

Totalsynthese von Curare-Alkaloiden

Synthesen und Reaktionen der α -Aminonitrile

Dissertation

zur Erlangung des Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“
im Promotionsfach Chemie

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

vorgelegt von

Nicola Otto

geboren in Frankfurt am Main

Mainz, 2016

Dekan: Prof. Dr.

1. Berichterstatter: Prof. Dr.

2. Berichterstatter: Prof. Dr.

Tag der mündlichen Prüfung: 29. November 2016

Die experimentellen Arbeiten zur vorliegenden Arbeit wurden in der Zeit von Oktober 2011 bis Februar 2016 unter der Leitung von Prof. Dr. Till Opatz am Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz angefertigt.

FÜR MEINE FAMILIE

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt habe. Es wurden nur die Quellen und Hilfsmittel benutzt, die in der Arbeit angegeben sind. Ich versichere, dass alle wörtlichen und sinngemäßen Übernahmen aus anderen Werken als solche kenntlich gemacht wurden.

Bemerkungen

Mitwirkende Personen:

Einen großen Beitrag zu dieser Arbeit leistete _____ auf dem Weg zur Synthese der Curare-Alkaloide. _____ unterstützte diese Arbeit im Rahmen der Synthese des bromierten Nitrils für die Darstellung des „Dihalogenidbausteins“.

Die Arbeiten zur oxidativen α -Cyanierung tertiärer Amine waren eine Kollaboration mit Herrn Alexander M. Nauth. Hierbei wurde die Entdeckung der initialen Reaktion von Herrn Alexander M. Nauth gemacht und die Optimierung der thermischen Reaktionen wurde von ihm durchgeführt.

_____, _____, _____, _____, _____, _____, _____, _____ und _____ unterstützten mich während ihres Forschungspraktikums im Fach Organische Chemie bzw. während ihrer Bachelorarbeit.

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

“ α -Cyanation of Aromatic Tertiary Amines using Ferricyanide as a Non-toxic Cyanide Source.” Nauth, A. M.; **Otto, N.**; Opatz, T.* *Advanced Synthesis and Catalysis* **2015**, 357, 3424-3428.

“Heterocycles from α -Aminonitriles (Concept Article).” **Otto, N.**; Opatz, T.* *Chemistry – A European Journal* **2014**, 20, 13064–13077.

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits in Vorträgen und Posterpräsentationen vorgestellt:

- 07/2016** Vortrag, Organisch-Chemisches Kolloquium, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Institut für Organische Chemie, Mainz
- 06/2015** Posterpräsentation, Heidelberg Forum of Molecular Catalysis 2015, Heidelberg
- 03/2015** Posterpräsentation, 15. Florida Heterocycles Conference 2015, Gainesville, Florida
- 09/2014** Posterpräsentation, ORCHEM 2014, Weimar
- 08/2014** Vortrag, 128. BASF International Summer Course 2014, BASF SE, Ludwigshafen
- 08/2014** Posterpräsentation, 248. American Chemical Society National Meeting 2014, San Francisco, Kalifornien

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Alkaloide	1
1.2	Isochinolinalkaloide	4
1.2.1	Bisbenzylisochinolinalkaloide	5
1.2.2	(+)-Tubocurarin und Curare-Alkaloide	7
1.2.3	Historie	9
1.2.4	Pharmakologie des Tubocurarins	10
1.2.5	Biosynthese	13
1.2.6	Pionierarbeiten zur Synthese der Curare-Alkaloide	15
1.3	Aminonitrile in der organischen Synthese	18
1.4	Übergangsmetall-katalysierte C–X-Kreuzkupplungen	20
1.4.1	Kupfer-katalysierte C–N- und C–O-Kreuzkupplungen	20
1.4.2	Mechanistische Betrachtungen der Kupfer-katalysierten C–O-Kreuzkupplung 22	
1.4.3	Palladium-katalysierte C–N- und C–O-Kreuzkupplungen	24
1.4.4	Mechanistische Betrachtungen der Palladium-katalysierten C–N-Kupplung .	27
2	Zielsetzung	29
3	Ergebnisse und Diskussion – Teil I	33
3.1	Totalsynthese von Curare-Alkaloiden	33
3.1.1	Syntheseroute A: Deprotonierungs-Alkylierungs-Reduktionssequenz	33
3.1.2	Syntheseroute A: Synthese der α -Aminonitrile	34
3.1.3	Syntheseroute A: Synthese der Benzylbromide	43
3.1.4	Syntheseroute A: Synthese der 1-Benzyltetrahydroisochinoline	46
3.1.5	Versuche zum stereoselektiven Aufbau der 1-Benzyltetrahydroisochinoline.	49
3.1.6	Versuche zur Stevens-Umlagerung	53
3.1.7	Syntheseroute B: Synthese des Dihalogenids über eine Bischler-Napieralski- Cyclisierung	56
3.1.8	Studien zur katalytischen asymmetrischen Transferhydrierung	60
3.1.9	Auxiliar-vermittelte stereoselektive Synthese des Dihalogenids	65
3.1.10	Auxiliar-vermittelte stereoselektive Synthese des Diolbausteins	67
3.1.11	Erste Ullmann-Kupplungen	71

3.1.12	Synthese des MOM-geschützten 1-Benzyltetrahydroisochinolins	75
3.1.13	Synthese des Dibromidbausteins.....	77
3.1.14	Zweite Ullmann-Kupplung und Abspaltung der Benzylether.....	79
4	Ergebnisse und Diskussion – Teil II	86
4.1	Aminonitrile und ihre Reaktionen.....	86
4.1.1	Synthese von α -chiralen Aminen	86
4.1.2	Synthese der α -Aminonitril-Modellsubstrate	89
4.1.3	Klassische und asymmetrische Bruylants-Reaktion	90
4.1.4	Reaktionen von Aminonitrilen mit Alkinen.....	94
4.2	Oxidative Cyanierung von aromatischen tertiären Aminen.....	97
4.2.1	Einleitung	97
4.2.2	Untersuchung des Modellsystems und möglicher Mechanismus	99
4.2.3	Synthese der Substrate	102
4.2.4	Untersuchung des Substratspektrums.....	105
4.2.5	Umsetzung der generierten Aminonitrile.....	107
5	Zusammenfassung und Ausblick	109
6	Experimenteller Teil	117
6.1	Allgemeines und Messgeräte	117
6.2	Allgemeine Synthesevorschriften	122
6.3	Totalsynthese von Curare-Alkaloiden.....	132
6.3.1	Syntheseroute A: Synthese der α -Aminonitrile.....	132
6.3.2	Syntheseroute A: Synthese der Benzylbromide	163
6.3.3	Syntheseroute A: Synthese der 1-Benzyltetrahydroisochinoline	171
6.3.4	Versuche zum stereoselektiven Aufbau der 1-Benzyltetrahydroisochinoline 181	
6.3.5	Versuche zur Stevens-Umlagerung.....	186
6.3.6	Syntheseroute B: Synthese des Dihalogenids über eine Bischler-Napieralski- Cyclisierung	189
6.3.7	Auxiliar-vermittelte stereoselektive Synthese des Dihalogenids	205
6.3.8	Auxiliar-vermittelte stereoselektive Synthese des Diolbausteins	212
6.3.9	Erste Ullmann-Kupplungen.....	229
6.3.10	Synthese des MOM-geschützten 1-Benzyltetrahydroisochinolins	231
6.3.11	Synthese des Dibromidbausteins.....	240
6.3.12	Zweite Ullmann-Kupplung und Abspaltung der Benzylether.....	249

6.4 Aminonitrile und ihre Reaktionen	255
6.4.1 Synthese der α -Aminonitril-Modellsubstrate	255
6.4.2 Klassische und asymmetrische Bruylants-Reaktion.....	264
6.4.3 Reaktionen von Aminonitrilen mit Acetylenen	271
6.5 Oxidative Cyanierung von Arylaminen.....	273
6.5.1 Synthese der Substrate.....	273
6.5.2 Untersuchung des Substratspektrums.....	284
6.5.3 Umsetzung der generierten Aminonitrile	292
7 Literaturverzeichnis.....	297
8 Spektrenanhang.....	305
9 Kristallstrukturen.....	419

Abkürzungsverzeichnis

°	Grad (Winkel)
°C	Grad Celsius
Å	Ångström
abs.	absolut
Ac	Acetyl
Ar	Aryl
ATR	<i>attenuated total reflection</i>
Ber.	berechnet
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
Bn	Benzyl
bpy	Bipyridin
br	breit
Br	Bromid
Bu	Butyl
bzw.	beziehungsweise
COSY	<i>correlation spectroscopy</i> (hier: [¹ H, ¹ H]-COSY)
Cs ₂ CO ₃	Cäsiumcarbonat
Cu	Kupfer
CuBr·SMe ₂	Kupferbromid-Dimethylsulfid-Komplex
CuI	Kupferiodid
Cy	Cyclohexyl-
d	Dublett
dba	Dibenzylidenaceton
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Dublett vom Dublett
DDB	1,4-Bis(dimethylamino)-2,3-dimethoxybutan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
dest.	destilliert
d.h.	Das heißt
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin

DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMG	<i>N,N</i> -Dimethylglycin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPEPhos	Bis-(2-(diphenylphosphino)phenyl)ether
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
EA	Ethylacetat
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
eq.	Äquivalente
ESI	<i>electrospray ionization</i>
Et	Ethyl
et al.	<i>et alii</i>
FD	<i>field desorption</i>
g	Gramm
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
ggf.	gegebenfalls
h	Stunde
HBTU	2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i> (hier: [¹ H, ¹³ C]-HMBC)
HR	<i>high resolution</i>
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i> (hier: [¹ H, ¹³ C]-HSQC)
Hz	Hertz
ⁱPr	Isopropyl
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
JohnPhos	2-(Di- <i>tert</i> -butylphosphino)biphenyl
k.A.	keine Angabe
Kap.	Kapitel
kat.	katalytisch
K₃[Fe(CN)₆]	Kaliumhexacyanoferrat(III), rotes Blutlaugensalz
K₄[Fe(CN)₆]	Kaliumhexacyanoferrat (II), gelbes Blutlaugensalz
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid

konz.	konzentriert
L	Liter
L	Ligand
LD₅₀	letale Dosis
LIFDI	<i>liquid injection field desorption ionization</i>
Lit.	Literatur
LM	Lösungsmittel
M	Mega, Molarität
μ	mikro
m	Meter
m	milli
m	meta
m	Multiplett
m/z	Masse-Ladungs-Verhältnis
Me	Methyl
min	Minute
mol	Mol
mol-%	Molprozent (1 mol-% = 0.01 eq.)
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie, Molekularsieb
MW	Mikrowellenstrahlung
n.b.	nicht bestimmt
<i>n</i>Bu	<i>n</i> -Butyl
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy</i>
Nu	Nukleophil
<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionen-Aktivität
Ph	Phenyl
ppm	<i>parts per million</i>
quant.	quantitativ

quin	Quintett
R	Rest
<i>rac</i>	racemisch
R_f	<i>ratio of fronts, retardation factor</i>
r.t.	Raumtemperatur
s	Sekunde
s	Singulett
sept	Septett
SET	<i>Single Electron Transfer</i>
SG	Schutzgruppe
S_NAr	nucleophile aromatische Substitution
t	Triplett
<i>t</i>	Zeit
TBABr	Tetrabutylammoniumbromid
tbppy	4,4'-di- <i>tert</i> -butylbipyridin
<i>t</i>Bu	<i>tert</i> -Butyl
tBuXPhos	2-Di- <i>tert</i> -butylphosphin-2',4',6'-triisopropylbiphenyl
<i>tert</i>	tertiär
Tf	Trifluormethansulfonyl
Tf₂O	Trifluormethansulfonsäureanhydrid
THBP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
Tol	Tolyl
TMS	Trimethylsilyl
TMSCN	Trimethylsilylcyanid
tr	Retentionszeit
TsDPEN	Tosyl- 1,2-Diphenyl-1,2-diaminoethan
u.a.	unter anderem
UV	Ultraviolett
v.a.	vor allem
W	Watt
wt%	Gewichtsprozent
X	Halogen

z.B.	Zum Beispiel
δ	Chemische Verschiebung
ΔT	Erhitzen

1 Einleitung

1.1 Alkaloide

„Alle Ding' sind Gift und nichts ohn' Gift; allein die Dosis macht, das ein Ding' kein Gift ist.“ – PARACELSUS

Stickstoffhaltige heterocyclische Strukturen stellen ubiquitäre Bestandteile und Bausteine in Biomolekülen und in Organismen dar. Unabhängig ihres Ursprungs, ob durch den Metabolismus eines Organismus entstanden oder synthetisch hergestellt, besitzen viele dieser stickstoffhaltigen Strukturen pharmakologische Wirkungen auf biologische Systeme.^[2] Zu den biogenen heterocyclischen Vertretern zählen Aminosäuren, Nucleoside, Vitamine, sowie auch eine Vielzahl von Alkaloiden.

Alkaloiden ist von jeher eine große Bedeutung zugekommen, sei es zunächst durch die intuitive Nutzung von alkaloidhaltigen Pflanzen und Pflanzenextrakten in der traditionellen Medizin als auch heutzutage, wo einige unserer wichtigsten pharmazeutischen Wirkstoffe aufgrund der komplexen Struktur noch immer aus Pflanzen isoliert werden bzw. strukturelle Derivate von Alkaloiden sind.^[3] Aufgrund der vielfältigen und interessanten biologischen Wirkungen dienen heterocyclische Alkaloide als Leitstrukturen für synthetische Pharmazeutika, so z.B. Chinin für Chloroquin, Cocain für Procain.^[3b]

In diesem Zusammenhang nimmt die Synthese von Stickstoffheterocyclen wie auch die Synthese von Alkaloiden und ihrer Strukturanaloga in der präparativen organischen Chemie wie auch in der pharmazeutischen und agrochemischen Industrie einen hohen Stellenwert ein.

Erste Alkaloide wurden bereits zu Beginn des 19. Jahrhunderts in reiner Form isoliert: Narcotin (**1**, 1803, Derosne), Morphin (**2**, 1816, Sertürner), Strychnin (**3**, 1817), Emetin (**4**, 1819), Koffein (**5**, 1819), Chinin (**6**, 1820), Colchicin (**7**, 1820) und Coniin (**8**, 1826) (Pelletier und Caventou).^[4]

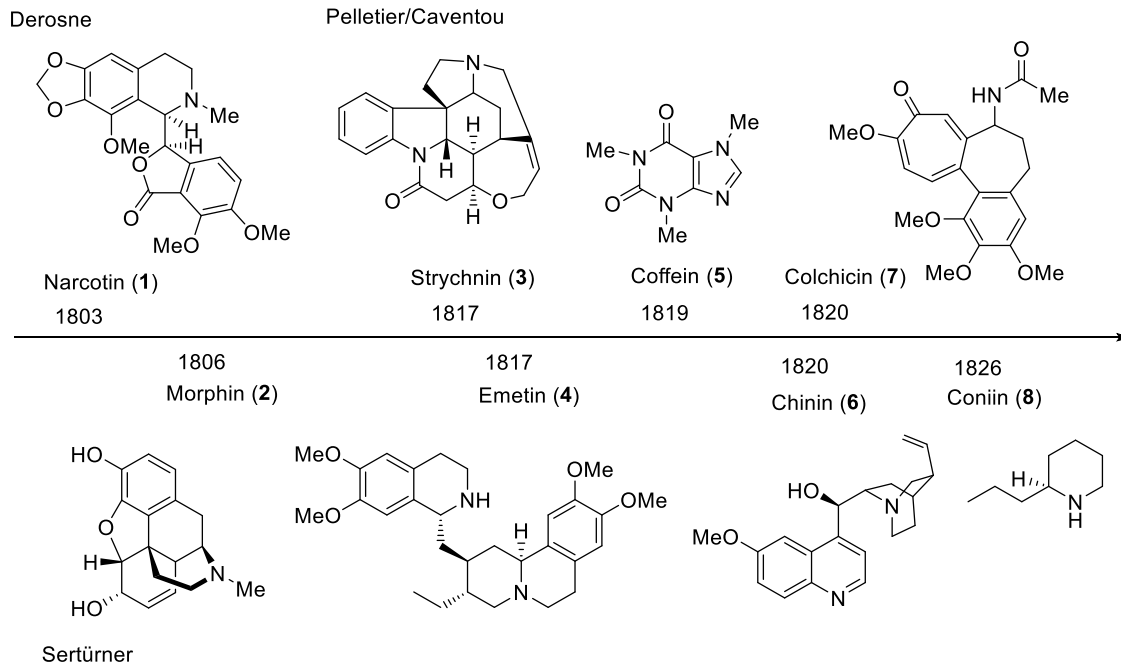


Abbildung 1: Erste Isolierung von Alkaloiden in reiner Form.

Die ursprüngliche Definition Alkaloid, abgeleitet von dem arabischen Wort *al-qali*, die als erstes im Jahr 1819 von Carl Friedrich Wilhelm Meißner für "alkali-ähnliche" Pflanzenstoffe formuliert wurde,^[5] hat sich im Laufe der Zeit gewandelt. Ausgeweitet wurde die Definition im Jahr 1910 von Winterstein und Tier, die definierten, dass ein Alkaloid durch den Besitz eines Stickstoffatoms als Teil eines heterocyclischen Systems sowie durch eine komplexe Molekularstruktur charakterisiert sei.^[6] Allgemein kann die Gruppe der Alkaloide als eine chemisch sehr heterogene Gruppe an Verbindungen betrachtet werden, bei der eine exakte, präzise Definition zu vielen Ausnahmen führt.^[7] Zahlreiche Alkaloide erfüllen nicht alle Kriterien und tragen den Stickstoff z.B. nicht in einem heterocyclischen Ring (vgl. Colchicin). Darüberhinaus besitzen Colchicin und Coffein keine basischen Stickstoffatome. Der Begriff Alkaloid wurde letztendlich auch auf Sekundärmetabolite aus nicht-pflanzlichen Organismen wie z.B. Pilzen (Mutterkornalkaloide, Ergolin (9)) bzw. auf Metabolite aus tierischen Organismen ((-)-Castoramin (10), kanadischer Bieher)^[8] ausgeweitet.

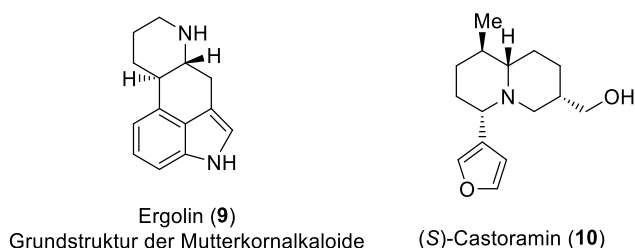


Abbildung 2: Alkaloide aus nicht-pflanzlichen Organismen.

Heutzutage stellt William Pelletiers Definition von 1983 eine gute Zusammenfassung der Definition des Begriffs Alkaloid dar: “*An alicyclic compound containing nitrogen in a negative oxidation state which is of limited distribution among living organisms*”.^[8]

Obwohl Alkaloide schon seit Jahrhunderten medizinisch genutzt werden, war die ökochemische^[3a] Rolle und Funktion von Alkaloiden als Sekundärmetabolite in Pflanzen lange Zeit unbekannt und ist auch derzeit für viele Alkaloide nur unzureichend aufgeklärt. Alkaloide sind nicht essentiell für das normale Wachstum und die Entwicklung der Pflanzen, jedoch schützten sie die Pflanze oftmals vor Fraßfeinden und Pathogenen.^[9]

Die Klassifizierung der Alkaloide erfolgt häufig über die Struktur und Biogenese des Grundskeletts in drei Untergruppen: (1) Typische Alkaloide (*true alkaloids*), (2) Protoalkaloide und (3) Pseudoalkaloide. Auch eine Klassifizierung nach Isolationsquelle, nach Heterocyclus bzw. nach biologischer und ökologischer Aktivität ist gebräuchlich.^[7]

Zu den typischen Alkaloiden, welche von den Aminosäuren abgeleitet sind und einen heterocyclisch gebundenen Stickstoff besitzen, gehören z.B. Cocain, Chinin und Morphin.^[7]

Zu den Protoalkaloiden gehören jene, deren Stickstoff nicht *N*-heterocyclisch gebunden ist und welche von L-Tyrosin und L-Tryptophan abgeleitet sind, wie z.B. Mescaline, Hordenin, Tryptamin und Gramin. Als Pseudoalkaloide werden z.B. Coniin, Capsaicin, Coffein und Taxol (modifiziertes Diterpenpseudoalkaloid) bezeichnet, da sie aus Nicht-Aminosäure-Vorläufermolekülen aufgebaut sind, welche jedoch als Zwischenstufen in Aminosäurestoffwechselwegen entstehen.^[7]

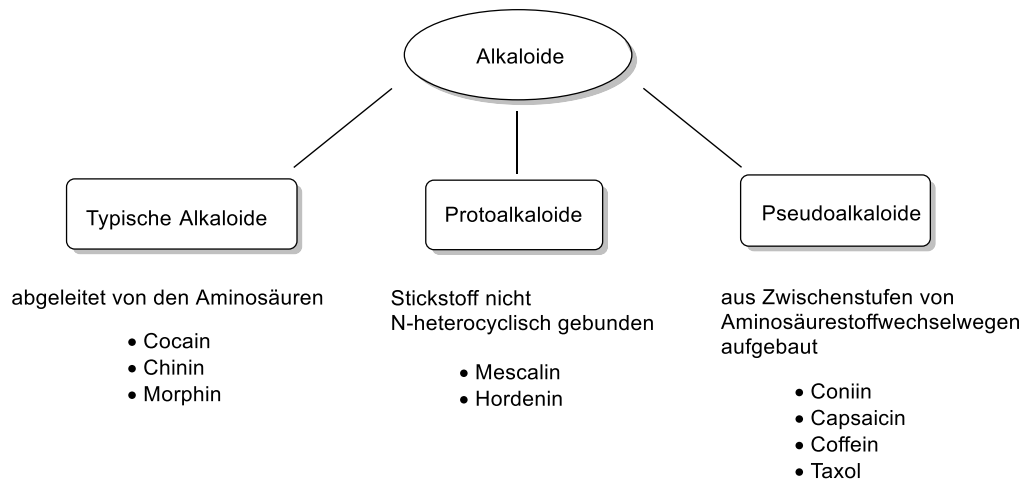


Abbildung 3: Klassifizierung der Alkaloide.

1.2 Isochinolinalkaloide

Die Isochinolinalkaloide stellen mit über 2500 Vertretern die größte Gruppe unter den Alkaloiden dar und lassen sich von der Aminosäure L-Tyrosin ableiten. Die Isochinolin-Alkaloide zeigen eine breite Verteilung in verschiedenen Pflanzenfamilien^[9] und finden sich v. a. in den Pflanzenfamilien Papaveraceae (Mohngewächse), Berberidaceae (Berberitzen), Menispermaceae (Halbmondsamengewächse) und Liliaceae (Liliengewächse).^[3a]

Die strukturell diverse Untergruppe der Benzylisochinoline stellt zugleich eine wichtige Klasse an Vorläufermolekülen für eine Vielzahl an natürlich vorkommenden Isochinolinalkaloiden wie z.B. den Protoberberberinen, den Bisbenzylisochinolininen, den Aporphinen sowie den Morphinan-Alkaloiden dar.^[3a]

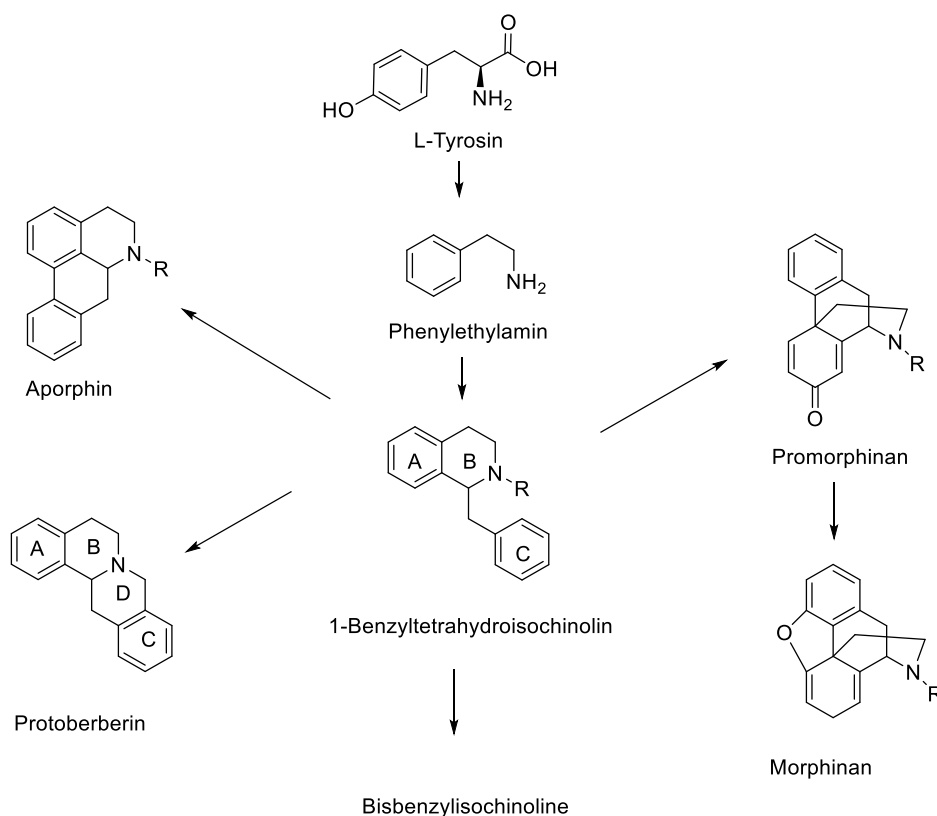


Abbildung 4: Benzylisochinoline als Vorläufer für weitere Isochinolinalkaloide.

1.2.1 Bisbenzylisochinolinalkaloide

Die Bisbenzylisochinoline wiederum repräsentieren die größte Gruppe unter den Isochinolinalkaloiden.^[3a] Sie stellen strukturelle Dimere der 1-Benzyltetrahydroisochinoline dar und weisen zwischen einer bis drei Diaryl etherverknüpfungen auf, welche biosynthetisch über oxidative Phenolkupplungen aufgebaut werden.^[3b,9] Sind die 1-Benzyltetrahydroisochinoline über zwei Diaryl etherbindungen verknüpft, entsteht ein Ring, welcher bei den meisten Vertretern 18 Atome umfasst. Es kommen durchaus aber auch 16-, 19- und 21-gliedrige Ringe in dieser Alkaloidklasse vor.^[3a]

Die 1-Benzyltetrahydroisochinolinuntereinheiten können hierbei *head-to-head*-verknüpft, *head-to-tail*-verknüpft oder *tail-to-tail*-verknüpft vorliegen. Definitionsgemäß wird das Isochinolingerüst als *head* bezeichnet und der 1-Benzylrest des Benzylisochinolins als *tail* bezeichnet. Die strukturelle Vielfalt der Bisbenzylisochinoline wird zum einen durch die enzymatische Modifikationen des 1-Benzylisochinolingrundgerüsts erreicht, durch welche verschiedenste Substituentenmuster generiert werden, sowie durch die absolute Konfiguration der Sterozentren am C-1 des Isochinolinringystems. Des Weiteren wird die

strukturelle Variabilität durch die Verknüpfung zweier Untereinheiten der 1-Benzylisochinolinuntereinheiten durch Diaryletherbrücken noch immens erweitert.

Abhängig von der Art der Diaryletherbrücke (*head-to-tail*, *tail-to-tail*, usw.) und der Position am Benzyl- bzw. Tetrahydroisochinolinring werden die Bisbenzylisochinoline nochmals in verschiedene Unterklassen unterteilt.^[3a] In Abbildung 5 sind die Unterklassen dargestellt, die Bezeichnung erfolgt nach dem jeweiligen Prototyp der Unterklasse.

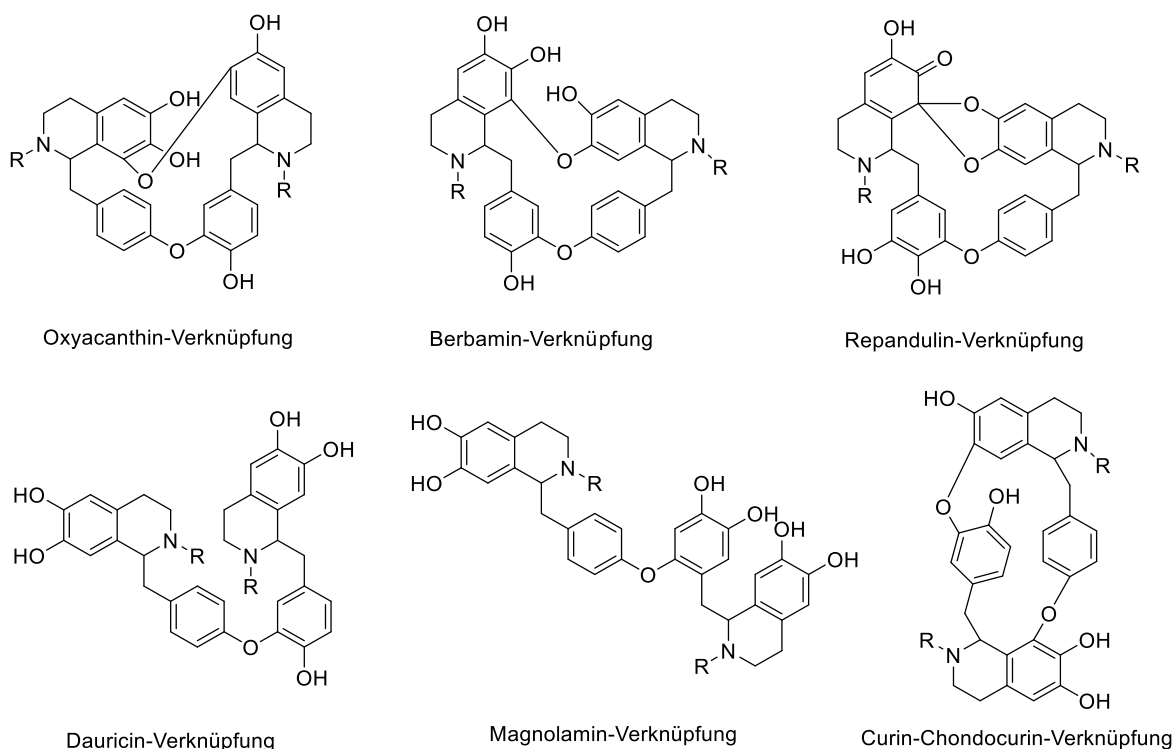


Abbildung 5: Aufbau verschiedener Bisbenzylisochinoline.

Die Bisbenzylisochinoline sind wie die weiteren Vertreter der Isochinolinalaloide reich an diversen hochinteressanten biologische Aktivitäten. Der bekannteste Vertreter ist das (+)-Tubocurarin, welches entsprechend der Verbrückung nach dem Curin-Chondocurin-Typ zugeordnet wird. Die bekannten biologischen Wirkungen der Bisbenzylisochinoline reichen von muskelrelaxierenden Eigenschaften (Tubocurarin) über cytotoxische und antihypertensive Effekte bis hin zur Wirkung gegen Malaria.^[3a]

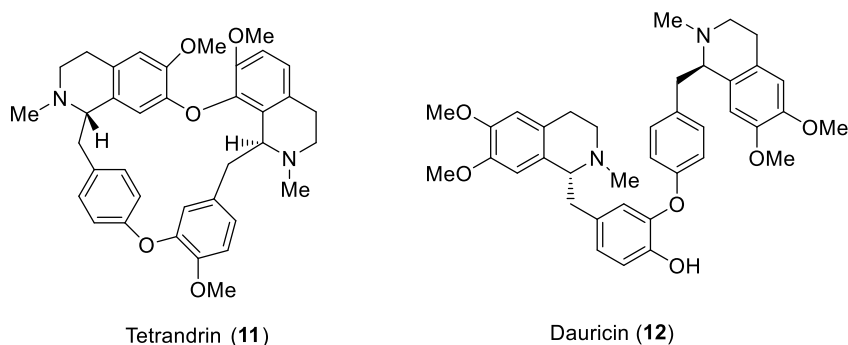


Abbildung 6: Strukturen von Tetrandrin und Dauricin.

Tetrandrin (**11**), ein *head-to-head*- und *tail-to-tail*-verknüpftes Bisbenzylisochinolin wirkt als Calcium-Kanal-Blocker und besitzt daher antiarrhythmische Eigenschaften. Darüberhinaus weist es zugleich auch antiinflammatorische Eigenschaften auf und zeigt einen potentiellen Nutzen bei der Behandlung von chronisch-entzündlichen Krankheiten.^[10] Weitere Studien haben gezeigt, dass Tetrandrin auch den Eintritt des Ebola-Virus in die Wirtszelle verhindert und ein therapeutischer Effekt konnte in Mäusestudien nachgewiesen werden.^[11] Dauricin (**12**), ein *tail-to-tail*-verknüpftes Bisbenzylisochinolin wirkt ebenfalls als Calcium-Kanal-Blocker und zeigte krebshemmende Eigenschaften.^[12]

Die biologischen Aktivitäten der meisten Alkaloide aus der Curare-Gruppe (mit Ausnahme des (+)-Tubocurarin) sowie vieler weiterer macrocyclischer Bisbenzylisochinoline sind jedoch bisher weitgehend unerforscht.

1.2.2 (+)-Tubocurarin und Curare-Alkaloide

(+)-Tubocurarin ((+)-**13**), der bekannteste Vertreter der Klasse der Bisbenzylisochinoline, ist über zwei Diaryletherbrücken jeweils *head-to-tail*-verknüpft (Abbildung 7). Seit Jahrhunderten wird die biologische Wirkung dieses Alkaloids von den südamerikanischen Ureinwohnern als Pfeilgift bei der Jagd von wilden Tieren genutzt.

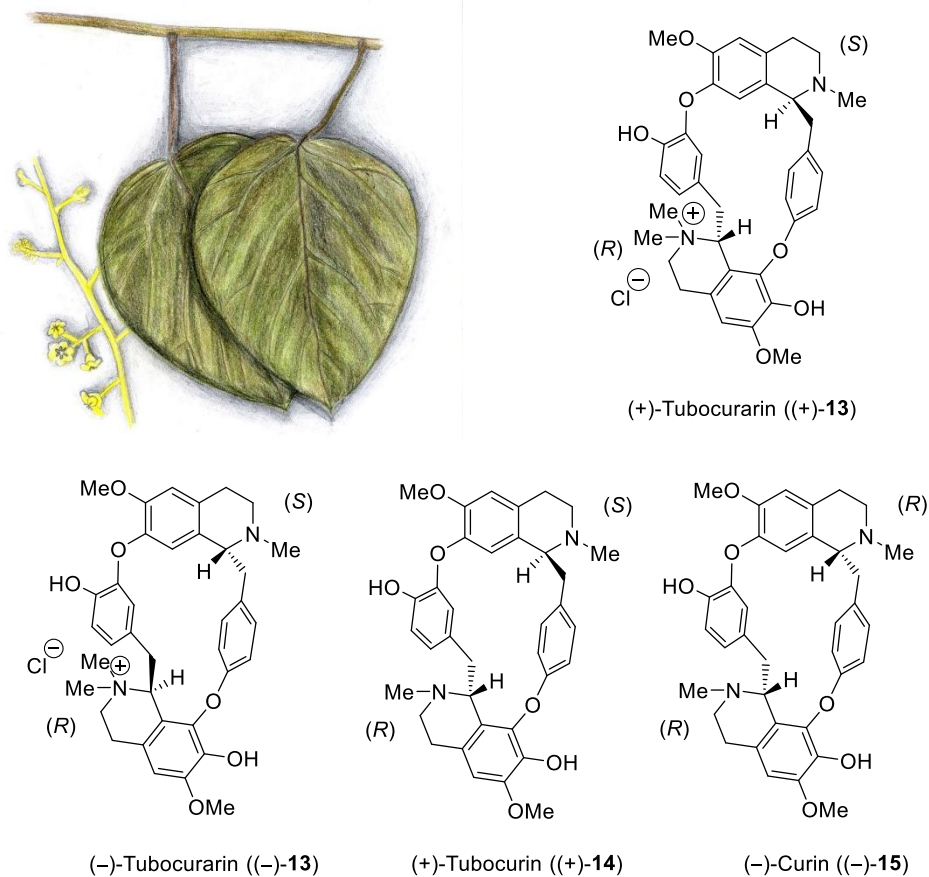


Abbildung 7: *Chondrodendron tomentosum*, Illustration (links). Struktur von (+)-Tubocurarin ((+)-13) (rechts oben), weitere Curare-Alkaloide (unten).

Curare ist ein allgemeiner Begriff für verschiedene südamerikanische Pfeilgifte. Hierbei handelt es sich um einen gekochten Pflanzenextrakt, der auf die Pfeilspitzen aufgebracht wird. Es werden drei grundlegend unterschiedliche Curare-Arten beschrieben, die sich hinsichtlich ihrer Aufbewahrungsform (z.B. in Bambusrohren) als auch durch die verwendeten Pflanzen und somit wirksamen Alkaloide unterscheiden und dadurch stark unterschiedliche Toxizität aufweisen.^[13]

Curare-Pfeilgift (*tube-curare*) aus dem (nördlichen) Amazonas (Brasilien und Peru) wird hauptsächlich aus Pflanzen der Gattung *Menispermaceae* hergestellt (*Chondrodendron tomentosum* und *Chondrodendrum microphyllum*) und nur dieses Pfeilgift enthält das hoch potente (+)-Tubocurarin ((+)-13) und in einigen Fällen das weniger aktive (-)-Tubocurarin ((-)-13). Die Spezies *Chondrodendron microphyllum* enthält (+)-Bebeerin ((+)-Curin ((+)-15)) und die Spezies *Chondrodendron platyphyllum* enthält (-)-Bebeerin ((-)-Curin ((-)-15)).^[14] (+)-Tubocurarin ((+)-14) ist (*R,S*)-konfiguriert, wobei die (*S*)-Konfiguration am Stereozentrum des Benzylisochinolins mit der freien Hydroxygruppe im Isochinolinring

gefunden wird. Im diastereomeren Curin sind beide Untereinheiten (*R,R*)-konfiguriert ((-)-Curin ((-)-**15**)) bzw. (*S,S*)-konfiguriert ((+)-Curin ((+)-**15**)).^[15]

Curare-Pfeilgifte (*calabash-curare*) aus Guyana, Venezuela und Kolumbien werden hauptsächlich aus Pflanzen der Gattung *Loganiaceae* der Spezies *Strychnos toxifera* zubereitet. Dieses enthält ausschließlich Strychnos-Alkaloide wie z.B. das Toxiferin, welches ein bisquartäres Alkaloid aus der Gruppe der dimeren Indolalkaloide darstellt.

In den 1950er Jahren wurde untersucht und festgestellt, dass durch die Aufkonzentrierung des Extraktes sogar eine Konzentrationszunahme an wirksamen Alkaloiden erreicht werden kann. Dies geschieht durch eine *N*-Methylierung der tertiären Alkaloide zu den quartären Stickstoffbasen. Allerdings wurde sich in dieser Forschungsarbeit auf das Calebassen-Curare bezogen, welches hauptsächlich Strychnos-Alkaloide enthält.^[13]

1.2.3 Historie

Bereits im Jahr 1530 während der Expeditionen von Columbus berichtete der Chronist und Arzt am Spanischen Hof, Pedro Mártir de Anglería, es sei zu einer Pfeil-Verletzung eines spanischen Soldaten gekommen, der daraufhin starb. Von der Zubereitung des Curare-Pflanzenextraktes berichtete auch Alexander von Humboldt in einem Reisebericht während er Station in La Esmeralda am Orinoco (Venezuela) machte und schrieb:

„Wir hatten das Glück, einen alten Indianer zu treffen, der minder berauscht als die andern und beschäftigt war, das Curare-Gift aus den frisch gesammelten Pflanzen zu bereiten. Er war der Chemiker (chimiste) des Ortes. Wir fanden bei ihm große Siedekessel aus Ton zum Kochen der Pflanzensäfte; flachere Gefäße, welche die Ausdünstung durch die dafür dargebotene weite Oberfläche begünstigten; Bananenblätter, welche, tütenförmig zusammengerollt, zum Durchsiehen der mehr oder minder mit Fasern durchsetzten Flüssigkeiten gebraucht wurden. Es war allenthalben die größte Ordnung und die höchste Reinlichkeit in dieser zum Chemielabor (laboratoire de chimie) umfunktionierten Hütte. Der Indianer, welcher uns Auskunft geben sollte, ist in der Mission unter dem Namen des Giftmeisters (maître de poison, amo del Curare) bekannt: er besaß das steife Aussehen und den pedantischen Ton, die man einst an den Pharmazeuten Europas kritisierte. „Ich weiß, sagte er, dass die Weißen das Geheimnis besitzen, Seife zu bereiten, und jenes schwarze Pulver, welches den Nachteil hat, Lärm zu machen und die Tiere zu verscheuchen, wenn man sie verfehlt. Das Curare, welches wir vom Vater auf den Sohn zu bereiten verstehen, ist

weit besser, als alles, was ihr dort (jenseits der Meere) herzustellen versteht. Es ist der Saft einer Pflanze, die ganz leise tötet (ohne dass man weiß, woher der Schuss gekommen ist)“

[16]

In weiteren Verlauf des Berichts wird die Herstellung des Pfeilgifts durch ein Eindampfen und Filtrieren des Pflanzenextraktes beschrieben, der erst fertig sei, wenn er eine Zuckersirup-(Melasse)-artige Konsistenz aufweise. Anschließend, so schrieb Humboldt weiter, sei der eingedickte Saft verkostet worden, da anhand der Bitterkeit die Qualität der Zubereitung überprüft wurde.^[16b]

Es ist zu betonen, dass im Gegensatz zur Aufnahme über die Blutbahn, Curare nicht giftig ist, wenn es über den Magen-Darm-Trakt aufgenommen wird, da es durch die bisquartäre Struktur keine orale Bioverfügbarkeit besitzt.

1.2.4 Pharmakologie des Tubocurarins

(+)-Tubocurarin ((+)-**13**) wirkt als kompetitiver, nicht-depolarisierender Antagonist am muskulären nicotinischen Acetylcholinrezeptor der motorischen Endplatte und wirkt auf diese Weise als Muskelrelaxans, in dem es die Kontraktion der Skelettmuskulatur vermindert. Nikotinische Acetylcholinrezeptoren sind membrangebundene ligandengesteuerte Ionenkanäle, die durch die Bindung von jeweils zwei Molekülen des Neurotransmitters Acetylcholin eine Konformationsänderung erfahren und somit ein Einstrom von Natrium-Ionen in die Zelle ermöglicht wird, auf den eine anschließende Depolarisation erfolgt, die in einem exzitatorischen postsynaptischen Potenzial resultiert (EPSP). Summierung mehrerer EPSP führt zu einem Aktionspotential, welches sich entlang des Axons/Muskelfaser fortsetzt.^[17]

Nicht-depolarisierend bedeutet in diesem Zusammenhang, dass Tubocurarin mit Acetylcholin um die Rezeptorbindung an der motorischen Endplatte kompetitiert, jedoch keinen intrinsischen Effekt besitzt, d.h. Tubocurarin bindet mit einer ähnlichen Affinität an den Rezeptor wie Acetylcholin, aktiviert ihn aber nicht, sondern besetzt nur die Bindungsstellen. Auf diese Weise wird die Rezeptor-Agonist-Interaktion von Acetylcholin unterbunden.^[18]

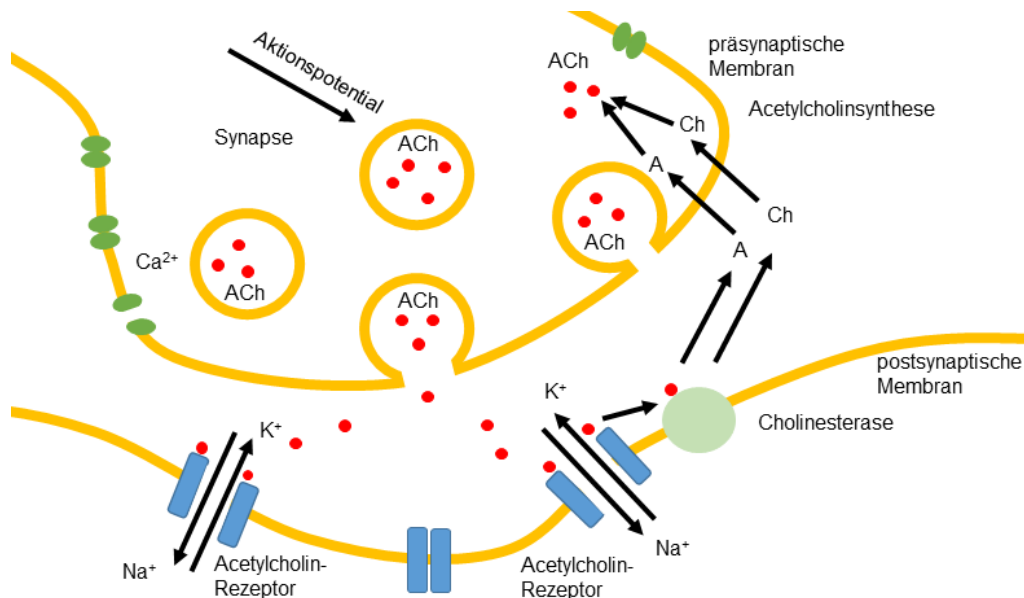


Abbildung 8: Schematische Darstellung der synaptischen Übertragung.

Untersuchungen am Tibialis-muskel von Katzen zeigten, dass die Menge des im synaptischen Spalt ausgeschütteten Acetylcholins vier- bis fünfmal höher ist als benötigt, um ein Aktionspotential auszulösen.^[19] Das heisst, dass für eine wahrnehmbare Muskelrelaxation mehr als 75 Prozent der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren blockiert sein müssen, ein vollständiger muskulärer Block erfordert eine 95-prozentige Besetzung der Rezeptoren mit Tubocurarin.^[20] Die Wirkung dieser Verbindungen kann durch Erhöhung der Acetylcholinkonzentration aufgehoben werden z. B. durch Gabe eines Acetylcholinesterase-Inhibitors wie Neostigmin.^[18]

Im Jahre 1942 wurde (+)-Tubocurarin von Griffith und Johnson^[13,21] erstmals in der europäischen Region als Mittel gegen Tetanus (Wundstarrkrampf) und als Muskelrelaxans bei chirurgischen Eingriffen verwendet. Diese Verwendung von Muskelrelaxantien in der Chirurgie nahm eine gleichbedeutende Stellung wie die Antisepsis in der Chirurgie ein, denn zuvor konnte die Erschlaffung der Skelettmuskulatur nur durch eine hohe und stark nebenwirkungsreiche Dosierung des Narkosemittels bewirkt werden.^[17a] Die Verwendung von (+)-Tubocurarin leitete somit die heutige moderne Allgemeinanästhesie ein, bei der eine Triade aus Anästhetikum (Hypnotikum und/oder Inhalationsanästhetikum), Analgetikum (Opiode/Opioidanaloga) und Muskelrelaxans eingesetzt wird.^[22]

Die standardisierte Zubereitung *Intocostrin* von Squibb Laboratory bestand aus dem reinen Alkaloid (+)-Tubocurarin, welches von King im Jahr 1935 erstmals in Kristallform isoliert

wurde.^[23] Ursprünglich wurde für (+)-Tubocurarin von King eine bisquartäre Struktur vorgeschlagen.^[18,24] Eine Untersuchung und Revision der Struktur durch Röntgenkristallographie zeigte, dass (+)-Tubocurarin ein monoquartäres Bisbenzylisochinolin ist, welches die freie OH-Gruppe am Tetrahydroisochinolinring mit dem quartären Zentrum trägt.^[18,25]

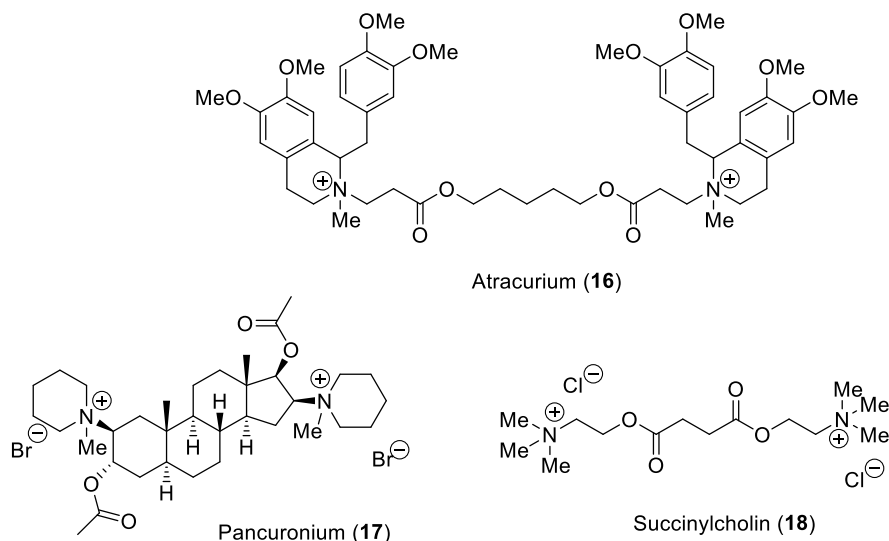


Abbildung 9: Muskelrelaxantien, die auf Basis der Struktur von Tubocurarin entwickelt wurden.

Seit den 60er Jahren begann die Suche und Entwicklung nach neuen Muskelrelaxantien mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil für die (+)-Tubocurarin als Leitstruktur diente. (+)-Tubocurarin wurde ab diesem Zeitpunkt in der Anästhesie zunehmend durch die neuen Muskelrelaxantien ersetzt und ist heutzutage aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils obsolet. Dies liegt darin begründet, dass neben der Wirkung am nikotinischen Acetylcholinrezeptor der motorischen Endplatte (+)-Tubocurarin ebenso ein Ganglienblocker des peripheren vegetativen Nervensystems ist, d.h. es unterbricht die Erregungweiterleitung an sympathischen und parasympathischen Ganglien und führt so zu einer unerwünschten Blutdrucksenkung.^[26]

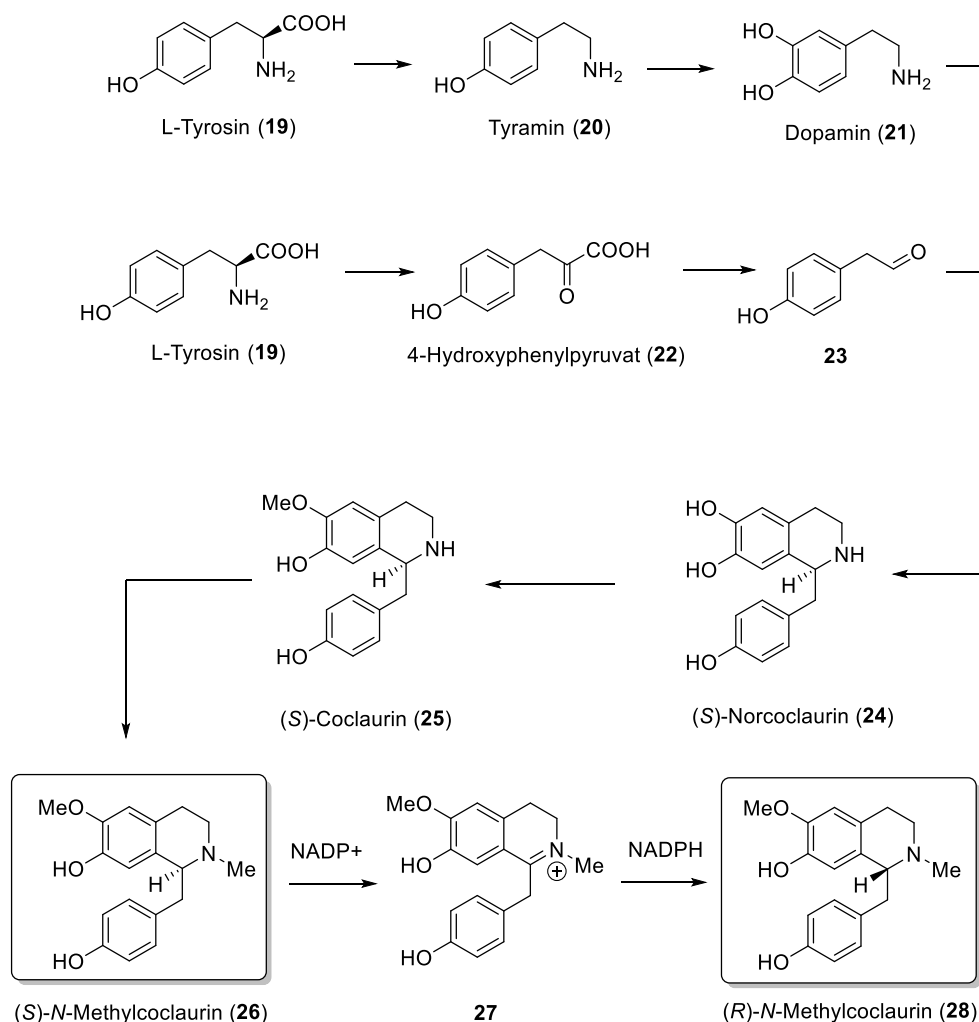
Weitere unerwünschte Nebenwirkung ist die Histaminfreisetzung durch direkte Einwirkung von (+)-Tubocurarin auf Mastzellen, die zu Bronchospasmen, erhöhter Speichelsekretion und Blutdrucksenkung führt.^[26]

Heutzutage eingesetzte nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien sind z.B. Pancuronium (17), Vecuronium, Rocuronium, Atracurium (16), Cisatracurium und Succinylcholin (18), da sie ein besseres Nutzen-Risiko-Profil besitzen. Sie besitzen durchweg eine bisquartäre

Struktur und lassen erkennen, dass (+)-Tubocurarin ((+)-**13**) bei ihrer Entwicklung als Leitstruktur diene.

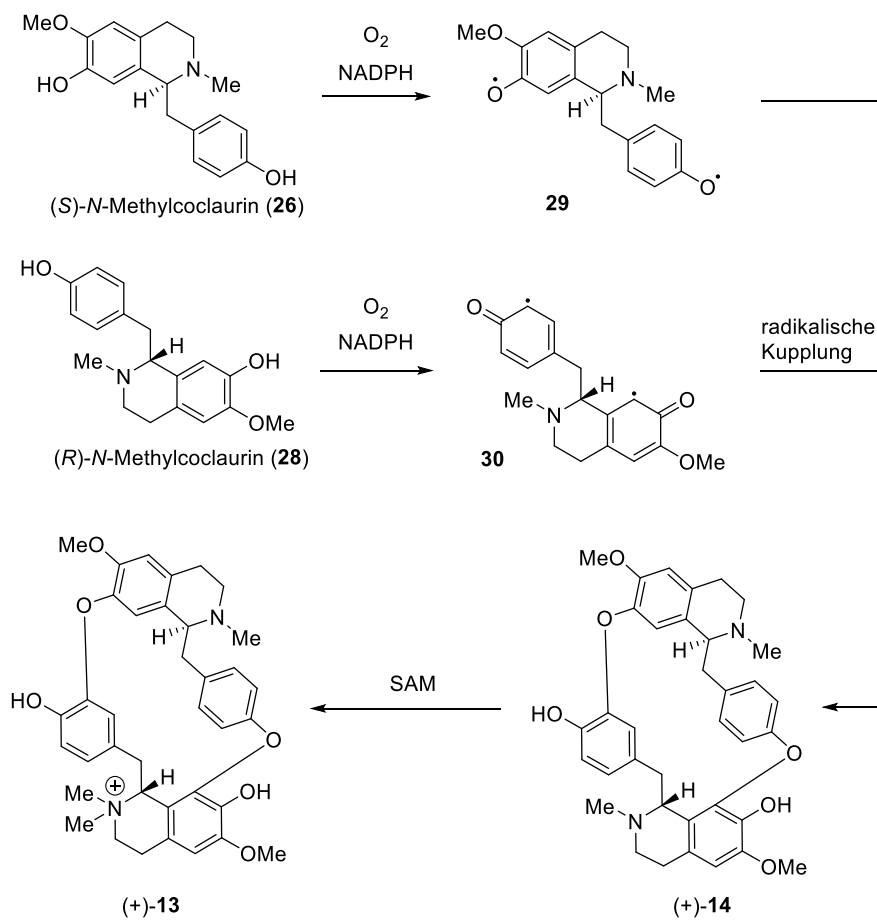
1.2.5 Biosynthese

Die Biosynthese der meisten Benzylisochinoline geht von dem Vorläufermolekül (*S*)-Norcoclaurin (**24**) aus, welches aus ursprünglich zwei L-Tyrosinmolekülen (**19**) aufgebaut wird (Schema 1). Besonders gut sind diese Biosyntheseschritte ausgehend von L-Tyrosin (**19**) zum Benzylisochinolingrundgerüst in der Pflanze *Papaver somniferum* (Schlafmohn) untersucht.^[27]



Schema 1: Biosynthese der 1-Benzyltetrahydroisochinoline.

L-Tyrosin (**19**) wird zunächst durch Transaminierung und Decarboxylierung zu 4-Hydroxyphenylacetaldehyd (**22**) umgewandelt. Dopamin (**21**) wird durch Decarboxylierung, *meta*-Hydroxylierung und anschließender Transaminierung von L-Tyrosin (**19**) gebildet. In einer anschließenden stereoselektiven Pictet-Spengler-Reaktion mit Hilfe des Enzyms Norcoclaurinsynthase werden nun Dopamin (**21**) und 4-Hydroxyphenylacetaldehyd (**22**) zu (*S*)-Norcoclaurin (**24**) kondensiert. Das Pictet-Spenglerase-Enzym dieser Reaktion ist strikt stereoselektiv und liefert nur die (*S*)-konfigurierten Produkte. Norcoclaurin (**24**) wird anschließend durch eine 6-*O*-Methyltransferase an 6-Position zum (*S*)-Coclaurin (**25**) *O*-methyliert. *N*-Methylierung am Stickstoff des Isochinolingerüsts liefert das (*S*)-*N*-Methylcoclaurin (**26**). Hierbei katalysieren *S*-Adenosylmethionin-abhängige *O*- und *N*-Methyltransferasen den regioselektiven Transfer von *S*-Adenosylmethionin auf freie OH-Gruppen bzw. zum Stickstoff des Isochinolinrings.^[27]



Schema 2: Biosynthese von (+)-Tubocurarin ((+)-13).

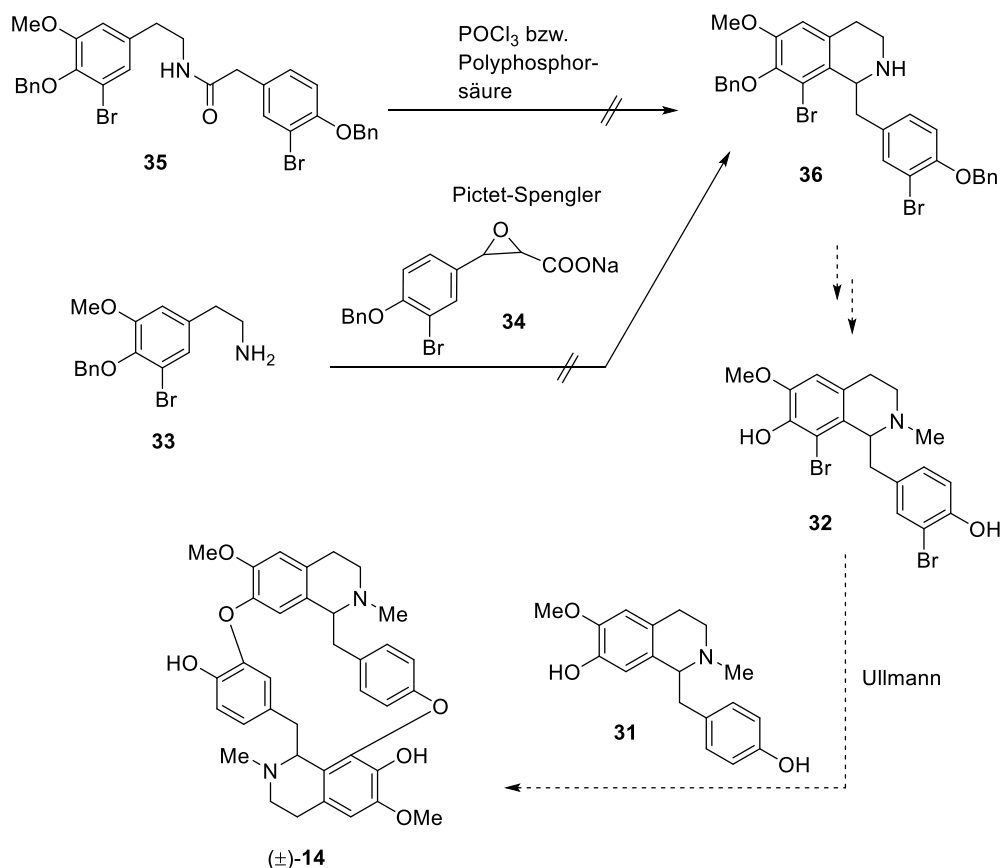
Die Biosynthese von (*R*)-Norcoclaurin ist bisher ungeklärt, da noch kein (*R*)-stereoselektives Pictet-Spenglerase-Enzym identifiziert wurde.^[28] Es wird angenommen, dass (*S*)-Coclaurin (**25**) zunächst zum (*S*)-*N*-Methylcoclaurin (**26**) *N*-methyliert wird, welches darauffolgend in einer Oxidations-Reduktionskaskade zunächst zum planaren Iminium-Ion **27** oxidiert wird und anschließend in einer stereoselektiven Reduktion zum (*R*)-Isomer **28** umgewandelt wird.^[29]

Es wird davon ausgegangen, dass in der Biosynthese des Tubocurarins ((+)-**13**) zwei *N*-Methylcoclaurine **28** und **26** (eines (*R*)-konfiguriert, das andere (*S*)-konfiguriert) durch oxidative Phenolkupplung über zwei Diaryletherbrücken verknüpft werden, wobei postuliert wird, dass dieser Prozess schrittweise stattfindet und für jede Einelektron-Oxidation ein entsprechendes oxidatives Enzym zur Verfügung steht.^[29] Das Produkt wird im letzten Schritt regioselektiv mit Hilfe von *S*-Adenosylmethionin von einer *N*-Methyltransferase am Stickstoff des (*R*)-konfigurierten Benzyltetrahydroisochinolins von (+)-**14** methyliert, um das monoquartäre (+)-Tubocurarin ((+)-**13**) zu bilden.

1.2.6 Pionierarbeiten zur Synthese der Curare-Alkaloide

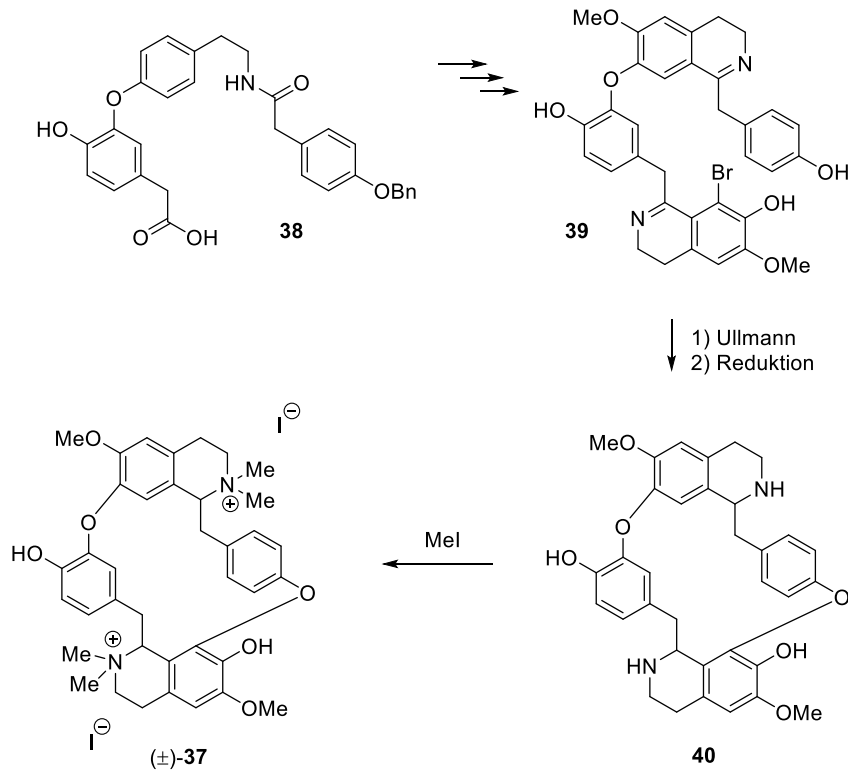
Erste Versuche zur Totalsynthese des Tubocurins wurden bereits von H. Hellmann und W. Elser Ende der 50er Jahre unternommen.

Der Syntheseansatz bestand aus einer modularen Synthese der beiden 1-Benzyltetrahydroisochinolinuntereinheiten **31** und **32**, welche anschließend durch Ullmann-Kupplung zum Macrocyclus (±)-**14** verknüpft werden sollten. Dieser Syntheseplan scheiterte jedoch am Misslingen der Pictet-Spengler-Cyclisierung ausgehend von **33** und **34** bzw. der Bischler-Napieralski-Cyclisierung des Cyclisierungsvorläufers **35** zur Synthese des dibromierten Bausteins **36**.^[30]



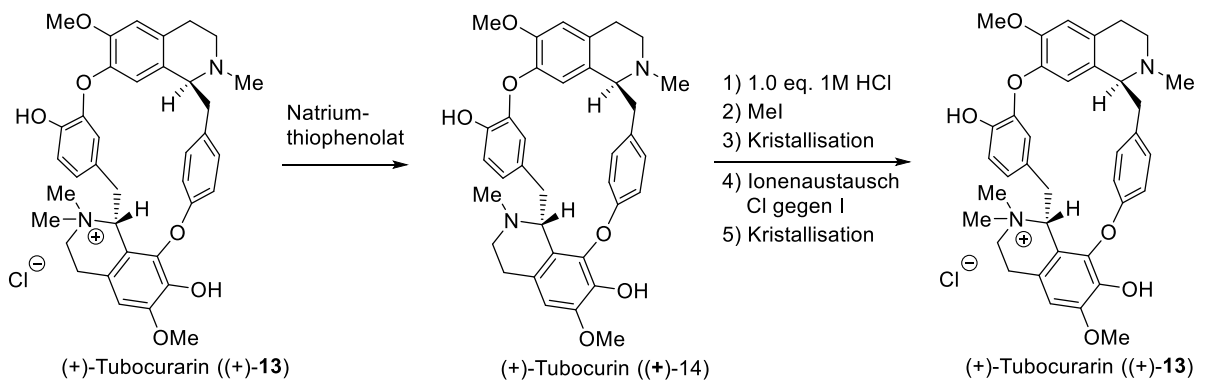
Schema 3: Versuche zur Totalsynthese von Tubocurarin von Hellmann und Elser.

Erstmals im Jahre 1959 berichteten Tolkachev und Mitarbeiter über die Synthese des (±)-Tubocurariniodids. Hierbei starten sie mit Baustein **38**, der bereits die erste Diaryletherverbrückung besitzt. Anschließend wird ein Bisamid aufgebaut (nicht abgebildet), welches zum Bisimin **39** umgesetzt wird. Das erhaltene Bisimin **39** wird nachfolgend der Ullmann-Kupplung und im weiteren Schritt der Reduktion zum cyclischen, sekundären Amin **40** unterzogen. Methylierung von **40** mit Methyljodid zur bisquartären Verbindung ergibt die zu diesem Zeitpunkt postulierte bisquartäre Struktur von Tubocurariniodid (±)-**37**. Zur vermeintlichen Identifikation unterwarfen sie die synthetisierte Verbindung (±)-**37** (bisquartär) einer Mischschmelzpunktanalyse mit natürlichem Tubocurariniodid (monoquartär) und kamen zu dem Ergebnis, dass sowohl natürliches Tubocurarin als auch ihr synthetisiertes Produkt in der Mischschmelzpunktanalyse im Schmelzpunkt übereinstimmten, was jedoch auf eine zufällige Übereinstimmung zurückzuführen ist, da verschiedene Zielstrukturen verglichen wurden.^[31]



Schema 4: Syntheseansatz von Tolkachev und Mitarbeitern zur Totalsynthese von (\pm)-Tubocurariniodid ((\pm)-37) (postulierte bisquartäre Struktur).

Im Jahre 1979 wurde von Naghaway und Soine die semisynthetische Totalsynthese von (+)-Tubocurarin ((+)-13) berichtet. Hierbei unterzogen sie natürliches (+)-Tubocurarin ((+)-13) der Dequartärnisierung mit Thiophenolat^[25d] und erhielten semisynthetisches (+)-Tubocurarin ((+)-14).

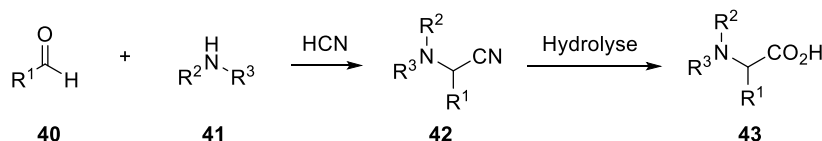


Schema 5: Semisynthetische Totalsynthese von (+)-Tubocurarin nach Naghaway und Soine.

Dieses wurde zunächst mit einer äquimolaren Menge an Salzsäure behandelt und nach Evaporation zur Trockene wurde der Rückstand in Methanol vorgelegt und Methyljodid wurde zugegeben. Anschließend wurde das erhaltene Rohprodukt durch Kristallisation gereinigt und durch Ionenaustauscherchromatographie in (+)-Tubocurarinchlorid ((+)-**13**) überführt. Diese Fraktion wurde erneut einer Reinigung durch Säulenchromatographie und mehreren Kristallisationen unterzogen, um semisynthetisches (+)-Tubocurarin ((+)-**13**) zu erhalten.^[32]

1.3 Aminonitrile in der organischen Synthese

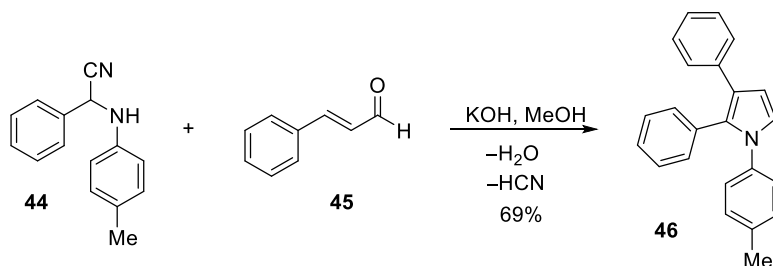
Im Jahr 1850 beschrieb Adolph Strecker die erste Synthese von Aminonitrilen in einer Dreikomponentenreaktion eines Aldehyds **40**, eines Amins **41** und Blausäure.^[33] Die daraus entstehenden, leicht zugänglichen α -Aminonitrile **42** stellen wertvolle und vielseitige Ausgangsmaterialien dar, historisch und auch heutzutage noch industriell bedeutend sei hier die Hydrolyse der Aminonitrile zu den Aminosäuren **43** genannt.



Schema 6: Strecker-Synthese und anschließende Hydrolyse zur Aminosäure.

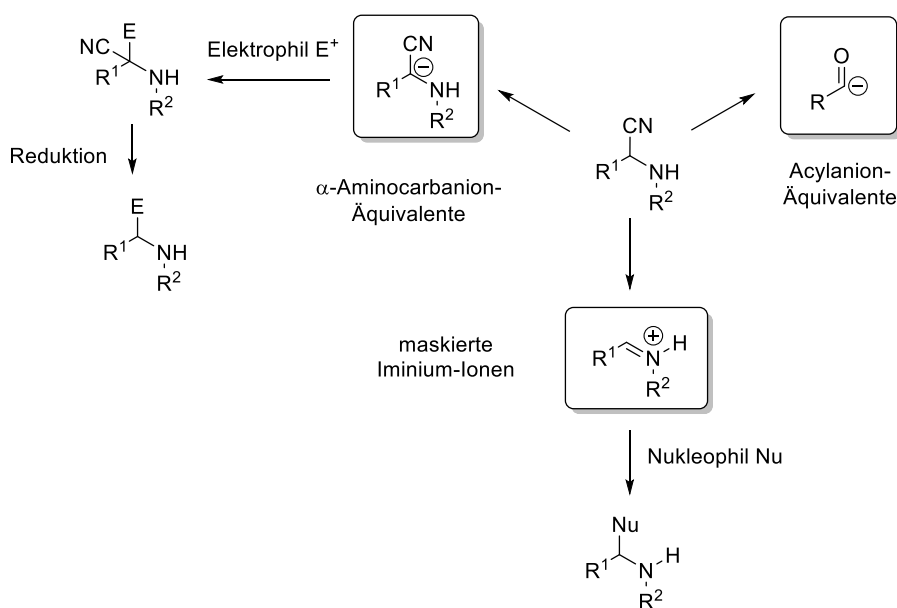
Seit Streckers erstem Bericht in der Literatur wurde die Synthese der Aminonitrile ausgiebig untersucht und es wurde eine Vielzahl an Variationen des Syntheseprotokolls v.a. in Hinsicht auf stereoselektive Varianten in der Literatur veröffentlicht.^[34]

α -Aminonitrile besitzen eine latente Reaktivität als α -Aminocarbanionenäquivalente. Pionierarbeiten auf diesem Gebiet wurden von von Miller und Plöchl in 1898 gemacht, als sie die Reaktion von Zimtaldehyd (**45**) und α,N -Diarylammonitrilen **44** in methanolischer Kaliumhydroxid-Lösung untersuchten, bei der sie Pyrrole **46** als Reaktionsprodukte erhielten.



Schema 7: Die von Miller-Plöchl-Pyrrolsynthese.

Es zeigte sich, dass α -Aminonitrile, welche ein Wasserstoffatom am α -Kohlenstoff besitzen, deprotoniert werden können und ein α -Aminocarbanion entsteht, welches nun eine umgekehrte Polarität zum ehemals maskierten elektrophilen Iminium-Kohlenstoffatom besitzt. Somit ist die Einführung von Elektrophilen im Sinne einer Carbonylumpolung möglich. Neben 1,4-Additionen an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen wie z.B. dem Zimtaldehyd in der von Miller-Plöchl-Pyrrolsynthese können deprotonierte Aminonitrile z.B. auch Alkylierungen, 1,2-Additionen an Aldehyde, Additionen an Alkine und Epoxidringöffnungen eingehen.



Schema 8: α -Aminonitrile und ihre Reaktionsmodi.

Die umgepolten Aminonitrile besitzen einen größeren Anwendungsbereich als die Cyanohydrine und die 1,3-Dithiane in der Corey-Seebach-Reaktion.^[35] Weiterhin können Aminonitrile als Acylanionenäquivalente für die Synthese von 1,4-Dicarbonylkomponenten

eingesetzt werden, die wiederum als Ausgangsmaterialien für eine Vielzahl von Heterocyclen wie z.B. Furanen, Thiophenen und Pyrrolen dienen.

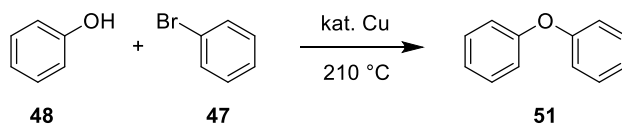
Neben ihrer Reaktivität als umgepolte Substrate weisen α -Aminonitrile auch eine Reaktivität als maskierte Iminium-Ionen auf. Ausgehend von den α -Aminonitrilen können die Iminium-Ionen in-situ durch die Anwesenheit durch Kupfer- oder Silber-Salzen, sowie Brønsted- bzw. Lewis-Säuren als auch thermisch erzeugt werden und anschließend mit Nucleophilen wie z.B. Organometallverbindungen abgefangen werden. In diesem Schritt findet eine C-C-Bindungsknüpfung unter gleichzeitiger Generierung eines stereogenen Zentrums statt. Die Umsetzung von α -Aminonitrilen mit Organometallreagenzien unter nukleophilem Ersatz der Nitrilgruppe ist als Bruylants-Reaktion^[36] bekannt und stellt einen direkten Zugang zu α -substituierten Aminen dar. Gewöhnliche Nebenreaktionen der Iminium-Ionen werden durch die in situ-Erzeugung stark vermindert. Besonders die Iminiumionen-Reaktivität von Aminonitrilen wurde bereits vielfach in der Totalsynthese von komplexen Naturstoffen genutzt.^[2]

1.4 Übergangsmetall-katalysierte C–X-Kreuzkupplungen

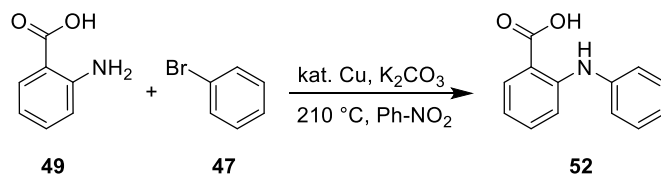
1.4.1 Kupfer-katalysierte C–N- und C–O-Kreuzkupplungen

Fritz Ullmann und seine Frau Irma Goldberg untersuchten bereits Anfang des 20. Jahrhunderts die Kupfer-vermittelte Umsetzung von Phenolen **48** bzw. Arylaminen **49** oder Arylamiden **50** mit Arylhalogeniden **47** unter basischen Bedingungen und hohen Temperaturen (~ 200 °C). Die hierbei entstehenden Diarylether **51** bzw. Arylamine **52** oder Arylamide **53** konnten sie jedoch nur in mäßigen bis schlechten Ausbeuten erhalten und es wurden nur wenige funktionelle Gruppen in dieser Transformation toleriert.

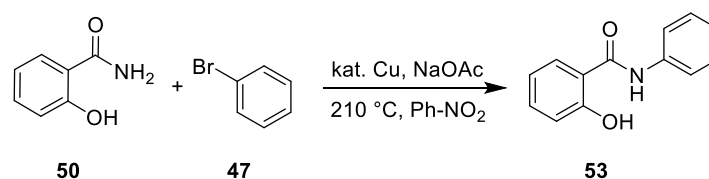
Ullmann, 1903



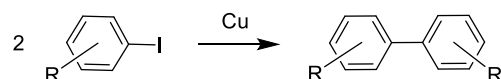
Goldberg, 1906



Goldberg, 1906



Ullmann, 1901

**Schema 9: Erste Ullmann- und Goldberg-Kupplungen.**

Der Begriff „Ullmann-Kupplung“ wird in dieser Arbeit ausschließlich zur Beschreibung der Kupfer-katalysierten Synthese von Diarylethern bzw. Diarylaminen und –amiden ausgehend von Phenolen bzw. Aminen/Amiden und Arylhalogeniden verwendet.

Die Umsetzung von Phenolen mit Arylhalogeniden in einer C–O-Kreuzkupplung stellt den direkten Zugang zu Diarylethern dar. Alternativ können diese auch über eine nukleophile aromatische Substitution erhalten werden. Vielmals werden jedoch zusätzliche elektronenziehende Gruppen wie z.B. Nitrogruppen am Arylhalogenid benötigt, um eine ausreichende Reaktivität zu gewährleisten. Die elektronenziehenden Gruppen müssen in den meisten Fällen wieder entfernt werden, so dass dieser Weg wenig atomökonomisch ist.

Das klassische Ullmann-Syntheseprotokoll weist gravierende Limitierungen auf wie z.B. die Verwendung oft stöchiometrischer Mengen Kupfer sowie die Verwendung von hochsiedenden und toxischen Lösungsmitteln wie z.B. DMF, Pyridin, NMP oder DMSO. Darüberhinaus ist oft nur eine geringe Substratbreite gegeben.

Weingarten machte in den 1960er Jahren die Entdeckung, dass bestimmte Liganden die Ullmann-Kupplung katalysieren. Taillefer und Buchwald entwickelten schließlich Kupfer-

Ligand-Systeme bestehend aus N,N bzw. N,O- und O,O-chelatierenden Liganden, die eine Katalysator und Ligandenbeladung im Bereich von 5–10 mol-% erlaubten und sehr viel mildere Reaktionsbedingungen ermöglichten.

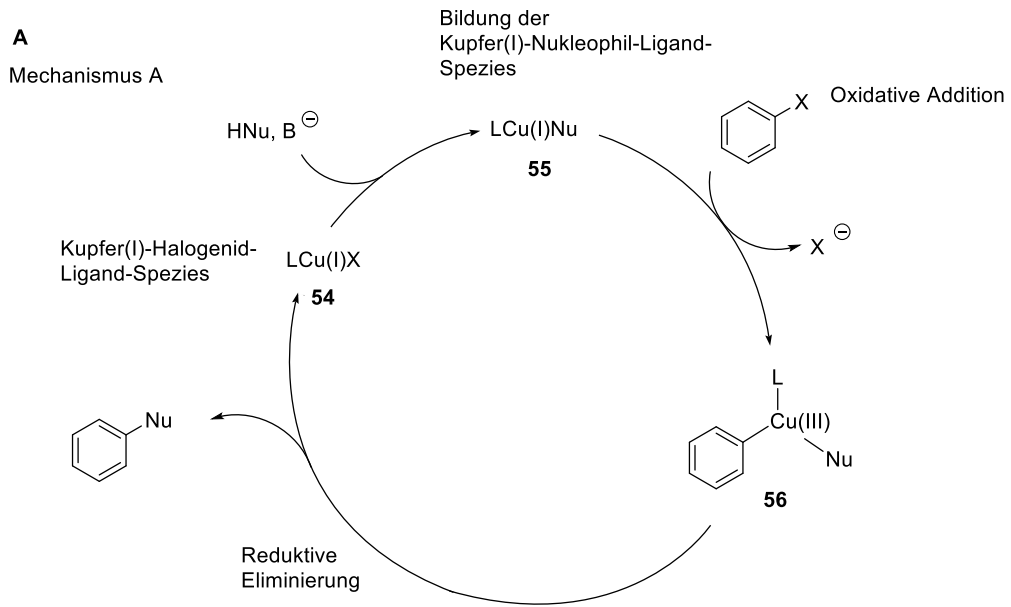
Durch den Einsatz transmetallisierender Reagenzien konnte die Durchführung der Reaktion ebenso unter sehr viel milderen Bedingungen ermöglicht werden, diese sind jedoch meist erst über einen zusätzlichen Syntheseschritt zugänglich und oft sehr toxisch.

1.4.2 Mechanistische Betrachtungen der Kupfer-katalysierten C–O-Kreuzkupplung

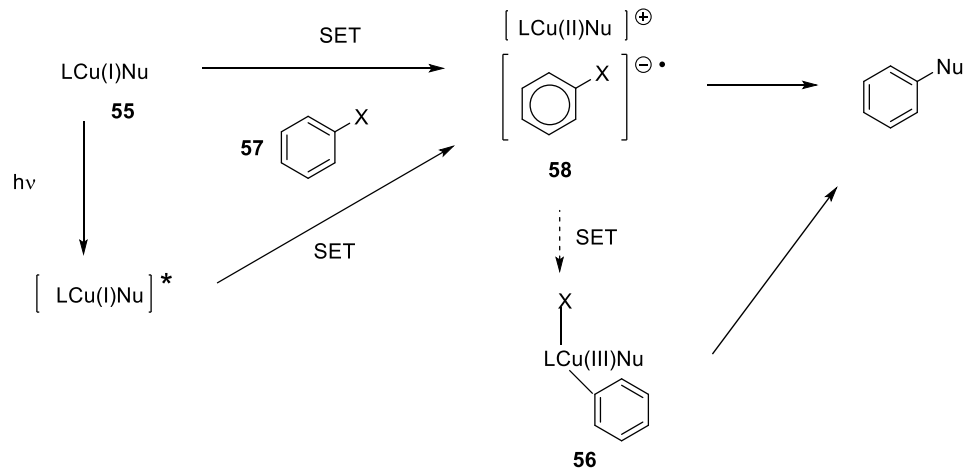
Trotz ausführlicher mechanistischer Untersuchungen existieren derzeit mehrere Vorschläge für den Reaktionsmechanismus der Ullmann-Kupplung, da die Struktur und Zusammensetzung der Intermediate der Ullmann-Kupplung bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte und auch davon auszugehen ist, dass abhängig von den Reaktionsbedingungen und den Substraten unterschiedliche Reaktionspfade eingeschlagen werden.^[37]

Ein möglicher Mechanismus, der ähnlich zu dem der Palladium-Katalyse ist, (siehe Kapitel 1.4.4, Schema 14), beinhaltet Zwei-Elektronen-Redoxprozesse und verläuft somit über einen Kupfer(I)/Kupfer(III)-Katalysezyklus. Computergestützte, mechanistische Untersuchungen hingegen deuten auf einen Ein-Elektronen-Prozess hin, der via SET (*single electron transfer*) stattfindet.^[38] Ein weiterer denkbarer Reaktionspfad ist über einen IAT (iodine atom transfer), wobei hierfür noch experimentelle Belege fehlen (Schema 10, Mechanismus C).^[38] Der prinzipiell mögliche radikalische Reaktionspfad (SET, Schema 10, Mechanismus B) wurde im Jahre 2012 von Fu und Peters durch Experimente untermauert, die von einer photoinduzierten, nicht-thermischen Kupfer-katalysierten C–N-Kupplung von Carbazolen mit Aryl- und Alkylhalogeniden berichteten.^[39] Auch konkurrierende Mechanismen der beiden Reaktionspfade wurden in der Literatur beschrieben.^[40]

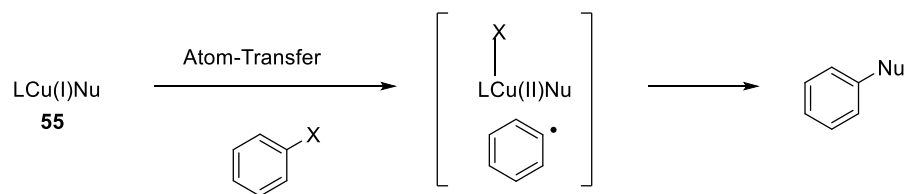
In Schema 10 sind die verschiedenen Reaktionspfade veranschaulicht. Zunächst findet die Bildung einer Kupfer(I)-Nukleophil-Ligand-Spezies **55** aus der Kupfer(I)-Halogenid-Ligand-Spezies **54** statt.^[41] Es wurde eine starke Abhängigkeit des Kupfer(I)-Nukleophil-Ligand-Komplexes **55** von der Konzentration des Liganden beschrieben. Bei niedrigen Ligandenkonzentrationen wird das Kupfer(I)-Ion hauptsächlich durch das Nukleophil komplexiert, wohingegen bei mittleren Ligandenkonzentrationen die Bildung der Kupfer(I)-Nukleophil-Ligand-Spezies **55** stattfindet, aus welcher die Produktbildung hervorgeht.^[38a,42]



B
Mechanismus B



C
Mechanismus C



Schema 10: Mechanismusvorschläge für die Ullmann-Kupplung.

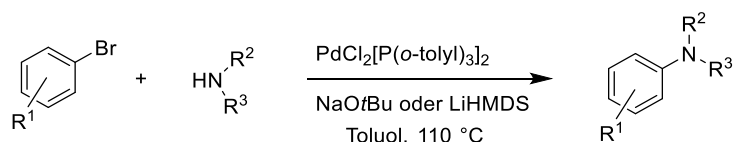
Bei dem Zweielektronen-Redoxprozess-Mechanismus findet zunächst, ähnlich zur Palladiumkatalyse, eine oxidative Addition des Arylhalogenids an den vorher gebildeten Kupfer(I)-Nukleophil-Ligand-Komplex statt (siehe Schema 10, **A**) und es bildet sich ein Kupfer(III)-Komplex **56**. Unter anschließender reduktiver Eliminierung erfolgt die Produktbildung und die Regeneration der Kupfer(I)-Ligand-Halogenid-Spezies **54**.

Beim Ein-Elektronen-Transfer-Mechanismus (SET, *single electron transfer*) findet ein Ein-Elektron-Transfer von dem Kupfer(I)-Nukleophil-Ligand-Komplex **55** zum Arylhalogenid **57** innerhalb der Koordinationssphäre statt, woraus ein Radikal-Paar **58**, bestehend aus dem Radikal-Anion des Arylhalogenids und der kationischen Kupfer(II)-Spezies, entsteht (Schema 10, **B**). Hiervon ausgehend kann entweder unter Austritt des Produktes die Regeneration der Kupfer(I)-Spezies **55** erfolgen oder nach Stattfinden eines weiteren SET (*sequential SET*) kann die Bildung der Kupfer(III)-Spezies **56** erfolgen, die anschließend durch reduktive Eliminierung zum Produkt führt.^[38b]

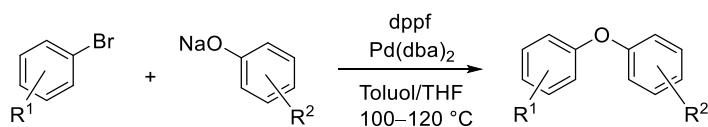
1.4.3 Palladium-katalysierte C–N- und C–O-Kreuzkupplungen

Im Jahre 1983 wurde von Migita und Mitarbeitern die erste Palladium-katalysierte C–N-Kupplung beschrieben. Allerdings wurden für die Kupplung Stannane als Substrate benötigt, die eine sehr hohe Toxizität aufweisen.^[43]

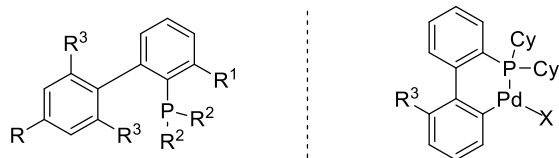
Im Jahre 1995 wurden zeitgleich von Buchwald und Hartwig Palladium-katalysierte Syntheseprotokolle für die C–N-Kreuzkupplung ausgehend von Arylhalogeniden beschrieben (Schema 11).^[44] Diese Vorarbeiten bildeten die Grundlage für die Entwicklung der ersten Palladium-katalysierten C–O-Kupplung durch Hartwig und seine Mitarbeiter im Jahr 1997 (Schema 12).^[45]



Schema 11: Frühe Palladium-katalysierte Aminierung nach Buchwald und Hartwig, 1995.



Schema 12: Palladium-katalysierte Diarylethersynthese nach Hartwig, 1997



R¹: Substitution erleichtert reduktive Eliminierung
 R²: elektronenreiche Substituenten erleichtern oxidative Addition
 R³: erhöht katalytische Stabilität, erleichtert Bildung des LPd(0)-Komplexes,
 verhindern Bildung von Palladacyclen, welche nur geringe Reaktivität besitzen
 R: dient der Synthese

Abbildung 10: Buchwald-Liganden der 3. Generation.

Als Liganden der ersten Generation wurden von Buchwald Triphenylphosphin bzw. Tris(*o*-tolyl)phosphin (P(*o*-tol)₃) in Kombination mit einer Palladium(0)-Spezies eingesetzt. Diese deckten jedoch nur ein geringes Substratspektrum ab, da bei vielen Substraten eine β -Hydrideliminierung auftrat.

Liganden der zweiten Generation, zu welchen die bidentaten Phosphinliganden wie BINAP von Buchwald und dppf von Hartwig zählen, konnten effektiv die β -Hydrideliminierung unterdrücken und ebenso konnten mit diesen Liganden mildere Basen wie Cäsiumcarbonat und Kaliumtriphosphat eingesetzt werden.^[46]

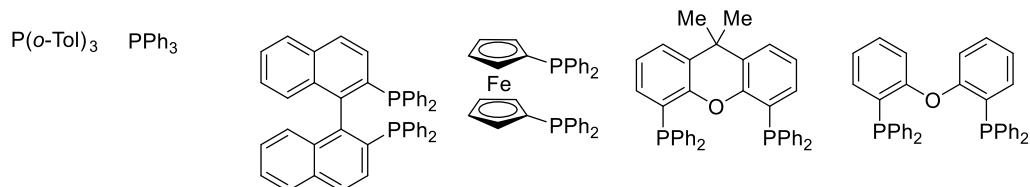
Die Entwicklung von sterisch anspruchsvollen, elektronenreichen Phosphinliganden sowie die Verwendung des elektronenreichen Tri-*tert*-butylphosphins erlaubten Kupplungen bei Raumtemperatur und erweitertem Substratspektrum (Buchwald-Liganden der 3. Generation, Abbildung 10). Durch den sterischen Anspruch am Phosphor sowie dem unteren Arylring wird die reduktive Eliminierung erleichtert und durch die Elektronendonoren-Substituenten wird die oxidative Addition erleichtert.^[47] Als Palladium-Quelle werden in den meisten Fällen Palladium(II) oder Palladium(0)-Verbindungen wie z.B. Pd(OAc)₂ oder Pd₂(dba)₃ eingesetzt.

Auch *N*-heterocyclische Carbene, welche erstmals von Arduengo charakterisiert und beschrieben wurden, fanden Einsatz für die Pd-katalysierte C-X- Kupplung.

In 2007 berichtete Buchwald von einer ersten Generation von Palladium-Präkatalysatoren **59** (Schema 13). Diese ermöglichen die einfache Bildung der katalytisch aktiven Pd(0)-Spezies **60**. Bei der Verwendung des sonst üblichen Pd(OAc)₂ muss Palladium(II) zunächst durch Reduktion in die Palladium(0) Spezies überführt werden. Bei Verwendung von Pd(dba)₂ bzw. Pd₂(dba)₃, bei dem Palladium bereits in der Oxidationsstufe 0 vorliegt, sind oft Spuren an überschüssigem dba als Verunreinigung enthalten, welche den katalytischen

Cyclus beeinflussen können bzw. zum Stillstand bringen können. Die Palladacyclen **59** sind luft- und feuchtigkeitsstabil und durch Deprotonierung und reduktive Eliminierung wird die katalytisch aktive Palladium-Spezies generiert.

Liganden 1. Generation Liganden 2. Generation



Liganden 3. Generation

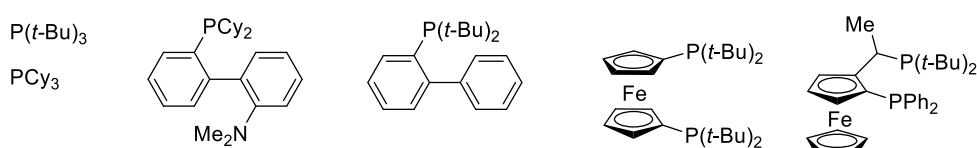
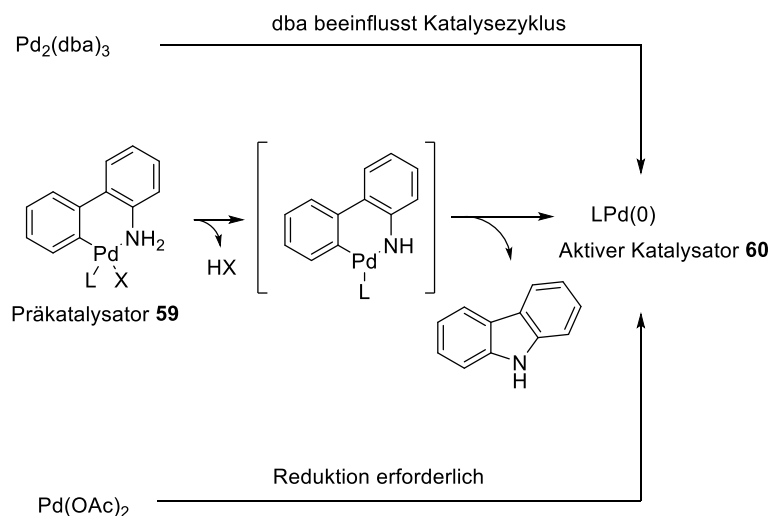


Abbildung 11: Liganden für die Palladium-katalysierte C–N- und C–O-Kupplung.

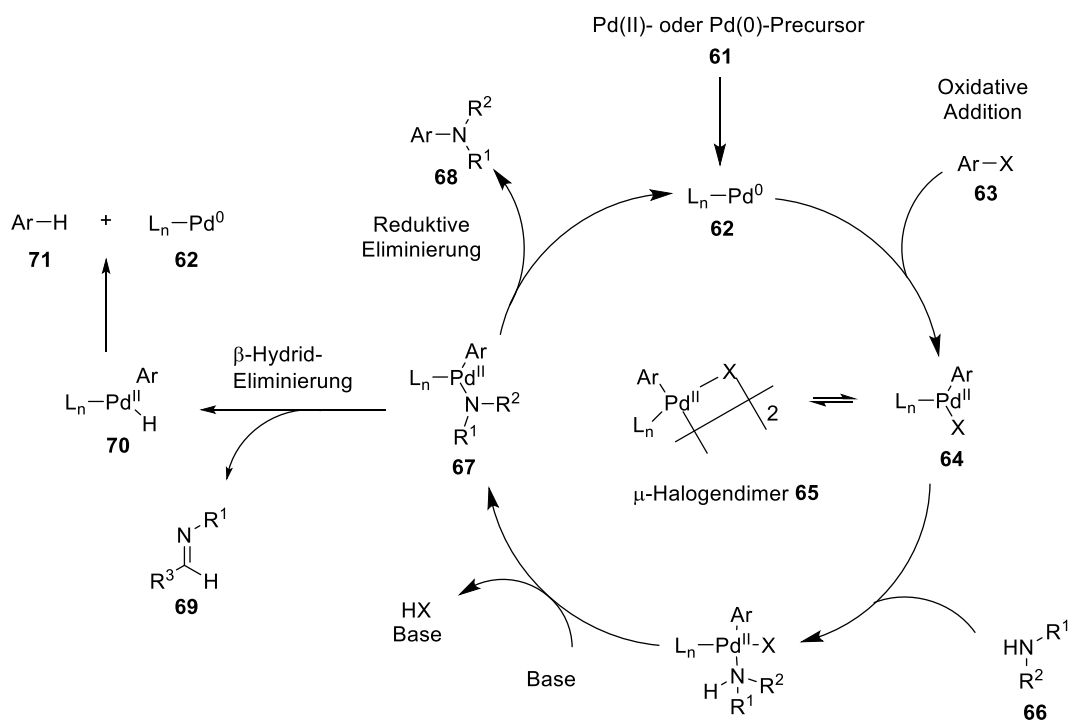


Schema 13: Aktivierung des Buchwald-Präkatalysators.

Mit diesen Arbeiten als Wegbereitern und der ständigen Weiterentwicklung der Liganden wie auch der Erforschung der Katalysezyklen ist die Übergangsmetall-katalysierte C–N- und C–O-Bindungsknüpfung in den letzten 20 Jahren zu einer der wichtigsten und am breitesten angewendeten Methode sowohl in der universitären Forschung als auch in der industriellen Entwicklung/Anwendung herangereift.

1.4.4 Mechanistische Betrachtungen der Palladium-katalysierten C–N-Kupplung

Detaillierte mechanistische Studien zur Palladium-katalysierten C–N-Kupplung legen dar, dass für mono- und bidentate Liganden unterschiedliche Reaktionswege eingeschlagen werden. Für monodentate Liganden ist der Katalysezyklus in Schema 14 dargestellt.^[46a,47-48] Aus dem Palladium(II) bzw. Palladium(0)-Precursor **61** wird durch Reduktion (durch z.B. den Phosphinligand) die katalytisch aktive Palladium(0)-Ligand-Spezies L_nPd^0 **62** generiert. Daran schließt sich die oxidative Addition des Arylhalogenids **63** an und es bildet sich ein Palladium(II)-Komplex **64**. Dieser befindet sich im Gleichgewicht mit dem μ -Halogendimer **65**. Die Stabilität dieses Dimers steigt in der Halogenreihe Cl, Br, I, so dass davon ausgegangen wird, dass die geringe Reaktivität der Iodide auf der Bildung dieses Komplexes bei Einsatz von Liganden der ersten Generation beruht. Im nächsten Schritt koordiniert das Amin **66** und Deprotonierung durch die Base erfolgt unter Eliminierung von HX. Der nun vorliegende L_nPdAr -Amin-Komplex **67** eliminiert das Reaktionsprodukt **68** reaktiv und der Katalysator liegt wieder als L_nPd^0 -Komplex **62** vor.



Schema 14: Katalysezyklus der Palladium-katalysierten C–X-Kupplung mit monodentaten Liganden.

Wie bereits erwähnt, tritt oftmals bei den Liganden der ersten Generation die β -Hydrideliminierung anstelle der reductiven Eliminierung in den Vordergrund. Eine β -Hydrideliminierung kann dann auftreten, wenn das Amin **66** in benachbarter Position zum

Stickstoff ein Proton besitzt. In diesem Fall wird das jeweilige Imin **69** abgespalten und es entsteht ein Palladium-Hydrid-Komplex **70**, der anschließend in einer reduktiven Eliminierung den hydrodehalogenierten Aromaten **71** abspaltet und damit wieder als aktiver Palladium(0)-Ligand-Komplex **62** vorliegt.^[49]

Bei den bidentaten Liganden findet die oxidative Addition, Koordination des Amins und reduktive Eliminierung aus vierfach koordinierten L_2Pd -Komplexen statt, so dass die β -Hydrideliminierung deshalb nur sehr langsam abläuft.^[50]

Für einfache Substrate sind die derzeit verfügbaren Syntheseprotokolle der Übergangsmetall-katalysierten C–N- und C–O-Kupplungen mittlerweile gut anwendbar, bei komplexen bzw. sterisch anspruchsvollen Molekülen wie z.B. Naturstoffen gestaltet sich die Anwendung jedoch weiterhin als Herausforderung.

2 Zielsetzung

Bisbenzylisochinoline umfassen eine Familie von über 400 Naturstoffen, welche über mindestens ein Diarylether-Strukturmotiv verfügen. Die große Vielfalt an biologischen Aktivitäten sowie auch ihre ungewöhnlichen Strukturmerkmale machen diese Naturstoffe seit Jahrzehnten zu attraktiven Zielstrukturen für synthetische und biologische Studien sowie Totalsynthesen. Auch die Gruppe der Curare-Alkaloide mit dem bekannten Muskelrelaxans (+)-Tubocurarin zeigt interessante biologische Wirkungen. Jedoch sind viele Vertreter dieser macrocyclischen Bisbenzylisochinoline noch nicht auf ihre biologische Aktivität hin untersucht, so dass ein Zugang zu diesen Verbindungen und Strukturanaloga durch synthetische Studien zur Findung von potentiellen Leitstrukturen in der Wirkstoffentwicklung beitragen kann.

Das Ziel dieser Arbeit bestand in der Entwicklung einer modularen Synthesestrategie, welche den Zugang zu dem macrocyclischen Ringgerüst der Curare-Alkaloide, dem Tubocurin (**14**) und dem diastereomeren Curin (**15**), ermöglicht. Diese Totalsynthese würde zugleich eine formale Totalsynthese des Curare-Pfeilgifts Tubocurarin (**13**) bedeuten, da die finale Quarternisierung eines der beiden tertiären Amine von Naghaway und Soine beschrieben wurde.

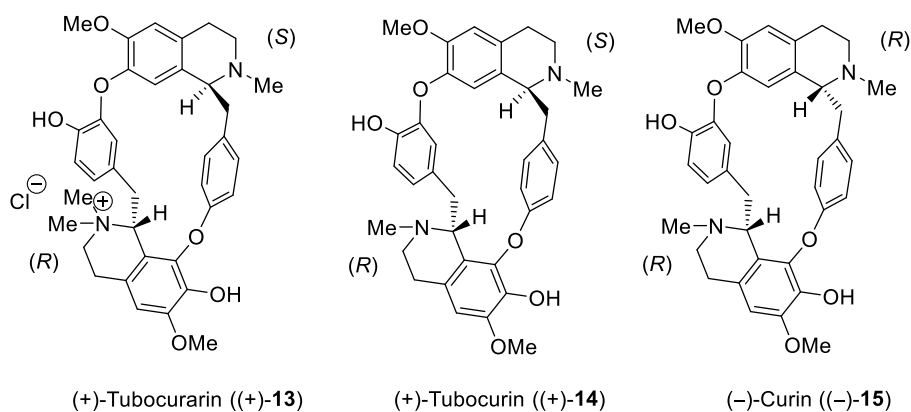
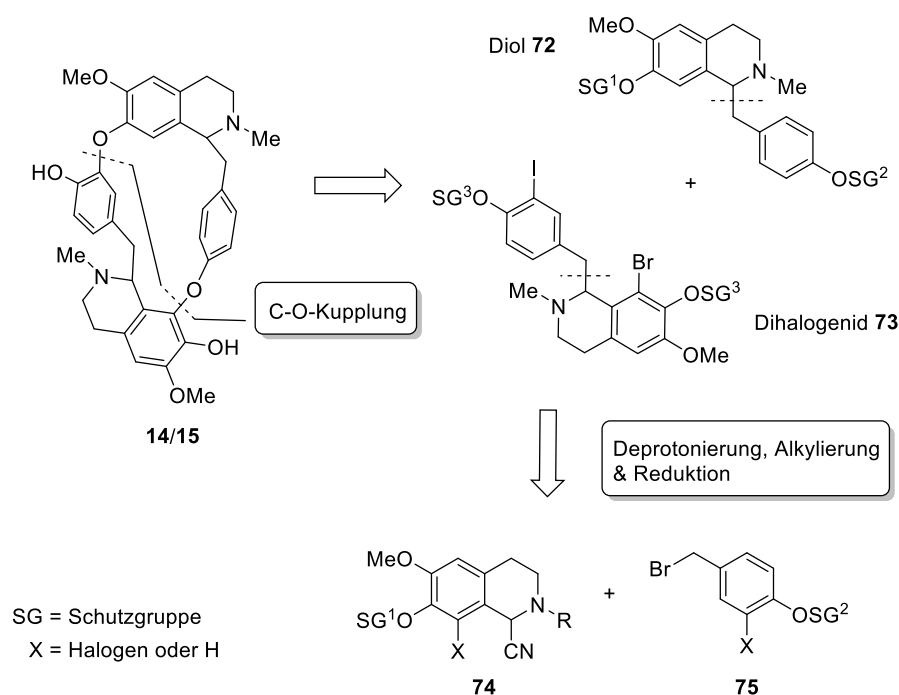


Abbildung 12: Curare-Alkaloide.

Charakteristisch für Curare-Alkaloide ist das *head-to-tail*-verknüpfte Ringgerüst bestehend aus zwei Benzyltetrahydroisochinolinuntereinheiten. Retrosynthetisch betrachtet, kann das Ringgerüst modular aus einem Benzylisochinolinbaustein **72**, welcher bifunktionell mit zwei Hydroxygruppen (Diolbaustein) versehen ist und einem Benzylisochinolin **73**, welches zwei Halogenatome (Dihalogenidbaustein) enthält, aufgebaut werden.

Als Schlüsselschritte der Synthese dienen hierfür zwei aufeinanderfolgende C–O-Kupplungen, welche durch entsprechende Schutzgruppenoperationen die regioselektiven *head-to-tail*-Verknüpfungen ermöglichen. Der Fokus soll hierbei zunächst auf die Kupfer-katalysierten Varianten gerichtet werden, da für diese bereits in der Diplomarbeit umfangreiche Liganden- und Katalysatorscreenings an einem elektronenreichen Modellsystem durchgeführt wurden.



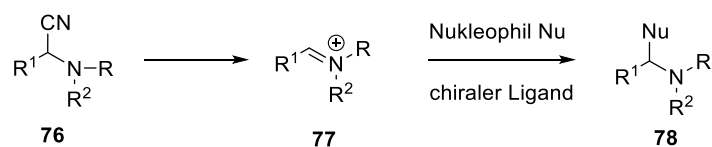
Schema 15: Retrosynthetische Betrachtung der Totalsynthese von Tubocurin (14) bzw. Curin (15).

Um die Regioselektivität der C–O-Kupplungen zu gewährleisten, wurde angestrebt, an dem Dihalogenidbaustein jeweils einen Brom- und einen Iodsubstituenten strategisch günstig zu installieren. In der C–O-Kupplung weist der Iodsubstituent eine höhere Reaktivität auf und wird deshalb am reaktiveren aromatischen System eingeführt, der Bromsubstituent am weniger reaktiven aromatischen Ring des Tetrahydroisochinolins. Darüberhinaus war es wichtig, den Diolbaustein mit zwei orthogonalen Schutzgruppen an den phenolischen Hydroxygruppen zu versehen, welche unabhängig voneinander abgespalten werden können, so dass auch durch die gezielte Deblockierung der Hydroxygruppen die Regioselektivität der beiden C–O-Kupplungen bestimmt werden kann.

In der Arbeitsgruppe Opatz wurde bereits gezeigt, dass Benzyltetrahydroisochinoline durch eine Deprotonierungs-/Alkylierungs-/Reduktionssequenz ausgehend von dem

entsprechenden α -Aminonitril **74** und einem substituierten Benzylbromid **75** zugänglich sind.

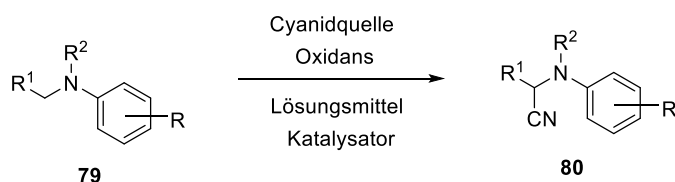
Nach der Ausarbeitung einer allgemeinen, racemischen Synthesemethode zur Darstellung des Tubocurins bzw. Curins sollen zudem stereoselektive Routen erprobt werden.



Schema 16: Iminium-Ionen-Reaktivität der Aminonitrile.

Der zweite Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit Synthesen und Reaktionen von α -Aminonitrilen.

In diesem Teil sollte die Bruylants-Reaktion unter Einsatz von chiralen, nicht-racemischen Liganden untersucht werden. Eine asymmetrische Variante dieser Reaktion ist bisher noch nicht beschrieben und würde den Zugang zu einer Vielzahl von enantiomerenangereicherten α -chiralen Aminen liefern, die wichtige Bausteine in der Naturstoffchemie als auch in der Synthese pharmazeutischer und agrochemischer Wirkstoffe sind.



Schema 17: Oxidative Cyanierung.

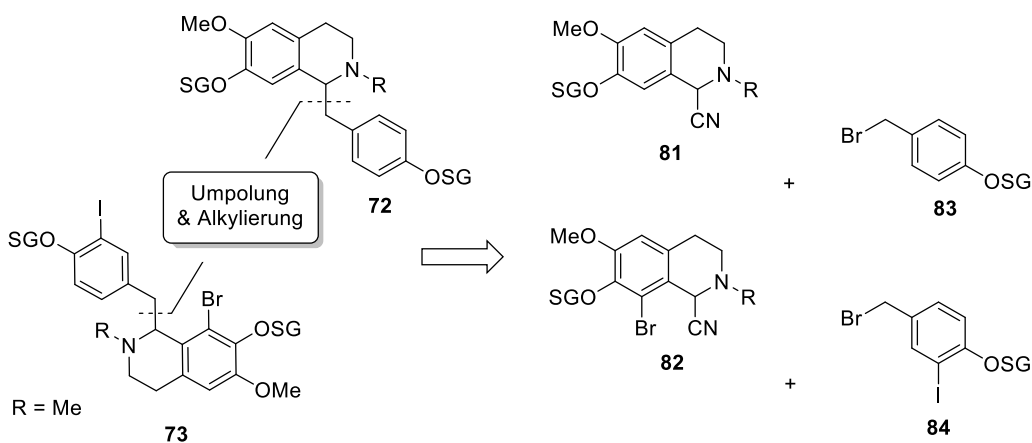
Besonderes Augenmerk wurde im zweiten Teil auch auf die Entwicklung neuer Synthesemethoden für α -Aminonitrile ausgehend von tertiären Aminen unter Einsatz nicht-toxischer Cyanidquellen wie $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ und umweltfreundlicher Reaktionsbedingungen gerichtet.

3 Ergebnisse und Diskussion – Teil I

3.1 Totalsynthese von Curare-Alkaloiden

3.1.1 Syntheseroute A: Deprotonierungs-Alkylierungs-Reduktionssequenz

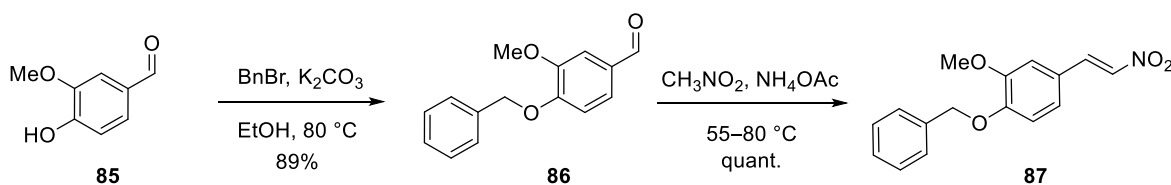
In der Arbeitsgruppe Opatz wurde von Nancy Blank^[51] und Frank Werner^[52] gezeigt, dass Aminonitrile durch das Prinzip der Reaktivitätsumpolung genutzt werden können, um 1-Benzyltetrahydroisochinoline zu generieren. Bei der genannten Methode wird ein α -Aminonitril mit einer Base, z.B. KHMDS deprotoniert und das resultierende, umgepolte α -C-Atom kann anschließend mit dem Elektrophil, in diesem Fall dem entsprechenden Benzylbromid reagieren. Unter Austritt von Cyanid bildet sich abhängig von der Substitution am Stickstoff intermediär ein Imin bzw. Iminiumsalz, welches durch Umsetzung mit Reduktionsmitteln wie z.B. Natriumborhydrid das 1-Benzyltetrahydroisochinolin liefert. In Schema 18 ist die retrosynthetische Betrachtung mit den benötigten Bausteinen gezeigt. Zunächst wird eine Synthese der *N*-methylierten Aminonitrile **81** und **82** ausgehend von Vanillin durchgeführt. Die Benzylbromide sind ausgehend von *p*-Hydroxybenzaldehyd zugänglich. Im Folgenden wird nun die Synthese dieser Bausteine beschrieben.



Schema 18: Retrosynthetische Betrachtung der Benzyltetrahydroisochinoline.

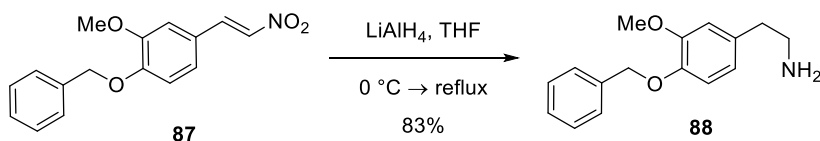
3.1.2 Syntheseroute A: Synthese der α -Aminonitrile

Da die Diol-Benzylisochinolinuntereinheit des (\pm)-Tubocurins am Kohlenstoff C-7 eine freie Hydroxygruppe besitzt, wurde ein benzylgeschütztes *N*-methyliertes Tetrahydroisochinolincarboxitril **92** benötigt. Hierfür wurde Vanillin (**85**) in einem ersten Schritt in 89%-iger Ausbeute mit einer Benzylschutzgruppe versehen (Schema 19). Für die nachfolgende Darstellung des substituierten Phenethylamins, welches zur Synthese des Aminonitrils benötigt wurde, wurde auf eine modifizierte Synthesevorschrift von Nancy Blank zurückgegriffen. Das benzylgeschützte Vanillin **86** wurde in einer Henry-Nitroaldol-Reaktion^[53] mit Nitromethan zum β -Nitrostyrol **87** umgesetzt, welches in quantitativer Ausbeute erhalten wurde (Schema 19).



Schema 19: Synthese des β -Nitrostyrols **87**.

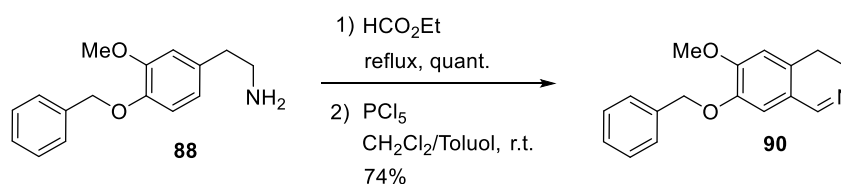
Bei der Reaktionsführung war darauf zu achten, dass die Reaktion bei einer Temperatur zwischen 55 und 60 °C gestartet wurde und unter regelmäßiger Reaktionskontrolle per DC die Reaktionstemperatur schrittweise erhöht wurde (max. 80 °C), bis ein vollständiger Umsatz detektiert wurde. Es zeigte sich, dass längere Laufzeiten bei 80 °C zur Bildung von polymeren Nebenprodukten führten und das gewünschte Produkt **87** aus dem komplexen Produktgemisch nicht mehr isoliert werden konnte.



Schema 20: Reduktion des β -Nitrostyrols **87** zum Phenylethylamin **88**.

Durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid wurde das β -Nitrostyrol **87** zum Phenylethylamin **88** umgesetzt (Schema 20). Hier stellte sich das Quenchen der Reaktion mit Glaubersalz gegenüber der Quenchmethode nach Fieser^[54] als überlegen heraus. Für die nachfolgende Bischler-Napieralski-Reaktion^[55] wurde das Amin **88** zunächst durch Erhitzen

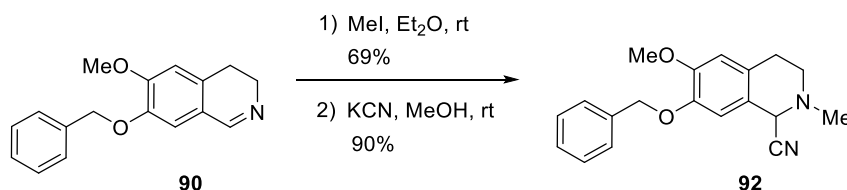
unter Rückfluss in Ameisensäureethylester quantitativ in das Formamid **89** (nicht abgebildet) überführt und wurde direkt weiter in die Cyclisierungsreaktion zu **90** eingesetzt.



Schema 21: Formylierung von **88 und anschließende Bischler-Napieralski-Cyclisierung zu **90**.**

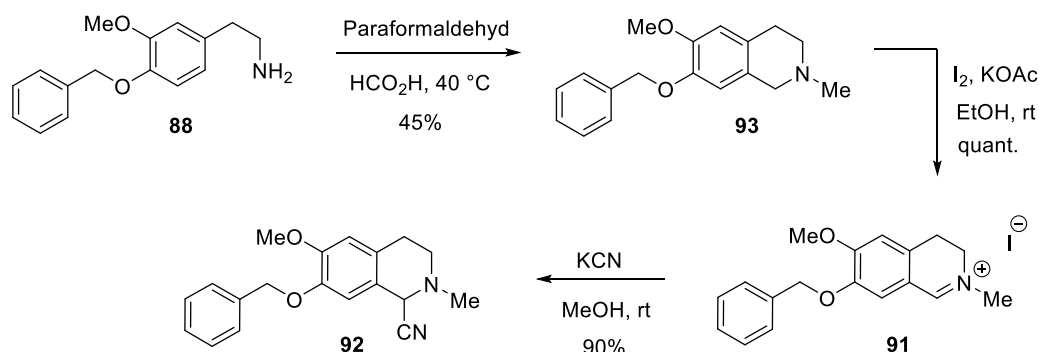
Für die Umsetzung zum cyclischen Imin **90** wurde auf die klassischen Bedingungen der Bischler-Napieralski-Cyclisierung^[55] unter Verwendung von Phosphorpentachlorid bzw. Phosphoroxychlorid zurückgegriffen (Schema 21). Ein Syntheseprotokoll von Rohloff et al.^[55] wurde bereits von Blank und Werner für die Synthese des Dimethoxy-substituierten cyclischen Imins verwendet und das Produkt wurde in hohen Ausbeuten erhalten.^[52] Die analoge Anwendung dieses Syntheseprotokolls auf das Formamid **89** zur Darstellung des Imins **90** gestaltete sich zunächst sehr problematisch. Nach Quenchen mit dest. Wasser liegt bei dieser Reaktion ein zweiphasiges Reaktionsgemisch vor, in welchem das Produkt sich als Hydrochlorid in der wässrigen Phase befindet. Durch Abtrennung der wässrigen Phase, wiederholter Extraktion der organischen Phase und Basischstellen der wässrigen Phase kann das cyclische Imin aus dieser anschließend extrahiert werden (Aufarbeitungsvariante A). Im Gegensatz zum Dimethoxy-substituierten cyclischen Imin konnte das Benzyloxy-dimethoxy-substituierte Derivat **90** nicht auf diese Weise als Hydrochlorid aus der wässrigen Phase isoliert werden, denn dieses löste sich nach Quenchen der Reaktionsmischung weder ausreichend in der wässrigen Phase noch in der organischen Phase, wie durch DC-, NMR- und massenspektrometrische Untersuchungen bestätigt wurde. Bei Isolierung nach oben genannter Methode wurde das cyclische Imin **90** somit lediglich in ca. 10%-iger Ausbeute erhalten. In weiteren Versuchen wurde beobachtet, dass sich während des Quenchens der Reaktion ein braun-schwarzes Harz an der Wand des Reaktionskolbens absetzte, bei dem es sich um das gewünschte Produkt **90** handelte, welches sich jedoch in keinem Lösungsmittel außer Methanol löste. Eine Verbesserung der Ausbeute wurde dadurch erreicht, dass nach Quenchen mit Wasser die organische Phase abgetrennt wurde und der wässrige Rückstand sowie der tiefbraune Rückstand in wenig Methanol aufgenommen wurden. Die wässrige methanolische Lösung wurde anschließend bei 0°C mit 4 M NaOH basisch gestellt (pH ~ 10) und das cyclische Imin **90** konnte anschließend mit Dichlormethan extrahiert werden

(Aufarbeitungsvariante B). Das Produkt wurde auf diese Weise als braunes Harz in hohen Ausbeuten erhalten.



Schema 22: Darstellung des Aminonitrils 92.

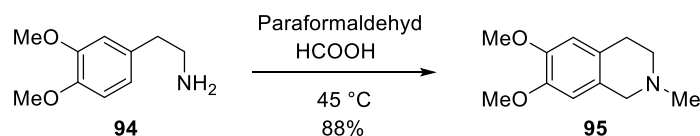
Nachfolgend wurde das cyclische Imin **90** mit Methyljodid behandelt, um das entsprechende Iminiumsalz **91** zu erhalten (Schema 22). Die Reaktion wurde in Diethylether durchgeführt, so dass gebildetes Iminiumiodid **91** ausfiel und nach vollständiger Reaktion abfiltriert werden konnte. Das Produkt konnte nach Waschen mit Diethylether in einer Ausbeute von 69% isoliert werden. Die moderate Ausbeute lässt sich darauf zurückführen, dass die Methylierung eher langsam abläuft und das eingesetzte cyclische Imin **90** bereits nach dieser Zeit Zersetzung zeigt. Die anschließende Umsetzung von **91** mit KCN und MeOH lieferte das gewünschte Aminonitril **92** in einer Ausbeute von 90% (Schema 22).



Schema 23: Alternativroute zur Darstellung des Aminonitrils 92 ausgehend von Phenylethylamin 88.

Alternativ wurde eine Syntheseroute über eine Pictet-Spengler-Reaktion^[56] getestet, bei der das Phenylethylamin **88** mit Ameisensäure und Paraformaldehyd zum cyclischen Amin **93** umgesetzt wurde (Schema 23). Bei der Durchführung der Pictet-Spengler-Reaktion konnte eine simultane Eschweiler-Clarke-Reaktion beobachtet werden, die das *N*-methylierte Tetrahydroisochinolin **93** lieferte.^[57] Die geringe Ausbeute der Reaktion lässt sich dadurch erklären, dass neben dem gewünschten Produkt zugleich auch immer anteilig das sekundäre Amin wie auch das *N*-formylierte Tetrahydroisochinolin gebildet wurden. Die Variation der Reaktionsbedingungen (Äquivalente Paraformaldehyd, Temperatur, längere Laufzeit),

welche zu einem vollständigen Umsatz führen sollte, lieferte jedoch keine verbesserten Ausbeuten. Im Gegenteil, eine längere Laufzeit führte zu einer niedrigeren Ausbeute an Produkt durch Zersetzung.

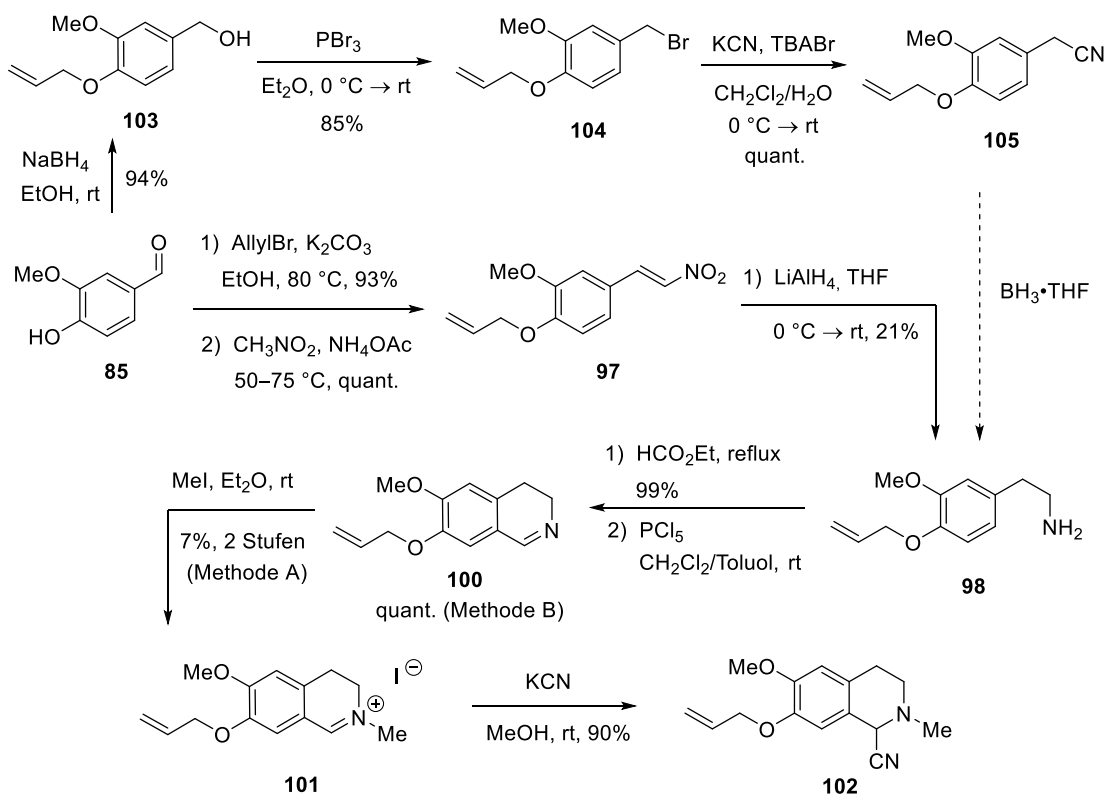


Schema 24: Synthese des Tetrahydroisochinolins **95**.

Zur Untersuchung der Substituenteneffekte am aromatischen Ring des Substrats als auch zur Reproduzierbarkeit wurde zusätzlich eine Testreaktion mit dem Dimethoxy-substituierten Phenylethylamin **94** durchgeführt (Schema 24). Unter den gleichen Reaktionsbedingungen lieferte dieses Substrat das Produkt **95** problemlos in einer Ausbeute von 88% in einer Reaktionszeit von 42 Stunden. Die geringe Ausbeute bei der benzylgeschützten Verbindung **93** kann somit auf Substituenteneffekte am aromatischen Ring zurückgeführt werden (siehe auch Pictet-Spengler-Reaktion für bromiertes Phenylethylamin, Schema 31, Kapitel 3.1.2). Das erhaltene Tetrahydroisochinolin **93** wurde anschließend nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Leonard und Leubner^[58] mit Iod und Kaliumacetat in Ethanol zum Iminiumsalz **91** oxidiert, welches nach Umsetzung mit Kaliumcyanid in Methanol das Aminonitril **92** in sehr hohen Ausbeuten lieferte (Schema 23).

Darüberhinaus wurde ein allylgeschütztes Aminonitril **102** synthetisiert (Schema 25). Bei der Synthese des allylgeschützten Aminonitrils sollten zum einen der Substituenteneffekt der Allylgruppe bei der Aufarbeitung der Bischler-Napieralski-Reaktion untersucht werden und zum anderen die Reaktivität des allylgeschützten α -Aminonitrils in der Deprotonierungs-Alkylierungs-Reduktionssequenz im Vergleich zum benzylgeschützten α -Aminonitril getestet werden (siehe Kapitel 3.1.4).

Für das allylgeschützte Aminonitril wurde die bereits oben beschriebene Reaktionssequenz ausgehend von Vanillin (**85**) über das Nitrostyrol **97** verwendet. Des Weiteren wurde auch eine Route ausgehend von Vanillin (**85**) über das Nitril **105** und dessen nachfolgende Reduktion zum Amin mit Boran-THF-Komplex ausgearbeitet.



Schema 25: Synthese des allylgeschützten Aminonitrils **102**.

Bei der Bischler-Napieralski-Cyclisierung zur Synthese des Imins **100** wurden jedoch bei der Aufarbeitung die gleichen Beobachtungen gemacht wie bei der Synthesesequenz für das benzylgeschützte α -Aminonitril **92**. Das allylgeschützte Iminiumsalz **101** wurde ausgehend vom allylgeschützten Formamid **99** (nicht abgebildet) lediglich in einer Ausbeute von 7% über 2 Stufen erhalten (Aufarbeitungsvariante A). Wurde die Bischler-Napieralski-Reaktion nach Methode B (Aufnehmen des braunen Rückstands in MeOH) aufgearbeitet, wurde das cyclische Imin **100** in quantitativer Ausbeute isoliert. Anschließende Umsetzung zum Aminonitril **102** analog der Reaktionssequenz des benzylgeschützten Aminonitrils **92** verlief problemlos.

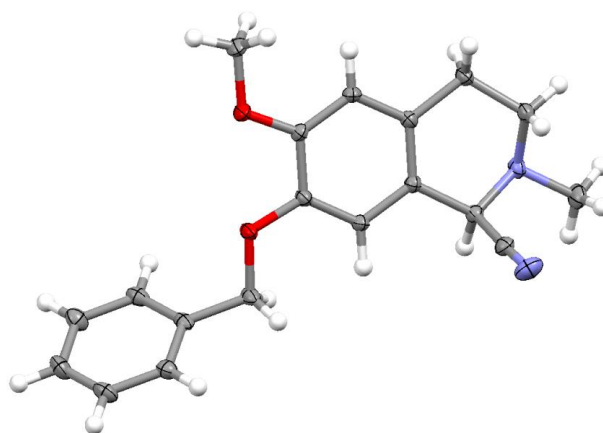
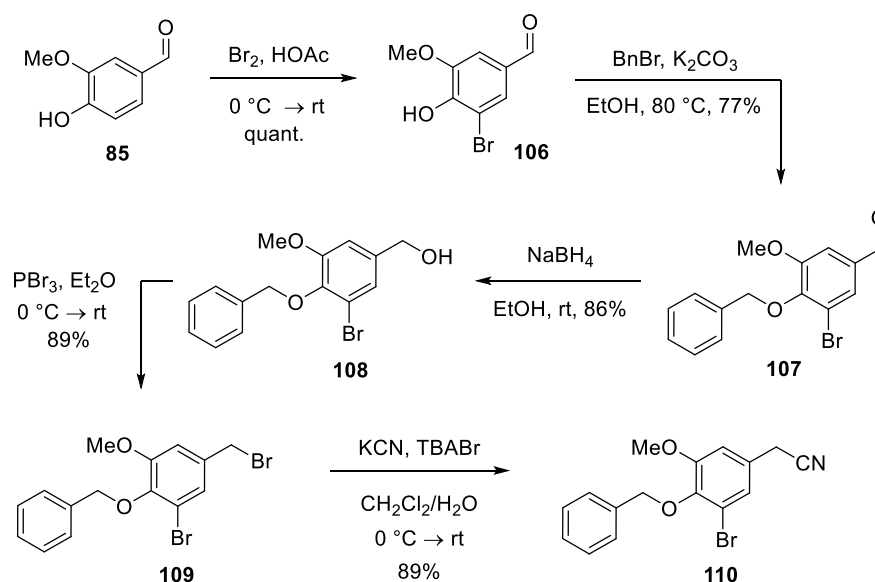


Abbildung 13: Röntgenkristallstruktur von **92** bei 173 K (ORTEP-Ellipsoide 30% Wahrscheinlichkeit).

Für die Synthese des in 8-Position bromierten Aminonitrils **121** wurde ebenfalls von Vanillin (**85**) ausgegangen. Vanillin (**85**) wurde im ersten Schritt mit elementarem Brom in Eisessig bromiert und die freie phenolische OH-Gruppe wurde mit einer Benzylschutzgruppe versehen (Schema 26). Wurde die Benzylschützung in Methanol statt in Ethanol durchgeführt, so wurde das Dimethylacetal des benzylgeschützten bromierten Vanillins in quantitativer Ausbeute erhalten. Die Rückführung des Acetals zum Aldehyd **107** gelang jedoch durch Umsetzung mit DOWEX 50WX8-Ionenaustauscher in Methanol bei Raumtemperatur.



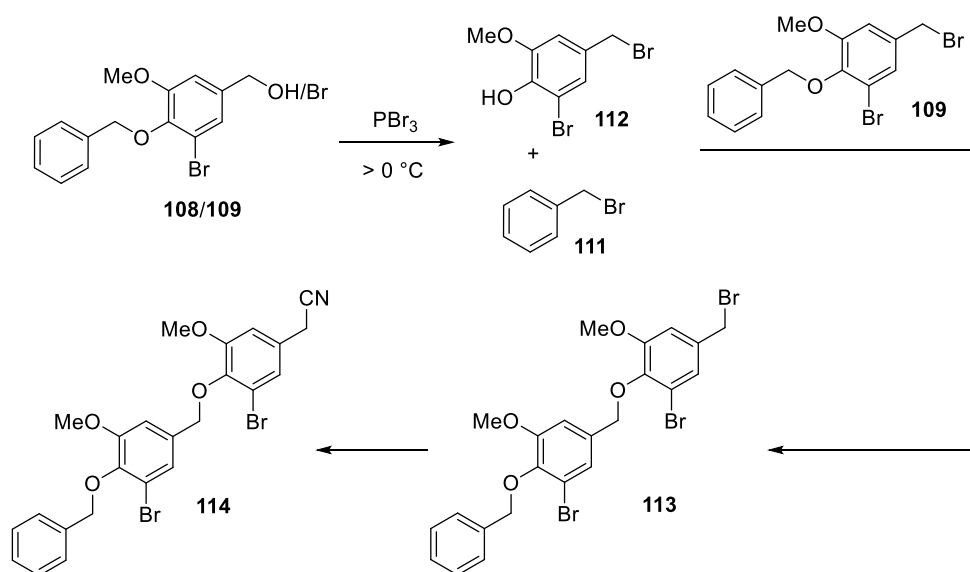
Schema 26: Synthese des Nitrils **110** ausgehend von Vanillin (**85**).

Für die nachfolgende Darstellung des bromierten Phenethylamins **115** konnte jedoch nicht auf die oben bereits beschriebene Reaktionssequenz für das α -Aminonitril **92**

zurückgegriffen werden, denn die Reduktion des auf diesem Wege erhaltenen Nitrostyrols mit Lithiumaluminiumhydrid würde zu einer Debromierung des Substrates führen.^[30]

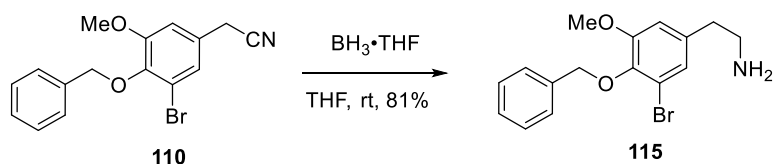
Der bromierte benzylgeschützte Aldehyd **107** wurde zunächst zum Benzylalkohol **108** reduziert, welcher als Rohprodukt nachfolgend mit Phosphortribromid bei 0°C in das Bromid **109** überführt wurde (Schema 26). Das erhaltene Bromid war ausreichend rein und wurde direkt in einer Umsetzung mit Kaliumcyanid unter Phasentransferkatalysatorbedingungen mit TBABr in das entsprechende Nitril **110** in sehr hohen Ausbeuten umgesetzt (Schema 26).

Bei der Synthese des Bromids **109** war es vor allem bei großen Ansätzen wichtig, dass das Zutropfen des Phosphortribromids bei 0°C erfolgte, da eine erhöhte Temperatur im Kolbeninneren zur Bildung von Benzylbromid **111** und dem Nebenprodukt **112** führten, welches mit bereits gebildeten Produkt **109** das Addukt **113** formte. Dieses unterschied sich in seinem R_f -Wert nicht vom gewünschten Produkt, so dass nach der Umsetzung des Rohproduktes zum Nitril **110** das dimere Nebenprodukt **114** isoliert wurde (Schema 27).



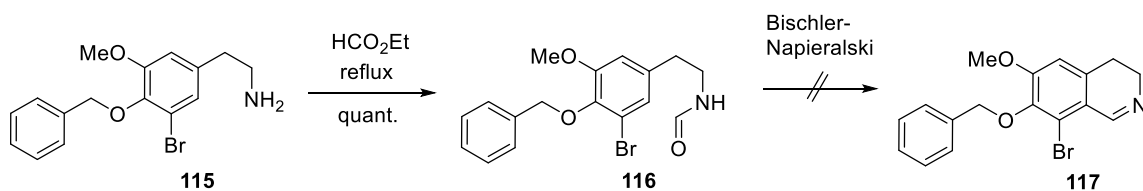
Schema 27: Beobachtete Nebenreaktion bei der Bromierung von Benzylalkohol **108**.

Das erhaltene Nitril **110** wurde mit Boran-THF-Komplex reduziert und lieferte das Amin **115** ausgehend von Vanillin (**85**) in einer Ausbeute von 47% über sechs Stufen (Schema 28).



Schema28: Reduktion von Nitril 110 zu Phenylethylamin 115 mit Boran-THF-Komplex.

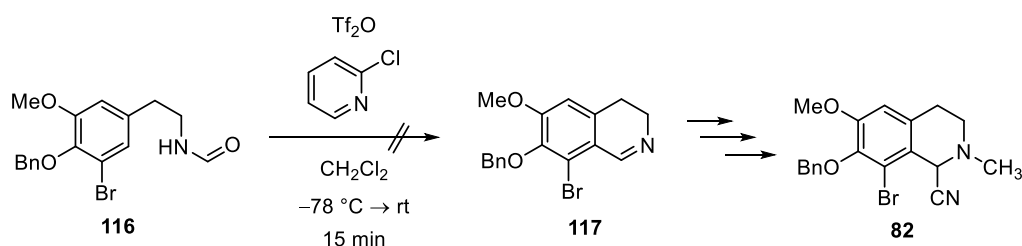
Das bromierte Phenylethylamin **115** wurde mit Ameisensäureethylester durch Erhitzen unter Rückfluss in das Formamid **116** überführt und sollte nun der Bischler-Napieralski-Cyclisierung unterzogen werden (Schema 29).



Schema 29: Versuche zur Bischler-Napieralski-Cyclisierung von 116.

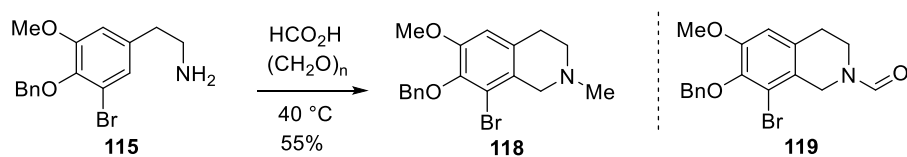
Auch unter Variation der Reaktionsbedingungen wurde keine Cyclisierung erreicht (Kondensationsmittel, Äquivalente, Temperatur, Lösungsmittel). Entweder fand keinerlei Umsatz statt oder das Produkt **117** konnte nur in Spuren im $^1\text{H-NMR}$ der Rohmischung nachgewiesen werden.

Auch eine Variante der Bischler-Napieralski-Cyclisierung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid und 2-Chlorpyridin nach einem Syntheseprotokoll von Movassaghi und Mitarbeitern^[59] lieferte keinen Erfolg (Schema 30).



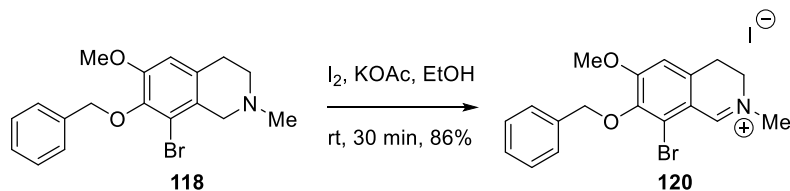
Schema 30: Bischler-Napieralski-Cyclisierung nach Movassaghi und Mitarbeitern.

Als nächstes wurde versucht, das Amin **115** mit Paraformaldehyd in Ameisensäure in einer Pictet-Spengler-Reaktion umzusetzen (Schema 31), wie dies bereits erfolgreich in der Synthesesequenz des benzylgeschützten α -Aminonitrils **92** gezeigt wurde.



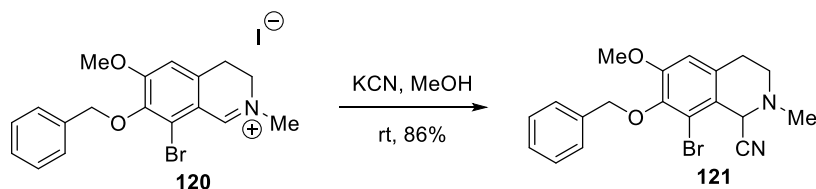
Schema 31: Pictet-Spengler-Cyclisierung von **115** und anschließende Eschweiler-Clarke-Reaktion.

Auch bei dieser Reaktion wurde neben der Pictet-Spengler-Cyclisierung eine Eschweiler-Clarke-Reaktion beobachtet, so dass das *N*-methylierte Tetrahydroisochinolin **118** in einer Ausbeute von 55% erhalten wurde. Der Grund für die moderate Ausbeute ist auch in diesem Fall, dass in der Reaktionsmischung zugleich auch das sekundäre Amin sowie das bereits cyclisierte *N*-formylierte Produkt **119** vorlagen. Optimierungsversuche zur Steigerung der Ausbeute waren auch für dieses Substrat nicht erfolgreich, da sich mit längerer Reaktionszeit bzw. Variation der Reaktionstemperatur die Ausbeute an gewünschtem Produkt **118** durch Zersetzung erniedrigte.



Schema 32: Umsetzung von Amin **118** zu Iminiumsalz **120**.

Nachdem das *N*-methylierte Tetrahydroisochinolin **118** nun zur Verfügung stand, wurde dieses nach einem modifizierten Syntheseprotokoll von Leonard und Leubner^[58] mit Iod zum Iminiumsalz **120** oxidiert (Schema 32). Das erhaltene Iminiumsalz **120** wurde mit Kaliumcyanid in MeOH zum Aminonitril **121** in sehr hohen Ausbeuten umgesetzt (Schema 33).



Schema 33: Synthese des bromierten Aminonitrils **121**.

Die Regioselektivität der Pictet-Spengler-Reaktion konnte durch NMR-spektroskopisches NOESY-Experiment an Aminonitril **121** bestätigt werden. Hierbei zeigten sich starke Kontakte zwischen der 6-Methoxygruppe und dem H5-Atom des Tetrahydroisochinolingerüsts (Abbildung 14).

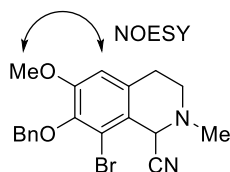
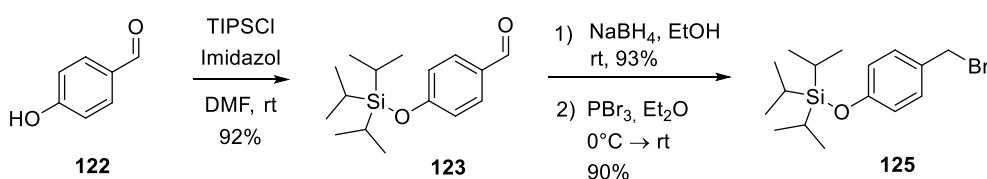


Abbildung 14: Kontakte im NOESY zwischen H5 und der Methoxygruppe belegen die Struktur des erhaltenen Aminonitrils **121**.

Durch die hier beschriebene Reaktionssequenz stand nun Aminonitril **121** ausgehend von Vanillin (**85**) in einer Gesamtausbeute von 25% über 11 Stufen zur Verfügung.

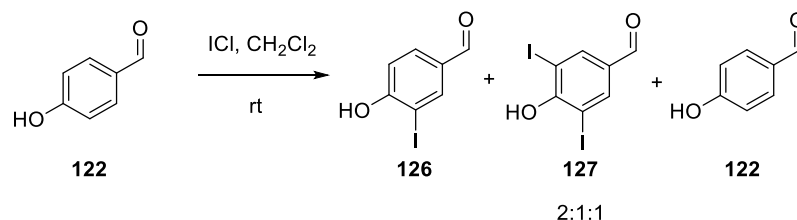
3.1.3 Syntheseroute A: Synthese der Benzylbromide

Das Benzylbromid für die α -Alkylierung des Aminonitrils zur Darstellung des Diolbausteins wurde ausgehend von *p*-Hydroxybenzaldehyd (**122**) synthetisiert. Nach literaturbekannter Vorschrift wurde das Substrat **122** mit einer TIPS-Schutzgruppe versehen, welche im späteren Verlauf der Synthese eine orthogonale Stabilität zu der Benzylgruppe des Aminonitrils aufweist und die Benzylgruppe unabhängig von der TIPS-Schutzgruppe abgespalten werden kann. Nach anschließender Reduktion des geschützten Aldehyds **123** mit Natriumborhydrid wurde der Benzylalkohol **124** (nicht abgebildet) in sehr hohen Ausbeuten erhalten. Dieser wurde anschließend mit Phosphortribromid nach einer literaturbekannten Vorschrift in das Bromid **125** überführt (Schema 34). Die drei Reaktionsstufen verliefen sehr sauber und in sehr hohen Ausbeuten, so dass auf eine säulenchromatographische Reinigung verzichtet werden konnte und das entsprechende Benzylbromid in einer Ausbeute von 77% über drei Stufen erhalten wurde.



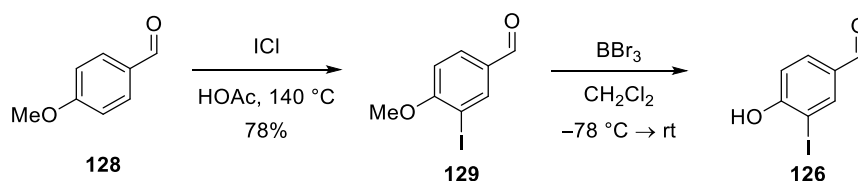
Schema 34: Synthese des Benzylbromids **125**.

Zur Darstellung des Dihalogenidbausteins wurde ein in 3-Position iodiertes und in 4-Position benzylgeschütztes Benzylbromid **132** benötigt. Für die Synthese dieses Benzylbromids **132** wurde in ersten Versuchen ebenfalls von *p*-Hydroxybenzaldehyd (**122**) ausgegangen, welcher mit einem Äquivalent Iodmonochlorid in Dichlormethan mit einer katalytischen Menge Essigsäure iodiert werden sollte (Schema 35).



Schema 35: Versuche zur Iodierung von *p*-Hydroxybenzaldehyd (122**) mit Iodmonochlorid.**

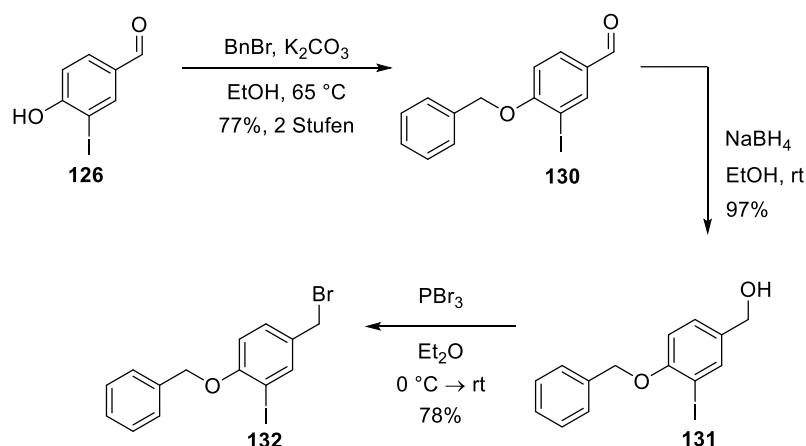
Es stellte sich jedoch heraus, dass keine selektive Iodierung stattfand und neben dem monoiodierten Produkt **126** immer auch diiodiertes Produkt **127** erhalten wurde und Edukt **122** zurückblieb. Auch ohne Zusatz von Essigsäure in der Reaktionsmischung konnte keine selektive Reaktion erreicht werden. Eine Abtrennung des diiodierten Produkts **127** bzw. des Edukts **122** war weder durch Kristallisation noch durch Säulenchromatographie möglich, sodass das Produktgemisch nun zunächst direkt der nächsten Stufe zu Verbindung **130** unterzogen wurde, in der die Benzylschutzgruppe eingeführt wurde (Schema 37). Anschließend wurde mit Natriumborhydrid zum Benzylalkohol **131** reduziert. Auf dieser Stufe war es nun möglich, den gewünschten monoiodierten geschützten Benzylalkohol **131** durch säulenchromatographische Reinigung in reiner Form zu erhalten.



Schema 36: Iodierung von *p*-Anisaldehyd (128**) mit Iodmonochlorid und anschließende Spaltung des Methylethers.**

Da die beschriebene Reaktionssequenz ausgehend von *p*-Hydroxybenzaldehyd (**122**) nicht atomökonomisch war und einen beträchtlichen Reinigungsaufwand bedeutete, wurde in weiteren Versuchen ausgehend von *p*-Anisaldehyd (**128**) gestartet (Schema 36). Dieses Substrat ließ sich in Essigsäure als Lösungsmittel bei 140 °C selektiv in die monoiodierte Komponente **129** in einer Ausbeute von 78% überführen. Das erhaltene Produkt **129** wurde mit Bortribromid in 3-Iod-4-hydroxybenzaldehyd (**126**) überführt, welcher als Rohprodukt

anschließend unter den bereits beschriebenen Bedingungen zu dem benötigten Benzylbromid **132** umgesetzt wurde (Schema 37).



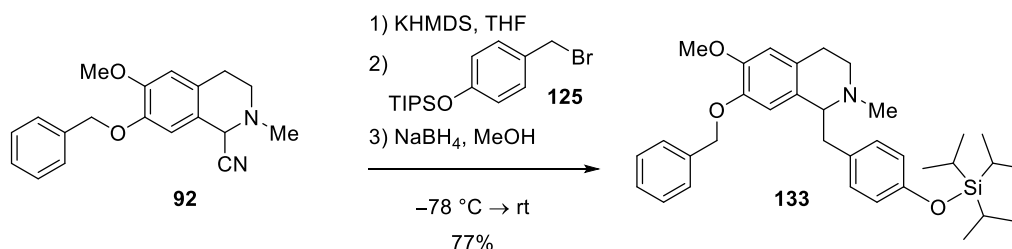
Schema 37: Synthese des iodierten benzylgeschützten Benzylbromids **132**.

Das gewünschte Produkt **132** wurde in einer Ausbeute von 45% über 5 Stufen erhalten. Ausgehend vom iodierten *p*-Anisaldehyd **129** wurde in der Reaktionssequenz durchweg das Rohprodukt der jeweiligen Reaktionen eingesetzt, da die Reaktionen sauber verliefen. Ebenso musste eine säulenchromatographische Reinigung auf der Stufe des benzylgeschützten Aldehyds **130** vermieden werden, denn dies führte zu einer teilweisen Oxidation zur entsprechenden Säure. In der fünfstufigen Sequenz zum Benzylbromid **132** wurde somit erst auf der Stufe des Benzylalkohols **131** eine Säulenchromatographie durchgeführt.

Weiterhin ist anzumerken, dass die Benzylbromide nicht sehr lagerungsstabil sind und deshalb am besten frisch vor der Alkylierung ausgehend vom entsprechenden Benzylalkohol zu synthetisieren sind. Eine säulenchromatographische Reinigung des Benzylbromids ist möglich, machte jedoch keinen Unterschied in Hinblick auf die Ausbeute in der Deprotonierungs-Alkylierungs-Reduktionssequenz (siehe Kapitel 3.1.4) im Vergleich zu Versuchen, bei denen das rohe Benzylbromid eingesetzt wurde.

3.1.4 Syntheseroute A: Synthese der 1-Benzyltetrahydroisochinoline

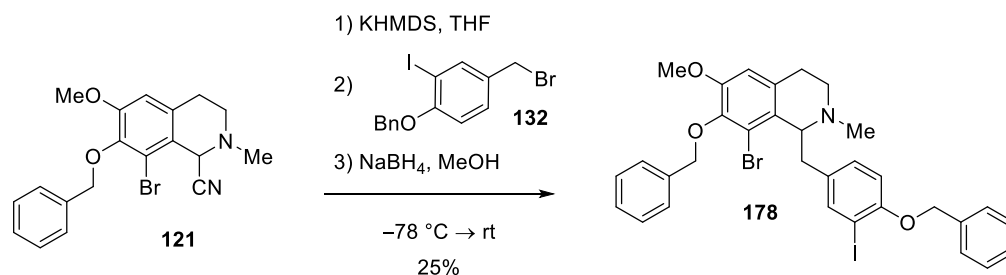
Mit den beiden Aminonitrilen **92** und **121** und den Benzylbromiden **125** und **132** in der Hand, wurden nun erste Deprotonierungen & Alkylierungen erprobt. Für die ersten Versuche wurde sich an der Reaktionsvorschrift von Blank und Werner^[52,60] aus der Arbeitsgruppe Opatz orientiert. Für die Darstellung des Diolbausteins wurde α -Aminonitril **92** in trockenem THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit der Base KHMDS deprotoniert (Schema 38). Bereits nach Sekunden war eine tiefbraune Färbung zu erkennen, die anzeigte, dass eine Deprotonierung stattgefunden hatte. Nach fünfminütigem Rühren bei dieser Temperatur wurde für die Alkylierung das Benzylbromid **125** zugetropft. Anschließende Reduktion mit Natriumborhydrid lieferte das racemische 1-Benzyltetrahydroisochinolin **133** in 77%-iger Ausbeute.



Schema 38: Synthese des 1-Benzyltetrahydroisochinolins **133** durch Umpolung und Alkylierung von **92**.

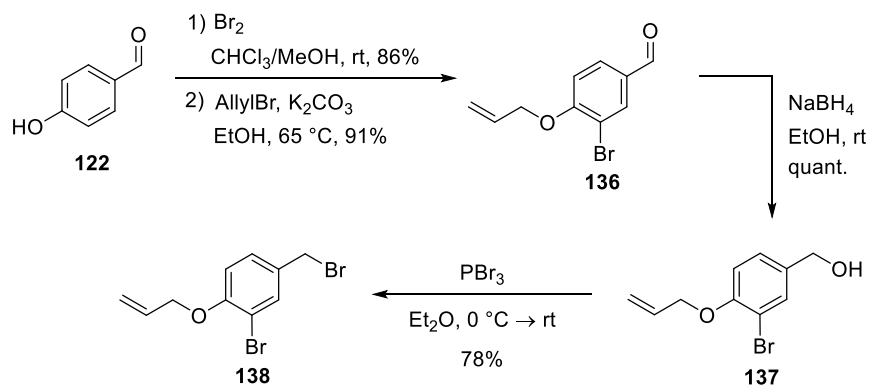
Es zeigte sich, dass es essentiell war, Aminonitril sowie auch das Benzylbromid möglichst frisch nach der Herstellung in dieser Reaktion einzusetzen. Ein weiterer wichtiger Aspekt war die Verwendung von einwandfreiem KHMDS, wobei ein guter Indikator zur Tauglichkeit die Löslichkeit des (feinpulvrigen!) KHMDS in trockenem THF war.

Für die Synthese des Dihalogenidbausteins **178** wurde Aminonitril **121** mit Benzylbromid **132** nach gleicher Synthesevorschrift umgesetzt und reduziert (Schema 39). Jedoch detektierten dünnschichtchromatographische Untersuchungen der Rohmischung ein komplexes Produktgemisch, aus welchem das gewünschte Produkt **178** nach säulenchromatographischer Reinigung nur in einer Ausbeute von 25% erhalten werden konnte. Trotz wiederholter Versuche und Variation der Reaktionsbedingungen (Äquivalente Base und Substrate, Temperatur) konnten die Ausbeuten nicht zufriedenstellend optimiert werden.



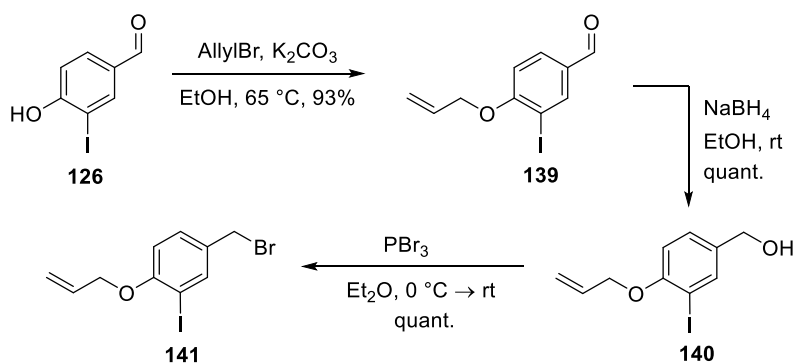
Schema 39: Synthese des 1-Benzyltetrahydroisochinolins **178** durch Umpolung und Alkylierung von **121**.

Als Gründe hierfür wurden zum einen die Inkompatibilität des Iodsubstituenten bzw. die Schutzgruppen der Substrate vermutet, als auch eine sterische Hinderung bei der Alkylierung des deprotonierten Substrates durch den sterisch anspruchsvollen Brom-Substituenten in 8-Position des Tetrahydroisochinolinrings von **121**.



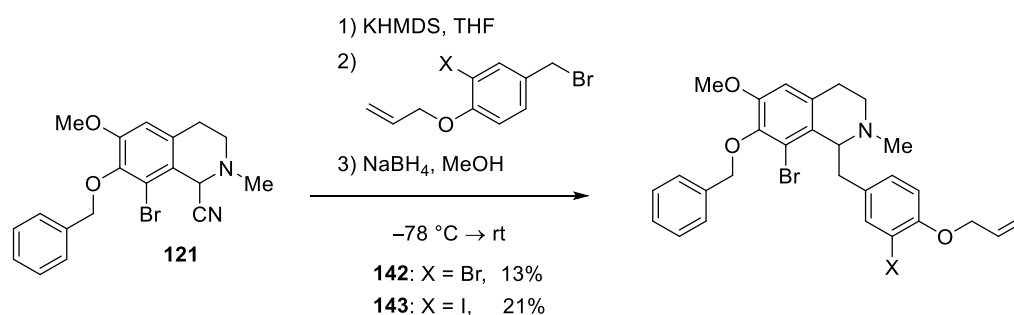
Schema 40: Synthese des Benzylbromids **138**.

Um dies zu untersuchen, wurden weitere Halogenid-substituierte Benzylbromide synthetisiert (Schema 40 und 41). Es wurde das in vier Schritten aus *p*-Hydroxybenzaldehyd (**122**) zugängliche allylgeschützte, bromierte Benzylbromid **138** synthetisiert (Schema 40), um es in der Deprotonierungs-Alkylierungs-Reduktionssequenz mit Aminonitril **121** umzusetzen (siehe Schema 42). Allerdings wurde auch bei dieser Reaktionssequenz eine komplexe Produktmischung erhalten und das Produkt **142** konnte lediglich in 13%-iger Ausbeute nach säulenchromatographischer Trennung isoliert werden (siehe Schema 42).



Schema 41: Synthese des Benzylbromids 141.

Als nächstes wurde das iodierter allylgeschützte Benzylbromid **141** synthetisiert, welches ausgehend von **126** in drei Stufen in einer Ausbeute von 93% erhalten wurde (Schema 41). Auch bei Einsatz dieses Benzylbromids **141** in der Deprotonierungs-Alkylierungs-Reduktionssequenz mit Aminonitril **121** konnte lediglich eine Ausbeute von 21% für Verbindung **143** erzielt werden (siehe Schema 42).



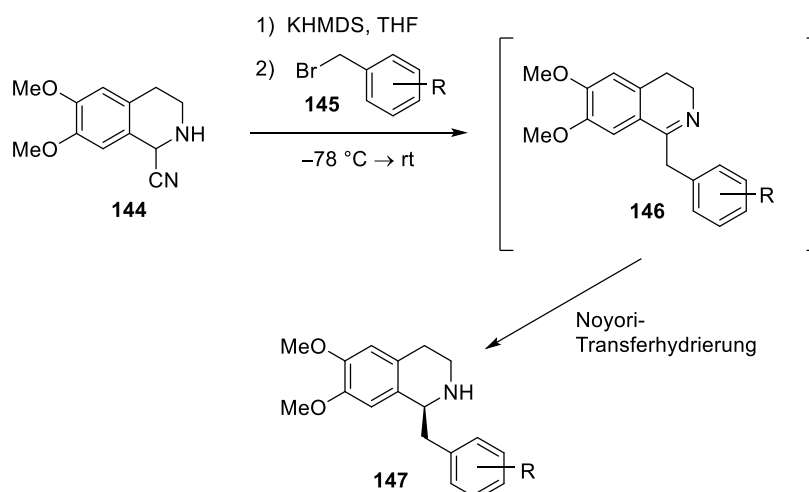
Schema 42: Synthese der 1-Benzyltetrahydroisochinolin 142 und 143 durch Umpolung und Alkylierung von 121 mit den Benzylbromiden 138 und 141.

Daraus lässt sich schließen, dass die sterische Hinderung durch den Bromsubstituenten in 8-Position vermutlich die Ursache für die unbefriedigenden Ausbeuten der Alkylierung ist. Zur Synthese des Dihalogenidbausteins durch Deprotonierung, Alkylierung und Reduktion wurden zunächst keine weiteren Versuche unternommen.

3.1.5 Versuche zum stereoselektiven Aufbau der 1-Benzyltetrahydroisochinoline

Parallel zur Optimierung der Synthese des Diol- und des Dihalogenidbausteins in racemischer Form wurden auch Versuche zum stereoselektiven Aufbau der 1-Benzyltetrahydroisochinoline durchgeführt.

In der Arbeitsgruppe Opatz wurde von Blank und Werner^[52] gezeigt, dass ausgehend von dem 6,7-dimethoxy-substituierten α -Aminonitril **144**, welches mit KHMDS quantitativ deprotoniert wird und anschließend mit einem substituierten Benzylbromid **145** alkyliert wird, ein intermediäres Imin **146** generiert wird. Die Eliminierung von HCN findet hierbei spontan statt und das intermediär auftretende Imin **146** kann durch anschließende asymmetrische Transferhydrierung zu den enantiomerenangereicherten 1-Benzyltetrahydroisochinolin **147** umgesetzt werden (Schema 43).

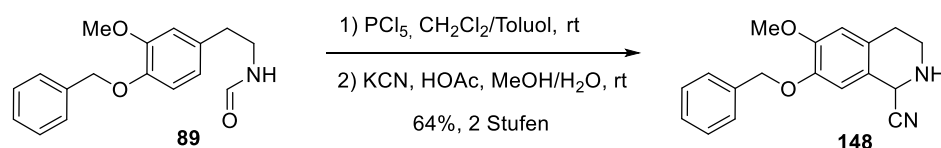


Schema 43: Synthese von enantiomerenangereicherten 1-Benzyltetrahydroisochinolin **147** nach Werner und Blank aus der Arbeitsgruppe Opatz.

Für den Diolbaustein unseres Syntheseansatzes sollte das NH-freie benzylgeschützte Aminonitril **148** ausgehend von cyclischen Imin **90** mit konz. HCl und KCN in wässriger Lösung dargestellt werden (Schema 44). Diese Synthesevorschrift wurde von Kison^[61] und Blank^[60] aus der Arbeitsgruppe Opatz entwickelt und genutzt, um das Dimethoxy-substituierte Analogon **144** zu synthetisieren.

In Vorarbeiten von Blank wurde ebenfalls versucht, das benzylgeschützte Aminonitril **148** herzustellen, es jedoch wurde eine maximale Ausbeute von 30% erzielt (berechnet an H1-Signal im NMR-der Rohmischung).^[60]

Eine Reinigung war in diesem Fall nicht möglich, da die NH-freien α -Aminonitrile des Tetrahydroisochinolintyps sehr empfindlich gegenüber einer Retro-Strecker-Reaktion sind und aus diesem Grund eine chromatographische Trennung keineswegs und Kristallisation in den meisten Fällen nicht in Frage kommt.

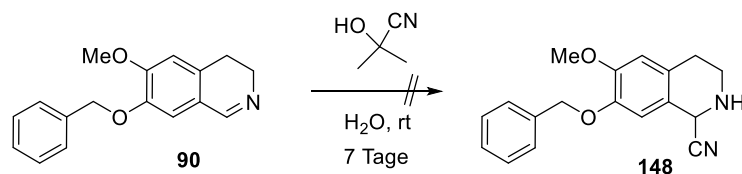


Schema 44: Synthese des NH-freien Aminonitrils 148.

Unter Verwendung des Syntheseprotokolls von Blank^[60] und Kison^[60] wurde die Darstellung des Aminonitrils ausgehend von cyclischem Imin **90** erprobt.

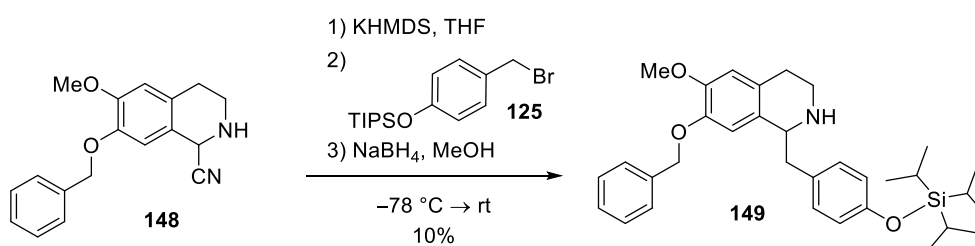
Die in dieser Arbeit erhaltenen Ausbeuten an Aminonitril **148** mit dieser Methode liegen bei einem Verhältnis von 2:1 von Produkt zu Imin **90** (berechnet an H1-Signal im NMR der Rohmischung). Die Kristallisationsversuche zum Abtrennen des Imins schlugen aufgrund des hohen Anteils an Imin fehl. In einem weiteren Versuch wurde anstelle der konzentrierten Salzsäure auf Essigsäure zurückgegriffen, wie es von Lahm^[62] aus der Arbeitsgruppe Opatz beschrieben wurde. In diesem Fall verlief die Reaktion erfolgreich, jedoch trat bei der Aufarbeitung durch Einstellen des pH-Wertes in den neutralen bzw. leicht basischen Bereich mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung eine Retro-Strecker-Reaktion ein, so dass die Ausbeute an Aminonitril **148** mit dieser Methode maximal 50% betrug und Aminonitril **148** in einer 1:1 Rohmischung mit dem Imin vorlag.

Darüberhinaus wurde eine Methode nach Geffe^[63] aus der Arbeitsgruppe Opatz getestet, bei der als Cyanidquelle kommerziell erhältliches bzw. leicht zu synthetisierendes Acetoncyanhydrin in wässriger Lösung verwendet wurde. Hierdurch konnte durch Mario Geffe das an 6-Position methoxysubstituierte Aminonitril synthetisiert werden. Allerdings fand bei den Testversuchen mit dem cyclischen Imin **90** als Substrat auch bei einer hohen Durchmischung des Zweiphasengemischs und langer Reaktionszeit (>7 Tage) kein Umsatz statt (Schema 45).



Schema 45: Versuch zur Synthese des Aminonitrils **148** mit Acetoncyanhydrin.

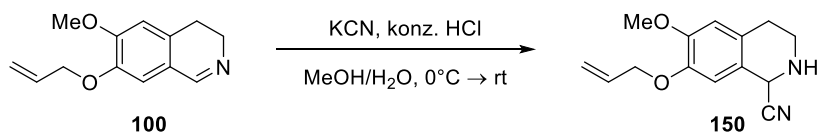
Da die bereits oben beschriebene Abtrennung des Imins scheiterte, wurde die 2:1 Mischung aus Aminonitril **148** und Imin **90** zunächst in einer Testreaktion für die Synthese des NH-freien 1-Benzyltetrahydroisochinolins **149** eingesetzt (Schema 46).



Schema 46: Deprotonierung/Alkylierung und Reduktion des Aminonitrils **148** zur Synthese von **149**.

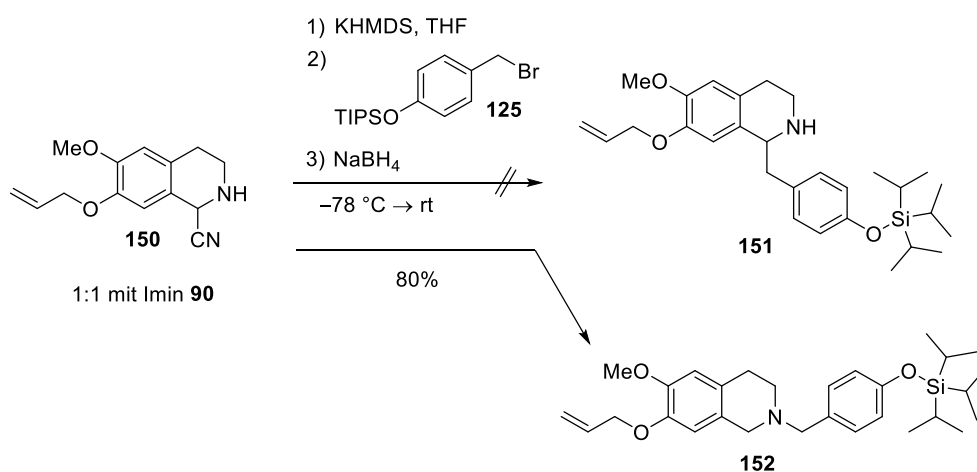
Für die Testreaktion wurde auf eine Reduktion mit Natriumborhydrid zurückgegriffen, um zunächst die ersten beiden Teilschritte der Reaktion zu untersuchen und zu optimieren. Hierbei zeigten dünnschichtchromatographische Untersuchungen des Reaktionsgemisches vor als auch nach der Reduktion mit Natriumborhydrid jedoch ein komplexes Produktgemisch und nach säulenchromatographischer Reinigung konnte das Produkt **149** nur in 10%-iger Ausbeute erhalten werden. Hauptsächliches Nebenprodukt war hierbei 6-Methoxy-7-benzyloxy-tetrahydroisochinolin, welches zum einen vom cyclischen Imin **90** herrührte, das nicht in der Deprotonierung und Alkylierung reagieren kann bzw. zum anderen davon, dass das deprotonierte Aminonitril **148** nicht in der Alkylierungsreaktion reagiert hat bzw. das Aminonitril **148** nicht deprotoniert wurde und anschließend in der Reduktion zum 6-Methoxy-7-benzyloxy-tetrahydroisochinolin umgesetzt wurde. Die letzte Möglichkeit ist eher unwahrscheinlich, da das verwendete KHMDS zum einen sehr feinpulvrig war, sich einwandfrei in trockenem THF löste und bei Zugabe von KHMDS ebenfalls eine starke Orange-/Braunfärbung der Reaktionslösung eintrat, die auf die deprotonierte Spezies hinweist.

Als nächstes wurde untersucht, ob ausgehend von einem allylgeschützten cyclischen Imin **100** ein besserer Zugang zu dem jeweiligen NH-freien Aminonitril **150** geschaffen werden kann bzw. ob sich das allylgeschützte NH-freie Aminonitril **150** aufgrund der Allylschutzgruppe besser kristallisieren lässt als die benzylgeschützte Verbindung **148**.



Schema 47: Synthese des allylgeschützten NH-freien Aminonitrils **150**.

Ausgehend von Verbindung **100** wurde nach bekannter Synthesevorschrift mit konz. HCl und Kaliumcyanid das entsprechende Aminonitril **150** synthetisiert (Schema 47). Auch in diesem Fall konnte nur ein Gemisch aus Aminonitril **150** und Imin **100** im Verhältnis 1:1 erhalten werden. Entgegen der Hypothese konnte auch dieses Aminonitril nicht kristallisiert werden. Schließlich wurde das nicht zu trennende Gemisch aus allylgeschütztem Aminonitril **150** und Imin **100** in der Testreaktion eingesetzt (siehe Schema 48). Im Gegensatz zur analogen Testreaktion des benzylgeschützten Aminonitrils **148** wurde unter den gleichen Bedingungen jedoch kein gewünschtes Produkt **151** erhalten.



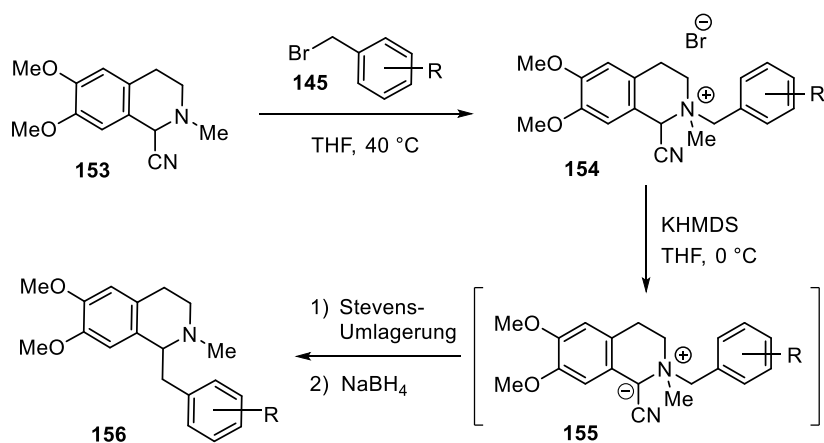
Schema 48: Versuche zur Deprotonierung und Alkylierung von **150** zur Synthese von **151**.

Stattdessen wurde eine Verbindung in 80%-iger Ausbeute isoliert, welche einen veränderten R_f -Wert gegenüber des erwarteten R_f -Werts der gewünschten Verbindung aufwies, jedoch in der HPLC/MS-Analyse das gleiche Molekulargewicht wie das gewünschte Produkt aufwies. Durch 2D-NMR-spektroskopische Untersuchungen wurde Verbindung **152** als Reaktionsprodukt identifiziert (Schema 48). Dieses Ergebnis zeigt, dass die deprotonierte

Verbindung entweder nicht reagiert hat bzw. dass keine Deprotonierung stattgefunden hat. Die letztere Option steht jedoch nicht in Einklang mit der Beobachtung, dass eine starke Dunkelfärbung der Reaktionsmischung bei Zugabe von KHMDS stattgefunden hat und dass sich das eingesetzte, feinpulvrige KHMDS problemlos in trockenem THF löste (siehe oben). Nach diesen Ergebnissen wurde dieser Weg nicht weiter verfolgt.

3.1.6 Versuche zur Stevens-Umlagerung

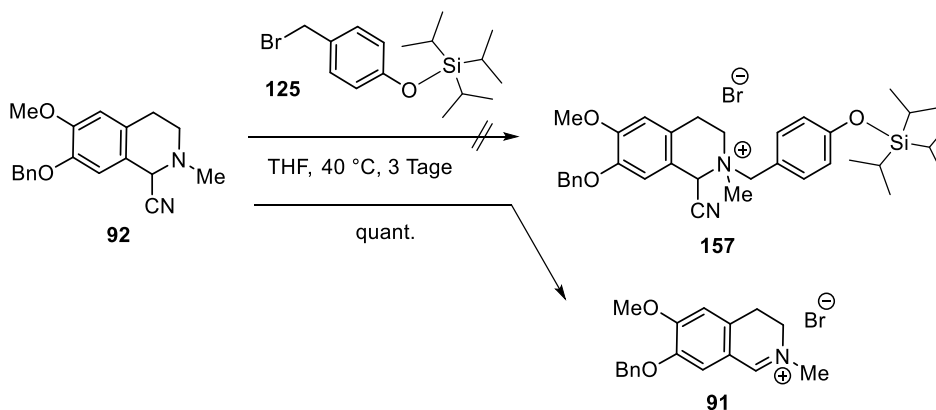
Ein weiterer Zugang zu 1-Benzyltetrahydroisochinolinalkaloiden kann über eine Stevens-Umlagerung eines Nitril-stabilisierten Ammoniumylids erfolgen. Erste Vorarbeiten sind hier bereits von Lahm^[64] und Orejarena^[65] aus der Arbeitsgruppe Opatz geleistet worden. Hierbei wird zunächst ein Aminonitril **153** mit einem Benzylhalogenid **145** in das quartäre Aminonitril **154** überführt (Schema 49). Durch Deprotonierung mit KHMDS entsteht ein Nitril-stabilisiertes Ammoniumylid **155** und in einer Stevens-Umlagerung findet eine [1,2]-Migration des benzylichen Rests statt. Die C-CN-Bindung im umgelagerten Produkt ist als labil zu betrachten, so dass das Iminium-Ion mit dem Cyanid als Ionenpaar vorliegt und Reduktion mit NaBH₄ die 1-Benzyltetrahydroisochinoline **156** liefert.^[65]



Schema 49: Stevens-Umlagerung von Nitril-stabilisierten Ammoniumyliden **155 nach Orejarena aus der Arbeitsgruppe Opatz.**

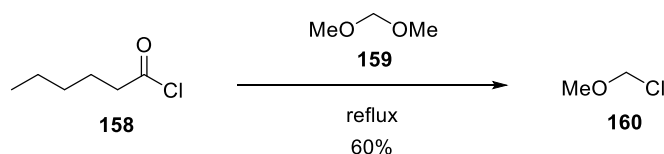
Ausgehend von dem dimethoxysubstituierten *N*-methylierten Aminonitril **153**, dessen Synthesesequenz bereits in dieser Arbeit beschrieben ist (Kapitel 4.1.2), wurde von Orejarena und Lahm eine Stevens-Umlagerung ausgehend von diesem Substrat **153** und substituierten Benzylbromiden **145** durchgeführt, welche nach der oben beschriebenen Methode die 1-Benzyltetrahydroisochinoline **156** lieferte.^[65] Das benzylgeschützte

Aminonitril **92** sollte analog mit dem entsprechenden TIPS-geschützten Benzylbromid **125** umgesetzt werden (Schema 50).



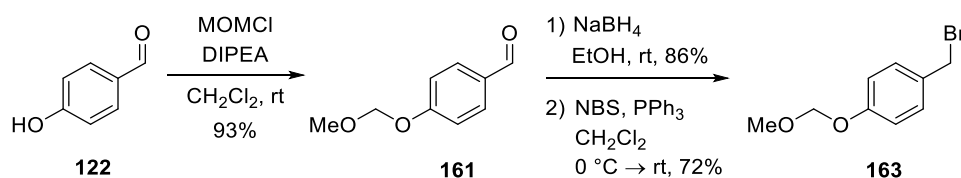
Schema 50: Versuche zur Synthese des quartären Ammoniumsalzes **157** für die Stevens-Umlagerung.

Allerdings zeigte sich, dass das TIPS-geschützte Benzylbromid **125** nicht geeignet ist für diese Umsetzung, da nach HPLC/MS-Messungen und nach Aufarbeitung lediglich das Iminiumsalz **91** in quantitativer Ausbeute isoliert werden konnte und kein verbliebenes TIPS-geschütztes Benzylbromid **125** in der Reaktionsmischung detektiert werden konnte. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit Beobachtungen von Orejarena, der die Inkompatibilität der TIPS-Schutzgruppe bereits bei ähnlichen Substraten beobachtet hatte und infolgedessen auf die Benzylschutzgruppe zurückgriff. Für den Diolbaustein ist dieser Wechsel aufgrund der benötigten Orthogonalität zu der weiteren Benzylgruppe als auch zu den Benzylschutzgruppen am Dihalogenidbaustein im weiteren Verlauf der Synthesestrategie nicht möglich, so dass in einem weiteren Syntheseansatz ein MOM-geschütztes Benzylbromid **163** getestet werden sollte. Die MOM-Schutzgruppe ist unter basischen Bedingungen stabil und kann in späteren Schutzgruppenoperationen orthogonal zur Benzylgruppe des Diolbausteins als auch zu den Benzylschutzgruppen des Dihalogenids abgespalten werden.



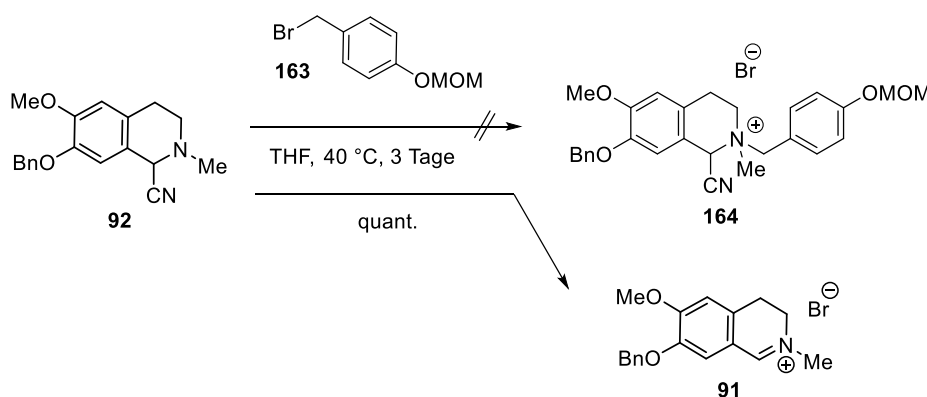
Schema 51: Synthese von MOM-Chlorid (**160**) ausgehend von Hexansäurechlorid (**158**).

MOM-Chlorid (**160**) wurde ausgehend von Hexansäurechlorid (**158**) und Dimethoxymethan (**159**) durch Erhitzen unter Rückfluss und Abdestillieren des Reaktionsprodukts nach einer literaturbekannten Vorschrift von Linderman et al.^[66] in einer Ausbeute von 60% erhalten (Schema 51).



Schema 52: Synthese des MOM-geschützten Benzylbromids **163**.

Das MOM-geschützte Benzylbromid **163** war in drei Stufen ausgehend von *p*-Hydroxybenzaldehyd (**122**) durch Schützung mit MOM-Chlorid (**160**), anschließender Reduktion zum Benzylalkohol **162** (nicht abgebildet) mit Natriumborhydrid und Überführung in das Bromid **163** mit NBS und PPh₃ in einer Ausbeute von 58% zugänglich (Schema 52). Es ist zu beachten, dass das erhaltene MOM-geschützte Benzylbromid **163** bei Raumtemperatur instabil ist und am besten frisch vor der Reaktion synthetisiert werden sollte. Lagerung dieser Verbindung im Gefrierschrank bei -27°C war prinzipiell möglich, allerdings wurde beim (langsamen!) Erwärmen auf Raumtemperatur oft eine stark exotherme Zersetzung beobachtet.

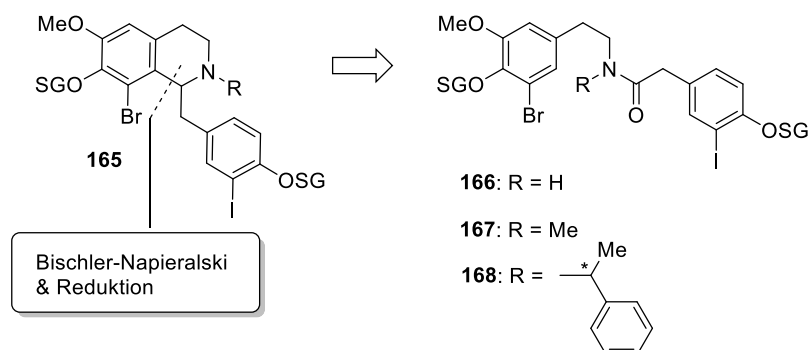


Schema 53: Versuche zur Synthese des quartären Ammoniums Salzes **164** für die Stevens-Umlagerung.

Die nachfolgende Umsetzung des MOM-geschützten Bromids **163** mit Aminonitril **92** durch Rühren der Substrate in trockenem THF bei 40°C zur Synthese des quartären Aminonitrils **164** lieferte jedoch keine Erfolg (Schema 53). Stattdessen wurde in quantitativer Ausbeute das Iminiums Salz **91** erhalten, welches durch Austritt des Cyanid-Ions entsteht.

Da die quartären Aminonitrile **157** bzw. **164** nach diesen Versuchen nicht zugänglich waren, wurde diese Syntheseroute nicht weiter verfolgt.

3.1.7 Syntheseroute B: Synthese des Dihalogenids über eine Bischler-Napieralski-Cyclisierung



Schema 54: Zugang zu 1-Benzyltetrahydroisochinolen über eine Bischler-Napieralski-Reaktion und anschließende Reduktion.

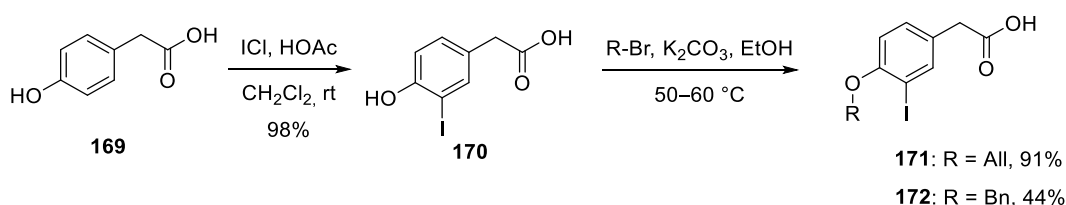
Einen weiteren Zugang zur Klasse der 1-Benzyltetrahydroisochinoline **165** bietet die Bischler-Napieralski-Cyclisierung eines entsprechenden Amid-Cyclisierungsvorläufers **166–168**. Der Rest R im Cyclisierungsvorläufer **166** kann zum einen durch Wasserstoffatom repräsentiert sein, nach der Cyclisierung liegt somit ein Imin vor, welches durch NaBH₄ zum *N*-unsubstituierten Tetrahydroisochinolin reduziert wird. Darüberhinaus kann der Rest R auch für eine Methylgruppe stehen (**167**), so dass ein intermediäres Iminiumsalz vorliegt, das nach Reduktion mit NaBH₄ die *N*-substituierten Benzyltetrahydroisochinoline liefert (Schema 54).

Das intermediäre Iminiumsalz bietet auch die Möglichkeit, eine stereoselektive Reduktion wie z.B. eine Transferhydrierung nach Noyori (siehe Kapitel 3.1.8). Steht Rest R des Cyclisierungsvorläufers für ein chirales Auxiliar (**168**), so kann das intermediäre Iminiumion diastereoselektiv mit NaBH₄ reduziert werden.

Die Untersuchungen zur stereoselektiven Reduktion werden in den Kapiteln 3.1.8 und 3.1.9 beschrieben.

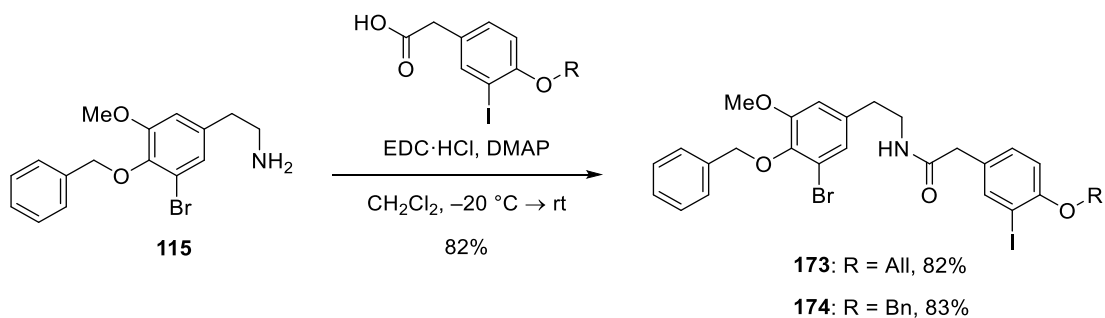
Bei der Syntheseoptimierung zur Darstellung des Dihalogenidbausteins **178** wurde nun eine alternative Syntheseroute über eine Bischler-Napieralski Reaktion mit anschließender Reduktion besprochen. Als Cyclisierungsvorläufer wurde ein Amid des Typs **166** (Rest R = H) vorgesehen und die Reduktion sollte zunächst racemisch durchgeführt werden. Der Vorteil dieser Route liegt darin, dass nach Optimierung der racemischen Variante die Reduktion auch stereoselektiv gestaltet werden kann.

Als erstes wurde untersucht, ob die Cyclisierung nach der gewünschten Regioselektivität verläuft, um die Reaktion für die Totalsynthese unseres Zielmoleküls nutzen zu können. Eine erfolgreiche Syntheseroute würde somit einen reproduzierbaren Zugang zu der Dihalogeniduntereinheit **178** ermöglichen, die dann auch in den Multigrammmaßstab übersetzt werden kann und die Möglichkeit zur stereoselektiven Synthese bietet.



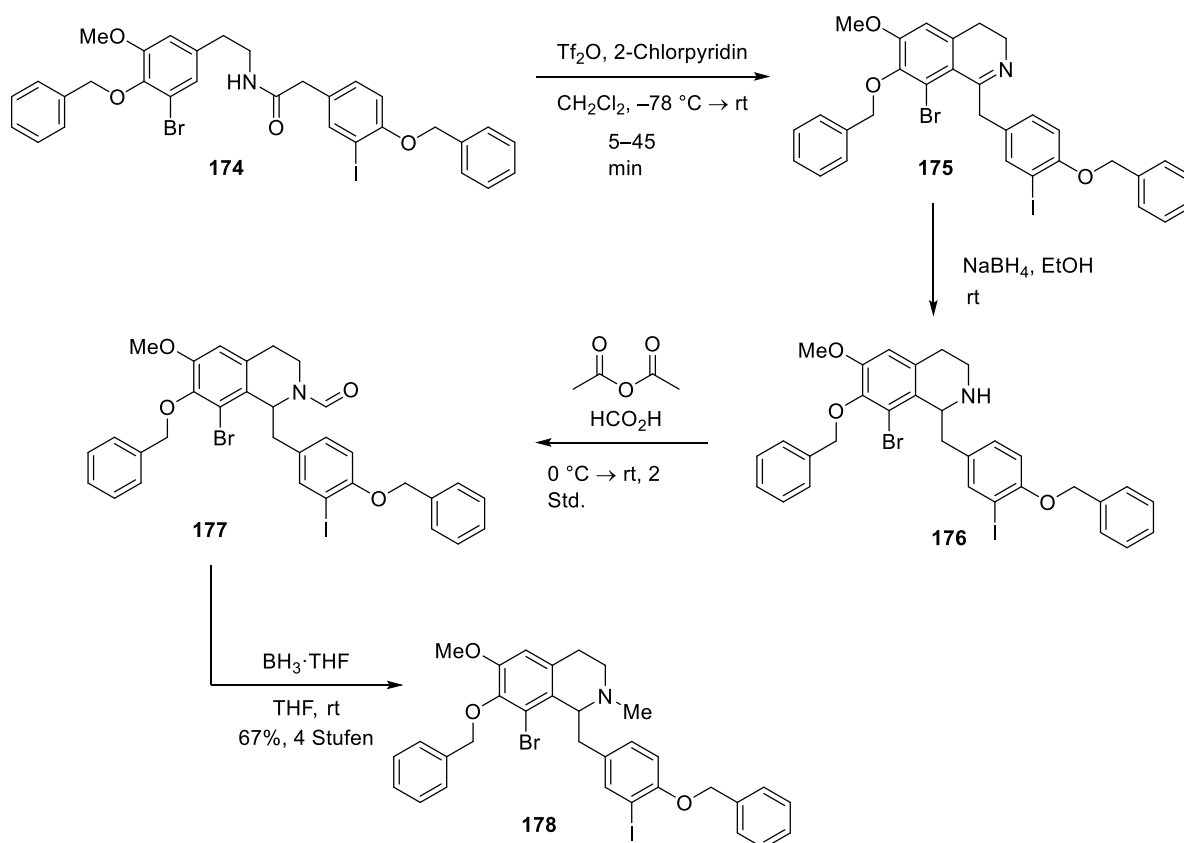
Schema 55: Synthese der iodierten, geschützten Phenyllessigsäuren 171 und 172.

p-Hydroxyphenyllessigsäure (**169**) wurde in einem ersten Schritt mit Iodmonochlorid und katalytischen Mengen Essigsäure in Dichlormethan selektiv in die monoiodierte Verbindung **170** überführt und benzylgeschützt (Schema 55). Bei der Benzylschützung wurde die Reaktionsmischung auf maximal 50 °C erhitzt, da in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur und Reaktionszeit auch der Benzylester als Nebenprodukt erhalten wurde. Weiterhin wurde angenommen, dass der Iodsubstituent am Phenyllessigsäurederivat **170** labil sein könnte und die Abtrennung deiodierter Nebenprodukte sich schwierig gestalten würde. Das gewünschte Phenyllessigsäurederivat **172** wurde in 43% Ausbeute über 2 Stufen erhalten und stand nun für die Amidkupplung zur Verfügung.



Schema 56: Synthese der Amide 173 und 174.

Das bereits in Kapitel 3.1.2 beschriebene Phenylethylamin **115** wurde mit Phenylacessigsäurederivat **172** durch eine Amidkupplung zum Cyclisierungsvorläufer **174** verknüpft (Schema 56). Für die Amidkupplung wurde EDC-Hydrochlorid als Kupplungsreagenz unter Zusatz katalytischer Mengen DMAP verwendet und das Amid **174** konnte in einer Ausbeute von 83% erhalten werden.



Schema 57: Synthese von 178.

Zu Beginn der Versuche zu den Amidsynthesen wurde zunächst der Cyclisierungsvorläufer **173** ausgehend von dem allylgeschützten Phenylelessigsäurebaustein **171** synthetisiert, da dieser bereits zur Verfügung stand (Schema 56). Das daraus erhaltene allylgeschützte Amid **173** (Schema 56) diente als Modellsubstrat in der Erprobung der nachfolgenden Bischler-Napieralski-Cyclisierung (siehe unten). In späteren Versuchen wurde das benzylgeschützte Amid **174** synthetisiert, da bei beiden Benzylschutzgruppen den Vorteil bieten, in einer einzigen Schutzgruppenoperation zum Ende der Synthesesequenz abgespalten werden zu können (Schema 56).

Die Bischler-Napieralski-Reaktion wurde nach einem Syntheseprotokoll von Movassaghi und Mitarbeitern^[59] durchgeführt, da die Amidaktivierung bei dieser Reaktion durch Triflatanhydrid und 2-Chlorpyridin stattfindet und die Reaktionsführung bereits bei Temperaturen von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ möglich ist (Schema 57). Die Reaktionsführung unter diesen Reaktionsbedingungen sollte gewährleisten, dass keine Deiodierung an dem Cyclisierungsvorläufer **174** stattfindet. Nach Aufarbeitung und Extraktion (an Luft) wurde das Rohprodukt **175** zügig der Reduktion mit Natriumborhydrid unterworfen (Schema 57), denn von Blank^[60] und Geffe^[63] aus der Arbeitsgruppe Opatz wurde berichtet, dass die erhaltenen Dihydroisochinoline leicht zur Oxidation zum aromatischen Isochinolin neigen (Aufarbeitung unter Argon). Diese Oxidation konnte für das hier beschriebene Substrat **175** jedoch nicht beobachtet werden.

Das erhaltene sekundäre Amin **176** wurde ebenfalls roh in die weiteren Reaktionen eingesetzt, da es bei säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel sowohl im Laufmittelgemisch Cyclohexan/EtOAc/HNEt₂ bzw. NEt₃ als auch mit Dichlormethan/MeOH große Verluste gab. In nachfolgenden Versuchen wurde auf eine Reinigung verzichtet. Im nächsten Schritt stand die *N*-Methylierung an. Zunächst wurde die *N*-Methylierung im kleinen Maßstab (100 mg) mit Paraformaldehyd und Natriumborhydrid getestet und das Produkt wurde in hohen Ausbeuten erhalten. Der Übergang zu größeren Maßstäben (~1 g) führte jedoch nur zu einer sehr unvollständigen Reaktion, die gegebenenfalls von noch bestehenden Amin-Bor-Komplexen herrührte.

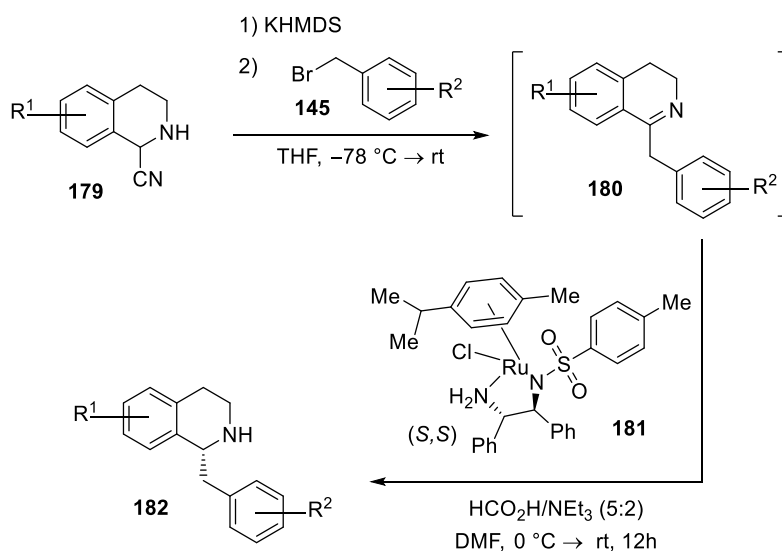
Stattdessen wurde das Amin **176** direkt in einer Formylierung mit Acetanhydrid in Ameisensäure umgesetzt, bei der sich als intermediäres Formylierungsreagenz ein gemischtes Anhydrid aus Ameisensäure und Essigsäure bildet (Schema 57). Die Reaktion verlief glatt und nach zwei Stunden zeigte Dünnschichtchromatographie und LC/MS einen

quantitativen Umsatz an. Das erhaltene Formamid **177** konnte anschließend säulenchromatographisch gereinigt werden. Da die Umsetzung jedoch sehr sauber verlief, wurde in den meisten Fällen auf eine säulenchromatographische Reinigung verzichtet. In einigen Versuchen wurde zum vollständigen Umsatz weiteres Acetanhydrid zudosiert. Die anschließende Reduktion des Formamids mit Boran-THF-Komplex lieferte das *N*-methylierte 1-Benzyltetrahydroisochinolin **178** (Schema 57). Das erhaltene rohe Amin wurde anschließend säulenchromatographisch mit Cyclohexan/Ethylacetat/NEt₃ an Kieselgel gereinigt. Verbindung **178** wurde in einer Ausbeute von 67% über vier Stufen erhalten.

