

**Aufbau des 3,3'-Spiroindolinfragments von Alkaloiden des
Strychnos-, Plumeran- und Aspidospermatyps durch
diastereoselektive Spirocyclisierung**

Vom Fachbereich Chemie
der Universität Hannover

Zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften

- Dr. rer. Nat. -

genehmigte

Dissertation

von

Dipl.-Chem. Jörn Krüger

geboren am 23. Mai 1969 in Celle

1999

Referent: Prof. Dr. G. G. Habermehl

Korreferent: Prof. Dr. H. C. Krebs

Tag der Promotion: 03.05.1999

Meinen Eltern

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von September 1995 bis März 1999 am Chemischen Institut der Tierärztlichen Hochschule Hannover unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. G. G. Habermehl.

Herrn Dr. R. Freund danke ich für die Überlassung des Themas. Mein besonderer Dank für die jederzeit freundliche Unterstützung und die zahlreichen nützlichen Anregungen gilt Herrn Prof. Dr. G. G. Habermehl.

Herrn Prof. Dr. H. C. Krebs danke ich herzlich für seine umgängliche Art und seine stets freundliche Unterstützung.

Für die Anfertigung der Kristallstrukturanalyse danke ich Herrn Dr. R. Wartchow.

Frau I. Helms und Herrn H. Haarstrich danke ich für die jederzeit schnelle Aufnahme der NMR-Spektren und besonders für ihr stetes Bemühen immer das bestmögliche Ergebnis aus der Messung zu erzielen.

Für das ausgezeichnete Arbeitsklima danke ich meinen Kolleginnen und Kollegen des Instituts.

Bei Frau U. Burmester, Frau C. Imrecke, Frau Dr. J. Schilling und Herrn G. Jungbluth möchte ich mich ausdrücklich für die vielen aufmunternden Worte und die vergnüglichen Kaffeepausen bedanken.

Besonders danke ich Herrn Dr. F. Hoyer für die außergewöhnlich gute Zusammenarbeit im Synthesecenter.

Für die langjährige Freundschaft während des Studiums danke ich Frau S. Müller, Herrn Dr. A. Czwalinna, Herrn Dr. M. Folchnandt, Herrn C. Oelker und Herrn S. Reimann.

Ebenfalls für seine Freundschaft bedanke ich mich bei Herrn Dr. D. Leinweber.

Mein ausdrücklicher Dank gilt Frau Dr. J. Schilling und Herrn Dr. D. Leinweber für das Korrekturlesen der Arbeit.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, durch deren Unterstützung mein Studium ermöglicht wurde und die mir jederzeit hilfreich zur Seite standen.

Abstract

Krüger, Jörn

Aufbau des 3,3'-Spiroindolinfragments von Alkaloiden des Strychnos-, Plumeran- und Aspidospermatyps durch diastereoselektive Spirocyclisierung

Schlagwörter: Indolenine, Indole, Spirocyclisierung

In der vorliegenden Arbeit gelang durch Variation des zur Spirocyclisierung verwendeten Elektrophils die Darstellung 12 verschiedener 3,3'-Spiroindolenine aus 64 in schlechten bis ausgezeichneten Ausbeuten. In allen Fällen wurden mäßige Diastereomerenüberschüsse von 20-35 % erzielt. *Via* N(1)-Methylierung, C(10)-Acetylierung und anschließender Hydrierung der exocyclischen Doppelbindung bei gleichzeitiger Hydrogenolyse der chiralen Hilfsgruppe konnten hieraus auf direkte und einfache Weise die Carbonsäuren 109 in sehr guter Ausbeute synthetisiert werden. Für die Gesamtsequenz wurden die besten Ergebnisse mit Mtr-Cl (66) erreicht: Ausgehend von 44 gelang die Synthese von 110 in einer hervorragenden Gesamtausbeute von 73 %. Auch bei der Verwendung von Pmc-Cl (67) ergab sich ein gutes Gesamtergebnis von 51 %. Durch Behandlung von 110 mit TFA/Thioanisol konnte 118 in 71 % Ausbeute hergestellt werden.

Vollständige Hydrierung des Indolingerüsts von 110 lieferte 117 als kristallisierbaren Feststoff. Durch Röntgenstrukturanalyse von 117 konnten die relativen Konfigurationen an C(2), C(2') und C(3) aufgeklärt und die Ergebnisse der NOE-Experimente bestätigt werden. Alle Versuche zur Decarboxylierung oder Decarbonylierung von 110 bzw. 118 und anschließenden Cyclisierung scheiterten.

Spirocyclus 146 konnte aus 44 durch Formylierung zu 145, Behandlung mit Triethyloxonium-tetrafluoroborat und Spirocyclisierung mit TFAA dargestellt werden. Die Überführung von 146 in 153 durch säurekatalysierten Alkoholaustausch mißlang ebenso wie alle Versuche zur Synthese des chiralen Imidates 162 und Thioimidates 170.

Abstract

Krüger, Jörn

Synthesis of the 3,3'-spiroindoline fragment of alkaloids of the strychnos-, plumeran- and aspidospermatypes by diastereoselective spirocyclization

Keywords: : Indolenines, Indoles, Spirocyclization

In the paper presented the synthesis of 12 different 3,3'-spiroindolenines could be achieved from **64** producing poor to excellent yields by varying the electrophiles used for the spirocyclization. Moderate diastereoisomer surpluses of 20-35 % were achieved in all cases. Very good yields of carboxylic acids **109** could be synthesized simply and directly via N(1)-methylation, C(10)-acetylation and subsequent hydration of the exocyclic double bond by simultaneous hydrogenolysis of the chiral auxiliary group. The best results for the total sequence were achieved with Mtr-Cl (**66**): Taking **44** as a starting point it was possible to synthesize **110** with an outstanding total yield of 73 %. Another good result (51 %) was achieved using Pmc-Cl (**67**). By treating **110** with TFA/Thioanisole **118** could be achieved with 71 % yield.

117 was produced as crystallisable substance by completely hydrating the indoline structure. By analysing the X-ray structure of **117** it was possible to solve the relative configurations of C(2), C(2') and C(3) and confirm the NOE-experiments.

All trials to decarboxylate or decarbonylate **110** or **118** respectively and subsequent cyclization failed.

Using **44** as a basis it was possible to synthesize **146** by formylation to **145**, treatment with Triethyloxonium fluoroborate and spirocyclization with TFAA. The transformation of **146** into **153** by acid catalyzed alcohol exchange was equally unsuccessful as all trials to synthesize the chiral imidate **162** and thioimidate **170**.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Allgemeine Einführung	1
1.2. Aufgabenstellung	11
2. Theoretischer Teil	12
2.1. Synthese der zur diastereoselektiven Spirocyclisierung benötigten Edukte	12
2.1.1. Darstellung der chiralen Hilfsgruppe	12
2.1.2. Darstellung von 2-Methyltryptamin (44)	15
2.1.2.1. Synthese von 44 aus 2-Methylindol (45)	15
2.1.2.2. Synthese von 44 aus Phenylhydrazin (14) und 5-Chlorpentanon (49)	17
2.1.2.3. Darstellung methoxysubstituierter 2-Methyltryptamine	19
2.1.2.4. Synthese der nicht kommerziell erhältlichen Elektrophile	20
2.1.2.4.1. Darstellung von ω -Acetophenonsulfonylchlorid (60)	20
2.1.2.4.2. Darstellung von <i>p</i> -Toluolsulfinsäurechlorid (62)	21
2.2. Diastereoselektive Spirocyclisierung von 2-Methyltryptamin (44) zu 3,3'-Spiroindoleninen	22
2.3. N(1)-Methylierung und C(10)-Acetylierung der Spiroindolenine	31
2.4. Katalytische Hydrierung der 1-Phenylethylester	35
2.4.1. Hydrierung der Sulfonsäureamide mit Pd/BaSO ₄	35
2.4.2. Reaktion von Cyanamid 108 mit H ₂ und Pd/BaSO ₄ in Essigsäureethylester/Methanol	38
2.4.3. Hydrierung von 100 mit Palladium auf Aktivkohle	40
2.5. Darstellung von Aminosäure 118	42

2.6.	Versuche zur oxidativen Decarboxylierung von Carbonsäure 110 und Aminosäure 118	44
2.6.1.	Versuche mit <i>tert</i> -Butylhypochlorit	44
2.6.2.	Decarboxylierungsversuche mit Blei(IV)-acetat	46
2.6.3.	Versuche zur Halodecarboxylierung von Carbonsäure 110	48
2.7.	Versuche zur Decarbonylierung und Iminiumionen-Cyclisierung	49
2.7.1.	Versuche mit Phosphoroxychlorid	50
2.7.2.	Versuche zur Aktivierung von Carbonsäure 110 und Aminosäure 118	51
2.7.2.1.	Darstellung von Carbonsäurechlorid 134	51
2.7.2.2.	Weitere Versuche zur Aktivierung von Carbonsäure 110	54
2.7.2.3.	Versuche zur Aktivierung von Aminosäure 118	55
2.7.3.	Versuche zur Decarbonylierung mit Trifluormethansulfonsäure bzw. Triflaten	56
2.7.3.1.	Umsetzung von Carbonsäurechlorid 134 mit Trifluormethansulfonsäure bzw. Silbertriflat	56
2.7.3.2.	Umsetzung von Carbonsäure 110 mit Trifluormethansulfonsäurechlorid/Silbertriflat bzw. Imidazoltriflat	58
2.8.	Versuche zur Synthese von <i>O</i>-alkylsubstituierten Spiroindoleninen	59
2.8.1.	Versuche zur Synthese von chiralen <i>O</i>-alkylsubstituierten Spiroindoleninen durch Alkoholaustausch	59
2.8.1.1.	Formylierung von 2-Methyltryptamin (44)	59
2.8.1.2.	Darstellung von <i>O</i> -Ethylspirocyclus 146	60
2.8.1.3.	Versuche zur Spirocyclisierung von 147 durch Umsetzung mit Sulfonsäurechloriden	64
2.8.1.4.	Versuche zur Darstellung von Spirocyclus 153 durch Umsetzung von 146 mit (-)-Menthol	65
2.8.2.	Versuche zur Synthese und Spirocyclisierung chiraler Imidate und Thioimidate	67
2.8.2.1.	Versuche zur Synthese chiraler Formimidate aus 2-Methyltryptamin (44)	67
2.8.2.1.1.	Darstellung von 1-Phenylethylformiat (156) und (-)-Menthylformiat (157)	67
2.8.2.1.2.	Darstellung von Thioformiat 159	68

2.8.2.1.3. Versuche zur Darstellung und Spirocyclisierung von Imidaten aus 2-Methyltryptamin (44)	69
2.8.2.2. Versuche zur Synthese von Imidaten und Thioimidaten durch Alkylierung von Formamid 145 bzw. Thioformamid 167	71
2.8.2.2.1. Darstellung von Thioamid 167	71
2.8.2.2.2. Umsetzungen von 145 und 167 mit (<i>S</i>)-(-)-2-(Trifluormethylsulfonyloxy)-propionsäureethylester (168)	71
2.8.2.3. Versuche zur Synthese von Imidaten aus Isocyanid 171	72
2.8.2.3.1. Darstellung von Isocyanid 171 aus Formamid 145	72
2.8.2.3.2. Umsetzung von Isocyanid 171 mit Alkoholen unter Kupfersalz-Katalyse	73
3. Zusammenfassung und Ausblick	74
4. Experimenteller Teil	81
4.1. Allgemeine Bemerkungen	81
4.1.1. Analytische Methoden	81
4.1.1.1. ¹ H-NMR-Spektren	81
4.1.1.2. ¹³ C-NMR-Spektren	81
4.1.1.3. Massenspektren	82
4.1.1.4. Hochaufgelöste Massenspektren	82
4.1.1.5. Infrarotspektren	82
4.1.1.6. Ultraviolettspektren	83
4.1.1.7. Elementaranalysen	83
4.1.1.8. Schmelzpunkte	83
4.1.2. Chromatographische Methoden	83
4.1.2.1. Präparative Säulenchromatographie	83
4.1.2.2. Mitteldruck-Säulenchromatographie	84
4.1.2.3. Analytische Dünnschichtchromatographie	84
4.1.3. Lösungsmittel und Chemikalien	84
4.2. Beschreibung der Versuche	85
4.2.1. Synthese von Glyoxylsäureester 39 aus 1-Phenylethanol (40)	85

4.2.1.1.	Säurekatalysierte Kondensation von 1-Phenylethanol (40) mit Bromessigsäure (41)	85
4.2.1.2.	Reaktion von Bromacetat 42 mit Silbernitrat	86
4.2.1.3.	Darstellung von Glyoxylsäureester 39	87
4.2.2.	Synthese von 2-Methyltryptamin (44) aus 2-Methylindol (45)	89
4.2.2.1.	Darstellung von <i>N,N</i> -Dimethyl-2-nitroethylenamin (46)	89
4.2.2.2.	Darstellung von 2-Methyl-3-(2-nitroethenyl)-1H-indol (47) aus 2-Methylindol (45)	90
4.2.2.3.	Boranatreduktion von 2-Methyl-3-(2-nitroethenyl)-1H-indol (47)	91
4.2.2.4.	Darstellung von 2-Methyltryptamin (44) durch palladiumkatalysierte Hydrierung von 48	93
4.2.3.	Darstellung von 2-Methyltryptaminen durch <i>Fischer`sche</i> Indolsynthese	94
4.2.3.1.	Darstellung von 2-Methyltryptamin (44) durch <i>Fischer`sche</i> Indolsynthese	94
4.2.3.2.	Darstellung von methoxysubstituierten 2-Methyltryptaminen durch <i>Fischer`sche</i> Indolsynthese	95
4.2.4.	Synthese von Elektrophilen für die diastereoselektive Spirocyclisierung	97
4.2.4.1.	Darstellung von ω -Acetophenonsulfonylchlorid (60)	97
4.2.4.2.	Darstellung von <i>p</i> -Toluolsulfinsäurechlorid (62)	97
4.2.5.	Diastereoselektive Spirocyclisierung von 2-Methyltryptamin (44)	99
4.2.5.1.	Weitere Spirocyclisierungsversuche	118
4.2.6.	N(1)-Methylierung und C(10)-Acetylierung der Spiroindolenine	119
4.2.7.	Palladiumkatalysierte Hydrierung der 1-Phenylethylester	135
4.2.8.	Darstellung von Aminosäure 118	145
4.2.9.	Versuche zur Decarboxylierung von Carbonsäure 110 und Aminosäure 118	146
4.2.9.1.	Darstellung von <i>tert</i> -Butylhypochlorit	146
4.2.9.2.	Umsetzungen mit <i>tert</i> -Butylhypochlorit	147
4.2.9.3.	Umsetzungen mit Blei(IV)-acetat und Kupfer(II)-acetat	147
4.2.10.	Versuche zur Halodecarboxylierung von Carbonsäure 110	149
4.2.10.1.	Umsetzungen mit Blei(IV)-acetat und N-Chlorsuccinimid	149
4.2.10.2.	Umsetzungen mit Blei(IV)-acetat und Lithiumchlorid	149
4.2.11.	Versuche zur Überführung von Carbonsäure 110 und Aminosäure 118 in die Säurechloride 134 bzw. 139	149

4.2.11.1. Versuche mit PCl_3	149
4.2.11.2. Versuche mit PCl_5	150
4.2.11.3. Versuche mit Cyanurchlorid	150
4.2.11.4. Versuche mit Tetrachlorkohlenstoff/Triphenylphosphin	150
4.2.11.5. Versuche mit Thionylchlorid	151
4.2.11.6. Darstellung von Carbonsäurechlorid 134 durch Reaktion von 110 mit Thionylchlorid/Pyridin	151
4.2.11.7. Versuche mit Oxalylchlorid	153
4.2.12. Versuche zur Darstellung von aktivierten Carbonsäurederivaten aus Carbonsäure 110	153
4.2.12.1 Umsetzung von Carbonsäure 110 mit Carbonyldiimidazol	153
4.2.12.2 Umsetzung von Carbonsäure 110 mit Triphenylphosphindibromid	154
4.2.13. Versuche zur Decarboxylierung und Iminiumionen-Cyclisierung von Carbonsäure 110, Carbonsäurechlorid 134 und Aminosäure 118	154
4.2.13.1. Umsetzungen von Carbonsäure 110 bzw. Aminosäure 118 mit Phosphoroxychlorid	154
4.2.13.2 Umsetzung von Carbonsäure 110 mit TFA/Thioanisol und Phosphoroxychlorid	156
4.2.13.3. Umsetzung von Carbonsäure 110 mit Trifluormethansulfonsäurechlorid und Silbertriflat	156
4.2.13.4. Umsetzung von Carbonsäure 110 mit Imidazoltriflat	157
4.2.13.5. Umsetzungen von Säurechlorid 134 mit Silbertrifluormethansulfonat bzw. Trifluormethansulfonsäure	157
4.2.14. Darstellung von Carbonsäure 117 durch katalytische Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle	158
4.2.15. Versuche zur Darstellung von O-alkylsubstituierten Spirocyclen 36	163
4.2.15.1. Formylierung von 2-Methyltryptamin (44)	163
4.2.15.2. Versuche zur Spirocyclisierung von Formamid 145 zu den in C(2')-Stellung O-ethylsubstituierten Spirocyclen 36	164
4.2.15.3. Spirocyclisierung mit Trifluoressigsäureanhydrid als Elektrophil	165
4.2.15.4. Verwendung von Sulfonsäurechloriden als Elektrophil	169
4.2.15.5. Umsetzung von Spirocyclen 146 mit (-)-Menthol unter Säurekatalyse	173
4.2.16. Versuche zur Darstellung und Spirocyclisierung von Imidaten und Thioimidaten aus 2-Methyltryptamin (44)	174

4.2.16.1. Darstellung von <i>rac</i> -1-Phenylethylformiat (156)	174
4.2.16.2. Formylierung von (-)-Menthol (158)	175
4.2.16.3. Darstellung von Thioformiat 159	176
4.2.16.4. Umsetzung von 2-Methyltryptamin (44) mit den Formiaten 156 und 157 bzw. dem Thioformiat 159	178
4.2.16.5. Versuch zur Spirocyclisierung mit TFAA ohne Isolierung des intermediär generierten Imidates 162	178
4.2.16.6. Darstellung von Thioformamid 167	179
4.2.16.7. Umsetzungen von Formamid 145 bzw. Thioformamid 167 mit (S)-(-)-2-(Trifluormethylsulfonyloxy)-propionsäureethylester (168)	180
4.2.17. Versuche zur Darstellung von Formimidaten aus Isocyanat 171 durch Kupferkatalyse	180
4.2.17.1. Darstellung von Isocyanid 171 aus Formamid 145	180
4.2.17.2. Versuche mit Kupfer(I)-oxid als Katalysator	182
4.2.17.3. Versuche mit Kupfer(II)-oxid als Katalysator	182
5. Literatur	183

Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
arom.	aromatisch
ber.	berechnet
br	breit
Bu	Butyl
c	Konzentration
CD	Circulardichroismus
COSY	Correlated Spectroscopy
δ	Chemische Verschiebung
d	Dublett
d	Tag
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Doppeldublett
<i>de</i>	Diastereomerenüberschuß
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuß
eq.	Äquivalente
et al.	und Mitarbeiter
Et	Ethyl
eV	Elektronenvolt
FT	Fourier-Transformation
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunde
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid

Abkürzungsverzeichnis

HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
Hz	Hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
l	Liter
Lsg.	Lösung
LR	Lawesson-Reagenz
M	Mega
<i>m</i>	<i>meta</i>
m	mittel
M	molar
m	Multiplett
Me	Methyl
Men	Menthyl
min	Minute
MPLC	Medium Pressure Liquid Chromatography
MS	Massenspektrometrie
MS	Molsieb
Mtr	4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenylsulfonyl
ν	Wellenzahl
N	normal
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Effect
<i>o</i>	<i>ortho</i>
o.	oder
<i>p</i>	<i>para</i>
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
Ph	Phenyl
Pmc	2,2,5,7,8-Pentamethylchroman-6-sulfonyl
Pr	Propyl
q	Quartett

Abkürzungsverzeichnis

s	Singulett
s	stark
S.	Seite
s.	siehe
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
T	Temperatur
t	Triplet
<i>tert</i>	<i>tertiär</i>
Tf	Triflat
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
Tos	Tosylat
u.	und
UV	Ultraviolett
vs	sehr stark
w	schwach

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Einführung

Hinsichtlich ihrer strukturellen Vielfalt werden die Alkaloide wohl von keiner anderen Gruppe von Naturstoffen übertroffen. Das Spektrum reicht von einfachen monocyclischen Verbindungen wie dem Coniin (1) über bi- und tricyclische Substanzen wie dem Coccinellin (2) und dem Coffein (3) bis zu kompliziert aufgebauten Polycyclen wie dem Reserpin (4), dem Tetrodotoxin (5) oder dem Batrachotoxin (6) (s. Abb. 1).

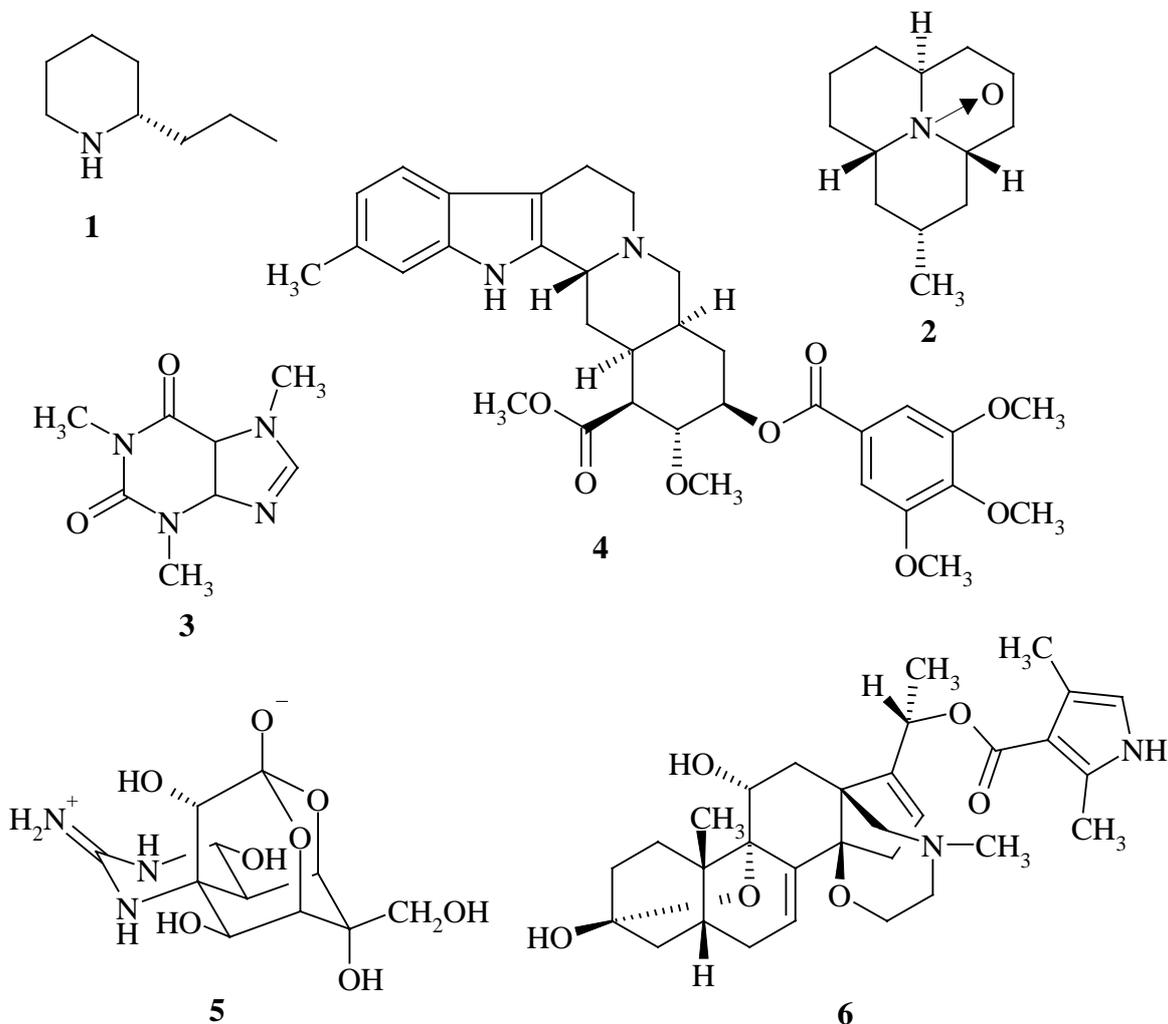


Abb. 1: Strukturelle Vielfalt von Alkaloiden

Genauso imposant wie die fast endlos erscheinende Palette an Strukturvariationen ist aber auch die bloße Anzahl der isolierten und in ihrem Aufbau identifizierten Alkaloide. Seit Sertürner^[1] 1806 Morphin (**7**) als erstes Alkaloid in Reinsubstanz isolieren konnte, stieg die Zahl der beschriebenen Alkaloide zunächst nur recht langsam an. Die Entwicklung moderner Isolationstechniken, vor allem aber der gewaltige Fortschritt in der instrumentellen Analytik erklärt den sprunghaften Anstieg seit Mitte dieses Jahrhunderts. Mit ihrer Hilfe konnte die zur Strukturaufklärung benötigte Substanzmenge enorm verringert werden konnte. Zu Beginn dieses Jahrhunderts waren erst ca. 100 Alkaloide mit weitestgehend unbekannter chemischer Struktur bekannt^[2], und bis 1922 hatte sich die Anzahl lediglich auf 150 erhöht^[3]. Bis 1960 war die Gruppe der Alkaloide bereits auf mehr als 2000 Vertreter angewachsen^[4]. Zehn Jahre später waren bereits über 4000 Alkaloide beschrieben und in ihrer Struktur aufgeklärt^[5] und Mitte der achtziger Jahre hatte sich die Zahl weiter auf über 7000 Verbindungen erhöht^[6].

Zwei Faktoren begründen das enorme wissenschaftliche Interesse an Alkaloiden: Die vielfältigen Quellen, aus denen Alkaloide inzwischen isoliert werden konnten und die sehr unterschiedlichen Funktionen, die Alkaloide ausüben.

Die ursprüngliche Definition, wonach es sich bei Alkaloiden ausschließlich um basische *N*-Heterocyclen pflanzlichen Ursprunges handelt, hat längst ihre Gültigkeit verloren. Heute sind auch aus verschiedensten Mikroorganismen wie Bakterien, Actinomyceten, Pilzen und Algen, aber auch aus einer großen Anzahl an höher entwickelten tierischen Organismen, wie z.B. Insekten, Fische oder Amphibien, Alkaloide isoliert worden. Als Beispiele seien hier nur das aus Marienkäfern stammende Coccinellin (**2**)^[7], das aus Kugelfischen isolierte Tetrodotoxin (**5**)^[8] oder das Batrachotoxin (**6**)^[9] der Pfeilgiftfrösche der Familie *Dendrobatidae* genannt. Selbst im Metabolismus des menschlichen Organismus wurden inzwischen einfache Tetrahydroisoquinolinalkaloide nachgewiesen^[10]. Während es sich bei dem größten Teil der aus Tieren isolierten Alkaloide um aus der Nahrung stammende Inhaltsstoffe handelt, sind einige Spezies aber auch zu einer *de novo* Synthese imstande.

In einem engen Zusammenhang mit der Diversität der Alkaloidquellen steht auch die große Anzahl an verschiedenen Funktionen, die Alkaloide ausüben. Die folgenden Aufgabenbereiche sind sicher nachgewiesen^[11]:

- Pigmente
- Abwehrstoffe
- Toxine
- Pheromone
- Allelopathica
- Nahrungslockstoffe
- Phytoalexine
- Eiablagestimulantien

Seit Jahrtausenden werden Pflanzen und Tiere wegen ihres Alkaloidgehaltes intensiv vom Menschen genutzt. Anwendung finden entsprechende Zubereitungen z.B. bei der Jagd als Pfeilgift, als Genuß- und Rauschmittel und vor allem in der Volksmedizin. Selbst die Geschichte ist nicht frei von Alkaloiden; so war es Coniin (**1**), das Gift des gefleckten Schierlings, mit dem Sokrates hingerichtet wurde^[12]. Während alkaloidhaltige Pflanzen nach wie vor eine herausragende Rolle in der Naturmedizin spielen, gibt es inzwischen auch eine große Anzahl von Alkaloiden in der modernen Medizin^[13,14]. Stellvertretend für viele andere sollen einige an dieser Stelle erwähnt werden (s. Abb. 2): Morphin (**7**) stellt immer noch eines der stärksten Analgetika überhaupt dar. Reserpin (**4**) wirkt hypotensiv und sedierend und senkt außerdem den Serotoninspiegel im Zentralnervensystem. Das Mutterkornalkaloid Ergotamin (**8**) ist bei akuten Migräneanfällen indiziert. Als Parasympatholytikum wirksam ist das Belladonna-Alkaloid Atropin (**9**). Chinin (**10**) findet als Malariamittel breite Anwendung. Von besonderer Bedeutung in der Chemotherapie maligner Tumoren sind die beiden aus *Catharanthus roseus* isolierten Bis-Indolalkaloide Vinblastin (**11**) und Vincristin (**12**). Bei beiden phasenspezifischen Zytostatika handelt es sich um Mitosehemmstoffe, die den Aufbau der Kernspindeln hemmen und dadurch den Zellzyklus blockieren. Trotz ihrer nahen chemischen Verwandtschaft bestehen erhebliche Unterschiede hinsichtlich des Wirkungsspektrums, der Pharmakokinetik und der Toxizität. Vinblastin (**11**) ist hauptsächlich indiziert bei Lymphogranulomatose (Morbus Hodgkin) und anderen malignen Lymphomen, sowie dem Kaposi-Sarkom bei AIDS. Das stärker toxische Vincristin (**12**) wird in erster Linie bei akuten lymphatischen Leukämien, Lymphomen, Melanomen und Brustkrebs eingesetzt^[14].

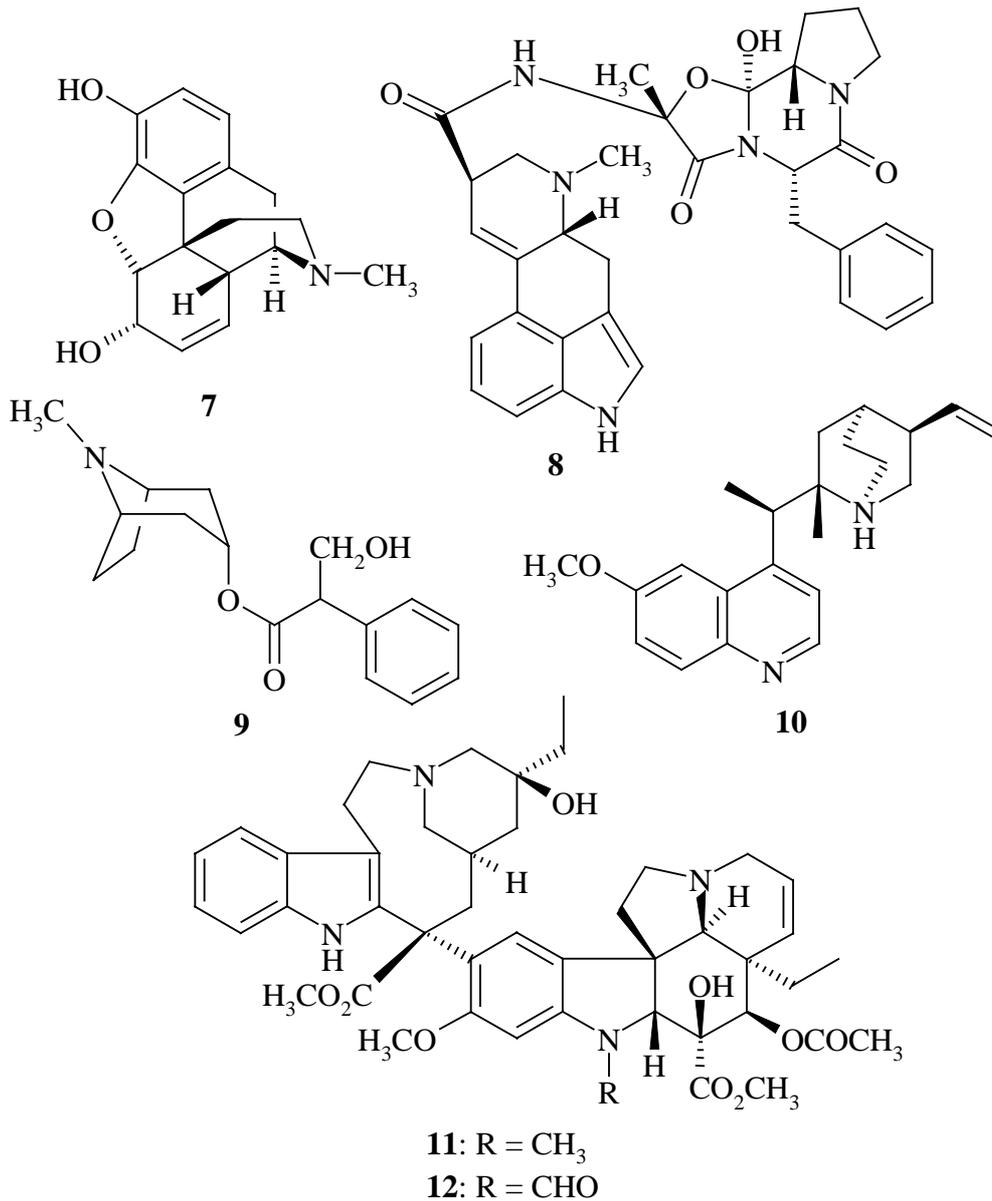
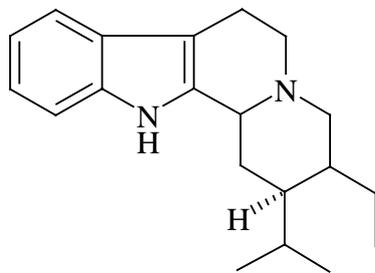


Abb. 2: Alkaloide mit pharmakologischer Bedeutung

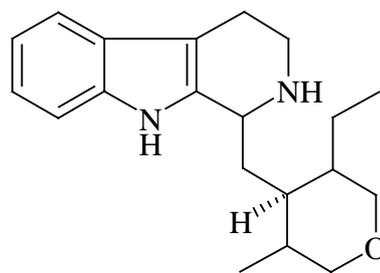
Während zu Beginn der Arbeit von der Vielfalt der Alkaloide hinsichtlich ihres Aufbaus die Rede war, so gibt es doch strukturelle Gemeinsamkeiten, die eine Einteilung der Alkaloide zulassen. Die mit Abstand größte Gruppe stellen dabei die vornehmlich in höheren Pflanzen der Familien *Apocynaceae*, *Loganiaceae* und *Rubiaceae* weit verbreiteten Indolalkaloide dar. Dieser Gruppe werden dabei nicht nur Verbindungen mit einem Indolbaustein zugeordnet. Statt dessen kann der Grundkörper auch ein Indolin, Indolenin, Oxindol, α -Methylenindolin oder β -Carbolin sein. Die Indolalkaloide leiten sich biogenetisch vom Tryptophan ab.

Abgesehen von einigen einfach gebauten β -Carbolin-Alkaloiden sowie den Ergolin-Alkaloiden wie dem Ergotamin (**8**) kommt in den meisten Fällen ein Monoterpen als weitere Kohlenstoffeinheit hinzu. Entsprechend ihrer Herkunft werden diese Monoterpenoid-Indolalkaloide weiter in acht Typen unterteilt (s. Abb. 3). Im Hinblick auf die vorliegende Arbeit ist dabei besonders auf den Plumeran-, Strychnos- und den Aspidosperma-Typ hinzuweisen. Diese drei Typen besitzen alle einen tricyclischen Spiroindolin-Grundkörper als gemeinsames Strukturelement.

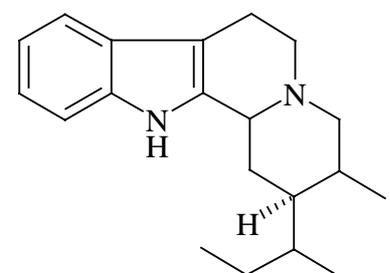
Ergänzt werden diese Verbindungen durch die Bis-Indolalkaloide, bei denen formal zwei Indolalkaloidbausteine miteinander kondensiert sind. Zu diesen zählen u.a. die bereits angesprochenen pharmakologisch bedeutenden Wirkstoffe Vinblastin (**11**) und Vincristin (**12**), die ebenfalls die bereits erwähnte Spiroindolin-Struktur aufweisen.



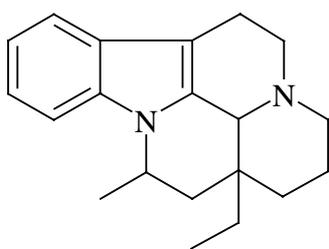
Corynanthe-Typ



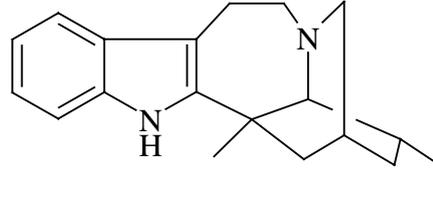
Vincosan-Typ



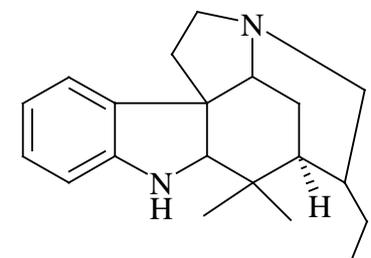
Vallesiachotaman-Typ



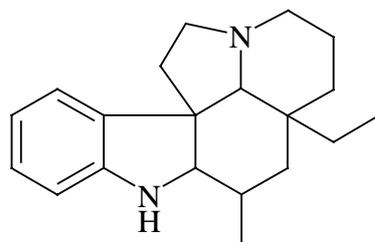
Eburnan-Typ



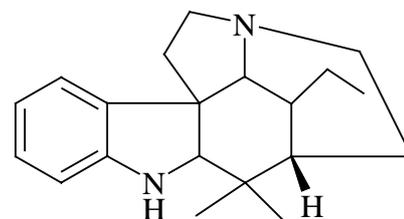
Ibogamin-Typ



Strychnos-Typ



Plumeran-Typ



Aspidosperma-Typ

Abb. 3: Einteilung der Monoterpenoid-Alkaloide^[6]

Aus der pharmakologischen Bedeutung resultieren die regen Bemühungen nach synthetischen Zugängen zu den Indolalkaloiden. Die in Abbildung 4 gezeigte Strychninsynthese nach Woodward^[15] stellt dabei einen Meilenstein in der gesamten Naturstoffsynthese dar. Die Reaktionssequenz beginnt mit der Darstellung von 2-Veratrylindol (**16**) durch eine *Fischer'sche* Indolsynthese aus Phenylhydrazin (**14**) und Acetoveratron (**15**). Das hieraus im weiteren Verlauf generierte Veratryltryptamin **17** reagiert mit Ethylglyoxylat (**18**) zum intermediären Imin **19** und dann in einem der Schlüsselschritte der Synthese mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid weiter zum Spirocyclus **20**, der dann in einer langen Reaktionsfolge zu *rac*-Strychnin (**13**) umgesetzt wird.

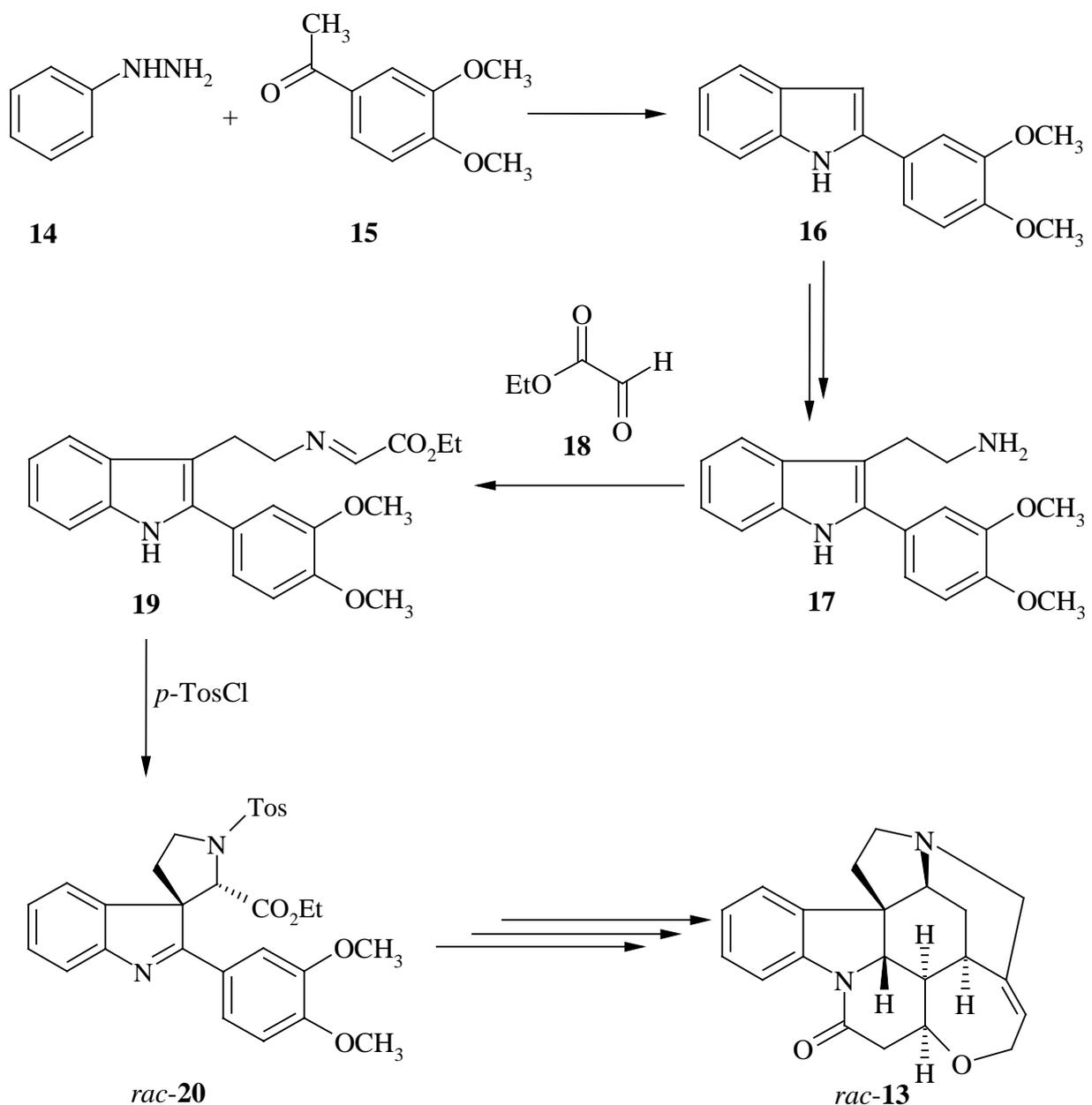


Abb. 4: Totalsynthese von *rac*-Strychnin (**13**) nach Woodward^[15]

Woodwards geradlinige Strychninsynthese zeichnet sich besonders durch die ausschließliche Verwendung einfacher Reagenzien aus. Dies ist um so bemerkenswerter, da es sich bei Strychnin um eine sehr komplizierte Struktur handelt. So bemerkte 1952 Sir Robert Robinson über Strychnin^[16] : „For its molecular size it is the most complex substance known.“

Trotzdem weist die Synthese aus heutiger Sicht einige Mängel auf. Abgesehen von der Länge der Reaktionssequenz sind noch zwei weitere Nachteile zu erwähnen. Die Synthese besitzt aufgrund der Wahl der Edukte und Reagenzien nur eine geringe synthetische Flexibilität und die stereochemische Kontrolle ist unvollständig.

Auch die erste Totalsynthese von *rac*-Vindorosin (**21**) durch G. Büchi^[17] liefert das Zielmolekül lediglich in racemischer Form (s. Abb. 5). Nach Kondensation von 1-Methyltryptamin (**23**) mit 1-Chlor-3-oxobuten-1 und anschließender Acetylierung zum *N*-Acetyl-*trans*-enaminoketon **24** wird durch Cyclisierung mit Bortrifluorid-Etherat das sogenannte Büchi-Keton **22** als interessantes Zwischenprodukt bei der Reaktionssequenz erhalten. Diese tetracyclische Vorstufe ist nur in geringem Maße funktionalisiert und besitzt daher noch eine große synthetische Flexibilität. Ausgehend von **22** ist prinzipiell die Synthese von Indolalkaloiden aller drei Spirotypen möglich.

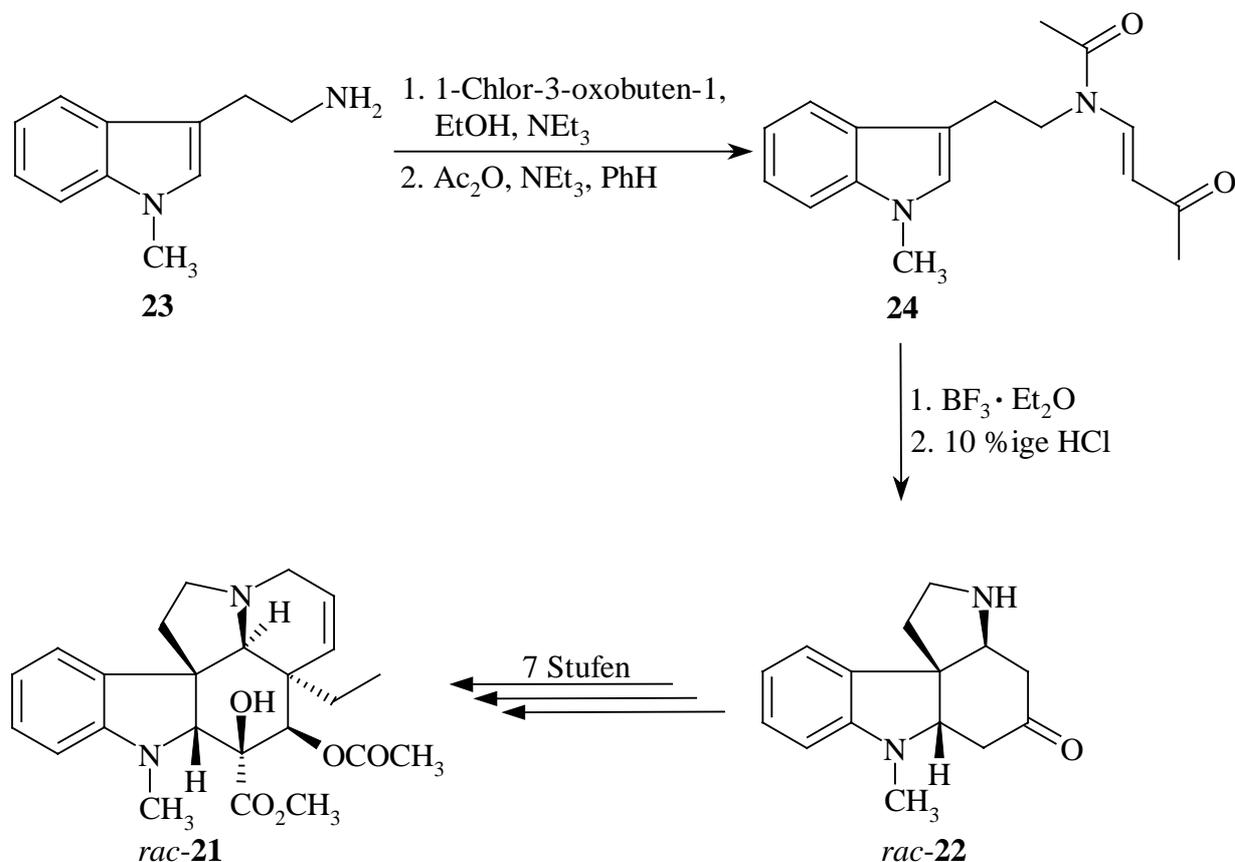


Abb. 5: Totalsynthese von *rac*-Vindorosin (**21**) nach G. Büchi^[17]

Inzwischen ist die Zahl der Totalsynthesen von Indolalkaloiden mit Spiroindolin-Struktur gewaltig angestiegen. Ein der aktuelles Beispiel ist in Abbildung 6 kurz skizziert^[18]. Ausgehend von Lactam **25**, das in vier Schritten zum Diazoimid **26** umgesetzt wird, wird das pentacyclische Gerüst durch eine rhodiumkatalysierte Tandemcyclisierung-Cycloaddition generiert, wobei in einem einzigen Schritt unter hoher stereochemischer Kontrolle vier Stereozentren aufgebaut werden. In weiteren Reaktionsschritten wird der Spirocyclus **27** zum Vindorosinderivat **28** umgesetzt. Auch diese elegante Synthese, in der verschiedene moderne Reagenzien und Umsetzungen verwendet werden, weist nur eine ungenügende Produktflexibilität auf und ist somit zur Synthese einer größeren Anzahl von verschiedenen Indolalkaloiden nicht geeignet.

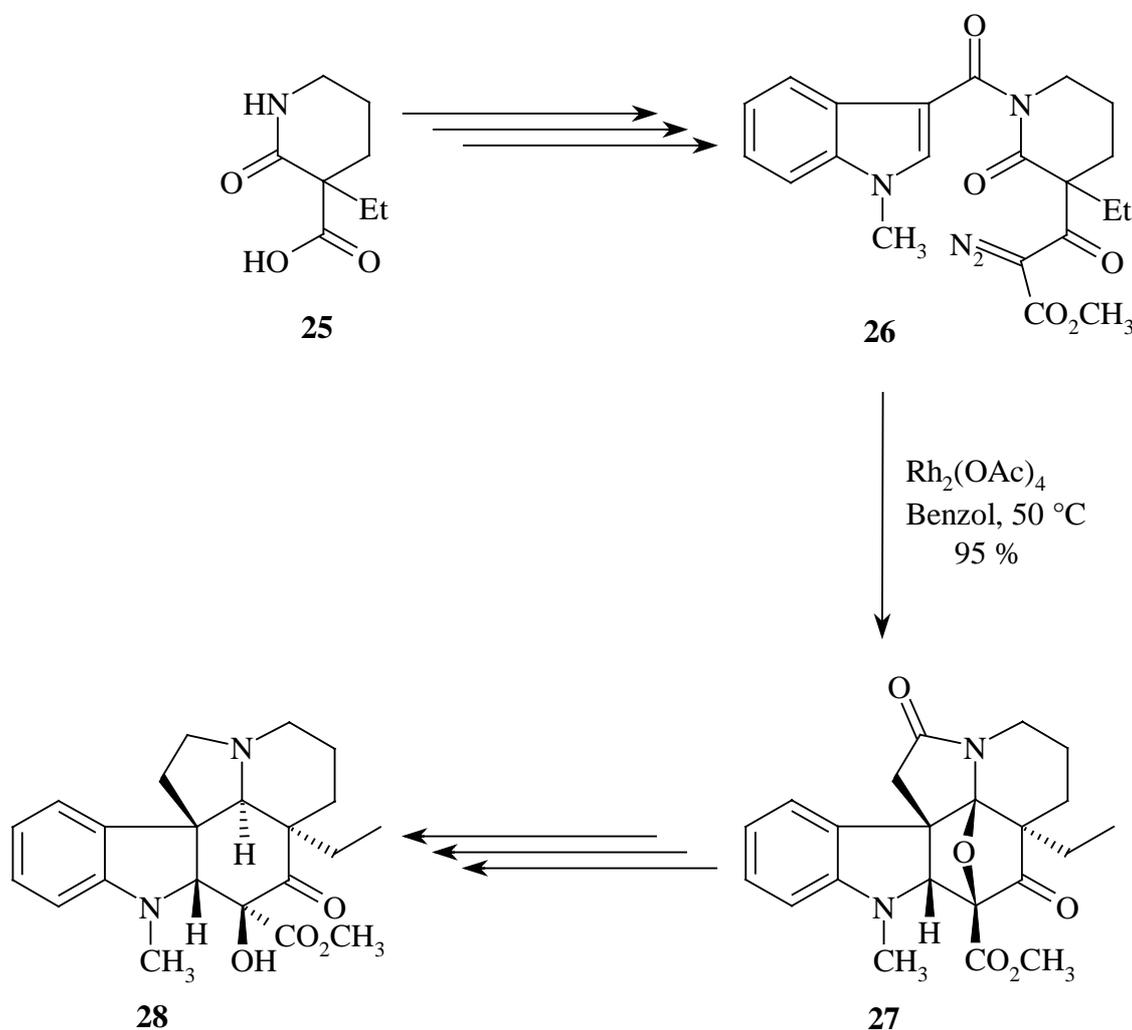


Abb. 6: Darstellung des Vindorosinderivates **28** durch rhodiumkatalysierte Tandemcyclisierung-Cycloaddition^[18]

Eine Zielsetzung, die der vorliegenden Arbeit stark ähnelt, verfolgt Speckamp in seinen Arbeiten^[19-21]. Hier steht mehr die Synthese eines flexiblen Spiroindolinbausteins als die Totalsynthese eines bestimmten Alkaloids im Vordergrund. Abbildung 7 zeigt die von Speckamp et al. ausgearbeitete Reaktionssequenz. Zunächst erfolgt eine 1,5-Elektrocyclisierung und anschließende Acetylierung von Imin **29** zu dem 3,3-Spiroindolin-succinimid **30**. Während die Ausbeute dieser Umsetzung stark von dem verwendeten Rest beeinflusst wird, ist das Verhältnis der bei der Cyclisierung gebildeten racemischen Diastereomere von dem gebrauchten Lösungsmittel abhängig^[19]. Eine enantioselektive Variante der Elektrocyclisierung gelingt bei mäßigen Ausbeuten und sehr unterschiedlichen Enantiomerenüberschüssen ($ee < 10\%$ bis $ee > 95\%$) durch Zugabe von *N*-Methylephedrin^[20]. Als nächster Reaktionsschritt erfolgt eine Boranat-Reduktion zu den Hydroxylactamen **31** und **32**. Problematisch ist hier die geringe Regioselektivität der Umsetzung, da nur **31** für die weitere Reaktionssequenz verwendet werden kann. Das hieraus intermediär generierte *N*-Acyliminium **33** cyclisiert in guter Ausbeute zum Enolester **34**. In weiteren acht Stufen kann **34** in das Büchi-Keton **22** überführt werden, so daß dieser Weg auch eine formale Synthese von Vindorosin (**21**) darstellt^[21].

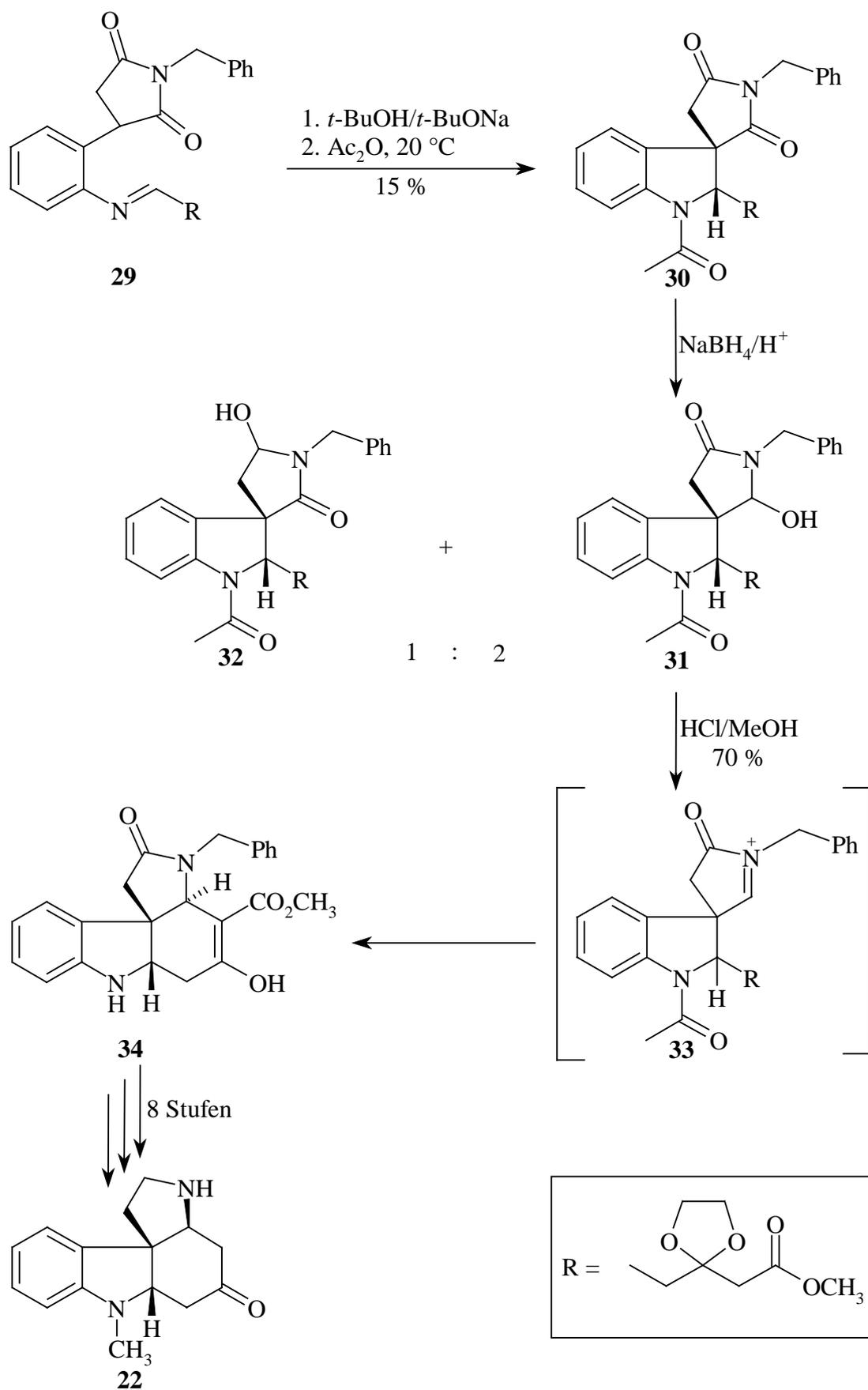
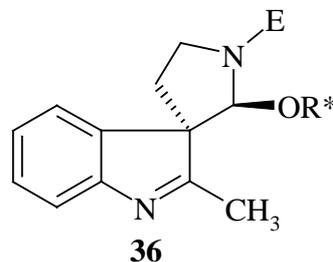
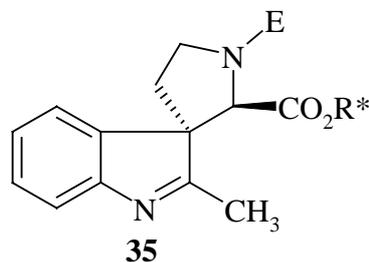


Abb.7: Synthese von Indolalkaloiden durch 1,5-Elektrocyclisierung und *N*-Acyliminium-Cyclisierung^[19, 21]

1.2. Aufgabenstellung



Tricyclische 3,3'-Spiroindolenine **35** stellen Schlüsselintermediate in der Totalsynthese von Monoterpenoid-Indolalkaloiden der pharmakologisch bedeutsamen Strychnos-, Plumeran- bzw. Aspidosperma-Typen dar. Sie sollen im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert werden. Die Darstellung der Spirocyclen soll mit Hilfe einer diastereoselektiven Variante der Spirocyclisierung erfolgen, die bereits Woodward erfolgreich in seiner Strychninsynthese angewandt hat. Das stereochemische Potential dieser Umsetzung wurde bereits in früheren Modellstudien eingehend untersucht^[22-24]. Während in diesen insbesondere der Einfluß der chiralen Hilfsgruppe auf den stereochemischen Verlauf der diastereoselektiven Spirocyclisierung untersucht wurde, soll in der vorliegenden Arbeit vor allem das zum Ringschluß benötigte Elektrophil variiert werden. Dieses ist sowohl für die Ausbeute der Spirocyclisierung als auch für die weiteren Umsetzungen von entscheidender Bedeutung. Aus ökonomischen Gründen ist beabsichtigt die Spirocyclen nur in racemischer Form zu synthetisieren. Weiterhin soll eine Reaktionssequenz mit der Spirocyclisierung als Schlüsselschritt entwickelt und optimiert werden, die einen stabilen, flexiblen und möglichst weit in Richtung des Plumerangrundgerüsts liegenden Synthesebaustein zum Ziel hat. Ein derartiger Baustein wäre insbesondere das sogenannte Büchi-Keton **22**, dessen Synthese gleichbedeutend mit der formalen Totalsynthese von Vindorosin (**21**) wäre.

Darüber hinaus ist die Durchführung erster Versuche zur Darstellung von Spirocyclen vom Typ **36** geplant. Verbindungen dieses Typs hätten gegenüber den vorher beschriebenen Spirocyclen vom Typ **35** den Vorteil, daß die homochirale Hilfsgruppe R* nur noch zwei statt bisher drei Atome von dem zu knüpfenden Spirozentrum entfernt wäre und somit mit noch besseren Diastereoselektivitäten zu rechnen ist.

2. Theoretischer Teil

2.1 Synthese der zur diastereoselektiven Spirocyclisierung benötigten Edukte

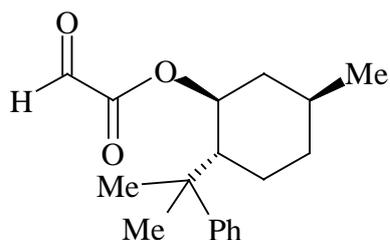
Grundsätzlich sind zur Durchführung der bereits in der Einleitung erwähnten diastereoselektiven Spirocyclisierung die folgenden drei Edukte erforderlich:

- Chirale Hilfsgruppe
- Tryptaminderivat
- Elektrophil

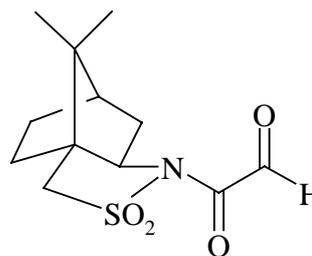
Während der größte Teil der in Frage kommenden Elektrophile kommerziell erhältlich ist, müssen funktionalisierte Tryptaminderivate ebenso wie die geeigneten chiralen Hilfsgruppen erst synthetisiert werden.

2.1.1. Darstellung der chiralen Hilfsgruppe

In vorangegangenen Arbeiten^[22-24] haben sich chirale Glyoxylsäurederivate als geeignete Substrate zur Einführung der chiralen Hilfsgruppe im Rahmen der diastereoselektiven Spirocyclisierung erwiesen. Dabei wurde der Einfluß der chiralen Hilfsgruppe auf das Diastereomerenverhältnis der Cyclisierungsprodukte bereits eingehend untersucht. Bei mäßigen Gesamtausbeuten von 20-60 % konnten mit sterisch anspruchsvollen chiralen Auxiliaren wie dem Menthylglyoxylat **37** oder dem vom Camphersultam abgeleiteten Glyoxylamid **38** exzellente Diastereomerenüberschüsse ($de > 90 \%$) erzielt werden.



37



38

In der vorliegenden Arbeit wird 1-Phenylethylglyoxylsäureester (**39**) als chirales Auxiliar verwendet. Bei der 1-Phenylethoxy-Gruppe handelt es sich um eine wenig potente chirale Hilfsgruppe, die folglich nur eine mäßige chirale Induktion und somit vergleichsweise geringe Diastereomerenüberschüsse erwarten läßt. Trotzdem besitzt diese Gruppe für die vorliegende Arbeit mehrere Vorteile:

- 1-Phenylethylglyoxylsäureester (**39**) kann in einer einfachen dreistufigen Reaktionssequenz in sehr guter Gesamtausbeute hergestellt werden.
- Die chirale Hilfsgruppe läßt sich unter schonenden Bedingungen leicht abspalten.
- Die Synthese kann zunächst mit dem preiswerten racemischen Ester durchgeführt werden.
- Für eine spätere enantioselektive Gestaltung der Synthese sind beide optischen Antipoden von 1-Phenylethanol (**40**) kommerziell erhältlich.

Ausgangsstoff für die Synthese von **39** ist 1-Phenylethanol (**40**) (s. Abb. 8). Durch Kondensation mit Bromessigsäure (**41**) in Benzol am Wasserabscheider entsteht hieraus unter Verwendung einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure zunächst Bromester **42** in einer Ausbeute von 62 %. Die Reinigung des Esters erfolgt dabei durch einfache Vakuumdestillation über eine kurze Kolonne. Im nächsten Reaktionsschritt wird der Bromester **42** unter Lichtausschluß in Acetonitril mit Silbernitrat zum Nitratester **43** umgesetzt. Nach Abfiltrieren des Silberbromidniederschlags und Entfernen des Lösungsmittels erhält man quantitativ **43** in hoher Reinheit.

Nitratester sind als nützliche Edukte zur Synthese von vicinalen Di- und Tricarbonylverbindungen im Rahmen der sogenannten *Kornblum*-Reaktion bekannt^[25]. Auslösender Schritt dieser Umsetzung ist die Abstraktion eines α -Protons durch die zugesetzte Base. Abgeschlossen wird die Reaktion durch Abspaltung eines Nitritions bei gleichzeitiger Generierung der Carbonylgruppe.

Die Übertragung dieser Umsetzung auf **43** gelingt mit Natriumacetat in DMSO durch Rühren bei 20 °C. Nach Reinigung des Rohproduktes durch eine Kugelrohrdestillation wird der Glyoxylsäureester **39** in einer Ausbeute von 76 % erhalten.

Da **39** auch unter Schutzgas und bei tiefer Temperatur nur geringe Zeit haltbar ist, muß **39** jeweils unmittelbar vor der Spirocyclisierung frisch synthetisiert werden. Im Gegensatz zu **39** ist der Nitratester **43** unbegrenzt haltbar.

