

Darstellung von
Schlüsselintermediaten für die Synthese
von (+)-Crinamin

Aufbau des Grundgerüsts von Crinan-Alkaloiden

Dissertation

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

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

Nadine Kümmerer

geboren in Stuttgart
Mainz, November 2020

Dekan: Prof. Dr. [REDACTED]

1. Berichterstatter: Prof. Dr. [REDACTED]

2. Berichterstatter: Prof. Dr. [REDACTED]

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.2020

Diese Arbeit wurde in der Zeit von Juni 2016 bis November 2020 unter der Leitung von
Herrn Prof. Dr. [REDACTED] am Institut für Organische Chemie der
Johannes Gutenberg-Universität in Mainz erstellt.

Kurzzusammenfassung

Unter Anwendung einer „*ex chiral-pool*“-Strategie konnten wichtige Schlüsselintermediate für die Totalsynthese von (+)-Crinamin und dessen Analoga synthetisiert werden. Der stereoselektive Aufbau des quartären Zentrums konnte durch effiziente asymmetrische Induktion in hoher Ausbeute mittels der Meerwein-Eschenmoser-Variante der Claisen-Umlagerung erreicht werden. Durch geeignete Aktivierung der im Rahmen der Umlagerung erhaltenen Vinylgruppierung wurde im Anschluss der E-Ring aufgebaut und vollständig funktionalisiert. Die Einführung eines für den Aufbau des pentacyclischen Grundgerüsts benötigten weiteren Kohlenstoffatoms konnte über zwei verschiedene Strategien mit hohen Ausbeuten realisiert werden. Durch Cyclisierung des D-Rings in einer basenkatalysierten Aldolreaktion konnte das 5,10b-Ethano-phenanthridingrundgerüst fertiggestellt werden. Dabei wurden vier neuartige, nicht natürliche Derivate des Naturstoffs erhalten. Der erfolgreiche Verlauf der Schlüsseltransformationen (Aufbau des quartären Zentrums, des E-Rings sowie des D-Rings) konnte durch NOE-NMR-Analyse sowie durch Röntgenkristallstrukturanalyse der erhaltenen Produkte sowie geeigneter Derivate verifiziert werden. Die entwickelte Synthese zum Aufbau des Grundgerüsts von Crinan-Alkaloiden stellt die Grundlage für die Fertigstellung des Zielmoleküls dar und bietet zudem die Möglichkeit zur Darstellung weiterer natürlicher sowie neuartiger Analoga hoher struktureller Diversität.

Abstract

Important key intermediates for total syntheses of (+)-crinamine and analogues could be synthesized by utilizing an „*ex chiral-pool*“ strategy. Stereoselective introduction of the quaternary carbon centre was achieved in high yield via an efficient asymmetric induction applying the Meerwein-Eschenmoser type of the Claisen rearrangement. Activation of the vinyl group obtained within the rearrangement enabled generation of the completely functionalized E-ring. Introduction of an additional carbon atom required for the completion of the pentacyclic framework was realized via two alternative strategies in high yields. Base catalyzed aldol reaction afforded the 5,10b-ethanophenanthridine skeleton by successful D-ring closure delivering four new, non-natural congeners of the natural product. The success of the key transformations (generation of quaternary carbon centre, E-ring and D-ring formation) was verified by NOE-NMR-analyses and X-ray crystal structure analyses of the products or of suitable derivatives. The synthesis of the crinane skeleton developed so far serves as a basis for both, the completion of the target molecule and the synthesis of naturally occurring and suitably substituted new analogues.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. [REDACTED] für die herzliche Aufnahme in den Arbeitskreis, die Bereitstellung eines außerordentlich interessanten Themas sowie die sehr gute Anleitung und Betreuung zu jeder Zeit.

Herrn Dr. [REDACTED] danke ich für die Weitergabe seines hervorragend bearbeiteten Aufgabengebiets, die sehr gründliche Einarbeitung in den Laboralltag sowie das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Herrn [REDACTED] möchte ich sehr für seine sympathische Art, jeden Tag mit einer netten Begrüßung zu beginnen und ganz besonders für seine zahlreichen Aufmunterungen danken.

Frau [REDACTED] danke ich für die zügige und sorgfältige Bearbeitung anspruchsvoller HPLC-Trennungen.

[REDACTED] danke ich für die gute Zusammenarbeit im Osten und bei der Praktikumsplanung.

Bei [REDACTED] möchte ich mich dafür bedanken, dass ich mehrfach ungestraft ihren wahren Namen preisgeben durfte.

[REDACTED] danke ich für ihre direkte, offene und erfrischend pragmatische Art, Dinge zu beurteilen.

[REDACTED] möchte ich für seine Geduld bei der Diskussion technischer sowie alltäglicher Fragestellungen danken.

[REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] und [REDACTED] danke ich für die freundschaftliche Zusammenarbeit, sowohl im Labor als auch beim wöchentlichen „Tischtennis“.

Bei [REDACTED] bedanke ich mich für Rheinschorle und kurzweilige Literatur.

Frau Dr. [REDACTED] möchte ich für willkommene Abwechslungen vom Arbeitsalltag durch Shoppingausflüge danken.

Frau Dr. [REDACTED] danke ich für die erholsamen Spaziergänge.

Herrn Dr. [REDACTED] danke ich für zahlreiche hilfreiche Anregungen zum Fortschritt dieser Arbeit sowie für deren sehr sorgfältige Korrektur.

Ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. [REDACTED] für die gründliche Durchsicht dieser Arbeit und die fortwährende Unterstützung.

Mein herzlicher Dank gilt meiner Schwester [REDACTED] für ihren Enthusiasmus und ihre Sorgfalt bei der Kontrolle dieser Arbeit und meiner ganzen Familie für die Ermöglichung meines Werdegangs.

Inhalt

Abkürzungen	XIII
1 Allgemeiner Teil.....	1
1.1 Amaryllidaceae-Alkaloide.....	1
1.1.1 Biosynthese.....	2
1.1.2 Crinan-Alkaloide.....	6
1.2 Totalsynthesen von Crinan-Alkaloiden.....	8
1.2.1 Asymmetrische Totalsynthesen.....	8
1.3 Claisen-Umlagerung.....	15
1.3.1 Meerwein-Eschenmoser-Variante.....	18
1.4 Stand der Forschung.....	19
1.4.1 Vorarbeiten von Bösch.....	19
1.4.2 Vorarbeiten von Hack, Urgast und Bernhard.....	20
1.4.3 Vorarbeiten zum Einbau von C ₁	21
1.4.4 Aufbau des quartären Zentrums durch Bernhard.....	22
1.4.5 Eigene Vorarbeiten im Rahmen der Masterarbeit.....	23
1.5 Aufgabenstellung.....	24
2 Spezieller Teil.....	25
2.1 Retrosynthese.....	25
2.2 Syntheseplan.....	27
2.3 Betrachtung einzelner Syntheseschritte.....	32
2.3.1 Aufbau des Tetrahydroisochinolingerüsts.....	32
2.3.2 Aufbau des quartären Zentrums.....	39
2.3.3 Aufbau des E-Rings.....	45
2.3.4 Einführung des C ₁ -Segments.....	52
Weg A (Verlängerung an C11).....	52
Weg B (Verlängerung an C15).....	64
2.3.5 Vorbereitung des D-Ringaufbaus.....	77
Verzicht auf eine Schutzgruppe.....	77
Enoletherfunktion als Schutzgruppe.....	79
Acetylschutzgruppe.....	89
2.3.6 Aufbau des D-Rings.....	93
2.3.7 Funktionalisierung des D-Rings.....	109
2.4 Zusammenfassung.....	110
2.5 Ausblick.....	114
3 Experimenteller Teil.....	119
3.1 Materialien und Methoden.....	119
3.1.1 Reagenzien und präparative Methoden.....	119
3.1.2 Analytische Methoden.....	120
3.1.3 Chromatographische Methoden.....	122

3.2	Synthesevorschriften.....	125
3.2.1	Aufbau des Tetrahydroisochinolingerüsts	125
3.2.2	Aufbau des quartären Zentrums.....	138
3.2.3	Aufbau des E-Rings.....	145
3.2.4	Einführung des C ₁ -Segments	157
3.2.5	Vorbereitung des D-Ringaufbaus.....	175
3.2.6	Aufbau des D-Rings	195
	Literatur	205
	Anhang.....	215
	Spektren.....	215
	Kristallstrukturen	233
	Erklärung	241

Abkürzungen

Å	Ångström
abs.	absolut
ADD	1,1'-Azodicarbonyldipiperidid
AG	Abgangsgruppe
Äq.	Äquivalente
Ar	Aryl-Rest
BBEDA	<i>N,N</i> -Bisbenzylidenethylendiamin
BINAPO	2-Diphenylphosphin-2'-diphenylphosphinyl-1,1'-binaphthalen
BIPHEP	2,2'-Bis-(diphenylphosphin)-biphenyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
cm	Zentimeter
COSY	engl.: <i>correlation spectroscopy</i>
d	Tage
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
dba	Dibenzylidenaceton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatogramm
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin
dm	Dezimeter
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNPH	2,4-Dinitrophenylhydrazin
dppe	1,2-Bis-(diphenylphosphinyl)-ethan
dr	engl.: <i>diastereomeric ratio</i> (Diastereomerenverhältnis)
EE	Ethylacetat
<i>ee</i>	engl.: <i>enantiomeric excess</i> (Enantiomerenüberschuss)
<i>epi</i>	epimer
ESI	Elektronensprayionisation
<i>et al.</i>	lat.: <i>et alii</i> (und andere)
g	Gramm

Abkürzungen

h	Stunde
HBC	Herrmann-Beller-Katalysator
HMBC	engl.: <i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
HRMS	engl.: <i>high resolution mass spectrometry</i> (hochauflösende Massenspektrometrie)
HSQC	engl.: <i>heteronuclear single quantum coherence</i>
HPLC	engl.: <i>high performance liquid chromatography</i> (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)
Hz	Hertz
IR	Infrarot
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
K	Kelvin
<i>k</i>	Kapazitätsfaktor
konz.	konzentriert
KPG	Kerngezogenes Präzisionsglasgerät
L	Liter
-L	-Ligand
LDA	Lithiumdiisopropylamid
m	Milli-
μ	Mikro-
max.	maximal
min	Minute
M	molar
MW	Molekulargewicht
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
nm	Nanometer
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	engl.: <i>nuclear magnetic resonance</i> (Kernmagnetresonanz)
NOESY	engl.: <i>nuclear overhauser enhancement and exchange spectroscopy</i>
PE	Petrolether
PIDA	Phenylioddiacetat
ppm	engl.: <i>parts per million</i>
pyr	Pyridin
Q-TOF	Quadrupol- <i>time of flight</i> (engl.)
<i>rac.</i>	racemisch
R_f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
SEM	β -(Trimethylsilyl)-ethoxymethyl-
SG	Schutzgruppe
<i>t</i>	Brutto-Retentionszeit
<i>t₀</i>	Totzeit
<i>t'</i>	Netto-Retentionszeit
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid

TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-
TEA	Triethylamin
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyll- <i>N</i> -oxyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl-
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
UV	Ultraviolettstrahlung
% (v/v)	Volumenprozent
z. B.	zum Beispiel

1 Allgemeiner Teil

Alkaloide stellen eine Klasse von Naturstoffen dar, die als Sekundärmetabolite in verschiedenen Organismen (überwiegend Pflanzen) auftreten. Der Terminus geht auf Meissner^[1] zurück, welcher 1819 die bis dahin isolierten Vertreter dieser Substanzklasse – unter anderem Morphin und Strychnin – aufgrund ihrer basischen Eigenschaften als Alkali-ähnlich (arabisch: *al-qualja* für Pflanzenasche und griechisch: *-ειδος* für Ähnlichkeit, Aussehen) bezeichnete.^[2] Die heutige Definition umfasst ca. 20.000 stickstoffhaltige, oftmals cyclische, organische Verbindungen natürlichen Ursprungs, welche eine hohe strukturelle Diversität aufweisen.^[3] Eine Einteilung in Klassen kann nach verschiedenen Kriterien wie Struktur, Vorkommen oder Biogenese vorgenommen werden. Viele dieser Substanzen zeigen bereits in geringen Mengen interessante biologische Effekte, welche unter anderem auf eine Beeinflussung des zentralen Nervensystems zurückzuführen sind.^[3,4] Daher stellen Alkaloide allgemein vielversprechende Leitstrukturen für die pharmakologische Forschung dar.

1.1 Amaryllidaceae-Alkaloide

Die vor allem in tropischen sowie subtropischen Regionen heimischen Amaryllisgewächse (Amaryllidaceae) stellen eine bedeutende Familie mit derzeit 75 bekannten Gattungen sowie 1100 Arten dar. Aufgrund des großen Spektrums an physiologischen Effekten wie beispielsweise analgetische, antimalaria, antitumorale, antibakterielle sowie antivirale Aktivität finden Zwiebeln, Blätter und Blüten der Pflanzen Anwendung in der traditionellen Medizin zur Behandlung diverser Beschwerden.^[5,6] Neben anderen sind hierzu vor allem verschiedene Vertreter der Gattung *Crinum* (Hakenlilien) erwähnenswert, wobei die in Abbildung 1 dargestellte Rosa Hakenlilie (*Crinum bulbispermum*) nur eine von ca. 160 Arten repräsentiert.^[7]



Abbildung 1: *Crinum bulbispermum*.
(Botanischer Garten der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Foto: eigene Aufnahme)

Die heilende Wirkung der Amaryllidaceae ist auf ihren hohen Gehalt an Alkaloiden zurückzuführen. Bis heute konnten bereits über 500 strukturell unterschiedliche Substanzen hauptsächlich aus den Pflanzenknollen isoliert und charakterisiert werden.^[5,6] Eine Klassifizierung der Amaryllidaceae-Alkaloide ist anhand der jeweiligen Grundstruktur möglich, wodurch sich mittlerweile 22 Untergruppen ergeben.^[8,9]

Viele dieser Substanzen wurden in den vergangenen Jahren durch zahlreiche Tests hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität und pharmakologischen Anwendbarkeit evaluiert.^[10,11] Dabei konnte eine Reihe

hochpotenter potentieller Wirkstoffe identifiziert werden, wobei in Abhängigkeit von der Struktur unterschiedlichste Wirkmechanismen zugrunde liegen (siehe Abbildung 2).^[12] Für Narciclasin (**1**) wird neben einer antiinflammatorischen Wirkung eine antitumorale Aktivität beschrieben, welche vermutlich auf eine Hemmung sowohl der Proteinbiosynthese als auch der Cytokinese zurückzuführen ist.^[13,14] Lycorin (**2**) zeichnet sich ebenfalls vor allem durch eine selektive antitumorale Aktivität gegenüber verschiedenen Krebszelllinien aus, wobei als Ursache sowohl Apoptose-induzierende Effekte^[15] als auch eine Störung der Zellproliferation^[16] diskutiert werden. Pharmazeutische Anwendung findet jedoch bislang einzig Galanthamin (**3**), welches sich als Antidementivum zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit etabliert hat.^[17] Hierfür wird ein dualer Wirkmechanismus durch eine Aktivität als reversibler Acetylcholinesterase-Hemmer in Verbindung mit einer allosterischen Modulation von nicotinischen Acetylcholin Rezeptoren angenommen.^[18]

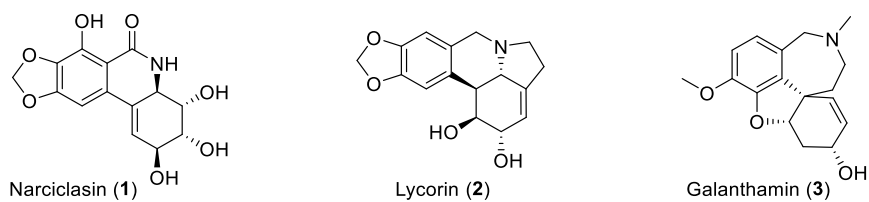
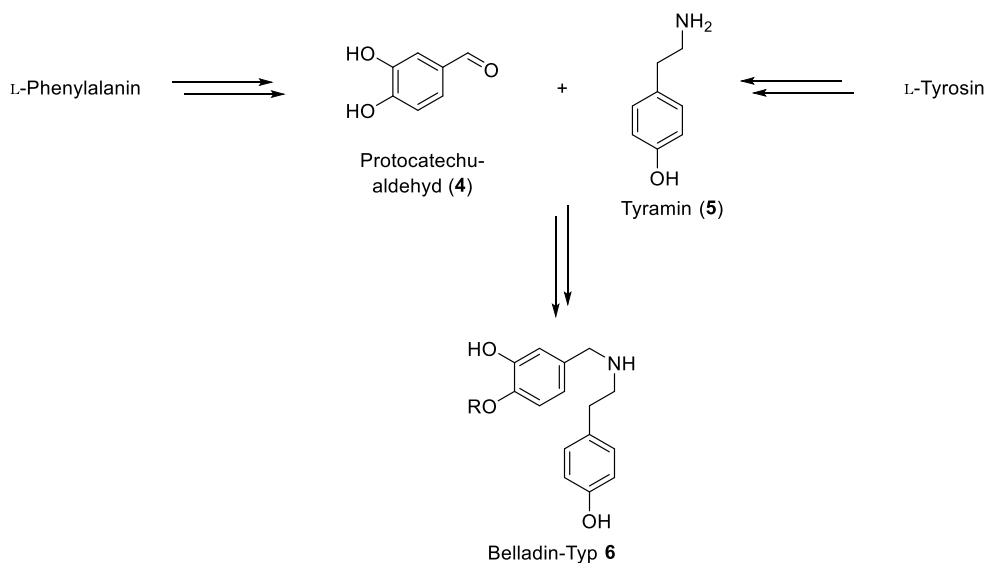


Abbildung 2: Biologisch aktive Amaryllidaceae-Alkaloide (Auswahl).

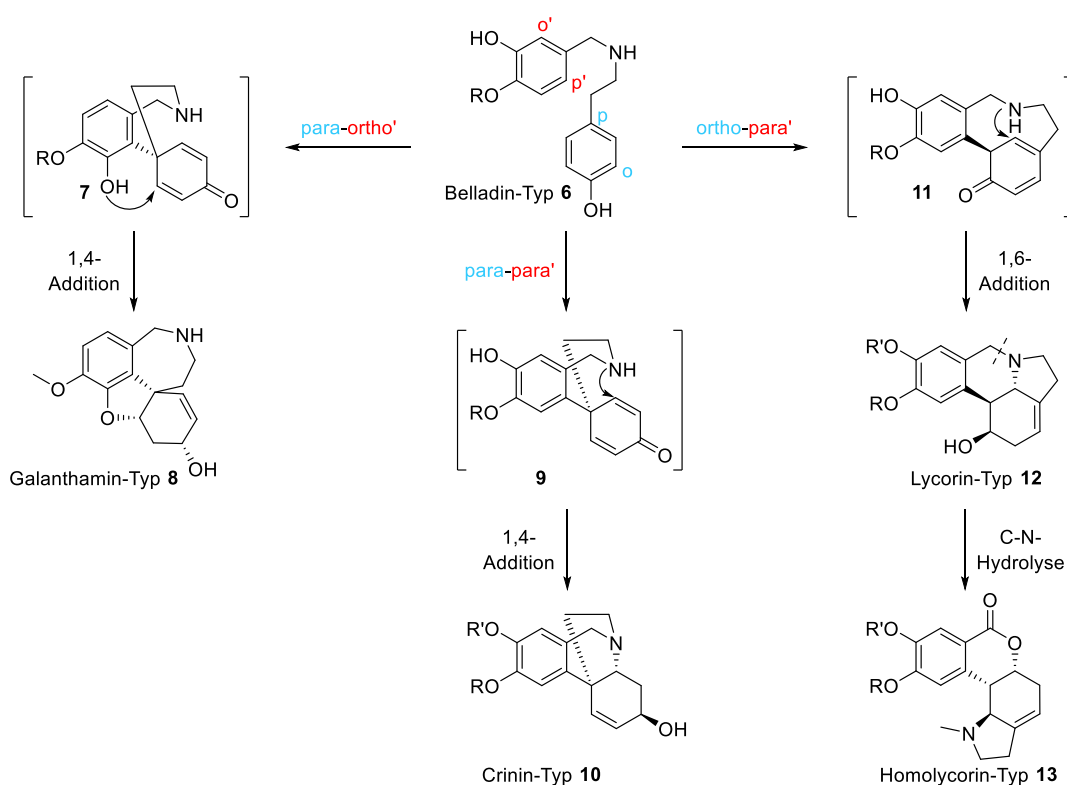
1.1.1 Biosynthese

Da der Metabolismus von Amaryllidaceae-Alkaloiden nur teilweise bekannt ist, ist die Suche nach beteiligten Enzymen und den zugrundeliegenden Genen zur Aufklärung der Biosynthesewege Gegenstand derzeitiger Forschungen. Dabei konnten bislang nur wenige Gene identifiziert werden.^[19] Bekannt ist jedoch, dass Derivate des Belladin-Typs **6** den gemeinsamen Ursprung aller Amaryllidaceae-Alkaloide darstellen, welche aus dem aromatischen Protocatechualdehyd (**4**) und Tyramin (**5**) hervorgehen (siehe Schema 1). Diese gehen wiederum auf die Aminosäuren L-Tyrosin und L-Phenylalanin zurück.^[20]



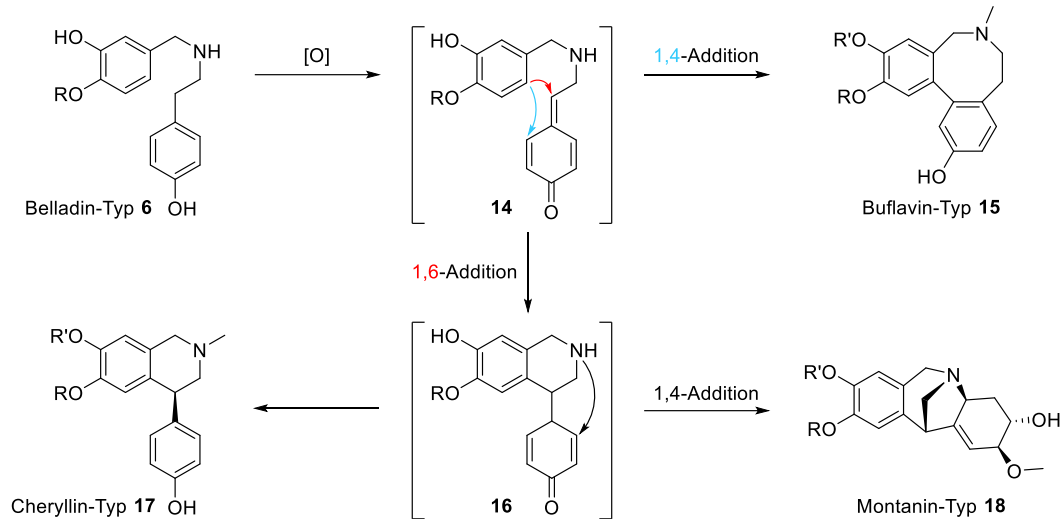
Schema 1: Initiale Schritte der Biosynthese von Amaryllidaceae-Alkaloiden.
 (R = H Norbelladin, R = Me *O*-Methylnorbelladin)

Der jeweilige anschließende Schlüsselschritt der verschiedenen Biosynthesen, eine Cyclisierung des Belladin-Typs **6** (häufig *O*-Methylnorbelladin) durch oxidative Phenolkupplung^[21] mit unterschiedlicher Regiochemie ermöglicht zunächst den Aufbau von drei Strukturtypen (siehe Schema 2). Eine *para*-*ortho'*-Kupplung gefolgt von einer 1,4-Addition der phenolischen Hydroxyfunktion an das Dienon **7** führt zum Aufbau des Benzazepingerüsts des Galanthamin-Typs **8**. Durch *para*-*para'*-Kupplung mit anschließender 1,4-Addition des Stickstoffs an Dienon **9** wird das überbrückte Phenanthridingerüst des Crinin-Typs **10** erzeugt. Somit wird in beiden Fällen durch Reaktion der *para*-Position das quartäre Zentrum aufgebaut. Durch 1,6-Addition an Dienon **11** nach *ortho*-*para'*-Kupplung entsteht der Lycorin-Typ **12**, aus welchem durch oxidative Hydrolyse der C-N-Bindung und anschließende Rotation zudem der Homolycorin-Typ **13** hervorgeht.^[22–24]



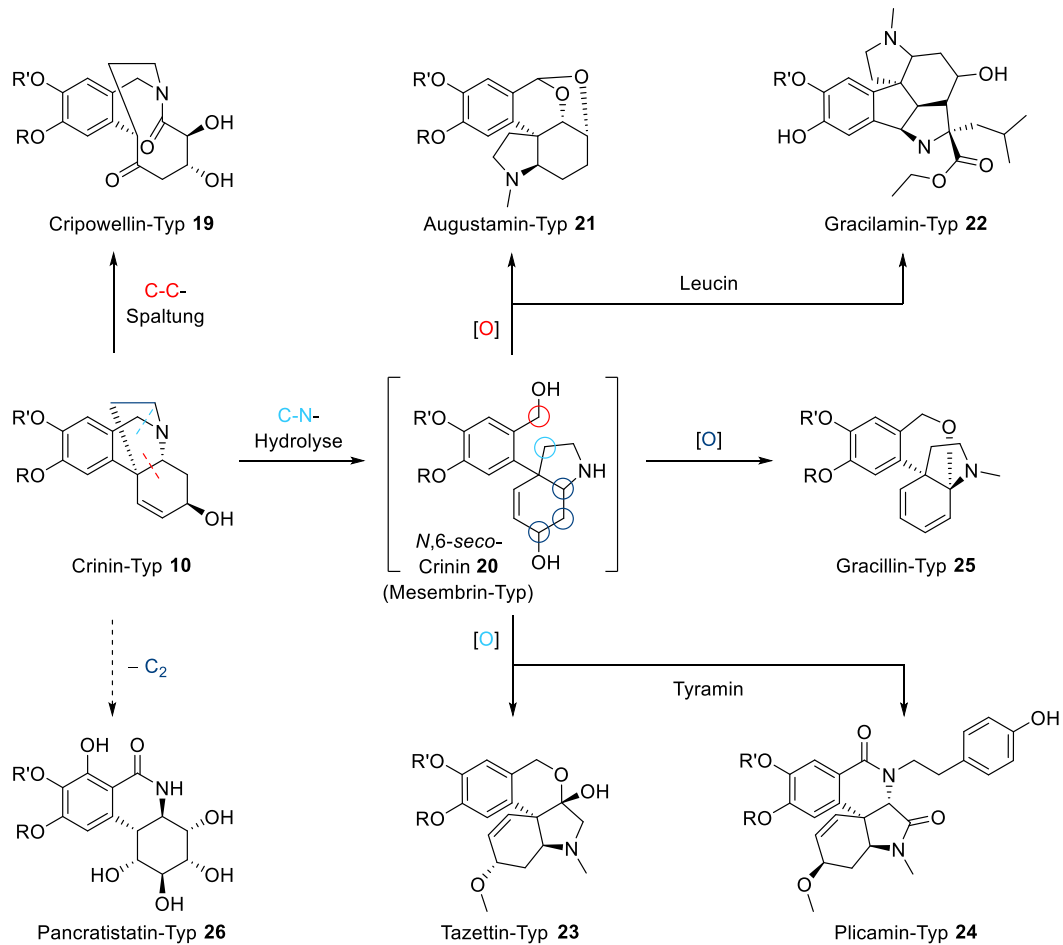
Schema 2: Schlüsselschritte der Biosynthese von Amaryllidaceae-Alkaloiden: oxidative Phenolkupplung.
(R = Me und R' = H, Me oder R = R' = CH₂)

Zudem können nach Oxidation des Belladin-Typs **6** drei weitere Strukturtypen erzeugt werden (siehe Schema 3): Eine 1,4-Addition an das dabei entstehende Chinonmethid **14** führt zum Buflavin-Typ **15**, wohingegen eine 1,6-Addition zu einem Isochinolinderivat **16** führt, aus welchem neben dem Cheryllin-Typ **17** auch der Montanin-Typ **18** als Produkt einer 1,4-Addition entsteht.^[22]



Schema 3: Aufbau weiterer Strukturtypen durch konjugierte Addition nach Oxidation des Belladin-Typs **6**.
(R = Me und R' = H, Me oder R = R' = CH₂)

Der Crinin-Typ **10** nimmt als Vertreter der größten Familie unter den Amaryllidaceae-Alkaloiden zudem eine zentrale Stellung ein, da dessen Derivate als Vorläufer weiterer Strukturtypen zu fungieren scheinen (siehe Schema 4).



Schema 4: Zentrale Stellung des Crinin-Typs in der Biosynthese von Amaryllidaceae-Alkaloiden.
(R = Me und R' = H, Me oder R = R' = CH₂)

Der Cripowellin-Typ **19** geht daraus vermutlich durch oxidative Spaltung der C-C-Bindung des Tetrahydroisochinolins hervor.^[22,24] Durch oxidative Hydrolyse der benzylichen C-N-Bindung wird als ein wichtiges Intermediat *N*,6-*seco*-Crinin **20** erhalten, welches zu dem als *Sceletium*¹-Alkaloid bekannten Mesembrin-Typ gezählt wird.^[9] Durch oxidative Prozesse an verschiedenen Positionen und Recyclisierungen können daraus weitere fünf Strukturtypen aufgebaut werden.^[22] Eine Oxidation der benzylichen Position führt demnach zum Augustamin- **21** sowie zum Gracilamin-Typ **22**, wohingegen eine Oxidation am Pyrrolidinring die Entstehung sowohl des Tazettin- **23** als auch des Plicamin-Typs **24** ermöglicht. Durch Oxidation der Cyclohexanoleinheit zum Dienon kann zudem der Gracillin-Typ **25** aufgebaut werden. Der Pancratistatin-Typ **26** kann möglicherweise durch Verlust einer C₂-Einheit ebenfalls auf Vertreter des Crinin-Typs **10** zurückgeführt werden.^[22,24,13]

Weitere Strukturtypen wie der Galasin- **27**, der Galanthindol- **28** sowie der Ismin-Typ **29** wurden bislang wenig erforscht (siehe Abbildung 3). Für den relativ neu entdeckten Hostasinin-Typ **30** wird der biogenetische Ursprung ebenfalls bei Derivaten des Crinin-Typs **10** vermutet. Zur Entstehung wird eine Reaktionsfolge aus C-N-Hydrolyse, Aza-Aldol-Kondensation und *N*-Oxidation vorgeschlagen.^[8] Zwei weitere Strukturtypen wurden erst in jüngster Vergangenheit isoliert. Für den strukturell interessanten Hymenolitatin-Typ **31** wird eine Biosynthese ausgehend vom Tazettin-Typ **23** vermutet. Der Zephycandidin A-Typ **32** wird biogenetisch auf den Lycorin- **12** bzw. den Pancratistatin-Typ **26** zurückgeführt.^[9]

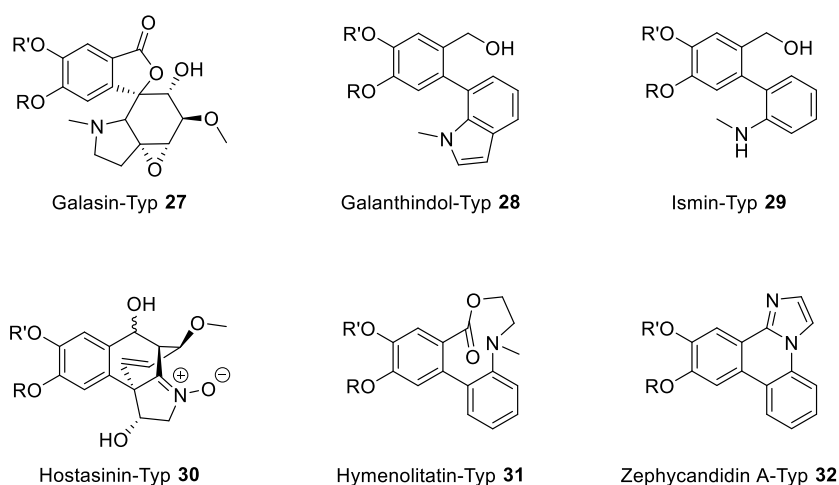


Abbildung 3: Weitere Strukturtypen der Amaryllidaceae-Alkaloide.
(R = Me und R' = H, Me oder R = R' = CH₂)

¹Gattung aus der Familie der Mittagsblumengewächse (Aizoaceae).

1.1.2 Crinan-Alkaloide

Die Struktur der Alkaloide des Crinin-Typs **10** zeichnet sich durch einen Crinangrundkörper (**34**) aus, welcher sich auf ein 5,10b-Ethanophenanthridin **33** zurückführen lässt (siehe Abbildung 4).^[25] Unter Einbeziehung der häufig auftretenden Methylendioxyfunktionalität am aromatischen Ring stellt dieser ein pentacyclisches System **34** mit den Ringen A bis E dar.^[26] Der Grundkörper weist dadurch zwei stereogene Zentren an Kohlenstoffatomen sowie ein weiteres am Stickstoffatom auf. Letzteres ist durch die überbrückende Einheit mit dem quartären Kohlenstoffzentrum verbunden, was eine einheitliche relative Konfiguration beider Zentren impliziert.

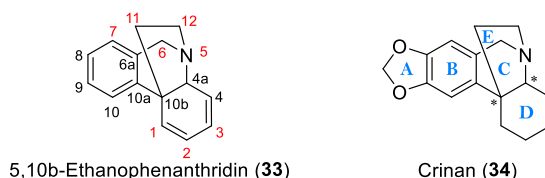


Abbildung 4: Grundgerüst des Crinin-Typs **10** (Nummerierung nach IUPAC).

In Abhängigkeit von der Orientierung der C11-C12-Ethylenbrücke ergeben sich daraus die zwei enantiomeren Grundstrukturen (+)- (**34a**) und (-)-Crinan (**34b**),^[27] die in Anlehnung an die für Steroide gebräuchliche Nomenklatur auch als α - bzw. β -Crinan bezeichnet werden (siehe Abbildung 5). Dabei ist die hierzu relative Konfiguration des stereogenen Zentrums in α -Position zum Stickstoff in natürlich vorkommenden Derivaten einheitlich, sodass sich jeweils eine *trans*-Anordnung des Protons an C4a bezüglich der C₂-Einheit ergibt.^[28,11]

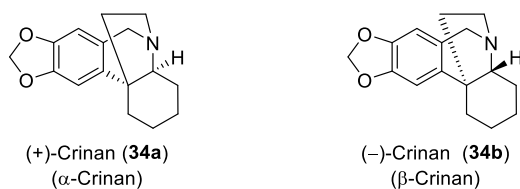


Abbildung 5: Enantiomere Crinangrundkörper.

Die große strukturelle Vielfalt der Crinin-Typ-Alkaloide ergibt sich durch verschiedene Oxidationsgrade des Grundgerüsts an den in Abbildung 4 rot markierten Positionen sowie durch unterschiedliche Konfigurationen der Substituenten (siehe Abbildung 6 und 7). Der strukturell einfachste in der Natur vorkommende Vertreter ist das namensgebende (-)-Crinin (**35**).^[29,25]

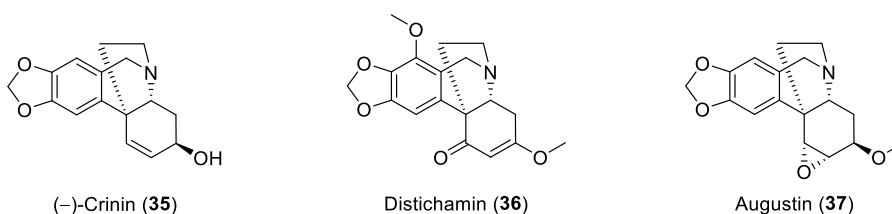


Abbildung 6: Crinin-Typ-Alkaloide mit β -Crinangrundgerüst.

Sowohl für (-)-Distichamin (**36**)^[30] als auch für (-)-Augustin (**37**)^[31] werden selektive cytotoxische Eigenschaften gegenüber Krebszellen berichtet.^[32,28] Allgemein wird jedoch für Vertreter der α -Crinanserie in

Bezug auf cytotoxische sowie Apoptose-induzierende Effekte eine höhere Aktivität beschrieben (siehe Abbildung 7).^[28,33,34]

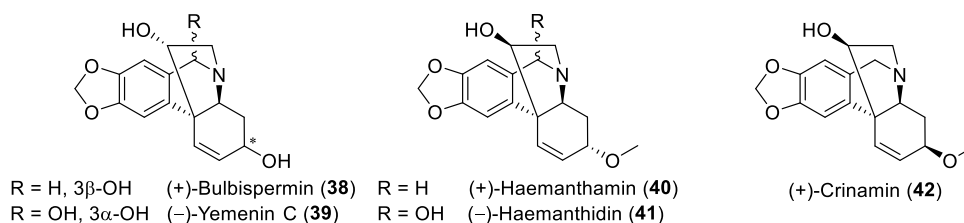


Abbildung 7: Crinin-Typ-Alkaloide mit α -Crinangrundgerüst.

Das neben weiteren Alkaloiden aus *Crinum bulbispernum* isolierte (+)-Bulbispermin (**38**)^[35] weist beispielsweise eine außerordentliche cytostatische Aktivität selbst gegenüber Apoptose-resistenten Gliomzellen auf.^[36] In jüngster Vergangenheit wurden vermehrt Untersuchungen zur Aufklärung der Wirkmechanismen unternommen. Für (+)-Haemanthamin (**40**)^[37,38] wurde in diesem Zusammenhang die Fähigkeit zur Unterdrückung des Krebszellwachstums durch Bindung der großen ribosomalen Untereinheit beschrieben.^[39] Des Weiteren wurde der Einfluss von (+)-Haemanthamin (**40**) sowie (-)-Haemanthidin (**41**)^[37,40] auf den Zellcyclus sowie die Induktion von Apoptose genauer untersucht.^[41]

Das bereits 1937 isolierte (+)-Crinamin (**42**)^[42,38] ist ebenfalls Gegenstand derzeitiger Forschung, wobei seine hohe cytotoxische Effizienz gegenüber Krebszellen bestätigt wurde. Als Ursache hierfür wurden neben Apoptose-induzierenden Eigenschaften die Inhibierung der Proliferation, Migration und Angiogenese angeführt.^[43] Zudem wird (+)-Crinamin (**42**) eine selektive Inhibierung der Monoaminoxidase B zugeschrieben, wodurch es sich potentiell zur Behandlung der Parkinson-Krankheit eignet.^[44]

Ein weiteres interessantes Forschungsfeld ist die Eruierung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen, um die Synthese von potenteren, jedoch in geringerem Maße toxischen Derivaten zu ermöglichen.^[34,39,45] Die genannten α -Crinan-Alkaloide eignen sich dabei aufgrund ihrer ausgeprägten cytotoxischen Eigenschaften besonders als Leitstrukturen für die Wirkstoffforschung zur Behandlung von Krebserkrankungen.^[46]

Ein gemeinsames, aus synthesechemischer Sicht interessantes strukturelles Merkmal der gezeigten α -Crinan-Vertreter ist eine Stereotriade-Einheit mit dem zentralen quartären Kohlenstoffzentrum (siehe Abbildung 8). Deren gezielter, diastereoselektiver Aufbau stellt eine große Herausforderung an die organisch chemische Synthese dar.

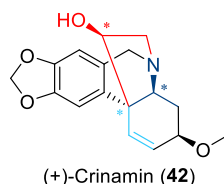
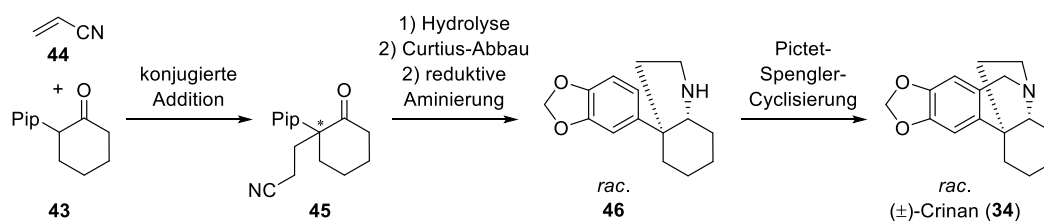


Abbildung 8: Stereotriade von (+)-Crinamin (**42**).

1.2 Totalsynthesen von Crinan-Alkaloiden

Die erste racemische Totalsynthese des Crinans (**34**) konnte von Wildman^[25] bereits 1958 veröffentlicht werden (siehe Schema 5). Der Aufbau des quartären Zentrums wurde ausgehend von einem bereits den Piperonylrest sowie den D-Ring enthaltenden Cyclohexanon **43** durch konjugierte Addition^[47] an Acrylnitril (**44**) zu Nitril **45** realisiert. Der Aufbau des E-Rings erfolgte durch reduktive Aminierung im Anschluss an eine Transformation des Nitrils zu Pyrrolidin **46**. Das Crinan (**34**) wurde anschließend durch Cyclisierung des C-Rings in einer Pictet-Spengler-Reaktion^[48] in racemischer Form fertiggestellt.



Schema 5: Erste Totalsynthese des (\pm)-Crinangrundgerüsts nach Wildman.

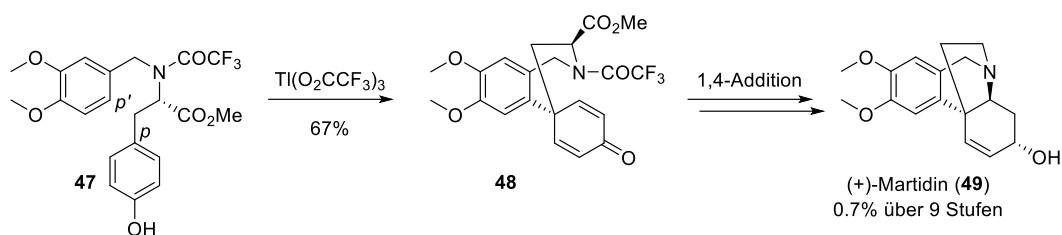
Zum Aufbau diverser Analoga von Crinan-Alkaloiden existieren zahlreiche weitere sowohl racemische als auch asymmetrische Totalsynthesen. Einen sehr guten Überblick schafft Bernhard^[26] durch deren Einteilung bezüglich der retrosynthetischen Strategie. Die dabei erhaltenen vier Gruppen können durch den zuletzt zu schließenden Ring charakterisiert werden: Die erste Gruppe umfasst die biomimetischen Synthesen, wobei ausgehend von einem Benzazepinderivat sowohl C- als auch E-Ring in einer abschließenden Aza-Michael-Addition aufgebaut werden. Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang die asymmetrische Totalsynthese von (+)-Martidin (**49**) nach Koga *et al.*,^[49] welche analog zur Biosynthese von L-Tyrosin ausgeht. Innerhalb der zweiten Gruppe wird der Aufbau des E-Rings abschließend durch *N*-Alkylierung an einem Phenanthridinderivat ausgeführt, während die Synthese innerhalb der dritten Gruppe mit dem Aufbau des D-Rings vervollständigt wird. Ein abschließender Aufbau des C-Rings stellt die am häufigsten angewendete Strategie und somit die größte, vierte Gruppe dar. Hierzu zählt neben vielen weiteren die erste asymmetrische Totalsynthese von (+)-Crinamin (**42**) nach Nishimata und Mori.^[50]

1.2.1 Asymmetrische Totalsynthesen

Der enantioselektive Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren ist allgemein ein zentraler Aspekt der derzeitigen Forschung im Bereich der Naturstoffsynthese. Dabei wird das Augenmerk in jüngerer Vergangenheit vermehrt auf die Entwicklung von Methoden zur asymmetrischen Katalyse gelegt.^[51] Diese Tendenz lässt sich ebenso für die Synthese von Crinan-Alkaloiden beobachten. Daneben sind hierzu zudem vielversprechende Methoden durch Substrat- bzw. Auxiliar-kontrollierte asymmetrische Induktion bekannt. Im Folgenden soll eine repräsentative Auswahl an Totalsynthesen anhand der im Schlüsselschritt (Aufbau des quartären Zentrums) zur Steuerung der Selektivität angewendeten Strategie geordnet und diskutiert werden.

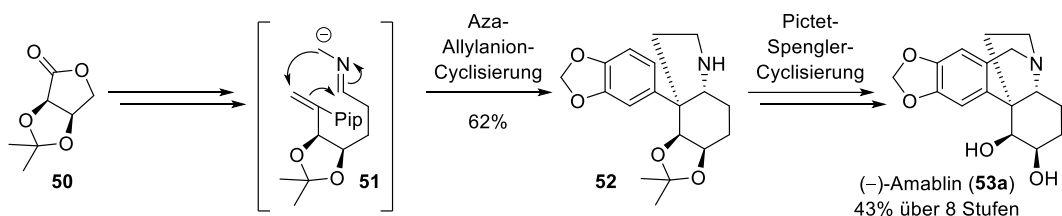
1.2.1.1 Asymmetrische Induktion durch Substratsteuerung

In einem biomimetischen Ansatz führten Koga *et al.*^[49] bereits 1977 (+)-Martidin (**49**) auf L-Tyrosin und Veratraldehyd zurück (siehe Schema 6). Das daraus erhaltene Belladinderivat **47** konnte in einer Thallium(III)-vermittelten oxidativen para-para'-Phenolkupplung in Benzazepin **48** überführt werden. Die anschließende 1,4-Addition^[47] des freigesetzten Stickstoffs an das Dienon **48** verlief substratkontrolliert zum (+)-Crinan-Grundgerüst. Das Zielmolekül konnte nach weiteren Modifikationen mit einer Ausbeute von 0.7% über neun Stufen erhalten werden.



Schema 6: Biomimetische Totalsynthese von (+)-Martidin nach Koga *et al.*

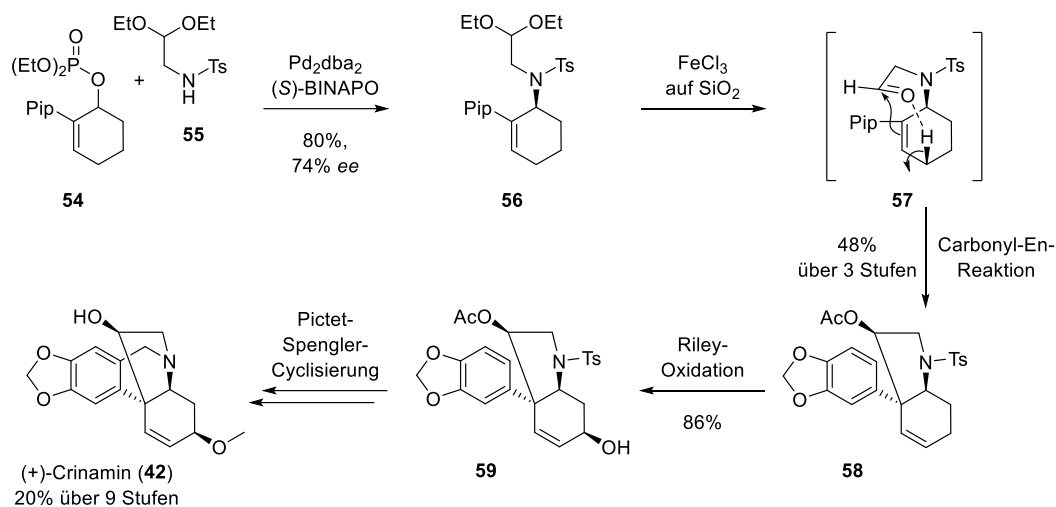
Die Synthese von (-)-Amabilin (**53a**) nach Lovering und Pearson^[52] von 1995 nutzte ausgehend von dem optisch aktiven Lacton **50** eine Aza-Allylanion-Cyclisierung des Olefins **51** zum Aufbau des quartären Zentrums bei gleichzeitiger Erzeugung des E-Rings (siehe Schema 7). Dabei konnte eine Selektivität von 5:1 zugunsten des gewünschten Diastereomers **52** erzielt werden. Nach Fertigstellung des C-Rings durch Pictet-Spengler-Cyclisierung^[48] wurde das Zielmolekül mit einer Ausbeute von 43% über acht Stufen erhalten.



Schema 7: Asymmetrische Totalsynthese von (-)-Amabilin nach Lovering und Pearson.

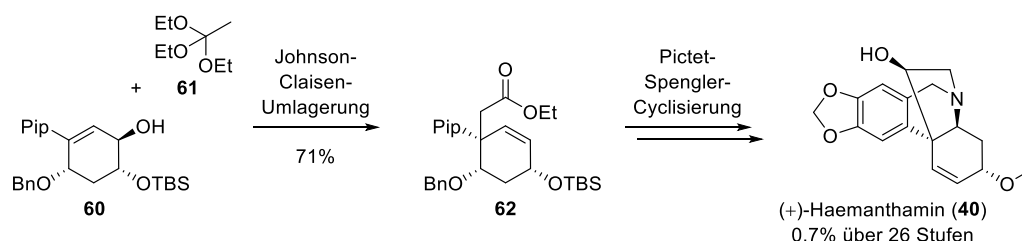
Die erste asymmetrische Totalsynthese von (+)-Crinamin (**42**) wurde 1998 von Nishimata und Mori^[50] publiziert (siehe Schema 8). Der Aufbau des chiralen Allylamins **56** erfolgte dabei ausgehend von Phosphat **54** und Amin **55** in einer Tsuji-Trost-Reaktion^[53] unter Einsatz von (*S*)-BINAPO^[54] zur Bildung eines chiralen Palladium-katalysators durch externe asymmetrische Induktion. Nach Freisetzung des Aldehyds **57** unter schwach sauren Bedingungen konnte der Aufbau des quartären Zentrums unter Bildung des E-Rings in einer Carbonyl-En-Reaktion^[55] stereoselektiv durch Substratsteuerung zu Hexahydroindol **58** realisiert werden. Zudem konnte die Hydroxyfunktion an C11 in der konzertiert verlaufenden Reaktion stereoselektiv installiert werden. In der anschließenden Riley-Oxidation^[56] zur Einführung der C3-Hydroxyfunktion konnte ebenfalls eine sehr hohe Stereoselektivität zugunsten des Allylalkohols **59** erzielt werden. Nach weiteren Transformationen, welche unter anderem eine Pictet-Spengler-Reaktion^[48] zum Aufbau des C-Rings

umfassten, konnte (+)-Crinamin (**42**) mit einer Gesamtausbeute von 20% über neun Stufen erhalten werden. Es konnte zudem (-)-Haemanthidin (**41**) dargestellt werden.



Schema 8: Erste asymmetrische Totalsynthese von (+)-Crinamin nach Nishimata und Mori.

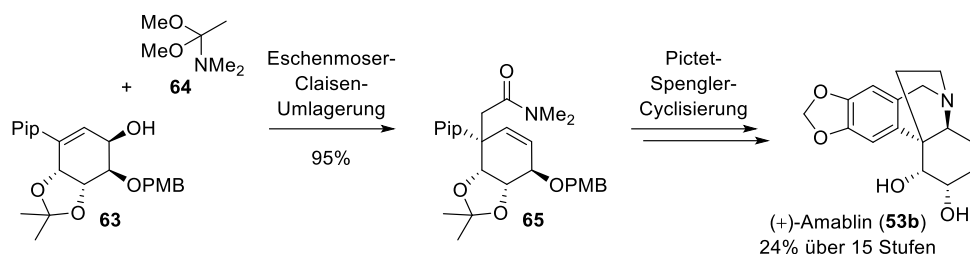
Eine asymmetrische Totalsynthese von (+)-Haemanthamin (**40**) wurde von Bhono *et al.*^[57] 2007 realisiert (siehe Schema 9). Als Ausgangsmaterial wurde Acetal-geschützte D-Glucose eingesetzt, woraus nach zehn Stufen und einer abschließenden Luche-Reduktion^[58] mit einer Selektivität von 10:1 das Epimer **60** des Cyclohexenols erhalten werden konnte. Dieses wurde durch Anwendung der Johnson-Claisen-Umlagerung^[59,60] mit Orthoester **61** zu Ester **62** umgelagert, wobei das quartäre Zentrum aufgrund des 1,3-Chiralitätstransfers stereoselektiv erzeugt werden konnte. Bei der anschließenden Hydroxylierung nach Davis^[61] zur Einführung der C11-Hydroxyfunktion wurde ebenfalls eine Selektivität von 10:1 erzielt. Nach weiteren Transformationen konnte der E-Ring durch Aminomercurierung geschlossen und das Zielmolekül nach Aufbau des D-Rings durch Pictet-Spengler-Reaktion^[48] mit einer Gesamtausbeute von 0.7% über 26 Stufen erhalten werden. Zusätzlich konnte (+)-Vittatin dargestellt werden.



Schema 9: Asymmetrische Totalsynthese von (+)-Haemanthamin nach Bhono *et al.*

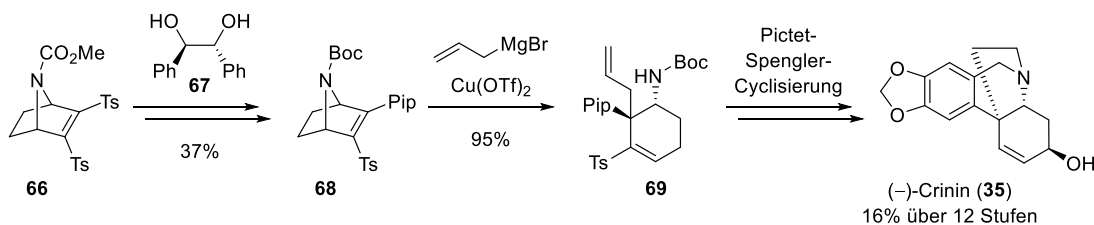
Eine weitere Totalsynthese unter Anwendung einer Claisen-Umlagerung^[60] zum Aufbau des quartären Zentrums wurde 2009 von Findlay und Banwell^[62] veröffentlicht (siehe Schema 10). Dazu wurde Cyclohexanol **63** durch Biotransformation von Brombenzol und weiteren Modifikationen enantiomerenrein

dargestellt.^[63] Ebenfalls durch Nutzung des 1,3-Chiralitätstransfers während der Meerwein-Eschenmoser-Variante^[64–66] konnte unter Verwendung von Dimethylacetamidmethylacetal (**64**) Amid **65** stereoselektiv aufgebaut werden, woraus im weiteren Verlauf der Synthese der E-Ring in einer Substitutionsreaktion unter Allylinversion erhalten wurde. Nach abschließender Pictet-Spengler-Reaktion^[48] wurde das nicht natürliche Enantiomer (+)-Amabilin (**53b**) mit einer Gesamtausbeute von 24% über 15 Stufen fertiggestellt.



Scheme 10: Asymmetrische Totalsynthese von (+)-Amabilin nach Findlay und Banwell.

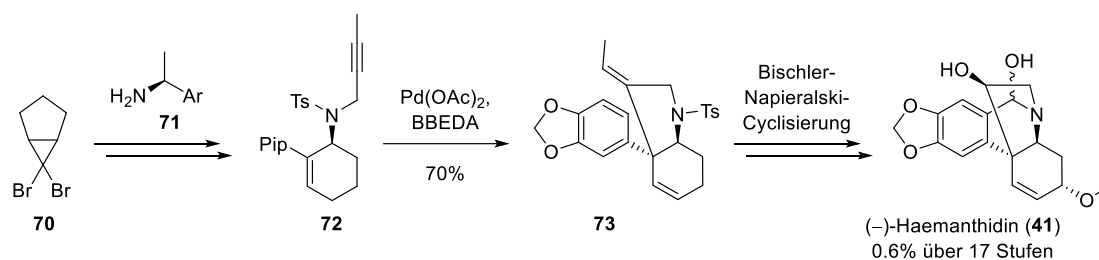
Eine Synthesestrategie für (-)-Crinin (**35**) sowie verschiedene Analoga desselben wurde 2018 von Pandey *et al.*^[67] entwickelt (siehe Schema 11). Dabei wurde durch asymmetrische Desymmetrisierung^[68] der *meso*-Verbindung **66** unter Verwendung des Diols **67** der optisch aktive Azabicyclus **68** generiert. In einer ringöffnenden, konjugierten Addition^[47] konnte daraus selektiv das quartäre Zentrum des Cyclohexens **69** erhalten werden. In der folgenden Reaktionssequenz, welche neben weiteren Transformationen eine reduktive Aminierung sowie eine Pictet-Spengler-Reaktion^[48] umfasste, konnte (-)-Crinin (**35**) mit einer Ausbeute von 16% über zwölf Stufen erhalten werden.



Scheme 11: Asymmetrische Totalsynthese von (-)-Crinin nach Pandey *et al.*

Neben (-)-Haemanthidin (**41**) konnten mit einer von Banwell *et al.*^[69] 2019 veröffentlichten Synthesestrategie zudem mehrere weitere Crinan-Alkaloide stereoselektiv dargestellt werden (siehe Schema 12). Die Darstellung des optisch aktiven Sulfonamids **72** wurde ausgehend von Dibromcyclopropan **70** unter Verwendung des chiralen Amins **71** durch elektrocyclische Ringöffnung mit anschließender Diastereomeren-trennung erreicht. Nach weiteren Modifikationen konnte dieses in einer Palladium(II)-vermittelten Alder-En-Reaktion^[55] selektiv zu Hexahydroindol **73** umgesetzt und damit der Aufbau des quartären Zentrums sowie des E-Rings erzielt werden. Nach oxidativem Abbau der *exo*-ständigen Doppelbindung konnte die C11-Hydroxyfunktion durch Reduktion erhalten und anschließend die C3-Hydroxyfunktion durch Riley-Oxidation^[56] eingeführt werden, wobei in beiden Fällen eine vollständige Selektivität zugunsten der im

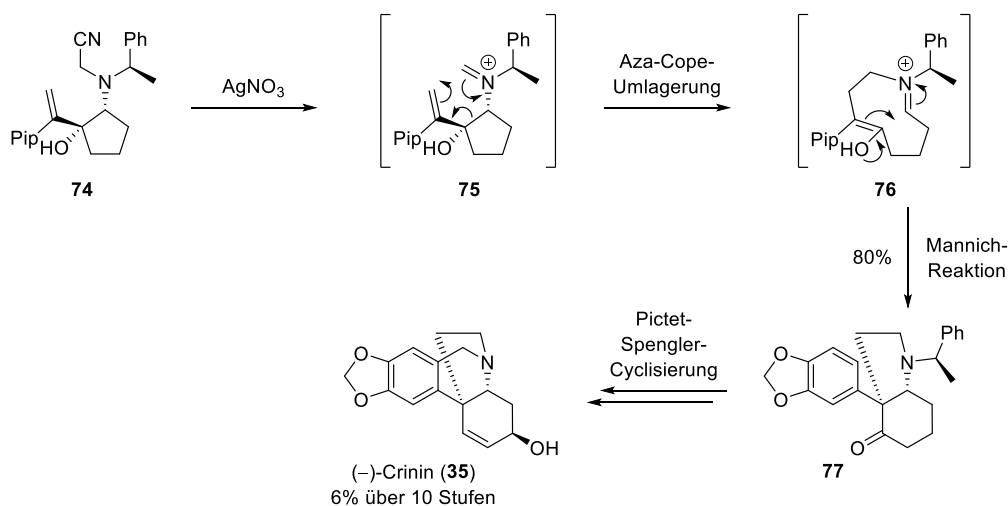
Zielmolekül vorliegenden Konfigurationen berichtet wurde. Nach Cyclisierung des C-Rings in einer Bischler-Napieralski-Reaktion^[70] wurde (-)-Haemanthidin (**41**) mit einer Ausbeute von 0.6% über 17 Stufen erhalten.



Scheme 12: Asymmetrische Totalsynthese von (-)-Haemanthidin nach Banwell *et al.*

1.2.1.2 Asymmetrische Induktion durch Auxiliare

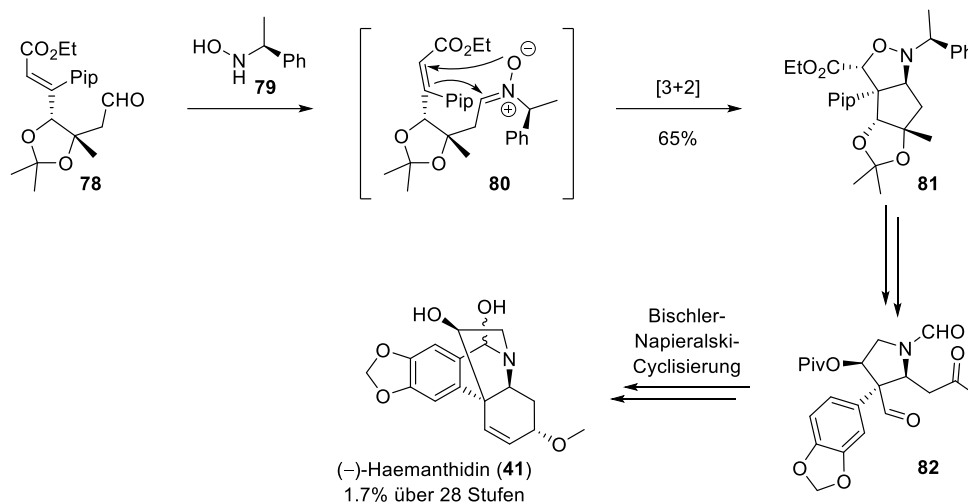
In der Synthese von (-)-Crinin (**35**) nach Sugai und Overman^[71] von 1985 wurde der Aufbau sowohl des quartären Zentrums als auch des E-Rings in einer effizienten Reaktionssequenz realisiert (siehe Schema 13). Das α -Aminonitril **74** wurde ausgehend von Cyclopentenoxid aufgebaut und durch anschließende Diastereomerentrennung enantiomerenrein erhalten. Das daraus durch Eliminierung erzeugte Kation **75** konnte in einer kationischen Aza-Cope-Umlagerung^[72,73] zu Iminiumion **76** umgesetzt werden, welches durch anschließende Mannich-Reaktion^[74] zu Hexahydroindol **77** weiterreagierte. Nach Pictet-Spengler-Cyclisierung^[48] und weiteren Modifikationen konnte (-)-Crinin (**35**) mit einer Ausbeute von 6% über zehn Stufen erhalten werden.



Scheme 13: Asymmetrische Totalsynthese von (-)-Crinin nach Sugai und Overman.

Die Totalsynthese von (-)-Haemanthidin (**41**) nach Debenham und Baldwin^[75] von 2000 nutzte eine 1,3-dipolare Cycloaddition^[76] zum Aufbau des quartären Zentrums (siehe Schema 14). Als Ausgangsmaterial für diese Reaktion konnte das optisch aktive, (*E*)-konfigurierte trisubstituierte Olefin **78** ausgehend von D-Mannose dargestellt werden. Bei der anschließenden Umsetzung mit dem optisch aktiven Hydroxylamin **79**

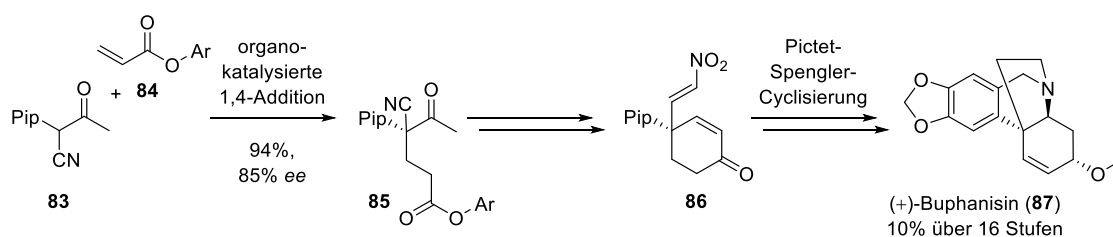
konnte in einer [3+2]-Cycloaddition des entstehenden Nitrons **80** eine Selektivität von 12:1 zugunsten des gewünschten Diastereomers **81** des Isoxazolidins erzielt werden. Daraus konnte durch Hydrogenolyse der *N*-*O*-Bindung der E-Ring sowie die C11-Hydroxyfunktion generiert werden. Nach Glycolspaltung zu Keton **82** konnte der D-Ring mittels Aldolkondensation geschlossen werden. Für den anschließenden Aufbau der C3-Methoxyfunktion zur Funktionalisierung des D-Rings konnte erneut eine Selektivität von 12:1 erreicht werden. Nach abschließender Bischler-Napieralski-Reaktion^[70] zum Aufbau des C-Rings wurde das Zielmolekül mit einer Ausbeute von 1.7% über 28 Stufen erhalten.



Scheme 14: Asymmetrische Totalsynthese von (-)-Haemanthidin nach Debenham und Baldwin.

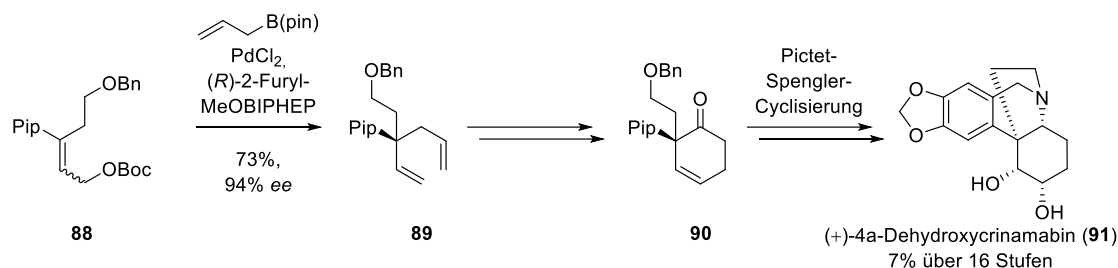
1.2.1.3 Katalytische asymmetrische Induktion

In einer Synthese von (+)-Buphanisin (**87**) und weiteren Analoga nach Fan *et al.*^[77] von 2013 wurde der stereoselektive Aufbau des quartären Zentrums in einer organokatalysierten, konjugierten Addition^[47] eines α -Cyanoketons **83** an einen Michaelakzeptor **84** realisiert (siehe Schema 15). Eine Erhöhung der Enantiomerenreinheit des erhaltenen Nitrils **85** konnte mittels heterochiraler Kristallisation erreicht werden. Nach intramolekularer Keton-Esterkondensation zum Aufbau des D-Rings zu Cyclohexenon **86**, dessen Funktionalisierung und weiteren Modifikationen wurde der E-Ring in einer vinylogenen Addition^[47] geschlossen und das Zielmolekül nach Pictet-Spengler-Cyclisierung^[48] mit einer Ausbeute von 10% über 16 Stufen erhalten.



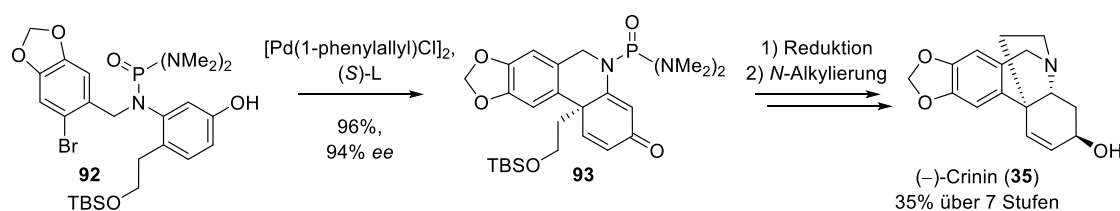
Scheme 15: Asymmetrische Synthese von (+)-Buphanisin nach Fan *et al.*

In der Synthese von (+)-4a-Dehydroxycrinamabin (**91**) nach Wang *et al.*^[78] von 2017 konnte der stereoselektive Aufbau des quartären Zentrums durch Palladium-katalysierte asymmetrische Allyl-Allyl-Kreuzkupplung ausgehend von dem aus 1,2-Methylenedioxybenzol zugänglichen Olefin **88** erreicht werden (siehe Schema 16). Aus dem erhaltenen 1,5-Hexadien **89** konnte nach weiteren Modifikationen durch Ringschlussmetathese^[79,80] der D-Ring in **90** aufgebaut werden. Die Fertigstellung des Zielmoleküls erfolgte im weiteren Verlauf der Synthese unter anderem mittels reduktiver Aminierung und Pictet-Spengler-Cyclisierung^[48] mit einer Ausbeute von 7% über 16 Stufen.



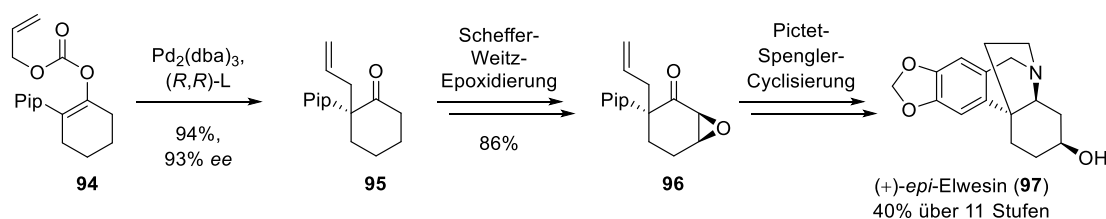
Scheme 16: Asymmetrische Totalsynthese von (+)-4a-Dehydroxycrinamabin nach Wang *et al.*

Bei der Synthese von (-)-Crinin (**35**) von 2017 nach Tang *et al.*^[81] konnte das aus 2-Brompiperonal zugängliche Phosphoramid **92** in einer Palladium-vermittelten, asymmetrischen dearomatisierenden Cyclisierung zu Phenanthridinderivat **93** umgesetzt werden (siehe Schema 17). Für des Aufbau des quartären Zentrums zusammen mit dem C-Ring konnte dabei eine hohe Enantioselektivität erzielt werden. Nach selektiver Reduktion des Dienons **93** und anschließender intramolekularer *N*-Alkylierung zum E-Ringschluss konnte das Zielmolekül mit einer Gesamtausbeute von 35% über sieben Stufen erhalten werden.



Scheme 17: Asymmetrische Totalsynthese von (-)-Crinin nach Tang *et al.*

Eine Strategie zur asymmetrischen Totalsynthese verschiedener Crinin-Analoga wurde 2018 von Bisai *et al.*^[82] veröffentlicht (siehe Schema 18). Dabei konnte das quartäre Stereozentrum mit hoher Enantioselektivität durch Palladium(0)-katalysierte decarboxylierende Allylierung^[83] ausgehend von Allyl-Enol-Carbonat **94** mittels externer asymmetrischer Induktion aufgebaut werden. An dem erhaltenen Cyclohexanon **95** wurde nach Umsetzung zum Cyclohexenon die Einführung der C3-Hydroxyfunktion selektiv durch Scheffer-Weitz-Epoxidierung^[84] zu Oxiran **96** erreicht. Nach anschließender reduktiver Aminierung zum Aufbau des E-Rings sowie Pictet-Spengler-Cyclisierung^[48] zum C-Ringschluss konnte (+)-*epi*-Elwesin (**97**) mit einer Ausbeute von 40% über elf Stufen erhalten werden.

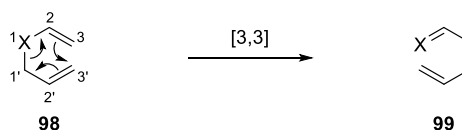


Scheme 18: Asymmetrische Totalsynthese von (+)-*epi*-Elwesin nach Bisai *et al.*

Ein Vergleich dieser Strategien zeigt, dass eine vollständige asymmetrische Induktion für den Aufbau des quartären Zentrums nur bei einigen Substrat- bzw. Auxiliar-kontrollierten Reaktionen erzielt werden konnte. Dabei muss zudem die Notwendigkeit zur Darstellung des benötigten enantiomerenreinen Ausgangsmaterials berücksichtigt werden, welche oftmals lediglich durch asymmetrische Katalyse oder durch Trennung von Diastereomergemischen erreicht werden kann. Von hoher Bedeutung sind daher solche Strategien, welche von einem selektiv in enantiomerenreiner Form zugänglichen Substrat ausgehen und eine vollständige Induktion durch Chiralitätstransfer oder Substratsteuerung ermöglichen. Diese Anforderung konnte jedoch lediglich durch die biomimetische Vorgehensweise nach Koga *et al.*^[49] sowie die biokatalytische Variante nach Findlay und Banwell^[62] erfüllt werden. Der Aufbau der komplexen Stereotriade stellt eine weitere herausfordernde Synthesaufgabe dar, welche nur in wenigen Fällen erfolgreich durchgeführt wurde. Aufgrund der beschriebenen vielfältigen, pharmakologisch wertvollen Eigenschaften der Vertreter mit diesem Strukturmerkmal ist jedoch deren zuverlässige Synthese sowie ihrer Derivate erstrebenswert.

1.3 Claisen-Umlagerung

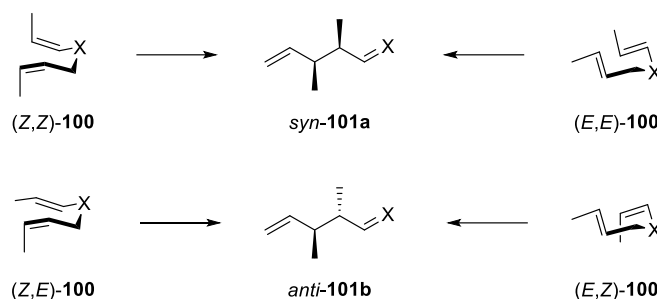
Die Claisen-Umlagerung^[60] zählt als [3,3]-sigmatrope Umlagerung zu den pericyclischen Reaktionen. Sie erlaubt ausgehend von einer leicht zugänglichen C-X-Bindung eine C-C-Bindungsknüpfung, wobei aus Allylvinyssystemen **98** durch Verschiebung einer σ -Bindung entlang zweier π -Systeme 1,5-Diene **99** erhalten werden (siehe Schema 19). Die Triebkraft ist die Ausbildung einer thermodynamisch stabileren C=X-Doppelbindung auf Kosten einer C=C-Doppelbindung.^[85] Daher ist die als Cope-Umlagerung^[72] bekannte Kohlenstoffvariante, bei der keine Heteroatome beteiligt sind, neben wenigen Ausnahmen^[86] zunächst einmal reversibel.



Scheme 19: [3,3]-Sigmatrope Umlagerung. (X = C, O, N, S)

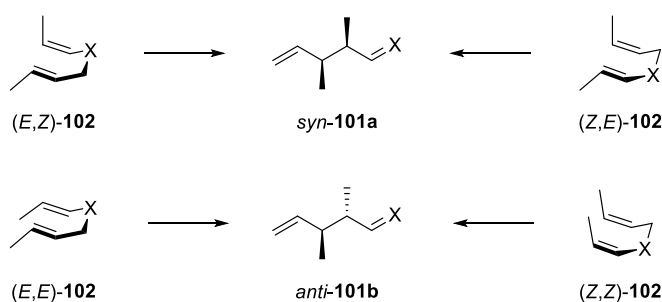
Die Reaktion verläuft konzertiert unter Erhalt der Orbitalsymmetrie und ist daher nach Woodward und Hoffmann^[87] thermisch erlaubt. Der hoch geordnete Übergangszustand wird meist in einer energieärmeren Sesselkonformation durchlaufen,^[88] in einigen Fällen kann jedoch auch eine wannenförmige Konformation bevorzugt werden.^[89] Die Claisen-Umlagerung^[60] unterliegt einer simplen Diastereoselektivität, wodurch die relative Konfiguration der neu entstehenden Stereozentren in Abhängigkeit von der Doppelbindungsgeometrie

sowie der Konformation des Übergangszustands erzeugt wird.^[90] Im Fall von sesselförmigen Übergangszuständen wird bei jeweils gleicher Doppelbindungsgeometrie ((*Z,Z*)-**100** und (*E,E*)-**100**) *syn*-Produkt **101a** erhalten (siehe Schema 20). Unterschiedlich konfigurierte Doppelbindungen ((*Z,E*)-**100** und (*E,Z*)-**100**) führen hingegen zum *anti*-Produkt **101b**.



Schema 20: Simple Diastereoselektivität bei sesselförmigen Übergangszuständen.

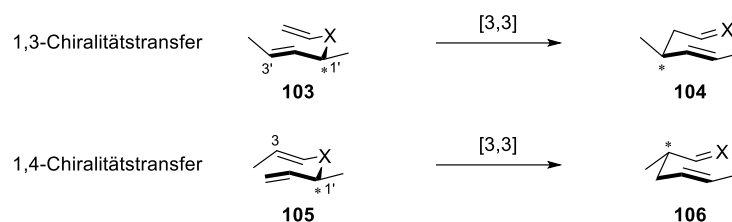
Im Gegensatz dazu führt bei wannenförmigen Übergangszuständen die unterschiedliche Konfiguration der jeweiligen Doppelbindungen ((*Z,E*)-**102** und (*E,Z*)-**102**) zum *syn*-Produkt **101a** wohingegen bei gleicher Geometrie *anti*-Produkt **101b** erhalten wird (siehe Schema 21).



Schema 21: Simple Diastereoselektivität bei wannenförmigen Übergangszuständen.

In allen Fällen werden dabei racemische Produkte erhalten, da keine energetische Differenzierung zwischen den enantiomeren Übergangszuständen vorliegt.

Des Weiteren ermöglicht der hoch geordnete Übergangszustand den Transfer einer chiralen Information entlang der Zentren des umlagernden Systems. Dabei wird der Aufbau der neuen Stereozentren an der 3'- bzw. 3-Position der Produkte **104** bzw. **106** durch ein stereogenes Zentrum in 1'-Position der Edukte **103** bzw. **105** gesteuert, da bevorzugt ein Übergangszustand mit äquatorial stehenden Substituenten durchlaufen wird (siehe Schema 22). Je nach Entfernung des neuen Stereozentrums von der 1'-Position liegt ein 1,3- bzw. 1,4-Chiralitätstransfer vor.



Schema 22: Chiralitätstransfer bei der Claisen-Umlagerung.

Zur Kontrolle des stereochemischen Verlaufs finden weiterhin verschiedene Methoden Anwendung, welche eine Differenzierung der Übergangszustände erlauben. Eine Möglichkeit besteht im Einsatz kovalent gebundener, chiraler Auxiliare.^[91] Ein solches kann an drei verschiedenen Positionen (X, Y, Z) in unmittelbarer Nähe der umlagernden Kerne in **107** angebracht werden (siehe Abbildung 9). In vielen Fällen kann dabei eine hohe Stereoselektivität erzielt werden. Ein Nachteil ist jedoch, dass die Nutzung eines Auxiliars zusätzliche Synthesestufen zur Einführung bzw. Abspaltung desselben erfordert.

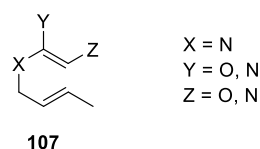


Abbildung 9: Ankerpunkte für kovalent gebundene Auxiliare in Claisen-Umlagerungen.

Eine andere Strategie ist die Nutzung einer in 3- bzw. 3'-Position des Umlagerungssystems angebrachten chiralen Einheit, welche im Molekül verbleibt.^[91] Durch die räumliche Nähe zur neu entstehenden σ -Bindung kann hierbei eine effiziente 1,2-asymmetrische Induktion erreicht werden. Dies beruht auf einer *Re*-/*Si*-Seitendifferenzierung durch die chirale Einheit (siehe Abbildung 10). Diese sollte denjenigen Übergangszustand **108b** begünstigen, in welchem der kleinste Rest (das Proton) des stereogenen Zentrums zur Vermeidung von Allylspannung eine *syn*-coplanare Anordnung bezüglich der axialen Substituenten besetzt und der große Rest R zur Verminderung der sterischen Abstoßung in **108a** eine *anti*-Stellung in Bezug auf den Angriff der Vinyleinheit einnehmen kann. Ist R über ein Heteroatom verknüpft (R = OR, NR₂) kann ein solcher Übergangszustand **108b** zudem durch Delokalisierung von Elektronendichte der Donorkomponente in das σ^* -Orbital der polaren C-R-Bindung stabilisiert werden.

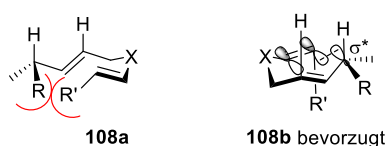


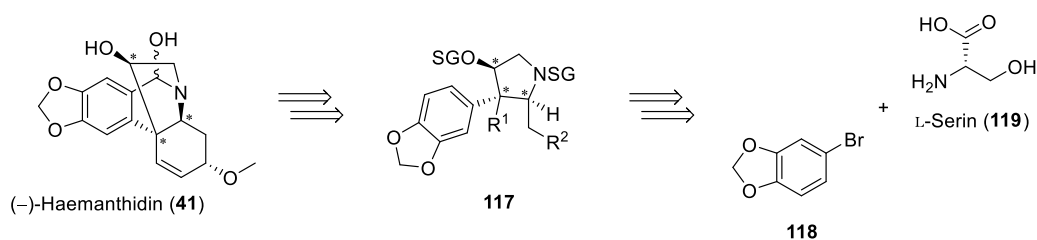
Abbildung 10: Mögliche Übergangszustände bei der Claisen-Umlagerung mit chiraler Einheit in 3'-Position.

Generell finden die verschiedenen Varianten der Claisen-Umlagerung,^[60] nicht zuletzt aufgrund der vielfältigen Möglichkeiten zur zuverlässigen Steuerung der Stereoselektivität, breite Anwendung in der organischen Synthesechemie.^[92] Wie die Totalsynthesen von Bono *et al.*^[57] sowie von Findlay und Banwell^[62] zeigen, eignet sie sich zudem hervorragend zum stereoselektiven Aufbau des quartären Zentrums in Crinan-Alkaloiden.

1.4 Stand der Forschung

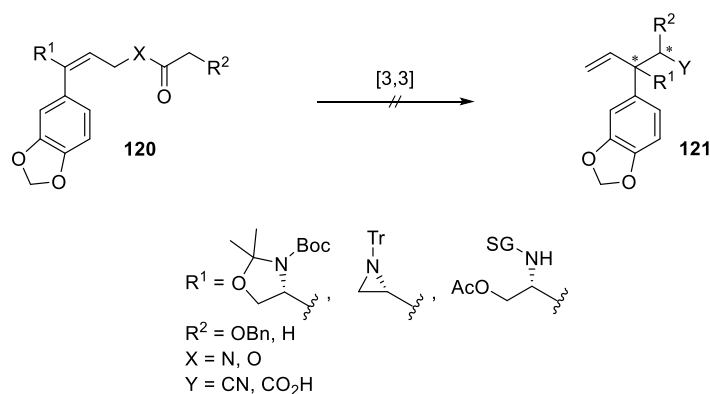
1.4.1 Vorarbeiten von Bösche

Bereits der ersten in der Arbeitsgruppe Nubbemeyer zur Synthese von Crinan-Alkaloiden durchgeführten Arbeit von Bösche^[96] liegt eine „*ex chiral-pool*“-Strategie zugrunde. Im Rahmen dieser führten die retrosynthetischen Überlegungen das Alkaloid (-)-Haemanthidin (**41**) auf ein hochfunktionalisiertes Pyrrolidin **117** zurück (siehe Schema 26).



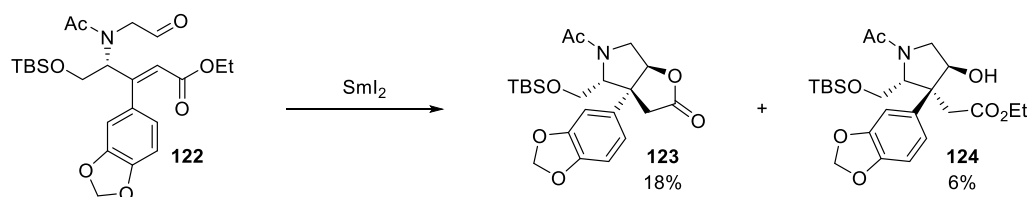
Schema 26: Retrosynthetische Überlegungen nach Bösche.

Dabei sollte die Stereotriade um das quartäre Zentrum durch 1,2-asymmetrische Induktion diastereoselektiv bereits zu einem frühen Zeitpunkt in der Synthese aufgebaut werden. Dies wurde zunächst durch Varianten der Claisen-Umlagerung^[60] an verschiedenen von L-Serin (**119**) abgeleiteten trisubstituierten Allylsystemen **120** erprobt (siehe Schema 27). Es konnten jedoch weder mit der Iminoketen^[97]- noch mit der Ireland^[98]-Variante die entsprechenden Umlagerungsprodukte **121** erhalten werden, was unter anderem auf eine sterische Abschirmung durch einen möglicherweise senkrecht zur Doppelbindung ausgerichteten Piperonylrest zurückgeführt wurde.



Schema 27: Versuche zum Aufbau des quartären Zentrums durch Claisen-Umlagerung nach Bösche.

Des Weiteren erprobte Bösche^[96] die Anwendung einer Samariumdiodid-induzierten^[99] Ketyl-Olefinkupplung zum Aufbau des quartären Zentrums, welche an dem ebenfalls von L-Serin abgeleiteten Aldehyd **122** realisiert werden konnte (siehe Schema 28). Mit dieser Transformation ging zudem der Aufbau des E-Rings einher. Die neben verschiedenen weiteren, zum Teil nicht charakterisierbaren Produkten erhaltenen Pyrrolidine (Lacton **123** (18%) sowie Ester **124** (6%)) lassen auf eine gewisse Diastereoselektivität durch 1,2-asymmetrische Induktion schließen. Jedoch scheint auch hierbei die hohe Flexibilität des Systems nachteilig in Bezug auf Ausbeute und Selektivität gewesen zu sein.

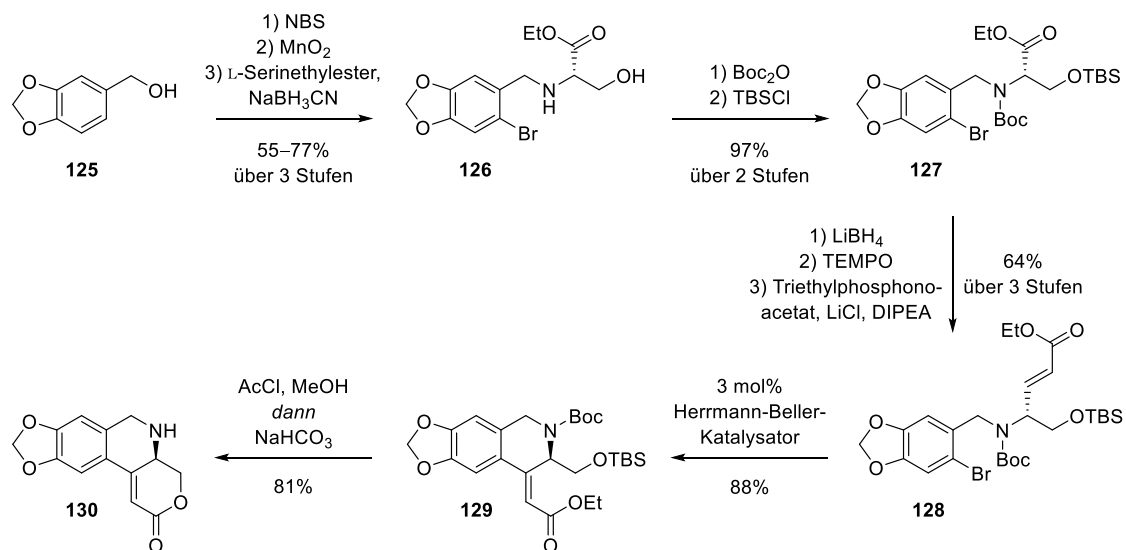


Schema 28: Aufbau des quartären Zentrums durch Samariumdiodid-vermittelte Cyclisierung nach Bösch.

1.4.2 Vorarbeiten von Hack, Urgast und Bernhard

Auf Grundlage der Arbeiten Bösches^[96] wurde von Hack^[100] und Urgast^[101] eine Synthesestrategie zur Herstellung eines Schlüsselintermediats **130** entwickelt. Dieses leitet sich ebenfalls von L-Serin (**119**) ab und weist aufgrund der Fixierung der Doppelbindung in der Ebene des Aromaten die geforderte Einschränkung der Freiheitsgrade auf, wodurch es sich als Ausgangssubstanz sowohl für eine Claisen-Umlagerung^[60] als auch für eine Ketyl-Olefinkupplung eignen sollte.

Die Synthese des Lactons **130** konnte mit einer Ausbeute von 7% über zehn lineare Stufen erfolgen, ging jedoch mit einem Verlust der optischen Aktivität einher. Durch Bernhard^[102,26] konnte die Reaktionssequenz entscheidend optimiert und als stabile und zuverlässige Synthese etabliert werden, welche den Erhalt der optischen Aktivität erlaubt (siehe Schema 29). Ihm gelang dabei eine Steigerung der Ausbeute auf 24–34% über zehn Stufen für Lacton **130**, für Tetrahydroisochinolin **129** konnten Ausbeuten zwischen 30% und 42% über neun Stufen erzielt werden.



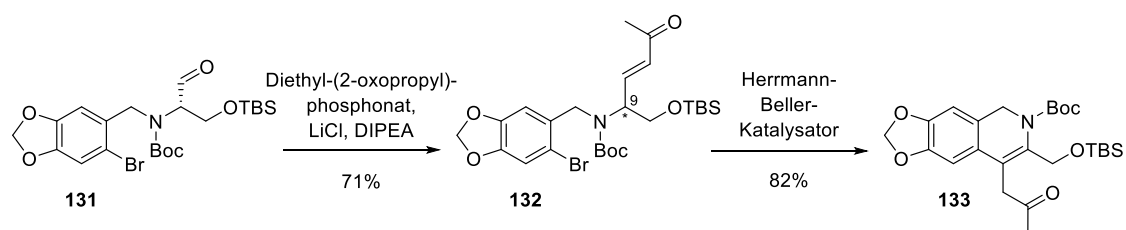
Schema 29: Synthese nach Bernhard.

Die Darstellung des zweifach geschützten Aminoalkohols **127** gelang dabei ausgehend von Piperonylalkohol (**125**) in einer Reaktionsfolge aus Bromierung, Oxidation und reduktiver Aminierung mit L-Serinethylester über Amin **126** mit anschließender zweifacher Schutzgruppeneinführung. Die Optimierung der folgenden Reaktionstriade – Reduktion-Oxidation-Olefinierung – zu (*E*)-Olefin **128**, welche zum Verlust der Stereoinformation geführt hatte, konnte durch Lithiumborhydrid-Reduktion unter Zusatz von Ethanol,

Anelli-Oxidation^[103–105] und Horner-Olefinierung^[106] unter milden Bedingungen nach Masamune und Roush *et al.*^[107] erreicht werden. Durch Verwendung des Herrmann-Beller-Katalysators^[108,109] konnte die Reproduzierbarkeit der Mizoroki-Heck-Reaktion^[110,111] zum Aufbau des C-Rings in Tetrahydroisochinolin **129** entscheidend verbessert werden. Die gleichzeitige Abspaltung beider Schutzgruppen mit anschließender Lactonisierung unter sauren Bedingungen erlaubte nach Freisetzung des Amins aus dem Hydrochlorid die Isolierung des Lactons **130** in hoher Ausbeute. Diese zuverlässige Synthese des Tetrahydroisochinolingrundgerüsts **129** stellt die Grundlage für die vorliegende Arbeit dar.

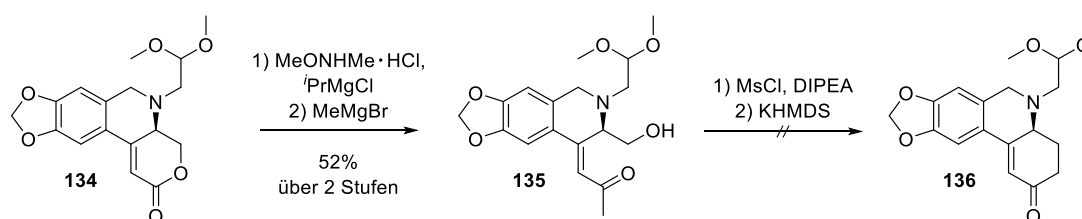
1.4.3 Vorarbeiten zum Einbau von C₁

Der bereits vorgestellte Syntheseweg erfordert zur Fertigstellung des Grundgerüsts der Crinan-Alkaloide den zusätzlichen Einbau eines weiteren C₁-Bausteins. Dazu wurde von Bernhard^[26] zunächst eine Variation der Horner-Olefinierung^[106] unter Verwendung von Diethyl-(2-oxopropyl)-phosphonat an Aldehyd **131** erprobt (siehe Schema 30). Die dabei aufgetretene Racemisierung an C9² ist vermutlich auf die gegenüber Ester **128** erhöhte C-H-Acidität des α,β -ungesättigten Ketons **132** zurückzuführen. Eine Umsetzung desselben unter den bereits etablierten Bedingungen für die Mizoroki-Heck-Reaktion^[110,111] führte jedoch nicht zum gewünschten Produkt sondern zu Dihydroisochinolin **133**, dessen Bildung durch Isomerisierung der Doppelbindung in den C-Ring erfolgte.



Schema 30: Einführung des C₁-Bausteins durch Horner-Olefinierung nach Bernhard.

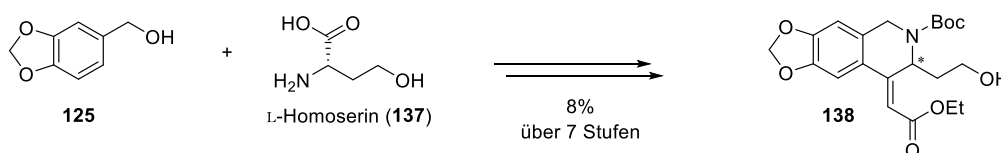
Zu einem späteren Zeitpunkt in der Synthese gelang es Bernhard^[26] durch Weinrebamid-Synthese^[112] und anschließende Grignard-Addition^[113] einen C₁-Einbau an Lacton **134** zu Methylketon **135** zu realisieren, wobei die Chiralität erhalten blieb (siehe Schema 31). Der Versuch einer anschließenden Cyclisierung zum Aufbau des D-Rings durch Methansulfonierung und Enolatalkylierung zu Cyclohexenon **136** war jedoch erfolglos.



Schema 31: Einführung des C₁-Bausteins durch Grignard-Addition nach Bernhard.

²Die Bezifferung orientiert sich an der in Kapitel 2 erläuterten Nummerierung des Kohlenstoffgrundgerüsts.

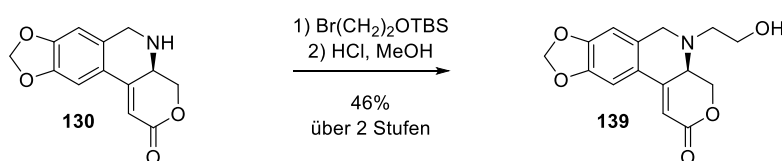
Eine alternative Strategie wurde von Weber^[114] verfolgt, wobei das zusätzliche Kohlenstoffatom bereits zu Beginn der Synthese durch Verwendung des C₁-verlängerten L-Homoserins (**137**) eingebracht werden sollte (siehe Schema 32). In einer ähnlichen Reaktionssequenz konnte dabei Tetrahydroisochinolin **138** erhalten werden. Allerdings ging auch diese Synthese mit einem Verlust der optischen Aktivität bereits auf der Stufe der reduktiven Aminierung einher.



Schema 32: L-Homoserin-Weg nach Weber.

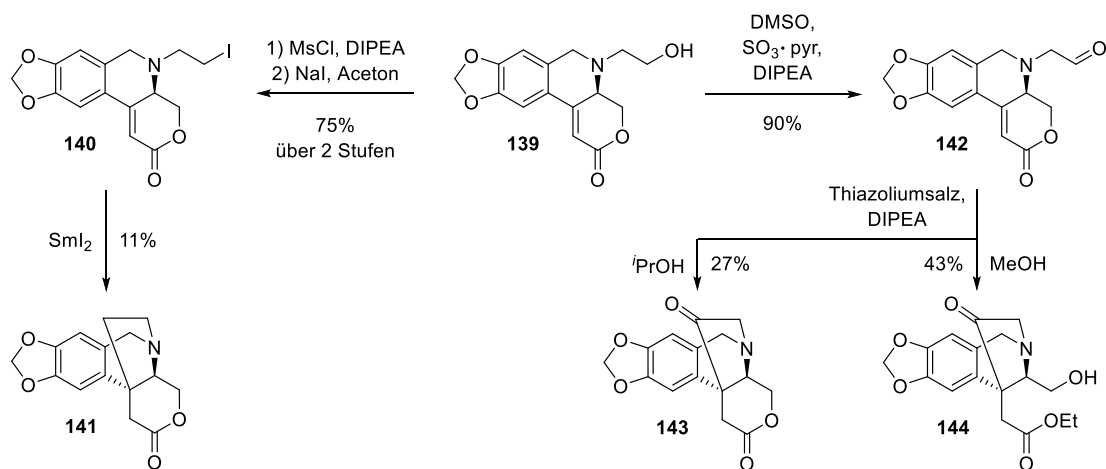
1.4.4 Aufbau des quartären Zentrums durch Bernhard

An Schlüsselintermediat **130** gelang Bernhard^[26] die Einführung der für den Aufbau des E-Rings benötigten C₂-Einheit durch *N*-Alkylierung mit anschließender Deblockierung zu Alkohol **139** (siehe Schema 33).



Schema 33: Einführung der C₂-Einheit nach Bernhard.

Im Anschluss konnte ausgehend von Alkohol **139** der Aufbau des quartären Zentrums und somit des E-Rings über zwei alternative Syntheserouten realisiert werden (siehe Schema 34).



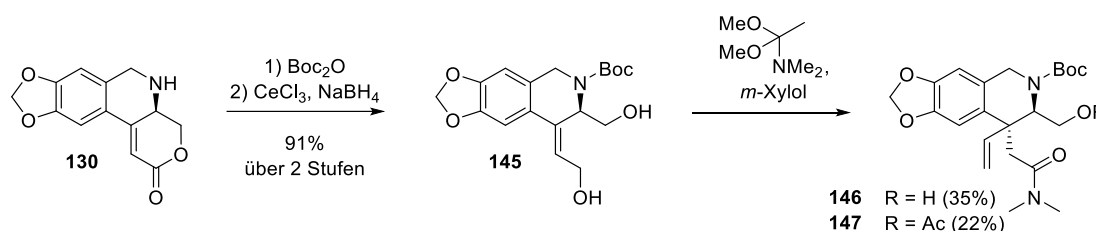
Schema 34: Aufbau des quartären Zentrums nach Bernhard.

So konnte nach Aktivierung Iodid **140** in einer Substitutionsreaktion erhalten werden, welches anschließend durch Samariumdiodid-vermittelte Kupplung in Cyclisierungsprodukt **141** überführt wurde. Des Weiteren war eine Oxidation des Alkohols **139** zu Aldehyd **142** möglich, welcher in einer Umpolungsreaktion nach Stetter^[115] zu den α -Aminoketonen **143** bzw. **144** cyclisiert werden konnte. Eine Samariumdiodid-induzierte Ketyl-Olefinkupplung des Aldehyds **142** nach dem Beispiel Bösches^[96] war hingegen nicht erfolgreich.

Alle isolierten Cyclisierungsprodukte **141**, **143** und **144** wiesen die gewünschte Konfiguration des quartären Zentrums auf, was durch NOE-NMR-Analyse bestimmt werden konnte. Die beobachtete Diastereoselektivität ist dabei auf eine erfolgreiche Substratsteuerung durch die aus L-Serin enthaltene Stereoinformation zurückzuführen.

1.4.5 Eigene Vorarbeiten im Rahmen der Masterarbeit

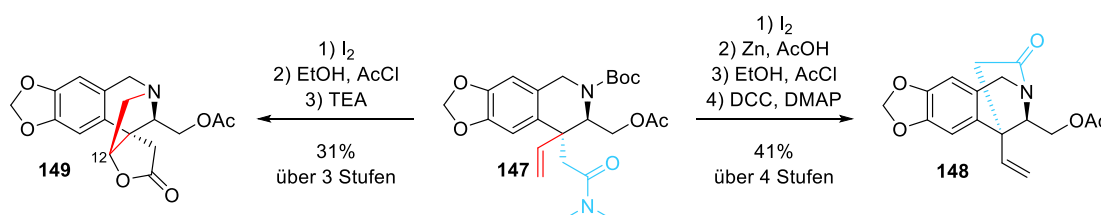
Basierend auf retrosynthetischen Überlegungen nach Hack^[100] konnte im Rahmen der eigenen Masterarbeit^[116] der Aufbau des quartären Zentrums durch Claisen-Umlagerung^[60] realisiert werden (siehe Schema 35). Dazu wurde ausgehend von Schlüsselintermediat **130** zunächst durch erneute Einführung der Schutzgruppe an der Aminofunktion sowie anschließende Luche-Reduktion^[58] Diol **145** in hoher Ausbeute erhalten. Dieses konnte unter den Bedingungen der Meerwein-Eschenmoser-Variante^[64-66] zu den 4-Pentensäureamiden **146** und **147** umgelagert werden. Die (*S*)-Konfiguration des quartären Zentrums der ineinander überführbaren Produkte **146** und **147** konnte durch NOE-NMR-Analyse bestimmt werden. Die Diastereoselektivität ist auch hier auf eine effiziente 1,2-asymmetrische Induktion zurückzuführen.



Schema 35: Aufbau des quartären Zentrums durch Claisen-Umlagerung in der Masterarbeit.

Die Anwendung der alternativen zwitterionischen Aza-Claisen-Variante^[117] war hingegen aufgrund der hohen Tendenz zur Eliminierung des durch Konjugation mit dem Aromaten aktivierten Allylsystems nicht erfolgreich.

Für Acetat **147** konnte gezeigt werden, dass das Umlagerungsprodukt die Möglichkeit zu einer divergenten Synthesestrategie durch gezielte Transformation der unterschiedlichen C_2 -Einheiten am quartären Zentrum bietet (siehe Schema 36).



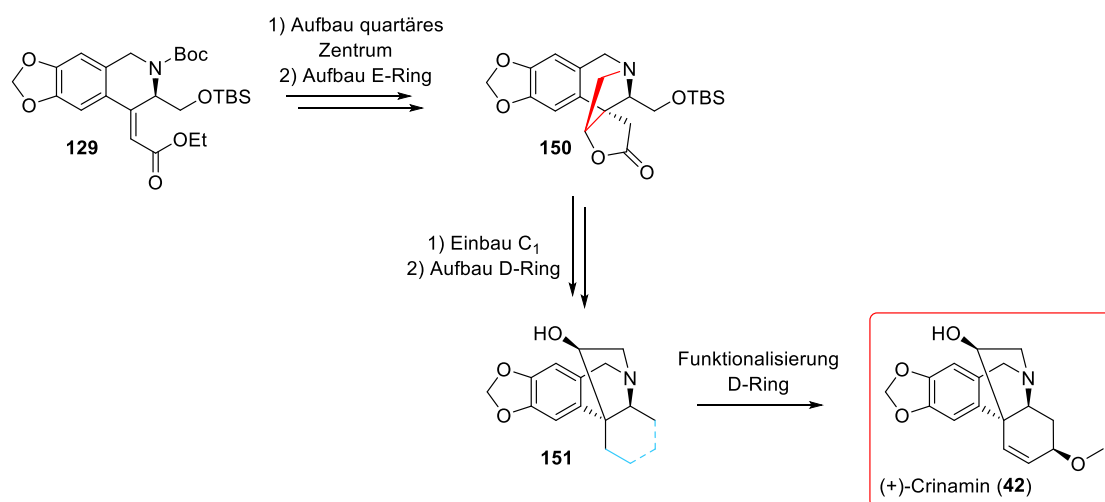
Schema 36: Divergente Synthesestrategie zum Aufbau des E-Rings in der Masterarbeit.

Dabei konnte die Cyclisierung des E-Rings auf beiden Seiten des Moleküls erzielt werden. Einerseits wurde nach Spaltung des Amids durch Iodlactonisierung mit anschließender reduktiver Eliminierung und Freisetzung der Aminofunktion Lactam **148** durch Amidkupplung erhalten, welches einen α -orientierten E-Ring aufweist. Andererseits konnte nach Iodlactonisierung und Freisetzung der Aminofunktion Lacton **149** durch Substitution des Iodids generiert werden, was einen β -E-Ringschluss repräsentiert.

Die Iodlactonisierung hatte dabei die Bildung eines untrennbaren Epimerengemischs in einem aufgrund von Amidmesomerie nicht bestimmbar Verhältnis zur Folge, wobei aus stereochemischen Gründen lediglich das $(12R)^3$ -konfigurierte Isomer zur Cyclisierung zu Lacton **149** befähigt schien.

1.5 Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit ist die Weiterführung der in der eigenen Masterarbeit^[116] auf Grundlage der Vorarbeiten von Bösch,^[96] Hack,^[100] Urgast,^[101] und Bernhard^[26] verfolgten „*ex chiral-pool*“-Synthesestrategie (siehe Schema 37).



Schema 37: Aufgabenstellung.

Dabei soll in einer direkten Synthese ausgehend von Tetrahydroisochinolin **129** der diastereoselektive Aufbau des quartären Zentrums sowie die Cyclisierung des E-Rings zu Lacton **150** durchgeführt werden. Da die Bestimmung der Konfiguration bisher lediglich durch NOE-NMR-Spektroskopie erfolgen konnte, soll zudem eine Bestätigung durch Kristallstrukturanalyse erreicht werden. Des Weiteren muss eine geeignete Variante zum Einbau des noch fehlenden Kohlenstoffatoms gefunden und im Anschluss der Aufbau des D-Rings forciert werden. Dabei muss im gesamten Verlauf der Synthese eine Epimerisierung des Stereozentrums aus L-Serin (**119**) verhindert werden, was eine stetige Sicherung der Konfiguration erfordert. Für das damit erhaltene Grundgerüst **151** der α -Crinan-Alkaloide muss weiterhin die Funktionalisierung des D-Rings und damit die Fertigstellung des Zielmoleküls (+)-Crinamin (**42**) erfolgen.

³Die Bezifferung orientiert sich an der in Kapitel 2 erläuterten Nummerierung des Kohlenstoffgrundgerüsts.

2 Spezieller Teil

Die im gesamten Verlauf der vorliegenden Arbeit angewendete Nummerierung folgt der in Abbildung 11 dargestellten willkürlichen Vergabe von Ziffern für alle Kohlenstoffatome des Grundgerüsts **34** von Crinan-Alkaloiden. Diese unterliegt aus Gründen der Übersichtlichkeit und Einheitlichkeit mit den experimentellen Daten nicht der IUPAC-Nomenklatur, sondern orientiert sich an der durch die Synthese gegebene Reihenfolge der Einführung der Kohlenstoffatome.

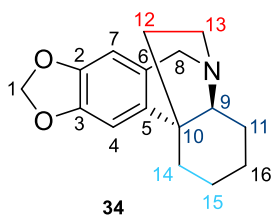


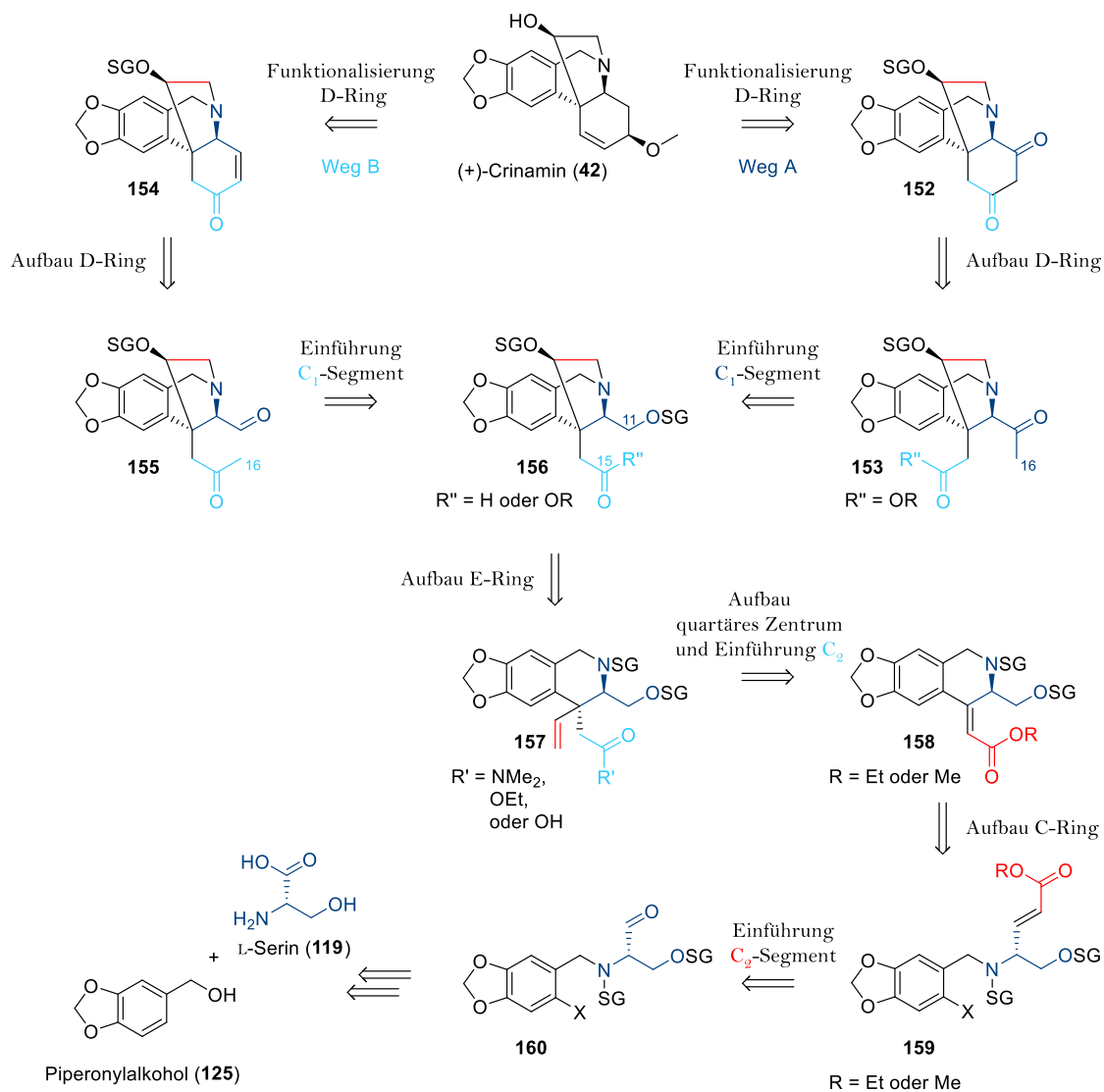
Abbildung 11: Angewendete, willkürliche Nummerierung des Grundgerüsts **34** von Crinan-Alkaloiden.

2.1 Retrosynthese

Die retrosynthetischen Überlegungen gehen im Ursprung auf Bösche^[96] zurück und basieren auf den von Hack^[100] Urgast^[101] und Bernhard^[26] entwickelten Synthesestrategien zur Darstellung des Tetrahydroisochinolinderivats **158**. Die Rückführung auf ein 4-Pentensäurederivat **157**, als Produkt des Schlüsselschritts zum stereoselektiven Aufbau des quartären Zentrums, erfolgt auf Grundlage der Arbeiten von Bösche^[96] und Hack^[100] sowie der eigenen Masterarbeit.^[116]

Die Retrosynthese des Zielmoleküls (+)-Crinamin (**42**) (siehe Schema 38) führt dieses zunächst auf ein überbrücktes Phenanthridinderivat **152** (Weg A) oder **154** (Weg B) zurück. Durch Redoxmanipulation des D-Rings im bereits fertiggestellten Grundgerüst des Alkaloids sollten beide gleichermaßen zur Zielstruktur funktionalisiert werden können. Ein retrosynthetischer Schnitt unter Öffnung des D-Rings führt die beiden Derivate Diketon **152** und Enon **154** jeweils auf die Methylketone **153** und **155** zurück, welche beide durch intramolekulare Aldolreaktion zum Aufbau des D-Rings befähigt sein sollten. Gemeinsamer Vorläufer ist die geschützte 5-Hydroxycarbonylverbindung **156**, die sich aufgrund der bifunktionellen C₅-Einheit besonders zur gezielten, divergenten Verlängerung des Kohlenstoffgerüsts eignet. Hierbei sollte die Einführung einer C₁-Einheit (Einbau C16) entweder nach geeigneter Funktionalisierung an C11 (Weg A) oder direkt an die C15-Carbonylfunktion (Weg B) möglich sein. Die retrosynthetische Öffnung des E-Rings erzeugt nach geeigneter Transformation der überbrückenden C₂-Einheit die Vinylgruppe des 4-Pentensäurederivats **157**, welches sich als Produkt einer Claisen-Umlagerung^[60] (Einbau C14 und C15) von einem trisubstituierten Alken **158** ableiten lässt. Dieses Tetrahydroisochinolinderivat **158** ist retrosynthetisch durch C-Ringöffnung auf ein Arylhalogenid **159** zurückzuführen, welches in einer intramolekularen Mizoroki-Heck-Reaktion^[110,111] cyclisiert werden kann. Die hierfür notwendige Doppelbindung kann durch Horner-Olefinierung^[106] (Einbau C12 und C13) aus Aldehyd **160** generiert werden, welcher letztlich auf Piperonylalkohol (**125**) und L-Serin (**119**)

(Einbau C9, C10 und C11) zurückzuführen ist, woraus dieser durch reduktive Aminierung zugänglich gemacht werden kann. Die Retrosynthese unterliegt mit dem Einbau von L-Serin und der damit verbundenen chiralen Information einer „*ex chiral-pool*“-Strategie. Damit soll der diastereoselektive Aufbau aller weiteren stereogenen Zentren des Zielmoleküls durch Substratsteuerung erreicht werden.



Schema 38: Retrosynthese von (+)-Crinamin (42).

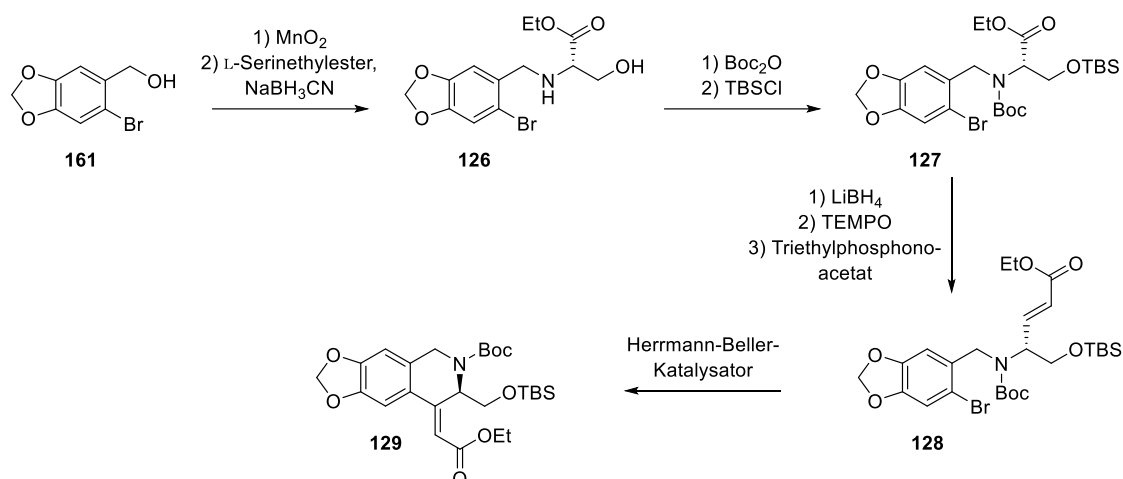
In den folgenden Kapiteln sollen zunächst die im Vorfeld auf Grundlage der retrosynthetischen Überlegungen geplanten Syntheseschritte vorgestellt und im Anschluss deren Durchführbarkeit, Eignung und Optimierung für die Synthese von (+)-Crinamin (42) diskutiert werden.