Der racemische Dihalogenidbaustein **178** konnte somit ausgehend von Vanillin (**85**) über 11 Stufen in einer Ausbeute von 25% erhalten werden und wurde dieser Synthesestrategie folgend im Grammmaßstab erhältlich.

3.1.8 Studien zur katalytischen asymmetrischen Transferhydrierung

Die Methode der katalytischen asymmetrischen Transferhydrierung von 1-Benzylidihydroisochinolin nach Noyori^[67] zur Darstellung von enantiomerenreinen 1-Benzyltetrahydroisochinolin wurde bereits erfolgreich von Blank,^[60] Werner^[52] und Geffe^[63] aus der Arbeitsgruppe Opatz angewendet.

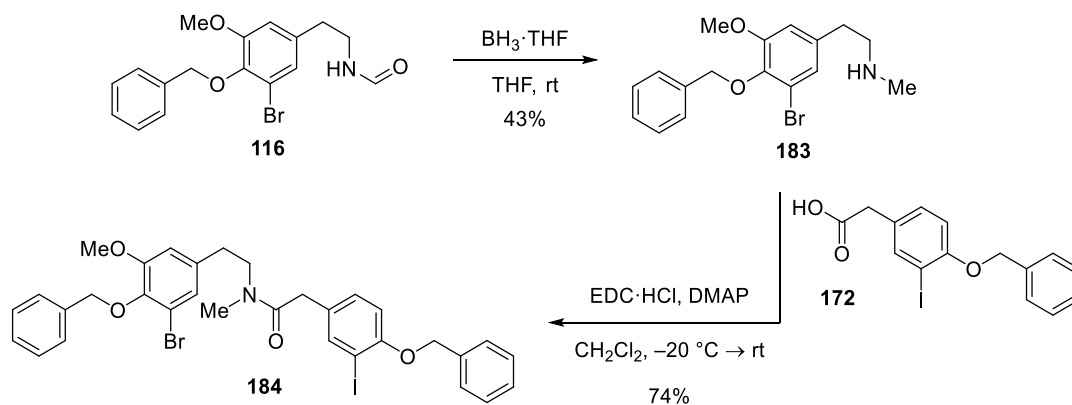


Schema 58: Transferhydrierung von 1-Benzylidihydroisochinolin ausgehend von deprotonierten Aminonitrilen.

Ausgehend von Aminonitrilen **179**, welche deprotoniert und alkyliert werden, bildet sich nach Austritt der Cyanid-Gruppe ein intermediäres Imin **180**, welches mit dem Ruthenium-Katalysator $\text{RuCl}[(S,S)\text{-TsDPEN}](p\text{-cymol})$ ((S,S) -**181**) bzw. $\text{RuCl}[(R,R)\text{-TsDPEN}](p\text{-cymol})$ ((R,R) -**181**) und Ameisensäure-Triethylamin-Azeotrop als Hydriddonor stereoselektiv reduziert werden kann (Schema 58).

Als alternative Route zu dem racemischen Syntheseansatz wurde nun eine asymmetrische Variante erprobt, bei der ein intermediäres 1-Benzyltetrahydroisochinoliniumsalz den Bedingungen der Noyori-Transferreduktion unterzogen wird. Auf diesem Weg wäre ein Zugang zu *N*-methylsubstituierten enantiomerenangereicherten 1-Benzyltetrahydroisochinolininen möglich. Asymmetrische Transferreduktionen von Iminiumsalzen wurden in der Literatur bisher nur selten beschrieben.^[68] Da das Iminiumsalz eine höhere Reaktivität aufweist als das Imin, sollte sich das Iminiumsalz somit bereits unter milden Bedingungen umsetzen lassen.

Für die Synthese des Cyclisierungsvorläufers wurde zunächst ausgehend von Baustein **116**, dessen Synthese bereits in Kapitel 3.1.2 beschrieben wurde, die Formylgruppe mit Boran-THF-Komplex zur *N*-Methylgruppe reduziert. Anschließend wurde das erhaltene Amin **183** mit dem Phenylelessigsäurebaustein **172** (Kapitel 3.1.7) einer EDC-Kupplung unterzogen und das Amid **184** wurde in hohen Ausbeuten erhalten (Schema 59).

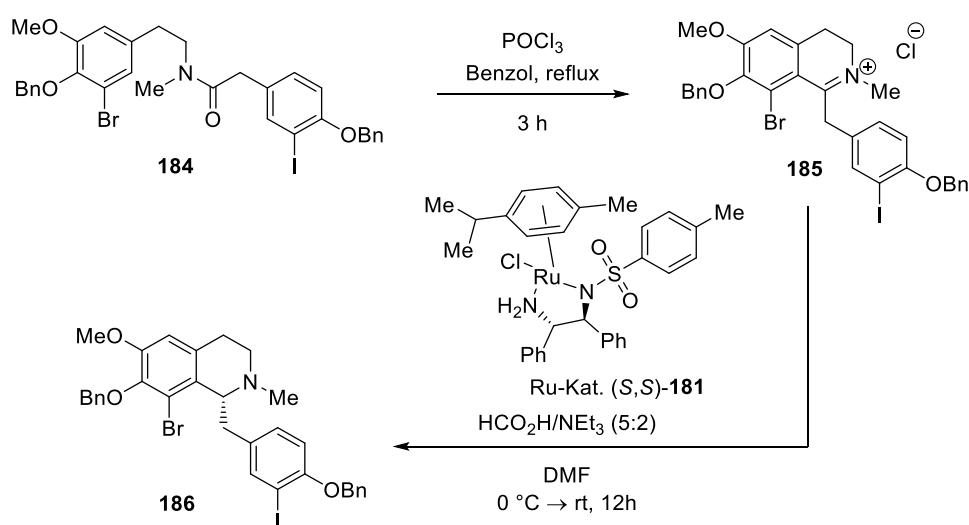


Schema 59: Synthese des Cyclisierungsvorläufers **184**.

In vorherigen Arbeiten von Nancy Blank und Mario Geffe in der Arbeitsgruppe Opatz hat sich herausgestellt, dass vor allem die Geschwindigkeit der Zugabe des Hydriddonors, die Temperatur als auch das Austreiben des entstehenden Kohlendioxids in einem Argonstrom

aus der Reaktionsmischung entscheidend zur Ausbeute und Enantioselektivität der Reaktion beitragen.^[63,69]

In Anlehnung an Synthesevorschriften aus der Arbeitsgruppe Opatz wurde für die Transferreduktion $\text{RuCl}[(S,S)\text{-TsDPEN}](p\text{-Cymol})$ ((*S,S*)-**181**) als Katalysator und ein azeotropes Gemisch von Ameisensäure und Triethylamin (Verhältnis 5:2) als Hydriddonor verwendet. Als Lösungsmittel diente Dimethylformamid und im initialen Testsystem wurde eine Temperatur von 0 °C gewählt. Der Hydriddonor wurde mit Hilfe einer Spritzenpumpe über ein definiertes Zeitintervall von ein bzw. zwei Stunden zugetropft (Schema 60).



Schema 60: Transferhydrierung des Iminiumsalzes **185.**

In der Reaktionssequenz wurde in einem ersten Schritt Cyclisierungsvorläufer **184** mit einem Überschuss an POCl_3 in Benzol refluxiert und das nach Aufarbeitung erhaltene rohe Iminiumsalz **185** wurde in einem zweiten Schritt direkt der Transferhydrierung unterzogen. Die Verwendung des rohen Iminiumsalzes **185** liegt darin begründet, dass bei der weiteren Reinigung eine Tautomerisierung zum Enamin stattfinden kann, welches nicht mehr unter diesen Transferhydrierungsbedingungen reagiert. Allerdings birgt diese Vorgehensweise auch die Gefahr einer schlechteren Reproduzierbarkeit, da gegebenenfalls Verunreinigungen enthalten sein können, die den Katalysezyklus der Transferhydrierung und die Enantioselektivität beeinflussen.

In Tabelle 1 sind die verschiedenen getesteten Reaktionsbedingungen aufgelistet. Es zeigte sich, dass vor allem die Geschwindigkeit der Zugabe des Hydriddonors entscheidend zur Enantioselektivität der Reaktion beitrug. Die Ausbeute der Reaktion wurde von der Variation

der Reaktionsparameter wenig beeinflusst. Auch die Variation der Katalysatorbeladung zeigte keinen Einfluss auf Stereoselektivität und Ausbeute. Es ist anzumerken, dass die Reaktion im Allgemeinen schwer zu reproduzieren war und dass selbst bei identischen Reaktionsbedingungen der Enantiomerenüberschuss stark schwankte (zwischen 0% ee und 33% ee). Eine inverse Zugabe des Katalysators (Hydriddonor wurde vorgelegt und der Ruthenium-Katalysator wurde über ein definiertes Zeitintervall per Spritzenpumpe zudosiert) brachte auch nicht den erhofften Erfolg.

Tabelle 1: Getestete Reaktionsbedingungen für die Transferhydrierung.

	Katalysator	Mol-%	Zugabe	Temp.	Ausbeute	ee% ^[b]	Konfig.
1	RuCl[(<i>R,R</i>)-TsDPEN](<i>p</i> -Cymol)	4	1 h	0 °C → rt	94% ^[a]	33	(<i>S</i>)
2	RuCl[(<i>S,S</i>)-TsDPEN](<i>p</i> -Cymol)	5	1 h	-20 °C → rt	74% ^[a]	20	(<i>R</i>)
3	RuCl[(<i>S,S</i>)-TsDPEN](<i>p</i> -Cymol)	6	2 h	0 °C → rt	n.b.	27	(<i>R</i>)
4	RuCl[(<i>S,S</i>)-TsDPEN](<i>p</i> -Cymol)	4	2 h	0 °C → rt	n.b.	33	(<i>R</i>)
5	RuCl[(<i>S,S</i>)-TsDPEN](<i>p</i> -Cymol)	4	2 h	0 °C → rt invers	50% ^[a]	20	(<i>R</i>)

[a] isolierte Ausbeute, [b] bestimmt durch chirales Shiftreagenz (Pirkle-Alkohol).

Die Enantiomerenüberschüsse wurden mittels chiralem Shiftreagenz 1-Anthracen-9-yl-2,2,2-trifluorethanol (Pirkle-Alkohol) bzw. chiraler HPLC bestimmt. Für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses durch das Shiftreagenz wurde nach säulenchromatographischer Reinigung des Produktes **186** eine Probe entnommen, mit äquimolaren Mengen des Shiftreagens in Deuteriochloroform gelöst und NMR-spektroskopisch analysiert. Das Shiftreagenz bildet mit einem Enantiomergemisch diastereomere Komplexe, die unterschiedliche chemisch-physikalische Eigenschaften und somit unterschiedliche Verschiebungen im NMR-Spektrum aufweisen. Für initiale Untersuchungen der Testreaktionen wurden Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler HPLC bestimmt. Die HPLC-Methode konnte jedoch nicht bis zur Basislinientrennung der Enantiomeren optimiert werden, so dass die ee-Bestimmung per HPLC nur geeignet war, um herauszufinden, ob überhaupt eine Stereoinduktion stattgefunden hat. Die höchsten

Enantiomerenüberschüsse lagen bei einem Enantiomerenverhältnis von ca. 1:2 d.h. 33% ee (chirales Shiftreagenz, siehe Abbildung 15).

Diese Ergebnisse stellen einen vielversprechenden Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen und Optimierungen dar. Eine Erhöhung des Enantiomerenüberschusses, könnte zum einen dadurch erreicht werden, dass die Umsetzung bei tieferer Temperatur und die Zugabe des Hydriddonors langsamer und in größerer Verdünnung erfolgt. Desweiteren zeigten Untersuchungen von Kelkar und Mitarbeitern, dass die Enantioselektivität der Noyori-Transferhydrierung sehr stark von dem pH-Wert abhängig ist und durch Variation des pH-Wertes der Reaktionsmischung bzw. des Hydriddonors die Enantioselektivität ebenfalls gesteigert werden kann.^[70] Des Weiteren ist es anzustreben, die Reinigung des Iminiumsalzes **185** zu optimieren und das gereinigte Substrat in der Transferhydrierung zu erproben.

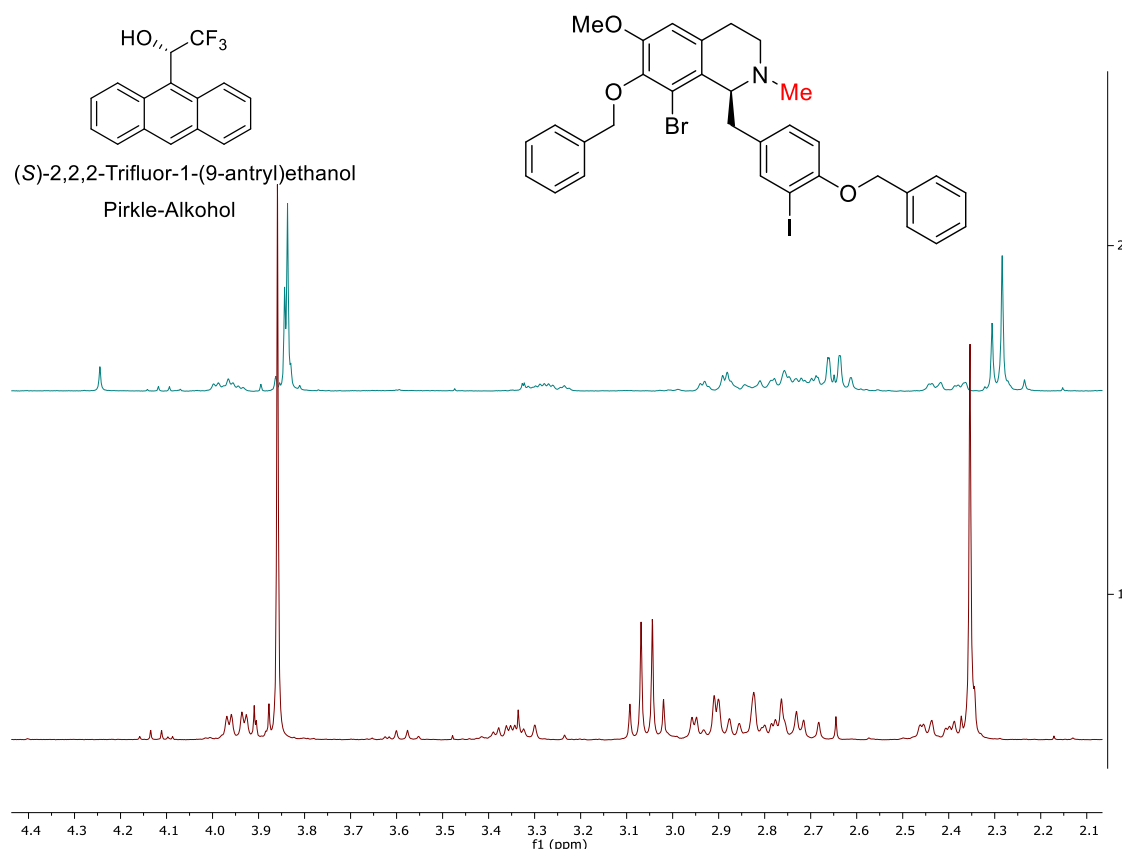
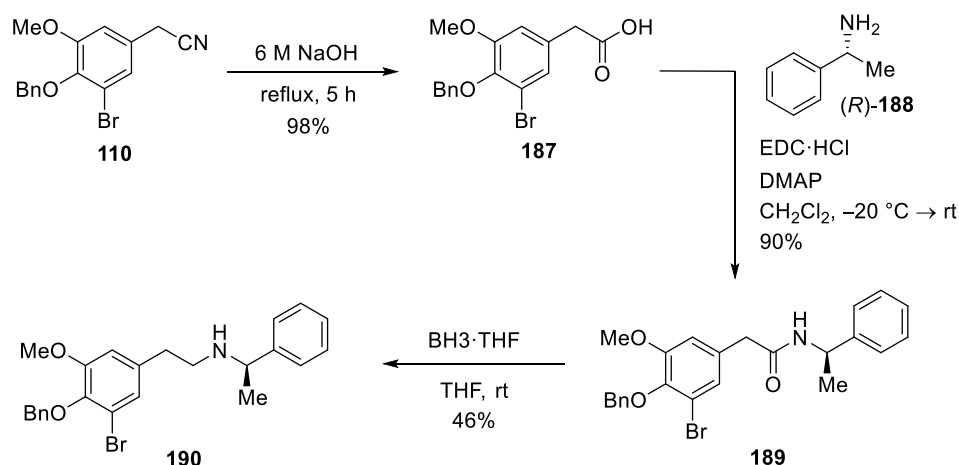


Abbildung 15: NMR-Spektrum des säulenchromatographisch gereinigten Produktes **186** mit Shiftreagenz (oben) und ohne (unten). Die Transferhydrierung wurde bei dieser Reaktion mit $\text{RuCl}[(R,R)\text{-TsDPEN}](p\text{-Cymol})$ durchgeführt.

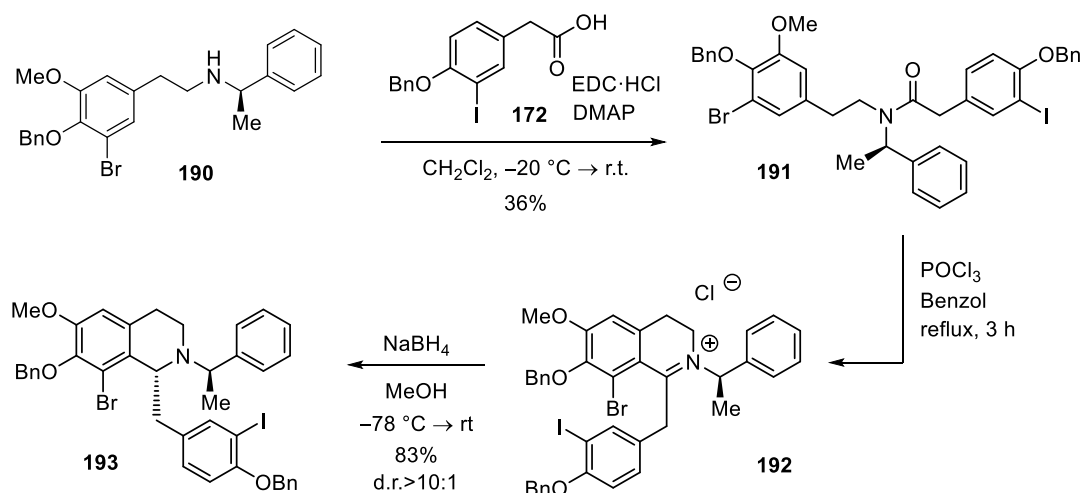
3.1.9 Auxiliär-vermittelte stereoselektive Synthese des Dihalogenids

Die Synthese des Dihalogenids über eine Bischler-Napieralski-Cyclisierung und anschließende Reduktion kann durch ein chirales Auxiliär diastereoselektiv gestaltet werden. Diese Methode wurde erstmals von Polniaszek und Mitarbeitern im Jahre 1989 verwendet. Sie verwendeten ein Phenylethylamin-abgeleitetes Auxiliär, welches im weiteren Verlauf der Reaktion hydrogenolytisch abgespalten werden kann. Die erhaltenen Diastereomerenüberschüsse sind hierbei sehr hoch (größer 90:10). In ihren Untersuchungen fand die Arbeitsgruppe Polniaszek heraus, dass ein (*R*)-konfiguriertes Phenylethylamin, welches als Auxiliär dient, in einem (*R*)-konfigurierten 1-Benzyltetrahydroisochinolin resultiert.



Schema 61: Synthese von Amin **190**.

Die Phenyllessigsäure **187** wurde ausgehend von Nitril **110** durch Hydrolyse mit 4 M NaOH dargestellt (Schema 61). Verbindung **187** wurde mit (*R*)-Phenylethylamin ((*R*)-**188**) in einer EDC-Kupplung mit DMAP zum Amid **189** umgesetzt. Anschließende Reduktion des Amids **189** mit Boran-THF-Komplex lieferte das Amin **190**. Hier war zunächst eine Aufarbeitung der Reaktionsmischung mit 6 M HCl nötig, um die vorhandenen Bor-Komplexe zu hydrolysieren. Nach Rühren bei Raumtemperatur wurde anschließend die Lösung wieder basisch eingestellt und nach extraktiver Aufarbeitung wurde das Amin **190** erhalten.



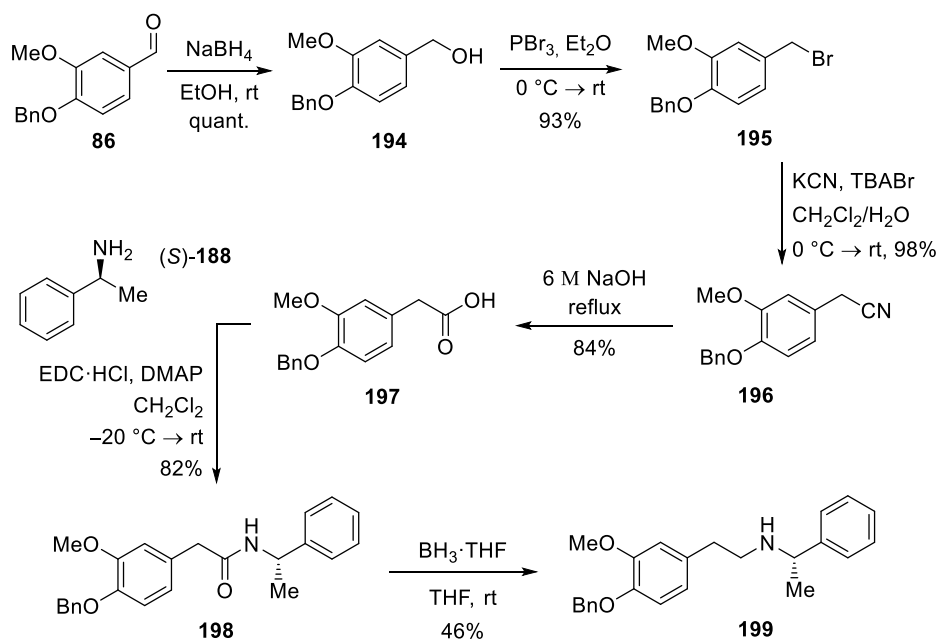
Schema 62: Auxiliar-vermittelte diastereoselektive Synthese des Dihalogenids 193.

Eine weitere EDC-Kupplung von **190** und der iodierten benzylgeschützten Phenyllessigsäure **172** lieferte das tertiäre Amid **191**, welches den Cyclisierungsvorläufer für die Bischler-Napieralski-Cyclisierung darstellte (Schema 62). Die Bischler-Napieralski-Cyclisierung von **191** wurde erstmals mit POCl_3 in Benzol durch Erhitzen unter Rückfluss durchgeführt und es stellte sich heraus, dass der Iodsubstituent unter diesen Bedingungen stabil war. Nach zwei Stunden bei $80\text{ }^\circ\text{C}$ war ein vollständiger Umsatz erreicht und das rohe Iminiumsalz **192** wurde nach Einengen zur Trockene direkt weiter in die diastereoselektive Reduktion eingesetzt. Hierzu wurde der Rückstand in Methanol gelöst und Natriumborhydrid wurde in fünf Portionen bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ über einen Zeitraum von fünf Stunden zu der Lösung zugegeben. Die Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses von **193** erfolgte per ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie basisliniengetrennter Signale der aufgearbeiteten Rohmischung. Durch 2D-NMR-Spektroskopie konnte die Minderkomponente und Hauptkomponente eindeutig identifiziert werden und lieferten ein Diastereomerenverhältnis größer 10:1. Säulenchromatographische Reinigung lieferte den Dihalogenidbaustein **193** in einer Ausbeute von 83% über 2 Stufen (Schema 62).

Dieser kann nun in den Ullmann-Kupplungen als Substrat für die Synthese des *O,O*-Dibenzyltubocurins (**217**) eingesetzt werden. Das Auxiliar kann nach der Ullmann-Kupplung hydrogenolytisch abgespalten werden und in Gegenwart eines Formaldehydäquivalents würde simultan eine *N*-Methylierung stattfinden.

3.1.10 Auxiliar-vermittelte stereoselektive Synthese des Diolbausteins

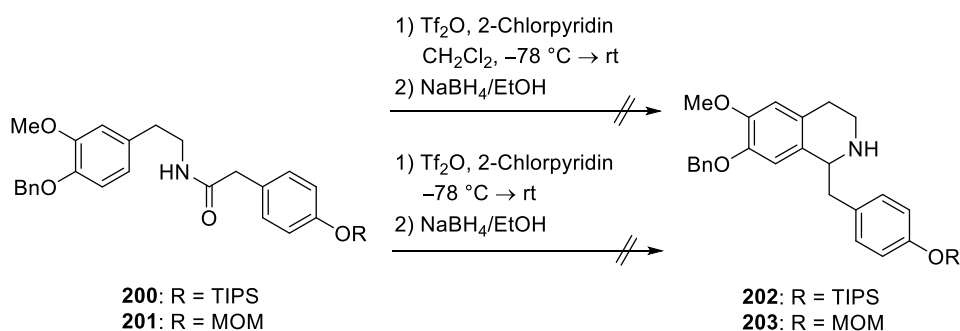
Gleichermaßen wurde für den Diolbaustein eine stereoselektive Route unter Verwendung des chiralen Auxiliars angestrebt. Der in Kapitel 3.1.2 beschriebene Aldehyd **86** wurde als Ausgangsmaterial gewählt und sollte über eine C₁-Kettenverlängerung in das Phenyllessigsäurederivat **197** überführt werden.



Schema 63: Synthese des Amins **199**.

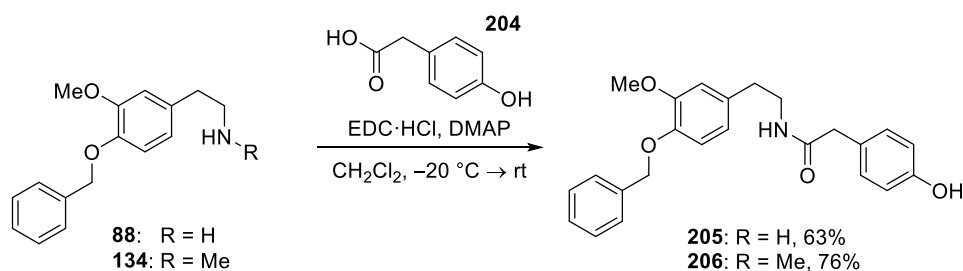
Ausgehend von **86** wurde zunächst mit Natriumborhydrid zum Benzylalkohol **194** reduziert (Schema 63). Dieser wurde mit PBr₃ in das Bromid **195** überführt, welches dann unter Phasentransferbedingungen zum Nitril **196** umgesetzt wurde. Hydrolyse des Nitrils **196** ergab die Phenyllessigsäure **197** in einer Ausbeute von 84%. Es zeigte sich, dass dieses Substrat bedeutend hydrolysebeständiger war als das bromierte Derivat **187**, da längere Reaktionszeiten vonnöten waren und zusätzliches Natriumhydroxid zu der Lösung zugefügt werden musste, bis ein vollständiger Umsatz erreicht wurde. Die Phenyllessigsäure wurde mit (*S*)-Phenylethylamin ((*S*)-**188**) durch EDC-Kupplung mit DMAP zum Amid **198** in hohen Ausbeuten umgesetzt. Reduktion des Amids **198** mit Boran-THF-Komplex und anschließendes Quenchen der Bor-Komplexe mit 6 M HCl lieferten das Amin **199** in einer Ausbeute von 46%. Das erhaltene chirale Amin **199** kann nun mit dem entsprechenden Phenyllessigsäurebaustein umgesetzt werden, so dass ein stereoselektiver Zugang zu dem Diolbaustein ermöglicht wird.

Um herauszufinden, welcher Phenylelessigsäurebaustein kompatibel mit der nachfolgenden Bischler-Napieralski-Reaktion ist, wurden zunächst Modellstudien ausgehend von den Amiden **200** und **201** durchgeführt (Schema 64). Es sollte die Cyclisierung unter den Bischler-Napieralski-Bedingungen von Movassaghi und Mitarbeitern getestet und das erhaltene Rohprodukt direkt unter Reduktion mit Natriumborhydrid zu den 1-Benzyltetrahydroisochinolin **202** und **203** umgesetzt werden, da diese Reaktion im Gegensatz zur klassischen Bischler-Napieralski-Reaktion bereits unter sehr milden Bedingungen stattfindet. Es wurde untersucht, ob ein TIPS-geschütztes Amid **200** unter diesen Bedingungen standhält. Allerdings ließ sich mittels dünnschichtchromatographischer Analyse der Rohmischung nach Reduktion kein Produkt **202** nachweisen. Auch als die Cyclisierung nach Movassaghi in 2-Chlorpyridin als Lösungsmittel anstelle von Dichlormethan durchgeführt wurde, wurde kein Produkt erhalten. Ebenso war der Einsatz des MOM-geschützten Amids **201** unter diesen Bedingungen nicht erfolgreich (siehe Schema 64).



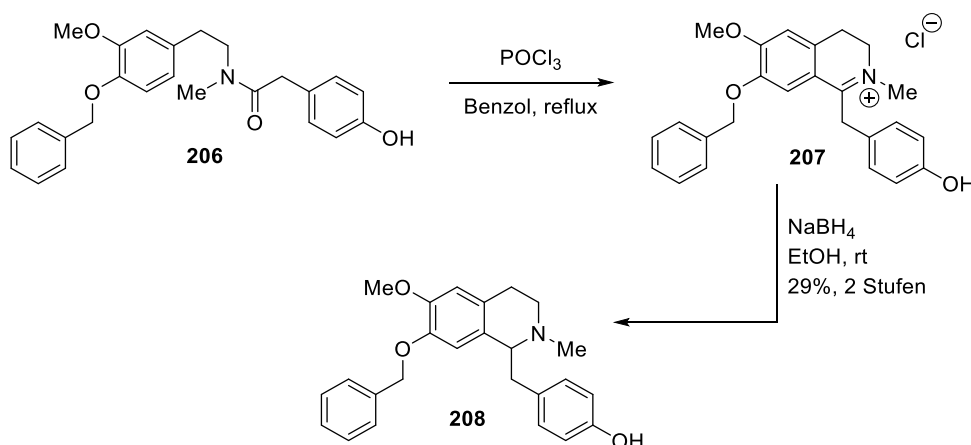
Schema 64: Versuche zur Bischler-Napieralski-Synthese der Substrate **200** und **201**.

In weiteren Versuchen sollte nun getestet werden, die ungeschützte *p*-Hydroxyphenylelessigsäure (**204**) in einer EDC-Kupplung mit den Modellaminen **88** und **134** umzusetzen und anschließend in der Bischler-Napieralski-Cyclisierung zu testen (Schema 65).



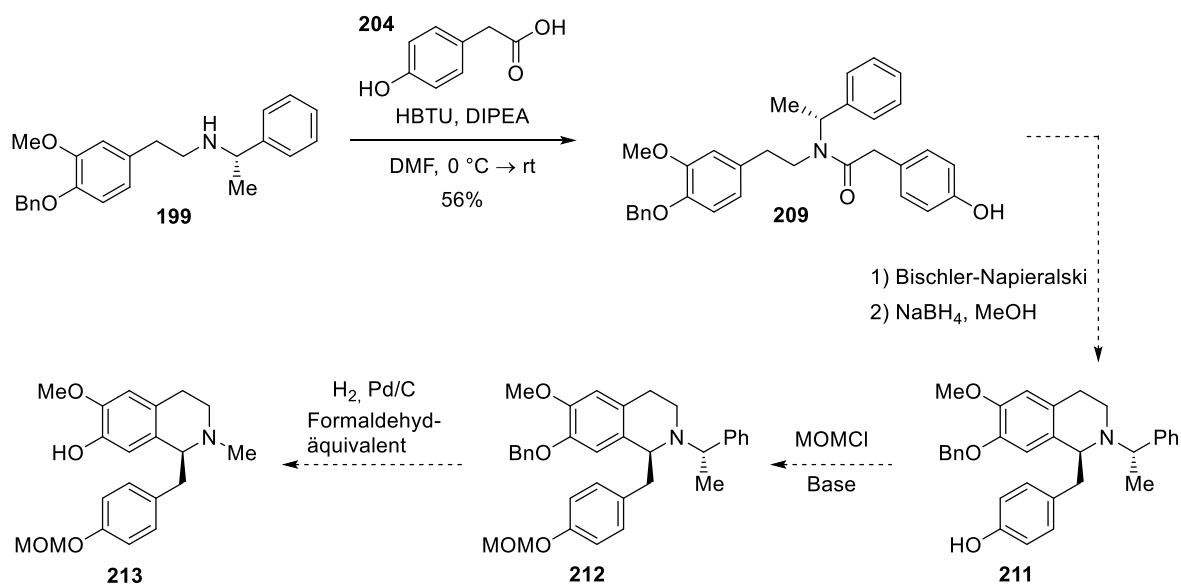
Schema 65: Modellreaktionen zur Synthese der Amide 205 und 206 mit der ungeschützten Phenyllessigsäure 169.

Hierzu wurden die Amine **88** und **134** in einer EDC-Kupplung und DMAP mit der ungeschützten *p*-Hydroxyphenyllessigsäure (**169**) umgesetzt. Die Amide **205** und **206** konnten in befriedigenden Ausbeuten erhalten werden. Eine anschließende Bischler-Napieralski-Cyclisierung von **206** mit POCl₃ und Umsetzung des Rohproduktes mit Natriumborhydrid lieferte Benzylisochinolin **208** (Schema 66).



Schema 66: Modellreaktionen zur Bischler-Napieralski-Cyclisierung und anschließender Reduktion zum 1-Benzyltetrahydroisochinolin 208.

In gleicher Weise sollte das Amin **199** mit ungeschützter Phenyllessigsäure **169** und anschließender Cyclisierungs/Reduktionssequenz umgesetzt werden (Schema 67). Allerdings zeigte sich unter Verwendung von EDC/DMAP nur unvollständiger Umsatz und auch bei Erhöhung der Äquivalente wurde Produkt **209** in nicht zufriedenstellender Ausbeute erhalten. Die Umsetzung der beiden Edukte **199** und **169** mit HBTU und Hünig-Base ergab das gewünschte Produkt **209** schließlich in 56%-iger Ausbeute.



Schema 67: Stereoselektive Syntheseroute des Diolbausteins 213.

Auf diesem Weg steht nun der Cyclisierungsvorläufer **209** für die Bischler-Napieralski-Reaktion und die anschließende diastereoselektive Reduktion mit NaBH_4 zur Verfügung (Schema 67).

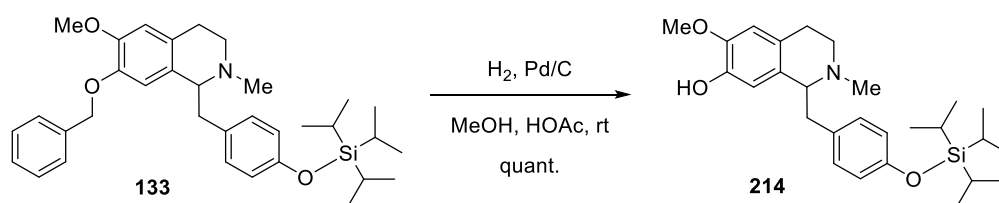
Im Anschluss daran steht noch die Einführung der MOM-Gruppe an Substrat **211** aus. Abschließend kann dann das chirale Auxiliar hydrogenolytisch mit Palladium auf Aktivkohle abgespalten werden und in Gegenwart eines Formaldehydäquivalents in einer Eintopfreaktion in eine *N*-Methylgruppe überführt werden. Unter diesen hydrogenolytischen Bedingungen wird hierbei auch gleichzeitig die Benzylgruppe gespalten und der enantiomerenangereicherte Alkoholbaustein **213** würde zur Verfügung stehen (Schema 67).

3.1.11 Erste Ullmann-Kupplungen

Nach der erfolgreichen Synthese der beiden Benzyltetrahydroisochinolinuntereinheiten **133** und **178** sollten im Folgenden in einer Ullmann-Kupplung zum seco-Heterodimer **215** umgesetzt werden (siehe Tabelle 2).

In diesem Kapitel werden die Versuche zur ersten Ullmann-Kupplung und die Optimierung der Reaktionsbedingungen dieser Reaktion beschrieben.

Da für die erste Ullmann Kupplung die Entfernung der Benzylgruppe des Diolbausteins **133** notwendig ist, wurde diese zunächst mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle in Methanol und katalytischen Mengen Essigsäure abgespalten. In weiteren Versuchen wurde festgestellt, dass die Reaktion stattdessen auch in Ethanol durchgeführt werden kann. Hierdurch konnte auf eine Neutralisation bei der Aufarbeitung verzichtet werden und nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels wurde das Produkt **214** in quantitativer Ausbeute erhalten (Schema 68).



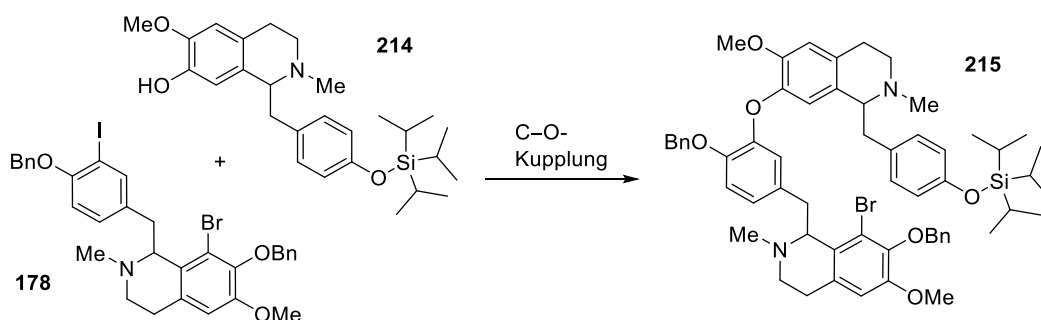
Schema 68: Abspaltung der Benzylschutzgruppe von **133** zu **214**.

In der Diplomarbeit wurden bereits Syntheseprotokolle entwickelt und Ligand-Katalysatorkombinationen in einem Modellsystem identifiziert, die für die Synthese von elektronenreichen Diarylethern geeignet sind.^[71] Hier zeichneten sich unter anderem die Liganden *N,N*-Dimethylglycin, Kupferbromid-Dimethylsulfid-Komplex und *n*-Butylimidazol durch hohe Umsätze aus. Bei den Testreaktionen wurde die Reaktionskontrolle über HPLC/MS durchgeführt, da das dehalogenierte Produkt **218** und der Dihalogenidbaustein **178** sowie der Diolbaustein **214** und das Produkt die gleichen R_f -Werte aufwiesen. Es ist anzumerken, dass die *head-to-tail*-verknüpften Bisbenzylisochinoline in zweifach protonierter Form detektiert wurden.

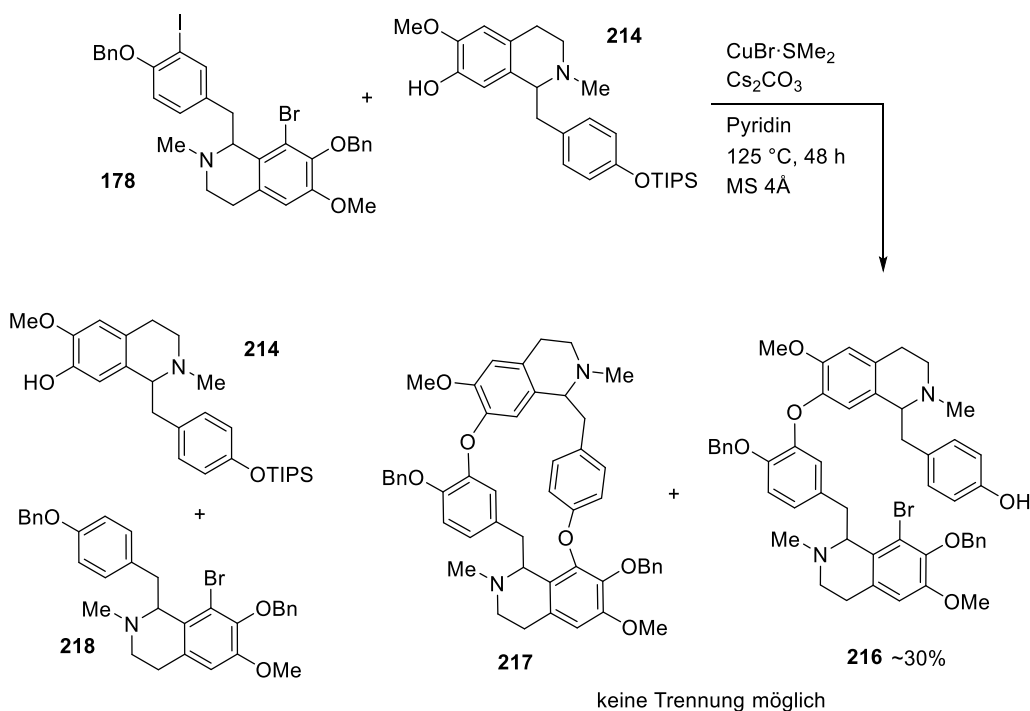
Zunächst wurde *N,N*-Dimethylglycin als Ligand getestet, da dieser im in der Diplomarbeit untersuchten Modellsystem die höchste Aktivität aufwies. Es wurden die Reaktionsbedingungen des bereits entwickelten Ullmann-Syntheseprotokolls angewendet

(siehe Eintrag 1 & 2, Tabelle 2, Kupferiodid, *N,N*-Dimethylglycin in Acetonitril verwendet). Hierbei zeigte sich jedoch, dass nur geringer Umsatz beobachtet wurde und Dehalogenierung des Iodsubstituenten die vorrangige Reaktion war, so dass das Produkt nur in Spuren detektiert wurde. Auch die Anwendung der Reaktionsbedingungen unter Verwendung von *N,N*-Dimethylglycin, Cäsiumcarbonat sowie DMF unter Mikrowellenbestrahlung, die von Nancy Blank aus der Arbeitsgruppe Opatz für die Synthese des *O*-Methyldauricins^[51,60] entwickelt wurden, zeigten keinen Erfolg (Tabelle 2, Eintrag 3). Unter Anwendung dieses Syntheseprotokolls wurde die annähernd quantitative Deiodierung des Startmaterials **178** beobachtet und es wurde keinerlei gewünschtes Produkt detektiert.

Tabelle 2: Getestete Reaktionsbedingungen für die erste Ullmann-Kupplung von 178 und 214.



	Metall/Ligand	Alkohol/ Ligand	LM	Base	Temp.	Zeit	Ausbeute
1	CuI (20 mol-%), DMG (40 mol-%)	1.2:1	MeCN	K ₃ PO ₄ (2.0 eq.)	80 °C	5 h	0%
2	CuI (20 mol-%), DMG (40 mol-%)	1.2:1	MeCN	K ₃ PO ₄ (2.0 eq.)	MW, 110 °C 300 Watt	5 h	<10 % [a],[b],[c],[d]
3	CuI (10 mol-%), DMG (30 mol-%)	1:1	DMF	K ₃ PO ₄ (2.0 eq.)	MW, 140 °C 150 Watt	60 min	– [a],[c]
4	CuBr•SMe ₂ (1.0 eq.)	1.2:1	Pyridin	Cs ₂ CO ₃ (2.0 eq.)	125 °C	32 h	≈ 30% [c],[e]
5	Pd(OAc) ₂ , (10 Mol-%), Dpe-Phos (20 Mol-%)	1:2	Toluol	Cs ₂ CO ₃ (2.0 eq.)	110 °C	12h	– [a],[c]
6	Pd(OAc) ₂ , (10 Mol-%), (20 Mol-%) tBuXPhos	1:1	Toluol	Cs ₂ CO ₃ (2.0 eq.)	110 °C	12h	– [a],[c]



Schema 69: Ullmann-Kupplung mit **178** und **214** zum *seco*-Heterodimer **216** und ringgeschlossenem **217**.

Die Palladium-katalysierte C–O-Kupplung nach Buchwald und Hartwig wurde ebenfalls getestet. Hierzu wurde der besonders für C–O-Kupplungen geeignete Phosphinligand *t*BuXPhos getestet. Ein Testansatz (6 mg) mit äquimolarer Menge Palladiumacetat und Phosphinligand zeigte in massenspektrometrischen Untersuchungen Umsatz, jedoch wurde zusätzlich zum Produktpeak ein Peak bei $m/z = 480$ detektiert, der das Produkt an Intensität um Größenordnungen überstieg. Bei diesem Peak handelte es sich um den vollständig dehalogenierten Dihalogenidbaustein. Der Einsatz von DPEPhos (Bis-(2-(diphenylphosphino)phenyl)ether) als Phosphinligand in einer weiteren Palladium-katalysierten Testreaktion zeigte ebenfalls keinen Erfolg, in diesem Fall wurde ausschließlich das dehalogenierte Produkt erhalten.

Ein weiteres effizientes Katalysator-Ligand-System, welches in der Diplomarbeit identifiziert wurde, war der Kupferbromid-Dimethylsulfid-Komplex. Darüberhinaus wurde dieser Katalysator-Ligand-Komplex in einem Syntheseprotokoll von Yamada und Mitarbeitern in der Synthese von Nelumboferin und Isomeren, *head-to-tail*-verknüpften Bisbenzylisochinolin-Alkaloiden aus der Pflanze *Nelumbo nucifera*, beschrieben.^[72] Auch bei der Totalsynthese des Vancomycins von Nicolaou und Mitarbeitern diente dieser Katalysator-Ligand-Komplex zur Knüpfung der beiden Diaryletherbrücken im Aglykon des Vancomycins.^[73]

Eine modifizierte Synthesevorschrift mit Kupferbromid-Dimethylsulfid-Komplex und Pyridin als Lösungsmittel sowie Cäsiumcarbonat als Base basierend auf dem Syntheseprotokoll von Yamada und Mitarbeitern^[72] zeigte schließlich den erhofften Erfolg (Tabelle 2, Eintrag 4). Zwar fand auch unter diesen Reaktionsbedingungen Dehalogenierung des Aryliodids **178** statt, allerdings wurde auch seco-Heterodimer **216** per HPLC-MS detektiert. Interessanterweise wurde hierbei beobachtet, dass die TIPS-Schutzgruppe des seco-Heterodimers **215** während der Reaktion gespalten wird, wohingegen die TIPS-Schutzgruppe des Diolbausteins **214** größtenteils unangetastet bleibt (Schema 69). Durch die in situ abgespaltene TIPS-Schutzgruppe des seco-Heterodimers **215** wurde zugleich der Weg geebnet, dass die zweite Ullmann-Kupplung stattfinden konnte. Durch massenspektrometrische Untersuchungen wurde herausgefunden, dass Spuren des ringgeschlossenen Moleküls **217** erhalten wurden. Dieses Ergebnis bedeutet, dass diese Reaktionsbedingungen der ersten Ullmann-Kupplung prinzipiell geeignet sind, um die zweite C–O-Kupplung zu bewerkstelligen. Hieraus ergibt sich der Vorteil, dass die Ullmann-Kupplungen möglicherweise als Eintopfreaktion gestaltet werden können, birgt aber auch das Risiko, dass beide Hydroxyfunktionalitäten in der ersten Ullmann-Kupplung mit dem Dihalogenid **178** reagieren können und dadurch keine Regioselektivität mehr gewährleistet ist.

Bei der Isolierung des seco-Heterodimers **216** erwies es sich als sehr schwierig, die verschiedenen Verbindungen des Reaktionsgemisches durch säulenchromatographische Reinigung zu trennen. Mehrmalige Säulenchromatographie zeigte keinen Erfolg, so dass das seco-Heterodimer **216** immer mit einem geringen Anteil des Diol-Startmaterials **214** erhalten wurde.

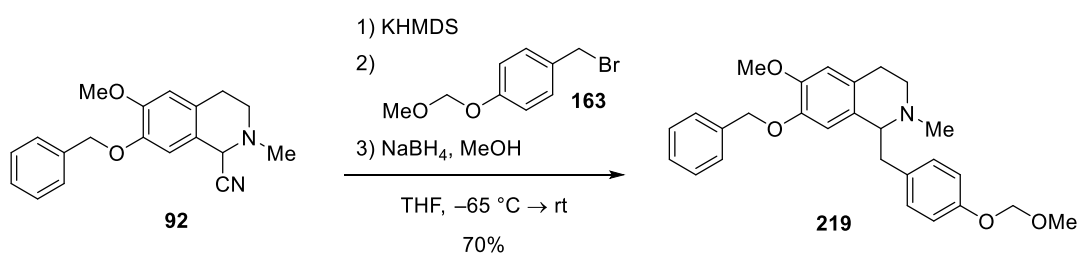
In weiteren Versuchen wurde versucht, die oben beschriebene Reaktionssequenz auszunutzen, um beide Ullmann-Kupplungen in einer Eintopfreaktion durchzuführen. Hierzu wurde zunächst mit **178** und **214** bei 120 °C und einem Äquivalent Kupfer-Ligand-Komplex gestartet und es sollte bei dieser Temperatur die erste Ullmann-Kupplung mit anschließender Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe stattfinden. Nachdem bei dieser Temperatur nach 48 Stunden nur sehr geringer Umsatz zu beobachten war, wurde die Temperatur auf 135 °C erhöht. Auch nach 74 Stunden bei dieser Temperatur konnte kein vollständiger Umsatz erzielt werden. Bei dieser Temperatur zeigte sich die Bildung des ringgeschlossenen Produktes durch massenspektrometrische Untersuchungen. Längere Laufzeiten bei dieser Temperatur führten jedoch nicht zum vollständigen Umsatz. Das

Reaktionsgemisch bestand zu jedem Zeitpunkt aus einem komplexen Produktgemisch aus Edukt **214** und **178**, seco-Heterodimer **216** sowie ringgeschlossener Verbindung **217**, so dass weitere Versuche zu dieser Eintopfreaktion eingestellt wurden.

3.1.12 Synthese des MOM-geschützten 1-Benzyltetrahydroisochinolins

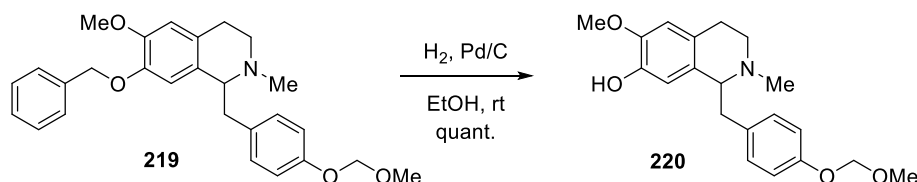
Um nun eine regioselektive erste Ullmann-Kupplung mit vollständigem Umsatz zu erreichen, sollte der Diolbaustein mit einer MOM-Schutzgruppe synthetisiert werden. Der Grund für die Wahl der Schutzgruppe liegt in der Orthogonalität zu den Benzylschutzgruppen des Diolbausteins als auch des Dihalogenids.

Für die Synthese des MOM-Benzyltetrahydroisochinolins **219** (Schema 70) wurde von Aminonitril **92** (siehe Kapitel 3.1.2) sowie von dem MOM-geschützten Benzylbromid **163** (siehe Kapitel 3.1.6) ausgegangen und die beiden Substrate wurden in der Deprotonierungs-Alkylierungs-Reduktionssequenz unter den Standardbedingungen umgesetzt (siehe Kapitel 3.1.4).



Schema 70: Synthese des MOM-geschützten Diolbausteins **219**.

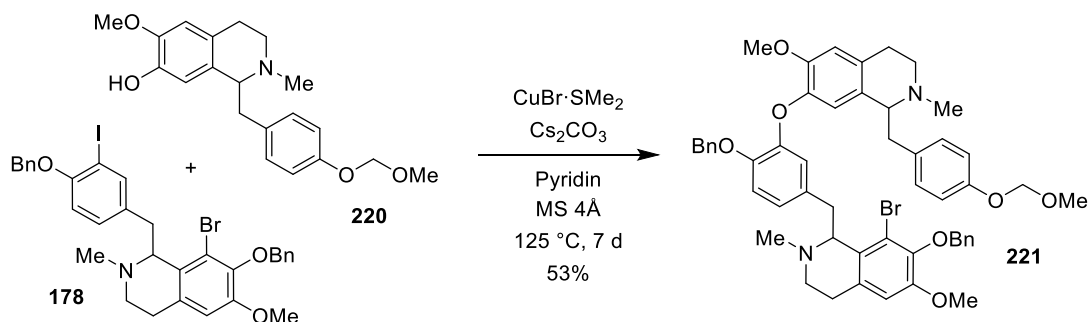
Durch Dorota Ferenc aus der Arbeitsgruppe Opatz wurde herausgefunden, dass es bei der Reaktion von Vorteil ist, zunächst KHMDS in trockenem THF vorzulegen und anschließend das Aminonitril in THF zu dieser auf -65 °C gekühlten Lösung zuzutropfen. Der MOM-geschützte Diolbaustein **219** konnte in Ausbeuten zwischen 30–70% erhalten werden (Schema 70). Starke Abhängigkeit der Ausbeuten zeigte sich auch hier durch Verwendung von einwandfreiem KHMDS sowie frisch synthetisiertem Aminonitril **92** und Benzylbromid **163**.



Schema 71: Abspaltung der Benzylschutzgruppe zur Synthese von **220**.

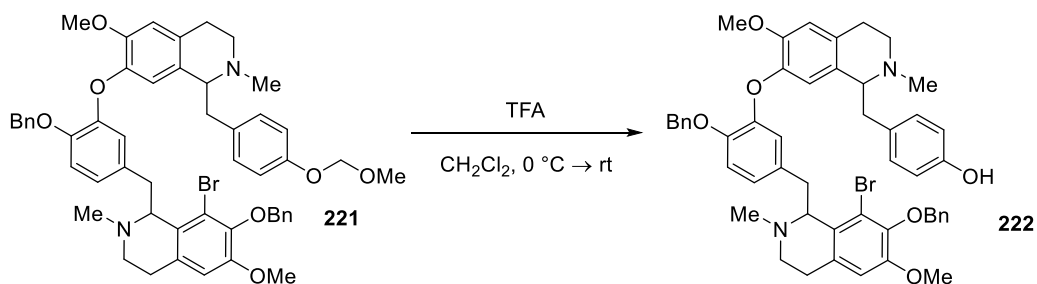
Anschließende hydrogenolytische Spaltung der Benzylschutzgruppe durch Palladium auf Aktivkohle unter Wasserstoffatmosphäre in Ethanol lieferte nach Filtration des Katalysators den MOM-geschützten finalen Diolbaustein **220** für die Ullmann-Kupplung (Schema 72).

Das MOM-geschützte Diol **220** wurde unter den bereits mit Baustein **214** erfolgreich getesteten Bedingungen mit dem entsprechenden Dihalogenidbaustein **178** zu dem seco-Heterodimer **221** umgesetzt (Schema 72).



Schema 72: Ullmann-Kupplung mit **178** und **214** zur Synthese des seco-Heterodimers **221**.

Massenspektrometrische Untersuchungen zeigten, dass die MOM-Gruppe unter den Ullmann-Bedingungen sowohl bei dem Diolbaustein **220** als auch beim gebildeten seco-Heterodimer **221** stabil war. Da als Nebenreaktion auch immer eine teilweise Deiodierung des Dihalogenids **178** stattfand, wurde, um möglichst vollständigem Umsatz des Diolbausteins zu gewährleisten, jeweils nach einem Zeitintervall von 12 Stunden weitere 0.25 Äquivalente des Dihalogenids zugegeben. Es ist anzumerken, dass die Reaktion langsam abläuft und ein vollständiger Umsatz oft erst nach 3–7 Tagen erzielt wurde. Es wurde jedoch bewusst auf eine mikrowellenunterstützte Reaktionsführung verzichtet, um ungewollte Dehalogenierung zu vermeiden (siehe vorherige Versuche). Durch die modifizierte Reaktionsführung und unter Einsatz des MOM-geschützten Bausteins **220** konnte das seco-Heterodimer **221** nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 53% isoliert werden (Schema 72).

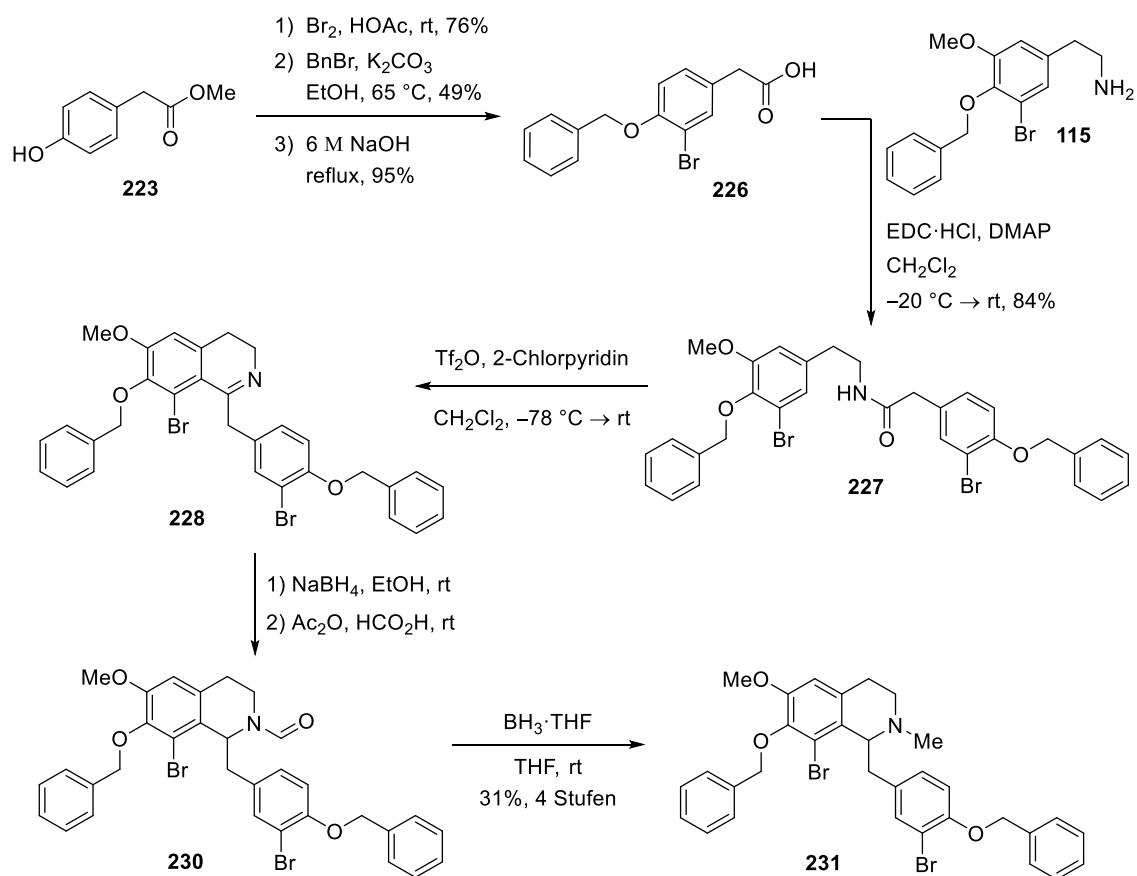


Schema 73: Abspaltung der MOM-Schutzgruppe des seco-Heterodimers 221.

Anschließend wurde die Deblockierung des MOM-geschützten seco-Heterodimers **221** durchgeführt. Hierzu wurde bei 0 °C zu dem in Dichlormethan gelösten Substrat tropfenweise Trifluoressigsäure zugetropft und Reaktionskontrolle wurde per HPLC/MS durchgeführt (Schema 73). Die Reaktion verlief sehr sauber und nach vollständigem Umsatz konnte per HPLC-MS kein Nebenprodukt detektiert werden. Nach vollständiger Reaktion wurde ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben und es wurde extrahiert und zur Trockene eingengt. Auf eine Reinigung wurde verzichtet, da durch die freie phenolische Gruppe und die tertiäre Aminfunktionalität zwitterionische Eigenschaften des Moleküls bei säulenchromatographischer Reinigung auftreten und es somit zu Ausbeuteverlusten kommen kann. Das Produkt **222** wurde in quantitativer Rohausbeute erhalten und wurde direkt in die zweite Ullmann-Kupplung eingesetzt.

3.1.13 Synthese des Dibromidbausteins

Wie in Kapitel 3.1.11 beschrieben, hatte sich gezeigt, dass in der ersten Ullmann-Kupplung die Deiodierung am Dihalogenidbaustein **178** eine problematische Nebenreaktion darstellte, so dass dieser (über den gesamten Reaktionszeitraum gesehen) im Überschuss eingesetzt werden musste und durch die Zudosierung eine längere Reaktionszeit resultierte. In einer alternativen Synthesestrategie wurde die Darstellung eines Dibromidbausteins verfolgt, da dieser durch die höhere Stabilität der C-Br-Bindung weniger empfindlich gegenüber einer Dehalogenierung ist. Anschließend sollte untersucht werden, ob der Dibromidbaustein ein besseres Substrat in der Syntheseroute darstellt und ob die Regioselektivität der ersten Ullmann-Kupplung unter Einsatz dieses Bausteins weiterhin gewährleistet ist.



Schema 74: Synthese des Dibromidbausteins 231.

Die Synthese des Dibromidbausteins erfolgte analog zu der des Dihalogenidbausteins (siehe Kapitel 3.1.7). Ausgehend von *p*-Hydroxyphenylelessigsäure (**169**) sollte das bromierte Derivat nach literaturbekannter Vorschrift^[74] dargestellt werden. Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde jedoch entgegen der Literaturvorschrift kein einheitliches Produkt erhalten, sondern eine Mischung aus Produkt, dibromiertem Produkt sowie Edukt. Im nächsten Versuch wurde nun von *p*-Hydroxyphenylelessigsäuremethylester (**223**) ausgegangen (siehe Kapitel 3.1.10) und Brom wurde sukzessive in mehreren Portionen à 0.25 Äquivalenten bei Raumtemperatur zugetropft (Schema 74). Bromierung von **223** lieferte den bromierten Ester **224** (nicht abgebildet) in zufriedenstellender Ausbeute und eine Bildung des dibromierten Produkts bei den gewählten Bedingungen fand nur in Spuren statt. Die Verwendung des Methylesterssubstrats erlaubte die Abtrennung des dibromierten Nebenproduktes durch säulenchromatische Reinigung. Anschließend wurde die Benzylschutzgruppe unter den in Kapitel 3.1.7 beschriebenen Bedingungen eingeführt und der bromierte, benzylgeschützte *p*-Hydroxyphenylelessigsäuremethylester **225** (nicht abgebildet) wurde anschließend mit 6 M NaOH verseift (Schema 74). Die bromierte

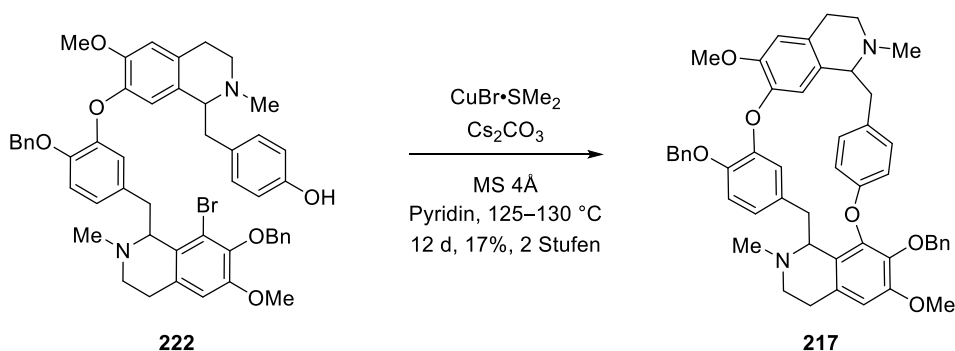
benzylgeschützte Phenylelessigsäure **226** wurde auf diesem Weg in einer Gesamtausbeute von 35 % über vier Stufen erhalten (Schema 74). Aminbaustein **115** (beschrieben in Kapitel 3.1.2) wurde in einer EDC-Kupplung mit dem Phenylelessigsäurederivat **226** in sehr hohen Ausbeuten zum Amid **227** verknüpft. Mit dem Amid **227** stand nun der Cyclisierungsvorläufer für die Bischler-Napieralski-Cyclisierung zur Verfügung. Wie auch für den Dihalogenidbaustein **178** wurde für Verbindung **227** die modifizierte Methode nach Movassaghi angewendet, an welche sich die Reduktion mit Natriumborhydrid zu **229** (nicht abgebildet) anschloss. Formylierung von **229** mit Acetanhydrid/Ameisensäure und Reduktion der Formylgruppe zur *N*-Methylgruppe lieferte den dibromierten Baustein **231**, welcher ausgehend von Cyclisierungsvorläufer **227** in einer Ausbeute von 31% über vier Stufen erhalten wurde. Ausgehend von Vanillin (**85**) wurde der Dibromidbaustein **231** in einer Gesamtausbeute von 12% über 11 lineare Stufen erhalten (Schema 74).

Dibromid **231** wurde nun unter den gleichen Reaktionsbedingungen der ersten Ullmann-Kupplung bei 125°C mit dem Diolbaustein **220** unterzogen. Durch HPLC-MS- und DC-Untersuchungen zeigte sich allerdings, dass kein Umsatz zum gewünschten seco-Heterodimer **221** stattfand und stattdessen nur die beiden Edukte **231** und **178** im Reaktionsgemisch detektiert wurden. Eine Erhöhung der Temperatur dieser Reaktion wurde nicht in Betracht gezogen, da unter diesen Bedingungen zugleich eine Reaktion am reaktionsträgeren Bromid-Zentrum stattfinden kann und keine regioselektive Reaktion mehr gewährleistet wäre.

Aus diesem Grund wurden weitere Optimierungen der ersten Ullmann-Kupplung zwischen dem Dibromid **231** und dem Diol **220** als Synthesebausteinen eingestellt.

3.1.14 Zweite Ullmann-Kupplung und Abspaltung der Benzylether

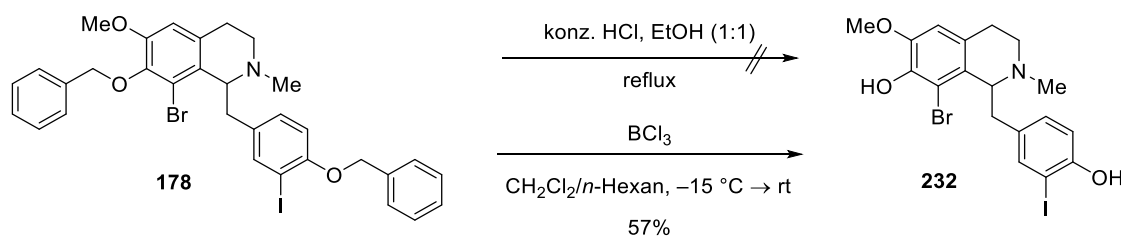
Der Ringschluss zur Darstellung des benzylgeschützten Tubocurins (**217**) sollte nun folgend in einer zweiten Ullmann-Kupplung stattfinden. Da sich in vorhergehenden Versuchen gezeigt hatte, dass die Ullmann-Bedingungen der ersten Kupplung auch bereits für eine zweite Kupplung zum Ringschluss geeignet waren, wurde für diese Umsetzung wieder das gleiche Katalysator-Ligand-System verwendet (Schema 75).



Schema 75: Zweite Ullmann-Kupplung ausgehend von 222 zum Ringeschlossenen 217.

Nach einer ersten massenspektrometrischen Analyse der Reaktionsmischung zeigte sich nur unzureichender Umsatz, so dass ein weiteres Äquivalent Kupferbromid-Dimethylsulfid-Komplex zugegeben wurde und das versiegelte Schlenkröhrchen auf 130 °C erwärmt wurde. Die Schwierigkeit bei dieser Reaktion zeigte sich nun darin, dass unter diesen Bedingungen zwar der Ringschluss ermöglicht wurde, gleichzeitig aber als Konkurrenzreaktion auch hier eine Dehalogenierung in Form der Debromierung stattfand. Da nach Analyse per HPLC/MS nach 10 Tagen noch Edukt detektiert wurde (zwischenzeitlich war aufgrund eines Defekts der HPLC-MS-Anlage die Nutzung nicht möglich), wurden weitere 2.0 Äquivalente an Ligand-Katalysator-Komplex zugegeben und Analyse durch HPLC-MS ergab schließlich einen vollständigen Umsatz nach 12 Tagen. Das Produkt **217** wurde nach säulenchromatischer Reinigung an Kieselgel im Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat/NEt₃ in einer Ausbeute von 17% über zwei Stufen erhalten. Das dehalogenierte Nebenprodukt verblieb durch die Zugabe von NEt₃ auf dem Kieselgel. Das Produkt **217** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung als Diastereomergemisch im Verhältnis 1:1.8 erhalten (bestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie). Ein Grund für das veränderte Verhältnis kann sein, dass bei der säulenchromatographischen Reinigung auf Kieselgel bereits eine teilweise Trennung stattfand und durch die Auswahl der Produktfraktion das veränderte Verhältnis der Diastereomeren zueinander resultiert. Ein weiterer Grund kann sein, dass eines der beiden diastereomeren seco-Heterodimere den Ringschluss bereitwilliger eingeht und somit eine Anreicherung eines der beiden Diastereomere stattfindet, während das andere Diastereomer reaktionsträger ist und an dieser Stelle die Debromierung als Konkurrenzreaktion abläuft. Dies lässt sich aufgrund der hohen Komplexität der Verbindungen im Rohproduktgemisch nicht eindeutig per NMR ermitteln.

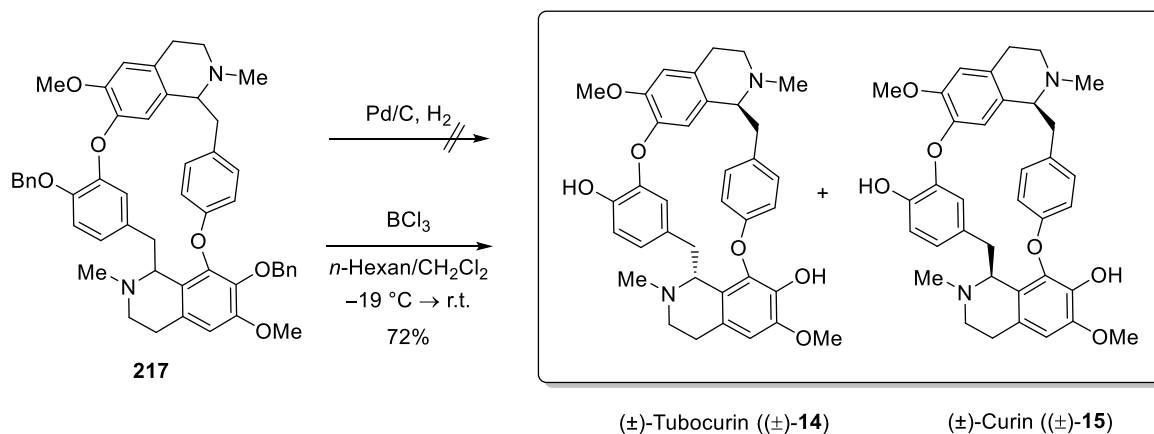
Als finaler Schritt stand die Abspaltung der Benzylschutzgruppen an Verbindung **217** an. Hierzu wurden zunächst die Reaktionsbedingungen zur Hydrogenolyse (Pd/C, H₂, 1 atm) verwendet, die bereits erfolgreich in der Synthese des Diolbausteins eingesetzt wurden (Kapitel 3.1.12, Schema 71). Allerdings zeigte sich unter diesen Bedingungen kein Umsatz. Zusätzliche Zugabe von Katalysator bzw. Zugabe katalytischer Mengen an Essigsäure zeigten durch massenspektrometrische Untersuchungen nur einen geringen Umsatz, bei dem jedoch nur ein Massenpeak detektiert wurde, der auf Abspaltung nur einer der beiden Benzylgruppen hindeutete. Verlängerung der Laufzeiten dieser oben genannten Reaktionsbedingungen bzw. weitere Zugabe von Katalysator blieben ebenso erfolglos wie Versuche in Essigsäure als Lösungsmittel. Unter diesen Bedingungen trat letztendlich eine Zersetzung des Substrats **217** ein.



Schema 76: Modellreaktion zur Abspaltung der Benzylether von 178 mit konz. HCl/EtOH und BCl₃.

Weitere Reaktionsbedingungen wurden mit der Modellverbindung **178** getestet, da diese in großem Umfang zur Verfügung stand (Schema 76). Nach einer literaturbekannten Synthesevorschrift^[75] zur Abspaltung der Benzylether wurde Verbindung **178** in einem Gemisch (1:1) aus konz. HCl und Ethanol unter Rückfluss erhitzt. Massenspektrometrische Untersuchungen zeigten bereits nach 30 Minuten vollständigen Umsatz zu **232**, jedoch gestaltete sich die Aufarbeitung und anschließende Isolierung des Produktes **232** als schwierig, da die freien phenolischen Gruppen und die tertiäre Amingruppe zwitterionisches Verhalten begünstigten. Als weitere Möglichkeit wurde die Verwendung von BCl₃ zur Abspaltung der Benzylgruppen^[72] getestet. Hierzu wurde Modellverbindung **178** in trockenem Dichlormethan bei -20 °C vorgelegt und BCl₃, gelöst in *n*-Hexan, wurde bei dieser Temperatur tropfenweise zugegeben (Schema 76). Massenspektrometrische Untersuchungen zeigten bereits nach 30 Minuten fast vollständigen Umsatz zu **232**, wobei ein kleiner Anteil einer Verbindung mit *m/z*=594 detektiert wurde, was darauf hindeutet, dass bei einem geringen Teil des Eduktes **178** nur eine der beiden Benzylgruppen abgespalten wurde. Die Reaktion wurde vorzeitig abgebrochen und die Aufarbeitung

erfolgte durch die Zugabe von ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Das Produkt **232** konnte anschließend ohne Probleme in die Dichlormethan-Phase überführt werden und wurde nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel im Laufmittel Dichlormethan/Methanol 10:1 als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 57% erhalten (Schema 76).



Schema 77: Abspaltung der Benzylether von 217 zu (±)-14 und (±)-15.

Mit diesen Ergebnissen sollte nun auch *O,O*-Dibenzyltubocurine (**217**) der letzten Schutzgruppenoperation unterzogen werden (Schema 77). Unter den gleichen Reaktionsbedingungen zeigte Verbindung **217** durch massenspektrometrische Untersuchungen zunächst keinen vollständigen Umsatz nach einstündigem Rühren bei -19 °C, so dass weitere 4.2 Äquivalente von BCl₃ in *n*-Hexan bei -19 °C zugegeben wurden und die Reaktionsmischung innerhalb von 2 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Nach diesem Zeitraum zeigte die Reaktionskontrolle per HPLC/MS vollständigen Umsatz und die Reaktionsmischung wurde analog zu der von Verbindung **232** aufgearbeitet. Auf diesem Weg konnte nach säulenchromatographischer Trennung an Kieselgel im Laufmittel Dichlormethan/Methanol 10:1 (±)-Tubocurine ((±)-**14**) und (±)-Curine ((±)-**15**) als Diastereomerengemisch in einer Ausbeute von 72% erhalten werden. Das Diastereomerengemisch wurde nach säulenchromatographischer Reinigung in einem Verhältnis von 1:2 erhalten ((±)-**14**)/(±)-**15**, siehe oben).

Dem beschriebenen Synthesansatz folgend wurde nun ausgehend von Vanillin (**85**) in 15 linearen Stufen ein Zugang zur Gruppe der Curare-Alkaloide erzielt. Die Totalsynthese umfasste insgesamt 24 Transformationen.

Beim Vergleich der NMR-Spektren lässt sich zwischen der cyclischen Form und der seco-Form unterscheiden. Im seco-Heterodimer **221** & **222** besitzt der 1,4-disubstituierte

Benzylrest ein AA'XX'-Spinsystem, während bei der cyclischen Form aufgrund der gehinderten Rotation für H10', H14' und H11', H13' separate Signale vorhanden sind (Abbildung 16). Des Weiteren besitzen H1 und H1' im seco-Heterodimer annähernd gleiche chemische Verschiebungen, während sie sich in der cyclischen Form stark unterscheiden. Außerdem ist H-8 in der cyclischen Form stark abgeschirmt und weist eine chemische Verschiebung um die δH 5.0 ppm (Referenz (+)-Tubocurarin) auf.^[22b] Bei der Aufnahme von NMR-Spektren des Curins und des Tubocurins konnten Reis und Mitarbeiter zeigen, dass die beiden Diastereomere dadurch unterschieden werden können, dass bei Curin C3' leicht entschirmt ist im Vergleich zu C3' bei Tubocurin. Bei Tubocurin hingegen ist C8' abgeschirmt und weist eine Hochfeld-Verschiebung auf im Vergleich zu Curin.^[76]

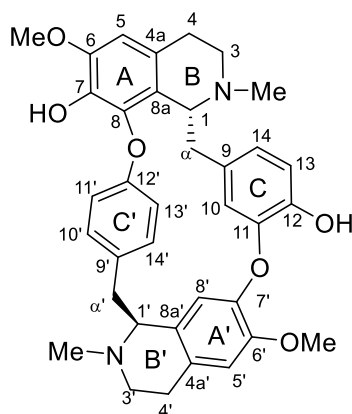


Abbildung 16: Nummerierung der Curare-Alkaloide.

In beiden Diastereomeren nimmt der B-Ring eine Halbsessel-Konformation ein und in Curin nimmt $C\alpha'$ in diesem Fall eine pseudoaxiale Stellung ein. Bei Tubocurin nimmt $C\alpha'$ eine pseudoäquatoriale Stellung ein. Dadurch wird die $C\alpha'/C3'$ -Wechselwirkung geringer und die $C\alpha'/C8'$ -Wechselwirkung verstärkt sich (Anisotropie-Effekt). Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass die erhaltenen chemischen Verschiebungen des Hauptdiastereomers auf (\pm)-Curin ((\pm)-**15**) hindeuten und die erhaltenen chemischen Verschiebungen des Minderdiastereomers auf (\pm)-Tubocurin ((\pm)-**14**) hinweisen (siehe Tabelle 3 & Tabelle 4).

Die *N*-Methylgruppen weisen ebenfalls eine Hochfeld-Verschiebung auf, die durch die Abschirmung durch den *meta*-substituierten C-Ring zustande kommt.^[77]

Gemessene Werte des Diastereomergemischs (\pm)-Tubocurin und (\pm)-Curin

Tabelle 3: Gemessene Werte des Diastereomergemischs von (\pm)-Tubocurin und (\pm)-Curin.

150.9 MHz, CDCl₃. § Signale konnten nicht zugeordnet werden.

C	δ H Hauptdiastereomer	δ C Hauptdiastereomer	δ H* Minderdiastereomer	δ C* Minderdiastereomer
1	3.56–3.52	60.6	4.00	59.5
2	–	–	–	–
3	3.36–3.28, 2.91–2.83	44.1	3.42–3.36, 2.85–2.81,	44.6
4	2.48–2.41, 3.03–2.94	22.1	2.97–2.89, 2.56–2.49	23.1
4a	–	124.5	–	125.7
5	6.56	108.2	6.54	107.9
6	–	146.5	–	146.3
7	–	137.3	–	136.9
8	–	138.5	–	137.5
8a	–	§	–	§
9	–	134.0	–	133.0
10	6.69	121.2	6.36	121.3
11	–	144.3	–	143.3
12	–	146.6	–	146.1
13	6.83	115.4	6.81	115.4
14	6.94	127.0	6.88–6.86	126.0
α	2.88–2.74, 2.62–2.54	40.1	2.88–2.74, 2.62–2.54	40.5
1'	3.47	65.8	3.52	64.9
2'	–	–	–	–
3'	3.29–3.21, 2.86–2.78	46.0	3.31–3.26, 2.81–2.75	47.1
4'	2.80–2.72	25.7	3.00–2.84	25.8
4a'	–	129.8	–	§
5'	6.70	112.4	6.64	112.0
6'	–	148.8	–	148.4
7'	–	143.5	–	143.3
8'	5.95	120.2	5.93	118.2
8a'	–	§	–	§
9'	–	132.5	–	132.5
10'	6.50–6.47	132.5	6.64–6.62	132.8
11'	6.67	115.8	6.92	115.4
12'	–	155.5	–	155.6
13'	6.68	113.8	6.77	113.3
14'	7.16–7.14	129.8	7.16–7.14	130.2
α'	3.42–2.52	39.8	3.42–2.52	39.3
NMe	2.55, 2.29	41.9, 42.5	2.52, 2.27	42.7
OMe	3.92, 3.92	56.3, 56.2	3.86, 3.86	56.3, 56.0

Referenzwerte
Tabelle 4: Referenzwerte für Curin und Tubocurin. # Signale können vertauscht sein. 25 MHz. n.g. = nicht gegeben.

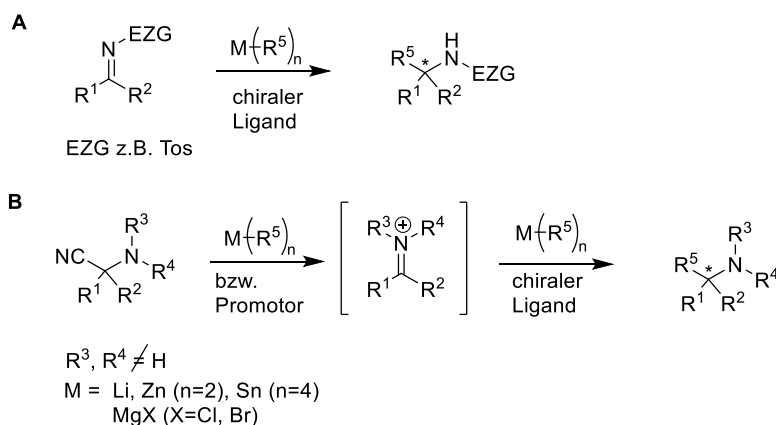
C	δ H	δ C (<i>R,R</i>)-Curin ^[76] in CDCl ₃ mit MeOH	δ C (<i>R,R</i>)-Curin ^[77] in CDCl ₃	δ C* (<i>R,S</i>)-Tubocurin ^[76] In CDCl ₃
1	n.g.	59.8	59.1	59.3
2	–	–	–	–
3	n.g.	43.6	44.3	44.2
4	n.g.	21.6	23.0	23.2
4a	–	123.9#	124.3	124.6
5	6.75	107.7	107.5	107.7
6	–	146.8	146.8	146.7
7	–	137.3	137.2	137.2
8	–	138.5	138.1	137.9
8a	–	124.0#	125.3	125.4
9	–	133.2	39.9	132.6
10	n.g.	120.2	121.0	121.0
11	–	142.8§	143.1#	143.1
12	–	145.9	145.9	145.9
13	n.g.	115.2	115.5	115.4
14	n.g.	125.3	125.7	125.7
α	n.g.	39.5	38.7	40.1
1'	n.g.	64.7	64.2	64.4
2'	–	–	–	–
3'	n.g.	44.6	46.0	46.5
4'	n.g.	24.1	24.6	25.2
4a'	–	128.4	128.3	128.6
5'	6.61	112.0	111.7	111.9
6'	–	148.2	147.9	148.0
7'	–	143.5§	143.0'	143.1
8'	6.04	119.5	117.7	117.9
8a'	–	128.4	127.9	128.1
9'	–	131.5	131.5	131.7
10'	6.66	131.3	129.8	132.2
11'	n.g.	114.7	114.7	113.2
12'	–	155.2	155.3	155.4
13'	6.87	113.1	113.1	114.9
14'	7.03	129.2	132.1	129.9
α'	n.g.	39.5	38.7	39.0
NMe	2.55, 2.53	41.3, 41.3	41.7, 42.3	42.2, 42.5
OMe	3.97	55.7, 55.7	55.5, 55.7	55.8, 56.0

4 Ergebnisse und Diskussion – Teil II

4.1 Aminonitrile und ihre Reaktionen

4.1.1 Synthese von α -chiralen Aminen

α -Chirale Amine sind charakteristische Strukturmerkmale einer Reihe biologisch aktiver Naturstoffe wie z.B. dem Alkaloid (*S*)-Coniin (siehe Abbildung 1). Aufgrund der mit diesem Strukturmotiv verbundenen vielfältigen biologischen Aktivitäten stellen α -chirale Amine somit wertvolle synthetische Bausteine und Intermediate in der präparativen organischen Chemie sowie Pharma- und agrochemischen Industrie dar. Hierbei ist es erstrebenswert, die chiralen Amine möglichst enantiomerenrein zu erhalten, da die beiden spiegelbildlichen Formen in vielen Fällen unterschiedliche pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften aufweisen.



Schema 78: Mögliche Zugänge zu α -chiralen Aminen.

Ein direkter Zugang zu α -chiralen Aminen kann über eine stereoselektive nukleophile Addition von Organometallverbindungen an Imine unter Einsatz chiraler Auxiliare bzw. durch Zugabe chiraler Liganden erreicht werden (Schema 78, A).^[78]

Obwohl in den letzten Jahren viele Fortschritte auf dem Gebiet der katalytischen stereoselektiven Addition an die C=N-Bindung gemacht wurden, ist diese im Gegensatz zur katalytischen stereoselektiven Addition von Nucleophilen an die C=O-Bindung bisher jedoch immer noch stark unterrepräsentiert.^[79]

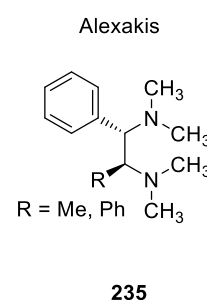
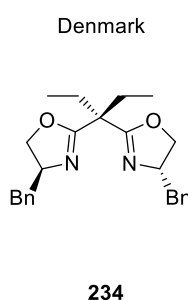
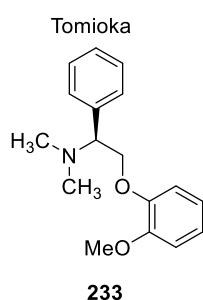
Nur wenige Beispiele, die auf Organolithium-, Organozink- bzw. Organozinnverbindungen zurückgreifen, sind in der Literatur beschrieben. Nach bestem Kenntnisstand sind keine

asymmetrischen Additionen von Grignard-Reagenzien an die C=N-Bindung unter Einsatz von externen chiralen Liganden in der Literatur beschrieben.

Dieser Unterschied zu den Additionen an die C=O-Bindung beruht vor allem auf der geringen Elektrophilie der C=N-Bindung, die in den meisten Fällen eine zusätzliche Aktivierung wie z.B. eine *N*-Tosylierung erforderlich macht sowie der Tendenz zur Bildung von enolisierbaren Iminen, welcher eher eine Deprotonierung oder Isomerisierung zum Enamin als eine Addition eingehen.^[79-80] Des Weiteren besitzt das Stickstoffatom der C=N-Bindung die Fähigkeit, den Katalysator bzw. den Liganden stark zu koordinieren und dadurch den katalytischen Cyclus der nukleophilen Addition zu unterbrechen.^[81]

Organolithiumverbindungen

RLi
R = Alkyl, Ph



Organozinkverbindungen

R₂Zn
R = Alkyl

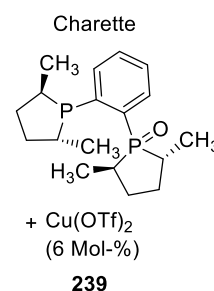
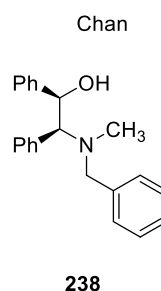
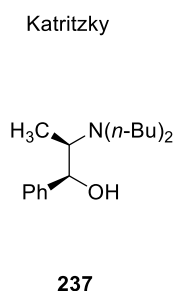
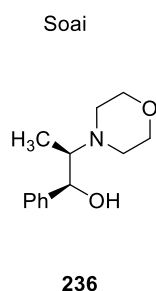


Abbildung 17: Literaturbeschriebene Ligandenklassen für die Addition von Organometallreagenzien an Imine.

Erste Arbeiten auf dem Gebiet der katalytischen asymmetrischen Addition von Organolithiumverbindungen an PMP-geschützte Imine unter Verwendung von Ligand **233** wurden bereits von Tomioka und Mitarbeitern^[82] im Jahre 1990 geleistet (Abbildung 17). Sie erhielten die α -chiralen Amine in niedrigen bis moderaten Enantiomerenüberschüssen. Denmark und Mitarbeiter^[83] verwendeten für die gleiche Transformation Bisoxazolin **234** bzw. Spartein als Liganden. Alexakis und Mitarbeiter^[84] setzten in ihren Arbeiten zur Addition von Organolithiumverbindungen an Imine verschiedene 1,2-Diaminliganden des Typs **235** ein (Abbildung 17).

Chan^[85] und Charette^[86] berichteten den Einsatz von β -Aminoalkohol-Liganden **238** und chiralen Phosphinliganden **239** bei der Reaktion von Zinkorganyle mit *N*-phosphorylierten Iminen. Ebenso nutzten Katritzky und Mitarbeiter^[80b] für die nukleophile Addition von Organozinkverbindungen an *N*-Acylimine den chiralen β -Aminoalkohol *N,N*-Dibutylnorephedrin **237**. Im Allgemein sind die erhaltenen Enantiomerenüberschüsse eher moderat und die Ligandenbeladung ist hoch (20 mol-% bis zu äquimolar). Auch das Spektrum der eingesetzten Organometallreagenzien ist auf die einfachen Alkylorganyle sowie Phenyllithium beschränkt (Abbildung 17).^[78a]

α -Aminonitrile besitzen neben ihrer Fähigkeit zur Umpolung unter bestimmten Reaktionsbedingungen zusätzlich eine Reaktivität, die der von Iminium-Ionen ähnlich ist, sie repräsentieren leicht verfügbare Äquivalente reaktiver Iminium-Ionen (sog. maskierte Iminium-Ionen).^[35b] Ausgehend von den Aminonitrilen können die Iminium-Ionen in situ durch die Anwesenheit von milden Lewis-Säuren oder thermisch erzeugt werden und mit Nucleophilen wie z.B. Organometallreagenzien abgefangen werden (siehe Schema 78, B). Gewöhnliche Nebenreaktionen der Iminium-Ionen werden dadurch stark vermindert.^[2] Die Reaktion von α -Aminonitrilen mit Grignardreagenzien als Nucleophilen wurde erstmals von Pierre Bruylants^{[36a],[36b]} untersucht und wird als Bruylants-Reaktion bezeichnet (Schema 78). Bei dieser Reaktion wird in einer C-C-Bindungsknüpfung gleichzeitiger ein stereogenes Zentrum generiert und es werden α -substituierte Amine erhalten.

Eine enantioselektive Variante der Bruylants-Reaktion würde somit ebenfalls einen direkten Zugang zu α -chiralen Aminen schaffen, ist jedoch bislang noch nicht in der Literatur beschrieben.

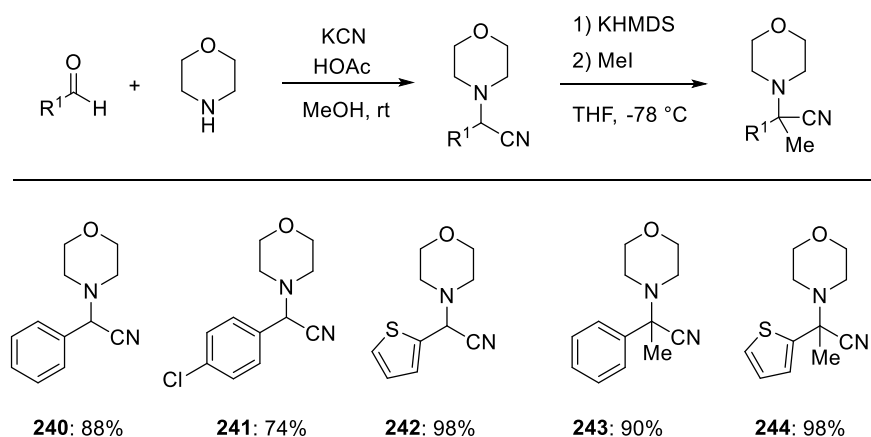
Die Entwicklung einer asymmetrischen Bruylants-Reaktion ist daher erstrebenswert und Versuche zur Untersuchung der klassischen sowie asymmetrischen Bruylants-Reaktion unter Verwendung chiraler Liganden werden in den folgenden Kapiteln beschrieben.

Die oben genannten Literaturbeispiele aus Abbildung 17 stellen einen möglichen Ausgangspunkt für die Entwicklung der asymmetrischen Bruylants-Reaktion dar. Grundidee war es, durch Zusatz von chiralen Liganden eine asymmetrische Reaktionsführung zu gestalten. Hierbei wurde sich an den in der Literatur berichteten Aminoethern, Aminoalkoholen, 1,2-Diaminen und Phosphinen orientiert. Basierend auf den oben beschriebenen Ligandenklassen wurden leicht verfügbare, chirale Liganden ausgewählt und in der stereoselektiven Umsetzung der α -Aminonitrile erprobt.

Des Weiteren wurde angestrebt, die maskierte Iminium-Ionen-Reaktivität der Aminonitril-Modellsubstrate mit weiteren Nucleophilen wie z.B. Acetylen zu untersuchen.

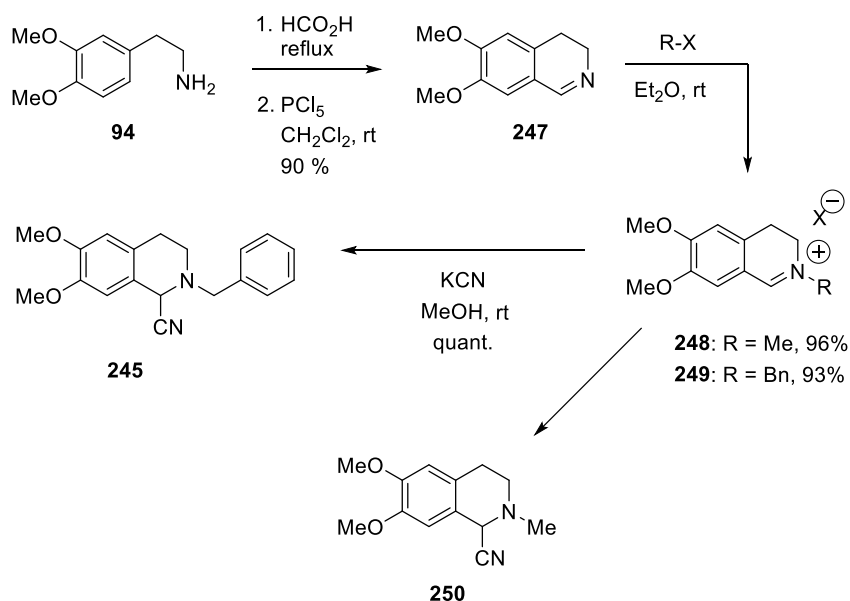
4.1.2 Synthese der α -Aminonitril-Modellsubstrate

Zunächst wurden verschiedene leicht zugängliche α -Aminonitril-Modellsubstrate **240–242** durch Strecker-Reaktion hergestellt. Nach einer Synthesevorschrift von Kison et al.^[61] wurden ausgehend von einem Aldehyd, KCN und Morpholin die jeweiligen α -Aminonitrile synthetisiert, die in einem zweiten Schritt durch Deprotonierung mit KHMDS und nachfolgender Zugabe von Methyljodid nach einer Vorschrift von Blank^[60] aus der Arbeitsgruppe Opatz alkyliert wurden, um die disubstituierten α -Aminonitrile **243** und **244** in hohen Ausbeuten zu erhalten (siehe Schema 79).



Schema 79: Strecker-Synthese von Aminonitrilen **240-242** und Alkylierung zu **243** und **244**.

Darüberhinaus wurden Aminonitrile des Tetrahydroisochinolin-Typs (**249** und **250**) ausgehend von Homoveratrylamin (**245**) synthetisiert (Schema 80, siehe auch Kapitel 3.1.2). Mit Ameisensäure wurde nach einer Synthesevorschrift von Blank^[60] zunächst das Formamid **246** (nicht abgebildet) gebildet und anschließend über eine Bischler-Napieralski-Reaktion nach Rohloff et al.^[87] unter Zusatz von Phosphorpentachlorid zum 6,7-Dimethoxyisochinolinimin **247** cyclisiert (siehe Schema 80).^[60]



Schema 80: Synthese von Dimethoxy-*N*-methyltetrahydroisochinolincarbonitrilen 245 und 250.

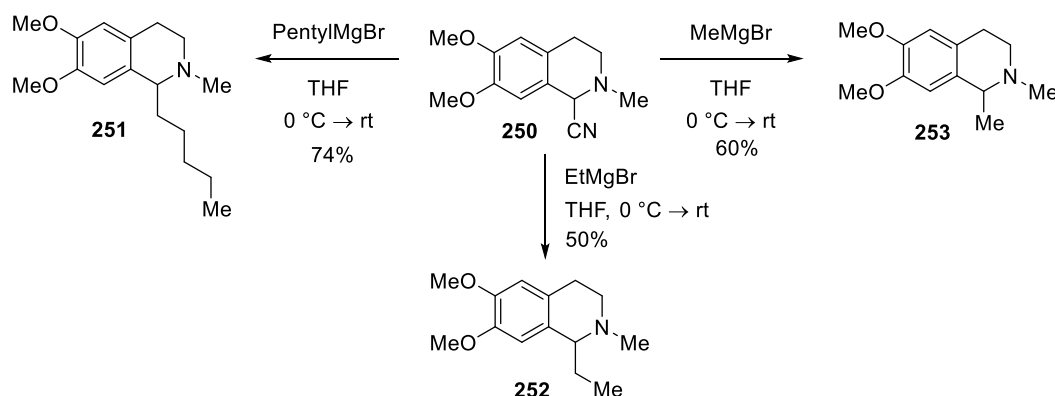
Das Imin wurde mit Methyljodid nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Kobor et al.^[88] in das Iminiumsalz **248** überführt. Hierbei stellte sich Diethylether als Lösungsmittel als sehr vorteilhaft heraus, da das gebildete Iminiumsalz aus der Reaktionslösung als Niederschlag ausfiel und als gelber Feststoff in sehr hohen Ausbeuten erhalten wurde. Aminonitril **250** wurde über vier Stufen in einer Gesamtausbeute von 86% erhalten. Umsetzung des cyclischen Imins **247** mit Benzylbromid ergab das entsprechende Iminiumsalz **249** in hoher Ausbeute.^[89] Die erhaltenen Iminiumsalze weisen eine bedeutend höhere Reaktivität auf als die entsprechenden Imine, so dass in der nachfolgenden Umsetzung mit einer Cyanidquelle wie z.B. Kaliumcyanid auf konzentrierte Salzsäure bzw. Essigsäure verzichtet werden kann. Die nachfolgende Umsetzung mit Kaliumcyanid in Methanol lieferte die α -Aminonitrile **245** und **250** in sehr hohen Ausbeuten (Schema 80).

Das in dieser Arbeit beschriebene Aminonitril **250** wurde in einer nachfolgenden Arbeit von Orejarena aus der Arbeitsgruppe Opatz auch als Substrat für die Stevens-Umlagerung zur Darstellung von 1-Benzyltetrahydroisochinolinen verwendet.^[65]

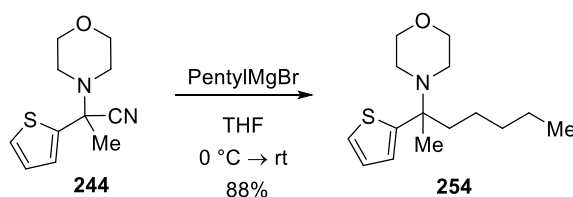
4.1.3 Klassische und asymmetrische Bruylants-Reaktion

Als Orientierung zur Wahl der Reaktionsbedingungen für die asymmetrische Bruylants-Reaktion wurden zunächst die Syntheseprotokolle der klassischen nicht-stereoselektiven Bruylants-Reaktion verwendet.^[90]

In ersten Versuchen und zur anschließenden Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden ausgehend von den α -Aminonitrilen **250** und **244** in einer klassischen Bruylants-Reaktion^[90a,90c] mit kommerziell erhältlichen Grignard-Reagenzien wie z.B. Pentylmagnesiumbromid und Methylmagnesiumbromid die α -substituierten Amine **251**–**253** und **254** in racemischer Form hergestellt (Schema 81 & Schema 82). Bei den Reaktionen wurden 2.2 Äquivalente des Grignard-Reagenz verwendet, da pro Molekül Aminonitril zwei Äquivalente des Grignard-Reagenz verbraucht werden, wie Aitken und Mitarbeiter in ihrer detaillierten Untersuchung des Reaktionsmechanismus der Bruylants-Reaktion beschrieben.^[90c] Des Weiteren zeigte sich das Lösungsmittel THF sowie eine Reaktionstemperatur von 0 °C als vorteilhaft für die Umsetzung. Bei tieferen Temperaturen wurde nur ein unvollständiger Umsatz erzielt. Aminonitril **250** und **244** zeigten hierbei eine hohe Reaktivität, so dass kein Promotor wie z.B. Silbertetrafluorborat^[90b] zugesetzt werden musste.



Schema 81: Bruylants-Reaktion des Modellaminonitrils **250**.



Schema 82: Bruylants-Reaktion des Aminonitrils **244**.

Die erhaltenen racemischen α -substituierten Amine **251**–**253** und **254** dienen auch als Referenzsubstanzen für chirale HPLC und Gaschromatographie. Allerdings stellte sich jedoch heraus, dass eine Auftrennung des Racemats mit Hilfe dieser analytischen Methoden nicht zum Erfolg führte. Schließlich gelang eine Auftrennung der racemischen Referenzsubstanzen **251**–**253** in die Enantiomeren mit Hilfe des chiralen Shiftreagenzes 1-Anthracen-9-yl-2,2,2-trifluorethanol (Pirkle-Alkohol, Abbildung 19).

Im Folgenden wurde nun angestrebt, das nicht-stereoselektive Bruylants-Syntheseprotokoll asymmetrisch zu gestalten.

Als zu testende Liganden wurden Liganden verschiedener Ligandenklassen ausgewählt (Abbildung 18 und Schema 83). Liganden **255–258** wurden bezogen und Liganden **260**, **263** und **265** wurden in einer einstufigen Synthese ausgehend von kommerziell erhältlichen Ausgangschemikalien synthetisiert. (*R*)-Phenylglycinol (**260**) wurde in sehr hohen Ausbeuten durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid ausgehend von Phenylglycin (**259**) erhalten. Salicylimin **263** sowie Thiophendiimin **265** wurden ausgehend von den entsprechenden Aldehyden und Aminkomponenten durch Umsetzung in Ethanol bei Raumtemperatur erhalten (Schema 83).

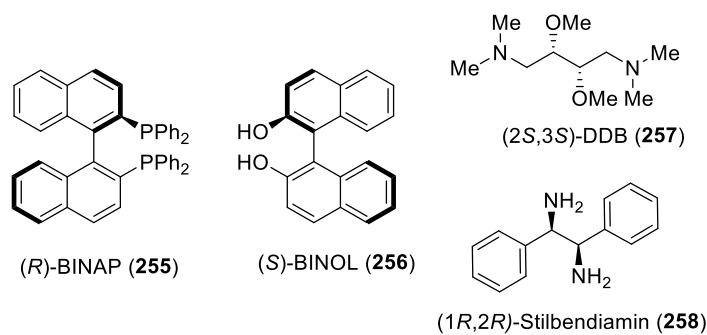
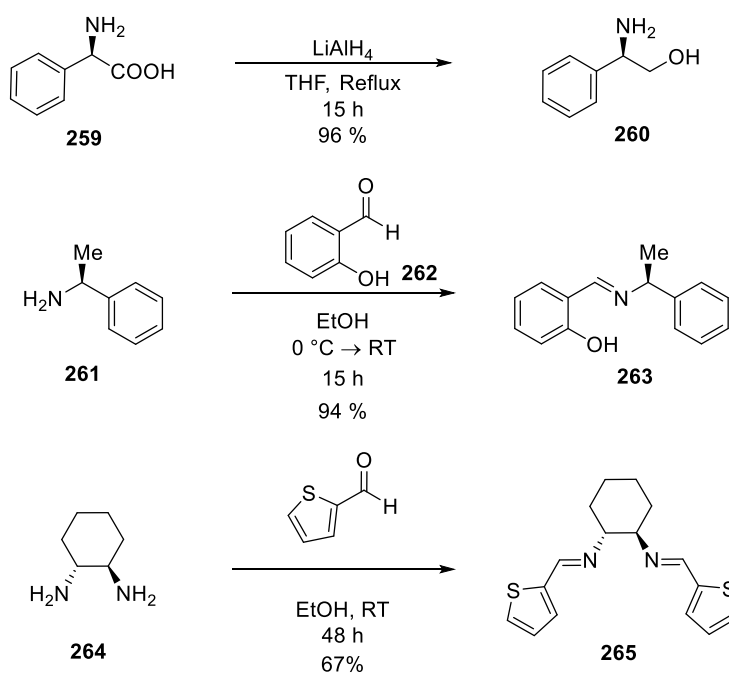
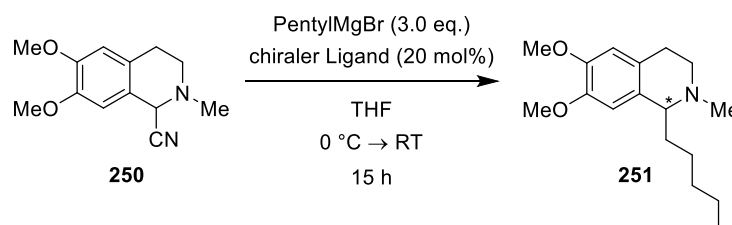


Abbildung 18: Liganden für die asymmetrische Bruylants-Reaktion.



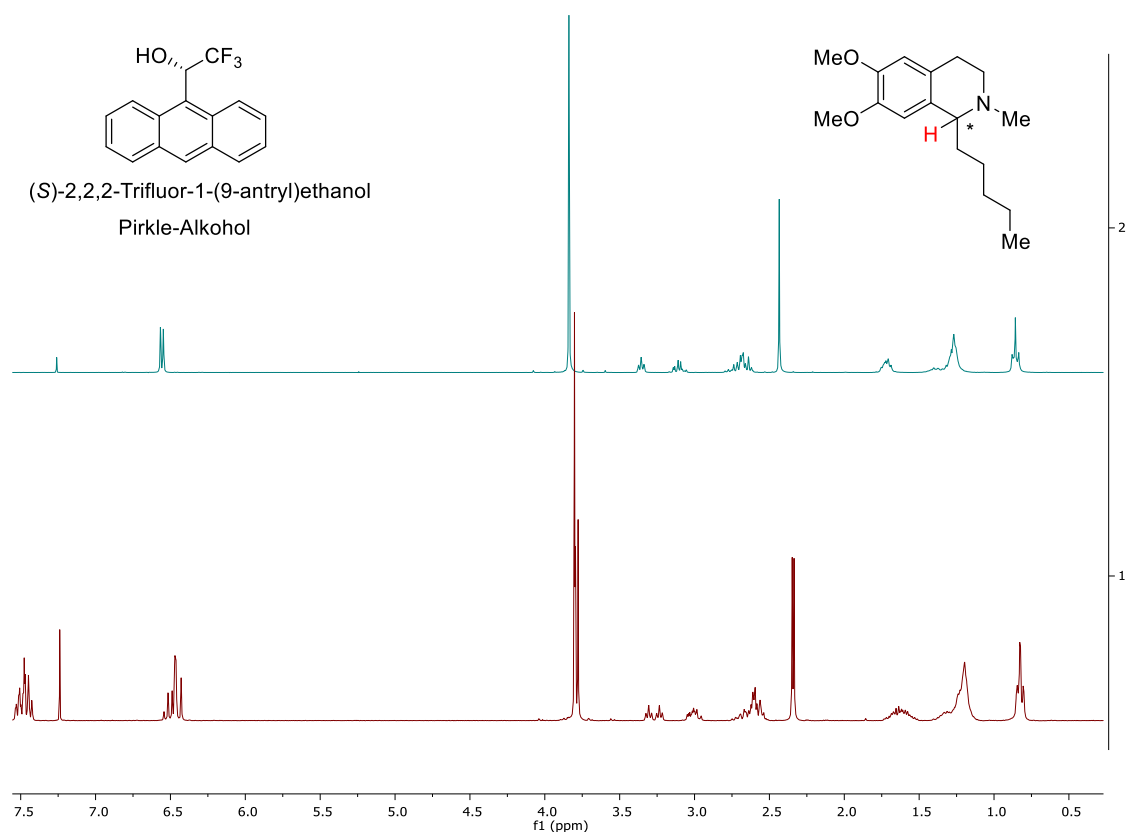
Schema 83: Synthetisierte Liganden für die asymmetrische Bruylants-Reaktion.

In der initialen Modellreaktion wurde als Substrat 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (**250**) (0.215 mmol) eingesetzt, welches mit chiralem Ligand (20 Mol-%) bei 0°C vorgelegt wurde (Schema 84). Anschließend wurde Pentylmagnesiumbromid als Grignard-Reagenz (3.0 eq) bei dieser Temperatur langsam zugegeben und es wurde über einen Zeitraum von 15 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt (Schema 84). Nach 15 Stunden Laufzeit wurde die Reaktionsmischung aufgearbeitet und das Produkt **251** wurde einer säulenchromatographischen Reinigung unterzogen. Anschließend wurde das Produkt **251** mit Hilfe des chiralen Shiftreagenz 1-Anthracen-9-yl-2,2,2-trifluorethanol bezüglich des Enantiomerenüberschusses untersucht. Das NMR-Spektrum ist in Abbildung 19 dargestellt.



Schema 84: Modellsystem und Reaktionsbedingungen für die asymmetrische Bruylants-Reaktion.

Das blaue Spektrum (oben) zeigt das Produkt ohne Zusatz von chiralem Shiftreagenz, das rote Spektrum (unten) ist mit Zusatz von chiralem Shiftreagenz aufgenommen. Es ist erkennbar, dass das Signal des H1-Atoms in zwei Triplets aufgespalten ist, deren Integration aufzeigt, dass das erhaltene Produkt eine racemische Mischung der beiden Enantiomeren ist. In weiteren Versuchen stellte sich heraus, dass in keiner der durchgeführten Reaktionen mit den unterschiedlichen getesteten chiralen Liganden (*S*)-BINOL (**256**), (*R*)-BINAP (**255**), (2*S*,3*S*)-DDB (**257**), (*R*)-Phenylglycinol (**260**), Salicylimin **263**, Thiophendiimin **266** bzw. (1*R*,2*R*)-Stilbendiamin (**258**) (Abbildung 18 und Schema 83) ein Enantiomerenüberschuss erreicht werden konnte.



4.1.4 Reaktionen von Aminonitrilen mit Alkinen

Als nächstes sollte der Zugang zu chiralen α -alkinylsubstituierten Aminen untersucht werden. Schreiber und Mitarbeiter zeigten, dass *N*-benzylsubstituierte Iminiumsalze **267** mit Phenylacetylen unter Verwendung von (*S*)-QUINAP (**269**), katalytischen Mengen Kupferbromid und Triethylamin umgesetzt werden können und die Darstellung von enantiomerenreinen α -alkinylsubstituierten Aminen **268** erlauben.^[91] Intermediär bilden sich nukleophile Kupferacetylide, die bereits unter sehr milden Bedingungen und in hohen Enantiomerenüberschüssen die α -alkinylsubstituierten Amine liefern (Schema 85).

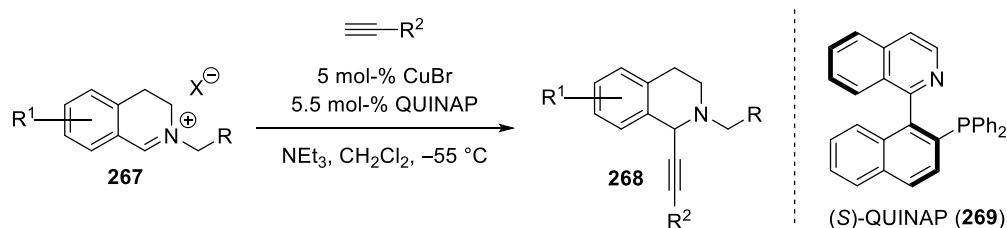
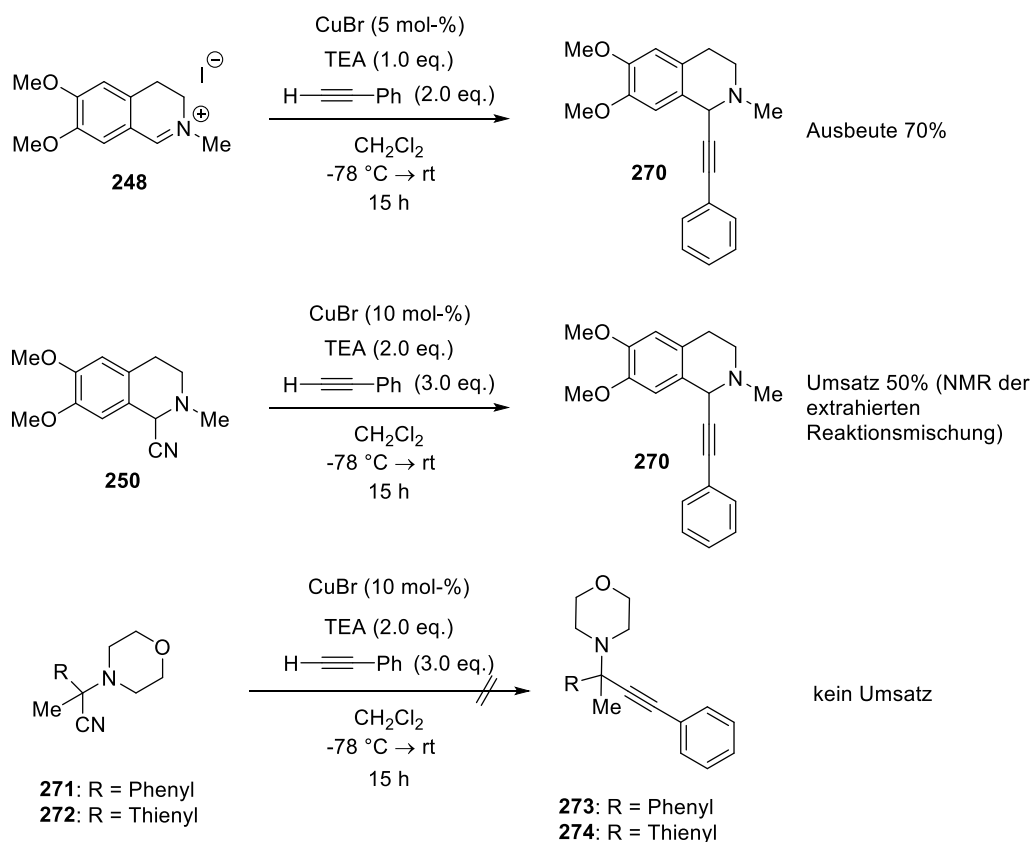


Abbildung 85: Enantioselektive Addition von Alkinen an Iminiumsalze **267**.

In unseren Untersuchungen wurde angestrebt, diese Methode auf Aminonitrile zu übertragen und zu optimieren. Nach bestem Kenntnisstand sind bisher keine Beispiele in der Literatur beschrieben, in der Aminonitrile mit Alkinen in Gegenwart von Kupfersalzen zu den α -alkinylsubstituierten Aminen umgesetzt werden.

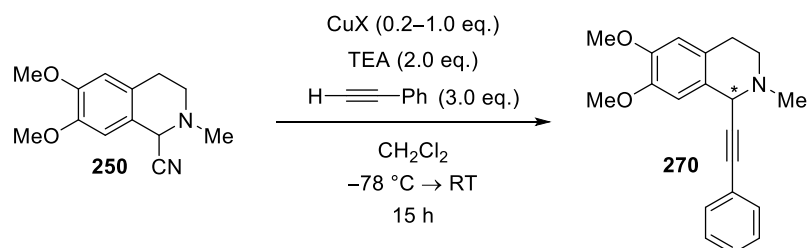
In einer ersten Testreaktion wurde zunächst Iminiumsalz **248** eingesetzt, um zu prüfen, ob sich die Reaktionsbedingungen auch auf *N*-methylsubstituierte Iminiumsalze anwenden lassen (Schema 86).



Schema 86: Synthese von α -alkinylsubstituierten Aminen ausgehend von Aminonitrilen.

Das Produkt **270** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 70% erhalten. In weiteren Versuchen wurde unter gleichen Reaktionsbedingungen das Aminonitril **250** eingesetzt (Schema 86). In diesen Reaktionen wurde jedoch kein vollständiger Umsatz erzielt (10–50% Umsatz, bestimmt durch ^1H -NMR-Spektroskopie der extrahierten Reaktionsmischung). In Versuchen, bei denen Aminonitrile des Typs **271** und **272** eingesetzt wurden, die nicht auf einer Tetrahydroisochinolinstruktur basierten, wurde kein Umsatz erzielt (Schema 86).

Es ist anzumerken, dass die Reaktion im Allgemeinen sehr schwer zu reproduzierbar war und in einigen Versuchen trotz identischer Bedingungen kein Reaktionsfortschritt beobachtet werden konnte. Es wurde vermutet, dass durch den Austritt des Cyanid-Ions sich schlecht lösliches Kupfercyanid bildet und die Reaktion zum Erliegen kommt.



Schema 87: Versuche zur asymmetrischen Synthese von α -alkinylsubstituierten Aminen.

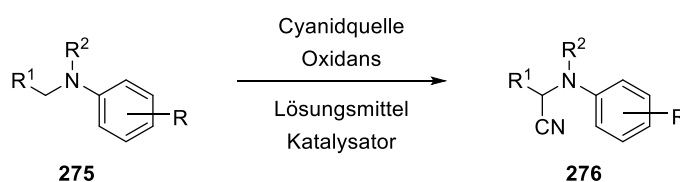
In späteren Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit der Reaktion wurde herausgefunden, dass die Reaktion bei Zugabe äquimolarer Mengen Kupferiodid zuverlässig das Produkt in befriedigenden Ausbeuten bereits bei Reaktionstemperaturen von $-20\text{ }^\circ\text{C}$ liefert (Schema 87). Durch die zugefügte äquimolare Menge an Kupferiodid kann das Kupferiodid als Promotor wirken und die Generierung des Iminiumions fördern sowie das austretende Cyanid zusätzlich binden.

Da die enantioselektive Umsetzung der α -Aminonitrile mit Nukleophilen unter Zugabe chiraler Liganden trotz vielseitiger Variationen zu den chiralen Aminen bisher noch nicht zum Erfolg geführt hat, wurden weitere Versuche eingestellt.

4.2 Oxidative Cyanierung von aromatischen tertiären Aminen

4.2.1 Einleitung

Die Darstellung von α -Aminonitrilen kann außer über eine Strecker-Reaktion auch ausgehend von tertiären Aminen durch Oxidation zu entsprechenden Iminiumionen und durch deren anschließendes Abfangen durch Cyanid-Ionen erfolgen. Die Oxidation der tertiären Amine kann entweder durch Photoredoxsysteme wie z.B. $[\text{Ir}(\text{tbppy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6/\text{O}_2$ ^[92] bzw. RuCl_3/O_2 ^[93] oder durch homogene Übergangsmetallkatalysatoren^[94] erzielt werden. Auch im Verlauf von dehydrierenden Kreuzkupplungen^[95] werden ausgehend von den tertiären Aminen intermediär Iminiumionen generiert, die in situ mit verschiedenen Cyanidquellen umgesetzt werden können. Hierbei werden stöchiometrische Oxidantien wie DDQ,^[96] $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ^[97] benötigt oder es werden anodische Oxidationen zur Bildung der Iminium-Ionen genutzt.



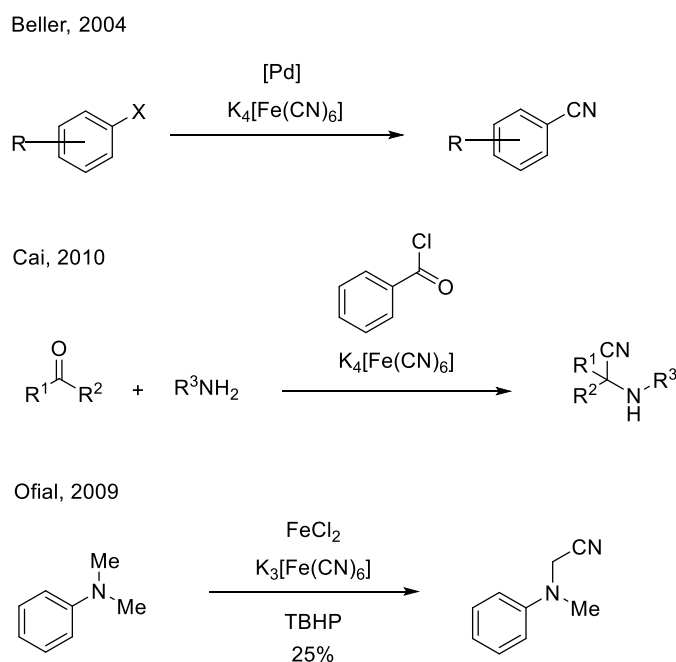
Schema 88: Oxidative Cyanierung tertiärer Amine 275.

Ein großer Nachteil der oben genannten Methoden ist jedoch die Verwendung der oftmals toxischen Reagenzien wie z.B. der Oxidationsmittel sowie der hochtoxischen Cyanidquellen. Die meisten Syntheseprotokolle verwenden nämlich Cyanidquellen wie KCN oder TMSCN.

In der Kollaboration mit Alexander M. Nauth war es das Ziel, eine umweltfreundliche oxidative Cyanierung tertiärer Amine zu entwickeln, die die Synthese von Aminonitrilen erlaubt, ohne das auf eine Verwendung von toxischen Cyanidquellen sowie toxische Oxidantien bzw. Lösungsmittel zurückgegriffen werden muss.

$\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ und $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ sind sehr stabile, kostengünstige und nicht-toxische Cyanidquellen und ihre LD_{50} -Werte liegen im Bereich von Natriumchlorid.^[98] Unter thermischen^[99] oder photochemischen^[100] Bedingungen können diese Komplexe jedoch Cyanid-Ionen freisetzen.

Erste Syntheseprotokolle von Palladium-katalysierten nukleophilen Cyanierungen unter Verwendung von $K_4[Fe(CN)_6]$ wurden von Beller und Mitarbeitern berichtet (Schema 89).^[101] Im Jahr 2010 berichteten Li et al. über eine Eintopf-Dreikomponentenreaktion zur Synthese von Aminonitrilen mit gelbem Blutlaugensalz.^[102] Ofial und Mitarbeiter beschrieben erstmals eine Eisen-katalysierte oxidative Cyanierung von tertiären Aminen mit *tert*-Butylhydroperoxid und rotem Blutlaugensalz als Cyanidquelle, jedoch wurden hier nur geringe Ausbeuten an Produkt erhalten, wenn kein zusätzliches TMSCN zugesetzt wurde.^[103]



Schema 89: Erste Verwendungen von $K_3[Fe(CN)_6]$ und $K_4[Fe(CN)_6]$ als Cyanidquelle.

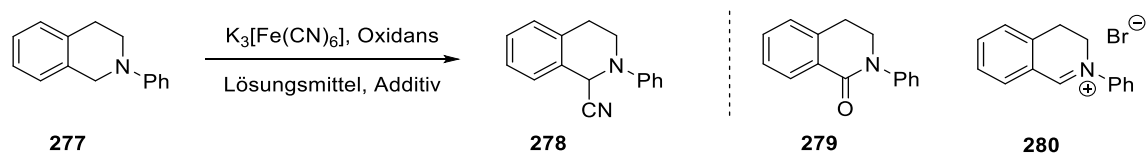
In der Literatur wurde bereits beschrieben, dass Kaliumhexacyanoferrat(III) tertiäre Amine im alkalischen Medium oxidieren kann. Für diese Transformation wurde ein Radikalmechanismus angenommen und in Abhängigkeit von Lösungsmittel und Base konnte die Bildung von Dimeren bzw. Dealkylierung beobachtet werden.^[104]

Aufgrund des Redoxpotentials des $[Fe(CN)_6]^{3-}/[Fe(CN)_6]^{4-}$ Paares^[105] von + 0.36 Volt können milde Oxidationsmittel Fe(II) zu Fe(III) reoxidieren. Ein Beispiel hierfür wäre Sauerstoff. Dadurch dient Hexacyanoferrat nicht nur als Cyanidquelle, sondern auch als Oxidants, um Iminium-Ionen aus tertiären Aminen zu generieren ohne zusätzliche Additive oder Katalysatoren zuzusetzen. Das gleichzeitige Vorhandensein von Fe(II) und Fe(III)-Ionen der Hexacyanoferrat-Komplexe führt schließlich zur Bildung von unlöslichem

Berliner Blau und zur Freisetzung von Cyanid-Ionen, welche die gebildeten Iminium-Ionen abfangen.

4.2.2 Untersuchung des Modellsystems und möglicher Mechanismus

Im Modellsystem wurden verschiedene Reaktionsbedingungen untersucht und optimiert (siehe Tabelle 5, Experimente wurden von Alexander M. Nauth durchgeführt). Hierzu wurde das Verhältnis Edukt/Produkt über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie der Reaktionsmischung nach Extraktion bestimmt. Als Standardreaktionsbedingungen wurden jeweils $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (1.0 eq.) und Substrat **277** (1.0 eq.) in wässriger alkoholischer Lösung bei $100\text{ }^\circ\text{C}$ unter Sauerstoffatmosphäre und unter Ausschluss von Licht zu **278** umgesetzt (Schema 90).



Schema 90: Das Modellsystem für die oxidative α -Cyanierung.

Es zeigte sich, dass sich beim Erhitzen der Reaktionsmischung auf $100\text{ }^\circ\text{C}$ ein Niederschlag eines blauen Feststoffs bildete, der auf die Bildung von Berliner Blau hindeutete. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt. Sowohl $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ als auch $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ ermöglichten die oxidative Cyanierung des tertiärenamins **277**, wobei $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ einen schnelleren Umsatz ergab (Eintrag 1 und 2). $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ lieferte auch einen Umsatz ohne Sauerstoff, wohingegen, wie erwartet, $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ in Abwesenheit von Sauerstoff keinen Umsatz lieferte (Eintrag 3 und 4). Wurde als Edukt das Iminiumsalz **280** eingesetzt, so bildete sich unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie bei Eintrag 4 das gewünschte Produkt. Durch Zugabe eines Reduktionsmittels wie Ascorbinsäure konnte ausgehend vom Amin **277** durch Unterbrechung des Redoxzyklus kein Aminonitril **278** erhalten werden, ausgehend von der Iminium-Spezies **280** wurde, wie zu erwarten, das Aminonitril **278** erhalten (Eintrag 6 und 7). Es zeigte sich, dass vor allem wässrige alkoholische Lösungen (*t*-BuOH, MeOH, EtOH) als Lösungsmittel sehr gut geeignet waren, da sie eine ausreichende Löslichkeit aller Reaktionspartner gewährleisteten. Reaktivere Sauerstoffspezies wie z.B. Natriumborat führten zwar zu einer schnelleren Umsetzung, jedoch war auch der Anteil an Nebenprodukten wie dem entsprechenden Lactam **279** höher (Schema 90).

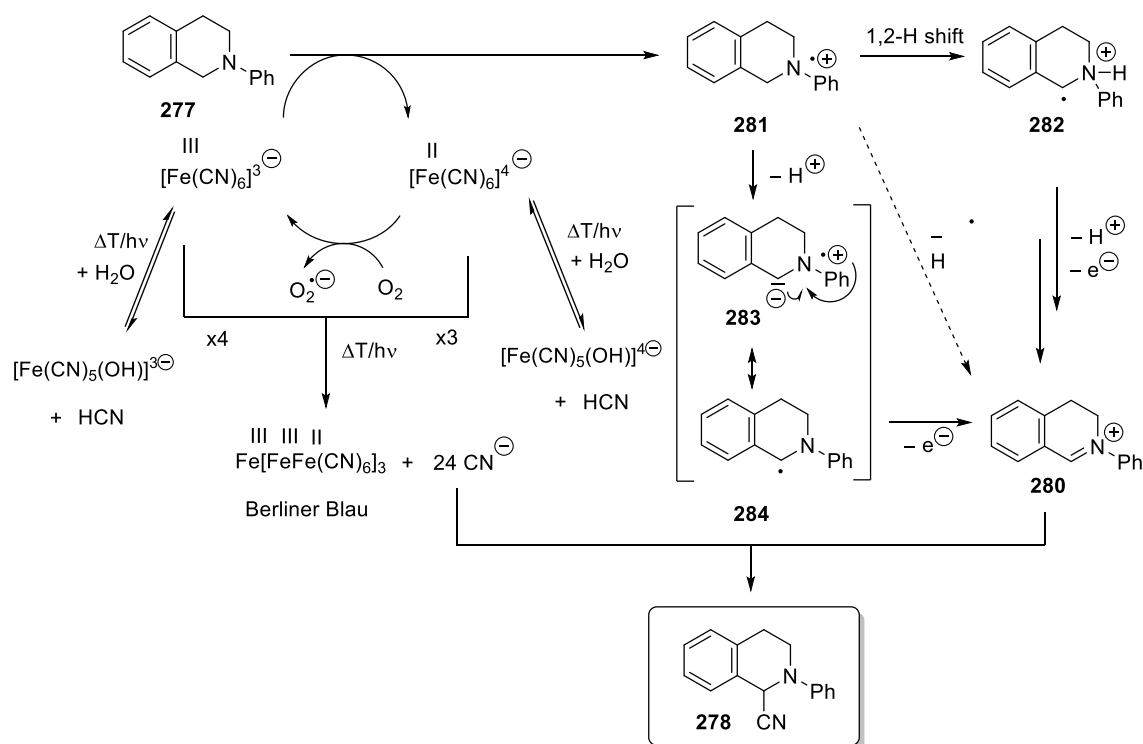
Tabelle 5: Oxidative Cyanierung^{a)}.

	Co-Oxidans	LM	Cyanidquelle/ Additive	Zeit	Umsatz ^{b)}
1	O ₂	^t BuOH/H ₂ O ^{c)}	K ₃ [Fe(CN) ₆]	5 h	quant.
2	O ₂	^t BuOH/H ₂ O ^{c)}	K ₃ [Fe(CN) ₆]	5 h	53%
3	-	^t BuOH/H ₂ O ^{c)}	K ₃ [Fe(CN) ₆]	5 h	43%
4	-	^t BuOH/H ₂ O ^{c)}	K ₃ [Fe(CN) ₆]	5 h	0%
5 ^{d)}	-	^t BuOH/H ₂ O ^{c)}	K ₃ [Fe(CN) ₆]	20 min	quant.
6	O ₂	^t BuOH/H ₂ O ^{c)}	K ₃ [Fe(CN) ₆], Ascorbinsäure	5 h	0%
7 ^{d)}	O ₂	^t BuOH/H ₂ O ^{c)}	K ₃ [Fe(CN) ₆], Ascorbinsäure	5 h	quant.
8	O ₂	H ₂ O	K ₃ [Fe(CN) ₆]	5 h	51%
9	O ₂	MeOH	K ₃ [Fe(CN) ₆]	5 h	18%
10	O ₂	MeOH/H ₂ O ^{c)}	K ₃ [Fe(CN) ₆]	5 h	quant.
11	O ₂	EtOH/H ₂ O	K ₃ [Fe(CN) ₆]	5 h	quant.
12	Luft	^t BuOH/H ₂ O ^{c)}	K ₃ [Fe(CN) ₆]	5 h	75%
13	NaBO ₃	H ₂ O	K ₃ [Fe(CN) ₆]	5 h	70%
14	H ₂ O ₂	H ₂ O	K ₃ [Fe(CN) ₆]	5 h	51%
15	H ₂ O ₂ •Urea	H ₂ O	K ₃ [Fe(CN) ₆]	5 h	67%
16	O ₂	^t BuOH/H ₂ O ^{c)}	K ₃ [Fe(CN) ₆] (0.5 eq.)	5 h	84%
17	O ₂	^t BuOH/H ₂ O ^{c)}	K ₃ [Fe(CN) ₆] (0.2 eq.)	5 h	49%
18	O ₂	^t BuOH/H ₂ O ^{c)}	K ₃ [Fe(CN) ₆] (0.2 eq.)	42 h	quant.
19	O ₂	^t BuOH/H ₂ O ^{c)}	KCN	5 h	47% ^{e)}

^{a)} Reaktionsbedingungen: Amin **277** (0.478 mmol), K₃[Fe(CN)₆] (0.478 mmol), HOAc (200 µL), 6 mL ^tBuOH/H₂O (1:1), O₂-Atmosphäre, 100 °C, geschlossenes Reaktionsgefäß, Ausschluss von Licht, 5 h, wenn nicht anders angegeben. ^{b)} Umsatz bestimmt durch ¹H-NMR der Reaktionsmischung nach Extraktion, ^{c)} Lösungsmittelgemisch 1:1 (v/v), ^{d)} Iminiumsalz **280** anstelle von Amin **277**, ^{e)} enthält 17% Lactam **279**.

Anstelle der Verwendung von Sauerstoff als Oxidans, konnte die Reaktion auch unter einer Luftatmosphäre durchgeführt werden und zeigte im untersuchten Zeitintervall einen Umsatz

von 75%. Bei Verwendung von substöchiometrischen Mengen an $K_3[Fe(CN)_6]$ konnte ebenfalls ein vollständiger Umsatz erreicht werden, allerdings unter deutlich verlängerten Laufzeiten (Eintrag 16–18).



Schema 91: Möglicher Mechanismus für die oxidative α -Cyanierung und mögliche Reaktionspfade zum Iminiumion.^[92,106]

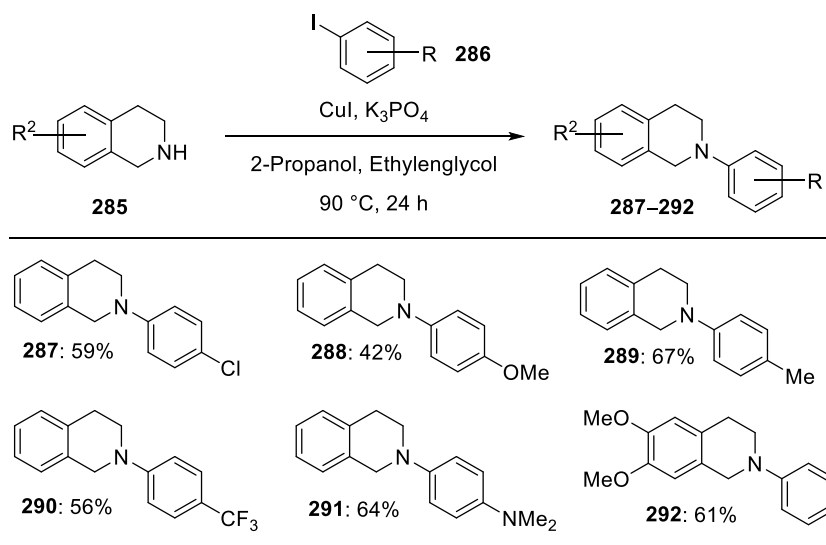
Ein wahrscheinlicher Mechanismus für die oxidative α -Cyanierung ist, dass in einem ersten Schritt Hexacyanoferrat(III) das tertiäre Amin **277** zum Radikalkation **281** oxidiert und dabei in Hexacyanoferrat(II) übergeht (Schema 91). Hexacyanoferrat(II) kann durch Sauerstoff als Oxidationsmittel wieder zu Hexacyanoferrat(III) reoxidiert werden. Das gebildete Radikalkation **281** kann anschließend über verschiedene Reaktionspfade zum Iminium-Ion **280** reagieren. Rüping und Mitarbeiter beschreiben hierzu folgende mögliche Wege: (A) Abstraktion eines Wasserstoffatoms (H^{\cdot}) durch das Superoxidanion ($O_2^{\cdot-}$) von Radikalkation **281**; (B) Das Radikal-Kation **281** kann durch einen 1,2-H-Shift in das Radikal-Kation **282** übergehen, welches das Radikal am Kohlenstoff trägt und im Anschluss daran erfolgt eine Deprotonierung und ein Elektronentransfer; (C) Ausgehend von Radikal-Kation **281** kann in einem ersten Schritt die Deprotonierung zu **283** erfolgen und nach Bildung des Kohlenstoff-zentrierten Radikals **284** findet der Elektronentransfer statt.^[92]

Aufgrund des gleichzeitigen Vorhandenseins von Fe(II) und Fe(III)-Ionen in der Reaktionsmischung kommt es zur Bildung von unlöslichem Berliner Blau und der Freisetzung von Cyanid-Ionen. Dies wird auch durch die Beobachtung unterstützt, dass während den Reaktionen ein blauer Feststoff ausfiel.

Das gebildete Iminium-Salz **280** kann nun in einem letzten Schritt mit den freigesetzten Cyanid-Ionen zum Aminonitril **278** abgefangen werden.

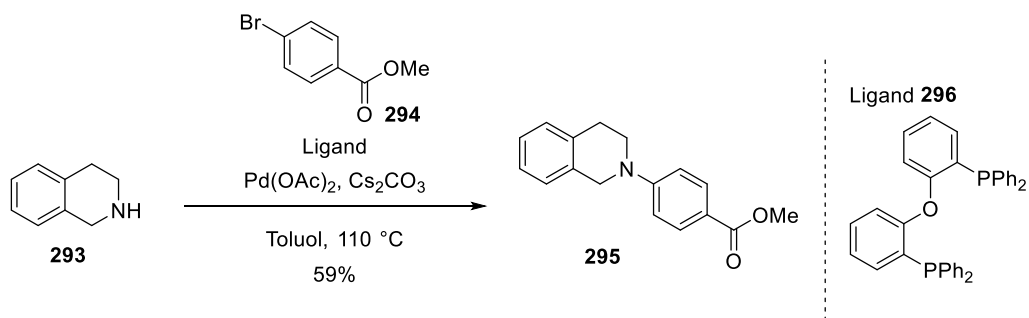
4.2.3 Synthese der Substrate

Nach Optimierung des Modellsystems wurden eine Reihe von *N*-arylsubstituierten, tertiären Aminen synthetisiert, um das Substratspektrum der Reaktion zu untersuchen. Besonderes Augenmerk lag hierbei auf der Gruppe der *N*-arylsubstituierten Tetrahydroisochinoline und der *N*-arylsubstituierten Piperidine. Des Weiteren sollte getestet werden, ob sich auch Trialkylamine bzw. Benzylalkylamine umsetzen lassen.

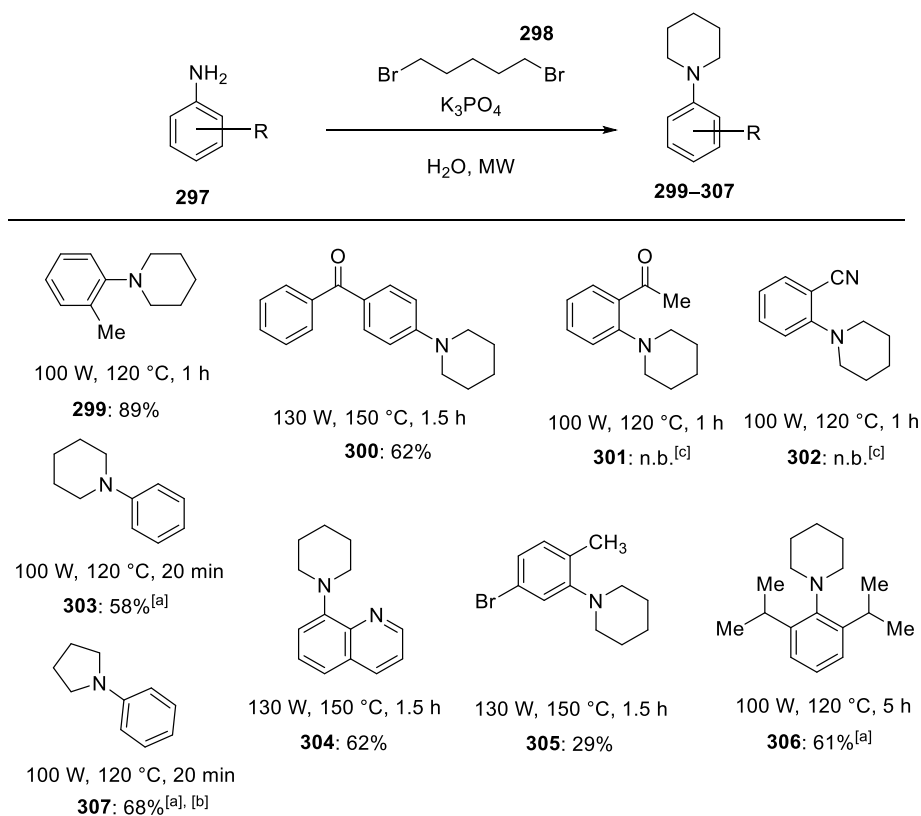


Schema 92: Synthese der *N*-arylsubstituierten Tetrahydroisochinoline **287–292**.

Die Tetrahydroisochinoline **287–292** wurden von Alexander M. Nauth in einer Kupferkatalysierten C–N-Kupplung ausgehend von den entsprechenden Tetrahydroisochinolinolinen **285** und den substituierten Aryliodiden **286** synthetisiert (Schema 92).


 Schema 93: Synthese von **295**.

Für die Synthese des Methylesters **295** wurde in einer Palladium-katalysierten C–N-Kreuzkupplung Tetrahydroisochinolin **293** mit *p*-Brombenzoesäuremethylester (**294**) umgesetzt, da unter diesen Reaktionsbedingungen Cäsiumcarbonat als milde Base eingesetzt werden konnte, welche den Methylester **295** nicht hydrolysierte. Unter Verwendung von Palladiumacetat und Phosphinligand **296** konnte das Produkt **295** in einer Ausbeute von 59% erhalten werden (Schema 93).

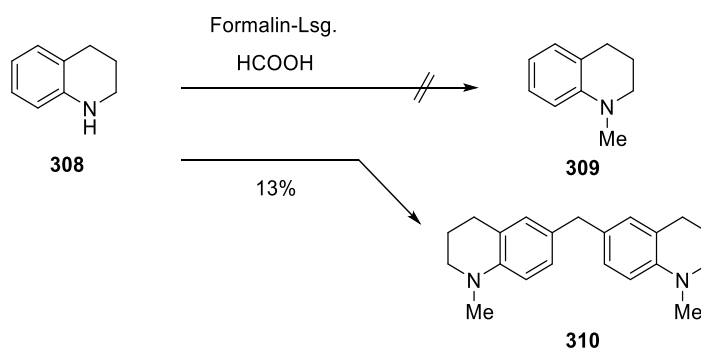


[a] Reaktionen wurden von Alexander M. Nauth durchgeführt, [b] Verwendung von 1,4-Dibrombutan, [c] nicht umgesetztes 1,5-Dibrompentan konnte nicht abgetrennt werden.

 Schema 94: Synthese der *N*-Arylpiperidine **299–307**.

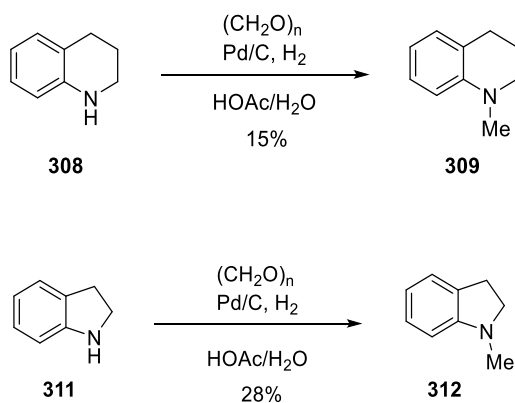
Darüberhinaus wurden *N*-arylsubstituierte Piperidine **299–307** ausgehend von den entsprechenden Anilinen **297** und 1,5-Dibrompentan (**298**) synthetisiert. Die Synthesen sind in Schema 94 zusammengestellt. Die Reaktionen wurden unter Mikrowellenbestrahlung in einem zweiphasigen System aus Wasser und den Eduktkomponenten durchgeführt. Der Ringschluss zum dem entsprechenden Piperidin gelang am besten bei Anilinen **297**, die keine elektronenziehenden *ortho*-Substituenten aufwiesen. Außerdem war es wichtig, das Anilinsubstrat im Überschuss zuzusetzen, um eine vollständige Umsetzung des Dibrompentans zu erreichen. Nicht umgesetztes Dibrompentan konnte anschließend bei der Aufarbeitung nicht mehr von dem gewünschten Produkt abgetrennt werden.

Für die Synthese des *N*-Methylchinolins (**309**) sollte Tetrahydrochinolin (**308**) in einer Eschweiler-Clarke-Reaktion mit Formalin-Lösung und Ameisensäure umgesetzt werden (Schema 95). Aufgrund der hohen Reaktivität des aromatischen Systems wurden jedoch statt des gewünschten Produkts **309** unter diesen Reaktionsbedingungen nur polymere Nebenprodukte sowie das Dimer **310** in 13% Ausbeute erhalten.



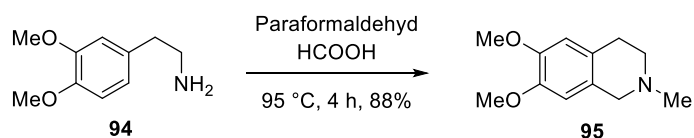
Schema 95: Versuche zur *N*-Methylierung von **308** mit Formalin-Lösung und Ameisensäure.

Zur Darstellung des *N*-Methylchinolins **309** wurde nun Tetrahydrochinolin **308** in essigsaurer wässriger Lösung mit Paraformaldehyd und Palladium auf Aktivkohle bei Raumtemperatur umgesetzt. Die Reaktion verlief sehr langsam und wurde vorzeitig aufgearbeitet, um zeitnah Modellsubstrat **309** für die oxidative Cyanierung zur Verfügung zu haben. Das Produkt **309** wurde nach einer Reaktionsdauer von 12 Stunden in einer Ausbeute von 15% erhalten (Schema 96). Unter den gleichen Reaktionsbedingungen wurde Indolin umgesetzt. Auch diese Reaktion verlief langsam und wurde vorzeitig aufgearbeitet. Das *N*-Methylindolin wurde nach einer Reaktionsdauer von 12 Stunden in einer Ausbeute von 28% erhalten (Schema 96).



Schema 96: Synthese von **309** und **312**.

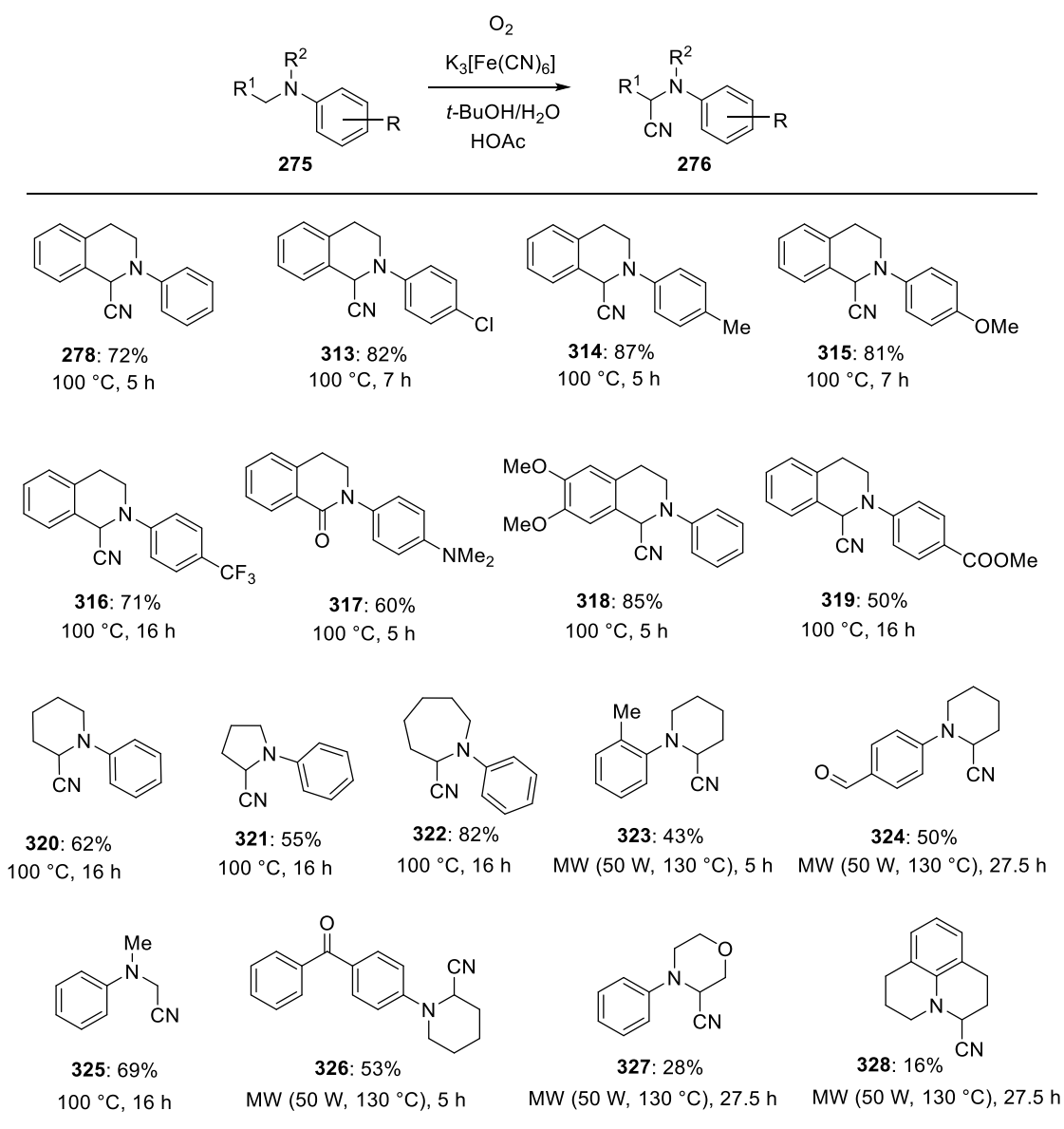
Die Darstellung des *N*-Methyltetrahydroisochinolins **95** als Modellsubstrat für die oxidative α -Cyanierung erfolgte mit Paraformaldehyd in Ameisensäure durch eine Pictet-Spengler-Cyclisierung und anschließende Eschweiler-Clarke-Methylierung in sehr guter Ausbeute von 88% (Schema 97). Die genannte Verbindung wurde bereits zu den Arbeiten in Kapitel 3.1.2 synthetisiert, um die Substituenteneffekte des eingesetzten Aminsubstrats zu untersuchen.



Schema 97: Synthese des Tetrahydroisochinolins **95**.

4.2.4 Untersuchung des Substratspektrums

Die erhaltenen tertiären Amine wurden anschließend unter den Standardreaktionsbedingungen umgesetzt. Das Substratspektrum der Reaktion ist in Tabelle 6 gezeigt. Die α -Aminonitrile der *N*-arylsubstituierten Tetrahydroisochinoline **313-319** wurden in hohen bis befriedigenden Ausbeuten erhalten. Hierbei lieferten elektronenziehende Gruppen niedrigere Ausbeuten. Auch die PMP-Schutzgruppe in **315** wurde in dieser Reaktion toleriert und würde nach Abspaltung einen Zugang zu NH-freien Verbindungen bieten. Für die elektronenreichen Verbindungen wie z.B. *N,N*-Dimethylaminophenyltetrahydroisochinolin **291** wurde eine ausschließliche Lactambildung zu **317** beobachtet.

Tabelle 6: Substratspektrum der oxidativen α -Cyanierung.

Isolierte Ausbeuten außer für **324**, welches in einem Gemisch mit seinem Cyanhydrin isoliert wurde (theoretische Ausbeute, per $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt). Verbindungen **278**, **313–317**, **320** und **321** wurde von A. M. Nauth synthetisiert und charakterisiert.

Diese rührt sehr wahrscheinlich daher, dass das generierte Aminonitril zu labil ist, so dass es zum Cyanid-Austritt kommt, somit im Gleichgewicht überwiegend das Iminiumsalz in der Reaktionsmischung vorliegt und dadurch zum Lactam **317** reagieren kann.

Auch *N*-arylsubstituierte Azepane, *N*-arylsubstituierte Piperidine sowie *N*-arylsubstituierte Pyrrolidine lassen sich unter den Reaktionsbedingungen der oxidativen Cyanierung zu den entsprechenden Aminonitrilen **320–326** umsetzen. In Abbildung 20 sind die Röntgenkristallstrukturen zweier Piperidiny laminonitrile **323** und **327** dargestellt. Substrate mit elektronenziehenden Resten bzw. *ortho*-Substituenten liefern die gewünschten Produkte

unter Einsatz von Mikrowellenbestrahlung und längeren Laufzeiten (Tabelle 6, **323–324**, **326–328**). Sterisch anspruchsvolle *ortho*-Substituenten von **306** sowie elektronenziehende *ortho*-Substituenten (**301**, **302** und **305**) wurden nicht umgesetzt (siehe Schema 94). Das Substratspektrum umfasst eine Reihe an funktionellen Gruppen wie z.B. Methylester, Aldehyde, Ketone, Halogensubstituenten und Ether, die unter den Reaktionsbedingungen toleriert werden. Bei dem Substrat 4-(Piperidin-1-yl)benzaldehyd wurde nach Aufarbeitung ebenfalls das entsprechende Cyanhydrin des Aminonitrils **324** erhalten.

N-Methyl substituierte Tetrahydroisochinoline wie z.B. **95**, *N*-methylsubstituierte Tetrahydrochinolin **309** sowie *N*-methylsubstituiertes Indolin **312** führten nicht zu den gewünschten Aminonitrilen. In diesen Fällen wurde ein komplexes Produktgemisch erhalten, welches vermutlich wie bei Substrat **291** auf die Labilität der resultierenden Aminonitrile zurückzuführen ist. *N*-Methyl-*N*-benzylanilin (**329**), welches durch Benzylschützung von *N*-Methylanilin erhalten wurde, führte im Gegensatz zum *N,N*-Dimethylanilin nicht zur Umsetzung. *N,N*-Diethylanilin wurde unter den Reaktionsbedingungen dealkyliert, was auch in Übereinstimmung mit Berichten von Audeh, Smith und Ofial ist.^[94,104a,104b]

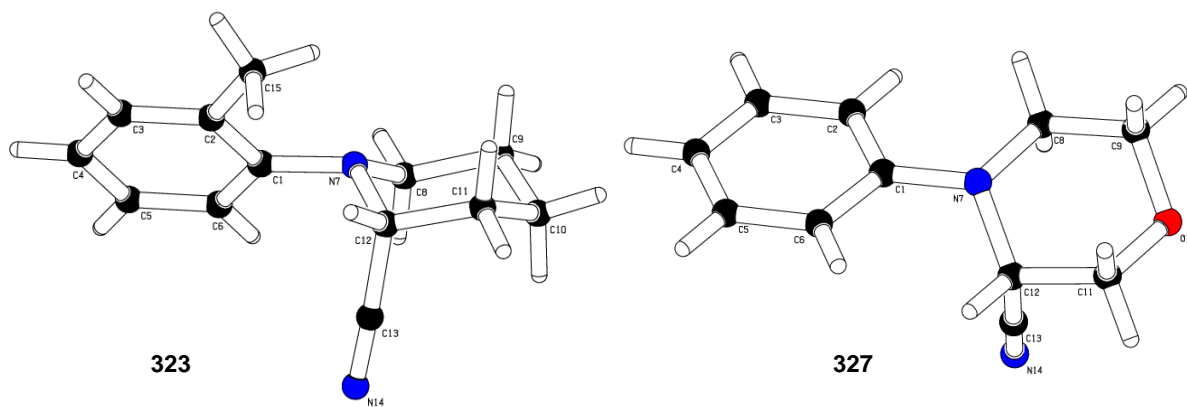


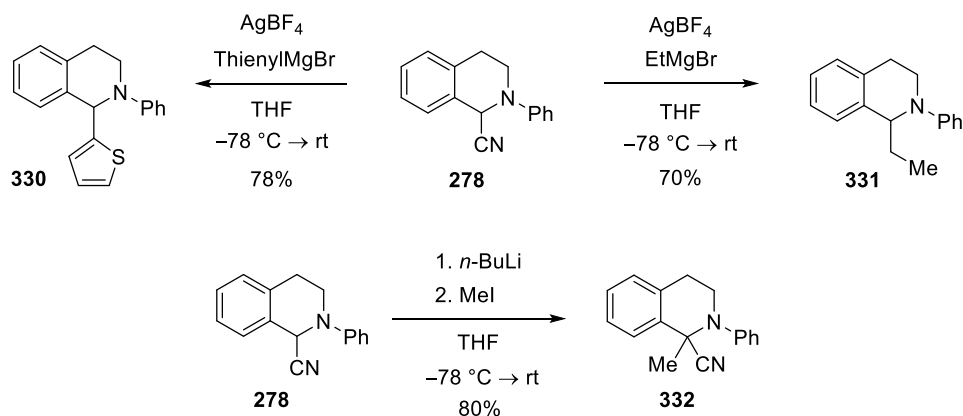
Abbildung 20: Röntgenkristallstruktur von **323** und **327**.

4.2.5 Umsetzung der generierten Aminonitrile

Die generierten Aminonitrile können einer Vielzahl von C–C-Bindungsknüpfungen unterzogen werden. Exemplarisch wurde die Bruylants-Reaktion und die Deprotonierung/Alkylierung an dem synthetisierten Substrat **278** getestet.

Umsetzung des Aminonitrils **278** mit Grignard-Reagenz wie z.B. Ethylmagnesiumbromid zeigte im Gegensatz zu den bereits umgesetzten Aminonitrilen aus Kapitel 4.1.3 bei -78°C keinen Umsatz und auch bei Erhöhung der Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur bzw. 50°C wurde kein Umsatz erzielt. Auch diese Beobachtung zeigt die geringe Stabilität der *N*-methylierten Aminonitrile wie z.B. **250** im Gegensatz zu den *N*-arylsubstituierten Aminonitrilen wie **278** auf.

Couty und Mitarbeiter berichteten, dass der Zusatz von Silbertetrafluorborat in der Bruylants-Reaktion zu einer Ausbeutesteigerung führte, da das Silbersalz als Promotor für die Erzeugung des Iminiumsals dient, welches darauffolgend mit dem Grignard-Reagenz reagieren kann. Zu dem gelösten Substrat **278** in trockenem THF wurde nun bei Raumtemperatur Silbertetrafluorborat zugesetzt und das Reaktionsgemisch wurde 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde auf -78°C gekühlt und das Grignardreagenz wurde tropfenweise zugegeben (Schema 98). Auf diese Weise konnte das Aminonitril **278** in hohen Ausbeuten mit kommerziell erhältlichen Grignard-Reagenzien wie z.B. Thienylmagnesiumbromid bzw. Ethylmagnesiumbromid zu **330** und **331** umgesetzt werden.



Schema 98: Einsatz der Aminonitrile in C-C-Bindungsknüpfungen.

Die Deprotonierung und anschließende Alkylierung von **278** wurde mit *n*-BuLi bei -78°C durchgeführt und lieferte das methylierte Aminonitril **332** nach Umsetzung mit Methyljodid (Schema 98).

5 Zusammenfassung und Ausblick

Bisbenzylisochinoline umfassen eine Familie von über 400 Naturstoffen, welche über mindestens ein Diarylether-Strukturmotiv verfügen. Die große Vielfalt an biologischen Aktivitäten sowie auch ihre ungewöhnlichen Strukturmerkmale machen diese Naturstoffe zu attraktiven Zielstrukturen für synthetische und biologische Studien. Auch die Gruppe der Curare-Alkaloide mit dem bekannten Vertreter (+)-Tubocurarin ((+)-**13**) zeigt vielfältige biologische Wirkungen.

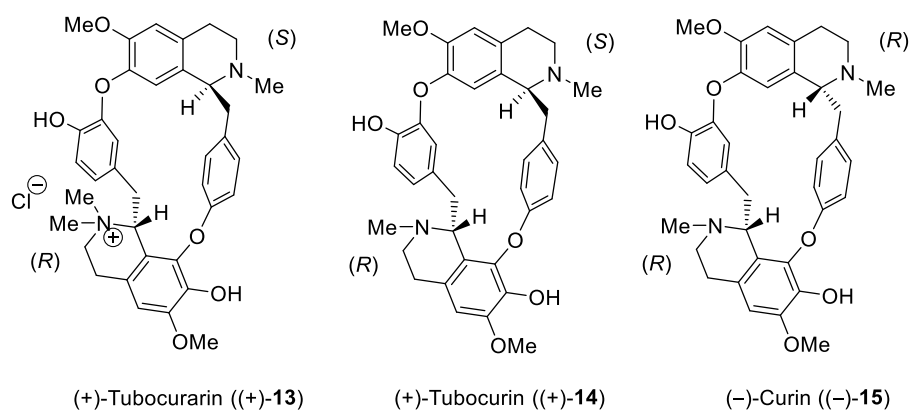


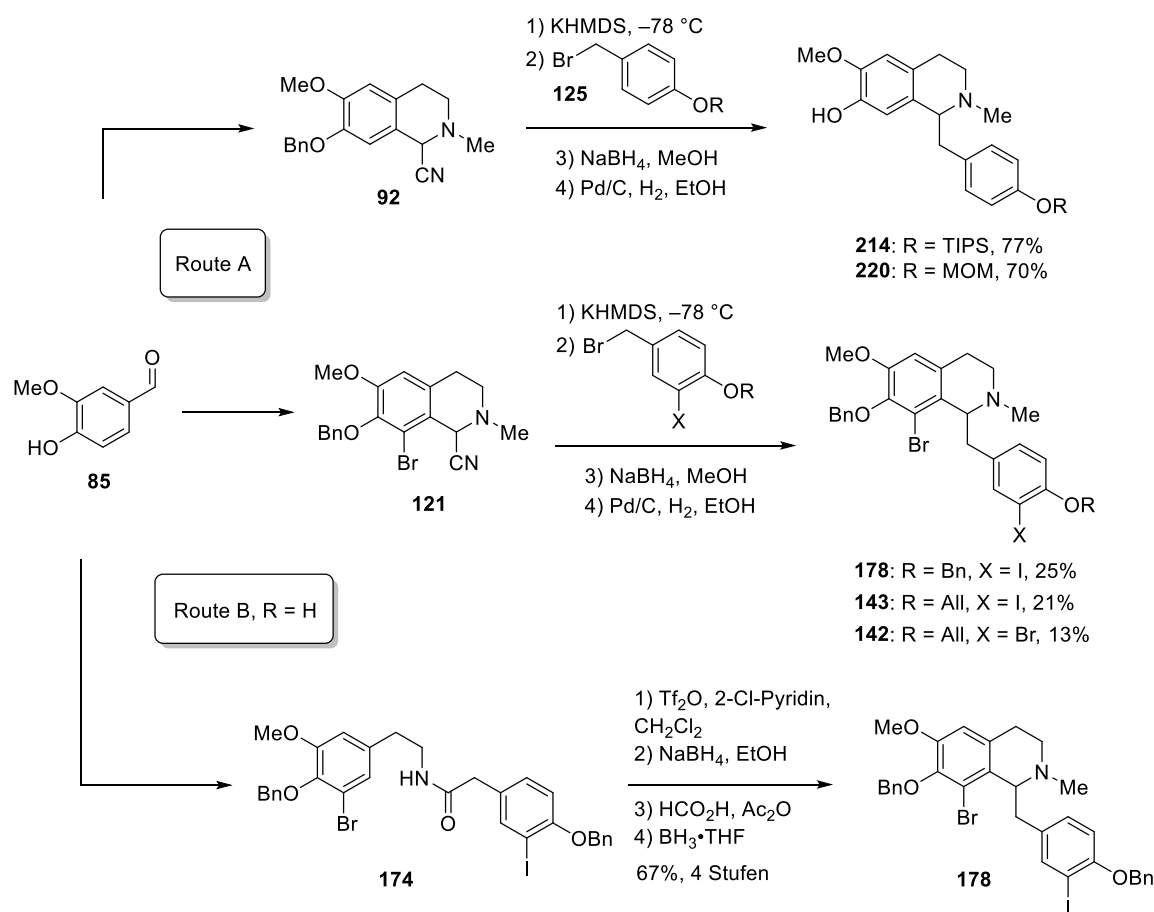
Abbildung 21: Curare-Alkaloide.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung einer modularen Synthesestrategie zur Darstellung des Tubocurins ((±)-**14**) und des diastereomeren Curins ((±)-**15**). Dies stellt eine erste Totalsynthese des Tubocurins und Curins dar sowie eine formale Totalsynthese des Pfeilgifts Tubocurarin (**13**). Die in dieser Arbeit entwickelte Syntheseroute erlaubt so die modulare Synthese diverser dimerer Bisbenzylisochinolinalkaloiden.

Zur modularen Synthese des Tubocurins wurde von den beiden Benzyltetrahydroisochinolinbausteinen, dem Diolbaustein **214** und dem Dihalogenidbaustein **178** ausgegangen, welche in zwei C–O-Kupplungen regioselektiv *head-to-tail* verknüpft wurden.

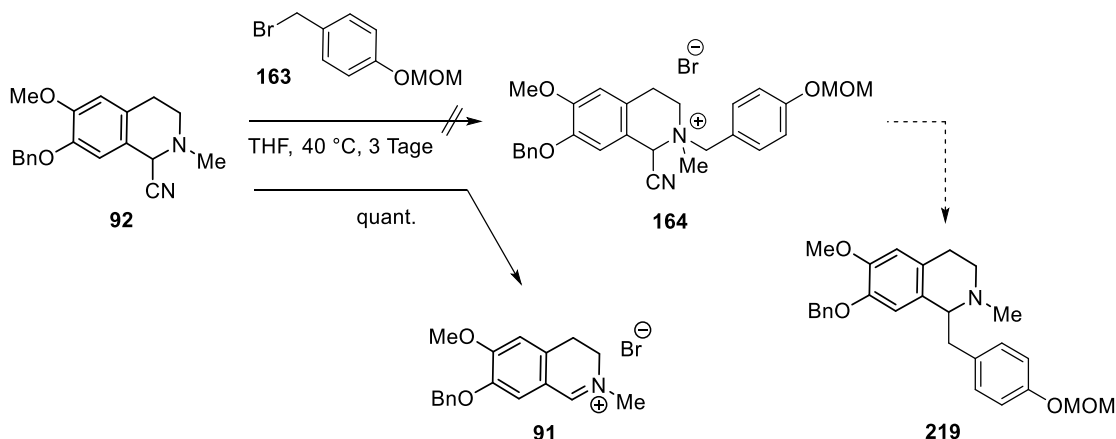
Schlüsselintermediate für die erste Ullmann-Kupplung waren zunächst zwei Benzylisochinolin-Untereinheiten, ein TIPS-geschütztes Diol **214** und ein Dihalogenid **178**, welches einen Brom- und einen Iodsubstituenten trägt. Der Iodsubstituent ist hierbei am reaktiveren Aromaten installiert, um in der ersten Ullmann-Kupplung eine regioselektive Reaktion ausschließlich am Iodsubstituenten zum *seco*-Heterodimer zu gewährleisten. Ausgehend von Vanillin (**85**) wurde der TIPS-geschützte Diolbaustein **214** über ein

Aminonitril **92** und ein entsprechendes Benzylbromid **125** in einer Deprotonierungs-Alkylierungs-Reduktionssequenz als Schlüsselreaktion (Route A) dargestellt und wurde über insgesamt neun lineare Stufen in einer Ausbeute von 26% erhalten (Schema 99).



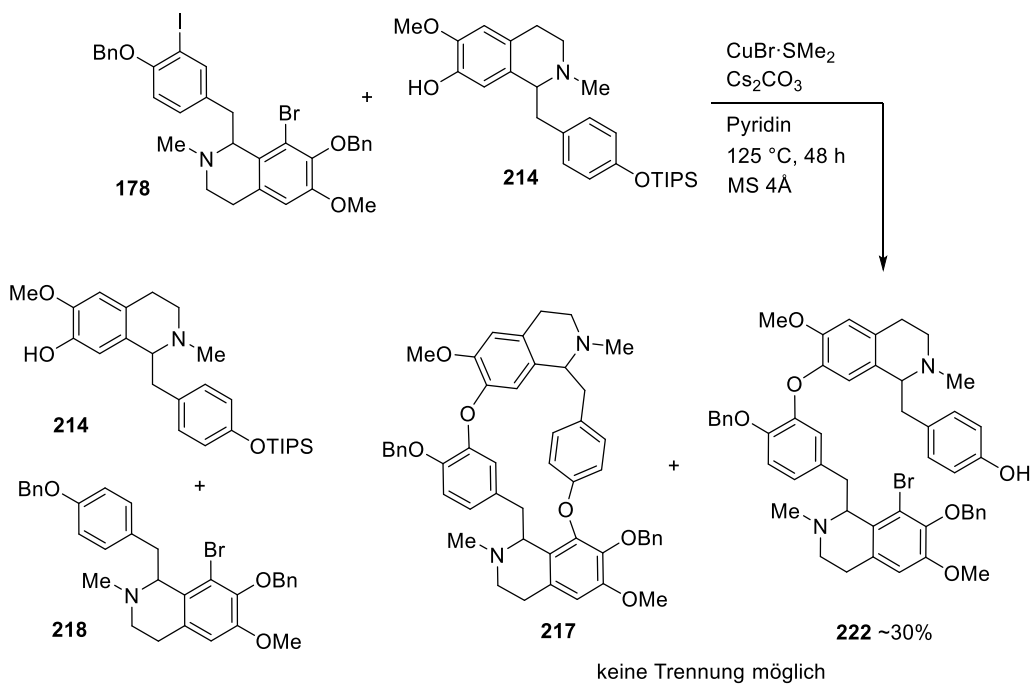
Schema 99: Synthese der 1-Benzyltetrahydroisochinoline **214 und **178** über Route A und B.**

Analog wurde die Deprotonierungs-/Alkylierungs-Reduktionssequenz (Route A) ausgehend von dem bromierten Aminonitril **121** und dem entsprechenden Benzylbromid durchgeführt (Schema 99). Durch den sterisch anspruchsvollen Bromsubstituenten in 8-Position am Tetrahydroisochinolinring ist jedoch die Alkylierung stark erschwert, so dass für dieses Substrat nur sehr geringe Ausbeuten in der beschriebenen Reaktionssequenz erhalten wurden. Alternativ wurde eine Syntheseroute über eine Stevens-Umlagerung von Nitrilstabilisierten Ammoniumyliden **164** und anschließender Reduktion zur Synthese der 1-Benzyltetrahydroisochinoline getestet (Schema 100). Diese Reaktionssequenz lieferte jedoch nicht das gewünschte Produkt **164**, stattdessen fand nur ein Austritt des Cyanid-Ions aus dem Aminonitrilsubstrat **92** zu **91** statt.



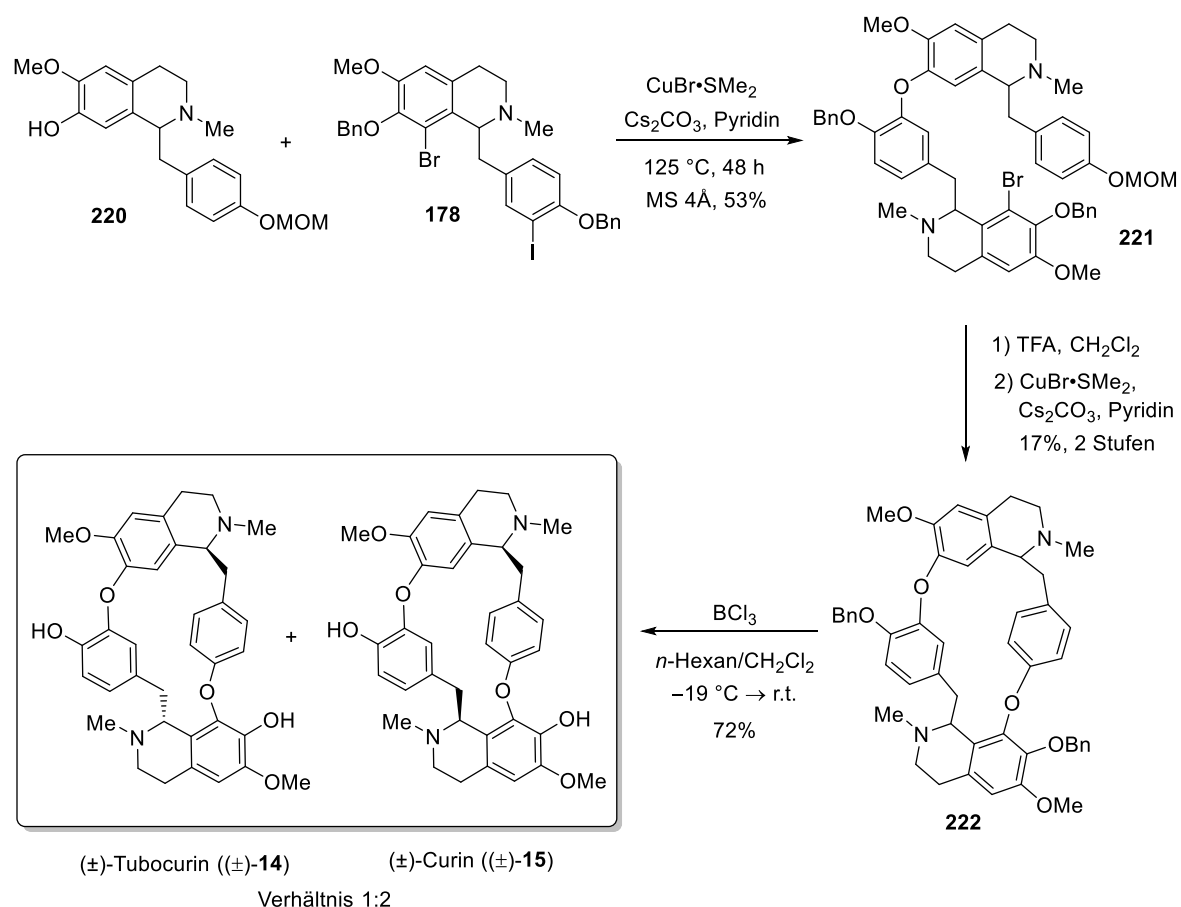
Schema 100: Versuche zur Stevens-Umlagerung.

Da sich die Syntheseroute des Dihalogenids über eine Deprotonierungs-Alkylierungs-Reduktionssequenz als wenig praktikabel erwies, wurde die Syntheseroute des Dihalogenids über eine Bischler-Napieralski-Cyclisierung des entsprechenden Amid-Vorläufermoleküls **174** durchgeführt (Route B, Schema 99). Ausgehend von dem iodierten Phenylessigsäurederivat **172** und Amin **115** wurde das Amid unter EDC-Kupplungsbedingungen synthetisiert. Die Bischler-Napieralski-Cyclisierung wurde anschließend mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid und 2-Chlorpyridin durchgeführt und nach Reduktion und *N*-Methylierung wurde das dihalogenierte Benzyltetrahydroisochinolin **178** ausgehend von Vanillin (**85**) in einer Ausbeute von 25% über elf lineare Stufen erhalten.



Schema 101: Erste Ullmann-Kupplung von **178** und **220** zum seco-Heterodimer **221**.

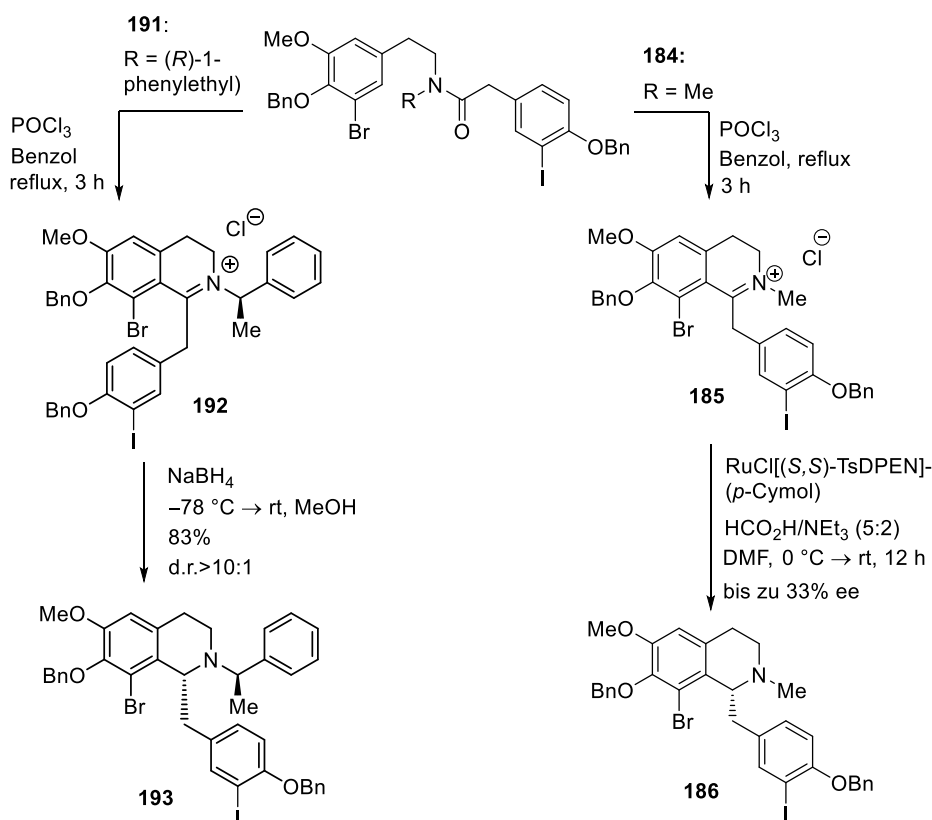
Nach Erprobung der ersten C–O-Kupplung der Bausteine **178** und **214** wurde herausgefunden, dass unter Einsatz von $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ und Cs_2CO_3 in Pyridin tatsächlich die erste Ullmann-Kupplung stattfand, dass jedoch die TIPS-Schutzgruppe unter diesen Reaktionsbedingungen nicht stabil war und dadurch auch zu einem geringen Anteil unter diesen Reaktionsbedingungen bereits die zweite Ullmann-Kupplung zur ringeschlossenen Verbindung **217** beobachtet wurde (Schema 101). Da die Reaktion unter diesen Bedingungen jedoch nicht mit vollständigem Umsatz verlief und zusätzlich eine Deiodierung des Dialylenidbausteins stattfand, wurde in nachfolgenden Versuchen ein MOM-geschützter Diolbaustein **220** eingesetzt. Dieser wurde analog dem TIPS-geschützten Baustein ausgehend von Aminonitril **92** und Benzylbromid **163** über neun lineare Stufen in einer Gesamtausbeute von 24% erhalten (Route A, Schema 99).



Schema 102: Totalsynthese von (+)-Tubocurin ((±)-14**) und (+)-Curin ((±)-**15**) ausgehend von seco-Heterodimer **221**.**

Das *seco*-Heterodimer **221** konnte schließlich unter Verwendung von **178** und **220** mit CuBr·SMe₂ und Cs₂CO₃ in Pyridin in einer Ausbeute von 53% dargestellt werden (Schema 102).

Es zeigte sich in weiteren C–O-Kupplungsversuchen, dass ausschließlich Kupfer als Übergangsmetall in dieser Reaktion zum Erfolg führte, während Palladium-katalysierte Varianten zur überwiegenden bzw. ausschließlichen Dehalogenierung des Startmaterials führten. Die Entfernung der MOM-Schutzgruppe von **221** mit TFA und eine anschließende zweite Ullmann-Kupplung unter den gleichen, oben genannten Bedingungen mit CuBr·SMe₂ und Cs₂CO₃ in Pyridin lieferten Diastereomergemisch von **217** in einer Ausbeute von 17% über zwei Stufen. In einer letzten Schutzgruppenoperation wurden nun die Benzylether von **217** durch BCl₃ entfernt und die Naturstoffe (±)-Tubocurin ((±)-**14**) und (±)-Curin ((-)-**15**) wurden in einer Ausbeute von 72% als Diastereomergemisch erhalten (Schema 102). Die erste Totalsynthese dieser beiden Naturstoffe gelang somit ausgehend von Vanillin (**85**) in 15 linearen Stufen und beinhaltete insgesamt 24 Transformationen.



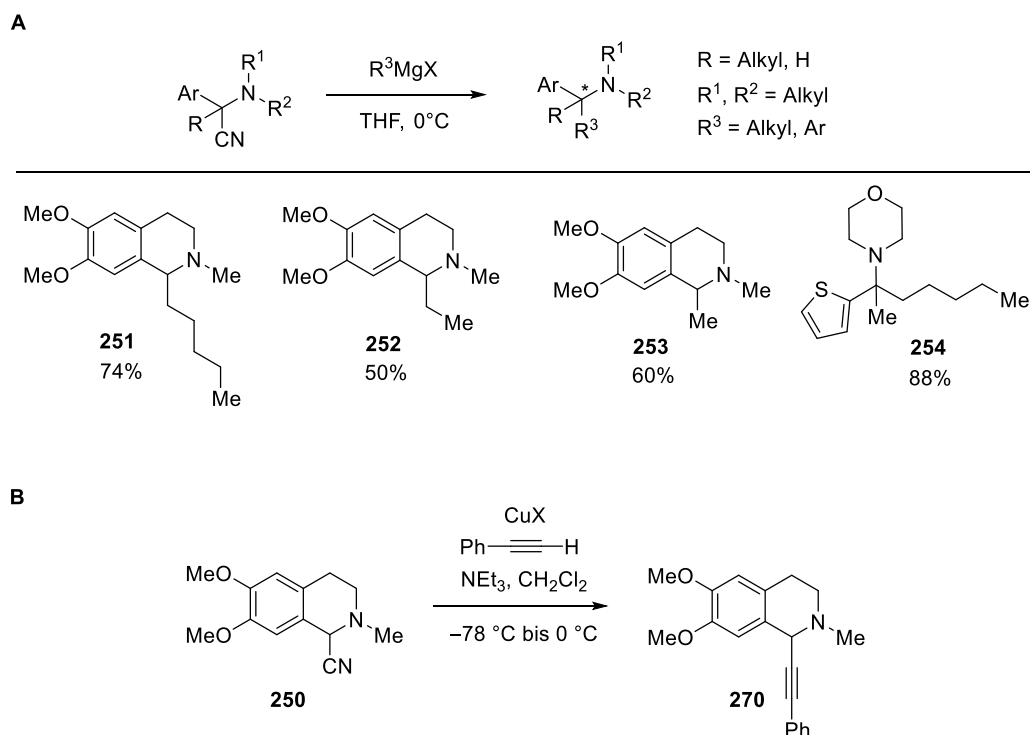
Schema 103: Stereoselektive Zugänge zu den 1-Benzyltetrahydroisochinolinen.

Zusätzlich zur Ausarbeitung einer allgemeinen, racemischen Synthesemethode zur Darstellung des Tubocurins und Curins wurden stereoselektive Routen erprobt. Durch

Bischler-Napieralski-Cyclisierung und anschließende asymmetrische Transferhydrierung nach Noyori gelang der Zugang zu dem dihalogenierten Benzyltetrahydroisochinolin **186** mit einem Enantiomerenüberschuss von ca. 33% (Schema 103). Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde das chirale Shiftreagenz 1-Anthracen-9-yl-2,2,2-trifluorethanol (Pirkle-Alkohol) verwendet.

Auch eine Bischler-Napieralski-Cyclisierung eines Amidvorläufers mit chiraalem Auxiliar **191** und anschließende diastereoselektive Reduktion nach einer Methode von Polniaszek lieferte das dihalogenierte Benzyltetrahydroisochinolin **193** in hohen Ausbeuten und in einem Diastereomerenverhältnis von >10:1 (Schema 103). Analog wurde bereits der Amidvorläufer mit chiraalem Auxiliar für den Diolbaustein synthetisiert.

In nachfolgenden Arbeiten könnte die Verfolgung der stereoselektiven Totalsynthese von Tubocurin und Curin sowie die säulenchromatographische Trennung der Diastereomere auf der Stufe des *O,O*-Dibenzyltubocurins (**217**) zur eindeutigen Zuordnung der NMR-Daten dienen und es ermöglichen, die enantiomerenangereicherten Verbindungen zur biologischen Testung zur Verfügung zu stellen.



Schema 104: Reaktionen von Aminonitrilen: A) mit Grignardreagenzien, B) mit Kupferacetylenen.

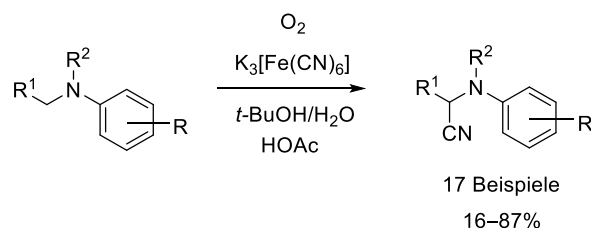
Der zweite Teil dieser Arbeit beschäftigte sich mit Synthesen und Reaktionen von α -Aminonitrilen. α -Aminonitrile repräsentieren wertvolle und leicht verfügbare Bausteine, die

zum Aufbau einer großen Anzahl an Stickstoff-Heterocyclen, Aminosäuren sowie auch komplexen Naturstoffen dienen können. Neben ihrer α -Aminocarbanion- und Acylanionen-Reaktivität besitzen α -Aminonitrile auch eine Reaktivität als maskierte Iminium-Ionen.

Es wurde zunächst die Iminium-Ionen-Reaktivität von Aminonitrilen mit Grignard-Reagenzien unter Zusatz chiraler, nicht-racemischer Liganden untersucht, da die daraus resultierenden α -chiralen Amine wichtige Struktur motive in der Heterocyclen- und Naturstoffchemie darstellen. Dazu wurden diverse α -Aminonitrile als Modellsubstrate synthetisiert und die klassische sowie die asymmetrische Variante der Bruylants-Reaktion wurde in Modellreaktionen untersucht und optimiert (Schema 104). Es wurde herausgefunden, dass zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses der Tetrahydroisochinolinsubstrate das chirale Shiftreagenz 1-Anthracen-9-yl-2,2,2-trifluorethanol verwendet werden kann.

Unter Einsatz verschiedener chiraler Liganden unterschiedlicher Ligandenklassen wurde jedoch in den asymmetrischen Reaktionen kein Enantiomerenüberschuss erzielt. Hier bedarf es weiterer Versuche unter Variation der chiralen Liganden und der Reaktionsbedingungen, um einen Enantiomerenüberschuss zu erzielen.

Des Weiteren wurde eine Methode zur Synthese von α -alkinylsubstituierten Aminen ausgehend von Aminonitrilen und Alkinen entwickelt und optimiert (Schema 104).



Schema 105: Oxidative α -Cyanierung zur Synthese von *N*-arylsubstituierten α -Aminonitrilen.

Besonderes Augenmerk wurde im zweiten Teil auch auf die Entwicklung neuer Synthesemethoden für α -Aminonitrile unter Einsatz nicht-toxischer Cyanidquellen durch dehydrierende Kreuzkupplungen gerichtet.

Ausgehend von tertiären Aminen konnte gezeigt werden, dass diese mit Kaliumhexacyanoferrat und Sauerstoff als externem Oxidans in einer dehydrierenden Kreuzkupplung zu den entsprechenden *N*-arylsubstituierten α -Aminonitrilen reagieren (Schema 105). Hierbei fungiert Kaliumhexacyanoferrat nicht nur als recyclebares Oxidationsmittel, sondern auch als nicht-toxische Cyanidquelle. Durch den Einsatz von

Sauerstoff bzw. Luft als nicht-toxischem Oxidationsmittel sowie der Verwendung von „grünen“ Lösungsmitteln stellt dieses Reaktionssystem eine umweltfreundliche Methode zur Darstellung von *N*-arylsubstituierten α -Aminonitrilen dar.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeines und Messgeräte

6.1.1 Allgemeines

Bei Reaktionen, für die luft- und oder feuchtigkeitsempfindliche Reagenzien eingesetzt wurden, wurden zuvor ausgeheizte Glasgeräte verwendet und die Reaktion wurde unter Inertgasatmosphäre durchgeführt (Stickstoff oder Argon).

6.1.2 Lösungsmittel und Reagenzien

Falls nicht anders vermerkt, wurden Lösungsmittel für Reaktionen des Reinheitsgrades p.a. (pro analysi) verwendet. Wasserfreie Lösungsmittel wurden nach literaturbekannten Methoden getrocknet, ggf. destilliert und direkt eingesetzt.

- Diethylether: Natrium/Benzophenon
- THF: Natrium/Benzophenon
- Dichlormethan: Calciumhydrid
- Toluol: Natrium/Benzophenon
- Pyridin: Molsieb 4 Å oder Calciumhydrid
- MeCN: Calciumhydrid oder Molsieb 3 Å

Pyridin (99.5%, *Extra Dry over Molecular Sieve, Acros Seal*[®]) und *N,N*-Dimethylformamid (99.8%, *Extra Dry over Molecular Sieve, Acros Seal*[®]) wurden kommerziell von der Firma *Acros Organics* erworben. Molekularsieb 4 Å und Cs₂CO₃ wurden zur Aktivierung ca. 24 Stunden im Ölpumpenvakuum mit Hilfe eines Quarz-Infrarotstrahlers ausgeheizt.

Sonstige Chemikalien und Lösungsmittel wurden von kommerziellen Anbietern bezogen und – soweit nicht anders vermerkt – ohne vorherige Reinigung eingesetzt.

(1*R*,2*R*)-Stilbendiamin und (2*S*,3*S*)-DDB wurden im Rahmen des Organisch-Chemischen Fortgeschrittenen-Praktikums von Chemiestudierenden in hoher Enantiomerenreinheit synthetisiert und von Professor Dr. Heiner Detert zur Verfügung gestellt.

6.1.3 Chromatographie

Als stationäre Phase wurde entweder Kieselgel mit einer Partikelgröße von 35–70 μm der Firma *Acros Organics* verwendet oder es wurde Aluminiumoxid der Firma *Acros Organics* (basisch, Brockmann I, 50-200 μm , 60 Å) eingesetzt.

Für die Dünnschichtchromatographie wurden kieselgelbeschichtete Aluminiumfertigplatten der Firma *Merck* (Typ 60 F254) verwendet. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht der Wellenlängen $\lambda = 254 \text{ nm}$ und $\lambda = 365 \text{ nm}$. Zusätzlich wurden untenstehende Anfärbereagenzien verwendet:

- Seebach-Reagenz: Cer(IV)sulfat-Tetrahydrat (1.0g), Molybdätophosphorsäure (2.5 g), konz. Schwefelsäure (4 mL), dest. Wasser (96 mL)
- Vanillin-Schwefelsäure-Reagenz: Vanillin (1.0 g), Methanol (100 mL), Essigsäure (12 mL, konz. Schwefelsäure (4 mL)
- Ninhydrin-Reagenz: Lösung von Ninhydrin (0.3 g) in Ethanol (100 mL) und Essigsäure (2.0 mL)
- 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagenz: 2,4-Dinitrophenylhydrazin (1.0 g), Ethanol (25 mL, ketonfrei), dest. Wasser (8 mL), konz. Schwefelsäure (5 mL)

Die anzufärbenden Dünnschichtplatten wurden hierzu in die entsprechende Lösung eingetaucht und anschließend an der Luft bzw. mit einer Heißluftpistole entwickelt. Die Mischungsverhältnisse der Laufmittel sind als Volumenanteile zu verstehen.

6.1.4 Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden an einem Schmelzpunktmessgerät der Firma *Krüss* nach Dr. Tottoli (Modell KSP1N) ermittelt. Die bestimmten Werte wurden nicht korrigiert.

6.1.5 NMR-Spektroskopie

Die Messung der in deuteriertem Lösungsmittel gelösten Proben erfolgte in der NMR-Abteilung des Instituts für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz an folgenden Geräten:

- Avance III HD 300 (300 MHz, 5 mm BBFO-Kopf mit z -Gradient und ATM) der Firma *Bruker* für 300 MHz- ^1H -NMR und 75.5 MHz- ^{13}C -NMR, ^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^{13}C -HSQC, ^1H - ^{13}C -HMBC
- Avance II 400 (400 MHz, 5 mm BBFO-Kopf mit z -Gradient und ATM) der Firma *Bruker* für 400 MHz- ^1H -NMR und 100.6 MHz- ^{13}C -NMR, ^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^{13}C -HSQC, ^1H - ^{13}C -HMBC
- Avance III HD 400 (400 MHz, 5 mm BBFO-SmartProbe mit z -Gradient und ATM) der Firma *Bruker* für 400 MHz- ^1H -NMR, 100.6 MHz- ^{13}C -NMR, ^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^{13}C -HSQC, ^1H - ^{13}C -HMBC, ^1H - ^1H -NOESY
- Avance III 600 (600 MHz, 5 mm TCI-CryoProbe mit z -Gradient und ATM) der Firma *Bruker* für 600 MHz- ^1H -NMR, 150.9 MHz- ^{13}C -NMR, ^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^{13}C -HSQC, ^1H - ^{13}C -HMBC, ^1H - ^1H -NOESY

Die angegebenen chemischen Verschiebungen (in ppm) sind auf das jeweilige Resonanzsignal des deuterierten Lösungsmittels kalibriert (z.B. CDCl_3 : ^1H $\delta = 7.26$ ppm, ^{13}C $\delta = 77.16$ ppm).^[107] Die deuterierten Lösungsmittel wurden von der Firma *Deutero* erworben. Zur Auswertung der NMR-Daten wurde das Programm MestReNova der Firma *Mestrelab Research*[®] verwendet.

6.1.6 IR-Spektroskopie

Die IR-Spektren wurden an einem IR-Spektrometer der Firma *Bruker* (Tensor 27) mit eingebauter Diamant-ATR-Einheit gemessen. Die Angabe der Wellenzahlen erfolgt in cm^{-1} , die Intensitäten werden unterschieden in: vs (very strong), s (strong), m (medium), w (weak), br (broad).

6.1.7 Massenspektrometrie

Die Messung der Proben erfolgte hauptsächlich in der Massenspektrometrie-Abteilung des Instituts für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz an folgenden Geräten:

- ESI-Massenspektren wurden an einem LC/MSD-Trap-Massenspektrometer der Firma *Agilent Technologies* gemessen.
- HR-ESI-MS-Proben wurden mit einem Micromass-Q-TOF-Ultima-3-Instrument, welches mit einem LockSpray-Interface ausgestattet ist, aufgenommen.
- FD-MS-Messungen wurden mit einem *Finnigan* MAT-95-Spektrometer aufgenommen.
- FD-LIFDI-MS-Messungen wurden mit einem *Thermo Fisher* DFS-Massenspektrometer mit einer LIFDI-Einheit gemessen.

Probenvorbereitung: HR-ESI-MS und ESI-MS-Proben wurden mit einer Konzentration von 0.1 mg/mL in Acetonitril angesetzt und über einen Spritzenfilter filtriert. FD-LIFDI-MS-Proben wurden mit einer Konzentration von 0.1 mg/mL in Chloroform angesetzt und über einen Spritzenfilter filtriert. Bei den Massenspektren ist der angegebene Wert für m/z derjenige des intensivitätsstärksten Signals des Isotopenmusters.

6.1.8 HPLC-MS

Für HPLC-MS-Analysen wurde eine HPLC-Anlage der Serie 1100 der Firma *Agilent Technologies* mit einer binären Pumpe und einem Dioden-Array-Detektor, gekoppelt mit einem LC/MSD-Trap-Massenspektrometer, verwendet. Zur Ionisation wurde eine Elektrospray-Ionenquelle eingesetzt. Es wurden folgende Methoden verwendet:

- Methode A: Gradient Wasser/Acetonitril (90:10) → Wasser/Acetonitril (10:90) in 6 min, C18 Säule (Ascentis Express C18, 2.7 μm Porengröße, 3 cm Länge, 2.1 mm Durchmesser), Säulenofentemperatur 40 °C, Flussrate von 0.5 mL/min.
- Methode B: Gradient Wasser/Acetonitril (90:10) → Wasser/Acetonitril (10:90) in 5 min, C18 Säule (Ascentis Express C18, 2.7 μm Porengröße, 3 cm Länge, 2.1 mm Durchmesser), Säulenofentemperatur 40 °C, Flussrate von 1.0 mL/min.
- Methode C: isokratisches Lösungsmittelgemisch aus Wasser/Acetonitril = 20:80, C18 Säule (Ascentis Express C18, 2.7 μm Porengröße, 3 cm Länge, 2.1 mm Durchmesser), Säulenofentemperatur 40 °C, Flussrate von 0.5 mL/min.

6.1.9 Kristallstrukturanalysen

Die Röntgenkristallstrukturanalysen wurden von Herrn Dr. D. Schollmeyer auf einem *STOE IPDS 2T* oder auf einem *Bruker APEX II* aufgenommen. Die entsprechenden Parameter sind bei der jeweiligen Analyse angegeben. Zur Visualisierung wurde das Programm *Mercury 3.6* verwendet.