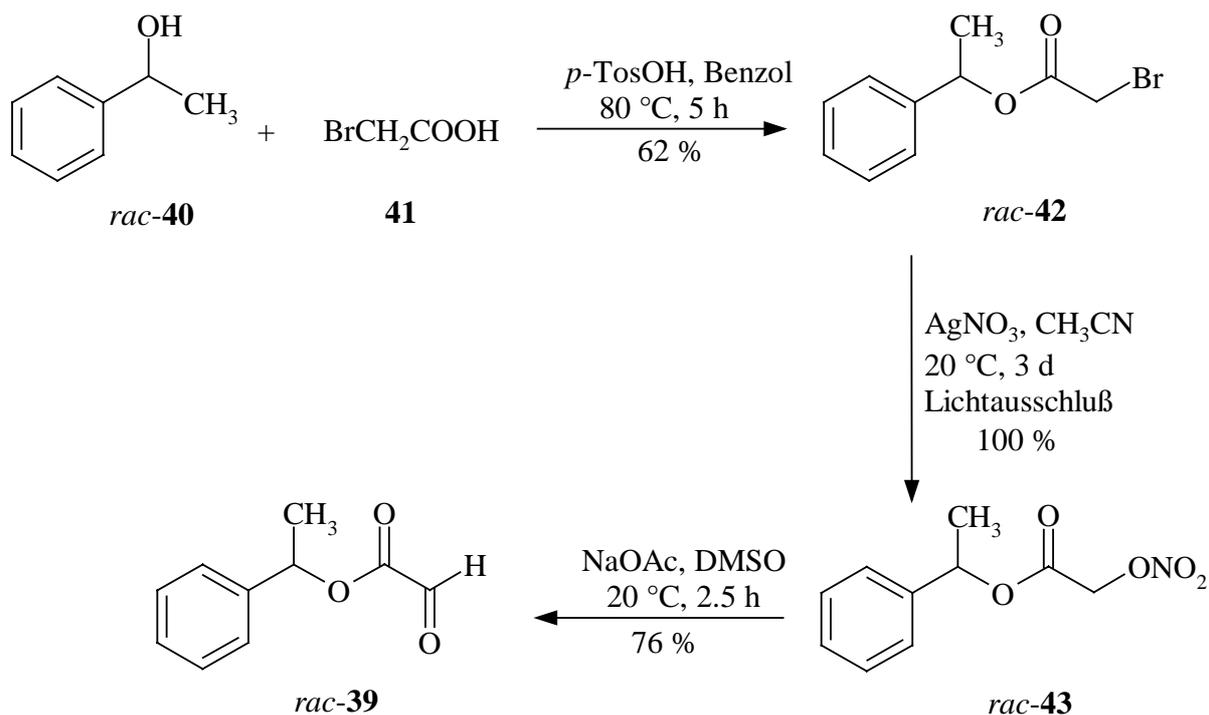


Abb.8: Darstellung von Glyoxylsäureester **39**

2.1.2. Darstellung von 2-Methyltryptamin (**44**)

2.1.2.1. Synthese von **44** aus 2-Methylindol (**45**)

In der vorliegenden Arbeit wird 2-Methyltryptamin (**44**) als Tryptaminderivat für die Spirocyclisierung verwendet. C(2)-substituierte Tryptaminderivate können in einer dreistufigen Reaktionssequenz aus den entsprechenden 2-substituierten Indolen hergestellt werden^[22, 26]. Edukte für die Synthese von **44** sind das kommerziell erhältliche 2-Methylindol (**45**) und *N,N*-Dimethyl-2-nitroethylenamin (**46**).

Letzteres muß zunächst nach einem von Severin et al.^[27] ausgearbeiteten Verfahren aus Nitromethan und dem einfach herstellbaren Dimethylsulfat-Dimethylformamid-Komplex^[28] in Anwesenheit von Natriumethanolat synthetisiert werden. Kurzes Erhitzen der Reaktanden in Ethanol und Umkristallisieren des Rohproduktes aus *iso*-Propanol liefert **46** in einer Ausbeute von 63 % in Form eines kristallinen Feststoffes. Sowohl aus sterischen als auch aus elektronischen Gesichtspunkten sollte **46** als (*E*)-Produkt gebildet werden. Im ¹H-NMR-Spektrum von **46** ist auch nur ein Isomeres zu erkennen. Allerdings läßt die Größe der vicinalen Kopplungskonstante $J = 10.6$ Hz keine eindeutige Aussage zu, da bei einem „push-pull-System“ wie **46** durch Ladungsdelokalisierung der Doppelbindungscharakter erheblich reduziert ist.

Analog einer von Büchi^[29] entwickelten Methode wird zu einer Lösung von *N,N*-Dimethyl-2-nitroethenamin (**46**) in Methylenchlorid bei 0 °C Trifluoressigsäure und danach eine Lösung von **45** in Methylenchlorid getropft. Nach eintägigem Rühren bei 20 °C wird der entstandene Niederschlag abfiltriert und aus Essigsäureethylester/Methylenchlorid umkristallisiert. Man erhält 2-Methyl-3-(2-nitroethenyl)-1H-indol (**47**) in 84 % Ausbeute (s. Abb. 9).

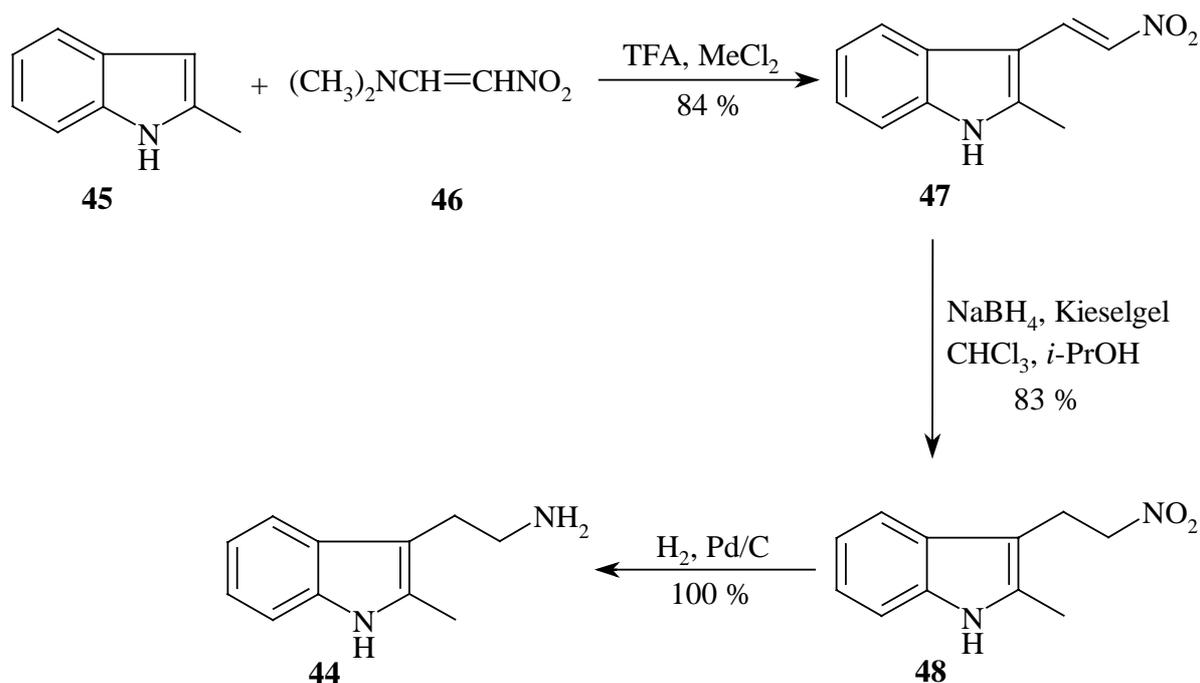


Abb.9: Darstellung von 2-Methyltryptamin (**44**) aus 2-Methylindol (**45**)

Die Reduktion der Doppelbindung zur Darstellung von 2-Methyl-3-(2-nitroethyl)-1H-indol (**48**) aus **47** wird in der Literatur^[22] mit Wilkinson-Katalysator [(Ph₃P)₃RhCl] und Wasserstoff bei einem Druck von 10 bar beschrieben. Dabei entsteht **48** in einer Ausbeute von 94 %.

Abweichend davon erfolgt in der vorliegenden Arbeit die gleiche Reduktion mit Natriumborhydrid in Chloroform in Anwesenheit von Kieselgel^[30]. Bei der Boranatreduktion werden nacheinander alle vier Hydridliganden übertragen. Die dabei als reaktive Spezies auftretenden unterschiedlichen Alkoxyborane können durch Reaktion mit dem Lösungsmittel in ihrem Hydridübertragungspotential variiert werden^[31]. Durch Zugabe von *iso*-Propanol konnte die Ausbeute der Reduktion der Seitenkette von **47** zu **48** von anfänglich 51 % auf 83 % gesteigert werden. Bei einer vergleichbaren Ausbeute ist die gewählte Boranatreduktion sowohl aus ökonomischen wie auch aus apparativen Überlegungen heraus der Reduktion mit Wilkinson-Katalysator vorzuziehen.

Im abschließenden Reaktionsschritt wird **48** entsprechend der Literatur^[22] durch katalytische Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle quantitativ in 2-Methyltryptamin (**44**) überführt, das in Form eines glasartig erstarrenden Feststoffes entsteht. Ausgehend von **45** ergibt sich für die dreistufige Reaktionsfolge eine Gesamtausbeute von 70 %.

2.1.2.2. Synthese von **44** aus Phenylhydrazin (**14**) und 5-Chlorpentanon (**49**)

Nach einer von Grandberg^[32] entwickelten Variante der *Fischer'schen* Indolsynthese können 2-substituierte Tryptamine direkt aus Phenylhydrazin (**14**) dargestellt werden. Die Anwendbarkeit dieser Reaktion ist allerdings nur auf wenige C(2)-Substituenten beschränkt.

Durch Erhitzen einer Lösung von **14** und 5-Chlorpentanon (**49**) in Ethanol kann 2-Methyltryptamin (**44**) in nahezu quantitativer Ausbeute hergestellt werden. Durch einfache Basentrennung wird **44** in so hoher Reinheit erhalten, daß im ¹H-NMR-Spektrum keine Verunreinigung mehr zu erkennen ist. In Abbildung 10 ist der wahrscheinliche Reaktionsmechanismus aufgezeigt.

Im ersten Reaktionsschritt erfolgt die Kondensation der Carbonylgruppe von **49** mit **14** zum Arylhydrazon **50**. Abweichend vom üblichen Mechanismus der *Fischer'schen* Indolsynthese reagiert **50** unter Abspaltung eines Chloridions zunächst zum cyclischen Iminiumion **51** weiter. Erst jetzt erfolgt der Wechsel von der Imin- in die Enaminform **52**. Enamin **52** lagert sich durch eine *Diaza-Cope*-Umlagerung in Imin **53** um, das sofort zum Anilinderivat **54** isomerisiert. Durch nucleophilen Angriff des Anilinstickstoffes auf das Iminkohlenstoffatom bildet sich intermediär der Tricyclus **55**. Im letzten Schritt erfolgt durch eine Wasserstoffverschiebung nicht der sonst beobachtete Ausstoß von Ammoniak sondern die Ringöffnung zum 2-Methyltryptamin (**44**).

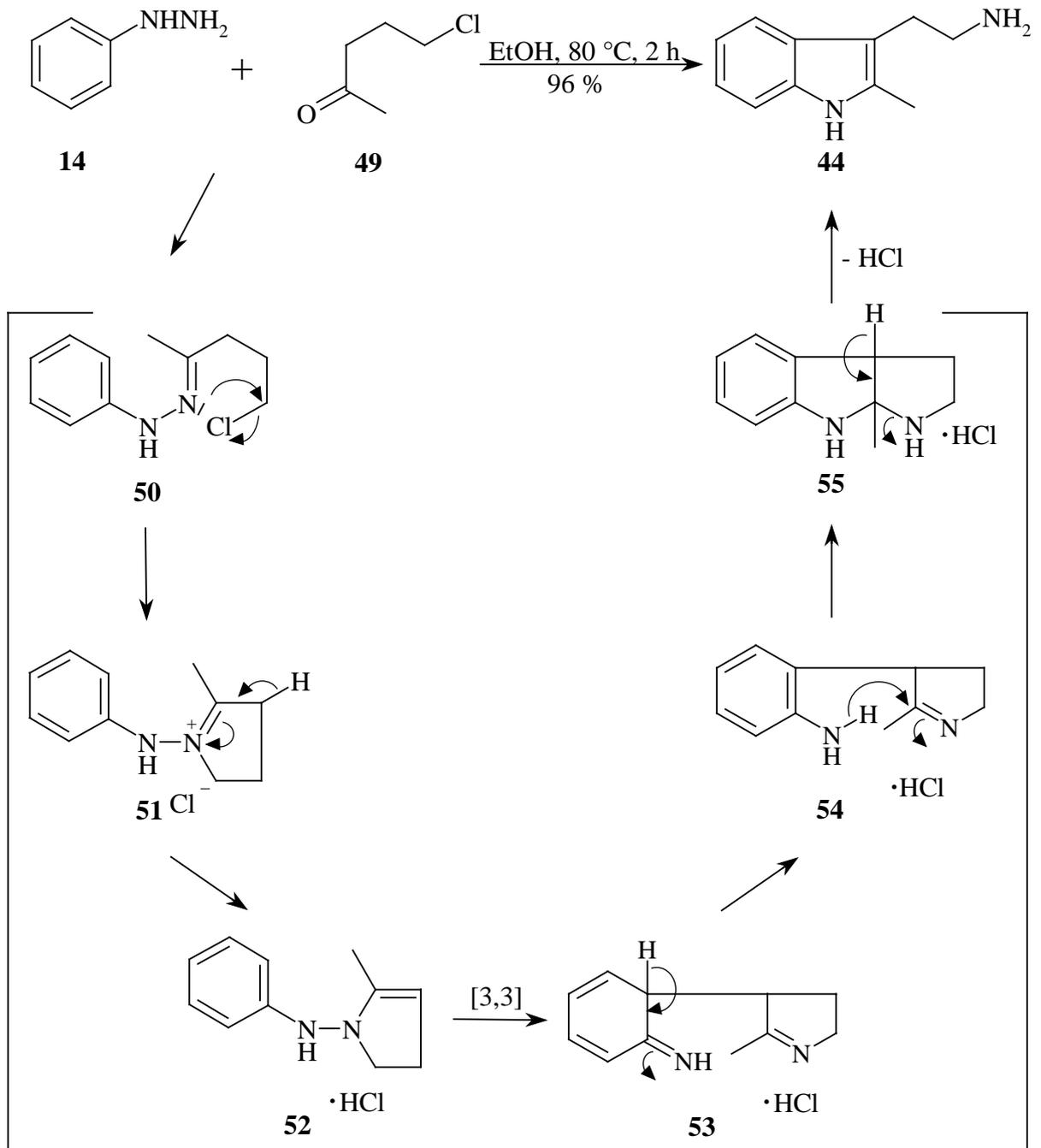
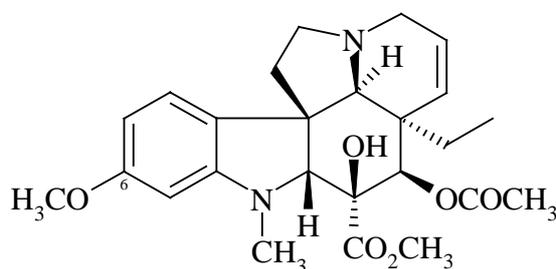


Abb.10: Einstufige Synthese von 2-Methyltryptamin (**44**) durch eine Variante der *Fischer'schen* Indolsynthese

2.1.2.3. Darstellung methoxysubstituierter 2-Methyltryptamine

Eine Reihe von Indolalkaloiden besitzt als zusätzliche funktionelle Gruppe eine Methoxy-Gruppe am C(6). Als Beispiel ist hier das Vindolin (**56**) zu erwähnen, das sich von Vindorosin (**21**) nur durch diese Methoxy-Gruppe unterscheidet. Bei **56** handelt es sich um den Hauptinhaltsstoff von *Catharanthus roseus*. Besondere Bedeutung erlangt diese Verbindung beim Vergleich mit dem Bis-Indolalkaloid Vinblastin (**11**), das selbst einen Vindolingerundkörper aufweist.



56

Zwei Faktoren erschweren die Übertragung der im vorigen Abschnitt beschriebenen Darstellung von **44** auf die Synthese von 6-Methoxy-2-methyltryptamin (**57**).

Zum einen ist *m*-Methoxyphenylhydrazin nicht stabil und daher auch nicht kommerziell erhältlich. Durch Behandlung mit verdünnter Base kann es aber aus dem entsprechenden Hydrochlorid **58** leicht generiert werden.

Zum anderen gibt es durch die Verwendung eines unsymmetrischen Phenylhydrazins zwei Verknüpfungsmöglichkeiten für die Kondensation mit 5-Chlorpentanon (**49**), so daß folglich neben dem 6-Methoxy-Produkt **57** auch das 4-Methoxy-Produkt **59** entstehen kann. Vergleichbare Versuche mit unsymmetrischen Komponenten in der *Fischer'schen* Indolsynthese haben gezeigt, daß eine Voraussage, ob eines der beiden Regioisomere im Überschuß gebildet wird, nicht möglich ist^[32, 33].

Das durch Behandlung mit verdünnter Natronlauge oder Natriumcarbonatlösung aus dem Hydrochlorid **58** freigesetzte *m*-Methoxyphenylhydrazin wurde in mehreren Versuchen mit **49** umgesetzt. In allen Fällen haben sich die beiden Regioisomeren **57** und **59** im Verhältnis von 1:1 gebildet. Unter Berücksichtigung der schlechten Ausbeute von maximal 11 % für das Regioisomerengemisch erweist sich diese Methode für die Darstellung von **57** als präparativ nicht brauchbar. Nach säulenchromatographischer Abtrennung der übrigen Bestandteile der Reaktionsmischung wurde auf eine weitere Trennung der Regioisomeren verzichtet (s. Abb. 11).

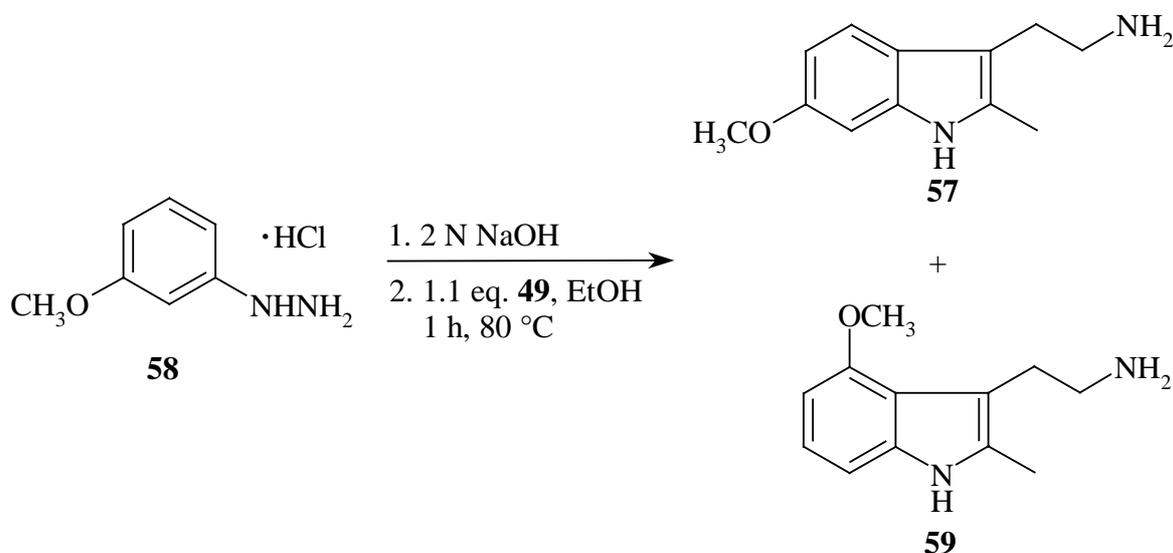


Abb.11: Darstellung von methoxysubstituierten 2-Methyltryptaminen

2.1.3. Synthese der nicht kommerziell erhältlichen Elektrophile

2.1.3.1. Darstellung von ω -Acetophenonsulfonylchlorid (**60**)

Abweichend von den übrigen zur Spirocyclisierung verwendeten Sulfonsäurechloriden muß ω -Acetophenonsulfonylchlorid (**60**) zunächst analog einer von Truce et al.^[34] entwickelten Methode durch Sulfonierung von Acetophenon (**61**) hergestellt werden. Als Schwefeltrioxidquelle wird anders als bei Truce der käufliche Schwefeltrioxid-*N,N*-Dimethylformamid-Komplex verwendet. Man erhält **60** in einer Ausbeute von 72 % (s. Abb. 12). Aufgrund der

geringen Stabilität, die vermutlich aus der hohen Reaktivität der Methylengruppe resultiert^[35], muß **60** sofort weiterverwendet werden.

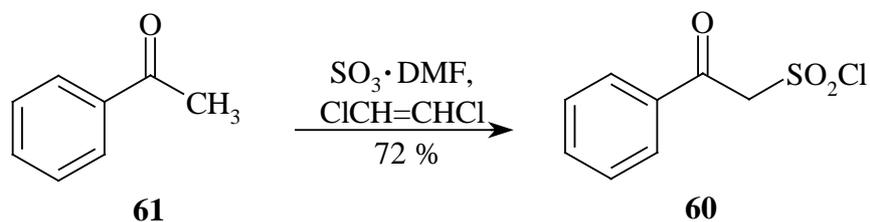


Abb. 12: Darstellung von ω -Acetophenonsulfonylchlorid (**60**) durch Sulfonierung von Acetophenon

2.1.3.2. Darstellung von *p*-Toluolsulfinsäurechlorid (**62**)^[36]

Die Synthese von *p*-Toluolsulfinsäurechlorid (**62**) erfolgt analog der Literaturvorschrift^[36] durch Reaktion von Thionylchlorid mit Natrium-*p*-toluolsulfinat (**63**). Nach der Reinigung des Rohproduktes durch eine Kugelrohrdestillation erhält man **62** in Form eines gelben Öls in 89 % Ausbeute (s. Abb. 13). Das hydrolyseempfindliche Produkt wird sofort in Methylenchlorid aufgenommen und für die Spirocyclisierung verwendet.

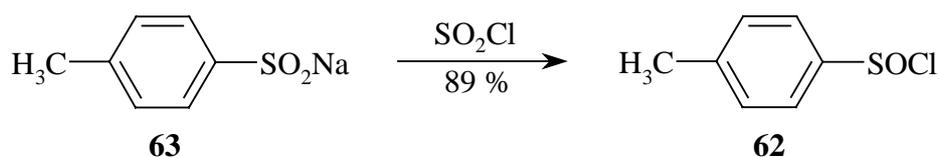


Abb. 13: Synthese von *p*-Toluolsulfinsäurechlorid (**62**)^[36]

2.2 Diastereoselektive Spirocyclisierung von 2-Methyltryptamin (44) zu 3,3'-Spiroindoleninen

Die diastereoselektive Spirocyclisierung von Tryptaminderivaten mit Glyoxylsäureestern zu 3,3'-Spiroindoleninen **35** erfolgt in zwei Schritten (s. Abb. 14). Im ersten Reaktionsschritt entsteht durch Kondensation von **44** mit dem Glyoxylsäureester **39** das Cyclisierungsedukt **64**. Strukturell fällt bei Imin **64** die Nähe zweier Zentren mit entgegengesetzter Reaktivität auf. Lediglich drei Atome liegen zwischen dem nucleophilen β -Kohlenstoffatom C(3) des Indolgrundgerüsts und dem elektrophilen Imin-Kohlenstoffatom C(2'). Die aus der räumlichen Nähe resultierende enge Beziehung deutet auf eine bevorzugte Reaktion dieser beiden Atome miteinander hin. Die nachfolgende Cyclisierung wird daher leicht durch die Abstraktion des N(1)-Protons durch die Hilfsbase eingeleitet (s. Übergangszustand **65**). Es folgt der erwartete Angriff von C(3) auf den Imin-Kohlenstoff, der durch die Reaktion mit dem verwendeten Elektrophil unter Ausbildung des Spirocyclus **35** abgeschlossen wird.

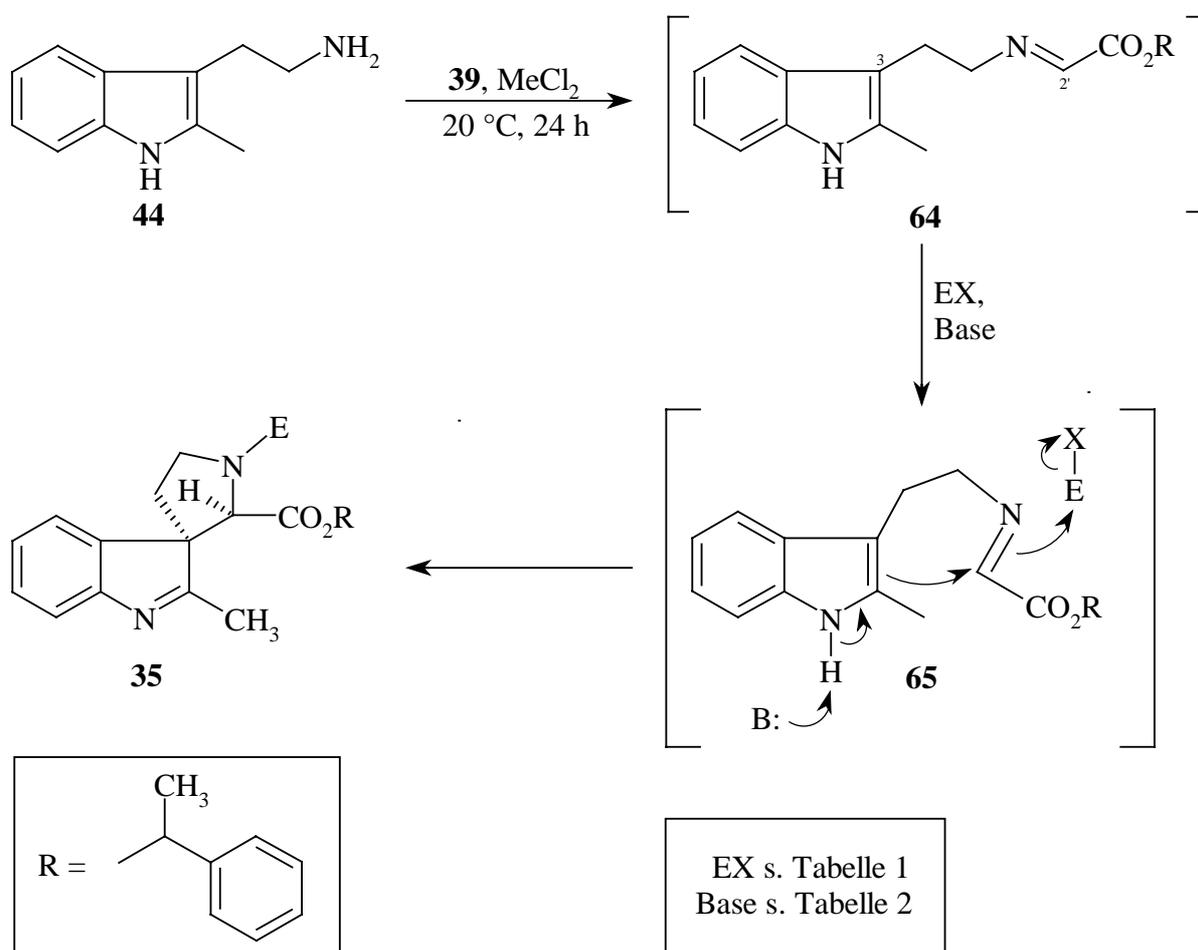


Abb. 14: Darstellung von Spiroindoleninen **35** durch diastereoselektive Spirocyclisierung

Präparativ erfolgt die diastereoselektive Spirocyclisierung, indem zunächst zu einer Lösung von 2-Methyltryptamin (**44**) in Methylenchlorid bei 20 °C eine Lösung einer äquimolaren Menge des frisch hergestellten Glyoxylsäureesters **39** hinzugespritzt wird. Im Verlauf von 20 Stunden entsteht hieraus das Imin **64**. Ohne Isolierung von **64** wird die eigentliche Cyclisierung durch Zugabe der Hilfsbase und des in Methylenchlorid gelösten Elektrophils eingeleitet. Das Elektrophil wird in einem geringen Überschuß (1.1 eq) eingesetzt. Versuche mit Mtr-Cl (**66**) haben gezeigt, daß ein größerer Überschuß nicht zu einer Erhöhung der Ausbeute führt. Abhängig von der Reaktivität des verwendeten Elektrophils wird die anfängliche Reaktionstemperatur angepaßt (s. Tabelle 1). Bei der Spirocyclisierung handelt es sich um eine sehr langsame Reaktion, die selbst bei 20 °C mindestens 70 Stunden Reaktionszeit benötigt.

Elektrophil	Reaktionsdauer [h]	Reaktionstemp. [°C]	Produkt	Ausbeute [%]
66	75	20	79	87
67	92	20	80	79
68	70	20	81	64
69	96	0	82	57
70	72	-10	83	62
71	95	0	84	43
72	90	0	85	46
73	70	-74	86	14
60	70	-74	87	0
74	70	-30	88	14
62	90	0	89	0
75	75	-74	90	0
76	75	-15	91	52
77	71	-74	92	42
78	92	-74	93	73

Tabelle 1: Diastereoselektive Spirocyclisierung von 2-Methyltryptamin (**44**) mit verschiedenen Elektrophilen (vgl. Abb. 15)

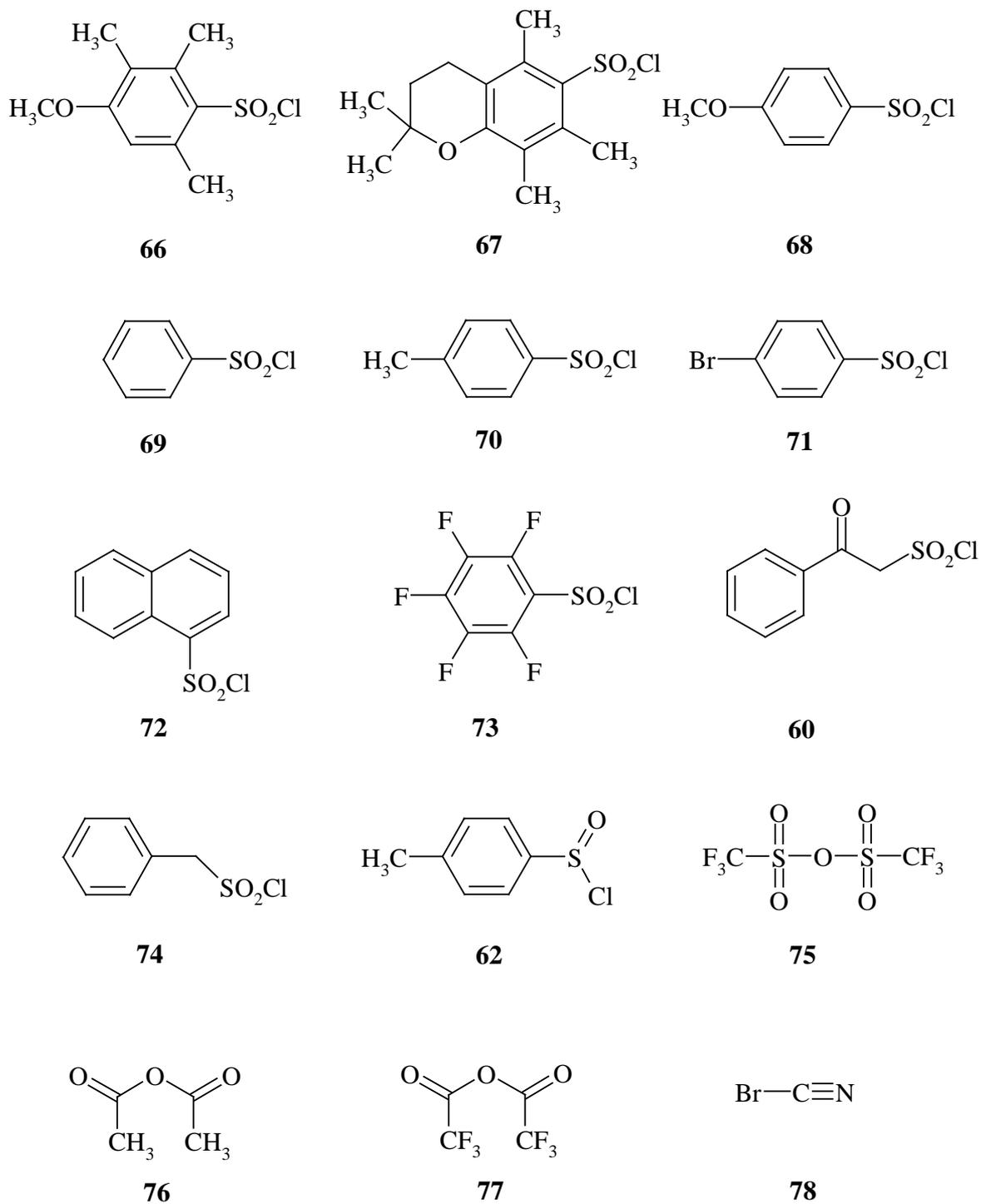


Abb. 15: Übersicht über die bei der Spirocyclisierung eingesetzten Elektrophile

Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung ergeben sich höchst unterschiedliche Ausbeuten für die einzelnen Spirocyclisierungen. Durchschnittliche bis gute Ausbeuten erhält man mit dem von Woodward^[15] zur Cyclisierung verwendeten *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (**70**) und den weiteren einfach aufgebauten aromatischen Sulfonsäurechloriden **68**, **69**, **71** sowie **72**. Vergleicht man das Cyclisierungsergebnis von 4-Methoxysulfonsäurechlorid (**68**) (64 %) mit dem von 4-Bromsulfonsäurechlorid (**71**) (43 %), so fällt die beträchtliche Differenz von 21 % in der erreichten Ausbeute auf. Der größte Unterschied dieser beiden Moleküle besteht in ihrer Elektronendichte. Während in **68** die Elektronendichte im Aromaten durch den Methoxysubstituenten erhöht wird, ist bei **71** die Elektronendichte durch den Bromsubstituenten zusätzlich erniedrigt.

Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangt man, wenn man das Cyclisierungsergebnis von Benzolsulfonsäurechlorid (**69**) mit dem von *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (**70**) vergleicht. Auch hier erhält man mit dem elektronenreicheren Elektrophil **70** eine bessere Ausbeute. Der überraschende Befund, daß sich mit den schlechteren Elektrophilen höhere Ausbeuten bei der Spirocyclisierung ergeben, kann nur damit begründet werden, daß mit besseren Elektrophilen zunehmend Konkurrenzreaktionen auftreten, die dadurch die Ausbeute mindern. In erster Linie zeigt sich dies bei den besonders elektronenarmen und daher sehr reaktiven Elektrophilen **73** und **75**. Während mit Pentafluorbenzolsulfonsäurechlorid (**73**) die Spirocyclisierung noch in schlechter Ausbeute gelingt, wird mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid selbst bei $-74\text{ }^{\circ}\text{C}$ kein Cyclisierungsprodukt erhalten.

Auch mit dem Sulfinsäurechlorid **62** wurde kein Spirocyclus erhalten. Eine erfolgreiche Spirocyclisierung mit **62** wäre aus zwei Gründen von zusätzlichem Interesse gewesen. Zum einen sind Sulfinsäureamide leichter hydrolysierbar als die entsprechenden Sulfonsäureamide. Zum anderen könnte das zusätzliche Chiralitätszentrum^[37] unter Umständen einen Einfluß auf den stereochemischen Verlauf der Spirocyclisierung und damit auf das Diastereomerenverhältnis ausüben.

Die besten Ausbeuten ergeben sich mit den beiden voluminösen, elektronenreichen Elektrophilen **66** und **67**. Für die Verwendung von **66** und **67** als Elektrophil für die Spirocyclisierung spricht jedoch noch ein Grund, der für die weitere Reaktionssequenz von außerordentlicher Bedeutung ist. 4-Methoxy-2,3,6-trimethylbenzolsulfonylchlorid (**66**) und 2,2,5,7,8-Pentamethylchroman-6-sulfonylchlorid (**67**) sind ursprünglich als Schutzgruppen für die Guanidin-Funktion von Arginin entwickelt worden^[38]. Diese beiden Elektrophile besitzen gegenüber anderen aromatischen Sulfonsäuregruppen den großen Vorteil, daß sie leichter

wieder entfernbar sind. Während die Wiederabspaltbarkeit der übrigen Sulfonsäuregruppen nur unter sehr drastischen Reaktionsbedingungen gewährleistet ist^[39], gelingt die Abspaltung der Mtr- bzw. Pmc-Gruppe unter vergleichsweise milden Bedingungen mit Thioanisol in Trifluoressigsäure bei 20 °C^[40]. Die etwas geringere Ausbeute bei der Cyclisierung mit **67** deutet auf einen leichten Einfluß sterischer Effekte hin, da sich **66** und **67** elektronisch nur minimal voneinander unterscheiden.

Leichter hydrolysierbar als Sulfonsäureamide sind Carbonsäureamide und Cyanamide^[39]. Aus diesem Grund wurden auch mit Essigsäureanhydrid (**76**), Trifluoressigsäureanhydrid (**77**) und Bromcyan (**78**) Spirocyclisierungsversuche durchgeführt. Mit allen drei Elektrophilen gelingt die Spirocyclisierung, mit Bromcyan (**78**) sogar in der sehr guten Ausbeute von 73 %.

Zusätzlich zum Einfluß des Elektrophils auf die Spirocyclisierung wurde auch die Auswirkung der Hilfsbase auf die Ausbeute der Reaktion näher untersucht. Als Elektrophile für diese Studien wurden Mtr-Cl (**66**) und Pmc-Cl (**67**) verwendet. In beiden Versuchsreihen ergibt sich ein gleicher Zusammenhang zwischen der verwendeten Hilfsbase und der Ausbeute (s. Tabelle 2).

Elektrophil	Base	Ausbeute [%]
66	Pyridin	64
66	2,6-Lutidin	72
66	2,4,6-Collidin	87
66	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylpyridin	27
67	Pyridin	59
67	2,6-Lutidin	66
67	2,4,6-Collidin	79
67	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylpyridin	23

Tabelle 2: Einfluß der verwendeten Hilfsbase auf die Ausbeute der Spirocyclisierung

Mit dem von Woodward^[15] für seine Strychninsynthese verwendeten Pyridin werden durchschnittliche Ausbeuten erhalten. Bessere Ergebnisse erhält man mit der durch die zwei zusätzlichen Methylgruppen stärkeren Base 2,6-Lutidin. Eine weitere Erhöhung der Basenstärke durch eine dritte Methylgruppe führt bei Verwendung von 2,4,6-Collidin zu einer noch deutlicheren Erhöhung der Ausbeute. Während die Substitution von Wasserstoffatomen

durch Methylgruppen im Pyridin erheblichen Einfluß auf die Basenstärke hat, sind die sterischen Auswirkungen eher gering. Anders verhält es sich beim 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin. Hier liegt eine starke sterische Hinderung vor, die dazu führt, daß 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin in wäßrigen Lösungen aufgrund eines Entropieeffektes trotz der Alkylgruppen eine schwächere Base als Pyridin ist^[41]. Unter den vorliegenden aprotischen Bedingungen handelt es sich hingegen um eine überaus starke Base. Dies bedeutet, daß als Ursache für die drastischen Rückgänge der Ausbeuten bei der Verwendung von 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin als Hilfsbase entweder die zu große Basenstärke oder die starke sterische Hinderung durch die beiden voluminösen *tert*-Butylgruppen in Betracht zu ziehen ist.

Entsprechend dieser Versuchsergebnisse wurden alle weiteren Spirocyclisierungen mit 2,4,6-Collidin durchgeführt.

Alle Spirocyclen zeigen ein ähnliches Fragmentierungsmuster im Massenspektrum. Ausgehend vom Massenpeak der jeweiligen Verbindung erfolgt in allen Fällen zunächst die Abspaltung eines Fragments mit $m/z = 104$. Dieses Bruchstück entspricht der Phenylethylgruppe. Im nächsten Fragmentierungsschritt erfolgt die Decarboxylierung der im ersten Schritt generierten freien Carboxylgruppe. Durch Abspaltung des verwendeten Elektrophils tritt bei allen Molekülen ein Peak mit $m/z = 185$ auf. Weiterhin sind in allen Spektren die auch für Spiroindolalkaloide^[42] typischen Peaks mit $m/z = 157$ und 144 vorhanden.

Im ¹H-NMR-Spektrum ist der diastereoselektive Verlauf der Spirocyclisierung zu erkennen (s. Abb. 16). Bei racemischem Einsatz der chiralen Hilfsgruppe können durch die drei Chiralitätszentren theoretisch vier Paare von zueinander diastereomeren Racematen entstehen. Statt dessen ist im ¹H-NMR-Spektrum nur ein Gemisch aus zwei Racematen zu erkennen. Besonders deutlich wird dies bei Betrachtung der beiden Dubletts für die drei Protonen der Methylgruppe der chiralen Hilfsgruppe 13-H (**79**: $\delta = 0.62$ bzw. $\delta = 1.06$; $^3J_{13,12} = 6.6$ Hz) oder bei den beiden Singulett des Methinprotons 2'-H (**79**: $\delta = 4.54$ bzw. $\delta = 4.72$). Aus den zusammengehörenden Signalpaaren kann leicht das Diastereomerenverhältnis ermittelt werden. In allen Fällen ergeben sich ähnliche Diastereomerenüberschüsse von $de = 20-35$ %. Dies bedeutet, daß das Elektrophil nahezu keinen Einfluß auf den stereochemischen Verlauf der Spirocyclisierung besitzt. Das ausschließliche Auftreten von nur zwei Racematen läßt sich auch gut in den ¹³C-Spektren erkennen (s. Abb. 17).

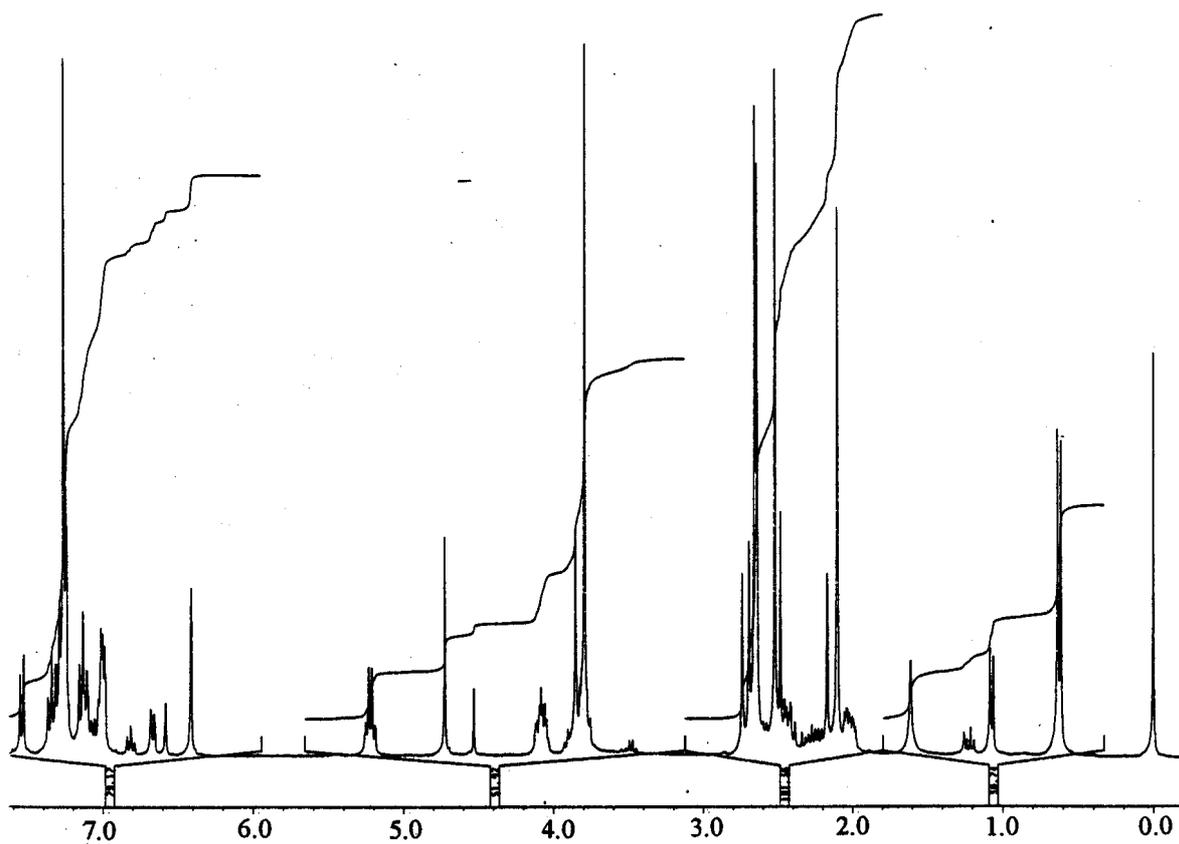


Abb. 16: ^1H -NMR-Spektrum von **79** (300 MHz, CHCl_3)

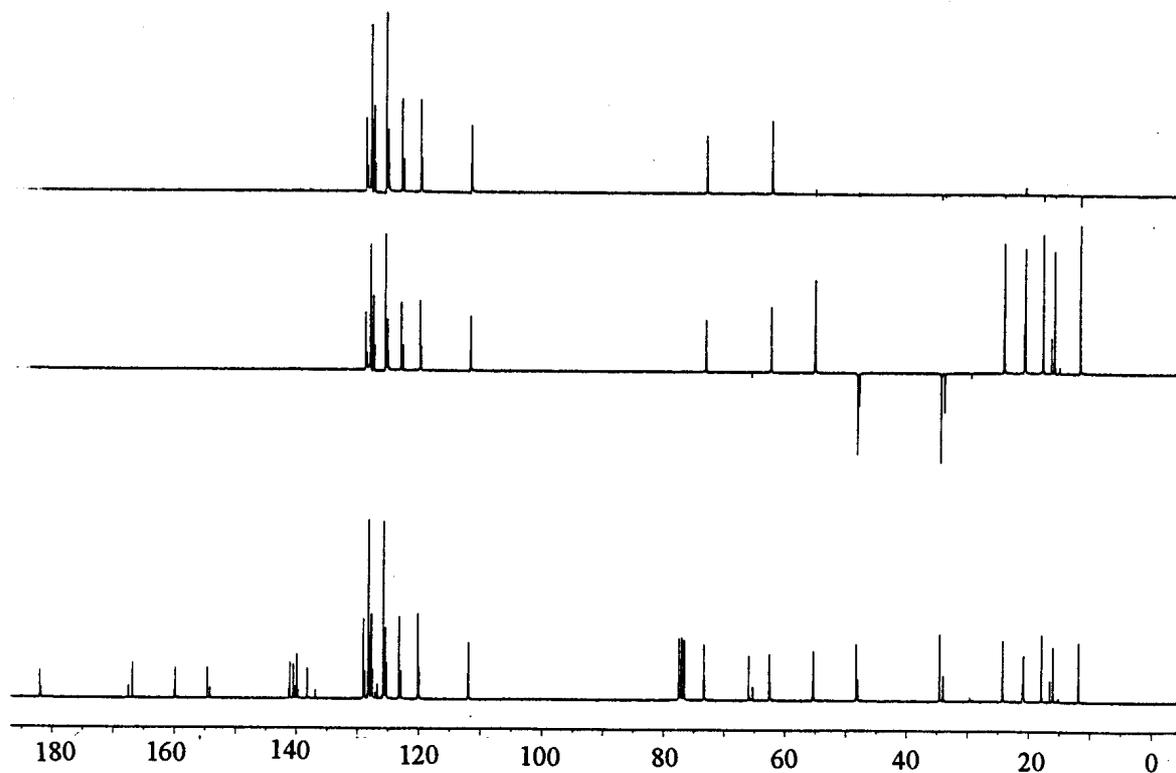


Abb. 17: ^{13}C -NMR-Spektrum von **79** (75 MHz, CHCl_3)

Durch NOE-Messungen konnte die relative Konfiguration der beiden Chiralitätszentren C-3 und C-2' ermittelt werden. Einstrahlung auf das CH₃-C(2)-Signal führte in allen Fällen zu einem Anwachsen des H-C(2')-Signals. Dieses Ergebnis deckt sich mit Messungen vergleichbarer Spirocyclen^[22]. Für die relative Konfiguration von C-3 und C-2' zueinander bedeutet dies, daß beide Atome umgekehrt konfiguriert sind. Folglich handelt es sich bei den beiden ausschließlich entstehenden Racematen um das (12R*,2'R*,3S*)- und das (12R*,2'S*,3R*)-Racemat. Eine Aussage, welches das im Überschuß entstehende Racemat ist, kann nur bei einer enantioselektiven Reaktionsführung mit enantiomerenreinem Glyoxylsäureester **39** getroffen werden.

In Abbildung 18 wird der stereochemische Verlauf der diastereoselektiven Spirocyclisierung näher untersucht. Am Beispiel der Spirocyclisierung mit Mtr-Cl (**66**) sind die vier Übergangszustände gezeigt, die prinzipiell zu (3R*)-konfigurierten Mtr-Spirocyclen führen können. (2'S*,3R*)-Tricyclen erhält man aus den Übergangszuständen **94** und **95**, (2'R*,3R*)-Tricyclen können aus **96** und **97** gebildet werden. Die Ausrichtung der Mtr-Gruppe in allen Übergangszuständen erklärt den geringen Einfluß des Elektrophils auf die Stereochemie der Cyclisierung.

Wie bereits erwähnt, ist es möglich die im ersten Reaktionsschritt entstehenden Imine zu isolieren. Durch NOE-Messungen konnte so die Konfiguration mehrerer mit **64** vergleichbarer Imine bestimmt werden^[22]. Nach Einstrahlung auf das CH₂N-Signal wurde in allen Fällen ein deutliches Anwachsen des N=CH-Signals beobachtet. Dies bedeutet, daß alle untersuchten Imine in der sterisch ohnehin wahrscheinlichen (*E*)-Konfiguration vorliegen. Beachtet werden muß, daß sich für die korrespondierenden Iminiumsalze die umgekehrten stereochemischen Deskriptoren ergeben.

Dementsprechend kann auch für **64** die (*E*)-Konfiguration angenommen werden. Setzt man weiterhin voraus, daß

- die Acylierung von **64** unter Retention der Konfiguration erfolgt^[43],
- der Ringschluß einer kinetischen Kontrolle unterliegt und somit wesentlich schneller ist als eine (*E/Z*)-Isomerisierung des Iminiumsalzes,

so werden (2'S*,3R*)-Tricyclen *via* Übergangszustand **95** gebildet und (2'R*,3R*)-Tricyclen *via* Übergangszustand **96**.

Weiterhin sind die Übergangszustände **95** und **97** aus elektronischen Gründen gegenüber **94** und **96** begünstigt. Dies kann mit den ebenfalls in Abbildung 18 gezeigten Newman-Projektionen erklärt werden. Die antiperiplanare Orientierung der an der Cyclisierung beteiligten

Indol-Doppelbindung C(2)=C(3) und der Iminium-Doppelbindung in **95** und **97** ist vergleichbar mit den von Noyori et al.^[44] für verschiedene Varianten von intermolekularen Aldolreaktionen postulierten „erweiterten Übergangszuständen“. Übertragen wurde dieses Modell inzwischen auch auf intramolekulare Aldolreaktionen^[45]. In allen Fällen ergibt sich, aufgrund von geringeren Coulomb-Abstoßungskräften der geladenen Atome, eine Bevorzugung der antiperiplanaren Ausrichtung gegenüber der synclinalen.

Da nur **95** beide Kriterien erfüllt, wird durch Kombination beider Befunde miteinander deutlich, warum nur (2'S*,3R*)-Spirocyclen entstehen.

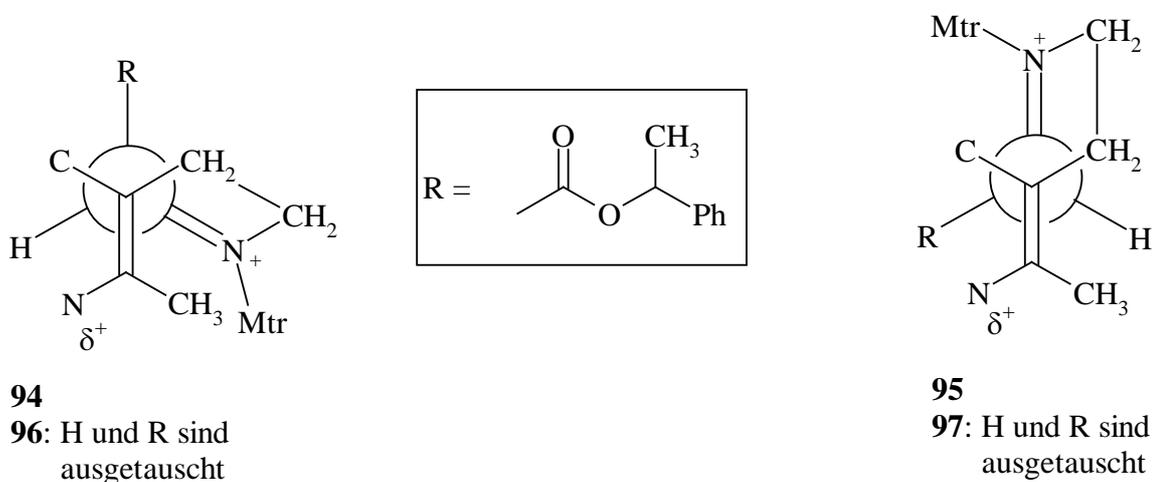
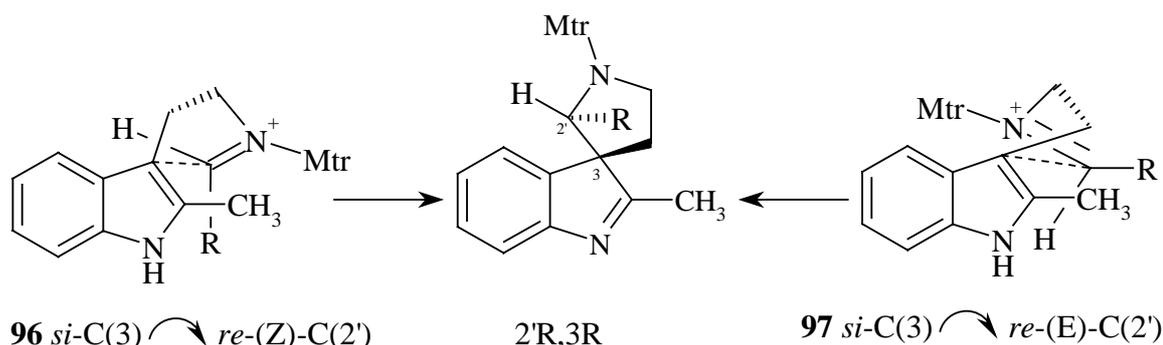
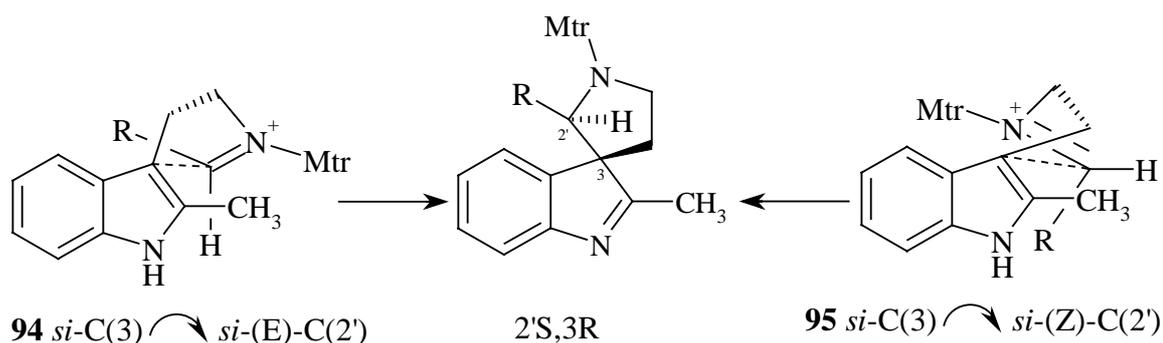


Abb. 18: Erklärung des stereochemischen Verlaufs der diastereoselektiven Spirocyclisierung

2.3 N(1)-Methylierung und C(10)-Acetylierung der Spiroindolenine

Der geplanten Reaktionssequenz zum Büchi-Keton **22** folgend, steht nach dem erfolgreichen Aufbau des SpiroindoleninGrundgerüsts als nächste Transformation die Methylierung des N(1)-Stickstoffs an (s. Abb.19). Diese Reaktion gelingt am besten mit dem Meerweinsalz Trimethyloxonium-tetrafluorborat in Nitromethan. Als vorteilhaft für die Ausbeute hat sich die Zugabe von Methylenechlorid erwiesen, da hierdurch die Löslichkeit verbessert werden konnte.

Meerweinsalze haben als sehr reaktive und harte Alkylierungsmittel breite Anwendung in der Naturstoffsynthese für die Alkylierung von Heteroatomen gefunden^[46]. In den meisten Fällen werden Meerweinsalze ihrem harten Charakter entsprechend zur *O*-Alkylierung verwendet (vgl. 2.8.1.2., S. 60), aber auch Beispiele für eine bevorzugte *N*- bzw. *S*-Alkylierung sind in der Literatur beschrieben^[47]. Trimethyloxonium-tetrafluorborat besitzt außerdem große Bedeutung für die Darstellung der präparativ wertvollen Fischer-Carben-Komplexe der sechsten Nebengruppe^[48].

Die selektive Alkylierung des N(1)-Stickstoffatoms zum Enamin **98** wird im vorliegenden Fall durch die weiteren Heteroatome (und damit potentiellen Angriffspunkte) erschwert. Dies sollte in besonderem Maße für die beiden im Vergleich zu den Sulfonsäureamiden **79-85** reaktiveren Spirocyclen Carbonsäureamid **91** und Cyanamid **93** gelten, zumal in der Literatur die leichte *O*-Alkylierung von Carbonsäureamiden beschrieben ist^[49].

Durch strikten Ausschluß von Sauerstoff und Wasserspuren und genaue Einhaltung eines Temperaturintervalls zwischen $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ und $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ konnten etwaige Nebenreaktionen jedoch weitgehend unterdrückt werden.

Für das nachfolgende Anhängen der Seitenkette durch C(10)-Acetylierung ist eine chromatographische Reinigung der Enamine **98** nicht erforderlich. Das Nitromethan und überschüssiges Meerweinsalz wirken sich allerdings störend auf die Acetylierung aus und müssen daher zunächst entfernt werden. Von entscheidender Bedeutung für die Ausbeute der Reaktion ist dabei, daß die gesamte Aufarbeitung der äußerst oxidationsempfindlichen Enamine **98** unter Schutzgas erfolgt. Die Enamine fallen als gelbrote amorphe Feststoffe an, die bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Acetylchlorid und 2,4,6-Collidin in die Oxopropylidenspirocyclen **99** überführt werden können.

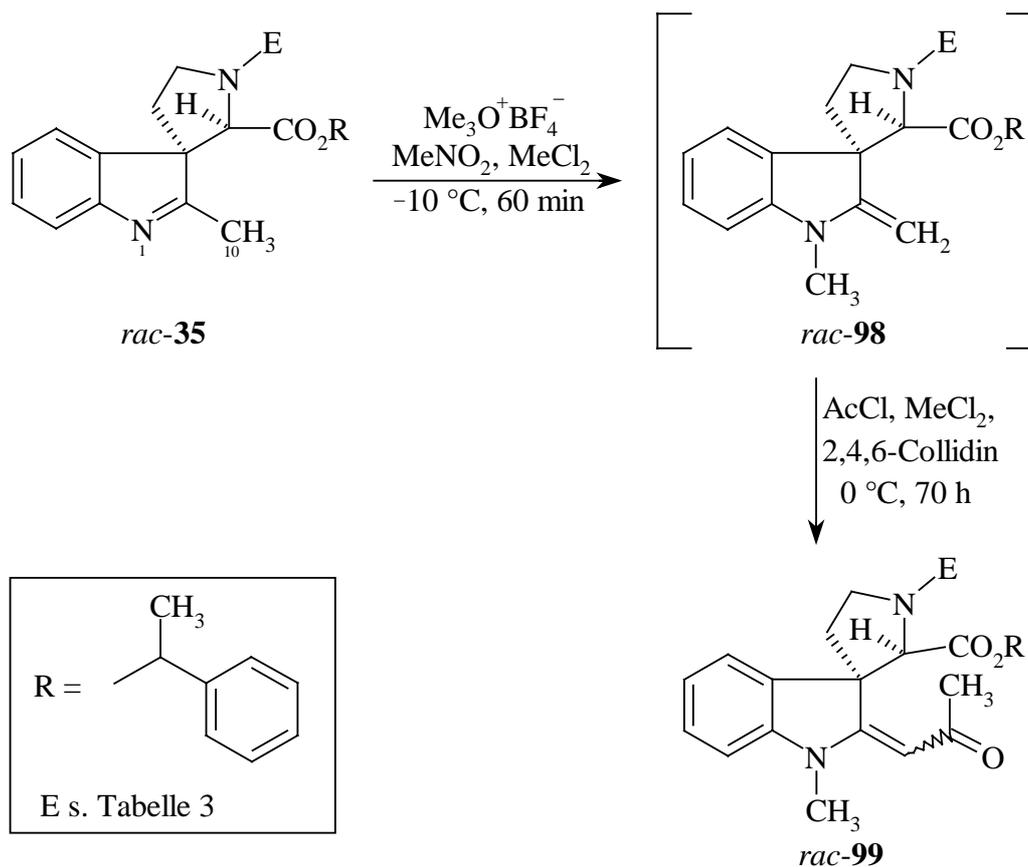


Abb. 19: N(1)-Methylierung und C(10)-Acetylierung der Spiroindolenine

In Tabelle 3 sind die Ausbeuten für die Umsetzungen verschiedener Spirocyclen aufgeführt. Ein besonders gutes Ergebnis von 87 % erhält man mit dem Mtr-Spirocyclus **79**. Die anderen Sulfonsäureamide liefern die entsprechenden Oxopropylidenspirocyclen in Ausbeuten von 62-75 %. Lediglich das Naphthylderivat **106** entsteht in einer schlechteren Ausbeute von 53 %. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen den Strukturen der Edukte und den Ausbeuten kann bei dieser Umsetzung nicht erkannt werden. Der Reaktionsverlauf scheint allerdings durch verschiedene Faktoren sehr leicht beeinflussbar zu sein. So wurde beim Scale-Up der Umsetzung auf die doppelte Ansatzgröße eine um 27 % niedrigere Ausbeute bei der Darstellung von **100** erzielt.

Mit 52 % bzw. 55 % liegen die Ausbeuten für die Methylierung und Acetylierung von Carbonsäureamid **91** und Cyanamid **93** trotz der zu Beginn des Abschnitts gemachten Ausführungen nur geringfügig niedriger. Dies belegt die hohe Selektivität der N(1)-Methylierung.

Edukt	E =	Produkt	Ausbeute [%]
79	Mtr	100	87
80	Pmc	101	67
81	<i>p</i> -H ₃ CO-C ₆ H ₄ -SO ₂	102	72
82	Ph-SO ₂	103	62
83	Tos	104	75
84	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ -SO ₂	105	63
85	1-Nap-SO ₂	106	53
91	Ac	107	52
93	CN	108	55

Tabelle 3: Ausbeuten der N(1)-Methylierung und C(10)-Acetylierung der Spiroindolenine

Die Auswertung der NMR-Spektren wird dadurch erschwert, daß im Verlauf der Reaktion eine *E/Z*-Isomerisierung der exocyclischen Doppelbindung auftritt. Dies bedeutet, daß nunmehr ein Gemisch aus vier zueinander diastereomeren Racematen vorliegt. Besonders deutlich wird dies im ¹H-NMR-Spektrum durch das Auftreten von vier Singulets für das olefinische Proton 11-H (s. Abb. 20). Ebenso sind im ¹³C-NMR-Spektrum vier Signale für C-11 zu erkennen (s. Abb. 21).

Für die weitere Reaktionssequenz ist diese *E/Z*-Isomerisierung jedoch ohne Bedeutung, da die Doppelbindung im nächsten Reaktionsschritt hydriert werden soll (s. nächster Abschnitt).

Einfacher als die Interpretation der NMR-Spektren gestaltet sich die Auswertung der Massenspektren. In allen Massenspektren ist der korrekte Massenpeak vorhanden. Nach dem ersten Fragmentierungsschritt tritt in allen Spektren der Peak mit $m/z = 389$ auf. Dies bedeutet, daß abweichend zu den in 2.2. beschriebenen Spiroindoleninen hier zunächst die Abspaltung des Elektrophils erfolgt. Ausgehend von $m/z = 389$ zeigen daher alle Verbindungen die gleiche Fragmentierung. Zu den Peaks mit $m/z = 285$, 241 und 198 gelangt man durch Abspaltung der Phenylethylgruppe, Decarboxylierung und Abspaltung der Acetylgruppe.

