

**Studien zur Chemie der *Cinchona* Alkaloide**

Vom Fachbereich Chemie  
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

**Doktor der Naturwissenschaften**

**- Dr. rer. nat. -**

genehmigte Dissertation

von

**Diplom-Chemiker Wilfried Martin Braje**

**geboren am 11.7.1969**

**in Sanderbusch**

**1999**

Referent: Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc  
Korreferent: Prof. Dr. H. Meyer  
Tag der Promotion: 25.06.1999

## Kurzfassung

Braje, Wilfried Martin

### Studien zur Chemie der *Cinchona* Alkaloide

Schlagworte: Alkaloide, Konformationsanalyse, asymmetrische Katalyse

Die *Cinchona* Alkaloide sind wegen ihrer Anwendungsbreite in der Pharmakologie und der asymmetrischen Katalyse die kommerziell bedeutendsten Alkaloide. Obwohl sie sehr häufig als chirale Liganden eingesetzt werden, gibt es nur vergleichsweise wenig Literatur zur Derivatisierung.

In der vorliegenden Arbeit wurden Methoden zur diastereoselektiven Funktionalisierung der Vinylseitenkette an C3 und der Alkoholfunktion an C9 aufgezeigt. Bei der Vinylseitenkette lag ein Schwerpunkt auf der Entwicklung von Verbindungen, die in der kombinatorischen Chemie eingesetzt werden können. Eine Schlüsselrolle kommt dabei dem Dehydrochinin und den daraus abgeleiteten Derivaten zu. Das Synthesepotential wurde anhand mehrerer Palladium-katalysierter *cross-coupling* Reaktionen demonstriert. Außerdem wurde das diastereomerenreine Epoxid und der diastereomerenreine  $\beta$ -Aminoalkohol dargestellt. Durch schrittweisen oxidativen Abbau der Vinylseitenkette konnten erstmals sowohl der epimerenreine C-10 Aldehyd mit natürlicher (3*R*)-Konfiguration als auch das Chininrubanon dargestellt werden. Das Synthesepotential des Aldehyds wurde exemplarisch in einer Wittig-Reaktion, einer reduktiven Aminierung, sowie an der intramolekularen Cyclisierung zum 7-Ring-Halbacetal gezeigt. Ein neuer Weg zu unnatürlich konfigurierten Produkten an C3 wurde durch Darstellung des C-10 Tosylats mit (3*S*)-Konfiguration eröffnet.

Aufgrund der ungeklärten stereochemischen und mechanistischen Verhältnisse wurden die Hetero-*Cinchona* Umlagerung und die Hydrolyse des Chinintosylats erneut untersucht. Die Strukturen der Hetero-*Cinchona* Basen wurden durch Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt und stehen im Widerspruch zu den publizierten Ergebnissen. Statt des angenommenen Mechanismus über ein Aziridinium-Ion handelt es sich wahrscheinlich um eine nukleophile Verschiebung unter Ausbildung eines gespannten, nicht planaren Iminium-Ions. Die Produkte mit einem [3.2.2]-Azabicyclus stellen außerdem eine neue Leitstruktur dar.

Die Hydrolyse des Chininmesylats führte unter *vollständiger Inversion*, die entsprechende Hydrolyse des *epi*-Chininmesylats bzw. *epi*-Chininbromids unter *vollständiger Retention* der Konfiguration zu *epi*-Chinin. Diese vollständige Stereokontrolle ist einzigartig in der Literatur und deutet auf das besondere chemische Verhalten der *Cinchona* Alkaloide hin.

Ausgehend vom Chininmesylat konnten durch  $S_N2$ -Reaktion erstmals eine breite stereoselektive Funktionalisierung an C9 zu Amino-, Schwefel- und Phosphorverbindungen mit (9*S*)-Konfiguration durchgeführt werden. Durch Verwendung des *epi*-Chininmesylats konnten erstmals Verbindungen mit natürlicher (9*R*)-Konfiguration dargestellt werden.

Abschließend wurde der Einfluß der Derivatisierung auf die asymmetrische Induktion bei der Anwendung in der asymmetrischen Katalyse untersucht. Bei der basenkatalysierten Hetero-Diels-Alder Reaktion ergab das iodierter Dehydrochinin den besten Enantiomerenüberschuß aller eingesetzten Derivate. Aus den neu gewonnenen Erkenntnissen ergaben sich wichtige Konsequenzen für das rationale Design von Liganden, die bei der asymmetrischen Dihydroxylierung und der asymmetrischen Deprotonierung umgesetzt wurden.

Es konnte gezeigt werden, daß die Konformation nicht nur von erheblichem Interesse bei der Aufklärung katalytischer Prozesse bzw. in Hinblick auf die biologische Aktivität ist, sondern auch essentiell zum Verständnis der Chemie der *Cinchona* Alkaloide beiträgt.

## Abstract

Braje, Wilfried Martin

### Studies on the Chemistry of *Cinchona* Alkaloids

key words: alkaloids, conformational analysis, asymmetric catalysis

The *Cinchona* alkaloids are commercially the most important alkaloid family. Even though they are widely used in the pharmaceutical industry and as chiral ligands in asymmetric synthesis only little work has been done on their functionalization.

In the present Ph.D. thesis the diastereoselective transformation of the two most important functionalities of quinine were investigated: the vinyl group at C3 and the hydroxyl group at C9. The derivatization of the vinyl group was focused on the synthesis of precursors for combinatorial chemistry. A key compound was didehydroquinine and compounds derived thereof. Their synthetic potential was demonstrated in several Pd-catalysed *cross-coupling* reactions. A diastereomerically pure epoxide and  $\beta$ -aminoalcohol were also prepared. Through stepwise oxidative degradation of the vinyl group the epimerically pure aldehyde at C10 with natural (*3R*)-configuration as well as quinine rubanone were prepared. Their synthetic potential was shown in exemplary fashion in a Wittig reaction, in reductive aminations and in an intramolecular cyclization to a 7-ring semi-acetal. The C10-tosylate prepared is a new precursor for the synthesis of derivatives with unnatural (*3S*)-configuration.

Due to uncertain stereochemical and mechanistic details of the hetero-*Cinchona* rearrangement these reactions were reinvestigated. The structures of the hetero-*Cinchona* bases were also confirmed by X-ray analysis. They are in contrast to the structures proposed in the literature, including textbooks and data bases. The mechanism of the rearrangement involves a nucleophilic shift *via* a strained, non-planar imminium ion instead of the proposed mechanism *via* an aziridinium ion. The rearranged bases contain a [3.2.2]aza-bicyclo ring system which represents a new lead structure.

Starting from quinine mesylate it was also possible to stereoselectively functionalize C9 yielding amino, thio and phosphorus substituents with unnatural (*9S*)-configuration. Starting from *epi*-quinine mesylate the corresponding derivatives with natural (*9R*)-configuration were obtained. The hydrolysis of quinine mesylate lead with *100 % inversion* of configuration at C9 to *epi*-quinine. The corresponding hydrolysis of *epi*-quinine mesylate and *epi*-quinine bromide lead with *100 % retention* of configuration at C9 to *epi*-quinine. Hydrolyses with such complete stereocontrol have not been described in the literature so far. This indicates also the special chemical behaviour of the *Cinchona* alkaloids.

Using the new derivatives as chiral ligands in asymmetric catalysis the influence of derivatization on asymmetric induction was investigated. In the base catalyzed asymmetric hetero Diels-Alder reaction the dehydroquinine iodide gave the highest enantiomeric excess for all substrates used. Other ligands were used in asymmetric deprotonation and asymmetric dihydroxylation. Through analysis of NMR and X-ray data and modelling studies the results obtained are of great use for the rational design of ligands.

It was also shown that the conformation is not only of fundamental interest for catalytic processes and biological activity, but also essential for understanding the chemistry of *Cinchona* alkaloids.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 1996 bis März 1999 im Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter Leitung von Herrn Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, angefertigt.

Für die interessante Themenstellung, die freundliche Unterstützung und die vielen anregenden Diskussionen während dieser Arbeit, sowie für die Förderung im Verlauf meines Studiums möchte ich mich bei Herrn Professor H. M. R. Hoffmann herzlich bedanken.

Herrn Professor Dr. H. H. Meyer danke ich für die Übernahme des Korreferates und seine stete Diskussionsbereitschaft.

Mein besonderer Dank gilt Olaf Schrake für die hervorragende Teamarbeit und die vielen anregenden Diskussionen, sowie Jens Frackenpohl, Stefanie Röper und Jens Holzgreffe für die gute Zusammenarbeit. Ralf Dunkel und Christian Stark danke ich für die offenen Diskussionen.

Allen Kolleginnen und Kollegen des Arbeitskreises danke ich für das angenehme Arbeitsklima. Ein besonderer Dank gilt meinen Tropenlaborkollegen Andrea Misske und Ralf Dunkel für die nette Arbeitsatmosphäre sowie meinen ehemaligen Laborkollegen Jens Frackenpohl und Jens Wittenberg. Lars Haustedt und Henning Reuter danke ich für die Überwindung der Computerschwierigkeiten sowie Ulrike Eggert für die Unterstützung beim Schreiben der Veröffentlichungen.

Meinen beiden Korrekturleserinnen Andrea Misske und Stefanie Röper sei für ihren unermüdlichen Einsatz beim *in situ* Korregieren allerherzlichst gedankt.

Für die stets freundliche Unterstützung in organisatorischen Belangen möchte ich mich bei Frau E. Mettig bedanken.

Mein besonderer Dank gilt den Mitarbeitern der spektroskopischen Abteilung, insbesondere Dagmar Körtje, Monika Rettstadt und Dr. E. Hofer für ihr Engagement und Mühen bei den zahlreichen Sondermessungen.

Herrn Dr. R. Wartchow vom Institut für Anorganische Chemie der Universität Hannover danke ich für die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen.

Der Friedrich-Naumann-Stiftung danke ich für die finanzielle Unterstützung durch ein Doktorandenstipendium.

*Meinen lieben Eltern*

*..... A subtle symphony of solute-alkaloid interactions, together with intramolecular steric interactions, determine the conformation and thus the ability to act as a catalyst, resolving agent, or drug. This symphony can be orchestrated.*

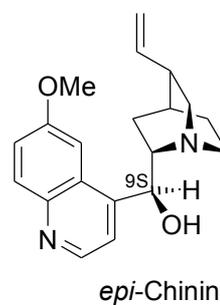
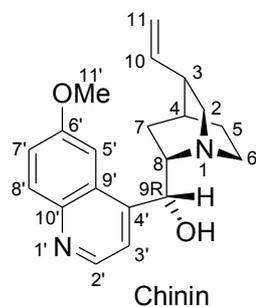
(H. Wynberg et al., *J. Org. Chem.*

**1990)**

*Let the music play .....*

## Vorbemerkung

- Der Naturstoff Chinin besitzt an der Alkoholfunktion die (9*R*)-Konfiguration. Derivate mit unnatürlicher (9*S*)-Konfiguration werden im folgenden mit dem Präfix *epi* versehen.



- Die Nomenklatur erfolgt nach *P. Rabe*.<sup>1</sup>
- Bei allen Konformationsanalysen wurde zur Bestimmung des *offen-geschlossen*-Verhältnisses eine modifizierte *Karplus*-Gleichung angewendet.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> P. Rabe, *Chem. Berichte* **1908**, 41, 62.

<sup>2</sup> W. J. Colucci, R. D. Gandour, E. A. Moorberry, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7141.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 <i>Cinchona</i> Alkaloide und ihre Anwendung in der Pharmakologie	1
1.2 Verwendung der <i>Cinchona</i> Alkaloide in der Organischen Synthese	5
1.3 Darstellung und Verwendung von Chinuclidinen	8
1.4 Multifunktionale Natur der <i>Cinchona</i> Alkaloide	9
<b>2 Aufgabenstellung</b>	<b>11</b>
<b>3 Konformationsanalyse der <i>Cinchona</i> Alkaloide</b>	<b>12</b>
3.1 Konformationsanalyse des Chinins	12
3.2 Schutzgruppenstrategie des Chinins	14
3.3 Konformationsanalyse des Silyl-geschützten Chinins	15
3.3.1 Konformationsanalyse des TMS-geschützten Chinins	15
3.3.2 Konformationsanalyse des TBS-geschützten Chinins	17
<b>4 Derivatisierung der Vinylseitenkette</b>	<b>19</b>
4.1 Synthese des Dehydrochinins	19
4.2 Derivatisierung des Dehydrochinins	22
4.2.1 Schutzgruppenstrategie	22
4.2.2 Derivatisierung mittels <i>Sonogashira</i> -Kupplungen	22
4.3 Konformationsanalyse des Dehydrochinins und seiner Derivate	26
4.4 Derivate der Doppelbindung	28
4.4.1 Synthese des Epoxids	28
4.4.2 Synthese des $\beta$ -Aminoalkohols	30
4.5 Oxidativer Abbau der Vinylseitenkette	31
4.5.1 Darstellung und Derivatisierung des Aldehyds an C10	31
4.5.2 Konfigurationsanalyse der tosylierten Alkohole an C10	35
4.5.3 Derivate mit unnatürlicher (3 <i>S</i> )-Konfiguration	36
4.5.4 Darstellung einer Esterfunktion an C10	37
4.6 Vollständiger oxidativer Abbau der Vinylseitenkette	40
4.6.1 Darstellung des Rubanons	40
4.6.2 Schutzgruppenstrategie	41
4.6.3 Derivatisierung des Rubanons	42
4.6.4 Konformationsanalyse	43
<b>5. Die Hetero-<i>Cinchona</i> Umlagerung</b>	<b>44</b>
5.1 Struktur der Hetero- <i>Cinchona</i> Basen	44
5.2 Mechanismus der Hetero- <i>Cinchona</i> Umlagerung	47
5.3 Konformationsanalyse der <i>epi</i> -Halogenide	52
5.3.1 Konformationsanalyse des <i>epi</i> -Chininchlorids und <i>epi</i> -Chinidinchlorids	53
5.3.2 Konformationsanalyse des <i>epi</i> -Chininbromids	54
<b>6 Funktionalisierung der Alkoholfunktion</b>	<b>55</b>
6.1 Literaturbekannte Derivatisierungen	55
6.1.1 Funktionalisierung durch eine Oxidation-Reduktion-Sequenz	55
6.1.2 Funktionalisierung über eine S <sub>N</sub> 2-Sequenz	56

<b>6.2 Darstellung von <i>epi</i>-Verbindungen</b>	<b>57</b>
6.2.1 Darstellung von <i>epi</i> -Chinin	57
6.2.2 Mechanismus der Hydrolyse	58
6.2.3 Darstellung des <i>epi</i> -Chinidins	61
6.2.4 Darstellung von <i>epi</i> -Chininderivaten	62
6.2.5 Optimierungsversuche zur S <sub>N</sub> 2-Reaktion	64
<b>6.3 Darstellung von Derivaten mit natürlicher (9<i>R</i>)-Konfiguration</b>	<b>66</b>
6.3.1 Darstellung des natürlich konfigurierten Chininamins	66
6.3.2 Darstellung des natürlich konfigurierten Chininthiokresolethers	67
6.3.3 Übertragung der S <sub>N</sub> 2-Reaktionen auf Dihydroderivate	68
<b>6.4 S<sub>N</sub>2-Reaktionen ausgehend von den <i>epi</i>-Chininhalogeniden</b>	<b>69</b>
<b>6.5 Konformationsanalyse</b>	<b>71</b>
6.5.1 Konformationsanalyse des <i>epi</i> -Chinins	71
6.5.2 Konformationsanalyse des Chininmesylats	72
6.5.3 Konformationsanalyse des <i>epi</i> -Chininmesylats	73
6.5.4 Konformationsanalyse des Chininamins	74
6.5.5 Konformationsanalyse des <i>epi</i> -Chininamins	74
6.5.6 Konformationsanalyse des Chininthiokresolethers	75
6.5.7 Konformationsanalyse des <i>epi</i> -Chininthiokresolethers	76
<b>7 Derivatisierung des Quinorins</b>	<b>77</b>
7.1 Oxidation des Quinorins	77
7.2 Darstellung des QCI-Dihydroamins	82
<b>8 Anwendung der <i>Cinchona</i> Alkaloide in der asymmetrischen Katalyse</b>	<b>83</b>
8.1 Einfluß der Konformation auf die asymmetrische Induktion	83
8.2 Einfluß von Derivatisierungen auf die asymmetrische Induktion	83
8.2.1 Asymmetrische Hetero-Diels-Alder Reaktion	84
8.3.1 Anwendung in der asymmetrischen Hetero-Diels-Alder Reaktion	85
8.4 Anwendung bei der Asymmetrischen Dihydroxylierung	88
8.5 Asymmetrische Deprotonierung	88
<b>9 Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>90</b>
<b>10 Experimenteller Teil</b>	<b>94</b>
10.1 Allgemeine Bemerkungen	94
10.2 Versuchsbeschreibungen	96
10.2.1 Versuche zu Kapitel 3	96
10.2.2 Versuche zu Kapitel 4	98
10.2.3 Versuche zu Kapitel 5	139
10.2.4 Versuche zu Kapitel 6	147
10.2.5 Versuche zu Kapitel 7	169
10.2.6 Versuche zu Kapitel 8	172
<b>Anhang</b>	
Röntgenstrukturen	175
Lebenslauf	
Publikationen	



## 1 Einleitung

### 1.1 *Cinchona* Alkaloide und ihre Anwendung in der Pharmakologie

Die vorliegende Dissertation befaßt sich mit Reaktionen der *Cinchona* Alkaloide Chinin und Chinidin und der Darstellung diastereomerenreiner Chinin- und Chinidinderivate. Die vielseitigen Anwendungen dieser Verbindungsklasse in der organischen Synthese und in der Pharmakologie werden in den folgenden Kapiteln vorgestellt.

Die *Cinchona* Alkaloide werden aus der Rinde des zu den Labkrautgewächsen gehörenden Chinarindenbaumes (*Cinchona succirubra* oder *Cinchona ledgeriana*) gewonnen und sind mit einer Produktion von ca. 300-500 Tonnen weltweit die kommerziell bedeutendsten Alkaloide.<sup>3</sup> Der Alkaloidgehalt der Rinde schwankt zwischen 5 und 16 %, wobei Chinin den Hauptanteil von ca. 60-85 % ausmacht. Die Hauptbestandteile des Chinarindenextrakts sind die diastereomeren (*pseudo*-enantiomeren) Chinolinalkaloide Chinin **1** und Chinidin **2** sowie die jeweils um eine Methoxygruppe ärmeren Analoga Cinchonidin **3** und Cinchonin **4** und das in wesentlich geringeren Mengen vorkommende Cinchonamin **5**.<sup>4</sup> Alle fünf Naturstoffe enthalten als Struktureinheit ein vinylsubstituiertes Chinuclidin-System mit fünf chiralen Zentren.<sup>5</sup>

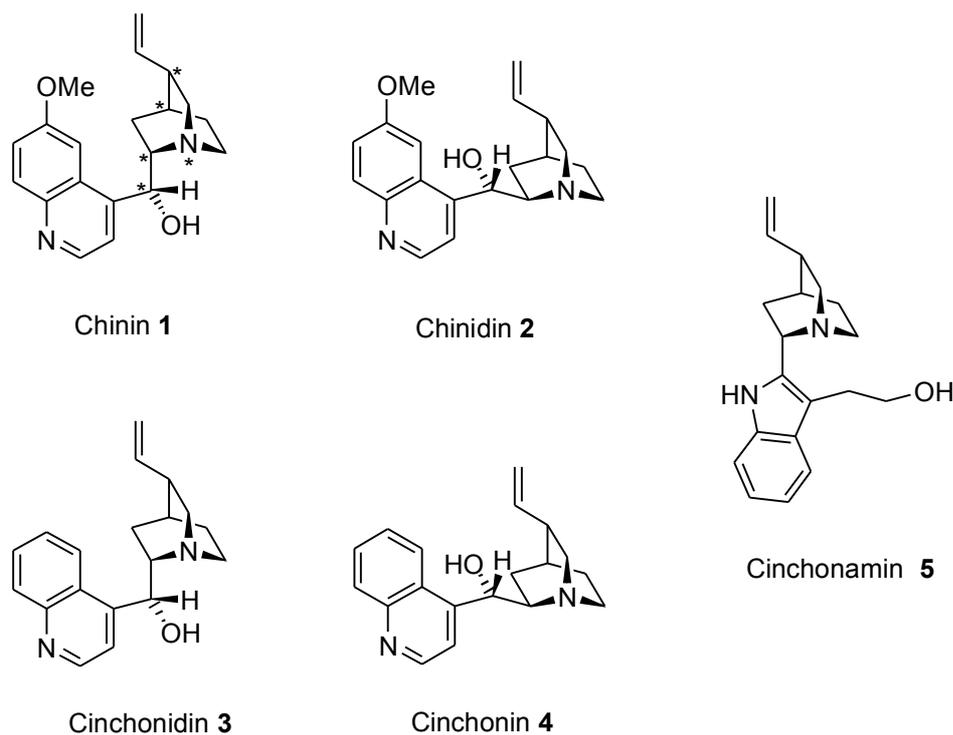


Abb. 1.1 Natürlich vorkommende *Cinchona* Alkaloide

<sup>3</sup> D. C. McHale, *The Biologist* **1986**, 33, 45.

<sup>4</sup> *Pseudo*-enantiomer bedeutet bei *Cinchona* Alkaloiden, daß die Konfiguration an C8 und C9 invertiert ist. Die Konfiguration an N1, C3 und C4 sind hingegen entsprechend der Nomenklatur von *P. Rabe* identisch.

<sup>5</sup> a) M. F. Grundon, *Nat. Prod. Reports* **1988**, 293; b) M. F. Grundon, *Nat. Prod. Reports* **1990**, 131; c) J. P. Michael, *Nat. Prod. Reports* **1991**, 53.

Chinin ist kommerziell zu einem Preis von ungefähr DM 1000 pro Kilogramm erhältlich. Der größte Teil der Produktion (ca. 60 %) fließt in die Herstellung pharmazeutischer Präparate, während der restliche Teil vor allem in der Getränkeindustrie als Bitterstoff verwendet wird, z.B. zur Herstellung von *tonic water*<sup>®</sup> und *bitter lemon*<sup>®</sup>.

Chinin und Cinchonidin konnten bereits 1820 von *Pelletier* und *Caventou* isoliert werden. 1908 wurde von *Rabe et al.* die Struktur der beiden Naturstoffe durch Untersuchung der Abbauprodukte aufgeklärt.<sup>6</sup> 1945 gelang *Woodward* und *von Doering* die erste Totalsynthese von Chinin.<sup>7</sup>

Die große Bedeutung des Chinins in der Pharmakologie ist hauptsächlich auf die Wirkung als Antimalaria-Wirkstoff zurückzuführen. Ein Chinin-enthaltender Extrakt aus der Rinde des Chinabaumes wurde bereits im 17. Jahrhundert zur Behandlung der Malaria eingesetzt.<sup>8</sup> Angaben der WHO zufolge lebt ein Drittel der Weltbevölkerung in Malariagebieten. Malaria wird durch vier verschiedene Plasmodien-Arten verursacht. Nach dem zeitlichen Ablauf der auftretenden Fieberanfälle wird in *Malaria tertiana*, die durch *Plasmodium vivax* bzw. *Plasmodium ovale*, und *Malaria quartana*, die durch *Plasmodium malariae* ausgelöst werden, unterschieden. Die gefährlichste, oft tödlich verlaufende Form ist *Malaria tropica*, hervorgerufen durch den parasitären Malariaerreger *Plasmodium falciparum*. Der Entwicklungszyklus des Malariaerregers verläuft sowohl in der weiblichen Anophelesmücke als auch im Menschen. Nicht alle Entwicklungsstadien sind therapeutisch beeinflussbar, und die drei empfindlichsten (Gewebsschizonten, Blutschizonten und Gametozyten) müssen mit unterschiedlichen Präparaten behandelt werden. Das klassische Antimalariamittel Chinin wirkt nur gegen Blutschizonten, ebenso wie das heutzutage am häufigsten verwendete Präparat Chloroquin **6**. Ohne Eliminierung der Gewebsschizonten und Gametozyten kann die Malaria nicht rezidivfrei ausheilen, so daß eine Kombinationstherapie vor allem mit Chloroquin **6** und Primaquin **8** erfolgen muß.<sup>9</sup>

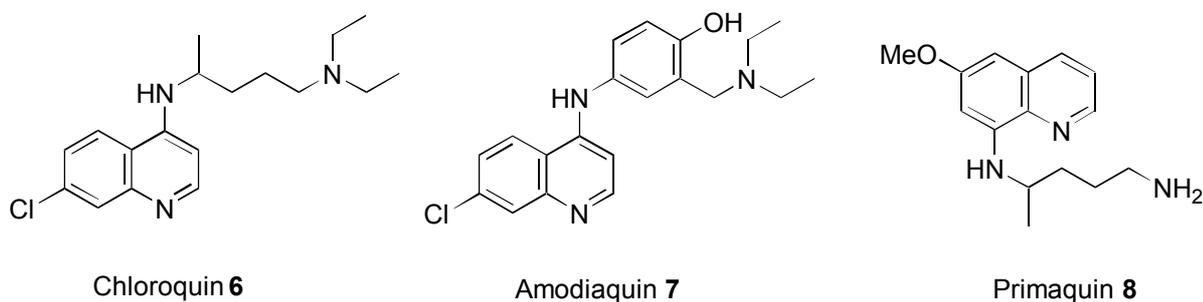


Abb. 1.2 Die wichtigsten Antimalariamittel

<sup>6</sup> P. Rabe, *Chem. Ber.* **1908**, *41*, 62.

<sup>7</sup> R. B. Woodward, W. J. von Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 860.

<sup>8</sup> a) M. R. Uskokovic, G. Grethe, *The Alkaloids*, Academic Press, N. Y. **1973**, *14*, 181; b) R. Verpoorte, J. Schripsema, *The Alkaloids*, Academic Press, N. Y. **1988**, *34*, 331.

Chinin besteht aus zwei heterocyclischen Ringsystemen: dem aromatischen Chinolinring und dem bicyclisch überbrückten Chinuclidin. Wichtig für die pharmakologische Wirkung ist nur der planare Chinolinring. Der Chinuclidinrest kann durch eine einfachere, protonierbare Seitenkette ersetzt werden. Wichtig zur Bindung an den Rezeptor sind polare Bindungsstellen. Wird die Alkoholfunktion durch eine Aminogruppe ersetzt, kommt man zu den 4-Aminochinolinen, zu denen Chloroquin **6** und Amodiaquin **7** gehören. Antimalariawirkung besitzen auch 8-Aminochinolone wie Primaquin **8**, das ebenso wie Chloroquin **6** als Racemat im Handel ist. Wegen der schnellen Resistenzentwicklung der Malariaerreger vor allem gegen die beiden wichtigsten Antimalariamittel Chloroquin **6** und Amodiaquin **7**<sup>10</sup> haben dimerisierte Chloroquinderivate wie Piperaquin **9**<sup>11</sup> und chininanaloge Substanzen wie Mefloquin **10** und das Chinin selbst wieder große Bedeutung zur Therapie gewonnen. Die hohe Wirksamkeit von Piperaquin **9** gegen Chloroquin-resistente Malariaerreger<sup>12</sup> hat zur Synthese einer Reihe von strukturell sehr ähnlichen Verbindungen geführt.<sup>13</sup>

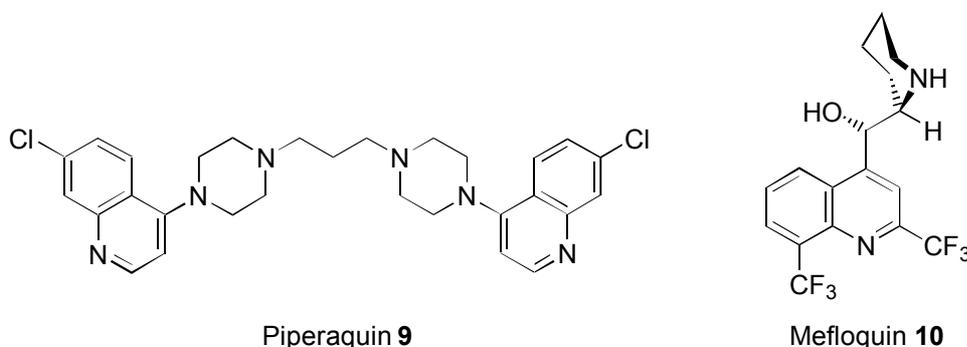


Abb. 1.3 Antimalariamittel gegen resistente Stämme der *Plasmodium falciparum*

Untersuchungen zum Wirkmechanismus von Chinin und Chinidin zeigen, daß diese Chinolinderivate in die DNA interkalieren. Es wird angenommen, daß Charge-Transfer-Wechselwirkungen die notwendige Energie für die Interkalation in die parasitäre DNA liefern.<sup>14</sup>

Chinidin besitzt ebenfalls Anti-Malaria-Wirkung, wird in der Therapie jedoch zumeist als Antiarrhythmikum eingesetzt.<sup>15</sup> Diese Wirkung des Chinidins ist ebenfalls sehr lange bekannt und wird seit 1749 therapeutisch genutzt. Antiarrhythmika entfalten ihre Wirkung durch Blockade des Na<sup>+</sup>-Kanals. Die beiden essentiellen Partialstrukturen, ein eventuell substituiertes

<sup>9</sup> H. Auterhoff, J. Knabe, H. D. Höltje, *Lehrb. Der Pharm. Chemie*, Wissenschaftl. Verlagsges., Stuttgart **1991**, 809.

<sup>10</sup> World Health Organisation Malaria Action Programme, *Trans. R. Trop. Med. Hyg.* **1986**, *80*, 1.

<sup>11</sup> J. L. Vennerstrom, W. Y. Ellis, A. L. Ager, S. L. Andersen, L. Gerena, W. K. Milhous, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2129.

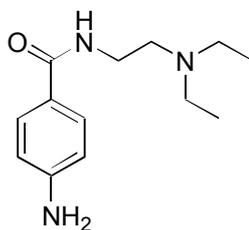
<sup>12</sup> L. Chen, *Chin. Med. J.* **1991**, *104*, 161.

<sup>13</sup> K. Raynes, D. Galatis, A. F. Cowman, L. Tilley, L. W. Deady, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 204.

<sup>14</sup> a) A. Sancar, G. B. Sancar, *Annu. Rev. Biochem.* **1988**, *57*, 29; b) R. B. Silverman, *Medizinische Chemie*, VCH Weinheim **1995**, *63*, 227.

<sup>15</sup> a) D. C. Warhurst, *Acta Leidensia* **1987**, *55*, 21; b) A. D. Malcolm, G. K. David, *Acta Leidensia* **1987**, *55*, 87.

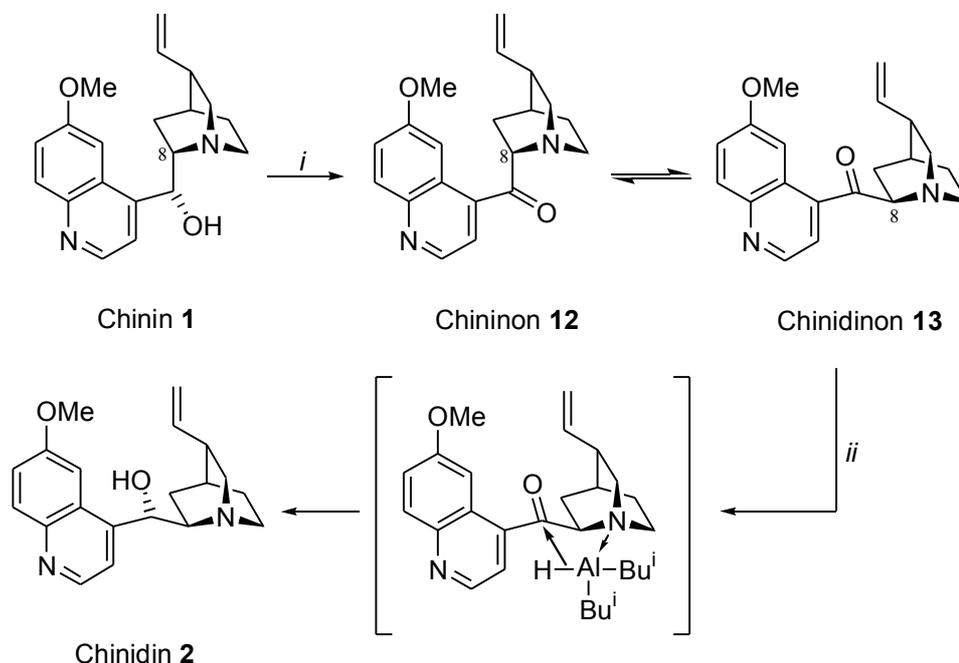
aromatisches System und ein basischer, bei physiologischem pH-Wert protonierter Stickstoff, sind über eine in Länge und Substitutionsmuster variable Kette miteinander verbunden. Ein Beispiel ist das Procainamid **11**.<sup>7</sup>



Procainamid **11**

Abb. 1.4 Das Antiarrhythmikum Procainamid **11**

Da der Bedarf an Chinidin nicht aus den natürlichen Vorkommen gedeckt werden kann, wird Chinidin größtenteils aus Chinin hergestellt. Hierzu wird Chinin **1** zum Chininon **12** oxidiert, das in Lösung an C8 epimerisiert. Durch Kristallisation des in Lösung schwerer löslichen Chinidinons **13** kann das Gleichgewicht vollständig auf diese Seite verschoben werden. Anschließende Reduktion mit DIBAH liefert stereospezifisch nur Chinidin **2**.<sup>16</sup> Dabei wird die Vorkomplexierung der Aluminiumspezies am Brückenkopfstickstoff ausgenutzt. Der Angriff des Hydrids erfolgt daher stereoselektiv.



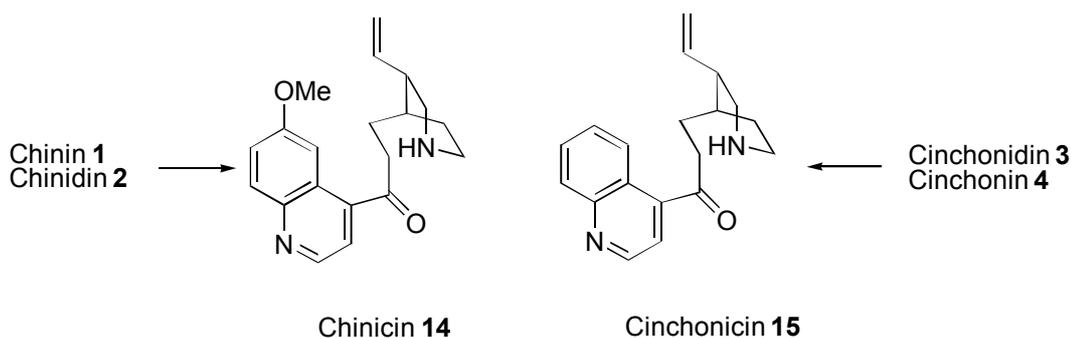
Bedingungen: i) Benzophenon, <sup>t</sup>BuOK, Toluol, Rückfluß; ii) DIBAH, THF, RT.

<sup>16</sup> a) J. Gutzweiler, M. R. Uskokovic, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 1494; b) Epimerisierung zu einem 1:1 Gemisch von **12** und **13** dauert in Cyclohexan 24 h, in Ethanol 24 min.

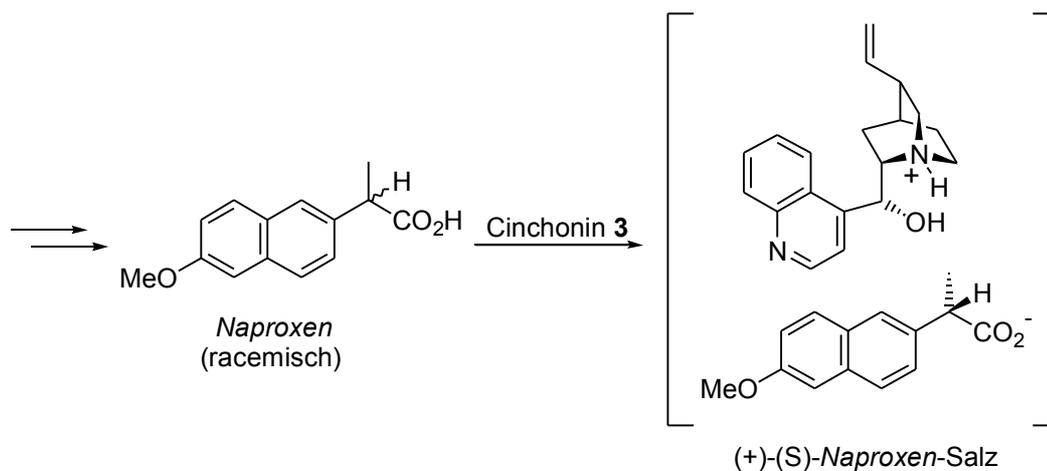
Abb. 1.5 Darstellung von Chinidin **2** aus Chinin **1**

## 1.2 Verwendung der *Cinchona* Alkaloide in der Organischen Synthese

Die Verwendung der *Cinchona* Alkaloide als chirale Auxiliare reicht bis ins Jahr 1853 zurück. Chinin **1** und Chinidin **2** sowie Cinchonidin **3** und Cinchonin **4** können durch Behandlung mit Essigsäure in der sogenannten Chinotoxinspaltung unter Verlust dreier chiraler Zentren in die Piperidinderivate Chinicin **14** und Cinchonin **15** überführt werden.

Abb. 1.6 Darstellung von Chinicin **14** und Cinchonin **15**

Mit Hilfe der Verbindungen **14** und **15** erreichte *L. Pasteur*<sup>17</sup> die in der Organischen Chemie als Meilenstein geltende erste Racematspaltung der Weinsäure durch Trennung ihrer diastereomeren Salze. Chinicin **14** und Cinchonin **15** haben im Laufe der Zeit ihre wichtige Rolle bei der Racematspaltung verloren, während Chinin **1** und Cinchonidin **3** sowie Chinidin **2** und Cinchonin **4** selbst an Bedeutung gewonnen haben. Cinchonidin **3** wird z. B. zur Racematspaltung von *Naproxen* (Handelsname *Syntex*<sup>®</sup>) verwendet, da nur das (+)-(S)-Enantiomer pharmazeutisch wirksam ist.<sup>18</sup> *Naproxen* ähnelt in seiner Wirkung stark dem weit verbreiteten *Ibuprofen*.

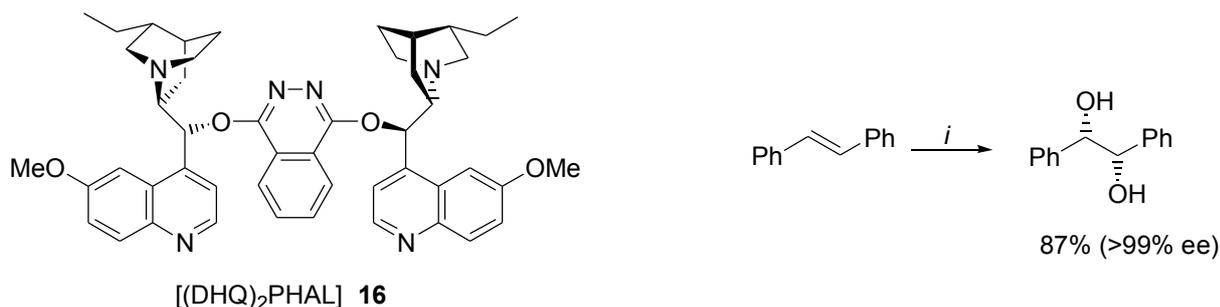


<sup>17</sup> L. Pasteur, *Compt. Rend. Acad. Sci.* **1853**, 37, 110.

<sup>18</sup> a) R. Dagni, *Chemical & Engineering News* **1995**, 73, 33; b) S. C. Stinson, *Chemical & Engineering News* **1995**, 73, 44.

Abb. 1.7 Beispiel der Racemattrennung beim Naproxen

Die *Cinchona* Alkaloide finden vielfältige Anwendungen in der modernen Organischen Synthese, z. B. in asymmetrischen Hetero-Diels-Alder-Reaktionen,<sup>19</sup> [2+2]-Cycloadditionen von Ketenen mit Aldehyden,<sup>20</sup> SmI<sub>2</sub>-induzierten Reduktionen,<sup>21</sup> Protonierungen<sup>22</sup> und Michael-Additionen.<sup>23</sup> Ein weiteres Beispiel ist die von *Sharpless et al.* entwickelte OsO<sub>4</sub>-katalysierte asymmetrische Dihydroxylierung (AD) bzw. Aminohydroxylierung (AA) von Alkenen.<sup>24</sup> Bei dieser Reaktion wird dem Übergangsmetallkatalysator OsO<sub>4</sub> ein chirales Amin wie z.B. Dihydrochinidin als Ligand zugesetzt, das aufgrund der stereoelektronischen Wechselwirkungen die enantioselektive Steuerung übernimmt. In diesem Zusammenhang haben sich die entwickelten Liganden [(DHQD)<sub>2</sub>PHAL] und [(DHQ)<sub>2</sub>PHAL] **16** als äußerst effektiv herausgestellt. Der Ligand **16** wird durch Reaktion von zwei Äquivalenten Dihydrochinin mit 1,4-Dichlorphthalazin erhalten<sup>25</sup> und ermöglicht die Dihydroxylierung von *trans*-Stilben mit einem Enantiomerenüberschuß größer als 99%.<sup>26</sup> Kommerziell sind diese Liganden als AD-Mix- $\alpha$  und AD-Mix- $\beta$  erhältlich. Hinter diesem Kürzel verbirgt sich eine Mischung aus K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>], OsO<sub>4</sub> und dem entsprechenden Liganden, wobei  $\alpha$  den Dihydrochinin- und  $\beta$  den Dihydrochinidinliganden bezeichnet.



Bedingungen: i) K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>], K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, katal. [(DHQ)<sub>2</sub>PHAL], katal. OsO<sub>4</sub>, <sup>t</sup>BuOH, H<sub>2</sub>O, RT.

Abb. 1.8 Asymmetrische Dihydroxylierung von *Sharpless et al.*

Obwohl Chinin **1** und Chinidin **2** bzw. Cinchonidin **3** und Cinchonin **4** sich fast wie enantiomere Katalysatoren verhalten, zeigt sich deren diastereomere Natur in kleinen, aber konstant auftretenden Unterschieden in den Enantiomerenüberschüssen der Produkte.<sup>24a</sup> So geben z. B. aus Chinin hergestellte Liganden bei der asymmetrischen Dihydroxylierung nach

<sup>19</sup> H. B. Kagan, O. Riant, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7403.

<sup>20</sup> H. Wynberg, E. G. J. Staring, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 166.

<sup>21</sup> S. Takeuchi, Y. Ohgo, *Chem. Lett.* **1988**, 403.

<sup>22</sup> A. Kumar, R. V. Salunkhe, R. A. Rane, S. Y. Dike, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 485.

<sup>23</sup> K. Takagi, A. Sera, H. Katayama, H. Yamasa, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1157.

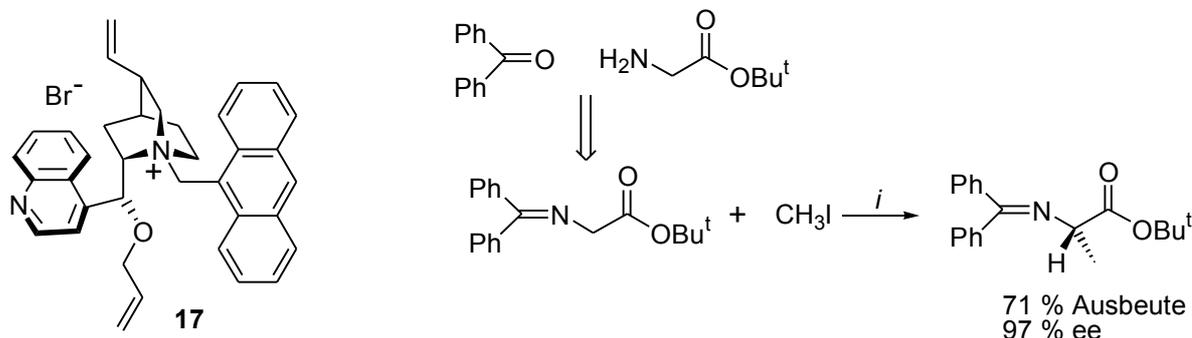
<sup>24</sup> a) W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. S. Jeong, H. L. Kwong, K. Morikawa, K. B. Sharpless, Z. M. Wang, D. Xu, X. L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768; b) H. C. Kolb, M. S. van Nieuwenzhe, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483.

<sup>25</sup> W. Amberg, Y. L. Bennani, R. K. Chadha, G. A. Crispino, W. D. Davis, J. Hartung, K. S. Jeong, Y. Ogino, T. Shibata, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 844.

<sup>26</sup> K. B. Sharpless, Z. M. Wang, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 8302.

*Sharpless* immer niedrigere Enantiomerenüberschüsse als die entsprechenden Ligande des Chinidins.

In jüngster Zeit wurden Derivate der *Cinchona* Alkaloide als Katalysatoren in asymmetrischen Phasen-Transfer-Katalysereaktionen verwendet. Diese Katalysatoren (z. B. **17**) können in zwei Schritten aus den Naturstoffen durch Alkylierung des Brückenkopfstickstoffs und anschließender Veretherung der Alkoholfunktion in sehr hohen Ausbeuten dargestellt werden und finden vielfältige Anwendung z.B. in asymmetrischen Reformatsky-Reaktionen,<sup>27</sup> Darzens-Kondensationen,<sup>28</sup> Aldol-Reaktionen,<sup>29</sup> Epoxidierungen von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen,<sup>30</sup> Michael-Additionen<sup>31</sup> und Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktionen.<sup>32</sup> Ein weiteres Beispiel ist die enantioselektive Alkylierung von Schiffsbasen zur Darstellung natürlicher und unnatürlicher Aminosäuren.<sup>33</sup> Die sterisch wohldefinierte quartäre Ammoniumverbindung **17** bildet mit Schiffsbasen, die aus Glycinestern und Benzophenon hergestellt werden, ein wohldefiniertes Ionenpaar. Dieses kann mit einer Vielzahl von Alkylhalogeniden umgesetzt werden. Vorteilhaft sind die einfache Durchführung, milde Bedingungen und wohlfeile Reagenzien, die sehr hohe Enantiomerenüberschüsse sowie die Möglichkeit zum einfachen Scale-up. Zudem kann der Katalysator **17** nach beendeter Reaktion quantitativ zurückgewonnen werden.



Bedingungen: i) 10 mol % **17**, CsOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 18 h.

Abb. 1.9 PTC-Reaktion von *Corey et al.*

<sup>27</sup> Y. Zhang, W. Wu, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3575.

<sup>28</sup> S. Arai, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2145.

<sup>29</sup> a) A. Ando, T. Miura, T. Tatematsu, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1507; b) T. Shioiri, A. Bohsako, A. Ando, *Heterocycles* **1996**, 42, 93.

<sup>30</sup> a) J. Hummelen, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 12, 1089; b) H. Pluim, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2498; c) B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1599.

<sup>31</sup> a) S. Colonna, A. Re, H. Wynberg, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1981**, 547; b) E. Diez-Barra, A. de la Hoz, S. Merino, A. Rodriguez, P. Sánchez-Verdú, *Tetrahedron* **1998**, 54, 1835; c) E. J. Corey, M. C. Noe, F. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5347.

<sup>32</sup> S. Arai, S. Hamaguchi, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2997.

### 1.3 Darstellung und Verwendung von Chinuclidinen

Viele der den *Cinchona* Alkaloiden verwandten Chinuclidine stellen nicht-peptidische Agonisten und Antagonisten dar. Diese zeichnen sich durch ihre hohe therapeutische Wirkung bei Erkrankungen aus, die durch Störungen des Zentralnervensystems hervorgerufen werden. Sie sind Analoga von Neurotransmittern und binden oft wesentlich leichter an den betreffenden Rezeptor. Das Chinuclidin Derivat **18** zeigt eine agonistische Wirkung auf Muscarin-Rezeptoren. Da diese stärker ist als die von Acetylcholin wird Verbindung **18** in diesem Zusammenhang zur Therapie der Alzheimerschen Krankheit getestet.<sup>34</sup> Serotonin fungiert ebenso wie Acetylcholin als Neurotransmitter. Die Chinuclidinverbindung **19** ist ein wirkungsvoller Antagonist des zugehörigen 5HT<sub>3</sub>-Rezeptors und ruft eine therapeutische Wirkung im neuronalen gastrointestinalen Bereich hervor.<sup>35</sup> Das disubstituierte Chinuclidin **20** stellt ein sehr effektives Peptidmimetikum zur Bindung an den Neurokinin-1-Rezeptor (NK<sub>1</sub>) dar und zeichnet sich durch eine hohe Wirksamkeit bei der Behandlung von rheumatischer Arthritis, Migräne und Schmerzen aus.<sup>36</sup> Die mit dem Kürzel CP-96.345 bezeichnete Verbindung **20** weist eine dem Neurotransmitter vergleichbare Affinität zum NK<sub>1</sub>-Rezeptor auf, ohne aber signifikant an weitere Tachykinin-Rezeptoren oder andere der zahlreichen Neurotransmitter-Rezeptortypen zu binden.

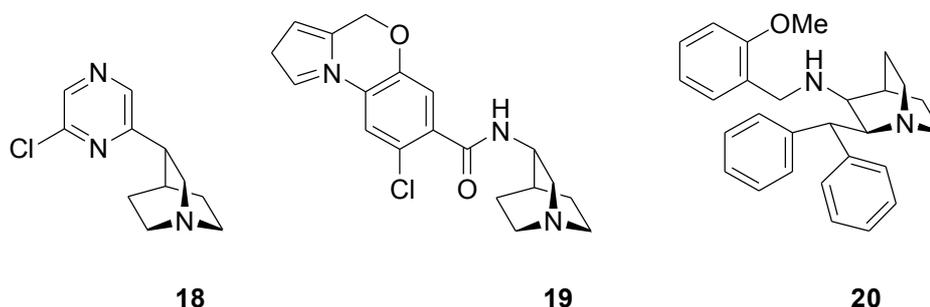


Abb. 1.10 Pharmakologisch aktive Chinuclidine

Eine Alternative zu den aufwendigen Synthesen enantiomerenreiner Chinuclidine ist die Spaltungsreaktion der *Cinchona* Alkaloide von H. M. R. Hoffmann *et al.* unter Generierung enantiomerenreiner Chinuclidine.<sup>37</sup> Durch Reaktion von Chinin mit Lithiumaluminiumhydrid und Isopropanol in Anwesenheit von Luftsauerstoff ist es möglich, den enantiomerenreinen Chinuclidinalkohol **21** in guten Ausbeuten zu isolieren. Dieser und der vom Chindin entsprechende Chinuclidinalkohol **22** besitzen vier chirale Zentren und sind seit 1998 kommerziell unter den Namen Quincorine<sup>®</sup> (QCI) **21** bzw. Quincoridine<sup>®</sup> (QCD) **22** erhältlich.

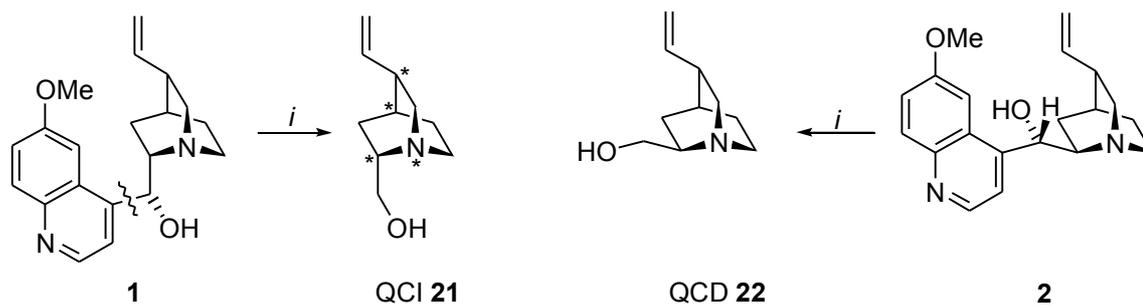
<sup>33</sup> a) M. J. O'Donnell, S. Wu, J. C. Huffman, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4507; b) E. J. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414; c) E. J. Corey, M. C. Noe, F. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5437.

<sup>34</sup> a) M. S. Ashwood, A. W. Gibson, P. G. Houghton, G. R. Humphrey, D. C. Roberts, S. H. B. Wright, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 641; b) A. M. Doherty, *Drug Discovery* **1996**, *1*, 60.

<sup>35</sup> M. Kato, K. Ito, H. Yamakuni, H. Takasugi, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1358.

<sup>36</sup> R. M. Snider, *Science* **1991**, *251*, 435.

<sup>37</sup> H. M. R. Hoffmann, T. Plessner, C. von Riesen, *Synlett* **1996**, 689.



Bedingungen: i)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $i\text{PrOH}$ ,  $\text{O}_2$ , THF, RT.

Abb. 1.11 Darstellung von QCI **21** und QCD **22** nach Hoffmann et al.

#### 1.4 Multifunktionale Natur der *Cinchona* Alkaloide

Zur Derivatisierung der *Cinchona* Alkaloide ist eine genaue Kenntnis der Charakteristika zwingend erforderlich. Die multifunktionale Natur<sup>38</sup> der *Cinchona* Alkaloide wird durch Abb. 1.12 verdeutlicht:

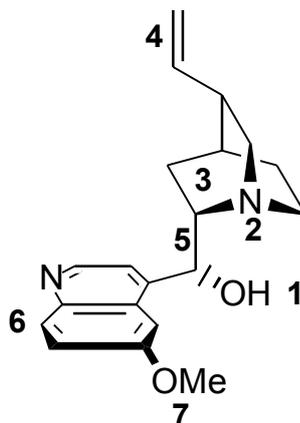


Abb. 1.12 Multifunktionale Natur der *Cinchona* Alkaloide

1. Die Alkoholfunktion liegt in  $\beta$ -Position zum Chinuclidinstickstoff und in benzyli-scher Position zum Chinolinring. Sie ist eine polare Bindungsstelle und spielt sowohl in der Pharmakologie als auch bei der Anwendung in der asymmetrischen Katalyse eine Schlüsselrolle. Sie ist einerseits wichtig für die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen und andererseits für die Bildung von Metall-Sauerstoff-Bindungen. Die Alkoholfunktion hat sich bei bisherigen Derivatisierungsversuchen als reaktionsträge herausgestellt. So ist z. B. die Oxidation nur mit einer modifizierten Oppenauer-Oxidation möglich.

<sup>38</sup> H. Wynberg, *Asymmetric Catalysis by Alkaloids* in E. L. Eliel, S. H. Wilen, N. L. Allinger, *Topics in Stereochemistry*, Wiley, New York, **1986**, Vol. 16, 87.

2. Der Chinuclidinstickstoff ist ein chirales tertiäres Amin und aufgrund des exponierten freien Elektronenpaares stärker basisch als vergleichbare tertiäre Amine. Der Chinuclidinstickstoff ist die wichtigste Bindungsstelle im Molekül.
3. Der Chinuclidinring ist ein aliphatisches, sterisch anspruchsvolles Kohlenstoffgerüst und ist beim Chinin gegen den Uhrzeigersinn und beim Chinidin im Uhrzeigersinn vertwistet.
4. Die Vinylgruppe hat Einfluß auf die Bindungsfähigkeit des Chinuclidinstickstoffs. Sie bietet die einfachste Möglichkeit zur Derivatisierung.
5. Alle vier möglichen Diastereomere sind bekannt. Jedes Diastereomer hat wenige bevorzugte Konformere.
6. Der Chinolinring ist ein sterisch anspruchsvoller aromatischer Rest. Dieser ist sowohl wichtig für die Interkalation in die DNA als auch für sterische und elektronische Wechselwirkungen bei der asymmetrischen Katalyse. Der Chinolinstickstoff ist weniger basisch als der Chinuclidinstickstoff.
7. Die Methoxygruppe beeinflusst die sterischen und elektronischen Verhältnisse des Chinolinrings. Durch den polaren Einfluß sind Chinin und Chinidin besser in organischen Lösungsmitteln löslich als Cinchonidin und Cinchonin.