2.2 Syntheseplan

Die Synthese soll der bereits von Bösche,^[96] Hack,^[100] Urgast,^[101] Bernhard^[26] und im Rahmen der eigenen Masterarbeit^[116] zu Grunde gelegten „*ex chiral-pool*“-Strategie folgen und sieht zunächst die Darstellung des Tetrahydroisochinolinderivats **129** nach bereits bestehenden Vorschriften von Hack,^[100] Urgast^[101] und Bernhard^[26] vor.

Aufbau des Tetrahydroisochinolingerüsts

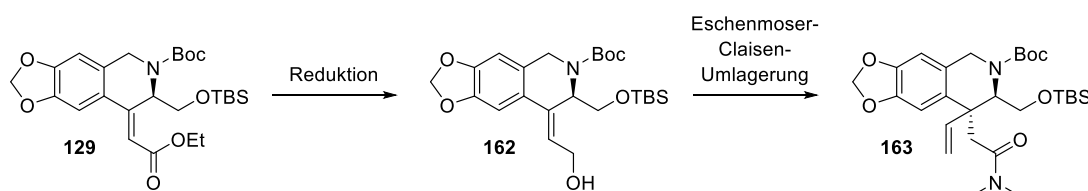
Ausgehend von 2-Brompiperonylalkohol (**161**) kann demnach durch Oxidation und reduktive Aminierung mit L-Serinethylester der optisch aktive Ester **126** erhalten werden, welcher nach zweifacher Schutzgruppenoperation durch eine Reduktions-Oxidations-Sequenz mit anschließender Horner-Olefinierung^[106] zu Olefin **128** umgesetzt werden kann (siehe Schema 39). Das Tetrahydroisochinolingerüst **129** kann im Anschluss in einer Mizoroki-Heck-Reaktion^[110,111] unter Verwendung des Herrmann-Beller-Katalysators^[108] fertig gestellt werden.



Schema 39: Syntheseplan zum Aufbau des Tetrahydroisochinolingerüsts **129** nach Hack, Urgast und Bernhard.

Aufbau des quartären Zentrums

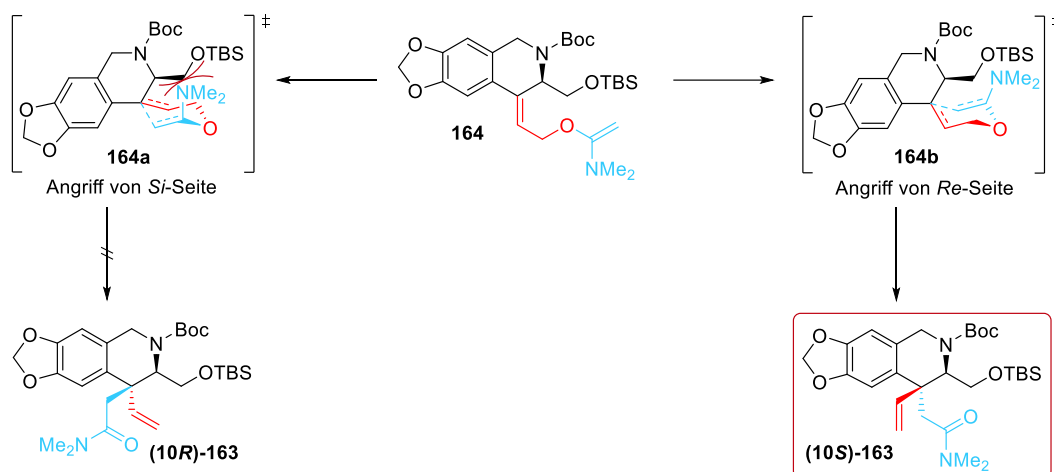
Die anschließende Reaktionsfolge zum Aufbau des quartären Zentrums soll durch Synthese des 4-Pentensäureamids **163** (siehe Schema 40), in Anlehnung an die bereits in der Masterarbeit^[116] an einem vergleichbaren System durchgeführten Reaktionen (vergleiche Abschnitt 1.4.5), erfolgen.



Schema 40: Syntheseplan zum Aufbau des quartären Zentrums.

Dabei soll der vormalig gewählte Umweg über Lacton **130** vermieden und die TBS-Schutzgruppe beibehalten werden. Hierzu muss zunächst die bereits erprobte Reduktion des α,β -ungesättigten (*Z*)-Esters **129** zum (*Z*)-Allylalkohol **162** optimiert werden, da unter den gewählten Reaktionsbedingungen mit Diisobutylaluminiumhydrid als Reduktionsmittel lediglich moderate Ausbeuten erhalten werden konnten. Die den Schlüsselschritt darstellende Meerwein-Eschenmoser-Claisen-Umlagerung^[64–66,60] zum Aufbau des quartären Zentrums sollte analog durchführbar sein und mit der gleichen Selektivität das (10*S*)-Amid **163** liefern.

Die Selektivität der hier anzuwendenden Meerwein-Eschenmoser-Claisen-Umlagerung^[64–66,60] sollte sich, wie bereits in der Masterarbeit^[116] beschrieben, durch 1,2-asymmetrische Induktion ergeben (siehe Schema 41). Die theoretische Betrachtung der hier möglichen Übergangszustände **164a** bzw. **164b** zeigt, dass aufgrund des bereits im Molekül enthaltenen, stereogenen Zentrums die Vorderseite (*S*-Seite) des Moleküls vollständig durch die raumfordernde CH₂OTBS-Gruppierung abgeschirmt werden sollte, sodass ein Angriff nur von der Rückseite (*Re*-Seite) möglich sein sollte. Somit würde lediglich das (10*S*)-**163**-Produkt erhalten, da der größere sterische Anspruch der -OTBS- gegenüber der in der Masterarbeit^[116] eingesetzten -OH-Gruppierung in noch höherem Maße zu 1,3-diaxialer Abstoßung durch die Dimethylamin-Gruppierung führen und somit die Bildung des (10*R*)-**163**-Produkts verhindern sollte.

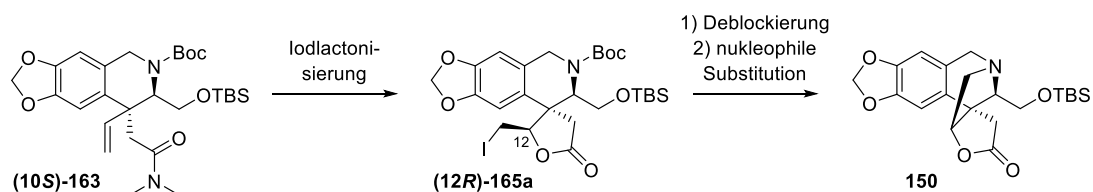


Schema 41: Theoretische Betrachtung der Übergangszustände **164a** bzw. **164b** der zum Aufbau des quartären Zentrums anzuwendenden Claisen-Umlagerung. Modifiziert nach eigener Masterarbeit.^[116]

Aufbau des E-Rings

Der Aufbau des E-Rings soll durch die Darstellung des Lactons **150** (siehe Schema 42) ebenfalls einer analogen Reaktionssequenz der Masterarbeit^[116] (vergleiche Schema 36) folgen. Iodlacton **165** sollte analog aus Amid (10*S*)-**163** zugänglich sein, jedoch sollen hier geeignete Bedingungen gefunden werden, welche eine hohe Selektivität zugunsten des gewünschten Diastereomers (12*R*)-**165a** ermöglichen. Wie in der Masterarbeit^[116] an dem vergleichbaren System gezeigt werden konnte, ist vermutlich, aufgrund stereo-elektronischer Effekte, nur dieses zur im Folgenden geplanten Cyclisierung zum E-Ring befähigt. Im Zuge der Iodlactonisierung wird zudem der Hydroxysubstituent des späteren E-Rings in der entsprechenden Konfiguration eingeführt. Für die darauffolgende Deblockierung und anschließende nukleophile Substitution zum Aufbau des E-Rings sollen alternative Bedingungen gefunden werden, da die hier vorhandene TBS-

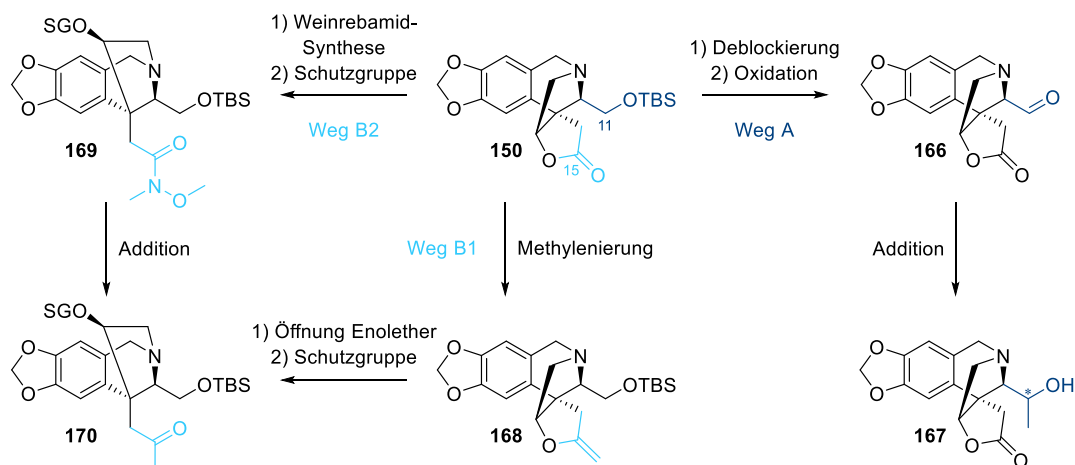
Schutzgruppe vermutlich unter den vormals gewählten sauren Bedingungen mit *in situ* erzeugtem Chlorwasserstoff nicht stabil ist. Das so erhaltene Lacton **150** stellt ein wichtiges Schlüsselintermediat in der Synthese dar, da es bereits das quartäre Zentrum, den vollständig funktionalisierten E-Ring und somit drei der vier im Zielmolekül enthaltenen Stereozentren in der korrekten Konfiguration aufweist.



Schema 42: Syntheseplan zum Aufbau des E-Rings.

Einführung C₁-Segment

Für die im Anschluss geplante Einführung des für das Grundgerüst noch fehlenden C₁-Segments sind zwei alternative Wege vorgesehen (siehe Schema 43). Das Lacton **150** bietet hierzu zwei geeignete funktionelle Gruppen, die nach entsprechender Modifikation unabhängig durch einen nukleophilen C₁-Baustein, beispielsweise in einer Grignard^[113]-Reaktion, zu adressieren sein sollten. Zum einen ergibt sich die Möglichkeit der Einführung eines C₁-Bausteins an Position C11 (Weg A). Dazu muss diese zunächst durch Deblockierung und anschließende Oxidation in Aldehyd **166** überführt werden, um schließlich durch Addition einer nukleophilen Methylkomponente den sekundären Alkohol **167** zu erhalten. Aufgrund der deutlich höheren Reaktivität der Aldehyd- gegenüber der Lactongruppierung, sollte erstere die Reaktion bevorzugt eingehen.



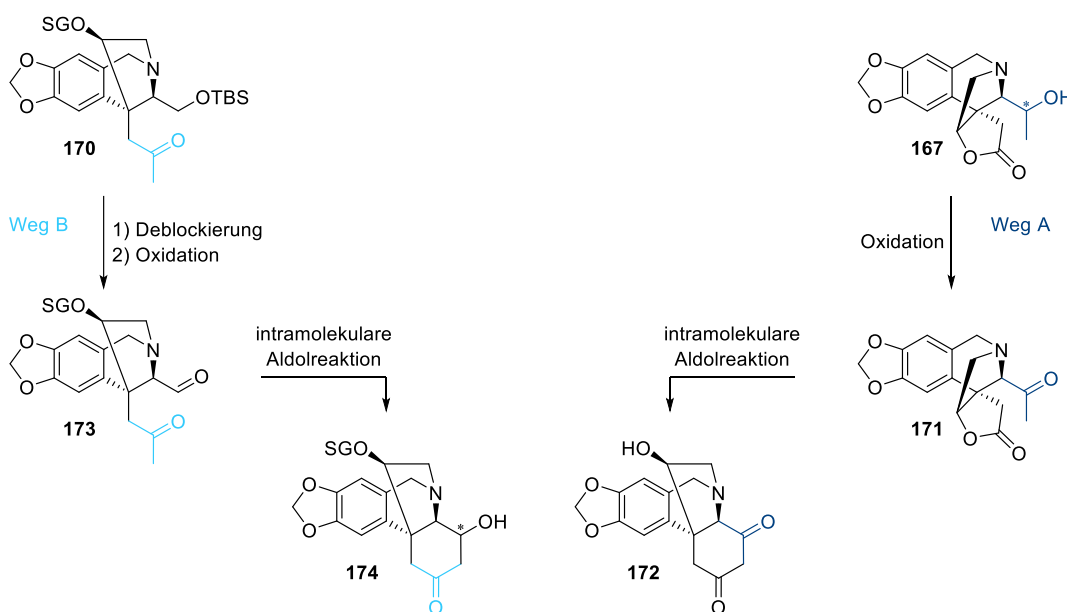
Schema 43: Syntheseplan zur Einführung des C₁-Segments.

Zum anderen sollte die C₁-Einführung an Position C15 erprobt werden (Weg B). Dabei sollen erneut zwei Strategien getestet und verglichen werden. Die erste sieht eine Methylenierung des Lactons **150** vor, was durch eine Tebbe-analoge^[118,119] Reaktion möglich sein sollte (Weg B1). Das erhaltene 2-Methylenoxolan **168** sollte durch Öffnung der Enolethereinheit und anschließende Einführung einer Schutzgruppe an der Hydroxyfunktion in Methylketon **170** überführbar sein. Als Alternative soll eine Addition an Lacton **150**

durchgeführt werden. Um eine Mehrfachaddition zu vermeiden, soll dieses durch Weinrebamid-Keton-Synthese^[112] über Amid **169** zu Methylketon **170** umgesetzt werden (Weg B2). Sowohl der sekundäre Alkohol **167** als auch das Methylketon **170** weisen die zum Aufbau des Grundgerüsts erforderliche Anzahl von 16 C-Atomen auf, wodurch beide wiederum als wichtige Vorläufer des Zielmoleküls anzusehen sind.

Aufbau des D-Rings

Der Aufbau des D-Rings soll ausgehend von beiden C₁₆-Vorläufermolekülen für das Grundgerüst der Crinan-Alkaloide angestrebt werden (siehe Schema 44). Zur Vorbereitung der auf beiden Routen geplanten intramolekularen Aldolreaktion muss der sekundäre Alkohol **167** zu Methylketon **171** oxidiert (Weg A), der geschützte Alkohol **170** hingegen durch Deblockierung und Oxidation in Aldehyd **173** überführt (Weg B) werden. Aus den so erhaltenen Methylketonen **171** und **173** soll jeweils basenkatalysiert *in situ* eine Enolatkomponente generiert werden, welche im Anschluss intramolekular durch Lacton **171** acyliert beziehungsweise Aldehyd **173** alkyliert werden sollte. Die so erhaltenen überbrückten Phenanthridinderivate **172** und **174** repräsentieren die Fertigstellung des Grundgerüsts der α -Crinan-Alkaloide und nehmen somit eine Schlüsselstellung in der Totalsynthese von (+)-Crinamin (**42**) ein.

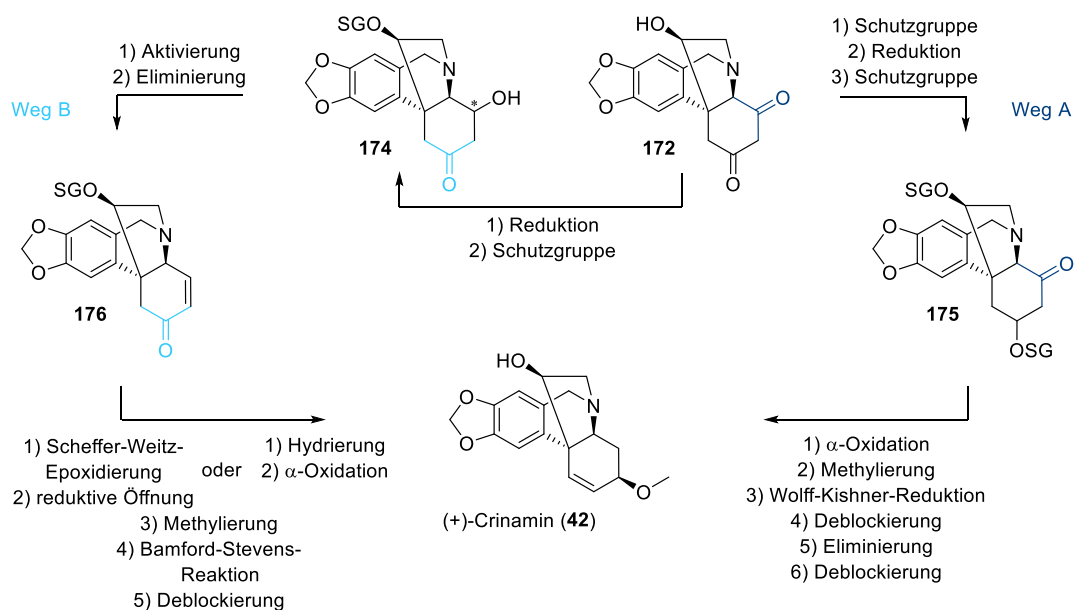


Schema 44: Synthesepfad zum Aufbau des D-Rings.

Funktionalisierung des D-Rings

Die zur Fertigstellung des Zielmoleküls noch anstehende Funktionalisierung des D-Rings ist ausgehend von beiden überbrückten Phenanthridinderivaten **172** und **174** denkbar (siehe Schema 45). Diketone **172** müsste hierfür zunächst einer Schutzgruppenoperation unterzogen werden (Weg A). Durch Verwendung eines sterisch anspruchsvollen Reduktionsmittels sollte es möglich sein, nur das leichter zugängliche Keton zu adressieren. Eine solche Regioselektivität wird beispielsweise für Zinkborhydrid beschrieben.^[120] Nach Einführung einer Schutzgruppe am entstandenen Alkohol **175** könnte im Anschluss durch α -Oxidation nach

Rubottom^[121] und anschließende Methylierung der Methoxy substituent eingeführt werden. Die Entfernung des zweiten Ketons wäre in einer Wolff-Kishner-Reduktion^[122,123] möglich. Nach selektiver Deblockierung des geschützten Alkohols am D-Ring könnte dieser nach Aktivierung eliminiert und somit der D-Ring fertiggestellt werden. Die Abspaltung der Schutzgruppe an der Hydroxygruppe des E-Rings würde zum Zielmolekül **42** führen. Alternativ könnte Diketon **172** durch selektive Reduktion des in α -Position zur Aminogruppe befindlichen Ketons in β -Hydroxyketon **174** überführt werden. Die bevorzugte Hydrierung von Ketonen in Nachbarschaft zu Heteroatomen wird beispielsweise unter Verwendung von Wasserstoff in Verbindung mit einem Ruthenium-Katalysator beschrieben.^[124] Aus Phenanthridinderivat **174** könnte durch Aktivierung und Eliminierung der Hydroxyfunktion Enon **176** erhalten werden (Weg B).



Schema 45: Synthesepplan zur Funktionalisierung des D-Rings und Fertigstellung von (+)-Crinamin (**42**).

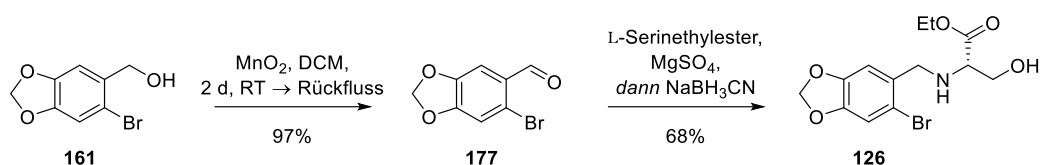
Die Einführung des Methoxy substituenten sollte daran einerseits durch Rubottom-Oxidation^[121] im Anschluss an eine Hydrierung der Doppelbindung des α,β -ungesättigten Systems unter Verwendung eines selektiven Reagenzes wie Diimin,^[125] welches die Erhaltung der Benzylaminstruktur gestattet, möglich sein. Alternativ könnte dies durch Scheffer-Weitz-Epoxidierung^[84] mit anschließender reduktiver Öffnung erfolgen. In beiden Fällen müsste eine Methylierung der entstandenen Hydroxyfunktion folgen. Das Keton könnte anschließend durch Bamford-Stevens-Reaktion^[126] zu der im D-Ring noch fehlenden Doppelbindung umgesetzt werden. Nach Abspaltung der Schutzgruppe der Hydroxyfunktion des E-Rings könnte auch hier das Zielmolekül (+)-Crinamin (**42**) erhalten werden.

2.3 Betrachtung einzelner Syntheseschritte

2.3.1 Aufbau des Tetrahydroisochinolingerüsts

2.3.1.1 Einbau des L-Serins

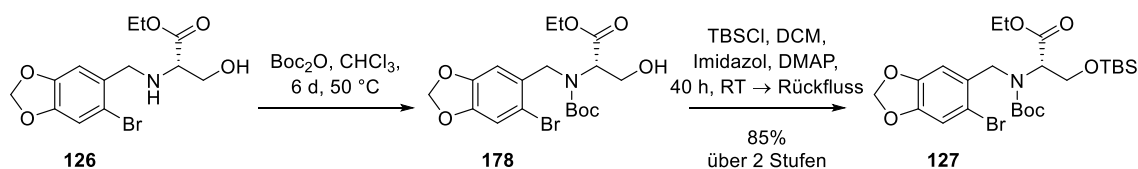
Der Aufbau des Tetrahydroisochinolingerüsts erforderte zunächst die Darstellung desamins **126** (siehe Schema 46) nach bereits bestehenden Vorschriften von Hack,^[100] Urgast^[101] und Bernhard.^[26] Hierzu wurde zunächst 2-Brompiperonylalkohol⁴ (**161**) in einer Braunstein-Oxidation zu 2-Brompiperonal (**177**) umgesetzt. Die lange Reaktionsdauer von zwei Tagen sowie die Erwärmung auf Rückfluss für eine Stunde erwiesen sich als erforderlich zur Vervollständigung der Reaktion. Dies ist vermutlich mit der bereits von Bernhard^[26] beschriebenen schwankenden Aktivität des verwendeten Braunsteins zu begründen. Die anschließende reduktive Aminierung mit L-Serinethylester erfolgte unter Bedingungen nach Borch *et al.*,^[127] wobei ein intermediär gebildetes Imin durch das sehr milde Reduktionsmittel Natriumcyanoborhydrid reduziert wurde. Amin **126** konnte dabei in mit der Literatur^[26] vergleichbaren Ausbeuten von 66% über zwei Stufen erhalten werden.



Schema 46: Synthese von Amin **126**.

2.3.1.2 Einführung der Schutzgruppen

Als Schutzgruppen für die Amin- bzw. die Hydroxyfunktion (siehe Schema 47) wurden die bereits bewährten *tert*-Butyloxycarbonyl (Boc)- und *tert*-Butyldimethylsilyl (TBS)- Gruppen gewählt. Deren Einführung erfolgte ebenfalls nach bereits erprobten Vorschriften von Hack,^[100] Urgast^[101] und Bernhard.^[26] Die Umsetzung desamins **126** mit Di-*tert*-butyldicarbonat zu *tert*-Butylcarbamat **178** erforderte bis zur Vollständigkeit der Reaktion mit sechs Tagen eine deutlich längere Reaktionszeit als in der Literatur^[26] angegeben. Dieses wurde anschließend nach Entfernung des Lösungsmittels ohne weitere Reinigung mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid zur Einführung der TBS-Schutzgruppe zu Silylether **127** umgesetzt. Insgesamt konnte hierbei lediglich eine mit der Literaturausbeute^[26] von 98% vergleichsweise niedrige Ausbeute von 85% über beide Stufen erzielt werden, was möglicherweise auf Verunreinigungen des eingesetzten Rohprodukts **178** zurückzuführen ist.

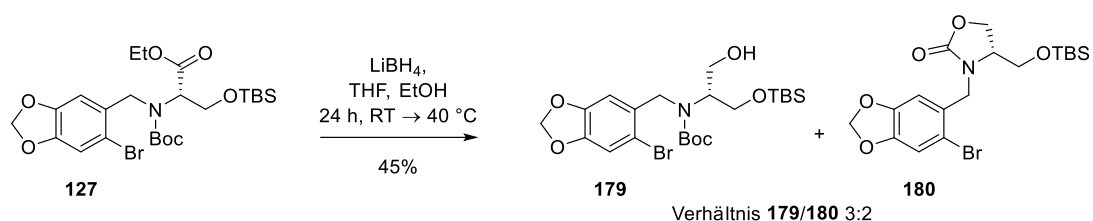


Schema 47: Synthese des zweifach geschützten Aminoalkohols **127**.

⁴2-Brompiperonylalkohol (**161**) wurde im Rahmen des OC-Praktikums für Lehramtskandidaten der Chemie als Versuch betreut und von dort bezogen.

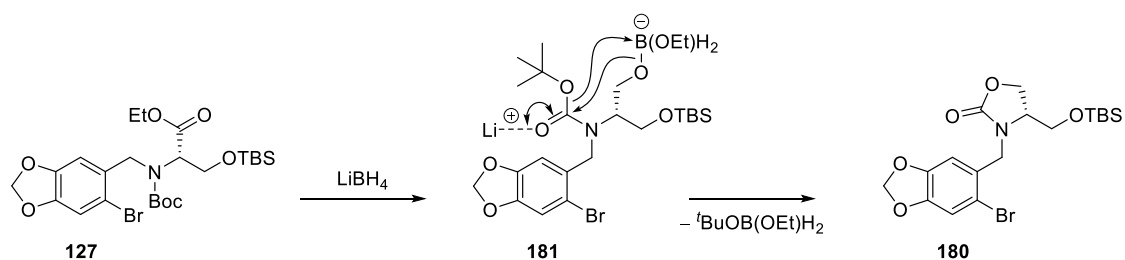
2.3.1.3 Reduktion zu Serinol

Die anschließend notwendige Reduktion des Esters **127** lieferte nach einer Vorschrift von Bernhard^[26] unter Verwendung von 3.5 Äquivalenten Lithiumborhydrid in THF und Ethanol neben dem gewünschten Serinol **179** auch das bereits in der Masterarbeit^[116] isolierte cyclische Carbamat **180** im Verhältnis **179/180** 3:2 (Bestimmung durch Integration im ¹H-NMR-Spektrum der Rohsubstanz) (siehe Schema 48). Dieses konnte, wie schon zuvor beschrieben,^[116] jedoch erst zwei Stufen später, nach erfolgter Horner-Olefinierung,^[106] isoliert werden.



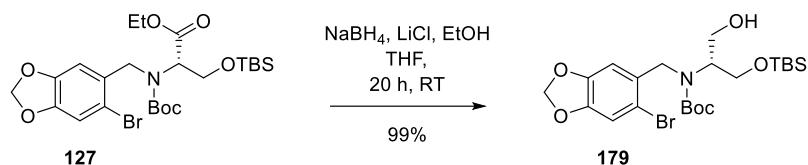
Schema 48: Reduktion zu Serinol **179** nach einer Vorschrift von Bernhard.

Es zeigte sich im Verlauf der Reaktion, dass ein vollständiger Umsatz erst durch einen noch größeren Überschuss an Reduktionsmittel als die bei Bernhard^[26] eingesetzten 2.5 Äquivalente und eine Erwärmung auf 40 °C für 2 h erreicht werden konnte. Die Notwendigkeit der im Vergleich zur Literatur^[26] deutlich härteren Reaktionsbedingungen ist vermutlich auf eine schwankende Qualität des eingesetzten Lithiumborhydrids zurückzuführen, woraus eine schlechte Reproduzierbarkeit der Reaktion resultiert. Die Entstehung des cyclischen Carbamats **180** kann durch einen Angriff des Alkoholats aus dem nach der Reduktion entstandenen Boratkomplex **181** an dem durch ein Lithiumkation aktivierten Carbonylkohlenstoff des Carbamats erklärt werden (siehe Schema 49). Dieser intramolekulare Angriff scheint durch die hohe Stoffmengenkonzentration, die damit verbundene hohe Ionenlast sowie die relativ hohe Reaktionstemperatur begünstigt zu sein.



Schema 49: Vermuteter Mechanismus der Entstehung des cyclischen Carbamats **180**.

Aufgrund der in hohem Maße auftretenden Bildung des Nebenprodukts **180** wurde eine alternative Methode zur Reduktion des Esters **127** unter Lithiumborhydridbedingungen durch *in situ* Herstellung aus Natriumborhydrid und Lithiumchlorid nach einer modifizierten Vorschrift von Jagadeesh und Venkateswara Rao^[128] getestet. Dabei konnte Serinol **179** nach wässriger Aufarbeitung und Reinigung mit 0.25 M Salzsäure in hoher Reinheit und nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden (siehe Schema 50).



Schema 50: Reduktion zu Serinol **179**.

Von hoher Bedeutung war hierbei das erneute Waschen des Rohprodukts mit 0.25 M Salzsäure und Wasser nach vollständiger Entfernung des Lösungsmittels. Vermutlich durch die hohe Menge des zur Herstellung des Lithiumborhydrids benötigten Ethanols scheint im Rohprodukt nach der Aufarbeitung noch eine hohe Menge an Salzresten bzw. Hydrolyseprodukten zu verbleiben. Diese konnten erst durch erneutes Waschen entfernt werden. Eine direkte Umsetzung des Rohprodukts führte in der folgenden Anelli-Oxidation^[103,104] zuverlässig zur vollständigen Zersetzung des Ausgangsmaterials.

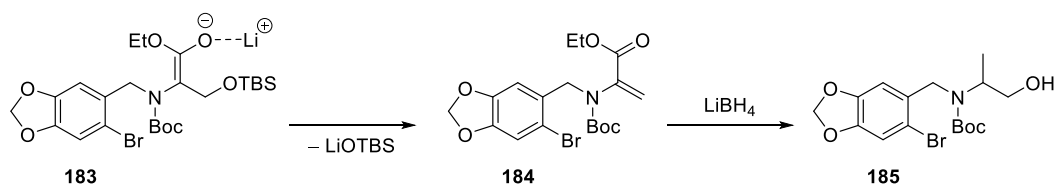
Der Versuch, die Entfernung der Boratkomplexe direkt durch Aufarbeitung mit einer zur Komplexbildung befähigten Citronensäurelösung^[129] zu erzielen, resultierte in der partiellen Abspaltung der TBS-Schutzgruppe zu Diol **182** (siehe Schema 51). Dies ist vermutlich auf zum Teil in der organischen Phase verbliebene Citronensäure zurückzuführen, welche bei Entfernung des Lösungsmittels bei 40 °C die säurekatalysierte Spaltung des Silylethers bewirkte. Eine Entfernung der TBS-Gruppe muss jedoch auf dieser Stufe aufgrund des damit einhergehenden Verlusts der optischen Aktivität auf jeden Fall vermieden werden.



Schema 51: Bedingungen für die Entstehung des Diols **182**.

Des Weiteren scheint eine sorgfältige Zerkleinerung (Mörsern unter Schutzgas) des eingesetzten Natriumborhydrids sowie Lithiumchlorids zu Beginn der Reaktion von hoher Wichtigkeit zu sein, da andernfalls die zum vollständigen Umsatz erforderliche lange Reaktionszeit (mehrere Tage) und die höhere Reaktionstemperatur (bis 50 °C) die Entstehung von Nebenprodukten wie Alkohol **185** in Ausbeuten von bis zu 18% begünstigten (siehe Schema 52). Hierbei liegt die Ursache vermutlich in einer verminderten Löslichkeit des Reagenzes.

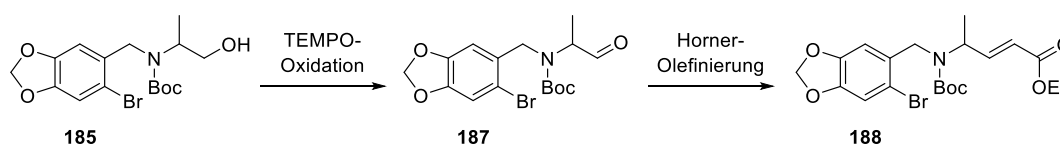
Voraussetzung für die Entstehung des Alkohols **185** ist zunächst die Deprotonierung in α -Position des Esters **127** unter den basischen Reaktionsbedingungen zu Esterenolat **183**. Eine anschließende Eliminierung von LiOTBS führt zur Bildung des α,β -ungesättigten Systems **184**, welches durch das *in situ* erzeugte Lithiumborhydrid reduziert werden könnte.



Schema 52: Vermuteter Mechanismus zur Entstehung von Alkohol **185**.

Auffällig ist hierbei, dass der für Olefin (*E*)-**128** gemessene spezifische Drehwinkel von -5.8 nicht in Übereinstimmung mit der Literatur^[26] vorliegt. Der von Bernhard^[26] berichtete positive Drehwert von $+15.7$ für Olefin (*E*)-**128** lässt sich vermutlich auf eine Verunreinigung mit dem Olefin (*Z*)-**128** zurückführen, für welches ein Drehwert von $+44.0$ bestimmt wurde. Dies ist auf eine schwierige Detektion des Olefins (*Z*)-**128** zurückzuführen, da bisher noch keine analytischen Daten in der Literatur vorlagen. Zudem lieferte die NMR-spektroskopische Charakterisierung zum großen Teil für beide Olefine (*E*- und (*Z*)-**128** sehr ähnliche Verschiebungen, wobei die wenigen, separierten Signale sehr breit vorlagen und dadurch eine Identifizierung erschwert wurde. Die Drehrichtung der gemessenen spezifischen Drehwinkel liegt jeweils in Übereinstimmung mit den von Hack^[100] für die analogen Iodide berichteten Daten vor.

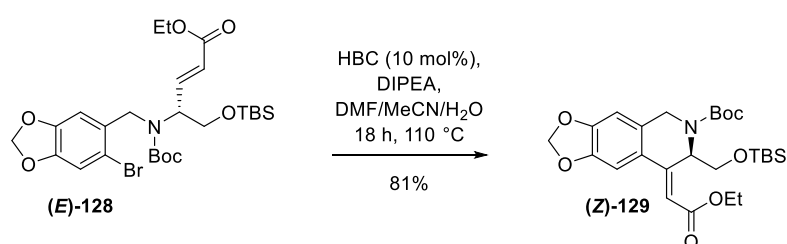
Des Weiteren konnte das bereits in der Masterarbeit^[116] beschriebene Olefin **188** in einer Ausbeute von 1% isoliert werden (siehe Schema 55). Dessen bislang unklare Entstehung ist vermutlich auf einen nicht detektierbaren Restanteil des bereits bei der Reduktion des Esters **127** isolierten Alkohols **185** in dem zur Oxidations-Olefinierungs-Sequenz eingesetzten Edukt **179** zurückzuführen.



Schema 55: Entstehung des Olefins **188**.

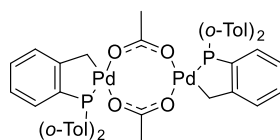
2.3.1.5 Cyclisierung durch Mizoroki-Heck-Reaktion

Der Ringschluss zum Aufbau des C-Rings und die damit verbundene Fertigstellung des Tetrahydroisochinolin-gerüsts **129** konnte nach einer Vorschrift von Bernhard^[26] in einer Mizoroki-Heck-Reaktion^[110,111] realisiert werden (siehe Schema 56).



Schema 56: Mizoroki-Heck-Reaktion zu Tetrahydroisochinolinderivat **129**.

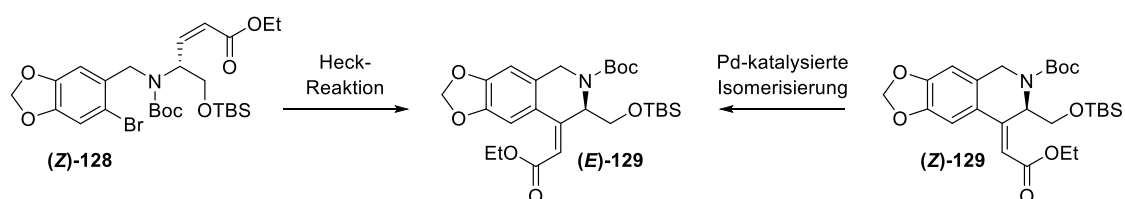
Die gewählten Reaktionsbedingungen unter Verwendung des lagerstabilen Herrmann-Beller-Katalysators (HBC) **189**^[108,109] (siehe Abbildung 13) ermöglichten hierbei den Erhalt der optischen Aktivität sowie eine hohe Selektivität zugunsten des (*Z*)-Olefins **129**. Bei dem hier verwendeten Palladacyclus als Katalysator liegt vermutlich ein vom herkömmlichen Mechanismus der Mizoroki-Heck-Reaktion^[110,111] abweichender Mechanismus nach Shaw^[130] vor. Dabei wird nach der Dissoziation des Katalysators als erster Schritt eine Addition des Olefins durch die aktive Pd(II)-Spezies angenommen, was die folgende oxidative Addition in die Ar-Br-Bindung erleichtert.^[130]



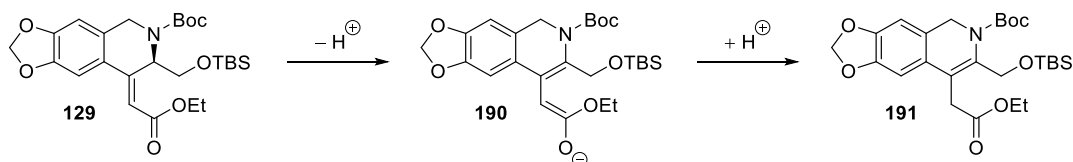
189

Abbildung 13: Struktur des Herrmann-Beller-Katalysators **189**.

Allerdings wies das erhaltene Rohprodukt entgegen der Literatur^[26] zudem (*E*)-Olefin **129** mit einem Anteil von ca. 7% auf, womit eine *Z/E*-Selektivität von ca. 13:1 erzielt werden konnte. Aufgrund eines sehr ähnlichen Laufverhaltens konnte das unerwünschte (*E*)-Olefin **129** jedoch lediglich bis auf einen Restanteil von 2% säulenchromatographisch abgetrennt werden. Dessen Entstehung ist entweder durch einen Restanteil von nicht abtrennbarem (*Z*)-Olefin **128** im Edukt oder durch palladiumkatalysierte Isomerisierung^[131,132] der Doppelbindung des Edukts (*E*)-**128** bzw. des Produkts (*Z*)-**129** unter den Reaktionsbedingungen zu erklären (siehe Schema 57). Möglicherweise ist die hier im Vergleich zur Literatur^[26] gewählte höhere Katalysatorbeladung von 10 mol% statt 3 mol% oder die längere Reaktionszeit von 18 Stunden gegenüber 10 Stunden ursächlich.

**Schema 57:** Mögliche Entstehungswege des Olefins (*E*)-**129**.

Zudem wurde das bislang noch nicht aufgetretene Dihydroisochinolin **191** mit einem Anteil von ca. 10% im Rohprodukt identifiziert (siehe Schema 58). Aufgrund des mit dem (*Z*)-Olefin **129** identischen Retentionsfaktors bei säulenchromatographischer Reinigung konnte Nebenprodukt **191** lediglich durch HPLC-Trennung isoliert werden. Die Entstehung ist vermutlich durch basenkatalysierte Isomerisierung während der Reaktion über ein Esterenolat **190** zu erklären.

**Schema 58:** Entstehung des Dihydroisochinolins **191**.

Da Dihydroisochinolin **191** aufgrund des Verlusts der optischen Aktivität für die weitere Synthese unbrauchbar und zudem nicht mehr zur im Folgenden geplanten Claisen-Umlagerung^[60] befähigt ist, wurde auf eine aufwändige Abtrennung desselben auf dieser Stufe verzichtet. Die Entfernung des im weiteren Verlauf der Synthese aus Olefin **191** gebildeten Nebenprodukts **192** war nach erfolgter Claisen-Umlagerung^[60] wesentlich einfacher. Die angegebene Ausbeute von 81% für (*Z*)-Olefin **129** als gewünschtes Produkt der Mizoroki-

Heck-Reaktion^[110,111] versteht sich als berechnete Ausbeute abzüglich der nicht abtrennbaren Verunreinigungen und bewegt sich somit in einem mit der Literatur^[26] vergleichbaren Bereich.

Die teils schwierige Abtrennung des restlichen Katalysators muss durch mehrfache Filtration über Kieselgel möglichst vollständig erfolgen, da dieser andernfalls unter den Bedingungen der folgenden Reduktion vermehrt zur Bildung des Olefins **192** (vergleiche nächster Abschnitt) zu führen schien.

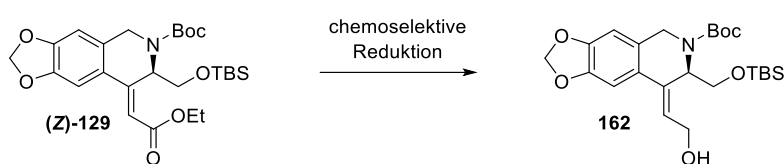
Die Darstellung des Tetrahydroisochinolinderivats (**Z**)-**129** gelang somit ausgehend von 2-Brompiperonylalkohol (**161**) über acht Stufen nach größtenteils bekannten Vorschriften mit einer Gesamtausbeute von 36%.

2.3.2 Aufbau des quartären Zentrums

Da die Stereodifferenzierung in der zum Aufbau des quartären Zentrums geplanten Claisen-Umlagerung^[60] ausschließlich über 1,2-asymmetrische Induktion erfolgt, sollte ausgehend von beiden Olefinen (**Z**)- und (**E**)-**129** dasselbe Produkt zu erwarten sein. Zur erleichterten Reaktionsführung wurde jedoch lediglich das als Hauptprodukt der Mirozoki-Heck-Reaktion^[110,111] erhaltene Olefin (**Z**)-**129** für die Synthese eingesetzt.

2.3.2.1 Reduktion zum Allylkohol

Die zunächst notwendige Reduktion des α,β -ungesättigten Esters (**Z**)-**129** (siehe Schema 59) war bereits in der Masterarbeit^[116] unter Verwendung von Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) durchgeführt worden. Allerdings konnte hierbei Allylkohol **162** lediglich in moderater Ausbeute von 33% und mäßiger Reinheit isoliert werden.



Schema 59: Reduktion zu Allylkohol **162**.

Als Ursache hierfür wurde eine zusätzliche Reduktion der Doppelbindung aufgrund räumlicher Nähe durch Koordination des Reduktionsmittels vermutet,^[116] wie sie von Moriwake *et al.*^[133] bereits für Boc-geschützte γ -amino- α,β -ungesättigte Ester beschrieben worden war. Um dies zu umgehen, wurde zunächst dessen hierzu entwickelte Strategie verfolgt, wobei der Carbonylsauerstoff der Schutzgruppe durch Zusatz einer Lewisäure blockiert werden sollte. Alternativ wäre die Aktivierung der Carbonylgruppe der zu reduzierenden Esterfunktion durch eine Lewisäure im Sinne einer Luche-Reduktion^[58] denkbar. In beiden Fällen soll die 1,2-Addition zur bevorzugten Reaktion gemacht werden. Dazu wurden verschiedene Bedingungen aus der Literatur zur Reduktion von α,β -ungesättigten Estern getestet (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Getestete Bedingungen zur Reduktion des Esters **129** unter Verwendung einer Lewisäure.

Eintrag	Lewisäure	Reduktionsmittel	Bedingungen	Produkt
1 ^[133]	BF ₃ ·OEt ₂ (1.1 Äq.)	DIBAL-H (7.0 Äq.) ^a	DCM, 27 h, –78 °C bis RT	61% verunreinigtes Produkt 162 ^b
2 ^[133]	BF ₃ ·OEt ₂ (2.5 Äq.)	DIBAL-H (7.0 Äq.) ^a	DCM, 20 h, –78 °C bis RT	36% verunreinigtes Produkt 162 ^b
3 ^[134]	ZnCl ₂ (3.0 Äq.)	NaBH ₄ (5.0 Äq.)	THF/MeOH, 40 h, RT bis Rückfluss	Zersetzung
4 ^[135]	CeCl ₃ (3.0 Äq.)	LiBH ₄ (3.0 Äq.)	THF/MeOH, 20 h, RT	wenig Umsatz, Zersetzung
5 ^[135]	CeCl ₃ (2.0 Äq.)	LiBH ₄ (6.0 Äq.)	THF/H ₂ O, 6 d, RT	kein Umsatz
6	BF ₃ ·OEt ₂ (1.0 Äq.)	LiBH ₄ (15.0 Äq.) ^a	THF, 24 h, 0 °C bis RT	stark verunreinigtes Produkt 162 ^c

^aschrittweise Zugabe, ^bisolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung, ^cRohprodukt.

Die Bedingungen nach Moriwake *et al.*^[133] unter Verwendung von Bortrifluorid und Diisobutylaluminiumhydrid erforderten große Mengen an Reduktionsmittel (7.0 Äq.), um einen vollständigen Umsatz zu erreichen (Einträge 1 und 2). Das Produkt **162** konnte anschließend lediglich in mäßigen, nicht reproduzierbaren Ausbeuten und geringer Reinheit, selbst nach säulenchromatographischer Trennung, isoliert werden. Die Verwendung von Zinkchlorid, Natriumborhydrid und Triethylamin als Additiv nach einer Vorschrift von Ebner und Pfaltz^[134] führte zur Zersetzung des Ausgangsmaterials (Eintrag 3). Mittels einer Kombination aus Certrichlorid und Lithiumborhydrid nach einem Beispiel von Reymond und Cossy^[135] ließ sich, vermutlich bedingt durch die geringe Löslichkeit der verwendeten Lewisäure, kein Umsatz erzielen (Einträge 4 und 5). Aufgrund der höheren Löslichkeit wurde zudem Bortrifluorid statt Certrichlorid in Verbindung mit Lithiumborhydrid getestet (Eintrag 6), was jedoch zu einem sehr stark verunreinigten Rohprodukt führte.

Da für eine Reduktion in Verbindung mit einer Lewisäure keine geeignete Variante gefunden werden konnte, wurden alternative Reduktionsmittel insbesondere im Hinblick auf Lewisacidität und Hydridaktivität variiert, um die Bedingungen an das vorliegende System **129** anzupassen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Getestete Bedingungen zur Reduktion des Esters **129** ohne Lewisäure.

Eintrag	Reduktionsmittel	Bedingungen	Produkt
1	LiBHEt ₃ (9.0 Äq.) ^a	THF, 32 h, 0 °C bis RT	wenig Umsatz, leichte Zersetzung (DC)
2 ^[136]	Li(^t Bu) ₂ BuAlH (13.5 Äq.) ^a	THF, 18 h, -78 °C bis RT	96% stark verunreinigtes Produkt 162 ^c
3 ^[137]	Li ⁿ BuBH ₃ (1.0 Äq.)	Toluol, 1 h, 0 °C	geringer Umsatz
4 ^[137]	Li ⁿ BuBH ₃ (6.0 Äq.)	Toluol, 2 h, 0 °C	Zersetzung (DC)
5 ^[137]	Li ⁿ BuBH ₃ (5.0 Äq.) ^a	Toluol, 46 h, 0 °C bis RT	Zersetzung (DC) bei Aufarbeitung ^d
6 ^[137]	Li ⁿ BuBH ₃ (13.0 Äq.) ^a	Toluol, 3.5 d, 0 °C bis RT	Zersetzung (DC) bei Aufarbeitung ^e
7 ^[138]	LiBH ₄ (6.0 Äq), MeOH (18 Äq.)	THF, 3 h, RT	100% verunreinigtes Produkt 162 ^{cd}
8 ^[138]	LiBH ₄ (4.3 Äq) ^a , MeOH (8.6 Äq.)	Et ₂ O, 4.5 h, 0 °C bis 35 °C	100% sauberes Produkt 162 ^{cf}

^aschrittweise Zugabe, ^bisolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung, ^cRohprodukt, ^dAufarbeitung mit Wasser, ^eAufarbeitung mit NaOH-/H₂O₂-Lösung, ^fAufarbeitung mit 0.2 M Citronensäurelösung.

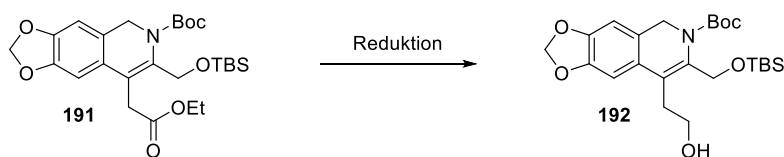
Die Reduktion unter Verwendung von Superhydrid (LiBHEt₃) verlief erfolglos, da erst nach Zugabe von 9.0 Äquivalenten des Reduktionsmittels ein leichter Umsatz zu verzeichnen war (Eintrag 1), welcher jedoch zur Bildung von Zersetzungsprodukten führte (Detektion mittels Dünnschichtchromatogramm). Der Einsatz des nach Vorschrift von Kim und Ahn^[136] aus Diisobutylaluminiumhydrid und *n*-Butyllithium hergestellten „At“-Komplexes erforderte ebenfalls einen großen Überschuss an Reduktionsäquivalenten und lieferte ein sehr stark verunreinigtes Rohprodukt (Eintrag 2). Bei Verwendung eines „At“-Komplexes, hergestellt durch Reaktion von Boran mit *n*-Butyllithium nach einer Vorschrift von Kim *et al.*^[137] (Einträge 3–6), konnte durch

äquimolare Mengen an Reduktionsmittel lediglich ein sehr geringer Umsatz detektiert werden (Eintrag 3), eine direkte Zugabe größerer Mengen (6.0 Äq.) führte jedoch schnell zur Zersetzung (Eintrag 4). Durch eine schrittweise Zugabe des Reagenzes konnte die Entstehung des Produkts **162** dünnschichtchromatographisch detektiert werden, jedoch zeigte sich hierbei eine schlechte Reproduzierbarkeit bezüglich der zur Vervollständigung der Reaktion benötigten Menge an Reduktionsmittel sowie der Reaktionszeit (Einträge 5 und 6). Zudem konnte hier keine geeignete Aufarbeitungsmethode gefunden werden, da sowohl bei rein wässriger als auch bei der analog zur Vorschrift^[137] angewendeten Aufarbeitung mit NaOH/H₂O₂-Lösung zur Vernichtung des Borans eine Zersetzung des Produkts **162** zu verzeichnen war.

Generell zeigte sich bei allen getesteten Reduktionsmitteln eine schlechte Reproduzierbarkeit sowie eine geringe Reinheit des erhaltenen Produkts **162**.

Als vielversprechende Variante zeichnete sich die Kombination aus Lithiumborhydrid und Methanol nach einer modifizierten Vorschrift von Soai und Ookawa^[138] aus (Einträge 7 und 8). Dabei erwies sich die Verwendung von Diethylether als Lösungsmittel in Verbindung mit 0.2 M Citronensäurelösung zur Aufarbeitung als vorteilhafter für die Reinheit des erhaltenen Produkts **162** gegenüber einer rein wässrigen Aufarbeitung der Reaktion in THF. Die benötigte Menge an Reduktionsmittel war dabei stark unterschiedlich (schwankende Qualität des Lithiumborhydrids durch Alter, Charge, Lagerung). Entscheidend für den Erfolg der Reaktion war hierbei die schrittweise Zugabe des Reduktionsmittels (maximal 2.0–2.5 Äq. pro Portion) als Suspension in Diethylether mit einem zeitlichen Abstand von jeweils mindestens einer Stunde. Die Reaktionsführung unter den bereits bei der Reduktion des Esters **127** bewährten Bedingungen der *in situ* Erzeugung von Lithiumborhydrid nach dem Beispiel von Jagadeesh und Venkateswara Rao^[128] resultierte in der Zersetzung des Ausgangsmaterials.

Die Entstehung des Alkohols **192** ist als Reduktionsprodukt aus dem im eingesetzten Edukt enthaltenen, nicht abtrennbaren Ester **191** zu erklären (siehe Schema 60). Da Alkohol **192** aufgrund der fehlenden allylischen Doppelbindung nicht mehr zur folgenden Umlagerung befähigt ist und somit die Reaktion nicht beeinträchtigen sollte, wurde hier auf eine aufwändige Trennung verzichtet und dieses Nebenprodukt nach der nächsten Stufe abgetrennt.



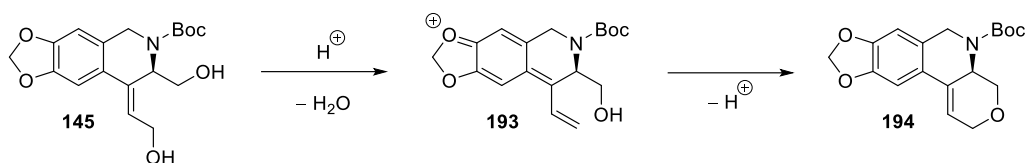
Schema 60: Entstehung des Alkohols **192**.

Wie bereits erwähnt, scheint das Vorhandensein von Resten des Herrmann-Beller-Katalysators **189**^[108,109] (leicht erkennbar an hellgelber Farbe des sonst farblosen Edukts **129**) während der Reduktion die Entstehung des Nebenprodukts **192** durch Palladium-katalysierte Isomerisierung des Edukts **129** oder des Produkts **162** zu begünstigen.^[132]

Die angegebene Ausbeute für das gewünschte Produkt **162** bezieht sich auf den Anteil an reinem Ester (*Z*)-**129** im Edukt und wurde durch Subtraktion des Anteils an Verunreinigung rechnerisch ermittelt.

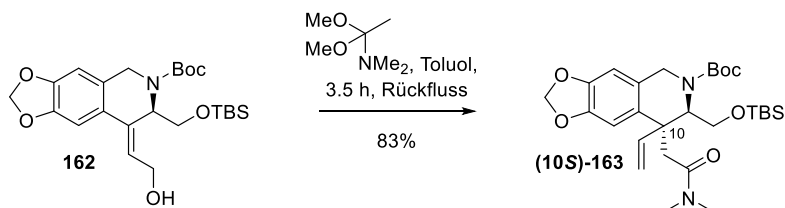
2.3.2.2 Schlüsselschritt durch Meerwein-Eschenmoser-Claisen-Umlagerung

Für den Schlüsselschritt der Synthese, die Claisen-Umlagerung^[60] zum stereoselektiven Aufbau des quartären Zentrums, wurde die bereits in der Masterarbeit^[116] erfolgreich angewendete Meerwein-Eschenmoser-Variante^[64–66] gewählt. Diese eignet sich aufgrund der neutralen Reaktionsbedingungen besonders für das vorliegende System, da dieses aufgrund des in Konjugation zum aktivierten Aromaten vorliegenden allylischen Alkohols **162** zur säurekatalysierten Eliminierung von Wasser fähig ist. Diese hohe Tendenz zur Eliminierung konnte bereits in der Masterarbeit^[116] für Diol **145** beobachtet werden, welches durch die in Chloroform enthaltenen Säurespuren über ein intermediäres Kation **193** zu Dihydropyran **194** kondensierte (siehe Schema 61).



Schema 61: Säurekatalysierte Nebenproduktbildung im Rahmen der Masterarbeit.

Dabei konnte das gewünschte 4-Pentensäureamid (**10S**)-**163** nach säulenchromatographischer Reinigung in hoher Ausbeute und Reinheit erhalten werden (siehe Schema 62).



Schema 62: Meerwein-Eschenmoser-Claisen-Umlagerung zu Amid **163**.

Die Bildung lediglich eines von zwei möglichen Diastereomeren in hoher Ausbeute bestätigt eine erfolgreiche asymmetrische Induktion durch Substratsteuerung. Die theoretischen Überlegungen zum stereochemischen Verlauf der Reaktion (vergleiche Abschnitt 2.2, Schema 41) konnten dabei durch ein NOE-NMR-Experiment gestützt werden. Die Auswertung lässt hierbei auf das Vorliegen der in Abbildung 14 dargestellten Vorzugskonformation des Amids (**10S**)-**163** in Lösung schließen.

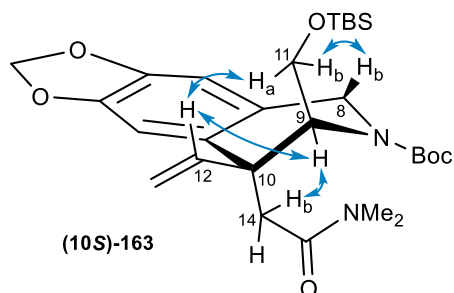


Abbildung 14: Vermutete Vorzugskonformation des Amids (**10S**)-**163**.

Diese Konformation zeichnet sich durch NOE-Kontakte zwischen H-12 und H_a-11 bzw. H_b-11 und H_b-8 aus (siehe Abbildung 15). Zudem sind NOE-Kontakte zwischen dem Proton an dem aus L-Serin stammenden Stereozentrum H-9 und H_b-14 sowie H-12 (schwach) zu verzeichnen. Die Kombination dieser Informationen deutet somit mit Bezug auf die bekannte (*R*)-Konfiguration an C9 auf eine (*S*)-Konfiguration des quartären Zentrums hin. Allerdings ist aufgrund von Rotationsfreiheitsgraden und der möglichen, teilweisen Ringinversion eine absolute Verifizierung nicht möglich.

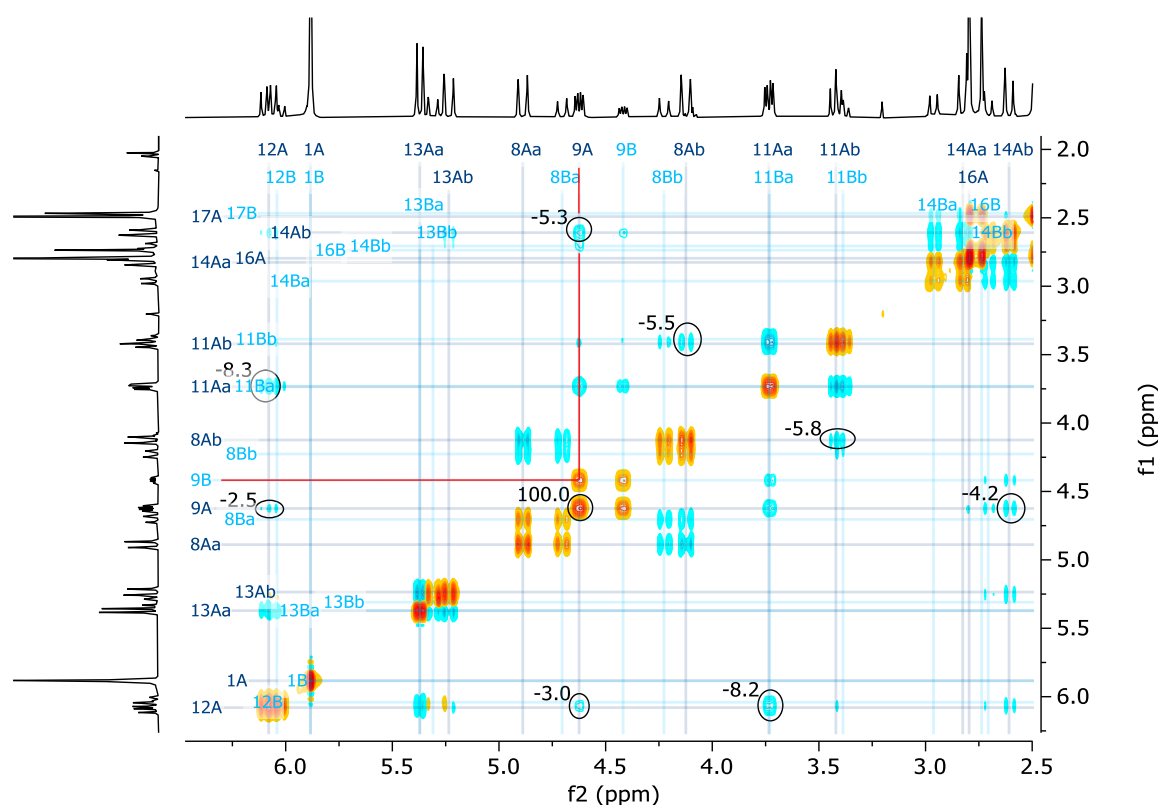


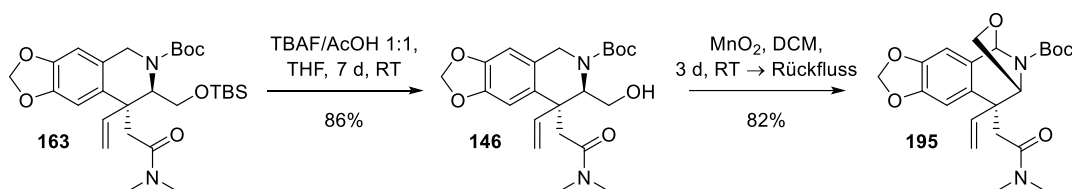
Abbildung 15: Ausschnitt aus dem NOE-NMR-Spektrum (CDCl₃) des Amids (**10S**)-**163**. (Integration erfolgte lediglich von aussagekräftigen NOE-Kontakten: negative Intensität, blaue Signale. Konformationeller Austausch: positive Intensität, orangerote Signale abseits der Diagonalen.)

Analog zu den Ausführungen Sperrers^[139] ist der in der NMR-Analytik auftretende doppelte Signalsatz durch das Vorliegen von Konformationsisomeren aufgrund von Amidmesomerie (Boc-Schutzgruppe) zu begründen. Dies lässt sich durch die im NOE-NMR-Spektrum sichtbaren Austauschsignale zwischen den korrespondierenden Protonen der Rotamere A und B im Verhältnis 1:0.5 bestätigen (vergleiche Abbildung 15: beispielhafte Markierung des Austauschkontakts von H-9 durch rote Linien). Die Kreuzsignale des konformationellen Austauschs treten dabei als Signale positiver Intensität auf (gleiche Phasenlage zu Diagonalsignalen).^[140]

2.3.2.3 Bestätigung der Konfiguration des quartären Zentrums

Die Verifizierung der Konfiguration des neu aufgebauten stereogenen Zentrums gelang durch Röntgenkristallstrukturanalyse eines Derivats **195**. Dazu wurde zunächst durch Abspaltung der TBS-

Schutzgruppe unter neutralen Bedingungen^[141] der bereits in der Masterarbeit^[116] als Produkt der Meerwein-Eschenmoser-Claisen-Umlagerung^[64–66,60] erhaltene Alkohol **146** dargestellt. Durch Oxidation der benzylichen Position mit Braunstein und anschließende Cyclisierung konnte Oxazolidin **195** erhalten werden (siehe Schema 63), welches in der Masterarbeit^[116] als Zersetzungsprodukt des Alkohols **146** durch Autoxidation charakterisiert wurde.



Schema 63: Synthese des Oxazolidins **195**.

Die Kristallstruktur, bestehend aus zwei Konformeren A und B des Oxazolidins **195** in einer Elementarzelle, bestätigt eindeutig die relative Konfiguration des quartären Zentrums durch die *cis*-Anordnung der bei der Umlagerung eingeführten $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NMe}_2$ -Einheit bezüglich Proton H-9. Damit kann in Bezug auf das bekannte, aus L-Serin stammende Stereozentrum, das neu aufgebaute als (*S*)-konfiguriert definiert werden (siehe Abbildung 16).

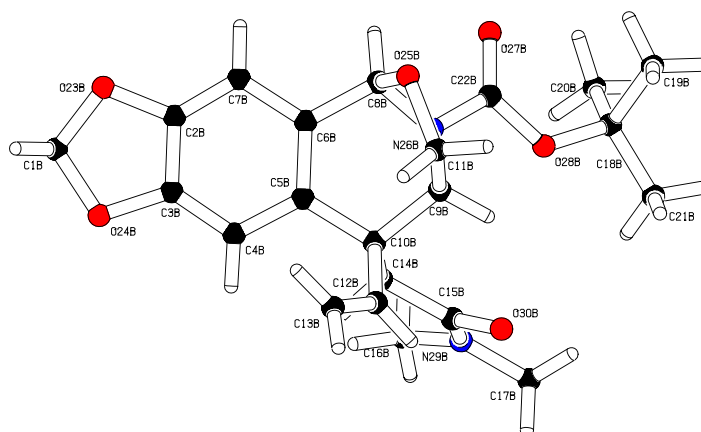


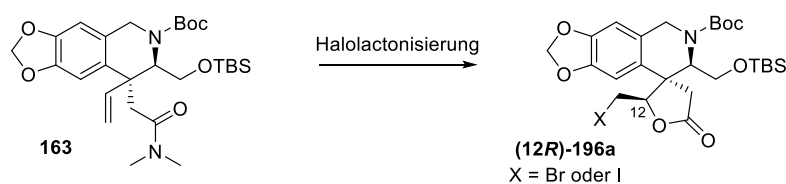
Abbildung 16: Kristallstruktur des (10*S*)-Oxazolidins **195** (Konformer B).

Der erfolgreiche, stereoselektive Aufbau des quartären Zentrums durch die Darstellung des 4-Pentensäureamids (**10S**)-**163** mit einer Ausbeute von 83% über zwei Stufen stellt einen deutlichen Fortschritt für die Synthese dar. Durch die direkte Reduktion des Esters **129** konnte die Ausbeute der Reduktions-Umlagerungs-Sequenz im Vergleich zu der in der Masterarbeit^[116] verfolgten Strategie über den Umweg über Lacton **130** und der damit verbundenen Uneinheitlichkeit der Umlagerungsprodukte **146** und **147** mit einer Ausbeute von insgesamt 55% über 2 Stufen (vergleiche Abschnitt 1.4.5) deutlich gesteigert werden.

2.3.3 Aufbau des E-Rings

2.3.3.1 Iodlactonisierung

Zur Vorbereitung des E-Ringaufbaus war zunächst die Aktivierung der Vinylgruppe durch Einführung einer geeigneten Abgangsgruppe für die geplante nukleophile Substitution notwendig. Dies sollte durch Halolactonisierung des 4-Pentensäureamids **163** erfolgen, da so gleichzeitig die sonst nur schwer zu erreichende Hydrolyse des Amids realisiert werden kann (siehe Schema 64). Zudem ist hierbei die Einführung des für das Zielmolekül benötigten *O*-Substituenten an C12 möglich. Dieser soll durch eine möglichst hohe Diastereoselektivität zugunsten des gewünschten (12*R*)-Epimers **196a** direkt in der nativen Konfiguration des Zielmoleküls erhalten werden.



Schema 64: Halolactonisierung zum gewünschten Epimer **196a**.

Zur Durchführung von Halolactonisierungen mit hoher Stereoselektivität finden sich in der Literatur unzählige Bedingungen, wobei eine Einflussnahme sowohl durch die Wahl der Lösungsmittelzusammensetzung als auch des X^+ -liefernden Halogenreagenzes möglich sein sollte.^[142] Dabei scheint eine Übertragung bewährter Bedingungen auf andere Systeme schwierig, da vor allem bei komplexen Molekülen von einem großen Einfluss durch Substratsteuerung auszugehen ist.^[143] Diese ist an dem hier vorliegenden System **163**, welches durch die Reaktion zum Aufbau eines Spirozentrums **196** gedrängt wird, besonders ausgeprägt. Daher wurden verschiedene Bedingungen unter Verwendung unterschiedlicher X^+ -Quellen getestet (siehe Tabelle 3).

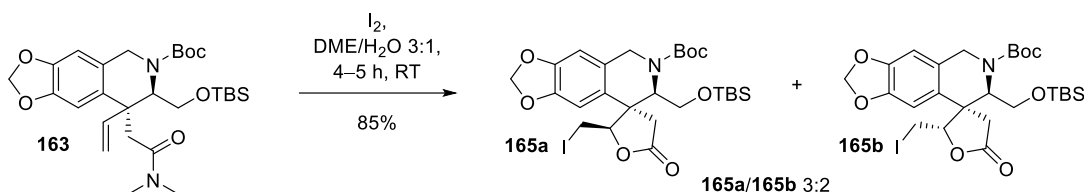
Tabelle 3: Getestete Bedingungen zur Halolactonisierung des Amids **196**.

Eintrag	X^+ -Quelle	Lösungsmittel	Ergebnis
1 ^[144]	I ₂ (2.8 Äq.)	MeCN/NaHCO ₃ -Lösung 4:1	kein Umsatz
2	NIS (2.5 Äq.)	DME/H ₂ O 2:1	Zersetzung
3	NIS (1.1 Äq.)	MeCN/H ₂ O 2:1	Zersetzung
4 ^[145]	NBS (2.2 Äq.)	DME/H ₂ O 2:1	wenig Umsatz, Zersetzung
5 ^[146]	I ₂ (2.5 Äq.)	DME/H ₂ O 3:1	85% Produkt 165a/165b 3:2 ^a

^a isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung.

Eine von Kobayashi *et al.*^[144] erfolgreich zur stereoselektiven Iodlactonisierung eingesetzten Kombination aus Iod in einem Lösungsmittelgemisch aus Acetonitril und Natriumhydrogencarbonat-Lösung erwies sich als ungeeignet für das vorliegende System **163**, da auch nach einer Reaktionszeit von mehreren Tagen kein Umsatz zu verzeichnen war (Eintrag 1). Die Verwendung von *N*-Iodsuccinimid (NIS) als alternative, sterisch

anspruchsvollere I⁻-Quelle führte in verschiedenen Lösungsmittelmischungen zur Zersetzung (Einträge 2 und 3). Die Verwendung des weniger reaktiven *N*-Bromsuccinimids (NBS), für welches Yoshida *et al.*^[145] eine gelungene stereoselektive Bromlactonisierung berichteten, zeigte auch nach mehreren Tagen nur wenig Umsatz sowie eine allmählich eintretende Zersetzung des Ausgangsmaterials (Eintrag 4). Die Durchführung der Iodlactonisierung des 4-Pentensäureamids **163** mit elementarem Iod (Eintrag 5) unter vergleichbaren Bedingungen,^[146] wie sie bereits in der Masterarbeit^[116] an einem analogen System **147** erfolgreich angewendet worden waren, lieferte die beiden C12-epimeren Iodlactone **165a** und **165b** im Verhältnis 3:2 (siehe Schema 65).



Schema 65: Iodlactonisierung des Amids **163** zu den Iodlactonen **165a** und **165b**.

Eine Trennung des Diastereomergemischs war hierbei, im Gegensatz zu dem in der Masterarbeit^[116] erhaltenen Gemisch der entsprechenden *O*-acetylierten Iodlactone, mittels HPLC möglich. Die Bestimmung der Konfiguration an C12 erfolgte anschließend für beide Epimere **165a** und **165b** eindeutig mittels NOE-NMR-Spektroskopie (siehe Abbildung 17). Dabei sind vor allem die NOE-Kontakte von H-12 entscheidend. Dieses Proton zeigt bei Epimer **165a** einen deutlichen Kontakt zum aromatischen H-4, in Epimer **165b** hingegen zu H-9 und H_a-14. Alle anderen Kontakte stützen zudem die jeweilige Konfiguration. Mit Bezug auf die beiden anderen im Molekül vorhandenen Stereozentren konnte C12 in Epimer **165a** als (*R*)- und in Epimer **165b** als (*S*)-konfiguriert bestimmt werden.

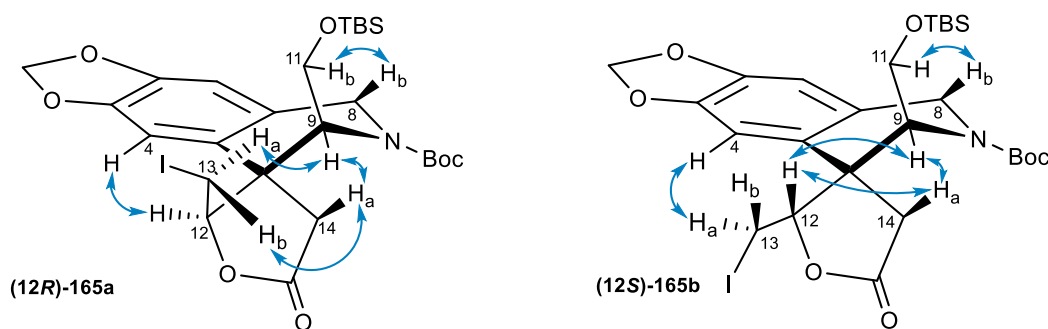


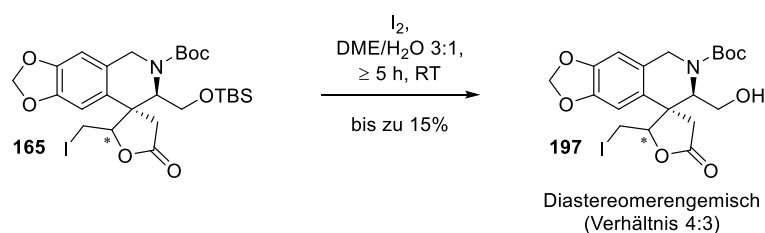
Abbildung 17: Wichtige NOE-Kontakte der C12-epimeren Iodlactone (**(12R)-165a** und (**12S)-165b**).

Bei größeren Ansätzen wurde jedoch aus Zeitgründen auf eine HPLC-Trennung verzichtet und stattdessen eine Anreicherung durch säulenchromatographische Trennung erreicht. Die erhaltenen Fraktionen der Epimere **165a** und **165b** enthielten dabei ca. 10% des jeweils anderen Epimers. Epimer **165b** wies eine relativ geringe Stabilität auf, da bereits nach wenigen Wochen trotz Lagerung bei -18 °C unter Schutzgas ein hoher Grad an Zersetzung detektiert werden konnte.

Eine von Ha *et al.*^[147] berichtete Temperaturabhängigkeit der Selektivität konnte hierbei nicht bestätigt werden, da die Reaktionsführung bei Raumtemperatur sowie bei 50 °C ein gleichbleibendes Verhältnis der

Diastereomere lieferte. Eine Eiskühlung zu Beginn der Reaktion erwies sich dabei als nicht vorteilhaft für die Ausbeute.

Problematisch bei der Reaktionsführung war die Erwierung der zum vollständigen Umsatz notwendigen Reaktionszeit. Eine zu lange Reaktionsdauer von mehr als fünf Stunden bei Raumtemperatur resultierte in dem Abbau der Silylschutzgruppe der als Produkte der Reaktion erhaltenen Iodlactone **165** zu Alkohol **197** mit einer Ausbeute von bis zu 15% (siehe Schema 66).



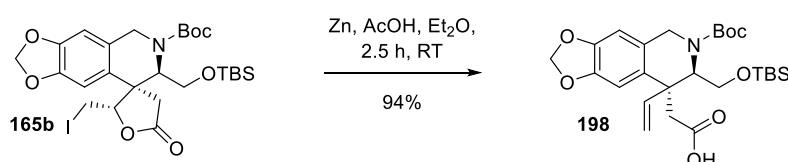
Schema 66: Abbau der TBS-Schutzgruppe bei zu langer Reaktionszeit zu Alkohol **197**.

Das Abbauprodukt **197** wies ein mit dem Edukt **163** der Iodlactonisierung nahezu identisches Laufverhalten bei dünnenschichtchromatographischer Reaktionskontrolle auf, was diese deutlich erschwerte. Es zeigte sich, dass durch eine Reaktionszeit zwischen vier bis fünf Stunden sich in aller Regel mit Ausbeuten von >80% des gewünschten Produktgemischs **165** ein guter Kompromiss zwischen Umsatz des Edukts und Abbau des Produkts erzielen ließ. Alternativ sollte eine erneute Einführung der TBS-Schutzgruppe im Anschluss an die Reaktion möglich sein.

Die Spaltung des Silylethers **165** ist vermutlich durch in der Reaktion frei gewordenen Iodwasserstoff zu erklären. Versuchsweise zur Fällung des nukleophilen Iodids zugesetztes Silbernitrat^[148] brachte jedoch keinen nennenswerten Erfolg.

2.3.3.2 Öffnung des Iodlactons

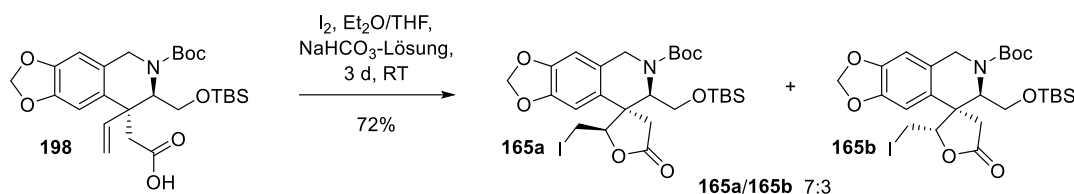
Um den Anteil des gewünschten Iodlactons **165a** dennoch zu steigern, wurde durch reduktive Eliminierung aus dem Epimer **165b** mit Zink^[149] zunächst Säure **198** dargestellt, welche zuverlässig nach kurzer Reaktionszeit in hoher Ausbeute und Reinheit isoliert werden konnte (siehe Schema 67).



Schema 67: Reduktive Eliminierung zu Säure **198**.

Die anschließende Iodlactonisierung der Säure **198** wurde unter kinetischen Bedingungen nach Chamberlin *et al.*^[150] mit elementarem Iod in einem Zweiphasensystem aus Ether und wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung durchgeführt (siehe Schema 68). Dabei konnte im Vergleich mit der Iodlactonisierung aus dem Amid **163** mit einem Verhältnis der Diastereomere **165a/165b** von 7:3 eine höhere

Stereoselektivität zugunsten des gewünschten Epimers **165a** erreicht werden. Allerdings wurde mit 72% eine etwas niedrigere Ausbeute erzielt.

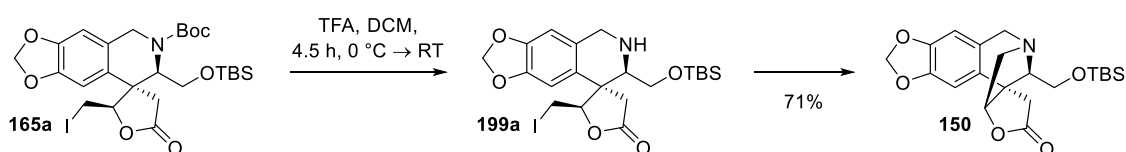


Schema 68: Iodlactonisierung der Säure **198** zu den Iodlactonen **165a** und **165b**.

Insgesamt konnte somit die isolierte Ausbeute an gewünschtem Epimer **165a** durch Recyclieren des unerwünschten Epimers **165b** von 48% auf 62% gesteigert werden.

2.3.3.3 Cyclisierung durch nukleophile Substitution

Die bereits in der Masterarbeit^[116] an einem vergleichbaren System durchgeführte analoge Cyclisierung zum Aufbau des E-Rings konnte hier ebenfalls erfolgreich durchgeführt werden. Dazu wurde zunächst durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe unter sauren Bedingungen *in situ* Amin (**12R**)-**199a** erzeugt, welches anschließend in einer nukleophilen Substitution zum tertiären Amin **150** weiterreagierte (siehe Schema 69).

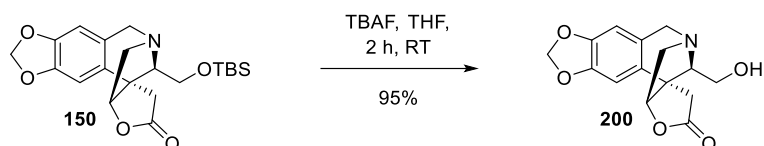


Schema 69: Cyclisierung durch nukleophile Substitution zum tertiären Amin **150**.

Durch Verwendung von Trifluoressigsäure (TFA) in absolutem Dichlormethan blieb die TBS-Schutzgruppe dabei weitestgehend erhalten^[151] und das Produkt **150** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung in hoher Ausbeute und Reinheit isoliert werden. Dabei war stets eine hohe Konzentration an Trifluoressigsäure (mindestens 1.7 M) und eine damit verbundene kurze Reaktionszeit von Vorteil. Da in den meisten Fällen mit Epimer **165b** verunreinigtes Edukt **165a** eingesetzt wurde, versteht sich die angegebene Ausbeute von 71% als berechnete Ausbeute mit Bezug auf den im Edukt enthaltenen Anteil an reinem Epimer **165a**.

2.3.3.4 Bestätigung der absoluten Konfiguration

Die absolute Konfiguration des tertiärenamins **150** konnte durch Röntgenkristallstrukturanalyse eines Derivats verifiziert werden. Dazu wurde durch Abspaltung der TBS-Schutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid Alkohol **200** freigesetzt (siehe Schema 70), welcher zur Kristallisation gebracht werden konnte.



Schema 70: Deblockierung zu Alkohol **200**.

Die erhaltene Kristallstruktur (siehe Abbildung 18) weist zusätzlich je ein Molekül Dichlormethan pro Elementarzelle auf, was durch das Vorliegen des Schweratoms die Bestimmung der absoluten Konfiguration erlaubte. Diese liegt in Übereinstimmung mit den bisherigen Überlegungen und Ergebnissen vor und bestätigt neben dem β -E-Ringschluss die Struktur des (9*R*,10*S*,12*R*)-Lactons **200**.

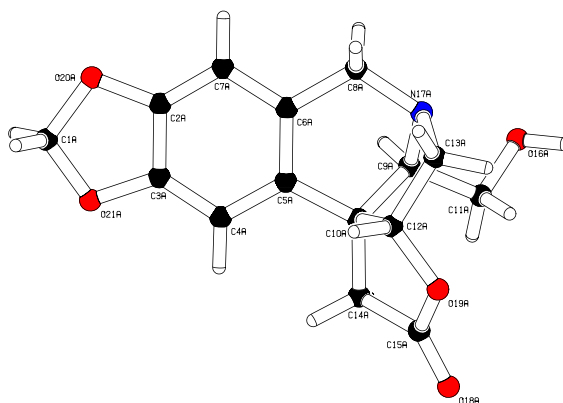


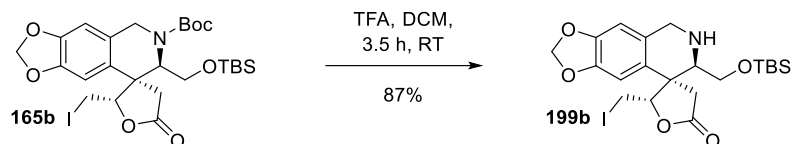
Abbildung 18: Kristallstruktur des Lactons **200**.

Die erfolgreiche Darstellung des Lactons **150** (beziehungsweise **200**) mit einer Ausbeute von 13% über 13 Stufen markiert einen weiteren, wichtigen Fortschritt in der Totalsynthese von (+)-Crinamin (**42**). Als zentrales Schlüsselintermediat weist dieses bereits die vollständig funktionalisierten Ringe A–C und E sowie drei der vier im Zielmolekül enthaltenen Stereozentren mit korrekter Konfiguration auf, was mittels Röntgenkristallstrukturanalyse zweifelsfrei bewiesen werden konnte.

2.3.3.5 Aufbau E-Ring des C12-Epimers

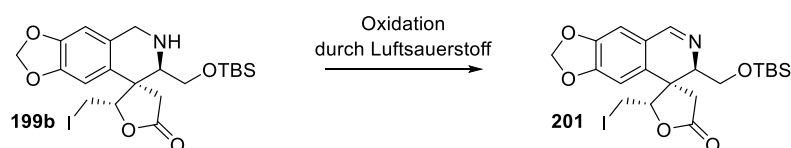
Das aufgrund der inversen Konfiguration der Hydroxygruppe an C12 nicht zur Synthese von (+)-Crinamin (**42**) geeignete Iodlacton, Epimer **165b**, sollte jedoch zum Aufbau natürlich vorkommender, C12-epimerer Analoga des Zielmoleküls, wie beispielsweise (+)-Bulbispermin (**39**) oder (–)-Yemenin C (**40**),^[152] verwendbar sein.

Dazu erfolgte zunächst unter analogen Bedingungen wie für Epimer **165a** die Freisetzung der Aminofunktion durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe, wobei Amin **199b** nach wässriger Aufarbeitung in hoher Ausbeute und Reinheit erhalten werden konnte (siehe Schema 71).



Schema 71: Deblockierung zu Amin **199b**.

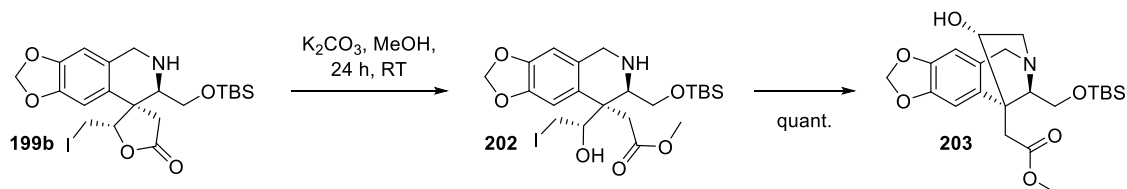
Es zeigte sich für das sekundäre Amin **199b** eine hohe Oxidationsempfindlichkeit, da selbst bei kurzer Exposition gegenüber Luftsauerstoff direkt eine teilweise Oxidation zu Imin **201** auftrat (siehe Schema 72). Dieses war aufgrund seiner fluoreszierenden Eigenschaften leicht zu detektieren.



Schema 72: Entstehung des Dihydroisochinolins **201**.

Durch sehr vorsichtige Handhabung (keine Lagerung in Lösung an der Luft, Belüften nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum mit Argon, Wasserbadtemperatur maximal 34 °C) konnte eine Oxidation jedoch erfolgreich vermieden werden.

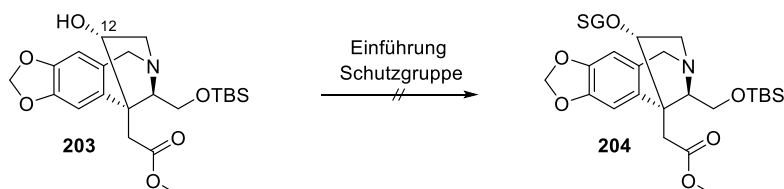
Wie bereits in der Masterarbeit^[116] an einem analogen System gezeigt werden konnte, ist Amin (**12S**)-**199b** im Gegensatz zu dem C12-epimeren Iodlacton (**12R**)-**199a** aufgrund seiner Geometrie nicht zur direkten Cyclisierung durch intramolekulare, nukleophile Substitution befähigt. Eine solche würde in der Bildung *trans*-anellierter Fünfringe und einer damit einhergehenden hohen Ringspannung resultieren und sollte somit energetisch ungünstig sein.^[153] Um diese Limitierung zu umgehen, wurde die Öffnung des Lactons **199b** unter Bedingungen nach Zemplén^[154] mit Kaliumcarbonat in Methanol angestrebt (siehe Schema 73). Der dabei *in situ* erzeugte Methylester **202** ist durch die Flexibilität der freigesetzten 2-Hydroxy-1-iodethyleinheit zum E-Ringschluss durch einen nukleophilen Angriff der Aminofunktion imstande. Das tertiäre Amin **203** konnte dabei durch wässrige Aufarbeitung in hoher Reinheit und quantitativer Ausbeute isoliert werden.



Schema 73: Cyclisierung durch Öffnung des Lactons **199b** und anschließende nukleophile Substitution zum tertiären Amin **203**.

2.3.3.6 Versuche zur Funktionalisierung des C12-Epimers

Um zusätzlich die Synthese eines C12-Epimers des Zielmoleküls voranzubringen, wurde zunächst die Einführung einer Schutzgruppe an der Hydroxyfunktion an C12 des Alkohols **203** zum geschützten Alkohol **204** angestrebt (siehe Schema 74).

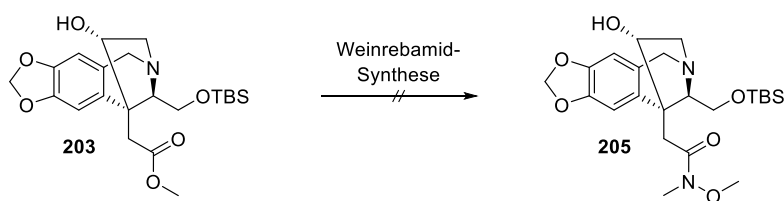


Schema 74: Einführung einer Schutzgruppe zum geschützten Alkohol **204**.

Die Einführung einer Schutzgruppe war jedoch vermutlich aufgrund sterischer Hinderung (Neopentylposition) nicht möglich. Bei der Umsetzung mit *tert*-Butyldimethylsilyltriflat und 2,6-Lutidin in einer Mischung aus Dichlormethan und Dimethylformamid nach Standardprozedur^[155] konnte selbst unter Rückfluss keine Reaktion detektiert werden. Die Reaktion mit β -(Trimethylsilyl)-ethoxymethylchlorid^[156] und Diisopropylethylamin in Dichlormethan führte nach mehreren Tagen Reaktionszeit bei Raumtemperatur zur Zersetzung des Ausgangsmaterials.

Weinrebamid-Synthese

Wie die Synthese des Zielmoleküls (+)-Crimamin (**42**) erforderte die Darstellung eines C12-Epimers ebenfalls die Einführung des noch zum Aufbau des D-Rings fehlenden Kohlenstoffatoms. Da bei dem (12*S*)-Epimer **204** aufgrund der veränderten stereochemischen Gegebenheiten eine Lactonbildung im Gegensatz zu (12*R*)-Amid **261** nicht möglich sein sollte (vergleiche Abschnitt 2.3.4.7) wurde auch hier eine Weinrebamid-Synthese^[112,157] zu Amid **205** zur Vorbereitung der Einführung eines nukleophilen Methyläquivalents erprobt (siehe Schema 75).



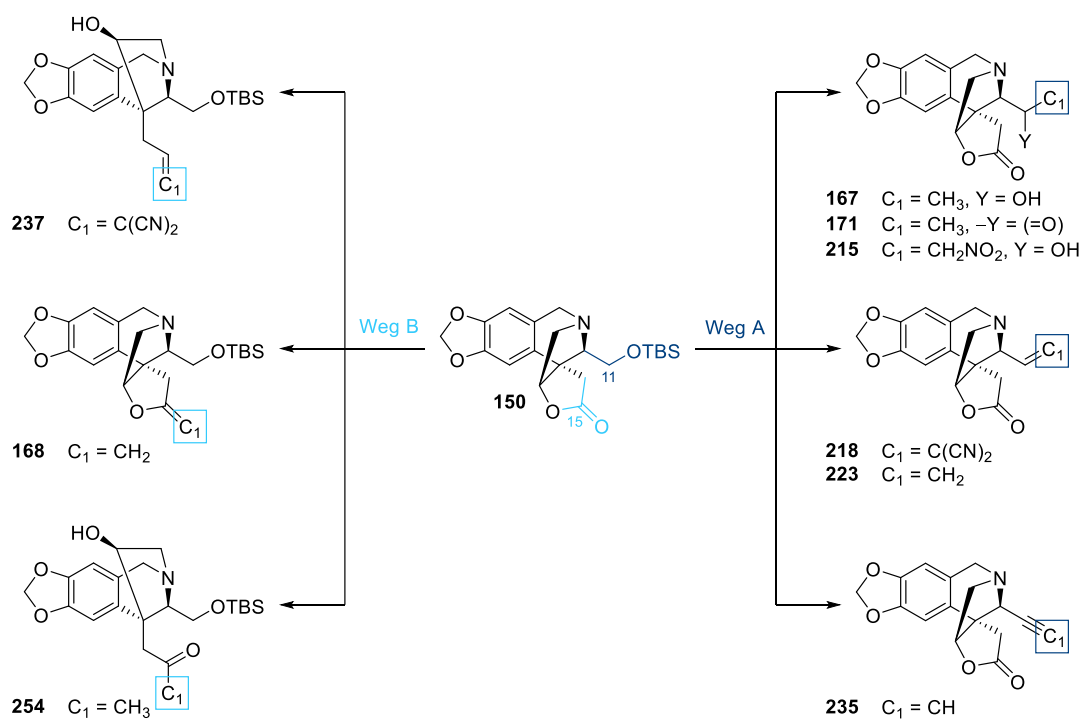
Schema 75: Weinrebamid-Synthese zu Amid **205**.

Dazu wurde Methylester **203** mit *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid und Dimethylaluminiumchlorid gemäß einer Vorschrift von Tselikhovsky *et al.*^[158] umgesetzt, wobei jedoch trotz Einsatz von jeweils 2.4 Äquivalenten (zur zusätzlichen Deprotonierung der Hydroxygruppe) keine Reaktion zu detektieren war. Möglicherweise könnte Amid **205** nach Verseifung des Methylesters **203** durch Aktivierung der Carbonsäure und Umsetzung mit *N,O*-Dimethylhydroxylamin erhalten werden.

Aus Zeitgründen wurde im Anschluss auf weitere Versuche zur Darstellung von (12*S*)-Derivaten verzichtet und die Synthese eines C12-Epimers des Zielmoleküls zugunsten der Synthese desselben eingestellt.

2.3.4 Einführung des C₁-Segments

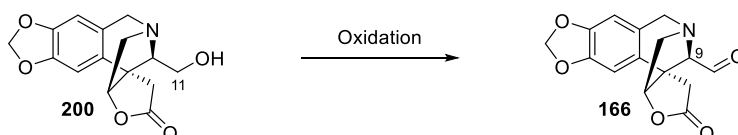
Der Einbau des für das Kohlenstoffgerüst noch fehlenden Atoms C₁₆ sollte auf zwei verschiedenen Wegen an den beiden Enden des 5-Oxycarbonylderivats **150** erprobt werden (siehe Schema 76). Sowohl für eine Einführung an C₁₁ (Weg A) als auch an C₁₅ (Weg B) wurden verschiedene C₁-Bausteine getestet, wobei in einigen Fällen zunächst unterschiedliche Funktionalisierungen zur Aktivierung der jeweiligen Position erforderlich waren.



Schema 76: C₁-Einbau.

Weg A (Verlängerung an C₁₁)2.3.4.1 Oxidation an C₁₁

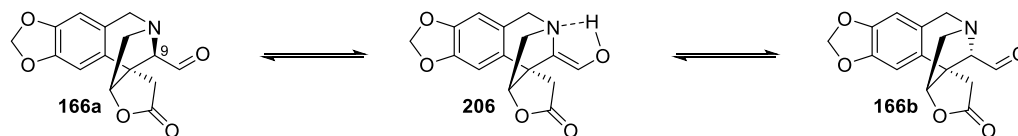
Die geplante Einführung des noch fehlenden C₁-Segments an C₁₁ erforderte zunächst eine Aktivierung dieser Position. Diese sollte ausgehend von Alkohol **200** durch Oxidation zu Aldehyd **166** erhalten werden (siehe Schema 77).



Schema 77: Oxidation zu Aldehyd **166**.

Da die Oxidation in α -Position zum stereogenen Zentrum an C₉ erfolgt, hat diese eine Acidifizierung des Protons und damit die Gefahr der Epimerisierung zur Folge (siehe Schema 78). Ein durch Keto-Enol-

Tautomerie aus Aldehyd **166a** gebildetes Enol **206** würde wiederum mit Epimer **166b** im Gleichgewicht stehen.



Schema 78: Epimerisierung des Aldehyds **166a** zu C9-Epimer **166b**.

Um den Verlust der Stereoinformation zu verhindern, musste bei der Wahl der Oxidationsmethode daher besonders auf milde, neutrale Bedingungen geachtet werden. Dazu wurden verschiedene Protokolle getestet (siehe Tabelle 4). Die Bestimmung des Epimerenverhältnisses erfolgte dabei durch Integration der Aldehydsignale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum.

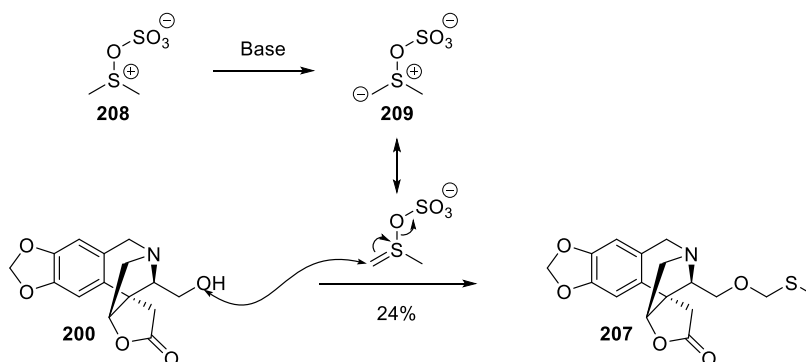
Tabelle 4: Getestete Bedingungen zur Oxidation des Alkohols **200**.

Eintrag	Oxidationsmittel	Bedingungen	Produkt
1 ^[159]	DMP (3.0 Äq.)	DCM, 4 d, 0 °C bis RT	stark verunreinigtes Produkt 166a/166b 1:5 ^a
2 ^[160]	TPAP (10 mol%)/ NMO (4.7 Äq.)	DCM, Molsieb (3 Å), 26 h, RT	kein Umsatz
3 ^[161]	TEMPO (40 mol%)/ PIDA (5.0 Äq.)	DCM, 29 h, RT	verunreinigtes Produkt 166a/166b 2:3 ^a , 48% 166a/166b 1:4 ^b
4 ^[162]	SO ₃ ·pyr (4.0 Äq.)/ DMSO (42 Äq.)	DCM, TEA, 26 h, 0 °C bis RT	stark verunreinigtes Produkt 166a/166b 2:1 ^a
5 ^[162]	SO ₃ ·pyr (4.0 Äq.)/ DMSO (42 Äq.)	DCM, DIPEA, 5 h, 0 °C bis RT	stark verunreinigtes Produkt 166a/166b 1:0.04 ^a
6 ^[103,104]	TEMPO (27 mol%)/ NaOCl	DCM/NaHCO ₃ -Lösung 1:1, KBr, ca. 1.5 h, 0 °C	95% 166a/166b 1:0.07 ^a

^aRohprodukt, ^bisolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung.

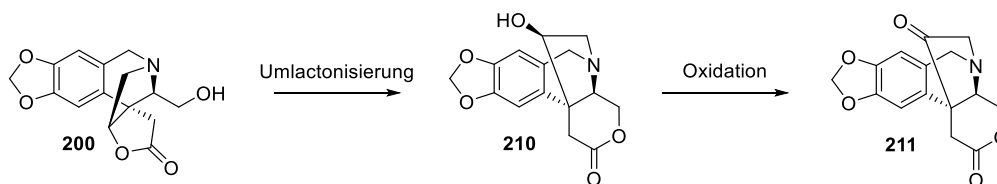
Die Oxidation unter Verwendung von Dess-Martin-Periodinan^[159] (DMP) lieferte als Hauptprodukt das Epimer **166b** (Eintrag 1). Zudem war hierbei die Abtrennung des Reagenzes durch wässrige Aufarbeitung schwierig, wodurch lediglich ein stark verunreinigtes Rohprodukt erhalten werden konnte. Mit Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP)^[160] als katalytischem und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) als stöchiometrischem Oxidationsmittel konnte kein Umsatz verzeichnet werden (Eintrag 2). Beim Einsatz einer Kombination aus TEMPO und Phenylioddiacetat (PIDA)^[161] konnte als verunreinigtes Rohprodukt ein Gemisch der beiden epimeren Aldehyde **166a/166b** im Verhältnis 2:3 erhalten werden (Eintrag 3). Mit der anschließend notwendigen säulenchromatographischen Reinigung gingen ein hoher Substanzverlust sowie eine weitere Epimerisierung des gewünschten Aldehyds zu einem Verhältnis **166a/166b** von 1:4 einher. Unter Bedingungen nach Parikh und Doering^[162] mit Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex zur Aktivierung und Dimethylsulfoxid als Oxidationsmittel konnte mit Triethylamin als Base ein Verhältnis der Produktaldehyde

166a/166b von 2:1 erzielt werden (Eintrag 4). Durch Verwendung des sterisch anspruchsvolleren Diisopropylethylamins konnte eine Epimerisierung während der Reaktion weitestgehend unterdrückt werden (Eintrag 5). Allerdings war hierbei die Aufarbeitung problematisch, da die Abtrennung des Diisopropylamins nur durch Waschen einer etherischen Lösung des Aldehyds mit Wasser nach vorangegangener Aufarbeitung der Reaktion mit Dichlormethan ohne Substanzverlust möglich war, was wiederum zur Erhöhung des Anteils an Epimern **166b** führte. Des Weiteren zeigte sich eine sehr schlechte Reproduzierbarkeit der Reaktion. Trotz gleicher Reaktionsbedingungen trat die Bildung der Nebenprodukte Methylthiomethylether **207** und Keton **211** unkontrollierbar in Ausbeuten von bis zu 24% bzw. 27% auf. Die Bildung des Methylthiomethylether **207** scheint dabei ein häufig auftretendes Problem^[163] bei Oxidationen unter Bedingungen nach Parikh und Doering^[162] zu sein und lässt sich durch die *in situ* Bildung eines Schwefelylids **209** aus dem durch SO₃ aktivierten Dimethylsulfoxid **208**, welches dann nukleophil vom noch nicht umgesetzten Alkohol **200** angegriffen werden kann, erklären (siehe Schema 79).



Schema 79: Mechanismus zur Entstehung des Methylthiomethylethers **207**.

Die Entstehung des Ketons **211** ist durch Umlactonisierung des Edukts **200** zu δ -Lacton **210** und anschließende Oxidation der sekundären Hydroxyfunktion zu begründen (siehe Schema 80).



Schema 80: Entstehung des Ketons **211**.

Eine gezielte Umlactonisierung des γ -Lactons **200** war jedoch weder mit katalytischem 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin noch unter Zemplén-Bedingungen^[154] erfolgreich. Die Entstehung des δ -Lactons **210** unter den Bedingungen der Parikh-Doering-Oxidation^[162] ist vermutlich durch Lewisäure-Kontrolle zu erklären.

Generell zeigte sich bei allen Oxidationsmethoden eine große Epimerisierungsproblematik, da der sehr empfindliche Aldehyd sowohl bei Aufarbeitung mit halbgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung als auch nach säulenchromatographischer Reinigung sowie nach Lagerung bei $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$ für wenige Tage einen deutlich

erhöhten Anteil an Epimer **166b** aufwies. Eine Reinigung war damit praktisch unmöglich, da eine Säulenchromatographie zudem nicht zur Trennung der Epimere, sondern lediglich zu erheblichen Substanzverlusten führte. In deuteriertem Chloroform konnte ebenfalls eine langsame Epimerisierung beobachtet werden. Durch die zusätzlich zur Basenlabilität vorliegende Empfindlichkeit gegenüber Lewisäuren, welche offenbar eine Umlactonisierung begünstigen, ergibt sich ein Dilemma.

Mit den bereits bewährten Bedingungen nach Anelli^[103,104] durch Einsatz von TEMPO und Natriumhypochlorid konnte jedoch ein guter Kompromiss gefunden werden (Eintrag 6). Diese schon zu Beginn der Synthese erfolgreich angewendete Methode eignet sich besonders zur Herstellung optisch aktiver α -Aminoaldehyde.^[105] Der entscheidende Vorteil war hierbei vor allem die im Vergleich zu den anderen Methoden relativ hohe Reinheit des Rohprodukts. Allerdings musste hierbei streng auf eine nicht zu starke Durchmischung der Phasen während der Reaktion geachtet werden. Bei der Aufarbeitung wurden die Phasen ohne vorherige Extraktion lediglich getrennt, um eine andernfalls stattfindende Epimerisierung zu verhindern. Die bei der TEMPO-Oxidation übliche Reaktionskontrolle mittels Farbumschlag bzw. Präsenz der orangefarbenen Farbe des TEMPO-Radikals zum Ende der Reaktion für mehrere Minuten war hierbei nicht möglich, da keinerlei Farbänderung der stets gelben Reaktionsmischung zu beobachten war. Die Abschätzung der benötigten Menge an Natriumhypochlorid erfolgte daher mit Bezug auf eine bereits erfolgreich durchgeführte Reaktion, da der Umsatz erst nach Isolierung des Rohprodukts bestimmt werden konnte. Eine dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle war erschwert, da Edukt **200** und Epimer **166b** des Produktaldehyds exakt das gleiche Laufverhalten aufwiesen.

Die hohe Epimerisierungstendenz des Aldehyds (**9R**)-**166a** ist möglicherweise durch eine bevorzugte Ausrichtung des Carbonylsauerstoffs in räumlicher Nähe zum π^* -Orbital der C=O-Bindung des Lactons in dem sehr rigiden Ringsystem zurückzuführen (siehe Abbildung 19). Die Darstellung in Newman-Projektion (**9R**)-**166aN** verdeutlicht, dass diese Anordnung sowohl eine für die Erhöhung der Acidität obligatorische Überlappung des σ -Orbitals der C9-H-Bindung mit dem π^* -Orbital der C=O-Bindung der Aldehydfunktion als auch eine leichte Aktivierung derselben zulassen würde.

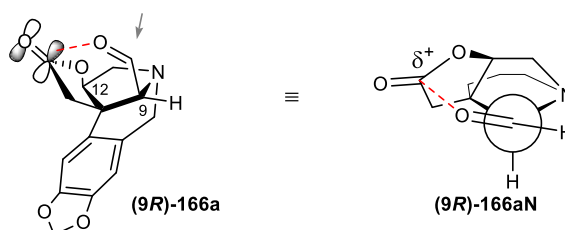
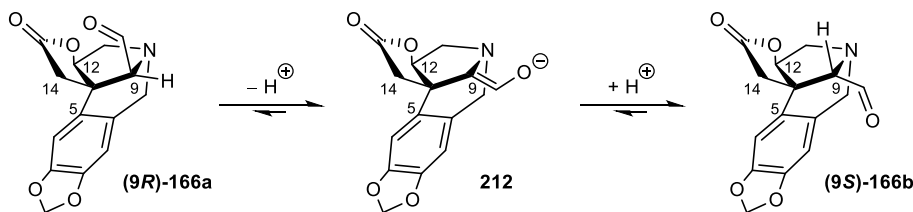


Abbildung 19: Mögliche Vorzugsausrichtung der Aldehydfunktion in **166a**. (In der Newman-Projektion **166aN** (rechts) fehlt der aromatische Rest aus Gründen der Übersichtlichkeit.)

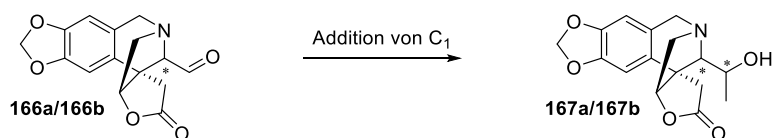
Da die Aldehydgruppierung in Epimer **166a** *cis* zur Ethanobrücke vorliegt (*gauche*-Anordnung zum sp^3 -Zentrum an C14), sollte das Vorliegen eines Enolats **212** somit nach Reprotonierung in der Bildung des thermodynamisch stabileren Epimers (**9S**)-**166b** resultieren (siehe Schema 81). Hierbei kann die CHO-Gruppierung eine *cis*-Orientierung in Bezug auf den elektronenreichen Aromaten einnehmen (energetisch günstiger aufgrund der *gauche*-Anordnung zum sp^2 -Zentrum an C5).



Schema 81: Geometrische Betrachtung der beiden epimeren Aldehyde **166a** und **166b**.

2.3.4.2 Grignard-(analoge) Addition eines Methyläquivalents

Die Einführung des fehlenden Kohlenstoffatoms sollte unter Verwendung eines nukleophilen C₁-Bausteins erfolgen. Zur Ermittlung geeigneter Reagenzien und Reaktionsbedingungen wurde die Umsetzung zum sekundären Alkohol **167** zunächst an den bei der Oxidation erhaltenen Mischungen der epimeren Aldehyde **166a** und **166b** erprobt. (siehe Schema 82). Da es sich dabei stets um Rohprodukte handelte, konnte zudem keine einheitliche Reinheit gewährleistet werden. Die Konfiguration des neu entstehenden stereogenen Zentrums an C11 ist hierbei irrelevant, da dieses entsprechend der Syntheseplanung im Folgenden wieder oxidiert werden soll.



Schema 82: Grignard-(analoge)-Reaktion zu Alkohol **167**.

Hierzu wurden verschiedene Grignard-^[113] und Grignard-analoge Reagenzien getestet (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Getestete Bedingungen zur Einführung des C₁-Segments durch nukleophile Addition.

Eintrag	Edukt	Reagenz	Bedingungen	Produkt
1 ^[113]	166a/166b 1:0.1	MeMgBr (2.5 Äq.)	Et ₂ O, 24 h, -20 °C bis RT	Edukt 166b , Zersetzungsprodukte ^b
2 ^[113]	166b	MeMgBr (5.0 Äq.) ^a	THF, 19 h, 0 °C bis RT	Edukt 166b , Zersetzungsprodukte ^b
3 ^[164]	166a/166b 0.3:1	TiCl ₂ Me ₂ (10 Äq.) ^a	DCM, 19 h, -20 °C	Zersetzung (DC)
4 ^[165]	166a	Ti(O ⁱ Pr) ₃ Me (4.0 Äq.)	THF, 20 h, 0 °C bis RT	Zersetzung ^b
5 ^[166]	166a/166b 1:0.03	ZnMe ₂ (1.0 Äq.)	Et ₂ O/Heptan, 27 h, 0 °C bis RT	Edukt 166a/166b 1:0.5, Zersetzungsprodukte ^b
6 ^[167]	166a/166b 1:0.2	AlMe ₃ (1.1 Äq.)	Toluol, 7 d, -78 °C bis RT	Edukt 166a/166b 3:4, Spuren von Produkt 167 ^b
7 ^[167]	166a/166b 3:4	AlMe ₃ (2.2 Äq.)	Toluol, 24 h, -78 °C bis RT	55% stark verunreinigtes Produktgemisch 167 ^c ; 16% stark verunreinigtes Produkt 167b ^c

^aschrittweise Zugabe, ^bRohprodukt, ^cisolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung.

Der Einsatz von Methylmagnesiumbromid führte lediglich zur Erhöhung des Anteils an epimerisiertem Aldehyd **166b** (Eintrag 1), was auf die hohe Basizität des Reagenzes zurückzuführen ist. Auch eine Umsetzung des reinen Aldehyds **166b** war nicht erfolgreich und lieferte Edukt **166b** zusammen mit nicht identifizierbaren Zersetzungsprodukten (Eintrag 2). Dies lässt darauf schließen, dass beide Aldehyde **166a** und **166b** unter den gegebenen Reaktionsbedingungen hauptsächlich als Enolat **212** vorlagen und dadurch keine Reaktion eingehen konnten. Da die Basizität metallorganischer Verbindungen mit zunehmender Temperatur steigt, könnte die Reaktion zudem bei -78 °C getestet werden. Die Verwendung von weniger basischen Methyltitan-Reagenzien führte jeweils zur vollständigen Zersetzung des Ausgangsmaterials (Einträge 3 und 4). Dimethyltitan-dichlorid wurde dazu nach einer Vorschrift von Reetz *et al.*^[164] aus Dimethylzink und Titan-tetrachlorid hergestellt. Methyltitantriisopropanolat ist ebenfalls nach Reetz *et al.*^[165] aus Methyl-lithium und Chlortitantriisopropanolat zugänglich. Dimethylzink, was eine vergleichsweise geringe Reaktivität^[168] aufweist und sich daher auch besonders zur diastereoselektiven Addition eignet, führte unter den gewählten Bedingungen ebenfalls zur Epimerisierung des Edukts sowie zur teilweisen Zersetzung (Eintrag 5). Eine Aktivierung des sonst unreaktiven Dimethylzinks^[169] sollte dabei, wie von Andrés *et al.*^[166] an Aziridin-carb-aldehyd beschrieben, durch Koordination durch den im Molekül vorliegenden Stickstoff erfolgen. Mit Trimethylaluminium^[167] (1.1 Äquivalente) konnten trotz eines sehr geringen Umsatzes im Rohprodukt neben Edukt **166a/166b** im Verhältnis 3:4 Spuren des gewünschten Alkohols **167** massenspektrometrisch nachgewiesen werden (Eintrag 6). Allerdings war auch hierbei eine Epimerisierung durch einen deutlichen Anstieg des Epimers **166b** zu beobachten. Die erneute Umsetzung des Rohprodukts mit 2.2 Äquivalenten Trimethylaluminium lieferte in niedriger Ausbeute ein nahezu untrennbares, nicht charakterisierbares Gemisch aus vermutlich mindestens drei diastereomeren Alkoholen **167** und zusätzlichen Zersetzungsprodukten (Eintrag 7). Es gelang lediglich die Abtrennung eines sehr kleinen Anteils an Epimer (**9S**)-**167b** des Alkohols mit geringer Reinheit und nicht bestimmbarer Konfiguration an C11 (siehe Abbildung 20). Die Bestimmung der Konfiguration an C9 erfolgte durch NOE-NMR-Analyse.

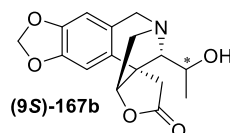


Abbildung 20: Isoliertes Epimer (**9S**)-**167b** aus Produktgemisch **167**.

Dies zeigt, dass die Addition eines nukleophilen Methyläquivalents an die Aldehydfunktion mit Trimethylaluminium prinzipiell möglich ist, allerdings besteht auch bei diesen Reaktionsbedingungen eine hohe Epimerisierungsgefahr. Für die Reaktion des Edukts **166a** mit Trimethylaluminium wird zunächst die Bildung eines Lewis-Säure-Base-Addukts **213** in Analogie zu dem von Woodward *et al.*^[170] beschriebenen Komplex aus Trimethylaluminium und 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) angenommen (siehe Abbildung 21). Dabei ist zudem eine Koordination des Carbonylsauerstoffs der Aldehydfunktion an das Aluminiumzentrum anzunehmen.

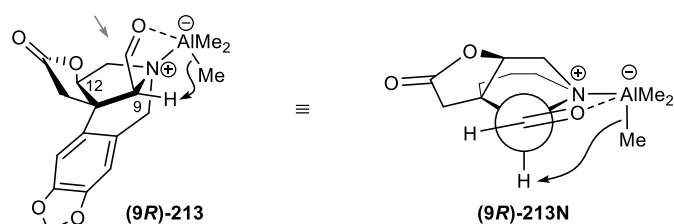


Abbildung 21: Möglicher Komplex **213** des Amins **166a** mit Trimethylaluminium. (In der Newman-Projektion **213N** (rechts) fehlt der aromatische Rest aus Gründen der Übersichtlichkeit.)

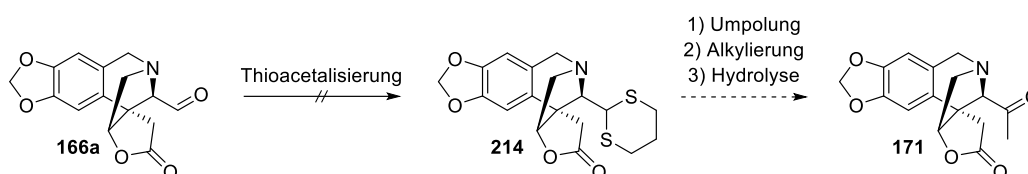
Die Darstellung in Newman-Projektion (**9R**)-**213N** verdeutlicht, dass die Fixierung in einer solchen Anordnung erneut eine Überlappung des σ -Orbitals der C9-H-Bindung mit dem π^* -Orbital der C=O-Bindung der Aldehydfunktion erlaubt, wodurch eine Enolisierung begünstigt wird. Der Vergleich der Reaktionen mit ein bzw. zwei Äquivalenten Trimethylaluminium deutet darauf hin, dass eine nukleophile Addition an die Aldehydfunktion innerhalb des Komplexes nicht stattfindet und stattdessen eine intramolekulare Deprotonierung aus stereoelektronischen Gründen bevorzugt wird (Reaktion mit 1.1 Äquivalenten, Eintrag 6). Da die Umsetzung mit zwei Äquivalenten Reagenz in der Bildung des Produktgemischs **167** resultierte (Eintrag 7), kann eine intermolekulare nukleophile Addition durch ein zweites Trimethylaluminium angenommen werden. Bei dieser Reaktion wurde eine Mischung aus den epimeren Aldehyden **166a** und **166b** im Verhältnis 3:4 als Edukt eingesetzt, daher kann also keine Aussage über eine mögliche Bevorzugung eines Epimers getroffen werden. Aufgrund zu geringer Substanzmengen wurde zudem auf eine Trennung des Produktgemischs **167** mittels HPLC verzichtet. Eine Optimierung der Reaktion könnte durch weitere Analyse des Reaktionsverlaufs möglich sein, jedoch wurde die Fortsetzung dieser Strategie aufgrund der moderaten Ausbeute zugunsten alternativer Syntheserouten eingestellt.