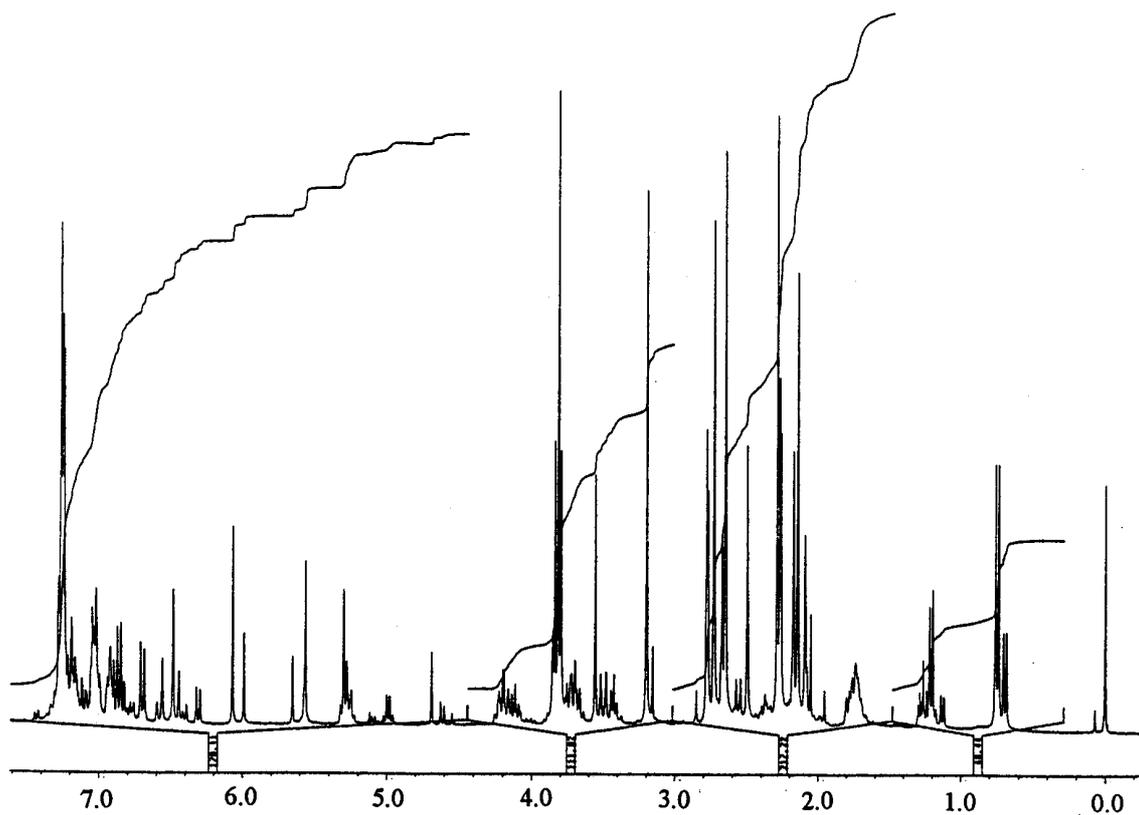


Abb. 20: ^1H -NMR-Spektrum von **100** (300 MHz, CHCl_3)

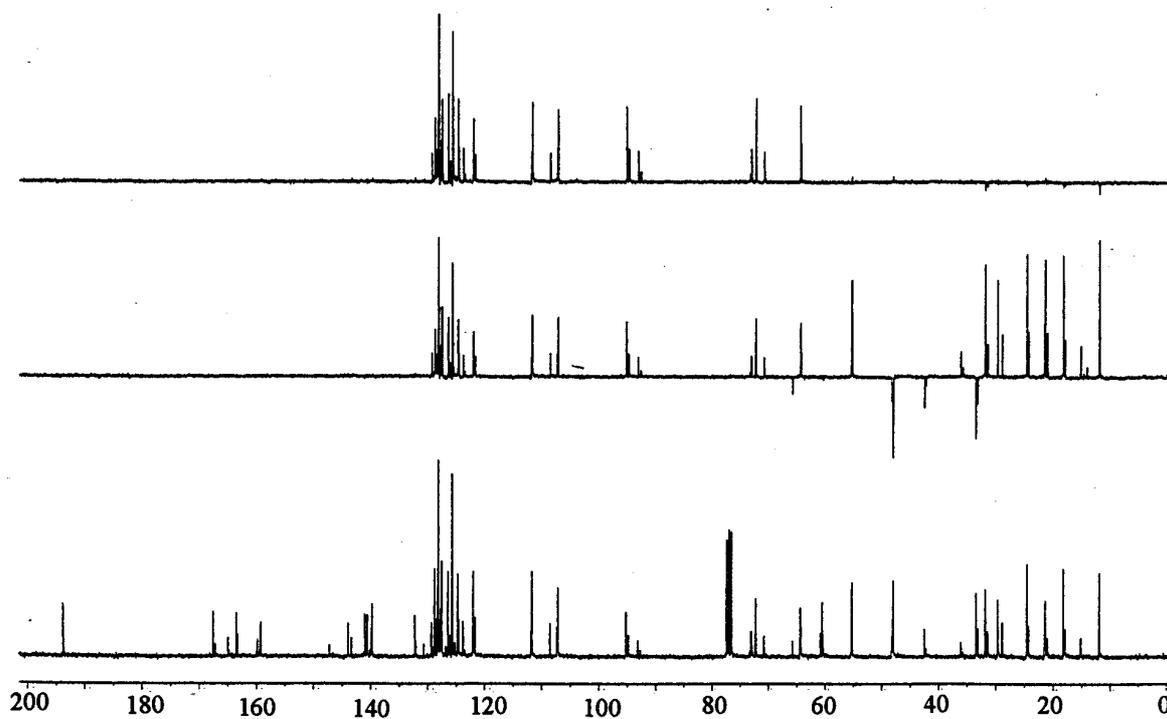


Abb. 21: ^{13}C -NMR-Spektrum von **100** (75 MHz, CHCl_3)

2.4 Katalytische Hydrierung der 1-Phenylethylester

2.4.1. Hydrierung der Sulfonsäureamide mit Pd/BaSO₄

Im nächsten Reaktionsschritt muß die exocyclische Doppelbindung hydriert werden. Die chirale Hilfsgruppe wird hier nicht mehr benötigt und kann daher entfernt werden. Dabei kommt jetzt der Vorzug zum Tragen, daß 1-Phenylethylester durch katalytische Hydrogenolyse in die freien Carbonsäuren überführt werden können. Dies bedeutet, daß es möglich sein sollte beide Reaktionsschritte auf einmal durchzuführen (s. Abb.22). Allerdings ist die Reaktion nicht selektiv. Bei Verwendung des Standardkatalysators Palladium auf Aktivkohle^[50] erfolgt zusätzlich zu den beiden gewünschten Transformationen auch noch eine teilweise Hydrierung des Aromaten (s. Abschnitt 2.4.3., S. 40).

Wird die Reaktion statt dessen mit Palladium auf Bariumsulfat in Methanol/Essigsäureethylester bei 20 °C durchgeführt, so wird bei Reaktionszeiten bis zu vier Stunden keine Hydrierung des Aromaten beobachtet. Erst bei sehr langen Reaktionszeiten erfolgt auch hier eine Überhydrierung des Indolinbausteins. Die Umsetzung zu den Carbonsäuren **109** gelingt mit allen eingesetzten Sulfonsäureamiden **99** nahezu quantitativ (s. Tabelle 4).

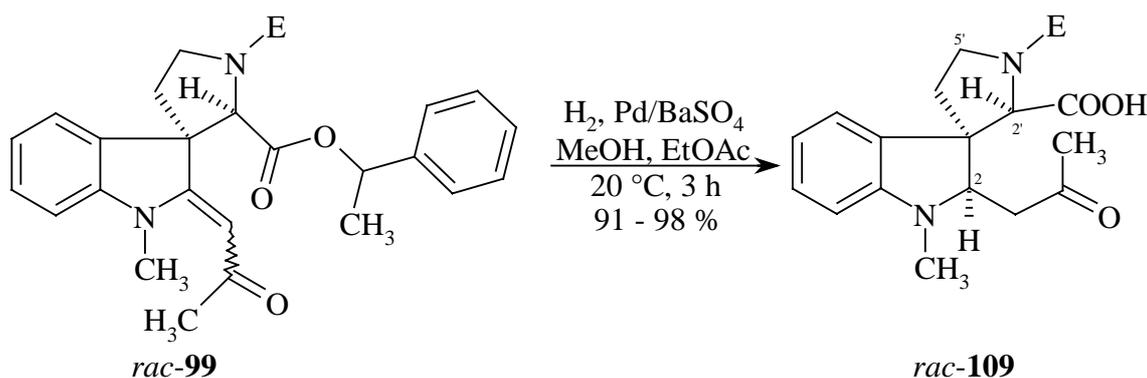


Abb. 22: Katalytische Hydrierung der 1-Phenylethylester **99** mit Palladium auf Bariumsulfat

Edukt	E =	Produkt	Ausbeute [%]
100	Mtr	110	98
101	Pmc	111	97
102	<i>p</i> -H ₃ CO-C ₆ H ₄ -SO ₂	112	98
103	Ph-SO ₂	113	96
104	Tos	114	95
105	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ -SO ₂	115	91

Tabelle 4: Ausbeuten für die katalytische Hydrierung mit Pd/BaSO₄

Durch den Wegfall der *E/Z*-Isomerisierung der exocyclischen Doppelbindung und des chiralen Kohlenstoffatoms der chiralen Hilfsgruppe ergibt sich eine deutliche Vereinfachung der NMR-Spektren. Allerdings entsteht durch die Reaktion am C(2)-Atom ein zusätzliches Chiralitätszentrum, so daß nach der Umsetzung prinzipiell zwei diastereomere Racemate vorliegen können. In den ¹H-NMR-Spektren (s. Abb. 23) und in den ¹³C-NMR-Spektren (s. Abb. 24) ist aber nur jeweils ein Racemat zu erkennen. Dies bedeutet, daß die Hydrierung der Doppelbindung stereoselektiv erfolgen muß. Durch NOE-Messung konnte die relative Konfiguration an C(2) bestimmt werden. Eine Einstrahlung auf das CH₂-C(2)-Signal zeigt ein starkes Anwachsen des H₂C(5')-Signals aber nur ein schwaches Anwachsen des HC(2')-Signals. Die Einführung des Wasserstoffatoms am Kohlenstoffatom C(2) erfolgt demnach selektiv von der der Carboxylgruppe abgewandten und damit sterisch weniger gehinderten Seite.

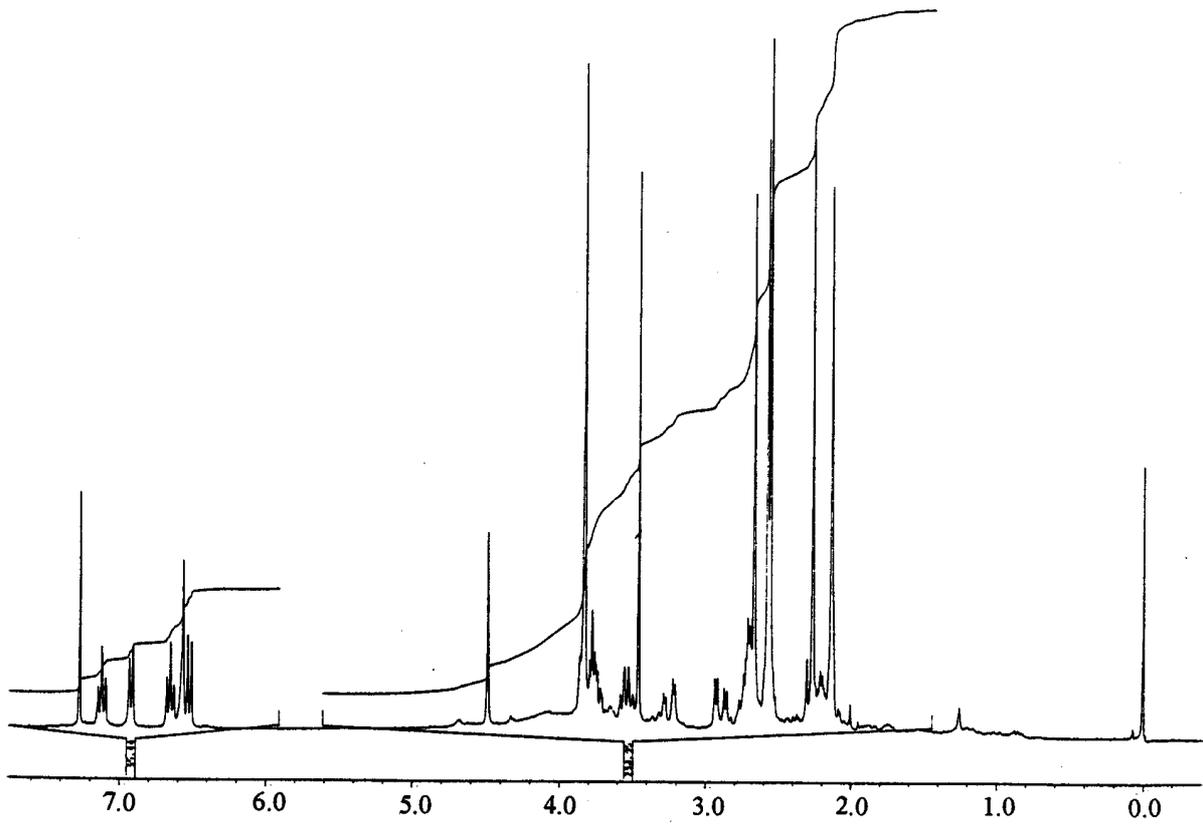


Abb. 23: ^1H -NMR-Spektrum von **110** (300 MHz, CHCl_3)

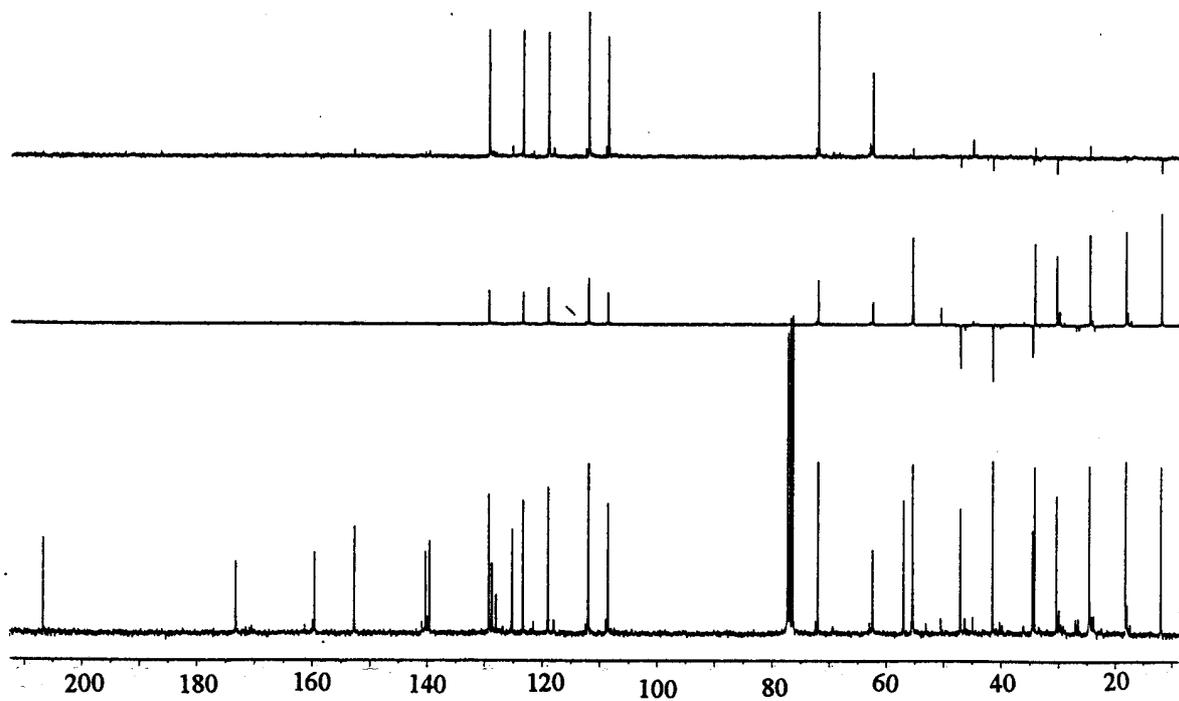


Abb. 24: ^{13}C -NMR-Spektrum von **110** (75 MHz, CHCl_3)

2.4.2. Reaktion von Cyanamid **108** mit H₂ und Pd/BaSO₄ in Essigsäureethylester/Methanol

Unter identischen Reaktionsbedingungen reagiert Cyanamid **108** völlig anders als die im vorherigen Abschnitt besprochenen Sulfonsäureamide. Es erfolgt zwar auch hier die Hydrogenolyse des 1-Phenylethylesters, doch die exocyclische Doppelbindung wird nicht hydriert und geht unverändert aus der Reaktion hervor. Außerdem kommt es zur Addition von Methanol an die Cyanogruppe (s. Abb. 25). Dadurch entsteht das Alkylisoharnstoffderivat **116**. Derartige Umsetzungen von Cyanamiden sind unter Säurekatalyse seit langem bekannt^[51]. Wird die gleiche Reaktion mit Wasser durchgeführt, so erhält man nach Tautomerisierung des intermediären Hydroxyenamins Harnstoffderivate^[52]. Hierbei handelt es sich um eine Variante der *Ritter*-Reaktion, bei der normalerweise Nitrile mit Alkoholen zu *N*-substituierten Carbonsäureamiden umgesetzt werden^[53].

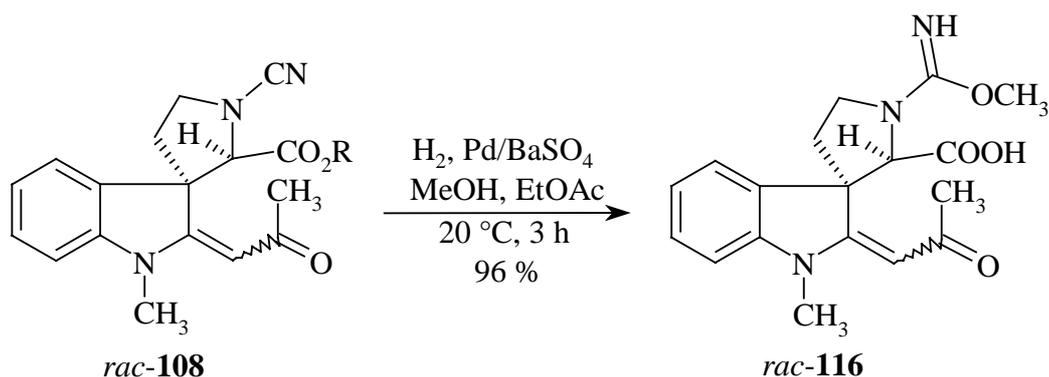


Abb. 25: Umsetzung von Cyanamid **108** mit H₂ und Pd/BaSO₄

Besonders gut lässt sich der Reaktionsverlauf im ^{13}C -NMR-Spektrum von **116** (s. Abb. 26) erkennen. Während die Signale der 1-Phenylethoxygruppe fehlen, ist das Signal für das olefinische Kohlenstoffatom C(11) bei $\delta = 94.3$ Hz vorhanden. Das charakteristische Signal für das quartäre Kohlenstoffatom der Cyanogruppe bei $\delta = 115.7$ fehlt. Dafür erscheint bei $\delta = 51.4$ ein Signal für eine zusätzliche Methylgruppe. Aufgrund der chemischen Verschiebung kann dieses Signal der neu entstandenen Methoxygruppe zugeordnet werden.

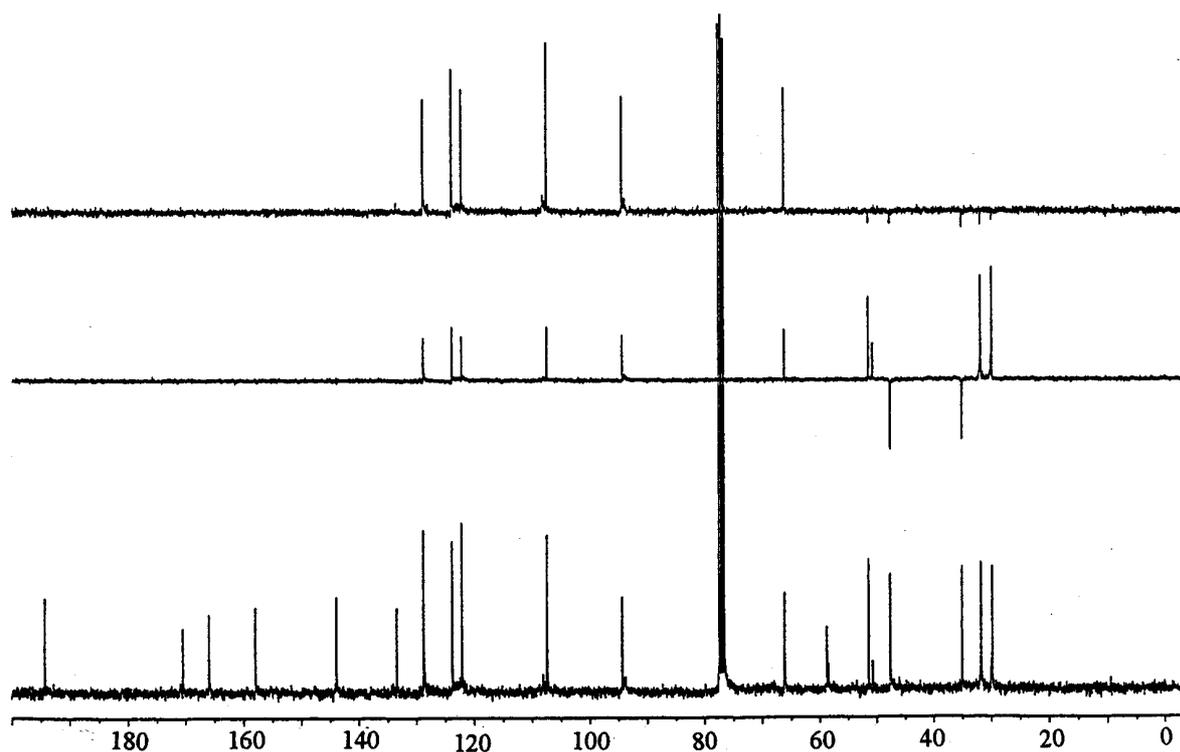


Abb. 26: ^{13}C -NMR-Spektrum von **116** (75 MHz, CHCl_3)

2.4.3. Hydrierung von **100** mit Palladium auf Aktivkohle

Wie bereits in Abschnitt 2.4.1. erwähnt, führt die katalytische Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle immer auch zu einer gewissen Hydrierung des Indolinsystems. Bei langer Reaktionszeit und einer Temperatur von 30 °C ist sogar eine vollständige Hydrierung des Aromaten in einer Ausbeute von 83 % möglich (s. Abb. 27).

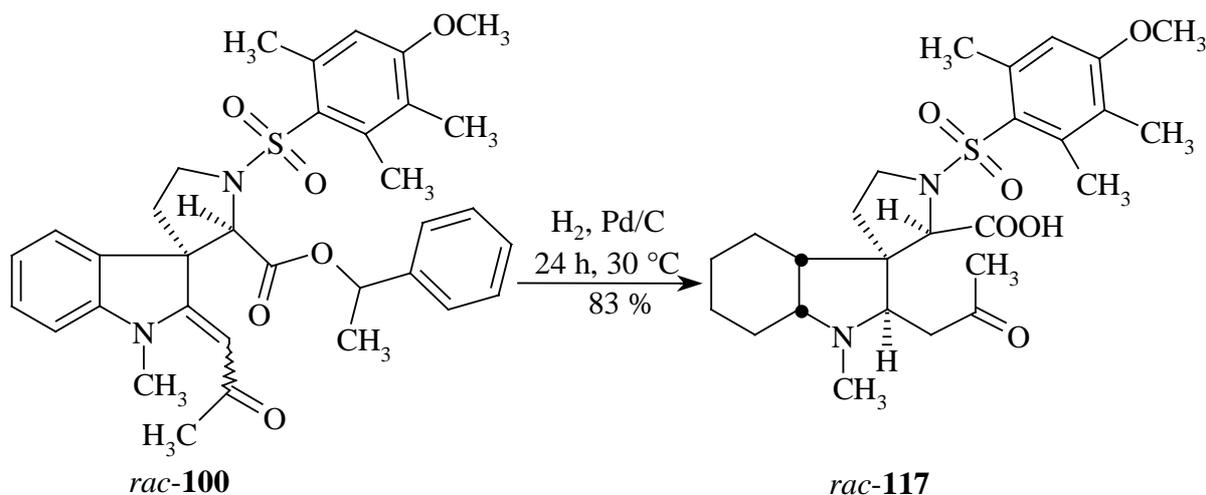


Abb. 27: Hydrierung von **100** mit Palladium auf Aktivkohle

Die Carbonsäure **117** ist zwar für die Darstellung von Spiroindolalkaloiden nicht mehr geeignet, ist aber aus einem anderen Grund von außerordentlicher Bedeutung für die Reaktionssequenz. Im Gegensatz zu allen anderen in der vorliegenden Arbeit synthetisierten Spirocyclen fällt **117** nicht in amorpher Form sondern als kristalliner Feststoff an. Daher konnte von **117** auch eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt werden^[54]. Während NOE-Experimente noch mit einer Restunsicherheit behaftet sind, ist durch die Röntgenstrukturanalyse zweifelsfrei die Bestimmung der relativen Konfigurationen von C(2), C(3) und C(2') möglich (s. Abb. 25). Für alle Chiralitätszentren bestätigen sich dabei die aus den NOE-Messungen ermittelten relativen Konfigurationen. Weiterhin ist der Kristallstruktur zu entnehmen, daß **117** erwartungsgemäß in der Zwitterionenstruktur vorliegt.

Entsprechend der geplanten Reaktionssequenz soll im nächsten Schritt die Decarboxylierung der freien Carbonsäure und der anschließende Ringschluß durch Reaktion von C(2') mit C(13) erfolgen. Die in Abbildung 28 zu erkennende räumliche Nähe dieser beiden Atome und die geringe sterische Hinderung in diesem Bereich zeigen an, daß diese Transformation aus sterischen Gesichtspunkten möglich sein sollte.

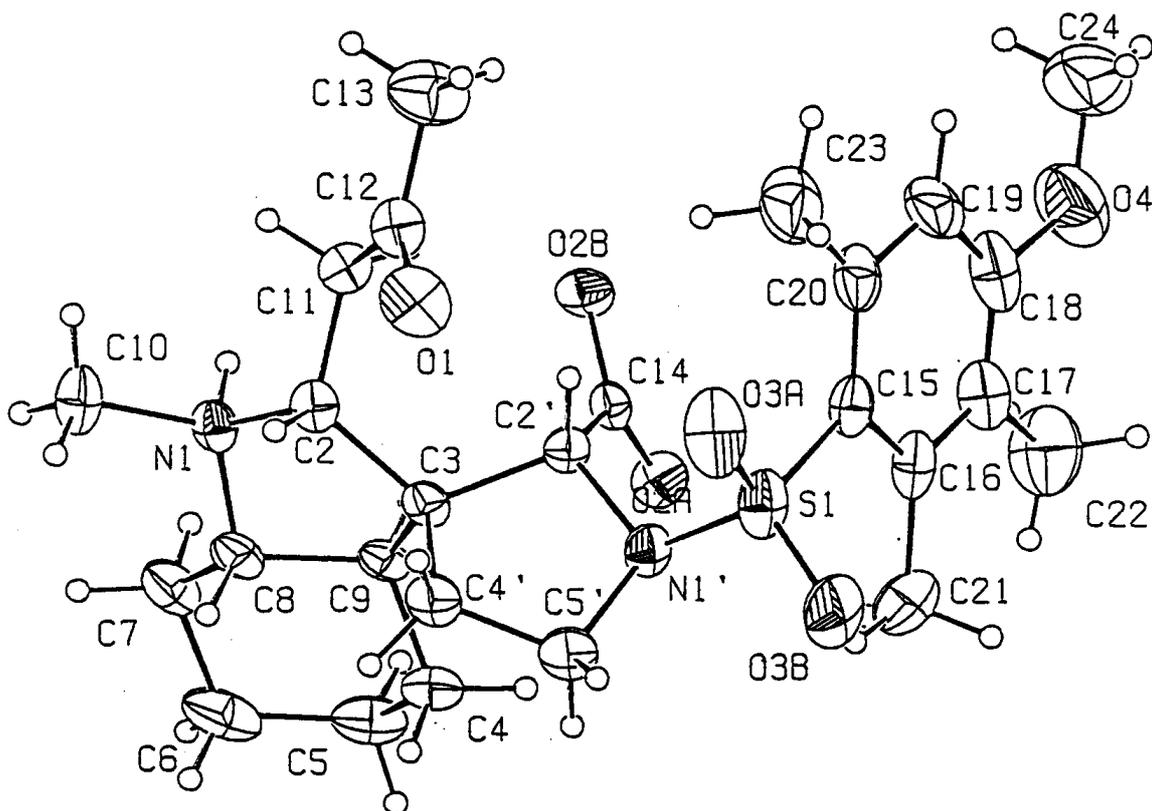


Abb. 28: Kristallstruktur von 117

2.5 Darstellung von Aminosäure **118**

Für die geplante Reaktionssequenz aus Decarboxylierung und anschließender Cyclisierung des intermediären Imins (vgl. 2.6.1.) muß zunächst die freie Aminosäure **118** synthetisiert werden. Vorteilhaft geschieht dies aus den unter milden Bedingungen hydrolysierbaren Carbonsäuren **110** und **111** (s. Abb. 29). Die Reaktion gelingt mit Thioanisol und Trifluoressigsäure bei 20 °C innerhalb von drei Stunden in einer Ausbeute von 71 % für **110** und 78 % für **111**. Kiso et al. haben umfangreiche Entschützungsversuche mit dem System Trifluoressigsäure/Thioanisol durchgeführt^[40]. Die Ergebnisse haben gezeigt, daß die Entfernung der Schutzgruppe nach einem „Push-Pull-Mechanismus“ erfolgt: Die Reaktion wird durch den gleichzeitigen Angriff des weichen Nucleophils Thioanisol und des harten Elektrophils H⁺ auf die Schutzgruppe ausgelöst.

Von entscheidender Bedeutung ist dabei auch im vorliegenden Fall der weiche Charakter des Nucleophils. So gelingt die Darstellung von **118** aus **110** weder, wenn nur Trifluoressigsäure verwendet wird, noch wenn statt des Thioanisols Anisol eingesetzt wird.

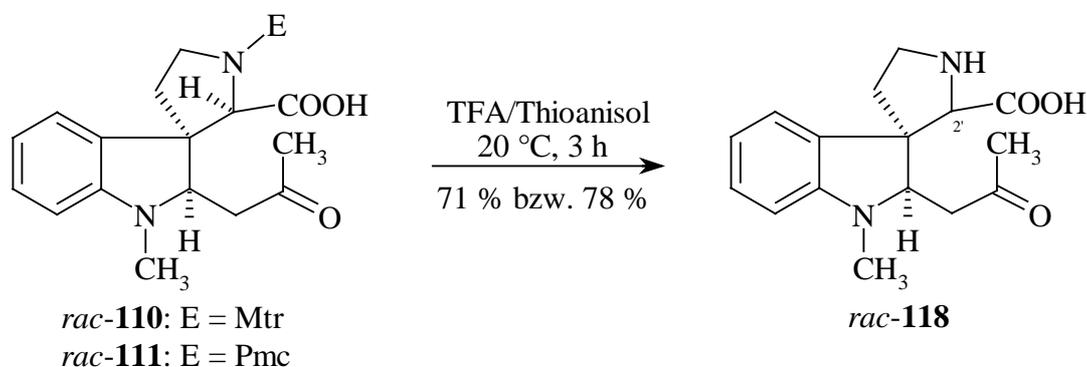


Abb. 29: Darstellung von Aminosäure **118**

Die Reaktion erfolgt unter Epimerisierung der Konfiguration an C(2'). Die beiden diastereomeren Racemate entstehen dabei im Verhältnis von ca. 4:3. Da die Carboxylgruppe im weiteren Verlauf der Reaktionssequenz aber ohnehin entfernt werden muß und dadurch das Chiralitätszentrum verloren geht, ist dieser Umstand für die Synthese ohne Belang.

Die Öffnung des Spirocyclus und anschließende Recyclisierung darf nicht die Ursache für diese Epimerisierung sein, da es dadurch auch zur Epimerisierung von C(3) kommen würde. Ein derartiger Reaktionsablauf kann aber mit großer Sicherheit ausgeschlossen werden, denn unter den stark aciden Bedingungen würde eine Recyclisierung überhaupt nicht möglich sein. Wahrscheinlich erfolgt die C(2′)-Epimerisierung erst nach der Abspaltung der Sulfonsäurereste. Der mutmaßliche Mechanismus ist in Abbildung 30 gezeigt. In dem stark sauren Medium liegt die Aminosäure sicherlich in der protonierten Form **119** vor. Unter Säurekatalyse kann **120** durch Abstraktion eines Protons und Eliminierung zum intermediären Keten **121** weiterreagieren. Dadurch wird das Chiralitätszentrum an C(2′) aufgehoben. Im letzten Reaktionsschritt entsteht durch unselektive Addition von Wasser aus dem sehr reaktiven Keten **121** wieder **119** mit unbekannter Konfiguration an C(2′). Für eine Epimerisierung erst im Anschluß an die erfolgreiche Abspaltung des Sulfonsäurerestes spricht auch die Tatsache, daß bei allen *N*-substituierten Carbonsäuren **109** keine Epimerisierung beobachtet wird.

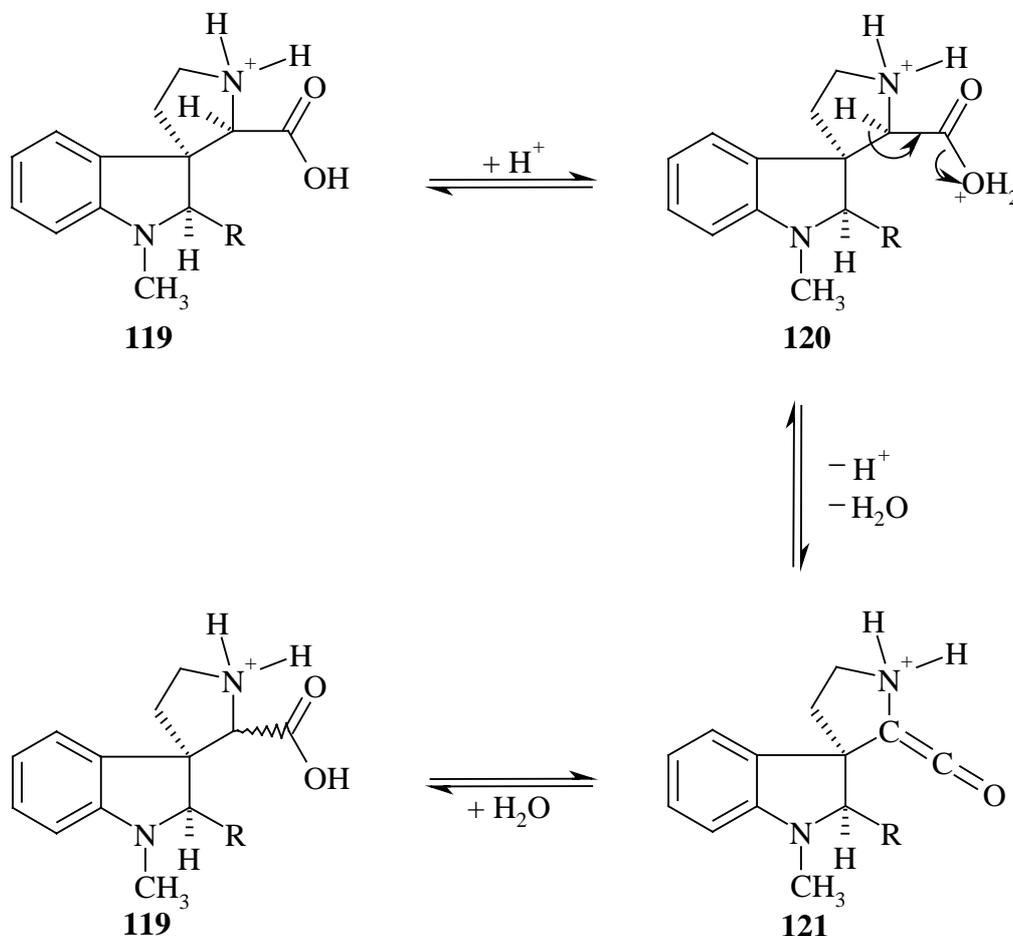


Abb. 30: Wahrscheinlicher Mechanismus der C(2′)-Epimerisierung

2.6 Versuche zur oxidativen Decarboxylierung von Carbonsäure **110** und Aminosäure **118**

2.6.1. Versuche mit *tert*-Butylhypochlorit

Die Synthese sollte durch die oxidative Decarboxylierung zum Imin **122** und anschließende Cyclisierung zum Büchi-Keton **22** weitergeführt werden. Vergleichbare Cyclisierungen von Iminen sind mit Erfolg in Alkaloidsynthesen angewandt worden^[55,56]. Bei diesen Ringschlußreaktionen handelt es sich um intramolekulare *Mannich*-Reaktionen^[57]. Als Beispiel ist in Abbildung 31 die Reaktion von Imin **123** zum Bicyclus **124** durch Methylierung und anschließenden säurekatalysierten Ringschluß gezeigt^[55].

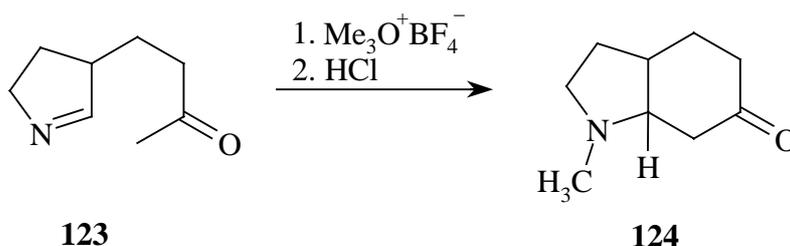


Abb. 31: Ausschnitt aus der Totalsynthese von Mesembrin^[55]

Viele der in der Literatur beschriebenen Methoden zur oxidativen Decarboxylierung versagen an ähnlichen Systemen^[58]. Auch Aminosäure **118** konnte weder durch Reaktion mit Natriumhypochlorit in Essigsäureethylester^[59] noch durch Umsetzung mit Iodosylbenzol in verschiedenen Lösungsmitteln in Imin **122** überführt werden. Auch bei der elektrochemischen Reaktionsführung^[60] ergeben sich komplexe Produktgemische.

Ausführlich untersucht wird in der vorliegenden Arbeit die oxidative Decarboxylierung mit *tert*-Butylhypochlorit, das entsprechend einer Literaturvorschrift^[61] durch Chlorierung von *tert*-Butanol synthetisiert wurde.

Die Decarboxylierung verläuft vermutlich entsprechend einem von van Tamelen et al.^[59] für die oxidative Decarboxylierung mittels Natriumhypochlorit postulierten Mechanismus (s. Abb. 32). Im ersten Reaktionsschritt erfolgt formal die Anlagerung des Cl^+ -Ions an den Aminostickstoff. Die Decarboxylierung im Übergangszustand **125** wird durch ein freies

Elektronenpaar des negativ geladenen Sauerstoffatoms eingeleitet. Durch CO_2 -Ausstoß und Austritt von Cl^- wird Imin **122** generiert, das zum Büchi-Keton **22** cyclisieren könnte.

Die Versuche wurden in wässriger Lösung mit Kaliumcarbonat als Base unter Ultraschall durchgeführt. Die Temperatur wurde in einem Intervall zwischen $-10\text{ }^\circ\text{C}$ und $20\text{ }^\circ\text{C}$ variiert. Für die Reaktion wurden Reaktionszeiten zwischen 5 Minuten und 6 Stunden gewählt. Bei der Mehrzahl der Versuche ergeben sich komplexe Produktgemische, in denen weder Imin **122** noch das Edukt **118** nachweisbar sind. Lediglich bei einer Temperatur von $0\text{ }^\circ\text{C}$ und Reaktionszeiten von 10-30 Minuten kann Imin **122** im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum durch das charakteristische Triplet bei $\delta = 7.45$; $J = 2.3\text{ Hz}$ in Spuren nachgewiesen werden. Eine Isolierung oder sofortige Cyclisierung zu **22** gelingt jedoch nicht. Unter Phasentransferbedingungen entsteht **122** nicht. Eine Erhöhung der Menge an *tert*-Butylhypochlorit auf 2-5 Äquivalente führt zu noch komplexeren Produktgemischen. Ursache hierfür dürfte der zusätzliche Einbau von Chloratomen in das Molekül sein. Entsprechende Ergebnisse, in denen die Decarboxylierung ausbleibt und es statt dessen zur Mehrfachchlorierung kommt, sind für Prolinderivate bekannt^[62].

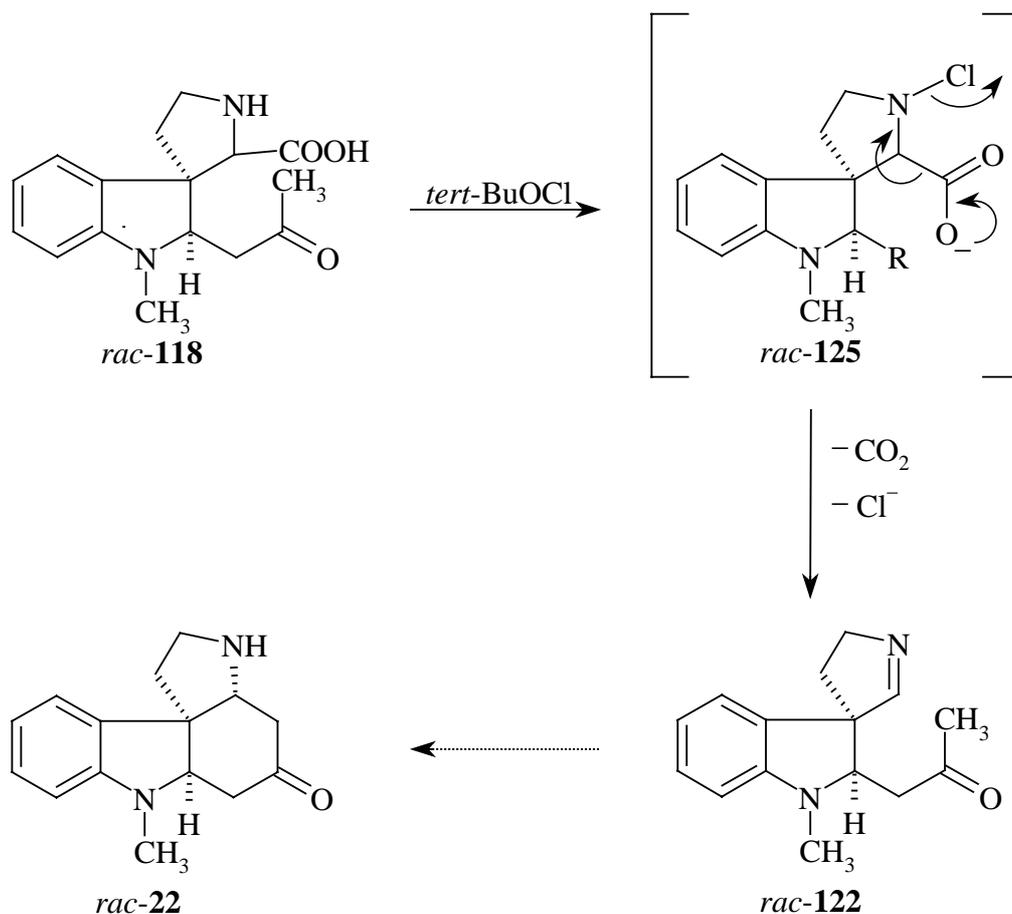


Abb. 32: Oxidative Decarboxylierung mit *tert*-Butylhypochlorit

Unter Umständen scheitert die Reaktion auch erst an den Folgereaktionen von **122**. Neben der Addition von Wasser und den daraus resultierenden Reaktionen, könnte das reaktive Imin **122** eventuell mit zwei weiteren Iminmolekülen cyclotrimerisieren. Diese Reaktion hat Schöpf^[63] erstmals für das wesentlich einfacher aufgebaute Δ^1 -Piperidein beschrieben. Die gleiche Reaktion wird auch bei der Umsetzung von *L*-Prolin (**126**) mit Iodosobenzol beobachtet (s. Abb. 33)^[64]. Neben dem einfachen Decarboxylierungsprodukt **127** entsteht zusätzlich der Tetracyclus **128**. Entsprechende Trimerisierungsprodukte konnten im vorliegenden Fall jedoch weder im Massenspektrum noch im ¹H-NMR-Spektrum nachgewiesen werden.

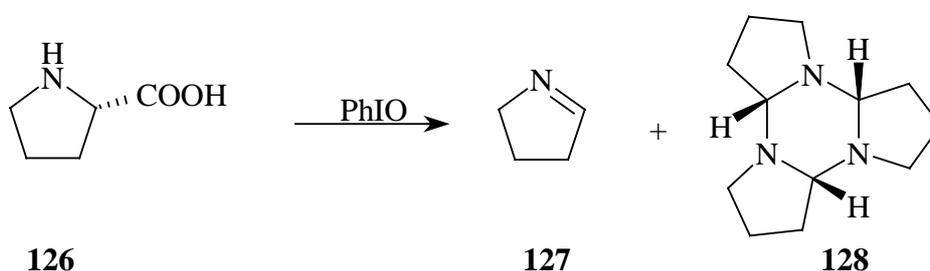
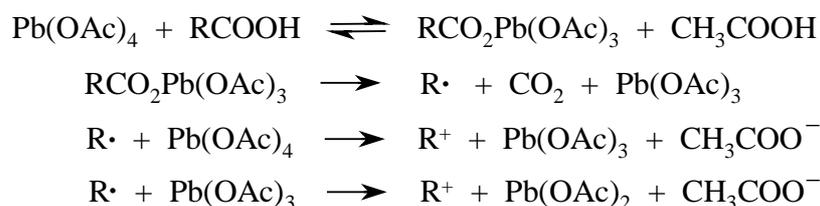


Abb. 33: Decarboxylierung von *L*-Prolin (**126**)^[64]

2.6.2. Decarboxylierungsversuche mit Blei(IV)-acetat

Die oxidative Decarboxylierung mittels Blei(IV)-acetat ist ein Standardverfahren in der organischen Synthese, das auch mechanistisch gut untersucht ist^[65]. Die Decarboxylierung läuft radikalisch ab, wobei die Produktzusammensetzung von den Folgereaktionen des intermediären Radikals bestimmt wird^[65a]. Die Reaktion wird durch Kupfersalze katalysiert, die das Radikal zu einem Carbeniumion oxidieren. Die Reaktivität von Kupfer(II) ist in diesem Schritt höher als die von Pb(OAc)₄ (3.Schritt im Reaktionsmechanismus).



Als Hauptprodukte entstehen bei der oxidativen Decarboxylierung mit Blei(IV)-acetat normalerweise ein Alken oder das entsprechende Acetat. Durch Zugabe von Kupferacetat erhöht sich das Verhältnis von Alken zu Ester^[66]. Daher wurde auch in allen Versuchen mit Aminosäure **118** (s. Abb. 34) oder Carbonsäure **110** Kupfer(II)-acetat als Cokatalysator verwendet. Alle Versuche wurden analog den Vorschriften von McMurrys^[67] Totalsynthese von *rac*-Mayuron und von Sternbachs^[68] Totalsynthese von *rac*-Silphinen durchgeführt. Die Umsetzungen erfolgten in Benzol unter Lichtausschluß und Rückfluß. Als Base wurde in allen Fällen Pyridin benutzt. Weder durch Variation der Mengen an Blei(IV)-acetat, Kupfer(II)-acetat und Pyridin noch durch Abänderung der Reaktionszeit (s. Tabelle 6, S. 148) konnte Imin **122** aus **118** hergestellt werden. Gleiches gilt auch für die entsprechenden Umsetzungen von Carbonsäure **110**. In sämtlichen Versuchen entstehen komplexe Produktgemische. Das charakteristische Imintriplett bei $\delta = 7.45$ ist nicht in den ¹H-NMR-Spektren der Rohprodukte vorhanden.

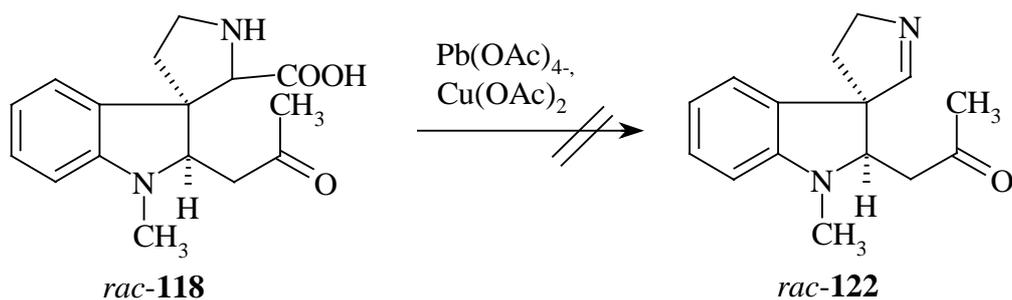


Abb. 34: Oxidative Decarboxylierung mit Blei(IV)-acetat

2.6.3. Versuche zur Halodecarboxylierung von Carbonsäure **110**

Unter den klassischen Reaktionsbedingungen der *Hunsdieker*-Reaktion^[69] erfolgt eine teilweise Halogenierung des Aromaten^[58]. In der vorliegenden Arbeit wurden daher Versuche unter milderen Bedingungen durchgeführt (s. Abb. 35). Die gewählte Reaktionsfolge aus Halodecarboxylierung und anschließender Eliminierung zum Imin oder Iminiumion hat den Nachteil, daß die Gesamtsequenz dadurch um eine Stufe verlängert wird. Andererseits tritt für die Richtung der abschließenden Eliminierung kein Regioselektivitätsproblem wie bei **125** auf. Prinzipiell kann in **125** nämlich eine HCl-Abspaltung unter Erhalt der Carboxylgruppe erfolgen. Analoge Eliminierungen sind für *N*-Chlorpyrrolidine beschrieben^[70].

Sowohl die von Kochi^[71] eingeführte Methode, nach der die Halodecarboxylierung mit Blei(IV)-acetat und Lithiumchlorid erfolgt, als auch die Variante von Grob et al.^[72], nach der die gleiche Reaktion mittels Blei(IV)-acetat und *N*-Chlorsuccinimid gelingt, sind speziell für die Umsetzung von sekundären und tertiären Carbonsäuren entwickelt worden. So ergibt sich beispielsweise für die Reaktion von Cyclohexancarbonsäure zu Cyclohexylchlorid nach Kochi eine Ausbeute von 100 %^[71a] und nach Grob eine Ausbeute von 83 %^[72].

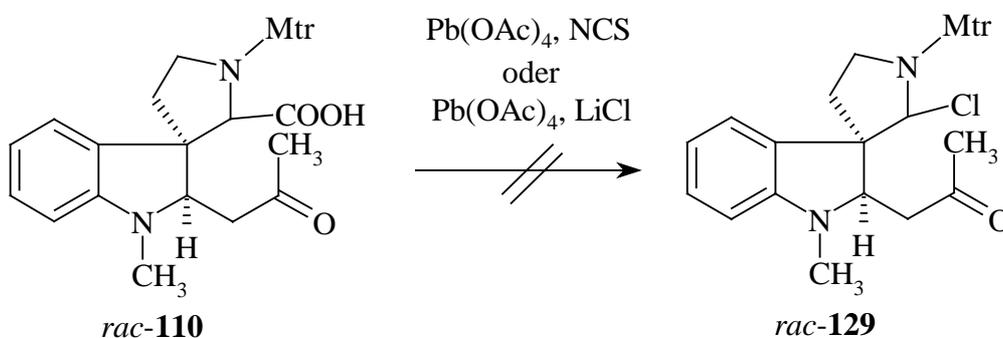


Abb. 35: Versuche zur Halodecarboxylierung von **110**

Analog der Literaturvorschrift wurden Carbonsäure **110** und Blei(IV)-acetat in Benzol gelöst. Nach Zugabe von Lithiumchlorid wurde die Lösung unter Rückfluß für fünf Minuten bzw. drei Stunden gerührt. In beiden Ansätzen werden komplexe Produktgemische erhalten, Kohlendioxidentwicklung kann nicht festgestellt werden.

Ebensowenig gelingt die Darstellung von Chlorid **129** nach der Methode von Grob. Dazu wurde **110** zusammen mit *N*-Chlorsuccinimid in DMF/Eisessig 5:1 gelöst. Nach Zugabe von Blei(IV)-acetat wurde die Reaktionsmischung 15 Minuten bei 40 °C bzw. zwei Stunden bei 20 °C gerührt. In beiden Fällen entstehen wieder komplexe Produktgemische, in denen weder das Edukt **110** noch das gewünschte Produkt **129** nachgewiesen werden können.

2.7 Versuche zur Decarboxylierung und Iminiumionen-Cyclisierung

Neben der oxidativen Decarboxylierung von Aminosäure **118** bzw. Carbonsäure **110** und anschließender Cyclisierung im Sinne einer intramolekularen *Mannich*-Reaktion besteht eine weitere Möglichkeit zur Darstellung des Büchi-Ketons **22** oder des entsprechenden Mtr-Derivates **130** (s. Abb. 37). Nach Decarboxylierung eines, entweder isolierten oder *in situ* erzeugten aktivierten Carbonsäurederivates von **110** bzw. **118**, gelangt man durch Iminiumionen-Cyclisierung zu **22** bzw. **130**. Für diese Reaktionssequenz spricht die generell höhere Reaktivität von Iminiumionen gegenüber einem nucleophilen Angriff im Vergleich zu den entsprechenden Iminen.

Die Übertragbarkeit zweier aus der Literatur^[73,74] bekannten Reaktionen auf das vorliegende System wird in dieser Arbeit untersucht. Bei der ersten Methode handelt es sich um die von Rapoport^[73] entwickelte Decarboxylierung und Iminiumionen-Cyclisierung mittels Phosphorylchlorid (s. 2.7.1.). Bei der zweiten von Adesogan^[74] entwickelten Reaktionssequenz erfolgt die Decarboxylierung durch Reaktion eines Carbonsäurechlorids mit Trifluormethansulfonsäure oder Silbertriflat (s. 2.7.3., S. 56).

2.7.1. Versuche mit Phosphoroxychlorid

Nach Rapoport^[73] gelingt die Decarboxylierung und anschließende Cyclisierung von α -Aminosäuren durch kurzzeitiges Erhitzen der Säure mit Phosphoroxychlorid. Das intermediär gebildete Iminiumion cyclisiert spontan oder nach wässriger Aufarbeitung. Ein Beispiel dieser Reaktion aus der Alkaloidchemie ist in Abbildung 36 gezeigt. Nach Erhitzen der Aminosäure **131** in Phosphoroxychlorid auf 100 °C für 2.5 Minuten und Aufarbeitung des Iminiumions **132** mit verdünnter Salzsäure kann das Berberinderivat **133** in 79 % Gesamtausbeute erhalten werden^[73a].

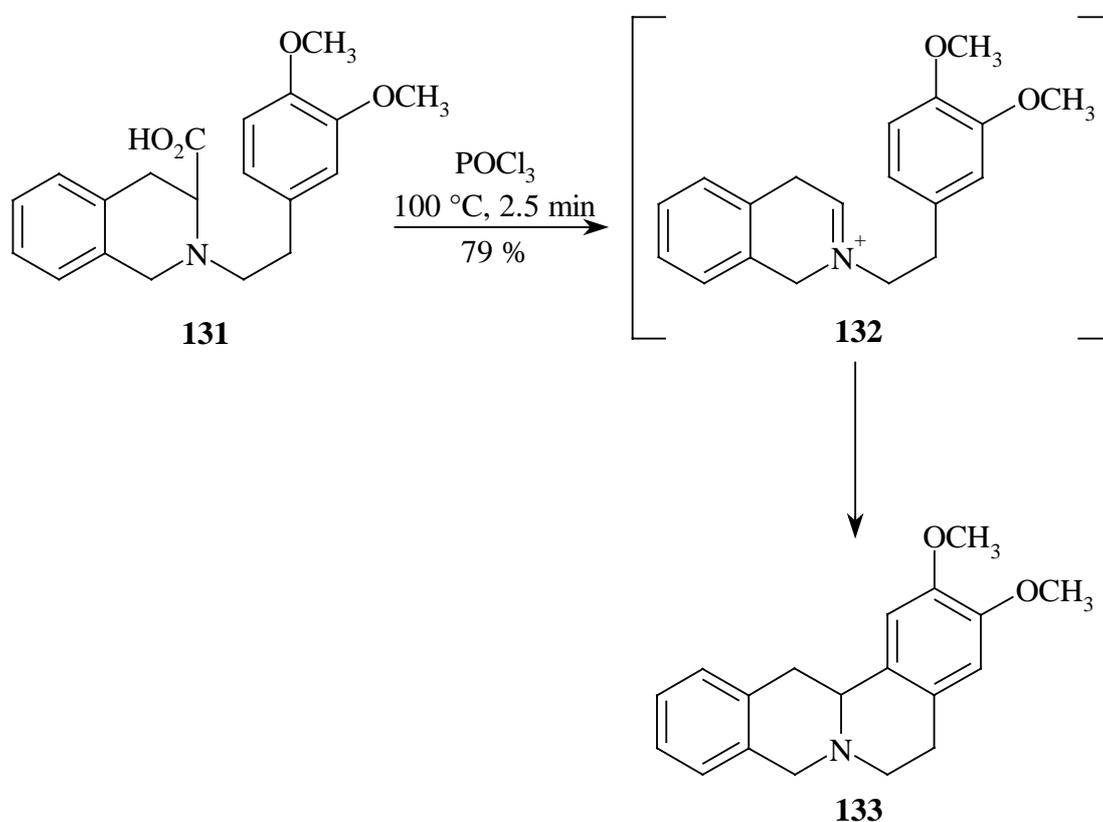


Abb. 36: Anwendung der Decarboxylierung und Iminiumionen-Cyclisierung nach Rapoport^[73a]

Analog den Literaturvorschriften wurden zahlreiche Decarboxylierungsversuche mit Carbonsäure **110** und Aminosäure **118** durchgeführt (s. Abb. 37). Neben der Reaktionstemperatur, die in einem Bereich zwischen 50 °C und 100 °C variiert wurde, wurde auch die Reaktionszeit in einem Intervall zwischen 2 und 60 Minuten verändert (s. Tab. 7, S. 154). Außerdem wurden verschiedene Aufarbeitungsmethoden, die in der Literatur mit Erfolg verwendet

wurden untersucht. Zur Erhöhung der Löslichkeit von Aminosäure **118** wurde in mehreren Versuchen DMPU^[75] als Lösungsmittel zugesetzt. Die Zugabe dieses nicht cancerogenen HMPA-Ersatzes zeigt jedoch keine Auswirkungen auf den Reaktionsablauf. Bei allen Versuchen werden ausschließlich komplexe Produktgemische erhalten, aus denen weder die Cyclisierungsprodukte **22** und **130** noch die Iminiumionen isoliert werden können. Auch der spektroskopische Nachweis dieser Verbindungen gelingt nicht.

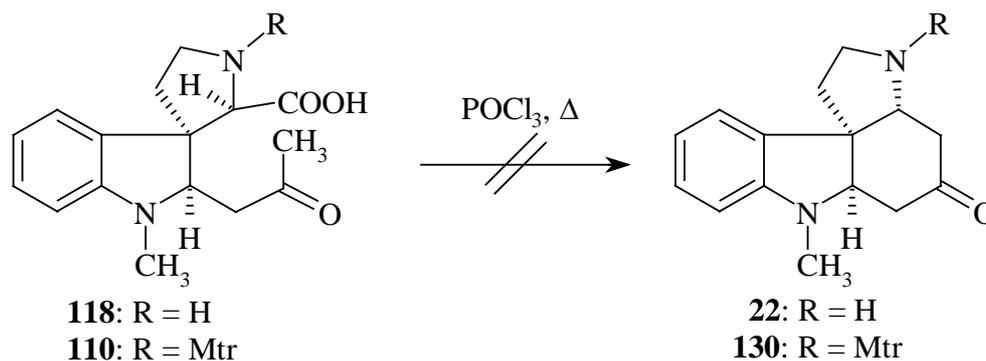
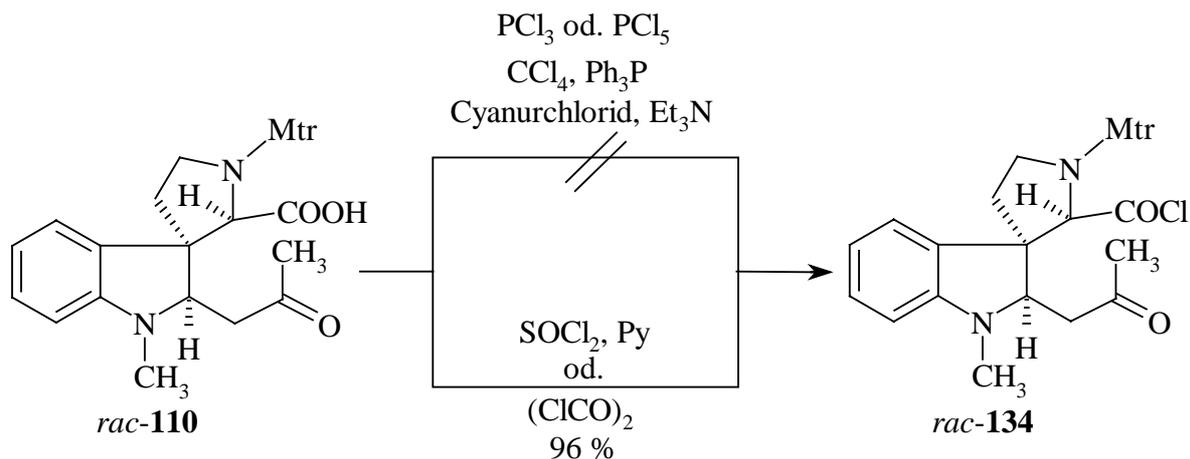


Abb. 37: Versuche zur Decarbonylierung von **110** und **118** mit Phosphoroxychlorid

2.7.2. Versuche zur Aktivierung von Carbonsäure **110** und Aminosäure **118**

2.7.2.1. Darstellung von Carbonsäurechlorid **134**

Zur Durchführung der Decarbonylierung und Iminiumionen-Cyclisierung analog der Methode von Adesogan^[74] (s. 2.7.3., S. 56) muß Carbonsäure **110** zunächst in das Säurechlorid **134** überführt werden. Bis zur erfolgreichen Darstellung von **134** war eine Vielzahl von Versuchen notwendig (s. Abb. 38).

Abb. 38: Darstellung von Carbonsäurechlorid **134**

Phosphorpentachlorid ist mit Erfolg zur Überführung von Tosylaminosäuren in die entsprechenden Säurechloride verwendet worden^[76]. Trotzdem werden sowohl mit Phosphorpentachlorid als auch mit Phosphortrichlorid bei 20 °C ausschließlich komplexe Produktgemische erhalten. In weiteren Ansätzen wurden mildere Darstellungsmethoden für Carbonsäurechloride angewendet. Während mit Cyanurchlorid^[77] und Triethylamin in Aceton keine Umsetzung erfolgt, werden bei Versuchen, die gemäß der *Appel*-Reaktion^[78] mit Tetrachlorkohlenstoff und Triphenylphosphin durchgeführt werden, unterschiedliche Ergebnisse beobachtet. Es zeigt sich eine ausgeprägte Abhängigkeit von dem verwendeten Lösungsmittel. Wenn die Reaktion in reinem Tetrachlorkohlenstoff durchgeführt wird, bleibt eine Reaktion auch bei mehrstündigem Erhitzen unter Rückfluß aus. Zum gleichen Resultat gelangt man, wenn die Umsetzung in Methylenechlorid erfolgt und Tetrachlorkohlenstoff stöchiometrisch eingesetzt wird. Im Gegensatz dazu entsteht bereits nach wenigen Minuten bei 0 °C ein komplexes Produktgemisch, wenn als Lösungsmittel Acetonitril verwendet wird. Eine derartiger Einfluß des Lösungsmittels auf den Reaktionsablauf ist auch bei anderen Versuchen beobachtet worden^[78b]. Genau wie im vorliegenden Fall wurde eine Zunahme der Reaktivität mit steigender Dielektrizitätskonstante und steigender Solvationsfähigkeit des Lösungsmittels festgestellt. Dieses kann damit begründet werden, daß die Ladungstrennung den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion darstellt (s. Abb. 39). Die Bildung des Ionenpaares **135** erfordert in unpolaren Medien wegen der rücktreibenden Coulomb-Abstoßungskräfte höhere Energien als die homolytische Spaltung einer Bindung. Da diese Energie Bestandteil der Aktivierungsenergie ist, wird somit auch die Geschwindigkeits-

konstante beeinflußt. Hingegen wird der Coulomb-Anteil der Aktivierungsenergie durch Solvatationseffekte abgesenkt.

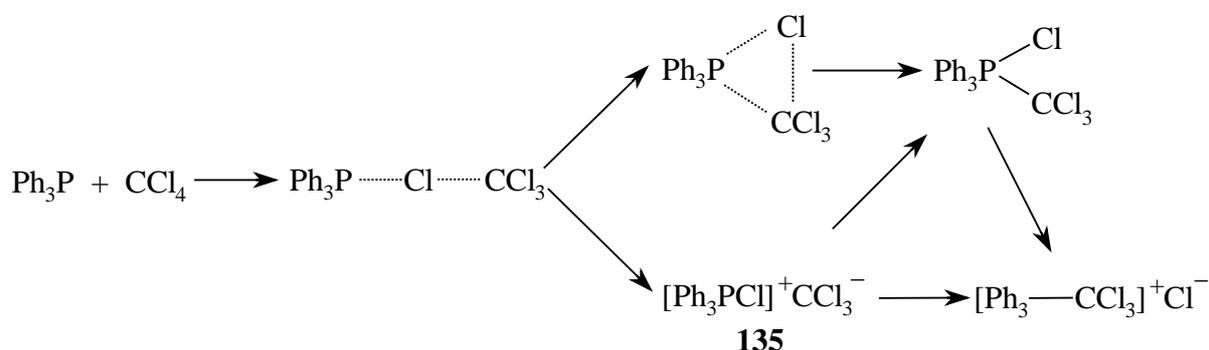


Abb. 39: Allgemeiner Mechanismus der Appel-Reaktion^[78b]

Wird Carbonsäure **110** zusammen mit einem Überschuß an Thionylchlorid erhitzt, erhält man bereits nach wenigen Minuten ein umfangreiches Produktgemisch. Vermutlich scheitern alle Versuche mit einem Überschuß an Thionylchlorid ebenso wie die Versuche mit PCl_5 bzw. PCl_3 an den stark sauren Reaktionsbedingungen, da dann leicht die Öffnung des Spirocyclus eintreten kann (s. Abb. 40). Der erneute Ringschluß von Iminiumion **136** ist hingegen unter Säurekatalyse nur sehr schwer möglich.