6.1.10 Mikrowellenunterstützte Reaktionen

Alle Mikrowellenreaktionen wurden in einem Labormikrowellenreaktor Discover System SP der Marke *CEM* durchgeführt, die mit Hilfe der Software *Synergy* (Version 1.58) betrieben wurde. Es wurden spezielle Mikrowellen-Vials aus Glas (15 mL, Außendurchmesser: 1.5 cm, Länge: 9 cm) mit druckbeständigen, PTFE-beschichteten Septen verwendet. Temperatur- und Druck-Messungen erfolgten im Gerät über externe Infrarot-Messung am Gefäßboden sowie durch einen Piezo-Drucksensor am abgedichteten Reaktionsgefäß. Die jeweils verwendeten Reaktionsbedingungen (Druck, Temperatur, Bestrahlungszeit, Leistung der Mikrowelle) wurden bei den entsprechenden Reaktionsvorschriften angegeben.

6.1.11 Polarimetrie

Drehwerte optisch aktiver Verbindungen wurden mit einem 241 MC Polarimeter der Firma Perkin-Elmer bei $\lambda = 589$ nm (Natrium D-Linie) ermittelt. Die Analyten wurden als Lösung in (Dichlormethan oder Methanol) in 1 dm-Küvetten vermessen. Die spezifischen Drehwerte $[\alpha]_{\lambda}^{\nu}$ wurden nach untenstehender Formel berechnet:

$$[\alpha]_{\lambda}^{\nu} = \frac{[\alpha] \cdot 100}{c \cdot d}$$

Hier ist λ die Wellenlänge in [nm], ν die Messtemperatur in [°C], $[\alpha]$ der am Polarimeter ermittelte Drehwert, c die Konzentration in [g/100 mL] und d die Länge der Messküvette in [dm]. Die Verwendung der Natrium-D-Linie ($\lambda = 589$ nm) als Lichtquelle ist mit „D“ gekennzeichnet.

6.1.12 Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen und Diastereomerenverhältnissen

Enantiomerenüberschüsse (ee) wurden

- (a) durch Zugabe äquimolarer Mengen des chiralen Shiftreagenzes 1-Anthracen-9-yl-2,2,2-trifluorethanol (Pirkle-Alkohol) zu dem Analyten in Deuteriochloroform und durch anschließende Integration geeigneter basisliniengetrennter Signale im ^1H -NMR-Spektrum bestimmt.^[108]
- (b) mittels analytischer Normalphase-HPLC an chiraler stationärer Phase bestimmt. Es wurde ein Smartline-HPLC-System der Firma *Knauer*, bestehend aus einer Smartline K-1001-Pumpe und einer Smartline K-1500 sowie einem k-2800 Diodenarraydetektor verwendet. Als Laufmittel wurde n-Hexan, 2-Propanol und Diethylamin im Verhältnis (98:2:0.002) mit einer Flussrate von 1.2 mL/min bei 40 °C verwendet. Als stationäre Phase wurde eine Chiralpak[®]IB3-Säule der Firma *Diacel Corporation* verwendet.

6.1.13 Nomenklatur

Die Benennung der Verbindungen wurde sinngemäß vorgenommen und entspricht weitgehend den IUPAC-Empfehlungen. Für den direkten Vergleich der Bisbenzylisochinoline wurde das Nummerierungssystem von Koike et al. durchgehend verwendet.^[76]

6.2 Allgemeine Synthesevorschriften

Die Substrat-, Reagenz- und Lösungsmittelmengen für die Durchführung der Reaktionen sind den einzelnen Reaktionsvorschriften zu entnehmen. In Ausnahmefällen wurden die allgemeinen Synthesevorschriften auch geringfügig modifiziert.

6.2.1 Allgemeine Synthesevorschrift für die Schützung eines Phenols (I)

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Detterbeck et al.^[109]

Zu der Lösung des Phenols (1.0 eq.) in Ethanol (ca. 0.4 mol Substrat/L) wird Kaliumcarbonat (1.5 eq.) und das entsprechende Allyl- bzw. Benzylbromid (1.2 eq.) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird anschließend 12 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird ein Großteil des Ethanols im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wird mit dest. Wasser aufgenommen. Es wird mit Diethylether extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird in ausreichender Reinheit erhalten und kann direkt weiter umgesetzt werden.

6.2.2 Allgemeine Synthesevorschrift für die Reduktion von β -Nitrostyrolen (II)

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Bermejo et al.^[110]

Zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (4.0 eq.) in trockenem THF (ca. 1.0 mol Substrat/L) wird bei 0 °C vorsichtig und langsam das β -Nitrostyrol (1.0 eq.), gelöst in trockenem THF (ca. 0.3 mol/L), zugetropft. Nach vollständiger Zugabe des β -Nitrostyrols wird die Reaktionsmischung 12 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wird vorsichtig bei 0°C Natriumsulfat-Decahydrat (Glaubersalz) zugegeben bis die Gasentwicklung und exotherme Reaktion beendet ist und es wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wird filtriert, der Filterkuchen wird mit Diethylether nachgewaschen und das Filtrat wird im Vakuum am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird als Öl in ausreichender Reinheit erhalten und kann direkt weiter umgesetzt werden.

6.2.3 Allgemeine Synthesevorschrift für die Bildung eines Formamids (III)

Variante A:

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Kison et al.^[61]

Das Amin (1.0 eq.) wird in Ameisensäure (ca. 0.2 mol Substrat/L) 15 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach vollständigem Reaktionsumsatz wird die Ameisensäure im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in Toluol aufgenommen und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Dieser Vorgang zur azeotropen Entfernung von Wasser wird dreimal durchgeführt. Das Produkt wird in ausreichender Reinheit erhalten und kann ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt werden.

Variante B:

Nach einer Synthesevorschrift von Elliott et al.^[111]

Das Amin (1.0 eq.) wird in Ameisensäureethylester (ca. 0.2 mol Substrat/L) gelöst und es wird 12 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach vollständigem Reaktionsumsatz wird das Lösungsmittel im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird in ausreichender Reinheit erhalten und kann ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt werden.

6.2.4 Allgemeine Synthesevorschrift zur Bischler-Napieralski-Cyclisierung I (IV)

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Rohloff et al.^[87]

PCl_5 (1.2 eq.) wird in trockenem Toluol (ca. 1.5 mol Substrat/L) vorgelegt. Formamid (1.0 eq.) wird in trockenem Dichlormethan (ca. 1.5 mol Substrat/L) gelöst und wird bei 0°C langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur 12 Stunden gerührt. Es wird vorsichtig Eis zugegeben (100 g).

Aufarbeitung Variante A:

Die verbliebene organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird nochmals mit Toluol gewaschen. Die organischen Phasen werden verworfen. Die wässrige Phase wird anschließend unter Eiskühlung mit Kaliumhydroxid auf pH ~ 12 eingestellt und es wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten Dichlormethan-Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird als gelbes Öl erhalten und kann ohne weitere Reinigung direkt in die nächste Stufe eingesetzt werden.

Aufarbeitung Variante B:

Die organische Phase wird abgetrennt und der braune Rückstand, der während der Reaktion entsteht, wird in MeOH aufgenommen. Die wässrige Phase und die methanolische Phase werden vereint und es wird mit Kaliumhydroxid unter Eiskühlung auf einen pH = 12 eingestellt. Es wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und es wird abfiltriert. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum liefert das Rohprodukt als braunes Harz in ausreichender Reinheit. Das Rohprodukt kann ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt werden.

6.2.5 Allgemeine Synthesevorschrift zur Bischler-Napieralski-Cyclisierung II (V)

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Polniaszek et al.^[112]

Amid wird in Benzol (ca. 0.1 mol Substrat/L) gelöst und es wird POCl₃ (25.0 eq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird drei Stunden (DC-Kontrolle bzw. HPLC-MS-Kontrolle) unter Rückfluss erhitzt und anschließend zur Trockene eingengt. Der erhaltene Rückstand wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

6.2.6 Allgemeine Synthesevorschrift für die Umsetzung des Imins zum Iminiumsalz (VI)

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Taylor et al.^[91]

Zu einer Lösung des Imins (1.0 eq.) in Diethylether (ca. 0.5 mol Substrat/L) wird Alkylhalogenid bzw. Benzylhalogenid (1.1 eq.) bei Raumtemperatur zugetropft. Es wird bis zum vollständigen Reaktionsumsatz bei Raumtemperatur gerührt (ca. 15 Stunden). Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Das Produkt wird als kristalliner Feststoff erhalten und kann ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt werden.

6.2.7 Allgemeine Synthesevorschrift für die Umsetzung des Iminiumsalzes zum Aminonitril (VII)

Zu einer Suspension des Iminiumsalzes (1.0 eq.) in Methanol (ca. 0.1 mol Substrat/L) wird Kaliumcyanid (5.0 eq.) bei Raumtemperatur fest hinzugegeben und die Reaktionsmischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung hinzugegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und es wird abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt weist eine ausreichende Reinheit auf und kann ohne Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt werden.

6.2.8 Allgemeine Synthesevorschrift für die Reduktion von Aldehyden zu Alkoholen (VIII)

Natriumborhydrid (1.5 eq.) wird in EtOH (ca. 0.6 mol Substrat/L) vorgelegt und der Aldehyd (1.0 eq.) wird bei 0 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und es wird zwei Stunden gerührt. Nach vollständigem Reaktionsumsatz wird vorsichtig dest. Wasser zu der Reaktionsmischung gegeben. Ethanol wird größtenteils im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit dest. Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt ist ausreichend rein und kann ohne Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt werden. Falls notwendig, kann das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat) gereinigt werden.

6.2.9 Allgemeine Synthesevorschrift zur Überführung von Alkoholen in Bromide (IX)

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von van Oeveren et al.^[113]

Zu einer Lösung des Alkohols (1.0 eq.) in trockenem Diethylether (ca. 0.4 mol Substrat/L) wird bei 0 °C langsam Phosphortribromid (1.0 eq.) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 30 min bis zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt und anschließend langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird dest. Wasser zugeben und mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt weist eine ausreichende Reinheit auf und kann ohne Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt werden.

6.2.10 Allgemeine Synthesevorschrift zur Überführung von Bromiden in Nitrile (X)

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Javier et al.^[114]

Zu einer Lösung des Bromids (1.0 eq.) in Dichlormethan/Wasser (v:v = 10:1, ca 0.4 mol Substrat/L) wird bei 0 °C festes Kaliumcyanid (2.0 eq.) und Tetrabutylammoniumbromid (0.3 eq.) zugegeben. Es wird eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt und anschließend über 12 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Zu der Reaktionsmischung wird ges.

Natriumhydrogencarbonat-Lösung hinzugegeben und es wird mit Toluol extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Spuren des Phasentransferkatalysators können durch Aufnehmen des Rückstands in Diethylether und nochmaligem Waschen mit dest. Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum beseitigt werden. Falls notwendig, kann das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat) gereinigt werden.

6.2.11 Allgemeine Synthesevorschrift zur Reduktion von Nitrilen zu Aminen (XI)

Zu einer Lösung des Nitrils (1.0 eq.) in trockenem THF (ca. 0.3 mol Substrat/L) wird bei Raumtemperatur Boran-THF-Komplex (1 M in THF, 1.5 eq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dest. Wasser zugegeben und es wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, es wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Chloroform/Methanol/Triethylamin) gereinigt.

6.2.12 Allgemeine Synthesevorschrift zur Deprotonierung und Alkylierung von α -Aminonitrilen mit anschließender Reduktion (XII)

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Werner et al.^[52]

Das α -Aminonitril (1.0 eq.) wird im ausgeheizten Schlenkkolben unter Argonatmosphäre vorgelegt und in trockenem THF (ca. 0.1 mol Substrat/L) gelöst. Es wird auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und im Argongegenstrom wird KHMDS (2.0 eq.) zugegeben, wobei sich die gelbe klare Lösung sofort rötlich bis dunkelbraun färbt. Es wird fünf Minuten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und das jeweilige Benzylbromid (1.3 eq.) wird zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und es wird Natriumborhydrid (5.0 eq.) und MeOH (ca. 0.5 mL) zugegeben. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt und 3–12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben und es wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und es wird abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum am

Rotationsverdampfer entfernt und der braune ölige Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat/Triethylamin) gereinigt.

6.2.13 Allgemeine Synthesevorschrift zur EDC-Kupplung von Aminen und Carbonsäuren (XIII)

Amin (1.0 eq.) und Säure (1.1 eq.) werden in trockenem Dichlormethan (ca. 0.1 mol Substrat/L) vorgelegt. DMAP (0.5 eq.) wird hinzugegeben und es wird auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einem Eis-Kochsalzbad gekühlt. Bei dieser Temperatur wird EDC-Hydrochlorid (1.5 eq.), gelöst in trockenem Dichlormethan (ca. 0.1 mol/L), zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über 12 Stunden unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird dest. Wasser zur Reaktionsmischung zugegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat wird im Vakuum am Rotationsverdampfer eingedunstet. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan/MeOH) gereinigt.

6.2.14 Allgemeine Synthesevorschrift zur Überführung von Formamiden zu N-Methylaminen (XIV)

Formamid (1.0 eq) wird in trockenem THF (ca. 0.1 mol Substrat/L) vorgelegt. Boran-THF-Komplex (1 M in THF, 1.5 eq.) wird bei Raumtemperatur zugetropft und die Reaktionsmischung wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dest. Wasser zur Reaktionsmischung gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat/Triethylamin) gereinigt.

6.2.15 Allgemeine Synthesevorschrift zur Hydrolyse von Nitrilen bzw. Carbonsäureestern zu Carbonsäuren (XV)

Nitril (1.0 eq.) bzw. Carbonsäureester (1.0 eq.) wird in 6 M NaOH (ca 0.1 mol Substrat/L) suspendiert und unter Rückfluss erhitzt, bis die DC-Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz zeigt (ca. 5–12 Stunden). Anschließend wird mit 2 M HCl auf einen pH-Wert von 3–4 eingestellt und es wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen

werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt ist ausreichend rein und kann in die nächste Stufe eingesetzt werden.

6.2.16 Allgemeine Synthesevorschrift zur Strecker-Synthese von α -Aminonitrilen (XVI)

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Kison.^[61]

Kaliumcyanid (eq.) wird in trockenem Methanol (ca. 0.8 mol Substrat/L) suspendiert und der Aldehyd wird zugegeben. Es wird auf 0°C gekühlt und Amin und Essigsäure (4 mL pro mmol Substrat) wurden nacheinander vorsichtig zugegeben. Anschließend wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 12 Stunden gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Reaktionskontrolle) wird ein Stickstoffstrom ca. 30 min durch die Reaktionsmischung geleitet und es wird anschließend ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung vorsichtig zugegeben. Nach Abklingen der Gasentwicklung wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt ist ausreichend rein und kann in die nächste Stufe eingesetzt werden.

6.2.17 Allgemeine Synthesevorschrift zur Deprotonierung und Alkylierung von α -Aminonitrilen (XVII)

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Werner et al.^[52]

Das α -Aminonitril (1.0 eq.) wird im ausgeheizten Schlenkkolben unter Argonatmosphäre vorgelegt und in trockenem THF (ca. 0.1 mol Substrat/L) gelöst. Es wird auf -78 °C gekühlt und im Argongegenstrom wird KHMDS (2.0 eq.) zugegeben, wobei sich die gelbe klare Lösung sofort rötlich bis dunkelbraun färbt. Es wird fünf Minuten bei -78 °C gerührt und das jeweilige Alkylhalogenid (1.3 eq.) wird zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten bei -78 °C gerührt und anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben und es wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und es wird abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt kann säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat) gereinigt werden.

6.2.18 Allgemeine Synthesevorschrift für die Darstellung von N-Aryl- α -Aminonitrilen (XVIII)

Nach einer Synthesevorschrift von Nauth et al.^[106]

Das Amin (0.478 mmol, 1.0 eq.) wird in einer Mischung aus *t*-Butanol (3.0 mL), dest. Wasser (3.0 mL) und Essigsäure (0.2 mL) suspendiert/gelöst und Kaliumhexacyanoferrat(III) (157 mg, 0.478 mmol, 1.0 eq.) wird zugegeben. Durch die Reaktionsmischung wird 30 Sekunden lang reiner Sauerstoff durchgeleitet und das Reaktionsgefäß wird fest verschlossen und in Aluminiumfolie lichtgeschützt verpackt. Es wird fünf Stunden auf 100 °C erhitzt, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und es wird ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben. Es wird mit Ethylacetat extrahiert (3 x 30 mL), die vereinten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und es wird über Na₂SO₄ getrocknet. Es wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1).

6.2.19 Allgemeine Synthesevorschrift für die Mikrowellen-unterstützte Darstellung von N-Aryl- α -Aminonitrilen (XIX)

Nach einer Synthesevorschrift von Nauth et al.^[106]

Das Amin (0.478 mmol, 1.0 eq.) wird in einer Mischung aus *t*-Butanol (3.0 mL), dest. Wasser (3.0 mL) und Essigsäure (0.2 mL) in einem speziellen Mikrowellen-Vial aus Glas (15 mL, Außendurchmesser: 1.5 cm, Länge: 9 cm) mit einem druckbeständigen, PTFE-beschichteten Septum vorgelegt und Kaliumhexacyanoferrat(III) wird zugegeben. Durch die Reaktionsmischung wird reiner Sauerstoff 30 Sekunden lang durchgeleitet und das Reaktionsgefäß wird fest verschlossen. Die Reaktionsmischung wird fünf Stunden im Mikrowellenreaktor auf 130 °C erhitzt (50 W, max 18 bar, ramp time 5 min). Während der Mikrowellenbestrahlung wird das Reaktionsgefäß mit 1.38 bar (20 psi) Druckluft gekühlt. Anschließend wird auf Raumtemperatur abgekühlt und es wird ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben. Es wird mit Ethylacetat extrahiert (3 x 30 mL), die vereinten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und es wird über Na₂SO₄ getrocknet. Es wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1).

6.2.20 Allgemeine Synthesevorschrift für die Umsetzung von Aminonitrilen mit Grignard-Reagenzien (XX)

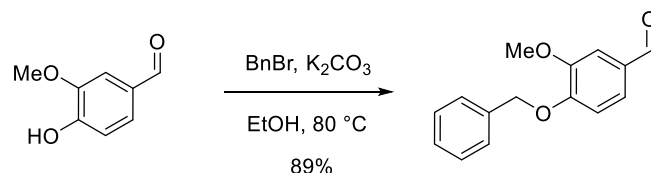
Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Ahlbrecht et al.^[90a]

Unter Argonatmosphäre wird das Aminonitril (1.0 eq.) in trockenem THF (ca. 0.2–0.8 mol Substrat/L) vorgelegt. Es wird auf 0 °C gekühlt und die Grignard-Lösung (2.2 eq.) wird tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird innerhalb von 12–15 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und es wird ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben. Es wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel gereinigt.

6.3 Totalsynthese von Curare-Alkaloiden

6.3.1 Syntheseroute A: Synthese der α -Aminonitrile

6.3.1.1 4-(Benzyloxy)-3-methoxybenzaldehyd (**86**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift I wird Vanillin (**85**) (30.0 g, 197 mmol, 1.0 eq.) mit Benzylbromid (28.1 mL, 40.4 g, 236 mmol, 1.2 eq.) und Kaliumcarbonat (40.9 g, 296 mmol, 1.5 eq.) in Ethanol (400 mL) umgesetzt. Das Produkt wird als gelblicher Feststoff in einer Ausbeute von 42.4 g (175 mmol, 89%) erhalten. Das Produkt **86** besitzt eine ausreichende Reinheit und kann ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

Gelblicher, kristalliner Feststoff.

M [C₁₅H₁₄O₃]: 242.12 g/mol.

Ausbeute: 42.4 g (175 mmol, 89%).

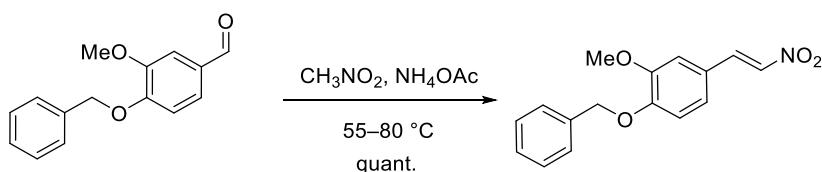
R_f-Wert: 0.60 (Cyclohexan/EtOAc = 2:1, Seebach-Reagenz, UV).

Schmelzbereich: 61.0–62.0 °C (Et₂O). (Lit.: 60–62 °C (k. A.)).^[115]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.84 (s, 1H, CHO), 7.29–7.46 (m, 7H, H-2, H-6, H-2-Ph, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph, H-6-Ph), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-5), 5.25 (s, 2H, CH₂-Ph), 3.95 (s, 3H, OCH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[115]

6.3.1.2 1-(Benzyloxy)-2-methoxy-4-[(E)-2-nitroethenyl]benzol (**87**)



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Bergner et al.^[116]

Aldehyd **86** (40.0 g, 165 mmol, 1.0 eq.) wird in Nitromethan (330 mL) gelöst und es wird Ammoniumacetat (12.7 g, 165 mmol, 1.0 eq.) zugegeben. Es wird zwei Stunden bei 55°C erhitzt und die Temperatur wird unter regelmäßiger Kontrolle des Umsatzes per DC schrittweise auf 80 °C erhöht, bis kein Edukt mehr vorhanden ist. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand wird in Dichlormethan (200 mL) aufgenommen und es wird dest. Wasser zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt. Anschließend wird die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 200 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden nochmals mit dest. Wasser (150 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und es wird filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **87** wird in einer Ausbeute von 44.7 g (157 mmol, 95%) erhalten. Das Produkt **87** weist eine ausreichende Reinheit auf und kann ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

Gelber, kristalliner Feststoff.

M [C₁₆H₁₅NO₄]: 285.29 g/mol.

Ausbeute: 44.7 g (157 mmol, 95%).

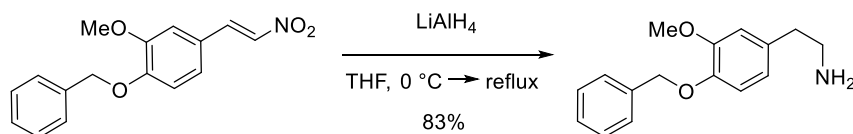
R_f-Wert: 0.62 (Cyclohexan/EtOAc=2:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz oder Vanillin-Schwefelsäure-Reagenz.

Schmelzbereich: 116.0–118.0 °C (Dichlormethan). (Lit.: 119–121°C (EtOH)).^[117]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.95 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, =CH_α), 7.51 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, =CH_β), 7.30–7.45 (m, 5H, H-2-Ph, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph, H-6-Ph), 7.10 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.1 Hz, 1H, H-6), 7.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-2), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-5), 5.22 (s, 2H, CH₂-Ph), 3.93 (s, 3H, OCH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[117]

6.3.1.3 2-[4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl]ethanamin (**88**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift II wird β -Nitrostyrol **87** (15.0 g, 52.6 mmol, 1.0 eq.) in THF (200 mL) mit Lithiumaluminiumhydrid (7.97 g, 210 mmol, 4.0 eq.) in trockenem THF (200 mL) umgesetzt. Das Produkt **88** wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 11.4 g (44.0 mmol, 83%) erhalten.

Gelbes Öl.

M [$C_{16}H_{19}NO_2$]: 257.33 g/mol.

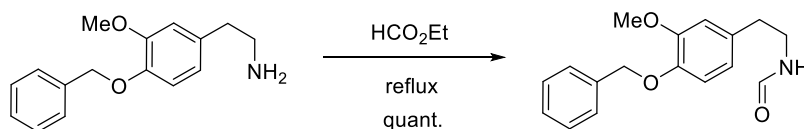
Ausbeute: 11.4 g (44.0 mmol, 83%).

R_f-Wert: 0.55 (Dichlormethan/MeOH/NEt₃ = 2:2:1). Anfärbung mit Ninhydrin-Tauchreagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.45–7.43 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.38–7.29 (m, 3H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-5), 6.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-2), 6.66 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H-6), 5.12 (s, 2H, CH₂-Ph), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 2.92 (t, J = 6.8 Hz, 2H, CH₂NH₂), 2.67 (t, J = 6.8 Hz, 2H, CH₂CH₂NH₂), 1.56 (s, br, 2H, NH₂).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[117]

6.3.1.4 N-{2-[4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl]ethyl}formamid (**89**)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift III wird Amin **88** (9.30 g, 36.1 mmol, 1.0 eq.) mit Ameisensäure (200 mL) umgesetzt. Das Produkt **89** wird als hellbraunes Öl in einer Ausbeute von 10.3 g (36.1 mmol, quant.) erhalten.

Hellbraunes Öl.

M [C₁₇H₁₉NO₃]: 285.34 g/mol.

Ausbeute: 10.3 g (36.1 mmol, quant.).

R_f-Wert: 0.29 (EtOAc/Cyclohexan =100:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Hauptrotamer:

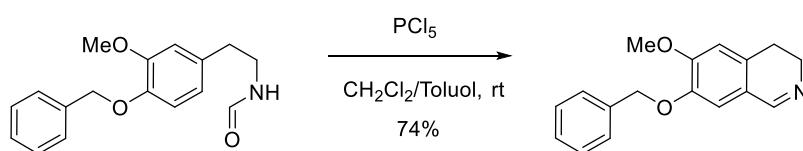
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.08 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, CHO), 7.44–7.29 (m, 5H, H-2-Ph, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph, H-6-Ph), 6.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-5), 6.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2), 6.65 (d, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H-6), 5.75 (s, br, 1H, NH), 5.12 (s, 2H, CH₂-Ph), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.51 (pseudo-q, *J* ≈ 6.8 Hz, 2H, CH₂CH₂Ar), 2.75 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂Ar).

IR (ATR): ν = 3291 (w), 3033 (w), 2935 (w), 2867 (w), 1663 (s), 1591 (w), 1511 (vs), 1453 (m), 1418 (m), 1383 (m), 1260 (vs), 1223 (vs), 1158 (m), 1139 (vs), 1024 (s), 913(w), 736 (s), 696 (s) cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* (%) = 286.1 (100) [M+H]⁺, 308.1 (67) [M+Na]⁺. Methode C.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[118]

6.3.1.5 7-(Benzyloxy)-6-methoxy-3,4-dihydroisochinolin (90)



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Rohloff et al.^[87]

Allgemeine Synthesevorschrift IV:

Zu einer Suspension von Phosphorpentachlorid (3.45 g, 16.5 mmol, 1.1 eq.) in trockenem Toluol (10 mL) wird Formamid **89** (4.32 g, 15.1 mmol, 1.0 eq.) gelöst in Dichlormethan (10 mL) bei Raumtemperatur zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wird vorsichtig Wasser (100 mL) zugegeben.

Aufarbeitung Variante B:

Die organische Phase wird abgetrennt und der braune Rückstand, der während der Reaktion entsteht, wird in MeOH (20 mL) aufgenommen. Die wässrige Phase und die methanolische Phase werden vereint und es wird mit Kaliumhydroxid unter Eiskühlung auf einen pH von 12 eingestellt. Es wird mit Dichlormethan (3 x 75 mL) extrahiert, die organische Phase wird

über Na₂SO₄ getrocknet und es wird abfiltriert. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum liefert das Rohprodukt **90** als braunes Harz in ausreichender Reinheit in einer Ausbeute von 2.96 g (11.0 mmol, 74%). Das Rohprodukt **90** kann ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

Braunes Harz.

M [C₁₇H₁₇NO₂]: 267.32 g/mol.

Ausbeute: 2.96 g (11.0 mmol, 74%).

R_f-Wert: 0.50 (Cyclohexan/EtOAc/NEt₃ = 6:4:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz bzw. Ninhydrin Reagenz.

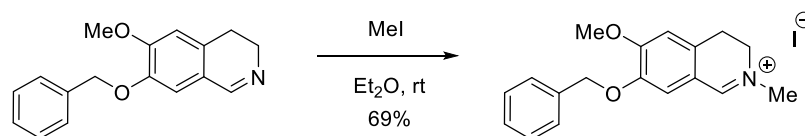
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.01 (s, 1H, H-1), 7.49 (s, 1H, H-8), 7.39–7.35 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.30–7.21 (m, 3H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph), 6.75 (s, 1H, H-5), 5.08 (s, 2H, CH₂-Ph), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-3), 3.00 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-4).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 164.0 (C=N), 157.6 (C-6), 147.7 (C-7), 135.8 (C-1-Ph), 133.1 (C-8a), 128.6 (C-3-Ph, C-5-Ph), 128.2 (C-4-Ph), 127.7 (C-2-Ph, C-6-Ph), 117.5 (C-8), 116.7 (C-5a), 111.2 (C-5), 71.2 (CH₂-Ph), 56.6 (OCH₃), 41.1 (C-3), 24.6 (C-4).

MS (ESI): *m/z* (%) = 268.1 (100) [M+H]⁺. Methode A.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[118]

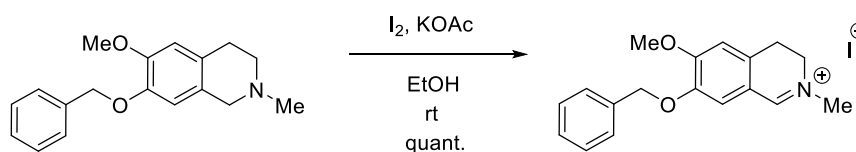
6.3.1.6 7-(Benzyloxy)-6-methoxy-2-methyl-3,4-dihydroisochinoliniumiodid (**91**)



Variante A:

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift VI wird zu einer Lösung des Imins **90** (2.49 g, 9.34 mmol, 1.0 eq.) in Diethylether (20 mL) Methyljodid (1.59 g, 11.2 mmol, 1.2 eq.) bei Raumtemperatur zugegeben. Es wird bis zum vollständigen Reaktionsumsatz bei Raumtemperatur gerührt (ca. 15 Stunden). Der entstandene gelbe Niederschlag wird

abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Das Produkt **91** wird als gelber kristalliner Feststoff in einer Ausbeute von 2.64 g (6.45 mmol, 69%) erhalten.



Variante B:

Zur gelben klaren Lösung des Amins **93** (5.56 g, 20.0 mmol, 1.0 eq.) in Ethanol (100 mL) wird Kaliumacetat (8.18 g, 83.0 mmol, 4.3 eq.) zugeben und bei Raumtemperatur wird Iod (16.2 g, 128 mmol, 6.5 eq.), in Ethanol (100 mL) gelöst, zugetropft, wobei sich die Reaktionsmischung rot färbt und nach kurzer Zeit ein gelber Niederschlag ausfällt. Es wird 30 Minuten bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz gerührt und es wird dest. Wasser (200 mL) hinzugegeben und mit Dichlormethan (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. Natriumthiosulfatlösung gewaschen, nochmal mit dest. Wasser (50 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Es wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird als gelber kristalliner Feststoff in einer Ausbeute von 8.19 g (20.0 mmol, quant.) erhalten. Das Produkt **91** weist eine ausreichende Reinheit auf und kann ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt werden.

Gelber, kristalliner Feststoff.

M [$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{I}$]: 409.08 g/mol.

Ausbeute: 8.19 g (20.0 mol, quant.).

R_f-Wert: 0.26 (Dichlormethan/MeOH/ NEt_3 = 1:1:0.5). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Schmelzbereich: 177.0–178.0 °C (Dichlormethan). (Lit.: 193–195 °C (k.A.)).^[119]

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.71 (s, 1H, H-1), 7.63 (s, 1H, H-8), 7.28–7.48 (m, 5H, H-2-Ph, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph, H-6-Ph), 6.82 (s, 1H, H-5), 5.15 (s, 2H, CH_2 -Ph), 3.94–3.98 (m, 5H, H-3, NCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.27 (t, J = 8.2 Hz, 2H, H-4).

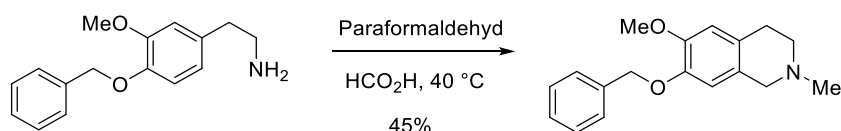
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 165.2 (C-1), 158.2 (C-7), 148.0 (C-6), 135.7 (C-1-Ph), 131.9 (C-4a), 128.8, 128.4, 128.0 (C-2-Ph, C-3-Ph, C-4-Ph, C-5-Ph, C-6-Ph), 117.6 (C-8), 116.9 (C-8a), 111.1 (C-5), 71.4 (CH_2 -Ph), 56.9 (NCH_3), 50.2 (C-3), 47.9 (OCH_3), 25.7 (C-4).

MS (ESI): m/z (%) = 282.2 (100) [M-I]⁺. Methode C.

HPLC-MS (ESI): m/z (%) = 282.2 (100) [M-I]⁺. Methode A, t_R = 0.3 min.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[119]

6.3.1.7 7-(Benzyloxy)-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (93)



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Ruchirawat et al.^[57]

Zu einer Lösung des Amins **88** (11.4 g, 44.3 mmol, 1.0 eq.) in Ameisensäure (90%-ig, 250 mL) wird Paraformaldehyd (6.60 g, 220 mmol, 5.0 eq.) gegeben und die Reaktionsmischung wird 42 Stunden bei 40 °C gerührt. Die Ameisensäure wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene braune Öl wird chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel Cyclohexan/EtOAc/NEt₃ = 6:4:1). Das Produkt **93** wird als blassgelber kristalliner Feststoff in einer Ausbeute von 5.56 g (19.6 mmol, 45 %) erhalten.

Blassgelber, kristalliner Feststoff.

M [C₁₈H₂₁NO₂]: 283.19 g/mol.

Ausbeute: 5.56 g (19.6 mmol, 45%).

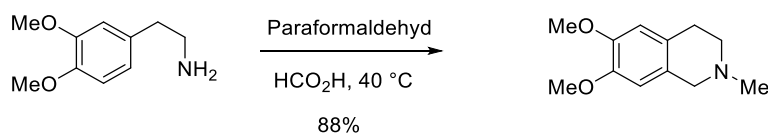
R_f-Wert: 0.36 (Cyclohexan/EtOAc/NEt₃ = 6:4:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Schmelzbereich: 94.8–96.0 °C (Cyclohexan/EtOAc/NEt₃). (Lit.: 95–98 °C (k.A.)).^[120]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.28–7.44 (m, 5H, H-2-Ph, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph, H-6-Ph), 6.62 (s, 1H, H-8), 6.53 (s, 1H, H-5), 5.10 (s, 2H, CH₂-Ph), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.43 (s, 2H, H-1), 2.84 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-3), 2.64 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-4), 2.42 (s, 3H, NCH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[120]

6.3.1.8 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (95)



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Ruchirawat et al.^[57]

Zu einer Lösung von homoveratrylamin (**94**) (5.00 g, 27.6 mmol, 1.0 eq.) in Ameisensäure (90%-ig, 30 mL) wird Paraformaldehyd (4.14 g, 138 mmol, 5.0 eq.) gegeben und die Reaktionsmischung wird 4 Stunden bei 95 °C gerührt. Bei Zugabe von ges. Natriumhydrogencarbonatlösung zur Reaktionsmischung bildet sich blassgelbe trübe Lösung und es wird mit Chloroform (3 x 30 mL) extrahiert. Es wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **95** wird als blassgelbes Harz in einer Ausbeute von 5.05 g (24.4 mmol, 88%) erhalten.

Blassgelbes Harz..

M [C₁₂H₁₇NO₂]: 207.27 g/mol.

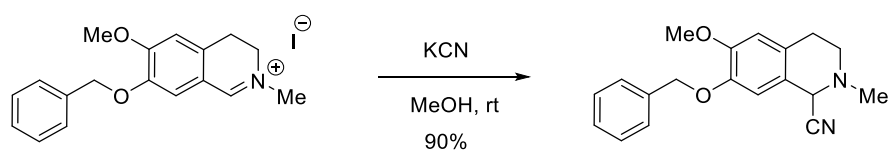
Ausbeute: 5.505 g (24.4 mmol, 88%).

R_f-Wert: 0.30 (Cyclohexan/EtOAc/NEt₃ = 6:4:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.58 (s, 1H, H-8), 6.49 (s, 1H, H-5), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.60 (s, 2H, H-1), 2.86 (t, *J* = 2.6 Hz, 2H, H-3), 2.76 (t, *J* = 2.6 Hz, 2H, H-4), 2.49 (s, 3H, OCH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[57]

6.3.1.9 7-(Benzyloxy)-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (92)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift VII wird Iminiumsalz **91** (3.00 g, 7.33 mmol 1.0 eq.) mit Kaliumcyanid (2.39 g, 36.7 mmol, 5.0 eq.) in MeOH (50 mL) umgesetzt. Das

Produkt wird als braunes Öl in einer Ausbeute von 2.03 g (6.58 mmol, 90%) erhalten und kristallisiert nach kurzer Zeit aus. Das Produkt **92** weist eine ausreichende Reinheit auf und kann ohne Reinigung in der nächste Stufen eingesetzt werden.

Brauner, kristalliner Feststoff.

M [C₁₉H₂₀N₂O₂]: 308.37 g/mol.

Ausbeute: 2.03 g (6.58 mmol, 90%).

R_f-Wert: 0.23 (Dichlormethan/MeOH/NEt₃ = 10:1:0.5). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Schmelzbereich: 125.0–126.0 °C (Dichlormethan).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.28–7.44 (m, 5H, H-2-Ph, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph, H-6-Ph), 6.69 (s, 1H, H-8), 6.64 (s, 1H, H-5), 5.06–5.16 (m, 2H, CH₂-Ph), 4.57 (s, 1H, H-1), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 2.67–3.02 (m, 4H, H-3, H-4), 2.57 (s, 3H, NCH₃).

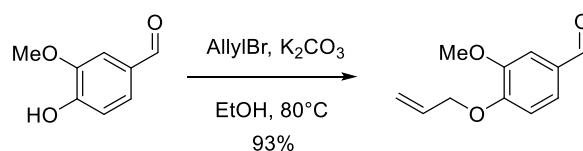
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 150.1 (C-6), 147.0 (C-7), 136.8 (C-1-Ph), 128.7 (C-3-Ph, C-5-Ph), 128.1 (C-4-Ph), 127.5 (C-2-Ph, C-6-Ph), 127.0 (C-4a), 121.2 (C-8a), 116.7 (CN), 112.5, 112.1 (C-8, C-5), 71.4 (CH₂-Ph), 55.6 (C-1), 55.1 (OCH₃), 48.5 (C-3), 43.8 (NCH₃), 28.2 (C-4).

IR (ATR): ν = 3033 (w), 2937 (w), 2805 (w), 1610 (m), 1517 (s), 1255 (vs), 1222 (vs), 1139 (s), 1127 (s), 734 (vs), 697 (vs) cm⁻¹.

MS (ESI): m/z (%) = 282.1 (100) [M–CN]⁺. Methode A.

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für C₁₉H₂₁N₂O₂ [M+H]⁺: 309.1603, gef.: 309.1601.

6.3.1.10 3-Methoxy-4-(prop-2-en-1-yloxy)benzaldehyd (**96**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift I wird Vanillin (**85**) (8.00 g, 52.5 mmol, 1.0 eq.) mit Allylbromid (5.44 mL, 7.62 g, 63.0 mmol, 1.2 eq.) und Kaliumcarbonat (10.9 g, 78.8 mmol, 1.5 eq.) in Ethanol (200 mL) umgesetzt. Das Produkt wird als gelbes Öl in einer

Ausbeute von 9.40 g (48.9 mmol, 93%) erhalten. Das Produkt **96** besitzt eine ausreichende Reinheit und kann ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

Gelbes Öl.

M [C₁₁H₁₂O₃]: 192.21 g/mol.

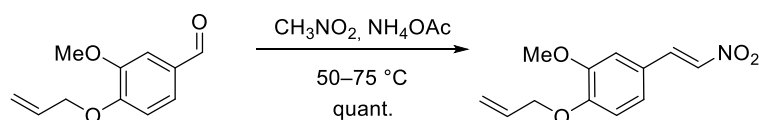
Ausbeute: 9.40 g (48.9 mmol, 93%).

R_f-Wert: 0.64 (Cyclohexan/EtOAc=1:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz bzw. Vanillin-Schwefelsäure-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.83 (s, 1H, CHO), 7.43–7.40 (m, 2H, H-2, H-6), 6.98–6.95 (m, 1H, H-3), 6.07 (ddt, *J* = 17.2, 10.5, 5.4 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.43 (dq, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H, CH=CH_{2A}), 5.33 (dq, *J* = 10.5, 1.5 Hz, 1H, CH=CH_{2B}), 4.69 (dt, *J* = 5.4, 1.5 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 3.93 (s, 3H, OCH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[121]

6.3.1.11 2-Methoxy-4-[(*E*)-2-nitroethenyl]-1-(prop-2-en-1-yloxy)benzol (**97**)



Nach einer Synthesevorschrift von Bergner.^[116]

Aldehyd **96** (5.00 g, 26.0 mmol, 1.0 eq.) wird in Nitromethan (50 mL, 4.67 mol, 25.0 eq.) gelöst und es wird Ammoniumacetat (2.00 g, 26.0 mmol, 1.0 eq.) zugegeben. Es wird zwei Stunden bei 55 °C erhitzt und anschließend wird die Reaktionstemperatur langsam auf 80 °C erhöht, bis kein Edukt mehr vorhanden ist (DC-Kontrolle). Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand wird in Dichlormethan (50 mL) aufgenommen und es wird dest. Wasser (150 mL) zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und anschließend wird die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden nochmals mit dest. Wasser (75 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und es wird filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird als gelber kristalliner Feststoff in einer Ausbeute von 6.09 g (25.9 mmol, 99%) erhalten. Das Produkt **97** weist

eine ausreichende Reinheit auf und kann ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

Gelber, kristalliner Feststoff.

M [C₁₂H₁₃NO₄]: 235.24 g/mol.

Ausbeute: 6.09 g (25.9 mmol, 99%).

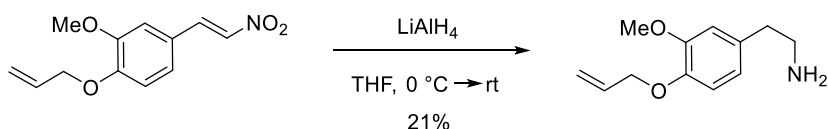
R_f-Wert: 0.79 (Cyclohexan/EtOAc=1:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz bzw. Vanillin-Schwefelsäure-Reagenz.

Schmelzbereich: 115.0–116.0 °C (Dichlormethan). (Lit.: 116°C (EtOH)).^[122]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.95 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, =CH_α), 7.52 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, =CH_β), 7.13 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H, H-5), 7.01 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-3), 6.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-6), 6.07 (ddt, *J* = 17.3, 10.5, 5.4 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.42 (dq, *J* = 17.3, 1.5 Hz, 1H, CH=CH_{2A}), 5.33 (dq, *J* = 10.5, 1.5 Hz, 1H, CH=CH_{2B}), 4.67 (dt, *J* = 5.4, 1.5 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 3.91 (s, 3H, OCH₃). **IR (ATR):** ν = 3122 (m), 3081 (w), 3046 (w), 2995 (w), 1628 (m), 1579 (m), 1491 (s), 1319 (m), 1268 (s), 1260 (s), 1143 (m), 1022 (m), 978 (m) cm⁻¹.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[60]

6.3.1.12 2-[3-Methoxy-4-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]ethanamin (**98**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift II wird β-Nitrostyrol **97** (5.00 g, 21.3 mmol, 1.0 eq.), gelöst in THF (200 mL), mit Lithiumaluminiumhydrid (3.23 g, 85.0 mmol, 4.0 eq.) in trockenem THF (120 mL) umgesetzt. Das Produkt **98** wird als hellgelbes Öl in einer Ausbeute von 0.90 g (4.35 mmol, 21%) erhalten.

Hellgelbes Öl.

M [C₁₂H₁₇NO₂]: 207.27 g/mol.

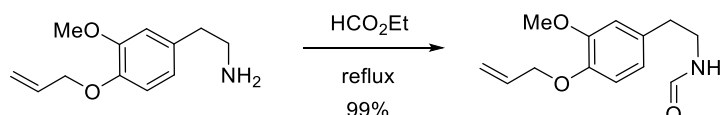
Ausbeute: 0.90 g (4.35 mmol, 21%).

R_f-Wert: 0.53 (Dichlormethan/MeOH/NEt₃ = 1:1:0.5). Anfärbung mit Ninhydrin-Tauchreagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.81–6.66 (m, 3H, H-2, H-5, H-6), 6.06 (ddt, *J* = 17.3, 10.6, 5.4 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.38 (dq, *J* = 17.3, 1.6 Hz, 1H, CH=CH_{2A}), 5.26 (dq, *J* = 10.6, 1.6 Hz, 1H, CH=CH_{2B}), 4.58 (dt, *J* = 5.4, 1.5 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 2.94 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂CH₂Ar), 2.68 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂Ar), 2.20 (s, br, 2H, NH₂).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[60]

6.3.1.13 *N*-{2-[3-Methoxy-4-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]ethyl}formamid (**99**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift III wird Amin **98** (1.54 g, 7.43 mmol, 1.0 eq.) mit Ameisensäure (20 mL) umgesetzt. Das Produkt **99** wird als hellbraunes Harz in einer Ausbeute von 1.74 g (7.39 mmol, 99%) erhalten.

Hellbraunes Harz.

M [C₁₂H₁₇NO₃]: 235.38 g/mol.

Ausbeute: 1.74 g (7.39 mmol, 99%).

R_f-Wert: 0.53 (Cyclohexan/EtOAc/NEt₃ = 5:5:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Hauptrotamer:

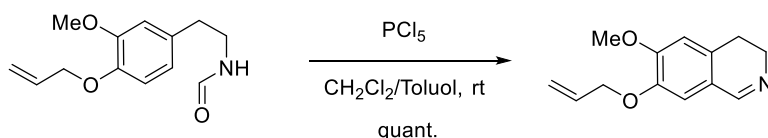
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.11 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, CHO), 6.81–6.67 (m, 3H, H-2, H-5, H-6), 6.05 (ddt, *J* = 17.3, 10.6, 5.5 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.81 (s, br, 1H, NH), 5.38 (dq, *J* = 17.3, 1.5 Hz, 1H, CH=CH_{2A}), 5.26 (dq, *J* = 10.6, 1.5 Hz, 1H, CH=CH_{2B}), 4.57 (dt, *J* = 5.5, 1.5 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.53 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂CH₂Ar), 2.76 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₂Ar).

IR (ATR): ν = 3294 (w), 2936 (w), 2868 (w), 1664 (s), 1591 (w), 1512 (s), 1262 (s), 1227 (s), 1033 (m), 1020 (m), 996 (m), 732 (vs) cm⁻¹.

MS (ESI): m/z (%) = 236.1 (100) $[M+H]^+$, 258.1 (93) $[M+Na]^+$. Methode A.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[60]

6.3.1.14 6-Methoxy-7-(prop-2-en-1-yloxy)-3,4-dihydroisochinolin (100)



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Rohloff et al.^[87]

Allgemeine Synthesevorschrift IV:

Zu einer Suspension von Phosphorpentachlorid (573 mg, 2.75 mmol, 1.1 eq.) in trockenem Dichlormethan (10 mL) wird Formamid **99** (579 mg, 2.46 mmol, 1.0 eq.) bei Raumtemperatur zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wird Eis (10 g) zugegeben.

Aufarbeitung Variante B:

Die organische Phase wird abgetrennt und der braune Rückstand, der während der Reaktion entsteht, wird in MeOH aufgenommen. Die wässrige Phase und die methanolische Phase werden vereint und es wird mit Kaliumhydroxid unter Eiskühlung auf einen pH = 12 eingestellt. Es wird mit Dichlormethan (3 x 30 mL) extrahiert, die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und es wird abfiltriert. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum liefert das Rohprodukt als braunes Harz in einer Ausbeute von 543 mg (2.46 mmol, quant.). Das Rohprodukt **100** kann ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt werden.

Bei Durchführung von Aufarbeitungsvariante A wird das gewünschte Produkt nur in unzureichender Ausbeute erhalten.

Braunes Harz.

M [C₁₃H₁₅NO₂]: 217.26 g/mol.

Ausbeute: Rohprodukt 543 mg (2.46 mmol, quant.).

R_f-Wert: 0.37 (Cyclohexan/EtOAc/NEt₃ = 6:4:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.19 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-1), 6.81 (s, 1H, H-8), 6.67 (s, 1H, H-5), 6.08 (ddt, $J = 17.3, 10.5, 5.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.41 (dq, $J = 17.3, 1.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{A}}$), 5.30 (dq, $J = 10.5, 1.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{B}}$), 4.61 (dt, $J = 5.4, 1.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.74–3.71 (m, 2H, C-3), 2.69–2.64 (m, 2H, C-4).

$^{13}\text{C-NMR}$, **HSQC, **HMBC**** (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 159.7 (C-1), 159.6 (C-6), 151.7 (C-7), 146.7 (C-8a), 133.0 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 121.5 (C-5a), 118.2 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 112.6 (C-8), 110.6 (C-5), 70.2 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 56.0 (OCH_3), 47.3 (C-3), 24.8 (C-4).

IR (ATR): $\nu = 2936$ (w), 2842 (w), 1663 (m), 1603 (m), 1511 (s), 1450 (m), 1261 (m), 1220 (s), 1118 (s), 1014 (m), 989 (m) cm^{-1} .

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[60]

6.3.1.15 6-Methoxy-2-methyl-7-(prop-2-en-1-yloxy)-3,4-dihydroisochinoliniumiodid

(101)



Zu einer Lösung des rohen Imins **100** (Aufarbeitungsvariante A von Bischler-Napieralski-cyclisierung I) (ca. 200 mg, 1.0 eq.) in Diethylether (30 mL) wird Methyljodid (106 mg, 0.743 mmol, 1.0 eq.) bei Raumtemperatur zugetropft. Es wird bis zum vollständigen Reaktionsumsatz bei Raumtemperatur gerührt (ca. 15 Stunden). Der entstandene gelbe Niederschlag wird abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Das Produkt wird als gelber kristalliner Feststoff in einer Ausbeute von 185 mg (0.52 mmol, 7% über zwei Stufen) erhalten.

Gelber, kristalliner Feststoff

M [$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{INO}_2$]: 359.20 g/mol.

Ausbeute: 185 mg (0.52 mmol, 7% über 2 Stufen).

R_f -Wert: 0.26 (Dichlormethan/MeOH/ $\text{NEt}_3 = 1:1:0.5$). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Schmelzbereich: 159.6–165.0°C (Et_2O) unter Zersetzung.

$^1\text{H-NMR}$, **COSY** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.71 (s, 1H, H-1), 7.55 (s, 1H, H-8), 6.86 (s, 1H, H-5), 6.01 (ddt, $J = 16.2, 10.8, 5.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.48–5.43 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{A}}$),

5.31– 5.28 (m, 1H, CH=CH_{2B}), 4.60 (td, $J = 3.4, 1.6$ Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 4.02 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H, C-4), 3.97 (s, 3H, NCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.30 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-4).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 164.6 (C-1), 157.8 (C-7), 147.6 (C-6), 131.9 (CH=CH₂), 131.9 (C-8a), 119.4 (CH₂=CH), 117.0 (C-5a), 116.9 (C-8), 111.1 (C-5), 70.2 (CH₂CH=CH₂), 56.9 (OCH₃), 50.3 (C-3), 47.9 (NCH₃), 25.5 (C-4).

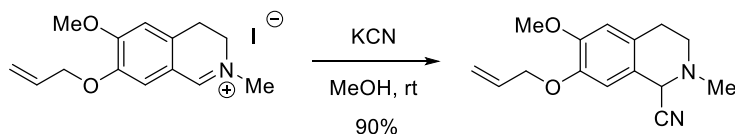
IR (ATR): $\nu = 3444$ (w), 3011 (w), 2967 (w), 1661 (s), 1603 (s), 1568 (s), 1521 (s), 1342 (s), 1297 (s), 1278 (s), 1165 (s), 1127 (s), 1009 (m) cm⁻¹.

MS (ESI): m/z (%) = 232.0 (100) [M-I]⁺. Methode C.

HPLC-MS (ESI): m/z (%) = 232.0 (100) [M-I]⁺, Methode A, $t_R = 0.3$ min.

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für C₁₄H₁₈NO₂ [M-I]⁺: 232.1338, gef.: 232.1343.

6.3.1.16 6-Methoxy-2-methyl-7-(prop-2-en-1-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (**102**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift VII wird Iminiumsalz **101** (185 mg, 0.515 mmol, 1.0 eq.) mit Kaliumcyanid (169 mg, 2.60 mmol, 5.0 eq.) in MeOH umgesetzt. Das Produkt wird als gelber Feststoff in einer Ausbeute von 121 mg (0.468 mmol, 90%) erhalten und kristallisiert nach kurzer Zeit aus. Das Produkt **102** weist eine ausreichende Reinheit auf und kann ohne Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt werden.

Gelber, kristalliner Feststoff.

M [C₁₅H₁₈N₂O₂]: 258.32 g/mol.

Ausbeute: 121 mg (0.468 mmol, 90%).

R_f-Wert: 0.57 (Toluol/EtOAc/NEt₃ = 10/10/1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Schmelzbereich: 72.0–74.0 °C (Dichlormethan).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.67 (s, 1H, H-8), 6.62 (s, 1H, H-5), 6.06 (ddt, $J = 17.3, 10.6, 5.4$ Hz, 1H, CH=CH₂), 5.40 (dq, $J = 17.3, 1.5$ Hz, 1H, CH=CH_{2A}), 5.29

(dq, $J = 10.6, 1.5$ Hz, 1H, CH=CH_{2B}), 4.62 (s, 1H, H-1), 4.58 (ddt, $J = 5.3, 3.5, 1.5$ Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.01–2.67 (m, 4H, H-3, H-4), 2.58 (s, 3H, NCH₃).

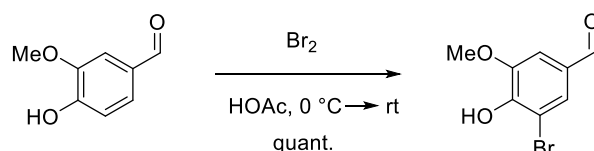
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 149.7 (C-6), 146.7 (C-7), 132.9 (CH=CH₂), 126.6 (C-8a), 121.1 (CN), 118.3 (CH₂=CH), 116.7 (C-5a), 111.8 (C-5), 111.7 (C-8), 70.1 (CH₂CH=CH₂), 56.6 (C-1), 56.0 (OCH₃), 48.4 (C-3), 43.7 (NCH₃), 28.1 (C-4).

IR (ATR): $\nu = 2938$ (m), 2855 (w), 2805 (w), 1647 (w), 1610 (w), 1518 (vs), 1257 (vs), 1225 (vs), 1141 (s), 1012 (m) cm⁻¹.

MS (ESI): m/z (%) = 232.0 (100) [M–CN]⁺, 191.0 (8) [M–CN–Allyl]⁺. Methode A.

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für C₁₄H₁₈NO₂ [M–CN]⁺: 232.1338, gef.: 232.1334.

6.3.1.17 3-Brom-4-hydroxy-5-methoxybenzaldehyd (106)



Vanillin (**85**) (25.0 g, 0.164 mol, 1.0 eq.) wird in konz. Essigsäure (300 mL) gelöst. Unter Eiskühlung wird langsam Brom (9.90 mL, 29.9 g, 0.197 mol, 1.2 eq.) zugetropft. Es wird zunächst innerhalb von drei Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird die Reaktionsmischung auf Eiswasser (500 mL) gegossen und der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit eiskaltem Wasser gewaschen. Der erhaltene Feststoff wird im Ölpumpenvakuum getrocknet. Das farblose kristalline Produkt **106** wird in einer Ausbeute von 37.9 g (0.164 mol, quant.) erhalten.

Farbloser kristalliner Feststoff.

M [C₈H₇O₃Br]: 230.96 g/mol.

Ausbeute: 37.9 g (0.164 mol, quant.).

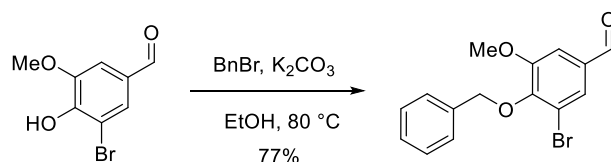
R_f-Wert: 0.33 (Cyclohexan/EtOAc = 2:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Schmelzbereich: 162.0–163.0 °C (H₂O). (Lit.: 162–164 °C (k.A.).^[123])

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.78 (s, 1H, CHO), 7.64 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-2), 7.36 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-6), 6.58 (s, 1H, OH), 3.98 (s, 3H, OCH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[123]

6.3.1.18 4-(Benzyloxy)-3-brom-5-methoxybenzaldehyd (**107**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift I wird Aldehyd **106** (35.0 g, 151 mmol, 1.0 eq.) mit Benzylbromid (21.5 mL, 31.0 g, 181 mmol, 1.2 eq.) und Kaliumcarbonat (31.4 g, 227 mmol, 1.5 eq.) in Ethanol (500 mL) umgesetzt. Das Produkt wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 37.3 g, (116 mmol, 77%) erhalten und kristallisiert nach kurzer Zeit aus. Das Produkt **107** weist eine genügende Reinheit auf und kann ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingestzt werden.

Gelbe Kristalle.

M [C₁₅H₁₃O₃Br]: 321.02 g/mol.

Ausbeute: 37.3 g (116 mmol, 77%).

R_f-Wert: 0.59 (Cyclohexan/EtOAc = 2:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Schmelzbereich: 43.5–45.0 °C (Et₂O). (Lit.: 44 °C (*n*-Hexan)).^[124]

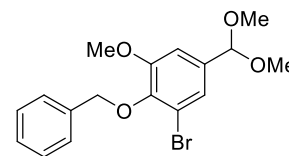
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.84 (s, 1H, CHO), 7.66 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-2), 7.54–7.51 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.40–7.34 (m, 4H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph, H-6), 5.16 (s, 2H, CH₂-Ph), 3.94 (s, 3H, OCH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[125]

Nebenprodukt:

1-(Benzyloxy)-4-(dimethoxymethyl)-2-methoxybenzol

Das Nebenprodukt wurde in quantitativer Ausbeute bei der Umsetzung von **106** in MeOH erhalten.



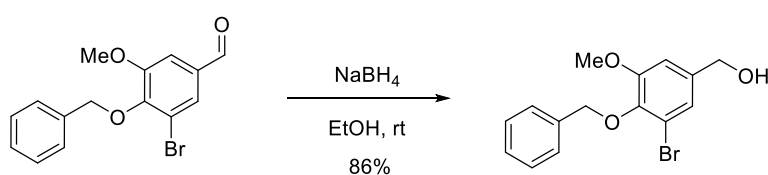
Gelbes Öl.

M [C₁₇H₁₉BrO₄]: 367.24 g/mol.

R_f-Wert: 0.60 (Cylohexan/EtOAc = 2:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.61–7.58 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.43–7.34 (m, 3H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph), 7.31 (dd, *J* = 1.8, 0.6 Hz, 1H, H-2), 7.03 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-6), 5.33 (s, 1H, CH), 5.08 (s, 2H, CH₂-Ph), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.36 (s, 6H, CHOCH₃).

Umsetzung von 1-(Benzyloxy)-4-(dimethoxymethyl)-2-methoxybenzol mit DOWEX[®] 50WX8 (2 Spatelspitzen) in MeOH bei Raumtemperatur liefert Produkt **107** in quantitativer Ausbeute. Die analytischen Daten stimmen mit denen von **107** und der Literatur überein.^[125]

6.3.1.19 [4-(Benzyloxy)-3-brom-5-methoxyphenyl]methanol (108)

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift VIII wird Aldehyd **107** (36.6 g, 114 mmol, 1.0 eq.), gelöst in trockenem Ethanol (200 mL), mit Natriumborhydrid (7.00 g, 185 mmol, 1.7 eq.) in trockenem Ethanol (100 mL) umgesetzt. Das Produkt wird als gelbes Öl in ein, 81er Ausbeute von 30.7 g (95.0 mmol, 86%) erhalten. Das Produkt **108** weist eine genügende Reinheit auf und kann ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

Gelbes Öl.

M [C₁₅H₁₅O₃Br]: 323.03 g/mol.

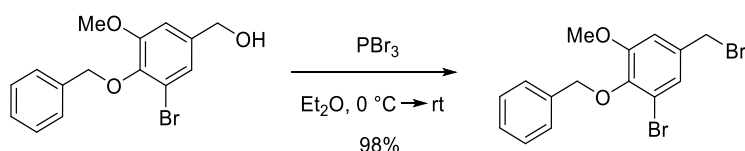
Ausbeute: 30.7 g (95.0 mmol, 83%).

R_f-Wert: 0.33 (Cyclohexan/EtOAc = 2:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.54–7.56 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.31–7.41 (m, 3H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph), 7.12 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2), 6.89 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-6), 5.01 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.61 (s, 2H, CH₂OH), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 1.80 (s, 1H, OH).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[126]

6.3.1.20 2-(Benzyloxy)-1-brom-5-(brommethyl)-3-methoxybenzol (**109**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift IX wird Alkohol **108** (30.0 g, 92.9 mmol, 1.0 eq.) in trockenem Diethylether (250 mL) mit Phosphortribromid (8.65 mL, 25.0 g, 92.9 mmol, 1.0 eq.) umgesetzt. Das Produkt wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 35.2 g (91.2 mmol, 98%) erhalten. Das Produkt **109** weist eine ausreichende Reinheit auf und kann ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

Gelbes Öl.

M [C₁₅H₁₄O₂Br₂]: 385.93 g/mol.

Ausbeute: 35.2 g (91.2 mmol, 98%).

R_f-Wert: 0.70 (Cyclohexan/EtOAc = 2:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

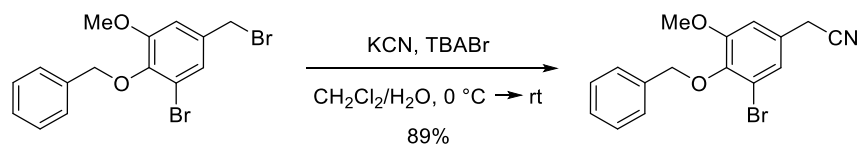
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.53–7.57 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.297.43 (m, 3H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph), 7.19 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-6), 6.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-4), 5.03 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.42 (s, 2H, CH₂Br), 3.88 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 154.0 (C-3), 145.5 (C-2), 137.0 (C-1-Ph), 134.9 (C-5), 128.6 (C-2-Ph, C-6-Ph), 128.4 (C-3-Ph, C-5-Ph), 128.2 (C-4-Ph), 125.4 (C-6), 118.0 (C-1), 112.5 (C-4), 74.9 (CH₂-Ph), 56.3 (OCH₃), 32.7 (CH₂Br).

IR (ATR): ν = 3063 (w), 2938 (w), 1568 (m), 1483 (s), 1276 (vs), 1215 (s), 1145 (s), 1044 (vs), 969 (m), 696 (s) cm⁻¹.

MS (FD): m/z (%) = 386.1 [M^{++}].

6.3.1.21 [4-(Benzyloxy)-3-brom-5-methoxyphenyl]acetonitrile (**110**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift X wird Bromid **109** (14.3 g, 37.0 mmol, 1.0 eq.) in Dichlormethan (100 mL) und dest. Wasser (10 mL) mit Kaliumcyanid (3.60 g, 56.0 mmol, 1.5 eq.) und Tetrabutylammoniumbromid (3.01 g, 9.30 mmol, 0.3 eq.) umgesetzt. Das Produkt **110** wird als farbloser kristalliner Feststoff in einer Ausbeute von 10.9 g (33.0 mmol, 89%) erhalten und weist eine ausreichende Reinheit für die weitere Umsetzung auf.

Farbloser kristalliner Feststoff.

M [$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{Br}$]: 332.03 g/mol.

Ausbeute: 10.9 g (33.0 mmol, 89%).

R_f-Wert: 0.24 (Cyclohexan/EtOAc = 4:1). Anfärbung mit Seebach- bzw. Ninhydrin-Reagenz.

Schmelzbereich: 76.5–77.5 °C (Dichlormethan).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.51–7.56 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.30–7.42 (m, 3H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph), 7.10 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-2), 6.83 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-6), 5.03 (s, 2H, CH_2 -Ph), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (s, 2H, CH_2CN).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 154.2 (C-5), 145.2 (C-4), 136.8 (C-1-Ph), 128.5 (C-2-Ph, C-6-Ph), 128.4 (C-3-Ph, C-5-Ph), 128.2 (C-4-Ph), 126.8 (C-1), 124.2 (C-6), 118.6 (C-3), 117.4 (CN), 111.3 (C-2), 74.8 (CH_2 -Ph), 56.2 (OCH_3), 23.1 (CH_2CN).

IR (ATR): $\nu = 3089$ (w), 3064 (w), 3032 (w), 3009 (w), 2941 (w), 2918 (w), 2879 (w), 2843 (w), 2252 (w), 1598 (m), 1571 (m), 1484 (m), 1463 (m), 1454 (m), 1416 (s), 1274 (s), 1231 (s), 1145 (s), 1045 (vs), 972 (s), 915 (w), 819 (w), 732 (m), 698 (m) cm^{-1} .

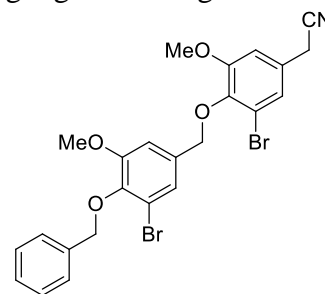
MS (ESI): m/z (%) = 332.1 (27) [$M+\text{H}$]⁺, 354.1 (100) [$M+\text{Na}$]⁺ Methode C.

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für $C_{16}H_{14}BrNO_2$ $[M+Na]^+$: 354.0106, gef.: 354.0106.

Nebenprodukt:

(4-[[4-(Benzyloxy)-3-brom-5-methoxybenzyl]oxy]-3-brom-5-methoxyphenyl)acetonitril (114)

Das Nebenprodukt **114** wurde bei der chromatographischen Reinigung an Kieselgel von **110** (Cyclohexan/EtOAc = 4:1) erhalten (siehe Kap. 3.1.2).



Beiger kristalliner Feststoff.

M $[C_{24}H_{21}Br_2NO_4]$: 547.24 g/mol.

R_f-Wert: 0.20 (Cyclohexan/EtOAc = 4:1). Anfärbung mit Seebach- bzw. Ninhydrin-Reagenz.

Schmelzbereich: 104.8–105.6 °C (Toluol).

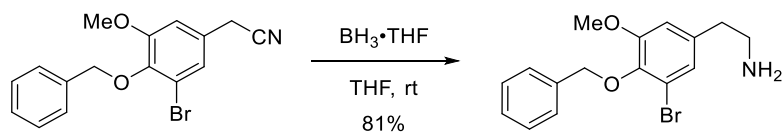
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.58–7.54 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.42–7.35 (m, 3H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph), 7.28 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, H-2'), 7.14 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-6'), 7.11 (dt, $J = 2.0, 0.8$ Hz, 1H, H-2), 6.83 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-6), 5.03 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.95 (s, 2H, Ar'CH₂OAr), 3.90 (s, 3H, 5'-OCH₃), 3.89 (s, 3H, 5-OCH₃), 3.69 (s, 2H, CH₂CN).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 154.1 (C-5), 153.8 (C-5'), 145.1 (C-4'), 144.8 (C-4), 137.1 (C-1-Ph), 134.1 (C-1'), 128.5 (C-2-Ph, C-6-Ph), 128.3 (C-3-Ph, C-5-Ph), 128.1 (C-4-Ph), 127.1 (C-1), 124.6 (C-2'), 124.2 (C-2), 118.4 (C-3), 117.9 (C-3'), 117.4 (CN), 112.0 (C-6'), 111.4 (C-6), 74.8 (CH₂-Ph), 73.9 (ArCH₂OAr), 56.3 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 23.1 (CH₂CN).

IR (ATR): $\nu = 3089$ (w), 3065 (w), 3030 (w), 2941 (w), 2877 (w), 2844 (w), 1598 (m), 1571 (m), 1486 (s), 1463 (s), 1416 (s), 1370 (m), 1306 (m), 1276 (s), 1228 (m), 1146 (m), 1047 (vs), 973 (m), 820 (m) cm⁻¹.

MS (ESI): m/z (%) = 332.1 (27) $[M+H]^+$, 354.1 (100) $[M+Na]^+$ Methode C.

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. Für $C_{24}H_{21}NO_4Br_2Na$ $[M+Na]^+$: 567.9735, gef.: 567.9730.

6.3.1.22 2-[4-(Benzyloxy)-3-brom-5-methoxyphenyl]ethanamin (**115**)

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XI wird Nitril **110** (10.9 g, 33.0 mmol, 1.0 eq.) in trockenem THF (100 mL) mit 1 M Boran-THF-Komplex (66 mL, 66.0 mmol, 2.0 eq.) umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel Chloroform/MeOH/NEt₃ = 5:1:1). Das Produkt **115** wird als farbloses Harz in einer Ausbeute von 9.00 g (26.8 mmol, 81%) erhalten.

Farbloses Harz.

M [C₁₆H₁₈NO₂Br]: 336.07 g/mol.

Ausbeute: 9.00 g (26.8 mmol, 81%).

R_f-Wert: 0.47 (Chloroform/MeOH/NEt₃ = 5:1:1). Anfärbung mit Ninhydrin-Reagenz.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.58–7.55 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.42–7.34 (m, 3H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph), 7.03 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2), 6.75 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-6), 5.01 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.15 (s, br, 2H, NH₂), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₂Ar), 2.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₂Ar).

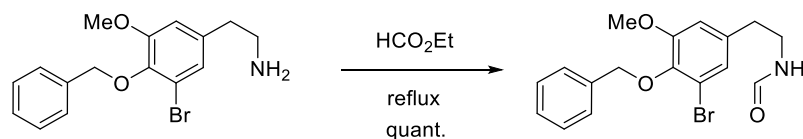
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 153.8 (C-5), 143.9 (C-4), 137.1 (C-1-Ph), 136.0 (C-1), 128.5 (C-2-Ph, C-6-Ph), 128.3 (C-3-Ph, C-5-Ph), 128.1 (C-4-Ph), 124.7 (C-2), 118.0 (C-3), 112.5 (C-6), 74.7 (CH₂-Ph), 56.2 (OCH₃), 42.4 (CH₂CH₂Ar), 37.3 (CH₂CH₂Ar).

IR (ATR): ν = 3367 (w), 3089 (w), 3063 (w), 3031 (w), 3005 (w), 2937 (w), 2867 (w), 1661 (w), 1595 (m), 1565 (s), 1483 (s), 1462 (s), 1453 (s), 1412 (s), 1374 (m), 1300 (m), 1271 (s), 1225 (s), 1143 (s), 1044 (vs), 1002 (m), 975 (m), 914 (m), 842 (m), 817 (s), 696 (s) cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* (%) = 338.0 (100) [M+H]⁺, Methode C.

HR-MS (ESI): *m/z* (%) = Ber. für C₁₆H₁₉BrNO₂ [M+H]⁺: 336.0599, gef.: 336.0602.

6.3.1.23 *N*-{2-[4-(Benzyloxy)-3-brom-5-methoxyphenyl]ethyl}formamid (**116**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift III wird Amin **115** (11.4 g, 34.0 mmol, 1.0 eq.) mit Ethylformiat (100 mL) umgesetzt. Das Produkt **116** wird als farbloses Öl in einer Ausbeute von 12.4 g (34.0 mmol, quant.) erhalten.

Farbloses Öl.

M [$C_{17}H_{18}BrNO_3$]: 364.23 g/mol.

Ausbeute: 12.4 g (34.0 mmol, quant.).

R_f-Wert: 0.29 (EtOAc/Cyclohexan = 100:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

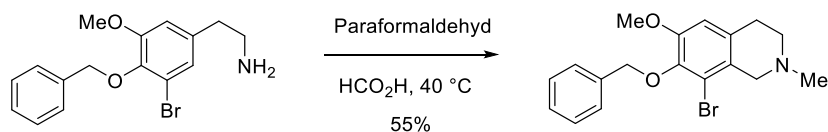
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.00 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, CHO), 7.55–7.52 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.39–7.31 (m, 3H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph), 6.94 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-2), 6.67 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-6), 6.33 (pseudo-t, br, *J* ≈ 6.2 Hz, 1H, NH), 4.97 (s, 2H, CH₂-Ph), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.44 (pseudo-q, *J* ≈ 6.2 Hz, 2H, CH₂CH₂Ar), 2.70 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂Ar).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 161.4 (C=O), 153.8 (C-5), 143.7 (C-4), 137.0 (C-1-Ph), 136.1 (C-1), 128.5 (C-2-Ph, C-6-Ph), 128.3 (C-3-Ph, C-5-Ph), 128.2 (C-4-Ph), 124.6 (C-2), 117.9 (C-3), 112.2 (C-6), 74.8 (CH₂-Ph), 56.1 (OCH₃), 39.0 (CH₂CH₂Ar), 35.0 (CH₂Ar).

IR (ATR): ν = 3281 (w), 3032 (w), 2939 (w), 2874 (w), 1663 (s), 1596 (m), 1484 (m), 1414 (m), 1271 (s), 1143 (s), 1044 (s), 974 (m), 751 (s), 697 (s) cm⁻¹.

MS (ESI): m/z (%) = 364.1 (100) [M+H]⁺. Methode C.

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für C₁₇H₁₈NO₃BrNa [M+Na]⁺: 386.0368, gef.: 386.0366.

6.3.1.24 7-(Benzyloxy)-8-brom-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin**(118)**

Amin **115** (1.41 g, 4.19 mmol, 1.0 eq.) wird in Ameisensäure (90%-ig, 250 mL) gelöst und Paraformaldehyd (630 mg, 21.0 mmol, 5.0 eq.) wird zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 42 Stunden bei 40 °C gerührt. Die Ameisensäure wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel Cyclohexan/EtOAc/NEt₃ = 6:4:1). Das Produkt **118** wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 831 mg (2.29 mmol, 55%) erhalten.

Gelbes Öl.

M [C₁₈H₂₀BrNO₂]: 362.26 g/mol.

Ausbeute: 831 mg (2.29 mmol, 55%).

R_f-Wert: 0.34 (Cyclohexan/EtOAc/NEt₃ = 6:4:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.53–7.58 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.29–7.40 (m, 3H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph), 6.65 (s, 1H, H-5), 4.98 (s, 2H, CH₂-Ph), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.50 (s, 2H, H-1), 2.89 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, H-3), 2.64 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, H-4), 2.50 (s, 3H, NCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 151.8 (C-6), 143.3 (C-7), 137.3 (C-1-Ph), 131.4 (C-4a), 128.5 (C-2-Ph, C-6-Ph), 128.3 (C-3-Ph, C-5-Ph), 128.0 (C-4-Ph), 126.5 (C-8a), 118.3 (C-8), 111.7 (C-5), 74.6 (CH₂-Ph), 58.0 (C-1), 56.1 (OCH₃), 52.0 (C-3), 45.9 (NCH₃), 29.5 (C-4).

IR (ATR): ν = 3064 (w), 2940 (w), 2807 (w), 1646 (w), 1598 (m), 1566 (m), 1483 (vs), 1464 (m), 1454 (m), 1324 (s), 1278 (m), 1215 (m), 1143 (s), 1028 (s), 698 (m) cm⁻¹.

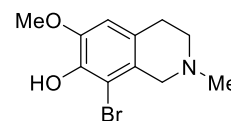
MS (ESI): *m/z* (%) = 362.1 (100) [M+H]⁺, Methode C.

HR-MS (ESI): *m/z* (%) = Ber. für C₁₈H₂₁BrNO₂ [M+H]⁺: 362.0756, gef.: 362.0750.

Nebenprodukt:

8-Brom-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-ol (336)

Bei der oben genannten Methode wurde einmalig dieses Nebenprodukt **336** in quantitativer Ausbeute beim Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum der Reaktionsmischung von **118** erhalten und nach Reinigung an Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc/NEt₃ = 6:4:1) isoliert.



Beiger kristalliner Feststoff.

M [C₁₁H₁₄BrNO₂] = 272.14 g/mol.

R_f-Wert: 0.25 (Cyclohexan/EtOAc/NEt₃ = 6:4:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Schmelzbereich: 187.3–188.5 °C.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.57 (s, 1H, H-5), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.49 (t, *J* = 1.2 Hz, 2H, H-1), 2.85 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, H-3), 2.63 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, H-4), 2.49 (s, 3H, NCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 145.7 (C-6), 141.3 (C-7), 126.8 (C-4a), 126.6 (C-8a), 110.2 (C-5), 108.9 (C-8), 58.0 (C-1), 56.4 (OCH₃), 52.4 (C-3), 46.1 (NCH₃), 29.5 (C-4).

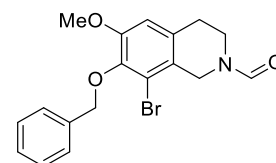
IR (ATR): ν = 3010 (w), 2989 (w), 2944 (m), 2928 (m), 2842 (m), 2446 (w, br), 1607 (w), 1570 (w), 1495 (s), 1461 (s), 1443 (m), 1434 (m), 1373 (m), 1353 (m), 1276 (s, br), 1190 (m), 1133 (vs), 1093 (m), 1026 (s), 986 (m), 945 (m), 867 (m), 791 (s), 748 (m) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): *m/z* (%) = Ber. für C₁₁H₁₅BrNO₂ [M+H]⁺: 272.0286, gef.: 272.0294.

Nebenprodukt:

7-(Benzyloxy)-8-brom-6-methoxy-3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-carbaldehyd (119)

Das Nebenprodukt wurde bei der chromatographischen Reinigung an Kieselgel von **118** (Cyclohexan/EtOAc/NEt₃ = 6:4:1) erhalten (siehe Kap. 3.1.2).



Gelbes Öl.

M [C₁₈H₁₈BrNO₃] = 376.24 g/mol.

R_f-Wert: 0.30 (Cyclohexan/EtOAc/NEt₃ = 6/4/1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Das Produkt liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis 1:1 vor.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.27 (s, 1H, CHO), 8.19 (s, 1H, CHO*), 7.57–7.54 (m, 4H, H-2-Ph, H-2-Ph*, H-6-Ph, H-6-Ph*), 7.42–7.32 (m, 6H, H-3-Ph, H-3-Ph*, H-4-Ph, H-4-Ph*, H-5-Ph, H-5-Ph*), 6.67 (s, 1H, H-5), 6.64 (s, 1H, H-5*), 5.00 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.99 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.57 (s, 2H, H-1*), 4.44 (s, 2H, H-1), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-3), 3.59 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-3*), 2.86–2.81 (m, 4H, H-4, H-4*).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 161.7 (CHO*), 161.4 (CHO), 152.4 (C-6), 152.1 (C-6*), 144.3 (C-7*), 144.0 (C-7), 137.1 (2 x C-1-Ph), 131.9 (C-8a), 130.9 (C-8a*), 128.6 (2 x C-2-Ph, 2 x C-6-Ph), 128.4 (2 x C-5-Ph, 2 x C-3-Ph), 128.3 (2 x C-4-Ph), 124.2 (C-4a*), 124.0 (C-4a), 118.6 (C-8*), 117.9 (C-8), 112.3 (C-5), 112.0 (C-5*), 74.8 (2 x CH₂-Ph), 56.2 (2 x OCH₃), 48.4 (C-1), 43.4 (C-1*), 43.0 (C-3), 37.5 (C-3*), 30.0 (C-4*), 28.3 (C-4).

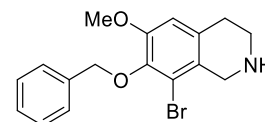
IR (ATR): ν = 2940 (w), 2871 (w), 1665 (s), 1443 (m), 1313 (m), 1261 (m), 1112 (m), 1027 (m), 906 (s) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): *m/z* (%) = Ber. Für C₁₈H₁₈BrNO₃Na [M+Na]⁺: 398.0368, gef.: 398.0361.

Nebenprodukt:

7-(Benzyloxy)-8-brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (337)

Das Nebenprodukt **337** wurde bei der chromatographischen Reinigung an Kieselgel von **118** (Cyclohexan/EtOAc/NEt₃ = 6:4:1) erhalten (siehe Kap. 3.1.2).



Gelbes Öl.

M [C₁₇H₁₈BrNO₂]: 348.23 g/mol.

R_f-Wert: 0.13 (Cyclohexan/EtOAc/NEt₃ = 6:4:1). Anfärbung mit Ninhydrin-Reagenz.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.58–7.55 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.41–7.29 (m, 3H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph), 6.62 (s, 1H, H-5), 4.97 (s, 2H, CH₂-Ph), 3.91 (s, 2H, H-1), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.06 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H-3), 2.73 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H-4).

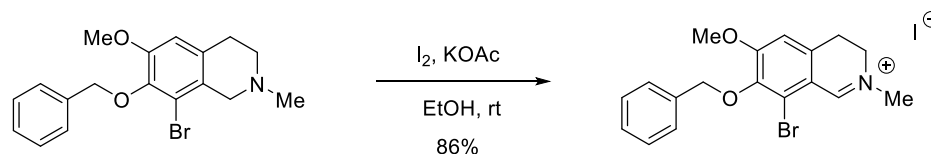
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 151.7 (C-6), 143.4 (C-7), 137.3 (C-1-Ph), 132.3 (C-8a), 128.5 (C-2-Ph, C-6-Ph), 128.3 (C-3-Ph, C-5-Ph), 128.1 (C-4-Ph), 127.5 (C-4a), 118.3 (C-8), 112.4 (C-5), 74.7 (CH₂-Ph), 56.1 (OCH₃), 48.7 (C-1), 43.2 (C-3), 29.2 (C-4).

IR (ATR): ν = 3062 (w), 2937 (w), 2835 (w), 1598 (m), 1482 (s), 1324 (m), 1306 (m), 1262 (m), 1112 (m), 1029 (m), 991 (m) cm⁻¹.

MS (ESI): m/z (%) = 348.1 (100) [M+H]⁺, Methode B, t_R = 2.4 min.

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für C₁₇H₁₉BrO₂ [M+H]⁺: 348.0599, gef.: 348.0592.

6.3.1.25 7-(Benzyloxy)-8-brom-6-methoxy-2-methyl-3,4-dihydroisochinoliniumiodid (120)



Das Amin **118** (1.30 g, 3.59 mmol, 1.0 eq.) wird in EtOH (100 mL) gelöst und Kaliumacetat (1.90 g, 19.5 mmol, 4.3 eq.) wird zugegeben. Iod (3.81 g, 29.8 mmol, 6.5 eq.), gelöst in EtOH (50 mL), wird bei Raumtemperatur zugetropft. Es wird bei Raumtemperatur 30 Minuten bis zum vollständigen Umsatz gerührt (DC-Kontrolle). Zur Reaktionsmischung wird dest. Wasser (150 mL) zugegeben und es wird mit Dichlormethan (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen (3 x 75 mL) und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt **120** wird als gelber Feststoff in einer Ausbeute von 1.50 g (3.07 mmol, 86%) erhalten.

Gelber Feststoff.

M [C₁₈H₁₉BrINO₂]: 488.16 g/mol.

Ausbeute: 1.50 g (3.07 mmol, 86%).

R_f-Wert: 0.65 (Dichlormethan/MeOH = 5:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Schmelzbereich: 144.0–155.0 °C unter Zersetzung.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.96 (s, 1H, H-1), 7.49–7.47 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.39–7.36 (m, 3H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph), 7.02 (s, 1H, H-5), 5.02 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.14 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-3), 4.02 (3H, OCH₃), 3.99 (s, 3H, NCH₃), 3.50 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-4).

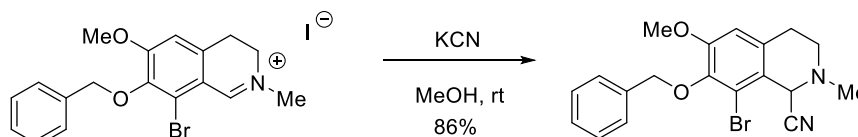
¹³C-NMR, HSQC, HMBC, NOESY (100.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 163.6 (C-1), 161.8 (C-6), 145.4 (C-7), 137.6 (C-4a), 136.0 (C-1-Ph), 128.6 (C-2-Ph, C-6-Ph), 128.6 (C-4-Ph), 128.5 (C-3-Ph, C-5-Ph), 124.5 (C-8[#]), 117.0 (C-8a[#]), 111.5 (C-5), 75.2 (CH₂-Ph), 57.4 (OCH₃), 50.3 (C-3), 49.6 (NCH₃), 26.6 (C-4). # können vertauscht sein

IR (ATR): ν = 3064 (w), 2940 (w), 2807 (w), 1658 (m), 1590 (m), 1544 (m), 1320 (m), 1295 (s), 1127 (m), 1022 (m), 909 (s), 727 (s) cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* (%) = 362.0 (100) [M-I]⁺. Methode C.

HR-MS (ESI): *m/z* (%) = Ber. für C₁₈H₁₉BrNO₂ [M-I]⁺: 360.0599, gef.: 360.0597.

6.3.1.26 7-(Benzyloxy)-8-brom-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (121)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift VII wird Iminiumsalz **120** (1.50 g, 3.07 mmol, 1.0 eq.) mit Kaliumcyanid (1.00 g, 15.3 mmol, 5.0 eq.) umgesetzt. Das Produkt wird als braunes Öl in einer Ausbeute von 1.02 g (2.64 mmol, 86 %) erhalten. Das Produkt **121** weist eine ausreichende Reinheit auf und kann ohne Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

Braunes Öl.

M [C₁₉H₁₉BrN₂O₂]: 387.27 g/mol.

Ausbeute: 1.02 g (2.64 mmol, 86%).

R_f-Wert: 0.62 (Toluol/EtOAc/NEt₃ = 10/10/1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.55–7.53 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.40–7.33 (m, 3H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph), 6.68 (s, 1H, H-5), 5.00 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.84 (s, 1H, H-1), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.09–2.70 (m, 4H, H-3, H-4), 2.62 (s, 3H, NCH₃).

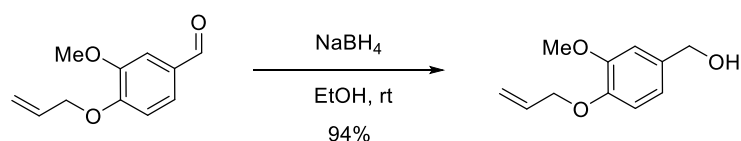
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 153.6 (C-6), 144.0 (C-7), 137.0 (C-1-Ph), 132.1 (C-4a), 128.5 (C-2-Ph, C-6-Ph), 128.4 (C-3-Ph, C-5-Ph), 128.2 (C-4-Ph), 121.8 (C-8a[#]), 118.7 (C-8[#]), 115.2 (CN), 112.0 (C-5), 74.8 (CH₂-Ph), 57.5 (C-1), 56.1 (OCH₃), 47.8 (C-3), 43.5 (NCH₃), 28.7 (C-4). [#] können vertauscht sein

IR (ATR): ν = 3032 (w), 2839 (w), 1597 (m), 1566 (m), 1482 (s), 1464 (s), 1454 (s), 1371 (m), 1323 (m), 1278 (s), 1228 (s), 912 (s), 732 (s), 698 (s) cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* (%) = 362.1 (100) [M–CN]⁺. Methode C.

HR-MS (ESI): *m/z* (%) = Ber. für C₁₉H₂₀BrN₂O₂ [M+H]⁺: 387.0708, gef.: 387.0699.

6.3.1.27 [3-Methoxy-4-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]methanol (**103**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift VIII wird Aldehyd **96** (11.8 g, 61.6 mmol, 1.0 eq) mit Natriumborhydrid (2.56 g, 67.8 mmol, 1.1 eq.) umgesetzt. Das Produkt **103** wird als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 11.2 g (57.8 mmol, 94%) erhalten.

Farbloser Feststoff.

M [C₁₁H₁₄O₃]: 194.23 g/mol.

Ausbeute: 11.2 g (57.9 mmol, 94%).

R_f-Wert: 0.14 (Cyclohexan/EtOAc=4:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Schmelzbereich: 63.4–67.0 °C (Et₂O). Lit.: 68–69 °C (Diisopropylether).^[127]

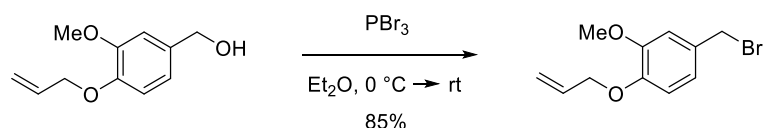
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.93–6.91 (m, 1H, H-2), 6.85–6.84 (m, 2H, H-5, H-6), 6.07 (ddt, *J* = 17.3, 10.6, 5.4 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.39 (dq, *J* = 17.3, 1.6 Hz, 1H,

$\text{CH}=\text{CH}_{2\text{A}}$), 5.28 (dq, $J = 10.6, 1.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{B}}$), 4.62–4.59 (m, 4H, CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 1.80 (s, br, 1H, OH).

IR (ATR): $\nu = 3480$ (br), 3382 (br), 3080 (w), 3005 (w), 2936 (w), 2872 (w), 1593 (w), 1513 (s), 1464 (s), 1420 (s), 1261 (s), 1229 (s), 1158 (m), 1137 (s), 1019 (s), 997 (s), 926 (s), 856 (m), 805 (s), cm^{-1} .

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[127]

6.3.1.28 4-(Brommethyl)-2-methoxy-1-(prop-2-en-1-yloxy)benzol (104)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift IX wird Alkohol **103** (11.2 g, 57.8 mmol, 1.0 eq.) mit Phosphortribromid (5.48 mL, 57.8 mmol, 15.6 g, 1.0 eq.) umgesetzt. Das Produkt **104** wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 12.6 g (49.0 mmol, 85%) erhalten.

Gelbes Öl.

$M [\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}_2] = 257.12$ g/mol.

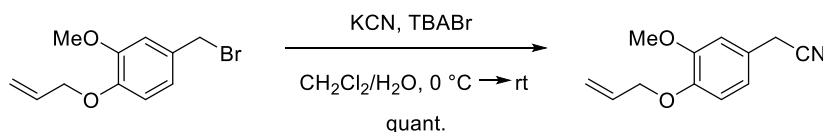
Ausbeute: 12.6 g (49.0 mmol, 85%).

R_f-Wert: 0.53 (Cyclohexan/EtOAc=4:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.91–6.87 (m, 2H, H-3, H-5), 6.80–6.77 (m, 1H, H-6), 6.05 (ddt, $J = 17.3, 10.6, 5.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.38 (dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{A}}$), 5.27 (dq, $J = 10.6, 1.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{B}}$), 4.58 (dt, $J = 5.4, 1.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.47 (s, 2H, CH_2Br), 3.86 (s, 3H, OCH_3).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[128]

6.3.1.29 [3-Methoxy-4-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]acetonitrile (**105**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift X wird Bromid **104** (12.6 g, 49.0 mmol, 1.0 eq.) mit Kaliumcyanid (4.79 g, 73.5 mmol, 1.5 eq.) und Tetrabutylammoniumbromid (3.97 g, 12.3 mmol, 0.25 eq.) umgesetzt. Das Produkt **105** wird als farbloser kristalliner Feststoff in einer Ausbeute von 10.1 g (49.0 mmol, quant.) erhalten.

Farbloser Feststoff.

M [$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$]: 203.24 g/mol.

Ausbeute: 10.1 g (49.0 mmol, quant.).

R_f-Wert: 0.34 (Cylohexan/EtOAc = 4:1). Anfärbung mit Seebach- bzw. Ninhydrin-Reagenz.

Schmelzbereich: 57.5–58.7 °C (Et₂O).

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.87–6.80 (m, 3H, H-2, H-5, H-6), 6.06 (ddt, *J* = 17.3, 10.7, 5.4 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.39 (dq, *J* = 17.3, 1.6 Hz, 1H, CH=CH_{2A}), 5.29 (dq, *J* = 10.7, 1.6 Hz, 1H, CH=CH_{2B}), 4.60 (dt, *J* = 5.4, 1.6 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.68 (s, 2H, CH₂CN).

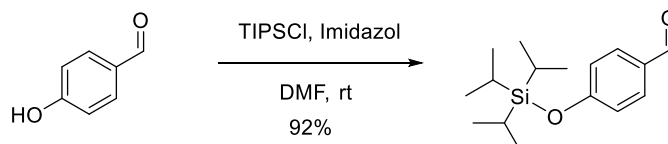
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 149.9 (C-4), 147.8 (C-3), 133.1 (CH=CH₂), 122.6 (C-1), 120.2 (C-6), 118.3 (CH=CH₂), 118.2 (CN), 113.7 (C-2), 111.4 (C-5), 70.0 (CH₂CH=CH₂), 56.1 (OCH₃), 23.3 (CH₂CN).

IR (ATR): ν = 3081 (w), 2939 (w), 2878 (w), 2835 (w), 2248 (w), 1593 (m), 1512 (vs), 1422 (s), 1260 (s), 1230 (s), 995 (s), 802 (s) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): *m/z* (%) = Ber. für C₁₂H₁₄NO₂ [M+H]⁺: 204.1025, gef.: 204.1032.

6.3.2 Syntheseroute A: Synthese der Benzylbromide

6.3.2.1 4-[[Tri(propan-2-yl)silyl]oxy]benzaldehyd (**123**)



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Ramaciotti et al.^[129]

Zu einer Lösung von 4-Hydroxybenzaldehyd (8.00 g, 65.5 mmol, 1.0 eq.) und Imidazol (15.6 g, 223 mmol, 3.5 eq.) in DMF (25 mL) wird Triisopropylsilylchlorid (12.6 g, 13.9 mL, 65.5 mmol, 1.0 eq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden bis zum vollständigen Reaktionsumsatz bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dest. Wasser (20 mL) zugegeben und mit *n*-Hexan (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 16.8 g (60.4 mmol, 92%) erhalten. Das Produkt **123** ist ausreichend rein und kann ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

Gelbes Öl.

M [C₁₆H₂₆O₂Si]: 278.46 g/mol.

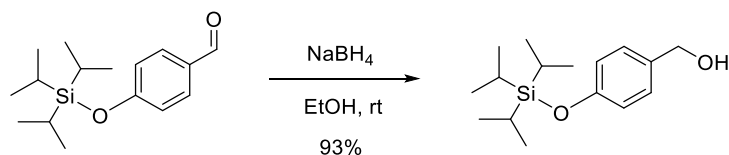
Ausbeute: 16.8 g (60.4 mmol, 92%).

R_f-Wert: 0.78 (Cyclohexan/EtOAc = 2:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.87 (s, 1H, CHO), 7.79–7.76 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2, H-6), 6.99–6.96 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-3, H-5), 1.34–1.22 (m, 3H, CH), 1.12–1.05 (m, 18H, CH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[60]

6.3.2.2 4-[[Tri(propan-2-yl)silyloxy]phenyl)methanol (**124**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift VIII wird Aldehyd **123** (16.8 g, 60.3 mmol, 1.0 eq.) mit Natriumborhydrid (4.10 g, 108 mmol, 1.8 eq.) in EtOH (100 mL) umgesetzt. Das Produkt wird als hellgelbes Öl in einer Ausbeute von 15.8 g (56.3 mmol, 93%) erhalten. Das Produkt **124** ist ausreichend rein und kann ohne Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

Hellgelbes Öl.

M [C₁₆H₂₈O₂Si]: 280.48 g/mol.

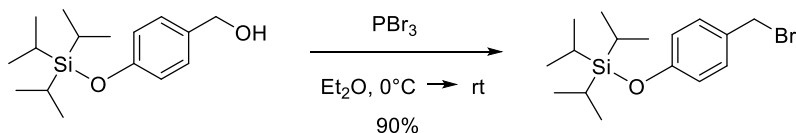
Ausbeute: 15.8 g (56.3 mmol, 93%).

R_f-Wert: 0.52 (Cyclohexan/EtOAc = 2:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.24–7.19 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-3, H-5), 6.89–6.82 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2, H-6), 4.60 (s, 2H, CH₂OH), 1.31–1.19 (m, 3H, CH), 1.67 (s, br, 1H, OH), 1.11–1.05 (m, 18 H, CH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[60]

6.3.2.3 4-(Brommethyl)phenoxy][tri(propan-2-yl)silan (**125**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift IX wird Alkohol **124** (4.50 g, 16.0 mmol, 1.0 eq.) mit Phosphortribromid (1.50 mL, 16.0 mmol, 1.0 eq.) in trockenem Diethylether (220 mL) umgesetzt. Das Produkt wird in einer Ausbeute von 4.97 g (14.4 mmol, 90%) erhalten. Das Rohprodukt **125** weist eine genügende Reinheit auf und kann direkt in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

Hellgelbes Öl.

M [C₁₆H₂₇BrOSi]: 343.37 g/mol.

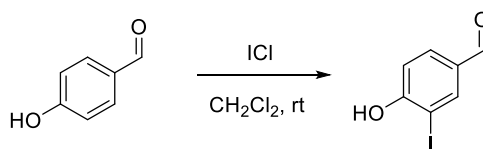
Ausbeute: 4.97 g (14.4 mmol, 90%).

R_f-Wert: 0.86 (Cyclohexan/EtOAc = 20:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.26–7.23 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-3, H-5), 6.85–6.82 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2, H-6), 4.49 (s, 2H, CH₂Br), 1.31–1.19 (m, 3H, CH), 1.12–1.05 (m, 18H, CH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[60]

6.3.2.4 4-Hydroxy-3-iodbenzaldehyd (126)



Darstellungsmethode A:

Zu einer Lösung von 4-Hydroxybenzaldehyd (5.00 g, 40.9 mmol, 1.0 eq.) in Dichlormethan (150 mL) wird Iodmonochlorid (6.65 g, 40.9 mmol, 1.0 eq.), in Dichlormethan (35 mL) gelöst, bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird Wasser zugegeben und es wird mit Ethylacetat (3 x 150 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. Natriumthiosulfat-Lösung (3 x 75 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet und abfiltriert. Die Lösungsmittel werden im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird als beiger kristalliner Feststoff in einer Mischung mit Edukt und diiodiertem Produkt (Verhältnis 2:1:1) erhalten.

Ausbeute: 9.55 g (Rohprodukt).

Nebenprodukt:

4-Hydroxy-3,5-diiodbenzaldehyd (127)

Das Nebenprodukt wurde ausgehend von 4-Hydroxybenzaldehyd und Iodmonochlorid in Dichlormethan bzw. quantitativ im Lösungsmittelgemisch Dichlormethan/HOAc bei Raumtemperatur erhalten (siehe Kap. 3.1.3).

Beiger kristalliner Feststoff.

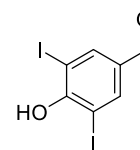
M [$C_7H_4I_2O_2$]: 373, 91 g/mol.

R_f-Wert: 0.37 (Cyclohexan/EtOAc = 6:1).

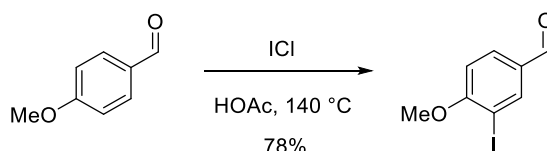
Schmelzbereich: 179.5–183.1 °C (Dichlormethan). (Lit.: 187–189 °C (k.A.)).^[130]

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9.72 (s, 1H, CHO), 8.23 (s, 2H, H-2, H-6).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[131]



6.3.2.5 3-Iod-4-methoxybenzaldehyd (129)



Nach einer modifizierten Vorschrift von Fujita et al.^[132]

p-Anisaldehyd (10.0 g, 73.4 mmol, 1.0 eq.) wird in Essigsäure (50 mL) gelöst, es wird Iodmonochlorid (13.9 g, 85.6 mmol, 1.2 eq.) zugegeben und es wird bei 140 °C zwei bis vier Stunden erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit 1 M NaOH basisch eingestellt und es wird mit Chloroform (3 x 75 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **129** wird als beiger kristalliner Feststoff in einer Ausbeute von 15.0 g (57.3 mmol, 78%) erhalten.

Beiger kristalliner Feststoff.

M [$C_8H_7IO_3$]: 262.04 g/mol.

Ausbeute: 15.0 g (57.3 mmol, 78%).

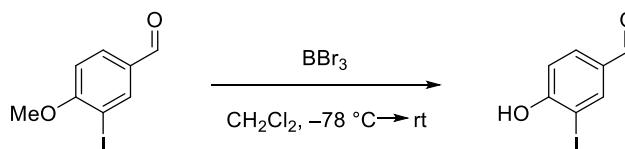
R_f-Wert: 0.56 (Cyclohexan/EtOAc = 2:1). Anfärbung mit Dinitrophenylhydrazin-Reagenz.

Schmelzbereich: 103.0–107.0 °C (Chloroform).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.84 (s, 1H, CHO), 8.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2), 7.88 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H, H-6), 6.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-5), 4.00 (s, 3H, OCH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.

6.3.2.6 4-Hydroxy-3-iodbenzaldehyd (126)



Darstellungsmethode B:

Aldehyd **129** (4.00 g, 15.3 mmol, 1.0 eq.) wird in trockenem Dichlormethan gelöst und bei -78 °C wird BBr_3 (4.29 mL, 45.3 mmol, 11.4 g, 3.0 eq.) langsam zugetropft. Es wird über einen Zeitraum von 12 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird dest. Wasser hinzugegeben und mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung (75 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abfiltrieren wird das Filtrat im Vakuum am Rotationsverdampfer eingengt. Das erhaltene Rohprodukt **126** (5.15 g) wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Beiger kristalliner Feststoff.

M [$\text{C}_7\text{H}_5\text{IO}_2$]: 248.02 g/mol.

Ausbeute: Rohprodukt (5.15 g).

Schmelzbereich: $110.0\text{--}111.0\text{ °C}$ (Dichlormethan). (Lit: $108\text{--}110\text{ °C}$ (k.A.)).^[133]

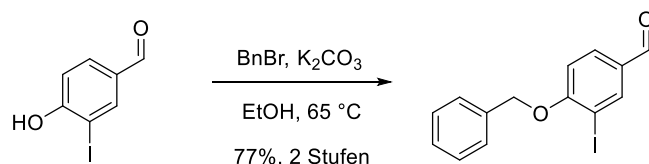
R_f-Wert: 0.37 (Cyclohexan/EtOAc = 6:1). Anfärbung mit Dinitrophenylhydrazin-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.80 (s, 1H, CHO), 8.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-2), 7.79 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H, H-6), 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-5), 6.23 (s, br, 1H, OH).

MS (ESI): m/z (%) = 248.9 (86) $[\text{M}+\text{H}]^+$. Methode C.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[133]

6.3.2.7 4-(Benzyloxy)-3-iodbenzaldehyd (**130**)



Der rohe Aldehyd **126** (5.15 g, max. 15.3 mmol, 1.0 eq.) wird in EtOH (30 mL) gelöst und Kaliumcarbonat (4.30 g, 31.1 mmol, 2.0 eq.) und Benzylbromid (3.20 mL, 4.61 g, 26.9 mmol, 1.8 eq.) werden zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 5 Stunden auf 60 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird dest. Wasser (50 mL) zugegeben und es wird mit Diethylether (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/EtOAc = 10:1). Das Produkt **130** wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 3.98 g (11.8 mmol, 77% über 2 Stufen) erhalten.

Beiger kristalliner Feststoff.

M [C₁₄H₁₁IO₂]: 338.14 g/mol.

Ausbeute: 3.98 g (11.8 mmol, 77% über 2 Stufen).

R_f-Wert: 0.40 (Cyclohexan/EtOAc = 5:1). Anfärbung mit Dinitrophenylhydrazin-Reagenz.

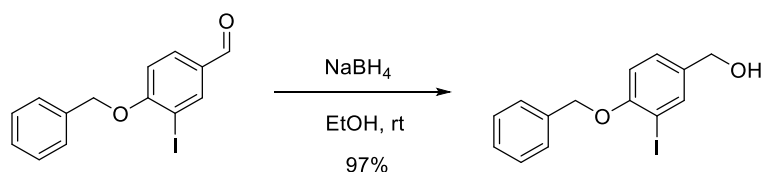
Schmelzbereich: 65.4–68.6 °C (Cyclohexan/EtOAc).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.81 (s, 1H, CHO), 8.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2), 7.81 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H, H-6), 7.51–7.48 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.44–7.35 (m, 3H, H-4-Ph, H-3-Ph, H-5-Ph), 6.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-5), 5.25 (s, 2H, CH₂-Ph).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 189.5 (CHO), 161.9 (C-4), 141.3 (C-2), 135.6 (C-1-Ph), 132.0 (C-6), 131.6 (C-1), 128.9 (C-2-Ph, C-6-Ph), 128.4 (C-4-Ph), 127.1 (C-3-Ph, C-5-Ph), 112.1 (C-5), 87.2 (C-3), 71.3 (CH₂-Ph).

IR (ATR): ν = 3089 (w), 3063 (w), 3032 (w), 2929 (w), 2834 (w), 2810 (w), 2778 (w), 2727 (w), 1690 (vs), 1586 (vs), 1564 (s), 1485 (s), 1453 (s), 1369 (m), 1258 (vs), 1191 (vs), 1039 (m), 1013 (m), 890 (m), 812 (m), 736 (m), 696 (m) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): *m/z* (%) = Ber. für C₁₄H₁₁IO₂Na [M+Na]⁺: 360.9702, gef.: 360.9690.

6.3.2.8 [4-(Benzyloxy)-3-iodphenyl]methanol (131)

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift VIII wird Aldehyd **130** (1.98 g, 5.86 mmol, 1.0 eq.) mit Natriumborhydrid (0.33 g, 8.79 mmol, 1.5 eq.) in EtOH (100 mL) umgesetzt. Das Produkt **131** wird als beiger kristalliner Feststoff in einer Ausbeute von 1.94 g (5.70 mmol, 97%) erhalten.

Beiger kristalliner Feststoff.

M [C₁₄H₁₃IO₂]: 340.16 g/mol.

Ausbeute: 1.94 g (5.70 mmol, 97%).

R_f-Wert: 0.15 (Cyclohexan/EtOAc = 5:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Schmelzbereich: 95.0–98.4 °C (Et₂O).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.81 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-2), 7.51–7.48 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.42–7.32 (m, 3H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph), 7.26 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H, H-6), 6.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-5), 5.15 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.58 (s, 2H, CH₂OH), 1.78 (s, br, 1H, OH).

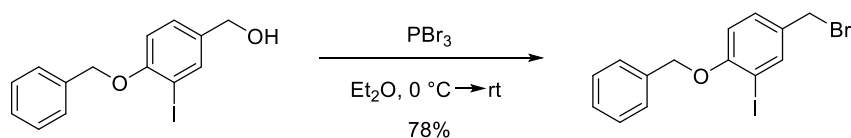
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 156.8 (C-4), 138.5 (C-2), 136.5 (C-1-Ph), 135.5 (C-1), 128.7 (C-3-Ph, C-5-Ph), 128.5 (C-6), 128.0 (C-4-Ph), 127.1 (C-2-Ph, C-6-Ph), 112.7 (C-5), 87.0 (C-3), 71.1 (CH₂-Ph), 64.2 (CH₂OH).

IR (ATR): ν = 3332 (w, br), 3031 (w), 2925 (w), 1598 (m), 1488 (vs), 1453 (s), 1278 (s), 1252 (vs), 1044 (s), 1012 (s), 809 (s), 734 (s) cm⁻¹.

MS (FD): *m/z* (%) = 340.2 [M⁺].

MS (LIFDI-FD): *m/z* (%) = Ber. für C₁₄H₁₃IO₂ [M⁺]: 339.9960, gef.: 340.0.

6.3.2.9 1-(Benzyloxy)-4-(bromomethyl)-2-iodbenzol (**132**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift IX wird Alkohol **131** (1.27 g, 3.73 mmol, 1.0 eq.) mit Phosphortribromid (1.00 g, 3.73 mmol, 1.0 eq.) umgesetzt. Das Produkt wird in einer Ausbeute von 1.16 g (2.87 mmol, 78%) erhalten. Das Rohprodukt **132** weist eine genügende Reinheit auf und kann direkt in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

Gelbes Harz.

M [$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrIO}$]: 403.05 g/mol.

Ausbeute: 1.16 g (2.87 mmol, 78%).

R_f-Wert: 0.59 (Cyclohexan/EtOAc = 5:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.84 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-2), 7.50–7.47 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.43–7.34 (m, 3H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph), 7.30 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H, H-6), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-5), 5.16 (s, 2H, CH_2 -Ph), 4.42 (s, 2H, CH_2Br).

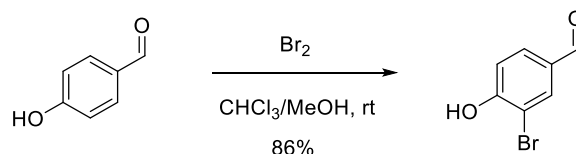
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 157.4 (C-4), 140.3 (C-2), 136.3 (C-1-Ph), 132.3 (C-1), 130.4 (C-6), 128.8 (C-3-Ph, C-5-Ph), 128.1 (C-4-Ph), 127.1 (C-2-Ph, C-6-Ph), 112.1 (H-5), 86.9 (C-3), 71.1 (CH_2 -Ph), 32.4 (CH_2Br).

IR (ATR): $\nu = 3061$ (w), 2921 (w), 1571 (m), 1467 (vs), 1251 (s), 1182 (s), 1044 (m), 1030 (m), 783 (m), 754 (m) cm^{-1} .

MS (LIFDI-FD): m/z (%) = Ber. für: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrIO}$ [M^{+}]: 401.9116, gef.: 401.9.

6.3.3 Syntheseroute A: Synthese der 1-Benzyltetrahydroisochinoline

6.3.3.1 4-Hydroxy-3-brombenzaldehyd (135)



Zu einer Lösung von 4-Hydroxybenzaldehyd (5.00 g, 40.9 mmol, 1.0 eq.) in Chloroform (50 mL) und MeOH (5 mL) wird Brom (6.68 g, 41.8 mmol, 1.0 eq.), gelöst in Chloroform (175 mL), langsam bei Raumtemperatur zugetropft. Es wird bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Es wird dest. Wasser zugegeben (75 mL) und die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Chloroform (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **135** wird als beiger Feststoff in einer Ausbeute von 7.06 g (35.0 mmol, 86%) Ausbeute erhalten.

Beiger kristalliner Feststoff.

M [C₇H₅BrO₂]: 201.02 g/mol.

Ausbeute: 7.06 g (35.0 mmol, 86%).

R_f-Wert: 0.34 (Cylohexan/EtOAc = 2:1). Anfärbung mit Vanillin-Schwefelsäure-Reagenz.

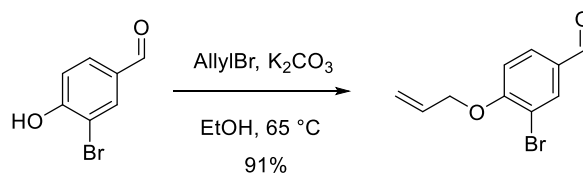
Schmelzbereich: 118.5–122.9 °C (Chloroform). Lit.: (115.0–124.0 °C (k.A.)).^[133]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.82 (s, 1H, CHO), 8.04 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2), 7.76 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H, H-6), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-5), 4.94 (s, br, 1H, OH).

MS (ESI): *m/z* (%) = 248.9 (86) [M+H]⁺. Methode C.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[123]

6.3.3.2 3-Brom-4-(prop-2-en-1-yloxy)benzaldehyd (136)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift I wird Aldehyd **135** (7.06 g, 35.1 mmol, 1.0 eq.) mit Allylbromid (5.08 g, 42.1 mmol, 1.2 eq.) und Kaliumcarbonat (7.26 g, 52.5 mmol, 1.5 eq.) in EtOH (150 mL) umgesetzt. Das Produkt **136** wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 7.67 g (31.8 mmol, 91%) erhalten.

Gelbes Öl.

M [$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrO}_2$]: 241.08 g/mol.

Ausbeute: 7.67 g (31.8 mmol, 91%).

R_f-Wert: 0.59 (Cyclohexan/EtOAc = 2:1. Anfärbung mit Seebach-Reagenz bzw. Vanillin-Schwefelsäure-Reagenz.

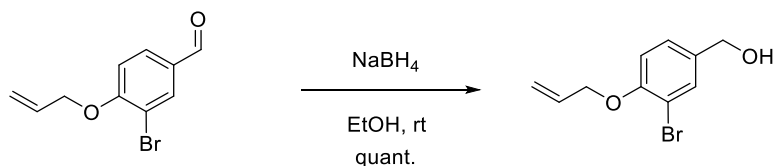
¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.82 (s, 1H, CHO), 8.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-2), 7.77 (d, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H, H-6), 6.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-5), 6.05 (ddt, $J = 17.2, 10.5, 5.0$ Hz, 1H, CH=CH₂), 5.50 (dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H, CH=CH_{2A}), 5.35 (dq, $J = 10.5, 1.6$ Hz, 1H, CH=CH_{2B}), 4.69 (dt, $J = 5.0, 1.6$ Hz, 2H, CH₂CH=CH₂).

IR (ATR): $\nu = 3083$ (w), 2927 (w), 2837 (w), 2729 (w), 1691 (s), 1592 (s), 1494 (m), 1407 (m), 1308 (m), 1273 (s), 1190 (s), 1043 (m), 994 (m), 812 (m) cm^{-1} .

MS (ESI): m/z (%) = 240.9 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. Methode C.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[134]

6.3.3.3 [3-Brom-4-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]methanol (**137**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift VIII wird Alkohol **136** (2.12 g, 9.17 mmol, 1.0 eq.) mit Natriumborhydrid (0.51 g, 13.5 mmol, 1.5 eq.) in trockenem EtOH (100 mL) umgesetzt. Das Produkt **137** wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 2.22 g (9.13 mmol, quant.) erhalten.

Farbloses Öl.

M [$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$]: 243.10 g/mol.

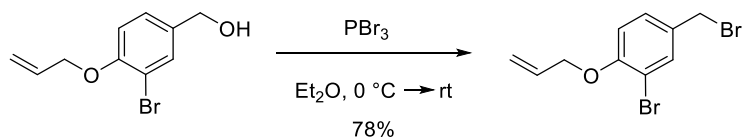
Ausbeute: 2.22 g (9.13 mmol, quant.).

R_f-Wert: 0.42 (Cyclohexan/EtOAc = 2:1. Anfärbung mit Seebach-Reagenz bzw. Vanillin-Schwefelsäure-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.55 (s, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-2), 7.22 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H, H-5), 6.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-6), 6.06 (ddt, $J = 17.3, 10.3, 5.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.47 (dq, $J = 17.3, 1.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{A}}$), 5.31 (dq, $J = 10.3, 1.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{B}}$), 4.60 (dt, $J = 5.0, 1.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.58 (s, 2H, CH_2OH), 186 (s, br, 1H, OH).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[134]

6.3.3.4 2-Brom-4-(brommethyl)-1-(prop-2-en-1-yloxy)benzol (**138**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift IX wird Alkohol **137** (2.22 g, 9.13 mmol, 1.0 eq.) mit Phosphortribromid (2.48 g, 9.13 mmol, 1.0 eq.) in trockenem Et_2O (100 mL) umgesetzt. Das Produkt wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von (2.17 g, 7.14 mmol, 78%) erhalten. Das Produkt **138** ist ausreichend rein und kann ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

Gelbes Harz.

M [C₁₀H₁₀Br₂O]: 305.99 g/mol.

Ausbeute: 2.17 g (7.14 mmol, 78%).

R_f-Wert: 0.39 (Cyclohexan/EtOAc = 4:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.59 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-2), 7.27 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H, H-5), 6.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-6), 6.05 (ddt, *J* = 17.2, 10.5, 5.0 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.48 (dq, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H, CH=CH_{2A}), 5.32 (dq, *J* = 10.5, 1.5 Hz, 1H, CH=CH_{2B}), 4.61 (dt, *J* = 5.0, 1.5 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 4.43 (s, 2H, CH₂Br).

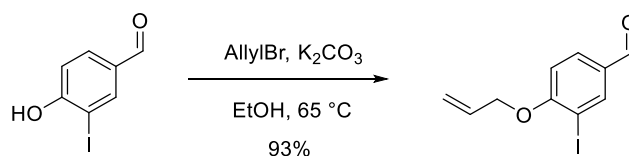
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 155.0 (C-1), 134.1 (C-3), 132.3 (CH=CH₂), 131.5 (C-4), 129.2 (C-5), 118.0 (CH=CH₂), 113.4 (C-6), 112.3 (C-2), 69.7 (CH₂CH=CH₂), 32.5 (CH₂Br).

IR (ATR): ν = 3083 (w), 3022 (w), 2923 (w), 2862 (w), 1601 (w), 1494 (vs), 1282 (m), 1256 (vs), 1219 (m), 1047 (m), 1012 (w) cm⁻¹.

MS (FD): *m/z* (%) = 306.1 [M⁺].

MS (LIFDI-FD): *m/z* (%) = Ber. für: C₁₀H₁₀Br₂O [M⁺]: 305.9078, gef.: 305.9.

6.3.3.5 3-Iod-4-(prop-2-en-1-yloxy)benzaldehyde (**139**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift I wird Aldehyd **126** (8.32 g, 33.5 mmol, 1.0 eq.) mit Allylbromid (4.96 g, 41.0 mmol, 1.2 eq.) und Kaliumcarbonat (7.05 g, 54.3 mmol, 1.5 eq.) in EtOH (150 mL) umgesetzt. Das Produkt **139** wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 8.94 g (31.0 mmol, 93%) erhalten.

Gelbes Öl.

M [C₁₀H₉IO₂]: 288.08 g/mol.

Ausbeute: 8.94 g (31.0 mmol, 93%).

R_f-Wert: 0.59 (Cyclohexan/EtOAc = 2:1. Anfärbung mit Seebach-Reagenz bzw. Vanillin-Schwefelsäure-Reagenz.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.81 (s, 1H, CHO), 8.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2), 7.82 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H, H-6), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-5), 6.06 (ddt, *J* = 17.2, 10.6, 4.8 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.54 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H, CH=CH_{2A}), 5.36 (dq, *J* = 10.6, 1.6 Hz, 1H, CH=CH_{2B}), 4.70 (dt, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂).

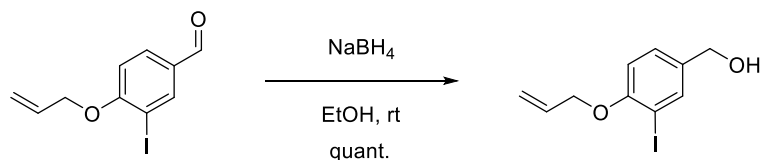
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 189.6 (CHO), 161.9 (C-4), 141.3 (C-2), 132.0 (C-6), 131.6 (CH=CH₂), 131.5 (C-1), 118.5 (CH=CH₂), 111.8 (C-5), 87.0 (C-3), 70.1 (CH₂CH=CH₂).

IR (ATR): ν = 3090 (w), 2931 (w), 2835 (w), 1690 (s), 1587 (s), 1563 (m), 1485 (m), 1369 (m), 1305 (m), 1260 (vs), 1191 (s), 1154 (m), 1036 (m), 993 (s), 931 (m), 812 (m) cm⁻¹.

HPLC-MS (ESI): *m/z* (%) = 288.9 (100) [M+H]⁺, Methode B, t_R = 3.2 min.

HR-MS (ESI): *m/z* (%) = Ber. für C₁₀H₁₀IO₂ [M+H]⁺: 288.9726, gef.: 288.9736.

6.3.3.6 [3-Iod-4-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]methanol (**140**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift VIII wird Aldehyd **139** (1.13 g, 3.92 mmol, 1.0 eq.) mit Natriumborhydrid (0.22 g, 5.88 mmol, 1.5 eq.) umgesetzt. Das Produkt **140** wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 1.13 g (3.90 mmol, quant.) erhalten.

Gelbes Öl.

M [C₁₀H₁₁IO₂]: 290.10 g/mol.

Ausbeute: 1.13 g (3.90 mmol, quant).

R_f-Wert: 0.15 (Cyclohexan/EtOAc = 5:1. Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.78 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-2), 7.26 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H, H-5), 6.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-6), 6.05 (ddt, *J* = 17.2, 10.6, 4.8 Hz, 1H,

$CH=CH_2$), 5.51 (dq, $J = 17.2, 10.6, 1.6$ Hz, 1H, $CH=CH_{2A}$), 5.31 (dq, $J = 10.6, 1.6$ Hz, 1H, $CH=CH_{2B}$), 4.59 (dt, $J = 4.9, 1.6$ Hz, 2H, $CH_2CH=CH_2$), 4.56 (s, 2H, CH_2OH).

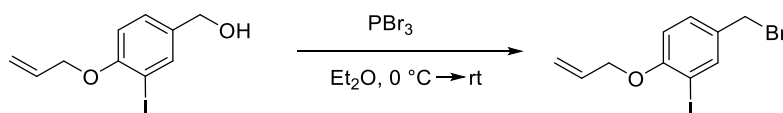
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 156.7 (C-4), 138.5 (C-2), 135.3 (C-1), 132.6 ($CH=CH_2$), 128.4 (C-5), 117.8 ($CH=CH_2$), 112.4 (C-6), 86.8 (C-3), 69.9 ($CH_2CH=CH_2$), 64.2 (CH_2OH). 1.94 (s, br, 1H, OH).

IR (ATR): $\nu = 3328$ (w), 3083 (w), 3020 (w), 2988 (w), 2920 (w), 2869 (w), 1688 (m), 1487 (s), 1280 (s), 1250 (s), 1230 (s), 1203 (m), 1039 (s), 993 (s), 926 (s), 889 (m), 809 (m), 665 (m) cm^{-1} .

MS (FD): m/z (%) = 290.2 [M^+].

MS (LIFDI-FD): m/z (%) = Ber. für $C_{10}H_{11}IO_2$ [M^+]: 289.9804, gef.: 290.0.

6.3.3.7 4-(Brommethyl)-2-iod-1-(prop-2-en-1-yloxy)benzol (141)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift IX wird Alkohol **140** (1.48 g, 5.10 mmol, 1.0 eq.) mit Phosphortribromid (1.38 g, 5.10 mmol, 1.0 eq.) in trockenem Et_2O (100 mL) umgesetzt. Das Produkt wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von (1.80 g, 5.10 mmol, quant.) erhalten. Das Produkt **141** ist ausreichend rein und kann ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

Gelbes Öl.

M [$C_{10}H_{10}BrIO$]: 352.99 g/mol.

Ausbeute: 1.80 g (5.10 mmol, quant).

R_f -Wert: 0.63 (Cyclohexan/ $EtOAc = 5:1$. Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

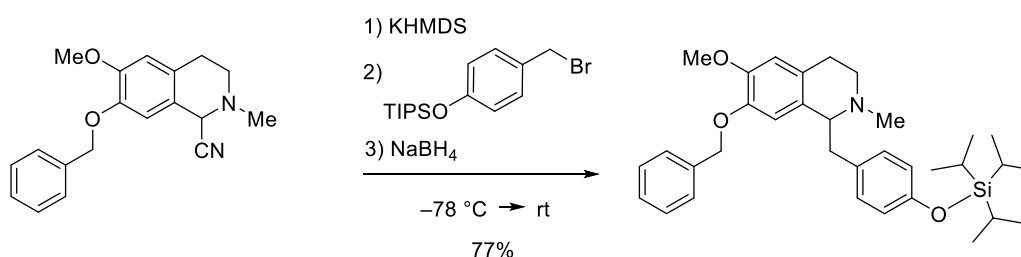
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.82 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-2), 7.30 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H, H-6), 6.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-5), 6.04 (ddt, $J = 17.2, 10.6, 4.8$ Hz, 1H, $CH=CH_2$), 5.52 (dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H, $CH=CH_{2A}$), 5.32 (dq, $J = 10.6, 1.6$ Hz, 1H, $CH=CH_{2B}$), 4.59 (dt, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 2H, $CH_2CH=CH_2$), 4.41 (s, 2H, CH_2Br).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 157.2 (C-4), 140.1 (C-2), 132.3 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 132.1 (C-1), 130.4 (C-6), 117.9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 112.2 (C-5), 86.6 (C-3), 69.8 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 32.4 (CH_2Br).

IR (ATR): ν = 3081 (w), 3020 (w), 2918 (w), 2865 (w), 1595 (m), 1487 (vs), 1293 (s), 1281 (s), 1254 (s), 1218 (s), 1040 (m), 994 (m) cm^{-1} .

MS (FD): m/z (%) = 352.1 [$\text{M}^{+\bullet}$].

6.3.3.8 7-(Benzyloxy)-6-methoxy-2-methyl-1-(4-{{tri(propan-2-yl)silyl}oxy}benzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (133)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XII wird α -Aminonitril **92** (1.51 g, 4.88 mmol, 1.0 eq.) mit KHMDS (1.25 g, 6.26 mmol, 1.3 eq.), Benzylbromid **125** (2.18 g, 6.35 mmol, 1.3 eq.) und Natriumborhydrid (1.0 g, 26.5 mmol, 5.4 eq.) umgesetzt. Das braune ölige Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel Cyclohexan/EtOAc/ NEt_3 = 6:2:1). Das Produkt **133** wird als hellgelbes Öl in einer Ausbeute von 2.05 g (3.76 mmol, 77%) erhalten.

Hellgelbes Öl.

M [$\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{NO}_3\text{Si}$]: 545.83 g/mol.

Ausbeute: 2.05 g (3.76 mmol, 77%).

R_f -Wert: 0.45 (Cyclohexan/EtOAc/ NEt_3 = 6:2:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.38–7.26 (m, 5H, H-2-Ph, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph, H-6-Ph), 6.89–6.86 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2', H-6'), 6.78–6.75 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-3', H-5'), 6.56 (s, 1H, H-5), 6.12 (s, 1H, H-8), 4.87–4.76 (m, 2H, CH_2 -Ph), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.61 (dd, J = 7.5, 4.6 Hz, 1H, H-1),

3.16–3.02 (m, 2H, H-3_A, H- α_A), 2.79–2.55 (m, 4H, H-3_B, H- α_B , H-4), 2.51 (s, 3H, NCH₃), 1.29–1.19 (m, 3H, CH), 1.09–1.03 (m, 18H, CH₃).

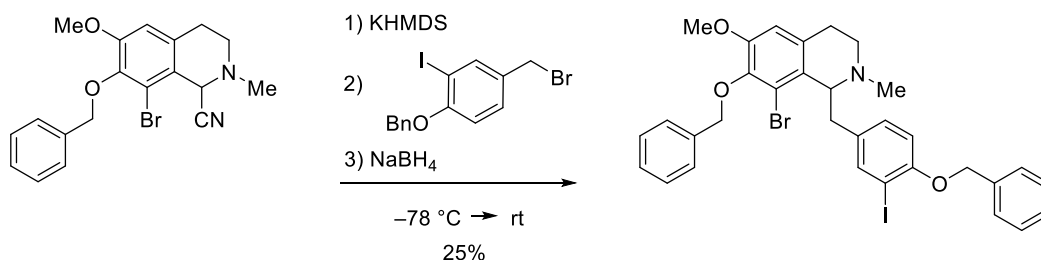
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 154.3 (C-4'), 147.8 (C-6), 145.5 (C-7), 137.3 (C-1-Ph), 132.3 (C-1'), 130.7 (C-2', C-6'), 129.3 (C-8a), 128.4 (C-3-Ph, C-5-Ph), 127.6 (C-4-Ph), 127.3 (C-2-Ph, C-6-Ph), 126.6 (C-4a), 119.5 (C-3', C-5'), 113.7 (C-8), 111.6 (C-5), 70.8 (CH₂-Ph), 65.0 (C-1), 55.9 (OCH₃), 47.2 (C-3), 42.7 (NCH₃), 40.4 (C- α), 25.9 (C-4), 18.0 (CH), 12.7(CH₃).

IR (ATR): ν = 3062 (w), 3031 (w), 2943 (m), 2866 (m), 1607 (m), 1508 (vs), (m), 1373 (m), 1258 (vs), 1224 (s), 1101 (m), 1014 (m), 912 (s), 883 (s), 734 (m), 695 (m) cm⁻¹.

MS (ESI): m/z (%) = 546.1 (100) [M+H]⁺. Methode A.

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für C₃₄H₄₈NO₃Si [M+H]⁺: 546.3403, gef.: 546.3398.

6.3.3.9 7-(Benzyloxy)-1-[4-(benzyloxy)-3-iodbenzyl]-8-brom-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (178)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XII wird α -Aminonitril **121** (156 mg, 0.403 mmol, 1.0 eq.) mit KHMDS (161 mg, 0.807 mmol, 2.0 eq.), Benzylbromid **132** (179 mg, 0.444 mmol, 1.1 eq.) und Natriumbrohydrid (2.00 g, 52.8 mmol, 34.8 eq.) umgesetzt. Der braune ölige Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel Cyclohexan/EtOAc/NEt₃ = 6:4:1). Das Produkt **178** wird als braunes Öl in einer Ausbeute von 69.0 mg (0.101 mmol, 25%) erhalten.

Braunes Öl.

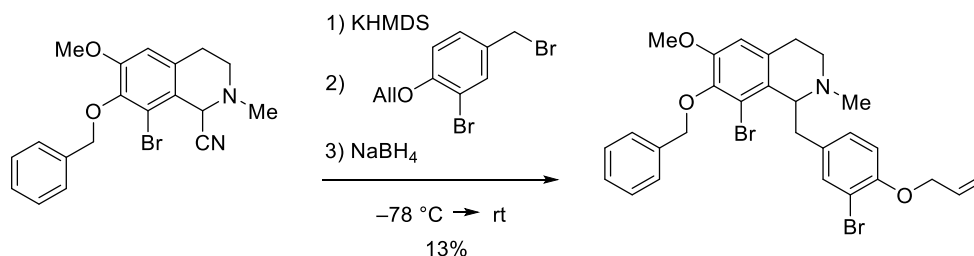
M [C₃₂H₃₁BrINO₃]: 684.40 g/mol.

Ausbeute: 69.0 mg (0.101 mmol, 25%).

R_f-Wert: 0.59 (Cyclohexan/EtOAc/NEt₃ = 6:4:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus Kapitel 6.3.6 überein.

6.3.3.10 7-(Benzyloxy)-8-brom-1-[3-brom-4-(prop-2-en-1-yloxy)benzyl]-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**142**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XII wird das α -Aminonitril **121** (590 mg, 1.52 mmol, 1.0 eq.) mit KHMDS (608 mg, 3.05 mmol, 2.0 eq.), Benzylbromid **138** (606 mg, 1.98 mmol, 1.3 eq.) und Natriumborhydrid (200 mg, 5.3 mmol, 3.5 eq.) umgesetzt. Der braune ölige Rückstand wird mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel Cyclohexan/EtOAc/NEt₃ = 4:4:1). Das Produkt **142** wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 115 mg (0.196 mmol, 13%) erhalten.

Gelbes Öl.

M [C₂₈H₂₉Br₂NO₃]: 587.34 g/mol.

Ausbeute: 115 mg (0.196 mmol, 13%).

R_f-Wert: 0.68 (Cyclohexan/EtOAc/NEt₃ = 6:4:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.61–7.59 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-2'), 7.43–7.34 (m, 3H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph), 7.20 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H, H-6'), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-5'), 6.64 (s, 1H, H-5), 6.08 (ddt, J = 17.3, 10.5, 5.0 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.50 (dq, J = 17.2, 1.7 Hz, 1H, CH=CH_{2A}), 5.31 (dq, J = 10.5, 1.7 Hz, 1H, CH=CH_{2B}), 5.06–5.00 (m, 2H, CH₂-Ph), 4.59 (dt, J = 5.0, 1.6 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 3.96 (dd, J = 10.2, 3.0 Hz, 1H, H-1), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.37 (ddd, J = 13.3, 10.2, 5.4 Hz, 1H, H-3_A), 2.97–2.71 (m, 4H, H-3_B, H- α , H-4_A), 2.48–2.42 (m, 1H, H-4_B), 2.36 (s, 3H, NCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 153.2 (C-4'), 151.9 (C-6), 143.7 (C-7), 137.4 (C-1-Ph), 134.7 (C-1'), 133.9 (C-2'), 133.0 (CH=CH₂), 132.0 (C-8a[#]), 129.5 (C-4a[#]), 129.1 (C-6'), 128.4 (C-2-Ph, C-3-Ph, C-5-Ph, C-6-Ph), 128.1 (C-4-Ph), 120.1 (C-

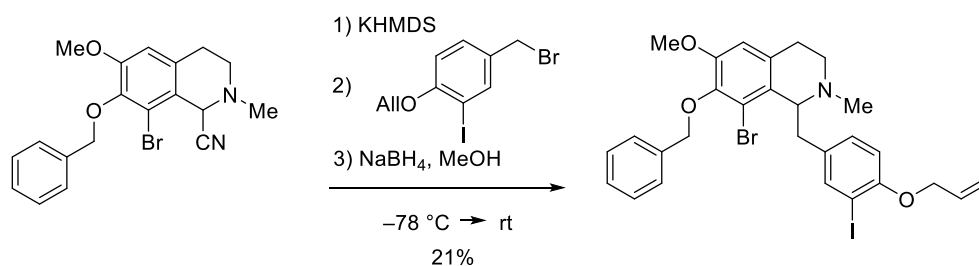
8), 117.6 (CH=CH₂), 113.3 (C-5'), 112.1 (C-5), 111.8 (C-3'), 74.7 (CH₂-Ph), 69.9 (CH₂CH=CH₂), 64.3 (C-1), 56.2 (OCH₃), 44.2 (C-3), 42.5 (NCH₃), 38.5 (C-α), 23.3 (C-4). # können vertauscht sein

IR (ATR): $\nu = 3064$ (w), 3009 (w), 2933 (w), 2374 (w), 1494 (vs), 1254 (vs), 1223 (s), 1113 (m), 1102 (m), 1048 (m), 997 (m), 752 (s) cm⁻¹.

HPLC-MS (ESI): m/z (%) = 588.1 (100) [M+H]⁺, Methode A, $t_{R} = 4.6$ min.

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für C₂₈H₃₀Br₂NO₃ [M+H]⁺: 586.0592, gef.: 586.0602.

6.3.3.11 7-(Benzyloxy)-8-brom-1-[3-iod-4-(prop-2-en-1-yloxy)benzyl]-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (143)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XII wird das α -Aminonitril **121** (1.15 g, 2.97 mmol, 1.0 eq.) mit KHMDS (769 mg, 3.86 mmol, 1.3 eq.), Benzylbromid (1.36 g, 3.86 mmol, 1.3 eq.) und Natriumborhydrid (560 mg, 14.9 mmol, 5.0 eq.) umgesetzt. Der braune ölige Rückstand wird mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel Cyclohexan/EtOAc/NEt₃ = 4:4:1). Das Produkt **143** wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 386 mg (0.609 mmol, 21%) erhalten.

Gelbes Öl.

M [C₂₈H₂₉BrINO₃]: 634.34 g/mol.

Ausbeute: 386 mg (0.609 mmol, 21%).

R_f-Wert: 0.50 (Toluol/EtOAc/NEt₃ = 10:1:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-2'), 7.60–7.57 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.43–7.34 (m, 3H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph), 7.23 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H, H-6'), 6.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-5'), 6.63 (s, 1H, H-5), 6.07 (ddt, $J = 17.3, 10.6, 4.8$ Hz, 1H, CH=CH₂), 5.52 (dq, $J = 17.3, 1.7$ Hz, 1H, CH=CH_{2A}), 5.30 (dq, $J = 10.6, 1.7$

Hz, 1H, CH=CH_{2B}), 5.02 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.57 (dt, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 3.96 (dd, *J* = 9.8, 3.0 Hz, 1H, H-1), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.40–3.31 (m, 1H, H-3_A), 2.97–2.65 (m, 4H, H-3_B, H-4_A, H-4_B), 2.48–2.40 (m, 1H, H-4_B), 2.36 (s, 3H, NCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 155.5 (C-4'), 151.9 (C-6), 143.8 (C-7), 140.1 (C-2'), 137.4 (C-1-Ph), 135.1 (C-1'), 133.0 (CH=CH₂), 132.0 (C-8a[#]), 130.2 (C-6'), 129.5 (C-4a[#]), 128.6 (C-3-Ph, C-5-Ph), 128.4 (C-2-Ph, C-6-Ph), 128.1 (C-4-Ph), 120.2 (C-8), 117.6 (CH=CH₂), 112.2 (C-5'), 112.1 (C-5), 86.5 (C-3'), 74.8 (CH₂-Ph), 69.9 (CH₂CH=CH₂), 64.3 (C-1), 56.2 (OCH₃), 44.4 (C-3), 42.6 (NCH₃), 38.4 (C-α), 23.4 (C-4).

[#] können vertauscht sein

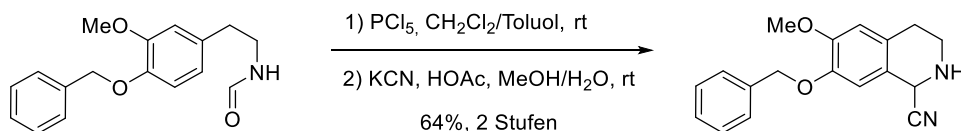
IR (ATR): ν = 3088 (w), 3064 (w), 2936 (w), 1594 (m), 1481 (s), 1314 (s), 1103 (s), 994 (s), 911 (s), 732 (s) cm⁻¹.

HPLC-MS (ESI): *m/z* (%) = 634.1 (100) [M+H]⁺, Methode B, *t_R* = 3.2 min.

HR-MS (ESI): *m/z* (%) = Ber. für C₂₈H₃₀BrINO₃ [M+H]⁺: 634.0454, gef.: 634.0450.

6.3.4 Versuche zum stereoselektiven Aufbau der 1-Benzyltetrahydroisochinoline

6.3.4.1 7-(Benzyloxy)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (148)



Formamid **89** (512 mg, 1.79 mmol, 1.0 eq.), gelöst in Dichlormethan (5 mL) wird mit PCl₅ (379 mg, 1.82 mmol, 1.0 eq.), gelöst in Toluol (5 mL), bei Raumtemperatur umgesetzt. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird anschließend zur Trockne eingedunstet und es wird MeOH (15 mL) und Kaliumcyanid (1.99 g, 30.7 mmol, 17.2 eq.) zugegeben. Es wird auf 0 °C gekühlt und es wird vorsichtig konz. Essigsäure (1 mL) zugetropft. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wird ein Stickstoffstrom für 30 min durch die Reaktionsmischung geleitet. Zu der gerührten und auf 0 °C gekühlten Reaktionsmischung wird langsam dest. Wasser (50 mL) zugegeben und es wird ein Stickstoffstrom durch die Lösung geleitet (ca. 30 min). Es wird zügig mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert (Vorsicht HCN!) und die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum am

Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt **148** wird als braunes Öl in einer Ausbeute von 339 mg (1.15 mmol, 64%) erhalten und wird direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

Braunes Öl.

M [$C_{18}H_{18}N_2O_2$]: 294.35 g/mol.

Ausbeute: 339 mg (1.15 mmol, 64%).

R_f-Wert: 0.48 (Dichlormethan/MeOH = 10:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

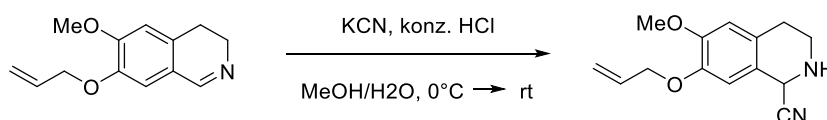
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.44–7.31 (m, 5H, H-2-Ph, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph, H-6-Ph), 6.71 (s, 1H, H-8), 6.65 (s, 1H, H-5), 5.16–5.05 (m, 2H, CH₂-Ph), 4.91 (s, 1H, H-1), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.36–3.26 (m, 1H, H-3_A), 3.07–2.90 (m, 2H, H-3_B, H-4_A), 2.83–2.68 (m, 1H, H-4_B).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 150.3 (C-6), 147.3 (C-7), 136.7 (C-1-Ph), 128.7, 128.1, 127.5 (C-2-Ph, C-3-Ph, C-4-Ph, C-5-Ph, C-6-Ph), 127.1 (C-4_a), 121.2 (C-8_a), 117.0 (CN), 112.3 (C-8), 112.0 (C-5), 71.4 (CH₂-Ph), 56.2 (OCH₃), 49.6 (C-1), 42.9 (C-3), 28.7 (C-4).

IR (ATR): ν = 3062 (w), 2936 (w), 1661 (m), 1603 (m), 1513 (s), 1454 (s), 1269 (vs), 1222 (s), 1124 (m), 1025 (m), 738 (m), 698 (m) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für C₁₇H₁₈NO₂ [M–CN]⁺: 268.1338, gef.: 268.1346.

6.3.4.2 6-Methoxy-7-(prop-2-en-1-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (150)



Zu einer Lösung von Imin **100** (150 mg, 0.690 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (2 mL) wird eine Lösung aus Kaliumcyanid (161 mg, 2.49 mmol, 3.6 eq.) in dest. Wasser (0.1 mL) zugegeben. Es wird auf 0 °C gekühlt und es wird vorsichtig konz. HCl (0.5 mL) zugetropft. Es wird sechs Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wird ein Stickstoffstrom für 30 min durch die Reaktionsmischung geleitet. Zu der gerührten und auf 0 °C gekühlten Reaktionsmischung wird langsam ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben. Es

wird zügig mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt **150** wird direkt in der nächsten Stufe eingesetzt. NMR-Untersuchungen zeigen, dass das Aminonitril **150** als 2.5:1 Mischung mit dem Imin **100** vorliegt.

Braunes Öl.

Ausbeute: 131 mg (0.536 mmol, 78%).

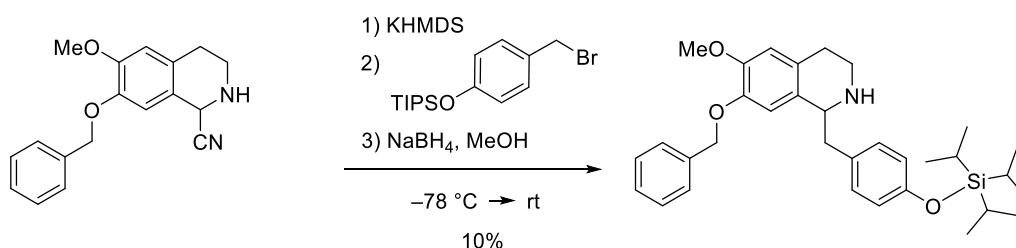
M [$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$]: 244.29 g/mol.

R_f-Wert: 0.40 (Dichlormethan/MeOH = 10:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Aminonitril **150** liegt im Verhältnis 2.5:1 mit dem Imin **100** vor.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.64 (s, 1H, H-8), 6.58 (s, 1H, H-5), 6.03 (ddt, J = 16.2, 10.8, 5.4 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.42–5.31 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{A}}$), 5.28–5.21 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{B}}$), 4.90 (s, 1H, H-1), 4.56 (dd, J = 10.8, 5.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.23–2.59 (m, 4H, H-3, H-4).

6.3.4.3 7-(Benzyloxy)-6-methoxy-1-(4-{[tri(propan-2-yl)silyl]oxy}benzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**149**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XII wird das α -Aminonitril **148** (283 mg, 0.961 mmol, 1.1 eq.) mit KHMDS (383 mg, 1.92 mmol, 2.2 eq.), Benzylbromid **125** (300 mg, 0.874 mmol, 1.0 eq.) und Natriumborhydrid (91 mg, 2.4 mmol, 2.8 eq.) umgesetzt. Das Produkt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat/ NEt_3 = 6:4:1). Das Produkt **149** wird in einer Ausbeute von 46 mg (0.087 mmol, 10%) erhalten.

Braunes Öl.

M [$C_{33}H_{45}SiNO_3$]: 531.80 g/mol.

Ausbeute: 46 mg (0.087 mmol, 10%).

R_f-Wert: 0.50 (Cyclohexan/EtOAc/NEt₃ = 6:4:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

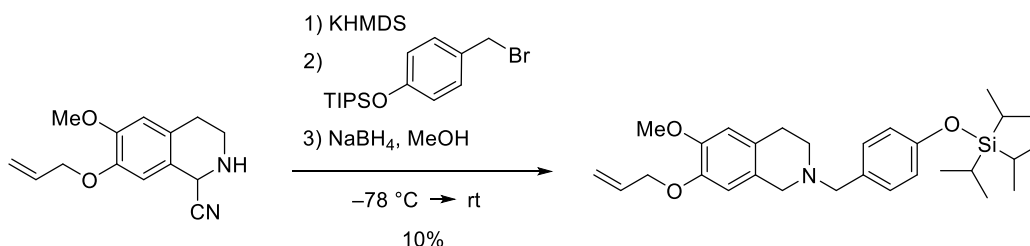
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.45–7.33 (m, 5H, H-2-Ph, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph, H-6-Ph), 7.05–6.95 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2', H-6'), 6.86–6.77 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-3', H-5'), 6.66 (s, 1H, H-8), 6.60 (s, 1H, H-5), 5.07 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.04 (dd, *J* = 8.9, 4.4 Hz, 1H, H-1), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.21–3.14 (m, 1H, H-3_A), 3.04–2.70 (m, 5H, H-3_B, H-α, H-4), 1.30–1.18 (m, 3H, CH), 1.11–1.08 (m, 18H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 154.8 (C-4'), 148.3 (C-6), 146.2 (C-7), 137.4 (C-1-Ph), 131.2 (C-1'), 130.4 (C-2', C-6'), 130.2 (C-8a), 128.1 (C-4a), 128.6 (C-3-Ph, C-5-Ph), 127.9 (C-4-Ph), 127.5 (C-2-Ph, C-6-Ph), 120.0 (C-3', C-5'), 112.9 (C-8), 112.4 (C-5), 71.5 (CH₂-Ph), 56.8 (C-1), 56.1 (OCH₃), 41.7 (C-α), 40.8 (C-3), 29.5 (C-4), 18.1 (CH), 12.8 (CH₃).

IR (ATR): ν = 3089 (w), 3062 (w), 3031 (w), 2943 (m), 2893 (m), 2866 (m), 1607 (m), 1508 (vs), 1463 (s), 1455 (s), 1378 (m), 1259 (s), 1222 (m), 1112 (m), 1014 (m), 911 (s), 883 (m), 850 (m), 736 (m), 694 (s) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): *m/z* (%) = Ber. für C₃₃H₄₆NO₃Si [M+H]⁺: 532.3247, gef.: 532.3241.

6.3.4.4 6-Methoxy-7-(prop-2-en-1-yloxy)-2-(4-[[tri(propan-2-yl)silyl]oxy]benzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**152**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XII wird das α -Aminonitril **150** (zum Zeitpunkt als die Reaktion angesetzt wurde, lag eine 1:1 Mischung mit Imin **100** vor, 203 mg, 0.831 mmol, 1.0 eq.) mit KHMDS (100 mg, 0.498 mmol, 0.6 eq.), Benzylbromid **125** (285 mg, 0.831 mmol, 1.0 eq.) und Natriumborhydrid (154 mg, 4.15 mmol 5.0 eq.) umgesetzt. Das Produkt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat/ NEt_3 = Petrolether/ $\text{EtOAc}/\text{NEt}_3$ = 10:2:1). Das Produkt **152** wird in einer Ausbeute von 170 mg (0.353 mmol, 84%) erhalten.

Gelbes Öl.

M [$\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{NO}_3\text{Si}$]: 481.74 g/mol.

Ausbeute: 170 mg (0.353 mmol, 84%).

R_f -Wert: 0.75 (Petrolether/ $\text{EtOAc}/\text{NEt}_3$ = 8/2/1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.23–7.21 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2', H-6'), 6.88–6.82 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-3', H-5'), 6.60 (s, 1H, H-5), 6.49 (s, 1H, H-8), 6.06 (ddt, J = 17.3, 10.6, 5.4 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.36 (dq, J = 17.3, 1.6 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{A}}$), 5.25 (dq, J = 10.6, 1.6 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{B}}$), 4.54 (dt, J = 5.4, 1.6 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.59 (s, 2H, H-1), 3.49 (s, 2H, NCH_2Ar), 2.81 (t, J = 5.5 Hz, 2H, H-3), 2.70 (t, J = 5.5 Hz, 2H, H-4), 1.29–1.22 (m, 3H, CH), 1.12–1.10 (m, 18H, CH_3).

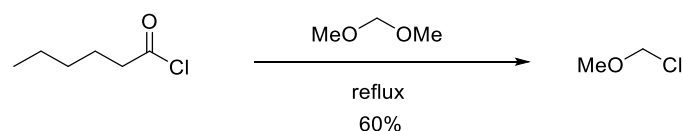
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 155.3 (C-4'), 148.1 (C-6), 146.2 (C-7), 133.6 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 130.7 (C-1'), 130.4 (C-2', C-6'), 126.9, 126.4 (C4a, C8a), 119.8 (C-3', C-5'), 117.9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 111.9 (C-5, C-8), 70.1 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 62.4 (NCH_2Ar), 56.1 (OCH_3), 55.7 (C-1), 50.7 (C-3), 28.9 (C-4), 18.1 (CH), 12.8 (CH_3).

IR (ATR): ν = 2925 (w), 2865 (w), 1605 (w), 1570 (w), 1510 (s), 1463 (m), 1265 (s), 1235 (m), 1164 (m), 912 (m) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für $C_{29}H_{44}NO_3Si$ $[M+H]^+$: 482.3090 gef.: 482.3091.

6.3.5 Versuche zur Stevens-Umlagerung

6.3.5.1 Chlor(methoxy)methan (160)



Nach einer Synthesevorschrift von Linderman et al.^[66]

Zu Hexansäurechlorid (**158**) (100 mL, 0.73 mol, 1.0 eq.) wird Formaldehyddimethylacetal (**159**) (47 mL, 0.73 mol, 1.0 eq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wird 12 Stunden auf 55–60 °C erhitzt. Anschließend wird fraktioniert destilliert und Chlormethoxymethan geht bei einer Kopftemperatur von 58–60 °C bei Umgebungsdruck über. Das Produkt **160** wird als farblose Flüssigkeit in einer Ausbeute von 35 g (0.43 mol, 60%) erhalten.

Farblose Flüssigkeit.

M [C_2H_5ClO]: 80.51 g/mol.

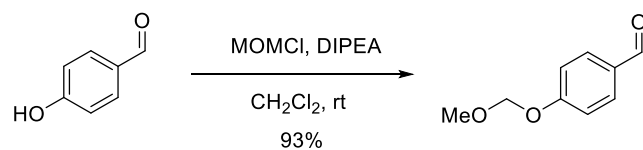
Ausbeute: 35 g (0.43 mol, 60%).

Siedetemperatur: 58–60 °C bei Umgebungsdruck.^[66]

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 5.44 (s, 2H, CH_2), 3.49 (s, 3H, OCH_3).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[66]

6.3.5.2 4-(Methoxymethoxy)benzaldehyd (161)



Nach einer Synthesevorschrift von Kagawa et al.^[135]

p-Hydroxybenzaldehyd (**122**) (10.0 g, 81.9 mmol, 1.0 eq.) wird in Dichlormethan (50 mL) gelöst und Hünig-Base (17.3 mL, 123 mmol, 1.5 eq.) und Chlor(methoxy)methan (**160**) (8.1 mL, 0.11 mmol, 1.3 eq.) werden zugegeben. Es wird bei Raumtemperatur gerührt, bis ein vollständiger Reaktionsumsatz erreicht ist (DC-Kontrolle). Es wird dest. Wasser (50 mL) zugegeben und es wird mit Dichlormethan (3 x 75 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt ist ausreichend rein und kann direkt in der nächsten Stufe eingesetzt werden. Das Produkt **161** wird als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 12.6 g (75.9 mmol, 93%) erhalten.

Gelbes Öl.

M [C₉H₁₀O₃]: 166.17 g/mol.

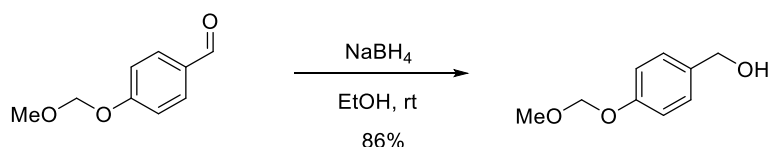
Ausbeute: 12.6 g (75.9 mmol, 93%).

R_f-Wert: 0.60 (Cyclohexan/EtOAc = 2:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.87 (s, 1H, CHO), 7.83–7.80 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2, H-6), 7.14–7.11 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-3, H-5), 5.23 (s, 2H, CH₂), 3.47 (s, 3H, OCH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[136]

6.3.5.3 [4-(Methoxymethoxy)phenyl]methanol (**162**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift VIII wird Aldehyd **161** (4.8 g, 29 mmol, 1.0 eq.) mit Natriumborhydrid (1.6 g, 43 mmol, 1.5 eq.) umgesetzt. Das Produkt **162** wird als farbloses Öl in einer Ausbeute von 4.3 g (26 mmol, 86%) erhalten.

Farbloses Öl.

M [C₉H₁₂O₃]: 168.19 g/mol.

Ausbeute: 4.3 g (26 mmol, 86%).

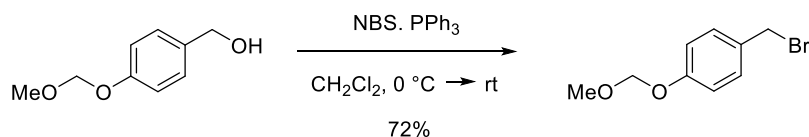
R_f-Wert: 0.48 (Cyclohexan/EtOAc = 2:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.27–7.24 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2, H-6), 7.02–6.99 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-3, H-5), 5.15 (s, 2H, CH₂), 4.56 (s, 2H, CH₂OH), 3.46 (s, 3H, OCH₃), 2.35 (s, br, 1H, OH).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 156.7 (C-4), 134.5 (C-1), 128.6 (C-2, C-6), 116.4 (C-3, C-5), 94.5 (CH₂), 64.8 (CH₂OH), 56.0 (OCH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[137]

6.3.5.4 1-(Bromomethyl)-4-(methoxymethoxy)benzol (**163**)



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Yamaguchi et al.^[138]

Benzylalkohol **162** (4.00 g, 23.8 mmol, 1.0 eq) wird in Dichlormethan (100 mL) vorgelegt und N-Bromsuccinimid (6.35 g, 35.7 mmol, 1.5 eq.) und PPh₃ (9.36 g, 35.7 mmol, 1.5 eq.) werden bei 0 °C zugegeben. Es wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Es wird mit ges. Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen und die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/EtOAc = 10:1). Hierzu wird das Produkt in Dichlormethan aufgenommen und auf die Säule aufgetragen. Das Produkt **163** wird als farblose Flüssigkeit in einer Ausbeute von 3.90 g (16.9 mmol, 72%) erhalten. Es ist zu beachten, dass das Produkt instabil ist und deshalb umgehend in der nächsten Stufe umgesetzt werden sollte.

Farbloses Öl.

M [C₉H₁₁BrO₂]: 231.09 g/mol.

Ausbeute: 3.90 g (16.9 mmol, 72%).

R_f-Wert: 0.68 (Cyclohexan/EtOAc = 14:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.34–7.31 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2, H-6), 7.02–6.99 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-3, H-5), 5.18 (s, 2H, CH₂), 4.50 (s, 2H, CH₂Br), 3.48 (s, 3H, OCH₃).

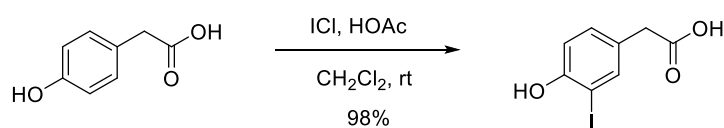
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 157.4 (C-4), 131.3 (C-1), 130.5 (C-2, C-6), 116.6 (C-3, C-5), 94.4 (CH₂), 56.2 (OCH₃), 38.8 (CH₂Br).

IR (ATR): ν = 2996 (w), 2899 (w), 1610 (m), 1510 (s), 1228 (s), 1199 (s), 1150 (vs), 1077 (s), 991 (vs), 921 (s), 832 (s) cm⁻¹.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[137]

6.3.6 Syntheseroute B: Synthese des Dihalogenids über eine Bischler-Napieralski-Cyclisierung

6.3.6.1 (4-Hydroxy-3-iodphenyl)essigsäure (**170**)



2-(4-Hydroxyphenyl)essigsäure (**169**) (5.00 g, 32.9 mmol, 1.0 eq.) wird in Dichlormethan (100 mL) vorgelegt und Iodmonochlorid (5.34 g, 32.9 mmol, 1.0 eq.) sowie konz. Essigsäure (0.10 mL, 1.64 mmol, 0.05 eq.) werden zugegeben und das Reaktionsgemisch wird 50 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird in dest. Wasser (100 mL) gegossen und es wird mit Ethylacetat (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Feststoff wird aus Toluol umkristallisiert. Das Produkt **170** wird als beiger kristalliner Feststoff in einer Ausbeute von 8.92 g (32.1 mmol, 98%) erhalten.

Beiger kristalliner Feststoff.

M [C₈H₇IO₃]: 278.04 g/mol.

Ausbeute: 8.92 g (32.1 mmol, 98%).

R_f-Wert: 0.42 (Cyclohexan/EtOAc = 1:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Schmelzbereich: 98.5–100.5 °C (Toluol).

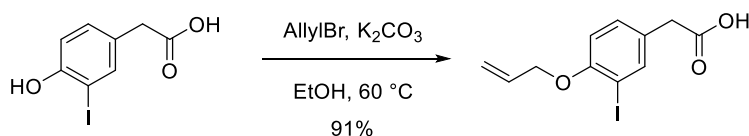
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 12.27 (s, br, 1H, COOH), 10.19 (s, 1H, OH), 7.55 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-2), 7.06 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H, H-6), 6.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-5), 3.43 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 172.9 (COOH), 155.4 (C-4), 139.4 (C-2), 130.6 (C-6), 127.6 (C-1), 114.7 (C-5), 84.2 (C-3), 39.1 (CH₂).

IR (ATR): ν = 2967 (w), 2940 (w), 2876 (w), 2840 (w), 1680 (vs), 1592 (vs), 1563 (w), 1490 (w), 1429 (w), 1319 (w), 1305 (w), 1267 (vs), 1185 (w), 1045 (m), 1013 (m), 940 (m), 823 (m), 765 (m), 629 (w) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): *m/z* (%) = Ber. für C₈H₇O₃INa [M+Na]⁺: 300.9338, gef.: 300.9333.

6.3.6.2 [3-Iod-4-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]essigsäure (**171**)



Die Phenylessigsäure **170** (6.15 g, 22.1 mmol, 1.0 eq.) wird in Ethanol (200 mL) vorgelegt und Kaliumcarbonat (7.60 g, 55.0 mmol, 2.5 eq.) wird zugegeben. Bei Raumtemperatur wird Allylbromid (2.25 mL, 3.15 g, 26.0 mmol, 1.2 eq.) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 20 Stunden auf 60°C erhitzt. Nach vollständiger Reaktion wird der größte Teil des Ethanols im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt und es wird dest. Wasser (100 mL) zu dem Rückstand zugegeben. Der pH-Wert wird mit 1 M HCl auf einen Wert von pH ≈3–4 eingestellt und es wird mit Diethylether (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **171** wird als beiger kristalliner Feststoff in einer Ausbeute von 6.49 g (20.4 mmol, 91%) erhalten.

Beiger kristalliner Feststoff.

M [C₁₁H₁₁IO₃]: 318.11 g/mol.

Ausbeute: 6.49 g (20.4 mmol, 91%).

R_f-Wert: 0.32 (Cyclohexan/EtOAc/HOAc = 2:1:0.1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Schmelzbereich: 128.0–136.0 °C (Et₂O).

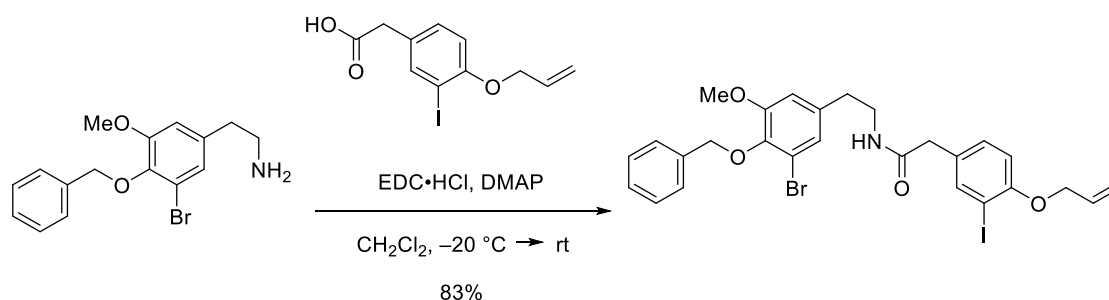
¹H-NMR, COSY (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.65 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-2), 7.19 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H, H-6), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-5), 6.03 (ddt, *J* = 17.2, 10.6, 4.7 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.47 (dq, *J* = 17.2, 1.8 Hz, 1H, CH=CH_{2A}), 5.27 (dq, *J* = 10.6, 1.8 Hz, 1H, CH=CH_{2B}), 4.59 (dt, *J* = 4.7, 1.8 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 3.43 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 173.1 (C=O), 155.2 (C-4), 139.7 (C-2), 133.3 (CH=CH₂), 130.6 (C-6), 130.4 (C-1), 117.2 (CH=CH₂), 112.5 (C-5), 86.2 (C-3), 69.1 (CH₂CH=CH₂), 40.0 (CH₂).

IR (ATR): ν = 3081 (w), 2912 (w), 2867 (w), 2739 (w), 2644 (w), 1729 (s), 1490 (s), 1407 (m), 1246 (s), 1157 (m), 930 (m), 819 (m) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): *m/z* (%) = Ber. für C₁₁H₁₁IO₃Na [M+Na]⁺: 340.9651, gef.: 340.9652.

6.3.6.3 *N*-{2-[4-(benzyloxy)-3-brom-5-methoxyphenyl]ethyl}-2-[3-iod-4-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]acetamid (**173**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XIII wird Amin **115** (100 mg, 0.297 mmol, 1.0 eq.) und Säure **171** (114 mg, 0.358 mmol, 1.2 eq.) mit DMAP (18.2 mg, 0.149 mmol, 0.5 eq.) und EDC-Hydrochlorid (85.5 mg, 0.446 mmol, 1.5 eq.) umgesetzt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/MeOH/NEt₃ = 100:1:1). Das Produkt **173** wird als beiger kristalliner Feststoff in einer Ausbeute von 155 mg (0.244 mmol, 82%) erhalten.

Beiger kristalliner Feststoff.

M [C₂₇H₂₇BrINO₄]: 636.32 g/mol.

Ausbeute: 155 mg (0.244 mmol, 82%).

R_f-Wert: 0.23 (Dichlormethan/MeOH/NEt₃ = 100:1:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Schmelzbereich: 157.1–160.0 °C (Dichlormethan/MeOH/NEt₃).

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.65 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-2'), 7.58–7.55 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.43–7.35 (m, 3H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph), 7.08 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H, H-6'), 6.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2), 6.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-5'), 6.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-6), 6.04 (ddt, *J* = 17.2, 10.6, 4.8 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.72 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, NH), 5.52 (dq, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H, CH=CH_{2A}), 5.32 (dq, *J* = 10.6, 1.7 Hz, 1H, CH=CH_{2B}), 5.01 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.59 (dt, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.51–3.43 (m, 4H, C=OCH₂, NCH₂CH₂), 2.72 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, NCH₂CH₂).

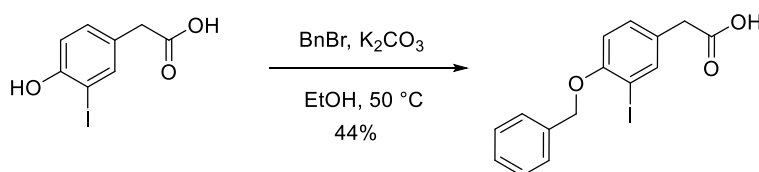
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.8 (C=O), 156.5 (C-4'), 153.9 (C-5), 143.9 (C-4), 140.2 (C-2'), 137.1 (C-1-Ph), 136.0 (C-1), 132.4 (CH=CH₂), 130.3 (C-6'), 129.0 (C-1'), 128.5 (C-2-Ph, C-6-Ph), 128.3 (C-3-Ph, C-5-Ph), 128.1 (C-4-Ph), 124.7 (C-2), 118.0 (C-3), 117.7 (CH=CH₂), 112.6 (C-5'), 112.1 (C-6), 74.7 (CH₂-Ph), 87.0 (C-3'), 69.7 (CH₂CH=CH₂), 56.2 (OCH₃), 42.2 (C=OCH₂), 40.5 (NCH₂CH₂), 35.0 (NCH₂CH₂).

IR (ATR): ν = 3288 (w), 3031 (w), 2935 (w), 2872 (w), 1644 (s), 1565 (m), 1485 (vs), 1274 (s), 1251 (s), 1229 (s), 1144 (s), 1042 (s), 993 (s) cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* (%) = 636.1 (100) [M+H]⁺, 658.0 (35) [M+Na]⁺, Methode C.

HR-MS (ESI): *m/z* (%) = Ber. für C₂₇H₂₇BrINO₄Na [M+Na]⁺: 658.0066, gef.: 658.0070.

6.3.6.4 [4-(Benzyloxy)-3-iodphenyl]essigsäure (172)



Die Phenylessigsäure **170** (6.26 g, 22.5 mmol, 1.0 eq.) wird in Ethanol (150 mL) vorgelegt und Kaliumcarbonat (9.30 g, 67.5 mmol, 3.0 eq.) wird zugegeben. Bei Raumtemperatur wird Benzylbromid (3.20 mL, 27.0 mol, 1.2 eq.) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird fünf Stunden auf 65 °C erhitzt. Nach vollständiger Reaktion wird der größte Teil des Ethanols im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt und es wird dest. Wasser (50 mL) zu dem Rückstand zugegeben. Der pH-Wert wird mit 1 M HCl auf einen Wert von pH ≈ 3–4 eingestellt und es wird mit Diethylether (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung (75 mL) gewaschen und über Na₂SO₄

getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/EtOAc = 10:1), wobei das Produkt **172** als beiger kristalliner Feststoff in einer Ausbeute von 3.64 g (9.89 mmol, 44%) erhalten wird.

Beiger kristalliner Feststoff.

M [C₁₅H₁₃IO₃]: 368.17 g/mol.

Ausbeute: 3.64 g (9.89 mmol, 44%).

R_f-Wert: 0.34 (Cyclohexan/EtOAc/HOAc = 2:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Schmelzbereich: 103.4–107.6 °C (Cyclohexan/EtOAc).

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.73 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-2), 7.51–7.48 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.43–7.32 (m, 3H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph), 7.19 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H, H-6), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-5), 5.14 (s, 2H, CH₂-Ph), 3.55 (s, 2H, CH₂).

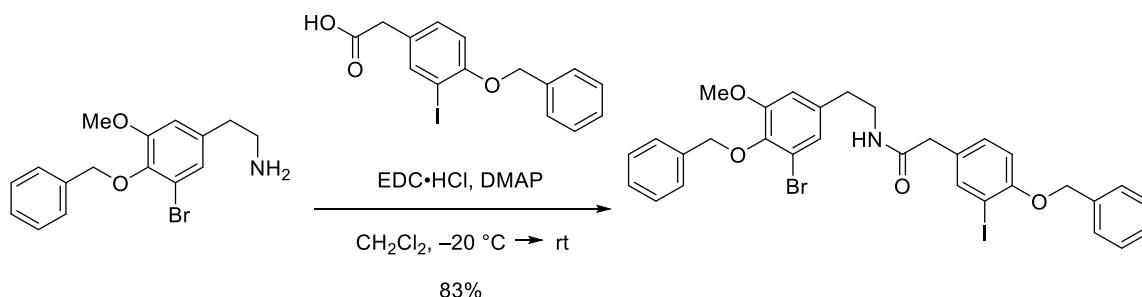
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 177.6 (COOH), 156.6 (C-4), 140.3 (C-2), 136.4 (C-1-Ph), 130.4 (C-6), 128.6 (C-3-Ph, C-5-Ph), 127.9 (C-4-Ph), 127.6 (C-1), 127.0 (C-2-Ph, C-6-Ph), 112.5 (C-5), 86.9 (C-3), 70.9 (CH₂-Ph), 39.5 (CH₂).

IR (ATR): ν = 3089 (br), 3063 (w), 3030 (w), 2912 (br, w), 2730 (w), 2661 (w), 2558 (w), 1705 (s), 1599 (w), 1487 (s), 1453 (m), 1404 (m), 1279 (m), 1253 (s), 1231 (s), 1156 (w), 1045 (s), 1022 (w), 932 (w), 794 (w), 735 (s), 635 (s) cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* (%) = 390.9 (100) [M+Na]⁺. Methode C.

HR-MS (ESI): *m/z* (%) = Ber. für C₁₅H₁₃IO₃Na [M+Na]⁺: 390.9807 gef.: 390.9810.

6.3.6.5 *N*-{2-[4-(Benzyloxy)-3-brom-5-methoxyphenyl]ethyl}-2-[4-(benzyloxy)-3-iodophenyl]acetamid (**174**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XIII wird Amin **115** (1.00 g, 2.97 mmol, 1.0 eq.) und Säure **172** (1.31 g, 3.56 mmol, 1.2 eq.) mit DMAP (181 mg, 1.49 mmol, 0.5 eq.) und EDC-Hydrochlorid (854 mg, 4.46 mmol, 1.5 eq.) umgesetzt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/MeOH/NEt₃ = 100:1:1). Das Produkt **174** wird als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 1.56 g (2.27 mmol, 83%) erhalten.

Beiger kristalliner Feststoff.

M [C₃₁H₂₉BrINO₄]: 686.37 g/mol.

Ausbeute: 1.56 g (2.27 mmol, 83%).

R_f-Wert: 0.16 (Dichlormethan/MeOH/NEt₃ = 100:1:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Schmelzbereich: 159.8–163.0 °C (Dichlormethan/MeOH/NEt₃).

¹H-NMR, COSY (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.08 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, NH), 7.66 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-2'), 7.51–7.46 (m, 4H, 2 × H-2-Ph, 2 × H-6-Ph), 7.41–7.29 (m, 6H, 2 × H-3-Ph, 2 × H-4-Ph, 2 × H-5-Ph), 7.15 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H, H-6'), 6.98 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-5'), 6.97 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-2), 6.90 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-6), 5.15 (s, 2H, 4'-OCH₂-Ph), 4.91 (s, 2H, 4-OCH₂-Ph), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.32–3.25 (m, 4H, C=OCH₂, NCH₂CH₂), 2.67 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, NCH₂CH₂).

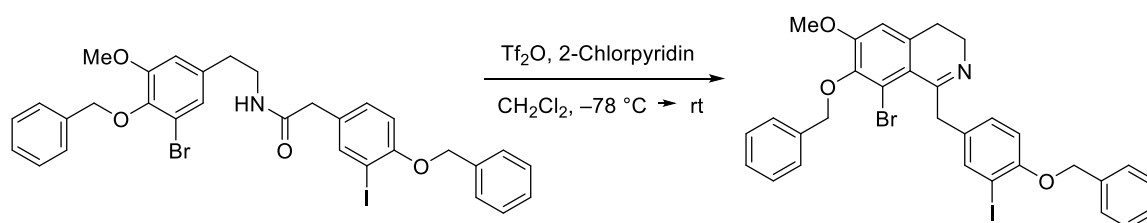
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 170.1 (C=O), 155.4 (C-4'), 153.4 (C-5), 142.8 (C-4), 139.3 (C-2'), 137.4 (C-1), 137.1 (C-1-Ph), 136.8 (C-1-Ph), 131.0 (C-1'), 130.1 (C-6'), 128.5, 128.4, 128.3 (2 × C-3-Ph, 2 × C-5-Ph, C-2-Ph, C-6-Ph), 128.1, 127.8 (2 × C-4-Ph), 127.2 (C-2-Ph, C-6-Ph), 124.1 (C-2), 116.7 (C-3), 113.1 (C-6), 112.8

(C-5') 86.6 (C-3'), 74.0 (4-OCH₂-Ph), 70.1 (4'-OCH₂-Ph), 56.1 (OCH₃), 40.8 (C=OCH₂), 40.0 (NCH₂CH₂) 34.4 (NCH₂CH₂).

IR (ATR): ν = 3302 (s), 3089 (w), 3060 (w), 3034 (w), 2999 (w), 2960 (w), 2933 (w), 2874 (w), 1657 (s), 1566 (m), 1538 (s), 1486 (s), 1451 (s), 1433 (m), 1255 (s), 1226 (s), 1208 (s), 1189 (m), 698 (s), 661 (s) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für C₃₁H₂₉BrINO₄Na [M+Na]⁺: 708.0222, gef.: 708.0217.

6.3.6.6 7-(Benzyloxy)-1-[4-(benzyloxy)-3-iodbenzyl]-8-brom-6-methoxy-3,4-dihydroisochinolin (175)



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Hill et al.^[139]

Amid **174** (2.79 g, 4.07 mmol, 1.0 eq) wird in trockenem Dichlormethan (60 mL) gelöst und es wird 2-Chlorpyridin (590 μ L, 6.28 mmol, 1.5 eq.), gelöst in trockenem Dichlormethan (5.3 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird im Argongegenstrom im Ultraschallbad entgast und es wird auf -78°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird Tf₂O (885 μ L, 5.23 mmol, 1.3 eq.) in trockenem Dichlormethan (5 mL) langsam zugetropft und es wird darauf geachtet, dass eine leichte Gelbfärbung der Reaktion auftritt. Die Reaktionsmischung wird 5–45 min bei -78°C gerührt (DC-Kontrolle, HPLC-MS-Kontrolle) und wird dann auf Raumtemperatur erwärmt und 5–10 min gerührt. Zur Reaktionsmischung wird 1 M NaOH zugegeben, die organische Phase wird abgetrennt und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt **175** ist empfindlich gegenüber Zersetzung und wird direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

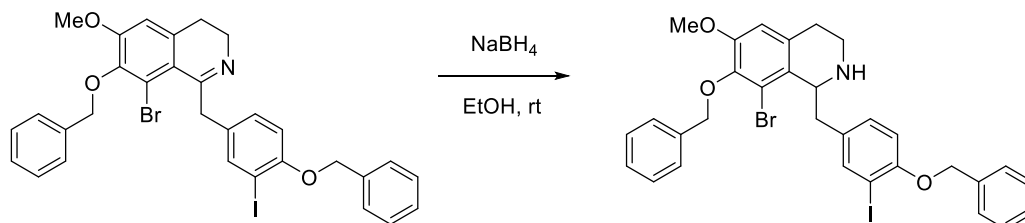
Oranges Öl.

M [C₃₁H₂₇BrIO₃]: 668.36 g/mol.

R_f-Wert: 0.24 (Cyclohexan/EtOAc/NEt₃ = 6:4:1). Anfärbung mit Ninhydrin.

HPLC-MS (ESI): m/z (%) = 668. 1 (100) [M+H]⁺, Methode B, t_R = 3.2 min.

6.3.6.7 7-(Benzyloxy)-1-[4-(benzyloxy)-3-iodbenzyl]-8-brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (176)



Imin **175** (max. 4.07 mmol, 1.0 eq.) wird in EtOH (70 mL) gelöst und es wird bei Raumtemperatur portionsweise NaBH_4 (231 mg, 6.11 mmol, 1.5 eq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dest. Wasser zugegeben und es wird mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt sollte am besten nicht säulenchromatographisch gereinigt werden (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc/ NEt_3 = 6:2:1), da teilweise Zersetzung stattfindet. In weiteren Versuchen wurde daher eine Reinigung über Kieselgel vermieden, da das Produkt **176** ausreichend rein für die weitere Umsetzung ist. Für die NMR-Charakterisierung wurde das über Kieselgel-gereinigte Produkt verwendet.

Farbloser Schaum.

M [$\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{BrINO}_3$]: 670.38 g/mol.

Ausbeute: 3.59 g (Rohprodukt).

R_f -Wert: 0.55 (Cyclohexan/EtOAc/ NEt_3 = 6:4:1). Anfärbung mit Ninhydrin-Reagenz.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-2'), 7.61–7.51 (m, 4H, 2 x H-2-Ph, 2 x H-6-Ph), 7.44–7.33 (m, 6H, 2 x H-3-Ph, 2 x H-4-Ph, 2 x H-5-Ph), 7.28 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H, H-6'), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-5'), 6.67 (s, 1H, H-5), 5.16 (s, 2H, CH_2 -Ph), 5.06–4.99 (m, 2H, CH_2 -Ph), 4.24 (dd, J = 10.9, 2.7 Hz, 1H, H-1), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.33–2.66 (m, 6H, H-3, H- α , H-4), 1.90 (s, br, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 156.0 (C-4'), 152.0 (C-6), 143.6 (C-7), 140.0 (C-2'), 137.3, 136.7 (2 x C-1-Ph), 134.7 (C-1'), 132.2 (C-4a[#]), 130.8 (C-8a[#]), 130.2 (C-6'), 128.7, 128.6, 128.4 (2 x C-3-Ph, 2 x C-5-Ph, C-2-Ph, C-6-Ph), 128.1, 127.9 (2

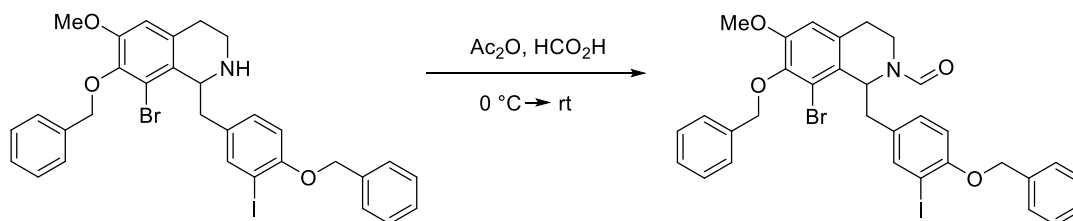
× C-4-Ph), 127.1 (C-2-Ph, C-6-Ph), 119.1 (C-8), 112.9 (C-5'), 112.5 (C-5), 87.2 (C-3'), 74.8 (CH₂-Ph), 71.0 (CH₂-Ph), 57.1 (C-1), 56.2 (OCH₃), 36.9 (C-3), 36.7 (C-α), 29.2 (C-4). # können vertauscht sein.

IR (ATR): $\nu = 3011$ (w), 2938 (w), 1596 (m), 1480 (s), 1463 (m), 1454 (m), 1314 (m), 1254 (s), 1216 (s), 1103 (s), 1025 (m), 1004 (m), 747 (s) cm⁻¹.

HPLC-MS (ESI): m/z (%) = 670.1 [M+H]⁺. Methode B, $t_R = 3.2$ min.

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für : C₃₁H₃₀BrINO₃ [M+H]⁺: 670.0454 gef.: 670.0467.

6.3.6.8 7-(Benzyloxy)-1-[4-(benzyloxy)-3-iodbenzyl]-8-brom-6-methoxy-3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-carbaldehyd (**177**)



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Mewald et al.^[139]

Amin **176** (3.59 g, max. 4.07 mmol, 1.0 eq.) wird in Ameisensäure (50 mL) gelöst und bei 0 °C wird Acetanhydrid (107 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten bei 0 °C gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle) wird bei 0 °C vorsichtig festes K₂CO₃ zugegeben, bis der pH-Wert der Lösung pH ~ 8 beträgt. Es wird mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt **177** (3.33 g) wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Beiges Harz.

M [C₃₂H₂₉BrINO₄]: 698.39 g/mol.

Ausbeute: 3.33 g (Rohprodukt).

R_f-Wert: 0.24 (Dichlormethan/MeOH = 100:1). Anfärbung mit Ninhydrin-Tauchreagenz.

Es liegen Rotamere im Verhältnis 1:3 vor.

Hauptrotamer:

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.71 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-2'), 7.66 (s, 1H, CHO), 7.59–7.56 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.52–7.48 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.44–7.31 (m, 6H, 2 \times H-3-Ph, 2 \times H-4-Ph, 2 \times H-5-Ph), 7.08 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H, H-6'), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-5'), 6.71 (s, 1H, H-5), 5.13–4.99 (m, 4H, 2 \times CH₂-Ph), 4.75 (dd, $J = 10.7, 2.5$ Hz, 1H, H-1), 4.42 (ddd, $J = 13.3, 6.8, 3.2$ Hz, 1H, H-3_A), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.64–3.21 (m, 2H, H- α_A , H-3_B), 3.01–2.47 (m, 3H, H- α_B , H-4).

Minderrotamer:

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.05 (s, 1H, CHO), 7.59–7.56 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.52–7.48 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.44–7.31 (m, 7H, H-2', 2 \times H-3-Ph, 2 \times H-4-Ph, 2 \times H-5-Ph), 7.14 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H, H-6'), 6.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-5'), 6.62 (s, 1H, H-5), 5.80 (dd, $J = 9.1, 3.8$ Hz, 1H, H-1), 5.13–4.99 (m, 4H, 2 \times CH₂-Ph), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.64–3.21 (m, 3H, H- α_A , H-3), 3.01–2.47 (m, 3H, H- α_B , H-4).

Hauptrotamer:

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 161.5 (CHO), 156.4 (C-4'), 152.7 (C-6), 144.1 (C-7), 139.8 (C-2'), 137.0, 136.5 (2 \times C-1-Ph), 132.1 (C-1'), 131.3 (C-8a[#]), 130.3 (C-6'), 128.7 (C-3-Ph, C-5-Ph), 128.6 (C-2-Ph, C-6-Ph), 128.5 (C-3-Ph, C-5-Ph), 128.2, 127.9 (2 \times C-4-Ph), 127.7 (C4a[#]), 127.1 (C-2-Ph, C-6-Ph), 118.4 (C-8), 112.7 (C-5'), 112.2 (C-5), 87.2 (C-3'), 74.8 (CH₂-Ph), 71.0 (CH₂-Ph), 59.5 (C-1), 56.2 (OCH₃), 38.2 (C- α), 33.9 (C-3), 27.7 (C-4). # können vertauscht sein.

Minderrotamer:

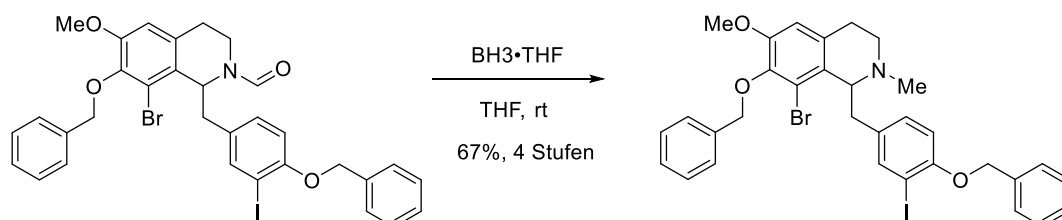
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 161.2 (CHO), 156.1 (C-4'), 152.5 (C-6), 144.3 (C-7), 140.2 (C-2'), 137.1, 136.6 (2 \times C-1-Ph), 132.0 (C-1'), 131.4 (C-8a[#]), 130.4 (C-6'), 128.6 (C-3-Ph, C-5-Ph), 128.5 (C-2-Ph, C-6-Ph), 128.4 (C-3-Ph, C-5-Ph), 128.2, 127.9 (2 \times C-4-Ph), 127.7 (C4a[#]), 127.0 (C-2-Ph, C-6-Ph), 119.0 (C-8), 112.5 (C-5'), 111.9 (C-5), 86.3 (C-3'), 74.8 (CH₂-Ph), 70.9 (CH₂-Ph), 52.3 (C-1), 40.0 (C-3), 37.3 (C- α), 29.3 (C-4). # können vertauscht sein.

IR (ATR): $\nu = 3089$ (w), 3063 (w), 3031 (w), 3007 (w), 2935 (w), 2871 (w), 2782 (w), 1667 (vs), 1597 (m), 1484 (s), 1453 (m), 1401 (m), 1317 (m), 1236 (s), 1115 (m), 910 (m), 733 (s), 697 (s) cm⁻¹.

HPLC-MS (ESI): m/z (%) = 698.1 (72) [M+H]⁺. Methode B, $t_R = 4.4$ min.

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für : $C_{32}H_{29}BrINO_4Na$ $[M+Na]^+$: 720.0222 , gef.: 720.0220.

6.3.6.9 7-(Benzyloxy)-1-[4-(benzyloxy)-3-iodbenzyl]-8-brom-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (178)



Formamid **177** (4.77 g Rohprodukt, max. 6.61 mmol, 1.0 eq.) wird in trockenem THF (75 mL) vorgelegt. Boran-THF-Komplex (9.92 mL, 9.92 mmol, 1.5 eq.) wird bei Raumtemperatur zugetropft und die Reaktionsmischung wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dest. Wasser (50 mL) zur Reaktionsmischung gegeben und mit EtOAc (4 x 70 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/EtOAc/ NEt_3 = 6:4:1). Das Produkt **178** wird als farbloses Öl in einer Ausbeute von 3.04 g (4.44 mmol, 67% über 4 Stufen) erhalten.

Farbloses Öl.

M [$C_{32}H_{31}BrINO_3$]: 684.40 g/mol.

Ausbeute: 3.04 g (4.44 mmol, 67% über 4 Stufen).

R_f -Wert: 0.59 (Cyclohexan/EtOAc/ NEt_3 = 6:4:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.74 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-2'), 7.62–7.59 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.53–7.50 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.44–7.31 (m, 6H, 2 x H-3-Ph, 2 x H-4-Ph, 2 x H-5-Ph), 7.24 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H, H-6'), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-5'), 6.64 (s, 1H, H-5), 5.14 (s, 2H, 4'- OCH_2 -Ph), 5.04 (s, 2H, 7- OCH_2 -Ph), 3.97 (dd, J = 9.8, 3.0 Hz, 1H, H-1), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.42–3.32 (m, 1H, H-3_A), 2.93–2.70 (m, 4H, H-3_B, H- α , H-4_A), 2.45–2.40 (m, 1H, H-4_B), 2.36 (s, 3H, NCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 155.6 (C-4'), 151.9 (C-6), 143.7 (C-7), 140.1 (C-2'), 137.4, 136.9 (2 \times C-1-Ph), 135.4 (C-1'), 132.0 (C-4a), 130.2 (C-6'), 129.5 (C-8a), 128.6 (C-3-Ph, C-5-Ph), 128.5 (C-2-Ph, C-6-Ph), 128.4 (C-3-Ph, C-5-Ph), 128.1, 127.9 (2 \times C-4-Ph), 127.1 (C-2-Ph, C-6-Ph), 120.2 (C-8), 112.4 (C-5'), 112.1 (C-5), 86.6 (C-3'), 74.7 (7-OCH₂-Ph), 71.0 (4'-OCH₂-Ph), 64.2 (C-1), 56.2 (OCH₃), 44.3 (C-3), 42.6 (NCH₃), 38.4 (C- α), 23.4 (C-4).

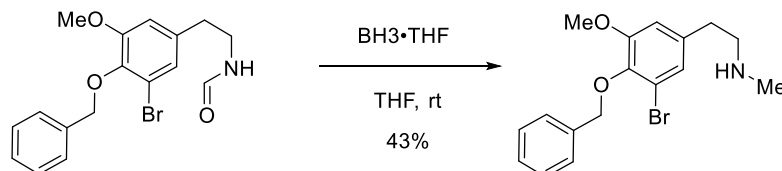
IR (ATR): ν = 3088 (w), 3063 (w), 3031 (w), 2938 (m), 2876(w), 2772 (w), 2381 (m), 2327 (m), 2278 (m), 1595 (m), 1481 (s), 1463 (s), 1453 (s), 1376 (m), 1314 (s), 1256 (s), 1169 (m), 1103 (s), 1025 (m), 847 (m), 735 (s), 697 (s) cm^{-1} .

HPLC-MS (ESI): m/z (%) = 686.0 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, Methode B, t_{R} = 3.2min.

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für : $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{BrINO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 684.0610 gef.: 684.0602.

6.3.6.10 Studien zur katalytischen asymmetrischen Transferhydrierung

6.3.6.11 2-[4-(Benzyloxy)-3-brom-5-methoxyphenyl]-N-methylethanamin (183)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift wird Formamid **116** (2.20 g, 6.04 mmol, 1.0 eq.) in trockenem THF (20 mL) vorgelegt. Boran-THF-Komplex (9.05 mL, 9.05 mmol, 1.0 M in THF, 1.5 eq.) wird bei Raumtemperatur zugetropft und die Reaktionsmischung wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dest. Wasser (30 mL) zur Reaktionsmischung gegeben und mit Dichlormethan (3 \times 75 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/MeOH/ NEt_3 = 50:1:1). Das Produkt **183** wird als gelbes Harz in einer Ausbeute von 905 mg (2.58 mmol, 43%) erhalten.

Gelbes Harz.

M [$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2$]: 350.25 g/mol.

Ausbeute: 905 mg (2.58 mmol, 43%).

R_f-Wert: 0.22 (Dichlormethan/MeOH/NEt₃ = 50:1:1). Anfärbung mit Ninhydrin-Reagenz.

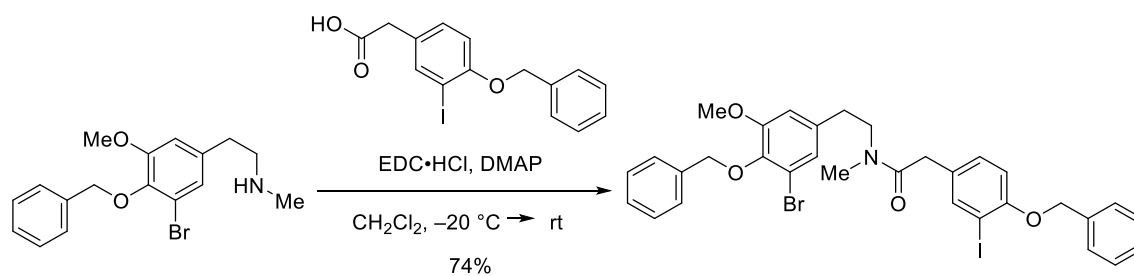
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.56–7.52 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.40–7.31 (m, 3H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph), 7.00 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2), 6.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-6), 4.99 (s, 2H, CH₂-Ph), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 2.90–2.76 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.70 (s, br, 1H, NH), 2.48 (s, 3H, NCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 153.9 (C-5), 143.8 (C-4), 137.3 (C-1-Ph), 137.0 (C-1), 128.6 (C-2-Ph, C-6-Ph), 128.4 (C-3-Ph, C-5-Ph), 128.1 (C-4-Ph), 124.7 (C-2), 118.1 (C-3), 112.4 (C-6), 74.8 (CH₂-Ph), 56.2 (OCH₃), 52.7 (NCH₂CH₂), 36.0 (NCH₃), 35.4 (NCH₂CH₂).

IR (ATR): ν = 3030 (w), 2953 (m), 2923 (s), 2853 (s), 2728 (w), 1597 (w), 1567 (w), 1485 (w), 1463 (m), 1415 (w), 1377 (m), 1304 (m), 1276 (m), 1228 (m), 1146 (m), 1046 (s) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): *m/z* (%) = Ber. für C₁₇H₂₁BrNO₂ [M+H]⁺: 350.0756, gef.: 350.0759.

6.3.6.12 *N*-{2-[4-(Benzyloxy)-3-brom-5-methoxyphenyl]ethyl}-2-[4-(benzyloxy)-3-iodphenyl]-*N*-methylacetamid (**184**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XIII wird Amin **183** (865 mg, 2.47 mmol, 1.0 eq.) und Säure **172** (1.00 g, 2.72 mmol, 1.1 eq.) in trockenem Dichlormethan (50 mL) vorgelegt. DMAP (151 mg, 1.24 mmol, 0.5 eq.) wird hinzugegeben und es wird auf –20 °C mit einem Eis-Kochsalzbad gekühlt. Bei dieser Temperatur wird EDC-Hydrochlorid (568 mg, 2.96 mmol, 1.2 eq.), gelöst in trockenem Dichlormethan (10 mL), zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über einen Zeitraum von 12 Stunden unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird dest. Wasser (25 mL) zur Reaktionsmischung zugegeben und mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat wird im Vakuum am Rotationsverdampfer

eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/MeOH/NEt₃ = 100:1:1). Das Produkt **184** wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 1.28 g (1.83 mmol, 74%) erhalten.

Gelbes Öl.

M [C₃₂H₃₁BrINO₄]: 700.40 g/mol.

Ausbeute: 1.28 g (1.83 mmol, 74%).

R_f-Wert: 0.19 (Dichlormethan/MeOH/NEt₃ = 100:1:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Das Produkt besitzt einen vierfachen Signalsatz. Die Hauptkomponenten liegen als Rotamerengemisch im Verhältnis 1:1.8 vor. Die beiden anderen Konformere liegen in einem Anteil von ca 10% vor.

Hauptrotamer:

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.68 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-2'), 7.57–7.54 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.49–7.47 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.42–7.30 (m, 6H, 2 × H-3-Ph, 2 × H-4-Ph, 2 × H-5-Ph), 7.07 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H, H-6'), 6.96 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-5'), 6.72 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-6), 5.12–5.00 (m, 4H, CH₂-Ph), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.62–3.59 (m, 2H, NCH₂CH₂), 3.56 (s, 2H, C=OCH₂), 2.88 (s, 3H, NCH₃), 2.80–2.74 (m, 2H, NCH₂CH₂).

Minderrotamer:

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.63 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-2'), 7.57–7.54 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.49–7.47 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.42–7.30 (m, 6H, 2 × H-3-Ph, 2 × H-4-Ph, 2 × H-5-Ph), 7.05 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H, H-6'), 6.90 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2), 6.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-5'), 6.54 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-6), 5.12–5.00 (m, 4H, CH₂-Ph), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.51–3.43 (m, 2H, NCH₂CH₂), 3.39 (s, 2H, C=OCH₂), 2.97 (s, 3H, NCH₃), 2.71–2.63 (2H, NCH₂CH₂).

Hauptrotamer:

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 170.6 (C=O), 156.2 (C-4'), 153.8 (C-5), 143.7 (C-4), 139.7 (C-2'), 137.2, 136.6, (2 × C-1-Ph), 136.3 (C-1), 129.8 (C-6'), 129.3 (C-1'), 128.6, 128.5, 128.3 (2 × C-3-Ph, 2 × C-5-Ph, C-2-Ph, C-6-Ph), 128.1, 127.9 (2 × C-4-Ph), 127.0 (C-2-Ph, C-6-Ph), 124.8 (C-2), 117.8 (C-3), 112.7 (C-5'), 112.3 (C-6), 86.9 (C-

3'), 74.7 (CH₂-Ph), 70.9 (CH₂-Ph), 56.2 (OCH₃), 49.6 (NCH₂CH₂), 39.6 (C=OCH₂), 36.4 (NCH₃), 33.2 (NCH₂CH₂).

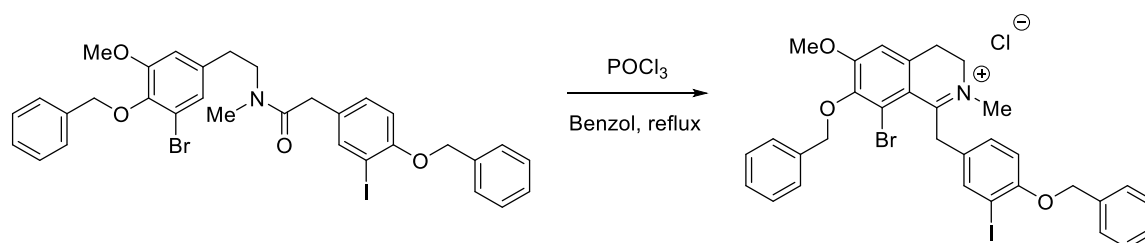
Minderrotamer:

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.6 (C=O), 156.2 (C-4'), 154.0 (C-5), 144.2 (C-4), 139.6 (C-2'), 137.2, 136.6, (2 × C-1-Ph), 135.4 (C-1), 129.9 (C-6'), 129.6 (C-1'), 128.6, 128.5, 128.3 (2 × C-3-Ph, 2 × C-5-Ph, C-2-Ph, C-6-Ph), 128.2, 127.9 (2 × C-4-Ph), 127.0 (C-2-Ph, C-6-Ph), 124.7 (C-2), 118.3 (C-3), 112.7 (C-5'), 112.3 (C-6), 87.0 (C-3'), 74.8 (CH₂-Ph), 71.0 (CH₂-Ph), 56.2 (OCH₃), 51.8 (NCH₂CH₂), 39.1 (C=OCH₂), 34.3 (NCH₂CH₂), 33.8 (NCH₃).

IR (ATR): ν = 3319 (w), 2936 (w), 1636 (s), 1565 (m), 1484 (s), 1453 (s), 1413 (s), 1273 (s), 1228 (s), 1144 (s), 1044 (s), 732 (vs) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): *m/z* (%) = Ber. für C₃₂H₃₂BrINO₄ [M+H]⁺: 700.0559, gef.: 700.0569.