2.3.4.3 Alternative C₁-Bausteine

Aufgrund der Schwierigkeiten bei der Addition Grignard-analoger Methylbausteine sollten alternative C₁-Reagenzien getestet werden. Zur Erprobung dieser Reaktionen wurden in den meisten Fällen ebenfalls Mischungen der epimeren Aldehyde **166a** und **166b** eingesetzt. Die Reaktionsschemata wurden in der Regel jedoch aus Gründen der Übersichtlichkeit auf das gewünschte Epimer **166a** und der daraus resultierenden Produkte beschränkt.

Corey-Seebach-Reaktion

Zum alternativen Aufbau des Methylketons **171** aus Aldehyd **166** wurde zunächst eine Umpolungsreaktion nach Corey und Seebach^[171] in Betracht gezogen (siehe Schema 83). Dabei wird der Aldehyd **166** zunächst in ein Thioacetal **214** überführt, aus welchem dann durch Deprotonierung des vormaligen Carbonylkohlenstoffs ein Nukleophil generiert und damit dessen Reaktivität umgepolt werden kann. Nach Alkylierung und Spaltung des erhaltenen Thioketals sollte Methylketon **171** zugänglich sein.

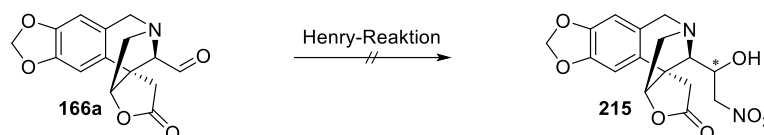


Schema 83: Acetalisierung zu Thioacetal **214** und weiterführende Synthese.

Die hierzu notwendige Synthese des Thioacetals **214** unter milden Bedingungen durch Verwendung von 1,3-Propandithiol und Iod zur Aktivierung in Chloroform^[172] verlief jedoch nicht erfolgreich und lieferte wiederum eine Erhöhung des Anteils an Epimer **166b** von **166a/166b** 4:1 auf 1:1.

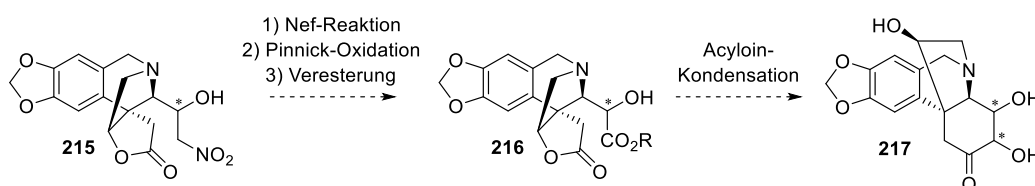
Nitroaldol-Reaktion

Eine Henry-Reaktion^[173] unter Verwendung von Nitromethan als C₁-Komponente sollte aufgrund der nur in katalytischen Mengen benötigten Base eine gute Alternative zu den stark basischen Grignard-Verbindungen darstellen, wobei Nitroverbindung **215** zugänglich sein sollte (siehe Schema 84).



Schema 84: Nitroaldol-Reaktion zu Alkohol **215**.

Das Produkt **215** einer Nitroaldol-Reaktion könnte durch Nef-Reaktion,^[174] anschließende Pinnick-Oxidation^[175] und Veresterung in Ester **216** überführt werden, welcher dann in einer Acyloinkondensation Cyclohexanon **217** liefern sollte (siehe Schema 85). Somit könnte der Aufbau des D-Rings wiederum ohne eine weitere Oxidation von C11 erfolgen.



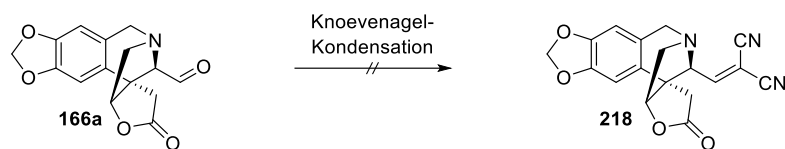
Schema 85: Weiterführende Synthese mit Nitroverbindung **215**.

Alternativ könnte eine weitere intramolekulare Henry-Reaktion^[173] an eine aus der Lactongruppierung an C15 durch Reduktion erhältliche Aldehydfunktion den Ringschluss bewirken.^[176]

Jedoch konnte hierbei weder unter Verwendung von Kalium-*tert*-butanolat (5 mol%) noch mit Diisopropyl-ethylamin (10 mol%) eine Reaktion erhalten werden. Es konnte in beiden Fällen lediglich erneut ein hoher Grad an Epimerisierung des Edukts von einem Verhältnis **166a/166b** 1:0.2 zu 0.2:1 detektiert werden.

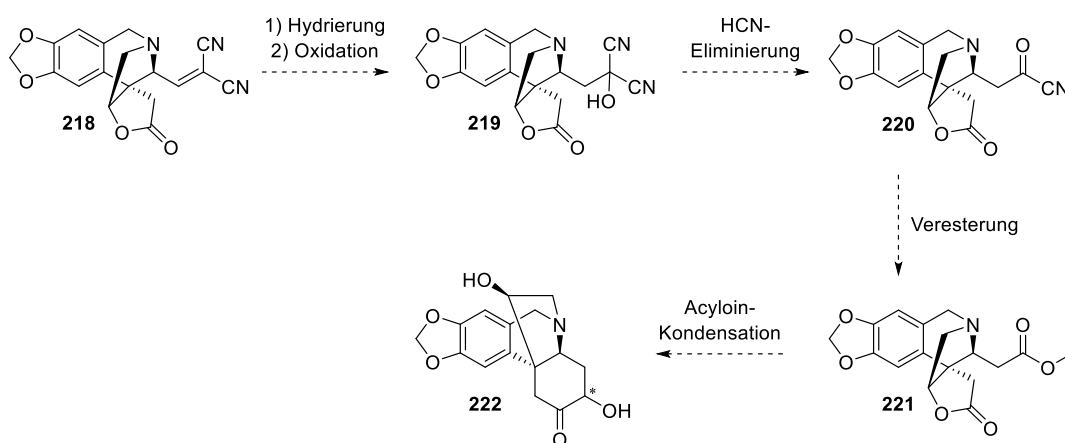
Knoevenagelkondensation

Aufgrund der milden und durch die hohe CH-Acidität des Reaktionspartners bedingten, nur leicht basischen Bedingungen einer Knoevenagel-Reaktion^[177,178] sollte Aldehyd **166a** mit Malodinitril zu Dinitril **218** umgesetzt werden (siehe Schema 86).



Schema 86: Knoevenagelkondensation zu Dinitril **218**.

Dabei kann Malodinitril als Acylanion-Äquivalent verstanden werden, da ein solches Dinitril **218**, wie von Helmchen *et al.*^[179] beschrieben, gezielt zum Säurederivat abgebaut werden kann (siehe Schema 87). Dazu müsste Kondensationsprodukt **218** zunächst durch katalytische Hydrierung der Doppelbindung und anschließende Oxidation in Cyanhydrin **219** überführt werden. Das durch Verlust von Cyanwasserstoff erhaltene Acylcyanid **220** könnte mit Methanol zu Ester **221** umgesetzt werden. Dieser könnte wiederum durch Bildung des Cyclohexanons **222** in einer Acyloinkondensation im Aufbau des D-Rings resultieren.

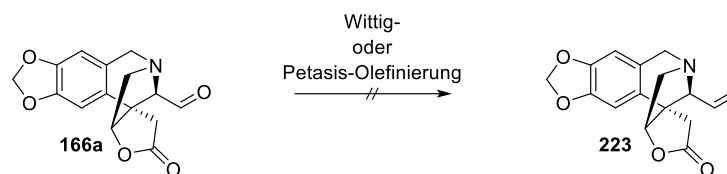


Schema 87: Weiterführende Synthese mit Dinitril **218**.

Zur Durchführung der Knoevenagel-Reaktion^[177] wurde Diisopropylethylamin als Base^[178] gewählt, da diese, wie bereits bei der Darstellung des Aldehyds **166** gezeigt werden konnte, vermutlich aufgrund sterischer Hinderung keine Epimerisierung an C11 begünstigte. Als Edukt wurde ein Gemisch der epimeren Aldehyde **166a/166b** im Verhältnis 2:1 eingesetzt, woraus nach einer Reaktionszeit von 20 h mit Malodinitril (4.0 Äquivalente) in Acetonitril bei Raumtemperatur ein undefinierbares Produktgemisch erhalten werden konnte. Der Versuch einer säulenchromatographischen Trennung führte zum Verlust der im ¹H-NMR-Spektrum der Rohsubstanz vorliegenden Signale, was auf ein sehr instabiles Produktgemisch hindeutet. Eine massenspektrometrische Analyse der Rohsubstanz ergab zudem keine Hinweise auf das Vorliegen des gesuchten Produkts **218**.

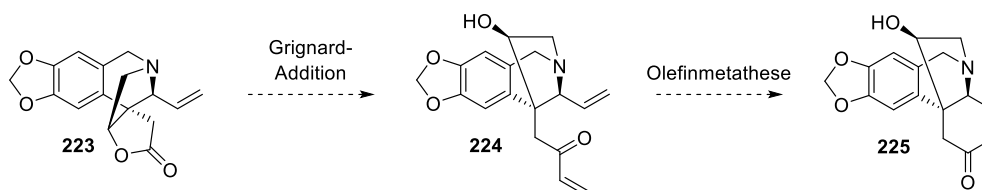
Methylierung

Zudem wurde die Umsetzung des Aldehyds **166a** in einer Olefinierungsreaktion unter Einführung einer Methylengruppierung zu Olefin **223** angestrebt (siehe Schema 88).



Schema 88: Methylierung zu Olefin **223**.

Eine erfolgreiche Methylierung der Aldehydfunktion wäre vorteilhaft, da hierbei eine erneute Oxidation von C11 und eine damit einhergehende Gefahr der Epimerisierung im weiteren Verlauf der Synthese umgangen werden könnte. Olefin **223** könnte in einer anschließenden Vinyl-Grignard-Reaktion^[113] zu Diolefin **224** umgesetzt werden, welches in einer Ringschlussmetathese^[79,80,180] unter Verwendung eines Grubbs-Katalysatorsystems^[181] Cyclohexenon **225** zugänglich machen sollte (siehe Schema 89).



Schema 89: Weiterführende Synthese mit Olefin **223**.

Eine Wittig-Olefinierung^[182] an Aldehyd **166** unter Verwendung von Tetramethylphosphoniumbromid und *n*-Butyllithium führte jedoch zur vollständigen Zersetzung des Ausgangsmaterials.

Unter den weitestgehend neutralen Bedingungen einer Petasis-Olefinierung,^[119] (vergleiche Abschnitt 2.3.4.5) die sich dadurch gerade für enolisierbare Carbonylgruppen eignet, wurde mit 3.6 Äquivalenten Dimethyltitanocen (**244**)^[183,184] in Toluol bei einer Reaktionstemperatur von 80 °C ein nicht definierbares Produktgemisch erhalten, wobei eine massenspektrometrische Analyse auf die Entstehung des zweifach methylierten Olefins **226** hindeutete (siehe Abbildung 22). Der Versuch einer säulenchromatographischen Trennung hatte jedoch den vollständigen Verlust der Substanz zur Folge.

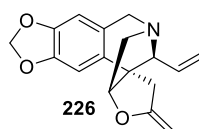
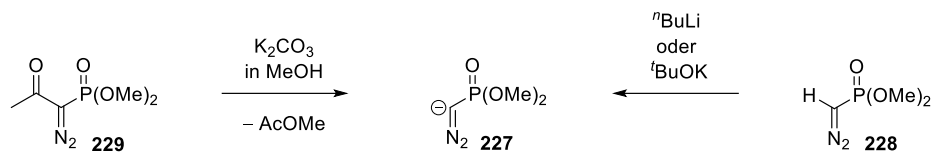


Abbildung 22: Massenspektrometrisch detektiertes Produkt **226** der Petasis-Olefinierung.

Der Einsatz von lediglich 1.1 Äquivalenten des Reagenzes führte abermals zu einer deutlichen Erhöhung des Anteils an Epimer **166b** des Aldehyds, Olefin **223** konnte auch hier hingegen nicht gefunden werden.

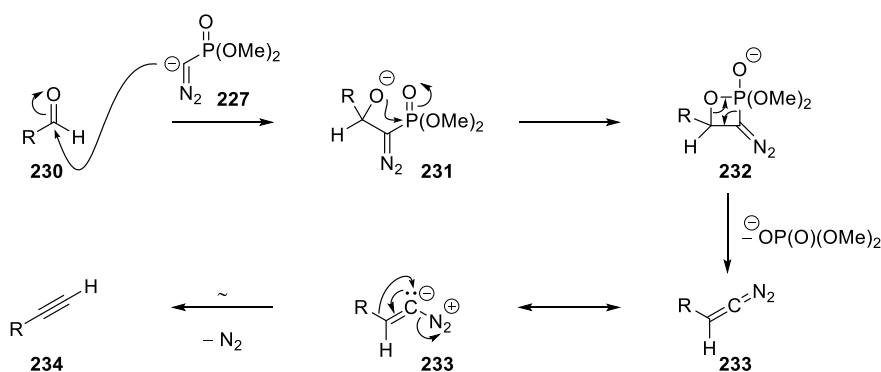
Seyferth-Gilbert-Homologisierung

Des Weiteren sollte die Umsetzung des epimerisierungsgefährdeten Aldehyds **166** in einer Alkinyntese unter den milden und nur schwach basischen Bedingungen der Ohira-Bestmann-Modifikation^[185] der Seyferth-Gilbert-Homologisierung^[186,187] getestet werden. Bei dieser Variante kann das zur Reaktion benötigte Anion **227** des Dimethyldiazomethylphosphonats (**228**) durch Esterspaltung unter Zemplén-Bedingungen^[154] aus Dimethyl-(1-diazo-2-oxopropyl)-phosphonat (**229**) generiert werden (siehe Schema 90, links). Somit kann die bei der Methode nach Seyferth^[186] und Gilbert^[187] notwendige Verwendung stark basischer Reagenzien vermieden werden (siehe Schema 90, rechts).



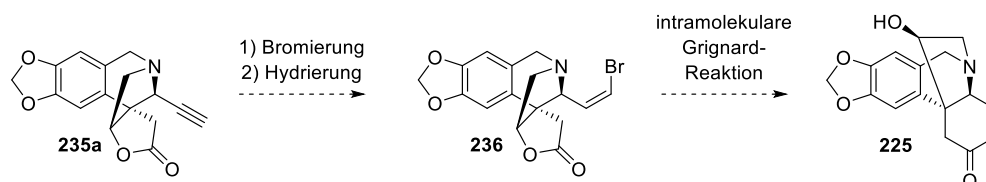
Schema 90: Möglichkeiten der Generierung des zur Umlagerung benötigten Anions **227**.
Ausgehend von Dimethyl-(1-diazo-2-oxopropyl)-phosphonat **229** (links): Variante nach Ohira und Bestmann.
Ausgehend von Dimethyldiazomethylphosphonat **228** (rechts): Variante nach Seyferth und Gilbert.

Bei der zunächst Horner-analogen^[106] Reaktion wird der Aldehyd **230** unter Bildung des Alkoholats **231** nukleophil von Anion **227** angegriffen, welches zu Oxaphosphetan **232** weiterreagiert (siehe Schema 91). Die anschließende Cycloreversion resultiert in der Entstehung von Diazoethen **233**, welches im Anschluss unter Verlust von elementarem Stickstoff in einer Fritsch-Buttenberg-Wiechell-analogen^[188] Umlagerung in Alkin **234** übergeht.



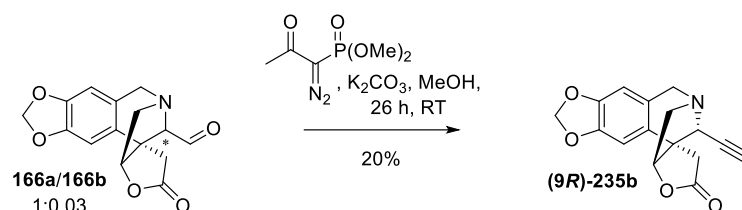
Schema 91: Mechanismus der Alkinbildung bei der Seyferth-Gilbert-Homologisierung.

Ein Alkin **235a** könnte durch Einführung eines endständigen Bromsubstituenten^[189] und anschließende Hydrierung unter Verwendung eines Lindlar-Katalysatorsystems^[190] selektiv zu (*Z*)-Vinyl-bromid **236** umgesetzt werden, welches durch Zugabe von Magnesium anschließend in einer intramolekularen Grignard-Reaktion^[113] zu Cyclohexanon **225** führen sollte (siehe Schema 92). Diese Syntheseroute würde wiederum ohne erneute Gefährdung des Stereozentrums an C9 durch Oxidation der C11-Position auskommen und somit große Vorteile bieten.



Schema 92: Weiterführende Synthese mit Alkin **235**.

Die Darstellung des benötigten Dimethyl-(1-diazo-2-oxopropyl)-phosphonats (**229**) gelang dabei nach einer Vorschrift von Pietruszka und Witt.^[191] Die Reaktionsführung erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift von Perscheid,^[192] wobei die Zugabe des Aldehyds **166** erst 30 Minuten nach Umsetzung des Phosphonats **229** mit Kaliumcarbonat in Methanol erfolgte, um eine Epimerisierung weitestgehend zu vermeiden. Als Edukt wurde dabei ein Gemisch der epimeren Aldehyde **166a/166b** im Verhältnis 1:0.03 eingesetzt. Als Produkt konnte jedoch lediglich das (9*R*)-Epimer **235b** des gewünschten Alkins in einer niedrigen Ausbeute von 20% erhalten werden (siehe Schema 93). Die Bestimmung der Konfiguration an C9 erfolgte dabei durch NOE-NMR-Analyse.



Schema 93: Ohira-Bestmann-Reaktion zu Alkin (**9R**)-**235b**.

Die Verwendung von geringeren Mengen Kaliumcarbonat (0.9 Äquivalente bezüglich Phosphonat **229**) resultierte erneut in der Bildung des Epimers **235b** als Hauptprodukt mit einer noch niedrigeren Ausbeute von 8%.

Da selbst unter weitestgehend neutralen Bedingungen, wie beispielsweise bei der Henry-Reaktion^[173] oder der Petasis-Olefinierung^[119] eine Epimerisierung auftrat, scheint eine Lewisäure-katalysierte Enolisierung ein entscheidender Faktor zu sein. Die beiden offenbar bevorzugten Konformationen, die eine Überlappung des σ -Orbitals der C9-H-Bindung mit dem π^* -Orbital der C=O-Bindung der Aldehydfunktion erlauben (vergleiche Abbildung 19 bzw. 21), müssen daher unbedingt vermieden werden. Die Anforderungen an ein potentiell geeignetes Reagenz sind somit eine sehr geringe Basizität in Kombination mit einer hohen Nukleophilie sowie einer nicht chelatisierenden Lewisäure.

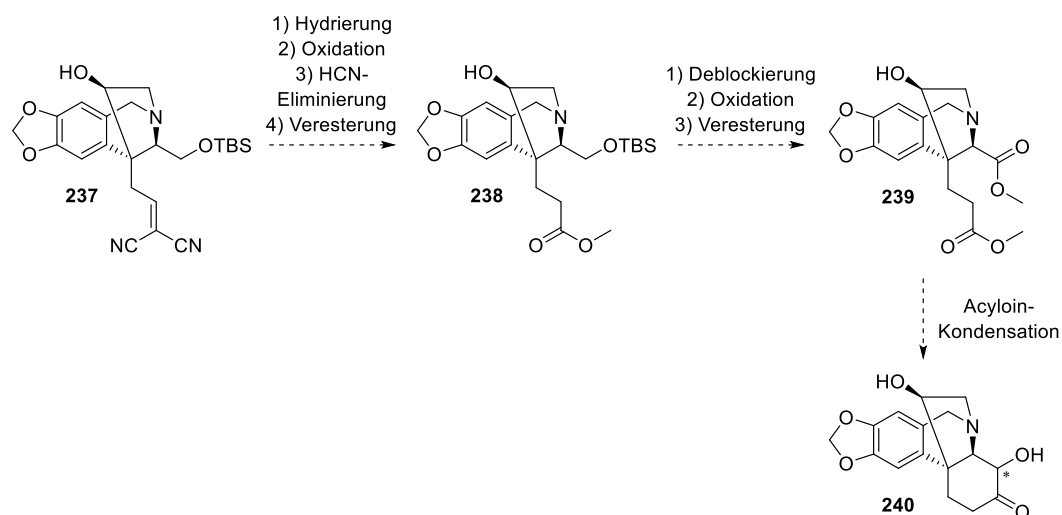
Aufgrund der hohen Empfindlichkeit des Aldehyds **166a**, wurde auf die Erprobung weiterer Reaktionen verzichtet und die Syntheseroute der C₁-Verlängerung an C11 damit eingestellt.

Weg B (Verlängerung an C15)

Um die Enolisierungs- und Epimerisierungsproblematik an C9 zunächst zu umgehen, sollte die Syntheseroute über eine C₁-Verlängerung an C15 erprobt werden.

2.3.4.4 Knoevenagelkondensation

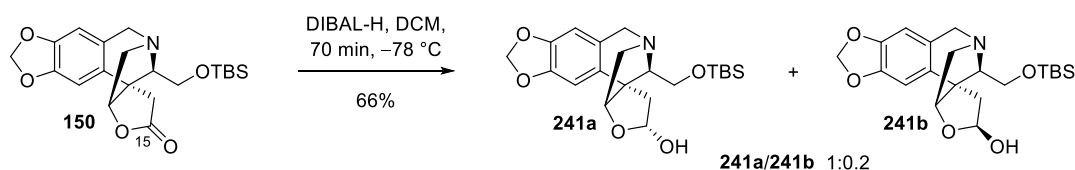
Dazu sollte zunächst die Strategie durch Einführung des fehlenden C₁-Bausteins über eine Knoevenagelkondensation erneut unter Verwendung von Malodinitril als Acylanion-Äquivalent^[179] zu Dinitril **237** verfolgt werden. Dieses könnte nach dem Beispiel von Helmchen *et al.*^[179] in einer analogen Reaktionsfolge, wie bereits unter 2.3.4.3 (Schema 87) beschrieben, in Ester **238** überführt werden (siehe Schema 94). Nach Transformation des Silylethers an C11 durch Deblockierung, Oxidation und Veresterung in Diester **239** wäre auch hierbei eine Acyloinkondensation zum Aufbau des D-Rings in Cyclohexanon **240** denkbar.



Schema 94: Weiterführende Synthese mit Dinitril **237**.

Reduktion von C15

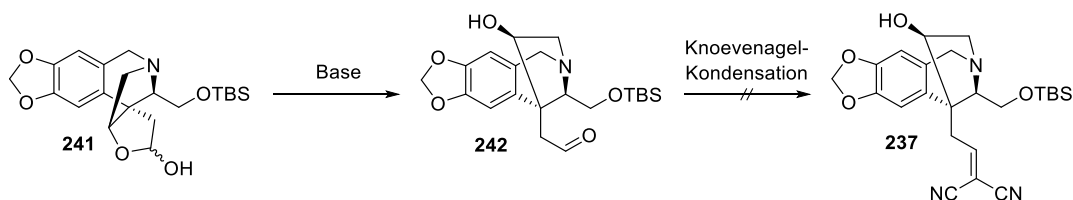
Zur Generierung der für die Knoevenagelkondensation benötigten Aldehydkomponente wurde Lacton **150** mit Diisobutylaluminiumhydrid (4.0 Äquivalente) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ reduziert und Lactol **241** nach säulenchromatographischer Reinigung mit einer moderaten Ausbeute von 66% als Gemisch aus den Lactolen **241a** und **241b** erhalten (siehe Schema 95). Die Bestimmung des Isomerenverhältnisses von **241a/241b** 1:0.2 erfolgte dabei durch Integration im ¹H-NMR-Spektrum der Substanz in deuteriertem Chloroform. Die Bestimmung der Konfiguration an C15 erfolgte für beide Epimere **241a** und **241b** mittels NOE-NMR-Analyse.



Schema 95: Reduktion zu Lactol **241**.

Knoevenagelkondensation

Die anschließende Knoevenagelkondensation^[177,178] sollte nach Öffnung des Lactols **241** zu Aldehyd **242** durch Malodinitril zu Dinitril **237** erfolgen (siehe Schema 96).



Schema 96: Knoevenagelkondensation zu Dinitril **237**.

Daher wurden geeignete basische Bedingungen gesucht, welche sowohl die *in situ* Freisetzung des Aldehyds **242** als auch die anschließende Kondensation erlauben (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Getestete Bedingungen zur Knoevenagelkondensation zu Dinitril **237**.

Eintrag	Base	Bedingungen	Ergebnis
1	^t BuOK (2.0 Äq.)	CH ₂ (CN) ₂ (2.0 Äq.), THF/ ^t PrOH 1:1, 74 h, RT	kein Umsatz
2	^t BuOK (1.0 Äq.)	CH ₂ (CN) ₂ (2.0 Äq.), ^t PrOH, 24 h, RT	nicht definierbares und nicht trennbares Substanzgemisch
3	Piperidin (11 Äq.)	CH ₂ (CN) ₂ (7.0 Äq.) ^a , DCM, 46 h, RT	nicht definierbares Substanzgemisch ^b
4	^t BuOK (3.7 Äq.)	CH ₂ (CN) ₂ (4.0 Äq.), MeCN/ ^t BuOH 2:0.1, 27 h, RT	zwei definierte Substanzen ^b , Zersetzung bei säulenchromatographischer Trennung ^c

^aschrittweise Zugabe, ^bRohprodukt, ^can Kieselgel.

Bei der Reaktionsführung mit Kalium-*tert*-butanolat in einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Isopropanol als Lösungsmittel konnte vermutlich aufgrund der geringen Löslichkeit der Base kein Umsatz verzeichnet werden (Eintrag 1). Die Durchführung in reinem Isopropanol lieferte ebenfalls mit Kalium-*tert*-butanolat ein nicht definierbares Substanzgemisch als Rohprodukt, wobei der Versuch der säulenchromatographischen Trennung zum Verlust der im ¹H-NMR-Spektrum der Rohsubstanz vorliegenden Signale und damit vermutlich zur Zersetzung führte (Eintrag 2). Mit Piperidin in Dichlormethan wurde wiederum lediglich ein undefinierbares Substanzgemisch erhalten (Eintrag 3). Unter Verwendung von Kalium-*tert*-butanolat in Acetonitril und *tert*-Butanol zur Verbesserung der Löslichkeit konnte als Rohprodukt ein Gemisch aus zwei definierten Substanzen erhalten werden, wobei eine säulenchromatographische Trennung vollständigen Substanzverlust zur Folge hatte (Eintrag 4). Als zusätzliches Produkt wäre die Bildung des Oxolans **243** durch intramolekulare Oxa-Michael-Addition^[193,47] des Dinitrils **237** denkbar (siehe Abbildung 23).

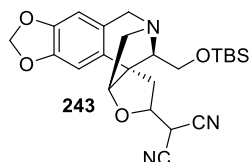


Abbildung 23: Oxolan **243** als mögliches Nebenprodukt bei der Knoevenagelkondensation.

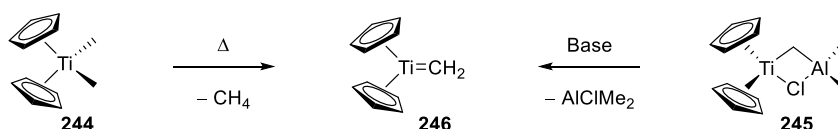
Aufgrund der unklaren Produktzusammensetzung und deren hoher Empfindlichkeit wurde auf weitere Versuche zur Knoevenagelkondensation^[177,178] verzichtet.

Weg B1 (Methylenierung)

2.3.4.5 Petasis-Olefinierung

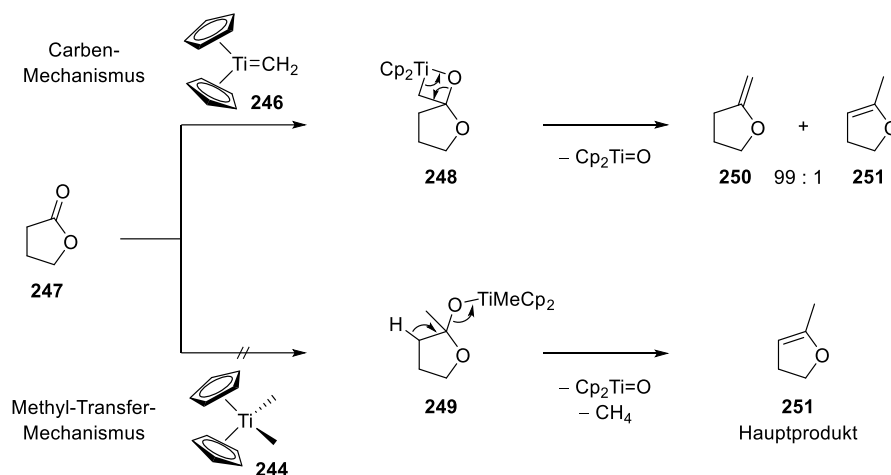
Die Einführung eines weiteren Kohlenstoffatoms sollte durch Methylenierung an C15 erfolgen. Die Verwendung eines Titan-basierten Alkylierungsreagenzes nach dem Beispiel der Tebbe-Reaktion^[118] ermöglicht dabei die Methylenierung von Estern und Lactonen, welche aufgrund zu geringer Reaktivität nicht in einer Wittig-Reaktion^[182] umgesetzt werden können. Dimethyltitanocen (**244**)^[119] (Petasis-Reagenz) zeichnet sich dabei als Weiterentwicklung gegenüber dem Tebbe-Reagenz (**245**)^[118] durch eine einfachere Herstellung sowie eine leichtere Handhabung aufgrund höherer Stabilität gegenüber Feuchtigkeit und Luft aus.^[194]

Mechanistische Studien von Hughes und Payack *et al.*^[195] bestätigen die Entstehung eines intermediären, nukleophilen Titan-Carben-Komplexes **246** als reaktive Spezies, wie sie auch für die Tebbe-Reaktion^[118] angenommen wird (siehe Schema 97). Dessen Bildung ist im Fall des Petasis-Reagenzes (**244**) durch eine thermisch induzierte α -Eliminierung von Methan, bei dem Tebbe-Reagenz (**245**) durch eine basenvermittelte Eliminierung von Dimethylaluminiumchlorid zu erklären.



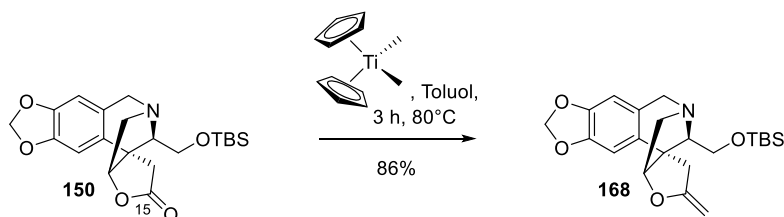
Schema 97: Bildung des Titanocenmethylidenkomplexes **246** aus dem Petasis (**244**)- (links) bzw. Tebbe (**245**)- (rechts) Reagenz.

Dies konnte unter anderem durch die Umsetzung von γ -Butyrolacton (**247**) mit dem Petasis-Reagenz^[119] gezeigt werden, da hierbei mit einer Selektivität von 99:1 das *exo*-Methylenprodukt **250** erhalten wurde (siehe Schema 98). Diese Beobachtung lässt sich lediglich durch die Entstehung eines intermediären Oxatitanacyclobutans **248** durch Cycloaddition erklären, welches durch Cycloreversion in der Bildung des Methylenprodukts **250** resultiert. Im Gegensatz dazu wäre bei einem Methyl-Transfer-Mechanismus, wie er zunächst von Petasis und Bzowej^[119] angenommen worden war, die Entstehung einer deutlich größeren Menge des thermodynamisch stabileren Produkts **251** durch Eliminierung aus dem Intermediat **249** zu erwarten gewesen.^[195]



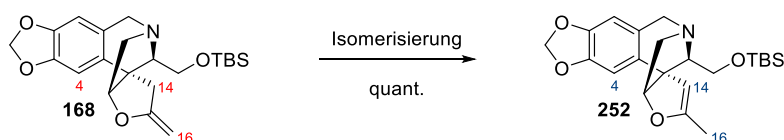
Schema 98: Betrachtung möglicher diskutierter Mechanismen der Petasis-Olefinierung.

Die Darstellung des Dimethyltitanocens (**244**) erfolgte nach einer Vorschrift von Hughes und Payack *et al.*^[183,184] aus Titanocendichlorid und Methylmagnesiumchlorid. Hierbei erwies sich die Herstellung und Lagerung des Reagenzes als Lösung in Toluol als vorteilhaft, da eine Trocknung im Vakuum in einigen Fällen vollständigen Aktivitätsverlust zur Folge hatte. Die Umsetzung des Lactons **150** mit der Lösung des Dimethyltitanocens (**244**) in Toluol in einer Petasis-Olefinierung^[119] konnte erfolgreich und in hoher Ausbeute zu 2-Methylenoxolan **168** durchgeführt werden (siehe Schema 99).



Schema 99: Petasis-Olefinierung zu 2-Methylenoxolan **168**.

Die Aufarbeitung der Olefinierung durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat, Methanol und Wasser^[184] zur Vernichtung des überschüssigen Dimethyltitanocens (**244**) war dabei der alternativen Methode der Fällung durch Petrolether^{[119][196]} vorzuziehen, da andernfalls innerhalb weniger Tage eine vollständige Isomerisierung des Primärprodukts **168** der Reaktion zum thermodynamisch stabileren 2-Methyl-2-oxolan **252** erfolgte (siehe Schema 100). Dies ist vermutlich durch Katalyse durch Titan-Spezies als Lewisäure zu erklären.



Schema 100: Isomerisierung zu 2-Methyl-2-oxolan **252**.

Die Isomerisierung der Doppelbindung in den Ring zu 2-Methyl-2-oxolan **252** erfolgte zudem nach Isolierung des Reinstoffs in verschiedenen Lösungsmitteln bei Raumtemperatur. Während in deuteriertem Chloroform durch Säurekatalyse (DCI) bereits nach drei Tagen mehr als die Hälfte des 2-Methylenoxolans **168** isomerisiert

war, wurde in deuteriertem Benzol eine deutlich geringere Isomerisierungsgeschwindigkeit beobachtet, da hier erst nach 25 Tagen eine 1:1-Mischung der Enoether **168/252** vorlag (siehe Abbildung 24).

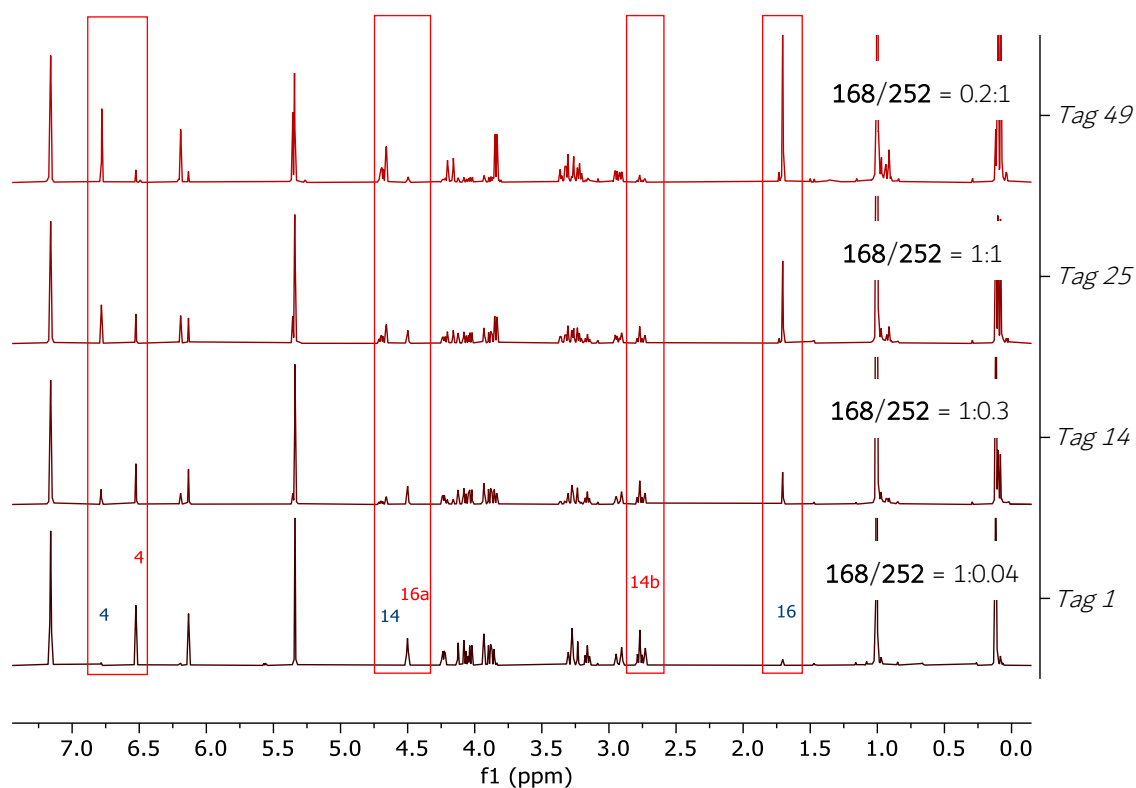


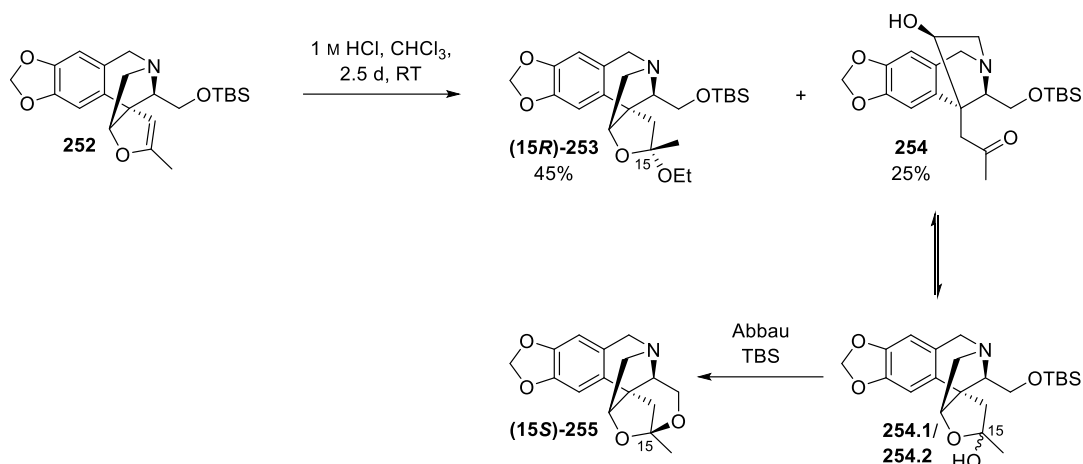
Abbildung 24: ¹H-NMR-Spektren von 2-Methylenoxolan **168** (unten, rote Zuordnung) in C_6D_6 nach verschiedenen Zeitintervallen zur Veranschaulichung der Isomerisierung zu 2-Methyl-2-oxolan **252** (oben, blaue Zuordnung).

Eine derartige Isomerisierung ohne saure Katalyse wurde bereits von Eglinton *et al.* für Tetrahydro-2-methylenfuran (**250**) beschrieben, welches durch Erhitzen in 5-Dihydro-2-methylfuran (**251**) übergeht.^[197]

2.3.4.6 Hydrolyse des Enolethers

Zur Vorbereitung der geplanten Aldolreaktion zum Aufbau des D-Rings wurde die Hydrolyse des 2-Methyl-2-oxolens **252** zu Methylketon **254** angestrebt (siehe Schema 101).^[198] Da eine solche Umwandlung bereits in deuteriertem Chloroform beobachtet worden war (ca. 11% des Ketons **254** nach 26 Tagen bei Raumtemperatur), wurde die Reaktion zunächst in Chloroform mit katalytischen Mengen an 1 M Salzsäure-Lösung durchgeführt. Dabei konnte das gewünschte Keton **254** jedoch lediglich in einer niedrigen Ausbeute von 25% erhalten werden. Dieses liegt im Gleichgewicht mit den epimeren, cyclischen Halbketalen **254.1** und **254.2** vor (vergleiche dazu Abschnitt 2.3.4.8).

Als Hauptprodukt wurde Ketal (**15R**)-**253** in einer Ausbeute von 45% erhalten, dessen Entstehung durch Ketalisierung unter den sauren Reaktionsbedingungen mit dem in Chloroform zur Stabilisierung enthaltenen Ethanol (ca. 0.6%) zu erklären ist. Die Bestimmung der Konfiguration des Ketalkohlenstoffs (C15) erfolgte durch NOE-NMR-Analyse.



Schema 101: Hydrolyse des 2-Methyl-2-oxolens **252** zu Methylketon **254**.

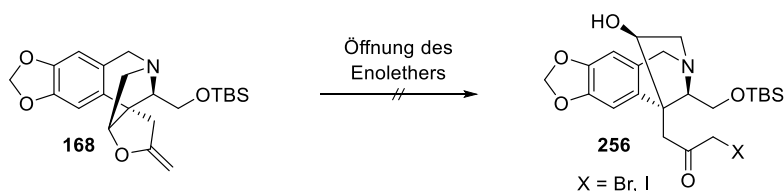
Bei der Durchführung in Dichlormethan (ohne Ethanol) mit 1 M Salzsäure-Lösung konnte ebenfalls die Entstehung des Produkts **254** detektiert werden (DC und $^1\text{H-NMR}$). Allerdings konnte noch vor Erreichen eines vollständigen Umsatzes der Abbau desselben durch Abspaltung der TBS-Schutzgruppe beobachtet werden, was in der Bildung des cyclischen Ketals (**15S**)-**255** resultierte (siehe Schema 101).

Mit Pyridinium-*para*-Tolylsulfonat (3.2 Äquivalente) und *para*-Toluolsulfonsäure (1.0 Äquivalente) in wässrigem Toluol konnte ebenfalls kein vollständiger Umsatz erzielt werden (DC), wobei eine Erhöhung der Säuremenge erneut zu Nebenprodukt **255** führte.

Eine Hydrolyse des Enolethers **252** unter wässrigen, sauren Bedingungen scheint damit prinzipiell möglich und könnte auf einer späteren Stufe, welche keine labile TBS-Schutzgruppe mehr enthält, erfolgreich verlaufen.

Öffnung mit weichem Elektrophil

Alternativ sollte die direkte Öffnung des instabileren 2-Methylenoxolans **168** mit weichen Halogen-elektrophilen zu α -Haloketon **256** getestet werden (siehe Schema 102). Ein solches α -Haloketon **256** könnte im weiteren Verlauf der Synthese unter Bedingungen nach Reformatsky^[199] mit Zink in einer Aldolreaktion eingesetzt werden.



Schema 102: Öffnung des 2-Methylenoxolans **168** zu α -Haloketon **256**.

Bei der Reaktion mit *N*-Iodsuccinimid (NIS) in einer Mischung aus Acetonitril und Natriumhydrogencarbonat-Lösung wurde nach 30 Minuten bei Raumtemperatur ein Rohprodukt aus mindestens drei Verbindungen erhalten. Eine säulenchromatographische Reinigung führte nicht zur Trennung, sondern zur teilweisen Zersetzung, wobei eine massenspektrometrische Analyse der erhaltenen Fraktion auf das Vorliegen eines Hydrolyseprodukts **257** des gewünschten α -Iodketons hindeutete (siehe Abbildung 25).

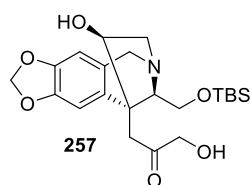
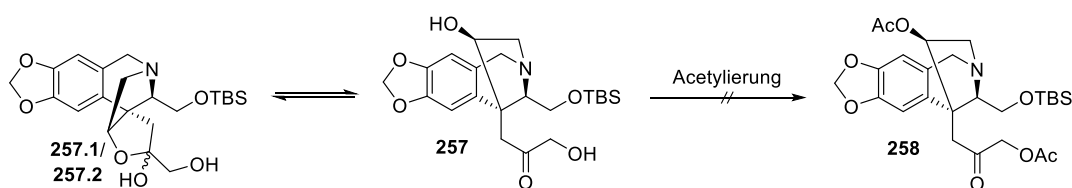


Abbildung 25: Massenspektrometrisch detektiertes Produkt **257** der Öffnung des 2-Methylenoxolans **168** mit NIS.

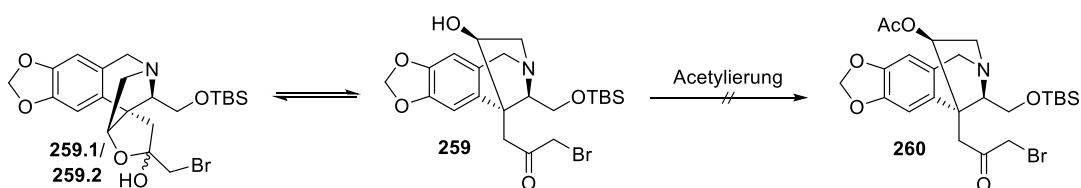
Da eine analoge Acetylierung für Hydroxyketon **254** erfolgreich verlaufen war (vergleiche Abschnitt 2.3.5.4) wurde zur Charakterisierung der untrennbaren Mischung versucht, die möglicherweise im Gleichgewicht mit Keton **257** vorliegenden epimeren, cyclischen Halbketale **257.1** und **257.2** durch Acetylierung in ein einheitliches Produkt, Diacetat **258**, zu überführen (siehe Schema 103).



Schema 103: Acetylierung zu Diacetat **258**.

Bei der Acetylierung unter Verwendung von Acetanhydrid, 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin und Triethylamin in Dichlormethan konnte jedoch kein einheitliches Produkt erhalten werden.

Eine Umsetzung des 2-Methylenoxolans **168** mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) in einer Mischung aus Acetonitril und Wasser nach einem Beispiel von Takeuchi *et al.*^[200] resultierte in der Bildung einer definierten Hauptkomponente im Rohprodukt, wobei jedoch beim Versuch der säulenchromatographischen Reinigung ein Gemisch aus mindestens zwei Substanzen erhalten wurde. Da eine massenspektrometrische Analyse Hinweise auf das Vorliegen des gewünschten α -Bromketons **259** lieferte, wurde versucht, dieses nach obigem Beispiel durch Acetylierung in ein einheitliches, stabileres Acetat **260** zu überführen (siehe Schema 104), was jedoch zur Zersetzung führte.



Schema 104: Acetylierung zu Acetat **260**.

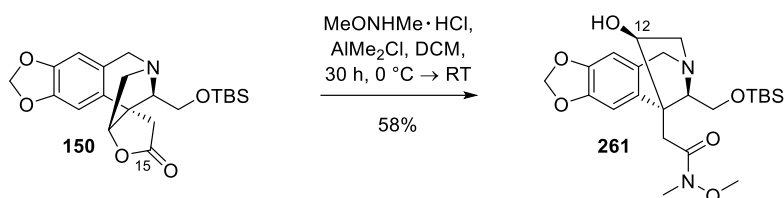
Aufgrund der offensichtlich geringen Stabilität beider α -Haloketone **256** wurden keine weiteren Versuche zur Öffnung des 2-Methylenoxolans **168** unternommen.

Möglicherweise könnte jedoch eine Oxymercurierung durch Verwendung von Quecksilber(II)salzes als weiches Elektrophil mit anschließender säurekatalysierter Demercurierung^[201,202] eine Öffnung des 2-Methylenoxolans **168** zu Hydroxyketon **254** ermöglichen. Alternativ scheint in einigen Fällen eine Isolierung der Organoquecksilberverbindung möglich, welche nach Funktionalisierung der C11-Position durch Zusatz von Sulfid zum Methylenanion für eine Aldolreaktion aktiviert werden könnte (vergleiche Abschnitt 2.3.5.2).^[201]

Weg B2 (Addition)

2.3.4.7 Weinrebamid-Keton-Synthese

Nukleophile Additionen an Ester bzw. Lactone führen üblicherweise aufgrund der höheren Reaktivität des intermediär entstehenden Ketons zur Mehrfachaddition unter Bildung tertiärer Alkohole.^[203,204] Eine etablierte Methode zur Darstellung von Ketonen ist die Weinrebamid-Methode, wobei dieses erst bei der Aufarbeitung freigesetzt und somit eine Mehrfachaddition verhindert wird.^[112] Daher sollte die Synthese des Methylketons **254** durch Addition eines nukleophilen Methyläquivalents an C15 zunächst in Anlehnung an Versuche Bernhards^[26] über eine Weinrebamid-Keton-Synthese^[112,157] erfolgen. Dazu wurde Lacton **150** mit *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid und Dimethylaluminiumchlorid gemäß einer Vorschrift von Tselikhovsky *et al.*^[158] zur Reaktion gebracht und das gewünschte Weinrebamid **261** nach säulenchromatographischer Trennung erhalten (siehe Schema 105). Allerdings zeigte die Reaktion eine sehr schlechte Reproduzierbarkeit, da die Ausbeute von 58% nur ein einziges Mal erzielt werden konnte. In allen anderen Fällen wurden entweder lediglich geringe Umsatzraten von deutlich unter 50% erzielt oder ein hoher Grad an Zersetzung erwirkt.



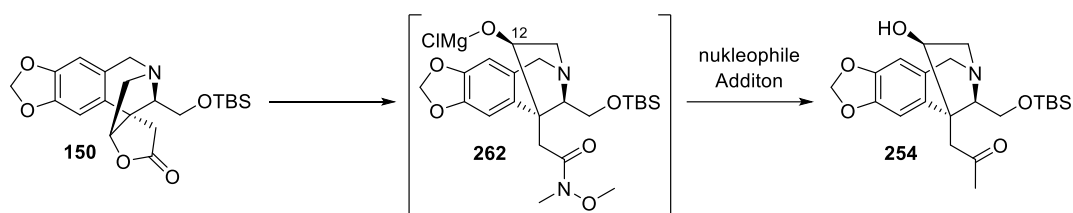
Schema 105: Synthese des Weinrebamids **261**.

Bei Verwendung alternativer Reagenzien wie Diisobutylaluminiumhydrid^[205] oder Trimethylaluminium^[206] zur Bildung des metallierten *N,O*-Dimethylhydroxylamins konnte kein Umsatz verzeichnet werden.

Die Einführung einer Schutzgruppe an der Hydroxyfunktion an C12 war nicht möglich. Eine Umsetzung mit *tert*-Butyldimethylsilyltriflat und 2,6-Lutidin in Dichlormethan nach Standardprozedur^[155] führte allmählich zur Zersetzung des Ausgangsmaterials, wohingegen die Reaktion mit β -(Trimethylsilyl)-ethoxymethylchlorid (SEMCl)^[156] und Diisopropylethylamin in Dichlormethan weder bei Raumtemperatur noch unter Rückfluss einen Umsatz zeigte. Die Zugabe von Tetrabutylammoniumiodid zur *in situ* Herstellung von β -(Trimethylsilyl)-ethoxymethyljodid (SEMI)^[207] lieferte neben Zersetzungsprodukten Spuren des Lactons **150**.

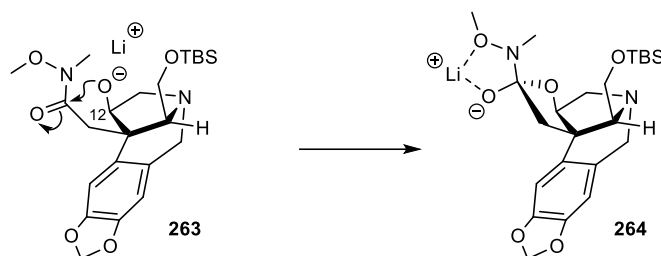
Intermediäres Weinrebamid

Aufgrund der Schwierigkeiten bei der Darstellung und Isolierung des Weinrebamids **261** wurde die Keton-Synthese über ein intermediär gebildetes Weinrebamid **262** angestrebt (siehe Schema 106). Dabei wurde durch Verwendung von Methylmagnesiumchlorid sowohl als metallierendes Agens^[208] als auch als Nukleophil nach einem Beispiel von Williams *et al.*^[209] jedoch lediglich ein geringer Umsatz von ca. 30% zu Keton **254** erreicht.



Schema 106: Keton-Synthese zu Methylketon **254** über ein intermediäres Weinrebamid **262**.

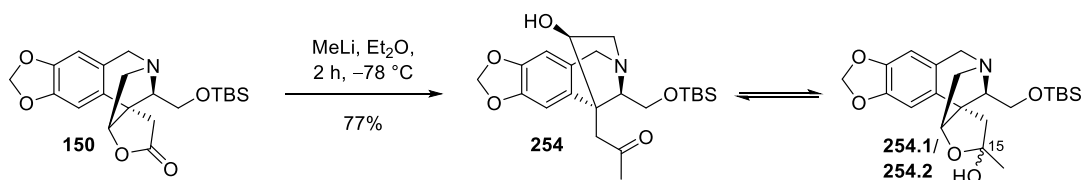
Dass die Unvollständigkeit der Reaktion auf eine Rückreaktion des intermediären Weinrebamids **262** zurückzuführen sein könnte, konnte durch Umsetzung des isolierten Weinrebamids **261** mit Methylolithium gezeigt werden, wobei Lacton **150** zurückgebildet wurde. Da sich das unter den Reaktionsbedingungen vorliegende Lithiumalkoholat an C12 in **263** in unmittelbarer räumlicher Nähe des Amids befindet, sollte dessen nukleophiler Angriff am Amid als intramolekulare Reaktion unter Bildung des γ -Lactons **150** kinetisch begünstigt sein (siehe Schema 107). Der daraus resultierende, tetraedrische Chelatkomplex **264** verhindert auch hier eine weitere Addition.^[112]



Schema 107: Rückbildung des Lactons **150** aus dem Weinrebamid **261** durch Umsetzung mit Methylolithium.

2.3.4.8 Direkte Addition an das Lacton

Trotz der Gefahr einer Mehrfachaddition sollte anschließend eine direkte Addition eines nukleophilen Methyläquivalents an das Lacton **150** erprobt werden. Dazu wurde dieses in Anlehnung an eine Vorschrift von Chilot *et al.*^[210] mit Methylolithium erfolgreich zu Methylketon **254** umgesetzt, welches im Gleichgewicht mit den cyclischen Halbketalen **254.1** und **254.2** vorliegt (siehe Schema 108).

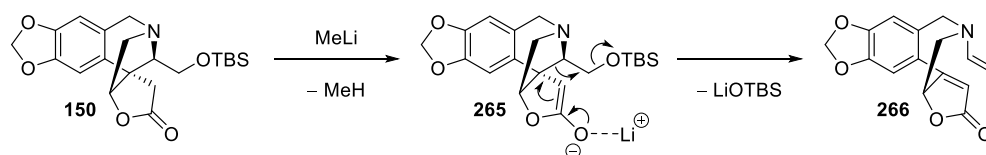


Schema 108: Direkte Addition zu Methylketon **254**.

Dabei war der Einsatz von mindestens vier Äquivalenten Methylolithium entscheidend für einen hohen Umsatz, eine Vollständigkeit der Reaktion konnte jedoch selbst mit sieben Äquivalenten nicht erreicht werden. Allerdings war meist eine Wiedergewinnung des restlichen Edukts (>20%) möglich, womit die isolierte Ausbeute dem Umsatz entspricht. Mögliche Ursache für die Unvollständigkeit der Reaktion ist eine teilweise Deprotonierung in α -Position des Lactons **150** durch Methylolithium zum unreaktiven Lithiumenolat **265**.

Eine Mehrfachalkylierung konnte in keinem Fall beobachtet werden. Dies ist ebenfalls auf eine α -Deprotonierung des Ketons **254**, möglicherweise intramolekular durch das nach der Addition im Fünfringabstand entstehende Alkoholat, zurückzuführen. Zudem erwies sich die Verwendung von Diethylether als Lösungsmittel im Vergleich mit Tetrahydrofuran als geeigneter für einen hohen Umsatz und eine hohe Reinheit des Produkts. Eine Erhöhung der Umsatzrate durch eine geänderte Reihenfolge der Zugabe der Reaktanden konnte nicht beobachtet werden. Bei Zusatz von Magnesiumbromid zur Steigerung des Umsatzes durch Aktivierung des Lactons **150** als Lewisäure (Vorlegen des Lactons zusammen mit Magnesiumbromid, dann Zugabe des Methyllithium) sowie zur *in situ* Erzeugung von Methylmagnesiumbromid und Lithiumbromid als Lewisäure (Vorlegen des Methyllithiums zusammen mit Magnesiumbromid, dann Zugabe des Lactons) konnte jeweils keine Reaktion detektiert werden.

Von hoher Bedeutung war vor allem die strikte Einhaltung der tiefen Reaktionstemperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, da eine Erhöhung nicht zur Vervollständigung der Reaktion, sondern lediglich zur Zersetzung sowohl des noch vorhandenen Edukts **150** als auch des Produkts **254** führte. Diese Beobachtung ist möglicherweise auf eine Retro-Oxa-Michael-Reaktion des unter den wärmeren Bedingungen vermutlich in α -Position deprotoniert vorliegenden Lactons **265** zurückzuführen, wobei durch Eliminierung eines Silyloxyanions eine Öffnung des Tetrahydroisochinolinrings zu Vinylamin **266** und somit ein Abbau des Grundgerüsts erfolgen würde (siehe Schema 109). Die Zersetzung des Methylketons **254** ist analog denkbar.

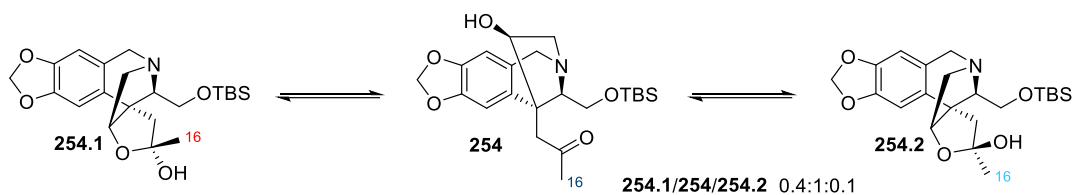


Schema 109: Möglicher Mechanismus zum Abbau des Lactons **150** durch Retro-Oxa-Michael-Reaktion unter basischen Bedingungen.

Daher war auch bei der Aufarbeitung die Einhaltung der tiefen Temperatur bis zur Neutralisation entscheidend. Eine bei größeren Ansätzen beobachtete niedrigere Ausbeute (62% bei 2.78 mmol) ist vermutlich durch eine zu langsame Neutralisationsreaktion zu erklären, da diese durch Zusatz von Methanol und wässriger Ammoniumchlorid-Lösung erfolgte und somit zunächst eine höhere Temperatur als $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erreicht werden musste. Möglicherweise könnte daher die Zugabe einer organischen, schwachen Säure wie beispielsweise Essigsäure zum Abbruch der Reaktion bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ deutliche Vorteile bringen.

Vorliegen chemischer Gleichgewichte in Lösung

Der im NMR-Spektrum von Hydroxyketon **254** beobachtete dreifache Signalsätze ließ auf das zusätzliche Vorliegen der beiden epimeren, cyclischen Halbketale **254.1** und **254.2** im Verhältnis **254.1/254/254.2** von 0.4:1:0.1 in deuteriertem Benzol schließen (siehe Schema 110 und Abbildung 26). Die Bestimmung der Konfiguration des jeweiligen Ketalkohlenstoffs (C15) erfolgte durch NOE-NMR-Analyse.



Schema 110: Im Gleichgewicht mit Hydroxyketon **254** vorliegende cyclische Halbketale **254.1** und **254.2**.

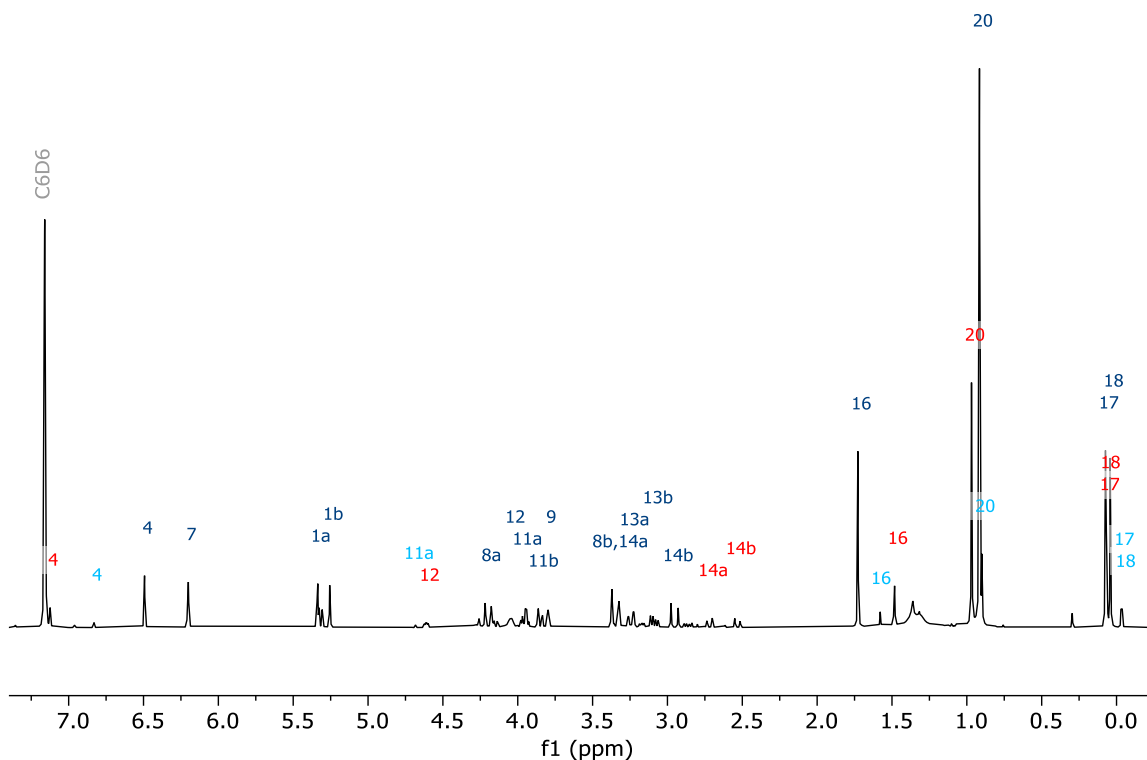


Abbildung 26: ^1H -NMR-Spektrum des Hydroxyketons **254** (dunkelblaue Zuordnung) in C_6D_6 . Zusätzlich vorliegende isomere Halbketale **254.1** (rote Zuordnung) und **254.2** (hellblaue Zuordnung). (Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden lediglich alle Zuordnungen für das Keton **254** gezeigt).

Zur Bestätigung des Vorliegens von mit Hydroxyketon **254** im Gleichgewicht stehenden Konstitutionsisomeren sollte deren chemischer Austausch durch NOE-NMR-Messung beobachtet werden. Dieser zeigt sich üblicherweise analog zum bereits beschriebenen konformationellen Austausch durch Kreuzsignale positiver Intensität zwischen den entsprechenden Protonen der jeweiligen Isomere (vergleiche Abschnitt 2.3.2.2).^[140] Da dieser im 2D-NOE-NMR-Spektrum bei Raumtemperatur jedoch vermutlich aufgrund zu geringer Geschwindigkeitskonstanten nicht beobachtet werden konnte, wurden die Messungen bei höheren Temperaturen durchgeführt. Hierzu wurde lediglich die Messung eindimensionaler, selektiver NOE-Spektren vorgenommen, um gezielt den Austausch zwischen den Methylprotonen (H-16) der Isomere zu detektieren. Dazu wurden die Protonen der Methylgruppe von Halbketal **254.1** (Signal bei 1.48 ppm) bei verschiedenen Temperaturen angeregt (entspricht dem Diagonalsignal in einem 2D-NOE-Spektrum) und dabei der Anstieg des Austauschsignals der Methylgruppe des Hydroxyketons **254** (Signal bei 1.73 ppm) beobachtet (siehe Abbildung 27). Das zu erwartende Signal für den Austauschkontakt mit der Methylgruppe von Halbketal **254.2** ist vermutlich aufgrund einer zu geringen Konzentration dieses Isomers nicht detektierbar.

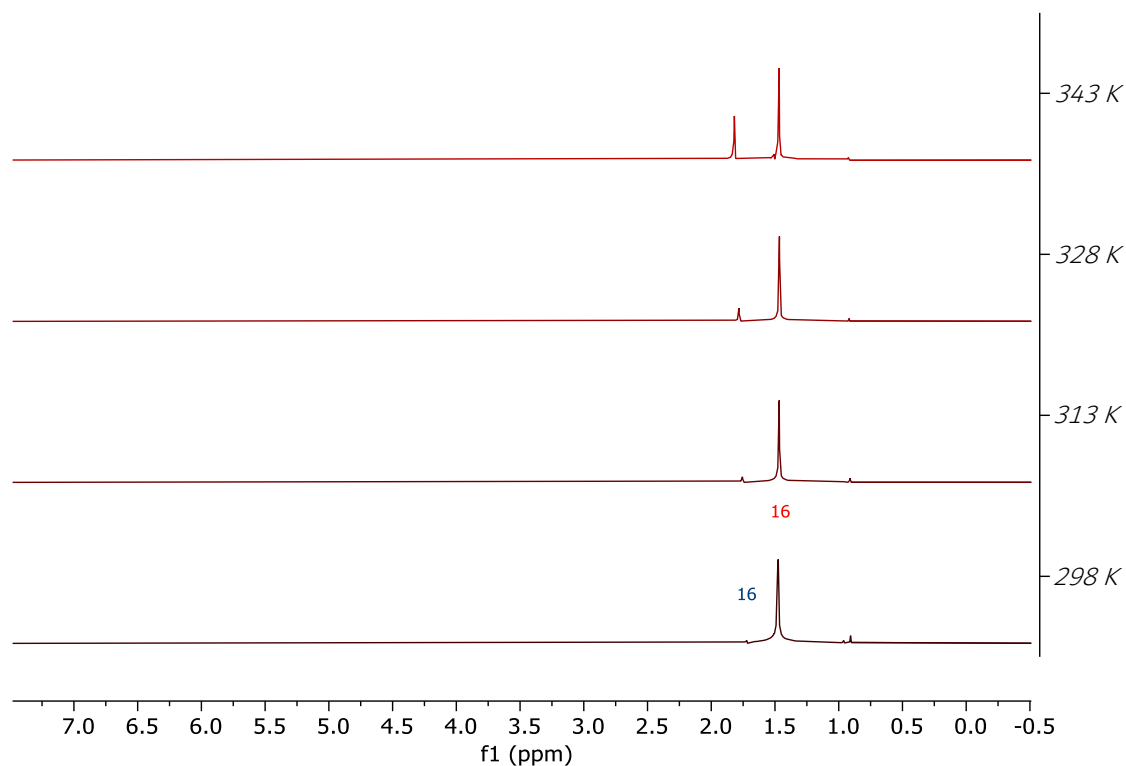
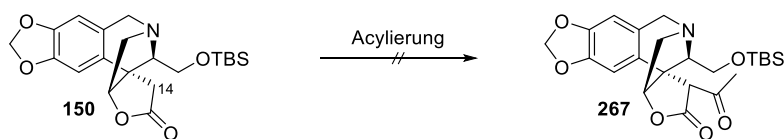


Abbildung 27: Temperaturabhängigkeit des beobachtbaren chemischen Austauschs zwischen Hydroxyketon **254** (blaue Zuordnung) und Halbketal **254.1** (rote Zuordnung) in C_6D_6 . Gezeigt durch selektive NOE-NMR-Spektren durch Anregung der Methylprotonen (H-16) von Halbketal **254.1**. Die Signale des chemischen Austauschs treten dabei als Signale positiver Intensität auf (gleiche Phasenlage zum Signal des angeregten Kerns (Diagonalsignal bei 2D-NOE-NMR-Spektren)).^[140]

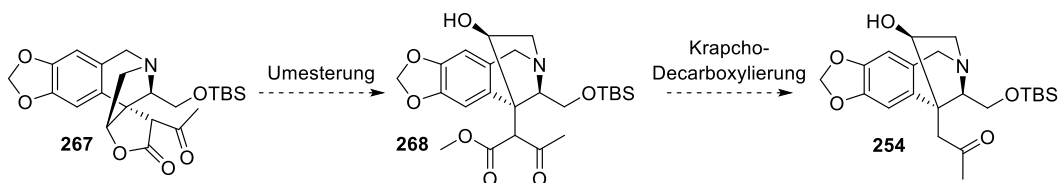
α -Acylierung des Lactons

Um das Vorliegen eines in α -Position deprotonierten Lactons **265** zu bestätigen, sollte der Versuch unternommen werden, ein solches durch Acylierung zu 1,3-Dicarbonylverbindung **267** abzufangen (siehe Schema 111).



Schema 111: Acylierung zu 1,3-Dicarbonylverbindung **267**.

Eine derartige 1,3-Dicarbonylverbindung **267** würde zudem die Möglichkeit bieten, nach Öffnung des Lactons einen erhaltenen Ester **268** durch Decarboxylierung nach Krapcho^[211] in Methylketon **254** zu überführen (siehe Schema 112).



Schema 112: Weiterführende Synthese mit 1,3-Dicarbonylverbindung **267**.

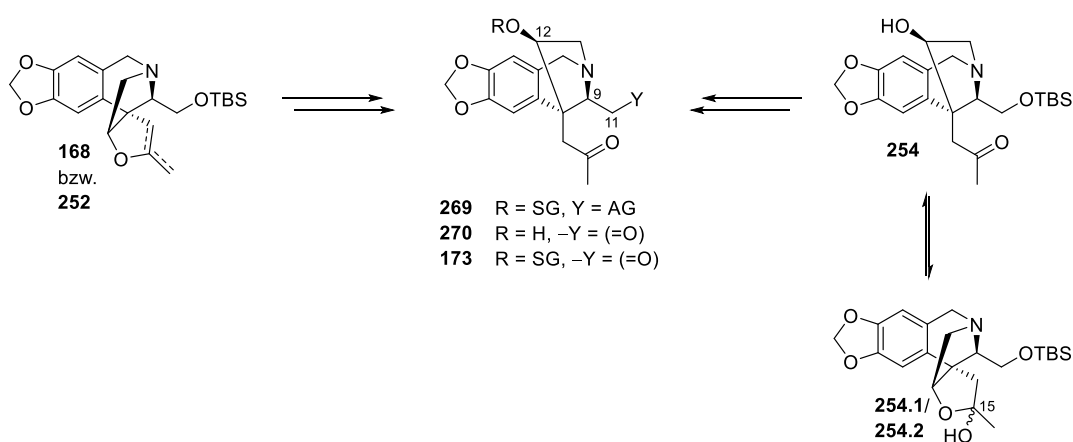
Die Acylierungsreaktion verlief jedoch unter Verwendung einer Kombination aus Lithiumhexamethyldisilazid und Essigsäureanhydrid^[212] vermutlich aufgrund der sterisch zu anspruchsvollen Base nicht erfolgreich. Mit Natriumhydrid als deutlich kleinere Base und Acetylchlorid konnte ebenfalls lediglich Edukt **150** wiedergewonnen werden. Eine unter diesen Bedingungen denkbare *O*-Acylierung des Lactonenolats hätte durch eine anschließende Fries-Verschiebung^[213] ebenfalls zu 1,3-Dicarbonylverbindung **267** führen können.

Die Acylierung von C14 war jedoch höchstwahrscheinlich aufgrund der dort gegebenen Neopentylsituation aus sterischen Gründen nicht möglich.

Die erfolgreiche Einführung des zum Aufbau des D-Rings noch fehlenden 16. Kohlenstoffatoms über zwei verschiedene Transformationen des Lactons **150** zu den Enolethern **168** und **252** sowie zu Methylketon **254** mit hohen Ausbeuten von 86% bzw. 77% stellt einen weiteren wichtigen Teilerfolg in der Totalsynthese von (+)-Crinamin (**42**) dar. Alle drei Derivate eignen sich dabei gleichermaßen als potentielle Vorläufer für die im Folgenden angestrebte Fertigstellung des Grundgerüsts der Crinan-Alkaloide.

2.3.5 Vorbereitung des D-Ringaufbaus

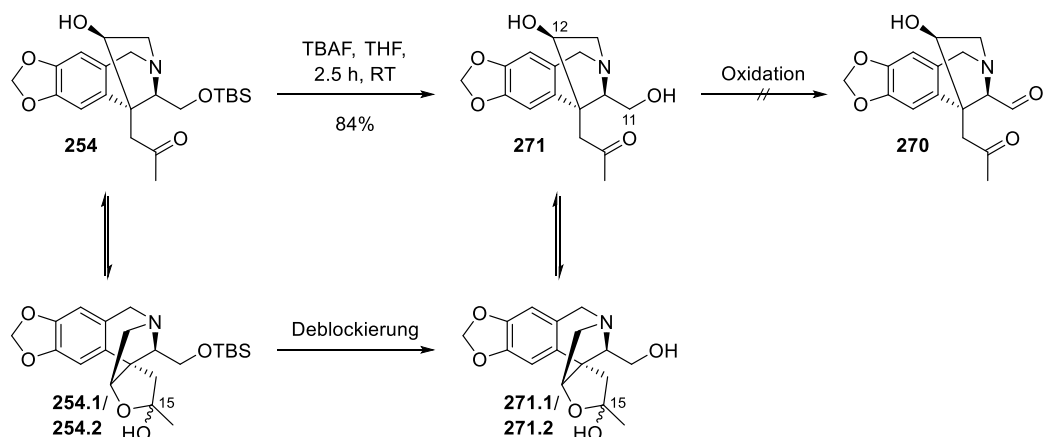
Für den im Folgenden geplanten D-Ringaufbau stehen nun die Enolether **168** und **252** sowie Hydroxyketon **254** (inklusive der cyclischen Halbketale **254.1** und **254.2**) zur Verfügung. Hierzu war im Anschluss an den C₁-Einbau die Aktivierung der C11-Position zur Darstellung eines Derivats **269** bzw. **270** mit elektrophiler sowie nukleophiler Position in 1,6-Relation erforderlich. Dies sollte sowohl durch Überführung der Hydroxyfunktion an C11 in eine gute Abgangsgruppe (AG) in Anlehnung an Bernhard^[26] als auch durch Oxidation derselben zum Aldehyd erfolgen (siehe Schema 113). Dazu sollen sowohl das Methylenierungsprodukt **168** sowie dessen Isomer **252** als auch das Additionsprodukt **254** als Ausgangsverbindungen in Betracht gezogen werden. Im Fall der cyclischen Enolether **168** und **252** müsste im Anschluss zudem deren Hydrolyse zur Methylketoneinheit erfolgen. Eine Hydroxyfunktion an C12 muss gegebenenfalls geeignet geschützt werden.



Schema 113: Aktivierung der C11-Position.

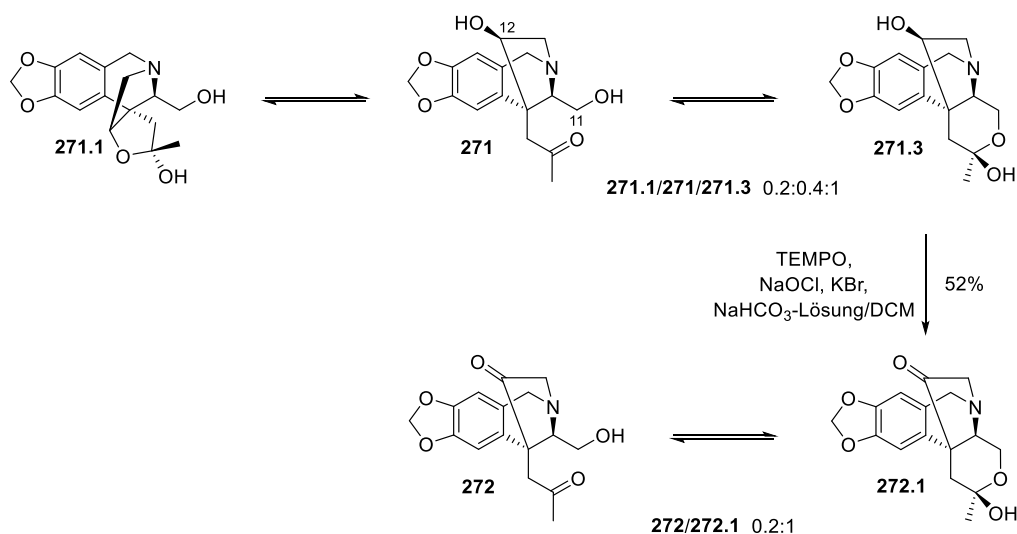
Verzicht auf eine Schutzgruppe

Die Synthese des als direkte Vorstufe einer intramolekularen Aldolreaktion sehr bedeutsamen 5-Oxohexanalderivats **270** sollte zunächst durch Deblockierung und anschließende Oxidation des Additionsprodukts **254** erfolgen. Dabei sollte zunächst auf eine Schutzgruppe verzichtet werden. Da in Diol **271** sowohl eine primäre (an C11) als auch eine sekundäre (an C12) Hydroxygruppe vorliegen, sollte eine Differenzierung derselben möglich sein, da für den primären Alkohol eine schnellere Reaktion zu erwarten ist. Die dazu notwendige Abspaltung der Silylschutzgruppe aus Additionsprodukts **254** gelang durch Verwendung von Tetrabutylammoniumfluorid zu Diol **271**, welches in einer Ausbeute von 84% isoliert werden konnte (siehe Schema 114). Die Reaktion ist analog mit den im Gleichgewicht mit Edukt **254** vorliegenden, cyclischen Halbketalen **254.1** und **254.2** zu den entsprechenden Halbketalen **271.1** und **271.2** denkbar. Die anschließende Oxidation unter Verwendung der bereits erfolgreich angewendeten Bedingungen nach Anelli^[103] verlief jedoch nicht zum gewünschten 5-Oxohexanalderivat **270**.



Schema 114: Deblockierung und Oxidation zu 5-Oxohexanalderivat **270**.

Grund hierfür ist das Vorliegen des cyclischen Hemiketals **271.3** im Gleichgewicht mit Diol **271** zusätzlich zum cyclischen Hemiketal **271.1** (dessen Epimer, Hemiketal (**15S**)-**271.2** konnte vermutlich aufgrund einer zu geringen Konzentration nicht detektiert werden). Das Hemiketal **271.3**, welches die freie C12-Hydroxygruppe trägt, stellt dabei das Hauptisomer dar (siehe Schema 115). Dies konnte in deuteriertem Chloroform durch Beobachtung des chemischen Austauschs im NOE-NMR-Spektrum^[140] bestätigt werden. Die Bestimmung der Konfiguration des jeweiligen Ketalkohlenstoffs (C15) erfolgte durch NOE-NMR-Analyse.



Schema 115: Mit Diol **271** im Gleichgewicht vorliegende, cyclische Hemiketale **271.1** und **271.3** und Oxidation zu Keton **272.1** bzw. **272**.

Da die Lage dieses Gleichgewichts vom pH-Wert abhängig sein sollte, wurde angenommen, dass unter den leicht basischen Bedingungen der TEMPO-Oxidation^[103] eine Öffnung der Hemiketale **271.3** und **271.1** stattfinden würde. Die Betrachtung des durch Oxidation der sekundären Position an C12 entstandenen Produkts **272.1** legt hingegen die Vermutung nahe, dass Hemiketal **271.3** auch unter diesen Bedingungen das Hauptisomer gewesen sein muss. Für Keton **272.1** konnte ebenfalls ein Gleichgewicht zwischen Hemiketal **272.1** und Hydroxyketon **272** im NOE-NMR-Spektrum beobachtet werden. Die Bestimmung der Konfiguration des Ketalkohlenstoffs (C15) erfolgte durch NOE-NMR-Analyse. Dies zeigt, dass eine Oxidation der C11-Position

ohne Schutzgruppe an der C12-Hydroxyfunktion offenbar nicht realisierbar ist. Die Einführung einer solchen sollte unter basischen Bedingungen jedoch möglich sein.

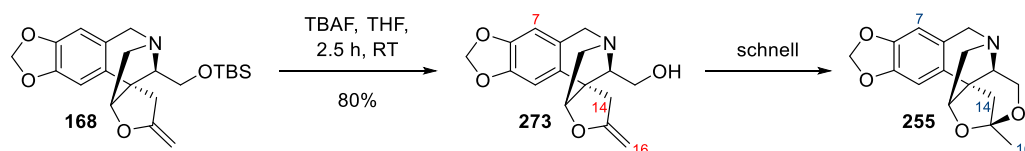
Enoletherfunktion als Schutzgruppe

Da eine Differenzierung der primären und sekundären Hydroxyfunktion an C11 bzw. C12 nicht erfolgreich verlaufen war, sollte die Vorbereitung des D-Ringaufbaus im Anschluss ausgehend von den Enolethern **168** und **252** getestet werden, da hier vorerst aufgrund der cyclischen Enolethereinheit keine Schutzgruppenoperation an der Hydroxyfunktion an C12 notwendig war. Da gezeigt werden konnte, dass eine Hydrolyse des cyclischen Enolethers zu Hydroxyketon **254** prinzipiell möglich ist (vergleiche Abschnitt 2.3.4.6), ist die Lage der Doppelbindung zunächst unerheblich.

2.3.5.1 Deblockierung

Hierzu wurde die zunächst für beide isomeren Enolether **168** und **252** notwendige Desilylierung des geschützten Alkohols an C11 durchgeführt. In beiden Fällen erwies sich die Verwendung von mindestens fünf Äquivalenten Tertabutylammoniumfluorid und einer damit realisierbaren, relativ kurzen Reaktionszeit von zwei bis drei Stunden als vorteilhaft für eine hohe Ausbeute.

Bei der Freisetzung des Alkohols **273** aus dem Silylether des 2-Methylenoxolans **168** konnte eine Ausbeute von 80% erzielt werden (siehe Schema 116). Ursächlich für den Ausbeuteverlust war hierbei die zusätzliche Entstehung des cyclischen Ketals **255** durch eine intramolekulare Addition der freigesetzten Hydroxygruppe an C11 an die Enoletherfunktion.



Schema 116: Deblockierung zu Alkohol **273** und Cyclisierung zu Ketal **255**.

Das 2-Methylenoxolan **273** zeigte eine sehr hohe Tendenz zur Bildung des Ketals **255**. Diese war selbst unter neutralen Bedingungen in unpolaren Lösungsmitteln wie deuteriertem Benzol nach wenigen Tagen bei Raumtemperatur zu beobachten (siehe Abbildung 28).

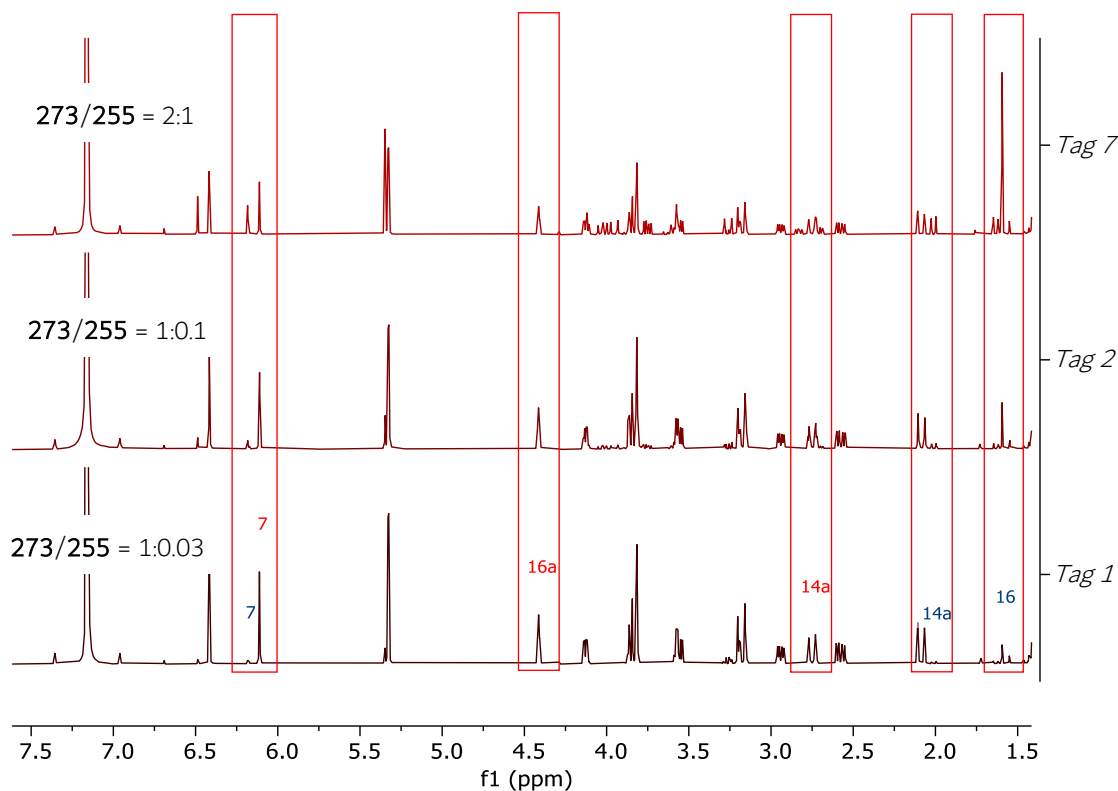
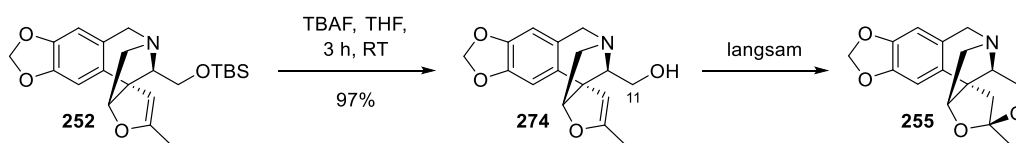


Abbildung 28: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von 2-Methylenoxolan **273** (unten, rote Zuordnung) in C_6D_6 nach verschiedenen Zeitintervallen zur Veranschaulichung der teilweisen Cyclisierung zu Ketal **255** (oben, blaue Zuordnung).

Die Silyloxyfunktion des stabileren 2-Methyl-2-oxolens **252** konnte hingegen in höherer Ausbeute von 97% zu Alkohol **274** deblockiert werden (siehe Schema 117). Dieser zeigte im Vergleich mit 2-Methylenoxolan **273** eine geringere Tendenz zur Bildung des cyclischen Ketals **255**.



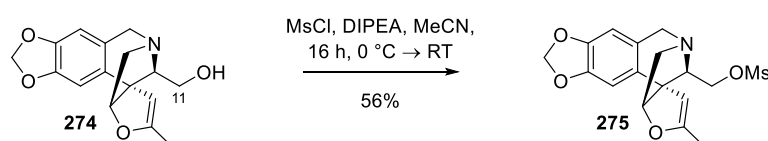
Schema 117: Deblockierung zu Alkohol **274** und Cyclisierung zu Ketal **255**.

Die Abtrennung des Ketals **255** war lediglich bei 2-Methyl-2-oxolen **274** durch sehr vorsichtiges und sorgfältiges Vorgehen bei der Säulenchromatographie möglich. Ein Versuch der Trennung mittels HPLC blieb erfolglos. Durch strikte Einhaltung basischer oder neutraler Bedingungen sowohl bei der Aufarbeitung (entweder durch Extraktion gegen Natriumhydrogencarbonat-Lösung oder durch direkte Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum) als auch bei der säulenchromatographischen Reinigung (Zusatz von 1% Triethylamin zum Laufmittel) konnte im Fall des 2-Methyl-2-oxolens **274** zudem die Bildung des Ketals **255** erfolgreich unterdrückt werden. Für 2-Methylenoxolan **273** war dies nicht vollständig möglich.

2.3.5.2 Aktivierung von C11

Aktivierung durch Methansulfonierung

Bei Einführung einer Methansulfonylgruppe zur Aktivierung der C11-Position durch Umsetzung des Alkohols **274** mit Methansulfonylchlorid nach Standardprozedur^[214] konnte selbst mit acht Äquivalenten kein vollständiger Umsatz erzielt werden (siehe Schema 118). Eine als Ursache zunächst angenommene Instabilität des Produkts **275** (Hydrolyse bei dünnenschichtchromatographischer Kontrolle) konnte ausgeschlossen werden, da das Methansulfonat **275** nach säulenchromatographischer Trennung in moderater Ausbeute isoliert wurde.

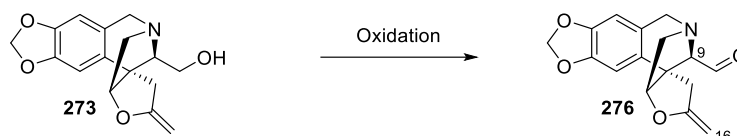


Schema 118: Mesylierung zu Methansulfonat **275**.

Interessanterweise konnte bei analoger Reaktionsführung unter Verwendung von Triethylamin anstatt Diisopropylethylamin keine Reaktion festgestellt werden.

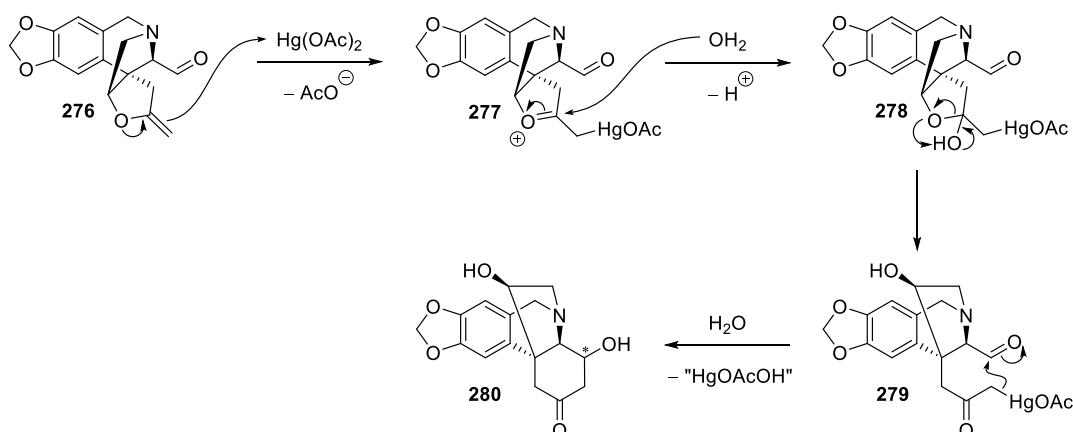
Aktivierung durch Oxidation

Die Aktivierung der C11-Position für die im weiteren Verlauf geplante Aldolreaktion sollte zunächst durch Oxidation der Hydroxyfunktion des 2-Methylenoxolans **273** zu Aldehyd **276** erreicht werden (siehe Schema 119).



Schema 119: Oxidation zu Aldehyd **276**.

Aufgrund der durch die *exo*-Methyleninheit reaktiven C16-Position wäre hierbei nach erfolgter Oxidation an C11 und Öffnung des Enolethers eine direkte Aldolreaktion in Analogie zu einer Ferrier Typ-II^[215,216] Umlagerung unter Verwendung eines Quecksilber(II)salzes (hier Quecksilberacetat) denkbar (siehe Schema 120). Dabei sollte zunächst durch Mercurierung der Doppelbindung Oxoniumion **277** entstehen, welches durch ein Sauerstoffnukleophil (hier Wasser) zu Halbketal **278** abgefangen werden kann. Dessen anschließende Öffnung durch geeignete Bedingungen zu Keton **279** sollte durch aldolanaloge Cyclisierung in der Bildung des 3-Hydroxycyclohexanons **280** resultieren. Als alternative Quecksilberspezies können -chlorid, -oxid oder -sulfat in katalytischen Mengen eingesetzt werden.^[216,217] Der Einsatz von Methanol^[218] als Sauerstoffnukleophil wird ebenso beschrieben, wobei ein damit gebildetes Ketal durch Zusatz von Säure geöffnet werden müsste. Alternativ ist auch die Verwendung von Palladium(II)salzen möglich.^[219]



Schema 120: Öffnung des Enolethers zu Keton **279** und Aldolreaktion unter Ferrier Typ-II Bedingungen.

Da wie bereits bei der Oxidation der C11-Position des Alkohols **200** beobachtet (vergleiche Abschnitt 2.3.4.1), aus den gleichen Gründen eine hohe Epimerisierungsgefahr zu erwarten war, sollte die Oxidation unter sehr milden Bedingungen erfolgen. Zudem musste ein nicht elektrophiles Oxidationsmittel zu Einsatz kommen, um eine mögliche Reaktion der Enolethereinheit zu verhindern. Dies erforderte die Erprobung verschiedener Bedingungen (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Getestete Bedingungen zur Oxidation des Alkohols **273**.

Eintrag	Oxidationsmittel	Bedingungen	Produkt
1	$(\text{PPh}_3)_3\text{RuCl}_2$ (10 mol%)/Aceton	Aceton, $^t\text{BuOK}$ (30 mol%), 24 h, Rückfluss	100% Ketal 255 ^a
2 ^[159]	DMP (3.5 Äq.)	DCM/Pyridin 3:1, 8 h, 0 °C bis RT	stark verunreinigt, >80% Ketal 255 ^a , Masse von Aldehydhydrat 281 ^a
3 ^[159]	DMP (3.5 Äq.)	DCM, DIPEA (18 Äq.), 48 h, 0 °C bis RT	leicht verunreinigte Substanz, massenspektrometrisch detektiertes Isomer des Edukts 273 ^a
4 ^[159]	DMP (3.5 Äq.)	DCM, NaHCO_3 (21 Äq.), 7 h, 0 °C bis RT	sehr stark verunreinigt, >50% Ketal 255 ^a , zwei Aldehydsignale (NMR) Verhältnis 1:2 ^a

^aRohprodukt.

Der Versuch einer Oxidation durch Transferhydrierung unter Verwendung eines Ruthenium-Katalysators^[220] und katalytischen Mengen an Base, wobei im Gegensatz zur alternativen Oppenauer-Oxidation^[221] ein indirekter Hydridtransfer angenommen wird, resultierte in der vollständigen Umsetzung des Edukts **273** zu Ketal **255** (Eintrag 1). Dies ist vermutlich durch eine Koordination der Doppelbindung des Enolethers an die Rutheniumspezies zu erklären. Diese Aktivierung sollte den Ringschluss und somit die Entstehung des Ketals **255** nach Protodemetallierung ermöglichen. Die Anwendungen der Bedingungen nach Dess und Martin^[159] mit Pyridin als Säurefänger resultierte mit über 80% in der hauptsächlichsten Entstehung von

Ketal **255** (Eintrag 2). Eine massenspektrometrische Analyse des Rohprodukts gab zudem Hinweise auf ein in Spuren vorliegendes Hydrat des Aldehyds **281** (siehe Abbildung 29).

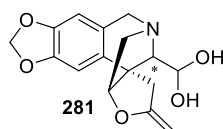
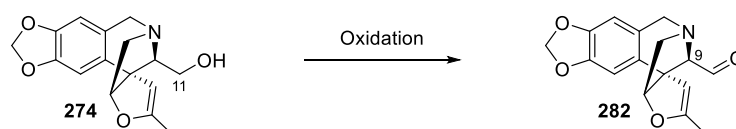


Abbildung 29: Mögliche Struktur der massenspektrometrisch detektierten Substanz **281**.

Um die Bildung des Ketals **255** zu verhindern, sollte als basischere Alternative zu Pyridin in Kombination mit Dess-Martin-Periodinan Diisopropylethylamin getestet werden (Eintrag 3), da dieses bereits bei der Oxidation des Alkohols **200** vermutlich aufgrund eines zu hohen sterischen Anspruchs keine Epimerisierung an C9 hervorzurufen schien. Hierbei konnte jedoch lediglich ein massenspektrometrisch detektiertes Isomer des Edukts **273** erhalten werden, dessen Struktur nicht geklärt werden konnte. Die Verwendung von Natriumhydrogencarbonat als Säurefänger führte abermals zu einer großen Menge an Ketal **255**, wobei zudem zwei Aldehydsignale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Rohsubstanz vorlagen, was auf eine Epimerisierung hindeutet (Eintrag 4).

Aufgrund der hohen Reaktivität und des dadurch entstehenden, hohen Anteils an Ketal **255** wurde auf weitere Oxidationsversuche des Alkohols **273** verzichtet und stattdessen die Oxidation der Hydroxyfunktion des stabileren 2-Methyl-2-oxolens **274** zu Aldehyd **282** angestrebt (siehe Schema 121).



Schema 121: Oxidation zu Aldehyd **282**.

Die Möglichkeit einer Pummerer-Oxidation^[222] wurde nicht weiterverfolgt, da hierzu zunächst eine Transformation der Hydroxyfunktion in eine Thioethergruppierung erforderlich gewesen wäre. Allerdings verlief bereits die dazu notwendige Aktivierung der C11-Hydroxyfunktion durch Methansulfonierung problematisch (vergleiche Abschnitt 2.3.5.2). Es wurde stattdessen die Eignung verschiedener, alternativer Oxidationsmethoden getestet (siehe Tabelle 8).

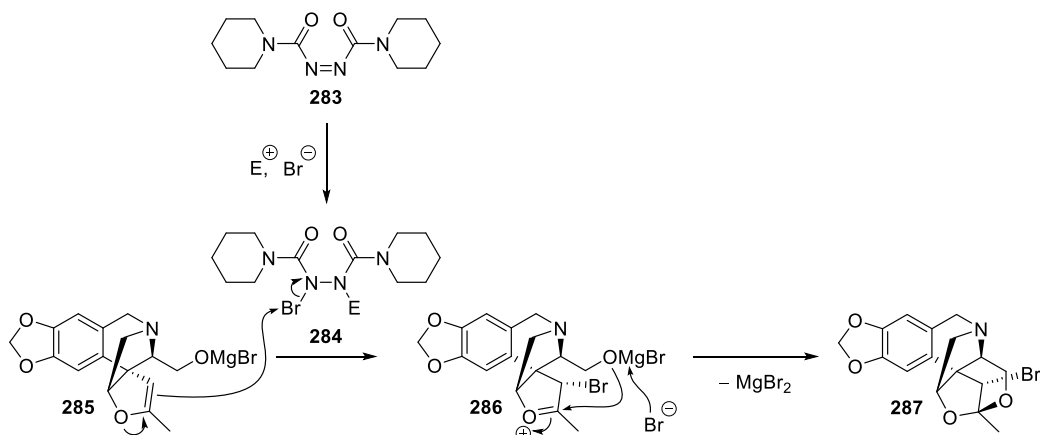
Die Reaktionsführung unter den bereits zur Oxidation des Alkohols **200** erfolgreich angewendeten Bedingungen nach Parikh und Doering^[162] lieferte lediglich Ketal **255** (Eintrag 1). Bei der Anwendung einer Oppenauer-Oxidation^[221] nach Standardprozedur^[203] mit Aluminiumtriisopropanolat und Aceton in siedendem Toluol konnte möglicherweise aufgrund sterischer Hinderung keine Reaktion erhalten werden. Neben Edukt **274** wurden zudem ebenfalls geringe Mengen an Ketal **255** isoliert (Eintrag 2).

Tabelle 8: Getestete Bedingungen zur Oxidation des Alkohols **274**.

Eintrag	Oxidationsmittel	Bedingungen	Produkt
1 ^[162]	SO ₃ ·pyr (4.0 Äq.)/ DMSO (4.2 Äq.)	DCM, TEA, 20 h, 0 °C bis RT	40% Ketal 255 ^a
2 ^[203]	Al(OPr) ₃ (1.2 Äq.)/ Aceton (66 Äq.)	Toluol, 4 h, 70 °C bis Rückfluss	Edukt 274 /Ketal 255 1:0.2 ^b
3 ^[223]	ADD (3.0 Äq.)	THF, MeMgBr (3.0 Äq.), 22 h, RT bis Rückfluss	62% α-Bromketal 287 ^a
4	ADD (2.0 Äq.)	THF, MeMgCl (2.0 Äq.), 18 h, RT bis Rückfluss	Edukt 274 /Ketal 255 2:3 ^b
5 ^[103,104]	TEMPO (10 mol%)/ NaOCl	DCM/NaHCO ₃ -Lösung 1:1, KBr, ca. 30 min, 0 °C	stark verunreinigt, 100% α-Bromketal 287 ^b
6 ^[159]	DMP (1.3 Äq.)	DCM, 83 h, 0 °C bis RT	Ketal 255 (DC) ^b
7 ^[159]	DMP (4.0 Äq.)	DCM/Pyridin 1:1, 20 h, 0 °C bis RT	stark verunreinigt, zwei Aldehydsignale (NMR) Verhältnis 3:2 ^b

^aisolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung, ^bRohprodukt.

Eine Methode nach Saigo *et al.*,^[224,223] wobei ein Magnesiumalkoholat unter sehr milden Bedingungen durch Reaktion mit 1,1'-Azodicarbonyldipiperidid (ADD, **283**) als Hydridakzeptor oxidiert werden kann (Eintrag 3), führte unter Rückfluss zu α-Bromketal **287**, nachdem bei Raumtemperatur keine Reaktion festgestellt worden war. Die Herstellung des Magnesiumalkoholats **285** erfolgte durch Methylmagnesiumbromid. Die Entstehung einer zur Bildung des α-Bromketals **287** notwendigen elektrophilen Bromspezies ist vermutlich unter den oxidativen Reaktionsbedingungen auf eine Reaktion des 1,1'-Azodicarbonyldipiperidids (**283**) mit einem geeigneten Elektrophil E und Bromid zu einem Additionsprodukt **284** zurückzuführen. Ein anschließender nukleophiler Angriff der Enolethereneinheit des Magnesiumalkoholats **285** sollte in der Bildung des Oxoniumions **286** resultieren, welches anschließend durch das Alkoholat intramolekular zu α-Bromketal **287** abgefangen werden kann (siehe Schema 122).

**Schema 122:** Möglicher Mechanismus zur Bildung des α-Bromketals **287**.

Die Struktur des Produkts **287** des Oxidationsversuchs unter Saigo-Bedingungen^[223] konnte mit Hilfe von 2D-NMR-Spektroskopie aufgeklärt werden (siehe Abbildung 30). Dabei zeigen sich im HMBC-NMR-Spektrum Kontakte sowohl von H-12 als auch von H-11 auf C15, was für eine Ketalstruktur spricht (rote Pfeile). Die im NOE-NMR-Spektrum vorliegenden Kontakte lassen auf eine (*S*)-Konfiguration an C14 schließen, da für H-14 nur in pseudo-axialer Stellung Kontakte sowohl zu H-9 als auch zu H-4 möglich sind (blaue Pfeile).

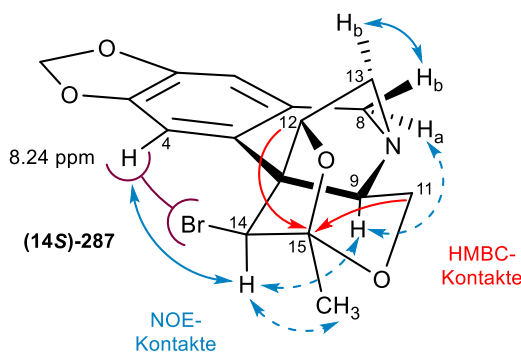


Abbildung 30: Strukturklärung des α -Bromketals **287**. Veranschaulichung wichtiger HMBC- (rote Pfeile) sowie NOE- (blaue Pfeile) Kontakte.
(Unterhalb der Zeichenebene liegende Kontakte werden gestrichelt dargestellt.)

Des Weiteren ist ein deutlicher Tieffeldshift des aromatischen Protons H-4 im ^1H -NMR-Spektrum zu beobachten. Im Gegensatz zu der hier vorliegenden chemischen Verschiebung von 8.24 ppm weist H-4 im analogen Ketal **255** eine Verschiebung von 6.46 ppm auf (die Messung erfolgte jeweils in deuteriertem Benzol). Dies kann auf sterische beziehungsweise Anisotropie-Effekte durch die räumliche Nähe zum Bromsubstituenten an C14 zurückgeführt werden.^[225] Bei genauer Betrachtung der Geometrie von α -Bromketal **287** fällt auf, dass H-4 und der Bromsubstituent nahezu in einer Ebene liegen, wodurch sich eine mit den angulären Substituenten in Phenanthrenen vergleichbare Situation ergibt (siehe Abbildung 31). Beringer *et al.*^[226] beobachteten dazu eine mit der wachsenden Größe des Substituenten an C4 zunehmende Tieffeldverschiebung des Protons an C5. Für 4-Bromphenanthren (**288**) wurde dabei für H-5 eine chemische Verschiebung von 9.83 ppm berichtet, wohingegen das Signal für H-5 in Phenanthren bei 8.44 ppm lag (die Messung erfolgte jeweils in Tetrachlormethan).

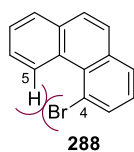


Abbildung 31: Struktur von 4-Bromphenanthren (**288**).

Diese Entschirmung durch in der Nähe befindliche Atome wird auf eine Verzerrung der C-H-Bindung durch die veränderte chemische Umgebung zurückgeführt, was in einer Ladungspolarisierung der Bindung resultiert.^[227] Zusätzliche magnetische Effekte ergeben sich durch eine Änderung des für H-5 spürbaren Magnetfelds aufgrund der Elektronenbewegung im benachbarten Kern.^[226]

Die Verwendung von Methylmagnesiumchlorid zur Erzeugung des Magnesiumalkoholats lieferte Edukt **274** sowie Ketal **255** als Hauptprodukt (Eintrag 4). Unter den Bedingungen der bereits zweimal erfolgreich angewendeten TEMPO-Oxidation^[103,104] wurde ausschließlich α -Bromketal **287** erhalten (Eintrag 5), dessen Entstehung hierbei auf das intermediär gebildete Hypobromid als stöchiometrisches Oxidationsmittel zurückzuführen ist. Mit Dess-Martin-Periodinan^[159] konnte unter Standardbedingungen, vermutlich aufgrund von Verunreinigungen mit Essigsäure im Reagenz, lediglich Ketal **255** detektiert werden (Eintrag 6). Durch Zugabe von Pyridin, wie von Dess und Martin^[159] für säureempfindliche Substrate empfohlen, konnten im Rohprodukt nach erfolgter Reaktion zwei Aldehydsignale im Verhältnis 3:2 mittels ¹H-NMR-Spektroskopie detektiert werden (Eintrag 7). Dies legt den Verdacht einer Epimerisierung an C9 unter den Reaktionsbedingungen nahe. Eine massenspektrometrische Analyse bestätigte das Vorliegen einer oxidierten Substanz **282** (siehe Abbildung 32). Aufgrund der zu erwartenden, hohen Instabilität des erhaltenen Produkts wurde auf eine Reinigung sowie die Aufnahme weiterer analytischer Daten verzichtet und das verunreinigte Rohprodukt direkt weiter umgesetzt.

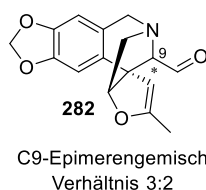


Abbildung 32: Vermutetes Produktgemisch **282** der Dess-Martin-Oxidation mit Pyridin als Säurefänger.

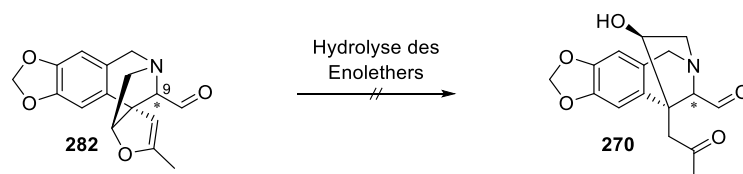
Eine hohe Epimerisierungstendenz des Aldehyds **282** ist aufgrund vergleichbarer stereoelektronischer Effekte wie bei Aldehyd **166a** naheliegend (vergleiche Abschnitt 2.3.4.1). Allerdings kann aufgrund der unterschiedlichen angewendeten Reaktionsbedingungen kein direkter Vergleich bezüglich der Empfindlichkeit vorgenommen werden. Die bevorzugte Entstehung des (9*S*)-Epimers unter Bedingungen, welche eine Enolisierung erlauben, ist analog durch Verringerung sterischer Wechselwirkungen zu erwarten.

Die Oxidation der Alkohole **273** und **274** stellt aufgrund der gegensätzlich empfindlichen funktionellen Gruppen vor ein ähnliches Dilemma wie bereits die Oxidation des Alkohols **200** (vergleiche Abschnitt 2.3.4.1): Basische Bedingungen führen zu einer Epimerisierung an C9, während die Enoetherfunktion zum Verzicht auf Lewisäuren zwingt. Es konnten hier im Gegensatz zur vorigen Oxidation jedoch keine Bedingungen gefunden werden, die einen Kompromiss ermöglichten und ohne Epimerisierung oder Ketalbildung zu Aldehyd **276** bzw. **282** führten.

Dennoch sollte die prinzipielle Eignung der erhaltenen Mischung der diastereomeren Aldehyde **282** für die weitere Synthese erprobt werden.

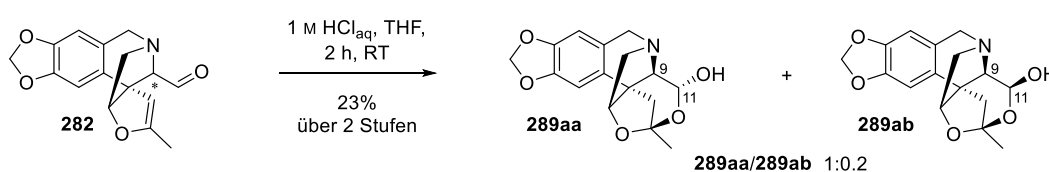
2.3.5.3 Hydrolyse des Enolethers

Die Hydrolyse der Enoetherfunktion des C9-epimeren Aldehydgemischs **282** zu 5-Oxohexanalderivat **270**, welchem als direkte Vorstufe eines Aldolreaktionsprodukts eine große Bedeutung zukommt, verlief unter den gewählten Bedingungen mit 1 M Salzsäure-Lösung in Tetrahydrofuran nicht zum gewünschten Produkt **270** (siehe Schema 123).



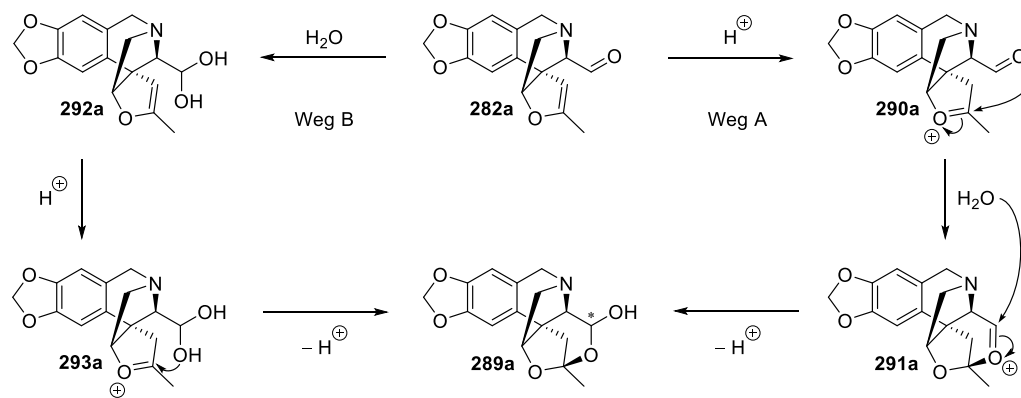
Schema 123: Geplante Hydrolyse des Enolethers **282** zu Methylketon **270**.

Stattdessen wurden hierbei die diastereomeren Dioxepanole **289aa** und **289ab** im Verhältnis 1:0.2 mit einer Ausbeute von 23% über zwei Stufen (bezogen auf Alkohol **274**) erhalten (siehe Schema 124). Die Bestimmung des Isomerenverhältnisses erfolgte dabei durch Integration im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Substanz in deuteriertem Benzol. Eine Trennung der C11-Epimere war weder säulenchromatographisch noch mittels HPLC möglich.



Schema 124: Erhaltenes, diastereomeres Produktgemisch bei der Hydrolyse des Enolethers **282**.

Deren Entstehung ist formal durch die Addition von Wasser unter Säurekatalyse an (9*R*)-Epimer **282a** zu erklären (siehe Schema 125).



Schema 125: Mögliche Mechanismen zur Entstehung des Dioxepanols **289a**.

Dabei sind zwei Wege möglich. So ist einerseits im ersten Schritt ein Angriff des Aldehydsauerstoffs an dem durch Protonierung des Enolethers entstandenen Oxoniumion **290a** denkbar, wobei im Anschluss durch einen nukleophilen Angriff von Wasser an Oxoniumion **291a** erfolgt (Weg A). Andererseits könnte ein Angriff des Aldehydhydrats **292a** an Oxoniumion **293a** stattfinden, was ebenso zu Dioxepanol **289a** führen sollte (Weg B).

Die Aufklärung der Struktur der Produkte der Hydrolyse der cyclischen Enoethergruppierung des Aldehyds **282** erfolgte mit Hilfe von 2D-NMR-Spektroskopie (siehe Abbildung 33). In Analogie zu den bisher isolierten, strukturell ähnlichen cyclischen Ketalen **255** und α -Bromketal **287** zeigt das HMBC-NMR-

Spektrum beider C11-epimerer Dioxepanole **289aa** und **289ab** ebenfalls jeweils Kontakte sowohl von H-12 als auch von H-11 mit C15 (rote Pfeile). Des Weiteren stützen die NOE-Kontakte zwischen H-4 und H-14 diese Struktur (blaue Pfeile). Beide Derivate weisen zudem NOE-Kontakte zwischen den α -ständigen Protonen H-9 und H_a-8 sowie H_a-14 in **289aa** bzw. H_b-14 in **289ab** auf, was in Kombination mit dem in beiden Fällen vorhandenen Kontakt zwischen den β -orientierten Protonen H_b-13 und H_b-8 das Vorliegen der gewünschten (*R*)-Konfiguration an C9 bestätigt.