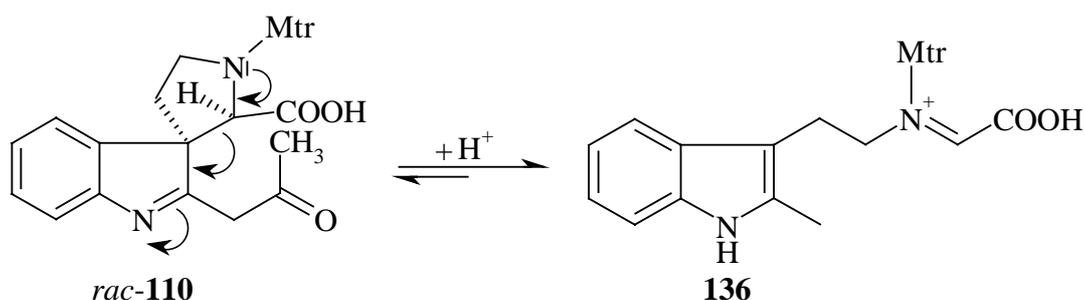


Abb. 40: Säurekatalysierte Ringöffnung von Carbonsäure **110**

Zur Unterdrückung dieser Reaktion wurde in einem weiteren Versuch nur ein geringer Überschuß an Thionylchlorid (1.1 eq) und zusätzlich 1.2 Äquivalente Pyridin verwendet^[79]. Unter diesen nichtaciden Bedingungen entsteht das Carbonsäurechlorid **134** bei 20 °C bereits nach wenigen Minuten in nahezu quantitativer Ausbeute. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangt man, wenn als Halogenierungsmittel Oxalylchlorid benutzt wird. Auch hier ergeben sich komplexe Gemische, wenn unter Standardbedingungen^[80], d.h. mit einem großen Überschuß an Oxalyl-

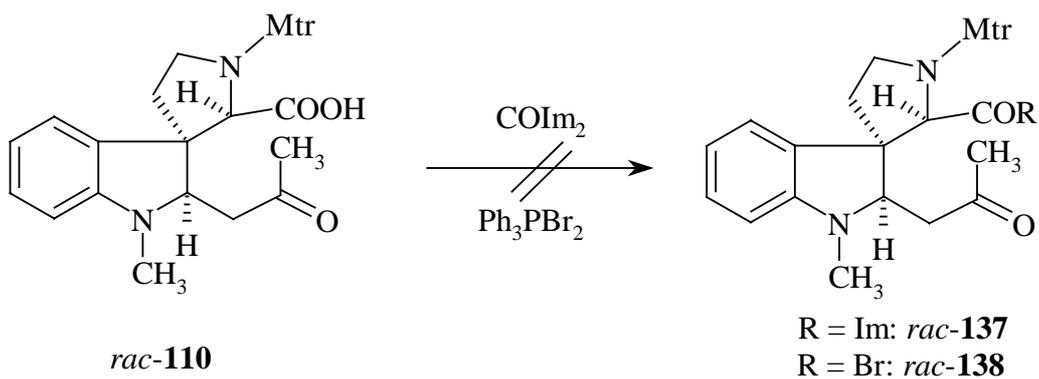
chlorid unter Rückfluß, gearbeitet wird. Setzt man hingegen das Oxalylchlorid stöchiometrisch ein, so entsteht auch bei dieser Umsetzung bei 20 °C und 15 Minuten Reaktionszeit Säurechlorid **134**.

Bei **134** handelt es sich um eine sehr hydrolyseempfindliche Verbindung, was sowohl die Charakterisierung als auch die weitere Verwendung erschwert. Abgesehen von dem Massenpeak ist das deutlichste Unterscheidungsmerkmal zwischen Carbonsäure **110** und Carbonsäurechlorid **134** die starke Tieffeldverschiebung des Signals für das Methinproton 2'-H (**110**: $\delta = 4.46$; **134**: $\delta = 5.40$). Diese Signalverschiebung ist für den Übergang von einer Carbonsäure zu dem entsprechenden Säurechlorid ebenso zu erwarten wie die zu beobachtende Hochfeldverschiebung von 14-C im ^{13}C -NMR-Spektrum (**110**: $\delta = 173.4$; **134**: $\delta = 168.7$).

2.7.2.2. Weitere Versuche zur Aktivierung von Carbonsäure **110**

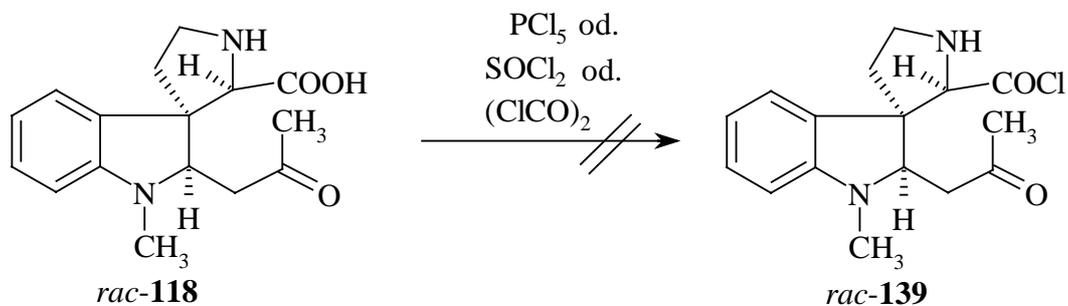
Zur Decarbonylierung nach Adesogan^[74] sollten auch andere aktivierte Carbonsäurederivate geeignet sein. Nach anfänglichen Schwierigkeiten in der Synthese von **134** wurde daher die Darstellung anderer möglicher Edukte für die Decarbonylierung untersucht. Imidazolide haben sich wegen ihrer guten Isolierbarkeit als nützliche Acylierungsmittel erwiesen^[81]. Die übliche Darstellungsweise erfolgt durch Umsetzung einer Carbonsäure mit einer äquimolaren Menge *N,N'*-Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran unter Rückfluß^[82]. Die Übertragung dieser Methode auf **110** zur Darstellung von Imidazolid **137** gelingt nicht (s. Abb. 41). Statt dessen wird ein Produktgemisch erhalten, in dem weder **110** noch **137** nachgewiesen werden können.

Die *Appel*-Reaktion kann auch zur Synthese von Carbonsäurebromiden genutzt werden. Als Vorteil dieser Reaktion ist anzusehen, daß hier zunächst durch Umsetzung von Brom mit Triphenylphosphin das eigentliche Bromierungsreagenz Triphenylphosphindibromid in stöchiometrischer Menge erzeugt wird, ehe die Carbonsäure hinzugegeben wird^[83]. Mit Carbonsäure **110** findet bei 20 °C allerdings keine Reaktion statt, so daß Säurebromid **138** auf diesem Weg nicht zugänglich ist.

Abb. 41: Versuche zur Aktivierung von Carbonsäure **110**

2.7.2.3. Versuche zur Aktivierung von Aminosäure **118**

Da die Decarbonylierung nach Adesogan nur für *N*-substituierte Carbonsäuren beschrieben ist, wurden nur wenige Versuche zur Aktivierung von Aminosäure **118** durchgeführt. Unter den in Abschnitt 2.7.2.1. für Carbonsäure **110** beschriebenen Standardbedingungen gelingt die Darstellung von Aminosäurechlorid **139** nicht (s. Abb. 42)

Abb. 42: Versuche zur Darstellung von Aminosäurechlorid **139**

2.7.3. Versuche zur Decarbonylierung mit Trifluormethansulfonsäure bzw. Triflaten

2.7.3.1. Umsetzung von Carbonsäurechlorid **134** mit Trifluormethansulfonsäure bzw. Silbertriflat

Trifluormethansulfonsäure-carbonsäureanhydride **140** sind als hochreaktive Acylierungsmittel mit Erfolg für die *Friedel-Crafts*-Acylierung verwendet worden^[84]. Die Darstellung der gemischten Anhydride aus den Carbonsäurechloriden kann entweder mit Trifluormethansulfonsäure oder mit Silbertriflat erfolgen (s. Abb. 43). Das hohe Acylierungspotential erklärt sich dadurch, daß die Anhydride mit den Acyliumionen **141** im Gleichgewicht stehen. Während aromatische Trifluormethansulfonsäure-carbonsäureanhydride relativ stabil sind und isoliert werden können, sind aliphatische Vertreter dieser Substanzgruppe thermolabil und spalten teilweise schon bei -40 °C Kohlenmonoxid ab^[85].

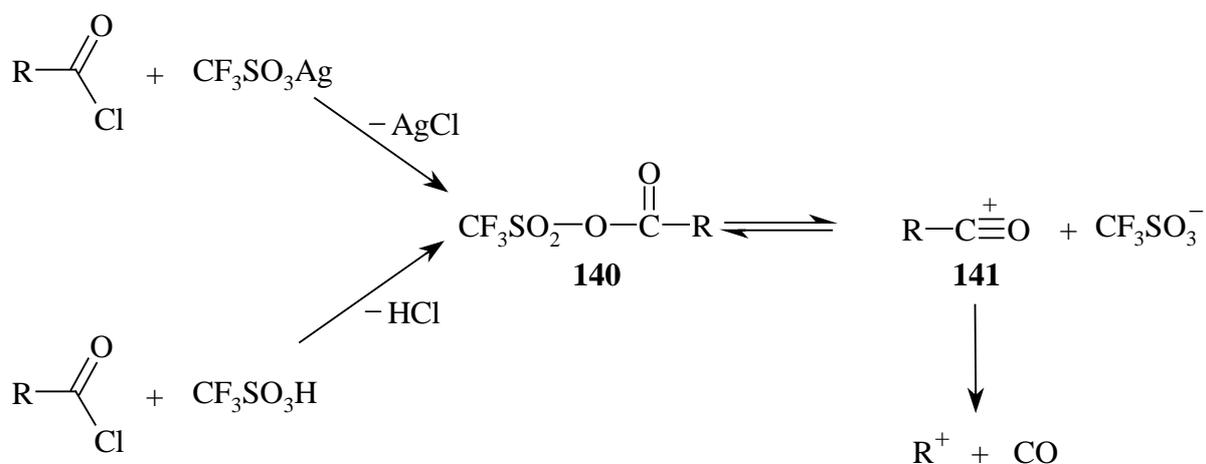


Abb. 43: Darstellung und Decarbonylierung der gemischten Anhydride **140**^[85b]

Die gleiche Tendenz zur Decarbonylierung wird auch bei *N*-Arylsulfonylpropylchloriden beobachtet, wenn diese mit Trifluormethansulfonsäure oder Silbertriflat in das entsprechende Trifluormethansulfonsäure-carbonsäureanhydrid überführt werden^[74]. Nach der Abspaltung von Kohlenmonoxid entstehen bei dieser Reaktion Iminiumionen, die nach Adesogan unter thermischen Bedingungen zu Sultamen cyclisiert werden konnten. Die Übertragung dieser Reaktionssequenz auf Carbonsäure **110** ist in Abbildung 44 gezeigt. Nach Überführung von **110** in das Säurechlorid **134** erfolgt die Umsetzung zum gemischten Anhydrid **142**, das mit

dem Acyliumion **143** im Gleichgewicht stehen sollte. Entsprechend den *N*-Arylsulfonylprolylderivaten sollte dieses durch Abspaltung von Kohlenmonoxid zum Iminiumion **144** weiterreagieren. Nach abschließender Iminiumionen-Cyclisierung könnte hieraus der Tetracyclus **130** generiert werden.

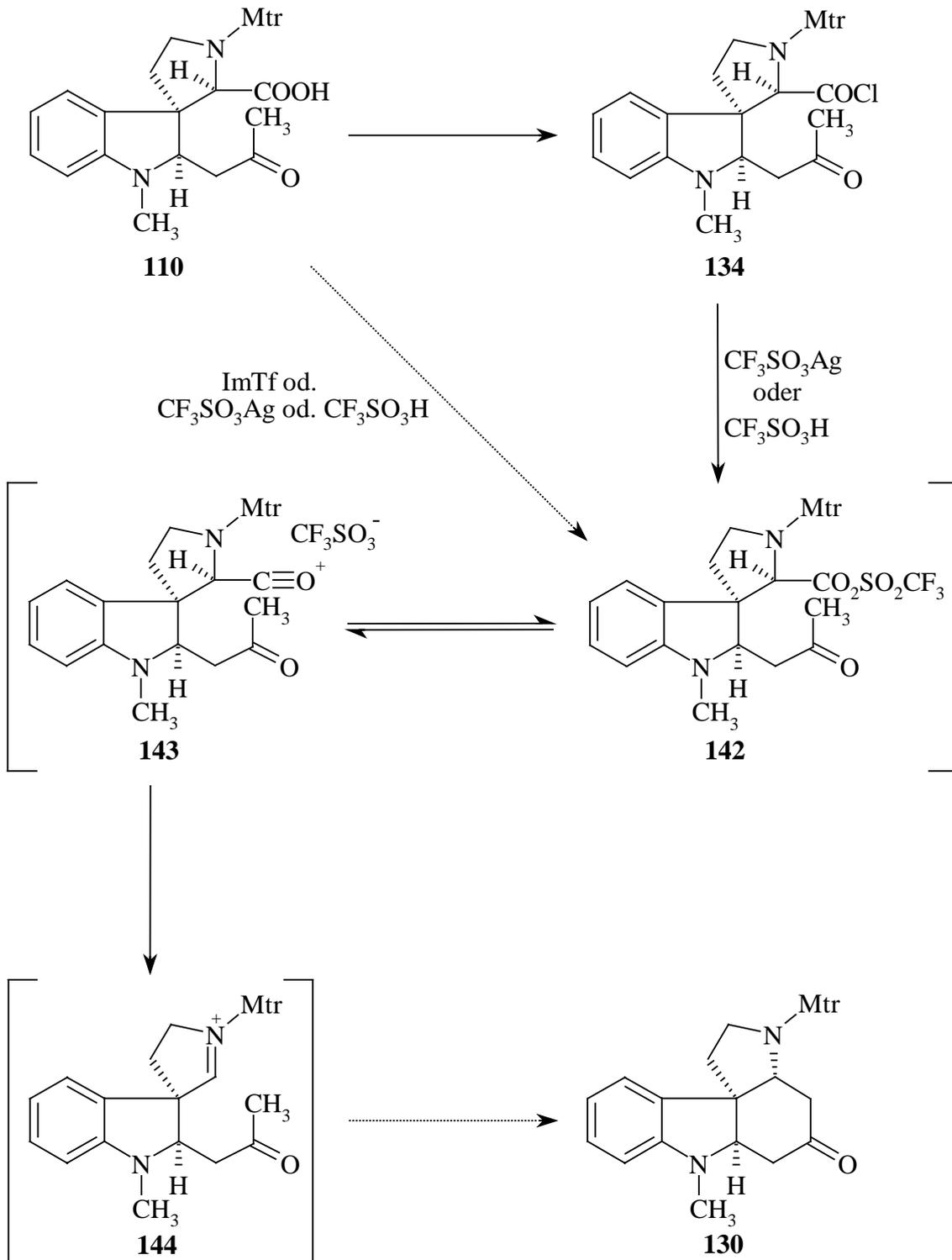


Abb.44: Versuche zur Darstellung von **130** durch Decarbonylierung und Iminiumionen-Cyclisierung

Die Übertragung der Reaktion auf Carbonsäurechlorid **134** gelingt nicht. Sowohl mit Trifluormethansulfonsäure als auch mit Silbertriflat entstehen bei 20 °C umfangreiche Produktgemische, aus denen kein einzelnes Produkt isoliert werden kann. Da der Reaktionsablauf durch DC-Kontrolle nur eingeschränkt zu verfolgen ist, kann keine sichere Aussage getroffen werden an welcher Stelle die Reaktion scheitert. Insbesondere bei Verwendung von Trifluormethansulfonsäure kann aber wieder die bereits angesprochene Ringöffnung erfolgen, so daß u.U. bereits das gemischte Anhydrid **142** nicht gebildet wird.

2.7.3.2. Umsetzung von Carbonsäure **110** mit Trifluormethansulfonsäure, Silbertriflat bzw. Imidazoltriflat

In Abbildung 44 ist ein noch direkterer Zugang zu **142** aufgeführt. Wenn es möglich wäre das zur Darstellung benötigte aktivierte Carbonsäurederivat *in situ* zu erzeugen, würde sich die Synthese um eine Stufe verkürzen, und man könnte die Darstellung des hydrolyseempfindlichen Säurechlorids **134** umgehen. Zur Realisierung dieser Reaktion wurden drei Versuche durchgeführt. Im ersten Ansatz wird Imidazoltriflat verwendet. Imidazole sind zur Synthese von Carbonsäureanhydriden aus Carbonsäuren benutzt worden^[81a]. Obwohl das Gleichgewicht dieser Umsetzung fast ausschließlich auf der Eduktseite liegt, gelingt die Darstellung der Anhydride fast quantitativ, da das bei der Reaktion gebildete Imidazol als schwerlösliches Salz ausfällt und so aus dem Gleichgewicht entfernt wird.

Die Reaktion von Carbonsäure **110** mit Imidazoltriflat erfolgt zunächst bei -40 °C in Methylenechlorid. Nach zwei Stunden ist durch DC-Kontrolle keine Umsetzung erkennbar. Nach langsamem Erwärmen der Reaktionslösung auf 30 °C und anschließendem Rühren unter Rückfluß für eine Stunde bildet sich ein komplexes Produktgemisch unbekannter Zusammensetzung.

Zu ähnlichen Ergebnissen gelangt man, wenn **110** in Methylenechlorid bei 20 °C mit Trifluormethansulfonsäure bzw. Silbertriflat umgesetzt wird.

2.8 Versuche zur Synthese von *O*-alkylsubstituierten Spiroindoleninen

Aus zwei Gründen könnte die Darstellung von Spiroindoleninen **36** mit chiralem *O*-Alkylrest von Vorteil für die Gesamtreaktionssequenz sein. Zum einen ist das chirale Kohlenstoffatom der homochiralen Hilfsgruppe nur noch zwei statt bisher drei Atome von dem zu knüpfenden Spirozentrum entfernt, so daß eine bessere Induktion erwartet werden kann. Zum anderen entfällt die Decarboxylierung bzw. die Decarbonylierung des überzähligen Kohlenstoffatoms. Dies bedeutet, daß dieser Reaktionsweg sowohl präparativ als auch vom Standpunkt der Atomökonomie^[86] Vorteile bietet.

Zwei grundsätzlich verschiedene Verfahren zur Darstellung chiraler Spirocyclen **36** werden in dieser Arbeit untersucht. Das erste Konzept (s. Abschnitt 2.8.1.) sieht zunächst die Synthese eines *O*-alkylsubstituierten Spirocyclus mit einem achiralen Alkylrest vor. Nach Öffnung des Spirocyclus soll dieser dann gegen einen chiralen Rest ausgetauscht werden, bevor es zum erneuten Ringschluß kommt. Im zweiten Konzept (s. Abschnitt 2.8.2., S. 67) wird die direkte Synthese von chiralen Imidaten oder Thioimidaten verfolgt, die dann zur Spirocyclisierung gebracht werden sollen.

2.8.1. Versuche zur Synthese von chiralen *O*-alkylsubstituierten Spiroindoleninen durch Alkoholaustausch

2.8.1.1. Formylierung von 2-Methyltryptamin (**44**)

Ausgangsmolekül für die Darstellung von Spiroindoleninen mit achiralem *O*-Alkylrest ist Formamid **145**. Formamide können durch Acylierung von Aminen mit Carbonsäureestern unter Säurekatalyse hergestellt werden^[87]. Analog wurde 2-Methyltryptamin (**44**) mit Ameisensäureethylester und einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure in Tetrahydrofuran zu **145** in einer Ausbeute von 72 % umgesetzt (s. Abb. 45). Obwohl Ameisensäureethylester weniger reaktiv als der entsprechende Methylester ist, werden mit dem Ethylester in THF bessere Ausbeuten erzielt, weil aufgrund des höheren Siedepunktes auch eine höhere Reaktionstemperatur möglich ist.

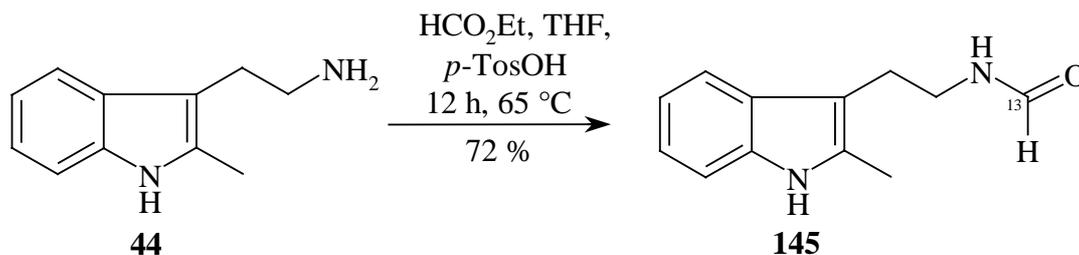


Abb. 45: Darstellung von Formamid **145** durch Formylierung von **44**

Die Identifizierung des kristallinen Formamids **145** ist einfach. Im IR-Spektrum von **145** ist eine sehr starke Amidbande bei 1643 nm zu erkennen. Ebenso charakteristisch ist im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum das Signal für das Formylproton 13-H bei $\delta = 7.99$ und das Signal für das Formylkohlenstoffatom C-13 bei $\delta = 161.4$ im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum.

2.8.1.2. Darstellung von *O*-Ethylspirocycclus **146**

Die Synthese von Spirocycclus **146** aus Formamid **145** erfolgt in zwei Schritten (s. Abb. 46). Im ersten Reaktionsschritt reagiert **145** bei 20 °C mit Triethyloxonium-tetrafluoroborat zum Alkoxyiminiumsalz **147**. Im Verlauf der Reaktion setzt sich ein öliger Niederschlag ab. Durch Zugabe von Tetrahydrofuran als Cosolvens kann dies verhindert werden, was sich positiv auf die Ausbeute auswirkt. Das Zwischenprodukt **147** wird nicht isoliert. Statt dessen wird nach Abkühlung der Reaktionslösung die Spirocyclisierung durch Zugabe der Hilfsbase und des Elektrophils eingeleitet.

Die Versuchsergebnisse zeigen dabei einen komplizierteren Verlauf als vorab angenommen wurde. Zwar entsteht der beabsichtigte Spirocycclus **146**, daneben können aber auch zwei weitere Produkte isoliert werden. Bei dem ersten handelt es sich um den Bis-Trifluoracetyl-Spirocycclus **148**, bei dem zweiten um das Trifluoracetamid **149**. Zusätzlich wird bei tiefen Temperaturen und kurzen Reaktionszeiten zu einem geringen Anteil Edukt **145** zurückgewonnen. Das auftretende Produktverhältnis wird von mehreren Faktoren beeinflusst. Da **148** aus **147** durch zweimalige Acylierung gebildet wird, überrascht es nicht, daß bei Verwendung eines Überschusses an Trifluoressigsäureanhydrid bevorzugt **148** entsteht. Im Gegensatz dazu erhöht sich der Anteil an Spirocycclus **146**, wenn eine stöchiometrische Menge TFAA eingesetzt wird. Von genauso großer Bedeutung ist, welche Hilfsbase für die Reaktion benutzt wird. Während mit Triethylamin bevorzugt Bis-Trifluoracetyl-Spirocycclus **148** gebildet wird,

steigt die Ausbeute an **146**, wenn statt dessen Pyridin als Hilfsbase verwendet wird. Weniger Einfluß auf das Produktverhältnis haben die Reaktionsdauer und die Reaktionstemperatur. In Abbildung 43 sind die jeweils besten Versuchsbedingungen für die Darstellung von **146** bzw. **148** aufgeführt (eine genaue Übersicht der bei verschiedenen Versuchsbedingungen auftretenden Produktverhältnisse gibt Tabelle 10, S. 164).

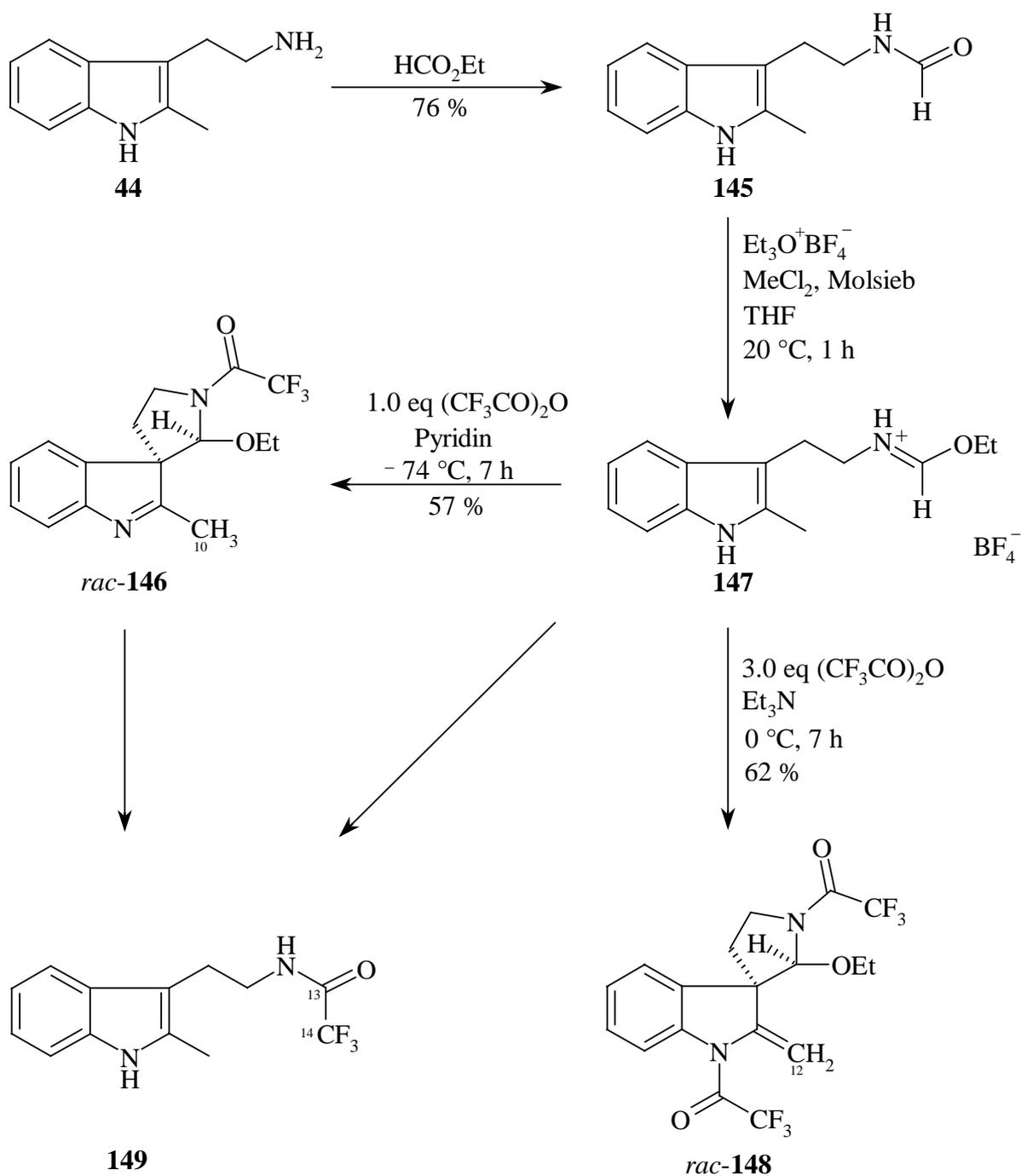


Abb. 46: Umsetzung von Formamid **145** mit Triethyloxonium-tetrafluoroborat und TFAA

Nahezu gleichbleibend in allen Versuchen ist der Anteil des Trifluoracetamids **149**. Obwohl alle Ansätze unter striktem Ausschluß von Wasser durchgeführt wurden, tritt das Hydrolyseprodukt **149** immer in ca. 10 % Ausbeute auf. Die Entstehung von **149** kann dabei entweder direkt aus **147** erfolgen oder erst durch Hydrolyse von **146** (s. dazu auch Abb. 50). Für den ersten Reaktionsweg spricht, daß bei Verwendung von Sulfonsäurechloriden ausschließlich die entsprechenden Sulfonsäureamide gebildet werden, während Spirocyclen überhaupt nicht nachgewiesen werden können (s. 2.8.1.3., S. 64). Für die Entstehung von **149** durch Hydrolyse von Spirocyclen **146** spricht die Beobachtung, daß sich **149** auch bei längerer Lagerung aus **146** bildet.

Die Unterscheidung und Identifizierung der drei Reaktionsprodukte ist vergleichsweise einfach, da alle drei Verbindungen vollständig charakterisiert werden konnten. Insbesondere zeigen **146**, **148** und **149** die korrekten Massenpeaks. Ein deutliches Unterscheidungsmerkmal von Trifluoracetamid **149** gegenüber dem Formamid **146** ist das fehlende Signal für das Formylproton im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum. Im $^{13}\text{C-DEPT}$ -Spektrum sind die beiden sehr charakteristischen Quartetts für C-13 ($\delta = 157.2$; $^2J_{\text{CCF}} = 37$ Hz) und C-14 ($\delta = 115.8$; $^1J_{\text{CF}} = 288$ Hz) zu erkennen.

Abgesehen von ihren unterschiedlichen Massenpeaks können die beiden Spirocyclen **146** und **148** auch anhand ihrer $^1\text{H-NMR}$ -Spektren voneinander unterschieden werden. Während im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **146** das Signal für die Protonen der Methylgruppe (10-H) bei $\delta = 2.22$ zu erkennen ist (s. Abb. 47), zeigt das Spektrum von **148** das Signal für die olefinischen Protonen (12-H) bei $\delta = 4.81$ (s. Abb. 48). Vergleicht man das Signal für C-10 von **146** ($\delta = 17.7$) mit dem für C-12 von **148** ($\delta = 100.8$), so gelangt man zum gleichen Ergebnis. Etwas erschwert wird die Auswertung der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren durch das Auftreten von amidmesomeriebedingten Rotameren. Dies führt zu einer weiteren Aufspaltung der Signale. Besonders gut zu erkennen ist das auftretende Diastereomerenverhältnis im Spektrum von **146** an den Signalen für 2'-H. Durch NOE-Experimente (Einstrahlung beim $\text{CH}_3\text{-C}(2)$ -Signal führt zu einem starken Anwachsen des $\text{H-C}(2')$ -Signals) konnte die relative Konfiguration an C(3) und C(2') ermittelt werden. Auch bei dieser Spirocyclisierung werden danach fast ausschließlich die Spirocyclen mit 3S*2'R*-Konfiguration gebildet.

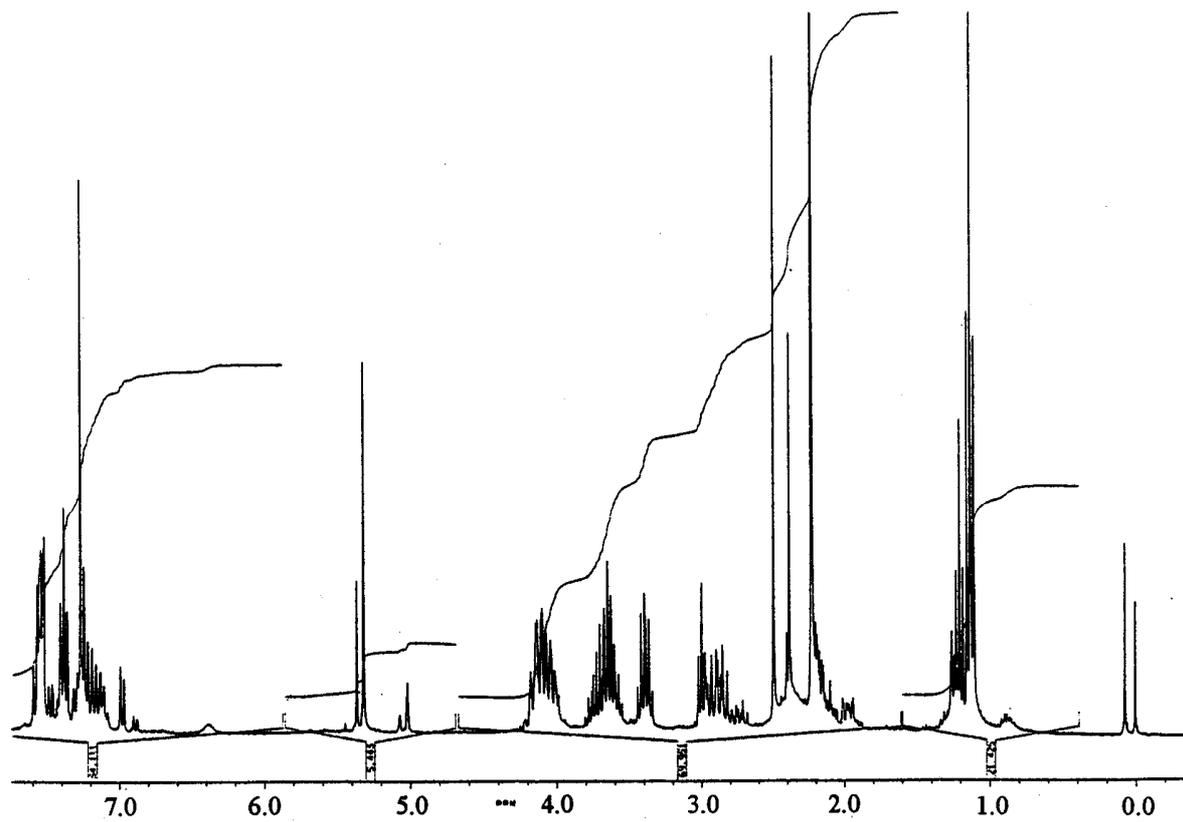


Abb. 47: ^1H -NMR-Spektrum von **146** (300 MHz, CHCl_3)

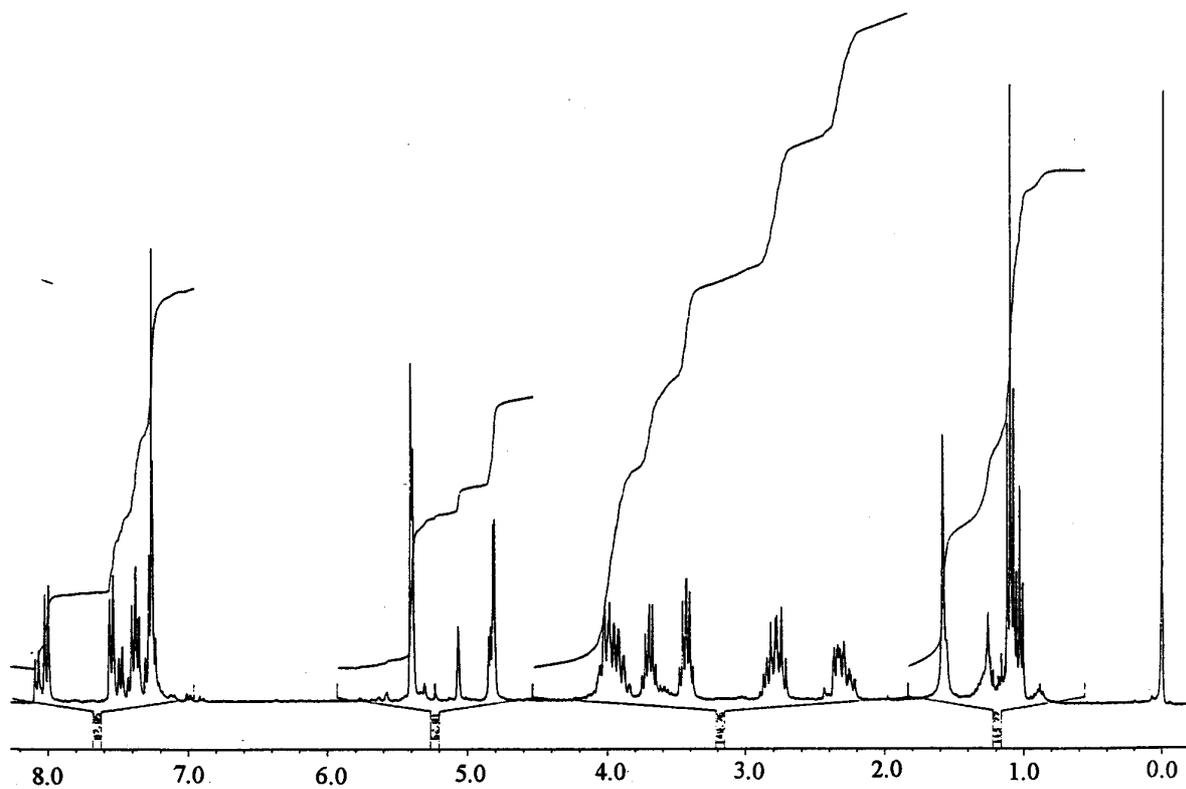


Abb. 48: ^1H -NMR-Spektrum von **148** (300 MHz, CHCl_3)

2.8.1.3. Versuche zur Spirocyclisierung von 147 durch Umsetzung mit Sulfonsäurechloriden

Neben den Ansätzen mit Trifluoressigsäureanhydrid wurden auch Versuche mit Sulfonsäurechloriden als Elektrophil entsprechend Abbildung 46 durchgeführt. Anders als mit TFAA entstehen bei diesen Umsetzungen weder die **146** noch die **148** entsprechenden Spirocyclen. Statt dessen erhält man unabhängig von der verwendeten Hilfsbase und den sonstigen Reaktionsbedingungen (s. auch Tabelle 11, S. 168) nach säulenchromatographischer Reinigung ausschließlich die nichtcyclisierten Sulfonamide **150**, **151** und **152** (s. Abb. 49 und Tabelle 5). Das völlige Fehlen von Spirocyclisierungsprodukten deutet auf die direkte Reaktion von **147** mit dem Elektrophil zum Sulfonsäureamid hin.

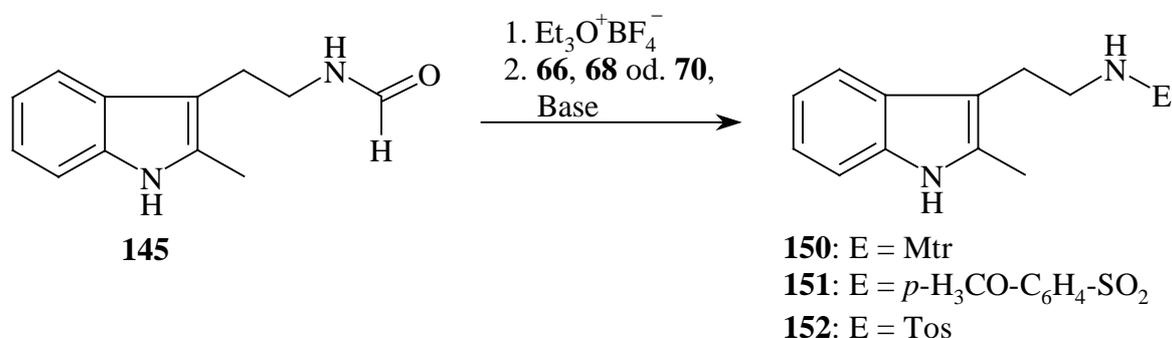


Abb. 49: Verwendung von Sulfonsäurechloriden als Elektrophil

Elektrophil	Produkt	Ausbeute [%]
66	150	43
68	151	34
70	152	42

Tabelle 5: Ausbeuten für die Umsetzung von **145** mit Triethyloxonium-tetrafluorborat und Sulfonsäurechloriden

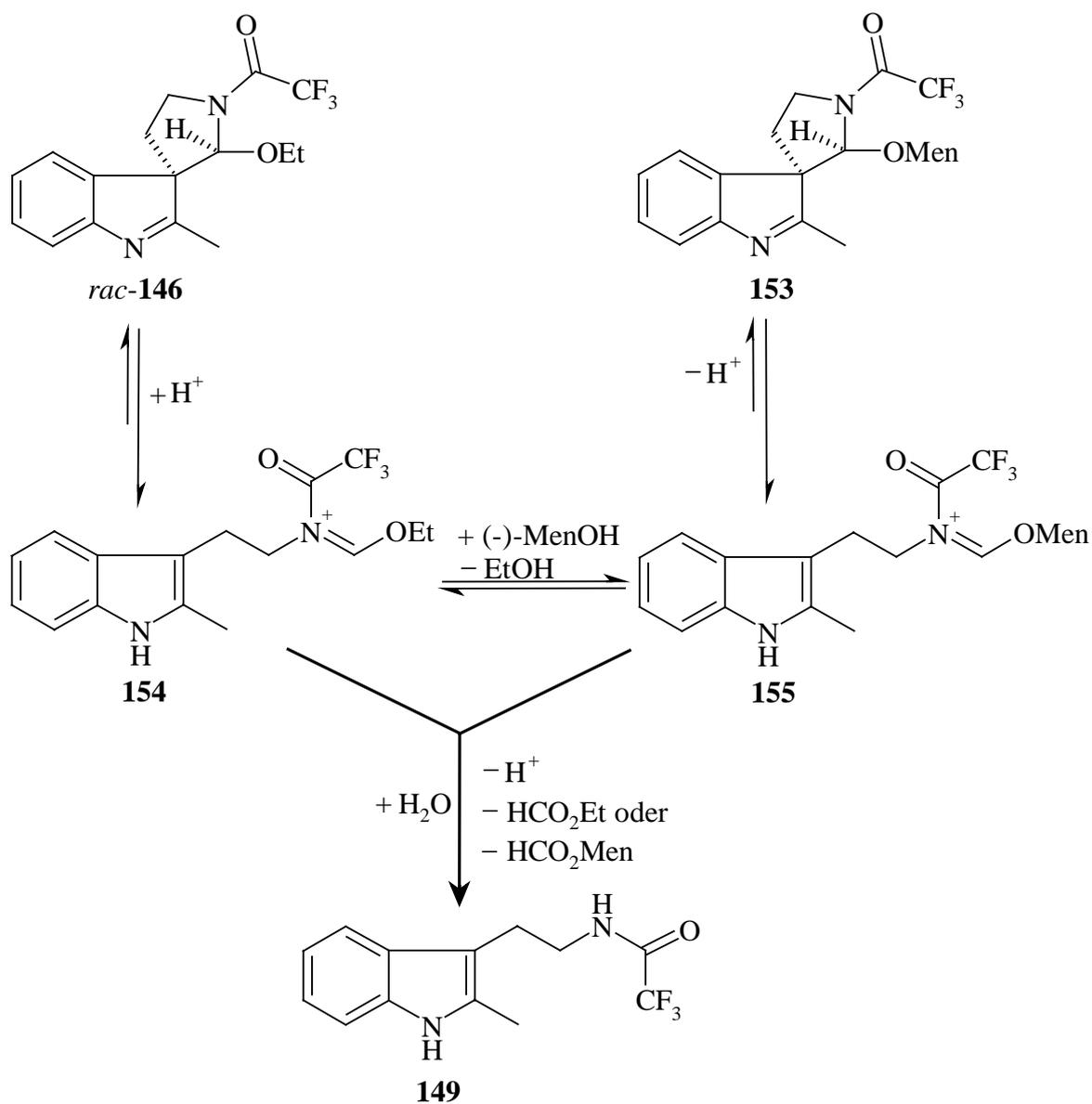
Die Identifizierung der drei Sulfonsäureamide bereitet keine Schwierigkeiten. Alle drei Verbindungen weisen im Massenspektrum den korrekten Massenpeak auf, und im IR-Spektrum sind die charakteristischen Sulfonamidbanden bei $\nu \approx 1330$ nm und $\nu \approx 1170$ nm zu erkennen. Da es sich im Gegensatz zu etwaigen Spirocyclen bei den drei Verbindungen um achirale Moleküle handelt, ist auch die Auswertung der NMR-Spektren besonders einfach. In

den ^1H -NMR-Spektren tritt jeweils bei $\delta = 4.36\text{-}4.47$ ein Signal auf, das dem Wasserstoffatom der Sulfonamidgruppe zugeordnet werden kann. Ebenfalls vorhanden ist in allen drei Spektren das breite Signal für das Wasserstoffatom am Indolstickstoff bei $\delta = 7.88\text{-}7.96$.

2.8.1.4. Versuche zur Darstellung von Spirocyclus **153** durch Umsetzung von **146** mit (-)-Menthol

Dem geplanten Synthesekonzept zur Darstellung von **153** folgend wurde Spirocyclus **146** in mehreren Versuchen mit (-)-Menthol und einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure in Toluol umgesetzt. Nach zweistündigem Rühren unter Rückfluß wurde bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ basisch aufgearbeitet. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Spirocyclus **153** nicht erhalten. Statt dessen kann Trifluoracetamid **149** in hoher Ausbeute isoliert werden. Dieser Reaktionsverlauf ist mit den ungünstigen Gleichgewichtslagen erklärbar (s. Abb. 50). Durch die Säurekatalyse erfolgt leicht die beabsichtigte Ringöffnung von **146** zum intermediären *O*-Ethyl-Iminiumion **154**, das mit dem entsprechenden *O*-Menthylderivat **155** im Gleichgewicht steht. Wie bereits mehrfach erwähnt, ist unter sauren Bedingungen der erneute Ringschluß zum Spirocyclus **153** nur sehr schwer möglich. Aufgrund der extrem ungünstigen Gleichgewichtslage dieses abschließenden Reaktionsschrittes konnte daher auch durch Verwendung eines großen Überschusses an (-)-Menthol die Reaktion nicht in die gewünschte Richtung gelenkt werden.

Statt dessen kommt es zur unter diesen Bedingungen irreversiblen Bildung von Amid **149**. **149** kann dabei entweder durch Hydrolyse von **154** oder durch Hydrolyse von **155** entstehen. Durch Verfolgung der Reaktion mittels DC-Kontrolle kann ausgeschlossen werden, daß Trifluoracetamid **149** erst während der Aufarbeitung oder säulenchromatographischen Reinigung entsteht.

Abb. 50: Gleichgewichtslagen für den säurekatalysierten Alkoholaustausch von Spirocyclus **146**

2.8.2. Versuche zur Synthese und Spirocyclisierung chiraler Imidate und Thioimide

Die Übertragung der Darstellung von *O*-Ethylspirocyclus **146** auf Verbindungen mit chiralen Alkoxyresten ist nicht möglich, da chirale Meerweinsalze nicht zugänglich sind. In der vorliegenden Arbeit werden drei andere Ansätze zur Darstellung chiraler Formimide bzw. Thioformimide untersucht. In Abschnitt 2.8.2.1. werden Umsetzungen von 2-Methyltryptamin (**44**) mit Formiaten und Thioformiaten besprochen. Unter 2.8.2.2. sind Versuche zur *O*- bzw. *S*-Alkylierung von Formamid **145** bzw. dem entsprechenden Thioformamid aufgeführt. Die Darstellung von Formimiden aus Isocyaniden wird in Abschnitt 2.8.2.3. behandelt.

2.8.2.1. Versuche zur Synthese chiraler Formimide aus 2-Methyltryptamin (**44**)

2.8.2.1.1. Darstellung von 1-Phenylethylformiat (**156**) und (-)-Menthylformiat (**157**)

Bevor die Reaktion von **44** mit Formiaten und Thioformiaten untersucht werden kann, müssen diese zunächst synthetisiert werden (s. Abb.51). Die Darstellung von Formiat **156** erfolgt analog der Darstellung von Bromester **42** durch Umsetzung von 1-Phenylethanol (**40**) mit Ameisensäure und einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol. Nach drei Stunden Erhitzen unter Rückfluß am Wasserabscheider erhält man **156** in einer Ausbeute von 72 %.

Fast die gleiche Ausbeute ergibt sich für die Formylierung von (-)-Menthol (**158**) mit Ameisensäuremethylester. Diese Umesterungsreaktion gelingt durch Rühren der Reaktionslösung für 16 Stunden unter Rückfluß. Ebenso wie **156** kann auch **157** leicht säulenchromatographisch gereinigt werden.

Die erfolgreiche Umsetzung läßt sich am besten mit den NMR-Spektren belegen. Die ¹H-NMR-Spektren von **156** und **157** zeigen ein Singulett bei $\delta = 8.05$ (**156**) bzw. $\delta = 8.03$ (**157**). Diese Signale können den jeweiligen Formylprotonen zugeordnet werden. Ebenso charakteristisch sind die beiden Signale für das tertiäre Carbonylkohlenstoffatom bei $\delta = 160.2$ (**156**) bzw. $\delta = 160.8$ (**157**).

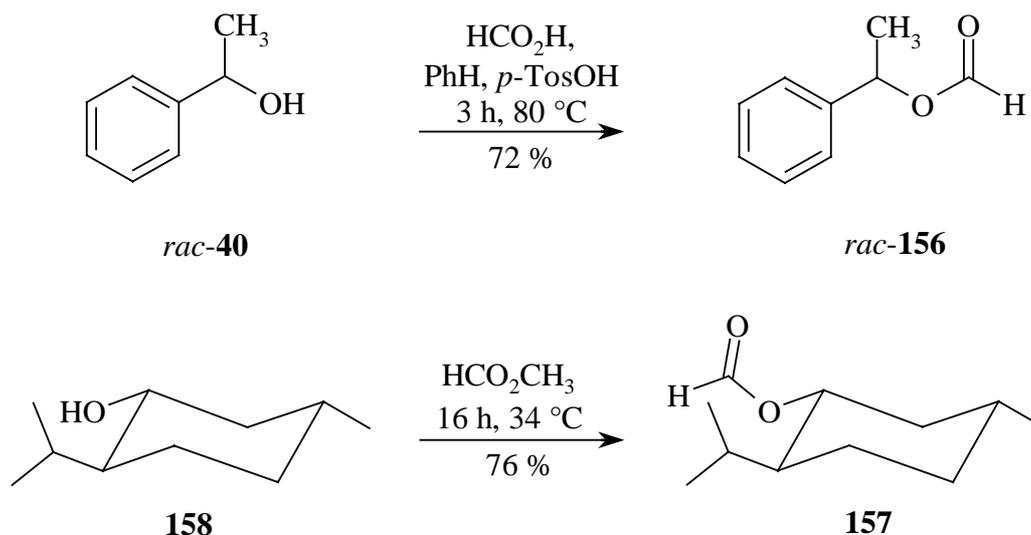
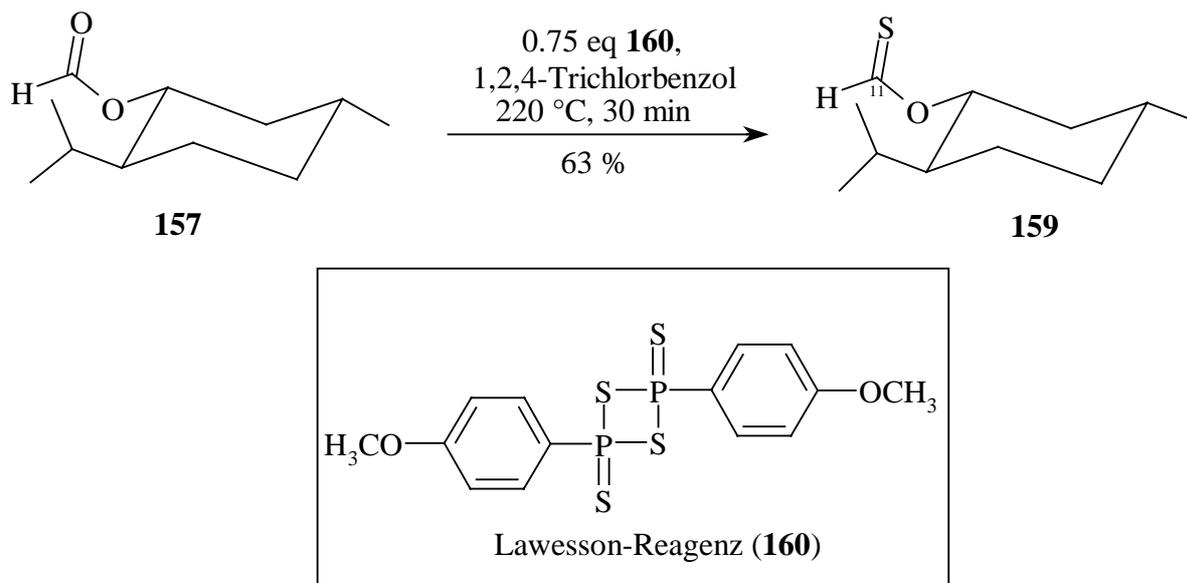


Abb. 51: Formylierung von 1-Phenylethanol (**40**) und (-)-Menthol (**158**)

2.8.2.1.2. Darstellung von Thioformiat **159**

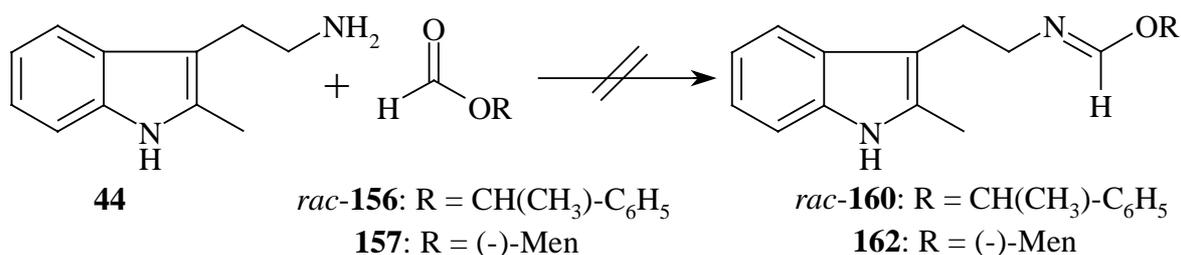
Die Synthese von (-)-Menthylthioformiat (**159**) erfolgt durch Umsetzung von Formiat **157** mit Lawesson-Reagenz (**160**). Lawesson-Reagenz (**160**) stellt zur Zeit das Mittel der Wahl zur Überführung von Carbonylgruppen in die entsprechenden Thioanaloga dar^[88]. Da für die Umwandlung von **157** in **159** eine hohe Reaktionstemperatur erforderlich ist, wird als Lösungsmittel 1,2,4-Trichlorbenzol verwendet (s. Abb. 52). Die Reinigung des in Form eines roten UV-aktiven Öls entstehenden Thioformiats **159** gelingt durch Entfernen des Lösungsmittels per Kugelrohrdestillation und anschließender Säulenchromatographie.

Anhand der Spektren kann **159** leicht von **157** unterschieden werden. Das Singulett für 11-H wird durch die Reaktion von $\delta = 8.03$ auf $\delta = 9.76$ verschoben. Entsprechendes gilt auch für das C-11-Signal, das bei **159** nicht mehr bei $\delta = 160.8$ sondern bei dem für C=S-Gruppen typischen Wert von $\delta = 206.4$ erscheint. Außerdem ist im IR-Spektrum bei $\nu = 1256$ nm die überaus starke C=S-Bande vorhanden.

Abb.52: Darstellung von Thioformiat **159** mittels Lawesson-Reagenz (**160**)

2.8.2.1.3. Versuche zur Darstellung und Spirocyclisierung von Imidaten aus 2-Methyltryptamin (**44**)

Zur Synthese der Formimidate **161** und **162** wurde 2-Methyltryptamin (**44**) bei 20 °C mit den Formiaten **156** bzw. **157** in Acetonitril oder Ethanol umgesetzt. Bei keinem der Ansätze erfolgte eine Reaktion (s. Abb. 53).

Abb. 53: Umsetzung von 2-Methyltryptamin (**44**) mit den Formiaten **156** bzw. **157**

Thioameisensäure-*O*-alkylester **163** können nach Reaktion mit einem primären Amin zum Additionsprodukt **164** abhängig vom verwendeten Lösungsmittel entweder zu Thioamiden **165** oder zu Imidaten **166** weiterreagieren (s. Abb. 54)^[89].

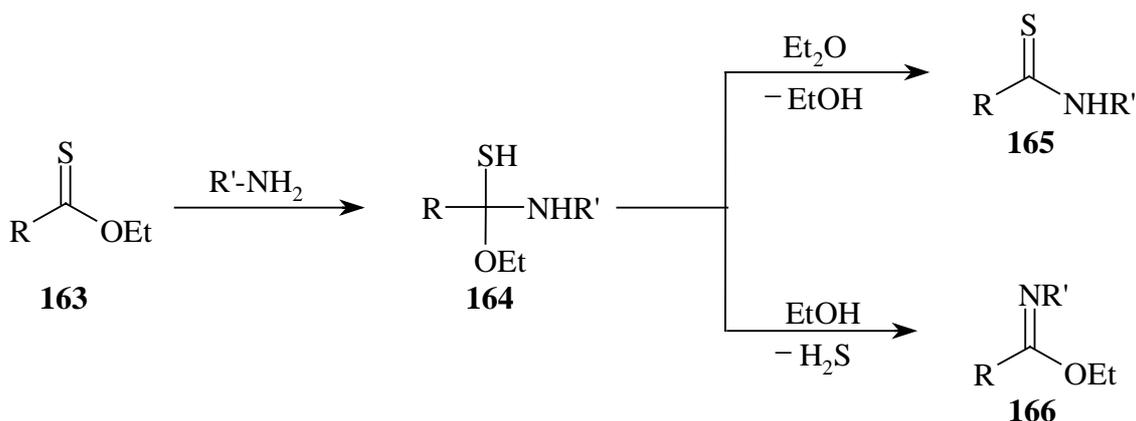


Abb. 54: Lösungsmittelabhängige Reaktionswege für die Umsetzung von **163** mit primären Aminen

Zur Übertragung dieser Methode wurde Thioformiat **159** bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ in Acetonitril bzw. Ethanol mit 2-Methyltryptamin (**44**) umgesetzt (s. Abb. 55). Dabei ist eine unmittelbare H_2S -Entwicklung festzustellen. Obwohl dies ein deutliches Anzeichen für den Ablauf der beabsichtigten Reaktion ist, kann Formimidat **162** weder durch Kugelrohrdestillation noch durch Säulenchromatographie isoliert werden. Während der Reaktion bilden sich gemäß der DC-Kontrolle mehrere sehr polare Verbindungen, die nicht isoliert werden konnten. Möglicherweise handelt es sich hierbei um Folgeprodukte, die aus einem Angriff von **44** auf **162** im Sinne einer Amidinbildung unter Ausstoß des Alkoholrestes hervorgehen.

Für den Fall, daß sich Formimidat **162** bildet und lediglich die Isolierung scheitert, wurde in einem weiteren Ansatz die Spirocyclisierung zum Spirocyclus **153** ohne Isolierung von **162** untersucht. Dazu wurde **44** wie oben beschrieben mit **159** in Acetonitril umgesetzt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf $-74\text{ }^\circ\text{C}$ erfolgte die Zugabe von Pyridin und Trifluoressigsäureanhydrid. Nach drei Stunden und basischer Aufarbeitung kann durch Säulenchromatographie lediglich Trifluoracetamid **149** isoliert werden.

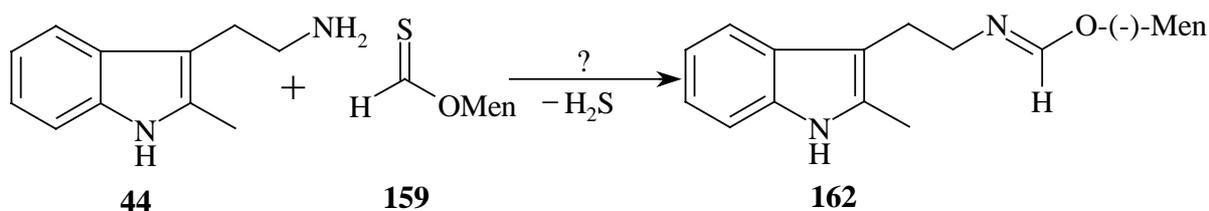


Abb. 55: Umsetzung von 2-Methyltryptamin (**44**) mit Thioformiat **159**

2.8.2.2. Versuche zur Synthese von Imidaten und Thioimidaten durch Alkylierung von Formamid **145** bzw. Thioformamid **167**

2.8.2.2.1. Darstellung von Thioamid **167**

Ebenso wie Ketone und Carbonsäureester können auch Carbonsäureamide mit Lawesson-Reagenz (**160**) in ihre Thioanaloga überführt werden^[90]. Die entsprechende Reaktion von Formamid **145** mit 0.5 Äquivalenten **160** gelingt durch Umsetzung in Toluol unter Rückfluß in einer Ausbeute von 65 % (s. Abb. 56).

Die Unterscheidung von **167** von dem Edukt **145** kann analog der Identifizierung von Thioformiat **159** in Abschnitt 2.8.2.1.2 erfolgen. Das Singulett im ¹H-NMR-Spektrum für 13-H ist gegenüber dem Edukt **145** ($\delta = 7.99$) stark tieffeldverschoben ($\delta = 9.11$). Das Signal für das Formylkohlenstoffatom C-13 liegt bei $\delta = 188.8$, während das entsprechende Signal des Formamids **145** bei $\delta = 161.4$ zu finden ist. Außerdem tritt im IR-Spektrum bei $\nu = 1230$ nm eine C=S-Bande auf.

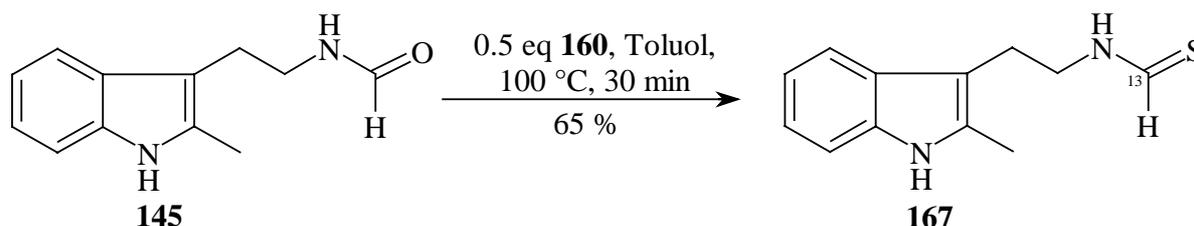


Abb. 56: Darstellung von Thioformamid **167**

2.8.2.2.2. Umsetzungen von **145** und **167** mit (*S*)-(-)-2-(Trifluormethylsulfonyloxy)-propionsäureethylester (**168**)

Aufgrund ihrer hervorragenden Fluchtgruppeneigenschaft sind Trifluormethansulfonsäurederivate außerordentlich wichtige Reagenzien in der organischen Synthese^[91]. Im vorliegenden Fall könnte durch eine S_N2-Reaktion **145** bzw. **167** mit einem chiralen Triflat zu einem chiralen Imidat **169** oder Thioimidat **170** reagieren. Daher wurden Formamid **145** und Thioformamid **167** mit dem kommerziell erhältlichen Triflat **168** umgesetzt^[92]. In beiden Fällen erfolgt jedoch weder bei -74 °C noch beim Erwärmen auf 20 °C eine Reaktion (s. Abb. 57).

2.8.2.3.2. Umsetzung von Isocyanid **171** mit Alkoholen unter Kupfersalz-Katalyse

Nach Saegusa^[93a] gelingt die Darstellung der Formimidate **172** durch Umsetzung von Cyclohexylisocyanid (**173**) unter Kupfersalz-Katalyse mit einer großen Anzahl von Alkoholen in sehr guter Ausbeute (s. Abb. 59).

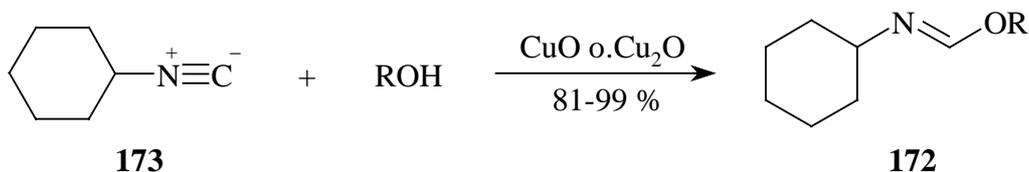


Abb. 59: Darstellung von Formimidaten nach Saegusa^[93a]

Analog den von Saegusa ausgearbeiteten Vorschriften wird Isocyanid **171** mit 1-Phenylethanol (**40**) bzw. (-)-Menthol (**158**) in Chloroform oder Toluol umgesetzt (s. Abb. 60). Als Katalysatoren werden Kupfer(I)-oxid und Kupfer(II)-oxid verwendet. Selbst nach mehrtägigem Rühren der Reaktionslösungen unter Rückfluß erfolgt so gut wie keine Umsetzung. Das eingesetzte Edukt kann jeweils in hoher Ausbeute zurückgewonnen werden. Die Imidate **161** und **162** werden nicht gebildet. Bei Ansätzen mit Kupfer(I)-oxid entsteht in geringer Ausbeute das Formamid **145**. Die analoge Nebenreaktion ist auch von Saegusa beobachtet worden.

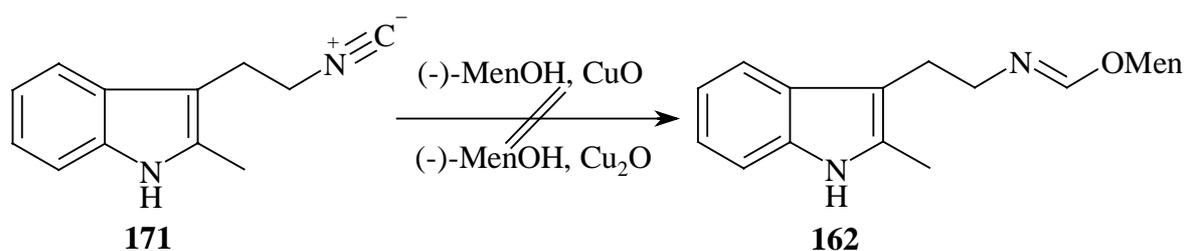


Abb. 60: Versuche zur Überführung von Isocyanid **171** in das chirale Imidat **162**

3. Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wird eine Reaktionssequenz zur Darstellung der tricyclischen Aminosäure **118** beschrieben. Bei dieser handelt es sich um einen stabilen Synthesebaustein, der bereits wesentliche Strukturelemente von Spiroindolalkaloiden des Strychnos-, Plumeran- und Aspidosperma-Typs aufweist und somit einen geeigneten Ausgangsstoff für die Totalsynthese von Vertretern dieser Typen darstellen könnte.