## 2 Aufgabenstellung

Allein im Zeitraum von 1987 bis 1991 sind 2145 Veröffentlichungen (Chemical Abstracts) erschienen, die sich mit dem weitläufigen Gebiet der *Cinchona* Alkaloide befassen. Dies zeigt die Bedeutung, die dieser seit langem bekannten Verbindungsklasse beigemessen wird. Obwohl die *Cinchona* Alkaloide sehr häufig als chirale Liganden in der asymmetrischen Katalyse eingesetzt werden, gibt es nur vergleichsweise wenig Literatur zur Derivatisierung. Der Großteil der Literatur, die sich mit Derivatisierungen beschäftigten, wurde bis 1960 publiziert. Vergleicht man die veröffentlichten Reaktionen unter dem Gesichtspunkt der modernen Organischen Chemie, ergeben sich in einigen Fällen Zweifel an der Richtigkeit der formulierten Produkte bzw. der vorgeschlagenen Mechanismen. In diesem Zusammenhang soll die Hetero-*Cinchona*-Umlagerung untersucht werden. Die Struktur der Hetero-Basen als auch der Mechanismus der Umlagerung wurden lange Zeit kontrovers diskutiert, aber nie eindeutig geklärt. Außerdem sollen die beiden wichtigsten Funktionalitäten der *Cinchona* Alkaloide, die Alkoholgruppe an C9 und die Vinylseitenkette an C3, untersucht werden. Während es vergleichsweise viel Literatur zur Derivatisierung der Vinylgruppe gibt, sind nur einige wenige Ansätze zur Funktionalisierung an C9 bekannt. Abschließend soll der Einfluß der Derivatisierungen auf die Konformation bzw. auf den Enantiomerenüberschuß bei der Anwendung in der asymmetrischen Katalyse untersucht werden.

### 3 Konformationsanalyse der *Cinchona* Alkaloide

#### 3.1 Konformationsanalyse des Chinins

Die Konformation der *Cinchona* Alkaloide ist bei der Aufklärung katalytischer Prozesse sowie in Hinblick auf die biologische Aktivität von erheblichem Interesse. Die Konformation wird im wesentlichen durch die Drehung um die C8-C9-Bindung und um die C9-C4'-Bindung bestimmt, da die beiden größten Substituenten (der Chinuclidin- und der Chinolin-Rest) die Konformation des Gesamtmoleküls festlegen. Für die *Cinchona* Alkaloide wurden mit Hilfe der MM2-87 und MMX-Kraftfelder sowie der semiempirischen AM1-Methode vier konformative lokale Energieminima berechnet.<sup>39</sup>

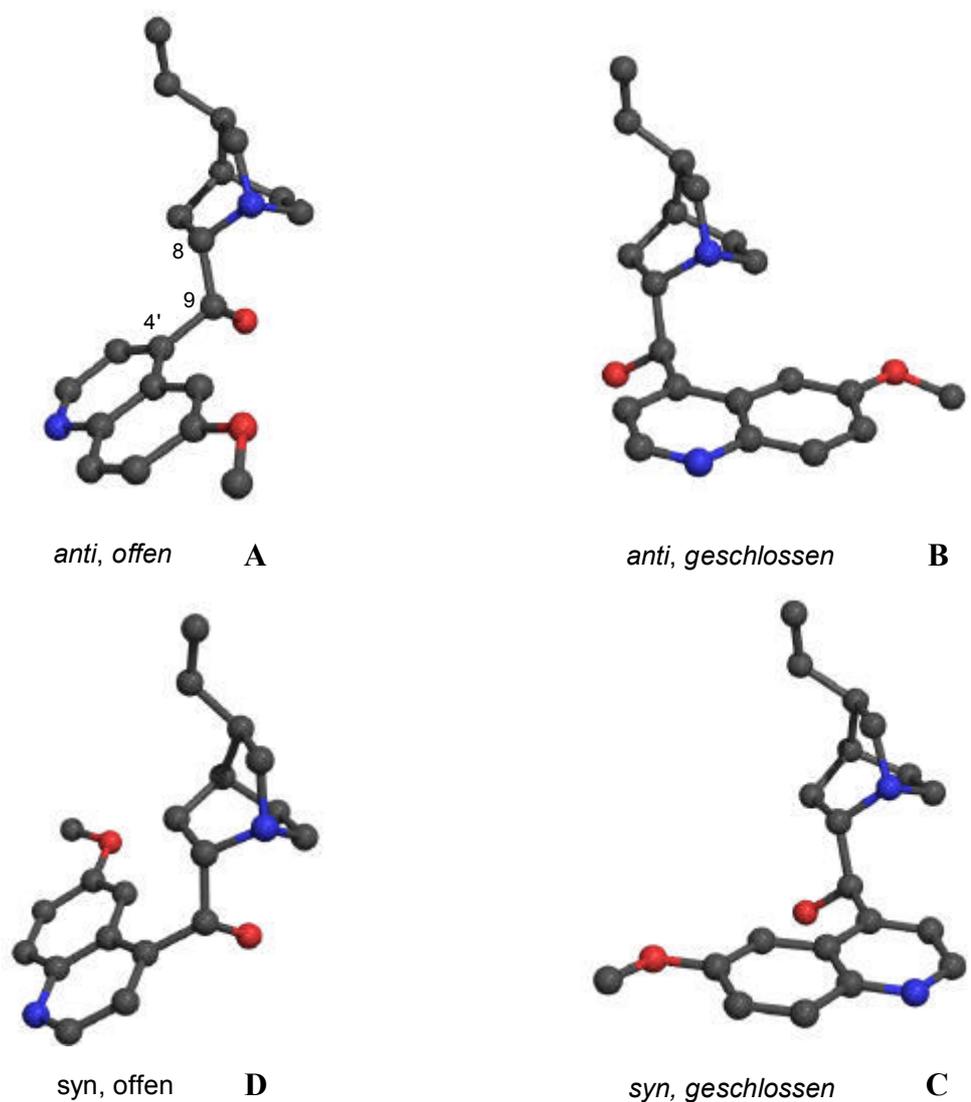


Abb. 3.1 berechnete Konformationsenergieminima des Chinins 1

<sup>39</sup> a) G. D. H. Dijkstra, R. M. Kellogg, H. Wynberg, J. S. Svendsen, I. Marko, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8069; b) G. D. H. Dijkstra, R. M. Kellogg, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6121; c) F. I. Carroll, P. Abraham, K. Gaetano, S. W. Mascarella, R. A. Wohl, J. Lind, K. Petzoldt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1991**, 3017.

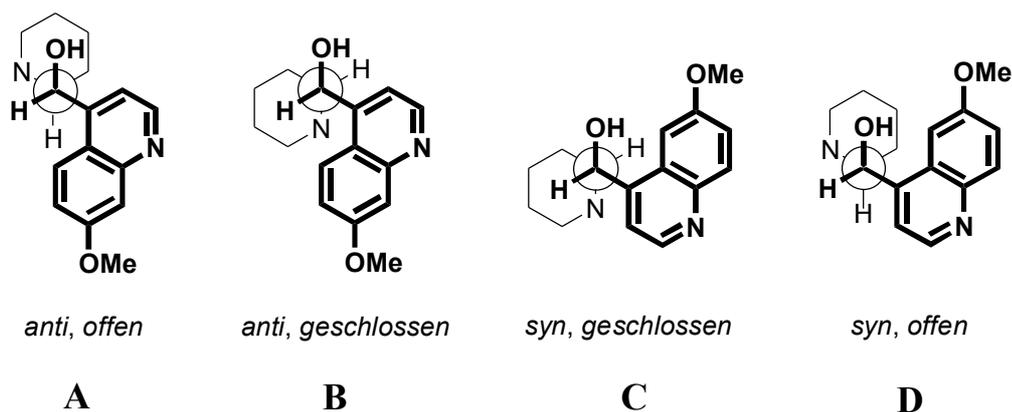


Abb. 3.2 Newman-Projektion entlang der C8-C9-Bindung

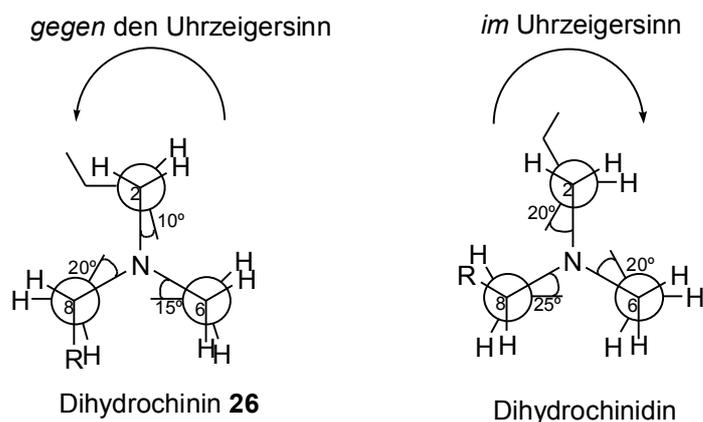
Das *offen-geschlossen*-Gleichgewicht mit einer berechneten Energiebarriere von 4.2 kcal/mol legt fest, ob der Chinuclidin- und Chinolin-Rest voneinander weggedreht (*offen*) oder aufeinander zuge dreht (*geschlossen*) sind. Bei der *geschlossen*-Konformation zeigt das freie Elektronenpaar des Chinuclidinstickstoffs in den Chinolinring hinein. Das *offen-geschlossen*-Gleichgewicht besitzt einen wichtigen Indikator in der H8-H9-Kopplungskonstante. Der Wert dieser Kopplungskonstante ist in einer *offen*-Konformation klein, da die Protonen *gestaffelt* vorliegen. Dagegen ist bei einer *geschlossen*-Konformation die Kopplungskonstante größer, da die Protonen antiperiplanar zueinander stehen. Durch das *syn-anti*-Gleichgewicht mit einer berechneten Energiebarriere von 7.9 kcal/mol wird die relative Lage der 6'-Methoxygruppe und der Alkoholgruppe zueinander bestimmt. Die relativen Energieminima zeichnen sich alle durch eine *gestaffelte* Anordnung der Substituenten an der C8-C9-Bindung aus.

Die Populationen der Konformationen sind vom Lösungsmittel und im geringeren Maße von Temperatur und Konzentration abhängig (siehe Kapitel 8). Nach NMR-Experimenten und *ab-initio* Berechnungen ist die *anti, offen*-Konformation **A** in unpolaren Lösungsmitteln die stabilste. Die *anti, offen*-Konformation **A** wurde auch durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt.<sup>40</sup> Die Stabilität dieser Konformation nimmt mit zunehmender Polarität des Lösungsmittels ab, wobei die zunehmende Stabilisierung der *geschlossen*-Konformationen hauptsächlich auf das größere Dipolmoment zurückgeführt wird. So beträgt die H8-H9-Kopplungskonstante für Cinchonidin **3** in d<sup>8</sup>-Toluol ( $\epsilon_r = 2.34$ ) bei Raumtemperatur 4.1 Hz, was einem Verhältnis von 70 % *offen* zu 30 % *geschlossen* entspricht. In D<sub>2</sub>O ( $\epsilon_r = 78.5$ ) hingegen beträgt die H8-H9-Kopplungskonstante 7.2 Hz, welches einem Verhältnis von 30 % *offen* zu 70 % *geschlossen* entspricht.

<sup>40</sup> Da die Konformationen durch intramolekulare und nicht intermolekulare Wechselwirkungen bestimmt werden, gibt es eine sehr gute Korrelation zwischen der jeweils stabilsten Konformation in Lösung und Röntgenstrukturanalysen (siehe Fußnote 37c).

Bei Chinin, Cinchonidin und Chinidin wurden nur die Konformationen **A**, **B** und **C** beobachtet, nicht aber die *syn*, *offen*-Konformation **D**. Die Konformationsgleichgewichte werden weiterhin durch Schutzgruppen an der Alkoholfunktion beeinflusst. So führt eine Acetat-Schutzgruppe ebenfalls zu einer Stabilisierung der *anti*, *geschlossen*-Konformation **B**. Dieses wird auf den  $\pi$ -Akzeptor-Effekt der Carbonylgruppe und der sich damit verändernden Bindungswinkel an C9 zurückgeführt. Durch Protonierung oder Komplexbildung des Chinuclidinstickstoffs mit Elektrophilen wie z. B. OsO<sub>4</sub> kann das Gleichgewicht von der *anti*, *geschlossen*-Konformation **B** wieder zur *anti*, *offen*-Konformation **A** verschoben werden.<sup>39b</sup>

Im Chinuclidinring liegen die Methylenprotonen bei Chinin **1** und Chinidin **2** nicht in einer energetisch ungünstigen *eclipsed*-Konformation vor, sondern die Ringspannung wird durch einen Twist des Chinuclidinrings zum Teil abgebaut.<sup>39a</sup> Dabei nehmen die Methylenprotonen eine quasi *staggered*-Konformation ein. Chinin **1** ist dabei *gegen* den Uhrzeigersinn, Chinidin **2** *im* Uhrzeigersinn vertwistet.



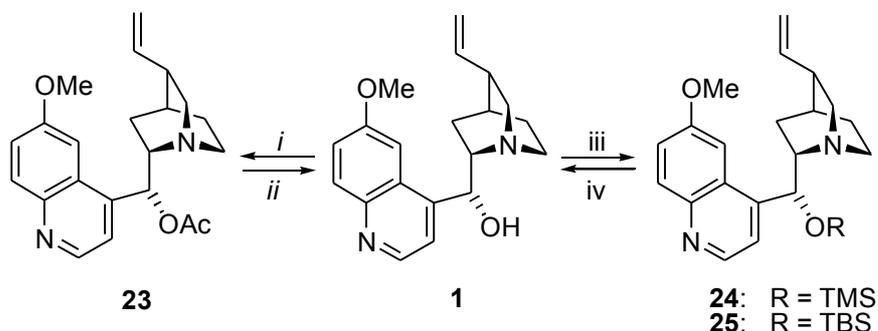
Winkel	Dihydrochinin <b>26</b>	Dihydrochinidin
N1-C8-C7-C4	-10°	25°
N1-C2-C3-C4	20°	20°
N1-C6-C5-C4	-15°	20°

Abb. 3.3 Vertwistung des Chinuclidinrings

### 3. 2 Schutzgruppenstrategie des Chinins

Das Einführen einer Schutzgruppe an der Alkoholfunktion erleichtert wesentlich die chromatographische Handhabung der polaren *Cinchona* Alkaloide. Die für die Darstellung von Derivaten des Chinins bisher in der Literatur verwendete säurestabile Acetyl-Schutzgruppe ist mit dem Einsatz vieler Nukleophile nicht oder nur eingeschränkt kompatibel. Vorteilhaft ist die leichte Einführung und Entschützung unter milden basischen Bedingungen. Die Verwendung einer Benzyl-Schutzgruppe ist keine Alternative, da ein Versetzen mit Benzylchlorid nicht zur

Alkoholschätzung, sondern zur Quarternisierung des Chinuclidinstickstoffs führt.<sup>41</sup> Da Silyl-Schutzgruppen basenstabil und durch Fluorid selektiv unter milden Bedingungen abgespalten werden können,<sup>42</sup> wurden diese für ein vollständiges Schutzgruppenkonzept ausgewählt.



Bedingungen: i) AcCl, Et<sub>3</sub>N, THF, RT, 8 h, 93 %; ii) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, RT, 30 min, 95 %; iii) TBSCl oder TMSCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>3</sub>CN, Rückfluß, 10 h, 90-94 %; iv) TBAF, THF, RT, 8 h, 84-92 %.

Abb. 3.4 Schutzgruppenstrategie

### 3.3 Konformationsanalyse des Silyl-geschützten Chinins

#### 3.3.1 Konformationsanalyse des TMS-geschützten Chinins

Das TMS-geschützte Chinin **24** zeigt in CDCl<sub>3</sub> bei Raumtemperatur im Kernresonanzspektrum Koaleszenz. Die Signale H-5', H-3', H-2', H-9 und H-8 treten im <sup>1</sup>H-NMR als breite Banden auf. Die entsprechenden Signale sind im <sup>13</sup>C-NMR klein und verbreitert. Die auftretende Koaleszenz ist auf Gleichgewichte zwischen zwei oder mehreren Konformeren zurückzuführen. Diese Prozesse laufen so schnell ab, daß im NMR-Spektrum nur ein einziges, gemitteltetes Signal sichtbar wird. Koaleszenz ist bei den *Cinchona* Alkaloiden bisher nur beim natürlich konfigurierten Chininchlorid **106** von *Sharpless et al.* beobachtet worden (siehe Kapitel 4.3).

<sup>41</sup> T. Plessner, *Dissertation*, Universität Hannover, **1996**.

<sup>42</sup> R. F. Newton, D. P. Reynolds, M. A. W. Finch, D. R. Kelly, S. M. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3981.

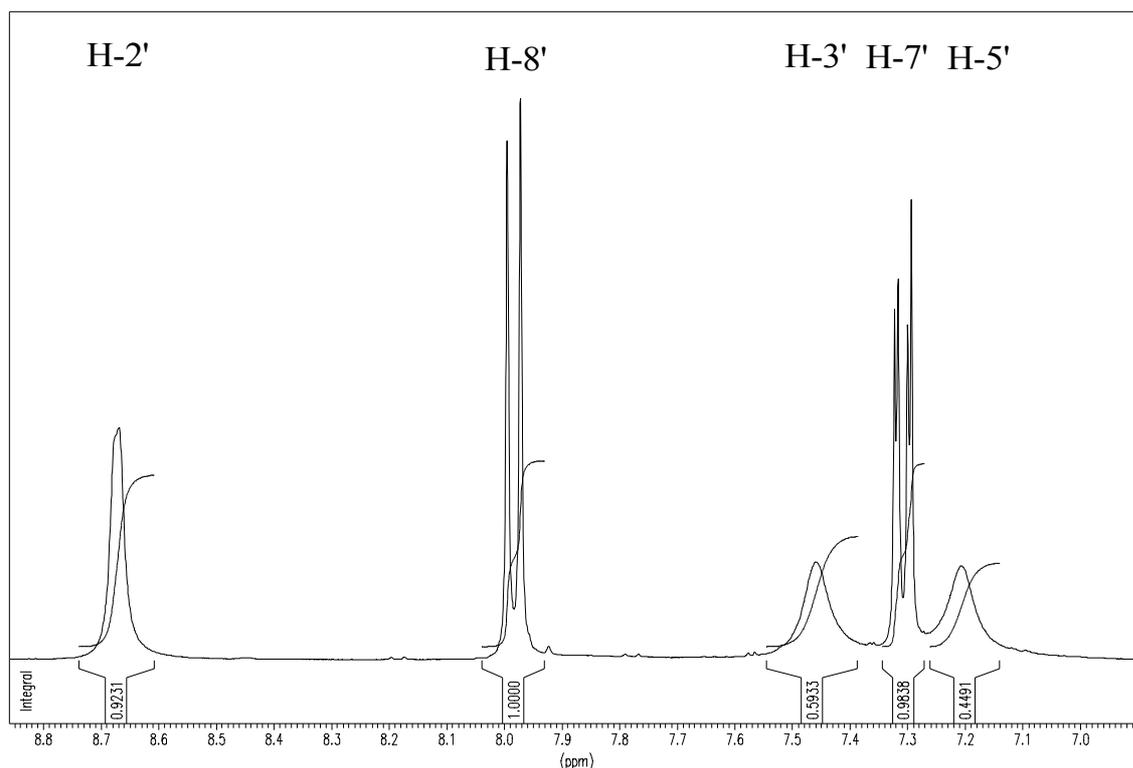


Abb. 3.5 Koaleszenz im <sup>1</sup>H-NMR des TMS-geschützten Chinins **24**

Da die H8-H9-Kopplungskonstante aufgrund der durch die Koaleszenz bedingten Signalverbreiterung nicht bestimmt werden konnte, wurde zur Konformationsanalyse NOE-Differenzspektroskopie durchgeführt. Die NOE's H7<sub>exo</sub>-H9 (2.7%) und H9-H6<sub>endo</sub> (1.2%) gaben einen Hinweis auf eine *geschlossen*-Konformation, während der NOE H9-H8 (1.9%) und die fehlenden NOE's H5'-H6<sub>endo</sub> und H3'-H6<sub>endo</sub> auf eine *offen*-Konformation hinweisen. Der stärkere NOE H9-H5' (5.1%) zeigt im Vergleich zum wesentlich schwächeren NOE H9-H3' (1.8%), daß die *anti*-Konformation wesentlich stärker als die *syn*-Konformation populiert sein muß. Der NOE H7<sub>exo</sub>-H3' (2.7%) weist auf eine erhöhte Population der *anti*, *offen*-Konformation hin.

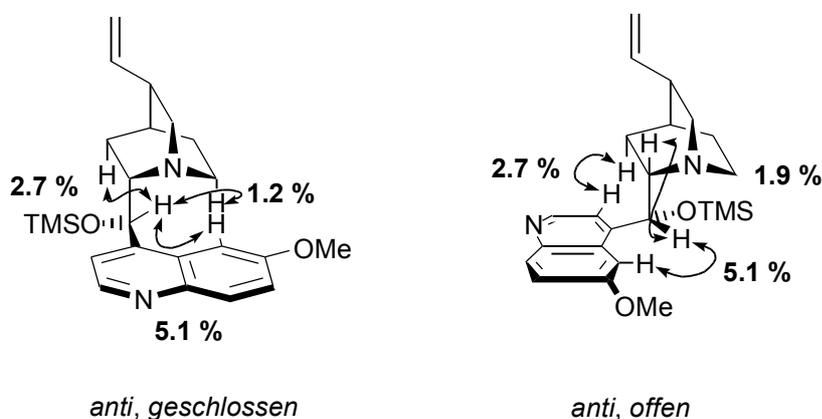


Abb. 3.6 bevorzugte Konformationen des TMS-geschützten Chinins **24**

### 3.3.2 Konformationsanalyse des TBS-geschützten Chinins

Das TBS-geschützte Chinin **25** zeigt in  $\text{CDCl}_3$  bei Raumtemperatur keine Koaleszenz. Trotzdem zeigte diese Verbindung ein bei *Cinchona* Alkaloiden noch nicht beobachtetes Verhalten. Sowohl im  $^1\text{H-NMR}$  als auch im  $^{13}\text{C-NMR}$  liegen zwei Sets von Signalen vor. Demnach sind bei Raumtemperatur zwei Konformere nachweisbar. Die H8-H9-Kopplungskonstanten von jeweils 9.4 Hz weisen auf eine *geschlossen*-Konformation hin.

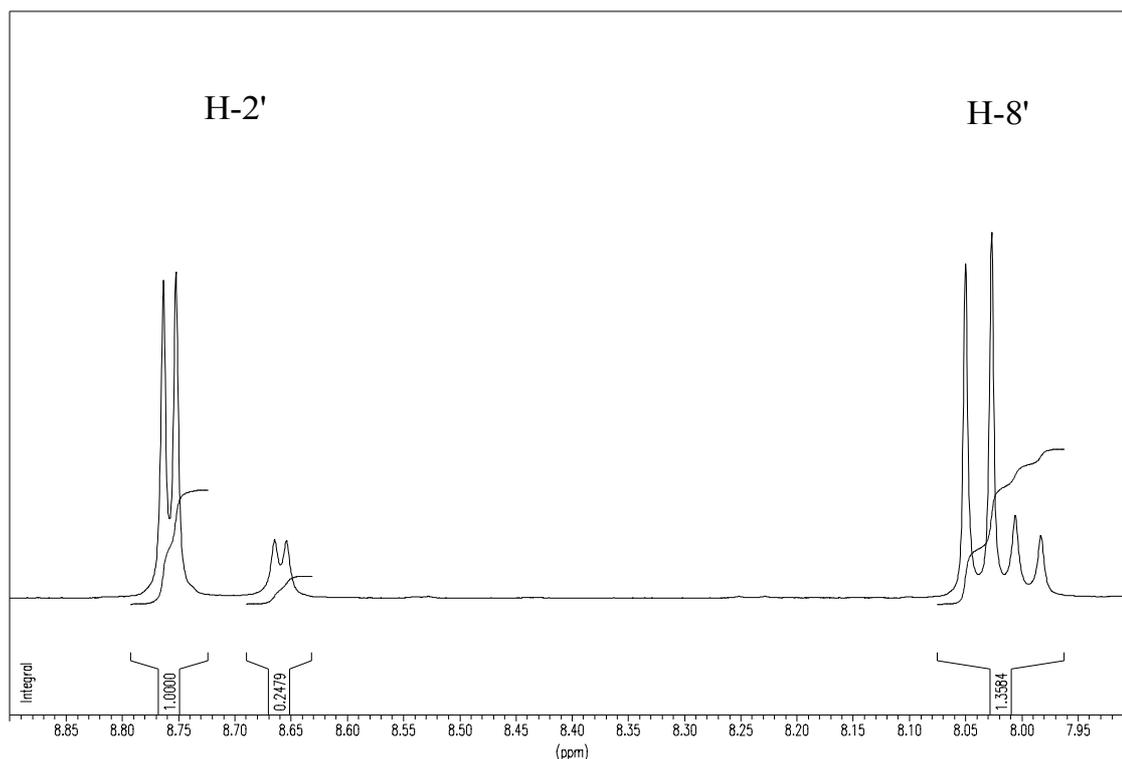


Abb. 3.7 2 Sets von Signalen im  $^1\text{H-NMR}$  des TBS-geschützten Chinins **25**

NOE-Spektroskopie des TBS-geschützten Chinins **25** deutet auf eine hohe Population der *anti, geschlossen*-Konformation hin. Der NOE H9-H6<sub>endo</sub> (7.9%) und die fehlenden NOE's H8-H9, H5'-H7<sub>exo</sub> und H3'-H7<sub>exo</sub> geben einen deutlichen Hinweis auf eine hohe Population der *geschlossen*-Konformation. Die stärkeren NOE's H5'-H6<sub>endo</sub> (2.7%) und H5'-H9 (2.1%) weisen im Vergleich zu den schwächeren NOE's H3'-H6<sub>endo</sub> (1.9%) und H3'-H9 (1.5%) auf ein erhöhtes Verhältnis der *anti, geschlossen* gegenüber der *syn, geschlossen*-Konformation hin.

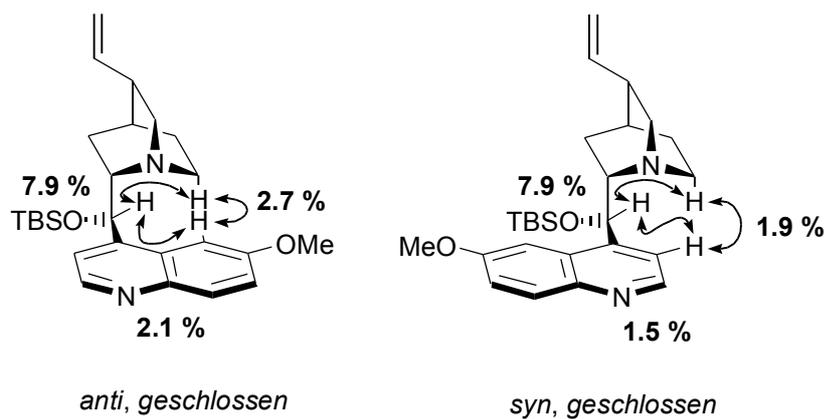


Abb. 3.8 bevorzugte Konformation des TBS-geschützten Chinins **25**

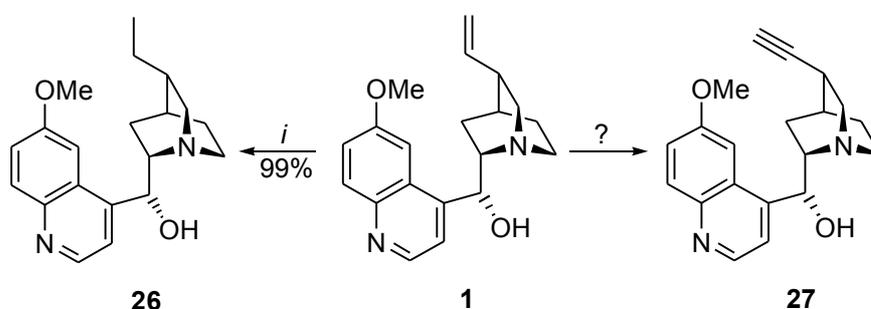
Die  $^1\text{H-NMR}$ -Daten des TBS-geschützten Chinins **25** zeigten außerdem, daß die beiden  $\text{SiCH}_3$ -Gruppen diastereotop sind, da sich deren chemische Verschiebung um 0.5 ppm unterscheidet.

## 4 Derivatisierung der Vinylseitenkette

In der Literatur sind Derivatisierungen an der Vinylseitenkette der *Cinchona* Alkaloide am häufigsten beschrieben worden. Der Großteil dieser Literatur wurde bis 1960 publiziert. Unter dem Aspekt der modernen Organischen Chemie wurden die wichtigsten Derivatisierungsansätze erneut untersucht. Aufgrund der großen Bedeutung der *Cinchona* Alkaloide in der Pharmakologie ist ein Ziel die Synthese von Derivaten, die in der kombinatorischen Chemie eingesetzt werden können. Da die im folgenden Kapitel vorgestellten Reaktionen auch auf QCI **21** und QCD **22** übertragen werden können, kommt den folgenden Untersuchungen eine besondere Bedeutung zu.

### 4.1 Synthese des Dehydrochinins

Die kommerziell erhältlichen *Cinchona* Alkaloide enthalten bis zu 10 % der entsprechenden 10, 11-Dihydroverbindung. Durch Reduktion mit Wasserstoff über Pd/C kann die Vinylseitenkette selektiv zur Dihydroverbindung **26** umgesetzt werden.<sup>43</sup> Das Synthesepotential einer Vinylgruppe und insbesondere einer Ethylgruppe ist begrenzt. Eine Ethinylgruppe hingegen bietet vielseitige Derivatisierungsmöglichkeiten, da Alkine u. a. als Bausteine in der kombinatorischen Chemie eingesetzt werden.<sup>44</sup> Eine entsprechende Ethinylseitenkette wurde bei den *Cinchona* Alkaloiden bereits 1904 von *Christensen* dargestellt,<sup>45</sup> ist aber seitdem nicht mehr in der Literatur erwähnt worden.<sup>46</sup>



Bedingungen: i) H<sub>2</sub>, katal. Pd/C, Ethanol, RT, 3 h, 99 %.

Abb. 6.1 aliphatische Derivate der Vinylseitenkette

Bei der Synthese des Dehydrochinins **27** von *Christensen* wurde Chinin mit Brom versetzt und anschließend mit KOH im alkoholischen Lösungsmittel zweifach dehydrobromiert. Da zur Ausbeute keine Angaben gemacht wurden, wurde diese Synthese nachvollzogen. Bei der

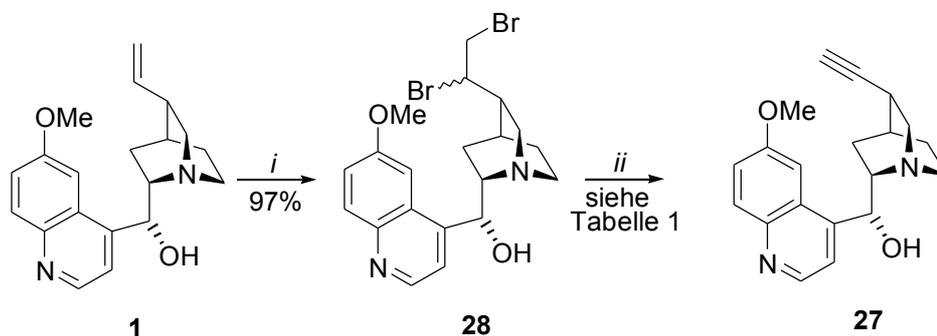
<sup>43</sup> A. P. Cheung, A. Benitez, P. Lim, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3005.

<sup>44</sup> a) G. Lowe, *Chem. Rev. Soc.* **1995**, 309; b) R. W. Armstrong, A. P. Combs, P. A. Tempest, S. D. Brown, T. A. Keating, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123; c) S. Bräse, M. Schroen, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1139.

<sup>45</sup> B. Christensen, *J. Prakt. Chem.* **1904**, 217.

<sup>46</sup> Beilstein Commander 4.0, Suche Februar **1999**.

zweifachen Dehydrobromierung mit KOH in Ethanol konnte das Dehydrochinin **27** nur in 25 % Ausbeute isoliert werden (siehe Tab. 1, Nr.1).



Bedingungen: i) a) Brom,  $\text{CHCl}_3$ , 0 °C, 2 h, 97 %; ii) a) KOH, EtOH, 75 °C, 10 h, 25 %; bzw. b) siehe Tabelle 1.

Abb. 4.2 Synthese des Dehydrochinins **27** nach Christensen

Da die zweite Dehydrobromierung offenbar der limitierende Schritt war, wurde das diastereomere Dibromid **28** mit verschiedenen Basen zweifach dehydrobromiert.<sup>47</sup> Die besten Ergebnisse lieferte dabei die Eliminierung mit KOH in Dimethoxyethan bei Raumtemperatur (siehe Tab. 1, Nr. 5).

Nr.	Base	[eq]	Lösungsmittel	Temp. [°C]	Dauer [h]	Ausbeute [%]
1	KOH	8.0	EtOH	75	10	25
2	<sup>t</sup> BuOK	5.0	THF	25	16	34
3	$\text{NaNH}_2$	6.0	DMSO	40	12	36
4	KOH	6.0	DME	80	3	31
<b>5</b>	<b>KOH</b>	<b>6.0</b>	<b>DME</b>	<b>25</b>	<b>6</b>	<b>39</b>

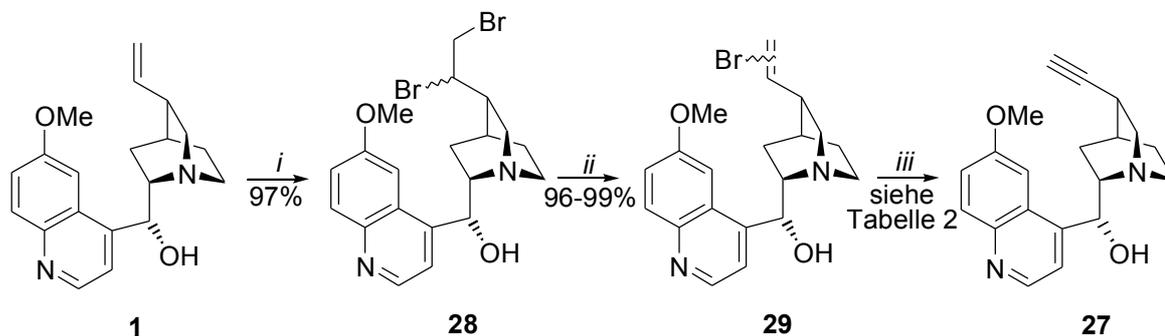
Tabelle 1

Wegen der immer noch mäßigen Ausbeuten (max. 39 %) und der auftretenden Zersetzung wurde eine schrittweise Dehydrobromierung untersucht. Zunächst wurde das Dibromid **28** *in situ* unter milden Bedingungen in die nicht näher charakterisierten vinylichen Bromide **29** überführt. Da der Chinuclidinstickstoff eine Dehalogenierungsbase ist, konnten die vinylichen Bromide **29** nach 7 Tagen in 96 % Ausbeute isoliert werden. Versetzen mit Triethylamin verkürzte die Reaktionszeit auf nur 2 h mit nochmaliger Ausbeutesteigerung auf 99 %. Bei der anschließenden zweiten, schwierigeren Dehydrohalogenierung erwies sich KOH in Verbindung mit dem Phasentransferkatalysator Aliquat 336 als Methode der Wahl (siehe Tab. 2, Nr. 4).<sup>48</sup> Diese zeichnet sich durch milde Reaktionsbedingungen und durch Verwenden preiswerter Reagenzien aus. Die besten Ausbeuten von 83 % wurden bei Verwendung von 6 eq. KOH, 0.1

<sup>47</sup> Die Optimierung der Dehydrobromierung wurde in Zusammenarbeit mit O. Schrage und J. Frackenpohl durchgeführt, Dissertationen in Vorbereitung, Universität Hannover.

<sup>48</sup> E. V. Dehmlow, M. Lissel, *Tetrahedron* **1981**, 37, 1653.

eq. Aliquat 336 in THF bei Raumtemperatur erhalten. So konnte die Gesamtausbeute mit der schrittweisen Dehydrobromierung von 39 % (*one-pot*-Verfahren) auf 82 % gesteigert werden.



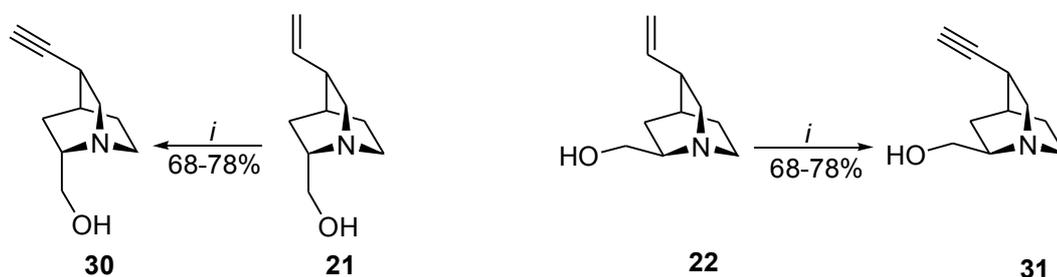
Bedingungen: i)  $\text{Br}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 0 °C, 2h, 97 %; ii) a)  $\text{CHCl}_3$ , RT, 7 d, 96 %; oder b)  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CHCl}_3$ , RT, 14 h, 99 %; iii) siehe Tabelle 2.

Abb. 4.3 optimierte Darstellung des Dehydrochinins **27**

Nr.	Base	[eq]	Lösungsmittel	Temp. [°C]	Dauer [h]	Ausbeute [%]
1	$t\text{BuOK}$	4.0	$\text{BuOH}^t$	25	2	50
2	$t\text{BuOK}$	2.2	$\text{BuOH}^t$	25	2	52
3	KOH	4.0	THF	25	16	77
	Aliquat 336	0.2				
4	<b>KOH</b>	<b>6.0</b>	<b>THF</b>	<b>25</b>	<b>20</b>	<b>83</b>
	<b>Aliquat 336</b>	<b>0.1</b>				

Tabelle 2

Diese Methode wurde anschließend von *O. Schrage* auf QCI **21** und QCD **22** übertragen.<sup>49</sup> Bei der Darstellung des Dehydroquincorins **30** bzw. -quincoridins **31** mußte lediglich die Temperatur bei der zweiten Dehydrohalogenierung mit KOH und Aliquat 336 erhöht werden.



Bedingungen: i) a)  $\text{Br}_2$ ,  $\text{CCl}_4$ , RT, 1 h; b)  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CHCl}_3$ , RT, 1 d; c) KOH, Aliquat 336, THF, Rückfluß 4 h, 68-78 %.

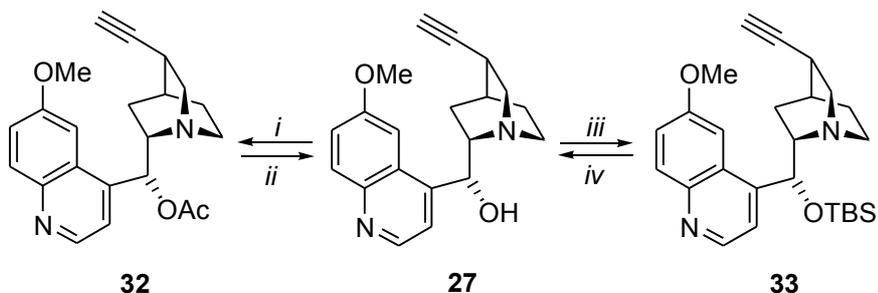
Abb. 4.4 Übertragung auf QCI **21** und QCD **22**

<sup>49</sup> a) *O. Schrage*, *W. M. Braje*, *H. M. R. Hoffmann*, *R. Wartchow*, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3717; b) *R. Wartchow*, *O. Schrage*, *W. M. Braje*, *H. M. R. Hoffmann*, *Z. Krist. NCS* **1999**, *214*, 285.

## 4.2 Derivatisierung des Dehydrochinins

### 4.2.1 Schutzgruppenstrategie

Für weitere Derivatisierungen wurde auf die Schutzgruppenstrategie aus Kapitel 3.2 zurückgegriffen.



Bedingungen: i) AcCl, Et<sub>3</sub>N, THF, RT, 12 h, 91 %; ii) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, RT, 30 min, 95 %; iii) TBSCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, THF, Rückfluß, 12 h, 81 %; iv) TBAF, THF, RT, 8 h, 89 %.

Abb. 4.5 Schutzgruppenstrategie des Dehydrochinins **27**

### 4.2.2 Derivatisierung mittels *Sonogashira*-Kupplungen

Die Dehydroderivate der *Cinchona* Alkaloide und des Dehydroquincorins **30** und -quincoridins **31** stellen pharmakologisch interessante Verbindungen dar. So werden die strukturell ähnlichen alkinsubstituierten Chinuclidine **34** als Squalen-Synthase-Inhibitoren eingesetzt.<sup>50</sup>

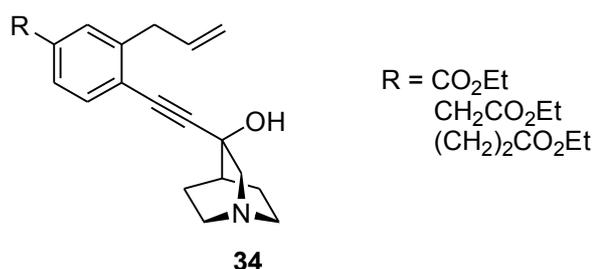
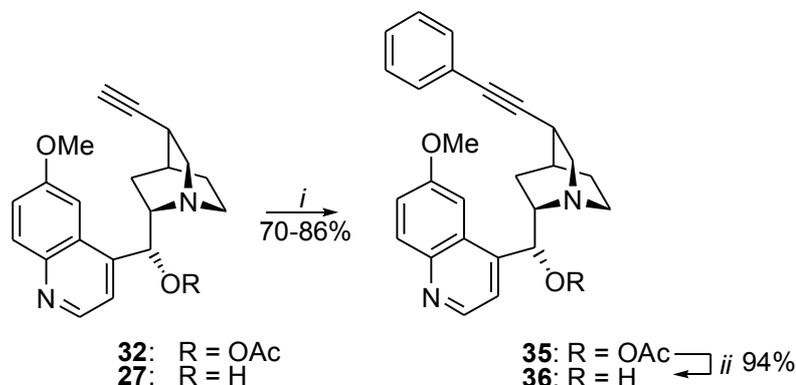


Abb. 4.6 Alkinsubstituierte Chinuclidine als Squalen-Synthase-Inhibitoren

Einen einfachen Zugang zu diesen arylsubstituierten Derivaten liefert die *Sonogashira*-Kupplung.<sup>51</sup> Terminale Alkine können mit katalytischen Mengen von Pd-Reagenzien und CuI unter milden, chemoselektiven Bedingungen bei Raumtemperatur mit Vinyl- und

<sup>50</sup> G. R. Brown, A. J. Foubister, S. Freeman, F. McTaggart, D. J. Mirrless, A. C. Reid, G. J. Smith, M. J. Taylor, D. A. Thomason, P. R. O. Whittamore, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 597.

Arylhalogeniden gekuppelt werden. Diese Methode wurde auf Dehydrochinin **27** und **32** übertragen. Die besten Ausbeuten wurden durch Zusatz geringer Mengen an Tetrahydrofuran beim Acetat-geschützten Dehydrochinin **32** erreicht.



Bedingungen: i) a) **32**, Phenylidid, katal.  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ , katal. CuI,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, RT, 16 h, 86 %; oder b) **27**, Phenylidid, katal.  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ , katal. CuI,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, RT, 16 h, 70 %; ii)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, RT, 2 h, 94 %.

Abb. 4.7 Sonogashira-Kupplung

Mit dieser Methode gelang es *J. Frackenpohl* eine große Anzahl arylsubstituierter Dehydrochinidine darzustellen.<sup>52</sup> Solche Derivate sind besonders für die pharmakologische Anwendung interessant, da der aromatische Chinolinrest für die biologische Aktivität bei Malaria von entscheidender Bedeutung ist. Ein zweiter aromatischer Rest sollte sich zusätzlich stabilisierend auswirken.

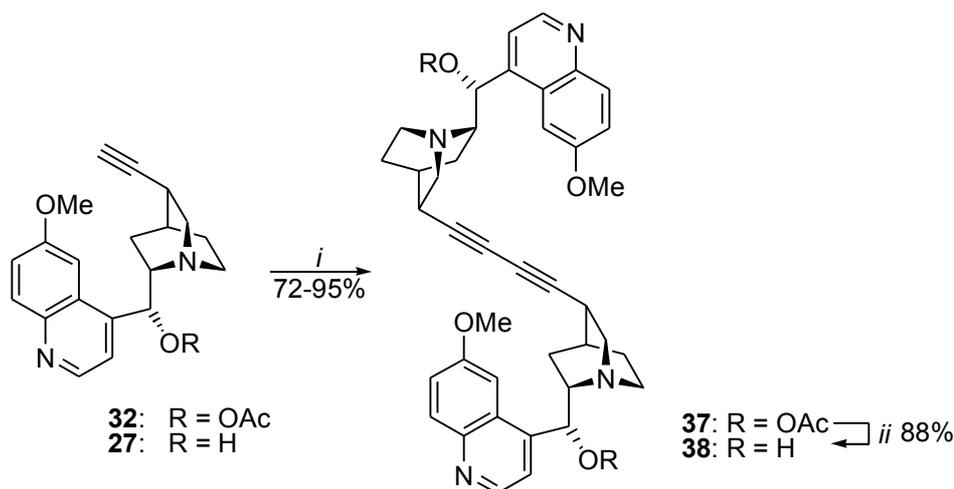
Dimere *Cinchona* Alkaloidderivate wurden von *Deady et al*<sup>53</sup> hergestellt und zeigen hohe Antimalariaaktivität auch gegen resistente Stämme der *Plasmodium falciparum*. Diese Verbindungen sind dem in der Einleitung vorgestellten Piperaquin **9** strukturell ähnlich. Ein neuer Ansatz bietet die Dimerisierung der Dehydroverbindungen in einer modifizierten *Sonogashira*-Kupplung.<sup>54</sup> Die Ausbeute der Reaktion konnte durch Schützen der Alkoholfunktion von 72 auf 96 % gesteigert werden.

<sup>51</sup> a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467; b) K. Sonogashira in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming Eds., Pergamon Press, New York, **1991**, *3*, 521.

<sup>52</sup> J. Frackenpohl, Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover.

<sup>53</sup> A. F. Cowman, L. W. Deady, E. Deharo, J. Desneves, L. Tilley, *Aust. J. Chem.* **1997**, *50*, 1091.

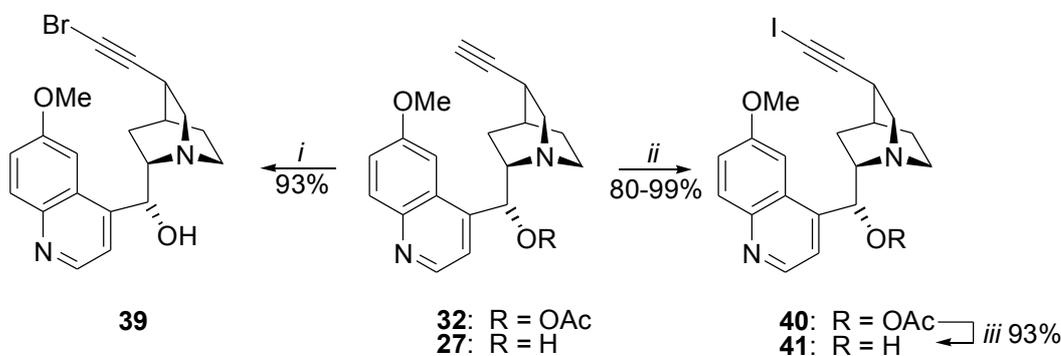
<sup>54</sup> Q. Liu, D. J. Burton, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4371.



Bedingungen: i) a) **32**, katal.  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ , katal. CuI,  $\text{I}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, RT, 16 h, 95 %; oder b) **27**, katal.  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ , katal. CuI,  $\text{I}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, RT, 16 h, 72 %; ii)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, RT, 3 h, 88 %.

Abb. 4.8 Darstellung dimerer Dehydrochinine

Aufgrund der biologischen Aktivität sind auch die halogenierten Alkine von Interesse.<sup>55</sup> Daher wurde das Bromalkin **39** mit hypobromiger Säure in Wasser,<sup>56</sup> die entsprechenden Iodalkine **40** und **41** mit Iod-Morpholin in Toluol<sup>57</sup> in sehr guten Ausbeuten (80-99 %) dargestellt.<sup>58</sup> Bei letzterer Reaktion erwies sich erneut eine Acetat-Schutzgruppe als vorteilhaft.



Bedingungen: i) **27**,  $\text{Br}_2$ , KOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , THF, 14 h, 93 %; ii) a) **32**,  $\text{I}_2$ , Morpholin, Toluol, 55 °C, 14 h, 99 %; oder b) **27**,  $\text{I}_2$ , Morpholin, Toluol, 60 °C, 14 h, 80 %; iii)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, RT, 2 h, 93 %.

Abb. 4.9 Darstellung halogener Dehydrochinine

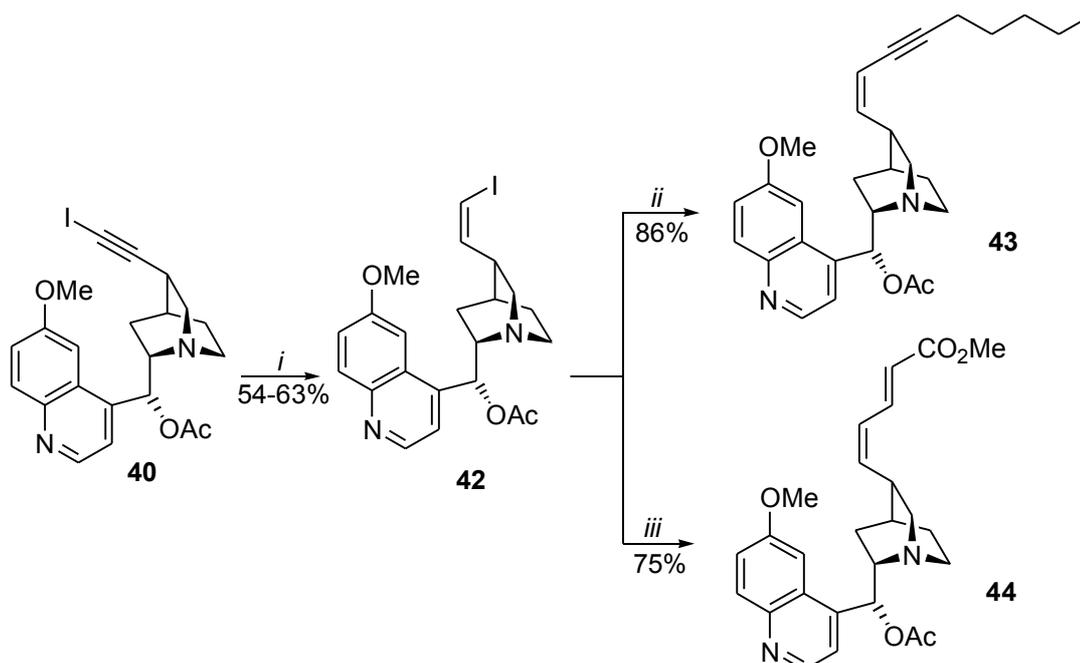
<sup>55</sup> H. Hofmeister, K. Annen, H. Laurent, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 720.

<sup>56</sup> D. Villemain, P. Cadiot, M. Kuétegan, *Synthesis* **1984**, 230.

<sup>57</sup> a) P. L. Southwide, J. R. Kirchner, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3305; b) Jens Pohlmann, *Dissertation*, Universität Hannover, **1997**.

<sup>58</sup> Ausgehend vom Dehydrochinidin wurden die halogenierten Alkine zuerst von J. Frackenpohl mit Silbernitrat und *N*-Bromsuccinimid bzw. *N*-Iodsuccinimid dargestellt. Die Reaktionen erwiesen sich aber sowohl bei der Durchführung als auch bei der Isolierung als problematisch und lieferten nur mäßige Ausbeuten (siehe Fußnote 50).

Das iodierter Dehydrochinin **40** diente als Vorläufer für Pd-katalysierte *cross-coupling*-Reaktionen. Da Iodalkene reaktiver als Bromalkene sind, wurde das iodierter Dehydrochinin **40** mit *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid selektiv zum (*Z*)-Vinylidiod **42** reduziert.<sup>59</sup> Das (*Z*)-Vinylidiod **42** wurde anschließend in zwei Pd-katalysierten *cross-coupling*-Reaktionen eingesetzt. Einerseits wurde eine weitere *Sonogashira*-Reaktion mit Heptin durchgeführt, wobei das En-In-Produkt **43** in 86 % Ausbeute isoliert wurde. Andererseits wurde in einer *Heck*-Kupplung mit Acrylsäuremethylester<sup>60</sup> in 75 % Ausbeute der ungesättigte Ester **44** erhalten.



Bedingungen: i) a) TsNHNH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>COONa, THF, H<sub>2</sub>O, Rückfluß, 4 h, 63 %; oder b) TsNHNH<sub>2</sub>, Ethanolamin, THF, H<sub>2</sub>O, 75 °C, 3 h, 54 %; ii) Heptin, katal. (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>, katal. CuI, Et<sub>3</sub>N, THF, RT, 24 h, 86 %; iii) Acrylsäuremethylester, katal. Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, <sup>n</sup>(Bu)<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>CN, H<sub>2</sub>O, RT, 24 h, 75 %.

Abb. 4.10 *cross-coupling* Reaktionen des Vinylidiods **42**

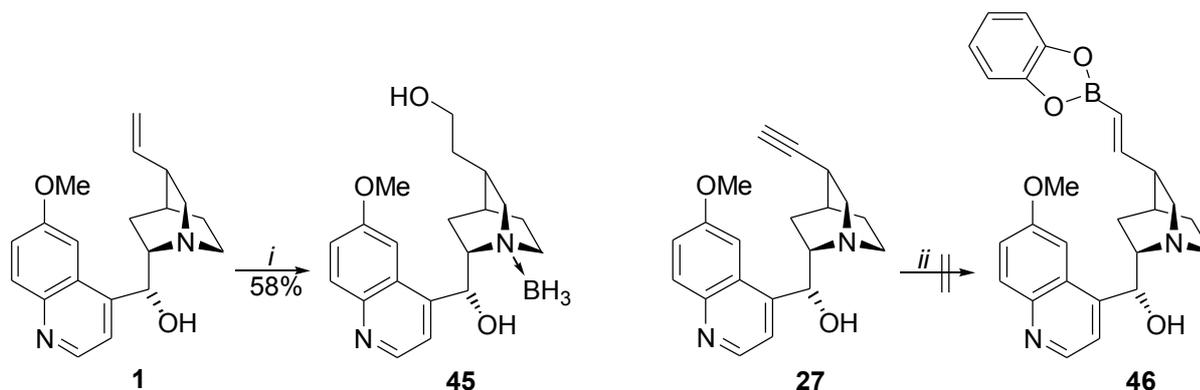
Die Darstellung des entsprechenden (*E*)-konfigurierten *cross-coupling*-Vorläufers erwies sich als schwierig. In der Literatur sind viele Beispiele von Hydroborierungen an Alkine mit anschließender oxidativer Umsetzung zum (*E*)-Vinylidiod beschrieben. Eine terminale Hydroborierung an der Vinylseitenkette des Chinins wurde von *Corey et al.* mit 4 eq einer BH<sub>3</sub>·THF-Lösung durchgeführt.<sup>61</sup> Neben der terminal hydroborierten Seitenkette bildete sich ein ungewöhnlich stabiles Chinuclidinstickstoff-Boran-Addukt, das selbst bei der anschließenden Oxidation zum Alkohol mit alkalischer Wasserstoffperoxidlösung nicht

<sup>59</sup> a) K. C. Nicolaou, J. Y. Ramphal, J. M. Palazon, R. Spanevello, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 621; b) Jens Pohlmann, *Dissertation*, Universität Hannover, **1997**.

<sup>60</sup> a) S. Hüning, H. R. Müller, W. Thier, *Angew. Chem.* **1965**, *77*, 368; b) R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic: London, **1985**; c) T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2667.

<sup>61</sup> E. J. Corey, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12579.

gespalten werden konnte. Eine Übertragung auf das Dehydrochinin **27** lieferte selbst bei hohen Überschüssen an Catecholboran kein Hydroborierungsprodukt.<sup>62</sup>



Bedingungen: i) a)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ , THF, 0 °C, 3 h; b)  $\text{H}_2\text{O}_2$ , LiOH, 0-65 °C, 58 %; ii) a) Catecholboran, katal.  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ , THF, Rückfluß, 14 h, 0 %; oder b) Catecholboran, Dimethylacetamid, RT, 14 h, 0 %.