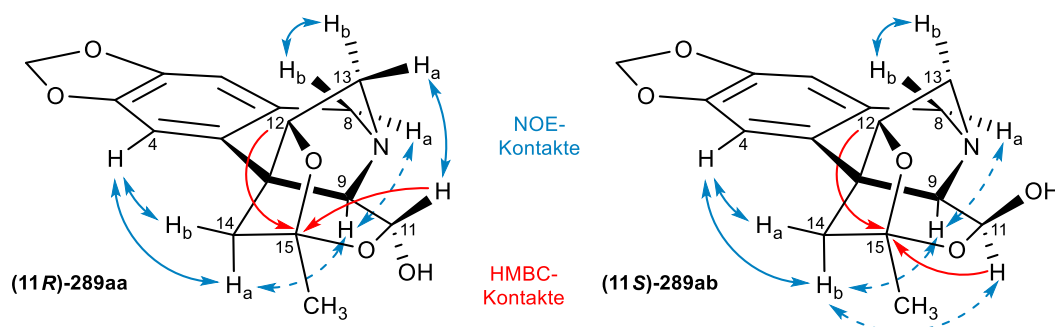
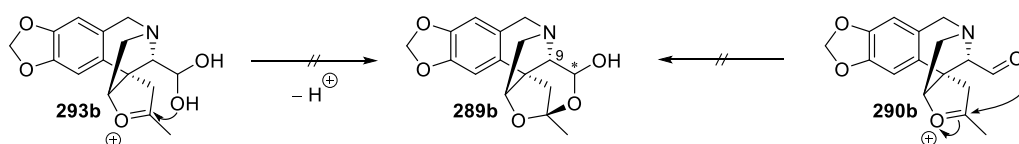


Abbildung 33: Strukturklärung der C11-epimeren Dioxepanole **289aa** und **289ab**. Veranschaulichung wichtiger HMBC- (rote Pfeile) sowie NOE- (blaue Pfeile) Kontakte. (Unterhalb der Zeichenebene liegende Kontakte werden gestrichelt dargestellt.)

Die Klärung der Konfiguration von C11 konnte ebenfalls durch Betrachtung der NOE-Kontakte des jeweiligen Protons erfolgen. So zeigt H-11 in Epimer **289aa** einen deutlichen Kontakt zu H_a-13 und muss demnach in β -Orientierung vorliegen, was nur im Fall einer (*R*)-Konfiguration möglich ist. Der Kontakt von H-11 zu H_b-14 in Epimer **289ab** zeigt dessen α -Stellung und bestätigt somit das Vorliegen eines (*S*)-konfigurierten C11. Zudem spricht die relativ kleine Kopplungskonstante von 2.1 Hz zwischen H-9 und H-11 in **289aa** für einen Diederwinkel nahe 60°, was auf eine Verzerrung des Pyranrings zu einer wannenähnlichen Konformation, möglicherweise aufgrund des anomeren Effekts hindeutet. Bedingt durch die hohe Dichte an β -Substituenten ergibt sich in **289ab** vermutlich eine ähnliche Verzerrung und damit ein Diederwinkel von deutlich unter 60° zwischen H-9 und H-11, was in einer Kopplungskonstante von 6.1 Hz resultiert.

Auffallend ist, dass trotz des als Edukt eingesetzten C9-Epimerengemischs **282** lediglich die Produkte **289aa** und **289ab** mit der gewünschten (*R*)-Konfiguration an C9 isoliert werden konnten.

Dies legt die Vermutung nahe, dass die zu obigem Mechanismus vermutlich analog aus dem (9*S*)-Epimer **282b** des Aldehyds gebildeten diastereomeren Intermediate, Aldehyd **290b** bzw. Aldehydhydrat **293b**, nicht zur Bildung des Dioxepanols **289b** befähigt sind und aufgrund hoher Instabilität nicht isoliert werden konnten (siehe Schema 126).



Schema 126: Vermutlich unter den Reaktionsbedingungen entstandene Diastereomere **290b** und **293b** der Intermediate **290a** und **293a**.

Eine genauere Betrachtung der Geometrie von (9*S*)-Dioxepanol **289b** zeigt, dass eine solche Cyclisierung die Bildung eines durch eine zweiatomige Einheit (blau) 1,6-*trans*-überbrückten Siebenrings (rot) zur Folge haben müsste (siehe Abbildung 34). Diesem würde als Kohlenstoffanalogon ein Bicyclo[4.2.1]nonan (**294**) mit gleicher Konfiguration beider Stereozentren entsprechen, wobei eines der beiden Protonen der Brückenköpfe innerhalb des achtegliedrigen Rings zu liegen käme. Dessen Bildung sollte aufgrund der damit einhergehenden, hohen Ringspannung aus stereochemischer Sicht nahezu unmöglich sein, wodurch die beobachtete Diastereodifferenzierung erklärt werden kann.

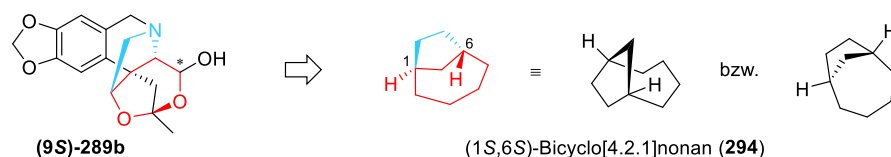


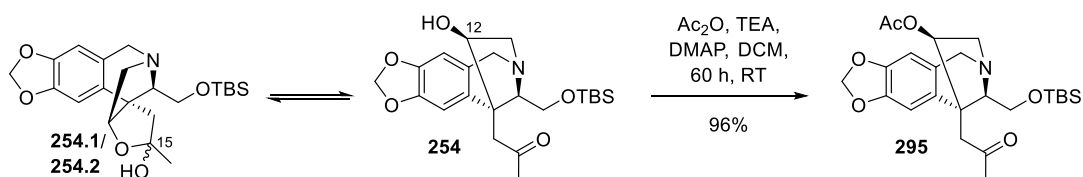
Abbildung 34: Geometrische und stereochemische Betrachtung des theoretischen Dioxepanols **289b**.

Acetylschutzgruppe

Da sich eine Beibehaltung der cyclischen Enoetherfunktion in Alkohol **274** zum Schutz sowohl der C12-Hydroxy- als auch der C15-Ketonfunktion aufgrund der Schwierigkeiten bei der Oxidation an C11 und der Hydrolyse der Enoetherfunktion nicht als praktikabel erwiesen hatte, sollte die weitere Synthese erneut ausgehend von Additionsprodukt **254** erfolgen, da dieses bereits die zur Cyclisierung benötigte Methylketon-einheit aufweist.

2.3.5.4 Einführung der Acetylschutzgruppe

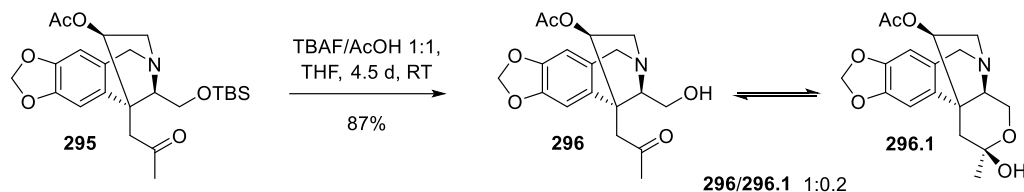
Da die Einführung einer Schutzgruppe an der sekundären Hydroxyfunktion an C12 von Additionsprodukt **254** vermutlich in hohem Maße sterischer Hinderung unterliegt, sollte eine Schutzgruppe mit geringem sterischem Anspruch erprobt werden. Dabei erwies sich die Wahl einer Acetylgruppe als vorteilhaft, da deren Einführung unter basischen Bedingungen eine nahezu vollständige Umsetzung des im Gleichgewicht mit den cyclischen Halbketalen **254.1** und **254.2** vorliegenden Hydroxyketons **254** zum gewünschten Acetat **295** ermöglichte (siehe Schema 127). Dazu war der Einsatz der Reagenzien im Überschuss (mind. 4.0 Äquivalente) notwendig, um einen vollständigen Umsatz zu erzielen, wobei das Produkt nach wässriger Aufarbeitung in hoher Ausbeute und Reinheit erhalten werden konnte.



Schema 127: Acetylierung zu Acetat **295**.

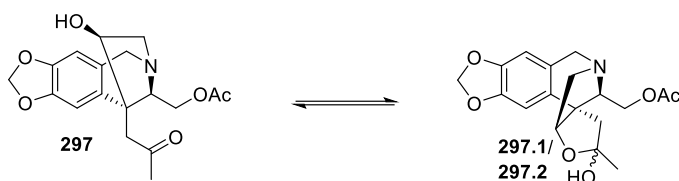
Deblockierung

Die anschließende Freisetzung der Hydroxyfunktion an C11 aus dem Silylether **295** konnte durch Verwendung von Tetrabutylammoniumfluorid in Kombination mit äquimolaren Mengen an Essigsäure^[141] erfolgreich zu Alkohol **296** durchgeführt werden (siehe Schema 128). Die Auswertung der NMR-spektroskopischen Daten deutet auf ein Vorliegen des Produkts **296** im Gleichgewicht mit Halbketal **296.1** hin. Beide Konstitutionsisomere konnten hierbei eindeutig charakterisiert werden. Ein chemischer Austausch war jedoch vermutlich aufgrund einer zu geringen Geschwindigkeitskonstante der Umwandlung nicht im 2D-NOE-NMR-Spektrum zu beobachten.



Schema 128: Deblockierung zu Alkohol **296** und im Gleichgewicht vorliegendes Halbketal **296.1**.

Zur Erzielung hoher Ausbeuten war hierbei eine Reaktionsführung unter neutralen Bedingungen entscheidend. Die Verwendung von Tetrabutylammoniumfluorid ohne den Zusatz von Essigsäure führte zu deutlichen Substanzverlusten sowie zur Entstehung eines weiteren, nicht identifizierbaren Produkts. Die NMR-spektroskopischen Daten deuten dabei im Zusammenhang mit einer massenspektrometrischen Analyse auf eine Wanderung der Acetylgruppe auf die primäre Hydroxygruppe an C11 in **297** hin (siehe Schema 129). In Analogie zu Hydroxyketon **254** wäre dabei das Vorliegen eines entsprechenden Gleichgewichts zwischen Hydroxyketon **297** und den cyclischen Halbketalen **297.1** bzw. **297.2** zu erwarten, was wiederum viele intramolekulare Umacetylierungen ermöglichen sollte. Aufgrund der geringen Reinheit der Substanz konnte diese Vermutung jedoch nicht verifiziert werden.



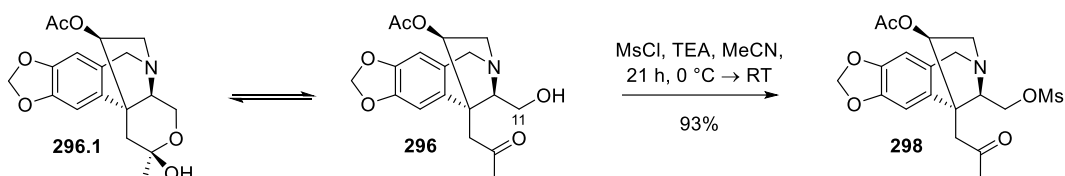
Schema 129: Acetat **297** als mögliches Produkt der Desilylierung unter basischen Bedingungen.

2.3.5.5 Aktivierung von C11

In Analogie zur Vorbereitung des D-Ringaufbaus mit dem Methylierungsprodukt **252** (vergleiche Abschnitt 2.3.5.2) war im Anschluss die Aktivierung der C11-Position erforderlich, um auf diesem Weg die gewünschten Ausgangssubstanzen sowohl für einen Ringschluss durch Enolalkylierung als auch durch Aldolreaktion zugänglich zu machen.

Aktivierung durch Methansulfonierung

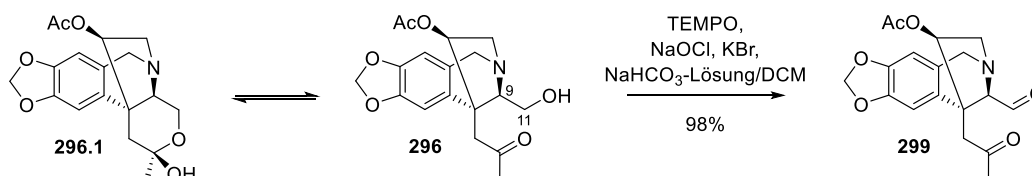
Die Umsetzung des Alkohols **296** mit Methansulfonsäurechlorid erfolgte im Gegensatz zur Mesylierung der Hydroxyfunktion in 2-Methyl-2-oxolen **274** glatt mit einem Überschuss an Triethylamin in Acetonitril und lieferte Methansulfonat **298** nach säulenchromatographischer Trennung in hoher Ausbeute und Reinheit (siehe Schema 130).



Schema 130: Mesylierung zu Methansulfonat **298**.

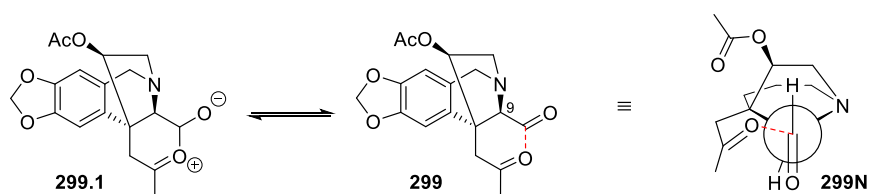
Aktivierung durch Oxidation

Für die Oxidation des Alkohols **296** wurden erneut die bereits bewährten Bedingungen nach Anelli^[103] angewendet, wobei Aldehyd **299** nach wässriger Aufarbeitung in hoher Ausbeute und hoher Reinheit erhalten werden konnte (siehe Schema 131). Trotz Oxidation in α -Position zum stereogenen Zentrum an C9 konnte hierbei keine Tendenz zur Epimerisierung, wie sie bei den spirocyclischen Aldehyden **166** und **282** beobachtet worden war (vergleiche Abschnitt 2.3.4.1 und 2.3.5.2), festgestellt werden. Allerdings muss für einen direkten Vergleich der Epimerisierungstendenz das Verhalten der betreffenden Aldehyde unter gleichen Bedingungen untersucht werden.



Schema 131: Oxidation zu Aldehyd **299**.

Eine mögliche Erklärung für eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Enolisierung könnte das Vorliegen des Aldehyds **299** in einer Vorzugskonformation sein, in welcher eine Stabilisierung der Aldehydfunktion durch den Ketonsauerstoff erfolgt und diese somit zu einer Verringerung der positiven Partialladung des Carbonylkohlenstoffs führen würde (siehe Schema 132). Die Darstellung in Newman-Projektion **299N** verdeutlicht, dass eine solche Anordnung zudem keine Überlappung des σ -Orbitals der C9-H-Bindung mit dem π^* -Orbital der C=O-Bindung der Aldehydfunktion zulassen und somit eine Enolisierung verhindern sollte.

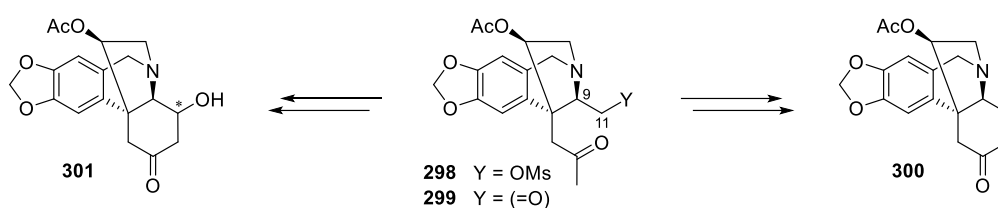


Schema 132: Mögliche Vorzugskonformation zur Stabilisierung des Aldehyds **299**. (In der Newman-Projektion **299N** (rechts) fehlt der aromatische Rest aus Gründen der Übersichtlichkeit.)

Die Synthese der zum Aufbau des D-Rings benötigten Ausgangsverbindungen Methansulfonat **298** beziehungsweise 1,5-Dicarbonylverbindung **299** konnten ausgehend von Additionsprodukt **254** jeweils über drei Stufen mit einer Ausbeute von 78% bzw. 82% erfolgen. Das aus dem Methylenierungsprodukt **252** über drei Stufen mit einer Ausbeute von 22% erhaltene Dioxepanol **289a** erfüllt durch das vorhandene C₁-Segment sowie die zur Aldolcyclisierung benötigten Oxidationsstufen einer 1,5-Dicarbonylverbindung sowohl an C11 als auch an C15 ebenfalls die Anforderungen an ein Vorläufermolekül für den geplanten Ringschluss.

2.3.6 Aufbau des D-Rings

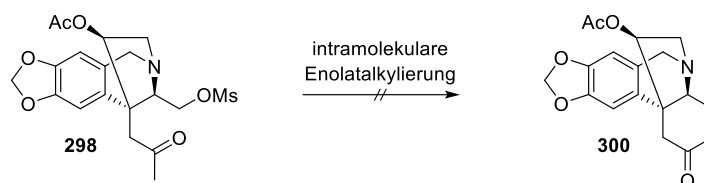
Der Aufbau des D-Rings sollte ausgehend von den beiden Hexanonderivaten **298** und **299** mit Donor- sowie Akzeptorfunktionalität in 1,6-Relation getestet werden (siehe Schema 133). Dabei wurde für Methansulfonat **298** ein Ringschluss durch Enolalkylierung zu Cyclohexanon **300** angestrebt, während für 5-Oxohexanalderivat **299** eine Cyclisierung in einer Aldolreaktion zu 3-Hydroxycyclohexanon **301** vorgesehen war. Bei einer Substitution der aktivierten Hydroxygruppe würde dabei eine Oxidation an C11 und somit die Gefahr einer Epimerisierung an C9 vermieden. Eine Cyclisierung durch Aldolreaktion würde hingegen den Vorteil einer leichter zu brechenden π -Bindung mit sich bringen. Beide Varianten sollten als 6-(enolendo)-*exo*-tet bzw. 6-(enolendo)-*exo*-trig Cyclisierungen im Sinne der Baldwin-Regeln begünstigt sein.^[228]



Schema 133: Aufbau des D-Rings.

2.3.6.1 Ringschluss durch Enolalkylierung

Der Aufbau des D-Rings sollte durch intramolekulare Alkylierung des aus dem Methylketon **298** erzeugbaren Enolats zu Cyclohexanon **300** erfolgen (siehe Schema 134). Eine mögliche Bildung des thermodynamischen Enolats müsste im Falle einer Alkylierung die Bildung eines *trans*-anellierten Vierrings zur Folge haben und ist daher nicht relevant.



Schema 134: Ringschluss durch Enolalkylierung zu Cyclohexanon **300**.

Da ein Ringschluss durch Enolalkylierung an einem Derivat aus der Synthese Bernhards^[26] unter Verwendung von Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDs) nicht erfolgreich verlaufen war (vergleiche Abschnitt 1.4.3), wurden zur Generierung der Enolatkomponente alternative Bedingungen getestet (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Getestete Bedingungen zur Enolalkylierung zu Cyclohexanon **300**.

Eintrag	Base	Bedingungen	Ergebnis
1	^t BuOK (2.0 Äq.)	MeCN, 72 h, RT bis 60 °C	kein Umsatz
2 ^[229]	LDA (1.3 Äq.)	THF, 1 h, -78 °C	wenig Umsatz, beginnende Zersetzung (DC und ¹ H-NMR)
3 ^[230]	Pyrrolidin (3.0 Äq.)	TMSCl (1.0 Äq.), HOAc (1.0 Äq.) ^a , ⁱ PrOH/DMSO 1:1, 7 d RT, 3 h 80 °C	kein Umsatz

^aZugabe nach einer Reaktionszeit von 7 d bei RT.

Unter Verwendung von Kalium-*tert*-butanolat konnte auch bei 60 °C kein Umsatz erzielt werden (Eintrag 1). Bei dem Einsatz von Lithiumdiisopropylamid^[229] (LDA) bei tiefer Temperatur war bereits nach einer Stunde Reaktionszeit eine beginnende Zersetzung detektierbar (Eintrag 2). Mit Pyrrolidin in Gegenwart von Säure zur Erzeugung des Enamins nach Stork^[231] in Anlehnung an ein Beispiel von Corey *et al.*^[230] konnte selbst bei einer Temperatur von 80 °C keine Reaktion festgestellt werden (Eintrag 3). Trotz intramolekular vorliegendem Nukleophil scheint demnach eine Substitution, auch eine aufgrund der harten Fluchtgruppe denkbare *O*-Alkylierung, nicht möglich zu sein. Möglicherweise könnte nach Einführung einer geeigneteren Fluchtgruppe durch Finkelstein-Austausch^[232] ein Ringschluss realisiert werden.

2.3.6.2 Ringschluss durch Aldolreaktion

Aufgrund der leichter zu brechenden π -Bindung sollte alternativ eine intramolekulare Aldoladdition an 5-Oxohexanalderivat **299** zum Aufbau des Cyclohexanons **301** durchgeführt werden (siehe Schema 135).



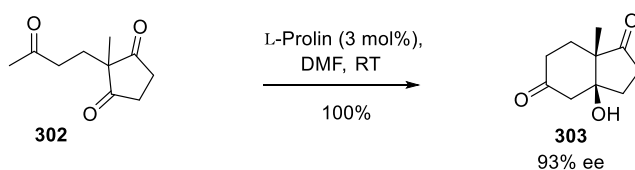
Schema 135: Ringschluss durch Aldolreaktion zu 3-Hydroxycyclohexanon **301**.

Zur Eruerung geeigneter Bedingungen wurden verschiedene Strategien der Reaktionsführung getestet. Dabei wurde zunächst eine organokatalytische Variante gewählt, um eine hohe Nukleophilie unter möglichst neutralen Bedingungen zum Schutz des potentiell epimerisierungsgefährdeten Stereozentrums an C9 zu erzielen. Zudem wurden basische Bedingungen erprobt.

Organokatalyse

Neben Basen- sowie Säurekatalyse besteht für Aldolreaktionen^[233] zudem die Möglichkeit der Organokatalyse^[234] durch kleine organische Moleküle wie Amine.^[235] Dabei haben sich vor allem sekundäre, cyclische Amine aufgrund ihrer hohen Nukleophilie bewährt.^[231,236,237] Die Aktivierung wird dabei durch die

Bildung des Enamins aus der Donorkomponente erreicht, wobei die Anhebung der Energie des HOMO's eine Erhöhung der Nukleophilie bewirkt.^[238] Dabei liegt das Prinzip der Enaminkatalyse^[239] als biomimetische Strategie zur Nachahmung der Reaktionsweise von Klasse I Aldolasen^[240] zugrunde, was die Reaktionsführung unter sehr milden Bedingungen ermöglicht. Als besonders geeigneter Organokatalysator stellte sich in diesem Zusammenhang L-Prolin heraus, da dieses aufgrund seiner Bifunktionalität (nukleophiles Amin als Lewisbase und Carboxygruppe als Brønstedsäure) einer enzymatischen Funktionsweise am nächsten kommt. Des Weiteren bietet sich aufgrund seiner optischen Aktivität die Möglichkeit der asymmetrischen Aminokatalyse.^[241] Prominentestes Beispiel der asymmetrischen Variante einer intramolekularen Aldolreaktion ist vermutlich die Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion,^[242] bei welcher Triketon **302** durch L-Prolin zum optisch aktiven Bicyclus **303**, einem wichtigen Intermediat in der Steroidsynthese, umgesetzt wird (siehe Schema 136).

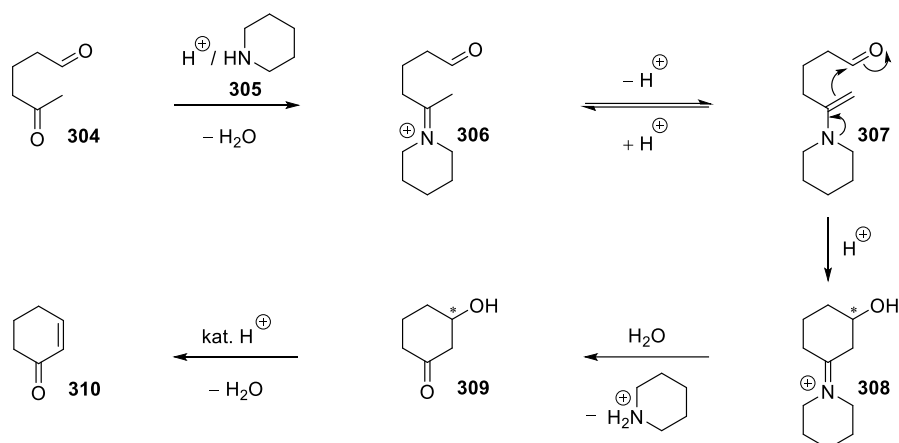


Schema 136: Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion.

Die Anwendung von L-Prolin zur asymmetrischen Katalyse konnte in den letzten Jahren zudem auf intermolekulare Aldolreaktionen sowie auf ein breiteres Substratspektrum ausgeweitet werden.^[241] Durch geeignete Wahl der Reaktionsbedingungen ist hierbei ebenso die Isolierung der optisch aktiven Aldoladditionsprodukte möglich. Bei Verwendung unsymmetrischer Ketone als Donorkomponente wurde lediglich das aus einem Angriff der kürzeren Kohlenstoffkette resultierende Aldolprodukt erhalten, was auf sterische Hinderung im Übergangszustand der Reaktion zurückgeführt wurde.^[243,236]

Da im vorliegenden Fall die Konfiguration der Hydroxygruppe an C11 eines möglichen Additionsprodukts unerheblich ist und somit die Verwendung eines chiralen Katalysators nicht notwendig ist, wurde die Reaktion zunächst nach einem Beispiel der Umsetzung eines 5-Oxohexanalderivats von Srikrishna und Beeraiah^[244] unter Verwendung von 10 mol% Piperidin (**305**) in Gegenwart von Essigsäure erprobt.

Der Mechanismus sollte dabei analog über ein Enaminintermediat **307** erfolgen, welches über ein Iminiumion **306** aus der Ketonkomponente in **304** gebildet werden sollte (siehe Schema 137). Aus dem durch Hydroxyalkylierung erneut entstehenden Iminiumion **308** sollte durch Hydrolyse Cyclohexanon **309** erhalten werden, welches unter geeigneten Bedingungen zum Aldolkondensationsprodukt **310** weiterreagieren kann.



Schema 137: Mechanismus der Aldolreaktion durch Enaminkatalyse.

Zur Überprüfung des Reaktionsfortschritts durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie wurde die Reaktion in deuteriertem Benzol durchgeführt, wobei erst nach Zugabe von äquimolaren Mengen an Katalysator eine vollständige Umsetzung des Aldehyds erzielt werden konnte. NMR-spektroskopische Untersuchungen legen dabei die Entstehung des Enamins **311** der reaktiveren Aldehydfunktion nahe (siehe Abbildung 35), da kein Aldehydsignal mehr, jedoch ein Methylsignal detektiert werden konnte. Eine massenspektrometrische Analyse bestätigt zudem das Vorliegen eines Kondensationsprodukts des Edukts **299** mit Piperidin (**305**).

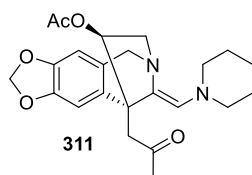
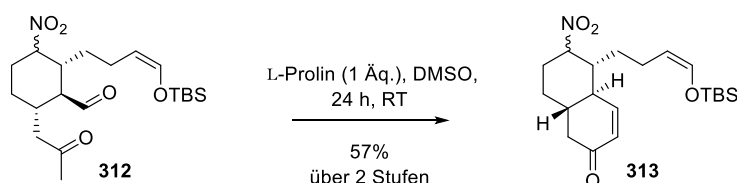


Abbildung 35: Vermutetes Produkt **311** der Umsetzung des Aldehyds **299** mit Piperidin.

Eine Charakterisierung war jedoch aufgrund zu geringer Reinheit der Substanz nicht möglich. Zur Verhinderung einer Retroaldolreaktion eines möglicherweise entstandenen Aldoladditionsprodukts wurde eine Acetylierung durch Zugabe von Essigsäureanhydrid angestrebt. Dabei sowie beim direkten Versuch der säulenchromatographischen Reinigung konnte jedoch lediglich ein Teil des Aldehyds **299** zurückerhalten werden.

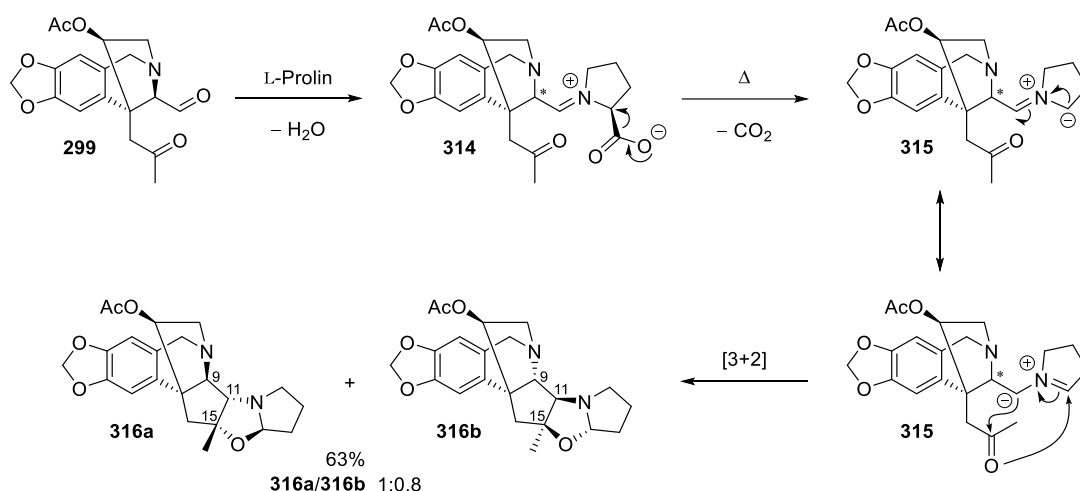
Bedingungen nach Hong *et al.*^[245] unter Verwendung von äquimolaren Mengen L-Prolin in DMSO bei Raumtemperatur führten an dem dort verwendeten, strukturell sehr ähnlichen 5-Oxohexanalderivat **312**, welches ebenfalls eine cyclische Verknüpfung der 2- und 3-Position mit gleicher Stereochemie aufweist, zu Kondensationsprodukt Cyclohexenon **313** (siehe Schema 138).



Schema 138: Aldolkondensation nach Hong *et al.*

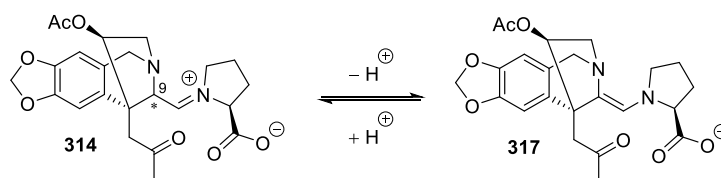
Bei Übertragung dieser Bedingungen auf das vorliegende System konnte jedoch bei Raumtemperatur selbst nach 18 Stunden kein Umsatz detektiert werden. Nach Erwärmen auf 80 °C für zwei Stunden konnten die beiden diastereomeren Oxazolidine **316a** und **316b** im Verhältnis 1:0.8 (Bestimmung durch Integration im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum) isoliert werden. Eine Trennung war weder säulenchromatographisch noch mittels HPLC an einer Umkehrphasensäule erfolgreich.

Die Entstehung ist durch eine intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition^[76] zu erklären (siehe Schema 139). Dabei ist zunächst die Bildung des Iminiumions **314** aus der Aldehydkomponente mit L-Prolin erforderlich, welches anschließend unter Decarboxylierung in Azomethinylid **315** übergeht. Dieses liegt als 1,3-Dipol mesomeriestabilisiert vor und geht anschließend eine [3+2]-Cycloaddition mit der Ketonkomponente unter doppeltem Ringschluss zu den Oxazolidinen **316a** und **316b** ein. Die Installation der neuen Stereozentren an C11 und C15 führt dabei durch ein hohes Maß an Substratsteuerung jeweils zu einer *trans*-Anordnung der beiden Heteroatomsubstituenten relativ zum Stickstoff an C9 am neu entstehenden fünfgliedrigen Ring.



Schema 139: Vermuteter Mechanismus zur Entstehung der diastereomeren Oxazolidine **316a** und **316b**.

Der beobachtete Verlust der Stereoinformation an C9 ist dabei auf der Stufe des Iminiumions **314** zu vermuten, da dieses aufgrund seiner hohen α -CH-Acidität vermutlich im Gleichgewicht mit Enamin **317** vorliegt (siehe Schema 140).



Schema 140: Gleichgewicht zwischen Iminium **314** und Enamin **317**.

Eine analoge Bildung von Oxazolidinen durch 1,3-dipolare Cycloaddition unter Decarboxylierung von Aminosäuren wurde bereits bei der Umsetzung von Sarcosin^[246] sowie L-Prolin^[247] mit aromatischen Aldehyden beobachtet. Eine neuere Methode zur Bildung von Oxazolidinen durch [3+2]-Cycloaddition sieht die *in situ* Synthese eines Azomethinylids durch Umsetzung von Pyrrolidin mit Aldehyden unter basischer Katalyse bei harschen Reaktionsbedingungen vor.^[248] Des Weiteren wird die Umsetzung von Tetrahydroisochinolin mit

Aldehyde in Gegenwart katalytischer Mengen organischer Säuren zur Synthese von Oxazolidinen beschrieben.^[249] Beide Varianten beschränken sich jedoch auf aromatische Aldehyde.

Strukturklärung der Oxazolidine **316a** und **316b**

Die Strukturaufklärung der diastereomeren Oxazolidine **316a** und **316b** erfolgte mit Hilfe von 2D-NMR-spektroskopischen Experimenten (siehe Abbildung 36). Dabei wurde zunächst aufgrund der für beide Diastereomere im ^1H - ^{13}C -HMBC-NMR-Spektrum vorliegenden Kontakte (rote Pfeile) zwischen den Protonen der Methylgruppe (C16) und C14, C15 und C11 die Bildung eines Fünfrings durch C-C-Bindungsknüpfung zwischen C11 und C15 angenommen. Ein ^1H - ^{15}N -HMBC-NMR-Spektrum (violette Pfeile) wies auf eine Bindungsknüpfung zwischen dem aus L-Prolin stammenden Stickstoff und C11 hin, da bei einer Bindung an C15 ein vorhandener Kontakt zwischen H-9 und jenem Stickstoff aufgrund einer zu großen Entfernung (4J) nicht möglich wäre.

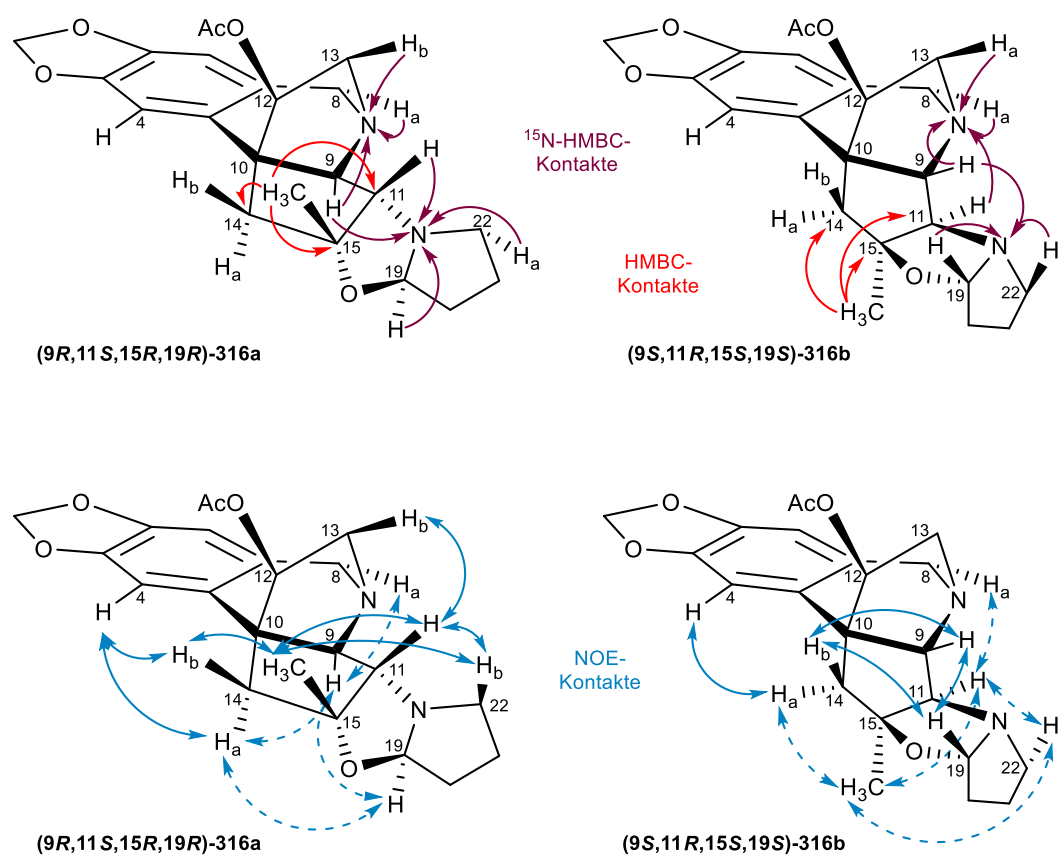


Abbildung 36: Strukturklärung der diastereomeren Oxazolidine **316a** und **316b**. Veranschaulichung wichtiger ^1H - ^{15}N -HMBC- (violette Pfeile) und HMBC- (rote Pfeile) Kontakte (oben), sowie NOE- (blaue Pfeile) Kontakte (unten). (Unterhalb der Zeichenebene liegende Kontakte werden gestrichelt dargestellt.)

Die Auswertung des NOE-NMR-Spektrums (blaue Pfeile) ließ im Anschluss die Bestimmung der Konfigurationen der neu entstandenen stereogenen Zentren an C11, C15 und C19 in Relation zu dem fest installierten Stereozentrum an C10 zu. Da dessen absolute Konfiguration bekannt ist, kann für alle übrigen ebenfalls eine absolute Konfiguration angegeben werden.

Es zeigt sich dabei zunächst für Diastereomer **316a** die α -Stellung des Protons H-9 durch den NOE-Kontakt zu H_a-8, da ein Kontakt zwischen H-9 und H-8 auf der β -Seite des Moleküls aufgrund der überbrückenden C₂-Einheit nicht zu erwarten wäre. NOE-Kontakte von H-9 zu H_a-14 und H-19 wiesen auf deren gleichseitige Lage hin. Für H-11 zeigte sich im Gegensatz dazu ein NOE-Kontakt zu H_b-13 was nur durch β -Orientierung zu erklären ist. Durch Kontakte von H-11 zu H-16 (Methylgruppe), H_b-14 sowie H_b-22 wird deren β -Stellung zudem bestätigt. Der Kontakt zwischen H-16 (Methylgruppe) und H_b-22 bekräftigt diese Annahme. Damit ergibt sich für Diastereomer **316a** eine (9*R*,11*S*,15*R*,19*R*)-Konfiguration.

Für Diastereomer **316b** ergibt sich durch den NOE-Kontakt zwischen H-11 und H_a-8 eine α -seitige Orientierung für H-11. Daraus resultiert eine β -Stellung für H-9, da andernfalls kein Kontakt zwischen H-11 und H-8 möglich wäre. H-11 zeigt zudem Kontakte zu den Protonen (H-16) der Methylgruppe sowie zu H_b-22, wobei deren α -Orientierung durch NOE-Kontakte zwischen H-16 und H_b-22 sowie H_a-14 bekräftigt wird. Für H-9 zeigen sich β -seitige NOE-Kontakte zu H_b-14 sowie H-19. Daraus ergibt sich für Diastereomer **316b** eine (9*S*,11*R*,15*S*,19*S*)-Konfiguration.

Basenkatalyse

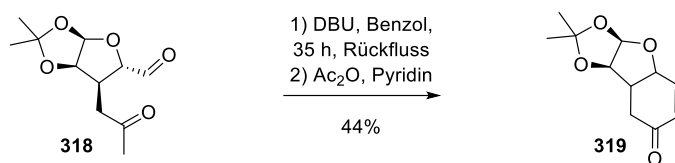
Zur Durchführung der Aldolreaktion unter Basenkatalyse zur Generierung eines intermediären Enolats mussten geeignete Bedingungen gefunden werden, welche eine Epimerisierung des stereogenen Zentrums an C9 verhindern. Daher wurden zunächst verschiedene Systeme getestet (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Getestete Bedingungen zur Aldolreaktion unter basischen Bedingungen zu Cyclohexanon **301**.

Eintrag	Edukt	Base	Bedingungen	Ergebnis
1 ^[250]	Aldehyd 299	DBU (4.0 Äq.)	Toluol, 34 h, RT bis Rückfluss	Zersetzung
2	Aldehyd 299	LDA (1.3 Äq.)	LiCl (1.3 Äq.), THF, 2 h, -78 °C	wenig Umsatz, beginnende Zersetzung (DC und ¹ H-NMR)
3 ^[251]	Alkohol 296	^t BuOK (1.0 Äq.)	(PPh ₃) ₃ RuCl ₂ (5 mol%), 1,4-Dioxan, 24 h, 80 °C	stark verunreinigt, 16% Diacetat 325^b
4	Aldehyd 299	Ba(OH) ₂ (2.0 Äq.) ^a	THF, H ₂ O (2 Tropfen) ^a , 5 d, RT	11% Dioxepanol 289aa/289ab 1:0.3 ^b , 22% Additionsprodukt 299^b
5 ^[252]	Aldehyd 299	KOH _{aq} 15%ig (13 Äq.) ^a	BnMe ₃ NOH (20 mol%), CHCl ₃ /Et ₂ O 6:1, 22 h, RT	17% Dioxepanol 289aa/289ab 1:0.3 ^b , 16% Cyclohexanon 225^b , 15% Oxazinan 327^b

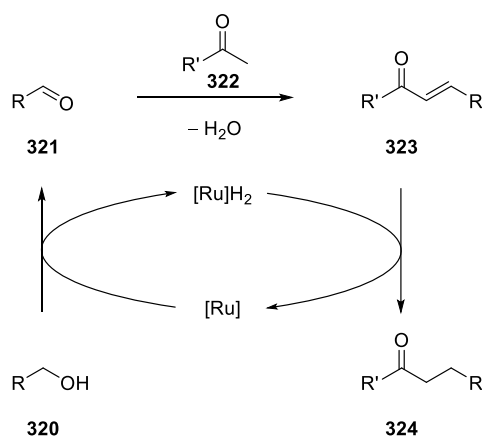
^aschrittweise Zugabe, ^bisolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung,

Bedingungen nach Suami *et al.*^[250] unter Verwendung von 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) in Benzol führten an dessen Substrat, einem 2,3-cyclisch verknüpften 5-Oxohexanlderivat **318**, nach 35 Stunden unter Rückfluss und anschließender Umsetzung mit Essigsäureanhydrid und Pyridin zu Kondensationsprodukt Cyclohexanon **319** (siehe Schema 141).



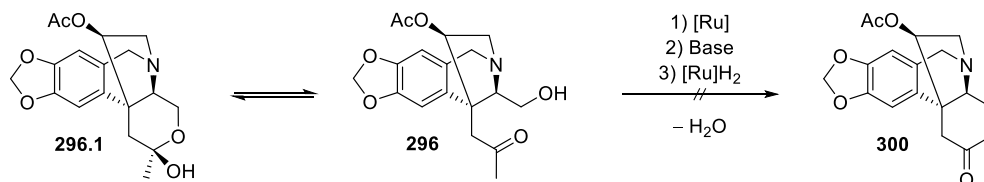
Schema 141: Aldolkondensation nach Suami *et al.*

Bei der Umsetzung des vorliegenden 5-Oxohexanalderivats **299** unter analogen Bedingungen mit DBU in Toluol konnte bei 80 °C keine Reaktion festgestellt werden, während eine Reaktionsführung unter Rückfluss lediglich zur Zersetzung des Ausgangsmaterials führte (Eintrag 1). Bei der Verwendung von Lithiumdiisopropylamid (LDA) bei tiefer Temperatur und Lithiumchlorid zur Absättigung des basischen Stickstoffs, wurde neben restlichem Edukt **299** lediglich ein hoher Grad an Zersetzung detektiert (Eintrag 2). Bei einer Methode nach Cho und Shim *et al.*^[251] sollte die Aldehydkomponente **321** *in situ* durch Ruthenium-katalysierte Transferhydrierung aus einem primären Alkohol **320** generiert und das Kondensationsprodukt **323** einer anschließenden basenkatalysierten Aldolreaktion mit einem Methylketon **322** durch Hydrierung in Keton **324** überführt werden (siehe Schema 142).



Schema 142: Aldolreaktion nach Cho und Shim *et al.*

Die Anwendung der beschriebenen Bedingungen auf Alkohol **296** sollte demnach über einen intermediären Aldehyd **299** in einer Aldolkondensation mit anschließender Hydrierung zu Cyclohexanon **300** führen (siehe Schema 143).



Schema 143: Geplante Aldolreaktion unter Bedingungen nach Cho und Shim *et al.*

Um eine Verseifung der Acetylschutzgruppe zu vermeiden, wurde dabei auf Kaliumhydroxid verzichtet und stattdessen Kalium-*tert*-butanolat eingesetzt. Die Reaktion führte jedoch nicht zum gewünschten Produkt, da

nach 24 Stunden lediglich Diacetat **325** mit einer Ausbeute von 16% isoliert werden konnte, dessen Entstehung auf eine intermolekulare Umesterung zurückzuführen ist (siehe Abbildung 37).

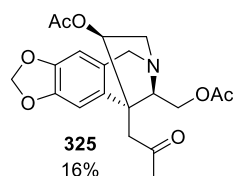


Abbildung 37: Diacetat **325** als Produkt der Bedingungen nach Cho und Shim *et al.*

Ein korrespondierendes Diol **271** konnte lediglich massenspektrometrisch nachgewiesen werden. Sowohl NMR-spektroskopische als auch massenspektrometrische Daten weiterer, nicht trennbarer Fraktionen weisen auf das zusätzliche Vorliegen des durch Wanderung der Acetylgruppe entstandenen primären Acetats **297** (vergleiche Abschnitt 2.3.5.4) hin.

Bei Verwendung von Bariumhydroxid in Tetrahydrofuran (Eintrag 4) konnte erst nach Zugabe eines Tropfens Wasser dünn-schichtchromatographisch ein beginnender Umsatz detektiert werden. Dabei konnte nach einer Reaktionszeit von insgesamt fünf Tagen das gewünschte Additionsprodukt 3-Hydroxycyclohexanon (**11R**)-**301** in einer Ausbeute von 22% isoliert und damit der D-Ringaufbau realisiert werden (siehe Abbildung 38). Die Bildung des Hydroxycyclohexanons (**11R**)-**301** ist durch einen *Re*-seitigen Angriff des Enolations an der Aldehydfunktion zu erklären.

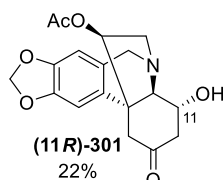


Abbildung 38: Hydroxycyclohexanon (**11R**)-**301** als Produkt der Aldoladdition mit Bariumhydroxid.

Obwohl nur wenige Beispiele bariumkatalysierter Aldolreaktionen bekannt sind, scheint auch hierbei die Annahme eines sechsgliedrigen, geschlossenen Übergangszustands nach dem Zimmerman-Traxler-Modell^[253] zutreffend zu sein.^[254] Die beobachtete Stereoselektivität lässt sich daher durch den Vergleich der beiden möglichen sesselförmigen Übergangszustände **326a** und **326b** erklären (siehe Abbildung 39).

In Übergangszustand **326a**, wobei ein Angriff des Enolats an der *Si*-Seite des Aldehyds die Entstehung des (*S*)-konfigurierten Produkts zur Folge hätte, würde das Bariumkation innerhalb der durch die Molekülgeometrie bedingten Kavität zu liegen kommen. Dies scheint jedoch möglicherweise aus sterischen Gründen nicht zu erfolgen. Das Durchlaufen eines Übergangszustands **326b** ermöglicht hingegen die Lage des Bariumkations auf der frei zugänglichen Seite des Moleküls, wodurch ein Angriff von der *Re*-Seite und somit die Bildung des erhaltenen Produkts (**11R**)-**301** erfolgen kann.

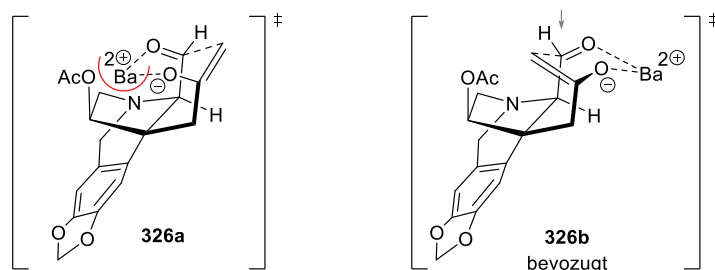


Abbildung 39: Mögliche Übergangszustände für die intramolekulare Aldolreaktion mit Bariumhydroxid.

Die Darstellung in Newman-Projektion **326bN** verdeutlicht, dass eine solche Anordnung erneut keine Überlappung des σ -Orbitals der C9-H-Bindung mit dem π^* -Orbital der C=O-Bindung der Aldehydfunktion zulässt und somit eine Deprotonierung der α -Position des Aldehyds verhindern sollte (siehe Abbildung 40).



Abbildung 40: Newman-Projektion **326bN** des Übergangszustands **326b**.
(Hier fehlt der aromatische Rest aus Gründen der Übersichtlichkeit.)

Die Klärung der Struktur konnte durch 2D-NMR-Spektroskopie erreicht werden (siehe Abbildung 41). Dabei bestätigen die HMBC-NMR-Kontakte zwischen H_a -16 und C9 sowie H_b -16 und C11 zunächst den Aufbau des D-Rings (rote Pfeile). NOE-Kontakte zwischen H-9 und H_a -8, H_b -14 und H_b -16 belegen in Kombination mit dem Kontakt zwischen H_b -8 und H_a -13 eine α -Stellung für H-9 und somit das Vorliegen einer (*R*)-Konfiguration an C9. Das neu aufgebaute stereogene Zentrum an C11 kann durch einen deutlichen β -seitigen Kontakt von H-11 mit H_b -13 als (*R*)-konfiguriert bestimmt werden.

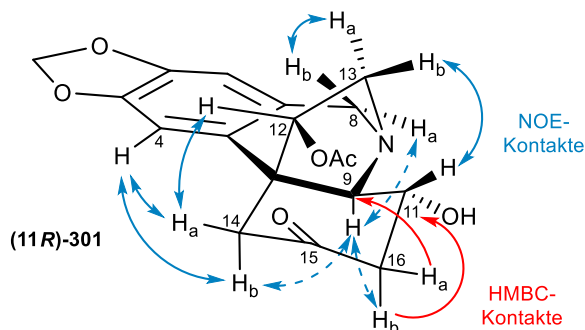
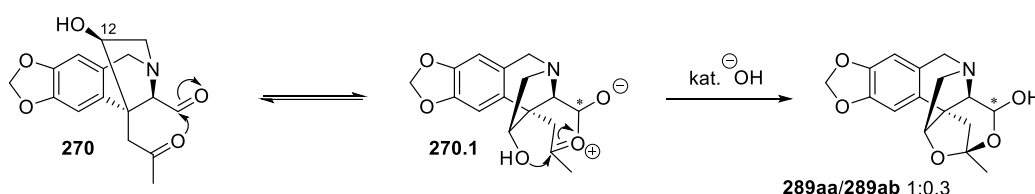


Abbildung 41: Strukturklärung des Hydroxycyclohexanons (**11R**)-**301**. Veranschaulichung wichtiger HMBC- (rote Pfeile) sowie NOE- (blaue Pfeile) Kontakte.
(Unterhalb der Zeichenebene liegende Kontakte werden gestrichelt dargestellt.)

Zusätzlich wurde das bereits bei der versuchten Hydrolyse der Enoetherfunktion an Aldehyd **282** erhaltene Dioxepanol als Gemisch aus den Epimeren **289aa/289ab** im Verhältnis 1:0.3 erhalten (siehe Schema 144). Dessen Entstehung ist hierbei auf eine initiale Verseifung der Acetylenschutzgruppe unter den basischen Bedingungen zum sekundären Alkohol an C12 in **270** zurückzuführen. Dieser sollte ein durch einen Angriff des Ketonsauerstoffs an der Aldehydfunktion erhaltenes Oxoniumion **270.1** abfangen und unter den gegebenen Umprotonierungsbedingungen Dioxepanol **289a** liefern.



Schema 144: Bildung des Dioxepanols **289a** unter basischen Bedingungen.

Des Weiteren konnten Spuren des Cyclohexenons **225** im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum detektiert werden. Es konnten jedoch keinerlei Hinweise auf die Entstehung C9-epimerer Produkte gefunden werden.

Bei der Umsetzung des Aldehyds **299** in einem zweiphasigen System aus Chloroform/Diethylether und 15%iger Kaliumhydroxidlösung unter Phasentransferkatalyse in Anlehnung an eine Vorschrift von Han *et al.*^[252] (Eintrag 5) konnte der D-Ringsaufbau ebenfalls realisiert werden. Nach einer Reaktionszeit von 22 Stunden wurden dabei neben Dioxepanol **289a** die Phenanthridinderivate Cyclohexenon **225** und Oxazinan **327** isoliert (siehe Abbildung 42).

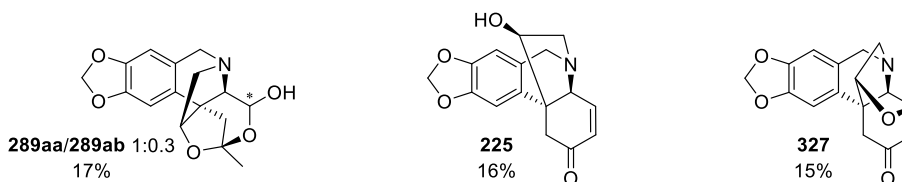
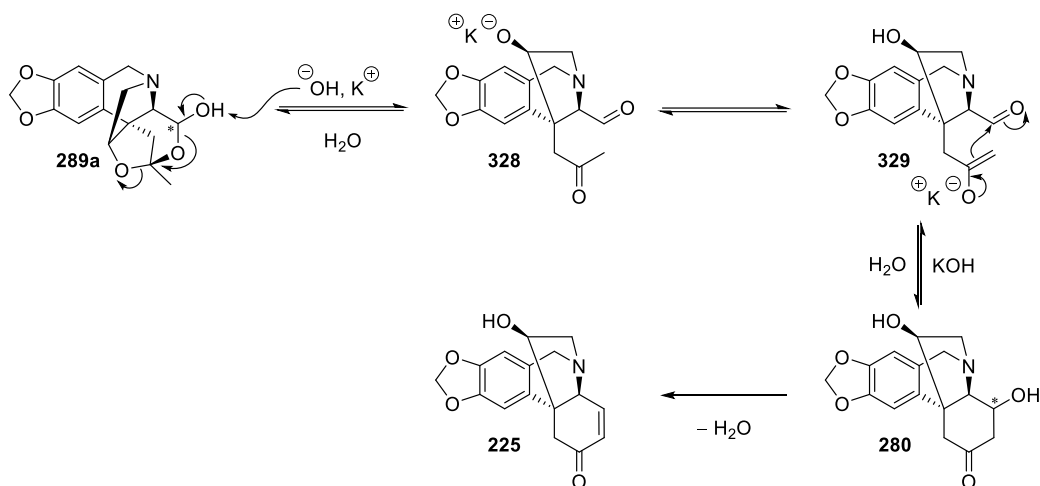


Abbildung 42: Produkte der Aldolreaktion unter Phasentransferkatalyse.

Dabei konnte durch dünnschichtchromatographische Überwachung des Reaktionsfortschritts zunächst die Bildung des Dioxepanols **289a** beobachtet werden. Dies legte die Vermutung nahe, dass die Entstehung des erst im weiteren Verlauf der Reaktion auftretenden Aldolkondensationsprodukts **225** über ein intermediäres Dioxepanol **289a** abläuft (siehe Schema 145), was durch Umsetzung des isolierten Dioxepanols **289a** unter denselben Bedingungen bestätigt werden konnte.

Dabei sollte einer Deprotonierung der Hydroxyfunktion des Halbacetals die Öffnung der cyclischen Ketalstruktur zu Alkoholat **328** folgen, welches durch Umprotonierung unter den wässrigen, basischen Bedingungen zu Enolat **329** führen sollte. Dieses wiederum sollte nach der geplanten intramolekularen Aldoladdition in der Bildung eines 3-Hydroxycyclohexanons **280** resultieren, welches unter Kondensation in Cyclohexenon **225** übergeht.



Schema 145: Mechanismus der Aldolkondensation über ein intermediäres Dioxepanol **289a**.

Die Umsetzung des Dioxepanols **289a** unter direkter Einwirkung basischer Bedingungen durch DBU oder Natriumhydrid in Tetrahydrofuran sowie Kaliumhydroxid in Methanol führte hingegen jeweils zur Zersetzung des Ausgangsmaterials.

Da im Gegensatz zu der Aldolreaktion mit Bariumhydroxid unter den Bedingungen mit Kaliumhydroxid kein Aldoladditionsprodukt **280** sondern lediglich Kondensationsprodukts **225** isoliert werden konnte, liegt die Vermutung nahe, dass diese Reaktion über ein intermediäres (11*S*)-konfiguriertes Hydroxycyclohexanon **280** erfolgt sein muss (siehe Abbildung 43). Ein solches sollte aufgrund der pseudo-axialen Stellung des C11-Hydroxysubstituenten leichter zur Kondensation führen.

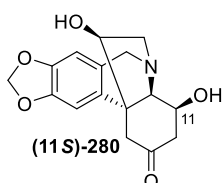


Abbildung 43: Hydroxycyclohexanon (11*S*)-**280** als vermutetes Intermediat der Aldolkondensation mit Kaliumhydroxid.

Dies wiederum deutet auf das Durchlaufen eines Übergangszustands **329a** bzw. **329.1a** hin, welcher einen Angriff des Enolats an der *S*-Seite des Aldehyds ermöglicht (siehe Abbildung 44).

Der unterschiedliche Reaktionsverlauf der Aldolreaktionen mit Barium- bzw. Kaliumhydroxid könnte trotz vergleichbarer Größen der beteiligten Kationen (Bariumkation: Ionenradius 1.35 Å bzw. Kaliumkation: Ionenradius 1.38 Å)^[255] auf Unterschiede bezüglich der Größe der jeweiligen Hydrathülle bzw. der Austauschbarkeit der Liganden zurückzuführen sein. Die Anordnung **329a** könnte dabei in Analogie zu Kronenetherkomplexen durch die Koordination der drei Sauerstoffatome an ein darüber liegendes Kaliumkation stabilisiert werden. Eine Anordnung **329.1a**, in welcher die Ausrichtung des Aldehyds durch eine Wasserstoffbrückenbindung mit der C12-OH-Gruppe stabilisiert würde, wäre ebenfalls denkbar. Die Newman-Projektionen **329aN** bzw. **329.1aN** zeigen, dass eine Deprotonierung der C9-Position auch hier innerhalb

beider Anordnungen durch die *anti*-periplanare Ausrichtung der Carbonylgruppe der Aldehydfunktion zur C9-H-Bindung erschwert sein sollte.

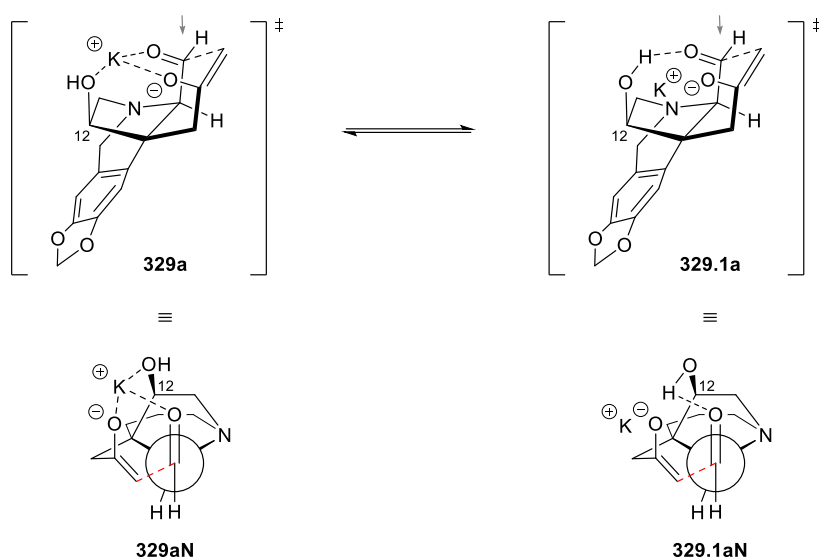


Abbildung 44: Möglicher Übergangszustand **329a** bzw. **329.1a** für die intramolekulare Aldolreaktion mit Kaliumhydroxid. (In den Newman-Projektionen **329aN** bzw. **329.1aN** fehlt der aromatische Rest aus Gründen der Übersichtlichkeit.)

Die Struktur des Kondensationsprodukts Cyclohexenon **225** konnte durch 2D-NMR-Spektroskopie aufgeklärt werden (siehe Abbildung 45). Dabei bestätigen HMBC-NMR-Kontakte zwischen H-9 und C16 sowie H-11 und C15 einen erfolgreichen Aufbau des D-Rings. NOE-Kontakte zwischen H-9 und H_a-8 sowie H_b-14 belegen den Erhalt der (*S*)-Konfiguration an C9, was durch die β -seitigen NOE-Kontakte zwischen H_b-8 und H_a-13 sowie H_b-13 und H-11 bekräftigt wird.

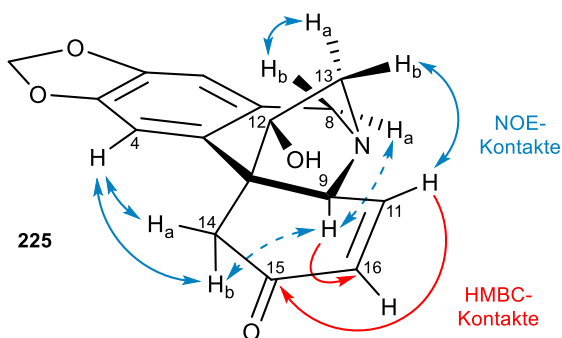


Abbildung 45: Strukturklärung des Cyclohexenons **225**. Veranschaulichung wichtiger HMBC- (rote Pfeile) sowie NOE- (blaue Pfeile) Kontakte. (Unterhalb der Zeichenebene liegende Kontakte werden gestrichelt dargestellt.)

Die Verifizierung der Struktur inklusive der relativen Konfiguration gelang zudem durch Röntgenkristallstrukturanalyse (siehe Abbildung 46). Die Kristallstruktur des Cyclohexenons **225** bestätigt das Vorliegen des

pentacyclischen Systems sowie die *trans*-Anordnung des Protons H-9 bezüglich der überbrückenden C₂-Einheit (C12-C13) und belegt somit die erfolgreiche Fertigstellung des Grundgerüsts der α -Crinan-Alkaloide.

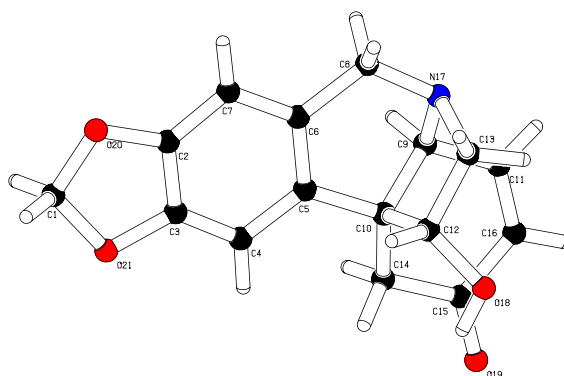


Abbildung 46: Kristallstruktur des Cyclohexenons **225**.

Die Bildung des Oxazinans **327** als Nebenprodukt der Reaktion ist auf eine intramolekulare Oxa-Michael-Reaktion^[193,47] zurückzuführen. Die häufig durch eine geringe Reaktivität charakterisierte Reaktion^[256] scheint an dem vorliegenden Substrat aufgrund der Fixierung des nukleophilen Sauerstoffs in unmittelbarer räumlicher Nähe des Michael-Akzeptors begünstigt zu sein (siehe Abbildung 47). Bedingt durch das rigide Ringsystem befindet sich der Sauerstoff an C12 direkt oberhalb des π^* -Orbitals des Michaelakzeptors, wodurch ein Angriff deutlich erleichtert werden sollte.

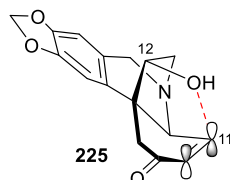


Abbildung 47: Räumliche Nähe der Hydroxygruppe an C12 zum Michael-Akzeptor des Cyclohexenons **225**.

Die Struktur des Oxazinans **327** leitet sich von der des Cyclohexenons **225** ab und konnte ebenfalls durch 2D-NMR-Spektroskopie aufgeklärt werden (siehe Abbildung 48).

Dabei weisen die Kontakte zwischen H_a-16 und C11, H_b-16 und C9 sowie H-11 und C15 auf das Vorliegen des D-Rings hin. Sie zeichnet sich zudem durch einen HMBC-Kontakt zwischen H12 und C11 aus, was auf eine Verknüpfung zwischen C11 und C12 durch den C12-Sauerstoff hindeutet. Die NOE-Kontakte zwischen H-9 und H_a-8 sowie H_b-16 bestätigen zusammen mit dem Kontakt zwischen H_b-8 und H_b-13 die hierzu notwendige (*R*)-Konfiguration an C9 sowie ein (*S*)-konfiguriertes C11. Die neue Sauerstoffbrücke zwischen C11 und C12 führt zudem zu einer Verzerrung des Moleküls, was die Intensivierung des Kontakts zwischen H12 und H_a-14 im Vergleich zu dem bereits beschriebenen Phenanthridinderivat Cyclohexenon **225** zur Folge hat. Zudem ergibt sich dadurch ein schwacher Kontakt zwischen H_a-13 und H-11.

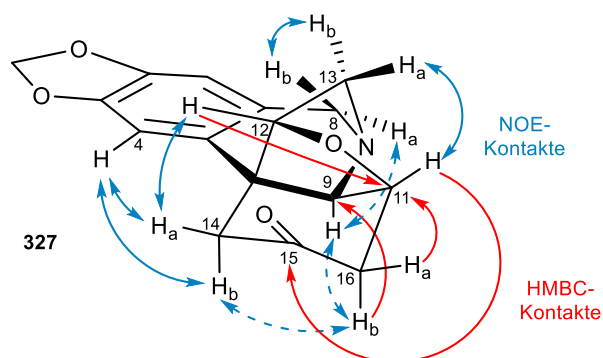
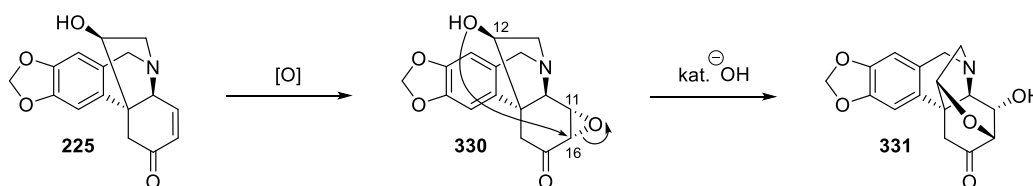


Abbildung 48: Strukturklärung des Oxazinans **327**. Veranschaulichung wichtiger HMBC- (rote Pfeile) sowie NOE- (blaue Pfeile) Kontakte. (Unterhalb der Zeichenebene liegende Kontakte werden gestrichelt dargestellt.)

Die vermutlich bedingt durch die hohe Rigidität nur sehr geringe Löslichkeit des Cyclohexenons **225** in den gängigen Lösungsmitteln – Aceton, Chloroform, Methanol, Acetonitril, Tetrahydrofuran sowie Dichlormethan, worin die höchste Löslichkeit erzielt werden konnte – erschwerte eine Trennung sowohl mittels Säulenchromatographie als auch per HPLC, da zum Aufbringen auf die jeweilige Säule eine große Lösungsmittelmenge benötigt wurde. Es empfiehlt sich daher die Adsorption des Rohprodukts auf Kieselgel. Die Isolierung der drei Produkte erwies sich dennoch als problematisch, da eine Säulenchromatographie mit einer Mischung aus Essigsäureethylester und Methanol als mobile Phase zwar eine Trennung, jedoch zudem einen hohen Substanzverlust zur Folge hatte. Bei Verwendung eines Laufmittelgemischs aus Essigsäureethylester und Isopropanol konnte hingegen keine vollständige Abtrennung des Dioxepanols **289a** erzielt werden. Eine daher angestrebte, vollständige Umsetzung des intermediär gebildeten Dioxepanols **289a** konnte dabei nicht durch längere Reaktionszeiten, sondern lediglich durch Erhöhung der Basenäquivalente (insgesamt 30 Äquivalente) erzielt werden. Dies hatte jedoch ebenfalls nicht die gewünschte Steigerung der Ausbeute, sondern den zusätzlichen Verlust von Substanz zur Folge.

Es konnten erneut keine Hinweise auf eine Entstehung C9-epimerer Produkte gefunden werden.

Die Abtrennung eines weiteren Nebenprodukts aus der Säulenfraktion des Cyclohexenons **225** war lediglich mittels HPLC möglich, wobei Oxazepan **331** mit einer Ausbeute von 1% isoliert werden konnte. Dessen Bildung ist vermutlich durch oxidative Bedingungen durch den während der Reaktion anwesenden Luftsauerstoff zu erklären (siehe Schema 146).



Schema 146: Vermuteter Mechanismus zur Entstehung des Oxazepans **331**.

Ausgehend von Cyclohexenon **225** könnte durch ein Oxidationsäquivalent Oxiran **330** erhalten werden, wobei der Angriff auf der frei zugänglichen α -Seite des Moleküls stattfinden sollte. Eine anschließende Öffnung des Epoxids durch den nukleophilen Sauerstoff an C12 würde in der Bildung des Oxazepans **331** resultieren, wobei ein Angriff an C16 aufgrund stereoelektronischer Effekte günstiger erscheint.

Eine analoge Oxazepanstruktur wird auch bei natürlich vorkommenden Analoga wie dem (+)-Apo-haemanthamin beobachtet,^[257] welches zudem semisynthetisch aus (+)-Crinamin zugänglich ist.^[38,28]

Bei der Struktur des Nebenprodukts Oxazepan **331** lässt sich der D-Ringschluss durch HMBC-Kontakte zwischen H-16 und C9 sowie C11 und zwischen H-11 und C15 belegen (siehe Abbildung 49). Ein zusätzlicher Kontakt zwischen H-16 und C12 deutet auf eine Überbrückung von C12 und C16 durch den Sauerstoff an C12 hin, wodurch sich eine (*R*)-Konfiguration an C16 ergibt. Die dadurch bedingte Molekülgeometrie führt vermutlich dazu, dass der bei den übrigen Phenanthridinderivaten **301**, **225** und **327** vorhandene NOE-Kontakt zwischen H-4 und H_b-14 nicht mehr beobachtet werden kann. Die (*R*)-Konfiguration an C9 lässt sich erneut durch die NOE-Kontakte zwischen H-9 und H_a-8 sowie H_b-14 bestätigen, was durch den Kontakt zwischen H_b-8 und H_b-13 bekräftigt wird. Für das neu entstandene stereogene Zentrum an C11 kann durch den Kontakt zwischen H_a-13 und H-11 eine (*S*)-Konfiguration angenommen werden.

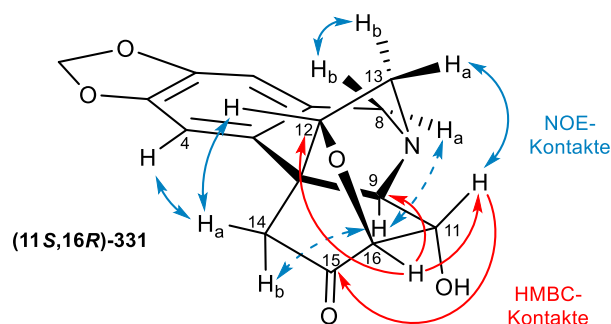
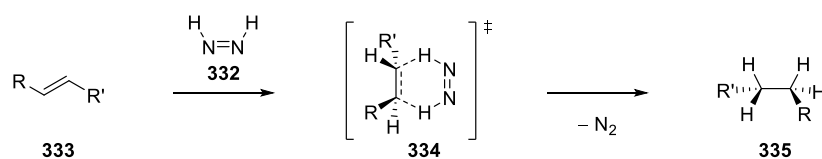


Abbildung 49: Strukturklärung des Oxazepans **331**. Veranschaulichung wichtiger HMBC- (rote Pfeile) sowie NOE- (blaue Pfeile) Kontakte. (Unterhalb der Zeichenebene liegende Kontakte werden gestrichelt dargestellt.)

Die erfolgreiche Aldolreaktion zum Aufbau des D-Rings ermöglichte die Darstellung der Phenanthridinderivate **301** und **225**, wobei für Cyclohexenon **225** die Verifizierung der Struktur durch Röntgenkristallstrukturanalyse erreicht werden konnte. Die damit einhergehende Fertigstellung des pentacyclischen α -Crinan-Grundgerüsts markiert einen wichtigen Erfolg in der Totalsynthese von Crinan-Alkaloiden, da dieses den Ausgangspunkt sowohl für die Synthese von (+)-Crinamin (**42**) als auch, durch Variation der D-Ring-funktionalisierung, für dessen natürlich vorkommende Derivate darstellt.

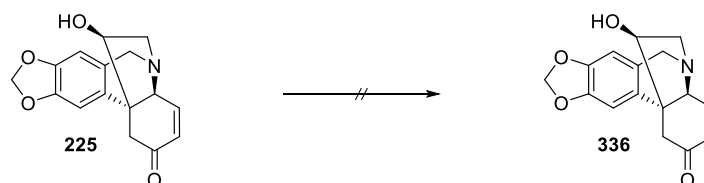
2.3.7 Funktionalisierung des D-Rings

Zu der im Anschluss angestrebten Funktionalisierung des D-Rings sollte zunächst eine reduktive Entfernung der Enondoppelbindung erfolgen. Dazu sollte zum Schutz der im Molekül vorhandenen Benzylamin-gruppierung eine Hydrierung unter Verwendung von Diimin (**332**) durchgeführt werden, welche sich durch eine hohe Substratspezifität und milde Reaktionsbedingungen auszeichnet. Auf Grundlage stereochemischer Untersuchungen wird dafür ein stereospezifischer Wasserstofftransfer durch *syn*-Addition an ein Alken **333** über einen konzertierten Mechanismus angenommen, wobei ein cyclischer Übergangszustand **334** im Sinne einer pericyclischen Reaktion durchlaufen werden sollte (siehe Schema 147).^[258]



Schema 147: Mechanismus der Hydrierung mit Diimin (**332**).

Der beschriebene Mechanismus setzt das *cis*-Isomer **332** des Diimins als aktiven Wasserstoffüberträger voraus, welches jedoch noch nicht spektroskopisch beobachtet werden konnte. Vermutlich liegt dieses im Gleichgewicht mit dem stabileren *trans*-Isomer vor. Aufgrund der hohen Instabilität sowie der Licht- und Temperaturempfindlichkeit beider isomerer Formen konnten lediglich ein massenspektrometrischer Nachweis für Diimin sowie infrarotspektroskopische Hinweise auf *trans*-Diimin erhalten werden.^[259] Da die Disproportionierung zu Hydrazin und elementarem Stickstoff eine bedeutende Konkurrenzreaktion zur Reduktion darstellt, ist der Einsatz überstöchiometrischer Mengen an Diimin zweckmäßig.^[260] Die Erzeugung von Diimin (**332**) ist *in situ* durch Ansäuern des Kaliumsalzes der Azodicarbonsäure möglich. Die Darstellung desselben erfolgte durch Umsetzung von Azodicarbonamid mit Kaliumhydroxid-Lösung nach einer Vorschrift von Thiele.^[261] Aufgrund der geringen Löslichkeit in Methanol wurde die Reduktion des Cyclohexenons **225** zu Cyclohexanon **336** in Dichlormethan durchgeführt^[125] (siehe Schema 148). Dabei wurde unter Lichtausschluss auch mit insgesamt 65 Äquivalenten des Azodicarbonsäurekaliumsalzes sowie 50 Äquivalenten Essigsäure kein Umsatz erzielt. Es konnte lediglich Edukt **225** reisoliert werden.



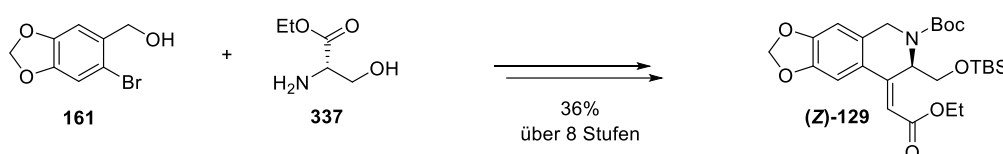
Schema 148: Hydrierung zu Cyclohexanon **225**.

Möglicherweise ist die geringe Reaktivität der Doppelbindung des Cyclohexenons **225** auf deren Polarisierung durch die in Konjugation vorliegende Carbonylgruppe zurückzuführen.^[262] Für Diimin wird die höchste Reaktivität gegenüber unpolaren, *trans*-konfigurierten Doppelbindungen beschrieben.^[260]

2.4 Zusammenfassung

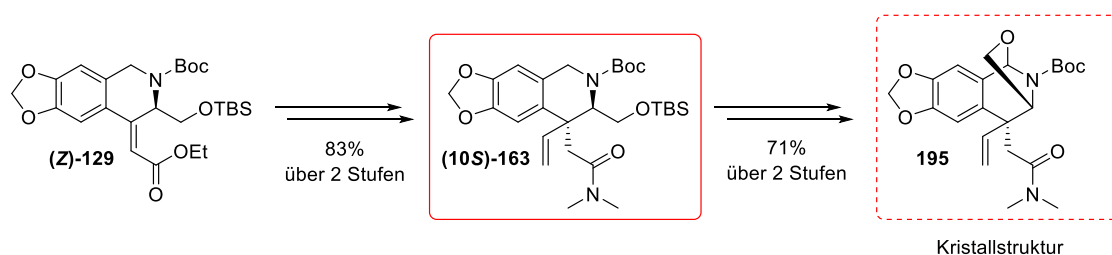
Die Fortführung der von Bösche,^[96] Hack,^[100] Urgast^[101] und Bernhard^[26] entwickelten „*ex chiral-pool*“-Strategie erlaubte die Darstellung wichtiger Schlüsselintermediate in der Totalsynthese von Crinan-Alkaloiden durch den stereoselektiven Aufbau des quartären Zentrums, den Aufbau des vollständig funktionalisierten E-Rings sowie die Fertigstellung des Grundgerüsts durch Einführung des fehlenden C₁-Segment und die Cyclisierung des D-Rings.

Die Darstellung des Tetrahydroisochinolins (**Z**)-**129** gelang ausgehend von 2-Brompiperonylalkohol (**161**) und L-Serinethylester (**337**) mit einer Ausbeute von 36% über acht Stufen nach der von Bernhard^[26] auf Grundlage der Synthesestrategie nach Hack^[100] und Urgast^[101] entwickelten racemisierungsfreien Synthese (siehe Schema 149).



Schema 149: Aufbau des Tetrahydroisochinolingerüsts.

Durch Beibehaltung der TBS-Schutzgruppe und Optimierung der Reduktion des Tetrahydroisochinolins (**Z**)-**129** gelang der Aufbau des quartären Zentrums als Schlüsselschritt der Synthese analog zu der in der Masterarbeit^[116] durchgeführten Reaktion mittels Meerwein-Eschenmoser-Claisen-Umlagerung^[64–66,60] stereoselektiv durch effiziente asymmetrische Induktion, wobei 4-Pentensäureamid (**10S**)-**163** mit einer Ausbeute von 83% über zwei Stufen erhalten wurde (siehe Schema 150). Die relative Konfiguration des neu aufgebauten stereogenen Zentrums konnte durch NOE-NMR-Analyse bestimmt und durch Röntgenkristallstrukturanalyse eines Derivats **195** des Umlagerungsprodukts **163** bestätigt werden.

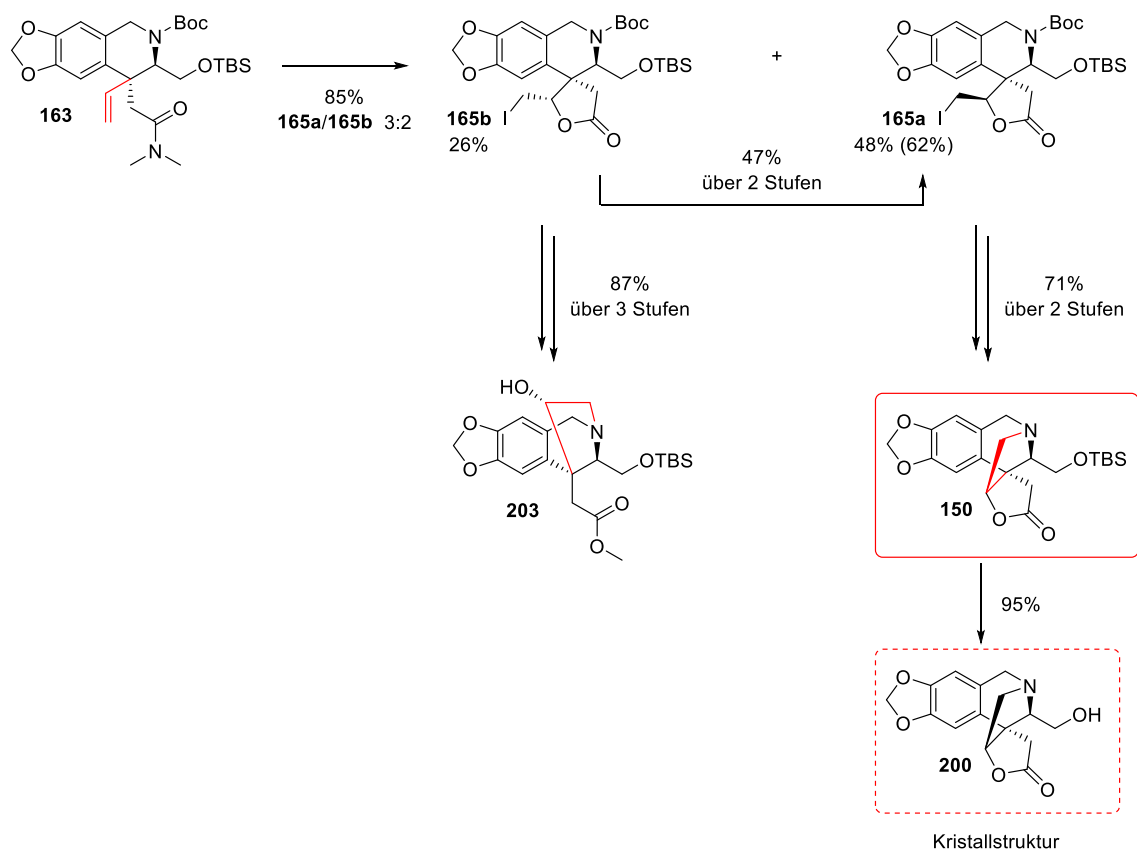


Schema 150: Aufbau des quartären Zentrums.

Die anschließend zur Aktivierung der Vinylereinheit notwendige Iodlactonisierung konnte ausgehend von 4-Pentensäureamid **163** mit einer Diastereoselektivität von 3:2 zugunsten des gewünschten (12*R*)-Epimers **165a** erreicht werden (siehe Schema 151). Zudem gelang eine Anreicherung und damit eine Steigerung der isolierten Ausbeute desselben von 48% auf 62% durch Recyclieren des (12*S*)-Epimers **165b**. Mit beiden Epimeren konnte zudem die Cyclisierung zum Aufbau des E-Rings realisiert werden. Für das (12*S*)-Epimer

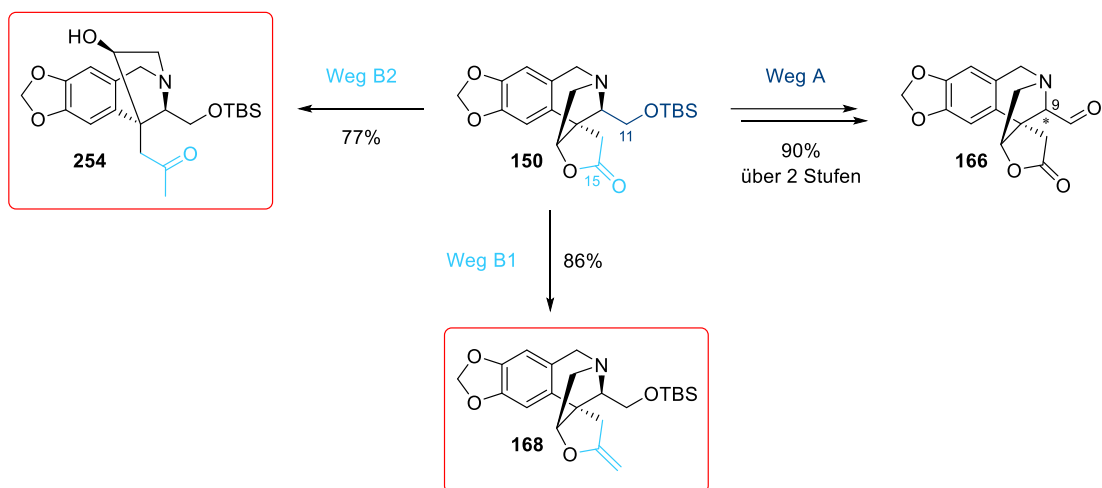
165b musste dazu nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe zunächst die Öffnung des Lactons erfolgen, um die intramolekulare nukleophile Substitution zu ermöglichen. Der (12*S*)-Alkohol **203** eröffnet dabei den Zugang zu Vorstufen von C12-*epi*-Analoga des Zielmoleküls.

Für (12*R*)-Epimer **165a** war hingegen analog zu den Ergebnissen der Masterarbeit^[116] die direkte Cyclisierung nach Deblockierung der Aminofunktion zu Lacton **150** möglich, welches mit einer Gesamtausbeute von 13% über 13 Stufen hergestellt werden konnte. Dieses stellt ein herausragendes Schlüsselintermediat für die Totalsynthese von (+)-Crinamin (**42**) dar, da es bereits drei der vier im Zielmolekül vorhandenen stereogenen Zentren mit korrekter Konfiguration aufweist. Durch Röntgenkristallstrukturanalyse des deblockierten Derivats **200** konnte zudem die absolute Konfiguration verifiziert werden.



Schema 151: Aufbau des E-Rings.

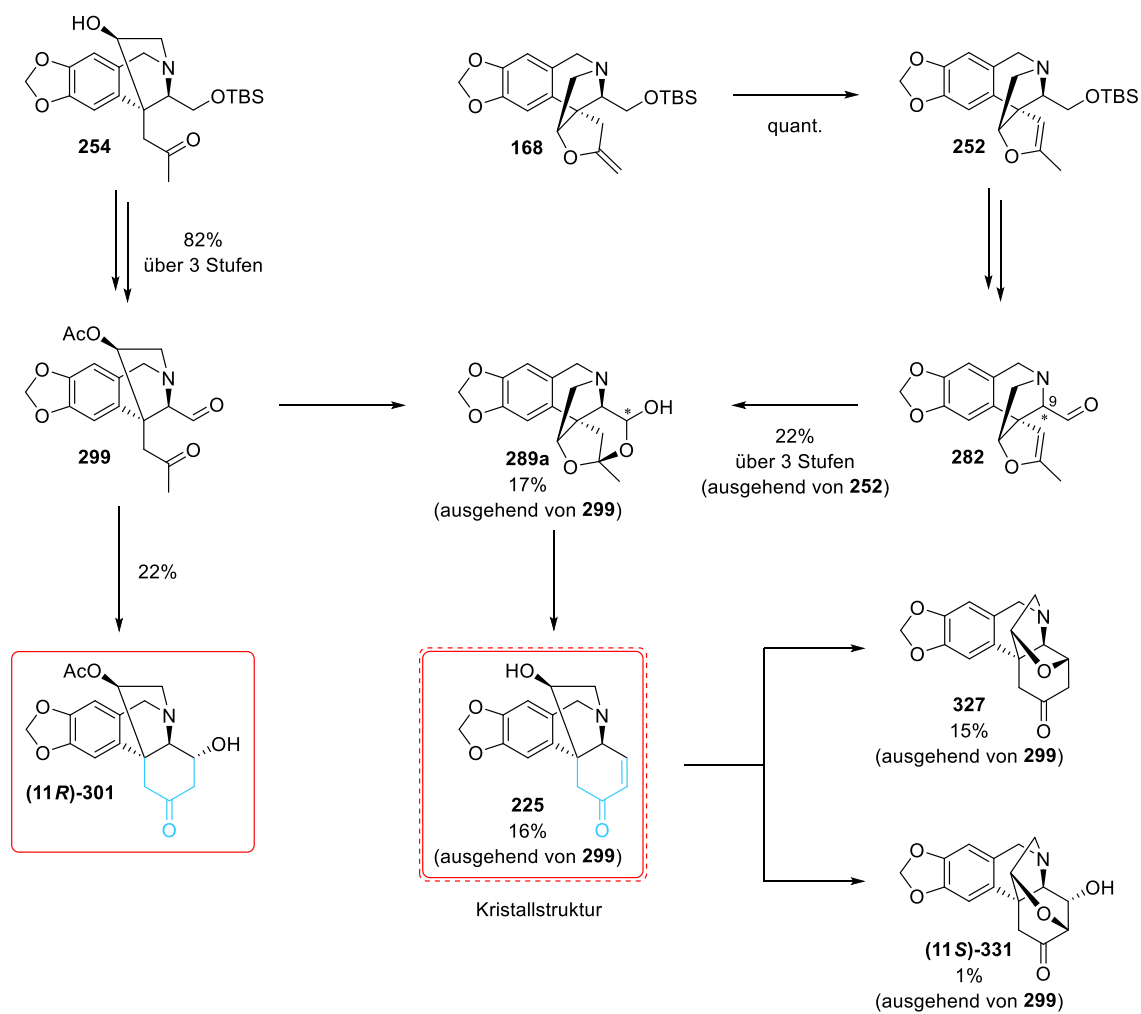
Die Einführung des fehlenden Kohlenstoffatoms an C11 (Weg A) konnte ausgehend von Lacton **150** aufgrund der hohen Epimerisierungstendenz des aus L-Serin (**119**) stammenden Stereozentrums an C9 in Aldehyd **166** nicht erfolgreich durchgeführt werden (siehe Schema 152). Die Verlängerung an C15 war hingegen sowohl durch Methylenierung (Weg B1) zu 2-Methylenoxolan **168** als auch durch direkte Addition einer Methyleneinheit (Weg B2) zu Keton **254** in hohen Ausbeuten möglich. Beide Derivate stellen als C₁₆-Grundkörper wichtige Vorläufer des Crinangerüsts dar.



Schema 152: Einführung des C₁-Segments.

Das durch Isomerisierung der Doppelbindung aus dem 2-Methylenoxolan **168** erhaltene 2-Methyl-2-oxolan **252** konnte im Anschluss durch Deblockierung, Oxidation und saure Hydrolyse der Enolethereinheit in Dioxepanol **289a** überführt werden, wobei bei dem intermediären Aldehyd **282** erneut eine Epimerisierung des C9-Kohlenstoffzentrums zu verzeichnen war (siehe Schema 153).

Ausgehend von Hydroxyketon **254** konnte durch Einführung einer Acetylschutzgruppe an der C12-Hydroxyeinheit, Deblockierung der C11-Hydroxyfunktion und Oxidation 5-Oxohexanalderivat **299** in hoher Ausbeute zugänglich gemacht werden. Durch Aldolcyclisierung unter basischen Bedingungen konnte mit Bariumhydroxid Aldoladditionsprodukt (**11R**)-**301** erhalten werden. Phasentransferkatalytische Bedingungen mit Kaliumhydroxid führten hingegen, vermutlich über ein intermediäres Dioxepanol **289a**, zur Bildung des Aldolkondensationsprodukts **225**. Dieses konnte dabei mit einer Gesamtausbeute von 1.3% über 18 lineare Stufen erhalten werden, wobei eine Verifizierung der Struktur durch Röntgenkristallstrukturanalyse gelang. Die zudem isolierten Nebenprodukte Oxazinan **327** und Oxazepan (**11S**)-**331** gingen vermutlich unter den Reaktionsbedingungen aus Cyclohexanon **225** hervor.



Schema 153: Aufbau des D-Rings.

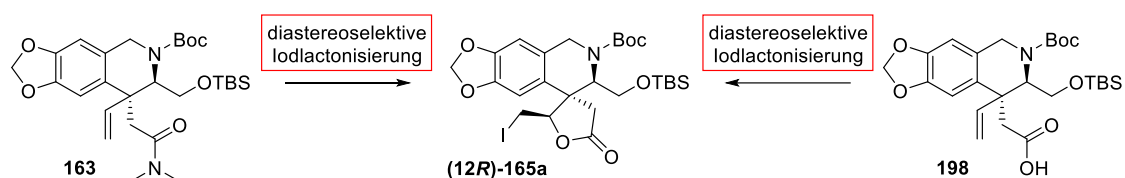
Die durch den erfolgreichen Aufbau des D-Rings erhaltenen Phenanthridinderivate Hydroxycyclohexanon **(11R)-301** und Cyclohexanon **225** repräsentieren die Fertigstellung des pentacyclischen Grundgerüsts der α -Crinan-Alkaloide und damit wichtige Schlüsselintermediate in der Totalsynthese. Sie stellen zudem zusammen mit den Nebenprodukten Oxazinan **327** und Oxazepan **(11S)-331** vier strukturell interessante Derivate des Zielmoleküls dar.

2.5 Ausblick

Die vorliegende Arbeit stellt den Ausgangspunkt zur Vervollständigung der Totalsynthesen von Crinan-Alkaloiden dar. Zukünftige Untersuchungen könnten nach Optimierung einiger Ausbeuten bei der Funktionalisierung des D-Rings zur Fertigstellung von (+)-Crinamin (**42**) ansetzen. Die verfolgte Synthesestrategie bietet zudem an verschiedenen Stellen die Möglichkeit der Synthese von Derivaten des Zielmoleküls, welche im Folgenden vorgestellt werden sollen.

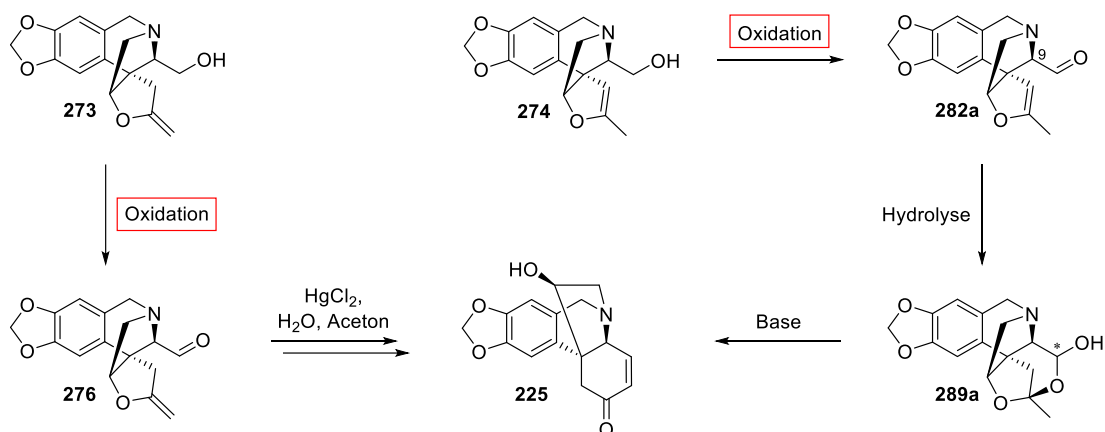
(+)-Crinamin und Analoga

Zur Optimierung der Synthese wäre zunächst eine gezielte Darstellbarkeit des (12*R*)-Iodlactons **165a** durch eine höhere Selektivität bei der Iodlactonisierung von Vorteil (siehe Schema 154). Dies könnte einerseits durch Testung weiterer Lösungsmittelkombinationen und Iodlieferanten^[263] ausgehend von Amid **163** oder Säure **198** durch Substratsteuerung oder alternativ durch Verwendung eines chiralen Katalysatorsystems^[142,263,264] erfolgen.



Schema 154: Diastereoselektive Iodlactonisierung zum gewünschte Epimer (**12*R***)-**165a**.

Zur Optimierung der Syntheseroute über die Methylenierung, sollten verbesserte Methoden zur Oxidation der Hydroxyfunktion in den beiden cyclischen Enolethern **273** und **274** gefunden werden, um sowohl eine Ketalbildung als auch eine Epimerisierung an C9 zu unterbinden (siehe Schema 155).

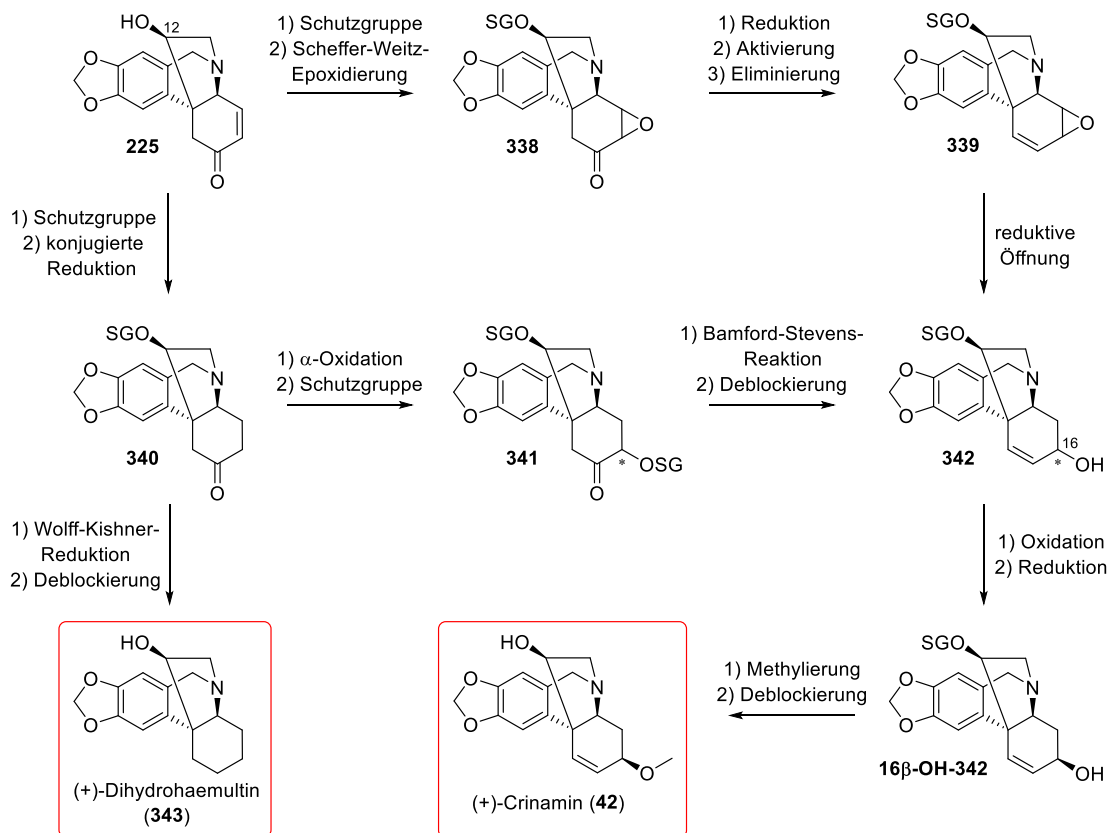


Schema 155: Verwendung der deblockierten Methylenierungsprodukte **273** und **274** zum Aufbau des Cyclohexenons **225**.

Dies könnte möglicherweise durch den Einsatz von Magnesium-*tert*-butanolat zur Erzeugung des Magnesiumalkoholats für eine Oxidation unter den Bedingungen nach Saigo *et al.*,^[224,223] erfolgen, um die Entstehung des α -Bromketals **289** zu verhindern. Alternativ könnte durch die Wahl einer sterisch anspruchsvolleren Base in einer Oxidation nach Dess und Martin^[159] eine Epimerisierung an C9 möglicherweise unterdrückt werden. Eine weitere Möglichkeit könnte aufgrund der milden Bedingungen eine biokatalytische Variante darstellen,^[265] wobei jedoch der hohe sterische Anspruch des Substrats problematisch sein könnte. Im Fall des reaktiveren 2-Methylenoxolans **273** könnte im Anschluss durch eine direkte Aldolcyclisierung des so erhaltenen Aldehyds **276** unter den vielversprechenden Bedingungen nach Ferrier^[215] und anschließende Kondensation Cyclohexenon **225** mit hoher Effizienz erhalten werden. Ausgehend von 2-Methyl-2-oxolen **274** könnte nach Hydrolyse des Enoethers in Aldehyd **282a** ein direkter Zugang zu Dioxepanol **289a** eröffnet werden. Dieses sollte durch basenkatalysierte Aldolcyclisierung nach bereits erarbeiteter Prozedur eine höhere Gesamtausbeute an Cyclohexenon **225** ermöglichen.

Zur Fertigstellung des Zielmoleküls durch Funktionalisierung des D-Rings sollte ausgehend von Cyclohexenon **225** nach geeigneter Schutzgruppenoperation an der C12-Hydroxygruppe zunächst eine Transformation der Enondoppelbindung vorgenommen werden (siehe Schema 156).

Zum einen könnte durch Scheffer-Weitz-Epoxidierung^[84] Oxiran **338** erhalten werden, woraus durch Umsetzung des Ketons in einer Reduktions-Aktivierungs-Eliminierungs-Sequenz Cyclohexen **339** generiert werden könnte. Durch reduktive Öffnung des Epoxids sollte anschließend Cyclohexenol **342** zugänglich sein.



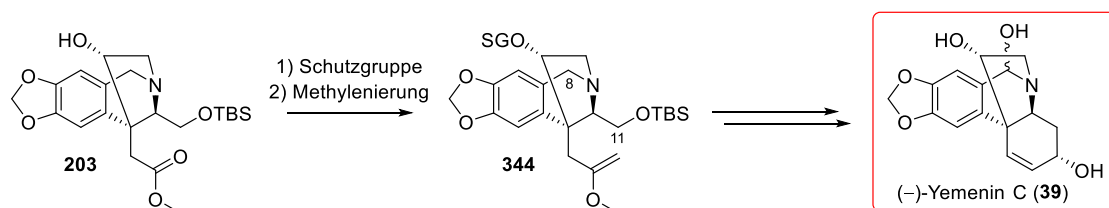
Schema 156: Fertigstellung des (+)-Crinamins (**42**) durch Funktionalisierung des D-Rings.

Alternativ könnte, da eine Entfernung der polarisierten Doppelbindung durch Hydrierung mit Diimin (**332**) nicht erfolgreich war, diese durch konjugierte Reduktion des α,β -ungesättigten Systems unter Verwendung von K-Selektrid^[266] oder weichen Hydridendonoren wie Kupfer^[267]- oder Siliciumhydrid^[268]-Verbindungen zu Cyclohexanon **340** denkbar sein. Eine anschließende α -Oxidation^[121] sollte zu α -Oxycarbonylverbindung **341** führen, welche durch Bamford-Stevens-Reaktion^[126] ebenfalls zu Cyclohexenol **342** umgesetzt werden könnte. Das intermediäre Cyclohexanon **340** bietet zudem die Möglichkeit durch Entfernung der Ketofunktion^[122,123] und Freisetzung der Hydroxyfunktion das bereits beschriebene Analogon (+)-Dihydrohaemultin (**343**)^[269] darzustellen.

Ausgehend von Cyclohexenol **342** könnte, falls notwendig, durch Oxidation und anschließende asymmetrische katalytische Hydrierung^[270] oder Reduktion unter Verwendung eines sterisch anspruchsvollen Reduktionsmittels, welches ein Hydridion substratkontrolliert von der freier zugänglichen α -Seite in das Molekül einbringt, die korrekte Konfiguration an C16 eingestellt werden. Abschließende Transformationen sehen die Methylierung der C16-Hydroxyfunktion sowie die Freisetzung der C12-Hydroxyfunktion zur Fertigstellung des Zielmoleküls vor.

C12-epi-Analoga

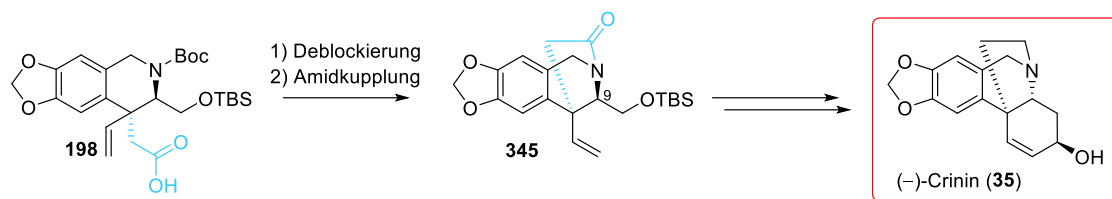
Zur Weiterführung der Synthese von C12-Epimeren des Zielmoleküls könnte für den Fall, dass ausgehend von Methylester **203** die Einführung des fehlenden Kohlenstoffatoms auch durch Variation der Bedingungen der Weinrebamid-Keton-Synthese^[112,157] nicht gelingt, analog zur vorgestellten Synthese eine Petasis-Olefinierung^[119] zu Enolether **344** durchgeführt werden (siehe Schema 157). Eine Umsetzung desselben nach Deblockierung und Oxidation der C11-Position unter Bedingungen nach Ferrier^[215] sollte den Aufbau des D-Rings ermöglichen. Wie bei der Darstellung des kristallinen Derivats **195** des Umlagerungsprodukts **163** gezeigt werden konnte, sollte eine Oxidation der C8-Position durch Braunstein möglich sein, um beispielsweise das Substitutionsmuster von Yemenin C (**39**) zu erhalten.



Schema 157: Aufbau von C12-Epimeren des Zielmoleküls.

β -Crinan-Analoga

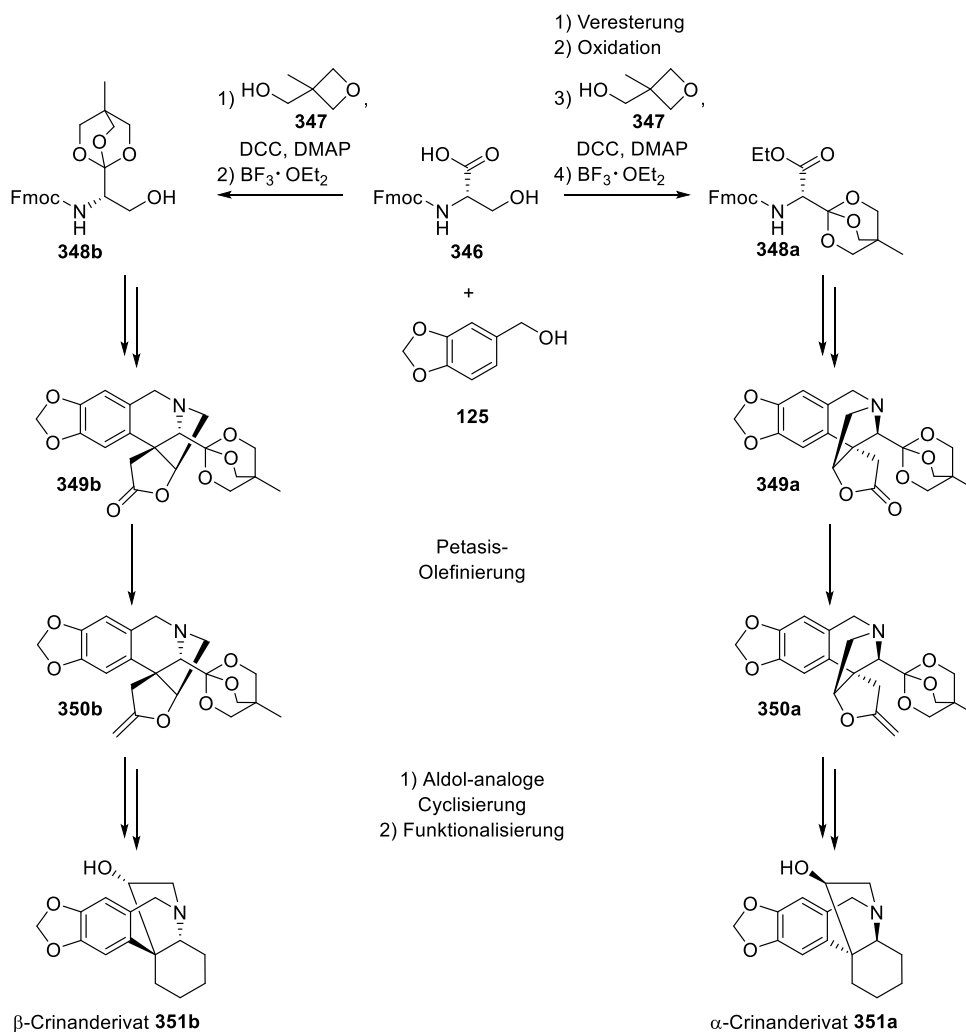
Wie bereits in der Masterarbeit^[116] gezeigt werden konnte, besteht für die von dem bifunktionellen Umlagerungsprodukt **163** abgeleitete Säure **198** die Möglichkeit, den Aufbau des E-Rings durch Deblockierung des Stickstoffs und Amidkupplung auf der α -Seite des Moleküls zu realisieren (siehe Schema 158). Ein solches Amid **345** könnte nach Inversion des Stereozentrums an C9 durch Oxidation der C11-Position den Zugang zu (-)-Crinin und dessen Analoga eröffnen.



Schema 158: Aufbau von Derivaten mit β -Crinangrundkörper.

Alternative Route

Eine alternative Strategie zur Synthese von Crinan-Alkaloiden beinhaltet die Verwendung eines Orthoesters als Maskierung für ein *N*-geschütztes L-Serin **346**^[271] (siehe Schema 159). Dazu sollte entweder die Säure- oder die Hydroxyfunktion nach Oxidation durch gezielte Transformation selektiv in die Orthoester **348a** bzw. **348b** überführbar sein. Dies würde eine gezielte Nutzung beider C₁-Segmente der Serineinheit für dieselbe Reaktionsfolge erlauben und somit eine flexible Synthesestrategie einleiten, welche den Zugang sowohl zu β - als auch zu α -Crinanderivaten ermöglicht.



Schema 159: Alternative, flexible Synthesestrategie durch Verwendung von L-Serinorthoestern **348a** bzw. **348b**.

Die Bildung der Orthoester kann dazu durch Veresterung mit 3-Methyl-3-hydroxymethyloxetan (**347**) und anschließende Lewisäure-katalysierte Umlagerung erreicht werden.^[271] Die Orthoesterfunktion könnte einerseits bereits zu einem frühen Zeitpunkt in der Synthese zur Einführung des im weiteren Verlauf zusätzlich benötigten Kohlenstoffatoms genutzt werden.

Alternativ könnte getestet werden, ob der empfindliche und sterisch anspruchsvolle Orthoester für den weiteren Syntheseverlauf über eine analog zu der in der Arbeit vorgestellten Reaktionsfolge bis zu Lacton **349a** bzw. **349b** beibehalten werden kann. Die Einführung des fehlenden Kohlenstoffatoms könnte anschließend analog durch Petasis-Olefinierung^[119] zu 2-Methylenoxolan **350a** bzw. **350b** erfolgen. Deren Öffnung unter Bedingungen nach Ferrier^[215] könnte eine Bodroux-Tschitschibabin-analoge^[272] Cyclisierung in Anlehnung an Arbeiten von Ding und Ghosez^[273] durch einen Angriff des Enolats am Orthoester und somit den Aufbau des D-Rings in **351a** bzw. **351b** ermöglichen.

Die erarbeiteten Reaktionssequenzen zur Fertigstellung des Crinangrundgerüsts sollten sich somit auch auf alternative Syntheserouten übertragen lassen und bilden damit die Grundlage für alle weiteren Untersuchungen zur Totalsynthese von (+)-Crimamin und Analoga.

3 Experimenteller Teil

3.1 Materialien und Methoden

3.1.1 Reagenzien und präparative Methoden

3.1.1.1 Chemikalien und Lösungsmittel

Die verwendeten Ausgangskemikalien und Reagenzien aller Synthesen wurden von den Firmen *ABCR-Feinchemikalien*, *Acros Organics*, *Alfa Aesar*, *Carbolution Chemicals*, *Carl Roth*, *Fisher Scientific*, *Fluka*, *Honeywell*, *Janssen*, *Merck*, *Riedel-de Haen*, *Sigma-Aldrich*, *TCI Deutschland* sowie *VWR* bezogen und – soweit nicht anders angegeben – ohne weitere Trocknung bzw. Reinigung eingesetzt.

Die Chemikalien L-Serinesterhydrochlorid und 2-Brompiperonylalkohol waren im Rahmen anderer Arbeiten bzw. im OC-Praktikum für Lehramtskandidaten der Chemie her- und zur Verfügung gestellt worden.

Die absoluten Lösungsmittel Acetonitril, Dichlormethan (DCM), Diethylether, Tetrahydrofuran (THF) und Toluol wurden von der Firma *Sigma-Aldrich* (Pure-Pac®) bezogen und mit Hilfe der Lösungsmittel-trocknungsanlage MB SPS-800 der Firma *MBraun* getrocknet und unter Schutzgasatmosphäre (Argon) entnommen. Die absoluten Lösungsmittel 1,4-Dioxan, Methanol und Isopropanol wurden trocken und über Molsieb von der Firma *Acros Organics* bezogen. Ethanol wurde als absolutes Lösungsmittel von der Firma *Sigma-Aldrich* bezogen und über Molsieb (3 Å, 4–8 mesh) der Firma *Acros Organics* gelagert.

Die für dünn-schicht- bzw. säulen-chromatographische Verfahren sowie HPLC-Trennungen verwendeten *technical grade* Lösungsmittel *n*-Hexan, Petrolether (PE) und Essigsäureethylester (EE) wurden vor Gebrauch destilliert. In einigen Fällen zugesetztes Triethylamin wies den Reinheitsgrad *pro analysi* auf.

Deuterierte Lösungsmittel wurde von der Firma *Deutero* bezogen. Deuteriertes Chloroform wurde über Aluminiumoxid (60 G neutral) der Firma *Merck* gelagert.

3.1.1.2 Reaktionsführung

Zur Gewährleistung von Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden Reaktionen in absoluten Lösungsmitteln und unter Schutzgasatmosphäre (Argon) durchgeführt. Der Druckausgleich wurde durch Verwendung eines mit Argon gefüllten Ballons, welcher mit Hilfe einer Kanüle durch ein Septum gestochen wurde, sichergestellt. Hierfür verwendete Apparaturen wurden zuvor dreimal im Feinvakuum mit einer Heißluftpistole erhitzt und anschließend mit Argon belüftet. Die Zugabe von Chemikalien erfolgte im Argongegenstrom oder mittels Einwegspritze durch ein Septum. Die Homogenisierung aller Reaktionen wurde – soweit nicht anders angegeben – mit Hilfe eines Magnetrührkerns erreicht. Für alle nach Freisetzung des basischen und oxidationsempfindlichen tertiären Stickstoffs aus dem *tert*-Butylcarbammat hergestellten Verbindungen (ab Abschnitt 3.2.3) wurde die Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum bei einer Wasserbadtemperatur von lediglich 32 °C und eine Belüftung mit Argon vorgenommen.