Die Synthese beginnt mit der Darstellung von 2-Methyltryptamin (**44**). Dieses kann direkt aus Phenylhydrazin und 5-Chlorpentanon durch eine von Grandberg^[32] entwickelte Variante der *Fischer'schen* Indolsynthese in 95 % Ausbeute hergestellt werden.

Schlüsselschritt der Reaktionssequenz ist die diastereoselektive Spirocyclisierung von 2-Methyltryptamin (**44**) zu 3,3'-Spiroindoleninen **35**. Durch Variation des Elektrophils konnten insgesamt 12 verschiedene Spirocyclen erstmals dargestellt werden. Die Höhe der Ausbeuten erwies sich als stark abhängig von dem verwendeten Elektrophil. Während mit stärker elektronenziehenden oder oxidationsempfindlichen Sulfonsäurechloriden wie z.B. Pentafluorbenzolsulfonylchlorid (**73**) nur schlechte bis mäßige Ausbeuten erreicht werden konnten, gelang die Spirocyclisierung mit elektronenreichen Sulfonsäurechloriden in guten bis sehr guten Ausbeuten. Die besten Ergebnisse wurden mit Mtr-Cl (**66**) (87 %) und Pmc-Cl (**67**) (79 %) erzielt. Näher untersucht wurde in diesen beiden Fällen der Einfluß verschiedener Hilfsbasen auf die Ausbeute der Reaktion. Dabei zeigte sich eine starke Abhängigkeit von der Basenstärke und der Nucleophilie der Base. Optimale Ergebnisse wurden mit 2,4,6-Collidin erzielt.

Zusätzlich zu den Sulfonsäurederivaten gelang die diastereoselektive Spirocyclisierung auch mit Acetanhydrid, Trifluoracetanhydrid und Bromcyan. Mit letzterem konnte sogar eine sehr gute Ausbeute von 79 % erreicht werden.

In allen Versuchen wurde der aus 1-Phenylethanol (**40**) in drei Stufen generierbare Glyoxylsäureester **39** als chirale Hilfsgruppe verwendet. Da es sich hierbei um ein wenig potentes chirales Auxiliar handelt, ergaben sich bei allen Cyclisierungen mäßige Diastereomerenüberschüsse von 25-40 %. Bei allen Cyclisierungen wurden dabei nur die beiden diastereomeren Racemate gebildet, in denen C(2') und C(3) umgekehrt konfiguriert sind. 2'R*,3R*- Spirocyclen entstanden nicht. Für die weiteren Umsetzungen wurden jeweils die Diastereomerenmischungen verwendet, da nach Abspaltung der chiralen Hilfsgruppe hieraus wieder einheitliche Produkte entstehen.

Durch Umsetzung mit Trimethyloxonium-tetrafluoroborat und Acetylchlorid gelang die N(1)-Methylierung und C(10)-Acetylierung der Spirocyclen in 52-87 % Ausbeute. Nach katalytischer Hydrierung mit Pd/BaSO₄ und gleichzeitiger Hydrogenolyse der Phenylethylester-Gruppe konnten die racemischen Carbonsäuren **109** nahezu quantitativ erhalten werden.

Im Gegensatz dazu reagierte Cyanamid **108** unter identischen Bedingungen quantitativ zu **116**.

Vollständige Hydrierung des Indolingerüsts mit Pd/C lieferte Carbonsäure **117** in Form eines kristallinen Feststoffes. Durch Röntgenstrukturanalyse von **117** konnten die relativen Konfigurationen an C(2), C(2') und C(3) aufgeklärt werden. Die aus den NOE-Experimenten resultierenden Strukturvorschläge wurden bestätigt.

Mit Trifluoressigsäure und Thioanisol gelang in guter Ausbeute die Überführung von **110** und **111** in Aminosäure **118**.

Die Synthese von Carbonsäurechlorid **134** aus **110** erwies sich als unerwartet schwierig. Erst unter nichtaciden Bedingungen konnte **134** mit Thionylchlorid/Pyridin in 96 % Ausbeute dargestellt werden.

Abbildung 61 zeigt nochmals die gesamte Reaktionssequenz für die Spirocyclisierung mit Mtr-Cl (**66**).

Trotz zahlreicher Versuche blieben bislang alle Versuche zur Decarboxylierung bzw. Decarbonylierung und anschließenden Cyclisierung von **110**, **118** bzw. **134** weitgehend ohne Erfolg. Lediglich bei Umsetzungen von Aminosäure **118** mit *tert*-Butylhypochlorit konnte das Decarboxylierungsprodukt **124** in Spuren nachgewiesen werden.

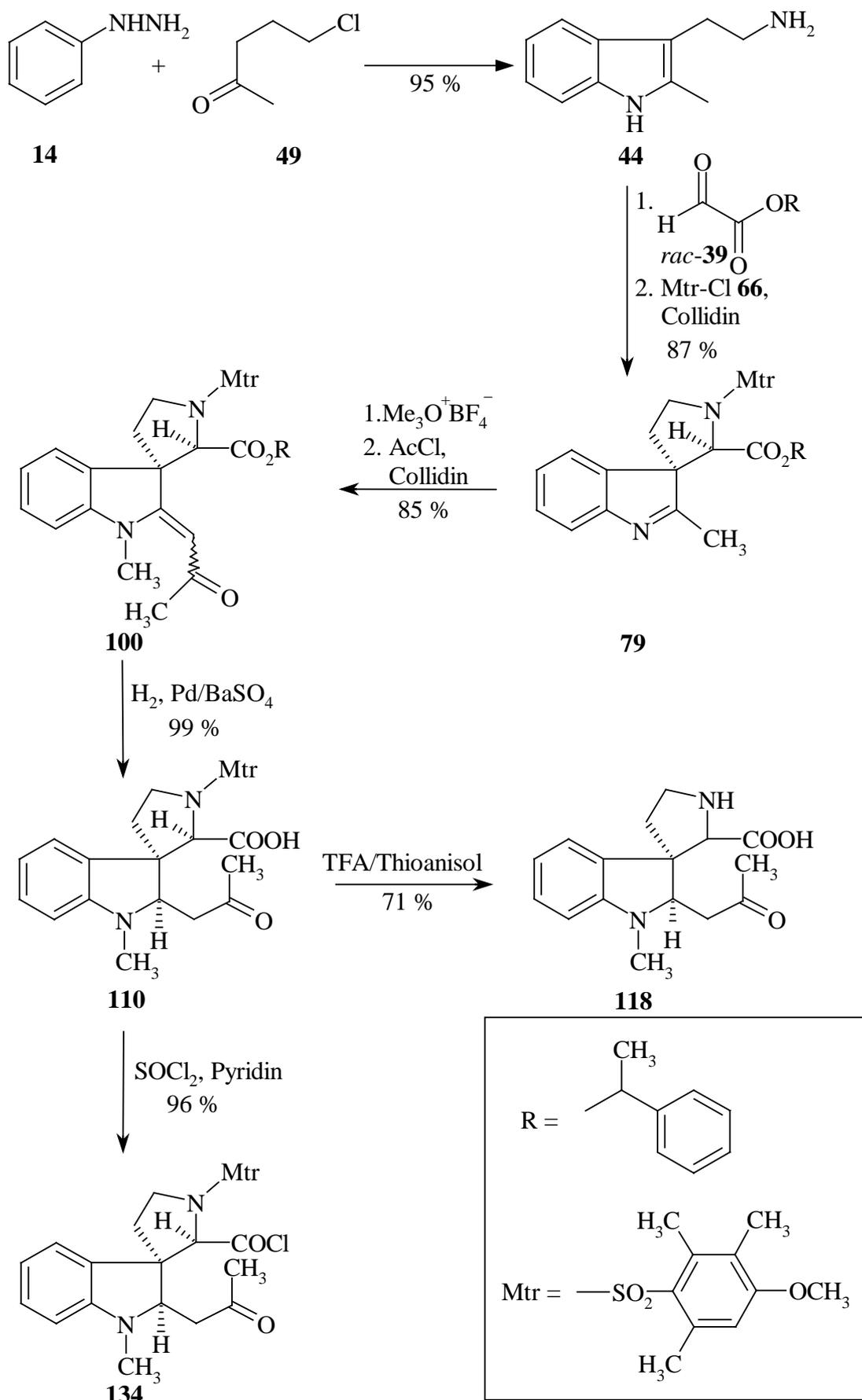


Abb. 61: Übersicht der gesamten Reaktionssequenz

Durch Formylierung und anschließende Umsetzung mit Triethyloxonium-tetrafluoroborat und TFAA konnte **44** in den *O*-alkylsubstituierten Spirocyclus **146** überführt werden. Abhängig von den Reaktionsbedingungen entstanden bei der Reaktion zusätzlich der bis-(Trifluoracetyl)-Spirocyclus **148** und das Amid **149**. Keine Spirocyclen wurden erhalten, wenn statt TFAA Sulfonsäurechloride verwendet wurden. In diesen Fällen bildeten sich ausschließlich die entsprechenden Sulfonsäureamide. Aufgrund der ungünstigen Gleichgewichtslage entstand beim säurekatalysierten Alkoholaustausch von **146** neben dem Hauptprodukt **149** der (-)-Menthyl-Spirocyclus **153** nur in Spuren.

Weiterhin wurde die Übertragung verschiedener Verfahren zur Darstellung chiraler Imidate und Thioimidate auf das vorliegende Tryptyl-System untersucht. Dazu wurde u.a. Formamid **145** mit POCl₃ in Isocyanid **171** bzw. mit Lawesson-Reagenz (**160**) in Thioformamid **167** überführt. Die Darstellung von **162** aus **171** durch Kupfersalz-Katalyse nach einer von Saegusa^[93] entwickelten Methode gelang ebensowenig wie die *S*-Alkylierung von **167**. Bei der Umsetzung von **44** mit Thioformiat **159** entwickelte sich zwar Schwefelwasserstoff, das vermutlich gebildete Imidat **162** konnte jedoch aus dem komplexen Produktgemisch weder isoliert noch zur Spirocyclisierung gebracht werden.

Vorrangiges Ziel weiterer Arbeiten bleibt die Darstellung des Büchi-Ketons **22**. Zwar schlugen die bisherigen Versuche zur Decarboxylierung bzw. Decarbonylierung und anschließenden Cyclisierung weitgehend fehl, jedoch sind dazu noch nicht alle Möglichkeiten ausgeschöpft. So wurden in der vorliegenden Arbeit nur wenige Umsetzungen von Carbonsäurechlorid **134** mit Trifluormethansulfonsäure oder Silbertriflat durchgeführt. Daher kann diese Reaktionssequenz noch nicht abschließend beurteilt werden. Einen weiteren möglichen Zugang zu **22** durch Decarbonylierung von **134** zeigt Abbildung 62.

Die Decarbonylierung mittels Wilkinson-Katalysator [(Ph₃P)₃RhCl] ist insbesondere für Aldehyde beschrieben, die sich auf diese Weise problemlos in die entsprechenden Kohlenwasserstoffe überführen lassen^[95]. Die analoge Reaktion mit Säurechloriden gelingt am besten mit Substraten, die keine β-Wasserstoffatome besitzen^[96]. Da Carbonsäurechlorid **134** genau dieses Strukturelement aufweist, sollte eine Decarbonylierung zum α-Chloralkylsulfonamid **174** möglich sein. Durch Cl⁻-Abspaltung gelangt man zum intermediären Iminiumion **144**, das durch Iminiumionen-Cyclisierung und abschließende Hydrolyse der Mtr-Gruppe zum Büchi-Keton **22** weiterreagieren kann.

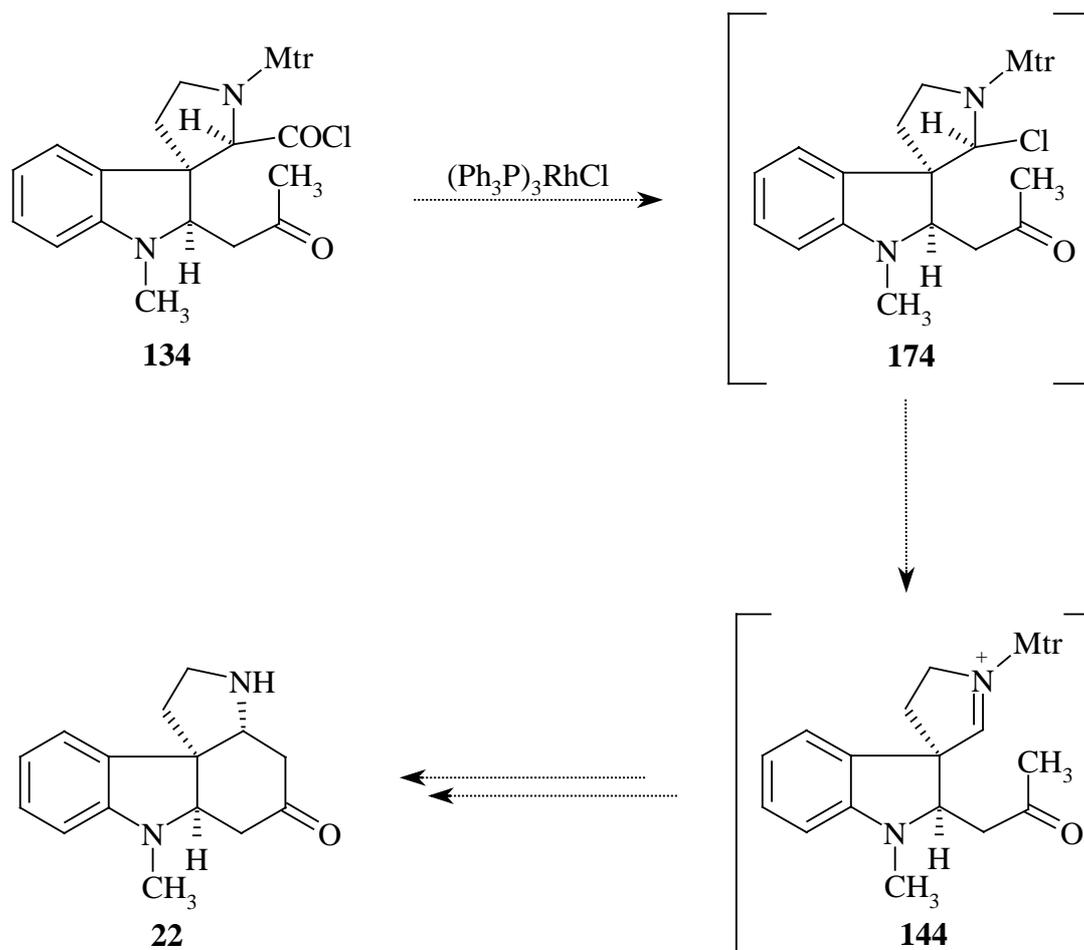


Abb. 62: Decarbonylierung von Säurechlorid **22** mit Wilkinson-Katalysator

Sollte auch diese Reaktionssequenz nicht zum Ziel führen, besteht die Möglichkeit durch N(1)-Acetylierung die Donoreigenschaft des nichtbindenden Elektronenpaares am Indolstickstoff zu unterbinden. Die so erzielte Veränderung im Reaktionsverhalten könnte eine Decarboxylierung und anschließende Cyclisierung von Carbonsäure **175** zum Tetracyclus **176** ermöglichen. Diese Modifizierung der Reaktionssequenz erfordert zunächst die Synthese des 1,1'-Bis(acetyl)-Spirocyclus **177** aus Imin **64**. Diese Umsetzung sollte möglich sein, da bei der analogen Spirocyclisierung mit Trifluoressigsäureanhydrid sehr leicht der entsprechende 1,1'-Bis(trifluoracetyl)-Spirocyclus **148** gebildet wurde. Durch nochmalige Acetylierung und anschließende Hydrierung gelangt man von **177** zur benötigten Carbonsäure **175** (s. Abb. 63). Die Abspaltung der Acetylgruppen sollte problemlos nach Standardverfahren gelingen.

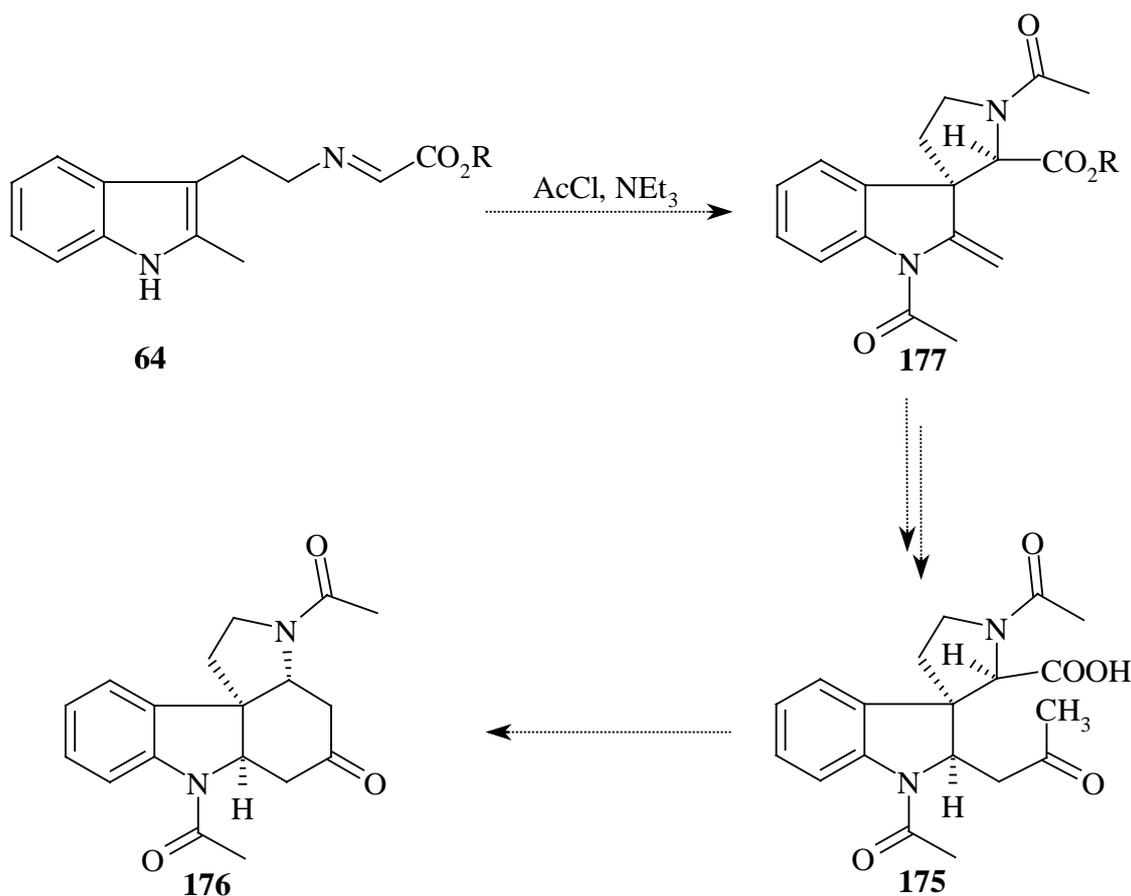


Abb. 63: Mögliche Reaktivitätsänderung durch zusätzliche N(1)-Acetylierung

Sollten alle Verfahren zur Decarboxylierung oder Decarbonylierung scheitern muß die Synthese so abgewandelt werden, daß das Carboxylkohlenstoffatom in das Molekülgerüst eingebaut werden kann. Folglich muß die Seitenkette um ein Kohlenstoffatom verkürzt werden. In Abbildung 64 ist eine denkbare Reaktionssequenz skizziert, bei der der Ringschluß durch eine reduktive Kupplung erfolgt. Dazu müßte **79** zunächst formyliert werden. Nach Schützen der Aldehydfunktion gelangt man zu Ester **178**, der mit Diisobutylaluminiumhydrid^[97] selektiv zum Aldehyd reduzierbar sein sollte. Durch Entschützen erhält man Dialdehyd **179**, der in einer *McMurry*-Reaktion^[98] reduktiv zum Tetracyclus **180** gekuppelt werden kann. Zwar wird bei dieser Syntheseroute nicht das Büchi-Keton **22** erhalten, aber bei **180** handelt es sich ebenfalls um einen flexiblen Tetracyclus, dessen Doppelbindung einen guten Ansatzpunkt für weitere Transformationen darstellt.

Bei erfolgreicher Cyclisierung zu einem der beschriebenen Tetracyclen sollte ausgehend von enantiomerenreinem 1-Phenylethanol eine enantioselektive Gestaltung der Reaktionssequenz realisierbar sein. Nach Trennung der beiden entstehenden diastereomeren Spirocyclen könnte

durch CD-Vergleich mit bekannten Verbindungen die absolute Konfiguration aufgeklärt werden.

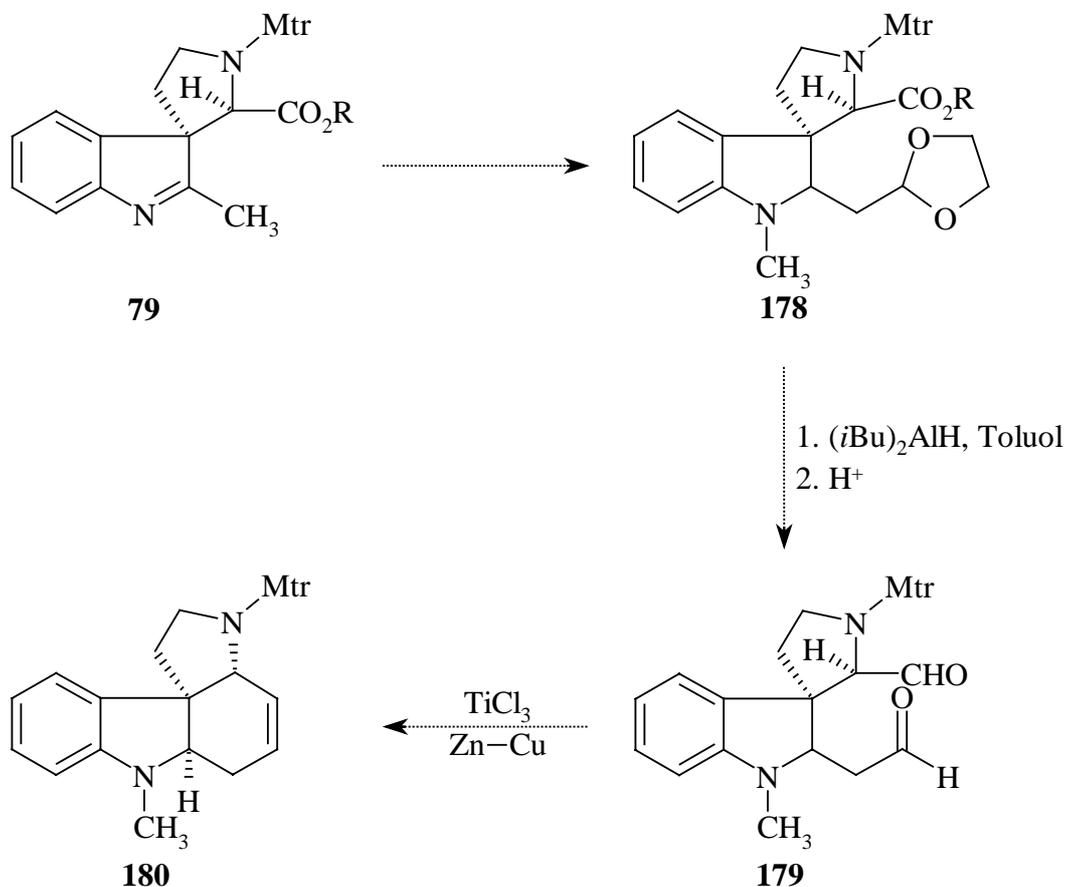


Abb. 64: Mögliche Reaktionssequenz zur Darstellung von Tetracyclus **178** durch diastereoselektive Spirocyclisierung und *McMurry*-Reaktion

Keineswegs ausgeschöpft sind die Methoden zur Darstellung chiraler Imidate oder Thioimide. In Abbildung 65 ist am Beispiel der *S*-Alkylierung von Thioxoquinazolon (**181**) zu **182** gezeigt, daß die *S*-Alkylierung mit Alkylhalogeniden möglich ist^[99]. Falls die Übertragung dieser Reaktion gelingen sollte, ist zu überprüfen, ob die so generierten Thioimide im Rahmen einer Spirocyclisierung zu Spirocyclen umgesetzt werden können.

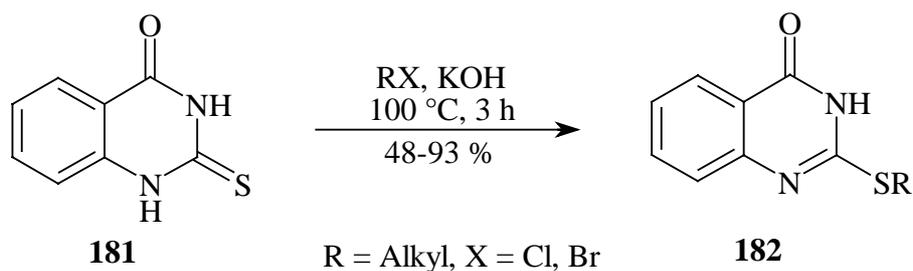


Abb. 65: *S*-Alkylierung von Thioxoquinazolon (**181**)^[99]

4. Experimenteller Teil

4.1. Allgemeine Bemerkungen

4.1.1. Analytische Methoden^[100]

4.1.1.1. ¹H-NMR-Spektren

¹H-NMR-Spektren wurden mit dem Gerät AM 300 der Firma Bruker bei 300 MHz aufgenommen. Allen Proben wurde Trimethylsilan als innerer Standard zugefügt. Das verwendete Lösungsmittel ist jeweils angegeben. Die angegebenen chemischen Verschiebungen beziehen sich auf $\delta_{\text{TMS}} = 0$ oder auf die Lösungsmittelsignale als inneren Standard. Die Kopplungskonstanten J sind in Hz angegeben. Zur Beschreibung der Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet:

s	Singulett	d	Dublett	t	Triplett
q	Quartett	m	Multiplett	br	verbreitertes Signal
d#	Doppel-				

Die elektronisch integrierte Zahl der Protonen ist unmittelbar nach der Multiplizität aufgeführt. Bei Diastereomergemischen sind nur die Signale des hauptsächlich entstehenden Diastereomeres aufgeführt. Der aus dem ¹H-NMR-Spektrum ermittelte Diastereomerenüberschuß ist jeweils aufgeführt.

4.1.1.2. ¹³C-NMR-Spektren

¹³C-NMR-Spektren wurden mit dem Gerät AM 300 der Firma Bruker bei 75 MHz aufgenommen. Allen Proben wurde Trimethylsilan als interner Standard zugefügt. Das verwendete Lösungsmittel ist jeweils angegeben. Die angegebenen chemischen Verschiebungen beziehen sich auf $\delta_{\text{TMS}} = 0$ oder auf die Lösungsmittelsignale als inneren Standard und sind den breitbandenkoppelten Spektren entnommen. Bei Diastereomergemischen sind nur die Signale

des hauptsächlich entstehenden Diastereomeres aufgeführt. Die Anzahl der direkt gebundenen Protonen wurde aus den DEPT-Spektren ermittelt. Dabei werden folgende Abkürzungen verwendet:

p	primäres C-Atom	s	sekundäres C-Atom
t	tertiäres C-Atom	q	quartäres C-Atom

4.1.1.3. Massenspektren

Massenspektren wurden einem Gerät MAT 312 der Firma Finnigan bei einem Ionisierungspotential von 70 eV gemessen. Die Meßtemperaturen sind jeweils angegeben. Die relativen Intensitäten sind in % bezogen auf den Basis-Peak angegeben.

4.1.1.4. Hochaufgelöste Massenspektren

Hochaufgelöste Massenspektren wurden mit einem Gerät VG Autospec der Firma VG nach einer sekundären Referenzmethode gemessen.

4.1.1.5. Infrarotspektren

IR-Spektren wurden mit einem Spektrometer 1710 der Firma Perkin-Elmer, mit einem Spektrometer 580 der Firma Perkin-Elmer, dem Elektrophotometer der Firma Perkin-Elmer oder mit einem Spektrometer IFS 88 FT-IR der Firma Bruker aufgenommen. Die Messung erfolgte in Chloroform, als KBr-Preßling oder als Film zwischen NaCl-Platten. Für die Intensität und die Form der Banden werden folgende Abkürzungen verwendet:

vs	sehr stark	s	stark	m	mittel
w	schwach	br	verbreiterte Bande		

4.1.1.6. Ultravioletspektren

UV-Spektren wurden mit einem Gerät Uvikon 930 der Firma Kontron aufgenommen. Das verwendete Lösungsmittel ist jeweils angegeben.

4.1.1.7. Elementaranalysen

Elementaranalysen wurden mit dem Gerät CHN-Rapid der Firma Heraeus aufgenommen.

4.1.1.8. Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi-Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli gemessen und sind nicht korrigiert.

4.1.2. Chromatographische Methoden

4.1.2.1. Präparative Säulenchromatographie

Präparative Säulenchromatographie erfolgte drucklos oder nach dem Prinzip der Flash-chromatographie^[101] mit Kieselgel der Firma Merck (Korngröße 0.02 bis 0.063 mm) oder Flash-Kieselgel 60 der Firma Merck. Die verwendeten destillierten Laufmittel(-gemische) sind jeweils angegeben.

4.1.2.2. Mitteldruck-Säulenchromatographie

Mitteldruck-Säulenchromatographie erfolgte mit einem Omnifit-Säulensystem der Firma Macherey und Nagel mit Kieselgel KG 60 0.025-0.04 mm. Es wurde mit Fließgeschwindigkeiten bis 6ml/min gearbeitet. Der Arbeitsdruck lag zwischen 10 und 20 bar, das Druckmaximum bei 40 bar. Die verwendeten destillierten und im Ultraschallbad entgasten Laufmittel(-gemische) sind jeweils angegeben.

4.1.2.3. Analytische Dünnschichtchromatographie

Dünnschichtchromatographie wurde mit DC-Karten der Firma Merck mit Fluoreszenz-Indikator (Kieselgel 60 F 254) durchgeführt. Die Detektion erfolgte mit Vanillin-Reagenz^[102], Cer(IV)-sulfat/Phosphormolybdänsäure-Reagenz^[103] oder mittels einer UV-Lampe bei 254 nm.

4.1.3. Lösungsmittel und Chemikalien

Sämtliche Lösungsmittel wurden entweder in DAB-Qualität bezogen oder vor Gebrauch destilliert. Falls erforderlich wurden die Lösungsmittel wasserfrei eingesetzt. Dazu wurden Ethanol, Methanol, *iso*-Propanol, Benzol und Toluol unter Stickstoff mit Natrium unter Rückfluß erhitzt und abdestilliert. Diethylether und Tetrahydrofuran wurden mit Benzophenon und Natrium unter Stickstoff bis zur Blaufärbung der Lösung erhitzt und abdestilliert. Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff und Acetonitril wurden zur Trocknung mit Phosphorpentoxid unter Rückfluß erhitzt und abdestilliert. Pyridin, 2,6-Lutidin, 2,4,6-Collidin, 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin und Triethylamin wurden unter Stickstoff über Kaliumhydroxid erhitzt und abdestilliert.

Mit Ausnahme von Essigsäureanhydrid, Thionylchlorid, Oxalylchlorid und Phosphorylchlorid, die jeweils frisch destilliert eingesetzt wurden und Blei(IV)-acetat, das vor der Reaktion jeweils zweimal aus Eisessig umkristallisiert wurde, wurden alle Chemikalien wie käuflich erworben eingesetzt oder gemäß den angegebenen Literaturvorschriften synthetisiert.

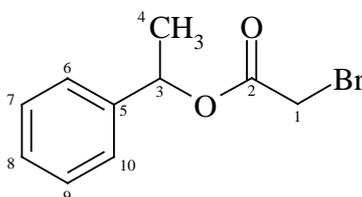
4.2. Beschreibung der Versuche

4.2.1 Darstellung von Glyoxylsäureester **39** aus 1-Phenylethanol (**40**)

4.2.1.1 Säurekatalysierte Kondensation von 1-Phenylethanol (**40**) mit Bromessigsäure (**41**)

In einem 500ml-Kolben mit Magnetrührkern, Wasserabscheider, Rückflußkühler und Hahn werden 69.5 g (0.5 mol) Monobromessigsäure, 30.5 g (0.25 mol) *rac*-1-Phenylethanol (**40**) und 200 mg (1.05 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure in 150 ml Benzol gelöst. Unter Stickstoff wird die Lösung 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt bis am Wasserabscheider zwei klare Phasen entstanden sind. Nach Einengen der Lösung im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum auf ca. 70 ml wird der verbliebene Rest langsam unter Rühren in 600 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung getropft. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit je 100 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum und im Ölpumpenvakuum erfolgt die Reinigung des Rohproduktes durch fraktionierte Destillation im Ölpumpenvakuum. Man erhält 37.7 g (0.31 mol; 62 %) Bromester **42** in Form einer farblosen Flüssigkeit (Sdp. ca. 85 °C bei 0.2 mbar).

rac-1-Phenylethyl-bromacetat (**42**)



rac-**42**

IR (CHCl₃): $\nu =$ 3064 (w, arom. CH), 3040 (w, arom. CH), 2984 (m, CH), 1732 (s, Ester-C=O), 1496 (w, arom. C=C), 1452 (w), 1420 (w), 1404 (w), 1376 (w), 1332 (w), 1280 (s, Ester-C–O), 1168 (s), 1108 (m), 1060 (s, Ester-C–O), 1028 (m), 992 (w), 952 (w), 860 (w).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.58 (d, 3H, 4-H, ³J_{4,3} = 13.0 Hz), 3.83 (s, 2H, 1-H), 5.93 (q, 1H, 3-H, ³J_{3,4} = 13.0 Hz), 7.24–7.37 (m, 5H, 6-H u. 7-H u. 8-H u. 9-H u. 10-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 21.9 (p, C-4), 26.2 (s, C-1), 74.4 (t, C-3), 126.1 (2t, C-7 u. C-9), 128.2 (t, C-8), 128.5 (2t, C-6 u. C-10), 140.6 (q, C-5), 166.4 (q, C-2).

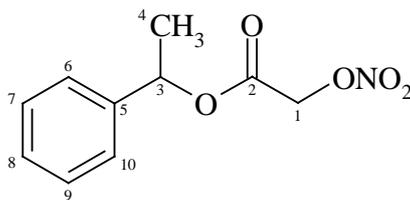
MS (20 °C): m/z (%) = 242 (4) [M⁺], 163 (76), 121 (65), 107 (27), 105 (100), 91 (4), 77 (32).

HRMS (C₁₀H₁₁O₂Br): Ber.: 241.9945
Gef.: 241.9943

4.2.1.2. Reaktion von Bromacetat **42** mit Silbernitrat

12.3 g (0.05 mol) Bromacetat **42** und 15.1 g (0.09 mol) Silbernitrat werden unter Stickstoff in einem ausgeheizten 100ml-Zweihalskolben mit Magnetrührkern und Hahn in 25 ml abs. Acetonitril gelöst. Unter Lichtausschluß wird 60 Stunden bei 20 °C gerührt. Nach Abfiltrieren und Waschen des gebildeten Silberbromidniederschlags mit Acetonitril wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in 100 ml Diethylether aufgenommen und zweimal mit je 20 ml dest. Wasser gewaschen. Nach Abtrennen der wäßrigen Phase und Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum entfernt. Man erhält 11.5 g (0.05 mol; 100 %) **43** als farblose, viskose Flüssigkeit.

rac-1-Phenylethyl-nitrooxyacetat (**43**)



rac-**43**

IR (CHCl₃): $\nu =$ 3032 (w, arom. CH), 2988 (w, CH), 1760 (s, Ester-C=O), 1660 (s, O-NO₂), 1496 (w, arom. C=C), 1452 (w), 1408 (m), 1380 (m), 1356 (w), 1332 (w), 1292 (s, O-NO₂), 1272 (m), 1228 (s, Ester-C-O), 1060 (s, Ester-C-O), 1028 (m), 996 (m), 840 (s).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 1.59 (d, 3H, 4-H, ³J_{4,3} = 13.0 Hz), 4.88 (m, 2H, 1-H), 5.99 (q, 1H, 3-H, ³J_{3,4} = 13.0 Hz), 7.24-7.37 (m, 5H, 6-H u. 7-H u. 8-H u. 9-H u. 10-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 21.8 (p, C-4), 67.2 (s, C-1), 74.7 (t, C-3), 126.1 (2t, C-7 u. C-9), 128.4 (t, C-8), 128.6 (2t, C-6 u. C-10), 140.1 (q, C-5), 165.1 (q, C-2).

MS (20 °C): m/z (%) = 225 (6) [M⁺], 180 (2), 121 (22), 105 (100), 91 (5), 77 (20).

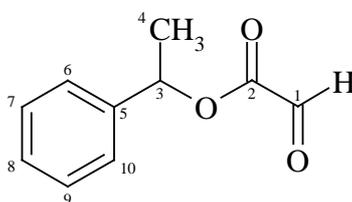
HRMS (C₁₀H₁₁NO₅): Ber.: 225.0632
Gef.: 225.0635

4.2.1.3. Darstellung von Glyoxylsäureester **39**

5.0 g (22.2 mmol) Nitrat **43** werden in 25 ml DMSO gelöst. Unter Stickstoff werden 3.0 g (22.2 mmol) Natriumacetat hinzugefügt. Bei 20 °C wird 150 min gerührt. Danach wird auf 500 ml Eiswasser gegossen. Nach Sättigung der Lösung mit festem Natriumchlorid wird mit fünf 70ml-Portionen Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit

100 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum auf ca. 50 ml eingengt. Nach Zugabe von Molsieb wird zur weiteren Trocknung 15 min leicht gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum erfolgt eine Kugelrohrdestillation im Ölpumpenvakuum. Das Produkt (2.9 g; 16.3 mmol; 73.3 %) wird bei ca. 150 °C (25 mbar) in Form einer viskosen, farblosen Flüssigkeit erhalten.

rac-1-Phenylethyl-glyoxylat (**39**)



rac-**39**

IR (CHCl₃): $\nu =$ 3529 (br), 3043 (w, arom. CH), 2987 (m, CH), 2337 (vs), 1744 (s, Ester-C=O), 1602 (m, arom. C=C), 1496 (m, arom. C=C), 1453 (m), 1379 (w), 1284 (m), 1230 (s, Ester-C-O), 1092 (m), 1060 (s, Ester-C-O), 931 (w), 540 (m).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 1.51 (d, 3H, 4-H, ³J_{4,3} = 6.7 Hz), 5.20 (s, 1H, 1-H), 5.87 (q, 1H, 3-H, ³J_{3,4} = 6.7 Hz), 7.20-7.38 (m, 5H, arom. H).

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 21.8 (p, C-4), 74.3 (t, C-3), 87.0 (t, C-1), 126.0 (2t, C-7 u. C-9), 128.1 (t, C-8), 128.5 (2t, C-6 u. C-10), 140.5 (q, C-5), 169.9 (q, C-2).

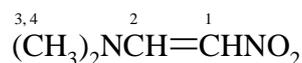
MS (20 °C): m/z (%) = 178 (2) [M⁺], 121 (5), 105 (100), 91 (3), 79 (10), 77 (20).

4.2.2. Synthese von 2-Methyltryptamin (44) aus 2-Methylindol (45)

4.2.2.1. Darstellung von *N,N*-Dimethyl-2-nitroethylenamin (46)^[27]

In einem ausgeheizten 250ml-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Magnetrührkern und Hahn werden 2.3 g (0.1 mol) Natrium in 100 ml abs. Ethanol unter Rühren gelöst. Unter Stickstoff werden 20.0 g (0.1 mol) Dimethylformamid-Dimethylsulfat-Komplex^[28] und 6.1 g (0.1 mol) abs. Nitromethan hinzugefügt. Danach wird die Reaktionsmischung 2 Minuten unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlen der Lösung wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum und im Ölpumpenvakuum entfernt. Der Rückstand wird dreimal mit je 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Nach Entfernen des Methylenchlorides erfolgt die weitere Reinigung des Rohproduktes durch Umkristallisieren aus *iso*-Propanol. Man erhält 7.3 g (0.06 mol; 63 %) **46** in Form eines kristallinen Feststoffes (Smp. 105 °C; Lit.^[29] 104 °C).

N,N-Dimethyl-2-nitroethylenamin (**46**)



46

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.89 (s, 3H, 3-H o. 4-H), 3.22 (s, 3H, 3-H o. 4-H), 6.64 (d, 1H, 2-H, ³J_{2,1} = 10.6 Hz), 8.14 (d, 1H, 1-H, ³J_{1,2} = 10.6 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 37.6 (p, C-3 o. C-4), 45.1 (p, C-3 o. C-4), 111.4 (t, C-1), 151.1 (t, C-2).

Elementaranalyse: C₄H₈N₂O₂ (116.120 g/mol):

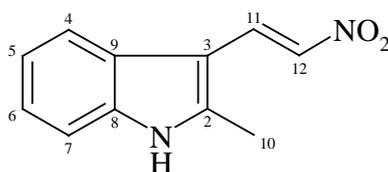
Ber.: C: 41.37 % H: 6.94 % N: 24.12 %

Gef.: C: 41.36 % H: 6.94 % N: 24.12 %

4.2.2.2. Darstellung von 2-Methyl-3-(2-nitroethenyl)-1H-indol (47) aus 2-Methylindol (45)^[22]

In einem ausgeheizten 250ml-Dreihalskolben mit zwei Tropftrichtern mit Druckausgleich, Magnetrührkern und Hahn werden unter Stickstoff 12.08 g (104 mmol) *N,N*-Dimethyl-2-nitroethylenamin (**46**) in 100 ml abs. Methylenchlorid gelöst. Bei 0 °C werden unter Rühren zunächst 20 ml Trifluoressigsäure und dann eine Lösung von 13.71 g (105 mmol) 2-Methylindol (**45**) in 80 ml abs. Methylenchlorid langsam hinzugegeben. Bei 0 °C wird 2 Stunden gerührt, danach bei 20 °C weitere 20 Stunden. Nach Abkühlen auf 0 °C wird der Niederschlag mittels einer Nutsche im Wasserstrahlvakuum von der restlichen Lösung abgetrennt und aus Essigsäureethylester/Methylenchlorid 1:1 umkristallisiert. Man erhält 17.0 g (83 mmol; 81 %) **47** als orangeroten Feststoff (Smp. 195 °C; ; Lit.^[22] 197 °C).

2-Methyl-3-(2-nitroethenyl)-1H-indol (47)



47

IR (KBr): $\nu =$ 3245 (br, NH), 3056 (w, arom. CH), 1677 (w, C=C), 1606 (vs, C=C), 1575 (m), 1476 (s), 1362 (w), 1297 (m), 1271 (w), 1211 (vs), 1162 (m), 1099 (s), 978 (s), 866 (m), 789 (s), 753 (m), 604 (s), 565 (w).

¹H-NMR (Aceton-*d*₆): $\delta =$ 2.64 (s, 3H, 10-H), 7.20-7.80 (m, 4H, 4-H u. 5-H u. 6-H u. 7-H), 7.81 (d, 1H, 11-H, ³*J*_{11,12} = 13.2 Hz), 8.33 (d, 1H, 12-H, ³*J*_{12,11} = 13.2 Hz), 8.99 (br, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Aceton- d_6): $\delta =$ 13.9 (p, C-10), 108.1 (q, C-3), 114.5 (t, C-7), 122.8 (t, C-4 o. C-5 o. C-6), 124.7 (t, C-4 o. C-5 o. C-6), 125.6 (t, C-4 o. C-5 o. C-6), 128.3 (q, C-9), 133.1 (t, C-11), 135.4 (t, C-12), 139.2 (q, C-8), 148.8 (q, C-2).

MS (20 °C): m/z (%) = 203 (13) [$\text{M}^+ + 1$], 202 (100) [M^+], 185 (15), 167 (10), 155 (77), 154 (60), 144 (14), 128 (23), 120 (11), 99 (16), 85 (28), 77 (19).

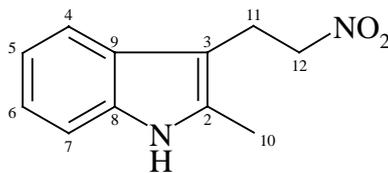
HRMS ($\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$): Ber.: 202.0742
Gef.: 202.0742

Elementaranalyse: $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (202.213 g/mol):
Ber.: C: 65.34 % H: 4.98 % N: 13.85 %
Gef.: C: 65.38 % H: 4.95 % N: 13.79 %

4.2.2.3. Boranatreduktion von 2-Methyl-3-(2-nitroethenyl)-1H-indol (**47**)

In einem ausgeheizten 500ml-Zweihalskolben mit Hahn und Magnetrührkern werden unter Stickstoff 3.0 g (14.7 mmol) 2-Methyl-3-(2-nitroethenyl)-1H-indol (**47**) in 250 ml abs. Chloroform und 30 ml abs. *iso*-Propanol gelöst. Unter Rühren werden 25 g Kieselgel und in mehreren Portionen 2.3 g (63 mmol) Natriumborhydrid hinzugefügt. Bei 20 °C wird 6 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 2 N Salzsäure angesäuert, das Kieselgel abfiltriert, mit ges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum erfolgt die weitere Reinigung säulenchromatographisch (Diethylether/Petrolether 1:2). Man erhält 2.55 g (12.6 mmol; 85 %) **48** als farblosen Feststoff (Smp. 86 °C; ; Lit.^[22] 85-86 °C).

2-Methyl-3-(2-nitroethyl)-1H-indol (**48**)



48

IR (KBr): $\nu =$ 3377 (vs, NH), 3009 (w, arom. CH), 2915 (w, CH), 1557 (s, NO₂), 1462 (m), 1433 (m), 1379 (m), 1341 (w), 1300 (w), 1224 (w), 1196 (m), 968 (w), 837 (w), 753 (s), 590 (m), 528 (m).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 2.32 (s, 3H, 10-H), 3.39 (t, 2H, 11-H, ³J_{11,12} = 7.1 Hz), 4.53 (t, 2H, 12-H, ³J_{12,11} = 7.1 Hz), 7.07-7.44 (m, 4H, 4-H u. 5-H u. 6-H u. 7-H), 7.78 (br, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 11.3 (p, C-10), 22.8 (s, C-11), 75.2 (s, C-12), 105.2 (q, C-3), 110.5 (t, C-7), 117.1 (t, C-4), 119.6 (t, C-6), 121.4 (t, C-5), 127.7 (q, C-9), 132.7 (q, C-2), 135.2 (q, C-8).

MS (20 °C): m/z (%) = 204 (88) [M⁺], 158 (100), 144 (67), 130 (13), 115 (18), 99 (23), 77 (11).

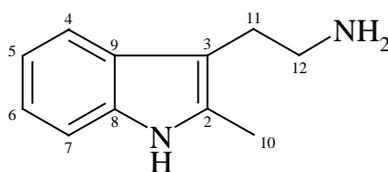
HRMS (C₁₁H₁₂N₂O₂): Ber.: 204.0899
Gef.: 204.0899

Elementaranalyse: C₁₁H₁₂N₂O₂ (204.229 g/mol):
Ber.: C: 64.69 % H: 5.92 % N: 13.72 %
Gef.: C: 64.72 % H: 5.88 % N: 13.71 %

4.2.2.4. Darstellung von 2-Methyltryptamin (**44**) durch palladiumkatalysierte Hydrierung von **48**^[22]

In einem 100ml-Kolben werden 4.0 g (19.6 mmol) 2-Methyl-3-(2-nitroethyl)-1H-indol (**48**) in 20 ml Methanol gelöst. 1.3 g Palladium auf Aktivkohle werden hinzugefügt. Unter Rühren wird bei 20 °C in einer Hydrierapparatur 24 Stunden hydriert, bis kein weiterer Wasserstoff mehr verbraucht wird. Zur Aufarbeitung wird der Katalysator über Kieselgur abgetrennt und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum und im Ölpumpenvakuum entfernt. Weitere Trocknung erfolgt im evakuierten Exsiccator über Phosphorpentoxid. Man erhält 3.4 g (19.4 mmol; 99 %) **44** als braunen, glasartigen Feststoff.

2-Methyl-3H-indol-3-ethanamin (**44**)



44

IR (KBr): $\nu =$ 3400 (s, NH), 3229 (br, NH), 3051 (w, arom. CH), 2918 (w, CH), 1595 (m, NH₂), 1461 (s), 1338 (w), 1299 (m), 1237 (w), 1010 (w), 743 (m), 693 (w), 589 (w).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 1.78 (br, 2H, -NH₂), 2.34 (s, 3H, 10-H), 2.85 (t, 2H, 12-H, ³J_{12,11} = 6.7 Hz), 2.95 (t, 2H, 11-H, ³J_{11,12} = 6.7 Hz), 7.03-7.50 (m, 4H, 4-H, 5-H, 6-H, 7-H), 8.15 (br, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 11.6 (p, C-10), 28.0 (s, C-11), 42.5 (s, C-12), 108.9 (q, C-3), 110.2 (t, C-7), 117.9 (t, C-4), 119.1 (t, C-6), 120.9 (t, C-5), 128.7 (q, C-9), 131.8 (q, C-2), 135.2 (q, C-8).

MS (60 °C): m/z (%) = 175 (20) [$M^{+}+1$], 174 (100) [M^{+}], 159 (7), 144 (71), 133 (8), 115 (6), 104 (7), 99 (14), 86 (14), 84 (22), 77 (17).

HRMS ($C_{11}H_{14}N_2$): Ber.: 174.1157
Gef.: 174.1157

Elementaranalyse: $C_{11}H_{14}N_2$ (174.246 g/mol):
Ber.: C: 75.82 % H: 8.10 % N: 16.08 %
Gef.: C: 75.83 % H: 8.08 % N: 16.09 %

4.2.3. Darstellung von 2-Methyltryptaminen durch *Fischer'sche* Indolsynthese

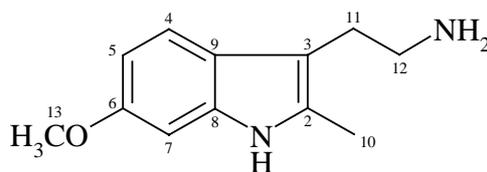
4.2.3.1. Darstellung von 2-Methyltryptamin (**44**) durch *Fischer'sche* Indolsynthese

In einem ausgeheizten 100ml-Zweihalskolben mit Magnetrührkern und Rückflußkühler werden unter Stickstoff 8.7 g (80.4 mmol) Phenylhydrazin (**14**) in 30 ml abs. Ethanol gelöst. Unter Rühren wird zunächst eine Lösung von 10.0 g (83.0 mmol) 5-Chlorpentanon (**49**) in 20 ml abs. Ethanol langsam hinzugespritzt und dann zwei Stunden bei 80 °C unter Rückfluß erwärmt. Danach wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in 100 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 100 ml 0.2 N Salzsäure angesäuert. Nach erfolgter Phasentrennung wird die organische Phase verworfen und die wäßrige Phase dreimal mit je 50 ml Methylenchlorid gewaschen. Danach wird die wäßrige Phase mit 2 N Natronlauge auf pH 9 eingestellt und viermal mit je 80 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet. Das Methylenchlorid wird im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum und im Ölpumpenvakuum entfernt. Man erhält 13.3 g (76.4 mmol; 96 %) 2-Methyl-3H-indol-3-ethanamin (**44**).

4.2.3.2. Darstellung von methoxysubstituierten 2-Methyltryptaminen durch Fischer'sche Indolsynthese

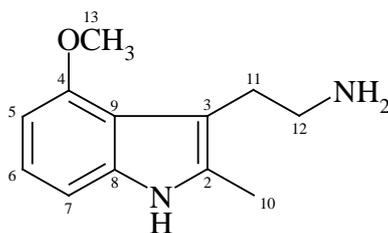
2.0 g (11.5 mmol) *m*-Methoxyphenylhydrazin-hydrochlorid (**58**) werden in 20 ml dest. Wasser gelöst und mit 20 ml 2 N Natronlauge versetzt. Danach wird dreimal mit je 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum und im Ölpumpenvakuum wird der Rückstand in 25 ml abs. Ethanol aufgenommen und in einen ausgeheizten 100ml-Zweihalskolben mit Rückflußkühler, Magnetrührkern und Hahn überführt. Unter Rühren wird langsam eine Lösung von 1.4 g (11.7 mmol) 5-Chlorpentanon (**49**) in 10 ml abs. Ethanol zugespritzt. Unter Stickstoff wird die Lösung eine Stunde bei 80 °C unter Rückfluß erwärmt. Danach wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in 100 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 40 ml 0.2 N Salzsäure angesäuert. Nach erfolgter Phasentrennung wird die organische Phase verworfen und die wäßrige Phase dreimal mit je 30 ml Methylenchlorid gewaschen. Danach wird die wäßrige Phase mit 2 N Natronlauge basisch gemacht und viermal mit je 30 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet. Das Methylenchlorid wird im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum und im Ölpumpenvakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung mit Methylenchlorid/Methanol 15:1 erhält man 258 mg (1.27 mmol; 11.0 %) eines Regioisomerengemisches (1:1) aus **57** und **59**. Aufgrund der präparativen Unbrauchbarkeit dieser Darstellungsmethode wurde auf eine Auftrennung des Gemisches verzichtet. Die spektroskopischen Daten gelten für das Gemisch aus **57** und **59**.

6-Methoxy-2-Methyl-3H-indol-3-ethanamin (**57**)



57

4-Methoxy-2-Methyl-3H-indol-3-ethanamin (**59**)



59

IR (KBr): $\nu =$ 3391 (s, NH), 3245 (br, NH), 3009 (w, arom. CH), 2934 (w, CH), 1616 (m, NH₂), 1463 (s), 1255 (m), 1201 (w), 1106 (m, C-O), 1032 (m), 825 (m), 736 (w).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 1.84 (br, 2H, -NH₂), 2.32 (s, 1.5H, 10-H), 2.35 (s, 1.5H, 10-H), 2.59 (t, 1H, 12-H, ³J_{12,11} = 6.7 Hz), 2.73 (t, 1H, 12-H, ³J_{12,11} = 6.7 Hz), 2.90 (t, 1H, 11-H, ³J_{11,12} = 6.7 Hz), 3.05 (t, 1H, 11-H, ³J_{11,12} = 6.7 Hz), 3.79 (s, 1.5H, 13-H), 3.84 (s, 1.5H, 13-H), 6.09-7.40 (m, 4H, arom. H), 7.99 (br, 0.5H, 1-H), 8.05 (br, 0.5H, 1-H).

MS (120 °C): m/z (%) = 204 (32) [M⁺], 189 (6), 175 (32), 174 (100), 159 (12), 144 (12), 123 (11), 99 (5), 77 (4).

HRMS (C₁₂H₁₆N₂O): Ber.: 204.1263

Gef.: 204.1263

Elementaranalyse: C₁₂H₁₆N₂O (204.272 g/mol):

Ber.: C: 70.56 % H: 7.89 % N: 13.71 %

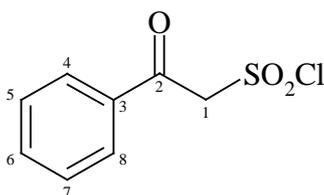
Gef.: C: 70.51 % H: 7.86 % N: 13.71 %

4.2.4. Synthese von Elektrophilen für die diastereoselektive Spirocyclisierung

4.2.4.1. Darstellung von ω -Acetophenonsulfonylchlorid (**60**)^[34]

In einem ausgeheizten 25ml-Zweihalskolben mit Magnetrührkern und Hahn werden unter Stickstoff 5.0 g (32.6 mmol) Schwefeltrioxid-*N,N*-Dimethylformamid-Komplex in 10 ml 1,2-Dichlorethen gelöst. Unter Rühren werden 3.9 g (32.6 mmol) Acetophenon hinzugefügt. Nach Abkühlen der Lösung auf 0 °C wird der Niederschlag abfiltriert und im Exsiccator über Phosphorpentoxid getrocknet. Die weitere Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Umkristallisieren aus Essigsäureethylester. Man erhält 4.3 g (23.5 mmol; 72 %) **60** als gelben, kristallinen Feststoff (Smp. 77 °C; Lit.^[34] 75-78 °C).

*ω -Acetophenonsulfonylchlorid (**60**)*



60

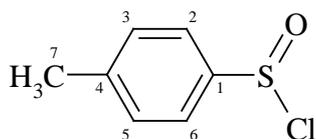
4.2.4.2. Darstellung von *p*-Toluolsulfinsäurechlorid (**62**)^[36]

In einen ausgeheizten 100ml-Zweihalskolben mit Magnetrührkern und Hahn werden unter Stickstoff 34.0 g (290 mmol) frisch destilliertes Thionylchlorid eingebracht. Unter Rühren werden portionsweise 8.6 g (48.3 mmol) wasserfreies Natrium-*p*-toluolsulfinat (**63**) hinzugefügt. Die entstandene Reaktionsmischung wird bei 20 °C zwei Stunden stengelassen. Danach wird das überschüssige Thionylchlorid im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum entfernt. Letzte Spuren des Thionylchlorides werden im Rotationsverdampfer mit zwei 50ml-Portionen abs. Diethylether ausgetrieben. Der Rückstand wird sukzessive in drei 50ml-Portionen abs. Diethylether aufgenommen. Nach Einengen der Suspension auf ca. 30 ml

wird der farblose Niederschlag durch Dekantieren und anschließendes Filtrieren entfernt und verworfen. Nach Entfernen des Diethylethers im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum wird das verbliebene gelbe Öl durch Kugelrohrdestillation gereinigt. Man erhält 8.2 g (43.0 mmol; 89 %) **62** in Form eines gelben Öls (Sdp. ca. 125 °C bei 0.2 mbar).

Das hydrolyseempfindliche Produkt wird unmittelbar nach der Kugelrohrdestillation in 20 ml abs. Methylenchlorid aufgenommen und sofort für die Spirocyclisierung eingesetzt.

p-Toluolsulfinsäurechlorid (**62**)



¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.44 (s, 3H, 7-H), 7.37 (d, 2H, 2-H u. 6-H, ³J = 8.1 Hz), 7.75 (d, 2H, 3-H u. 5-H, ³J = 8.1 Hz)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 21.6 (p, C-7), 123.7 (2t, C-2 u. C-6), 130.0 (2t, C-3 u. C-4), 144.8 (q, C-1 o. C-4), 145.6 (C-1 o. C-4).

4.2.5. Diastereoselektive Spirocyclisierung von 2-Methyltryptamin (44)

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 1a):

2.2 g (12.6 mmol) 2-Methyltryptamin (**44**) werden in einem ausgeheizten 50ml-Zweihalskolben mit Magnetrührkern und Hahn unter Stickstoff in 15 ml abs. Methylenchlorid gelöst und 1 g Molsieb (4Å) hinzugefügt. Unter Rühren wird eine Lösung von 2.25 g (12.6 mmol) frisch hergestelltem Glyoxylsäureester **39** in 10 ml abs. Methylenchlorid zugespritzt. Bei 20 °C wird 24 Stunden gerührt. Nach Zugabe von 3.5 ml (26.5 mmol) 2,4,6-Trimethylpyridin wird die Reaktionslösung auf die angegebene Reaktionstemperatur abgekühlt. Danach wird eine Lösung von 14 mmol Elektrophil in 10 ml abs. Methylenchlorid langsam zugespritzt und für die aufgeführte Zeit bei der angegebenen Reaktionstemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung auf 75 ml 0.5 N Citronensäure gegossen. Nach Abtrennen der organischen Phase wird die wäßrige Phase dreimal mit je 30 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt säulenchromatographisch.

Variation der verwendeten Hilfsbase

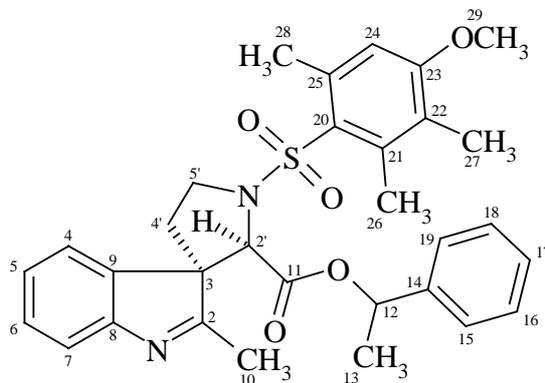
Bei sonst identischen Bedingungen wird 2,4,6-Trimethylpyridin ersetzt durch:

1 b: 2.1 ml (26.5 mmol) Pyridin.

1 c: 3.1 ml (26.5 mmol) 2,6-Lutidin.

1 d: 5.9 ml (26.5 mmol) 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin.

rac-1-Phenylethyl-(2'R, 3S)-1'-[(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-sulfonyl]-2-methylspiro[3H-indol-3,3'-pyrrolidin]-2'-carboxylat (**79**)



rac-**79**

AAV 1a: 3.5 g 4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenylsulfonylchlorid (**66**); 20 °C; 75 Stunden.
 Laufmittel: Diethylether/Petrolether 5:1. Man erhält 6.0 g (11.0 mmol; 87 %) **79** (*de* = 32 %) als gelblichen, amorphen Feststoff (Smp. 90 °C).

AAV 1b: 4.4 g (8.1 mmol; 64 %)

AAV 1c: 5.0 g (9.1 mmol; 72 %)

AAV 1d: 1.9 g (3.4 mmol; 27 %)

UV (CHCl₃): $\nu = 253$ (4.73).

IR (KBr): $\nu = 3010$ (w, arom. CH), 2975 (w, CH), 2938 (w, CH), 1750 (s, Ester-C=O), 1580 (s, arom. C=C), 1561 (m), 1494 (w, arom. C=C), 1459 (m), 1376 (m), 1310 (s, SO₂), 1274 (m, Ester-C–O), 1176 (s, SO₂), 1148 (s, C–O), 1120 (s, Ester-C–O), 1041 (m), 1019 (m), 993 (m), 768 (m), 701 (m), 662 (s), 580 (m).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.62$ (d, 3H, 13-H, ³J_{13,12} = 6.6 Hz), 2.00-2.48 (m, 2H, 4'-H), 2.10 (s, 3H, 27-H), 2.52 (s, 3H, 10-H), 2.64 (s, 3H, 26-H o. 28-H), 2.65 (s, 3H, 26-H o. 28-H), 3.79 (s, 3H, 29-H), 3.75-3.85 (m, 1H, 5'-H), 4.04-4.09 (m, 1H, 5'-H), 4.72 (s, 1H, 2'-H), 5.24 (q, 1H, 12-H, ³J_{12,13} = 6.6 Hz), 6.41 (s, 1H, 24-H), 6.66-7.56 (m, 9H, arom. H).

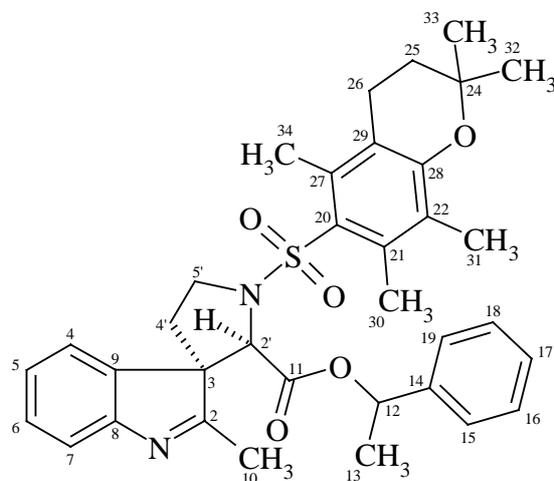
^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta =$ 11.8 (p, C-27), 16.0 (p, C-10), 17.9 (p, C-26), 20.8 (p, C-13), 24.2 (p, C-28), 34.5 (s, C-4'), 48.2 (s, C-5'), 55.3 (p, C-29), 62.6 (t, C-2'), 65.9 (q, C-3), 73.3 (t, C-12), 111.8 (t, C-24), 120.1 (t, C-4), 123.2 (t, C-5), 125.3 (q, C-22), 125.4 (t, C-7), 125.7 (2t, C-16 u. C-18), 126.7 (q, C-25), 127.7 (t, C-17), 128.2 (2t, C-15 u. C-19), 129.0 (t, C-6), 138.2 (q, C-9), 139.9 (q, C-14), 140.4 (q, C-20 o. C-21), 141.0 (q, C-20 o. C-21), 154.6 (q, C-8), 159.8 (q, C-23), 166.8 (q, C-2), 182.0 (q, C-11).

MS (180 °C): m/z (%) = 546 (9) [M^+], 442 (5), 397 (50), 333 (17), 289 (23), 229 (16), 213 (100), 185 (29), 165 (11), 157 (16), 149 (77), 134 (23), 120 (34), 105 (81), 91 (19), 77 (11).

HRMS ($\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$): Ber.: 546.2196
Gef.: 546.2194

Elementaranalyse: $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (546.687 g/mol):
Ber.: C: 68.11 % H: 6.27 % N: 5.12 %
Gef.: C: 68.11 % H: 6.25 % N: 5.11 %

rac-1-Phenylethyl-(2'R, 3S)-1'-[(2,2,5,7,8-pentamethylchroman)-6-sulfonyl]-2-methylspiro[3H-indol-3,3'-pyrrolidin]-2'-carboxylat (**80**)



rac-**80**

AAV 1a: 4.2 g 2,2,5,7,8-Pentamethylchroman-6-sulfonylchlorid (**67**); 20 °C; 70 Stunden.
 Laufmittel: Diethylether/Petrolether 5:1. Man erhält 6.0 g (10.0 mmol; 79 %) **80** (*de* = 34 %) als gelblichen, amorphen Feststoff (Smp. 96 °C).