Abb. 4.11 Hydroborierungen

Eine Methode zur Darstellung von (*E*)-Vinyljodiden ist die Reaktion eines Alkins mit Tributylzinnhydrid unter radikalischen Bedingungen.<sup>63</sup> Das intermediär auftretende (*E*)-Vinylstannan kann entweder selbst bei *cross-coupling*-Reaktionen eingesetzt oder durch anschließende Umsetzung mit Iod ins (*E*)-Vinyljodid überführt werden. Übertragung dieser Methode auf das Dehydrochinin **27** lieferte nur ein komplexes Reaktionsgemisch. Bei der Palladium-katalysierten Reaktion des bromierten Dehydrochinins **39** mit Tributylzinnhydrid fand keine Reaktion statt.<sup>64</sup>

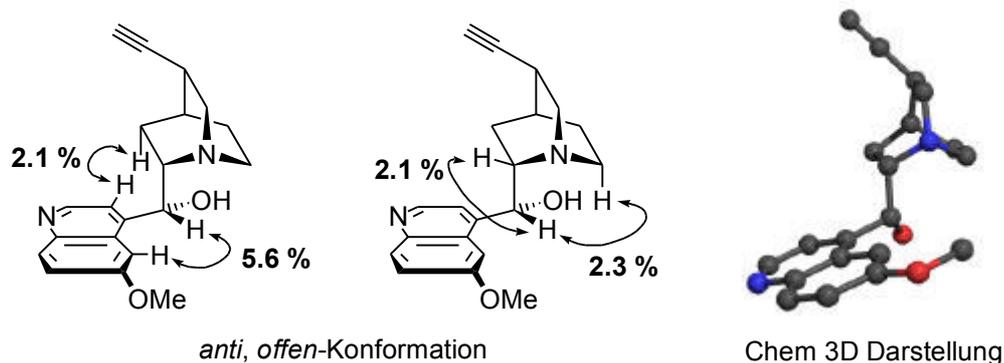
### 4.3 Konformationsanalyse des Dehydrochinins und seiner Derivate

Die H8-H9-Kopplungskonstante des Dehydrochinins **27** beträgt in  $\text{CDCl}_3$  3.3 Hz. Dies entspricht einem Verhältnis von 80 % *offen* zu 20 % *geschlossen*. NOE-Spektroskopie gab einen deutlichen Hinweis auf eine hohe Population der *anti*, *offen*-Konformation und auf eine geringe Population der *syn*, *offen*-Konformation.

<sup>62</sup> a) C. E. Garrett, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3224; b) H. C. Brown, T. Hamaoka, N. Ravindran, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5786.

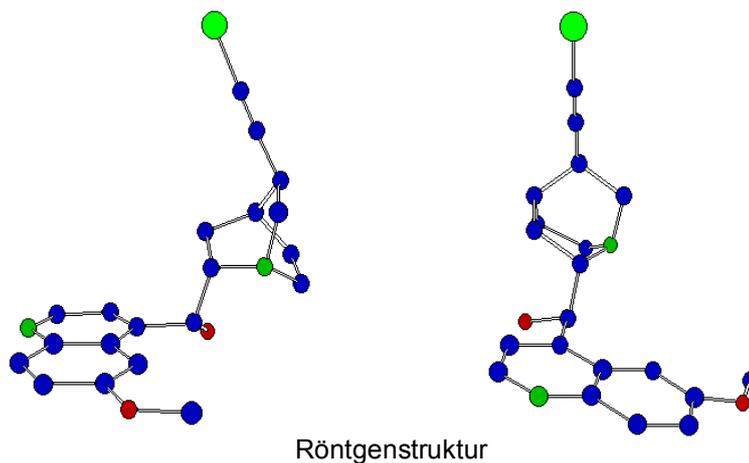
<sup>63</sup> a) M. Jung, L. A. Light, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3851; b) K. C. Nicolaou, C. A. Veale, S. E. Webber, H. Katerinopoulos, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7515.

<sup>64</sup> C. D. J. Boden, G. Pattenden, T. Ye, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2417.

Abb. 4.12 bevorzugte *anti, offen*-Konformation des Dehydrochinins **27**

Das Acetat-geschützte Dehydrochinin **32** besitzt in  $\text{CDCl}_3$  eine H8-H9-Kopplungskonstante von 7.7 Hz. Dies entspricht einem Verhältnis von 24 % *offen* zu 76 % *geschlossen*. Beim TBS-geschützten Dehydrochinin **33** läßt sich aufgrund von Signalüberlagerungen keine H8-H9-Kopplungskonstante bestimmen. Im  $^1\text{H-NMR}$  sind ähnlich zum TBS-geschützten Chinin **25** 2 Sets von Signalen feststellbar (siehe Kapitel 3.3).

Die H8-H9-Kopplungskonstante des bromierten Dehydrochinins **39** beträgt in  $\text{CDCl}_3$  2.9 Hz, das einem Verhältnis von 84 % *offen* zu 16 % *geschlossen* entspricht. Die *anti, offen*-Konformation wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt.

Abb. 4.13 *anti, offen*-Konformation des bromierten Dehydrochinins **39**

Das bromierte Dehydrochinin **39** zeigt eine Besonderheit, die bisher bei keinem Chininderivat beobachtet wurde. Während alle Chininderivate den für Chinin typischen *gegen* den Uhrzeigersinn vertwisteten Chinuclidinring besitzen, ist das bromierte Dehydrochinin **39** wie Derivate des Chinindins *im* Uhrzeigersinn vertwistet (vgl. Kapitel 3.1, siehe Tabelle 3).

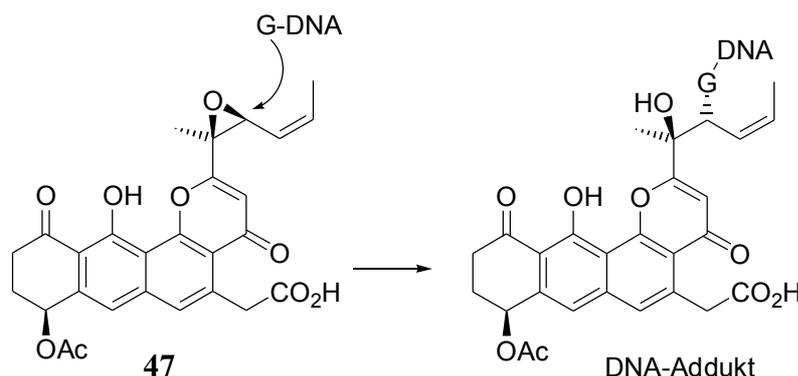
Winkel	Dihydrochinin <b>26</b>	bromiertes Alkin <b>39</b>	Dihydrochinidin
N1-C8-C7-C4	-20°	8.2°	25°
N1-C2-C3-C4	-10°	14.5°	20°
N1-C6-C5-C4	-15°	12.5°	20°

Tabelle 3

## 4.4 Derivate der Doppelbindung

### 4.4.1 Synthese des Epoxids

Epoxide sind pharmakologisch interessante Verbindungen. Ein gutes Beispiel ist das Antitumor-Antibiotikum Kapurimycin A<sub>3</sub> **47** und dessen synthetischen Analoga.<sup>65</sup> Diese Verbindungen interkalieren aufgrund ihres aromatischen Rests in die DNA und alkylieren diese. Bei dem angenommenen Wirkmechanismus greift Guanidin die Epoxiduntereinheit an, wodurch ein Kapurimycin-DNA-Addukt entsteht.

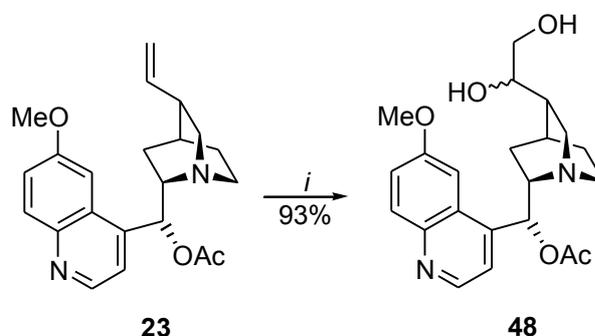
Abb. 4.14 Wirkmechanismus des Kapurimycins A<sub>3</sub> **47**

Im folgenden wurde versucht, dieses Konzept auf *Cinchona* Alkaloide zu übertragen. Für die Darstellung der Epoxide in Gegenwart eines tertiärenamins scheidet eine Vielzahl von häufig verwendeten Epoxidierungsmethoden aus, da die entsprechenden N-Oxide gebildet werden. Selbst durch Zusatz mehrerer Äquivalente *m*-CPBA und 7 Tagen Reaktionszeit konnte kein Umsatz zum 10,11-Epoxid festgestellt werden. Daher wurde eine mehrstufige Synthese des Epoxids über eine Dihydroxylierung mit anschließender Dehydratisierung angestrebt. Zur Darstellung des Diols an der Vinylseitenkette wurden die *Cinchona* Alkaloide mit KMnO<sub>4</sub> in Aceton umgesetzt, wobei neben einer Vielzahl an Produkten die diastereomeren Dirole in schlechten Ausbeuten isoliert werden konnten.<sup>66</sup> Eine entscheidende Verbesserung ist die OsO<sub>4</sub>-katalysierte Dihydroxylierung in einem Zwei-Phasen-System nach *Sharpless* (siehe Kapitel 1.2).<sup>24</sup> Diese Reaktion wurde im Arbeitskreis von *H. M. R. Hoffmann* am Isochinidin

<sup>65</sup> K. Nakatani, A. Okamoto, I. Saito, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2881.

<sup>66</sup> Y. Yanuka, S. Yosselson-Superstine, A. Geryes, E. Superstine, *J. Pharm. Sci.* **1981**, *70*, 675.

durchgeführt.<sup>67</sup> Die entsprechenden Reaktionsbedingungen wurden hier auf Chinin **1** übertragen. Die Isolierung des sehr polaren Produktes vereinfacht sich erheblich durch Schützung der Alkoholfunktion. Bei der Dihydroxylierung des Acetat-geschützten Chinins **23** wurde ein 1.3:1-Gemisch der beiden diastereomeren nicht trennbaren Diole **48** in 93 % Ausbeute isoliert.



Bedingungen: i) katal. OsO<sub>4</sub>, K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>], K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, <sup>t</sup>BuOH, H<sub>2</sub>O, RT, 3 d, 93 %.

Abb. 4.15 Dihydroxylierung des Acetat-geschützten Chinins **23**

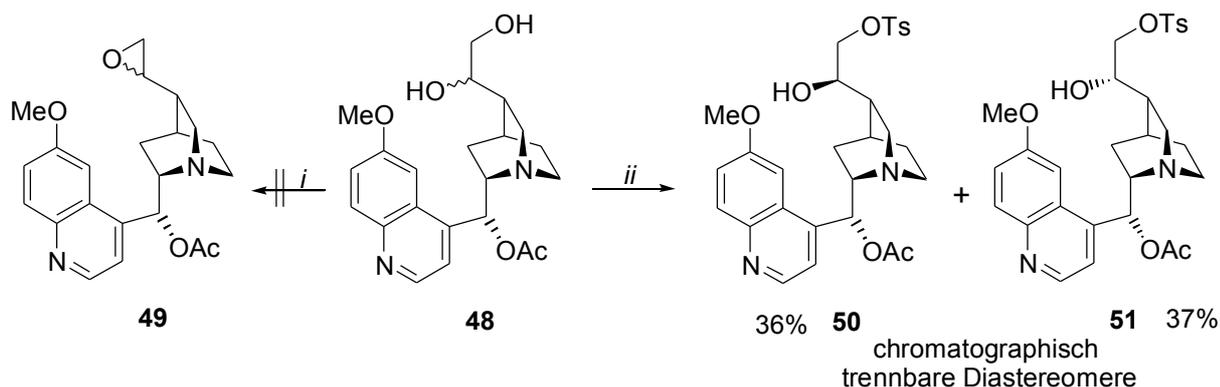
Um diastereomerenreine Diole zu erhalten, wurde mit dem Acetat-geschützten Chinin **23** eine asymmetrische Dihydroxylierung nach *Sharpless* mit den kommerziell erhältlichen AD-Mix  $\alpha$  und  $\beta$  durchgeführt. Erstaunlicherweise wurde bei keiner der beiden durchgeführten Reaktionen eine veränderte asymmetrische Induktion festgestellt. Interessanterweise machte es dabei keinen Unterschied, ob die asymmetrische Dihydroxylierung im *match*-Verhältnis zum Chinin mit dem AD Mix  $\alpha$  (enthält den dimeren Dihydrochininliganden **16**) oder im *mismatch*-Verhältnis mit dem AD-Mix  $\beta$  (enthält den dimeren Dihydrochinindinliganden) durchgeführt wurde, da das Diastereomerenverhältnis wie bei der racemischen Dihydroxylierung jeweils 1.3:1 betrug. Zudem lief die mit AD-Mix  $\beta$  durchgeführte Reaktion nur unvollständig ab. Nach 3 Tagen Reaktionszeit konnte das Diol **48** in nur 48 % Ausbeute isoliert werden. Ein Grund für die nicht veränderte Diastereoselektivität liegt möglicherweise an der geringen Konzentration des chiralen AD-Liganden (0.01 eq.) im Vergleich zu dem im großen Überschuß vorliegenden Chinin. Chinin fungiert sowohl als Substrat als auch als Ligand.

Für die anschließende Epoxididargestellung aus 1,2-Diolen existieren mehrere Methoden. Die von *Sharpless et al.* entwickelte dreistufige Eintopfmethod unter Verwendung von Orthoameisensäuremethylester, Acetylbromid und Kaliumcarbonat lieferte nur eine komplexe Reaktionsmischung.<sup>68</sup> Daher wurde der primäre Alkohol tosyliert.<sup>69</sup> Die monotosylierten Diastereomere **50** und **51** konnten säulenchromatographisch getrennt werden.

<sup>67</sup> C. von Riesen, *Dissertation*, Universität Hannover, **1995**.

<sup>68</sup> H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10515.

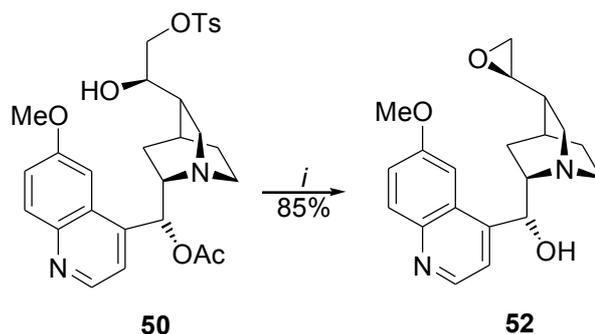
<sup>69</sup> V. S. Murthy, A. S. Gaitonda, S. P. Rao, *Synth. Comm.* **1993**, *23*, 285.



Bedingungen: i) a) Orthoameisensäuremethylester, katal. PPTS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 30 min; b) Acetylbromid,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 8 h; c)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, RT, 6 h; ii) TsCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, RT, 2 d, 36 % **50** und 37 % **51**.

Abb. 4.16 Trennung der diastereomeren Tosylate **50** und **51**

Ausgehend vom unpolaren diastereomerenreinen Tosylat **50**<sup>70</sup> lieferte die anschließende Reaktion mit Kaliumcarbonat in Methanol unter Entschützung der Acetat-Schutzgruppe das diastereomerenreine Epoxid **52** in 85 % Ausbeute.<sup>71</sup>



Bedingungen: i)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, Rückfluß, 3 h, 85 %.

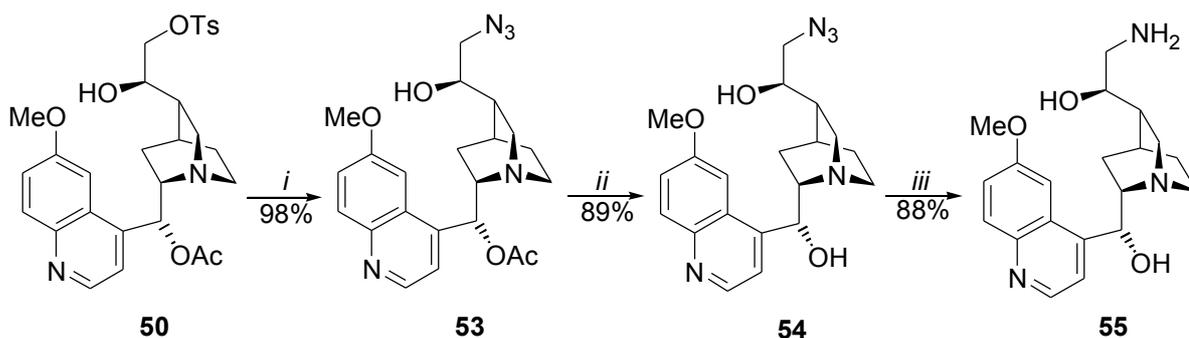
Abb. 4.17 Darstellung des diastereomerenreinen Epoxids **52**

#### 4.4.2 Synthese des $\beta$ -Aminoalkohols

Ein  $\beta$ -Aminoalkohol an der Seitenkette besitzt zusätzliche polare Bindungsstellen und ist daher von Interesse. Einen einfachen Zugang zu einem solchen  $\beta$ -Aminoalkohol bietet das diastereomerenreine Tosylat **50**. Dieses wurde mit  $\text{NaN}_3$  in DMF in 98 % Ausbeute zum Azidoalkohol **53** umgesetzt. Anschließende Entschützung und Reduktion lieferte den Aminoalkohol **55** in ebenfalls sehr guter Ausbeute.

<sup>70</sup> Zur Konfigurationsbestimmung wurde NOE-Spektroskopie durchgeführt; siehe experimenteller Teil.

<sup>71</sup> R. Oi, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2095.



Bedingungen: i)  $\text{NaN}_3$ , DMF, 90 °C, 12 h, 98 % ; ii)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, RT, 3 h, 89 %; iii) katal. Pd/C,  $\text{H}_2$ , Ethanol, RT, 6 h, 88 %.

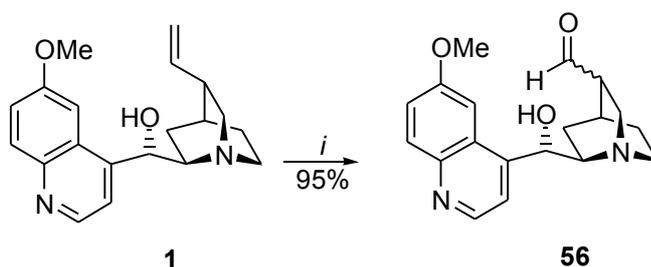
Abb. 4.18 Darstellung des  $\beta$ -Aminoalkohols **55**

Die ungewöhnlich geringe H8-H9-Kopplungskonstante des  $\beta$ -Aminoalkohols **55** von 2.5 Hz in  $\text{CD}_3\text{OD}$  deutet auf eine sehr hohe Population der *offen*-Konformation hin.

## 4.5 Oxidativer Abbau der Vinylseitenkette

### 4.5.1 Darstellung und Derivatisierung des Aldehyds an C10

Der oxidative Abbau der Vinylseitenkette um ein Kohlenstoffatom wurde von *Waddell et al.* untersucht.<sup>72</sup> Danach ist der Aldehyd **56** in einem Schritt aus den *Cinchona* Alkaloiden durch Periodatspaltung mit katalytischen Mengen  $\text{OsO}_4$  in essigsaurer Lösung als 1:1 Epimerengemisch zugänglich. Die Epimerisierung wird durch Enolisierung des Aldehyds unter den essigsauren Reaktionsbedingungen induziert.

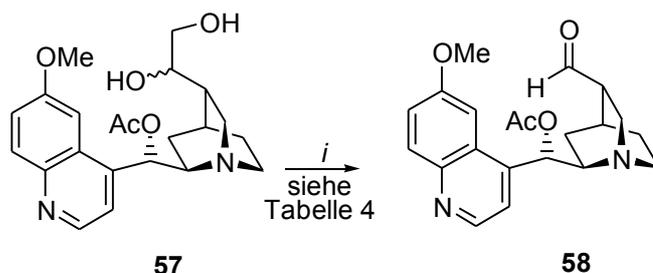


Bedingungen: i)  $\text{NaIO}_4$ , katal.  $\text{OsO}_4$ , 80%ige Essigsäure, RT, 5 h, 95 %.

Abb. 4.19 Darstellung des Aldehyds **56** nach *Waddell et al.*

<sup>72</sup> T. G. Waddell, T. Rambalacos, K. R. Christie, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4765.

Die Diolsplaltung ist auch für die Synthese tricyclischer 7-Ring-Azaglycoside von essentieller Bedeutung.<sup>73</sup> Um die Methode auf 7-Ringe zu übertragen, mußte der Aldehyd **56** mit der natürlichen (3*R*)-Konfiguration dargestellt werden. Dazu wurden mehrere Diolsplaltungen durchgeführt (siehe Tabelle 4). Bei Verwendung von NaIO<sub>4</sub> auf feuchtem Kieselgel<sup>74</sup> ließ sich keine Epimerisierung feststellen, und der epimerenreine Aldehyd **58** konnte in 89 % Ausbeute erhalten werden. Diese Reaktion ist allerdings nur im mmol-Maßstab und nur mit dem geschützten Alkohol problemlos durchzuführen.



Bedingungen: i) siehe Tabelle 4

Abb. 4.20 optimierte Diolsplaltung zum epimerenreinen Aldehyd **58**

Nr.	Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%]	Verhältnis von (3 <i>R</i> )- zur (3 <i>S</i> )-Konfiguration [%]
1	MnO <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT	-	-
2	Pb(OAc) <sub>4</sub> , Xylol, RT	58	50 : 50
3	H <sub>5</sub> IO <sub>6</sub> , H <sub>2</sub> O, RT	-	-
4	(Bu) <sub>4</sub> NIO <sub>4</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT	78	80 : 20
5	NaIO <sub>4</sub> , HOAc, RT	92	50 : 50
6	NaIO <sub>4</sub> , SiO <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT	81	88 : 12
7	<b>NaIO<sub>4</sub>, SiO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT</b>	<b>89</b>	<b>&gt;95 : 5</b>

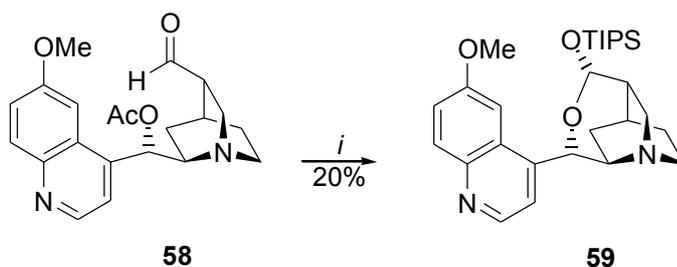
Tabelle 4

Für die anschließende Cyclisierung wurde der Aldehyd **58** entschützt und mit TIPS-Triflat und 2,6-Lutidin zum 7-Ring-Halbacetal **59** umgesetzt.<sup>75</sup>

<sup>73</sup> P. Langer untersuchte die Synthese tricyclischer 6-Ring Azaglycoside aus Chinidin; P. Langer, *Disertation*, Universität Hannover, **1997**.

<sup>74</sup> M. Daumas, Y. Vo-Quang, L. Vo-Quang, F. Le Graffie, *Synthesis* **1989**, 64.

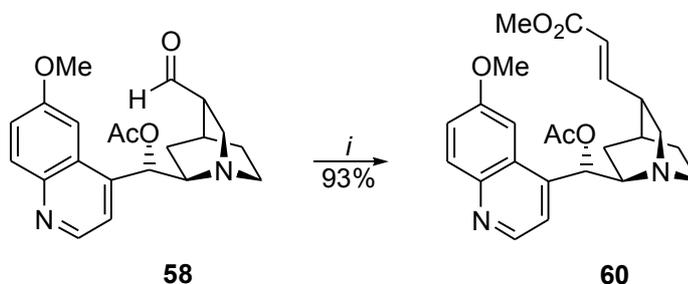
<sup>75</sup> a) W. Braje, J. Frackenpohl, P. Langer, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron* **1998**, 54, 3495; die Ausbeute zum 7-Ring-Halbacetal **58** wurde von J. Frackenpohl auf 41 % optimiert.



Bedingungen: i) a)  $K_2CO_3$ , MeOH, RT, 10 min; b)  $tPr_3SiOTf$ , 2,6-Lutidin,  $CH_2Cl_2$ ,  $0\text{ }^\circ C \rightarrow RT$ , 14 h, 20 %.

Abb. 4.21 Cyclisierung zum 7-Ring-Halbacetal **59**

Mit dem epimerenreinen Aldehyd **58** wurde exemplarisch eine Wittig-Reaktion durchgeführt, die (*E*)-selektiv zum  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Ester **60** führte.



Bedingungen: i)  $Ph_3PCHCO_2Me$ , Toluol, Rückfluß, 9 h, 93 %.

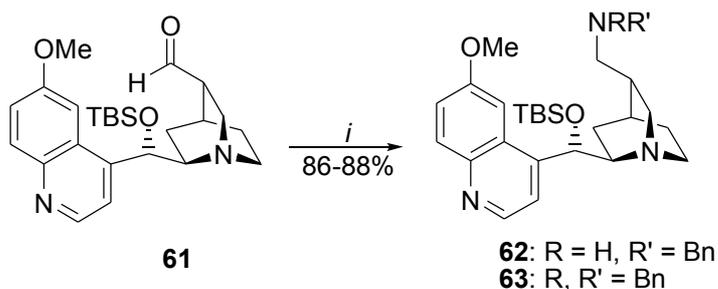
Abb. 4.22 Wittig-Reaktion

Chinuclidine mit einer zusätzlichen Aminofunktion sind von pharmakologischem Interesse, da sie als Muscarin-Antagonisten und -Agonisten eingesetzt werden.<sup>76</sup> Für die Darstellung der Aminofunktion an C10 kann der Aldehyd **58** reaktiv aminiert werden. Dieses wurde am TBS-geschützten Aldehyd **61**<sup>77</sup> durchgeführt, wobei die besten Ausbeuten mit  $NaBH_3CN$  und  $ZnCl_2$  erreicht wurden.<sup>78</sup> Unter den gewählten Bedingungen trat keine weitere Epimerisierung an C3 auf.

<sup>76</sup> a) M. Langlois, C. Meyer, J. L. Soulier, *Syn. Comm.* **1992**, 22, 1895; b) L. A. Flippin, D. S. Carter, J. Berger, R. D. Clark, D. W. Bonhaus, E. Leung, R. M. Eglen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 477.

<sup>77</sup> Darstellung wurde analog zum Chininaldehyd **58** durchgeführt.

<sup>78</sup> H.-O. Kim, B. Carroll, M. S. Lee, *Synth. Comm.* **1997**, 27, 2505.

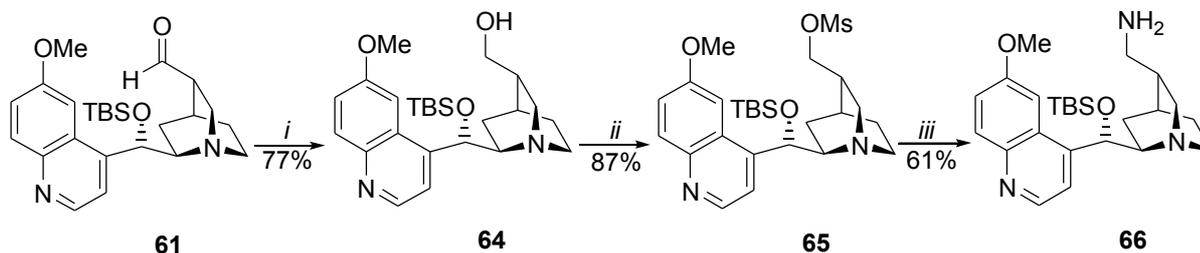


Bedingungen: i) a) Benzylamin,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ,  $\text{ZnCl}_2$ , MeOH, RT, 24 h, 86 % **62**; oder b) Dibenzylamin,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ,  $\text{ZnCl}_2$ , MeOH, RT, 36 h, 88 % **63**.

Abb. 4.23 Reduktive Aminierung

Die Reaktionssequenz zur Darstellung von Aminen an C10 wurde von *O. Schrake* auf **QCI 21** übertragen.<sup>79</sup>

Zur weiteren Funktionalisierung wurde der epimerenreine TBS-geschützte Aldehyd **61** mit  $\text{NaBH}_4$  zum Alkohol **64** reduziert und anschließend in das Mesylat **65** überführt. Exemplarisch wurde eine  $\text{S}_\text{N}$ -Reaktion zum Amin **66** durchgeführt.

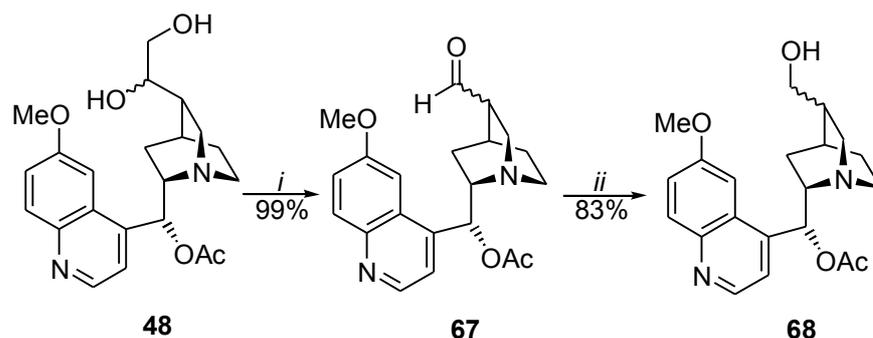


Bedingungen: i)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH, RT, 10 min, 77 %; ii)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, Rückfluß, 4 h, 87 %; iii) a)  $\text{NaN}_3$ , DMF, 110 °C, 24 h, 83 %; b) katal. Pd/C,  $\text{H}_2$ , Methanol, RT, 4 h, 74 %.

Abb. 4.24 Funktionalisierung über  $\text{S}_\text{N}$ -Reaktion

Die Reaktionssequenz zur Funktionalisierung durch  $\text{S}_\text{N}$ -Reaktion wurde auch auf Chinin übertragen. Dazu wurde das Acetat-geschützte diastereomere Diol **48** mit  $\text{NaIO}_4$  gespalten. Die Reduktion des Aldehyds **67** mit  $\text{NaBH}_4$  lieferte den epimeren Alkohol **68** in guten Ausbeuten.

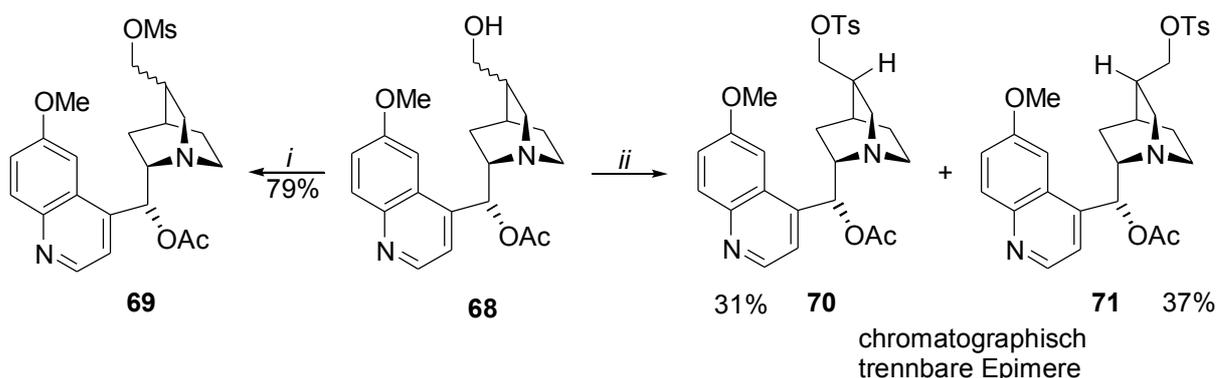
<sup>79</sup> O. Schrake, Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover.



Bedingungen: i) a) katal.  $\text{OsO}_4$ ,  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $t\text{BuOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , RT, 16 h; b)  $\text{NaIO}_4$ , 80 %ige Essigsäure, RT, 2 h, 90 %; ii)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{MeOH}$ , RT, 30 min, 83 %.

Abb. 4.25 Übertragung auf Chinin

Die epimeren Alkohole **68** wurden in die entsprechenden Mesylate und Tosylate überführt. Wie zuvor bei der Diastereomerentrennung des monotosylierten 10,11-Diols (siehe Kapitel 4.4.1), konnten die epimeren tosylierten Alkohole **70** und **71** chromatographisch getrennt werden, die mesylierten Alkohole **69** hingegen nicht.



Bedingungen: i)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{THF}$ , Rückfluß, 4 h, 79 %; ii)  $\text{TsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{THF}$ , Rückfluß, 8 h, 31 % **70**, 37 % **71**.

Abb. 4.26 Epimerentrennung der Tosylate **70** und **71**

#### 4.5.2 Konfigurationsanalyse der tosylierten Alkohole an C10

Die absolute Konfiguration der tosylierten Alkohole **70** und **71** an C3 wurde durch NOE-Spektroskopie bestimmt. Der polarere tosylierte Alkohol **70** mit natürlicher (3 *R*)-Konfiguration zeigte NOE's zwischen  $\text{H}_{2\text{exo}}-\text{H}_{6\text{exo}}$  (4.7%),  $\text{H}_{2\text{exo}}-\text{H}_3$  (8.2%),  $\text{H}_{2\text{exo}}-\text{H}_{2\text{endo}}$  (21.2%) und  $\text{H}_{2\text{endo}}-\text{H}_8$  (10.1%). Ein NOE zwischen  $\text{H}_{2\text{endo}}-\text{H}_3$  konnte nicht nachgewiesen werden. Der unpolarere tosylierte Alkohol **71** mit unnatürlicher (3 *S*)-Konfiguration zeigte NOE's zwischen

H2<sub>endo</sub>-H8 (7.1%), H2<sub>endo</sub>-H3 (5.8%), H2<sub>endo</sub>-H2<sub>exo</sub> (17.8%) und H2<sub>exo</sub>-H6<sub>exo</sub> (4.9%). Ein NOE zwischen H2<sub>exo</sub>-H3 konnte nicht festgestellt werden.

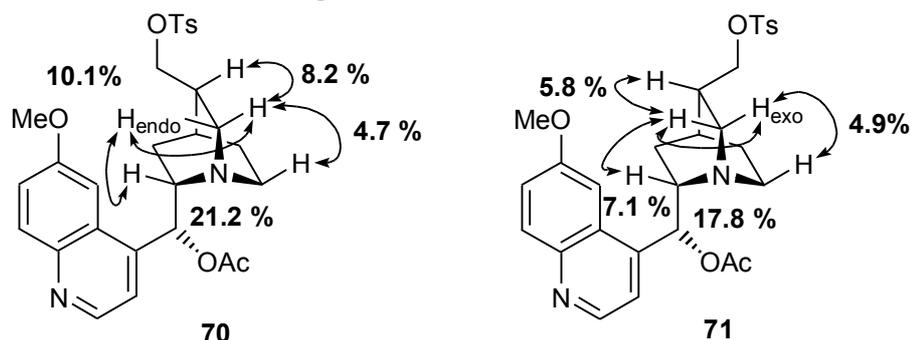


Abb. 4.31 Konfigurationsanalyse der Tosylate **70** und **71**

Die Verbindung **71** mit unnatürlicher (3 *S*)-Konfiguration zeigt eine Besonderheit, die noch bei keinem Chininderivat beobachtet wurde. Beim natürlich (3 *R*)-konfigurierten Chinintosylat **70** liegen die Signale für H2<sub>exo</sub> bei 2.94 ppm und H2<sub>endo</sub> bei 2.27 ppm im selben Bereich wie bei allen anderen Chininderivaten. Das Chinintosylat **71** mit unnatürlicher (3 *S*)-Konfiguration zeigt aber genau die umgekehrte chemische Verschiebung der H2-Protonen, nämlich für H2<sub>endo</sub> bei 2.90 ppm und H2<sub>exo</sub> bei 2.16 ppm (siehe Tabelle 5).

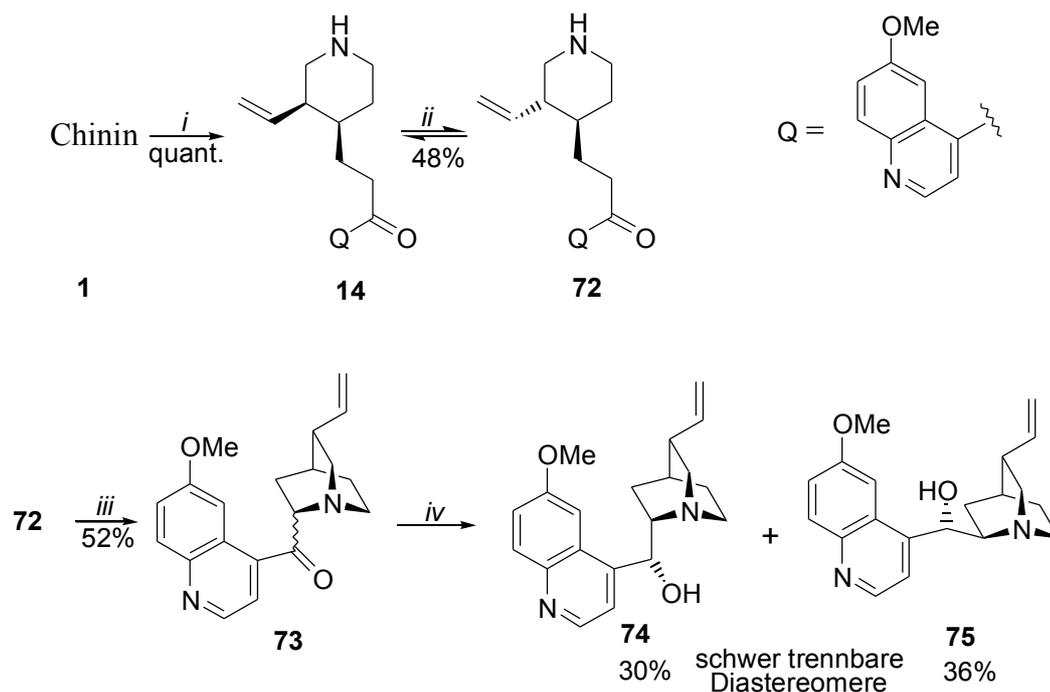
Verbindung	Chemische Verschiebung		Konfiguration an C3
	H2 <sub>endo</sub>	H2 <sub>exo</sub>	
<b>70</b>	2.27	2.94	<i>R</i>
<b>71</b>	2.90	2.16	<i>S</i>

Tabelle 5

#### 4.5.3 Derivate mit unnatürlicher (3*S*)-Konfiguration

In der Literatur ist bisher nur eine Verbindung mit unnatürlicher (3 *S*)-Konfiguration beschrieben.<sup>80</sup> Ausgehend von Chinin **1** sind die Schlüsselschritte dieser Synthese die säurekatalysierte Öffnung des Chinuclidinrings zum Piperidinderivat **14** (siehe Kapitel 1.2). Dieses wurde mit Formaldehyd zu einem Epimerengemisch ( **72**:**14** = 85:15 %) umgesetzt. Das Piperidinderivat **72** konnte mit (+)-Weinsäure kristallisiert und anschließend zu den epimeren, nicht trennbaren Chininonen **73** cyclisiert werden. Reduktion mit DIBAH führte zu den ebenfalls nur durch aufwendige HPLC-Trennung mit anschließender Kristallisation trennbaren (3*S*)-Chinin **74** und (3*S*)-Chinidin **75**.

<sup>80</sup> G. Engler, H. Strub, J.-P. Fleury, H. Fritz, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 789.



Bedingungen: i)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 140 °C; ii) a) katal. Formaldehyd,  $\text{H}_2\text{O}$ , pH = 4.5, 100 °C, 6 h; b) Kristallisation mit (+)-Weinsäure, 48 %; iii) a)  $\text{NaOCl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 2 h; b)  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , RT, 20 h, 52 %; iv) DIBAH, Benzol, RT, 2h, 30 % **74**, 36 % **75**.

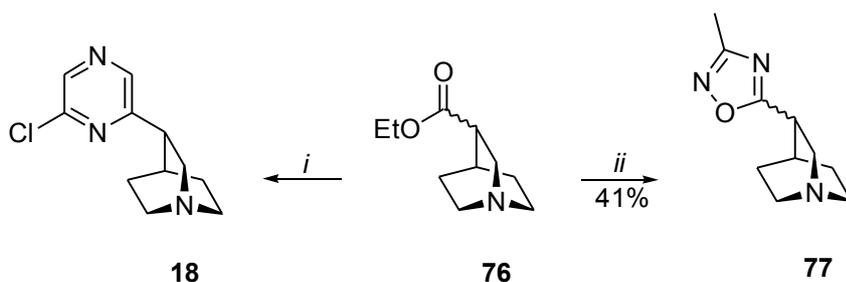
Abb. 4.27 Derivate mit unnatürlicher (3 *S*)-Konfiguration nach *Fleury et al.*

Im Gegensatz zur aufwendigen Synthese des (3 *S*)-Chinins **74** bietet das Tosylat **71** einen einfachen Zugang zu einer Vielzahl von Verbindungen mit unnatürlichen (3 *S*)-Konfiguration.

#### 4.5.4 Darstellung einer Esterfunktion an C10

Der Chinuclidinester **76** zeigt eine agonistische Wirkung auf Muscarin-Rezeptoren und dient als Ausgangsverbindung für eine große Anzahl von Derivaten, die sich durch eine verbesserte Wirksamkeit auszeichnen.<sup>34,81</sup>

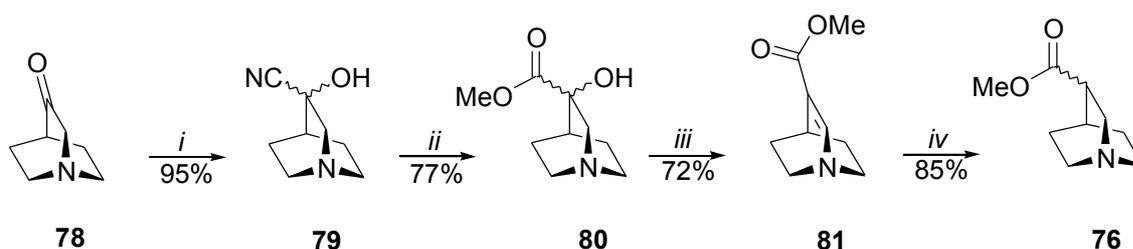
<sup>81</sup> S. M. Bromidge, F. Brown, F. Cassidy, M. S. G. Clark, S. Dabbs, M. S. Hadley, J. Hawkins, J. M. Loudon, C. B. Naylor, B. S. Orlek, G. Riley, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 4265.



Bedingungen: i) a) LDA, THF,  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 1.5 h, dann 2,6-Dichlorpyrazin, THF,  $-50\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 16 h; b) konz. HCl,  $130\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 3h; c) dreimalige Kristallisation mit (+)-Di- *o,o'*-*p*-Toluol-*D*-Weinsäure, EtOH, zur Ausbeute wurden keine Angaben gemacht; ii) a)  $\text{MeC(=NOH)NH}_2$ , NaH, THF, MS  $4\text{ \AA}$ , Rückfluß, 4 h, 82 %, b)  $[\text{NH}_2\text{C(=NOH)NH}_2]_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ , NaOEt, EtOH, MS  $4\text{ \AA}$ , Rückfluß 4 h, 50 %.

Abb. 4.28 pharmakologisch aktive Chinuclidine

Ausgehend vom kommerziell erhältlichen Chinuclidinon **78** wurde der Chinuclidinester **76** in 4 Schritten dargestellt.<sup>82</sup> Nachteile dieser Synthese sind der Einsatz von HCN sowie das schwer trennbare 1:1 Epimerengemisch der Estergruppe an C3.



Bedingungen: i) KCN,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 1 h, 95 %; ii) a) konz. HCl, RT, 48 h, 77 %; b) MeOH; iii)  $\text{SOCl}_2$ , Rückfluß, 24 h, 72 %; iv)  $\text{H}_2$ , PtO, RT, 17 h, 85 %.

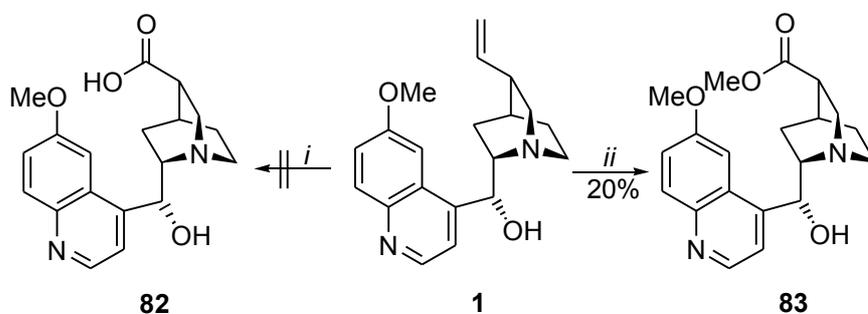
Abb. 4.29 Darstellung des Chinuclidinesters **76**

Im folgenden wurde versucht, dieses Konzept auf *Cinchona* Alkaloide zu übertragen. Einen einfachen Zugang zum Methylester an C10 sollte ein oxidativer Abbau der Vinylseitenkette liefern, wie er bereits 1878 von *Skraup et al.* publiziert wurde.<sup>83</sup> Chinin wurde dazu mit  $\text{KMnO}_4$  in schwefelsaurer Lösung ohne zusätzliche Schützung der Alkoholfunktion umgesetzt. Beim Nachvollziehen dieser Reaktion erwies sich die Durchführung im schwefelsaurem Milieu als entscheidend für den Ablauf, da im neutralen und im leicht salzsaurem Milieu mit verschiedensten Oxidationsmitteln kein Umsatz festgestellt werden konnte. Die Isolierung der freien Säure **82** erwies sich wie schon von *Skraup et al.* beschrieben als äußerst schwierig, da diese in fast allen Lösungsmitteln unlöslich ist. Ein weiteres Problem stellte die Reinigung der polaren Substanz in Gegenwart des bei der Reaktion gebildeten  $\text{MnO}_2$  dar. Daher wurde eine

<sup>82</sup> C. A. Grob, E. Renk, *Helv. Chim. Acta* **1954**, 37, 1689.

<sup>83</sup> H. Skraup, G. Vortmann, *Liebigs Annalen der Chemie* **1878**, 226.

*in situ* Veresterung der Säure zum Methylester **83** vorgezogen. Dies erleichterte nicht nur die Isolierung und Reinigung, sondern dient bei weiteren Derivatisierungen sowieso als Ausgangsverbindung. Der epimerenreine Chininmethylester **83** konnte so in einem ersten Versuch in 20 % Ausbeute isoliert werden. Weitere Optimierungsversuche wurden noch nicht durchgeführt.

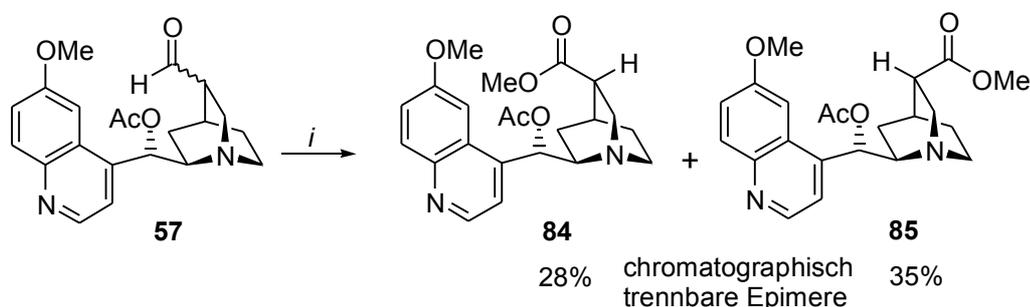


Bedingungen: i)  $\text{KMnO}_4$ , 2 N  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , RT, 2 h; ii) a)  $\text{KMnO}_4$ , 2 N  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , RT, 1 h; b) MeOH, katal. konz. HCl, RT, 3 d, 20 %.

Abb. 4.29 Synthese des epimerenreinen Esters **83**

Nach Optimierung der Versuchsbedingungen sollte dieses Verfahren auch auf QCI **21** und QCD **22** übertragbar sein. In einer sehr kurzen Synthese wären dann pharmakologisch interessante Verbindungen zugänglich. Diese würden im Gegensatz zu den vom Chinuclidinon **78** abgeleiteten Derivaten über eine zusätzliche polare Bindungsstelle in Form der Alkoholfunktion verfügen.

Eine alternative Darstellung der Esterfunktion an C10 ist eine Oxidation des epimeren Acetatgeschützten Chinidinaldehyds **57** mit Jones-Reagenz. Die anschließende *in situ* Veresterung lieferte die säulenchromatographisch trennbaren epimeren Ester **84** und **85**.

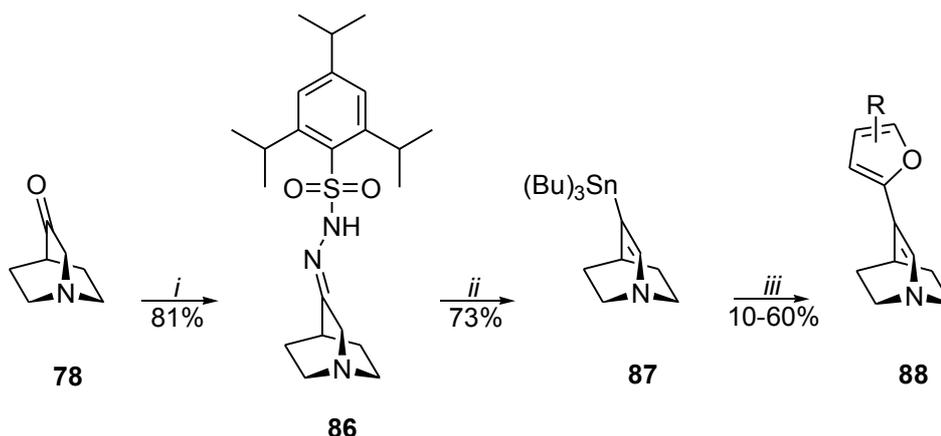


Bedingungen: i) a) Jones-Reagenz, Aceton, RT, 1h; b)  $^i\text{PrOH}$ ; c) MeOH, katal. konz. HCl, RT, 3 d, 28 % **84**, 35 % **85**.

Abb. 4.30 Epimerentrennung der Ester **84** und **85**

#### 4.6 Vollständiger oxidativer Abbau der Vinylseitenkette

Das kommerziell erhältliche Chinuclidinon **78** ist eine Schlüsselverbindung zur Darstellung pharmakologisch aktiver Substanzen. Ausgehend vom Chinuclidinon **78** gelang es *Hacksell et al.*<sup>84</sup> das Vinylstannan **87** in zwei Schritten in 57 % Ausbeute darzustellen. Das Vinylstannan **87** eignet sich in *cross-coupling*-Reaktionen für eine breite Derivatisierung bei der Wirkstoffsuche, z.B. Verbindung **88**.<sup>85</sup>



Bedingungen: i) 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonylhydrazid,  $\text{Et}_2\text{O}$ , RT, 81 %; ii)  $t\text{-BuLi}$ , TMEDA, Hexan,  $(\text{Bu})_3\text{SnCl}$ , 2 h,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$ , 73 %; iii)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , DMF, 2-Bromfuran-derivate, 10-60 %.

Abb. 4.31 *cross-coupling*-Reaktion bei der Wirkstoffsuche

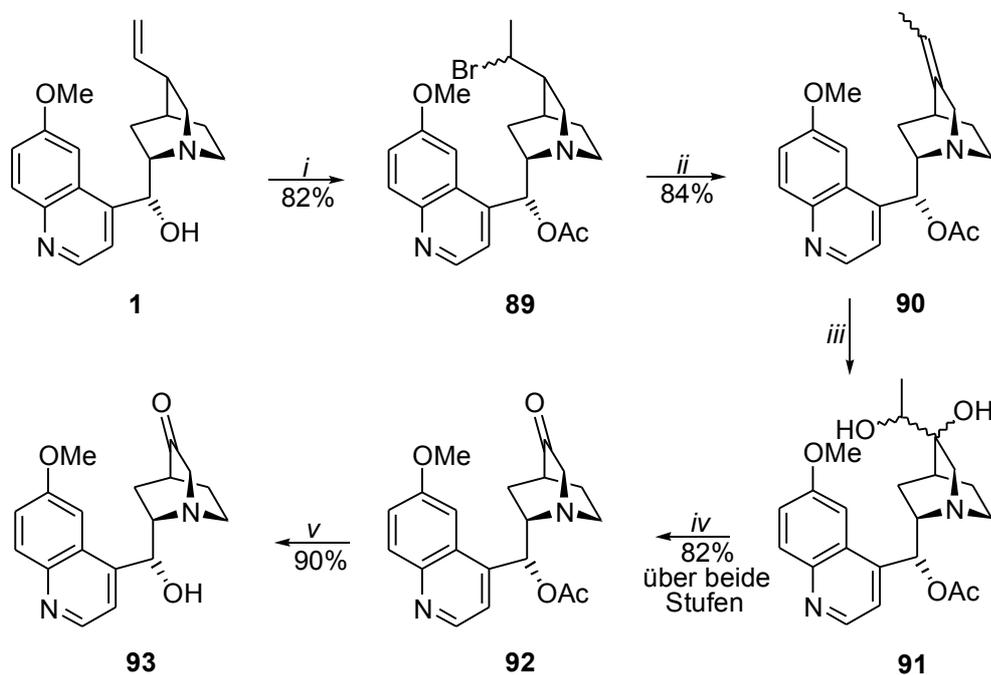
##### 4.6.1 Darstellung des Rubanons

Im folgenden wurde versucht, dieses Konzept auf die *Cinchona* Alkaloide zu übertragen. Zur Synthese des entsprechenden Rubanons **93** muß die Vinylseitenkette vollständig oxidativ abgebaut werden. Chinin **1** wurde mit 62 %iger HBr-Lösung hydrobromiert und anschließend die Alkoholfunktion Acetat-geschützt. Die diastereomeren Bromide **89** wurden in guten Ausbeuten mit DBU zum isomeren Acetat-geschützten *iso*-Chinin **90** eliminiert. Eine direkte Isomerisierung der Vinylseitenkette des Chinins **1** zum *iso*-Chinin **90** waren weder unter basischen Bedingungen noch durch Verwenden von Übergangsmetallen erfolgreich. Dihydroxylierung des isomeren *iso*-Chinins **90** führte zu den diastereomeren Diolen **91**, die ohne weitere Isolierung mit Natriumperodat in Essigsäure zum acetylierten Rubanon **92** gespalten wurden. Entschützung lieferte das freie Rubanon **93**.<sup>86</sup> Eine direkte Spaltung der diastereomeren *iso*-Chinine mit  $\text{OsO}_4$  und Natriumperodat zum Rubanon **92** lieferte insgesamt

<sup>84</sup> G. Nordvall, S. Sundquist, L. Nilvebrant, U. Hacksell, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 2837.

<sup>85</sup> a) B. M. Nilsson, S. Sundquist, G. Johansson, G. Nordvall, G. Glas, L. Nilvebrant, U. Hacksell, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 473; b) G. Johansson, S. Sundquist, G. Nordvall, B. M. Nilsson, M. Brisander, L. Nilvebrant, U. Hacksell, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 3804.

geringere Ausbeuten. Die entsprechende Sequenz ohne Schützung des Alkohols verminderte ebenfalls die Ausbeute.

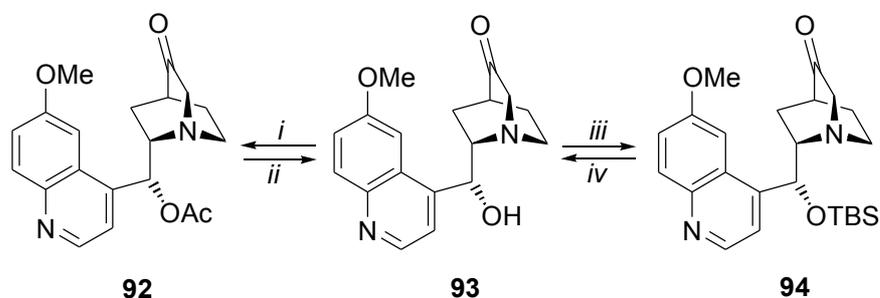


Bedingungen: i) a) 62 %ige HBr, RT, 3 d; b) AcCl, Et<sub>3</sub>N, THF, RT, 18 h, 82 %; ii) DBU, DMF, 90 °C, 3 h, 84 %; iii) katal. OsO<sub>4</sub>, K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>], K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, <sup>t</sup>BuOH, H<sub>2</sub>O, RT, 20 h; iv) NaIO<sub>4</sub>, 80 %ige Essigsäure, RT, 1 h, 82 %; v) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, RT, 3 h, 90 %.