3.1.2 Analytische Methoden

3.1.2.1 Kernmagnetresonanz (NMR)-Spektroskopie

Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte durch die Abteilung für Molekül-NMR-Spektroskopie des Instituts für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Die Messungen wurden an den folgend aufgelisteten vier verschiedenen Kernresonanzspektrometern der Firma *Bruker* bei – soweit nicht anders angegeben – 23 °C durchgeführt.

Avance III HD 300 ^1H -NMR (300 MHz), ^{13}C -NMR (75 MHz)

Avance II 400 ^1H -NMR (400 MHz), ^{13}C -NMR (101 MHz)

Avance III HD 400 ^1H -NMR (400 MHz), ^{13}C -NMR (101 MHz)

Avance III 600 ^1H -NMR (600 MHz), ^{13}C -NMR (151 MHz)

Die Angabe in den jeweiligen analytischen Daten beinhaltet die Auflistung der chemischen Verschiebung δ der Signale vom Tief- ins Hochfeld als dimensionslose, charakteristische Größe in ppm relativ zum Standard Tetramethylsilan. Die Referenzierung erfolgte dabei in Bezug auf das Resonanzsignal des Restanteils an nicht-deutertem Lösungsmittel. Die Referenzwerte für die chemische Verschiebung δ der verwendeten Lösungsmittel sind

Chloroform- δ (CDCl_3) δ : 7.26 ppm (^1H -NMR), 77.16 ppm (^{13}C -NMR)

Benzol- δ_6 (C_6D_6) δ : 7.16 ppm (^1H -NMR), 128.06 ppm (^{13}C -NMR).

Des Weiteren erfolgt bei ^1H -NMR-Spektren zur Beschreibung der Signale die Angabe von Multiplizität, Kopplungskonstante, Integral und die Zuordnung eines bestimmten Kerns. Die Multiplizität wird durch folgende Abkürzungen charakterisiert: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett). Im Fall aufgelöster, komplexerer Kopplungsmuster werden Kombinationen der Abkürzungen verwendet: dd (Dublett vom Dublett), dt (Dublett vom Triplet). Für symmetrische Signale wird der Signalschwerpunkt, für nicht eindeutig definierbare Multipletts ein Resonanzbereich als chemische Verschiebung δ angegeben. Letztere werden durch die Abkürzung m (Multiplett) charakterisiert. Die Angabe von Kopplungskonstanten nJ in Hz zur Beschreibung der Größe der Kopplung zwischen zwei Protonen erfolgt lediglich für definierbare Multipletts, wobei n die Anzahl der Bindungen zwischen den koppelnden Kernen angibt (2J beschreibt eine geminale Kopplung). Im Fall heteronuklearer Kopplung erfolgt zudem die Angabe der beteiligten Elemente im Index ($^nJ_{\text{HP}}$ für die Kopplung zwischen Wasserstoff- und Phosphoratom).

Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden ^1H -breitbandentkoppelt aufgenommen. Die Beschreibung der Signale beschränkt sich daher auf die Zuordnung des jeweiligen Kerns. Die im Fall einer Kopplung mit Phosphor auftretenden Multipletts wurden analog zu den ^1H -NMR-Spektren beschrieben.

Die Zuordnung folgt nicht der IUPAC-Nomenklatur, sondern einer willkürlichen Nummerierung des Kohlenstoffgerüsts der Molekülstruktur, welche in den jeweiligen analytischen Daten dargestellt ist. Die Zuordnung erfolgte für neue Verbindungen auf Grundlage von 2D-NMR-Experimenten wie COSY-, HSQC-, HMBC-, und NOE-Spektren. NOE-NMR-Spektren wurden zudem zur Bestimmung der Konfiguration neu aufgebauter stereogener Zentren herangezogen.

Doppelt auftretende Signalsätze sind in aller Regel durch ein Gleichgewicht zwischen Konformationsisomeren (Rotamere aufgrund von Amidmesomerie) zu begründen. Die Beschreibung der Spektren erfolgte in Form eines Datensatzes, wobei die Signale bei eindeutiger Trennung dem jeweiligen Isomer zugeordnet wurden. Die

Größe der Integrale leitet sich dabei nach dem angegebenen relativen Verhältnis der Isomere A und B (Normierung der Hauptkomponente auf 1) ab.

Im Fall von Gemischen, bedingt durch ein Gleichgewicht zwischen Konstitutionsisomeren (bzw. in speziellen Fällen auch im Gleichgewicht vorliegende Stereoisomere) oder nicht trennbare Diastereomere, erfolgte die Zuordnung in Form getrennter Datensätze zur jeweiligen Molekülstruktur. Ein relatives Verhältnis der Komponenten **X.1/X.2** (Normierung der Hauptkomponente auf 1) wurde ebenfalls angegeben.

Die Auswertung der Spektren wurde unter Verwendung der Software MestReNova (Version 14.0.1-23559) der Firma *Mestrelab Research S.L.* vorgenommen.

3.1.2.2 Massenspektrometrie

Exakte Massenbestimmungen erfolgten durch die Abteilung für Massenspektrometrie des Instituts für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Die Aufnahme der Massenspektren wurde an einem Massenspektrometer des Typs Q-ToF Ultima 3 der Firma *Waters Micromass* oder des Typs G6545A Q-ToF der Firma *Agilent* mit Elektronensprayionisation (ESI) vorgenommen. Der Probeneinlass erfolgte über ein 1260 Infinity II HPLC-System der Firma *Agilent* mit G7111B 1260 Quaternary Pump, G7129A 1260 Vialsampler und G7116A 1260 Multicolumn Thermostat. Die Messkalibrierung erfolgte am Tag der Messung mittels externen Standards. Die zu vermessende Substanz wurde hierzu in Methanol (Optima®) oder Acetonitril (Optima®) der Firma *Fisher Scientific* mit einer maximalen Konzentration von 0.1 mg/mL gelöst und in einigen Fällen zur Erleichterung der Ionenbildung mit Ameisensäure (0.1%) versetzt. Die Datenerfassung wurde unter Verwendung der Software MassHunter LC/MS Data Acquisition B.08.00 der Firma *Agilent*, die Analyse der Daten unter Verwendung der Software MassHunter Qualitative Analysis Navigator B.08.00 der Firma *Agilent* vorgenommen. Die Angabe in den jeweiligen analytischen Daten beinhaltet neben der Summenformel des betreffenden Kations dessen berechnete sowie gefundene hochaufgelöste Masse, jeweils mit einer Genauigkeit von vier Nachkommastellen. Die Massengenauigkeit der Messergebnisse ist besser als 5 ppm.

3.1.2.3 Infrarot (IR)-Spektroskopie

Die Aufnahme von Infrarotspektren erfolgte an einem IR-Spektrometer des Typs FT/IR-4100 A der Firma *Jasco*, welches über eine ATR-Einheit (*attenuated total reflection*) verfügt. Die Auswertung wurde unter Verwendung des Programms *Jasco Spectra Manager* für Windows vorgenommen.

Die Beschreibung der Spektren beinhaltet die Angabe der Wellenzahl $\tilde{\nu}$ in cm^{-1} der jeweiligen Absorptionsbanden, sowie deren Intensität, die durch folgende Abkürzungen charakterisiert wird: vs (*very strong*), s (*strong*), m (*medium*), w (*weak*), sh (*shoulder*) und br (*broad*).

3.1.2.4 Polarimetrie

Die Bestimmung des spezifischen Drehwinkels (Drehwert) erfolgte an einem Polarimeter des Typs 241 MC der Firma *Perkin-Elmer*. Für die Messung wurde eine Lösung der jeweiligen Substanz in Dichlormethan (Uvasol®) der Firma *Merck* vorzugsweise mit einer Konzentration von 1 g/100 mL eingesetzt. Abweichende Konzentrationen aufgrund zu geringer Substanzmengen sind den jeweiligen analytischen Daten zu entnehmen.

Gemessen wurde bei einer Wellenlänge von 589.3 nm (Natrium-D-Linie) und der spezifische Drehwinkel $[\alpha]_D^T$ bei der Temperatur T anschließend aus dem Messwert α mit Hilfe des Biot'schen Gesetzes bestimmt:

$$[\alpha]_D^T = \frac{\alpha \cdot 100}{c \cdot d}$$

Dabei gibt c die Konzentration der Lösung in g/100 mL und d die Küvettenlänge in dm (hier 1 dm) an.

3.1.2.5 Schmelzpunktbestimmung

Die Bestimmung von Schmelzpunkten erfolgte an einem Gerät des Typs IA9100 der Firma *Electrothermal Engineering*.

3.1.3 Chromatographische Methoden

3.1.3.1 Dünnschichtchromatographie (DC)

Zur Anfertigung von Dünnschichtchromatogrammen (DCs) wurden DC-Fertigfolien des Typs ALUGRAM® Xtra SIL G/UV₂₅₄ der Firma *Macherey-Nagel* verwendet. Die Detektion der Substanzen erfolgte mit Hilfe des auf den DC-Fertigfolien enthaltenen Fluoreszenzindikators durch Fluoreszenzlöschung bei 254 nm oder durch Derivatisierung unter Anwendung folgender Färbereagenzien:

<i>Bromkresolgrün-Reagenz</i>	40 mg Bromkresolgrün, ca. 2 mL einer 0.1 M NaOH-Lösung, 100 mL Ethanol
<i>2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagenz (DNPH)</i>	0.4 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin, 30 mL konz. Salzsäure, 70 mL Wasser
<i>Kaliumpermanganat-Reagenz</i>	ca. 1%ige Lösung in Wasser
<i>Ninhydrin-Reagenz</i>	0.3 g Ninhydrin, 3 mL, Essigsäure, 100 mL, Ethanol
<i>Seebach-Reagenz</i>	1 g Cer(IV)-sulfat, 2.5 g Phosphormolybdänsäure, 8 mL, konz. Schwefelsäure, 90 mL Wasser
<i>Schlittlers-Reagenz</i>	1.5 mL 10%ige Hexachlorplatinsäure, 50 mL Wasser, 50 mL 6%ige Kaliumiodid-Lösung
<i>Vanillin-Reagenz</i>	1 g Vanillin, 2 mL konz. Schwefelsäure, 100 mL Ethanol

3.1.3.2 Säulenchromatographie

Präparative Säulenchromatographie wurde an Kieselgel 60 M (Korngröße 40–63 μm) der Firma *Macherey-Nagel* als stationäre Phase durchgeführt. Als mobile Phase wurden Lösungsmittelgemische aus Petrolether (PE)/Essigsäureethylester (EE), Essigsäureethylester (EE)/Methanol oder Essigsäureethylester (EE)/Isopropanol eingesetzt. Die in den analytischen Daten angegebenen Mischungsverhältnisse beziehen sich dabei auf die Volumenanteile der jeweiligen Komponenten. In einigen Fällen wurde dem Laufmittel zudem zur erleichterten Elution basischer Amine 1% (v/v) Triethylamin zugesetzt.

3.1.3.3 Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Analytische sowie präparative HPLC-Trennungen wurden an Modulsystemen der Firma *Knauer* durchgeführt. Die Detektion der Substanzen erfolgte dabei jeweils mit Hilfe eines UV-Detektors des Typs *Knauer* variable Wavelength Monitor und eines RI-Detektors des Typs *Knauer* Differential-Refractometer. Das für analytische Trennungen verwendete System beinhaltete eine Normalphasensäule Nucleosil 50/5 (4.0 x 250 mm) der Firma *Macherey-Nagel* und eine Pumpe des Typs *Knauer* Pump 64. Präparative Trennungen erfolgten ebenfalls an einer Normalphasensäule Nucleosil 50/5 (32 x 250 mm) der Firma *Macherey-Nagel* unter Verwendung einer Pumpe des Typs *Knauer* Preparative Pump K-1800 Well Chrome und eines Fraktions-sammlers des Typs Gilson ABIMED Fraction collector 201.

Die Angabe in den jeweiligen analytischen Daten beinhaltet neben der Netto-Retentionszeit t' , welche sich aus der Brutto-Retentionszeit t und der Totzeit t_0 nach

$$t' = t - t_0$$

ergibt, den Kapazitätsfaktor k , der sich über folgende Beziehung erhalten lässt

$$k = \frac{t'}{t_0}.$$

3.2 Synthesevorschriften

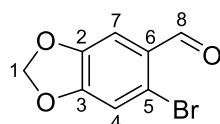
3.2.1 Aufbau des Tetrahydroisochinolingerüsts

3.2.1.1 Synthese von 2-Brompiperonal (**177**)



Die Darstellung erfolgte nach einer Vorschrift von Bernhard.^[26]

Zu einer Lösung aus 2-Brompiperonylalkohol⁵ (**161**, 10.1 g, 43.6 mmol) in abs. DCM (140 mL) wurde Braunstein (26.5 g, 305 mmol, 7.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung anschließend 2 d bei Raumtemperatur und 1 h unter Rückfluss gerührt. Zur Abtrennung des überschüssigen Braunsteins sowie der entstandenen Manganoxide wurde über Kieselgel filtriert (DCM) und nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum das 2-Brompiperonal (**177**) als farbloser Feststoff (9.68 g, 42.3 mmol, 97%) erhalten.



177, C₈H₅BrO₃

[229.03 g mol⁻¹]

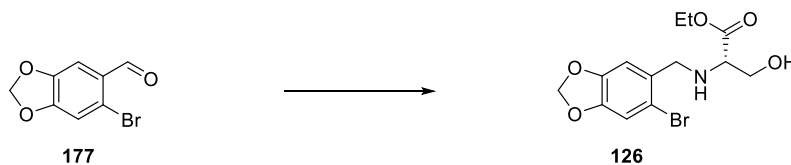
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 10.18 (s, 1H, H-8), 7.36 (s, 1H, H-7), 7.06 (s, 1H, H-4), 6.08 (s, 2H, H-1).

Chromatographie R_f = 0.42 (SiO₂, PE/EE 4:1) UV, DNPH.

Schmelzbereich 122–125 °C (DCM). Lit.^[26] 123–125 °C.

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Hack,^[100] Urgast^[101] und Bernhard.^[26]

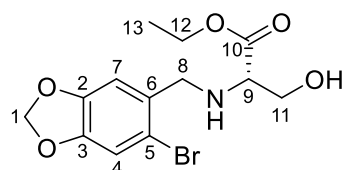
3.2.1.2 Synthese von (S)-N-(2-Brompiperonyl)-serinethylester (**126**)



Die Darstellung erfolgte nach einer Vorschrift von Bernhard.^[26]

⁵2-Brompiperonylalkohol (**161**) wurde im Rahmen des OC-Praktikums für Lehramtskandidaten der Chemie als Versuch betreut und von dort bezogen.

Zu einer Suspension aus (*S*)-Serinethylesterhydrochlorid⁶ (25.5 g, 150 mmol, 2.0 Äq.) in abs. EtOH (230 mL) wurde Natriumethanolat (10.2 g, 150 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von MgSO₄ (9.04 g, 75.1 mmol, 1.0 Äq.) und Aldehyd **177** (17.2 g, 75.1 mmol) in DCM (240 mL) wurde 5 h bei 45 °C gerührt, anschließend mit Natriumcyanoborhydrid (4.72 g, 75.1 mmol, 1.0 Äq.) versetzt und die Reaktionsmischung 16 h bei Raumtemperatur und 16 h bei 30 °C gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde erneut Natriumcyanoborhydrid (4.25 g, 67.6 mmol, 0.9 Äq.) zugegeben und 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Dichlormethans im Vakuum wurden 1 M HCl-Lösung (250 mL) und H₂O (100 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde über Nacht unter Durchleiten von N₂ bei 22–32 °C gerührt. Nach Entfernung des Ethanol im Vakuum wurde mit Et₂O (2 x 300 mL) extrahiert (etherische Phase A) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die wässrige Phase wurde daraufhin mit 1 M NaOH-Lösung (ca. 250 mL) basisch gestellt und wiederum mit Et₂O (2 x 150 mL) extrahiert (etherische Phase B). Der Rückstand der etherischen Phase A wurde in 0.5 M HCl-Lösung (200 mL) aufgenommen, mit Et₂O (2 x 60 mL) gewaschen, anschließend mit 1 M NaOH-Lösung (ca. 140 mL) basisch gestellt und schließlich mit Et₂O (3 x 200 mL) extrahiert (etherische Phase C). Nach Vereinigung der etherischen Phasen B und C wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand wiederum in 1 M HCl-Lösung (60 mL) und H₂O (300 mL) aufgenommen und mit Et₂O (2 x 150 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde anschließend mit 1 M NaOH-Lösung (ca. 80 mL) basisch gestellt, der entstandene Niederschlag durch Filtration gesammelt und im Exsikkator über CaCl₂ getrocknet. Das Produkt **126** wurde als farbloser Feststoff (17.8 g, 51.4 mmol, 68%) erhalten.



126, C₁₃H₁₆BrNO₅
[346.18 gmol⁻¹]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.00 (s, 1H, H-4), 6.88 (s, 1H, H-7), 5.97 (s, 2H, H-1), 4.19 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H, H-12), 3.86 (d, ²J = 13.5 Hz, 1H, H_a-8), 3.83–3.75 (m, 1H, H_a-11), 3.75 (d, ²J = 13.5 Hz, 1H, H_b-8), 3.67–3.56 (m, 1H, H_b-11), 3.41 (dd, ³J = 6.5, 4.4 Hz, 1H, H-9), 2.79–2.71 (m, 1H, O-H), 1.28 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, H-13).

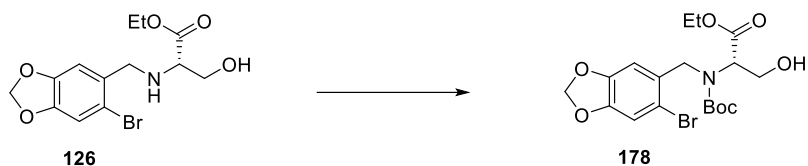
Chromatographie R_f = 0.39 (SiO₂, PE/EE 1:1) UV, Seebach-Reagenz.

Polarimetrie [α]_D²³ -26.4° (c 1.01, CH₂Cl₂).

Schmelzbereich 82–85 °C (H₂O). Lit.^[26] 84–88 °C.

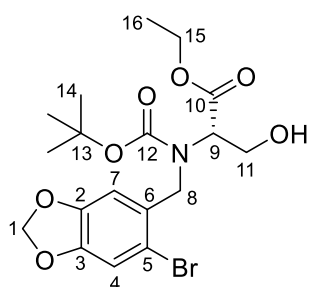
Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Hack,^[100] Urgast^[101] und Bernhard.^[26]

⁶Zur Verfügung gestellt von Stefan Bernhard.^[26]

3.2.1.3 Synthese von (*S*)-*N*-(2-Brompiperonyl)-*N*-(*tert*butyloxycarbonyl)-serinethylester (**178**)

Die Darstellung erfolgte nach einer Vorschrift von Bernhard.^[26]

Zu einer Lösung aus Amin **126** (17.8 g, 51.4 mmol) in CHCl_3 (220 mL) wurde Di-*tert*-butyldicarbonat (13.0 mL, 56.5 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung anschließend 40 h bei 50 °C gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde erneut mit Di-*tert*-butyldicarbonat (3.9 mL, 17 mmol, 0.3 Äq.) versetzt und 6 d bei 50 °C gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt **178** als bräunliches Öl (51.4 mmol, quant.) erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.



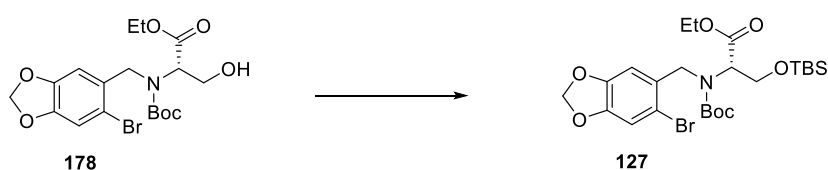
178, $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrNO}_7$
[446.29 g mol^{-1}]

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.06–6.93 (m, 2H, H-4/H-7), 5.97 (s, 2H, H-1), 4.75–4.55/4.54–4.43 (2m, 2H, H-8), 4.32–4.04/4.00–3.68/3.67–3.51/3.22–2.99/2.69–2.46 (5m, 6H, H-9/H-11/H-15, O-*H*), 1.43 (s, 9H, H-14), 1.28 (t, 3J = 7.1 Hz, 3H, H-16).

Die Substanz liegt als Rotamerengemisch in einem nicht bestimmbareren Verhältnis vor.

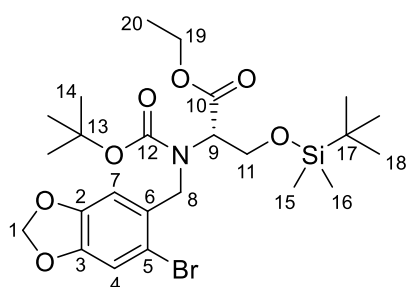
Chromatographie R_f = 0.42 (SiO_2 , PE/EE 2:1) UV, Seebach-Reagenz.

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Hack,^[100] Urgast^[101] und Bernhard.^[26]

3.2.1.4 Synthese von (*S*)-*N*-(2-Brompiperonyl)-*N*-(*tert*butyloxycarbonyl)-*O*-(*tert*butyldimethylsilyl)-serinethylester (**127**)

Die Darstellung erfolgte nach einer Vorschrift von Bernhard.^[26]

Zu einer Lösung aus Alkohol **178** (Rohprodukt, 51.4 mmol) in abs. DCM (250 mL) wurden *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (9.30 g, 61.7 mmol, 1.2 Äq.), Imidazol (4.55 g, 66.8 mmol, 1.3 Äq.) und 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (628 mg, 5.14 mmol, 10 mol%) zugegeben und die Reaktionslösung anschließend 40 h bei Raumtemperatur und 1 h unter Rückfluss gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 0.5 M HCl-Lösung (140 mL) versetzt und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die organische Phase mit H₂O (50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 17:1) und das Produkt **127** als farbloses Öl (24.5 g, 43.8 mmol, 85% über 2 Stufen) erhalten.



127, C₂₄H₃₈BrNO₇Si
[560.56 gmol⁻¹]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.16/7.14 (2s, 1H, H-4), 6.96 (br s, 1H, H-7), 6.01–5.88 (m, 2H, H-1), 4.86 (d, ²J = 16.6 Hz, 0.5H, H_a-8A), 4.67 (d, ²J = 17.0 Hz, 0.5H, H_a-8B), 4.39 (pseudo-d, ²J = 16.9 Hz 1H, H_b-8), 4.39–4.30/4.29–3.97 (2m, 5H, H-9, H-11, H-19), 1.45/1.36 (2s, 9H, H-14), 1.27 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, H-20), 0.89/0.86 (2s, 9H, H-18), 0.04/0.03/0.01 (3s, 6H, H-15, H-16).

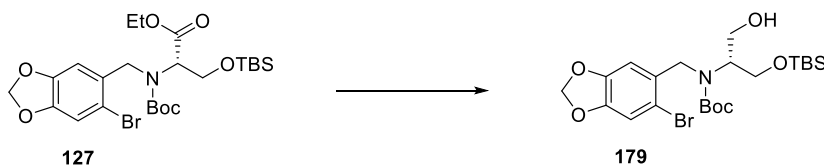
Die Substanz liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis A/B 1:1 vor.

Chromatographie R_f = 0.18 (SiO₂, PE/EE 17:1) UV, KMnO₄.

Polarimetrie [α]_D²² –34.9° (c 1.00, CH₂Cl₂).

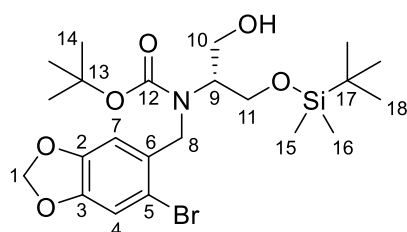
Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Hack,^[100] Urgast^[101] und Bernhard.^[26]

3.2.1.5 Synthese von (*R*)-*N*-(2-Brompiperonyl)-*N*-(*tert*butyloxycarbonyl)-*O*-(*tert*butyldimethylsilyl)-serinol (**179**)



Im Vakuum ausgeheiztes Lithiumchlorid (1.51 g, 35.7 mmol, 2.0 Äq.) und Natriumborhydrid (1.33 g, 35.7 mmol, 2.0 Äq.) wurden zusammen unter Argon gemörsert, anschließend bei 0 °C mit abs. EtOH (80 mL) versetzt und 45 min bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe des Esters **127** (10.0 g, 17.8 mmol) in THF (270 mL) wurde die Reaktionsmischung 20 h bei 0 °C bis Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde bei 0 °C

mit Et₂O (700 mL) und 0.25 M HCl-Lösung (600 mL) versetzt und 5 min gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Et₂O (700 mL) extrahiert, anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit 0.25 M HCl-Lösung (250 mL) und H₂O (300 mL, dann 100 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in Et₂O aufgenommen, bei 0 °C erneut mit 0.25 M HCl-Lösung (120 mL) versetzt und 5 min bei 0 °C gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die organische Phase mit H₂O (100 mL, dann 50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum schließlich das Produkt **179** als farbloses, zähflüssiges Öl (9.16 g, 17.7 mmol, 99%) erhalten.



179, C₂₂H₃₆BrNO₆Si

[518.52 gmol⁻¹]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.96 (s, 1H, H-4), 6.84 (s, 1H, H-7), 5.95 (s, 2H, H-1), 4.69–4.26 (m, 2H, H-8), 4.06–3.39 (m, 6H, H-9, H-10, H-11, O-H), 1.61–1.28 (m, 9H, H-14), 0.87 (s, 9H, H-18), 0.03 (s, 3H, H-15), 0.02 (s, 3H, H-16).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 156.7 (12), 147.7 (2), 147.3 (3), 131.5 (6), 112.7 (2C, 4, 5), 108.3 (7), 101.8 (1), 80.8 (13), 63.2 (10), 62.0 (11), 61.8 (9), 52.1 (8), 28.5 (3C, 14), 26.0 (3C, 18), 18.3 (17), -5.4 (Si-CH₃), -5.5 (Si-CH₃).

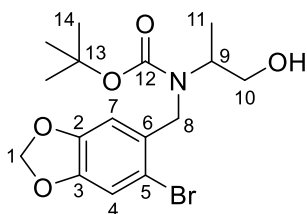
Chromatographie R_f = 0.16 (SiO₂, PE/EE 6:1) UV, Seebach-Reagenz.

Polarimetrie [α]_D³⁰ -3.8° (c 1.00, CH₂Cl₂).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Hack,^[100] Urgast^[101] und Bernhard.^[26]

Nebenprodukte Alkohol 185 und Diol 182

Bei Durchführung der Reduktion (Ansatzgröße 1.39 mmol) mit Natriumborhydrid (3.0 Äq.) und Lithiumchlorid (3.0 Äq.) (ohne Zerkleinerung!) und einer Reaktionszeit von 6 d bei Raumtemperatur und 2 h bei 50 °C wurde nach Zugabe von 0.5 M Citronensäurelösung (50 mL) zunächst 1 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor mit Et₂O (3 x 50 mL) extrahiert wurde. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit 0.5 M Citronensäurelösung (50 mL) und mit H₂O (50 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Hälfte der Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 4:1, dann EE) und das Produkt **179** als farbloses Öl (193 mg, 0.372 mmol, 54%) erhalten. Zudem wurden die Nebenprodukte Alkohol **185** als farbloses Öl (48.3 mg, 0.124 mmol, 18%) und Diol **182** als farbloses Öl (51.8 mg, 0.128 mmol, 18%) isoliert.

**185**, C₁₆H₂₂BrNO₅[388.26 gmol⁻¹]

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.95 (s, 1H, H-4), 6.83 (s, 1H, H-7), 5.95 (s, 2H, H-1), 4.42 (d, ²J = 16.4 Hz, 1H, H_a-8), 4.37–4.17 (br m, 1H, H_b-8), 4.16–3.95 (br m, 1H, H-9), 3.87–3.34 (m, 2H, H-10), 2.98 (br s, 1H, O-H), 1.41 (br s, 9H, H-14), 1.11 (d, ²J = 7.0 Hz, 3H, H-11).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ = 156.8 (12), 147.8 (2), 147.3 (3), 131.7 (6), 112.6 (4), 112.5 (5), 108.1 (7), 101.8 (1), 80.7 (13), 65.6 (10), 54.6 (9), 48.3 (8), 28.5 (3C, 14), 14.6 (11).

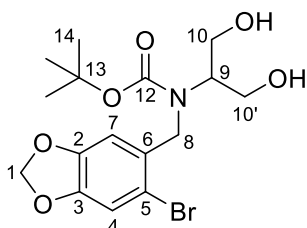
Chromatographie R_f = 0.18 (SiO₂, PE/EE 4:1) UV, Seebach-Reagenz.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3446 (m, br) 2976 (m, sh), 2931 (m), 2876 (m), 1671 (s), 1478 (s), 1366 (m), 1236 (s), 1159 (s), 1106 (m), 1036 (s), 931 (m), 857 (m), 733 (m).

HRMS (ESI/Q-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ berechnet für C₁₆H₂₃BrNO₅ 388.0754; gefunden: 388.0763.

Polarimetrie [α]_D³⁰ 0.0° (c 1.00, CH₂Cl₂).

Nebenprodukt Diol **182**

**182**, C₁₆H₂₂BrNO₆[404.26 gmol⁻¹]

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.96 (s, 1H, H-4), 6.81 (s, 1H, H-7), 5.96 (s, 2H, H-1), 4.44 (s, 2H, H-8), 3.95–3.71 (m, 4H, H-10, H-10'), 3.66–3.47 (m, 1H, H-9), 1.43 (s, 9H, H-14).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ = 157.0 (12), 147.8 (C_q), 147.6 (C_q), 130.7 (6), 113.1 (5), 112.8 (4), 108.4 (7), 101.9 (1), 81.4 (13), 61.6 (2C, 10, 10'), 61.5 (9), 51.9 (8), 28.4 (3C, 14).

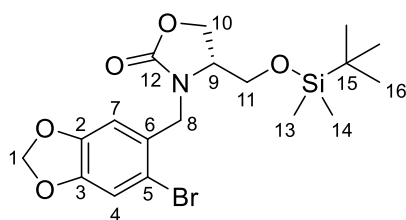
Chromatographie R_f = 0.07 (SiO₂, PE/EE 4:1) UV, Seebach-Reagenz.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3417 (s, br), 2971 (m), 2926 (m, sh), 1669 (s, sh), 1479 (s), 1366 (m), 1239 (s), 1161 (s), 1106 (m), 1038 (s), 931 (m), 857 (w).

HRMS (ESI/Q-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ berechnet für C₁₆H₂₂BrNO₆Na 426.0523; gefunden: 426.0507.

Nebenprodukt Carbamat 180

Die Darstellung des Alkohols **179** nach einer Vorschrift von Bernhard^[26] unter Verwendung von Lithiumborhydrid (3.5 Äq.) als Reduktionsmittel und Ethanol (1.0 Äq.) in THF lieferte nach einer Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur und 2 h bei 40 °C zudem das cyclische Carbamat **180** im Verhältnis 3:2 (Alkohol/cyclisches Carbamat, Bestimmung durch Integration im ¹H-NMR-Spektrum der Rohsubstanz), welches jedoch erst zwei Stufen später, nach erfolgter Horner-Olefinierung, als gelbes Öl (0.246 g, 0.554 mmol, 6% über 3 Stufen) isoliert werden konnte.



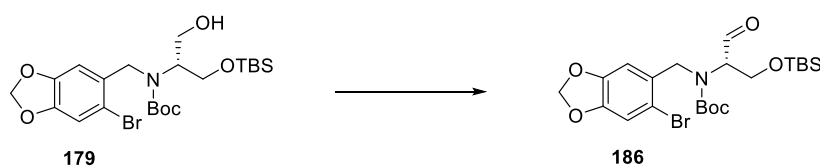
180, C₁₈H₂₆BrNO₅Si
[444.40 g mol⁻¹]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 6.99 (s, 1H, H-4), 6.92 (s, 1H, H-7), 5.98 (s, 2H, H-1), 4.66 (d, ²J = 15.6 Hz, 1H, H_a-8), 4.34 (d, ²J = 15.6 Hz, 1H, H_b-8), 4.32 (pseudo-t, ^{2,3}J = 8.6 Hz, 1H, H_a-10), 4.23 (dd, ²J = 8.6 Hz, ³J = 4.6 Hz, 1H, H_b-10), 3.77–3.66 (m, 2H, H_a-11, H-9), 3.64–3.56 (m, 1H, H_b-11), 0.87 (s, 9H, H-16), 0.05 (2s, 6H, H-13, H-14).

Chromatographie R_f = 0.13 (SiO₂, PE/EE 6:1) UV, Seebach-Reagenz.

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Masterarbeit.^[116]

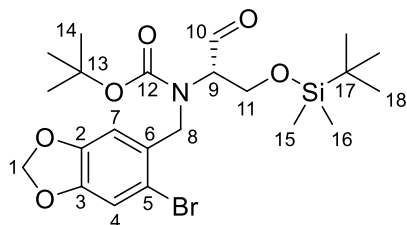
3.2.1.6 Synthese von (*S*)-*N*-(2-Brompiperonyl)-*N*-(*tert*butyloxycarbonyl)-*O*-(*tert*butyldimethylsilyl)-serinal (**186**)



Die Darstellung erfolgte nach einer Vorschrift von Bernhard.^[26]

Zu einer Lösung aus Alkohol **179** (9.16 g, 17.7 mmol) in DCM (164 mL) wurden 5%ige NaHCO₃-Lösung (164 mL), KBr (2.31 g, 19.4 mmol, 1.1 Äq.) und TEMPO (55 mg, 0.35 mmol, 2mol%) zugegeben und die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt. Unter starkem Rühren (KPG-Rührer) wurde eine Mischung aus NaOCl-Lösung (13% aktives Chlor) und 5%iger NaHCO₃-Lösung (1:1, insgesamt ca. 29 mL) portionsweise (jeweils 2–3 mL) zugegeben, wobei jeweils ein Färbungs (orange-rot)-Entfärbungs (gelblich)-Intervall von ca. 5 min eingehalten wurde, bevor eine erneute Zugabe erfolgte. Bei Präsenz der Farbe für mehr als 5 min (Reaktionsende) wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol (1.5 mL) zur Vernichtung des überschüssigen Oxidationsmittels gestoppt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit DCM (2 x 100 mL) extrahiert, anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-

Lösung (80 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt **186** als bräunliches Öl (17.7 mmol, quant.) erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.



186, $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{BrNO}_6\text{Si}$
[516.50 g mol^{-1}]

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ = 9.52 (s, 0.5H, H-10A), 9.45 (s, 0.5H, H-10B), 6.99/6.98 (2s, 1H, H-4), 6.94 (s, 0.5H, H-7B), 6.89 (s, 0.5H, H-7A), 5.99–5.95 (m, 2H, H-1), 4.96 (d, 2J = 15.6 Hz, 0.5H, H_a -8B), 4.79 (d, 2J = 16.0 Hz, 0.5H, H_a -8A), 4.38 (d, 2J = 16.0 Hz, 0.5H, H_b -8A), 4.38 (d, 2J = 15.6 Hz, 0.5H, H_b -8B), 4.17 (dd, 2J = 10.5 Hz, 3J = 4.8 Hz, 0.5H, H_a -11B), 4.16 (dd, 2J = 10.8 Hz, 3J = 4.5 Hz, 0.5H, H_a -11A), 4.08 (dd, 2J = 10.8 Hz, 3J = 8.1 Hz, 0.5H, H_b -11A), 3.92 (dd, 2J = 10.5 Hz, 3J = 8.3 Hz, 0.5H, H_b -11B), 3.75 (dd, 3J = 8.1, 4.5 Hz, 0.5H, 9A), 3.69 (dd, 3J = 8.3, 4.8 Hz, 0.5H, H-9B), 1.45/1.43 (2s, 9H, H-14), 0.90/0.89 (2s, 9H, H-18), 0.06/0.06/0.05 (3s, 6H, H-15, H-16).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3) δ = 198.3 (10), 155.6 (12A), 154.8 (12B), 148.0/147.9/147.8/147.7 (2C, 2, 3), 130.5 (6A), 130.3 (6B), 114.0 (5B), 113.6 (5A), 113.0/112.9 (4), 109.9 (7B), 109.3 (7A), 101.9 (1), 82.0/81.5 (13), 67.5 (9), 61.6 (11B), 60.9 (11A), 52.8 (8A), 52.5 (8B), 28.4/28.3 (3C, 14), 26.0 (3C, 18), 18.3 (17), -5.4/-5.4/-5.5 (2C, 15, 16).

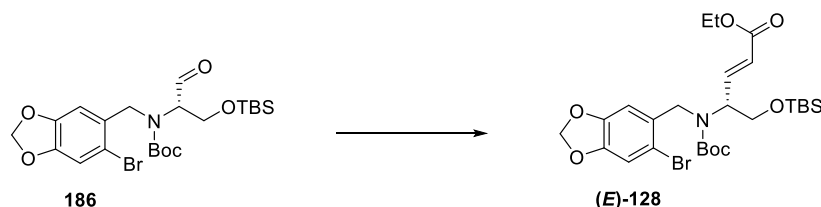
Die Substanz liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis A/B 1:1 vor.

Chromatographie R_f = 0.73 (SiO_2 , PE/EE 4:1) UV, DNPH.

Polarimetrie $[\alpha]_D^{24}$ -48.2° (c 1.00, CH_2Cl_2).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Hack,^[100] Urgast^[101] und Bernhard.^[26]

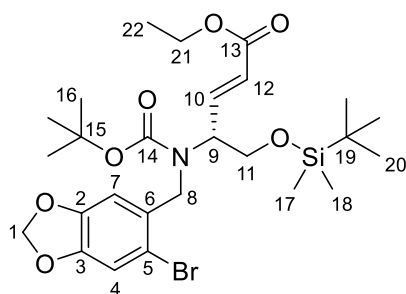
3.2.1.7 Synthese von (4*R*,*E*)-4-[*N*-(2-Brompiperonyl)-*N*-(tertbutyloxycarbonyl)-amino]-5-(tertbutyldimethylsilyloxy)-pent-2-ensäureethylester ((*E*)-**128**)



Die Darstellung erfolgte nach einer Vorschrift von Bernhard.^[26]

Zur Gewährleistung absoluter Wasserfreiheit erfolgte die Reaktionsführung parallel in zwei Ansätzen (die Trocknung des Lithiumchlorids war nur in kleinen Mengen erfolgreich), welche zur Aufarbeitung vereinigt

wurden. Bereits im Vakuum vorausgeheiztes Lithiumchlorid (2 x 495 mg, 23.3 mmol, 1.3 Äq.) wurde erneut unter Rühren im Vakuum wechselweise ausgeheizt und mit Argon belüftet (mind. 3–4 x). Nach Zugabe von abs. MeCN (2 x 60 mL), Triethylphosphonoacetat (2 x 2.49 mL, 25.1 mmol, 1.4 Äq.) und Diisopropylethylamin (2 x 1.98 mL, 23.3 mmol, 1.3 Äq.) wurden die Reaktionsmischungen 80 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Aldehyd **186** (Rohprodukt, 17.9 mmol) in abs. MeCN (2 x 18 mL) zugetropft und die Reaktionslösungen wurden erneut 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde jeweils mit 0.1 M HCl-Lösung (120 mL) versetzt und 5 min bei Raumtemperatur gerührt, bevor die vereinigten Ansätze mit Et₂O (3 x 150 mL) extrahiert wurden. Nach Waschen der vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (120 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (120 mL) wurden diese über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 15:1) und das Produkt (**E**)-**128** als farbloses Öl (8.31 g, 14.2 mmol, 79%) erhalten. Zudem wurden die Nebenprodukte Olefin (**Z**)-**128** als rotbraunes Öl (1.05 g, 1.79 mmol, 10%) und Ester **188** als gelbes Öl (97.7 mg, 0.214 mmol, 1%) isoliert.



(**E**)-**128**, C₂₆H₄₀BrNO₇Si
[586.60 gmol⁻¹]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 6.95 (s, 1H, H-4), 6.97–6.83 (m, 1H, H-10), 6.86 (s, 1H, H-7), 5.95 (s, 2H, H-1), 5.94–5.74 (m, 1H, H-12), 4.74–4.24 (m, 3H, H-8, H-9), 4.18 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H, H-21), 3.96–3.70 (m, 2H, H-11), 1.47 (br s, 4.5H, H-16A), 1.38 (br s, 4.5H, H-16B), 1.27 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, H-22), 0.86 (s, 9H, H-20), 0.01 (s, 6H, H-17, H-18).

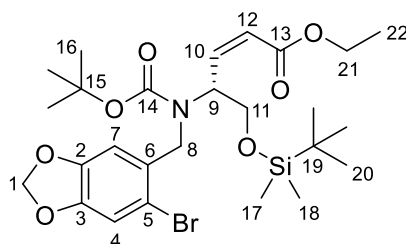
Die Substanz liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis A/B 1:1 vor.

Chromatographie R_f = 0.24 (SiO₂, PE/EE 15:1) UV, Seebach-Reagenz.

Polarimetrie [α]_D²⁵ –5.8° (c 1.00, CH₂Cl₂).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Hack,^[100] Urgast^[101] und Bernhard.^[26]

Nebenprodukt Olefin (**Z**)-**128**



(**Z**)-**128**, C₂₆H₄₀BrNO₇Si
[586.60 gmol⁻¹]

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ = 6.96 (s, 1H, H-4), 6.79 (br s, 1H, H-7), 6.56–6.38 (m, 0.5H, H-10A), 6.35–6.15 (m, 0.5H, H-10B), 5.94 (s, 2H, H-1), 5.80 (d, ²J = 11.6 Hz, 1H, H-12), 5.57–5.44 (m, 0.5H, H-9B), 5.41–5.31 (m, 0.5H, H-9A), 4.71–4.23 (m, 2H, H-8), 4.16 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H, H-21), 4.08–3.91 (m, 0.5H, H_a-11A), 3.92–3.67 (m, 1.5H, H_b-11A, H-11B), 1.50/1.38 (br 2s, 9H, H-16), 1.27 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, H-22), 0.88 (s, 9H, H-20), 0.04 (br s, 6H, H-17, H-18).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ = 165.2 (13), 147.3 (C_q), 146.9 (C_q), 144.0/143.7 (10), 131.7/131.3 (6), 121.7 (12), 112.3 (2C, 4, 5), 108.3 (7), 101.5 (1), 80.4/79.9 (15), 63.7/63.3 (11), 60.2 (21), 57.8 (9A), 56.5 (9B), 51.8/49.8 (8), 28.3 (3C, 16), 25.8 (3C, 20), 18.1 (19), 14.1 (22), -5.5 (17), -5.7 (18).⁷

Die Substanz liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis A/B 1:1 vor.

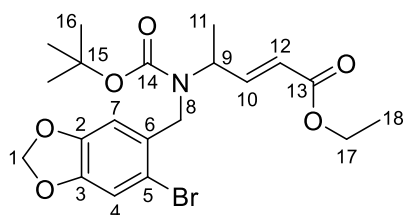
Chromatographie R_f = 0.27 (SiO₂, PE/EE 15:1) UV, Seebach-Reagenz.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2976 (m), 2951 (m), 2930 (m), 2886 (w, sh), 2857 (m), 1719 (s), 1695 (s), 1479 (s), 1249 (s), 1163 (s, sh), 1105 (s), 1038 (s), 836 (s), 777 (s).

HRMS (ESI/Q-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ berechnet für C₂₆H₄₀BrNO₇Na 608.1650; gefunden: 608.1645.

Polarimetrie [α]_D²⁵ +44.0° (c 1.00, CH₂Cl₂).

Nebenprodukt Ester **188**



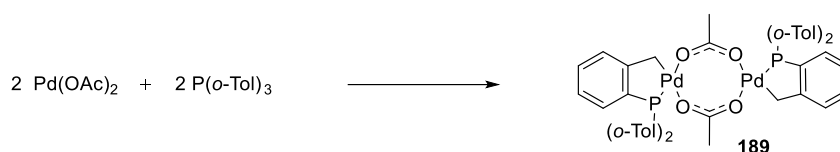
188, C₂₀H₂₆BrNO₆
[456.33 gmol⁻¹]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 6.95 (s, 1H, Ar-*H*), 6.87 (dd, ³J = 15.8 Hz, 4.8 Hz, 1H, H-10), 6.77 (br s, 1H, Ar-*H*), 5.96 (s, 2H, H-1), 5.81 (br d, ³J = 15.8 Hz, 1H, H-12), 5.14–4.75 (br m, 1H, H-9), 4.66–4.03 (m, 2H, H-8), 4.18 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H, H-17), 1.44 (br s, 9H, H-16), 1.32–1.22 (m, 6H, H-18, H-11).

Chromatographie R_f = 0.18 (SiO₂, PE/EE 15:1) UV, Seebach-Reagenz.

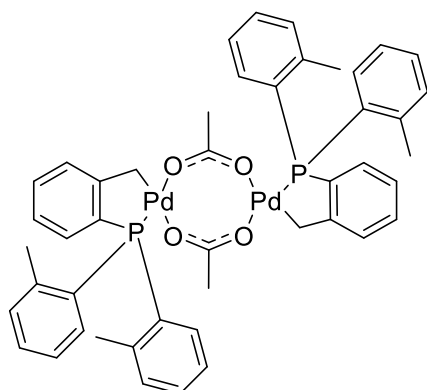
Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Masterarbeit.^[116]

⁷C14 konnte nicht gefunden werden.

3.2.1.8 Synthese von *trans*-Di-(μ -acetato)-bis-[*o*-(*di*-*o*-tolylphosphin)-benzyl]-dipalladium(II) (**189**)

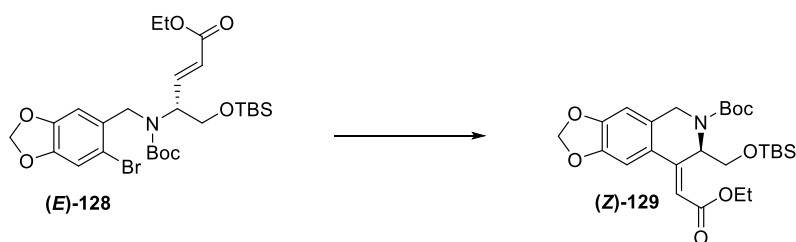
Die Darstellung erfolgte nach einer Vorschrift von Bernhard.^[26]

Zu einer Lösung aus Palladium(II)acetat (584 mg, 2.60 mmol) in Toluol (60 mL) wurde Tri-*o*-tolylphosphin (1.03 g, 3.38 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung anschließend 5 min bei 50 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Volumen im Vakuum reduziert (auf ca. 15 mL) und der durch Zugabe von *n*-Hexan (60 mL) gefällte Niederschlag durch Filtration gesammelt. Zur Vervollständigung der Fällung wurde das Volumen des Filtrats erneut im Vakuum reduziert (auf ca. 10 mL) und nach Zugabe von *n*-Hexan (60 mL) über Nacht bei 4 °C gelagert. Nach Filtration wurden beide Feststofffraktionen in DCM (50 mL) gelöst und zur Abtrennung unlöslicher Verunreinigungen über Celite filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Produkt **189** als hellgelber Feststoff (1.22 g, 1.30 mmol, quant.) erhalten.



189, C₄₆H₄₆O₄P₂Pd₂
[937.64 gmol⁻¹]

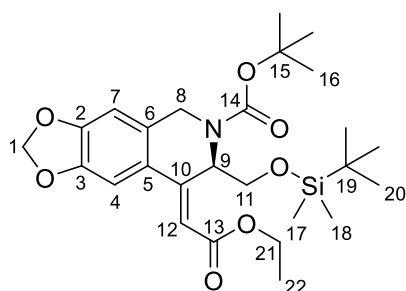
Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Herrmann und Beller *et al.*^[274,108]

3.2.1.9 Synthese von (*7R,Z*)-7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-*N*-(*tert*butyloxycarbonyl)-8-(2-ethoxy-2-oxoethyliden)-7,8-dihydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]isochinolin ((*Z*)-**129**)

Die Darstellung erfolgte nach einer Vorschrift von Bernhard.^[26]

Zu einer Lösung aus Arylbromid (**E**)-**128** (8.21 g, 14.0 mmol) in einer zuvor entgasten (Durchleiten von Argon im Ultraschallbad für ca. 3 h) Mischung aus DMF/MeCN/H₂O (5:5:1, 330 mL) wurden Diisopropylethylamin (4.76 mL, 28.0 mmol, 2.0 Äq.) und Herrmann-Beller-Katalysator (**189**, 131 mg, 0.140 mmol, 10 mol%) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde anschließend im Vakuum unter Eiskühlung wechselweise entgast und mit Argon belüftet (7 x) und 18 h bei 110 °C (Ölbadtemperatur) unter Argonatmosphäre gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit H₂O (490 mL) versetzt und die Reaktionslösung mit Et₂O (3 x 220 mL) extrahiert, anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung (160 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde über Kieselgel filtriert (PE/EE 15:1) und das Rohprodukt **129** als farbloses Öl (7.10 g, 14.0 mmol, quant.) erhalten. Dieses enthielt ca. 7% des Olefins (**E**)-**129** und ca. 10% des Dihydroisochinolins **191** als Nebenprodukte (Bestimmung durch Integration im ¹H-NMR-Spektrum der Rohsubstanz).

Durch säulenchromatographische Trennung eines Anteils der Rohsubstanz (5.44 g, 10.8 mmol, 77% des Rohprodukts) an Kieselgel (PE/EE 17:1) wurde das Produkt (**Z**)-**129** als farbloses, pastöses Öl (4.98 g, 9.85 mmol, 91%) erhalten. Hierbei konnte Olefin (**E**)-**129** bis auf einen Restanteil von 2% abgetrennt werden. Dihydroisochinolin **191** konnte aufgrund des sehr ähnlichen Retentionsfaktors jedoch nicht entfernt werden und war somit noch zu 9% im Produkt (**Z**)-**129** enthalten. Abzüglich der Verunreinigungen ergibt sich somit für Produkt (**Z**)-**129** eine Ausbeute von 4.43 g (8.76 mmol, 81%).



(**Z**)-**129**, C₂₆H₃₉NO₇Si

[505.68 g mol⁻¹]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.08 (s, 0.5H, H-4B), 7.05 (s, 1H, H-4A), 6.59 (s, 1H, H-7A), 6.57 (s, 0.5H, H-7B), 6.50–6.40 (m, 1.5H, H-9), 6.22 (s, 0.5H, H-12B), 6.19 (s, 1H, H-12A), 5.96 (s, 3H, H-1), 4.97 (d, ²J = 17.7 Hz, 1H, H_a-8A), 4.80 (d, ²J = 17.5 Hz, 0.5H, H_a-8B), 4.37 (d, ²J = 17.5 Hz, 0.5H, H_b-8B), 4.26 (d, ²J = 17.7 Hz, 1H, H_b-8A), 4.22/4.21 (2q, ³J = 7.1 Hz, 3H, H-21), 3.83 (dd, ²J = 10.4 Hz, ³J = 4.4 Hz, 0.5H, H_a-11B), 3.72 (dd, ²J = 10.4 Hz, ³J = 4.8 Hz, 1H, H_a-11A), 3.70–3.56 (m, 1.5H, H_b-11), 1.47 (s, 13.5H, H-16), 1.32 (t, ³J = 7.1 Hz, 4.5H, H-22), 0.79 (s, 9H, H-20A), 0.76 (s, 4.5H, H-20B), -0.01 (s, 4.5H, H-17), -0.06 (s, 3H, H-18A), -0.07 (s, 1.5H, H-18B).

Die Substanz liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis A/B 1:0.5 vor.

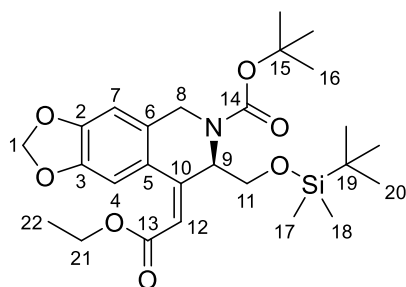
Chromatographie R_f = 0.26 (SiO₂, PE/EE 17:1) UV, Seebach-Reagenz.

Polarimetrie [α]_D²³ -43.6° (c 1.00, CH₂Cl₂).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Hack,^[100] Urgast^[101] und Bernhard.^[26]

Nebenprodukt Olefin (**E**)-**129**

(*E*)-Olefin **129** konnte als farbloses Öl (142 mg, 0.281 mmol, 3%) isoliert werden.



(**E**)-**129**, C₂₆H₃₉NO₇Si

[505.68 g·mol⁻¹]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.15 (s, 1H, H-4), 6.60/6.58 (2s, 1H, H-7), 5.98 (d, ²J = 1.4 Hz, 1H, H_a-1), 5.95 (d, ²J = 1.4 Hz, 1H, H_b-1), 5.92/5.85 (2s, 1H, H-12), 4.86–4.73 (m, 0.5H, H-9A), 4.71–4.52 (m, 1.5H, H_a-8, H-9B), 4.26 (d, ²J = 17.2 Hz, 1H, H_b-8), 4.19 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H, H-21), 3.58–3.46 (m, 1H, H_a-11), 3.39–3.22 (m, 1H, H_b-11), 1.49 (s, 9H, H-16), 1.28 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, H-22), 0.83/0.82 (2s, 9H, H-20), -0.05/-0.06/-0.07/-0.09 (4s, 6H, H-17, H-18).

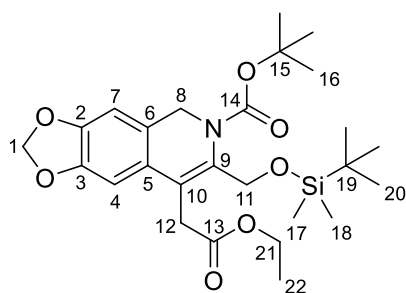
Die Substanz liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis A/B 1:1 vor.

Chromatographie R_f = 0.17 (SiO₂, PE/EE 17:1) UV, Seebach-Reagenz.

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Hack.^[100]

Nebenprodukt Dihydroisochinolin **191**

Zur Charakterisierung des Dihydroisochinolins **191** wurde im Anschluss ein kleiner Teil des Produkts (**Z**)-**129** (84 mg, 0.17 mmol) mittels präparativer HPLC getrennt (Nucleosil 50/5, 32 x 250 mm, 2% EE/Hex, 60 mLmin⁻¹, 65 bar) und Dihydroisochinolin **191** als farbloses Öl (7.1 mg, 0.014 mmol, 8%) erhalten.



191, C₂₆H₃₉NO₇Si

[505.68 g·mol⁻¹]

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.83 (s, 1H, H-4), 6.64 (s, 1H, H-7), 5.93 (s, 2H, H-1), 4.62 (s, 2H, H-11), 4.52 (s, 2H, H-8), 4.13 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H, H-21), 3.61 (s, 2H, H-12), 1.45 (s, 9H, H-16), 1.23 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, H-22), 0.89 (s, 9H, H-20), 0.08 (s, 6H, H-17, H-18).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ = 171.3 (13), 153.0 (14), 147.2 (3), 146.6 (2), 137.8 (9), 127.9 (5), 127.1 (6), 119.0 (10), 106.0 (7), 103.9 (4), 101.2 (1), 81.2 (15), 61.0 (2C, 11, 21), 47.4 (8), 34.2 (12), 28.4 (3C, 16), 26.0 (3C, 20), 18.4 (19), 14.3 (22), -5.1 (2C, 17, 18).

Chromatographie $R_f = 0.26$ (SiO₂, PE/EE 17:1) UV, Seebach-Reagenz.

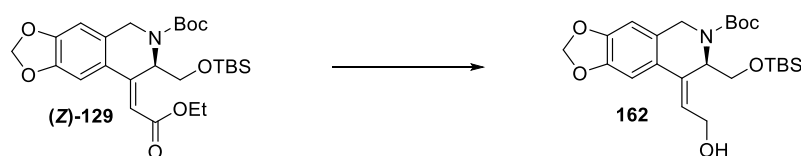
$k = 20.30$, $t' = 30.73$ min (Nucleosil 50/5, 4.0 x 250 mm, 2% EE/Hex, 2 mLmin⁻¹, 105 bar).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2956 (m, sh), 2929 (m), 2898 (m), 2855 (m), 1736 (s), 1704 (s), 1488 (m), 1369 (s, sh), 1159 (s), 1039 (s), 939 (m), 838 (s), 778 (m).

HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : [M + Na]⁺ berechnet für C₂₆H₃₉NO₇SiNa 528.2388; gefunden: 528.2389.

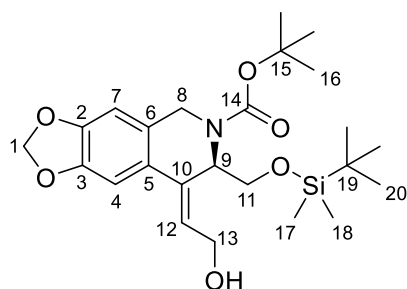
3.2.2 Aufbau des quartären Zentrums

3.2.2.1 Synthese von (7*R,Z*)-7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-*N*-(*tert*butyloxycarbonyl)-8-(2-hydroxyethyliden)-7,8-dihydro-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]isochinolin (**162**)



Unter Argon gemörstertes Lithiumborhydrid (190 mg, 8.72 mmol, 2.2 Äq.) wurde mit abs. Et₂O (28 mL) versetzt und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Zu der homogenen Suspension wurden eine Lösung aus Ester (**Z**)-**129** (2.01 g, 3.97 mmol des unter 3.2.1.8 isolierten Produkts, davon 1.79 g, 3.54 mmol reines (*Z*)-Olefin **129**) in Et₂O (90 mL) und Methanol (0.71 mL, 18 mmol, 4.4 Äq.) zeitgleich bei 0 °C zugetropft und die Reaktionsmischung wurde anschließend 3.5 h bei Raumtemperatur und 10 min bei 35 °C gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden eine Suspension aus Lithiumborhydrid (185 mg, 8.49 mmol, 2.1 Äq.) in Et₂O (18 mL) und Methanol (0.68 mL, 17 mmol, 4.2 Äq.) zeitgleich bei 0 °C zugetropft und die Reaktionsmischung wurde erneut 1 h bei Raumtemperatur und 10 min bei 35 °C gerührt (je nach Qualität des Lithiumborhydrids möglicherweise noch weitere Zugabe erforderlich). Zur Aufarbeitung wurde bei 0 °C mit 0.2 M Citronensäurelösung (150 mL) versetzt und 10 min bei 0 °C gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Et₂O (2 x 100 mL) extrahiert, anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (2 x 50 mL) und mit gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt **162** als farbloses Öl (1.79 g, 3.86 mmol, 97%) erhalten. Dieses enthielt ca. 8% des Alkohols **192** als Nebenprodukt (Bestimmung durch Integration im ¹H-NMR-Spektrum der Rohsubstanz), welches aufgrund des sehr ähnlichen Retentionsfaktors jedoch erst eine Stufe später, nach erfolgter Claisen-Umlagerung^[60] abgetrennt werden konnte. Abzüglich der Verunreinigung ergab sich somit für Produkt **162** eine berechnete Ausbeute von 1.64 g (3.54 mmol, quant. bezogen auf reines (*Z*)-Olefin **129**).

Die Aufnahme der analytischen Daten erfolgte mit einer bei der säulenchromatographischen Trennung eines kleineren Ansatzes erhaltenen sauberen Fraktion.

**162**, C₂₄H₃₇NO₆Si[463.65 gmol⁻¹]

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.99 (s, 1H, H-4), 6.55 (s, 0.5H, H-7A), 6.53 (s, 0.5H, H-7B), 6.26 (br pseudo-t, ³J = 7.3 Hz, 1H, H-12), 5.95 (s, 1H, H_a-1), 5.93 (s, 1H, H_b-1), 5.42 (dd, ³J = 8.4, 6.4 Hz, 0.5H, H-9B), 5.30 (dd, ³J = 8.8, 5.8 Hz, 0.5H, 9A), 4.79 (d, ²J = 17.4 Hz, 0.5H, H_a-8A), 4.67 (d, ²J = 17.2 Hz, 0.5H, H_a-8B), 4.40–4.18 (m, 1.5H, H_a-13, H_b-13), 4.28–4.11 (m, 1.5H, H_b-13, H_b-8), 3.68–3.58 (m, 1H, H_a-11), 3.45–3.35 (m, 1H, H_b-11), 2.37 (s, 1H, O-*H*), 1.50/1.48 (s, 9H, H-16), 0.83/0.81 (s, 9H, H-20), –0.02/–0.03/–0.03/–0.05 (4s, 6H, H-17, H-18).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ = 154.8 (14B), 154.6 (14A), 148.1/147.9 (2), 147.2 (3), 134.8 (10A), 134.2 (10B), 126.5 (6A), 126.3 (6B), 126.0 (5B), 125.4 (5A), 124.4 (12B), 123.9 (12A), 106.0 (7A), 105.7 (7B), 104.8/104.7 (4), 101.3 (1), 80.6/80.6 (15), 63.1 (11A), 62.6 (11B), 58.1 (13), 51.8 (9A), 50.7 (9B), 44.0 (8B), 43.1 (8A), 28.6 (3C, 16), 26.0/26.0 (3C, 20), 18.6/18.5 (19), –5.3/–5.4/–5.5 (2C, 17, 18).

Die Substanz liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis A/B 1:1 vor.

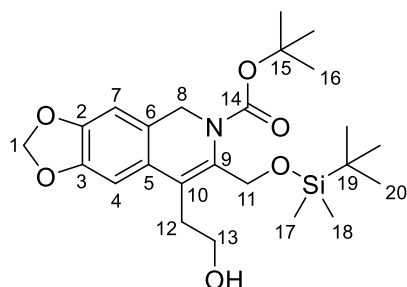
Chromatographie R_f = 0.17 (SiO₂, PE/EE 4:1) UV, Seebach-Reagenz.

Polarimetrie [α]_D²⁵ –73.5° (c 1.00, CH₂Cl₂).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Masterarbeit.^[116]

Nebenprodukt Alkohol **192**

Alkohol **192** konnte nach der folgenden Stufe als farbloses Öl (84.5 mg, 0.182 mmol, 5% über 3 Stufen) isoliert werden.

**192**, C₂₄H₃₇NO₆Si[463.65 gmol⁻¹]

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.79 (s, 1H, H-4), 6.66 (br s, 1H, H-7), 5.94 (s, 2H, H-1), 4.76–4.40 (br m, 4H, H-11, H-8), 3.65 (t, ³J = 5.7 Hz, 2H, H-13), 2.90 (t, ³J = 5.7 Hz, 2H, H-12), 1.45 (s, 9H, H-16), 0.92 (s, 9H, H-20), 0.12 (s, 6H, H-17, H-18).⁸

⁸O-*H* konnte nicht gefunden werden.

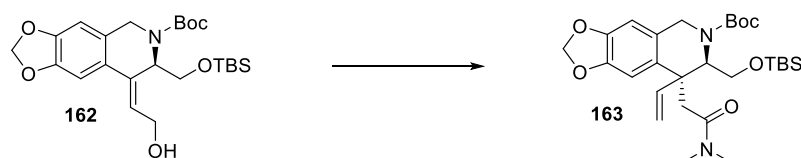
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3) δ = 153.2 (14), 147.2 (C_q), 146.9 (C_q), 135.9 (br, 9), 128.5 (br, 6), 126.2 (5), 125.4 (br, 10), 106.4 (br, 7), 104.1 (4), 101.3 (1), 81.2 (15), 61.6 (br, 11), 60.2 (13), 47.5 (br, 8), 30.7 (12), 28.5 (3C, 16), 26.0 (3C, 20), 18.5 (19), -5.1 (2C, 17, 18).

Chromatographie R_f = 0.20 (SiO_2 , PE/EE 4:1) UV, Seebach-Reagenz.

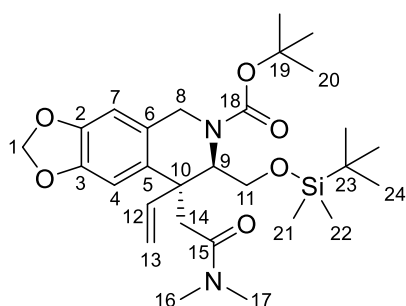
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3414 (s, br), 2951 (m), 2928 (m), 2892 (m), 2852 (m), 1697 (s, sh), 1486 (m), 1367 (s, sh), 1157 (s), 1038 (s), 936 (m), 836 (s), 775 (s).

HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_6\text{SiNa}$ 486.2288; gefunden: 486.2296.

3.2.2.2 Synthese von (7*R*,8*S*)-7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-*N*-(*tert*butyloxycarbonyl)-8-(2-(dimethylaminy)l)-2-oxoethyl)-8-vinyl-7,8-dihydro-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]isochinolin (**163**)



Zu einer Lösung aus Allylalkohol **162** (1.79 g, 3.86 mmol des unter 3.2.2.1 isolierten Rohprodukts, davon 1.64 g, 3.54 mmol reiner Allylalkohol **162**) in abs. Toluol (64 mL) wurde *N,N*-Dimethylacetamidimethylacetal (90%ig, 4.2 mL, 26 mmol, 7.3 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung anschließend 3.5 h unter Rückfluss gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 2:1) und das Produkt **163** als leicht gelbes Öl (1.56 g, 2.93 mmol, 83% bezogen auf reinen Allylalkohol **162**) erhalten.



163, $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$
[532.75 g mol^{-1}]

^1H -NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.81 (s, 0.5H, H-4B), 6.72 (s, 1H, H-4A), 6.53 (s, 1H, H-7A), 6.50 (s, 0.5H, H-7B), 6.08 (dd, 3J = 17.8, 11.1 Hz, 1H, H-12A), 6.04 (dd, 3J = 17.7, 11.1 Hz, 0.5H, H-12B), 5.90–5.86 (m, 3H, H-1), 5.37 (dd, 2J = 1.0 Hz, 3J = 11.1 Hz, 1.5H, H_a -13), 5.31 (d, 3J = 17.7 Hz, 0.5H, H_b -13B), 5.24 (dd, 2J = 1.0 Hz, 3J = 17.8 Hz, 1H, H_b -13A), 4.89 (d, 2J = 17.3 Hz, 1H, H_a -8A), 4.70 (d, 2J = 17.2 Hz, 0.5H, H_a -8B), 4.62 (dd, 3J = 10.0, 4.8 Hz, 1H, H-9A), 4.42 (dd, 3J = 10.0, 4.7 Hz, 0.5H, H-9B), 4.23 (d, 2J = 17.2 Hz, 0.5H, H_b -8B), 4.12 (d, 2J = 17.3 Hz, 1H, H_b -8A), 3.73 (dd, 2J = 10.7 Hz, 3J = 4.8 Hz, 1H, H_a -11A), 3.73 (dd, 2J = 10.8 Hz, 3J = 4.7 Hz, 0.5H, H_a -11B), 3.42 (pseudo-t, $^{2,3}J$ = 10.3 Hz, 1H, H_b -11A), 3.39 (pseudo-t, $^{2,3}J$ = 10.4 Hz, 0.5H, H_b -11B), 2.96 (d, 2J = 14.3 Hz, 0.5H, H_a -14B), 2.83 (d, 2J = 14.9 Hz, 1H, H_a -14A), 2.80 (s, 3H,

H-16A), 2.74 (s, 1.5H, H-16B), 2.71 (d, $^2J = 14.3$ Hz, 0.5H, H_b-14B), 2.61 (d, $^2J = 14.9$ Hz, 1H, H_b-14A), 2.49 (s, 3H, H-17A), 2.47 (s, 1.5H, H-17B), 1.47 (s, 4.5H, H-20B), 1.44 (s, 9H, H-20A), 0.81 (s, 9H, H-24A), 0.80 (s, 4.5H, H-24B), -0.03 (s, 3H, H-21A), -0.04 (s, 1.5H, H-21B), -0.05 (s, 3H, H-22A), -0.06 (s, 1.5H, H-22B).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 170.2$ (15B), 170.0 (15A), 156.0 (18A), 155.6 (18B), 146.6 (2), 146.1 (3A), 146.0 (3B), 140.5 (12B), 139.7 (12A), 130.1 (5A), 130.1 (5B), 126.7 (6A), 126.4 (6B), 117.7 (13A), 117.2 (13B), 109.8 (4B), 109.2 (4A), 105.8 (7A), 105.3 (7B), 101.0 (1A), 101.0 (1B), 79.9 (19A), 79.8 (19B), 60.2 (11), 58.3 (9B), 57.9 (9A), 47.4 (10A), 47.0 (10B), 43.5 (8B), 42.1 (14), 42.1 (8A), 37.3 (17B), 37.3 (17A), 35.4 (16B), 35.4 (16A), 28.6 (3C, 20B), 28.5 (3C, 20A), 25.9 (3C, 24A), 25.9 (3C, 24B), 18.2 (23A), 18.1 (23B), -5.3/-5.5/-5.6 (2C, 21, 22).

Die Substanz liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis A/B 1:0.5 vor.

NOE ⁹	H-4	H-12	H _a -13	H _b -13	H _a -8	H-9	H _b -8	H _a -11	H _b -11	H _a -14	H _b -14
H _b -14		-2.8				-5.3				<i>g</i>	<i>o</i>
H _a -14	-1.3					-2.1				<i>o</i>	<i>g</i>
H _b -11		-1.6		-0.8		<i>v</i>	-5.5	<i>g</i>	<i>o</i>		
H _a -11		-8.3	-0.5	-0.6		<i>v</i>		<i>o</i>	<i>g</i>		
H _b -8					<i>g</i>		<i>o</i>		-5.8		
H-9		-2.5				100.0		<i>v</i>	<i>v</i>	-1.4	-4.2
H _a -8					<i>o</i>		<i>g</i>				
H _b -13	-3.4	<i>v</i>		<i>o</i>				-0.5	-1.0		
H _a -13	-1.6	<i>v</i>	<i>o</i>					-0.5			
H-12	-6.4	<i>o</i>	<i>v</i>	<i>v</i>		-3.0		-8.2	-1.9		-2.7
H-4	<i>o</i>	-4.9	-1.0	-2.6						-1.1	

o: Diagonalsignale, *g*: geminale Protonen, *v*: vicinale Protonen.

Chromatographie $R_f = 0.24$ (SiO_2 , PE/EE 2:1) UV, Seebach-Reagenz.

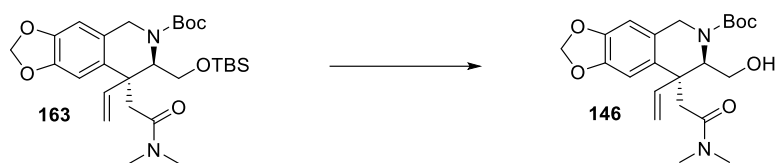
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2952 (m), 2929 (m), 2883 (m), 2857 (m), 1690 (s), 1649 (s, sh), 1485 (m), 1419 (m), 1392 (m), 1237 (s, sh), 1166 (s), 1109 (s), 1039 (m), 937 (m), 837 (s, sh), 776 (s).

HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6\text{SiNa}$ 555.2866; gefunden: 555.2850.

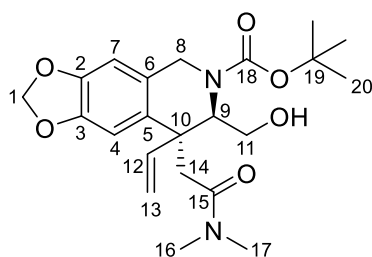
Polarimetrie $[\alpha]_D^{25} -37.9^\circ$ (c 1.00, CH_2Cl_2).

⁹Auswertung bezieht sich auf Rotamer A.

3.2.2.3 *Synthese von (7R,8S)-N-(tert-Butyloxycarbonyl)-7-(hydroxymethyl)-8-(2-(dimethylamin)-2-oxoethyl)-8-vinyl-7,8-dihydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isochinolin (146)*



Zu einer Lösung aus Silylether **163** (21.0 mg, 0.0394 mmol) in abs. THF (6 mL) wurde eine Lösung aus Tetrabutylammoniumfluorid und Essigsäure (1:1, 1.0 M in THF; 0.38 mL, 0.38 mmol, 9.5 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung anschließend 7 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in EE (20 mL) aufgenommen, mit H₂O (10 mL) versetzt und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit EE (20 mL) extrahiert, anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung (3 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 1:1) und das Produkt **146** als leicht gelbes Öl (14.2 mg, 0.0339 mmol, 86%) erhalten.



146, C₂₂H₃₀N₂O₆
[418.49 gmol⁻¹]

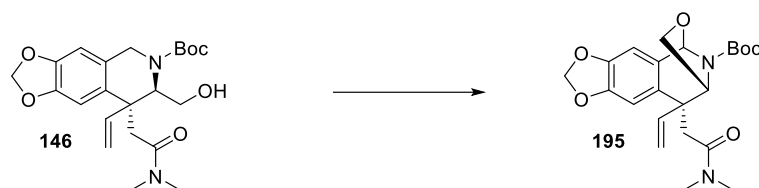
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.81 (s, 0.8H, H-4B), 6.74 (s, 1H, H-4A), 6.56 (s, 1H, H-7A), 6.53 (s, 0.8H, H-7B), 6.21–6.04 (m, 1.8H, H-12), 5.91 (s, 3.6H, H-1), 5.45–5.35 (m, 1.8H, H_a-13), 5.26 (d, ³J = 17.8 Hz, 0.8H, H_b-13B), 5.23 (d, ³J = 17.8 Hz, 1H, H_b-13A), 4.91 (d, ²J = 17.5 Hz, 1H, H_a-8A), 4.78–4.62 (m, 1.8H, H_a-8B, H-9A), 4.52 (dd, ³J = 10.1, 4.5 Hz, 0.8H, H-9B), 4.31 (d, ²J = 17.2 Hz, 0.8H, H_b-8B), 4.19 (d, ²J = 17.5 Hz, 1H, H_b-8A), 3.93–3.79 (m, 1.8H, H_a-11), 3.44 (pseudo-t, ^{2,3}J = 10.7 Hz, 1H, H_b-11A), 3.35 (pseudo-t, ^{2,3}J = 11.0 Hz, 0.8H, H_b-11B), 2.94 (d, ²J = 14.5 Hz, 0.8H, H_a-14B), 2.87–2.74 (m, 6.4H, H_a-14A, H-16), 2.70 (d, ²J = 14.5 Hz, 0.8H, H_b-14B), 2.60 (d, ²J = 15.3 Hz, 1H, H_b-14A), 2.62–2.49 (m, 5.4H, H-17), 1.50 (s, 7.2H, H-20B), 1.47 (s, 9H, H-20A).

Die Substanz liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis A/B 1:0.8 vor.

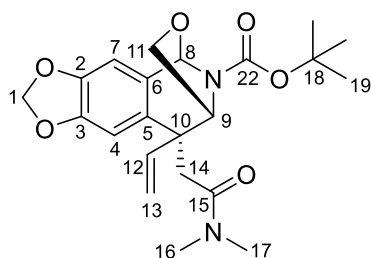
Chromatographie R_f = 0.15 (SiO₂, PE/EE 1:1) UV, Seebach-Reagenz.

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Masterarbeit.^[116]

3.2.2.4 Synthese von (8*R*,9*S*)-*N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-9-(2-(*dimethylamin*)-2-oxoethyl)-9-vinyl-5,7,8,9-tetrahydro-5,8-epimino[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*c*]oxepin (**195**)



Zu einer Lösung aus Alkohol **146** (43.7 mg, 0.104 mmol) in abs. DCM (6 mL) wurde Braunstein (90.8 mg, 1.04 mmol, 10 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung anschließend 16 h bei Raumtemperatur und 5 h unter Rückfluss gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde erneut Braunstein (45.4 mg, 0.522 mmol, 5.0 Äq.) zugegeben und anschließend für 1 h unter Rückfluss und 60 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Abtrennung des überschüssigen Braunsteins sowie der entstandenen Manganoxide wurde über Kieselgel filtriert (EE). Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 1:1) und das Produkt **195** als leicht gelbes Öl (35.4 mg, 0.0850 mmol, 82%) erhalten. Die Kristallisation erfolgte durch Überschichten einer Lösung des Oxazolidins **195** in Et₂O mit PE und anschließende Lagerung über mehrere Tage bei Raumtemperatur.



195, C₂₂H₂₈N₂O₆
[416.47 gmol⁻¹]

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.74 (s, 1H, H-4), 6.68 (s, 1H, H-7), 6.39 (dd, ³J = 17.7, 11.1 Hz, 1H, H-12), 6.11 (br s, 1H, H-8), 5.93 (d, ²J = 1.4 Hz, 1H, H_a-1), 5.91 (d, ²J = 1.4 Hz, 1H, H_b-1), 5.36 (dd, ²J = 1.0 Hz, ³J = 11.1 Hz, 1H, H_a-13), 5.10 (dd, ²J = 1.0 Hz, ³J = 17.7 Hz, 1H, H_b-13), 4.95 (br s, 1H, H-9), 3.90 (dd, ³J = 8.5, 1.7 Hz, 1H, H_a-11), 3.69 (dd, ³J = 8.5, 6.4 Hz, 1H, H_b-11), 2.96–2.81 (m, 4H, H_a-14, H-16), 2.72–2.60 (m, 4H, H_b-14, H-17), 1.46 (s, 9H, 19).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ = 170.1 (15), 154.4 (22), 147.6, 146.4, 139.9 (12), 130.2 (5), 129.7 (6), 118.6 (13), 109.7 (4), 106.7 (7), 101.4 (1), 85.9 (8), 81.3 (18), 64.2 (11), 58.8 (9), 51.4 (10), 42.3 (14), 37.5 (17), 35.5 (16), 28.3 (3C, 19).

Chromatographie R_f = 0.32 (SiO₂, PE/EE 1:1) UV, Seebach-Reagenz.

Polarimetrie [α]_D²³ –3.2° (c 1.00, CH₂Cl₂).

Schmelzbereich 104–106 °C (Et₂O/PE).

Röntgenstrukturanalyse

Summenformel

C₂₂H₂₈N₂O₆

Molgewicht

416.46 gmol⁻¹

3 Experimenteller Teil

Raumgruppe	P 1 (triklin)
Absorption	$\mu = 0.093 \text{ mm}^{-1}$
Kristallgröße	0.08 x 0.11 x 0.21 mm ³ , farbloser Block
Gitterkonstanten (berechnet aus 8185 Reflexen mit $2.21^\circ < \Theta < 24.84^\circ$)	
	$a = 9.7231(9) \text{ \AA}$ $\alpha = 74.115(9)^\circ$
	$b = 10.7337(12) \text{ \AA}$ $\beta = 72.470(8)^\circ$
	$c = 11.3821(12) \text{ \AA}$ $\gamma = 80.223(8)^\circ$
	$V = 1084.5(2) \text{ \AA}^3$ $z = 2$ $F(000) = 444$
Temperatur	-80 °C
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.275 \text{ gcm}^{-3}$

Datensammlung

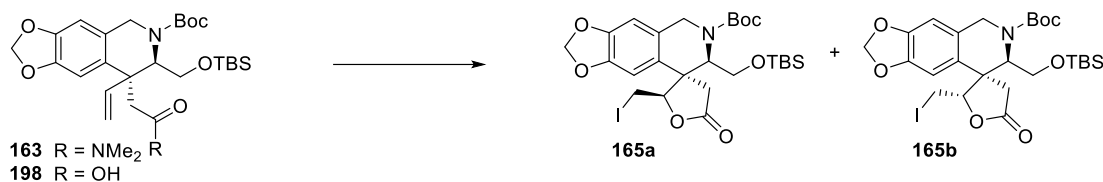
Diffraktometer	STOE IPDS 2T
Strahlung	Mo-K α Graphitmonochromator
Scan-Typ	ω scans
Scan-Breite	1°
Messbereich	$2^\circ \leq \Theta \leq 28^\circ$ $-13 \leq h \leq 12$ $-14 \leq k \leq 14$ $-14 \leq l \leq 15$
Reflexzahl	gemessen 19623 unabhängige 10244 ($R_{\text{int}} = 0.1158$) beobachtete 3490 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur
Lösung	Programm: SHELXT-2014
Verfeinerung	Programm: SHELXL-2014 (Vollmatrixverfahren). 561 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0945 \cdot P)^2]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 \cdot F_c^2)/3$. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	$wR2 = 0.2431$ ($R1 = 0.0777$ für beobachtete Reflexe, 0.2321 für alle Reflexe)
Fitgüte	$S = 0.893$
Flack Parameter	$x = 0.7(10)$ (absolute Konfiguration aus Synthese)
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	-0.24 und 0.23 e \AA^{-3}
Bemerkung	Struktur enthält zwei unabhängige Moleküle A und B, die sich geometrisch leicht unterscheiden.

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Masterarbeit.^[116]

3.2.3 Aufbau des E-Rings

3.2.3.1 Synthese von (2*R*,3*S*,7'*R*)-*N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-7'-(*tert*butyldimethylsilyloxymethyl)-2-(*iodmethyl*)-5-*oxo*-4,5-dihydro-2*H*,5'*H*,7'*H*-spiro[furan-3,8'-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]isochinolin] (**165**)*Darstellung aus Amid 163*

Zu einer Lösung aus Amid **163** (417 mg, 0.783 mmol) in DME/H₂O (3:1, 28 mL) wurde bei 0 °C Iod (494 mg, 1.95 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung anschließend unter Lichtausschluss (Reaktionskolben wurde in Alufolie eingewickelt) 1 h bei 0 °C und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Na₂S₂O₃-Lösung (gesättigte Na₂S₂O₃-Lösung/H₂O 1:2, 22 mL) und Et₂O (50 mL) versetzt und bis zur vollständigen Entfärbung (ca. 5 min) bei Raumtemperatur gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Et₂O (2 x 30 mL) extrahiert und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 6:1, dann 1:1) und das Produkt als Gemisch aus den Diastereomeren **165a** und **165b** als gelbes Öl (423 mg, 669 mmol, 85%, Verhältnis **165a/165b** 3:2 Bestimmung durch Integration im ¹H-NMR-Spektrum) erhalten. Zudem wurde Edukt **163** (63.2 mg, 119 mmol, 15%) isoliert.

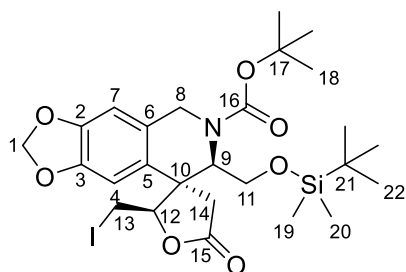
Durch anschließende Trennung mittels präparativer HPLC (Nucleosil 50/5, 32 x 250 mm, 10% EE/Hex, 64 mLmin⁻¹, 65 bar) des Diastereomerengemischs **165** wurden die Epimere **165a** als leicht gelbes Öl (213 mg, 337 mmol, 43%) und **165b** als leicht gelbes Öl (139 mg, 220 mmol, 28%) erhalten.

Bei zu langer Reaktionsdauer (bis zu 48 h) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung zudem das desilylierte Iodlacton **197** (bis zu 15%) als Diastereomerengemisch im Verhältnis 4:3 (Bestimmung durch Integration im ¹H-NMR-Spektrum) erhalten.

Bei größeren Ansätzen (3.17 mmol) wurde auf eine HPLC-Trennung verzichtet und stattdessen eine Anreicherung durch säulenchromatographische Reinigung erzielt. Die dabei erhaltene Fraktion A enthielt als Hauptkomponente Epimer **165a** (1.06 g, 1.68 mmol, 53%; enthielt ca. 9% des Epimers **165b** (Bestimmung durch Integration im ¹H-NMR-Spektrum)) und Fraktion B enthielt als Hauptkomponente Epimer **165b** (600 mg, 0.949 mmol, 30%; enthielt ca. 12% des Epimers **165a** (Bestimmung durch Integration im ¹H-NMR-Spektrum)). Damit ergaben sich berechnete Ausbeuten für **165a** von 1.04 g (1.64 mmol, 52%) und für **165b** von 623 mg (0.986 mmol, 31%) sowie ein Verhältnis **165a/165b** von 3:2.

Darstellung aus Säure 198

Zu einer Lösung aus Säure **198** (777 mg, 1.54 mmol) in Et₂O (40 mL) und THF (30 mL) wurde gesättigte NaHCO₃-Lösung (40 mL) zugegeben und das Zwei-Phasen-Gemisch anschließend 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Iod (1.70 g, 6.70 mmol, 4.4 Äq.) wurde die Reaktionsmischung unter Lichtausschluss (Reaktionskolben wurde in Alufolie eingewickelt) 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden anschließend erneut NaHCO₃-Lösung (50 mL) und Iod (0.665 g, 2.62 mmol, 1.7 Äq.) zugegeben und es wurde weitere 27 h unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit verdünnter Na₂S₂O₃-Lösung (gesättigte Na₂S₂O₃-Lösung/H₂O 1:2, 150 mL) versetzt und bis zur vollständigen Entfärbung (ca. 10 min) bei Raumtemperatur gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Et₂O (100 mL) extrahiert und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 10:1) und es wurden die angereicherte Fraktion A mit Hauptkomponente Epimer **165a** (537 mg, 0.850 mmol, 55%; enthielt ca. 9% des Epimers **165b** (Bestimmung durch Integration im ¹H-NMR-Spektrum)) sowie die angereicherte Fraktion B mit Hauptkomponente Epimer **165b** (161 mg, 0.255 mmol, 17%; enthielt ca. 5% des Epimers **165a** (Bestimmung durch Integration im ¹H-NMR-Spektrum)) erhalten. Damit ergaben sich berechnete Ausbeuten für **165a** von 497 mg (0.787 mmol, 51%) und für **165b** von 201 mg (0.319 mmol, 21%) sowie ein Verhältnis **165a/165b** von 7:3.

Epimer (12R)-165a**165a**, C₂₆H₃₈INO₇Si[631.58 gmol⁻¹]

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.80 (s, 1H, H-4A), 6.78 (s, 0.6H, H-4B), 6.62 (s, 0.6H, H-7B), 6.60 (s, 1H, H-7A), 5.97–5.90 (m, 3.2H, H-1), 5.04 (dd, ³J = 11.0, 2.2 Hz, 1H, H-12A), 4.98 (dd, ³J = 9.2, 2.6 Hz, 0.6H, H-12B), 4.80 (dd, ³J = 9.5, 6.0 Hz, 1H, H-9A), 4.62 (dd, ³J = 8.6, 5.9 Hz, 0.6H, H-9B), 4.56 (d, ²J = 17.4 Hz, 0.6H, H_a-8B), 4.49 (d, ²J = 17.1 Hz, 1H, H_a-8A), 4.24 (d, ²J = 17.1 Hz, 1H, H_b-8A), 4.23 (d, ²J = 17.4 Hz, 0.6H, H_b-8B), 4.09 (dd, ²J = 10.6 Hz, ³J = 2.2 Hz, 1H, H_a-13A), 4.00 (dd, ²J = 10.7 Hz, ³J = 2.6 Hz, 0.6H, H_a-13B), 3.56 (dd, ²J = 10.1 Hz, ³J = 6.0 Hz, 1H, H_a-11A), 3.51 (dd, ²J = 10.4 Hz, ³J = 5.9 Hz, 0.6H, H_a-11B), 3.41 (dd, ²J = 10.7 Hz, ³J = 9.2 Hz, 0.6H, H_b-13B), 3.35 (pseudo-t, ^{2,3}J = 10.7 Hz, 1H, H_b-13A), 3.23–3.13 (m, 1.6H, H_b-11), 2.99 (d, ²J = 17.3 Hz, 0.6H, H_a-14B), 2.96 (d, ²J = 17.1 Hz, 1H, H_a-14A), 2.22 (d, ²J = 17.3 Hz, 0.6H, H_b-14B), 2.18 (d, ²J = 17.1 Hz, 1H, H_b-14A), 1.50 (s, 5.4H, H-18B), 1.48 (s, 9H, H-18A), 0.80 (s, 5.4H, H-22B), 0.77 (s, 9H, H-22A), -0.08 (s, 1.8H, H-19B), -0.10 (s, 1.8H, H-20B), -0.10 (s, 3H, H-19A), -0.12 (s, 3H, H-20A).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3) δ = 172.7 (15A), 172.7 (15B), 154.8 (16A), 154.1 (16B), 147.5/147.4/147.3 (2C, 2, 3), 129.4 (5B), 129.4 (5A), 124.6 (6B), 124.6 (6A), 107.3 (7B), 107.0 (7A), 105.6 (4A), 105.3 (4B), 101.5 (1), 84.0 (12A), 82.9 (12B), 81.2 (17B), 81.1 (17A), 62.3 (11B), 61.9 (11A), 55.6 (9B), 53.9 (9A), 50.5 (10A), 50.3 (10B), 45.0 (8A), 44.3 (8B), 41.9 (14B), 41.3 (14A), 28.6 (3C, 18B), 28.5 (3C, 18A), 26.0 (3C, 22B), 26.0 (3C, 22A), 18.5 (21A), 18.4 (21B), 4.1 (13), -5.4 (Si- CH_3 B), -5.6 (Si- CH_3 A), -5.6 (Si- CH_3 B).

Die Substanz liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis A/B 1:0.6 vor.

NOE ¹⁰	H-4	H-12	H-9	H _a -8	H _b -8	H _a -13	H _a -11	H _b -13	H _b -11	H _a -14	H _b -14
H _b -14				-4.4					<i>g</i>	<i>o</i>	
H _a -14			-6.3					-5.9		<i>o</i>	<i>g</i>
H _b -11		-1.5	<i>v</i>		-4.9		<i>g</i>		<i>o</i>		
H _b -13		<i>v</i>	-4.3				<i>g</i>	<i>o</i>		-5.7	
H _a -11			<i>v</i>				<i>o</i>		<i>g</i>		
H _a -13		<i>v</i>	-6.5				<i>o</i>	<i>g</i>			
H _b -8				<i>g</i>	<i>o</i>					-4.8	
H _a -8				<i>o</i>	<i>g</i>						-4.6
H-9			100.0			-6.6	<i>v</i>	-4.0	<i>v</i>	-6.0	
H-12	-25.5	<i>o</i>				<i>v</i>		<i>v</i>	-1.1		
H-4	<i>o</i>	-24.7									

o: Diagonalsignale, *g*: geminale Protonen, *v*: vicinale Protonen.

Chromatographie R_f = 0.13 (SiO₂, PE/EE 8:1) UV, Seebach-Reagenz.

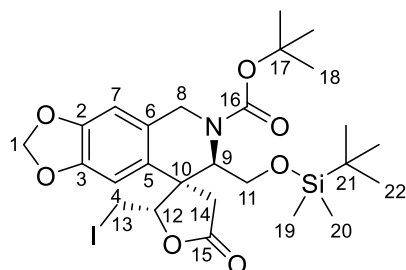
k = 7.40, t' = 9.47 min (Nucleosil 50/5, 4.0 x 250 mm, 10% EE/Hex, 2 mLmin⁻¹, 110 bar).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2952 (m), 2929 (m), 2878 (m), 2853 (m), 1788 (s), 1685 (s), 1488 (m), 1392 (m), 1251 (s), 1163 (s), 1096 (s), 1037 (s), 907 (m), 836 (s), 779 (m), 730 (s).

HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : [M + Na]⁺ berechnet für C₂₆H₃₈INO₇SiNa 654.1360; gefunden: 654.1342.

Polarimetrie $[\alpha]_D^{23}$ -73.8° (c 1.00, CH₂Cl₂).

Epimer (12S)-165b



165b, C₂₆H₃₈INO₇Si

[631.58 gmol⁻¹]

¹⁰Auswertung bezieht sich auf Rotamer A.

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.75 (br s, 1.8H, H-4), 6.55 (s, 1.8H, H-7), 5.97–5.88 (m, 3.6H, H-1), 4.94 (d, ³J = 10.0 Hz, 1.8H, H-12), 4.82 (br d, ²J = 17.2 Hz, 1H, H_a-8A), 4.72–4.60 (br m, 0.8H, H_a-8B), 4.46 (br s, 0.8H, H-9B), 4.30 (br s, 1H, H-9A), 4.20–4.10 (br m, 0.8H, H_b-8B), 4.02 (br d, ²J = 17.2 Hz, 1H, H_b-8A), 3.74–3.61 (m, 3.6H, H-11), 3.61–3.52 (m, 1.8H, H_a-13), 3.26 (br d, ²J = 11.5 Hz, 1.8H, H_b-13), 3.19–2.90 (br m, 1.8H, H_a-14), 2.80–2.54 (br m, 1.8H, H_b-14), 1.46 (s, 16.2H, H-18), 0.85 (s, 16.2H, H-22), 0.08 (s, 10.8H, H-19, H-20).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ = 173.2 (15), 154.4 (16B), 153.9 (16A), 147.4 (2), 147.0 (3), 126.0 (6), 125.5 (5), 107.0 (7), 106.3 (4), 101.5 (1), 87.0 (12B), 86.9 (12A), 81.0 (17A), 80.9 (17B), 62.1 (11), 61.0 (9A), 59.1 (9B), 50.2 (10), 47.9 (14), 43.8 (8B), 42.4 (8A), 28.4 (3C, 18), 25.9 (3C, 22), 18.3 (21), 1.2 (13), -5.2 (2C, 19, 20).

Die Substanz liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis A/B 1:0.8 vor.

NOE ¹¹	H-4	H-12	H _a -8	H-9	H _b -8	H-11	H _a -13	H _b -13	H _a -14	H _b -14
H _b -14	-1.6								<i>g</i>	<i>o</i>
H _a -14		-2.0		-7.9					<i>o</i>	<i>g</i>
H _b -13		<i>v</i>				-3.2	<i>g</i>	<i>o</i>		
H _a -13	-13.5	<i>v</i>					<i>o</i>	<i>g</i>		
H-11		-3.3		<i>v</i>	-2.6	<i>o</i>			-4.4	
H _b -8			<i>g</i>		<i>o</i>	-2.6				
H-9		-9.0		<i>o</i>		<i>v</i>			-7.3	
H _a -8			<i>o</i>		<i>g</i>					
H-12	-0.6	100.0		-8.4		-2.8	<i>v</i>	<i>v</i>	-1.3	
H-4	<i>o</i>	-0.4					-11.2			-0.8

o: Diagonalsignale, *g*: geminale Protonen, *v*: vicinale Protonen.

Chromatographie R_f = 0.18 (SiO₂, PE/EE 8:1) UV, Seebach-Reagenz.

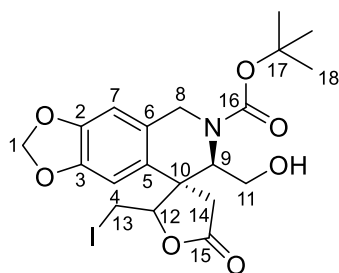
k = 4.94, t' = 6.33 min (Nucleosil 50/5, 4.0 x 250 mm, 10% EE/Hex, 2 mLmin⁻¹, 110 bar).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2955 (m), 2929 (m), 2886 (m), 2857 (m), 1791 (s), 1689 (s), 1488 (m), 1245 (s), 1162 (s), 1037 (m), 908 (s), 835 (s), 778 (m), 728 (s).

HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : [M + H]⁺ berechnet für C₂₆H₃₉INO₇Si 632.1541; gefunden: 632.1566.

Polarimetrie $[\alpha]_D^{24}$ +6.5° (c 1.00, CH₂Cl₂).

¹¹Aufgrund der schlechten Signaltrennung umfasst die Auswertung beide Rotamere A und B.

Nebenprodukt Iodlacton **197****197**, C₂₀H₂₄INO₇[517.32 gmol⁻¹]

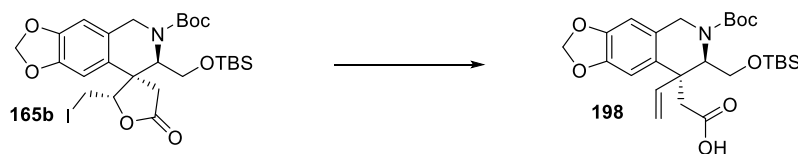
¹H-NMR, (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.81 (s, 0.7H, H-4AA), 6.79 (s, 0.3H, H-4AB), 6.75 (s, 0.75H, H-4B), 6.63 (s, 0.3H, H-7AB), 6.61 (s, 0.7H, H-7AA), 6.58 (s, 0.75H, H-7B), 5.97 (d, ²J = 1.4 Hz, 1H, H_a-1A), 5.96 (d, ²J = 1.3 Hz, 0.75H, H_a-1B), 5.95–5.93 (m, 1.75H, H_b-1), 5.09–4.95 (m, 1.75H, H-12), 4.90–4.59 (m, 2.05H, HC-H_aB, H-9A, H_a-8AB), 4.55 (d, ²J = 17.1 Hz, 0.7H, H_a-8AA), 4.46 (br s, 0.75H, H-9B), 4.36–4.22 (m, 1H, H_b-8A), 4.32–4.02 (s, 0.75H, HC-H_bB), 4.02–3.92 (m, 1H, H_a-13A), 3.82–3.66 (m, 1.5H, H-11B), 3.64–3.51 (m, 1.05H, H_a-13B, H_a-11AB), 3.51–3.27 (m, 2.7H, H_a-11AA, H_b-13A, H_b-11A), 3.18–2.95 (m, 1.8H, H_b-13B, HC-H_aB, H_a-14AB), 3.02 (d, ²J = 17.2 Hz, 0.7H, H_a-14AA), 2.78–2.66 (m, 0.75H, HC-H_bB), 2.26 (d, ²J = 17.5 Hz, 0.3H, H_b-14AB), 2.25 (d, ²J = 17.2 Hz, 0.7H, H_b-14AA), 1.52 (s, 2.7H, H-18AB), 1.51 (s, 6.3H, H-18AA), 1.49 (s, 6.75H, H-18B).¹²

Die Substanz liegt als Diastereomergemisch im Verhältnis A/B 1:0.75 vor. Das Epimer A liegt zudem als Rotamergemisch im Verhältnis AA/AB 0.7:0.3 vor.

Chromatographie R_f = 0.19 (SiO₂, PE/EE 2:1) UV, Seebach-Reagenz.

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Masterarbeit.^[116]

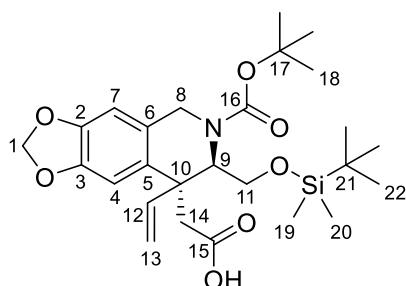
3.2.3.2 Synthese von (7*R*,8*S*)-*N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-7-(*tert*butyldimethylsilyloxymethyl)-8-(*carboxymethyl*)-8-*vinyl*-7,8-dihydro-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]isochinolin (**198**)



Zu einer Lösung aus Iodlacton **165b** (1.04 g, 1.64 mmol, enthielt ca. 12% **165a**) in abs. Et₂O (75 mL) wurden Zinkstaub (2.02 g, 30.9 mmol, 19 Äq.) und Essigsäure (1.4 mL, 24 mmol, 15 Äq.) tropfenweise zugegeben und die Reaktionslösung anschließend 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Lockerung des Zinkbodensatzes wurde der Ansatz alle 30 min für wenige Sekunden im Ultraschallbad geschwenkt. Zur Aufarbeitung wurde über einen Faltenfilter filtriert, anschließend die organische Phase mit 1%iger NaHCO₃-Lösung (50 mL) und

¹²O-*H* konnte nicht gefunden werden.

H₂O (20 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Produkt **198** als farbloses Öl (777 mg, 1.54 mmol, 94%) erhalten.



198, C₂₆H₃₉NO₇Si

[505.68 g·mol⁻¹]

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.75 (s, 0.8H, H-4B), 6.70 (s, 1H, H-4A), 6.54 (s, 1H, H-7A), 6.52 (s, 0.8H, H-7B), 5.97 (dd, ³J = 17.7, 11.2 Hz, 1.8H, H-12), 5.92–5.86 (m, 3.6H, H-1), 5.44–5.33 (m, 2.6H, H_a-13, H_b-13B), 5.30 (d, ³J = 17.7 Hz, 1H, H_b-13A), 4.83 (d, ²J = 17.3 Hz, 1H, H_a-8A), 4.71 (d, ²J = 17.1 Hz, 0.8H, H_a-8B), 4.64 (dd, ³J = 9.2, 4.8 Hz, 1H, H-9A), 4.48 (dd, ³J = 9.6, 4.7 Hz, 0.8H, 9B), 4.22 (d, ²J = 17.1 Hz, 0.8H, H_b-8B), 4.12 (d, ²J = 17.3 Hz, 1H, H_b-8A), 3.76–3.65 (m, 1.8H, H_a-11), 3.49–3.37 (m, 1.8H, H_b-11), 2.80 (pseudo-d, ²J = 15.5 Hz, 1.8H, H_a-14), 2.72 (d, ²J = 14.1 Hz, 0.8H, H_b-14B), 2.70 (d, ²J = 16.1 Hz, 1H, H_b-14A), 1.48 (s, 7.2H, H-18B), 1.45 (s, 9H, H-18A), 0.81 (s, 9H, H-22A), 0.81 (s, 7.2H, H-22B), -0.03/ -0.04/-0.04 (3s, 10.8H, H-19, H-20).¹³

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ = 176.0 (15A), 174.4 (15B), 156.2 (16B), 155.9 (16A), 146.8 (2B), 146.7 (2A), 146.3 (3B), 146.2 (3A), 139.2 (12A), 138.9 (12B), 130.1 (5B), 129.9 (5A), 126.3 (6A), 126.1 (6B), 118.0 (13B), 117.3 (13A), 109.1 (4B), 108.6 (4A), 106.0 (7A), 105.7 (7B), 101.1 (1B), 101.1 (1A), 80.8 (17B), 80.2 (17A), 60.7 (11A), 60.2 (11B), 58.0 (9A), 57.8 (9B), 46.5 (10A), 46.3 (10B), 45.3 (14B), 43.5 (8B), 43.2 (14A), 42.6 (8A), 28.6 (3C, 18), 25.9 (3C, 22A), 25.9 (3C, 22B), 18.2 (21A), 18.1 (21B), -5.3/ -5.5/-5.6 (2C, 19, 20).

Die Substanz liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis A/B 1:0.8 vor.

Chromatographie R_f = 0.26 (SiO₂, PE/EE 4:1) UV, Bromkresolgrün, Seebach-Reagenz.

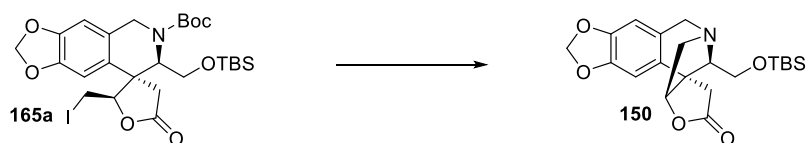
IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3089 (s, br), 2951 (m), 2928 (m), 2857 (m), 1733 (m), 1694 (s), 1486 (s), 1419 (m, sh), 1239 (s, sh), 1166 (s), 1114 (s), 1039 (m), 936 (m), 837 (s), 776 (s), 732 (s).

HRMS (ESI/Q-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ berechnet für C₂₆H₃₉NO₇SiNa 528.2388; gefunden: 528.2391.

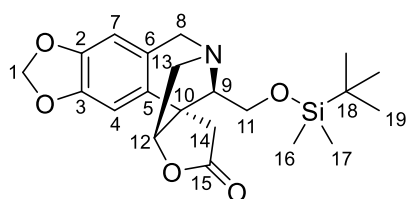
Polarimetrie [α]_D²¹ -17.4° (c 1.00, CH₂Cl₂).

¹³COO-H konnte nicht gefunden werden.

3.2.3.3 Synthese von (3aR,5S,11bS,12R)-12-(tert-Butyldimethylsilyloxymethyl)-3a,4-dihydro-6H-5,11b-methano[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-c]furo[3,2-e]azepin-2(1H)-on (**150**)



Zu einer Lösung aus Iodlacton **165a** (685 mg, 1.08 mmol der unter 3.2.3.1 erhaltenen angereicherten Fraktion A, davon 623 mg, 0.987 mmol reines Epimer **165a**) in abs. DCM (22 mL) wurde bei 0 °C Trifluoressigsäure (2.92 mL, 37.9 mmol, 35 Äq.) tropfenweise zugegeben und die Reaktionslösung anschließend 10 min bei 0 °C und 4.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 2 M NaOH-Lösung (60 mL) und DCM (40 mL) versetzt und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit DCM (2 x 30 mL) extrahiert, anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (10 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 2:1) und das Produkt **150** als leicht gelbes Öl (284 mg, 0.704 mmol, 71% bezogen auf reines Epimer **165a**) erhalten.



150, C₂₁H₂₉NO₅Si
[403.55 g·mol⁻¹]

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.73 (s, 1H, H-4), 6.51 (s, 1H, H-7), 5.92 (s, 2H, H-1), 4.54 (ddd, ³J = 6.4, 3.5 Hz, ⁴J = 0.9 Hz, 1H, H-12), 4.41 (d, ²J = 17.4 Hz, 1H, H_a-8), 3.83–3.71 (m, 2H, H-11), 3.71 (d, ²J = 17.4 Hz, 1H, H_b-8), 3.36 (dd, ²J = 14.7 Hz, ³J = 3.5 Hz, 1H, H_a-13), 3.33–3.26 (m, 1H, H_b-13), 3.26 (d, ²J = 17.5 Hz, 1H, H_a-14), 3.29–3.21 (m, 1H, H-9), 3.17 (d, ²J = 17.5 Hz, 1H, H_b-14), 0.88 (s, 9H, H-19), 0.06 (s, 3H, H-16), 0.04 (s, 3H, H-17).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ = 175.8 (15), 147.2 (2), 146.7 (3), 132.8 (5), 126.9 (6), 107.1 (7), 102.5 (4), 101.3 (1), 90.9 (12), 71.0 (9), 63.2 (11), 61.8 (8), 60.7 (13), 52.6 (10), 31.0 (14), 26.0 (3C, 19), 18.3 (18), -5.5 (2C, 16, 17).

Chromatographie R_f = 0.18 (SiO₂, PE/EE 2:1) UV, Seebach-Reagenz.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2946 (m), 2929 (m), 2881 (m, sh), 2852 (m), 1783 (s), 1505 (m), 1483 (s), 1247 (m), 1029 (s), 937 (m), 837 (s), 777 (m).

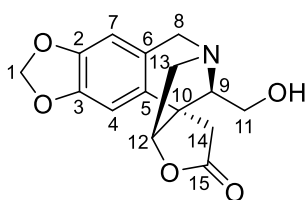
HRMS (ESI/Q-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ berechnet für C₂₁H₃₀NO₅Si 404.1888; gefunden: 404.1888.

Polarimetrie [α]_D²⁵ +43.6° (c 1.00, CH₂Cl₂).

3.2.3.4 *Synthese von (3aR,5S,11bS,12R)-12-(Hydroxymethyl)-3a,4-dihydro-6H-5,11b-methano[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-c]furo[3,2-e]azepin-2(1H)-on (200)*



Zu einer Lösung aus Silylether **150** (36.7 mg, 0.0909 mmol) in abs. THF (3.5 mL) wurde bei 0 °C TBAF (1 M in THF; 0.14 mL, 0.14 mmol, 1.5 Äq.) tropfenweise zugegeben und die Reaktionslösung anschließend 15 min bei 0 °C und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in DCM (20 mL) und H₂O (3 mL) gelöst und nach Trennung der Phasen die wässrige Phase mit DCM (2 x 20 mL) extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EE/MeOH 15:1) und das Produkt **200** als farbloser, amorpher Feststoff (24.9 mg, 0.0861 mmol, 95%) erhalten. Die Kristallisation erfolgte durch Zugabe von Et₂O zu einer Lösung des Alkohols **200** in DCM und anschließende Lagerung über mehrere Wochen bei Raumtemperatur.



200, C₁₅H₁₅NO₅

[289.29 g·mol⁻¹]

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.70 (s, 1H, H-4), 6.53 (s, 1H, H-7), 5.95 (d, ²J = 1.4 Hz, 1H, H_a-1), 5.94 (d, ²J = 1.4 Hz, 1H, H_b-1), 4.58 (dd, ³J = 6.4, 3.2 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, 1H, H-12), 4.37 (d, ²J = 17.4 Hz, 1H, H_a-8), 3.82 (d, ²J = 17.4 Hz, 1H, H_b-8), 3.68–3.54 (m, 2H, H-11), 3.43 (dd, ²J = 14.8 Hz, ³J = 3.2 Hz, 1H, H_a-13), 3.41–3.32 (m, 1H, H-9), 3.38–3.28 (m, 1H, H_b-13), 3.24 (d, ²J = 17.9 Hz, 1H, H_a-14), 2.76 (d, ²J = 17.9 Hz, 1H, H_b-14).¹⁴

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ = 175.2 (15), 147.4 (2), 146.9 (3), 131.8 (5), 126.7 (6), 107.3 (7), 102.3 (4), 101.4 (1), 90.7 (12), 71.5 (9), 61.4 (8), 59.2 (13), 58.3 (11), 51.9 (10), 30.8 (14).

Chromatographie R_f = 0.27 (SiO₂, EE/MeOH 15:1) UV, Seebach-Reagenz.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3401 (m, br), 2955 (m), 2927 (m), 2901 (m, sh), 1779 (s), 1504 (m), 1484 (s), 1244 (s), 1038 (s, sh), 936 (m), 914 (m), 730 (s).

HRMS (ESI/Q-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ berechnet für C₁₅H₁₆NO₅ 290.1023; gefunden: 290.1027.

Polarimetrie [α]_D²⁴ +55.0° (c 1.00, CH₂Cl₂).

Schmelzbereich 145–147 °C (DCM/Et₂O).

¹⁴O-H konnte nicht gefunden werden.

Röntgenstrukturanalyse

Summenformel	6 (C ₁₅ H ₁₅ NO ₅) + CH ₂ Cl ₂ + Lösungsmittel	
Molgewicht	1820.60 g mol ⁻¹	
Raumgruppe	P 1 (triklin)	
Absorption	$\mu = 0.165 \text{ mm}^{-1}$	
Kristallgröße	0.12 x 0.14 x 0.17 mm ³ , farbloser Block	
Gitterkonstanten (berechnet aus 58892 Reflexen mit $1.9^\circ < \Theta < 28.5^\circ$)		
	a = 11.7240(3) Å	$\alpha = 101.189(2)^\circ$
	b = 12.4283(3) Å	$\beta = 102.005(2)^\circ$
	c = 15.4578(3) Å	$\gamma = 90.343(2)^\circ$
	V = 2158.69(9) Å ³ z = 1	F(000) = 954
Temperatur	-80 °C	
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.4 \text{ g cm}^{-3}$	

Datensammlung

Diffraktometer	STOE IPDS 2T	
Strahlung	Mo-K α Graphitmonochromator	
Scan-Typ	ω scans	
Scan-Breite	1°	
Messbereich	$2^\circ \leq \Theta \leq 28^\circ$	
	$-15 \leq h \leq 15$ $-16 \leq k \leq 16$ $-20 \leq l \leq 20$	
Reflexzahl	gemessen	48834
	unabhängige	20478 ($R_{\text{int}} = 0.0218$)
	beobachtete	17949 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur
Lösung	Programm: SHELXT
Verfeinerung	Programm: SHELXL-2018 (Vollmatrixverfahren). 1180 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0618 \cdot P)^2 + 0.88 \cdot P]$ 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 = 0.1287 (R1 = 0.0470 für beobachtete Reflexe, 0.0578 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 1.059
Flack Parameter	x = -0.022(59)
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.4 und -0.27 eÅ ⁻³

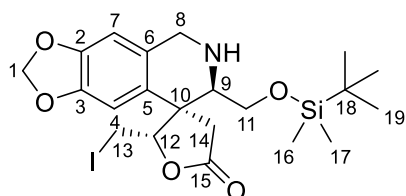
Bemerkung

Struktur enthält sechs unabhängige Moleküle, die sich nicht voneinander unterscheiden, ein fehlgeordnetes CH₂Cl₂ und ein weiteres Lösungsmittel, das nicht lokalisiert werden konnte. Jeweils drei Moleküle bilden über H-Brücken Trimere aus.

3.2.3.5 *Synthese von (2S,3S,7'R)-7'-(tert-Butyldimethylsilyloxymethyl)-2-(iodmethyl)-6',7'-dihydro-2H,4H,5'H-spiro[furan-3,8'-[1,3]dioxolo[4,5-g]isochinolin]-5-on (199b)*



Zu einer Lösung aus Iodlacton **165b** (84.6 mg, 0.134 mmol) in abs. DCM (3 mL) wurde bei 0 °C Trifluoressigsäure (0.36 mL, 4.7 mmol, 35 Äq.) tropfenweise zugegeben und die Reaktionslösung anschließend 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde bei 0 °C mit 2 M NaOH-Lösung (30 mL) und DCM (20 mL) versetzt und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit DCM (3 x 15 mL) extrahiert und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum (oxidationsempfindliches Produkt: Wasserbad max. 34 °C, belüftet mit Argon) wurde das Produkt **199b** als bräunliches Öl (61.8 mg, 0.116 mmol, 87%) erhalten.



199b, C₂₁H₃₀INO₅Si
[531.46 gmol⁻¹]

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.66 (s, 1H, H-4), 6.52 (s, 1H, H-7), 5.95 (d, ²J = 1.3 Hz, 1H, H_a-1), 5.94 (d, ²J = 1.3 Hz, 1H, H_b-1), 4.88 (dd, ³J = 10.5, 2.7 Hz, 1H, H-12), 4.07 (d, ²J = 15.2 Hz, 1H, H_a-8), 3.98 (d, ²J = 15.2 Hz, 1H, H_b-8), 3.87 (dd, ²J = 10.2 Hz, ³J = 3.9 Hz, 1H, H_a-11), 3.63 (dd, ²J = 10.2 Hz, ³J = 8.5 Hz, 1H, H_b-11), 3.13 (dd, ²J = 11.0 Hz, ³J = 2.7 Hz, 1H, H_a-13), 2.91 (s, 2H, H-14), 2.89 (dd, ³J = 8.5, 3.9 Hz, 1H, H-9), 2.79 (pseudo-t, ^{2,3}J = 10.8 Hz, 1H, H_b-13), 2.19 (br s, 1H, N-H), 0.90 (s, 9H, H-19), 0.10 (s, 3H, H-16), 0.09 (s, 3H, H-17).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ = 174.5 (15), 147.4 (2), 146.9 (3), 129.6 (6), 127.4 (5), 106.7 (7), 106.2 (4), 101.5 (1), 84.8 (12), 62.6 (9), 62.6 (11), 49.2 (8), 48.2 (10), 38.8 (14), 26.0 (3C, 19), 18.3 (18), 5.9 (13), -5.2 (Si-CH₃), -5.3 (Si-CH₃).

Chromatographie R_f = 0.18 (SiO₂, PE/EE 6:1) UV, Ninhydrin, Seebach-Reagenz.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3346 (w), 2946 (m), 2929 (m), 2881 (m, sh), 2852 (m), 1781 (s), 1488 (s), 1241 (m, sh), 1094 (m), 1037 (m), 836 (s), 780 (s), 733 (s).

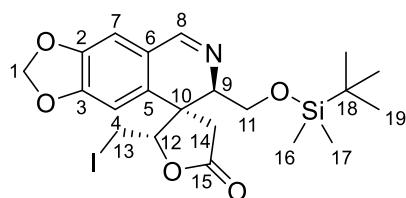
HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[M + H]^+$ berechnet für $C_{21}H_{31}INO_5Si$ 532.1011; gefunden: 532.1011.

Polarimetrie $[\alpha]_D^{25} +88.8^\circ$ (c 1.00, CH_2Cl_2).