AAV 1b: 4.5 g (7.4 mmol; 59 %)

AAV 1c: 5.0 g (8.3 mmol; 66 %)

AAV 1d: 1.7 g (2.9 mmol; 23 %)

IR (KBr): $\nu =$ 3007 (w, arom. CH), 2975 (m, CH), 2930 (m, CH), 1758 (m, Ester-C=O), 1580 (m, arom. C=C), 1551 (m), 1454 (m), 1370 (m), 1307 (s, SO₂), 1235 (m, Ester-C–O), 1146 (s, SO₂), 1123 (s, C–O), 1018 (w), 994 (w), 891 (w), 770 (m), 698 (m), 615 (m), 564 (m).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 0.60 (d, 3H, 13-H, ³J_{13,12} = 6.6 Hz), 1.30 (s, 6H, 32-H u. 33-H), 1.80 (t, 2H, 25-H, ³J_{25,26} = 6.1 Hz), 1.91-2.43 (m, 2H, 4'-H), 2.07 (s, 3H, 31-H), 2.52 (s, 3H, 10-H), 2.60 (s, 3H, 30-H o. 34-H), 2.61 (s, 3H, 30-H o.34-H), 2.64 (t, 2H, 26-H, ³J_{26,25} = 6.1 Hz), 3.71-3.92 (m, 1H, 5'-H), 4.03-4.08 (m, 1H, 5'-H), 4.80 (s, 1H, 2'-H), 5.24 (q, 1H, 12-H, ³J_{12,13} = 6.6 Hz), 6.64-7.56 (m, 9H, arom. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 12.2 (p, C-31), 16.0 (p, C-10), 17.3 (p, C-30 o. C-34), 18.3 (p, C-30 o. C-34), 20.8 (p, C-13), 21.4 (s, C-25), 27.7 (2p, C-32 u. C-33), 32.6 (s, C-26), 34.8 (s, C-4'), 48.3 (s, C-5'), 62.6 (t, C-2'), 66.2 (q, C-3), 73.4 (t, C-12), 74.1 (q, C-24), 118.5 (q, C-22), 120.2 (t, C-4), 123.3 (t, C-5), 124.7 (q, C-29), 125.5 (t, C-7), 125.8 (2t, C-16 u. C-18), 126.3 (q, C-27), 127.8 (t, C-17), 128.3 (2t, C-15 u. C-19), 129.0 (t, C-6), 138.3 (q, C-9), 138.3 (q, C-20 o. C-21), 139.8 (q, C-14), 140.5 (q, C-20 o. C-21), 154.7 (q, C-8), 155.4 (q, C-28), 166.9 (q, C-2), 182.1 (q, C-11).

MS (180 °C): m/z (%) = 600 (13) [M^+], 496 (4), 451 (18), 387 (8), 333 (13), 289 (14), 267 (66), 229 (20), 203 (74), 185 (24), 157 (12), 147 (100), 120 (20), 105 (61), 91 (14), 78 (13).

HRMS ($\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$): Ber.: 600.2659

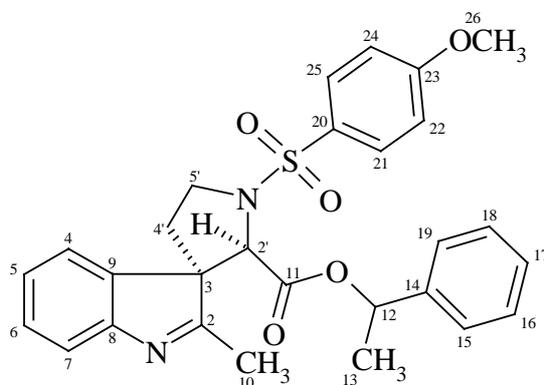
Gef.: 600.2658

Elementaranalyse: $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (600.778 g/mol):

Ber.: C: 69.97 % H: 6.71 % N: 4.66 %

Gef.: C: 69.96 % H: 6.72 % N: 4.66 %

rac-1-Phenylethyl-(2'*R*, 3*S*)-1'-(4-methoxyphenylsulfonyl)-2-methylspiro[3*H*-indol-3,3'-pyrrolidin]-2'-carboxylat (**81**)



rac-**81**

AAV 1a: 2.9 g 4-Methoxybenzolsulfonsäurechlorid (**68**); 20 °C; 70 Stunden. Laufmittel: Diethylether/Petrolether 5:1. Man erhält 4.1 g (8.1 mmol; 64 %) **81** (*de* = 32 %) als farblosen, amorphen Feststoff (Smp. 76 °C).

IR (KBr): $\nu =$ 3032 (w, arom. CH), 2980 (w, CH), 2932 (w, CH), 1740 (s, Ester-C=O), 1596 (s, arom. C=C), 1496 (s, arom. C=C), 1456 (m), 1412 (w), 1328 (m, SO₂), 1308 (m), 1260 (s, Ester-C–O), 1188 (s), 1156 (s, SO₂), 1096 (s, C–O), 1060 (m, Ester-C–O), 1028 (m), 952 (w), 836 (m), 764 (m), 748 (m), 700 (m), 560 (m).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 0.74 (d, 3H, 13-H, ³J_{13,12} = 6.6 Hz), 1.94-2.45 (m, 2H, 4'-H), 2.26 (s, 3H, 10-H), 3.70-4.02 (m, 2H, 5'-H), 3.80 (s, 3H, 26-H), 4.60 (s, 1H, 2'-H), 5.48 (q, 1H, 12-H, ³J_{12,13} = 6.6 Hz), 6.64-7.88 (m, 13H, arom. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 15.8 (p, C-10), 21.1 (p, C-13), 33.6 (s, C-4'), 47.2 (s, C-5'), 55.4 (p, C-26), 63.6 (t, C-2'), 64.8 (q, C-3), 73.8 (t, C-12), 114.1 (2t, C-22 u. C-24), 120.1 (t, C-4), 123.0 (t, C-5), 125.5 (t, C-7), 125.9 (2t, C-16 u. C-18), 127.8 (t, C-17), 128.4 (2t, C-15 u. C-19), 129.1 (t, C-6), 129.6 (2t, C-21 u. C-25), 131.1 (q, C-20), 137.4 (q, C-9), 140.6 (q, C-14), 154.4 (q, C-8), 163.1 (q, C-23), 167.3 (q, C-2), 181.5 (q, C-11).

MS (190 °C): m/z (%) = 504 (17) [M^+], 401 (7), 357 (25), 356 (100), 329 (8), 290 (11), 229 (7), 183 (97), 171 (55), 157 (15), 144 (28), 123 (9), 115 (13), 107 (30), 105 (85), 92 (8), 77 (22).

HRMS ($\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$): Ber.: 504.1719

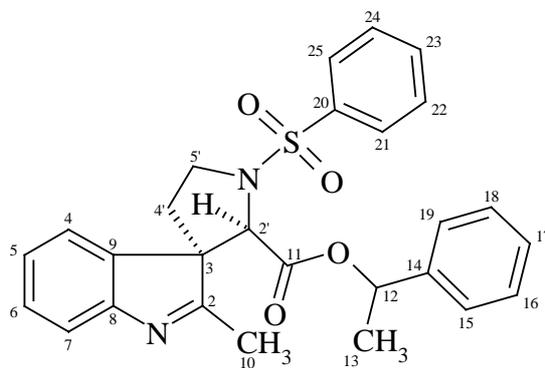
Gef.: 504.1718

Elementaranalyse: $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (504.606 g/mol):

Ber.: C: 66.65 % H: 5.59 % N: 5.55 %

Gef.: C: 66.66 % H: 5.58 % N: 5.55 %

rac-1-Phenylethyl-(2'*R*, 3*S*)-1'-phenylsulfonyl-2-methylspiro[3*H*-indol-3,3'-pyrrolidin]-2'-carboxylat (**82**)



rac-**82**

AAV 1a: 2.5 g Benzolsulfonsäurechlorid (**69**); 0 °C; 96 Stunden. Laufmittel: Diethylether/Petrolether 4:1. Man erhält 3.4 g (7.2 mmol; 57 %) **82** (*de* = 28 %) als farblosen, amorphen Feststoff (Smp. 94 °C).

IR (KBr): $\nu =$ 3032 (w, arom. CH), 2980 (w, CH), 2932 (w, CH), 1740 (s, Ester-C=O), 1608 (w, arom. C=C), 1580 (m, arom. C=C), 1492 (w, arom. C=C), 1448 (m), 1352 (m, SO₂), 1288 (m), 1268 (m, Ester-C-O), 1192 (s), 1164 (s, SO₂), 1100 (m), 1060 (m, Ester-C-O), 1028 (m), 756 (m), 700 (m), 604 (m).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 0.76 (d, 3H, 13-H, ³J_{13,12} = 6.5 Hz), 2.01-2.48 (m, 2H, 4'-H), 2.29 (s, 3H, 10-H), 3.77-3.98 (m, 2H, 5'-H), 4.64 (s, 1H, 2'-H), 5.49 (q, 1H, 12-H, ³J_{12,13} = 6.5 Hz), 6.79-7.99 (m, 14H, arom. H).

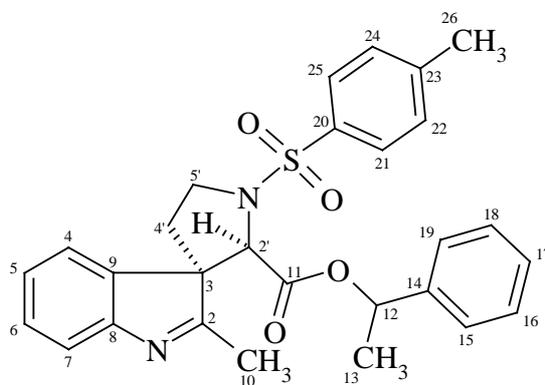
¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 16.0 (p, C-10), 21.1 (p, C-13), 33.7 (s, C-4'), 47.4 (s, C-5'), 63.8 (t, C-2'), 64.9 (q, C-3), 73.9 (t, C-12), 120.3 (t, C-4), 123.0 (t, C-5), 125.6 (t, C-7), 126.0 (2t, C-16 u. C-18), 127.5 (2t, C-22 u. C-24), 128.1 (t, C-17 o. C-23), 128.2 (t, C-17 o. C-23), 128.5 (2t, C-15 u. C-19), 129.0 (2t, C-21 u. C-25), 133.1 (t, C-6), 137.4 (q, C-9), 138.5 (q, C-20), 140.7 (q, C-14), 154.6 (q, C-8), 167.3 (q, C-2), 181.5 (q, C-11).

MS (190 °C): m/z (%) = 474 (5) [M⁺], 370 (3), 325 (35), 289 (2), 229 (2), 183 (100), 156 (16), 144 (10), 115 (10), 105 (46), 95 (4), 77 (19).

HRMS (C₂₇H₂₆N₂O₄S): Ber.: 474.1613
Gef.: 474.1612

Elementaranalyse: C₂₇H₂₆N₂O₄S (474.580 g/mol):
Ber.: C: 68.33 % H: 5.52 % N: 5.90 %
Gef.: C: 68.32 % H: 5.51 % N: 5.89 %

rac-1-Phenylethyl-(2'*R*, 3*S*)-1'-(4-methylphenylsulfonyl)-2-methylspiro[3*H*-indol-3,3'-pyrrolidin]-2'-carboxylat (**83**)



rac-**83**

AAV 1a: 2.7 g *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (**70**); $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$; 72 Stunden. Laufmittel: Diethylether/Petrolether 5:1. Man erhält 3.8 g (7.8 mmol; 62 %) **83** (*de* = 30 %) als farblosen, amorphen Feststoff (Smp. $82\text{ }^{\circ}\text{C}$).

IR (KBr): $\nu =$ 3032 (w, arom. CH), 2980 (w, CH), 2928 (w, CH), 1744 (s, Ester-C=O), 1580 (m, arom. C=C), 1492 (w, arom. C=C), 1456 (m), 1400 (w), 1352 (s, SO₂), 1288 (m), 1236 (m, Ester-C–O), 1188 (s), 1160 (s, SO₂), 1096 (m), 1056 (m, Ester-C–O), 1028 (m), 948 (w), 816 (m), 768 (m), 700 (m), 588 (m), 548 (m).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 0.76 (d, 3H, 13-H, $^3J_{13,12} = 6.6\text{ Hz}$), 2.00-2.47 (m, 2H, 4'-H), 2.29 (s, 3H, 10-H), 2.41 (s, 3H, 26-H), 3.76-3.98 (m, 2H, 5'-H), 4.63 (s, 1H, 2'-H), 5.48 (q, 1H, 12-H, $^3J_{12,13} = 6.6\text{ Hz}$), 6.80-7.88 (m, 13H, arom. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 16.0 (p, C-10), 21.1 (p, C-13), 21.5 (p, C-26), 37.7 (s, C-4'), 47.3 (s, C-5'), 63.7 (t, C-2'), 64.9 (q, C-3), 73.9 (t, C-12), 120.3 (t, C-4), 123.0 (t, C-5), 125.6 (t, C-7), 126.0 (2t, C-16 u. C-18), 127.6 (2t, C-21 u. C-25), 128.0 (t, C-17), 128.5 (2t, C-15 u. C-19), 129.2 (t, C-6), 129.6 (2t, C-22 u. C-26), 135.5 (q, C-20), 137.5 (q, C-9), 140.7 (q, C-14), 143.9 (q, C-23), 154.6 (q, C-8), 167.3 (q, C-2), 181.5 (q, C-11).

MS (180 °C): m/z (%) = 488 (16) [M^+], 385 (9), 340 (60), 290 (7), 229 (6), 185 (16), 184 (24), 183 (100), 157 (19), 144 (15), 115 (13), 105 (47), 91 (30), 77 (9).

HRMS ($\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$): Ber.: 488.1770

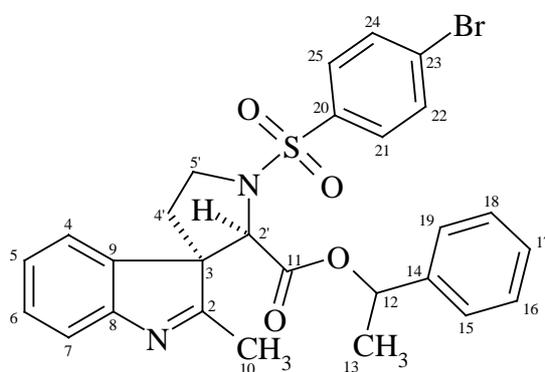
Gef.: 488.1770

Elementaranalyse: $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (488.607 g/mol):

Ber.: C: 68.83 % H: 5.78 % N: 5.73 %

Gef.: C: 68.81 % H: 5.78 % N: 5.72 %

rac-1-Phenylethyl-(2'R, 3S)-1'-(4-bromphenylsulfonyl)-2-methylspiro[3H-indol-3,3'-pyrrolidin]-2'-carboxylat (**84**)



rac-**84**

AAV 1a: 3.6 g 4-Brombenzolsulfonsäurechlorid (**71**); 0 °C; 95 Stunden. Laufmittel: Diethylether/Petrolether 5:1. Man erhält 3.0 g (5.4 mmol; 43 %) **84** (*de* = 20 %) als gelblichen, amorphen Feststoff (Smp. 98 °C).

IR (KBr): $\nu =$ 3032 (w, arom. CH), 2980 (w, CH), 2932 (w, CH), 2340 (w), 1740 (s, Ester-C=O), 1608 (w, arom. C=C), 1572 (m, arom. C=C), 1492 (w, arom. C=C), 1456 (w), 1388 (m), 1352 (m, SO₂), 1276 (m), 1196 (s, Ester-C-O), 1164 (s, SO₂), 1096 (m), 1068 (s, Aryl-Br), 1008 (m), 824 (w), 744 (s), 700 (m), 612 (m).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 0.76 (d, 3H, 13-H, ³J_{13,12} = 6.6 Hz), 2.01-2.31 (m, 2H, 4'-H), 2.40 (s, 3H, 10-H), 3.73-4.02 (m, 2H, 5'-H), 4.68 (s, 1H, 2'-H), 5.46 (q, 1H, 12-H, ³J_{12,13} = 6.6 Hz), 6.81-7.88 (m, 13H, arom. H).

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 16.2 (p, C-10), 21.3 (p, C-13), 33.6 (s, C-4'), 47.2 (s, C-5'), 63.8 (t, C-2'), 64.7 (q, C-3), 74.1 (t, C-12), 120.5 (t, C-4), 122.8 (t, C-5), 125.6 (t, C-7), 126.1 (2t, C-16 u. C-18), 127.8 (q, C-23), 128.1 (t, C-17), 128.6 (2t, C-15 u. C-19), 129.0 (2t, C-21 u. C-25), 129.3 (t, C-6), 132.2 (2t, C-22 u. C-24), 137.2 (q, C-9), 138.7 (q, C-20), 140.7 (q, C-14), 154.6 (q, C-8), 167.4 (q, C-2), 181.5 (q, C-11).

MS (190 °C): m/z (%) = 555 (3) [M⁺+1], 554 (6) [M⁺], 450 (3), 405 (23), 403 (23), 333 (3), 289 (3), 229 (3), 183 (100), 156 (17), 144 (15), 115 (11), 105 (53), 95 (5), 79 (7).

HRMS (C₂₇H₂₅N₂O₄SBr): Ber.: 552.0718

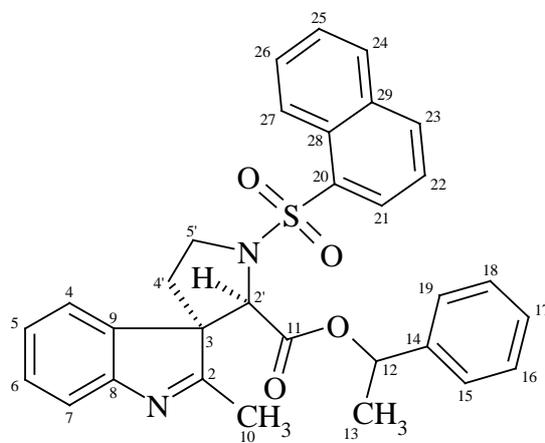
Gef.: 552.0717

Elementaranalyse: C₂₇H₂₅N₂O₄SBr (553.476 g/mol):

Ber.: C: 58.59 % H: 4.55 % N: 5.06 %

Gef.: C: 58.55 % H: 4.55 % N: 5.07 %

rac-1-Phenylethyl-(2'*R*, 3*S*)-1'-(1-naphtylsulfonyl)-2-methylspiro[3*H*-indol-3,3'-pyrrolidin]-2'-carboxylat (**85**)



rac-**85**

AAV 1a: 3.2 g Naphthalin-1-sulfonsäurechlorid (**72**); 0 °C; 90 Stunden. Laufmittel: Diethylether/Petrolether 5:1. Man erhält 3.0 g (5.8 mmol; 46 %) **85** (*de* = 27 %) als gelblichen, amorphen Feststoff (Smp. 84 °C).

IR (KBr): $\nu =$ 3060 (w, arom. CH), 2979 (w, CH), 2931 (w, CH), 1738 (s, Ester-C=O), 1577 (w, arom. C=C), 1507 (w, arom. C=C), 1456 (m), 1326 (m, SO₂), 1200 (m, Ester-C-O), 1161 (s, SO₂), 1135 (w), 1061 (m, Ester-C-O), 1028 (w), 806 (w), 771 (s), 700 (m), 602 (m).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 0.70 (d, 3H, 13-H, ³*J*_{13,12} = 6.6 Hz), 2.01-2.47 (s, 3H, 10-H), 3.85-4.00 (m, 1H, 5'-H), 4.03-4.07 (m, 1H, 5'-H), 4.83 (s, 1H, 2'-H), 5.42 (q, 1H, 12-H, ³*J*_{12,13} = 6.6 Hz), 6.75-8.27 (m, 16H, arom. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 15.9 (p, C-10), 21.0 (p, C-13), 34.2 (s, C-4'), 48.2 (s, C-5'), 63.5 (t, C-2'), 65.3 (q, C-3), 73.8 (t, C-12), 120.3 (t, C-4), 123.1 (t, C-5), 124.0 (t, C-21 o. C-22 o. C-27), 124.1 (t, C-21 o. C-22 o. C-27), 125.2 (t, C-7), 125.5 (q, C-28), 126.0 (2t, C-16 u. C-18), 127.0 (t, C-21 o. C-22 o. C-27), 128.0 (t, C-17 o. C-25), 128.1 (t, C-17 o. C-25), 128.5 (2t, C-15 u. C-19), 128.8 (t, C-24 o. C-26), 129.2 (t, C-6), 130.2 (t, C-24 o. C-26), 134.0 (q, C-29), 134.3 (q, C-20), 134.9 (t, C-23), 137.7 (q, C-9), 140.7 (q, C-14), 154.6 (q, C-8), 167.1 (q, C-2), 181.6 (q, C-11).

MS (240 °C): m/z (%) = 524 (34) [M^+], 420 (3), 345 (5), 322 (8), 286 (5), 241 (5), 218 (13), 200 (20), 168 (10), 157 (6), 144 (12), 127 (34), 105 (100), 79 (7), 77 (10).

HRMS ($\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$): Ber.: 524.1770

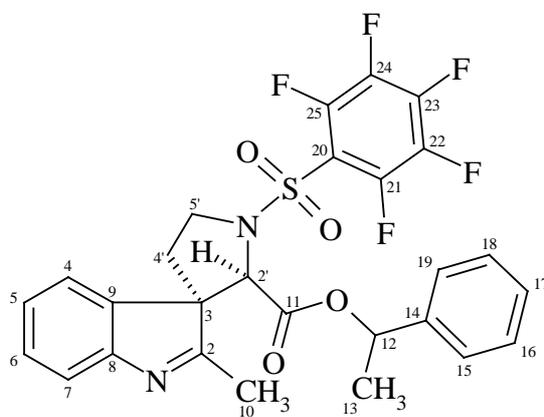
Gef.: 524.1770

Elementaranalyse: $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (524.640 g/mol):

Ber.: C: 70.97 % H: 5.38 % N: 5.34 %

Gef.: C: 70.96 % H: 5.38 % N: 5.35 %

rac-1-Phenylethyl-(2'R, 3S)-1'-(2,3,4,5,6-pentafluorophenylsulfonyl)-2-methylspiro[3H-indol-3,3'-pyrrolidin]-2'-carboxylat (**86**)



rac-**86**

AAV 1a: 3.7 g 2,3,4,5,6-Pentafluorbenzolsulfonsäurechlorid (**73**); $-74\text{ }^{\circ}\text{C}$; 70 Stunden. Laufmittel: Diethylether/Petrolether 5:1. Man erhält 1.0 g (1.8 mmol; 14 %) **86** (*de* = 20 %) als gelbroten, amorphen Feststoff.

IR (KBr): $\nu =$ 3061 (w, arom. CH), 2980 (w, CH), 2931 (w, CH), 1736 (s, C=O), 1610 (w, arom. C=C), 1520 (m), 1498 (s, arom. C=C), 1461 (m), 1171 (s, SO₂), 1101 (m), 1061 (w, Ester-C-O), 1029 (w), 991 (m), 746 (m), 700 (m), 608 (m).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 0.64 (d, 3H, 13-H, $^3J_{13,12} = 6.2\text{ Hz}$), 2.12-2.52 (m, 2H, 4'-H), 2.32 (s, 3H, 10-H), 3.71-4.14 (m, 2H, 5'-H), 4.84 (s, 1H, 2'-H), 5.27 (q, 1H, 12-H, $^3J_{12,13} = 6.2\text{ Hz}$), 6.86-7.54 (m, 9H, arom. H).

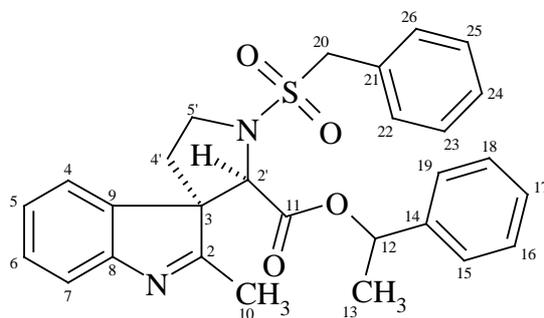
¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 11.5 (p, C-10), 21.8 (p, C-13), 29.9 (s, C-4'), 42.2 (s, C-5'), 68.3 (q, C-3), 69.9 (t, C-2'), 74.9 (t, C-12), 109.2 (q, C-20), 119.6 (t, C-4), 122.5 (t, C-5), 125.8 (t, C-7), 126.1 (2t, C-16 u. C-18), 128.3 (t, C-17), 128.4 (2t, C-15 u. C-19), 129.0 (t, C-6), 132.0 (2q, C-22 u. C-24), 135.1 (q, C-23), 135.5 (q, C-9), 140.0 (q, C-14), 140.2 (2q, C-21 u. C-25), 154.2 (q, C-8), 164.3 (q, C-2), 173.4 (q, C-11).

MS (180 °C): m/z (%) = 564 (1) [M⁺], 460 (3), 415 (2), 220 (1), 205 (3), 183 (8), 157 (3), 144 (8), 121 (100), 120 (23), 106 (16), 105 (14), 79 (25), 77 (14).

HRMS (C₂₇H₂₁N₂O₄SF₅): Ber.: 564.1142
Gef.: 564.1141

Elementaranalyse: C₂₇H₂₁N₂O₄SF₅ (564.531 g/mol):
Ber.: C: 57.45 % H: 3.75 % N: 4.96 %
Gef.: C: 57.42 % H: 3.74 % N: 4.93 %

rac-1-Phenylethyl-(2'*R*, 3*S*)-1'-benzylsulfonyl-2-methylspiro[3*H*-indol-3,3'-pyrrolidin]-2'-carboxylat (**88**)



rac-**88**

AAV 1a: 2.7 g Phenylmethansulfonsäurechlorid (**74**); $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$; 70 Stunden. Laufmittel: Diethylether/Petrolether 5:1. Man erhält 0.8 g (1.8 mmol; 14 %) **88** (*de* = 23 %) als beigen, amorphen Feststoff.

IR (KBr): $\nu =$ 3028 (w, arom. CH), 2987 (w, CH), 2926 (w, CH), 1744 (s, Ester-C=O), 1580 (m, arom. C=C), 1494 (w, arom. C=C), 1455 (m), 1400 (w), 1355 (s, SO₂), 1280 (m), 1234 (m, Ester-C–O), 1188 (s), 1175 (s, SO₂), 1096 (m), 1056 (m, Ester-C–O), 1028 (m), 758 (m), 700 (m), 610 (m), 503 (m).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 0.67 (d, 3H, 13-H, ³*J*_{13,12} = 6.5 Hz), 2.05-2.42 (m, 2H, 4'-H), 2.41 (s, 3H, 10-H), 3.04 (s, 2H, 20-H), 3.62-3.94 (m, 2H, 5'-H), 4.84 (s, 1H, 2'-H), 5.42 (q, 1H, 12-H, ³*J*_{12,13} = 6.1 Hz), 6.96-7.76 (m, 14H, arom. H).

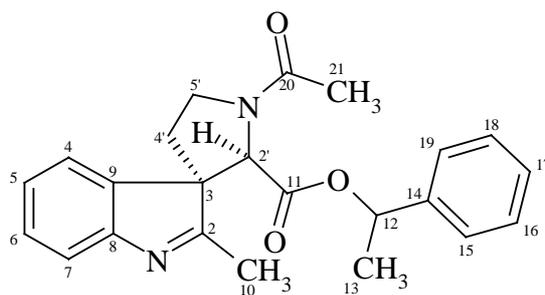
¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 15.5 (p, C-10), 22.2 (p, C-13), 34.3 (s, C-4'), 48.4 (s, C-5'), 53.4 (s, C-20), 64.8 (t, C-2'), 65.7 (q, C-3), 73.4 (t, C-12), 120.5 (t, C-4), 123.0 (t, C-5), 125.8 (2t, C-16 u. C-18 o. C-23 u. C-25), 126.0 (t, C-7), 126.1 (2t, C-16 u. C-18 o. C-23 u. C-25), 128.0 (t, C-17), 128.1 (2t, C-22 u. C-26), 128.4 (q, C-21), 128.5 (2t, C-15 u. C-19), 128.8 (t, C-24), 129.2 (t, C-6), 138.3 (q, C-9), 140.2 (q, C-14), 154.4 (q, C-8), 165.3 (q, C-2), 182.1 (q, C-11).

MS (180 °C): m/z (%) = 488 (2) [M^+], 431 (1), 384 (2), 352 (8), 282 (15), 251 (12), 221 (11), 171 (12), 157 (20), 144 (34), 122 (13), 115 (18), 105 (100), 91 (79), 77 (86).

HRMS ($C_{28}H_{28}N_2O_4S$): Ber.: 488.1770
Gef.: 488.1769

Elementaranalyse: $C_{28}H_{28}N_2O_4S$ (488.607 g/mol):
Ber.: C: 68.83 % H: 5.78 % N: 5.73 %
Gef.: C: 68.80 % H: 5.81 % N: 5.69 %

rac-1-Phenylethyl-(2'*R*, 3*S*)-1'-acetyl-2-methylspiro[3*H*-indol-3,3'-pyrrolidin]-2'-carboxylat
(91)



***rac*-91**

AAV 1a: 1.4 g Essigsäureanhydrid (**76**); -15 °C; 75 Stunden. Laufmittel: Diethylether/Petrolether 10:1. Man erhält 2.5 g (6.6 mmol; 52 %) **91** ($de = 29$ %) als beigen, amorphen Feststoff (Smp. 62 °C).

IR (KBr): $\nu =$ 3032 (w, arom. CH), 2980 (w, CH), 2928 (w, CH), 1744 (s, Ester-C=O), 1656 (s, Amid-C=O), 1572 (m, arom. C=C), 1536 (w), 1496 (w, arom. C=C), 1456 (m), 1408 (s), 1372 (m), 1352 (m), 1272 (w), 1252 (m, Ester-C-O), 1184 (s, C-O), 1060 (m, Ester-C-O), 1028 (w), 992 (w), 860 (w), 700 (m).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.34 (d, 3H, 13-H, ³J_{13,12} = 6.6 Hz), 2.22 (s, 3H, 10-H o. 21-H), 2.30 (s, 3H, 10-H o. 21-H), 2.11-2.55 (m, 2H, 4'-H), 3.93-4.13 (m, 2H, 5'-H), 4.64 (s, 1H, 2'-H), 5.77 (q, 1H, 12-H, ³J_{12,13} = 6.6 Hz), 7.06-7.61 (m, 9H, arom. H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 17.8 (p, C-10), 21.9 (p, C-13 o. C-21), 22.3 (p, C-13 o. C-21), 33.0 (s, C-4'), 46.7 (s, C-5'), 63.9 (q, C-3), 64.5 (t, C-2'), 73.7 (t, C-12), 120.4 (t, C-4), 121.2 (t, C-5), 125.7 (2t, C-16 u. C-18), 126.2 (t, C-7), 127.8 (t, C-17), 128.3 (2t, C-15 u. C-19), 128.8 (t, C-6), 140.6 (q, C-9 o. C-14), 141.5 (q, C-9 o. C-14), 153.5 (q, C-8), 168.0 (q, C-2), 169.7 (q, C-20), 179.7 (q, C-11).

MS (140 °C): *m/z* (%) = 377(5) [M⁺+1], 376 (17) [M⁺], 317 (3), 272 (91), 255 (3), 227 (38), 213 (42), 200 (7), 185 (90), 169 (12), 157 (41), 144 (59), 128 (4), 115 (21), 105 (100), 91 (4), 77 (11).

HRMS (C₂₃H₂₄N₂O₃): Ber.: 376.1787

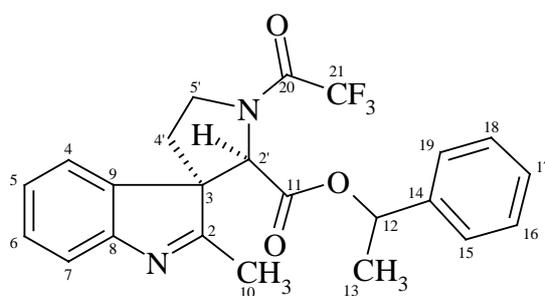
Gef.: 376.1786

Elementaranalyse: C₂₃H₂₄N₂O₃ (376.455 g/mol):

Ber.: C: 73.38 % H: 6.43 % N: 7.44 %

Gef.: C: 73.38 % H: 6.44 % N: 7.42 %

rac-1-Phenylethyl-(2'R, 3S)-1'-trifluoracetyl-2-methylspiro[3H-indol-3,3'-pyrrolidin]-2'-carboxylat (92)



rac-92

AAV 1a: 2.9 g Trifluoressigsäureanhydrid (**77**); $-74\text{ }^{\circ}\text{C}$; 71 Stunden. Laufmittel: Diethylether/Petrolether 10:1. Man erhält 2.3 g (5.3 mmol; 42 %) **92** ($de = 26\%$) als gelbroten, amorphen Feststoff (Smp. $79\text{ }^{\circ}\text{C}$).

IR (KBr): $\nu =$ 3033 (w, arom. CH), 2981 (w, CH), 2932 (w, CH), 1746 (s, Ester-C=O), 1698 (s, Amid-C=O), 1577 (m, arom. C=C), 1495 (w, arom. C=C), 1458 (m), 1375 (m), 1305 (w), 1239 (m, Ester-C-O), 1206 (w), 1184 (s, C-O), 1060 (m, Ester-C-O), 1029 (w), 993 (w), 862 (w), 760 (m), 699 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 1.50 (d, 3H, 13-H, $^3J_{13,12} = 6.5\text{ Hz}$), 2.08-2.64 (m, 2H, 4'-H), 2.28 (s, 3H, 10-H), 3.85-4.20 (m, 2H, 5'-H), 4.64 (s, 1H, 2'-H), 5.89 (q, 1H, 12-H, $^3J_{12,13} = 6.5\text{ Hz}$), 6.99-7.70 (m, 9H, arom. H).

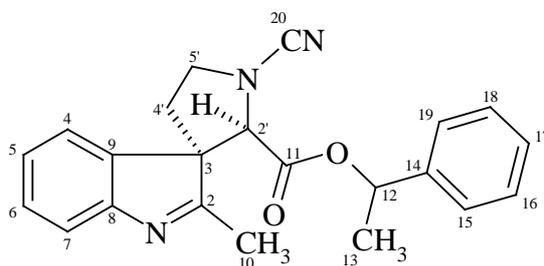
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 17.3 (p, C-10), 21.8 (p, C-13), 33.2 (s, C-4'), 45.8 (s, C-5'), 62.7 (q, C-3), 65.8 (t, C-2'), 73.8 (t, C-12), 114.1 (q, C-21), 120.7 (t, C-4), 123.0 (t, C-5), 125.5 (t, C-7), 126.3 (2t, C-16 u. C-18), 128.1 (t, C-17), 128.5 (2t, C-15 u. C-19), 128.8 (t, C-6), 140.7 (q, C-14), 141.0 (q, C-9), 153.4 (q, C-8), 156.5 (q, C-20), 167.0 (q, C-2), 178.5 (q, C-11).

MS ($150\text{ }^{\circ}\text{C}$): m/z (%) = 430 (9) [M^+], 326 (14), 282 (10), 213 (6), 200 (8), 183 (5), 157 (11), 144 (21), 115 (11), 105 (100), 79 (5), 77 (5).

HRMS ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_3$): Ber.: 430.1504
Gef.: 430.1504

Elementaranalyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_3$ (430.425 g/mol):
Ber.: C: 64.18 % H: 4.92 % N: 6.51 %
Gef.: C: 64.14 % H: 4.89 % N: 6.50 %

rac-1-Phenylethyl-(2'R, 3S)-1'-cyano-2-methylspiro[3H-indol-3,3'-pyrrolidin]-2'-carboxylat
(**93**)



rac-**93**

AAV 1a: 1.5 g Bromcyan (**78**); $-74\text{ }^{\circ}\text{C}$; 92 Stunden. Laufmittel: Diethylether/Petrolether 5:1.
Man erhält 3.3 g (9.2 mmol; 73 %) **93** (*de* = 34 %) als farblosen, amorphen Feststoff.
(Smp. $68\text{ }^{\circ}\text{C}$)

IR (KBr): $\nu = 3032$ (w, arom. CH), 2980 (w, CH), 2932 (w, CH), 2220 (vs, $\text{C}\equiv\text{N}$), 1752 (s, Ester-C=O), 1580 (m, arom. C=C), 1496 (w, arom. C=C), 1456 (m), 1376 (w), 1348 (m), 1320 (w), 1248 (m), 1204 (s, Ester-C-O), 1140 (s, C-O), 1060 (m, Ester-C-O), 1028 (w), 1004 (w), 768 (m), 700 (m), 540 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.66$ (d, 3H, 13-H, $^3J_{13,12} = 6.1$ Hz), 2.01-2.56 (m, 2H, 4'-H), 2.43 (s, 3H, 10-H), 3.89-3.95 (m, 1H, 5'-H), 4.04-4.11 (m, 1H, 5'-H), 4.59 (s, 1H, 2'-H), 5.49 (q, 1H, 12-H, $^3J_{12,13} = 6.1$ Hz), 6.82-7.61 (m, 9H, arom. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 15.6$ (p, C-10), 20.6 (p, C-13), 33.3 (s, C-4'), 50.1 (s, C-5'), 64.4 (q, C-3), 65.0 (t, C-2'), 74.6 (t, C-12), 115.0 (q, C-20), 120.4 (t, C-4), 122.7 (t, C-5), 125.9 (t, C-7), 126.0 (2t, C-16 u. C-18), 128.2 (t, C-17), 128.5 (2t, C-15 u. C-19), 129.4 (t, C-6), 137.8 (q, C-9), 139.9 (q, C-14), 154.3 (q, C-8), 165.1 (q, C-2), 179.5 (q, C-11).

MS (150 °C): m/z (%) = 360 (3) [$M^{+}+1$], 359 (13) [M^{+}], 255 (7), 210 (100), 183 (7), 157 (6), 128 (3), 115 (11), 105 (65), 89 (2), 77 (6).

HRMS ($C_{22}H_{21}N_3O_2$): Ber.: 359.1634
Gef.: 359.1634

Elementaranalyse: $C_{22}H_{21}N_3O_2$ (359.428 g/mol):
Ber.: C: 73.52 % H: 5.89 % N: 11.69 %
Gef.: C: 73.49 % H: 5.90 % N: 11.68 %

4.2.5.1. Weitere Spirocyclisierungsversuche

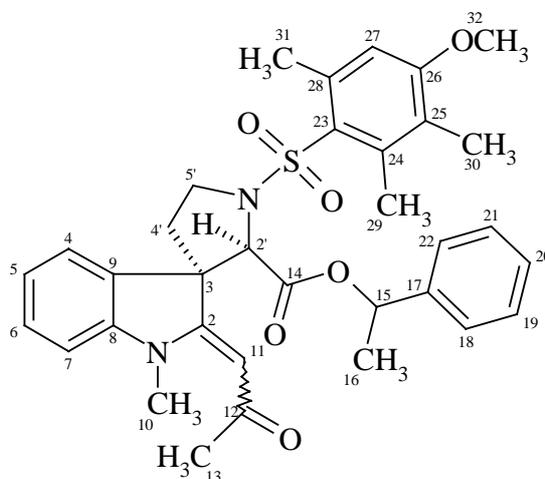
Bei der Verwendung von Trifluormethansulfonsäureanhydrid (**75**) [AAV 1a: 3.9 g (14 mmol) **75**; -74 °C; 75 Stunden], ω -Acetophenonsulfonylchlorid (**60**) [AAV 1a: 3.1 g (14 mmol) **60**; -74 °C bzw. 0 °C; 70 Stunden] oder *p*-Toluolsulfinsäurechlorid (**62**) [AAV 1a: 2.4 g (14 mmol) **62**; 0 °C; 90 Stunden] als Elektrophil werden jeweils komplexe Produktgemische erhalten. Spirocyclisierungsprodukte können nicht isoliert werden.

4.2.6. N(1)-Methylierung und C(10)-Acetylierung der Spiroindolenine

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 2):

In einem ausgeheizten 150ml-Dreihalskolben mit Magnetrührkern, Innenthermometer und Hahn werden 4.2 mmol Sulfonsäure-, Carbonsäure- bzw. Cyanamid in 40 ml abs. Nitromethan und 20 ml abs. Methylenchlorid unter Stickstoff gelöst. Bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden unter Rühren 1 g Molsieb sowie in 10 Portionen insgesamt 930 mg (6.3 mmol) Trimethyloxoniumtetrafluoroborat hinzugefügt. Bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird eine Stunde gerührt. Sämtliche Operationen der folgenden Aufarbeitung des oxidationsempfindlichen Zwischenproduktes erfolgen unter Schutzgasatmosphäre. Zunächst wird auf 80 ml desoxygenierte ges. Natriumcarbonatlösung gegossen. Nach der Phasentrennung wird die wäßrige Phase dreimal mit je 70 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Kaliumcarbonat getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum und im Ölpumpenvakuum entfernt. Der Rückstand wird in 80 ml abs. Methylenchlorid gelöst. Bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden unter Stickstoff zunächst 2.65 ml (20 mmol) 2,4,6-Trimethylpyridin und dann 0.4 ml (4.4 mmol) Acetylchlorid langsam zugespritzt. Danach wird 70 Stunden bei $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung auf 150 ml 0.5 N Citronensäure gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum und im Ölpumpenvakuum entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt säulenchromatographisch.

rac-1-Phenylethyl-(2'*R*, 3*S*)-1,2-dihydro-1'-[(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-sulfonyl]-1-methyl-2-(2-oxopropyliden)-spiro[3*H*-indol-3,3'-pyrrolidin]-2'-carboxylat (**100**)



rac-**100**

AAV 2: 2.3 g **79**; Laufmittel: Essigsäureethylester/Petrolether 1:1. Man erhält 2.2 g (3.7 mmol; 87 %) **100** in Form eines gelblichen amorphen Feststoffes (Smp. 88 °C).

UV (EtOH): $\nu = 243$ (4.38), 304 (3.86), 357 (4.30).

IR (KBr): $\nu = 3008$ (w, arom. CH), 2975 (w, CH), 2938 (w, CH), 1761 (m, Ester-C=O), 1653 (m, C=O), 1585 (m, arom. C=C), 1545 (s, C=C), 1490 (s), 1464 (m), 1351 (m, SO₂), 1309 (s), 1179 (s, SO₂), 1143 (s, C–O), 1119 (s, C–O), 1029 (m, Ester-C–O), 948 (m), 751 (m), 699 (m), 668 (m), 586 (w), 548 (w).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.75$ (d, 3H, 16-H, ³J_{16,15} = 6.5 Hz), 2.03-2.40 (m, 2H, 4'-H), 2.14 (s, 3H, 30-H), 2.28 (s, 3H, 13-H), 2.64 (s, 3H, 29-H o. 31-H), 2.72 (s, 3H, 29-H o. 31-H), 3.19 (s, 3H, 10-H), 3.66-3.84 (m, 1H, 5'-H), 3.80 (s, 3H, 32-H), 4.10-4.23 (m, 1H, 5'-H), 4.67 (s, 1H, 2'-H), 5.26(q, 1H, 15-H, ³J_{15,16} = 6.5 Hz), 5.56 (s, 0.5H, (Z)-11-H), 6.05 (s, 0.5H, (E)-11-H), 6.30-7.27 (m, 9H, arom. H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 11.9 (p, C-30), 18.2 (p, C-29), 21.3 (p, C-16), 24.5 (p, C-31), 29.6 (p, C-13), 31.8 (p, C-10), 33.4 (s, C-4'), 48.0 (s, C-5'), 55.2 (p, C-32), 60.5 (q, C-3), 64.3 (t, C-2'), 72.2 (t, C-15), 95.2 (t, C-11), 107.2 (t, C-7), 111.7 (t, C-27), 121.9 (t, C-5), 124.6 (t, C-4), 125.2 (q, C-25), 125.6 (2t, C-19 u. C-21), 126.4 (t, C-6), 127.4 (t, C-20), 128.1 (2t, C-18 u. C-22), 129.3 (q, C-28), 132.2 (q, C-9), 139.7 (q, C-23 o. C-24), 140.5 (q, C-23 o. C-24), 141.0 (q, C-17), 143.9 (q, C-8), 159.2 (q, C-26), 163.5 (q, C-2), 167.5 (q, C-14), 193.9 (q, C-12).

MS (230 °C): m/z (%) = 602 (7) [M⁺], 453 (5), 410 (11), 389 (74), 345 (14), 285 (51), 241 (53), 214 (19), 198 (62), 170 (27), 149 (11), 119 (13), 105 (100), 91 (16), 78 (15).

HRMS (C₃₄H₃₈N₂O₆S): Ber.: 602.24548

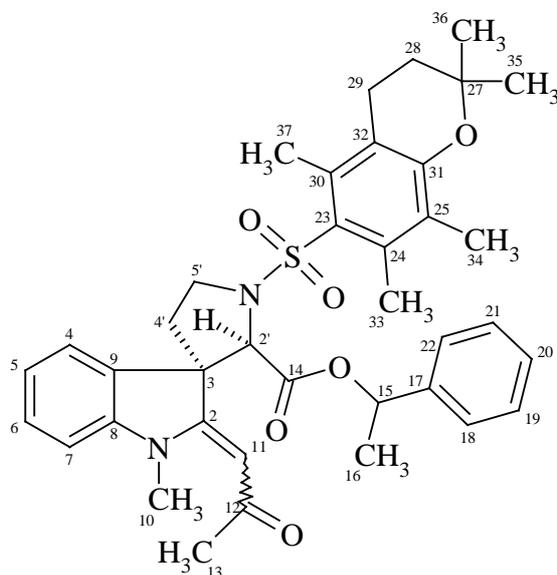
Gef.: 602.24526

Elementaranalyse: C₃₄H₃₈N₂O₆S (602.751 g/mol):

Ber.: C: 67.75 % H: 6.35 % N: 4.65 %

Gef.: C: 67.74 % H: 6.35 % N: 4.64 %

rac-1-Phenylethyl-(2'R, 3S)-1,2-dihydro-1'-[(2,2,5,7,8-pentamethylchroman)-6-sulfonyl]-1-methyl-2-(2-oxopropyliden)-spiro[3H-indol-3,3'-pyrrolidin]-2'-carboxylat (**101**)



rac-**101**

AAV 2: 2.5 g **80**; Laufmittel: Essigsäureethylester/Petrolether 1:1. Man erhält 1.8 g (2.8 mmol; 67 %) **101** in Form eines gelblichen amorphen Feststoffes (Smp. 95 °C).

IR (KBr): $\nu =$ 3006 (w, arom. CH), 2975 (w, CH), 2930 (w, CH), 1767 (m, Ester-C=O), 1655 (m, C=O), 1585 (m, arom. C=C), 1542 (s, C=C), 1457 (m), 1346 (m, SO₂), 1308 (s), 1145 (s, C–O), 1119 (s, C–O), 1018 (m, Ester-C–O), 946 (m), 754 (m), 696 (m), 616 (m), 566 (w), 544 (w).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 0.75 (d, 3H, 16-H, ³J_{16,15} = 6.5 Hz), 1.30 (s, 6H, 35-H u. 36-H), 1.79 (t, 2H, 28-H, ³J_{28,29} = 6.2 Hz), 1.98-2.41 (m, 2H, 4'-H), 2.10 (s, 3H, 34-H), 2.28 (s, 3H, 13-H), 2.61 (s, 3H, 33-H o. 37-H), 2.64 (t, 2H, 29-H, ³J_{29,28} = 6.2 Hz), 2.67 (s, 3H, 33-H o. 37-H), 3.19 (s, 3H, 10-H), 3.65-3.74 (m, 1H, 5'-H), 4.08-4.20 (m, 1H, 5'-H), 4.76 (s, 1H, 2'-H), 5.28 (q, 1H, 15-H, ³J_{15,16} = 6.5 Hz), 5.56 (s, 0.5H, (Z)-11-H), 6.09 (s, 0.5H, (E)-11-H), 6.33-7.31 (m, 9H, arom. H).

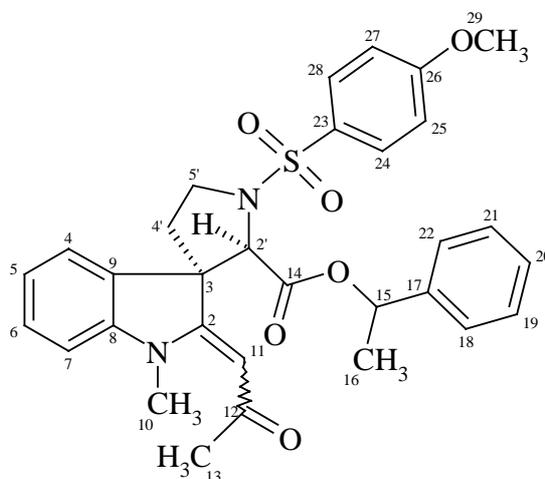
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 12.1 (p, C-34), 17.6 (p, C-33 o. C-37), 18.6 (p, C-33 o. C-37), 21.3 (p, C-16), 21.4 (s, C-25), 26.6 (2p, C-35 u. C-36), 29.7 (p, C-13), 31.8 (p, C-10), 32.7 (s, C-26), 33.4 (s, C-4'), 47.8 (s, C-5'), 60.6 (q, C-3), 64.1 (t, C-2'), 72.3 (t, C-15), 73.8 (q, C-27), 95.3 (t, C-11), 107.1 (t, C-7), 118.0 (q, C-25), 121.9 (t, C-5), 124.2 (q, C-32), 124.9 (t, C-4), 125.7 (2t, C-19 u. C-21), 126.4 (t, C-6), 127.5 (t, C-20), 128.1 (2t, C-18 u. C-22), 132.2 (q, C-9), 137.9 (q, C-30), 138.2 (q, C-23 o. C-24), 138.4 (q, C-23 o. C-24), 141.1 (q, C-17), 143.9 (q, C-8), 154.7 (q, C-31), 163.4 (q, C-2), 167.6 (q, C-14), 193.9 (q, C-12).

MS (240 °C): m/z (%) = 656 (6) [M^+], 507 (5), 464 (8), 389 (100), 345 (24), 285 (93), 267 (7), 241 (74), 225 (24), 212 (20), 198 (70), 184 (16), 170 (30), 147 (44), 119 (13), 105 (75), 77 (10).

HRMS ($\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$): Ber.: 656.2921
Gef.: 656.2920

Elementaranalyse: $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (656.842 g/mol):
Ber.: C: 69.49 % H: 6.75 % N: 4.26 %
Gef.: C: 69.48 % H: 6.73 % N: 4.27 %

rac-1-Phenylethyl-(2'*R*, 3*S*)-1,2-dihydro-1'-(4-methoxyphenylsulfonyl)-1-methyl-2-(2-oxopropyliden)-spiro[3*H*-indol-3,3'-pyrrolidin]-2'-carboxylat (**102**)



rac-**102**

AAV 2: 2.1 g **81**; Laufmittel: Essigsäureethylester/Petrolether 1:1. Man erhält 1.7 g (3.0 mmol; 72 %) **102** in Form eines gelblichen amorphen Feststoffes.

IR (KBr): $\nu =$ 3032 (w, arom. CH), 2976 (w, CH), 2948 (w, CH), 1756 (m, Ester-C=O), 1720 (w), 1652 (m, C=O), 1596 (m, arom. C=C), 1544 (vs, C=C), 1492 (s), 1460 (m), 1400 (w), 1352 (s, SO₂), 1332 (m), 1260 (s, Ester-C-O), 1184 (s, SO₂), 1156 (vs, C-O), 1108 (s, C-O), 1060 (m, Ester-C-O), 1028 (m), 948 (m), 804 (m), 668 (m).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 0.74 (d, 3H, 16-H, ³J_{16,15} = 6.5 Hz), 1.62-2.00 (m, 2H, 4'-H), 2.22 (s, 3H, 13-H), 3.21 (s, 3H, 10-H), 3.33-3.51 (m, 1H, 5'-H), 3.61-3.86 (m, 1H, 5'-H), 3.87 (s, 3H, 29-H), 3.94 (s, 1H, 2'-H), 5.44 (q, 1H, 15-H, ³J_{15,16} = 6.5 Hz), 5.53 (s, 0.5H, (Z)-11-H), 5.94 (s, 0.5H, (E)-11-H), 6.71-7.31 (m, 13H, arom. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 21.1 (p, C-16), 29.7 (p, C-13), 31.9 (p, C-10), 34.5 (s, C-4'), 47.5 (s, C-5'), 55.4 (p, C-29), 59.4 (q, C-3), 65.7 (t, C-2'), 72.7 (t, C-15), 94.9 (t, C-11), 107.3 (t, C-7), 113.8 (2t, C-25 u. C-27), 122.0 (t, C-5), 124.3 (t, C-4), 125.7 (2t, C-19 u. C-21), 127.5 (t, C-6), 128.1 (t, C-20), 128.2 (2t, C-18 u. C-22), 130.6 (2t, C-24 u. C-28), 131.6 (q, C-23), 132.4 (q, C-9), 141.1 (q, C-17), 144.1 (q, C-8), 162.8 (q, C-2 o. C-26), 163.9 (q, C-2 o. C-26), 168.6 (q, C-14), 193.9 (q, C-12).

MS (210 °C): m/z (%) = 560 (7) [M^+], 412 (6), 390 (100), 368 (17), 345 (15), 285 (33), 241 (47), 225 (9), 214 (19), 198 (70), 184 (17), 170 (25), 144 (9), 123 (5), 105 (94), 91 (7), 77 (15).

HRMS ($\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$): Ber.: 560.1981

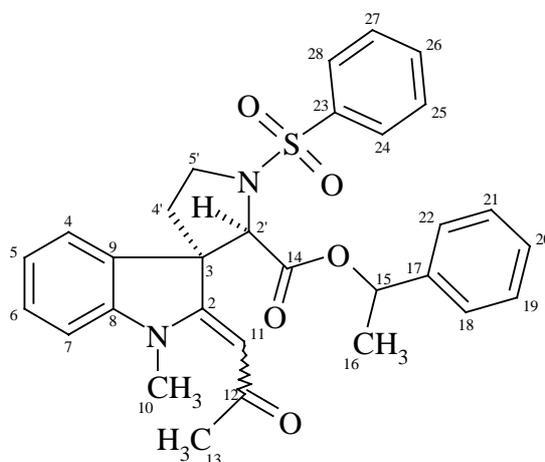
Gef.: 560.1981

Elementaranalyse: $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (560.670 g/mol):

Ber.: C: 66.41 % H: 5.75 % N: 5.00 %

Gef.: C: 66.42 % H: 5.73 % N: 4.98 %

rac-1-Phenylethyl-(2'R, 3S)-1,2-dihydro-1'-phenylsulfonyl-1-methyl-2-(2-oxopropyliden)-spiro[3H-indol-3,3'-pyrrolidin]-2'-carboxylat (**103**)



rac-**103**

AAV 2: 2.0 g **82**; Laufmittel: Essigsäureethylester/Petrolether 1:2. Man erhält 1.4 g (2.6 mmol; 62 %) **103** in Form eines gelblichen amorphen Feststoffes (Smp. 84 °C).

IR (KBr): $\nu =$ 3060 (w, arom. CH), 2976 (w, CH), 2952 (w, CH), 2928 (w, CH), 1756 (m, Ester-C=O), 1720 (w), 1652 (m, C=O), 1612 (w, arom. C=C), 1544 (vs, C=C), 1492 (s), 1444 (m), 1400 (w), 1352 (s, SO₂), 1332 (m), 1292 (m), 1184 (s), 1160 (s, SO₂), 1108 (s, C–O), 1060 (m, Ester-C–O), 1028 (m), 948 (m), 696 (m).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 0.74 (d, 3H, 16-H, ³J_{16,15} = 6.5 Hz), 1.60-2.07 (m, 2H, 4'-H), 2.22 (s, 3H, 13-H), 3.22 (s, 3H, 10-H), 3.30-3.50 (m, 1H, 5'-H), 3.61-3.79 (m, 1H, 5'-H), 3.97 (s, 1H, 2'-H), 5.44 (q, 1H, 15-H, ³J_{15,16} = 6.5 Hz), 5.54 (s, 0.5H, (Z)-11-H), 5.97 (s, 0.5H, (E)-11-H), 6.71-7.31 (m, 14H, arom. H).

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 21.1 (p, C-16), 29.7 (p, C-13), 31.9 (p, C-10), 34.7 (s, C-4'), 47.7 (s, C-5'), 59.4 (q, C-3), 65.9 (t, C-2'), 72.8 (t, C-15), 94.9 (t, C-11), 107.4 (t, C-7), 122.0 (t, C-5), 124.2 (t, C-4), 125.4 (2t, C-19 u. C-21), 126.4 (t, C-6), 128.2 (2t, C-18 u. C-22 o. C-25 u. C-27), 128.3 (2t, C-18 u. C-22 o. C-25 u. C-27), 128.6 (2t, C-24 u. C-28), 128.8 (t, C-20), 132.3 (q, C-9), 132.5 (t, C-26), 139.9 (q, C-23), 141.0 (q, C-17), 144.1 (q, C-8), 163.9 (q, C-2), 168.5 (q, C-14), 193.9 (q, C-12).

MS (180 °C): m/z (%) = 530 (7) [M⁺], 390 (100), 345 (12), 338 (15), 285 (32), 241 (46), 225 (9), 214 (18), 198 (65), 184 (14), 170 (25), 157 (8), 105 (98), 77 (19).

HRMS (C₃₀H₃₀N₂O₅S): Ber.: 530.1876

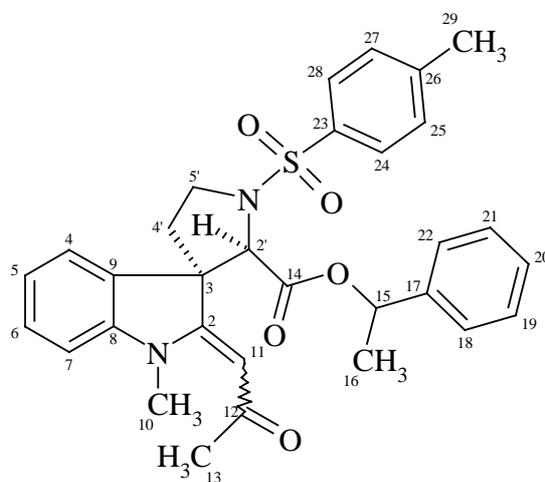
Gef.: 530.1876

Elementaranalyse: C₃₀H₃₀N₂O₅S (530.644 g/mol):

Ber.: C: 67.90 % H: 5.70 % N: 5.28 %

Gef.: C: 67.90 % H: 5.72 % N: 5.25 %

rac-1-Phenylethyl-(2'*R*, 3*S*)-1,2-dihydro-1'-(4-methylphenylsulfonyl)-1-methyl-2-(2-oxopropyliden)-spiro[3*H*-indol-3,3'-pyrrolidin]-2'-carboxylat (**104**)



rac-**104**

AAV 2: 2.1 g **83**; Laufmittel: Essigsäureethylester/Petrolether 1:1. Man erhält 1.7 g (3.2 mmol; 75 %) **104** in Form eines gelblichen amorphen Feststoffes (Smp. 101 °C).

IR (KBr): $\nu =$ 3061 (w, arom. CH), 2952 (w, CH), 1758 (m, Ester-C=O), 1654 (m, C=O), 1598 (w, arom. C=C), 1543 (vs, C=C), 1491 (s), 1461 (w), 1351 (m, SO₂), 1186 (m), 1159 (s, SO₂), 1109 (m, C–O), 1029 (w, Ester-C–O), 949 (m), 815 (w), 752 (m), 700 (m), 667 (m), 595 (m), 546 (w).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.75 (d, 3H, 16-H, ³J_{16,15} = 6.6 Hz), 1.63-2.09 (m, 2H, 4'-H), 2.22 (s, 3H, 13-H), 2.44 (s, 3H, 29-H), 3.21 (s, 3H, 10-H), 3.37-3.50 (m, 1H, 5'-H), 3.62-3.91 (m, 1H, 5'-H), 3.96 (s, 1H, 2'-H), 5.44 (q, 1H, 15-H, ³J_{15,16} = 6.6 Hz), 5.53 (0.5H, (Z)-11-H), 5.95 (s, 0.5H, (E)-11-H), 6.71-7.88 (m, 13H, arom. H).

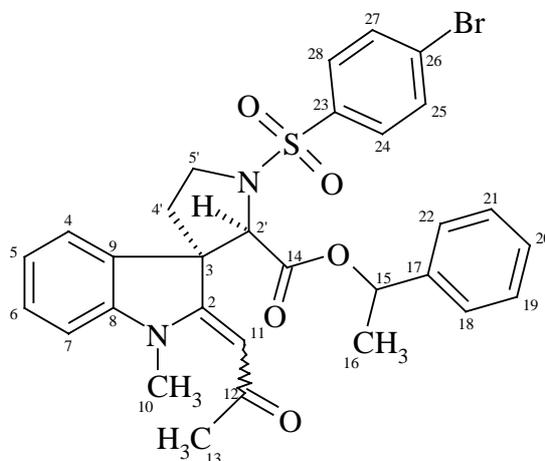
¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 21.1 (p, C-16), 21.5 (p, C-24), 29.7 (p, C-13), 31.9 (p, C-10), 34.5 (s, C-4'), 47.6 (s, C-5'), 59.4 (q, C-3), 65.8 (t, C-2'), 72.7 (t, C-15), 94.9 (t, C-11), 107.3 (t, C-7), 122.0 (t, C-5), 124.3 (t, C-4), 125.7 (2t, C-19 u. C-21), 127.5 (t, C-6), 128.1 (t, C-20), 128.2 (2t, C-24 u. C-28), 128.4 (2t, C-18 u. C-22), 129.3 (2t, C-25 u. C-27), 132.3 (q, C-9), 136.9 (q, C-23), 141.1 (q, C-17), 143.1 (q, C-8 o. C-26), 144.0 (q, C-8 o. C-26), 163.9 (q, C-2), 168.5 (q, C-14), 193.9 (q, C-12).

MS (180 °C): *m/z* (%) = 544 (8) [M⁺], 395 (6), 389 (100), 352 (18), 345 (13), 286 (36), 241 (52), 214 (19), 198 (83), 183 (12), 170 (26), 158 (8), 144 (8), 105 (96), 92 (16), 77 (10).

HRMS (C₃₁H₃₂N₂O₅S): Ber.: 544.2032
Gef.: 544.2031

Elementaranalyse: C₃₁H₃₂N₂O₅S (544.671 g/mol):
Ber.: C: 68.36 % H: 5.92 % N: 5.14 %
Gef.: C: 68.34 % H: 5.93 % N: 5.14 %

rac-1-Phenylethyl-(2'*R*, 3*S*)-1,2-dihydro-1'-(4-bromphenylsulfonyl)-1-methyl-2-(2-oxopropyliden)-spiro[3*H*-indol-3,3'-pyrrolidin]-2'-carboxylat (**105**)



rac-**105**

AAV 2: 2.3 g **84**; Laufmittel: Essigsäureethylester/Petrolether 1:1. Man erhält 1.6 g (2.6 mmol; 63 %) **105** in Form eines gelblichen amorphen Feststoffes (Smp. 92 °C).

IR (KBr): $\nu =$ 3032 (w, arom. CH), 2976 (w, CH), 2952 (w, CH), 2928 (w, CH), 1756 (m, Ester-C=O), 1724 (m), 1652 (m, C=O), 1612 (w, arom. C=C), 1544 (vs, C=C), 1492 (s), 1460 (m), 1388 (m), 1352 (s, SO₂), 1292 (w), 1188 (s), 1164 (s, SO₂), 1108 (s, C–O), 1068 (m, Aryl-Br), 1028 (m, Ester-C–O), 1008 (m), 948 (m), 740 (m), 700 (m).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 0.73 (d, 3H, 16-H, ³J_{16,15} = 6.4 Hz), 1.63-1.80 (m, 2H, 4'-H), 2.22 (s, 3H, 13-H), 3.23 (s, 3H, 10-H), 3.32-3.51 (m, 1H, 5'-H), 3.62-3.80 (m, 1H, 5'-H), 3.99 (s, 1H, 2'-H), 5.43 (q, 1H, 15-H, ³J_{15,16} = 6.4 Hz), 5.54 (0.5H, (Z)-11-H), 5.93 (s, 0.5H, (E)-11-H), 6.73-7.70 (m, 13H, arom. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 21.0 (p, C-16), 29.7 (p, C-13), 31.9 (p, C-10), 34.7 (s, C-4'), 47.8 (s, C-5'), 59.3 (q, C-3), 66.1 (t, C-2'), 72.9 (t, C-15), 94.9 (t, C-11), 107.4 (t, C-7), 122.0 (t, C-5), 124.1 (t, C-4), 125.6 (2t, C-19 u. C-21), 127.5 (q, C-26), 127.6 (t, C-6), 128.3 (2t, C-18 u. C-22), 128.9 (t, C-20), 130.0 (2t, C-24 u. C-28), 131.9 (2t, C-25 u. C-27), 132.3 (q, C-9), 138.9 (q, C-23), 140.9 (q, C-17), 144.1 (q, C-8), 163.9 (q, C-2), 168.4 (q, C-14), 194.0 (q, C-12).

MS (210 °C): m/z (%) = 610 (4) [M^++2], 608 (4) [M^+], 461 (5), 459 (5), 419 (7), 389 (100), 345 (16), 302 (4), 285 (35), 241 (41), 225 (8), 214 (18), 198 (61), 184 (11), 170 (20), 158 (7), 128 (5), 105 (80), 91 (5), 77 (8).