Abb. 4.32 Darstellung des Chininrubanons 93

#### 4.6.2 Schutzgruppenstrategie

Für weitere Derivatisierungen wurde auf die Schutzgruppenstrategie aus Kapitel 3.2 zurückgegriffen. Die TBS-Schützung mußte allerdings bei wesentlich höheren Temperaturen und hoher Molarität durchgeführt werden.



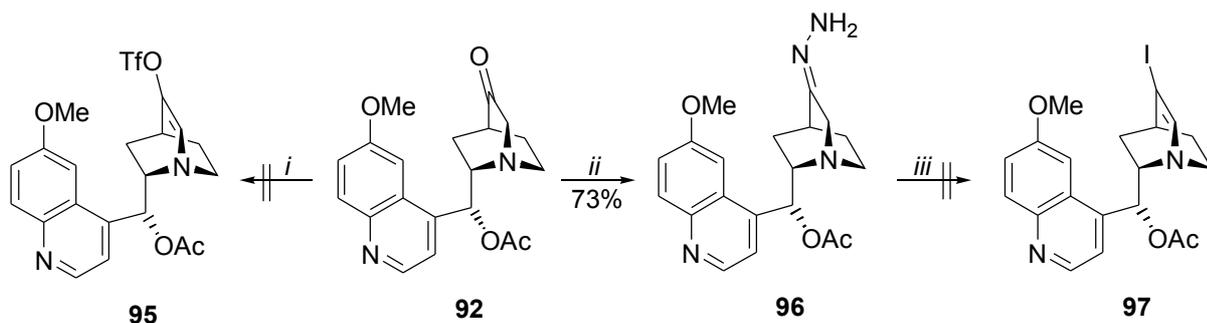
Bedingungen: i) AcCl, Et<sub>3</sub>N, THF, RT, 8 h, 90 %; ii) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, RT, 30 min, 90 %; iii) TBSCl, Et<sub>3</sub>N, DMF, 90 °C, 12 h, 78 %; iv) TBAF, THF, RT, 10 h, 87 %.

<sup>86</sup> Eine analoge Synthese ist für das Chinidinrubanon literaturbekannt (siehe Fußnote 39c).

Abb. 4.33 Schutzgruppenstrategie des Chininrubanons **93**

## 4.6.3 Derivatisierung des Rubanons

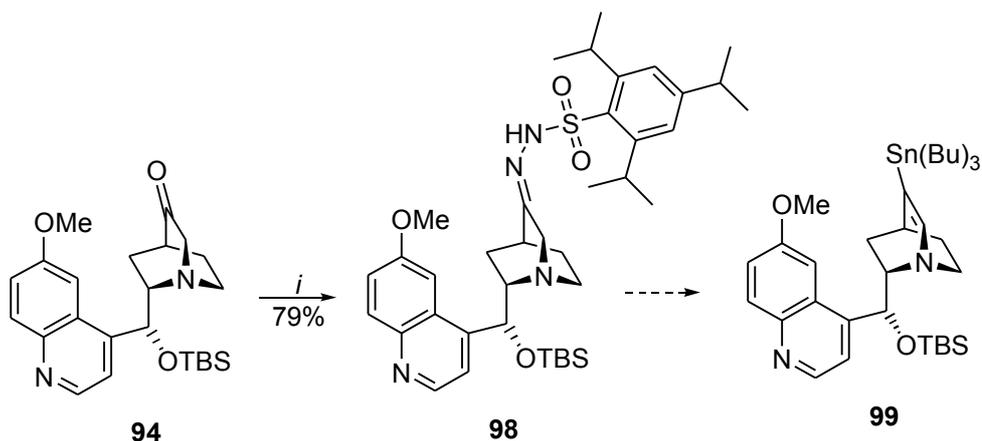
Die Darstellung von *cross-coupling*-Vorläufern aus dem Chininrubanon **92** erwies sich als schwierig. Reaktionen zur Darstellung des Vinyltriflats **95** lieferten nur komplexe Reaktionsmischungen,<sup>87</sup> während Versuche, ausgehend vom Hydrazone **96**,<sup>88</sup> das Vinyljodid **97** darzustellen,<sup>89</sup> aufgrund der sehr schlechten Ausbeuten abgebrochen wurden.



Bedingungen: i) a)  $\text{ Tf}_2\text{NPh}$ , Pyridin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 3 h, 0 %;  $\text{LiHMDS}$ ,  $\text{Tf}_2\text{NPy}$ , THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 5 h, 0 %; ii)  $\text{H}_2\text{N-NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ , MeOH, MS  $4\text{ \AA}$ , 2 h, 73 %; iii)  $\text{I}_2$ , Guanidin, THF, RT, 2 h.

Abb.4.34 Versuche zur Darstellung von *cross coupling*-Vorläufern

Daher wurde auf das Konzept von *Hacksell et al.*<sup>85</sup> zurückgegriffen (siehe Kapitel 4.6). Ausgehend von Triisopropylhydrazone **98** sollte es möglich sein, entsprechende Funktionalisierungen, wie z.B. zum Vinylstannan **99**, durchzuführen.



Bedingungen: i) 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonylhydrazid,  $\text{Et}_2\text{O}$ , RT, 12 h, 79 %.

<sup>87</sup> a) M. R. Peña, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5417; A. M. P. Koskinen, J. Schwerdtfeger, M. Edmonds, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *30*, 5399; c) T. Luker, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8131.

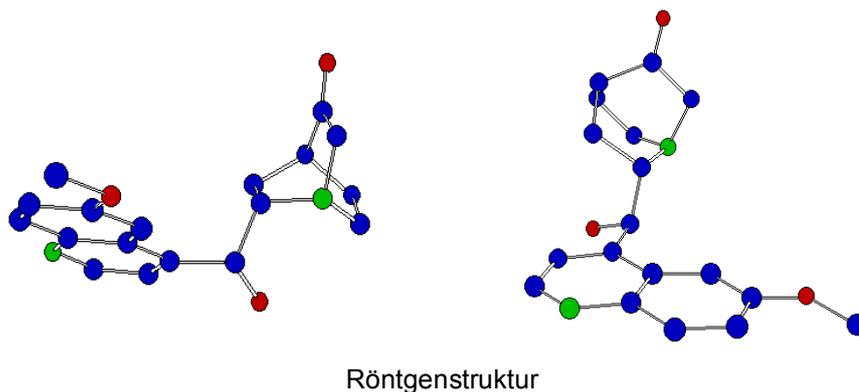
<sup>88</sup> A. P. Marchand, B. R. Aavula, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5105.

<sup>89</sup> D. H. R. Barton, G. Baskiades, J.-L. Fourrey, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1605.

Abb. 4.35 Übertragung des Konzeptes von *Hacksell et al.*

## 4.6.4 Konformationsanalyse

Die H8-H9-Kopplungskonstante des Rubanons **93** beträgt in  $\text{CDCl}_3$  3.8 Hz und in DMSO 4.8 Hz. Dies entspricht in  $\text{CDCl}_3$  einem Verhältnis von 75 % *offen* zu 25 % *geschlossen* und in DMSO einem Verhältnis von 61 % *offen* zu 39 % *geschlossen*. Die *anti*, *offen*-Konformation wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt.

Abb. 4.35 *anti*, *offen*-Konformation des Rubanons **93**

Winkel	Dihydrochinin <b>26</b>	Chininrubanon <b>93</b>	Dihydrochinidin
N1-C8-C7-C4	-20°	-15.6°	25°
N1-C2-C3-C4	-10°	-6.2°	20°
N1-C6-C5-C4	-15°	-6.9°	20°

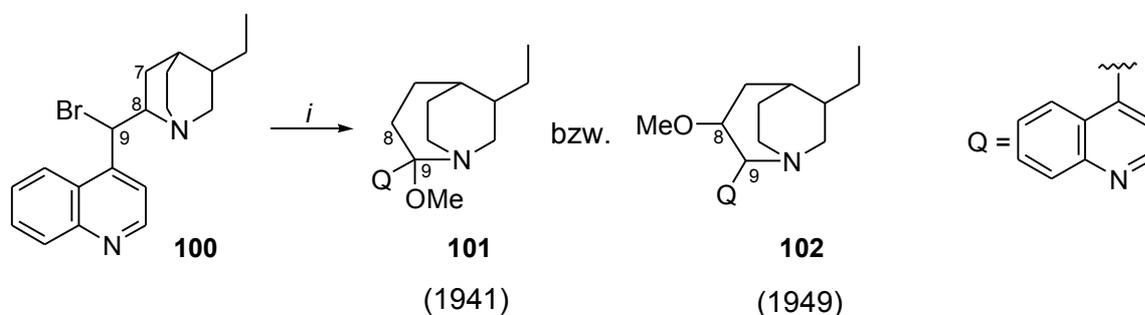
Tabelle 6

Beim Acetat-geschützten Rubanon **92** beträgt die H8-H9-Kopplungskonstante in  $\text{CDCl}_3$  7.2 Hz. Dies entspricht einem Verhältnis von 30 % *offen* zu 70 % *geschlossen*. Beim TBS-geschützten Rubanon **94** liegen wie bei allen anderen TBS-geschützten Derivaten 2 Sets von Signalen vor. Die H8-H9-Kopplungskonstanten betragen in  $\text{CDCl}_3$  2.6 Hz bzw. 9.4 Hz im Verhältnis 3:1. Dieses ist ungewöhnlich, da die *offen*-Konformation trotz Schutzgruppe wesentlich stärker als die *geschlossen*-Konformation populiert ist (siehe Kapitel 3.3).

## 5. Die Hetero-Cinchona Umlagerung

### 5.1 Struktur der Hetero-Cinchona Basen

Die Hetero-Cinchona Umlagerung wurde erstmals 1941 von *Rabe et al.* publiziert.<sup>90</sup> Dazu wurde *epi*-Dihydrocinchoninbromid **100** mit Silberbenzoat in Methanol versetzt und unter Rückfluß erhitzt. Das erhaltene Produkt unterschied sich in markanter Weise von den bekannten *Cinchona* Alkaloidderivaten. So reagierte dieses als Hetero-Dihydrocinchoninmethylether **101** bzw. **102** bezeichnete Produkt neutral und war in alkalischer Lösung unlöslich. Es zeigte auch nicht die für *Cinchona* Alkaloide typische Toxin-Spaltung (siehe Kapitel 1.2). Die Struktur des umgelagerten Produktes wurde 1941 zu Verbindung **101** bestimmt. Dieser Vorschlag wurde 1948 von *P. Rabe* selber zu Struktur **102** korrigiert<sup>91</sup> und ist in dieser Form in die Lehrbücher der Alkaloidchemie<sup>92</sup> und Datenbanken<sup>93</sup> eingegangen:



Bedingungen: i)  $\text{PhCO}_2\text{Ag}$ , MeOH, Rückfluß.

Abb. 5.1 postulierte Struktur der Hetero-Cinchona Alkaloide von 1941 und 1949

In den folgenden Jahren wurde von mehreren Arbeitsgruppen an dieser Umlagerung und an der Strukturaufklärung gearbeitet. Auch *R. B. Woodward*, der die als Meilenstein in der organischen Chemie geltende erste Totalsynthese von Chinin durchgeführt hatte, beschäftigte sich intensiv mit dem Mechanismus dieser Reaktion.<sup>94</sup> *Grob*, der sich ebenfalls mit dem Mechanismus beschäftigte, schreibt dazu:<sup>95</sup>

“ Von Rabe’s Formulierung der Hetero-Basen ausgehend, zogen Turner und Woodward zwei im Verhalten des Chinuclidin-Stickstoffatoms unterscheidbare Umlagerungswege in Betracht.

<sup>90</sup> P. Rabe, *Chem. Ber.* **1941**, 74, 225.

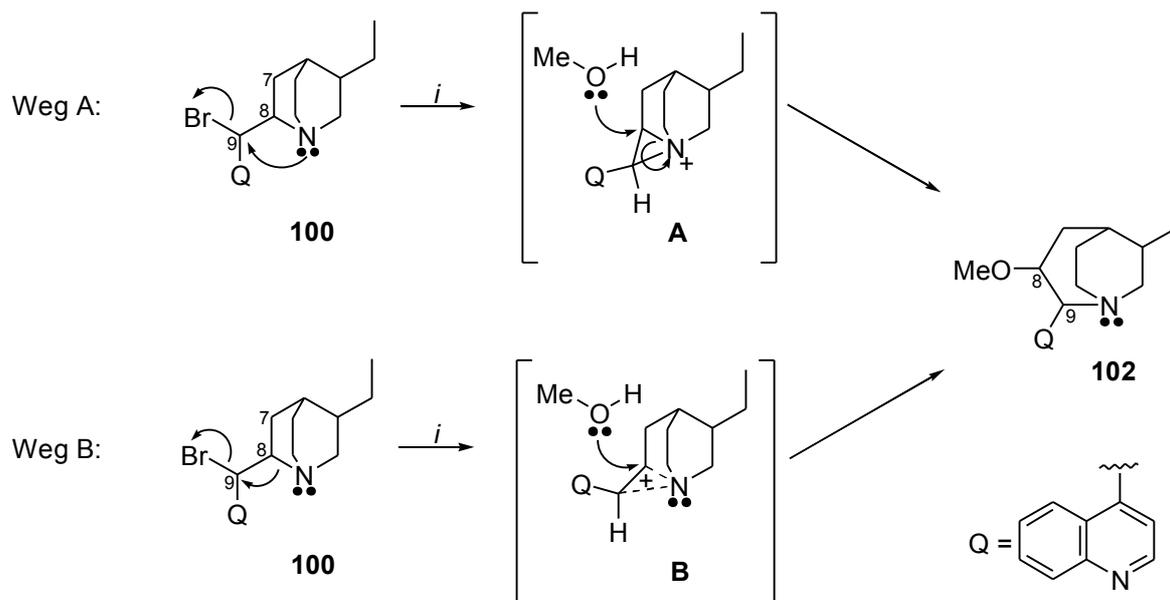
<sup>91</sup> P. Rabe, *Liebigs Ann. Chem.* **1949**, 132.

<sup>92</sup> a) E. W. Warnhoff, *Molecular Rearrangements*, Vol. 2, P. de Mayo, Ed., Wiley, New York, **1964**, 877; b) W. Solomon, *Chemistry of the Alkaloids*, S. W. Pelletier, Ed., Van Nostrand Reinhold Company, New York, **1970**, 327.

<sup>93</sup> Beilstein Commander 4.0, Suche März **1999**.

<sup>94</sup> R. B. Turner, R. B. Woodward, *The Chemistry of Cinchona Alkaloids*, in R. H. F. Manske & H. L. Holmes, Vol. III, New York **1953**, 1; insbesondere Seite 17-18 Strukturen 75, 76.

<sup>95</sup> V. Braschler, C. A. Grob, A. Kaiser, *Helv. Chim. Acta* **1963**, 2646.



Bedingungen: i)  $\text{PhCO}_2\text{Ag}$ , MeOH, Rückfluß.

Abb. 5.2 postulierter Mechanismus nach Woodward et al.

Im einen Fall sollte die Ionisierung der modifizierten Hydroxylgruppe des Hydrocinchonins unter Beteiligung des Stickstoffatoms N1 zum cyclischen Ammoniumsalz führen (Weg A). Anschliessender Angriff eines Nucleophils an C8 und C9 des Dreiringes führt dann zu einem Substitutionsprodukt der hetero- bzw. normalen Reihe. In Anbetracht der großen Spannung, welches ein Äthylenimonium-Ion der Struktur **A** aufweisen müßte, wurde auch eine gewöhnliche Wagner-Meerwein-Umlagerung diskutiert, bei welcher die N1-C8 Bindung gemäss **B** an das kationische Zentrum C9 wandert und zwar ohne Beteiligung des nicht-bindenden Elektronenpaares an N1 (Weg B). Da die Umlagerung von 1,2-Halogenaminen normalerweise über Äthylenimonium-Ionen verläuft, müßte dieser Reaktionsweg den besonderen stereoelektronischen Verhältnissen in Chinuclidin-Derivaten zuzuschreiben sein.“

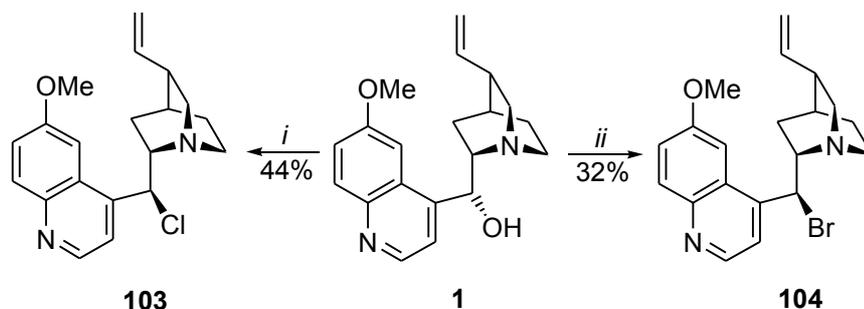
Der Erklärungsversuch der Wagner-Meerwein Umlagerung läßt Zweifel an der Richtigkeit aufkommen, da hier keine Beteiligung des nicht-bindenden Elektronenpaares des Chinuclidinstickstoffs angenommen wurde. Aufgrund der ungeklärten stereochemischen und mechanistischen Verhältnisse und der Wichtigkeit des 1-Aza-bicyclo-[3.2.2]-systems für die Anwendung in der Pharmakologie<sup>96</sup> wurde diese Reaktion erneut untersucht.

Dazu wurde Chinin **1** in die entsprechenden *epi*-Halogenide überführt. *epi*-Chininchlorid **103** wurde durch Reaktion mit  $\text{PCl}_5$  dargestellt.<sup>97</sup> Die Synthese des *epi*-Chininbromids **104** erwies

<sup>96</sup> J. A. Lowe, S. E. Drozda, S. McLean, D. K. Bryce, R. T. Crawford, R. M. Snider, K. P. Longo, A. Nagahisa, M. Tsuchiya, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2831.

<sup>97</sup> S. Fränkel, O. Herschmann, C. Tritt, *Chem. Ber.* **1922**, *55*, 433.

sich als schwieriger, da die Reaktionen mit gängigen Bromierungsmitteln wie z. B.  $\text{PBr}_3$  zu keinem Umsatz führten.<sup>98</sup> Nur eine Mischung aus  $\text{PBr}_3$  und  $\text{Br}_2$  lieferte bei  $40^\circ\text{C}$  nach 2 Stunden eine akzeptable Ausbeute.<sup>99</sup> Tiefere Temperaturen führten auch nach 24 h zu keinem Umsatz, während höhere Temperaturen und bzw. oder längere Reaktionszeiten zu komplexen Reaktionsmischungen führten. Reaktion mit  $\text{Br}_2$  und  $\text{PPh}_3$  ergab keine Verbesserung der Reaktionsausbeuten.<sup>100</sup>



Bedingungen: i)  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{CHCl}_3$ , Rückfluß, 5 h, 44 %; ii)  $\text{PBr}_3$ ,  $\text{Br}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $40^\circ\text{C}$ , 2 h, 32 %.

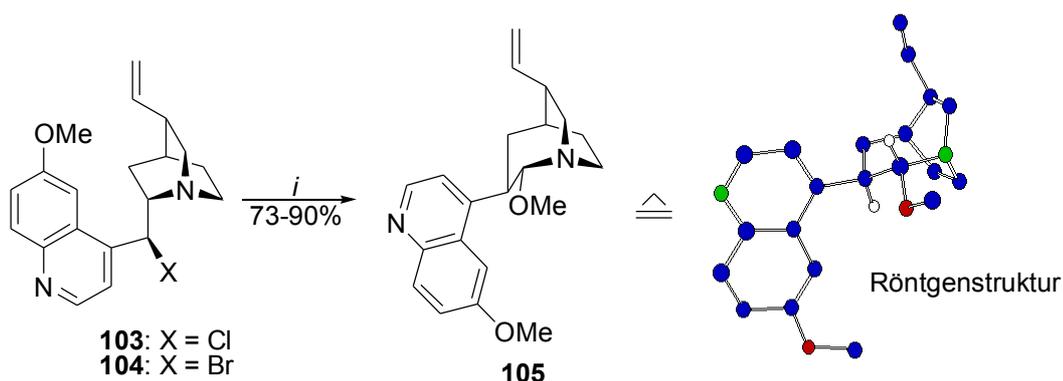
Abb. 5.3 Darstellung der *epi*-Halogenide

Die *epi*-Chininhalogenide wurden im folgenden unter den Reaktionsbedingungen von *Rabe et al.* mit Silberbenzoat in Methanol rückflusiert. Die Reaktion des *epi*-Chininbromids **104** war nach 10 Stunden, die des *epi*-Chininchlorids **103** nach 5 Tagen beendet. Bei beiden Reaktionen wurde jeweils nur das Produkt **105** gebildet. Aufgrund der längeren Reaktionszeit bei Verwendung des *epi*-Chininchlorids **103** ist die niedrigere Ausbeute im Vergleich zum *epi*-Chininbromid **104** auf zunehmende Zersetzung zurückzuführen. Das Umlagerungsprodukt **105** zeigt für *Cinchona* Alkaloide neben dem bereits erwähnten untypischen Verhalten weitere charakteristische Merkmale. Es ist äußerst unpolar und läßt sich gut kristallisieren. Um die spektroskopischen Befunde zu unterstützen, wurde eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt. Die dabei gefundene Struktur **105** stimmt nicht mit der in der Literatur angegebenen Struktur **101** bzw. **102** überein.

<sup>98</sup> a) R. K. Mathur, A. S. Rao, *Tetrahedron* **1966**, *23*, 1259; b) R. O. Hutchins, D. Masilamani, C. A. Maryanoff, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1071.

<sup>99</sup> Dies sind optimierte Bedingungen der Darstellung des *epi*-Chininbromids **103** von *Rabe et al.* (Fußnote 91).

<sup>100</sup> a) G. A. Wiley, R. L. Hershkowitz, B. M. Rein, B. C. Chung, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 964; b) J. P. Schaefer, D. S. Weinberg, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2635.

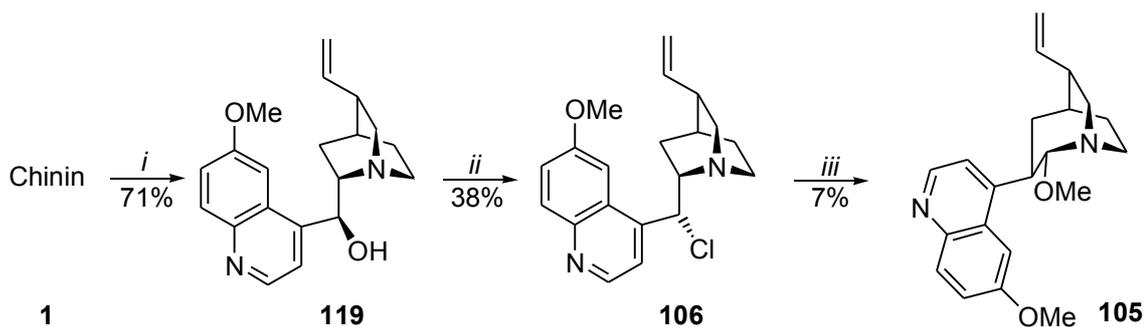


Bedingungen: i) **103**, PhCO<sub>2</sub>Ag, MeOH, Rückfluß, 5 d, 73 %; **104**, PhCO<sub>2</sub>Ag, MeOH, Rückfluß, 10 h, 90 %.

Abb. 5.4 Umlagerung aus den *epi*-Halogeniden

## 5.2 Mechanismus der Hetero-Cinchona Umlagerung

Um weiteren Aufschluß über den Mechanismus zu erhalten, wurde das natürlich konfigurierte Chininchlorid **106** dargestellt und die Umlagerungsreaktion unter gleichen Bedingungen durchgeführt. Dazu wurde Chinin mit der in Kapitel 6.2 entwickelten Methode zum *epi*-Chinin **119** umgesetzt, das anschließend mit PCl<sub>5</sub> unter vollständiger Inversion zum natürlich konfigurierten Chininchlorid **106** umgesetzt wurde.<sup>101</sup> Die anschließende Reaktion mit Silberbenzoat in rückflussierendem Methanol zeigte nach 5 Tagen Reaktionszeit mit 7 % Ausbeute nur einen geringen Umsatz zum Umlagerungsprodukt **105**. Das nicht abreagierte Chininchlorid **106** konnte nach säulenchromatographischer Trennung zurückgewonnen werden.

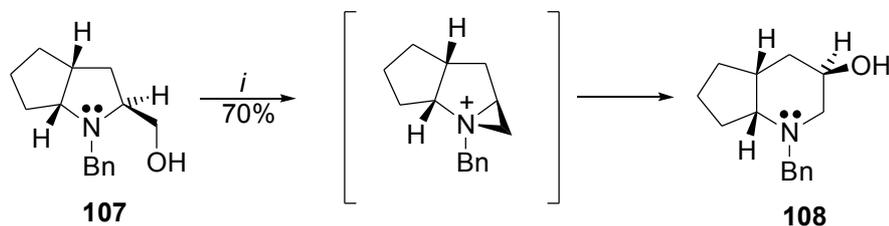


Bedingungen: i) a) MsCl, Et<sub>3</sub>N, THF, Rückfluß, 4 h, 82 %; b) Weinsäure, H<sub>2</sub>O, Rückfluß, 2 h., 86 %; ii) PCl<sub>5</sub>, CHCl<sub>3</sub>, 60 °C, 5 h, 38 %; iii) PhCO<sub>2</sub>Ag, MeOH, Rückfluß, 5 d, 7 %.

Abb. 5.5 Umlagerung des natürlich konfigurierten Chlorids **106**

<sup>101</sup> Diese Reaktion wurde zuerst von J. Holzgreffe durchgeführt, Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover.

In der Literatur sind viele Umlagerungen von  $\beta$ -Aminoalkoholen beschrieben, die über den Übergangszustand eines Aziridinium-Ions verlaufen. Ein Beispiel dafür ist die Ringerweiterung des 5-Ring  $\beta$ -Aminoalkohols **107** von *Martens et al.*:<sup>102</sup>



Bedingungen: i) a)  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ ; b)  $\text{Et}_3\text{N}$ ; c) NaOH, 70 %.

Abb. 5.6 Umlagerung über ein Aziridinium-Ion nach *Martens et al.*

Würde die Hetero-Cinchona-Umlagerung unter Ausbildung eines Aziridinium-Ions ablaufen, so müßte dieses tricyclische Aziridinium-Ion sehr gespannt sein. Weiterhin gab es keinerlei Hinweise auf eine Selbstquarternisierung, wenn die Alkoholfunktion des Chinins in eine Fluchtgruppe umgewandelt wurde (siehe Kapitel 6). Es ist daher anzunehmen, daß es sich bei dieser Umlagerung um eine nukleophile C7-C9 Verschiebung unter Ausbildung eines gespannten, nicht planaren Iminium-Ions handelt. Dazu muß die C7-C8 Bindung antiperiplanar zur C9-X Bindung (X = Cl, Br) stehen. Dieses wurde durch NOE-Messungen und durch Röntgenstrukturanalyse des *epi*-Chininchlorids **103** und *epi*-Chininbromids **104** bestätigt. Der Torsionswinkel der C7-C8-C9-Br Bindung beträgt  $178.2^\circ$  und der C7-C8-C9-Cl Bindung  $178.5^\circ$ .

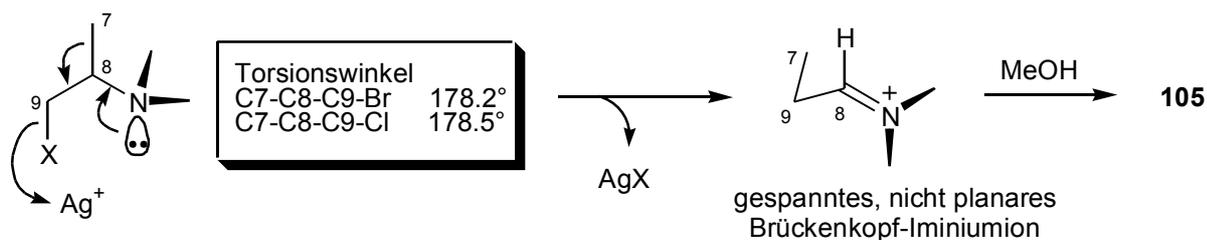


Abb. 5.7 antiperiplanare Anordnung der C7-C8-C9-X Bindung

Es ist anzunehmen, daß der C9-X Bindungsbruch konzertiert zur Wanderung der C7-C8 Bindung verläuft. Dabei kann die Wanderung der  $\sigma$ -Bindung geringfügig zur C9-X Ionisierung verzögert sein. Wie MMX-Berechnungen bestätigen, ist bei dem entstehenden gespannten Iminium-Ion der Chinolinring bereits äquatorial angeordnet.

<sup>102</sup> J. Wilken, M. Kossenjans, W. Saak, D. Haase, S. Pohl, J. Martens, *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 573.



Bedingungen: i)  $(CF_3CO)_2O$ , dann  $Et_3N$ ; ii)  $NaOH$ , 57 %.

Abb. 5.9 Umlagerung nach *Cossy et al.*

Die erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit des *epi*-Chininbromids **104** im Vergleich zum *epi*-Chininchlorid **103** läßt sich anhand der Fluchtgruppenqualität erklären. Die C9-Br-Bindungslänge des *epi*-Chininbromids **104** beträgt 1.98 Å und ist damit länger und ionischer als die C9-Cl-Bindungslänge des *epi*-Chininchlorids **103** mit 1.82 Å. Zudem ist das Löslichkeitsprodukt von Silberbromid mit  $5.0 \times 10^{-13}$  wesentlich geringer als das von Silberchlorid mit  $1.7 \times 10^{-10}$ .<sup>104</sup>

Die Ursache für die unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten des *epi*-Chininchlorids **103** und des natürlich konfigurierten Chininchlorids **106** sind auf die unterschiedlichen bevorzugten Konformationen zurückzuführen. Die für die Umlagerung entscheidende antiperiplanare Anordnung der C7-C8-Bindung und der C9-Cl-Bindung liegt bei den *epi*-Derivaten in der *offen*-Konformation vor. Die *syn, offen*-Konformation ist beim *epi*-Chininchlorid **103** sehr stark populiert und wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt (siehe Konformationsanalyse, Kapitel 5.3.1). Das Chininchlorid **106** hingegen liegt in Lösung zu über 90 % in der *anti, geschlossen*-Konformation vor.<sup>39b</sup> Hier besteht keine Möglichkeit für eine antiperiplanare Anordnung der C7-C8-Bindung und der C9-Cl-Bindung.

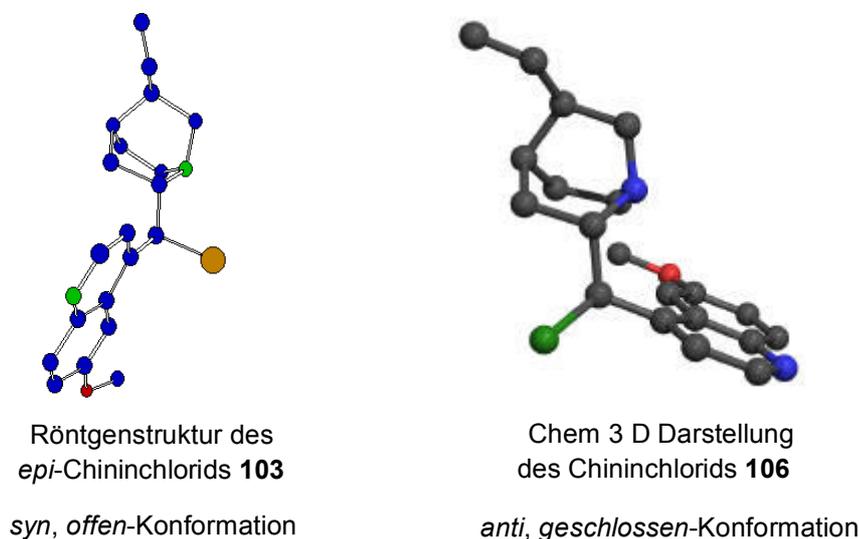
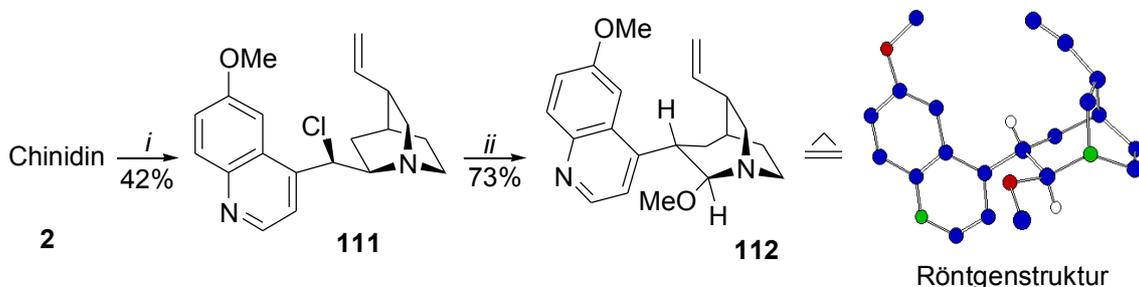


Abb. 5.10 bevorzugte Konformationen des *epi*-Chininchlorids **103** und Chininchlorids **106**

Aus diesen Ergebnissen läßt sich ableiten, daß das Curtin-Hammett-Prinzip im vorliegenden Fall nicht gültig ist. Trotz der hohen Reaktionstemperaturen scheinen die im Grundzustand festgestellten Konformationen entscheidend für den Ablauf der Reaktion zu sein.

<sup>104</sup> A. F. Holleman, E. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, Walter de Gruyter Verlag, Berlin, **1985**, 1015.

Um den vorgeschlagenen Mechanismus zu untermauern, wurde die Umlagerung am diastereomeren Chinidin durchgeführt.<sup>105</sup> Dazu wurde Chinidin **2** mit  $\text{PCl}_5$  in das *epi*-Chinidinchlorid **111** überführt und anschließend zum Ringether **112** umgelagert.



Bedingungen: i)  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $60\text{ }^\circ\text{C}$ , 5 h, 42 %; ii)  $\text{PhCO}_2\text{Ag}$ , MeOH, Rückfluß, 5 d, 73 %.

Abb. 5.11 Umlagerung ausgehend von Chinidin **2**

Der Mechanismus ist analog, d. h. *pseudo*-enantiomer zu dem für Chinin vorgeschlagenen und wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse des Produkts **112** untermauert (siehe Abb. 5.11).

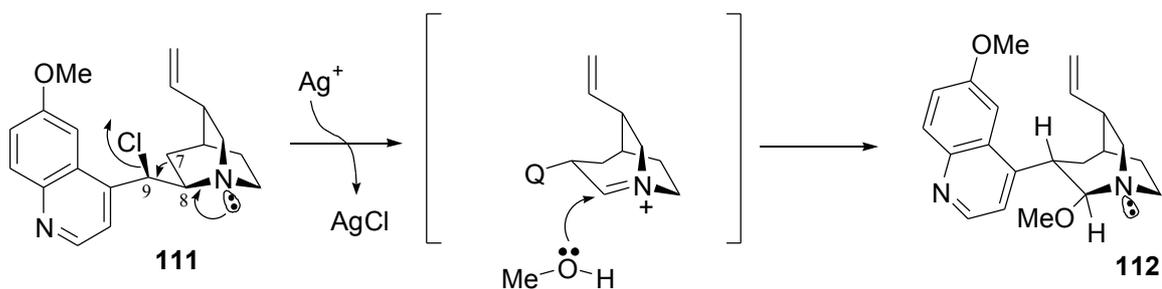


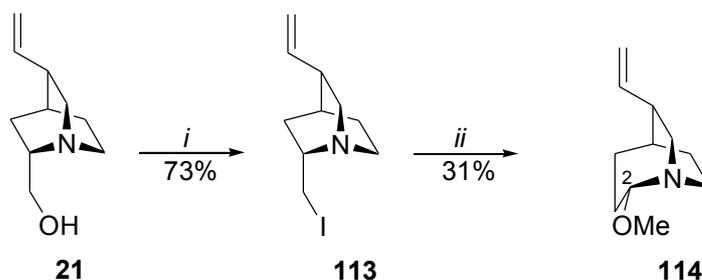
Abb. 5.12 Stereoselektivität beim Angriff des Methanols

Die Umlagerung wurde anschließend im Arbeitskreis von *H. M. R. Hoffmann* auf den  $\beta$ -Aminoalkohol QCI **21** übertragen.<sup>106</sup> Dazu wurde QCI **21** in das entsprechende Iodid **113** überführt und mit dem im Vergleich zum Silberbenzoat reaktiveren Silbertriflat in Methanol umgesetzt. Dabei wurde ebenfalls nur der umgelagerte Methylether **114** isoliert. Dieser hat dieselbe Konfiguration an C2<sup>107</sup> wie der entsprechende Hetero-Chininmethylether **105** und bekräftigt damit den zuvor diskutierten Mechanismus.

<sup>105</sup> Entsprechende Versuche wurden auch von S. Röper durchgeführt, Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover.

<sup>106</sup> a) O. Schrake, Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover; b) S. Neumann, Diplomarbeit, Universität Hannover, **1998**.

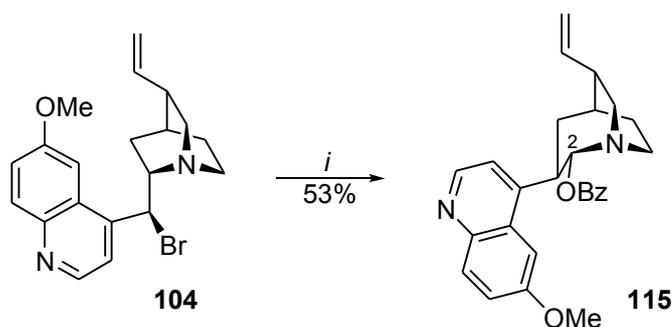
<sup>107</sup> Die Nummerierung der Hetero-Cinchona Basen erfolgt nach der IUPAC-Nomenklatur.



Bedingungen: i) MsCl, LiI, THF, Rückfluß, 73 %; ii) CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Ag, MeOH, Rückfluß, 31 %.

Abb. 5.13 Umlagerung des QCIs **21**

Durch Verwendung anderer Nukleophile war es möglich, weitere Substituenten an der C2 Position zu etablieren und somit eine breite Derivatisierung des 1-Aza-bicyclo[3.2.2]system zu ermöglichen. Das entsprechende Hetero-Chininbenzoat **115** wurde aus Reaktion des *epi*-Chininbromids **104** mit Silberbenzoat in Aceton dargestellt.



Bedingungen: i) PhCO<sub>2</sub>Ag, Aceton, RT, 24 h, 53 %.

Abb. 5.14 Umlagerung zum *Hetero*-Chininbenzoat **115**

Arbeiten zur weiteren Derivatisierung ausgehend von den Verbindungen **105**, **112** und **115** werden zur Zeit im Arbeitskreis von *H. M. R. Hoffmann* durchgeführt.<sup>108</sup>

### 5.3 Konformationsanalyse der *epi*-Halogenide

Chininchlorid **106** ist bisher das einzige in der Literatur beschriebene Derivat mit natürlicher (*9R*)-Konfiguration am Chinin und zeigt einige Besonderheiten.<sup>39b</sup> So liegt Chininchlorid **106** mit über 90% in der *anti*, *geschlossen*-Konformation vor. Während Protonierung des Chinuclidinstickstoffs beim Acetyl-geschützten Chinin **23** zu einer Verschiebung von der *anti*, *geschlossen*- zur *anti*, *offen*-Konformation führte, ist dieses bei Chininchlorid **106** nicht der Fall (siehe Kapitel 3). Chininchlorid **106** ist weiterhin das einzig literaturbekannte Derivat, das

bei Raumtemperatur Koaleszenz im NMR zeigt. Im  $^1\text{H}$ -NMR treten die Signale für H-5', H-3', H-9 und H-8 als breite Banden auf. Die entsprechenden Signale sind im  $^{13}\text{C}$ -NMR nur sehr schwach zu sehen (siehe Kapitel 3.3).

### 5.3.1 Konformationsanalyse des *epi*-Chininchlorids und *epi*-Chinidinchlorids

Koaleszenz tritt bei *epi*-Chininchlorid **103** und *epi*-Chinidinchlorid **111** noch stärker auf. Da die *epi*-Cinchona Alkaloide im Vergleich zu den natürlichen *Cinchona* Alkaloiden die entgegengesetzte Konfiguration an C9 besitzen, ergeben sich daraus auch andere bevorzugte Konformationen. Die bevorzugte *syn*, *offen*-Konformation wurde bei *epi*-Chininchlorid **103** durch eine Röntgenstrukturanalyse und bei *epi*-Chinidinchlorid **111** durch NOE-Spektroskopie bestätigt.

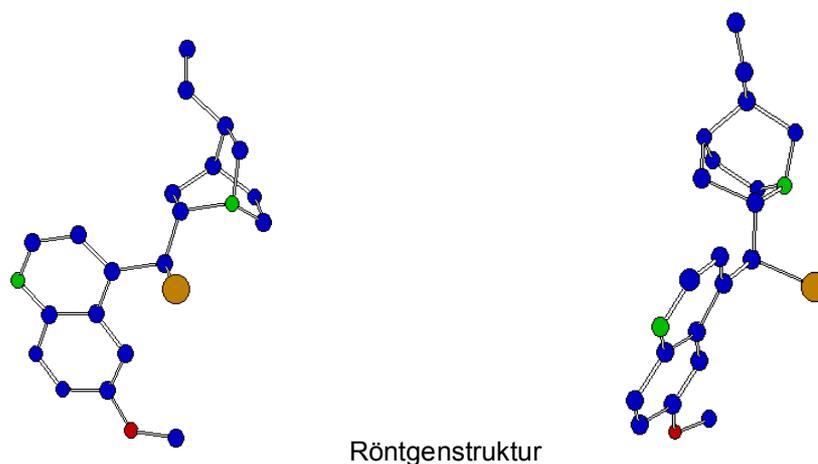


Abb. 5.15 *syn*, *offen*-Konformation des *epi*-Chininchlorids **103**

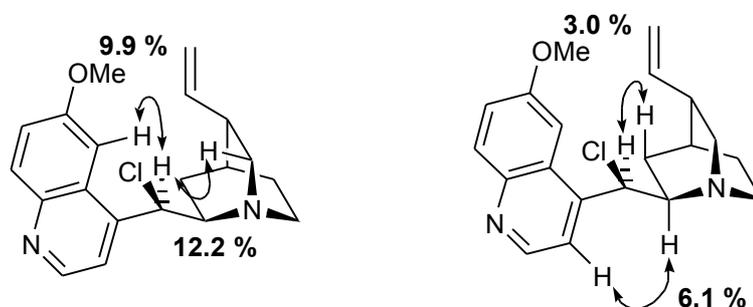


Abb. 5.16 bevorzugte *syn*, *offen*-Konformation des *epi*-Chinidinchlorids **111**

### 5.3.2 Konformationsanalyse des *epi*-Chininbromids

Koaleszenz ist beim *epi*-Chininbromid **104** nur sehr schwach vorhanden. Im  $^1\text{H-NMR}$  ist nur das H-5' Signal etwas verbreitert. Die H8-H9-Kopplungskonstante beträgt in  $\text{CDCl}_3$  11.0 Hz, was auf eine *offen*-Konformation schließen lässt. Die sehr hohe Population der *syn*, *offen*-Konformation wurde durch NOE-Spektroskopie und durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt.

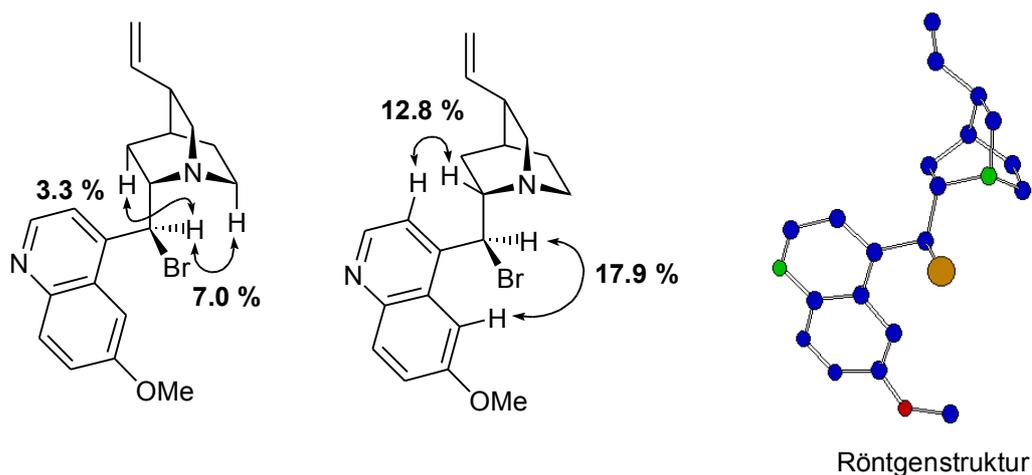


Abb. 5.17 bevorzugte *syn*, *offen*-Konformation des *epi*-Chininbromids **104**

Der Chinuclidinring ist sowohl beim *epi*-Chininchlorid **103** als auch beim *epi*-Chininbromid **104** für Chininderivate typisch *gegen* den Uhrzeigersinn vertwistet. Diese Vertwistung ist aber für *Cinchona* Alkaloide ungewöhnlich gering und führt zu einer ungünstigeren *staggered*-Anordnung der Methylenprotonen im Bicyclus und damit zu einer erhöhten Ringspannung (vgl. Kapitel 3.1, siehe Tabelle 7).

Winkel	Dihydrochinin <b>26</b>	<i>epi</i> -Chlorid <b>103</b>	<i>epi</i> -Bromid <b>104</b>
N1-C8-C7-C4	-20°	-12.7°	-10.5°
N1-C2-C3-C4	-10°	-5.6°	-5.2°
N1-C6-C5-C4	-15°	-7.2°	-5.0°

Tabelle 7

Die erhöhte Ringspannung kann durch die Hetero- *Cinchona* Umlagerung abgebaut werden, da ein [3.2.2]-Azabicyclus weniger stark als ein [2.2.2]-Azabicyclus vertwistet ist und erklärt somit zumindest einen Teil der Triebkraft der Hetero- *Cinchona* Umlagerung.

## 6 Funktionalisierung der Alkoholfunktion

Die Alkoholfunktion der *Cinchona* Alkaloide nimmt die zentrale Position im Molekül ein und ist von entscheidender Bedeutung für die Konformation. Chinin **1** liegt in  $\text{CDCl}_3$  bei Raumtemperatur mit über 80 % in der *anti, offen*-Konformation vor, während *epi*-Chinin **119** mit über 90 % in der *syn, offen*-Konformation vorliegt.<sup>39a</sup> Die Alkoholfunktion ist neben dem Chinuclidinstickstoff die wichtigste Bindungsstelle für Metall- und Wasserstoffbrückenbindungen. Aufgrund des 1,2-Abstands zum Chinuclidinstickstoff sind *Cinchona* Alkaloide gute Chelatbildner. Dies dokumentiert sich in einer Reihe von Metallkomplexen.<sup>109</sup>

Die Alkoholfunktion der *Cinchona* Alkaloide zeigt allerdings einige Besonderheiten. So kann der Alkohol nur durch eine modifizierte Oppenauer Oxidation in guten Ausbeuten oxidiert werden. Beim Versetzen mit 62 %iger HBr wird nur die Vinylseitenkette hydrobromiert (siehe Kapitel 4.6), während selbst bei erhöhter Temperatur mit  $\text{PBr}_3$  keine Reaktion stattfindet (siehe Kapitel 5.1). Derivatisierungen an der Alkoholfunktion haben sich laut Literatur als schwierig erwiesen. Die wichtigsten und erfolgreichsten Derivatisierungsansätze werden im folgenden kurz vorgestellt.

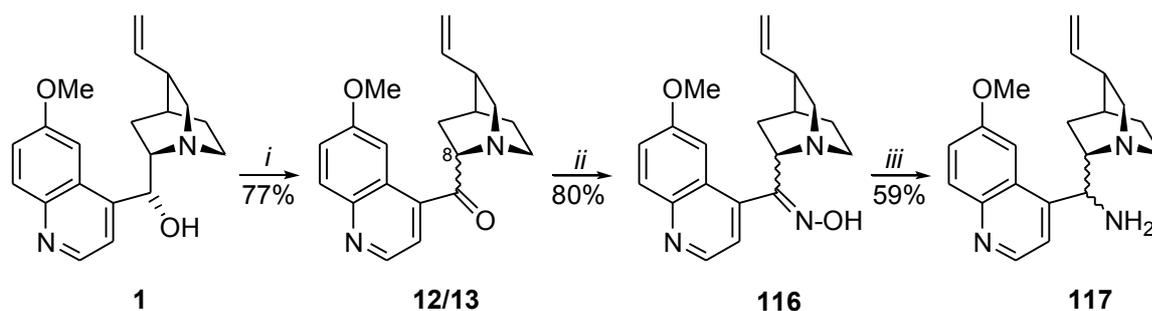
### 6.1 Literaturbekannte Derivatisierungen

#### 6.1.1 Funktionalisierung durch eine Oxidation-Reduktion-Sequenz

Bei der Synthese einer Aminofunktion an C9 von *Pettit et al.*<sup>110</sup> wurde Chinin **1** mittels einer modifizierten Oppenauer-Oxidation in 77 % in das Chininon **12** überführt. Wie schon in der Einleitung erwähnt epimerisiert dieses Keton. Das Gemisch aus Chininon **12** und Chinidinon **13** wurde mit Hydroxylamin unter Rückfluß zum entsprechenden Oxim **116** umgesetzt, das als nicht trennbares Epimerengemisch in guter Ausbeute erhalten wurde. Die anschließende Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  verlief unter den gewählten Bedingungen unselektiv und lieferte die entsprechenden Chinin- bzw. Chinidinamine **117** in einer nicht trennbaren Mischung aller vier möglichen Stereoisomere. Diese Synthese verdeutlicht die Probleme einer Oxidation-Reduktions-Sequenz.

<sup>109</sup> a) C. Missling, S. Mihan, K. Polborn, W. Beck, *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 331; b) R. Hubel, K. Polborn, W. Beck, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 471.

<sup>110</sup> G. R. Pettit, S. K. Gupta, *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 1208.

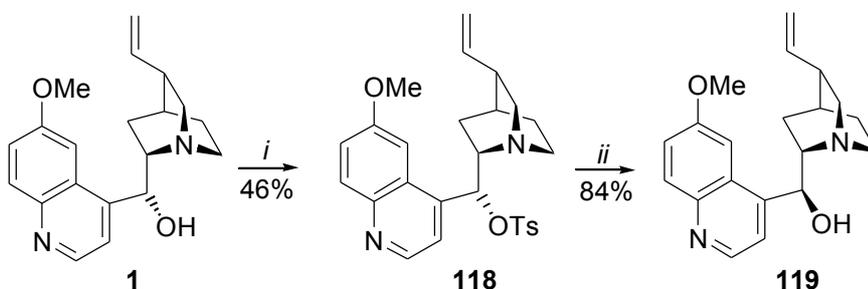


Bedingungen: i) Benzophenon, <sup>t</sup>BuOK, Benzol, Rückfluß, 77 %; ii) Hydroxylaminhydrochlorid, 10 %ige NaOH-Lsg, Ethanol, Rückfluß, 80 %; iii) LiAlH<sub>4</sub>, Dioxan/Diethylether, RT, 59 %.

Abb. 6.1 Chininamindarstellung nach *Pettit et al.*

### 6.1.2 Funktionalisierung über eine S<sub>N</sub>2-Sequenz

a.) Eine äußerst interessante Reaktion wurde 1936 von *Suszko et al.* vorgestellt.<sup>111</sup> Hierbei wurde Chinin **1** in mäßiger Ausbeute zum Chinintosylat **118** umgesetzt und anschließend mit Weinsäure in Wasser zum *epi*-Chinin **119** in guter Ausbeute umgesetzt. Diese äußerst erstaunliche Reaktion erfolgt unter *vollständiger Inversion der Konfiguration*. Der Mechanismus sowie die Anwendungsbreite dieser Reaktion sind noch ungeklärt.

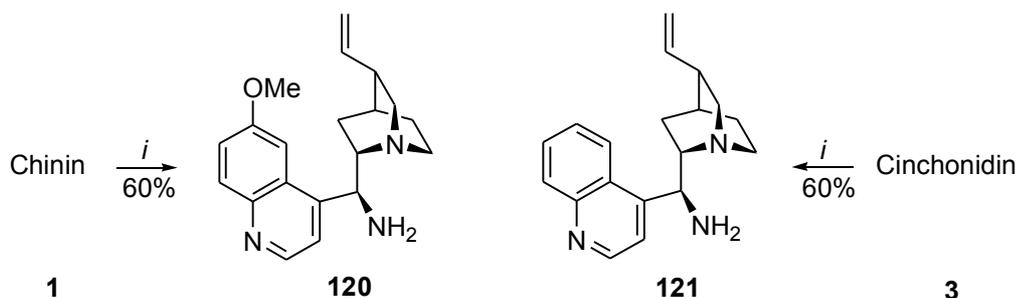


Bedingungen: i) TsCl, NaH, THF, Rückfluß, 9 h, 46 %; ii) Weinsäure, H<sub>2</sub>O, Rückfluß, 20 min, 84 %.

Abb. 6.2 *epi*-Chinindarstellung nach *Suszko et al.*

b.) Eine kurze und stereoselektive Synthese des *epi*-Chininamins **120** und *epi*-Cinchonidinamins **121** wurde von *Brunner et al.* beschrieben.<sup>112</sup> Chinin **1** und Cinchonidin **3** wurden in einer Mitsunobu-Reaktion mit Stickstoffwasserstoffsäure und Diisopropylazodicarboxylat zu den entsprechenden *epi*-Aziden umgesetzt, welche *in situ* unter Staudinger-Bedingungen zu den *epi*-Aminen **120** und **121** reduziert wurden.

<sup>111</sup> a) J. Suszko, F. Szelag, *Bull. Int. Acad. Pol. Sci. Lett., Cl. Sci. Math. Nat., Ser. A* **1936**, 403; b) J. Hiratake, M. Inagaki, Y. Yamamoto, I. Oda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 1053.



Bedingungen: i) a) PPh<sub>3</sub>, DIAD, HN<sub>3</sub> in Benzol, THF, RT, 3 h; b) PPh<sub>3</sub>, 40 °C, 1h; c) H<sub>2</sub>O, RT, 3 h, 60 %.

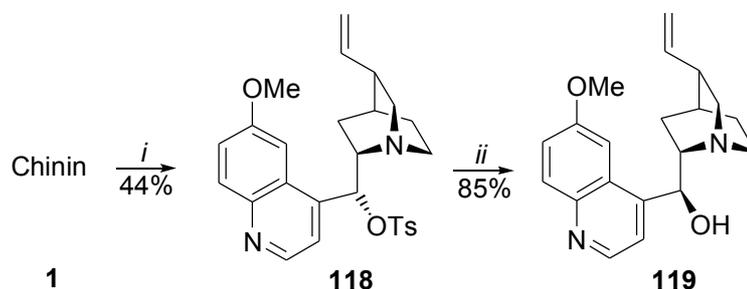
Abb. 6.3 Darstellung der *epi*-Amine **120** und **121** nach Brunner *et al.*

Die Synthese von Brunner *et al.* ist der bisher beste Ansatz zur stereoselektiven Derivatisierung. Durch die eingeschränkte Auswahl an Nucleophilen bei der Mitsunobu-Reaktion ist diese Methode nur bedingt für eine breitere Derivatisierung geeignet. Zudem wären nur die unnatürlich konfigurierten *epi*-Verbindungen zugänglich.

## 6.2 Darstellung von *epi*-Verbindungen

### 6.2.1 Darstellung von *epi*-Chinin

Zunächst wurde die äußerst ungewöhnliche Reaktion zur Darstellung des *epi*-Chinins **119** von Suszko *et al.* untersucht. Dabei standen der Mechanismus und die Anwendungsbreite dieser Reaktion im Vordergrund. Chinin **1** konnte ebenfalls nur in mäßigen Ausbeuten zum Chinintosylat **118** umgesetzt werden. Beim Verwenden von Imidazol anstelle des Triethylamins fand keine Reaktion statt. Die anschließende Reaktion mit (+)-Weinsäure ergab in guter Ausbeute das *epi*-Chinin **119**. Dieses ist im Vergleich zum Chinin **1** wesentlich polarer.