Oxidation zu Dihydroisochinolin **201**



Bei Lagerung des Iodlactons **199b** an der Luft und/oder Entfernung des Lösungsmittels bei einer Wasserbadtemperatur von über $34^\circ C$ erfolgte eine teilweise Oxidation zu Dihydroisochinolin **201**, welches als gelbes Öl isoliert wurde.



201, $C_{21}H_{28}INO_5Si$
[529.45 $g\ mol^{-1}$]

1H -NMR, COSY (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.20 (d, 4J = 3.1 Hz, 1H, H-8), 6.84 (s, 2H, H-4, H-7), 6.07 (s, 2H, H-1), 4.98 (dd, 2J = 10.0 Hz, 3J = 2.9 Hz, 1H, H-12), 4.31 (dd, 2J = 11.4 Hz, 3J = 4.7 Hz, 1H, H_a-11), 4.16 (dd, 2J = 11.4 Hz, 3J = 9.3 Hz, 1H, H_b-11), 3.62 (ddd, 3J = 9.3, 4.7 Hz, 4J = 3.1 Hz, 1H, H-9), 3.55 (d, 2J = 17.8 Hz, 1H, H_a-14), 2.95 (d, 2J = 17.8 Hz, 1H, H_b-14), 2.81 (dd, 2J = 11.1 Hz, 3J = 2.9 Hz, 1H, H_a-13), 2.56 (dd, 2J = 11.1 Hz, 3J = 10.0 Hz, 1H, H_b-13), 0.91 (s, 9H, H-19), 0.13 (2s, 6H, H-16, H-17).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 173.9 (15), 160.5 (8), 151.3 (3), 148.1 (2), 131.1 (5), 123.0 (6), 108.4 (7), 106.0 (4), 102.4 (1), 81.4 (12), 65.4 (11), 63.3 (9), 46.7 (10), 39.3 (14), 26.1 (3C, 19), 18.4 (18), 2.9 (13), -5.4 (16), -5.5 (17).

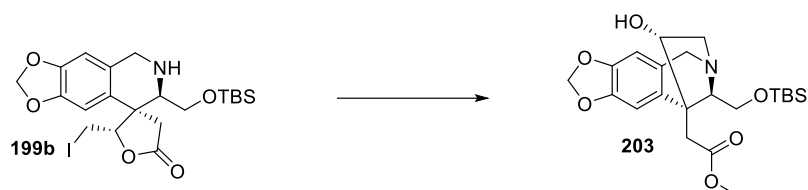
Chromatographie R_f = 0.11 (SiO_2 , PE/EE 3:1) UV (fluoreszierend), Seebach-Reagenz.

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2952 (m), 2929 (m), 2892 (m), 2851 (m), 1787 (s), 1601 (m), 1506 (s), 1488 (s), 1374 (m, sh), 1263 (s), 1105 (m), 1038 (s), 838 (vs), 779 (s), 734 (s).

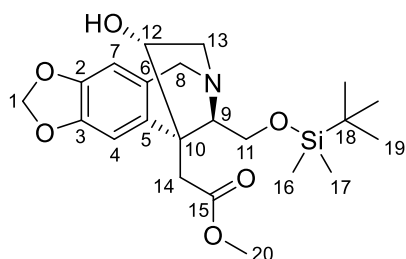
HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[M + H]^+$ berechnet für $C_{21}H_{29}INO_5Si$ 530.0854; gefunden: 530.0862.

Polarimetrie $[\alpha]_D^{22} +50.6^\circ$ (c 1.00, CH_2Cl_2).

3.2.3.6 *Synthese von (6S,8S,9S,11R)-11-(tert-Butyldimethylsilyloxymethyl)-8-hydroxy-7,8-dihydro-5H-9-(2-methoxy-2-oxoethyl)-6,9-methano[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-c]azepin (203)*



Eine Lösung aus Iodlacton **199b** (60.0 mg, 0.113 mmol) in abs. MeOH (3.5 mL) wurde zu ausgeheiztem Kaliumcarbonat (15.9 mg, 0.115 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die heterogene Reaktionsmischung anschließend 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit DCM (20 mL) und H₂O (20 mL) versetzt und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit DCM (3 x 10 mL) extrahiert und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Produkt **203** als gelbliches Öl (49.4 mg, 0.113 mmol, quant.) erhalten.



203, C₂₂H₃₃NO₆Si
[435.59 g mol⁻¹]

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.62 (s, 1H, H-4), 6.51 (s, 1H, H-7), 5.91 (d, ²J = 1.6 Hz, 1H, H_a-1), 5.90 (d, ²J = 1.6 Hz, 1H, H_b-1), 4.55 (dd, ³J = 8.4, 4.5 Hz, 1H, H-12), 4.45 (d, ²J = 16.7 Hz, 1H, H_a-8), 3.92 (dd, ²J = 11.2 Hz, ³J = 3.4 Hz, 1H, H_a-11), 3.85 (dd, ²J = 11.2 Hz, ³J = 4.2 Hz, 1H, H_b-11), 3.76 (d, ²J = 16.7 Hz, 1H, H_b-8), 3.68 (dd, ²J = 13.3 Hz, ³J = 8.4 Hz, 1H, H_a-13), 3.65 (s, 3H, H-20), 3.56–3.51 (m, 1H, H-9), 3.27 (d, ²J = 17.6 Hz, 1H, H_a-14), 2.90 (d, ²J = 17.6 Hz, 1H, H_b-14), 2.33 (ddd, ²J = 13.3 Hz, ³J = 4.5 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, H_b-13), 0.89 (s, 9H, H-19), 0.08 (s, 3H, H-16), 0.07 (s, 3H, H-17).

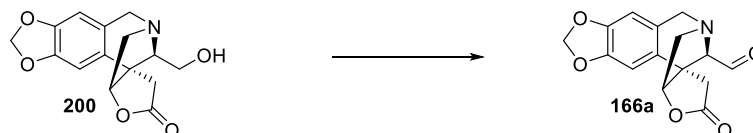
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ = 172.7 (15), 147.0 (2), 146.4 (3), 132.4 (5), 127.2 (6), 107.1 (7), 106.1 (4), 101.1 (1), 84.3 (12), 70.2 (9), 64.7 (11), 64.1 (8), 62.1 (13), 51.9 (20), 49.4 (10), 35.0 (14), 26.0 (3C, 19), 18.2 (18), -5.5 (Si-CH₃), -5.6 (Si-CH₃).

Chromatographie R_f = 0.21 (SiO₂, EE) UV, Seebach-Reagenz.

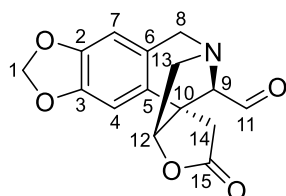
IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3461 (w, br), 2952 (m), 2929 (m), 2856 (m), 1738 (s), 1505 (m), 1485 (s, sh), 1240 (s, sh), 1039 (m), 937 (m), 836 (s, sh), 778 (s), 733 (s).

HRMS (ESI/Q-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ berechnet für C₂₂H₃₄NO₆Si 436.2150; gefunden: 436.2152.

Polarimetrie [α]_D³¹ +3.0° (c 1.00, CH₂Cl₂).

3.2.4 Einführung des C₁-Segments3.2.4.1 Synthese von (3*a*R,5*S*,11*b*S,12*R*)-2-Oxo-1,2,3*a*,4-tetrahydro-6*H*-5,11*b*-methano[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*c*]furo[3,2-*e*]azepin-12-carbaldehyd (**166a**)

Zu einer Lösung aus Alkohol **200** (18.4 mg, 0.0636 mmol) in DCM (3 mL) wurden bei 0 °C 5%ige NaHCO₃-Lösung (3 mL), KBr (8.3 mg, 0.070 mmol, 1.1 Äq.) und TEMPO (2.7 mg, 0.017 mmol, 27 mol%) zugegeben. Unter Rühren (kleiner Magnetrührkern) wurde eine Mischung aus NaOCl-Lösung (13% aktives Chlor) und 5%iger NaHCO₃-Lösung (1:1, insgesamt ca. 0.24 mL) tropfenweise (jeweils ca. 0.04 mL) zugegeben, wobei jeweils ein Färbungs (bräunlich)-Entfärbungs (gelblich)-Intervall (sehr schlecht sichtbar!) von ca. 15 min eingehalten wurde, bevor eine erneute Zugabe erfolgte. Bei Präsenz der Farbe für mehr als 15 min (Reaktionsende) wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol (0.04 mL) zur Vernichtung des überschüssigen Oxidationsmittels gestoppt und nach Trennung der Phasen (keine Extraktion wegen Epimerisierungsgefahr!) die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt **166** als bräunliches Öl (17.4 mg, 0.0606 mmol, 95%; enthielt ca. 7% des Epimers **166b** (Bestimmung durch Integration im ¹H-NMR-Spektrum)) erhalten. Damit ergab sich eine berechnete Ausbeute für **166a** von 16.2 mg (0.0564 mmol, 89%). Das Rohprodukt **166** wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.



166a, C₁₅H₁₃NO₅
[287.27 g mol⁻¹]

¹H-NMR, COSY, NOESY (300 MHz, CDCl₃) δ = 9.66 (d, ³J = 1.0 Hz, 1H, H-11), 6.75 (s, 1H, H-4), 6.56 (s, 1H, H-7), 5.99–5.94 (m, 2H, H-1), 4.60 (dd, ³J = 5.3, 3.6 Hz, 1H, H-12), 4.49 (d, ²J = 17.6 Hz, 1H, H_a-8), 3.87 (d, ²J = 17.6 Hz, 1H, H_b-8), 3.54 (br s, 1H, H-9), 3.52–3.45 (m, 2H, H-13), 3.27 (d, ²J = 17.8 Hz, 1H, H_a-14), 3.18 (d, ²J = 17.8 Hz, 1H, H_b-14).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ = 200.4 (11), 174.1 (15), 147.5 (2), 146.9 (3), 130.2 (5), 126.2 (6), 106.9 (7), 102.6 (4), 101.3 (1), 89.7 (12), 74.0 (9), 60.9 (13), 60.7 (8), 53.3 (10), 30.7 (14).

NOE	H-11	H-4	H-12	H _a -8	H _b -8	H-9	H _{ab} -13	H _{ab} -14
H _{ab} -14		-10.5						o
H _{ab} -13	-1.7		v		-4.3		o	
H-9	v			-1.9		o		
H _b -8				g	100.0		-2.3	
H _a -8				o	g	-2.7		
H-12			o				v	
H-4		o						-11.3
H-11	o					v	-1.4	

o: Diagonalsignale, *g*: geminale Protonen, *v*: vicinale Protonen.

Chromatographie $R_f = 0.42$ (SiO₂, EE/MeOH 10:1) UV, Seebach-Reagenz.

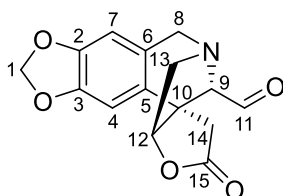
IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2949 (w), 2925 (m, sh), 2851 (m, sh), 1784 (vs), 1723 (s), 1505 (m), 1485 (s), 1241 (s), 1035 (s, sh), 935 (m), 734 (vs).

HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : [M + H]⁺ berechnet für C₁₅H₁₄NO₅ 288.0867; gefunden: 288.0862.

Polarimetrie $[\alpha]_D^{21} +39.6^\circ$ (*c* 1.00, CH₂Cl₂).

Nebenprodukt Epimer **166b**

Bei der Oxidation des Alkohols **200** mit Diacetoxyiodbenzol und TEMPO wurde Epimer **166b** in angereicherter Form erhalten. Dabei wurden zu einer Lösung aus Alkohol **200** (4.4 mg, 0.015 mmol) in abs. DCM (1.3 mL) Diacetoxyiodbenzol (6.3 mg, 0.020 mmol, 1.3 Äq.) und TEMPO (1 mg, 0.006 mmol, 0.4 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung anschließend 4.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneuter Zugabe von Diacetoxyiodbenzol (18 mg, 0.057 mmol, 3.7 Äq.) wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EE) und das Produkt **166b** als farbloses Öl (2.1 mg, 0.007 mmol, 49%; enthielt ca. 24% des Epimers **166a** (Bestimmung durch Integration im ¹H-NMR-Spektrum)) erhalten.



166b, C₁₅H₁₃NO₅
[287.27 gmol⁻¹]

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl₃) δ = 9.82 (s, 1H, H-11), 6.72 (s, 1H, H-4), 6.48 (s, 1H, H-7), 5.94 (d, ²*J* = 1.4 Hz, 1H, H_a-1), 5.93 (d, ²*J* = 1.4 Hz, 1H, H_b-1), 4.62 (pseudo-t, ³*J* = 4.5 Hz, 1H, H-12), 4.56 (d, ²*J* = 18.2 Hz, 1H, H_a-8), 3.79 (d, ²*J* = 18.2 Hz, 1H, H_b-8), 3.48 (s, 1H, H-9), 3.41 (d, ³*J* = 4.5 Hz, 2H, H-13), 3.36 (d, ²*J* = 17.8 Hz, 1H, H_a-14), 3.03 (d, ²*J* = 17.8 Hz, 1H, H_b-14).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃) δ = 197.2 (11), 174.4 (15), 147.9 (2), 147.4 (3), 127.5 (5), 125.3 (6), 106.9 (7), 103.6 (4), 101.5 (1), 90.3 (12), 72.6 (9), 62.8 (13), 56.6 (8), 51.5 (10), 32.9 (14).

NOE	H-11	H-4	H-12	H _a -8	H _b -8	H-9	H _{ab} -13	H _a -14	H _b -14
H _b -14	-0.9					-1.7		<i>g</i>	<i>o</i>
H _a -14		-10.4						<i>o</i>	<i>g</i>
H _{ab} -13			<i>v</i>		-6.2	<i>x</i>	<i>o</i>		
H-9	<i>v</i>					<i>o</i>	<i>x</i>		-1.3
H _b -8				<i>g</i>	100.0		-5.5		
H _a -8	-3.0			<i>o</i>	<i>g</i>				
H-12			<i>o</i>				<i>v</i>		
H-4		<i>o</i>						-9.8	
H-11	<i>o</i>			-1.8		<i>v</i>			-0.5

o: Diagonalsignale, *g*: geminale Protonen, *v*: vicinale Protonen, *x*: Überlagerung.

Chromatographie $R_f = 0.25$ (SiO₂, EE/MeOH 10:1) UV, Seebach-Reagenz.

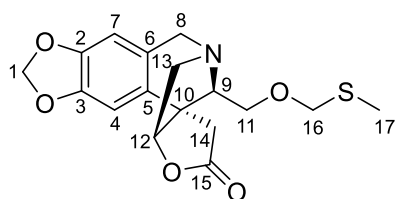
IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2952 (m), 2931 (m, sh), 2855 (m, sh), 1785 (vs), 1729 (m), 1671 (m), 1485 (s), 1241 (s), 1040 (s), 936 (m), 738 (s), 607 (vs).

HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : [M + H]⁺ berechnet für C₁₅H₁₄NO₅ 288.0867; gefunden: 288.0875.

Polarimetrie $[\alpha]_D^{22} +13.1^\circ$ (c 0.19, CH₂Cl₂).

Alternative Oxidationsmethode

Bei der Oxidation des Alkohols **200** nach einem Protokoll nach Parikh und Doering^[162] wurden zudem die Nebenprodukte Methylthiomethylether **207** und Keton **211** erhalten. Dabei wurde zu einer Lösung aus Alkohol **200** (9.7 mg, 0.034 mmol) in abs. DCM (3 mL) Diisopropylethylamin (0.03 mL, 0.2 mmol, 4 Äq.) zugegeben und unter Rühren auf 0 °C gekühlt. Nach Zutropfen einer Lösung aus Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (21 mg, 0.13 mmol, 4.0 Äq.) in Dimethylsulfoxid (0.1 mL, 1.4 mmol, 42 Äq.) bei 0 °C wurde die Reaktionsmischung 5 h bei 0 °C bis Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit gesättigter NaCl-Lösung (4 mL), H₂O (2 mL) und DCM (20 mL) versetzt und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit DCM (2 x 20 mL) extrahiert und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 1:2 + 1% TEA) und als Produkte neben Aldehyd **166** als Gemisch aus den Epimeren **166a** und **166b** (1.5 mg, 0.0052 mmol, 15%, Verhältnis **166a/166b** 0.7:1) Methylthiomethylether **207** (2.8 mg, 0.0080 mmol, 24%) und Keton **211** (2.6 mg, 0.0091 mmol, 27%) isoliert.

Nebenprodukt Methylthiomethylether **207****207**, C₁₇H₁₉NO₅S[349.40 gmol⁻¹]

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl₃) δ = 6.71 (s, 1H, H-4), 6.53 (s, 1H, H-7), 5.95 (d, ²J = 1.4 Hz, 1H, H_a-1), 5.93 (d, ²J = 1.4 Hz, 1H, H_b-1), 4.65 (s, 2H, H-16), 4.59 (dd, ³J = 6.5, 3.2 Hz, 1H, H-12), 4.44 (d, ²J = 17.4 Hz, 1H, H_a-8), 3.76 (d, ²J = 17.4 Hz, 1H, H_b-8), 3.69–3.62 (m, 2H, H-11), 3.46 (dd, ²J = 14.7 Hz, ²J = 3.2 Hz, 1H, H_a-13), 3.42 (br pseudo-t, ³J = 7.1 Hz, 1H, H-9), 3.36 (ddd, ²J = 14.7 Hz, ³J = 6.5 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, H_b-13), 3.23 (d, ²J = 17.6 Hz, 1H, H_a-14), 3.05 (d, ²J = 17.6 Hz, 1H, H_b-14), 2.15 (s, 3H, H-17).

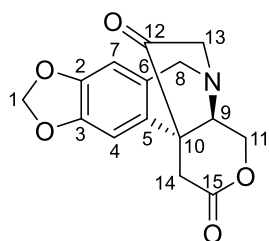
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃) δ = 175.7 (15), 147.3 (2), 146.8 (3), 132.2 (5), 126.9 (6), 107.2 (7), 102.5 (4), 101.4 (1), 91.0 (12), 76.1 (16), 69.2 (9), 66.6 (11), 61.7 (8), 60.4 (13), 52.5 (10), 31.4 (14), 14.5 (17).

Chromatographie R_f = 0.64 (SiO₂, EE/PrOH 10:1 + 1% TEA) UV, Seebach-Reagenz.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2960 (m), 2925 (s), 2855 (m, sh), 1784 (s), 1485 (m), 1245 (m), 1031 (m, sh), 938 (m, sh), 908 (m), 737 (s).

HRMS (ESI/Q-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ berechnet für C₁₇H₂₀NO₅S 350.1057; gefunden: 350.1066.

Polarimetrie [α]_D²¹ +2.0° (c 0.25, CH₂Cl₂).

Nebenprodukt Keton **211****211**, C₁₅H₁₃NO₅[287.27 gmol⁻¹]

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl₃) δ = 6.55 (s, 1H, H-7), 6.51 (s, 1H, H-4), 5.97 (d, ²J = 1.3 Hz, 1H, H_a-1), 5.94 (d, ²J = 1.3 Hz, 1H, H_b-1), 4.58 (d, ²J = 17.1 Hz, 1H, H_a-8), 4.53 (dd, ²J = 12.1 Hz, ³J = 5.9 Hz, 1H, H_a-11), 3.94 (dd, ²J = 12.1 Hz, ³J = 10.7 Hz, 1H, H_b-11), 3.86 (d, ²J = 17.1 Hz, 1H, H_b-8), 3.64–3.57 (m, 1H, H-9), 3.54 (d, ²J = 18.7 Hz, 1H, H_a-14), 3.49 (d, ²J = 19.3 Hz, 1H, H_a-13), 3.32 (dd, ²J = 19.3 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, H_b-13), 3.02 (d, ²J = 18.7 Hz, 1H, H_b-14).

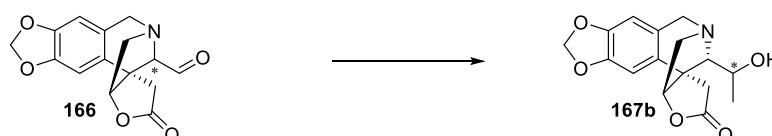
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃) δ = 208.1 (12), 168.1 (15), 148.4 (2), 148.1 (3), 127.2 (5), 125.0 (6), 106.9 (7), 103.8 (4), 101.7 (1), 67.3 (11), 60.6 (9), 60.5 (8), 57.9 (13), 48.4 (10), 29.8 (14).

Chromatographie R_f = 0.38 (SiO₂, EE/PrOH 10:1 + 1% TEA) UV, Seebach-Reagenz.

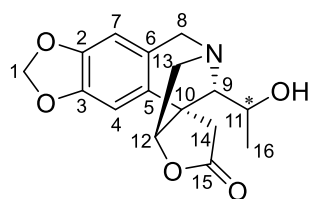
HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[M + H]^+$ berechnet für $C_{15}H_{14}NO_5$ 288.0866; gefunden: 288.0867.

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Bernhard.^[26]

3.2.4.2 Synthese von (3*aR*,5*R*,11*bS*,12*S*)-12-(1-Hydroxyethyl)-3*a*,4-dihydro-6*H*-5,11*b*-methano[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*c*]furo[3,2-*e*]azepin-2(1*H*)-on (**167b**)



Zu einer Lösung aus Aldehyd **166** (**166a/166b** 1:0.2, 7.1 mg, 0.025 mmol) in abs. Toluol (1.5 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ Trimethylaluminium (0.13 M in Toluol, 0.20 mL, 0.027 mmol, 1.1 Äq.) tropfenweise zugegeben und die Reaktionslösung anschließend 7 d bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bis Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (4 mL) und DCM (20 mL) versetzt und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit DCM (10 mL) extrahiert und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Da die nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum erhaltene Rohsubstanz noch Edukt **166** (**166a/166b** 3:4) enthielt ($^1\text{H-NMR}$), wurde diese erneut in abs. Toluol (1.5 mL) gelöst, bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit Trimethylaluminium (0.26 M in Toluol, 0.40 mL, 0.054 mmol, 2.2 Äq.) versetzt und die Reaktionslösung anschließend 24 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bis Raumtemperatur gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte wie oben. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EE) und das Produkt **167b** als farbloses Öl (1.2 mg, 0.0040 mmol, 16%; enthielt ca. 30% Verunreinigungen (Bestimmung durch Integration im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum)) erhalten.



167b, $C_{16}H_{17}NO_5$
[303.31 g mol^{-1}]

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl_3) δ = 6.76 (s, 1H, H-4), 6.51 (s, 1H, H-7), 5.94 (s, 2H, H-1), 4.57 (dd, 3J = 5.2, 4.2 Hz, 1H, H-12), 4.12 (d, 2J = 18.0 Hz, 1H, H_a-8), 3.81 (dd, 3J = 9.6, 6.1 Hz, 1H, H-11), 3.58 (d, 2J = 18.0 Hz, 1H, H_b-8), 3.37 (d, 2J = 17.7 Hz, 1H, H_a-14), 3.36–3.33 (m, 2H, H-13), 3.21 (d, 2J = 17.7 Hz, 1H, H_b-14), 2.74 (d, 3J = 9.6 Hz, 1H, H-9), 1.42 (d, 3J = 6.1 Hz, 3H, H-16).¹⁵

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3) δ = 175.7 (15), 147.0 (2), 146.9 (3), 127.9 (5), 126.4 (6), 106.5 (7), 103.8 (4), 101.0 (1), 91.1 (12), 69.3 (9), 65.9 (11), 62.4 (13), 55.0 (8), 51.8 (10), 33.4 (14), 23.3 (16).¹⁶

¹⁵O-*H* konnte nicht gefunden werden.

¹⁶Die ^{13}C -Signale wurden aus dem HSQC- bzw. HMBC-Spektrum bestimmt.

NOE	H-4	H-12	H _a -8	H-11	H _b -8	H _a -14	H _{a,b} -13	H _b -14	H-9	H-16
H-16			-2.0	v					-3.5	o
H-9				v		-0.4	-2.9		o	-1.9
H _b -14	-10.1					g		o		
H _{a,b} -13		v			-4.1		o		-4.1	
H _a -14						o		g	-1.3	
H _b -8			g		o		-6.3			
H-11			-3.1	o					v	v
H _a -8			o	-5.8	g					-1.2
H-12		100.0					v			
H-4	o							-9.5		

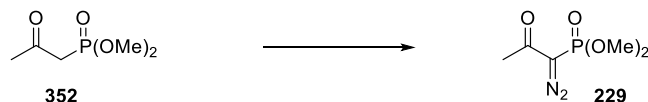
o: Diagonalsignale, *g*: geminale Protonen, *v*: vicinale Protonen.

Chromatographie $R_f = 0.25$ (SiO₂, EE) UV, Seebach-Reagenz.

HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[M + H]^+$ berechnet für C₁₆H₁₈NO₅ 304.1180; gefunden: 304.1182.

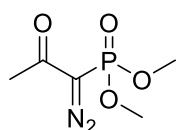
Aufgrund der geringen Substanzmenge und des hohen Grads an Verunreinigungen wurde auf die Messung eines ¹³C- und IR-Spektrums sowie eines Drehwerts verzichtet.

3.2.4.3 Synthese von Dimethyl-(1-diazo-2-oxopropyl)-phosphonat (**229**)



Die Darstellung erfolgte nach einer Vorschrift von Pietruszka und Witt.^[191]

Zu einer Suspension aus Natriumhydrid (60% auf Mineralöl, 221 mg, 5.52 mmol, 1.1 Äq.) in abs. Toluol (2 mL) wurde bei 0 °C Dimethyl-2-oxopropylphosphonat (**352**, 0.83 mL, 6.02 mmol, 1.2 Äq.) tropfenweise (über 15 min) zugegeben und anschließend 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Zur Verdünnung der sehr viskosen Mischung wurde immer wieder THF (insgesamt 4 mL) zugegeben. Nach Zutropfen des Tosylazids (0.77 mL, 5.02 mmol) bei 0 °C wurde die Reaktionsmischung 6 h bei 0 °C bis Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit PE (50 mL) versetzt und über Kieselgel filtriert (Et₂O). Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 1:1) und das Produkt **229** als leicht gelbes Öl (771 mg, 4.01 mmol, 67%; Lit.^[191] 77%) erhalten.



229, C₅H₉N₂O₄P
[192.11 g mol⁻¹]

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 3.85 (d, ³J_{H,P} = 11.9 Hz, 6H, O-CH₃), 2.27 (s, 3H, CH₃).

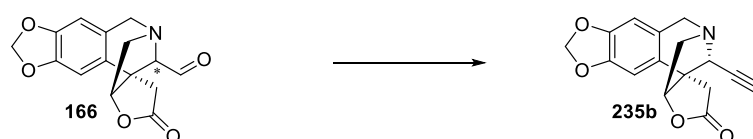
$^{13}\text{C-NMR}$ 151 MHz, CDCl_3) δ = 190.1 (d, $^2J_{\text{C,P}}$ = 13.1 Hz, C=O), 63.0 (br, C=N₂), 53.8 (d, $^2J_{\text{C,P}}$ = 5.5 Hz, 2C, O-CH₃), 27.3 (CH₃).

Chromatographie R_f = 0.16 (SiO₂, PE/EE 1:1) UV, Seebach-Reagenz.

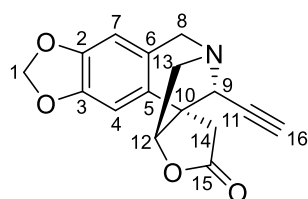
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3451 (m, br), 2956 (m), 2922 (m, sh), 2855 (m), 2123 (vs), 1658 (vs), 1271 (s, sh), 1024 (vs, sh), 836 (m), 784 (m).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Pietruszka und Witt.^[191]

3.2.4.4 *Synthese von (3aR,5R,11bS,12R)-12-Ethynyl-3a,4-dihydro-6H-5,11b-methano[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-c]furo[3,2-e]azepin-2(1H)-on (235b)*



Zu einer Suspension aus Dimethyl-(1-diazo-2-oxopropyl)-phosphonat (**229**, 47.6 mg, 0.248 mmol, 4.0 Äq.) in abs. MeOH (2 mL) wurde Kaliumcarbonat (34.2 mg, 0.248 mmol, 4.0 Äq.) zugegeben und anschließend 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zutropfen des Aldehyds **166** (**166a/166b** 1:0.03, 17.8 mg, 0.0619 mmol) in abs. MeOH (2 mL) wurde die Reaktionsmischung 26 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Volumen im Vakuum reduziert (auf ca. 2 mL), der Rückstand mit H₂O (5 mL), gesättigter NH₄Cl-Lösung (3 mL) und DCM (30 mL) versetzt und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit DCM (10 mL) extrahiert und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 1:1, aufgetragen in DCM) und das Produkt **235b** als farbloses Öl (3.5 mg, 0.012 mmol, 20%) erhalten.



235b, C₁₆H₁₃NO₄
[283.28 gmol⁻¹]

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.69 (s, 1H, H-4), 6.55 (s, 1H, H-7), 5.96 (d, 2J = 1.4 Hz, 1H, H_a-1), 5.95 (d, 2J = 1.4 Hz, 1H, H_b-1), 4.65 (d, 2J = 17.6 Hz, 1H, H_a-8), 4.61 (br pseudo-t, 3J = 4.5 Hz, 1H, H-12), 3.72 (d, 4J = 2.4 Hz, 1H, H-9), 3.66 (d, 2J = 17.6 Hz, 1H, H_b-8), 3.41 (d, 3J = 4.5 Hz, 2H, H-13), 3.27 (d, 2J = 17.8 Hz, 1H, H_a-14), 2.77 (d, 2J = 17.8 Hz, 1H, H_b-14), 2.15 (d, 4J = 2.4 Hz, 1H, H-16).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3) δ = 174.5 (15), 147.7 (2), 147.0 (3), 126.9 (6), 126.8 (5), 106.8 (7), 103.7 (4), 101.4 (1), 89.8 (12), 77.6 (11), 74.4 (16), 61.4 (13), 57.7 (9), 56.4 (8), 54.0 (10), 32.4 (14).

NOE	H-4	H _a -8	H-12	H-9	H _b -8	H _{a,b} -13	H _a -14	H _b -14	H-16
H-16									o
H _b -14				-2.3			<i>g</i>	100.0	
H _a -14	-14.7		-1.1				o	<i>g</i>	
H _{a,b} -13			<i>v</i>	-3.3	-5.5	o			
H _b -8		<i>g</i>			o	-4.5			
H-9				o		-1.7		-1.1	
H-12	-0.3		o			<i>v</i>	-0.5		
H _a -8		o			<i>g</i>				
H-4	o		-0.3				-10.8		

o: Diagonalsignale, *g*: geminale Protonen, *v*: vicinale Protonen.

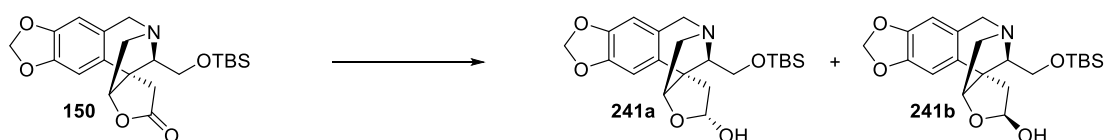
Chromatographie $R_f = 0.13$ (SiO₂, PE/EE 1:1) UV, Seebach-Reagenz.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3278 (m, sh), 2952 (m), 2926 (s), 2851 (m, sh), 2249 (w), 1783 (vs), 1504 (w), 1486 (s), 1240 (s), 1032 (s), 911 (m), 735 (s).

HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : [M + H]⁺ berechnet für C₁₆H₁₄NO₄ 284.0918; gefunden: 284.0917.

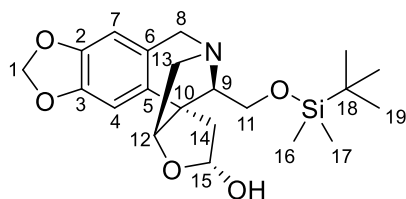
Polarimetrie $[\alpha]_D^{25} +49.0^\circ$ (*c* 0.63, CH₂Cl₂).

3.2.4.5 *Synthese von (3aR,5S,11bS,12R)-12-(tert-Butyldimethylsilyloxymethyl)-1,2,3a,4-tetrahydro-6H-5,11b-methano[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-c]furo[3,2-e]azepin-2-ol (241)*



Zu einer Lösung aus Lacton **150** (13.2 mg, 0.0327 mmol) in abs. DCM (2 mL) wurde bei -78 °C DIBAL-H (1 M in DCM, 0.13 mL, 0.13 mmol, 4.0 Äq.) tropfenweise zugegeben und die Reaktionslösung anschließend 70 min bei -78 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde Methanol (0.02 mL) zugegeben, anschließend mit gesättigter Natrium-Kalium-Tartrat-Lösung (7 mL) und DCM (10 mL) versetzt und unter Rühren auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit DCM (2 x 20 mL) extrahiert und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 1:2, aufgetragen in EE) und das Produkt als Gemisch aus den Diastereomeren **241a** und **241b** als farbloses Öl (8.8 mg, 0.0217 mmol, 66%, Verhältnis **241a/241b** 1:0.2 (Bestimmung durch Integration im ¹H-NMR-Spektrum))¹⁷ erhalten.

¹⁷Die Substanz enthielt ca. 10% Verunreinigungen.

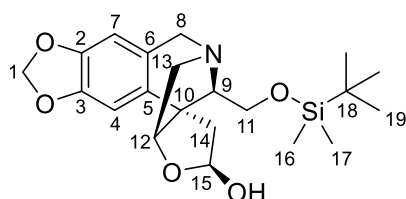
(15R)-Lactol **241a****241a**, C₂₁H₃₁NO₅Si[405.57 gmol⁻¹]

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl₃) δ = 6.95 (s, 1H, H-4), 6.48 (s, 1H, H-7), 5.91 (d, ²J = 1.4 Hz, 1H, H_a-1), 5.90 (d, ²J = 1.4 Hz, 1H, H_b-1), 5.77 (dd, ³J = 5.6, 2.8 Hz, 1H, H-15), 4.50 (ddd, ³J = 6.2, 2.9 Hz, ⁴J = 0.9 Hz, 1H, H-12), 4.38 (d, ²J = 17.2 Hz, 1H, H_a-8), 3.90 (dd, ²J = 10.6 Hz, ³J = 8.4 Hz, 1H, H_a-11), 3.72 (dd, ²J = 10.6 Hz, ³J = 5.2 Hz, 1H, H_b-11), 3.71 (d, ²J = 17.2 Hz, 1H, H_b-8), 3.18 (dd, ²J = 14.1 Hz, ³J = 2.9 Hz, 1H, H_a-13), 3.12 (ddd, ²J = 14.1 Hz, ³J = 6.2 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, H_b-13), 3.07 (dd, ³J = 8.4, 5.2 Hz, 1H, H-9), 2.98 (dd, ²J = 14.2 Hz, ³J = 5.6 Hz, 1H, H_a-14), 2.82 (br s, 1H, O-H), 2.43 (dd, ²J = 14.2 Hz, ³J = 2.8 Hz, 1H, H_b-14), 0.88 (s, 9H, H-19), 0.06 (s, 3H, H-16), 0.05 (s, 3H, H-17).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃) δ = 146.6 (C_q), 146.4 (C_q), 134.1 (5), 127.1 (6), 106.7 (7), 103.4 (4), 102.4 (15), 101.0 (1), 91.4 (12), 71.3 (9), 64.2 (11), 62.1 (8), 60.6 (13), 57.1 (10), 34.5 (14), 26.0 (3C, 19), 18.3 (18), -5.2 (Si-CH₃), -5.3 (Si-CH₃).

NOE	H-4	H-15	H-12	H _a -11	H _b -11	H _a -14	H _b -14
H _b -14	-17.1	ν	-1.0			g	o
H _a -14		ν		-2.7		o	g
H _b -11				g	o		
H _a -11		-3.0		o	g	-2.7	
H-12			100.0				-0.7
H-15		o		-2.5		ν	ν
H-4	o						-13.3

o: Diagonalsignale, g: geminale Protonen, ν: vicinale Protonen.

(15S)-Lactol **241b****241b**, C₂₁H₃₁NO₅Si[405.57 gmol⁻¹]

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl₃) δ = 6.88 (s, 1H, H-4), 6.49 (s, 1H, H-7), 5.93 (br d, ³J = 11.2 Hz, 1H, O-H), 5.93–5.91 (m, 2H, H-1), 5.65 (ddd, ³J = 11.2, 8.2, 2.3 Hz, 1H, H-15), 4.42 (pseudo-t, ^{2,3}J = 11.6 Hz, 1H, H_a-11), 4.37–4.33 (m, 1H, H_a-8), 4.21 (dd, ³J = 6.9, 2.2 Hz, 1H, H-12), 3.93 (dd, ²J = 11.6 Hz, ³J = 5.2 Hz,

1H, H_b-11), 3.72–3.69 (m, 1H, H_b-8), 3.43 (dd, ²J = 14.3 Hz, ³J = 2.2 Hz, 1H, H_a-13), 3.11–3.05 (m, 1H, H-9), 3.08–3.03 (m, 1H, H_b-13), 3.00–2.96 (m, 1H, H_a-14), 2.55 (dd, ²J = 14.5 Hz, ³J = 2.3 Hz, 1H, H_b-14), 0.91 (s, 9H, H-19), 0.13 (s, 3H, H-16), 0.11 (s, 3H, H-17).¹⁸

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃) δ = 146.8 (C_q), 146.6 (C_q), 133.7 (5), 127.1 (6), 106.9 (7), 103.1 (4), 102.3 (15), 101.2 (1), 92.3 (12), 69.1 (9), 65.0 (11), 62.0 (8), 61.0 (13), 55.6 (10), 33.9 (14), 25.9 (3C, 19), 18.3 (18), -4.8 (17), -5.4 (16).

NOE	H-4	H-15	H _a -11	H-12	H _b -11	H _a -14	H _b -14
H _b -14		ν	-0.3			g	o
H _a -14	-15.5	ν		-0.8		o	g
H _b -11			g		o		
H-12		-1.1		100.0		-0.8	
H _a -11			o		g		-0.5
H-15		o		-1.5		ν	ν
H-4	o					-11.6	

o: Diagonalsignale, g: geminale Protonen, ν: vicinale Protonen.

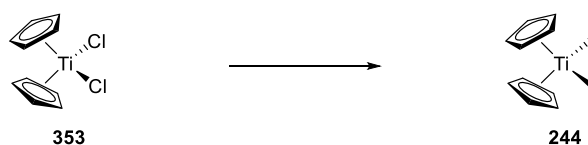
Chromatographie R_f = 0.27 (SiO₂, PE/EE 1:2) UV, Seebach-Reagenz.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3392 (m, br), 2949 (m), 2925 (m, sh), 2856 (m), 1505 (w), 1483 (s), 1247 (s, sh), 1077 (m), 1039 (m), 837 (vs), 776 (m), 733 (m, sh).

HRMS (ESI/Q-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ berechnet für C₂₁H₃₂NO₅Si 406.2044; gefunden: 406.2050.

Polarimetrie $[\alpha]_D^{28}$ +8.3° (c 0.51, CH₂Cl₂).

3.2.4.6 Synthese von Dimethyltitanocen (**244**)

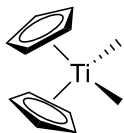


Die Darstellung erfolgte nach einer Vorschrift von Hughes und Payack *et al.*^[183,184]

Zu einer Suspension aus Titanocendichlorid (**353**, 243 mg, 0.975 mmol) in abs. Toluol (4.3 mL) wurde bei -20 °C MeMgCl (22 wt%, 0.76 mL, 2.2 mmol, 2.3 Äq.) über 10 min zugetropft und die Reaktionsmischung anschließend 15 min bei -20 °C und 95 min bei -20 °C bis 4 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung über 10 min zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung aus NH₄Cl (41.3 mg) in H₂O (0.7 mL) tropfenweise zugegeben und mit kaltem Toluol nachgespült. Nach 5 min Rühren bei 0 °C wurde die wässrige

¹⁸Aufgrund von Überlagerung wurde die chemische Verschiebung einiger Signale aus dem HSQC-NMR-Spektrum bestimmt.

Phase abgetrennt, die organische Phase mit H₂O (3 x 3 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (4 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Volumen wurde im Vakuum reduziert (auf ca. 2 mL, Badtemperatur max. 32 °C) und die erhaltene Lösung von Dimethyltitanocen (**244**) in Toluol (2.38 g, 7 wt%, 0.776 mmol, 80%) über Nacht unter Argon bei 4 °C gelagert.



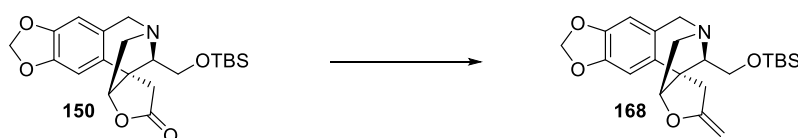
244, C₁₂H₁₆Ti
[208.13 gmol⁻¹]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 6.12 (s, 10H, Cp), -0.05 (s, 6H, CH₃).

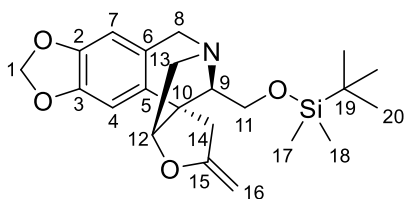
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 113.2 (10C, Cp), 45.6 (2C, CH₃).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Hughes und Payack *et al.*^[183,184]

3.2.4.7 *Synthese von (3aR,5S,11bS,12R)-12-(tert-Butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methylen-1,2,3a,4-tetrahydro-6H-5,11b-methano[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-c]furo[3,2-e]azepin (168)*



Die unter 3.2.2.1 hergestellte Lösung aus Dimethyltitanocen (**244**) in Toluol (2.38 g, 7 wt%, 0.776 mmol, 3.9 Äq.) wurde auf 80 °C (Ölbadtemperatur) erhitzt, anschließend tropfenweise mit Lacton **150** (79.3 mg, 0.197 mmol) in Toluol (2 mL) versetzt und die Reaktionslösung 3 h bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden NaHCO₃ (137 mg), Methanol (1.37 mL) und H₂O (0.08 mL) zugegeben und die Mischung wurde 24 h bei 40 °C und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Überstand durch Filtration über einen Spritzenfilter (CHROMAFIL® Xtra PTFE-20/25, 0.20 µm, der Firma *Macherey-Nagel*) vom gelben unlöslichen Rückstand abgetrennt, wobei mit Petrolether nachgewaschen wurde. Nach Trocknen über MgSO₄ und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in Petrolether aufgenommen, erneut über einen Spritzenfilter (s. o.) filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wurde die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 3:1 + 1% TEA, aufgetragen in PE/EE 1:1 + 1% TEA) und das Produkt **168** als leicht gelbes Öl (67.8 mg, 0.169 mmol, 86%) erhalten.



168, C₂₂H₃₁NO₄Si
[401.58 gmol⁻¹]

¹H-NMR, COSY (300 MHz, C₆D₆) δ = 6.52 (s, 1H, H-4), 6.13 (s, 1H, H-7), 5.34 (s, 2H, H-1), 4.50 (pseudo-td, ²*J* = 1.1 Hz, ⁴*J* = 2.5 Hz, 1H, H_a-16), 4.23 (ddd, ³*J* = 6.3, 2.8 Hz, ⁴*J* = 0.9 Hz, 1H, H-12), 4.10 (d, ²*J* = 17.4 Hz, 1H, H_a-8), 4.04 (dd, ²*J* = 10.8 Hz, ³*J* = 6.5 Hz, 1H, H_a-11), 3.95–3.92 (m, 1H, H_b-16), 3.88 (dd, ²*J* = 10.8 Hz, ³*J* = 6.3 Hz, 1H, H_b-11), 3.29 (dd, ²*J* = 14.2 Hz, ³*J* = 2.8 Hz, 1H, H_a-13), 3.26 (d, ²*J* = 17.4 Hz, 1H, H_b-8), 3.16 (br dd, ³*J* = 6.5, 6.3 Hz, 1H, H-9), 2.93 (dpseudo-t, ²*J* = 16.2 Hz, ⁴*J* = 2.5 Hz, 1H, H_a-14), 2.81–2.71 (m, 1H, H_b-13), 2.79–2.70 (m, 1H, H_b-14), 1.00 (s, 9H, H-20), 0.12 (s, 3H, H-17), 0.11 (s, 3H, H-18).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, C₆D₆) δ = 164.6 (15), 147.0 (C_q), 146.7 (C_q), 134.0 (5), 127.8 (6), 107.1 (7), 103.0 (4), 100.9 (1), 94.6 (12), 80.3 (16), 72.9 (9), 63.1 (11), 62.1 (8), 61.2 (13), 55.0 (10), 30.4 (14), 26.2 (3C, 20), 18.5 (19), -5.0 (Si-CH₃), -5.2 (Si-CH₃).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.80 (s, 1H, H-4), 6.49 (s, 1H, H-7), 5.91 (d, ²*J* = 1.4 Hz, 1H, H_a-1), 5.91 (d, ²*J* = 1.4 Hz, 1H, H_b-1), 4.44 (ddd, ³*J* = 6.3, 3.0 Hz, ⁴*J* = 0.9 Hz, 1H, H-12), 4.39 (d, ²*J* = 17.3 Hz, 1H, H_a-8), 4.24–4.20 (m, 1H, H_a-16), 3.93–3.85 (m, 2H, H_b-16, H_a-11), 3.73 (d, ²*J* = 17.3 Hz, 1H, H_b-8), 3.71–3.61 (m, 1H, H_b-11), 3.35–3.25 (m, 2H, H_a-14, H_a-13), 3.23–3.15 (m, 1H, H_b-13), 3.17–3.12 (m, 1H, H-9), 3.07 (d, ²*J* = 16.2 Hz, 1H, H_b-14), 0.88 (s, 9H, H-20), 0.05 (2s, 6H, H-17, H-18).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ = 164.1 (15), 146.7 (C_q), 146.5 (C_q), 133.7 (5), 127.3 (6), 106.9 (7), 102.7 (4), 101.1 (1), 94.2 (12), 80.4 (16), 72.3 (9), 63.0 (11), 62.1 (8), 61.3 (13), 54.9 (10), 30.2 (14), 26.1 (3C, 20), 18.4 (19), -5.2 (2s, 2C, 2Si-CH₃).

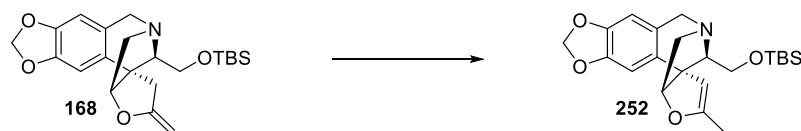
Chromatographie *R_f* = 0.57 (SiO₂, PE/EE 1:1) UV, Seebach-Reagenz.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2955 (m), 2928 (m), 2886 (m, sh), 2855 (m), 1671 (m), 1504 (m), 1482 (s), 1249 (s), 1233 (s), 1037 (s), 837 (s), 775 (m).

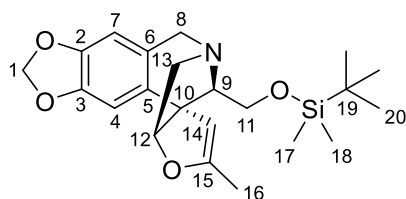
HRMS (ESI/Q-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ berechnet für C₂₂H₃₂NO₄Si 402.2095; gefunden: 402.2093.

Polarimetrie [α]_D²⁴ +43.8° (*c* 1.00, CH₂Cl₂).

3.2.4.8 Isomerisierung zu (3*aR*,5*S*,11*bS*,12*R*)-12-(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methyl-3*a*,4-dihydro-6*H*-5,11*b*-methano[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*c*]furo[3,2-*e*]azepin (**252**)



Bei Lagerung des 2-Methylenoxolans **168** bei Raumtemperatur und in Lösung (CDCl₃ bzw. C₆D₆ oder Petrolether) für mehrere Tage fand eine nahezu vollständige (je nach Lösungsmittel) Isomerisierung zum 2-Methyl-2-oxolen **252** statt.



252, C₂₂H₃₁NO₄Si

[401.58 gmol⁻¹]

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, C₆D₆) δ = 6.79 (s, 1H, H-4), 6.19 (s, 1H, H-7), 5.34 (d, ²J = 1.4 Hz, 1H, H_a-1), 5.33 (d, ²J = 1.4 Hz, 1H, H_b-1), 4.70 (dd, ³J = 6.9, 4.1 Hz, 1H, H-12), 4.65 (q, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, H-14), 4.18 (d, ²J = 17.3 Hz, 1H, H_a-8), 3.88–3.82 (m, 2H, H-11), 3.35 (dd, ²J = 14.0 Hz, ³J = 4.1 Hz, 1H, H_a-13), 3.27 (d, ²J = 17.3 Hz, 1H, H_b-8), 3.23 (br pseudo-t, ³J = 6.3 Hz, 1H, H-9), 2.92 (ddd, ²J = 14.0 Hz, ³J = 6.9 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, H_b-13), 1.70 (d, ⁴J = 1.2 Hz, 3H, H-16), 1.01 (s, 9H, H-20), 0.11 (s, 3H, H-17), 0.08 (s, 3H, H-18).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, C₆D₆) δ = 157.4 (15), 146.7 (2), 146.4 (3), 138.4 (5), 127.0 (6), 106.9 (7), 104.7 (4), 100.7 (1), 97.7 (12), 96.2 (14), 73.8 (9), 63.0 (11), 62.6 (10), 61.3 (8), 61.1 (13), 26.2 (3C, 20), 18.5 (19), 14.3 (16), -4.9 (17), -5.2 (18).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.68 (s, 1H, H-4), 6.46 (s, 1H, H-7), 5.88 (s, 2H, H-1), 4.83 (q, ⁴J = 1.1 Hz, 1H, H-14), 4.74–4.67 (m, 1H, H-12), 4.39 (d, ²J = 17.3 Hz, 1H, H_a-8), 3.74–3.59 (m, 3H, H_b-8, H-11), 3.32–3.28 (m, 2H, H-13), 3.12–3.07 (m, 1H, H-9), 1.87 (d, ⁴J = 1.1 Hz, 3H, H-16), 0.88 (s, 9H, H-20), 0.04 (2s, 6H, H-17, H-18).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ = 157.2 (15), 146.3 (2), 146.1 (3), 138.0 (5), 126.4 (6), 106.5 (7), 104.5 (4), 100.9 (1), 96.9 (12), 96.1 (14), 73.3 (9), 62.7 (11), 62.3 (10), 61.3 (8), 61.0 (13), 26.1 (3C, 20), 18.5 (19), 14.4 (16), -5.2 (2C, 17, 18).

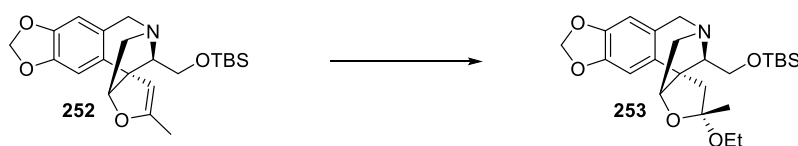
Chromatographie R_f = 0.49 (SiO₂, PE/EE 1:1) UV, Seebach-Reagenz.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2951 (m), 2930 (m), 2881 (m), 2852 (m), 1718 (m), 1658 (m), 1479 (s), 1251 (s), 1106 (s, sh), 1039 (s), 938 (m), 837 (s), 776 (m).

HRMS (ESI/Q-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ berechnet für C₂₂H₃₂NO₄Si 402.2095; gefunden: 402.2092.

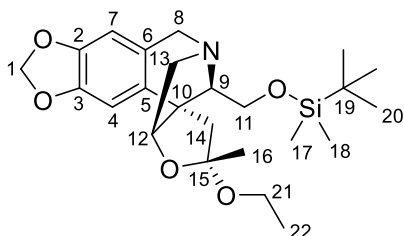
Polarimetrie [α]_D²⁷ +14.1° (c 1.00, CH₂Cl₂).

3.2.4.9 Synthese von (2*R*,3*aR*,5*S*,11*bS*,12*R*)-12-(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-2-ethoxy-2-methyl-1,2,3*a*,4-tetrahydro-6*H*-5,11*b*-methano[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*c*]furo[3,2-*e*]azepin (**253**)



Zu einer Lösung aus 2-Methyl-2-oxolen **252** (5.3 mg, 0.013 mmol) in CHCl₃ wurde 1 M HCl-Lösung (ca. 0.04 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung anschließend 2.5 d bei Raumtemperatur gerührt. Zur

Aufarbeitung wurde mit DCM (20 mL) und H₂O (2 mL) versetzt und nach Trennung der Phasen die wässrige Phase mit DCM (2 x 5 mL) extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 2:1, aufgetragen in EE) und das Produkt **253** als farbloses Öl (2.6 mg, 0.0058 mmol, 45%) erhalten. Zusätzlich wurde Keton **254** als farbloses Öl (1.4 mg, 0.0033 mmol, 25%) isoliert.



253, C₂₄H₃₇NO₅Si
[447.65 gmol⁻¹]

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, C₆D₆) δ = 7.18 (s, 1H, H-4), 6.21 (s, 1H, H-7), 5.30 (d, ²J = 1.4 Hz, 1H, H_a-1), 5.27 (d, ²J = 1.4 Hz, 1H, H_b-1), 4.45 (ddd, ³J = 6.6, 3.6 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1H, H-12), 4.25 (d, ²J = 17.2 Hz, 1H, H_a-8), 4.20 (dd, ²J = 10.5 Hz, ³J = 7.7 Hz, 1H, H_a-11), 3.97 (dd, ²J = 10.5 Hz, ³J = 4.8 Hz, 1H, H_b-11), 3.48 (dq, ²J = 9.3 Hz, ³J = 7.1 Hz, 1H, H_a-21), 3.36 (d, ²J = 17.2 Hz, 1H, H_b-8), 3.37–3.30 (m, 1H, H_b-21), 3.28 (dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 3.6 Hz, 1H, H_a-13), 3.19 (br dd, ³J = 7.7, 4.8 Hz, 1H, H-9), 2.86 (ddd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 6.6 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, H_b-13), 2.75 (d, ²J = 14.3 Hz, 1H, H_a-14), 2.62 (d, ²J = 14.3 Hz, 1H, H_b-14), 1.51 (s, 3H, H-16), 1.06 (pseudo-t, ³J = 7.1 Hz, 3H, H-22), 0.98 (s, 9H, H-20), 0.08 (2s, 6H, H-17, H-18).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, C₆D₆) δ = 146.7 (C_q), 146.7 (C_q), 136.5 (5), 127.3 (6), 112.5 (15), 106.8 (7), 103.9 (4), 100.7 (1), 92.8 (12), 72.3 (9), 64.8 (11), 62.2 (8), 59.8 (13), 57.9 (10), 56.1 (21), 38.9 (14), 26.1 (3C, 20), 21.5 (16), 18.4 (19), 16.1 (22), -5.0 (Si-CH₃), -5.2 (Si-CH₃).

NOE	H-4	H-12	H _a -11	H _a -21	H _b -21	H _a -14	H _b -14	H-16
H-16			-2.2	-2.2	-6.0	-3.5		o
H _b -14	-15.3					<i>g</i>	o	
H _a -14			-4.2			o	<i>g</i>	-4.2
H _b -21				<i>g</i>	o			-5.4
H _a -21		-2.9		o	<i>g</i>			-2.0
H _a -11			o			-4.3		-2.3
H-12		100.0		-2.9				
H-4	o						-14.5	

o: Diagonalsignale, *g*: geminale Protonen, *v*: vicinale Protonen.

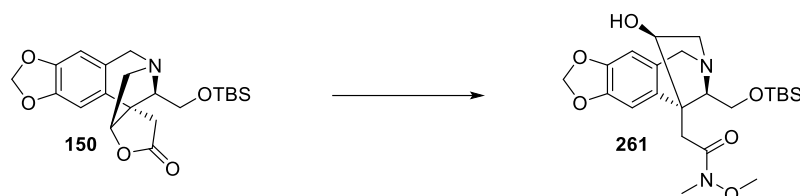
Chromatographie R_f = 0.38 (SiO₂, PE/EE 1:1) UV, Seebach-Reagenz.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2951 (m), 2927 (s, sh), 2857 (m), 1693 (w), 1505 (m), 1482 (s), 1317 (m), 1245 (s), 1079 (s), 1047 (s), 1012 (m), 944 (m), 838 (s), 776 (m).

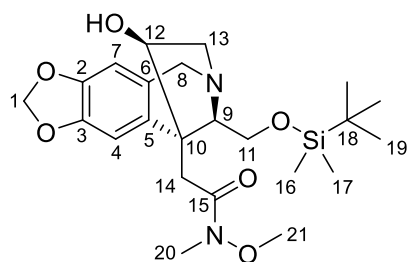
HRMS (ESI/Q-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ berechnet für C₂₄H₃₈NO₅Si 448.2514; gefunden: 448.2516.

Polarimetrie $[\alpha]_D^{24} -11.0^\circ$ (c 0.28, CH_2Cl_2).

3.2.4.10 Synthese von (6*S*,8*R*,9*S*,11*R*)-11-(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-8-hydroxy-7,8-dihydro-5*H*-9-(2-(methoxy-(methyl)-amin)-2-oxoethyl)-6,9-methano[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*c*]azepin (**261**)



Zu einer Suspension aus *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (7.7 mg, 0.079 mmol, 1.4 Äq.) in abs. DCM (1.3 mL) wurde bei 0 °C Dimethylaluminiumchlorid (0.9 M in Heptan, 0.09 mL, 0.08 mmol, 1.4 Äq.) tropfenweise zugegeben und anschließend 1 h bei 0 °C gerührt. Nach Zutropfen des Lactons **150** (22.7 mg, 0.0563 mmol) in abs. DCM (1.0 mL) wurde die Reaktionsmischung 16 h bei 0 °C bis Raumtemperatur und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit H_2O (10 mL) und DCM (20 mL) versetzt und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit DCM (3 x 10 mL) extrahiert und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EE, aufgetragen in DCM) und das Produkt **261** als farbloses Öl (15.3 mg, 0.0329 mmol, 58%) erhalten.



261, $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$
[464.63 g mol^{-1}]

$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CDCl_3) δ = 6.63 (s, 1H, H-4), 6.43 (s, 1H, H-7), 5.87 (d, 2J = 1.5 Hz, 1H, H_a -1), 5.86 (d, 2J = 1.5 Hz, 1H, H_b -1), 4.83 (d, 3J = 11.5 Hz, 1H, O-H), 4.35 (d, 2J = 16.6 Hz, 1H, H_a -8), 4.07–3.97 (m, 2H, H-11), 3.97–3.89 (m, 1H, H-12), 3.82 (s, 3H, H-21), 3.70 (d, 2J = 17.9 Hz, 1H, H_a -14), 3.68–3.64 (m, 1H, H-9), 3.62 (d, 2J = 16.6 Hz, 1H, H_b -8), 3.24 (dd, 2J = 13.9 Hz, 3J = 7.1 Hz, 1H, H_a -13), 3.17 (s, 3H, H-20), 3.11 (dd, 2J = 13.9 Hz, 3J = 3.0 Hz, 1H, H_b -13), 2.81 (d, 2J = 17.9 Hz, 1H, H_b -14), 0.93 (s, 9H, H-19), 0.16 (br s, 6H, H-16, H-17).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3) δ = 173.6 (15), 146.7 (3), 146.2 (2), 137.4 (5), 126.7 (6), 106.9 (7), 103.2 (4), 100.9 (1), 82.1 (12), 70.0 (9), 65.7 (11), 64.6 (13), 63.2 (8), 61.8 (21), 50.7 (10), 32.4 (20), 29.8 (14), 26.1 (3C, 19), 18.5 (18), -5.2 (16), -5.6 (17).

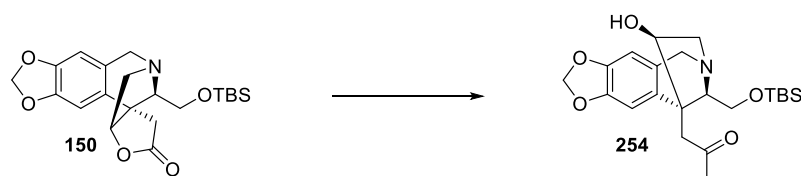
Chromatographie R_f = 0.22 (SiO_2 , EE) UV, Seebach-Reagenz.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3419 (w, br), 2952 (m), 2926 (m), 2854 (m), 1666 (s, br), 1483 (s, sh), 1240 (s, sh), 1059 (m), 1039 (m), 937 (m), 837 (s), 779 (s), 731 (s).

HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : [M + H]⁺ berechnet für C₂₃H₃₇N₂O₆Si 465.2415; gefunden: 465.2423.

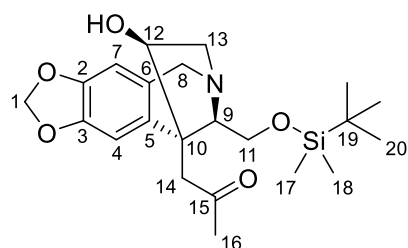
Polarimetrie [α]_D²⁶ -7.5° (c 1.00, CH₂Cl₂).

3.2.4.11 *Synthese von (6S,8R,9S,11R)-11-(tert-Butyldimethylsilyloxymethyl)-8-hydroxy-7,8-dihydro-5H-9-(2-oxopropyl)-6,9-methano[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-c]azepin (254)*



Zu einer Lösung aus Lacton **150** (79.5 mg, 0.197 mmol) in abs. Et₂O (8 mL) wurde bei -78 °C Methyllithium (1.6 M in Et₂O, 0.25 mL, 0.39 mmol, 2.0 Äq.) tropfenweise zugegeben und die Reaktionslösung anschließend 45 min bei -78 °C gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde anschließend erneut Methyllithium (1.6 M in Et₂O, 0.25 mL, 0.39 mmol, 2.0 Äq.) tropfenweise zugegeben und 1 h bei -78 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde Methanol (0.1 mL) zugegeben, anschließend mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (10 mL) und DCM (50 mL) versetzt und unter Rühren auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit DCM (20 mL) extrahiert und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 2:1, dann EE) und das Produkt **254** als farbloses Öl (63.2 mg, 0.151 mmol, 77%) erhalten. Zudem wurde Edukt **150** (18.3 mg, 0.0453 mmol, 23%) zurückgewonnen.

Die Substanz **254** liegt als Gemisch aus drei Isomeren vor. In CDCl₃ liegt ein Verhältnis von **254/254.1/254.2** 1:0.2:0.1 vor, in C₆D₆ von **254/254.1/254.2** 1:0.4:0.1 (Bestimmung durch Integration im ¹H-NMR-Spektrum).



254, C₂₂H₃₃NO₅Si
[419.59 gmol⁻¹]

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.46 (s, 1H, H-4), 6.44 (s, 1H, H-7), 5.88 (d, ²J = 1.4 Hz, 1H, H_a-1), 5.86 (d, ²J = 1.4 Hz, 1H, H_b-1), 4.58 (d, ³J = 11.8 Hz, 1H, O-H), 4.35 (d, ²J = 16.6 Hz, 1H, H_a-8), 3.95 (dd, ²J = 11.4 Hz, ³J = 2.9 Hz, 1H, H_a-11), 3.93–3.84 (m, 1H, H-12), 3.74 (dd, ²J = 11.4 Hz, ³J = 2.3 Hz, 1H, H_b-11), 3.63 (d, ²J = 19.5 Hz, 1H, H_a-14), 3.64–3.59 (m, 1H, H-9), 3.60 (d, ²J = 16.6 Hz, 1H, H_b-8), 3.21 (dd,

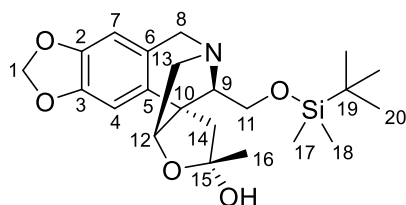
$^2J = 13.9$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, H_a-13), 3.05 (dd, $^2J = 13.9$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, 1H, H_b-13), 2.96 (d, $^2J = 19.5$ Hz, 1H, H_b-14), 2.29 (s, 3H, H-16), 0.93 (s, 9H, H-20), 0.15 (2s, 6H, H-17, H-18).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 207.7$ (15), 146.6 (C_q), 146.3 (C_q), 137.2 (5), 126.8 (6), 106.9 (7), 102.9 (4), 101.0 (1), 82.1 (12), 69.3 (9), 65.8 (11), 64.6 (13), 63.3 (8), 50.3 (10), 42.3 (14), 31.4 (16), 26.1 (3C, 20), 18.5 (19), -5.2 (17), -5.7 (18).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (400 MHz, C_6D_6) $\delta = 6.49$ (s, 1H, H-4), 6.20 (s, 1H, H-7), 5.34 (d, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H_a-1), 5.25 (d, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H_b-1), 4.20 (d, $^2J = 16.4$ Hz, 1H, H_a-8), 4.11–3.99 (m, 1H, H-12), 3.96 (dd, $^2J = 11.2$ Hz, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, H_a-11), 3.85 (dd, $^2J = 11.2$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 1H, H_b-11), 3.80 (pseudo-t, $^3J = 3.1$ Hz, 1H, H-9), 3.38–3.31 (m, 2H, H_b-8, H_a-14), 3.24 (dd, $^2J = 13.8$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1H, H_a-13), 3.09 (dd, $^2J = 13.8$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 1H, H_b-13), 2.95 (d, $^2J = 19.3$ Hz, 1H, H_b-14), 1.73 (s, 3H, H-16), 0.92 (s, 9H, H-20), 0.07 (s, 3H, H-17), 0.04 (s, 3H, H-18).¹⁹

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, C_6D_6) $\delta = 206.4$ (15), 147.0 (3), 146.6 (2), 138.0 (5), 127.5 (6), 107.2 (7), 103.6 (4), 100.8 (1), 82.4 (12), 69.8 (9), 65.6 (11), 64.8 (13), 63.4 (8), 50.9 (10), 42.2 (14), 30.7 (16), 26.1 (3C, 20), 18.6 (19), -5.3 (Si-CH₃), -5.6 (Si-CH₃).

Isomer (15R)-Halbketal 254.1



254.1, $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{Si}$

[419.59 g mol^{-1}]

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.98$ (s, 1H, H-4), 6.47 (s, 1H, H-7), 5.90 (d, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H_a-1), 5.89 (d, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H_b-1), 4.53 (dd, $^3J = 5.9$, 4.4 Hz, 1H, H-12), 4.41 (d, $^2J = 17.3$ Hz, 1H, H_a-8), 4.02 (dd, $^2J = 10.5$ Hz, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, H_a-11), 3.77–3.66 (m, 1H, H_b-11), 3.69 (d, $^2J = 17.3$ Hz, 1H, H_b-8b), 3.15–3.10 (m, 2H, H-13), 3.08–3.00 (m, 1H, H-9), 2.85 (d, $^2J = 14.5$ Hz, 1H, H_a-14), 2.53 (d, $^2J = 14.5$ Hz, 1H, H_b-14), 1.61 (s, 3H, H-16), 0.88 (s, 9H, H-20), 0.07 (s, 3H, H-17), 0.06 (s, 3H, H-18).^{19, 20}

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 146.7$ (C_q), 146.4 (C_q), 135.7 (5), 126.7 (6), 110.2 (15), 106.7 (7), 103.4 (4), 101.0 (1), 92.3 (12), 71.7 (9), 64.6 (11), 62.0 (8), 59.8 (13), 57.7 (10), 36.9 (14), 27.1 (16), 26.0 (3C, 20), 18.3 (19), -5.1 (Si-CH₃), -5.2 (Si-CH₃).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (400 MHz, C_6D_6) $\delta = 7.12$ (s, 1H, H-4), 6.21 (s, 1H, H-7), 5.33 (d, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H_a-1), 5.30 (d, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H_b-1), 4.61 (dd, $^3J = 6.7$, 3.5 Hz, 1H, H-12), 4.24 (d, $^2J = 16.2$ Hz, 1H, H_a-8), 4.19–4.11 (m, 1H, H_a-11), 3.97–3.92 (m, 1H, H_b-11), 3.38–3.31 (m, 1H, H_b-8), 3.29–3.21 (m, 1H, H_a-13), 3.17 (dd, $^3J = 7.9$, 4.7 Hz, 1H, H-9), 2.86 (dd, $^2J = 14.1$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 1H, H_b-13), 2.72 (d, $^2J = 14.4$ Hz, 1H,

¹⁹O-H konnte nicht gefunden werden.

²⁰Aufgrund von Überlagerung wurde die chemische Verschiebung einiger Signale aus dem HSQC-NMR-Spektrum bestimmt.

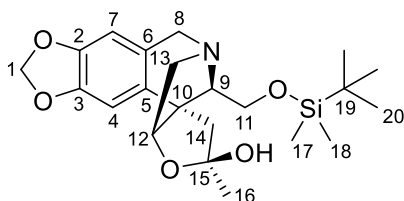
H_a-14), 2.53 (d, ²J = 14.4 Hz, 1H, H_b-14), 1.48 (s, 3H, H-16), 0.97 (s, 9H, H-20), 0.07 (s, 3H, H-17), 0.06 (s, 3H, H-18).^{21,22}

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, C₆D₆) δ = 146.7 (C_q), 146.7 (C_q), 136.3 (5), 127.2 (6), 109.8 (15), 106.9 (7), 103.9 (4), 100.7 (1), 92.7 (12), 72.3 (9), 64.8 (11), 62.2 (8), 59.9 (13), 58.0 (10), 37.4 (14), 27.2 (16), 26.1 (3C, 20), 18.4 (19), -5.0 (Si-CH₃), -5.3 (Si-CH₃).

NOE	H-4	H-12	H _a -11	H _b -11	H _a -14	H _b -14	H-16
H-16			-1.4		-2.2		o
H _b -14	-14.9	-0.5			<i>g</i>	<i>o</i>	
H _a -14			-3.0		<i>o</i>	<i>g</i>	-2.1
H _b -11			<i>g</i>	<i>o</i>			
H _a -11			<i>o</i>	<i>g</i>	-3.3		-1.3
H-12		100.0				-0.2	
H-4	<i>o</i>					-10.9	

o: Diagonalsignale, *g*: geminale Protonen, *v*: vicinale Protonen.

Isomer (15*S*)-Halbketal **254.2**



254.2, C₂₂H₃₃NO₅Si
[419.59 g mol⁻¹]

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.88 (s, 1H, H-4), 6.49 (s, 1H, H-7), 5.92 (s, 2H, H-1), 4.49–4.39 (m, 1H, H_a-11), 4.39–4.30 (m, 1H, H_a-8), 4.18 (d, ³J = 6.1 Hz, 1H, H-12), 3.97–3.90 (m, 1H, H_b-11), 3.76–3.66 (m, 1H, H_b-8), 3.40 (dd, ²J = 14.3 Hz, ³J = 2.2 Hz, 1H, H_a-13), 3.10–3.02 (m, 2H, H-9, H_b-13), 2.78 (s, 2H, H-14), 1.56 (s, 3H, H-16), 0.91 (s, 9H, H-20), 0.13 (s, 3H, H-17), 0.11 (s, 3H, H-18).^{21,22}

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ = 146.8 (C_q), 146.3 (C_q), 133.9 (5), 127.1 (6), 108.5 (15), 106.7 (7), 103.1 (4), 101.2 (1), 91.4 (12), 69.2 (9), 65.2 (11), 62.1 (8), 60.9 (13), 56.7 (10), 38.9 (14), 28.9 (16), 25.9 (3C, 20), 18.3 (19), -4.8 (Si-CH₃), -5.4 (Si-CH₃).

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, C₆D₆) δ = 6.83 (s, 1H, H-4), 6.21 (s, 1H, H-7), 5.35–5.33 (m, 2H, H-1), 4.68 (pseudo-t, ³J = 11.1 Hz, 1H, H_a-11), 4.18–4.10 (m, 1H, H_a-8), 4.11–4.04 (m, 1H, H-12), 4.02–3.98 (m, 1H, H_b-11), 3.47 (dd, ²J = 14.0 Hz, ³J = 2.2 Hz, 1H, H_a-13), 3.38–3.31 (m, 1H, H_b-8), 3.17–3.08 (m, 1H, H-9),

²¹O-H konnte nicht gefunden werden.

²²Aufgrund von Überlagerung wurde die chemische Verschiebung einiger Signale aus dem HSQC-NMR-Spektrum bestimmt.

2.82 (d, $^2J = 14.3$ Hz, 1H, H_a-14), 2.79–2.71 (m, 1H, H_b-13), 2.60 (d, $^2J = 14.3$ Hz, 1H, H_b-14), 1.58 (s, 3H, H-16), 0.90 (s, 9H, H-20), -0.03 (s, 3H, H-17), -0.04 (s, 3H, H-18).^{23,24}

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, C₆D₆) $\delta = 147.0$ (C_q), 146.9 (C_q), 134.8 (5), 127.6 (6), 108.8 (15), 106.9 (7), 103.5 (4), 100.9 (1), 91.8 (12), 70.3 (9), 65.5 (11), 62.3 (8), 61.1 (13), 56.9 (10), 39.3 (14), 28.9 (16), 26.0 (3C, 20), 18.3 (19), -5.1 (Si-CH₃), -5.6 (Si-CH₃).

NOE	H-4	H _a -11	H-12	H _b -11	H _a -14	H _b -14	H-16
H-16			-2.1			-2.5	o
H _b -14	-18.4		-0.8		<i>g</i>	o	-2.7
H _a -14		-0.4			o	<i>g</i>	
H _b -11		<i>g</i>		o			
H-12			o			-0.4	-1.6
H _a -11		100.0		<i>g</i>	-0.6		
H-4	o					-14.7	

o: Diagonalsignale, *g*: geminale Protonen, *v*: vicinale Protonen.

Chromatographie R_f = 0.28 (SiO₂, EE) UV, Seebach-Reagenz.

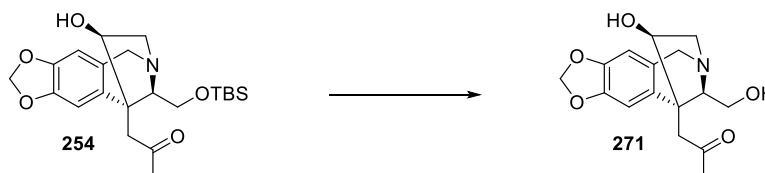
IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3407 (w, br), 2952 (m), 2929 (m), 2883 (m), 2857 (m), 1724 (m), 1482 (s), 1241 (s), 1077 (s, sh), 1039 (s), 938 (s), 837 (vs), 777 (s), 732 (s).

HRMS (ESI/Q-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ berechnet für C₂₂H₃₄NO₅Si 420.2206; gefunden: 420.2203.

Polarimetrie [α]_D²² +18.0° (*c* 0.67, CH₂Cl₂).

3.2.5 Vorbereitung des D-Ringaufbaus

3.2.5.1 Synthese von (6*S*,8*R*,9*S*,11*R*)-8-Hydroxy-11-(hydroxymethyl)-7,8-dihydro-5*H*-9-(2-oxopropyl)-6,9-methano[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*c*]azepin (**271**)



Zu einer Lösung aus Silylether **254** (8.0 mg, 0.019 mmol) in abs. THF (2 mL) wurde bei 0 °C TBAF (1 M in THF; 0.03 mL, 0.03 mmol, 1.6 Äq.) tropfenweise zugegeben und die Reaktionslösung anschließend 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Rohsubstanz

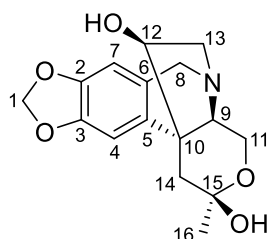
²³O-*H* konnte nicht gefunden werden.

²⁴Aufgrund von Überlagerung wurde die chemische Verschiebung einiger Signale aus dem HSQC-NMR-Spektrum bestimmt.

säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EE/MeOH 10:1 + 1% TEA, aufgetragen in DCM) und das Produkt **271** als farbloses Öl (5.5 mg, 0.019 mmol, 84%) erhalten.

Die Substanz **271** liegt in CDCl₃ als Gemisch aus drei Isomeren im Verhältnis **271.3/271/271.1** 1:0.4:0.2 vor (Bestimmung durch Integration im ¹H-NMR-Spektrum).

Isomer (15R)-Halbketal 271.3



271.3, C₁₆H₁₉NO₅

[305.33 gmol⁻¹]

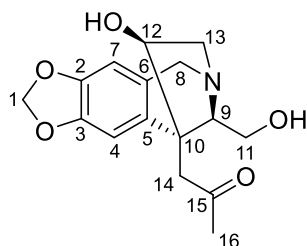
¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl₃) δ = 6.58 (s, 1H, H-4), 6.44 (s, 1H, H-7), 5.90 (s, 2H, H-1), 4.26 (d, ²J = 16.8 Hz, 1H, H_a-8), 4.07 (dd, ³J = 7.1, 3.7 Hz, 1H, H-12), 3.83 (pseudo-t, ^{2,3}J = 11.9 Hz, 1H, H_a-11), 3.66 (dd, ²J = 11.7 Hz, ³J = 5.8 Hz, 1H, H_b-11), 3.61 (d, ²J = 16.8 Hz, 1H, H_b-8), 3.35 (dd, ²J = 14.0 Hz, ³J = 7.0 Hz, 1H, H_a-13), 3.18 (dd, ²J = 14.0 Hz, ³J = 3.7 Hz, 1H, H_b-13), 3.10 (dd, ³J = 12.1, 5.8 Hz, 1H, H-9), 2.66 (d, ²J = 14.5 Hz, 1H, H_a-14), 2.22 (d, ²J = 14.5 Hz, 1H, H_b-14), 1.51 (s, 3H, H-16).²⁵

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃) δ = 146.9 (3), 146.4 (2), 138.4 (5), 125.7 (6), 106.5 (7), 103.2 (4), 101.1 (1), 94.1 (15), 79.4 (12), 64.6 (13), 64.3 (9), 60.8 (8), 58.9 (11), 46.7 (10), 37.8 (14), 30.2 (16).

NOE	H-4	H-12	H-9	H _a -14	H _b -14	H-16
H-16					-2.7	o
H _b -14	-4.1		-1.5	<i>g</i>	o	-1.7
H _a -14	-4.0	-0.7		o	<i>g</i>	
H-9			o		-1.4	
H-12		100.0		-0.4		
H-4	o			-3.1	-3.1	

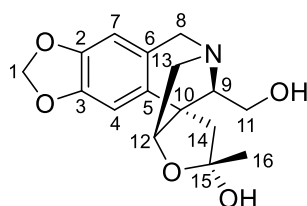
o: Diagonalsignale, *g*: geminale Protonen, *v*: vicinale Protonen.

²⁵O-~~15~~ konnten nicht gefunden werden.

Isomer Keton **271****271**, C₁₆H₁₉NO₅[305.33 gmol⁻¹]

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl₃) δ = 6.45 (s, 1H, H-4), 6.44 (s, 1H, H-7), 5.90 (d, ²J = 1.5 Hz, 1H, H_a-1), 5.88 (d, ²J = 1.5 Hz, 1H, H_b-1), 4.35 (d, ²J = 16.4 Hz, 1H, H_a-8), 4.00 (dd, ³J = 6.8, 2.9 Hz, 1H, H-12), 3.89 (dd, ²J = 11.5 Hz, ³J = 3.0 Hz, 1H, H_a-11), 3.71–3.69 (m, 1H, H_b-11), 3.70–3.67 (m, 1H, H-9), 3.66 (d, ²J = 16.4 Hz, 1H, H_b-8), 3.49 (d, ²J = 19.3 Hz, 1H, H_a-14), 3.23–3.14 (m, 2H, H-13), 3.06 (d, ²J = 19.3 Hz, 1H, H_b-14), 2.31 (s, 3H, H-16).^{26, 27}

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃) δ = 207.6 (15), 147.0 (C_q), 146.6 (C_q), 136.2 (5), 125.1 (6), 106.9 (7), 103.3 (4), 101.2 (1), 80.9 (12), 69.4 (9), 63.1 (13), 62.1 (8), 60.6 (11), 50.7 (10), 41.8 (14), 31.4 (16).

Isomer (15R)-Halbketal **271.1****271.1**, C₁₆H₁₉NO₅[305.33 gmol⁻¹]

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl₃) δ = 6.93 (s, 1H, H-4), 6.48 (s, 1H, H-7), 5.91 (d, ²J = 1.4 Hz, 1H, H_a-1), 5.90 (d, ²J = 1.4 Hz, 1H, H_b-1), 4.54 (dd, ³J = 6.7, 3.4 Hz, 1H, H-12), 4.33 (d, ²J = 17.1 Hz, 1H, H_a-8), 3.79 (d, ²J = 17.1 Hz, 1H, H_b-8), 3.75–3.70 (m, 1H, H_a-11), 3.58 (dd, ²J = 10.4 Hz, ³J = 5.2 Hz, 1H, H_b-11), 3.25–3.21 (m, 1H, H_a-13), 3.23–3.18 (m, 1H, H-9), 3.13–3.08 (m, 1H, H_b-13), 2.58 (d, ²J = 14.6 Hz, 1H, H_a-14), 2.00 (d, ²J = 14.6 Hz, 1H, H_b-14), 1.58 (s, 3H, H-16).^{26, 27}

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃) δ = 146.5/146.5 (2C, 2, 3), 134.6 (5), 126.6 (6), 109.9 (15), 106.8 (7), 103.2 (4), 101.1 (1), 92.0 (12), 70.9 (9), 61.5 (8), 58.9 (11), 57.8 (13), 57.0 (10), 37.5 (14), 27.2 (16).

²⁶O-*H*s konnten nicht gefunden werden.²⁷Aufgrund von Überlagerung wurde die chemische Verschiebung einiger Signale aus dem HSQC-NMR-Spektrum bestimmt.

NOE	H-4	H-12	H _a -11	H _b -11	H _a -14	H _b -14	H-16
H-16			-1.2	-0.2		-2.3	o
H _b -14			-0.8	-2.2	<i>g</i>	o	-1.9
H _a -14	-14.9	-0.4			o	<i>g</i>	
H _b -11			<i>g</i>	o		-2.7	-0.2
H _a -11			o	<i>g</i>		-1.1	-1.2
H-12		100.0			-0.3		
H-4	o				-10.9		

o: Diagonalsignale, *g*: geminale Protonen, *v*: vicinale Protonen.

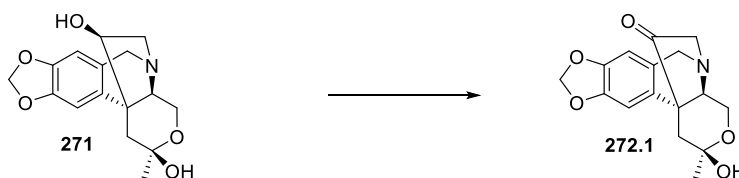
Chromatographie $R_f = 0.15$ (SiO₂, EE/MeOH 10:1 + 1% TEA) UV, Seebach-Reagenz.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3237 (m, br), 2919 (m, sh), 2851 (m), 1711 (w), 1671 (w), 1482 (s), 1238 (s), 1063 (s), 1040 (s), 934 (s), 908 (s), 731 (s).

HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : [M + H]⁺ berechnet für C₁₆H₂₀NO₅ 306.1336; gefunden: 306.1336.

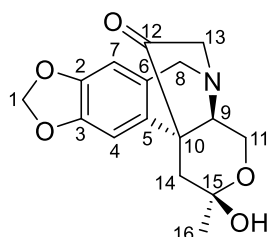
Polarimetrie $[\alpha]_D^{23} +20.7^\circ$ (*c* 0.45, CH₂Cl₂).

3.2.5.2 *Synthese von (2R,4aR,5S,11bS)-2-Hydroxy-2-methyl-12-oxo-1,2,4,4a-tetrahydro-6H-5,11b-ethano[1,3]dioxolo[4,5-g]pyrano[3,4-c]isochinolin (272)*



Zu einer Lösung aus Alkohol **271** (5.5 mg, 0.019 mmol) in DCM (2 mL) wurden bei 0 °C 5%ige NaHCO₃-Lösung (2 mL), KBr (2.8 mg, 0.023 mmol, 1.2 Äq.) und TEMPO (0.7 mg, 0.004 mmol, 0.2 Äq.) zugegeben. Unter Rühren (kleiner Magnetrührkern) wurde eine Mischung aus NaOCl-Lösung (13% aktives Chlor) und 5%iger NaHCO₃-Lösung (1:1, insgesamt ca. 0.08 mL) tropfenweise (jeweils ca. 0.04 mL) zugegeben, wobei jeweils ein Färbungs (orange)-Entfärbungs (gelblich)-Intervall (sehr schlecht sichtbar!) von ca. 5 min eingehalten wurde, bevor eine erneute Zugabe erfolgte. Bei Präsenz der Farbe für mehr als 10 min (Reaktionsende) wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol (0.05 mL) zur Vernichtung des überschüssigen Oxidationsmittels gestoppt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit DCM (2 x 20 mL) extrahiert und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EE, aufgetragen in DCM) und das Produkt **272.1** als farbloser, amorpher Feststoff (3.0 mg, 0.0099 mmol, 52%) erhalten.

Die Substanz **272** liegt in CDCl₃ als Gemisch aus zwei Isomeren im Verhältnis **272.1/272** 1:0.2 vor (Bestimmung durch Integration im ¹H-NMR-Spektrum).

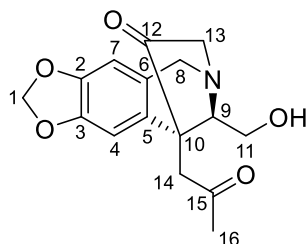
Isomer (15*R*)-Halbketal **272.1****272.1**, C₁₆H₁₇NO₅[303.31 gmol⁻¹]

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl₃) δ = 6.53 (s, 1H, H-4), 6.49 (s, 1H, H-7), 5.94 (d, ²J = 1.4 Hz, 1H, H_a-1), 5.90 (d, ²J = 1.4 Hz, 1H, H_b-1), 4.51 (d, ²J = 17.1 Hz, 1H, H_a-8), 3.82–3.77 (m, 2H, H-11), 3.78 (d, ²J = 17.1 Hz, 1H, H_b-8), 3.66 (d, ²J = 18.9 Hz, 1H, H_a-13), 3.33 (ddd, ³J = 11.0, 7.3 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, H-9), 3.23 (dd, ²J = 18.9 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, H_b-13), 2.79 (d, ²J = 13.6 Hz, 1H, H_a-14), 2.11 (br s, 1H, O-*H*), 1.92 (d, ²J = 13.6 Hz, 1H, H_b-14), 1.53 (s, 3H, H-16).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃) δ = 209.9 (12), 147.8 (C_q), 147.7 (C_q), 129.9 (5), 125.4 (6), 106.6 (7), 103.9 (4), 101.4 (1), 95.4 (15), 62.1 (9), 60.2 (8), 59.3 (13), 58.7 (11), 48.1 (10), 34.6 (14), 30.3 (16).

NOE	H-4	H-9	H _a -14	H _b -14	H-16
H-16			-1.6	-2.6	o
H _b -14	-3.6	-1.3	<i>g</i>	o	-2.7
H _a -14	-6.7		o	<i>g</i>	-1.4
H-9		100.0		-0.9	
H-4	o		-4.4	-2.2	

o: Diagonalsignale, *g*: geminale Protonen, *v*: vicinale Protonen.

Isomer Keton **272****272**, C₁₆H₁₇NO₅[303.31 gmol⁻¹]

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl₃) δ = 6.52 (s, 1H, H-7), 6.37 (s, 1H, H-4), 5.91 (s, 2H, H-1), 4.56 (d, ²J = 16.9 Hz, 1H, H_a-8), 3.89 (dd, ³J = 9.3, 5.1 Hz, 1H, H-9), 3.85 (d, ²J = 16.9 Hz, 1H, H_b-8), 3.68 (d, ²J = 19.6 Hz, 1H, H_a-14), 3.67–3.63 (m, 1H, H_a-11), 3.48 (d, ²J = 18.8 Hz, 1H, H_a-13), 3.35–3.31 (m, 1H, H_b-11),

3.16 (dd, $^2J = 18.8$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, 1H, H_b-13), 2.67 (br s, 1H, O-H), 2.54 (d, $^2J = 19.6$ Hz, 1H, H_b-14), 2.29 (s, 3H, H-16).²⁸

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃) $\delta = 209.7$ (12), 205.4 (15), 147.8 (2), 147.8 (3), 127.8 (5), 125.9 (6), 107.0 (7), 103.5 (4), 101.4 (1), 67.3 (9), 60.9 (8), 60.4 (11), 57.5 (13), 51.7 (10), 39.8 (14), 31.0 (16).

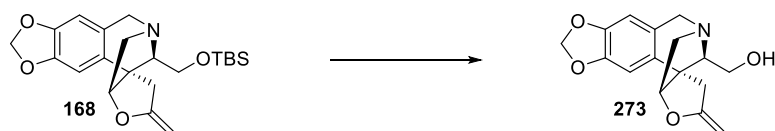
Chromatographie R_f = 0.11 (SiO₂, EE) UV, Seebach-Reagenz.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3164 (m, br), 2924 (m, sh), 2855 (w), 1745 (s), 1480 (s), 1247 (s, sh), 1033 (s), 903 (s), 729 (s).

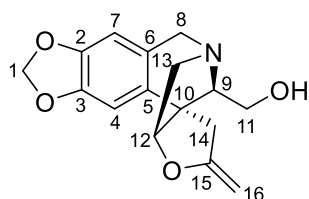
HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : [M + H]⁺ berechnet für C₁₆H₁₈NO₅ 304.1180; gefunden: 304.1175.

Polarimetrie $[\alpha]_D^{24} +71.1^\circ$ (c 0.30, CH₂Cl₂).

3.2.5.3 *Synthese von (3aR,5S,11bS,12R)-12-(Hydroxymethyl)-2-methylen-1,2,3a,4-tetrahydro-6H-5,11b-methano[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-c]furo[3,2-e]azepin (273)*



Zu einer Lösung aus Silylether **168** (42.5 mg, 0.106 mmol) in abs. THF (3 mL) wurde TBAF (1 M in THF; 0.53 mL, 0.53 mmol, 5 Äq.) tropfenweise zugegeben und die Reaktionslösung anschließend 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EE/PrOH 10:1 + 1% TEA) und das Produkt **273** als farbloses Öl (25.0 mg, 0.0870 mmol, 82%; enthielt ca. 3% des Ketals **255** (Bestimmung durch Integration im ¹H-NMR-Spektrum)) erhalten. Damit ergab sich eine berechnete Ausbeute für **273** von 24.3 mg (0.0844 mmol, 80%).



273, C₁₆H₁₇NO₄

[287.32 g mol⁻¹]

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, C₆D₆) $\delta = 6.42$ (s, 1H, H-4), 6.11 (s, 1H, H-7), 5.33 (d, $^2J = 1.3$ Hz, 1H, H_a-1), 5.32 (d, $^2J = 1.3$ Hz, 1H, H_b-1), 4.41 (pseudo-td, $^2J = 1.2$ Hz, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, H_a-16), 4.13 (dd, $^3J = 6.4$, 2.7 Hz, 1H, H-12), 3.88–3.80 (m, 3H, H_a-8, H_a-11, H_b-16), 3.56 (dd, $^2J = 11.1$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz, 1H, H_b-11), 3.18 (d, $^2J = 17.5$ Hz, 1H, H_b-8), 3.17 (dd, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J = 2.7$ Hz, 1H, H_a-13), 2.94 (dd, $^3J = 10.6$, 4.6 Hz,

²⁸Aufgrund von Überlagerung wurde die chemische Verschiebung einiger Signale aus dem HSQC-NMR-Spektrum bestimmt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ = 6.46 (s, 1H, H-4), 6.16 (s, 1H, H-7), 5.34 (s, 2H, H-1), 4.08 (br d, $^3J = 5.4$ Hz, 1H, H-12), 4.04 (dd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 8.9$ Hz, 1H, H_a -11), 3.97 (d, $^2J = 17.2$ Hz, 1H, H_a -8), 3.77 (dd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 1H, H_b -11), 3.59 (d, $^2J = 14.2$ Hz, 1H, H_a -13), 3.25 (d, $^2J = 17.2$ Hz, 1H, H_b -8), 2.84 (br dd, $^3J = 8.9, 6.0$ Hz, 1H, H-9), 2.69 (ddd, $^2J = 14.2$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, H_b -13), 1.98 (d, $^2J = 11.3$ Hz, 1H, H_a -14), 1.61 (d, $^2J = 11.3$ Hz, 1H, H_b -14), 1.58 (s, 3H, H-16).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, C_6D_6) δ = 163.9 (15), 147.0 (2), 146.7 (3), 133.3 (5), 127.6 (6), 107.1 (7), 102.9 (4), 100.9 (1), 94.3 (12), 80.5 (16), 72.4 (9), 61.6 (8), 59.9 (13), 58.8 (11), 54.4 (10), 30.0 (14).

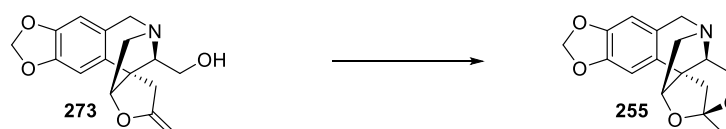
Chromatographie $R_f = 0.31$ (SiO_2 , EE/ PrOH 10:1 + 1% TEA) UV, Seebach-Reagenz.

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3418 (m, br), 2956 (m), 2926 (m, sh), 2851 (m), 1671 (s), 1504 (w), 1483 (s), 1323 (s), 1239 (s), 1038 (s), 935 (m, sh), 876 (m, sh), 795 (m, sh).

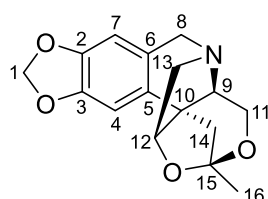
HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ 288.1231; gefunden: 288.1228.

Polarimetrie $[\alpha]_D^{23} +59.8^\circ$ (c 0.68, CH_2Cl_2).³⁰

Cyclisierung zu Ketal **255**



Bei Lagerung des 2-Methylenoxolans **273** in Lösung bei Raumtemperatur erfolgte eine langsame Cyclisierung zu Ketal **255**.



255, $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4$
[287.32 g mol^{-1}]

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (400 MHz, C_6D_6) δ = 6.46 (s, 1H, H-4), 6.16 (s, 1H, H-7), 5.34 (s, 2H, H-1), 4.08 (br d, $^3J = 5.4$ Hz, 1H, H-12), 4.04 (dd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 8.9$ Hz, 1H, H_a -11), 3.97 (d, $^2J = 17.2$ Hz, 1H, H_a -8), 3.77 (dd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 1H, H_b -11), 3.59 (d, $^2J = 14.2$ Hz, 1H, H_a -13), 3.25 (d, $^2J = 17.2$ Hz, 1H, H_b -8), 2.84 (br dd, $^3J = 8.9, 6.0$ Hz, 1H, H-9), 2.69 (ddd, $^2J = 14.2$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, H_b -13), 1.98 (d, $^2J = 11.3$ Hz, 1H, H_a -14), 1.61 (d, $^2J = 11.3$ Hz, 1H, H_b -14), 1.58 (s, 3H, H-16).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, C_6D_6) δ = 147.2 (2), 146.8 (3), 131.8 (5), 127.0 (6), 106.9 (7), 106.5 (15), 103.4 (4), 100.9 (1), 91.9 (12), 64.0 (11), 62.7 (9), 61.1 (13), 60.2 (8), 53.4 (10), 37.6 (14), 24.5 (16).

Chromatographie $R_f = 0.24$ (SiO_2 , EE/ PrOH 10:1 + 1% TEA) UV, Seebach-Reagenz.

$R_f = 0.46$ (SiO_2 , DCM/ MeOH 20:1 + 1% TEA) UV, Seebach-Reagenz.

²⁹O-H konnte nicht gefunden werden.

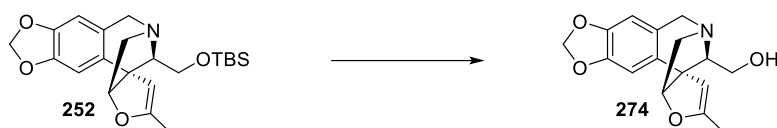
³⁰Die Substanz enthielt zum Zeitpunkt der Messung bereits ca. 10% des Ketals **255** durch Cyclisierung des 2-Methylenoxolans **273** in Lösung.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2951 (w), 2925 (m), 2897 (w), 2852 (w), 1728 (w), 1505 (w), 1483 (s), 1387 (m), 1324 (m), 1238 (s), 1041 (m, sh), 875 (m), 622 (s).

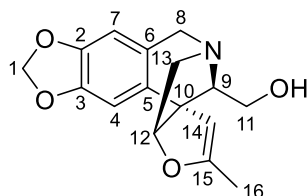
HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : [M + H]⁺ berechnet für C₁₆H₁₈NO₄ 288.1230; gefunden: 288.1230.

Polarimetrie $[\alpha]_D^{23}$ +32.0° (c 0.30, CH₂Cl₂).

3.2.5.4 *Synthese von (3aR,5S,11bS,12R)-12-(Hydroxymethyl)-2-methyl-3a,4-dihydro-6H-5,11b-methano[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-c]furo[3,2-e]azepin (274)*



Zu einer Lösung aus Silylether **252** (39.1 mg, 0.0973 mmol) in abs. THF (4.5 mL) wurde bei 0 °C TBAF (1 M in THF; 0.49 mL, 0.49 mmol, 5 Äq.) tropfenweise zugegeben und die Reaktionslösung anschließend 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit DCM (20 mL) und NaHCO₃-Lösung (gesättigte NaHCO₃-Lösung/H₂O 2:1, 15 mL) versetzt und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit DCM (2 x 20 mL) extrahiert und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EE/PrOH 10:1 + 1% TEA, aufgetragen in DCM) und das Produkt **274** als farbloses Öl (27.2 mg, 0.0947 mmol, 97%) erhalten.



274, C₁₆H₁₇NO₄

[287.32 gmol⁻¹]

¹H-NMR, COSY (400 MHz, C₆D₆) δ = 6.68 (s, 1H, H-4), 6.17 (s, 1H, H-7), 5.35 (d, ²J = 1.3 Hz, 1H, H_a-1), 5.32 (d, ²J = 1.3 Hz, 1H, H_b-1), 4.57 (dd, ³J = 6.9, 4.0 Hz, 1H, H-12), 4.28 (q, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, H-14), 3.92 (d, ²J = 17.3 Hz, 1H, H_a-8), 3.66 (dd, ²J = 11.2 Hz, ³J = 10.7 Hz, 1H, H_a-11), 3.57 (dd, ²J = 11.2 Hz, ³J = 5.5 Hz, 1H, H_b-11), 3.29 (dd, ²J = 14.2 Hz, ³J = 4.0 Hz, 1H, H_a-13), 3.22 (d, ²J = 17.3 Hz, 1H, H_b-8), 3.05 (dd, ³J = 10.7, 5.5 Hz, 1H, H-9), 2.73 (dd, ²J = 14.2 Hz, ³J = 6.9 Hz, 1H, H_b-13), 1.55 (d, ⁴J = 1.2 Hz, 3H, H-16).³¹

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, C₆D₆) δ = 158.7 (15), 146.8 (C_q), 146.6 (C_q), 137.5 (5), 126.6 (6), 106.9 (7), 104.6 (4), 100.8 (1), 97.1 (12), 94.0 (14), 72.3 (9), 61.8 (10), 60.7 (8), 59.4 (13), 59.0 (11), 13.9 (16).

Chromatographie R_f = 0.21 (SiO₂, EE/PrOH 10:1 + 1% TEA) UV, Seebach-Reagenz.

R_f = 0.43 (SiO₂, DCM/MeOH 20:1 + 1% TEA) UV, Seebach-Reagenz.

³¹O-H konnte nicht gefunden werden.

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3398 (m, br), 2925 (m, sh, br), 1655 (m), 1502 (w), 1480 (s), 1381 (w), 1322 (w), 1252 (m), 1238 (m), 1122 (w), 1038 (s, sh), 930 (m), 613 (m).

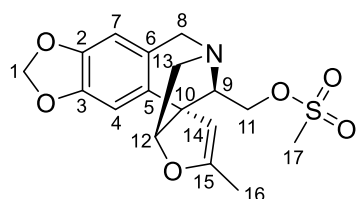
HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ 288.1231; gefunden: 288.1230.

Polarimetrie $[\alpha]_D^{25} +11.2^\circ$ (c 0.27, CH_2Cl_2).

3.2.5.5 Synthese von (3*a*R,5*S*,11*b*S,12*R*)-12-(Methylsulfonyloxymethyl)-2-methyl-3*a*,4-dihydro-6*H*-5,11*b*-methano[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*c*]furo[3,2-*e*]azepin (**275**)



Zu einer Lösung aus Alkohol **274** (4.0 mg, 0.014 mmol) in abs. MeCN (1.0 mL) wurden bei 0 °C Diisopropylethylamin (9 mg, 0.07 mmol, 5 Äq.) und Methansulfonsäurechlorid (1.0 M in MeCN, 0.02 mL, 0.02 mmol, 1.4 Äq.) tropfenweise zugegeben und anschließend wurde die Reaktionslösung 16 h Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 2 M NaOH-Lösung (7 mL) und DCM (20 mL) versetzt und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit DCM (2 x 10 mL) extrahiert, anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit H_2O (4 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EE/PrOH 10:1 + 1% TEA) und das Produkt **275** als farbloses Öl (2.9 mg, 0.0079 mmol, 56%) erhalten. Zudem wurde Edukt **274** (1.8 mg, 0.0062 mmol, 44%) isoliert.



275, $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{S}$
[365.40 g mol^{-1}]

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, C_6D_6) δ = 6.66 (s, 1H, H-4), 6.15 (s, 1H, H-7), 5.35 (d, 2J = 1.3 Hz, 1H, H_a -1), 5.32 (d, 2J = 1.3 Hz, 1H, H_b -1), 4.56 (dd, 3J = 6.9, 3.9 Hz, 1H, H-12), 4.38–4.29 (m, 2H, H_a -11, H-14), 4.14 (dd, 2J = 11.0 Hz, 3J = 5.3 Hz, 1H, H_b -11), 3.94 (d, 2J = 17.4 Hz, 1H, H_a -8), 3.36 (dd, 2J = 14.4 Hz, 3J = 3.9 Hz, 1H, H_a -13), 3.15 (d, 2J = 17.4 Hz, 1H, H_b -8), 3.09 (ddd, 3J = 8.7, 5.3 Hz, 4J = 1.4 Hz, 1H, H-9), 2.79 (ddd, 2J = 14.4 Hz, 3J = 6.9 Hz, 4J = 1.4 Hz, 1H, H_b -13), 2.38 (s, 3H, H-17), 1.57 (d, 4J = 1.2 Hz, 3H, H-16).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, C_6D_6) δ = 158.8 (15), 147.0 (2), 146.6 (3), 136.8 (5), 126.4 (6), 106.8 (7), 104.8 (4), 100.9 (1), 97.3 (12), 94.7 (14), 69.9 (9), 67.9 (11), 62.3 (10), 60.7 (8), 60.1 (13), 37.4 (17), 14.0 (16).

Chromatographie R_f = 0.50 (SiO_2 , EE/PrOH 10:1 + 1% TEA) UV, Seebach-Reagenz.

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2946 (w), 2922 (s), 2854 (m, sh), 1658 (w), 1480 (vs), 1353 (s, sh), 1252 (s), 1173 (vs), 1038 (m, sh), 961 (s), 935 (m), 822 (m).

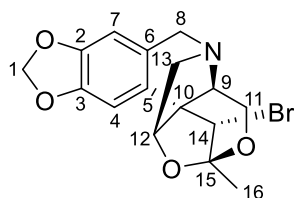
HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[M + H]^+$ berechnet für $C_{17}H_{20}NO_6S$ 366.1006; gefunden: 366.1001.

Polarimetrie $[\alpha]_D^{23} +10.6^\circ$ (c 0.26, CH_2Cl_2).

3.2.5.6 Synthese von (1*R*,3*S*,5*aR*,6*S*,12*bR*,13*S*)-13-Brom-3-methyl-5,5*a*-dihydro-1*H*,7*H*-1,6:3,12*b*-dimethano[1,3]dioxepino[5,6-*c*]-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]isochinolin (**287**)



Zu einer Lösung aus Alkohol **274** (3.9 mg, 0.014 mmol) in abs. THF (1.0 mL) wurden Methylmagnesiumbromid (1.0 M in THF, 0.04 mL, 0.04 mmol, 3 Äq.) und nach 5 min 1,1'-Azodicarbonyldipiperidid (5.1 mg, 0.020 mmol, 1.5 Äq.) in THF (0.25 mL) tropfenweise zugegeben und anschließend wurde die Reaktionslösung 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneuter Zugabe von 1,1'-Azodicarbonyldipiperidid (5.1 mg, 0.020 mmol, 1.5 Äq.) in THF (0.25 mL) wurde 16 h bei Raumtemperatur und 1.5 h unter Rückfluss gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung (6 mL) und DCM (20 mL) versetzt und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit DCM (2 x 10 mL) extrahiert und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EE + 1% TEA, aufgetragen in DCM) und das Produkt **287** als farbloses Öl (3.2 mg, 0.0087 mmol, 62%) erhalten.



287, $C_{16}H_{16}NO_4Br$
[366.21 $g\ mol^{-1}$]

1H -NMR, COSY, NOESY (600 MHz, C_6D_6) δ = 8.24 (s, 1H, H-4), 6.11 (s, 1H, H-7), 5.35 (d, 2J = 1.3 Hz, 1H, H_a -1), 5.29 (d, 2J = 1.3 Hz, 1H, H_b -1), 4.70 (br d, 3J = 5.1 Hz, 1H, H-12), 4.12 (s, 1H, H-14), 3.84–3.77 (m, 1H, H_a -11), 3.79 (d, 2J = 17.3 Hz, 1H, H_a -8), 3.63–3.59 (m, 2H, H_b -11, H_a -13), 3.20 (d, 2J = 17.3 Hz, 1H, H_b -8), 2.85 (br dd, 3J = 9.2, 7.0 Hz, 1H, H-9), 2.58 (ddd, 2J = 14.4 Hz, 3J = 5.1 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1H, H_b -13), 1.85 (s, 3H, H-16).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, C_6D_6) δ = 147.3 (2), 146.2 (3), 129.3 (5), 127.8 (6), 108.6 (15), 107.1 (4), 106.4 (7), 101.0 (1), 91.8 (12), 67.5 (9), 63.4 (11), 61.0 (8), 60.5 (13), 59.8 (14), 58.7 (10), 24.1 (16).

NOE	H-4	H-12	H-14	H _a -8	H _b -8	H-9	H _b -13	H-16
H-16			-2.1					o
H _b -13		ν			-7.5		o	
H-9			-1.0	-5.9		o		
H _b -8				g	o		-7.2	
H _a -8				o	g	-5.3		
H-14	-1.5		o			-0.7		-1.3
H-12	-0.2	100.0					ν	
H-4	o	-0.1	-1.3					

o: Diagonalsignale, g: geminale Protonen, ν: vicinale Protonen.

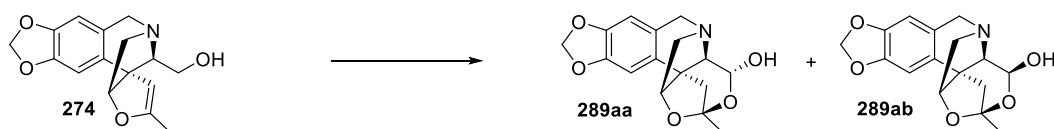
Chromatographie $R_f = 0.34$ (SiO₂, EE + 1% TEA) UV, Seebach-Reagenz.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2929 (m, sh), 2852 (m, sh), 1737 (w), 1504 (m), 1483 (s), 1385 (m, sh), 1231 (s), 1038 (s, sh), 936 (m), 881 (m), 728 (m), 718 (m), 611 (s).

HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : [M + H]⁺ berechnet für C₁₆H₁₇NO₄Br 366.0335; gefunden: 366.0337.

Polarimetrie $[\alpha]_D^{25}$ -80.3° (c 0.18, CH₂Cl₂).

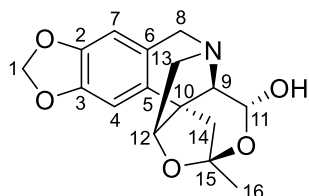
3.2.5.7 *Synthese von (1R,3R,5aR,6S,12bS)-5-Hydroxy-3-methyl-5,5a-dihydro-1H,7H-1,6:3,12b-dimethano[1,3]dioxepino[5,6-c]-[1,3]dioxolo[4,5-g]isochinolin (289a)*



Zu einer Suspension aus Dess-Martin-Periodinan (56.2 mg, 0.133 mmol, 3.5 Äq.) in abs. DCM (1.0 mL) wurde bei 0 °C abs. Pyridin (3.0 mL) tropfenweise zugegeben und anschließend 5 min bei 0 °C gerührt. Nach Zutropfen des Alkohols **274** (10.9 mg, 0.0379 mmol) in abs. DCM (2.0 mL) wurde die Reaktionsmischung 22 h bei 0 °C bis Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung/gesättigter Na₂S₂O₃-Lösung (1:1, 20 mL) und DCM (30 mL) versetzt und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit DCM (2 x 20 mL) extrahiert, anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (10 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in THF (3.0 mL) aufgenommen, mit 1 M HCl-Lösung (1.0 mL) versetzt und die Reaktionsmischung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 1 M NaOH-Lösung (1.0 mL) und Et₂O (30 mL) versetzt und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Et₂O (20 mL) extrahiert, anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung (1 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EE/PrOH 10:1 + 1% TEA) und das Produkt als Gemisch aus den Diastereomeren **289aa** und **289ab** als farbloses Öl (2.6 mg, 0.0086 mmol, 23% über 2 Stufen, Verhältnis **289aa/289ab** 1:0.2

(Bestimmung durch Integration im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum)) erhalten. Zudem wurde Ketal **255** (2.5 mg, 0.0087 mmol, 23% über 2 Stufen) isoliert.

(11*R*)-Dioxepanol **289aa**



289aa, $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_5$

[303.31 g mol^{-1}]

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, C_6D_6) δ = 6.45 (s, 1H, H-4), 6.10 (s, 1H, H-7), 5.33 (d, 2J = 1.5 Hz, 1H, H_a -1), 5.33 (d, 2J = 1.5 Hz, 1H, H_b -1), 5.27 (d, 3J = 1.7 Hz, 1H, H-11), 4.12 (dd, 3J = 6.1, 2.5 Hz, 1H, H-12), 4.06 (d, 2J = 17.3 Hz, 1H, H_a -8), 3.42 (dd, 2J = 14.1 Hz, 3J = 2.5 Hz, 1H, H_a -13), 3.24–3.22 (m, 1H, H-9), 3.21 (d, 2J = 17.3 Hz, 1H, H_b -8), 2.81 (ddd, 2J = 14.1 Hz, 3J = 6.1 Hz, 4J = 1.7 Hz, 1H, H_b -13), 2.23 (d, 2J = 11.3 Hz, 1H, H_a -14), 1.98 (d, 2J = 11.3 Hz, 1H, H_b -14), 1.59 (s, 3H, H-16).³²

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, C_6D_6) δ = 147.0 (2), 146.6 (3), 132.7 (5), 127.2 (6), 107.0 (7), 106.4 (15), 102.9 (4), 100.8 (1), 95.7 (11), 91.8 (12), 72.5 (9), 63.3 (13), 61.3 (8), 52.3 (10), 36.0 (14), 24.7 (16).

NOE	H-4	H-11	H-12	H_a -8	H_a -13	H-9	H_b -8	H_b -13	H_a -14	H_b -14	H-16
H-16									-1.1	-2.8	o
H_b -14	-8.0		-1.1						<i>g</i>	o	-2.7
H_a -14	-0.4					-1.0			o	<i>g</i>	-1.0
H_b -13			<i>v</i>		<i>g</i>		-5.1	o			
H_b -8				<i>g</i>			o	-4.3			
H-9		<i>v</i>				o			-0.7		
H_a -13		-3.0	<i>v</i>		o			<i>g</i>			
H_a -8		-0.1		o			<i>g</i>				
H-12	-0.2		100.0		<i>v</i>			<i>v</i>		-0.6	
H-11		o		-0.1	-2.5	<i>v</i>					
H-4	o		-0.2						-0.3	-5.1	

o: Diagonalsignale, *g*: geminale Protonen, *v*: vicinale Protonen.

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl_3) δ = 6.66 (s, 1H, H-4), 6.49 (s, 1H, H-7), 5.92 (d, 2J = 1.4 Hz, 1H, H_a -1), 5.91 (d, 2J = 1.4 Hz, 1H, H_b -1), 5.17 (d, 3J = 2.1 Hz, 1H, H-11), 4.40 (d, 2J = 17.1 Hz, 1H, H_a -8), 4.32–4.28 (m, 1H, H-12), 3.73 (d, 2J = 17.1 Hz, 1H, H_b -8), 3.40 (dd, 2J = 14.4 Hz, 3J = 2.2 Hz, 1H, H_a -13), 3.22 (dd, 2J = 14.4 Hz, 3J = 6.0 Hz, 1H, H_b -13), 3.22–3.19 (m, 1H, H-9), 2.45 (d, 2J = 11.7 Hz, 1H, H_a -14), 2.43 (d, 2J = 11.7 Hz, 1H, H_b -14), 1.60 (s, 3H, H-16).³²

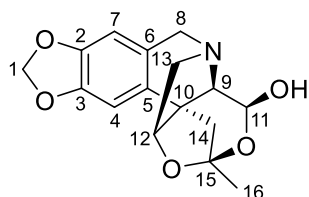
³²O-*H* konnte nicht gefunden werden.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3) δ = 147.0 (2), 146.6 (3), 131.4 (5), 126.2 (6), 106.8 (7), 106.6 (15), 102.8 (4), 101.1 (1), 95.3 (11), 91.5 (12), 71.7 (9), 62.7 (13), 61.0 (8), 52.4 (10), 36.3 (14), 24.4 (16).

NOE	H-4	H-11	H _a -8	H-12	H _b -8	H _a -13	H _b -13	H-9	H _{ab} -14	H-16
H-16									-7.5	o
H-14	-7.9			-2.8				-1.8	o	-7.7
H-9		ν	-4.2					o	-1.8	
H _b -13				ν	-7.5	g	o			
H _a -13		-3.4		ν		o	g			
H _b -8			g		100.0		-8.5			
H-12	-0.8			o		ν	ν		-2.5	
H _a -8			o		g			-4.3		
H-11		o				-3.4		ν		
H-4	o			-0.5					-9.5	

o: Diagonalsignale, g : geminale Protonen, ν : vicinale Protonen.

(11*S*)-Dioxepanol **289ab**



289ab, $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_5$

[303.31 g mol^{-1}]

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, C_6D_6) δ = 6.36 (s, 1H, H-4), 6.12 (s, 1H, H-7), 5.34 (d, 2J = 1.4 Hz, 1H, H_a-1), 5.33–5.32 (m, 1H, H_b-1), 5.03 (d, 3J = 5.9 Hz, 1H, H-11), 4.06–4.03 (m, 1H, H-12), 3.76 (d, 2J = 17.0 Hz, 1H, H_a-8), 3.26–3.23 (m, 1H, H_a-13), 3.10 (d, 2J = 17.0 Hz, 1H, H_b-8), 2.80–2.78 (m, 1H, H-9), 2.61 (ddd, 2J = 14.0 Hz, 3J = 6.5 Hz, 4J = 1.6 Hz, 1H, H_b-13), 1.80 (d, 2J = 11.6 Hz, 1H, H_a-14), 1.57 (s, 3H, H-16), 1.49 (d, 2J = 11.6 Hz, 1H, H_b-14).^{33,34}

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, C_6D_6) δ = 146.9 (2), 146.7 (3), 133.8 (5), 127.2 (6), 107.2 (7), 106.3 (15), 102.8 (4), 100.9 (1), 91.1 (12), 88.0 (11), 70.3 (9), 63.5 (13), 61.9 (8), 52.3 (10), 35.8 (14), 24.6 (16).