6.3.6.13 7-(Benzyloxy)-1-[4-(benzyloxy)-3-iodbenzyl]-8-brom-6-methoxy-2-methyl-3,4-dihydroisochinoliniumchlorid (**185**)



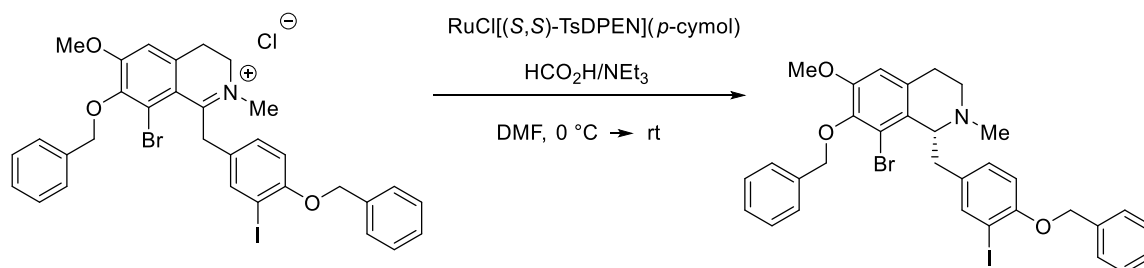
Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Szawkalo et al.^[140]

Amid **184** (46 mg, 0.066 mmol, 1.0 eq.) wird in Benzol (0.75 mL) gelöst und es wird POCl₃ (150 µL, 1.64 mmol, 23.9 eq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird drei Stunden unter Rückfluss erhitzt und anschließend zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan (15 mL) aufgenommen und es wird eine 10%-ige Lösung von Ammoniak in Wasser (Ammoniakwasser, 15 mL) zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das erhaltene braune Rohprodukt **185** wird ohne weitere Reinigung direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

Braunes Öl.

M [C₃₂H₃₀BrClIO₃]: 718.85 g/mol.

6.3.6.14 (1*R*)-7-(Benzyloxy)-1-[4-(benzyloxy)-3-iodbenzyl]-8-brom-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (186)



Exemplarische Synthesevorschrift:

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz und Mitarbeitern.^[60,63]

Das rohe Iminiumsalz **185** (max. 0.066 mmol, 1.0 eq.) wird in trockenem DMF (0.4 mL) gelöst und die Lösung wird im Argongegenstrom im Ultraschallbad entgast. Zu dieser Lösung wird der Katalysator RuCl[(*S,S*)-TsDPEN](*p*-cymol) ((*S,S*)-**181**) (2.10 mg, 3.30 μ mol, 5.0 Mol-%) im Argongegenstrom zugegeben und es wird auf 0 °C gekühlt. Über eine Spritzenpumpe wird Ameisensäure-Triethylamin-Azeotrop (5:2 v/v, 100 μ L), in DMF (2 mL) gelöst, über einen Zeitraum von zwei Stunden zugetropft. Während der Reaktion entstehendes CO₂ wird durch einen leichten Argonstrom ausgetrieben. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Reaktionsmischung wird ges. Kaliumcarbonat-Lösung (20 mL) zugegeben und es wird mit EtOAc (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/EtOAc/NEt₃ = 6:4:1) und das Produkt **186** wird als gelbes Öl erhalten.

Gelbes Öl.

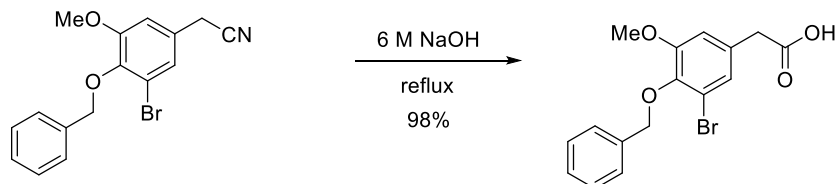
M [C₃₂H₃₁BrINO₃]: 684.40 g/mol.

Enantiomerenüberschuss: bestimmt durch chirales Shiftreagenz (Pirkle-Alkohol): 33% ee.

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen von Kapitel 6.3.6 überein.

6.3.7 Auxiliar-vermittelte stereoselektive Synthese des Dihalogenids

6.3.7.1 [4-(Benzyloxy)-3-brom-5-methoxyphenyl]essigsäure (**187**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XV wird Nitril **110** (1.00 g, 3.01 mmol, 1.0 eq.) in 6 M NaOH (50 mL) suspendiert und unter Rückfluss erhitzt, bis die DC-Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz zeigt (ca. fünf Stunden). Das Produkt **187** wird als beiger kristalliner Feststoff in einer Ausbeute von 1.04 g (2.96 mmol, 98%) erhalten.

Beiger kristalliner Feststoff.

M [$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrO}_4$]: 351.19 g/mol.

Ausbeute: 1.04g (2.96 mmol, 98%).

Schmelzbereich: 132.9–137.4 °C (Et_2O).

R_f-Wert: 0.20 (Cyclohexan/EtOAc = 4:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

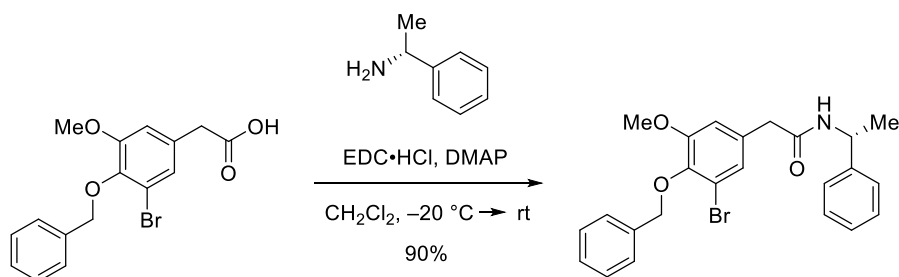
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.58–7.54 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.42–7.33 (m, 3H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph), 7.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-2), 6.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H, H-6), 5.02 (s, 2H, CH_2 -Ph), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.59 (s, 2H, CH_2).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 177.4 (COOH), 153.9 (C-5), 144.8 (C-4), 137.2 (C-1-Ph), 130.4 (C-1), 128.6 (C-2-Ph, C-6-Ph), 128.4 (C-3-Ph, C-5-Ph), 128.2 (C-4-Ph), 125.7 (C-2), 118.2 (C-3), 113.0 (C-6), 74.9 (CH_2 -Ph), 56.3 (OCH_3), 40.6 (CH_2).

IR (ATR): $\nu = 3089$ (m), 3065 (w), 3032 (w), 2941 (m), 2879 (w), 1710 (vs), 1598 (w), 1569 (m), 1486 (s), 1454 (m), 1415 (m), 1303 (m), 1274 (s), 1228 (m), 1146 (m), 1046 (s), 970 (m) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 373.0051, gef.: 373.0050.

**6.3.7.2 (R)-2-[4-(Benzyloxy)-3-brom-5-methoxyphenyl]-N-(1-phenylethyl)acetamid
(189)**



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XIII wird Säure **187** (5.00 g, 14.2 mmol, 1.0 eq.) und (*R*)-Amin **188** (1.90 g, 15.7 mmol, 1.1 eq.) mit DMAP (867 mg, 7.10 mmol, 0.5 eq.) und EDC-Hydrochlorid (4.08 g, 21.3 mmol, 1.5 eq.) umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/MeOH/NEt₃ = 100:1:1). Das Produkt **189** wird als beiger kristalliner Feststoff in einer Ausbeute von 5.81 g (12.8 mmol, 90%) erhalten.

Beiger kristalliner Feststoff.

M [C₂₄H₂₄BrNO₃]: 454.36 g/mol.

Ausbeute: 5.81 g (12.8 mmol, 90%).

Schmelzbereich: 118.7–122.3 °C (Dichlormethan/MeOH/NEt₃).

R_f-Wert: 0.31 (Dichlormethan/MeOH/NEt₃ = 100:1:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.58–7.55 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.42–7.22 (m, 8H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph, H-Ph_{Aux}), 7.02 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2), 6.76 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-6), 6.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, NH), 5.10 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H, CH), 5.02 (s, 2H, CH₂-Ph), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.41 (s, 2H, C=OCH₂), 1.42 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

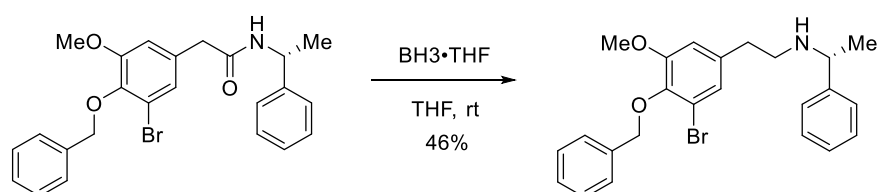
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 169.5 (C=O), 153.9 (C-5), 144.2 (C-4), 143.1 (C-1-Ph_{Aux}), 137.0 (C-1-Ph), 132.4 (C-1), 128.6 (C-2-Ph, C-6-Ph), 128.5 (C-3-Ph, C-5-Ph), 128.3 (C-3-Ph_{Aux}, C-5-Ph_{Aux}), 128.1 (C-4-Ph), 127.3 (C-4-Ph_{Aux}), 126.01 (C-2-Ph_{Aux}, C-6-Ph_{Aux}), 125.2 (C-2), 118.0 (C-3), 112.5 (C-6), 74.7 (CH₂-Ph), 56.0 (OCH₃), 48.9 (CH), 42.8 (C=OCH₂), 21.8 (CH₃).

IR (ATR): $\nu = 3285$ (m), 3063 (w), 3031 (w), 3005 (w), 2971 (w), 2871 (w), 1642 (vs), 1565 (s), 1545 (s), 1485 (s), 1452 (s), 1415 (m), 1274 (s), 1227 (s), 1145 (m), 1046 (s), 819 (s), 755 (m), 729 (m), 698 (s) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{BrNO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 476.0837, gef.: 476.0831.

Drehwert: $[\alpha]_D^{21} = +9.7$ ($c = 1.0$, Dichlormethan).

6.3.7.3 (*R*)-*N*-{2-[4-(benzyloxy)-3-brom-5-methoxyphenyl]ethyl}-1-phenylethanamin (190)



Amid **189** (5.71 g, 12.6 mmol, 1.0 eq.) wird in trockenem THF vorgelegt. Boran-THF-Komplex (18.9 mL) wird bei Raumtemperatur zugetropft und die Reaktionsmischung wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dest. Wasser (30 mL) zur Reaktionsmischung gegeben und mit Dichlormethan (3 x 75 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Zersetzung der Bor-Komplexe wird der erhaltene Rückstand unter Eiskühlung in 6 M HCl (30 mL) aufgenommen und drei Stunden gerührt (DC-Kontrolle). Die Lösung wird unter Eiskühlung mit 4 M NaOH basisch gestellt und erneut mit Dichlormethan (3 x 75 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan/MeOH/ $\text{NEt}_3 = 100:1:1$) gereinigt. Das Produkt **190** wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 2.58 g (5.86 mmol, 46%) erhalten.

Gelbes Öl.

M $[\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{BrNO}_2]$: 440.37 g/mol.

Ausbeute: 2.58 g (5.86 mmol, 46%).

R_f-Wert: 0.11 (Dichlormethan/MeOH/ $\text{NEt}_3 = 100:1:1$). Anfärbung mit Ninhydrin-Reagenz.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.57–7.54 (m, 2H, Ar-H) 7.41 (m, 8H, Ar-H), 6.95 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2'), 6.66 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-6'), 5.00 (s, 2H, CH₂-Ph), 3.85–3.74 (m, 4H, OCH₃, CH), 2.78–2.65 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.50 (s, br, 1H, NH), 1.35 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃).

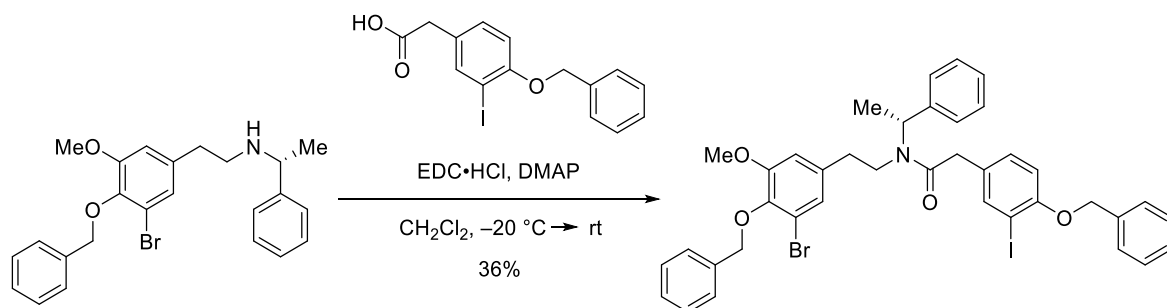
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 153.8 (C-5'), 145.5 (C-4'), 143.7 (C-1-Ph_{Aux}), 137.5 (C-1'), 137.3 (C-1-Ph), 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 127.1, 126.6 (C-2-Ph, C-3-Ph, C-4-Ph, C-5-Ph, C-6-Ph, C-Ph_{Aux}), 124.7 (C-2'), 118.0 (C-3'), 112.4 (C-6'), 74.8 (CH₂-Ph), 58.4 (CH), 56.2 (OCH₃), 48.6 (NCH₂CH₂), 36.1 (NCH₂CH₂), 24.5 (CH₃).

IR (ATR): ν = 3084 (w), 3062 (w), 3029 (w), 3003 (w), 2958 (w), 2936 (w), 1565 (m), 1484 (m), 1451 (m), 1412 (m), 1271 (m), 1227 (m), 1143 (s), 1046 (s), 981 (m), 755 (m), 729 (m), 697 (s) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für C₂₄H₂₆BrNO₂Na [M+Na]⁺: 462.1045, gef.: 462.1050.

Drehwert: $[\alpha]_D^{21} = +20.8$ (c = 1.0, Dichlormethan).

6.3.7.4 (*R*)-*N*-{2-[4-(benzyloxy)-3-brom-5-methoxyphenyl]ethyl}-2-[4-(benzyloxy)-3-iodphenyl]-*N*-(1-phenylethyl)acetamid (**191**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XIII wird Amin **190** (997 mg, 2.26 mmol, 1.0 eq.) und Säure **172** (1.00 g, 2.72 mmol, 1.2 eq.) mit DMAP (138 mg, 1.13 mmol, 0.5 eq.) und EDC-Hydrochlorid (521 mg, 2.72 mmol, 1.2 eq.) umgesetzt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/MeOH/NEt₃ = 100:1:1). Das Produkt **191** wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 646 mg (0.82 mmol, 36%) erhalten.

Gelbes Öl.

M [$C_{39}H_{37}BrINO_4$]: 790.52 g/mol.

Ausbeute: 646 mg (0.82 mmol, 36%).

R_f-Wert: 0.15 (Dichlormethan/MeOH/NEt₃ = 100:1:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Das Produkt liegt als Rotamerengemisch 1:2 vor. §Gelistete Peaks können auch Peaks des Minderrotamers bzw. umgekehrt sein. #Peaks können untereinander vertauscht sein.

Hauptrotamer:

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.75 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-2'), 7.56–7.31 (m, 15H, 2 × H-2-Ph, 2 × H-3-Ph, 2 × H-4-Ph, 2 × H-5-Ph, 2 × H-6-Ph, H-2-Ph', H-3-Ph', H-4-Ph', H-5-Ph', H-6-Ph'), 7.24 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H, H-6'), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-5'), 6.72 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-2), 6.56 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-6), 5.20–4.96 (m, 5H, CH, CH₂-Ph), 3.81–3.79 (m, 5H, C=OCH₂, OCH₃), 3.29–3.20 (m, 2H, NCH₂CH₂), 2.77–2.67 (m, 1H, NCH₂CH_{2A}), 2.38–2.28 (m, 1H, NCH₂CH_{2B}), 1.51 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃).

Minderrotamer:

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 7.56–7.31 (m, 15H, 2 × H-2-Ph, 2 × H-3-Ph, 2 × H-4-Ph, 2 × H-5-Ph, 2 × H-6-Ph, H-2-Ph', H-3-Ph', H-4-Ph', H-5-Ph', H-6-Ph'), 7.18 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H, H-6'), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-5'), 6.68 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-2), 6.29 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-6), 6.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH), 5.20–4.96 (m, 4H, CH₂-Ph), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.65 (s, 2H, C=OCH₂), 3.29–3.20 (m, 2H, NCH₂CH₂), 2.58–2.47 (m, 1H, NCH₂CH_{2A}), 2.18–2.06 (m, 1H, NCH₂CH_{2B}), 1.56 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃).

Hauptrotamer:

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.7 (C=O), 156.4 (C-4'), 153.7 (C5), 143.7 (C-4), 139.9 (C-1-Ph'), 139.8 (C-2'), 137.2, 136.9, 136.5 (2 × C-1-Ph, C-1), 130.0 (C-6'), 129.7 (C-1'§), 128.8§, 128.7§, 128.6§, 128.5§, 128.4 (2 ×)§, 128.2§, 128.1§, 128.0 (2 ×)§, 127.9§, (2 × C-3-Ph, 2 × C-4-Ph, 2 × C-5-Ph, C-2-Ph, C-6-Ph, C-2-Ph', C-3-Ph', C-4-Ph', C-5-Ph', C-6-Ph'), 127.0 (C-2-Ph, C-6-Ph), 124.7 (C-2), 117.7 (C-3), 112.9 (C-5'), 112.4 (C-6), 87.1 (C-3'), 74.7 (CH₂-Ph), 71.0 (CH₂-Ph), 56.2 (OCH₃), 55.7 (CH), 45.3 (NCH₂CH₂), 40.1 (C=OCH₂), 34.5 (NCH₂CH₂), 18.1 (CH₃)

Minderrotamer:

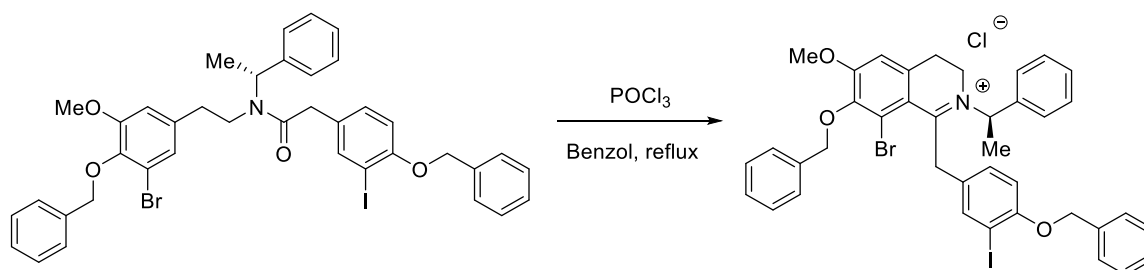
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 170.7 (C=O), 156.4 (C-4'), 153.9 (C-5), 144.1 (C-4), 140.6 (C-1-Ph'), 139.6 (C-2'), 137.2, 137.1 ($2 \times$ C-1-Ph, C-1), 129.8 (C-6''), 129.6 (C-1''), 128.8 § , 128.7 § , 128.6 § , 128.5 § , 128.4 ($2 \times$) § , 128.2 § , 128.1 § , 128.0 ($2 \times$) § , 127.9 § , ($2 \times$ C-3-Ph, $2 \times$ C-4-Ph, $2 \times$ C-5-Ph, C-2-Ph, C-6-Ph, C-2-Ph', C-3-Ph', C-4-Ph', C-5-Ph', C-6-Ph'), 127.1 (C-2-Ph, C-6-Ph), 124.5 (C-2), 118.2 (C-3), 112.8 (C-5'), 112.0 (C-6), 87.1 (C-3'), 74.8 (CH_2 -Ph), 71.0 (CH_2 -Ph), 56.3 (OCH_3), 51.7 (CH), 45.7 (NCH_2CH_2), 39.7 (C= OCH_2), 36.7 (NCH_2CH_2), 16.7 (CH_3).

IR (ATR): ν = 3088 (w), 3063 (w), 3030 (w), 3004 (w), 2936 (w), 2872 (w), 1632 (m), 1598 (w), 1566 (w), 1485 (m), 1452 (m), 1413 (m), 1377 (m), 1271 (m), 1251 (m), 1228 (m), 1145 (m), 1045 (s), 909 (m), 730 (s), 697 (s) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für $\text{C}_{39}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{IBrNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 812.0848, gef.: 812.0838.

Drehwert: $[\alpha]_D^{21} = +19.5$ ($c = 1.2$, Dichlormethan).

6.3.7.5 (*R*)-7-(Benzyloxy)-1-[4-(benzyloxy)-3-iodbenzyl]-8-brom-6-methoxy-2-(1-phenylethyl)-3,4-dihydroisochinoliniumchlorid (**192**)

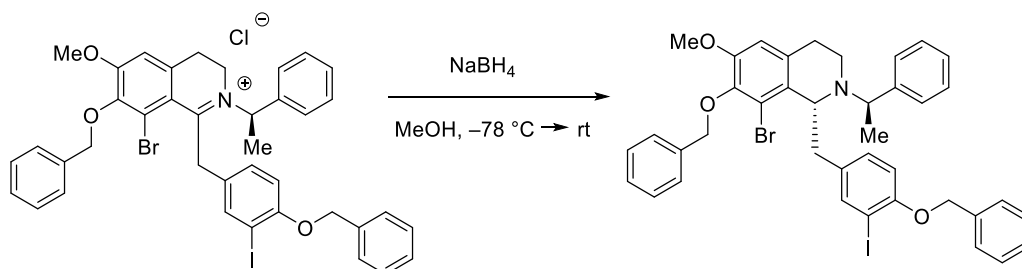


Amid **191** (60 mg, 76 μmol , 1.0 eq.) wird in Benzol (1 mL) gelöst und es wird POCl_3 (500 μL , 305 mg, 1.99 mmol, 26.2 eq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird drei Stunden unter Rückfluss erhitzt und anschließend zur Trockene eingengt. Der Rückstand **192** wird ohne weitere Reinigung weiter in der nächsten Stufe eingesetzt.

Gelbes Öl.

M [$\text{C}_{39}\text{H}_{36}\text{BrClINO}_3$]: 790.52 g/mol.

6.3.7.6 (*R*)-7-(Benzyloxy)-1-[4-(benzyloxy)-3-iodbenzyl]-8-brom-6-methoxy-2-((*R*)-1-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (193)



Das rohe Iminiumsals **192** wird in MeOH (0.6 mL) gelöst und es wird auf -78 °C gekühlt. Es wird Natriumborhydrid zugegeben (6 mg, 0.16 mmol, 2.1 eq.) und es wird eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden noch drei weitere Portionen Natriumborhydrid (3×6 mg) zugegeben, nach deren Zugabe die Reaktionsmischung jeweils für eine weitere Stunde gerührt wird. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt, dest Wasser (15 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (3×20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/EtOAc/ $\text{NEt}_3 = 6:4:1$). Das Produkt **193** wird als beiges Harz in einer Ausbeute von 49 mg (63 μmol , 83%) erhalten. Das Diastereomerenverhältnis wird durch ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie bestimmt und liefert ein Diastereomerenverhältnis von $> 10:1$.

Beiges Harz.

M [$\text{C}_{39}\text{H}_{37}\text{BrINO}_3$]: 774.52 g/mol.

Ausbeute: 49 mg (63 μmol , 83% über 2 Stufen).

R_f -Wert: 0.68 (Cyclohexan/EtOAc/ $\text{NEt}_3 = 6:2:1$). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

^1H -NMR, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.58–7.55 (m, 4H, $2 \times \text{H-2-Ph}$, $2 \times \text{H-2-Ph}$), 7.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-2'), 7.46–7.32 (m, 6H, $2 \times \text{H-3-Ph}$, $2 \times \text{H-4-Ph}$, $2 \times \text{H-5-Ph}$), 7.14–7.00 (m, 3H, Ph'), 6.96 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H, H-6'), 6.75–6.72 (m, 2H, Ph'), 6.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-5'), 6.68 (s, 1H, H-5), 5.24–5.15 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 5.03 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (dd, $J = 10.8, 3.0$ Hz, 1H, H-1), 3.52 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH), 3.48–3.29 (m, 2H, H-3), 2.97–2.43 (m, 4H, H- α , H-4), 1.28 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 155.4 (C-4'), 151.9 (C-6), 145.2 (C-1-Ph'), 143.5 (C-7), 140.4 (C-2'), 137.4, 137.0 ($2 \times$ C-1-Ph) 135.2 (C-1'), 132.6 (C-8a#), 130.5 (C-6'), 129.9 (C-4a#), 128.7, 128.6, 128.4, 128.1, 127.9, 127.5 (C-2-Ph, C-6-Ph, $2 \times$ C-3-Ph, $2 \times$ C-4-Ph, $2 \times$ C-5-Ph, C-2-Ph', C-3-Ph', C-5-Ph', C-6-Ph'), 127.2 (C-2-Ph, C-6-Ph), 126.7 (C-4-Ph'), 120.4 (C-8), 112.2, 112.1 (C-5, C-5'), 86.3 (C-3'), 74.7 (CH_2 -Ph), 71.1 (CH_2 -Ph), 60.3 (C-1), 59.0 (CH), 56.2 (OCH_3), 38.3 (C-3, C- α), 23.1 (C-4), 21.6 (CH_3). # können vertauscht sein.

IR (ATR): ν = 3030 (w), 2931 (m), 1596 (m), 1481 (vs), 1453 (s), 1372 (m), 1314 (s), 1271 (s), 1243 (vs), 1026 (m), 737 (s), 698 (vs) cm^{-1} .

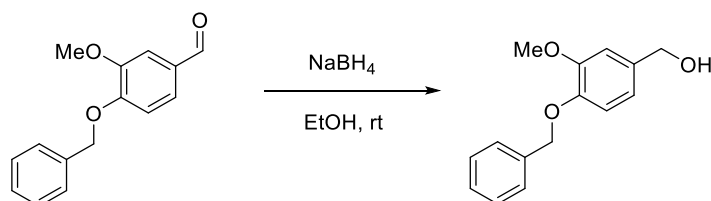
MS (ESI): m/z (%) = 776.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, Methode B, t_R = 4.0 min.

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für $\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{BrINO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 774.1080, gef.: 774.1093.

Drehwert: $[\alpha]_D^{21} = -34.7$ ($c = 4.1$, Dichlormethan).

6.3.8 Auxiliär-vermittelte stereoselektive Synthese des Diolbausteins

6.3.8.1 [4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl]methanol (**194**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift VIII wird Aldehyd **86** (8.83 g, 36.4 mmol, 1.0 eq.) mit Natriumborhydrid (2.1 g, 54 mmol, 1.5 eq.) in EtOH (150 mL) umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und es wird dest. Wasser (150 mL) hinzugegeben und mit Ethylacetat (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **194** wird als leicht gelbes Öl in einer Rohausbeute von 10.1 g erhalten und wird ohne weitere Reinigung direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

Farbloser Feststoff.

M [$C_{15}H_{16}O_3$]: 244.29 g/mol.

Ausbeute: Rohausbeute (10.1 g).

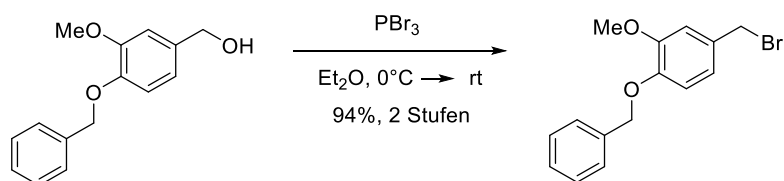
Schmelzbereich: 68.6–69.7 °C (EtOAc). (Lit.: 66–67 °C (k.A.)).^[141]

R_f-Wert: 0.53 (Cyclohexan/EtOAc = 1:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.44–7.42 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.38–7.29 (m, 3H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph), 6.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-2), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-5), 6.79 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H, H-6), 5.13 (s, 2H, CH_2 -Ph), 4.56 (s, 2H, CH_2OH), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 2.12 (s, br, 1H, OH).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[141]

6.3.8.2 1-(Benzyloxy)-4-(bromomethyl)-2-methoxybenzol (195)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift IX wird der rohe Alkohol **194** (10.1 g, max. 36 mmol, 1.0 eq.) in trockenem Diethylether (300 mL) gelöst und es wird auf 0°C gekühlt. Zu dieser gekühlten Lösung wird Phosphortribromid (3.90 mL, 11.2 g, 41.5 mmol, 1.2 eq.) langsam zugetropft. Es wird 30 Minuten bei 0°C gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Zu der Reaktionsmischung wird dest. Wasser (100 mL) hinzugegeben und es wird mit Diethylether (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit dest. Wasser (50 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Es wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 10.5 g (34 mmol, 94% über 2 Stufen) erhalten. Das Rohprodukt **195** weist eine genügende Reinheit auf und kann direkt in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

Farbloser Feststoff.

M [$C_{15}H_{15}BrO_2$]: 307.18 g/mol.

Ausbeute: 10.5 g (34 mmol, 94% über 2 Stufen).

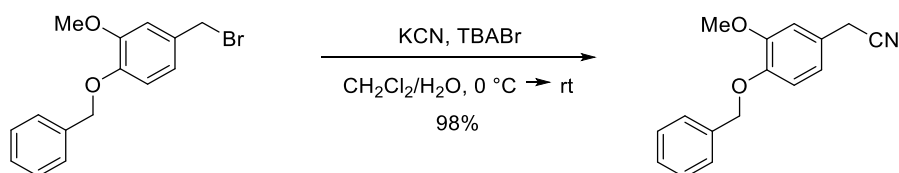
R_f-Wert: 0.52 (Cyclohexan/EtOAc = 6:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Schmelzbereich: 66.7–70.0 °C (Et₂O). (Lit.: 67–70 °C (k.A.)).^[142]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.45–7.31 (m, 5H, H-2-Ph, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph, H-6-Ph), 6.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-3), 6.89 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H, H-6), 6.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-5), 5.16 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.49 (s, 2H, CH₂Br), 3.91 (s, 3H, OCH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[142]

6.3.8.3 [4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl]acetonitril (**196**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift X wird Benzylbromid **195** (5.8 g, 19 mmol, 1.0 eq.) mit KCN (1.9 g, 29 mmol, 1.5 eq.) und Tetrabutylammoniumbromid (1.5 g, 4.8 mmol, 0.3 eq.) umgesetzt. Das Produkt enthält noch Spuren des Phasentransferkatalysators, welche durch Aufnehmen des Rückstands in Diethylether und nochmaligem Waschen mit dest. Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum beseitigt werden. Das Produkt **196** wird als farbloser kristalliner Feststoff in einer Ausbeute von 4.7 g (19 mmol, 98%) erhalten.

Beiger Feststoff.

M [C₁₆H₁₅NO₂]: 253.30 g/mol.

Ausbeute: 4.7 g (19 mmol, 98%).

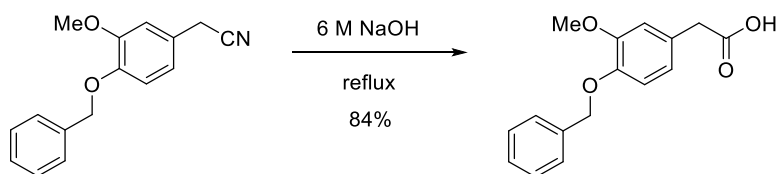
R_f-Wert: 0.23 (Cyclohexan/EtOAc= 6:1). Anfärbung mit Ninhydrin-Reagenz.

Schmelzbereich: 66.8–67.9 °C (Et₂O). (Lit.: 67–68 °C (k.A.)).^[143]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.46–7.32 (m, 5H, H-2-Ph, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph, H-6-Ph), 6.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-5), 6.85 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-2), 6.79 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H, H-6), 5.16 (s, 2H, CH₂-Ph), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.68 (s, 2H, CH₂CN).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[143]

6.3.8.4 [4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl]essigsäure (**197**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XV wird Nitril **196** (4.60 g, 18.1 mmol, 1.0 eq.) in 6 M NaOH (60 mL) umgesetzt. Um vollständigen Umsatz zu Erreichen wird noch Natriumhydroxid zugegeben (15 g). Das Produkt **197** wird als beiger Feststoff in einer Ausbeute von 4.13 g (15.2 mmol, 84%) erhalten.

Beiger Feststoff.

M [$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$]: 272.30 g/mol.

Ausbeute: 4.13 g (15.2 mmol, 84%).

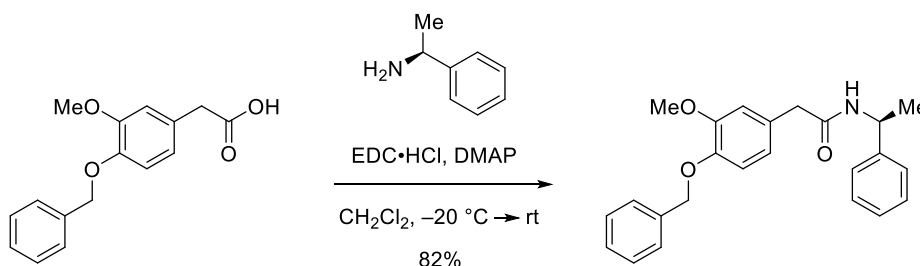
R_f-Wert: 0.18 (Cyclohexan/EtOAc = 1:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Schmelzbereich: 193.2–196.3°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 7.44–7.30 (m, 5H, H-2-Ph, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph, H-6-Ph), 6.89 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H-2), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-5), 6.67 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H, H-6), 5.01 (s, 2H, CH_2 -Ph), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 3.14 (s, 2H, CH_2).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[144]

6.3.8.5 (*S*)-2-(4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl)-*N*-(1-phenylethyl)acetamid (**198**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XIII wird (*S*)-Amin (*S*)-**188** (734 mg, 6.06 mmol, 0.77 mL, 1.1 eq.) und Säure **197** (1.50 g, 5.51 mmol, 1.0 eq.) in trockenem Dichlormethan (20 mL) vorgelegt. DMAP (336 mg, 2.76 mmol, 0.5 eq.) wird hinzugegeben und es wird auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ mit einem Eis-Kochsalzbad gekühlt. Bei dieser Temperatur wird EDC-Hydrochlorid

(1.30 g, 6.61 mmol, 1.2 eq.), gelöst in trockenem Dichlormethan (5 mL), zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über einen Zeitraum von 12 Stunden unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird dest. Wasser (25 mL) zur Reaktionsmischung zugegeben und mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat wird im Vakuum am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/MeOH/NEt₃ = 100:1:1). Das Produkt **198** wird als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 1.70 g (4.53 mmol, 82%) erhalten.

Farbloser Feststoff.

M [C₂₄H₂₅NO₃]: 375.46 g/mol.

Ausbeute: 1.7 g (4.53 mmol, 82%).

R_f-Wert: 0.26 (Dichlormethan/MeOH/NEt₃ = 100:1:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Schmelzbereich: 113.5–115.2 °C (Dichlormethan/MeOH/NEt₃). (Lit.: 115–118 °C (EtOH, *n*-Hexan)).^[145]

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.45–7.43 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.39–7.18 (m, 8H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph, H-Ph_{Aux}), 6.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-5), 6.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2), 6.71 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H-6), 5.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, NH), 5.15–5.10 (m, 3H, CH₂-Ph, CH), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.50 (s, 2H, CH₂), 1.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃).

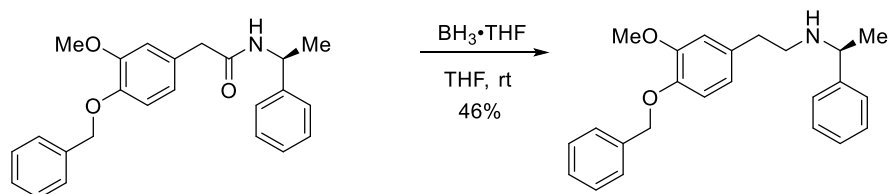
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.4 (C=O), 150.0 (C-3), 147.5 (C-4), 143.2 (C-1-Ph_{Aux}), 137.1 (C-1-Ph), 128.7 (4 x, Ar-C), 128.0 (C-1, Ar-C), 127.4 (3 x, Ar-C), 126.0 (2 x, Ar-C), 121.6 (C-6), 114.4 (C-5), 112.9 (C-2), 71.2 (CH₂-Ph), 56.1 (OCH₃), 48.8 (CH), 43.5 (CH₂), 21.9 (CH₃).

IR (ATR): ν = 3283 (w), 3062 (w), 2933 (w), 1641 (s), 1543 (m), 1512 (s), 1452 (m), 1264 (m), 1224 (m), 1141 (m), 1023 (m), 699 (s) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): *m/z* (%) = Ber. für C₂₄H₂₅NO₃Na [M+Na]⁺: 398.1732, gef.: 398.1732.

Drehwert: [α]_D²¹ = +7.7 (c = 2.0, Dichlormethan). (Lit.: [α]_D²⁷ = +16.5 (c = 0.3, Chloroform)).^[145]

6.3.8.6 (S)-N-(4-(benzyloxy)-3-methoxyphenethyl)-1-phenylethanamin (199)



Amid **198** (1.5 g, 4.0 mmol, 1.0 eq.) wird in trockenem THF (25 mL) vorgelegt. Boran-THF-Komplex (8.0 mL, 1 M in THF, 8.0 mmol, 2.0 eq.) wird bei Raumtemperatur zugetropft und die Reaktionsmischung wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dest. Wasser (30 mL) zur Reaktionsmischung gegeben und mit Dichlormethan (3 x 75 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Zersetzung der Bor-Komplexe wird der erhaltene Rückstand unter Eiskühlung in 6 M HCl (30 mL) aufgenommen und drei Stunden gerührt (DC-Kontrolle). Die Lösung wird unter Eiskühlung mit 4 M NaOH basisch gestellt und erneut mit Dichlormethan (3 x 75 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/MeOH/NEt₃ = 100:1:1). Das Produkt **199** wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 660 mg (1.83 mmol, 46%) erhalten.

Gelbes Öl.

M [C₂₄H₂₇NO₃]: 361.48 g/mol.

Ausbeute: 660 mg (1.83 mmol, 46%).

R_f-Wert: 0.36 (Dichlormethan/MeOH/NEt₃ = 100:2:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.47–7.44 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.39–7.23 (m, 8H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph, H-Ph_{Aux}), 6.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-5), 6.71 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2), 6.65 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H, H-6), 5.14 (s, 2H, CH₂-Ph), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, CH), 2.78–2.68 (m, 4H, NCH₂CH₂), 1.62 (s, br, 1H, NH), 1.34 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃).

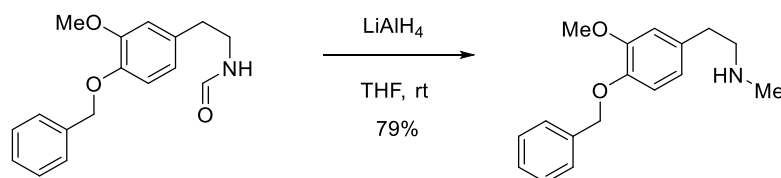
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 149.7 (C-3), 146.6 (C-4), 145.6 (C-1- Ph_{Aux}), 137.4 (C-1-Ph), 133.3 (C-1), 128.6 (2 x, Ar-C), 128.5 (2 x, Ar-C), 127.8 (Ar-C), 127.4 (C-2-Ph, C-6-Ph), 127.0 (Ar-C), 126.6 (2 x, Ar-C), 120.7 (C-6), 114.3 (C-5), 112.5 (C-2), 71.2 (CH_2 -Ph), 58.3 (CH), 56.0 (OCH_3), 49.0 (NCH_2CH_2), 36.0 (NCH_2CH_2), 24.4 (CH_3).

IR (ATR): ν = 3061 (w), 2959 (w), 2931 (w), 1512 (s), 1452 (m), 1260 (s), 1226 (s), 1139 (s), 1026 (s), 698 (s) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 362.2120, gef.: 362.2133.

Drehwert: $[\alpha]_D^{21} = -29.5$ ($c = 3.3$, Dichlormethan). (Lit.: $[\alpha]_D^{26} = -22$ ($c = 0.4$, Chloroform)).^[145]

6.3.8.7 2-[4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl]-*N*-methylethanamin (134)



Lithiumaluminiumhydrid (1.3 g, 35 mmol, 2.0 eq.) wird in trockenem THF (50 mL) vorgelegt. Das Formamid **89** (4.9 g, 17 mmol, 1.0 eq.) wird in trockenem THF (20 mL) bei Raumtemperatur zugetropft und die Reaktionsmischung wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird Natriumsulfat-Decahydrat (Glaubersalz) zur Reaktionsmischung gegeben bis exotherme Reaktion und Gasentwicklung beendet sind und es wird anschließend mit Diethylether (3 x 75 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt **134** wird als gelbes Harz in einer Ausbeute von 3.7 g (14 mmol, 79%) erhalten und kann ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

Gelbes Harz.

M [$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$]: 271.35 g/mol.

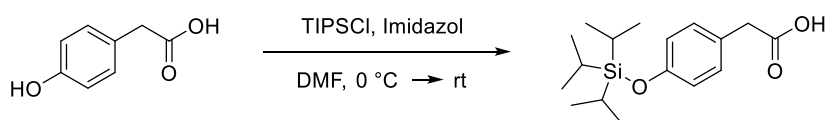
Ausbeute: 3.7 g (14 mmol, 79%).

R_f-Wert: 0.22 (Cyclohexan/EtOAc = 1:3). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.45–7.42 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.38–7.28 (m, 3H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph), 6.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-5), 6.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2), 6.67 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H-6), 5.12 (s, 2H, CH₂-Ph), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 2.84–2.71 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.42 (s, 3H, NCH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[117]

6.3.8.8 (4-[[Tri(propan-2-yl)silyl]oxy]phenyl)essigsäure (**333**)



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Ramaciotti et al.^[129]

2-(4-Hydroxyphenyl)essigsäure (12.0 g, 79.0 mmol, 1.0 eq.) wird in DMF (60 mL) gelöst und Imidazol (18.8 g, 277 mmol, 3.5 eq.) wird zugegeben. Bei 0 °C wird Trisopropylsilylchlorid (15.2 g, 79.0 mmol, 1.0 eq.) zugetropft. Es wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und nach vollständigem Reaktionsumsatz wird dest. Wasser (200 mL) hinzugegeben. Es wird mit *n*-Hexan (3 x 75 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt **333** wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 17.1 g (61.0 mmol, 77%) erhalten.

Gelbes Öl.

M [C₁₇H₂₈O₃Si]: 308.49 g/mol.

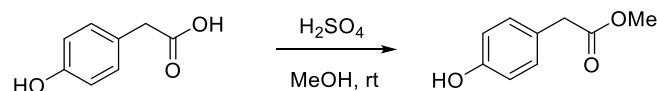
Ausbeute: 17.1 g (61.0 mmol, 77%).

R_f-Wert: 0.74 (Cyclohexan/EtOAc = 2:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.15–7.10 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2', H-6'), 6.83–6.74 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-3', H-5'), 3.56 (s, 2H, CH₂), 1.30–1.19 (m, 3H, CH), 1.10–0.99 (m, 18 H, CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[146]

6.3.8.9 (4-Hydroxyphenyl)essigsäuremethylester (223)



4-Hydroxyphenyllessigsäure (**169**) (5.40 g, 36.0 mmol, 1.0 eq.) wird in MeOH (50 mL) gelöst und konz. H₂SO₄ (2 mL) wird zugegeben. Es wird drei Stunden unter Rückfluss erhitzt, anschließend wird dest. Wasser (50 mL) zugegeben und vorsichtig wird festes Kaliumcarbonat zugegeben, bis die Lösung neutral reagiert. Es wird mit Diethylether (3 x 75 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **223** wird als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 5.98 g (36.0 mmol, quant.) erhalten.

Leicht gelbliches Öl.

M [C₉H₁₀O₃]: 166.17 g/mol.

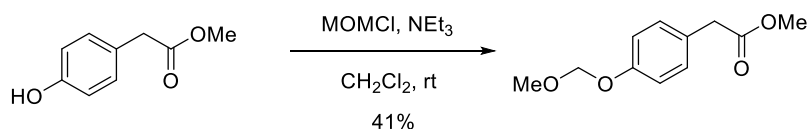
Ausbeute: 5.98 g (36.0 mmol, quant.).

R_f-Wert: 0.25 (Cyclohexan/EtOAc = 4:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.12–7.07 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2', H-6'), 6.76–6.71 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-3', H-5'), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.56 (s, 2H, CH₂).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[147]

6.3.8.10 [4-(Methoxymethoxy)phenyl]essigsäuremethylester (334)



Ester **223** (5.5 g, 33 mmol, 1.0 eq.) wird in Dichlormethan (30 mL) gelöst und Hünig-Basis (3.3 mL, 49 mmol, 1.5 eq.) und Chlor(methoxy)methan (1.5 mL, 43 mmol, 1.3 eq.) werden bei Raumtemperatur zugegeben. Es wird 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dest. Wasser (50 mL) zugegeben und es wird mit Diethylether (3 x 75 mL) extrahiert. Die

vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Produkt **334** wird als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 2.8 g (14 mmol, 42%) erhalten.

Leicht gelbliches Öl.

M [$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$]: 210.23 g/mol.

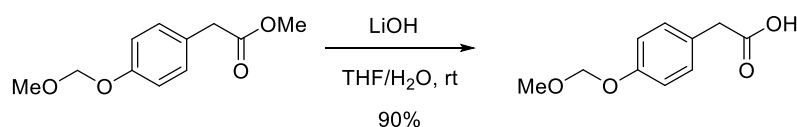
Ausbeute: 2.8 g (14 mmol, 42%).

R_f-Wert: 0.79 (Cyclohexan/EtOAc = 1:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.23–7.16 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2', H-6'), 7.01–6.98 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-3', H-5'), 5.16 (s, 2H, CH_2OCH_3), 3.69 (s, 3H, COOCH_3), 3.57 (s, 2H, CH_2), 3.47 (s, 3H, CH_2OCH_3).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[148]

6.3.8.11 [4-(Methoxymethoxy)phenyl]essigsäure (**335**)



Ester **334** (2.1 g, 10 mmol, 1.0 eq.) wird in einem Gemisch (60 mL, v/v = 1:1) aus THF und dest. Wasser gelöst und bei Raumtemperatur wird Lithiumhydroxid (263 mg, 11 mmol, 1.1 eq.), gelöst in dest. Wasser (5 mL) zugetropft. Die Reaktion wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Reaktionsumsatz (DC-Kontrolle) wird vorsichtig mit 1M HCl auf pH 5 eingestellt und es wird mit Diethylether (3x 30 mL) und Ethylacetat (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt. Das Produkt **335** wird als leicht gelbliches Harz in einer Ausbeute von 1.77 g (9.02 mmol, 90%) erhalten.

Leicht gelbliches Harz.

M [$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$]: 196.20 g/mol.

Ausbeute: 1.77 g (9.02 mmol, 90%).

R_f-Wert: 0.51 (Cyclohexan/EtOAc = 1:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 10.06 (s, br, 1H, COOH), 7.25–7.20 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2', H-6'), 7.05–7.00 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-3', H-5'), 5.19 (s, 2H, CH₂OCH₃), 3.61 (s, 2H, CH₂), 3.50 (s, 3H, OCH₃).

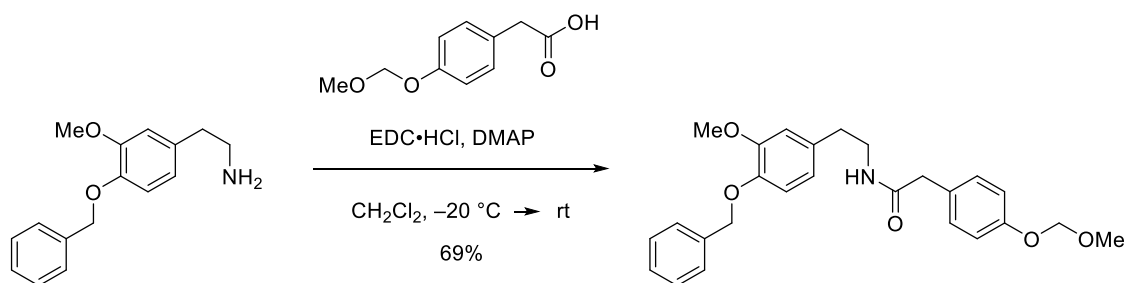
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 178.1 (COOH), 156.5 (C-4'), 130.5 (C-2', C-6'), 126.8 (C-1'), 116.5 (C-3', C-5'), 94.4 (CH₂OCH₃), 56.0 (OCH₃), 40.3 (CH₂).

IR (ATR): ν = 3038 (w, br), 2997 (w), 2957 (w), 2904 (w), 2851 (w), 1705 (s), 1613 (m), 1511 (s), 1230 (s), 1199 (m), 1175 (m), 1149 (s), 1077 (s), 994 (s), 921 (s), 818 (s), 716 (m), 654 (m) cm⁻¹.

HPLC-MS (ESI): m/z (%) = 219.1 (100) [M+Na]⁺, Methode B, t_R = 2.0 min.

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für C₁₀H₁₂O₄Na [M+Na]⁺: 219.0633, gef.: 219.0639.

6.3.8.12 *N*-{2-[4-(benzyloxy)-3-methoxyphenyl]ethyl}-2-[4-(methoxymethoxy)phenyl]acetamid (**203**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XIII wird Amin (1.57 g, 6.10 mmol, 1.2 eq.) und Säure **335** (1.00 g, 5.10 mmol, 1.0 eq.) mit DMAP (311 mg, 2.55 mmol, 0.5 eq.) und EDC-Hydrochlorid (1.47 g, 7.65 mmol, 1.5 eq.) umgesetzt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/MeOH/NEt₃ = 50:1:1). Das Produkt **203** wird als gelbes Harz in eine Ausbeute von 1.54 g (3.54 mmol, 69%) erhalten.

Gelbes Harz.

M [C₂₆H₂₉NO₅]: 435.51 g/mol.

Ausbeute: 1.54 g (3.54 mmol, 69%).

R_f-Wert: 0.42 (Dichlormethan/MeOH/NEt₃= 50:1:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

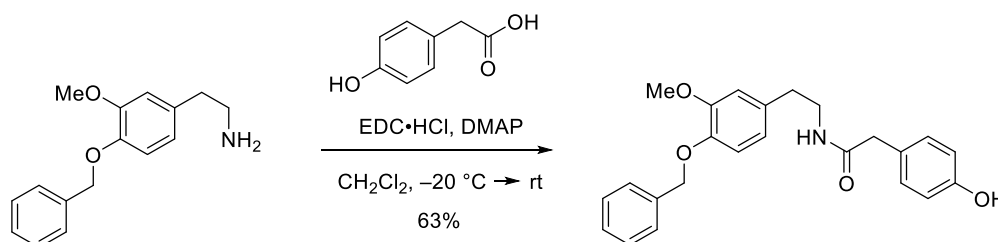
Schmelzbereich: 93.6–95.0 °C (Dichlormethan/MeOH/NEt₃). (Lit.: 96–97 °C (EtOH)).^[149]

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.45–7.29 (m, 5H, H-2-Ph, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph, H-6-Ph), 7.08–7.05 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2', H-6'), 6.97–6.94 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-3', H-5'), 6.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-5), 6.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2), 6.48 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H, H-6), 5.51 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, NH), 5.15 (s, 2H, CH₂OCH₃), 5.11 (s, 2H, CH₂-Ph), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.46–3.38 (m, 7H, CH₂OCH₃, CH₂C=O, NCH₂CH₂), 2.66 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, NCH₂CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.3 (C=O), 156.5 (C-4'), 149.7 (C-3), 146.8 (C-4), 137.3 (C-1-Ph), 131.9 (C-1), 130.6 (C-2', C-6'), 128.6 (C-3-Ph, C-5-Ph), 128.1 (C-1'), 127.9 (C-4-Ph), 127.3 (C-2-Ph, C-6-Ph), 120.6 (C-6), 116.7 (C-3', C-5'), 114.2 (C-5), 112.4 (C-2), 94.5 (CH₂), 71.1 (CH₂-Ph), 56.1 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 43.0 (CH₂C=O), 40.8 (NCH₂CH₂), 35.1 (NCH₂CH₂).

HR-MS (ESI): *m/z* (%) = Ber. für C₂₆H₂₉NO₅Na [M+Na]⁺: 458.1943, gef.: 458.1934.

6.3.8.13 *N*-{2-[4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl]ethyl}-2-(4-hydroxyphenyl)acetamid (205)



Nach der allgemeinen Synthesvorschrift XIII wird Amin (515 mg, 2.00 mmol, 1.0 eq.) und Säure **169** (335 mg, 2.20 mmol, 1.1 eq.) mit DMAP (122 mg, 1.00 mmol, 0.5 eq.) und EDC-Hydrochlorid (460 mg, 2.40 mmol, 1.2 eq.) umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:4). Das Produkt **205** wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 490 mg (1.25 mmol, 63%) erhalten.

Gelbes Öl.

M [C₂₄H₂₅NO₄]: 391.46 g/mol.

Ausbeute: 490 mg (1.25 mmol, 63%).

R_f-Wert: 0.23 (EtOAc/Cyclohexan = 4:3). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

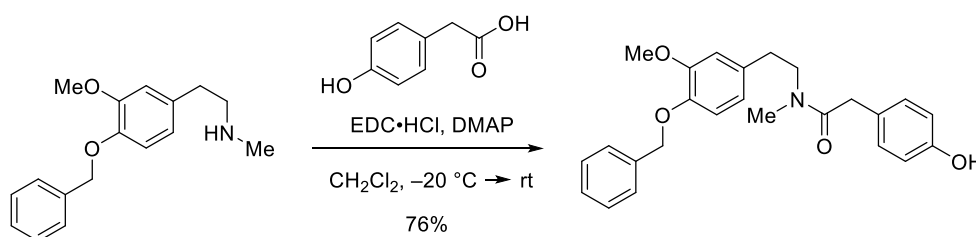
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.33 (s, br, 1H, OH), 7.45–7.28 (m, 5H, H-2-Ph, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph, H-6-Ph), 6.96–6.93 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2', H-6'), 6.80–6.75 (m, 3H, XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, H-3', H-5', H-5), 6.63 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-2), 6.47 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H, H-6), 5.80 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, NH), 5.10 (s, 2H, CH₂-Ph), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.46–3.38 (m, 4H, NCH₂CH₂, CH₂C=O), 2.64 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, NCH₂CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 172.7 (C=O), 156.2 (C-4'), 149.6 (C-3), 146.7 (C-4), 137.1 (C-1-Ph), 131.6 (C-1), 130.5 (C-2', C-6'), 128.5 (C-3-Ph, C-5-Ph), 127.8 (C-4-Ph), 127.4 (C-2-Ph, C-6-Ph), 125.1 (C-1'), 120.7 (C-6), 116.1 (C-3', C-5'), 114.1 (C-5), 112.3 (C-2), 71.1 (CH₂-Ph), 55.9 (OCH₃), 42.7 (CH₂C=O), 40.9 (NCH₂CH₂), 34.9 (NCH₂CH₂).

IR (ATR): ν = 3273 (m, br), 3090 (w), 3066 (w), 3033 (w), 2937 (w), 1641 (m), 1613 (m), 1593 (m), 1512 (s), 1452 (m), 1372 (m), 1332 (m), 1260 (s), 1224 (s), 1159 (m), 1139 (s), 1032 (m), 1021 (m), 908 (s), 803 (m), 726 (s), 696 (s) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): *m/z* (%) = Ber. für C₂₄H₂₆NO₄ [M+H]⁺: 392.1862, gef.: 392.1861.

6.3.8.14 *N*-{2-[4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl]ethyl}-2-(4-hydroxyphenyl)-*N*-methylacetamid (**206**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XIII wird Amin **134** (3.9 g, 14 mmol, 1.0 eq.) und Säure **169** (2.4 g, 16 mmol, 1.1 eq.) mit DMAP (0.88 g, 7.2 mmol, 0.5 eq.) und EDC-Hydrochlorid (4.1 g, 26 mmol, 1.8 eq.) umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:5). Das Produkt **206** wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 4.4 g (11 mmol, 76%) erhalten.

Gelbes Öl.

M [C₂₅H₂₇NO₄]: 405.49 g/mol.

Ausbeute: 4.4 g (11 mmol, 76%).

R_f-Wert: 0.35 (EtOAc/Cyclohexan = 5:2). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Das Produkt besitzt einen vierfachen Signalsatz. Die Hauptkomponenten liegen als Rotamerengemisch im Verhältnis 3:4 vor. Die beiden anderen Konformere liegen in einem Anteil von ca 10% vor.

Hauptrotamer:

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.43–6.56 (m, 12H, H-2-Ph, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph, H-6-Ph, H-2, H-5, H-6, H-2', H-3', H-5', H-6'), 5.12–5.10 (m, 2H, CH₂-Ph), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.60–3.56 (m, 4H, CH₂C=O, NCH₂CH₂), 2.87 (s, 3H, NCH₃), 2.79–2.74 (m, 2H, NCH₂CH₂).

Hauptrotamer:

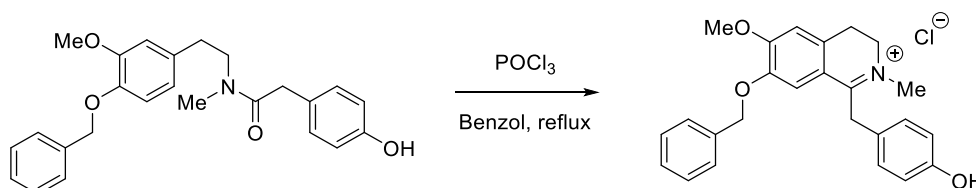
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 172.1 (C=O), 155.5 (C-4'), 149.7 (C-3), 146.8 (C-4), 137.4 (C-1-Ph), 132.2 (C-1), 129.9 (C-2', C-6'), 128.7 (C-3-Ph, C-5-Ph), 127.9 (C-4-Ph), 127.4 (C-2-Ph, C-6-Ph), 125.8 (C-1'), 120.9 (C-6), 115.9 (C-3', C-5'), 114.3 (C-5), 112.6 (C-2), 71.2 (CH₂-Ph), 56.1 (OCH₃), 50.5 (NCH₂CH₂), 40.3 (CH₂C=O), 36.7 (NCH₃), 33.4 (NCH₂CH₂).

IR (ATR): ν = 3223 (w), 3064 (w), 2937 (w), 1755 (w), 1613 (s), 1514 (vs), 1453 (s), 1264 (s), 1229 (s), 1140 (m), 1032 (m), 733 (m) cm⁻¹.

HPLC-MS (ESI): *m/z* (%) = 406.2 (100) [M+H]⁺, Methode B, t_R = 3.1 min.

HR-MS (ESI): *m/z* (%) = Ber. für C₂₅H₂₈NO₄ [M+H]⁺: 406.2018, gef.: 406.2022.

6.3.8.15 7-(Benzyloxy)-1-(4-hydroxybenzyl)-6-methoxy-2-methyl-3,4-dihydroisochinolin-2-ium chlorid (207)



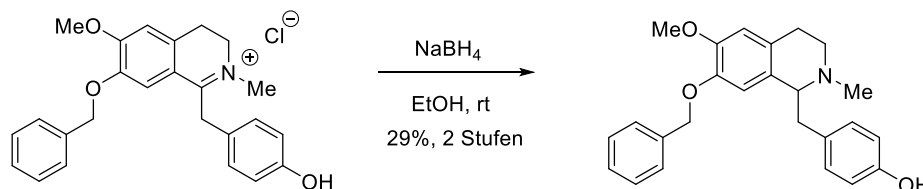
Amid **206** (1.04 g, 2.56 mmol, 1.0 eq.) wird in Benzol (20 mL) gelöst und es wird POCl_3 (7.8 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird drei Stunden unter Rückfluss erhitzt und anschließend zur Trockene eingengt. Der Rückstand **207** wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Gelbes Öl.

M [$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClNO}_3$]: 423.93 g/mol.

HPLC-MS (ESI): m/z (%) = 388.2 (100) $[\text{M}-\text{Cl}]^+$, Methode B, $t_{\text{R}} = 2.3$ min.

6.3.8.16 4-[[7-(Benzyloxy)-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-yl]methyl]phenol (208)



Der Rückstand **207** (max. 2.56 mmol, 1.0 eq.) wird in EtOH (20 mL) aufgenommen und es wird NaBH_4 (117 mg, 3.07 mmol, 1.2 eq.) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und es wird dest. Wasser (20 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird durch Entfernen des Ethanols am Rotationsverdampfer eingengt und es wird mit Ethylacetat extrahiert (3x 50 mL). Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:5 \rightarrow MeOH).

Das Produkt **208** wird als farbloses Harz in einer Ausbeute von 283 mg (0.75 mmol, 29% über 2 Stufen) erhalten.

Farbloses Harz.

M [$C_{25}H_{27}NO_3$]: 375.46 g/mol.

Ausbeute: 283 mg (0.75 mmol, 29% über 2 Stufen).

R_f-Wert: 0.16 (EtOAc/Cyclohexan = 5:2). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

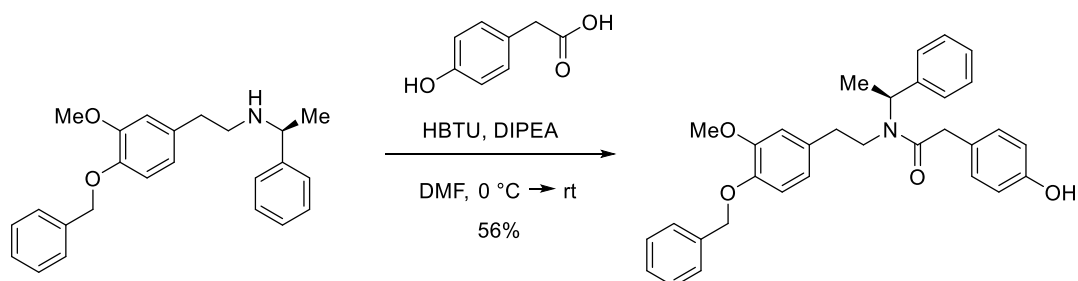
¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 7.38–7.37 (m, 5H, H-2-Ph, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph, H-6-Ph), 6.86–6.84 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2', H-6'), 6.63–6.61 (m, 3H, XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, H-3', H-5', H-5), 6.42 (s, 1H, H-8), 4.81 (s, 2H, CH₂-Ph), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.52 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, H-1), 3.07–3.01 (m, 1H, H-3_A), 2.90–2.85 (m, 1H, H-α_A), 2.70–2.64 (m, 2H, H-α_B, H-4_A), 2.60–2.53 (m, 1H, H-3_B), 2.47–2.40 (m, 1H, H-4_B), 2.35 (s, 3H, NCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 155.5 (C-4'), 147.1 (C-6), 145.2 (C-7), 137.3 (C-1-Ph), 130.5 (C-2', C-6'), 129.9, 129.4, 128.4 (2 x, Ar-C), 127.7 (3 x, Ar-C), 126.5 (C-4a), 114.6 (C-3', C-5'), 113.1 (C-8), 111.8 (C-5), 69.8 (CH₂-Ph), 64.2 (C-1), 55.4 (OCH₃), 46.6 (C-3), 42.4 (NCH₃), 39.4 (C-α), 25.0 (C-4).

HPLC-MS (ESI): *m/z* (%) = 390.2 (100) [M+H]⁺, Methode B, t_R = 2.2 min.

HR-MS (ESI): *m/z* (%) = Ber. für C₂₅H₂₈NO₃ [M+H]⁺: 390.2069, gef.: 390.2077.

6.3.8.17 (*S*)-*N*-(4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenethyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-*N*-(1-phenylethyl)acetamid (**209**)



Amin **199** (110 mg, 0.30 mmol, 1.0 eq) und Phenylethylsäure **169** (46.0 mg, 0.30 mmol, 1.0 eq) werden in trockenem DMF (10 mL) gelöst. Es wird auf 0 °C gekühlt und HBTU (173 mg, 0.450 mmol, 1.5 eq) und Hünig-Base (0.2 mL, 0.90 mmol, 3.0 eq) werden bei dieser

Temperatur zugegeben. Es wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und die Reaktionsmischung wird 12 Stunden gerührt. DMF wird am Rotationsverdampfer im Ölpumpenvakuum entfernt. Zu dem Rückstand wird dest. Wasser zugegeben und es wird mit EtOAc extrahiert (3 x 50 mL). Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/EtOAc = 2:3). Das Produkt **209** wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 84.0 mg (0.169 mmol, 56%) erhalten.

Gelbes Öl.

M [C₃₂H₃₃NO₄]: 495.61 g/mol.

Ausbeute: 84 mg (0.169 mmol, 56%).

R_f-Wert: 0.45 (Cyclohexan/EtOAc = 1:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Durch das Vorliegen eines vierfachen Signalsatzes bedingt durch Rotamere und weitere Konformere konnten die NMR-Spektren aufgrund der Komplexität nicht sinnvoll ausgewertet werden.

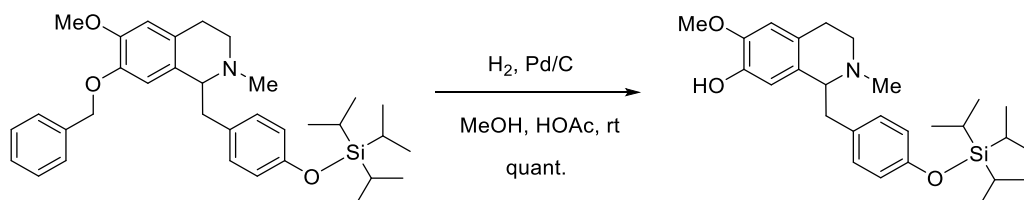
IR (ATR): $\nu = 3282$ (w), 3064 (w), 3032 (w), 2938 (w), 1610 (m), 1512 (s), 1261 (m), 1223 (m), 1141 (m), 908 (m), 727 (s) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für C₃₂H₃₃NO₄Na [M+Na]⁺: 518.2307, gef.: 518.2313.

Drehwert: $[\alpha]_D^{21} = -25.9$ (c= 3.0, Dichlormethan).

6.3.9 Erste Ullmann-Kupplungen

6.3.9.1 6-Methoxy-2-methyl-1-(4-{{tri(propan-2-yl)silyl}oxy}benzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-ol (214)



Das Benzylisochinolin **133** (100 mg, 0.183 mmol, 1.0 eq.) wird in MeOH (16 mL) gelöst, Palladium auf Aktivkohle (10%-ig, 21.8 mg, 11.0 Mol-%, 0.1 eq.) und Essigsäure (0.5 mL) werden zugeben und die Reaktionsmischung wird unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Reaktionsumsatz wird die Reaktionsmischung über Kieselgur abfiltriert und das Filtrat wird eingengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan (30 mL) aufgenommen und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **214** wird als hellgelbes Öl in einer Ausbeute von 87.7 mg (0.18 mmol, quant.) erhalten.

Hellgelbes Öl.

M [C₂₇H₄₁NO₃Si]: 455.70 g/mol.

Ausbeute: 87.7 mg (0.18 mmol, quant.).

R_f-Wert: 0.64 (Cyclohexan/EtOAc/NEt₃ = 6:4:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.96–6.93 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2', H-6'), 6.78–6.74 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-3', H-5'), 6.51 (s, 1H, H-5), 6.33 (s, 1H, H-8), 5.46 (s, br, 1H, OH), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.65 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, H-1), 3.15–3.12 (m, 1H, H-3_A), 3.05–3.00 (m, 1H, H-α_A), 2.84–2.68 (m, 3H, H-α_B, H-3_B, H-4_A), 2.56–2.49 (m, 1H, H-4_B), 2.45 (s, 3H, NCH₃), 1.29–1.21 (m, 3H, CH), 1.12–1.06 (m, 18H, CH₃).

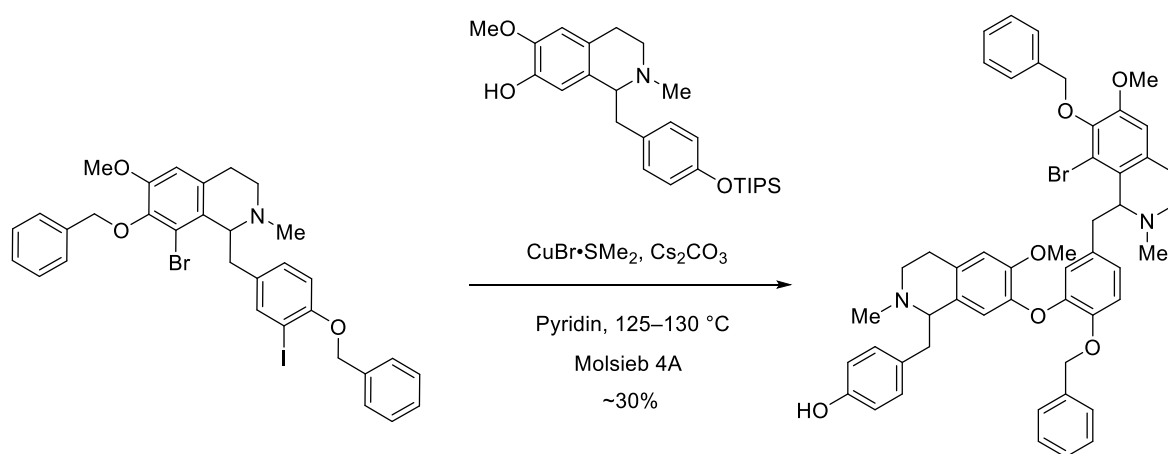
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 155.2 (C-4'), 145.1 (C-6), 143.4 (C-7), 132.4 (C-1'), 130.5 (C-2', C-6'), 130.3 (C-8a), 125.5 (C-4a), 119.5 (C-3', C-5'), 113.8 (C-8), 110.5 (C-5), 64.8 (C-1), 55.8 (OCH₃), 47.2 (C-3), 42.7 (NCH₃), 40.8 (C-α), 25.6 (C-4), 18.0 (CH), 12.7 (CH₃).

IR (ATR): $\nu = 3186$ (w), 2943 (w), 2866 (w), 1606 (w), 1509 (vs), 1463 (s), 1259 (vs), 1215 (m), 1015 (m), 912 (m), 882 (m) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{NO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 456.2934, gef.: 456.2936.

6.3.9.2 4-({7-[2-(Benzyloxy)-5-{{7-(benzyloxy)-8-brom-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-yl}methyl}phenoxy]-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-yl}methyl}phenol (216)

Darstellungsmethode A



Dihalogenid **178** (177 mg, 0.259 mmol, 1.0 eq.) und Diol **214** (142 mg, 0.311 mmol, 1.2 eq.) werden in trockenem Pyridin (0.75 mL) vorgelegt. Molsieb 4 Å (150 mg), Cs_2CO_3 (211 mg, 0.648 mmol, 2.5 eq.) und $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ (106 mg, 0.518 mmol, 2.0 eq.) werden im Argongegenstrom zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 24 Stunden auf 125 °C erhitzt. Es wird weitere 12 Stunden auf 130–135 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und das erhaltene Filtrat wird bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und auf Kieselgel aufgezogen und wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Chloroform/MeOH = 12:1). Das Produkt **216** wird als braunes Öl in einer Ausbeute von 67.0 mg (0.0783 mmol, 30%) erhalten und enthält noch Reste von **214** sowie **217**.

Braunes Öl.

M [$C_{50}H_{51}BrN_2O_6$]: 855.85 g/mol.

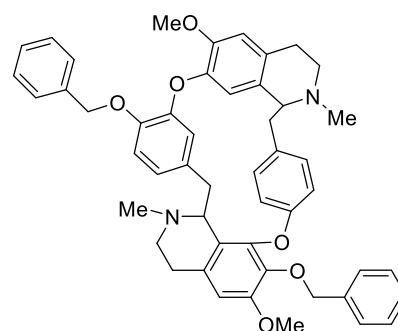
Ausbeute: 67.0 mg (0.0783 mmol, 30%).

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für $C_{50}H_{52}BrN_2O_6$ $[M+H]^+$: 855.3009, gef.: 855.3021.

Die analytischen Daten stimmen mit denen von Darstellungsmethode B überein.

7',12'-Bis(benzyloxy)-6,6'-dimethoxy-2,2'-dimethyltubocuraran (O,O-Dibenzyltubocurin (217))

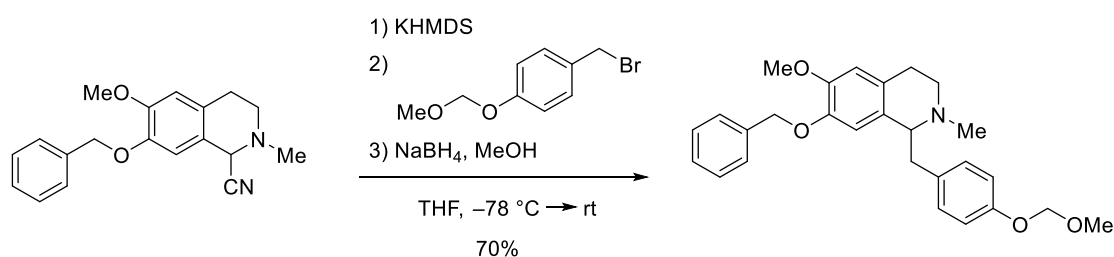
Das Nebenprodukt **217** wurde bei massenspektrometrischen Untersuchungen der Reaktionsmischung von **216** detektiert.



HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für $C_{50}H_{51}N_2O_6$ $[M+H]^+$: 775.3747, gef.: 775.3742.

6.3.10 Synthese des MOM-geschützten 1-Benzyltetrahydroisochinolins

6.3.10.1 7-(Benzyloxy)-6-methoxy-1-[4-(methoxymethoxy)benzyl]-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (219)



Angelehnt an die allgemeine Synthesevorschrift XII wird das α -Aminonitril **92** (242 mg, 0.785 mmol, 1.0 eq.) im ausgeheizten Schlenkkolben unter Argonatmosphäre vorgelegt und in trockenem und entgastem THF (2 mL) gelöst. Es wird auf -65 °C gekühlt und unter Argonatmosphäre wird KHMDS (313 mg, 15.7 mmol, 2.0 eq.) in trockenem THF (1.5 mL) zugegeben, wobei sich die gelbe klare Lösung sofort dunkelbraun färbt. Es wird fünf Minuten bei -65 °C gerührt und Benzylbromid **163** (200 mg, 0.864 mmol, 1.1 eq.) wird zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 35 Minuten bei -65 °C gerührt und es wird

Natriumborhydrid (0.5 g, 52.8 mmol, 5.0 eq.) und MeOH (1 mL) zugegeben und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 mL) zugegeben und mit Dichlormethan extrahiert (3 x 75 mL). Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und es wird abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt und der braune ölige Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel Cyclohexan/EtOAc/NEt₃ = 6:4:1). Das Produkt **219** wird als braunes Öl in einer Ausbeute von 240 mg (0.554 mmol, 70%) erhalten.

Gelbes Öl.

M [C₂₇H₃₁NO₄]: 433.54 g/mol.

Ausbeute: 240 mg (0.554 mmol, 70%).

R_f-Wert: 0.44 (Cyclohexan/EtOAc/NEt₃ = 6:4:1), Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.33–7.25 (m, 5H, H-2-Ph, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph, H-6-Ph), 6.98–6.91 (AA'XX'-System, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 6.57 (s, 1H, H-5), 6.09 (s, 1H, H-8), 5.13 (s, 2H, CH₂), 4.89–4.75 (m, 2H, CH₂-Ph), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.60 (dd, *J* = 7.4, 5.3 Hz, 1H, H-1), 3.43 (s, 3H, CH₂OCH₃), 3.19–3.03 (m, 2H, H-α_A, H-3_A), 2.86–2.57 (m, 4H, H-α_B, H-3_B, H-4), 2.50 (s, 3H, NCH₃).

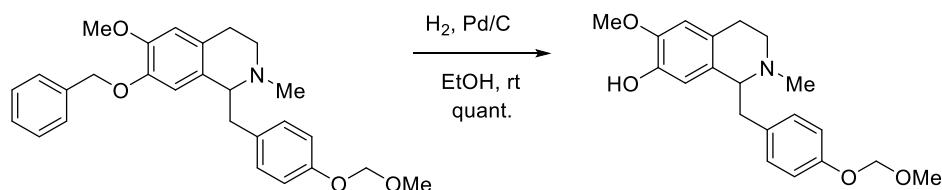
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 155.7 (C-4'), 148.0 (C-6), 145.6 (C-7), 137.5 (C-1-Ph), 133.6 (C-1'), 130.9 (C-2', C-6'), 129.4 (C-8a), 128.5 (C-3-Ph, C-5-Ph), 127.8 (C-4-Ph), 127.4 (C-2-Ph, C-6-Ph), 126.7 (C-4a), 116.1 (C-3', C-5'), 113.9 (C-8), 111.8 (C-5), 94.7 (CH₂), 70.9 (CH₂-Ph), 64.9 (C-1), 56.0, 56.0 (2 x OCH₃), 47.1 (C-3), 42.8 (NCH₃), 40.3 (C-α), 25.8 (C-4).

IR (ATR): ν = 3062 (w), 3032 (w), 2997 (w), 2933 (w), 2849 (w), 2795 (w), 1606 (m), 1511 (s), 1453 (m), 1374 (m), 1257 (m), 1152 (m), 1078 (m), 1004 (m), 922 (m), 857 (m), 742 (m), 698 (m) cm⁻¹.

HPLC-MS (ESI): *m/z* (%) = 434.2 (100) [M+H]⁺, Methode B, t_R = 2.5 min.

HR-MS (ESI): *m/z* (%) = Ber. Für C₂₇H₃₂NO₄ [M+H]⁺: 434.2331, gef.: 434.2337.

6.3.10.2 6-Methoxy-1-[4-(methoxymethoxy)benzyl]-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-ol (**220**)



Benzylisochinolin **219** (99.0 mg, 0.228 mmol, 1.0 eq.) wird in EtOH (10 mL) gelöst. Palladium auf Aktivkohle (22 mg, 10 %-ig, 0.023 mmol, 0.1 eq.) wird im Argongegenstrom zugegeben. Der Kolben wird verschlossen und wird mit einem Wasserstoffballon versehen. Die Reaktionsmischung wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat wird im Vakuum am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt **220** wird als gelb-grünes Öl in einer Ausbeute von 78.4 mg (0.23 mmol, quant.) erhalten. Es ist anzumerken, dass die MOM-Schutzgruppe dieses Produkts sehr leicht abgespalten wird, deshalb sollte es unter Schutzgasatmosphäre bei $-27\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert oder sofort weiter umgesetzt werden.

Gelb-grünes Öl.

M [$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$]: 343.42 g/mol.

Ausbeute: 78.4 mg (0.23 mmol, quant.).

R_f-Wert: 0.41 (Cyclohexan/EtOAc/ NEt_3 = 6:4:1), Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.04–7.02 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2', H-6'), 6.92–6.90 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-3', H-5'), 6.53 (s, 1H, H-5), 6.37 (s, 1H, H-8), 5.14 (s, 2H, CH_2), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.68 (t, J = 6.1 Hz, 1H, H-1), 3.47 (s, 3H, CH_2OCH_3), 3.21–3.08 (m, 2H, H- α_A , H-3 $_A$), 2.86–2.72 (m, 3H, H-3 $_B$, H- α_B , H-4 $_A$), 2.59–2.53 (1H, H-4 $_B$), 2.46 (s, 3H, NCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 155.6 (C-4'), 145.4 (C-7), 143.6 (C-6), 133.3 (C-1'), 130.5 (C-2', C-6'), 129.9 (C-8a), 125.3 (C-4a), 116.1 (C-3', C-5'), 113.9 (C-8), 110.7 (C-5), 94.7 (CH_2), 64.7 (C-1), 56.0 (CH_2OCH_3), 55.9 (OCH_3), 46.9 (C-3), 42.5 (NCH_3), 40.8 (C- α), 25.1 (C-4).

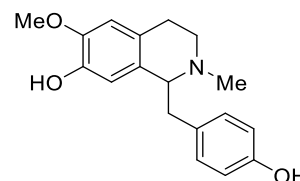
IR (ATR): $\nu = 3364$ (vw), 3121 (w), 3063 (w), 2930 (w), 2849 (8w), 2790 (w), 1609 (m), 1510 (vs), 1464 (m), 1445 (m), 1372 (m), 1231 (s), 1199 (s), 1151 (s), 1077 (s), 999 (s), 920 (s), 833 (s), 731 (s) cm^{-1} .

MS (ESI): m/z (%) = 344.2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, Methode B, $t_{\text{R}} = 1.4$ min.

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 344.1862, gef.: 344.1871.

6.3.10.3 1-(4-Hydroxybenzyl)-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-ol (\pm)-N-Methylcocclaurin (338)

Bei der oben genannten Methode wurde einmalig dieses Nebenprodukt **338** in quantitativer Ausbeute beim Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhalten (siehe Kap. 3.1.12).



Leicht beiger Feststoff.

M [$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$]: 299.36 g/mol.

R_f -Wert: 0.30 (Dichlormethan/MeOH = 10:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Schmelzbereich: 158.7–163.8 °C (Dichlormethan). (Lit.: 161–163 °C (k.A.)).^[150]

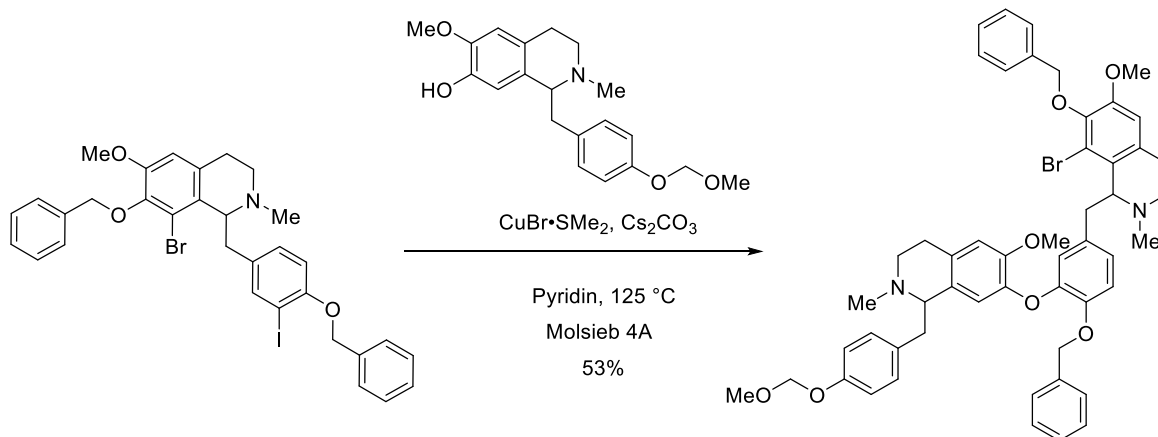
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.96–6.91 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2', H-6'), 6.57–6.53 (m, 3H, XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, H-3', H-5', H-5), 6.44 (s, 1H, H-8), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.71 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-1), 3.28–2.52 (m, 6H, H- α , H-3, H-4), 2.45 (s, 3H, NCH_3).

HPLC-MS (ESI): m/z (%) = 300.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, Methode B, $t_{\text{R}} = 0.4$ min.

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 300.1600 gef.: 300.1603.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[151]

6.3.10.4 7-(Benzyloxy)-1-[4-(benzyloxy)-3-({6-methoxy-1-[4-(methoxymethoxy)benzyl]-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl}oxy)benzyl]-8-brom-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (221)



Dihalogenid **178** (678 mg, 0.991 mmol, 1.5 eq.) und Diol **220** (227 mg, 0.661 mmol, 1.0 eq.) werden in trockenem Pyridin (1.5 mL) vorgelegt. Molsieb 4Å (150 mg), Cäsiumcarbonat (579 mg, 1.78 mmol, 2.7 eq.) und $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ (146 mg, 0.727 mmol, 1.1 eq.) werden im Argongegenstrom zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 15 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 36 Stunden auf 125 °C erhitzt (Reaktionskontrolle per HPLC-MS). Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat/ NEt_3 oder Chloroform/MeOH = 12:1). Das Produkt **221** wird als braunes Öl in einer Ausbeute von 315 mg (0.350 mmol, 53%) erhalten.

Farbloses Öl.

M [$\text{C}_{52}\text{H}_{55}\text{BrN}_2\text{O}_7$]: 899.91 g/mol.

Ausbeute: 315 mg (0.350 mmol, 53%).

R_f-Wert: 0.29 (Cyclohexan/EtOAc/ Net_3 = 6:4:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Das Produkt liegt als Diastereomeregemisch im Verhältnis 1:1 vor.

Diastereomer A:

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.57–7.56 (m, 2H, Ar-H), 7.40–7.25 (m, 8H, Ar-H), 6.99–6.98 (m, 1H, H-10), 6.95–6.93 (m, überlagert mit AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 3H, H-14, H-10', H-14'), 6.87 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H, H-13), 6.81–6.78 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-11', H-13'), 6.65 (s, 1H, H-5'), 6.61 (s, 1H, H-5), 6.45 (s, 1H, H-8'), 5.09–4.97 (m, 6H, CH₂OCH₃, 12'-OCH₂-Ph, 12-OCH₂-Ph), 3.92 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H-1), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.63 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, H-1'), 3.42 (s, 3H, CH₂OCH₃), 3.36–3.31 (m, 1H, H-3_A), 3.17–3.13 (m, 1H, H-3_A'), 2.96–2.70 (m, 8H, H-4_A, H-4_A', H-α, H-α', H-3_B, H-3_B'), 2.62–2.57 (m, 1H, H-4_B'), 2.45 (m, 4H, H-4_B, 2'-NCH₃), 2.29 (s, 3H, 2-NCH₃).

Diastereomer B*:

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.57–7.56 (m, 2H, Ar-H), 7.40–7.25 (m, 8H, Ar-H), 6.99–6.98 (m, 1H, H-10), 6.95–6.93 (m, überlagert mit AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 3H, H-14, H-10', H-14'), 6.87 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H, H-13), 6.81–6.78 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-11', H-13'), 6.65 (s, 1H, H-5'), 6.61 (s, 1H, H-5), 6.45 (s, 1H, H-8'), 5.09–4.97 (m, 6H, CH₂OCH₃, 12'-OCH₂-Ph, 12-OCH₂-Ph), 3.92 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H-1), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.63 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, H-1'), 3.42 (s, 3H, CH₂OCH₃), 3.36–3.31 (m, 1H, H-3_A), 3.17–3.13 (m, 1H, H-3_A'), 2.96–2.70 (m, 8H, H-4_A, H-4_A', H-α, H-α', H-3_B, H-3_B'), 2.62–2.57 (m, 1H, H-4_B'), 2.45 (m, 4H, H-4_B, 2'-NCH₃), 2.29 (s, 3H, 2-NCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 155.4 (C-12'), 155.4 (C-12'*), 151.8 (C-6, C-6'*), 148.7, 148.6 (C-6', C-6'*), 147.8 (C-12, C-12*), 146.1, 146.0 (C-11, C-11*), 144.8, 144.7 (C-7', C-7'*), 143.6, 143.6 (C-7, C-7*), 137.6 (C-1-Ph, C-1-Ph*), 137.4 (C-1-Ph, C-1-Ph*), 134.4 (C-9, C-9*), 133.3, 133.2 (C-9', C-9'*), 131.9, 131.8 (C-8a, C-8a*), 130.4 (C-10', C-10'*), 130.0 (C-8a', C-8a'*), 129.9 (C-4a, C-4a*), 129.3 (C-4a', C-4a'*), 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 127.6, 127.2 (2 × C-2-Ph, 2 × C-3-Ph, 2 × C-4-Ph, 2 × C-5-Ph, 2 × C-6-Ph, 2 × C-2-Ph*, 2 × C-3-Ph*, 2 × C-4-Ph*, 2 × C-5-Ph*, 2 × C-6-Ph*), 124.4, 124.3 (C-14, C-14*), 120.9, 120.8 (C-10, C-10*), 120.2 (C-8, C-8*), 117.6, 117.4 (C-8', C-8'*), 115.9 (C-11', C-11'*), 115.0 (C-13, C-13*), 112.4 (C-5', C-5'*), 112.0 (C-5, C-5*), 94.6 (CH₂, CH₂*), 74.7 (CH₂-Ph, CH₂-Ph*), 71.1, 71.0 (CH₂-Ph, CH₂-Ph*), 64.5, 64.4 (C-1, C-1*, C-1', C-1'*), 56.1 (4 × OCH₃), 56.0 (CH₂OCH₃, CH₂OCH₃*), 47.4 (C-3', C-3'*), 44.2, 44.1 (C-3, C-3*), 42.8 (2 × NCH₃), 42.6 (2 × NCH₃), 40.7 (2 × C-α', C-α'*), 39.0 (C-α, C-α*) 25.6 (C-4', C-4'*), 23.5, 23.4 (C-4, C-4*).

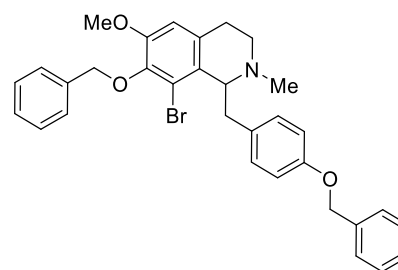
IR (ATR): $\nu = 3088$ (w), 3063 (w), 3032 (w), 2933 (m), 2849 (w), 2795 (w), 1610 (w), 1508 (vs), 1479 (m), 1463 (m), 1454 (m), 1444 (m), 1373 (m), 1315 (m), 1259 (s), 1226 (s), 1198 (s), 1151 (s), 1124 (s), 1103 (s), 1078 (s), 1005 (vs), 911 (s), 844 (w), 817 (w), 800 (w), 731 (vs), 697 (s) cm^{-1} .

HPLC-MS (ESI): m/z (%) = 451.2 (100) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$, 474.3 $[\text{M}+2\text{Na}]^{2+}$, Methode B, $t_{\text{R}} = 2.7$ min.

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für $\text{C}_{52}\text{H}_{56}\text{BrN}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 899.3271, gef.: 899.3265.

7-(Benzyloxy)-1-[4-(benzyloxy)benzyl]-8-brom-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (218)

Das Nebenprodukt **218** wurde bei der säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel von **221** (Chloroform/MeOH = 12:1) erhalten (siehe Kap. 3.1.12).



Gelbes Öl.

M $[\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{BrNO}_3]$: 558.51 g/mol.

R_f-Wert: 0.66 (Cyclohexan/EtOAc/NEt₃ = 6:4:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.63–7.61 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.48–7.26 (m, 12H, H-2-Ph, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph, H-6-Ph, AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, H-2', H-6'), 6.96–6.93 (2H, XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, H-3', H-5'), 6.66 (s, 1H, H-5), 5.07 (s, 2H, CH₂-Ph), 5.06–5.04 (m, 2H, CH₂-Ph), 4.03 (dd, $J = 10.1, 2.8$ Hz, 1H, H-1), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.49–3.40 (m, 1H, H-3_A), 3.04–2.77 (m, 4H, H-4_A, H- α , H-3_B), 2.51–2.46 (m, 1H, H-4_B), 2.38 (s, 3H, NCH₃).

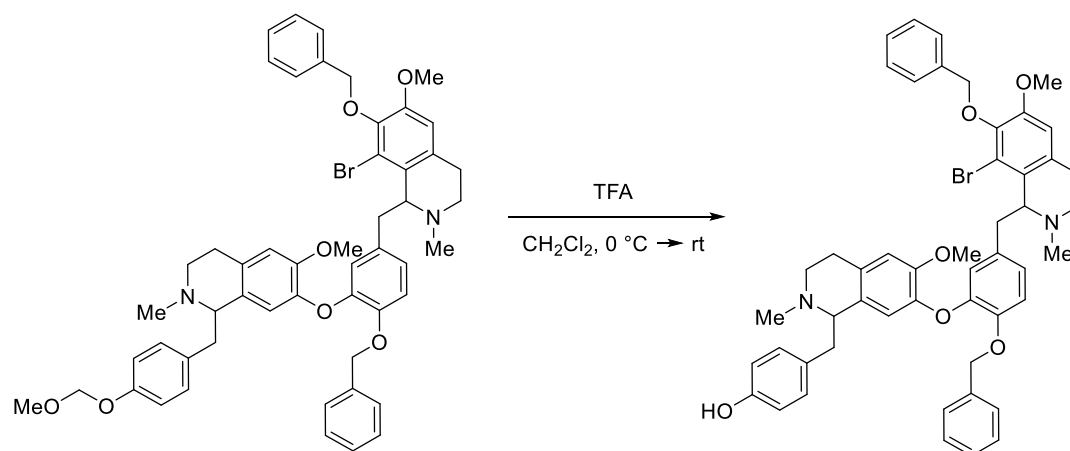
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 157.2 (C-4'), 151.8 (C6), 143.7 (C-7), 137.4 (2 x C-1-Ph), 133.1 (C-1'), 131.8 (C_q), 130.1 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, C-2', C-6'), 129.9 (C_q), 128.6, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4 (C-2-Ph, C-6-Ph), 128.1, 127.9, 127.6, 127.6 (Ar-C), 120.3 (C8), 114.6 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, C-3', C-5'), 112.1 (C-5), 74.7 (CH₂-Ph), 70.1 (CH₂-Ph), 64.5 (C-1), 56.2 (OCH₃), 44.1 (C-3), 42.6 (NCH₃), 38.9 (C- α), 23.2 (C-4).

IR (ATR): $\nu = 3031$ (w), 2936 (w), 1595 (m), 1510 (s), 1478 (s), 1373 (m), 1239 (s), 1101 (s), 1025 (s), 751 (s), 734 (s), 696 (s) cm^{-1} .

HPLC-MS (ESI): m/z (%) = 558.2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, Methode A, $t_{\text{R}} = 4.8$ min.

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{BrNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 558.1644, gef.: 558.1647.

6.3.10.5 4-({7-[2-(Benzyloxy)-5-{[7-(benzyloxy)-8-brom-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-yl]methyl}phenoxy]-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-yl}methyl)phenol (222)



Seco-Heterodimer **221** (265 mg, 0.294 mmol, 1.0 eq.) wird in Dichlormethan (5 mL) gelöst und es wird auf 0 °C abgekühlt. Trifluoressigsäure (5 mL) wird tropfenweise bei dieser Temperatur über einen Zeitraum von fünf Stunden zugegeben. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle wird per HPLC-MS durchgeführt und bei nicht-vollständigem Umsatz wird ggf. nochmals einige Tropfen TFA tropfenweise bei 0°C zugegeben. Nach vollständiger Reaktion wird ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 mL) zugegeben und es wird mit Dichlormethan (3 x 25 mL) extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Es wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt (248 mg) wird als leicht gelbliches Öl erhalten und ist ausreichend rein. Das Rohprodukt **222** kann direkt in die nächste Stufe eingesetzt werden.

Leicht gelbliches Öl.

M $[\text{C}_{50}\text{H}_{51}\text{BrN}_2\text{O}_6]$: 855.85 g/mol.

Ausbeute 248 mg (Rohprodukt).

R_f-Wert: 0.23 (Dichlormethan/MeOH = 10:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Das Produkt liegt als Diastereomerenmischung im Verhältnis 1:1 vor.

Diastereomer A:

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.57–7.55 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.43–7.23 (m, 7H, H-Ph, H-10), 7.12–7.06 (m, 2H, H-Ph), 6.96 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H, H-14), 6.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-13), 6.70–6.68 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-10', H-14'), 6.67 (s, 1H, H-5), 6.66 (s, 1H, H-5'), 6.34–6.31 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-11', H-13'), 5.52 (s, 1H, H-8'), 5.02–4.80 (m, 4H, CH₂-Ph), 4.22 (dd, *J* = 10.8, 2.6 Hz, 1H, H-1), 3.88 (s, 3H, 6-OCH₃), 3.87 (s, 3H, 6'-OCH₃), 3.67–3.61 (m, 1H, H-3_A), 3.47–3.41 (m, 1H, H-1'), 3.29–2.54 (m, 11H, H-3_B, H-3', H-4, H-4', H-α, H-α'), 2.53 (s, 3H, 2'-NCH₃), 2.40 (s, 3H, 2-NCH₃).

Diastereomer B:

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.57–7.55 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.43–7.23 (m, 6H, H-Ph), 7.12–7.06 (m, 3H, H-Ph, H-14), 6.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-10), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-13), 6.70–6.68 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-10', H-14'), 6.67 (s, 1H, H-5), 6.62 (s, 1H, H-5'), 6.34–6.31 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-11', H-13'), 5.67 (s, 1H, H-8'), 5.02–4.80 (m, 4H, CH₂-Ph), 4.31 (dd, *J* = 10.8, 2.0 Hz, 1H, H-1), 3.88 (s, 3H, 6-OCH₃), 3.81 (s, 3H, 6'-OCH₃), 3.56–3.50 (m, 2H, H-1', H-3_A), 3.29–2.54 (m, 11H, H-3_B, H-3', H-4, H-4', H-α, H-α'), 2.55 (s, 3H, 2'-NCH₃), 2.46 (s, 3H, 2-NCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 155.5, 155.1 (C-12, C-12'*), 152.3 (C-6, C-6*), 149.4 (C-12), 149.0 (C-12*), 147.9 (C-6'*), 147.5 (C-6'), 144.3 (C-7'*), 144.1 (C-11*), 144.0 (C-7, C-7*), 143.4 (C-11), 143.3 (C-7'), 137.3 (2 × C-1-Ph), 132.2 (C-9), 132.0 (C-9*), 130.8, 130.4 (C-10', C-14', C-10'*), 130.6, 130.2 (Ca, Ca*), 128.6 (2x, C-Ph), 128.5 (2x, C-Ph), 128.4 (C-Ph), 128.3, 128.2 (2x, C-Ph), 127.9, 127.6 (2x, C-Ph), 127.4, 127.3 (C-14), 127.1 (C-Ph), 126.9 (C-Ph), 123.8 (C-14*), 123.1 (C-10*), 122.8 (C-10), 120.4 (C-8, C-8*), 116.5 (C-8'*), 116.4 (C-8'), 115.4, 115.1 (C-11', C-13', C-11'*), C-13'*), 114.4 (C-13*), 114.3 (C-13), 112.1 (2 x), 112.0, 111.9 (C-5, C-5*', C-5', C-5'*), 74.8 (7-OCH₂-Ph, 7'-OCH₂-Ph), 70.6, 70.5 (12-OCH₂-Ph, 12'-OCH₂-Ph), 65.7 (H-1'), 65.3 (H-1'*), 64.2 (H-1), 62.1 (H-1*), 56.2 (2x, OCH₃), 56.1 (2x, OCH₃), 46.9 (C-3'*), 46.6 (C-

3'), 43.4 (C-3), 42.6 (C-3*), 42.4 (2'-NCH₃), 42.1 (2'-NCH₃), 41.7 (2*-NCH₃), 41.3 (2-NCH₃), 40.5 (C-α'), 40.3 (C-α'*), 39.5 (C-α), 38.9 (C-α*), 25.6 (C-4'), 25.2 (C-4*), 22.1 (C-4), 21.8 (C-4).

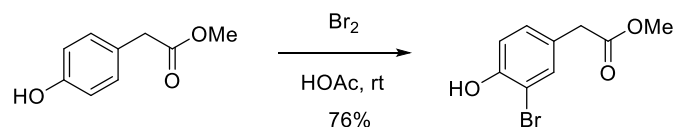
IR (ATR): $\nu = 3279$ (w, br), 3065 (w), 3031 (w), 2951 (m), 2924 (m), 2855 (m), 1779 (w), 1742 (w), 1674 (m), 1614 (w), 1600 (w), 1515 (s), 1455 (s), 1385 (s), 1324 (w), 1270 (s), 1251 (m), 1196 (vs), 1147 (s), 1073 (w), 1027 (w, br), 838 (m), 800 (w), 722 (w), 699 (w) cm^{-1} .

HPLC-MS (ESI): m/z (%) = 429.2 (100) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$. Methode B, $t_{\text{R}} = 2.8$ min.

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für $\text{C}_{50}\text{H}_{52}\text{BrN}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 855.3009, gef.: 855.3022.

6.3.11 Synthese des Dibromidbausteins

6.3.11.1 (3-Brom-4-hydroxyphenyl)essigsäuremethylester (224)



Säureester **223** (6.3 g, 37 mmol, 1.0 eq.) wird in Essigsäure (32 mL) vorgelegt und es wird zunächst 0.5 eq. Brom (1 mL) in Essigsäure (4 mL) tropfenweise bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 2 Stunden werden weitere 0.3 eq. Brom in Essigsäure zugegeben. Es werden nochmals 0.3 eq. Bei Raumtemperatur zugegeben und nach vollständiger Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand wird in Dichlormethan (150 mL) aufgenommen und mit wässriger Natriumthiosulfatlösung (100 mL) versetzt. Es wird mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Säulenchromatische Reinigung an Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc = 5:1) liefert das Produkt **224** in einer Ausbeute von 7.1 g (29 mmol, 76%) als farbloses Öl.

Farbloses Öl.

M $[\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_3]$: 245.07 g/mol.

Ausbeute: 7.1 g (29 mmol, 76%).

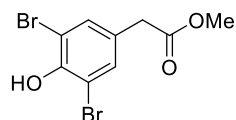
R_f-Wert: 0.63 (Cyclohexan/EtOAc = 2:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-2), 7.08 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H, H-6), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-5), 5.99 (s, br, 1H, OH), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.53 (s, 2H, CH₂).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[152]

(3,5-Dibrom-4-hydroxyphenyl)essigsäuremethylester

Das Nebenprodukt wurde bei der chromatographischen Reinigung an Kieselgel von **224** (Cyclohexan/EtOAc = 5:1) erhalten (siehe Kap. 3.1.13).



Farbloser Feststoff.

M [C₉H₈Br₂O₃]: 323.97 g/mol.

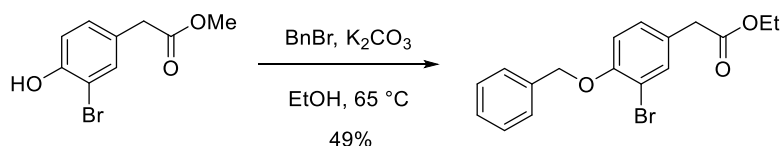
R_f-Wert: 0.65 (Cyclohexan/EtOAc = 2:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Schmelzbereich: 108.0–109.0 °C (Cyclohexan/EtOAc). Lit.: 106–107 °C (*n*-Hexan).^[153]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.36 (s, 2H, H-2, H-6), 6.00 (s, br, 1H, OH), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.50 (s, 2H, CH₂).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[154]

6.3.11.2 [4-(Benzyloxy)-3-bromphenyl]essigsäureethylester (**225**)



Phenyllessigsäureester **224** (5.9 g, 24 mmol, 1.0 eq.) wird in Ethanol (150 mL) vorgelegt und Kaliumcarbonat (9.9 g, 72 mmol, 3.0 eq.) wird zugegeben. Bei Raumtemperatur wird Benzylbromid (2.6 mL, 29 mmol, 1.2 eq.) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird fünf Stunden auf 65 °C erhitzt. Nach vollständiger Reaktion wird der größte Teil des Ethanols im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt und es wird dest. Wasser (150 mL) zu dem Rückstand zugegeben. Der pH-Wert wird mit 1 M HCl auf einen Wert von pH ≈ 3–4 eingestellt und es wird mit Diethylether extrahiert (3 x 100 mL). Die vereinten organischen

Phasen werden mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung (75 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/EtOAc = 20:1). Das Produkt **225** wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 4.1 g (12 mmol, 49%) erhalten.

Gelbes Öl.

M [C₁₇H₁₇BrO₃]: 349.22 g/mol.

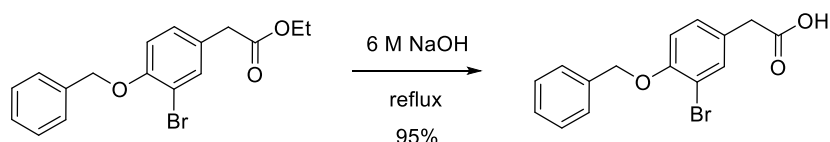
Ausbeute: 4.1 g (12 mmol, 49%).

R_f-Wert: 0.54 (Cyclohexan/EtOAc = 3:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.52 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-2), 7.50–7.47 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.43–7.31 (m, 3H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph), 7.16 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H, H-6), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-5), 5.15 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.53 (s, 2H, OCH₃), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[155]

6.3.11.3 [4-(Benzyloxy)-3-bromphenyl]essigsäure (**226**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XV wird Carbonsäureester **225** (4.12 g, 11.8 mmol, 1.0 eq.) in 6 M NaOH (100 mL) suspendiert und unter Rückfluss erhitzt, bis die DC-Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz zeigt (ca. 5–12 Stunden). Anschließend wird mit 2 M HCl auf einen pH-Wert von 3–4 eingestellt und es wird mit Diethylether (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Produkt **226** wird als farbloses Harz in einer Ausbeute von 3.6 g (11 mmol, 95%) erhalten.

Farbloses Harz.

M [C₁₅H₁₃BrO₃]: 321.17 g/mol.

Ausbeute: 3.6 g (11 mmol, 95%).

R_f-Wert: 0.47 (Cyclohexan/EtOAc = 1:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

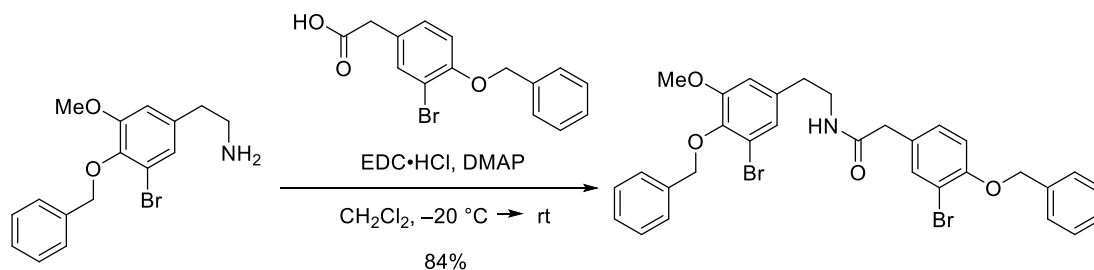
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.53 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-2), 7.51–7.48 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.45–7.32 (m, 3H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph), 7.17 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H, H-6), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-5), 5.17 (s, 2H, CH₂-Ph), 3.59 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 177.5 (C=O), 154.5 (C-4), 136.6 (C-1-Ph), 134.4 (C-2), 129.5 (C-6), 128.7 (C-3-Ph, C-5-Ph), 128.1 (C-4-Ph), 127.2 (C-1), 127.1 (C-2-Ph, C-6-Ph), 113.9 (C-5), 112.7 (C-3), 80.0 (CH₂-Ph), 39.9 (CH₂).

IR (ATR): ν = 3032 (w), 2922 (w), 1705 (s), 1605 (w), 1495 (s), 1291 (m), 1280 (m), 1256 (s), 1234 (s), 1052 (s), 907 (m), 732 (s) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): *m/z* (%) = Ber. für C₁₅H₁₃BrO₃Na [M+Na]⁺: 342.9946, gef.: 342.9956.

6.3.11.4 *N*-[2-[4-(Benzyloxy)-3-brom-5-methoxyphenyl]ethyl]-2-[4-(benzyloxy)-3-bromphenyl]acetamid (**227**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XIII wird Amin **115** (3.3 g, 9.8 mmol, 1.0 eq.) und Säure **226** (3.6 g, 11 mmol, 1.15 eq.) mit DMAP (599 mg, 4.91 mmol, 0.5 eq.) und EDC-Hydrochlorid (2.26 g, 14.7 mmol, 1.2 eq.) umgesetzt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/MeOH/NEt₃ = 100:1:1). Das Produkt **227** wird als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 5.3 g (8.3 mmol, 84%) erhalten.

Farbloser Feststoff.

M [C₃₁H₂₉Br₂NO₄]: 639.37 g/mol.

Ausbeute: 5.3 g (8.3 mmol, 84%).

R_f-Wert: 0.74 (Dichlormethan/MeOH/NEt₃ = 20/1/1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Schmelzbereich: 160.0–162.8 °C (Dichlormethan/MeOH/NEt₃).

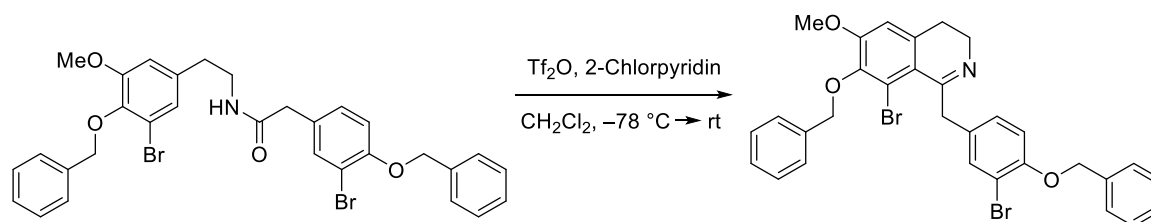
¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.55–7.53 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.45–7.30 (m, 9H, H-2', H-2-Ph, H-6-Ph, 2 × H-3-Ph, 2 × H-4-Ph, 2 × H-5-Ph), 7.00 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H, H-6'), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-5'), 6.85 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2), 6.61 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-6), 5.42 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, NH), 5.13 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.99 (s, 2H, CH₂-Ph), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.49–3.43 (m, 4H, C=OCH₂, NCH₂CH₂), 2.70 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, NCH₂CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.7 (C=O), 154.4 (C-4'), 153.9 (C-5), 143.9 (C-4), 137.1, 136.4 (2 × C-1-Ph), 135.9 (C-1), 134.2 (C-2'), 129.3 (C-6'), 128.6, 128.5, 128.3 (C-1', 2 × C-3-Ph, 2 × C-5-Ph, C-2-Ph, C-6-Ph), 128.1, 128.0 (2 × C-4-Ph), 127.0 (C-2-Ph, C-6-Ph), 124.7 (C-2), 118.0 (C-3), 114.0 (C-5'), 112.7 (C-3'), 112.1 (C-6), 74.8 (CH₂-Ph), 70.8 (CH₂-Ph), 56.1 (OCH₃), 42.5 (C=OCH₂), 40.5 (NCH₂CH₂), 35.0 (NCH₂CH₂).

IR (ATR): ν = 3297 (m), 3061 (w), 2917 (w), 1656 (s), 1539 (s), 1495 (s), 1451 (s), 1143 (m), 1043 (m) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): *m/z* (%) = Ber. für C₃₁H₃₀Br₂NO₄ [M+H]⁺: 638.0542, gef.: 638.0535.

6.3.11.5 7-(Benzyloxy)-1-[4-(benzyloxy)-3-brombenzyl]-8-brom-6-methoxy-3,4-dihydroisochinolin (228)



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Movassaghi et al.^[139]

Amid **227** (2.79 g, 4.37 mmol, 1.0 eq.) wird in Dichlormethan (60 mL) gelöst und es wird 2-Chlorpyridin (800 µL, 8.52 mmol, 1.9 eq.) in Dichlormethan (7200 µL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird im Argongegenstrom im Ultraschallbad entgast und es wird auf –78°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird Tf₂O (1200 µL, 7.13 mmol, 1.6 eq.) in Dichlormethan (6800 µL) langsam zugetropft und es wird darauf geachtet, dass eine leichte Gelbfärbung der Reaktion auftritt. Die Reaktionsmischung wird 5–45 min bei –78°C gerührt

(DC-Kontrolle) und wird dann auf Raumtemperatur erwärmt und 5–10 min gerührt. Zur Reaktionsmischung wird 1 M NaOH (20 mL) zugegeben und die organische Phase wird abgetrennt und einrotiert. Das erhaltene Rohprodukt **228** ist empfindlich gegenüber Zersetzung und wird direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

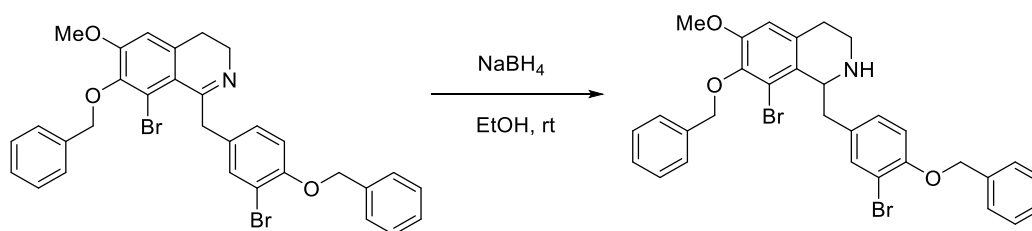
Gelbes Öl.

M [$C_{31}H_{27}Br_2NO_3$]: 621.36 g/mol.

R_f-Wert: 0.44 (Dichlormethan/MeOH/NEt₃ = 100/1/1). Anfärbung mit Ninhydrin.

MS (ESI): m/z (%) = 622.1 (100) Methode B, t_R = 3.4 min.

6.3.11.6 7-(Benzyloxy)-1-[4-(benzyloxy)-3-brombenzyl]-8-brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**229**)



Imin **228** (max. 4.37 mmol, 1.0 eq.) wird in EtOH (75 mL) gelöst und es wird bei Raumtemperatur portionsweise Natriumborhydrid (248 mg, 6.56 mmol, 1.5 eq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dest. Wasser (100 mL) zugegeben und es wird mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt **229** sollte nicht säulenchromatographisch gereinigt werden (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc/NEt₃ = 6:2:1), da teilweise Zersetzung stattfindet. In diesem Versuch wurde daher eine Reinigung über Kieselgel vermieden.

Gelbes Öl.

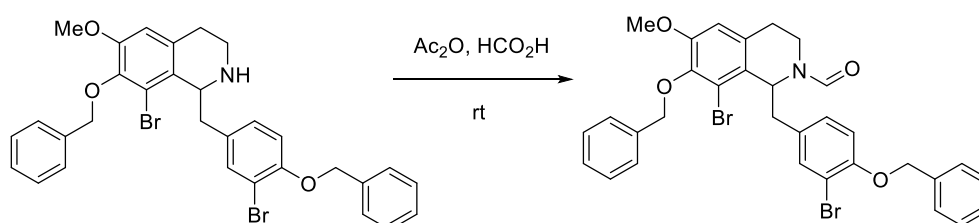
M [$C_{31}H_{29}Br_2NO_3$]: 623.38 g/mol.

Ausbeute: 3.7 g (Rohprodukt).

R_f-Wert: 0.23 (Cyclohexan/EtOAc/NEt₃ = 6/2/1). Anfärbung mit Ninhydrin-Reagenz.

MS (ESI): m/z (%) = 624.1 (100) $[M+H]^+$, Methode B, t_R = 3.4 min.

6.3.11.7 7-(Benzyloxy)-1-[4-(benzyloxy)-3-brombenzyl]-8-brom-6-methoxy-3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-carbaldehyd (230)



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Mewald et al.^[139]

Amin **229** (4.3 g, roh) wird in Ameisensäure (50 mL) gelöst und bei 0 °C wird Acetanhydrid (108 mL) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten bei 0 °C gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle) wird bei 0 °C vorsichtig festes K_2CO_3 zugegeben bis der pH-Wert der Lösung ~ 8 beträgt. Es wird mit EtOAc (3 x 150 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt **230** ist ausreichend rein und wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt. Ein kleiner Teil der Substanz (100 mg) wird für 2D-NMR-spektroskopische Untersuchungen säulenchromatographisch über Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc/ NEt_3 = 6:4:1) filtriert.

Gelbes Öl.

M [$C_{32}H_{29}Br_2NO_4$]: 651.38 g/mol.

Ausbeute: 4.1 g (Rohprodukt).

R_f -Wert: 0.26 (Cyclohexan/EtOAc/ NEt_3 = 6/4/1). Anfärbung mit Ninhydrin-Reagenz.

Die Rotamere liegen in einem Verhältnis von 1:3.6 vor.

Hauptrotamer:

1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.65 (s, 1H, CHO), 7.58–7.55 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.49–7.45 (m, 3H, H-2-Ph, H-6-Ph, H-2'), 7.43–7.30 (m, 6H, 2 x H-3-Ph, 2 x H-4-Ph, 2 x H-5-Ph), 7.04 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H, H-6'), 6.89 (d, J = 8.4, 1H, H-5'), 6.70

(s, 1H, H-5), 5.17–5.01 (m, 4H, CH_2 -Ph), 4.74 (dd, $J = 10.7, 2.5$ Hz, 1H, H-1), 4.42 (ddd, $J = 13.2, 6.8, 3.0$ Hz, 1H, H-3_a), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.64–3.22 (m, 2H, H- α_A , H-3_B), 3.00–2.53 (m, 3H, H- α_B , H-4).

Minderrotamer:

1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.05 (s, 1H, CHO), 7.58–7.55 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.49–7.45 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.43–7.30 (m, 6H, $2 \times$ H-3-Ph, $2 \times$ H-4-Ph, $2 \times$ H-5-Ph), 7.22 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-2'), 7.09 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H, H-6'), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-5'), 6.62 (s, 1H, H-5), 5.80 (dd, $J = 9.3, 3.7$ Hz, 1H, H-1), 5.17–5.01 (m, 4H, CH_2 -Ph), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.64–3.22 (m, 4H, H- α , H-3), 3.00–2.53 (m, 2H, H-4).

Hauptrotamer:

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 161.6 (CHO), 154.3 (C-4'), 152.9 (C-6), 144.2 (C-7), 137.0, 136.6 ($2 \times$ C-1-Ph), 133.8 (C-2'), 131.6 (C-1'), 131.4 (C4a[#]), 129.3 (C-6'), 128.7, 128.6 ($2 \times$ C-3-Ph, $2 \times$ C-5-Ph), 128.5 (C-2-Ph, C-6-Ph), 128.3, 128.1 ($2 \times$ C-4-Ph), 127.7 (C-8a[#]), 127.2 (C-2-Ph, C-6-Ph), 118.5 (C-8), 114.1 (C-5'), 112.9 (C-3'), 112.3 (C-5), 74.9 (CH_2 -Ph), 71.0 (CH_2 -Ph), 59.7 (C-1), 56.3 (OCH_3), 38.4 (C- α), 34.0 (C-3), 27.8 (C-4).

Minderrotamer:

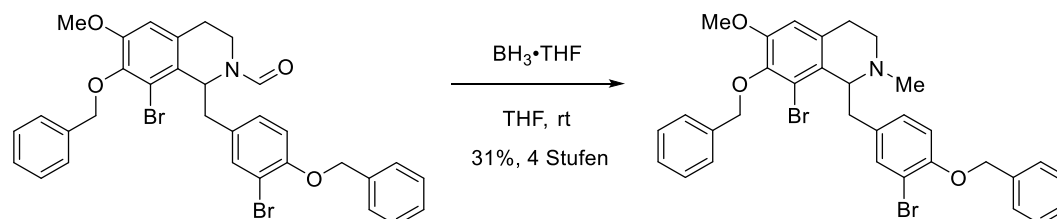
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 161.3 (CHO), 153.9 (C-4'), 152.6 (C-6), 144.4 (C-7), 137.1, 136.7 ($2 \times$ C-1-Ph), 134.2 (C-2'), 131.5 (C-1'), 131.2 (C-4a[#]), 129.4 (C-6'), 128.7, 128.6, 128.5 ($2 \times$ C-3-Ph, $2 \times$ C-5-Ph, C-2-Ph, C-6-Ph), 128.3, 128.0 ($2 \times$ C-4-Ph), 127.8 (C-8a[#]), 127.2 (C-2-Ph, C-6-Ph), 119.1 (C-8), 113.8 (C-5'), 112.0 (C-5, C-3'), 74.9 (CH_2 -Ph), 70.9 (CH_2 -Ph), 56.3 (OCH_3), 52.4 (C-1), 40.0 (C-3), 37.6 (C- α), 29.4 (C-4).

IR (ATR): $\nu = 3064$ (w), 2938 (w), 1666 (vs), 1597 (m), 1495 (s), 1482 (s), 1315 (m), 1258 (s), 1234 (s), 1114 (s), 908 (s), 729 (vs) cm^{-1} .

MS (ESI): m/z (%) = 650.1 (100) $[M+H]^+$, Methode B, $t_R = 4.6$ min.

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für $C_{32}H_{29}Br_2NO_4Na$ $[M+Na]^+$: 672.0361, gef.: 672.0370.

6.3.11.8 7-(Benzyloxy)-1-[4-(benzyloxy)-3-brombenzyl]-8-brom-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (231)



Formamid **230** (4.1 g, max. 7.09 mmol, 1.0 eq.) wird in trockenem THF (30 mL) vorgelegt. Boran-THF-Komplex (6.6 mL, 6.6 mmol, 1.5 eq.) wird bei Raumtemperatur zugetropft und die Reaktionsmischung wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dest. Wasser (30 mL) zur Reaktionsmischung gegeben und mit Dichlormethan (3 x 75 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/EtOAc/ NEt_3 = 6:4:1). Das Produkt **231** wird als oranges Öl in einer Ausbeute von 974 mg (1.53 mmol, 22% über 4 Stufen) erhalten.

Oranges Öl.

M [$\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{Br}_2\text{NO}_3$]: 637.40 g/mol.

Ausbeute: 974 mg (1.53 mmol, 22% über 4 Stufen).

R_f-Wert: 0.63 (Cyclohexan/EtOAc/ NEt_3 = 6/4/1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.63–7.61 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.54–7.51 (m, 3H, H-2', H-2-Ph, H-6-Ph), 7.45–7.33 (m, 6H, 2 × H-3-Ph, 2 × H-4-Ph, 2 × H-5-Ph), 7.21 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H, H-6'), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-5'), 6.66 (s, 1H, H-5), 5.17 (s, 2H, 4'- OCH_2 -Ph), 5.08–5.02 (m, 2H, 7- OCH_2 -Ph), 4.00 (dd, J = 9.9, 3.0 Hz, 1H, H-1), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.43–3.36 (m, 1H, H-3_A), 3.01–2.76 (m, 4H, H-4_A, H- α , H-3_B), 2.51–2.45 (m, 1H, H-4_B), 2.39 (s, 3H, NCH_3).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 153.4 (C-4'), 152.0 (C-6), 143.8 (C-7), 137.4, 136.9 (2 × C-1-Ph), 134.8 (C-1'), 134.0 (C-2'), 131.9, 129.3 (C-4a, C-8a), 129.1 (C-6'), 128.6, 128.5, 128.4 (C-2-Ph, C-6-Ph, 2 × C-3-Ph, 2 × C-5-Ph), 128.1, 127.9 (2 × C-4-Ph), 127.1 (C-2-Ph, C-6-Ph), 120.2 (C-8), 113.7 (C-5'), 113.6 (C-3'), 112.1 (C-5),

74.8 (7-OCH₂Ph), 71.0 (4'-OCH₂Ph), 64.3 (C-1), 56.2 (OCH₃), 44.3 (C-3), 42.5 (NCH₃), 38.6 (C- α), 23.3 (C-4).

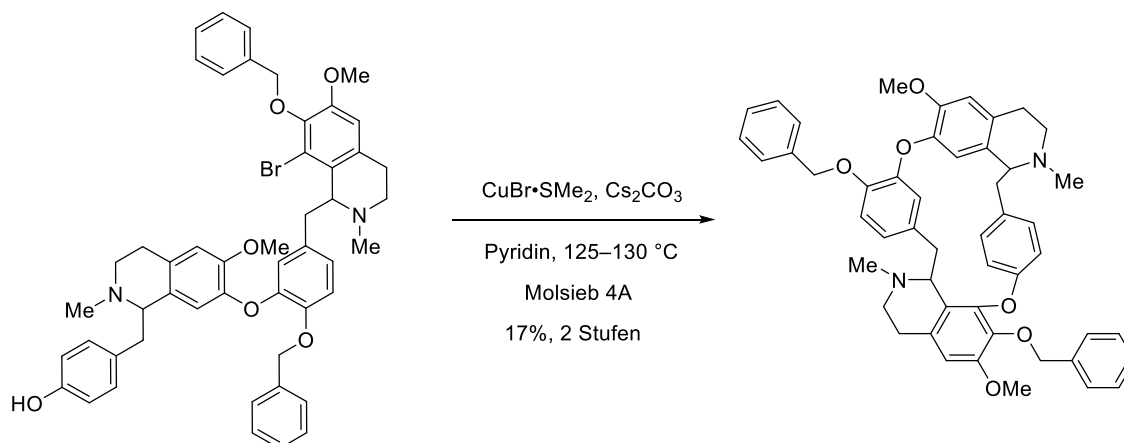
IR (ATR): ν = 3031 (w), 2937 (w), 1595 (m), 1494 (s), 1479 (s), 1373 (m), 1314 (m), 1254 (vs), 1103 (s), 1025 (m), 909 (s), 731 (vs) cm⁻¹.

MS (ESI): m/z (%) = 638.1 (100) [M+H]⁺, Methode B, t_R = 4.6 min.

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für C₃₂H₃₂Br₂NO₃ [M+H]⁺: 636.0749, gef.: 636.0735.

6.3.12 Zweite Ullmann-Kupplung und Abspaltung der Benzylether

6.3.12.1 7',12'-Bis(benzyloxy)-6,6'-dimethoxy-2,2'-dimethyltubocurarin (O,O-Dibenzyltubocurarin, O,O-Dibenzylchondocurarin (217))



Seco-Heterodimer **222** (248 mg, 0.290 mmol, 1.0 eq.), Molsieb 4Å (150 mg), Cäsiumcarbonat (252 mg, 0.783 mmol, 2.7 eq.) und CuBr·SMe₂ (63.5 mg, 0.319 mmol, 1.1 eq.) werden im Argongegenstrom in ein Reaktionsröhrchen gegeben. Trockenes Pyridin (0.75 mL) wird zugegeben und das Reaktionsröhrchen wird mit Septum und Teflonband fest verschlossen. Die Reaktionsmischung wird 15 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 10 Tage auf 125 °C erhitzt. Reaktionskontrolle wird mittels HPLC-MS durchgeführt. Es werden nochmals CuBr·SMe₂ (115 mg, 0.58 mmol, 2.0 eq.), gelöst in trockenem Pyridin (0.5 mL), zur Reaktionsmischung zugegeben und es wird weitere 2 Tage gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und zwischen ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) und Dichlormethan (50 mL) verteilt. Extraktion mit Dichlormethan (3 x 50 mL), Trocknen der organischen Phasen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum liefert ein braunes Öl. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch

gereinigt (Cyclohexan/EtOAc/NEt₃ = 6:4:1). Das Produkt **217** wird als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 30.2 mg (39.0 μmol, 17% über zwei Stufen) erhalten.

Leicht gelbliches Öl.

M [C₅₀H₅₀N₂O₆]: 774.94 g/mol.

Ausbeute: 30.2 mg (39.0 μmol, 17% über 2 Stufen).

R_f-Wert: 0.29 (Cyclohexan/EtOAc/NEt₃ = 6:4:1).

Das Produkt liegt als Diastereomergemisch in einem Verhältnis von ~1:1.8 vor.

Durch das Vorliegen des komplexen doppelten Signalsatzes konnten die aufgenommenen 2D-NMR-Spektren nicht sinnvoll ausgewertet werden.

IR (ATR): ν = 3062 (w), 2933 (w), 2840 (w), 1606 (m), 1506 (vs), 1463 (m), 1454 (m), 1447 (m), 1266 (s), 1218 (s), 1122 (s), 1115 (s), 1024 (m), 911 (m), 733 (s) cm⁻¹.

ESI-MS (ESI): m/z (%) = 388.5 (100) [M+H]⁺.

HPLC-MS (ESI): m/z (%) = 388.4 (100) [M+2H]²⁺, Methode B, t_R = 2.8 min.

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für C₅₀H₅₁N₂O₆ [M+H]⁺: 775.3747, gef.: 775.3751.

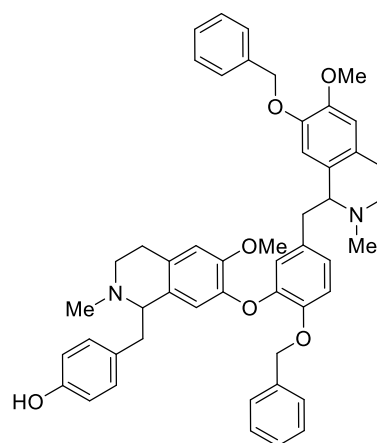
4-({7-[2-(Benzyloxy)-5-{{7-(benzyloxy)-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-yl}methyl}phenoxy]-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-yl}methyl)phenol

Das Nebenprodukt wurde bei massenspektrometrischen Untersuchungen der Reaktionsmischung von **217** detektiert.

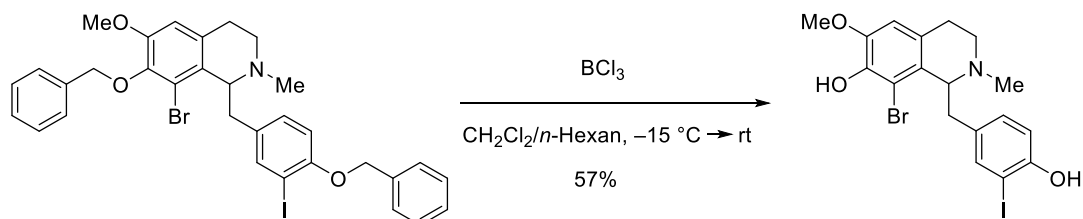
M [C₅₀H₅₂N₂O₆]: 776.96 g/mol.

HPLC-MS (ESI): m/z (%) = 389.3 (100) [M+2H]²⁺, Methode B, t_R = 2.7 min.

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für C₅₀H₅₃N₂O₆ [M+H]⁺: 777.3904, gef.: 777.3937.



6.3.12.2 8-Brom-1-(4-hydroxy-3-iodbenzyl)-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-ol (232)



Amin **178** (427 mg, 0.624 mmol, 1.0 eq.) wird in Dichlormethan (25 mL) gelöst und es wird auf -19 °C abgekühlt. Bortrichlorid (3.60 mL 1.0 M in *n*-Hexan, 3.13 mmol, 5.0 eq.) wird tropfenweise zugegeben und es wird eine Stunde bei -19 °C gerührt. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und konzentrierte Ammoniaklösung (15 mL, 27%-ig in Wasser) und Wasser (15 mL) zugegeben. Es wird mit Dichlormethan (3 x 25 mL) extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Es wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das rohe Produkt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/MeOH = 15:1). Das Produkt **232** wird als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 181 mg (0.359 mmol, 57%) erhalten.

Farbloser Feststoff.

M [$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrINO}_3$]: 504.16 g/mol.

Ausbeute: 181 mg (0.359 mmol, 57%).

R_f -Wert: 0.31 (Dichlormethan/MeOH = 15:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Schmelzbereich: 175.0–176.7 °C (Dichlormethan/MeOH).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, MeOD): δ [ppm] = 7.56 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-2'), 7.12 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H, H-6'), 6.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-5'), 6.69 (s, 1H, H-5), 4.03 (dd, $J = 9.7, 3.3$ Hz, 1H, H-1), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.42–3.34 (m, 1H, H-3_A), 2.95–2.46 (m, 5H, H-3_B, H- α , H-4), 2.31 (s, 3H, NCH_3).

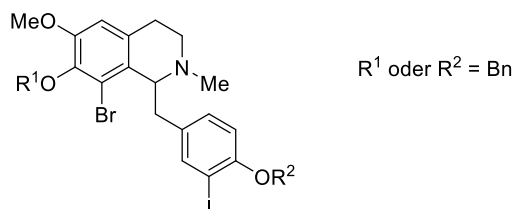
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75.5 MHz, MeOD): δ [ppm] = 156.3 (C-4'), 148.2 (C-6), 143.7 (C-7), 140.7 (C-2'), 134.3 (C-1'), 131.2 (C-6'), 129.4, 127.1 (C8_a, C4_a), 115.5 (C-5'), 111.8 (C-5), 111.7 (C-8), 84.4 (C-3'), 65.5 (C-1), 56.7 (OCH_3), 45.1 (C-3), 42.6 (NCH_3), 38.8 (C- α), 23.8 (C-4).

IR (ATR): $\nu = 3500$ (w), 3053 (w), 2989 (w), 2843 (w), 1603 (w), 1490 (vs), 1464 (s), 1276 (vs), 1242 (vs), 1116 (s), 1033 (s), 845 (m), 755 (vs) cm^{-1} .

HPLC-MS (ESI): m/z (%) = 505.9 (100) $[M+H]^+$, Methode B, t_R = 2.1 min.

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für $C_{18}H_{20}BrINO_3$ $[M+H]^+$: 503.9671, gef.: 503.9688.

Monobenzyliertes Edukt

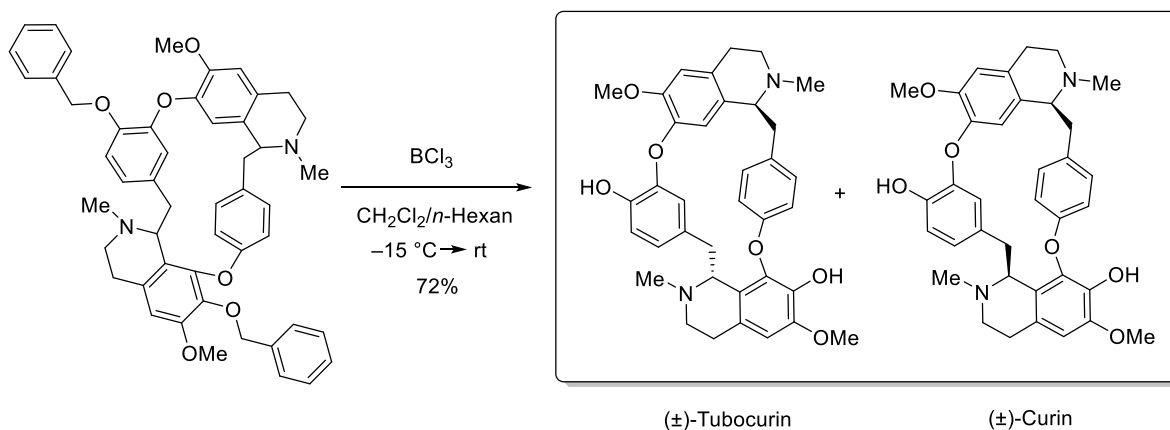


Das Nebenprodukt wurde bei massenspektrometrischen Untersuchungen der Reaktionsmischung von **232** detektiert.

M [$C_{25}H_{25}BrINO_3$]: 594.29 g/mol.

HPLC-MS (ESI): m/z (%) = 596.0 (100) $[M+H]^+$, Methode B, t_R = 2.8 min.

6.3.12.3 (\pm)-Tubocurin ((\pm)-**14**) und (\pm)-Curin ((\pm)-**15**)



O,O-Dibenzyltubocurin **217** (11.3 mg, 14.6 μmol , 1.0 eq.) wird in trockenem Dichlormethan (1 mL) gelöst. Es wird auf $-19\text{ }^\circ\text{C}$ mit einem Eis-Kochsalz-Gemisch gekühlt und es wird tropfenweise BCl_3 (1M in *n*-Hexan, 73 μL , 72.9 μmol , 5.0 eq.) zugegeben. Es wird eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt und Reaktionskontrolle wird per HPLC-MS durchgeführt. Es wird nochmals BCl_3 (1M in Hexan, 75 μL , 4.2 eq.) tropfenweise zugegeben. Es wird eine weitere Stunde bei $-19\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und auf Raumtemperatur aufgewärmt. Es wird wässrige Ammoniak-Lösung (27%-ig) zugegeben, bis der pH-Wert

einem Wert von 8–9 entspricht und es wird mit Dichlormethan (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/MeOH = 10:1). Das Diastereomerengemisch von (±)-**14** und (±)-**15** wird als leicht gelbliches Harz in einer Ausbeute von 6.2 mg (10.4 μmol, 72%) erhalten.

Leicht gelbliches Harz.

M [C₃₆H₃₈N₂O₆]: 594.70 g/mol.

Ausbeute: 6.2 mg (10.4 μmol, 72%).

R_f-Wert: 0.23 (Chloroform/MeOH = 7:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Das Produkt liegt als Diastereomerengemisch im Verhältnis 1:2 vor.

Hauptdiastereomer:

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.16–7.13 (m, 1H, H-14′), 6.94 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H, H-14), 6.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-13), 6.70–6.67 (m, 4H, H-10, H-5′, H-13′, H-11′), 6.56 (s, 1H, H-5), 6.50–6.48 (m, 1H, H-10′), 5.95 (s, 1H, H-8′), 3.92 (s, 6H, OCH₃), 3.56–3.52 (m, 1H, H-1), 3.47 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H-1′), 3.42–2.52 (m, 11H, H-3, H-3′, H-4_A, H-4′, H-α, H-α′), 2.55 (s, 3H, NCH₃), 2.45 (dd, *J* = 16.6, 4.3 Hz, 1H, H-4_B), 2.29 (s, 3H, NCH₃).

Minderdiastereomer*:

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.16–7.13 (m, 1H, H-14′), 6.92 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H, H-11′), 6.88–6.86 (m, 1H, H-14), 6.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-13), 6.77 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H, H-13′), 6.64–6.62 (m, 2H, H-5′, H-10′), 6.54 (s, 1H, H-5), 6.36 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-10), 5.93 (s, 1H, H-8′), 4.00 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-1′), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.56–3.52 (m, 1H, H-1), 3.42–2.52 (m, 12H, H-3, H-3′, H-4, H-4′, H-α, H-α′), 2.52 (s, 3H, NCH₃), 2.27 (s, 3H, NCH₃).

Hauptdiastereomer:

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 155.5 (C-12′), 148.8 (C-6′), 146.6 (C-12, C-6), 144.3 (C-11), 143.5 (C-7′), 138.5 (C-8), 137.3 (C-7), 134.0 (C-9), 132.6 (C-9′), 132.5 (C-10′), 129.8 (C-14′), 127.0 (C-14), 124.5 (C-4a), 121.2 (C-10), 120.2 (C-

8'), 115.9 (C-11'), 115.4 (C-13), 113.3 (C-13'), 112.4 (C-5'), 108.2 (C-5), 65.8 (C-1'), 60.6 (C-1), 56.3, 56.2 (2 × OCH₃), 46.0 (C-3'), 44.1 (C-3), 42.5 (NCH₃), 41.9 (NCH₃), 40.1 (C-α), 39.8 (C-α'), 25.7 (C-4'), 22.1 (C-4).

C-4a', C-8a und C-8a' konnten nicht eindeutig bestimmt werden.

Minderdiastereomer*:

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 155.6 (C-12'), 148.6 (C-6'), 146.3 (C-6), 146.1 (C-12), 143.3 (C-11, C-7'), 137.5 (C-8), 136.9 (C-7), 133.0 (C-9), 132.8 (C-10'), 132.6 (C-9'), 130.2 (C-14'), 126.0 (C-14), 125.7 (C-4a), 121.3 (C-10), 118.2 (C-8'), 115.5 (C-11'), 115.4 (C-13), 113.3 (C-13'), 112.0 (C-5'), 107.9 (C-5), 64.9 (C-1'), 59.5 (C-1), 56.3, 56.0 (2 × OCH₃), 47.1 (C-3'), 44.6 (C-3), 42.7 (2 × NCH₃), 40.5 (C-α), 39.3 (C-α'), 25.8 (C-4'), 23.1 (C-4).

C-4a', C-8a und C-8a' konnten nicht eindeutig bestimmt werden.

IR (ATR): ν = 3396 (w), 3002 (m), 2924 (8m), 1611 (m), 1505 (vs), 1463 (m), 1447 (m), 1259 (s), 1215 (8s), 1110 (s), 1058 (m), 1024 (m), 802 (m), 752 (vs) cm⁻¹.

HPLC-MS (ESI): *m/z* (%) = 298.2 (100) [M+2H]²⁺, Methode B, t_R = 1.9 min.

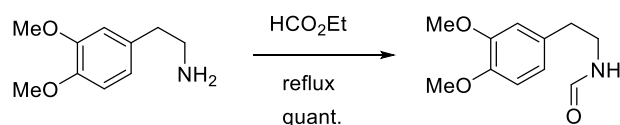
HR-MS (ESI): *m/z* (%) = Ber. für C₃₆H₃₉N₂O₆ [M+H]⁺: 595.2808, gef.: 595.2814.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[76]

6.4 Aminonitrile und ihre Reaktionen

6.4.1 Synthese der α -Aminonitril-Modellsubstrate

6.4.1.1 *N*-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]formamid (**246**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift III wird Amin **94** (9.32 g, 51.3 mmol, 1.0 eq.) mit Ameisensäure (100 mL) umgesetzt. Das Produkt **246** wird als hellbraunes Öl in einer Ausbeute von 10.7 g (51.3 mmol, quant.) erhalten.

Hellbraunes Öl.

M [$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$]: 209.24 g/mol.

Ausbeute: 10.7 g (51.3 mmol, quant.).

R_f-Wert: 0.33 (Dichlormethan/MeOH = 100:1).

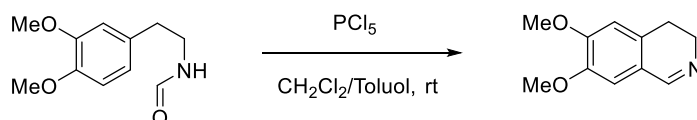
Das Produkt liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis 4:1 vor.

Hauptrotamer:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.07 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, CHO), 6.78–6.64 (m, 3H, H-2, H-5, H-6), 6.14 (s, br, 1H, NH), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.50 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H, NCH_2CH_2), 2.74 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, NCH_2CH_2).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[87]

6.4.1.2 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (**247**)



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Rohloff et al.^[87]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift IV wird PCl_5 (5.8 g, 28 mmol, 1.2 eq.) in Toluol (25 mL) vorgelegt. Formamid **246** (5.0 g, 24 mmol, 1.0 eq.) wird in Dichlormethan (25 mL)

gelöst und wird bei 0°C bis Raumtemperatur langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur 12 Stunden gerührt. Es wird vorsichtig Eis (100 g) zugegeben und die verbliebene organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird nochmals mit Toluol (20 mL) gewaschen. Die organischen Phasen werden verworfen. Die wässrige Phase wird anschließend unter Eiskühlung mit festem Kaliumhydroxid auf pH ~ 12 eingestellt und es wird mit Dichlormethan (3 x 75 mL) extrahiert. Die vereinten Dichlormethan-Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **247** wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 4.52 g (23.6 mmol, 98%) erhalten und kann ohne weitere Reinigung direkt in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

Gelbes Öl.

M [C₁₁H₁₃NO₂]: 191.23 g/mol.

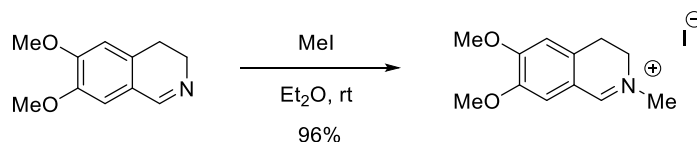
Ausbeute: 4.52 g (23.6 mmol, 98%).

R_f-Wert: 0.20 (Toluol/EtOAc = 4:1 + 5% NEt₃).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.18 (s, 1H, N=CH), 6.76 (s, 1H, H-8), 6.63 (s, 1H, H-5), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.71–3.66 (m, 2H, H-3), 2.66–2.61 (m, 2H, H-4).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[87]

6.4.1.3 6,7-Dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydroisochinoliniumiodid (**248**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift VI wird Imin **247** (2.30 g, 12.0 mmol, 1.0 eq.) in Diethylether (200 mL) mit Methyljodid (0.838 mL, 1.87 g, 13.2 mmol, 1.1 eq.) bei Raumtemperatur umgesetzt. Es wird bis zum vollständigen Reaktionsumsatz bei Raumtemperatur gerührt (ca. 15 Stunden). Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Das Produkt **248** wird als gelber kristalliner Feststoff in einer Ausbeute von 3.85 g (11.6 mmol, 96%) erhalten.

Gelber Feststoff.

M [C₁₂H₁₆INO₂]: 333.17 g/mol.

Ausbeute: 3.85 g (11.6 mmol, 96%).

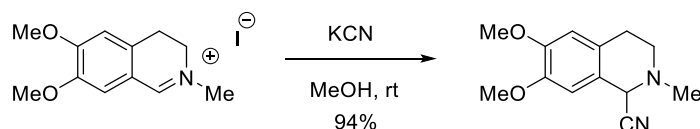
R_f-Wert: 0.30 (Dichlormethan/MeOH = 10:1).

Schmelzbereich: 197.0–198.0 °C (Et₂O). (Lit.: 189–196 °C (k.A.)).^[156]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.79 (s, 1H, N=CH), 7.58 (s, 1H, H-8), 6.85 (s, 1H, H-5), 4.05–3.91 (m, 11H, 2 × OCH₃, NCH₃, H-3), 3.33–3.28 (m, 2H, H-4).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[91]

6.4.1.4 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (250)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift VII wird Iminiumsalz **248** (9.29 g, 27.9 mmol, 1.0 eq.) mit Kaliumcyanid (3.63 g, 55.8 mmol, 2.0 eq.) umgesetzt. Das Produkt **250** wird als brauner Feststoff in einer Ausbeute von 6.11 g (26.3 mmol, 94%) erhalten.

Brauner Feststoff.

M [C₁₃H₁₆N₂O₂]: 232.28 g/mol.

Ausbeute: 6.11 g (26.3 mmol, 94%).

R_f-Wert: 0.26 (Dichlormethan/MeOH = 100:1).

Schmelzbereich: 127.0–128.0 °C (Dichlormethan). (Lit.: 127–128 °C (Et₂O)).^[157]

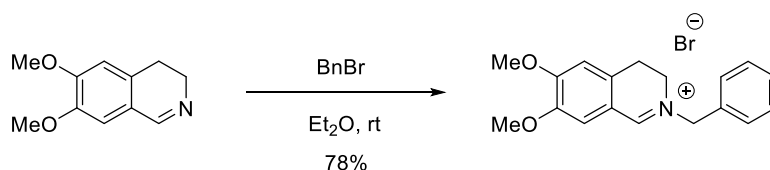
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.65 (s, 1H, H-8), 6.61 (s, 1H, H-5), 4.65 (s, 1H, H-1), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.00–2.67 (m, 4H, H-3, H-4), 2.59 (s, 3H, NCH₃).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 149.3, 147.8 (C-6, C-7), 126.2 (C-8a), 121.3 (C-4a), 116.8 (CN), 111.5 (C-5), 109.4 (C-8), 56.6 (C-1), 56.1 (OCH_3), 56.0 (OCH_3), 48.5 (C-3), 43.7 (NCH_3), 28.1 (C-4).

IR (ATR): ν = 2939 (w), 1519 (s), 1465 (s), 1257 (vs), 1228 (vs), 1141 (s), 1103 (s), 1065 (m), 1013 (m), 773 (m), 731 (m) cm^{-1} .

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[157]

6.4.1.5 2-Benzyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinoliniumbromid (**249**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift VI wird Imin **247** (885 mg, 4.63 mmol, 1.0 eq.) in Diethylether (20 mL) mit Benzylbromid (581 μL , 831 mg, 4.86 mmol, 1.05 eq.) umgesetzt. Das Produkt **249** wird als leicht gelblicher Feststoff in einer Ausbeute von 1.31 g (3.61 mmol, 78%) erhalten.

Leicht gelblicher Feststoff.

M [$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2$]: 362.26 g/mol.

Ausbeute 1.31 g (3.61 mmol, 78%).

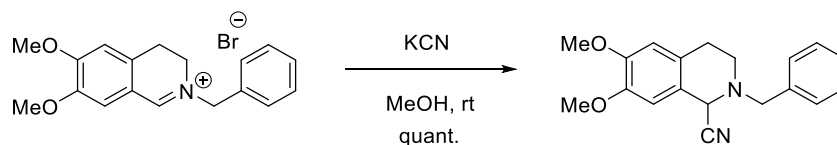
R_f -Wert: 0.32 (Dichlormethan/MeOH = 10:1).

Schmelzbereich: 199.6–205.0 $^\circ\text{C}$ (Et_2O). (Lit.: 192–195 $^\circ\text{C}$ (MeOH/ Et_2O)).^[158]

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 10.37 (s, 1H, N=CH), 7.63 (s, 1H, H-8), 7.55–7.52 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.35 (m, 3H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph), 6.77 (s, 1H, H-5), 5.47 (s, 2H, CH_2 -Ph), 3.94–3.85 (m, 8H, OCH_3 , H-3), 3.14 (t, J = 8.3 Hz, 2H, H-4).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[158]

6.4.1.6 2-Benzyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (**245**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift VII wird Iminiumsalz **249** (1.31 g, 3.62 mmol, 1.0 eq.) mit Kaliumcyanid (1.18 g, 18.1 mmol, 5.0 eq.) umgesetzt. Das Produkt **245** wird als farbloses Harz in einer Ausbeute von 1.11 g (3.60 mmol, quant.) erhalten.

Farbloses Harz.

M [C₁₉H₂₀N₂O₂]: 308.37 g/mol.

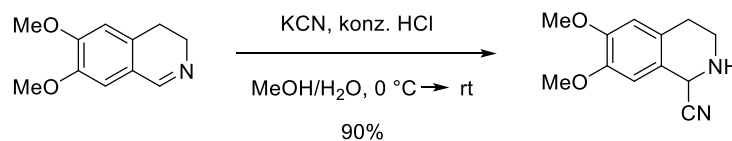
Ausbeute: 1.11 g (3.60 mmol, quant.).

R_f-Wert: 0.65 (Dichlormethan/MeOH = 20:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.45–7.32 (m, 5H, H-2-Ph, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph, H-6-Ph), 6.62 (s, 1H, H-8), 6.58 (s, 1H, H-5), 4.58 (s, 1H, H-1), 3.96–3.79 (m, 8H, OCH₃, CH₂-Ph), 3.06–2.66 (m, 4H, H-3, H-4).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[159]

6.4.1.7 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (**339**)



Zu einer Lösung von Imin **247** (3.64 g, 19.0 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (55 mL) wird eine Lösung aus Kaliumcyanid (4.46 g, 68.0 mmol, 3.6 eq.) in dest. Wasser (2.8 mL) zugegeben. Es wird auf 0 °C gekühlt und es wird vorsichtig konz. HCl (13.8 mL) zugetropft. Es wird sechs Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wird ein Stickstoffstrom für 30 min durch die Reaktionsmischung geleitet. Zu der gerührten und auf 0 °C gekühlten Reaktionsmischung wird langsam ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben. Es wird zügig mit Dichlormethan (3 x 100 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum am

Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt **339** wird als leicht gelblicher Feststoff in einer Ausbeute von 3.72 g (17.0 mmol, 90%) erhalten.

Leicht gelblicher Feststoff.

M [$C_{12}H_{14}N_2O_2$]: 218.25 g/mol.

Ausbeute: 3.72 g (17.0 mmol, 90%).

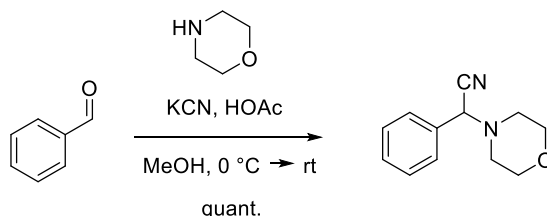
R_f-Wert: 0.30 (Dichlormethan/MeOH = 100:1).

Schmelzbereich: 105.0–106.3 °C (Dichlormethan). (Lit.: 106–107 °C (k.A.)).^[88]

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 6.65 (s, 1H, H-8), 6.59 (s, 1H, H-5), 4.94 (s, 1H, H-1), 3.85 (6H, OCH_3), 3.26–3.21 (m, 2H, H-3), 2.90–2.79 (m, 1H, H-4_A), 2.70–2.62 (m, 1H, H-4_B).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[52]

6.4.1.8 Morpholin-4-yl(phenyl)acetonitril (**240**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XVI wird Morpholin (4.1 g, 47 mmol, 1.0 eq.) mit Benzaldehyd (5.0 g, 47 mmol, 1.0 eq.) und Kaliumcyanid (6.1 g, 94 mmol, 2.0 eq.) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Trocknen im Ölpumpenvakuum kristallisiert das Produkt **240** als gelber Feststoff in einer Ausbeute von 9.5 g (47 mmol, quant.) aus.

Gelber Feststoff.

M [$C_{12}H_{14}N_2O$]: 202.25 g/mol.

Ausbeute 9.5 g (47 mmol, quant.).

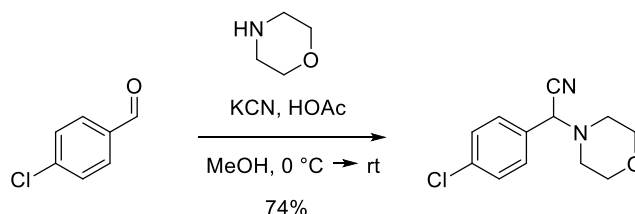
R_f-Wert: 0.66 (Dichlormethan + 5% NEt_3). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Schmelzbereich: 61.3–61.5 °C (Dichlormethan). (Lit.: 66–67 °C (k.A.)).^[160]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.55–7.51 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.44–7.37 (m, 3H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph), 4.83 (s, 1H, H-2), 3.78–3.66 (m, 4H, CH₂), 2.59 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H, CH₂).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[161]

6.4.1.9 2-(4-Chlorphenyl)-2-morpholinacetonitril (**241**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XVI wird Morpholin (1.39 g, 16.0 mmol, 1.0 eq.) mit *p*-Chlorbenzaldehyd (2.25 g, 16.0 mmol, 1.0 eq.) und Kaliumcyanid (2.08 g, 32.0 mmol, 2.0 eq.) umgesetzt. Nach Aufarbeitung kristallisiert das Produkt **241** als gelber Feststoff in einer Ausbeute von 2.81 g (11.9 mmol, 74%) aus.

Gelber Feststoff.

M [C₁₂H₁₃N₂OCl]: 236.70 g/mol.

Ausbeute: 2.81 g (11.9 mmol, 74%).

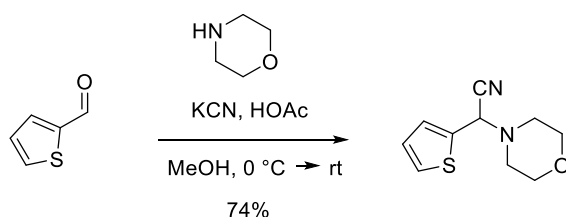
R_f-Wert: 0.79 (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Schmelzbereich: 65.4–69.0 °C (Dichlormethan). (Lit.: 70–71 °C (k.A.)).^[162]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.49–7.45 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-3', H-5'), 7.39–7.35 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2', H-6'), 4.78 (s, 1H, H-2), 3.77–3.65 (m, 4H, CH₂), 2.60–2.52 (m, 4H, CH₂).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[163]

6.4.1.10 Morpholin-4-yl(thiophen-2-yl)acetonitrile (**242**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XVI wird Morpholin (1.39 g, 16.0 mmol, 1.0 eq.) mit 2-Thiophencarbaldehyd (1.79 g, 16.0 mmol, 1.0 eq.) und KCN (2.08 g, 32.0 mmol, 2.0 eq.) umgesetzt. Nach Aufarbeitung kristallisiert das Produkt **242** als bräunlicher Feststoff in einer Ausbeute von 3.27 g (15.7 mmol, 98%) aus.

Bräunlicher Feststoff.

M [$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$]: 208.28 g/mol.

Ausbeute 3.27 g (15.7 mmol, 98%).

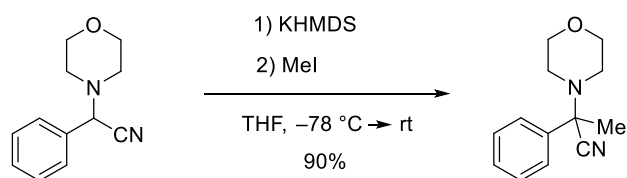
R_f-Wert: 0.68 (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

Schmelzbereich: 77.2–80.2 °C (Dichlormethan). (Lit.: 78–79 °C (Dichlormethan/*n*-Hexan)).^[162]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.36 (ddd, $J = 5.1, 1.1, 0.5$ Hz, 1H, H-5'), 7.25 (dt, $J = 3.6, 1.1$ Hz, 1H, H-3'), 6.99 (dd, $J = 5.1, 3.6$ Hz, 1H, H-4'), 4.96 (s, 1H, H-1), 3.80–3.68 (m, 4H, CH_2), 2.70–2.56 (m, 4H, CH_2).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[163]

6.4.1.11 2-(Morpholin-4-yl)-2-phenylpropanitril (**243**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XVI wird α -Aminonitril **240** (500 mg, 2.47 mmol, 1.0 eq.) mit KHMDS (980 mg, 4.91 mmol, 2.0 eq.) und Methyljodid (169 μL , 386 mg, 2.80 mmol, 1.1 eq.) in trockenem THF (20 mL) umgesetzt. Das Rohprodukt **243** wird als oranges Öl in einer Ausbeute von 482 mg (2.23 mmol, 90%) erhalten und ist ausreichend rein.

Oranges Öl.

M [C₁₃H₁₆N₂O]: 216.28 g/mol.

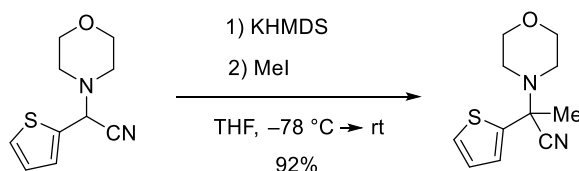
Ausbeute: 0.482 g (2.23 mmol, 90%).

R_f-Wert: 0.75 (Dichlormethan + 5% NEt₃). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.61–7.58 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.41–7.34 (m, 3H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph), 3.75–3.71 (m, 4H, CH₂), 2.72–2.65 (m, 2H, CH₂), 2.49–2.42 (m, 2H, CH₂), 1.72 (s, 3H, CH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[164]

6.4.1.12 2-(Morpholin-4-yl)-2-(thiophen-2-yl)propannitril (**244**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XVI wird α -Aminonitril **242** (1.0 g, 4.8 mmol, 1.0 eq.) mit KHMDS (1.9 g, 9.6 mmol, 2.0 eq.) und Methyljodid (0.33 mL, 5.3 mmol, 1.1 eq.) umgesetzt. Das Produkt **244** wird als oranges Öl in einer Ausbeute von 0.97 g (4.4 mmol, 92 %) erhalten.

Oranges Öl.

M [C₁₁H₁₄N₂OS]: 222.31 g/mol.

Ausbeute 0.97 g (4.4 mmol, 92%).

R_f-Wert: 0.56 (Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1). Anfärbung mit Vanillin-Schwefelsäure-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.29 (dd, *J* = 5.1, 1.3 Hz, 1H, H-5'), 7.23 (dd, *J* = 3.6, 1.3 Hz, 1H, H-3'), 6.92 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 1H, H-4'), 3.72–3.69 (m, 4H, CH₂), 2.70–2.63 (m, 2H, CH₂), 2.55–2.47 (m, 2H, CH₂), 1.80 (s, 3H, CH₃).

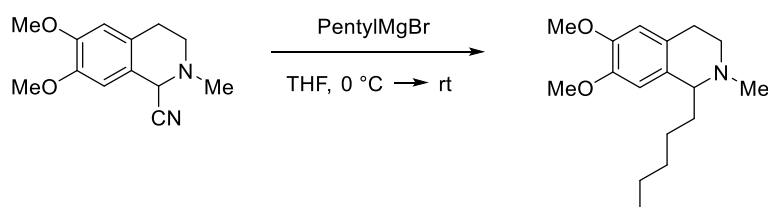
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 144.8 (C-2'), 126.5 (C-Ar), 126.3 (C-Ar), 125.8 (C-Ar), 117.3 (CN), 66.8 (CH_2), 62.6 (C-2), 48.6 (CH_2), 29.1 (CH_3).

IR (ATR): ν = 2964 (m), 2856 (m), 2827 (m), 1455 (m), 1274 (s), 1142 (s), 1118 (vs), 964 (s), 865 (m), 823 (m), 709 (m) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NOS}$ $[\text{M}-\text{CN}]^+$: 196.0796, gef.: 196.0800.

6.4.2 Klassische und asymmetrische Bruylants-Reaktion

6.4.2.1 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-pentyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (251)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XX wird Aminonitril **250** (800 mg, 3.44 mmol, 1.0 eq.) mit Pentylmagnesiumbromid (0.5 M in THF, 3.79 mL, 7.58 mmol, 2.2 eq.) in THF (4 mL) umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/EtOAc/ NEt_3 = 4:1+ 1% NEt_3). Das Produkt **251** wird als farbloses Öl in einer Ausbeute von 710 mg (2.60 mmol, 74%) erhalten.

Farbloses Öl.

M [$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2$]: 277.40 g/mol.

Ausbeute: 710 mg (2.60 mmol, 74%).

R_f -Wert: 0.13 (Cyclohexan/EtOAc/ NEt_3 = 4:1 + 1% NEt_3).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.56 (s, 1H, H-8), 6.54 (s, 1H, H-5), 3.83 (s, 6H, OCH_3), 3.35 (t, J = 5.5 Hz, 1H, H-1), 3.14–3.05 (m, 1H, H-3_A), 2.77–2.61 (m, 3H, H-4, H-3_B), 2.43 (s, 3H, NCH_3), 1.75–1.68 (m, 2H, 1'- CH_2), 1.30–1.23 (m, 6H, 2'- CH_2 , 3'- CH_2 , 4'- CH_2), 0.88–0.83 (m, 3H, CH_3).

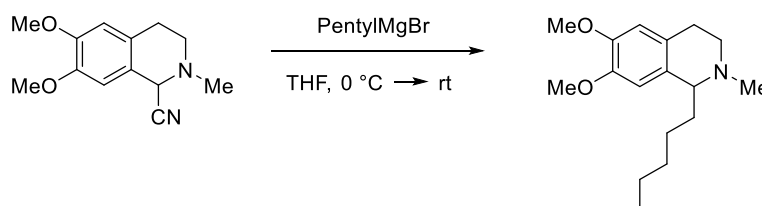
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 147.2 (C-6, C-7), 130.5 (C-8a), 126.6 (C-4a), 111.3 (C-5), 110.3 (C-8), 63.5 (C-1), 56.1 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 48.3 (C-3), 42.9 (NCH_3), 35.1 (C-1'), 32.3 (C-2'), 25.6 (C-4), 25.5 (C-3'), 22.8 (C-4'), 14.3 (CH_3).

IR (ATR): $\nu = 2930$ (s), 2855 (m), 2784 (m), 1513 (vs), 1463 (s), 1254 (vs), 1222 (s), 1099 (s), 1012 (m), 859 (m), 771 (m) cm^{-1} .

MS (ESI): m/z (%) = 278.2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

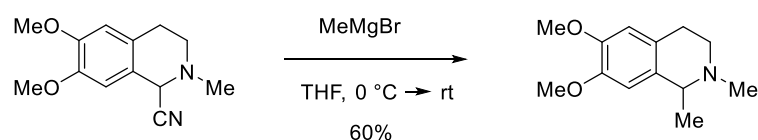
HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 278.2120, gef.: 278.2124.

Exemplarische Synthesevorschrift für die asymmetrischen Versuche:



Aminonitril (50 mg, 0.215 mmol, 1.0 eq.) wird in trockenem THF (1 mL) unter Argonatmosphäre vorgelegt. Der chirale Ligand (25.0 μmol , 20 mol%) wird in trockenem THF (1 mL) gelöst und bei 0 °C zu der Reaktionsmischung zugetropft. Anschließend wird Pentylmagnesiumbromid (0.5 M in THF, 323 μL , 0.645 mmol, 3.0 eq.) langsam tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über 15 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird ges. Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben, mit Ethylacetat (3 x 15 mL) extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/EtOAc = 4:1, 1% NEt_3). Es wird ein Teil des Produkts entnommen, mit äquimolarer Menge an chiralem Shiftreagenz (Pirkle-Alkohol) in Deuteriochloroform gelöst und NMR-spektroskopisch untersucht.

6.4.2.2 6,7-Dimethoxy-1,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin ((±)-Carnegin (253))



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XX wird Aminonitril **250** (141 mg, 0.607 mmol, 1.0 eq.) mit Methylmagnesiumbromid (0.447 mL, 3.0 M in Diethylether, 1.34 mmol, 2.2 eq.) in THF (5 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung

(Dichlormethan/EtOAc = 19:1 + 2% NEt₃) liefert das Produkt **253** in einer Ausbeute von 80.4 mg (0.363 mmol, 60%) als braunes Öl.

Braunes Öl.

M [C₁₃H₁₉NO₂]: 221.30 g/mol.

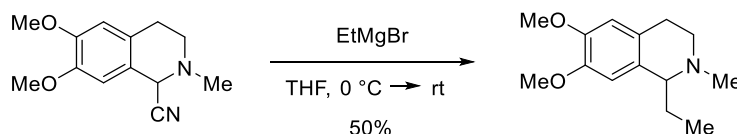
Ausbeute: 80.4 mg (0.363 mmol, 60%).

R_f-Wert: 0.22 (Dichlormethan/EtOAc = 19:1 + 2% NEt₃).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.57 (s, 1H, H-8), 6.55 (s, 1H, H-5), 3.83 (s, 6H, OCH₃), 3.52 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-1), 3.05-2.56 (m, 4H, H-3, H-4), 2.46 (s, 3H, NCH₃), 1.36 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[165]

6.4.2.3 1-Ethyl-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**252**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XX wird Aminonitril **250** (150 mg, 0.646 mmol, 1.0 eq.) mit Ethylmagnesiumbromid (1.36 mL, 1.0 M in THF, 1.36 mmol, 2.2 eq.) in THF (4 mL) umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/EtOAc = 4:1+ 1% NEt₃). Das Produkt **252** wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 74.3 mg (0.316 mmol, 50%) erhalten.

Gelbes Öl.

M [C₁₄H₂₁NO₂]: 235.32 g/mol.

Ausbeute: 74.3 mg (0.316 mmol, 50%).

R_f-Wert: 0.23 (Cyclohexan/EtOAc = 5:1).

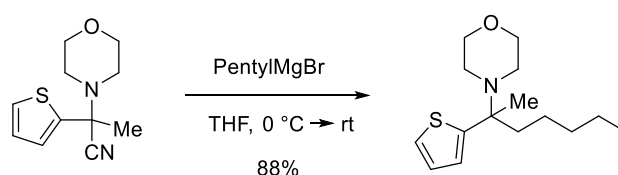
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.56 (s, 1H, H-8), 6.53 (s, 1H, H-5), 3.82 (s, 6H, OCH₃), 3.30 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, H-1), 3.10–3.02 (m, 1H, H-3_A), 2.71–2.57 (m, 3H,

H-3_B, H-4), 2.42 (s, 3H, NCH₃), 1.85–1.69 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 147.2, 147.1 (C-6, C-7), 130.0 (C-8a), 126.9 (C-4a), 111.2 (C-5), 110.1 (C-8), 64.6 (C-1), 56.0 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 48.8 (C-3), 43.0 (NCH₃), 27.3 (CH₂CH₃), 26.1 (C-4), 9.8 (CH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[120]

6.4.2.4 4-[2-(Thiophen-2-yl)heptan-2-yl]morpholin (254)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XX wird α -Aminonitril **244** (158 mg, 0.711 mmol, 1.0 eq.) mit Pentylmagnesiumbromid (711 μ L, 2.0 M in THF, 1.42 mmol, 2.0 eq.) in THF (2 mL) umgesetzt. Das Rohprodukt **254** wird als braunes Öl in einer Ausbeute von 168 mg (0.628 mmol, 88%) erhalten und ist ausreichend rein.

Braunes Öl.

M [C₁₅H₂₅NOS]: 267.43 g/mol.

Ausbeute 168 mg (0.628 mmol, 88%).

R_f-Wert: 0.54 (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.17 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H, H-5'), 6.88 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H, H-4'), 6.80 (dd, *J* = 3.5, 1.2 Hz, 1H, H-3'), 3.69–3.65 (m, 4H, CH₂), 2.59–2.52 (m, 2H, CH₂), 2.49–2.42 (m, 2H, CH₂), 1.80–1.59 (m, 2H, CH₂), 1.37 (s, 3H, 1-CH₃), 1.26–1.13 (m, 5H, CH₂), 1.06–0.96 (m, 1H, CH₂), 0.82 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, 7-CH₃).

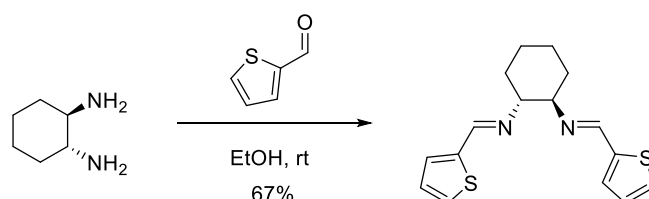
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 152.2 (C-2'), 125.8 (C-4'), 124.2 (C-5'), 124.1 (C-3'), 67.8 (CH₂), 61.8 (C-2), 47.0 (CH₂), 41.8 (CH₂), 32.4 (CH₂), 24.1 (CH₂), 22.6 (CH₂), 18.6 (2-CH₃), 14.1 (7-CH₃).

IR (ATR): ν = 2954 (s), 2853 (s), 1661 (w), 1454 (m), 1379 (m), 1272 (s), 1152 (vs), 967 (s), 859 (m) 695 (vs) cm⁻¹.

MS (ESI): m/z (%) = 278.2 (100) $[M+H]^+$. Methode C.

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für $C_{15}H_{26}NOS$ $[M+H]^+$: 268.1735, gef.: 268.1729.

6.4.2.5 (1*E*,1'*E*)-*N,N'*-((1*R*,2*R*)-Cyclohexan-1,2-diyl)bis[1-(thiophen-2-yl)methanimin] (**266**)



Zu (*R,R*)-1,2-Diaminocyclohexan (**264**) (260 μ L, 2.19 mmol, 1.0 eq.), gelöst in Ethanol (5 mL), wird 2-Thiophencarbaldehyd (**265**) (410 μ L, 4.38 mmol, 2.0 eq.) zugegeben und es wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit kaltem EtOH gewaschen. Das erhaltene Produkt **266** wird als farbloser kristalliner Feststoff in einer Ausbeute von 441 mg (1.46 mmol, 67%) erhalten.

Farbloser kristalliner Feststoff.

M [$C_{16}H_{18}N_2S_2$]: 302.46 g/mol.

Ausbeute: 441 mg (1.46 mmol, 67%).

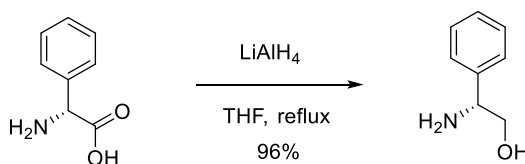
R_f-Wert: 0.69 (Cyclohexan/EtOAc = 1:1).

Schmelzbereich: 146.0–146.5 °C (EtOH). Lit.: 120 °C (*n*-Hexan).

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.27 (s, 2H, N=CH), 7.29 (d, J = 5.1 Hz, 2H, H-5'), 7.14 (dd, J = 3.6, 1.2 Hz, 2H, H-3'), 6.96 (dd, J = 5.1, 3.6 Hz, 2H, H-4'), 3.34–3.27 (m, 2H, CH), 1.88–1.71 (m, 6H, CH_2), 1.48–1.41 (m, 2H, CH_2).

Drehwert: $[\alpha]_D^{21} = -29.5$ (c = 3.3, Dichlormethan). (Lit.: $[\alpha]_D = -23.6$ (c = 0.6, Chloroform)).^[166]

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[166]

6.4.2.6 (2*R*)-2-Amino-2-phenylethanol (**260**)

Lithiumaluminiumhydrid (500 mg, 13.2 mmol, 3.2 eq.) wird in trockenem THF (25 mL) vorgelegt. Es wird auf 0 °C gekühlt und (*R*)- α -Phenylglycin (**259**) (622 mg, 4.12 mmol, 1.0 eq.) wird im Stickstoffgegenstrom vorsichtig portionsweise zugegeben. Nachdem die Wärmentwicklung nachgelassen hat, wird weitere 15 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird unter Eiskühlung sehr vorsichtig dest. Wasser (15 mL) zugegeben und der Niederschlag wird abfiltriert. Der Filterkuchen wird mit Dichlormethan (100 mL) gewaschen. Die organische Phase des Filtrats wird im Vakuum am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt und das Rohprodukt wird aus *n*-Hexan/Dichlormethan umkristallisiert. Das Produkt **260** wird als gelber kristalliner Feststoff in einer Ausbeute von 543 mg (3.96 mmol, 96%) erhalten.

Gelber Feststoff.

M [C₈H₁₁NO]: 137.18 g/mol.

Ausbeute: 543 mg (3.96 mmol, 96%).

R_f-Wert: 0.59 (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1). Anfärbung mit Seebach-Reagenz.

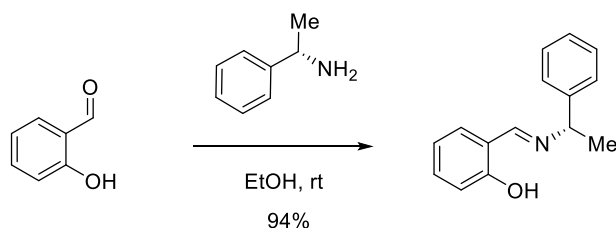
Schmelzbereich: 70.0–71.0 °C (Hexan/Dichlormethan). (Lit.: 72–74 °C (k.A.)).^[167]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.37–7.25 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 4.04 (dd, *J* = 8.3, 4.3 Hz, 1H, CH), 3.72 (dd, *J* = 10.9, 4.3 Hz, 1H, CH_{2A}), 3.55 (dd, *J* = 10.9, 8.3 Hz, 1H, CH_{2B}), 2.49 (s, br, 3H, NH, OH).

Drehwert: $[\alpha]_D^{21} = -23.6$ (c=1.0, MeOH). Lit.: $[\alpha]_D^{22} = -26.2$ (c=1.0, MeOH).^[168]

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[169]

6.4.2.7 2-[(*E*)-{[(1*S*)-1-Phenylethyl]imino}methyl]phenol (**263**)



(*S*)-Phenylethylamin ((*S*)-**188**) (2.97 g, 24.6 mmol, 1.0 eq.) wird in EtOH (15 mL) vorgelegt und Salicylaldehyd (**262**) (3.00 g, 24.6 mmol, 1.0 eq.) wird bei Raumtemperatur zugegeben. Es wird bei Raumtemperatur 12 Stunden gerührt und der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit dest. Wasser gewaschen. Das Produkt **263** wird im Ölpumpenvakuum getrocknet und wird als gelber kristalliner Feststoff in einer Ausbeute von 5.23 g (23.2 mmol, 94%) erhalten.

Gelber Feststoff.

M [$C_{15}H_{15}NO$]: 225.29 g/mol.

Ausbeute: 5.23 g (23.2 mmol, 94%).

R_f-Wert: 0.77 (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1).

Schmelzbereich: 72.5–73.3 °C (EtOH). (Lit.: 73.6–74.3 °C (*n*-Hexan)).^[170]

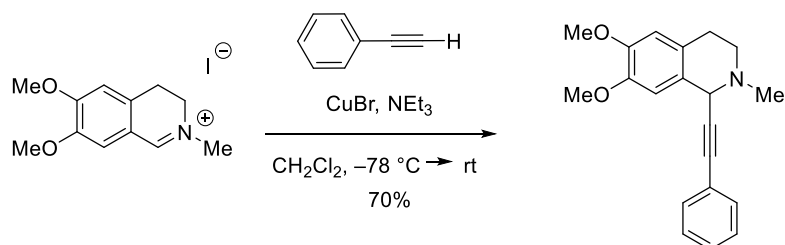
¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 13.56 (s, 1H, OH), 8.42 (s, 1H, N=CH), 7.38–7.24 (m, 7H, H-2-Ph, H-3-Ph, H-4-ph, H-5-Ph, H-6-Ph, H-3', H-5'), 6.98 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H, H-4'), 6.88 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H, H-6'), 4.56 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH), 1.63 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3).

Drehwert: $[\alpha]_D^{21} = +193.3$ (c = 1.0, MeOH). (Lit.: $[\alpha]_D^{25} = +182$ (c = 1.0, MeOH)).^[171]

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[170]

6.4.3 Reaktionen von Aminonitrilen mit Acetylen

6.4.3.1 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-(phenylethynyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (270)



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Taylor et al.^[91]

Kupfer-katalysierte Variante:

Einsatz des Iminiumsals **248**: Phenylacetylen (180 μ L, 164 mg, 1.16 mmol, 3.0 eq.), Kupfer(I)bromid (7.00 mg, 50.0 μ mol, 10 mol-%), und Dichlormethan (2 mL) werden in einem Schlenkkolben unter Argonatmosphäre vorgelegt und es wird auf -78 °C gekühlt. Triethylamin (150 μ L, 109 mg, 41.0 mmol, 2.0 eq.) wird bei dieser Temperatur langsam zutropft und es wird 10 min gerührt. Anschließend wird das Iminiumsals **248** (180 mg, 0.540 mmol, 1.0 eq.) im Argongegenstrom zugegeben. Die Reaktionsmischung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 12 Stunden gerührt. Es wird ges. NaHCO₃-Lösung (30 mL) zugegeben und es wird mit Dichlormethan (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Toluol/EtOAc = 4:1 + 5% NEt₃). Das Produkt **270** wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 116 mg (0.377 mmol, 70%) erhalten.

Gelbes Öl.

M [C₂₀H₂₁NO₂]: 307.39 g/mol.

Ausbeute: 116 mg (0.377 mmol, 70%).

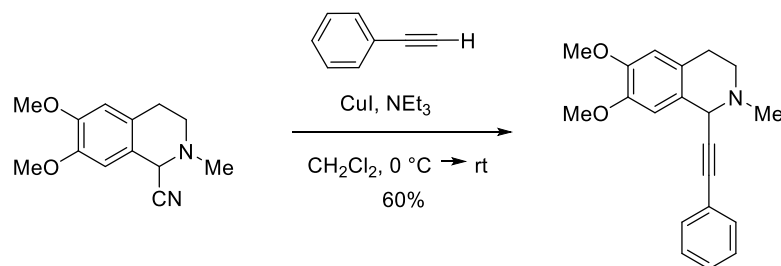
R_f-Wert: 0.69 (Toluol/EtOAc/NEt₃ = 4:1:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.46–7.42 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.28–7.27 (m, 3H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph), 6.86 (s, 1H, H-8), 6.60 (s, 1H, H-5), 4.63 (s, 1H, H-1), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.08–2.67 (m, 4H, H-3, H-4), 2.63 (s, 3H, NCH₃).

MS (ESI): m/z (%) = 308.1 (100) $[M+H]^+$. Methode C.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[172]

Kupfer-vermittelte Variante ausgehend von Aminonitril:



Phenylacetylen (283 μ L, 2.58 mmol, 3.0 eq.), Kupfer(I)iodid (164 mg, 0.861 mmol, 1.0 eq.), und Triethylamin (240 μ L, 1.72 mmol, 2.0 eq.) und Dichlormethan (5 mL) werden in einem Schlenkkolben unter Argonatmosphäre vorgelegt und es wird auf 0 °C gekühlt. Aminonitril **250** (200 mg, 0.861 mmol, 1.0 eq.) wird in trockenem Dichlormethan (2 mL) gelöst und tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 12 Stunden gerührt. Es wird ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) zugegeben und es wird mit Dichlormethan (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Toluol/EtOAc = 4:1 + 5% NEt_3). Das Produkt **270** wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 159 mg (0.517 mmol, 60%) erhalten.

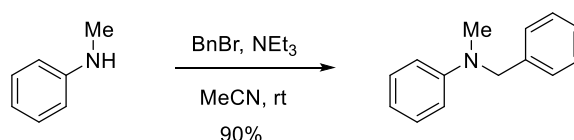
Ausbeute: 159 mg (0.517 mmol, 60%).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Kupfer-katalysierten Variante überein (siehe oben).

6.5 Oxidative Cyanierung von Arylaminen

6.5.1 Synthese der Substrate

6.5.1.1 *N*-Benzyl-*N*-methylanilin (340)



Nach einer Vorschrift von Tayama et al.^[173]

N-Methylanilin (5.0 g, 47 mmol, 1.5 eq.) wird in MeOH (100 mL) gelöst und Triethylamin (3.5 g, 34 mol, 5.0 mL, 1.1 eq.) und Benzylbromid (5.3 g, 31 mmol, 3.7 mL, 1.0 eq.) werden zugegeben und die Reaktionsmischung wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dest. Wasser (100 mL) zugegeben und mit Ethylacetat (3 x 75 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/EtOAc = 8:1). Das Produkt **340** wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 5.5 g (28 mmol, 90%) erhalten.

Gelbes Öl.

M [C₁₄H₁₅N]: 197.28 g/mol.

Ausbeute: 5.5 g (28 mmol, 90%).

R_f-Wert: 0.81 (Cyclohexan/EtOAc = 5:1).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.41–7.39 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.34–7.30 (m, 5H, H-3, H-5, H-4', H-2', H-6'), 6.87–6.80 (m, 3H, H-2, H-4, H-6), 4.62 (s, 2H, CH₂), 3.10 (s, 3H, NCH₃).

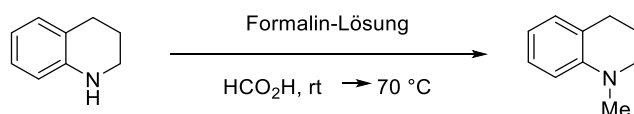
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 149.8 (C-1'), 139.1 (C-1), 129.3 (C-3, C-5), 128.7 (C-3', C-5'), 127.0 (C-4'), 126.8 (C-2', C-6'), 116.3 (C-4), 112.5 (C-2, C-6), 56.7 (CH₂), 38.6 (NCH₃).

IR (ATR): ν = 3086 (w), 3061 (w), 3027 (w), 2894 (w), 2869 (w), 1598 (s), 1504 (s), 1451 (s), 1353 (s), 1212 (m), 1116 (m), 1029 (m), 944 (m), 747 (s), 727 (s), 690 (s) cm⁻¹.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[173]

6.5.1.2 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (309)

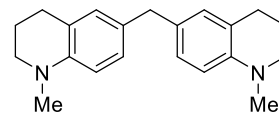
Methode A:



Tetrahydrochinolin (**308**) (5.00 g, 37.5 mmol, 2.0 eq.) wird in Ameisensäure (50 mL) gelöst und es wird Formalin-Lösung (10 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich dabei und die Reaktionsmischung wird nach dem Erwärmen zwei Stunden auf 70 °C erwärmt. Es wird NaHCO₃-Lösung (75 mL) zugegeben und es wird mit Ethylacetat (3 x 75 mL) extrahiert. Der Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/EtOAc = 5:1). Es wird untenstehendes Nebenprodukt **310** erhalten:

Nebenprodukt

6,6'-Methandiylbis(1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin) (310)



Das Produkt **310** wird als farbloses Öl, welches sich rasch orange-rot färbt, in einer Ausbeute von 13% erhalten.

Farbloses Öl.

M [C₂₁H₂₆N₂]: 306.44 g/mol.

Ausbeute: 0.671 g (2.19 mmol, 13%).

R_f-Wert: 0.56 (Cyclohexan/EtOAc = 5:1).

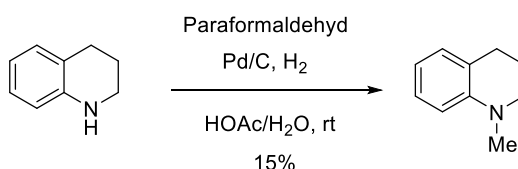
¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.96 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 2H, H-7), 6.85 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H, H-5), 6.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-8), 3.77 (s, 2H, CH₂), 3.24–3.21 (m, 4H, H-2), 2.91 (s, 6H, NCH₃), 2.79 (t, 4H, H-4), 2.06–1.98 (m, 4H, H-3).

¹³C-NMR, HMBC, HSQC (100.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 145.1 (C-8a), 130.1 (C-6), 129.4 (C-5), 127.4 (C-7), 123.1 (C-4a), 111.3 (C-8), 51.6 (C-2), 40.2 (CH₂), 39.5 (NCH₃), 27.9 (C-4), 22.7 (C-3).

IR (ATR): $\nu = 3066$ (w), 2987 (m), 2925 (m), 2835 (m), 1614 (m), 1507 (s), 1463 (m), 1317 (s), 1203 (s), 1092 (m), 1004 (m), 799 (s), 755 (m) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 307.2174, gef.: 307.2184.

Darstellungsvariante B:



Tetrahydrochinolin (**308**) (500 mg, 3.75 mmol, 1.0 eq.) wird in Essigsäure (5.5 mL) und dest. Wasser (1 mL) gelöst und es wird Paraformaldehyd (112 mg, 3.75 mmol, 1.0 eq.) zugegeben. Im Stickstoffgegenstrom wird Palladium auf Aktivkohle (48 mg, 10%-ig, 45 μmol) zugegeben. Der Kolben wird verschlossen und mit einem Wasserstoffballon versehen. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird nach diesem Zeitraum vorzeitig abgebrochen, indem der Katalysator abfiltriert wird. Das Filtrat wird mit ges. NaHCO_3 -Lösung (25 mL) versetzt und es wird mit Dichlormethan (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/EtOAc = 8:1). Das Produkt **309** wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 83.4 mg (0.564 mmol, 15%) erhalten.

Gelbes Öl.

M [$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}$]: 147.22 g/mol.

Ausbeute: 83.4 mg (0.564 mmol, 15%).

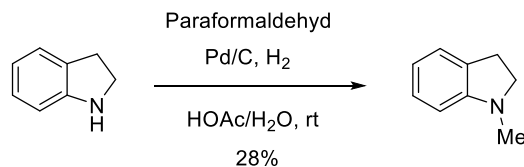
R_f-Wert: 0.68 (Cyclohexan/EtOAc = 5:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.22–7.17 (m, 1H, H-5), 7.07 (dq, $J = 6.6, 0.8$ Hz, 1H, H-7), 6.76–6.70 (m, 2H, H-6, H-8), 3.35–3.31 (m, 2H, H-2), 3.00 (s, 3H, NCH_3), 2.89 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-4), 2.14–2.06 (m, 2H, H-3).

IR (ATR): $\nu = 3066$ (w), 3020 (w), 2929 (w), 2985 (w), 2839 (w), 1602 (s), 1506 (s), 1464 (m), 1320 (s), 1207 (s), 1002 (m), 876 (w), 798 (w), 742 (s) cm^{-1} .

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[174]

6.5.1.3 1-Methylindolin (312)



Indolin (**311**) (450 mg, 3.75 mmol, 1.0 eq.) wird in Essigsäure (5.5 mL) und dest. Wasser (1 mL) gelöst und es wird Paraformaldehyd (112 mg, 3.75 mmol, 1.0 eq.) zugegeben. Im Stickstoffgegenstrom wird Palladium auf Aktivkohle (48 mg, 10%-ig, 45 μ mol) zugegeben. Der Kolben wird verschlossen und mit einem Wasserstoffballon versehen. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird nach diesem Zeitraum vorzeitig abgebrochen, indem der Katalysator abfiltriert wird. Das Filtrat wird mit ges. NaHCO₃-Lösung (30 mL) versetzt und es wird mit Dichlormethan (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/EtOAc = 5:1). Das Produkt **312** wird als oranges Öl in einer Ausbeute von 60.0 mg (0.455 mmol, 28%) erhalten.

Oranges Öl.

M [C₉H₁₁N]: 133.19 g/mol.

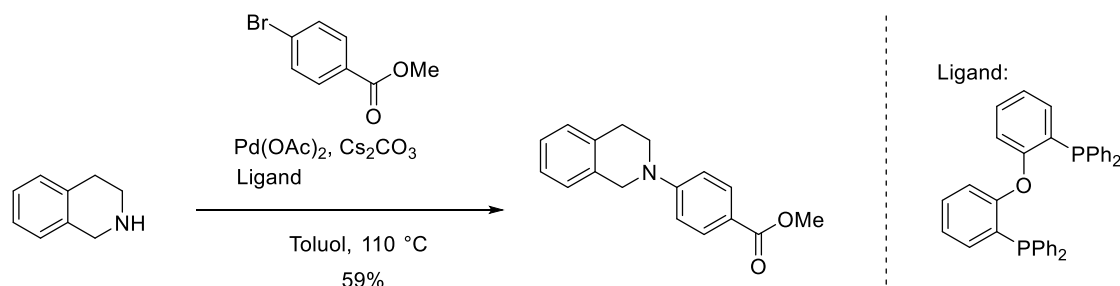
Ausbeute: 60.0 mg (0.455 mmol, 12%).

R_f-Wert: 0.28 (CYHA/EtOAc = 5:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.16–7.12 (m, 2H, H-4, H-6), 6.73 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H, H-5), 6.55 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H, H-7), 3.36–3.32 (m, 2H, H-2), 3.02–2.97 (m, 2H, H-3), 2.81 (s, 3H, NCH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[174]

6.5.1.4 4-(3,4-Dihydroisochinolin-2(1H)-yl)benzoesäuremethylester (**295**)



Zu 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (**293**) (1.50 g, 11.2 mmol, 1.4 eq.) wird *p*-Brombenzoesäuremethylester (1.77 g, 8.23 mmol, 1.0 eq.), Cäsiumcarbonat (6.00 g, 18.4 mmol, 2.2 eq.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (90.0 mg, 0.412 mmol, 5 mol-%), Bis[2-(diphenylphosphino)phenyl]ether (**296**) (440 mg, 0.823 mmol, 10 Mol-%) und trockenes entgastes Toluol (10 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 12 Stunden auf $110\text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt. Es wird abgekühlt und ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL) zugegeben und es wird mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/EtOAc = 6:1). Das Produkt **295** wird als leicht gelblicher Feststoff in einer Ausbeute von 1.78 g (4.86 mmol, 59%) erhalten.

Leicht gelblicher Feststoff.

M [$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2$] = 267.33 g/mol.

Ausbeute: 1.78 g (4.86 mmol, 59%).

R_f -Wert: 0.51 (Cyclohexan/EtOAc = 5:1).

Schmelzbereich: $102.9\text{--}103.8\text{ }^\circ\text{C}$ (Cyclohexan/EtOAc).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.98–7.95 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-3', H-5'), 7.24–7.17 (m, 4H, H-5, H-6, H-7, H-8), 6.89–6.86 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2', H-6'), 4.51 (s, 2H, H-1), 3.88 (s, 3H, COOCH_3), 3.65 (t, $J = 5.9\text{ Hz}$, 2H, H-3), 2.99 (t, $J = 5.9\text{ Hz}$, 2H, H-4).

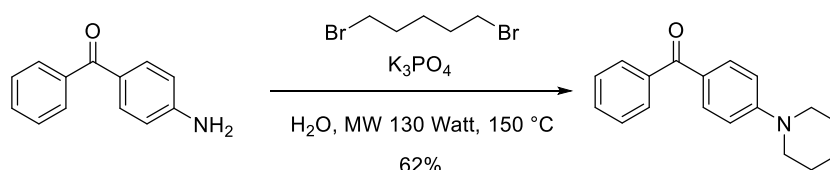
$^{13}\text{C-NMR}$, HMBC, HSQC (100.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 167.4 (COOH), 153.1 (C-1'), 135.1 (C-4a), 133.9 (C-8a), 131.4 (C-3', C-5'), 128.3, 126.8, 126.6, 126.5 (C-5, C-6, C-7, C-8), 118.3, 112.2 (C-2', C-6'), 51.7 (OCH_3), 49.1 (C-1), 44.9 (C-3), 29.1 (C-4).

IR (ATR): $\nu = 3026$ (w), 2992 (w), 2947 (w), 2839 (w), 1705 (s), 1605 (s), 1520 (m), 1434 (m), 1390 (m), 1285 (s), 1228 (m), 1184 (s), 1110 (m), 928 (w), 770 (m), 744 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 290.1157, gef.: 290.1153.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[106]

6.5.1.5 Phenyl(4-(piperidin-1-yl)phenyl)methanon (300)



4-Aminobenzophenon (1.00 g, 5.07 mmol, 1.1 eq.), 1,5-Dibrompentan (1.06 g, 4.61 mmol, 1.0 eq.), Kaliumphosphat (1.17 g, 5.53 mmol, 1.2 eq.) und dest. Wasser (15 mL) werden in ein Mikrowellen-Vial gegeben. Die Reaktionsmischung wird im Mikrowellenreaktor 1.5 Stunden bei 130 Watt bei max. 12 bar auf 150 °C erhitzt (ramp time 30 Sekunden). Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt **300** wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1) und wird als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 760 mg (2.85 mmol, 62%) erhalten.

Farbloser Feststoff.

M [$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}$] = 265.36 g/mol.

Ausbeute: 760 mg (2.85 mmol, 62%).

R_f -Wert: 0.15 (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1).

Schmelzbereich: 98.6–100.1 °C (Cyclohexan/Ethylacetat). Lit.: 99.8–101.3 °C.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.79–7.76 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2', H-6'), 7.75–7.72 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.53–7.42 (m, 3H, H-3-Ph, H-4-Ph, H-5-Ph), 6.88–6.85 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-3', H-5'), 3.39–3.35 (m, 4H, 2- CH_2 , 6- CH_2), 1.70–1.64 (m, 6H, 3- CH_2 , 4- CH_2 , 5- CH_2).

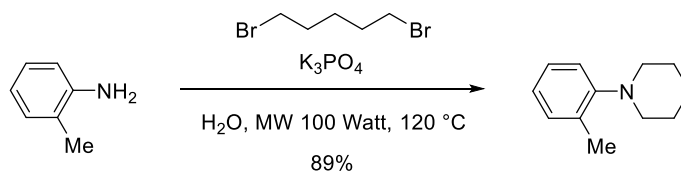
$^{13}\text{C-NMR}$, **HMBC, **HSQC**** (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 195.2 (C=O), 154.3 (C-4'), 139.2 (C-1-Ph), 132.7 (C-2', C-6'), 131.4 (C-4-Ph), 129.6 (C-6-Ph, C-2-Ph), 128.1 (C-3-Ph, C-5-Ph), 126.2 (C-4'), 113.2 (C-3', C-5'), 48.7 (2- CH_2 , 6- CH_2), 25.5 (3- CH_2 , 5- CH_2), 24.5 (4- CH_2).

IR (ATR): ν = 3057 (w), 2933 (m), 2853 (m), 2819 (w), 1640 (m), 1589 (s), 1515 (m), 1445 (m), 1317 (s), 1236 (s), 1197(s), 917 (s), 831 (s), 739 (s), 699 (s), 624 (s) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 266.1545, gef.: 266.1553.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[106]

6.5.1.6 1-(2-Methylphenyl)piperidin (**299**)



2-Methylanilin (1.51 mL, 1.51 g, 14.1 mmol, 2.5 eq.), 1,5-Dibrompentan (770 μL , 1.30 g, 5.65 mmol, 1.0 eq.), Kaliumphosphat (1.80 g, 8.48 mmol, 1.5 eq.) und dest. Wasser (15 mL) werden in ein Mikrowellen-Vial gegeben. Die Reaktionsmischung wird im Mikrowellenreaktor eine Stunde bei 100 Watt bei max. 8 bar auf 120 $^{\circ}\text{C}$ erhitzt (ramp time 30 Sekunden). Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt **299** wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat = 8:1) und wird als farblose Flüssigkeit in einer Ausbeute von 880 mg (5.02 mmol, 89%) erhalten.

Farbloses Öl.

M [$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}$] = 175.28 g/mol.

Ausbeute: 880 mg (5.02 mmol, 89%).

R_f -Wert: 0.78 (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1).

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.23–7.18 (m, 2H, H-Ar), 7.07–7.00 (m, 2H, H-Ar), 2.91–2.88 (m, 4H, 2-CH₂, 6-CH₂), 2.36 (s, 3H, CH₃), 1.77 (p, *J* = 5.8 Hz, 4H, 3-CH₂, 5-CH₂), 1.65–1.61 (m, 2H, 4-CH₂).

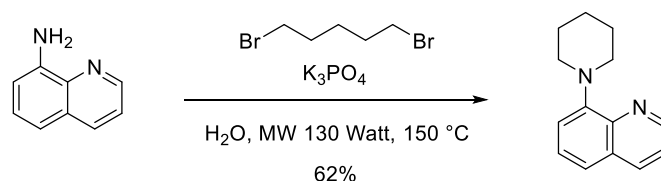
¹³C-NMR, HMBC, HSQC (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 153.1 (C-1), 132.8 (C-2), 131.0, 126.5, 122.7, 119.1 (C-3, C-4, C-5, C-6), 53.5 (2-CH₂, 6-CH₂), 26.8 (3-CH₂, 5-CH₂), 24.6 (4-CH₂), 18.0 (CH₃).

IR (ATR): ν = 3064 (w), 3019 (w), 2932 (m), 2851 (w), 2789 (w), 2739 (w), 1599 (m), 1491 (s), 1450 (m), 1441 (m), 1378 (m), 1325 (m), 1224 (s), 1124 (m), 1105 (m), 1028 (m), 862 (w), 757 (s), 620 (s) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): *m/z* (%) = Ber. für C₁₂H₁₈N [M+H]⁺: 176.1439, gef.: 176.1455.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[106]

6.5.1.7 8-(Piperidin-1-yl)chinolin (304)



8-Aminochinolin (731 mg, 5.07 mmol, 1.1 eq.), 1,5-Dibrompentan (1.06 g, 4.61 mmol, 1.0 eq.), Kaliumphosphat (1.17 g, 5.53 mmol, 1.2 eq.) und dest. Wasser (15 mL) werden in ein Mikrowellen-Vial gegeben. Die Reaktionsmischung wird im Mikrowellenreaktor 1.5 Stunden bei 130 Watt bei max. 12 bar auf 150 °C erhitzt (ramp time 30 Sekunden). Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt **304** wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1) und wird als leicht gelblicher Feststoff in einer Ausbeute von 609 mg (2.86 mmol, 62%) erhalten.

Leicht gelblicher Feststoff.

M [C₁₄H₁₆N₂]: 212.29 g/mol.

Ausbeute: 609 mg (2.86 mmol, 62%).

R_f-Wert: 0.45 (Cyclohexan/EtOAc = 4:1).

Schmelzbereich: 75.4–79.0 °C (Cyclohexan/EtOAc). (Lit.: 77–78 °C (EtOH)).^[175]

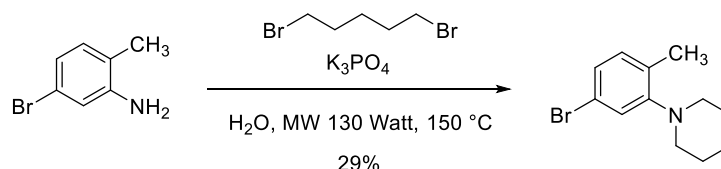
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.91 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H, H-2), 8.09 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H, H-4), 7.47–7.33 (m, 3H, H-3, H-5, H-6), 7.16 (dd, *J* = 7.0, 1.8 Hz, 1H, H-7), 3.35–3.32 (m, 4H, 2-CH₂, 6-CH₂), 1.97–1.89 (m, 4H, 3-CH₂, 5-CH₂), 1.72–1.65 (m, 2H, 4-CH₂).