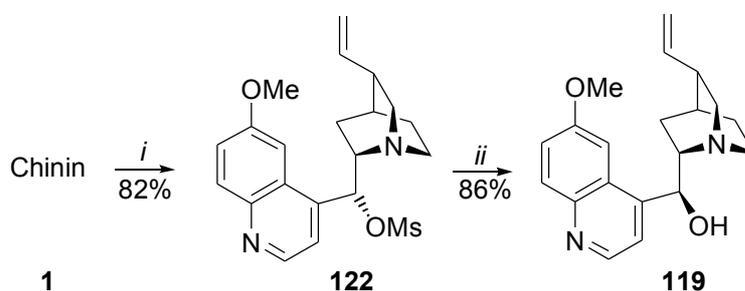


Bedingungen: i) TsCl, Et<sub>3</sub>N, THF, Rückfluß, 12 h, 44 %; ii) Weinsäure, H<sub>2</sub>O, Rückfluß, 30 min, 85 %.

Abb. 6.5 Darstellung von *epi*-Chinin **119** nach der Methode von Suszko *et al.*

<sup>112</sup> H. Brunner, J. Bügler, B. Nuber, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1699.

*epi*-Chinin **119** kann in sehr geringen Mengen aus der Rinde der Chinabäume isoliert werden.<sup>113</sup> Es steht also nicht in größeren Mengen zur Verfügung. Eine effiziente Synthese des *epi*-Chinins **119** ist für synthetisches Arbeiten Voraussetzung. Da eine Optimierung der Reaktionsbedingungen zum Chinintosylat **118** nicht erfolgreich war, wurde Chinin **1** in 82 % Ausbeute zum entsprechenden Chininmesylat **122** umgesetzt. Als vorteilhaft erwies sich dabei die gleichzeitige Zugabe von Methansulfonsäurechlorid und Triethylamin. Das dabei *in situ* gebildete Sulfen ist im Vergleich zum *p*-Toluolsulfonsäurechlorid sterisch weniger anspruchsvoll und könnte so die wesentliche höhere Ausbeute erklären. Die anschließende Reaktion des Chininmesylats **122** mit (+)-Weinsäure in Wasser gab *epi*-Chinin **119** in 86 % Ausbeute. Die Gesamtausbeute zur Darstellung des *epi*-Chinins **119** aus Chinin **1** konnte von 37 % auf 70 % verbessert werden.



Bedingungen: i) MsCl, Et<sub>3</sub>N, THF, Rückfluß, 4 h, 82 %; ii) Weinsäure, H<sub>2</sub>O, Rückfluß, 2 h, 86 %.

Abb. 6.6 Verbesserte Darstellung des *epi*-Chinins **119** über das Chininmesylat **122**

Um die Leistungsfähigkeit der *epi*-Chininsynthese zu vergleichen, wurde Chinin **1** in einer Mitsunobu-Reaktion zum *epi*-Chinin **119** umgesetzt. Dazu wurde Chinin **1** zum *epi*-*p*-Nitrobenzoesäureester umgesetzt und *in situ* mit LiOH zum *epi*-Chinin **119** verseift. Die Gesamtausbeute ist dabei mit 27 % wesentlich geringer als die *epi*-Chininsynthese über das Chininmesylat **122** mit 70 %.

### 6.2.2 Mechanismus der Hydrolyse

Die Reaktion des Chinintosylats **118** und Chininmesylats **122** mit Weinsäure in Wasser ist mechanistisch gesehen äußerst interessant, da es sich um eine *Hydrolyse an einem sekundären Kohlenstoffzentrum unter vollständiger Inversion der Konfiguration* handelt. Obwohl Hydrolysen formal S<sub>N</sub>1-Reaktionen darstellen, sind die mechanistischen Verhältnisse häufig wesentlich komplexer. Die Stereoselektivität der vorgestellten Reaktion ist um so erstaunlicher, wenn diese mit in der Literatur beschriebenen Hydrolysen verglichen wird. So

<sup>113</sup> W. Dirscherl, H. Thron, *Liebigs Ann. Chem.* **1936**, 521, 48.

werden Hydrolysen immer als fast vollständig racemisch beschrieben.<sup>114</sup> Typisch sind 0-20 % Inversion, und bei einigen wenigen Fällen konnte ein geringer Anteil an Retention festgestellt werden. Daß dennoch eine gewisse Stereokontrolle erhalten bleibt, wurde mit der Ionenpaar-Theorie erklärt.<sup>115</sup> Danach soll die Dissoziation eines kovalenten Moleküls RX mindestens drei Stufen durchlaufen: erstens die Ionisation zu einem Ionenpaar, in dem die spezifischen gerichteten Valenzkräfte der Bindung zwischen X und dem Kohlenstoffatom aufgehoben sind, in dem aber die Lewis-Säure R<sup>+</sup> und die Lewis-Base X<sup>-</sup> noch eng assoziiert sind und durch nicht-gerichtete ionische Kräfte angezogen werden (**A**); zweitens das durch Lösungsmittel getrennte Ionenpaar (**B**) und drittens die Dissoziation, bei der sich die beiden Ionen vollständig voneinander trennen (**C**). Wenn die Substitution (oder Eliminierung) nicht vom freien Ion, sondern vom Kontakt-Ionenpaar ausgeht, dann wird die Abgangsgruppe noch genügend eng mit dem Carbokation assoziiert sein. Da das Kontakt-Ionenpaar im Gegensatz zu den freien Ionen noch konfigurativ stabil ist, läßt sich das erfolgreiche Unterbinden der vollständigen Racemisierung erklären.

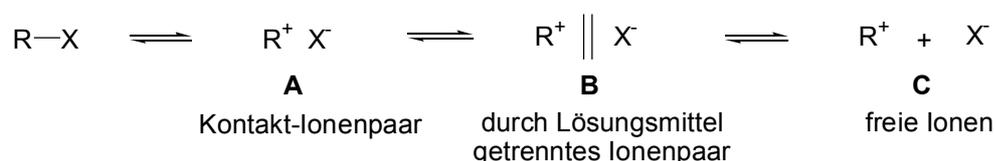


Abb. 6.7 Ionenpaar-Theorie

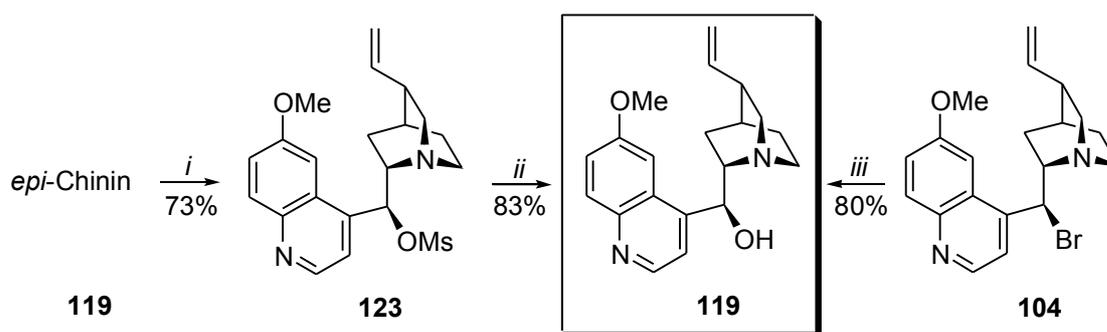
Bei Solvolysereaktionen von Systemen mit  $\beta$ -ständigen Wasserstoffatomen wird die Substitution im allgemeinen von einer Eliminierung begleitet. Dies wurde bei der vorliegenden Hydrolyse nicht beobachtet. Um Aufschluß über den Mechanismus dieser ungewöhnlichen Reaktion zu erhalten, wurde der Einfluß der (+)-Weinsäure untersucht. Wurde die Reaktion in 2N Schwefelsäure durchgeführt, fand keine Reaktion statt, und das Chininmesylat **122** konnte quantitativ reisoliert werden. Sowohl bei der Reaktion mit äquimolaren Mengen an *p*-Toluolsulfonsäure als auch mit äquimolaren Mengen an Schwefelsäure fand eine vollständige Umsetzung zum *epi*-Chinin **119** statt. Allerdings war bei letzterer Reaktion die Reaktionszeit erheblich verlängert. Die Reaktion des Chininmesylats **122** mit 2 eq NaOH in Wasser führte hingegen zur vollständigen Zersetzung. Demnach scheint die Protonenquelle keinen entscheidenden Einfluß für den Ablauf der Reaktion zu haben.

Das Lösungsmittel spielt bei Solvolysereaktionen eine entscheidende Rolle. Wasser besitzt eine große Dielektrizitätskonstante und begünstigt somit die Ladungstrennung. Die Fähigkeit, Ionen zu solvatisieren, ist für einen raschen Reaktionsablauf entscheidend. Bei Lösungsmitteln mit niedriger Dielektrizitätskonstante wie Methanol oder Essigsäure ist dies nicht der Fall. Methanol ist aber ein wesentlich besseres Nukleophil. Um Aufschluß über die

<sup>114</sup> C. K. Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2. Ed., Cornell University Press, Ithaca N. Y., 1969, 521.

<sup>115</sup> J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, New York, 1990, 302.

Produktverteilung unter solchen eher  $S_N2$ -artigen Bedingungen zu erhalten, wurde die Reaktion des Mesylats **122** mit äquimolaren Mengen an (+)-Weinsäure in Methanol durchgeführt. Dabei trat nur Zersetzung ein, und das Chininmesylat **122** konnte in 20 % Ausbeute reisoliert werden. Auch bei der Reaktion in THF mit geringen Mengen an Wasser fand keine Umsetzung statt. Die Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß es sich um einen stark ionischen,  $S_N1$ -artigen Mechanismus handeln muß. Dieses wird durch die Ergebnisse der analogen Reaktion mit *epi*-Chininmesylat **123** unterstützt. Bei gleichen Reaktionsbedingungen wurde ebenfalls nur das *epi*-Chinin **119** in sehr guter Ausbeute isoliert. Es handelt sich hierbei um eine *Hydrolyse an einem sekundären Kohlenstoffzentrum unter vollständiger Retention der Konfiguration*. Eine Hydrolyse mit derartiger Stereokontrolle ist in der Literatur noch nicht beschrieben worden. Übertragung der Reaktionsbedingungen auf *epi*-Chininbromid **104** ergab ebenfalls *epi*-Chinin **119**. Da alleiniges Rückflussieren des *epi*-Chininmesylats **123** in Wasser auch zur vollständigen Umsetzung zum *epi*-Chinin **119** führte, scheint die Protonierung nicht wichtig für den Ablauf der Reaktion zu sein, sondern erleichtert nur die Löslichkeit des *epi*-Chininmesylats **123** in Wasser.

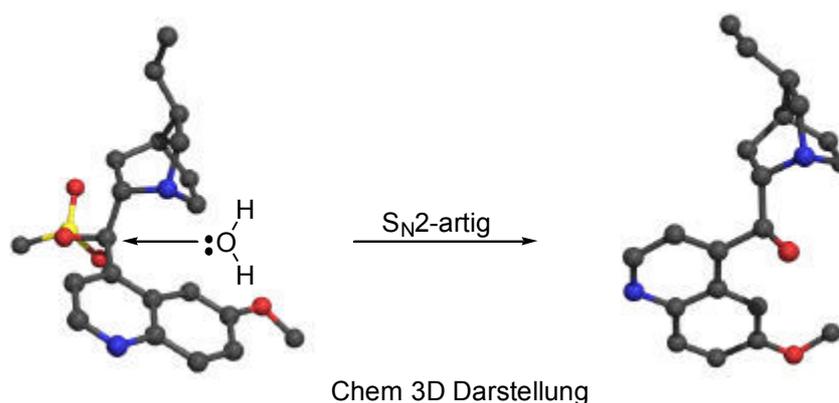


Bedingungen: i) MsCl, Et<sub>3</sub>N, THF, Rückfluß, 5 h, 73 %; ii) a) Weinsäure, H<sub>2</sub>O, Rückfluß, 30 min, 83 %; b) H<sub>2</sub>O, Rückfluß, 1 h, 75 %; iii) Weinsäure, H<sub>2</sub>O, Rückfluß, 30 min, 80 %.

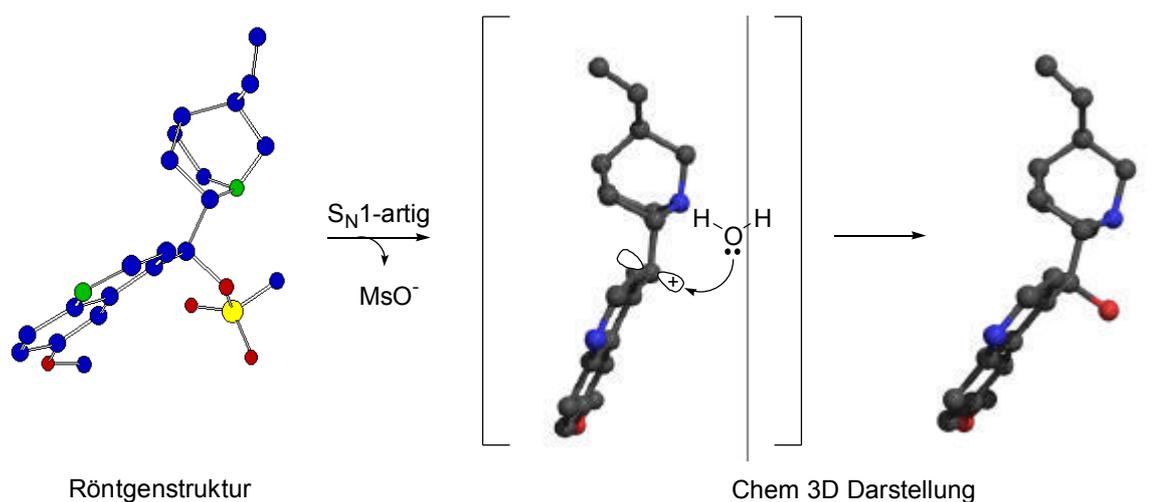
Abb. 6.7 Hydrolyse des *epi*-Chininmesylats **123** und *epi*-Chininbromids **104**

Die beobachtete vollständige Inversion bzw. Retention der Konfiguration sind bisher noch nie in der Literatur beschrieben worden und deuten auf das besondere chemische Verhalten der *Cinchona* Alkaloide hin. Die Ursache für die Stereospezifität scheint in der durch die Konformation der Edukte bedingten Stabilisierung des entstehenden Carbokations zu liegen.

Die Hydrolyse des Chininmesylats **122** läßt aufgrund der beobachteten Inversion auf einen  $S_N2$ -artigen Verlauf der Reaktion schließen. Beim Chininmesylat **122** ist die *anti*, *geschlossen*-Konformation sehr stark populiert (siehe Kapitel 6.5). Betrachtet man den C8-C9-C4'-C9'-Winkel, so beträgt dieser ca. 90°, d. h. bei der Ionisierung der C9-OMs-Bindung kann das entstehende Carbokation nicht durch Delokalisierung mit den  $\pi$ -Orbitalen des Chinolinrings stabilisiert werden. Daher reagiert das bei der Hydrolyse entstehende Kontakt-Ionenpaar unter vollständiger Inversion der Konfiguration ab.

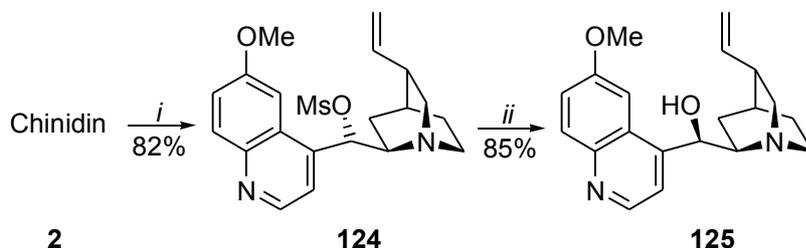
Abb. 6.8 Hydrolyse des Chininmesylats **122** unter Inversion

Die Hydrolyse des *epi*-Chininmesylats **123** läßt aufgrund der beobachteten Retention auf einen  $S_N1$ -artigen Verlauf der Reaktion schließen. Beim *epi*-Chininmesylats **123** ist die *syn, offen*-Konformation sehr stark populiert (siehe Konformationsanalyse, Kapitel 6.5). Der C8-C9-C4'-C9'-Winkel beträgt  $144.8^\circ$ , d. h. bei der Ionisierung der C9-OMs-Bindung kann das entstehende Carbokation durch Delokalisierung mit den  $\pi$ -Orbitalen des Chinolinrings stabilisiert werden. Der Angriff des Wassers auf das planare Carbokation zeigt dabei eine  $\pi$ -faciale Selektivität und wird möglicherweise durch Wasserstoffbrückenbindungen des Wassers zum Chinuclidinstickstoff begünstigt. Der C8-C9-C4'-C9'-Winkel des *epi*-Chininbromids **104** beträgt  $153.8^\circ$  und untermauert die angestellten Überlegungen.

Abb. 6.9 Hydrolyse des *epi*-Chininmesylats **49** unter Retention

### 6.2.3 Darstellung des *epi*-Chinidins

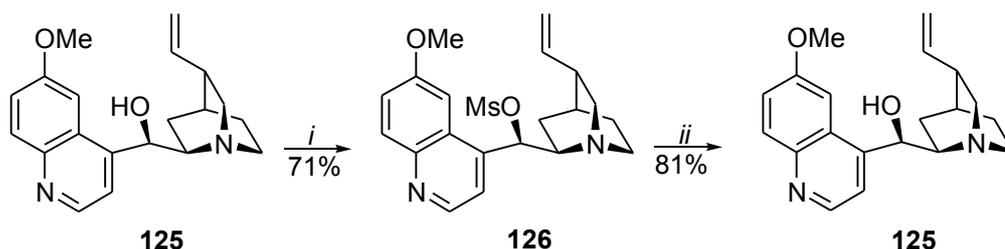
Um den vorgeschlagenen Mechanismus weiterhin zu überprüfen, wurden die Reaktionsbedingungen auf Chinidin **2** übertragen. Das Chinidinmesylat **124** konnte in guten Ausbeuten dargestellt werden. Anschließende Hydrolyse mit Weinsäure führte ebenfalls unter vollständiger Inversion der Konfiguration zum *epi*-Chinidin **125**.



Bedingungen: i) MsCl, Et<sub>3</sub>N, THF, Rückfluß, 4 h, 82 %; ii) Weinsäure, H<sub>2</sub>O, Rückfluß, 2 h, 85 %.

Abb. 6.10 Hydrolyse unter vollständiger Inversion

*epi*-Chinidin **125** wurde zum *epi*-Chinidinmesylat **126** umgesetzt. Die anschließende Hydrolyse mit Weinsäure in Wasser führte unter vollständiger Retention der Konfiguration zum *epi*-Chinidin **125** und untermauerte damit die zuvor angestellten Überlegungen.



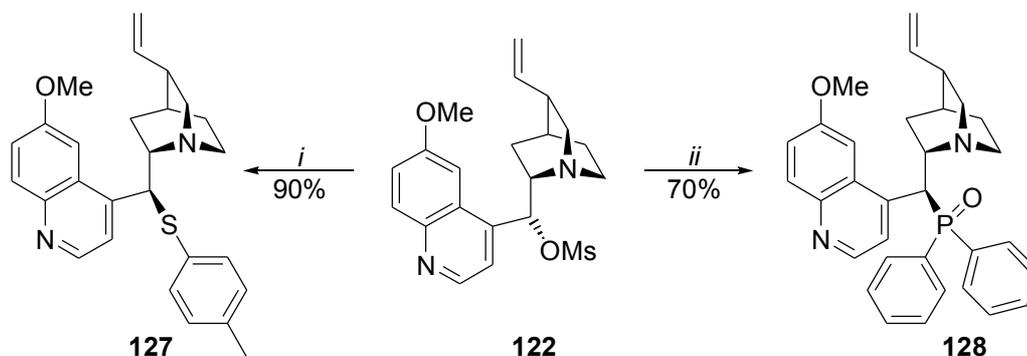
Bedingungen: i) MsCl, Et<sub>3</sub>N, THF, Rückfluß, 6 h, 71 %; ii) Weinsäure, H<sub>2</sub>O, Rückfluß, 2 h, 81 %.

Abb. 6.11 Hydrolyse unter vollständiger Retention

#### 6.2.4 Darstellung von *epi*-Chininderivaten

Die Ergebnisse bei der Synthese des *epi*-Chinins und *epi*-Chinidins deuteten darauf hin, daß das Mesylat eine geeignete Fluchtgruppe für die Funktionalisierung an C9 durch S<sub>N</sub>2-Reaktionen darstellen könnte. Daher wurde das Chininmesylat **122** mit verschiedenen Nukleophilen unter S<sub>N</sub>2-Bedingungen umgesetzt. Gute weiche Nukleophile wie Thiokresol ergaben in 90 % Ausbeute den entsprechenden *epi*-Chininthiokresolether **127** unter vollständiger Inversion der Konfiguration. Die entsprechende Reaktion ausgehend vom Chinintosylat **118** ergab den *epi*-Chininthiokresolether **127** in nur 65 % Ausbeute. Bei Verbindung **127** handelt es sich formal um einen chiralen β-Amino-Schwefel-Liganden. Die Reaktion des Chininmesylats **118** mit

Kaliumdiphenylphosphid ergab den entsprechenden  $\beta$ -Amino-Phosphor-Liganden. Diese Verbindung ist allerdings luftempfindlich und wurde beim Aufarbeiten und der anschließenden säulenchromatographischen Reinigung zum Phosphinoxid **128** oxidiert.  $\beta$ -Amino-Phosphor- als auch  $\beta$ -Amino-Schwefel-Liganden werden als chirale Liganden in der asymmetrischen Katalyse eingesetzt und sind daher von Interesse.<sup>116</sup>

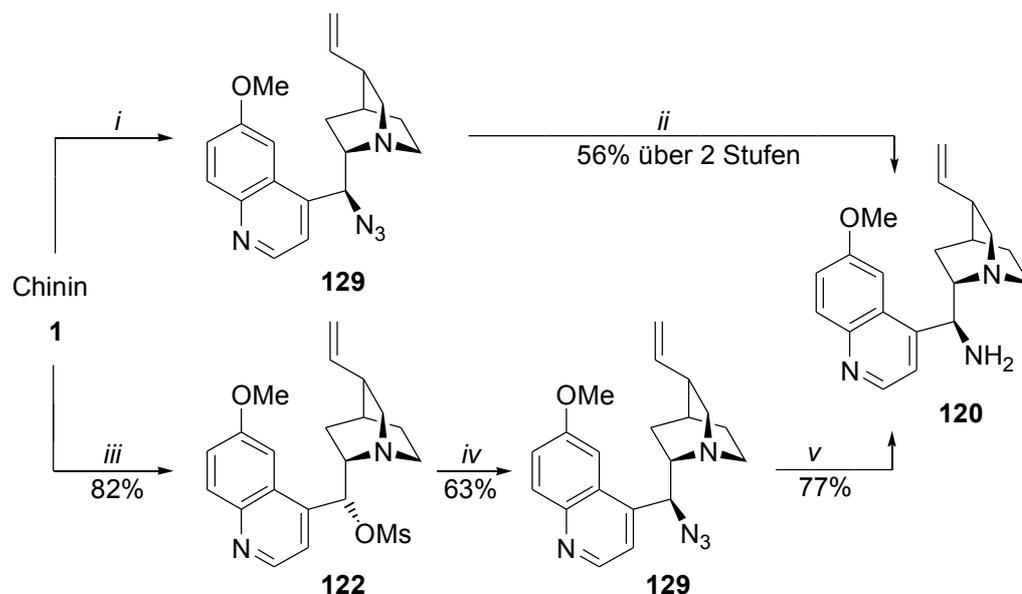


Bedingungen: i) NaH, Thiokresol, THF, Rückfluß, 2 h, 90 %; ii) 0.5 m Kaliumdiphenylphosphid-Lsg in THF, THF, Rückfluß, 3 h, 70 %.

Abb. 6.12 Synthese potentieller Liganden

Um einen Vergleich zu der vorgestellten Arbeit von *Brunner et al.*<sup>112</sup> zu haben (siehe Kapitel 6.1), wurde die Synthese des *epi*-Chininamins **120** untersucht. Das von *Brunner et al.* beschriebene Eintopfverfahren erwies sich als problematisch, da Nebenprodukte nur ungenügend abgetrennt werden konnten. Daher wurde das nach der Mitsunobu-Reaktion erhaltene unpolare *epi*-Chininazid **129** säulenchromatographisch gereinigt und anschließend unter Staudinger-Bedingungen zum *epi*-Chininamin **120** reduziert. Das *epi*-Chininamin **120** konnte dabei in zwei Stufen in einer Gesamtausbeute von 56 % isoliert werden. Zum Vergleich wurde Chininmesylat **122** mit  $\text{NaN}_3$  unter  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Bedingungen zum *epi*-Chininazid **129** umgesetzt. Anschließend wurde *epi*-Chininazid **129** wie bei *Brunner et al.* mit  $\text{PPh}_3$  zum *epi*-Chininamin **120** reduziert. Die Gesamtausbeute mit 40 % in drei Stufen ist insgesamt wesentlich niedriger als bei der von *Brunner et al.* durchgeführten Mitsunobu-Reaktion. Es wurde allerdings noch keine Optimierung der  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionsbedingungen durchgeführt.

<sup>116</sup> a) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 355; b) J. A. Anderson, D. S. James, J. P. Mathias, *Tetrahedron: Asymm.* **1998**, 9, 753; c) Y. Nakagawa, M. Kanai, Y. Nagaoka, K. Tomioka, *Tetrahedron* **1998**, 54, 10295.



Bedingungen: i)  $\text{PPh}_3$ , DEAD,  $\text{HN}_3$  in  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 12 h; ii) a)  $\text{PPh}_3$ , THF, 40 °C, 3 h; b)  $\text{H}_2\text{O}$ , RT, 12 h, 56 %; iii)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, Rückfluß, 4 h, 82 %; iv)  $\text{NaN}_3$ , DMF, 90 °C, 16 h, 63 %; v) a)  $\text{PPh}_3$ , THF, 40 °C, 2 h; b)  $\text{H}_2\text{O}$ , RT, 12 h, 77 %.

Abb. 6.13 Darstellung des *epi*-Chininamins **120** über Mitsunobu- und  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion

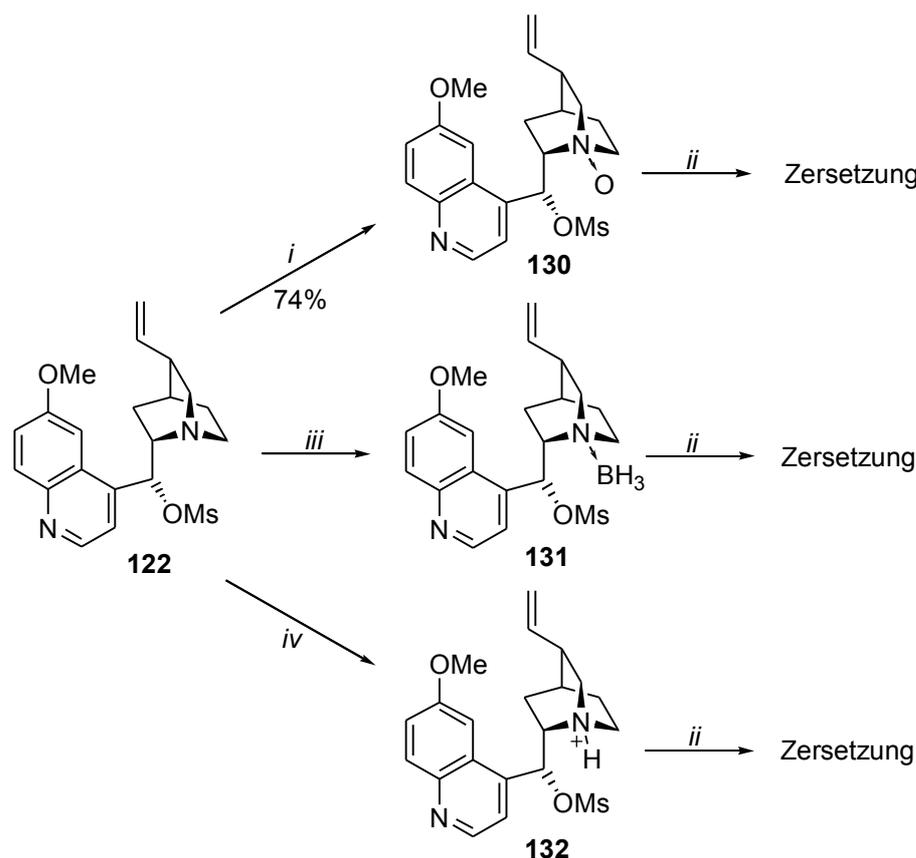
Eine alternative Darstellung des *epi*-Chininamins **120** bietet die  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion mit Phthalimid. Dazu wurde Phthalimid mit  $\text{NaH}$  deprotoniert und mit Chininmesylat **122** umgesetzt, wobei eine fast vollständige Zersetzung eintrat. Otera *et al.* verwendeten bei  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen von chiralen, sekundären Mesylaten Phthalimid und  $\text{CsF}$ .<sup>117</sup> Die Übertragung der Reaktionsbedingungen auf das Chininmesylat **122** ergaben nach 20 h mit 20 % nur ungenügenden Umsatz. Die Verwendung von  $\text{CsF}$  erwies sich nachfolgend als entscheidend zur Durchführung von  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen der QCI- und QCD-Mesylate.<sup>79</sup> Die Umsetzung von Benzylalkohol und Hydrochinon mit Chininmesylat **122** und jeweils stöchiometrischen Mengen an  $\text{NaH}$  zeigten in THF auch nach längerem Rückflussieren keine Reaktion.

### 6.2.5 Optimierungsversuche zur $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion

Im folgenden wurde der Einfluß des basischen zum Mesylat  $\beta$ -ständigen Chinuclidinstickstoffs bei  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen untersucht. Da die Reaktion des Chininmesylats **122** mit *m*-CPBA zum Chininstickstoffoxid **130** nicht erfolgreich war, wurde die Reaktion mit wäßriger  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lösung durchgeführt.<sup>118</sup> Das Chininstickstoffoxid **130** wurde anschließend unter den zuvor erprobten Bedingungen einer  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion mit Natriumazid in DMF umgesetzt, wobei eine vollständige Zersetzung eintrat. Tertiäre Amine bilden mit Boranen sehr stabile Borankomplexe und werden

<sup>117</sup> J. Otera, K. Nakazawa, K. Sekoguchi, A. Orita, *Tetrahedron* **1997**, 53, 13633.

daher als Schutzgruppen für Amine eingesetzt. Daher wurde Chininmesylat **122** durch Zugabe einer  $\text{BH}_3$ -DMS-Lösung zum entsprechenden Borankomplex **131** umgesetzt und *in situ* mit Natriumazid unter den zuvor beschriebenen Bedingungen umgesetzt. Dies führte ebenfalls zu einer langsamen Zersetzung des Edukts. Abschließend wurde versucht, die Bedingungen der erfolgreichen *epi*-Chinindarstellung auf diese Reaktion zu übertragen. Sowohl Zugabe stöchiometrischer Mengen an (+)-Weinsäure als auch von *p*-Toluolsulfonsäure ergaben eine langsame Zersetzung des Chininmesylats **122**.



Bedingungen: i)  $\text{H}_2\text{O}_2$ , Aceton, RT, 3 d, 74 %; ii)  $\text{NaN}_3$ , DMF, 90 °C, 14 h, Zersetzung; iii)  $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ , THF, RT, 4 h; iv) (+)-Weinsäure bzw. *p*-Toluolsulfonsäure, DMF, 30 min.

Abb. 6.14 Optimierungsversuche zur  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion

Ein möglicher Grund für die beobachtete Zersetzung könnte in der für *Cinchona* Alkaloide charakteristischen Toxinspaltung liegen (siehe Kapitel 1.2). Aufgrund der ungeklärten mechanistischen Verhältnisse wird die Chinotoxinspaltung im Arbeitskreis von *H. M. R. Hoffmann* untersucht.<sup>119</sup>

<sup>118</sup> E. Speyer, A. G. Becker, *Chem. Ber.* **1922**, 55, 1321.

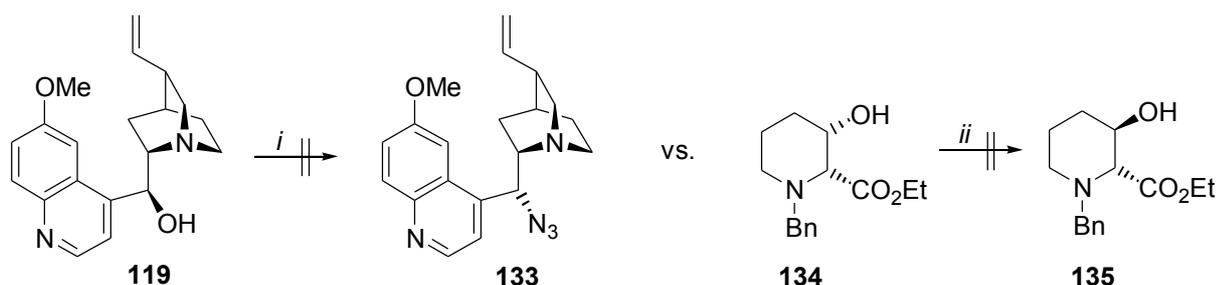
<sup>119</sup> Unveröffentlichte Ergebnisse, Dr. K. Khaturia, Universität Hannover, **1999**.

### 6.3 Darstellung von Derivaten mit natürlicher (9*R*)-Konfiguration

#### 6.3.1 Darstellung des natürlich konfigurierten Chininamins

Ausgehend von dem nun synthetisch gut zugänglichen *epi*-Chinin **119** (siehe Kapitel 6.2.1) könnten durch  $S_N2$ -Reaktionen Chininderivate mit natürlicher (9*R*)-Konfiguration erhalten werden. In der Literatur ist bisher nur das Chininchlorid **106** als einziges Derivat mit natürlicher Konfiguration beschrieben.<sup>39b</sup> Diese Verbindung hat allerdings keinen synthetischen Nutzen und wurde nur zur Konformationsanalyse benutzt.

Zur Darstellung des natürlich konfigurierten Chininazids **133** wurde *epi*-Chinin **119** unter den beim Chinin durchgeführten Bedingungen der Mitsunobu-Reaktion eingesetzt. Trotz Variation der Versuchsbedingungen fand keine Reaktion statt. Dieselbe Beobachtung machten ebenfalls *Kato et al.*<sup>120</sup> bei der Inversion der  $\beta$ -ständigen Hydroxygruppe des (3*S*)-Piperidins **134** zum entsprechenden (3*R*)-Alkohol **135** unter verschiedenen Mitsunobu-Bedingungen.

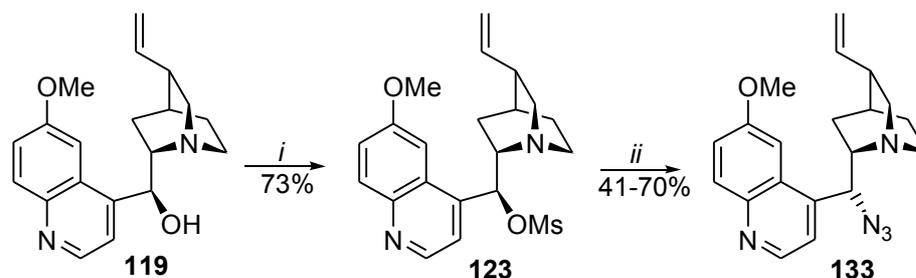


Bedingungen: i)  $\text{PPh}_3$ , DEAD,  $\text{HN}_3$  in  $\text{CHCl}_3$ , THF, RT  $\rightarrow$  Rückfluß, 24 h, 0 %; ii) a)  $\text{PPh}_3$ , DIAD, *p*-Nitrobenzoesäure, THF, RT; b) LiOH, 0 %.

Abb. 6.15 Problematik der Mitsunobu-Reaktionen bei  $\beta$ -Aminoalkoholen

Daher wurde auf die Funktionalisierung durch  $S_N2$ -Reaktionen mit Mesylat als Fluchtgruppe zurückgegriffen. Dazu wurde *epi*-Chinin **119** in 73 % Ausbeute in das *epi*-Chininmesylat **123** überführt. Bei der Reaktion mit Natriumazid erwies sich der Zusatz von 18-Krone-6 als vorteilhaft. Das natürlich konfigurierte Chininazid **133** konnte in 70 % Ausbeute isoliert werden.

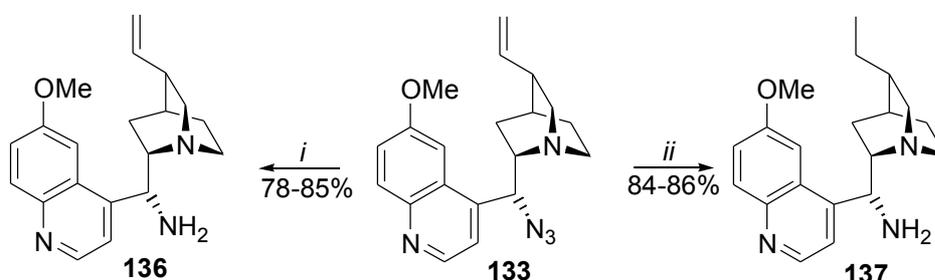
<sup>120</sup> T. Morie, S. Kato, *Heterocycles* **1998**, *48*, 427.



Bedingungen: i) MsCl, Et<sub>3</sub>N, THF, Rückfluß, 5 h, 73 %; ii) a) NaN<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 70 °C, 16 h, 41 %; oder b) NaN<sub>3</sub>, DMF, 90 °C, 16 h, 60 %; oder c) NaN<sub>3</sub>, 18-Krone-6, DMF, 80 °C, 12 h, 70 %.

Abb. 6.16 Darstellung des natürlich konfigurierten Chininazids **133**

Bei der anschließenden Reduktion zum Chininamin **136** unter Staudingerbedingungen erwies sich die Zugabe von Trifluoressigsäure bei der Hydrolyse des intermediär auftretenden Iminophosphans als vorteilhaft. Eine für Heterocyclen beschriebene Reduktion von Aziden mit Acetylaceton ergab keine Reaktion.<sup>121</sup> Die Palladium-katalysierte Reduktion des Chininazids **133** mit Wasserstoff unter Lindlar-Bedingungen führte nach 4 Tagen in guten Ausbeuten zum 10,11-Dihydrochininamin **137**.<sup>122</sup> Dieses ist bemerkenswert, da unter den gewählten Bedingungen normalerweise keine Doppelbindungen hydriert werden. Die Reduktion mit Wasserstoff und katalytischen Mengen von Palladium auf Kohle lieferte nach 4 Stunden ebenfalls das Dihydrochininamin **137** in vergleichbarer Ausbeute.



Bedingungen: i) a) PPh<sub>3</sub>, THF, 40 °C, 2h; dann H<sub>2</sub>O, RT, 12 h, 78 %; oder b) PPh<sub>3</sub>, THF, 40 °C, 2h; dann H<sub>2</sub>O, CF<sub>3</sub>COOH, RT, 12 h, 85 %; ii) a) Pd/CaCO<sub>3</sub>/PbO, H<sub>2</sub>, Ethanol, 3 d, 86 %; oder b) Pd/C, H<sub>2</sub>, Ethanol, 3 h, 84 %.

Abb. 6.17 Synthese des Chininamins **136** und Dihydrochininamins **137**

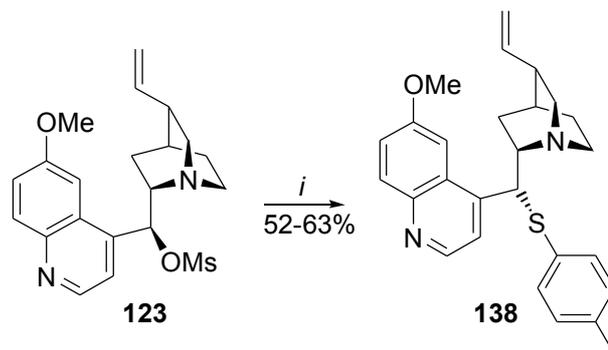
### 6.3.2 Darstellung des natürlich konfigurierten Chininthiokresolethers

Die Reaktion des *epi*-Chininmesylats **123** mit Thiokresol führte zum natürlich konfigurierten Chininthioether **138**. Die anstelle des NaH verwendete wäßrige NaOH-Lsg. führte zu einer

<sup>121</sup> B. Stanovnik, M. Tisler, S. Polanc, J. Zitnik, *Synthesis* **1977**, 491.

<sup>122</sup> E. J. Corey, K. C. Nicolaou, R. D. Balanson, Y. Machida, *Synthesis* **1975**, 590.

Ausbeutesteigerung von 52 auf 63 %. Die Ausbeute ist im Vergleich zur Darstellung des *epi*-Chininthiokresolethers **127** um 30 % geringer und deutet auf einen erschweren Rückseitenangriff bei der S<sub>N</sub>2-Reaktion hin.

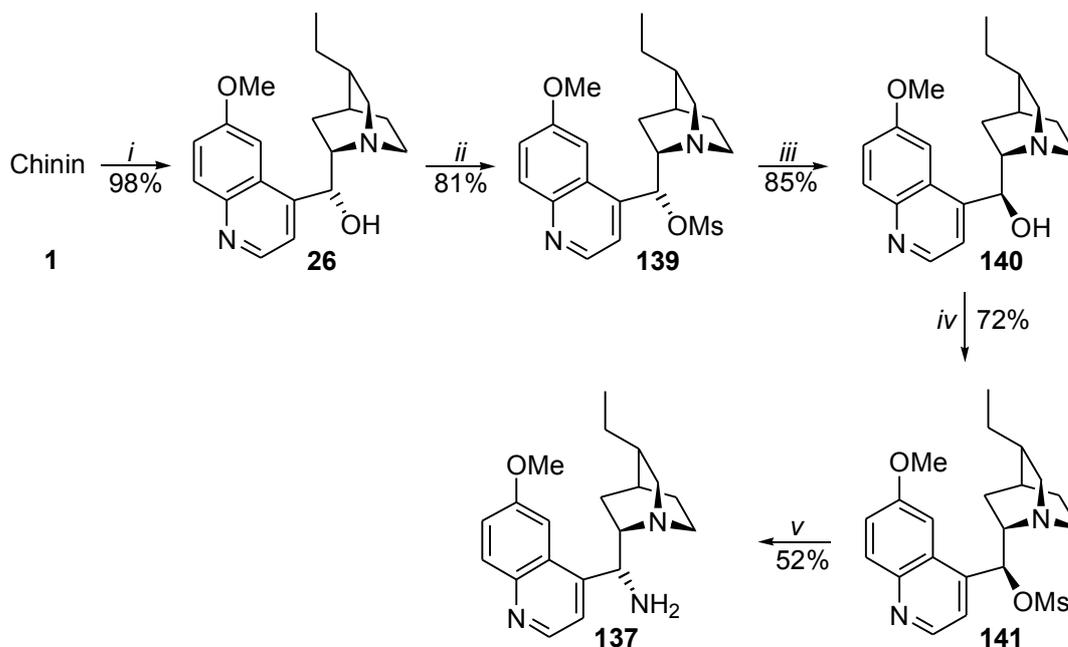


Bedingungen: i) a) Thiokresol, NaH, THF, Rückfluß, 3 h, 52 %; b) Thiokresol, NaOH, katal. H<sub>2</sub>O, THF, Rückfluß, 3 h, 63 %.

Abb. 6.18 Darstellung des natürlich konfigurierten Chininthiokresolethers **138**

### 6.3.3 Übertragung der S<sub>N</sub>2-Reaktionen auf Dihydroderivate

Prinzipiell kann die in dieser Arbeit beschriebene Methode zur Derivatisierung der Alkoholfunktion auf weitere Derivate der *Cinchona* Alkaloide übertragen werden. Da den Derivaten der Vinylseitenkette besondere Bedeutung zukommt (siehe Kapitel 4), wurde die vorgestellte Methode auf die Darstellung des 10, 11-Dihydrochininamins **137** übertragen.



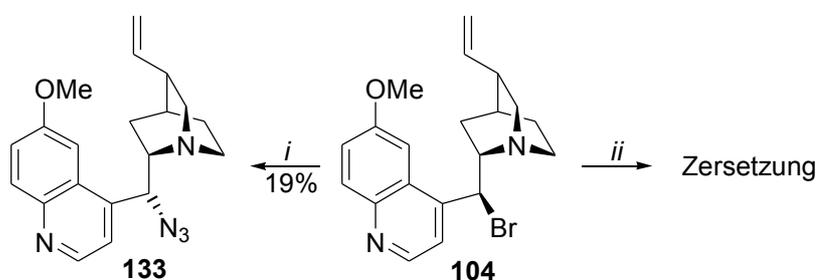
Bedingungen: i) Pd/C, H<sub>2</sub>, Ethanol, RT, 3 h, 98 %; ii) MsCl, Et<sub>3</sub>N, THF, Rückfluß, 4 h, 81 %; iii) Weinsäure, H<sub>2</sub>O, Rückfluß, 3 h, 85 %; iv) MsCl, Et<sub>3</sub>N, THF, Rückfluß, 4 h, 72 %; v) a) NaN<sub>3</sub>, DMF, 90 °C, 12 h, 61 %; b) PPh<sub>3</sub>, THF, 50 °C, 2 h, dann H<sub>2</sub>O, CF<sub>3</sub>COOH, RT, 12 h, 85 %.

Abb. 6.19 Übertragung am Beispiel der Synthese des Dihydrochininamins **137**

#### 6.4 S<sub>N</sub>2-Reaktionen ausgehend von den *epi*-Chininhalogeniden

Um die Leistungsfähigkeit der Funktionalisierung der Alkoholfunktion über die Mesylate zu untersuchen, wurden die entsprechenden S<sub>N</sub>2-Reaktionen ausgehend von den *epi*-Chininhalogeniden mit NaN<sub>3</sub> und Thiokresol unter den zuvor beschriebenen Reaktionsbedingungen durchgeführt.

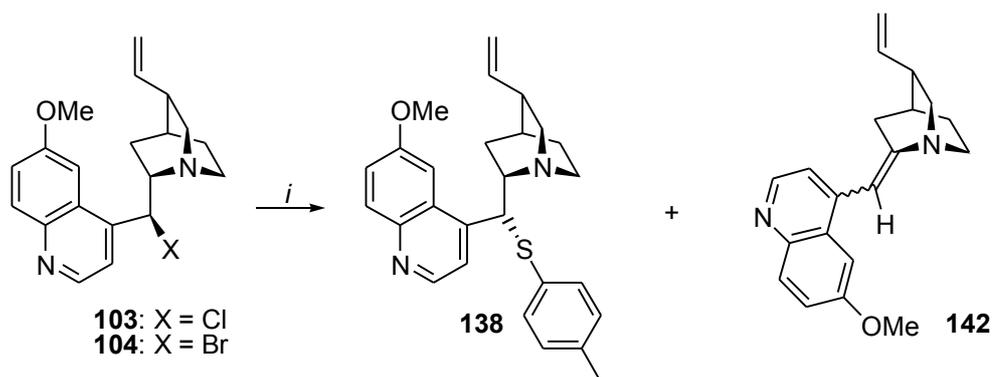
Bei der Reaktion des *epi*-Chininbromids **104** mit NaN<sub>3</sub> in DMF trat hauptsächlich Zersetzung ein, und das natürlich konfigurierte Chininazid **133** konnte in nur geringer Ausbeute isoliert werden. Dieses ist auf die Instabilität des *epi*-Chininbromids **104** unter den gewählten Reaktionsbedingungen zurückzuführen, da bereits das alleinige Erhitzen des *epi*-Chininbromids **104** auf 90 °C in DMF nach 16 h zur vollständigen Zersetzung führte.



Bedingungen: i) NaN<sub>3</sub>, DMF, 90 °C, 12 h, 19 %; ii) DMF, 90 °C, 16 h, Zersetzung.

Abb. 6.20 S<sub>N</sub>2-Reaktion ausgehend vom *epi*-Chininbromid **104**

Bei der Reaktion des *epi*-Chininbromids **104** mit Thiokresol und wäßriger NaOH-Lsg. wurde sowohl der natürlich konfigurierte Chininthiokresoether **138** (S<sub>N</sub>2-Produkt) in 32 % Ausbeute, als auch das Enamin **142** (Eliminierungsprodukt) in 40 % Ausbeute isoliert. Um auszuschließen, daß der Chinuclidinstickstoff als Dehalogenierungsbase fungiert (siehe Kapitel 4.1), wurde das *epi*-Chininbromid **104** 24 h in THF rückflusiert. Dabei war keine Reaktion festzustellen, und das *epi*-Chininbromid **104** konnte quantitativ reisoliert werden. Um nachzuweisen, daß tatsächlich das Thiolat als Base fungiert, wurde Thiokresol mit NaH deprotoniert und anschließend mit *epi*-Chininbromid **104** umgesetzt. Dabei wurde der Chininthiokresoether **138** in 33 % Ausbeute, das Enamin **142** in 35 % Ausbeute isoliert. Bei den durchgeführten Reaktionen reagiert das weiche Thiolat also nicht nur als Nukleophil, sondern auch als Base. Um weiteren Aufschluß über den Mechanismus zu erhalten, wurde *epi*-Chininchlorid **103** mit Thiokresol und wäßriger NaOH-Lsg. umgesetzt. Dabei wurde der natürlich konfigurierte Chininthiokresoether **138** in 38 % Ausbeute und das Enamin **142** in 24 % Ausbeute isoliert.



Nr	Edukt	Base	S <sub>N</sub> 2-Produkt [%]	Eliminierungsprodukt [%]
1	<i>epi</i> -Bromid <b>104</b>	NaOH	32	40
2	<i>epi</i> -Bromid <b>104</b>	NaH	33	35
3	<i>epi</i> -Chlorid <b>103</b>	NaOH	41	24

Bedingungen: i) a) **104**, Thiokresol, NaOH, H<sub>2</sub>O, THF, Rückfluß, 2 h; b) **104**, Thiokresol, NaH, H<sub>2</sub>O, THF, Rückfluß, 3 h; c) **103**, Thiokresol, NaOH, H<sub>2</sub>O, THF, Rückfluß, 7 h.

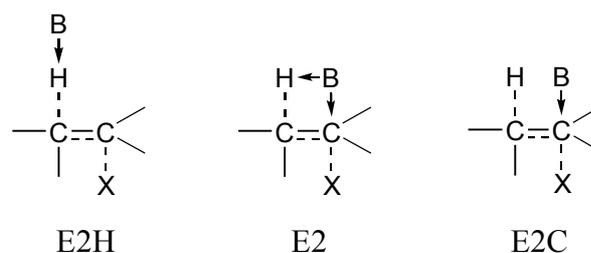
Abb. 6.21 Reaktion der *epi*-Halogenide mit Thiolat

Bei sekundären Substraten hängt es von den exakten Reaktionsbedingungen ab, ob entweder die Eliminierung oder die Substitution begünstigt wird. Ist beispielsweise das angreifende Reagenz eine harte Base, konkurriert die Eliminierung recht effektiv mit der Substitution. In Anwesenheit einer weichen Base geben sterisch nicht gehinderte sekundäre Substrate vorwiegend Substitutionsprodukte, während sterisch gehinderte überwiegend Eliminierung zeigen.<sup>123</sup>

Nach *Winstein* und *Parker* soll das Spektrum der E2-Übergangszustände breiter als vielfach angenommen sein.<sup>124</sup> Das *Winstein-Parker* Modell reicht von der normalen E2-Eliminierung mit einem E1cB-ähnlichen Übergangszustand - den die Autoren E2H nennen - bis zum anderen Extremfall, bei dem die Base nicht das Proton angreift, sondern die Abgangsgruppe hinausdrängt. Der letztere Mechanismus trägt die Bezeichnung E2C. Im Zentrum des *Winstein-Parker* Modells befindet sich der E2-Übergangszustand, in dem die Base das Proton herauszieht und gleichzeitig die Abgangsgruppe verdrängt. Während sich die E2H-Eliminierungsreaktion durch die Verwendung starker Basen auszeichnet, gelten Eliminierungsreaktionen die durch Verwendung von starken Nukleophilen wie z. B. Thiolaten induziert werden, als Musterbeispiel für E2C-Eliminierungen.

<sup>123</sup> T. H. Lowry, K. S. Richardson, *Mechanismen und Theorie in der Organischen Chemie*, Verlag Chemie, Weinheim, **1980**, 358.

<sup>124</sup> P. Beltrame, G. Biale, D. J. Parker, M. Ruane, S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2240.

Abb. 6.22 bimolekulare Eliminierungen nach *Winstein* und *Parker*

Da alle E2-Übergangszustände einen gewissen Doppelbindungscharakter besitzen, müssen für einen günstigen Reaktionsablauf H und X im Übergangszustand der E2-Eliminierung eine *syn*- oder *anti*-periplanare Lage einnehmen. Dies ist sowohl beim *epi*-Chininchlorid **103** als auch beim *epi*-Chininbromid **104** nicht möglich, da der aus den Röntgenstrukturen entnommene H8-C8-C9-Cl-Winkel  $-64.2^\circ$  und der H8-C8-C9-Br-Winkel  $-65.2^\circ$  beträgt (siehe Kapitel 5.3). Selbst bei einer Dehnung der C9-X-Bindung im Übergangszustand ist es äußerst unwahrscheinlich, daß es zu einer *syn*- bzw. *anti*-Anordnung zur H8-C8-Bindung kommen würde. Die vorliegenden Ergebnisse stehen damit in Widerspruch zum *Winstein-Parker*-Modell.

Die unterschiedliche Produktverteilung bei der Reaktion von *epi*-Chininchlorid **103** im Vergleich zum *epi*-Chininbromid **104** ist auf die unterschiedliche C9-X-Bindungslänge zurückzuführen. Die C9-Br-Bindungslänge beträgt  $1.97 \text{ \AA}$  und ist damit länger und ionischer als die C9-Cl-Bindungslänge von  $1.82 \text{ \AA}$ . Dies erklärt den höheren Anteil des Eliminierungsprodukts bei der Reaktion des Thiolats mit dem *epi*-Chininbromid **104** bzw. den höheren Anteil des S<sub>N</sub>2-Produkts bei der Reaktion des *epi*-Chininchlorids **103**.<sup>125</sup> Es ist daher anzunehmen, daß es sich bei der beobachteten Eliminierung um einen eher E1-ähnlichen Reaktionsverlauf handelt.

## 6.5 Konformationsanalyse

### 6.5.1 Konformationsanalyse des *epi*-Chinins

Da die *epi*-*Cinchona* Alkaloide im Vergleich zu den natürlichen *Cinchona* Alkaloiden die entgegengesetzte Konfiguration an C9 besitzen, ergeben sich daraus auch andere bevorzugte Konformationen. Da sich Zweifel an der Richtigkeit der Abbildung von *epi*-Chinin **119** durch *Sharpless et al.*<sup>39a</sup> ergaben, wurde NOE-Spektroskopie zur Konformationsanalyse durchgeführt. Die H8-H9-Kopplungskonstante von *epi*-Chinin **119** beträgt in CDCl<sub>3</sub>  $9.9 \text{ Hz}$  und entspricht einer *anti*-Anordnung von H8 und H9. Dies läßt auf eine *offen*-Konformation schließen und wurde durch NOE-Spektroskopie bestätigt. Die von *Sharpless et al.* festgestellte

*syn, offen*-Konformation I soll der bei den den *Cinchona* Alkaloiden mit natürlicher Konfiguration als Energieminimum berechneten *syn, offen*-Konformation entsprechen (siehe Kapitel 3.1). Der schwache NOE  $H5'-H7_{exo}$  (1.5 %) spricht gegen die von *Sharpless et al.* festgestellte bevorzugte *syn, offen*-Konformation I, d. h. diese Konformation kann nur gering populiert sein. Die in dieser Arbeit festgestellten NOE's deuten auf eine hohe Population der *syn, offen*-Konformation II hin. Der Chinolinring ist im Vergleich zur *syn, offen*-Konformation I *gegen* den Uhrzeigersinn um ca. 90° entlang der C4'-C9-Bindung gedreht. Die NOE's deuten auch auf eine geringere Population der *anti, offen*-Konformation hin. Diese *syn, offen*-Konformation II ist auch in Übereinstimmung mit Röntgenstrukturen und NOE-Messungen von *epi*-Chininchlorid **103**, *epi*-Chininbromid **104**, *epi*-Chininmesylat **123** und *epi*-Cinchonidinamin **121**.