HRMS ($\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5\text{SBr}$): Ber.: 608.0981

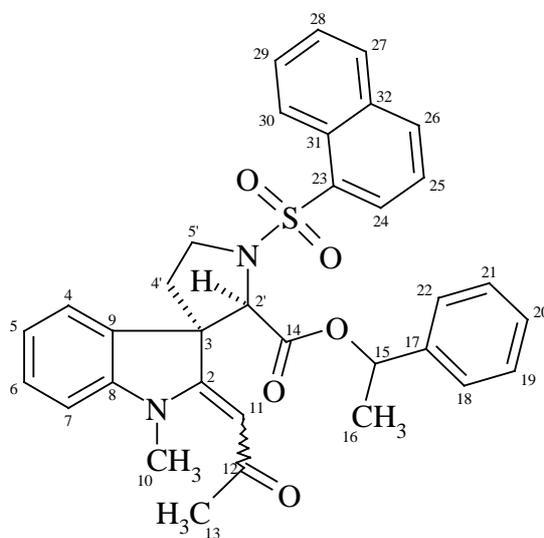
Gef.: 608.0980

Elementaranalyse: $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5\text{SBr}$ (609.540 g/mol):

Ber.: C: 59.12 % H: 4.80 % N: 4.60 %

Gef.: C: 59.14 % H: 4.79 % N: 4.59 %

rac-1-Phenylethyl-(2'R, 3S)-1,2-dihydro-1'-(1-naphtylsulfonyl)-1-methyl-2-(2-oxopropyliden)-spiro[3H-indol-3,3'-pyrrolidin]-2'-carboxylat (**106**)



rac-**106**

AAV 2: 2.2 g **85**; Laufmittel: Essigsäureethylester/Petrolether 1:3. Man erhält 1.3 g (2.2 mmol; 53 %) **106** in Form eines gelblichen amorphen Feststoffes (Smp. 90 °C).

IR (KBr): $\nu =$ 3056 (w, arom. CH), 2977 (w, CH), 1758 (s, Ester-C=O), 1654 (m, C=O), 1543 (vs, C=C), 1491 (s, arom. C=C), 1350 (s, SO₂), 1187 (s), 1136 (m, SO₂), 1108 (m, C-O), 1028 (m, Ester-C-O), 949 (m), 802 (w), 771 (m), 699 (m).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 0.72 (d, 3H, 16-H, ³J_{16,15} = 6.4 Hz), 1.73-2.04 (m, 2H, 4'-H), 2.19 (s, 3H, 13-H), 3.19 (s, 3H, 10-H), 3.42-3.55 (m, 1H, 5'-H), 3.69-3.82 (m, 1H, 5'-H), 4.26 (s, 1H, 2'-H), 5.42 (q, 1H, 15-H, ³J_{15,16} = 6.4 Hz), 5.53 (s, 0.5H, (Z)-11-H), 6.14 (s, 0.5H, (E)-11-H), 6.70-8.48 (m, 16H, arom. H).

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 21.2 (p, C-16), 29.7 (p, C-13), 31.7 (p, C-10), 34.5 (s, C-4'), 48.8 (s, C-5'), 59.9 (q, C-3), 65.4 (t, C-2'), 72.5 (t, C-15), 95.0 (t, C-11), 107.3 (t, C-7), 122.0 (t, C-5), 124.1 (t, C-4), 124.3 (t, C-24 o. C-25 o. C-30), 125.7 (2t, C-19 u. C-21), 125.7 (t, C-24 o. C-25 o. C-30), 126.5 (t, C-6), 127.5 (t, C-24 o. C-25 o. C-30), 127.8 (t, C-28), 128.2 (2t, C-18 u. C-22), 128.5 (t, C-20), 128.8 (t, C-27 o. C-29), 129.2 (q, C-31), 129.6 (t, C-27 o. C-29), 132.3 (q, C-9), 133.9 (t, C-26), 134.3 (q, C-32), 135.7 (q, C-23), 141.0 (q, C-17), 144.1 (q, C-8), 163.8 (q, C-2), 168.1 (q, C-14), 193.9 (q, C-12).

MS (210 °C): m/z (%) = 580 (5) [M⁺], 431 (4), 389 (100), 345 (11), 285 (25), 241 (29), 214 (11), 198 (37), 170 (13), 143 (3), 121 (11), 105 (54), 77 (8), 69 (5).

HRMS (C₃₄H₃₂N₂O₅S): Ber.: 580.2032

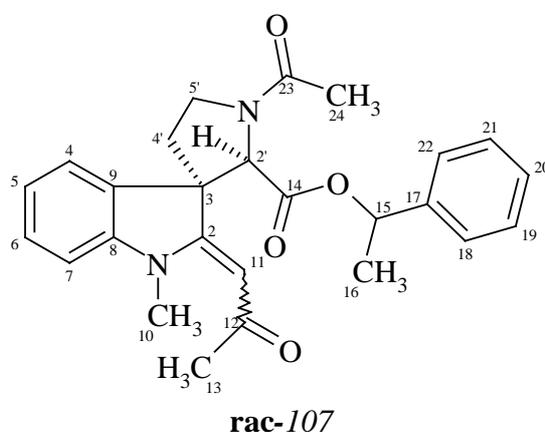
Gef.: 580.2032

Elementaranalyse: C₃₄H₃₂N₂O₅S (580.704 g/mol):

Ber.: C: 70.32 % H: 5.55 % N: 4.82 %

Gef.: C: 70.33 % H: 5.55 % N: 4.80 %

rac-1-Phenylethyl-(2'R, 3S)-1,2-dihydro-1'-acetyl-1-methyl-2-(2-oxopropyliden)-spiro[3H-indol-3,3'-pyrrolidin]-2'-carboxylat (**107**)



AAV 2: 1.6 g **91**; Laufmittel: Essigsäureethylester/Petrolether 2:1. Man erhält 945 mg (2.2 mmol; 52 %) **107** in Form eines gelblichen amorphen Feststoffes (Smp. 80 °C).

IR (KBr): $\nu =$ 3032 (w, arom. CH), 2978 (m, CH), 1743 (s, C=O), 1657 (s, Amid-C=O), 1556 (vs, C=C), 1492 (m, arom. C=C), 1406 (s), 1352 (m), 1305 (w), 1103 (m), 1064 (m, Ester-C-O), 1028 (w), 962 (m), 752 (m), 700 (m), 596 (w).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 1.45 (d, 3H, 16-H, ³J_{16,15} = 6.6 Hz), 1.77-2.41 (m, 2H, 4'-H), 2.14 (s, 3H, 24-H), 2.21 (s, 3H, 13-H), 3.45 (s, 3H, 10-H), 3.93-4.10 (m, 2H, 5'-H), 4.61 (s, 1H, 2'-H), 5.07 (s, 0.5H, (Z)-11-H), 5.24 (s, 0.5H, (E)-11-H), 5.85 (q, 1H, 15-H, ³J_{15,16} = 6.6 Hz), 6.89-7.34 (m, 9H, arom. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 22.2 (p, C-16 o. C-24), 22.4 (p, C-16 o. C-24), 31.3 (p, C-13), 36.4 (p, C-10), 38.5 (s, C-4'), 46.5 (s, C-5'), 57.7 (q, C-3), 68.6 (t, C-2'), 73.5 (t, C-15), 95.0 (t, C-11), 108.8 (t, C-7), 121.7 (t, C-5), 122.7 (t, C-4), 125.5 (2t, C-19 u. C-21), 126.0 (t, C-6), 128.5 (2t, C-18 u. C-22), 128.7 (t, C-20), 134.8 (q, C-9), 141.0 (q, C-17), 146.0 (q, C-8), 160.0 (q, C-2), 168.3 (q, C-14), 169.7 (q, C-23), 193.1 (q, C-12).

MS (210 °C): m/z (%) = 432 (9) [M^+], 389 (100), 345 (13), 285 (32), 241 (47), 214 (8), 198 (32), 170 (21), 149 (7), 120 (11), 105 (83), 91 (9), 77 (8), 69 (5).

HRMS ($\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$): Ber.: 432.2049

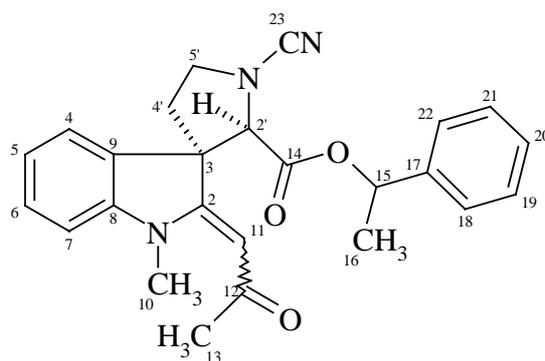
Gef.: 432.2048

Elementaranalyse: $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ (432.524 g/mol):

Ber.: C: 72.20 % H: 6.53 % N: 6.48 %

Gef.: C: 72.18 % H: 6.51 % N: 6.50 %

rac-1-Phenylethyl-(2'R, 3S)-1,2-dihydro-1'-cyano-1-methyl-2-(2-oxopropyliden)-spiro[3H-indol-3,3'-pyrrolidin]-2'-carboxylat (**108**)



rac-**108**

AAV 2: 1.5 g **93**; Laufmittel: Essigsäureethylester/Petrolether 1:1. Man erhält 960 mg (2.3 mmol; 55 %) **108** in Form eines gelblichen amorphen Feststoffes (Smp. 80 °C).

IR (KBr): $\nu =$ 3006 (w, arom. CH), 2973 (w, CH), 2930 (w, CH), 2218 (s, C \equiv N), 1749 (s, Ester-C=O), 1650 (m, C=O), 1541 (vs, C=C), 1490 (m), 1461 (w), 1352 (m), 1185 (s), 1108 (m, C-O), 1061 (w, Ester-C-O), 1027 (w), 949 (m), 753 (m), 700 (m), 592 (w), 542 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): $\delta =$ 0.78 (d, 3H, 16-H, $^3J_{16,15} = 6.4$ Hz), 1.83-2.05 (m, 2H, 4'-H), 2.24 (s, 3H, 13-H), 3.24 (s, 3H, 10-H), 3.25-3.45 (m, 1H, 5'-H), 3.90-4.13 (m, 1H, 5'-H), 3.99 (s, 1H, 2'-H), 5.47 (q, 1H, 15-H, $^3J_{15,16} = 6.4$ Hz), 5.55 (0.5H, (Z)-11-H), 5.68 (s, 0.5H, (E)-11-H), 6.76-7.31 (m, 9H, arom. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃): $\delta =$ 21.0 (p, C-16), 29.8 (p, C-13), 31.9 (p, C-10), 34.5 (s, C-4'), 50.7 (s, C-5'), 58.1 (q, C-3), 65.9 (t, C-2'), 73.4 (t, C-15), 95.8 (t, C-11), 107.6 (t, C-7), 115.7 (q, C-23), 122.7 (t, C-5), 123.3 (t, C-4), 125.8 (2t, C-19 u. C-21), 126.5 (t, C-6), 127.9 (t, C-20), 128.4 (2t, C-18 u. C-22), 132.8 (q, C-9), 140.5 (q, C-17), 144.0 (q, C-8), 164.0 (q, C-2), 166.5 (q, C-14), 194.7 (q, C-12).

MS (180 °C): m/z (%) = 415 (18) [M⁺], 372 (5), 310 (100), 268 (31), 266 (37), 242 (6), 224 (42), 213 (36), 198 (26), 183 (12), 170 (16), 157 (4), 144 (8), 115 (5), 105 (62), 91 (3), 79 (8), 77 (9).

HRMS (C₂₅H₂₅N₃O₃): Ber.: 415.1896
Gef.: 415.1896

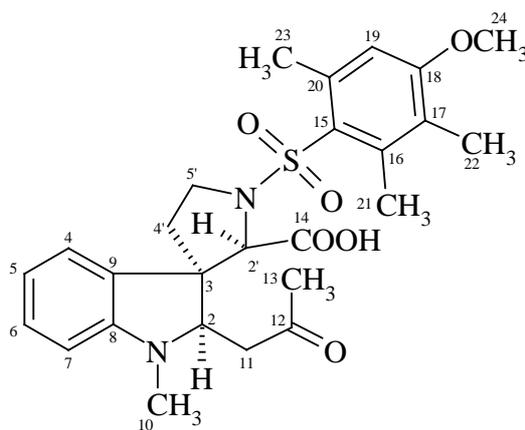
Elementaranalyse: C₂₅H₂₅N₃O₃ (415.496 g/mol):
Ber.: C: 72.27 % H: 6.06 % N: 6.74 %
Gef.: C: 72.27 % H: 6.05 % N: 6.75 %

4.2.7. Palladiumkatalysierte Hydrierung der 1-Phenylethylester

Allgemeine Arbeitsvorschrift 3 (AAV 3):

In einem 100ml-Kolben werden 1.8 mmol 1-Phenylethylester in 60 ml Methanol/Essigsäureethylester 1:1 gelöst. Nach Zugabe von 2.1 g Palladium auf Bariumsulfat (5 %, Degussa, Typ E 50 N/D) wird in einer Hydrierapparatur 3 Stunden bei 20 °C hydriert. Zur Aufarbeitung wird der Katalysator über Kieselgur abgetrennt und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum und im Ölpumpenvakuum entfernt.

rac-(2*R*, 2'*R*, 3*R*)-1,2-Dihydro-1'-[(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-sulfonyl]-1-methyl-2-(2-oxopropyl)-spiro[3*H*-indol-3,3'-pyrrolidin]-2'-carbonsäure (**110**)



rac-**110**

AAV 3: 1.1 g **99**. Man erhält 883 mg (1.8 mmol; 98 %) **110** als amorphen Feststoff (Smp. 118 °C).

UV (EtOH): $\nu = 249 (4.22), 287 (3.46)$.

IR (KBr): $\nu =$ 3428 (br, OH), 3010 (w, arom. CH), 2943 (m, CH), 1718 (s, C=O), 1607 (m, Arom. C=C), 1584 (m, arom. C=C), 1559 (m), 1484 (m), 1466 (m), 1379 (m, SO₂), 1307 (s), 1272 (m), 1178 (s, SO₂), 1146 (s), 1119 (s, C–O), 1025 (m), 915 (w), 842 (w), 756 (m), 657 (m), 548 (m).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 2.13 (s, 3H, 13-H), 2.19-2.40 (m, 2H, 4'-H), 2.24 (s, 3H, 22-H), 2.54 (s, 3H, 21-H o. 23-H), 2.57 (s, 3H, 21-H o. 23-H), 2.66 (s, 3H, 10-H), 2.87 (dd, 1H, 11-H, $J = 19.1$ Hz, $J = 5.6$ Hz), 3.21 (dd, 1H, 11-H, $J = 19.2$ Hz, $J = 4.7$ Hz), 3.47-3.55 (m, 1H, 2-H), 3.71-3.86 (m, 2H, 5'-H), 3.82 (s, 3H, 24-H), 4.46 (s, 1H, 2'-H), 6.50-7.27 (m, 4H, 4-H u. 5-H u. 6-H u. 7-H), 6.57 (s, 1H, 19-H).

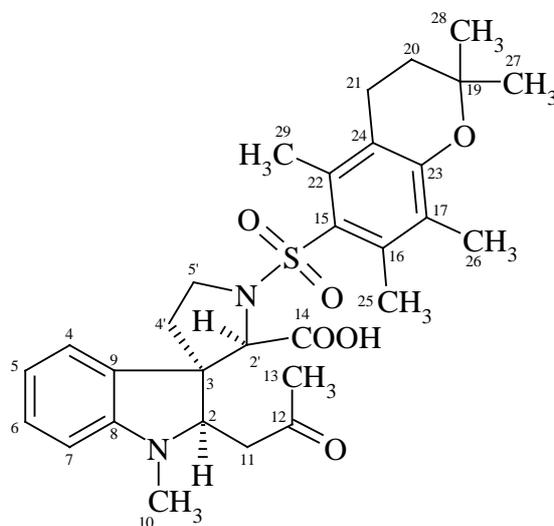
¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 12.0 (p, C-22), 18.3 (p, C-21), 24.7 (p, C-23), 30.5 (p, C-13), 34.3 (p, C-10), 34.7 (s, C-4'), 41.5 (s, C-11), 47.1 (s, C-5'), 55.5 (p, C-24), 57.1 (q, C-3), 62.5 (t, C-2'), 72.1 (t, C-2), 108.7 (t, C-7), 112.1 (t, C-19), 119.1 (t, C-5), 123.4 (t, C-4), 125.3 (q, C-17), 128.0 (q, C-9 o. C-20), 128.8 (q, C-9 o. C-20), 129.3 (t, C-6), 139.7 (q, C-15 o. C-16), 140.4 (q, C-15 o. C-16), 152.8 (q, C-8), 159.8 (q, C-18), 173.4 (q, C-14), 206.9 (q, C-12).

MS (200 °C): m/z (%) = 500 (14) [M⁺], 449 (6), 398 (20), 287 (45), 269 (54), 243 (11), 214 (57), 200 (100), 184 (65), 172 (17), 158 (58), 144 (39), 119 (14), 91 (26), 77 (9).

HRMS (C₂₆H₃₂N₂O₆S): Ber.: 500.1984
Gef.: 500.1983

Elementaranalyse: C₂₆H₃₂N₂O₆S (500.615 g/mol):
Ber.: C: 62.38 % H: 6.44 % N: 5.60 %
Gef.: C: 62.37 % H: 6.43 % N: 5.60 %

rac-(2*R*, 2'*R*, 3*R*)-1,2-Dihydro-1'-[(2,2,5,7,8-pentamethylchroman)-6-sulfonyl]-1-methyl-2-(2-oxopropyl)-spiro[3*H*-indol-3,3'-pyrrolidin]-2'-carbonsäure (**111**)



rac-**111**

AAV 3: 1.2 g **100**. Man erhält 968 mg (1.7 mmol; 97 %) **111** als amorphen Feststoff.

IR (KBr): $\nu =$ 3423 (br, OH), 3008 (w, arom. CH), 2941 (m, CH), 1717 (m, C=O), 1605 (m, arom. C=C), 1586 (m, arom. C=C), 1554 (s), 1458 (m), 1368 (m, SO₂), 1306 (s), 1144 (s), 1120 (s, C–O), 1016 (m), 916 (w), 844 (w), 696 (m), 760 (m), 628 (w), 545 (w).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 1.30 (s, 6H, 27-H u. 28-H), 1.81 (t, 2H, 20-H, ³J_{20,21} = 6.6 Hz), 2.11 (s, 3H, 13-H), 2.13-2.40 (m, 2H, 4'-H), 2.22 (s, 3H, 26-H), 2.55 (s, 6H, 25-H u. 29-H), 2.63 (t, 2H, 21-H, ³J_{21,20} = 6.6 Hz), 2.67 (s, 3H, 10-H), 2.90 (dd, 1H, 11-H, J = 19.2 Hz, J = 5.9 Hz), 3.23 (dd, 1H, 11-H, J = 19.2 Hz, J = 4.8 Hz), 3.46-3.55 (m, 1H, 2-H), 3.72-3.79 (m, 2H, 5'-H), 4.54 (s, 1H, 2'-H), 6.50-7.14 (m, 4H, 4-H u. 5-H u. 6-H u. 7-H).

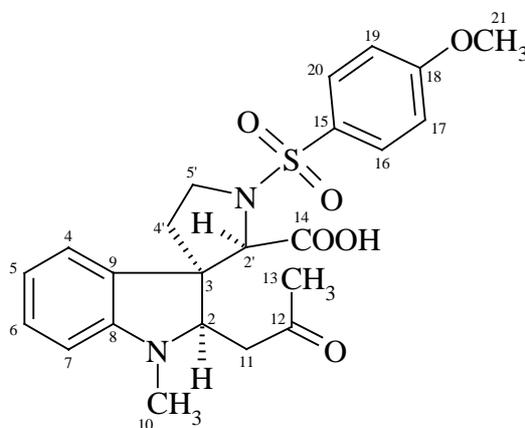
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 12.3 (p, C-26), 17.6 (p, C-25 o. C-29), 18.7 (p, C-25 o. C-29), 21.5 (s, C-20), 26.7 (2p, C-27 u. C-28), 30.5 (p, C-13), 32.7 (s, C-21), 34.4 (p, C-10), 35.1 (s, C-4'), 41.8 (s, C-11), 47.0 (s, C-5'), 57.0 (q, C-3), 62.9 (t, C-2'), 72.1 (t, C-2), 74.1 (q, C-19), 108.5 (t, C-7), 118.5 (t, C-5), 119.0 (q, C-17), 123.7 (t, C-4), 124.7 (q, C-24), 127.8 (q, C-22), 128.4 (q, C-9), 129.2 (t, C-6), 137.7 (q, C-15 o. C-16), 137.8 (q, C-15 o. C-16), 152.9 (q, C-8), 155.0 (q, C-23), 173.2 (q, C-14), 206.9 (q, C-12).

MS (240 °C): m/z (%) = 554 (5) [M^+], 503 (4), 452 (4), 287 (39), 269 (28), 243 (11), 214 (50), 200 (100), 185 (25), 158 (44), 147 (37), 119 (15), 105 (13), 91 (15), 77 (10).

HRMS ($\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$): Ber.: 554.2456
Gef.: 554.2455

Elementaranalyse: $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (554.707 g/mol):
Ber.: C: 64.96 % H: 6.90 % N: 5.05 %
Gef.: C: 64.95 % H: 6.87 % N: 5.06 %

rac-(2*R*, 2'*R*, 3*R*)-1,2-Dihydro-1'-(4-methoxyphenylsulfonyl)-1-methyl-2-(2-oxopropyl)-spiro[3*H*-indol-3,3'-pyrrolidin]-2'-carbonsäure (**112**)



rac-**112**

AAV 3: 1.0 g **101**. Man erhält 809 mg (1.8 mmol; 98 %) **112** als amorphen Feststoff (Smp. 126 °C).

IR (KBr): $\nu =$ 3411 (br), 3012 (w, arom. CH), 2947 (m, CH), 1719 (m, C=O), 1596 (s, arom. C=C), 1497 (m), 1341 (m, SO₂), 1261 (m), 1158 (s, SO₂), 1095 (w, C-O), 1026 (w), 837 (w), 755 (m), 674 (m), 559 (m).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 2.23-2.69 (m, 2H, 4'-H), 2.23 (s, 3H, 13-H), 2.56 (s, 3H, 10-H), 2.68-2.86 (m, 2H, 11-H), 3.22-3.40 (m, 1H, 2-H), 3.54-3.81 (m, 2H, 5'-H), 3.85 (s, 3H, 21-H), 4.52 (s, 1H, 2'-H), 6.82-7.91 (m, 8H, arom. H).

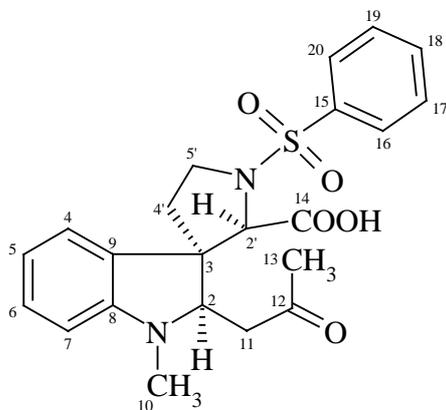
¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 30.5 (p, C-13), 34.3 (p, C-10), 34.6 (s, C-4'), 41.4 (s, C-11), 45.9 (s, C-5'), 55.6 (p, C-21), 56.3 (q, C-3), 63.6 (t, C-2'), 72.5 (t, C-2), 108.8 (t, C-7), 114.2 (2t, C-17 u. C-19), 119.1 (t, C-5), 123.5 (t, C-4), 128.5 (q, C-9), 129.3 (t, C-6), 129.5 (2t, C-16 u. C-20), 130.1 (q, C-15), 152.9 (q, C-8), 163.1 (q, C-18), 173.6 (q, C-14), 206.7 (q, C-12).

MS (210 °C): m/z (%) = 458 (15) [M⁺], 440 (14), 407 (17), 356 (9), 287 (29), 241 (10), 214 (40), 200 (100), 184 (23), 172 (15), 158 (44), 144 (34), 121 (26), 97 (6), 82 (13), 77 (13).

HRMS (C₂₃H₂₆N₂O₆S): Ber.: 458.1512
Gef.: 458.1512

Elementaranalyse: C₂₃H₂₆N₂O₆S (458.535 g/mol):
Ber.: C: 60.25 % H: 5.72 % N: 6.11 %
Gef.: C: 60.23 % H: 5.74 % N: 6.10 %

rac-(2*R*, 2'*R*, 3*R*)-1,2-Dihydro-1'-phenylsulfonyl-1-methyl-2-(2-oxopropyl)-spiro[3*H*-indol-3,3'-pyrrolidin]-2'-carbonsäure (**113**)



rac-**113**

AAV 3: 955 mg **102**. Man erhält 740 mg (1.7 mmol; 96 %) **113** als amorphen Feststoff. (Smp. 110 °C)

IR (KBr): $\nu =$ 3434 (br), 3060 (w, arom. CH), 2957 (w, CH), 1719 (s, C=O), 1607 (m, arom. C=C), 1542 (m), 1486 (m), 1447 (w), 1343 (m, SO₂), 1164 (vs, SO₂), 1113 (w), 1053 (w), 997 (w), 950 (w), 756 (s), 724 (m), 691 (m), 615 (s), 571 (m).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 2.13-2.43 (m, 2H, 4'-H), 2.20 (s, 3H, 13-H), 2.56 (s, 3H, 10-H), 2.68-2.86 (m, 2H, 11-H), 3.22-3.40 (m, 1H, 2-H), 3.54-3.81 (m, 2H, 5'-H), 4.52 (s, 1H, 2'-H), 6.54-7.71 (m, 9H, arom. H).

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 30.5 (p, C-13), 34.4 (s, C-4'), 34.5 (p, C-10), 41.3 (s, C-11), 46.1 (s, C-5'), 56.4 (q, C-3), 63.2 (t, C-2'), 72.6 (t, C-2), 109.0 (t, C-7), 119.2 (t, C-5), 123.3 (t, C-4), 127.7 (2t, C-17 u. C-19), 127.9 (q, C-9), 128.2 (t, C-18), 128.5 (2t, C-16 u. C-20), 129.7 (t, C-6), 138.4 (q, C-15), 152.9 (q, C-8), 173.3 (q, C-14), 206.6 (q, C-12).

MS (180 °C): m/z (%) = 428 (2) [M⁺], 377 (2), 325 (2), 288 (100), 273 (26), 242 (2), 214 (4), 200 (7), 158 (5), 144 (4), 105 (4), 77 (4).

HRMS (C₂₂H₂₄N₂O₅S): Ber.: 428.1406

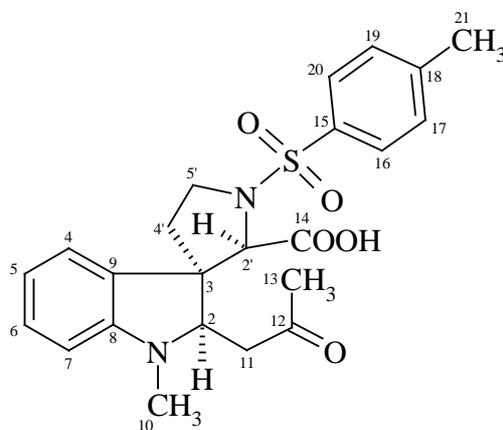
Gef.: 428.1405

Elementaranalyse: C₂₂H₂₄N₂O₅S (428.509 g/mol):

Ber.: C: 61.67 % H: 5.65 % N: 6.54 %

Gef.: C: 61.67 % H: 5.63 % N: 6.55 %

rac-(2*R*, 2'*R*, 3*R*)-1,2-Dihydro-1'-(4-methylphenylsulfonyl)-1-methyl-2-(2-oxopropyl)-spiro[3*H*-indol-3,3'-pyrrolidin]-2'-carbonsäure (**114**)



rac-**114**

AAV 3: 980 mg **103**. Man erhält 757 mg (1.7 mmol; 95 %) **114** als amorphen Feststoff. (Smp. 116 °C)

IR (KBr): $\nu =$ 3428 (br), 3048 (w, arom. CH), 2952 (m, CH), 2928 (m, CH), 1720 (s, C=O), 1604 (m, arom. C=C), 1544 (w), 1484 (s), 1452 (m), 1344 (s, SO₂), 1272 (m), 1224 (m), 1160 (vs, SO₂), 1116 (s), 1092 (s), 1052 (m), 948 (w), 848 (w), 756 (m), 668 (s), 548 (s).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 2.13-2.43 (m, 2H, 4'-H), 2.20 (s, 3H, 13-H), 2.42 (s, 3H, 21-H), 2.56 (s, 3H, 10-H), 2.68-2.86 (m, 2H, 11-H), 3.22-3.40 (m, 1H, 2-H), 3.54-3.81 (m, 2H, 5'-H), 4.52 (s, 1H, 2'-H), 6.54-7.71 (m, 8H, arom. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 21.5 (p, C-21), 30.4 (p, C-13), 34.3 (p, C-10), 34.4 (s, C-4'), 41.3 (s, C-11), 45.8 (s, C-5'), 56.3 (q, C-3), 63.3 (t, C-2'), 72.4 (t, C-2), 108.9 (t, C-7), 119.1 (t, C-5), 123.2 (t, C-4), 127.2 (2t, C-16 u. C-20), 128.2 (q, C-9), 129.4 (t, C-6), 129.7 (2t, C-17 u. C-19), 135.4 (q, C-15), 143.9 (q, C-18), 152.8 (q, C-8), 173.9 (q, C-14), 206.6 (q, C-12).

MS (110 °C): m/z (%) = 442 (4) [M^+], 391 (6), 287 (25), 243 (2), 214 (36), 200 (100), 185 (12), 158 (9), 144 (8), 91 (6), 77 (2).

HRMS ($\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$): Ber.: 442.1563

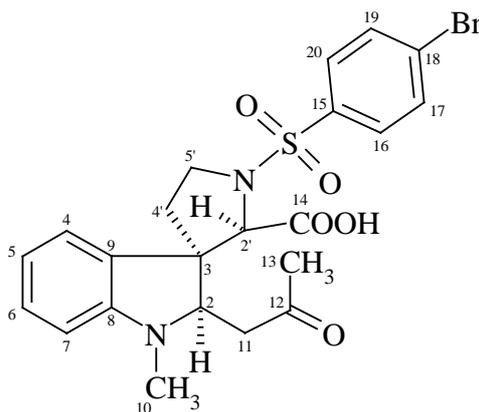
Gef.: 442.1563

Elementaranalyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (442.535 g/mol):

Ber.: C: 62.43 % H: 5.92 % N: 6.33 %

Gef.: C: 62.41 % H: 5.91 % N: 6.34 %

rac-(2*R*, 2'*R*, 3*R*)-1,2-Dihydro-1'-(4-bromphenylsulfonyl)-1-methyl-2-(2-oxopropyl)-spiro[3*H*-indol-3,3'-pyrrolidin]-2'-carbonsäure (**115**)



rac-**115**

AAV 3: 1.1 g **104**. Man erhält 831 mg (1.6 mmol; 91 %) **115** als amorphen Feststoff. (Smp. 119 °C)

IR (KBr): $\nu =$ 3427 (br, OH), 3061 (w, arom. CH), 2960 (w, CH), 1738 (s, C=O), 1607 (w, arom. C=C), 1543 (w), 1486 (m), 1447 (m), 1348 (s, SO₂), 1165 (vs, SO₂), 1104 (m), 1056 (m), 957 (w), 757 (s), 724 (m), 611 (s).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 2.13-2.43 (m, 2H, 4'-H), 2.20 (s, 3H, 13-H), 2.42 (s, 3H, 21-H), 2.56 (s, 3H, 10-H), 2.68-2.86 (m, 2H, 11-H), 3.22-3.40 (m, 1H, 2-H), 3.54-3.81 (m, 2H, 5'-H), 4.52 (s, 1H, 2'-H), 6.54-7.71 (m, 8H, arom. H).

MS (190 °C): m/z (%) = 506 (17) [M⁺], 462 (38), 356 (9), 287 (29), 241 (10), 214 (52), 200 (100), 184 (23), 172 (15), 158 (32), 144 (40), 121 (23), 97 (8), 82 (11), 77 (9).

HRMS (C₂₂H₂₃N₂O₅SBr): Ber.: 506.0511

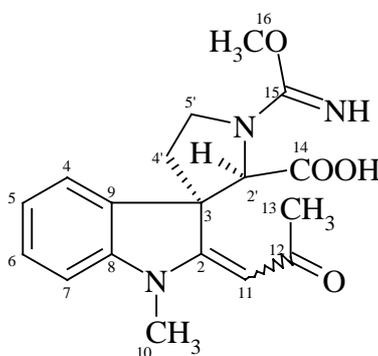
Gef.: 506.0510

Elementaranalyse: C₂₂H₂₃N₂O₅SBr (507.405 g/mol):

Ber.: C: 52.08 % H: 4.57 % N: 5.52 %

Gef.: C: 52.05 % H: 4.59 % N: 5.51 %

rac-(2'*R*, 3*S*)-1,2-Dihydro-1'-(1-methoxycarbimidoyl)-1-methyl-2-(2-oxopropyliden)-spiro[3*H*-indol-3,3'-pyrrolidin]-2'-carbonsäure (**116**)



rac-**116**

AAV 3: 748 mg **107**. Man erhält 593 mg (1.7 mmol; 96 %) **116** als amorphen Feststoff (Smp. 160 °C).

IR (KBr): $\nu =$ 3398 (br, C=NH), 3034 (w, arom. CH), 2950 (w, CH), 1702 (w, C=O), 1650 (m, C=NH), 1609 (w, arom. C=C), 1538 (vs, C=C), 1490 (s), 1461 (m), 1353 (s), 1295 (m), 1189 (s), 1108 (s, C-O), 1025 (m), 976 (w), 950 (s), 634 (m).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 2.05-2.53 (m, 2H, 4'-H), 2.21 (s, 3H, 13-H), 3.09 (s, 3H, 16-H), 3.23 (s, 3H, 10-H), 3.46 (s, 1H, 2'-H), 3.80-4.14 (m, 2H, 5'-H), 4.95 (br, 1H, NH), 5.50 (s, 1H, 11-H), 6.74-7.28 (m, 4H, 4-H u. 5-H u. 6-H u. 7-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 29.8 (p, C-13), 31.7 (p, C-10), 35.0 (s, C-4'), 47.6 (s, C-5'), 51.4 (p, C-16), 58.7 (q, C-3), 66.1 (t, C-2'), 94.3 (t, C-11), 107.3 (t, C-7), 122.0 (t, C-5), 123.7 (t, C-4), 128.6 (t, C-6), 133.3 (q, C-9), 143.8 (q, C-8), 157.8 (q, C-15), 165.8 (q, C-2), 170.4 (q, C-14), 194.2 (q, C-12).

MS (180 °C): m/z (%) = 343 (26) [M⁺], 312 (82), 301 (100), 284 (51), 268 (32), 241 (23), 214 (44), 200 (51), 170 (13), 139 (90), 99 (10), 82 (24).

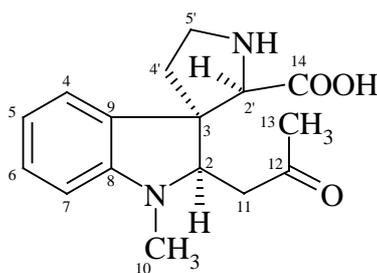
HRMS (C₁₈H₂₁N₃O₄): Ber.: 343.1532
Gef.: 343.1534

Elementaranalyse: C₁₈H₂₁N₃O₄ (343.386 g/mol):
Ber.: C: 62.96 % H: 6.16 % N: 12.24 %
Gef.: C: 62.93 % H: 6.17 % N: 12.27 %

4.2.8 Darstellung von Aminosäure 118

In einem 50ml-Zweihalskolben mit Magnetrührkern und Hahn werden unter Stickstoff 915 mg (1.83 mmol) Carbonsäure **110** in 20 ml Trifluoressigsäure gelöst. Nach Zugabe von 2.2 ml Thioanisol wird 3 Stunden bei 20 °C gerührt. Nach Entfernen der Trifluoressigsäure und des Thioanisols im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum und im Ölpumpenvakuum erfolgt die Reinigung des Rückstandes säulenchromatographisch (Methylenchlorid/Methanol/25%ige Ammoniaklösung 8:3:1). Man erhält 374 mg (1.3 mmol; 71 %) des 2'-Stereoisomerenmisches (4:3) in Form eines amorphen Feststoffes.

rac-(3*R*, 2'*R*)-1,2-Dihydro-1-methyl-2-(2-oxopropyl)-spiro[3*H*-indol-3,3'-pyrrolidin]-2'-carbonsäure (**118**)



rac-**118a,b**

UV (EtOH): $\nu = 253 (3.82), 299 (3.32)$.

IR (KBr): $\nu = 3423$ (br, OH), 3111 (br) 3008 (w, arom. CH), 2949 (m, CH), 1708 (s, C=O), 1620 (br) 1607 (m, Arom. C=C), 1582 (m, arom. C=C), 1557 (m), 1479 (m), 1466 (m), 1385 (s), 1307 (m), 1162 (s), 1025 (w), 923 (w), 819 (w), 761 (m), 643 (w), 542 (m).

¹H-NMR (CD₃OD): $\delta = 2.08$ -2.38 (m, 2H, 4'-H), 2.21 (s, 3H, 13-H), 2.57 (s, 3H, 10-H), 2.95 (dd, 2H, 11-H, $J = 16.6$ Hz, $J = 6.6$ Hz), 3.15-3.31 (m, 2H, 5'-H), 3.40-3.62 (m, 1H, 2-H), 4.22 (s, 1H, 2'-H), 6.43-7.31 (m, 4H, 4-H u. 5-H u. 6-H u. 7-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): $\delta =$ 30.5 (p, C-13), 34.8 (s, C-4'), 35.1 (p, C-10), 44.0 (s, C-5' o. C-11), 44.7 (s, C-5' o. C-11) 57.4 (q, C-3), 67.4 (t, C-2'), 68.3 (t, C-2), 109.4 (t, C-7), 119.7 (t, C-5), 124.2 (t, C-4), 129.8 (t, C-6), 132.8 (q, C-9), 152.9 (q, C-8), 171.0 (q, C-14), 210.4 (q, C-12).

MS (170 °C): m/z (%) = 288(3) [M^+], 244 (2) [$\text{M}^+ - \text{CO}_2$], 202 (3), 174 (13), 157 (9), 144 (100), 115 (5), 103(4), 77 (5), 69 (27).

HRMS ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$): Ber.: 288.1474
Gef.: 288.1474

Elementaranalyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (288.349 g/mol):
Ber.: C: 66.65 % H: 6.99 % N: 9.72 %
Gef.: C: 66.66 % H: 7.00 % N: 9.71 %

4.2.9. Versuche zur Decarboxylierung von Carbonsäure 110 und Aminosäure 118

4.2.9.1. Darstellung von *tert*-Butylhypochlorit^[58]

In einem 1l-Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Gaseinleitungsrohr, absperrbaren Gasüberleiter und Magnetrührkern werden 40.0 g (1.0 mol) Natriumhydroxid in 250 ml Wasser gelöst. Nach Abkühlen der Lösung auf 15 °C werden 37.0 g (0.5 mol) *tert*-Butanol und weitere 250 ml Wasser hinzugefügt. Unter Rühren wird Chlorgas (ca. 0.5 l pro Minute) in die Lösung geleitet. Nach einer Stunde wird die obere, ölige Phase im Scheidetrichter abgetrennt und viermal mit je 25 ml ges. Natriumcarbonatlösung gewaschen. Das Produkt wird mit vier 25ml-Portionen Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Man erhält 39.3 g (0.36 mol; 72.4 %) *tert*-Butylhypochlorit als gelbes Öl.

Das Produkt wird unter Stickstoffatmosphäre bei – 20 °C gelagert.

4.2.9.2. Umsetzungen mit *tert*-Butylhypochlorit

115 mg (0.40 mmol) Aminosäure **116** werden unter Stickstoff in einem 25ml-Zweihalskolben mit Magnetührkern und Hahn in 10 ml Wasser gelöst. Unter Rühren werden bei 0 °C 57 mg (0.41 mmol) Kaliumcarbonat hinzugefügt. Zu einer Lösung von 28 mg (0.21 mmol) Kaliumcarbonat in 4 ml Wasser werden in einem Ultraschallbad 43 mg (0.40 mmol) *tert*-Butylhypochlorit hinzugefügt. Die so generierte Lösung wird unter Ultraschall langsam bei -10 °C, 0 °C bzw. 20 °C zu der oben beschriebenen Lösung von **118** gespritzt. Die Reaktionsmischung wird 5 Minuten bis 6 Stunden bei der angegebenen Reaktionstemperatur im Ultraschallbad belassen. Danach wird das Wasser durch Gefriertrocknung und im Exsiccator über Phosphorpentoxid entfernt. Der Rückstand wird bei 0 °C dreimal mit je 30 ml Essigsäureethylester extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum und im Ölpumpenvakuum werden in allen Fällen komplexe Produktgemische erhalten. Bei einer Temperatur von 0 °C und Reaktionszeiten von weniger als 30 Minuten kann im ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes das Imin **122** in Spuren nachgewiesen werden (Triplet bei 7.45; *J* = 2.3 Hz).

Unter Phasentransferbedingungen kann kein Decarboxylierungsprodukt nachgewiesen werden. Keinen Einfluß auf den Reaktionsverlauf hat die Variation der Kaliumcarbonatmenge. Durch Erhöhung der Menge an *tert*-Butylhypochlorit auf 2-5 Äquivalente werden zunehmend komplexere Produktgemische erhalten, in denen Imin **122** nicht nachweisbar ist.

4.2.9.3. Umsetzungen mit Blei(IV)-acetat und Kupfer(II)-acetat

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 4):

In einen lichtgeschützten 25ml-Zweihalskolben mit Rückflußkühler, Magnetührkern und Hahn werden 200 mg (0.40 mmol) Carbonsäure **110** bzw. 115 mg (0.40 mmol) Aminosäure **118**, 10 ml abs. Benzol sowie die in Tabelle 6 angegebenen Mengen Pyridin und Kupfer(II)-acetat eingebracht. Unter Stickstoff und Lichtausschluß wird 30 Minuten gerührt bis eine homogene grüne Lösung entstanden ist. Nach Zugabe von Blei(IV)-acetat wird die Reaktionslösung unter Rückfluß für die angegebene Zeit gerührt. Nach Abkühlen werden 50 ml Methylenchlorid hinzugefügt. Danach wird mit je 30 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und

dest. Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum und im Ölpumpenvakuum wird bei allen Ansätzen ein dunkelbrauner, fester Rückstand erhalten. Bei der DC-Kontrolle ist jeweils ein komplexes Produktgemisch zu erkennen. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind weder Signale des Eduktes noch des Decarboxylierungsproduktes **122** zu erkennen.

Pyridin	Cu(OAc)₂	Pb(OAc)₄	Reaktionszeit
50mg; 0.63 mmol	2 mg; 0.01 mmol	175 mg; 0.40 mmol	20 min; 1 h
50mg; 0.63 mmol	2 mg; 0.01 mmol	276 mg; 0.63 mmol	15 min
50mg; 0.63 mmol	20 mg; 0.11 mmol	526 mg; 1.20 mmol	2 h
32mg; 0.40 mmol	2 mg; 0.01 mmol	175 mg; 0.40 mmol	20 min; 1 h
32mg; 0.40 mmol	20 mg; 0.11 mmol	175 mg; 0.40 mmol	1 h
32mg; 0.40 mmol	20 mg; 0.11 mmol	526 mg; 1.20 mmol	1 h
128mg; 1.60 mmol	80 mg; 0.41 mmol	175 mg; 0.40 mmol	15 min
128mg; 1.60 mmol	20 mg; 0.11 mmol	526 mg; 1.20 mmol	1 h
128mg; 1.60 mmol	2 mg; 0.01 mmol	701 mg; 1.60 mmol	30 min

Tabelle 6: Variation der Reaktionsbedingungen bei der Umsetzung von Carbonsäure **110** bzw. Aminosäure **118** gemäß AAV 4

4.2.10. Versuche zur Halodecarboxylierung von Carbonsäure **110**

4.2.10.1. Umsetzungen mit Blei(IV)-acetat und *N*-Chlorsuccinimid

In einem ausgeheizten 10ml-Zweihalskolben mit Magnetrührkern und Hahn werden 200 mg (0.40 mmol) Carbonsäure **110** und 320 mg (2.4 mmol) *N*-Chlorsuccinimid in 5 ml abs. DMF/Eisessig 5:1 unter Stickstoff gelöst. Nach Entgasen der Apparatur werden unter Stickstoff 146 mg (0.33 mmol) Blei(IV)-acetat hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird 15 Minuten bei 40 °C bzw. 2 Stunden bei 20 °C gerührt. Man erhält jeweils ein komplexes Produktgemisch. Kohlendioxidentwicklung kann nicht festgestellt werden.

4.2.10.2. Umsetzungen mit Blei(IV)-acetat und Lithiumchlorid

In einem ausgeheizten 25ml-Zweihalskolben mit Rückflußkühler, Magnetrührkern und Hahn werden 200 mg (0.40 mmol) Carbonsäure **110** in 15 ml abs. Benzol gelöst. Unter Stickstoff werden 177 mg (0.40 mmol) Blei(IV)-acetat und 17 mg (0.40 mmol) Lithiumchlorid hinzugefügt. Unter Rückfluß wird 5 Minuten bzw. 3 Stunden gerührt. Man erhält in beiden Fällen komplexe Produktgemische.

4.2.11. Versuche zur Überführung von Carbonsäure **110** und Aminosäure **118** in die Säurechloride **134** bzw. **139**

4.2.11.1. Versuche mit PCl_3

200 mg (0.40 mmol) Carbonsäure **110** werden in einem ausgeheizten 10ml-Zweihalskolben mit Magnetrührkern und Hahn in 2 ml abs. Methylenchlorid unter Stickstoff gelöst. Nach langsamen Zuspritzen einer Lösung von 22 mg (0.16 mmol) Phosphortrichlorid in 3 ml abs. Methylenchlorid wird die Lösung bei 20 °C für 30 Minuten bzw. 15 Stunden gerührt. In beiden Fällen erhält man komplexe Produktgemische.

4.2.11.2. Versuche mit PCl_5

200 mg (0.40 mmol) Carbonsäure **110** bzw. 115 mg (0.40 mmol) Aminosäure **118** werden in einem ausgeheizten 10ml-Zweihalskolben mit Magnetrührkern und Hahn unter Stickstoff zusammen mit 85 mg (0.60 mmol) Phosphorpentachlorid in 2 ml abs. Diethylether suspendiert. Nach 30 Minuten Rühren wird überschüssiges Phosphorpentachlorid abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels u.U. entstandenem Phosphoroxychlorid im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum und im Ölpumpenvakuum werden in beiden Fällen komplexe Produktgemische erhalten.

4.2.11.3. Versuche mit Cyanurchlorid

200 mg (0.40 mmol) Carbonsäure **110** bzw. 115 mg (0.40 mmol) Aminosäure **118** und 74 mg (0.40 mmol) Cyanurchlorid werden in einem ausgeheizten 10ml-Zweihalskolben mit Magnetrührkern und Hahn in 5ml Aceton gelöst. Nach Zuspritzen von 41 mg (0.40 mmol) abs. Triethylamin wird die Lösung unter Stickstoff 3 bzw. 24 Stunden gerührt. Das Aceton wird im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum entfernt und der Rückstand in Tetrachlorkohlenstoff aufgenommen.

In keinem Versuchsansatz erfolgt eine Reaktion.

4.2.11.4. Versuche mit Tetrachlorkohlenstoff/Triphenylphosphin

In einem ausgeheizten 50ml-Zweihalskolben mit Magnetrührkern, Tropftrichter mit Druckausgleich und Hahn werden 200 mg (0.40 mmol) Carbonsäure **110** unter Stickstoff in 10 ml abs. Acetonitril gelöst. Bei 0 °C werden 4 ml abs. Tetrachlorkohlenstoff hinzugespritzt. Danach wird unter Rühren eine Lösung von 105 mg (0.40 mmol) Triphenylphosphin in 10 ml abs. Acetonitril langsam hinzugegossen. Bei der DC-Kontrolle zeigt sich, daß bereits nach wenigen Minuten ein umfangreiches Gemisch aus Zersetzungsprodukten vorliegt.

In einem ausgeheizten 25ml-Zweihalskolben mit Magnetrührkern, Rückflußkühler und Hahn werden 200 mg (0.40 mmol) Carbonsäure **110** und 105 mg (0.40 mmol) Triphenylphosphin in

10 ml abs. Methylenchlorid gelöst. Unter Stickstoff werden 2 ml abs. Tetrachlorkohlenstoff hinzugespritzt. Danach wird die Reaktionslösung 2 Stunden unter Rückfluß gerührt. Es findet keine Reaktion statt.

In einem ausgeheizten 25ml-Zweihalskolben mit Magnetrührkern, Rückflußkühler und Hahn werden unter Stickstoff 200 mg (0.40 mmol) Carbonsäure **110** und 105 mg (0.40 mmol) Triphenylphosphin in 10 ml abs. Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Die Lösung wird unter Rückfluß 5 Stunden gerührt. Es erfolgt keine Umsetzung.

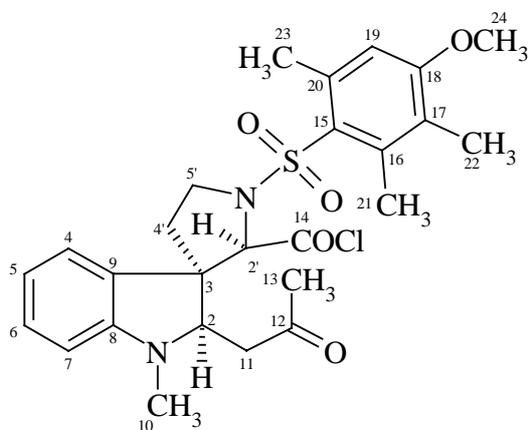
4.2.11.5. Versuche mit Thionylchlorid

200 mg (0.40 mmol) Carbonsäure **110** bzw. 115 mg (0.40 mmol) Aminosäure **118** werden in einem ausgeheizten 10ml-Zweihalskolben mit Magnetrührkern, Rückflußkühler und Hahn in 5 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Unter Rühren und Stickstoff werden 90 mg (0.75 mmol) frisch destilliertes Thionylchlorid langsam hinzugespritzt. Die Lösung wird für 10 Minuten bzw. 5 Stunden unter Rückfluß gerührt. Danach wird das Lösungsmittel sowie überschüssiges Thionylchlorid im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum und im Ölpumpenvakuum entfernt. In allen Fällen werden ein komplexe Produktgemische erhalten.

4.2.11.6. Darstellung von Carbonsäurechlorid **134 durch Reaktion von **110** mit Thionylchlorid/Pyridin**

200 mg (0.40 mmol) Carbonsäure **110** werden in einem ausgeheizten 10ml-Zweihalskolben mit Magnetrührkern und Hahn unter Stickstoff in 5 ml abs. Chloroform gelöst. Unter Rühren werden 38 mg (0.48 mmol) abs. Pyridin und anschließend 52 mg (0.44 mmol) frisch destilliertes Thionylchlorid langsam hinzugespritzt. Bei 20 °C wird 15 Minuten gerührt. Danach wird das Lösungsmittel sowie überschüssiges Thionylchlorid im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum und im Ölpumpenvakuum entfernt. Man erhält 194 mg (0.39 mmol; 97 %) Carbonsäurechlorid **134** in Form eines beigen, hydrolyseempfindlichen Feststoffes.

rac-(2*R*, 2'*R*, 3*R*)-1,2-Dihydro-1'-[(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-sulfonyl]-1-methyl-2-(2-oxopropyl)-spiro[3*H*-indol-3,3'-pyrrolidin]-2'-carbonsäurechlorid (**134**)



rac-**134**

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.12 (s, 3H, 13-H), 2.19-2.60 (m, 2H, 4'-H), 2.43 (s, 3H, 22-H), 2.60 (s, 3H, 21-H o. 23-H), 2.76 (s, 3H, 21-H o. 23-H), 3.10 (s, 3H, 10-H), 2.45-2.80 (m, 1H, 11-H), 3.60-3.79 (m, 1H, 2-H), 3.81 (s, 3H, 24-H), 3.92-4.05 (m, 2H, 5'-H), 5.40 (s, 1H, 2'-H), 6.55 (s, 1H, 19-H), 7.10-7.59 (m, 4H, 4-H u. 5-H u. 6-H u. 7-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 12.0 (p, C-22), 18.0 (p, C-21), 24.7 (p, C-23), 30.2 (p, C-13), 36.0 (s, C-4'), 37.4 (p, C-10), 38.8 (s, C-11), 47.2 (s, C-5'), 55.5 (p, C-24), 56.9 (q, C-3), 64.8 (t, C-2'), 74.9 (t, C-2), 112.2 (t, C-7), 117.4 (t, C-19), 125.6 (q, C-17), 126.3 (q, C-9 o. C-20), 126.4 (t, C-5), 130.5 (t, C-4), 130.9 (t, C-6), 134.8 (q, C-9 o. C-20), 140.3 (q, C-15 o. C-16), 141.2 (q, C-15 o. C-16), 152.9 (q, C-8), 160.2 (q, C-18), 168.7 (q, C-14), 204.5 (q, C-12).

MS (220 °C): *m/z* (%) = 518 (5) [M⁺], 449 (29), 398 (22), 288 (51), 269 (37), 242 (21), 214 (65), 200 (100), 184 (38), 172 (29), 158 (50), 144 (37), 121 (35), 91 (24), 71 (25).

4.2.11.7. Versuche mit Oxalylchlorid

In einem ausgeheizten 25ml-Zweihalskolben mit Magnetrührkern, Hahn und Rückflußkühler werden unter Stickstoff 200 mg (0.40 mmol) Carbonsäure **110** in 10 ml abs. Methylenchlorid gelöst. Nach Zugabe von 0.5 g Molsieb (4 Å) wird eine Lösung von 1.015 g (8.0 mmol) Oxalylchlorid in 10 ml abs. Methylenchlorid langsam hinzugespritzt. Die Lösung wird unter Rückfluß 2 Minuten, 10 Minuten, 3 Stunden bzw. 24 Stunden gerührt. In allen Fällen werden komplexe Produktgemische erhalten.

Die analogen Umsetzungen mit 115 mg (0.40 mmol) Aminosäure **118** ergeben ähnlich komplexe Gemische von Zersetzungsprodukten.

Bei der Reaktionsführung in Benzol als Lösungsmittel (2 Minuten bzw. 2 Stunden unter Rückfluß) werden ebenfalls Reaktionsgemische erhalten.

Gleiches gilt für die entsprechenden Umsetzungen in Methylenchlorid bei Raumtemperatur (Reaktionszeiten zwischen 10 Minuten und 24 Stunden).

In einem ausgeheizten 25ml-Zweihalskolben mit Magnetrührkern und Hahn werden 200 mg (0.40 mmol) Carbonsäure **110** unter Stickstoff in 10 ml abs. Methylenchlorid gelöst. Bei 20 °C wird eine Lösung von 51 mg (0.40 mmol) Oxalylchlorid in 5 ml abs. Methylenchlorid langsam hinzugespritzt. Die Reaktionslösung wird 15 Minuten bei 20 °C gerührt. Danach wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum und im Ölpumpenvakuum entfernt. Man erhält 183 mg (0.37 mmol; 91 %) Carbonsäurechlorid **134**.

4.2.12. Versuche zur Darstellung von aktivierten Carbonsäurederivaten aus Carbonsäure **110**

4.2.12.1. Umsetzung von Carbonsäure **110** mit Carbonyldiimidazol

In einem ausgeheizten 25ml-Zweihalskolben mit Rückflußkühler, Magnetrührkern und Hahn werden unter Stickstoff 72 mg (0.44 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol in 5 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Nach Zugabe einer Lösung von 220 mg (0.44 mmol) Carbonsäure **110** in 5 ml abs. Tetrahydrofuran wird die Lösung unter Rückfluß 10 Minuten gerührt. Nach

Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum und im Ölpumpenvakuum wird als Rückstand ein Gemisch aus Zersetzungsprodukten erhalten.

4.2.12.2. Umsetzung von Carbonsäure 110 mit Triphenylphosphindibromid

In einem ausgeheizten 25ml-Zweihalskolben mit Magnetrührkern, Tropftrichter mit Druckausgleich und Hahn werden 105 mg (0.40 mmol) Triphenylphosphin in 5 ml abs. Methylenchlorid gelöst. Bei 0 °C wird eine Lösung von 64 mg (0.40 mmol) Brom in 5 ml abs. Methylenchlorid unter Stickstoff langsam hinzugegossen. Danach wird eine Lösung von 200 mg (0.40 mmol) Carbonsäure **110** in 5 ml abs. Methylenchlorid zugespritzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es findet keine Reaktion statt.

4.2.13. Versuche zur Decarbonylierung und Iminiumionen-Cyclisierung von Carbonsäure 110, Carbonsäurechlorid 134 und Aminosäure 118

4.2.13.1. Umsetzungen von Carbonsäure 110 bzw. Aminosäure 118 mit Phosphoroxychlorid

200 mg (0.40 mmol) Carbonsäure **110** bzw. 115 mg (0.40 mmol) Aminosäure **118** werden unter Stickstoff in einem Zweihalskolben mit Rückflußkühler, Magnetrührkern und Hahn zusammen mit 2 ml Phosphoroxychlorid unter den in Tabelle 7 angegebenen Bedingungen erhitzt. Zur Verbesserung der Löslichkeit werden bei einem Teil der Versuche mit Aminosäure **118** 1 ml DMPU bzw. 5 ml Methanol hinzugefügt. Die weitere Reaktionsführung und Aufarbeitung erfolgt gemäß den aufgeführten Literaturvorschriften.

Methode A^[73a]:

Nach Zugabe von 50 ml Essigsäureethylester und 100 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung wird eine Stunde bei 20 °C gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und zweimal mit je 50 ml 1 M Phosphorsäure extrahiert. Der Säureextrakt wird Kaliumcarbonat auf pH 8 eingestellt und dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum und im Ölpumpenvakuum entfernt.

Methode B^[73b]:

Nach Zugabe von 10 ml Wasser wird 30 Minuten bei 20 °C gerührt. 10 ml Essigsäureethylester werden hinzugefügt und die Lösung mit Kaliumcarbonat auf pH 8 eingestellt. Nach Extraktion mit Essigsäureethylester werden die vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum und im Ölpumpenvakuum entfernt.

Methode C^[73c]:

Das überschüssige Phosphoroxchlorid wird im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum und im Ölpumpenvakuum entfernt.

Edukt	Temperatur [°C]	Reaktionszeit [min]	Aufarbeitung
110	50	60	A, C
110	50	10	B, C
110	80	5	A, C
110	100	2	B, C
118	50	10	B, C
118	70	5	B, C
118	100	2	A, C

Tabelle 7: Variation der Reaktionsbedingungen bei der Umsetzung von Carbonsäure **110** bzw. Aminosäure **118** mit Phosphoroxchlorid

In allen Versuchen entstehen komplexe Produktgemische, in denen weder Iminiumionen noch Cyclisierungsprodukte nachgewiesen werden können.

4.2.13.2. Umsetzung von Carbonsäure **110** mit TFA/Thioanisol und Phosphoroxychlorid

373 mg (0.75 mmol) Carbonsäure **110** werden in einem 25ml-Zweihalskolben mit Rückflußkühler, Magnetrührkern und Hahn unter Stickstoff zusammen mit 10 ml Trifluoressigsäure und 0.9 ml Thioanisol 3.5 Stunden bei 20 °C gerührt. Nach Zuspritzen von 1.0 ml frisch destilliertem Phosphoroxychlorid wird die Lösung 10 Minuten bei 100 °C gerührt. Nach Entfernen der überschüssigen Edukte im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum und im Ölpumpenvakuum wird der Rückstand dreimal mit je 30 ml Methylenchlorid extrahiert. Man erhält 18 mg eines polaren, komplexen Produktgemisches. Die DC-Kontrolle des in Methylenchlorid unlöslichen Rückstandes zeigt ebenfalls ein komplexes Gemisch aus Zersetzungsprodukten an.

4.2.13.3. Umsetzung von Carbonsäure **110** mit Trifluormethansulfonsäurechlorid und Silbertriflat

In einem ausgeheizten 50ml-Zweihalskolben mit Magnetrührkern und Hahn werden 200 mg (0.40 mmol) Carbonsäure **110** 10 ml abs. Methylenchlorid unter Stickstoff gelöst. Nach Zugabe von 0.5 g Molsieb (4 Å) wird bei – 50 °C eine Lösung von 68 mg (0.40 mmol) Trifluormethansulfonsäurechlorid in 10 ml abs. Methylenchlorid unter Rühren zugespritzt. Die Lösung wird innerhalb einer Stunde auf 0 °C erwärmt. Danach werden 103 mg (0.40 mmol) Silbertrifluormethansulfonat unter Lichtausschluß in mehreren Portionen hinzugefügt. Unter Rühren wird die Reaktionsmischung langsam auf 20 °C erwärmt. Gasentwicklung wird nicht beobachtet. Nach 3 Stunden wird der entstandene Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat besteht gemäß DC-Kontrolle aus einem komplexen Produktgemisch. Carbonsäure **110** kann nicht mehr nachgewiesen werden.

4.2.13.4. Umsetzung von Carbonsäure **110** mit Imidazoltriflat

200 mg (0.40 mmol) Carbonsäure **110** werden in einem ausgeheizten 25ml-Zweihalskolben mit Magnetrührkern, Rückflußkühler und Hahn unter Stickstoff in 5 ml abs. Methylenchlorid gelöst. Nach Zugabe von Molsieb wird die Lösung auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Unter Rühren werden 80 mg (0.40 mmol) Imidazoltriflat hinzugefügt. Die Lösung wird 2 Stunden bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Gemäß DC-Kontrolle ist keine Reaktion feststellbar. Danach wird die Lösung langsam auf $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach einer Stunde Rühren unter Rückfluß zeigt die DC-Kontrolle ein komplexes Produktgemisch an.

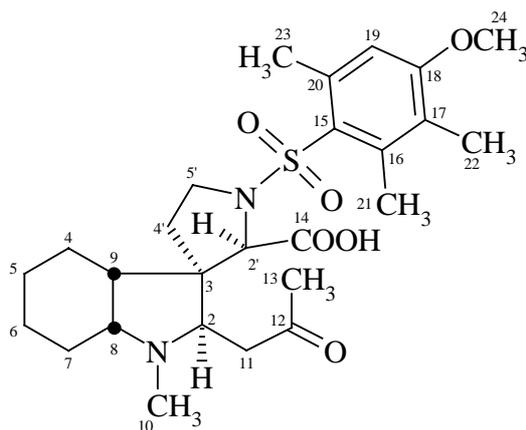
4.2.13.5. Umsetzung von Säurechlorid **134** mit Silbertrifluormethansulfonat bzw. Trifluormethansulfonsäure

200 mg (0.40 mmol) Carbonsäurechlorid **134** werden in einem ausgeheizten 25ml-Zweihalskolben mit Magnetrührkern und Hahn unter Stickstoff in 10 ml abs. Methylenchlorid gelöst. Nach Zugabe von Molsieb (4 \AA) werden unter Rühren 60 mg (0.40 mmol) Trifluormethansulfonsäure (gelöst in 5 ml abs. Methylenchlorid) bzw. 103 mg (0.40 mmol) Silbertrifluormethansulfonat (unter Lichtausschluß) hinzugefügt. Bei $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird 30 Minuten gerührt. In beiden Fällen zeigen sich bei der DC-Kontrolle komplexe Produktgemische.

4.2.14. Darstellung von Carbonsäure **117** durch katalytische Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle

In einem 50ml-Kolben werden 175 mg (0.30 mmol) **100** in 20 ml Methanol/Essigsäureethylester 1:1 gelöst. Nach Zugabe von 1.0 g Palladium auf Aktivkohle wird in einer Hydrierapparatur 24 Stunden bei 30 °C hydriert. Zur Aufarbeitung wird der Katalysator über Kieselgur abgetrennt und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum und im Ölpumpenvakuum entfernt. Man erhält 122 mg (0.25 mmol; 83 %) **117** als farblosen, kristallinen Feststoff (218 °C Zers.).

rac-(2*R*, 2'*R*, 3*R*)-1,2,4,5,6,7,8,9-Octahydro-1'-[(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-sulfonyl]-1-methyl-2-(2-oxopropyl)-spiro[3*H*-indol-3,3'-pyrrolidin]-2'-carbonsäure (**117**)



rac-**117**

IR (KBr): $\nu =$ 3431 (br, OH), 3012 (w, arom. CH), 2937 (s, CH), 1717 (m, C=O), 1585 (s, arom. C=C), 1561 (w), 1464 (m), 1378 (w, SO₂), 1307 (s), 1177 (m, SO₂), 1143 (vs), 1120 (w), 1029 (w), 916 (w), 656 (s), 586 (m).

¹H-NMR (Pyridin-d₅): δ = 1.10-1.14 (m, 4H, 4-H u. 6-H), 1.59-1.62 (m, 2H, 5-H), 1.75-1.85 (m, 1H, 9-H), 1.92-1.95 (m, 2H, 7-H), 2.02-2.40 (m, 2H, 4'-H), 2.74-2.90 (m, 2H, 11-H), 2.09 (s, 3H, 13-H), 2.15 (s, 3H, 22-H), 2.31 (s, 3H, 10-H), 2.48-2.55 (m, 1H, 8-H), 2.86 (s, 3H, 21-H o. 23-H), 2.95 (s, 3H, 21-H o. 23-H), 3.07-3.09 (m, 1H, 2-H), 3.67 (s, 3H, 24-H), 3.79-3.84 (m, 1H, 5'-H), 3.93-3.99 (m, 1H, 5'-H), 4.45 (s, 1H, 2'-H), 6.70 (s, 1H, 19-H).

¹³C-NMR (Pyridin-d₅): δ = 11.9 (p, C-22), 18.4 (p, C-21), 24.4 (s, C-4 o. C-5 o. C-6), 24.8 (p, C-23), 26.2 (s, C-4 o. C-5 o. C-6), 26.5 (s, C-4 o. C-5 o. C-6), 31.3 (p, C-13), 31.7 (s, C-7), 32.8 (s, C-4'), 40.2 (p, C-10), 46.6 (s, C-11), 46.8 (t, C-9), 46.9 (s, C-5'), 55.3 (q, C-3), 55.4 (p, C-24), 64.0 (t, C-2'), 69.6 (t, C-8), 72.3 (t, C-2), 112.4 (t, C-19), 125.1 (q, C-17), 129.8 (q, C-20), 140.0 (q, C-15 o. C-16), 140.8 (q, C-15 o. C-16), 159.5 (q, C-18), 173.7 (q, C-14), 207.5 (q, C-12).