¹³C-NMR, HMBC, HSQC (100.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 150.8 (C-8), 148.1 (C-2), 143.0 (C-8a), 136.4 (C-4), 129.6 (C-4a), 126.7, 121.1, 120.7 (C-3, C-5, C-6), 116.1 (C-7), 53.7 (2-CH₂, 6-CH₂), 26.2 (3-CH₂, 5-CH₂), 24.7 (4-CH₂).

IR (ATR): ν = 3036 (w), 2934 (m), 2853 (m), 2801 (m), 1567 (m), 1499 (s), 1471 (m), 1449 (8m), 1387 (s), 1244 (s), 1101 (s), 1014 (s), 915 (m), 860 (m), 824 (s), 789 (s), 734 (s) cm⁻¹.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[176]

6.5.1.8 1-(5-Brom-2-methylphenyl)piperidin (305)



5-Brom-2-methylanilin (943 mg, 5.07 mmol, 1.1 eq.), 1,5-Dibrompentan (1.06 g, 4.61 mmol, 1.0 eq.), Kaliumphosphat (1.17 g, 5.53 mmol, 1.2 eq.) und dest. Wasser (15 mL) werden in ein Mikrowellen-Vial gegeben. Die Reaktionsmischung wird im Mikrowellenreaktor 1.5 Stunden bei 130 Watt bei max. 12 bar auf 150 °C erhitzt (ramp time 30 Sekunden). Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt **305** wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1) und wird als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 341 mg (1.34 mmol, 29%) erhalten.

Leicht gelbliches Öl.

M [C₁₂H₁₆BrN]: 254.17 g/mol.

Ausbeute: 341 mg (1.34 mmol, 29%).

R_f-Wert: 0.65 (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1).

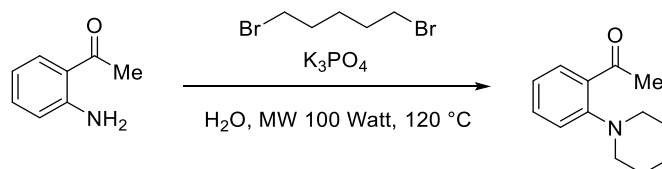
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-6), 7.07 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H, H-4), 7.02 (dd, *J* = 8.0, 0.7 Hz, 1H, H-3), 2.83–2.81 (m, 4H, 2-CH₂, 6-CH₂), 2.24 (s, 3H, CH₃), 1.71 (dq, *J* = 10.8, 5.3 Hz, 4H, 3-CH₂, 5-CH₂), 1.61–1.55 (m, 2H, 4-CH₂).

¹³C-NMR, HMBC, HSQC (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 154.3 (C-1), 132.2 (C-3), 131.5 (C-2), 125.4 (C-4), 122.4 (C-6), 119.6 (C-5), 53.2 (2-CH₂, 6-CH₂), 26.5 (3-CH₂, 5-CH₂), 24.3 (4-CH₂), 17.5 (CH₃).

IR (ATR): ν = 2933 (m), 2853 (m), 2799 (m), 2740 (w), 1587 (s), 1485 (s), 1450 (m), 1379 (m), 1221 (s), 1126 (m), 1029 (s), 934 (s), 801 (s) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): *m/z* (%) = Ber. für C₁₂H₁₇BrN [M+H]⁺: 254.0544, gef.: 254.0544.

6.5.1.9 1-(2-(Piperidin-1-yl)phenyl)ethanon (301)



2-Aminoacetophenon (2.0 g, 15 mmol, 1.0 eq.), 1,5-Dibrompentan (3.8 g, 17 mmol, 1.1 eq), Kaliumphosphat (1.8 g, 8.5 mmol, 1.5 eq.) und dest. Wasser (15 mL) werden in ein Mikrowellen-Vial gegeben. Die Reaktionsmischung wird im Mikrowellenreaktor eine Stunde bei 100 Watt bei max. 8 bar auf 120 °C erhitzt (ramp time 30 Sekunden). Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt **301** wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat = 8:1) und wird als gelbes Öl (1.3 g) erhalten. Unreagiertes 1,5-Dibrompentan kann vom Reaktionsprodukt nicht abgetrennt werden.

Gelbes Öl.

M [C₁₃H₁₇NO]: 203.28 g/mol.

Ausbeute: 1.3 g (Rohprodukt).

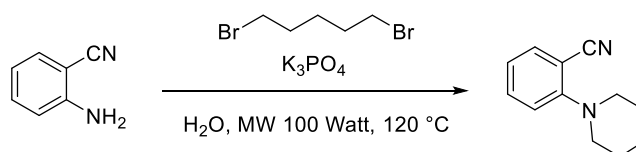
R_f-Wert: 0.57 (Cyclohexan/EtOAc =5:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.36–7.31 (m, 2H, H-Ar), 7.02 (dd, *J* = 8.6, 1.0 Hz, 1H, H-Ar), 6.96 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H, H-Ar), 2.91–2.88 (m, 4H, CH₂), 2.61 (s, 3H, Me), 1.70–1.64 (m, 4H, CH₂), 1.58–1.51 (m, 2H, CH₂).

IR (ATR): ν = 3065 (w), 2935 (s), 2853 (w), 2806 (w), 1677 (s), 1592 (s), 1483 (s), 1445 (s), 1351 (m), 1283 (s), 1242 (s), 1226 (s), 922 (s), 768 (s), 751 (s) cm⁻¹.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[177]

6.5.1.10 2-(Piperidin-1-yl)benzonnitril (302)



Anthranilonitril (1.77 g, 15 mmol, 1.0 eq.), 1,5-Dibromopentan (3.79 g, 16.5 mmol, 1.1 eq), Kaliumphosphat (1.80 g, 8.48 mmol, 1.5 eq.) und dest. Wasser (15 mL) werden in ein Mikrowellen-Vial gegeben. Die Reaktionsmischung wird im Mikrowellenreaktor eine Stunde bei 100 Watt bei max. 8 bar auf 120 °C erhitzt (ramp time 30 Sekunden). Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat = 8:1) und wird als farbloses Öl (1.5 g) erhalten. Unreagiertes 1,5-Dibromopentan kann vom Reaktionsprodukt nicht abgetrennt werden.

Farbloses Öl.

M [C₁₂H₁₄N₂]: 186.25 g/mol.

Ausbeute: 1.5 g (Rohprodukt).

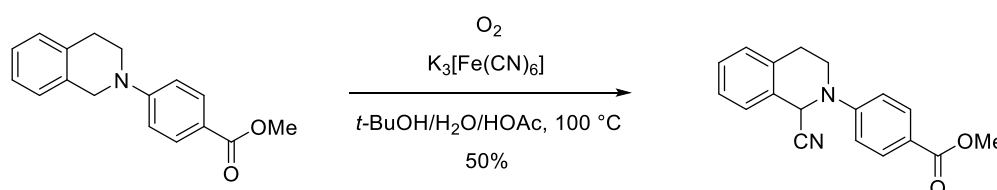
R_f-Wert: 0.65 (Cyclohexan/EtOAc = 5:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.55 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H, H-6), 7.49–7.43 (m, 1H, H-4), 7.02–6.94 (m, 2H, H-3, H-5), 3.19–3.16 (m, 4H, 2-CH₂, 6-CH₂), 1.83–1.76 (m, 4H, 3-CH₂, 5-CH₂), 1.67–1.60 (m, 2H, 4-CH₂).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[178]

6.5.2 Untersuchung des Substratspektrums

6.5.2.1 4-(1-Cyano-3,4-dihydroisochinolin-2(1*H*)-yl)benzoesäuremethylester (318)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XVIII wird Amin **295** (128 mg, 0.487 mmol, 1.0 eq.) mit Kaliumhexacyanoferrat(III) (157 mg, 0.487 mmol, 1.0 eq.) in *t*-Butanol (3.0 mL), dest. Wasser (3.0 mL) und Essigsäure (0.2 mL) in einer Sauerstoffatmosphäre in 16 Stunden umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc = 5:1) liefert das Produkt **318** als farblosen Feststoff in einer Ausbeute von 69.9 mg (0.239 mmol, 50%).

Farbloser Feststoff.

M [C₁₈H₁₆N₂O₂] = 292.34 g/mol.

Ausbeute: 69.9 mg (0.24 mmol, 50%).

R_f-Wert: 0.18 (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1).

Schmelzbereich: 147.0–148.4 °C (Cyclohexan/Ethylacetat).

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.07–8.03 (AA' Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-3', H-5'), 7.37–7.27 (m, 4H, H-5, H-6, H-7, H-8), 7.05–7.02 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2', H-6'), 5.65 (s, 1H, H-1), 3.91 (s, 3H, COOCH₃), 3.94–3.86 (m, 1H, H-3_A), 3.64–3.56 (ddd, *J* = 12.4, 9.0, 4.7 Hz, 1H, H-3_B), 3.20–3.04 (m, 2H, H-4).

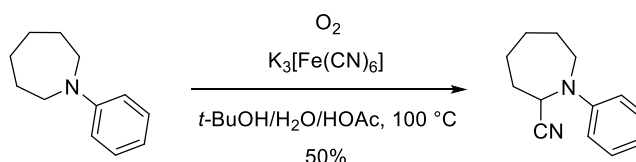
¹³C-NMR, HMBC, HSQC (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 166.8 (C=O), 151.2 (C-1'), 134.8 (C-8a), 131.5 (C-3', C-5'), 129.2, 129.1 (2 x), 127.2, 127.1 (C-4a, C-5, C-6, C-7, C-8), 121.7 (C-4'), 117.7 (CN), 114.3 (C-2', C-6'), 51.9 (COOCH₃), 50.6 (C-1), 43.8 (C-3), 28.3 (C-4).

IR (ATR): ν = 3067 (W), 3022 (w), 2950 (w), 2928 (w), 1708 (s), 1605 (s), 1518 (s), 1434 (s), 1381 (m), 1282 (s), 1225 (s), 1188 (s), 1113 (s), 937 (s), 834 (w), 768 (s), 698 (m) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): *m/z* (%) = Ber. für C₁₈H₁₇N₂O₂ [M+H]⁺: 293.1290, gef.: 293.1297.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[106]

6.5.2.2 1-Phenylazepan-2-carbonitril (321)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XVIII wird Phenylazepan (84.0 mg, 0.478 mmol, 1.0 eq.) mit Kaliumhexacyanoferrat(III) (157 mg, 0.478 mmol, 1.0 eq.) in *t*-Butanol (3.0 mL), dest. Wasser (3.0 mL) und Essigsäure (0.2 mL) in einer Sauerstoffatmosphäre in 16 Stunden umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1) wird das Produkt **321** als leicht braunes Öl in einer Ausbeute von 78.5 mg (0.392 mmol, 82%) erhalten.

Leicht braunes Öl.

M [C₁₃H₁₆N₂] = 200.29 g/mol.

Ausbeute: 78.5 mg (0.392 mmol, 82%).

R_f = 0.52 (Cyclohexan/Ethylacetat = 7:1).

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.35–7.30 (m, 2H, H-3-Ph, H-5-Ph), 6.89–6.83 (m, 3H, H-2-Ph, H-4-Ph, H-6-Ph), 4.41 (ddd, *J* = 10.9, 6.4, 1.0 Hz, 1H, H-2), 3.66–3.59 (m, 1H, H-7_A), 3.40 (ddd, *J* = 15.7, 11.2, 1.6 Hz, 1H, H-7_B), 2.53–2.40 (m, 1H, H-3_A), 2.11–1.29 (m, 7H, H-3_B, H-4, H-5, H-6).

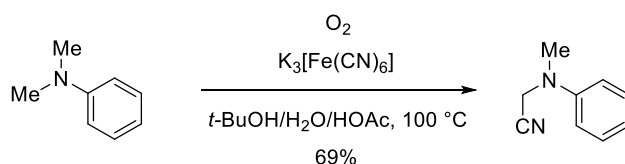
^{13}C -NMR, HMBC, HSQC (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 148.1 (C-1-Ph), 129.5 (C-3-Ph, C-5-Ph), 119.9 (CN), 118.3 (C-4-Ph), 112.5 (C-2-Ph, C-6-Ph), 49.8 (C-2), 46.6 (C-7), 33.9 (C-3), 29.1, 28.5, 24.8 (C-4, C-5, C-6).

IR (ATR): ν = 3061 (w), 3041 (w), 3028 (w), 2929 (m), 2855 (m), 1596 (s), 1503, 1381, 1267 (m), 1162 (m), 1040 (m), 986 (m), 924 (m), 747 (s), 692 (s) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 201.1392, gef.: 201.1398.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[106]

6.5.2.3 Methyl(phenyl)amino)acetonitril (**325**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XVIII wird *N,N*-Dimethylanilin (57.9 mg, 0.487 mmol, 1.0 eq.) mit Kaliumhexacyanoferrat(III) (157 mg, 0.487 mmol, 1.0 eq.) in *t*-Butanol (3.0 mL), dest. Wasser (3.0 mL) und Essigsäure (0.2 mL) unter Sauerstoffatmosphäre in 16 Stunden umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1) wird das Produkt **325** als gelbes Öl in einer Ausbeute von 48.2 mg (0.330 mmol, 69%) erhalten.

Gelbes Öl.

M [$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2$] = 146.19 g/mol.

Ausbeute: 48.2 mg (0.330 mmol, 69%).

R_f -Wert: 0.31 (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1).

^1H -NMR, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.37–7.30 (m, 2H, H-3-Ph, H-5-Ph), 6.97–6.86 (m, 3H, H-2-Ph, H-4-Ph, H-6-Ph), 4.17 (s, 2H, CH_2), 3.01 (s, 3H, NCH_3).

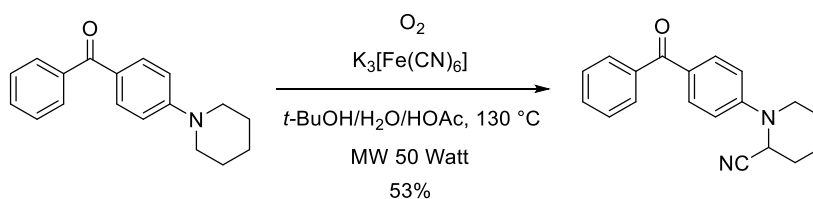
^{13}C NMR, HMBC, HSQC (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 147.8 (C-1-Ph), 129.5 (C-2-Ph, C-6-Ph), 120.2 (C-4-Ph), 115.6 (CN), 114.9 (C-3-Ph, C-5-Ph), 42.3 (CH_2), 39.3 (CH_3).

IR (ATR): $\nu = 3064$ (w), 3041 (w), 3032 (w), 2960 (w), 2892 (w), 2819 (w), 1675 (w), 1600 (s), 1501 (s), 1336 (m), 1246 (m), 1199 (m), 999 (m), 869 (m), 754 (s), 691 (s) cm^{-1} .

MS (ESI): m/z (%) = 147.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[106]

6.5.2.4 1-(4-Benzoylphenyl)piperidin-2-carbonitril (**326**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XVIII wird das Amin **300** (127 mg, 0.487 mmol, 1.0 eq.) mit Kaliumhexacyanoferrat(III) (157 mg, 0.487 mmol, 1.0 eq.) in *t*-Butanol (3.0 mL), dest. Wasser (3.0 mL) und Essigsäure (0.2 mL) unter Sauerstoffatmosphäre in einer Mikrowellen-unterstützten Reaktion umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1) wird das Produkt **326** als gelbes Öl in einer Ausbeute von 73.6 mg (0.253 mmol, 53%) erhalten.

Gelbes Öl.

M $[\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}] = 290.37$ g/mol.

Ausbeute: 73.6 mg (0.253 mmol, 53%).

R_f -Wert: 0.15 (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.83–7.78 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-3', H-5'), 7.77–7.73 (m, 2H, H-3-Ph, H-5-Ph), 7.58–7.53 (m, 1H, H-4-Ph), 7.49–7.43 (m, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 7.01–6.98 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2', H-6'), 4.82 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-2), 3.73–3.67 (m, 1H, H-6_A), 3.10–3.02 (m, 1H, H-6_B), 2.11–1.60 (m, 6H, C-3, C-4, C-5).

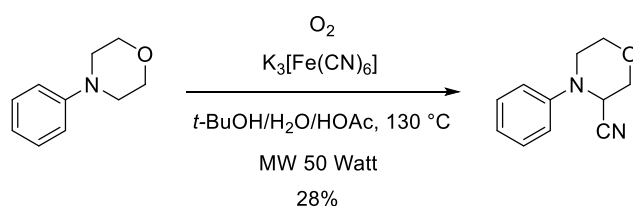
$^{13}\text{C NMR}$, HMBC, HSQC (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 195.4 (C=O), 152.8 (C-1'), 138.2 (C-1-Ph), 132.3 (C-3', C-5'), 132.0 (C-4-Ph), 130.0 (C-4'), 129.7 (C-2-Ph, C-6-Ph), 128.2 (C-3-Ph, C-5-Ph), 117.0 (CN), 115.9 (C-2', C-6'), 49.7 (C-2), 45.9 (C-6), 29.0, 24.9, 20.1 (C-3, C-4, C-5).

IR (ATR): $\nu = 3061$ (w), 2947 (w), 2862 (w), 2833 (w), 1646 (s), 1596 (s), 1512 (m), 1445 (m), 1316 (m), 1246 (s), 1149 (s), 1025 (w), 913 (s), 837 (m), 727 (s), 699 (s) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 313.1317, gef.: 313.1311.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[106]

6.5.2.5 4-Phenylmorpholin-3-carbonitril (**327**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XIX wird 4-Phenylmorpholin (80.0 mg, 0.487 mmol, 1.0 eq.) mit Kaliumhexacyanoferrat(III) (157 mg, 0.487 mmol, 1.0 eq.) in *t*-Butanol (3.0 mL), dest. Wasser (3.0 mL) und Essigsäure (0.2 mL) unter Sauerstoffatmosphäre in einer Mikrowellen-unterstützten Reaktion umgesetzt. Es wird 27.5 Stunden bei 50 Watt auf 130 °C bei max. 18 bar erhitzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1) wird das Produkt **327** als farbloses Öl in einer Ausbeute von 25.0 mg (0.133 mmol, 28%) erhalten.

Farbloses Öl.

M [$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$] = 188.23 g/mol.

Ausbeute: 25.0 mg (0.133 mmol, 28%).

R_f -Wert: 0.17 (Cyclohexan/Ethylacetat = 7:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.40–7.35 (m, 2H, H-3-Ph, H-5-Ph), 7.10–7.00 (m, 3H, H-2-Ph, H-4-Ph, Ph-6), 4.45 (dd, $J = 2.8$ Hz, 1.7 Hz, 1H, H-2), 4.19 (dt, $J = 11.5$ Hz, 1.4 Hz, 1H, H-3_A), 4.16–4.07 (m, 1H, H-5_A), 3.94 (dd, $J = 11.5$ Hz, 2.8 Hz, 1H, H-3_B), 3.82–3.73 (m, 1H, H-5_B), 3.33–3.30 (m, 2H, 6- CH_2).

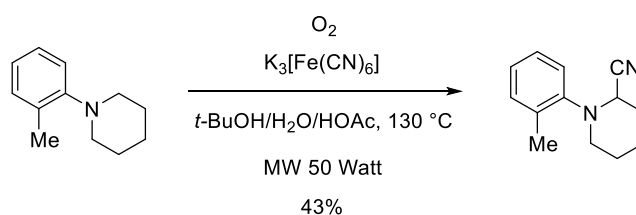
$^{13}\text{C-NMR}$, HMBC, HSQC (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 148.5 (C-1-Ph), 129.7 (C-3-Ph, C-5-Ph), 122.8 (C-4-Ph), 117.4 (C-2-Ph, C-6-Ph), 116.1 (CN), 68.3 (C-3), 67.1 (C-5), 51.2 (C-2), 45.7 (C-6).

IR (ATR): $\nu = 3063$ (w), 3042 (w), 2967 (w), 2922 (w), 2861 (w), 1599 (s), 1496 (s), 1450 (s), 1255 (s), 1222 (s), 1121 (s), 1068 (w), 924 (s), 760 (s), 690 (s) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 189.1028, gef.: 189.1020.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[106]

6.5.2.6 1-(2-Methylphenyl)piperidin-2-carbonitril (**323**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XIX wird das Amin **299** (84.0 mg, 0.487 mmol, 1.0 eq.) mit Kaliumhexacyanoferrat(III) (157 mg, 0.487 mmol, 1.0 eq.) in *t*-Butanol (3.0 mL), dest. Wasser (3.0 mL) und Essigsäure (0.2 mL) unter Sauerstoffatmosphäre in einer Mikrowellen-unterstützten Reaktion umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird das Produkt **323** als braunes Öl in einer Ausbeute von 41.0 mg (0.205 mmol, 43%) erhalten.

Braunes Öl.

M [$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2$] = 200.29 g/mol.

Ausbeute: 41.0 mg (0.205 mmol, 43%).

R_f-Wert: 0.83 (Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1).

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.23–7.19 (m, 3H, H-Ar), 7.09–7.05 (m, 1H, H-Ar), 4.07 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-2), 3.26 (td, $J = 11.6, 2.5$ Hz, 1H, H-6_A), 2.98–2.93 (m, 1H, H-6_B), 2.27 (s, 3H, CH_3), 2.12–1.95 (m, 2H, H-3), 1.84–1.67 (m, 4H, H-4, H-5).

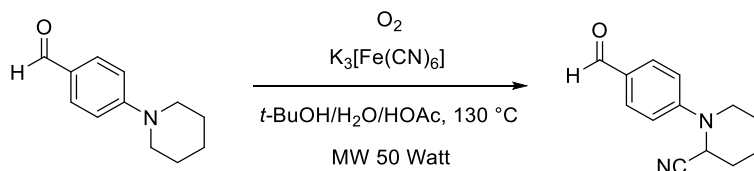
¹³C NMR, HMBC, HSQC (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 149.3 (C-1'), 133.1 (C-2'), 131.2 (C-3'), 127.1, 125.0, 121.2 (C-4', C-5', C-6'), 117.6 (CN), 53.4 (C-2), 48.2 (C-6), 29.5, 25.7, 20.5 (C-3, C-4, C-5), 17.6 (CH_3).

IR (ATR): $\nu = 2944$ (s), 2860 (m), 2223 (vw), 1492 (s), 1454 (m), 1443 (m), 1234 (s), 1127 (m), 1115 (m), 763 (s), 727 (m) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für $C_{13}H_{17}N_2$ $[M+H]^+$: 201.1392, gef.: 201.1387.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[106]

6.5.2.7 1-(4-Formylphenyl)piperidin-2-carbonitril (**324**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XIX wird 4-(Piperidin-1-yl)benzaldehyd (84.0 mg, 0.487 mmol, 1.0 eq.) mit Kaliumhexacyanoferrat(III) (157 mg, 0.487 mmol, 1.0 eq.) in *t*-Butanol (3.0 mL), dest. Wasser (3.0 mL) und Essigsäure (0.2 mL) unter Sauerstoffatmosphäre in einer Mikrowellen-unterstützten Reaktion umgesetzt. Es wird 15 Stunden bei 50 Watt auf 130 °C bei max. 18 bar erhitzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1) wird eine Produktfraktion als braunes Öl erhalten (35.0 mg), welche Spuren des Startmaterials enthält (8%). Eine Mischung (20 mg) des Produkts und seines Cyanhydrins werden ebenso erhalten. Die durch ¹H-NMR bestimmte Gesamtausbeute von **324** beträgt 50%.

Braunes Öl.

M [$C_{13}H_{14}N_2O$] = 214.27 g/mol.

Ausbeute: Gesamtausbeute durch ¹H-NMR-Messungen der Mischungen bestimmt: 50%.

R_f-Wert: 0.13 (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1).

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.82 (s, 1H, CHO), 7.85–7.78 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-3', H-5'), 7.07–7.00 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H-2', H-6'), 4.86–4.81 (m, 1H, H-2), 3.77–3.71 (m, 1H, H-6_A), 3.14–3.02 (m, 1H, H-6_B), 2.13–1.52 (m, 6H, H-3, H-4, H-5).

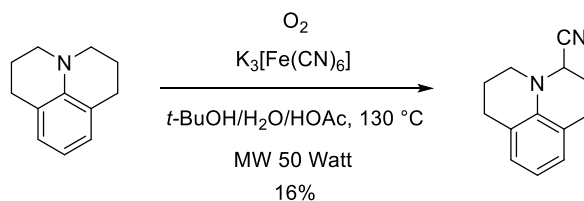
¹³C NMR, HMBC, HSQC (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 190.8 (CHO), 153.9 (C-4'), 131.8 (C-3', C-5'), 129.6 (C-1'), 116.2 (C-2', C-6'), 49.4 (C-2), 45.9 (C-6), 29.0, 24.9, 20.1 (C-3, C-4, C-5).

IR (ATR): $\nu = 2945$ (w), 2860 (w), 2833 (w), 2742 (w), 1692 (m), 1600 (s), 1568 (m), 1515 (m), 1353 (w), 1311 (w), 1223 (m), 1165 (s), 1024 (w), 916 (w), 824 (w), 733 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 215.1184, gef.: 215.1183.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[106]

6.5.2.8 Julolidin- α -carbonitril (**328**)



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift XIX wird Julolidin (83.0 mg, 0.487 mmol, 1.0 eq.) mit Kaliumhexacyanoferrat(III) (157 mg, 0.487 mmol, 1.0 eq.) in *t*-Butanol (3.0 mL), dest. Wasser (3.0 mL) und Essigsäure (0.2 mL) unter Sauerstoffatmosphäre in einer Mikrowellenunterstützten Reaktion umgesetzt. Es wird 15 Stunden bei 50 Watt auf 130 °C bei max. 18 bar erhitzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1) wird das Produkt **328** als braunes Öl in einer Ausbeute von 15.3 mg (77.2 μmol , 16%) erhalten. Gleichzeitig wird Julolidin (49.8 mg, 0.287 mmol, 60%) zurückerhalten.

Braunes Öl.

M [$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2$] = 198.27 g/mol.

Ausbeute: 15.3 mg (77.2 μmol , 16%).

R_f -Wert: 0.31 (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.84 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-3', H-5'), 6.67–6.62 (m, 1H, H-4'), 4.18 (td, $J = 3.8, 1.3$ Hz, 1H, H-2), 3.41–3.33 (m, 1H, H-2'A), 3.20–3.08 (m, 2H, H-2'B, H-4A), 2.91–2.70 (m, 3H, H-4B, H-3), 2.29–2.23 (m, 2H, H-4'), 2.08–1.99 (m, 2H, H-3').

$^{13}\text{C NMR}$, HMBC, HSQC (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 139.5 (C-1'), 127.8, 127.2 (C-3', C-5'), 123.4 (C-2'), 120.9 (C-6'), 118.6 (C-4'), 118.4 (CN), 50.9 (C-2), 49.4 (C-2''), 27.4 (C-4), 25.3 (C-3), 24.3 (C-4''), 22.0 (C-3'').

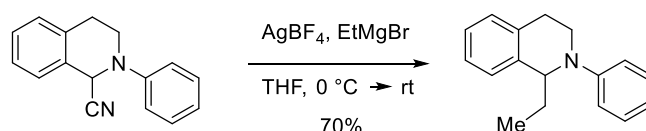
IR (ATR): $\nu = 3075$ (w), 3039 (w), 3018 (w), 2936 (m), 2844 (m), 2779 (w), 1667 (m), 1597 (m), 1478 (s), 1459 (s), 1340 (m), 1304 (s), 1199 (m), 1112 (m), 1046 (w), 764 (m), 733 (m) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 199.1235, gef.: 199.1234.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[106]

6.5.3 Umsetzung der generierten Aminonitrile

6.5.3.1 1-Ethyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (331)



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Agami et al.^[90b]

Aminonitril **278** (100 mg, 0.427 mmol, 1.0 eq.) wird in trockenem THF (3 mL) gelöst und Silbertetrafluorborat (124 mg, 0.641 mmol, 1.5 eq.) wird bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 10 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und auf -78 °C abgekühlt. Ethylmagnesiumbromid (1.0 M in THF, 0.641 mmol, 641 μL , 1.5 eq.) wird bei dieser Temperatur zugetropft. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde bei -78 °C gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird dest. Wasser (10 mL) zugegeben und mit Ethylacetat extrahiert (3 x 20 mL). Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat = 30:1). Das Produkt **331** wird als leicht gelbliche Flüssigkeit in einer Ausbeute von 71.4 mg (0.301 mmol, 70%) erhalten.

Leicht gelbes Öl.

M [$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}$] = 237.35 g/mol.

Ausbeute: 71.4 mg (0.301 mmol, 70%).

R_f-Wert: 0.55 (Cyclohexan/Ethylacetat = 20:1).

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.28–7.22 (m, 6H, H-3-Ph, H-5-Ph, H-5, H-6, H-7, H-8), 6.88 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 6.72 (tt, *J* = 7.2, 1.1 Hz, 1H, H-4'), 4.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-1), 3.68–3.47 (m, 2H, H-3), 3.03 (ddd, *J* = 15.9, 7.7, 5.4 Hz, 1H, H-4_A), 2.88 (ddd, *J* = 15.9, 6.2, 5.2 Hz, 1H, H-4_B), 2.00 (dp, *J* = 14.5, 7.2 Hz, 1H, CH_{2A}), 1.75 (dp, *J* = 14.5, 7.2 Hz, 1H, CH_{2B}), 1.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HMBC, HSQC (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 149.9 (C-1-Ph), 139.0 (C-8a), 135.2 (C-4a), 129.4 (C-3-Ph, C-5-Ph), 128.6 (C-5), 127.5 (C-Ar), 126.5 (C-Ar), 125.8 (C-Ar), 117.0 (C-4-Ph), 113.7 (C-2-Ph, C-6-Ph), 60.8 (C-1), 42.1 (C-3), 29.7 (CH₂), 27.4 (C4), 11.5 (CH₃).

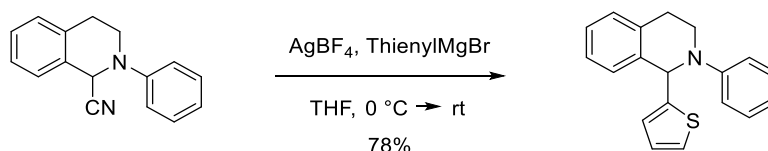
IR (ATR): ν = 3060 (w), 3023 (w), 2961 (w), 2930 (w), 2871 (w), 1598 (s), 1503 (s), 1391 (m), 1332 (m), 1222 (w), 939 (w), 747 (s), 692 (s) cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* (%) = 238.2 (100) [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): *m/z* (%) = Ber. für C₁₇H₂₀N [M+H]⁺: 238.1596, gef.: 238.1590.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[106]

6.5.3.2 2-Phenyl-1-(thiophen-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (330)



Nach einer modifizierten Vorschrift von Agami et al.^[90b]

Aminonitril **278** (37.0 mg, 0.158 mmol, 1.0 eq.) wird in trockenem THF (3 mL) gelöst und Silbertetrafluorborat (46.1 mg, 0.237 mmol, 1.5 eq.) wird bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 10 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und auf –78 °C abgekühlt. 2-Thienylmagnesiumbromid (1.0 M in THF, 0.237 mmol, 237 µL, 1.5 eq.) wird bei dieser Temperatur zugetropft. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde bei –78 °C gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird dest. Wasser (10 mL) zugegeben und mit Ethylacetat extrahiert (3 x 20 mL). Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat

= 20:1). Das Produkt **330** wird als leicht gelbliche Flüssigkeit in einer Ausbeute von 36.0 mg (0.124 mmol, 78%) erhalten.

Leicht gelbliches Öl.

M [C₁₉H₁₇NS] = 291.41 g/mol.

Ausbeute: 36.0 mg (0.124 mmol, 78%).

R_f-Wert: 0.50 (Cyclohexan/Ethylacetat = 20:1).

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.33–7.24 (m, 6H, H-3-Ph, H-5-Ph, H-5, H-6, H-7, H-8), 7.17 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H, H-5'), 6.98 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 2H, H-2-Ph, H-6-Ph), 6.89 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H, H-4'), 6.84 (tt, *J* = 3.7, 1.1 Hz, 1H, H-4-Ph), 6.73 (dt, *J* = 3.5, 1.2 Hz, 1H, H-3'), 6.08 (s, 1H, H-1), 3.73–3.54 (m, 2H, H-3), 3.11–2.91 (m, 2H, H-4).

¹³C NMR, HMBC, HSQC (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 149.5 (C-1-Ph), 148.3 (C-1'), 137.3 (C-8a), 135.4 (C-4a), 129.3 (C-3-Ph, C-5-Ph), 128.6, 127.8, 127.4, 126.3 (C-5, C-6, C-7, C-8), 126.6 (C-4'), 125.4 (C-3'), 124.4 (C-5'), 118.5 (C-4-Ph), 115.1 (C-2-Ph, C-6-Ph), 59.7 (C-1), 42.9 (C-3), 27.9 (C-4).

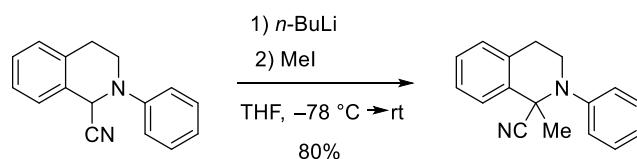
IR (ATR): ν = 3063 (w), 3024 (w), 2909 (w), 2835 (w), 1596 (s), 1501 (s), 1383 (m), 1224 (s), 1035 (s), 938 (w), 836 (w), 747 (s), 692 (s) cm⁻¹.

MS (ESI): m/z (%) = 292.1 (100) [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für C₁₉H₁₈NS [M+H]⁺: 292.1160, gef.: 292.1158.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[106]

6.5.3.3 1-Methyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (**332**)



Aminonitril **278** (200 mg, 0.854 mmol, 1.0 eq.) wird in trockenem THF (4 mL) gelöst und bei -78 °C wird *n*-Butyllithium (1.6 M in *n*-Hexan, 1.02 mmol, 637 μL, 1.2 eq.) tropfenweise

zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 5 Minuten gerührt und es wird tropfenweise Methyljodid (104 μL , 1.67 mmol, 2.0 eq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird weitere 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und es wird auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben und es wird mit Dichlormethan extrahiert (3 x 20 mL). Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **332** wird als oranger Feststoff in einer Ausbeute von 166 mg (0.668 mmol, 78%) erhalten.

Oranger Feststoff.

M [$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2$] = 248.33 g/mol.

Ausbeute: 166 mg (0.668 mmol, 78%).

Rf-Wert: 0.35 (Cyclohexan/EtOAc = 20:1).

Schmelzbereich: 125.7–128.5 °C (Dichlormethan).

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.47–7.45 (m, 1H, H-Ar), 7.41–7.39 (m, 3H, H-3-Ph, H-5-Ph, H-Ar), 7.29–7.26 (m, 4H, H-2-Ph, H-6-Ph, H-Ar), 7.20–7.18 (m, 1H, H-Ar), 3.66 (ddd, J = 12.1, 11.1, 3.5 Hz, 1H, H-3_A), 3.36–3.30 (m, 1H, H-3_B), 3.22 (dddd, J = 16.1, 11.1, 5.7, 0.8 Hz, 1H, H-4_A), 2.84 (ddd, J = 16.1, 3.5, 2.4 Hz, 1H, H-4_B), 1.77 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR, HMBC, HSQC (100.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 148.4 (C-1-Ph), 136.0 (C-8a), 134.6 (C-4a), 129.5 (C-Ar), 129.0 (C-3-Ph, C-5-Ph), 128.0 (C-Ar), 127.5 (C-2-Ph, C-6-Ph), 126.7 (C-Ar), 126.5 (C-Ar), 126.5 (C-Ar), 121.2 (CN), 59.5 (C-1), 48.9 (C-3), 0.2 (C-4), 27.6 (CH_3).

IR (ATR): ν = 3060 (w), 3025 (w), 3001 (w), 2959 (w), 2927 (w), 2832 (w), 1596 (m), 1491 (s), 1451 (m), 1231 (w), 1123 (w), 864 (w), 751 (s), 701 (s) cm^{-1} .

MS (ESI): m/z (%) = 222.1 (100) [$\text{M}-\text{CN}$]⁺.

HR-MS (ESI): m/z (%) = Ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺: 248.1313, gef.: 248.1308.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[106]

7 Literaturverzeichnis

- [1] W.-E. Peukert, *Theophrast Paracelsus Werke, Bd. 1-5*, Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Darmstadt, **1965**.
- [2] N. Otto, T. Opatz, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13064-13077.
- [3] (a) M. Shamma, *The Isoquinoline Alkaloids*, Academic Press, New York, **1972**; (b) T. M. Kutchan, *Plant Cell* **1995**, *7*, 1059-1070.
- [4] W. C. Evans, *Trease and Evans' Pharmacognosy, 16th Edition*, Saunders Ltd., Elsevier, Edinburgh, UK, **2009**.
- [5] C. F. W. Meißner, *Schweiggers Journal für Chemie und Physik* **1819**, *25*, 379-381.
- [6] E. Winterstein, G. Tier, *Die Alkaloide. Eine Monographie der natürlichen Base*, Bornträger, Berlin, **1910**.
- [7] T. Aniszewski, *Alkaloids – Secrets of Life*, Elsevier, Amsterdam, **2007**.
- [8] N. C. Bruce, *Alkaloids*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, **2008**.
- [9] J. M. Hagel, P. J. Facchini, *Plant Cell Physiol.* **2013**, *54*, 647-672.
- [10] (a) D. Feng, Y. Mei, Y. Wang, B. Zhang, C. Wang, L. Xu, *Immunol. Lett.* **2008**, *121*, 127-133; (b) O. N. Tolkachev, E. P. Nakova, R. P. Evstigneeva, *Khimiya Prirodnykh Soedinenii* **1977**, *4*, 451-484.
- [11] Y. Sakurai, A. A. Kolokoltsov, C.-C. Chen, M. W. Tidwell, W. E. Bauta, N. Klugbauer, C. Grimm, C. Wahl-Schott, M. Biel, R. A. Davey, *Science* **2015**, *347*, 995-998.
- [12] (a) B. Y. K. Law, W. K. Chan, S. W. Xu, J. R. Wang, L. P. Bai, L. Liu, V. K. W. Wong, *Sci. Rep.* **2014**, *4*, 5510; (b) X.-d. Tang, X. Zhou, K.-y. Zhou, *Acta Pharmacol. Sin.* **2009**, *30*, 605-616.
- [13] P. Karrer, H. Schmid, *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 361-373.
- [14] B. Witkop, *Angew. Chem.* **1942**, *55*, 85-90.
- [15] (a) M. P. Cava, J. Kunitomo, A. I. DaRocha, *Phytochemistry* **1969**, *8*, 2341-2343; (b) W. Pelletier, *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Vol. 14, Elsevier, Amsterdam, NL, **1999**.
- [16] (a) A. v. Humboldt, *Relation historique du voyage aux régions équinoxiales du Nouveau Continent, Première partie, Tome Second, Paris, 1819, Neudruck Stuttgart 1970 (besorgt, eingeleitet und um ein Register vermehrt von Hanno Beck), S. 548f. Von Jens Soentgen neu übersetzt; die von Hanno Beck in der „Studienausgabe“ (Die Forschungsreise in den Tropen Amerikas, Teilband 3, Darmstadt, Wissenschaftliche Buchgesellschaft, 1997, S. 88-91) gebotene, auf den Übersetzungen des 19. Jahrhunderts beruhende Übersetzung des Originaltextes ist leider, so verdienstvoll die „Studienausgabe“ ansonsten ist, u.a. in der Curare-Episode lückenhaft und fehlerhaft*; (b) J. Soentgen, K. Hilbert, *Chem. Unserer Zeit* **2012**, *46*, 322-334.
- [17] (a) K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 10. Edition*, Urban & Fischer in Elsevier, München, **2009**; (b) E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, S. Menzel, P. Ruth, *Mutschler Arzneimittelwirkungen, 10. Edition*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **2013**.
- [18] Z. Tuba, S. Maho, E. S. Vizi, *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 1507-1536.
- [19] J. C. Cookson, W. D. M. Paton, *Anaesthesia* **1969**, *24*, 395-416.
- [20] (a) J. M. Hunter *New Engl. J. Med.* **1995**, *332*, 1691-1699; (b) *CliniPharm/CliniTox, 2015 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie*,

- Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz,
http://www.vetpharm.uzh.ch/wir/00000137/0178__F.htm, 10. August 2016.
- [21] H. R. Griffith, G. E. Johnson, *Anesthesiology* **1942**, 3, 418-420.
- [22] (a) T. C. Gray, J. Halton, *BMJ* **1946**, 2, 293-295; (b) G. R. Malca Garcia, L. Hennig, I. V. Shelukhina, D. S. Kudryavtsev, R. W. Bussmann, V. I. Tsetlin, A. Giannis, *J. Nat. Prod.* **2015**, 78, 2537-2544.
- [23] (a) H. King, *J. Chem. Soc.* **1935**, 1381-1889; (b) H. King, *Chem. Ind.* **1935**, 739-740.
- [24] H. King, *J. Chem. Soc.* **1948**, 265.
- [25] (a) P. W. Coddling, M. N. G. James, *J. Chem. Soc.* **1972**, 1174; (b) P. W. Coddling, M. N. G. James, *Acta Crystallogr. B* **1973**, 29, 935-942; (c) P. W. Coddling, W. Penelope, M. N. G. James, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 1174-1175; (d) A. Everett, L. Lowe, S. Wilkinson, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1970**, 1020-1021.
- [26] W. Kern, H. Auterhoff, F. Neuwald, W. Schmid, *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*, Springer, Heidelberg, **2013**
- [27] G. A. W. Beaudoin, P. J. Facchini, *Planta* **2014**, 240, 19-32.
- [28] R. Stadler, *Phytochemistry* **1988**, 27, 2557-2565.
- [29] P. M. Dewick, *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach, 2nd Edition*, John Wiley & Sons, New York, **2002**.
- [30] H. Hellmann, W. Elser, *Liebigs Ann.* **1961**, 639, 77-88.
- [31] V. G. Voronin, O. N. Tolkachev, A. B. Prokhorov, V. P. Chernova, N. A. Preobrazhenskii, *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* **1969**, 5, 606-610.
- [32] J. Naghaway, T. O. Soine, *J. Pharm. Sci.* **1979**, 68, 655-656.
- [33] A. Strecker, *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27.
- [34] H. Kunz, W. Sager, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, 26, 557-559.
- [35] (a) D. Enders, J. P. Shilvock, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 359-373; (b) T. Opatz, *Synthesis* **2009**, 1941-1959; (c) J. D. Albright, *Tetrahedron* **1983**, 39, 3207-3233.
- [36] (a) P. Bruylants, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1924**, 33, 467-478; (b) P. Bruylants, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1926**, 35, 139-154.
- [37] (a) C. L. Jenkins, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 856-865; (b) J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2942-2948.
- [38] (a) G. O. Jones, P. Liu, K. N. Houk, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 6205-6213; (b) D. Van Allen, Ph.D. Dissertation, University of Massachusetts, Amherst, MA, USA, **2004**.
- [39] (a) Q. M. Kainz, C. D. Matier, A. Bartoszewicz, S. L. Zultanski, J. C. Peters, G. C. Fu, *Science* **2016**, 351, 681-684; (b) S. E. Creutz, K. J. Lotito, G. C. Fu, J. C. Peters, *Science* **2012**, 338, 647-651.
- [40] (a) M. Rovira, M. Soler, I. Güell, M.-Z. Wang, L. Gómez, X. Ribas, *J. Org. Chem.* **2016**; (b) C.-K. Tseng, M.-C. Tseng, C.-C. Han, S.-G. Shyu, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6686-6688; (c) C.-K. Tseng, C.-R. Lee, C.-C. Han, S.-G. Shyu, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 2716-2723.
- [41] S.-L. Zhang, L. Liu, Y. Fu, Q.-X. Guo, *Organometallics* **2007**, 26, 4546-4554.
- [42] (a) E. R. Strieter, B. Bhayana, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 78-88; (b) E. R. Strieter, D. G. Blackmond, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4120-4121; (c) J. W. Tye, Z. Weng, R. Giri, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2185-2189; (d) J. W. Tye, Z. Weng, A. M. Johns, C. D. Incarvito, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9971-9983.
- [43] M. Kosugi, M. Kameyama, T. Migita, *Chem. Lett.* **1983**, 12, 927-928.
- [44] (a) A. S. Guram, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7901-7902; (b) F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5969-5970.

- [45] G. Mann, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8005-8008.
- [46] (a) M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8232-8245; (b) J. P. Wolfe, S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215-7216; (c) M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7217-7218.
- [47] D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338-6361.
- [48] (a) J. F. Hartwig, S. Richards, D. Barañano, F. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3626-3633; (b) M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4708-4709; (c) R. A. Widenhoefer, S. L. Buchwald, *Organometallics* **1996**, *15*, 2755-2763.
- [49] A. R. Muci, S. L. Buchwald, *Practical Palladium Catalysts for C-N and C-O Bond Formation, Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide*, Eds. N. Miyaura, Springer, Berlin, Heidelberg, **2002**.
- [50] J. F. Hartwig, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1416-1423.
- [51] N. Blank, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9777-9784.
- [52] F. Werner, N. Blank, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 3911-3915.
- [53] L. Henry, *Cr. hebd. Acad. Sci.* **1895**, *120*, 1265-1268
- [54] L. F. Fieser, M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis* **1967**, 581-595.
- [55] A. Bischler, B. Napieralski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 1903-1908.
- [56] A. Pictet, T. Spengler, *Chem. Ber.* **1911**, *44*, 2030-2036.
- [57] S. Ruchirawat, M. Chaisupakitsin, N. Patranuwatana, J. L. Cashaw, V. E. Davis, *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 1221-1228.
- [58] N. J. Leonard, G. W. Leubner, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3408-3411.
- [59] (a) M. Movassaghi, M. D. Hill, *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 2018-2023; (b) M. Movassaghi, M. D. Hill, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3485-3488.
- [60] N. Blank, *Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz* **2011**.
- [61] C. Kison, *Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz* **2008**.
- [62] G. Lahm, J.-G. Deichmann, A. L. Rauen, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2010-2016.
- [63] M. Geffe, T. Opatz, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5282-5285.
- [64] G. Lahm, A. Stoye, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6620-6623.
- [65] J. C. Orejarena Pacheco, G. Lahm, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4985-4992.
- [66] R. J. Linderman, M. Jaber, B. D. Griedel, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6499-6500.
- [67] N. Uematsu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916-4917.
- [68] (a) J. Szawkało, S. J. Czarnocki, A. Zawadzka, K. Wojtasiewicz, A. Leniewski, J. K. Maurin, Z. Czarnocki, J. Drabowicz, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 406-413; (b) J. Szawkało, A. Zawadzka, K. Wojtasiewicz, A. Leniewski, J. Drabowicz, Z. Czarnocki, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3619-3621.
- [69] N. A. Strotman, C. A. Baxter, K. M. J. Brands, E. Cleator, S. W. Krska, R. A. Reamer, D. J. Wallace, T. J. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8362-8371.
- [70] V. S. Shende, S. H. Deshpande, S. K. Shingote, A. Joseph, A. A. Kelkar, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2878-2881.
- [71] (a) N. Otto, *Diplomarbeit, Johannes Gutenberg-Universität Mainz* **2011**; (b) N. Otto, T. Opatz, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1105-1111.
- [72] K. Nishimura, S. Horii, T. Tanahashi, Y. Sugimoto, J. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, *61*, 59-68.
- [73] K. C. Nicolaou, S. Natarajan, H. Li, N. F. Jain, R. Hughes, M. E. Solomon, J. M. Ramanjulu, C. N. C. Boddy, M. Takayanagi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2708-2714.
- [74] P. Pachaly, M. Schäfer, *Arch. Pharm.* **1989**, *322*, 483-487.

- [75] R. L. Burwell Jr, *Chem. Rev.* **1954**, *54*, 615-685.
- [76] L. Koike, A. J. Marsaioli, F. d. A. M. Reis, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2385-2389.
- [77] J. Lemli, C. Galeffi, I. Messana, M. Nicoletti, G. B. Marini-Bettolo, *Planta Med.* **1985**, *51*, 68-69.
- [78] (a) G. K. Friestad, A. K. Mathies, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2541-2569; (b) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069-1094.
- [79] S. E. Denmark, J.-C. Nicaise, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Eds. E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Springer, Heidelberg, **1999**.
- [80] (a) R. Bloch, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407-1438; (b) A. R. Katritzky, P. A. Harris, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 437-442.
- [81] S. Bräse, T. Baumann, S. Dahmen, H. Vogt, *Chem. Commun.* **2007**, 1881-1890.
- [82] (a) D. Taniyama, M. Kanai, A. Iida, K. Tomioka, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1705-1707; (b) D. Taniyama, M. Hasegawa, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5533-5536.
- [83] S. E. Denmark, N. Nakajima, O. J. C. Nicaise, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8797-8798.
- [84] N. Cabello, J. C. Kizirian, A. Alexakis, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4639-4642.
- [85] (a) H.-L. Zhang, F. Jiang, X.-M. Zhang, X. Cui, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, Y.-D. Wu, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1481-1492; (b) X. M. Zhang, L. H. Gong, A. Q. Mi, X. Cui, Y. H. Jiang, M. C. K. Choi, A. S. C. Chan, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6369-6372.
- [86] A. A. Boezio, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1692-1693.
- [87] J. C. Rohloff, N. H. Dyson, J. O. Gardner, T. V. Alfredson, M. L. Sparacino, J. Robinson, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1935-1938.
- [88] J. Kobor, K. Koczka, *Szegedi Tanarkepzo Foiskola Tudomanyos Kozlomenyei* **1969**, 179-183.
- [89] A. M. Taylor, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2005**, *8*, 143-146.
- [90] (a) H. Ahlbrecht, H. Dollinger, *Synthesis* **1985**, 743-748; (b) F. Couty, C. Agami, G. Evano, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2085-2088; (c) V. Beaufort-Droal, E. Pereira, V. Théry, D. J. Aitken, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11948-11954.
- [91] A. M. Taylor, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 143-146.
- [92] M. Rueping, S. Zhu, R. M. Koenigs, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12709-12711.
- [93] S.-I. Murahashi, T. Nakae, H. Terai, N. Komiya, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11005-11012.
- [94] A. Wagner, W. Han, P. Mayer, A. R. Ofial, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3058-3070.
- [95] S. A. Girard, T. Knauber, C.-J. Li, in *From C-H to C-C Bonds: Cross-Dehydrogenative-Coupling*, The Royal Society of Chemistry, **2015**.
- [96] W. Su, J. Yu, Z. Li, Z. Jiang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9144-9150.
- [97] X.-Z. Shu, X.-F. Xia, Y.-F. Yang, K.-G. Ji, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7464-7469.
- [98] (a) E. M. Boyd, M. N. Shanas, *Arch. Intern. Pharmacodyn.* **1963**, *144*, 86-98; (b) *Die orale LD₅₀ von NaCl in Ratten beträgt 3000 mg kg⁻¹. MSDSt, Merck KGaA, 11.03.2015*; (c) Y. N. Talakin, L. V. Chernykh, L. A. Ivanova, O. A. Matveenko, M. Z. Nizharadze, *Gig. Tr. Prof. Zabol.* **1986**, 49-50; (d) *Die orale LD₅₀ of K₃[Fe(CN)₆] in Mäusen beträgt 2970 mg kg⁻¹. MSDS, Sigma Aldrich, 26.02.2015*.
- [99] J. I. Kunrath, C. S. Müller, E. Frank, *J. Therm. Anal. Calorim.* **1978**, *14*, 253-264.
- [100] D. D. Kuhn, T. C. Young, *Chemosphere* **2005**, *60*, 1222-1230.
- [101] T. Schareina, A. Zapf, M. Beller, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4576-4583.
- [102] Z. Li, Y. Ma, J. Xu, J. Shi, H. Cai, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3922-3926.

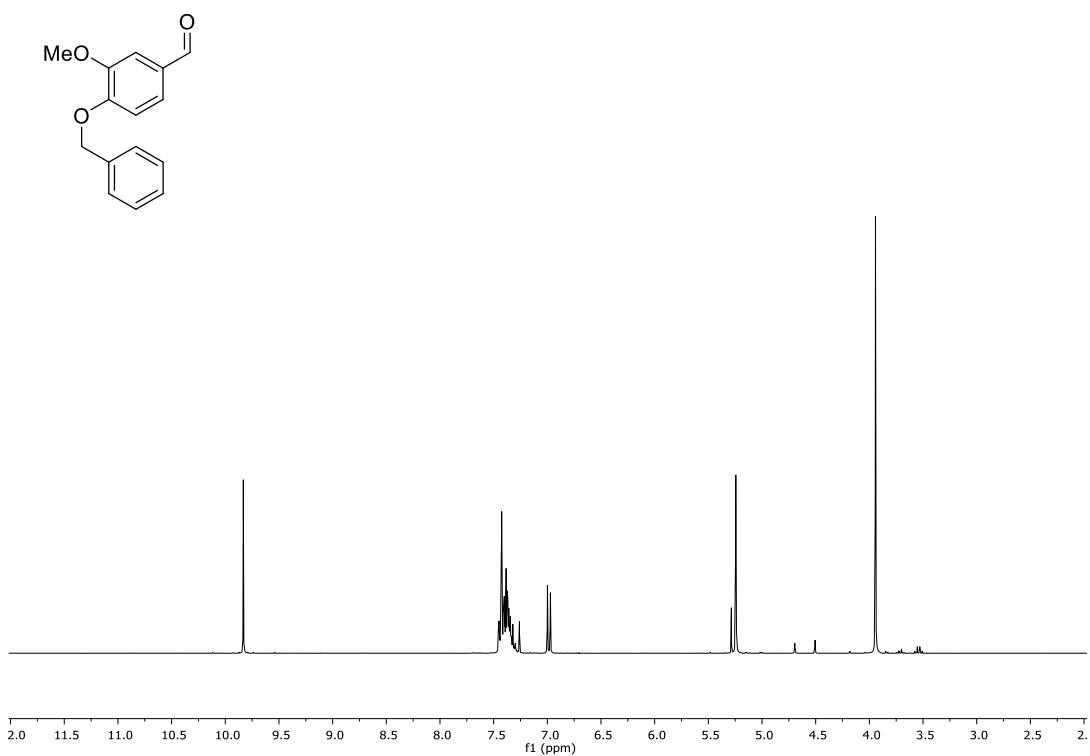
- [103] W. Han, A. R. Ofial, *Chem. Commun.* **2009**, 5024-5026.
- [104] (a) C. A. Audeh, J. R. L. Smith, *J. Chem. Soc. B* **1970**, 1280-1285; (b) C. A. Audeh, J. R. L. Smith, *J. Chem. Soc. B* **1971**, 1741-1744; (c) C. A. Audeh, J. R. L. Smith, *J. Chem. Soc. B* **1971**, 1745-1747; (d) J. R. L. Smith, L. A. V. Mead, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1973**, 206-210.
- [105] (a) R. Sohr, L. Müller, R. Landsberg, *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* **1974**, *50*, 55-63; (b) G. I. H. Hanania, D. H. Irvine, W. A. Eaton, P. George, *J. Phys. Chem.* **1967**, *71*, 2022-2030.
- [106] A. M. Nauth, N. Otto, T. Opatz, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3424-3428.
- [107] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176-2179.
- [108] W. H. Pirkle, D. L. Sikkenga, M. S. Pavlin, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 384-387.
- [109] R. Detterbeck, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 343-360.
- [110] A. Bermejo, I. Andreu, F. Suvire, S. Léonce, D. H. Caignard, P. Renard, A. Pierré, R. D. Enriz, D. Cortes, N. Cabedo, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5058-5068.
- [111] M. C. Elliott, E. Williams, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3038-3047.
- [112] R. P. Polniaszek, C. R. Kaufman, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4859-4863.
- [113] A. van Oeveren, J. F. G. A. Jansen, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5999-6007.
- [114] G. Javier, T. M. Jewell, L. Hui, A. Linton, J. H. Tatlock, *Pfizer INC. Patent WO2006018725 A1* **2006**.
- [115] C. S. Lancefield, O. S. Ojo, F. Tran, N. J. Westwood, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 258-262.
- [116] I. Bergner, *Diplomarbeit, Johannes Gutenberg-Universität Mainz* **2005**.
- [117] J. H. Schrittwieser, V. Resch, S. Wallner, W.-D. Lienhart, J. H. Sattler, J. Resch, P. Macheroux, W. Kroutil, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6703-6714.
- [118] E. Reimann, F. Grasberger, *Mon. Chem.* **2004**, *136*, 193-209.
- [119] R. E. Gawley, G. A. Smith, *ARKIVOC* **2011**, *2011*, 167-179.
- [120] F. Crestey, A. A. Jensen, M. Borch, J. T. Andreasen, J. Andersen, T. Balle, J. L. Kristensen, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 9673-9682.
- [121] P. J. Gross, C. E. Hartmann, M. Nieger, S. Bräse, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 229-232.
- [122] Leminger, *Chemicky Prumysl* **1972**, *22*, 496.
- [123] J.-A. Jiang, C. Chen, J.-G. Huang, H.-W. Liu, S. Cao, Y.-F. Ji, *Green Chem.* **2014**, *16*, 1248-1254.
- [124] R. G. F. Giles, I. R. Green, N. van Eeden, *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1695-1706.
- [125] X. Xie, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2661-2663.
- [126] G. Appendino, N. Daddario, A. Minassi, A. S. Moriello, L. De Petrocellis, V. Di Marzo, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4663-4669.
- [127] V. Percec, M. R. Imam, M. Peterca, D. A. Wilson, P. A. Heiney, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1294-1304.
- [128] R. M. Kevitch, C. S. Shanahan, D. V. McGrath, *New J. Chem.* **2012**, *36*, 492-505.
- [129] A. Ramacciotti, R. Fiaschi, E. Napolitano, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5371-5374.
- [130] N. V. Bell, W. R. Bowman, P. F. Coe, A. T. Turner, D. Whybrow, *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 873-883.
- [131] H. Lee, Y.-H. Jeong, J.-H. Kim, I. Kim, E. Lee, W.-D. Jang, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12394-12399.
- [132] E. Fujita, K. Fuji, K. Tanaka, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 205-207.
- [133] B. Schmidt, M. Riemer, M. Karras, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8680-8688.
- [134] B. H. Lipshutz, M. Hageman, J. C. Fennewald, R. Linstadt, E. Slack, K. Voigtritter, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11378-11381.

- [135] H. Kagawa, A. Shigematsu, S. Ohta, Y. Harigaya, *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 547-554.
- [136] A. Jacquemet, S. Rihn, G. Ulrich, P.-Y. Renard, A. Romieu, R. Ziessel, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 1664-1669.
- [137] K. Takatori, M. Nishihara, Y. Nishiyama, M. Kajiwara, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15861-15869.
- [138] S. Yamaguchi, N. Tsuchida, M. Miyazawa, Y. Hirai, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7505-7511.
- [139] M. Mewald, J. W. Medley, M. Movassaghi, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 11818-11823.
- [140] (a) J. Szawkało, A. Zawadzka, K. Wojtasiewicz, A. Leniewski, J. Drabowicz, Z. Czarnocki, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3619-3621; (b) J. Szawkało, S. J. Czarnocki, A. Zawadzka, K. Wojtasiewicz, A. Leniewski, J. K. Maurin, Z. Czarnocki, J. Drabowicz, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 406-413.
- [141] S.-J. Zuo, S. Li, R.-H. Yu, G.-X. Zheng, Y.-X. Cao, S.-Q. Zhang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5597-5601.
- [142] J. W. Bode, M. P. Doyle, M. N. Protopopova, Q.-L. Zhou, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9146-9155.
- [143] D. Imbri, J. Tauber, T. Opatz, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15080-15083.
- [144] T. Fujii, M. Ohba, J. U. N. Sakaguchi, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 3628-3640.
- [145] K. Takaba, J. Haginaka, J. Kunitomo, T. Shingu, *Heterocycles* **1997**, *45*, 1111-1119.
- [146] R. N. Young, S. Arns, A. Moreau, M. Morshad, R. Gibe, *Patent WO2011/147034 A1* **2011**.
- [147] S. Y. Tan, C. Y. Ang, Z. Luo, P. Li, K. T. Nguyen, Y. Zhao, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 6123-6131.
- [148] A. Büttner, T. Cottin, J. Xu, L. Tzagkaroulaki, A. Giannis, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3387-3402.
- [149] Gobatschewa, *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Trans.)* **1957**, *27*, 2336-2337.
- [150] M. P. Cava, K. T. Buck, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 2795-2805.
- [151] P. Iturriaga-Vásquez, R. Miquel, M. D. Ivorra, M. P. D'Ocon, B. K. Cassels, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 954-957.
- [152] H. Sun, L. Zhu, H. Yang, W. Qian, L. Guo, S. Zhou, B. Gao, Z. Li, Y. Zhou, H. Jiang, K. Chen, X. Zhen, H. Liu, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 856-868.
- [153] O. P. Shestak, V. L. Novikov, E. P. Ivanova, N. M. Gorshkova, *Pharm. Chem. J.*, *35*, 366-369.
- [154] Y. Kawabata, Y. Naito, T. Saitoh, K. Kawa, T. Fuchigami, S. Nishiyama, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 99-104.
- [155] Y. Kita, M. Egi, T. Takada, H. Tohma, *Synthesis* **1999**, *1999*, 885-897.
- [156] K. D. Paull, R. R. Engle, L.-M. Twanmoh, H. B. Wood Jr, J. S. Driscoll, *J. Pharm. Sci.* **1972**, *61*, 1481-1483.
- [157] Pyman, *J. Chem. Soc.* **1909**, *95*, 1272.
- [158] L. Jean-Gérard, M. Pauvert, S. Collet, A. Guingant, M. Evain, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11250-11259.
- [159] D. Beaumont, R. D. Waigh, M. Sunbhanich, M. W. Nott, *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 507-515.
- [160] S. A. Okecha, F. Stansfield, *J. Chem. Soc. Perk. T. 1* **1977**, 1811-1814.
- [161] A. Khalafi-Nezhad, H. O. Foroughi, F. Panahi, *Heteroat. Chem.* **2013**, *24*, 1-8.
- [162] J. D. Albright, F. J. McEvoy, D. B. Moran, *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 881-892.

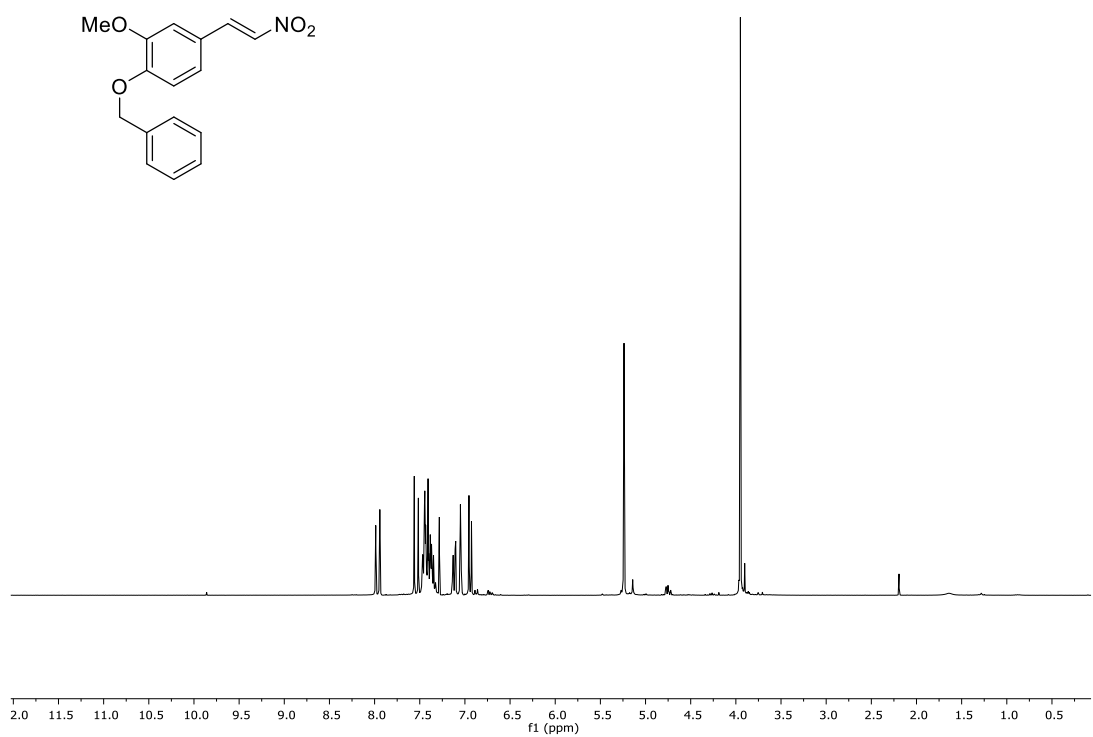
- [163] S. S. Reddy, B. R. P. Reddy, P. V. G. Reddy, *Chinese Chem. Lett.* **2015**, *26*, 739-743.
- [164] M. Suginome, A. Yamamoto, Y. Ito, *Chem. Commun.* **2002**, 1392-1393.
- [165] X. Li, D. Leonori, N. S. Sheikh, I. Coldham, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7724-7730.
- [166] M. Melucci, G. Barbarella, M. Gazzano, M. Cavallini, F. Biscarini, A. Bongini, F. Piccinelli, M. Monari, M. Bandini, A. Umani-Ronchi, P. Biscarini, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7304-7312.
- [167] P. L. Rinaldi, M. Wilk, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2141-2146.
- [168] P. C. J. Kamer, M. C. Cleij, R. J. M. Nolte, T. Harada, A. M. F. Hezemans, W. Drenth, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1581-1587.
- [169] P. R. Sultane, T. B. Mete, R. G. Bhat, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 261-264.
- [170] W. Lu, G. Du, K. Liu, L. Jiang, J. Ling, Z. Shen, *J. Phys. Chem. A* **2014**, *118*, 283-292.
- [171] H. Nozaki, H. Takaya, S. Moriuti, R. Noyori, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3655-3669.
- [172] K. N. Singh, P. Singh, A. Kaur, P. Singh, *Synlett* **2012**, *23*, 760-764.
- [173] E. Tayama, T. Yanaki, H. Iwamoto, E. Hasegawa, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6719-6721.
- [174] X. Jiang, C. Wang, Y. Wei, D. Xue, Z. Liu, J. Xiao, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 58-63.
- [175] K. R. Brower, W. P. Samuels, J. W. Way, E. D. Amstutz, *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 1648-1654.
- [176] M. Ronellenfitsch, H. Wadepohl, M. Enders, *Organometallics* **2014**, *33*, 5758-5766.
- [177] S.-Z. Nie, X. Sun, W.-T. Wei, X.-J. Zhang, M. Yan, J.-L. Xiao, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2394-2397.
- [178] C. Masson, K. Caumont-Bertrand, *GENFIT Patent US2006079696 A1* **2006**.

8 Spektrenanhang

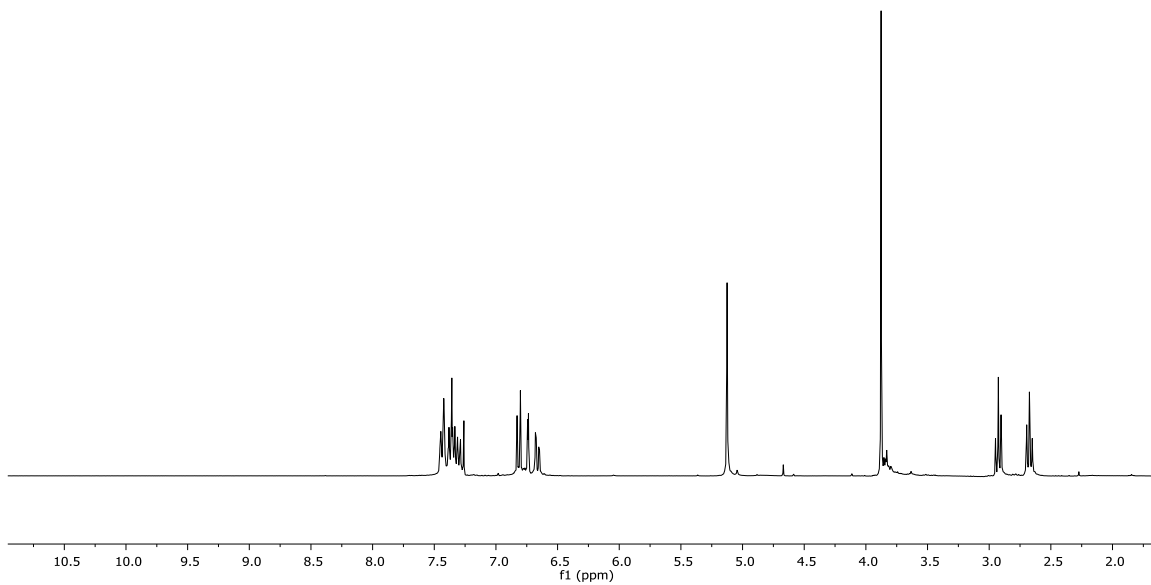
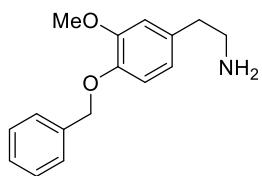
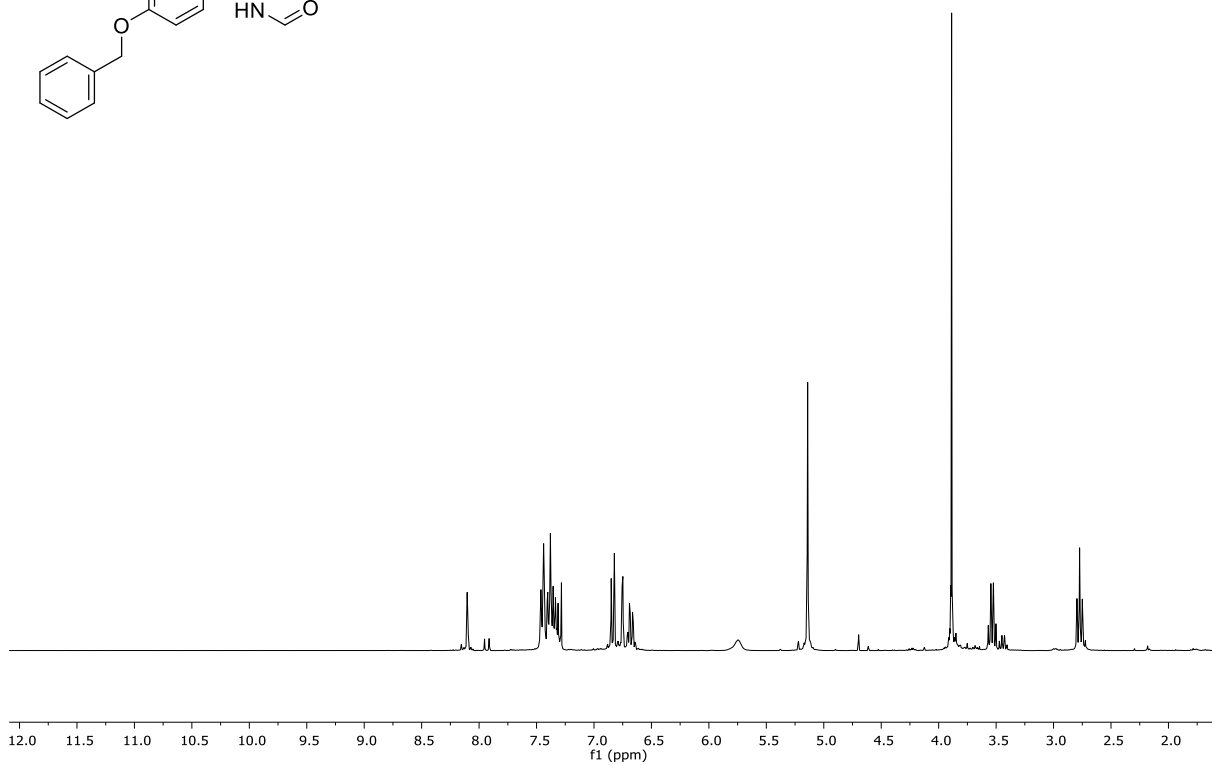
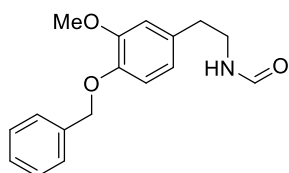
Im Folgenden ist eine Auswahl an ^1H - und ^{13}C -Spektren von wichtigen Zwischenstufen und Endprodukten wiedergegeben.

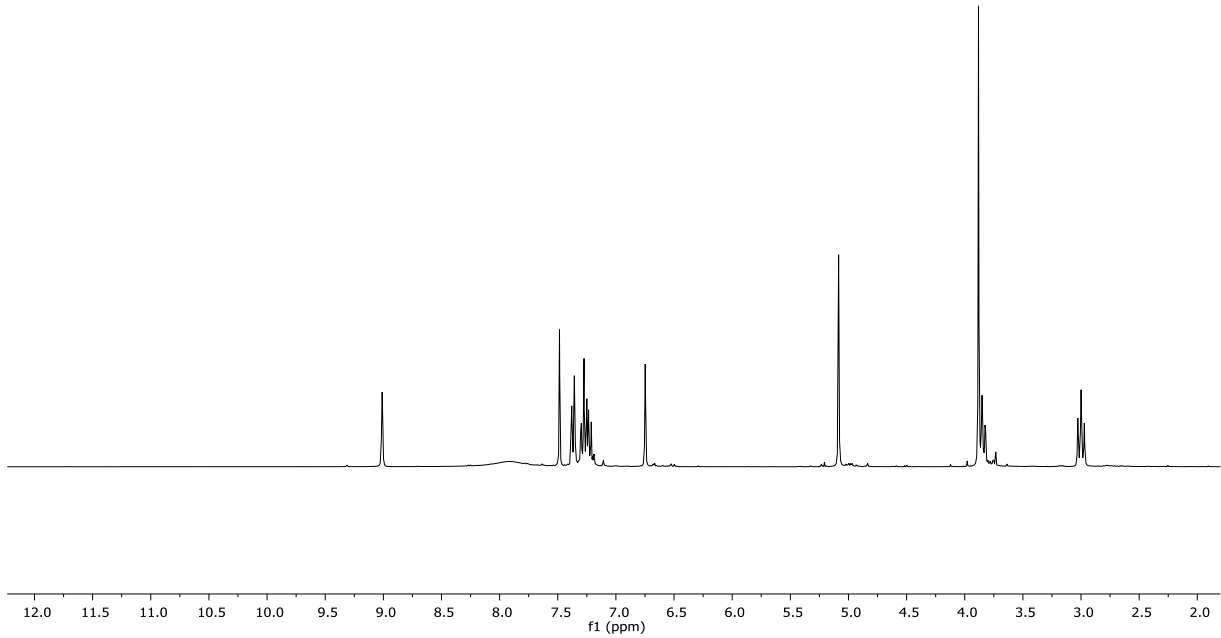
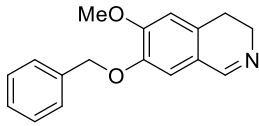


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von **86**.

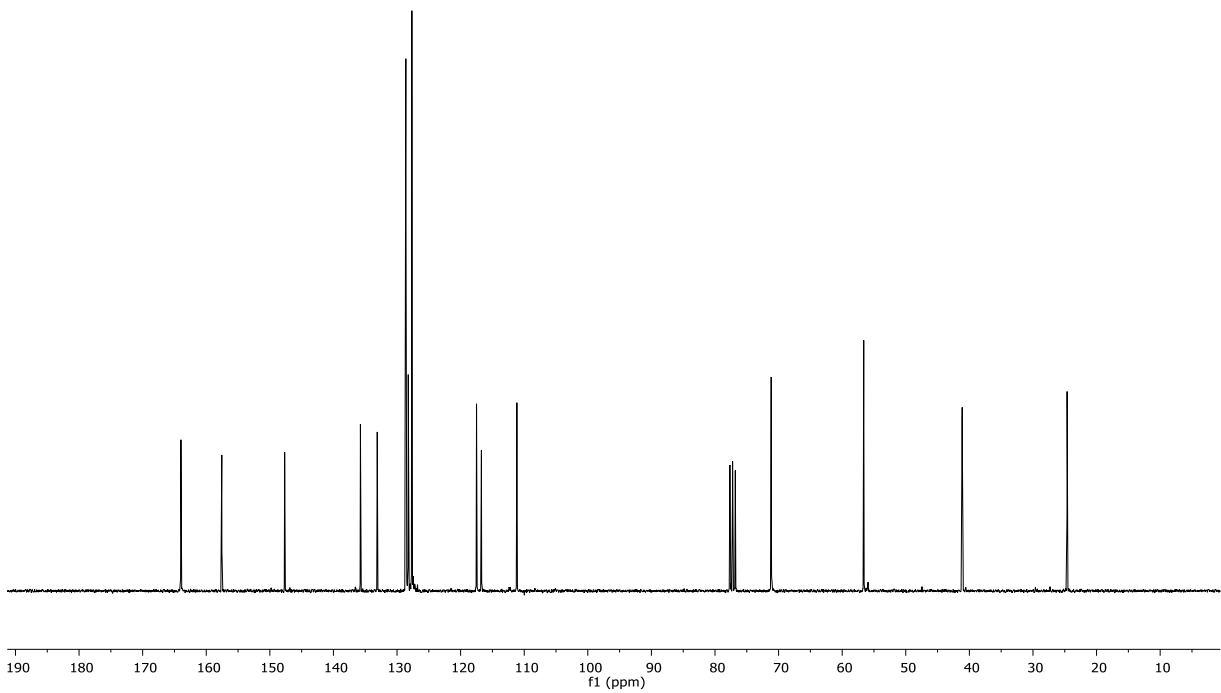
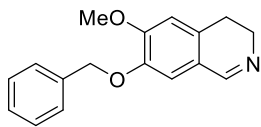


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von **87**.

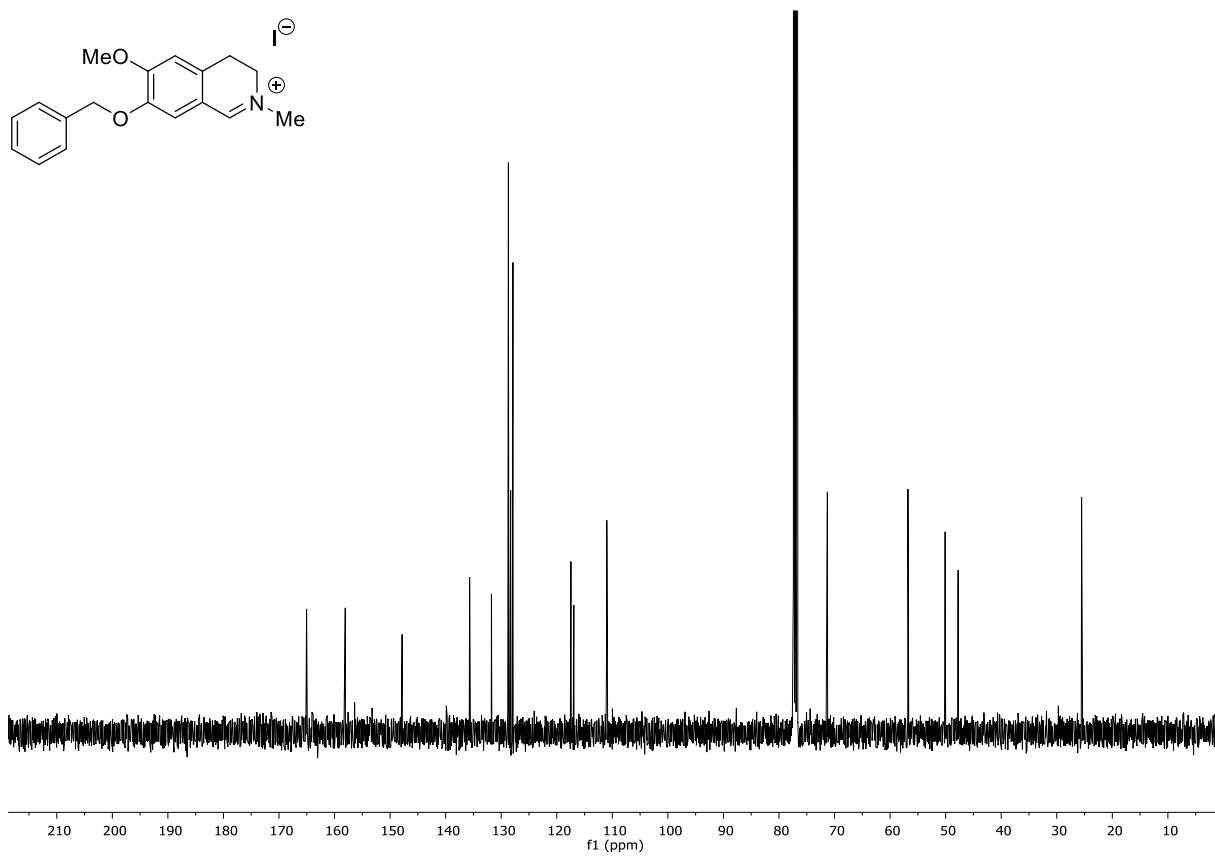
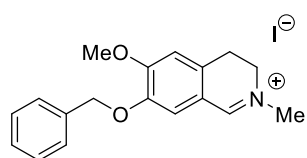
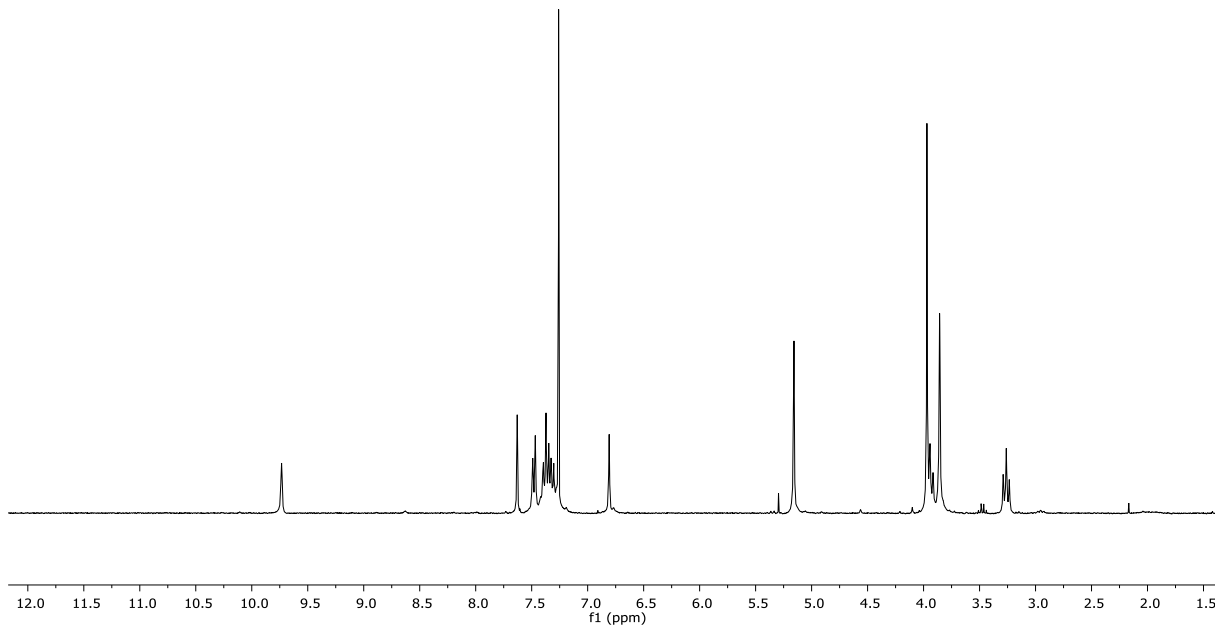
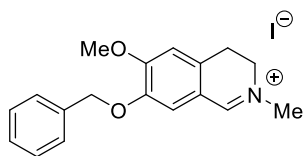
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **88**. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **89**.

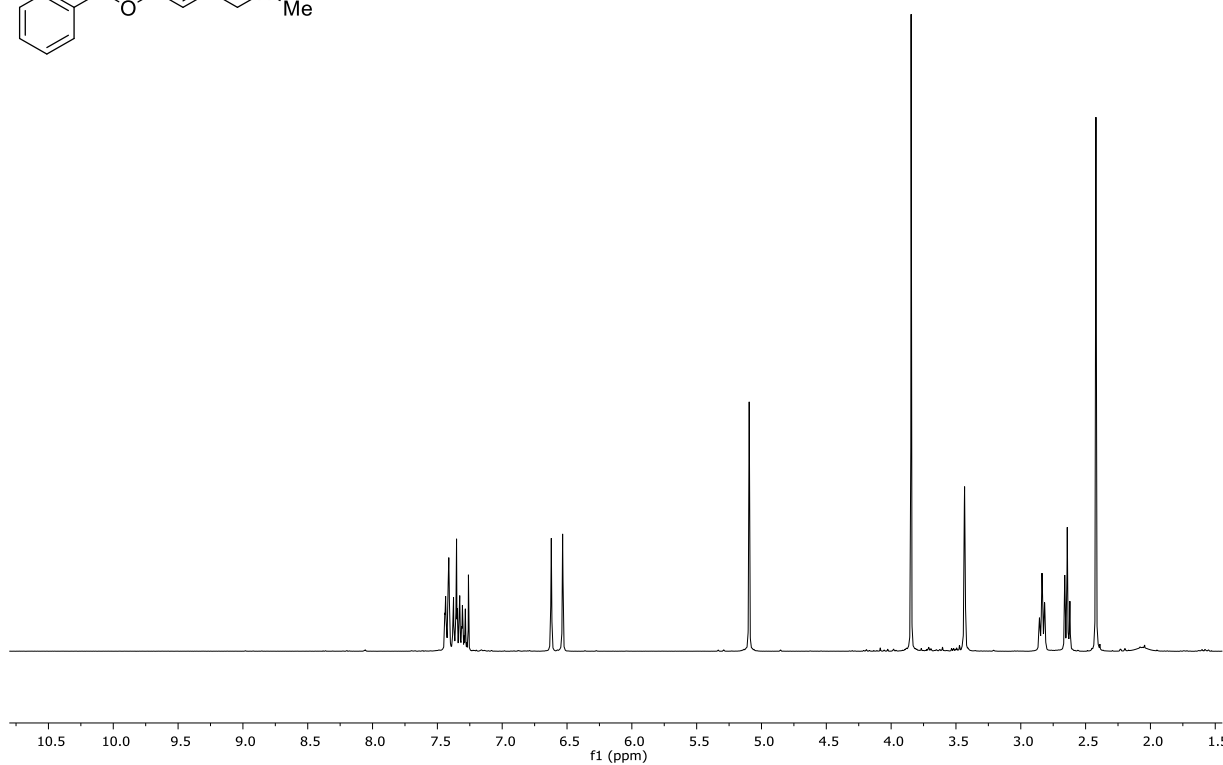
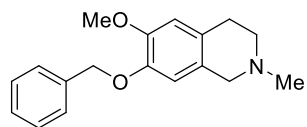


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **90**.

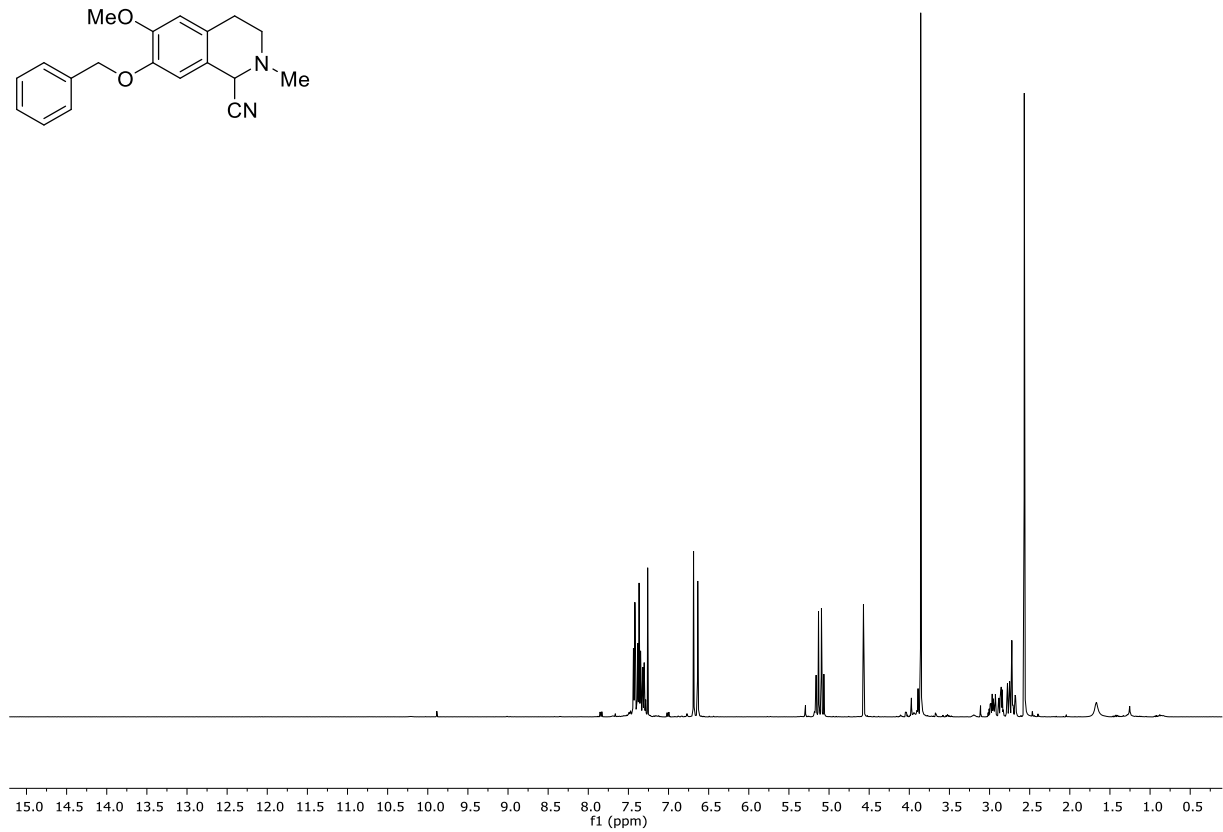
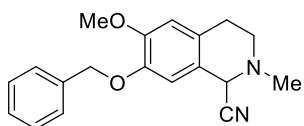


$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) von **90**.

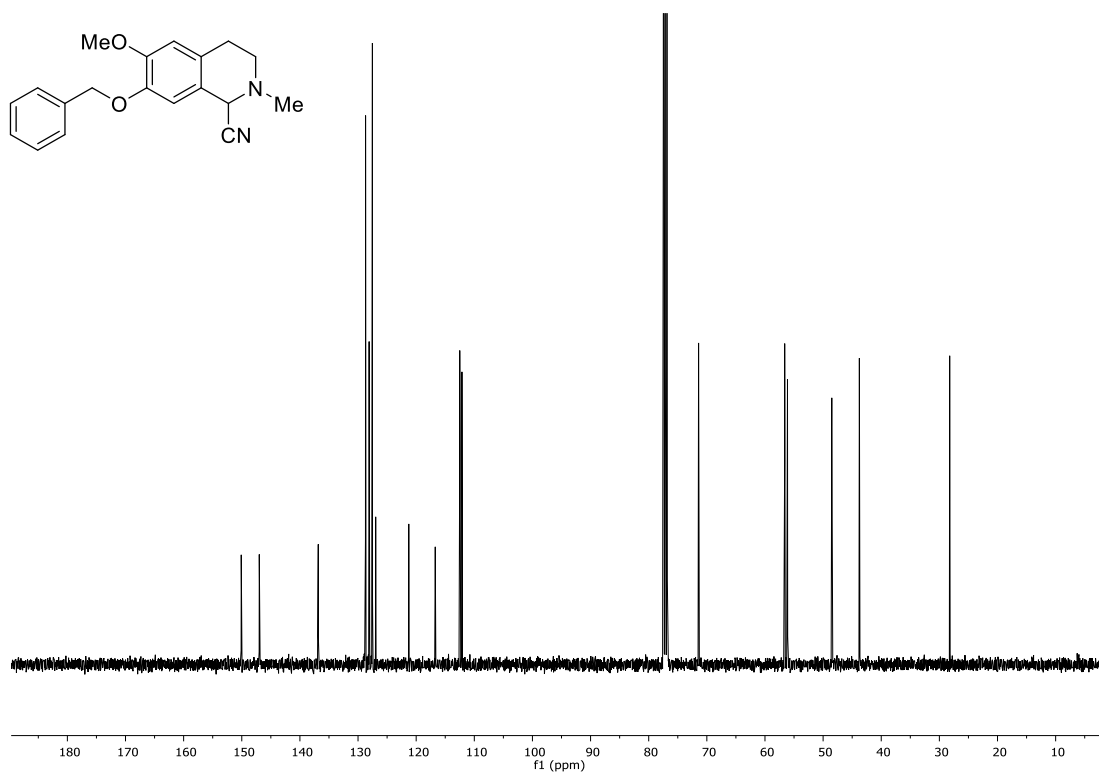
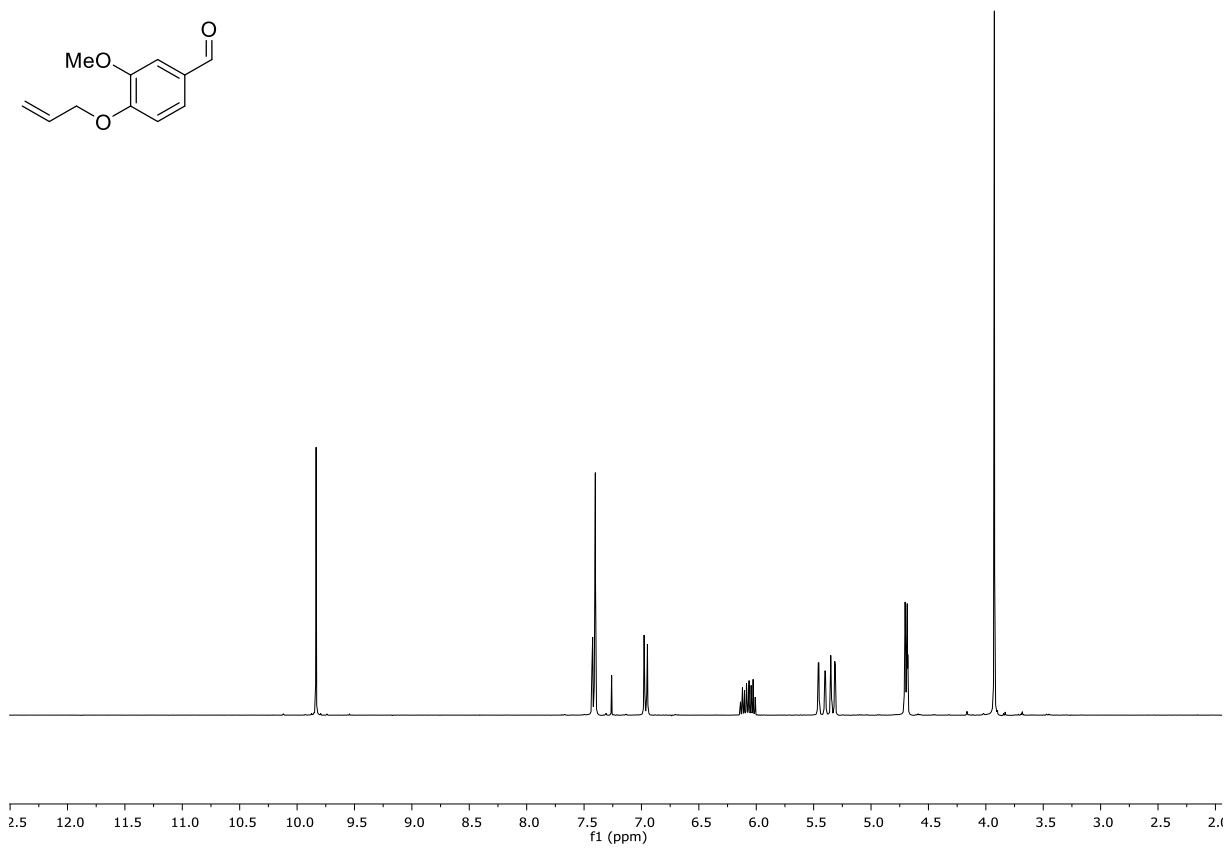


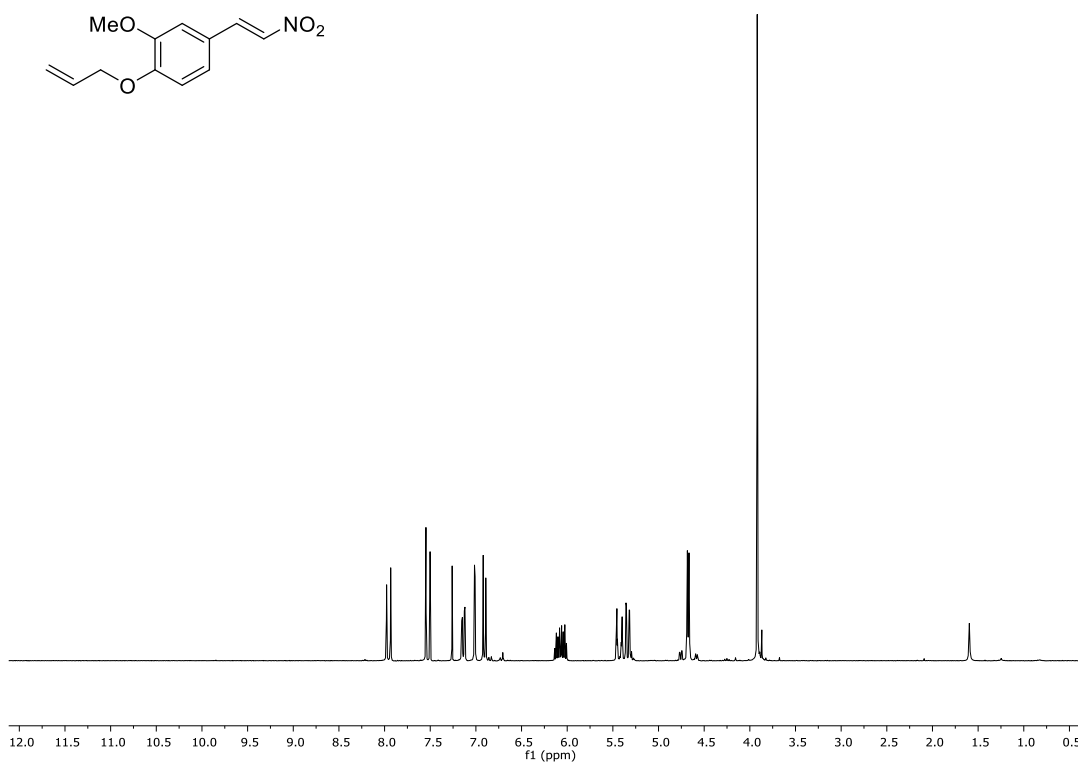


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von **93**.

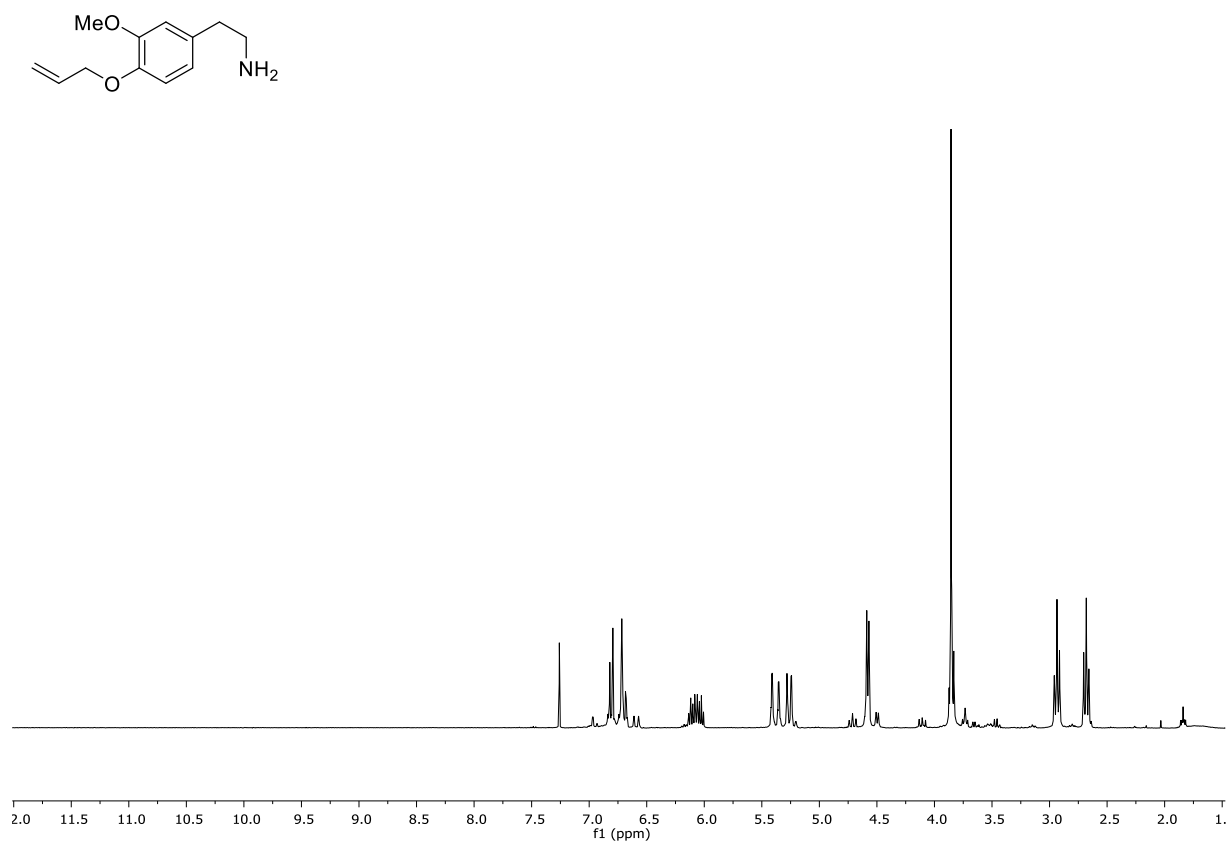


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von **92**.

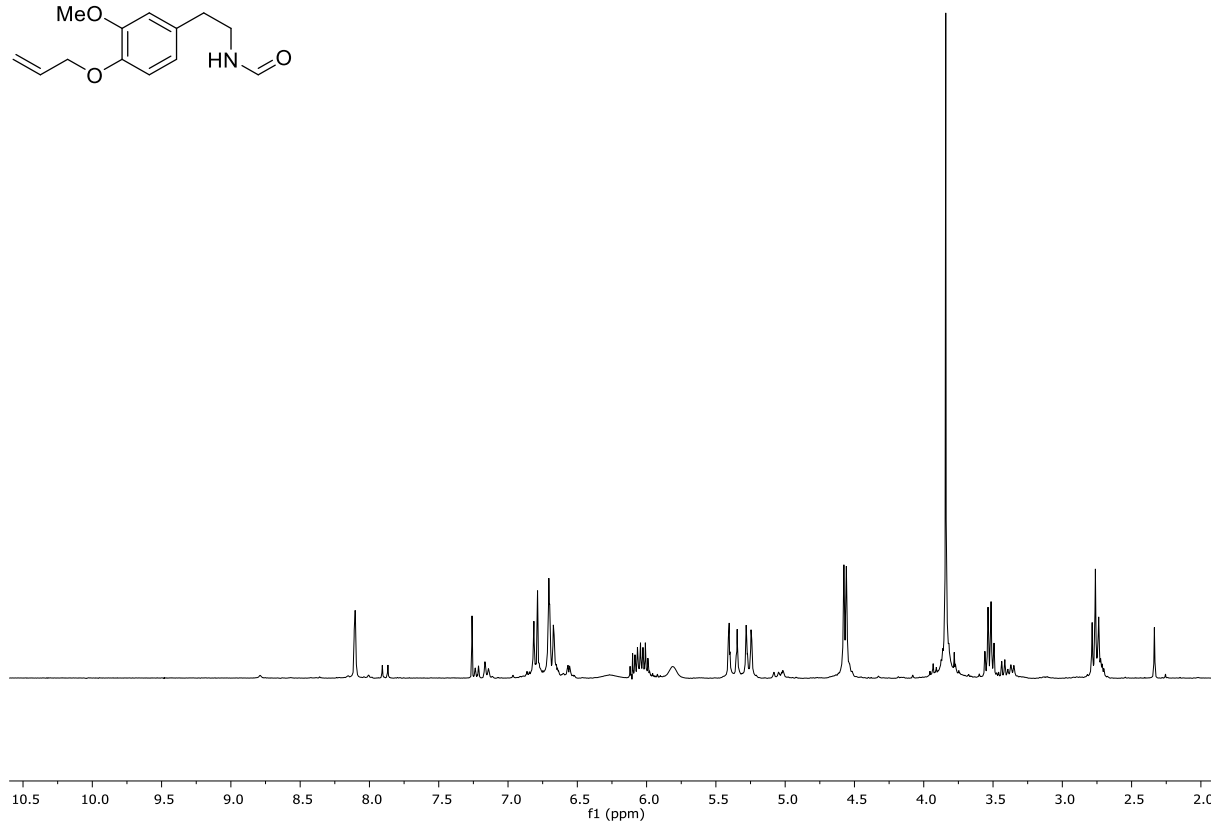
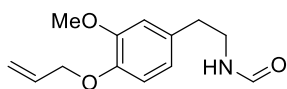
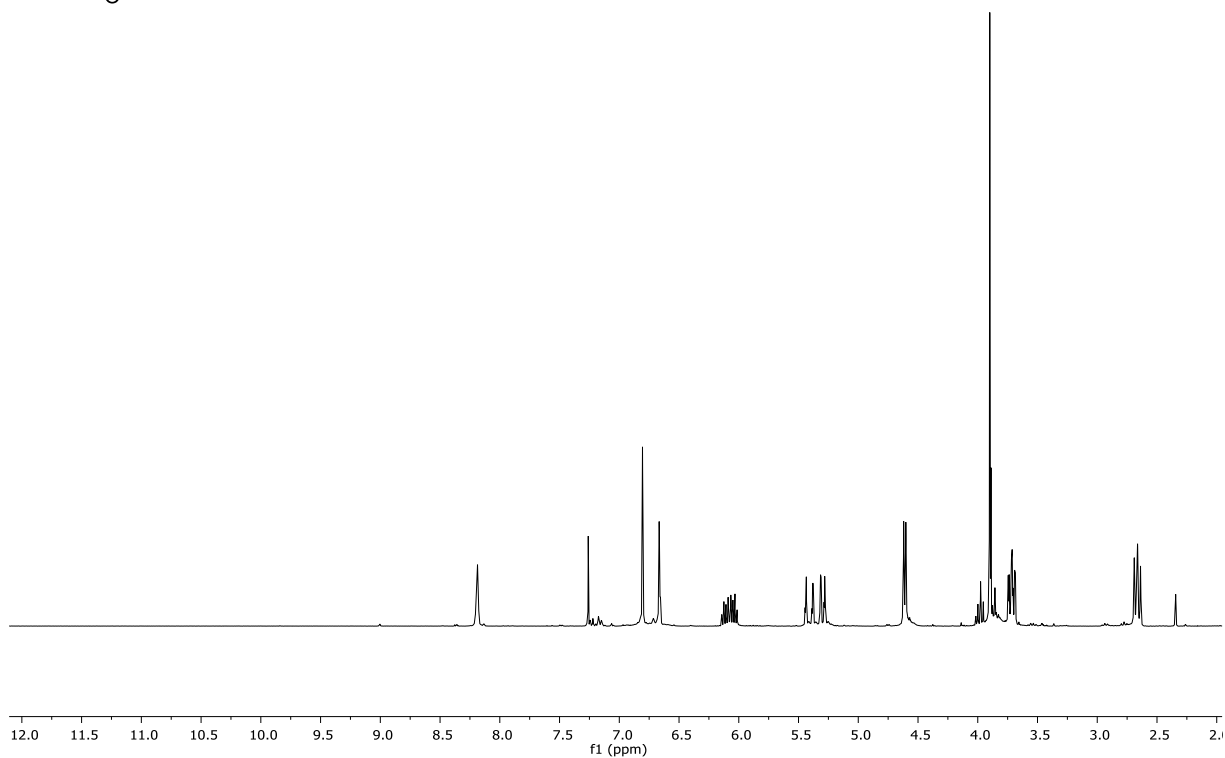
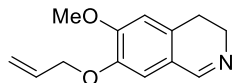
 ^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3) von **92**. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) von **96**.

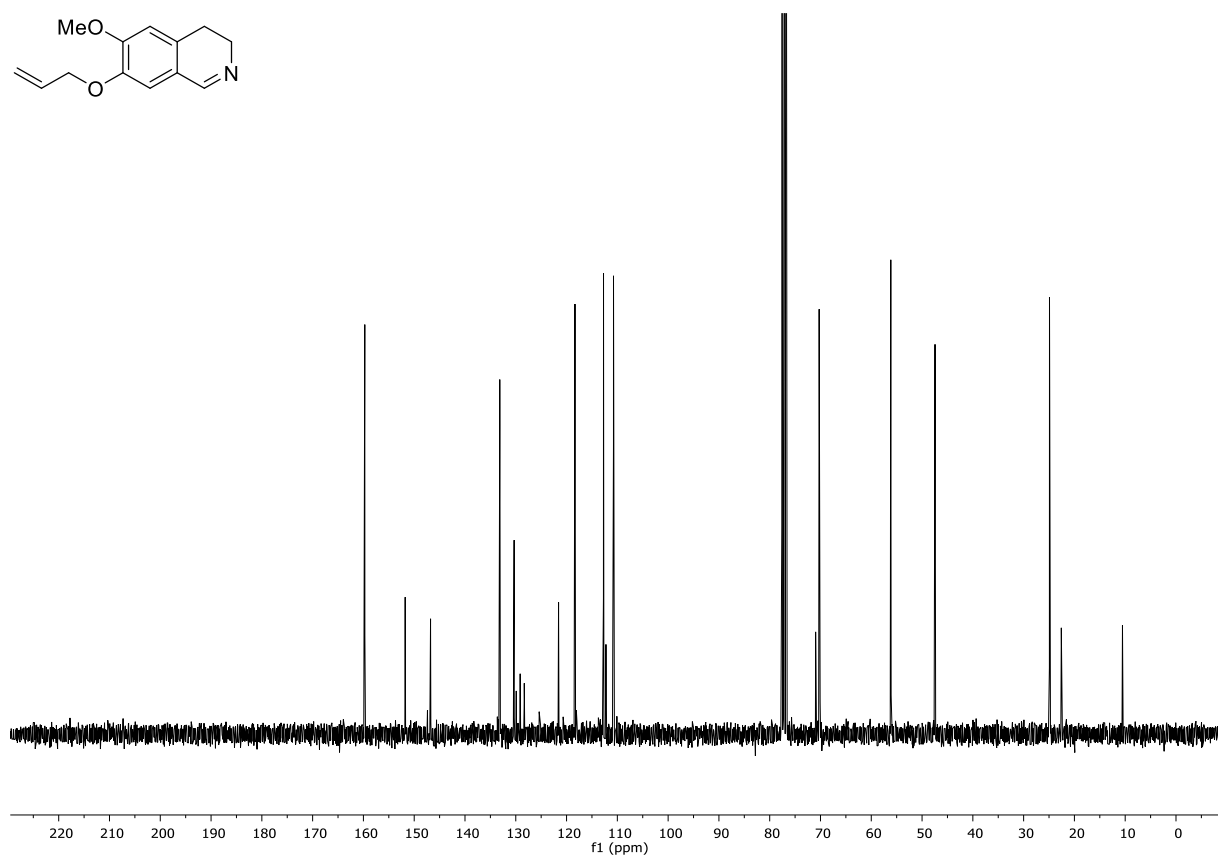
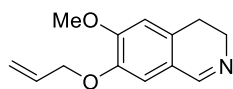


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von **97**.

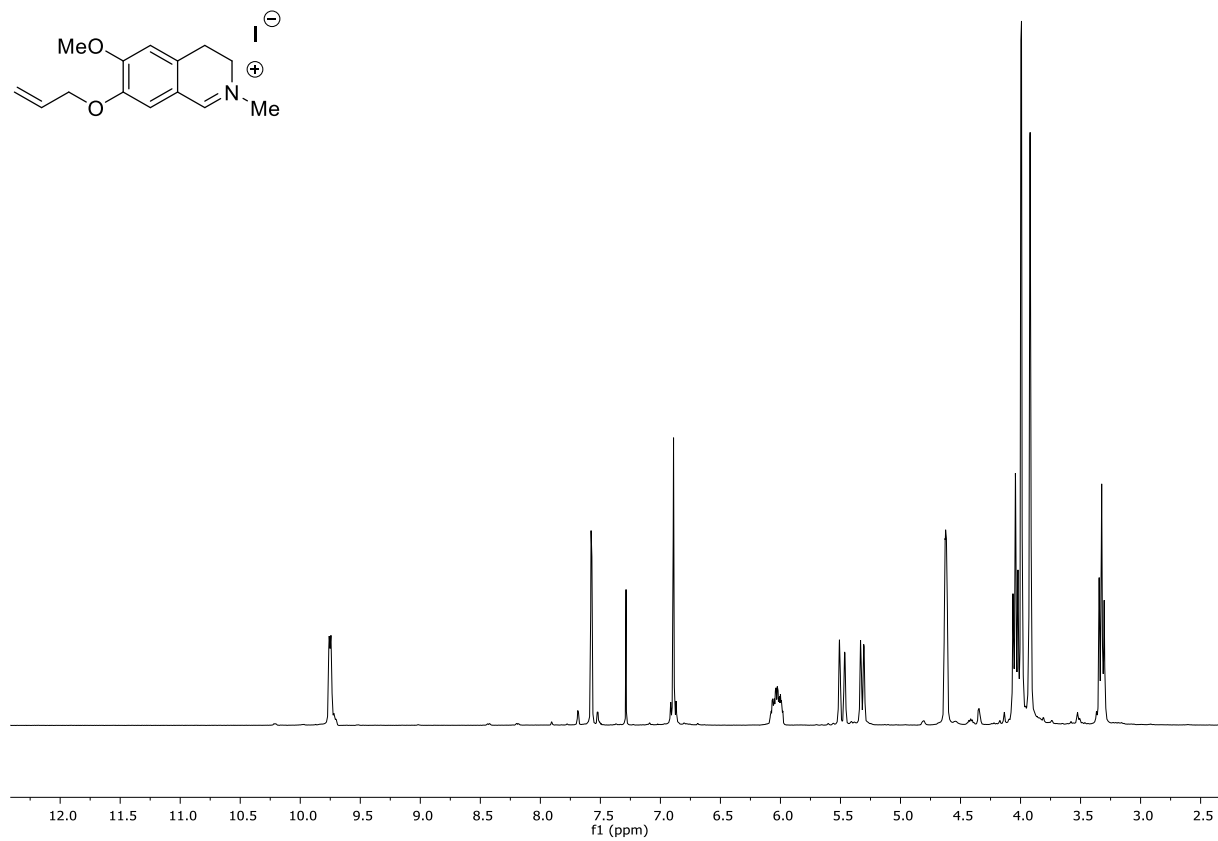
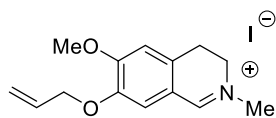


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von **98**.

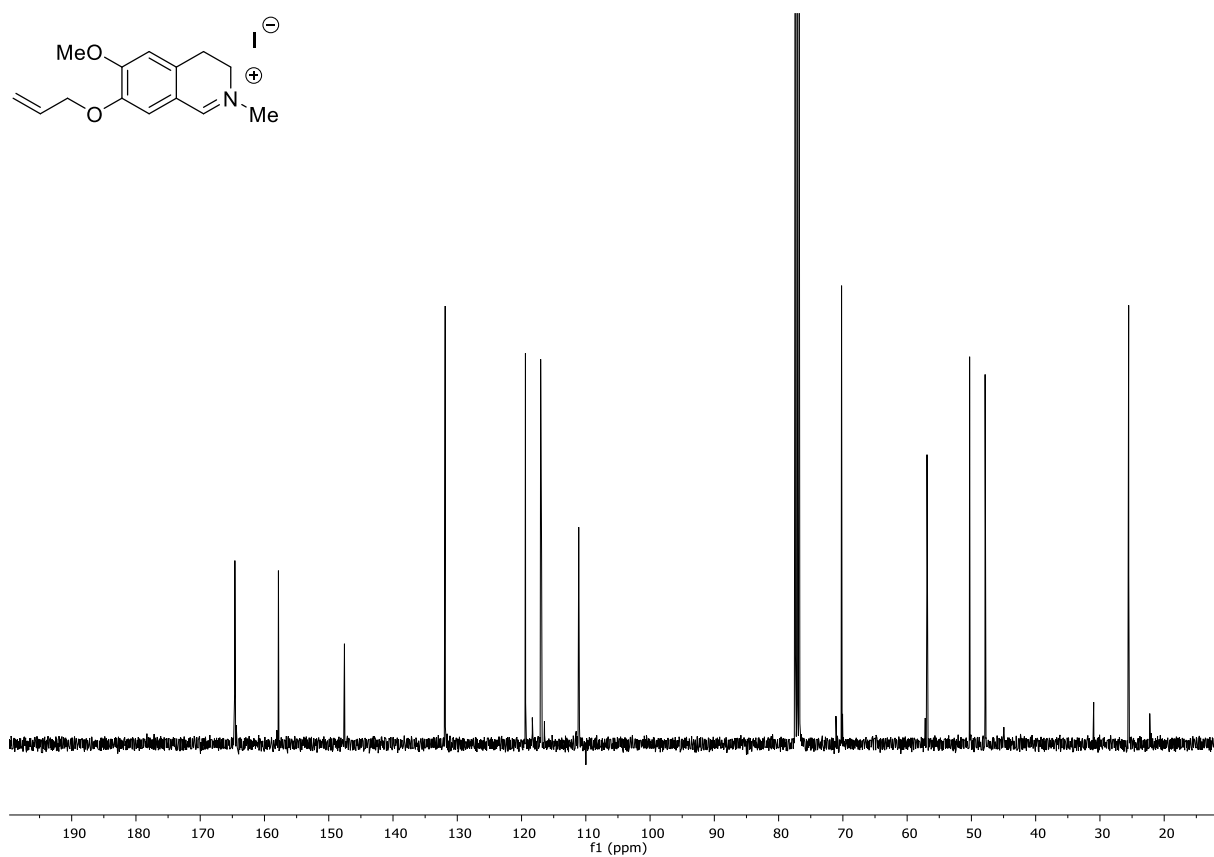
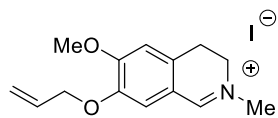
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **99**. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **100**.



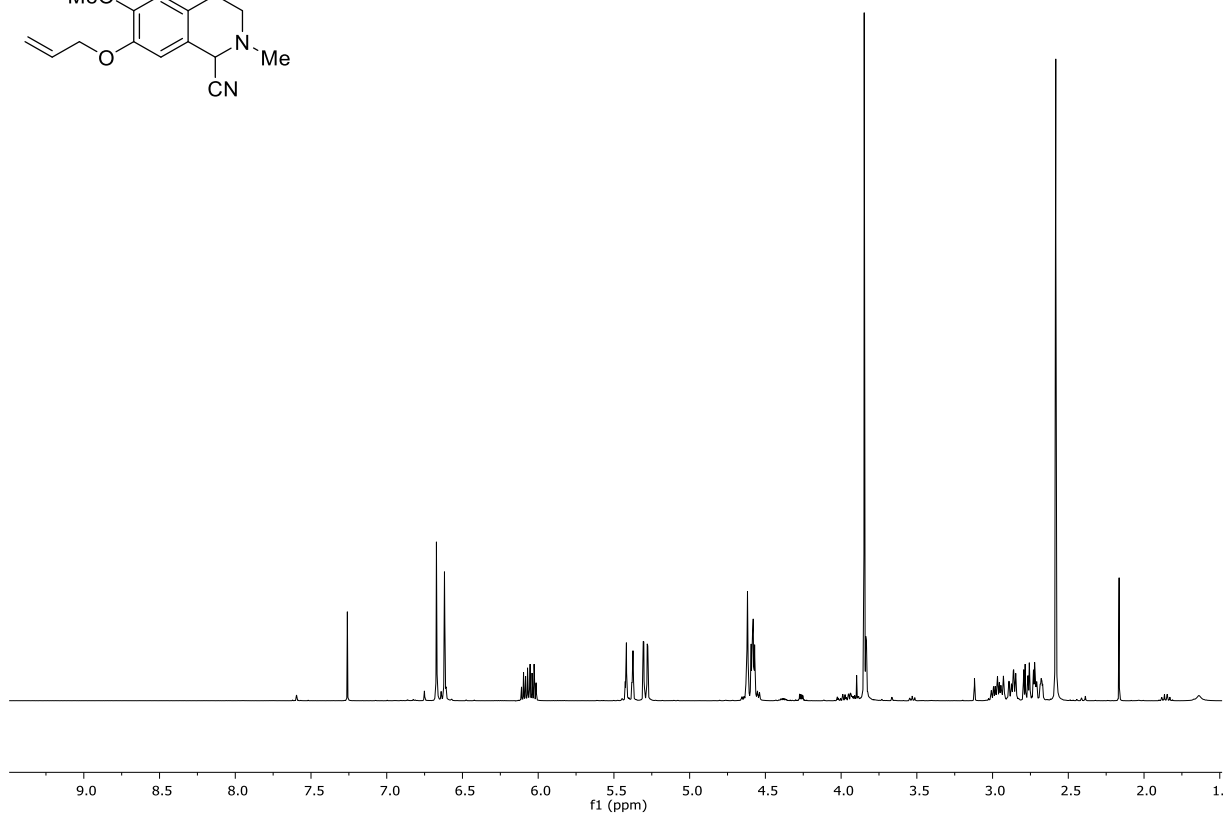
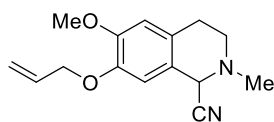
^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3) von **100**.



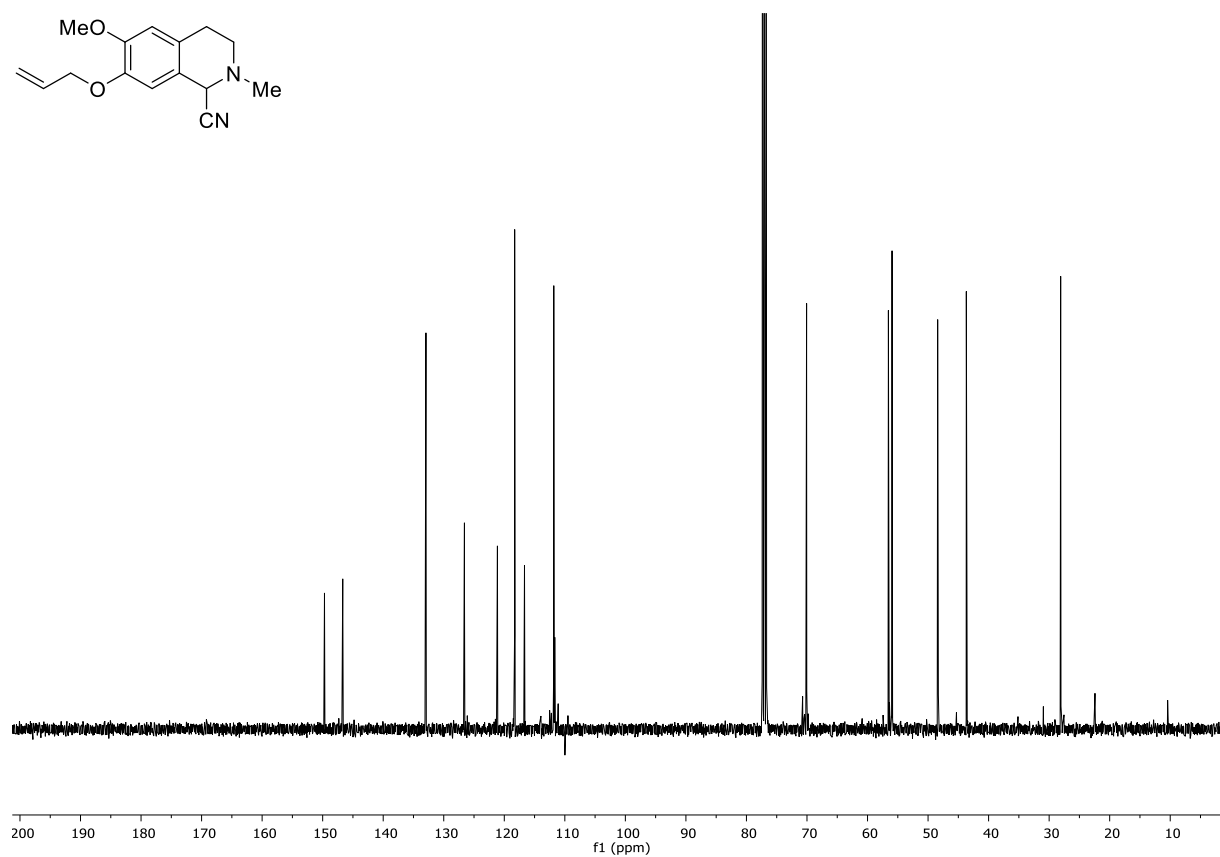
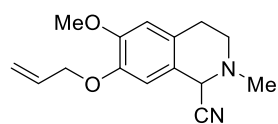
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) von **101**.



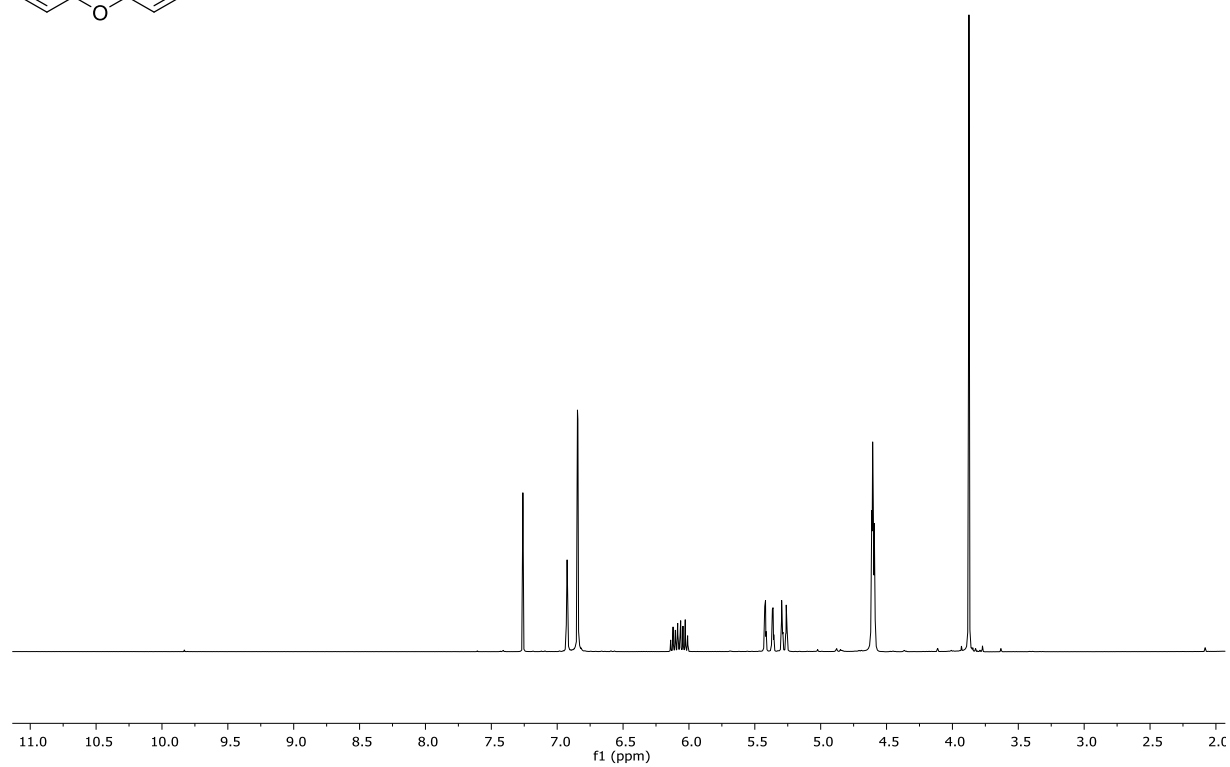
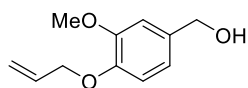
¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) von **101**.



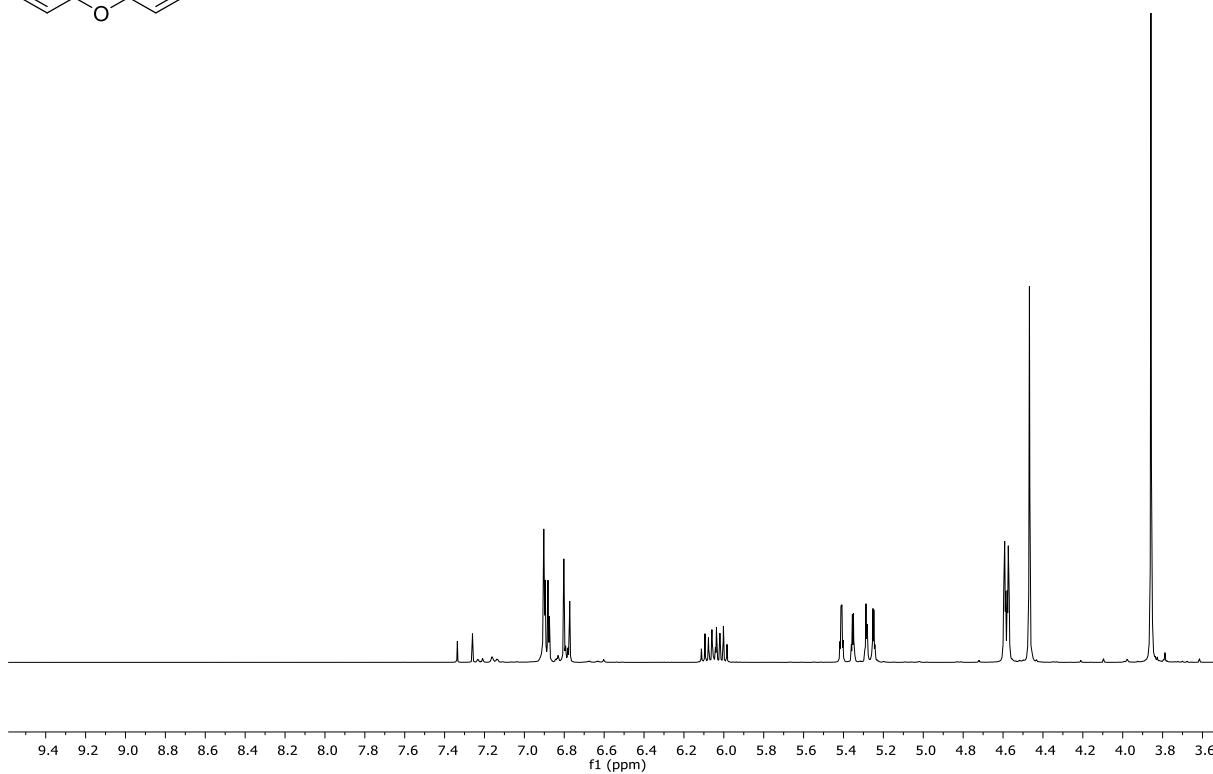
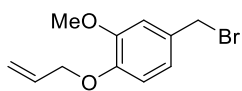
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) von **102**.



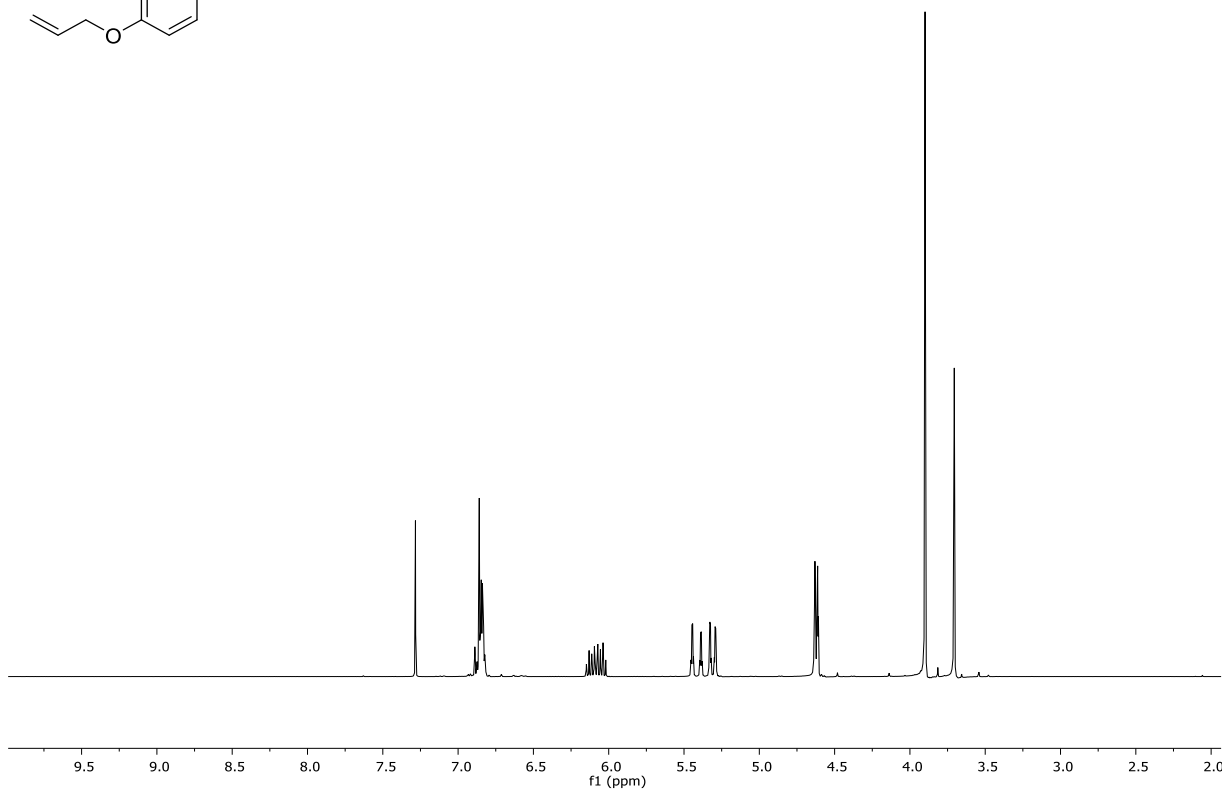
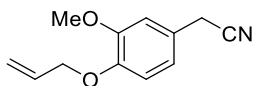
^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3) von **102**.



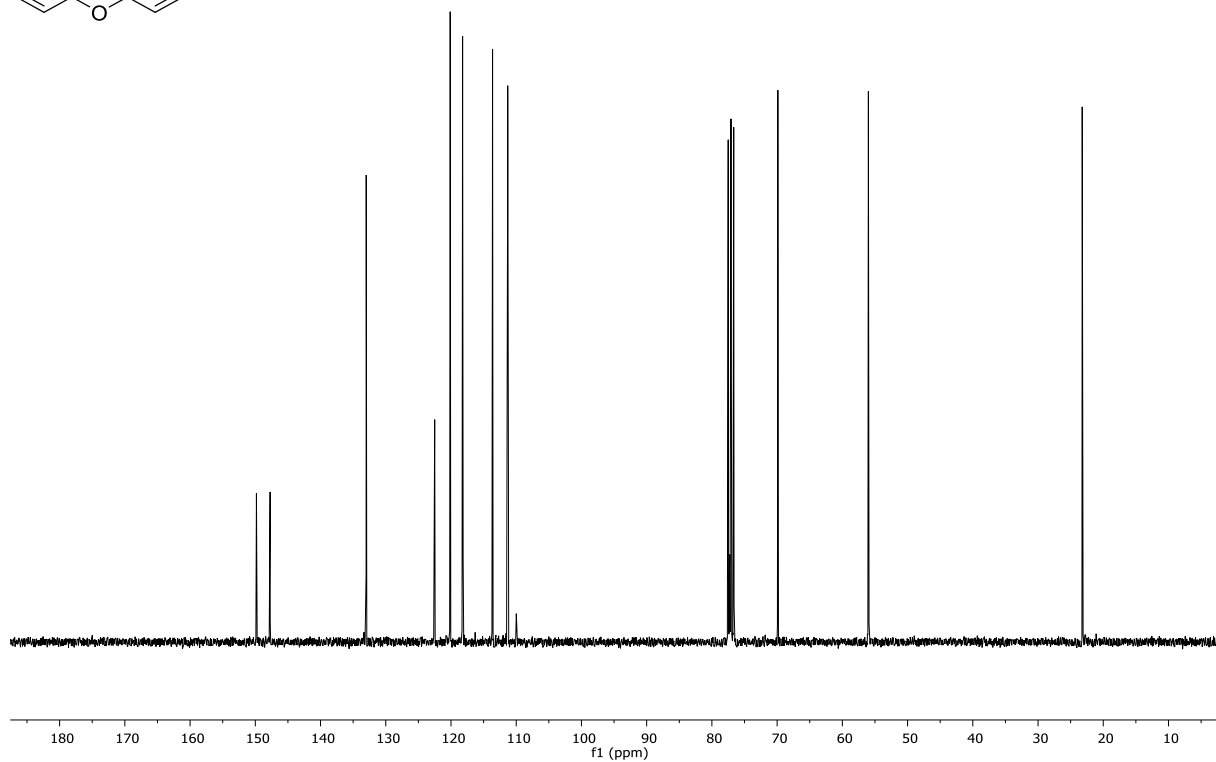
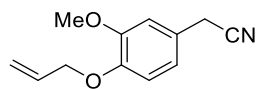
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) von **103**.



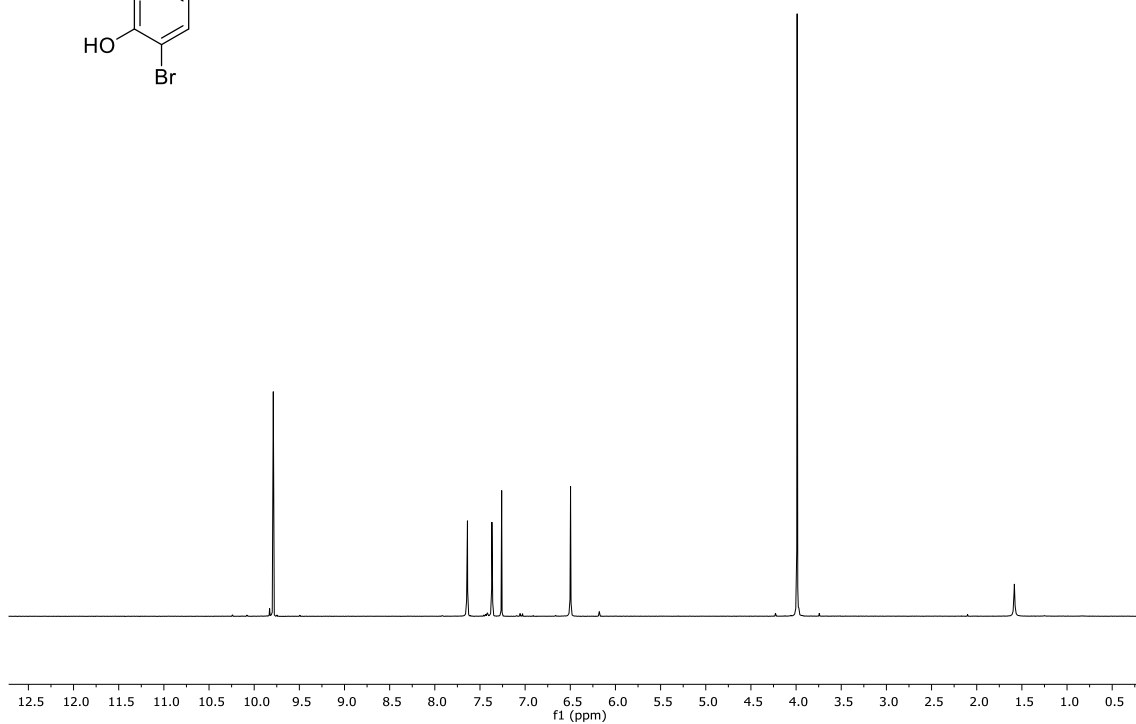
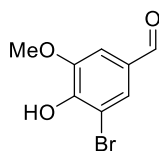
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **104**.



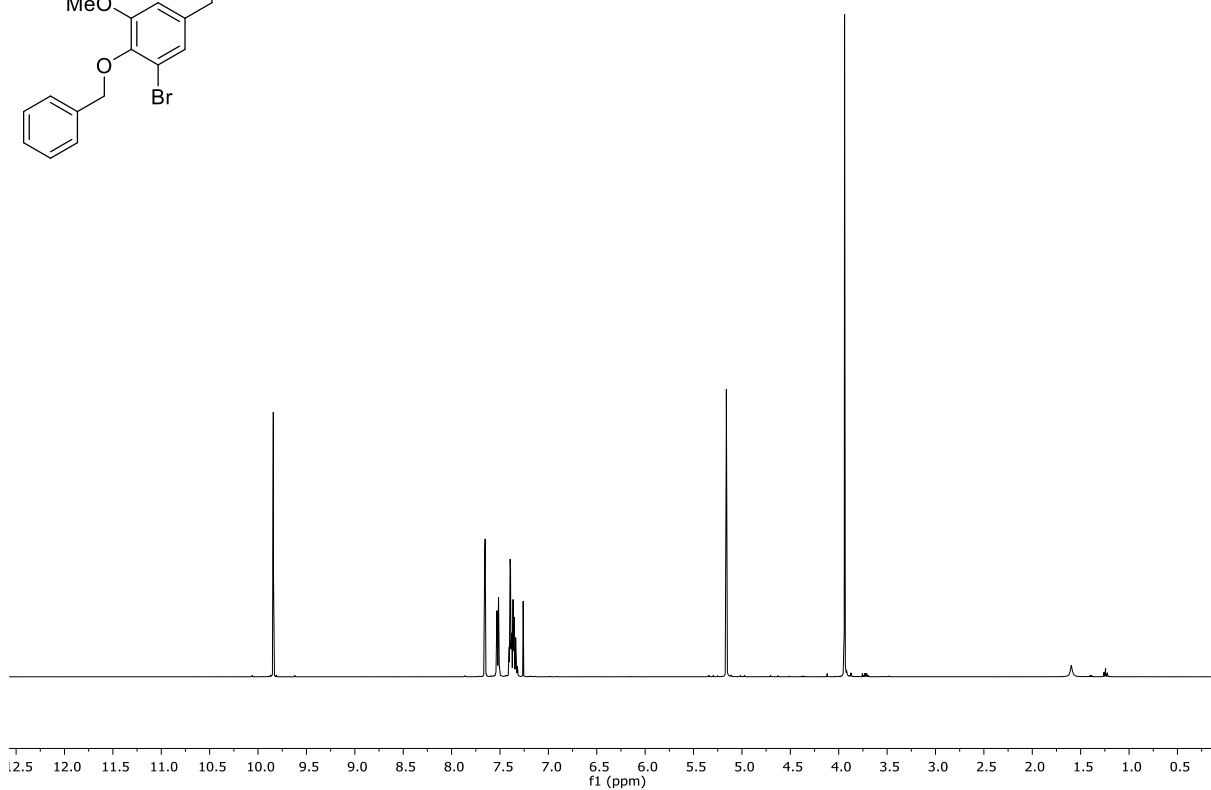
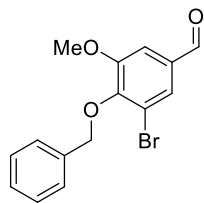
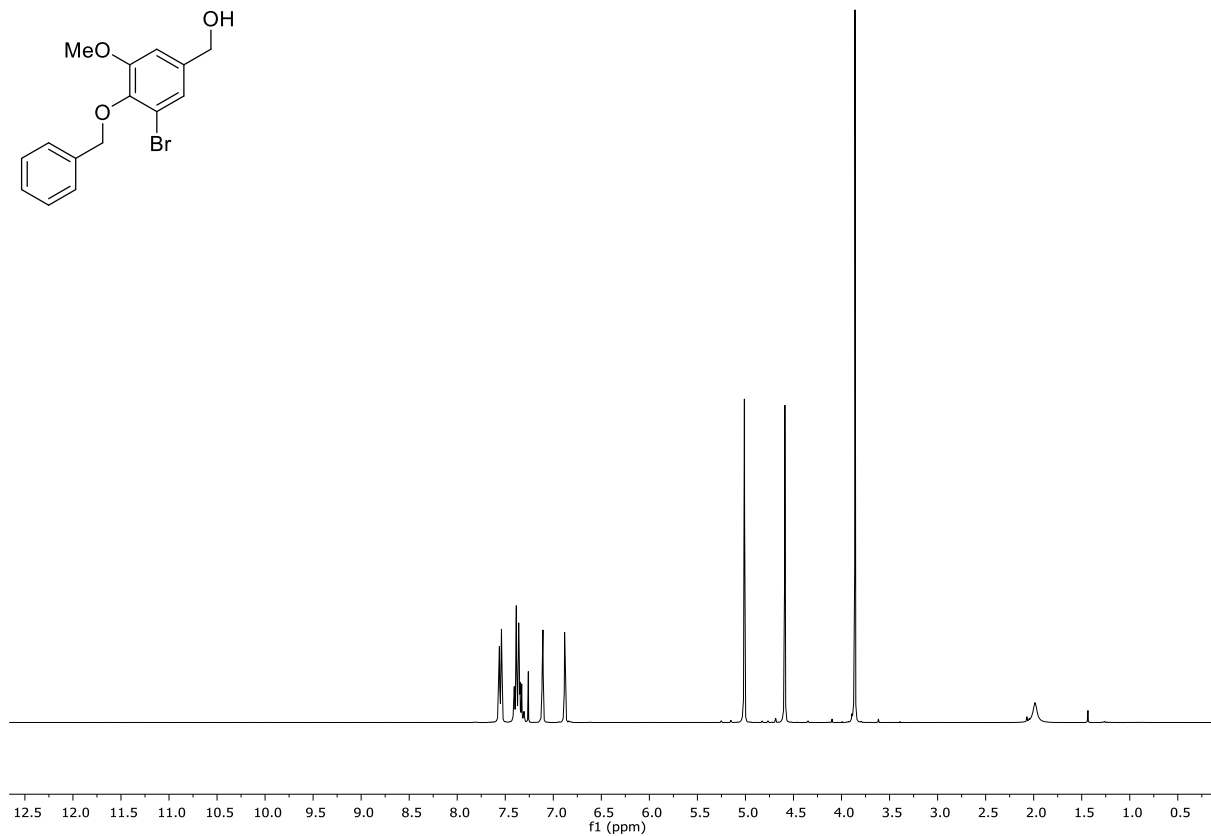
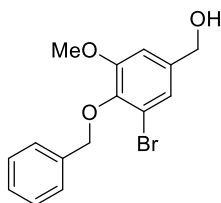
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **105**.

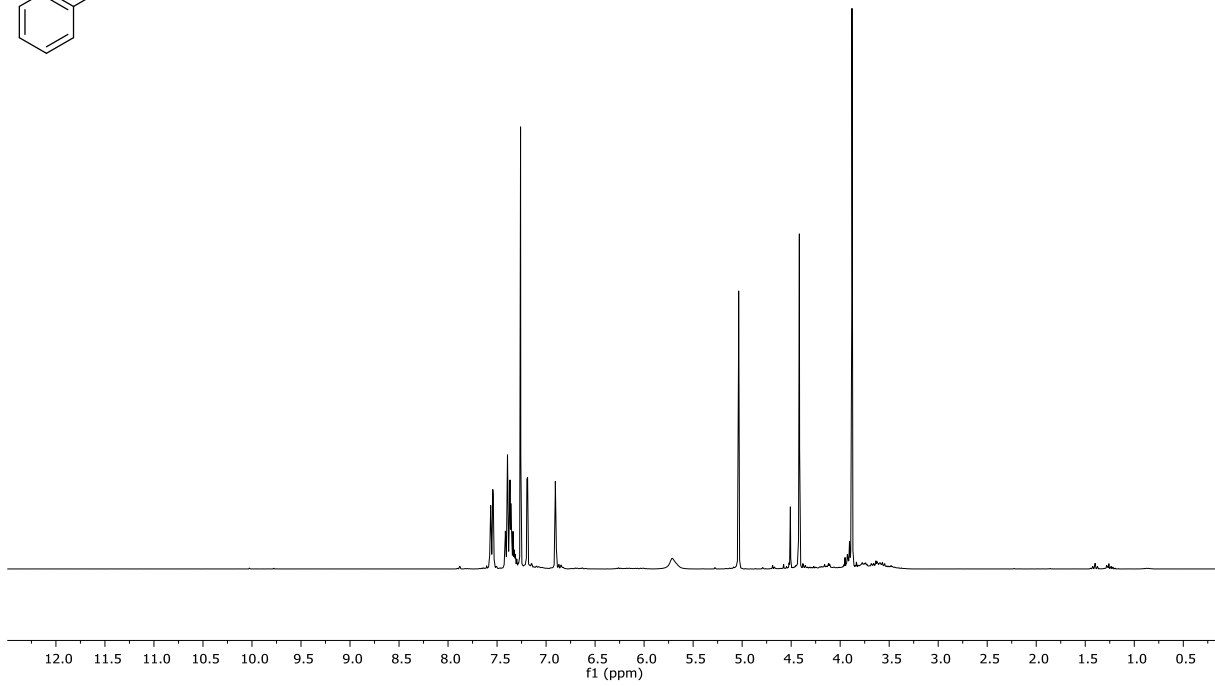
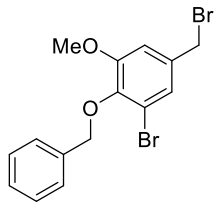


^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3) von **105**.

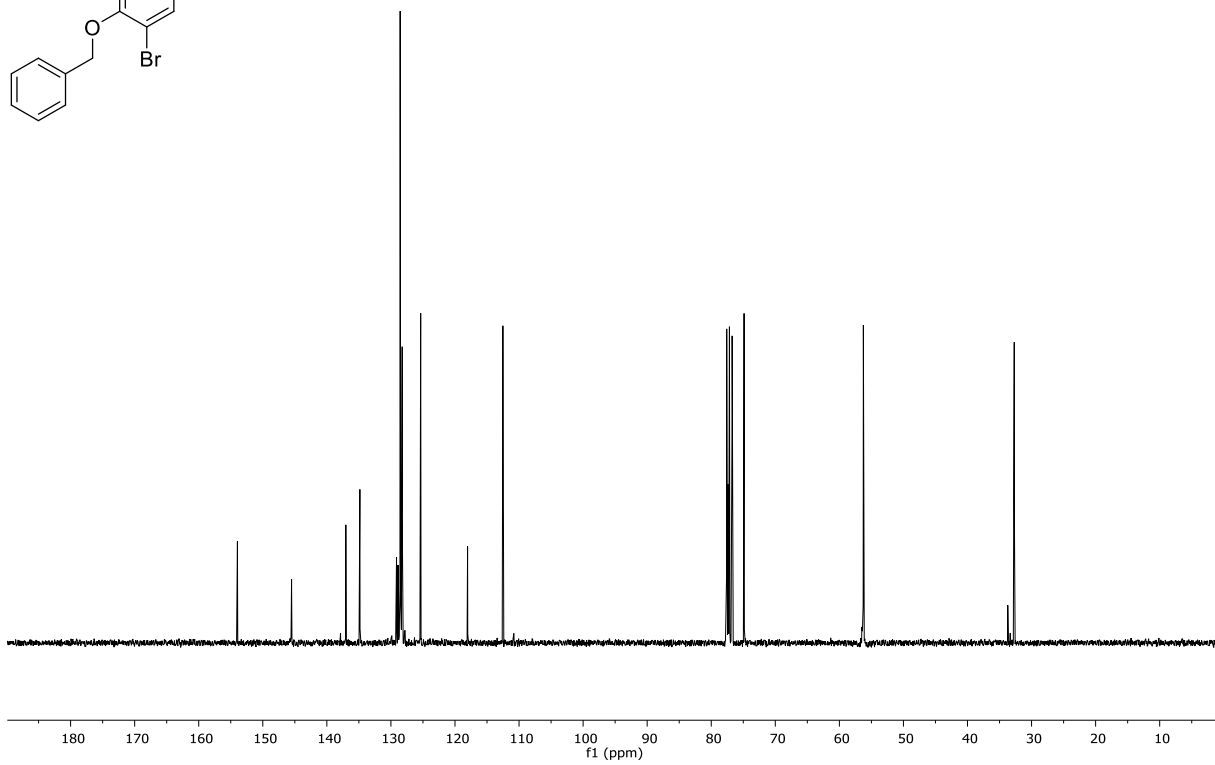
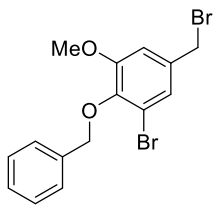


^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) von **106**.

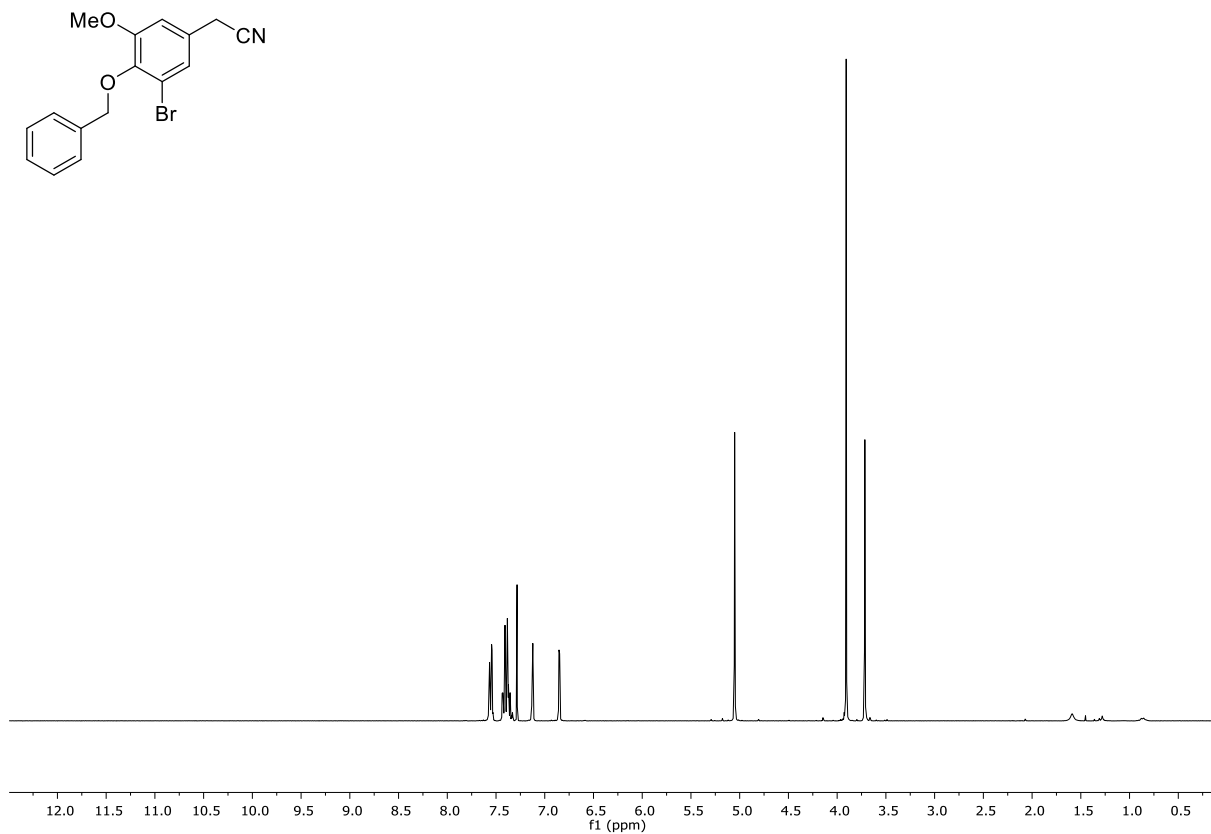
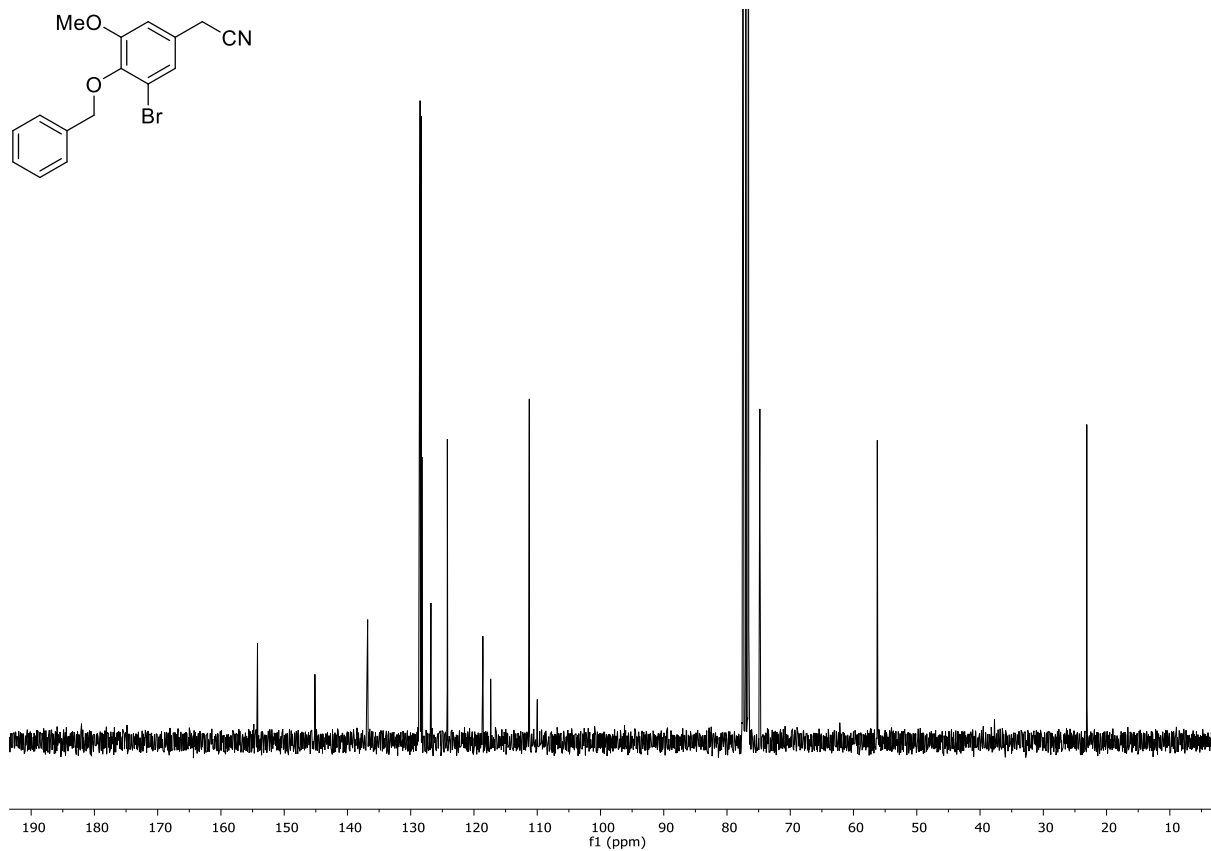
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von **107**. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **108**.

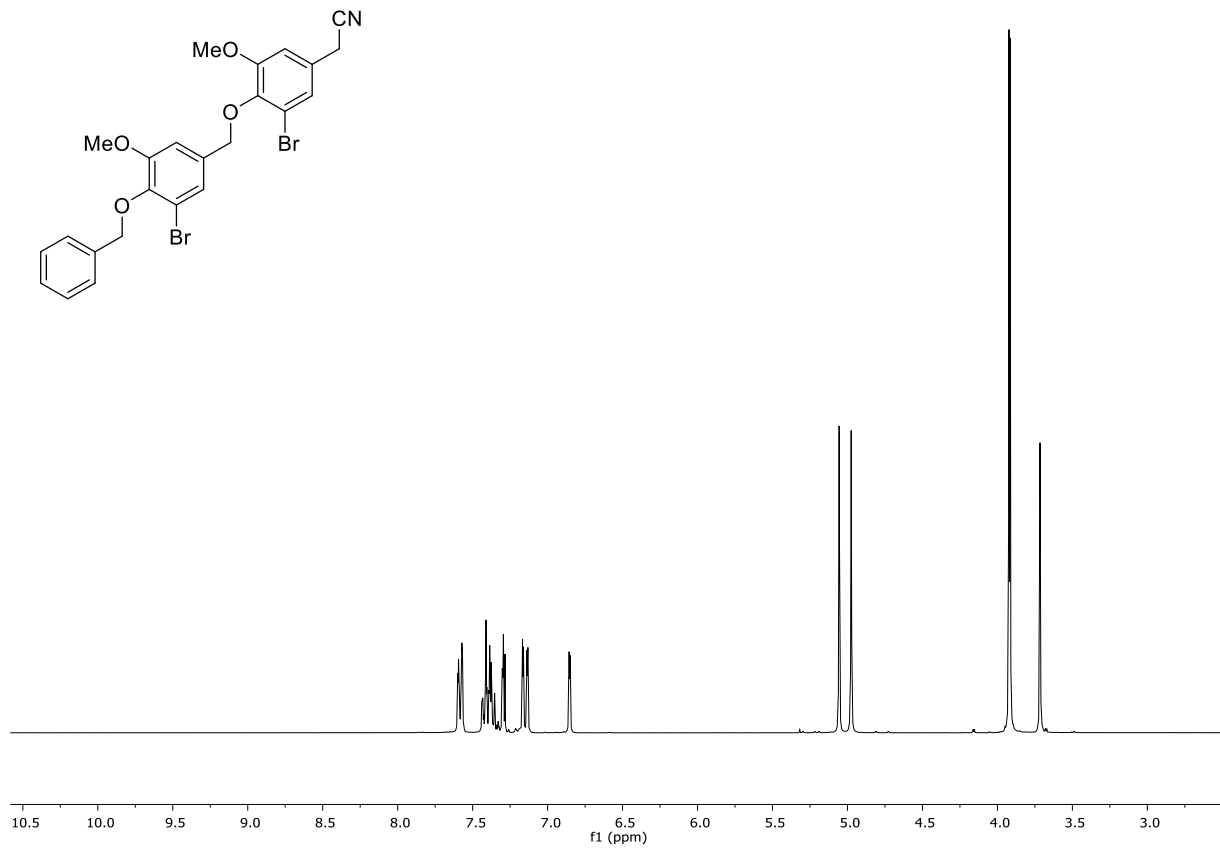


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **109**.

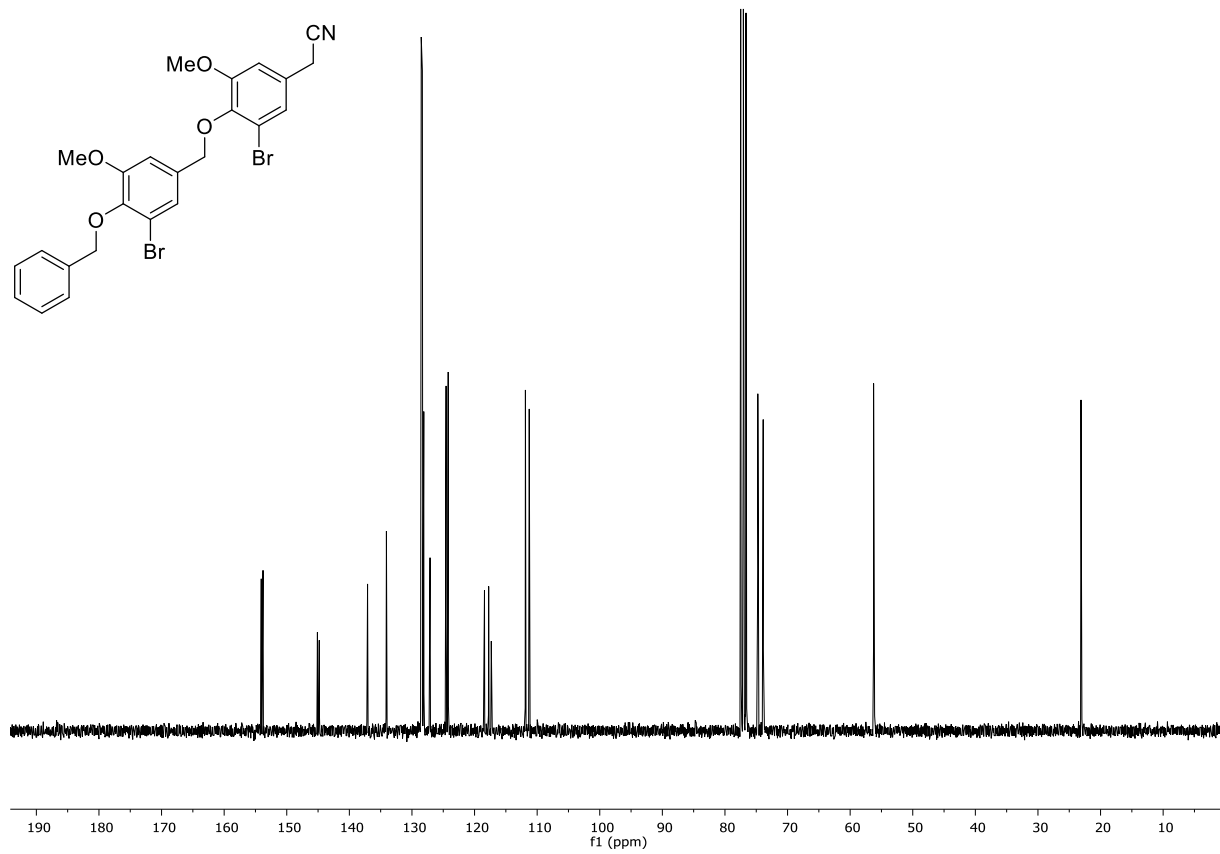


$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) von **109**.

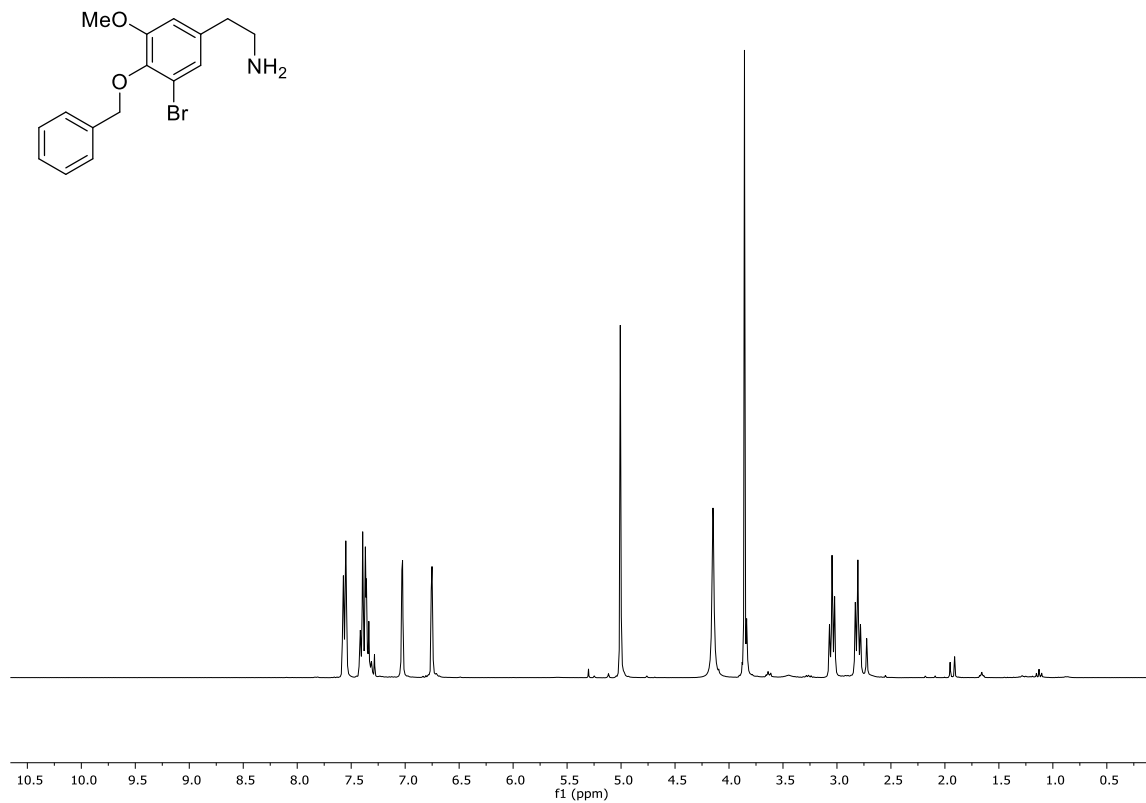
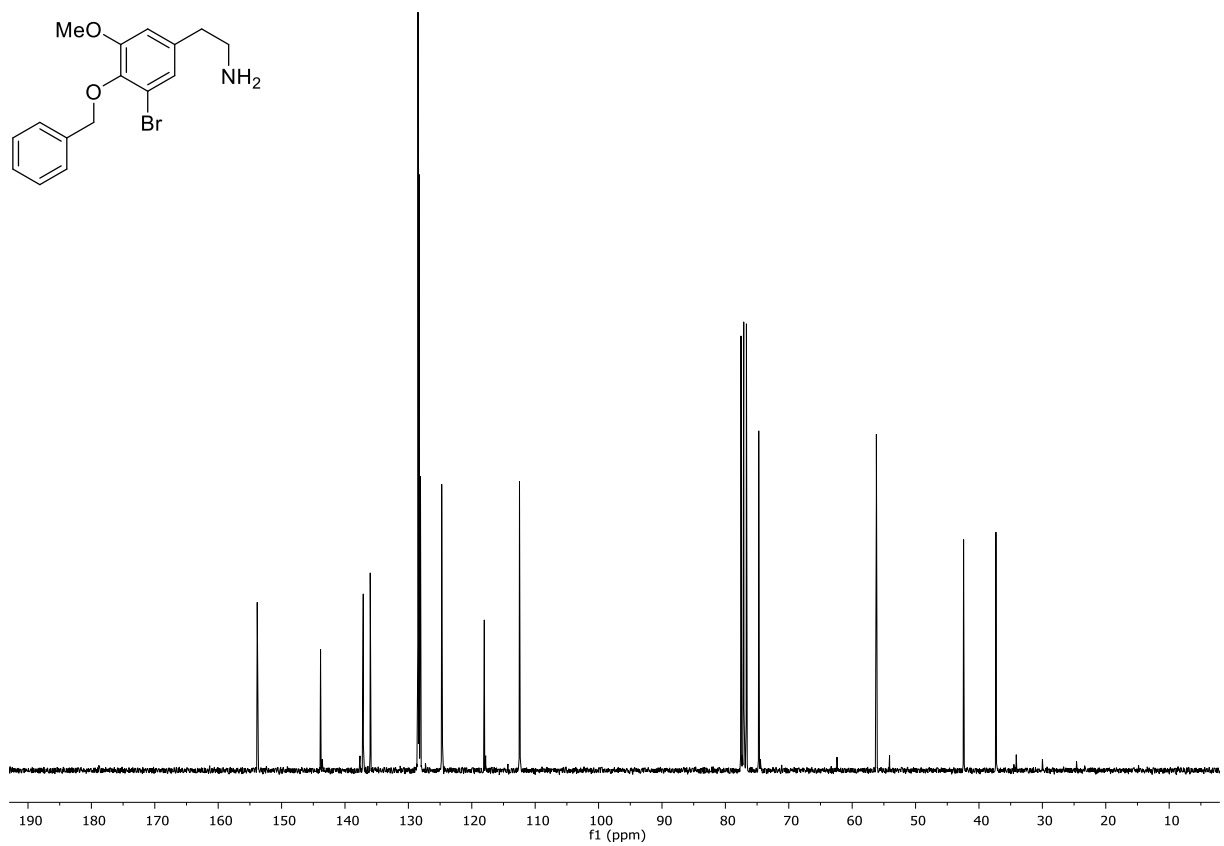
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **110**. $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) von **110**.

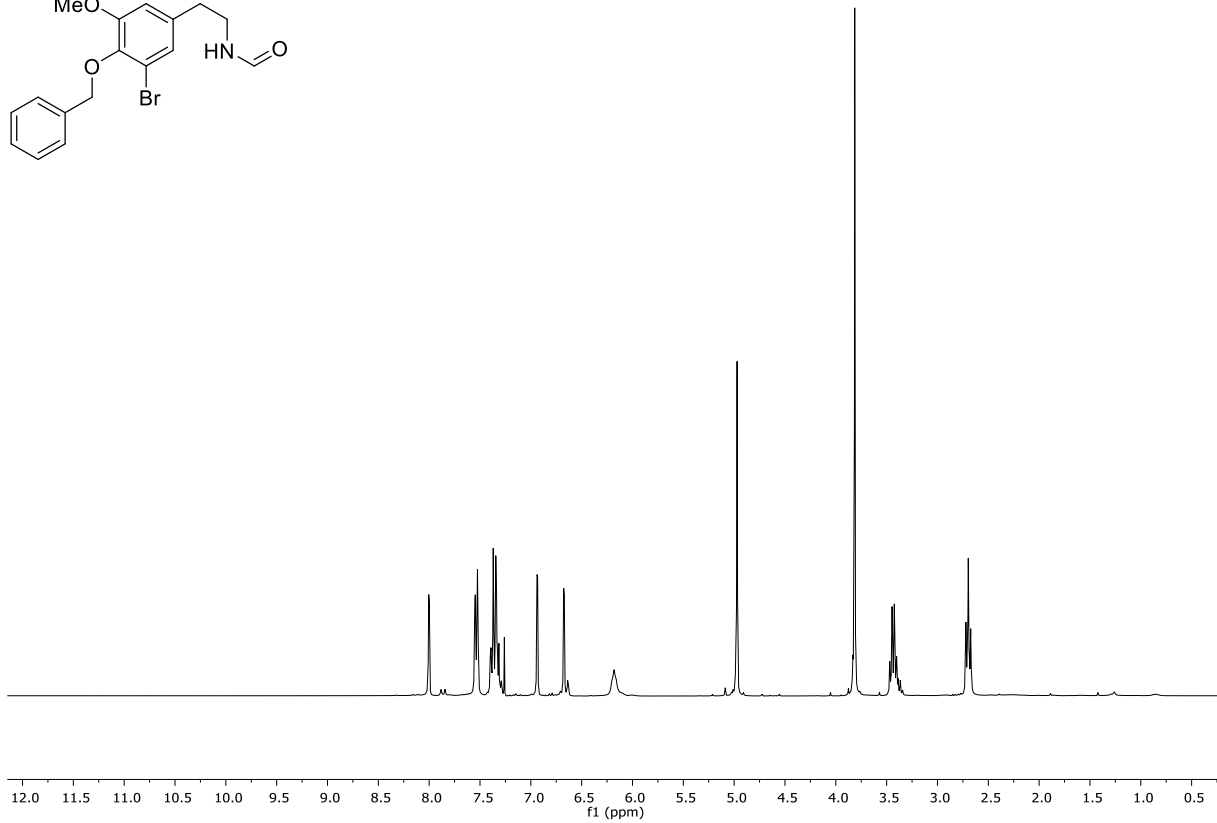
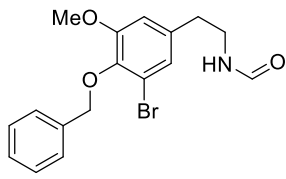


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von **114**.

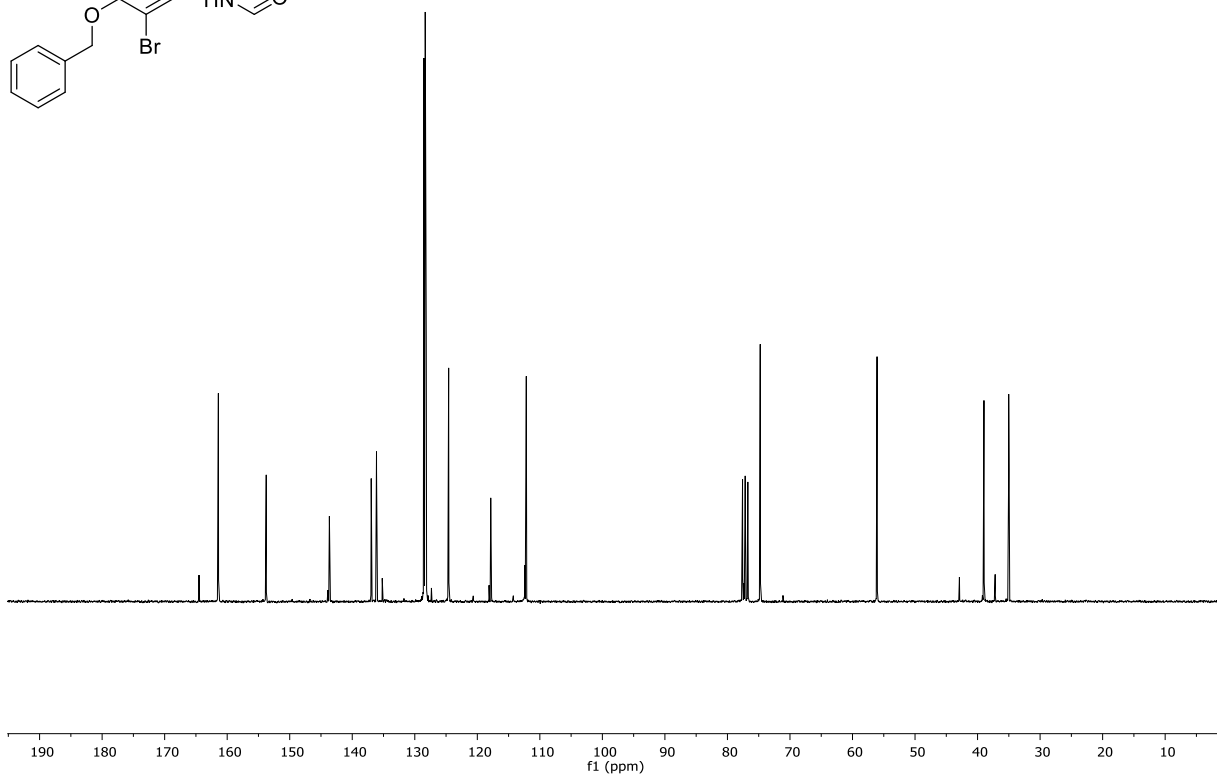
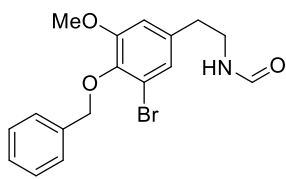


¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃) von **114**.

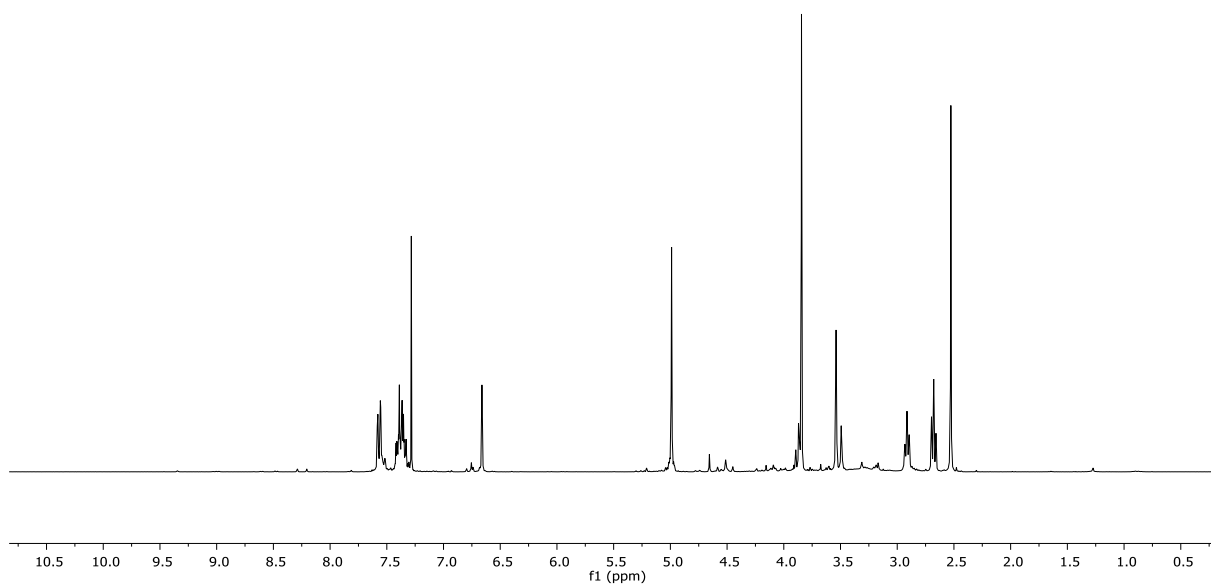
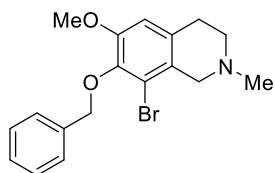
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von **115**. $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) von **115**.



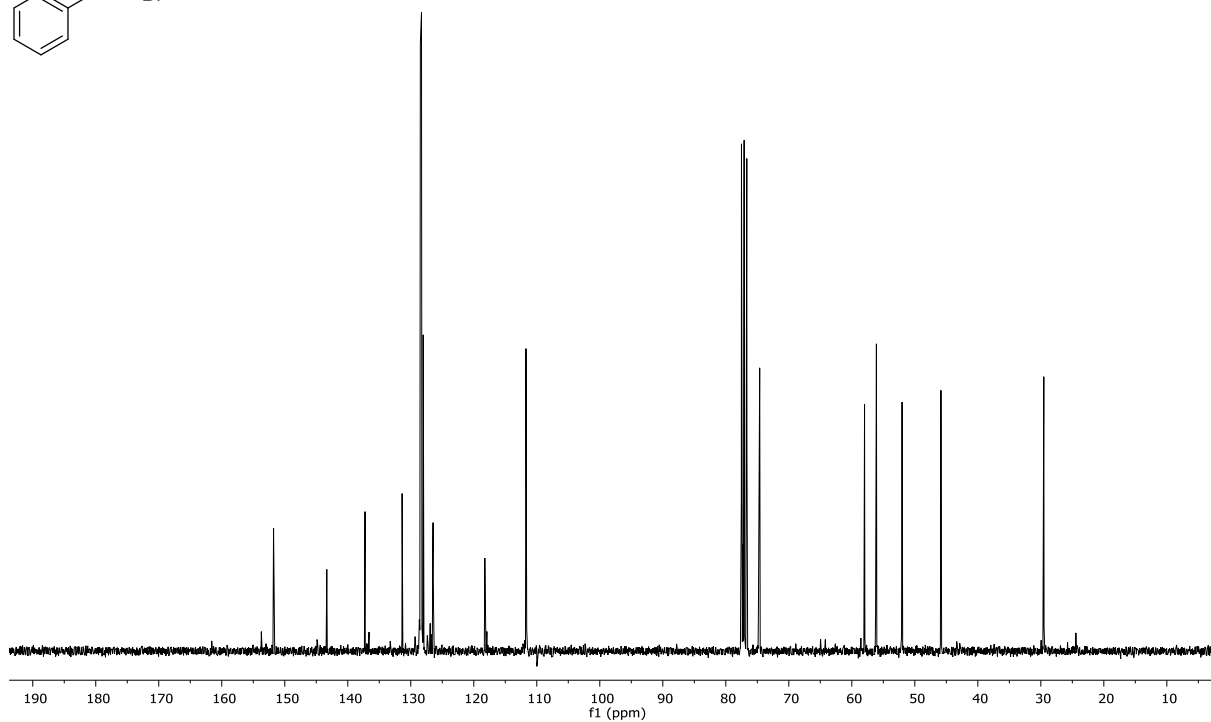
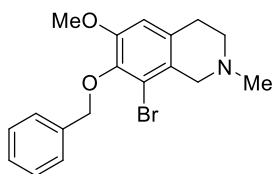
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von **116**.



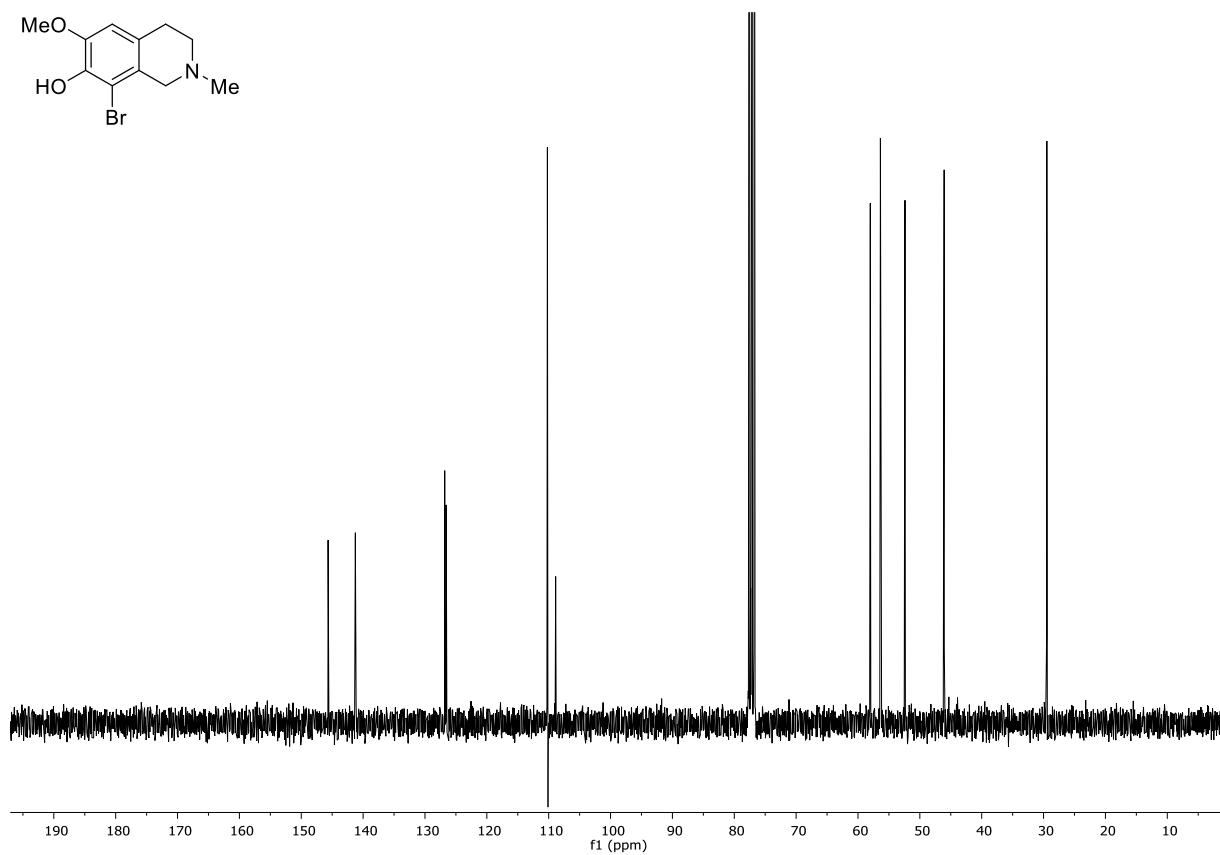
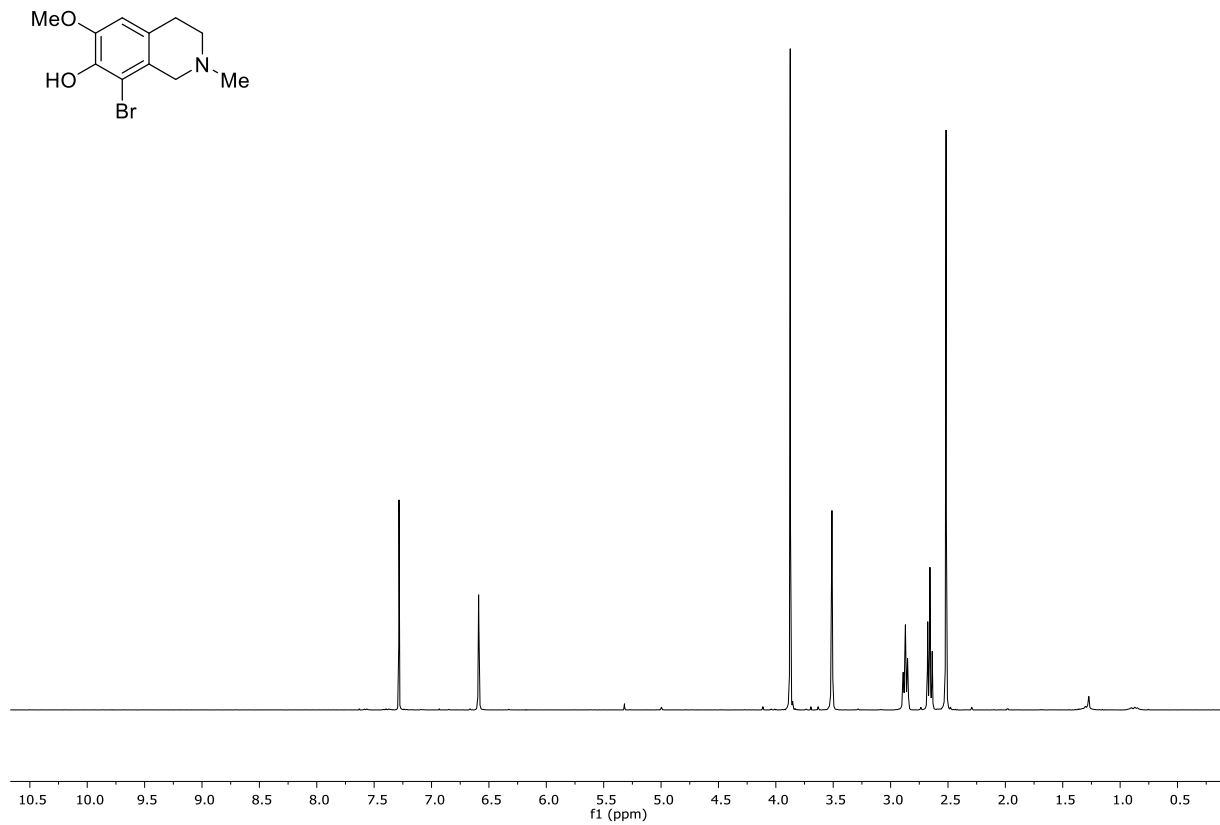
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃) von **116**.

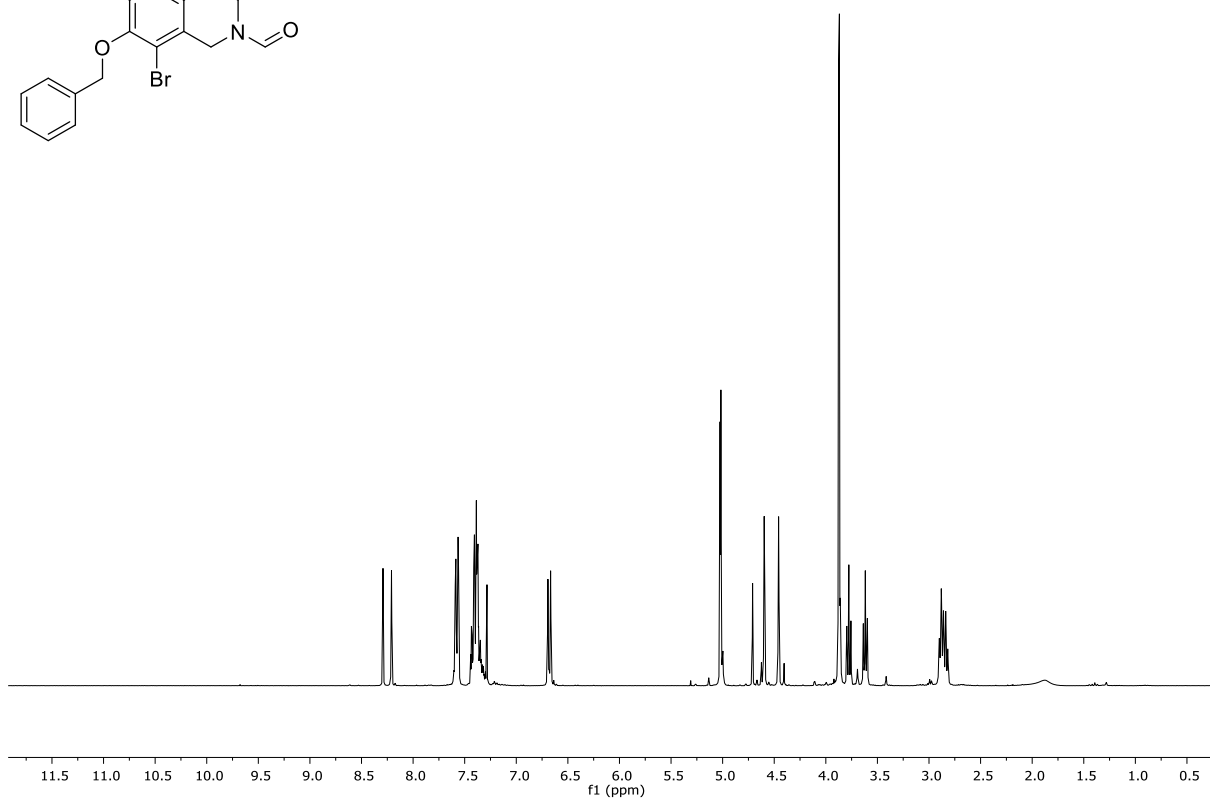
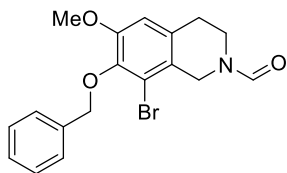


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) von **118**.

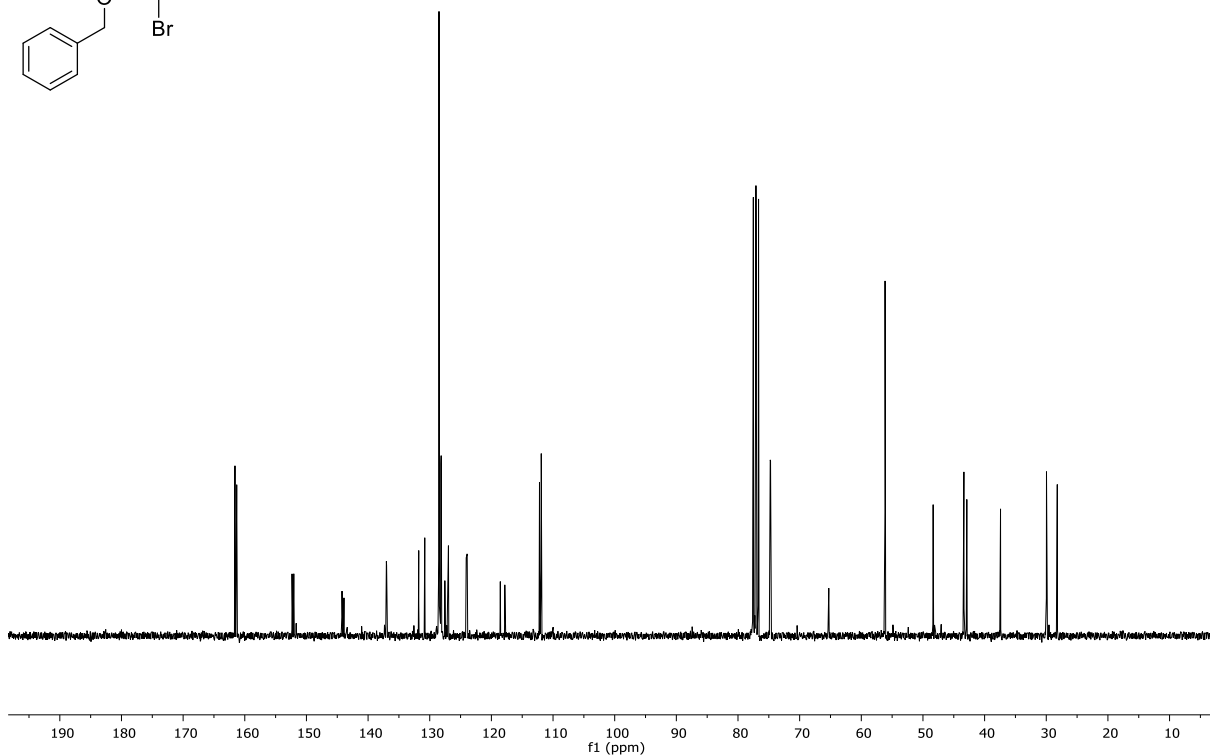
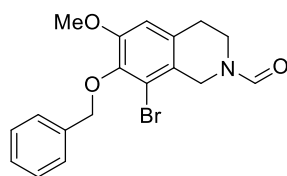


¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) von **118**.