³³O-H konnte nicht gefunden werden.

³⁴Aufgrund von Überlagerung wurde die chemische Verschiebung einiger Signale aus dem HSQC-NMR-Spektrum bestimmt.

NOE	H-4	H-11	H-12	H _a -8	H _a -13	H _b -8	H-9	H _b -13	H _a -14	H-16	H _b -14
H _b -14	-0.2	-0.8					-0.7		<i>g</i>		o
H-16									-1.7	o	
H _a -14	-6.4		-0.8						o	-2.2	<i>g</i>
H _b -13			<i>v</i>		<i>g</i>	-4.6		o			
H-9		<i>v</i>		-2.3			o				-0.5
H _b -8				<i>g</i>					-3.4		
H _a -13			<i>v</i>		o			<i>g</i>			
H _a -8				100.0		<i>g</i>	-3.1				
H-12	-0.1		o		<i>v</i>			<i>v</i>	-0.4		
H-11		o					<i>v</i>				-1.1
H-4	o		-0.1						-3.9		-0.1

o: Diagonalsignale, *g*: geminale Protonen, *v*: vicinale Protonen.

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl₃) δ = 6.65 (s, 1H, H-4), 6.53 (s, 1H, H-7), 5.93 (d, ²*J* = 1.4 Hz, 1H, H_a-1), 5.92 (d, ²*J* = 1.4 Hz, 1H, H_b-1), 5.20 (d, ³*J* = 6.0 Hz, 1H, H-11), 4.37 (d, ²*J* = 17.0 Hz, 1H, H_a-8), 4.32–4.27 (m, 1H, H-12), 3.80 (d, ²*J* = 17.0 Hz, 1H, H_b-8), 3.50 (d, ³*J* = 6.0 Hz, 1H, H-9), 3.30 (dd, ²*J* = 14.1 Hz, ³*J* = 2.8 Hz, 1H, H_a-13), 3.22 (dd, ²*J* = 14.1 Hz, ³*J* = 5.8 Hz, 1H, H_b-13), 2.42 (d, ²*J* = 11.8 Hz, 1H, H_a-14), 2.18 (d, ²*J* = 11.8 Hz, 1H, H_b-14), 1.61 (s, 3H, H-16).^{35,36}

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃) δ = 146.9 (2), 146.6 (3), 132.8 (5), 126.7 (6), 107.2 (7), 106.5 (15), 102.6 (4), 101.2 (1), 90.9 (12), 88.0 (11), 70.1 (9), 63.5 (13), 62.2 (8), 52.3 (10), 36.2 (14), 24.4 (16).

NOE	H-4	H-11	H _a -8	H-12	H _b -8	H-9	H _a -13	H _b -13	H _a -14	H _b -14	H-16
H-16									-2.8	-2.0	o
H _b -14	-0.7	-1.1				-1.3			<i>g</i>	o	-1.9
H _a -14	-7.7			-1.3					o	<i>g</i>	<i>x</i>
H _b -13				<i>v</i>	-6.2		<i>g</i>	o			
H _a -13				<i>v</i>			o	<i>g</i>			
H-9		<i>v</i>	-2.7			o					-1.0
H _b -8			<i>g</i>		o				-5.5		
H-12	<i>x</i>			100.0			<i>v</i>	<i>v</i>	-1.4		
H _a -8			o		<i>g</i>	-2.2					
H-11		o				<i>v</i>					-1.2
H-4	o			<i>x</i>					-6.7	-1.1	

o: Diagonalsignale, *g*: geminale Protonen, *v*: vicinale Protonen, *x*: Überlagerung.

Chromatographie *R_f* = 0.26 (SiO₂, EE/PrOH 10:1 + 1% TEA) UV, Seebach-Reagenz, DNPH.

³⁵O-*H* konnte nicht gefunden werden.

³⁶Aufgrund von Überlagerung wurde die chemische Verschiebung einiger Signale aus dem HSQC-NMR-Spektrum bestimmt.

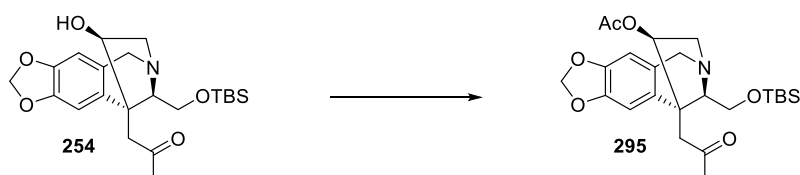
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3310 (m, br), 2985 (w), 2924 (m, sh), 2851 (w, sh), 1654 (w), 1482 (s), 1383 (m), 1327 (m), 1236 (s), 1036 (s), 876 (m), 800 (m, sh), 730 (m, sh).

HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_5$ 304.1180; gefunden: 304.1188.

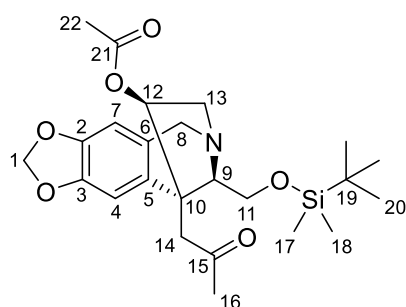
Polarimetrie $[\alpha]_D^{23} +11.0^\circ$ (c 0.23, CH_2Cl_2). (**289aa/289ab** 1:0.2)

$[\alpha]_D^{22} +21.0^\circ$ (c 0.40, CH_2Cl_2). (**289aa/289ab** 1:0.3)

3.2.5.8 Synthese von (6*S*,8*R*,9*S*,11*R*)-8-Acetoxy-11-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-9-(2-oxopropyl)-5,7,8,9-tetrahydro-6,9-methano[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*c*]azepin (**295**)



Zu einer Lösung aus Alkohol **254** (415 mg, 0.989 mmol) und 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (48.3 mg, 0.396 mmol, 0.4 Äq.) in abs. DCM (40 mL) wurden Triethylamin (0.55 mL, 3.96 mmol, 4.0 Äq.) und Essigsäureanhydrid 0.37 mL, 3.96 mmol, 4.0 Äq.) tropfenweise zugegeben und anschließend wurde die Reaktionslösung 60 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 0.25 M HCl-Lösung (100 mL) und DCM (40 mL) versetzt und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit DCM (20 mL) extrahiert, anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (2 x 80 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Rohsubstanz erneut in DCM (80 mL) aufgenommen, mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (50 mL) versetzt und 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit DCM (50 mL) extrahiert, anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Produkt **295** als farbloses Öl (437 mg, 0.947 mmol, 96%) erhalten.



295, $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{Si}$

$[461.63 \text{ g mol}^{-1}]$

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.45 (s, 1H, H-4), 6.43 (s, 1H, H-7), 5.88 (d, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H_a -1), 5.86 (d, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H_b -1), 4.98 (ddd, $^3J = 7.0$, 3.0 Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, H-12), 4.36 (d, $^2J = 16.9$ Hz, 1H, H_a -8), 3.89 (dd, $^2J = 10.2$ Hz, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, H_a -11), 3.75–3.63 (m, 2H, H_b -11, H-9), 3.63 (d, $^2J = 16.9$ Hz, 1H, H_b -8), 3.39 (d, $^2J = 19.2$ Hz, 1H, H_a -14), 3.26 (dd, $^2J = 14.5$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 1H, H_a -13), 3.17 (d,

$^2J = 19.2$ Hz, 1H, H_b-14), 2.97 (dd, $^2J = 14.5$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 1H, H_b-13), 2.17 (s, 3H, H-16), 2.08 (s, 3H, H-22), 0.89 (s, 9H, H-20), 0.07 (s, 3H, H-17), 0.04 (s, 3H, H-18).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 204.9$ (15), 170.1 (21), 146.8 (C_q), 146.6 (C_q), 135.2 (5), 126.7 (6), 106.6 (7), 103.7 (4), 101.0 (1), 81.9 (12), 69.2 (9), 64.0 (11), 61.7 (8), 60.7 (13), 48.5 (10), 40.9 (14), 30.9 (16), 26.2 (3C, 20), 21.3 (22), 18.7 (19), -5.1 (Si-CH₃), -5.4 (Si-CH₃).

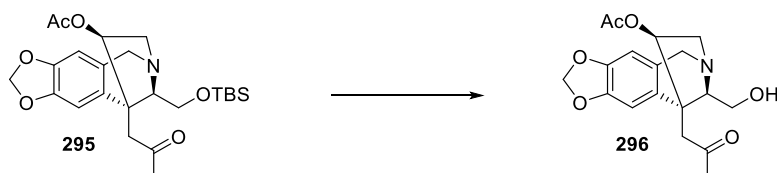
Chromatographie $R_f = 0.34$ (SiO₂, PE/EE 1:1) UV, Seebach-Reagenz.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2956 (m), 2929 (m), 2855 (m), 1739 (s), 1731 (s), 1483 (s), 1362 (m, sh), 1239 (vs), 1031 (s), 938 (m), 838 (s), 779 (m), 735 (m).

HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : [M + H]⁺ berechnet für C₂₄H₃₆NO₆Si 462.2307; gefunden: 462.2305.

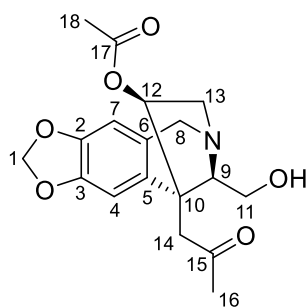
Polarimetrie $[\alpha]_D^{22} +28.6^\circ$ (c 1.00, CH₂Cl₂).

3.2.5.9 Synthese von (6*S*,8*R*,9*S*,11*R*)-8-Acetoxy-11-(hydroxymethyl)-9-(2-oxopropyl)-5,7,8,9-tetrahydro-6,9-methano[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*c*]azepin (**296**)



Zu einer Lösung aus Silylether **295** (294 mg, 0.636 mmol) in abs. THF (30 mL) wurde eine Lösung aus Tetrabutylammoniumfluorid und Essigsäure (1:1, 1.0 M in THF; 3.2 mL, 3.2 mmol, 5.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung anschließend 4.5 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EE/MeOH 15:1), die erhaltene Substanz wurde erneut säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EE/*i*PrOH 8:1) und das Produkt **296** als farbloses Öl (192 mg, 0.553 mmol, 87%) erhalten.

Die Substanz **296** liegt in CDCl₃ als Gemisch aus zwei Isomeren im Verhältnis **296/296.1** 1:0.2 vor (Bestimmung durch Integration im ¹H-NMR-Spektrum).



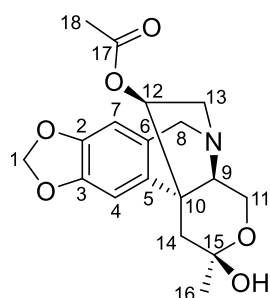
296, C₁₈H₂₁NO₆
[347.37 gmol⁻¹]

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 6.46$ (s, 1H, H-7), 6.45 (s, 1H, H-4), 5.89 (d, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H_a-1), 5.87 (d, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H_b-1), 4.93 (ddd, $^3J = 7.0, 3.2$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1H, H-12), 4.31 (d, $^2J = 16.9$ Hz,

^1H , H_a -8), 3.83 (dd, $^3J = 10.4$, 5.5 Hz, 1H, H-9), 3.72 (d, $^2J = 16.9$ Hz, 1H, H_b -8), 3.63 (pseudo-t, $^{2,3}J = 10.4$ Hz, 1H, H_a -11), 3.51 (dd, $^2J = 10.4$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, 1H, H_b -11), 3.40 (d, $^2J = 19.0$ Hz, 1H, H_a -14), 3.30 (ddd, $^2J = 14.6$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, H_a -13), 3.02 (dd, $^2J = 14.6$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 1H, H_b -13), 2.85 (br s, 1H, O-*H*), 2.72 (d, $^2J = 19.0$ Hz, 1H, H_b -14), 2.24 (s, 3H, H-16), 2.07 (s, 3H, H-18).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 205.5$ (15), 170.1 (17), 147.0 (C_q), 146.8 (C_q), 134.4 (5), 126.7 (6), 106.9 (7), 103.2 (4), 101.2 (1), 81.4 (12), 69.6 (9), 61.2 (8), 59.3 (13), 58.5 (11), 48.2 (10), 39.9 (14), 31.2 (16), 21.2 (18).

Isomer (15*R*)-Halbketal **296.1**



296, $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_6$

[347.37 g mol^{-1}]

^1H -NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.57$ (s, 1H, H-4), 6.46 (s, 1H, H-7), 5.91 (d, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H_a -1), 5.90 (d, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H_b -1), 5.52 (br s, 1H, O-*H*), 4.95–4.90 (m, 1H, H-12), 4.30 (d, $^2J = 16.8$ Hz, 1H, H_a -8), 3.74–3.65 (m, 2H, H-11), 3.70–3.62 (m, 1H, H_b -8), 3.56–3.46 (m, 1H, H_a -13), 3.16 (dd, $^3J = 10.2$, 7.2 Hz, 1H, H-9), 3.07 (dd, $^2J = 14.5$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, H_b -13), 2.61 (d, $^2J = 14.9$ Hz, 1H, H_a -14), 2.30 (d, $^2J = 14.9$ Hz, 1H, H_b -14), 2.16 (s, 3H, H-18), 1.52 (s, 3H, H-16).³⁷

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 168.8$ (17), 147.1 (2), 146.8 (3), 137.5 (5), 126.0 (6), 106.5 (7), 103.4 (4), 101.2 (1), 94.4 (15), 81.4 (12), 64.7 (9), 62.6 (13), 60.9 (8), 58.7 (11), 45.1 (10), 37.8 (14), 30.4 (16), 21.2 (18).

NOE	H-4	H-12	H-9	H_a -14	H_b -14	H-16
H-16			-0.1	-1.1	-3.8	o
H_b -14	-6.7		-1.7	<i>g</i>	o	-3.6
H_a -14	-6.9	-1.0		o	<i>g</i>	-0.5
H-9			o		-1.6	-0.2
H-12		100.0		-0.7		
H-4	o			-4.9	-5.0	

o: Diagonalsignale, *g*: geminale Protonen, *v*: vicinale Protonen.

³⁷Aufgrund von Überlagerung wurde die chemische Verschiebung einiger Signale aus dem HSQC-NMR-Spektrum bestimmt.

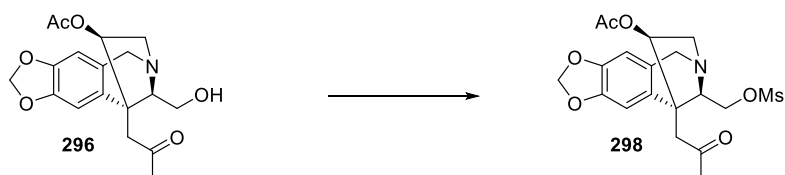
Chromatographie $R_f = 0.11$ (SiO₂, EE/PrOH 8:1) UV, Seebach-Reagenz.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3440 (m, br), 2952 (m), 2929 (m, sh), 2909 (m), 2892 (m), 1732 (s), 1484 (s), 1374 (m, sh), 1238 (s), 1038 (s), 936 (m, sh), 737 (m), 703 (m).

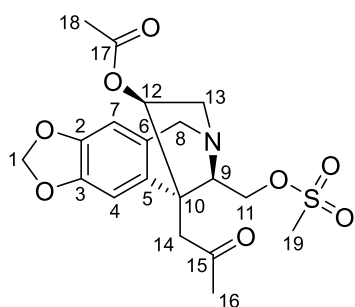
HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : [M + H]⁺ berechnet für C₁₈H₂₂NO₆ 348.1442; gefunden: 348.1441.

Polarimetrie $[\alpha]_D^{23} +18.8^\circ$ (c 0.37, CH₂Cl₂).

3.2.5.10 *Synthese von (6S,8R,9S,11R)-8-Acetoxy-11-(methylsulfonyloxymethyl)-9-(2-oxopropyl)-5,7,8,9-tetrahydro-6,9-methano[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-c]azepin (298)*



Zu einer Lösung aus Alkohol **296** (9.7 mg, 0.028 mmol) in abs. MeCN (1.5 mL) wurden bei 0 °C Triethylamin (0.04 mL, 0.3 mmol, 11 Äq.) und Methansulfonsäurechlorid (1.0 M in MeCN, 0.04 mL, 0.04 mmol, 1.4 Äq.) tropfenweise zugegeben und anschließend wurde die Reaktionslösung 2 h bei 0 °C bis Raumtemperatur gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden nach und nach weiter Triethylamin (insgesamt 0.08 mL, 0.6 mmol, 22 Äq.) und Methansulfonsäurechlorid (insgesamt 0.14 mL der 1.0 M Stammlösung, 0.14 mmol, 5.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung wurde für weitere 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (10 mL) und DCM (30 mL) versetzt und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit DCM (20 mL) extrahiert und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EE, aufgetragen in EE/DCM 1:2) und das Produkt **298** als farbloses Öl (11 mg, 0.026 mmol, 93%) erhalten.



298, C₁₉H₂₃NO₈S

[425.45 gmol⁻¹]

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.48 (s, 1H, H-4), 6.45 (s, 1H, H-7), 5.90 (d, ²J = 1.5 Hz, 1H, H_a-1), 5.88 (d, ²J = 1.5 Hz, 1H, H_b-1), 4.98 (ddd, ³J = 6.8, 2.8 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1H, H-12), 4.35 (d, ²J = 16.9 Hz, 1H, H_a-8a), 4.40–4.27 (m, 2H, H-11), 4.02 (br, pseudo-t, ³J = 7.0 Hz, 1H, H-9), 3.68 (d, ²J = 16.9 Hz, 1H, H_b-8), 3.49 (d, ²J = 19.3 Hz, 1H, H_a-14), 3.31 (ddd, ²J = 14.8 Hz, ³J = 6.8, ⁴J = 0.9 Hz, 1H, H_a-13), 3.08 (dd,

$^2J = 14.8$ Hz, $^3J = 2.8$ Hz, 1H, H_b-13), 3.08 (s, 3H, H-19), 2.89 (d, $^2J = 19.3$ Hz, 1H, H_b-14), 2.26 (s, 3H, H-16), 2.11 (s, 3H, H-18).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 205.5$ (15), 170.1 (17), 147.1 (3), 147.0 (2), 133.7 (5), 126.6 (6), 106.8 (7), 103.3 (4), 101.2 (1), 81.3 (12), 68.0 (11), 67.0 (9), 61.5 (8), 60.1 (13), 48.7 (10), 40.3 (14), 37.9 (19), 31.2 (16), 21.3 (18).

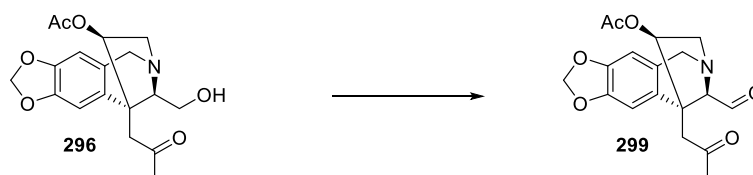
Chromatographie $R_f = 0.27$ (SiO₂, EE) UV, Seebach-Reagenz.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2949 (m), 2927 (m, sh), 2859 (m), 1740 (s), 1714 (m), 1484 (s), 1354 (s, sh), 1235 (s), 1174 (s), 1032 (s), 963 (s), 733 (s).

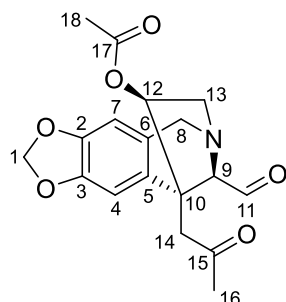
HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : [M + H]⁺ berechnet für C₁₉H₂₄NO₆S 426.1217; gefunden: 426.1218.

Polarimetrie $[\alpha]_D^{23} +34.6^\circ$ (c 1.00, CH₂Cl₂).

3.2.5.11 Synthese von (6*S*,8*R*,9*S*,11*R*)-8-Acetoxy-9-(2-oxopropyl)-5,7,8,9-tetrahydro-6,9-methano[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*c*]azepin-11-carbaldehyd (**299**)



Zu einer Lösung aus Alkohol **296** (33.7 mg, 0.0970 mmol) in DCM (2.5 mL) wurden bei 0 °C 5%ige NaHCO₃-Lösung (2.5 mL), KBr (12.7 mg, 0.107 mmol, 1.1 Äq.) und TEMPO (1.5 mg, 0.0097 mmol, 10 mol%) zugegeben. Unter Rühren (kleiner Magnetrührkern) wurde eine Mischung aus NaOCl-Lösung (13% aktives Chlor) und 5%iger NaHCO₃-Lösung (1:1, insgesamt ca. 0.40 mL) tropfenweise (jeweils ca. 0.04 mL) zugegeben, wobei jeweils ein Färbungs (dunkelgelb)-Entfärbungs (gelblich)-Intervall (sehr schlecht sichtbar!) von ca. 5 min eingehalten wurde, bevor eine erneute Zugabe erfolgte. Bei Präsenz der Farbe für mehr als 10 min (Reaktionsende) wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol (0.1 mL) zur Vernichtung des überschüssigen Oxidationsmittels gestoppt und nach Trennung der Phasen (keine Extraktion!) die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt **299** als bräunliches Öl (32.9 mg, 0.0953 mmol, 98%) erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.



299, C₁₈H₁₉NO₆

[345.35 gmol⁻¹]

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl₃) δ = 9.67 (d, ³J = 1.1 Hz, 1H, H-11), 6.54 (s, 1H, H-4), 6.48 (s, 1H, H-7), 5.92 (d, ²J = 1.4 Hz, 1H, H_a-1), 5.90 (d, ²J = 1.4 Hz, 1H, H_b-1), 5.00 (dd, ³J = 6.2, 2.0 Hz, 1H, H-12), 4.42 (d, ²J = 16.9 Hz, 1H, H_a-8), 4.21 (br s, 1H, H-9), 3.76 (d, ²J = 16.9 Hz, 1H, H_b-8), 3.46 (d, ²J = 19.3 Hz, 1H, H_a-14), 3.38 (ddd, ²J = 14.8 Hz, ³J = 6.2 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, H_a-13), 3.15 (d, ²J = 19.3 Hz, 1H, H_b-14), 3.14 (dd, ²J = 14.8 Hz, ³J = 2.0 Hz, 1H, H_b-13), 2.28 (s, 3H, H-16), 2.05 (s, 3H, H-18).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃) δ = 205.4 (15), 202.4 (11), 169.7 (17), 147.0 (C_q), 146.9 (C_q), 133.0 (5), 126.2 (6), 106.6 (7), 103.5 (4), 101.1 (1), 80.7 (12), 73.3 (9), 60.9 (2C, 8, 13), 49.1 (10), 39.9 (14), 30.8 (16), 21.0 (18).

NOE	H-11	H-4	H-12	H _a -8	H-9	H _b -8	H _a -14	H _a -13	H _b -14	H _b -13	H-16	H-18
H-18			-0.3						-0.6			o
H-16		-0.6					-1.2		-1.5		o	
H _b -13	-1.7		v					g		o		
H _b -14					-0.8		g		o		-1.8	-0.8
H _a -13			v			-4.2		o		g		
H _a -14		-6.5	-0.8				o		g		-1.5	
H _b -8				g		o		-4.1				
H-9	v			-4.2	o				-0.7			
H _a -8				o	-5.3	g						
H-12		-0.6	100.0				-0.8	v		v		-0.4
H-4		o	-0.8				-6.0				-0.6	
H-11	o				v					-1.7		

o: Diagonalsignale, g: geminale Protonen, v: vicinale Protonen.

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, C₆D₆) δ = 9.65 (d, ²J = 1.1 Hz, 1H, H-11), 6.48 (s, 1H, H-4), 6.11 (s, 1H, H-7), 5.34 (d, ²J = 1.3 Hz, 1H, H_a-1), 5.23 (d, ²J = 1.3 Hz, 1H, H_b-1), 4.97 (dd, ³J = 5.9, 2.4 Hz, 1H, H-12), 4.22 (s, 1H, H-9), 3.94 (d, ²J = 16.9 Hz, 1H, H_a-8), 3.22 (d, ²J = 16.9 Hz, 1H, H_b-8), 3.09 (d, ²J = 19.2 Hz, 1H, H_a-14), 3.04–2.96 (m, 2H, H_b-14, H_a-13), 2.93 (dd, ²J = 14.8 Hz, ³J = 2.4 Hz, 1H, H_b-13), 1.74 (s, 3H, H-16), 1.56 (s, 3H, H-18).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, C₆D₆) δ = 203.8 (15), 202.6 (11), 169.0 (17), 147.4 (C_q), 147.2 (C_q), 134.2 (5), 127.0 (6), 106.9 (7), 104.3 (4), 101.1 (1), 81.2 (12), 73.6 (9), 61.3 (13), 61.1 (8), 49.3 (10), 39.8 (14), 30.1 (16), 20.4 (18).

Chromatographie R_f = 0.49 (SiO₂, EE) UV, Seebach-Reagenz, DNPH.

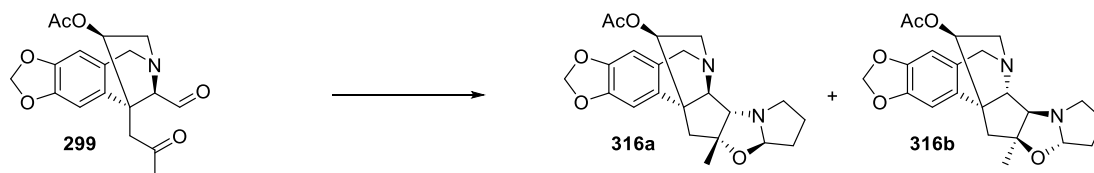
IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2949 (w), 2924 (m, sh), 2855 (m, sh), 1739 (s), 1726 (s), 1485 (s), 1373 (m, sh), 1234 (s), 1031 (s), 932 (m), 734 (s).

HRMS (ESI/Q-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ berechnet für C₁₈H₂₀NO₆ 346.1285; gefunden: 346.1287.

Polarimetrie $[\alpha]_D^{23} +39.3^\circ$ (c 0.36, CH_2Cl_2).

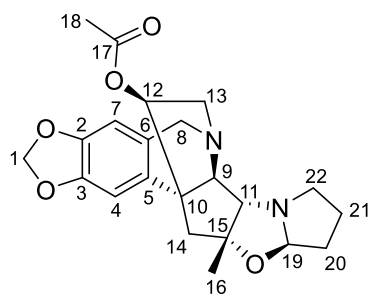
3.2.6 Aufbau des D-Rings

3.2.6.1 Synthese von (6*S*,12*aS*,14*R*)-14-Acetoxy-11*a*-methyl-6*a*,6*b*,8,9,10,10*a*,11*a*,12-octahydro-5*H*-12*a*,6-ethano[1,3]dioxolo[4,5-*g*]pyrrolo[2'',1'':2',3']oxazolo[5',4':4,5]cyclopenta[1,2-*c*]isochinolin (**316**)



Aldehyd **299** (10.4 mg, 0.0301 mmol) wurde zusammen mit L-Prolin (4.2 mg, 0.036 mmol, 1.2 Äq.) in abs. DMSO (1 mL) gelöst und die Reaktionslösung anschließend 18 h bei Raumtemperatur und 2 h bei 80 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit Et_2O (40 mL) und H_2O (10 mL) versetzt und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die organische Phase mit H_2O (2 x 10 mL) gewaschen und anschließend über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EE/MeOH 10:1, aufgetragen in DCM) und das Produkt als Gemisch aus den Diastereomeren **316a** und **316b** als farbloses Öl (7.5 mg, 0.019 mmol, 63%, Verhältnis **316a**/**316b** 1:0.8 (Bestimmung durch Integration im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum)) erhalten.

(9*R*,11*S*,15*R*,19*R*)-Oxazolidin **316a**



316a, $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$
[398.46 g mol^{-1}]

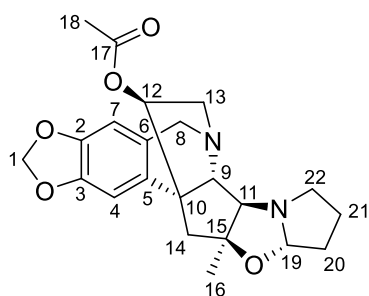
$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, C_6D_6) δ = 6.50 (s, 1H, H-4), 6.15 (s, 1H, H-7), 5.31 (d, 2J = 1.4 Hz, 1H, H_a -1), 5.30 (d, 2J = 1.4 Hz, 1H, H_b -1), 4.97 (ddd, 3J = 7.0, 4.0 Hz, 4J = 1.0 Hz, 1H, H-12), 4.93 (dd, 3J = 4.4, 1.5 Hz, 1H, H-19), 4.16 (d, 2J = 17.0 Hz, 1H, H_a -8), 3.42 (d, 3J = 8.9 Hz, 1H, H-9), 3.38 (d, 3J = 8.9 Hz, 1H, H-11), 3.39–3.32 (m, 2H, H_b -8, H_a -13), 3.19 (dd, 2J = 14.4 Hz, 3J = 4.0 Hz, 1H, H_b -13), 3.15–3.09 (m, 1H, H_a -22), 2.75 (dpseudo-t, 3J = 9.3 Hz, $^{2,3}J$ = 7.2 Hz, 1H, H_b -22), 2.44 (d, 2J = 14.3 Hz, 1H, H_a -14), 2.24 (d, 2J = 14.3 Hz, 1H, H_b -14), 1.93–1.84 (m, 1H, H_a -20), 1.85–1.75 (m, 1H, H_b -20), 1.82–1.72 (m, 1H, H_a -21), 1.62 (s, 3H, 18), 1.56 (s, 3H, 16), 1.57–1.47 (m, 1H, H_b -21).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, C_6D_6) δ = 169.1 (17), 146.8/146.8 (2C, 2, 3), 138.8 (5), 126.5 (6), 106.8 (7), 104.9 (4), 100.7 (1), 97.6 (19), 88.7 (15), 81.6 (12), 80.1 (9), 75.0 (11), 62.7 (8), 62.7 (13), 54.3 (22), 51.0 (10), 42.1 (14), 32.4 (20), 27.6 (16), 24.5 (21), 20.7 (18).

NOE	H-4	H-12	H-19	H _a -8	H-9	H-11	H _b -13	H _b -22	H _a -14	H _b -14	H-16
H-16						-3.2		-3.6		-4.9	o
H _b -14	-2.1	-1.1							<i>g</i>	o	-4.0
H _a -14	-6.5		-1.0		-1.6				o	<i>g</i>	
H _b -22						-5.7		o			-3.4
H _b -13		<i>v</i>				-9.3	o				
H-11					<i>v</i>	o	-7.7	-5.2			-2.8
H-9			-7.8	-5.5	o	<i>v</i>			-1.3		
H _a -8				o	-5.2						
H-19			o		-8.0				-0.8		
H-12		100.0					<i>v</i>			-0.5	
H-4	o								-4.2	-1.4	

o: Diagonalsignale, *g*: geminale Protonen, *v*: vicinale Protonen.

(9*S*,11*R*,15*S*,19*S*)-Oxazolidin **316b**



316b, $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$

[398.46 g mol^{-1}]

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, C_6D_6) δ = 6.83 (s, 1H, H-4), 6.18 (s, 1H, H-7), 5.30 (s, 2H, H-1), 5.13 (d, 3J = 4.7 Hz, 1H, H-19), 4.78 (dd, 3J = 5.8, 1.7 Hz, 1H, H-12), 4.20 (d, 2J = 17.4 Hz, 1H, H_a-8), 3.53 (d, 3J = 9.9 Hz, 1H, H-9), 3.46 (dd, 2J = 14.2 Hz, 3J = 1.7 Hz, 1H, H_a-13), 3.32 (d, 2J = 17.4 Hz, H, H_b-8), 3.26 (dd, 2J = 14.2 Hz, 3J = 5.8 Hz, 1H, H_b-13), 3.10 (d, 3J = 9.9 Hz, 1H, H-11), 2.95 (ddd, 2J = 8.8 Hz, 3J = 7.6, 3.9 Hz, 1H, H_a-22), 2.51 (pseudo-td, $^{2,3}J$ = 8.8 Hz, 3J = 7.5 Hz, 1H, H_b-22), 2.20 (d, 2J = 13.3 Hz, 1H, H_a-14), 1.98 (d, 2J = 13.3 Hz, 1H, H_b-14), 1.97–1.90 (m, 1H, H_a-20), 1.89–1.82 (m, 1H, H_b-20), 1.75–1.66 (m, 1H, H_a-21), 1.59 (s, 3H, H-18), 1.62–1.50 (m, 1H, H_b-21), 1.15 (s, 3H, H-16).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, C_6D_6) δ = 169.7 (17), 147.4 (3), 147.3 (2), 131.1 (5), 127.4 (6), 107.4 (4), 106.4 (7), 100.9 (1), 97.5 (19), 93.5 (15), 76.9 (12), 74.2 (9), 69.5 (11), 68.0 (13), 53.9 (22), 53.9 (8), 51.7 (10), 38.3 (14), 30.9 (20), 30.6 (16), 24.5 (21), 20.4 (18).

NOE	H-4	H-19	H-12	H _a -8	H-9	H-11	H _b -22	H _a -14	H _b -14	H-16
H-16	-1.3					-3.4	-2.1	-2.7		o
H _b -14		-2.6			-4.2			<i>g</i>	o	
H _a -14	-11.5							o	<i>g</i>	-2.7
H _b -22						-5.2	o			-2.4
H-11				-5.6	<i>v</i>	o	-4.8			-3.0
H-9		-8.5			o	<i>v</i>			-3.8	
H _a -8				o		-6.5				
H-12	-0.9		100.0							
H-19		o			-8.6				-2.3	
H-4	o		-1.1					-8.1		-1.1

o: Diagonalsignale, *g*: geminale Protonen, *v*: vicinale Protonen.

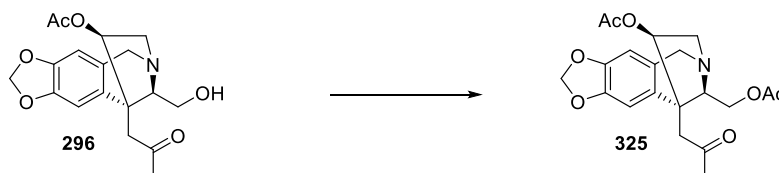
Chromatographie $R_f = 0.08$ (SiO₂, EE/MeOH 10:1) UV, Seebach-Reagenz.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2967 (m, sh), 2925 (m, sh), 2873 (m, sh), 1740 (s), 1481 (s), 1234 (vs), 1038 (s), 936 (m), 908 (m), 735 (s), 618 (m).

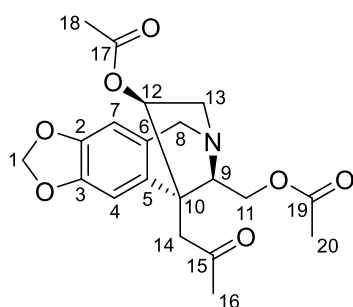
HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : [M + H]⁺ berechnet für C₂₂H₂₇N₂O₅ 399.1915; gefunden: 399.1909.

Polarimetrie $[\alpha]_D^{22} +51.0^\circ$ (c 0.68, CH₂Cl₂).

3.2.6.2 Synthese von (6*S*,8*R*,9*S*,11*R*)-8-Acetoxy-11-(acetoxy-methyl)-9-(2-oxopropyl)-5,7,8,9-tetrahydro-6,9-methano[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*c*]azepin (**325**)



Alkohol **296** (11.4 mg, 0.0328 mmol) wurde zusammen mit Dichlortris-(triphenylphosphin)-ruthenium(II) (1.5 mg, 0.0016 mmol, 5 mol%) und Kalium-*tert*-butanolat (4.0 mg, 0.033 mmol, 1.0 Äq.) in abs. 1,4-Dioxan (1.5 mL) gelöst und die Reaktionslösung anschließend 24 h bei 80 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde über Kieselgel filtriert (EE/MeOH 15:1). Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EE, aufgetragen in DCM) und das Produkt **325** als farbloses Öl (2.0 mg, 0.0051 mmol, 16%; enthält ca. 12% Verunreinigungen (Bestimmung durch Integration im ¹H-NMR-Spektrum)) erhalten.



325, C₂₀H₂₃NO₇

[389.40 g·mol⁻¹]

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl₃) δ = 6.46 (s, 2H, H-4, H-7), 5.90 (d, ²J = 1.5 Hz, 1H, H_a-1), 5.88 (d, ²J = 1.5 Hz, 1H, H_b-1), 4.96 (dd, ³J = 7.0, 2.9 Hz, 1H, H-12), 4.38 (d, J = 16.9 Hz, 1H, H_a-8), 4.16 (dd, ²J = 11.4 Hz, ³J = 9.3 Hz, 1H, H_a-11), 4.08 (dd, ²J = 11.4 Hz, ³J = 4.7 Hz, 1H, H_b-11), 3.97 (dd, ³J = 9.3, 4.7 Hz, 1H, H-9), 3.71 (d, ²J = 16.9 Hz, 1H, H_b-8), 3.49 (d, ²J = 19.4 Hz, 1H, H_a-14), 3.32 (dd, ²J = 14.8 Hz, ³J = 7.0 Hz, 1H, H_a-13), 3.09 (dd, ²J = 14.8 Hz, ³J = 2.9 Hz, 1H, H_b-13), 2.86 (d, ²J = 19.4 Hz, 1H, H_b-14), 2.26 (s, 3H, H-16), 2.11 (s, 3H, H-18), 2.09 (s, 3H, H-20).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃) δ = 205.3 (15), 171.5 (19), 170.1 (17), 147.0 (C_q), 146.8 (C_q), 134.0 (5), 126.9 (6), 106.8 (7), 103.2 (4), 101.2 (1), 81.5 (12), 67.1 (9), 62.3 (11), 61.5 (8), 59.9 (13), 48.4 (10), 40.5 (14), 31.2 (16), 21.4 (18), 21.2 (20).

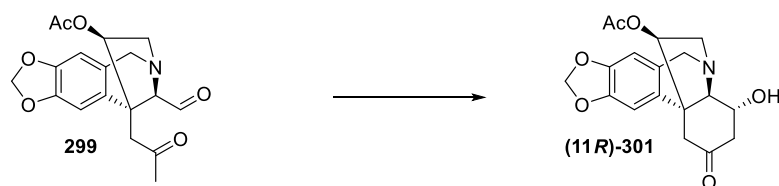
Chromatographie R_f = 0.27 (SiO₂, EE) UV, Seebach-Reagenz.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2949 (m, br), 2923 (s), 2853 (m), 1739 (s, sh), 1485 (m), 1458 (m), 1374 (m), 1234 (s, sh), 1034 (s, sh).

HRMS (ESI/Q-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ berechnet für C₂₀H₂₄NO₇ 390.1548; gefunden: 390.1547.

Polarimetrie [α]_D²⁶ +6.9° (c 0.17, CH₂Cl₂).³⁸

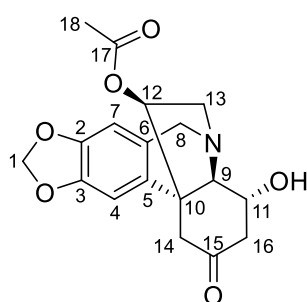
3.2.6.3 Synthese von (4*R*,4*aR*,5*S*,11*bS*,12*R*)-12-Acetoxy-4-hydroxy-2-oxo-2,3,4,4*a*-tetrahydro-1*H*,6*H*-11*b*,5-ethano[1,3]dioxolo[4,5-*j*]phenanthridin (**301**)



Zu einer Lösung aus Aldehyd **299** (10.4 mg, 0.0301 mmol) in abs. THF (2 mL) wurde bei 0 °C Bariumhydroxid (5.2 mg, 0.030 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung anschließend 27 h bei 0 °C bis Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von H₂O (ca. 0.03 mL) wurde erneut 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden erneut H₂O (ca. 0.03 mL) und Bariumhydroxid (5.2 mg, 0.030 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung wurde für weitere 1.5 d bei Raumtemperatur

³⁸Die Substanz enthielt ca. 12% Verunreinigungen.

gerührt. Nach Zugabe von MgSO_4 (1 Spatelspitze) wurde nochmals 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit H_2O (20 mL) und CHCl_3 (30 mL) versetzt und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit CHCl_3 (2 x 20 mL) extrahiert und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EE/PrOH 8:1, aufgetragen in DCM) und das Produkt **(11*R*)-301** als farbloses Öl (2.3 mg, 0.0067 mmol, 22%) erhalten. Zudem wurde Dioxepanol **289a** als Diastereomerengemisch (1.0 mg, 0.0033 mmol, 11%, Verhältnis **289aa/289ab** 1:0.3 (Bestimmung durch Integration im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum)) isoliert.

**(11*R*)-301**, $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_6$ [345.35 g mol^{-1}]

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl_3) δ = 6.59 (s, 1H, H-4), 6.50 (s, 1H, H-7), 5.94 (d, 2J = 1.4 Hz, 1H, H_a -1), 5.93 (d, 2J = 1.4 Hz, 1H, H_b -1), 5.05 (ddd, 3J = 6.6, 2.6 Hz, 4J = 1.1 Hz, 1H, H-12), 4.34 (d, 2J = 16.9 Hz, 1H, H_a -8), 4.13 (ddd, 3J = 12.1, 9.6, 5.2 Hz, 1H, H-11), 3.79 (d, 2J = 16.9 Hz, 1H, H_b -8), 3.34 (dd, 2J = 14.8 Hz, 3J = 6.6 Hz, 1H, H_a -13), 3.24 (dd, 2J = 14.8 Hz, 3J = 2.6 Hz, 1H, H_b -13), 3.17 (d, 3J = 9.6 Hz, 1H, H-9), 3.09 (dd, 2J = 15.6 Hz, 4J = 2.2 Hz, 1H, H_a -14), 2.86 (ddd, 2J = 14.0 Hz, 3J = 5.2 Hz, 4J = 2.2 Hz, 1H, H_a -16), 2.66 (d, 2J = 15.6 Hz, 1H, H_b -14), 2.46 (dd, 2J = 14.0 Hz, 3J = 12.1 Hz, 1H, H_b -16), 1.96 (s, 3H, H-18).³⁹

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3) δ = 205.5 (15), 169.9 (17), 147.4 (C_q), 147.3 (C_q), 134.3 (5), 125.6 (6), 106.5 (7), 104.1 (4), 101.4 (1), 80.6 (12), 74.0 (9), 65.9 (11), 61.1 (8), 60.5 (13), 47.9 (10), 47.1 (16), 42.5 (14), 20.8 (18).

NOE	H-4	H-12	H_a -8	H-11	H_b -8	H_a -13	H_b -13	H-9	H_a -14	H_b -14	H_b -16
H_b -16				ν				-3.2		-1.7	o
H_b -14	-4.5							-1.4	<i>g</i>	o	-1.3
H_a -14	-8.6	-1.8							o	<i>g</i>	
H-9			-4.1	ν				o		-1.1	-2.6
H_b -13		ν		-4.7		<i>g</i>	o				
H_a -13		ν			-3.8	o	<i>g</i>				
H_b -8			<i>g</i>		o	-3.7					
H-11				100.0			-3.5	ν			ν
H_a -8			o		<i>g</i>			-4.6			
H-12	-0.7	o				ν	ν		-1.2		
H-4	o	-0.9							-6.3	-3.5	

o: Diagonalsignale, *g*: geminale Protonen, ν : vicinale Protonen.

³⁹O-*H* konnte nicht gefunden werden.

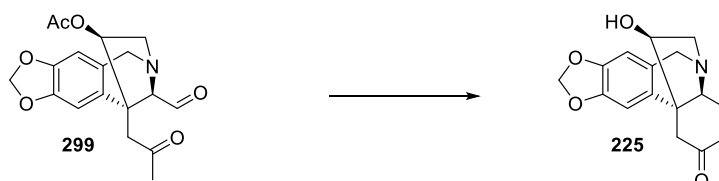
Chromatographie $R_f = 0.20$ (SiO₂, EE/MeOH 10:1) UV, Seebach-Reagenz, DNPH.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3426 (m, br), 2949 (m), 2926 (m, sh), 2859 (m, sh), 1741 (s), 1717 (s), 1483 (s), 1238 (vs), 1038 (s, sh), 736 (s).

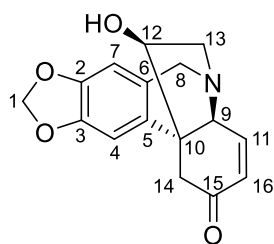
HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : [M + H]⁺ berechnet für C₁₈H₂₀NO₆ 346.1285; gefunden: 346.1284.

Polarimetrie $[\alpha]_D^{22} +51.7^\circ$ (c 0.21, CH₂Cl₂).

3.2.6.4 *Synthese von (4aS,5S,11bS,12R)-12-Hydroxy-1H,6H-11b,5-ethano[1,3]dioxolo[4,5-j]phenanthridin-2(4aH)-on (225)*



Zu einer Lösung aus Aldehyd **299** (30.6 mg, 0.0886 mmol) in CHCl₃/Et₂O (6:1, 5.8 mL) wurden bei 0 °C Benzyltrimethylammoniumhydroxid (0.44 M in MeOH, 0.04 mL, 0.018 mmol, 20 mol%) und 15%ige KOH-Lösung (0.30 mL, 0.90 mmol, 10 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung anschließend 30 min bei 0 °C und 4.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneuter Zugabe von 15%iger KOH-Lösung (0.10 mL, 0.30 mmol, 3.3 Äq.) wurde erneut 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit H₂O (10 mL) und CHCl₃ (20 mL) versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit CHCl₃ (20 mL) extrahiert und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EE/MeOH 15:1, aufgetragen in CHCl₃) und das Produkt **225** als farbloses Öl (3.9 mg, 0.014 mmol, 16%) erhalten. Zudem wurden die Nebenprodukte Dioxepanol **289a** als Diastereomerenmisch (4.4 mg, 0.015 mmol, 17%, Verhältnis **289aa**/**289ab** 1:0.3 (Bestimmung durch Integration im ¹H-NMR-Spektrum)) und Oxazinan **327** als farbloses Öl (3.7 mg, 0.013 mmol, 15%) isoliert. Die Kristallisation erfolgte hierzu durch Überschichten einer Lösung des Cyclohexenons **225** in DCM mit Et₂O und anschließende Lagerung über mehrere Tage bei Raumtemperatur sowie durch Lagerung einer Lösung in EE/MeOH 15:1 über mehrere Wochen bei Raumtemperatur.



225, C₁₆H₁₅NO₄

[285.30 gmol⁻¹]

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.78 (dd, ³ J = 10.3, 2.2 Hz, 1H, H-11), 6.63 (s, 1H, H-4), 6.50 (s, 1H, H-7), 6.14 (ddd, ³ J = 10.3 Hz, ⁴ J = 2.7, 0.7 Hz, 1H, H-16), 5.93 (d, ² J = 1.5 Hz, 1H, H_a-1), 5.92 (d, ² J =

1.5 Hz, 1H, H_b-1), 4.42 (d, ²J = 17.2 Hz, 1H, H_a-8), 4.08 (dd, ³J = 6.9, 4.1 Hz, 1H, H-12), 3.83 (br s, 1H, H-9), 3.74 (d, ²J = 17.2 Hz, 1H, H_b-8), 3.44 (ddd, ²J = 14.0 Hz, ³J = 6.9 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, 1H, H_a-13), 3.31 (dd, ²J = 17.0 Hz, ⁴J = 0.7 Hz, 1H, H_a-14), 3.01 (dd, ²J = 14.0 Hz, ³J = 4.1 Hz, 1H, H_b-13), 2.82 (d, ²J = 17.0 Hz, 1H, H_b-14).⁴⁰

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃) δ = 197.5 (15), 148.1 (11), 147.0 (3), 146.8 (2), 136.3 (5), 132.2 (16), 125.8 (6), 106.7 (7), 102.7 (4), 101.2 (1), 81.5 (12), 65.3 (9), 64.8 (13), 60.5 (8), 49.0 (10), 38.9 (14).

NOE	H-11	H-4	H-16	H _a -8	H-12	H-9	H _b -8	H _a -13	H _a -14	H _b -13	H _b -14
H _b -14		-3.4	-0.2			-1.1			<i>g</i>		<i>o</i>
H _b -13	-0.5				<i>v</i>			<i>g</i>		<i>o</i>	
H _a -14		-6.7			-0.6				<i>o</i>		<i>g</i>
H _a -13					<i>v</i>		-2.8	<i>o</i>		<i>g</i>	
H _b -8				<i>g</i>			<i>o</i>	-3.1			
H-9	<i>v</i>			-4.6		100.0					-1.1
H-12		-0.3			<i>o</i>			<i>v</i>	-0.6	<i>v</i>	
H _a -8				<i>o</i>		-4.1	<i>g</i>				
H-16	<i>v</i>		<i>o</i>								-0.1
H-4		<i>o</i>			-0.3				-5.5		-2.8
H-11	<i>o</i>		<i>v</i>			<i>v</i>				-0.5	

o: Diagonalsignale, *g*: geminale Protonen, *v*: vicinale Protonen.

Chromatographie R_f = 0.18 (SiO₂, EE/MeOH 10:1) UV, Seebach-Reagenz, DNPH.

k = 6.88, *t'* = 8.32 min (Nucleosil 50/5, 4.0 x 250 mm, 35% ⁱPrOH/Hex, 2 mLmin⁻¹, 157 bar).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3404 (m, br), 2952 (m), 2926 (m, sh), 2855 (m), 1674 (s), 1501 (m), 1483 (s), 1243 (s), 1037 (s, sh), 834 (m), 775 (m), 734 (s).

HRMS (ESI/Q-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ berechnet für C₁₆H₁₆NO₄ 286.1074; gefunden: 286.1075.

Polarimetrie [α]_D²³ +30.0° (*c* 0.25, CH₂Cl₂).

[α]_D²³ +20.3° (*c* 0.19, (CH₃)₂CO).

Schmelzbereich Zersetzung ab 126–128 °C (DCM/Et₂O).

Röntgenstrukturanalyse

Summenformel	C ₁₆ H ₁₅ NO ₄
Molgewicht	285.29 g mol ⁻¹
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe, Nummer	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ , (19)
Kristallgröße	0.010 x 0.010 x 0.330 mm ³ , farblose Nadel

⁴⁰O-*H* konnte nicht gefunden werden.

Gitterkonstanten (berechnet aus 6491 Reflexen mit $3.08^\circ < \Theta < 67.22^\circ$)

$a = 6.0444(5) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
$b = 7.3469(8) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$
$c = 28.711(3) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
$V = 1275.0(2) \text{ \AA}^3$	$z = 4$ $F(000) = 600$

Temperatur	120(2) K
Dichte (berechnet)	1.486 gcm^{-3}

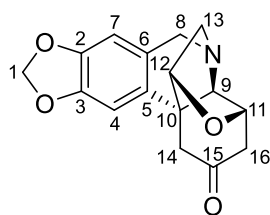
Datensammlung

Diffraktometer	STOE IPDS 2T
Wellenlänge, Strahlungsart	1.54178 \AA , Cu-K α
Absorptionskoeffizient	0.890 mm^{-1}
Methode der Absorptionskorrektur	Integration
Max. und min. Transmission	0.9839 und 0.8570
Messbereich	$3.078^\circ \leq \Theta \leq 67.767^\circ$ $-6 \leq h \leq 6$ $-7 \leq k \leq 8$ $-34 \leq l \leq 33$
Reflexzahl	gemessen 5354 unabhängig 2232 [$R_{\text{int}} = 0.0648$] beobachtet [$I > 2\sigma(I)$] 1439
Vollständigkeit bei $\Theta_{\text{max}} = 67.7^\circ$	97.5%

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F^2
Reflexe / Restraints / Parameter	2232 / 0 / 191
Fitgüte für F^2	1.085
Abschließende R Werte [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0984$, $wR_2 = 0.2213$
R Wert (alle Daten)	$R_1 = 0.1638$, $wR_2 = 0.2846$
Absoluter Strukturparameter	-0.9(9)
Maximum und Minimum der diff. Map	0.414 und -0.434 e\AA^{-3}
Bemerkung	absolute Konfiguration nicht bestimmbar

Nebenprodukt Oxazinan 327



327, $C_{16}H_{15}NO_4$
[285.30 gmol^{-1}]

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.69$ (s, 1H, H-4), 6.52 (s, 1H, H-7), 5.94 (d, $^2J = 1.4 \text{ Hz}$, 1H, H_a -1), 5.93 (d, $^2J = 1.4 \text{ Hz}$, 1H, H_b -1), 4.41 (d, $^2J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H, H-11), 4.36 (d, $^2J = 16.7 \text{ Hz}$, 1H, H_a -8), 4.28

(d, $^3J = 2.1$ Hz, 1H, H-12), 3.76 (d, $^2J = 16.7$ Hz, 1H, H_b-8), 3.35 (dd, $^2J = 18.6$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, 1H, H_a-14), 3.33 (s, 1H, H-9), 3.12 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1H, H_a-13), 2.84 (ddd, $^2J = 17.7$ Hz, $^3J = 4.8$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, 1H, H_a-16), 2.82 (dd, $^2J = 11.9$ Hz, $^3J = 2.1$ Hz, 1H, H_b-13), 2.66 (d, $^2J = 18.6$ Hz, 1H, H_b-14), 2.49 (d, $^2J = 17.7$ Hz, 1H, H_b-16).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3) $\delta = 206.8$ (15), 147.2 (2), 146.9 (3), 129.3 (5), 125.4 (6), 107.0 (7), 106.2 (4), 101.3 (1), 88.8 (12), 77.5 (11), 66.6 (9), 59.0 (8), 58.2 (13), 46.8 (10), 46.3 (16), 43.3 (14).

NOE	H-4	H-11	H _a -8	H-12	H _b -8	H _a -14	H-9	H _a -13	H _b -13	H _b -14	H _b -16
H _b -16		v					-2.2			-0.5	o
H _b -14	-2.6					g	x			o	-0.2
H _b -13				v	-2.0			g	o		
H _a -13		-0.6		v				o	g		
H-9		v	-2.5				100.0			x	-2.1
H _a -14	-6.4			-1.7		o				g	
H _b -8			g		o					-2.1	
H-12	-0.3			o		-1.5		v	v		
H _a -8			o		g		-2.5				
H-11		o					v	-0.4			v
H-4	o			-0.3		-4.6				-1.9	

o: Diagonalsignale, g: geminale Protonen, v: vicinale Protonen, x: Überlagerung.

Chromatographie $R_f = 0.11$ (SiO_2 , EE/MeOH 10:1) UV, Seebach-Reagenz, DNPH.

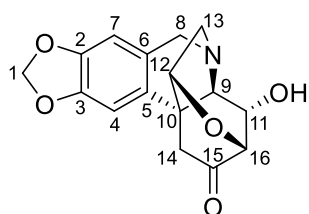
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2952 (m), 2927 (m, sh), 2855 (w), 1715 (s), 1506 (m), 1484 (s), 1242 (s), 1038 (s, sh), 906 (m), 734 (s).

HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ 286.1074; gefunden: 286.1079.

Polarimetrie $[\alpha]_D^{22} +9.8^\circ$ (c 0.34, CH_2Cl_2).

Nebenprodukt Oxazepan **331**

Bei der Durchführung der Reaktion in einem etwas größeren Maßstab (0.138 mmol) wurde durch Trennung der nach Säulenchromatographie erhaltenen Cyclohexenon **225**-Fraktion (9.3 mg, 0.0325 mmol, 24%; enthielt ca. 17% einer Verunreinigung (Bestimmung durch Integration im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum)) mittels präparativer HPLC (Nucleosil 50/5, 20 x 250 mm, 35% i PrOH/Hex, 25 mLmin $^{-1}$, 115 bar) zudem Oxazepan **331** als farbloses Öl (0.7 mg, 0.002 mmol, 1%) isoliert.



331, $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_5$
[301.30 g mol^{-1}]

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl₃) δ = 6.71 (s, 1H, H-4), 6.54 (s, 1H, H-7), 5.98 (d, ²J = 1.4 Hz, 1H, H_a-1), 5.97 (d, ²J = 1.4 Hz, 1H, H_b-1), 4.59 (d, ²J = 16.5 Hz, 1H, H_a-8), 4.56 (d, ³J = 5.2 Hz, 1H, H-11), 4.33 (dd, ³J = 4.3 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, H-12), 4.01 (d, ³J = 5.2 Hz, 1H, H-16), 3.96 (d, ²J = 16.5 Hz, 1H, H_b-8), 3.50 (d, ²J = 14.3 Hz, 1H, H_a-13), 3.48 (br s, 1H, H-9), 3.27 (d, ²J = 19.2 Hz, 1H, H_a-14), 3.24 (ddd, ²J = 14.3 Hz, ³J = 4.3 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, H_b-13), 2.72 (d, ²J = 19.2 Hz, 1H, H_b-14).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃) δ = 203.5 (15), 148.1 (2), 147.9 (3), 128.4 (5), 123.0 (6), 107.0 (7), 105.3 (4), 101.8 (1), 81.4 (12), 73.8 (16), 71.7 (11), 70.6 (9), 61.7 (13), 59.2 (8), 44.0 (10), 35.6 (14).

NOE	H-4	H _a -8	H-11	H-12	H-16	H _b -8	H _a -13	H-9	H _a -14	H _b -13	H _b -14
H _b -14	-0.2							-0.7	<i>g</i>		o
H _b -13				ν		-1.7	<i>g</i>			o	
H _a -14	-8.2			-1.0					o		<i>g</i>
H-9		-1.6	ν					o			-0.9
H _a -13			-0.8	ν			o			<i>g</i>	
H _b -8		<i>g</i>				o				-2.0	
H-16			ν		o						
H-12	-0.2			100.0			ν		-0.8	ν	
H-11			o		ν		-0.5	ν			
H _a -8		o				<i>g</i>		-1.3			
H-4	o			-0.1					-6.4		-0.1

o: Diagonalsignale, *g*: geminale Protonen, ν : vicinale Protonen.

Chromatographie R_f = 0.24 (SiO₂, EE/MeOH 10:1) UV, Seebach-Reagenz, DNPH.

k = 5.10, t' = 6.17 min (Nucleosil 50/5, 4.0 x 250 mm, 35% ⁱPrOH/Hex, 2 mLmin⁻¹, 157 bar).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3339 (m, br), 2949 (m), 2926 (m, sh), 2857 (w), 1743 (s), 1485 (s, sh), 1246 (s), 1090 (m), 1039 (s), 839 (s), 776 (s), 733 (s).

HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : [M + H]⁺ berechnet für C₁₆H₁₆NO₅ 302.1023; gefunden: 302.1028.

Polarimetrie $[\alpha]_D^{23}$ +61.3° (*c* 0.06, CH₂Cl₂).

Literatur

- [1] W. Meissner, *J Chemie und Physik (Schweigger)* **1819**, *25*, 379–381.
- [2] M. Hesse, *Alkaloide – Fluch oder Segen der Natur?*, Verl. Helvetica Chemica Acta Zürich, **2000**.
- [3] E. Breitmaier, G. Jung, *Organische Chemie*, 7. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart, **2012**.
- [4] S. Funayama, G. A. Cordell, *Alkaloids – A treasury of poisons and medicines*, Elsevier San Diego, **2015**.
- [5] M. He, C. Qu, O. Gao, X. Hu, X. Hong, *RSC Adv* **2015**, *5*, 16562–16574.
- [6] Z. Jin, *Nat Prod Rep* **2013**, *30*, 849–868.
- [7] a) C. W. Fennell, J. van Staden, *J Ethnopharmacol* **2001**, *78*, 15–26; b) N. Thi Ngoc Tram, T. V. Titorenkova, V. St. Bankova, N. V. Handjjeva, S. S. Popov, *Fitoterapia* **2002**, *73*, 183–208.
- [8] Z. Jin, *Nat Prod Rep* **2009**, *26*, 363–381.
- [9] Z. Jin, G. Yao, *Nat Prod Rep* **2019**, *36*, 1462–1488.
- [10] A. Cimmino, M. Masi, M. Evidente, S. Superchi, A. Evidente, *Chirality* **2017**, *29*, 486–499.
- [11] J. J. Nair, A. Wilhelm, S. L. Bonnet, J. van Staden, *Bioorg Med Chem Lett* **2017**, *27*, 4943–4951.
- [12] a) A. Evidente, A. Kornienko, *Phytochem Rev* **2009**, *8*, 449–459; b) A. Evidente, A. S. Kireev, A. R. Jenkins, A. E. Romero, W. F. A. Steelant, S. van Slambrouck, A. Kornienko, *Planta Med* **2009**, *75*, 501–507.
- [13] R. Fürst, *Planta Med* **2016**, *82*, 1389–1394.
- [14] a) F. Lefranc, S. Sauvage, G. van Goietsenoven, V. Mégalizzi, D. Lamoral-Theys, O. Debeir, S. Spiegl-Kreinecker, W. Berger, V. Mathieu, C. Decaestecker, R. Kiss, *Mol Cancer Ther* **2009**, *8*, 1739–1750; b) G. van Goietsenoven, V. Mathieu, F. Lefranc, A. Kornienko, A. Evidente, R. Kiss, *Med Res Rev* **2013**, *33*, 439–455.
- [15] a) J. Liu, W.-X. Hu, L.-F. He, M. Ye, Y. Li, *FEBS Lett* **2004**, *578*, 245–250; b) X. S. Liu, J. Jiang, X. Y. Jiao, Y. E. Wu, J. H. Lin, Y. M. Cai, *Cancer Lett* **2009**, *274*, 16–24.
- [16] D. Lamoral-Theys, A. Andolfi, G. van Goietsenoven, A. Cimmino, B. Le Calvé, N. Wauthoz, V. Mégalizzi, T. Gras, C. Bruyère, J. Dubois, V. Mathieu, A. Kornienko, R. Kiss, A. Evidente, *J Med Chem* **2009**, *52*, 6244–6256.
- [17] S. Berkov, L. Georgieva, V. Kondakova, A. Atanassov, F. Viladomat, J. Bastida, C. Codina, *Biotechnol* **2009**, *23*, 1170–1176.
- [18] a) M. Heinrich, H. Lee Teoh, *J Ethnopharmacol* **2004**, *92*, 147–162; b) J. Barik, F. Dajas-Bailador, S. Wonnacott, *B J Pharmacol* **2005**, *145*, 1084–1092.
- [19] a) A. Singh, I. Desgagné-Penix, *Sci Rep* **2017**, *7*, 17356; b) I. Desgagné-Penix, *Phytochem Rev* **2020**.
- [20] a) A. R. Battersby, H. M. Fales, W. C. Wildman, *J Am Chem Soc* **1961**, *83*, 4098–4099; b) P. W. Jeffs, H. F. Campbell, D. S. Farrier, G. Ganguli, N. H. Martin, G. Molina, *Phytochemistry* **1974**, *13*, 933–945.
- [21] D. H. R. Barton, G. W. Kirby, J. B. Taylor, G. M. Thomas, *J Chem Soc* **1963**, 4545–4558.
- [22] Z. Jin, *Nat Prod Rep* **2007**, *24*, 886–905.
- [23] A. M. Takos, F. Rook, *Int J Mol Sci* **2013**, *14*, 11713–11741.
- [24] M. B. Kilgore, T. M. Kutchan, *Phytochem Rev* **2016**, *15*, 317–337.
- [25] W. C. Wildman, *J Am Chem Soc* **1958**, *80*, 2567–2575.
- [26] S. Bernhard, *Synthese von Crinan-Alkaloid-Vorstufen – Studien zum stereoselektiven Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren*, Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, (Mainz), **2015**.

- [27] a) W. C. Wildman, H. M. Fales, *J Am Chem Soc* **1958**, *80*, 6465–6466; b) P. W. Jeffs, F. L. Warren, W. G. Wright, *J Chem Soc* **1960**, 1090–1094.
- [28] J. J. Nair, J. Bastida, F. Viladomat, J. van Staden, *Nat Prod Commun* **2012**, *7*, 1677–1688.
- [29] H.-G. Boit, *Chem Ber* **1954**, *87*, 1704–1707.
- [30] L. Cheesman, J. J. Nair, J. van Staden, *J Ethnopharmacol* **2012**, *140*, 405–408.
- [31] A. A. Ali, H. Kating, A. W. Frahm, A. M. El-Moghazi, M. A. Ramadan, *Phytochemistry* **1981**, *20*, 1121–1123.
- [32] J. J. Nair, L. Rárová, M. Strnad, J. Bastida, L. Cheesman, J. van Staden, *Nat Prod Commun* **2014**, *9*, 461–466.
- [33] J. McNulty, J. J. Nair, C. Codina, J. Bastida, S. Pandey, J. Gerasimoff, C. Griffin, *Phytochemistry* **2007**, *68*, 1068–1074.
- [34] J. McNulty, J. J. Nair, J. Bastida, S. Pandey, C. Griffin, *Nat Prod Commun* **2009**, *4*, 483–488.
- [35] A. A. Ali, M. A. Ramadan, A. W. Frahm, *Planta Med* **1984**, *50*, 424–427.
- [36] G. Luchetti, R. Johnston, V. Mathieu, F. Lefranc, K. Hayden, A. Andolfi, D. Lamoral-Theys, M. R. Reisenauer, C. Champion, S. C. Pelly, W. A. L. van Otterlo, I. V. Magedov, R. Kiss, A. Evidente, S. Rogelj, A. Kornienko, *Chem Med Chem* **2012**, *7*, 815–822.
- [37] H.-G. Boit, *Chem Ber* **1954**, *87*, 1339–1342.
- [38] H. M. Fales, W. C. Wildman, *J Am Chem Soc* **1960**, *82*, 197–205.
- [39] S. Pellegrino, M. Meyer, C. Zorbas, S. A. Bouchta, K. Saraf, S. C. Pelly, G. Yusupova, A. Evidente, V. Mathieu, A. Kornienko, D. L. J. Lafontaine, M. Yusupov, *Structure* **2018**, *26*, 416–425.e4.
- [40] S. Uyeo, H. M. Fales, R. J. Highet, W. C. Wildman, *J Am Chem Soc* **1958**, *80*, 2590–2591.
- [41] R. Havelek, M. Seifrtova, K. Kralovec, L. Bruckova, L. Cahlikova, M. Dalecka, J. Vavrova, M. Rezacova, L. Opletal, Z. Bilkova, *Phytomedicine* **2014**, *21*, 479–490.
- [42] K. Tanaka, *J Pharm Soc Japan* **1937**, *57*, 652–654.
- [43] P. Khumkhong, K. Piboonprai, W. Chaichompoo, W. Pimtong, M. Khongkow, K. Namdee, A. Jantimaporn, D. Japrunng, U. Asawapirom, A. Suksamrarn, T. Iempridee, *Biomolecules* **2019**, *9*, 494.
- [44] D. Naidoo, A. Roy, L. P. Slavětinská, J. C. Chukwujekwu, S. Gupta, J. van Staden, *J Ethnopharmacol* **2020**, *248*, 112305.
- [45] J. J. Nair, J. van Staden, *Fitoterapia* **2019**, *134*, 305–313.
- [46] a) S. Henry, R. Kidner, M. R. Reisenauer, I. V. Magedov, R. Kiss, V. Mathieu, F. Lefranc, R. Dasari, A. Evidente, X. Yu, X. Ma, A. Pertsemliadis, R. Cencic, J. Pelletier, D. A. Cavazos, A. J. Brenner, A. V. Aksenov, S. Rogelj, A. Kornienko, L. V. Frolova, *Eur J Med Chem* **2016**, *120*, 313–328; b) L. Cahliková, I. Kawano, M. Řezáčová, G. Blunden, D. Hulcová, R. Havelek, *Phytochem Rev* **2020**.
- [47] A. Michael, *J Prakt Chem* **1887**, *35*, 349–356.
- [48] A. Pictet, T. Spengler, *Ber Dtsch Chem Ges* **1911**, *44*, 2030–2036.
- [49] K. Tomioka, K. Koga, S.-I. Yamada, *Chem Pharm Bull* **1977**, *25*, 2681–2688.
- [50] T. Nishimata, M. Mori, *J Org Chem* **1998**, *63*, 7586–7587.
- [51] C. Li, S. S. Ragab, G. Liu, W. Tang, *Nat Prod Rep* **2020**, *37*, 276–292.
- [52] a) W. H. Pearson, F. E. Lovering, *J Org Chem* **1998**, *63*, 3607–3617; b) W. H. Pearson, F. E. Lovering, *J Am Chem Soc* **1995**, *117*, 12336–12337.
- [53] a) J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett* **1965**, *6*, 4387–4388; b) B. M. Trost, P. E. Strege, *J Am Chem Soc* **1977**, *99*, 1649–1651.
- [54] S. Gladiali, S. Pulacchini, D. Fabbri, M. Manassero, M. Sansoni, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 391–395.

- [55] K. Alder, F. Pascher, A. Schmitz, *Ber Dtsch Chem Ges* **1943**, *76*, 27–53.
- [56] H. L. Riley, J. F. Morley, N. A. C. Friend, *J Chem Soc* **1932**, 1875–1883.
- [57] M. Bohno, K. Sugie, H. Imase, Y. B. Yusof, T. Oishi, N. Chida, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6977–6989.
- [58] J. L. Luche, *J Am Chem Soc* **1978**, *100*, 2226–2227.
- [59] W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T.-T. Li, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J Am Chem Soc* **1970**, *92*, 741–743.
- [60] L. Claisen, *Ber Dtsch Chem Ges* **1912**, *45*, 3157–3166.
- [61] F. A. Davis, M. S. Haque, T. G. Ulatowski, J. C. Towson, *J Org Chem* **1986**, *51*, 2402–2404.
- [62] A. D. Findlay, M. G. Banwell, *Org Lett* **2009**, *11*, 3160–3162.
- [63] T. Hudlicky, J. D. Price, F. Rulin, T. Tsunoda, *J Am Chem Soc* **1990**, *112*, 9439–9440.
- [64] H. Meerwein, W. Florian, N. Schön, G. Stopp, *Justus Liebigs Ann Chem* **1961**, *641*, 1–39.
- [65] A. E. Wick, D. Felix, K. Steen, A. Eschenmoser, *Helv Chim Acta* **1964**, *47*, 2425–2429.
- [66] D. Felix, K. Gschwend-Steen, A. E. Wick, A. Eschenmoser, *Helv Chim Acta* **1969**, *52*, 1030–1042.
- [67] P. Verma, A. Chandra, G. Pandey, *J Org Chem* **2018**, *83*, 9968–9977.
- [68] a) G. Pandey, S. K. Tiwari, R. S. Singh, R. S. Mali, *Tetrahedron Lett* **2001**, *42*, 3947–3949; b) G. Pandey, K. N. Tiwari, V. G. Puranik, *Org Lett* **2008**, *10*, 3611–3614.
- [69] P. Lan, M. G. Banwell, A. C. Willis, *J Org Chem* **2019**, *84*, 3431–3466.
- [70] A. Bischler, B. Napieralski, *Ber Dtsch Chem Ges* **1893**, *26*, 1903–1908.
- [71] L. E. Overman, S. Sugai, *Helv Chim Acta* **1985**, *68*, 745–749.
- [72] A. C. Cope, E. M. Hardy, *J Am Chem Soc* **1940**, *62*, 441–444.
- [73] R. M. Horowitz, T. A. Geissman, *J Am Chem Soc* **1950**, *72*, 1518–1522.
- [74] C. Mannich, W. Krösche, *Arch Pharm Pharm Med Chem* **1912**, *250*, 647–667.
- [75] a) S. W. Baldwin, J. S. Debenham, *Org Lett* **2000**, *2*, 99–102; b) S. W. Baldwin, J. Aube, A. T. McPhail, *J Org Chem* **1991**, *56*, 6546–6550.
- [76] R. Huisgen, *Angew Chem* **1963**, *75*, 604–637.
- [77] M.-X. Wei, C.-T. Wang, J.-Y. Du, H. Qu, P.-R. Yin, X. Bao, X.-Y. Ma, X.-H. Zhao, G.-B. Zhang, C.-A. Fan, *Chem, Asian J* **2013**, *8*, 1966–1971.
- [78] Y.-R. Gao, D.-Y. Wang, Y.-Q. Wang, *Org Lett* **2017**, *19*, 3516–3519.
- [79] R. L. Banks, G. C. Bailey, *Ind Eng Chem Prod Res Dev* **1964**, *3*, 170–173.
- [80] N. Calderon, H. Y. Chen, K. W. Scott, *Tetrahedron Lett* **1967**, *8*, 3327–3329.
- [81] K. Du, H. Yang, P. Guo, L. Feng, G. Xu, Q. Zhou, L. W. Chung, W. Tang, *Chem Sci* **2017**, *8*, 6247–6256.
- [82] M. K. Das, N. Kumar, A. Bisai, *Org Lett* **2018**, *20*, 4421–4424.
- [83] B. M. Trost, G. M. Schroeder, J. Kristensen, *Angew Chem* **2002**, *41*, 3492–3495.
- [84] E. Weitz, A. Scheffer, *Ber Dtsch Chem Ges* **1921**, *54*, 2327–2344.
- [85] H. Frauenrath, *Stereoselective Synthesis (Houben-Weyl)*, Vol. E 21d, 4th Edition Supplement, Thieme, **2014**.
- [86] W. Zhang, B. Nay, *Eur J Org Chem*, **2020**, 3517–3525.
- [87] a) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J Am Chem Soc* **1965**, *87*, 2511–2513; b) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew Chem Int Ed Engl* **1969**, *8*, 781–853.
- [88] F. E. Ziegler, *Acc Chem Res* **1977**, *10*, 227–232.
- [89] R. J. Cave, B. Lythgoe, D. A. Metcalfe, I. Waterhouse, *J Chem Soc, Perkin Trans 1* **1977**, 1218–1228.

- [90] A. M. Martín Castro, *Chem Rev* **2004**, *104*, 2939–3002.
- [91] U. Nubbemeyer, *Synthesis* **2003**, *7*, 961–1008.
- [92] M. Hiersemann, U. Nubbemeyer, *The Claisen rearrangement – Methods and applications*, Wiley-VCH Weinheim, **2007**.
- [93] R. B. Woodward, *Pure Appl Chem* **1973**, *33*, 145–177.
- [94] A. Fürst, G. Brubacher, W. Meier, A. Rüttimann, *Helv Chim Acta* **1993**, *76*, 1–59.
- [95] F. Zhang, S. J. Danishefsky, *Angew Chem Int Ed Engl* **2002**, *41*, 1434–1437.
- [96] U. Bösche, *Methoden der diastereoselektiven Darstellung quartärer Kohlenstoffzentren zur Synthese von Amaryllidaceae-Alkaloiden*, Dissertation, Freie Universität Berlin, (Berlin), **1998**.
- [97] a) K. C. Brannock, R. D. Burpitt, *J Org Chem* **1965**, *30*, 2564–2565; b) M. A. Walters, C. S. McDonough, P. S. Brown, A. B. Hoem, *Tetrahedron Lett* **1991**, *32*, 179–182.
- [98] R. E. Ireland, R. H. Mueller, *J Am Chem Soc* **1972**, *94*, 5897–5898.
- [99] G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem Rev* **1996**, *96*, 307–338.
- [100] F. Hack, *Aufbau von Schlüsselintermediaten zur enantioselektiven Crinamin-Synthese*, Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, (Mainz), **2009**.
- [101] D. Urgast, *Synthese von Crinan-Alkaloid-Vorstufen*, Diplomarbeit, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, (Mainz), **2009**.
- [102] S. Bernhard, *Synthese von optisch aktiven Crinan-Alkaloid-Vorstufen*, Diplomarbeit, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, (Mainz), **2011**.
- [103] P. Lucio Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici, *J Org Chem* **1987**, *52*, 2559–2562.
- [104] J. A. Cella, J. A. Kelley, E. F. Kenehan, *J Org Chem* **1975**, *40*, 1860–1862.
- [105] J. Jurczak, D. Gryko, E. Kobrzycka, H. Gruza, P. Prokopowicz, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6051–6064.
- [106] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem Ber* **1958**, *91*, 61–63.
- [107] M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essensfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett* **1984**, *25*, 2183–2186.
- [108] W. A. Herrmann, C. Brossmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew Chem Int Ed Engl* **1995**, *34*, 1844–1848.
- [109] M. Beller, H. Fischer, W. A. Herrmann, K. Öfele, C. Brossmer, *Angew Chem Int Ed Engl* **1995**, *34*, 1848–1849.
- [110] T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull Chem Soc Jpn* **1971**, *44*, 581.
- [111] R. F. Heck, J. P. Nolley, *J Org Chem* **1972**, *37*, 2320–2322.
- [112] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett* **1981**, *22*, 3815–3818.
- [113] V. Grignard, *C R Hebd Séances Acad Sci* **1900**, *130*, 1322–1324.
- [114] F. Weber, *Synthese von optisch aktiven Vorstufen zum Aufbau von Crinamin*, Bachelorarbeit, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, (Mainz), **2015**.
- [115] H. Stetter, *Angew Chem Int Ed Engl* **1976**, *15*, 639–647.
- [116] N. Kümmerer, *Aufbau von optisch aktiven Vorstufen zur Totalsynthese von (+)-Crinamin*, Masterarbeit, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, (Mainz), **2016**.
- [117] U. Nubbemeyer, *J Org Chem* **1995**, *60*, 3773–3780.
- [118] F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J Am Chem Soc* **1978**, *100*, 3611–3613.
- [119] N. A. Petasis, E. I. Bzowej, *J Am Chem Soc* **1990**, *112*, 6392–6394.
- [120] B. J. Hussey, R. A.W. Johnstone, P. Boehm, I. D. Entwistle, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3769–3774.

- [121] G. M. Rubottom, M. A. Vazquez, D. R. Pelegrina, *Tetrahedron Lett* **1974**, *15*, 4319–4322.
- [122] L. Wolff, *Justus Liebigs Ann Chem* **1912**, *394*, 86–108.
- [123] N. Kishner, *J Russ Phys Chem Soc* **1911**, *43*, 582–595.
- [124] W. Li, B. Lu, X. Xie, Z. Zhang, *Org Lett* **2019**, *21*, 5509–5513.
- [125] C. W. Wullschleger, J. Gertsch, K.-H. Altmann, *Org Lett* **2010**, *12*, 1120–1123.
- [126] W. R. Bamford, T. S. Stevens, *J Chem Soc* **1952**, 4735–4740.
- [127] R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst, *J Am Chem Soc* **1971**, *93*, 2897–2904.
- [128] Y. Jagadeesh, B. Venkateswara Rao, *Tetrahedron Lett* **2011**, *52*, 6366–6369.
- [129] Y. Matsumoto, K. Tomita, Y. Sekine, M. Kakihana, *J Ceram Soc Japan* **2011**, *119*, 486–489.
- [130] B. L. Shaw, *New J Chem* **1998**, *22*, 77–79.
- [131] K. H. Takemura, L. A. Goldblatt, *J Am Oil Chem Soc* **1957**, *34*, 15–17.
- [132] A. Sen, T. W. Lai, *Inorg Chem* **1984**, *23*, 3257–3258.
- [133] T. Moriwake, S.-i. Hamano, D. Miki, S. Saito, S. Torii, *Chem Lett* **1986**, *15*, 815–818.
- [134] C. Ebner, A. Pfaltz, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 10287–10290.
- [135] S. Reymond, J. Cossy, *Eur J Org Chem* **2006**, *21*, 4800–4804.
- [136] S. Kim, K. H. Ahn, *J Org Chem* **1984**, *49*, 1717–1724.
- [137] S. Kim, Y. C. Moon, K. H. Ahn, *J Org Chem* **1982**, *47*, 3311–3315.
- [138] K. Soai, A. Ookawa, *J Org Chem* **1986**, *51*, 4000–4005.
- [139] M. Sperner, *Untersuchungen zur Totalsynthese von Cripowellin*, Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, (Mainz), **2018**.
- [140] O. Zerbe, S. Jurt, *Applied NMR Spectroscopy for Chemists and Life Scientists*, Wiley-VCH Weinheim, Germany, **2014**.
- [141] A. B. Smith, G. R. Ott, *J Am Chem Soc* **1996**, *118*, 13095–13096.
- [142] J. M. J. Nolsøe, T. V. Hansen, *Eur J Org Chem* **2014**, 3051–3065.
- [143] M. S. Oderinde, H. N. Hunter, S. W. Bremner, M. G. Organ, *Eur J Org Chem* **2012**, 175–182.
- [144] Y. Murata, T. Kamino, T. Aoki, S. Hosokawa, S. Kobayashi, *Angew Chem* **2004**, *116*, 3237–3239.
- [145] Y. Tamaru, M. Mizutani, Y. Furukawa, S. Kawamura, Z. Yoshida, K. Yanagi, M. Minobe, *J Am Chem Soc* **1984**, *106*, 1079–1085.
- [146] P. Metz, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6367–6374.
- [147] H.-J. Ha, S.-Y. Lee, Y.-S. Park, *Synth Commun* **2000**, *30*, 3645–3650.
- [148] N. Kreutzkamp, H. Meerwein, A. Roedig, R. Stroh, *Halogenverbindungen*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **1960**.
- [149] E. H. Smith, N. D. Tyrrell, *J Chem Soc, Chem Commun* **1983**, 285–287.
- [150] A.R. Chamberlin, M. Dezube, P. Dussault, *Tetrahedron Lett* **1981**, *22*, 4611–4614.
- [151] P. A. Jacobi, S. Murphree, F. Rupprecht, W. Zheng, *J Org Chem* **1996**, *61*, 2413–2427.
- [152] O. B. Abdel-Halim, T. Morikawa, S. Ando, H. Matsuda, M. Yoshikawa, *J Nat Prod* **2004**, *67*, 1119–1124.
- [153] R. P. Linstead, E. M. Meade, *J Chem Soc* **1934**, 935–946.
- [154] G. Zemplén, *Ber Dtsch Chem Ges* **1926**, *59*, 1254–1266.
- [155] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's protective groups in organic synthesis*, 4. Aufl., Wiley-Interscience Hoboken, New Jersey, **2007**.

- [156] B. H. Lipshutz, J. J. Pegram, *Tetrahedron Lett* **1980**, *21*, 3343–3346.
- [157] J. I. Levin, E. Turos, S. M. Weinreb, *Synth Commun* **1982**, *12*, 989–993.
- [158] G. Albarghouti, R. Kotikalapudi, D. Lankri, V. Valerio, D. Tselikhovsky, *Chem Commun* **2016**, *52*, 3095–3098.
- [159] D. B. Dess, J. C. Martin, *J Org Chem* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [160] W. P. Griffith, S. V. Ley, G. P. Whitcombe, A. D. White, *J Chem Soc, Chem Commun* **1987**, 1625–1627.
- [161] A. de Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi, G. Piancatelli, *J Org Chem* **1997**, *62*, 6974–6977.
- [162] J. R. Parikh, W. v. E. Doering, *J Am Chem Soc* **1967**, *89*, 5505–5507.
- [163] a) F. J. Urban, R. Breitenbach, C. W. Murtiashaw, B. C. Vanderplas, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 321–324; b) S. Akai, H. Nemoto, M. Egi, *HETEROCYCLES* **2008**, *76*, 1537–1547; c) A. R. Katritzky, N. Dennis, H. A. Dowlatshahi, *J Chem Soc, Perkin Trans 1* **1980**, 331–342.
- [164] M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westermann, R. Peter, *Angew Chem* **1980**, *92*, 1044–1045.
- [165] M. T. Reetz, J. Westermann, R. Steinbach, B. Wenderoth, R. Peter, R. Ostarek, S. Maus, *Chem Ber* **1985**, *118*, 1421–1440.
- [166] J. Andrés, N. de Elena, R. Pedrosa, A. Pérez-Encabo, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14137–14144.
- [167] M. Schlosser, *Organometallics in synthesis – A manual*, John Wiley & Sons Inc West Sussex, England, **2010**.
- [168] J. M. Andrés, R. Barrio, M. A. Martínez, R. Pedrosa, A. Pérez-Encabo, *J Org Chem* **1996**, *61*, 4210–4213.
- [169] a) M. Kitamura, S. Okada, S. Suga, R. Noyori, *J Am Chem Soc* **1989**, *111*, 4028–4036; b) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew Chem Int Ed Engl* **1991**, *30*, 49–69.
- [170] K. Biswas, O. Prieto, P. J. Goldsmith, S. Woodward, *Angew Chem Int Ed* **2005**, *44*, 2232–2234.
- [171] E. J. Corey, D. Seebach, *Angew Chem* **1965**, *77*, 1134–1135.
- [172] H. Firouzabadi, N. Iranpoor, H. Hazarkhani, *J Org Chem* **2001**, *66*, 7527–7529.
- [173] L. Henry, *C R Hebd Séances Acad Sci* **1895**, *120*, 1265–1268.
- [174] J. U. Nef, *Justus Liebigs Ann Chem* **1894**, *280*, 263–291.
- [175] a) B. O. Lindgren, T. Nilsson, S. Husebye, Ø. Mikalsen, K. Leander, C.-G. Swahn, *Acta Chem Scand* **1973**, *27*, 888–890; b) B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.
- [176] J. M. Grosheintz, H. O. L. Fischer, *J Am Chem Soc* **1948**, *70*, 1479–1484.
- [177] E. Knoevenagel, *Ber Dtsch Chem Ges* **1898**, *31*, 2596–2619.
- [178] A. C. O. Hann, A. Lapworth, *J Chem Soc, Trans* **1904**, *85*, 46–56.
- [179] S. Förster, O. Tverskoy, G. Helmchen, *Synlett* **2008**, *18*, 2803–2806.
- [180] a) C. P. Woodward, N. D. Spiccia, W. R. Jackson, A. J. Robinson, *Chem Commun (Cambridge)* **2011**, *47*, 779–781; b) Q. Yang, W.-J. Xiao, Z. Yu, *Org Lett* **2005**, *7*, 871–874.
- [181] T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc Chem Res* **2001**, *34*, 18–29.
- [182] G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem Ber* **1954**, *87*, 1318–1330.
- [183] J. F. Payack, D. L. Hughes, D. Cai, I. F. Cottrell, T. R. Verhoeven, *Org Prep Proced Int* **1995**, *27*, 707–709.
- [184] M. Kerr, L. Hegedus, *Org Synth* **2002**, *79*, 19.
- [185] a) S. Ohira, *Synth Commun* **1989**, *19*, 561–564; b) S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, *06*, 521–522.
- [186] D. Seyferth, R. S. Marmor, *Tetrahedron Lett* **1970**, *11*, 2493–2496.

- [187] J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J Org Chem* **1979**, *44*, 4997–4998.
- [188] a) P. Fritsch, *Justus Liebigs Ann Chem* **1894**, *279*, 319–323; b) W. P. Buttenberg, *Justus Liebigs Ann Chem* **1894**, *279*, 324–337; c) H. Wiechell, *Justus Liebigs Ann Chem* **1894**, *279*, 337–344.
- [189] J. Leroy, *Synth Commun* **1992**, *22*, 567–572.
- [190] H. Lindlar, *Helv Chim Act* **1952**, *35*, 446–450.
- [191] J. Pietruszka, A. Witt, *Synthesis* **2006**, *24*, 4266–4268.
- [192] M. Perscheid, *Aufbau von 2-alkinyl-substituierten Azepanen und Piperidinen und deren Aza-Claisen-Umlagerungen zu Allenyllactamen*, Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, (Mainz), **2010**.
- [193] F. Loydl, *Justus Liebigs Ann Chem* **1878**, *192*, 80–89.
- [194] R. C. Hartley, J. Li, C. A. Main, G. J. McKiernan, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4825–4864.
- [195] D. L. Hughes, J. F. Payack, D. Cai, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *Organometallics* **1996**, *15*, 663–667.
- [196] Y. Liang, N. Hnatiuk, J. M. Rowley, B. T. Whiting, G. W. Coates, P. R. Rablen, M. Morton, A. R. Howell, *J Org Chem* **2011**, *76*, 9962–9974.
- [197] G. Eglinton, E. R. H. Jones, M. C. Whiting, *J Chem Soc* **1952**, 2873–2882.
- [198] J. Panda, S. Ghosh, S. Ghosh, *J Chem Soc, Perkin Trans 1* **2001**, 3013–3016.
- [199] S. Reformatsky, *Ber Dtsch Chem Ges* **1887**, *20*, 1210–1211.
- [200] Y. Takeuchi, M. Hattori, H. Abe, T. Harayama, *Synthesis* **1999**, *10*, 1814–1818.
- [201] R. Blattner, R. J. Ferrier, S. R. Haines, *J Chem Soc, Perkin Trans 1* **1985**, 2413–2416.
- [202] W. A. Nugent, J. K. Kochi, *J Am Chem Soc* **1976**, *98*, 5979–5988.
- [203] H. G. O. Becker, R. Beckert, *Organikum*, 23. Aufl., Wiley VCH Weinheim, **2009**.
- [204] R. Alibés, J. L. Bourdelande, J. Font, T. Parella, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1279–1292.
- [205] P.-Q. Huang, X. Zheng, X.-M. Deng, *Tetrahedron Lett* **2001**, *42*, 9039–9041.
- [206] W. J. Kerr, A. J. Morrison, L. C. Paterson, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5356–5361.
- [207] B. H. Lipshutz, R. Moretti, R. Crow, *Tetrahedron Lett* **1989**, *30*, 15–18.
- [208] F. Bodroux, *C R Hebd Séances Acad Sci* **1904**, *138*, 1427–1429.
- [209] J. M. Williams, R. B. Jobson, N. Yasuda, G. Marchesini, U.-H. Dolling, E. J. J. Grabowski, *Tetrahedron Lett* **1995**, *36*, 5461–5464.
- [210] J.-J. Chilot, A. Doutheau, J. Gore, *Bull Soc Chim Fr* **1984**, *2*, 307–316.
- [211] A. P. Krapcho, E. G. E. Jahngen, A. J. Lovey, F. W. Short, *Tetrahedron Lett* **1974**, *15*, 1091–1094.
- [212] S. P. Schröder, N. J. Taylor, P. Jackson, V. Franckevičius, *Org Lett* **2013**, *15*, 3778–3781.
- [213] K. Fries, G. Finck, *Ber Dtsch Chem Ges* **1908**, *41*, 4271–4284.
- [214] M. Vanecek, *Untersuchungen zur asymmetrischen Totalsynthese von Cripowellin*, Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, (Mainz), **2009**.
- [215] R. J. Ferrier, *J Chem Soc, Perkin Trans 1* **1979**, 1455–1458.
- [216] R. J. Ferrier, S. Middleton, *Chem Rev* **1993**, *93*, 2779–2831.
- [217] A. S. Machado, A. Olesker, G. Lukacs, *Carbohydr Res* **1985**, *135*, 231–239.
- [218] M. Mádi-Puskás, I. Pelyvas, R. Bognár, *J Carbohydr Chem* **1985**, *4*, 323–331.
- [219] S. Adam, *Tetrahedron Lett* **1988**, *29*, 6589–6592.
- [220] a) Y. R. S. Laxmi, J.-E. Bäckvall, *Chem Commun* **2000**, 611–612; b) R. L. Chowdhury, J.-E. Bäckvall, *J Chem Soc, Chem Commun* **1991**, 1063–1064.

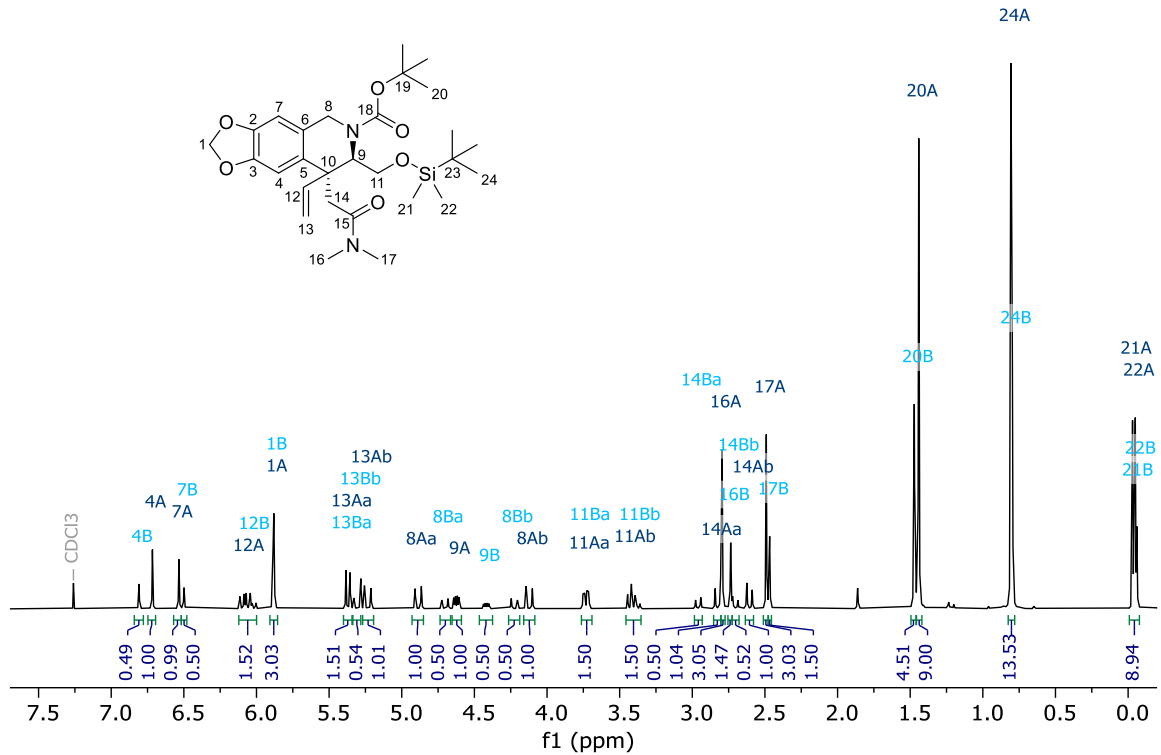
- [221] R. V. Oppenauer, *Recl Trav Chim Pays-Bas* **1937**, *56*, 137–144.
- [222] R. Pummerer, *Ber Dtsch Chem Ges* **1909**, *42*, 2282–2291.
- [223] K. Narasaka, A. Morikawa, K. Saigo, T. Mukaiyama, *Bull Chem Soc Jpn* **1977**, *50*, 2773–2776.
- [224] K. Saigo, A. Morikawa, T. Mukaiyama, *Chem Lett* **1975**, *4*, 145–146.
- [225] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 7. Aufl., Thieme Stuttgart, **2005**.
- [226] F. M. Beringer, L. L. Chang, A. N. Fenster, R. R. Rossi, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 4339–4345.
- [227] B. V. Cheney, *J Am Chem Soc* **1968**, *90*, 5386–5390.
- [228] a) J. E. Baldwin, L. I. Kruse, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 233; b) J. E. Baldwin, M. J. Lusch, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2939–2947.
- [229] N.-C. Chang, C.-K. Chang, *J Org Chem* **1996**, *61*, 4967–4970.
- [230] D. Liu, S. Hong, E. J. Corey, *J Am Chem Soc* **2006**, *128*, 8160–8161.
- [231] G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, R. Terrell, *J Am Chem Soc* **1963**, *85*, 207–222.
- [232] H. Finkelstein, *Ber Dtsch Chem Ges* **1910**, *43*, 1528–1532.
- [233] a) A. Wurtz, *J Prakt Chem* **1872**, *5*, 457–464; b) A. Borodin, *Ber Dtsch Chem Ges* **1873**, *6*, 982–985.
- [234] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew Chem* **2004**, *116*, 5248–5286.
- [235] a) T. A. Spencer, H. S. Neel, T. W. Flechtner, R. A. Zayle, *Tetrahedron Lett* **1965**, *6*, 3889–3897; b) M. Markert, M. Mulzer, B. Schetter, R. Mahrwald, *J Am Chem Soc* **2007**, *129*, 7258–7259; c) S. Ramachandran, M. S. Newman, *Org Synth* **1961**, *41*, 38.
- [236] J. K. Whitesell, M. A. Whitesell, *Synthesis* **1983**, *1983*, 517–536.
- [237] P. W. Hickmott, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1975–2050.
- [238] B. List, *Chem Commun* **2006**, 819–824.
- [239] B. List, *Synlett* **2001**, *2001*, 1675–1686.
- [240] a) T. D. Machajewski, C.-H. Wong, *Angew Chem Int Ed Engl* **2000**, *39*, 1352–1375; b) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J Am Chem Soc* **2001**, *123*, 11273–11283.
- [241] B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573–5590.
- [242] a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew Chem Int Ed Engl* **1971**, *10*, 496–497; b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J Org Chem* **1974**, *39*, 1615–1621.
- [243] K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas, *J Am Chem Soc* **2001**, *123*, 5260–5267.
- [244] A. Srikrishna, B. Beeraiah, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2587–2597.
- [245] D.-H. Jhuo, B.-C. Hong, C.-W. Chang, G.-H. Lee, *Org Lett* **2014**, *16*, 2724–2727.
- [246] G. P. Rizzi, *J Org Chem* **1970**, *35*, 2069–2072.
- [247] a) F. Orsini, F. Pelizzoni, M. Forte, R. Destro, P. Gariboldi, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 519–541; b) H. Firouzabadi, N. Iranpoor, A. Ghaderi, M. Ghavami, *Tetrahedron Lett* **2012**, *53*, 5515–5518.
- [248] M. Rahman, A. K. Bagdi, S. Mishra, A. Hajra, *Chem Commun* **2014**, *50*, 2951–2953.
- [249] a) C. S. Pavan Kumar, K. B. Harsha, K. Mantelingu, K. S. Rangappa, *RSC Adv* **2015**, *5*, 61664–61670; b) H. E. Dinesha, N. C. Sandhya, K. Mantelingu, *Asian J Chem* **2019**, *31*, 403–409.
- [250] T. Suami, K.-i. Tadano, Y. Ueno, C. Fukabori, *Chem Lett* **1985**, *14*, 1557–1560.
- [251] C. S. Cho, B. T. Kim, T.-J. Kim, S. C. Shim, *J Org Chem* **2001**, *66*, 9020–9022.
- [252] D.-X. Tan, J. Zhou, C.-Y. Liu, F.-S. Han, *Angew Chem* **2020**, *132*, 3862–3867.
- [253] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J Am Chem Soc* **1957**, *79*, 1920–1923.

- [254] U. Kazmaier, *Angew Chem* **2009**, *121*, 5902–5904.
- [255] R. D. Shannon, *Acta Cryst A* **1976**, *32*, 751–767.
- [256] a) C. F. Nising, S. Bräse, *Chem Soc Rev* **2008**, *37*, 1218–1228; b) J. Hu, M. Bian, H. Ding, *Tetrahedron Lett* **2016**, *57*, 5519–5539.
- [257] F. Cabezas, A. Ramírez, F. Viladomat, C. Codina, J. Bastida, *Chem Pharm Bull* **2003**, *51*, 315–317.
- [258] a) E. J. Corey, D. J. Pasto, W. L. Mock, *J Am Chem Soc* **1961**, *83*, 2957–2958; b) S. Hünig, H. R. Müller, W. Thier, *Angew Chem* **1965**, *77*, 368–377.
- [259] Nils Wiberg, Gerd Fischer, Heinz Bachhuber, *Chem Ber* **1974**, *107*, 1456–1471.
- [260] R. A. Back, *Res Chem Intermed* **1984**, *5*, 293–323.
- [261] a) J. Thiele, *Justus Liebigs Ann Chem* **1892**, *271*, 127–136; b) J. T. Groves, K. W. Ma, *J Am Chem Soc* **1977**, *99*, 4076–4082.
- [262] a) E. E. van Tamelen, M. Davis, M. F. Deem, *Chem Commun (London)* **1965**, 71–72; b) C. E. Miller, *J Chem Educ* **1965**, *42*, 254–259.
- [263] G. E. Veitch, E. N. Jacobsen, *Angew Chem* **2010**, *122*, 7490–7493.
- [264] a) J. E. Tungen, J. M. J. Nolsøe, T. V. Hansen, *Org Lett* **2012**, *14*, 5884–5887; b) H. Nakatsuji, Y. Sawamura, A. Sakakura, K. Ishihara, *Angew Chem* **2014**, *126*, 7094–7097; c) C. Fang, D. H. Paull, J. C. Hethcox, C. R. Shugrue, S. F. Martin, *Org Lett* **2012**, *14*, 6290–6293; d) M. C. Dobish, J. N. Johnston, *J Am Chem Soc* **2012**, *134*, 6068–6071.
- [265] J. Dong, E. Fernández-Fueyo, F. Hollmann, C. E. Paul, M. Pesic, S. Schmidt, Y. Wang, S. Younes, W. Zhang, *Angew Chem* **2018**, *130*, 9380–9404.
- [266] B. Ganem, *J Org Chem* **1975**, *40*, 146–147.
- [267] a) M. F. Semmelhack, R. D. Stauffer, A. Yamashita, *J Org Chem* **1977**, *42*, 3180–3188; b) T. Tsuda, T. Hayashi, H. Satomi, T. Kawamoto, T. Saegusa, *J Org Chem* **1986**, *51*, 537–540.
- [268] E. Keinan, N. Greenspoon, *J Am Chem Soc* **1986**, *108*, 7314–7325.
- [269] a) H.-G. Boit, W. Döpke, *Chem Ber* **1958**, *91*, 1965–1967; b) H. M. Fales, W. C. Wildman, *J Org Chem* **1961**, *26*, 1617–1621.
- [270] X.-D. Zuo, S.-M. Guo, R. Yang, J.-H. Xie, Q.-L. Zhou, *Chem Sci* **2017**, *8*, 6202–6206.
- [271] M. A. Blaskovich, G. A. Lajoie, *J Am Chem Soc* **1993**, *115*, 5021–5030.
- [272] a) F. Bodroux, *C R Hebd Séances Acad Sci* **1904**, *138*, 92–94; b) A. E. Tschitschibabin, *Ber Dtsch Chem Ges* **1904**, *37*, 186–188.
- [273] P. Ding, L. Ghosez, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1565–1571.
- [274] W. A. Herrmann, C. Brossmer, C.-P. Reisinger, T. H. Riermeier, K. Öfele, M. Beller, *Chem Eur J* **1997**, *3*, 1357–1364.

