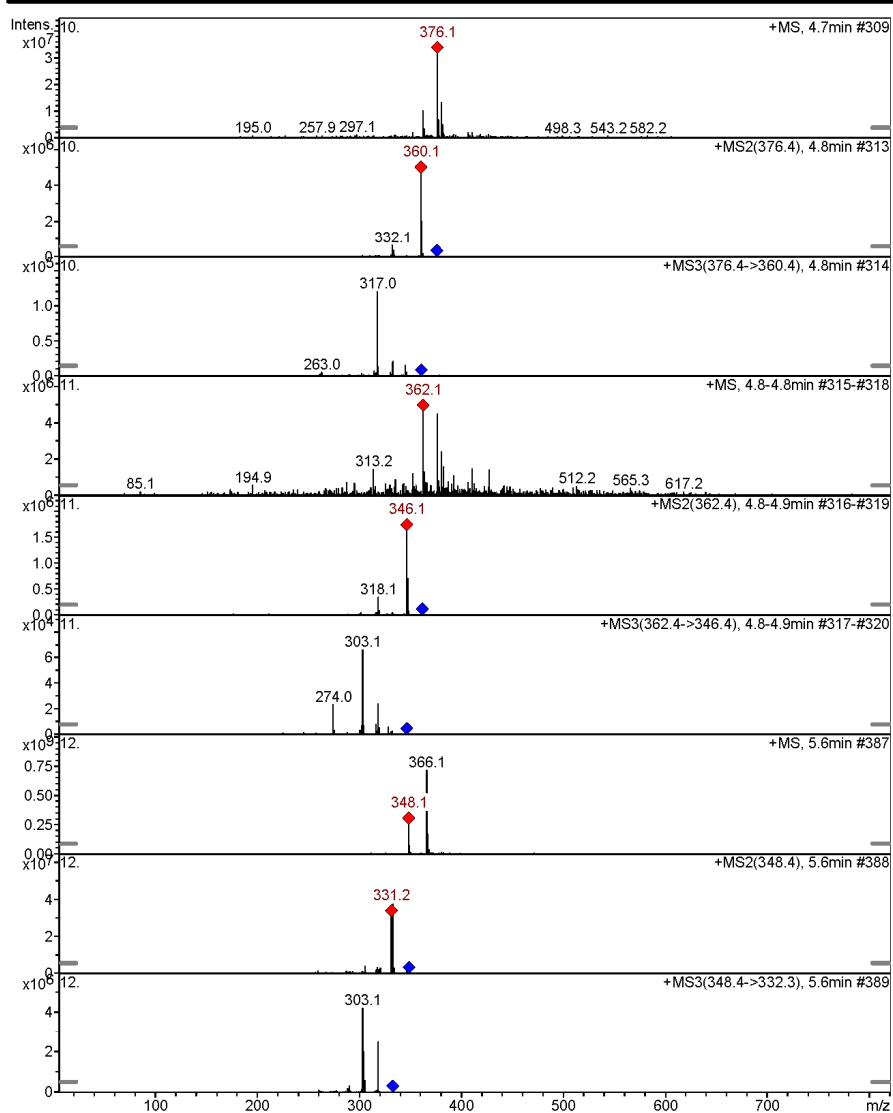


Abb. A.2.12. LC/MS³ (ESI+) des Rohextraktes (Alkaloid-Fraktion) von *T. indica*, Alkaloide 7–9.

Compound Chromatogram Report - MS

Abb. A.2.13. LC/MS³ (ESI+) des Rohextraktes (Alkaloid-Fraktion) von *T. indica*, Alkaloide 10–12.