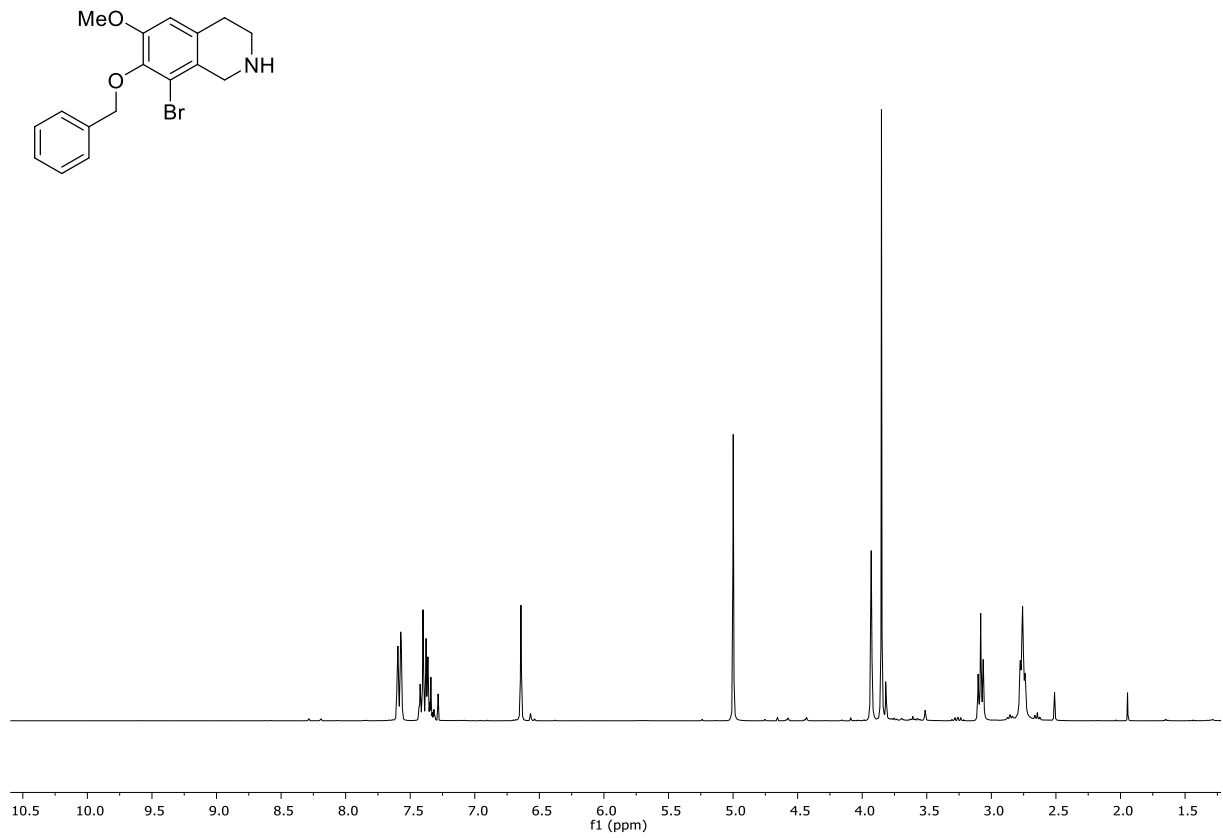
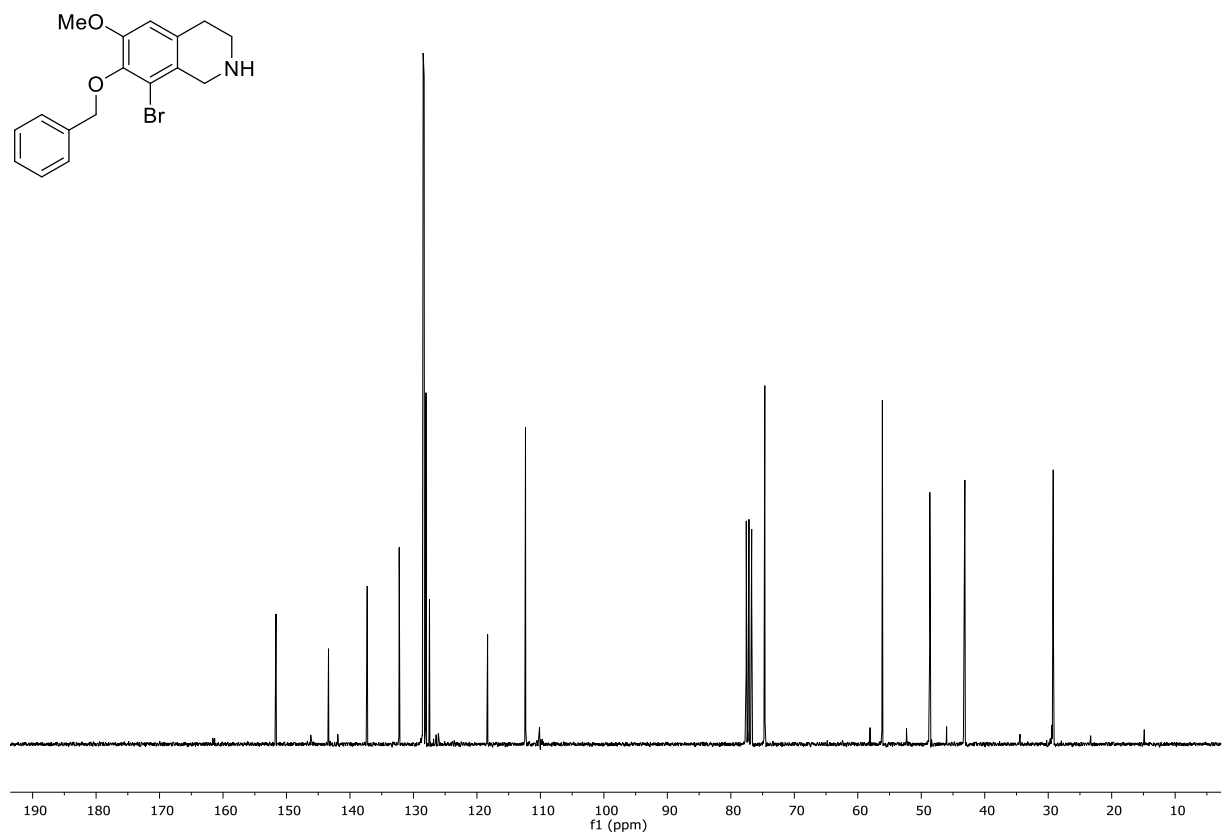


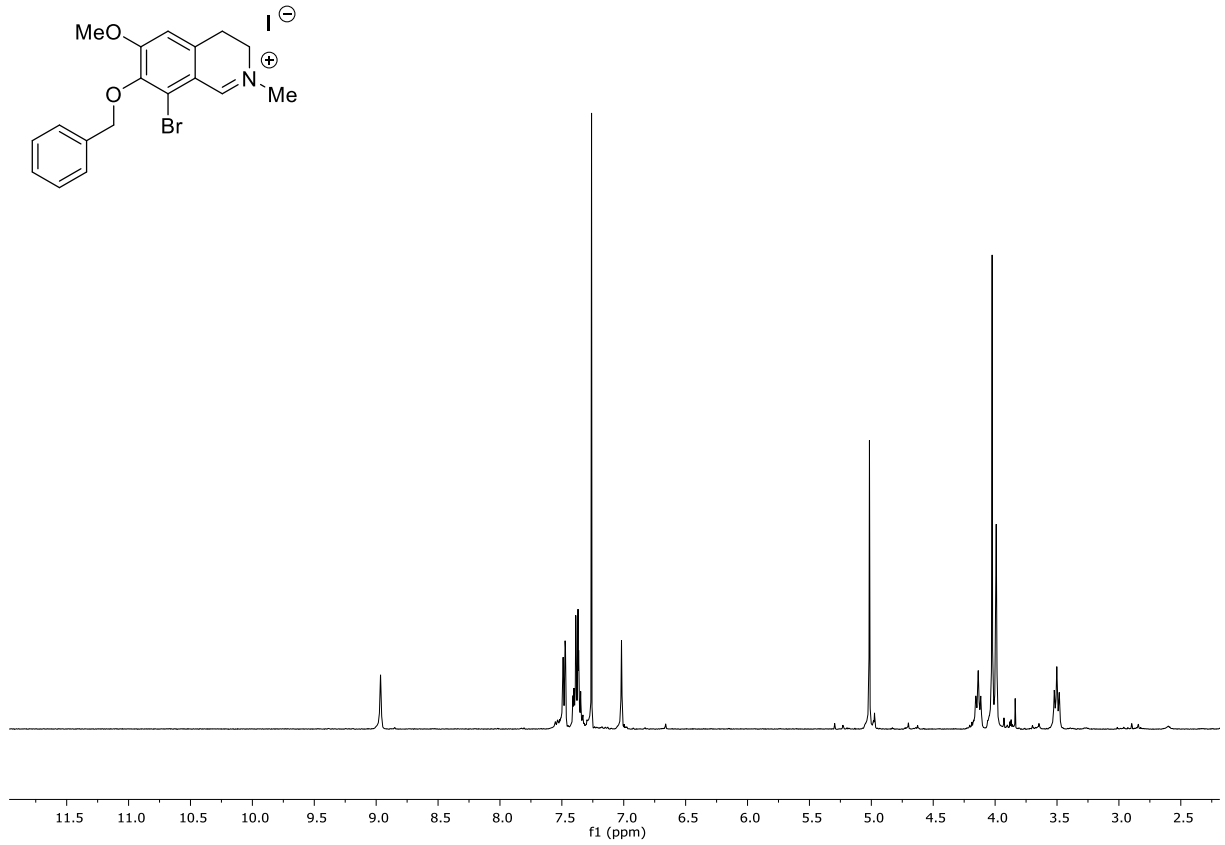


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von **119**.

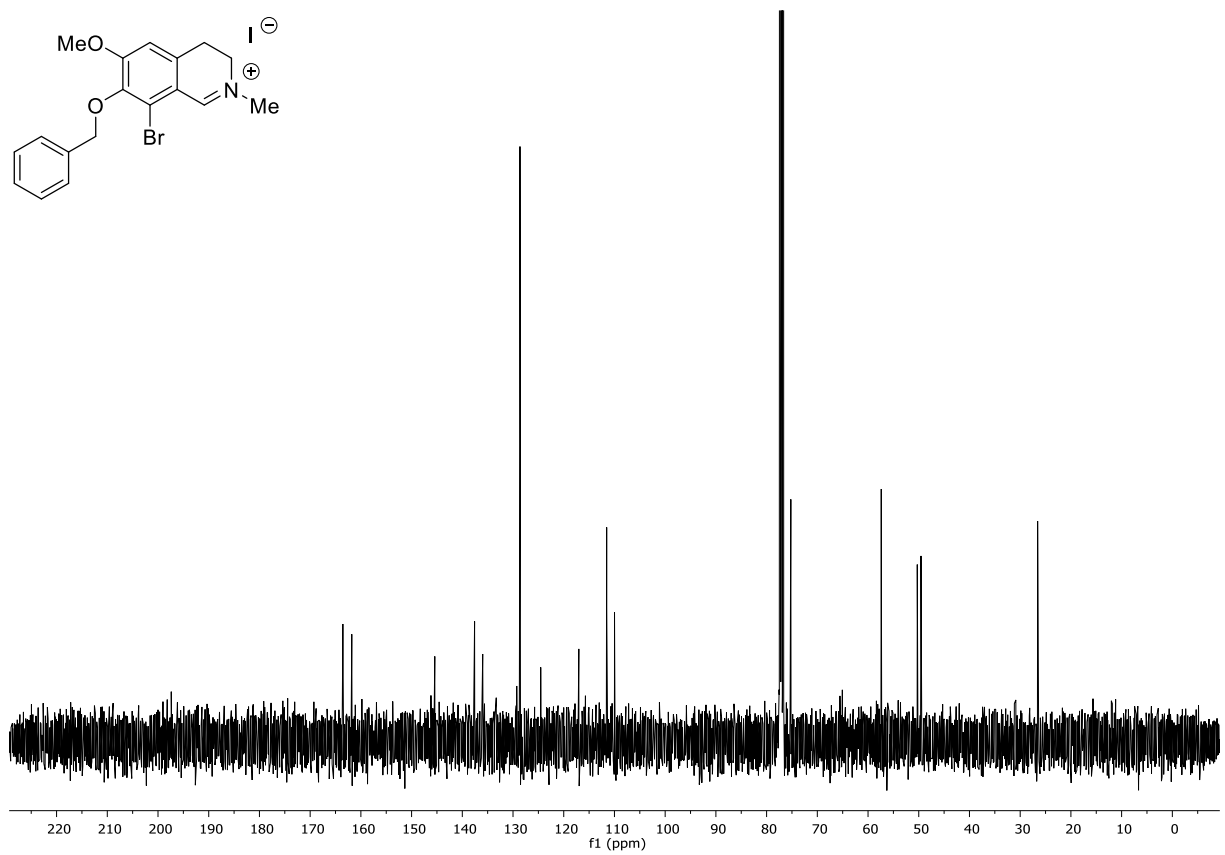


¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃) von **119**.

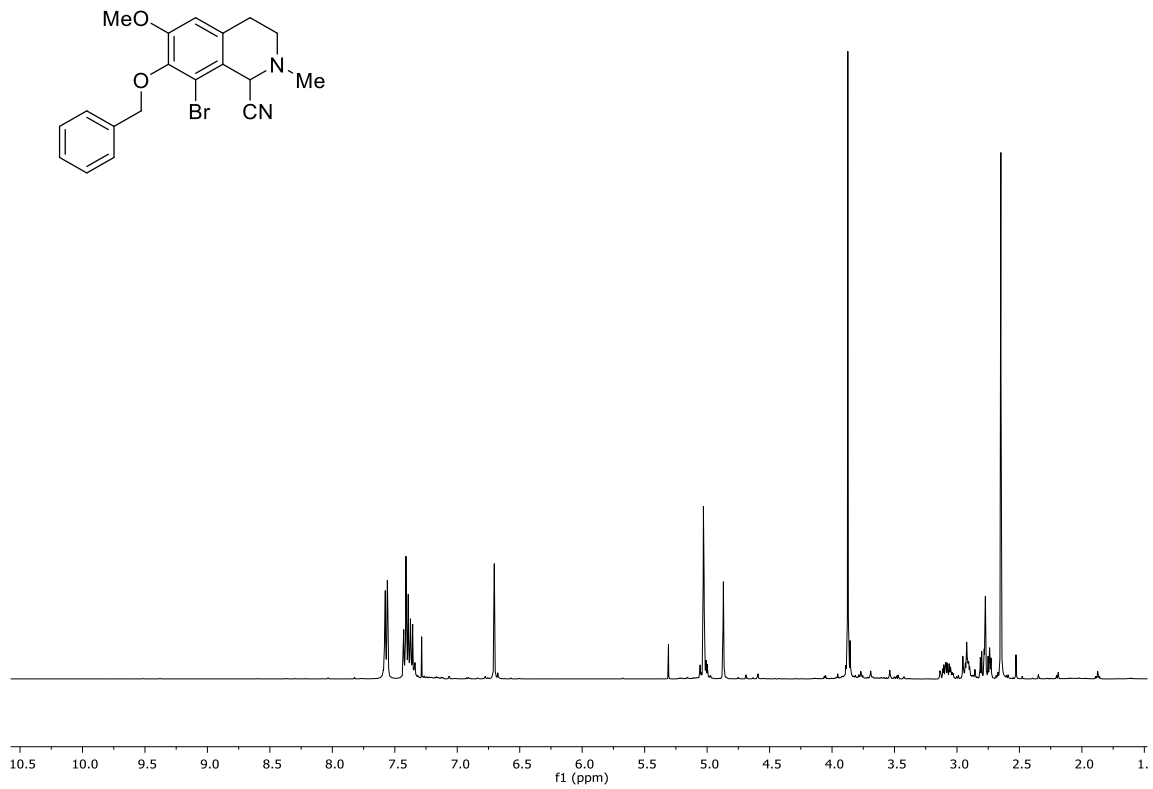
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **337**. $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) von **337**.



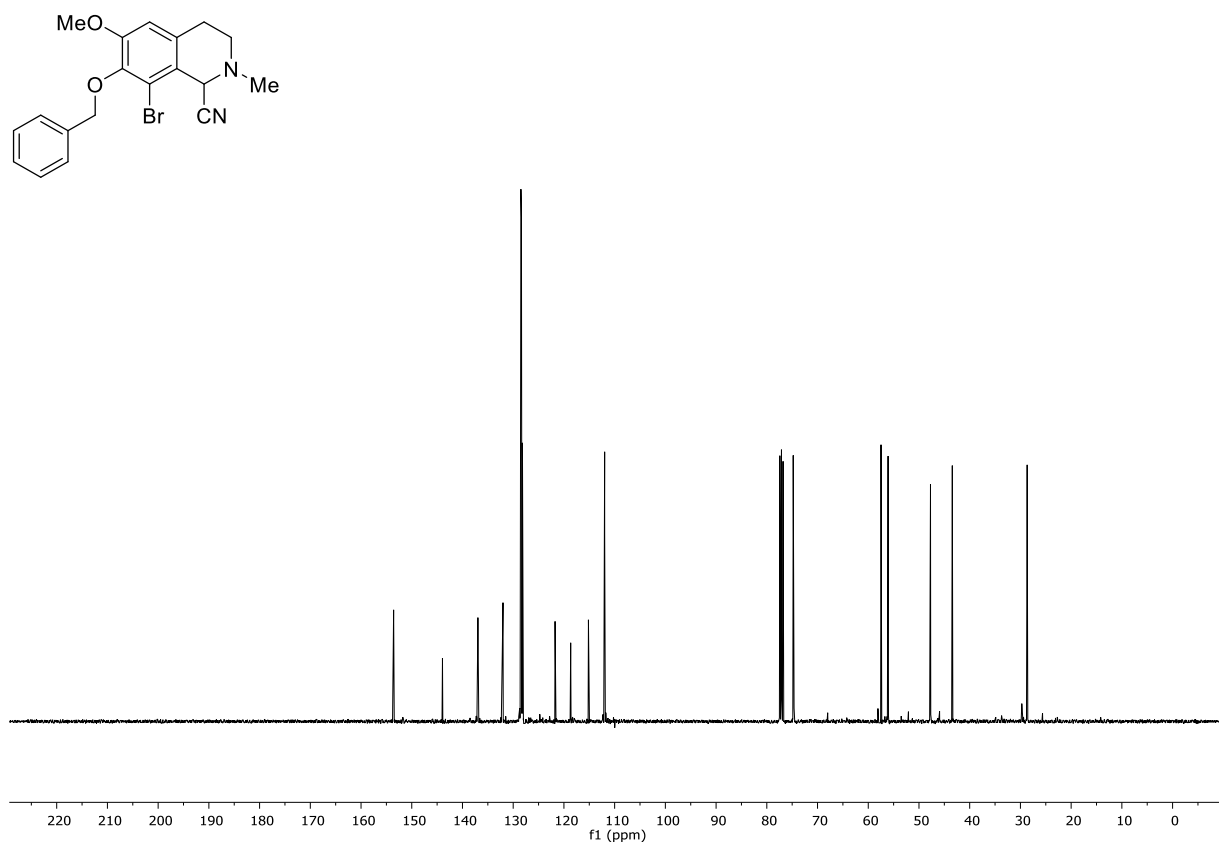
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) von **120**.



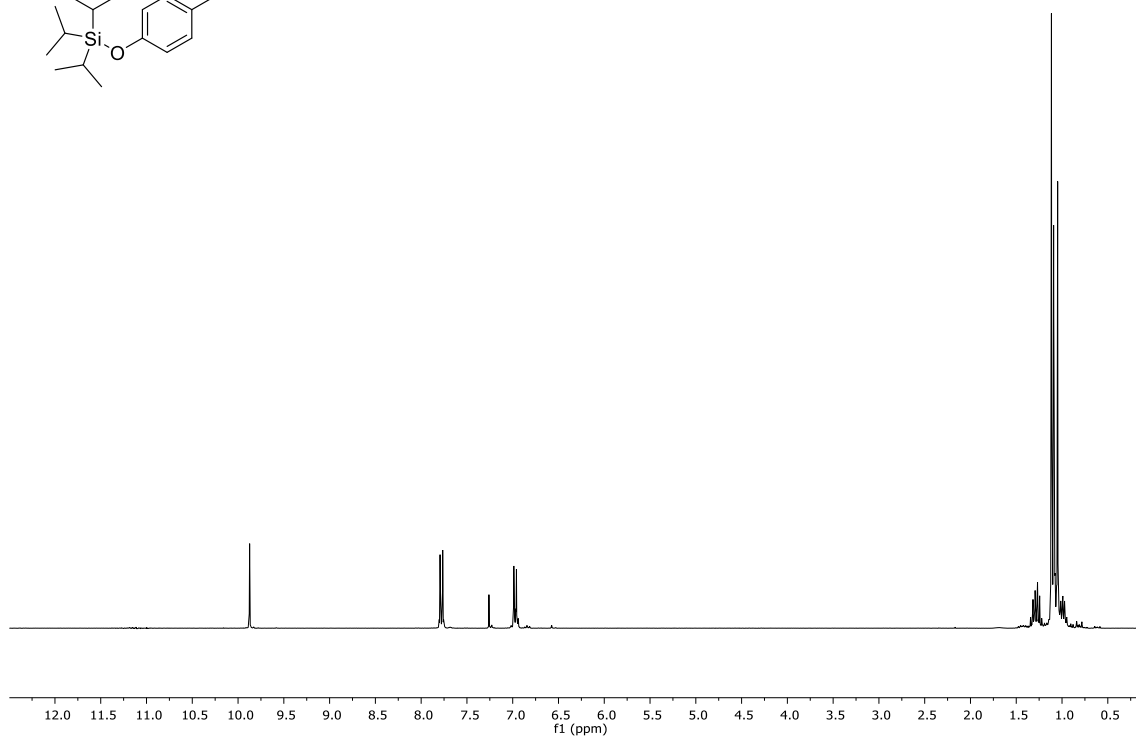
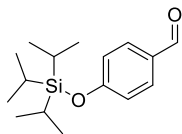
¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) von **120**.



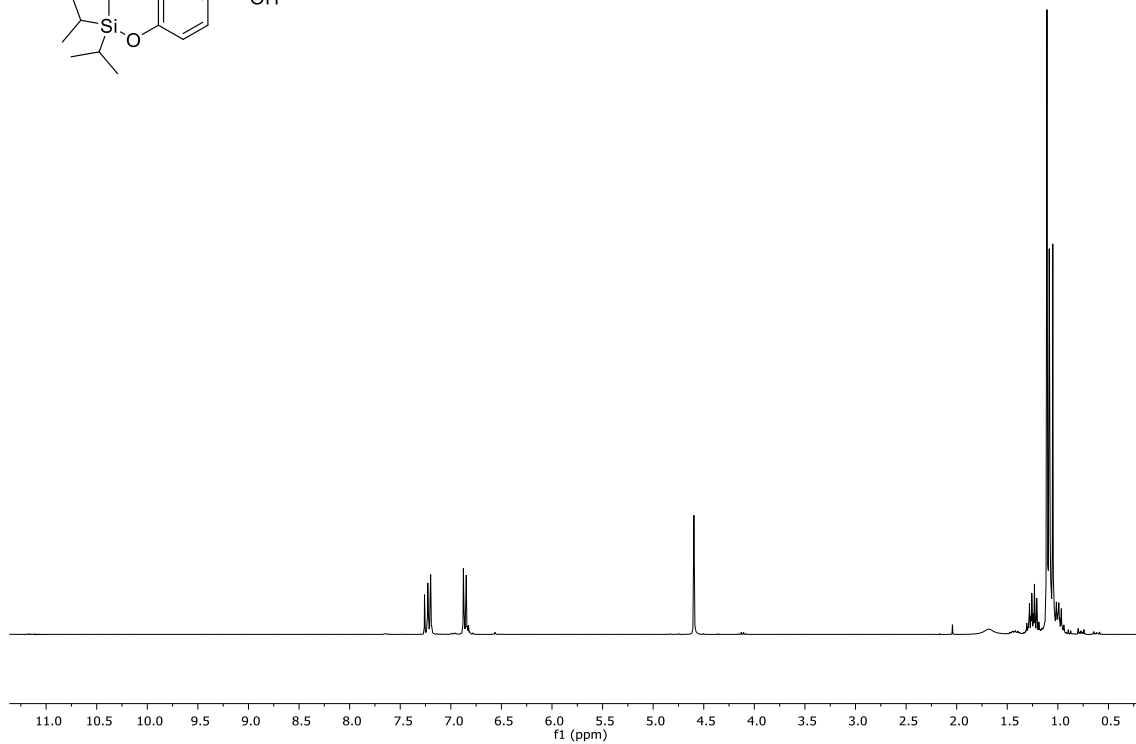
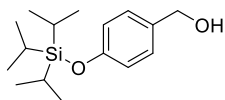
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) von **121**.



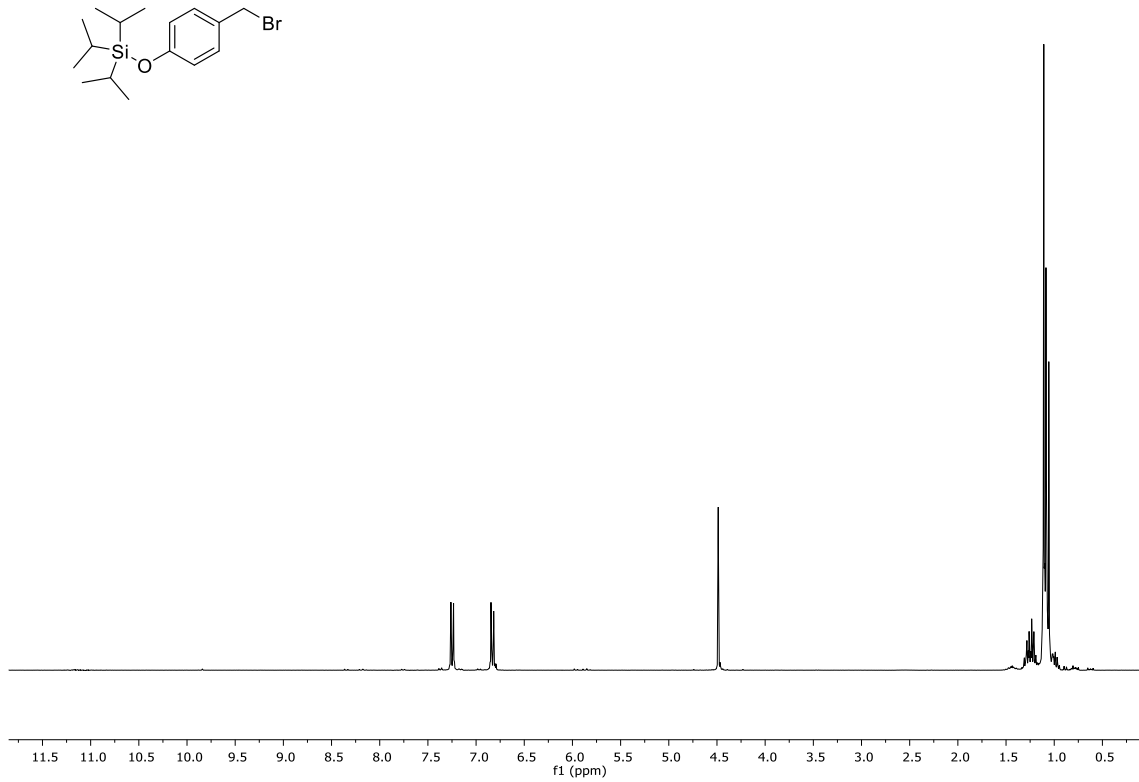
$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl₃) von **121**.



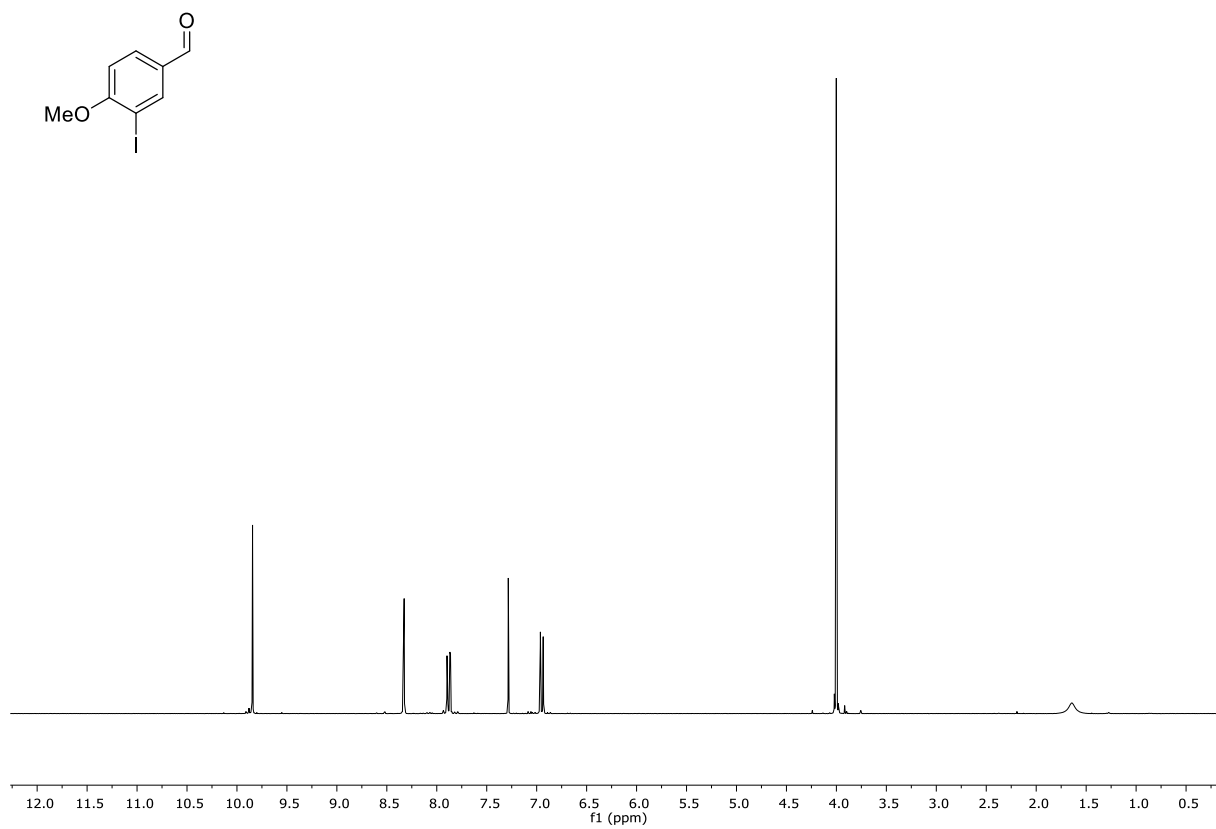
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **123**.



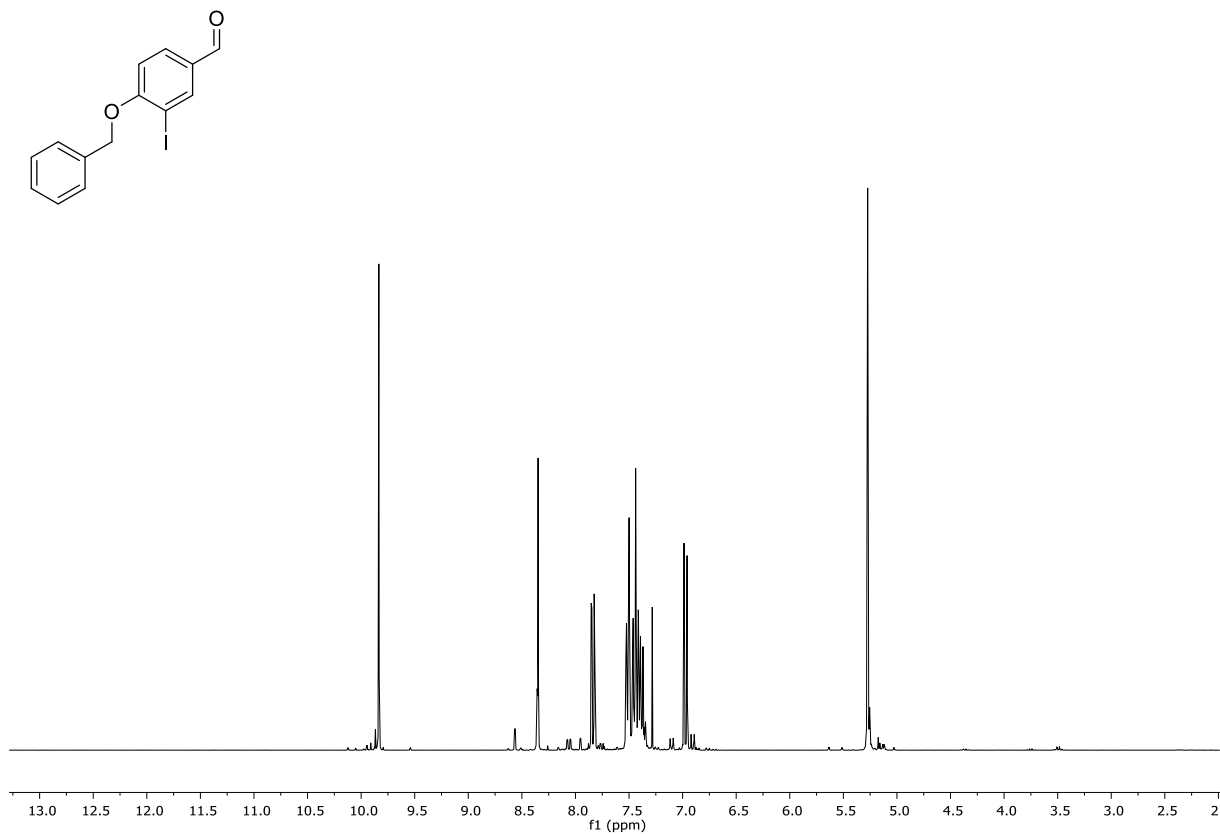
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **124**.



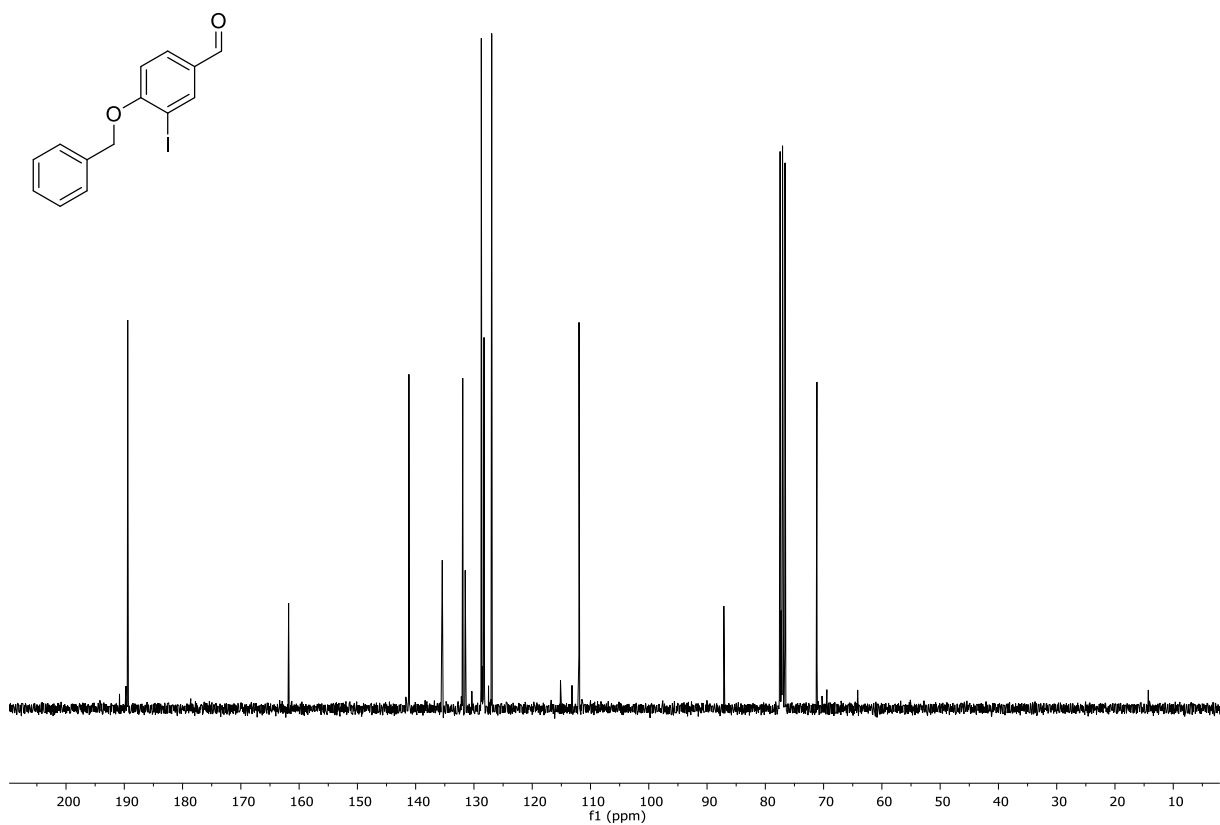
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von **125**.



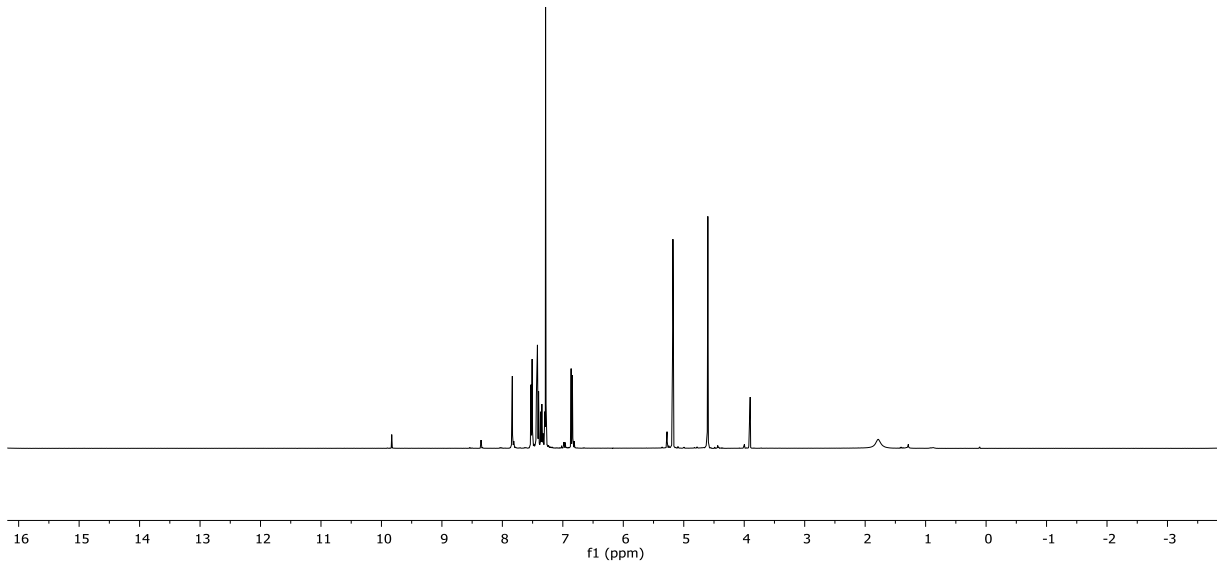
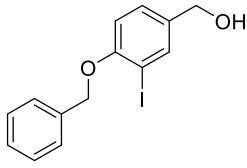
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von **129**.



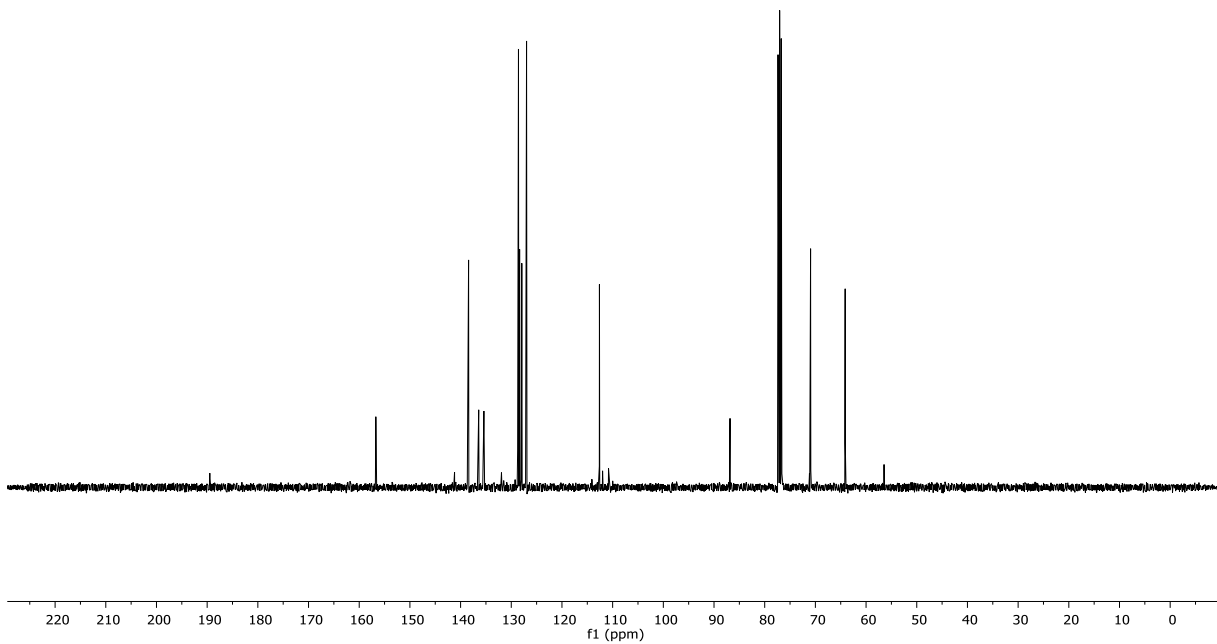
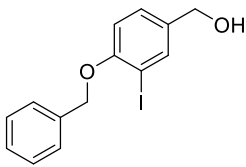
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von **130**.



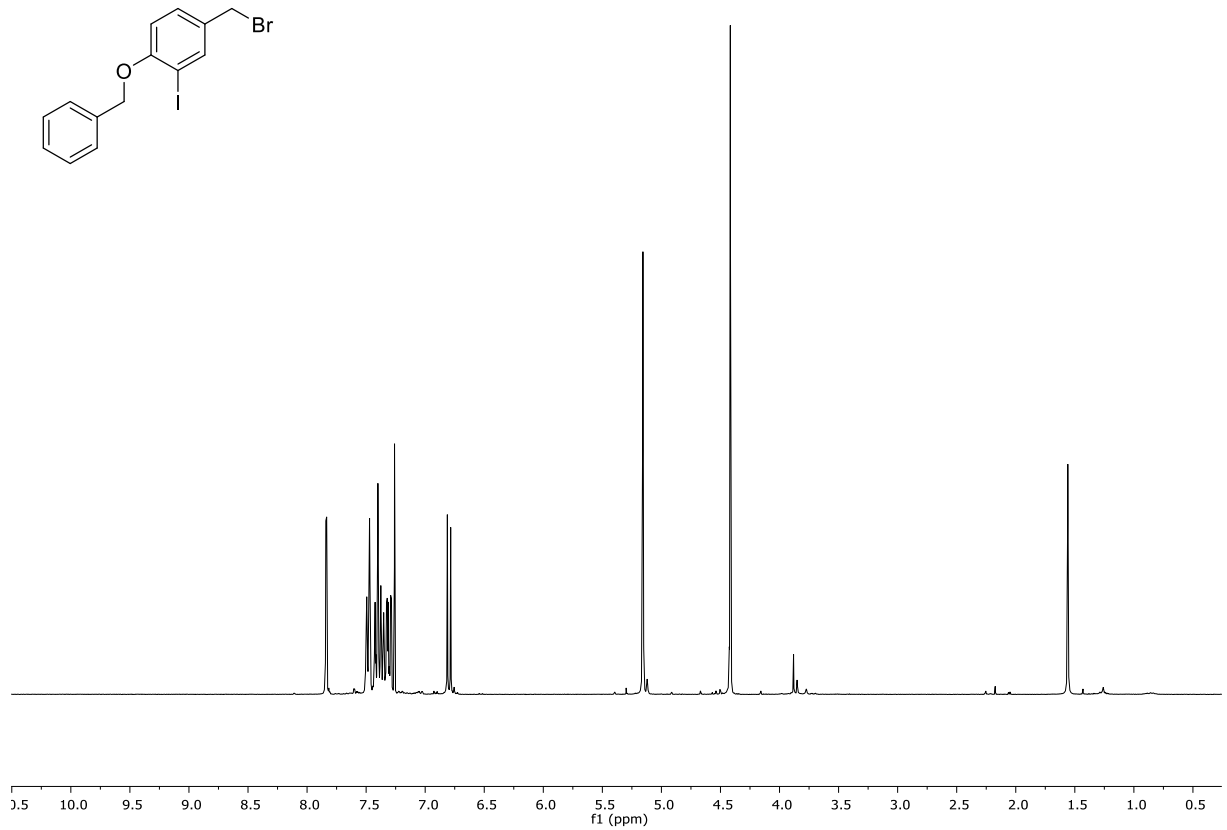
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃) von **130**.



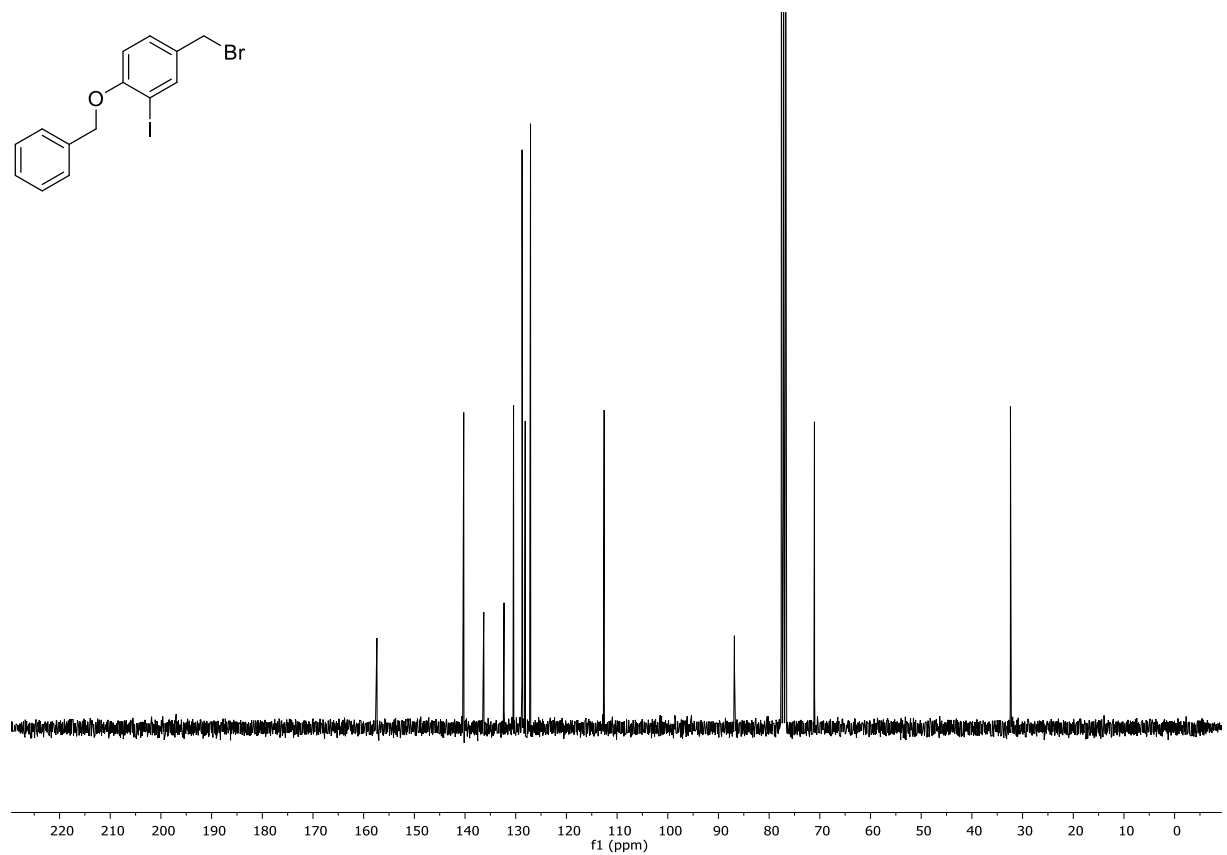
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von **131**.



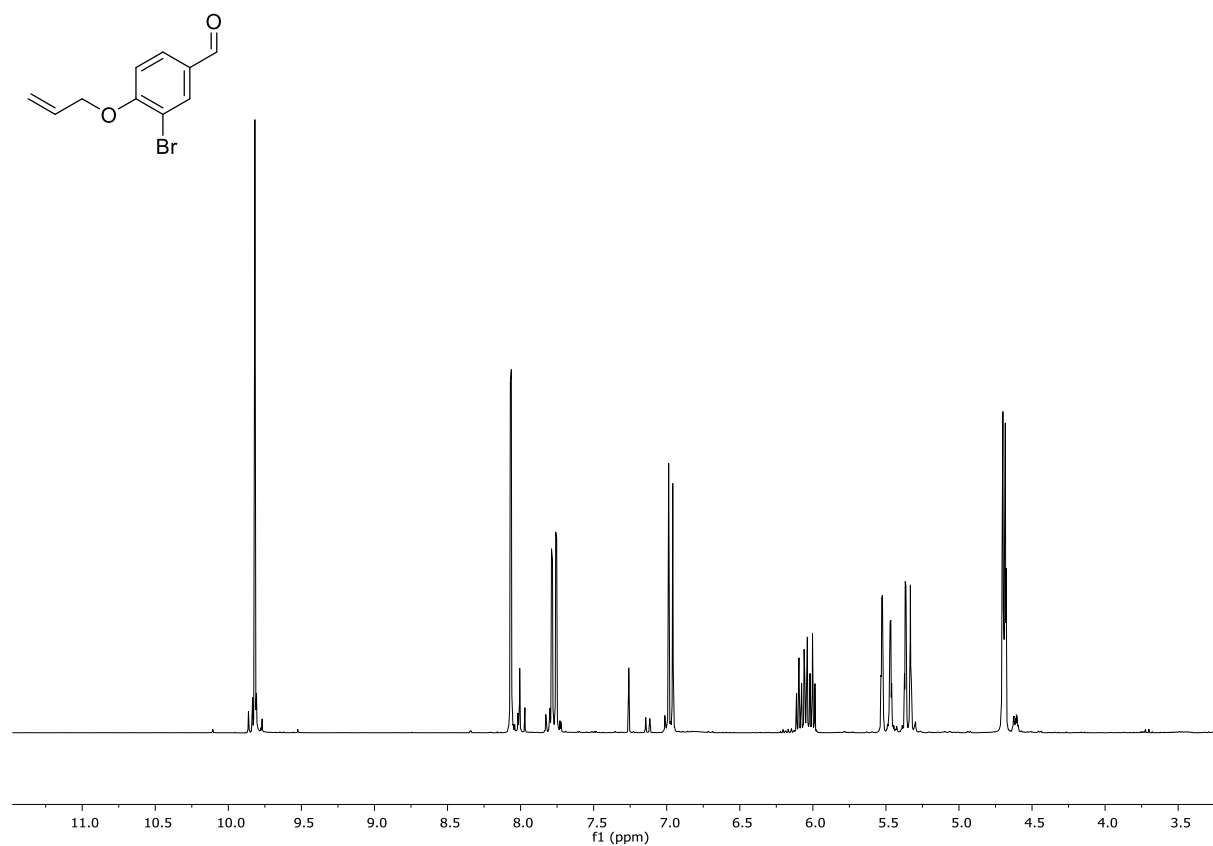
$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) von **131**.



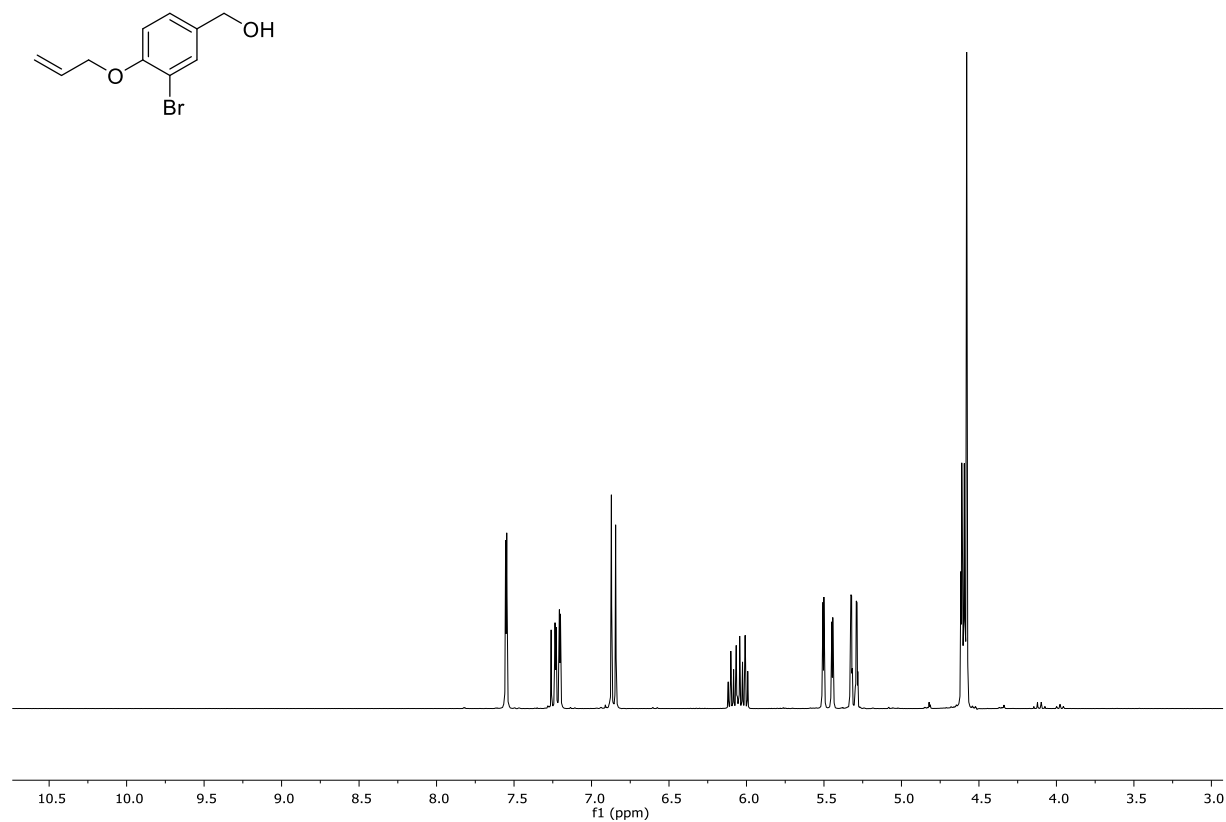
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von **132**.



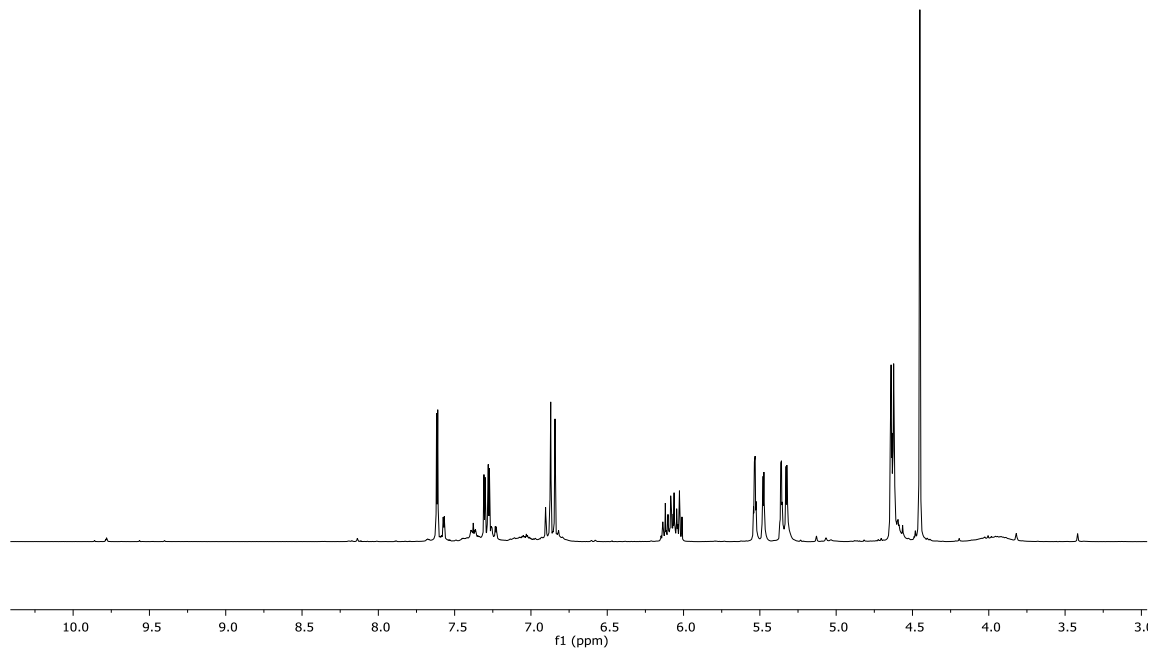
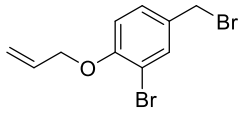
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃) von **132**.



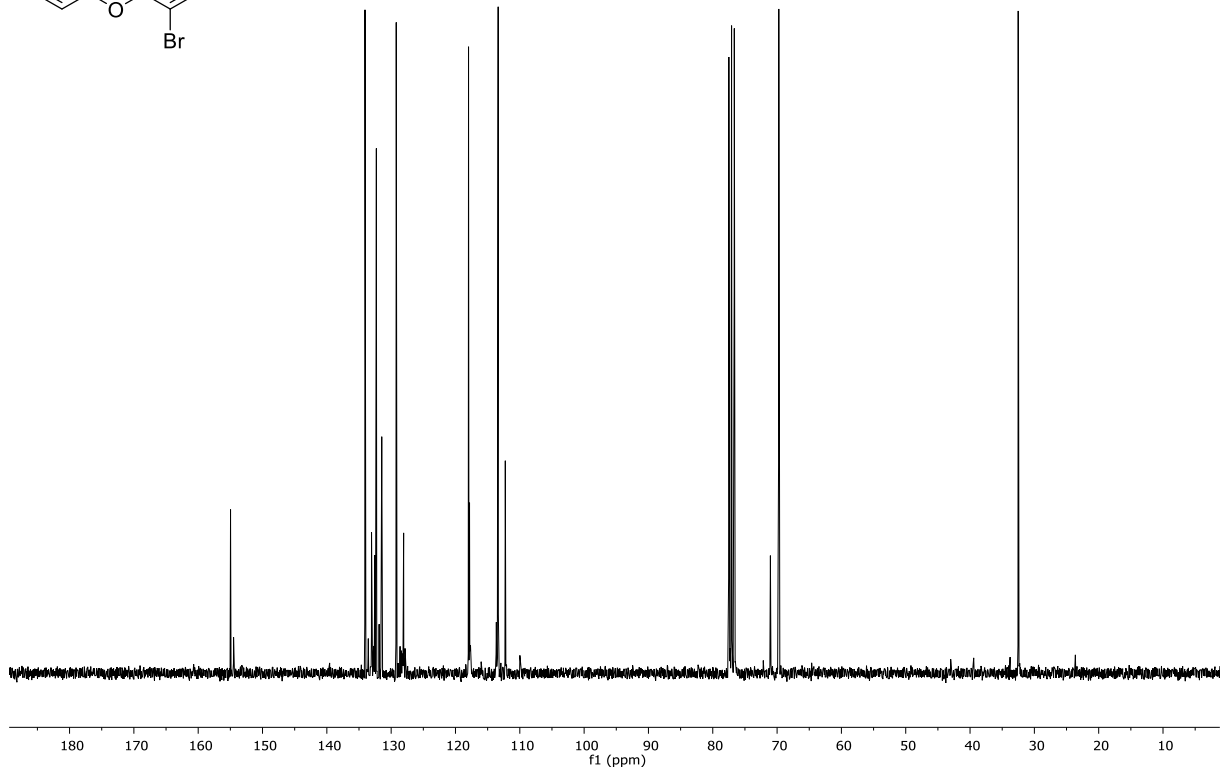
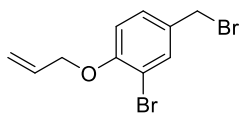
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von **136**.



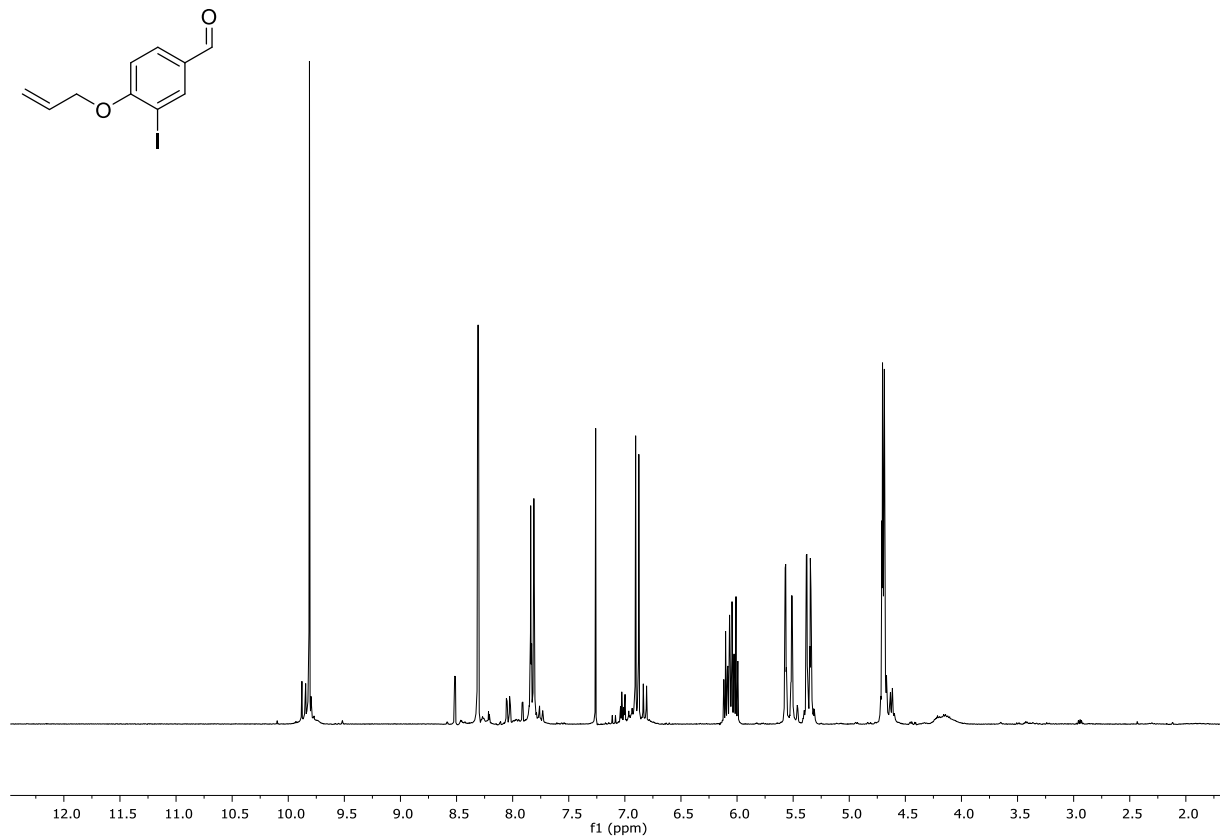
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von **137**.



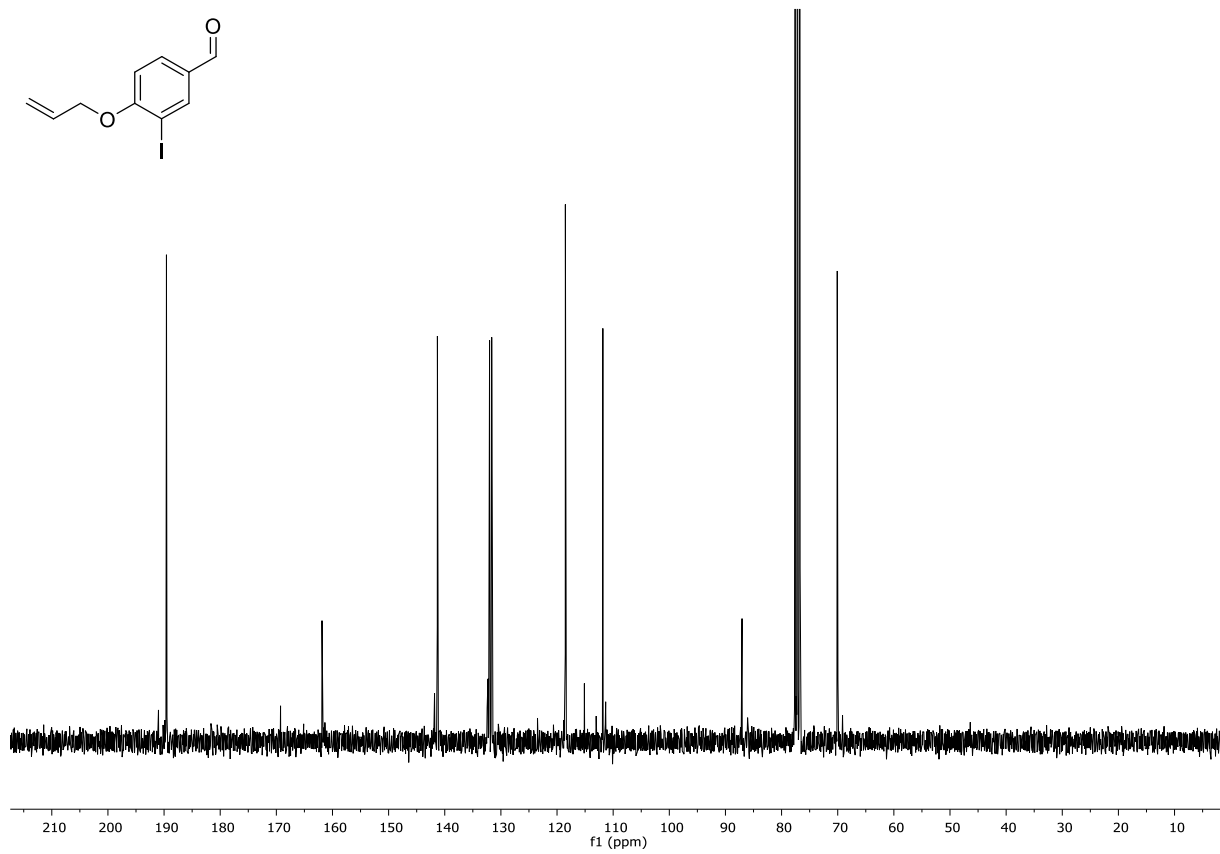
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **138**.



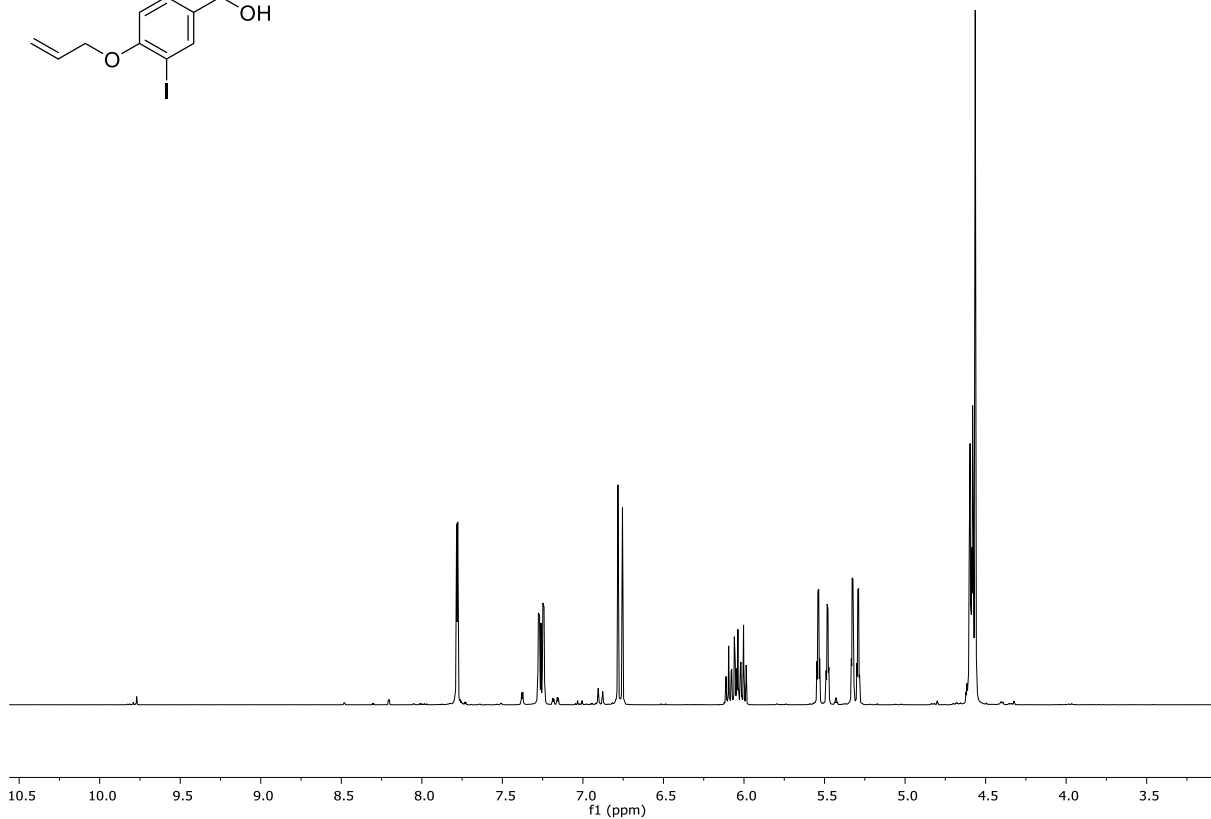
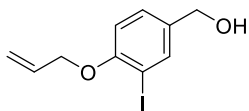
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) von **138**.



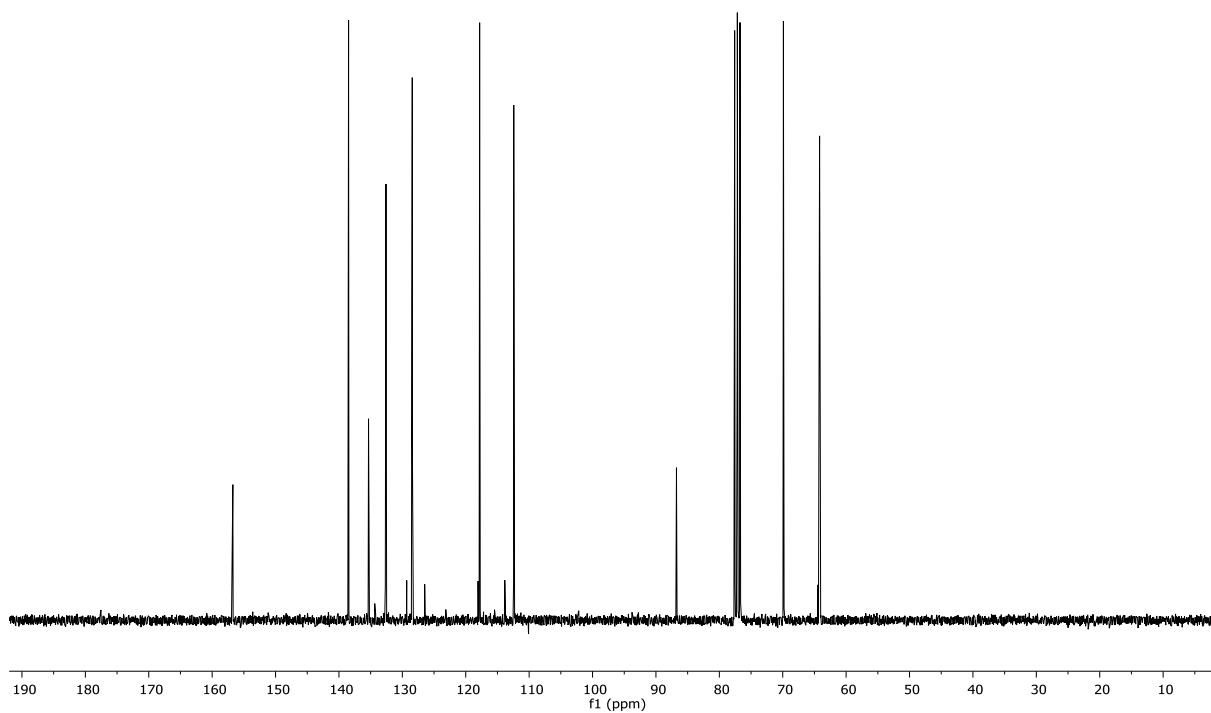
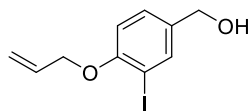
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **139**.



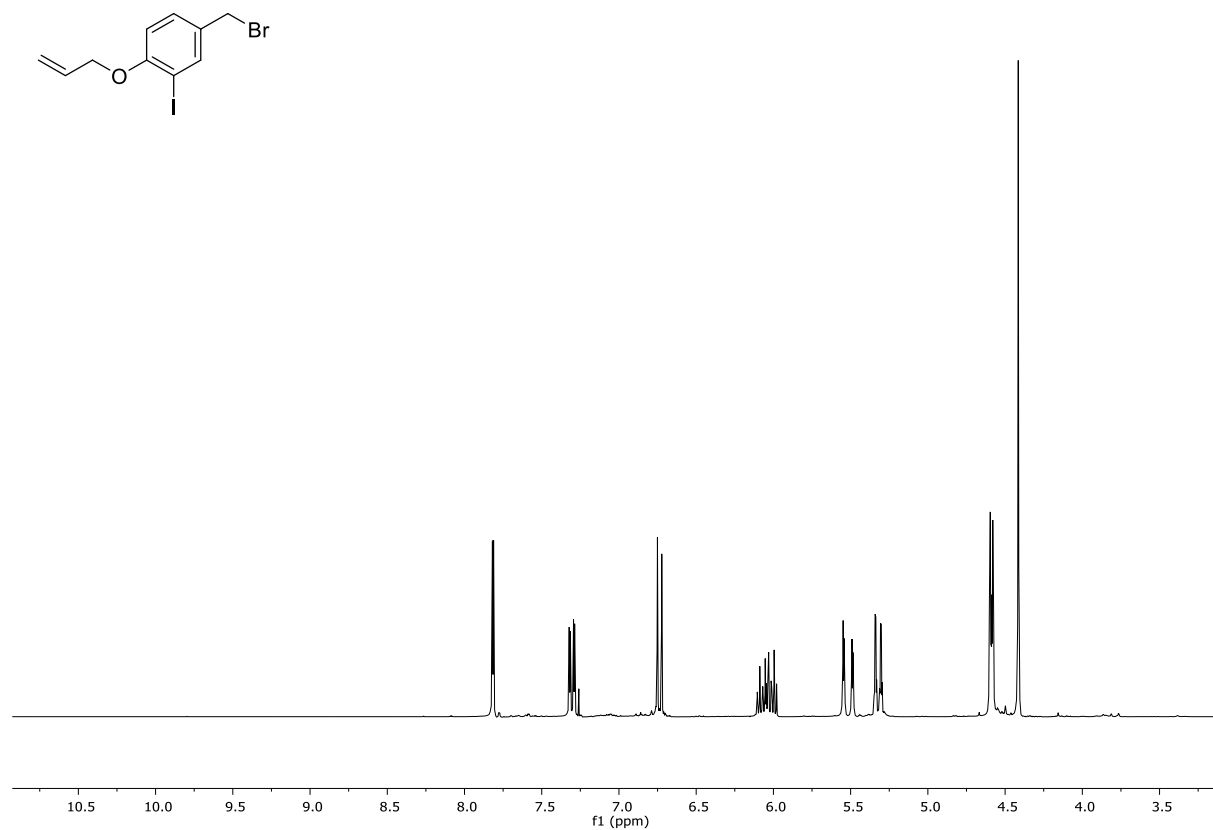
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) von **139**.



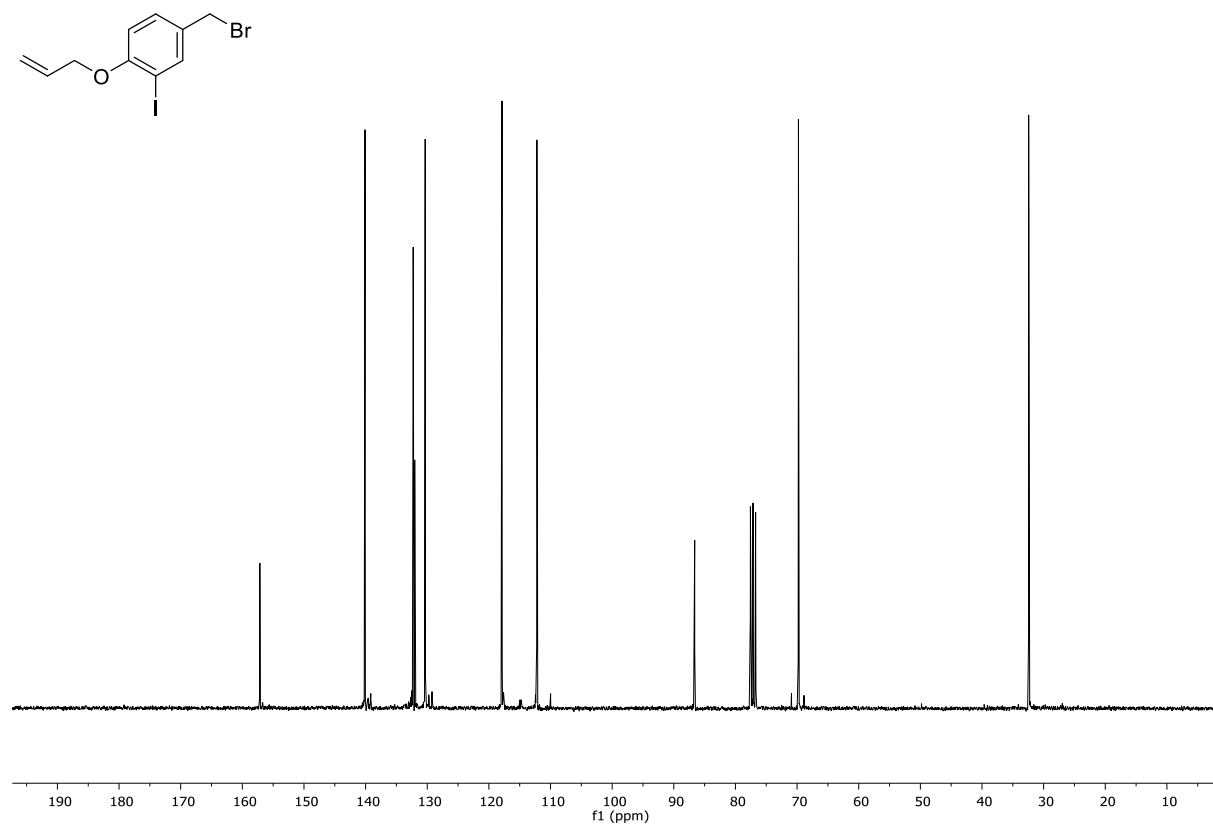
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **140**.



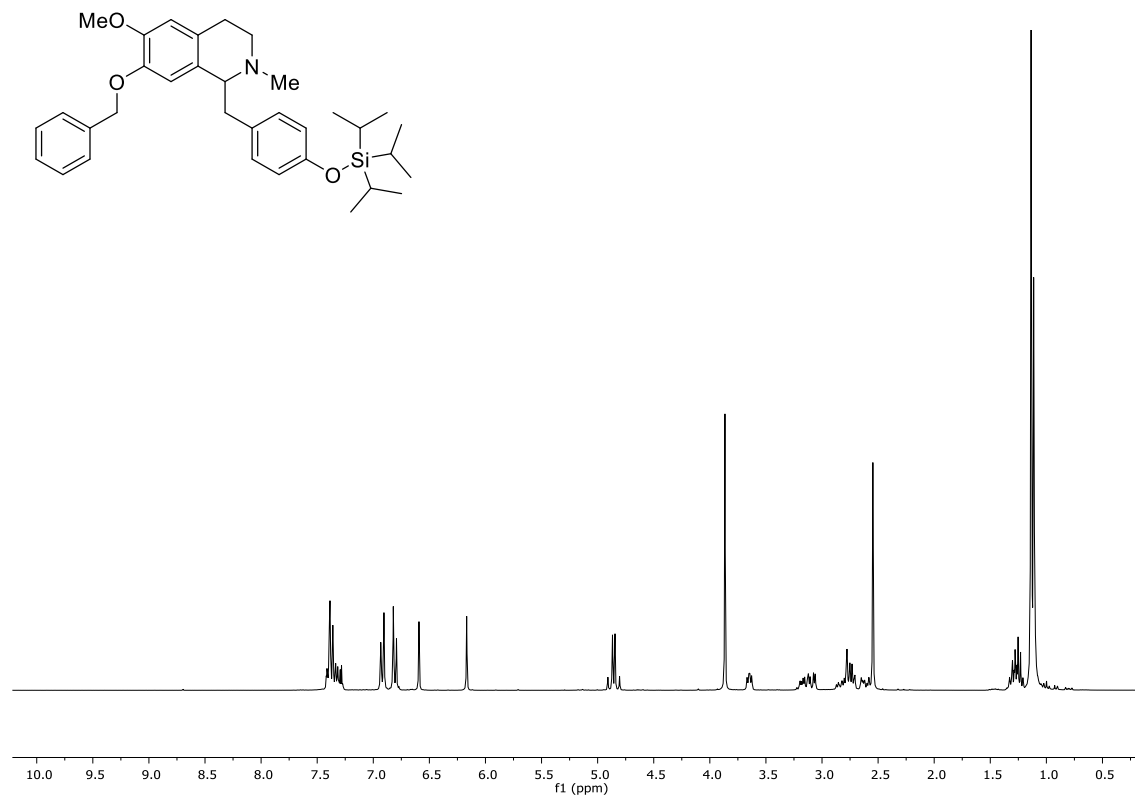
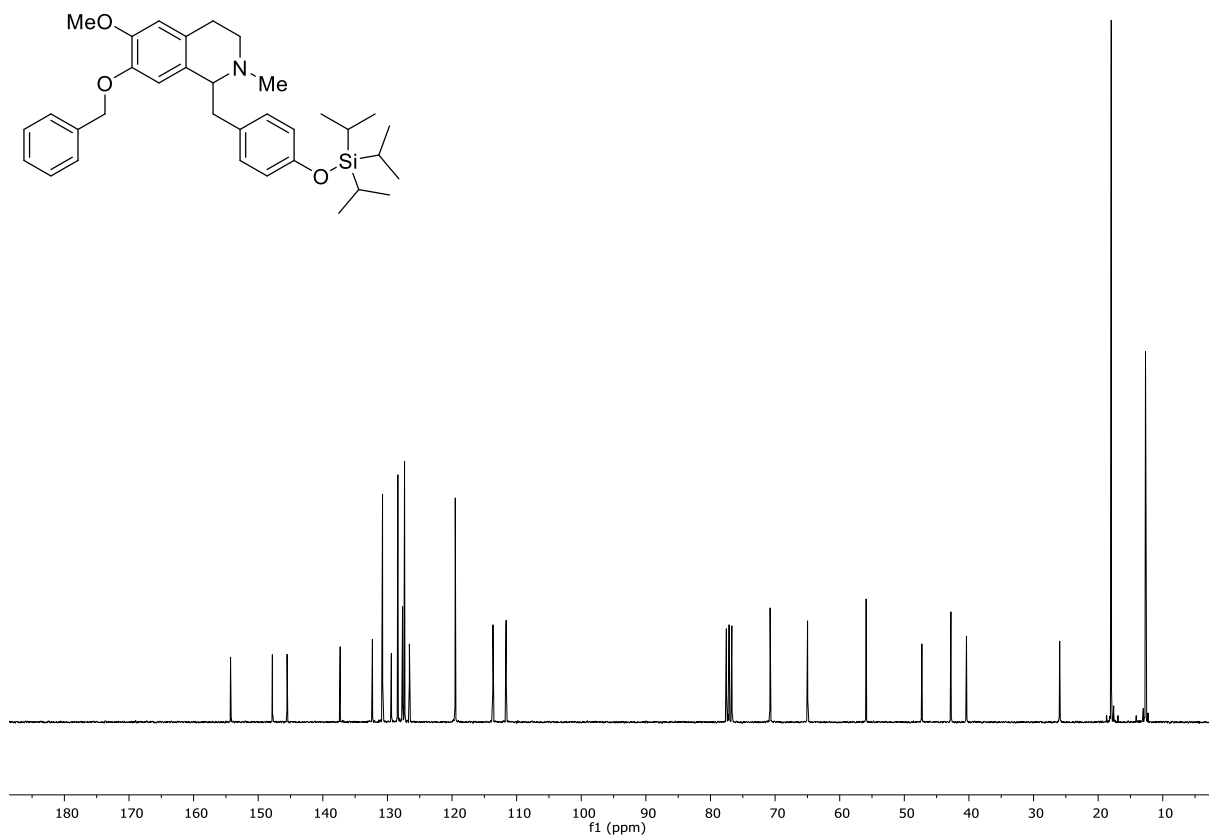
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) von **140**.

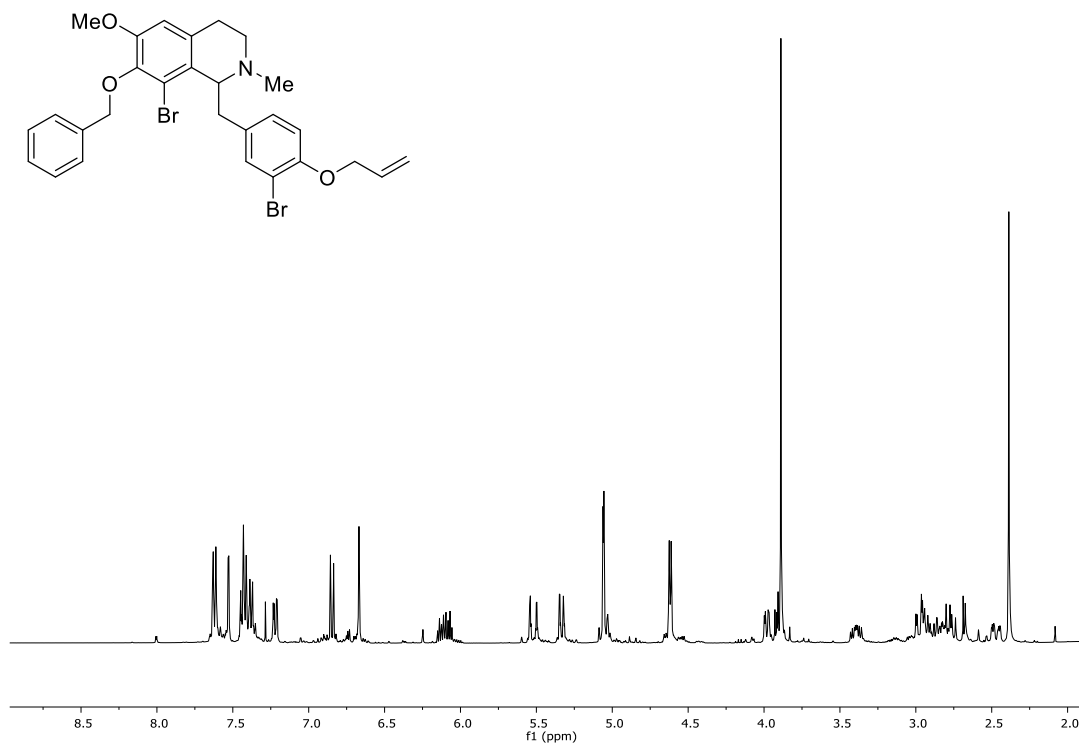


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von **141**.

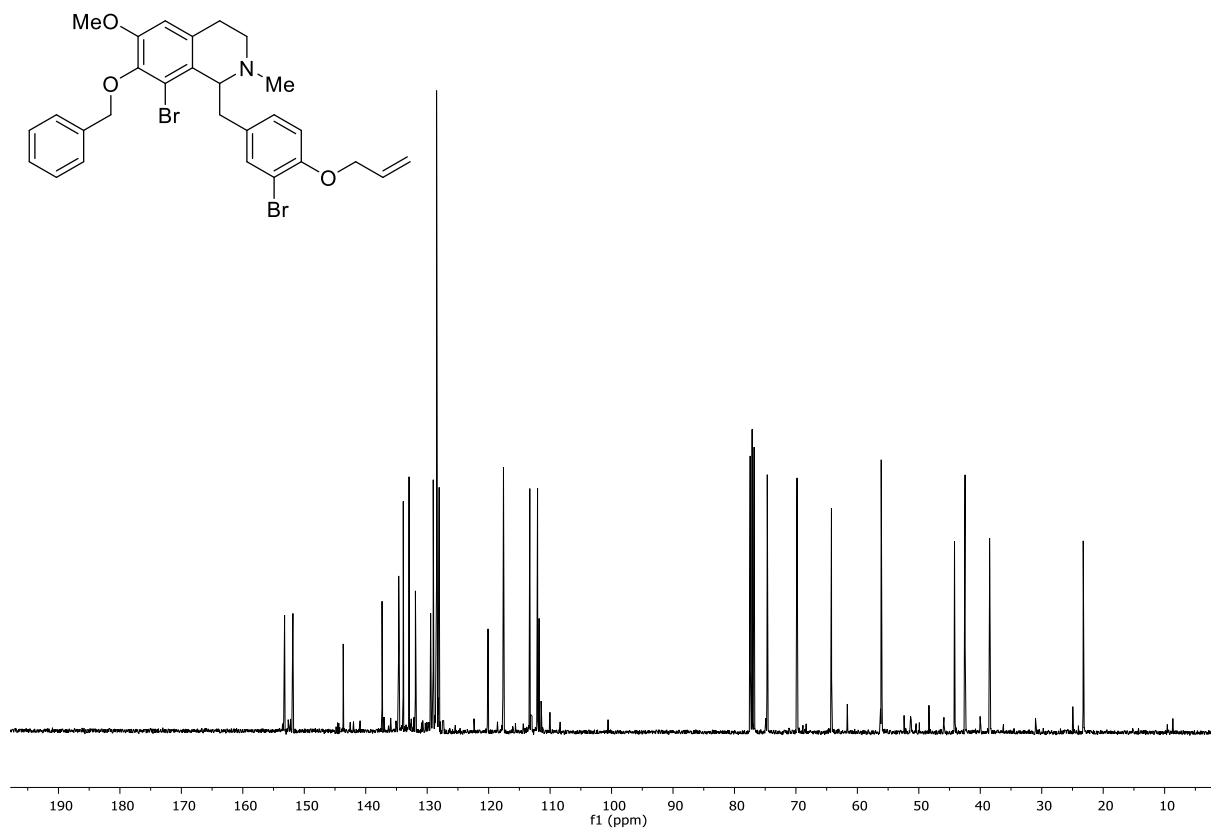


¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃) von **141**.

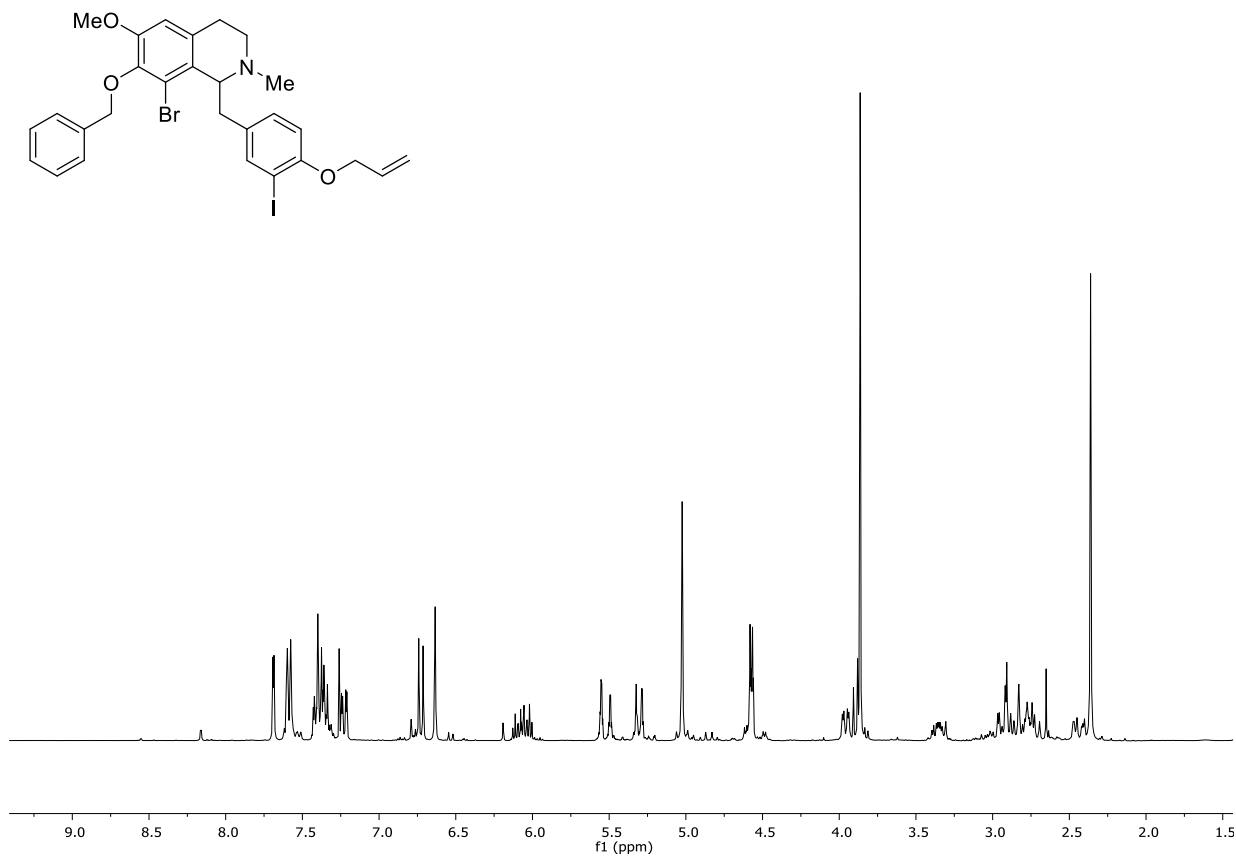
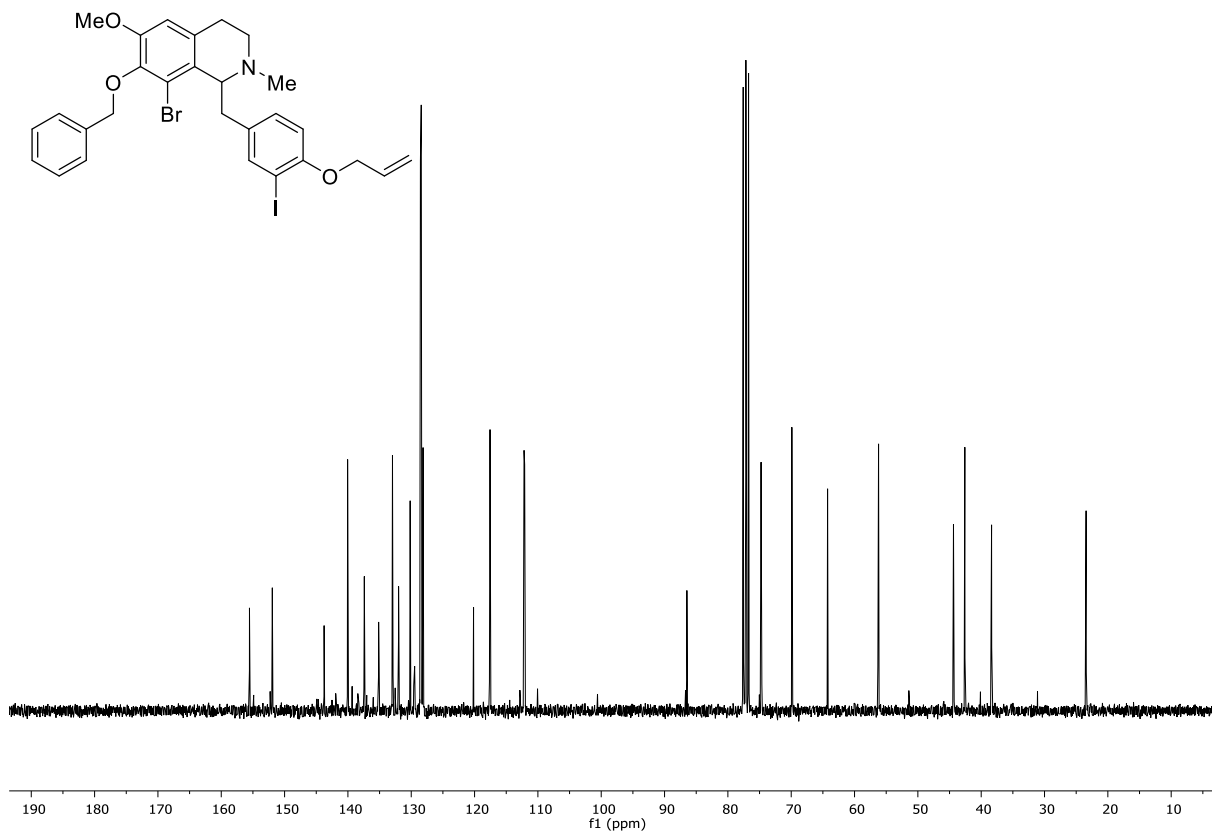
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **133**. $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) von **133**.

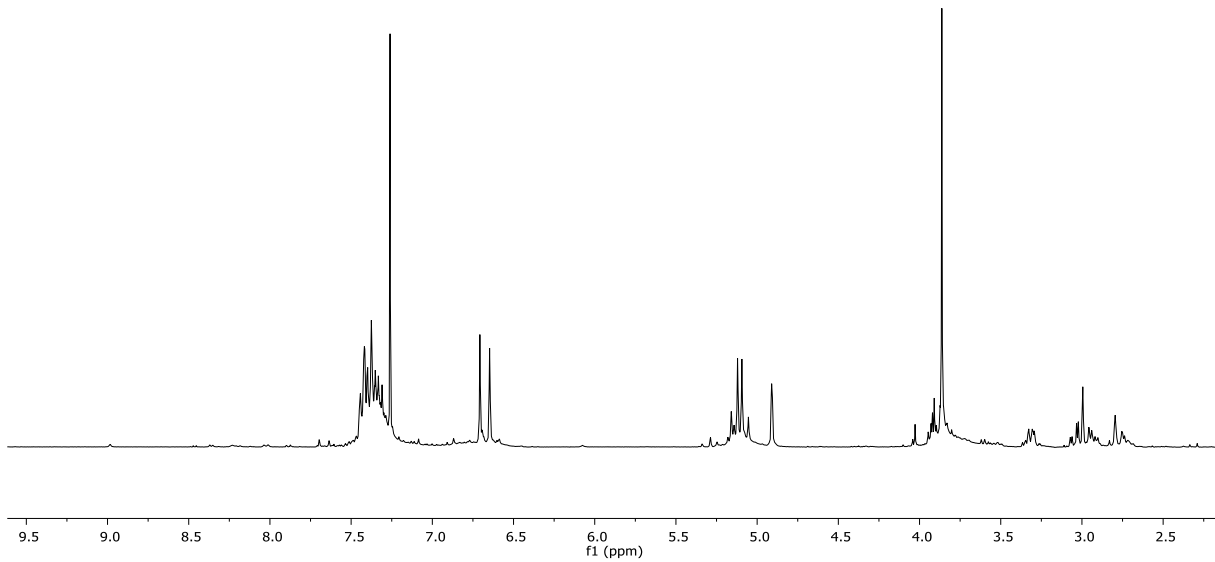
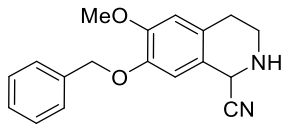


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von **142**.

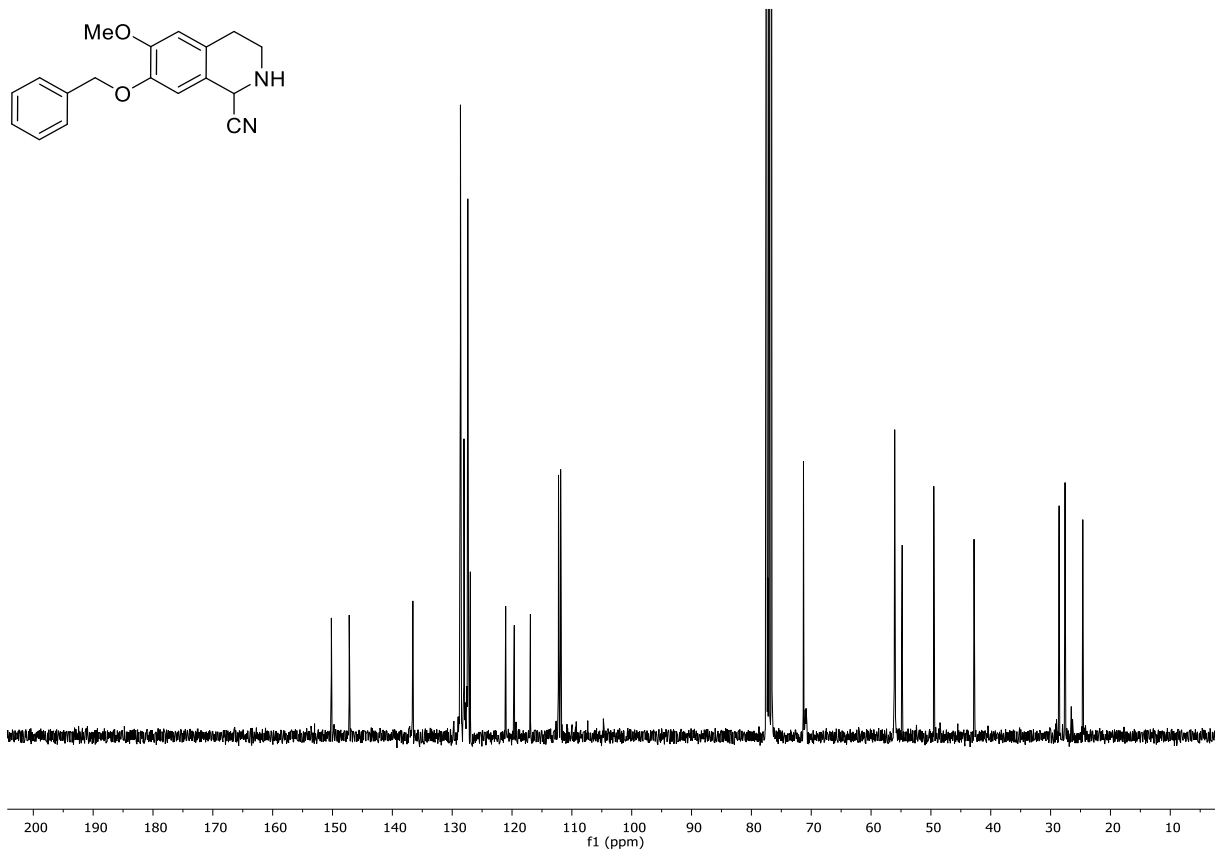
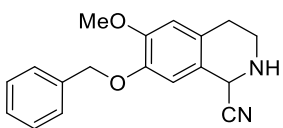


$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) von **142**.

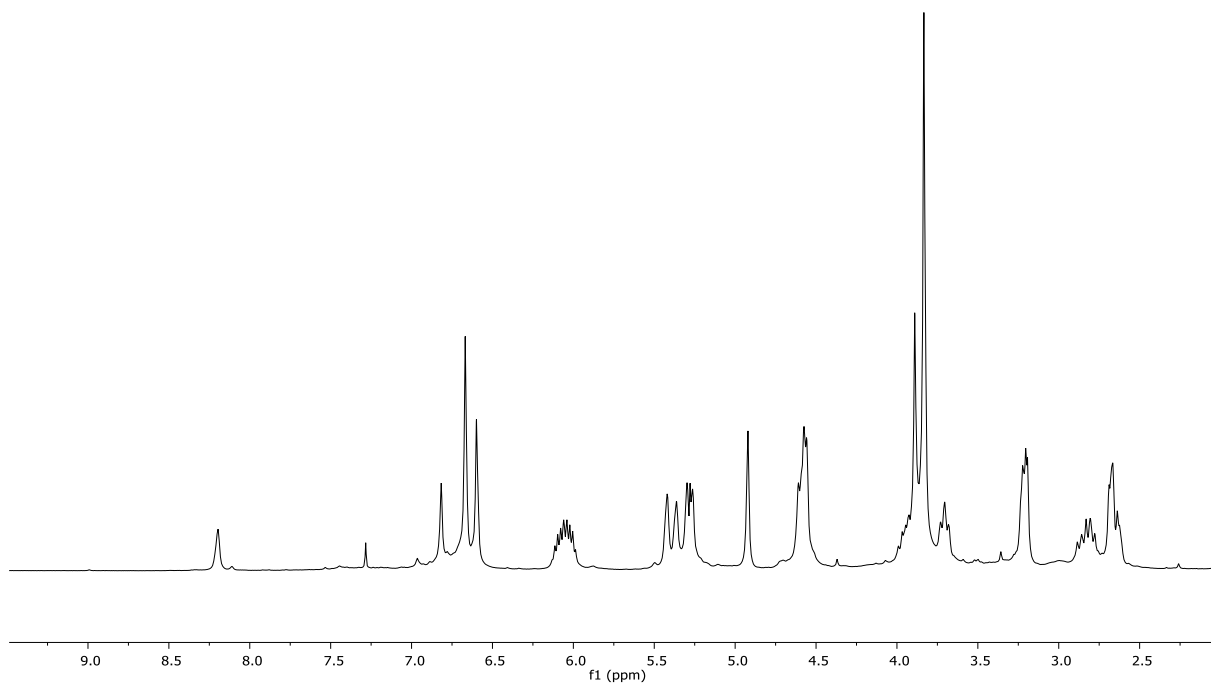
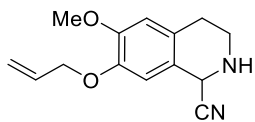
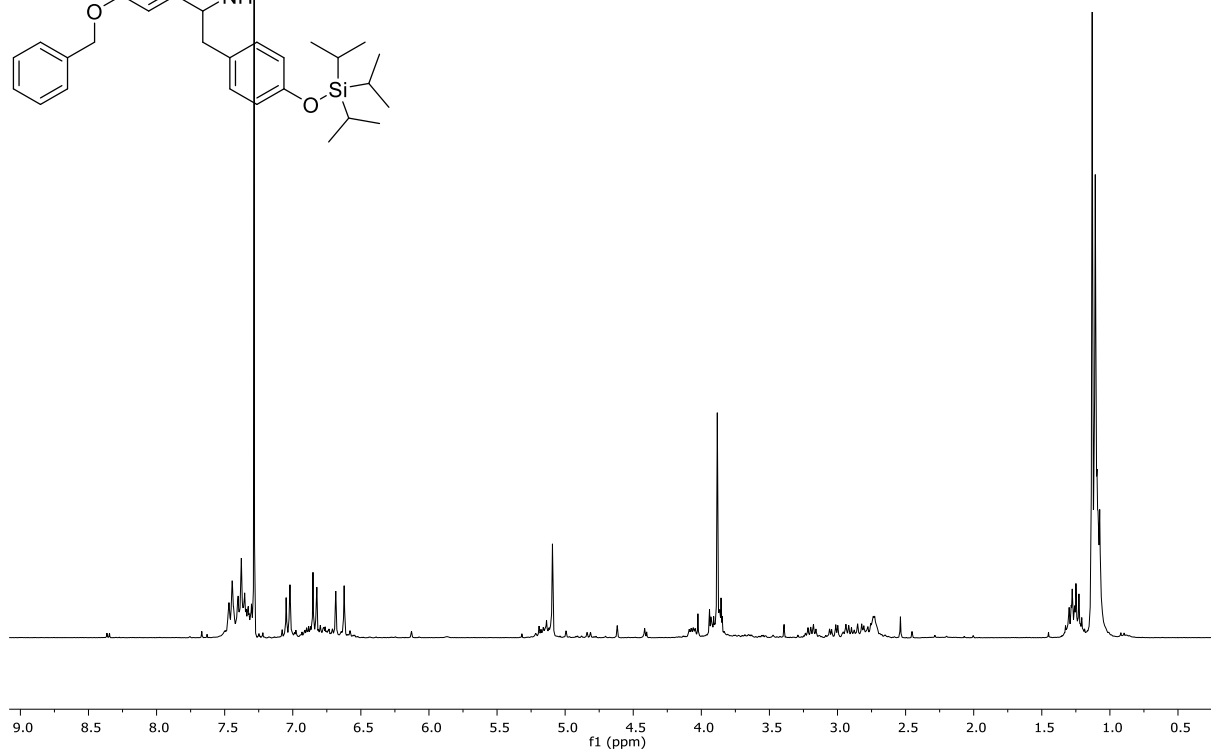
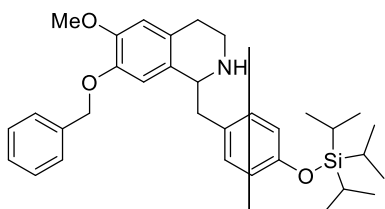
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von **143**. $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) von **143**.

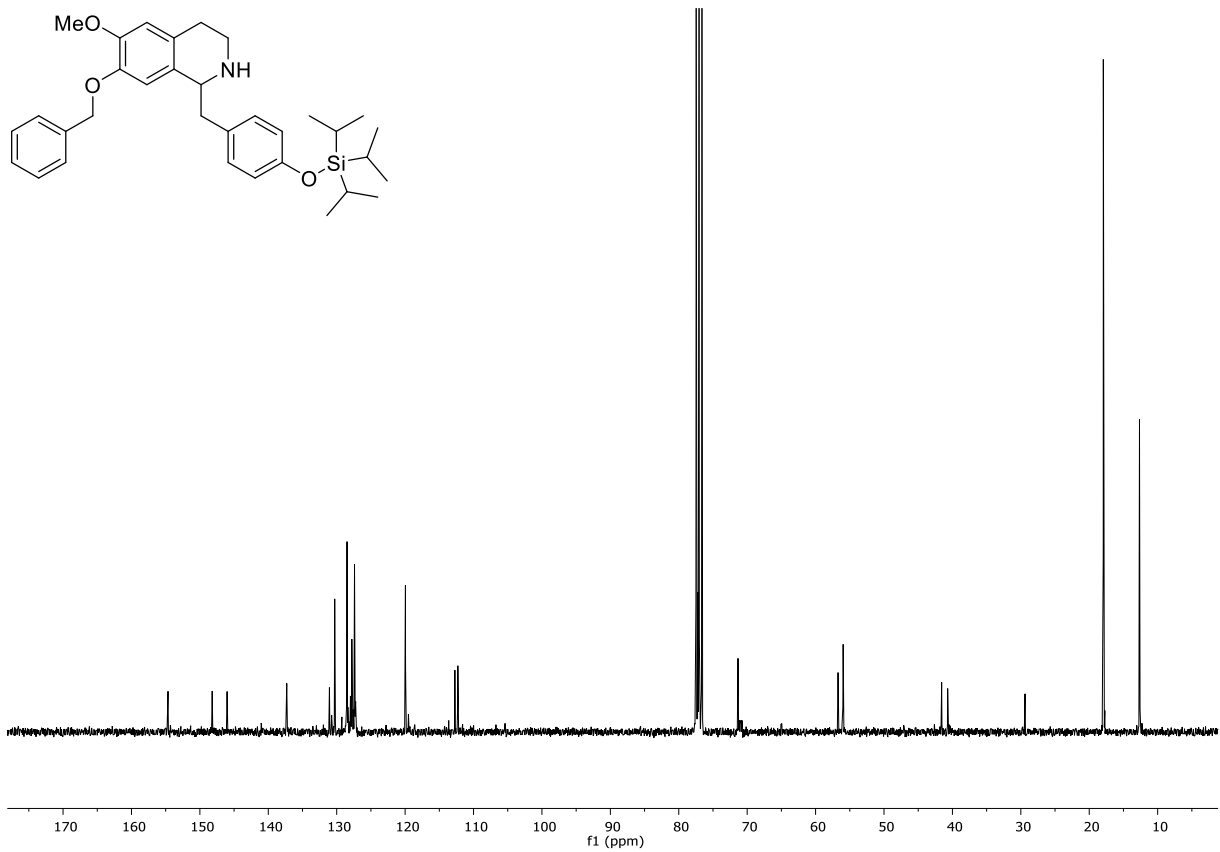
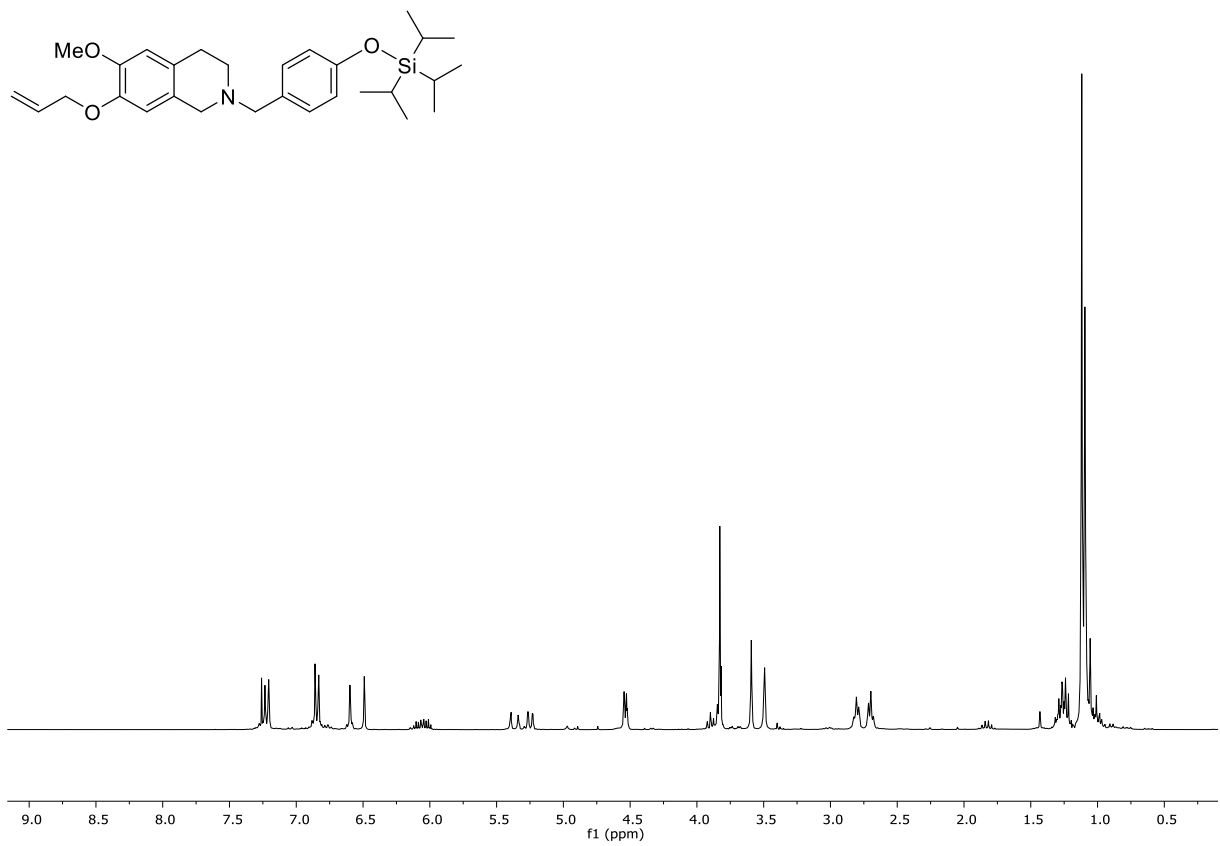


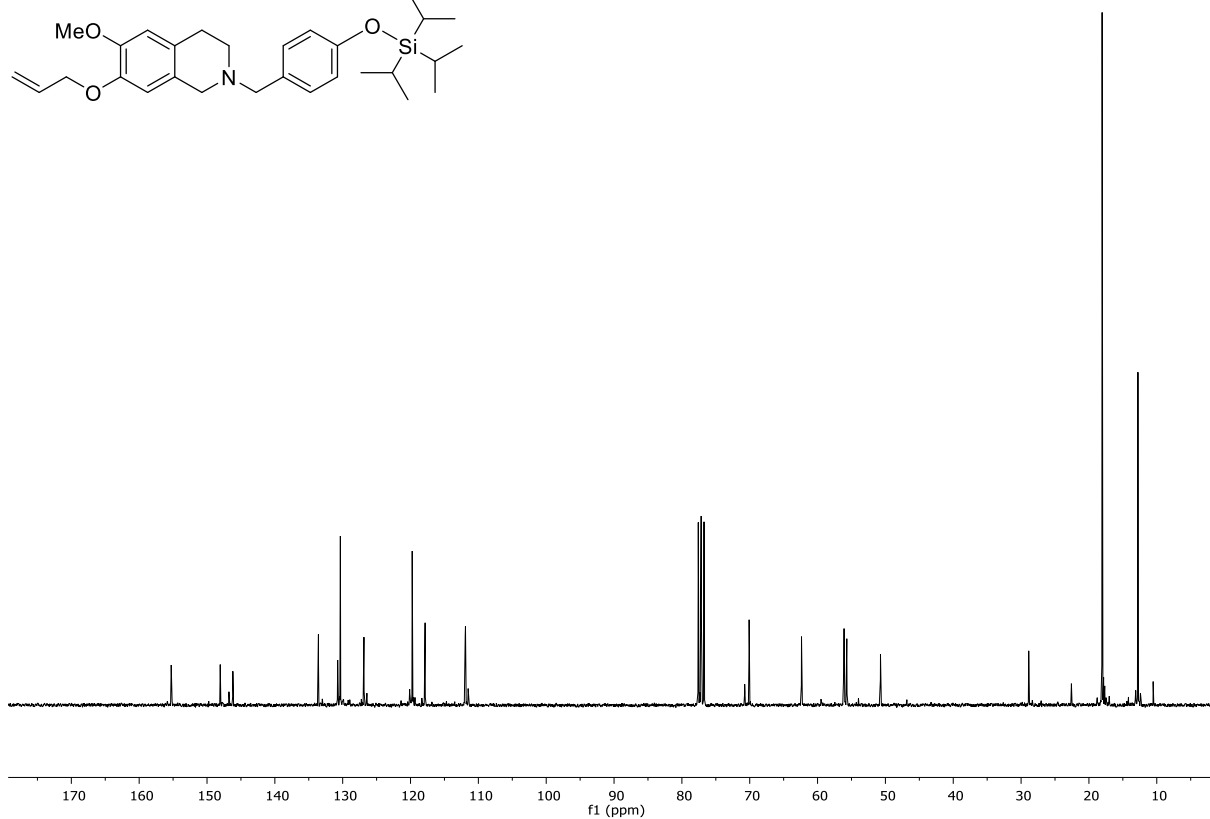
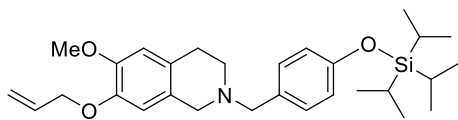
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **148**.



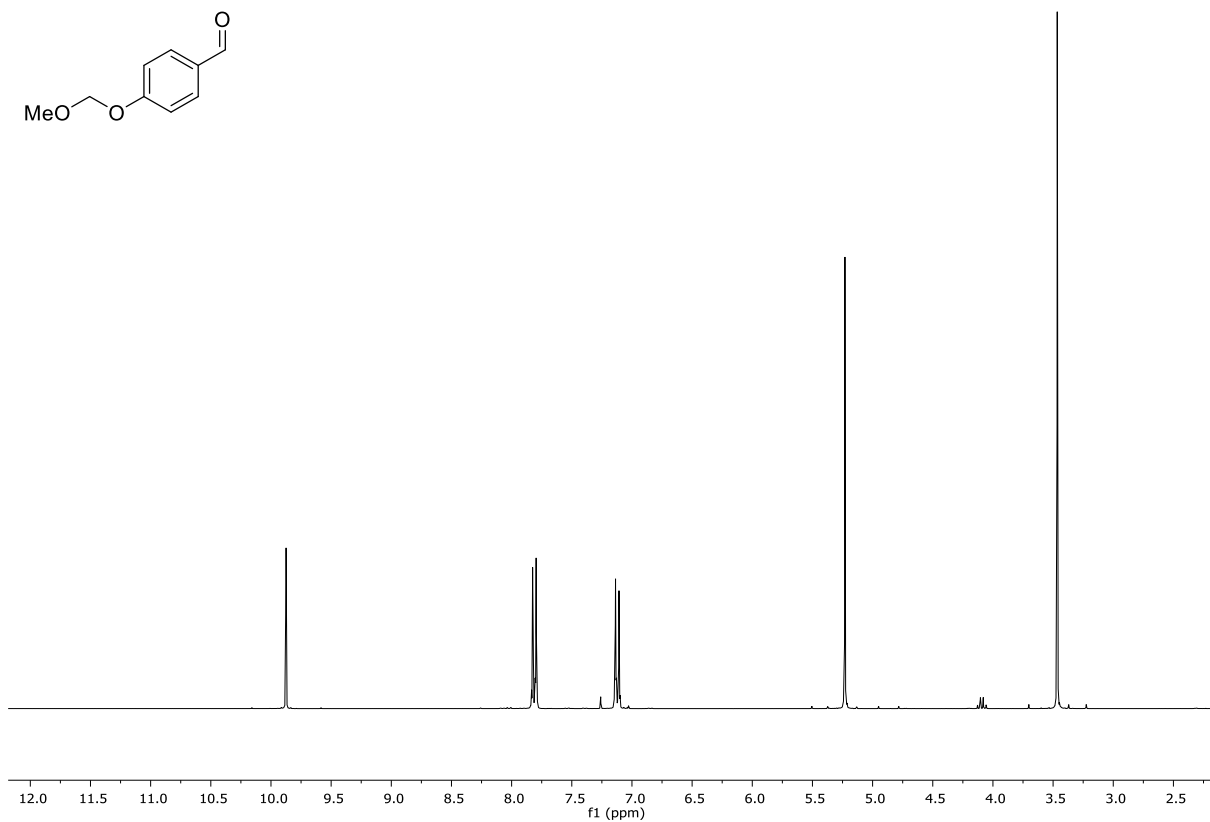
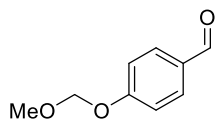
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) von **148**.

 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **150**. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **149**.

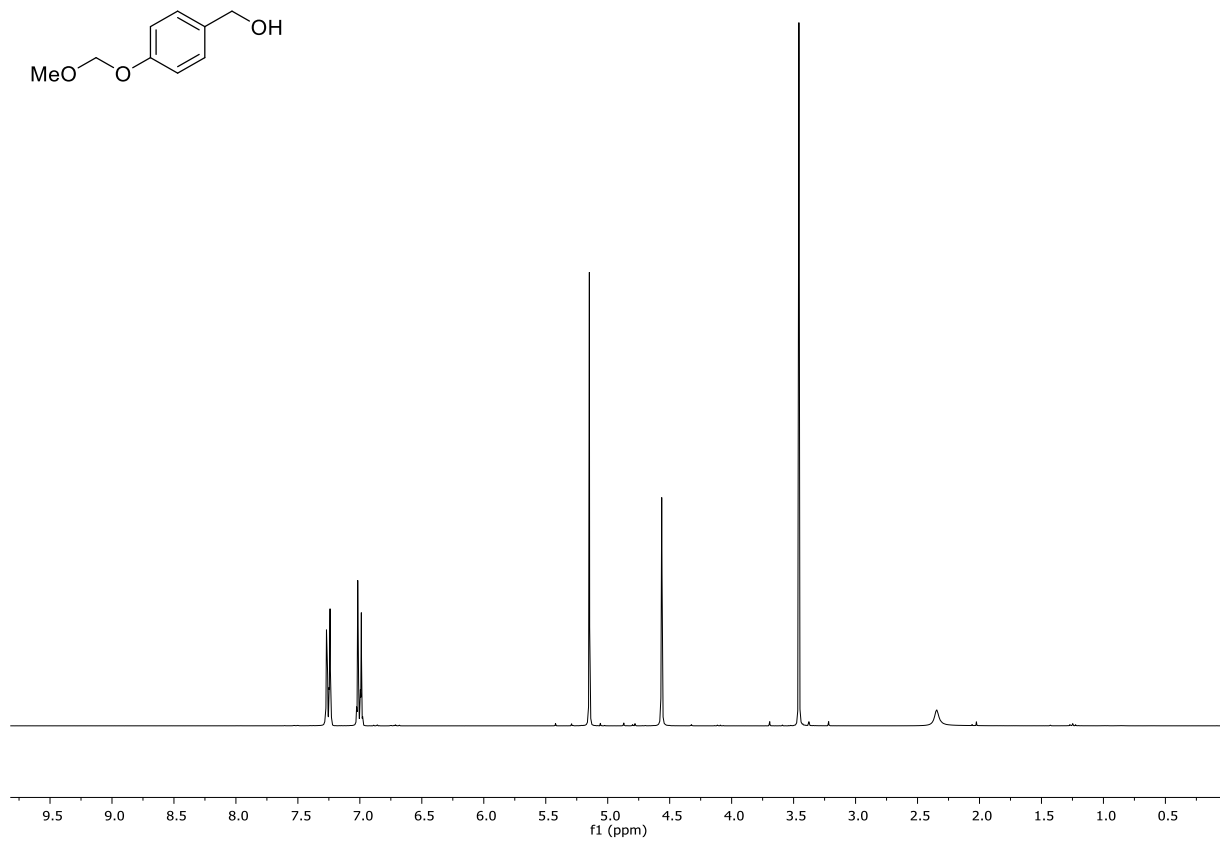
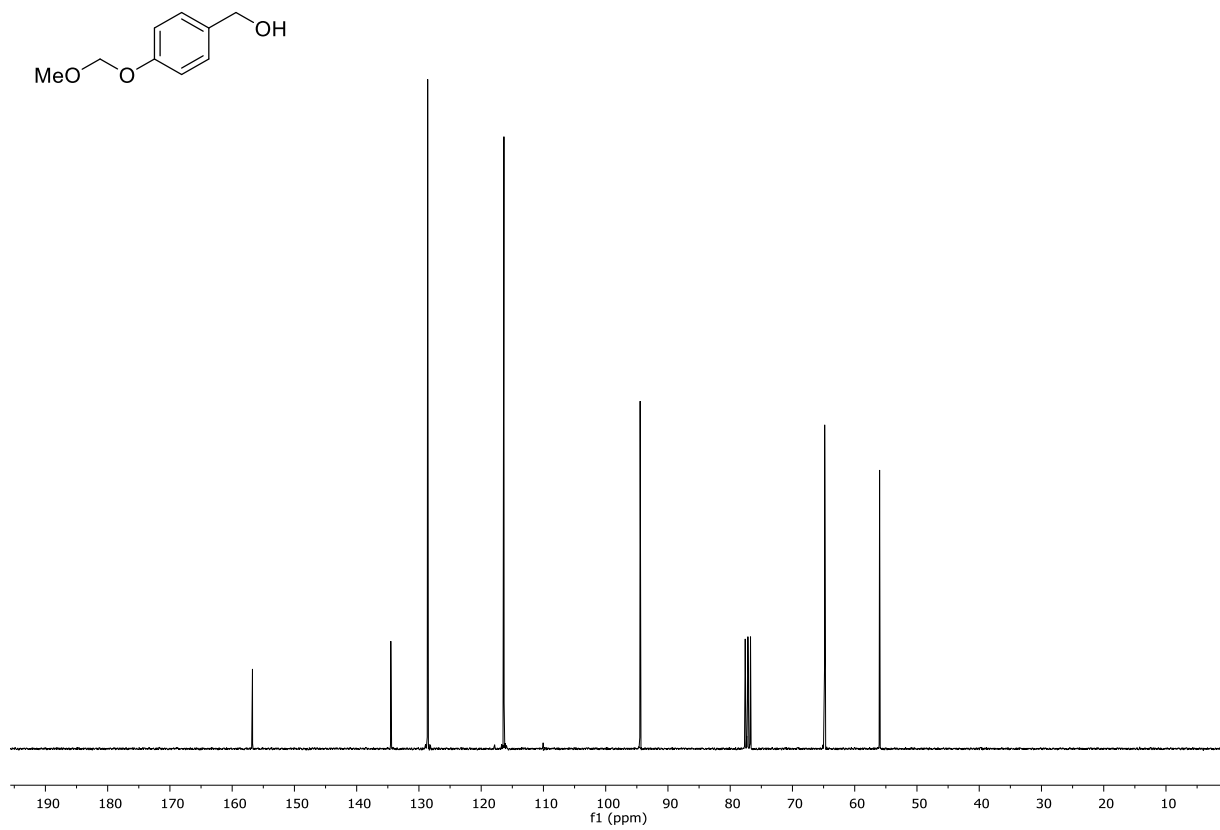
 ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3) von **149**. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) von **152**.

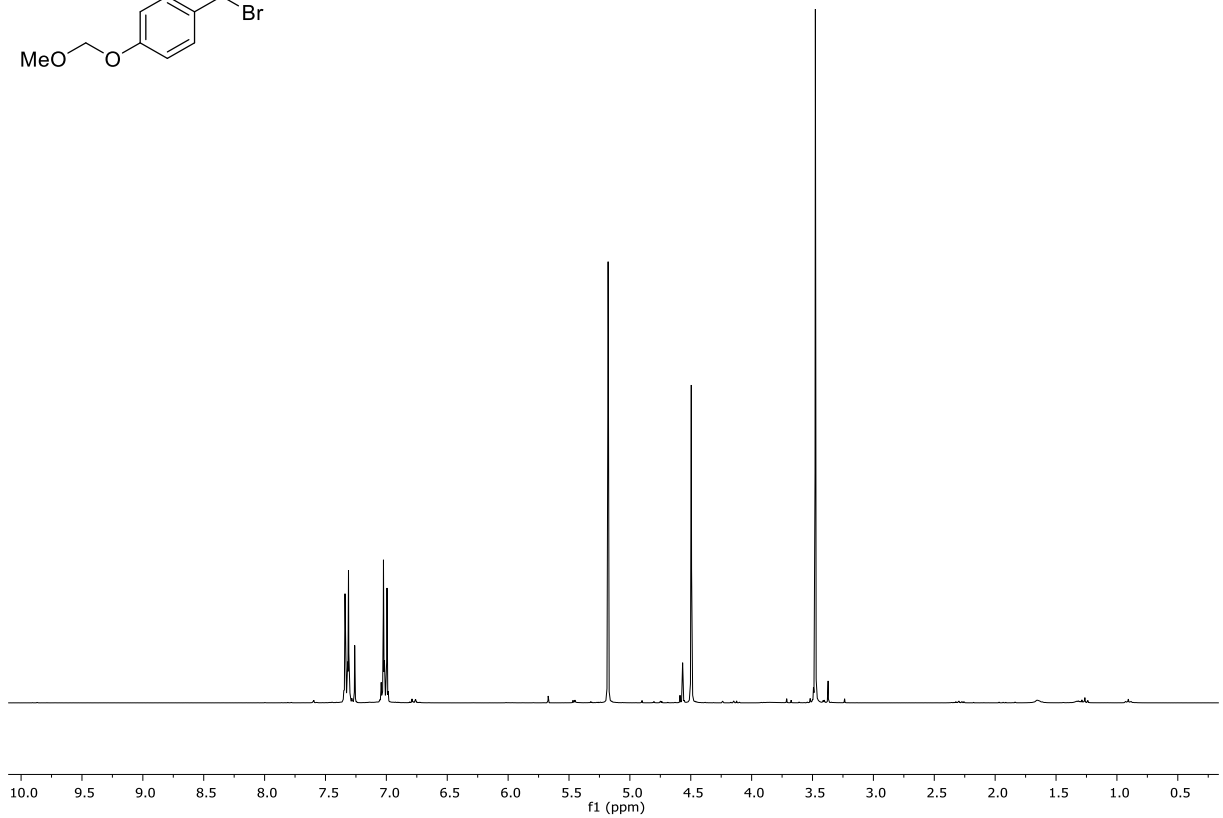
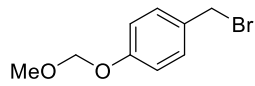


$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) von **152**.

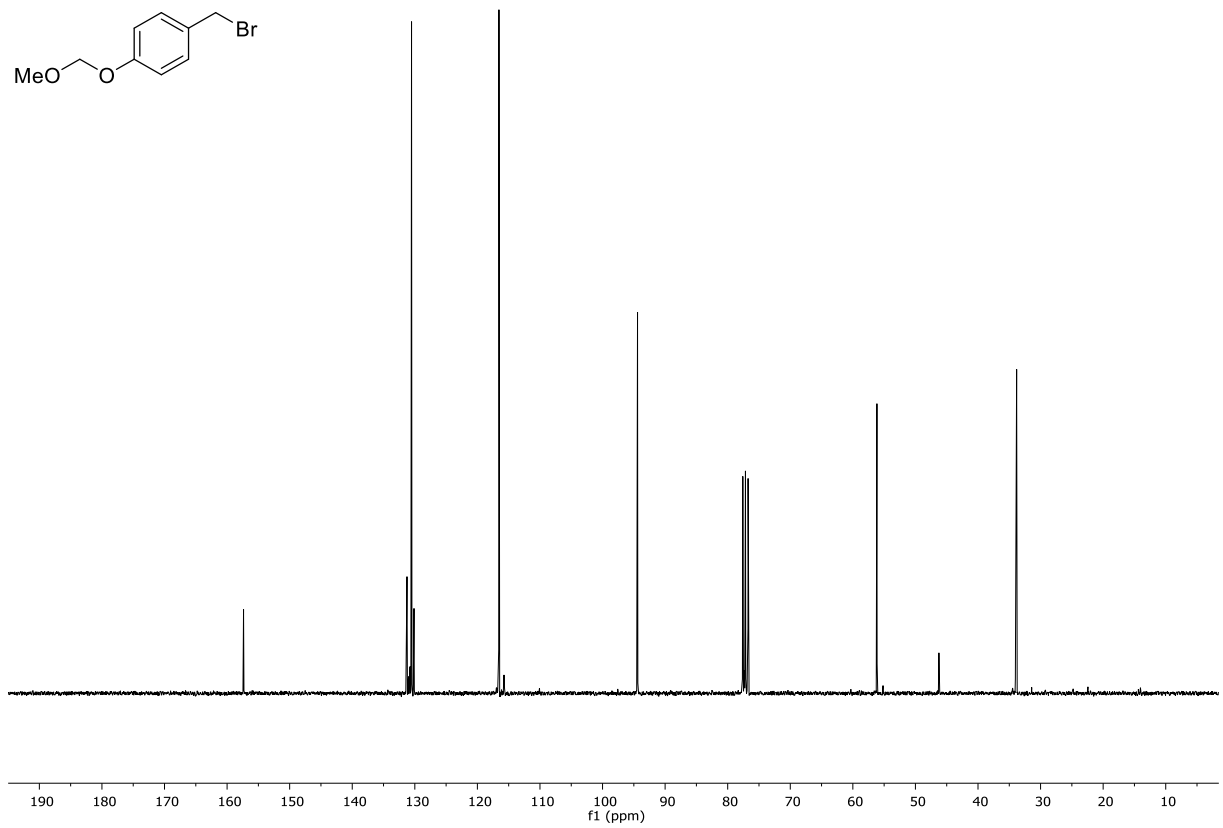
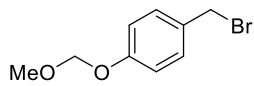


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **161**.

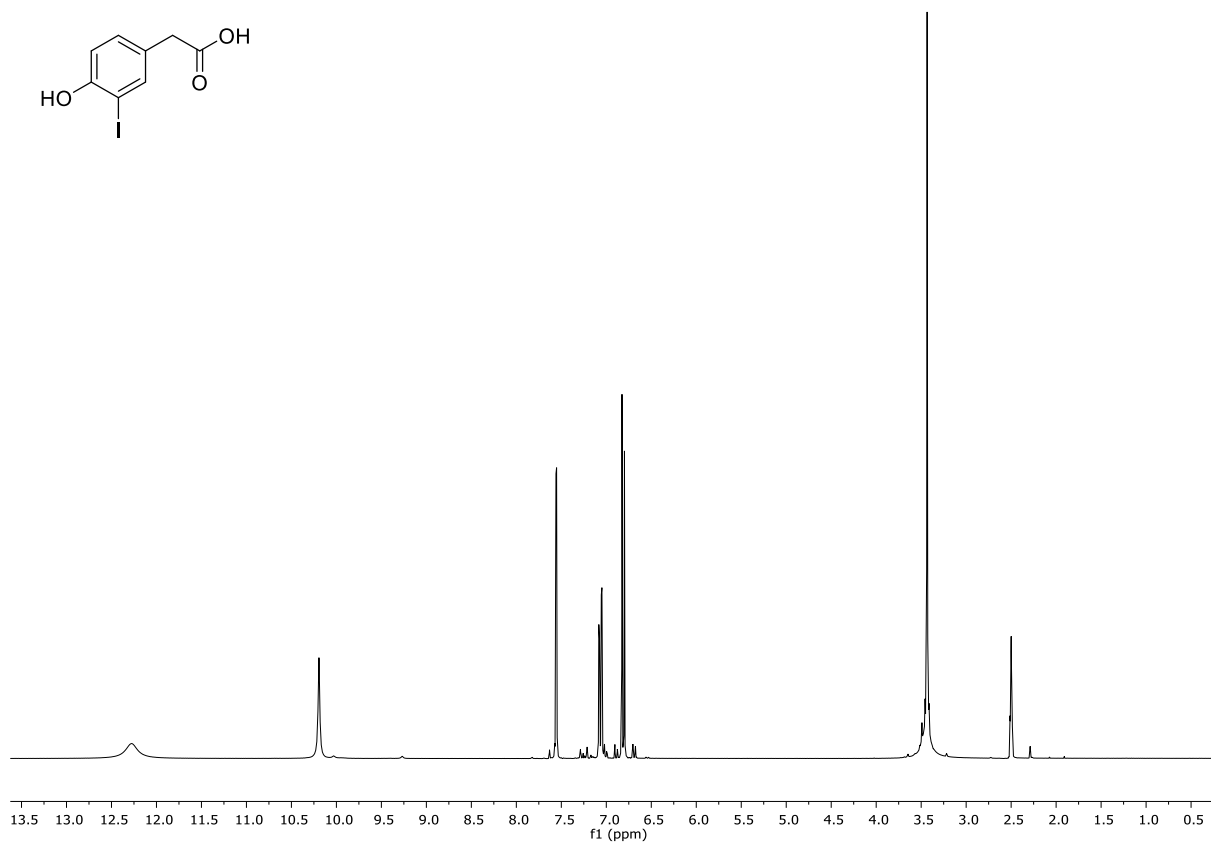
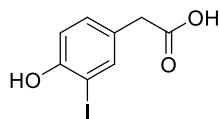
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **162**. $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) von **162**.



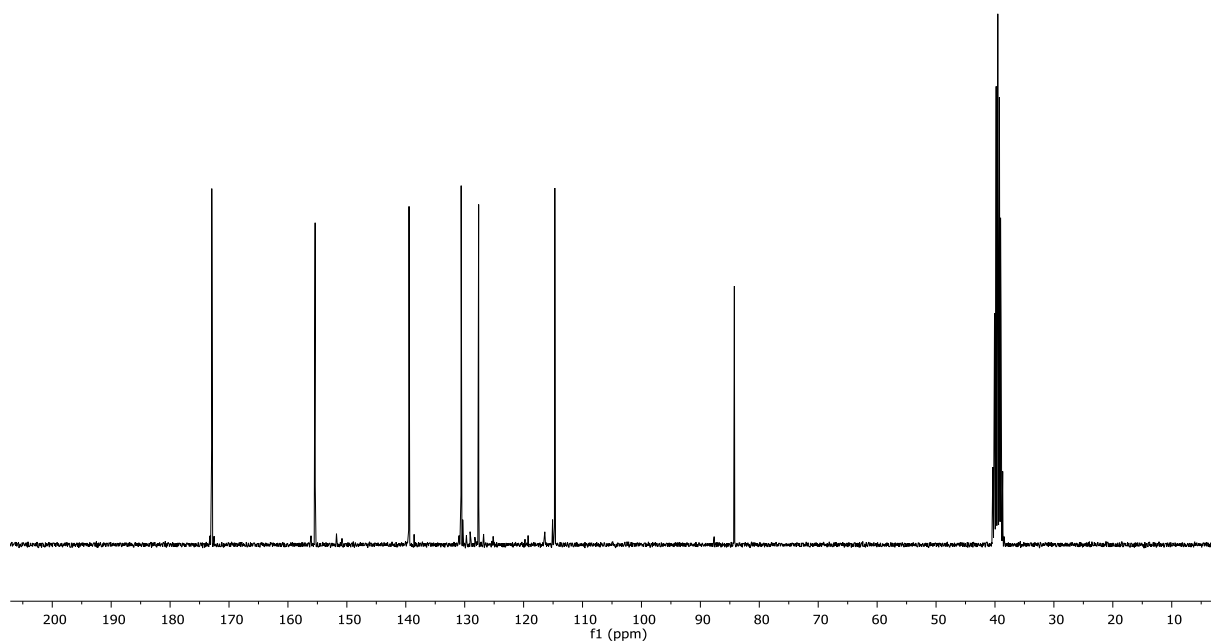
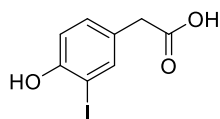
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von **163**.



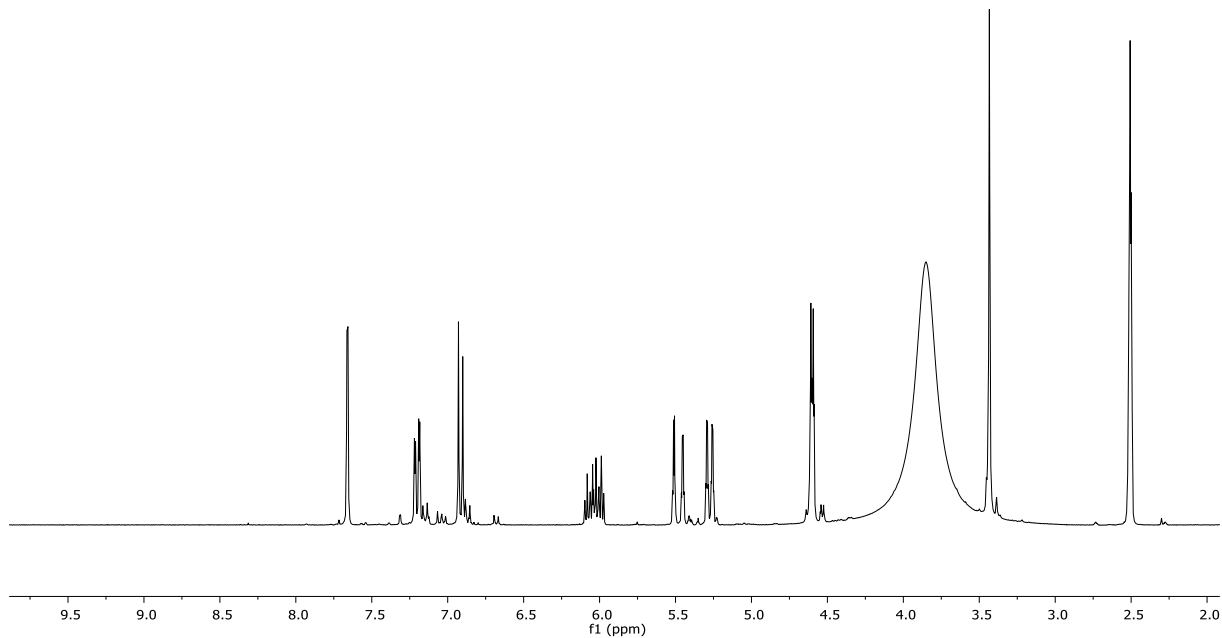
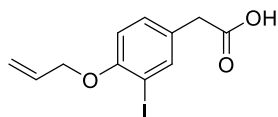
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃) von **163**.



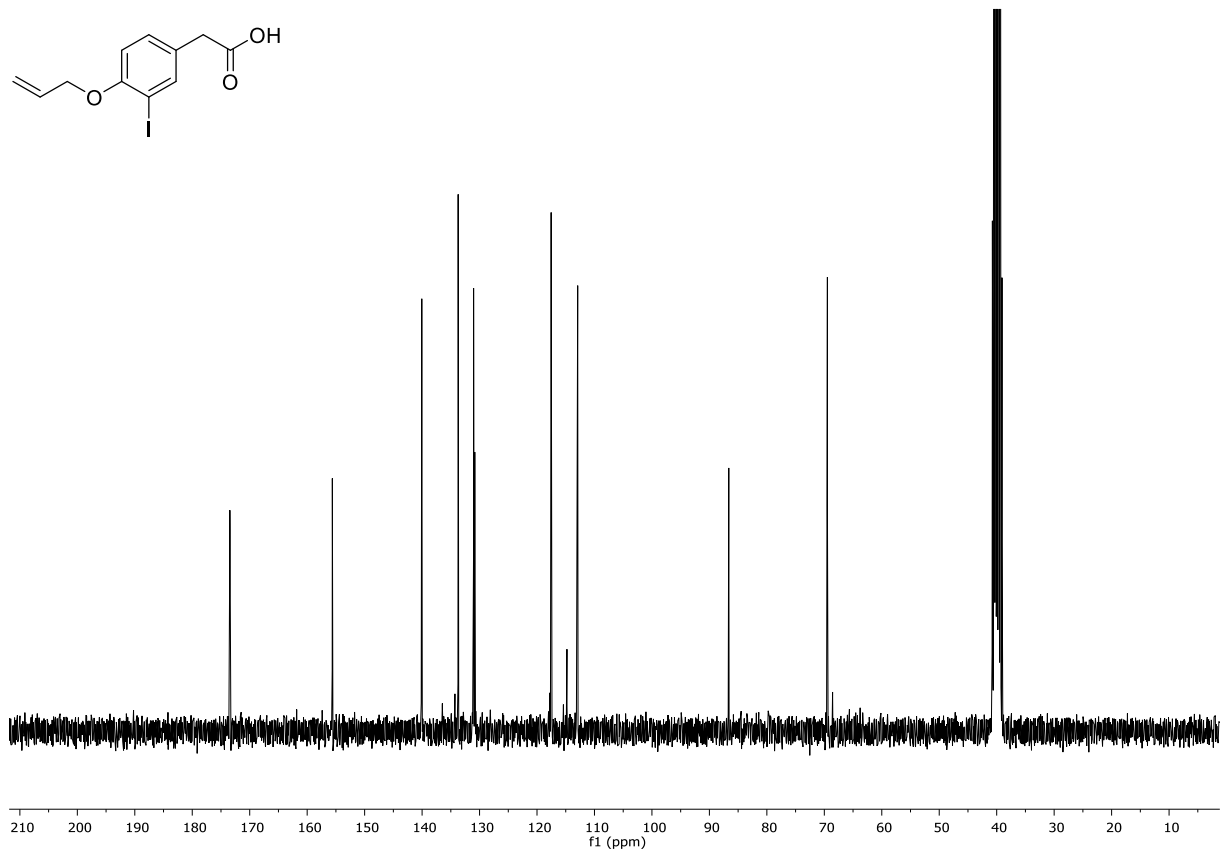
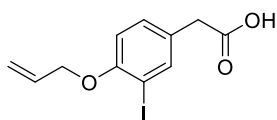
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) von **170**.



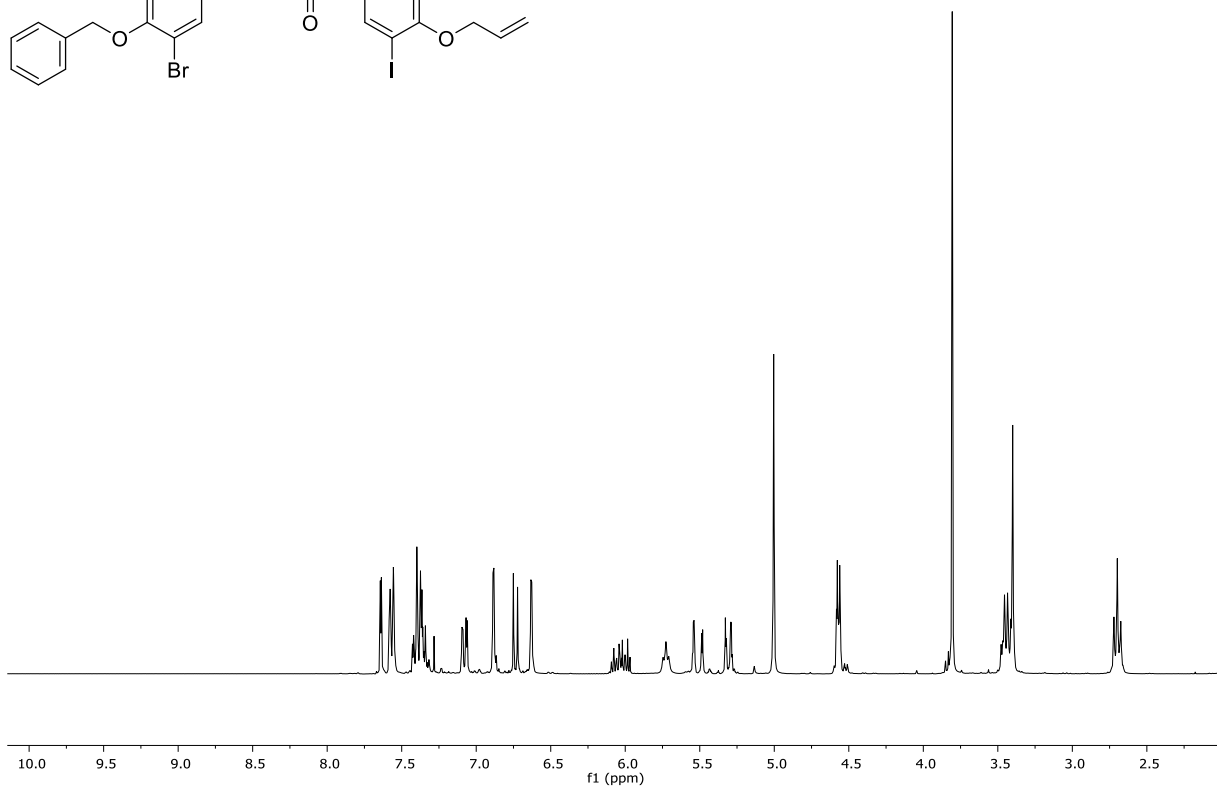
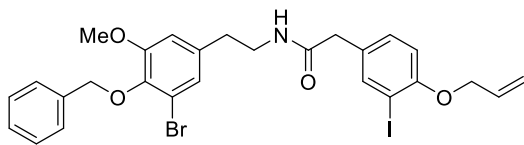
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, DMSO-d_6) von **170**.



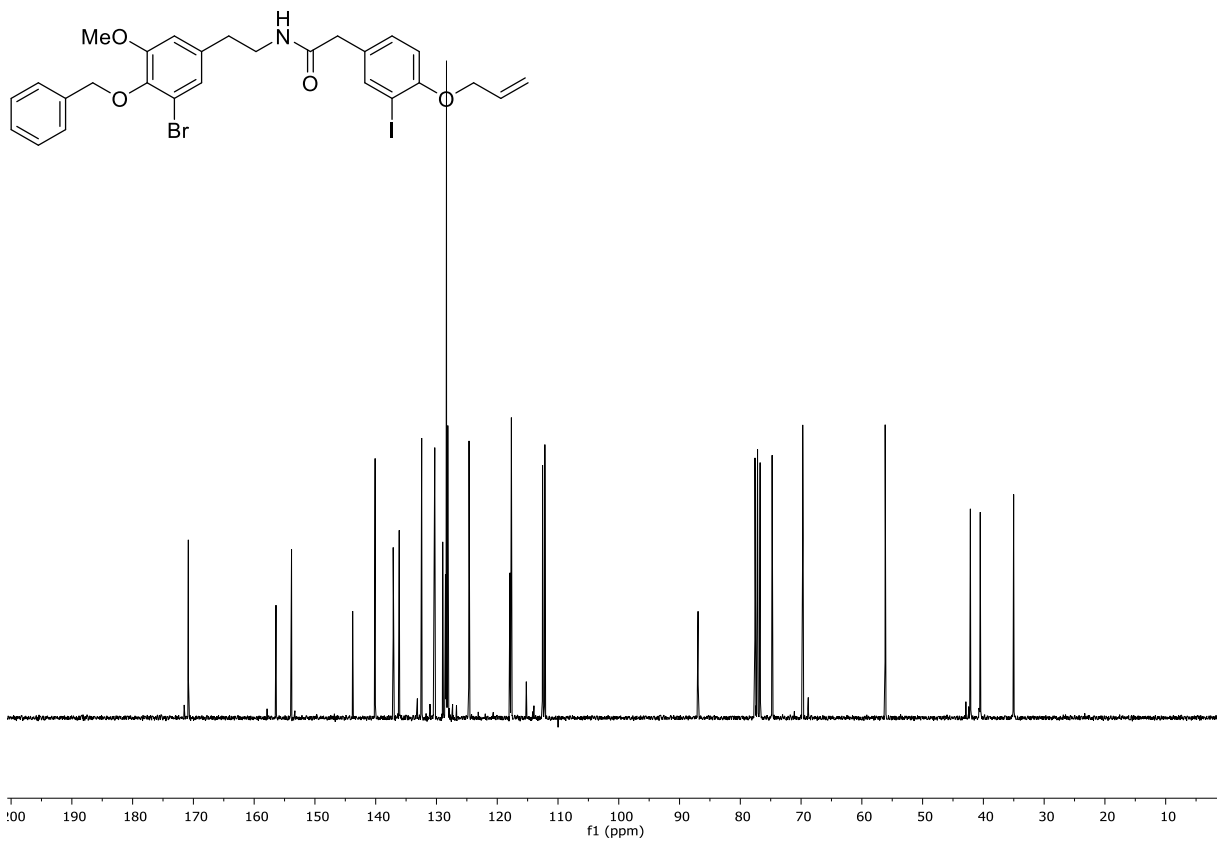
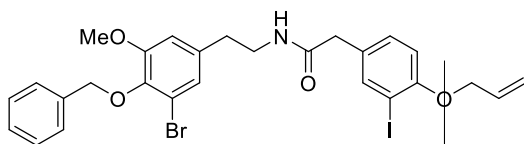
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) von **171**.



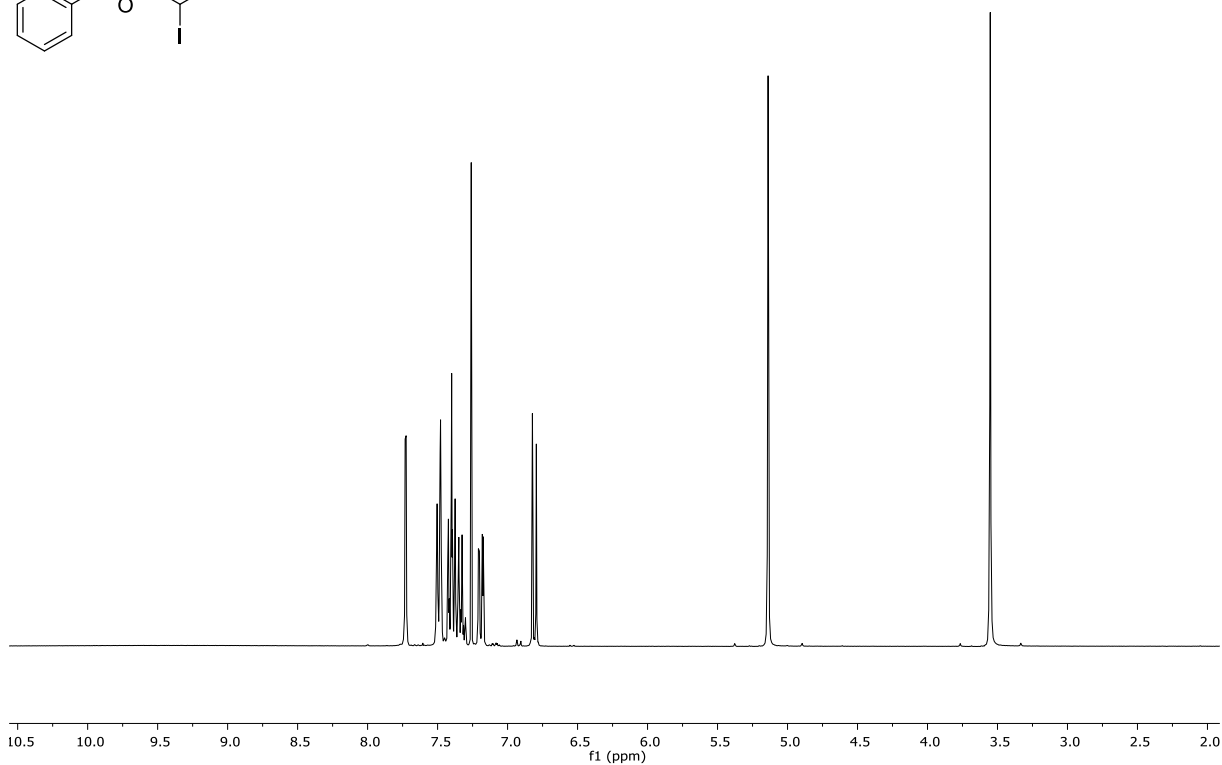
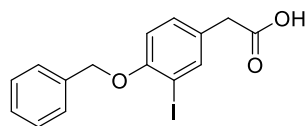
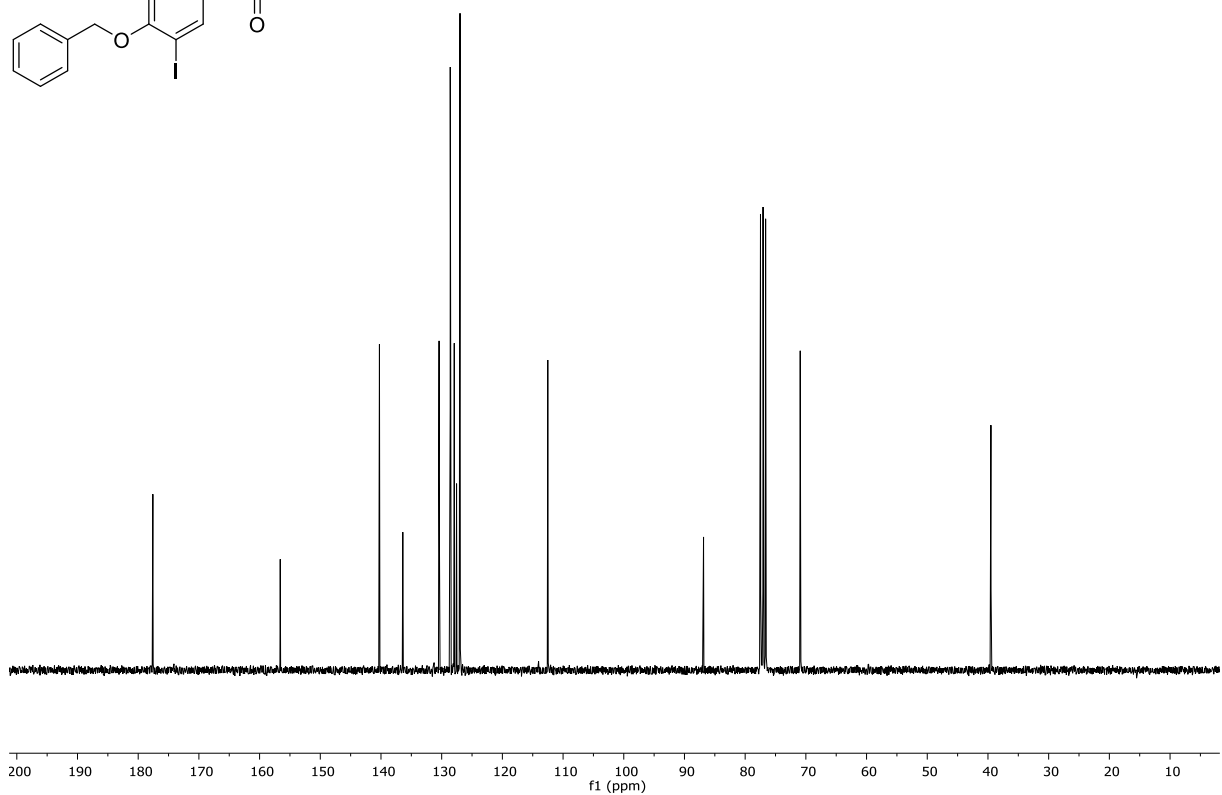
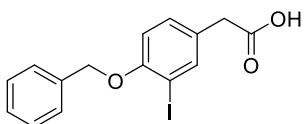
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, DMSO-d_6) von **171**.

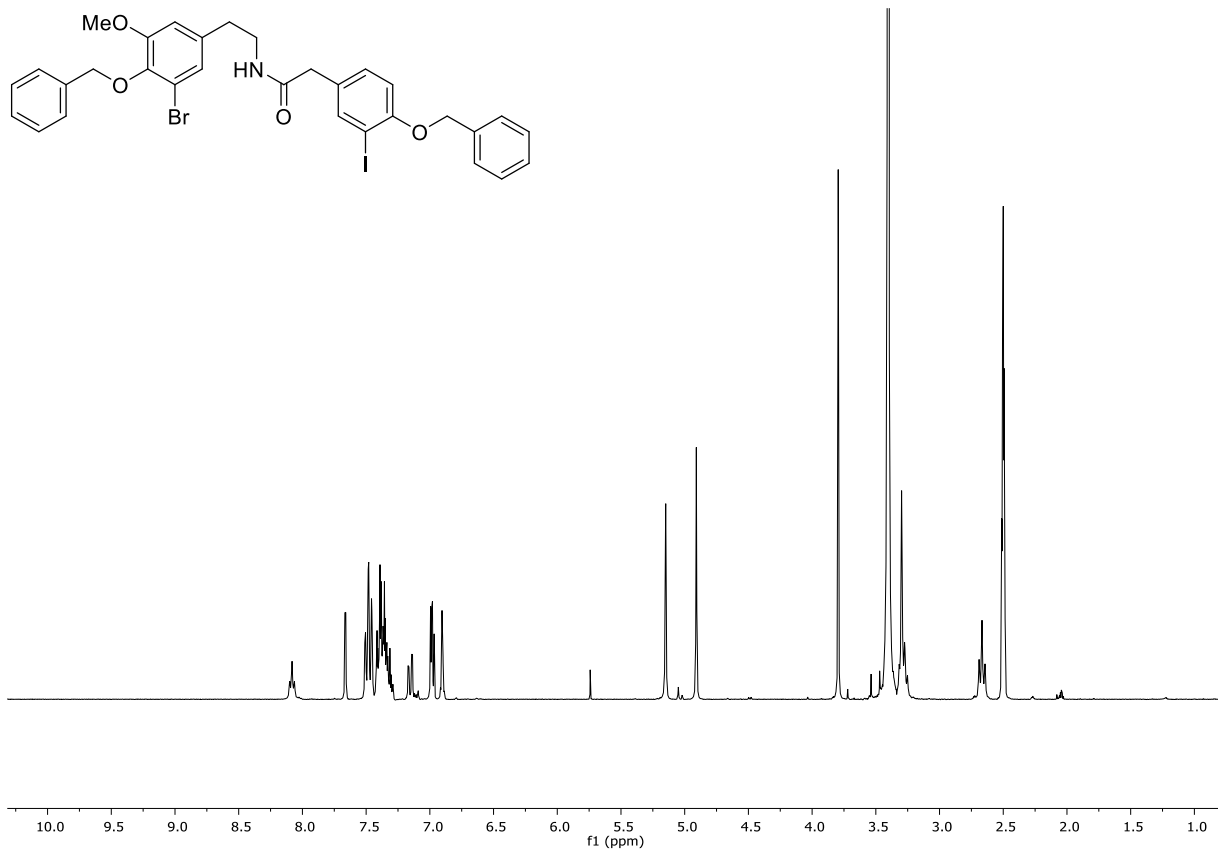


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **173**.

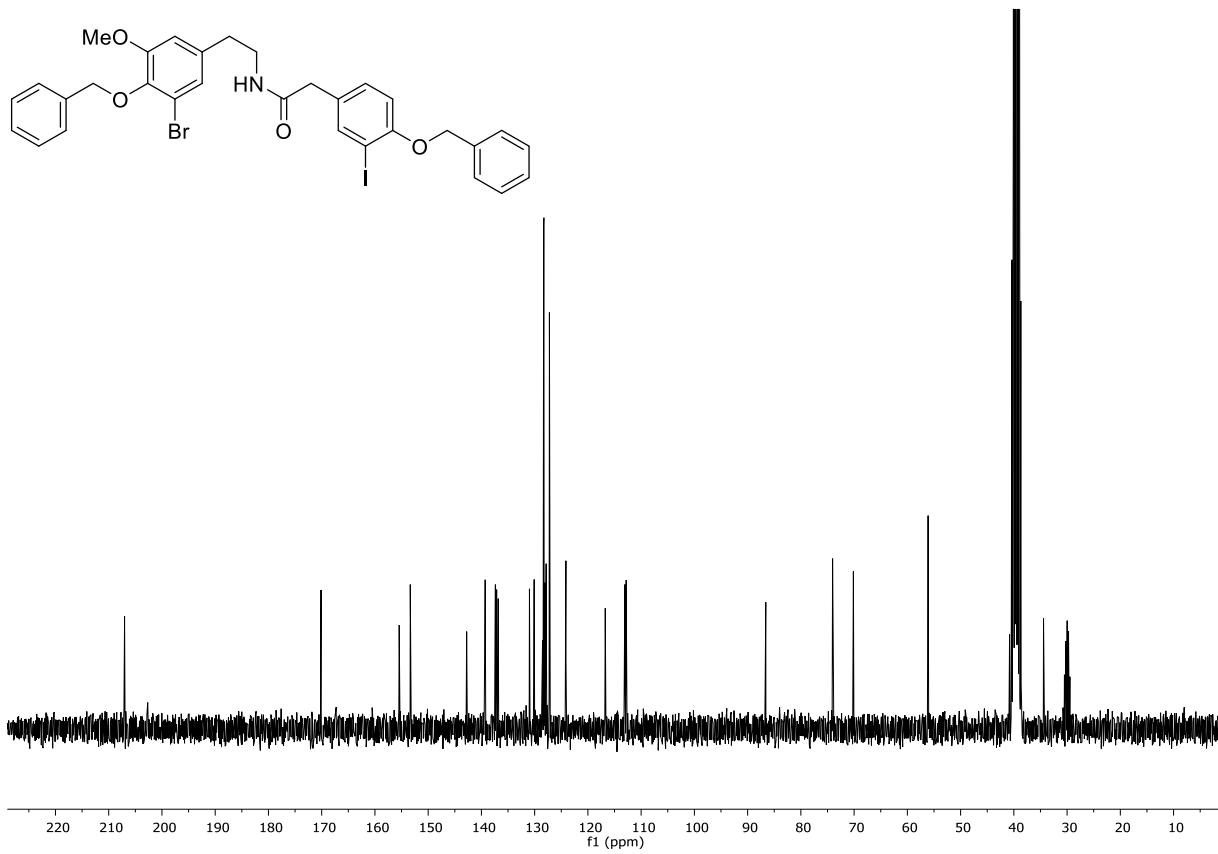


$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) von **173**.

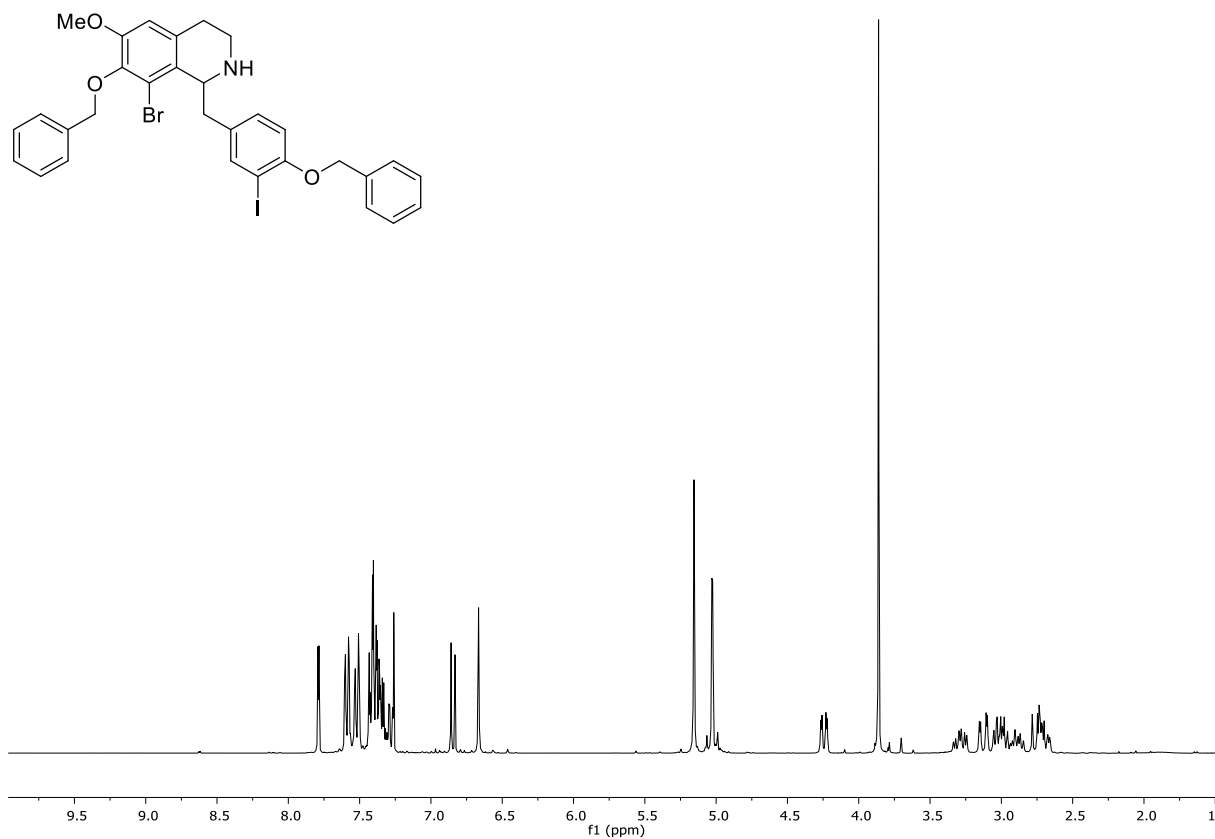
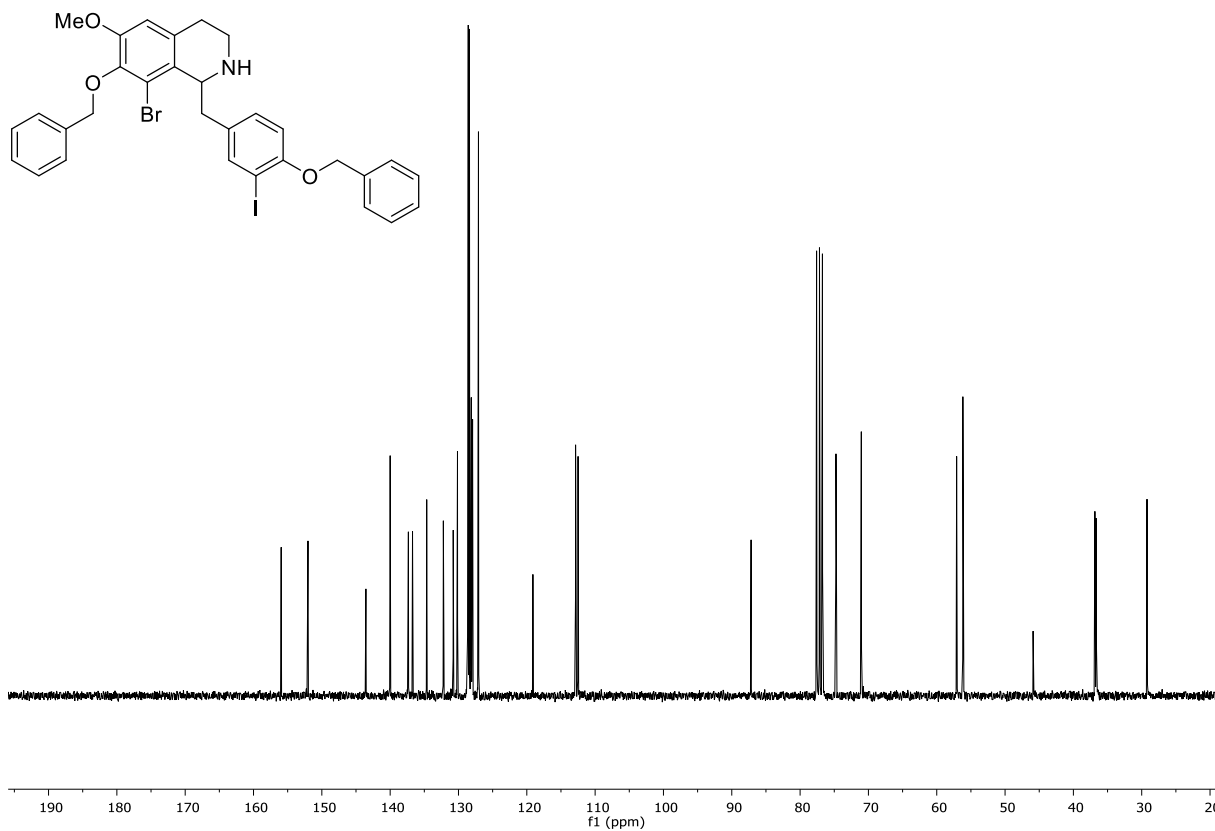
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **172**. $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) von **172**.

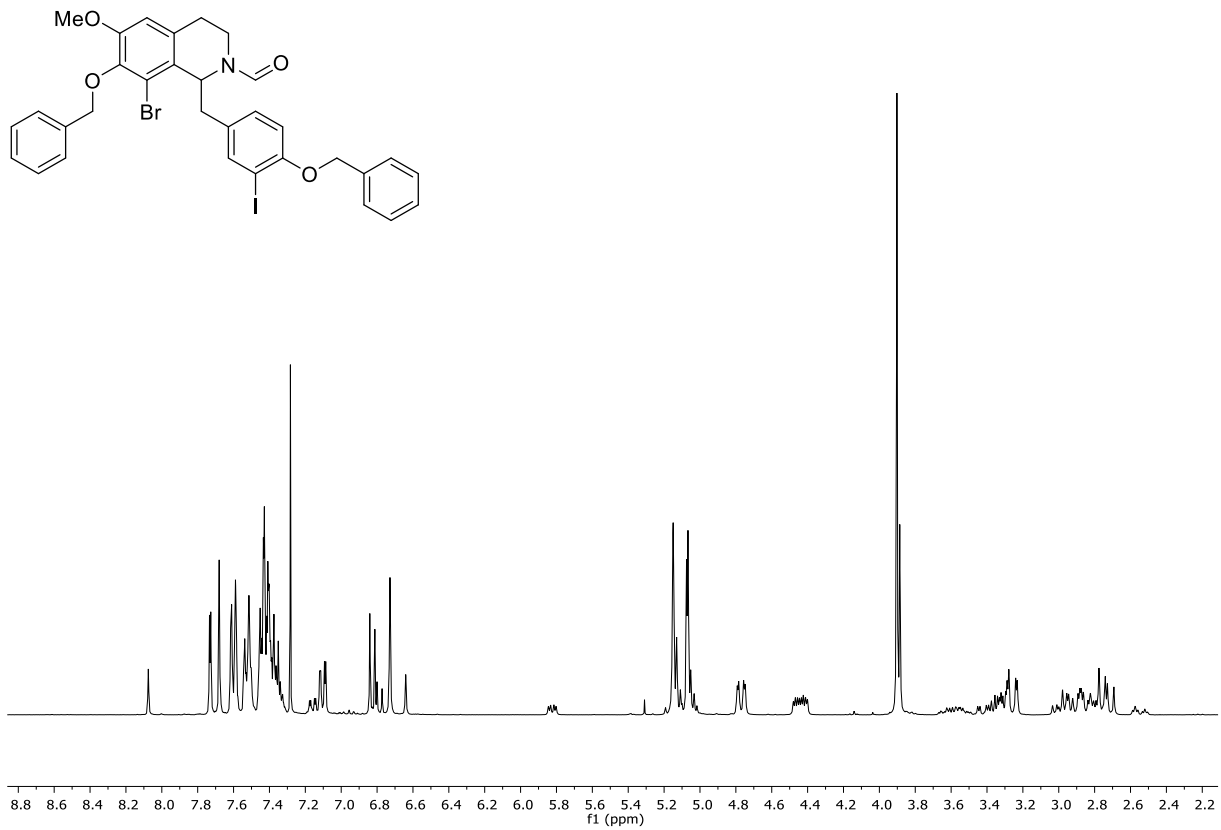
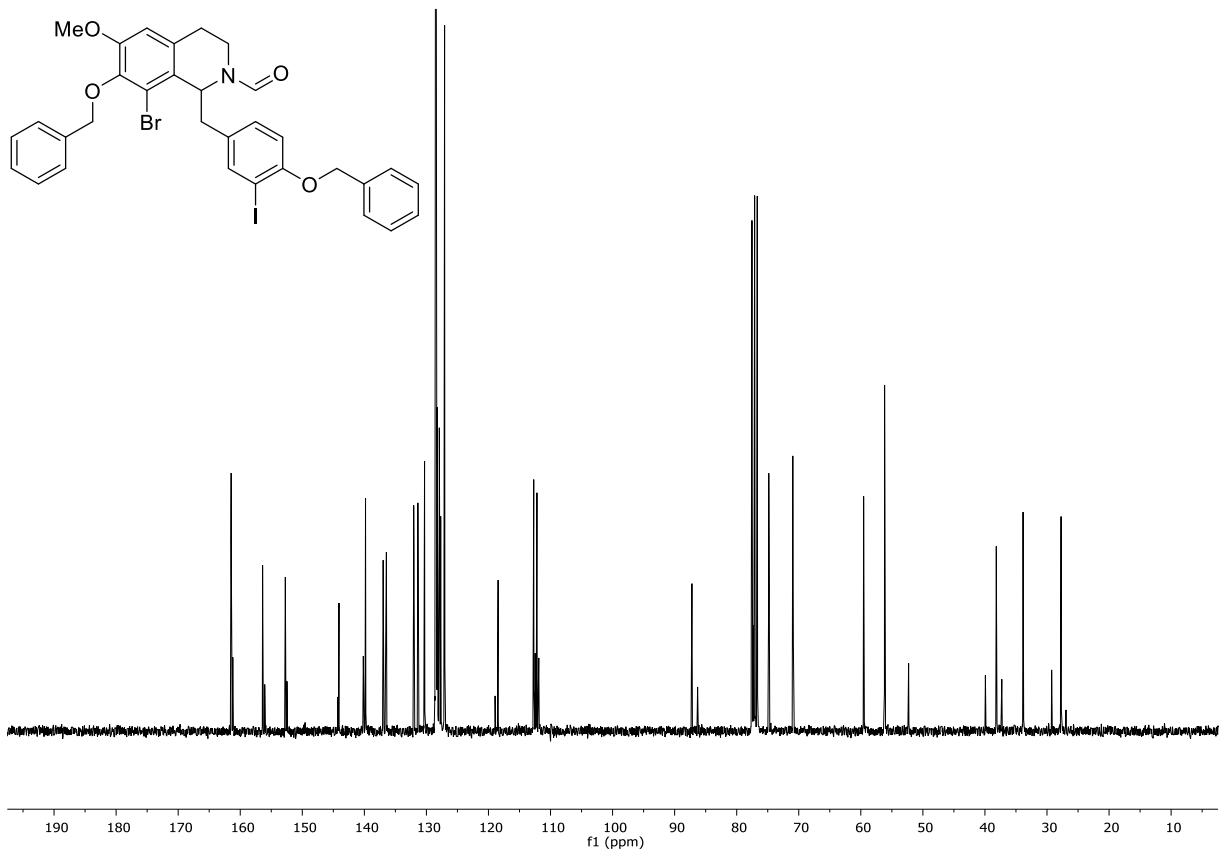


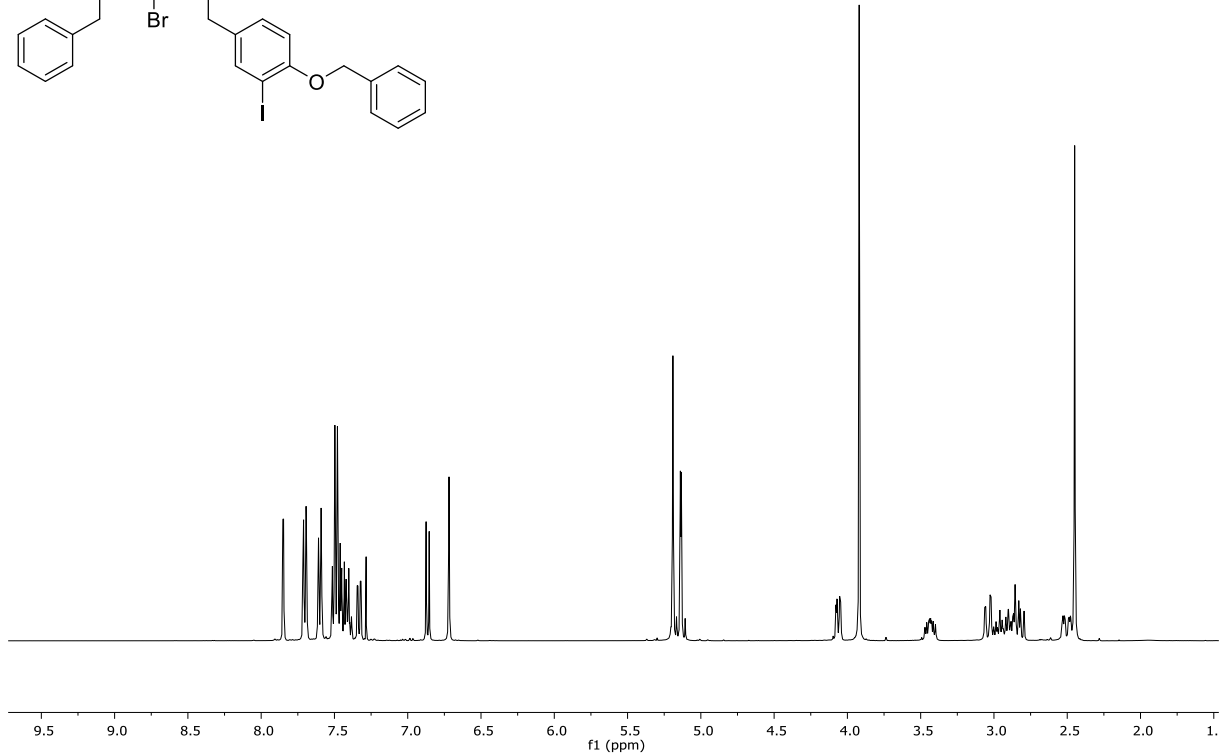
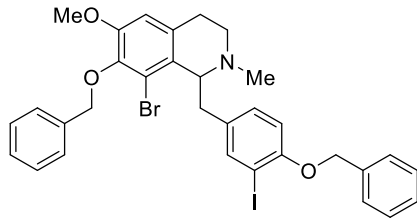
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) von **174**.



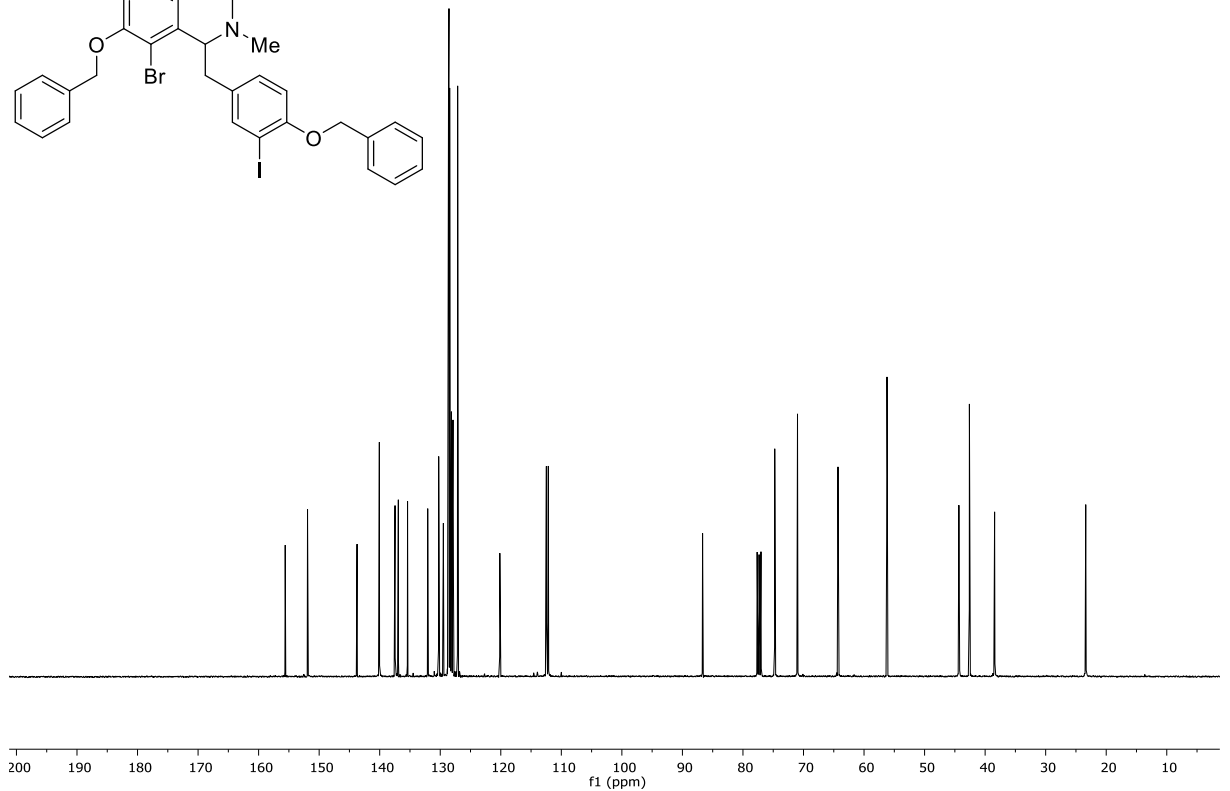
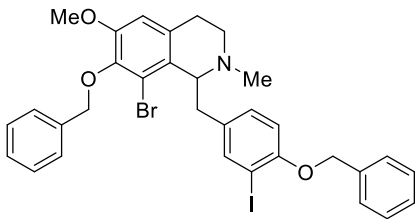
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, DMSO-d_6) von **174**.

 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **176**. $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) von **176**.

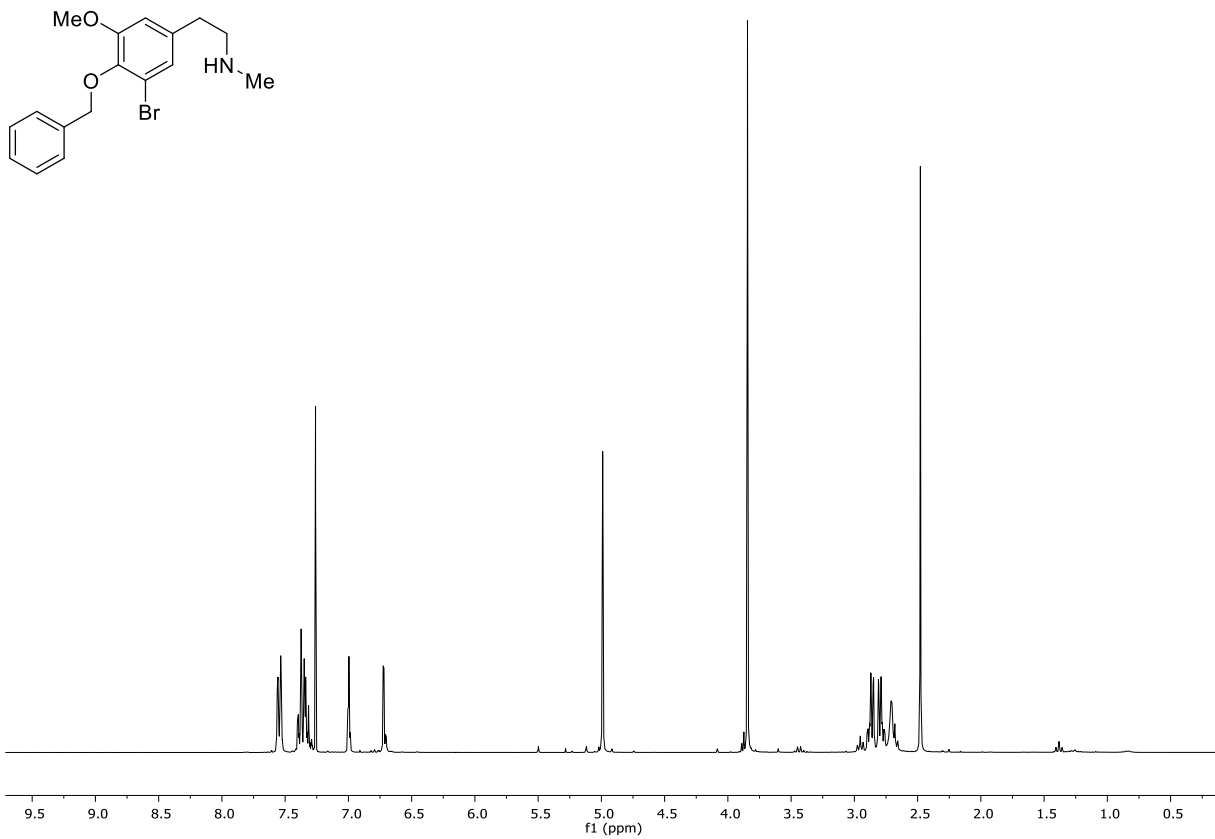
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **177**. $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) von **177**.



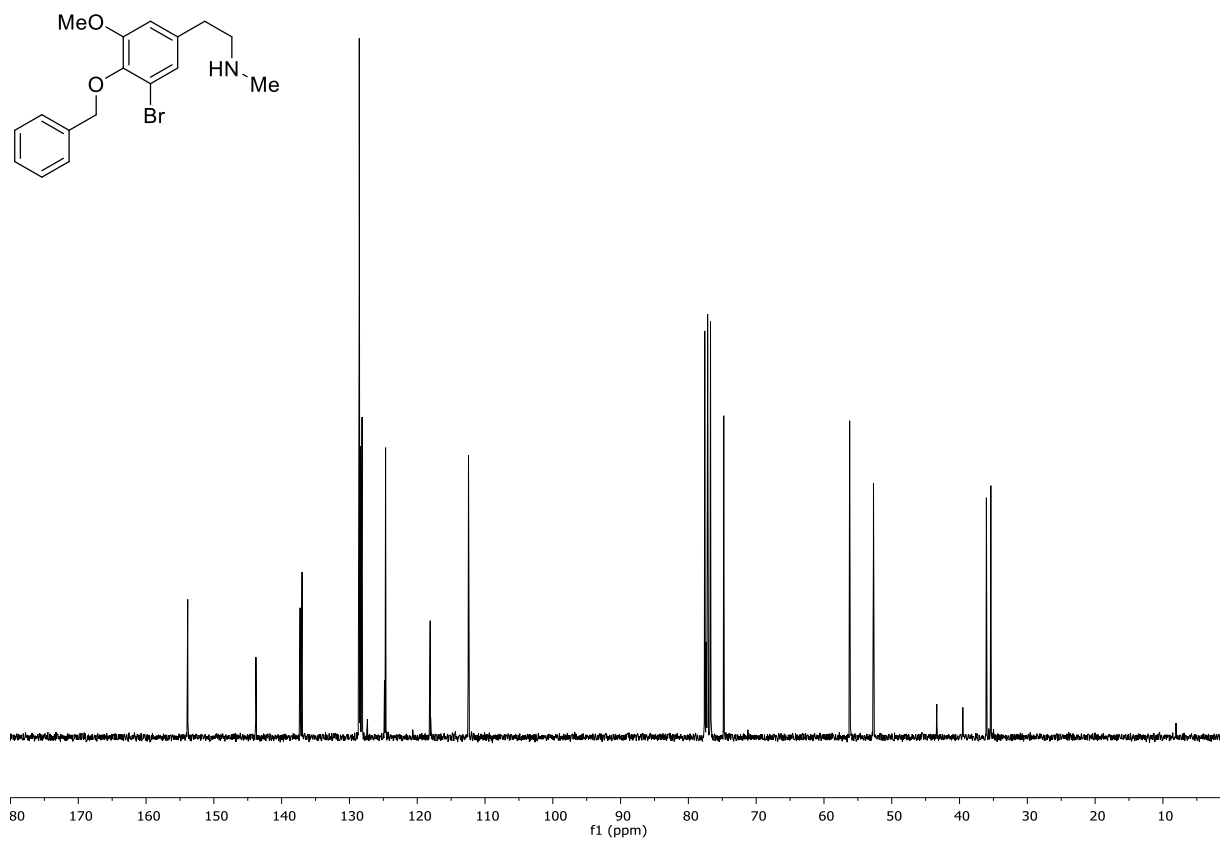
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) von **178**.



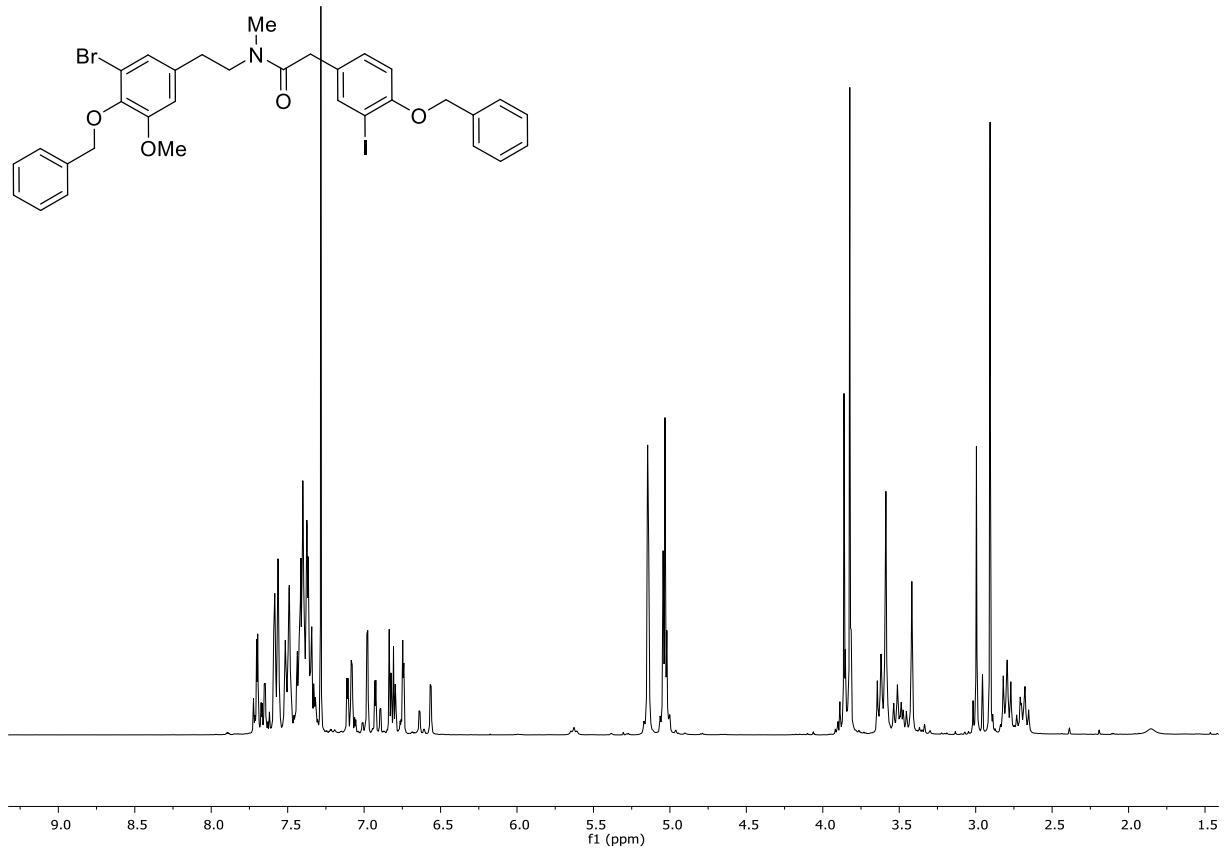
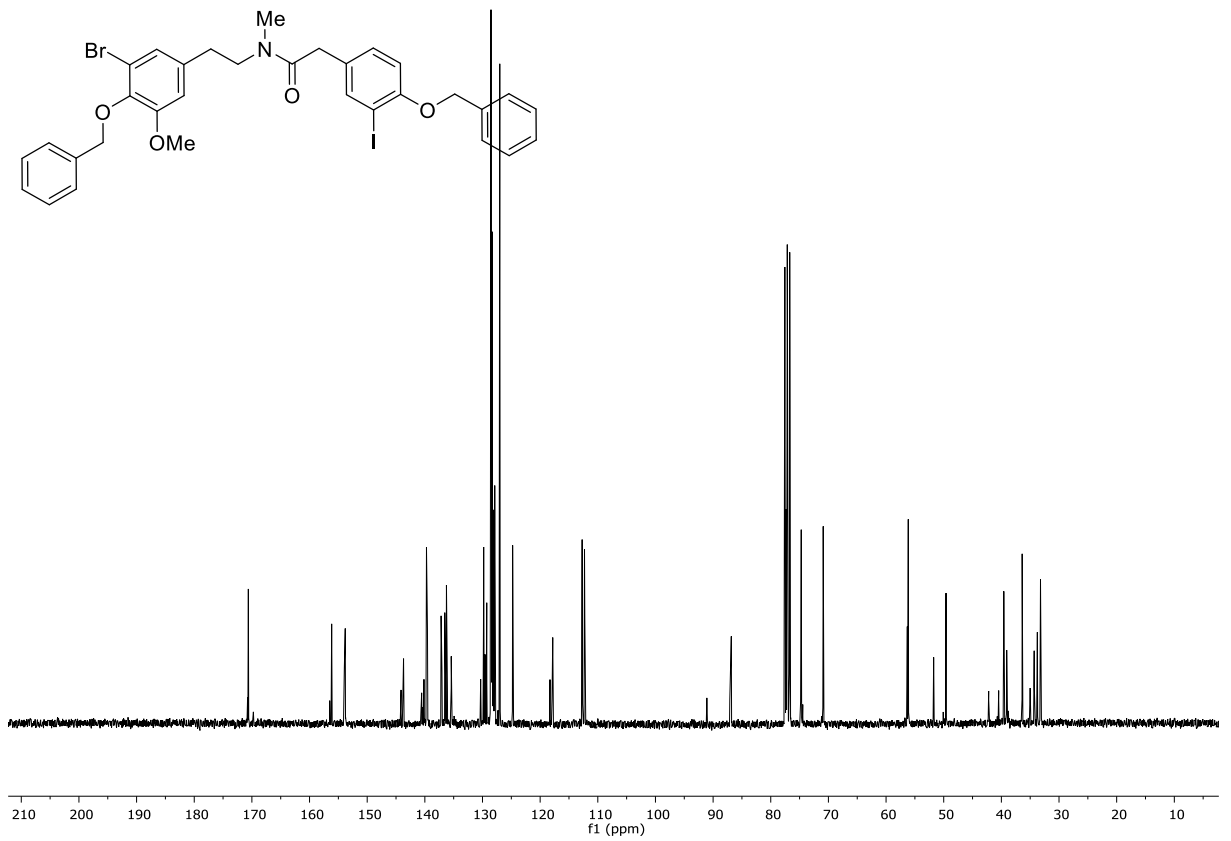
¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) von **178**.