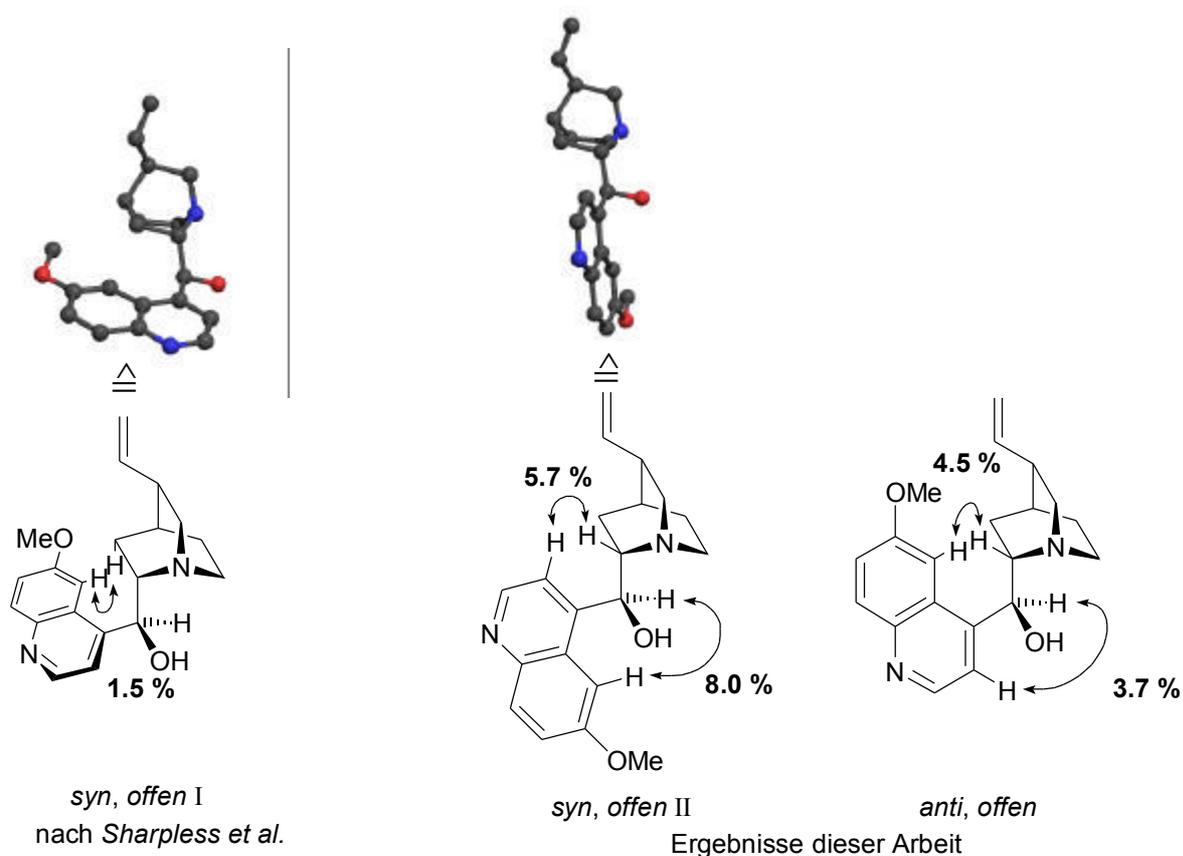


Abb. 6.23 bevorzugte Konformationen des *epi*-Chinins **119**

### 6.5.2 Konformationsanalyse des Chininmesylats

Chininmesylat **122** zeigt bei Raumtemperatur in  $CDCl_3$  wie das TMS-geschützte Chinin **24** Koaleszenz im NMR (siehe Kapitel 3.3) und es konnte daher keine  $H8-H9$ -Kopplungskonstante bestimmt werden. NOE-Spektroskopie deutete auf eine sehr hohe

<sup>125</sup> Die C9-OMs Bindungslänge des *epi*-Chininmesylats **123** beträgt 1.48 Å. Bei gleichen Reaktionsbedingungen wurde nur das  $S_N2$ -Produkt beobachtet (siehe Kapitel 6.3.2).

Population der *anti, geschlossen*-Konformation hin, während die *anti, offen*-Konformation nur gering populierte sein kann.

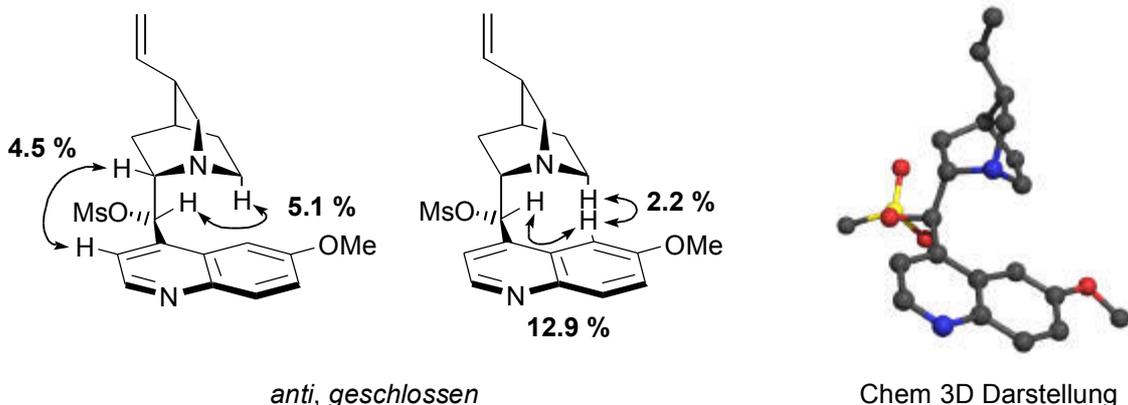
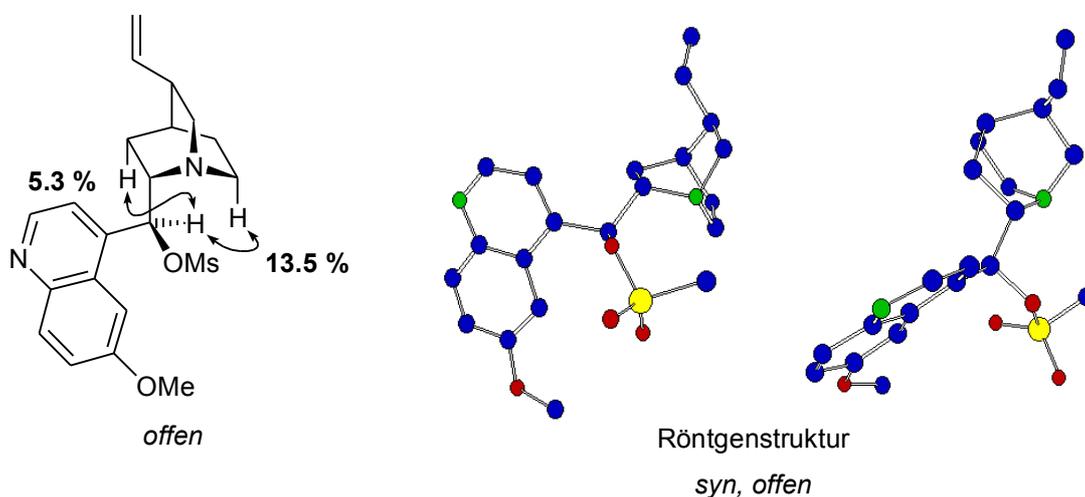


Abb. 6.24 bevorzugte *anti, geschlossen*-Konformation des Chininmesylats **122**

### 6.5.3 Konformationsanalyse des *epi*-Chininmesylats

*epi*-Chininmesylat **123** zeigt bei Raumtemperatur in  $\text{CDCl}_3$  ebenfalls Koaleszenz. Eine temperaturabhängige NMR-Messung in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  führte bei 250 K zur Dekoaleszenz. Ähnlich zum TBS-geschützten Chinin **25** wurden dabei zwei Sets von Signalen im Verhältnis 2:1 festgestellt (siehe Kapitel 3.3). Die H8-H9-Kopplungskonstanten betragen jeweils 10.0 Hz. Da aber im Vergleich zum Chininmesylat **122** die Konfiguration an C9 entgegengesetzt ist, läßt dies auf eine *offen*-Konformation schließen. Die NOE-Messung wurde in  $\text{CDCl}_3$  bei RT durchgeführt und gab einen deutlichen Hinweis auf eine hohe Population der *offen*-Konformation. Die *syn, offen*-Konformation wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt. Der Chinuclidinring des *epi*-Chininmesylats **123** ist weniger stark vertwistet als der des Dihydrochinins **26**, aber stärker als bei *epi*-Chininchlorid **103** und *epi*-Chininbromid **104** (siehe Kapitel 5.3.2).

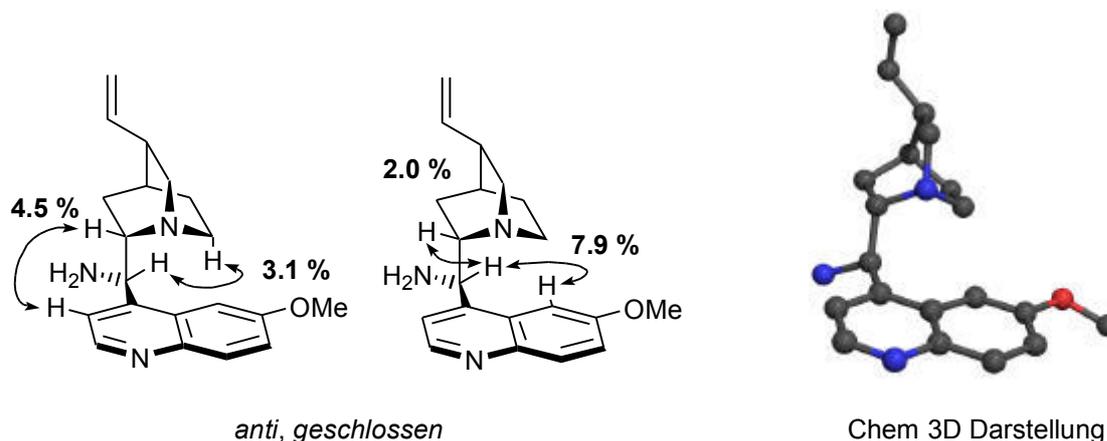


Winkel	Dihydrochinin <b>26</b>	<i>epi</i> -Mesylat <b>123</b>	<i>epi</i> -Chlorid <b>103</b>	<i>epi</i> -Bromid <b>104</b>
N1-C8-C7-C4	-20°	-15.9°	-12.7°	-10.5°
N1-C2-C3-C4	-10°	-8.9°	-5.6°	-5.2°
N1-C6-C5-C4	-15°	-8.1°	-7.2°	-5.0°

Abb. 6.25 bevorzugte *syn*, *offen*-Konformation des *epi*-Chininmesylats **123**

### 6.5.4 Konformationsanalyse des Chininamins

Koaleszenz ist beim Chininamin **136** in CD<sub>3</sub>OD weniger stark ausgeprägt und nur das H-5' Signal ist im <sup>1</sup>H-NMR verbreitert. Es treten zwei Sets von Signalen im Verhältnis 10:1 auf. Die H8-H9-Kopplungskonstanten betragen jeweils 9.9 Hz und lassen daher jeweils auf eine *geschlossen*-Konformation schließen. NOE-Spektroskopie gab einen deutlichen Hinweis auf eine starke Population der *anti*, *geschlossen*-Konformation, während die *syn*, *geschlossen*-Konformation wesentlich geringer populiert sein muß. Sowohl bei der *anti*, *geschlossen*-Konformation als auch bei der *syn*, *geschlossen*-Konformation ist eine Chelatisierung zwischen dem Chinuclidinstickstoff und dem β-ständigen Amin nicht möglich, da dieses vom Chinuclidinstickstoff weggedreht ist. Eine Konformationsänderung zur *anti*, *offen*-Konformation konnte durch Protonierung mit CF<sub>3</sub>COOD nicht induziert werden (siehe Kapitel 3.1).

Abb. 6.26 bevorzugte *anti*, *geschlossen*-Konformation des Chininamins **136**

### 6.5.5 Konformationsanalyse des *epi*-Chininamins

Beim *epi*-Chininamin **120** ist in CD<sub>3</sub>OD nur das H-5' Signal im <sup>1</sup>H-NMR verbreitert und es ist im Unterschied zum Chininamin **136** nur ein Set von Signalen sichtbar. Die H8-H9-

Kopplungskonstante beträgt 9.8 Hz und ist damit vergleichbar mit der des Chininamins **136**. Da aber im Vergleich zum Chininamin **136** die Konfiguration an C9 entgegengesetzt ist, läßt dies auf eine *offen*-Konformation schließen. NOE-Spektroskopie deutete auf eine sehr hohe Population der *syn, offen*-Konformation hin. Die festgestellte *syn, offen*-Konformation ist im Einklang mit einer von *Brunner et al.* angefertigten Röntgenstruktur des *epi*-Cinchoninamins **121**.

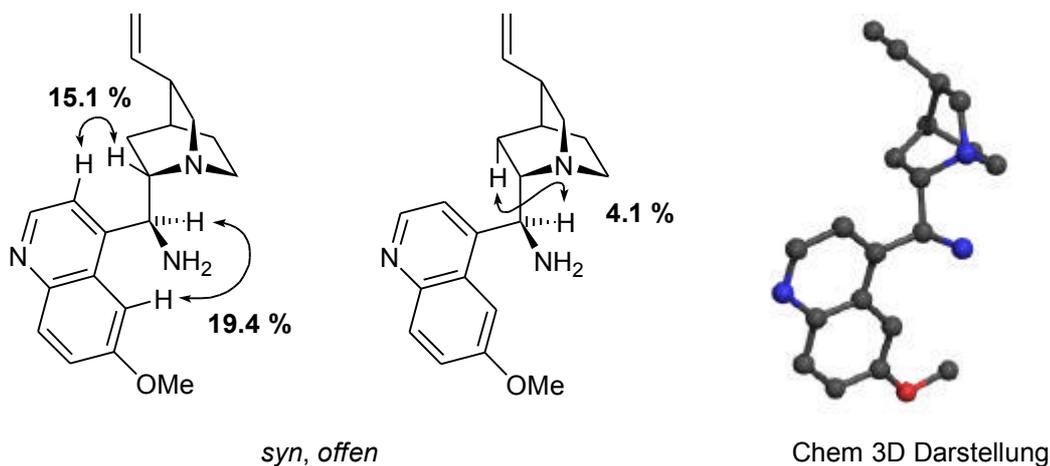


Abb. 6.27 bevorzugte *syn, offen*-Konformation des *epi*-Chininamins **120**

### 6.5.6 Konformationsanalyse des Chininthiokresoleters

Beim Chininthiokresoleters **138** ist in  $\text{CDCl}_3$  bei Raumtemperatur keine Koaleszenz festzustellen. Die H8-H9-Kopplungskonstante des Chininthiokresoleters **138** beträgt 10.9 Hz und deutet auf eine *geschlossen*-Konformation hin. NOE-Spektroskopie gab einen deutlichen Hinweis auf eine hohe Population der *anti, geschlossen*-Konformation, während die *syn, geschlossen*-Konformation wesentlich geringer populiert sein muß.

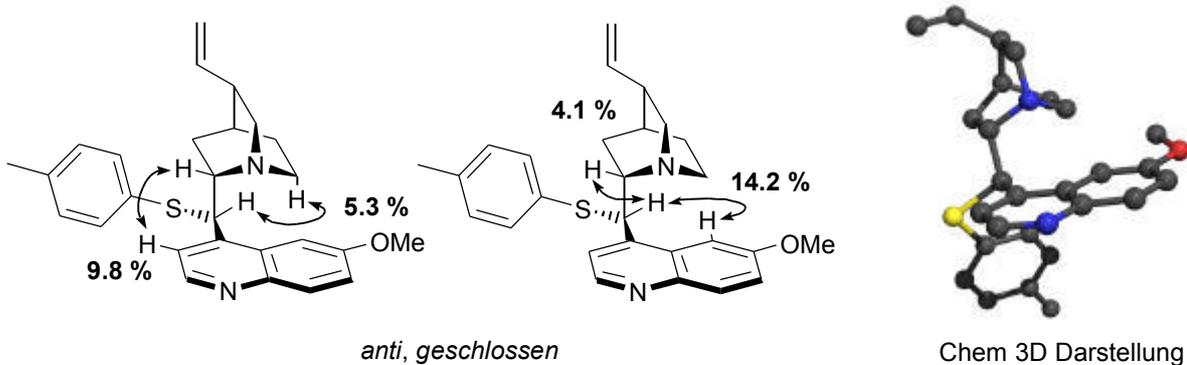


Abb. 6.28 bevorzugte *anti, geschlossen*-Konformation des Chininthiokresoleters **138**

### 6.5.7 Konformationsanalyse des *epi*-Chininthiokresoleters

Beim *epi*-Chininthiokresoleters **127** ist in  $\text{CDCl}_3$  bei Raumtemperatur ebenfalls keine Koaleszenz festzustellen. Im Unterschied zum Chininthiokresoleters **138** treten beim *epi*-Chininthiokresoleters **127** zwei Sets von Signalen im Verhältnis 10:1 auf. Die H8-H9-Kopplungskonstanten betragen jeweils 11.3 Hz und lassen daher jeweils auf eine *offen*-Konformation schließen. NOE-Spektroskopie gab einen deutlichen Hinweis auf eine hohe Population der *syn, offen*-Konformation, während die *anti, offen*-Konformation wesentlich geringer populiert sein muß.

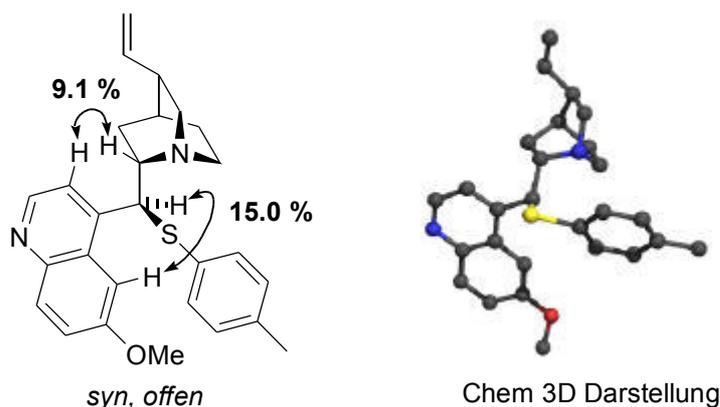


Abb. 6.29 bevorzugte *syn, offen*-Konformation des *epi*-Chininthiokresoleters **127**

## 7 Derivatisierung des Quincorins

### 7.1 Oxidation des Quincorins

Peptidmimetika haben im letzten Jahrzehnt große Bedeutung in der medizinischen Forschung erlangt.<sup>126</sup> Im biologisch-chemischen und pharmazeutischen Bereich bieten sie interessante Vorteile gegenüber physiologisch aktiven Peptiden. Die Verstärkung der Wirksamkeit, die Erhöhung der Selektivität zur Verringerung der Nebenwirkungen, die verbesserte Bioverfügbarkeit sowie die Erhöhung der Wirkdauer durch Verhinderung des enzymatischen Abbaus sind für die Entwicklung von Peptidmimetika von entscheidender Bedeutung. Dabei spielen nicht-natürliche Aminosäuren, die vorzugsweise konformationsstabilisierende Substituenten tragen, eine besondere Rolle.

Prolin ist die einzige natürliche Aminosäure, die über ein konformationsstabilisierendes Ringsystem verfügt. Oxidation des primären Alkohols von QCI **21** und QCD **22** würde jeweils zu einer nicht-natürlichen Aminosäure führen. QCI **21** und QCD **22** verfügen im Gegensatz zu Prolin **144**, welches nur ein chirales Zentrum besitzt, über vier chirale Zentren. Zudem bietet die Vinylseitenkette eine weitere Möglichkeit zur Funktionalisierung (siehe Kapitel 4).

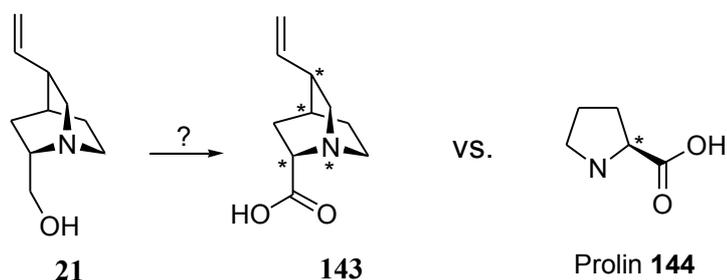


Abb. 7.1: QCI-Säure **143** im Vergleich zu Prolin **144**

Die bisherigen Synthesen zur QCI-Säure **143** bzw. ihrer Esterderivate sind sehr aufwendig und führen in minimalen Ausbeuten nur zu Epimerengemischen. Die beiden erfolgreichsten Syntheseansätze werden kurz vorgestellt.

*Evstigneeva et al.*<sup>127</sup> setzten Chinin **1** zum epimeren Chinionhydroxylamin **116** um (siehe Kapitel 6.1.1). Anschließende Tosylierung, Beckmann-Umlagerung und Amidhydrolyse führte zum epimeren QCI-Ester **146** in einer Gesamtausbeute von 14 %.

<sup>126</sup> J. Gante, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1780.

<sup>127</sup> C. Ch'ang-pai, R. P. Evstigneeva, N. Preobrazhenskii, *J. Gen. Chem. U.S.S.R.* **1960**, *30*, 495.

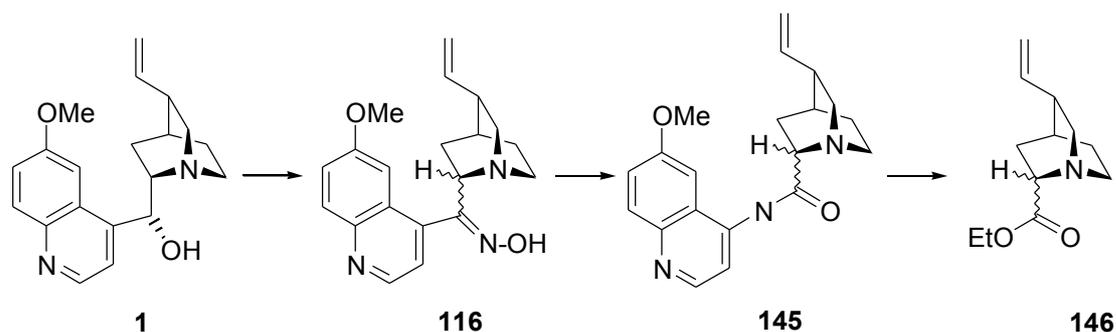
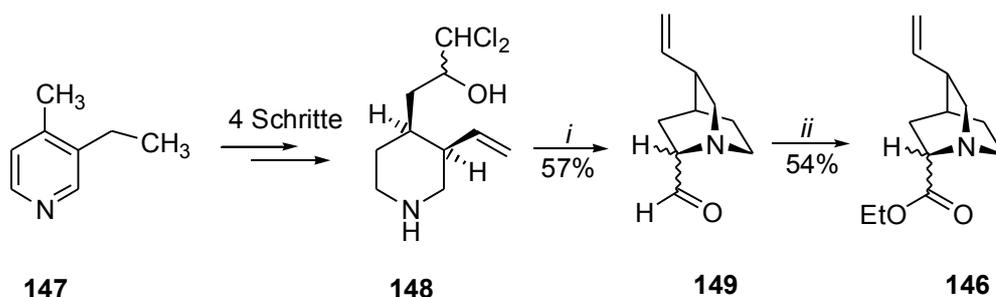


Abb. 7.2: Darstellung des epimeren QCI-Esters **146** von *Evstigneeva et al.*

Ausgehend vom  $\beta$ -Collidin **147** wurde eine sehr aufwendige *de-novo*-Synthese von *Uskokovic et al.*<sup>128</sup> durchgeführt. Der intermediär auftretende, instabile epimere Chinuclidincarbaldehyd **149** wurde mit  $\text{Ag}_2\text{O}$  in mäßigen Ausbeuten oxidiert und anschließend zum epimeren QCI-Ester **146** umgesetzt. Die Gesamtausbeute betrug weniger als 2%.



Bedingungen: i) KOH, MeOH, RT, 55 h, 57 %; ii) a)  $\text{AgNO}_3$ , NaOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , RT, 3 h; b) KOH, MeOH, RT, 12 h, 54 %.

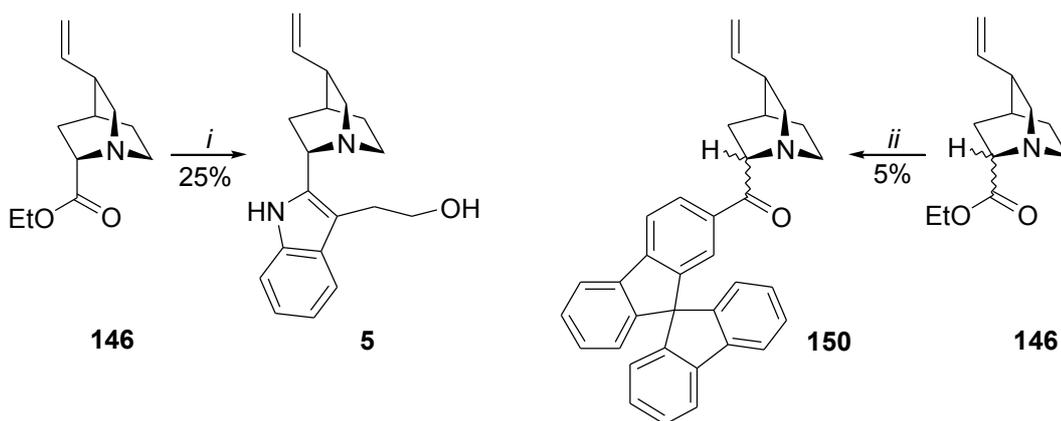
Abb. 7.3: Darstellung des epimeren QCI-Esters **146** von *Uskokovic et al.*

Trotz der aufwendigen Synthesen haben sich die QCI-Ester **146** als wichtige Synthesebausteine zur Darstellung von Alkaloiden bzw. Alkaloidderivaten herausgestellt. So konnte *Smith et al.*<sup>129</sup> (+)-Cinchonamin **5** aus dem epimerenreinen QCI-Ester **146** und *Diederich et al.*<sup>130</sup> ausgehend vom epimeren Ester **146** das Derivat **150** mit einem 9,9'-Spirobifluorenylrest darstellen.

<sup>128</sup> G. Grethe, H. L. Lee, T. Mitt, M. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 581.

<sup>129</sup> A. B. Smith, M. Visnick, J. N. Haseltine, P. A. Sprengler, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2957.

<sup>130</sup> B. Winter-Werner, F. Diederich, V. Gramlich, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1338.



Bedingungen: i) a)  $^n\text{BuLi}$ , N-Trimethylsilyl- *o*-toluidin, 62 %; b)  $\text{CH}_3\text{MgI}$ , Ethylenoxid,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 40 %; ii)  $^t\text{BuLi}$ , TMEDA, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 4 h, 5 %.

Abb. 7.4: Darstellung von Alkaloidderivaten von *Smith et al.* und *Diederich et al.*

Da QCI **21** und QCD **22** kommerziell erhältlich sind, bietet sich die Darstellung der Säuren durch Oxidation des primären Alkohols an.<sup>131</sup> In der Literatur sind viele Beispiele für Oxidationen von substituierten chiralen  $\beta$ -Aminoalkoholen bekannt, dennoch ist diese Reaktion nicht trivial. Ein ernsthaftes Problem stellt dabei die Racemisierung dar, die die Wahl der Oxidationsmittel erheblich einschränkt. Zudem verfügen QCI **21** und QCD **22** über eine oxidationsempfindliche Vinylseitenkette (siehe Kapitel 4).

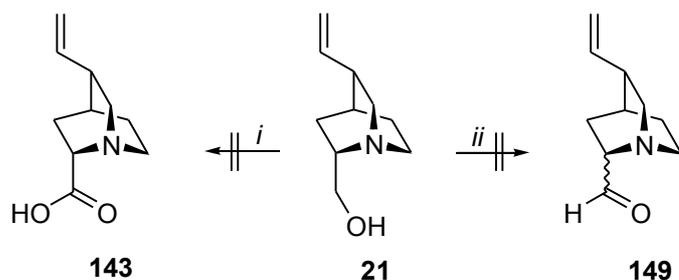
Das *Jones*-Reagenz hat sich bei der Oxidation von Prolinolderivaten als Reagenz der Wahl erwiesen und ermöglicht die Oxidation zur Säure in mäßigen Ausbeuten von 50-70 %.<sup>132</sup> Unter denselben Reaktionsbedingungen und auch bei Variation der Versuchsbedingungen konnte die QCI-Säure **143** nicht isoliert werden. Gleiches gilt für Oxidationen mit  $\text{RuO}_4$  unter neutralen und basischen Bedingungen.<sup>133</sup> Dabei wurde auch kein oxidativer Abbau der Vinylseitenkette festgestellt. Um die Oxidationstoleranz des QCI **21** zu testen, wurde die Oxidation zum instabilen QCI-Aldehyd **149**<sup>128</sup> angestrebt. Bei den durchgeführten Oxidationen mit DMSO-Oxalylchlorid und TEMPO konnte kein Produkt isoliert werden.<sup>134</sup>

<sup>131</sup> Die Oxidation wurde in Zusammenarbeit mit O. Schrake durchgeführt, Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover.

<sup>132</sup> a) M. Haddad, H. Imogai, M. Larchevêque, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5680; b) T. Yokomatsu, T. Minowa, T. Murano, S. Shibuya, *Tetrahedron* **1998**, 54, 9341.

<sup>133</sup> J.-N. Denis, S. Tchertchian, Y. Vallée, *Synth. Comm.* **1997**, 27, 2345.

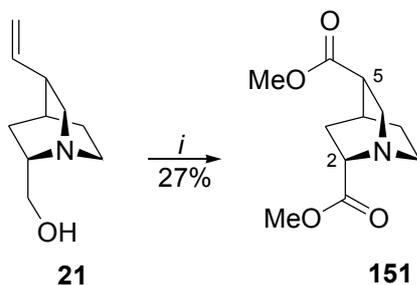
<sup>134</sup> a) J. Jurczak, D. Gryko, E. Kobrzycka, H. Gruza, P. Prokopowicz, *Tetrahedron* **1998**, 54, 6051; b) A. G. Barrett, A. S. Cook, A. Kamimura, *Chem. Commun.* **1998**, 2533.



Bedingungen: i) a) *Jones*-Reagenz, Aceton, RT bis 50 °C, 20 min bis 48 h; b)  $\text{RuCl}_3$ ,  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{CCl}_4$ , RT, 24 h, 0 %; c)  $\text{RuCl}_3$ ,  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , RT, 24 h, 0 %; ii.) a)  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{DMSO}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 6 h, 0 %; b)  $\text{TEMPO}$ ,  $\text{NaOCl}$ ,  $\text{NaBr}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , Toluol,  $\text{AcOEt}$ , RT, 3 h, 0 %.

Abb. 7.5: Oxidationsversuche des QCI **21**

In einem weiteren Versuch wurde die Oxidation nochmals mit dem *Jones*-Reagenz durchgeführt. Da die säulenchromatographische Trennung nicht erfolgreich war, wurden die Reaktionsreste mit abs. Methanol und katalytischen Mengen an konz. Salzsäure versetzt. Nach 7 Tagen konnte der QCI-Diester **151** als einziges Produkt in 27 % Ausbeute isoliert werden.



Bedingungen: i) a) *Jones*-Reagenz, Aceton, RT bis Rückfluß, 5 h; b)  $\text{MeOH}$ , katal. Konz.  $\text{HCl}$ , RT, 7 d, 27%.

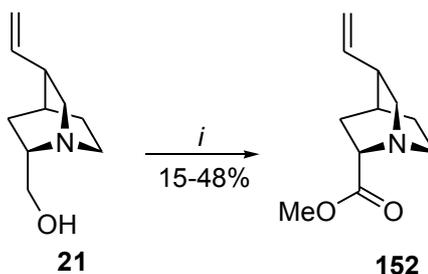
Abb. 7.6: Isolierung des QCI-Diesters **151**

Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde also nicht nur der primäre Alkohol zur Säure oxidiert, sondern auch die Vinylseitenkette oxidativ abgebaut. Trotz der drastischen Reaktionsbedingungen konnte keine Epimerisierung an C2 und C5 festgestellt werden. Die entstandene Verbindung **151** stellt formal ein homologes Glutarsäureesteranalogon dar und ist daher von pharmakologischem Interesse.<sup>126</sup>

Die Isolierung des Diesters **151** legte die Vermutung nahe, daß nicht die Oxidation selbst, sondern die Isolierung der QCI-Säure **143** für die zuvor nicht erfolgreichen Versuche verantwortlich war. Das Problem bei der Isolierung der QCI-Säure **143** ist wahrscheinlich die Komplexbildung mit den in der Reaktionsmischung vorhandenen  $\text{Cr(III)}$ -Verbindungen.

Entsprechende Cr(III)-Komplexe sind vom Chinin **1** bekannt.<sup>135</sup> Aufgrund der schlechteren Möglichkeit zur Chelatisierung ist die Komplexbildungstendenz des QCI-Diesters **151** wesentlich schwächer als die der QCI-Säure **143**. Zum anderen ist der QCI-Diester **151** wesentlich unpolarer als die gut wasserlösliche QCI-Säure **143**.

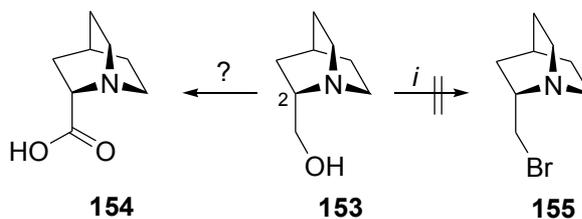
Um eine Oxidation der Vinylseitenkette zu verhindern, wurde vor der Veresterung das überschüssige Oxidationsmittel entfernt. Daraufhin konnte der epimerenreine QCI-Ester **152** mit Ausbeuteschwankungen von 15 bis 48 % isoliert werden.



Bedingungen: i) a) Jones-Reagenz, Aceton, RT, 20 min bis 3 h; b) Isopropanol, RT, 30 min; c) MeOH, katal. konz. HCl, 2 bis 5 d, 15 bis 48 %.

Abb. 7.7: Darstellung des QCI-Esters **152**

Zur Oxidation von QCI **21** wurden von *O. Schrage*<sup>79</sup> bisher über 35 verschiedene Oxidationsmittel verwendet, von denen aber keines zu verbesserten Ausbeuten geführt hat. Das dem QCI **21** strukturell sehr ähnliche 2-Hydroxymethylchinucidin **153** zeichnet sich ebenfalls durch eine ausgeprägte Reaktionsträgheit der Alkoholfunktion aus.<sup>136</sup> So ist z. B. keine Oxidation dieses primären Alkohols in der Literatur beschrieben.



Bedingungen: i) 62 %ige HBr im Bombenrohr, 100 °C

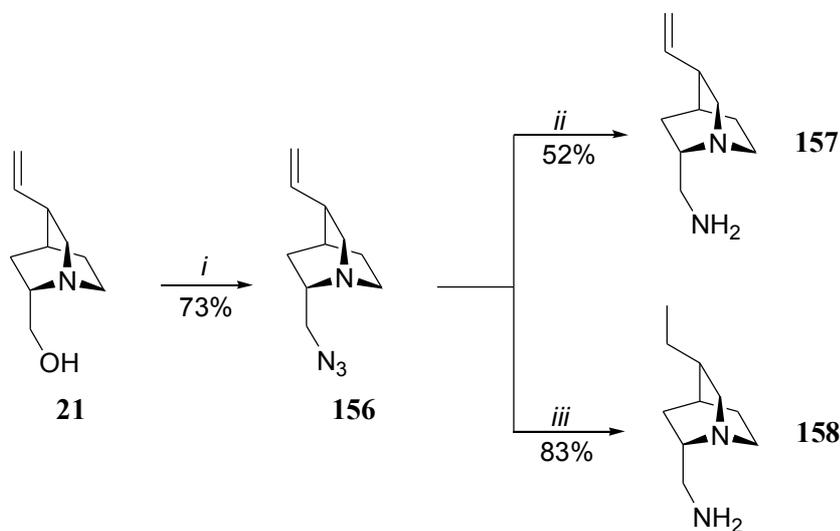
Abb. 7.8: Reaktionsträgheit des 2-Hydroxymethylchinucidins **153**

<sup>135</sup> J. M. Tsangaris, G. T. Baxevanidis, *Z. Naturforsch.* **1974**, 29b, 532.

<sup>136</sup> V. Prelog, E. Cerkovnikov, *Liebigs Ann.* **1940**, 545, 229, 262.

## 7.2 Darstellung des QCI-Dihydroamins

Auf die besondere Bedeutung von chiralen 1,2-Diaminen wurde bereits in Kapitel 6 hingewiesen. Die beim Chinin **1** durchgeführte Mitsunobu-Reaktion wurde von *O. Schrake* auf QCI **21** übertragen.<sup>79</sup> Um eine vollständige Umsetzung zum QCI-Azid **156** zu erreichen, mußte im Unterschied zu den Naturstoffen die Reaktion unter Rückfluß durchgeführt werden. Dies ist ein weiterer Hinweis auf die Reaktionsträgheit des QCI **21**. Anschließende Reduktion unter Staudingerbedingungen lieferte das QCI-Diamin **157** in guten Ausbeuten. Einen einfachen Zugang zum QCI-Dihydrodiamin **158** bietet die hier durchgeführte Reduktion mit Wasserstoff und katalytischen Mengen von Palladium auf Kohle.



Bedingungen: i) PPh<sub>3</sub>, DEAD, HN<sub>3</sub> in CHCl<sub>3</sub>, THF, Rückfluß, 5 h, 73 %; ii) a) PPh<sub>3</sub>, THF, 50 °C, 2 h; b) H<sub>2</sub>O, RT, 12 h, 52 %; iii) katal. Pd/C, H<sub>2</sub>, Ethanol, RT, 5 h, 83 %.

Abb. 7.9: Darstellung des QCI-Diamins **157** und QCI-Dihydrodiamins **158**

## 8 Anwendung der *Cinchona* Alkaloide in der asymmetrischen Katalyse

Werden *Cinchona* Alkaloide als chirale Liganden in der asymmetrischen Katalyse eingesetzt, besteht die Hauptinteraktion in der Bildung einer dativen Bindung zwischen dem Chinuclidinstickstoff und einem Metallatom. Werden sie als chirale Basen verwendet, ist die Hauptinteraktion die Bildung eines Ionen-Paares des chiralen Chinuclidinstickstoffs mit dem deprotonierten Substratmolekül.

### 8.1 Einfluß der Konformation auf die asymmetrische Induktion

*Baiker et al.*<sup>137</sup> stellte einen direkten Zusammenhang zwischen der asymmetrischen Induktion und der Population der *anti*, *offen*-Konformation fest. Die Lösungsmittelabhängigkeit der Konformationsgleichgewichte wurde am Beispiel der enantioselektiven heterogenen Hydrierung an aktivierten Carbonylverbindungen demonstriert. Als Katalysator wurde cinchonidinmodifiziertes Platin verwendet. In unpolaren Lösungsmitteln wie Diethylether (Dielektrizitätskonstante 4.3) liegt die *anti*, *offen*-Konformation zu 70 % vor und der erhaltene Enantiomerenüberschuß lag bei 79 %. In polaren Lösungsmitteln wie Wasser (Dielektrizitätskonstante 78.5) hingegen liegt die *anti*, *offen*-Konformation nur noch zu 30 % vor und der erhaltene Enantiomerenüberschuß lag bei 12 %. Die Konformationsgleichgewichte sind nur im geringen Maße temperatur- und konzentrationsabhängig. Tiefere Temperaturen begünstigen ebenfalls die *anti*, *offen*-Konformation, da diese die thermodynamisch stabilste Konformation in Lösung darstellt. Den gleichen Effekt erhält man durch Protonierung des Chinuclidinstickstoffs. In beiden Fällen wurden jeweils höhere Enantiomerenüberschüsse beobachtet.

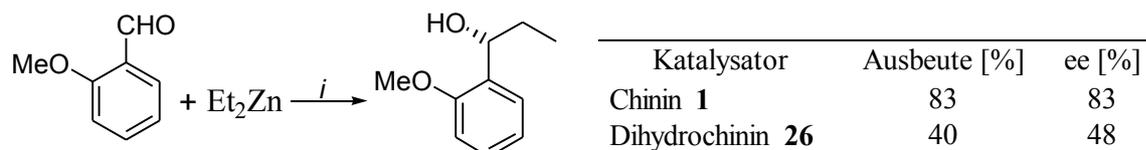
### 8.2 Einfluß von Derivatisierungen auf die asymmetrische Induktion

Der Einfluß der Vinylseitenkette der *Cinchona* Alkaloide auf die asymmetrische Induktion wurde bisher nur ansatzweise in 2 Publikationen untersucht.

Von *Wynberg et al.*<sup>138</sup> wurde die asymmetrische Addition von  $\text{Et}_2\text{Zn}$  an Aldehyde untersucht. Bei Verwendung katalytischer Mengen von Dihydrochinin **26** wurde ein auffällig geringer Enantiomerenüberschuß im Vergleich zum Chinin **1** festgestellt. Dies wurde auf günstige  $\pi$ -Wechselwirkungen des  $\text{Et}_2\text{Zn}$  mit der Vinylseitenkette zurückgeführt.

<sup>137</sup> T. Bürgi, A. Baiker, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12920.

<sup>138</sup> A. A. Smaardijk, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 135.



Bedingungen: i) *o*-Methoxybenzaldehyd, Diethylzink-Lsg in Toluol, Katalysator, Toluol, RT, 24 h.

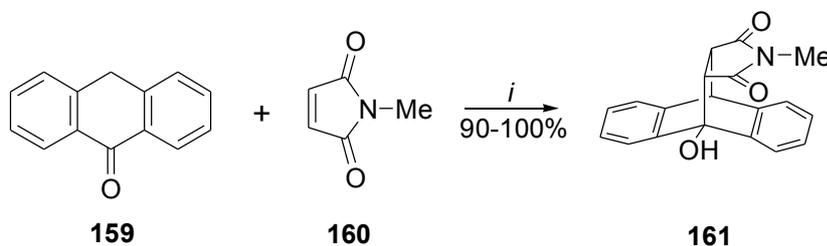
Abb. 8.1 Asymmetrische Diethylzinkaddition an Aldehyde von *Wynberg et al.*

Außerdem führten *Sharpless et al.*<sup>139</sup> Optimierungsversuche zur asymmetrischen Dihydroxylierung durch. Im Vergleich zum entsprechenden Chinuclidinderivat wirkt sich die Dihydroseitenkette positiv auf die Bindungsfähigkeit des Chinuclidinstickstoff zum OsO<sub>4</sub> aus.

Den Einfluß von Derivatisierungen an der C9-Position auf die asymmetrische Induktion wurde in der Literatur ebenfalls nur ansatzweise beschrieben. So wurde bisher nur *epi*-Chinin **119** als chiraler Ligand bei der asymmetrischen Dihydroxylierung<sup>39a</sup> und Desymmetrisierung von *meso*-Verbindungen<sup>111b</sup> eingesetzt. Bei beiden Reaktionen wurden nur sehr geringe Enantiomerenüberschüsse beobachtet.

### 8.2.1 Asymmetrische Hetero-Diels-Alder Reaktion

Um Aufschluß über den Einfluß von Derivatisierungen auf die asymmetrische Induktion zu erhalten, wurde die von *Kagan et al.*<sup>19</sup> publizierte basenkatalysierte Hetero-Diels-Alder Reaktion als Testreaktion für einige der in dieser Arbeit dargestellten Derivate der *Cinchona* Alkaloide ausgewählt. Bei der Hetero-Diels-Alder-Reaktion wurde Anthron **159** mit *N*-Methylmaleinimid **160** unter Verwendung katalytischer Mengen von chiralen Basen umgesetzt. Die besten Ergebnisse wurden bei Verwenden der *Cinchona* Alkaloide als chirale Basen erhalten, wobei Chinidin bei -50°C in CHCl<sub>3</sub> den höchsten Enantiomerenüberschuß lieferte (siehe Tab. 8).



Bedingungen: i) Anthron, *N*-Methylmaleinimid, CHCl<sub>3</sub>, chirale Base, Ausbeute: 90-100 %.

Abb. 8.2 basenkatalysierte Hetero-Diels-Alder-Reaktion von *Kagan et al.*

<sup>139</sup> H. C. Kolb, P. G. Andersson, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1278.

Nr.	Chirale Base [mol %]	T [°C]	$[\alpha]_D$	ee [%]	Konfiguration	
1	Chinidin <b>2</b>	10	25	+25.5	35.5	<i>R</i>
2	Chinidin <b>2</b>	1	0	+31.5	44	<i>R</i>
<b>3</b>	<b>Chinidin 2</b>	<b>10</b>	<b>-50</b>	<b>+43.5</b>	<b>61</b>	<b><i>R</i></b>
4	Chinin <b>1</b>	10	25	-19	26	<i>S</i>
5	Chinin <b>1</b>	10	0	-23	32	<i>S</i>

Tabelle 8

Bei der Reaktion bildet sich zwischen dem Chinuclidinstickstoff und Anthron **160** ein Ionenpaar. Für die asymmetrische Induktion wird die Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Carbonylsauerstoff des *N*-Methylmaleinimids **161** und der Hydroxygruppe des *Cinchona* Alkaloids als entscheidend angesehen. Der Enantiomerenüberschuß zeigt die zuvor beschriebene Lösungsmittel- und Temperaturabhängigkeit, da die höchsten Enantiomerenüberschüsse in unpolaren Lösungsmitteln und bei tiefen Temperaturen erhalten wurden. Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit dem von *Baiker et al.* formulierten entscheidenden Einfluß der *anti,offen*-Konformation auf die asymmetrische Induktion (siehe Kapitel 8.1).

### 8.3.1 Anwendung in der asymmetrischen Hetero-Diels-Alder Reaktion

Bei den folgenden Reaktionen sollte der Einfluß der Derivatisierung an der Vinylseitenkette und an C9 auf den Enantiomerenüberschuß untersucht werden. Um eine gute Vergleichbarkeit zu erzielen, wurden die Reaktionen einheitlich bei 0 °C oder Raumtemperatur durchgeführt (siehe Tab. 9).

Nr.	Chirale Base	T [°C]	t [h]	$[\alpha]_D$	ee [%]	Konfig.
6	Chinin <b>1</b>	0	1	-19.9	28	<i>S</i>
7	Dehydrochinin <b>27</b>	0	1.5	-17.7	25	<i>S</i>
8	Dehydrochinin <b>27</b>	25	1	-12.8	18	<i>S</i>
9	Phenyldehydrochinin <b>36</b>	25	1	-14.1	20	<i>S</i>
10	bromiertes Dehydrochinin <b>39</b>	25	1	-13.8	19	<i>S</i>
<b>11</b>	<b>iodiertes Dehydrochinin 41</b>	<b>25</b>	<b>1</b>	<b>-15.5</b>	<b>22</b>	<b><i>S</i></b>
12	Dihydrochinin <b>26</b>	25	1	-2.5	3.5	<i>S</i>
13	Chininrubanon <b>93</b>	25	3	-12.5	17.5	<i>S</i>
14	<i>epi</i> -Chinin <b>119</b>	0	6	+6.8	9.5	<i>R</i>
15	<i>epi</i> -Chininamin <b>120</b>	0	5	+4.5	6.5	<i>R</i>
16	QCI <b>21</b>	0	10 min.	-1.3	2	<i>S</i>

Tabelle 9

Im Vergleich zum Chinin (Nr. 6) ergaben Dehydrochinin (Nr. 7 und 8) und Rubanon (Nr. 13) einen etwas geringeren Enantiomerenüberschuß, während der von Dihydrochinin (Nr. 12) auffällig niedrig war. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den Resultaten von *Wynberg et al.* bei der asymmetrischen Addition von Et<sub>2</sub>Zn an Aldehyde (siehe Kapitel 8.2). Eine Substitution des Dehydrochinins scheint sich positiv auf den Enantiomerenüberschuß auszuwirken. So

ergab das iodierter Dehydrochinin (Nr. 11) den höchsten Enantiomerenüberschuß aller eingesetzten Derivate bei Raumtemperatur.

Um den möglichen Einfluß der *anti*, *offen*-Konformation zu untersuchen, wurden die H8-H9-Kopplungskonstanten für Chinin **1**, Dihydrochinin **26** und Dehydrochinin **27** bestimmt und die Populationen der *offen*-Konformation extrapoliert (siehe Tabelle 10). Im Gegensatz zu den Ergebnissen von *Baiker et al.* konnte kein Zusammenhang zwischen der Population der *anti*, *offen*-Konformation und dem erhaltenen Enantiomerenüberschuß festgestellt werden.

Derivat	$J_{H8-H9}$ [Hz] <sup>a</sup>	<i>offen</i> -Konformation [%]	ee[%] <sup>b</sup>
Chinin <b>1</b>	4.3	67	28
Dihydrochinin <b>26</b>	4.6	63	3.5
Dehydrochinin <b>27</b>	4.9	59	25

<sup>a</sup> Da zum Zeitpunkt der NMR-Messungen das CDCl<sub>3</sub> Säurespuren enthielt und so die Konformationsanalyse verfälscht worden wäre, wurden die Messungen in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durchgeführt. <sup>b</sup> siehe Tabelle 9

Tabelle 10

Um den möglichen Einfluß der Vertwistung des Bicyclus auf die asymmetrische Induktion zu untersuchen, wurden die Bindungswinkel von Dihydrochinin **26**, Chininrubanon **93** und dem bromierten Dehydrochinin **39** verglichen (siehe Tabelle 11). Die Ergebnisse deuten an, daß die Vertwistung des Chinuclidinrings nur einen sehr geringen Einfluß auf die asymmetrische Induktion haben kann.

Verbindung	Winkel			ee [%] <sup>a</sup>
	N1-C8-C7-C4	N1-C2-C3-C4	N1-C6-C5-C4	
Dihydrochinin <b>26</b>	-20°	-10°	-15°	3.5
Chininrubanon <b>93</b>	-15.6°	-6.2°	-6.9°	17.5
Chininalkinbromid <b>93</b>	+8.2	+14.5°	+12.5°	19

<sup>a</sup> siehe Tabelle 9

Tabelle 11

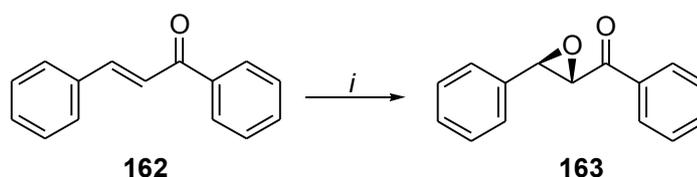
Um den Einfluß der Derivatisierung der C9-Position auf die asymmetrische Induktion zu untersuchen, wurden QCI **21**, *epi*-Chinin **119** und *epi*-Chininamin **120** in die Hetero-Diels-Alder Reaktion eingesetzt. Die asymmetrische Induktion ist bei *epi*-Chinin **119** (Nr. 14) und *epi*-Chininamin **120** (Nr. 15) sehr gering und interessanterweise ändert sich die Konfiguration des Produkts **161** von *S* zu *R*. Verwendung von QCI (Nr. 16) führte zwar quantitativ, aber nur noch mit minimalen Enantiomerenüberschuß zum Produkt **161**. Die Reaktion verlief ähnlich schnell wie mit Triethylamin, welches zum racemischen Produkt führt.

Die Ursache für die niedrigen Enantiomerenüberschüsse bei Verwendung der *epi*-Verbindungen liegt wahrscheinlich in der Konformation begründet. *epi*-Chinin **119** liegt zu über 90% in der *syn*, *offen*-Konformation vor (siehe Kapitel 6.5.1), d. h. es findet zwar eine räumliche Fixierung der Alkoholfunktion statt, die dadurch veränderte Konformation scheint

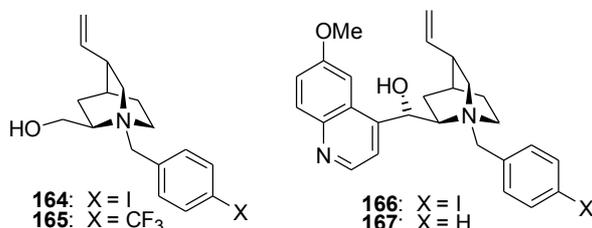
aber nicht vorteilhaft für die asymmetrische Induktion zu sein. Bei der *anti*, *offen*-Konformation des Chinins **1** schirmt der Chinolinring durch seinen sterischen Anspruch eine Seite des Chinuclidinstickstoffs ab (siehe Kapitel 3.1). Diese Seitendifferenzierung sorgt für eine chirale Umgebung und könnte so die beobachteten Enantiomerenüberschüsse erklären. Bei der *syn*, *offen*-Konformation des *epi*-Chinins **119** ist der Chinolinring vom Chinuclidinstickstoff weggedreht. Dadurch findet keine Seitendifferenzierung vor dem Chinuclidinstickstoff statt, d. h. die Umgebung um den Chinuclidinstickstoff ist nicht mehr chiral.

Aufgrund des geringen Enantiomerenüberschusses bei Verwenden von QCI **21** läßt sich ableiten, das zum einen die räumliche Fixierung der Alkoholfunktion als auch eine Seitendifferenzierung wie sie durch den Chinolinring ausgeübt wird, von entscheidender Bedeutung sind. Dies untermauert die zuvor angestellten Überlegungen.

Während dieser Arbeit ist ein weiteres Beispiel für die geringe asymmetrische Induktion bei Verwenden eines QCD-Derivats von *Shioiri et al.*<sup>140</sup> publiziert worden. Dabei wurden die quarternisierten QCD-Derivate **164** und **165** als Phasentransfer-Katalysatoren bei der asymmetrischen Epoxidierung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons **162** eingesetzt. Die Enantiomerenüberschüsse waren gering bis nicht vorhanden (siehe Tab. 11, Nr 1 und 2). Durch Verwendung eines von Chinidin ausgehenden Katalysators **166** konnten hingegen gute Enantiomerenüberschüsse erreicht werden. Interessanterweise gibt der sehr ähnliche Katalysator **167** nur einen minimalen Enantiomerenüberschuß. Dies verdeutlicht, daß kleinste Änderungen bei Derivaten der *Cinchona* Alkaloide große Auswirkungen auf die asymmetrische Induktion haben.



Bedingungen: i) Katalysator (5 mol %), LiOH, 30 %ige H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Dibutylether, 4 °C.



Nr.	Kat.	X	t [h]	Ausb. [%]	ee [%]
1	164	I	- <sup>a</sup>	72	2
2	165	CF <sub>3</sub>	- <sup>a</sup>	61	0
3	166	I	37	97	84
4	167	H	74	72	1

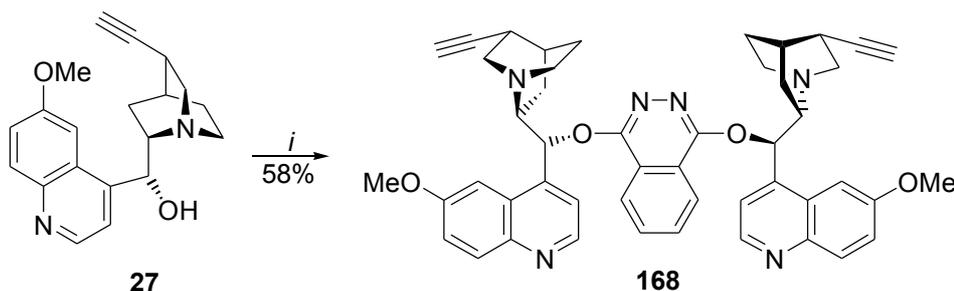
<sup>a</sup> Nicht angegeben.

Abb. 8.3 / Tabelle 11 asymmetrische Epoxidierung von *Shioiri et al.*

<sup>140</sup> S. Arai, H. Tsuge, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7563.

## 8.4 Anwendung bei der Asymmetrischen Dihydroxylierung

Aus den Ergebnissen der Hetero-Diels-Alder-Reaktion ergeben sich wichtige Konsequenzen für das Ligandendesign. Die asymmetrische Dihydroxylierung nach *Sharpless* wurde bereits in der Einleitung beschrieben, da sie eine der wichtigsten Reaktionen der modernen Organischen Chemie ist (siehe Kapitel 1.2). Da Dehydrochinin **27** bei der Hetero-Diels-Alder-Reaktion wesentlich bessere Enantiomerenüberschüsse als Dihydrochinin **26** gab, wurde der modifizierte *Sharpless*-Ligand **168** ausgehend vom Dehydrochinin **27** dargestellt.