Compound Chromatogram Report - MS

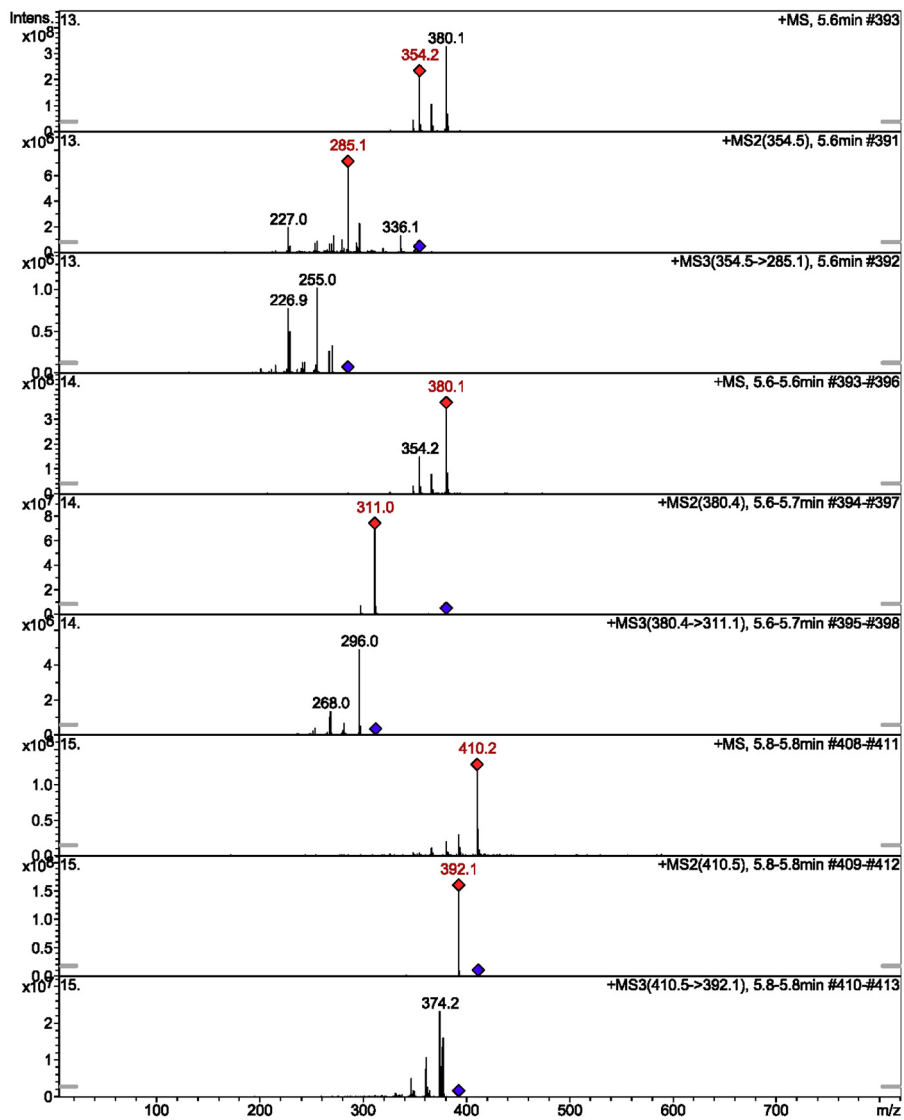


Abb. A.2.14. LC/MS³ (ESI+) des Rohextraktes (Alkaloid-Fraktion) von *T. indica*, Alkaloide 13–15.