MS (170 °C): m/z (%) = 506 (3) [M⁺], 463 (17), 449 (100), 293 (52), 276 (30), 249 (19), 205 (27), 191 (48), 164 (10), 150 (38), 135 (15), 119 (13), 91 (14), 77 (9).

HRMS (C₂₆H₃₈N₂O₆S): Ber.: 506.2451
Gef.: 506.2451

Elementaranalyse: C₂₆H₃₈N₂O₆S (506.663 g/mol):
Ber.: C: 61.64 % H: 7.56 % N: 4.74 %
Gef.: C: 61.63 % H: 7.55 % N: 4.74 %

Kristallstrukturanalyse: $M_r = 506.7$ g/mol, monoklin, P 21/n (Nr. 14),
 $a = 11.814$ (2) Å, $b = 12.432$ (2) Å, $c = 18.673$ (3) Å,
 $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 99.45$ (2)°, $\gamma = 90^\circ$,
 $V = 2705.3$ (8) Å³, $Z = 4$, $D(\text{calc}) = 1.288$ g/cm³,
 $F(000) = 1128$ e⁻, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 1.7$ cm⁻¹.

Die Intensitätsmessung erfolgte bei 300 K. 4140 Reflexe wurden beobachtet. Darunter waren 2345 Reflexe mit $F_o > 4.0 \sigma(F_o)$. Die Strukturbestimmung erfolgte nach der direkten Methode SHELXS-86. $R(I) = 0.0373$.

Atom	x	y	z	Ueq
S(1)	0.02546 (9)	0.33102 (10)	0.22292 (6)	0.0656 (4)
O(1)	-0.2733 (2)	0.2877 (2)	0.32985 (17)	0.0774 (12)
O(2a)	0.1538 (2)	0.5211 (2)	0.38076 (14)	0.0571 (10)
O(2b)	0.07322 (19)	0.4096 (2)	0.45112 (13)	0.0534 (10)
O(3a)	-0.0668 (2)	0.2559 (3)	0.22229 (18)	0.0912 (13)
O(3b)	0.0553 (3)	0.3546 (3)	0.15335 (16)	0.0984 (15)
O(4)	0.4461 (3)	0.2048 (3)	0.4177 (2)	0.1230 (17)
N(1)	-0.2291 (2)	0.5897(2)	0.43315 (17)	0.0433 (11)
N(1')	-0.0029 (2)	0.4463 (3)	0.25936 (15)	0.0505 (11)
C(2)	-0.2185 (3)	0.4925 (3)	0.38578 (18)	0.0411 (11)
C(2')	-0.0285 (3)	0.4401 (3)	0.33450 (17)	0.0401 (12)
C(3)	-0.1265 (3)	0.5242 (3)	0.33690 (17)	0.0388 (11)
C(4)	-0.0285 (3)	0.7151 (3)	0.3224 (2)	0.0576 (17)
C(4')	-0.1838 (3)	0.5294 (3)	0.25672 (18)	0.0526 (14)
C(5)	0.0000 (4)	0.8167 (3)	0.3672 (3)	0.0766 (19)
C(5')	-0.0884 (3)	0.5154 (3)	0.2128 (2)	0.0621 (16)
C(6)	-0.1037 (4)	0.8640 (3)	0.3936 (3)	0.086 (2)
C(7)	-0.1631 (4)	0.7835 (3)	0.4378 (2)	0.0655 (17)
C(8)	-0.1884 (3)	0.6821 (3)	0.3934 (2)	0.0474 (12)
C(9)	-0.0840 (3)	0.6346 (3)	0.36796 (18)	0.0412 (12)
C(10)	-0.3448 (3)	0.6035 (3)	0.4532 (2)	0.0692 (16)

Tabelle 8: Atomkoordinaten und isotrope thermische Parameter [Å²] der Kohlenstoff- und der Heteroatome

Tabelle 8 (Fortsetzung):

Atom	x	y	z	Ueq
C(11)	-0.2006 (3)	0.3930 (3)	0.43321 (19)	0.0457 (12)
C(12)	-0.2357 (3)	0.2899 (3)	0.3937 (2)	0.0537 (16)
C(13)	-0.2207 (5)	0.1908 (3)	0.4382 (3)	0.095 (2)
C(14)	0.0779 (3)	0.4593 (3)	0.39238 (19)	0.0387 (12)
C(15)	0.1473 (3)	0.2868 (3)	0.2834 (2)	0.0530 (16)
C(16)	0.2496 (3)	0.3489 (4)	0.2865 (2)	0.0647 (16)
C(17)	0.3458 (4)	0.3211 (4)	0.3327 (3)	0.0729 (19)
C(18)	0.3423 (4)	0.2307 (5)	0.3733 (3)	0.081 (2)
C(19)	0.2449 (5)	0.1682 (4)	0.3729 (3)	0.083 (2)
C(20)	0.1417 (4)	0.1976 (3)	0.3273 (3)	0.0672 (17)
C(21)	0.2574 (4)	0.4483 (4)	0.2412 (3)	0.095 (2)
C(22)	0.4556 (4)	0.3892 (5)	0.3426 (3)	0.121 (3)
C(23)	0.0375 (4)	0.1293 (4)	0.3316 (4)	0.111 (3)
C(24)	0.4471 (7)	0.1153 (6)	0.4595 (3)	0.148 (4)

Tabelle 8: Atomkoordinaten und isotrope thermische Parameter [\AA^2] der Kohlenstoff- und der Heteroatome

Atom	x	y	z	Uiso
H(1)	-0.183 (3)	0.579 (3)	0.478 (2)	0.064 (3)
H(2)	-0.2922 (3)	0.4839 (3)	0.35344 (18)	0.064 (3)
H(2')	-0.0587 (3)	0.3682 (3)	0.34194 (17)	0.064 (3)
H(4a)	0.0409 (3)	0.6847 (3)	0.3093 (2)	0.064 (3)
H(4b)	-0.0809 (3)	0.7319 (3)	0.2782 (2)	0.064 (3)
H(4'a)	-0.2402 (3)	0.4726 (3)	0.24581 (18)	0.064 (3)
H(4'b)	-0.2217 (3)	0.5981 (3)	0.24606 (18)	0.064 (3)
H(5a)	0.0581 (4)	0.8001 (3)	0.4088 83)	0.064 (3)
H(5b)	0.0318 (4)	0.8698 (3)	0.3381 (3)	0.064 (3)

Tabelle 9: Atomkoordinaten und isotrope thermische Parameter [\AA^2] der Wasserstoffatome

Tabelle 9 (Fortsetzung):

Atom	x	y	z	Uiso
H(5'a)	-0.1163 (3)	0.4805 (3)	0.1669 (2)	0.064 (3)
H(5'b)	-0.0551 (3)	0.5842 (3)	0.2035 (2)	0.064 (3)
H(6a)	-0.1583 (4)	0.8879 (3)	0.3521 (3)	0.064 (3)
H(6b)	-0.0800 (4)	0.9265 (3)	0.4235 (3)	0.064 (3)
H(7a)	0.01136 (4)	0.7672 (3)	0.4833 (2)	0.064 (3)
H(7b)	-0.2339 (4)	0.8141 (3)	0.4487 (2)	0.064 (3)
H(8)	-0.2463 (3)	0.6983 (3)	0.3508 (2)	0.064 (3)
H(9)	-0.0277 (3)	0.6203 (3)	0.41162 (18)	0.064 (3)
H(10a)	-0.3642 (3)	0.5406 (3)	0.4785 (2)	0.153 (5)
H(10b)	-0.4003 (3)	0.6135 (3)	0.4101 (2)	0.153 (5)
H(10c)	-0.3447 (3)	0.6652 (3)	0.4841 (2)	0.153 (5)
H(11a)	-0.1201 (3)	0.3882 (3)	0.45434 (19)	0.153 (5)
H(11b)	-0.2440 (3)	0.4009 (3)	0.47270 (19)	0.153 (5)
H(13a)	-0.2455 (5)	0.1297 (3)	0.4081 (3)	0.153 (5)
H(13b)	-0.2656 (5)	0.1958 (3)	0.4764 (3)	0.153 (5)
H(13c)	-0.1412 (5)	0.1825 (3)	0.4587 (3)	0.153 (5)
H(19)	0.2473 (5)	0.1076 (4)	0.4023 (3)	0.064 (3)
H(21a)	0.1850 (4)	0.4605 (4)	0.2105 (3)	0.153 (5)
H(21b)	0.3160 (4)	0.4385 (4)	0.2117 (3)	0.153 (5)
H(21c)	0.2762 (4)	0.5092 (4)	0.2725 (3)	0.153 (5)
H(22a)	0.4446 (4)	0.4500 (5)	0.3105 (3)	0.153 (5)
H(22b)	0.5182 (4)	0.3464 (5)	0.3317 (3)	0.153 (5)
H(22c)	0.4727 (4)	0.4139 (5)	0.3919 (3)	0.153 (5)
H(23a)	0.0577 (4)	0.0728 (4)	0.3665 (4)	0.153 (5)
H(23b)	0.0100 (4)	0.0984 (4)	0.2849 (4)	0.153 (5)
H(23c)	-0.0216 (4)	0.1731 (4)	0.3463 (4)	0.153 (5)
H(24a)	0.5222 (7)	0.1058 (6)	0.4875 (3)	0.153 (5)
H(24b)	0.4278 (7)	0.0537 (6)	0.4289 (3)	0.153 (5)
H(24c)	0.3920 (7)	0.1231 (6)	0.4916 (3)	0.153 (5)

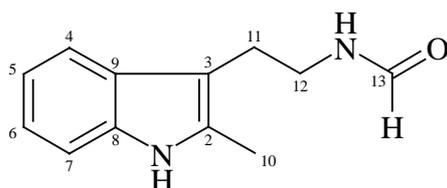
Tabelle 9: Atomkoordinaten und isotrope thermische Parameter [\AA^2] der Wasserstoffatome

4.2.15. Versuche zur Darstellung von O-alkylsubstituierten Spirocyclen 36

4.2.15.1. Formylierung von 2-Methyltryptamin (44)

In einem ausgeheizten 50ml-Zweihalskolben mit Magnetrührkern, Hahn und Rückflußkühler werden unter Stickstoff 4.6 g (26.4 mmol) 2-Methyltryptamin (**44**) in 20 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Unter Rühren werden 350 mg (1.8 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure und 2.5 g (33.7 mmol) Ameisensäureethylester hinzugefügt. Danach wird die Lösung unter Rückfluß 12 Stunden gerührt. Die abgekühlte Reaktionslösung wird auf 100 ml 0.5 N Citronensäure gegossen. Nach Abrennen der organischen Phase wird die wäßrige Phase dreimal mit je 100 ml Methylenechlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum und im Ölpumpenvakuum entfernt. Weitere Reinigung erfolgt säulenchromatographisch mit Methylenechlorid/Methanol 15:1 als Laufmittel. Man erhält 3.9 g (19.0 mmol; 72 %) **145** in Form eines farblosen, nach ca. zwei Wochen langsam auskristallisierenden Feststoffes (Smp. 108 °C).

2-Methyl-3H-indol-3-ethanformamid (**145**)



145

IR (KBr): $\nu =$ 3264 (s, NH), 3066 (w, arom. CH), 2974 (w, CH), 2945 (w, CH), 1643 (vs, Amid-C=O), 1558 (w), 1463 (m), 1438 (w), 1385 (s), 1259 (w), 1242 (m), 1072 (w), 955 (w), 739 (s), 665 (w), 562 (w).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 2.32 (s, 3H, 10-H), 2.89 (t, 2H, 11-H, ³*J*_{11,12} = 6.7 Hz), 3.51 (m, 2H, 12-H, ³*J*_{12,11} = 6.7 Hz), 5.69 (br, 1H, N-H), 7.03-7.47 (m, 4H, 4-H u. 5-H u. 6-H u. 7-H), 7.99 (s, 1H, 13-H), 8.16 (br, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 11.4 (p, C-10), 23.8 (s, C-11), 38.4 (s, C-12), 107.7 (q, C-3), 110.4 (t, C-7), 117.5 (t, C-4), 119.2 (t, C-6), 120.9 (t, C-5), 128.3 (q, C-9), 132.3 (q, C-2), 135.2 (q, C-8), 161.4 (t, C-13).

MS (80 °C): m/z (%) = 204 (2) [M^+], 202 (18), 157 (21), 144 (100), 128 (3), 115 (4), 102 (3), 77 (5), 69 (3).

HRMS ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$): Ber.: 202.1106
Gef.: 202.1106

Elementaranalyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (204.272 g/mol):
Ber.: C: 71.26 % H: 6.98 % N: 13.85 %
Gef.: C: 71.25 % H: 6.97 % N: 13.83 %

4.2.15.2. Versuche zur Spirocyclisierung von Formamid **145** zu den in C(2')-Stellung O-ethylsubstituierten Spirocyclen **36**

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 5):

2.02 g (10 mmol) Formamid **145** werden in einem ausgeheizten 100ml-Zweihalskolben mit Hahn und Magnetrührkern unter Stickstoff in 60 ml abs. Methylenchlorid gelöst. Bei einem Teil der Versuche werden 5 ml abs. Tetrahydrofuran als Cosolvens zugespritzt. Nach Zugabe von 1 g Molsieb (4 Å) werden bei Raumtemperatur in mehreren Portionen insgesamt 2.28 g (12.0 mmol) Triethylxonium-tetrafluoroborat hinzugefügt. Nach einer Stunde Rühren bei 20 °C wird die Lösung auf die angegebene Reaktionstemperatur abgekühlt. Danach werden nacheinander die Hilfsbase und das in 5 ml abs. Methylenchlorid gelöste Elektrophil langsam zugespritzt. Bei der Reaktionstemperatur wird für die aufgeführte Reaktionszeit gerührt. Danach werden unter starkem Rühren 50 ml 0.2 N Natriumhydrogencarbonatlösung langsam hinzugetropft. Nach Abtrennen der organischen Phase wird die wäßrige Phase dreimal mit je 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum und im Ölpumpenvakuum erfolgt die Auftrennung der Reaktions-

mischung säulenchromatographisch mit Methylchlorid und Methylchlorid/Methanol 10:1 als Laufmittel.

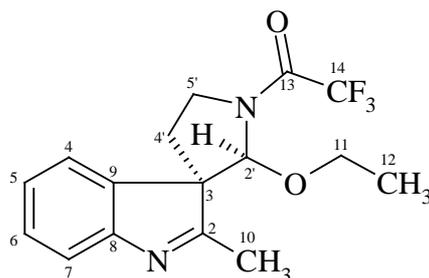
4.2.15.3. Spirocyclisierung mit Trifluoressigsäureanhydrid als Elektrophil

AAV 5. Die unterschiedlichen Reaktionsbedingungen und die dabei auftretenden Produktverhältnisse sind Tabelle 10 zu entnehmen.

TFAA	Hilfsbase	Cosolvens	Temperatur	Zeit	145 [%]	149 [%]	148 [%]	146 [%]
1.2 eq.	3 eq. Et ₃ N	nein	0 °C	4 h	0	8	42	21
1.2 eq.	3 eq. Et ₃ N	nein	-74 °C	4 h	12	7	36	14
1.1 eq.	1 eq. Et ₃ N	nein	-74 °C	7 h	0	10	25	26
1.0 eq.	1 eq. Et ₃ N	nein	0 °C	4 h	0	11	25	24
1.0 eq.	1 eq. Et ₃ N	ja	-74 °C	6 h	5	10	23	31
3.0 eq.	3 eq. Et ₃ N	ja	0 °C	7 h	0	5	62	9
1.2 eq.	1 eq. Pyridin	nein	0 °C	4 h	0	9	40	32
1.0 eq.	1 eq. Pyridin	nein	-74 °C	7 h	0	8	30	38
1.0 eq.	1 eq. Pyridin	ja	0 °C	7 h	0	8	24	43
1.0 eq.	1 eq. Pyridin	ja	-74 °C	7 h	0	0	18	57

Tabelle 10: Übersicht der verschiedenen Reaktionsbedingungen und der daraus resultierenden unterschiedlichen Produktverhältnisse bei der Reaktion von Formamid **145** mit Trifluoressigsäureanhydrid gemäß AAV 5

rac-(2′*S*, 3*R*)-2′-Ethoxy-1′-trifluoracetyl-2-methylspiro[3*H*-indol-3,3′-pyrrolidin](**146**)



rac-**146**

IR (KBr): $\nu =$ 3012 (w, arom. CH), 2983 (m, CH), 2918 (w, CH), 1695 (vs, Amid-C=O), 1577 (m, arom. C=C), 1439 (s), 1380 (w), 1347 (w), 1220 (m), 1159 (s, C–O), 1079 (m), 811 (w), 757 (s), 719 (w), 624 (w), 536 (w).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 1.13 (t, 3H, 12-H, ³*J*_{12,11} = 7.0 Hz), 2.22 (s, 3H, 10-H), 2.17-2.37 (m, 1H, 4′-H), 2.81-3.02 (m, 1H, 4′-H), 3.36-3.43 (m, 1H, 5′-H), 3.59-3.72 (m, 1H, 5′-H), 4.00-4.17 (m, 2H, 11-H), 5.31 (s, 1H, 2′-H), 7.11-7.55 (m, 4H, 4-H u. 5-H u. 6-H u. 7-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 14.7 (p, C-12), 17.7 (p, C-10), 31.4 (s, C-4′), 43.7 (s, C-5′), 64.6 (q, C-3), 66.6 (s, C-11), 89.2 (t, C-2′), 114.2 (q, C-14), 119.9 (t, C-4), 125.6 (t, C-5 o. C-7), 125.7 (t, C-5 o. C-7), 128.8 (t, C-6), 136.7 (q, C-9), 154.7 (q, C-8), 167.2 (q, C-2), 180.5 (q, C-13).

MS (20 °C): *m/z* (%) = 326 (86) [M⁺], 311 (1), 298 (3), 282 (20), 255 (15), 229 (11), 214 (4), 183 (7), 172 (12), 157 (100), 144 (42), 130 (8), 115 (28), 102 (4), 77 (4), 69 (4).

HRMS (C₁₆H₁₇N₂O₂F₃): Ber.: 326.1242

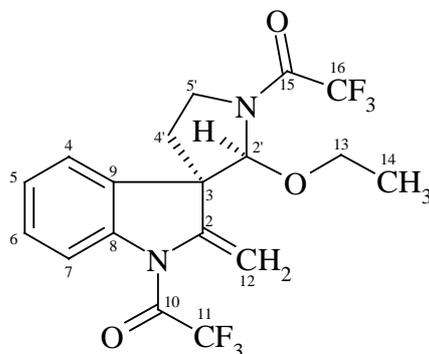
Gef.: 326.1242

Elementaranalyse: C₁₆H₁₇N₂O₂F₃ (326.317 g/mol):

Ber.: C: 58.89 % H: 5.25 % N: 8.58 %

Gef.: C: 58.79 % H: 5.27 % N: 8.54 %

rac-(2'*S*, 3*R*)-2'-Ethoxy-1,1'-bis-trifluoracetyl-1,2-dihydro-2-methylenspiro[3*H*-indol-3,3'-pyrrolidin] (**148**)



rac-**148**

IR (KBr): $\nu =$ 3012 (w, arom. CH), 2983 (m, CH), 2918 (w, CH), 1695 (vs, Amid-C=O), 1577 (m, arom. C=C), 1439 (s), 1380 (w), 1347 (w), 1220 (m), 1159 (s, C-O), 1079 (m), 811 (w), 757 (s), 719 (w), 624 (w), 536 (w).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 1.09 (t, 3H, 14-H, ³J_{14,13} = 7.1Hz), 2.20-2.37 (m, 1H, 4'-H), 2.70-2.91 (m, 1H, 4'-H), 3.38-3.48 (m, 1H, 13-H, ³J_{13,14} = 7.1Hz), 3.64-3.73 (m, 1H, 13-H, ³J_{13,14} = 7.1Hz), 3.88-4.06 (m, 2H, 5'-H), 4.81 (d, 2H, 12-H, ²J = 3.8 Hz), 5.40 (s, 1H, 2'-H), 7.23-8.09 (m, 4H, 4-H u. 5-H u. 6-H u. 7-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 14.9 (p, C-14), 33.7 (s, C-4'), 43.6 (s, C-5'), 55.7 (q, C-3), 66.8 (s, C-13), 90.9 (t, C-2'), 100.8 (s, C-12), 113.9 (q, C-11 o. C-16), 114.1 (q, C-11 o. C-16), 116.4 (t, C-4), 117.8 (q, C-9), 126.1 (t, C-5), 126.3 (t, C-7), 129.1 (t, C-6), 141.3 (q, C-8), 149.2 (q, C-2), 178.2 (q, C-10 o. C-15), 178.6 (q, C-10 o. C-15).

MS (80 °C): m/z (%) = 422 (28) [M^+], 377 (25), 376 (100), 349 (28), 334 (11), 296 (10), 280 (12), 268 (17), 253 (91), 240 (24), 184 (47), 156 (63), 143 (22), 129 (23), 115 (31), 74 (40).

HRMS ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_6$): Ber.: 422.1066

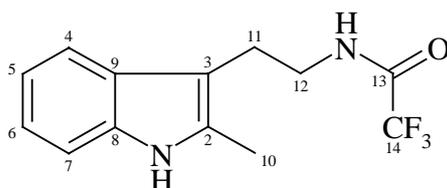
Gef.: 422.1065

Elementaranalyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_6$ (422.325 g/mol):

Ber.: C: 51.19 % H: 3.82 % N: 6.63 %

Gef.: C: 51.17 % H: 3.83 % N: 6.61 %

2-Methyl-3H-indol-3-ethantrifluoracetamid (149)



149

IR (KBr): $\nu =$ 3399 (s, NH), 3105 (w, arom. CH), 2923 (m, CH), 1704 (vs, Amid-C=O), 1620 (w), 1565 (m), 1463 (s), 1301 (w), 1186 (vs, CF_3), 1163 (w), 844 (w), 743 (m), 584 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 2.35 (s, 3H, 10-H), 2.98 (t, 2H, 11-H, $^3J_{11,12} = 6.4$ Hz), 3.58 (t, 2H, 12-H, $^3J_{12,11} = 6.3$ Hz), 6.43 (br, 1H, NH), 7.07-7.48 (m, 4H, 4-H u. 5-H u. 6-H u. 7-H), 7.96 (br, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 11.4 (p, C-10), 23.5 (s, C-11), 40.2 (s, C-12), 107.2 (q, C-3), 110.5 (t, C-7), 115.8 (q, C-14, Quartett, $^1J_{\text{CF}} = 288$ Hz), 117.5 (t, C-4), 119.6 (t, C-6), 121.5 (t, C-5), 128.1 (q, C-9), 132.3 (q, C-2), 135.4 (q, C-8), 157.2 (q, C-13 Quartett, $^2J_{\text{CCF}} = 37$ Hz).

MS (100 °C): m/z (%) = 270 (25) [M^+], 231 (2), 157 (6), 144 (100), 116 (5), 99 (5), 77 (4).

HRMS ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OF}_3$): Ber.: 270.0980
Gef.: 270.0980

Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OF}_3$ (270.253 g/mol):
Ber.: C: 57.78 % H: 4.85 % N: 10.37 %
Gef.: C: 57.76 % H: 4.84 % N: 10.34 %

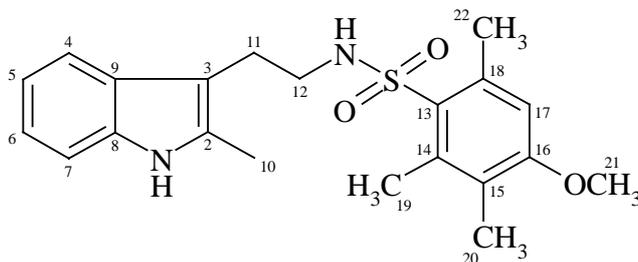
4.2.15.4. Verwendung von Sulfonsäurechloriden als Elektrophil

AAV 5 mit THF als Cosolvens. Bei allen Versuchen entstehen ausschließlich die nicht-cyclisierten Sulfonamide **150**, **151** bzw. **152**. Spirocyclisierungsprodukte können nicht nachgewiesen werden. Die unterschiedlichen Versuchsbedingungen sind Tabelle 11 zu entnehmen.

Elektrophil	Hilfsbase	Temperatur	Zeit	Ausbeute
1.2 eq. 66	1 eq. Et_3N	0 °C	4 h	32 % 150
1.2 eq. 66	1 eq. Pyridin	0 °C	4 h	43 % 150
1.2 eq. 66	3 eq. Pyridin	0 °C	4 h	39 % 150
1.0 eq. 66	1 eq. Pyridin	-74 °C	8 h	39 % 150
3.0 eq. 66	1 eq. Pyridin	0 °C	7 h	32 % 150
1.1 eq. 68	1 eq. Et_3N	0 °C	5 h	34 % 151
1.1 eq. 68	1 eq. Pyridin	0 °C	5 h	29 % 151
1.0 eq. 70	1 eq. Et_3N	-74 °C	8 h	35 % 152
1.0 eq. 70	1 eq. Pyridin	-74 °C	8 h	42 % 152

Tabelle 11: Reaktion von Formamid **145** mit Sulfonsäurechloriden gemäß AAV 5

N-(2-Methyl-3*H*-indol-3-ethyl)-4-methoxy-2,3,6-trimethylphenylsulfonsäureamid (**150**)



150

AAV 5, 3.0 g (12 mmol) 4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenylsulfonylchlorid (**66**); 790 mg (10 mmol) Pyridin; 0 °C; 4 Stunden. Man erhält 1.7 g (4.3 mmol; 43 %) **150** als hellgelben, amorphen Feststoff (Smp. 138 °C).

IR (KBr): $\nu =$ 3052 (w, arom. CH), 2936 (m, CH), 1620 (w), 1584 (m, arom. C=C), 1460 (s), 1384 (w), 1308 (s, SO₂), 1272 (m), 1236 (w), 1176 (m, SO₂), 1140 (s, C–O), 1076 (m), 1012 (m), 988 (w), 744 (m), 644 (m).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 1.98 (s, 3H, 20-H), 2.17 (s, 3H, 19-H o. 21-H), 2.31 (s, 3H, 10-H), 2.58 (s, 3H, 19-H o. 21-H), 2.88 (t, 2H, 11-H, ³J_{11,12} = 6.6 Hz), 3.07-3.13 (m, 2H, 12-H, ³J_{12,11} = 6.6 Hz), 3.82 (s, 3H, 22-H), 4.38 (t, 1H, N-H, ³J_{N-H,12} = 6.1 Hz), 6.51 (s, 1H, 17-H), 6.93-7.25 (m, 4H, 4-H u. 5-H u. 6-H u. 7-H), 7.96 (br, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 11.5 (p, C-10), 11.8 (p, C-20), 17.3 (p, C-19), 24.1 (s, C-11), 24.1 (p, C-21), 42.4 (s, C-12), 55.4 (p, C-22), 106.8 (q, C-3), 110.3 (t, C-7), 111.9 (t, C-17), 117.5 (t, C-4), 119.3 (t, C-6), 121.3 (t, C-5), 125.1 (q, C-15), 128.0 (q, C-9 o. C-18), 128.1 (q, C-9 o. C-18), 132.5 (q, C-2), 135.3 (q, C-8), 138.5 (q, C-13 o. C-14), 138.8 (q, C-13 o. C-14), 159.1 (q, C-16).

MS (170 °C): m/z (%) = 388 (4) [M⁺+1], 387 (14) [M⁺], 213 (2), 157 (4), 145 (14), 144 (100), 134 (2), 119 (2), 91 (2), 77 (2).

HRMS (C₂₁H₂₆N₂O₃S): Ber.: 386.1664

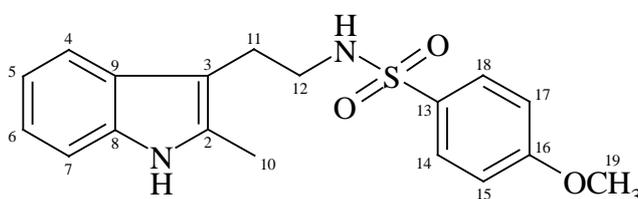
Gef.: 386.1663

Elementaranalyse: C₂₁H₂₆N₂O₃S (386.515 g/mol):

Ber.: C: 65.26 % H: 6.78 % N: 7.25 %

Gef.: C: 65.26 % H: 6.77 % N: 7.24 %

N-(2-Methyl-3*H*-indol-3-ethyl)-4-methoxyphenylsulfonsäureamid (**151**)



151

AAV 5, 2.3 g (11 mmol) 4-Methoxyphenylsulfonylchlorid (**68**); 1.0 g (10 mmol) Triethylamin; 0 °C; 5 Stunden. Man erhält 1.2 g (3.4 mmol; 34 %) **151** als hellgelben, amorphen Feststoff.

IR (KBr): $\nu =$ 3396 (br, NH), 3057 (w, arom. CH), 2930 (w, CH), 1738 (m, Amid-C=O), 1596 (s, arom. C=C), 1497 (m), 1462 (s), 1324 (m, SO₂), 1260 (s), 1154 (vs, SO₂), 1095 (m, C-O), 1027 (w), 835 (m), 745 (m), 560 (s).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 2.33 (s, 3H, 10-H), 2.89 (t, 2H, 11-H, ³J_{11,12} = 6.7 Hz), 3.10-3.22 (m, 2H, 12-H, ³J_{12,11} = 6.7 Hz), 3.83 (s, 3H, 19-H), 4.36 (t, 1H, N-H, ³J_{N-H,12} = 6.2 Hz), 6.79-7.66 (m, 8H, arom. H), 7.88 (br, 1H, 1-H).

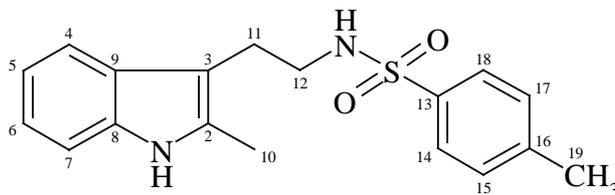
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 11.6 (p, C-10), 24.6 (s, C-11), 43.1 (s, C-12), 55.2 (p, C-19), 107.0 (q, C-3), 110.3 (t, C-7), 114.1 (2t, C-15 u. C-17), 117.4 (t, C-4), 119.4 (t, C-6), 121.2 (t, C-5), 128.1 (q, C-9), 129.0 (2t, C-14 u. C-18), 131.4 (q, C-13), 132.4 (q, C-2), 135.3 (q, C-8), 162.7 (q, C-16).

MS (200 °C): m/z (%) = 344 (13) [M^+], 295 (1), 251 (1), 171 (3), 144 (100), 115 (2), 107 (3), 92 (1), 77 (4).

HRMS ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$): Ber.: 344.1195
Gef.: 344.1195

Elementaranalyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (344.434 g/mol):
Ber.: C: 62.77 % H: 5.85 % N: 8.13 %
Gef.: C: 62.71 % H: 5.87 % N: 8.12 %

N-(2-Methyl-3*H*-indol-3-ethyl)-4-methylphenylsulfonsäureamid (**152**)



152

AAV 5, 1.9 g (10 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (**70**); 790 mg (10 mmol) Pyridin; -74 °C; 8 Stunden. Man erhält 1.4 g (4.2 mmol; 42 %) **152** als hellgelben, amorphen Feststoff (Smp. 69 °C).

IR (KBr): $\nu =$ 3395 (br, NH), 3056 (w, arom. CH), 2924 (w, CH), 1735 (m, Amid-C=O), 1598 (w, arom. C=C), 1462 (m), 1323 (s, SO_2), 1158 (vs, SO_2), 1093 (m), 1010 (w), 815 (w), 744 (s), 700 (w), 665 (m), 551 (s).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.29 (s, 3H, 19-H), 2.37 (s, 3H, 10-H), 2.86 (t, 2H, 11-H, ³J_{11,12} = 6.6 Hz), 3.14-3.21 (m, 2H, 12-H, ³J_{12,11} = 6.6 Hz), 4.47 (t, 1H, N-H, ³J_{N-H,12} = 6.1 Hz), 6.97-7.61 (m, 8H, arom. H), 7.93 (br, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 11.5 (p, C-10), 21.4 (p, C-19), 24.6 (s, C-11), 43.1 (s, C-12), 106.9 (q, C-3), 110.4 (t, C-7), 117.5 (t, C-4), 119.3 (t, C-6), 121.1 (t, C-5), 126.9 (2t, C-14 u. C-18), 128.0 (q, C-9), 129.5 (2t, C-15 u. C-17), 132.5 (q, C-2), 135.2 (q, C-8), 136.8 (q, C-13), 143.2 (q, C-16).

MS (170 °C): *m/z* (%) = 328 (15) [M⁺], 171 (2), 157 (3), 144 (100), 115 (2), 105 (2), 91 (6), 77 (2).

HRMS (C₁₈H₂₀N₂O₂S): Ber.: 328.1246

Gef.: 328.1246

Elementaranalyse: C₁₈H₂₀N₂O₂S (328.435 g/mol):

Ber.: C: 65.83 % H: 6.14 % N: 8.53 %

Gef.: C: 65.85 % H: 6.13 % N: 8.50 %

4.2.15.5. Umsetzung von Spirocyclus 146 mit (-)-Menthol (158) unter Säurekatalyse

In einem ausgeheizten 100ml-Kolben mit Magnetrührkern, Wasserabscheider, Rückflußkühler und Hahn werden 282 mg (0.67 mmol) Spirocyclus **146**, 108 mg (0.69 mmol) (-)-Menthol (**158**) und 10 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 35 ml abs. Toluol unter Stickstoff gelöst. Die Lösung wird 2 Stunden unter Rückfluß gerührt und dann auf -10 °C abgekühlt. Unter starkem Rühren werden 25 ml 2N Natriumcarbonatlösung hinzugegeben. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die wäßrige Phase dreimal mit je 20 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Kaliumcarbonat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum und im Ölpumpenvakuum erfolgt die säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes

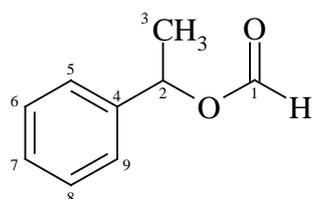
(Flashgel, Methylenchlorid als Laufmittel). Man erhält 150 mg (0.56 mmol; 83 %) Trifluoracetamid **149**.

4.2.16. Versuche zur Darstellung und Spirocyclisierung von Imidaten und Thioimidaten aus 2-Methyltryptamin (**44**)

4.2.16.1. Darstellung von *rac*-1-Phenylethylformiat (**156**)

In einem 50ml-Kolben mit Magnetrührkern, Wasserabscheider, Rückflußkühler und Hahn werden 5.0 g (40.9 mmol) *rac*-1-Phenylethanol (**40**) und 100 mg (0.53 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure in 20 ml Benzol gelöst. Nach Zugabe von 4.6 g (0.1 mol) Ameisensäure wird unter Stickstoff 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt, bis am Wasserabscheider zwei klare Phasen entstanden sind. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum erfolgt die säulenchromatographische Reinigung des Produktes (Petrol-ether/Diethylether 10:1). Man erhält 4.42 g (29.4 mmol; 72 %) **156** als farblose Flüssigkeit.

rac-1-Phenylethylformiat (**156**)



rac-**156**

IR (CHCl₃): ν = 3042 (w, arom. CH), 2986 (m, CH), 2932 (m, CH), 1720 (vs, Ester-C=O), 1603 (w), 1496 (m), 1454 (s), 1377 (w), 1187 (vs, Ester-C-O), 1061 (s, Ester-C-O), 1029 (m), 992 (w), 848 (w), 606 (w), 540 (m).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.56 (d, 3H, 3-H, ³J_{3,2} = 13.0 Hz), 6.00 (q, 1H, 2-H, ³J_{2,3} = 13.0 Hz), 7.24-7.37 (m, 5H, 5-H u. 6-H u. 7-H u. 8-H u. 9-H), 8.05 (s, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 22.0 (p, C-3), 72.0 (t, C-2), 126.0 (2t, C-6 u. C-8), 128.0 (t, C-7), 128.5 (2t, C-5 u. C-9), 140.8 (q, C-4), 160.2 (t, C-1).

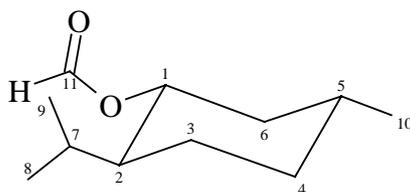
MS (20 °C): m/z (%) = 150 (42) [M^+], 121 (18), 107 (23), 106 (17), 105 (100), 104 (95), 91 (7), 79 (32), 77 (32).

HRMS ($\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$): Ber.: 150.0681
Gef.: 150.0680

4.2.16.2. Formylierung von (-)-Menthol (**158**)

5.0 g (32.0 mmol) (-)-Menthol (**158**) werden in einem 50ml-Zweihalskolben mit Rückflußkühler, Magnetrührkern und Hahn unter Stickstoff in 20 ml abs. Chloroform gelöst. Nach Zugabe von 2.5 g (41.6 mmol) Ameisensäuremethylester wird die Lösung 16 Stunden unter Rückfluß gerührt. Danach wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum und im Ölpumpenvakuum entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgt säulenchromatographisch (Petrolether/Diethylether 12:1). Man erhält 4.5 g (24.3 mmol; 76 %) Menthylformiat **157** in Form einer farblosen Flüssigkeit.

(1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-Menthylformiat (**157**)



157

IR (CHCl_3): $\nu =$ 2960 (s, CH), 2928 (s, CH), 2872 (m, CH), 1716 (vs, Ester-C=O), 1456 (m), 1372 (w), 1192 (s, C-O), 1148 (m), 1096 (w), 980 (w), 944 (m), 840 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 0.77 (d, 3H, 9-H, $^3J_{9,7} = 6.9$ Hz), 0.90 (d, 3H, 8-H, $^3J_{8,7} = 6.9$ Hz), 0.92 (d, 3H, 10-H, $^3J_{10,5} = 6.9$ Hz), 0.93-1.04 (m, 1H, 7-H), 1.08-1.13 (m, 2H, 3-H o. 4-H), 1.36-1.57 (m, 2H, 3-H o. 4-H), 1.65-1.74 (m, 2H, 6-H), 1.81-1.98 (m, 1H, 5-H), 2.00-2.06 (m, 1H, 2-H), 4.81 (dt, 1H, 1-H, $J = 4.4$ Hz, $J = 11.0$ Hz), 8.08 (s, 1H, 11-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 16.0 (p, C-9), 20.7 (p, C-8), 21.9 (p, C-10), 23.2 (s, C-3), 25.9 (t, C-2), 31.4 (t, C-5), 34.1 (s, C-4), 40.8 (s, C-6), 46.8 (t, C-7), 74.1 (t, C-1), 160.8 (t, C-11).

MS (20 °C): m/z (%) = 184 (2) [M^+], 138 (50), 123 (42), 109 (10), 95 (100), 81 (66), 67 (20).

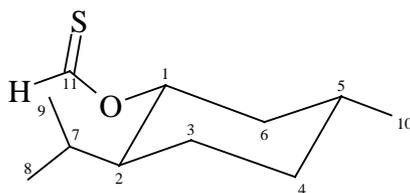
HRMS ($\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$): Ber.: 184.1463

Gef.: 184.1462

4.2.16.3. Darstellung von Thioformiat **159**

2.5 g (13.6 mmol) Mentylester **157** werden in einem ausgeheizten 50ml-Zweihalskolben mit Rückflußkühler, Magnetrührkern und Hahn unter Stickstoff in 20 ml 1,2,4-Trichlorbenzol gelöst. Nach Zugabe von 4.11 g (10.2 mmol) Lawesson-Reagenz (**160**) wird die Lösung 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erfolgt die weitere Reinigung des Rohproduktes säulenchromatographisch (Flash-Kieselgel, Petrolether/Diethylether 12:1). Man erhält 1.7 g (8.6 mmol; 63 %) Thioformiat **159** in Form eines UV-aktiven, roten Öls.

(-)-Menthylthioformiat (**159**)



159

IR (CHCl₃): $\nu =$ 2984 (w, CH), 2960 (s, CH), 2928 (m, CH), 2872 (w, CH), 1456 (s), 1420 (w), 1380 (m), 1256 (vs, C=S), 1092 (m), 1036 (w), 988 (w), 816 (m), 572 (w).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 0.78 (d, 3H, 9-H, ³J_{9,7} = 7.0 Hz), 0.91 (d, 3H, 8-H, ³J_{8,7} = 7.0 Hz), 0.93 (d, 3H, 10-H, ³J_{10,5} = 7.0 Hz), 0.96-1.04 (m, 1H, 7-H), 1.08-1.14 (m, 2H, 3-H o. 4-H), 1.49-1.63 (m, 2H, 3-H o. 4-H), 1.70-1.77 (m, 2H, 6-H), 1.85-1.91 (m, 1H, 5-H), 2.13-2.19 (m, 1H, 2-H), 5.49 (dt, 1H, 1-H, J = 4.0 Hz, J = 10.1 Hz), 9.76 (s, 1H, 11-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 16.6 (p, C-9), 20.6 (p, C-8), 21.9 (p, C-10), 23.4 (s, C-3), 26.2 (t, C-2), 31.3 (t, C-5), 34.1 (s, C-4), 39.3 (s, C-6), 47.0 (t, C-7), 80.4 (t, C-1), 206.4 (t, C-11).

MS (20 °C): m/z (%) = 200 (1) [M⁺], 138 (28), 123 (7), 109 (2), 95 (22), 83 (100), 81 (20), 69 (37).

HRMS (C₁₁H₂₀OS): Ber.: 200.1235

Gef.: 200.1233

4.2.16.4. Umsetzung von 2-Methyltryptamin (**44**) mit den Formiaten **156** und **157** bzw. Thioformiat **159**

In einem ausgeheizten 50ml-Zweihalskolben mit Magnetrührkern und Hahn werden unter Stickstoff 574 mg (2.87 mmol) Thioformiat **159** in 10 ml abs. Acetonitril oder abs. Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wird bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine Lösung von 500 mg (2.87 mmol) 2-Methyltryptamin (**44**) in 15 ml abs. Acetonitril bzw. abs. Ethanol sehr langsam unter Rühren hinzugespritzt. Dabei ist eine unmittelbare H_2S -Entwicklung festzustellen. Bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird weitere 20 Minuten gerührt. Die DC-Kontrolle zeigt in allen Fällen ein polares, komplexes Produktgemisch an, aus dem das Imidat **162** weder durch Säulenchromatographie noch durch eine Kugelrohrdestillation isoliert werden konnte.

Wird die gleiche Umsetzung mit 430 mg (2.87 mmol) Formiat **156** bzw. 528 mg (2.87 mmol) Formiat **157** statt mit Thioformiat **159** durchgeführt, erfolgt keine Reaktion.

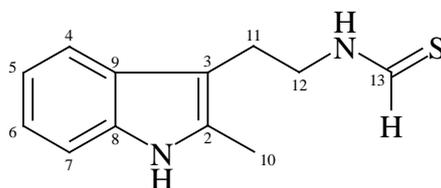
4.2.16.5. Versuch zur Spirocyclisierung mit TFAA ohne Isolierung des intermediär generierten Imidates **162**

In einem ausgeheizten 50ml-Zweihalskolben mit Magnetrührkern und Hahn werden unter Stickstoff 1.21g (6.9 mmol) 2-Methyltryptamin (**44**) in 20ml abs. Acetonitril und 1 ml abs. Methanol gelöst. Nach Zugabe von 1 g Molsieb wird bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine Lösung von 1.40 g (7.0 mmol) Thioformiat **159** in 5 ml abs. Acetonitril hinzugespritzt. Bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird eine Stunde gerührt. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum wird der Rückstand in 20 ml abs. Methylenchlorid aufgenommen und auf $-74\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Nacheinander werden 1.1 ml (8.3 mmol) 2,4,6-Collidin und 1.6 g (7.6 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid langsam hinzugespritzt. Unter Stickstoff wird die Lösung 3 Stunden bei $-74\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung auf 80 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase dreimal mit je 40 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum und im Ölpumpenvakuum entfernt. Man erhält ein komplexes Produktgemisch mit mehreren sehr polaren Komponenten. Durch säulenchromatographische Reinigung können 168 mg (0.62 mmol; 9 %) Trifluoracetamid **149** isoliert werden.

4.2.16.6. Darstellung von Thioformamid **167**

2.0 g (9.89 mmol) Formamid **145** werden in einem 25ml-Zweihalskolben mit Rückflußkühler, Magnetrührkern und Hahn in 10 ml Toluol gelöst. Unter Stickstoff werden unter Rühren 2.0 g (4.94 mmol) Lawesson-Reagenz (**160**) hinzugefügt. Danach wird die Lösung unter Rückfluß 30 min. auf 100 °C erwärmt. Nach Abkühlen der Lösung und Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum und im Ölpumpenvakuum erfolgt die Reinigung des Produktes säulenchromatographisch (Methylenchlorid/Methanol 15:1). Man erhält 1.36 g (6.23 mmol; 63 %) Thioformamid **167** in Form eines gelben Feststoffes.

2-Methyl-3H-indol-3-ethanthioformamid (**167**)



167

IR (CHCl₃): $\nu =$ 3469 (s, NH), 3061 (w, arom. CH), 2986 (m, CH), 1683 (w), 1622 (w), 1536 (m), 1510 (s), 1462 (vs), 1438 (m), 1298 (s), 1230 (m, C=S), 1140 (w), 1011 (w), 895 (m), 582 (m).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 2.33 (s, 3H, 10-H), 3.01 (t, 2H, 11-H, ³J_{11,12} = 6.7 Hz), 3.84-3.91 (m, 2H, 12-H, ³J_{12,11} = 6.7 Hz), 7.04-7.48 (m, 4H, 4-H u. 5-H u. 6-H u. 7-H), 7.46 (br, 1H, N-H), 7.91 (br, 1H, 1-H), 9.11 (s, 1H, 13-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 11.6 (p, C-10), 22.0 (s, C-11), 43.4 (s, C-12), 107.3 (q, C-3), 110.4 (t, C-7), 117.6 (t, C-4), 119.4 (t, C-6), 121.2 (t, C-5), 128.3 (q, C-9), 132.4 (q, C-2), 135.1 (q, C-8), 188.8 (t, C-13).

MS (140 °C): m/z (%) = 218 (38) [M⁺], 185 (3), 157 (84), 144 (100), 130 (6), 115 (6), 84 (14), 77 (5), 69 (7).

HRMS (C₁₂H₁₄N₂S): Ber.: 218.0878
Gef.: 218.0877

Elementaranalyse: C₁₂H₁₄N₂S (218.323 g/mol):
Ber.: C: 66.02 % H: 6.46 % N: 12.83 %
Gef.: C: 65.98 % H: 6.48 % N: 12.79 %

4.2.16.7. Umsetzung von Formamid **145** bzw. Thioformamid **167** mit (S)-(-)-2-(Trifluor-methylsulfonyloxy)-propionsäureethylester (**168**)

In einem ausgeheizten 25ml-Zweihalskolben mit Magnetrührkern und Hahn werden 133 mg (0.66 mmol) Formamid **145** bzw. 144 mg (0.66 mmol) Thioformamid **167** unter Stickstoff in 10 ml abs. Nitromethan und 5 ml abs. Methylenchlorid gelöst. Nach Zugabe von Molsieb (4 Å) werden bei -74 °C 165 mg (0.66 mmol) Triflat **168** unter Rühren zugespritzt. Die Lösung wird 20 Stunden gerührt und dabei langsam auf 20 °C erwärmt. In beiden Fällen erfolgt keine Umsetzung.

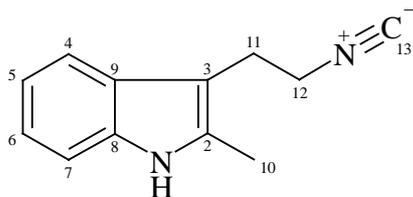
4.2.17. Versuche zur Darstellung von Formimidaten aus Isocyanat **171** durch Kupferkatalyse

4.2.17.1. Darstellung von Isocyanid **171** aus Formamid **145**

2.0 g (9.89 mmol) Formamid **145** werden in einem 50ml-Zweihalskolben mit Magnetrührkern und Hahn unter Rühren in 15 ml abs. Methylenchlorid gelöst. Bei 0 °C werden unter Stickstoff zunächst 3.0 g (29.7 mmol) Diisopropylamin und dann langsam 1.69 g (10.8 mmol) frisch destilliertes Phosphoroxychlorid zugespritzt. Nach 4 Stunden Rühren bei 0 °C wird eine Lösung von 2.0 g Natriumcarbonat in 10 ml Wasser hinzugegeben. Danach wird eine weitere Stunde bei 20 °C gerührt. Die Lösung wird in einen Scheidetrichter überführt. Nach Zugabe von 25 ml Methylenchlorid und 50 ml Wasser und Abtrennen der organischen Phase wird die wäßrige Phase zweimal mit je 30 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 20 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum erfolgt die Reinigung des Produktes durch Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Petrolether. Man erhält 1.6 g (8.8 mmol; 89 %) **171** in Form eines beigen, kristallinen Feststoffs (Smp. 66 °C).

2-Methyl-3H-indol-3-ethanisocyanid (171)



171

IR (KBr): $\nu =$ 3387 (vs, NH), 3055 (w, arom. CH), 2920 (w, CH), 2149 (m, $\text{N}^+\equiv\text{C}^-$), 1619 (w), 1463 (m), 1437 (w), 1302 (w), 1032 (w), 852 (w), 755 (s), 663 (w), 591 (m), 533 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 2.29 (s, 3H, 10-H), 3.01 (t, 2H, 11-H, $^3J_{11,12} = 6.9$ Hz), 3.47 (t, 2H, 12-H, $^3J_{12,11} = 6.9$ Hz), 7.03-7.39 (m, 4H, 4-H u. 5-H u. 6-H u. 7-H), 7.93 (br, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 11.4 (p, C-10), 24.6 (s, C-11), 41.8 (s, C-12), 106.1 (q, C-3), 110.4 (t, C-7), 117.0 (t, C-4), 119.2 (t, C-6), 121.0 (t, C-5), 127.4 (q, C-9), 132.8 (q, C-2), 135.1 (q, C-8), 155.5 (q, C-13).

MS (70 °C): m/z (%) = 184 (37) [M^+], 157 (6), 144 (100), 124 (4), 115 (5), 104 (3), 91 (3), 77 (4).

HRMS (C₁₂H₁₂N₂): Ber.: 184.1001
Gef.: 184.1001

Elementaranalyse: C₁₂H₁₂N₂ (184.241 g/mol):
Ber.: C: 78.23 % H: 6.56 % N: 15.21 %
Gef.: C: 78.18 % H: 6.57 % N: 15.25 %

4.2.17.2. Versuche mit Kupfer(I)-oxid als Katalysator

In einem ausgeheizten 50ml-Zweihalskolben mit Magnetrührkern, Rückflußkühler und Hahn werden unter Stickstoff 1.0 g (5.4 mmol) Isocyanid **171** und 1.6 g (10 mmol) (-)-Menthol (**158**) bzw. 1.2 g (10 mmol) *rac*-1-Phenylethanol (**40**) in 20 ml abs. Chloroform oder 30 ml abs. Toluol gelöst. Nach Zugabe von 1.4 g (1.0 mmol) Kupfer(I)-oxid wird die Suspension 24 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Trennung mit Methylenechlorid/Methanol 15:1 werden neben 5 % bzw. 9 % Formamid **145** 91 % bzw. 84 % nicht umgesetztes Isocyanid **171** zurückgewonnen.

4.2.17.3. Versuche mit Kupfer(II)-oxid als Katalysator

In einem ausgeheizten 50ml-Zweihalskolben mit Magnetrührkern, Rückflußkühler und Hahn werden unter Stickstoff 1.0 g (5.4 mmol) Isocyanid **171** und 1.6 g (10 mmol) (-)-Menthol (**158**) bzw. 1.22 g (10 mmol) *rac*-1-Phenylethanol (**40**) in 20 ml abs. Chloroform oder 30 ml abs. Toluol gelöst. Nach Zugabe von 0.8 g (1.0 mmol) Kupfer(II)-oxid wird die Suspension 36 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum werden nach säulenchromatographischer Trennung mit Methylenechlorid/Methanol 15:1 92 % bzw. 94 % Edukt **171** zurückgewonnen.

5. Literatur

- [1] F. W. Sertürner, *Trommsdorffs J. Pharmaz.* **1806**, 14, 47.
- [2] A. Pictet in *Die Pflanzenalkaloide und ihre chemische Konstitution*, 2. Auflage, Springer Verlag, Berlin, **1900**.
- [3] R. Wolffenstein in *Die Pflanzenalkaloide und ihre chemische Konstitution*, 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin, **1922**.
- [4] H.-H. Boit in *Ergebnisse der Alkaloidchemie bis 1960*, Akademie-Verlag, Berlin, **1961**.
- [5] R. F. Raffauf in *A Handbook of Alkaloids and Alkaloid-Containing Plants*, Wiley-Interscience, New York, **1970**.
- [6] K. Mothes, H. R. Schütte, M. Luckner in *Biochemistry of Alkaloids*, VCH, Weinheim, **1985**.
- [7] B. Tursch, D. Dalozé, M. Dupont, J. M. Pasteels, M. C. Tricot, *Experientia* **1971**, 27, 1380.
- [8] K. Tsuda, *Naturwissenschaften* **1966**, 53, 171.
- [9] a) J. W. Daly, G. B. Brown, M. Mensah-Dwumah, C. W. Myers, *Toxicon* **1978**, 16, 163.- b) J. W. Daly in *Progress in the chemistry of organic natural products*, Springer Verlag, Wien, New York, **1982**, 115.- c) B. Witkop, *Experientia* **1971**, 27, 1121.
- [10] G. Bringmann, *Naturwissenschaften* **1979**, 66, 22.
- [11] J. B. Harborne in *Ökologische Biochemie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, **1995** und zitierte Literatur.

- [12] G. G. Habermehl in *Mitteleuropäische Giftpflanzen und ihre Wirkstoffe*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, **1985**.
- [13] G. G. Habermehl, P. E. Hammann in *Naturstoffchemie*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, **1992**.
- [14] E. Mutschler in *Arzneimittelwirkungen*, 7. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, **1996**.
- [15] a) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4749.- b) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *Tetrahedron* **1963**, 19, 247.
- [16] R. Robinson, *Prog. Org. Chem.* **1952**, 1, 2.
- [17] G. Büchi, K. E. Matsumoto, H. Nishimura, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 3299.
- [18] A. Padwa, A. T. Price, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 556.
- [19] a) W. N. Speckamp, S. J. Veenstra, J. Dijkink, R. Fortgens, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4643.- b) R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 979.
- [20] a) R. J. Vijn, W. N. Speckamp, B. S. de Jong, H. Hiemstra, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 165.- b) S. J. Veenstra, W. N. Speckamp, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 369.
- [21] a) S. J. Veenstra, W. N. Speckamp, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4645.- b) J. Dijkink, J. N. Zonjee, B. S. de Jong, W. N. Speckamp, *Heterocycles* **1983**, 20, 1255.
- [22] R. Freund, S. Mahboobi, P. Schönholzer, K. Bernauer, *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 439.
- [23] R. Freund, S. Martinovic, K. Bernauer, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 282.

- [24] R. Freund, C. Allagiannis, P. Schönholzer, K. Bernauer, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 615.
- [25] a) G. Cainelli, F. Manescalchi, L. Plessi, *Gazz. Chim. Ital.* **1986**, *116*, 163.- b) G. R. Lucas, L. P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1928.- c) N. Kornblum, H. W. Frazier, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 865.
- [26] S. Mahboobi, K. Bernauer, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 2035.
- [27] T. Severin, B. Brück, *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3847.
- [28] H. Brederbeck, F. Effenberger, G. Simchen, *Angew. Chem.* **1961**, *73*, 493.
- [29] G. Büchi, C.-P. Mak, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1784.
- [30] S. M. Ludemann, D. L. Bartlett, G. Zon, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1163.
- [31] B. Rickborn, M. T. Wuesthoff, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6894.
- [32] a) I. I. Grandberg, T. I. Zuyanova, N. I. Afonina, T. A. Ivanova, *Proc. Acad. Sci. USSR* **1967**, *176*, 828.- b) I. I. Grandberg, *Chem. Het. Comps.* **1974**, *10*, 501.
- [33] B. Robinson, *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 227.
- [34] a) W. E. Truce, C. W. Vriesen, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2525.- b) W. E. Truce, C. C. Alfieri, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2740.- c) W. E. Truce, P. T. Mori, *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 1655.
- [35] G. D. Parkes, S. G. Tinsley, *J. Chem. Soc.* **1934**, 1861.
- [36] F. Kurzer in *Org. Synth. Coll. Vol. 4*, Wiley, **1963**, 937.
- [37] M. Cinquini, F. Cozzi, F. Montanari, *Studies in Organic Chemistry* **1985**, *19*, 355.

- [38] M. Fujino, M. Wakimasu, C. Kitada, *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 2825.
- [39] P. J. Kocienski in *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1994** und zitierte Literatur.
- [40] a) Y. Kiso, K. Ukawa, T. Akita, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 101.- b) Y. Kiso, K. Ukawa, S. Nakamura, K. Ito, T. Akita, *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 26, 673.- c) Y. Kiso, M. Satomi, K. Ukawa, T. Akita, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1063.
- [41] a) H. C. Brown, B. Kanner, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3865.- b) M. Meot-Ner, S. C. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 862.
- [42] M. Hesse in *Indolalkaloide*, Verlag Chemie, Weinheim, **1974**.
- [43] a) G. E. Keck, E. J. Enholm, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 146.- b) L. F. Tietze, M. Bratz, *Synthesis* **1989**, 439.
- [44] R. Noyori, I. Nishida, J. Sakata, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2106.
- [45] S. E. Denmark, B. R. Henke, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8032.
- [46] a) G. Kim, M. Y. Chu-Moyer, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2003.- b) G. Kim, M. Y. Chu-Moyer, S. J. Danishefsky, G. K. Schulte *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 30.
- [47] C. H. Behrens, S. Y. Ko, K. B. Sharpless, F. J. Walker, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5687.
- [48] D. Seyferth, Hrsg. *Transition Metal Carbene Complexes*, Verlag Chemie, Weinheim, **1983**.
- [49] a) L. Weintraub, S. R. Oles, N. Kalish, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 1679.- b) H. Meerwein, E. Battenberg, H. Gold, E. Pfeil, G. Willfang, *J. Prakt. Chem.* **1939**, 154,

- 83.- c) H. Meerwein, P. Borner, O. Fuchs, H. J. Sasse, H. Schrodt, J. Spille, *J. Chem. Ber.* **1956**, 89, 2060.
- [50] a) M. Freifelder in *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis, Procedures and Commentary*, Wiley, New York, **1978**.- b) P. N. Rylander in *Hydrogenation in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, **1979**.
- [51] Murray, Ronzio, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 2245.
- [52] J. Anatol, J. Berecoechea, *Synthesis* **1975**, 111.
- [53] J. J. Ritter, P. P. Minieri, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 4045.
- [54] R. Wartchow, Universität Hannover **1998**.
- [55] J. D. Winkler, C. L. Muller, R. D. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4831.
- [56] C. H. Heathcock, E. F. Kleinman, E. S. Binkley, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1054.
- [57] a) C. Mannich, P. Schumann, *Chem. Ber.* **1936**, 69, 2299.- b) F. F. Blicke, *Org. React.* **1942**, 1, 303.
- [58] K. Bernauer, R. Freund, persönliche Mitteilung.
- [59] E. E. van Tamelen, V. B. Haarstad, R. L. Orvis, *Tetrahedron* **1968**, 24, 687.
- [60] T. Shono, *Tetrahedron* **1984**, 40, 811.
- [61] H. M. Teeter, E. W. Bell in *Org. Synth. Coll. Vol. 4*, Wiley, **1963**, 125.
- [62] A. V. Eremeev, F. D. Polyak, E. E. Liepinsh, *Chem. Het. Comps.* **1984**, 20, 707.
- [63] C. Schöpf, F. Braun, *Naturwissenschaften* **1949**, 38, 377.

- [64] M. Ochiai, M. Inenaga, Y. Nagao, R. M. Moriarty, R. K. Vaid, M. P. Duncan, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6917.
- [65] a) A. Sheldon, J. K. Kochi, *Org. React.*, **1972**, 19, 279.- b) T. Ito, N. Tomiyoshi, K. Nokamura, S. Azuma, M. Izawa, F. Maruyamz, M. Yanagiya, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Tetrahedron* **1984**, 40, 255.- c) P. J. Reider, E. J. J. Grabowski, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2293.
- [66] J. D. Bacha, J. K. Kochi, *Tetrahedron* **1968**, 24, 2215.
- [67] J. E. Mc Murry, L. C. Blaszcak, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2217.
- [68] D. D. Sternbach, J. W. Hughes, D. F. Burdi, B. A. Banks, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2149.
- [69] a) S. J. Cristol, L. K. Gaston, T. Tiedeman, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1279.- b) J. A. Davis, J. Herynk, S. Carroll, J. Bunds, D. Johnson, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 415.- c) S. J. Cristol, W. C. Firth, *J. Org. Chem.* **1960**, 26, 280.- d) A. McKillop, D. Bromley, E. C. Taylor, *J. Org. Chem.* **1968**, 34, 172.
- [70] R. A. Bartsch, G. J. Bracken, I. Yilmaz, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 23, 2109.
- [71] a) J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2500.- b) R. D. Stolow, T. W. Giants, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 3536.- c) R. D. Stolow, T. W. Giants, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 695.- d) J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3265.
- [72] K. B. Becker, M. Geisel, C. A. Grob, F. Kuhnen, *Synthesis* **1973**, 493.
- [73] a) R. T. Dean, H. C. Padgett, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 7448.- b) K. Shiosaki, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1229.- c) B. D. Christie, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1239.- d) A. M. P. Koskinen, H. Rapoport, *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1301.

- [74] a) E. K. Adesogan, B. I. Alo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 673.- b) B. I. Alo, E. A. Adegoke, M. Ligali-Ali, E. K. Adesogan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1986**, 805.- c) E. A. Adegoke, B. I. Alo, F. O. Ogunsulire, *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 1169.
- [75] M. Mukhopadhyay, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 385.
- [76] A. F. Beecham, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3257.
- [77] K. Venkataraman, D. R. Wagle, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3037.
- [78] a) J. B. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3440.- b) R. Appel, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 863.- c) P. Hodge, G. Richardson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 622.
- [79] F. Matsuda, M. Yanagiya, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4043.
- [80] a) M. Miyano, C. R. Dorn, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 268.- b) M. Miyano, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3958.- c) P. J. Beeby, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3379.- c) A. L. Wilds, C. H. Shunk, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2427.
- [81] a) H. A. Staab, K. Wendel, A. P. Datta, *Liebigs Ann. Chem.* **1966**, *694*, 78.- b) H. A. Staab, G. Walther, W. Rohr, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 2073.
- [82] a) H. A. Staab, *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *609*, 75.- b) H. A. Staab, K. Wendel, *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 3374.- c) D. W. Brooks, L. D.-L. Lu, S. Masamune, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 76.
- [83] a) J. M. Aizpurua, C. Palomo, *Synthesis* **1982**, 684.- b) H.-J. Bestmann, L. Mott, *Liebigs Ann. Chem.* **1966**, *693*, 132.
- [84] F. Effenberger, G. Epple, *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 295.
- [85] a) F. Effenberger, G. Epple, J. K. Eberhard, U. Bühler, E. Sohn, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 1183.- b) F. Effenberger, G. Epple, *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 294.

- [86] B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285 und zitierte Literatur.
- [87] A. L. J. Beckwith in *The Chemistry of Amides*, Wiley, New York, **1970**.
- [88] a) Yde, Yousif, Pedersen, Thomsen, Lawesson, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2047.- b) G. Lajoie, F. Lépine, L. Maziaki, B. Belleau, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 3815.
- [89] W. Walter, H. Weiss, K.-J. Reubke, *Liebigs Ann. Chem.* **1970**, 736, 863.
- [90] a) M. Cava, M. I. Levinson, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5061.- b) B. A. Jones, J. S. Bradshaw, *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 17.
- [91] P. J. Stang, M. Hanack, L. R. Subramanian, *Synthesis* **1982**, 85 und zitierte Literatur.
- [92] H. Paulsen, P. Himpkamp, T. Peters, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 664.
- [93] a) T. Saegusa, Y. Ito, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 521.- b) T. Saegusa, Y. Ito, S. Kobayashi, N. Takeda, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 1273.
- [94] R. Obrecht, R. Herrmann, I. Ugi, *Synthesis* **1985**, 400.
- [95] a) A. M. Walborsky, L. E. Allen, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5465.- b) A. M. Walborsky, L. E. Allen, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 823.- c) D. E. Iley, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2563.
- [96] J. Tsuji in *Organic Syntheses via Metal Carbonyls* Bd 2, I. Wender, P. Pino, Hrsg., Wiley, New York, **1977**, 595.
- [97] a) C. Szantay, L. Toke, P. Kolonits, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1447.- b) N. M. Yoon, Y. G. Gyoung, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2443.- c) F. Winterfeldt, *Synthesis* **1975**, 617.
- [98] a) J. E. McMurry, M. P. Fleming, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 896.- b) J. E. McMurry, L. R. Krepski, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3929.- c) J. E. McMurry, M. P. Fleming, K. L.

- Kees, L. R. Krepski, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3255.- d) J. E. McMurry, J. R. Matz, K. L. Kees, P. A. Bock, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1777.
- [99] L. M. Yun, S. Yangibaev, K. M. Shakhidoyatov, V. Y. Alekseeva, K. A. V'yunov, *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)* **1987**, *23*, 214.
- [100] Die Auswertung der spektroskopischen Daten erfolgte mit: a) M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh in *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1987**.- b) H.-O. Kalinowski, S. Berger, S. Braun in *¹³C-NMR-Spektroskopie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1984**.
- [101] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- [102] E. Stahl in *Dünnschichtchromatographie*, 2. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, **1967**.
- [103] Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papierchromatographie, E. Merck, Darmstadt, **1970**.