Bedingungen: i) 3,6-Dichlorphthalazin, KOH, Toluol, Rückfluß, 7 h, 58 %.

Abb.8.4: AD-Ligand ausgehend vom Dehydrochinin **27**

Dieser Ligand wird zur Zeit im Arbeitskreis von *H. M. R. Hoffmann* bei der Anwendung in der asymmetrischen Dihydroxy- und Aminohydroxylierung untersucht.<sup>52</sup>

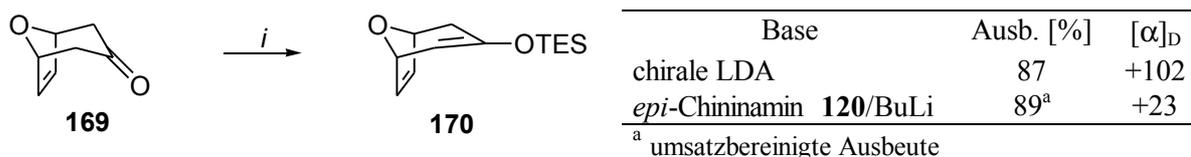
## 8.5 Asymmetrische Deprotonierung

Chirale Basen spielen bei der asymmetrischen Deprotonierung eine wichtige Rolle. Diese können zur Desymmetrisierung von *meso*-Verbindungen genutzt werden.<sup>141</sup> In der Literatur werden dazu häufig chirale 1,2-Diamine verwendet, da bei der Deprotonierung mit BuLi das Lithiumkation in einem günstigen 5-Ring chelatisiert wird. Eine solche Desymmetrisierung wurde im Arbeitskreis von *H.M.R. Hoffmann* am *meso*-Keton **169** mit chiraler LDA durchgeführt.<sup>142</sup> Um die zuvor angestellten Überlegungen zu untermauern, wurde die Desymmetrisierung des *meso*-Ketons **169** von *R. Dunkel*<sup>143</sup> unter Verwendung des *epi*-Chininamins **120** durchgeführt.

<sup>141</sup> T. Oriyama, K. Imai, T. Sano, T. Hosoya, *Tetrahedron lett.* **1998**, *39*, 3529.

<sup>142</sup> I. Rose, *Dissertation*, Universität Hannover, **1997**.

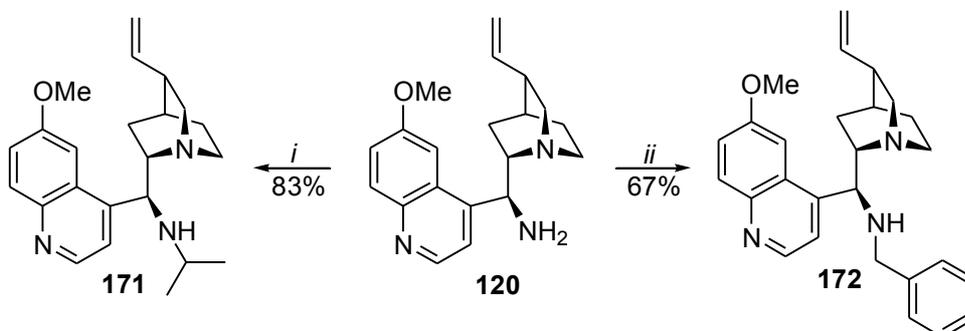
<sup>143</sup> R. Dunkel, *Dissertation in Vorbereitung*, Universität Hannover.



Bedingungen: Base, TESCl, THF, -78 °C.

Abb. 8.5: Desymmetrisierung des *meso*-Ketons **169**

Der geringe Drehwert des Silylenoethers **170** deutet auf den entscheidenden Einfluß der Konformation bei der asymmetrischen Induktion hin. Eine Seitendifferenzierung, die bei der *anti*, *offen*-Konformation durch den Chinolinring bedingt wird, kann beim *epi*-Chininamin **120** durch Einführung sterisch anspruchsvoller Substituenten am C9-Amin imitiert werden. Daher wurde *epi*-Chininamin **120** mit Aceton und Benzaldehyd reaktiv aminiert.



Bedingungen: i) Aceton, NaBH<sub>4</sub>, Eisessig, RT, 3 h, 83 %; ii) a) Benzaldehyd, NaBH<sub>3</sub>CN, ZnCl<sub>2</sub>, MeOH, RT, 20 h, 67 %.

Abb. 8.6: Reduktive Aminierung vom *epi*-Chininamin **120**

Weitere Untersuchungen zur asymmetrischen Deprotonierung werden zur Zeit im Arbeitskreis von H. M. R. Hoffmann durchgeführt.<sup>105</sup>

## 9 Zusammenfassung und Ausblick

Die *Cinchona* Alkaloide sind aufgrund ihrer Anwendungsbreite in der Pharmakologie und der asymmetrischen Katalyse die kommerziell bedeutendsten Alkaloide. Obwohl die *Cinchona* Alkaloide sehr häufig als chirale Liganden eingesetzt werden, gibt es nur vergleichsweise wenig Literatur zur Derivatisierung, der größtenteils bis 1960 publiziert wurde. In dieser Arbeit wurden Derivatisierungen unter dem Aspekt der modernen Organischen Chemie untersucht. Ein Schwerpunkt wurde auf die Konformationsanalyse der *Cinchona* Alkaloide gelegt, da diese nicht nur von erheblichem Interesse bei der Aufklärung katalytischer Prozesse oder in Hinblick auf die biologische Aktivität, sondern auch essentiell für das Verständnis der Chemie der *Cinchona* Alkaloide ist.

Es wurden Methoden zur diastereoselektiven Derivatisierung der beiden wichtigsten Funktionalitäten der *Cinchona* Alkaloide - der Vinylseitenkette an C3 und der Alkoholfunktion an C9 - aufgezeigt. Durch die effiziente Synthese des Dehydrochinins **27** konnte ein funktionalisierbarer Baustein für die Anwendung durch *cross-coupling*-Reaktionen in der kombinatorischen Chemie dargestellt werden. Das Potential wurde anhand zweier Pd-katalysierter *Sonogashira*-Reaktionen gezeigt. Ausgehend von halogenierten Dehydrochininen konnte ein weiterer *cross-coupling*-Vorläufer, das (*Z*)-Vinyljodid **42**, dargestellt werden. Exemplarisch wurden eine weitere *Sonogashira*- und *Heck*-Kupplung durchgeführt. Zur weiteren Funktionalisierung wurde eine Dihydroxylierung der geschützten Chinine durchgeführt. Die angestrebte asymmetrische Dihydroxylierung nach *Sharpless* mit dem AD-Mix  $\alpha$  und  $\beta$  führten zu keiner asymmetrischen Induktion. Die diastereomeren Diole konnten durch Tosylierung des primären Alkohols des Acetat-geschützten Chinins **48** getrennt werden. Ausgehend vom monotosylierten Diol **50** wurden sowohl das diastereomerenreine Epoxid **52** als auch der diastereomereine  $\beta$ -Aminoalkohol **55** dargestellt. Anschließend wurde die Vinylseitenkette schrittweise oxidativ abgebaut. Die Diolsplaltung zum Aldehyd **56** konnte ohne Epimerisierung an C3 durchgeführt werden und ermöglichte die Synthese des 7-Ring-Azaglycosids **59** aus Chinidin. Ausgehend von den geschützten epimerenreinen Aldehyden wurden exemplarisch eine Wittig-Reaktion und eine reduktive Aminierung durchgeführt. Durch Reduktion der epimeren geschützten Aldehyde wurden die Alkohole anschließend zu den entsprechenden Mesylaten bzw. Tosylaten umgesetzt. Im Gegensatz zu den Mesylaten konnten die epimeren Tosylate **70** und **71** säulenchromatographisch getrennt werden. Im Gegensatz zu der einzigen, sehr aufwendigen Synthese des (3*S*)-Chinins<sup>80</sup> bietet das (3*S*)-Tosylat **71** einen einfachen Zugang zu einer Vielzahl von Derivaten mit unnatürlicher (3*S*)-Konfiguration. Eine Oxidation des geschützten Aldehyds mit anschließender Veresterung lieferte die ebenfalls trennbaren epimeren Ester **84** und **85**. Eine alternative Darstellung des natürlich konfigurierten (3*R*)-Esters ist die Oxidation des Chinins mit  $\text{KMnO}_4$  in schwefelsaurer Lösung mit anschließender Veresterung. Der vollständige Abbau der Vinylseitenkette führte in einer 6-stufigen Synthese in 54 % Ausbeute zum Rubanon **93**. Die in dieser Arbeit erarbeiteten Methoden sind von besonderer Bedeutung, da sie auf die von den

*Cinchona* Alkaloiden abgeleiteten  $\beta$ -Aminoalkohole QCI **21** und QCD **22** übertragen werden können bzw. bereits übertragen wurden.<sup>79</sup>

Einen weiteren Schwerpunkt bildeten die in der Literatur als schwierig beschriebenen Derivatisierungen an der Alkoholfunktion an C9. In Hinblick auf die von *Rabe et al.*<sup>91</sup> 1941 untersuchte Hetero-*Cinchona* Umlagerung wurden die *epi*-Halogenverbindungen an C9 dargestellt. Die Struktur der Hetero-Basen als auch der Mechanismus wurden lange Zeit kontrovers diskutiert, aber nie eindeutig geklärt. *epi*-Chininchlorid **103** und *epi*-Chininbromid **104** wurden unter denselben Reaktionsbedingungen umgesetzt. Der durch Röntgenstruktur bestimmte Hetero-Chininmethylether **105** steht nicht in Übereinstimmung mit den publizierten Strukturen. Der für die Hetero-*Cinchona* Umlagerung über ein Aziridinium-Ion postulierte Mechanismus konnte nicht bestätigt werden. Es gibt keinen Hinweis auf eine Selbstquarternisierung, wenn die Alkoholfunktion des Chinins in eine Fluchtgruppe umgewandelt wird. Es ist daher anzunehmen, daß es sich um eine nukleophile Verschiebung unter Ausbildung eines gespannten, nicht planaren Iminium-Ions handelt. Der Chinuclidinring ist bei *epi*-Chininchlorid **103** und *epi*-Chininbromid **104** für *Cinchona* Alkaloide gering vertwistet. Die daraus resultierende erhöhte Ringspannung kann bei der Umlagerung abgebaut werden, da ein [3.2.2]-Azabicyclus weniger stark als ein [2.2.2]-Azabicyclus vertwistet ist und erklärt somit zum Teil die Triebkraft der Reaktion. Der Mechanismus wurde auch durch die analoge Reaktion des *epi*-Chinidinchlorids **111** zum Hetero-Chinidinmethylether **112** durch Röntgenstrukturanalyse untermauert. Entsprechend verlief die Umlagerung zum Hetero-Chininbenzoat **115**. Durch Verwenden weiterer Nukleophile bzw. durch Funktionalisieren der dargestellten Hetero-Basen **111**, **112** und **115** sollte eine breite Derivatisierung dieser neuen Leitstruktur möglich sein. Aus den Ergebnissen der Hetero-*Cinchona* Umlagerung läßt sich ableiten, daß das Curtin-Hammett-Prinzip in diesem Fall nicht anwendbar ist. Trotz der hohen Reaktionstemperaturen scheinen die im Grundzustand festgestellten Konformationen entscheidend für den Ablauf der Reaktion zu sein.

Eine weitere Solvolyse, deren Mechanismus und Anwendungsbreite noch ungeklärt ist, ist die 1936 von *Susko et al.*<sup>111a</sup> beschriebene Hydrolyse des Chinintosylats **118** zum *epi*-Chinin **119**. Durch Verwenden des Chininmesylats **122** anstelle des Chinintosylats **118** konnte die Gesamtausbeute zur Darstellung des *epi*-Chinins **119** von 37 auf 70 % gesteigert werden. Dabei handelt es sich um eine *Hydrolyse an einem sekundären Kohlenstoffzentrum unter vollständiger Inversion der Konfiguration*. Unter denselben Reaktionsbedingungen konnte aus *epi*-Chininmesylat **123** bzw. *epi*-Chininbromid **104** ebenfalls *epi*-Chinin **119** erhalten werden. Es handelt sich dabei um eine *Hydrolyse an einem sekundären Kohlenstoffzentrum unter vollständiger Retention der Konfiguration*. Die beschriebenen Hydrolysen mit derartiger Stereokontrolle sind einzigartig und noch nie in der Literatur beschrieben worden und deuten auf das besondere chemische Verhalten der *Cinchona* Alkaloide hin. Die Ursache für die unterschiedlichen Reaktionsverläufe liegt wahrscheinlich in der Konformation begründet. Beim Chininmesylat **122** ist die *anti*, *geschlossen*-Konformation sehr stark populiert. Bei der

Ionisierung liegt das entstehende Carbokation orthogonal verdrillt zu den  $\pi$ -Orbitalen des Chinolinrings und kann nicht stabilisiert werden und reagiert  $S_N2$ -artig unter vollständiger Inversion der Konfiguration zum *epi*-Chinin **119**. Im Gegensatz dazu liegen sowohl *epi*-Chininmesylat **123** als auch *epi*-Chininbromid **104** in der *syn*, *offen*-Konformation vor. Dabei kann das entstehende Carbokation durch Delokalisierung mit den  $\pi$ -Orbitalen des Chinolinrings stabilisiert werden. Der nukleophile Angriff des Wassers auf das planare Carbokation zeigt dabei eine  $\pi$ -faciale Selektivität und wird möglicherweise durch Wasserstoffbrückenbindungen des Wassers zum Chinuclidinstickstoff begünstigt. Entsprechende Versuche am Chinidin **2** untermauern die angestellten Überlegungen.

Die Ergebnisse der *epi*-Chinin- und *epi*-Chinidinsynthese deuteten an, daß das Mesylat eine geeignete Fluchtgruppe für Funktionalisierungen an C9 sein könnte. Umsetzung des Chininmesylats **122** mit Thiokresol, Kaliumdiphenylphosphid und Natriumazid gaben die entsprechenden *epi*-Verbindungen in guten Ausbeuten. Die Verwendung des Chinintosylats **118** führte zu geringeren Ausbeuten. Mit dieser Methode ist erstmals eine breite, diastereoselektive Funktionalisierung an C9 zu den *epi*-Verbindungen möglich. Optimierungsversuche zur  $S_N2$ -Reaktion durch Schützen des stark basischen Chinuclidinstickstoffs führten jeweils zu Zersetzung. Dies kann möglicherweise auf die für *Cinchona* Alkaloide charakteristische Chinotoxinspaltung zurückgeführt werden. *epi*-Chininmesylat **123** ermöglichte erstmals die Funktionalisierung über  $S_N2$ -Reaktionen zu Derivaten mit natürlicher (*9R*)-Konfiguration. Diese Methode kann auch zur diastereoselektiven Funktionalisierung auf Derivate der Vinylseitenkette übertragen werden. Exemplarisch wurde in 5 Stufen das natürlich konfigurierte (*9R*)-Dihydrochininamin **137** dargestellt. Wurden statt *epi*-Chininmesylat **123** bei der  $S_N2$ -Reaktionen mit Thiokresolat *epi*-Chininchlorid **103** oder *epi*-Chininbromid **104** benutzt, konnte neben dem natürlich konfigurierten Chininthiokresoether **138** ( $S_N2$ -Produkt) auch das Enamin **142** (Eliminierungsprodukt) isoliert werden. Eliminierungen, die von starken Nucleophilen wie z.B. Thiolat induziert werden, gelten nach *Winstein* und *Parker* als Musterbeispiel für E2C-Eliminierungen. Die für E2-Eliminierungen notwendige *syn*- bzw. *anti*-periplanare Anordnung kann bei *epi*-Chininchlorid **103** oder *epi*-Chininbromid **104** nicht eingenommen werden. Diese Ergebnisse stehen damit in Widerspruch zum *Winstein-Parker*-Modell.<sup>123</sup> Die  $S_N2$  Reaktion des *epi*-Chininbromids **104** mit  $\text{NaN}_3$  führte nur in minimaler Ausbeute zum natürlich konfigurierten (*9R*)-Chininazid **133**. Dies ist auf die Instabilität des *epi*-Chininbromids **104** unter den Reaktionsbedingungen zurückzuführen, da bereits das alleinige Erhitzen zur vollständigen Zersetzung führte.

Da *Baiker et al.*<sup>137</sup> einen direkten Zusammenhang zwischen der asymmetrischen Induktion und der Population der *anti*, *offen*-Konformation bei der enantioselektiven heterogenen Hydrierung feststellte, wurde von den wichtigsten dargestellten Derivaten die bevorzugte Konformation durch NOE-Spektroskopie und Röntgenstrukturanalysen bestimmt.

<i>epi</i> -Konfiguration	Konformation	natürliche Konfiguration	Konformation
<i>epi</i> -Chinin <b>119</b>	<i>syn, offen</i>	Chinin <b>1</b>	<i>anti, offen</i>
<i>epi</i> -Chininamin <b>120</b>	<i>syn, offen</i>	Chininamin <b>136</b>	<i>anti, geschlossen</i>
<i>epi</i> -Chininmesylat <b>123</b>	<i>syn, offen</i>	Chininmesylat <b>122</b>	<i>anti, geschlossen</i>
<i>epi</i> -Chininthioether <b>127</b>	<i>syn, offen</i>	Chininthioether <b>138</b>	<i>anti, geschlossen</i>
<i>epi</i> -Chininchlorid <b>103</b>	<i>syn, offen</i>	Dehydrochininbromid <b>39</b>	<i>anti, offen</i>
<i>epi</i> -Chininbromid <b>104</b>	<i>syn, offen</i>	Chininrubanon <b>93</b>	<i>anti, offen</i>

Während bei den *epi*-Cinchona Alkaloiden die *syn, offen*-Konformation bevorzugt ist, liegen alle Chininderivate mit einer Hydroxygruppe an C9 in der *anti, offen*-Konformation vor. Eine Derivatisierung an C9 führt zu einer Stabilisierung der *anti, geschlossen*-Konformation. Die von Sharpless *et al.*<sup>39a</sup> publizierte *syn, offen*-Konformation I des *epi*-Chinins **119** konnte nicht bestätigt werden. Die in dieser Arbeit festgestellte *syn, offen*-Konformation II ist in Übereinstimmung mit Röntgenstrukturen des *epi*-Chininchlorids **103**, *epi*-Chininbromids **104** und *epi*-Chininmesylats **123**.

Um Aufschluß über den Einfluß von Derivatisierungen auf die asymmetrische Induktion zu erhalten, wurde eine basenkatalysierte Hetero-Diels-Alder Reaktion<sup>19</sup> als Testsystem für einige der in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen ausgewählt. Während der Enantiomerenüberschuß bei *epi*-Chininderivaten und QCI **21** sehr gering war, zeigte das iodierter Dehydrochinin **41** den höchsten Enantiomerenüberschuß aller eingesetzten Verbindungen. Aus den Ergebnissen der Hetero-Diels-Alder Reaktion ergaben sich wichtige Konsequenzen für das Design von Liganden. Da Dihydrochinin **26** einen im Vergleich zum Dehydrochinin **27** sehr geringen Enantiomerenüberschuß lieferte, wurde ausgehend vom Dehydrochinin **27** der Ligand **168** für die asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless entwickelt und wird zur Zeit im Arbeitskreis von H. M. R. Hoffmann untersucht.

In Hinblick auf die Bedeutung von unnatürlichen Aminosäuren in der medizinischen Forschung, wurde eine Oxidation des primären Alkohols von QCI **21** durchgeführt.<sup>79</sup> Die Oxidation war aber nur mit Jones-Reagenz erfolgreich, und der entsprechende QCI-Ester **152** konnte in mäßigen Ausbeuten isoliert werden. Das strukturell sehr ähnliche 2-Hydroxymethylchinuclidin **153** zeigt ebenfalls diese ausgeprägte Reaktionsträgheit. Wegen der großen Bedeutung chiraler Diamine wurde das QCI-Dihydroamin **158** über eine Mitsunobu-Reaktion dargestellt.

## 10 Experimenteller Teil

### 10.1 Allgemeine Bemerkungen

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektren** wurden mit den Geräten WP 200 SY, AM 400 und AM 500 der Firma Bruker gemessen. Die Messungen erfolgten bei Raumtemperatur mit Trimethylsilan (TMS) als internem Standard. Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  sind in ppm, die Kopplungskonstanten  $J$  in Hertz (Hz) angegeben. Die Charakterisierung der Signale erfolgt mit Angaben ihrer Multiplizität (s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, b = breites Signal).

**<sup>13</sup>C-NMR-Spektren** wurden mit den o. g. Geräten bei 50.32 MHz bzw. 100.61 MHz mit TMS als internem Standard in CDCl<sub>3</sub> bei Raumtemperatur gemessen. Die Spektren wurden entweder als DEPT oder APT (primäre und tertiäre C-Atome mit (-), sekundäre und quartäre C-Atome mit (+) bezeichnet) aufgenommen.

**Infrarotspektren (IR)** wurden in Chloroform mit dem Elektrophotometer 580 oder einem FT-Spektralphotometer 1710 der Firma Perkin Elmer aufgenommen. Die unterschiedlichen Aufnahmetechniken sind gekennzeichnet durch: CHCl<sub>3</sub> = Lösung in Chloroform, KBr = KBr-Preßling, Kap.-Film = Kapilarfilm. Die Lagen der charakteristischen Banden sind in Wellenzahlen [cm<sup>-1</sup>] angegeben, ihre Intensitäten und Formen sind wie folgt abgekürzt: s = stark, m = mittel, w = schwach (weak), b = breit, sh = Schulter.

**Massenspektren (MS, MS-FAB, HR-MS)** wurden mit den Geräten Finnigan MAT 312 oder VG Autospec bei einem Ionisierungspotential von 70 eV aufgenommen. Die Meßtemperatur und die relativen Intensitäten (in Prozent zum Basispeak) sind jeweils angegeben.

**Elementaranalysen (EA)** wurden mit dem Gerät CHN-Rapid der Firma Heräus durchgeführt.

**Drehwerte** ( $[\alpha]$ ) wurden mit dem Polarimeter Perkin Elmer 341 gemessen. Die benutzte Wellenlänge, die Temperatur, das Lösungsmittel und die Konzentration (in 10 mg/ml) der Meßsubstanz sind angegeben.

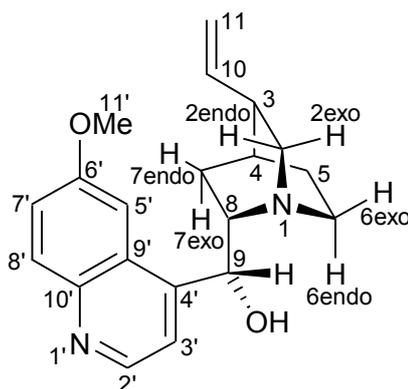
**Schmelzpunkte** (Smp.) wurden mit einer Büchi-Apparatur nach Dr. Tottoli bestimmt und nicht korrigiert.

**Säulenchromatographie** mit Kieselgel der Firma T. J. Baker, Korngröße 0.04-0.06 mm, erfolgte mit leichtem Überdruck.

**Analytische Dünnschichtchromatographie (DC)** erfolgte unter Verwendung von Fertigfolien 60F-254 der Schichtdicke 0.25 mm der Firma Merck.

**Lösungsmittel** wurden destilliert und sofern erforderlich getrocknet.<sup>144</sup> Tetrahydrofuran (THF) und Diethylether (Et<sub>2</sub>O) wurden frisch über Natrium/Benzophenon und Dichlormethan (DCM) über Calciumhydrid destilliert. Alle Reaktionen, die unter Verwendung von absoluten (abs.) Lösungsmitteln verliefen, wurden in sorgfältig ausgeheizten Glasgeräten unter Inertgasatmosphäre (Stickstoff) durchgeführt.

**Nomenklatur und Numerierung** erfolgte nach *Rabe* und wird am Beispiel des Chinins exemplarisch angegeben. Die mit „endo“ und „exo“ differenzierten Wasserstoffatome sind für die Diskussion der NOE-Effekte wichtig.

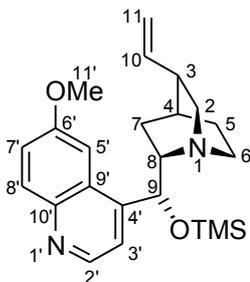


<sup>144</sup> Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> Ed., Pergamon Press, Oxford, 1988

## 10.2 Versuchsbeschreibungen

### 10.2.1 Versuche zu Kapitel 3

#### (1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*R*)-9-Trimethylsilyloxy-6'-methoxy-cinchonan 24



Chinin **1** (250 mg, 0.77 mmol) wurde in 2 ml Acetonitril gelöst, mit TMSCl (245  $\mu$ l, 1.93 mmol) und Triethylamin (0.27 ml, 1.93 mmol) versetzt und 10 h zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 274 mg (0.69 mmol) farbloser wachsartiger Feststoff, 90 %.

Aufgrund der Koaleszenz treten H-5', H-3', H-2', H-9 und H-8 im <sup>1</sup>H-NMR als breite Banden auf, im <sup>13</sup>C-NMR sind zusätzlich C-6', C-7 und C-6 klein und verbreitert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.66 (bs, 1H, H-2'); 7.97 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz, H-8'); 7.45 (bs, 1H, H-3'); 7.30 (dd, 1H,  $J = 2.6$  Hz,  $J = 9.3$  Hz, H-7'); 7.20 (bs, 1H, H-5'); 5.70-5.54 (m, 2H, H-10, H-9); 4.87-4.73 (m, 2H, H-11); 3.89 (s, 3H, H-11'); 3.49-3.37 (m, 1H, H-6<sub>endo</sub>); 3.08-2.97 (m, 1H, H-2<sub>exo</sub>); 2.96-2.86 (m, 1H, H-8); 2.68-2.52 (m, 2H, H-6<sub>exo</sub>, H-2<sub>endo</sub>); 2.21-2.13 (m, 1H, H-3); 1.84-1.60 (m, 3H, H-7<sub>exo</sub>, H-5<sub>endo</sub>, H-4); 1.46-1.38 (m, 1H, H-5<sub>exo</sub>); 1.33-1.20 (m, 1H, H-7<sub>endo</sub>); 0.00 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**NOE:**

H-3' eingestr.: H-2' (20.7 %), H-7<sub>exo</sub> (2.7%); H-5' eingestr.: H-9 (14.1 %), H-11' (14.8 %), H-8 (5.1 %); H-9 eingestr.: H-5' (5.1%), H-6<sub>endo</sub> (1.2%), H-8 (1.9%); H-7<sub>exo</sub> eingestr.: H-3' (2.7%), H-9 (2.7%).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

157.76 (C, C-6'); 147.52 (C, C-4'); 147.12 (CH, C-2'); 144.16 (C, C-10'); 141.73 (CH, C-10); 131.53 (CH, C-8'); 126.11 (C, C-9'); 121.46 (CH, C-7'); 118.49 (CH, C-3'); 114.03 (CH<sub>2</sub>, C-11); 100.54 (CH, C-5'); 72.63 (CH, C-9); 60.65 (CH, C-8); 57.27 (CH<sub>2</sub>, C-2); 55.61 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 43.08 (CH<sub>2</sub>, C-6); 39.83 (CH, C-3); 27.76 (CH, C-4); 27.54 (CH<sub>2</sub>, C-5); 20.26 (CH<sub>2</sub>, C-7); 0.00 (CH<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**C-H-COSY:** angefertigt

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

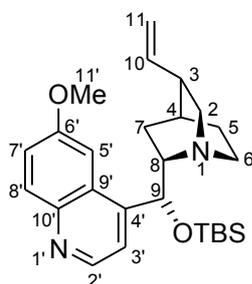
3608 (w); 2946 (s); 2868 (w); 1621 (s); 1592 (w); 1509 (s); 1472 (m); 1432 (w); 1363 (w); 1254 (s); 1112 (m); 1033 (m); 887 (s).

**MS** (80°C):

396 (M<sup>+</sup>, 2.4); 381 (2.5); 261 (7.0); 212 (1.1); 184 (1.8); 172 (1.5); 153 (1.2); 136 (100.0); 84 (28.7).

**HR-MS:**

C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>1</sub> ber.: 396.2233      gef.: 396.2233

**(1S, 3R, 4S, 8S, 9R)-9-tert.-Butyldimethylsilyloxy-6'-methoxy-cinchonan 25**

Chinin **1** (500 mg, 1.54 mmol) wurde in 3 ml Acetonitril unter Stickstoffatmosphäre gelöst, mit TBSCl (302 mg, 2.00 mmol) und Triethylamin (0.30 ml, 2.16 mmol) versetzt und 10 h zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 588 mg (1.34 mmol) farbloser wachsartiger Feststoff, 87 %.

Im NMR sind 2 Konformere im Verhältnis 4:1 nachweisbar; die angegebenen Daten beziehen sich auf das Hauptkonformer.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.76 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, H-2'); 8.04 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz, H-8'); 7.54 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, H-3'); 7.39 (dd, 1H, *J* = 2.4 Hz, *J* = 9.2 Hz, H-7'); 7.35 (bs, 1H, H-5'); 5.64 (ddd, 1H, *J* = 7.7 Hz, *J* = 9.7 Hz, *J* = 17.3 Hz, H-10); 5.04-4.93 (m, 2H, H-11); 4.89 (d, 1H, *J* = 9.8 Hz, H-9); 4.04 (s, 3H, H-11'); 3.49-3.37 (m, 1H, H-8); 3.08-2.97 (m, 1H, H-2<sub>exo</sub>); 2.96-2.86 (m, 1H, H-6<sub>endo</sub>); 2.68-2.52 (m, 2H, H-6<sub>exo</sub>, H-2<sub>endo</sub>); 2.21-2.13 (m, 1H, H-3); 1.84-1.60 (m, 3H, H-7<sub>endo</sub>, H-5<sub>exo</sub>, H-4); 1.46-1.38 (m, 1H, H-5<sub>endo</sub>); 1.33-1.20 (m, 1H, H-7<sub>exo</sub>); 1.17 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.19 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>); -0.31 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

**NOE:**

H-3' eingestr.: H-2' (20.7 %), H-9 (1.5%), H-6<sub>endo</sub> (1.9%); H-5' eingestr.: H-9 (2.1%), H-11' (7.0%), H-6<sub>endo</sub> (2.7%); H-9 eingestr.: H-6<sub>endo</sub> (7.9%), H-8 (1.7%).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

158.43 (C, C-6'); 147.27 (C, C-4'); 147.13 (CH, C-2'); 144.47 (C, C-10'); 140.90 (CH, C-10); 131.85 (CH, C-8'); 126.12 (C, C-9'); 121.47 (CH, C-7'); 118.78 (CH, C-3'); 114.09 (CH<sub>2</sub>, C-11); 100.60 (CH, C-5'); 80.15 (CH, C-9); 60.83 (CH, C-8); 56.15 (CH<sub>2</sub>, C-2); 55.30 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 43.13 (CH<sub>2</sub>, C-6); 39.01 (CH, C-3); 28.22 (CH<sub>2</sub>, C-5); 27.80 (CH, C-4); 25.96 (CH<sub>2</sub>, C-7); 18.02 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); -4.24 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>); -4.89 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

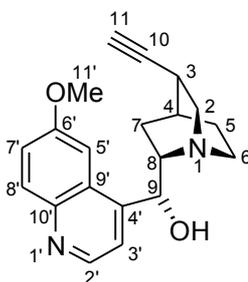
2954 (m); 2860 (w); 1620 (w); 1509 (m); 1472 (w); 1432 (w); 1361 (w); 1264 (s); 1242 (m); 1230 (m); 1108 (w); 1076 (w); 1031 (w); 1005 (w); 839 (m).

**MS** (120°C):

438 (M<sup>+</sup>, 5.7); 423 (2.6); 398 (2.4); 382 (9.3); 330 (1.6); 303 (7.2); 173 (3.2); 136 (39.5); 75 (100.0).

**HR-MS:**

C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>1</sub> ber.: 438.2702      gef.: 438.2700

**10.2.2 Versuche zu Kapitel 4****(1S, 3R, 4S, 8S, 9R)-10,11-Didehydro-6'-methoxy-cinchonan 27**

*optimierte Bedingungen:* Chinin **1** (900 mg, 2.76 mmol) wurde in 15 ml CHCl<sub>3</sub> gelöst, bei 0 °C mit Brom (264 µl, 5.55 mmol) versetzt und 2 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von Triethylamin (0.78 ml, 5.55 mmol) wurde 14 h bei RT gerührt. Anschließend wird ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. zugegeben und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1) und im Vakuum getrocknet. Das erhaltene Produkt wurde mit 5 ml THF versetzt und anschließend KOH (894 mg, 16.0 mmol) und Aliquat 336 (120 µl, 0.27 mmol) zugegeben. Die Reaktion wird 20 h bei RT gerührt. Anschließend wird ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. zugegeben und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 708 mg (2.19 mmol), weißer Feststoff, 83 %

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.50 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz, H-2'); 7.85 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz, H-8'); 7.52 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-3'); 7.22 (dd, 1H,  $J = 2.6$  Hz,  $J = 9.3$  Hz, H-7'); 7.11 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz, H-5'); 5.56 (d, 1H,  $J = 3.3$  Hz, H-9); 3.79 (s, 3H, H-11'); 3.66-3.57 (m, 1H, H-6<sub>endo</sub>); 3.27-3.22 (m, 1H, H-8); 3.17 (dd, 1H,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 13.4$ , H-2<sub>exo</sub>); 2.88-2.82 (m, 1H, H-2<sub>endo</sub>); 2.65-2.58 (m, 1H, H-6<sub>exo</sub>); 2.54-2.50 (m, 1H, H-3); 2.00 (bs, 1H, H-4); 1.93 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz, H-11); 1.89-1.73 (m, 2H, H-7<sub>exo</sub>, H-5<sub>endo</sub>); 1.71-1.64 (m, 1H, H-7<sub>endo</sub>); 1.45-1.37 (m, 1H, H-5<sub>exo</sub>).

**NOE:**

H-3' eingestr.: H-2' (7.6 %), H-7<sub>exo</sub> (2.1%); H-5' eingestr.: H-9 (5.6 %), H-11' (8.5 %); H-8 (3.7 %); H-9 eingestr.: H-5' (8.3 %), H-8 (2.3 %), H-6<sub>endo</sub>; H-8 eingestr.: H-3' (2.2 %), H-5' (3.3 %), H-9 (2.1 %), H-2<sub>endo</sub> (3.6 %), H-7<sub>endo</sub> (4.5 %).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

157.71 (C, C-6'); 148.08 (C, C-4'); 147.12 (CH, C-2'); 143.72 (C, C-10'); 130.93 (CH, C-8'); 126.47 (C, C-9'); 121.60 (CH, C-7'); 118.48 (CH, C-3'); 101.14 (CH, C-5'); 87.38 (C, C-10); 71.03 (CH, C-9); 68.92 (CH, C-11); 59.27 (CH, C-8); 57.73 (CH<sub>2</sub>, C-2); 55.56 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 42.72 (CH<sub>2</sub>, C-6); 27.47 (CH, C-3); 27.07 (CH, C-4); 25.79 (CH<sub>2</sub>, C-5); 21.24 (CH<sub>2</sub>, C-7).

**C-H-COSY:** angefertigt**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

3305 (m); 2955 (m); 2870 (m); 1742 (m); 1622 (m); 1594 (w); 1509 (m); 1475 (w); 1372 (w); 1238 (s); 1030 (m); 851 (w).

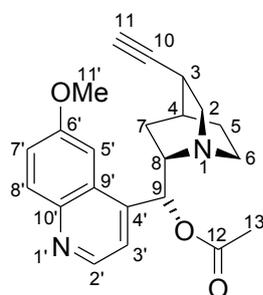
**MS** (240°C):

323 (3.1); 322 (M<sup>+</sup>, 13.0); 307 (1.6); 283 (1.7); 262 (4.0); 215 (1.2); 189 (22.9); 172 (5.2); 160 (5.1); 134 (100.0).

**HR-MS:**C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

ber.: 322.1681

gef.: 322.1682

**(1S, 3R, 4S, 8S, 9R)-9-Acetoxy-10,11-didehydro-6'-methoxy-cinchonan 32**

**27** (1.0 g, 3.10 mmol) wurde in THF (10 ml) gelöst, mit Acetylchlorid (0.40 ml, 5.59 mmol) und Triethylamin (0.87 ml, 6.21 mmol) versetzt und 12 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck

eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 1.029 g (2.82 mmol) weißer Feststoff, 91 %.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.75 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz, H-2'); 8.02 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz, H-8'); 7.45 (d, 1H,  $J = 2.8$  Hz, H-5'); 7.38 (d, 1H,  $J = 4.2$  Hz, H-3'); 7.37 (dd, 1H,  $J = 2.8$  Hz,  $J = 9.3$  Hz, H-7'); 6.49 (d, 1H,  $J = 7.7$  Hz, H-9); 3.95 (s, 3H, H-11'); 3.62-3.56 (m, 1H, H-8); 3.13-3.05 (m, 2H, H-6<sub>endo</sub>, H-2<sub>exo</sub>); 2.82-2.77 (m, 1H, H-2<sub>endo</sub>); 2.64-2.57 (m, 1H, H-6<sub>exo</sub>); 2.52-2.47 (m, 1H, H-3); 2.24-2.15 (m, 1H, H-7<sub>exo</sub>); 2.13 (s, 3H, H-13); 2.07 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz, H-11); 2.03 (bs, 1H, H-4); 1.75-1.67 (m, 1H, H-5<sub>endo</sub>); 1.58-1.51 (m, 1H, H-7<sub>endo</sub>); 1.48-1.39 (m, 1H, H-5<sub>exo</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

170.06 (C, C-12); 157.92 (C, C-6'); 147.39 (CH, C-2'); 144.73 (C, C-4'); 143.56 (C, C-10'); 131.71 (CH, C-8'); 127.10 (C, C-9'); 121.86 (CH, C-7'); 119.08 (CH, C-3'); 101.49 (CH, C-5'); 87.67 (C, C-10); 73.44 (CH, C-9); 68.86 (CH, C-11); 58.54 (CH, C-8); 57.46 (CH<sub>2</sub>, C-2); 55.59 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 41.82 (CH<sub>2</sub>, C-6); 27.42 (CH, C-3); 26.73 (CH, C-4); 26.12 (CH<sub>2</sub>, C-5); 24.67 (CH<sub>2</sub>, C-7); 21.04 (CH<sub>3</sub>, C-13).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

3305 (m); 2955 (s); 2870 (w); 1742 (s); 1623 (m); 1593 (w); 1509 (m); 1475 (m); 1454 (w); 1433 (w); 1372 (m); 1323 (w); 1302 (w); 1238 (s); 1085 (w); 1030 (m); 851 (m); 831 (w).

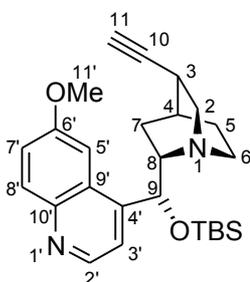
**MS** (120°C):

365 (4.0); 364 (M<sup>+</sup>, 14.2); 349 (1.5); 321 (3.0); 305 (13.6); 290 (1.6); 231 (5.6); 189 (20.3); 188 (20.7); 172 (8.4); 134 (100.0).

**HR-MS:**

C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ber.: 364.1786 gef.: 364.1784

**(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*R*)-9-tert.-Butyldimethylsilyoxy-10,11-didehydro-6'-methoxy-cinchonan**  
**33**



**27** (377 mg, 1.09 mmol) und TBSCl (245 mg, 1.63 mmol) wurden in 1 ml DMF unter Stickstoffatmosphäre gelöst und anschließend mit Triethylamin (0.20 ml, 1.41 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 12 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem

Druck eingengt. Das DMF wurde am Rotationsverdampfer bei maximalem Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 384 mg (0.096 mmol) farbloses hochviskoses Öl, 81 %.

Im NMR sind 2 Konformere im Verhältnis 2.3:1 nachweisbar; die angegebenen Daten beziehen sich auf das Hauptkonformer.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.76/8.65 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-2'); 8.04/8.00 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz, H-8'); 7.55/7.10 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-3'); 7.38/7.34 (dd, 1H,  $J = 2.6$  Hz,  $J = 9.2$  Hz, H-7'); 7.21/7.88 (bs, 1H, H-5'); 5.60/4.79 (bs/d, 1H,  $J = 9.5$  Hz, H-9); 3.96/3.92 (s, 3H, H-11'); 3.47/3.81 (m, 1H, H-8); 3.21-2.86 (m, 2H, H-6<sub>endo</sub>, H-2<sub>exo</sub>); 2.69-2.38 (m, 3H, H-6<sub>exo</sub>, H-3, H-2<sub>endo</sub>); 2.07-1.97 (m, 2H, H-7<sub>exo</sub>, H-4); 1.88 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz, H-11); 1.74-1.36 (m, 3H, H-7<sub>endo</sub>, H-5<sub>endo</sub>, H-5<sub>exo</sub>), 0.98/0.85 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.13/0.11 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>); -0.36/-0.43 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

157.93/156.85 (C, C-6'); 147.44 (CH, C-2'); 147.22 (C, C-4'); 144.37 (C, C-10'); 131.87/131.50 (CH, C-8'); 126.36/127.00 (C, C-9'); 121.50/121.25 (CH, C-7'); 118.79 (CH, C-3'); 100.66/104.36 (CH, C-5'); 88.22/87.79 (C, C-10); 79.78/72.58 (CH, C-9); 60.86 (CH, C-11); 60.37/60.18 (CH, C-8); 58.29/57.30 (CH<sub>2</sub>, C-2); 55.76/55.24 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 42.79/40.77 (CH<sub>2</sub>, C-6); 27.62 (CH, C-3); 27.34/26.39 (CH<sub>2</sub>, C-5); 27.12 (CH, C-4); 26.55/21.51 (CH<sub>2</sub>, C-7); 25.73 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 18.09 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); -4.18 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>); -5.11 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

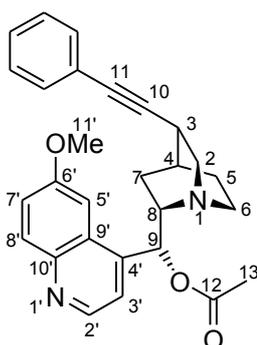
3305 (m); 2955 (s); 2860 (m); 1621 (m); 1509 (m); 1472 (m); 1432 (w); 1362 (w); 1258 (s); 1242 (s); 1230 (m); 1134 (w); 1101 (m); 1074 (w); 1033 (m); 1005 (w); 909 (w); 839 (w).

**MS** (120°C):

436 (M<sup>+</sup>, 80.2); 421 (9.2); 397 (16.3); 379 (84.9); 366 (8.5); 303 (55.6); 290 (4.6); 246 (7.3); 186 (9.4); 173 (14.6); 136 (45.8); 73 (100.0)..

**HR-MS:**

C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>1</sub> ber.: 436.2546      gef.: 436.2546

**(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*R*)-9-Acetoxy-10,11-didehydro-11-phenyl-6'-methoxy-cinchonan 35**

Zu Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13 mg, 0.018 mmol), CuI (7 mg, 0.04 mmol) und Triethylamin (2 ml) wurde Phenyljodid (50 µl, 0.46 mmol) zugegeben. **32** (130 mg, 0.35 mmol) wurde in THF (4 ml) gelöst, zur Reaktionslösung gegeben und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 6:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 135 mg (0.31 mmol) leicht gelblicher Feststoff, 86 %.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.80 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, H-2'); 8.07 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H-8'); 7.50 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz, H-5'); 7.44 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, H-3'); 7.42 (dd, 1H, *J* = 2.6 Hz, *J* = 9.3 Hz, H-7'); 7.36-7.29 (m, 5H, H-Ar); 6.55 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H-9); 3.95 (s, 3H, H-11'); 3.76-3.69 (m, 1H, H-8); 3.23 (dd, 1H, *J* = 10.0 Hz, *J* = 13.6, H-2<sub>exo</sub>); 3.19-3.12 (m, 1H, H-6<sub>endo</sub>); 2.93-2.91 (m, 1H, H-2<sub>endo</sub>); 2.78-2.67 (m, 2H, H-6<sub>exo</sub>, H-3); 2.29-2.22 (m, 1H, H-7<sub>exo</sub>); 2.19 (s, 3H, H-13); 2.17 (bs, 1H, H-4); 1.83-1.76 (m, 1H, H-5<sub>endo</sub>); 1.64-1.51 (m, 2H, H-7<sub>endo</sub>, H-5<sub>exo</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

170.14 (C, C-12); 157.89 (C, C-6'); 147.48 (CH, C-2'); 144.82 (C, C-4'); 143.46 (C, C-10'); 131.81 (CH, C-8'); 131.50 (CH, C-Ar); 128.24 (CH, C-Ar); 127.75 (CH, C-Ar); 127.04 (C, C-9'); 123.57 (C, C-14); 121.82 (CH, C-7'); 119.19 (CH, C-3'); 101.53 (CH, C-5'); 93.24 (C, C-10); 81.06 (C, C-11); 73.73 (CH, C-9); 58.54 (CH, C-8); 58.00 (CH<sub>2</sub>, C-2); 55.57 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 41.93 (CH<sub>2</sub>, C-6); 28.37 (CH, C-3); 27.06 (CH, C-4); 26.23 (CH<sub>2</sub>, C-5); 24.99 (CH<sub>2</sub>, C-7); 21.10 (CH<sub>3</sub>, C-13).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

2952 (m); 2868 (w); 1744 (s); 1620 (m); 1508 (m); 1472 (w); 1432 (w); 1372 (w); 1232 (s); 1084 (w); 1032 (m); 852 (w).

**MS** (140°C):

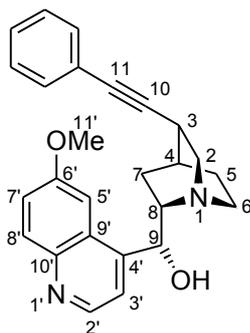
441 (4.1); 440 (M<sup>+</sup>, 11.1); 398 (1.8); 381 (7.5); 330 (2.9); 280 (13.9); 277 (15.8); 231 (16.2); 210 (61.7); 204 (95.5); 189 (18.3); 167(33.7); 149 (90.3); 77 (100.0).

**HR-MS:**

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

ber.: 440.2099

gef.: 440.2105

**(1S, 3R, 4S, 8S, 9R)-10,11-Didehydro-11-phenyl-6'-methoxy-cinchonan 36**

a) Zu  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (22 mg, 3.0  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{CuI}$  (12 mg, 0.07 mmol) und Triethylamin (2 ml) wurde Phenyljodid (85  $\mu\text{l}$ , 0.78 mmol) zugegeben. **27** (200 mg, 0.62 mmol) wurde in THF (4 ml) gelöst, zur Reaktionslösung gegeben und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. beendet und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 6:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 173 mg (0.43 mmol) weißer Feststoff, 70 %.

b) **35** (150 mg, 0.34 mmol) wurde in 3 ml MeOH und mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (470 mg, 3.4 mmol) versetzt und 2 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. beendet und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 6:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 127 mg (0.32 mmol) weißer Feststoff, 94 %.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

8.50 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-2'); 7.86 (d, 1H,  $J = 10.0$  Hz, H-8'); 7.51 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz, H-3'); 7.21-7.10 (m, 5H, H-7', H-5', H-Ar); 7.01-6.96 (m, 2H, H-Ar); 5.77 (bs, 1H, H-9); 3.77 (s, 3H, H-11'); 3.76-3.68 (m, 1H, H-8); 3.52-3.45 (m, 1H, H-6<sub>endo</sub>); 3.24 (dd, 1H,  $J = 10.0$  Hz,  $J = 13.3$ , H-2<sub>exo</sub>); 3.05-2.98 (m, 1H, H-2<sub>endo</sub>); 2.77-2.66 (m, 2H, H-6<sub>exo</sub>, H-3); 2.10 (bs, 1H, H-4); 1.91-1.69 (m, 3H, H-7<sub>endo</sub>, H-7<sub>exo</sub>, H-5<sub>endo</sub>); 1.54-1.45 (m, 1H, H-5<sub>exo</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

157.79 (C, C-6'); 147.26 (CH, C-2'); 143.87 (C, C-10', C-4'); 131.30 (CH, C-Ar); 131.02 (CH, C-8'); 128.12 (CH, C-Ar); 127.76 (C, C-9'); 123.03 (C, C-Ar); 121.61 (CH, C-7'); 118.63 (CH, C-3'); 101.18 (CH, C-5'); 92.16 (C, C-10); 81.49 (C, C-11); 70.58 (CH, C-9); 59.42 (CH, C-8); 57.82 ( $\text{CH}_2$ , C-2); 55.83 ( $\text{CH}_3$ , C-11'); 42.90 ( $\text{CH}_2$ , C-6); 28.11 (CH, C-3); 27.22 (CH, C-4); 25.40 ( $\text{CH}_2$ , C-5); 21.59 ( $\text{CH}_2$ , C-7).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):

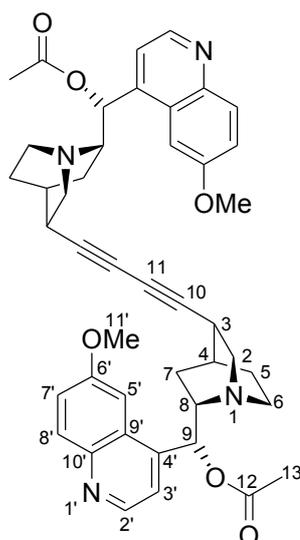
2952 (m); 1622 (m); 1592 (w); 1509 (m); 1491 (w); 1473 (w); 1432 (w); 1265 (s); 1241 (s); 1230 (s); 1083 (w); 1031 (m); 909 (w), 857 (w).

**HR-MS:**

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$

ber.: 398.1994

gef.: 398.1994

**(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*R*)-Bis-(9-acetoxy-10,11-didehydro-6'-methoxy-cinchonan) 37**

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (17 mg, 0.025 mmol), CuI (10 mg, 0.05 mmol) und Iod (62 mg, 0.25 mmol) wurden in abs. THF (1 ml) unter Stickstoffatmosphäre gelöst. **32** (180 mg, 0.49 mmol) wurde in THF (1 ml) gelöst und zur Reaktionslösung gegeben. Nach Zugabe von Triethylamin (2 ml) wurde 16 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 6:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 171 mg (0.47 mmol) leicht gelblicher Feststoff, 95 %.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.76 (d, 2H, *J* = 4.6 Hz, H-2'); 8.05 (d, 2H, *J* = 9.2 Hz, H-8'); 7.45 (d, 2H, *J* = 2.6 Hz, H-5'); 7.40-7.36 (m, 4H, H-7', H-3'); 6.49 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H-9); 3.95 (s, 6H, H-11'); 3.59-3.52 (m, 2H, H-8); 3.14-3.04 (m, 4H, H-6<sub>endo</sub>, H-2<sub>exo</sub>); 2.81-2.76 (m, 2H, H-2<sub>endo</sub>); 2.63-2.56 (m, 4H, H-6<sub>exo</sub>, H-3); 2.14 (s, 6H, H-13); 2.13-2.06 (m, 2H, H-7<sub>endo</sub>); 2.04 (bs, 2H, H-4); 1.74-1.66 (m, 2H, H-5<sub>endo</sub>); 1.58-1.53 (m, 2H, H-7<sub>exo</sub>); 1.48-1.41 (m, 2H, H-5<sub>exo</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

170.08 (C, C-12); 157.95 (C, C-6'); 147.39 (CH, C-2'); 144.65 (C, C-4'); 143.48 (C, C-10'); 131.69 (CH, C-8'); 127.04 (C, C-9'); 121.90 (CH, C-7'); 119.06 (CH, C-3'); 101.46 (CH, C-5'); 81.15 (C, C-10); 73.36 (CH, C-9); 65.60 (C, C-11); 58.62 (CH, C-8); 57.12 (CH<sub>2</sub>, C-2); 55.63 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 41.80 (CH<sub>2</sub>, C-6); 28.25 (CH, C-3); 26.98 (CH, C-4); 25.96 (CH<sub>2</sub>, C-5); 24.68 (CH<sub>2</sub>, C-7); 21.06 (CH<sub>3</sub>, C-13).

IR (CHCl<sub>3</sub>):

2956 (m); 2868 (w); 1740 (s); 1672 (m); 1620 (m); 1592 (w); 1508 (m); 1472 (w); 1432 (w); 1372 (w); 1232 (s); 1092 (w); 1032 (m); 996 (w); 848 (m).

MS-FAB:

727 (100, M<sup>+</sup>+1)

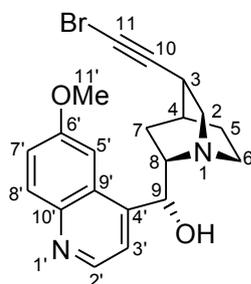
Verbindung **37** konnte nicht NMR-spektroskopisch charakterisiert werden, da die Verbindung in organischen Lösungsmitteln unlöslich ist. Dies Problem ist literaturbekannt (siehe Fußnote 69).

**IR** (KBr):

3404 (m); 2935 (s); 2869 (m); 1621 (s); 1591 (m); 1509 (s); 1472 (m); 1453 (m); 1432 (m); 1362 (w); 1322 (w); 1260 (m); 1241 (s); 1228 (s); 1093 (w); 1031 (m); 853 (w).

**MS** (280°C):

642 ( $M^+$ , 57.7); 614 (6.3); 468 (7.8); 454 (100.0); 443 (84.8); 401 (6.5); 322 (10.0); 284 (12.1); 268 (65.9); 240 (43.2); 210 (19.6); 187 (54.8); 173 (52.8); 159 (36.6).

**(1S, 3R, 4S, 8S, 9R)-10,11-Didehydro-11-brom-6'-methoxy-cinchonan 39**

Brom (0.1 ml, 3.12 mmol) wurde zu einer abgedunkelten Lösung aus KOH (400 mg, 7.14 mmol) in 2 ml Wasser bei 0 °C gegeben. **27** (80 mg, 0.25 mmol) wurde in 0.2 ml THF gelöst und zugegeben und 14 h bei RT gerührt.  $NH_4Cl$ -Lsg. wird bis zur Entfärbung der gelblichen Lösung zugegeben. Anschließend wird  $NaHCO_3$ -Lsg. zugegeben und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 4:1) und im Vakuum getrocknet. Eine weitere Möglichkeit der Aufreinigung bestand darin den Rückstand mit MeOH zu versetzen und abzupipettieren. Der Rückstand konnte aus Chloroform rekristallisiert werden.

*Ausbeute:* 93 mg (0.23 mmol) farbloser Feststoff, 93 %.

 **$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):

8.58 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-2'); 7.89 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz, H-8'); 7.58 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz, H-3'); 7.27 (dd, 1H,  $J = 2.8$  Hz,  $J = 9.2$  Hz, H-7'); 7.15 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz, H-5'); 5.57 (d, 1H,  $J = 2.9$  Hz, H-9); 3.84 (s, 3H, H-11'); 3.67-3.60 (m, 1H, H-8); 3.25-3.16 (m, 2H, H-6<sub>endo</sub>, H-2<sub>exo</sub>); 2.88-2.82 (m, 1H, H-2<sub>endo</sub>); 2.67-2.56 (m, 2H, H-6<sub>exo</sub>, H-3); 2.04 (bs, 1H, H-4); 1.92-1.88 (m, 2H, H-7<sub>exo</sub>, H-5<sub>endo</sub>); 1.64-1.56 (m, 1H, H-7<sub>endo</sub>); 1.48-1.39 (m, 1H, H-5<sub>exo</sub>).

 **$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):

157.92 (C, C-6'); 148.10 (C, C-4'); 147.10 (CH, C-2'); 143.67 (C, C-10'); 130.85 (CH, C-8'); 126.50 (C, C-9'); 121.87 (CH, C-7'); 118.62 (CH, C-3'); 101.17 (CH, C-5'); 82.90 (C, C-10); 77.20 (C, C-11); 70.68 (CH, C-9); 59.29 (CH, C-8); 57.27 (CH<sub>2</sub>, C-2); 55.70 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 42.74 (CH<sub>2</sub>, C-6); 28.82 (CH, C-3); 27.15 (CH, C-4); 25.57 (CH<sub>2</sub>, C-5); 21.08 (CH<sub>2</sub>, C-7).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

3606 (w); 2952 (m); 1622 (m); 1592 (w); 1509 (m); 1473 (w); 1432 (w); 1260 (m); 1241 (s); 1230 (s); 1032 (m).