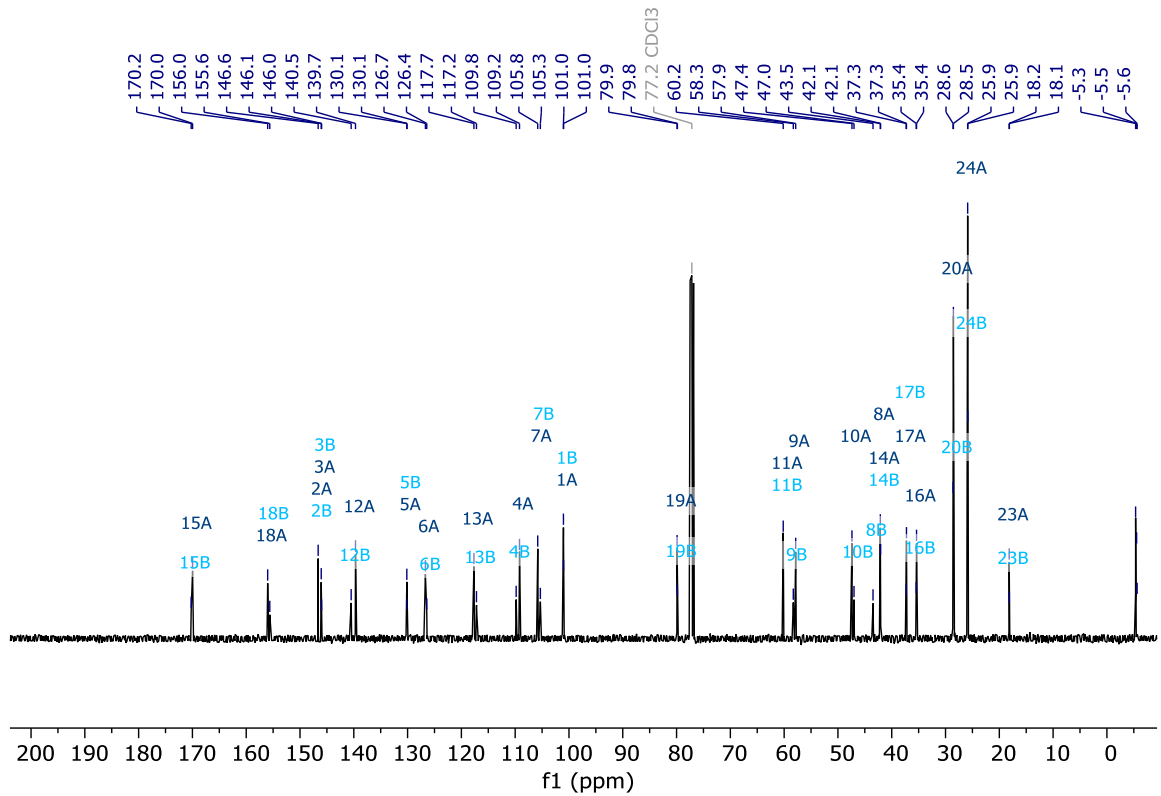
Anhang Spektren

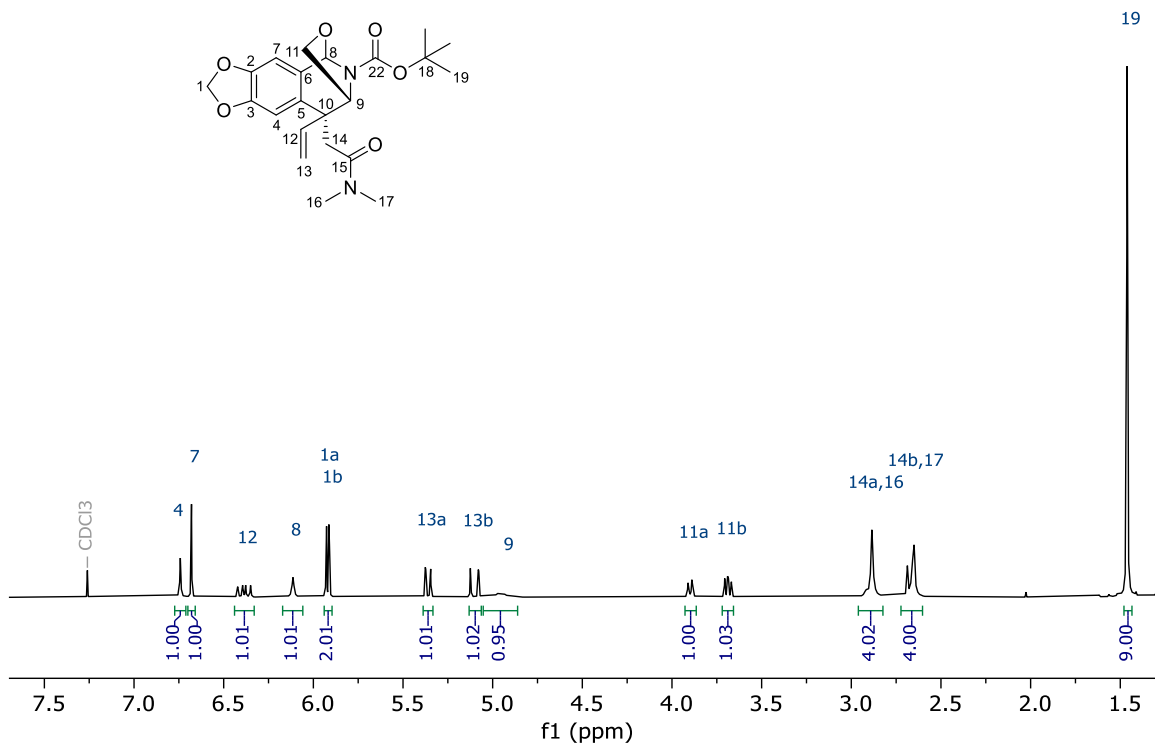
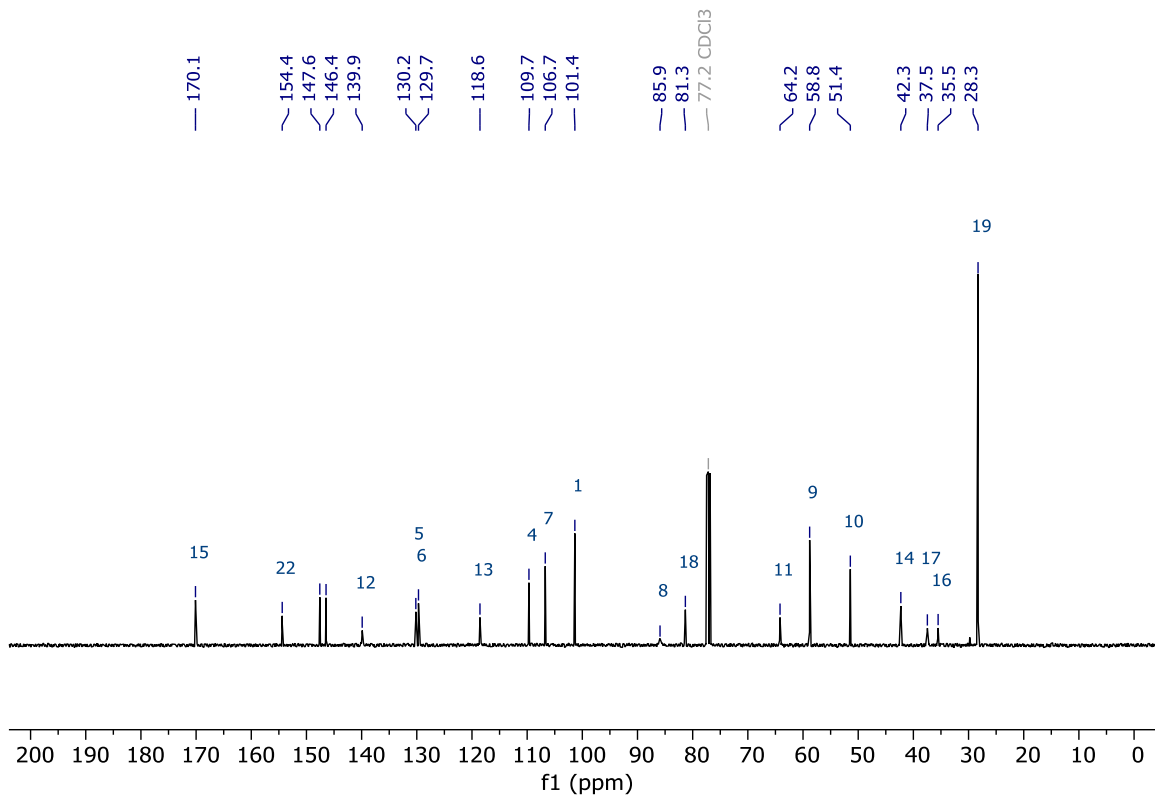
Amid (10*S*)-163 (Rotamere A und B)

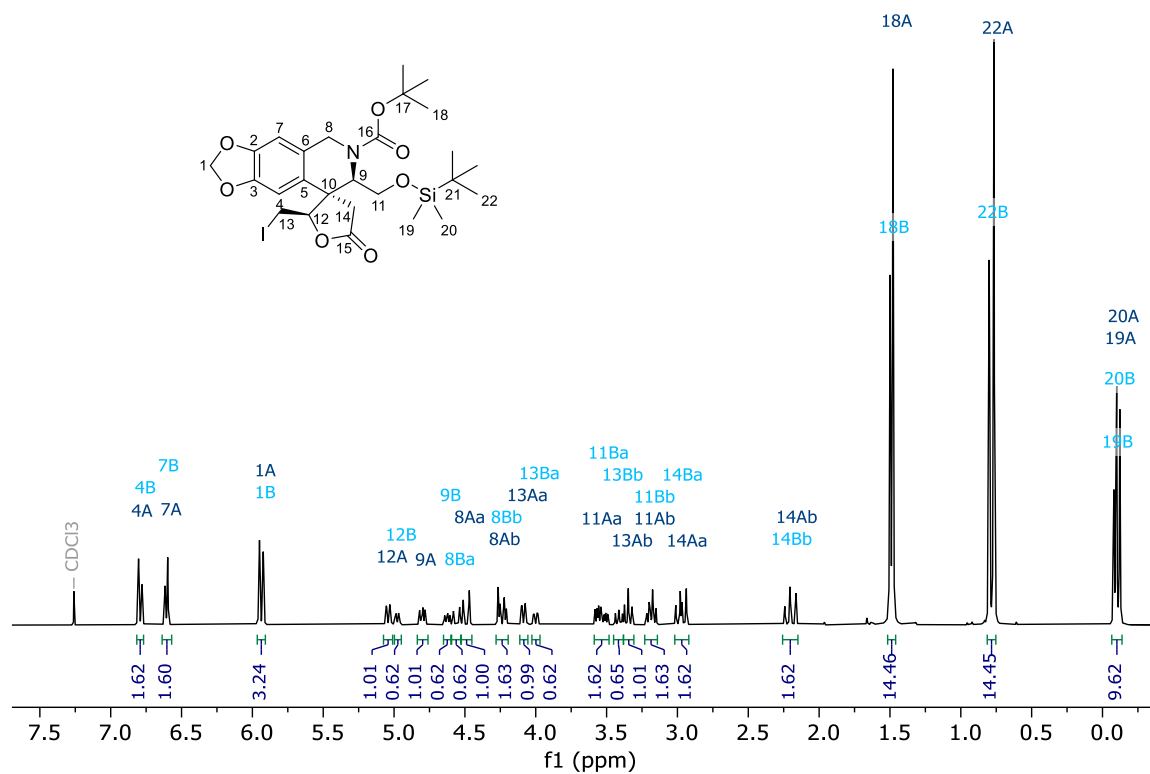
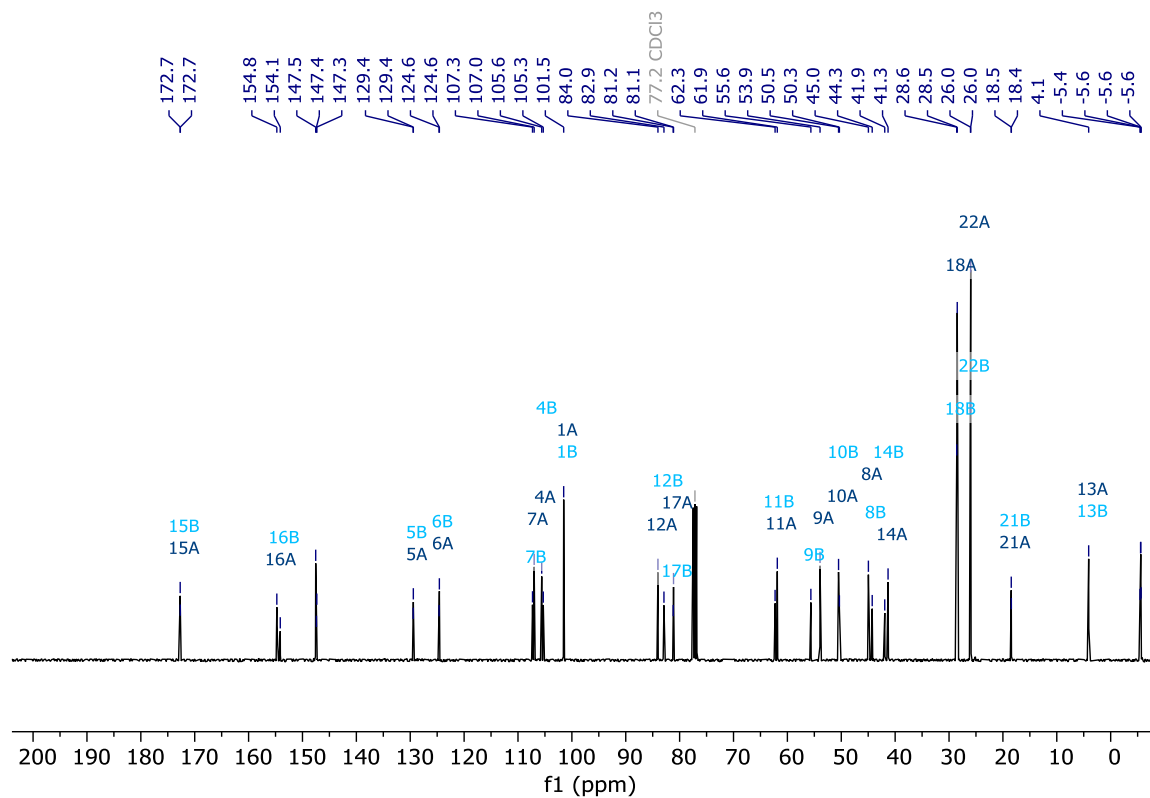
¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃)

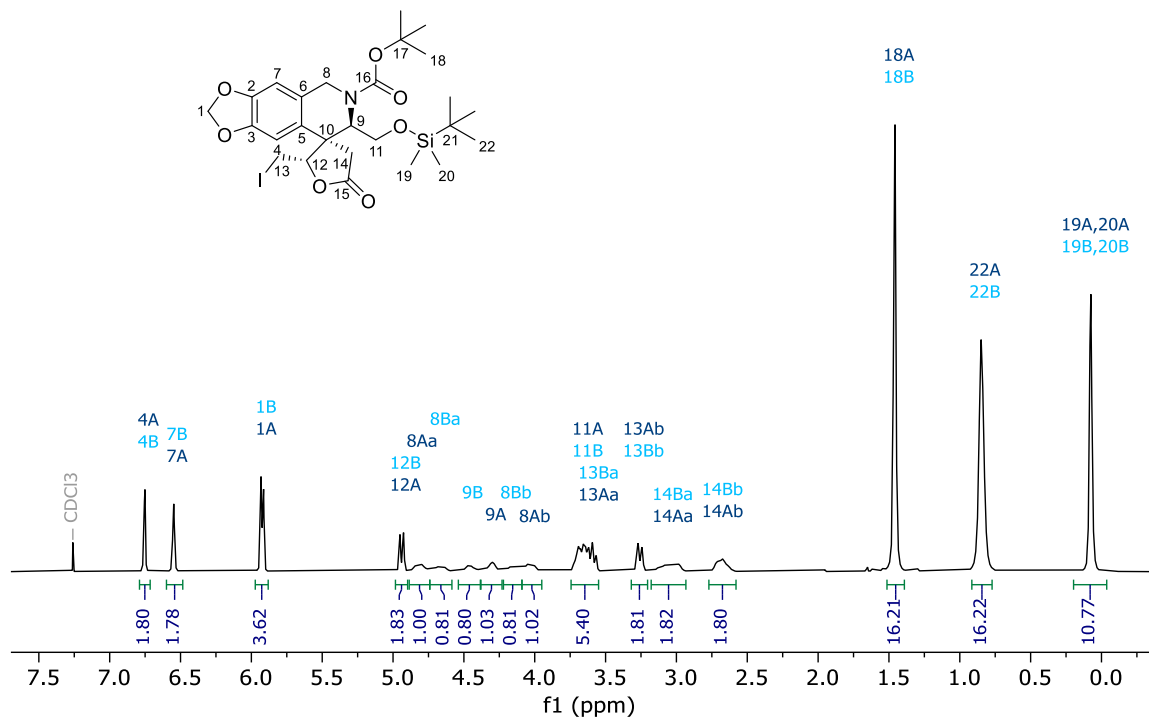
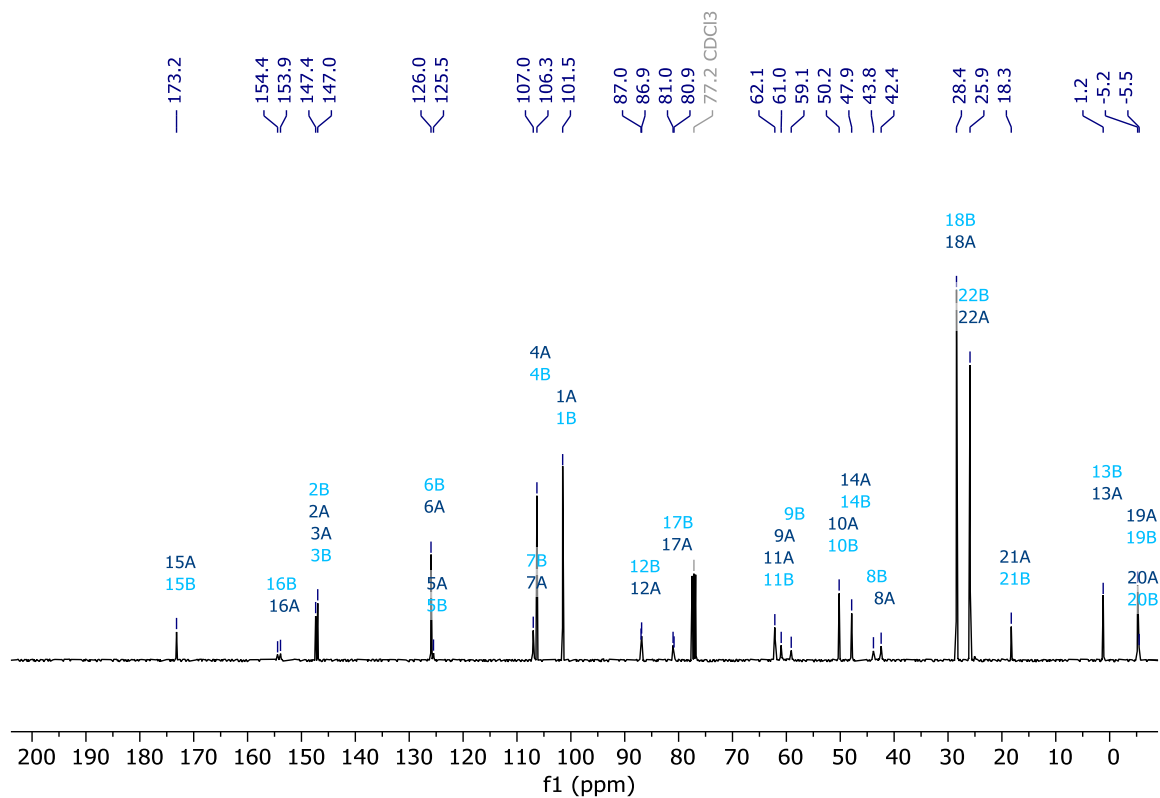


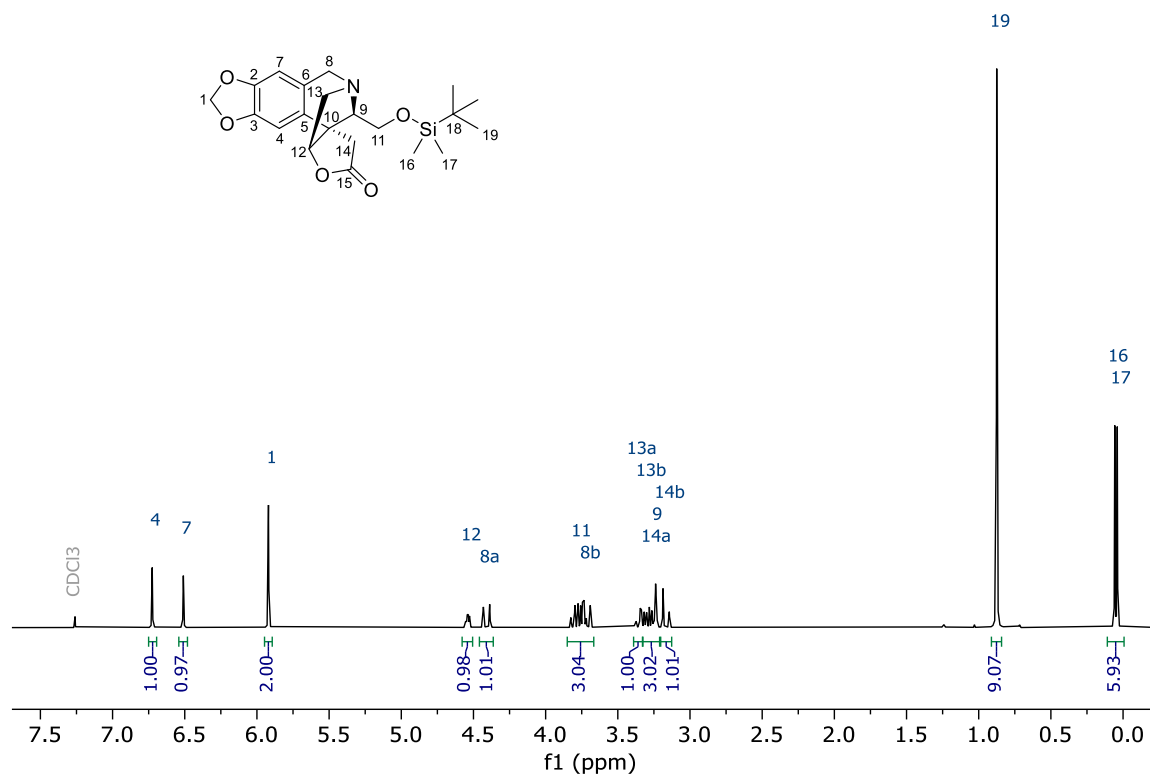
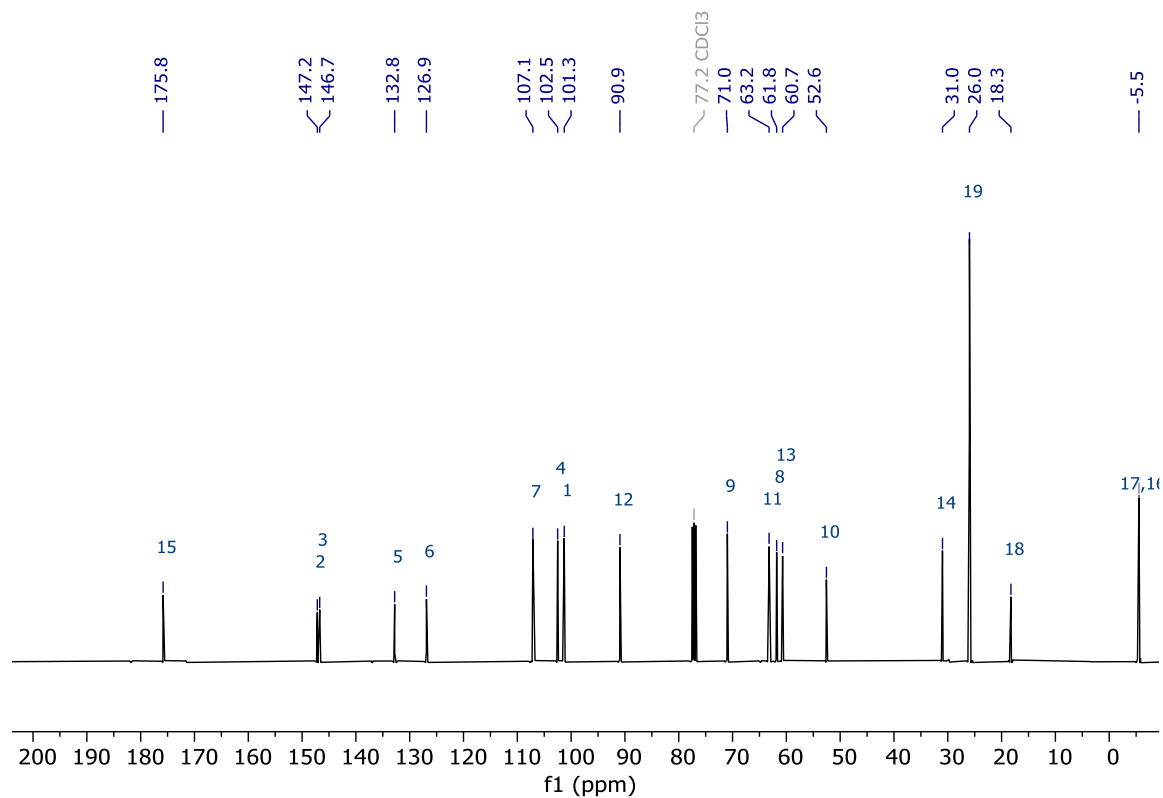
¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃)

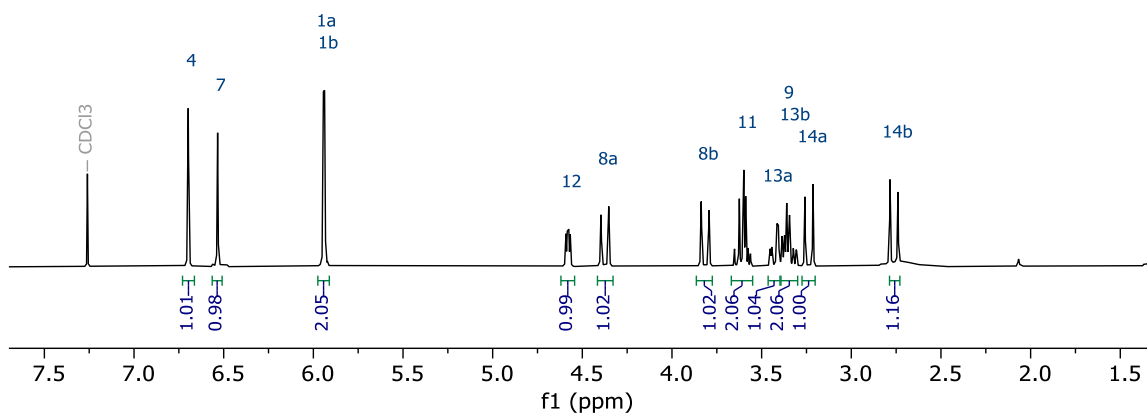
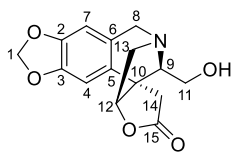
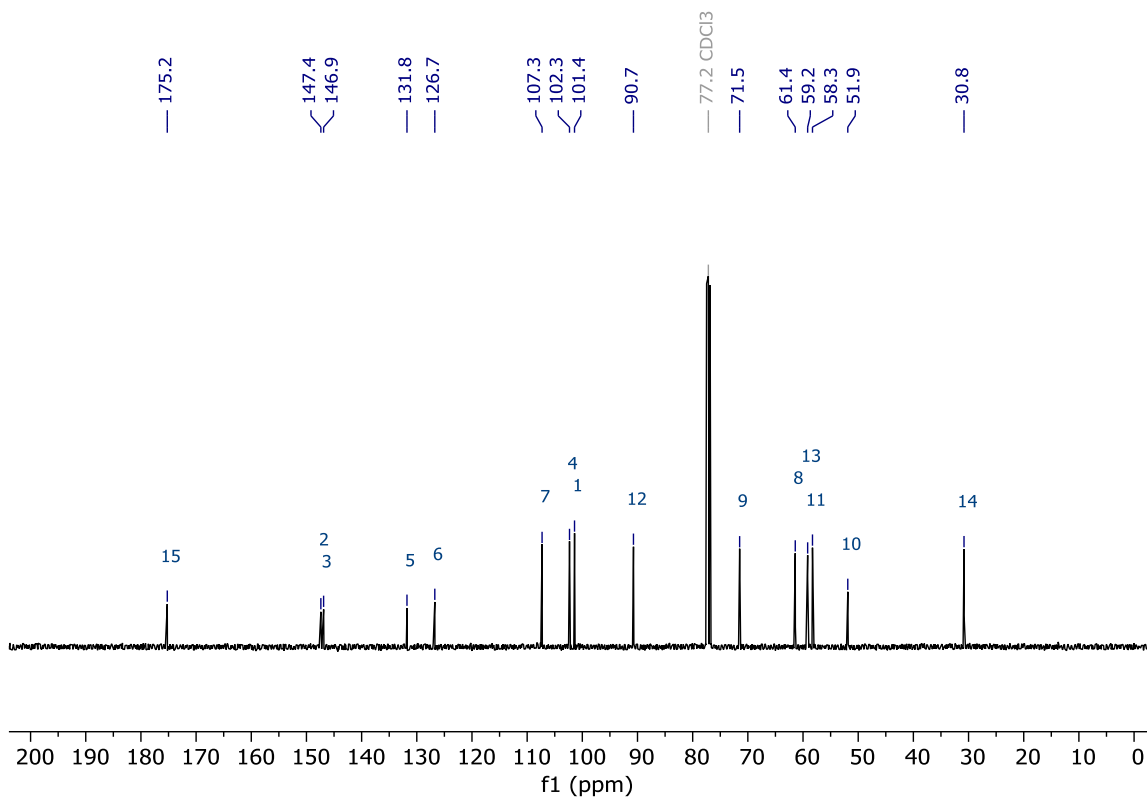


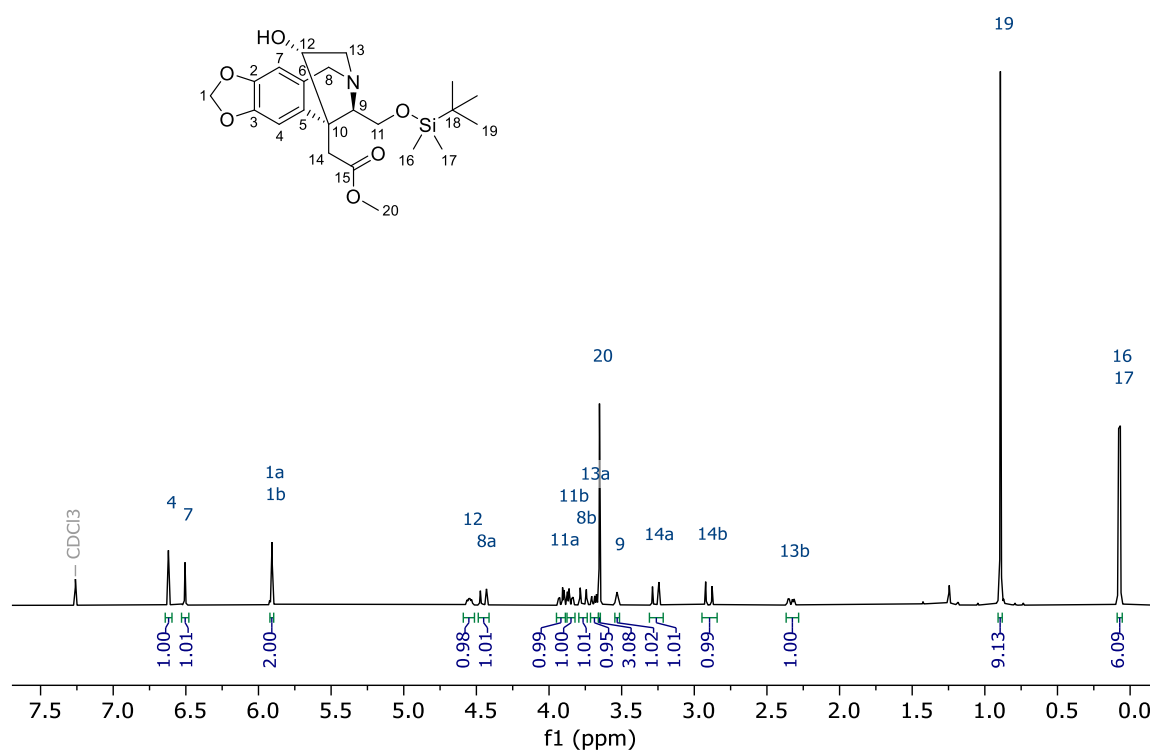
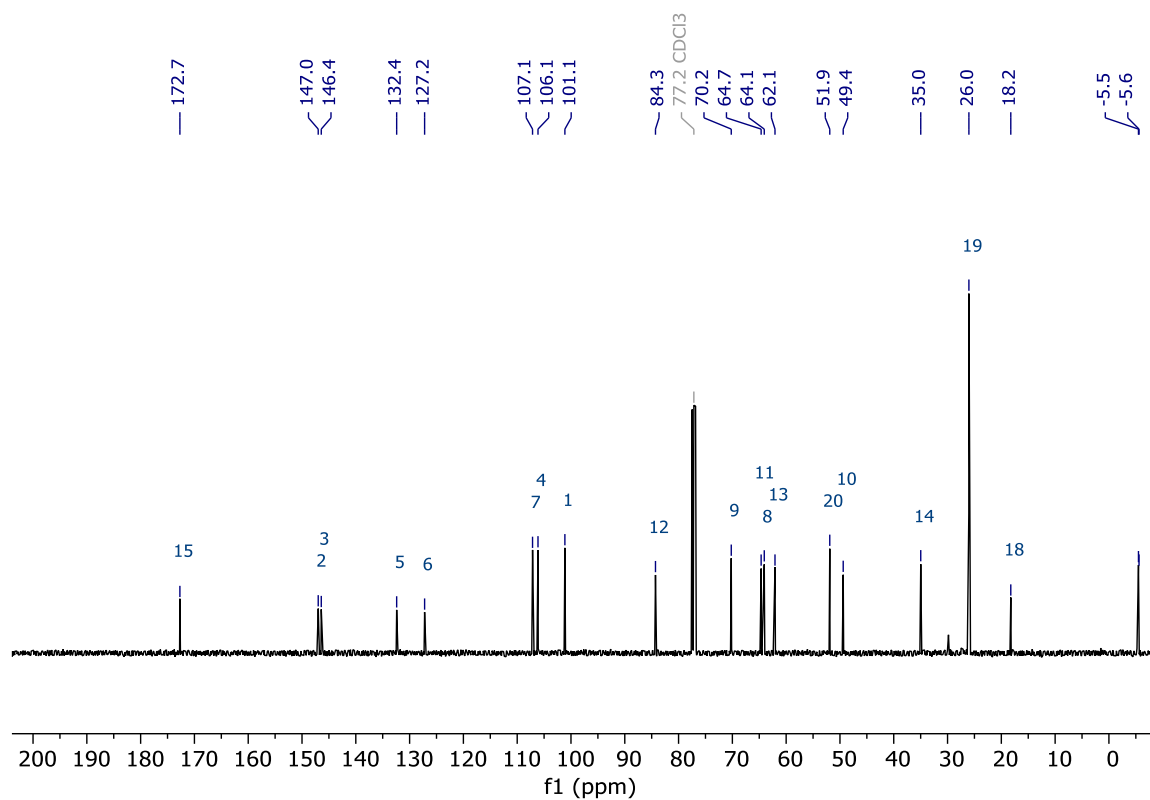
Oxazolidin **195** $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (101 MHz, CDCl_3)

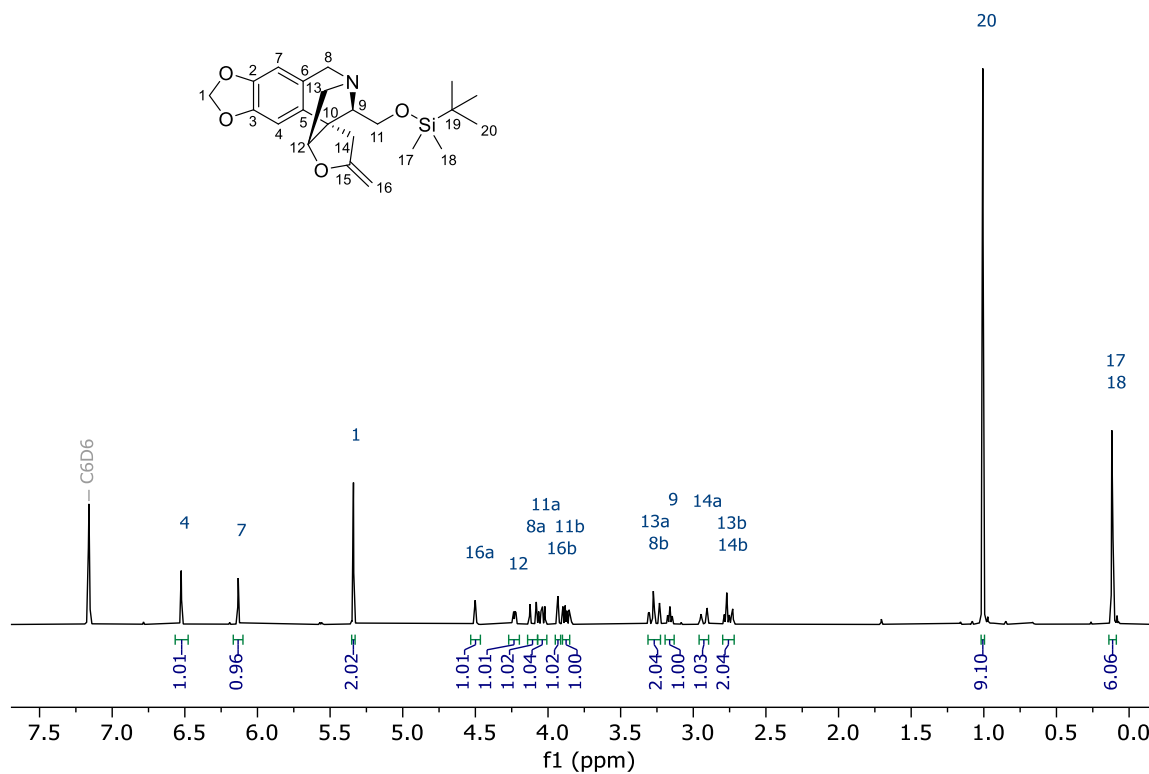
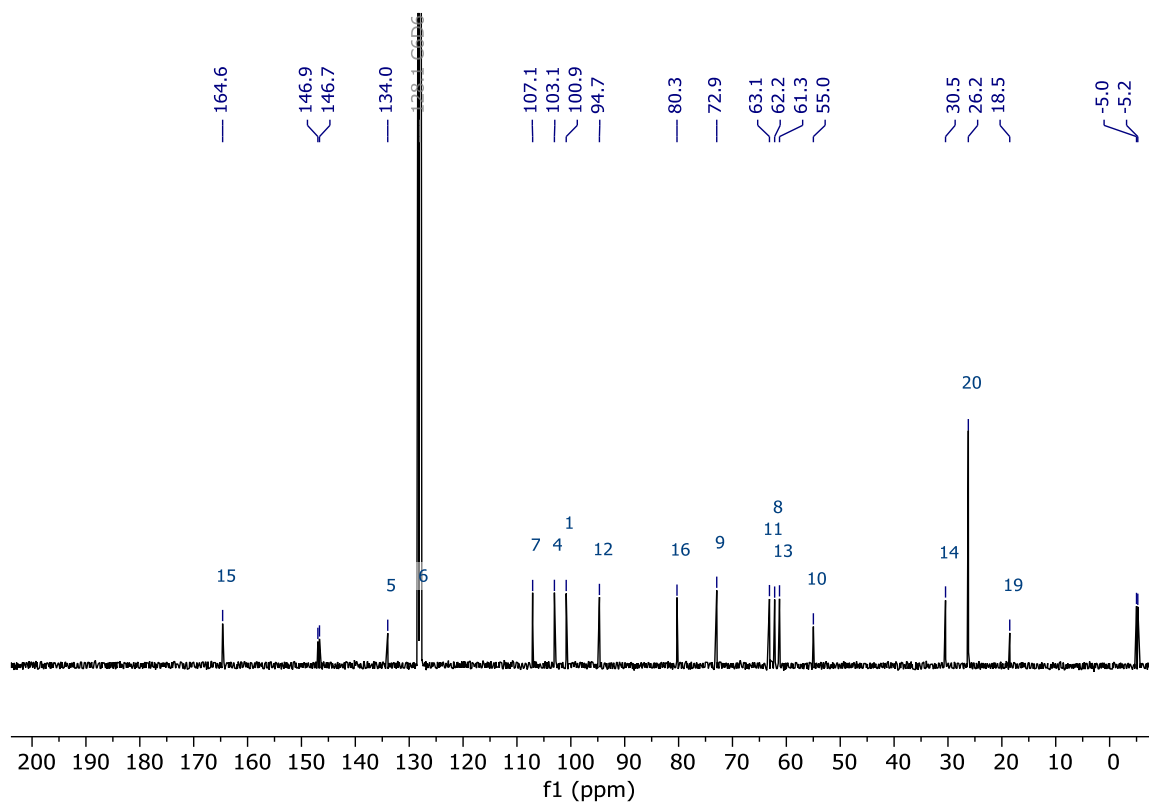
Iodlacton (**12R**)-**165a** (Rotamere A und B) ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C -NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl_3)

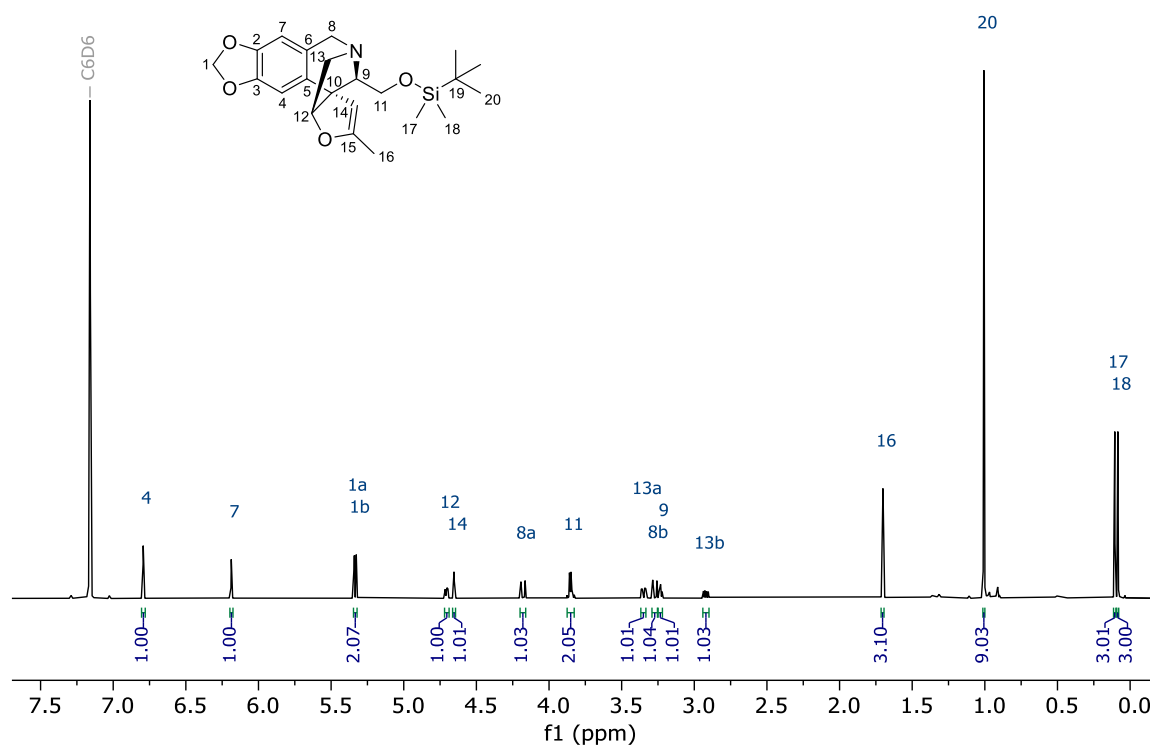
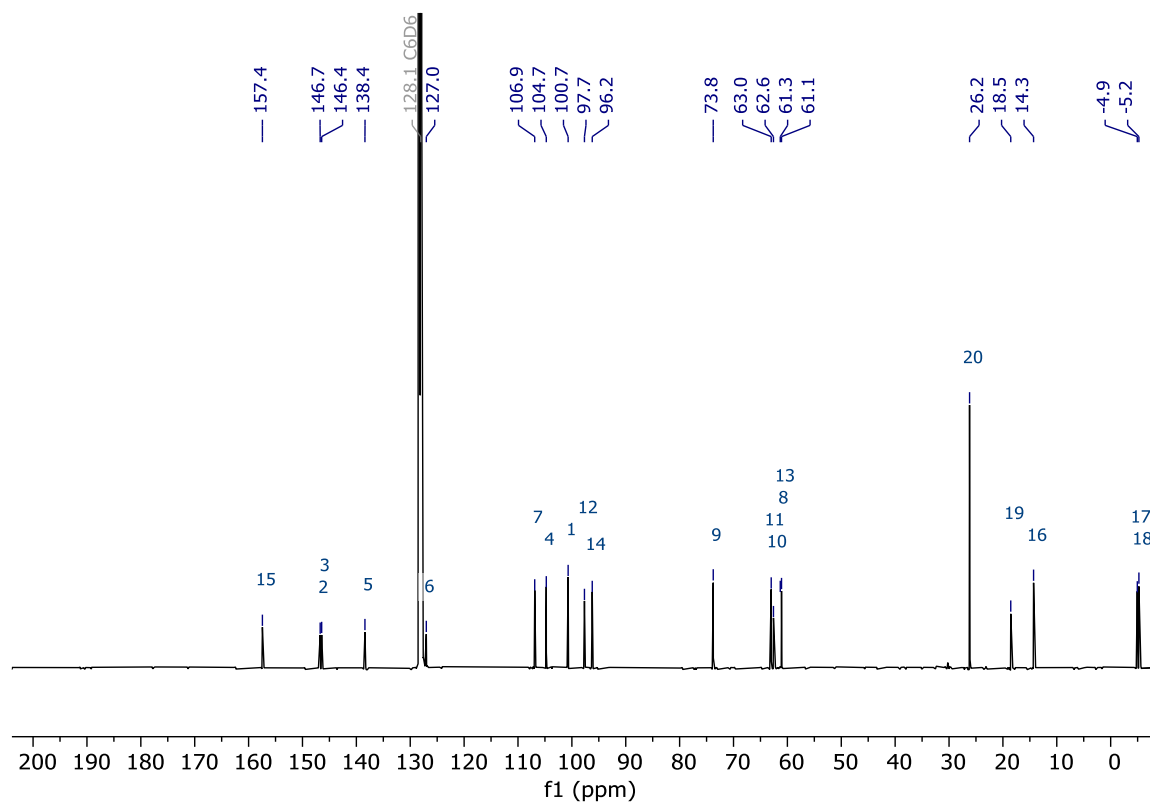
Iodolacton (**12S**)-**165b** (Rotamere A und B) ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C -NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl_3)

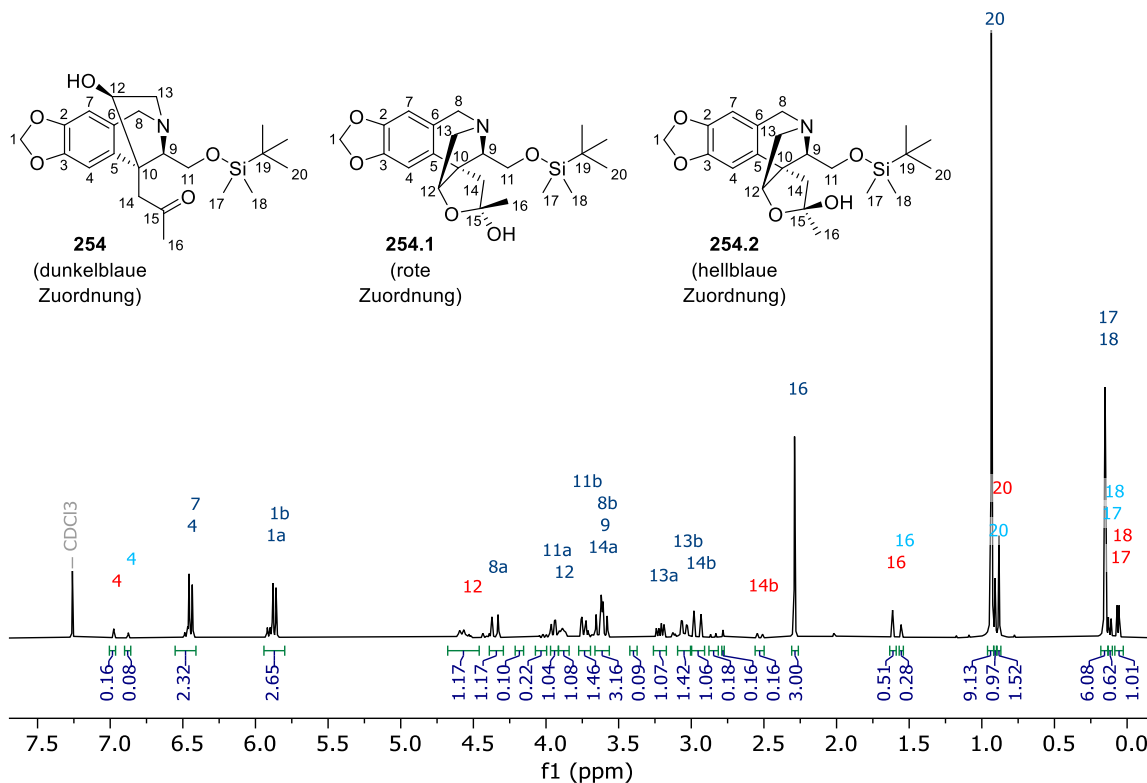
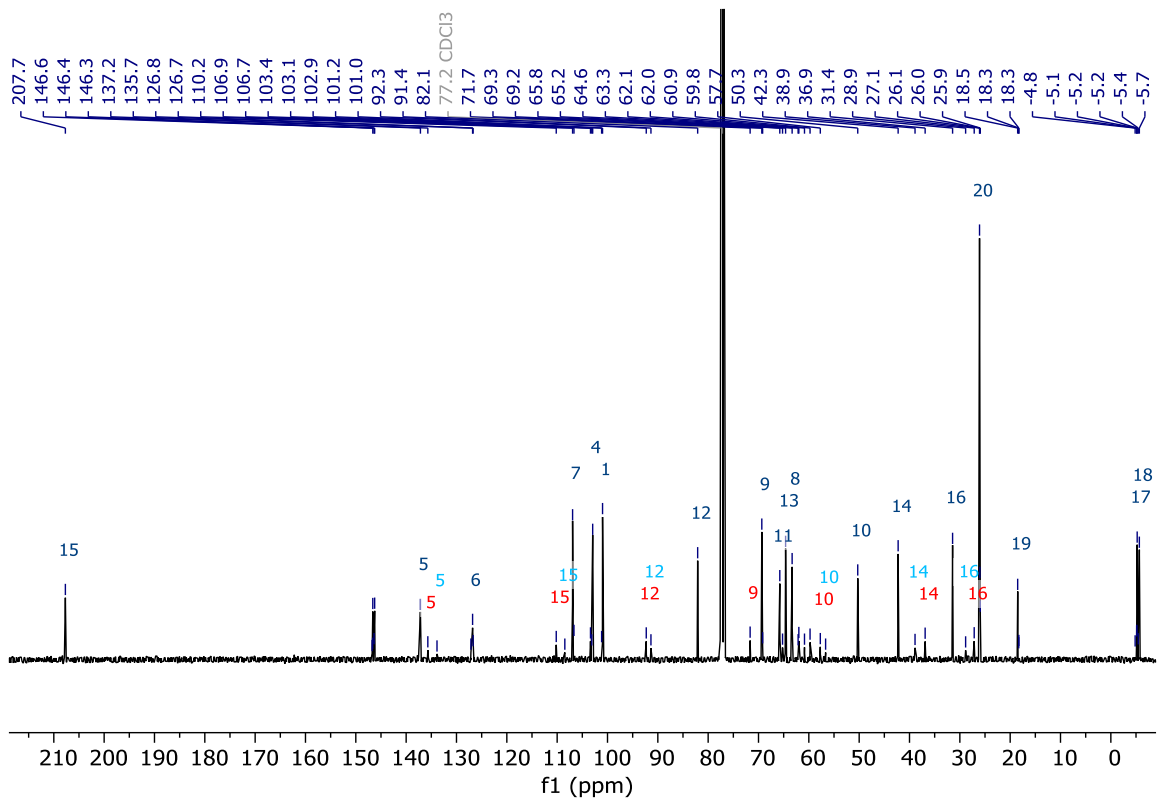
Lacton **150** ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C -NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl_3)

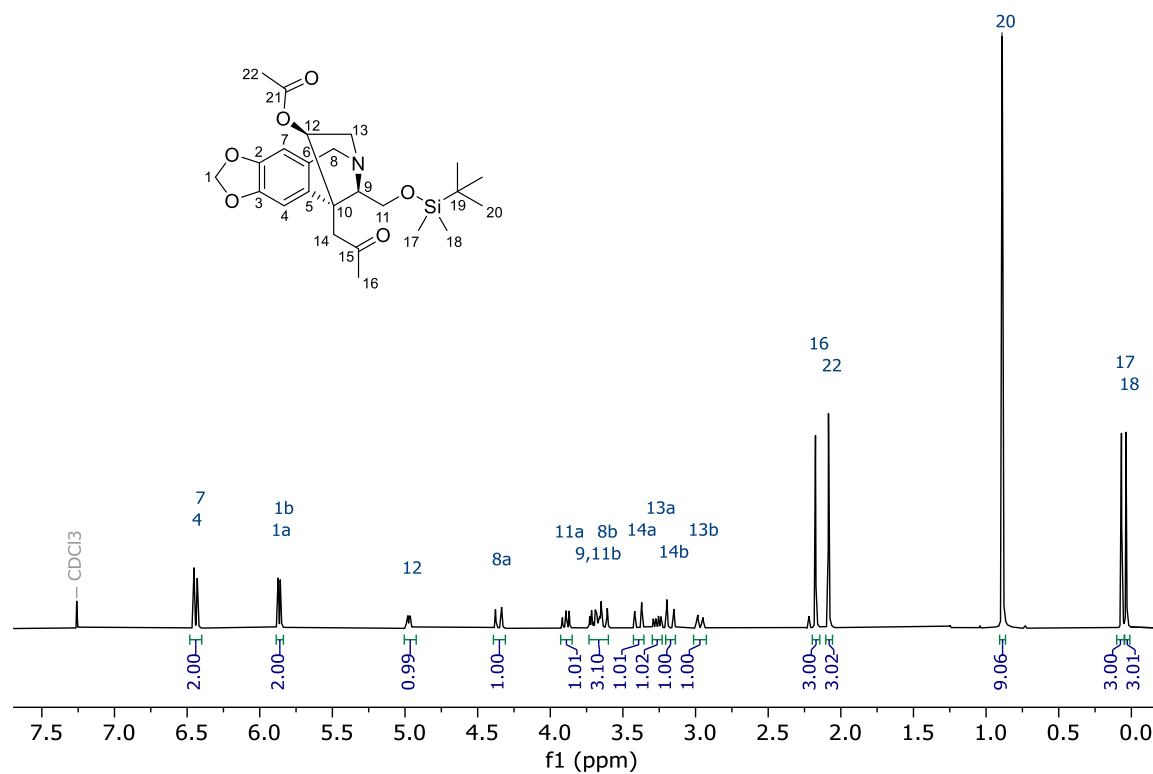
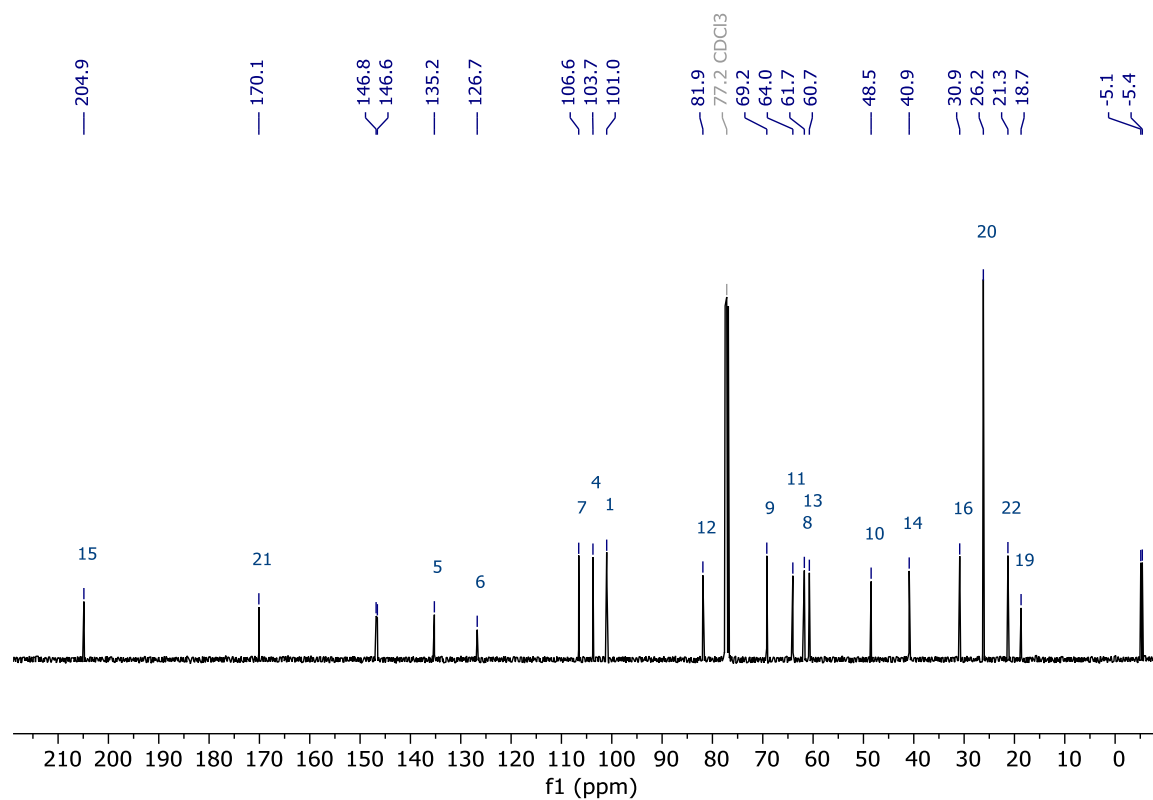
Lacton **200** $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (101 MHz, CDCl_3)

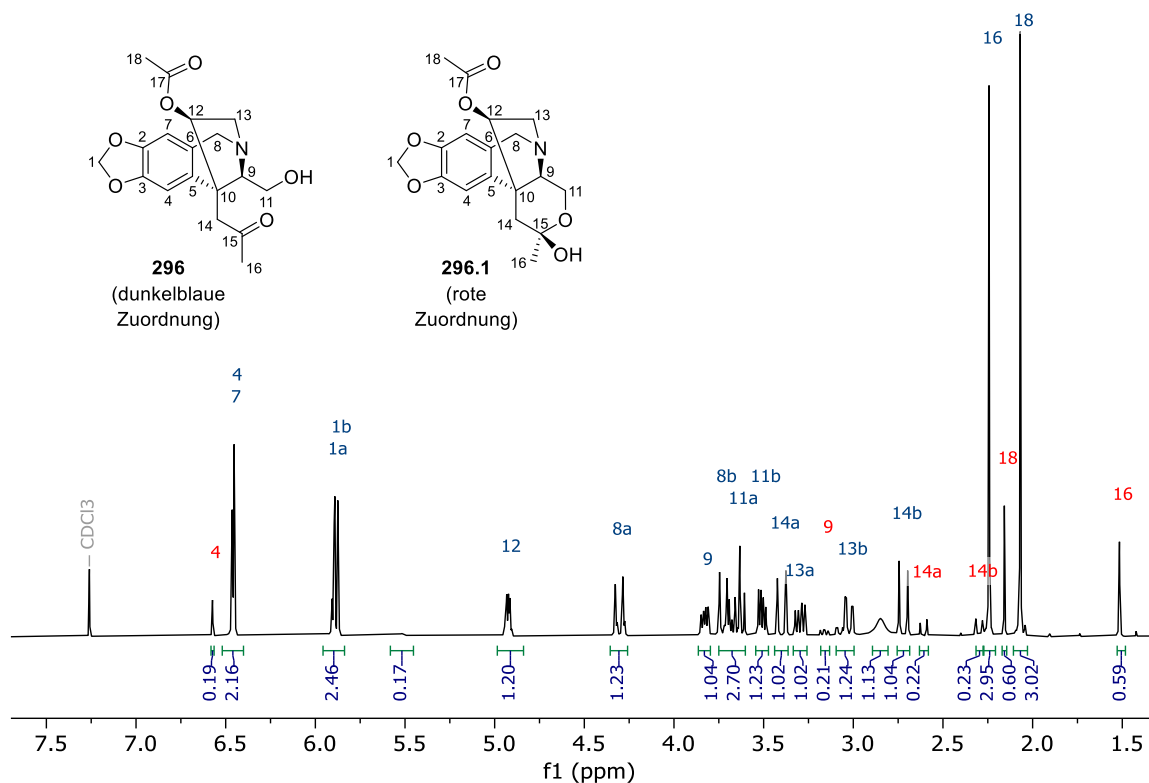
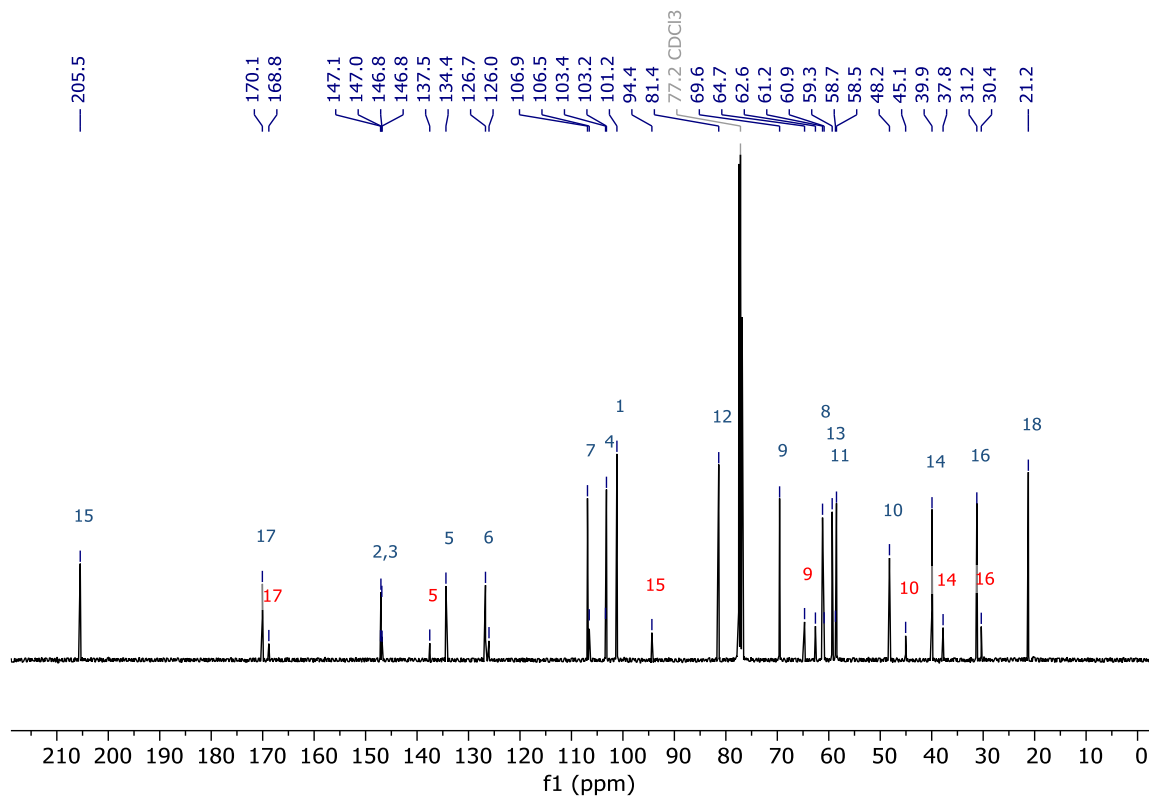
Methylester **203** $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (101 MHz, CDCl_3)

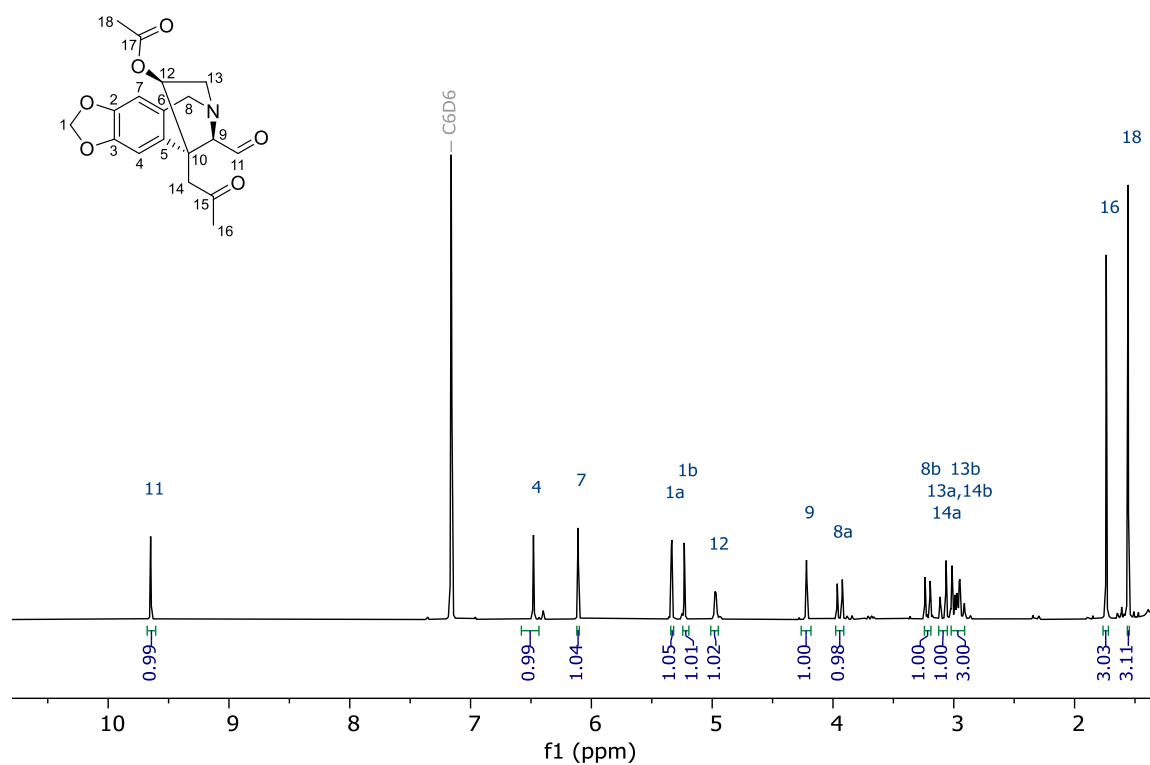
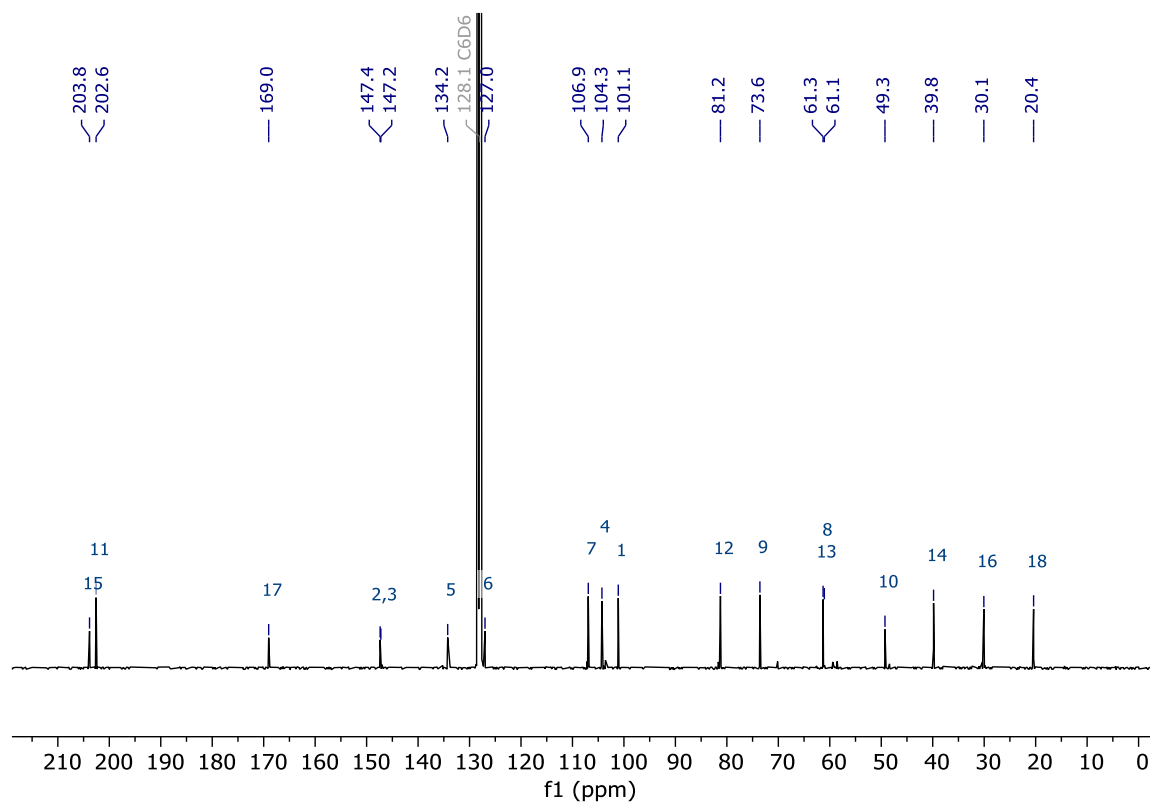
2-Methylenoxolan 168 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, C_6D_6) $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (101 MHz, C_6D_6)

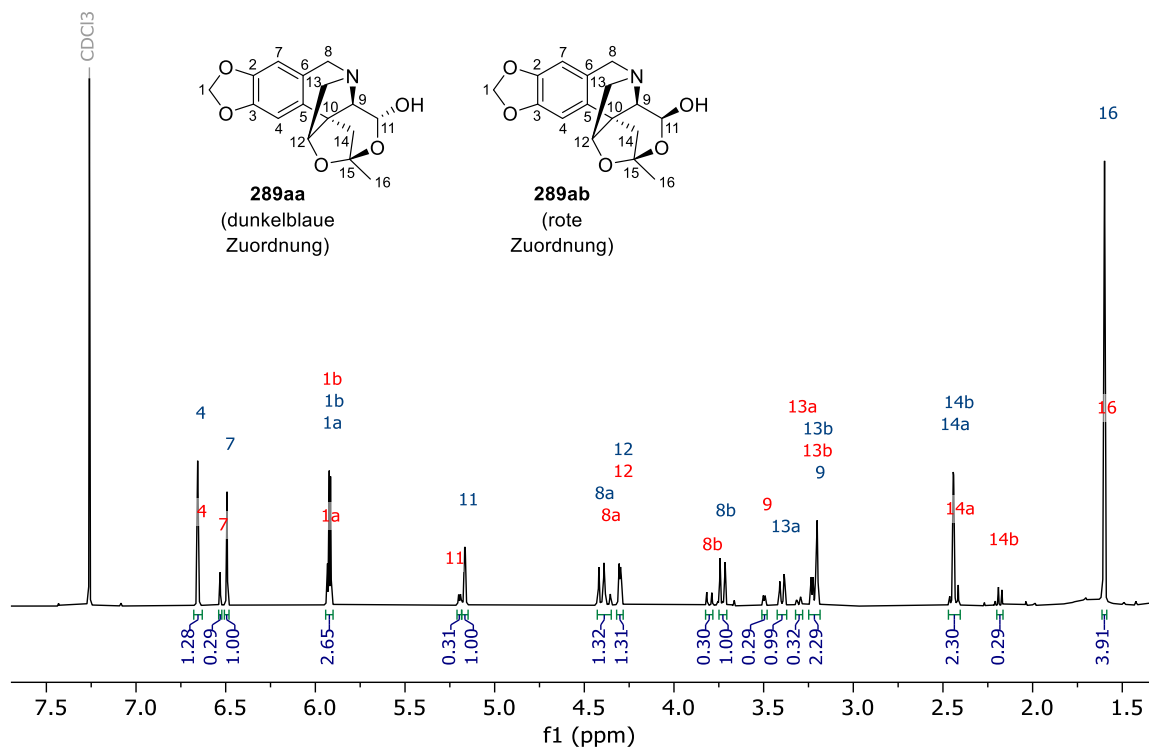
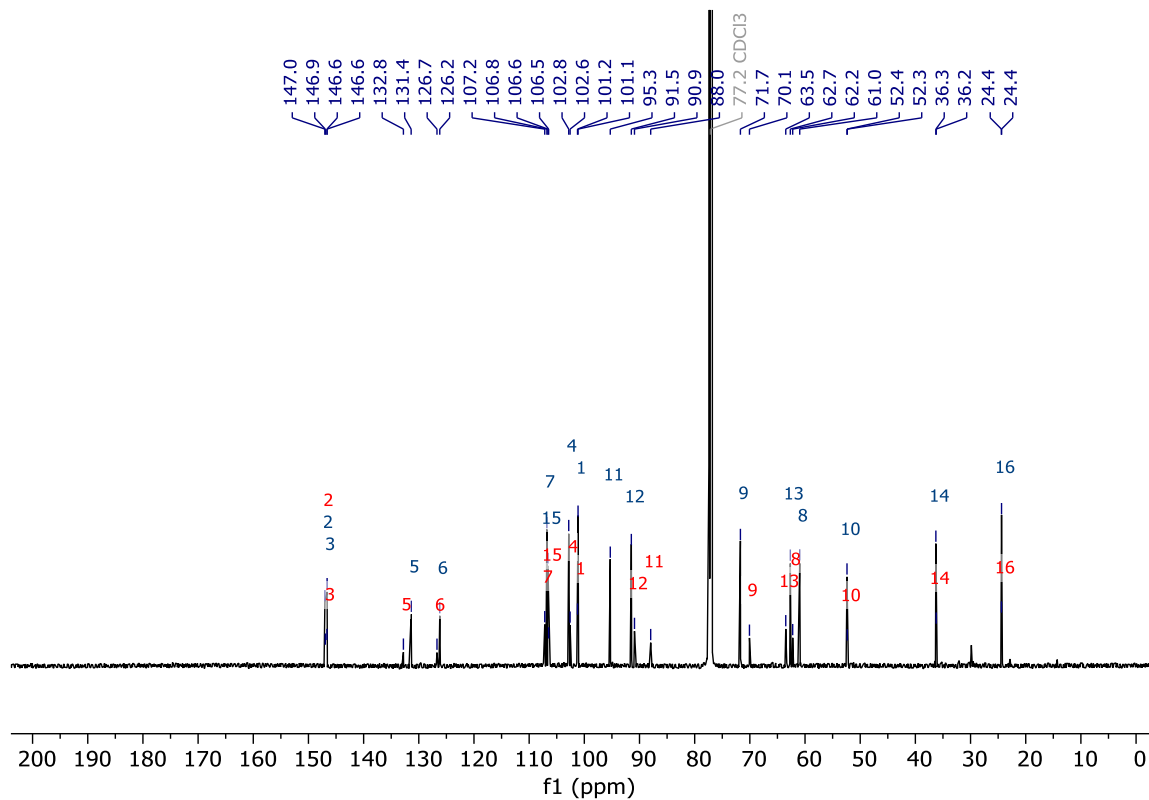
2-Methyl-2-oxolen 252 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (600 MHz, C_6D_6) $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (151 MHz, C_6D_6)

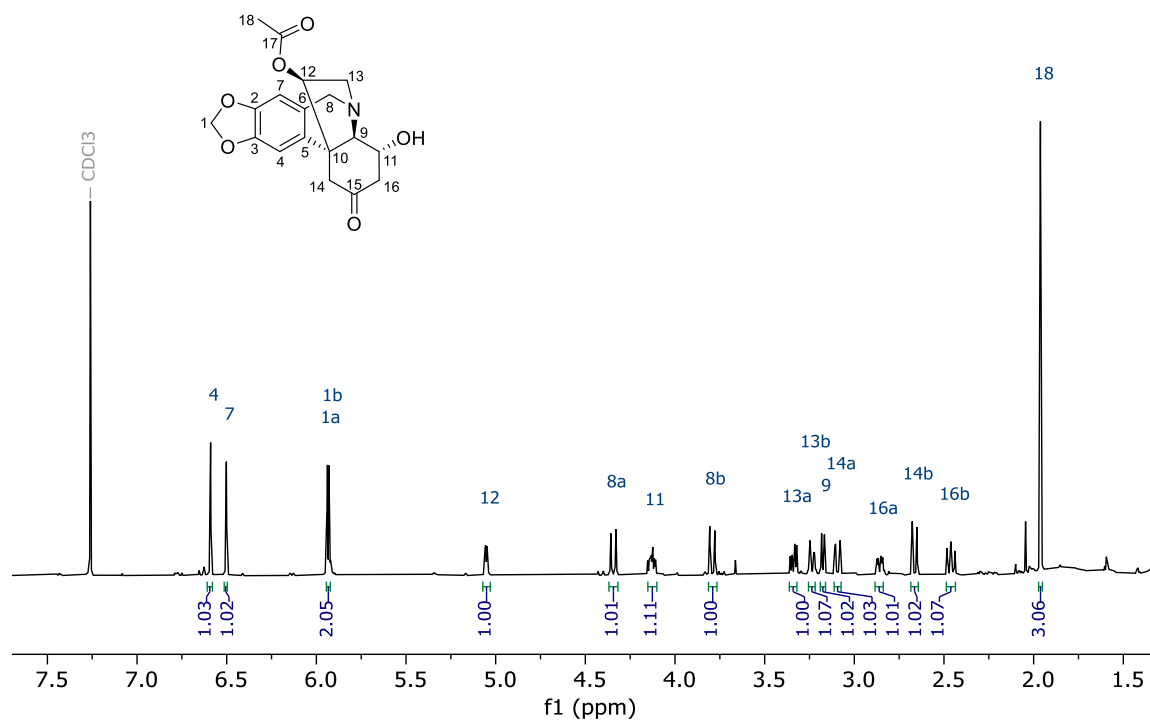
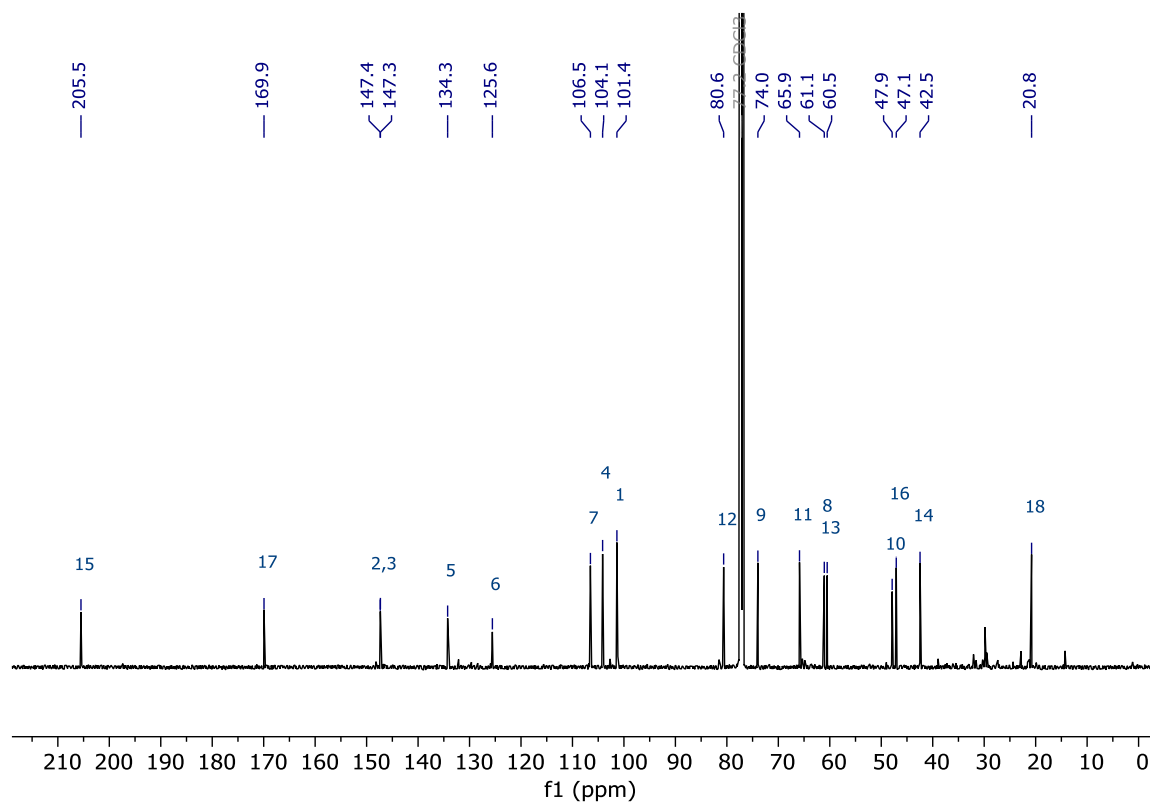
Hydroxyketon **254** im Gleichgewicht mit (**15R**)-**254.1** und (**15S**)-**254.2**¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃)⁴¹¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃)⁴¹⁴¹Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden lediglich alle Zuordnungen für das Keton **254** gezeigt.

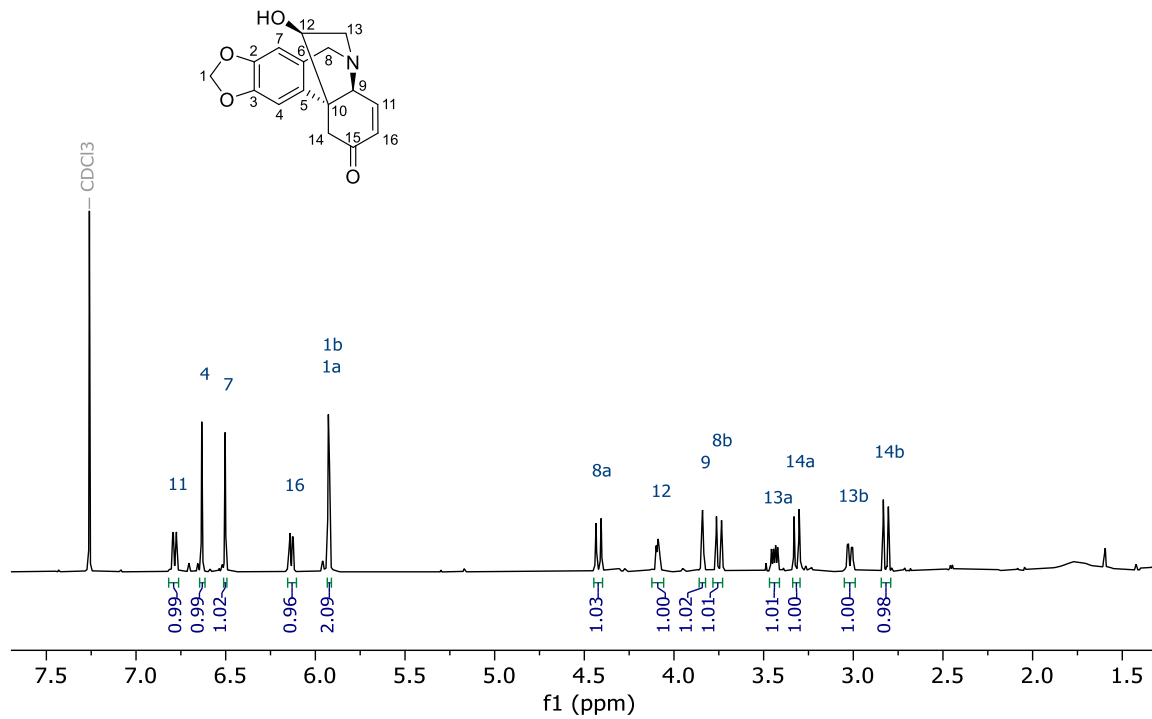
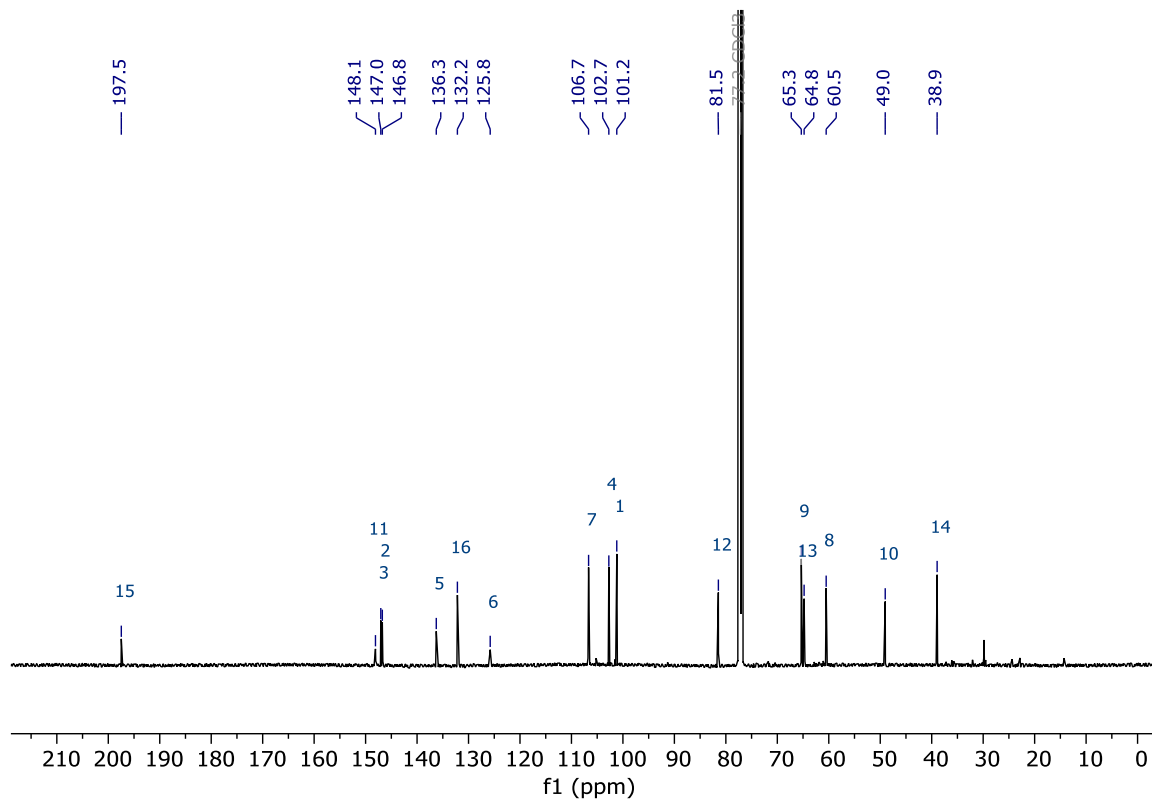
Acetat **295** ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C -NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl_3)

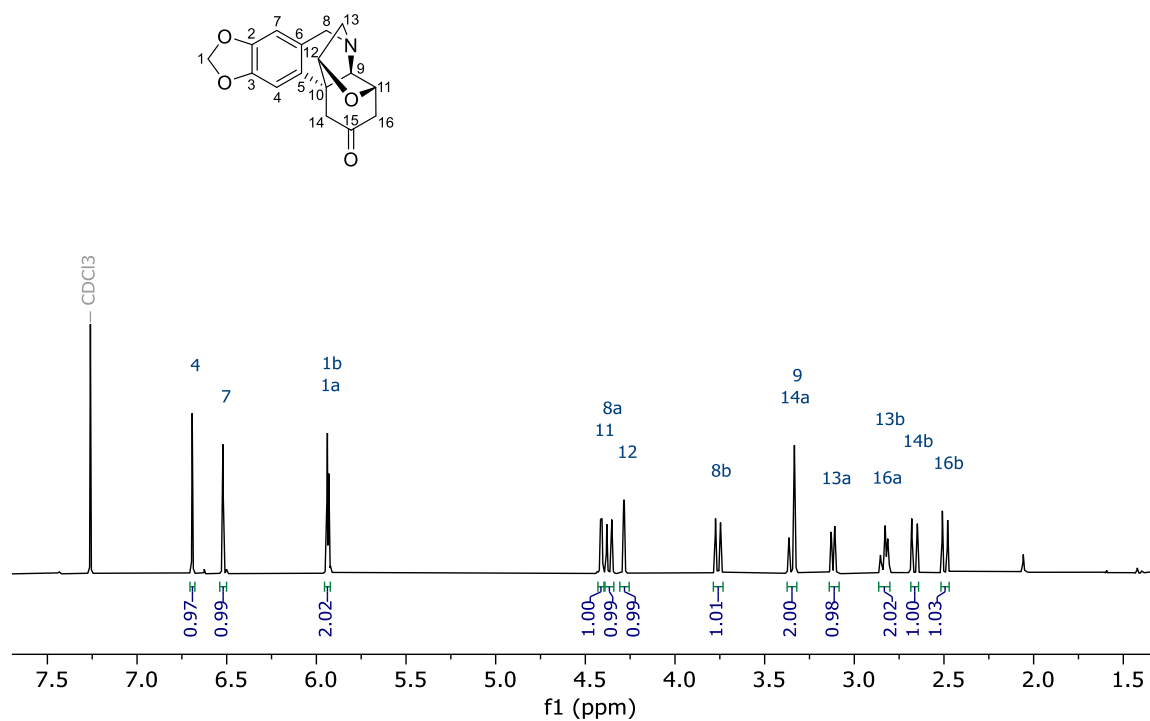
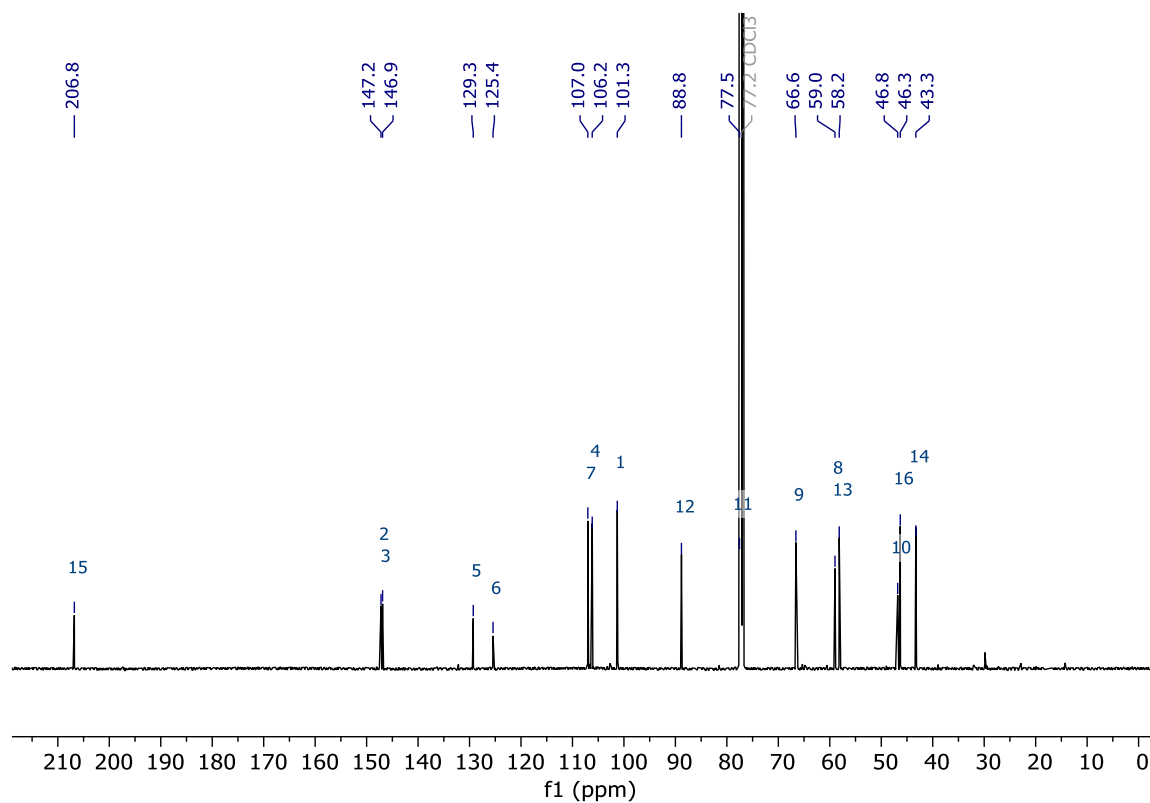
Hydroxyketon **296** im Gleichgewicht mit (**15*R***)-**296.1** ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3)⁴² ^{13}C -NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl_3)⁴²⁴²Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden lediglich alle Zuordnungen für das Keton **296** gezeigt.

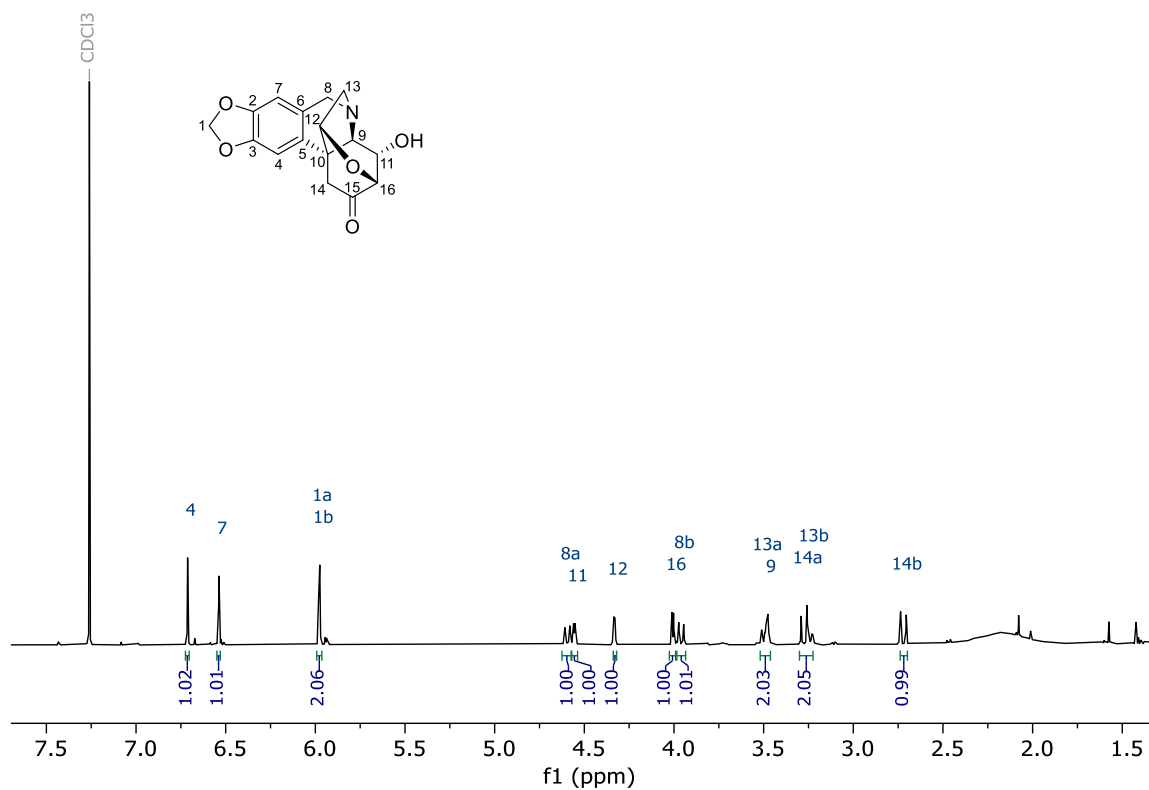
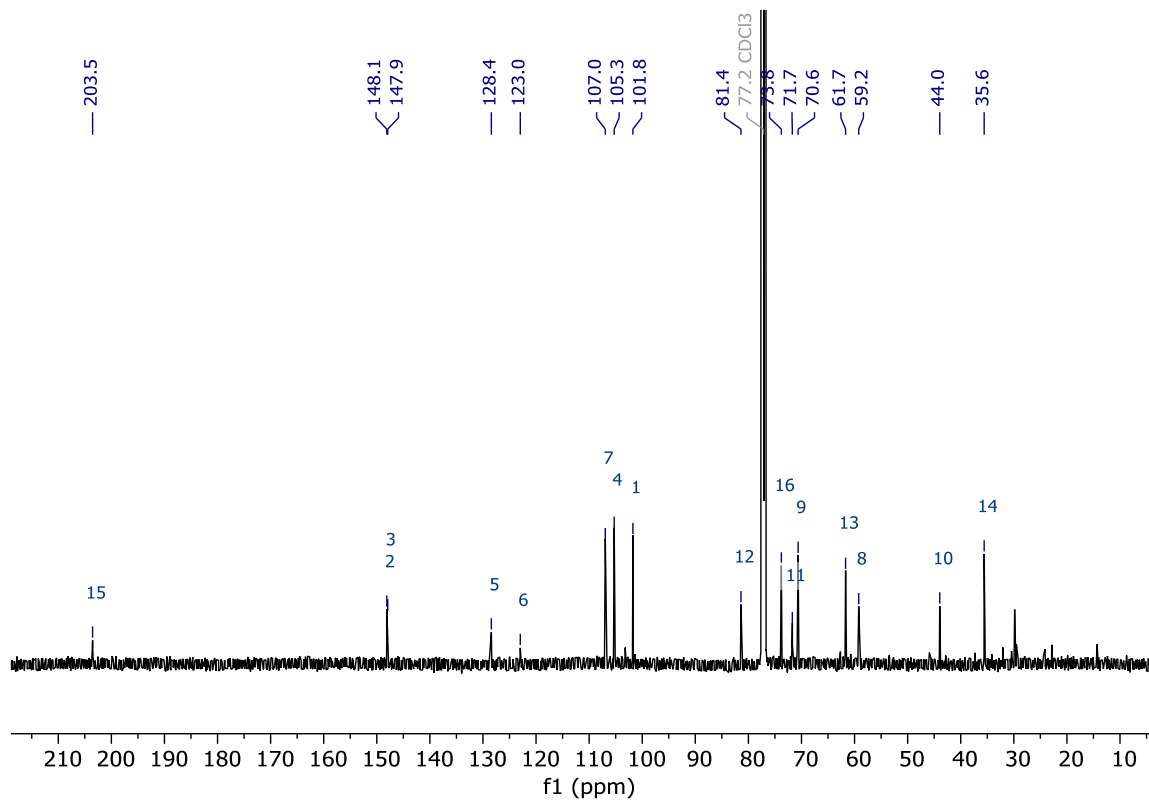
Aldehyd **297** (Rohprodukt) ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, C_6D_6) ^{13}C -NMR-Spektrum (101 MHz, C_6D_6)

Dioxeptanole (**11R**)-**289aa** und (**11S**)-**289ab** ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl_3) ^{13}C -NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl_3)

Hydroxycyclohexanon (**11R**)-**301** ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl_3) ^{13}C -NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl_3)

Cyclohexenon **225** ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl_3) ^{13}C -NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl_3)

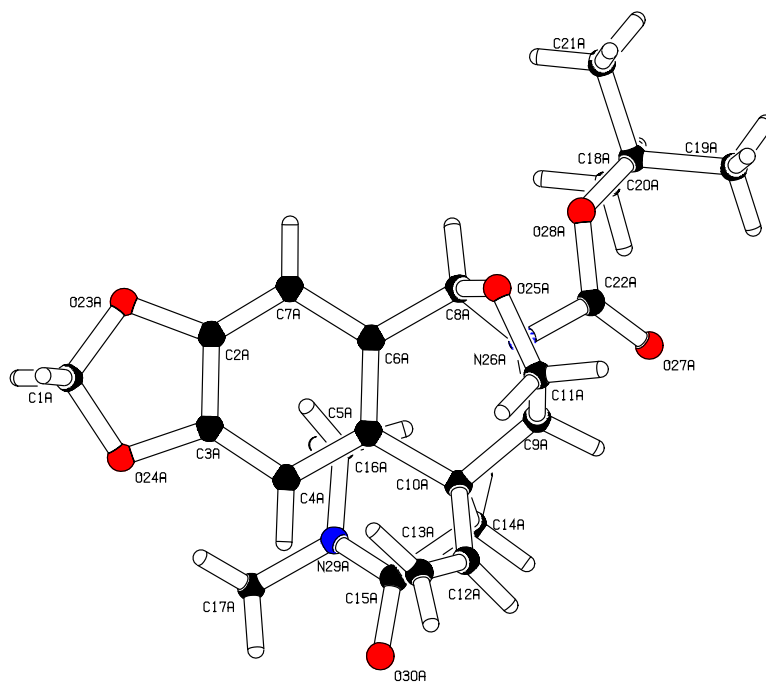
Oxazinan **327** ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl_3) ^{13}C -NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl_3)

Oxazepan (11*S*)-331 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (600 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (151 MHz, CDCl_3)

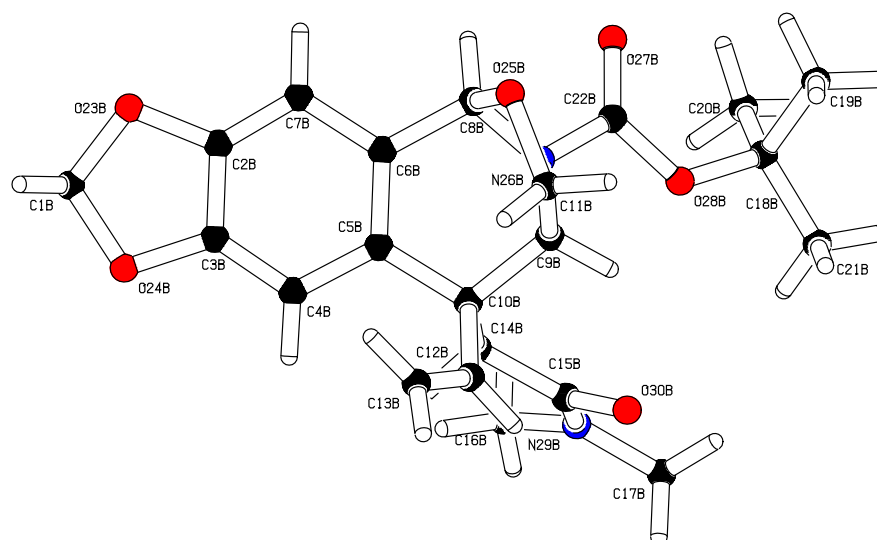
Kristallstrukturen

Oxazolidin 195

Konformer A:

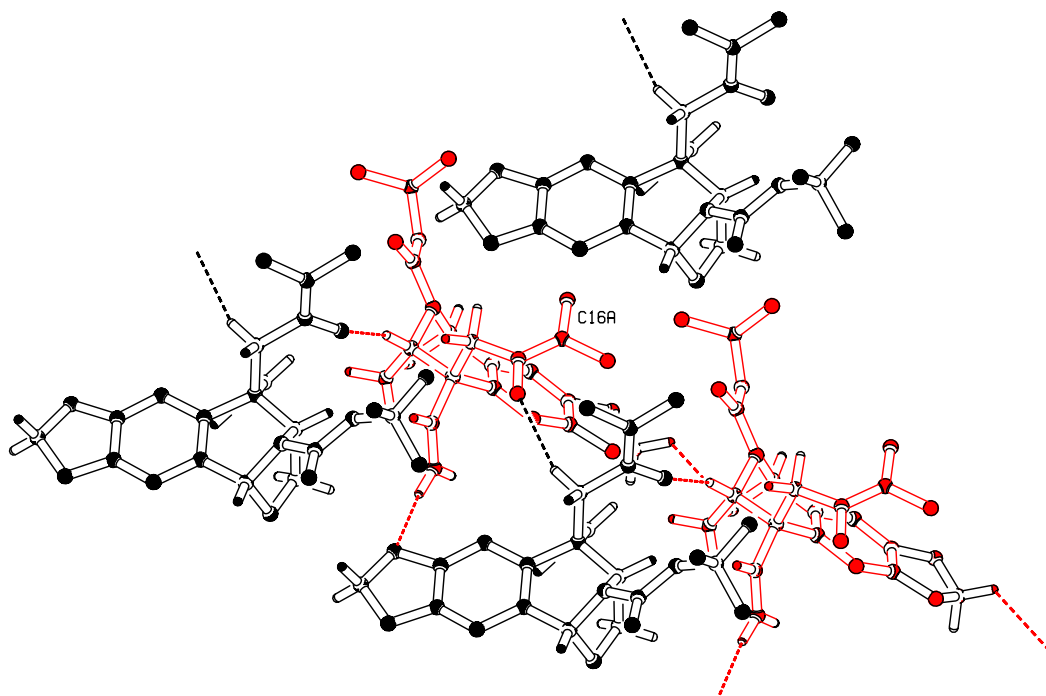
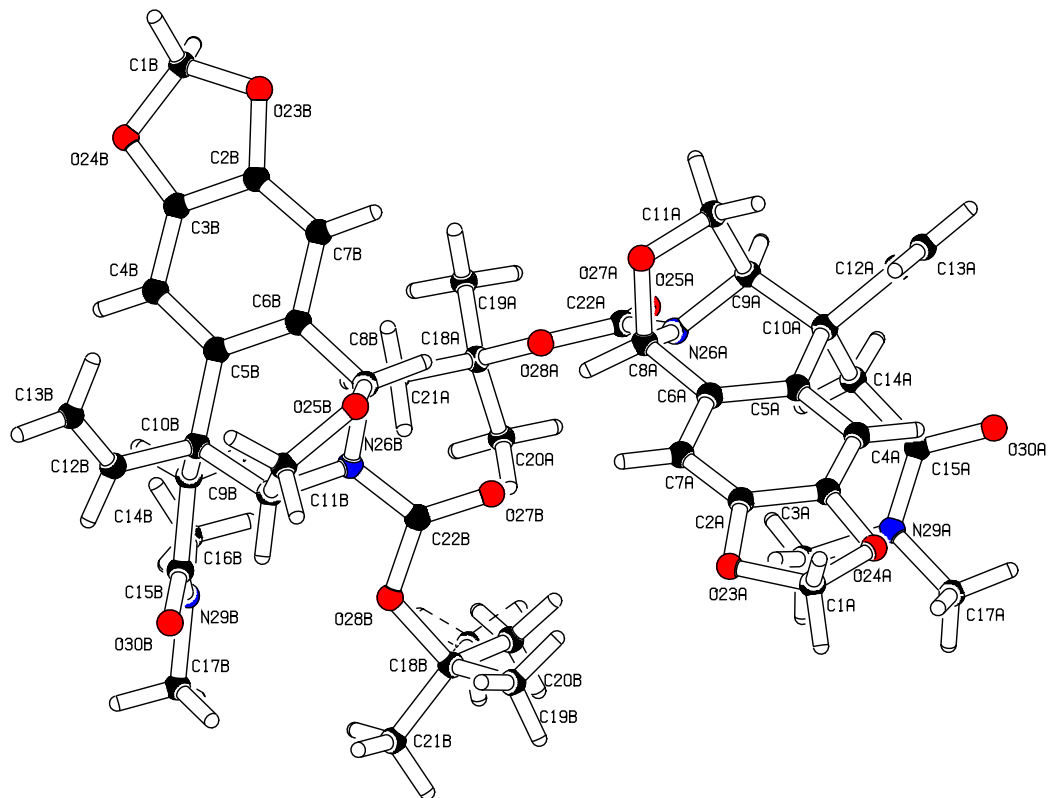


Konformer B:



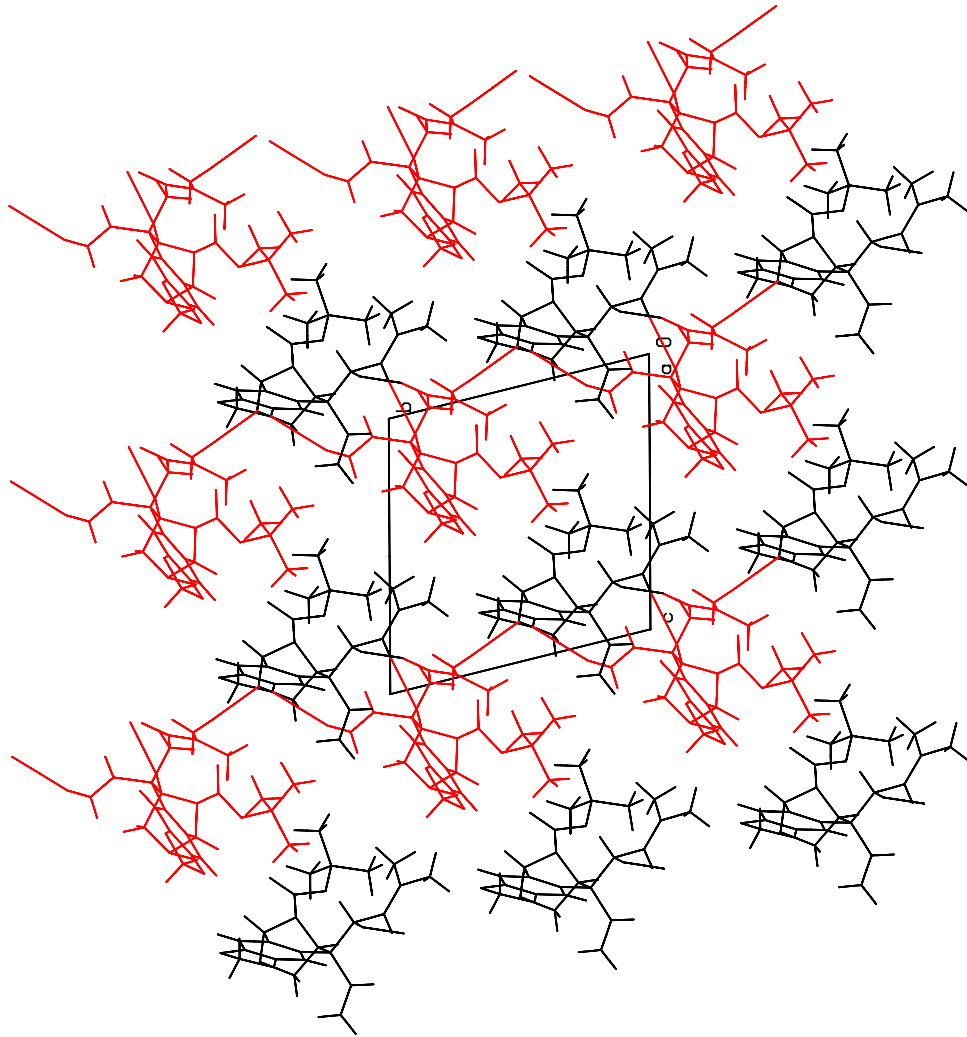
Oxazolidin 195

Relative Ausrichtung der Konformere A und B zueinander:

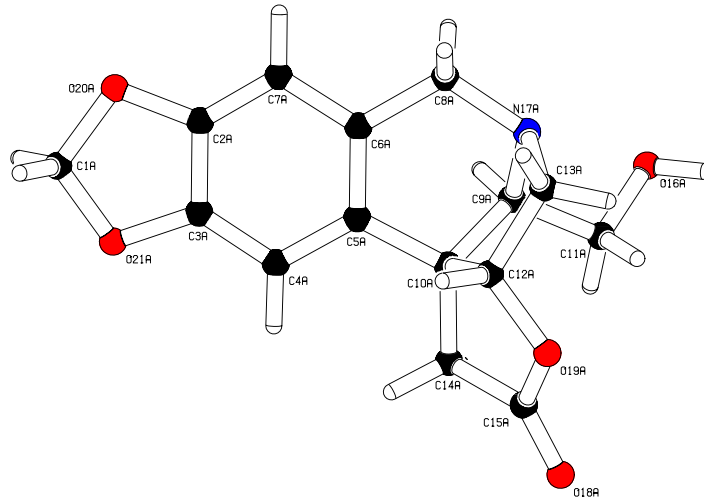


Oxazolidin 195

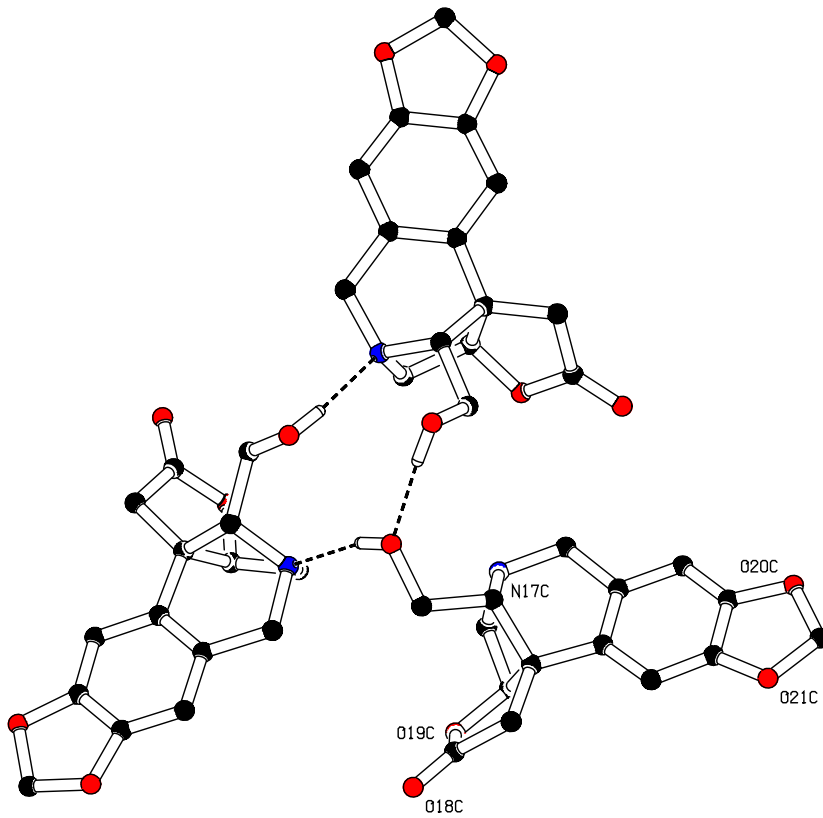
Kristallgitter mit Elementarzelle:



Lacton **200**

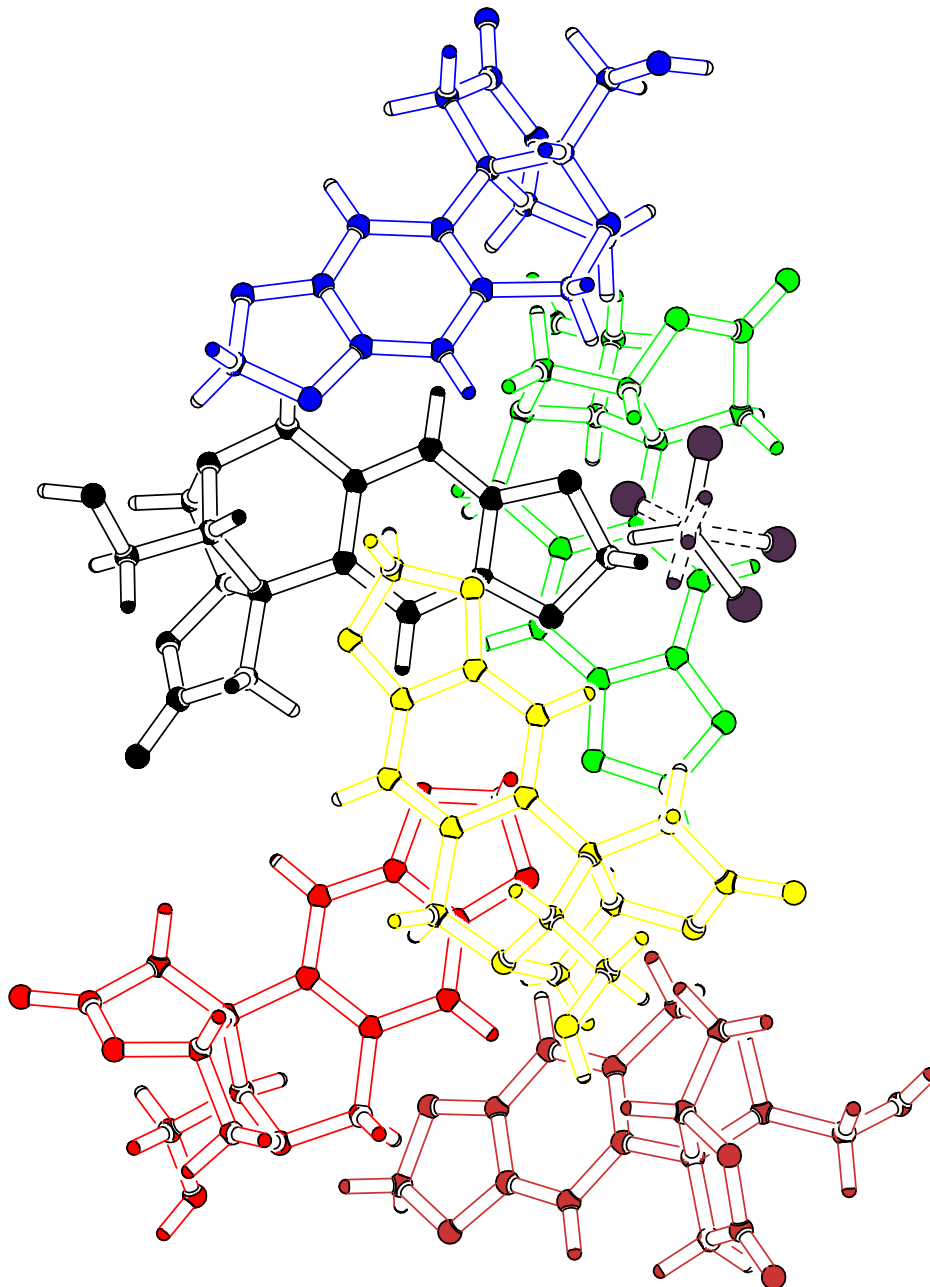


Trimer durch Wasserstoffbrückenbindungen:



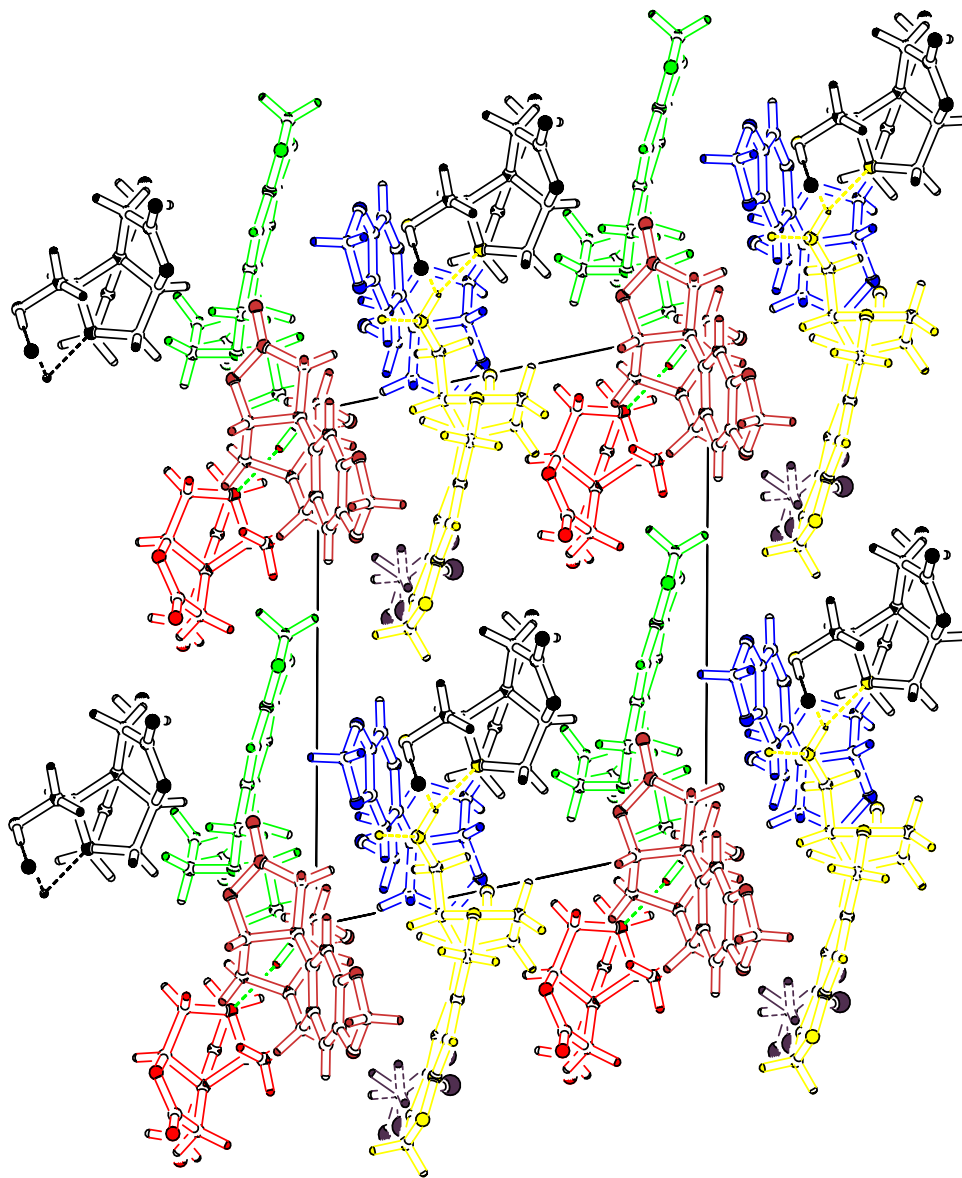
Lacton **200**

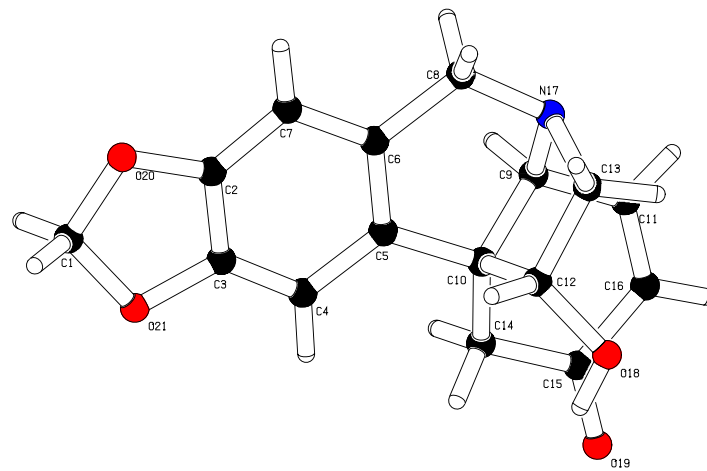
Sechs unabhängige Moleküle **200** innerhalb der Kristallstruktur:



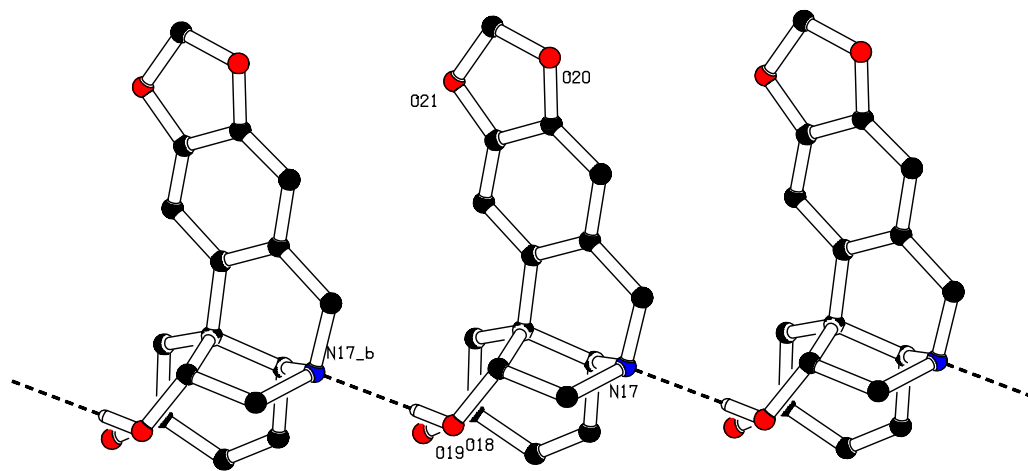
Lacton 200

Kristallgitter mit Elementarzelle:



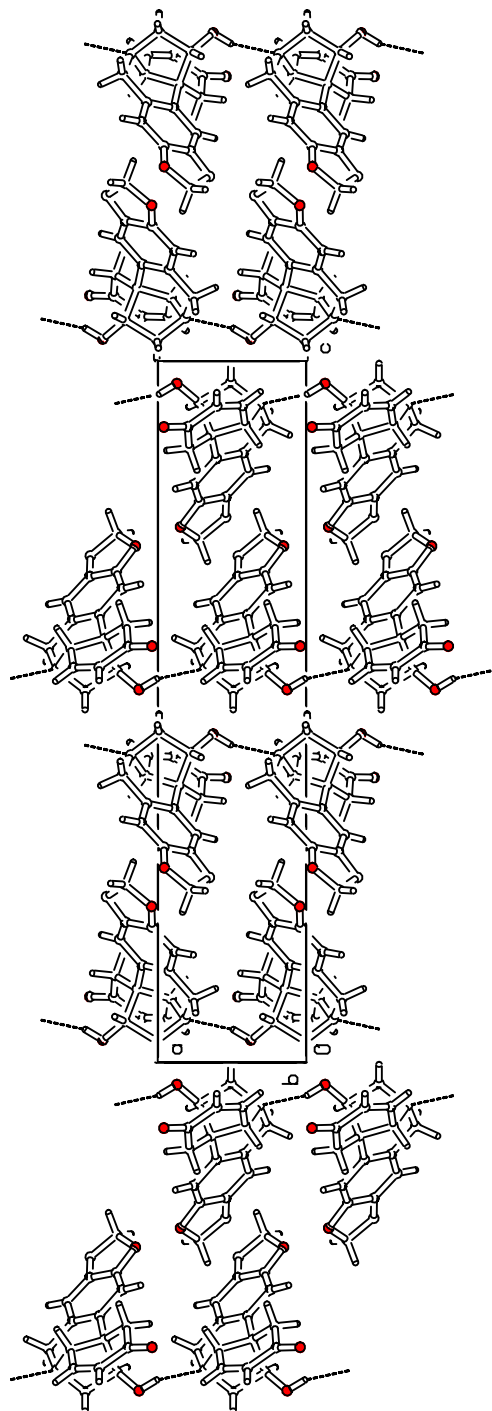
Cyclohexanon **225**

Stäbchenförmige Struktur durch Wasserstoffbrückenbindungen:



Cyclohexenon **225**

Kristallgitter mit Elementarzelle:



Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen schriftlichen und elektronischen Quellen sowie andere Hilfsmittel benutzt habe. Alle Ausführungen, die anderen Werken wörtlich oder sinngemäß entnommen wurden, habe ich kenntlich gemacht.

Mainz, den 05.11.2020

(Ort, Datum)

N. Kümmerer

(Nadine Kümmerer)