Compound Chromatogram Report - MS

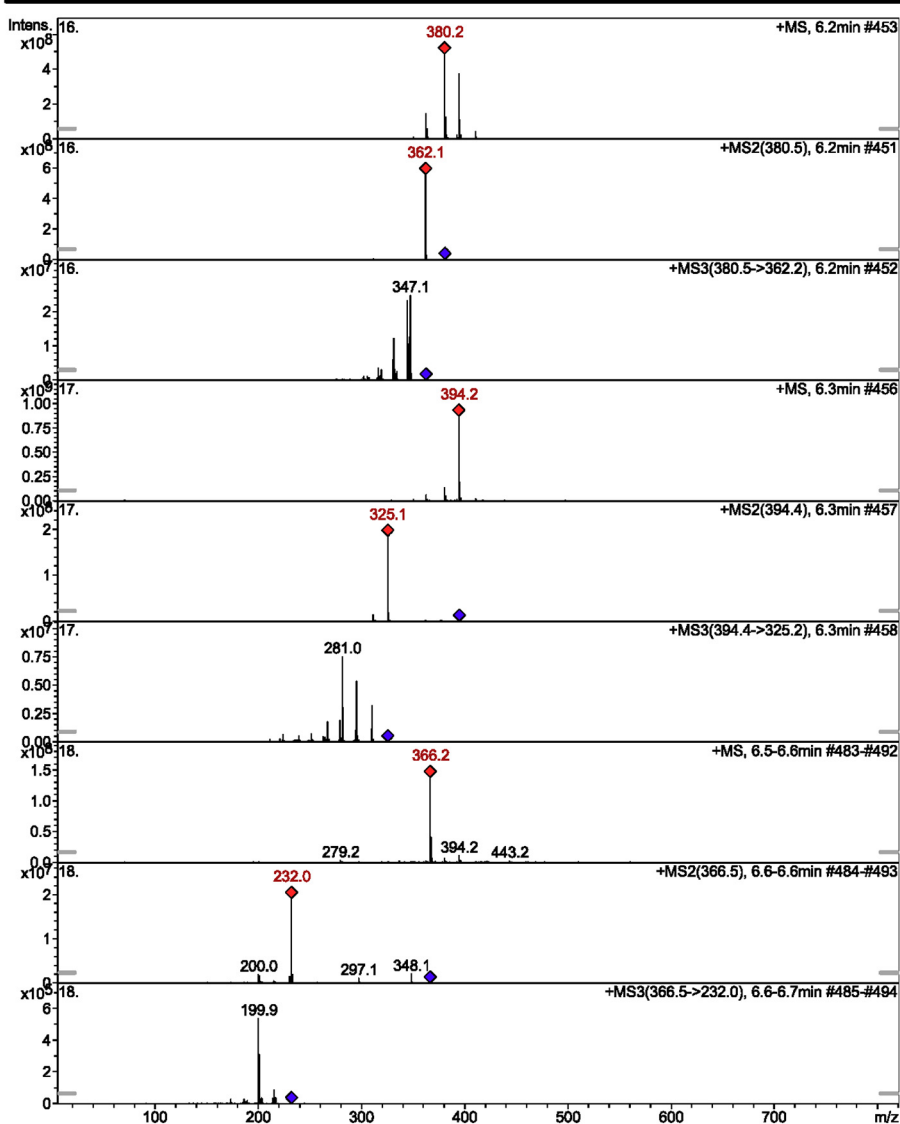


Abb. A.2.15. LC/MS³ (ESI+) des Rohextraktes (Alkaloid-Fraktion) von *T. indica*, Alkaloide 16–18.

Compound Chromatogram Report - MS

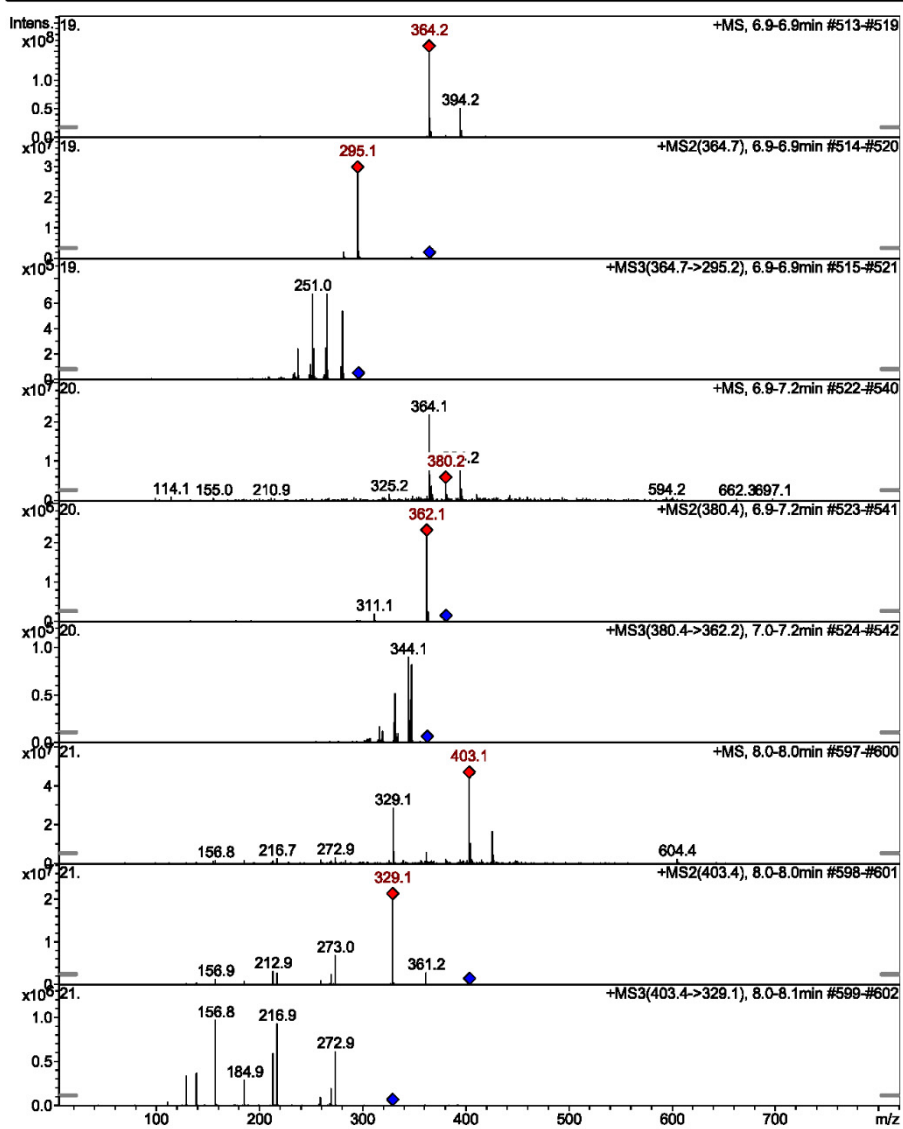


Abb. A.2.16. LC/MS³ (ESI+) des Rohextraktes (Alkaloid-Fraktion) von *T. indica*, Alkaloide 19–21.