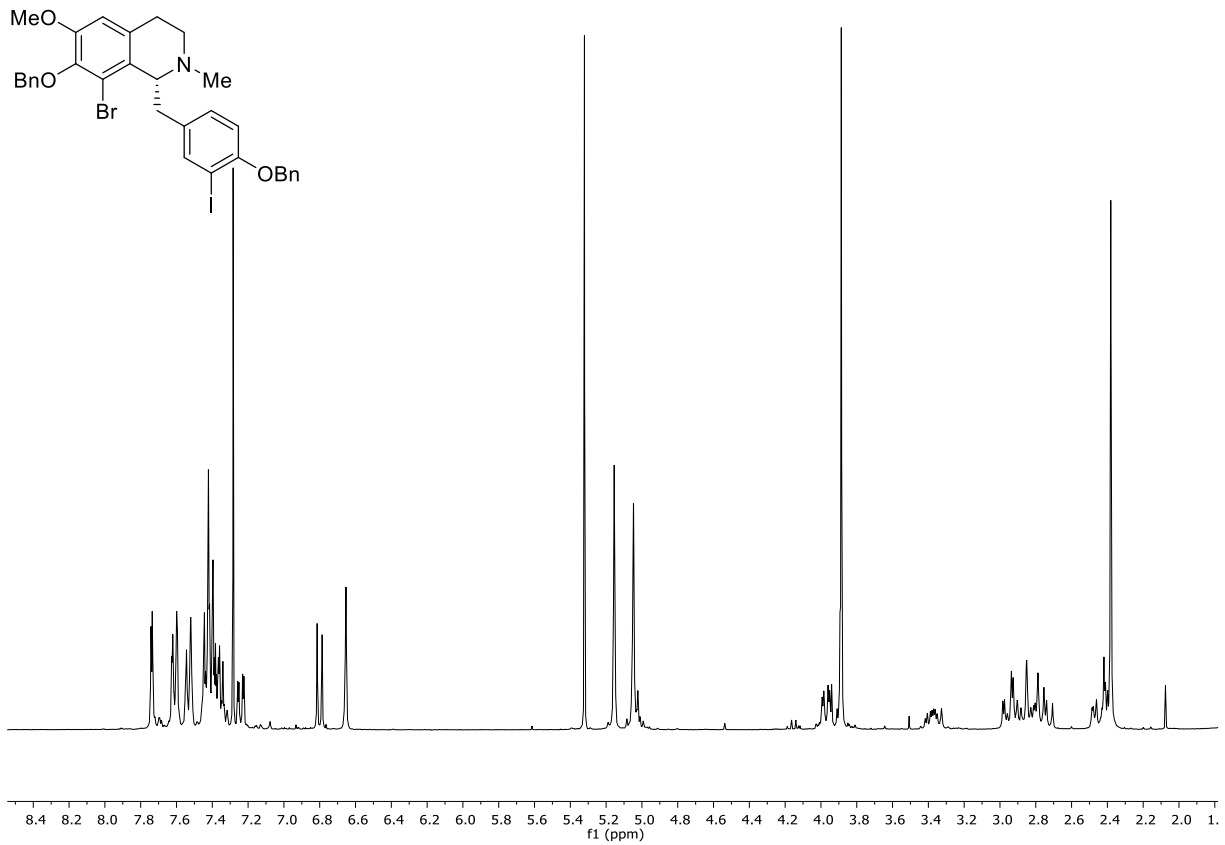


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **183**.

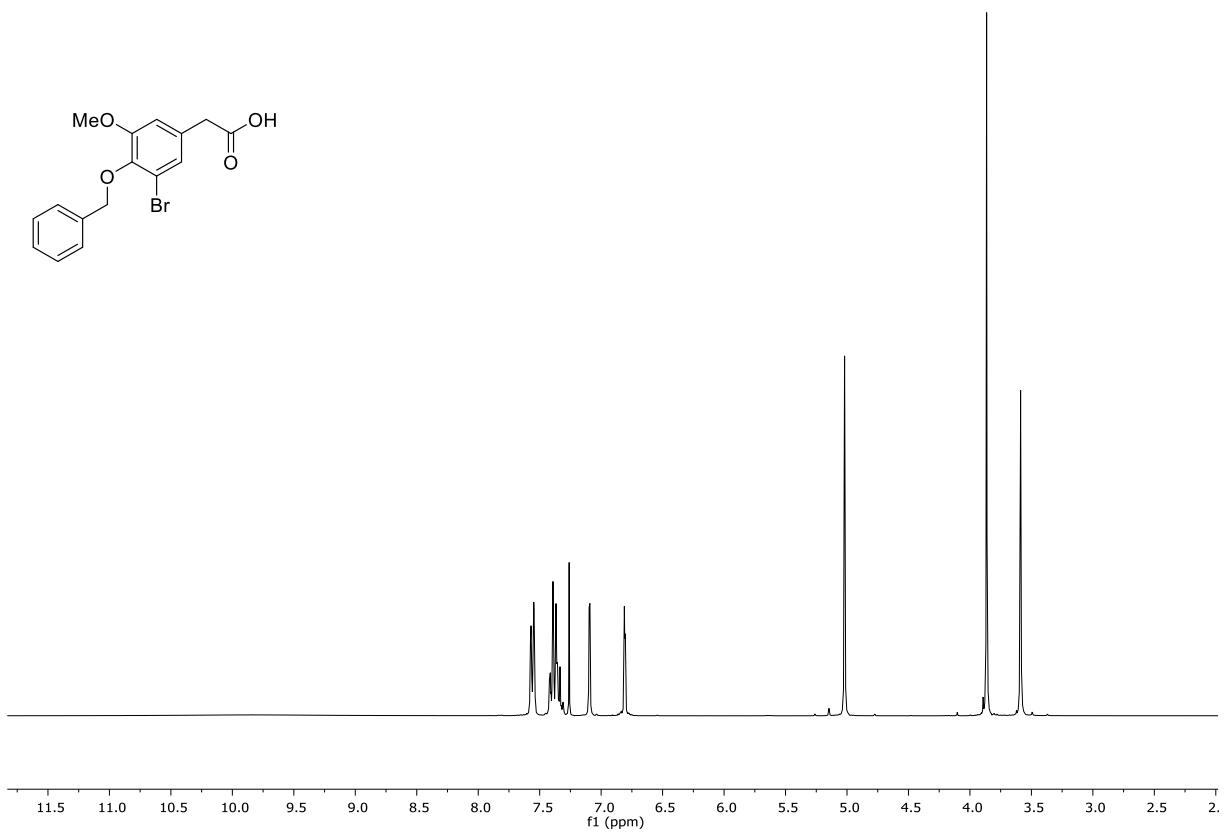


$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) von **183**.

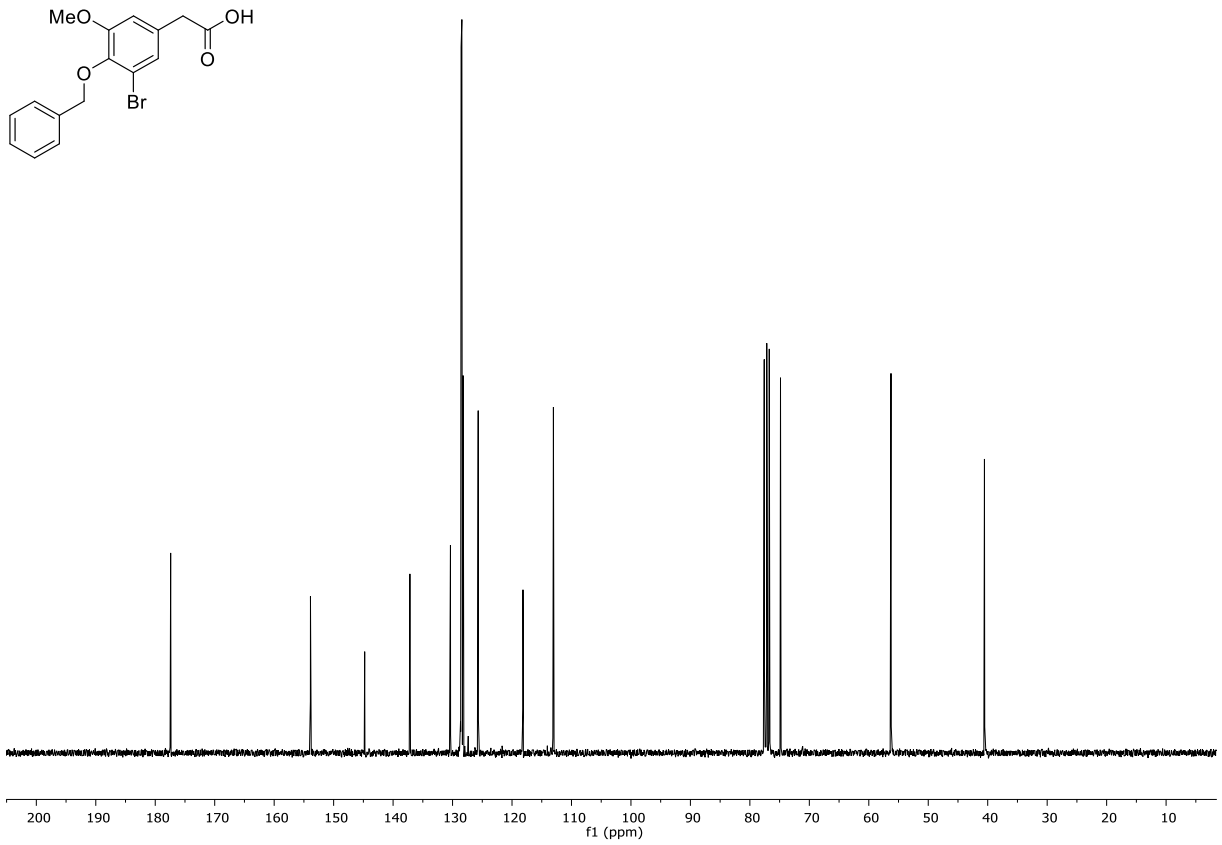
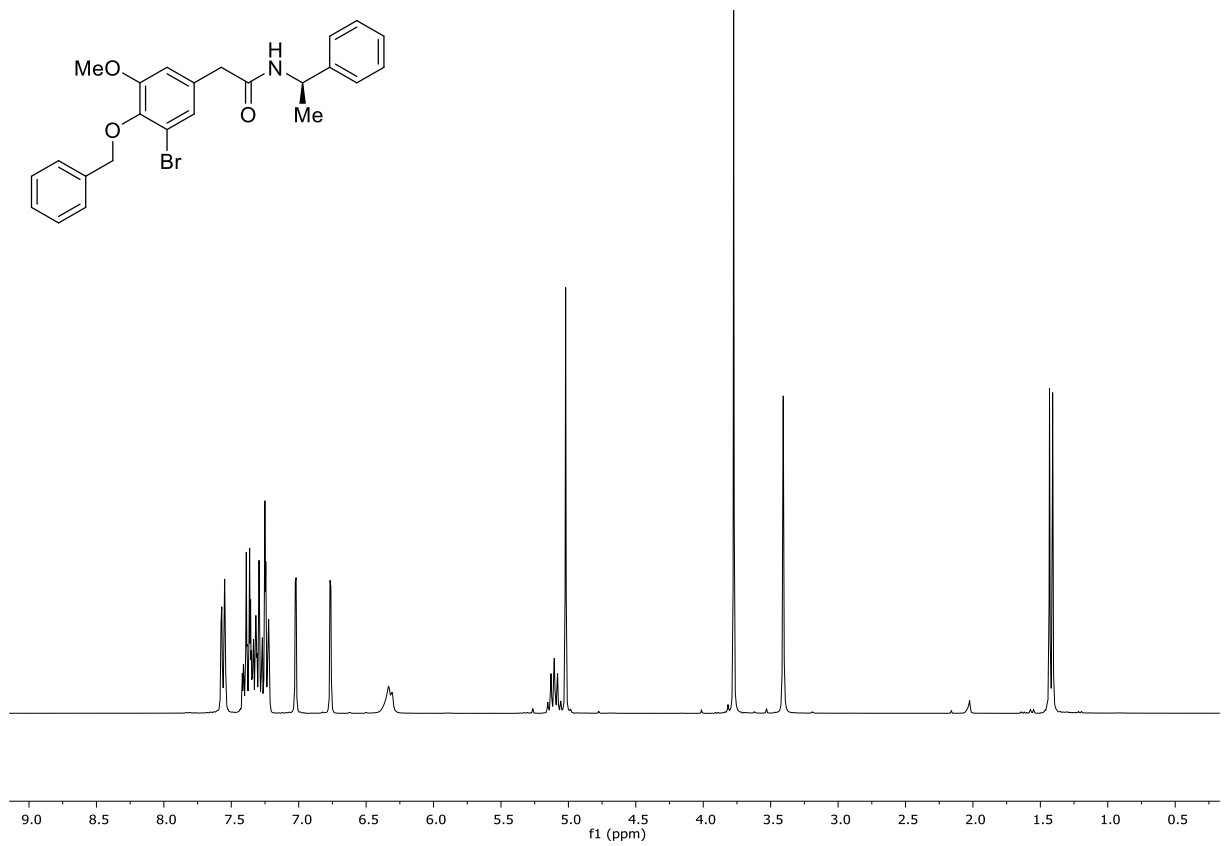
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **184**. $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) von **184**.

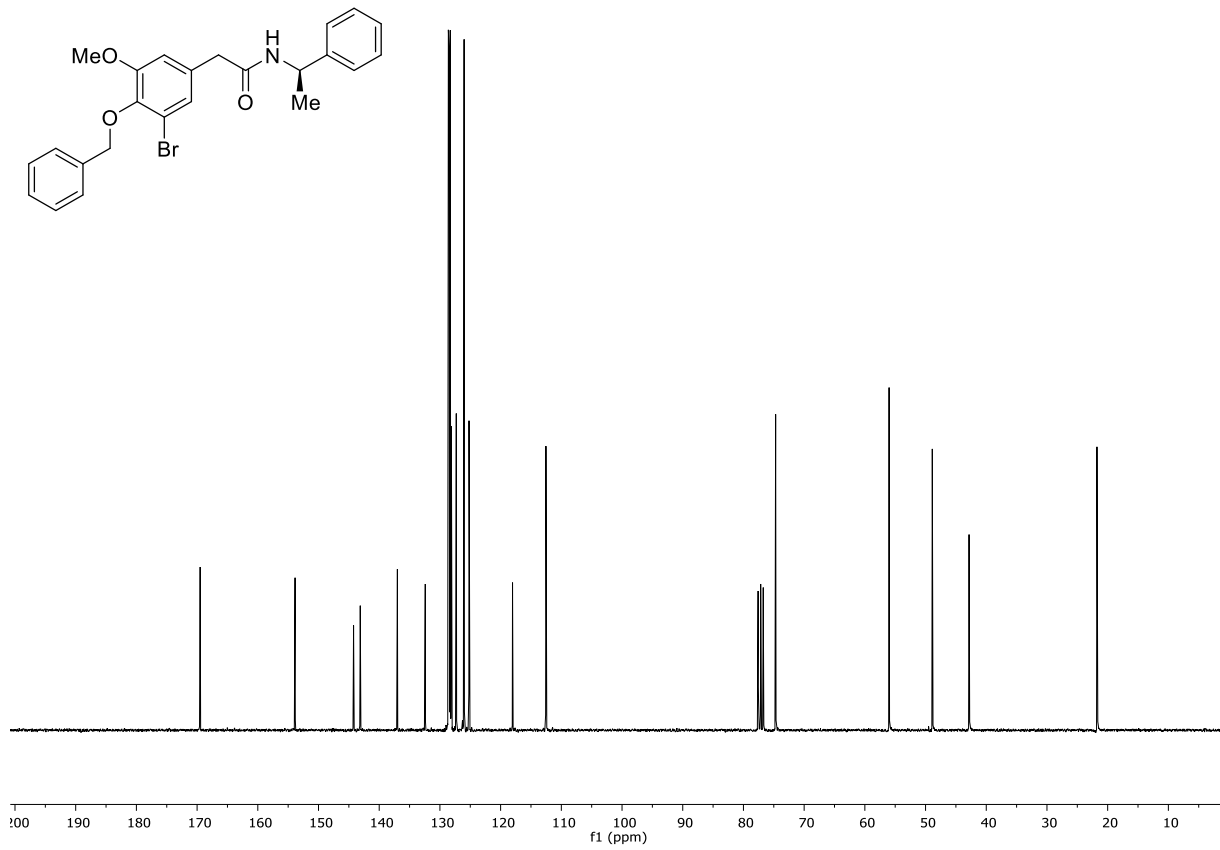


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von (S)-186.

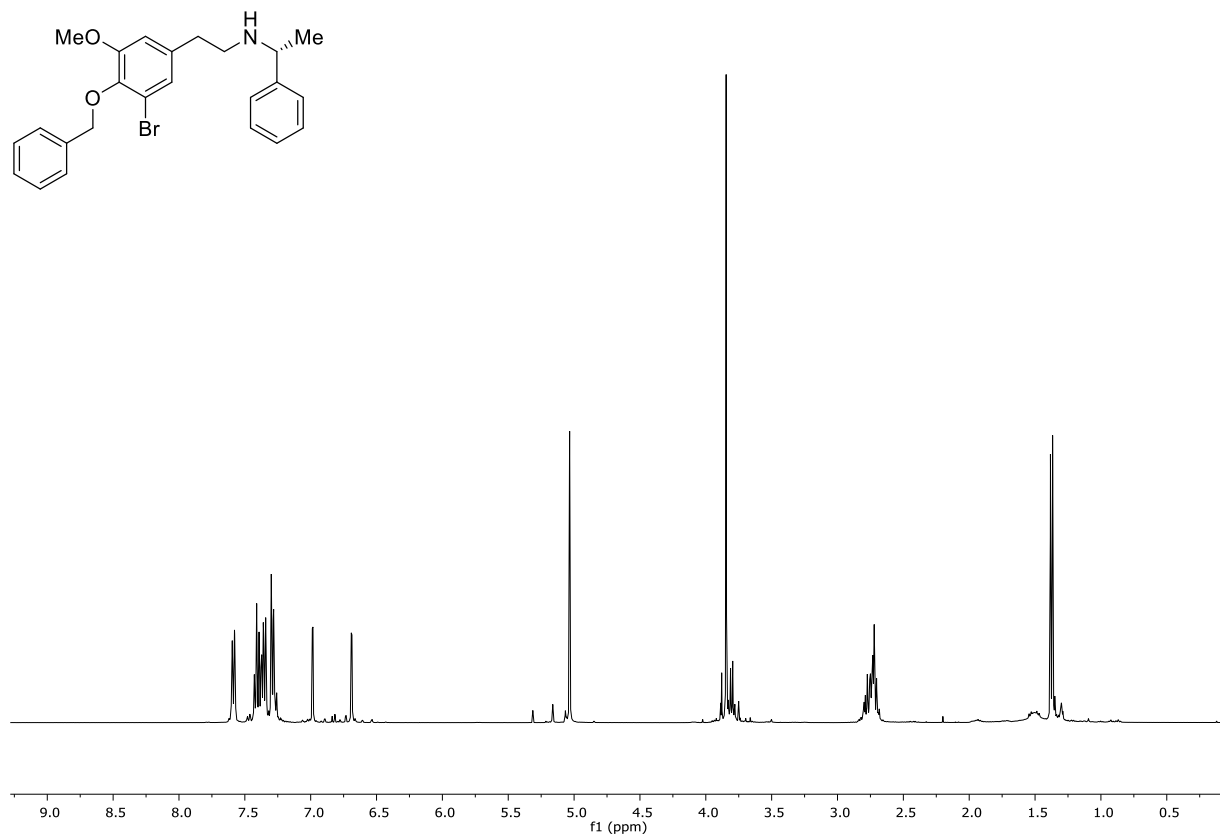


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von 187.

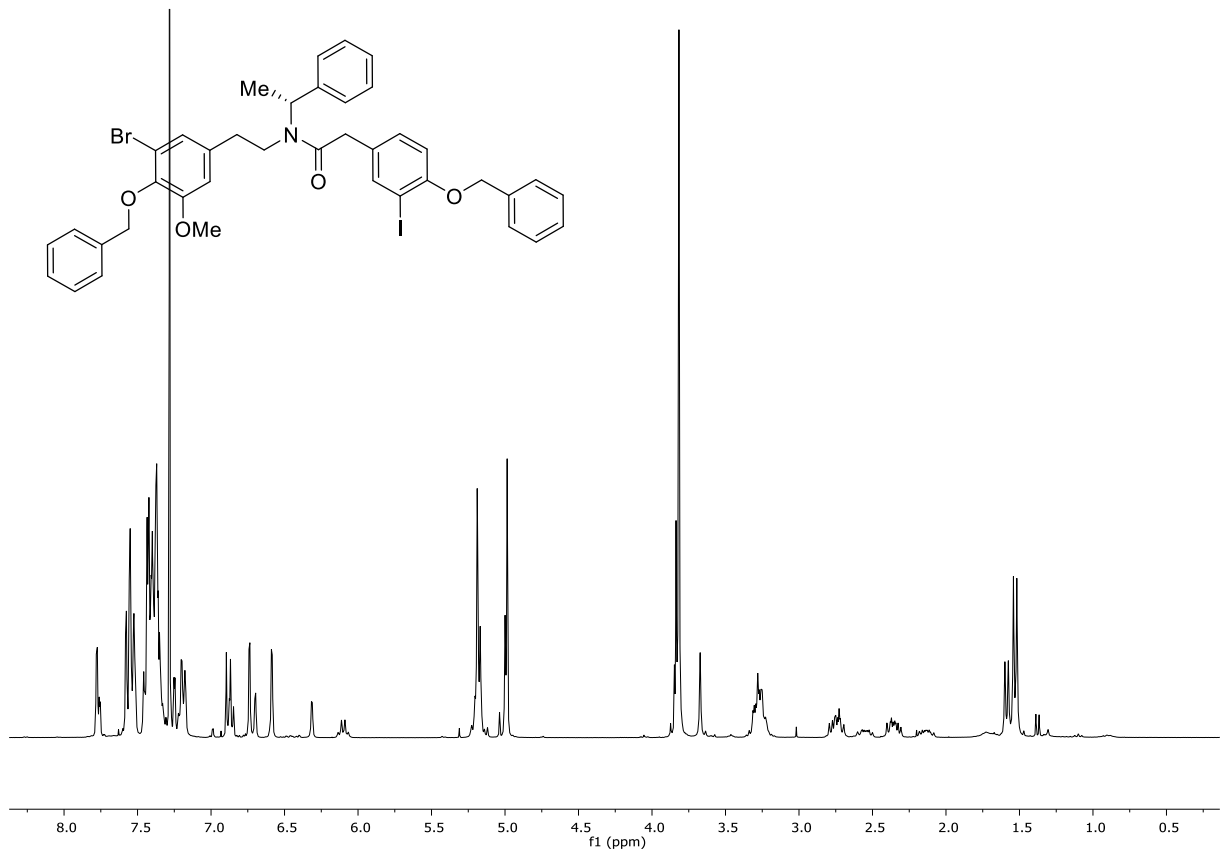
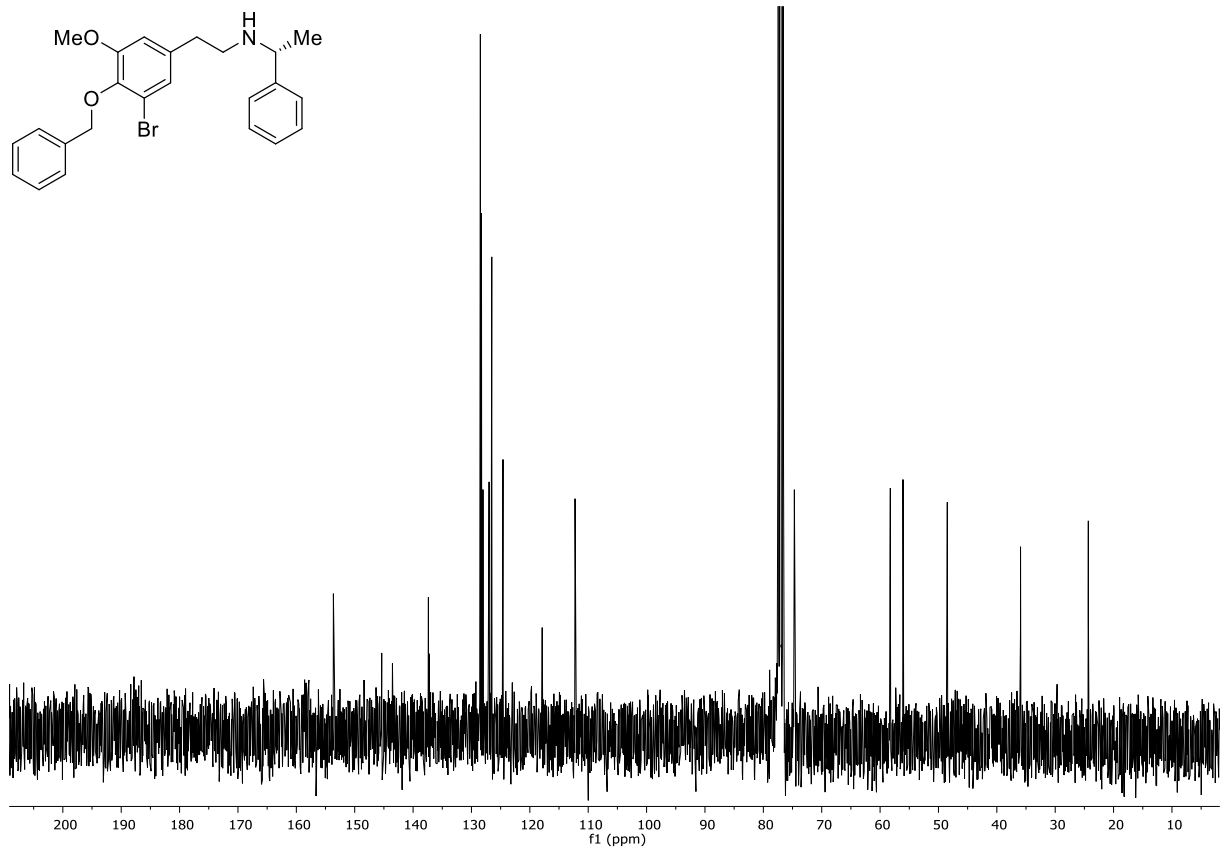
 ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3) von **187**. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) von **189**.

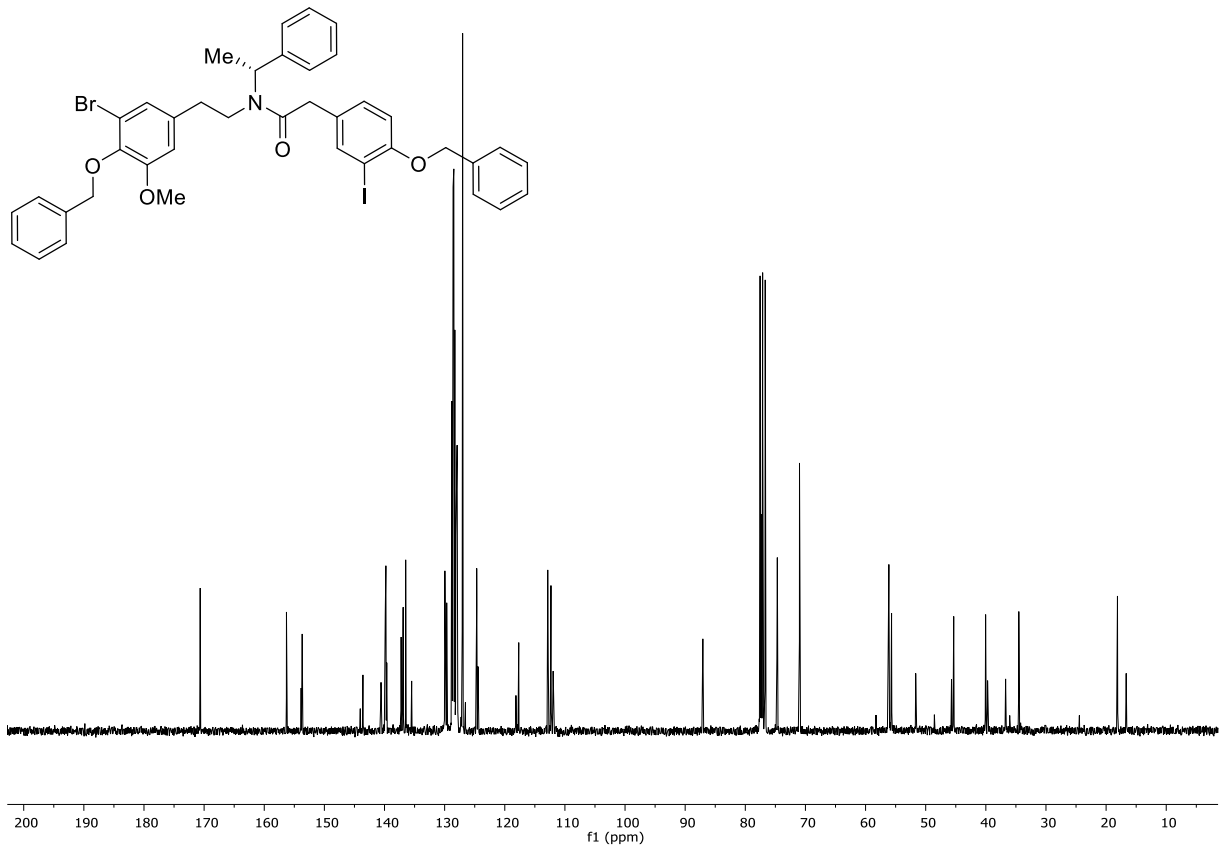
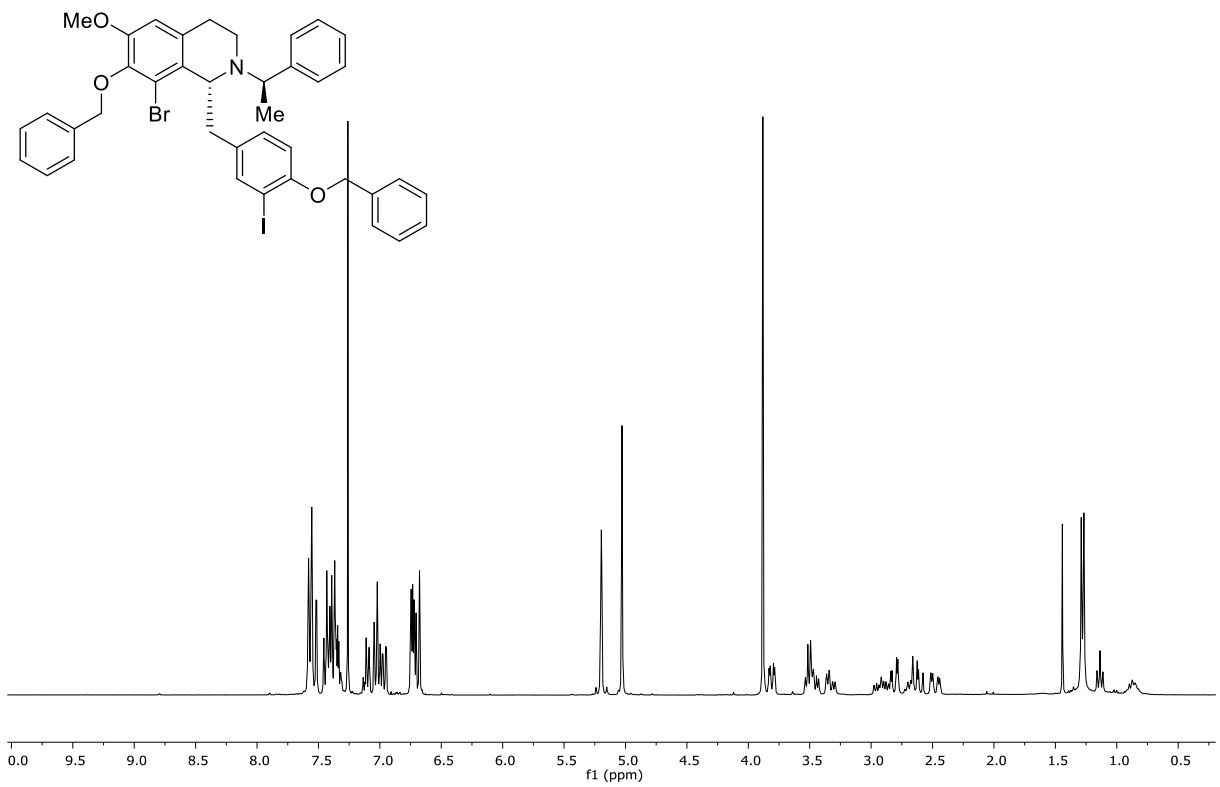


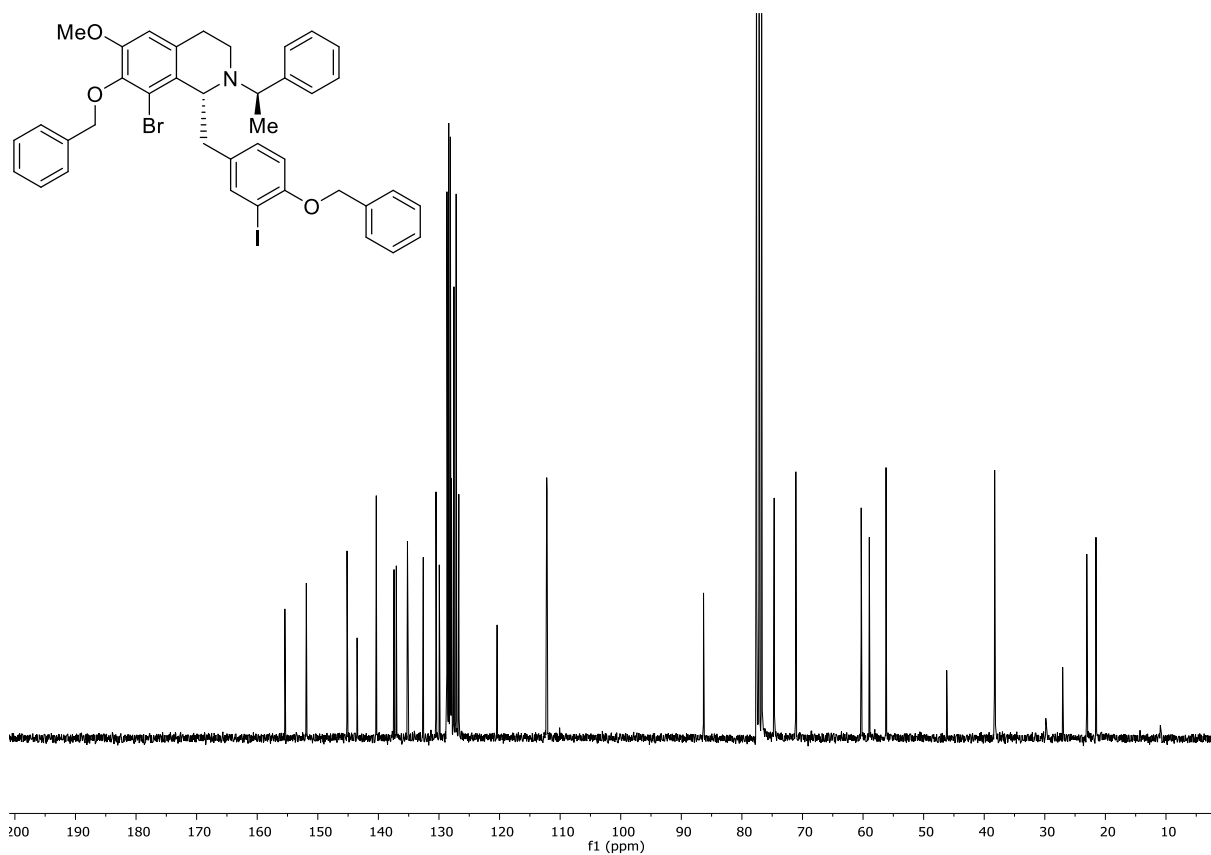
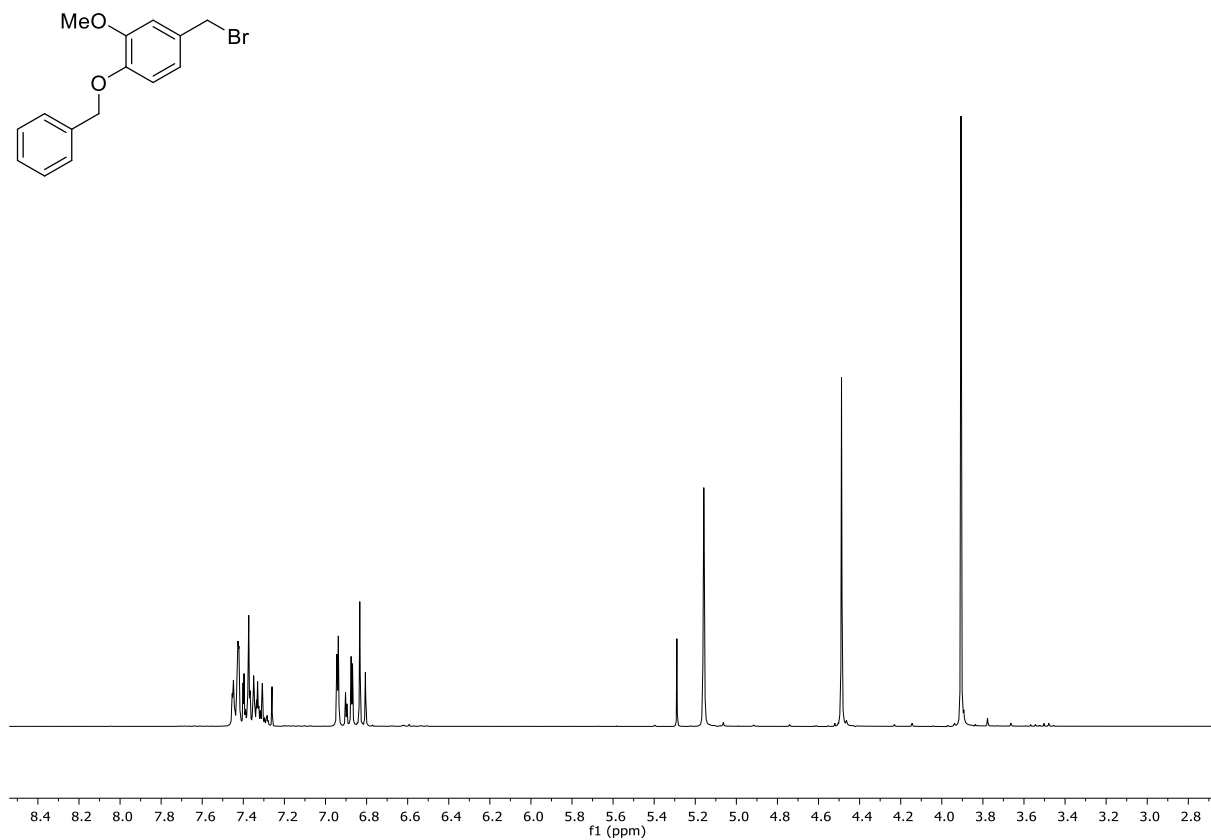
^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3) von **189**.

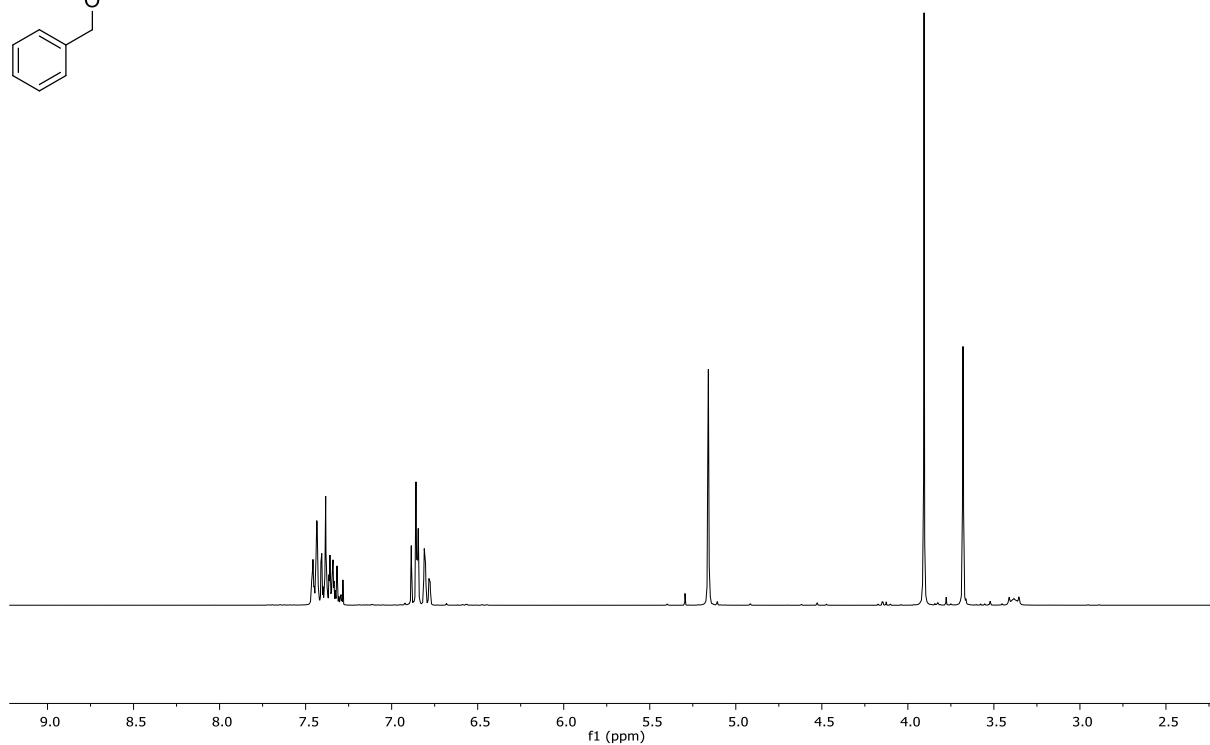
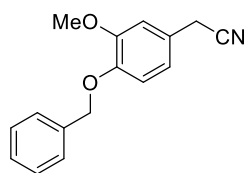


^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) von **190**.

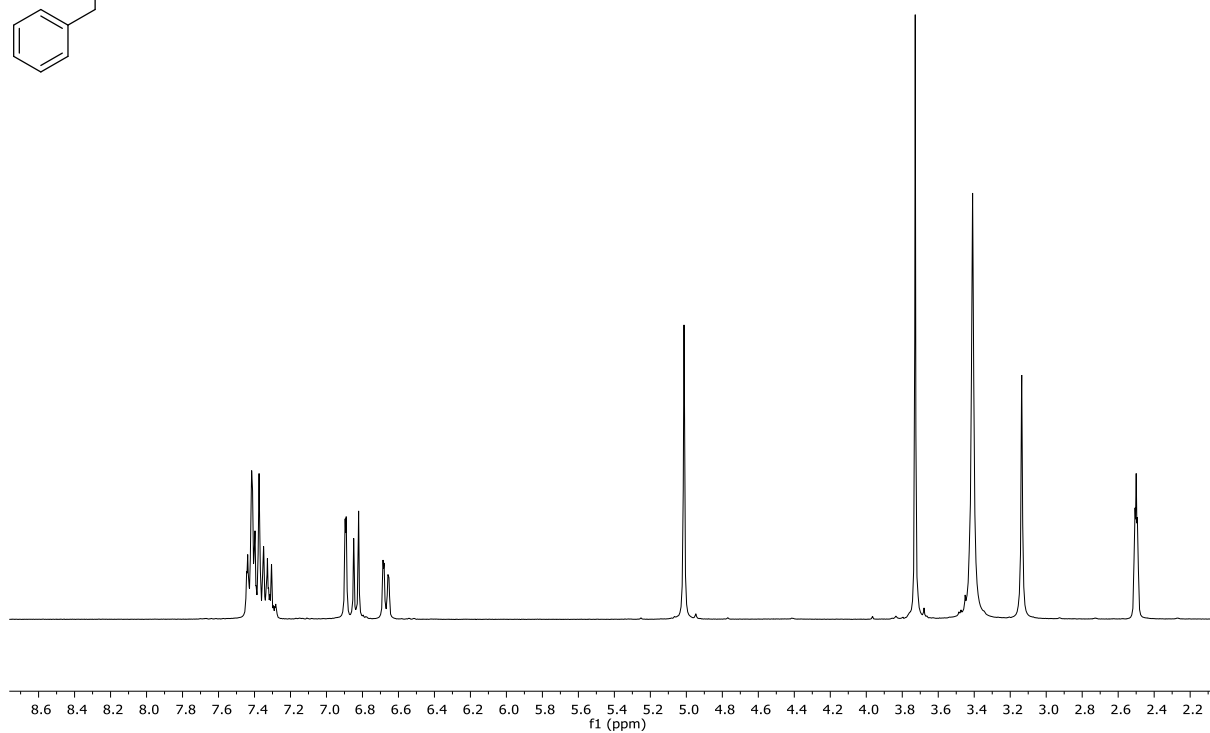
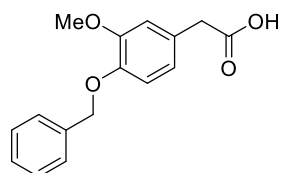


 ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3) von **191**. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) von **193**.

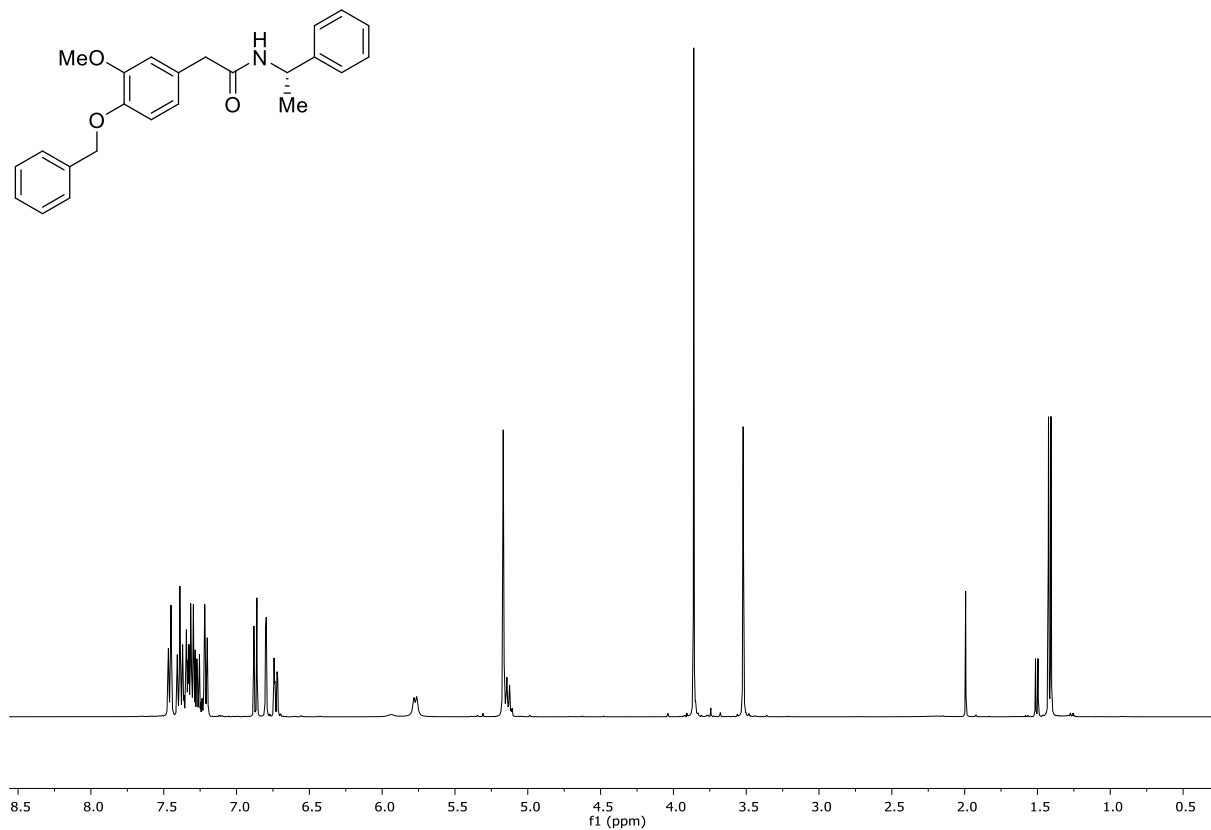
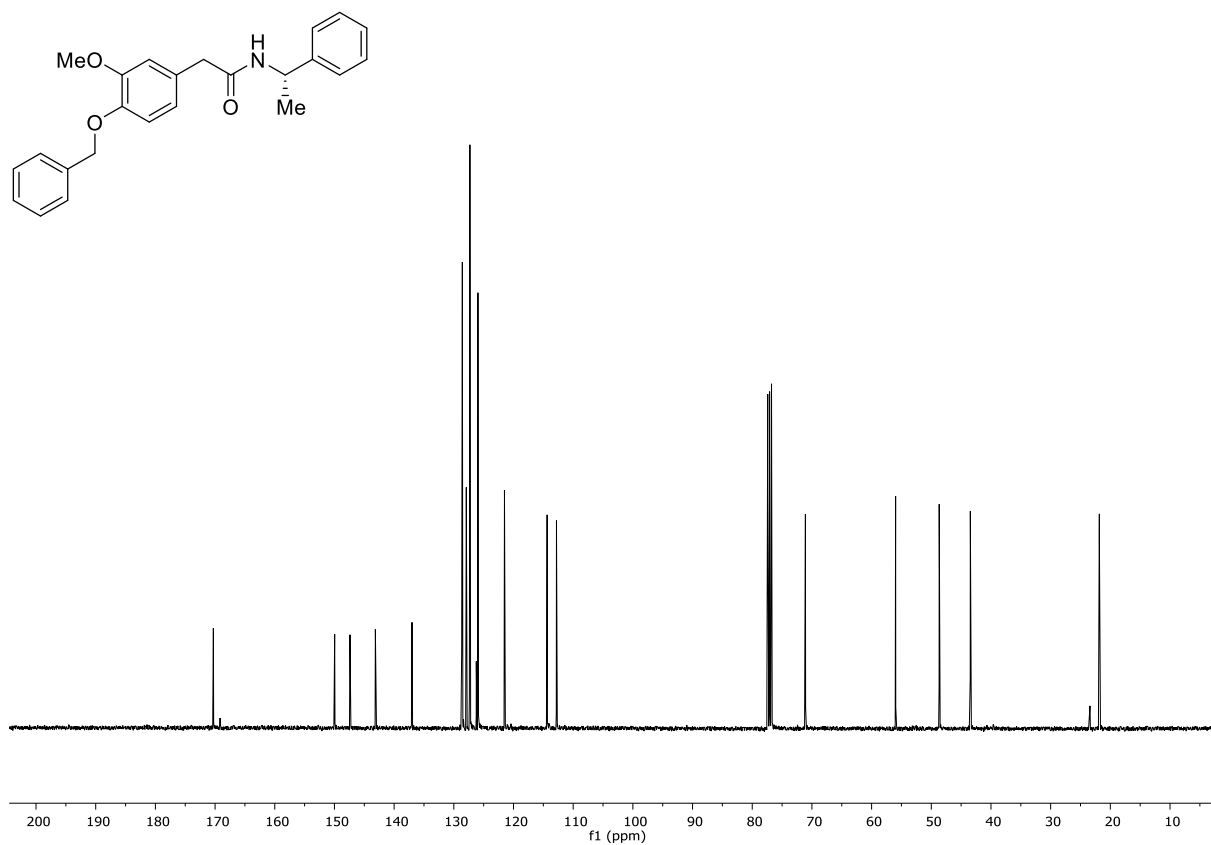
 ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3) von **193**. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) von **195**.

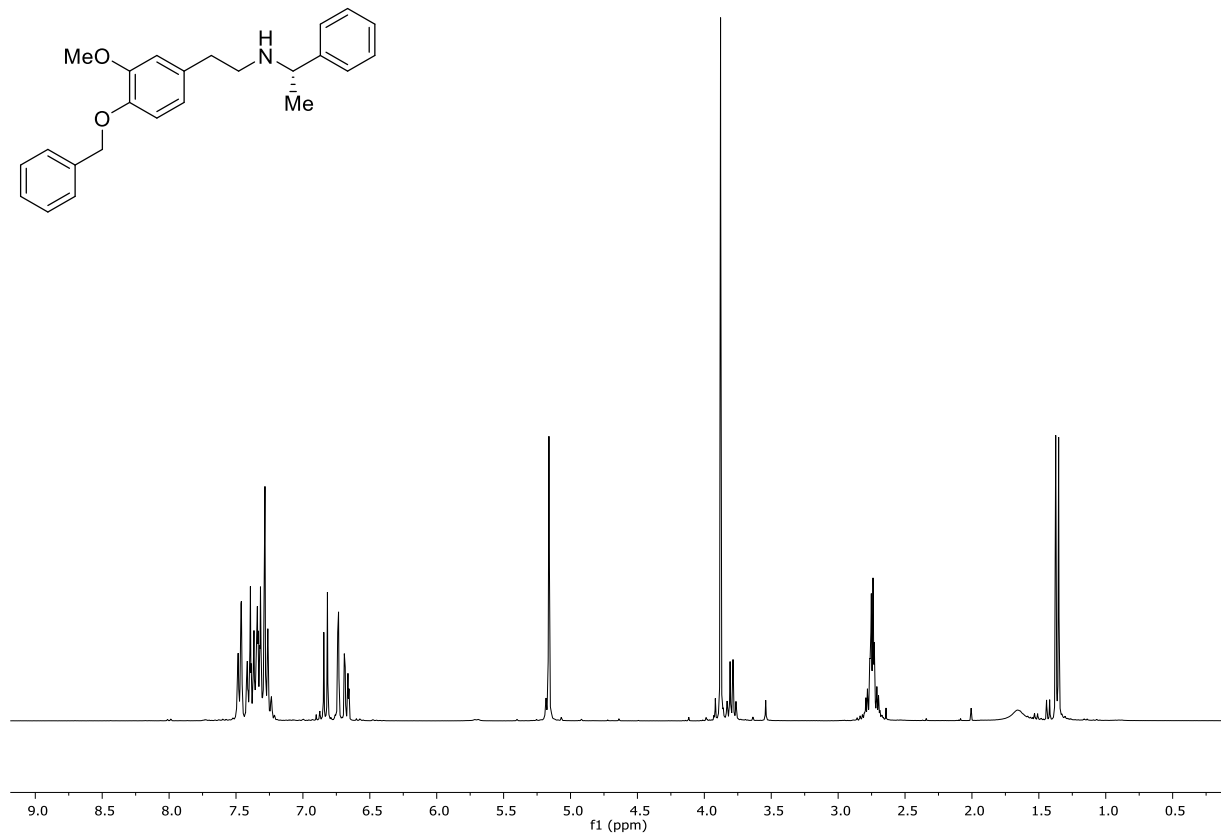
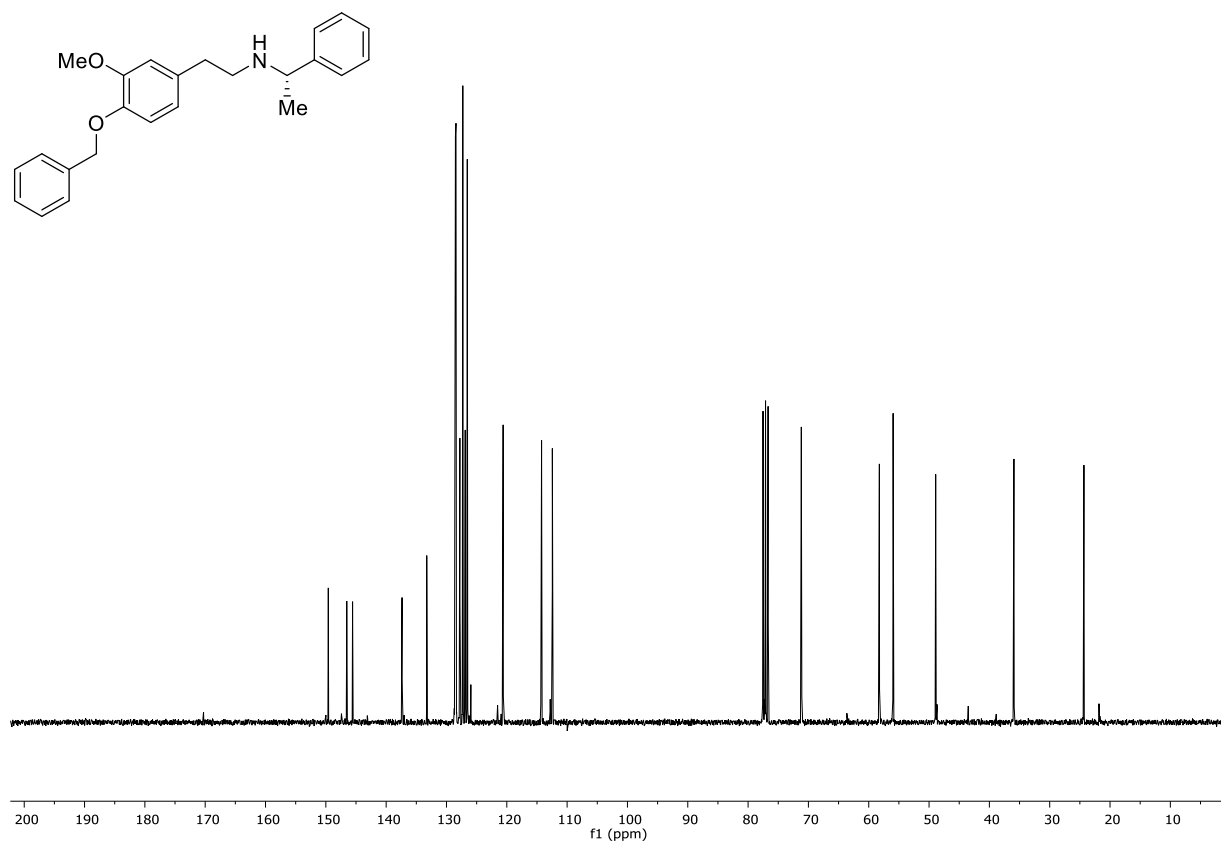


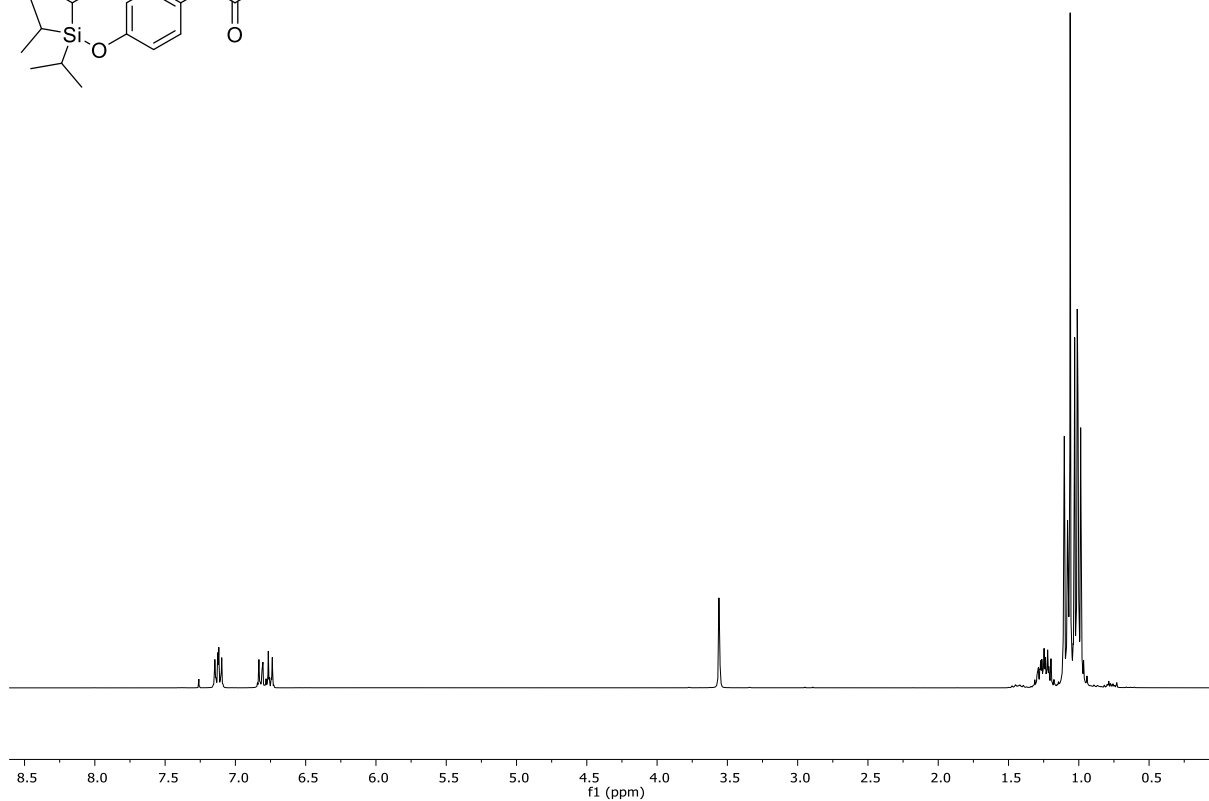
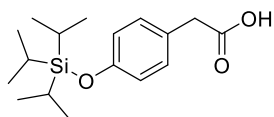
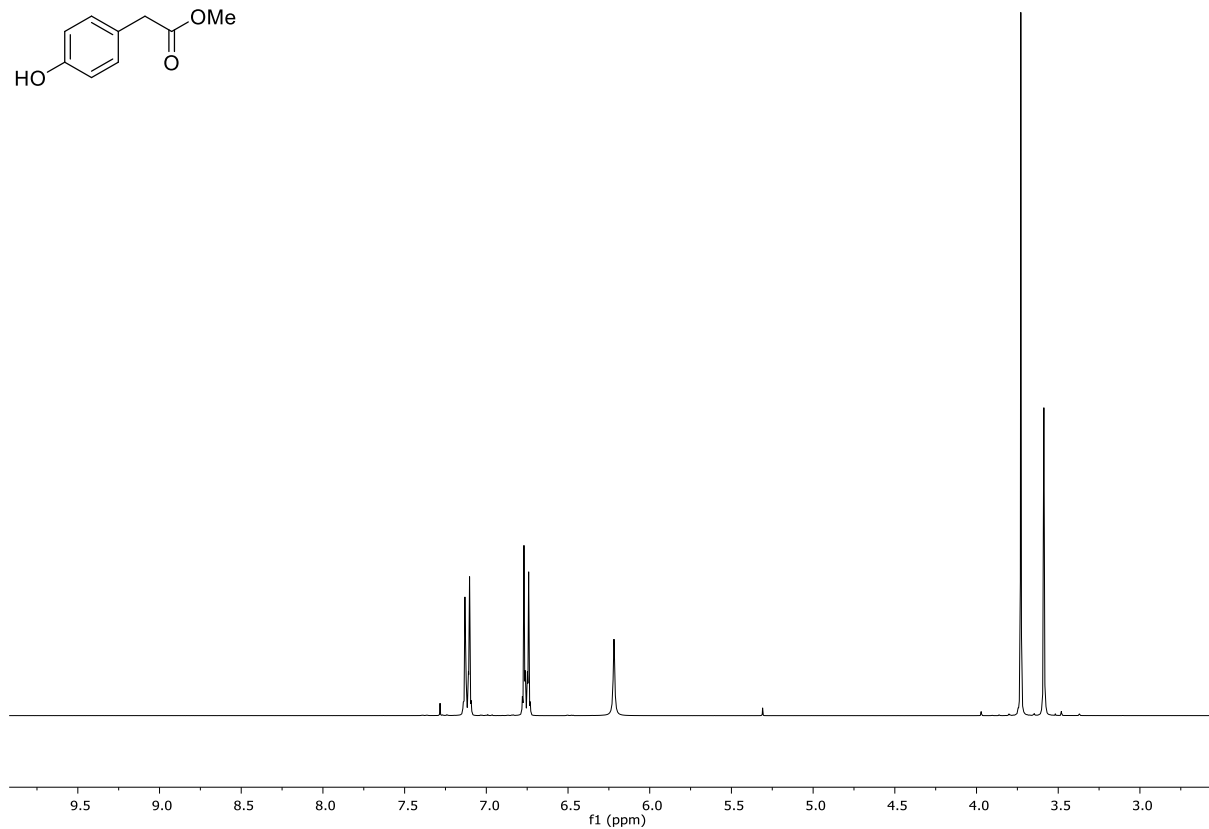
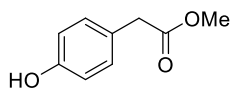
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **196**.

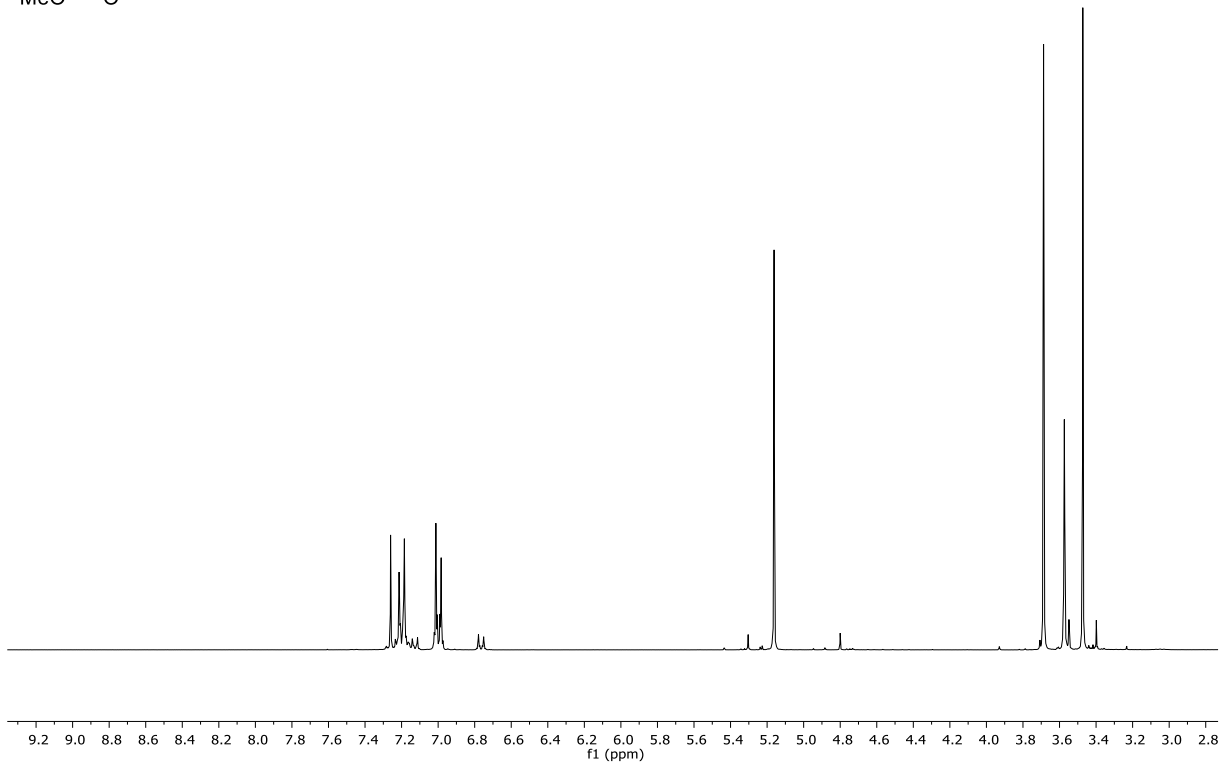
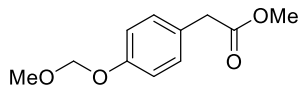


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) von **197**.

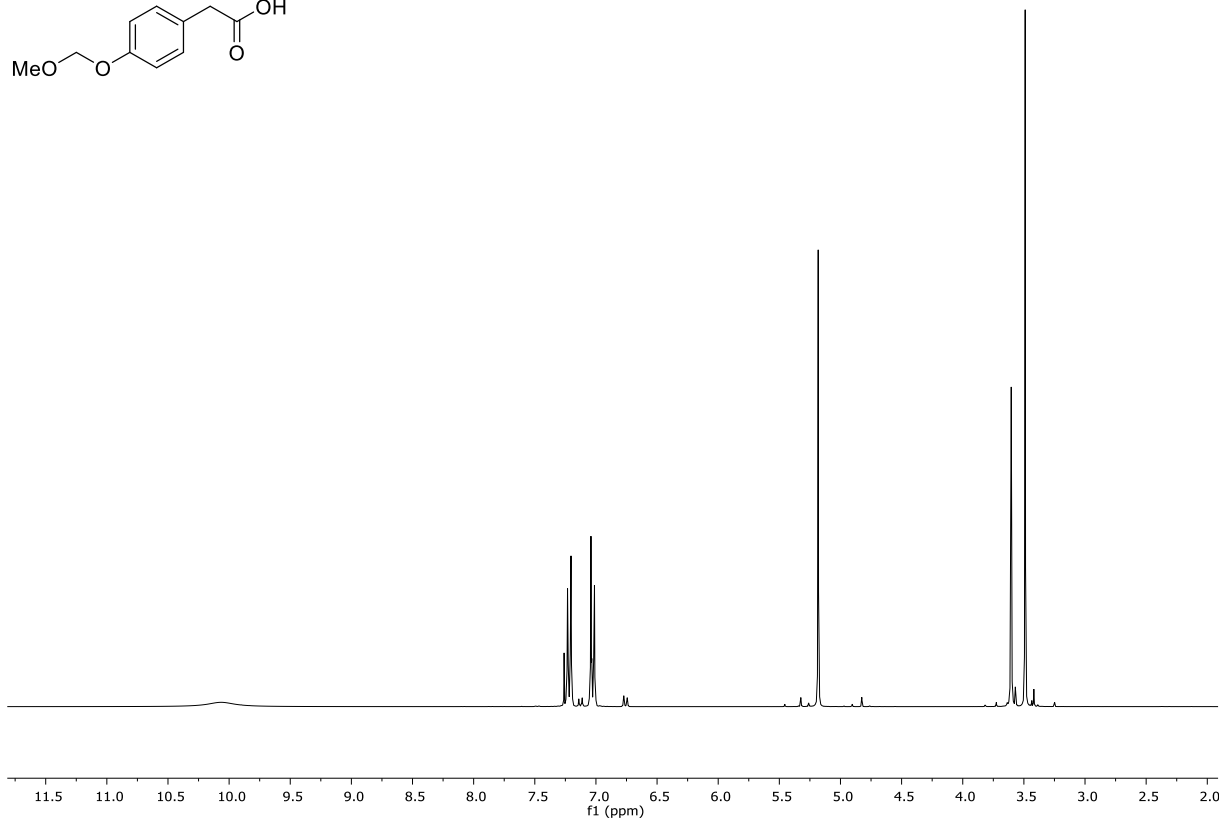
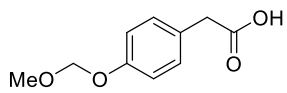
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von **198**. $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) von **198**.

 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **199**. $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) von **199**.

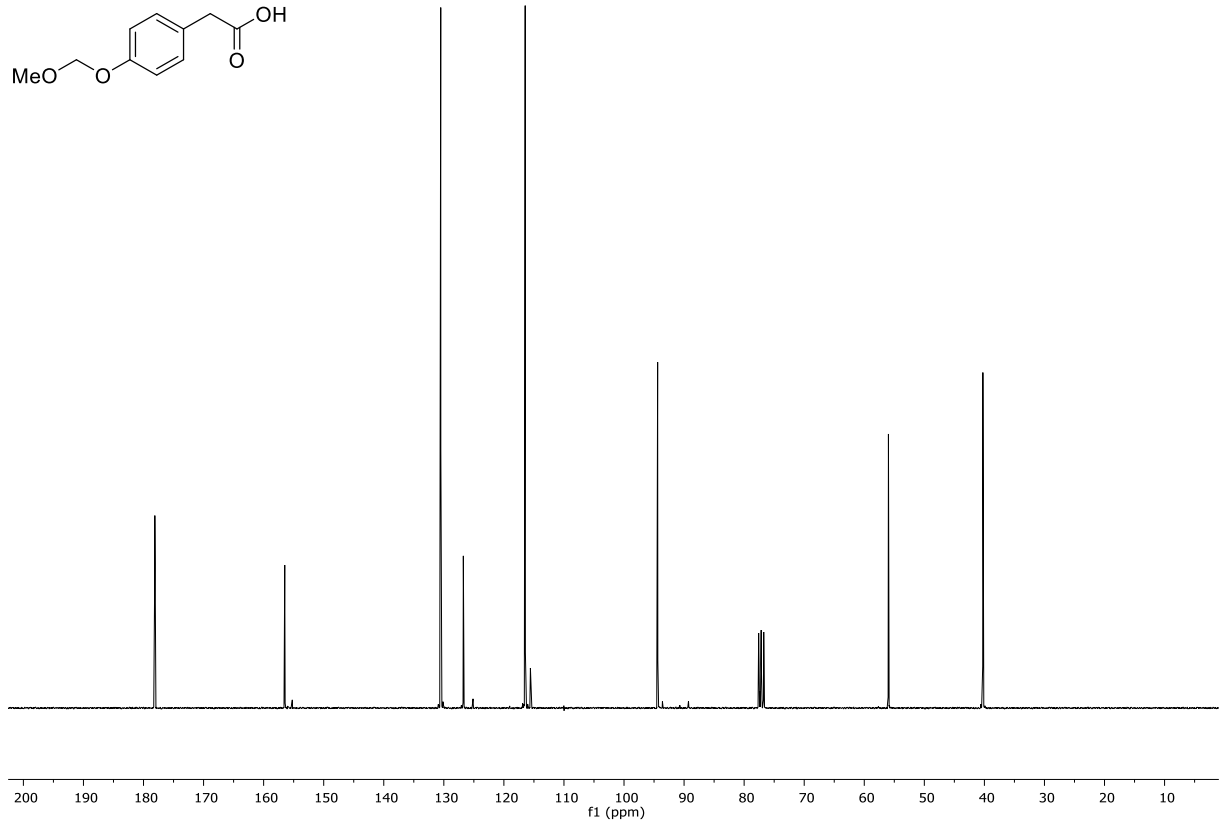
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **333**. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **223**.



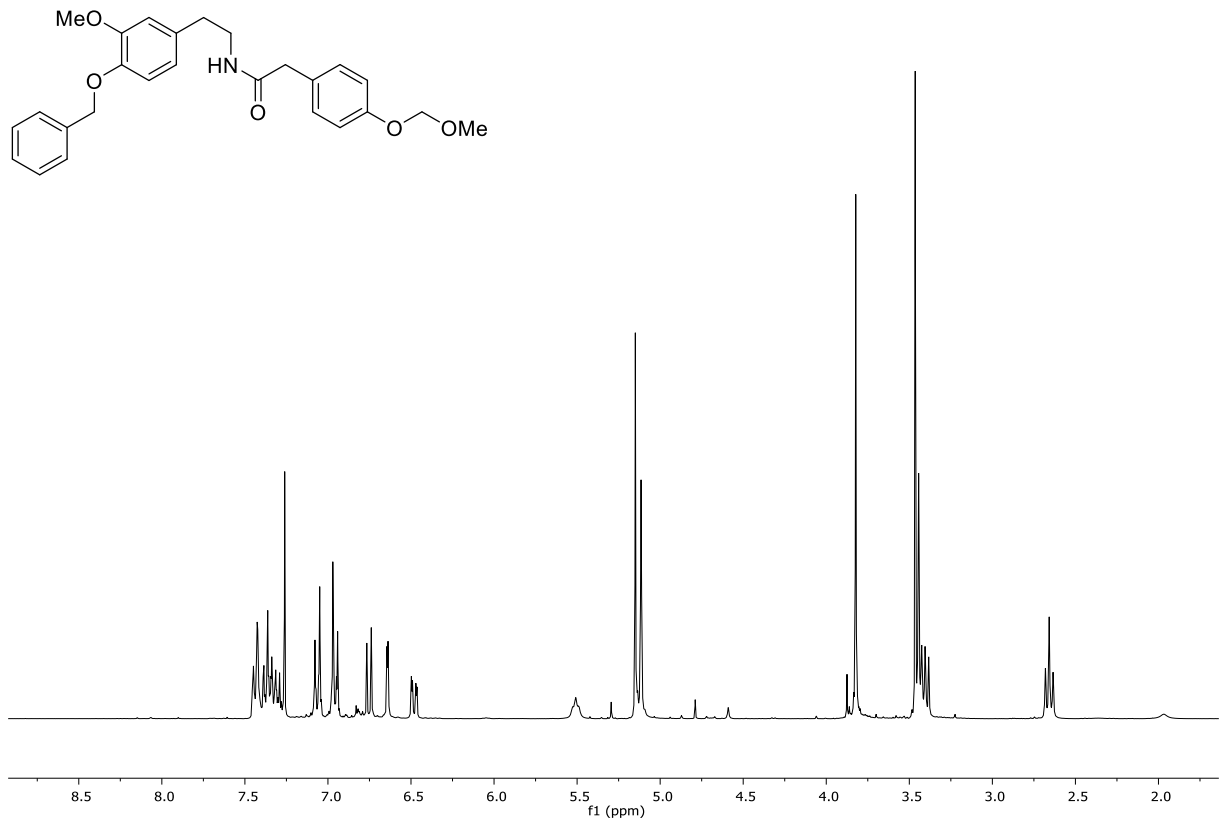
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von **334**.



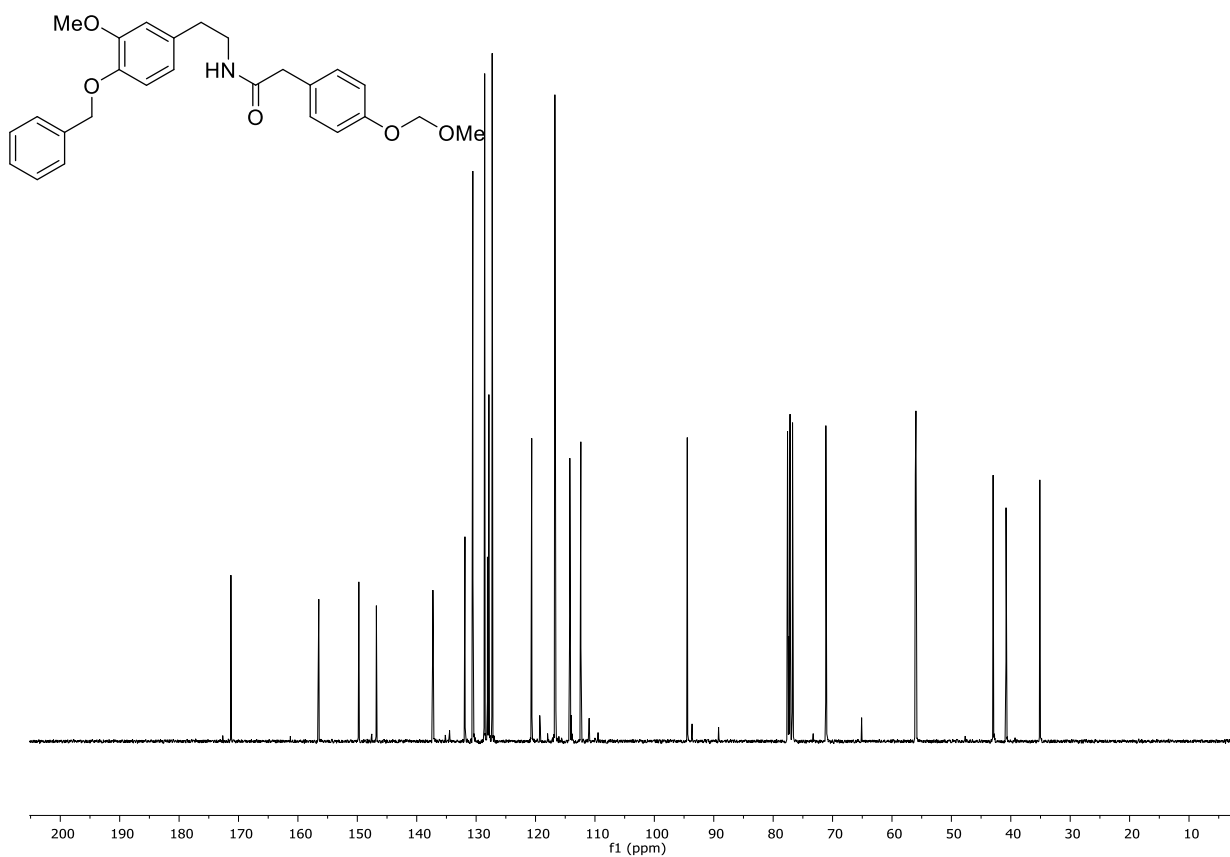
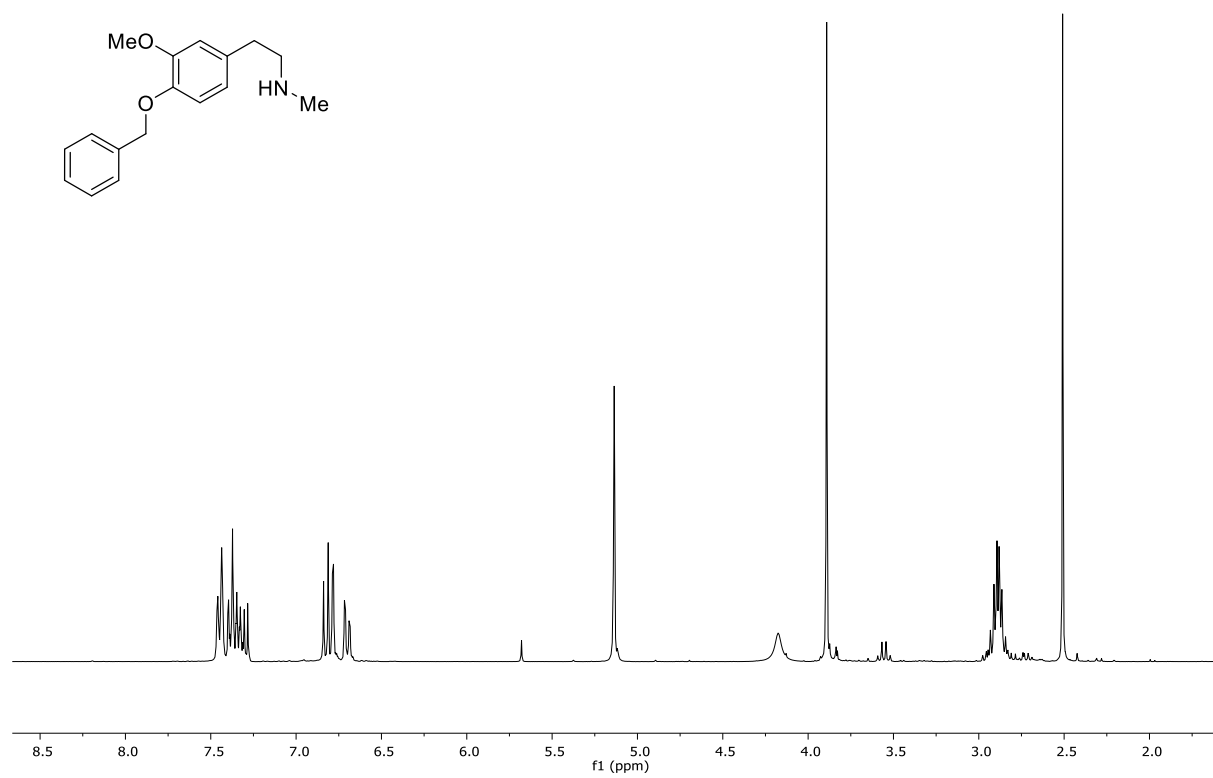
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von **335**.

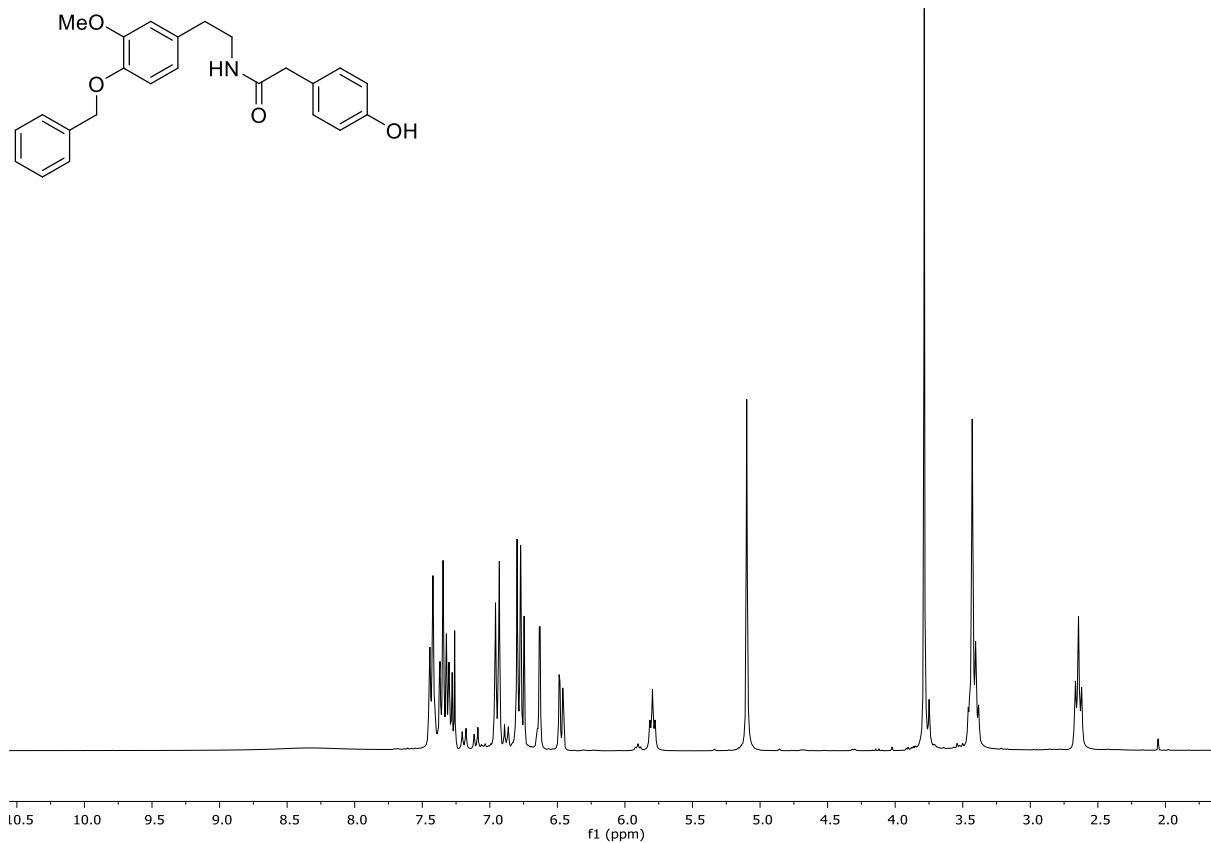
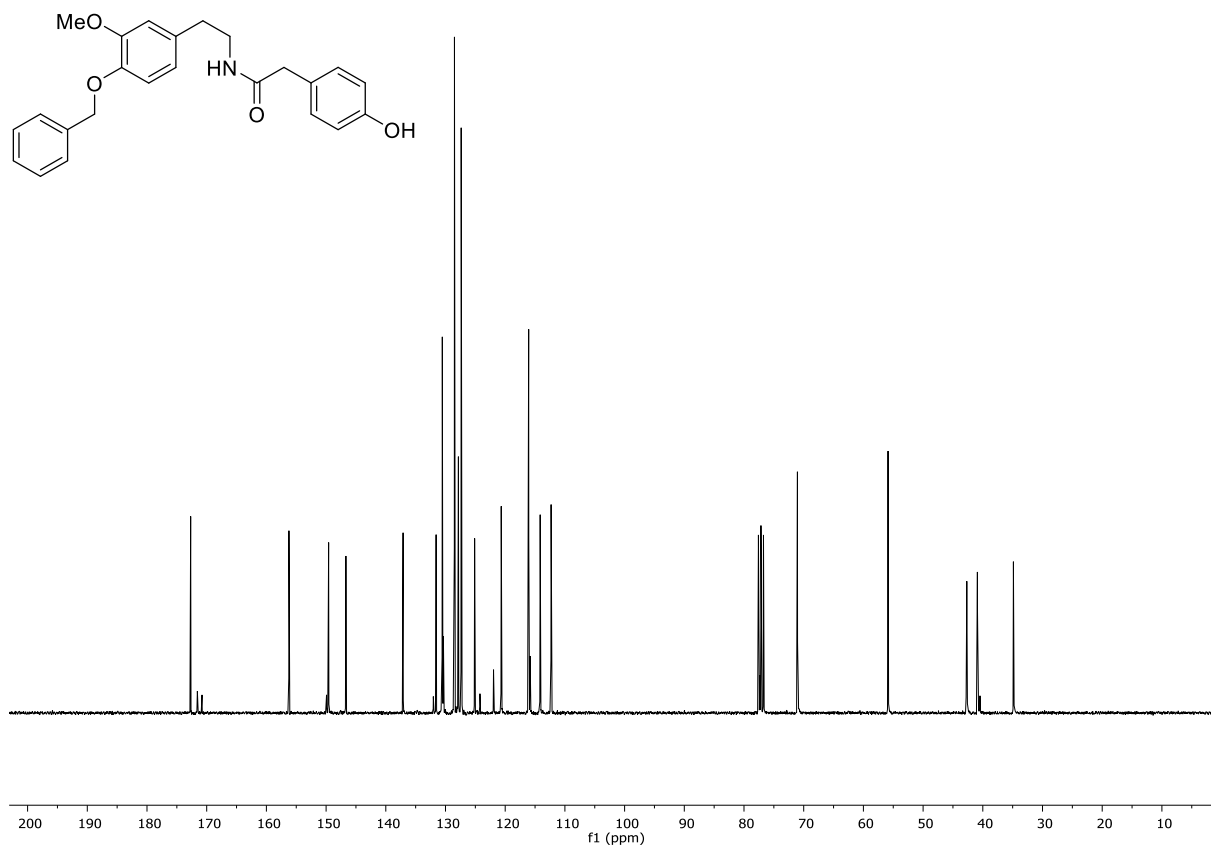


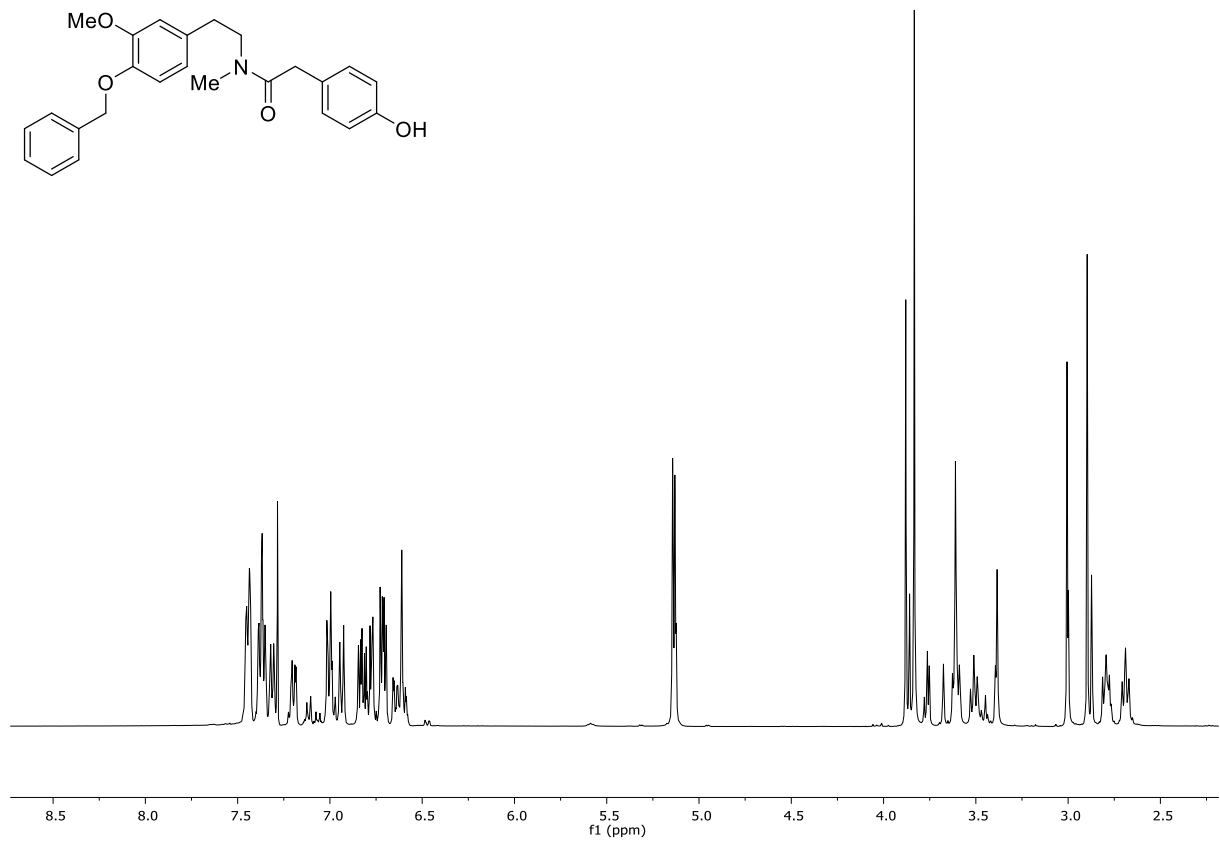
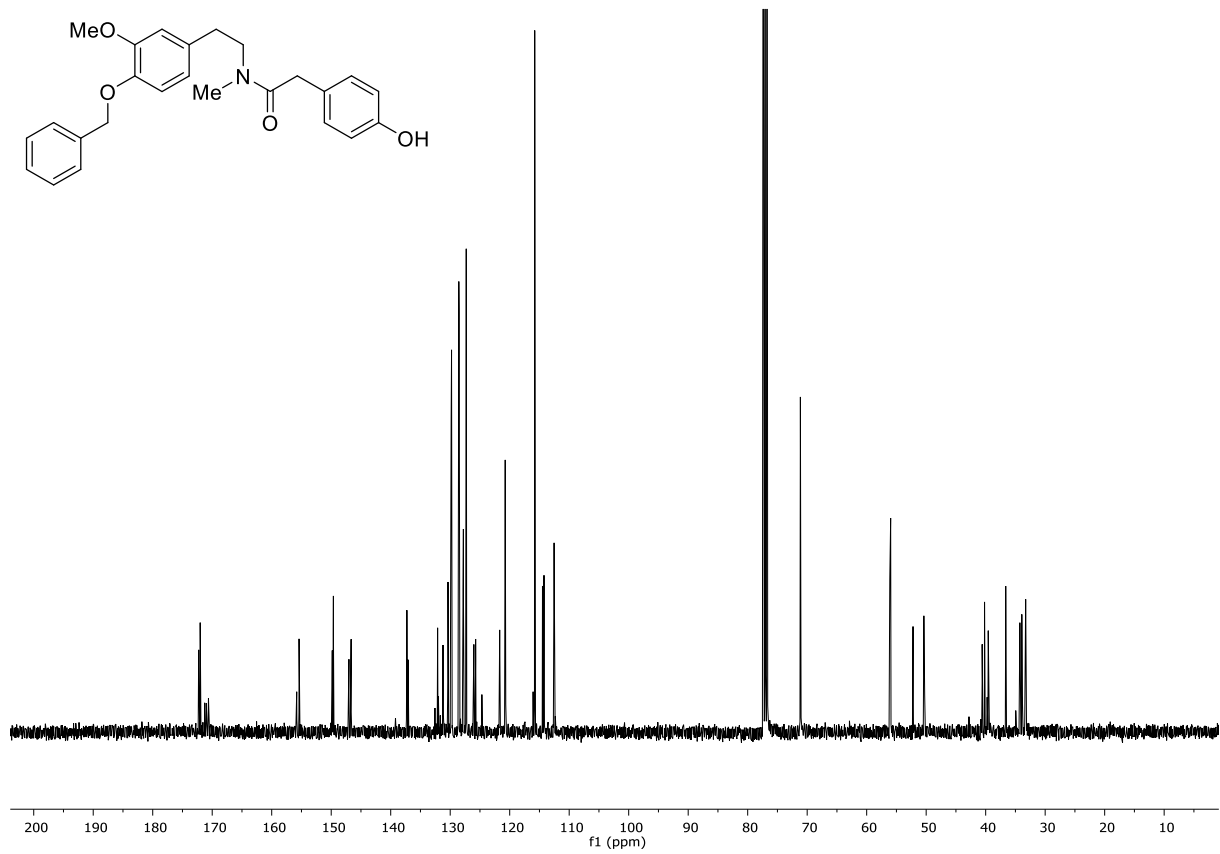
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) von **335**.

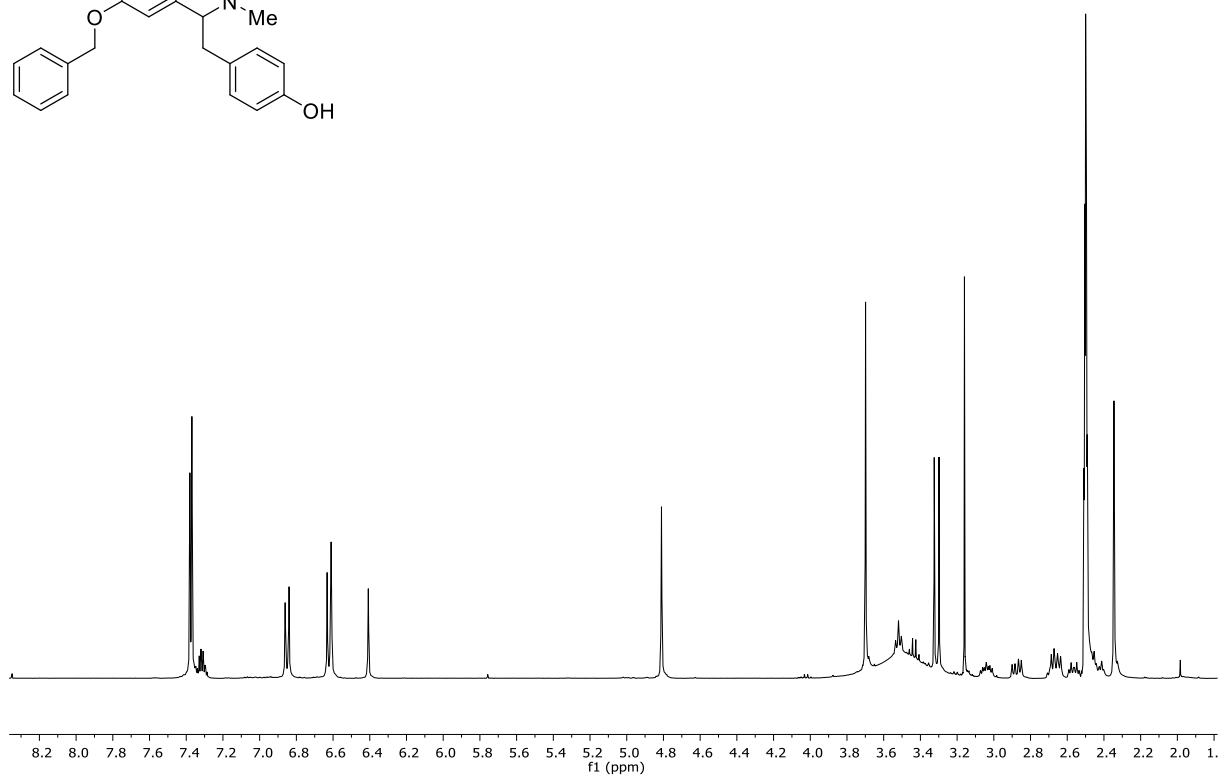
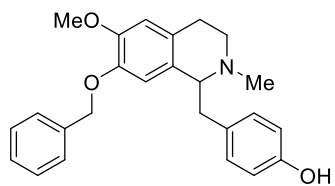


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **203**.

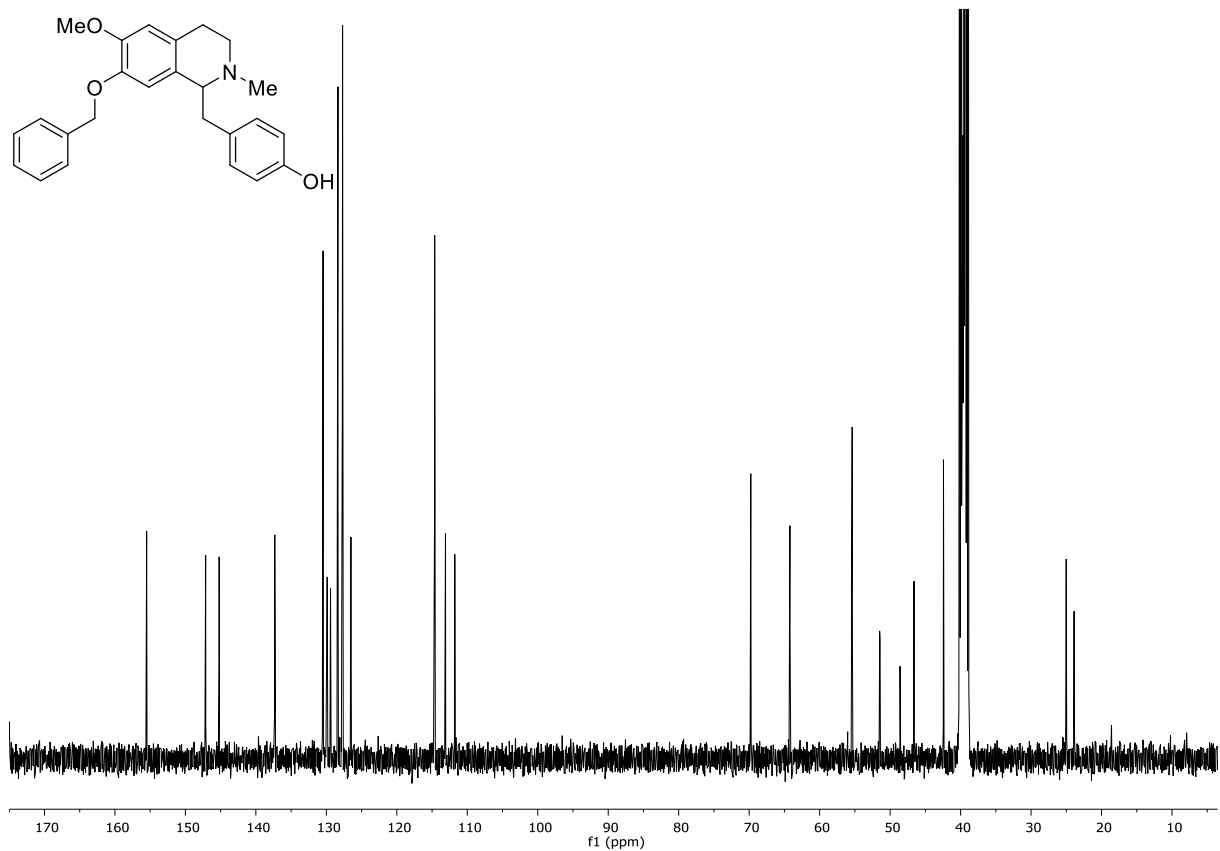
 ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3) von **203**. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) von **134**.

 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **205**. $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) von **205**.

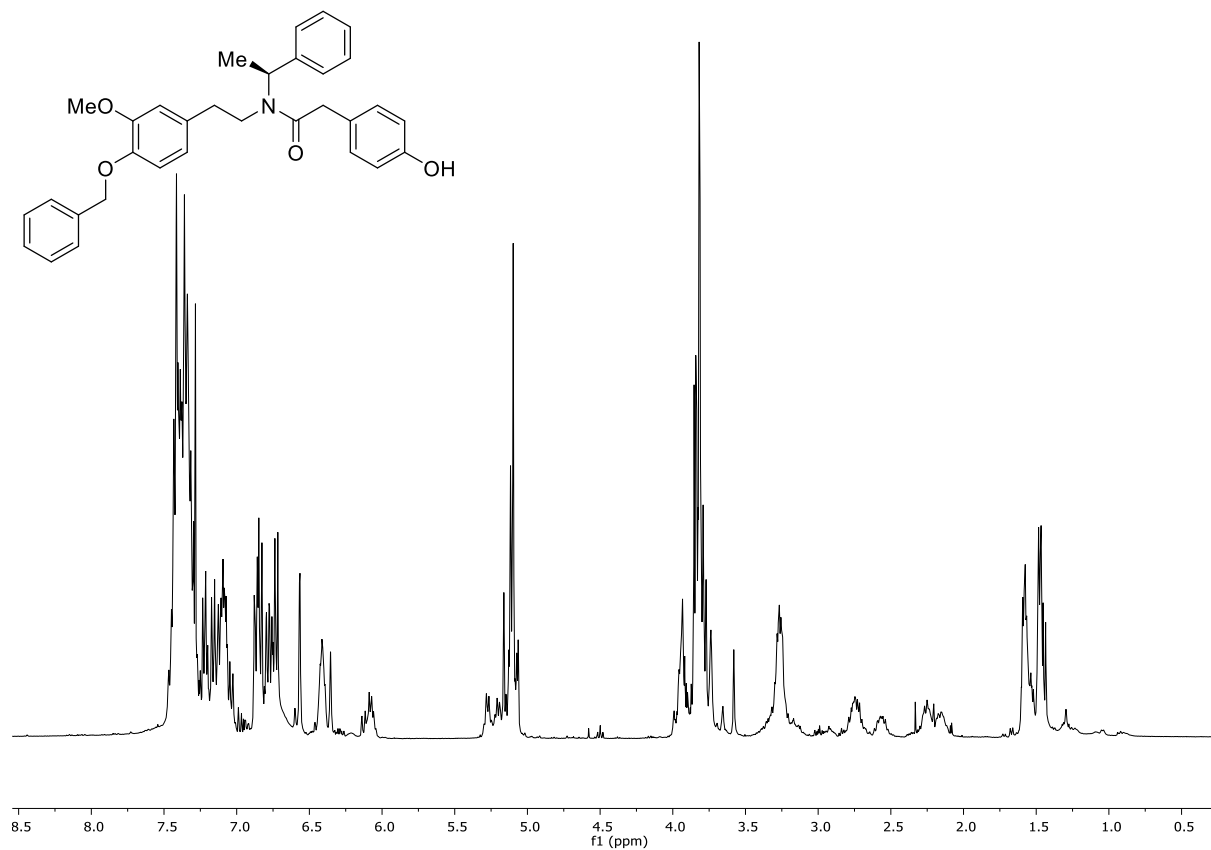
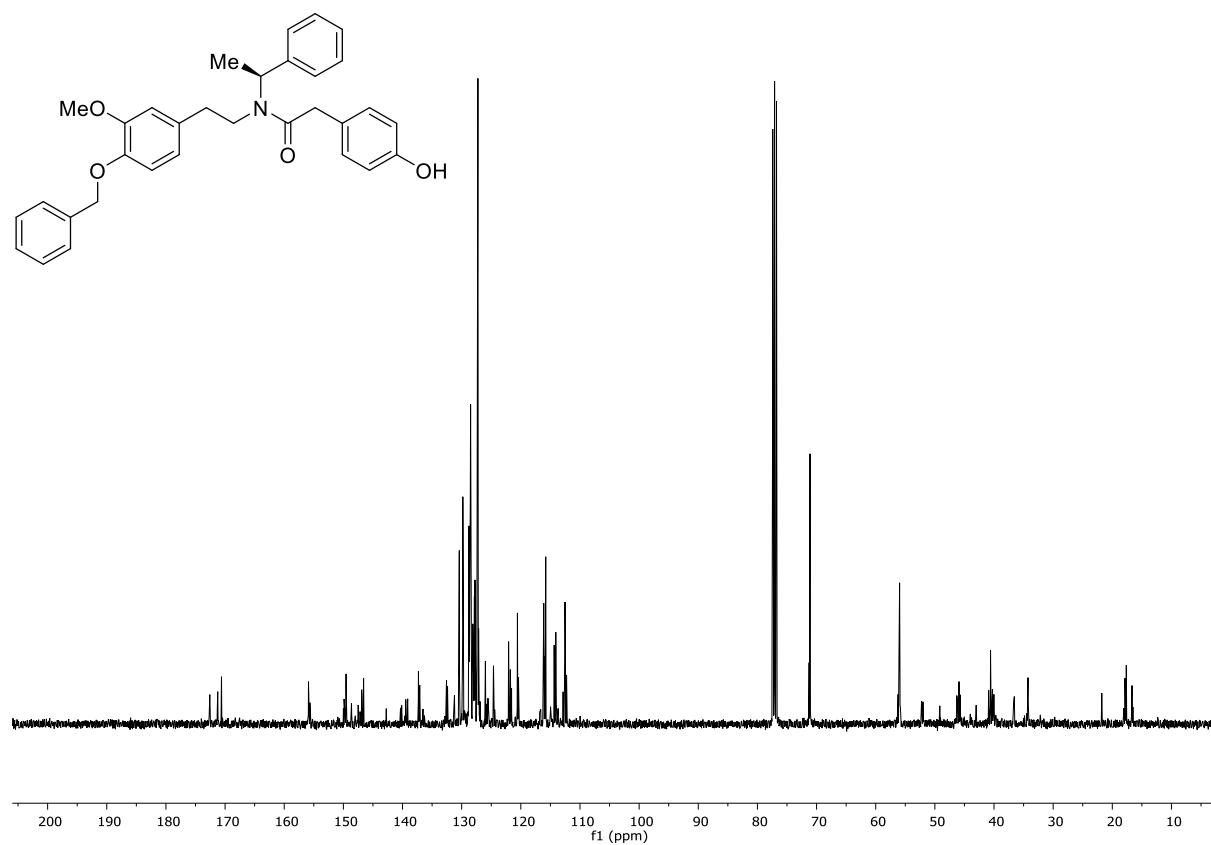
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von **206**. $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) von **206**.

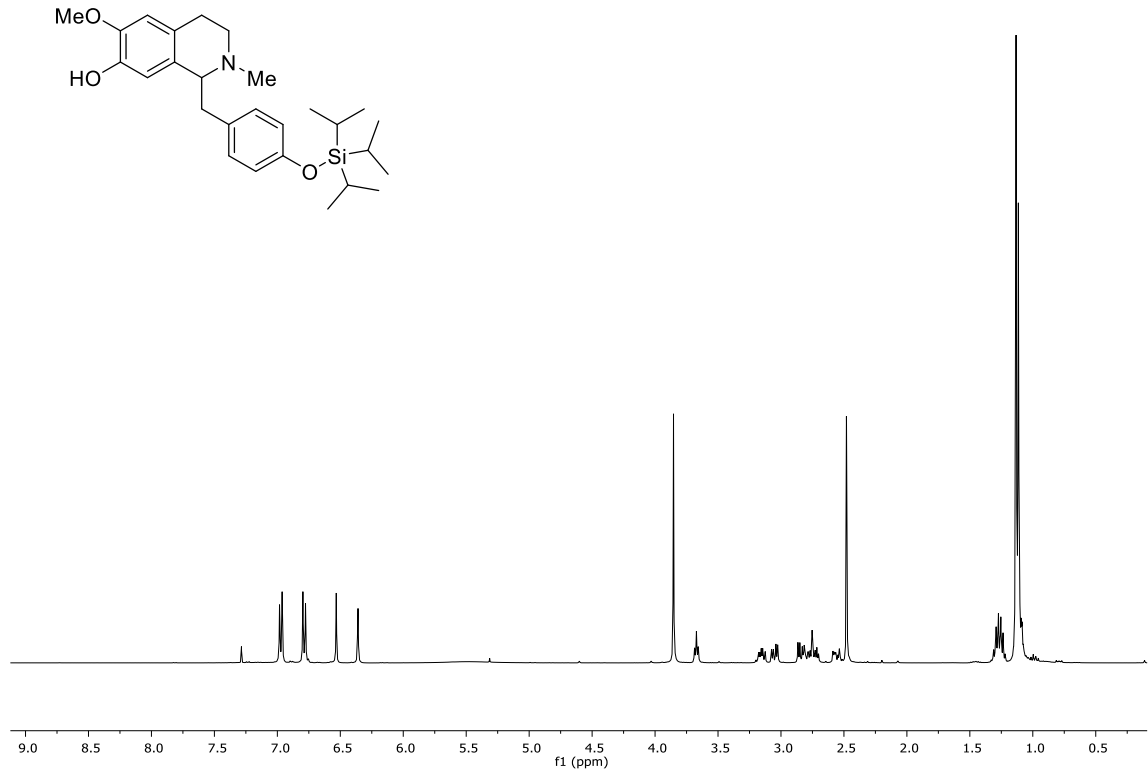


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) von **208**.

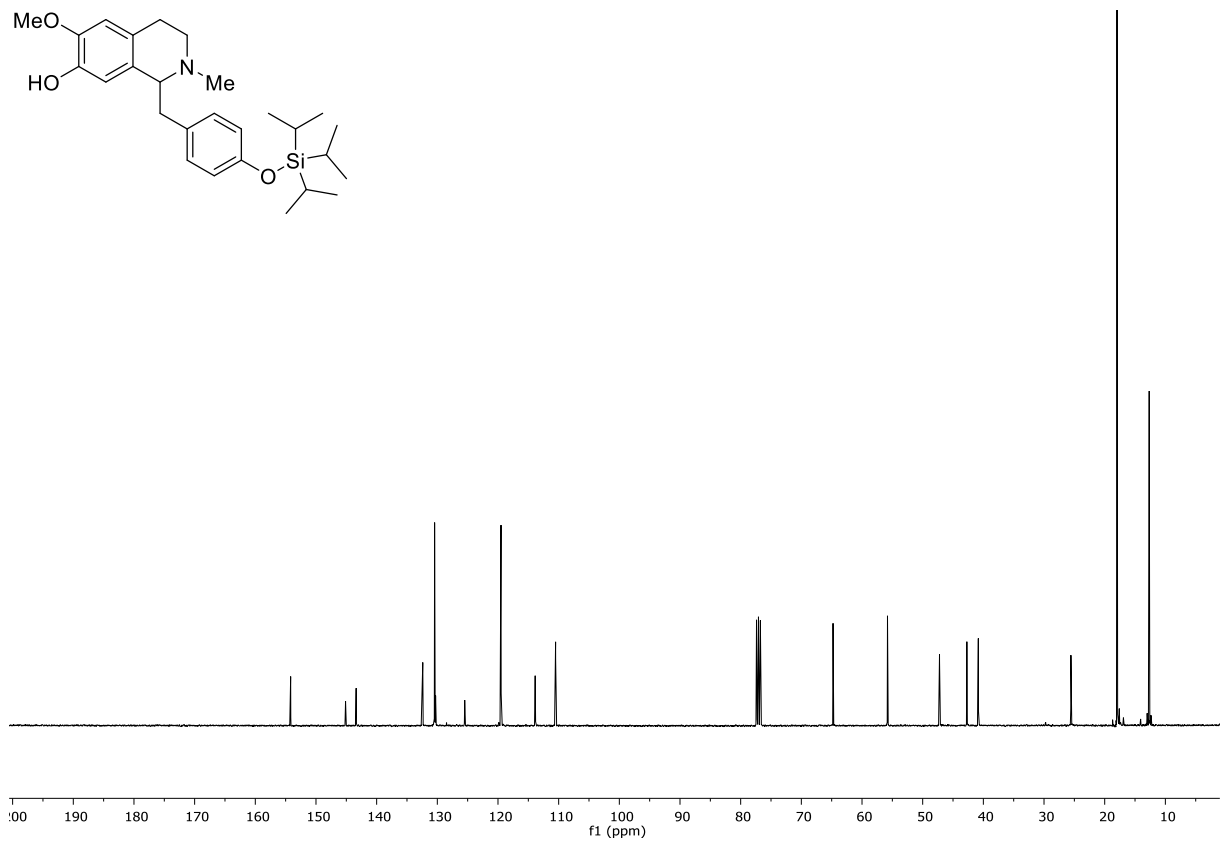


$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, DMSO-d_6) von **208**.

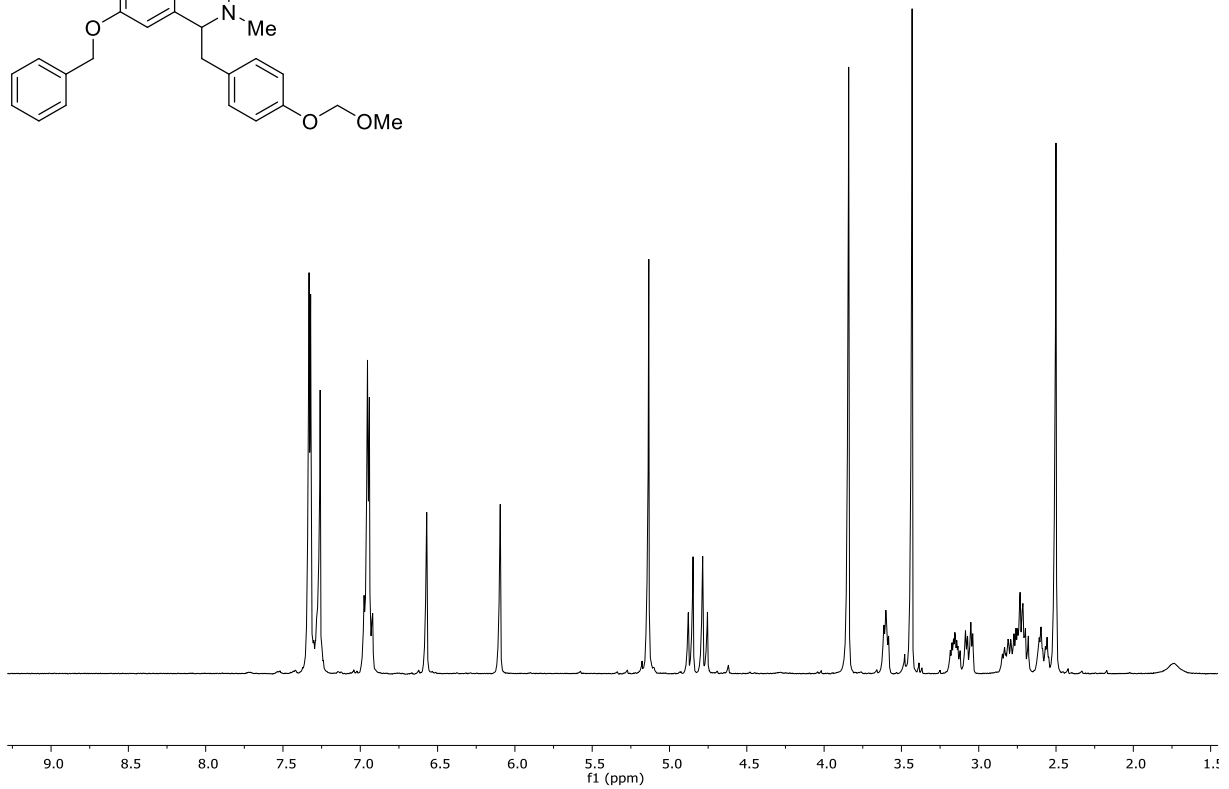
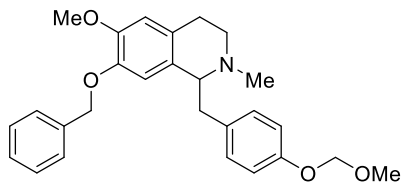
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von **209**. $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) von **209**.



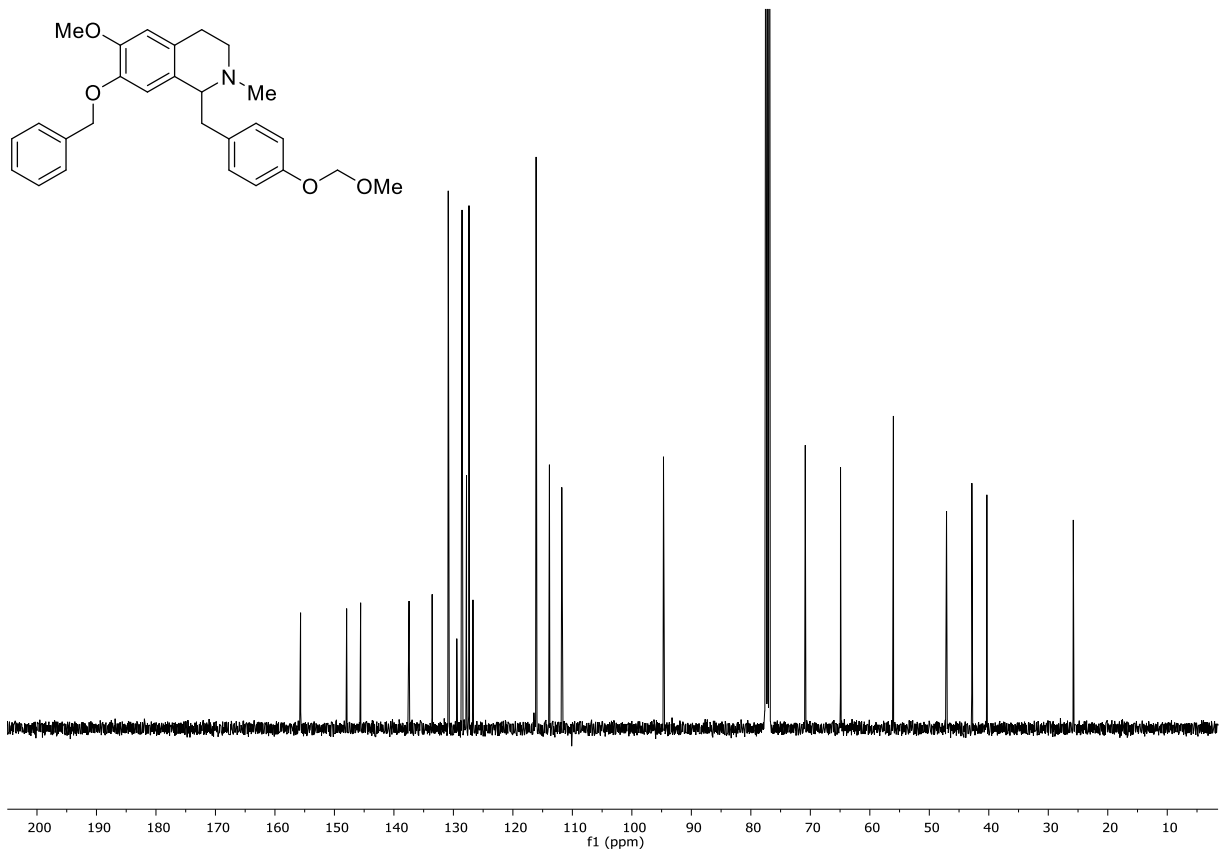
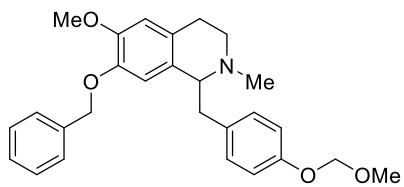
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) von **214**.



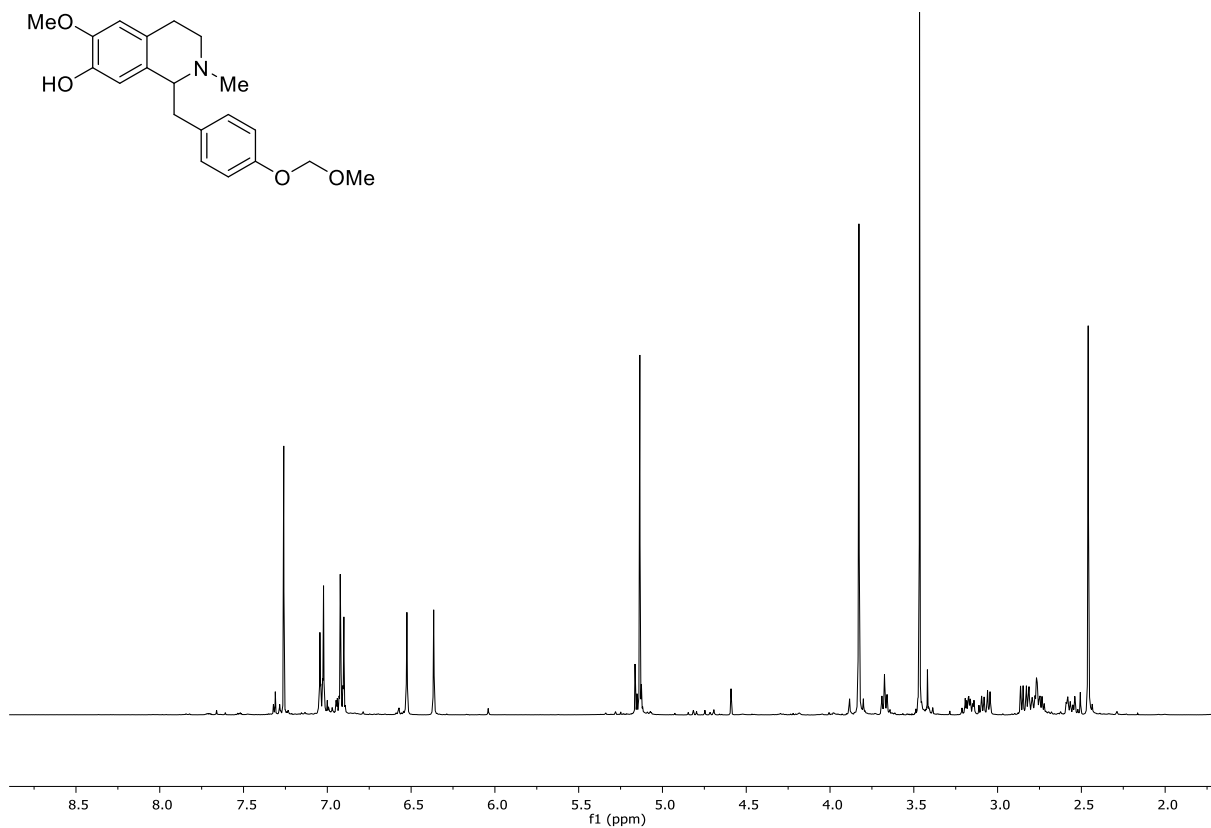
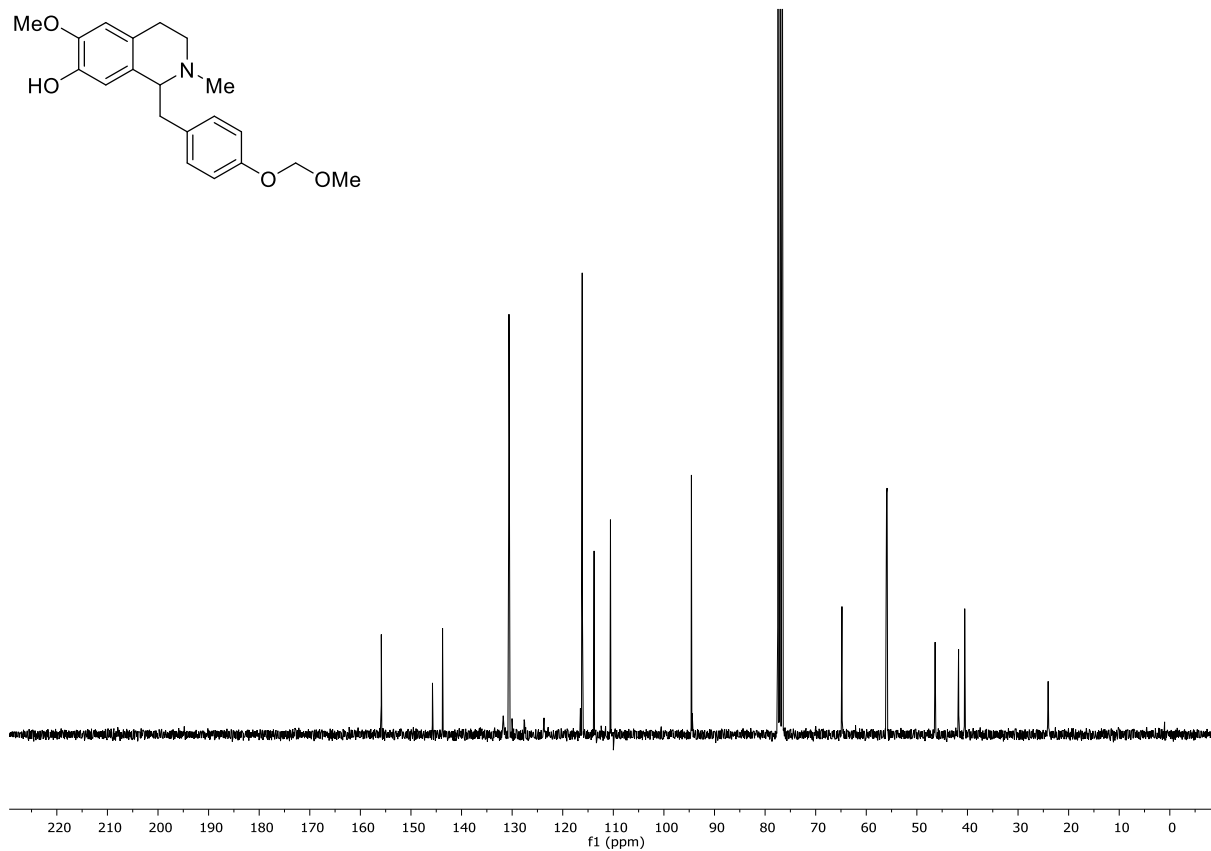
¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) von **214**.

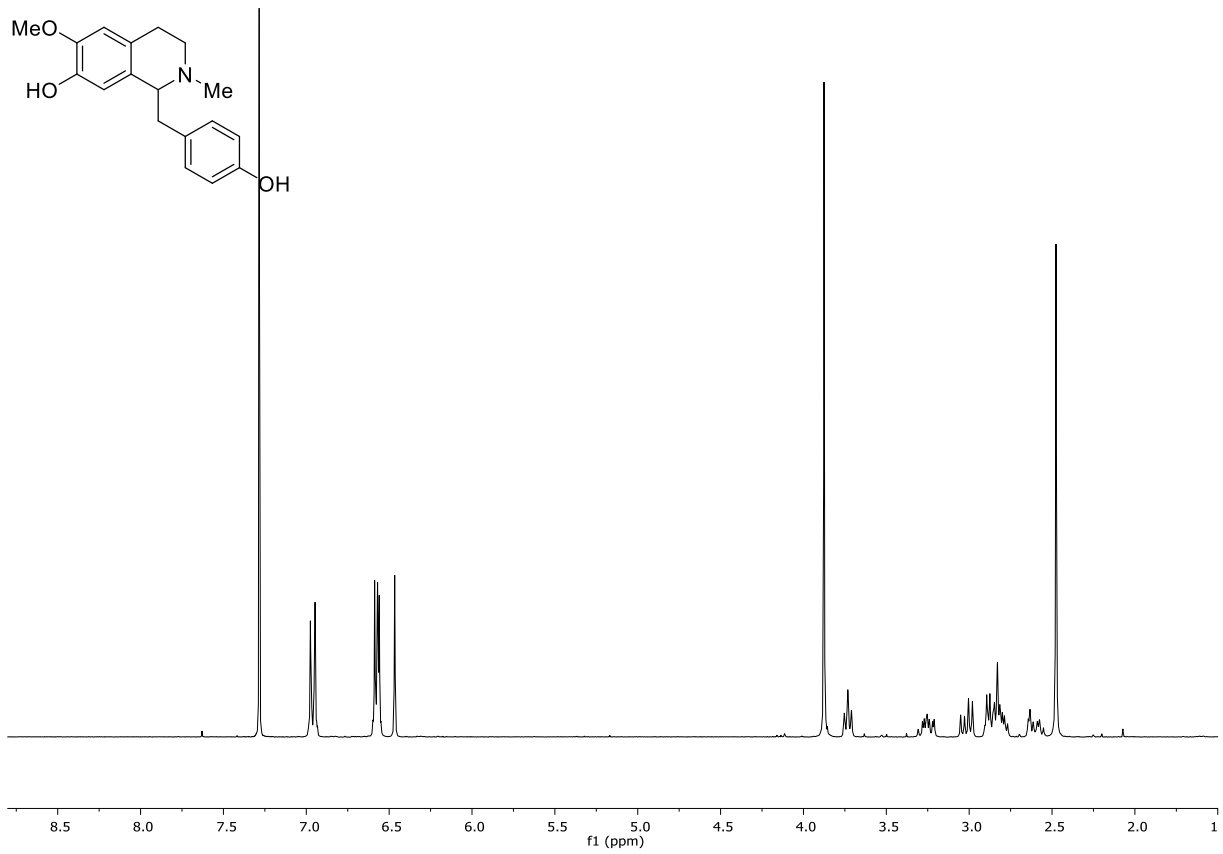


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von **219**.

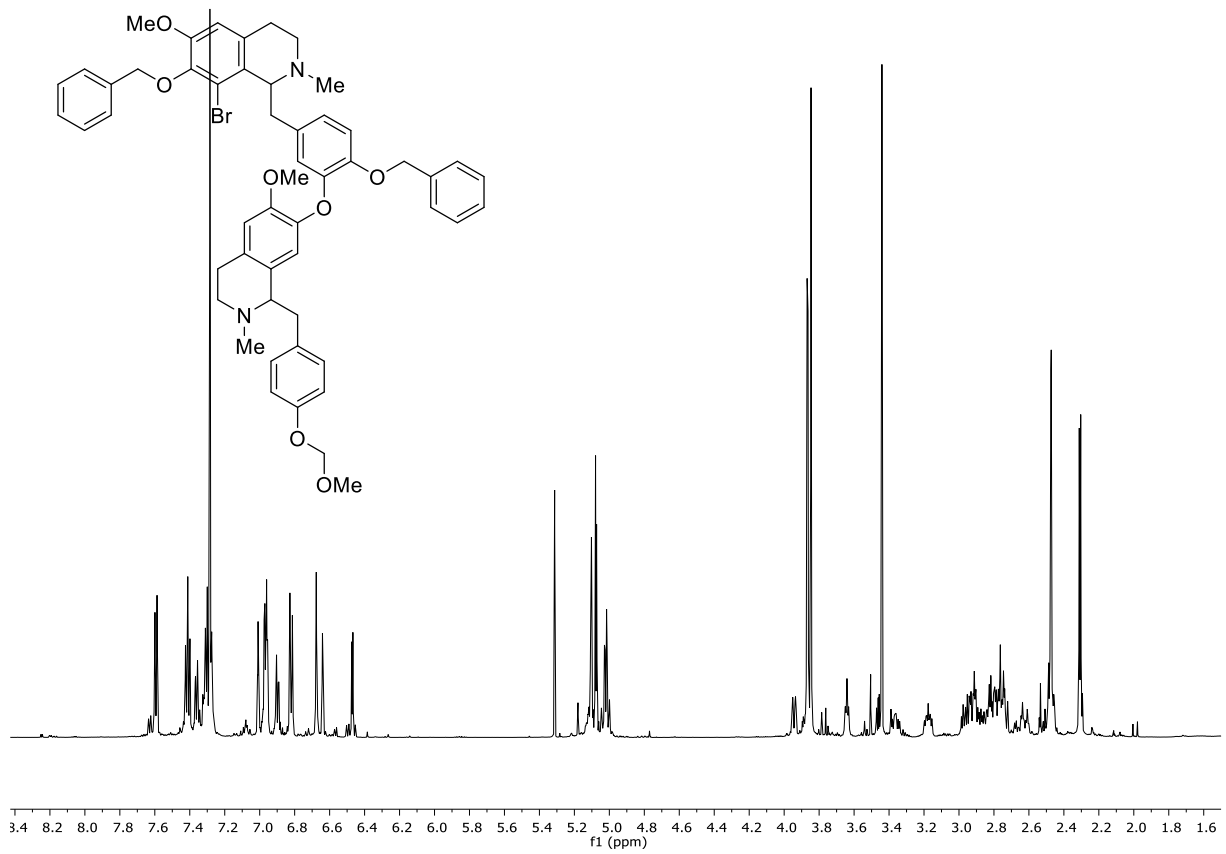


$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) von **219**.

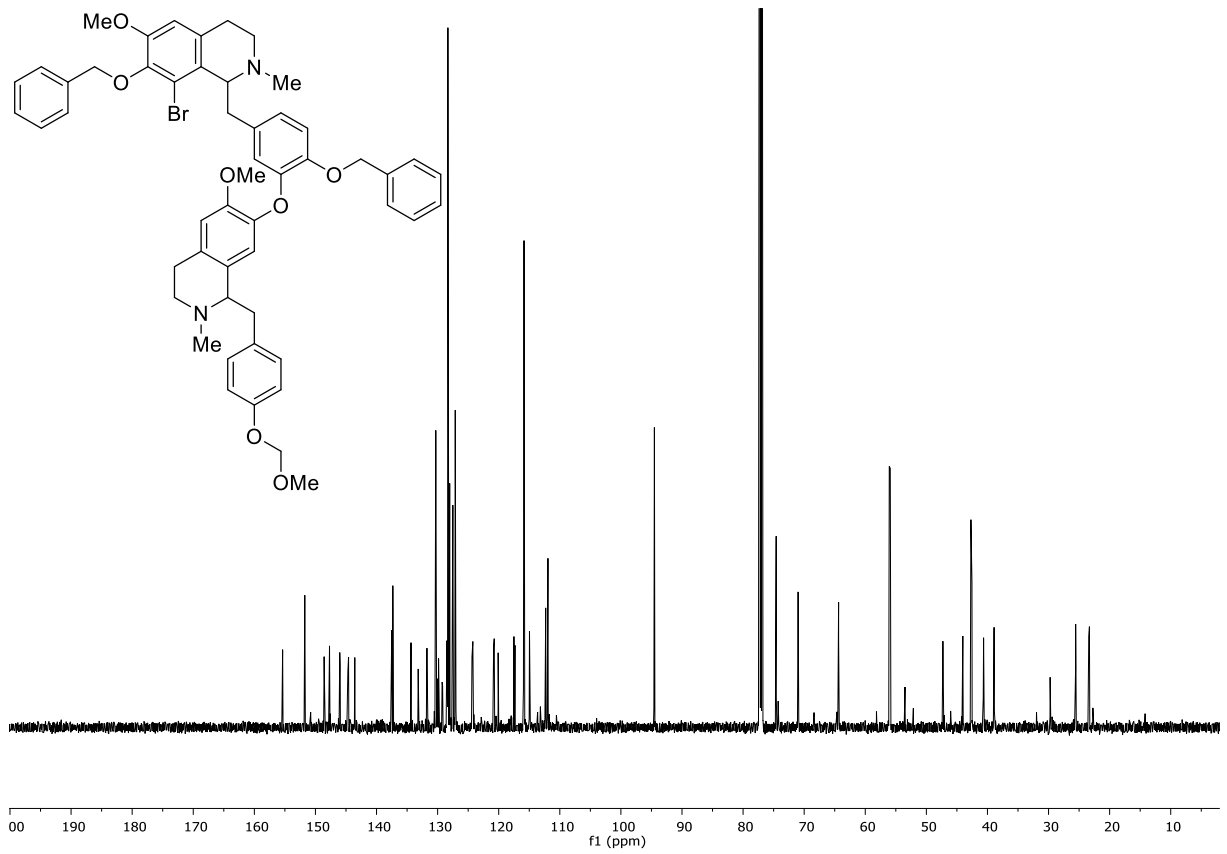
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von **220**. $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) von **220**.



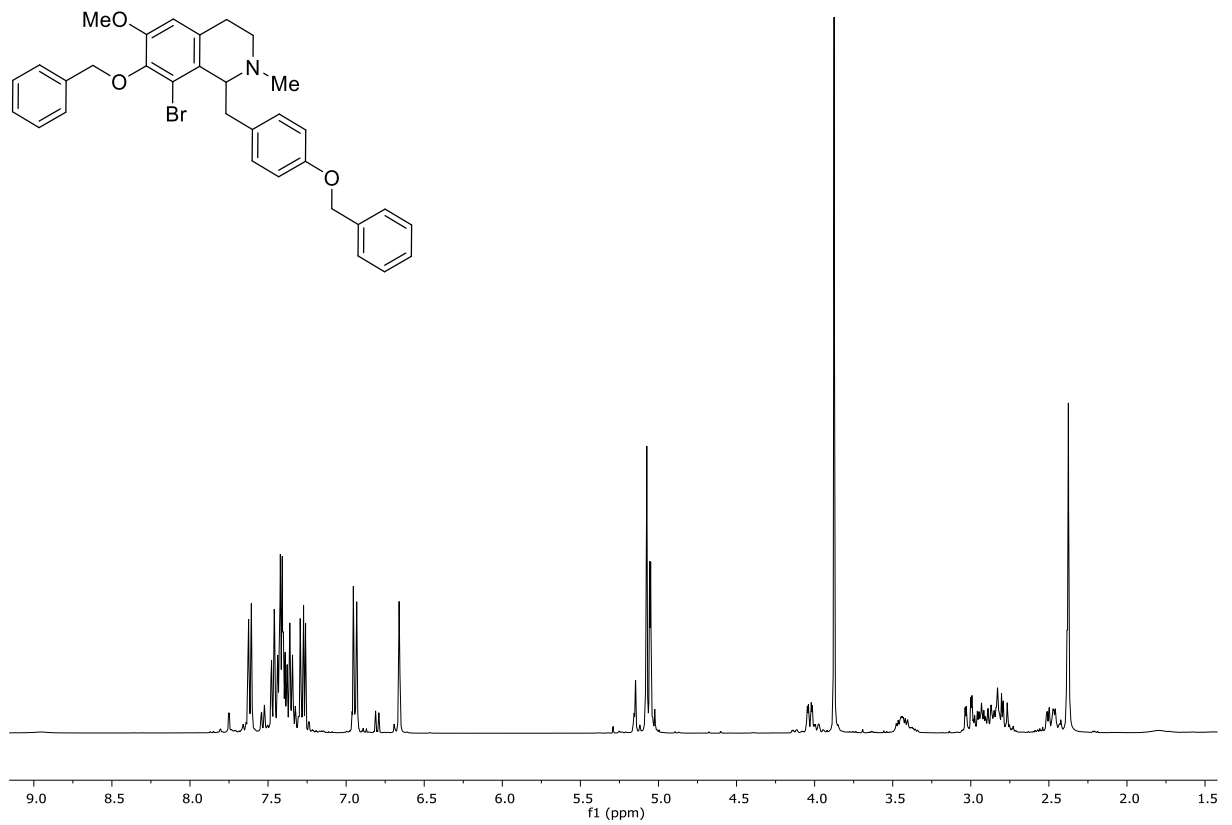
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von **338**.



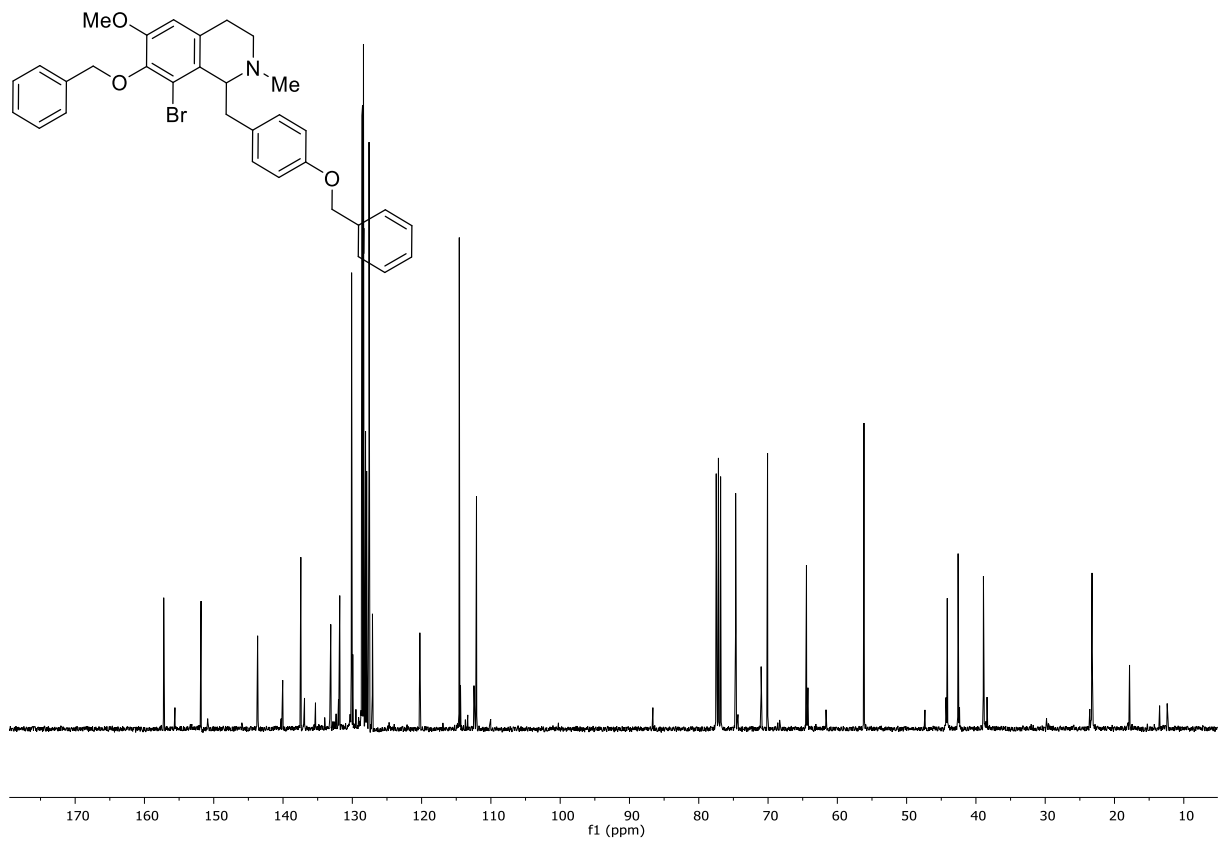
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) von **221**.



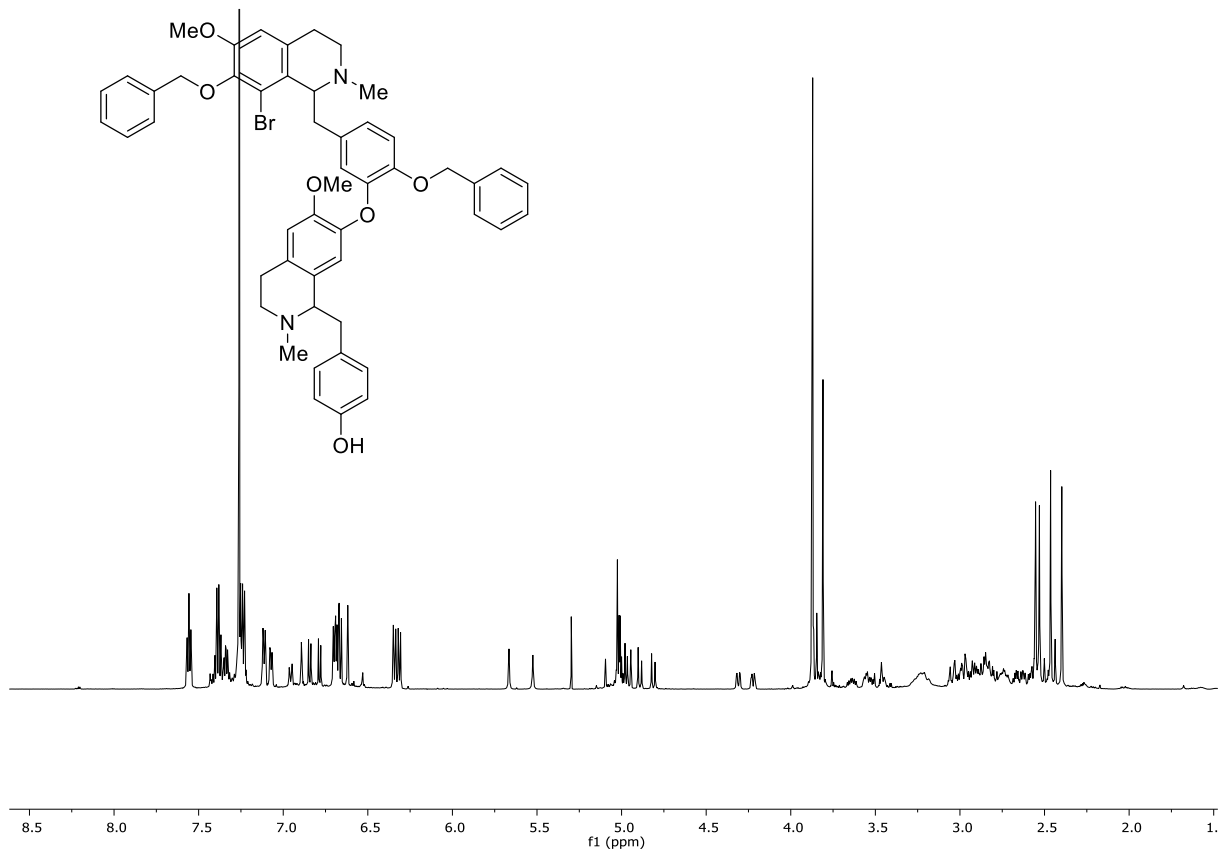
^{13}C -NMR (150.9 MHz, CDCl_3) von **221**.



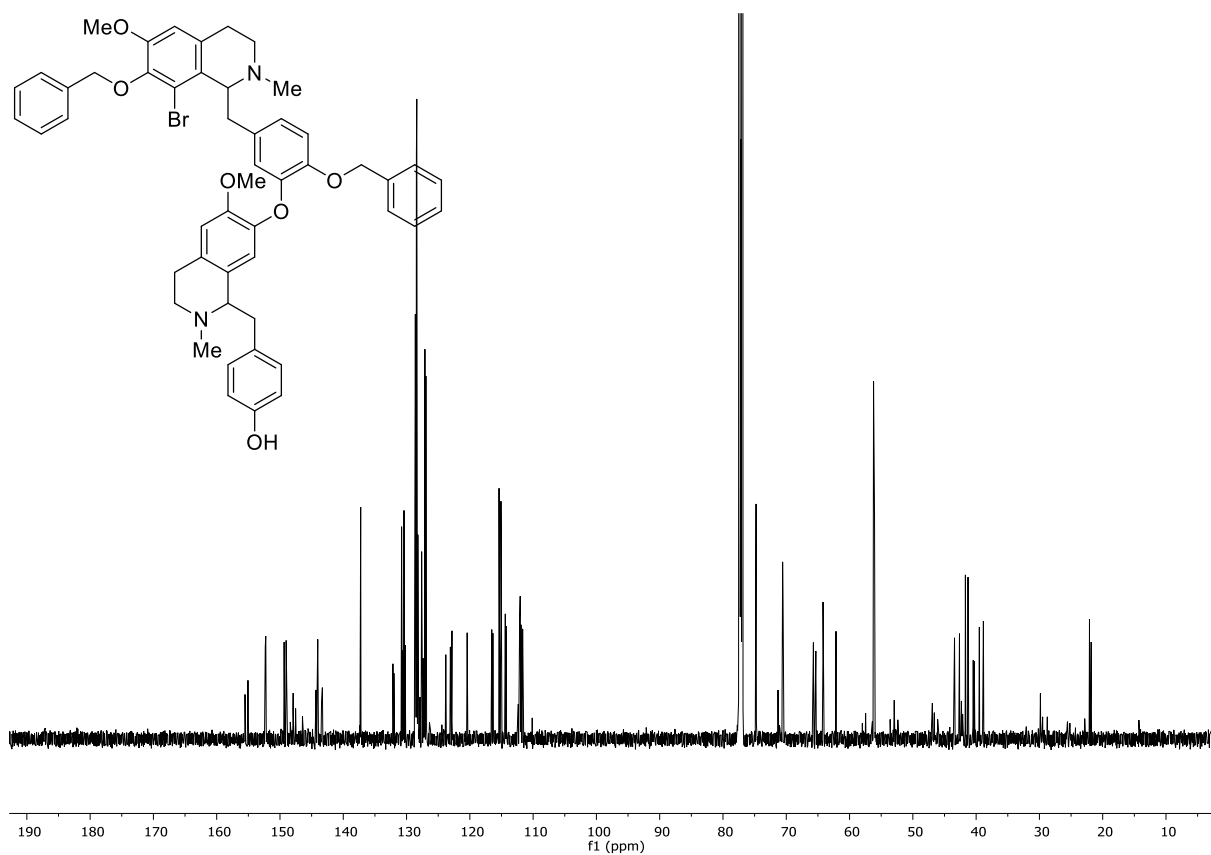
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) von **218**.



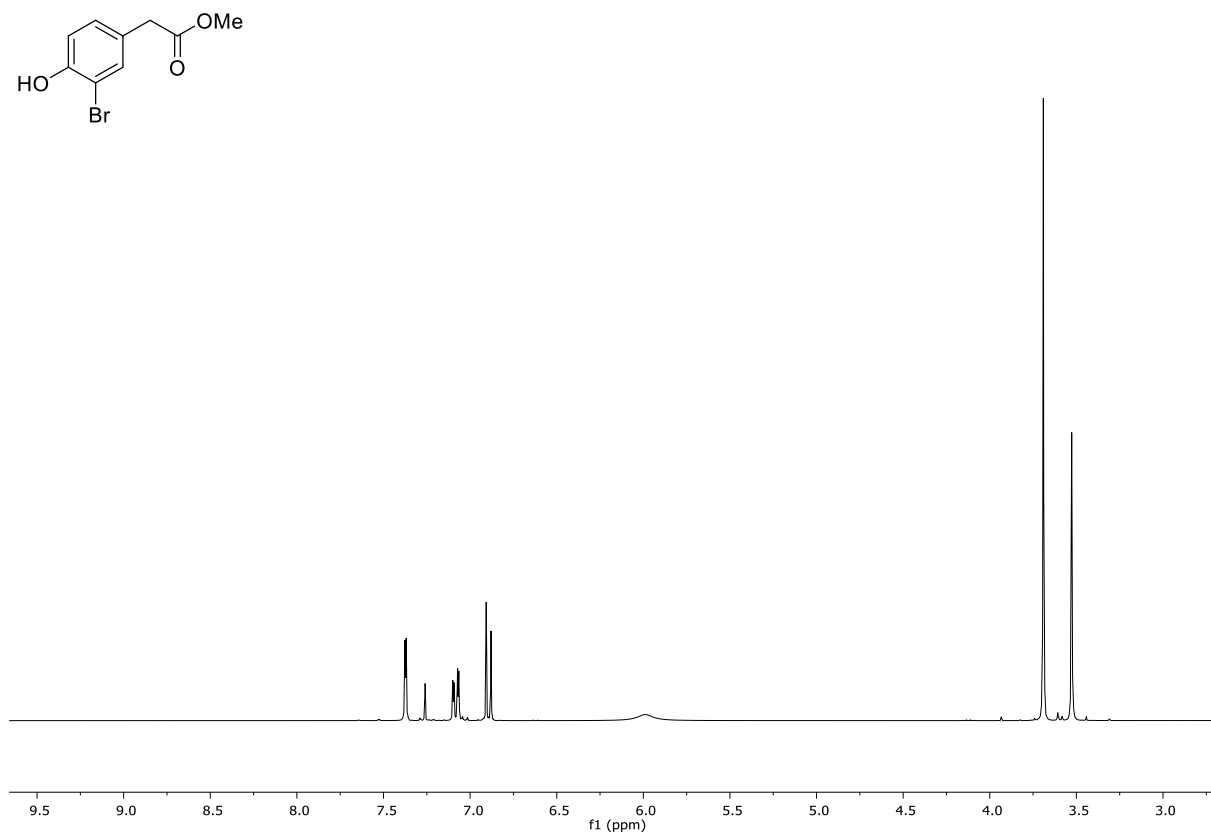
^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3) von **218**.



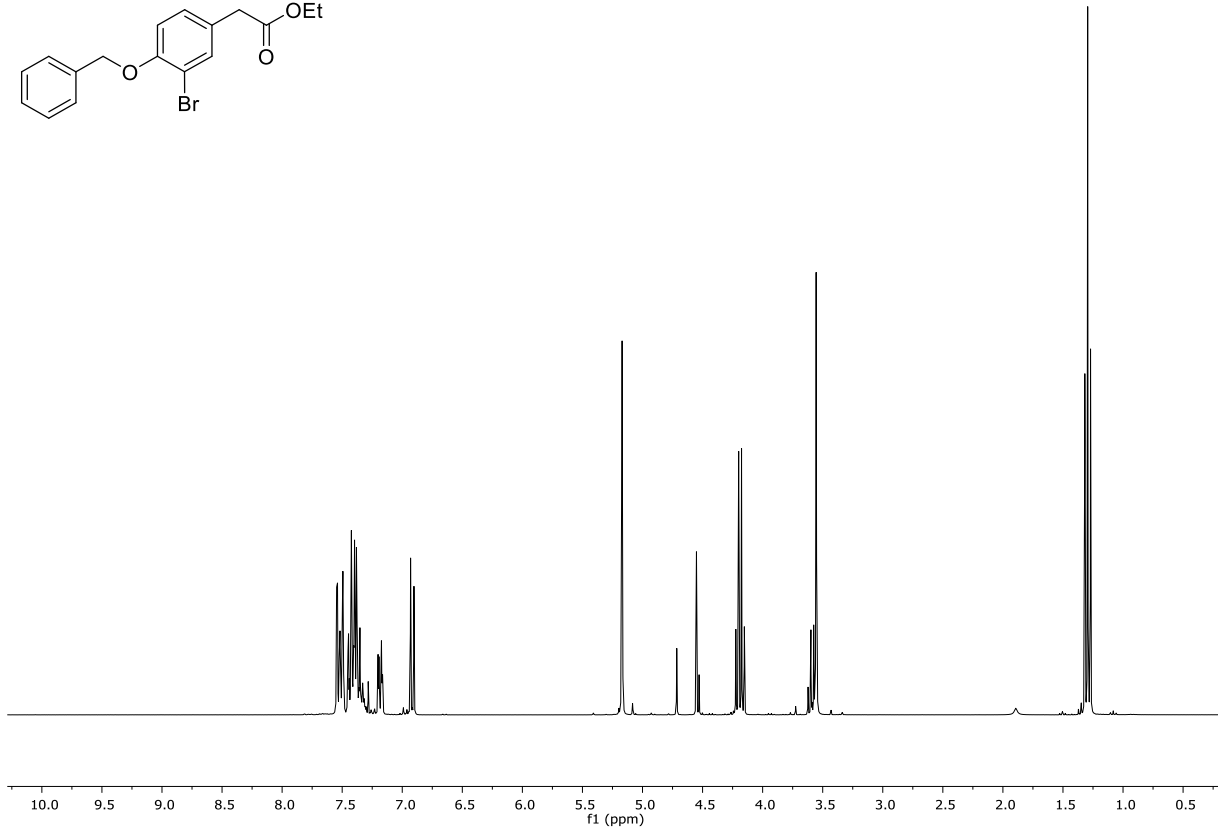
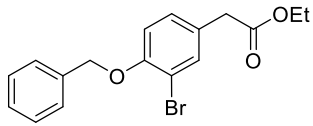
^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) von **222**.



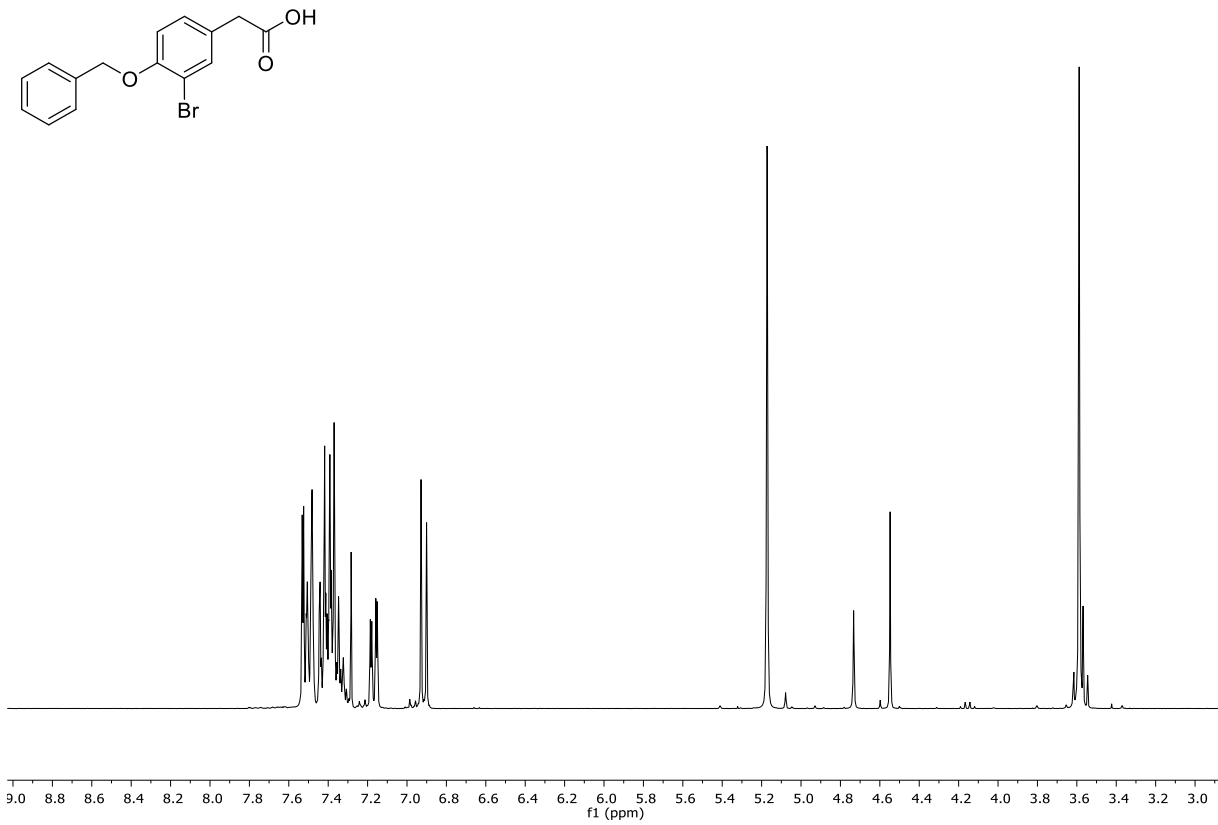
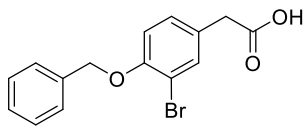
^{13}C -NMR (150.9 MHz, CDCl_3) von **222**.



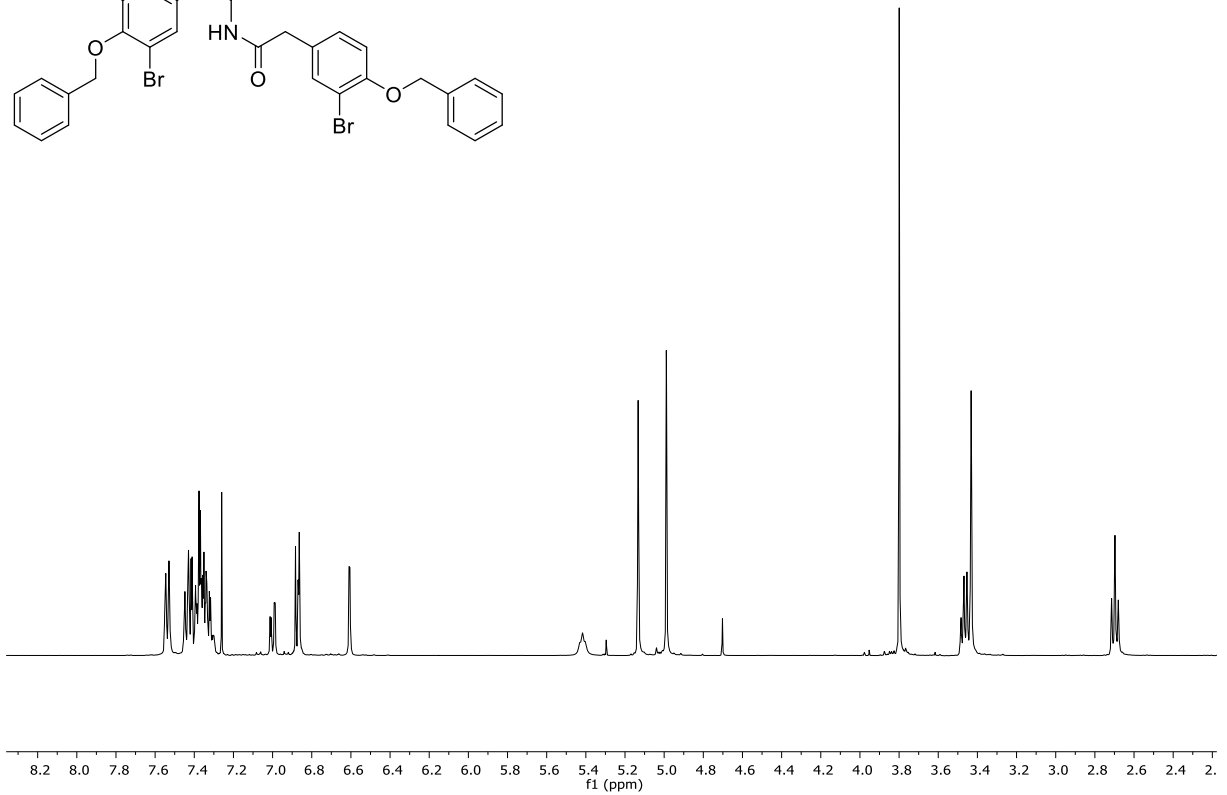
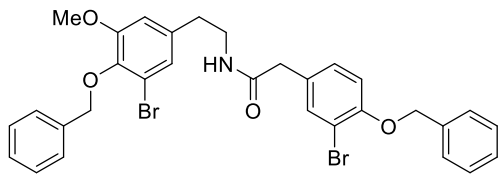
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) von **224**.



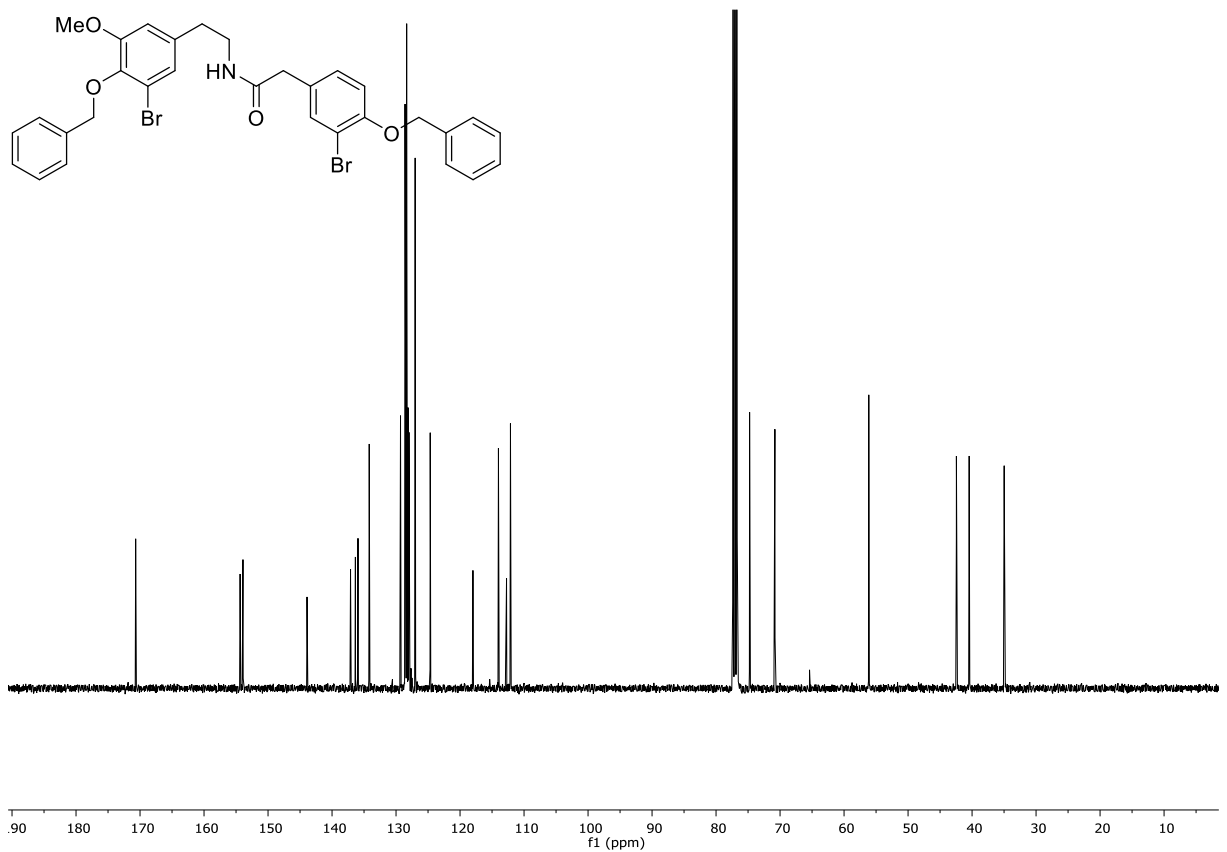
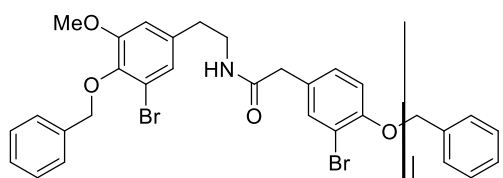
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von **225**.



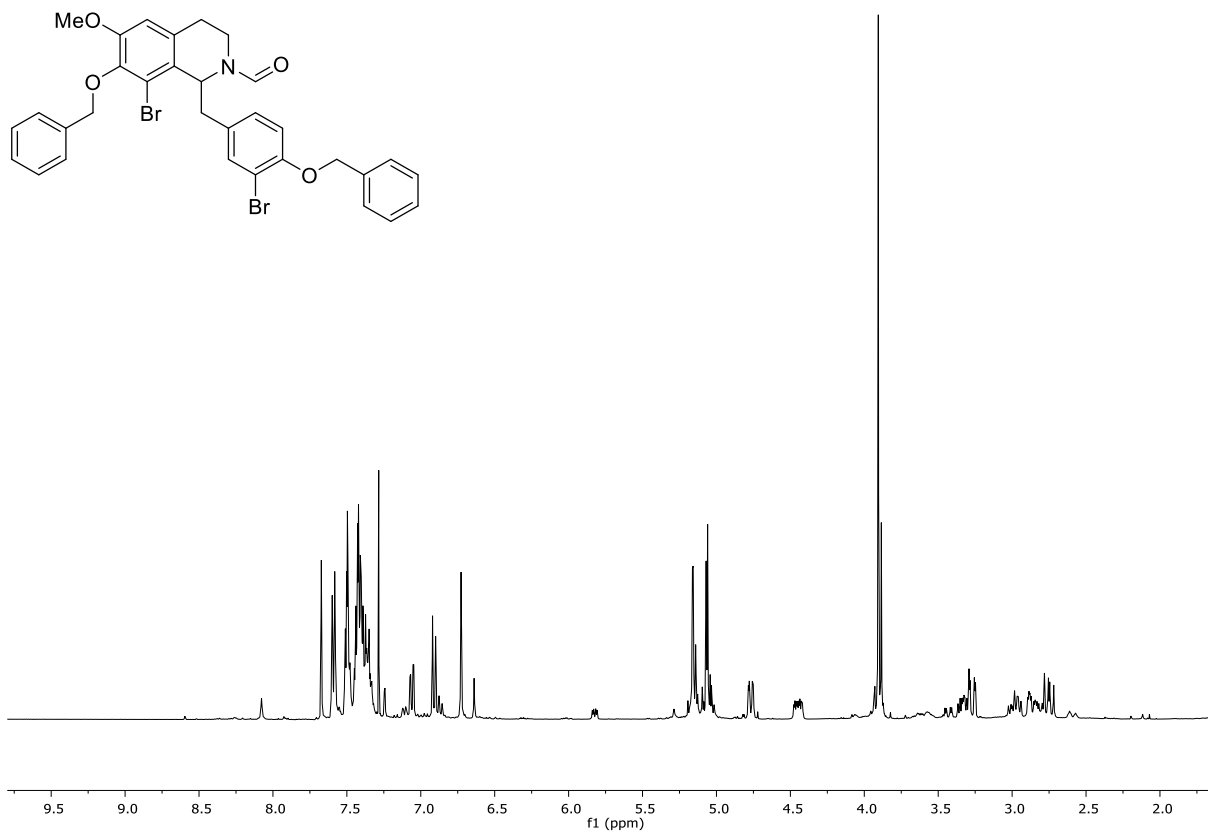
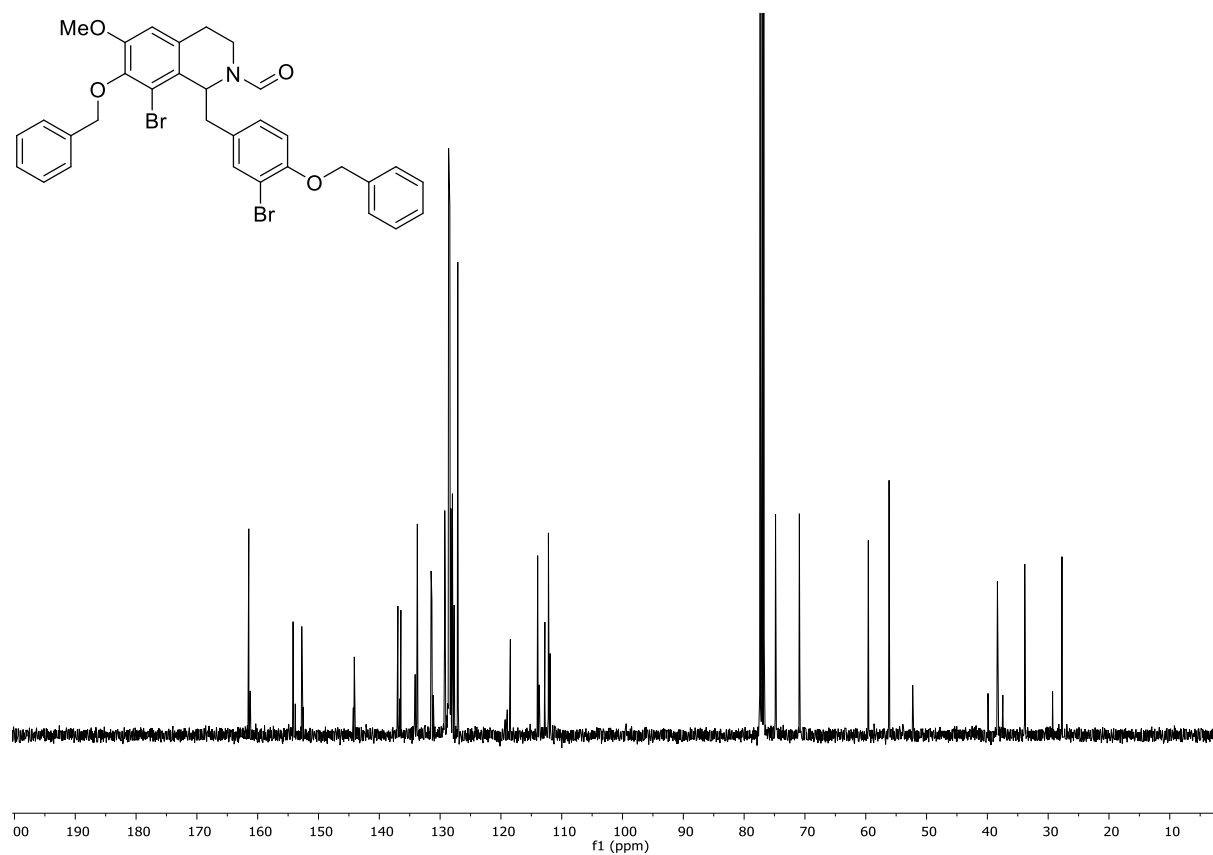
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von **226**.

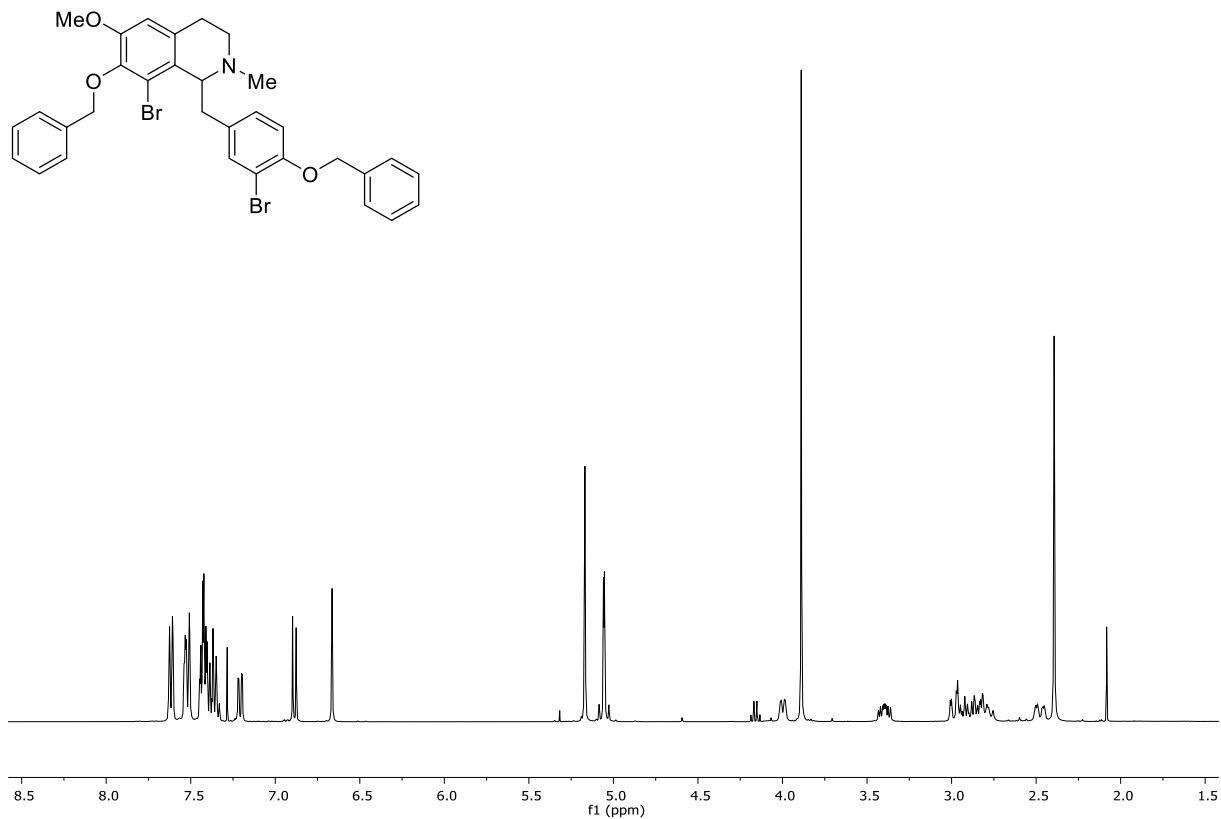
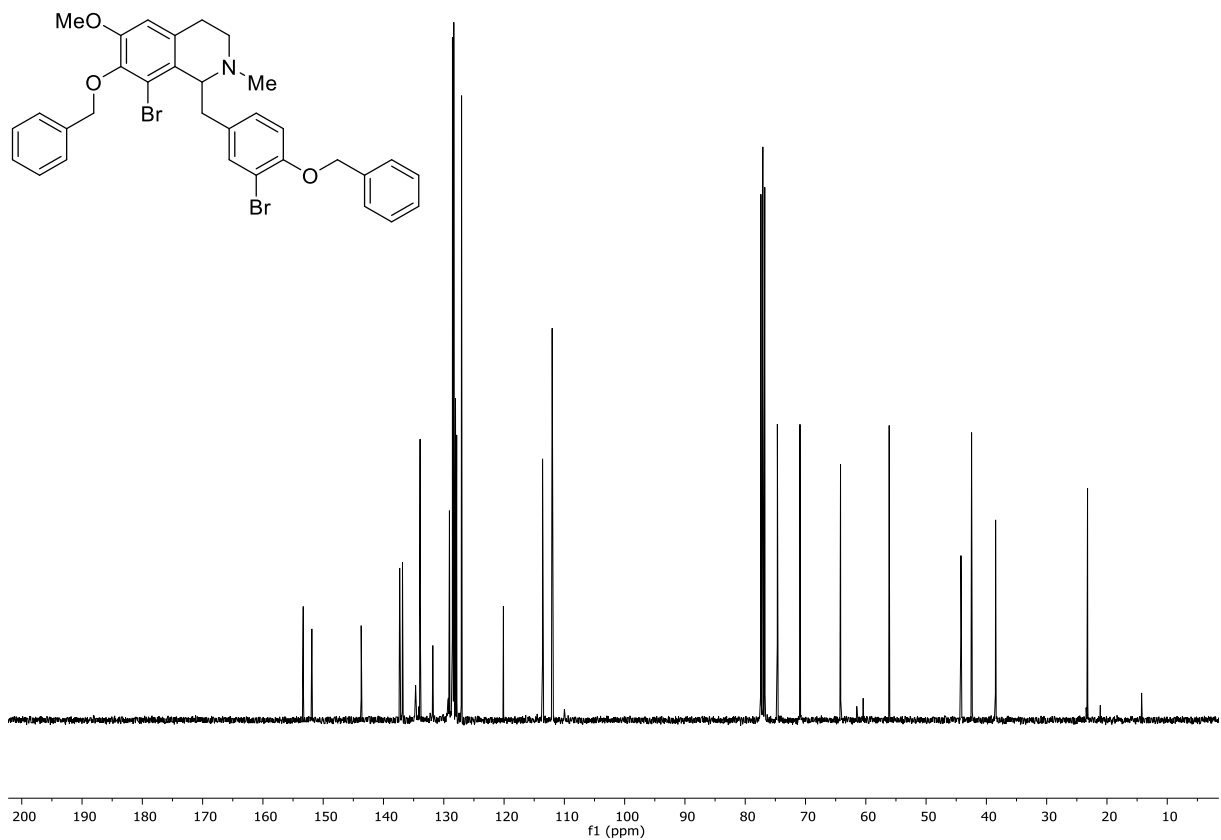


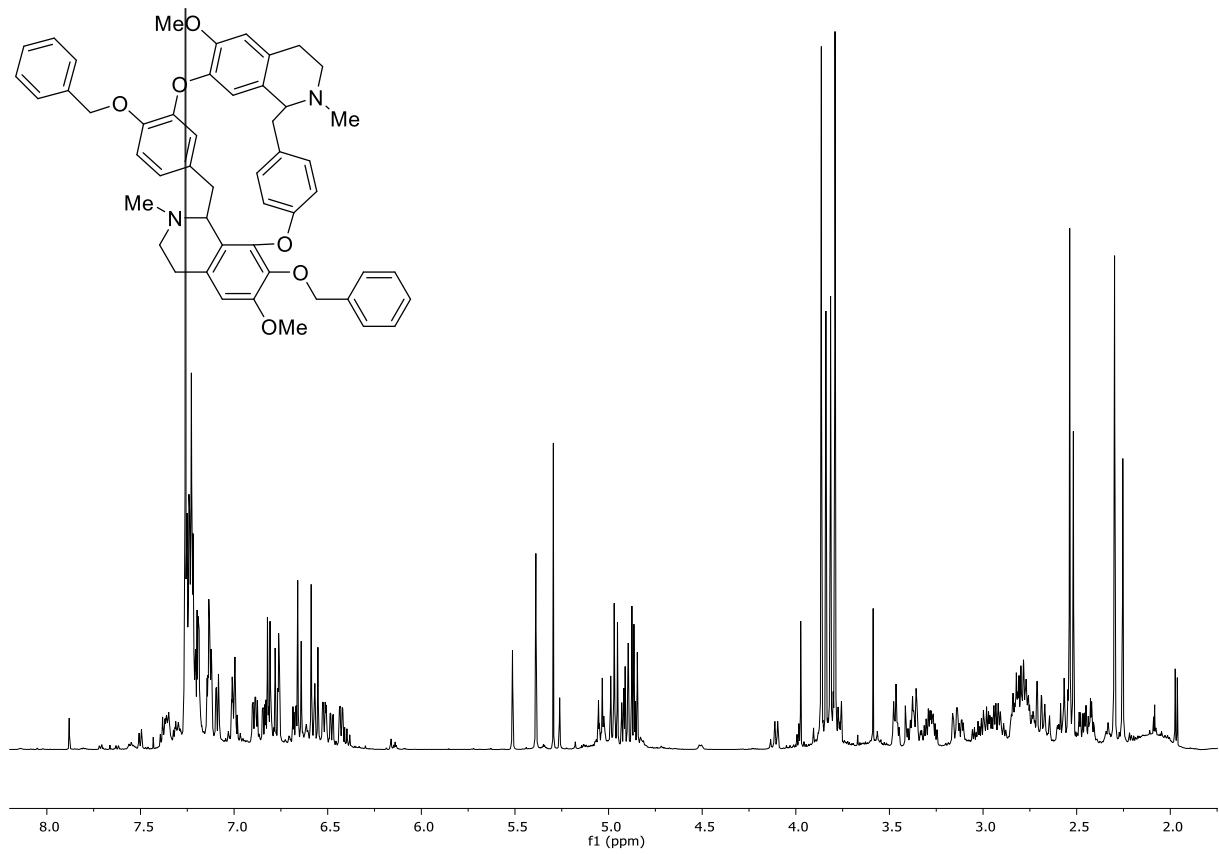
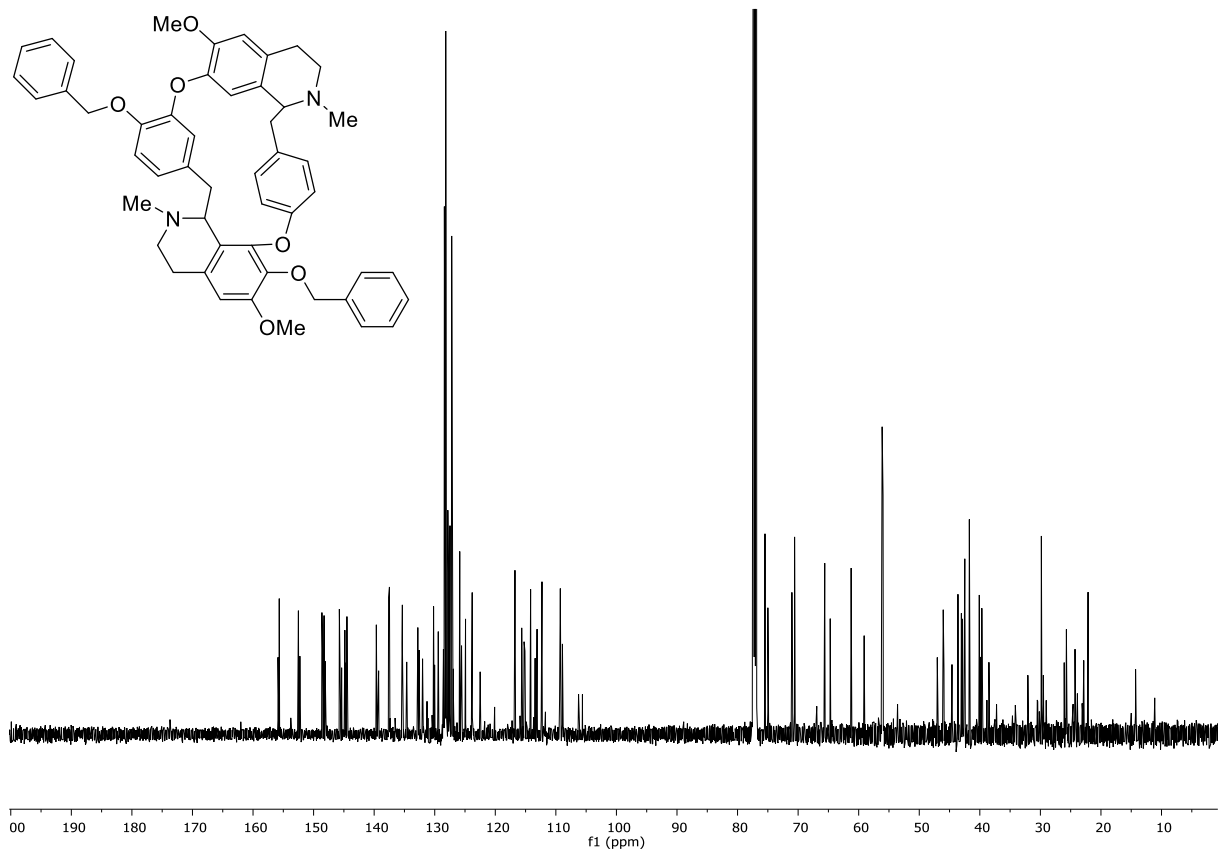
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von **227**.

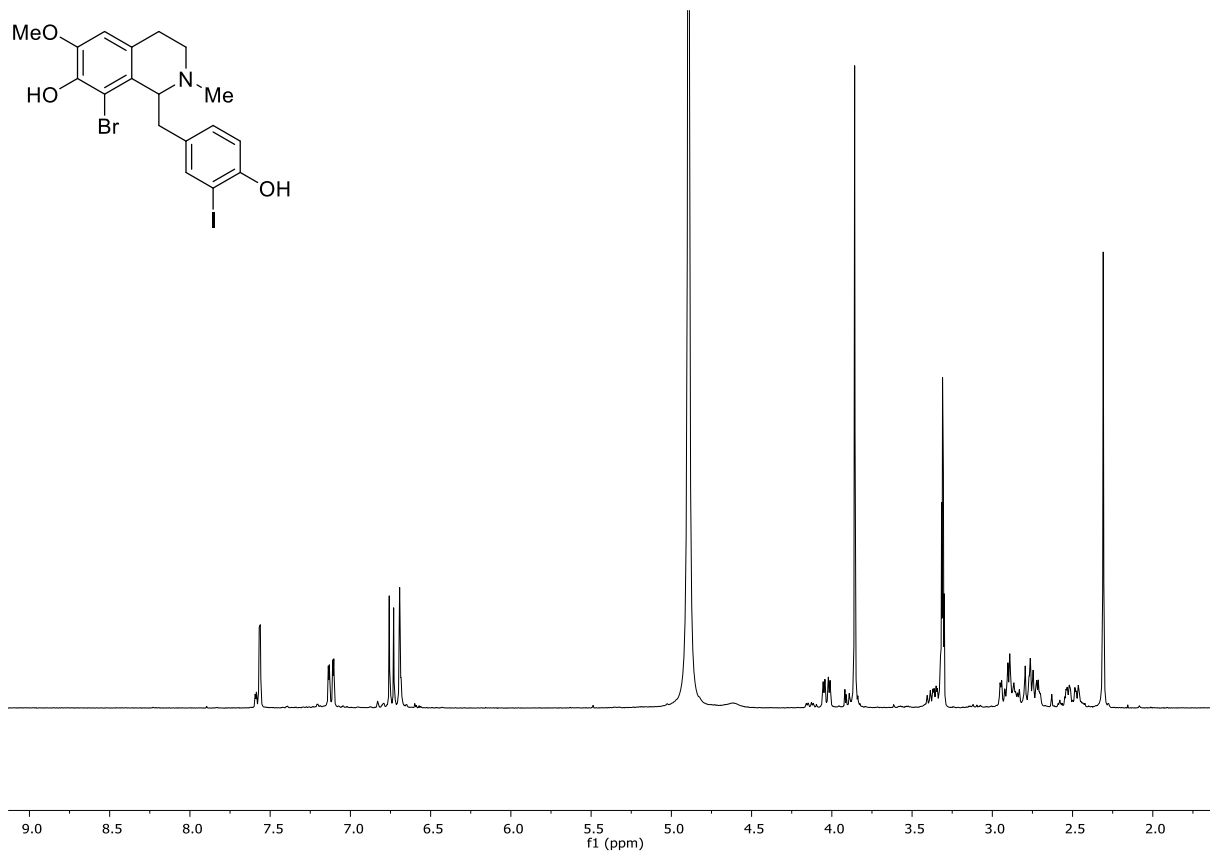
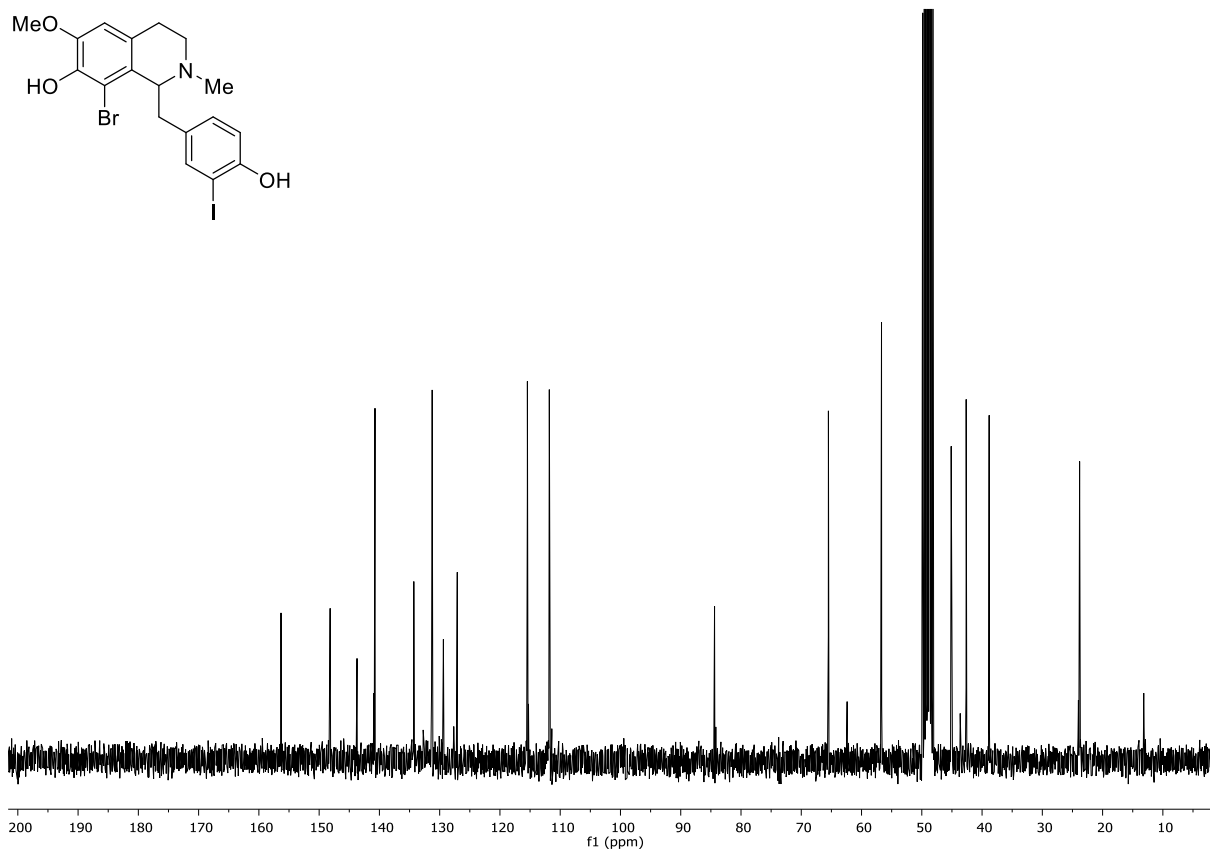


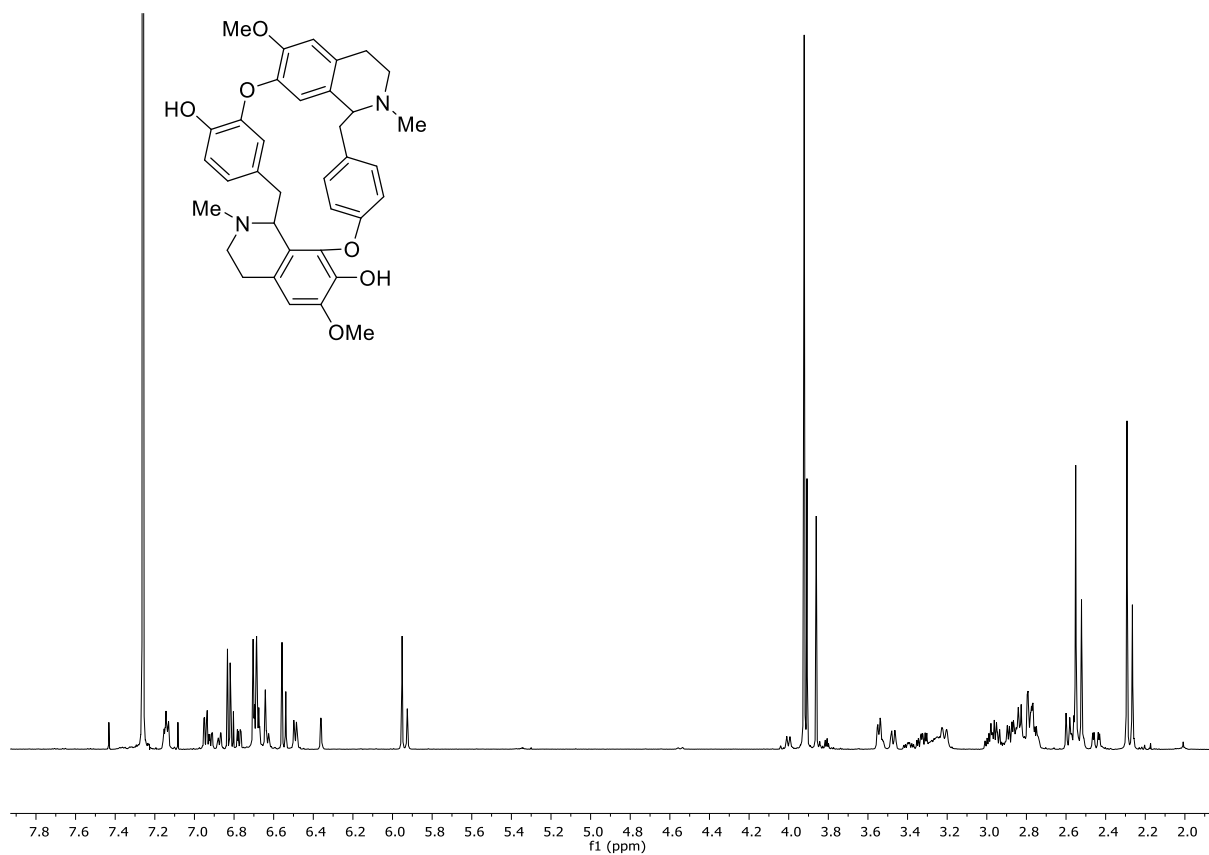
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) von **227**.

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von **230**. $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) von **230**.

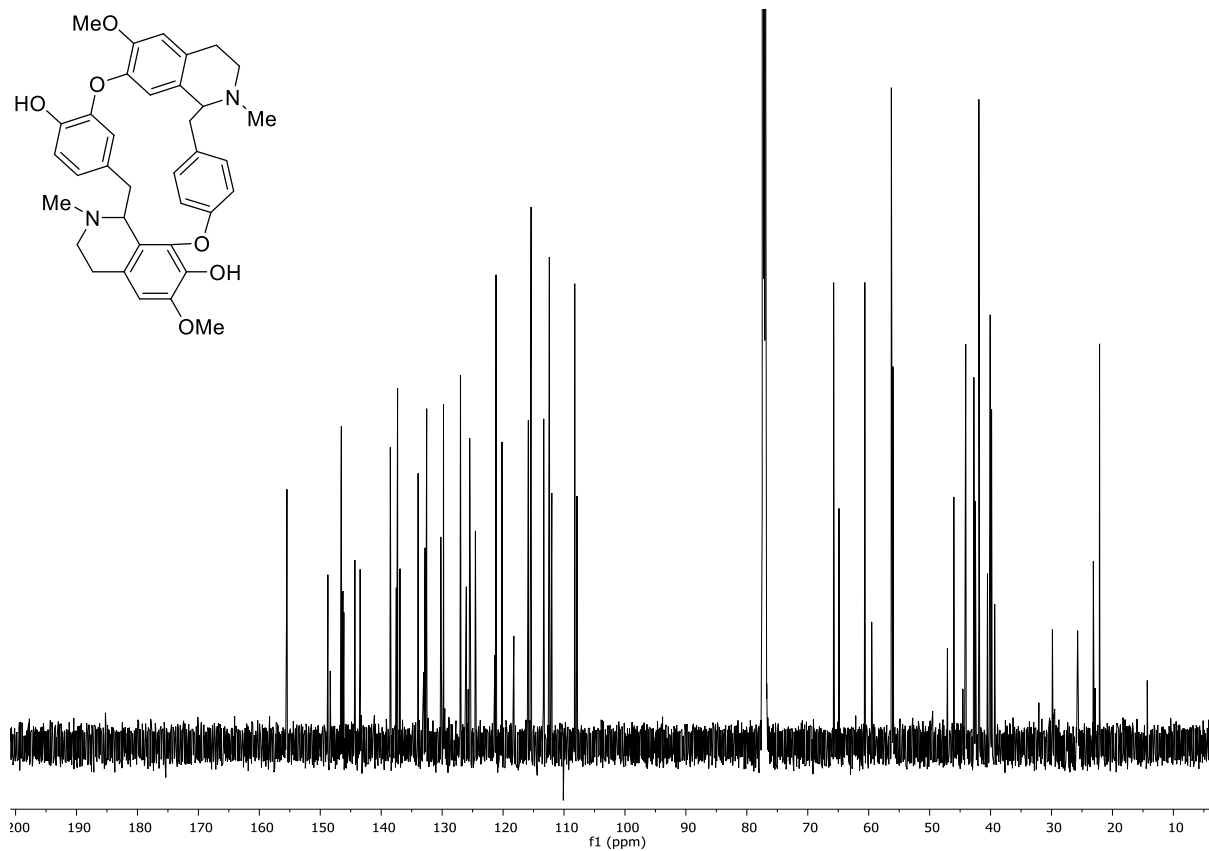
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von **231**. $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) von **231**.

 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) von **217**. $^{13}\text{C-NMR}$ (150.9 MHz, CDCl_3) von **217**.

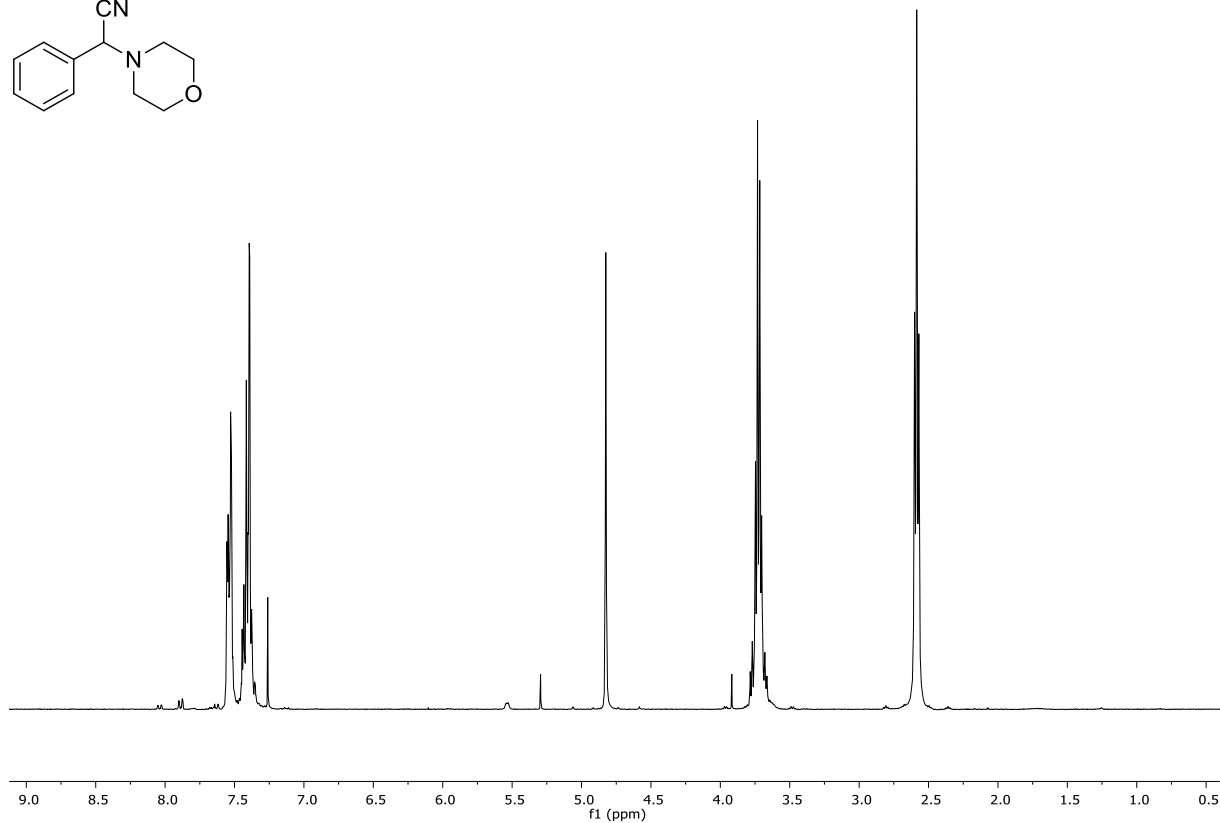
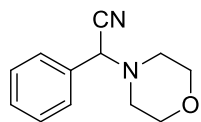
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD) von **232**. $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, MeOD) von **232**.



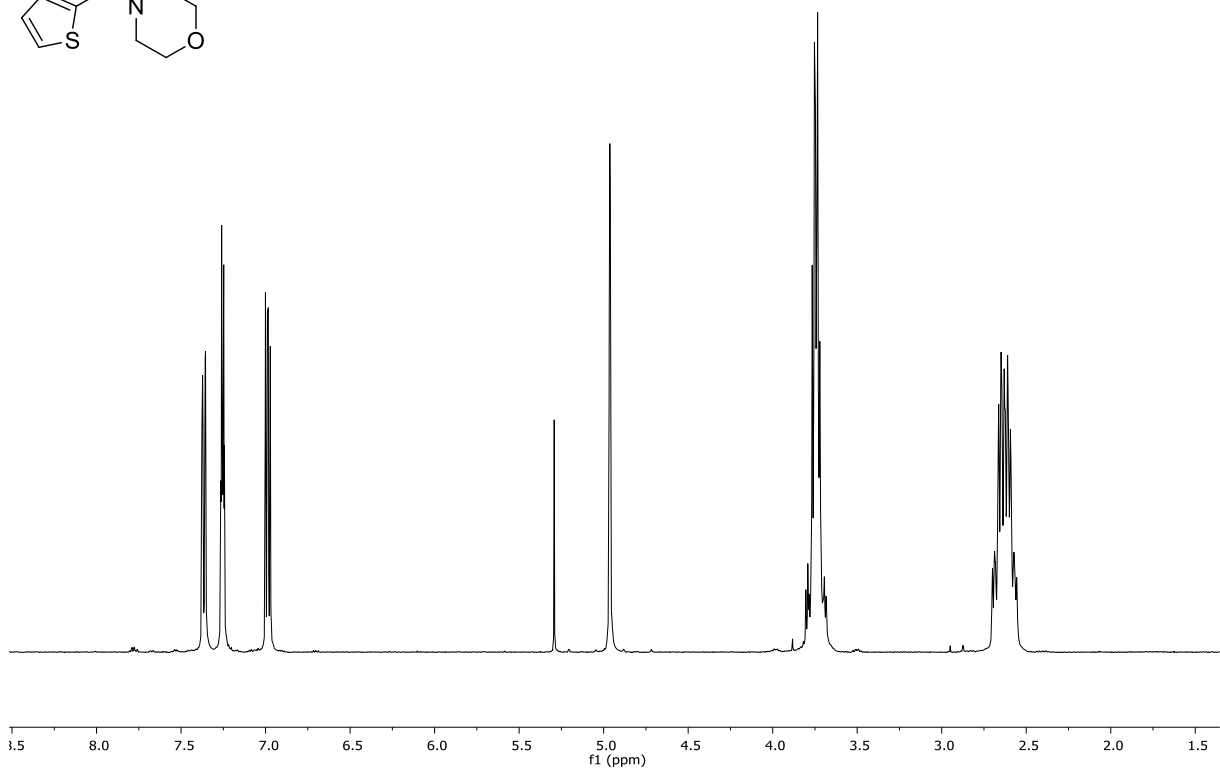
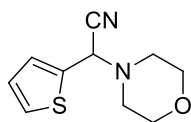
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) von (\pm) -**14** und (\pm) -**15**.



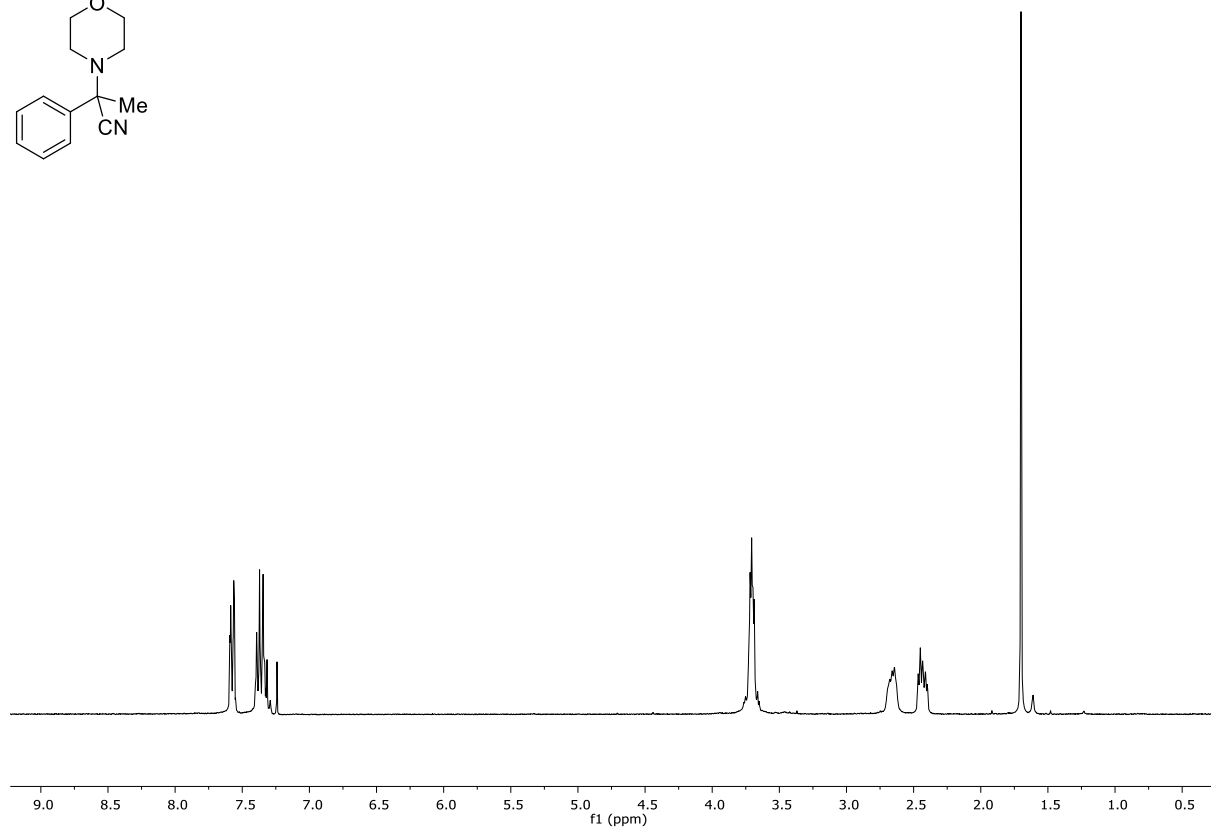
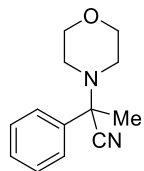
$^{13}\text{C-NMR}$ (150.9 MHz, CDCl_3) von (\pm) -**14** und (\pm) -**15**.



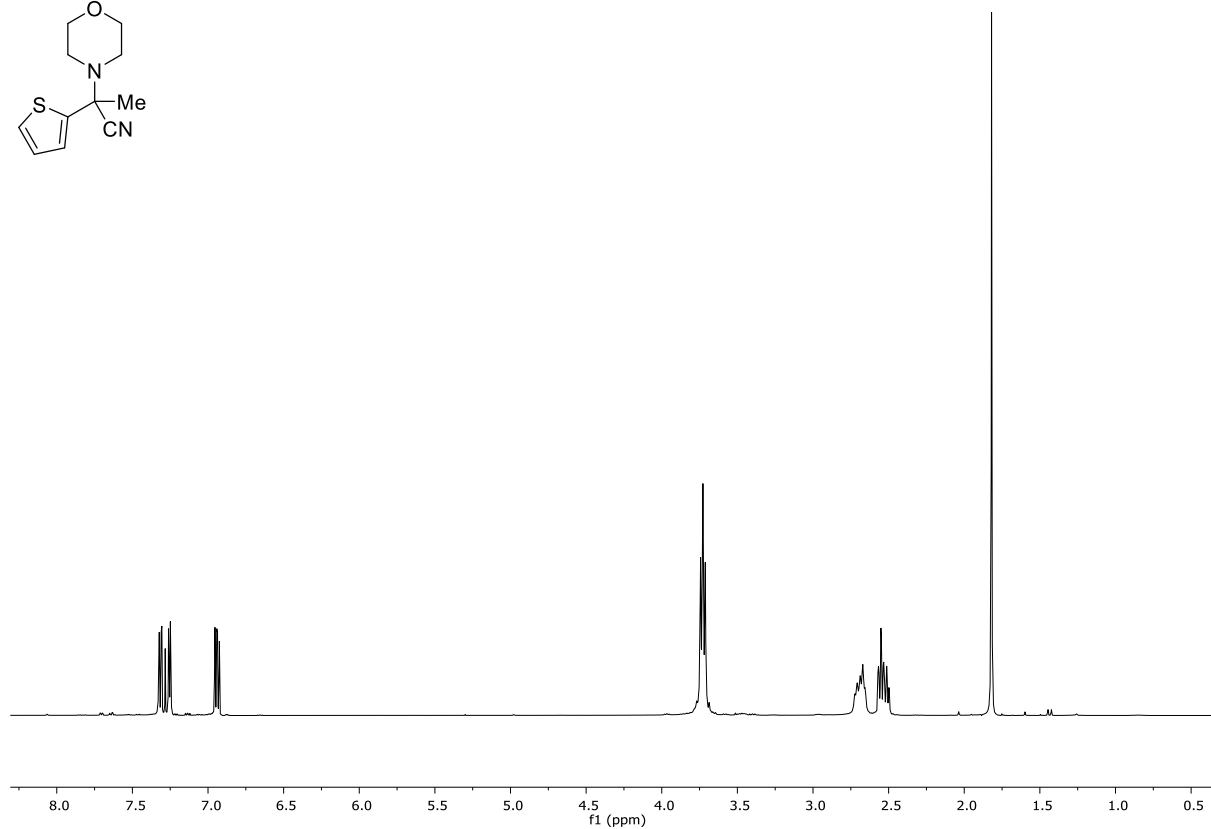
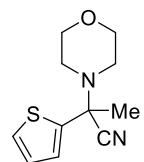
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **240**.



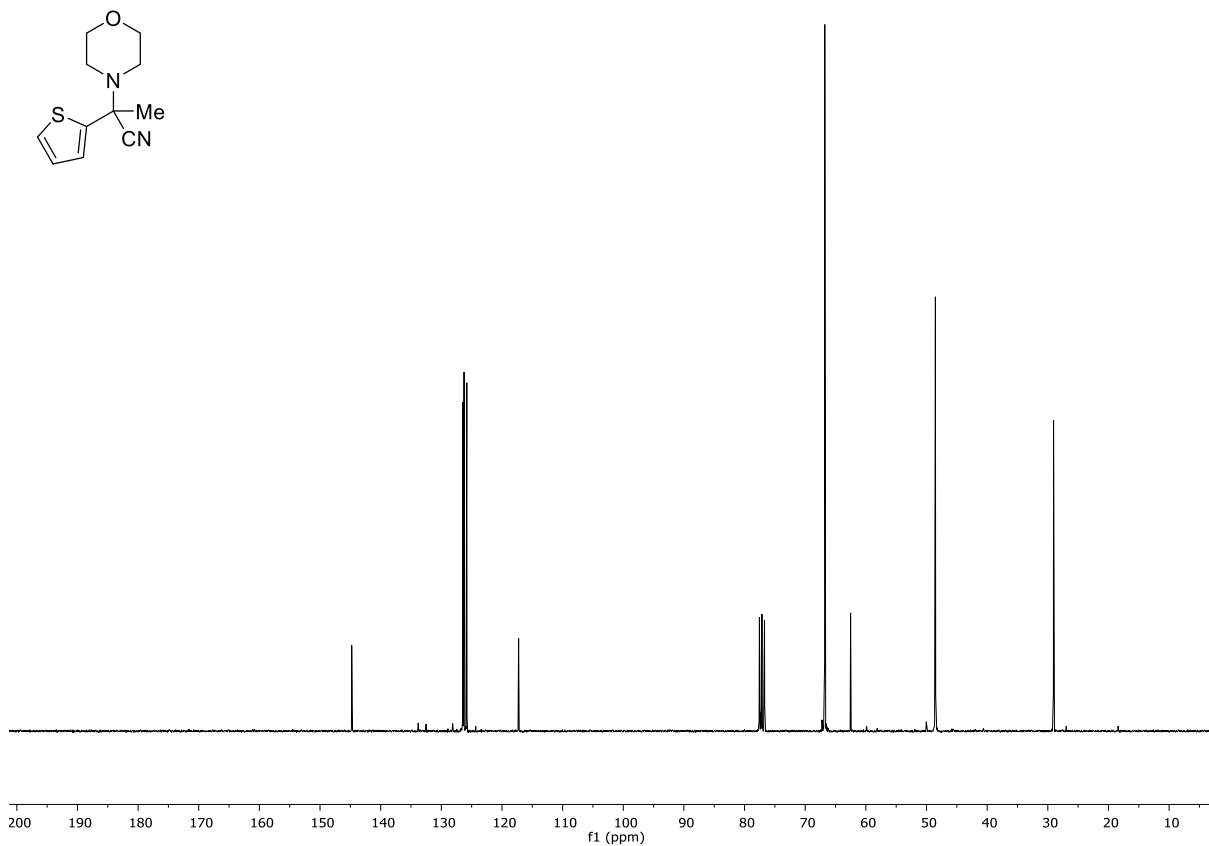
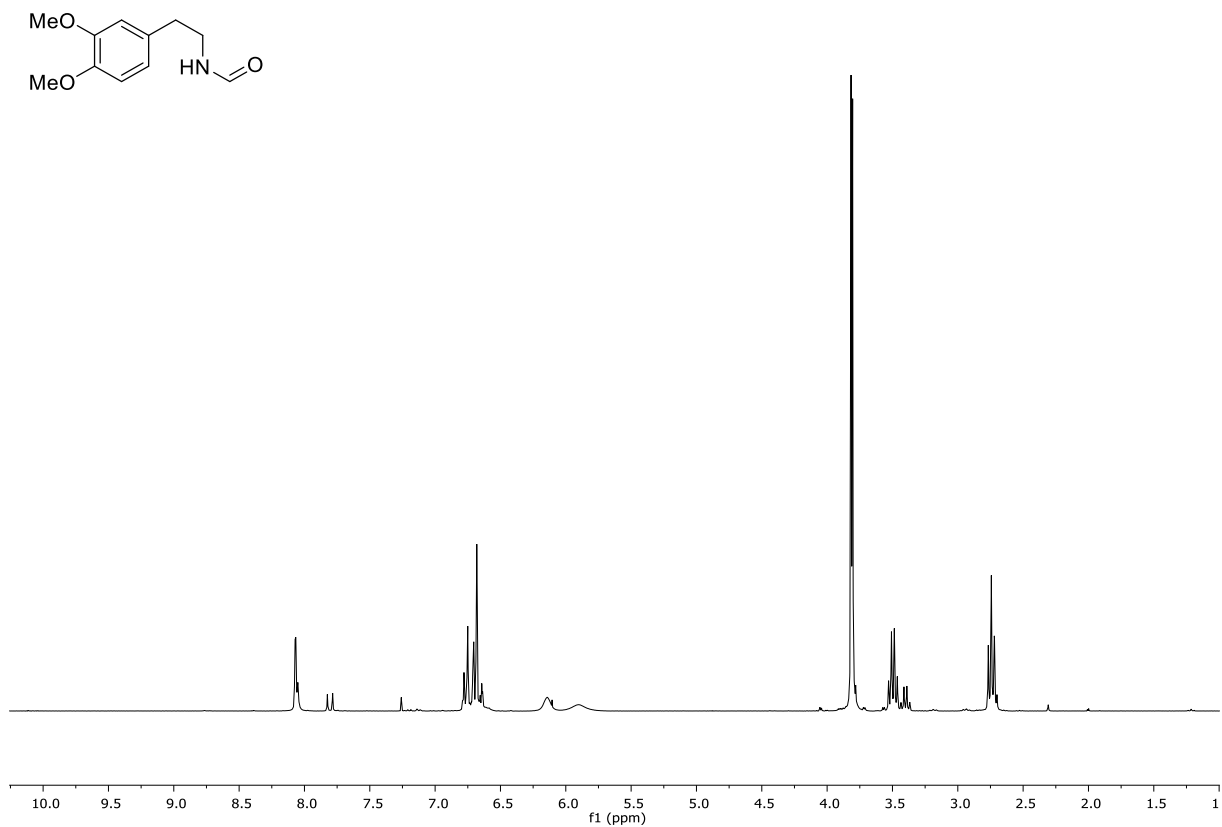
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **242**.

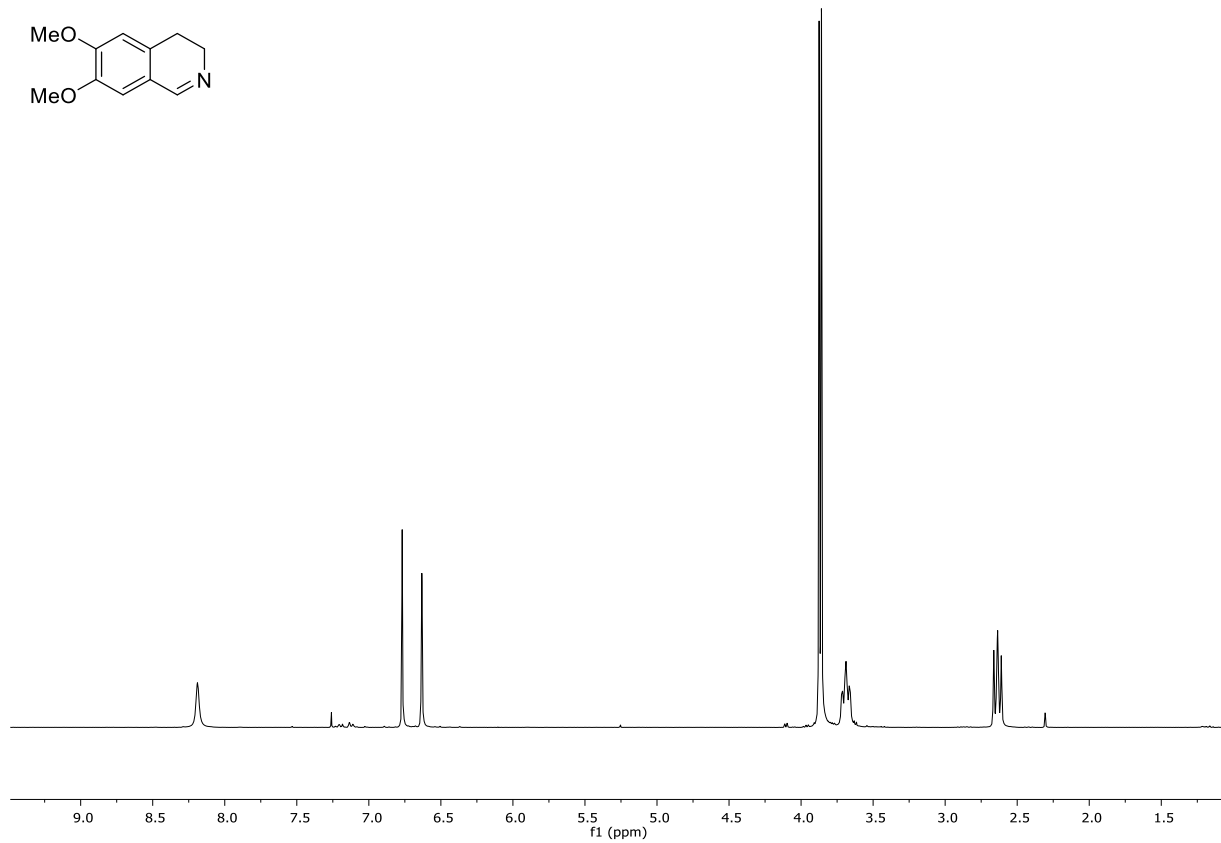


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von **243**.

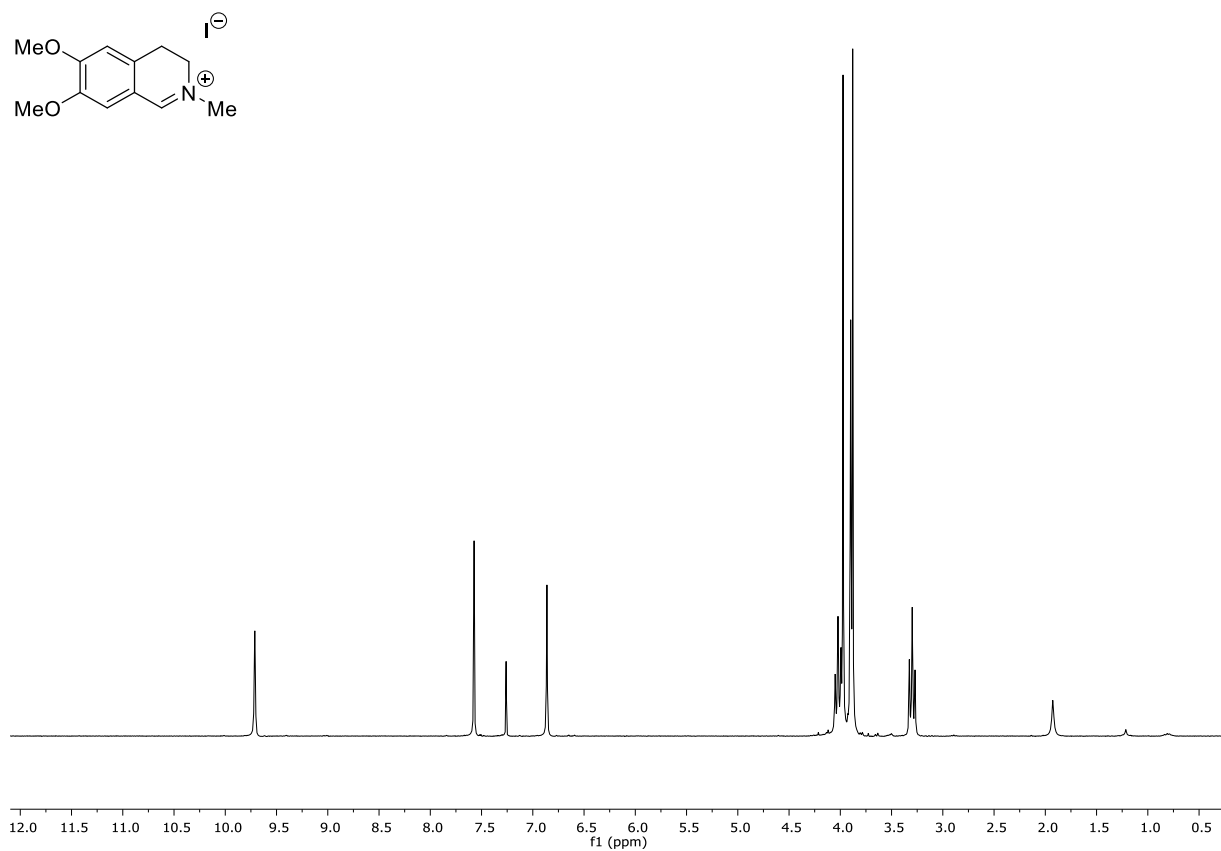


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von **244**.

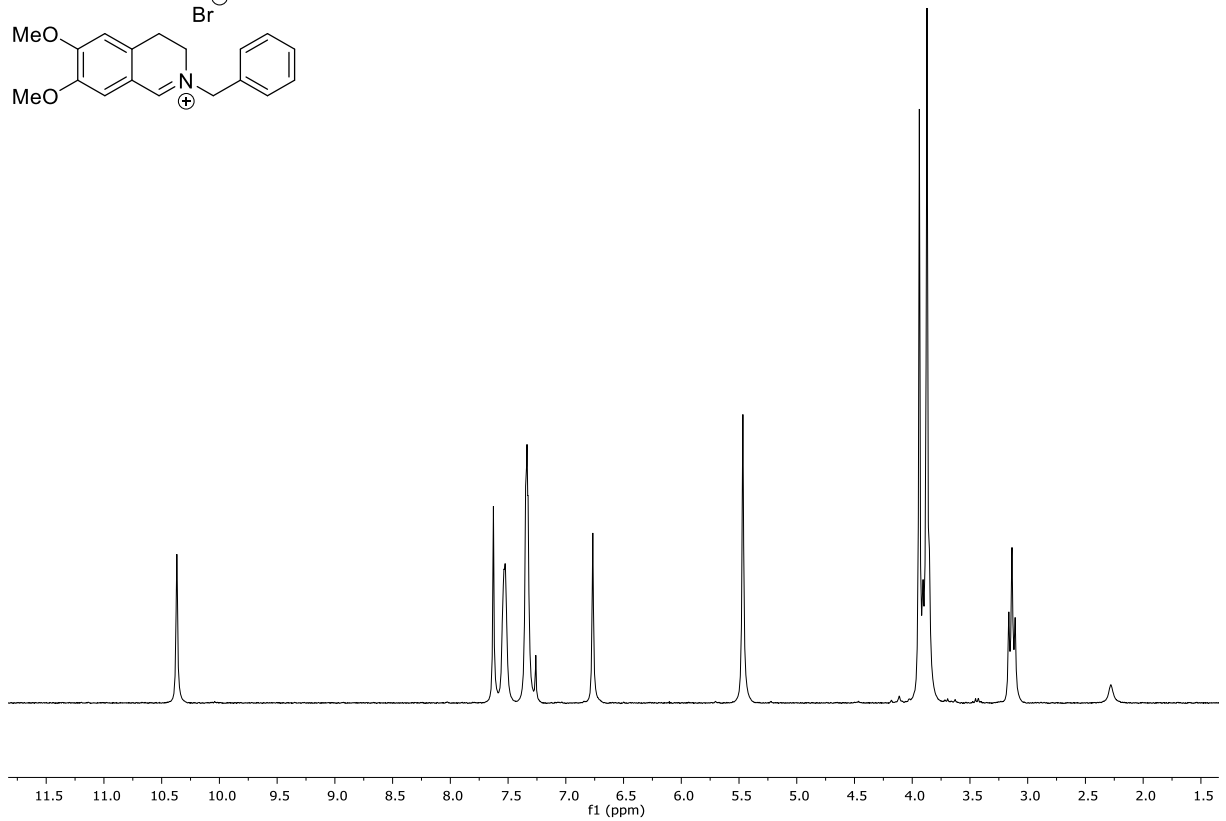
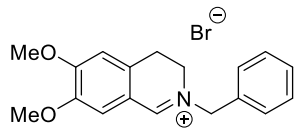
 ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3) von **244**. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) von **246**.



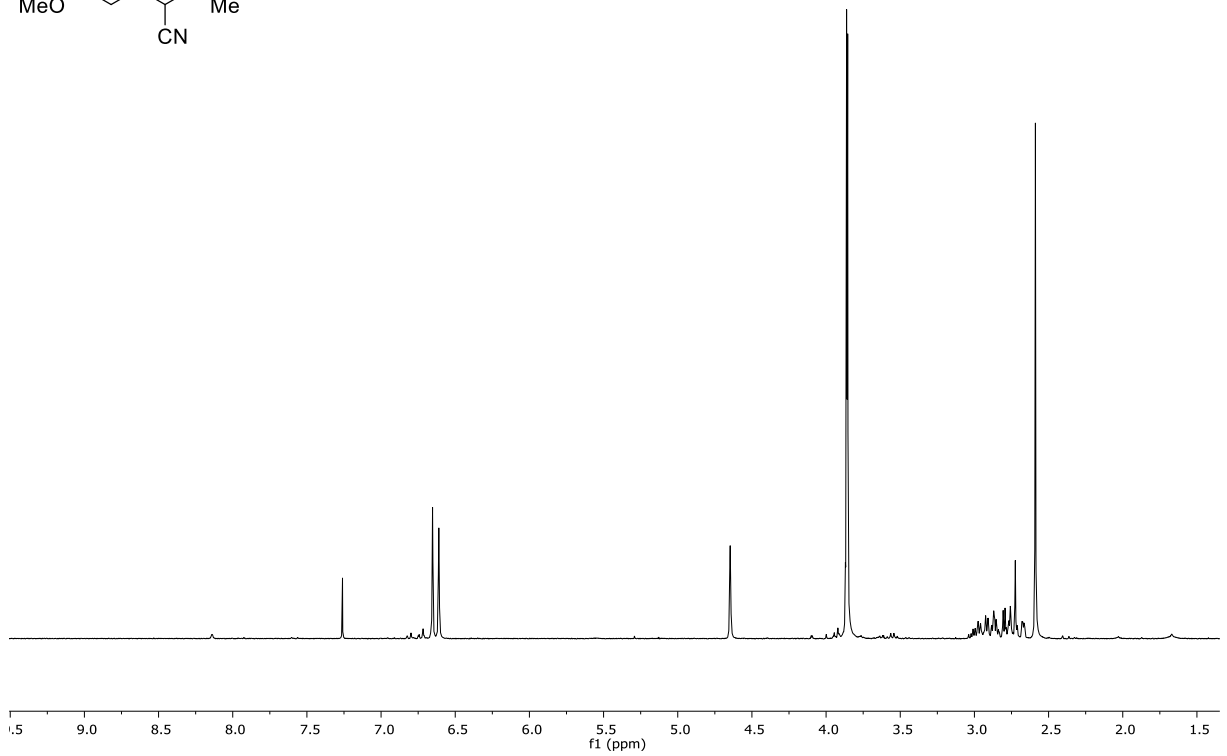
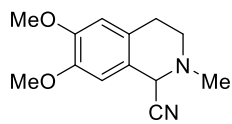
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **247**.



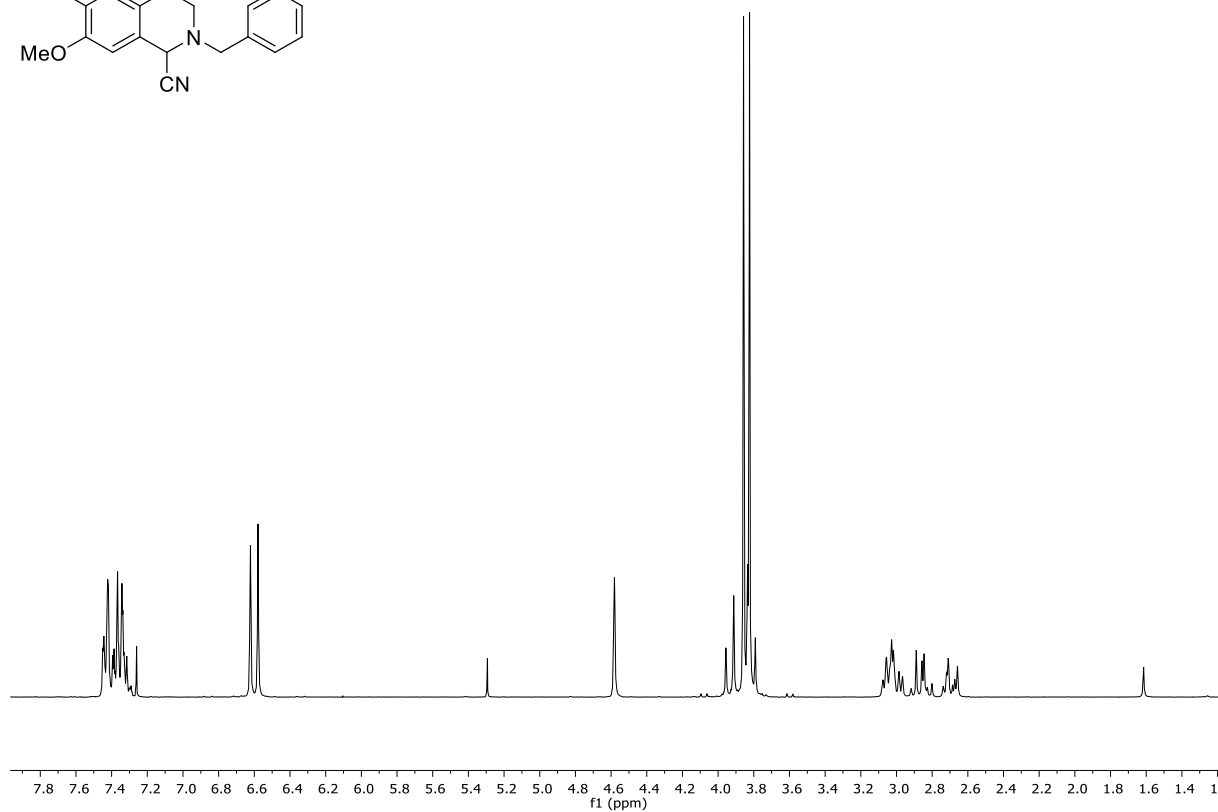
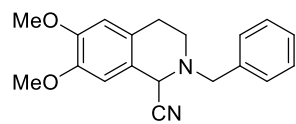
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **248**.



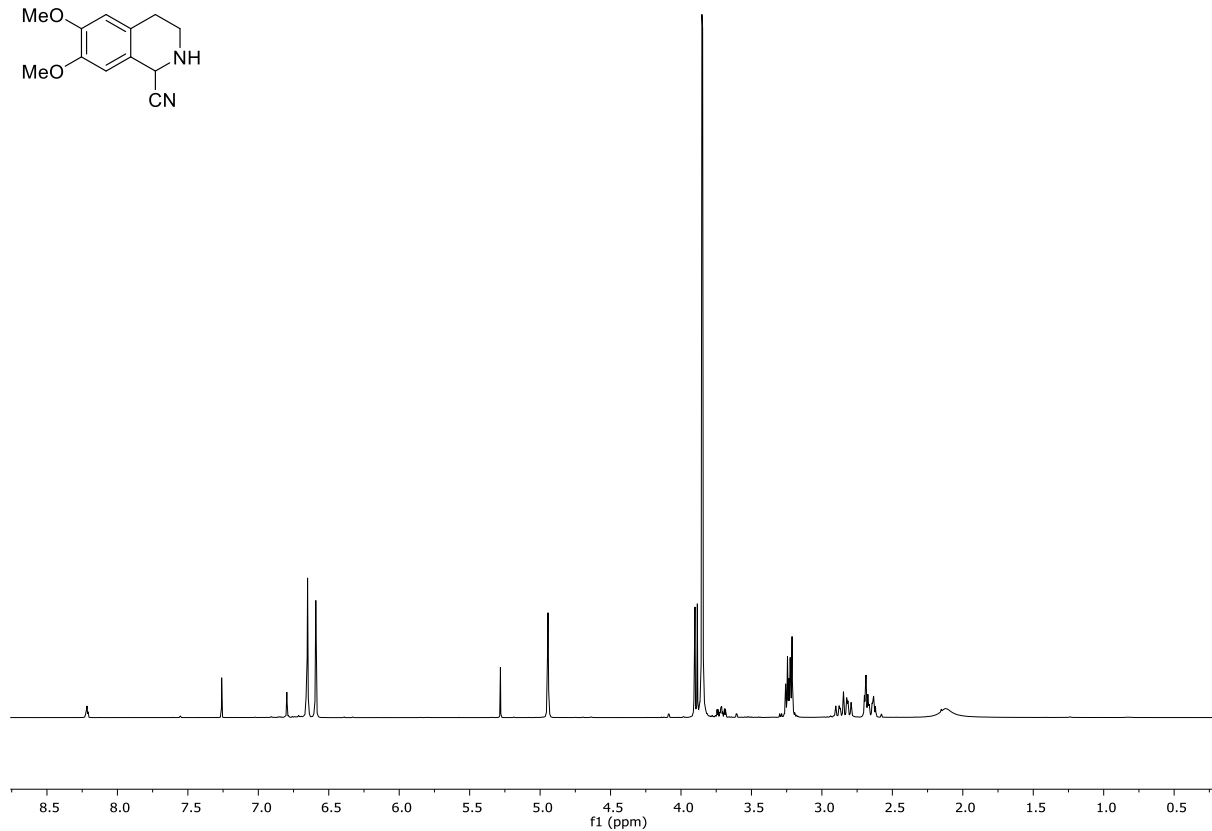
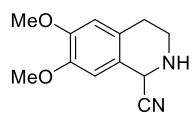
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **249**.



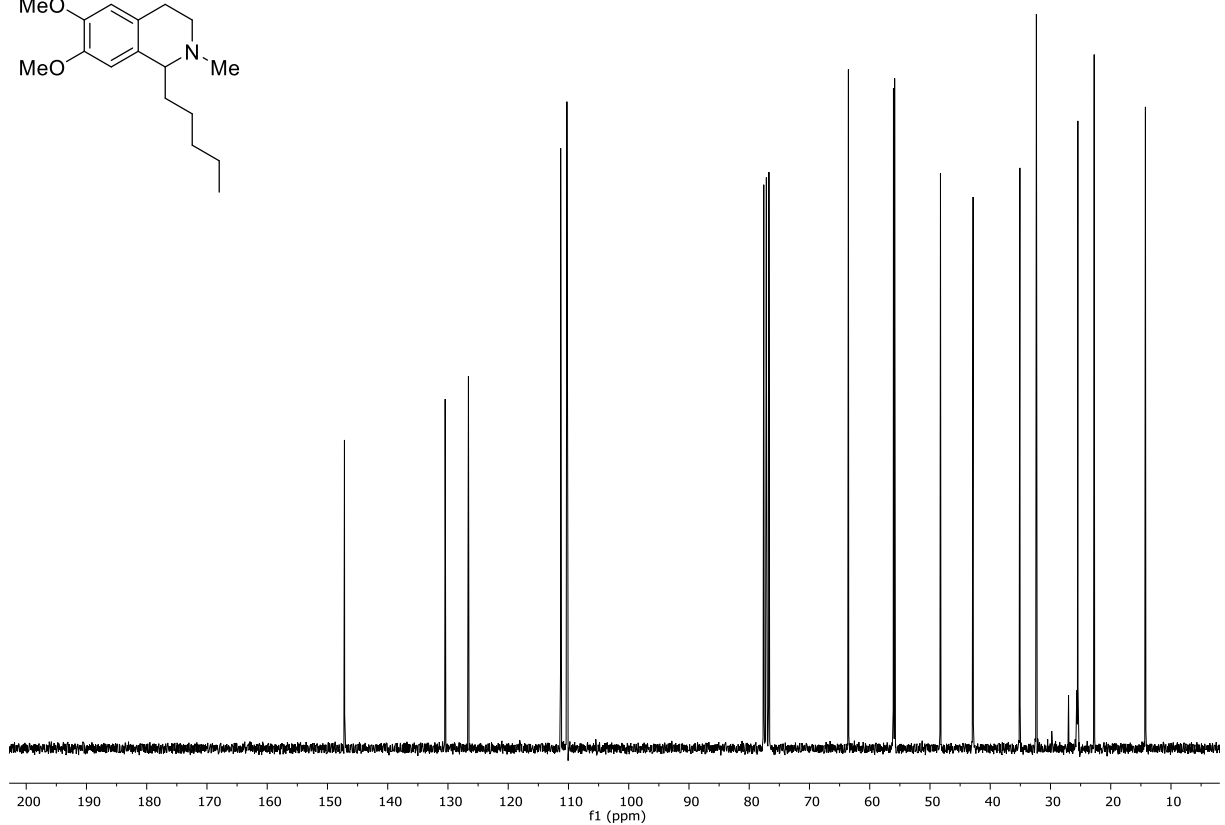
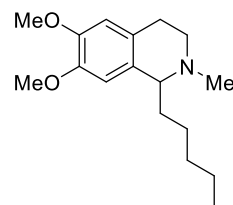
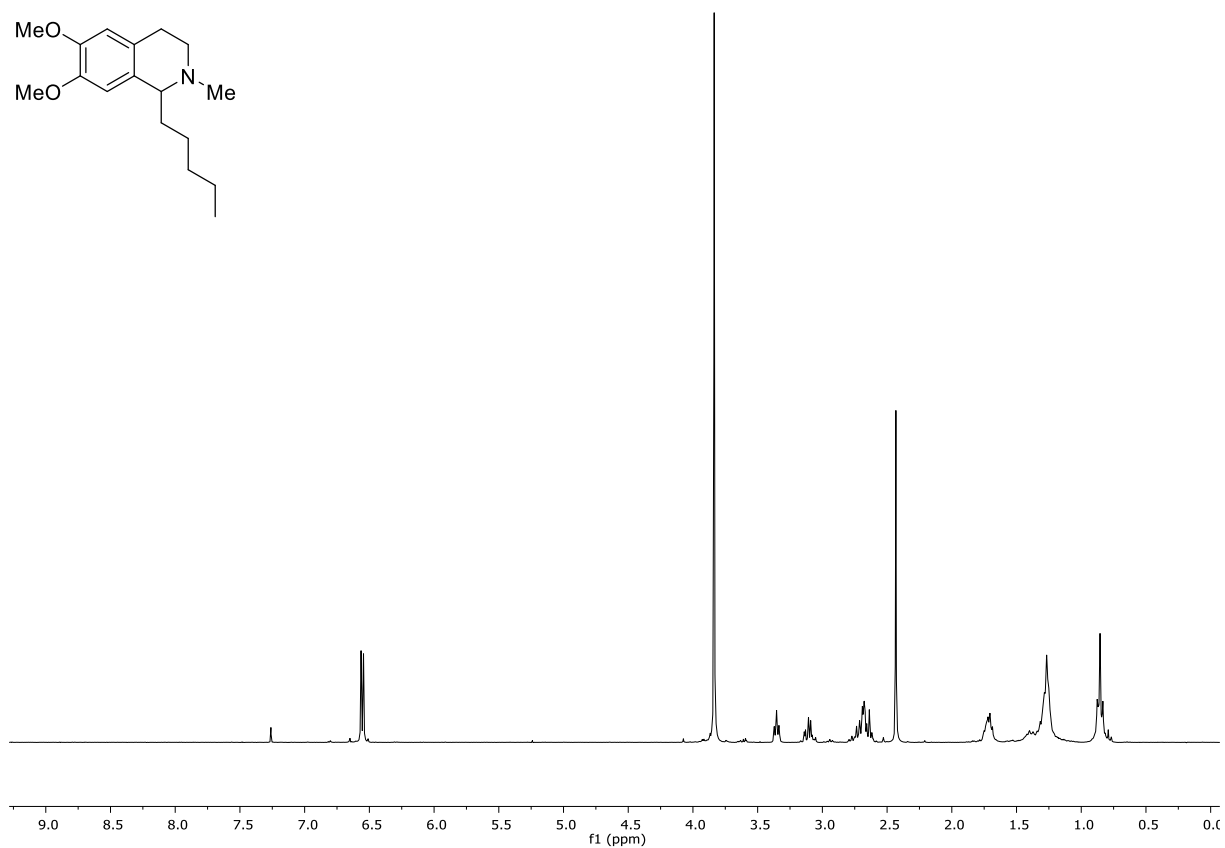
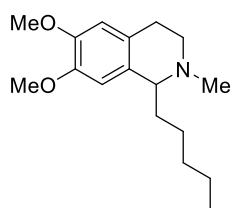
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **250**.

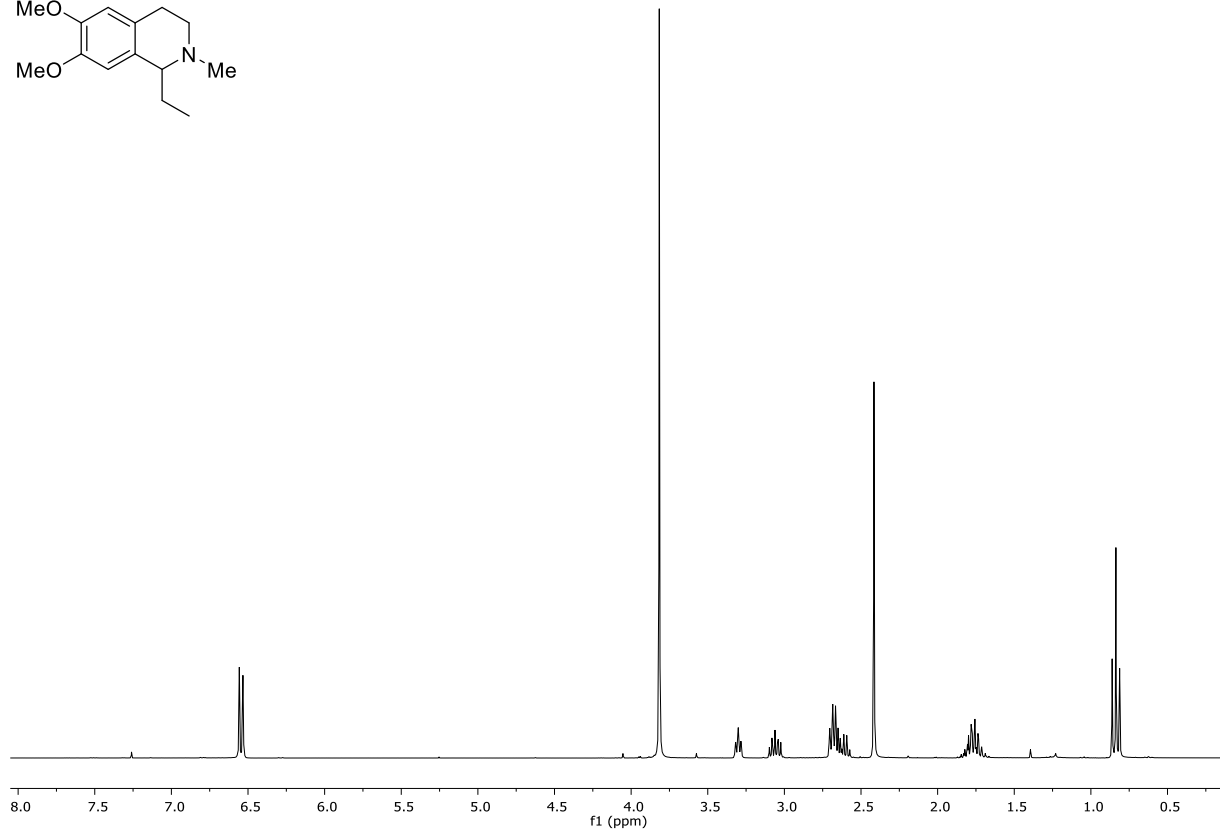
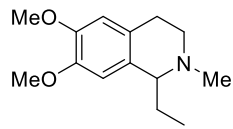
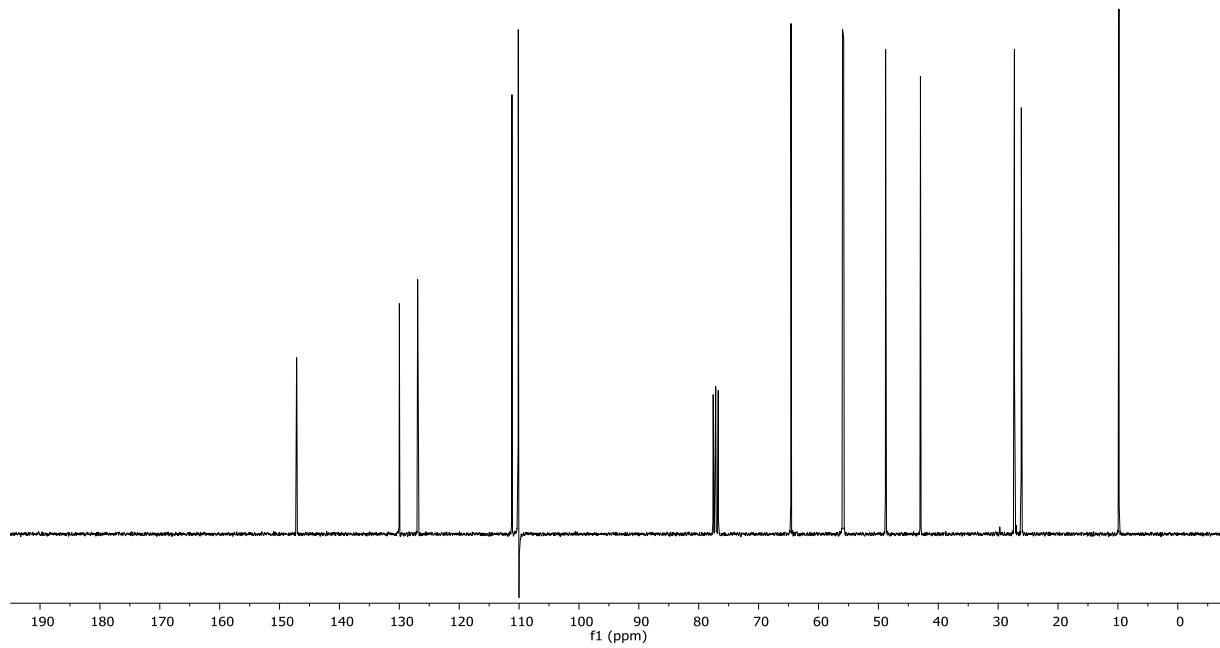
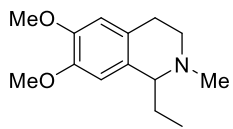


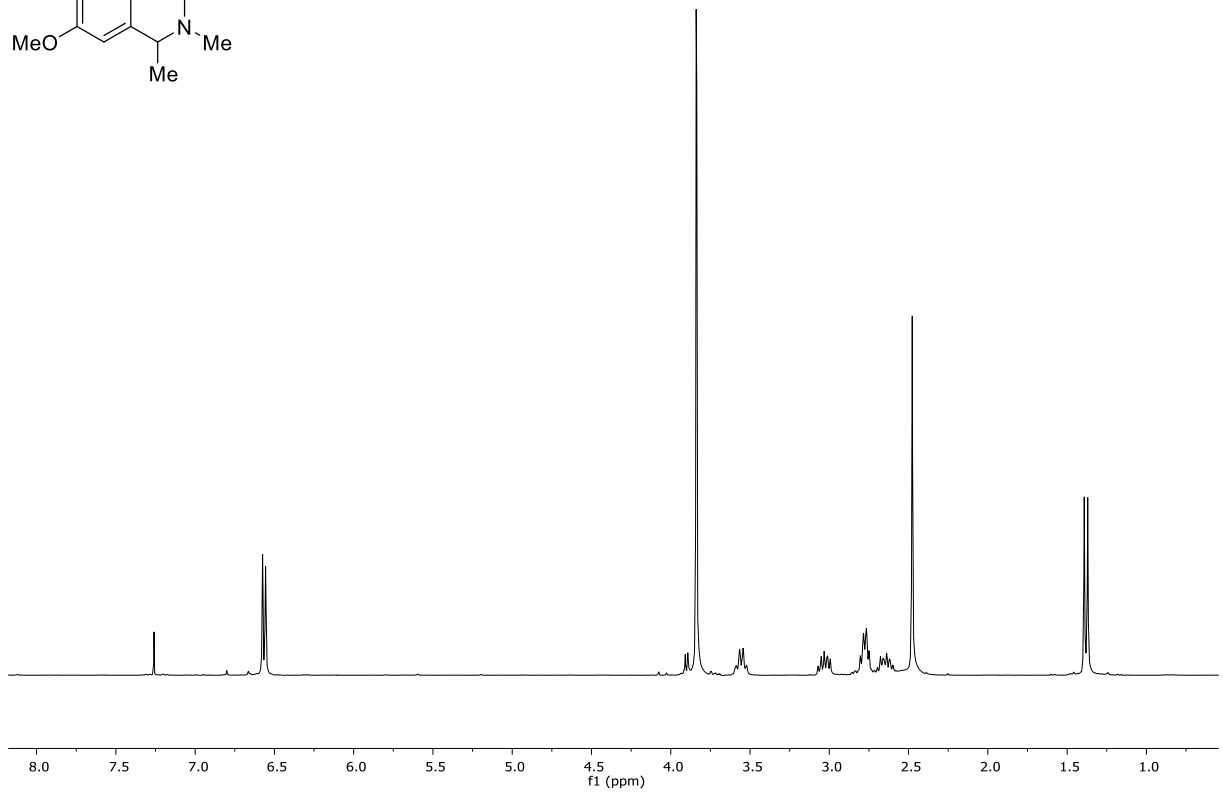
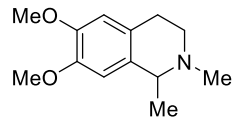
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **245**.



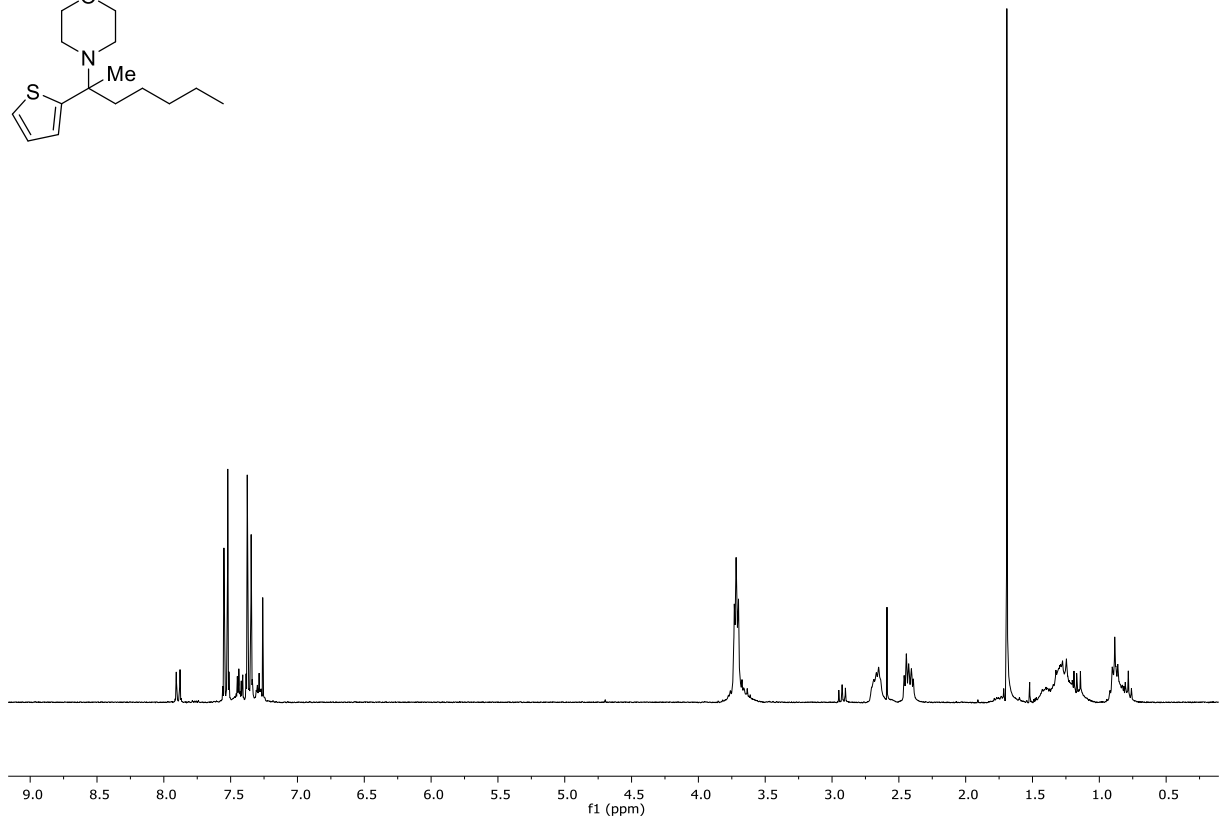
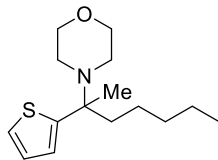
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **339**.



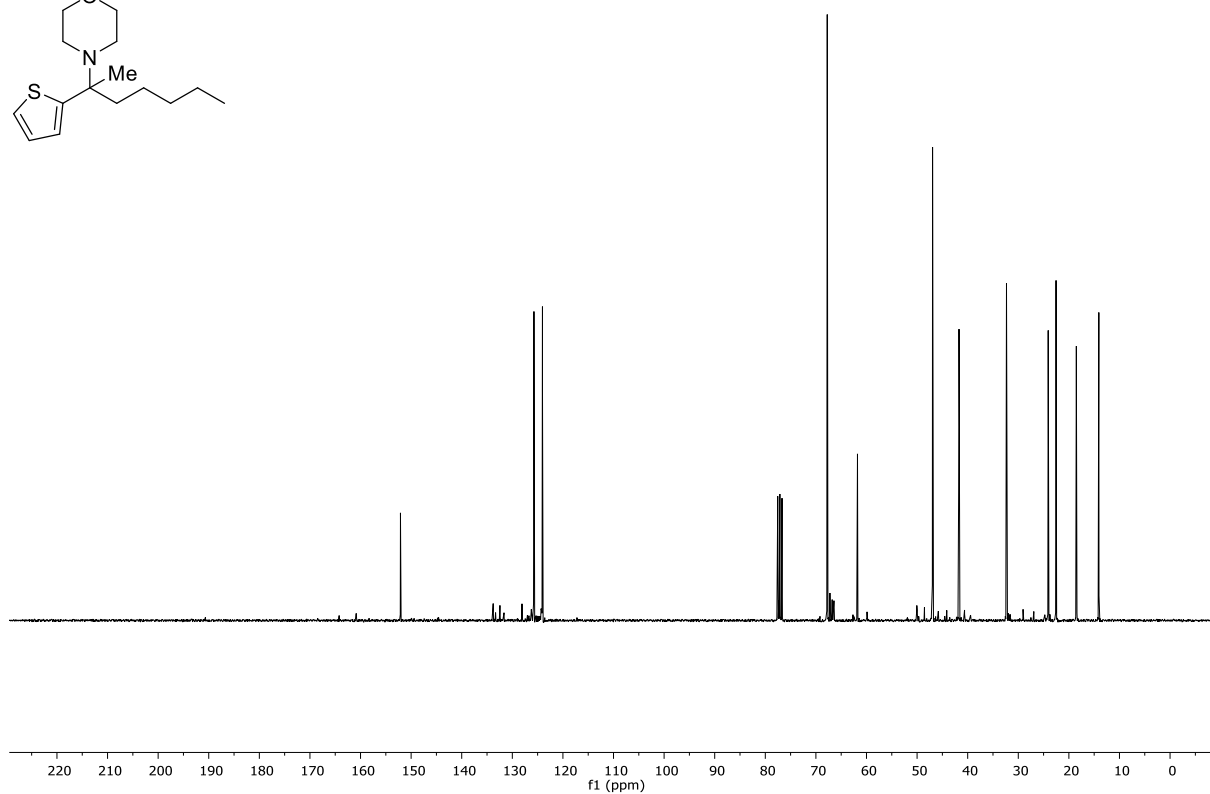
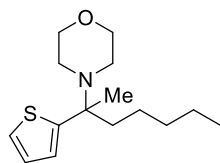
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **252**. $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) von **252**.



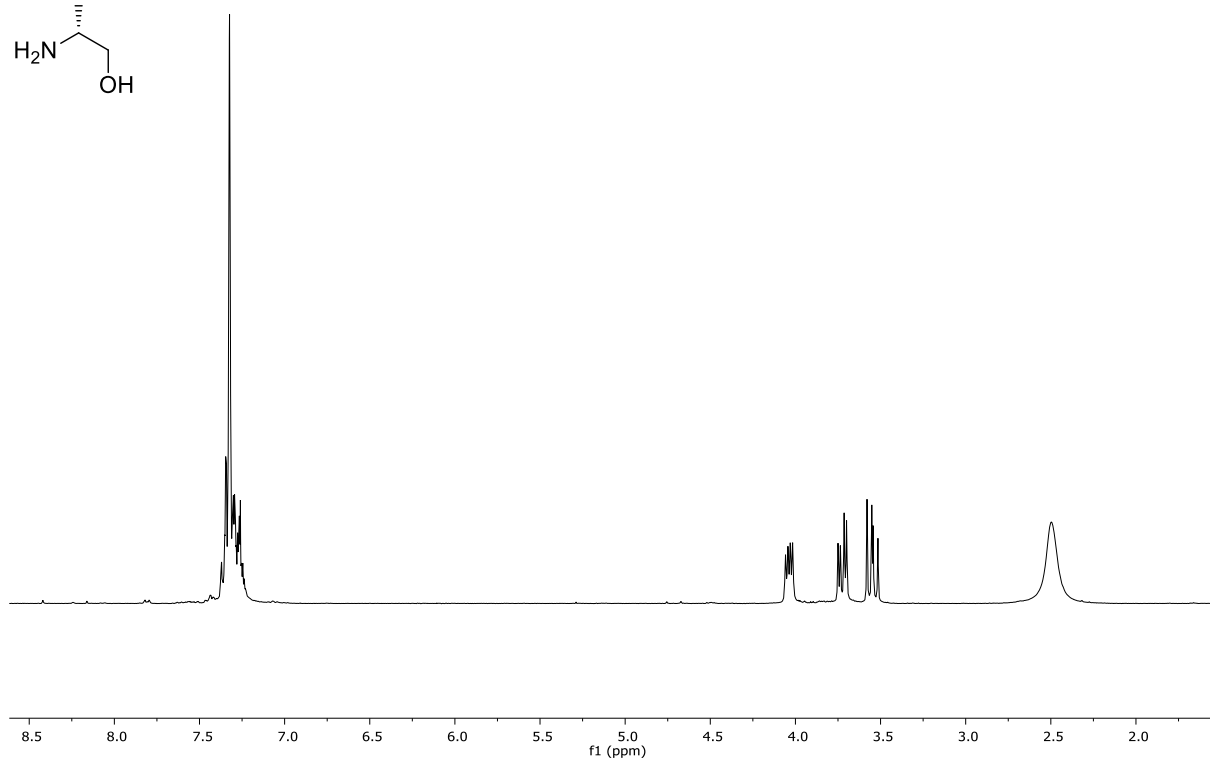
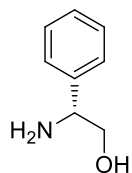
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von **253**.



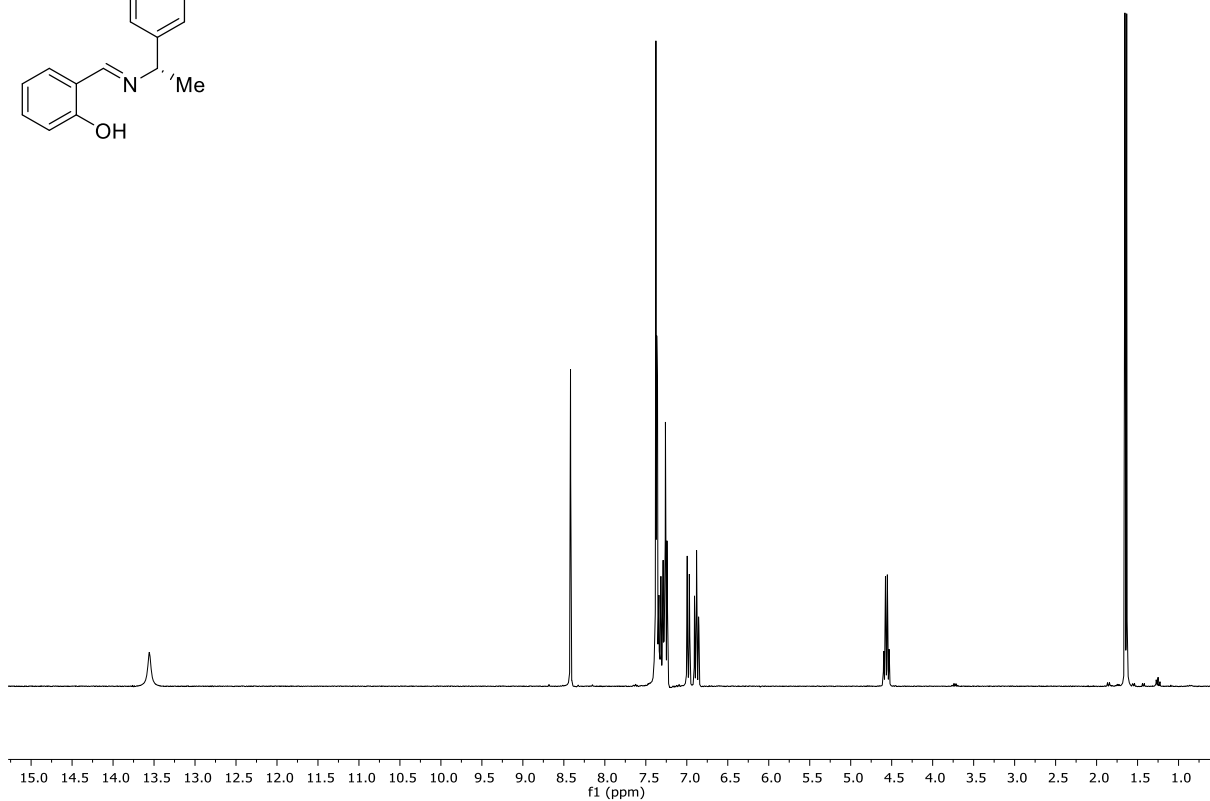
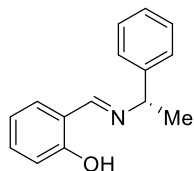
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von **254**.



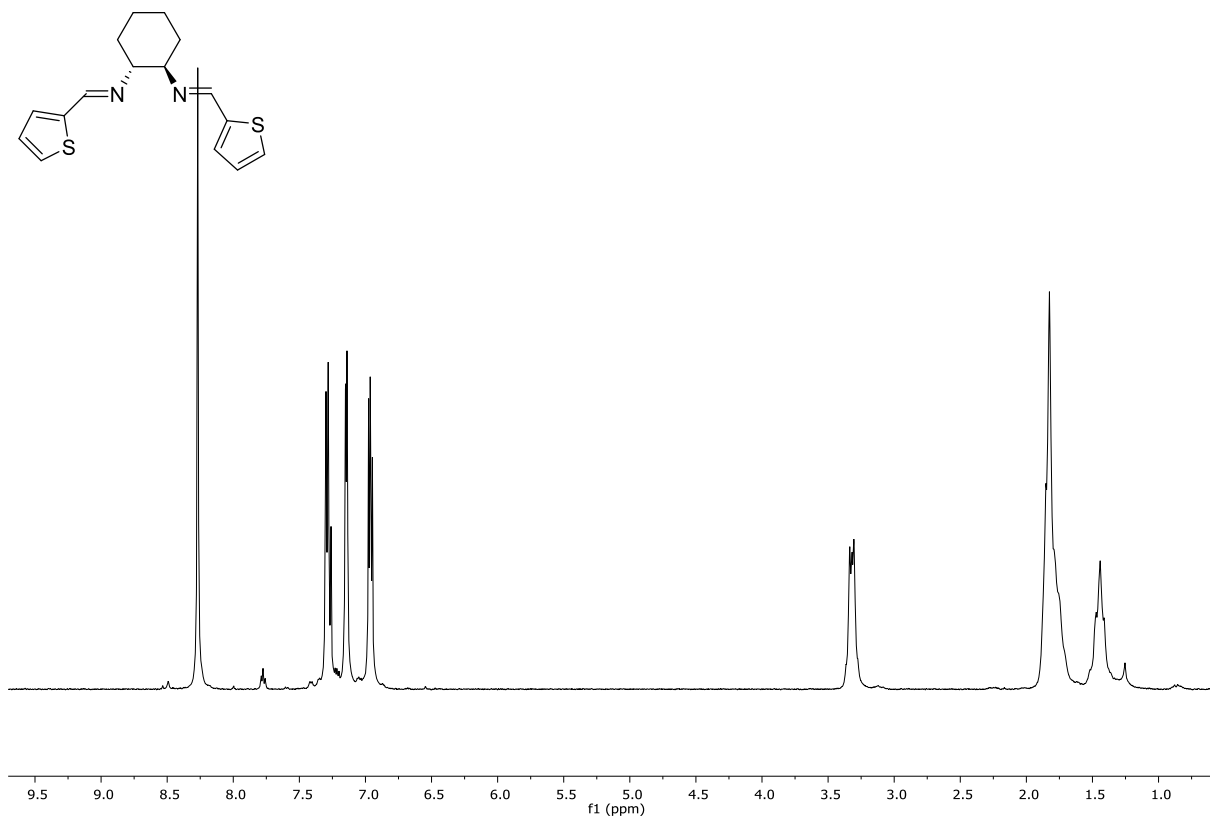
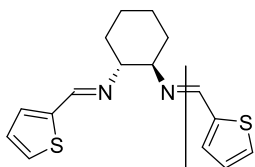
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) von **254**.



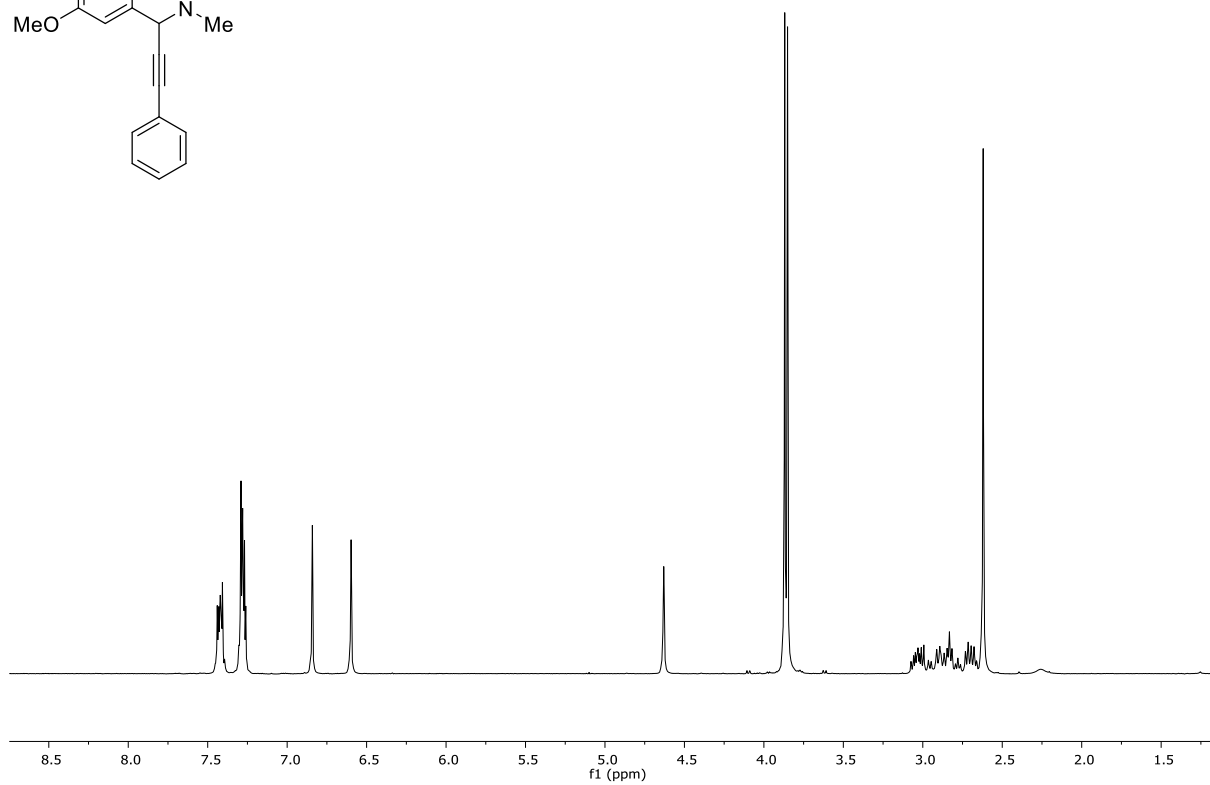
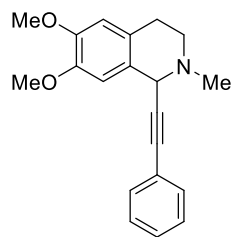
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **260**.



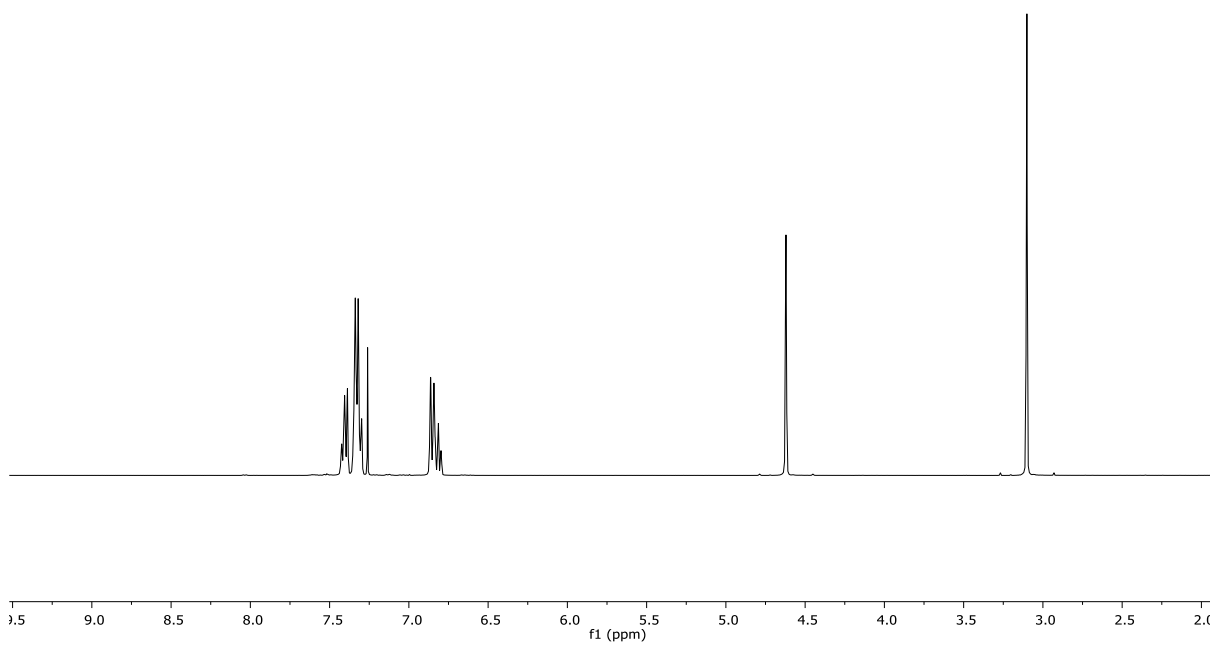
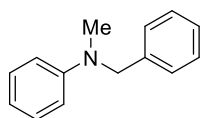
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **263**.



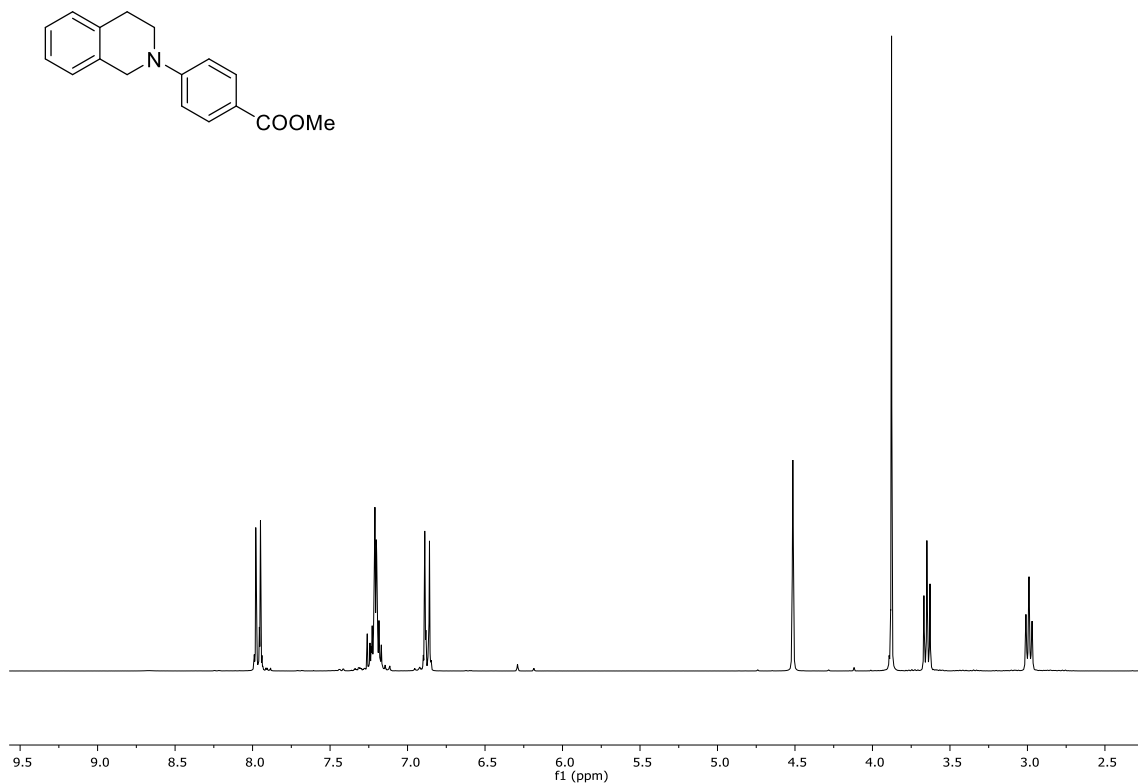
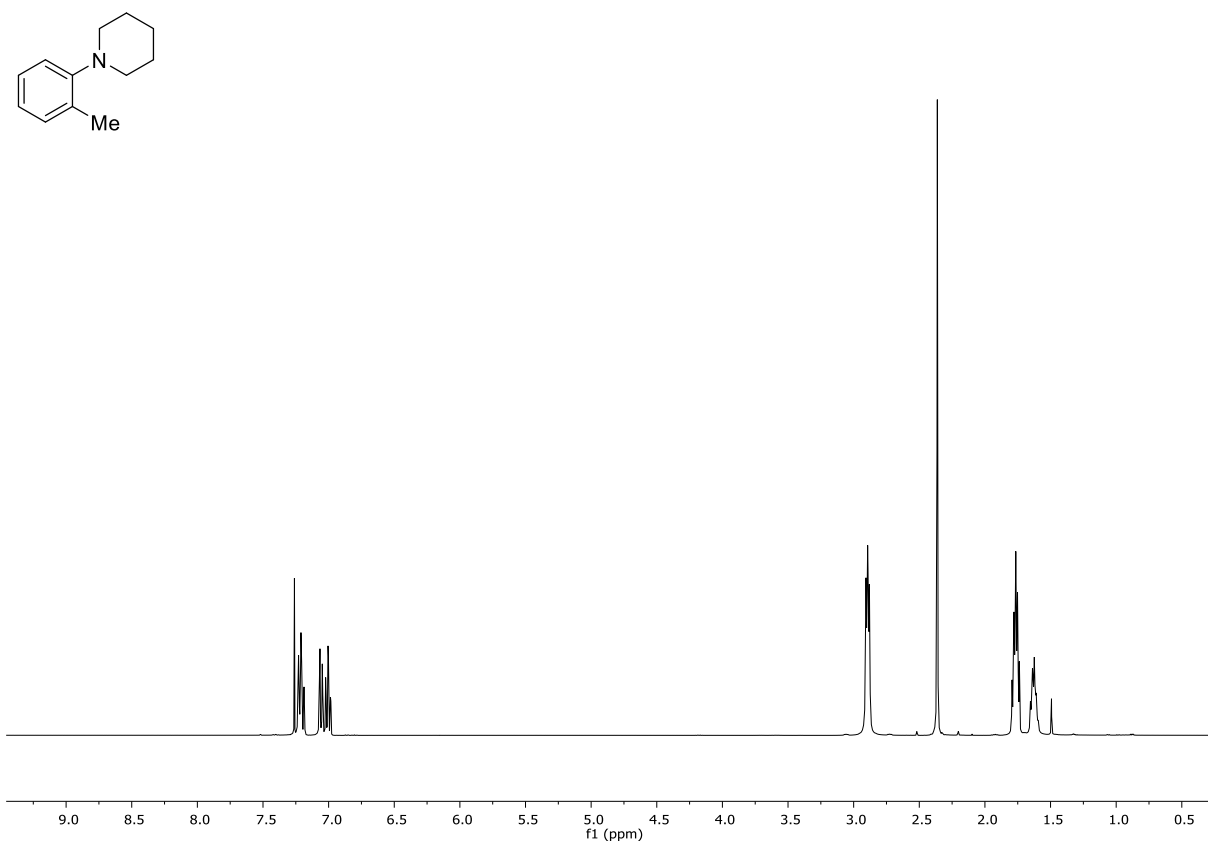
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **265**.

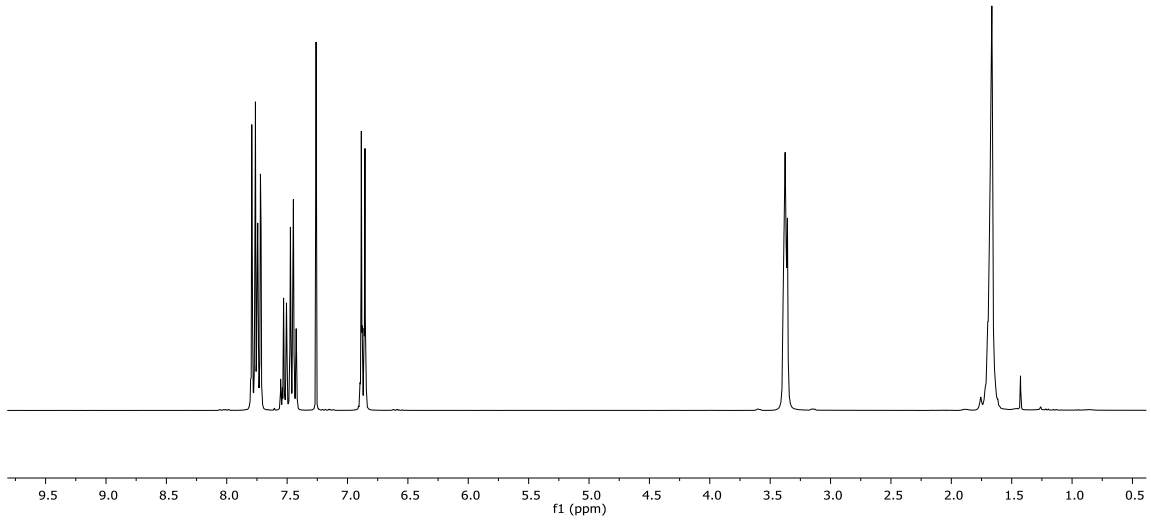
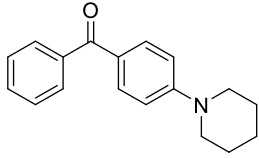


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **270**.

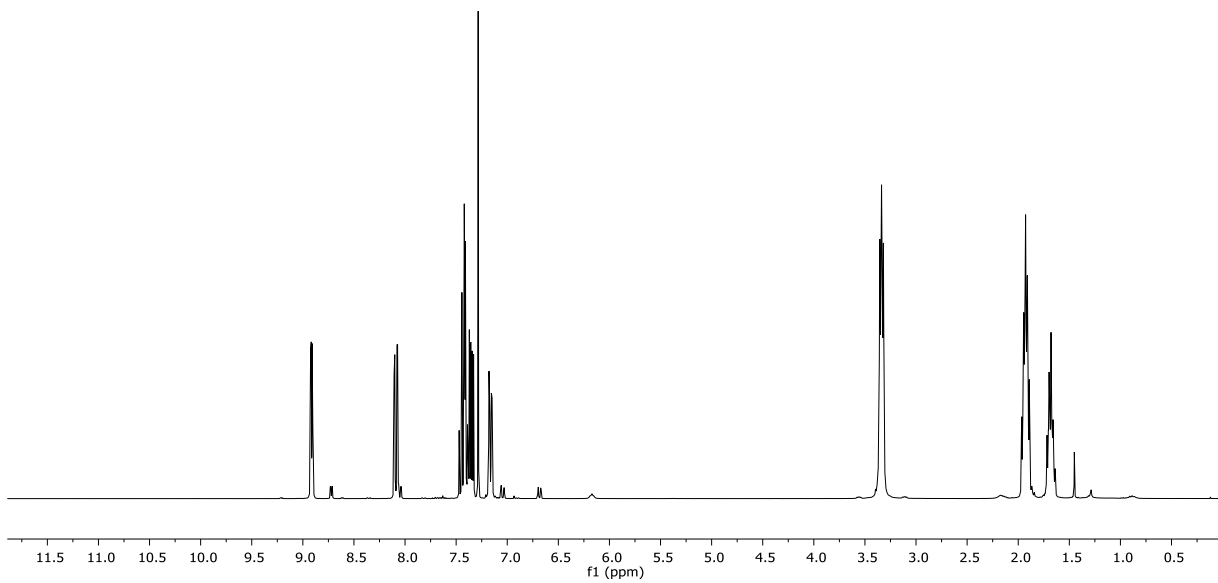
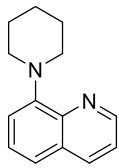


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **340**.

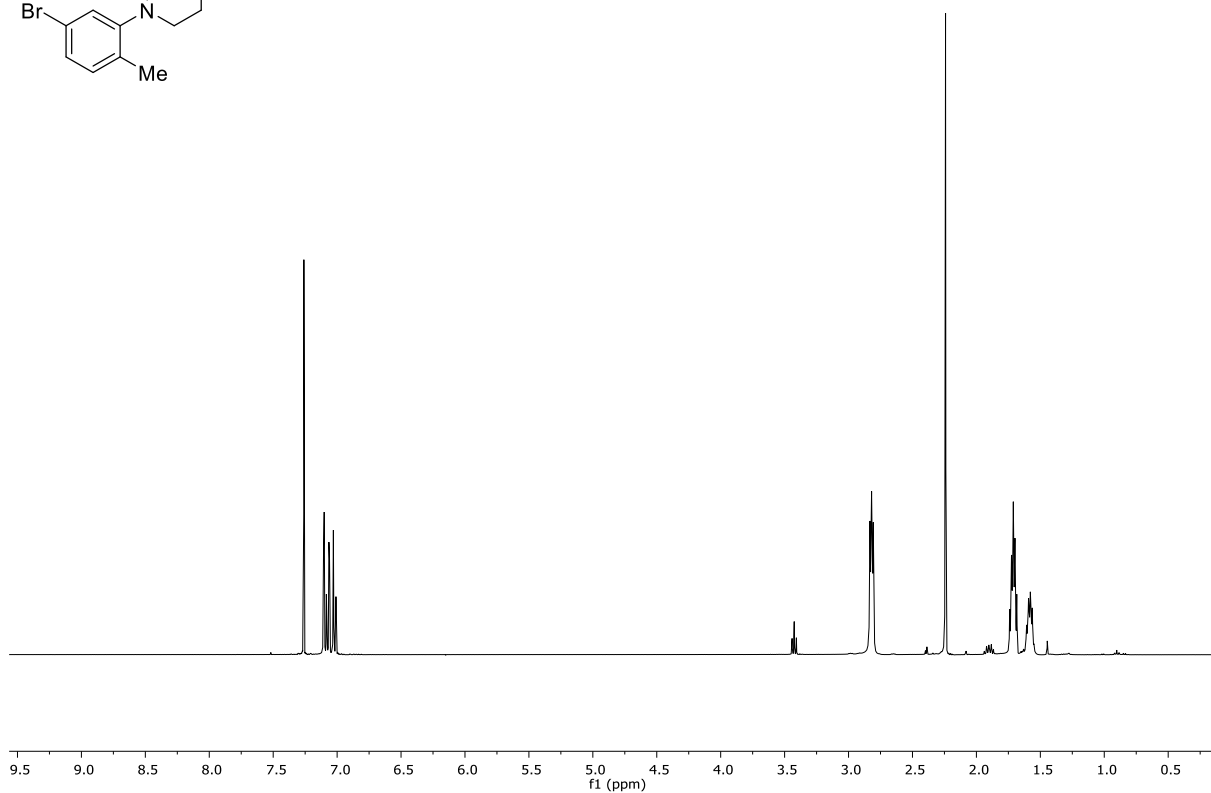
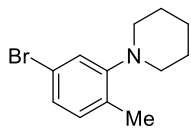
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von **295**. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **299**.



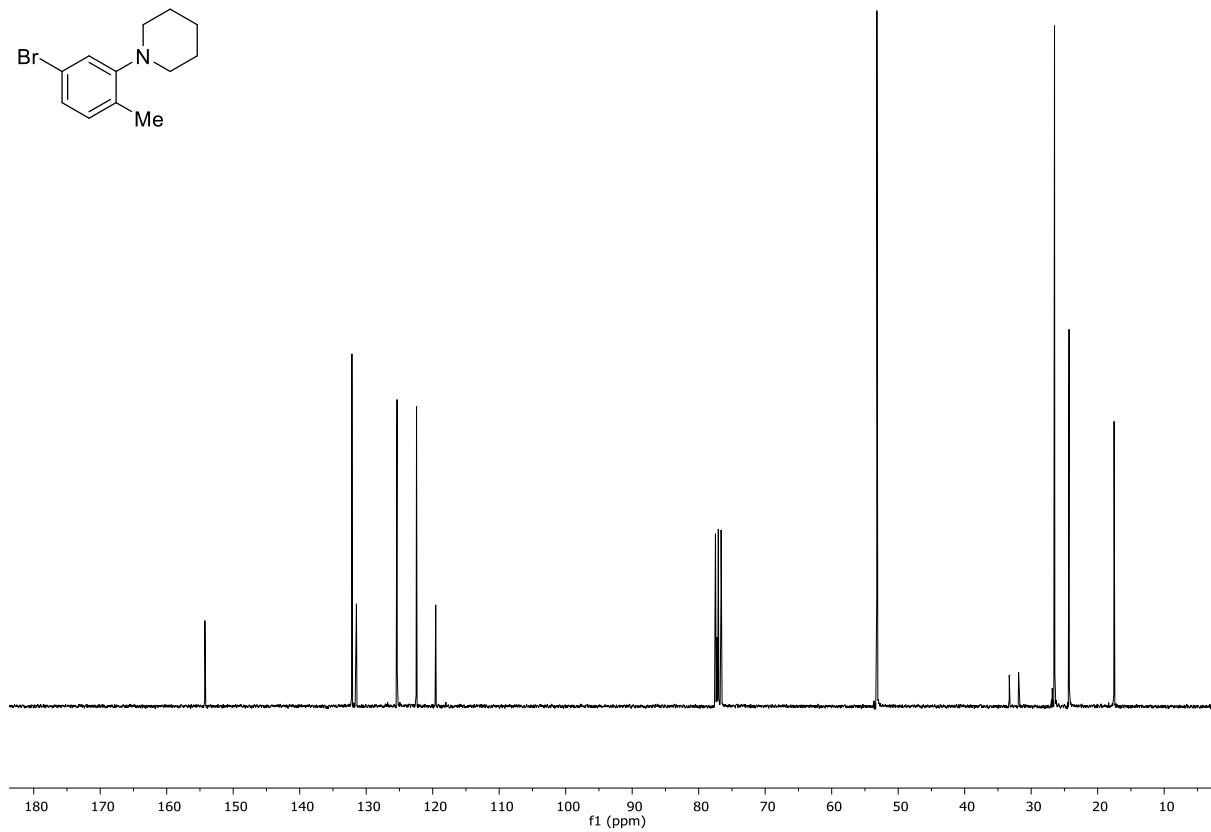
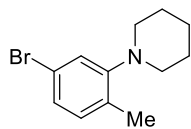
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von **300**.



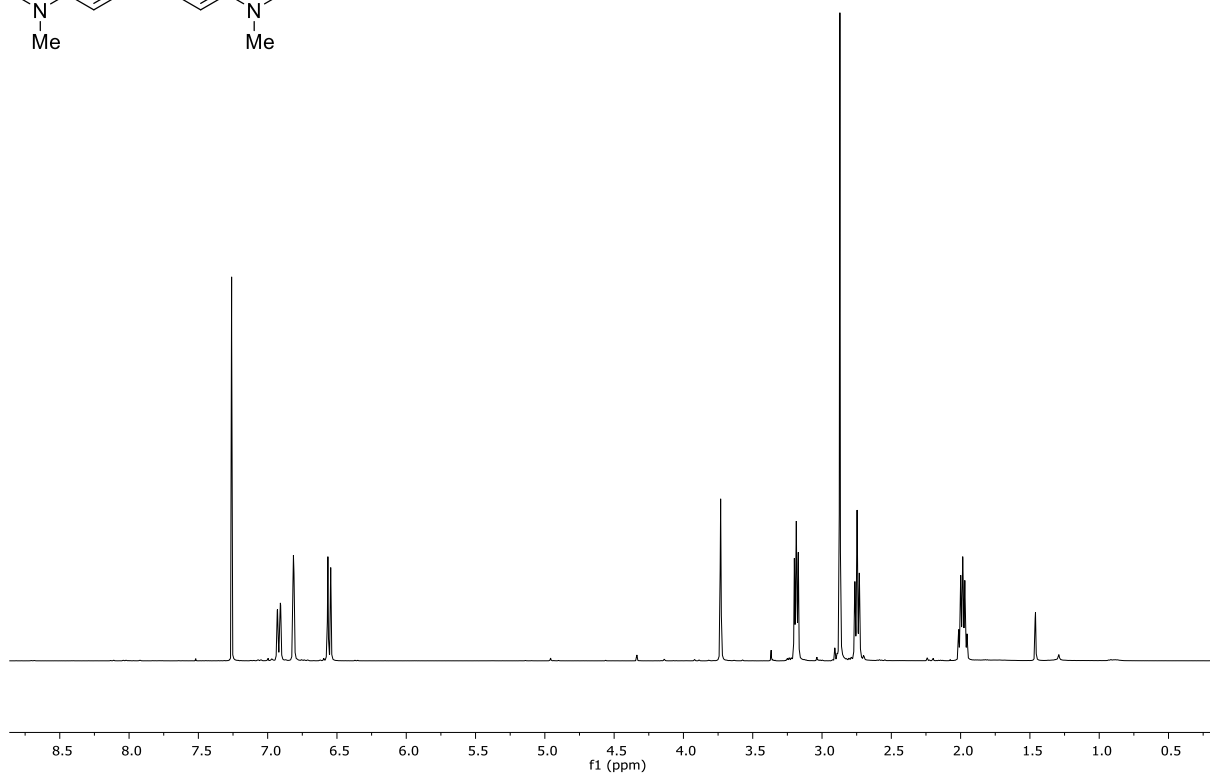
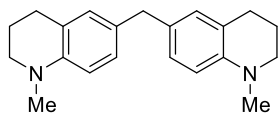
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von **304**.



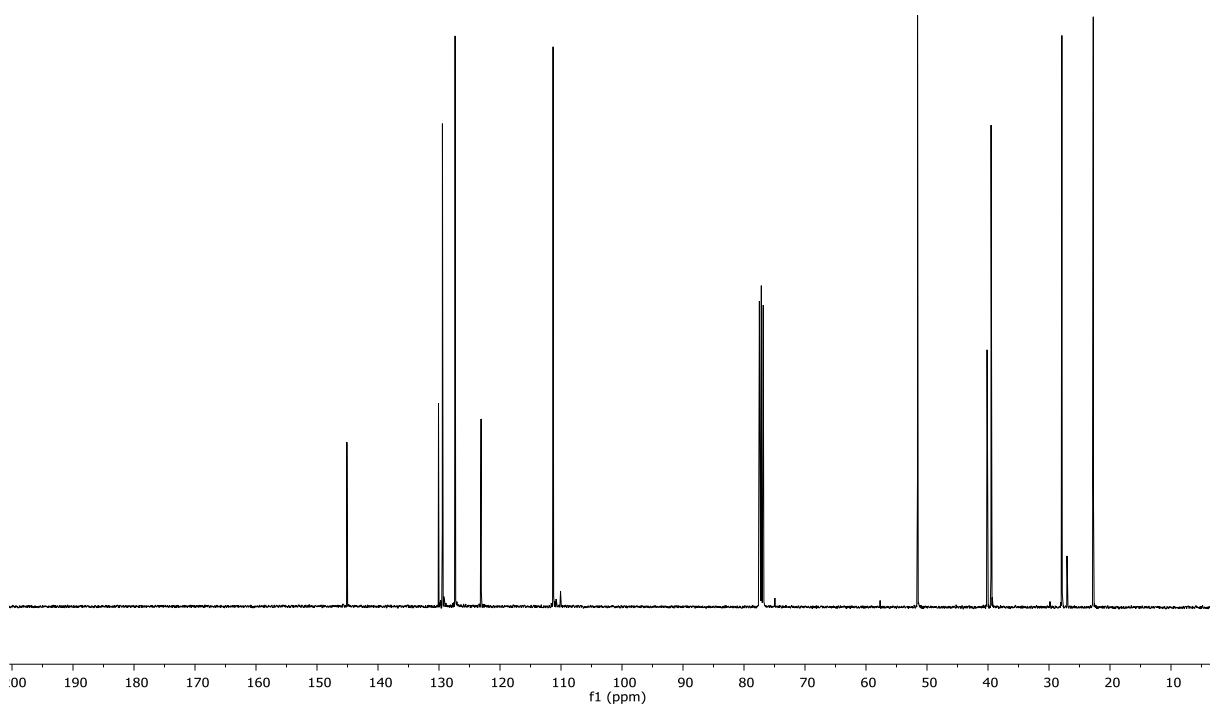
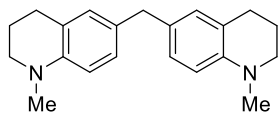
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **305**.



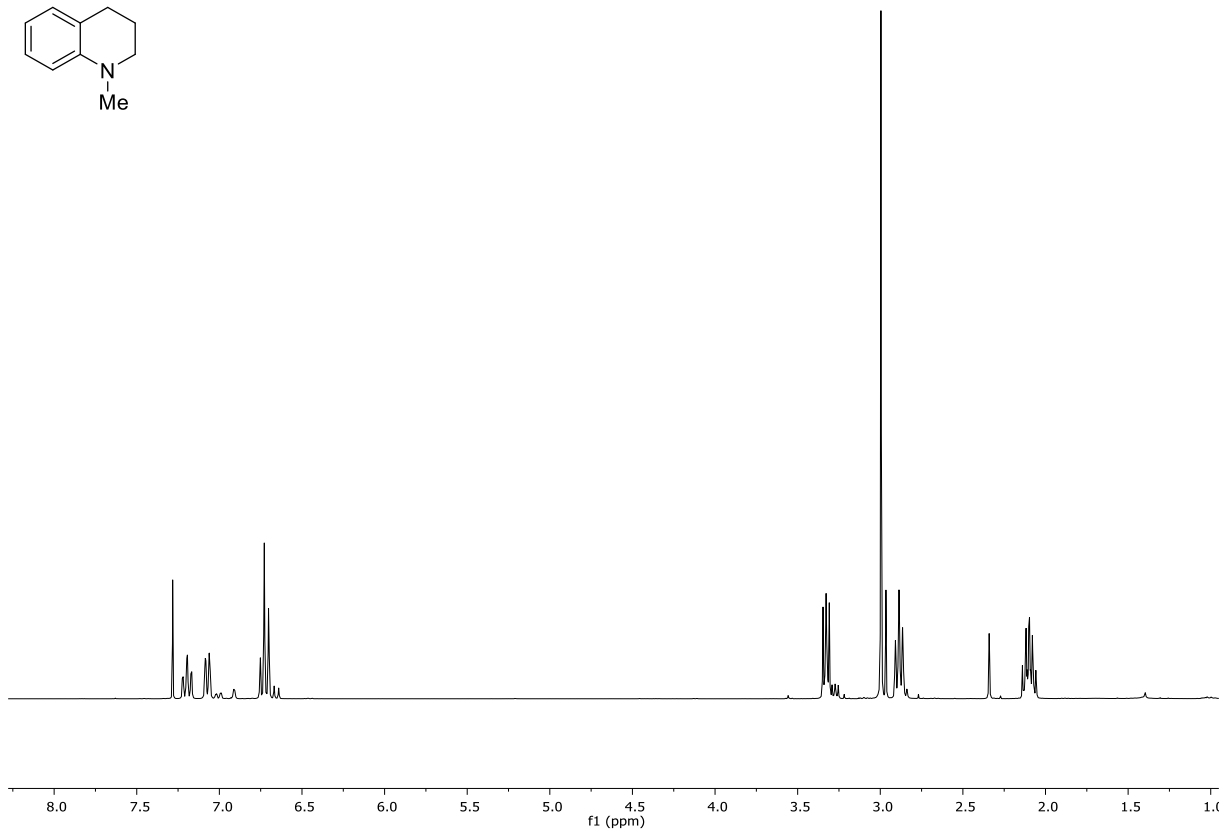
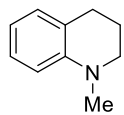
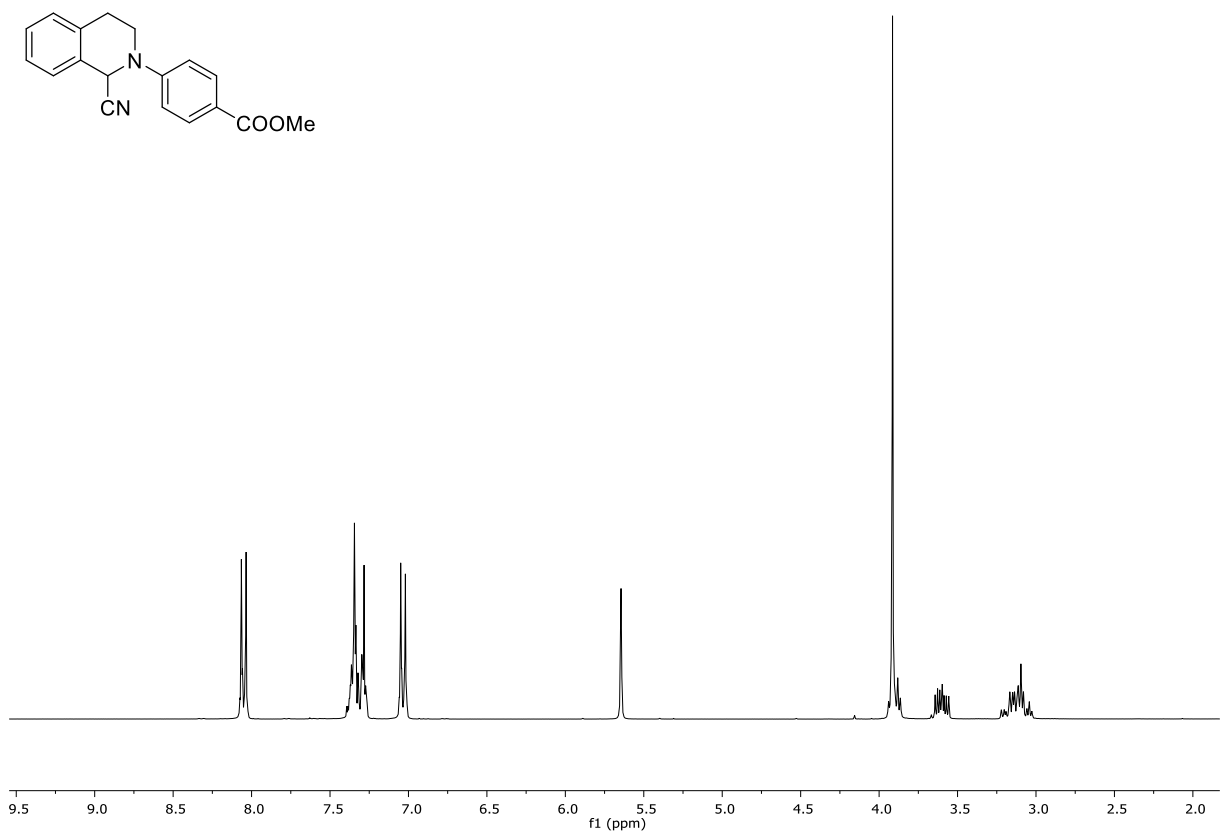
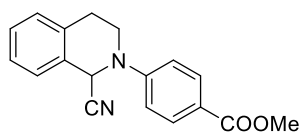
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) von **305**.

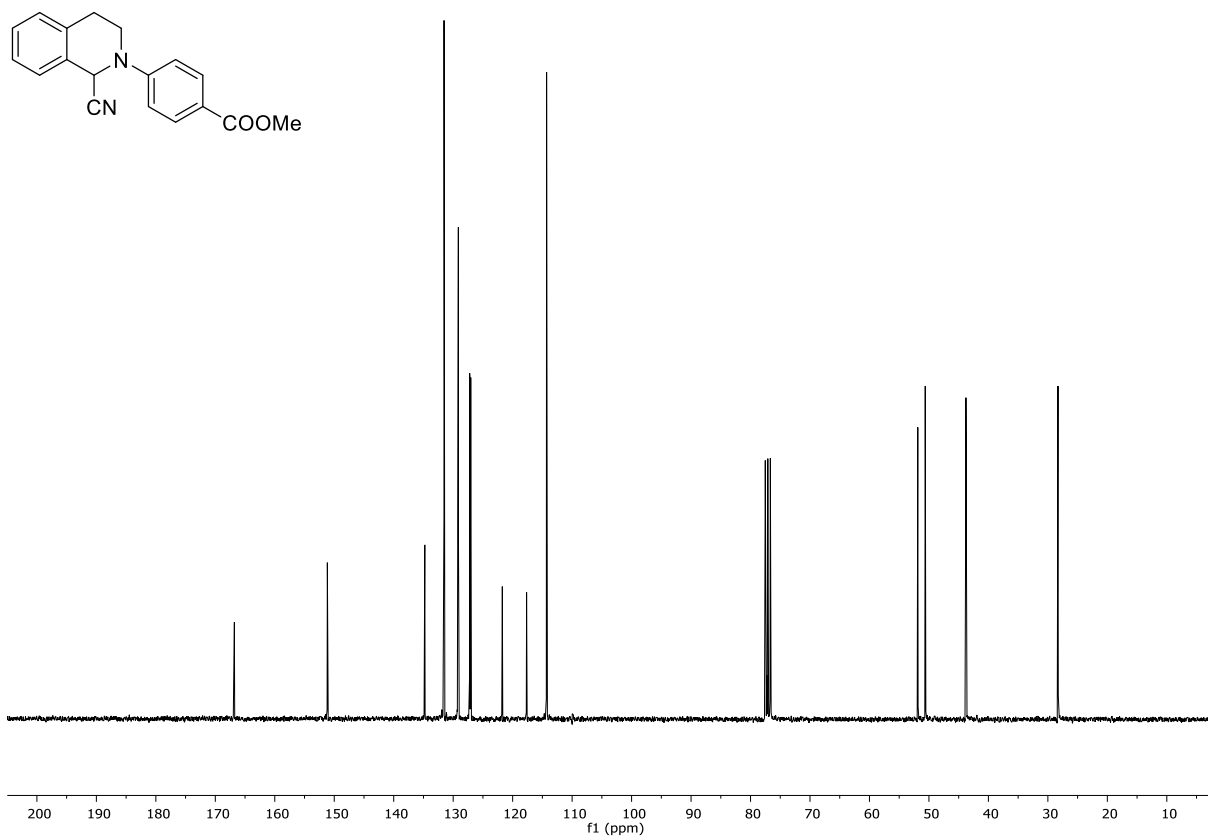


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von **310**.

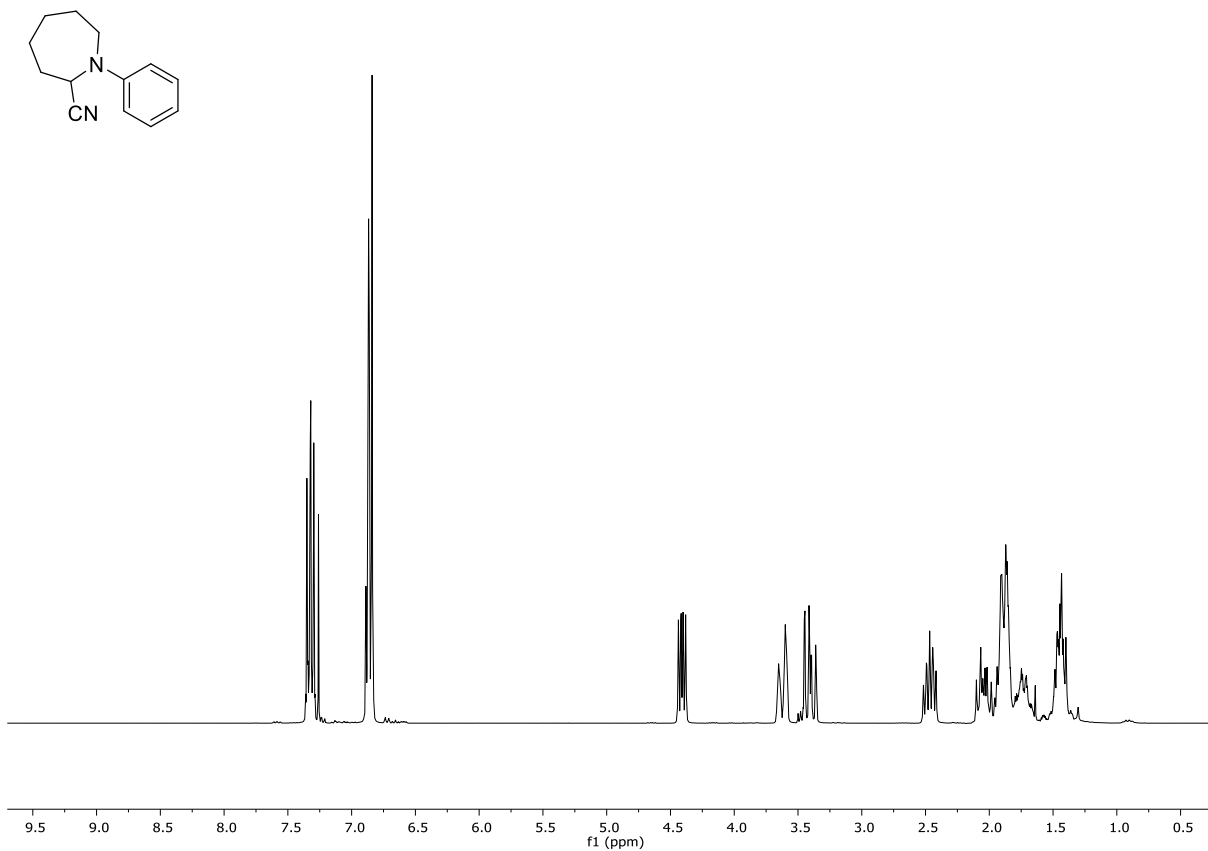


$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) von **310**.

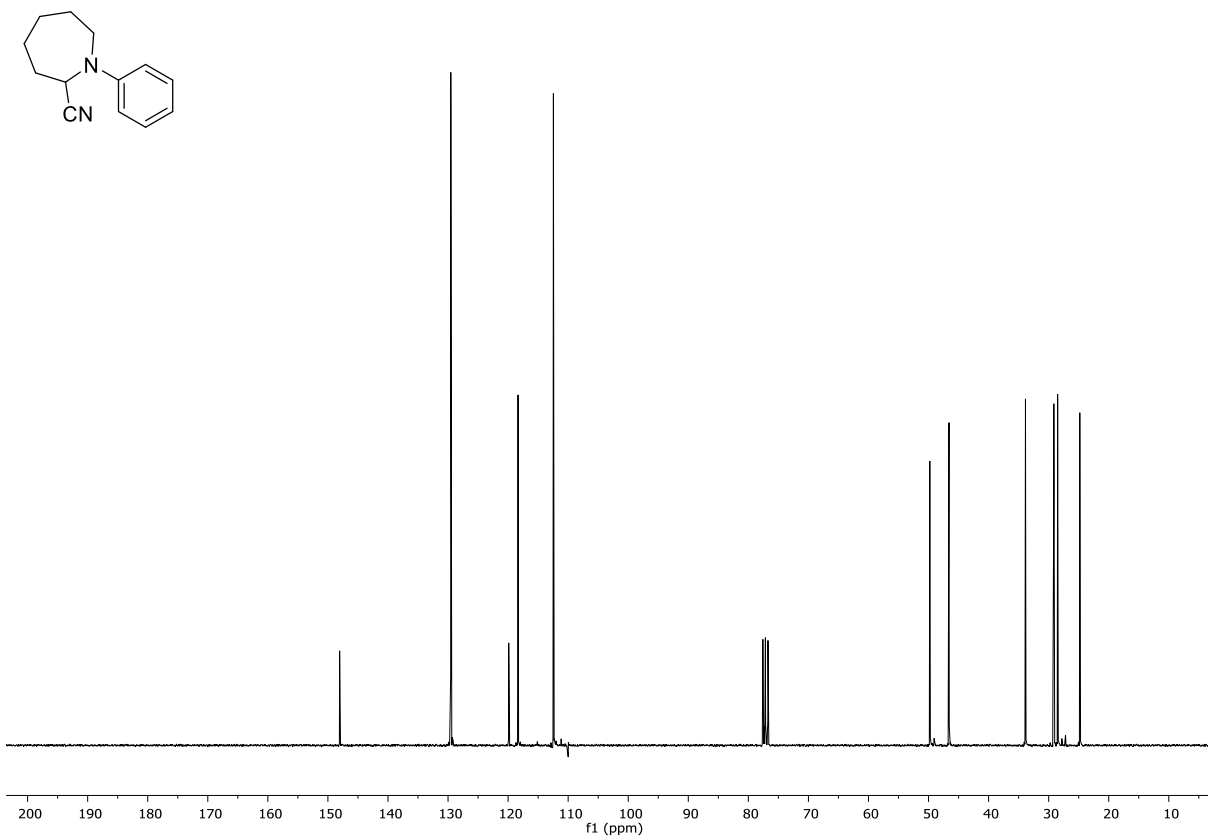
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **309**. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **319**.



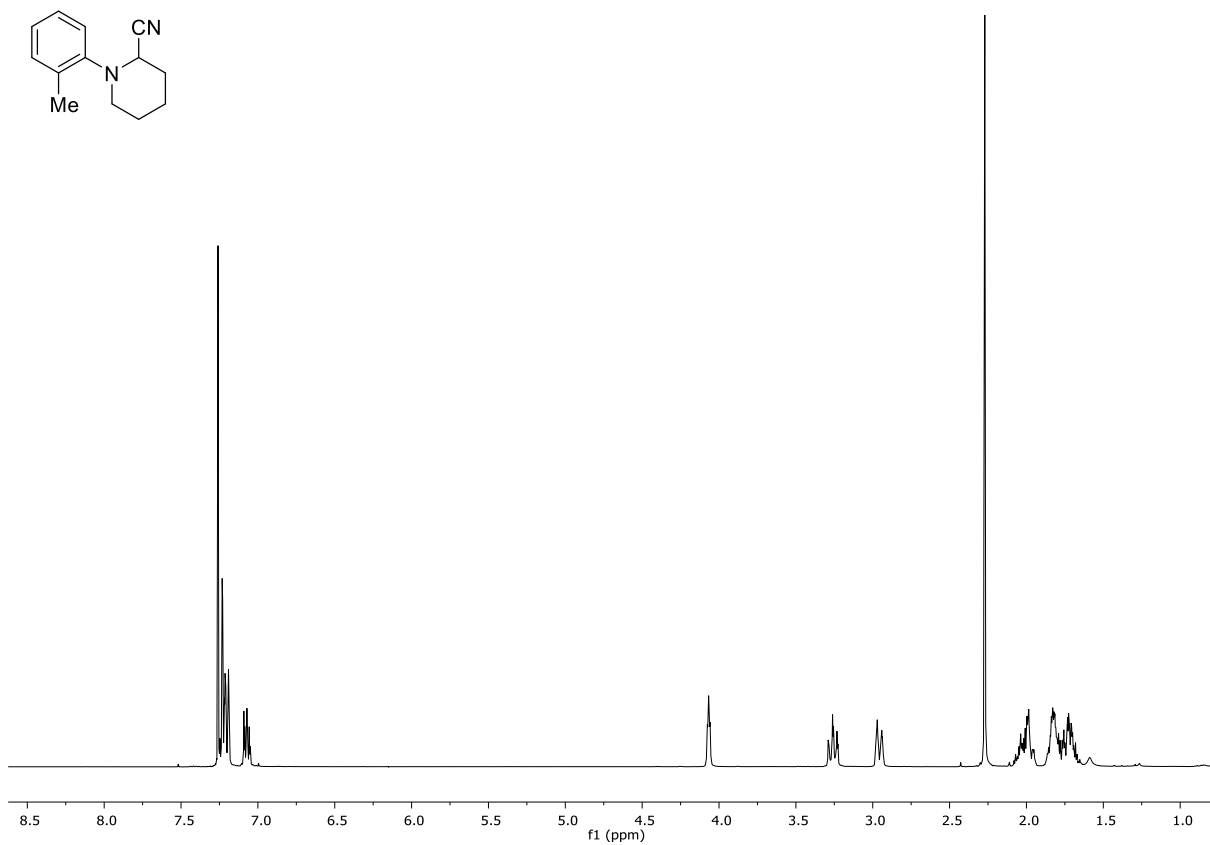
^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3) von **319**.



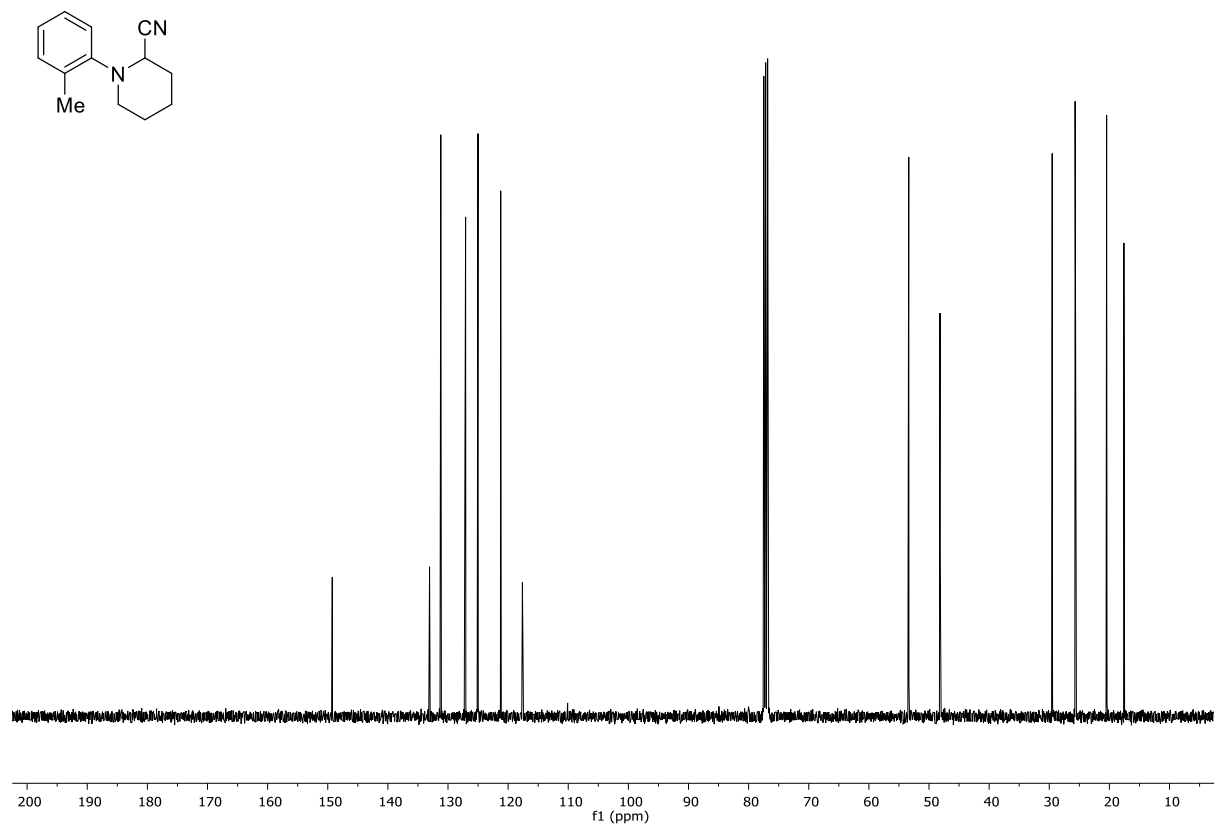
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) von **322**.



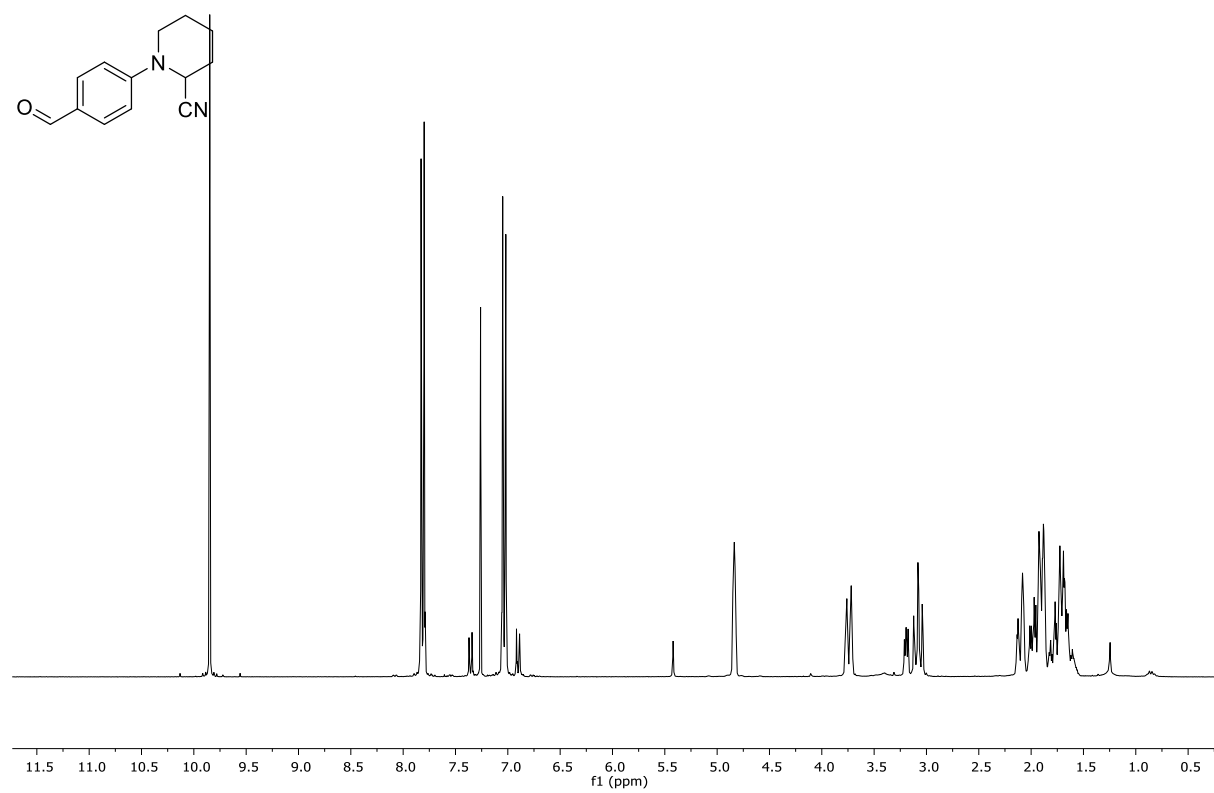
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) von **322**.



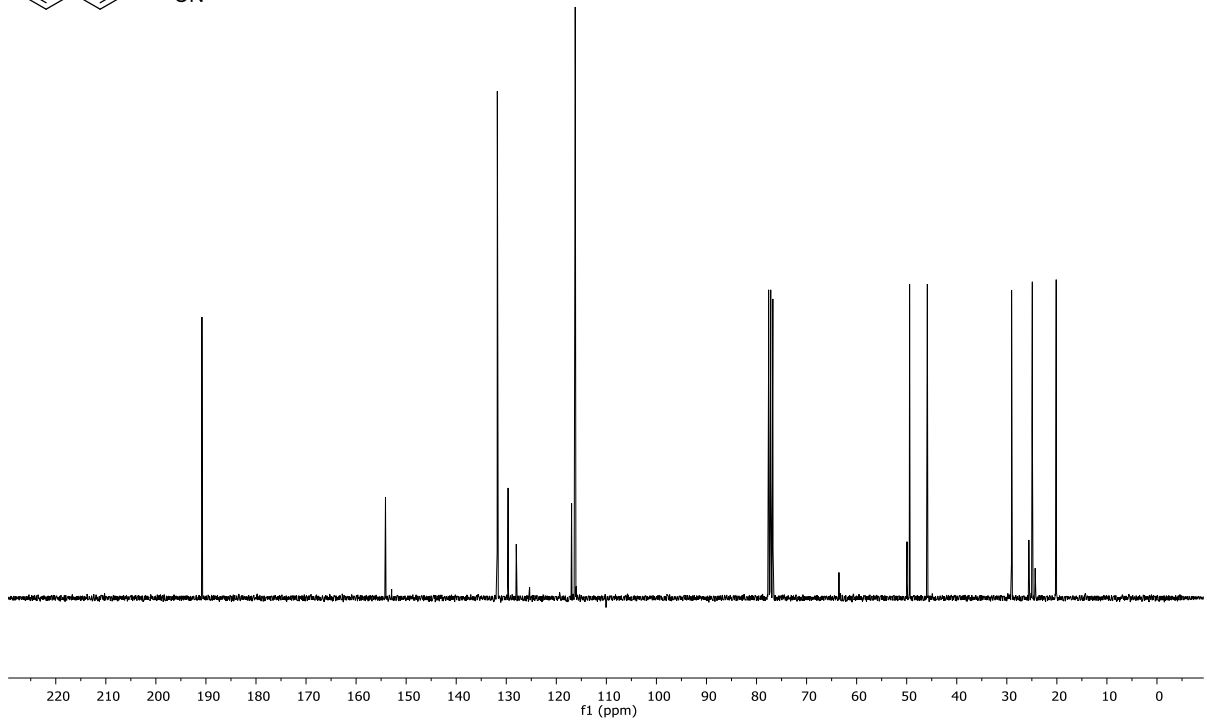
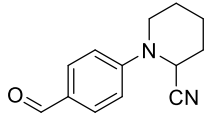
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **323**.



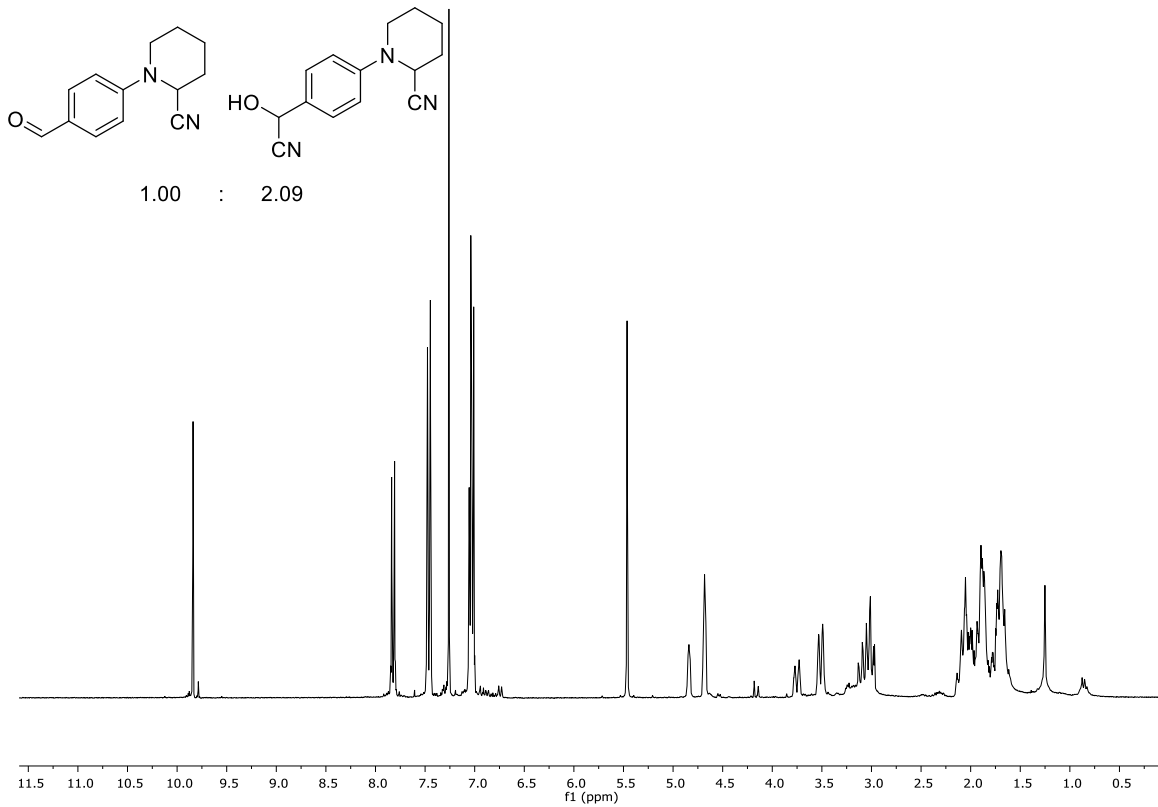
^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3) von **323**.



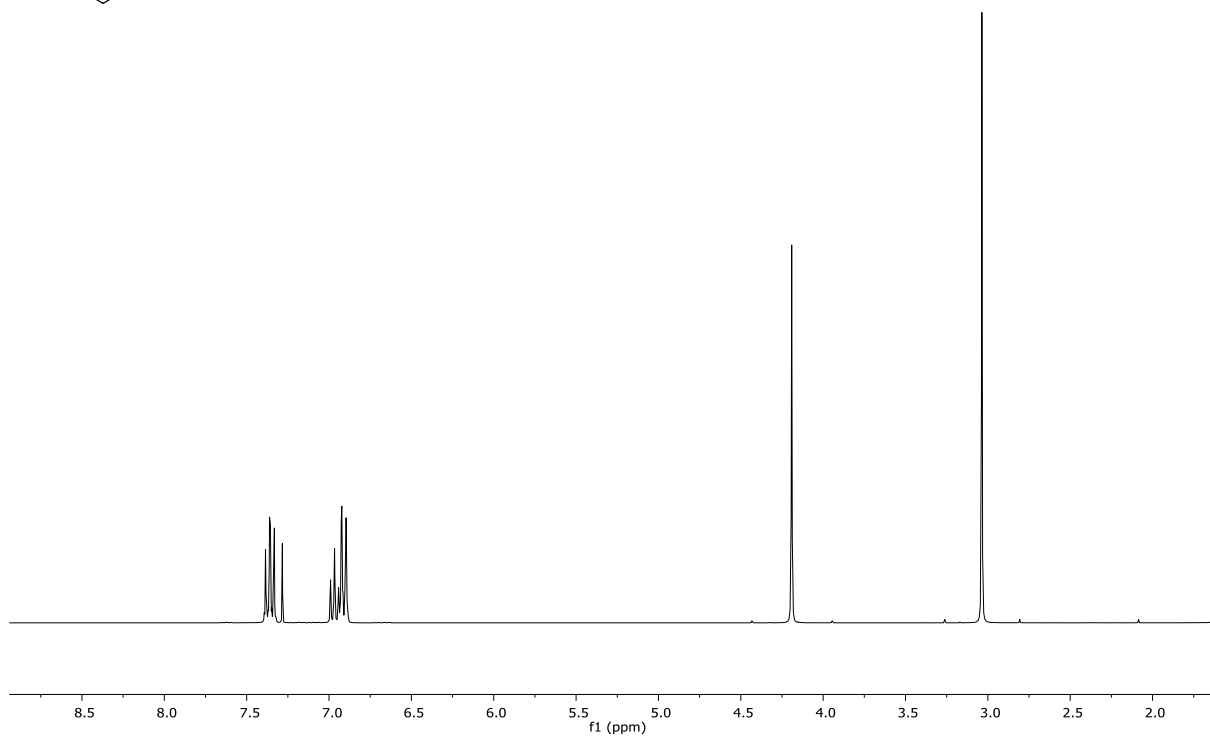
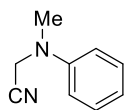
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) von **324**.



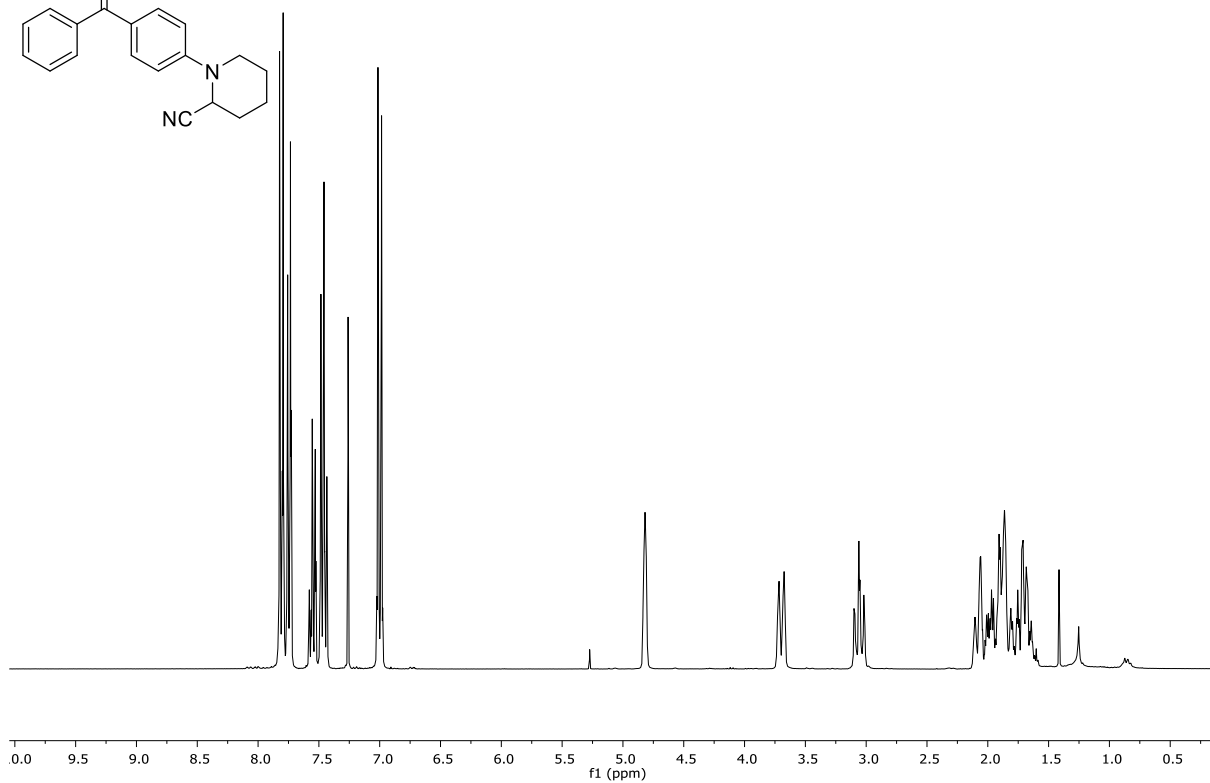
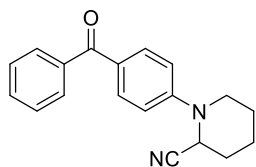
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) von **324**.



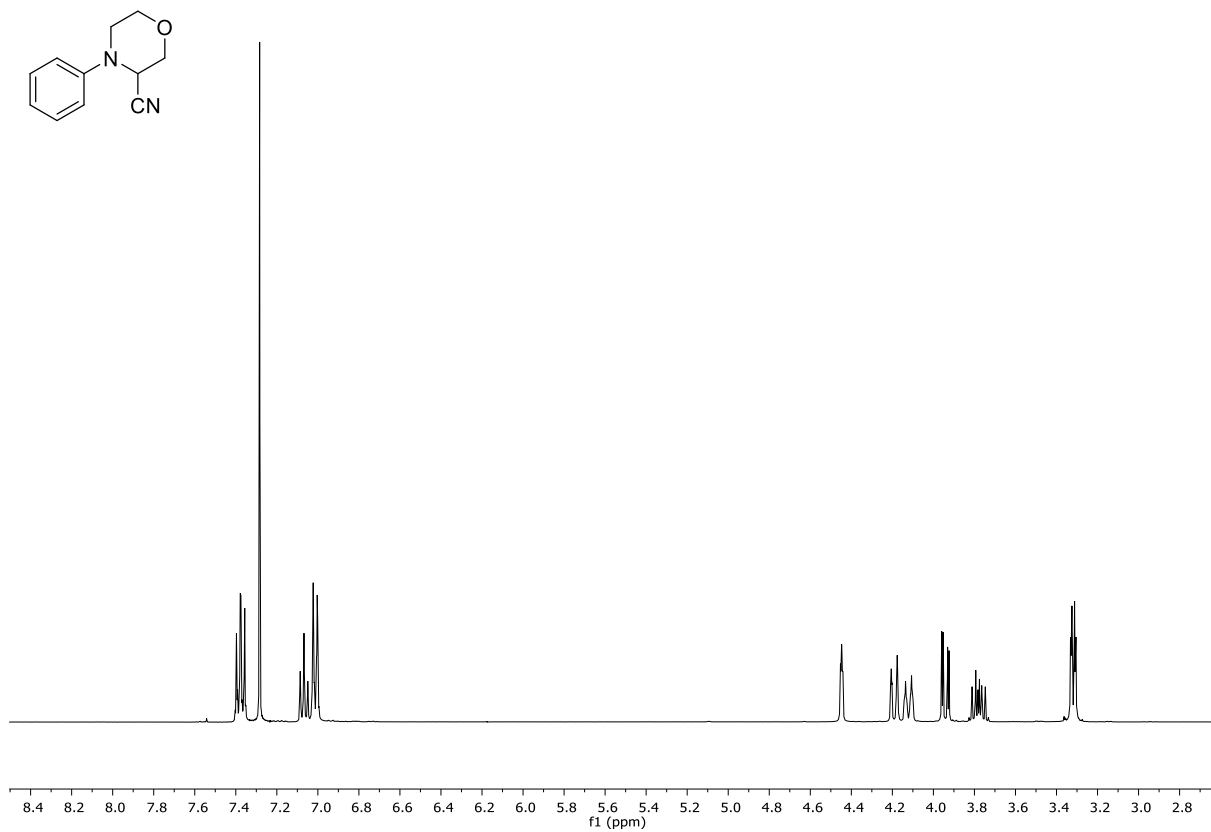
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **324** und dem entsprechenden Cyanhydrin.

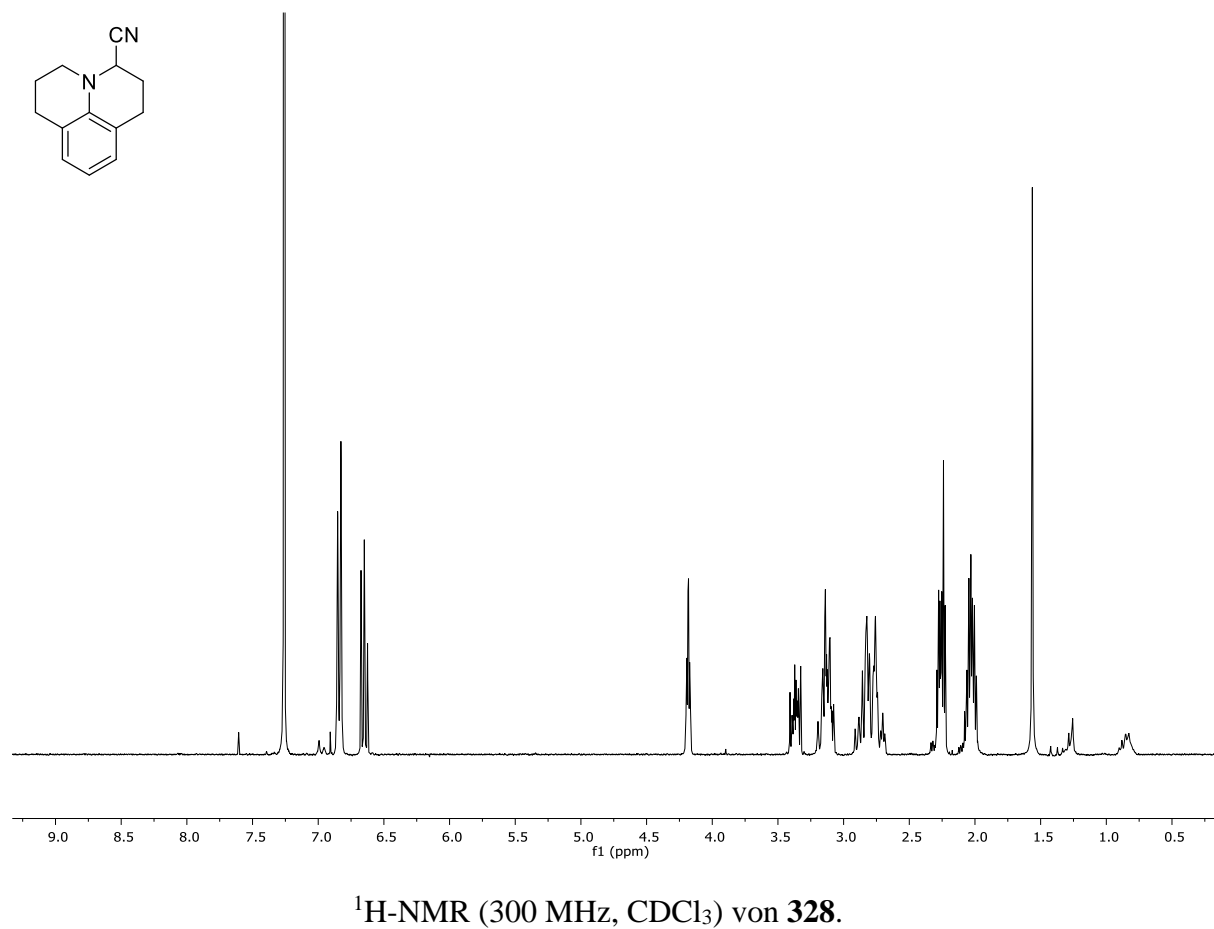
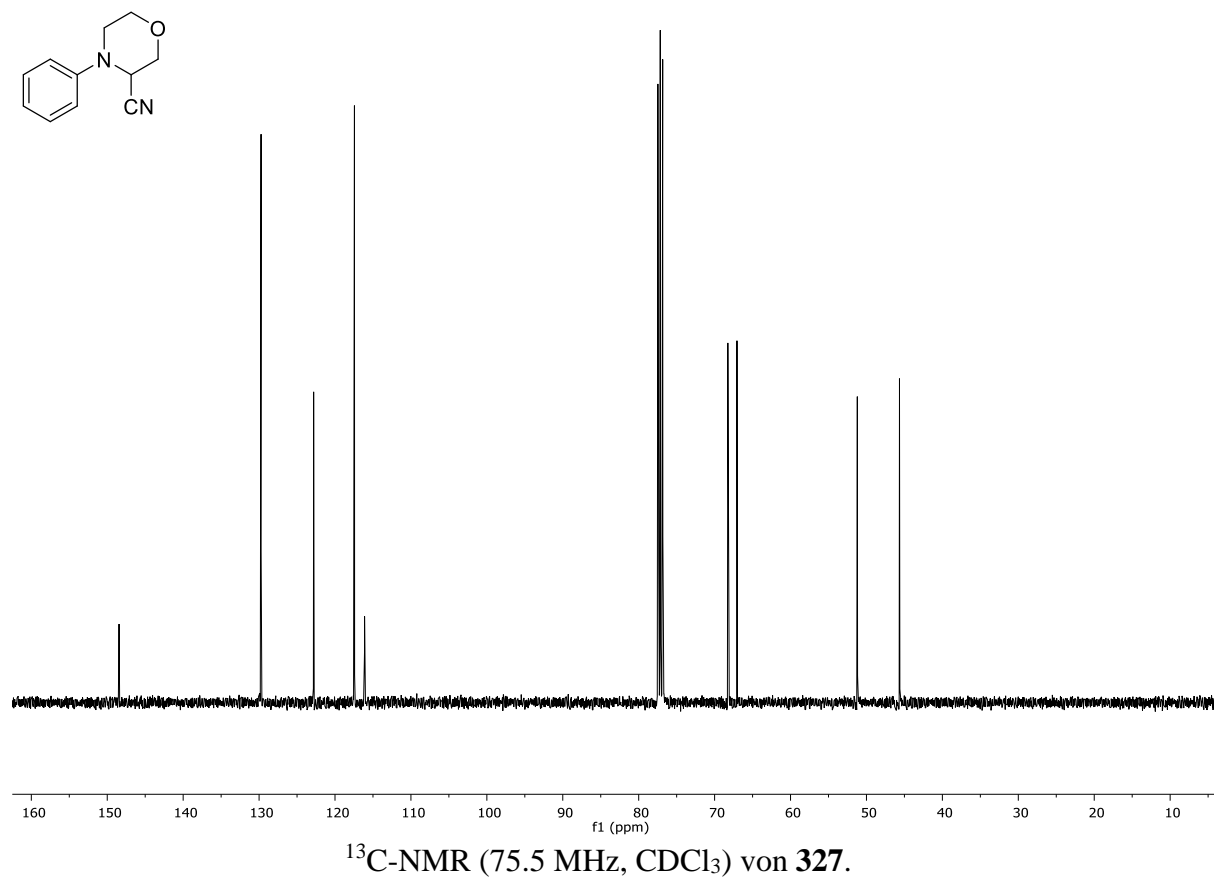


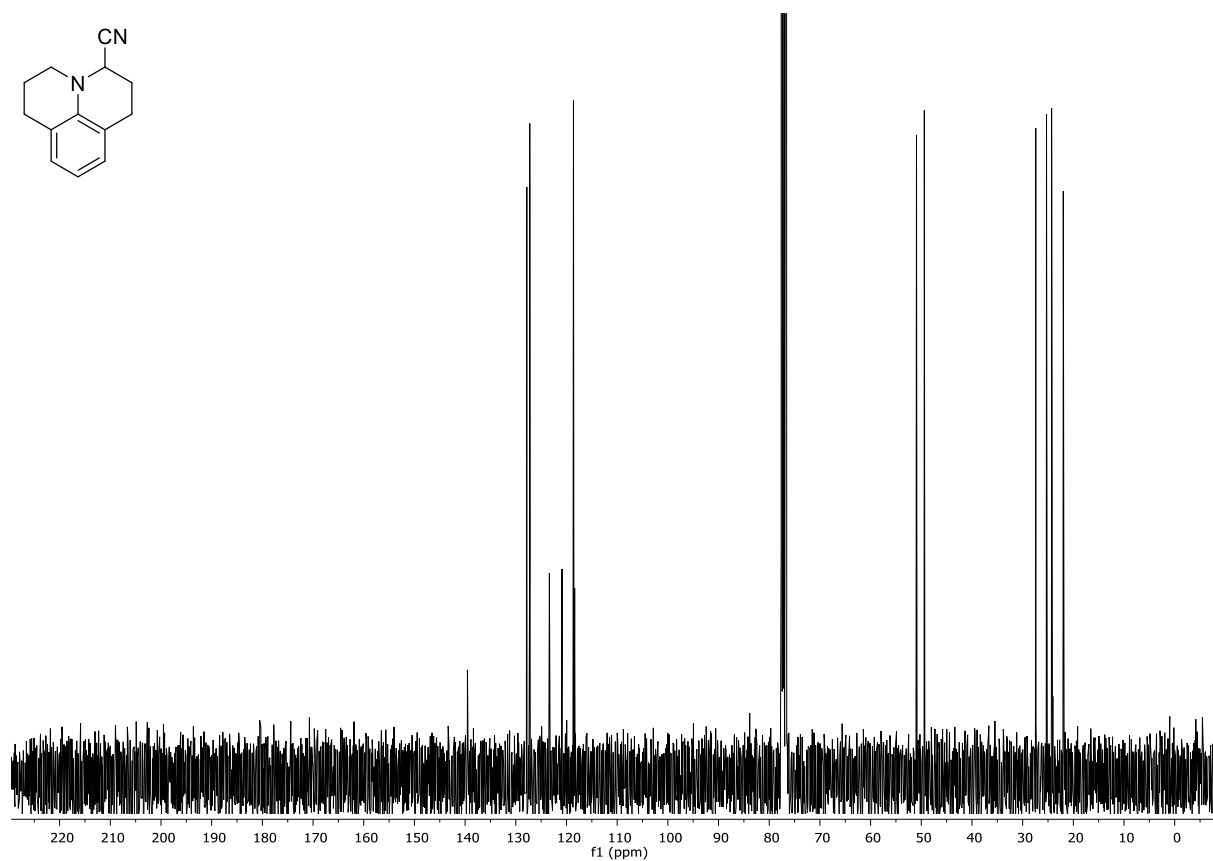
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **325**.



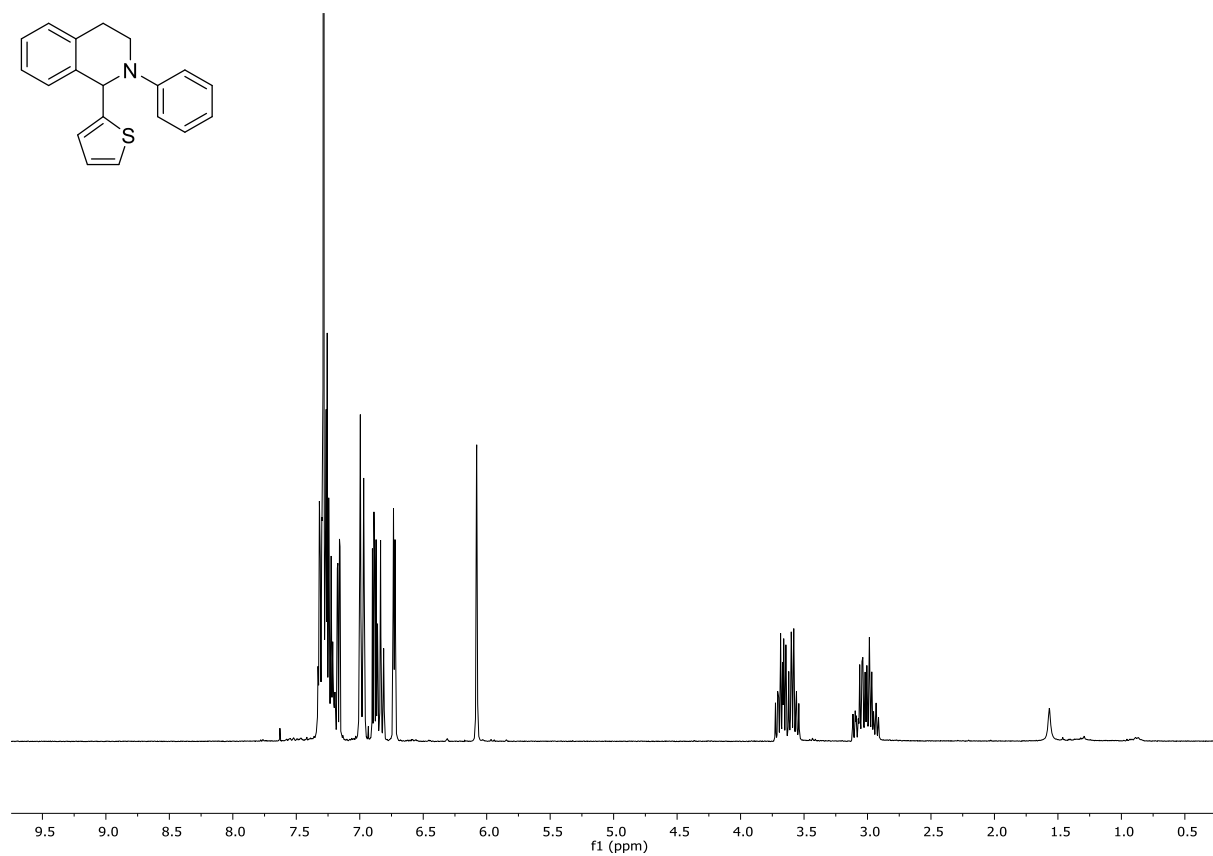
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von **326**.

 ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3) von **326**. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) von **327**.

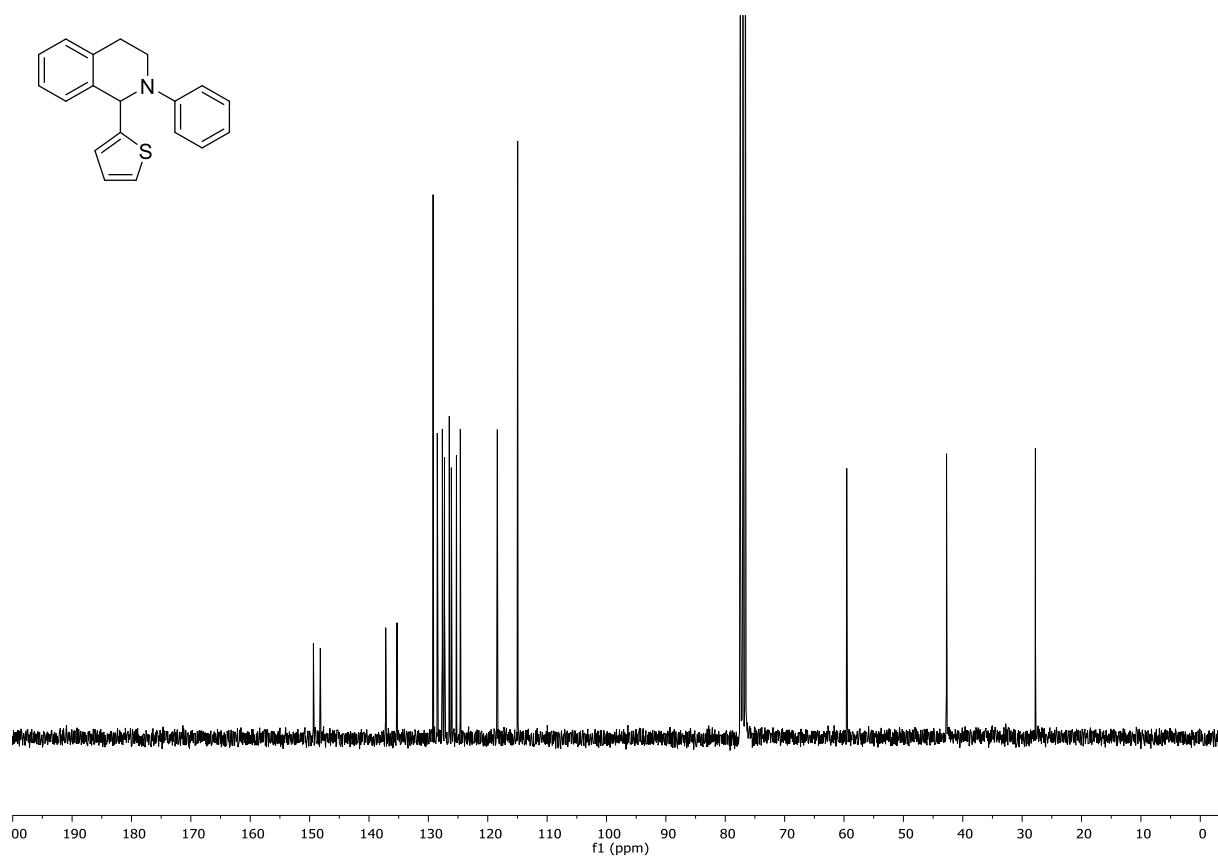
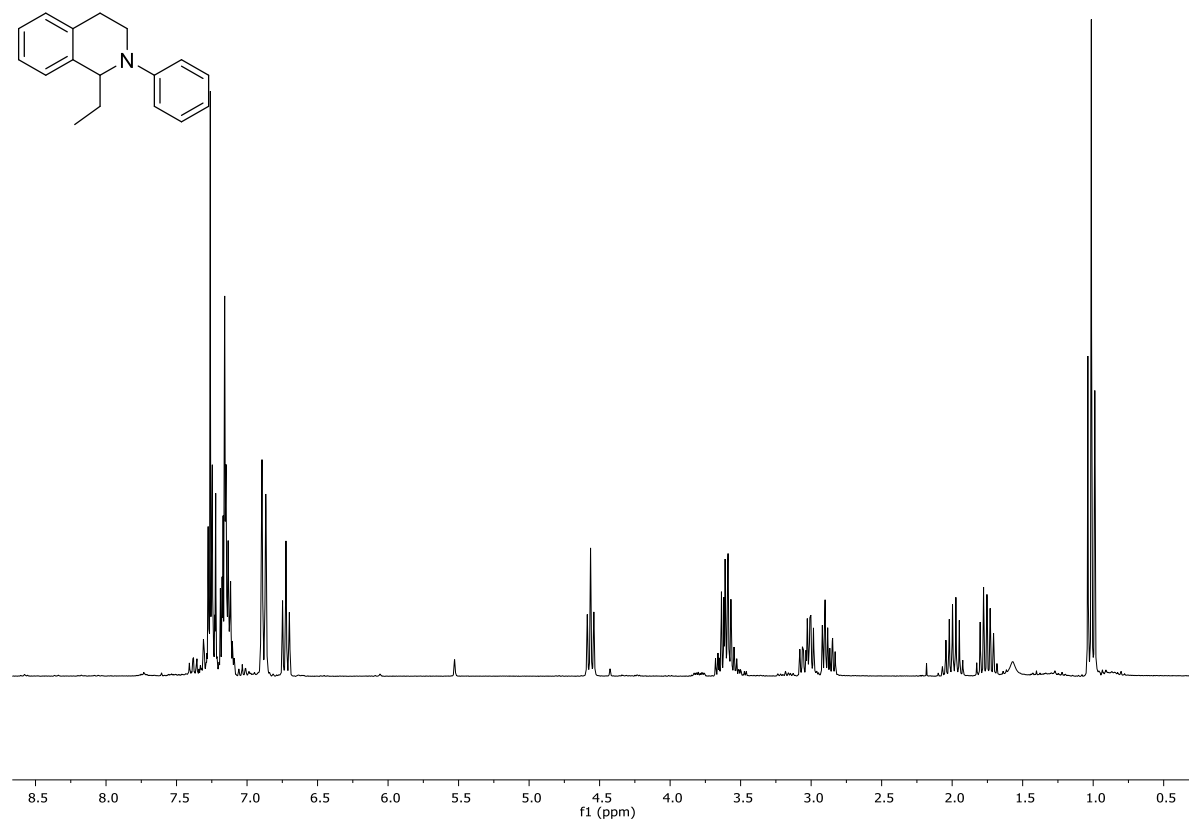


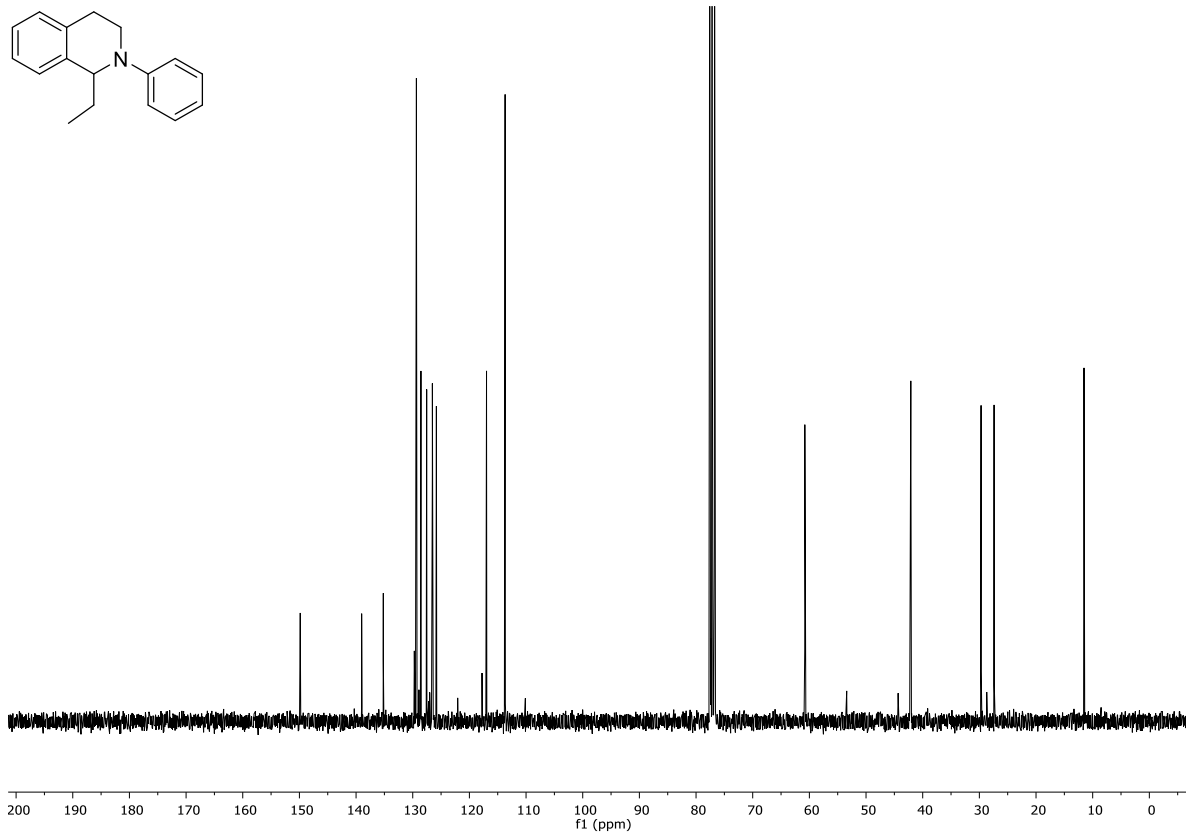


^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3) von **328**.

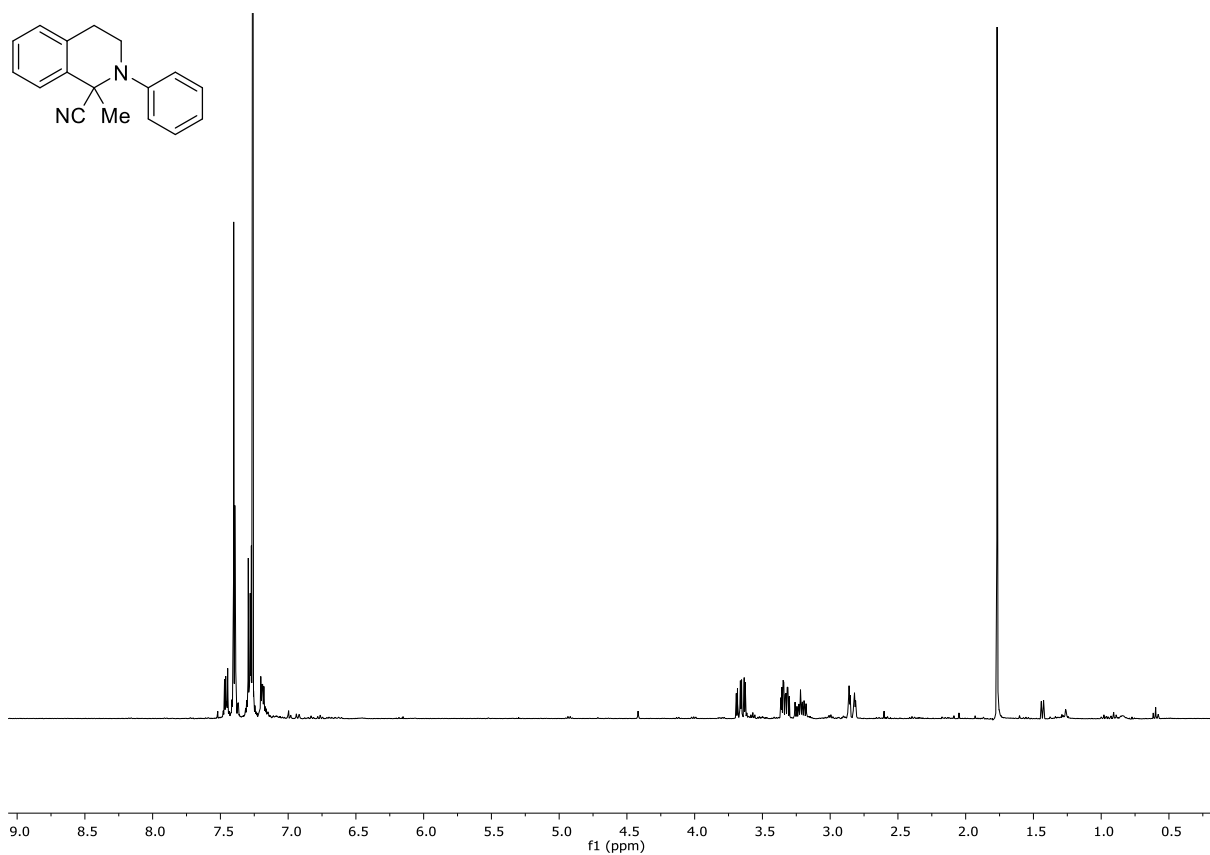


^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) von **330**.

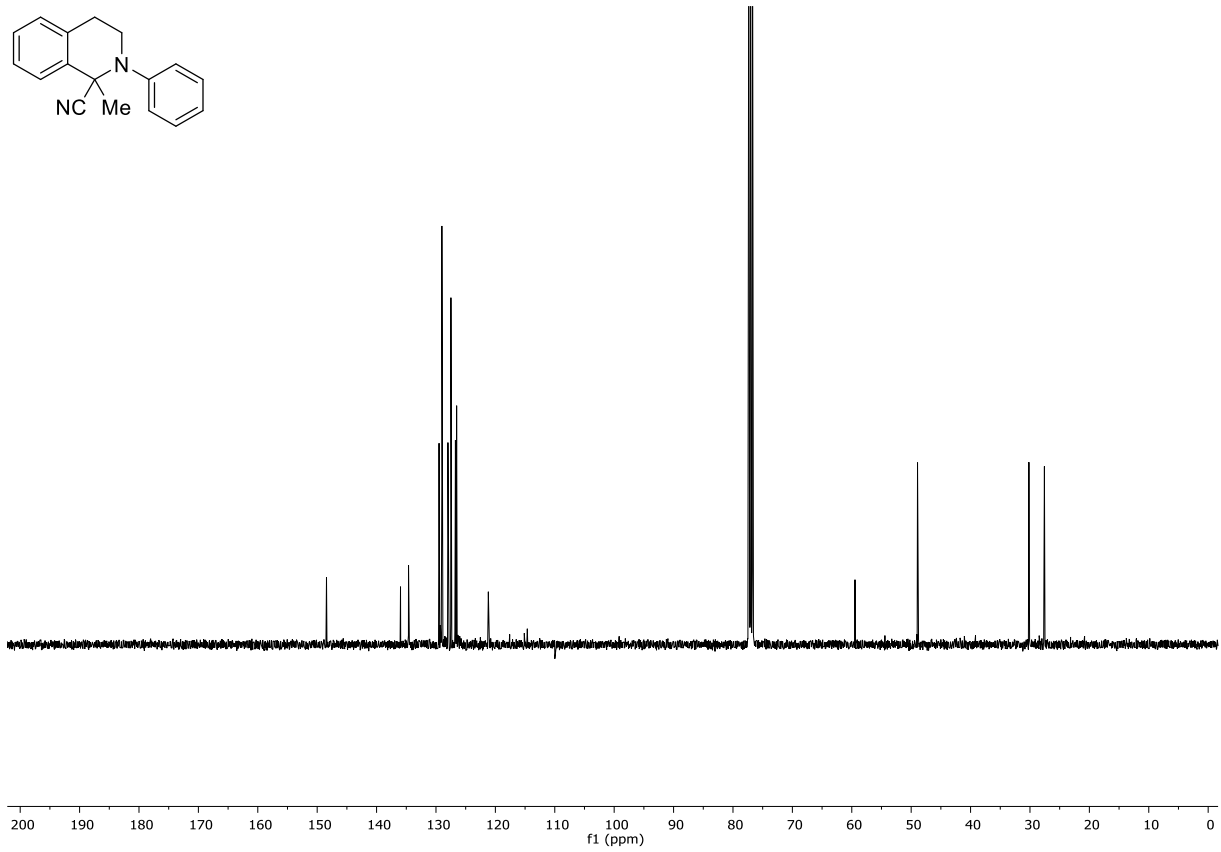
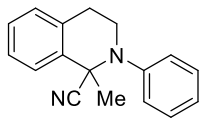
 ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3) von **330**. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) von **331**.



¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃) von **331**.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) von **332**.



^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3) von **332**.

Kristallstrukturen**Kristalldaten für 92**

Summenformel	$C_{19}H_{20}N_2O_2$
Molgewicht	308.4 $g\text{mol}^{-1}$
Raumgruppe	P -1 (triklin)
Absorption	$\mu = 0.08\text{ mm}^{-1}$
Kristallgröße	0.06 x 0.14 x 0.34 mm^3 leicht gelber Block
Gitterkonstanten	$a = 8.8069(7)\text{Å}$ $\alpha = 86.691(2)^\circ$
(berechnet aus	$b = 9.7175(8)\text{Å}$ $\beta = 68.345(2)^\circ$
3569 Reflexen mit	$c = 10.7130(9)\text{Å}$ $\gamma = 77.231(2)^\circ$
$2.1^\circ < \theta < 27.6^\circ$)	$V = 830.8(2)\text{Å}^3$ $z = 2$ $F(000) = 328$
Temperatur	-100°C
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.233\text{ gcm}^{-3}$

Datensammlung

Diffraktometer	SMART CCD
Strahlung	Mo- K_α Graphitmonochromator
Scan – Typ	ω scans
Scan – Breite	0.5°
Meßbereich	$2^\circ \leq \theta \leq 28^\circ$ $-11 \leq h \leq 11$ $-12 \leq k \leq 12$ $-13 \leq l \leq 13$
Reflexzahl:	
gemessen	12585
unabhängige	3954 ($R_{\text{int}} = 0.0232$)
beobachtete	3095 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 210 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0567 * P)^2 + 0.17 * P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_c^2) / 3$. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	$wR2 = 0.1164$ ($R1 = 0.0433$ für beobachtete Reflexe, 0.0596 für alle Reflexe)
Fitgüte	$S = 1.03$
maximale Änderung der Parameter	$0.001 * \text{e.s.d}$
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	$0.3, -0.17\text{ eÅ}^{-3}$

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
C1	0.2179(2)	-0.0051(1)	1.0785(1)	0.0299(5)
C2	0.0611(2)	0.0385(1)	1.1793(1)	0.0341(5)
C3	0.0262(2)	-0.0173(2)	1.3059(2)	0.0403(6)
C4	0.1478(2)	-0.1172(2)	1.3337(2)	0.0434(6)
C5	0.3038(2)	-0.1609(2)	1.2354(2)	0.0398(6)
C6	0.3390(2)	-0.1053(1)	1.1077(1)	0.0340(5)
C7	0.2537(2)	0.0553(1)	0.9408(1)	0.0345(5)
O8	0.2468(1)	0.20340(9)	0.95279(9)	0.0312(4)
C9	0.2501(2)	0.2811(1)	0.8408(1)	0.0263(4)
C10	0.2252(2)	0.4285(1)	0.8581(1)	0.0263(4)
C11	0.2194(2)	0.5155(1)	0.7524(1)	0.0270(4)
C12	0.2402(2)	0.4598(1)	0.6278(1)	0.0255(4)
C13	0.2686(2)	0.3151(1)	0.6112(1)	0.0247(4)
C14	0.2734(2)	0.2257(1)	0.7178(1)	0.0270(4)
C15	0.2253(2)	0.5576(1)	0.5158(1)	0.0320(5)
C16	0.2935(2)	0.4804(1)	0.3805(1)	0.0339(5)
N17	0.2333(1)	0.3495(1)	0.3926(1)	0.0313(4)
C18	0.2992(2)	0.2496(1)	0.4760(1)	0.0274(4)
C19	0.2664(2)	0.2874(2)	0.2612(1)	0.0450(6)
C20	0.4840(2)	0.1911(1)	0.4082(1)	0.0335(5)
N21	0.6241(2)	0.1508(1)	0.3538(2)	0.0513(6)
O22	0.2065(1)	0.47289(9)	0.98257(9)	0.0352(4)
C23	0.1880(2)	0.6207(1)	1.0022(2)	0.0425(6)

anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
C1	0.0446(8)	0.0230(6)	0.0327(7)	-0.0152(5)	-0.0227(6)	0.0055(5)
C2	0.0387(7)	0.0297(7)	0.0431(8)	-0.0111(5)	-0.0244(6)	0.0093(6)
C3	0.0380(8)	0.0414(8)	0.0420(8)	-0.0143(6)	-0.0136(6)	0.0112(6)
C4	0.0538(9)	0.0430(8)	0.0384(8)	-0.0175(7)	-0.0213(7)	0.0191(6)
C5	0.0449(8)	0.0340(7)	0.0477(9)	-0.0091(6)	-0.0267(7)	0.0139(6)
C6	0.0393(7)	0.0268(6)	0.0388(7)	-0.0089(5)	-0.0172(6)	0.0047(5)
C7	0.0570(9)	0.0243(6)	0.0320(7)	-0.0142(6)	-0.0246(7)	0.0040(5)
O8	0.0514(6)	0.0224(4)	0.0262(5)	-0.0100(4)	-0.0207(4)	0.0042(3)
C9	0.0324(6)	0.0236(6)	0.0254(6)	-0.0070(5)	-0.0134(5)	0.0045(4)
C10	0.0311(6)	0.0261(6)	0.0229(6)	-0.0067(5)	-0.0105(5)	-0.0019(5)
C11	0.0326(7)	0.0201(6)	0.0284(6)	-0.0059(5)	-0.0111(5)	0.0005(5)
C12	0.0273(6)	0.0245(6)	0.0246(6)	-0.0058(5)	-0.0097(5)	0.0032(5)
C13	0.0268(6)	0.0252(6)	0.0232(6)	-0.0058(5)	-0.0101(5)	0.0006(4)
C14	0.0349(7)	0.0206(6)	0.0274(6)	-0.0056(5)	-0.0139(5)	0.0016(5)
C15	0.0427(8)	0.0261(6)	0.0297(7)	-0.0074(5)	-0.0167(6)	0.0058(5)
C16	0.0439(8)	0.0329(7)	0.0271(7)	-0.0110(6)	-0.0151(6)	0.0082(5)
N17	0.0395(6)	0.0344(6)	0.0256(5)	-0.0103(5)	-0.0175(5)	0.0038(4)
C18	0.0338(7)	0.0259(6)	0.0249(6)	-0.0089(5)	-0.0119(5)	0.0010(5)
C19	0.068(1)	0.0467(9)	0.0315(7)	-0.0188(7)	-0.0271(7)	0.0032(6)
C20	0.0413(8)	0.0279(7)	0.0312(7)	-0.0037(6)	-0.0144(6)	-0.0052(5)
N21	0.0427(8)	0.0445(8)	0.0586(9)	0.0019(6)	-0.0130(7)	-0.0162(6)
O22	0.0572(6)	0.0258(5)	0.0262(5)	-0.0102(4)	-0.0183(4)	-0.0011(3)
C23	0.066(1)	0.0297(7)	0.0334(8)	-0.0150(7)	-0.0170(7)	-0.0055(6)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome(\AA^2)

Atom	X	Y	Z	U_{iso}
H2	-0.02244	0.10714	1.16068	0.0410
H3	-0.08104	0.01285	1.37382	0.0483
H4	0.12369	-0.15578	1.42065	0.0521
H5	0.38721	-0.22884	1.25491	0.0477
H6	0.44627	-0.13601	1.03997	0.0408
H7A	0.36589	0.00740	0.87904	0.0415
H7B	0.16963	0.04155	0.90447	0.0415
H11	0.20102	0.61471	0.76438	0.0324
H14	0.29277	0.12644	0.70519	0.0324
H15A	0.28718	0.63266	0.51039	0.0384
H15B	0.10614	0.60334	0.53682	0.0384
H16A	0.25734	0.54180	0.31511	0.0407
H16B	0.41726	0.45827	0.34655	0.0407
H18	0.24081	0.16918	0.49300	0.0329
H19A	0.38612	0.27309	0.20704	0.0675
H19B	0.20246	0.35106	0.21504	0.0675
H19C	0.23277	0.19636	0.27353	0.0675
H23A	0.28782	0.65101	0.94038	0.0637
H23B	0.17410	0.63986	1.09499	0.0637
H23C	0.08940	0.67252	0.98453	0.0637

Kristalldaten für 323

Summenformel	C ₁₃ H ₁₆ N ₂		
Molgewicht	200.28 g mol ⁻¹		
Raumgruppe	P 2 ₁ /c (monoklin)		
Absorption	$\mu = 0.07 \text{ mm}^{-1}$		
Kristallgröße	0.21 x 0.28 x 0.40 mm ³ farbloser Block		
Gitterkonstanten	a = 6.9759(5) Å		
(berechnet aus	b = 18.5469(10) Å	$\beta = 98.638(6)^\circ$	
11005 Reflexen mit	c = 8.8222(7) Å		
2.9° < θ < 28.2°)	V = 1128.49(13) Å ³	z = 4	F(000) = 432.0
Temperatur	-80°C		
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.179 \text{ g cm}^{-3}$		

Datensammlung

Diffraktometer	STOE IPDS 2T
Strahlung	Mo-K α Graphitmonochromator
Scan – Typ	ω scans
Scan – Breite	1°
Meßbereich	$2^\circ \leq \theta \leq 28^\circ$ $-9 \leq h \leq 9$ $-20 \leq k \leq 24$ $-8 \leq l \leq 11$
Reflexzahl:	
gemessen	6964
unabhängige	2749 ($R_{\text{int}} = 0.0132$)
beobachtete	2299 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-2004 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-2014 (Vollmatrixverfahren). 137 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0510 \cdot P)^2 + 0.21 \cdot P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 \cdot F_c^2) / 3$. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.1041 ($R_1 = 0.0370$ für beobachtete Reflexe, 0.0460 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 1.034
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.26, -0.17 eÅ ⁻³

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum \sum_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
C1	0.4451(1)	0.14134(5)	0.5571(1)	0.0299(3)
C2	0.3947(1)	0.09991(6)	0.4239(1)	0.0340(3)
C3	0.5207(2)	0.09965(6)	0.3156(1)	0.0407(3)
C4	0.6927(2)	0.13784(7)	0.3366(1)	0.0458(4)
C5	0.7421(2)	0.17769(8)	0.4688(1)	0.0466(4)
C6	0.6190(1)	0.17958(6)	0.5783(1)	0.0379(3)
N7	0.3124(1)	0.14515(4)	0.66597(9)	0.0292(2)
C8	0.3220(1)	0.21094(5)	0.7599(1)	0.0316(3)
C9	0.1457(1)	0.21539(6)	0.8418(1)	0.0376(3)
C10	0.1317(2)	0.14912(7)	0.9412(1)	0.0415(3)
C11	0.1366(2)	0.08066(6)	0.8468(1)	0.0398(3)
C12	0.3105(1)	0.08018(5)	0.7600(1)	0.0319(3)
C13	0.4977(1)	0.07435(6)	0.8670(1)	0.0343(3)
N14	0.6442(1)	0.07337(6)	0.9447(1)	0.0464(3)
C15	0.2080(2)	0.05787(7)	0.3937(1)	0.0469(4)

anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
C1	0.0277(4)	0.0319(5)	0.0294(5)	0.0040(3)	0.0022(3)	0.0010(4)
C2	0.0351(5)	0.0330(5)	0.0322(5)	0.0074(4)	0.0003(4)	-0.0012(4)
C3	0.0487(6)	0.0421(6)	0.0310(5)	0.0156(5)	0.0049(4)	-0.0002(4)
C4	0.0438(6)	0.0582(7)	0.0381(6)	0.0140(5)	0.0147(5)	0.0099(5)
C5	0.0348(5)	0.0613(8)	0.0449(6)	-0.0028(5)	0.0097(5)	0.0071(6)
C6	0.0324(5)	0.0459(6)	0.0349(5)	-0.0040(4)	0.0040(4)	0.0004(4)
N7	0.0283(4)	0.0284(4)	0.0308(4)	-0.0008(3)	0.0040(3)	-0.0024(3)
C8	0.0318(4)	0.0285(5)	0.0345(5)	-0.0012(4)	0.0046(4)	-0.0034(4)
C9	0.0305(5)	0.0411(6)	0.0411(6)	0.0035(4)	0.0047(4)	-0.0090(5)
C10	0.0334(5)	0.0505(7)	0.0428(6)	-0.0031(4)	0.0127(4)	-0.0054(5)
C11	0.0325(5)	0.0410(6)	0.0471(6)	-0.0083(4)	0.0098(4)	-0.0004(5)
C12	0.0304(4)	0.0292(5)	0.0358(5)	-0.0020(4)	0.0044(4)	-0.0016(4)
C13	0.0356(5)	0.0328(5)	0.0356(5)	0.0010(4)	0.0090(4)	0.0037(4)
N14	0.0393(5)	0.0537(6)	0.0451(6)	0.0016(4)	0.0029(4)	0.0084(5)
C15	0.0456(6)	0.0489(7)	0.0432(6)	-0.0038(5)	-0.0035(5)	-0.0141(5)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome(\AA^2)

Atom	X	Y	Z	U_{iso}
H3	0.48740	0.07236	0.22430	0.0489
H4	0.77612	0.13668	0.26089	0.0550
H5	0.86050	0.20384	0.48476	0.0559
H6	0.65358	0.20729	0.66881	0.0454
H8A	0.32654	0.25382	0.69370	0.0380
H8B	0.44154	0.21036	0.83624	0.0380
H9A	0.02694	0.21928	0.76512	0.0451
H9B	0.15477	0.25917	0.90668	0.0451
H10A	0.00961	0.15087	0.98551	0.0498
H10B	0.24129	0.14885	1.02669	0.0498
H11A	0.01545	0.07698	0.77274	0.0478
H11B	0.14373	0.03823	0.91553	0.0478
H12	0.29870	0.03732	0.69041	0.0383
H15A	0.16435	0.05520	0.28298	0.0704
H15B	0.10893	0.08204	0.44326	0.0704
H15C	0.22935	0.00905	0.43529	0.0704

Kristalldaten für 327

Summenformel	$C_{11}H_{12}N_2O$
Molgewicht	188 gmol^{-1}
Raumgruppe	$P 2_1/n$ (monoklin)
Absorption	$\mu = 0.08 \text{ mm}^{-1}$
Kristallgröße	$0.300 \times 0.330 \times 0.40 \text{ mm}^3$ farbloser Block
Gitterkonstanten	$a = 12.5196(7) \text{ \AA}$
(berechnet aus	$b = 5.1997(2) \text{ \AA}$ $\beta = 91.387(5)^\circ$
7447 Reflexen mit	$c = 14.9664(9) \text{ \AA}$
$2.7^\circ < \theta < 28.2^\circ$)	$V = 974.00(9) \text{ \AA}^3$ $z = 4$ $F(000) = 400.0$
Temperatur	-80°C
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.284 \text{ gcm}^{-3}$

Datensammlung

Diffraktometer	STOE IPDS 2T
Strahlung	Mo- K_α Graphitmonochromator
Scan – Typ	ω scans
Scan – Breite	1°
Meßbereich	$2^\circ \leq \theta \leq 28^\circ$ $-14 \leq h \leq 16$ $-5 \leq k \leq 6$ $-19 \leq l \leq 19$
Reflexzahl:	
gemessen	6125
unabhängige	2370 ($R_{\text{int}} = 0.0164$)
beobachtete	2042 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-2004 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-2014 (Vollmatrixverfahren). 127 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.059 * P)^2 + 0.26 * P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_c^2) / 3$. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	$wR2 = 0.1259$ ($R1 = 0.0449$ für beobachtete Reflexe, 0.0510 für alle Reflexe)
Fitgüte	$S = 1.048$
maximale Änderung der Parameter	$0.001 * \text{e.s.d}$
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	$0.22, -0.17 \text{ e\AA}^{-3}$

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum_{ij} a_i^* a_j^* \mathbf{a}_i \mathbf{a}_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
C1	0.39946(8)	0.5520(2)	0.17199(7)	0.0341(3)
C2	0.3232(1)	0.7179(3)	0.1386(1)	0.0580(5)
C3	0.2798(1)	0.6846(4)	0.0530(1)	0.0661(6)
C4	0.3112(1)	0.4904(3)	-0.00057(9)	0.0495(4)
C5	0.3870(1)	0.3235(4)	0.03176(9)	0.0592(5)
C6	0.4310(1)	0.3526(3)	0.11720(9)	0.0534(5)
N7	0.44269(7)	0.5728(2)	0.26086(6)	0.0355(3)
C8	0.40234(9)	0.7816(3)	0.31631(8)	0.0430(4)
C9	0.4411(1)	0.7486(4)	0.41224(9)	0.0537(5)
O10	0.55488(7)	0.7330(2)	0.41887(6)	0.0495(3)
C11	0.5914(1)	0.5211(3)	0.36857(8)	0.0458(4)
C12	0.55886(9)	0.5486(2)	0.27013(7)	0.0347(3)
C13	0.61327(9)	0.7754(2)	0.23139(8)	0.0355(3)
N14	0.65120(9)	0.9544(2)	0.20165(9)	0.0512(4)

anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
C1	0.0316(5)	0.0354(6)	0.0350(5)	-0.0088(4)	-0.0026(4)	0.0042(4)
C2	0.0572(8)	0.0562(9)	0.0595(9)	0.0165(7)	-0.0237(7)	-0.0151(7)
C3	0.0626(9)	0.068(1)	0.0663(10)	0.0183(8)	-0.0332(8)	-0.0091(8)
C4	0.0469(7)	0.0619(8)	0.0391(6)	-0.0109(6)	-0.0114(5)	0.0024(6)
C5	0.0692(10)	0.0667(10)	0.0411(7)	0.0092(8)	-0.0076(6)	-0.0103(7)
C6	0.0634(9)	0.0549(8)	0.0412(7)	0.0144(7)	-0.0113(6)	-0.0034(6)
N7	0.0312(5)	0.0412(5)	0.0339(5)	-0.0047(4)	-0.0023(4)	0.0014(4)
C8	0.0294(5)	0.0597(8)	0.0401(6)	-0.0009(5)	0.0020(4)	-0.0074(5)
C9	0.0387(6)	0.085(1)	0.0380(6)	-0.0050(7)	0.0031(5)	-0.0073(7)
O10	0.0403(5)	0.0709(7)	0.0371(5)	0.0000(4)	-0.0046(4)	-0.0088(4)
C11	0.0457(7)	0.0530(8)	0.0384(6)	0.0012(6)	-0.0079(5)	0.0037(5)
C12	0.0342(5)	0.0338(6)	0.0360(5)	0.0012(4)	-0.0035(4)	0.0005(4)
C13	0.0272(5)	0.0387(6)	0.0407(6)	0.0030(4)	0.0006(4)	-0.0035(5)
N14	0.0399(6)	0.0458(6)	0.0680(8)	-0.0035(5)	0.0070(5)	0.0031(5)

Endkoordinaten der H-Atome und isotrope Auslenkungsparameter (\AA^2)

Atom	X	Y	Z	U_{iso}
H2	0.29980	0.85699	0.17435	0.0697
H3	0.22665	0.80122	0.03149	0.0794
H4	0.28126	0.47069	-0.05912	0.0594
H5	0.40991	0.18561	-0.00473	0.0710
H6	0.48347	0.23400	0.13840	0.0641
H8A	0.32325	0.78149	0.31366	0.0517
H8B	0.42738	0.94875	0.29307	0.0517
H9A	0.41646	0.89602	0.44817	0.0644
H9B	0.40977	0.59007	0.43716	0.0644
H11A	0.56099	0.36021	0.39252	0.0550
H11B	0.67021	0.50992	0.37440	0.0550

Danksagung

Lebenslauf