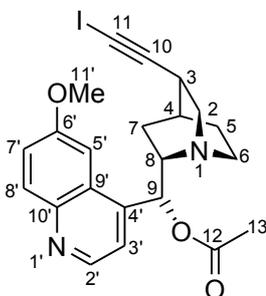
**MS** (160°C):

402 (5.6); 400 (M<sup>+</sup>, 5.1); 385 (1.5); 323 (47.2); 283 (3.2); 214 (100.0); 212 (87.5); 189 (46.1); 172 (18.8); 158 (11.7); 132 (81.1); 117 (21.8); 78 (39.8).

**HR-MS:**C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Br<sub>1</sub>

ber.: 400.0786

gef.: 400.0786

**Röntgenstrukturanalyse:** angefertigt**(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*R*)-9-Acetoxy-10,11-didehydro-11-iod-6'-methoxy-cinchonan 40**

Zu Iod (1.144 g, 4.51 mmol) in 5 ml Toluol wurde Morpholin (0.78 ml, 9.02 mmol) gegeben. Diese Mischung wurde 1 h bei RT gerührt. **32** (550 mg, 1.50 mmol) wurde in 3 ml Toluol gelöst, zur Reaktionslösung gegeben und 14 h bei 55 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lsg. beendet und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 730 mg (1.49 mmol) leicht gelblicher Feststoff, 99 %.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.74 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz, H-2'); 8.02 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H-8'); 7.45 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz, H-5'); 7.38 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz, H-3'); 7.37 (dd, 1H, *J* = 2.8 Hz, *J* = 9.3 Hz, H-7'); 6.48 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H-9); 3.96 (s, 3H, H-11'); 3.58-3.52 (m, 1H, H-8); 3.10-3.01 (m, 2H, H-6<sub>endo</sub>, H-2<sub>exo</sub>); 2.79-2.73 (m, 1H, H-2<sub>endo</sub>); 2.68-2.62 (m, 1H, H-3); 2.61-2.53 (m, 1H, H-6<sub>exo</sub>); 2.13 (s, 3H, H-13); 2.12-2.05 (m, 1H, H-7<sub>exo</sub>); 2.03 (bs, 1H, H-4); 1.72-1.64 (m, 1H, H-5<sub>endo</sub>); 1.56-1.49 (m, 1H, H-7<sub>endo</sub>); 1.46-1.36 (m, 1H, H-5<sub>exo</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

170.06 (C, C-12); 157.90 (C, C-6'); 147.37 (CH, C-2'); 144.72 (C, C-4'); 143.43 (C, C-10'); 131.72 (CH, C-8'); 127.03 (C, C-9'); 121.89 (CH, C-7'); 119.22 (CH, C-3'); 101.50 (CH, C-5'); 97.58 (C, C-10); 87.67 (C, C-11); 73.58 (CH, C-9); 58.51 (CH, C-8); 57.40 (CH<sub>2</sub>, C-2); 55.73 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 41.81 (CH<sub>2</sub>, C-6); 29.92 (CH, C-3); 27.03 (CH, C-4); 26.07 (CH<sub>2</sub>, C-5); 24.80 (CH<sub>2</sub>, C-7); 21.05 (CH<sub>3</sub>, C-13).

**IR (KBr):**

2936 (m); 2868 (w); 1744 (s); 1620 (s); 1592 (w); 1508 (m); 1472 (m); 1432 (w); 1304 (w); 1228 (s); 1084 (w); 1028 (m); 852 (m).

**MS (150°C):**

491 (2.7); 490 ( $M^+$ , 8.1); 447 (1.5); 431 (2.2); 363 (17.4); 321 (3.9); 303 (41.6); 260 (100.0); 188 (29.5); 172 (14.0); 134 (51.4); 132 (57.4); 78 (34.4).

**HR-MS:**

$C_{22}H_{23}N_2O_3I_1$  ber.: 490.0753 gef.: 490.0746

Verbindung **41** konnte nicht NMR-spektroskopisch charakterisiert werden, da die Verbindung in organischen Lösungsmitteln unlöslich ist. Dies Problem ist literaturbekannt (siehe Fußnote 69).

**IR (KBr):**

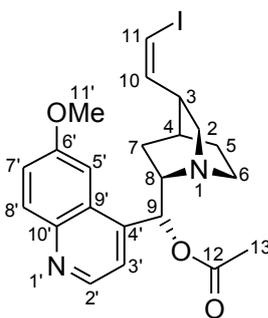
2931 (m); 2870 (w); 1724 (w); 1621 (m); 1589 (w); 1509 (m); 1469 (w); 1452 (w); 1430 (w); 1323 (w); 1260 (m); 1241 (s); 1229 (m); 1134 (w); 1113 (w); 1093 (w); 1031 (w).

**MS (160°C):**

448 ( $M^+$ , 7.8); 433 (2.3); 402 (2.5); 323 (40.3); 294 (2.9); 260 (100.0); 214 (21.5); 189 (21.7); 172 (13.5); 159 (8.2); 134 (19.1); 132 (51.9); 78 (27.8).

**HR-MS:**

$C_{20}H_{21}N_2O_2I_1$  ber.: 448.0648 gef.: 448.0648

**(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*R*)-9-Acetoxy-11-(*Z*)-iod-6'-methoxy-cinchonan **42****

*optimierte Bedingungen:* *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid (182 mg, 0.98 mmol) und Natriumacetat (200 mg, 1.47 mmol) wurden in 2 ml THF und 2.5 ml Wasser gelöst. **40** (240 mg, 0.49 mmol) wurde in 1 ml THF gelöst und zugegeben und 4 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde  $NaHCO_3$ -Lsg. zugegeben und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 20:1) und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 151 mg (0.31 mmol) leicht gelbliches hochviskoses Öl, 63 %.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.75 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz, H-2'); 8.02 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz, H-8'); 7.45 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz, H-5'); 7.38 (dd, 1H,  $J = 2.6$  Hz,  $J = 9.3$  Hz, H-7'); 7.35 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-3'); 6.52 (d, 1H,  $J = 6.8$  Hz, H-9); 6.27 (dd, 1H,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 7.6$  Hz, H-10); 6.22 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz, H-11); 3.96 (s, 3H, H-11'); 3.35 (q, 1H,  $J = 7.7$  Hz, H-8); 3.20 (dd, 1H,  $J = 9.2$  Hz,  $J = 13.1$  Hz, H-2<sub>exo</sub>); 3.16-3.07 (m, 1H, H-6<sub>endo</sub>); 2.74-2.65 (m, 1H, H-2<sub>endo</sub>); 2.62-2.50 (m, 2H, H-6<sub>exo</sub>, H-3); 2.14 (s, 3H, H-13); 1.93 (bs, 1H, H-4); 1.85-1.57 (m, 4H, H-7<sub>endo</sub>, H-7<sub>exo</sub>, H-5<sub>endo</sub>, H-5<sub>exo</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

169.97 (C, C-12); 157.99 (C, C-6'); 147.42 (CH, C-2'); 144.75 (C, C-4'); 144.25 (CH, C-10); 143.50 (C, C-10'); 131.83 (CH, C-8'); 126.97 (C, C-9'); 121.81 (CH, C-7'); 118.66 (CH, C-3'); 101.43 (CH, C-5'); 82.54 (CH, C-11); 73.60 (CH, C-9); 59.41 (CH, C-8); 56.84 (CH<sub>2</sub>, C-2); 55.70 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 42.38 (CH<sub>2</sub>, C-6); 41.23 (CH, C-3); 27.23 (CH<sub>2</sub>, C-5); 26.22 (CH, C-4); 24.62 (CH<sub>2</sub>, C-7); 21.08 (CH<sub>3</sub>, C-13).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

2952 (m); 2868 (w); 1744 (s); 1620 (m); 1592 (w); 1508 (m); 1472 (m); 1432 (w); 1372 (m); 1300 (w); 1276 (m); 1236 (s); 1084 (w); 1032 (m); 908 (m).

**MS** (110°C):

492 (M<sup>+</sup>, 2.6); 433 (2.5); 325 (2.2); 305 (4.2); 262 (100.0); 211 (4.4); 188 (10.5); 172 (8.1); 135 (41.2).

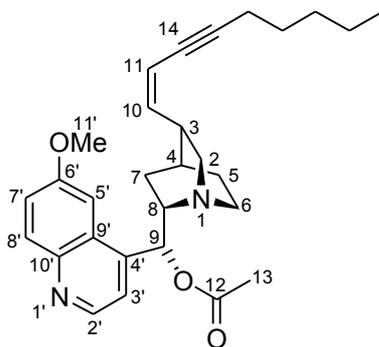
**HR-MS:**

C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>I<sub>1</sub>

ber.: 492.0909

gef.: 492.0908

**(1S, 3R, 4S, 8S, 9R)-9-Acetoxy-11-(Z)-heptin-14-yl-6'-methoxy-cinchonan 43**



Zu Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mg, 0.01 mmol), CuI (4 mg, 0.02 mmol) wurden in 2 ml Triethylamin und 2 ml THF gelöst. **42** (100 mg, 0.20 mmol) wurde in 1 ml THF gelöst und zur Reaktionslösung gegeben. Nach Zugabe des 1-Heptins (37 µl, 0.28 mmol) wurde 24 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 81 mg (0.17 mmol) leicht gelbliches hochviskoses Öl, 86 %.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.75 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz, H-2'); 8.03 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H-8'); 7.44 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz, H-5'); 7.37 (dd, 1H, *J* = 2.6 Hz, *J* = 9.3 Hz, H-7'); 7.36 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, H-3'); 6.53 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, H-9); 5.85 (dd, 1H, *J* = 9.3 Hz, *J* = 10.5 Hz, H-10); 5.44 (dd, 1H, *J* = 1.0 Hz, *J* = 10.5 Hz, H-11); 3.97 (s, 3H, H-11'); 3.38 (ddd, 1H, *J* = 7.6 Hz, *J* = 7.6 Hz, *J* = 8.8 Hz, H-8); 3.17 (dd, 1H, *J* = 10.0 Hz, *J* = 13.7 Hz, H-2<sub>exo</sub>); 3.16-3.08 (m, 1H, H-6<sub>endo</sub>); 2.91-2.83 (m, 1H, H-3); 2.74-2.66 (m, 1H, H-6<sub>exo</sub>); 2.57-2.50 (m, 1H, H-2<sub>endo</sub>); 2.31 (m, 2H, H-Alkyl); 2.13 (s, 3H, H-13); 1.92 (bs, 1H, H-4); 1.89-1.81 (m, 1H, H-7<sub>endo</sub>); 1.77-1.68 (m, 1H, H-7<sub>exo</sub>); 1.65-1.49 (m, 4H, H-5<sub>endo</sub>, H-5<sub>exo</sub>, H-Alkyl); 1.41-1.27 (m, 4H, H-Alkyl); 0.90 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H-Alkyl).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

170.00 (C, C-12); 157.99 (C, C-6'); 147.47 (CH, C-2'); 145.24 (CH, C-10); 144.76 (C, C-4'); 143.54 (CH, C-10'); 131.92 (CH, C-8'); 127.04 (C, C-9'); 121.83 (CH, C-7'); 118.78 (CH, C-3'); 110.18 (CH, C-11); 101.47 (CH, C-5'); 95.28 (C, C-Alkyl); 77.19 (C, C-Alkyl); 73.64 (CH, C-9); 59.29 (CH, C-8); 57.70 (CH<sub>2</sub>, C-2); 55.71 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 42.38 (CH<sub>2</sub>, C-6); 36.66 (CH, C-3); 31.05 (CH<sub>2</sub>, C-Alkyl); 28.44 (CH<sub>2</sub>, C-Alkyl); 27.52 (CH<sub>2</sub>, C-5); 27.05 (CH, C-4); 24.48 (CH<sub>2</sub>, C-7); 22.20 (CH<sub>2</sub>, C-Alkyl); 21.10 (CH<sub>3</sub>, C-13); 19.49 (CH<sub>2</sub>, C-Alkyl); 14.02 (CH<sub>3</sub>, C-Alkyl).

IR (CHCl<sub>3</sub>):

2936 (s); 2869 (m); 1743 (m); 1622 (m); 1593 (w); 1510 (m); 1474 (m); 1434 (m); 1372 (m); 1265 (s); 1238 (s); 1086 (w); 1031 (m); 850 (w).

MS (140°C):

460 (M<sup>+</sup>, 1.4); 412 (4.4); 367 (4.7); 308 (36.8); 294 (3.2); 277 (100.0); 230 (28.6); 201 (19.3); 183 (14.3); 152 (7.7); 91 (35.0).

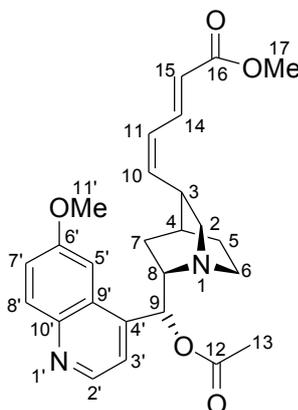
HR-MS:

C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

ber.: 460.2725

gef.: 460.2726

(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*R*)-9-Acetoxy-10-(*Z*)-14-(*E*)-ethenyl-15-methyloxycarbonyl-6'-methoxy-cinchonan 44



Pd(OAc)<sub>2</sub> (3 mg, 0.012 mmol), PPh<sub>3</sub> (6 mg, 0.024 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (77 mg, 0.56 mmol) und (*n*-Bu)<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (76 mg, 0.22 mmol) wurden in 0.5 ml Acetonitril und 0.1 ml Wasser gelöst und anschließend Acrylsäuremethylester (40 µl, 0.45 mmol) zugegeben. **42** (110 mg, 0.22 mmol) wurde in 0.5 ml Acetonitril gelöst, zur Reaktionslösung gegeben und 14 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 20:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 75 mg (0.17 mmol) leicht gelbliches hochviskoses Öl, 75 %.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.77 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, H-2'); 8.06 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H-8'); 7.53 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz, H-5'); 7.51 (dd, 1H, *J* = 3.3 Hz, *J* = 15.1 Hz, H-10); 7.44 (dd, 1H, *J* = 2.6 Hz, *J* = 9.2 Hz, H-7'); 7.36 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, H-3'); 7.03 (bs, 1H, H-9); 6.15 (dd, 1H, *J* = 10.9 Hz, *J* = 10.9 Hz, H-14); 5.94 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz, H-11); 5.77 (dd, 1H, *J* = 10.1 Hz, *J* = 10.1 Hz, H-15); 4.10 (s, 3H, H-11'); 3.77-3.68 (m, 4H, H-17, H-8); 3.61-3.49 (m, 2H, H-6<sub>endo</sub>, H-2<sub>exo</sub>); 3.40-3.35 (m, 1H, H-2<sub>endo</sub>); 3.22-3.10 (m, 1H, H-6<sub>exo</sub>); 2.86-2.81 (m, 1H, H-3); 2.26 (s, 3H, H-13); 2.06 (bs, 1H, H-4); 2.04-1.95 (m, 2H, H-7<sub>exo</sub>, H-5<sub>endo</sub>); 1.93-1.84 (m, 1H, H-7<sub>endo</sub>); 1.77-1.68 (m, 1H, H-5<sub>exo</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

168.89 (C, C-12); 167.24 (C, C-16); 158.78 (C, C-6'); 147.07 (CH, C-2'); 144.72 (C, C-4'); 144.25 (CH, C-10); 143.50 (C, C-10'); 138.20 (CH, C-14); 131.85 (CH, C-8'); 128.32 (CH, C-11); 126.32 (C, C-9'); 123.05 (CH, C-15); 122.80 (CH, C-7'); 118.03 (CH, C-3'); 101.11 (CH, C-5'); 71.48 (CH, C-9); 59.26 (CH, C-8); 59.02 (CH<sub>2</sub>, C-2); 57.24 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 51.70 (CH<sub>3</sub>, C-17); 43.00 (CH<sub>2</sub>, C-6); 33.25 (CH, C-3); 27.69 (CH, C-4); 24.32 (CH<sub>2</sub>, C-5); 21.24 (CH<sub>3</sub>, C-13); 19.80 (CH<sub>2</sub>, C-7).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

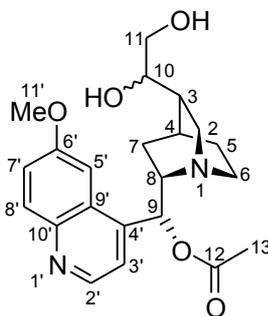
2953 (m); 2879 (w); 1712 (m); 1622 (w); 1509 (w); 1472 (w); 1435 (w); 1302 (w); 1275 (m); 1230 (s); 1176 (w); 1028 (w).

**MS** (140°C):

451 (1.4); 450 (M<sup>+</sup>, 3.2); 419 (2.0); 391 (2.6); 325 (1.7); 265 (1.6); 231 (1.9); 220 (100.0); 188 (8.8); 172 (5.8); 129 (5.7); 114 (47.7); 86 (51.2).

**HR-MS:**

C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>            ber.: 450.2154            gef.: 450.2147

**(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*R*, 10*R/S*)-9-Acetoxy-10,11-dihydro-10,11-dihydroxy-6'-methoxy-cinchonan 48**

Eine 0.1 M Lösung von  $\text{OsO}_4$  in tert.-Butanol (2.75 ml, 0.27 mmol) wurde zu **23** (10.0 g, 27.29 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10.56 g, 76.41 mmol) und  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  (25.16 g, 76.41 mmol) in einem Zwei-Phasen-Gemisch aus tert.-Butanol (70 ml) und Wasser (70 ml) gegeben. Nach 3 d Rühren bei RT wurde das Reaktionsgemisch mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg versetzt und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1  $\rightarrow$  4:1  $\rightarrow$  MeOH) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 10.156 g (25.38 mmol) weißer Feststoff, 93 %.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

8.66/8.65 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-2'); 7.95 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz, H-8'); 7.53/7.52 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-3'); 7.51 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz, H-5'); 7.42 (dd, 1H,  $J = 2.6$  Hz,  $J = 9.3$  Hz, H-7'); 6.55 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-9); 3.98 (s, 3H, H-11'); 3.53-3.40 (m, 2H, H-10, H-6<sub>endo</sub>); 3.37-3.30 (m, 2H, H-11); 3.25-3.17 (m, 1H, H-8); 3.00-2.90 (m, 1H, H-2<sub>exo</sub>); 2.75-2.64 (m, 1H, H-6<sub>exo</sub>); 2.47-2.41 (m, 1H, H-2<sub>endo</sub>); 2.18 (s, 3H, H-13); 1.88-1.49 (m, 6H, H-7, H-5, H-4, H-3).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

171.55/171.50 (C, C-12); 159.88/159.87 (C, C-6'); 148.09 (CH, C-2'); 145.92/145.87 (C, C-10'); 145.00 (C, C-4'); 131.55 (CH, C-8'); 128.06/128.04 (C, C-9'); 123.66 (CH, C-7'); 119.84 (CH, C-3'); 102.47 (CH, C-5'); 75.48/74.82 (CH, C-9); 75.18/75.03 (CH, C-10); 66.19/65.68 ( $\text{CH}_2$ , C-11); 60.20/59.88 (CH, C-8); 56.48 ( $\text{CH}_3$ , C-11'); 55.50/55.30 ( $\text{CH}_2$ , C-2); 43.92/43.88 ( $\text{CH}_2$ , C-6); 38.99/38.68 (CH, C-3); 28.88/28.43 ( $\text{CH}_2$ , C-5); 25.70/23.43 (CH, C-4); 24.29/23.89 ( $\text{CH}_2$ , C-7); 20.96 ( $\text{CH}_3$ , C-13).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):

3624 (w); 2950 (m); 2871 (w); 1744 (m); 1622 (w); 1510 (m); 1474 (w); 1433 (w); 1371 (w); 1230 (s); 1032 (m); 847 (w).

**MS** (170°C):

400 ( $\text{M}^+$ , 79.4); 383 (37.3); 369 (29.2); 357 (10.2); 341 (74.9); 323 (16.6); 309 (19.4); 279 (26.0); 251 (9.9); 231 (35.6); 213 (10.5); 201 (16.5); 189 (45.1); 170 (100.0); 149 (90.3); 138 (16.5).

**HR-MS:**

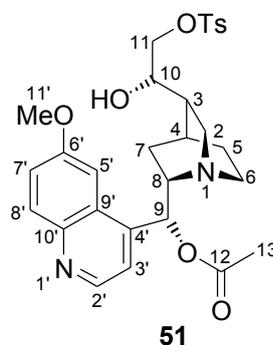
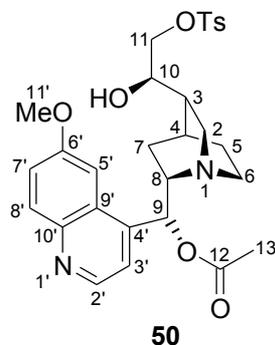
$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$

ber.: 400.1998

gef.: 400.2001

**(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*R*, 10*R*)-9-Acetoxy-10,11-dihydro-10-hydroxy-11-tosyloxy-6'-methoxy-cinchonan 50**

und

**(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*R*, 10*S*)-9-Acetoxy-10,11-dihydro-10-hydroxy-11-tosyloxy-6'-methoxy-cinchonan 51**

**48** (2.0 g, 4.99 mmol) wurden in 5 ml Dichlormethan gelöst, mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (1.047 g, 5.49 mmol) und Triethylamin (2.0 ml, 14.42 mmol) versetzt und 2 d bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet und anschließend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 20:1 → 10:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* **50**: 997 mg (1.80 mmol), weißer Feststoff, 36 %.

**51**: 1.025 g (1.85 mmol), leicht gelblicher Feststoff, 37 %.

Unpolareres Diastereomer **50**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.61 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, H-2'); 8.02 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H-8'); 7.74 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-Ar); 7.37-7.31 (m, 2H, H-7', H-5'); 7.30 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, H-3'); 7.27 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-Ar); 6.48 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz, H-9); 3.99 (dd, 1H, *J* = 2.0 Hz, *J* = 10.3 Hz, H-11); 3.92 (s, 3H, H-11'); 3.83 (dd, 1H, *J* = 6.8 Hz, *J* = 10.3 Hz, H-11); 3.59-3.53 (m, 1H, H-10); 3.20-3.12 (m, 1H, H-8); 3.12-3.03 (m, 1H, H-6<sub>endo</sub>); 2.88 (dd, 1H, *J* = 10.1 Hz, *J* = 13.6 Hz, H-2<sub>exo</sub>); 2.65-2.56 (m, 1H, H-6<sub>exo</sub>); 2.38 (s, 3H, SO<sub>2</sub>ArCH<sub>3</sub>); 2.27-2.20 (m, 2H, H-4, H-2<sub>endo</sub>); 2.14 (s, 3H, H-13); 1.78-1.42 (m, 5H, H-7, H-5, H-3).

**NOE**:

H-10 eingestr.: H-2<sub>endo</sub> (4.2%), H-8 (2.0%), H-7<sub>endo</sub> (3.8%); H-3 eingestr.: H-10 (1.2%); H-8 eingestr.: H-7<sub>endo</sub>, H-10 (1.5%).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

169.89 (C, C-12); 158.13 (C, C-6'); 146.96 (CH, C-2'); 145.06 (C, C-Ar); 144.35 (C, C-4'); 143.91 (C, C-10'); 132.56 (C, C-Ar); 131.43 (CH, C-8'); 129.91 (CH, C-Ar); 127.89 (CH, C-Ar); 126.79 (C, C-9'); 122.04 (CH, C-7'); 118.34 (CH, C-3'); 101.41 (CH, C-5'); 73.80 (CH, C-9); 72.85 (CH<sub>2</sub>, C-11); 70.85 (CH, C-10); 59.13 (CH, C-8); 55.74 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 54.31 (CH<sub>2</sub>, C-2); 42.66 (CH<sub>2</sub>, C-6); 37.45 (CH, C-3); 27.53 (CH<sub>2</sub>, C-5); 23.32 (CH<sub>2</sub>, C-7); 22.12 (CH, C-4); 21.57 (CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>ArCH<sub>3</sub>); 21.07 (CH<sub>3</sub>, C-13).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

3593 (w); 2952 (m); 2870 (w); 1745 (m); 1622 (m); 1596 (w); 1510 (m); 1474 (w); 1433 (w); 1367 (s); 1306 (w); 1239 (s); 1190 (m); 1176 (s); 1096 (m); 1032 (m); 964 (m).

**MS** (300°C):

382 (M<sup>+</sup>-OTs, 48.5); 365 (6.6); 339 (6.9); 323 (21.9); 297 (4.5); 231 (3.7); 188 (13.9); 172 (14.2); 152 (100.0).

**HR-MS:**

C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S<sub>1</sub>

ber.: 554.2086

gef.: 554.2084

polareres Diastereomer **51**:**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.63 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, H-2'); 7.95 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H-8'); 7.74 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-Ar); 7.55-7.38 (m, 5H, H-7', H-5', H-3', H-Ar); 6.50 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz, H-9); 4.00-3.80 (m, 5H, H-11, H-11'); 3.62-3.57 (m, 1H, H-10); 3.27-3.18 (m, 1H, H-8); 3.02-2.48 (m, 3H, H-6<sub>endo</sub>, H-6<sub>exo</sub>, H-2<sub>exo</sub>); 2.40 (s, 3H, SO<sub>2</sub>ArCH<sub>3</sub>); 2.18-2.13 (m, 2H, H-4, H-2<sub>endo</sub>); 2.00 (s, 3H, H-13); 1.85-1.46 (m, 5H, H-7<sub>endo</sub>, H-7<sub>exo</sub>, H-5<sub>endo</sub>, H-5<sub>exo</sub>, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

171.48 (C, C-12); 159.90 (C, C-6'); 148.13 (CH, C-2'); 146.54 (C, C-Ar); 145.83 (C, C-4'); 145.04 (C, C-10'); 134.18 (C, C-Ar); 131.05 (CH, C-8'); 129.04 (CH, C-Ar); 128.10 (C, C-9'); 123.70 (CH, C-7'); 119.83 (CH, C-3'); 102.50 (CH, C-5'); 75.03 (CH, C-9); 74.08 (CH<sub>2</sub>, C-11); 72.11 (CH, C-10); 61.50 (CH, C-8); 56.49 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 54.98 (CH<sub>2</sub>, C-2); 43.79 (CH<sub>2</sub>, C-6); 38.66 (CH, C-3); 28.70 (CH<sub>2</sub>, C-5); 25.58 (CH, C-4); 24.09 (CH<sub>2</sub>, C-7); 21.70 (CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>ArCH<sub>3</sub>); 20.97 (CH<sub>3</sub>, C-13).

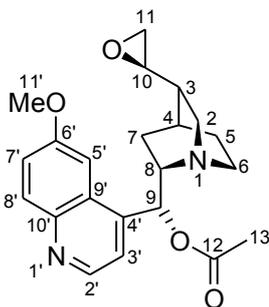
**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

2953 (m); 2884 (w); 1744 (m); 1622 (w); 1595 (w); 1510 (w); 1475 (w); 1455 (w); 1433 (w); 1371 (m); 1265 (s); 1230 (s); 1190 (w); 1176 (m); 1122 (w); 1087 (w); 1033 (m); 1011 (w).

**MS** (160°C):

382 (M<sup>+</sup>-OTs, 43.9); 365 (5.7); 339 (5.0); 323 (16.3); 297 (3.7); 225 (3.9); 188 (12.9); 172 (11.7); 152 (100.0).

**(1S, 3R, 4S, 8S, 9R, 10R)-9-Acetoxy-10,11-dihydro-10,11-epoxy-6'-methoxy-cinchonan  
52**



**50** (115 mg, 0.20 mmol) und  $K_2CO_3$  (229 mg, 1.66 mmol) wurden mit 2 ml Methanol versetzt und 3 h zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von  $NaHCO_3$ -Lsg. beendet und anschließend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 4:1-MeOH) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 60 mg (0.18 mmol) weißer Feststoff, 85 %.

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):

8.43 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-2'); 7.83 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz, H-8'); 7.46 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz, H-3'); 7.18 (dd, 1H,  $J = 2.6$  Hz,  $J = 9.2$  Hz, H-7'); 7.07 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz, H-5'); 5.54 (bs, 1H, H-9); 3.76 (s, 3H, H-11'); 3.64-3.53 (m, 1H, H-6<sub>endo</sub>); 3.37-3.26 (m, 4H, H-11, H-10, H-8); 3.12 (dd, 1H,  $J = 7.0$  Hz,  $J = 9.7$  Hz, H-2<sub>exo</sub>); 2.63-2.54 (m, 1H, H-6<sub>exo</sub>); 2.34-2.27 (m, 1H, H-2<sub>endo</sub>); 2.15 (bs, 1H, H-4); 1.84-1.74 (m, 2H, H-7, H-5); 1.61-1.53 (m, 1H, H-3); 1.43-1.25 (m, 2H, H-7, H-5).

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):

157.77 (C, C-6'); 148.28 (C, C-4'); 146.97 (CH, C-2'); 143.59 (C, C-10'); 130.91 (CH, C-8'); 126.35 (C, C-9'); 121.49 (CH, C-7'); 118.36 (CH, C-3'); 101.20 (CH, C-5'); 75.38 ( $CH_2$ , C-11); 71.82 (CH, C-10); 70.89 (CH, C-9); 60.02 (CH, C-8); 55.67 ( $CH_3$ , C-11'); 54.50 ( $CH_2$ , C-2); 43.36 ( $CH_2$ , C-6); 37.82 (CH, C-3); 27.19 ( $CH_2$ , C-5); 22.26 (CH, C-4); 20.51 ( $CH_2$ , C-7).

**IR** (KBr):

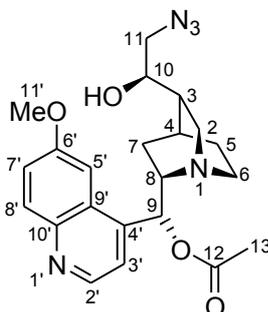
3416 (s); 2928 (m); 2811 (w); 2598 (w); 1620 (m); 1591 (w); 1510 (m); 1458 (w); 1432 (m); 1364 (w); 1316 (w); 1242 (m); 1229 (m); 1136 (w); 1107 (m); 1026 (m); 858 (w).

**HR-MS:**

$C_{20}H_{24}N_2O_3$

ber.: 340.1786

gef.: 340.1786

**(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*R*, 10*R*)-9-Acetoxy-10,11-dihydro-10-hydroxy-11-azido-6'-methoxy-cinchonan 53**

**50** (300 mg, 0.54 mmol) und  $\text{NaN}_3$  (71 mg, 1.08 mmol) wurden in 0.8 ml abs. DMF gelöst und 12 h bei 90 °C erhitzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. beendet und anschließend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Das DMF wurde am Rotationsverdampfer bei maximalem Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 4:1 → MeOH) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 226 mg (0.53 mmol) weißer Feststoff, 98 %.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

8.65 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-2'); 7.95 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz, H-8'); 7.53-7.51 (m, 2H,  $J = 4.5$  Hz, H-5', H-3'); 7.41 (dd, 1H,  $J = 2.6$  Hz,  $J = 9.3$  Hz, H-7'); 6.54 (d, 1H,  $J = 5.0$  Hz, H-9); 3.98 (s, 3H, H-11'); 3.53-3.47 (m, 1H, H-6<sub>endo</sub>); 3.36-3.29 (m, 1H, H-10); 3.23-3.15 (m, 2H, H-8, H-2<sub>exo</sub>); 3.11-3.06 (m, 1H, H-6<sub>exo</sub>); 2.97-2.90 (dd, 1H,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 13.6$  Hz, H-2<sub>endo</sub>); 2.71-2.63 (m, 1H, H-11); 2.40-2.33 (m, 1H, H-11); 2.17 (bs, 4H, H-13, H-4); 1.88-1.73 (m, 3H, H-7<sub>endo</sub>, H-5<sub>endo</sub>, H-3); 1.70-1.62 (m, 1H, H-7<sub>exo</sub>); 1.58-1.49 (m, 1H, H-5<sub>exo</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

171.50 (C, C-12); 159.82 (C, C-6'); 148.07 (CH, C-2'); 145.91 (C, C-10'); 145.00 (C, C-4'); 131.54 (CH, C-8'); 128.09 (C, C-9'); 123.61 (CH, C-7'); 119.87 (CH, C-3'); 102.53 (CH, C-5'); 74.94 (CH, C-9); 73.38 (CH, C-10); 60.13 (CH, C-8); 58.27 ( $\text{CH}_2$ , C-2); 56.12 ( $\text{CH}_3$ , C-11'); 55.15 ( $\text{CH}_2$ , C-11); 43.78 ( $\text{CH}_2$ , C-6); 39.77 (CH, C-3); 28.39 ( $\text{CH}_2$ , C-5); 23.87 ( $\text{CH}_2$ , C-7); 23.50 (CH, C-4); 20.96 ( $\text{CH}_3$ , C-13).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):

3583 (w); 2951 (m); 2869 (w); 2105 (s); 1745 (m); 1671 (m); 1622 (m); 1510 (m); 1474 (w); 1434 (w); 1371 (m); 1238 (s); 1088 (w); 1030 (m); 844 (w).

**MS** (120°C):

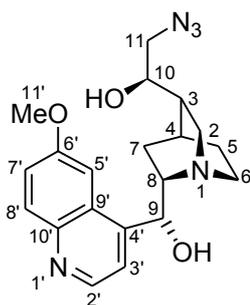
425 ( $\text{M}^+$ , 14.6); 397 (4.3); 368 (9.9); 339 (3.5); 310 (7.3); 299 (4.3); 281 (4.1); 253 (3.8); 231 (5.6); 188 (17.0); 172 (6.7); 138 (12.8); 73 (100.0).

**HR-MS:**

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4$

ber.: 425.2063

gef.: 425.2064

**(1S, 3R, 4S, 8S, 9R, 10R)-10,11-Dihydro-10-hydroxy-11-azido-6'-methoxy-cinchonan 54**

**53** (150 mg, 0.35 mmol) und  $K_2CO_3$  (480 mg, 3.53 mmol) wurden mit 3 ml Methanol versetzt und 3 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von  $NaHCO_3$ -Lsg. beendet und anschließend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 4:1 → MeOH) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 120 mg (0.31 mmol) weißer Feststoff, 89 %.

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CD_3OD$ ):

8.66 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-2'); 7.90 (d, 1H,  $J = 9.9$  Hz, H-8'); 7.76 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz, H-3'); 7.38 (bs, 1H, H-5'); 7.36 (dd, 1H,  $J = 2.6$  Hz,  $J = 9.3$  Hz, H-7'); 6.10 (bs, 1H, H-9); 4.18-4.10 (m, 1H, H-6<sub>endo</sub>); 3.96 (s, 3H, H-11'); 3.55-3.49 (m, 1H, H-10); 3.42 (dd, 1H,  $J = 10.9$  Hz,  $J = 13.1$  Hz, H-2<sub>exo</sub>); 3.25-3.20 (m, 2H, H-11); 3.16-3.09 (m, 2H, H-8, H-6<sub>exo</sub>); 2.97-2.90 (m, 1H, H-2<sub>endo</sub>); 2.33 (bs, 1H, H-4); 2.20-2.11 (m, 2H, H-7<sub>endo</sub>, H-5<sub>endo</sub>); 2.09-2.01 (m, 1H, H-3); 1.81-1.72 (m, 1H, H-7<sub>exo</sub>); 1.60-1.51 (m, 1H, H-5<sub>exo</sub>).

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CD_3OD$ ):

159.95 (C, C-6'); 148.09 (CH, C-2'); 144.62 (C, C-10', C-4'); 131.45 (CH, C-8'); 127.51 (C, C-9'); 123.45 (CH, C-7'); 120.31 (CH, C-3'); 102.31 (CH, C-5'); 72.03 (CH, C-9); 68.39 (CH, C-10); 61.31 (CH, C-8); 58.30 ( $CH_2$ , C-2); 56.64 ( $CH_3$ , C-11'); 53.75 ( $CH_2$ , C-11); 44.75 ( $CH_2$ , C-6); 38.49 (CH, C-3); 26.01 ( $CH_2$ , C-5); 23.29 (CH, C-4); 19.76 ( $CH_2$ , C-7).

**IR** ( $CHCl_3$ ):

2977 (w); 2948 (w); 2836 (w); 2107 (s); 1621 (m); 1593 (m); 1509 (m); 1473 (w); 1433 (w); 1365 (w); 1313 (w); 1241 (m); 1082 (m); 1031 (m).

**MS** (190°C):

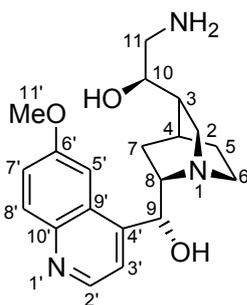
383 ( $M^+$ , 53.4); 368 (6.4); 355 (6.5); 341 (9.0); 326 (44.5); 311 (18.2); 297 (23.6); 283 (7.1); 269 (8.8); 243 (6.2); 229 (8.5); 189 (100.0); 172 (29.9); 160 (19.3); 138 (53.2).

**HR-MS:**

$C_{20}H_{25}N_5O_3$

ber.: 383.1957

gef.: 383.1959

**(1S, 3R, 4S, 8S, 9R, 10R)-10,11-Dihydro-10-hydroxy-11-amino-6'-methoxy-cinchonan 55**

**54** (95 mg, 0.25 mmol) und Pd/C (10%) (40 mg, 0.03 mmol) wurden mit 2 ml Ethanol und einem Wasserstoffballon versetzt und 6 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck eingengt. Anschließend wurde eine kurze Säulenfiltration (EtOAc/MeOH 4:1 → MeOH) durchgeführt und das Produkt im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 78 mg (0.22 mmol) weißer Feststoff, 88 %.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):

8.63 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-2'); 7.91 (d, 1H,  $J = 9.5$  Hz, H-8'); 7.69 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-3'); 7.39 (s, 1H, H-5'); 7.37 (dd, 1H,  $J = 2.6$  Hz,  $J = 9.3$  Hz, H-7'); 5.61 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz, H-9); 3.95 (s, 3H, H-11'); 3.73-3.64 (m, 1H, H-6<sub>endo</sub>); 3.26-3.18 (m, 1H, H-10); 3.09-2.96 (m, 2H, H-8, H-2<sub>exo</sub>); 2.72-2.63 (m, 2H, H-11, H-6<sub>exo</sub>); 2.43-2.36 (m, 2H, H-11, H-2<sub>endo</sub>); 2.13 (bs, 1H, H-4); 1.97-1.82 (m, 2H, H-7<sub>endo</sub>, H-5<sub>endo</sub>); 1.58-1.42 (m, 3H, H-7<sub>exo</sub>, H-5<sub>exo</sub>, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):

159.64 (C, C-6'); 150.65 (CH, C-2'); 148.11 (C, C-4'); 144.70 (C, C-10'); 131.35 (CH, C-8'); 128.02 (C, C-9'); 123.25 (CH, C-7'); 120.05 (CH, C-3'); 102.54 (CH, C-5'); 74.31 (CH, C-10); 72.03 (CH, C-9); 61.33 (CH, C-8); 56.50 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 55.50 (CH<sub>2</sub>, C-2); 45.99 (CH<sub>2</sub>, C-11); 44.22 (CH<sub>2</sub>, C-6); 40.61 (CH, C-3); 28.21 (CH<sub>2</sub>, C-5); 23.73 (CH, C-4); 21.46 (CH<sub>2</sub>, C-7).

**C-H-COSY:** angefertigt

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

3605 (w); 2945 (s); 1676 (m); 1621 (m); 1593 (w); 1509 (s); 1472 (m); 1432 (m); 1308 (w); 1263 (w); 1240 (s); 1083 (w); 1032 (m); 931 (m); 861 (m).

**MS** (210°C):

357 (M<sup>+</sup>, 78.1); 340 (52.2); 327 (28.1); 309 (8.9); 297 (18.8); 280 (15.5); 269 (6.8); 227 (6.6); 214 (9.0); 202(22.6); 189(97.0); 169(100.0); 160(26.2); 138(26.2).

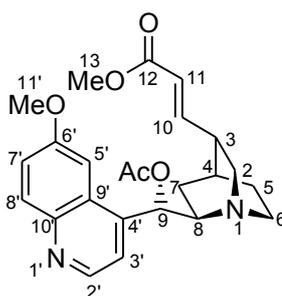
**HR-MS:**

C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

ber.: 357.2052

gef.: 357.2052

Verbindungen **58**, **59** und **61** wurden bereits in folgender Publikation beschrieben: W. Braje, J. Frackenpohl, P. Langer, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3495.

**(1S, 3R, 4S, 8R, 9S)-9-Acetoxy-(E)-11-methyloxycarbonyl-6'-methoxy-cinchonan 60**

**58** (115 mg, 0.31 mmol) und  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$  (313 mg, 0.93 mmol) wurden in 4 ml Toluol 9 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. zugegeben und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 125 mg (0.29 mmol) farbloser Feststoff, 94 %.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

8.78 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz, H-2'); 8.07 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz, H-8'); 7.43 (dd, 1H,  $J = 2.8$  Hz,  $J = 9.2$  Hz, H-7'); 7.39 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz, H-5'); 7.36 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz, H-3'); 7.26 (dd, 1H,  $J = 8.1$  Hz,  $J = 15.6$  Hz, H-10); 6.61 (d, 1H,  $J = 5.1$  Hz, H-9); 5.96 (dd, 1H,  $J = 1.1$  Hz,  $J = 15.6$  Hz, H-11); 4.01 (s, 3H, H-11'); 3.83 (s, 3H, H-13); 3.35-3.28 (m, 1H, H-8); 3.08-3.05 (m, 2H, H-2<sub>exo</sub>, H-6<sub>endo</sub>); 2.98-2.91 (m, 1H, H-6<sub>exo</sub>); 2.90-2.81 (m, 1H, H-2<sub>endo</sub>); 2.56-2.49 (m, 1H, H-3); 2.25 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ); 2.10-1.98 (m, 1H, H-7<sub>exo</sub>); 1.95 (bs, 1H, H-4); 1.67-1.55 (m, 2H, H-5<sub>endo</sub>, H-5<sub>exo</sub>); 1.51-1.45, 1H, H-7<sub>endo</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

169.63 (C,  $\text{COCH}_3$ ); 166.93 (C, C-12); 158.12 (C, C-6'); 150.16 (CH, C-10); 147.34 (CH, C-2'); 144.65 (C, C-10'); 143.47 (C, C-4'); 131.96 (CH, C-8'); 126.62 (C, C-9'); 122.04 (CH, C-11); 121.33 (CH, C-7'); 117.97 (CH, C-3'); 101.17 (CH, C-5'); 73.73 (CH, C-9); 58.74 (CH, C-8); 55.79 ( $\text{CH}_3$ , C-11'); 51.63 ( $\text{CH}_3$ , C-13); 49.73 ( $\text{CH}_2$ , C-2); 48.58 ( $\text{CH}_2$ , C-6); 38.65 (CH, C-3); 27.42 (CH, C-4); 25.80 ( $\text{CH}_2$ , C-7); 22.57 ( $\text{CH}_2$ , C-5); 21.16 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{COCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):

2952 (m); 2876 (w); 1652 (m); 1620 (m); 1592 (w); 1508 (w); 1472 (w); 1436 (m); 1328 (w); 1240 (s); 1136 (m); 1120 (m); 1032 (m); 908 (m).

**MS** (130°C):

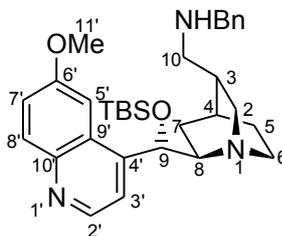
424 ( $\text{M}^+$ , 6.2); 393 (1.1); 365 (4.4); 325 (3.8); 277 (100.0); 231 (1.6); 199 (22.1); 195 (23.2); 183 (16.8); 153 (11.6).

**HR-MS:**

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$

ber.: 424.1998

gef.: 424.1998

**(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*R*, 9*S*)-9-tert.-Butyldimethylsilyoxy-10-*N*-benzylamino-6'-methoxy-cinchonan 62**

Zu **61** (260 mg, 0.59 mmol),  $\text{ZnCl}_2$  (40 mg, 0.29 mmol) und Benzylamin (130  $\mu\text{l}$ , 1.18 mmol) in 3 ml MeOH wurde  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (48 mg, 0.76 mmol) gegeben und 24 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. beendet und anschließend mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1  $\rightarrow$  4:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 268 mg (0.51 mmol) farbloses hochviskoses Öl, 86 %.

Im NMR sind 2 Konformere im Verhältnis 3.4:1 nachweisbar; die angegebenen Daten beziehen sich auf das Hauptkonformer.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

8.70 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz, H-2'); 7.98 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz, H-8'); 7.63 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz, H-3'); 7.50-7.36 (m, 7H, H-7', H-5', H-Ar); 6.18 (bs, 1H, H-9); 4.10-3.85 (m, 5H, H-11', H-10); 3.40-2.80 (m, 7H, H-8, H-6<sub>endo</sub>, H-6<sub>exo</sub>, H-2<sub>endo</sub>, H-2<sub>exo</sub>,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 2.24-1.95 (m, 4H, H-7<sub>exo</sub>, H-5<sub>endo</sub>, H-5<sub>exo</sub>, H-4); 1.56-1.49 (m, 1H, H-7<sub>endo</sub>); 1.17-1.12 (m, 1H, H-3); 0.97 (s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ); 0.21 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ); -0.30 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

159.84 (C, C-6'); 149.60 (C, C-4'); 147.64 (CH, C-2'); 144.65 (C, C-10'); 140.13 (C, C-Ar); 131.54 (CH, C-8'); 129.86-127.95 (CH, C-Ar; C, C-9'); 123.48 (CH, C-7'); 120.14 (CH, C-3'); 101.74 (CH, C-5'); 72.70 (CH, C-9); 61.13 (CH, C-8); 56.51 ( $\text{CH}_3$ , C-11'); 54.16 ( $\text{CH}_2$ , C-10); 49.28 ( $\text{CH}_2$ , C-2); 46.31 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 44.01 ( $\text{CH}_2$ , C-6); 36.47 (CH, C-3); 27.54 ( $\text{CH}_2$ , C-5); 26.30 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ); 25.11 (CH, C-4); 20.45 ( $\text{CH}_2$ , C-7); 18.86 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ); -4.15 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ); -4.97 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):

2952 (s); 2860 (m); 1620 (w); 1508 (m); 1472 (m); 1452 (s); 1360 (w); 1256 (m); 1120 (w); 1028 (m); 860 (m); 840 (m).

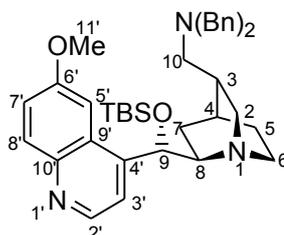
**MS** ( $\text{RT}^\circ\text{C}$ ):

531 ( $\text{M}^+$ , 0.2); 474 (0.2); 411 (0.3); 400 (0.3); 316 (0.3); 303 (1.9); 281 (0.5); 258 (1.6); 229 (4.3); 173 (0.9); 149 (8.1); 134 (31.3); 107 (100.0); 91 (100.0).

**HR-MS:**

$\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}_1$  ber.: 531.3281      gef.: 531.3278

**(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*R*, 9*S*)-9-tert.-Butyldimethylsilyoxy-10-*N,N*-dibenzylamino-6'-methoxy-cinchonan 63**



Zu **61** (110 mg, 0.25 mmol),  $\text{ZnCl}_2$  (17 mg, 0.12 mmol) und Dibenzylamin (96  $\mu\text{l}$ , 0.50 mmol) in 2 ml MeOH wurde  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (20 mg, 0.32 mmol) gegeben und 36 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. beendet und anschließend mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 20:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 134 mg (0.22 mmol) farbloses hochviskoses Öl, 88 %.

Im NMR sind 2 Konformere im Verhältnis 5:1 nachweisbar; die angegebenen Daten beziehen sich auf das Hauptkonformer.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

8.76 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz, H-2'); 8.07 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz, H-8'); 7.48-7.29 (m, 12H, H-7', H-5', H-Ar); 7.22 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz, H-3'); 5.88 (bs, 1H, H-9); 4.03 (s, 3H, H-11'); 3.93-3.84 (m, 2H, H-10); 3.51-3.36 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 3.20-2.40 (m, 5H, H-8, H-6<sub>endo</sub>, H-6<sub>exo</sub>, H-2<sub>endo</sub>, H-2<sub>exo</sub>); 2.14-1.84 (m, 3H, H-7<sub>exo</sub>, H-5, H-4); 1.51-1.39 (m, 2H, H-7<sub>endo</sub>, H-5); 0.95 (s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ); 0.70-0.63 (m, 1H, H-3); 0.14 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ); -0.32 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

156.80 (C, C-6'); 147.16 (C, C-4'); 146.99 (CH, C-2'); 144.19 (C, C-10'); 139.96 (C, C-Ar); 131.65 (CH, C-8'); 128.96-126.05 (CH, C-Ar; C, C-9'); 121.37 (CH, C-7'); 118.73 (CH, C-3'); 100.58 (CH, C-5'); 80.11 (CH, C-9); 60.18 (CH, C-8); 59.26 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 58.63 ( $\text{CH}_2$ , C-10); 57.11 ( $\text{CH}_3$ , C-11'); 50.38 ( $\text{CH}_2$ , C-2); 48.44 ( $\text{CH}_2$ , C-6); 33.34 (CH, C-3); 27.47 ( $\text{CH}_2$ , C-5); 26.30 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ); 25.26 (CH, C-4); 21.04 ( $\text{CH}_2$ , C-7); 17.98 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ); -4.22 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ); -5.22 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):

2953 (s); 2859 (m); 1620 (m); 1509 (m); 1472 (m); 1454 (w); 1362 (w); 1257 (s); 1117 (w); 1066 (w); 1028 (m); 834 (s).

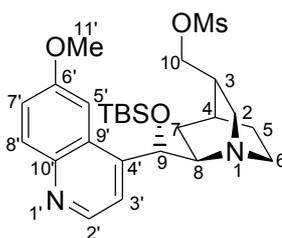
**MS** (180°C):

621 ( $\text{M}^+$ , 3.0); 565 (1.6); 530 (6.5); 411 (2.1); 319 (1.4); 303 (1.9); 245 (2.0); 210 (100.0); 181 (1.9); 122 (2.0); 91 (45.6); 73 (13.1).

**HR-MS:**

$\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}_1$  ber.: 621.3750      gef.: 621.3739



**(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*R*, 9*S*)-9-tert.-Butyldimethylsilyoxy-10-mesyloxy-6'-methoxy-cinchonan 65**

Zu **64** (250 mg, 0.57 mmol) in 1.5 ml THF wurde Methansulfonsäurechlorid (57  $\mu$ l, 0.74 mmol) und Triethylamin (160  $\mu$ l, 1.13 mmol) gegeben und 4 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet und anschließend mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 256 mg (0.49 mmol) weißer Feststoff, 87 %.

Im NMR sind 2 Konformere im Verhältnis 4.6:1 nachweisbar; die angegebenen Daten beziehen sich auf das Hauptkonformer.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.75 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-2'); 8.05 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz, H-8'); 7.57 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-3'); 7.39 (dd, 1H,  $J = 2.6$  Hz,  $J = 9.2$  Hz, H-7'); 7.25 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz, H-5'); 5.76 (bs, 1H, H-9); 4.41.4.27 (m, 2H, H-10); 3.98 (s, 3H, H-11'); 3.27-3.19 (m, 1H, H-8); 3.04 (s, 3H, H-Mesyolat); 3.02-2.75 (m, 4H, H-6<sub>endo</sub>, H-6<sub>exo</sub>, H-2<sub>endo</sub>, H-2<sub>exo</sub>); 2.15-2.01 (m, 2H, H-7<sub>exo</sub>, H-5); 1.93 (bs, 1H, H-4); 1.53-1.43 (m, 2H, H-7<sub>endo</sub>, H-5); 1.13-1.05 (m, 1H, H-3); 0.98 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.16 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>); -0.27 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

158.21 (C, C-6'); 147.15 (CH, C-2'); 144.16 (C, C-4', C-10'); 131.67 (CH, C-8'); 126.11 (C, C-9'); 121.88 (CH, C-7'); 118.75 (CH, C-3'); 100.42 (CH, C-5'); 72.62 (CH, C-9); 70.18 (CH<sub>2</sub>, C-10); 60.24 (CH, C-8); 55.94 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 50.18 (CH<sub>2</sub>, C-2); 46.59 (CH<sub>2</sub>, C-6); 37.46 (CH<sub>3</sub>, C-Mesyolat); 35.16 (CH, C-3); 25.94 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 25.73 (CH<sub>2</sub>, C-5); 23.38 (CH, C-4); 19.66 (CH<sub>2</sub>, C-7); 18.04 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); -4.63 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>); -5.22 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

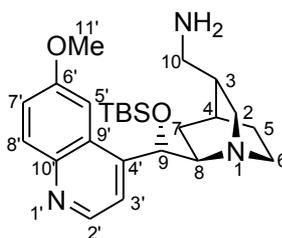
2952 (s); 2860 (w); 1620 (m); 1592 (m); 1508 (m); 1472 (m); 1432 (w); 1360 (s); 1340 (m); 1256 (s); 1176 (s); 1116 (m); 1028 (m); 952 (s); 832 (s).

**MS** (170°C):

520 (M<sup>+</sup>, 52.3); 505 (6.5); 463 (100.0); 425 (16.1); 367 (6.9); 316 (10.0); 302 (69.4); 293 (28.3); 258 (9.4); 218 (8.4); 184 (10.2); 172 (18.6); 153 (34.6); 73 (90.2).

**HR-MS:**

C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>1</sub>S<sub>1</sub> ber.: 520.2427 gef.: 520.2420

**(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*R*, 9*S*)-9-tert.-Butyldimethylsilyoxy-10-amino-6'-methoxy-cinchonan 66**

**65** (210 mg, 0.40 mmol) wurde in 0.7 ml DMF mit  $\text{NaN}_3$  (66 mg, 1.01 mmol) versetzt und 24 h bei 90 °C erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde die Reaktion durch Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. beendet und anschließend mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1), im Vakuum getrocknet und anschließend mit Pd/C (10%) (100 mg, 0.09 mmol) in 2 ml Methanol und einem Wasserstoffballon versetzt. Bei RT wurde 4 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck eingengt. Anschließend wurde eine kurze Säulenfiltration (EtOAc/MeOH 4:1 → MeOH) durchgeführt und das Produkt im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 109 mg (0.25 mmol) farbloses hochviskoses Öl, 61 %.

Im NMR sind 2 Konformere im Verhältnis 3.2:1 nachweisbar; die angegebenen Daten beziehen sich auf das Hauptkonformer.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

8.62 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-2'); 7.92 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz, H-8'); 7.62 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz, H-3'); 7.38 (dd, 1H,  $J = 2.6$  Hz,  $J = 9.2$  Hz, H-7'); 7.31 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz, H-5'); 5.73 (bs, 1H, H-9); 3.95 (s, 3H, H-11'); 3.14-3.06 (m, 1H, H-8); 2.97-2.60 (m, 6 H, H-10, H-6<sub>endo</sub>, H-6<sub>exo</sub>, H-2<sub>endo</sub>, H-2<sub>exo</sub>); 2.12-2.04 (m, 1H, H-7); 1.93-1.63 (m, 2H, H-5, H-4); 1.53-1.43 (m, 2H, H-7, H-5); 1.05-0.96 (m, 1H, H-3); 0.94 (s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ); 0.15 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ); -0.36 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

160.03 (C, C-6'); 149.79 (C, C-4'); 147.77 (CH, C-2'); 144.74 (C, C-10'); 131.59 (CH, C-8'); 127.54 (C, C-9'); 123.61 (CH, C-7'); 120.34 (CH, C-3'); 101.72 (CH, C-5'); 73.60 (CH, C-9); 61.32 (CH, C-8); 56.02 ( $\text{CH}_3$ , C-11'); 51.05 ( $\text{CH}_2$ , C-2); 50.37 ( $\text{CH}_2$ , C-10); 49.84 ( $\text{CH}_2$ , C-6); 38.50 (CH, C-3); 27.54 ( $\text{CH}_2$ , C-5); 26.58 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ); 24.94 (CH, C-4); 20.24 ( $\text{CH}_2$ , C-7); 18.88 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ); -4.45 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ); -4.96 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** (KBr):

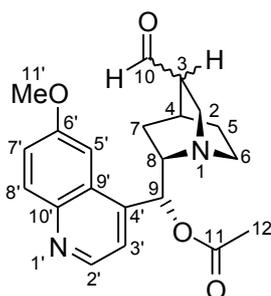
2928 (s); 2856 (m); 1620 (m); 1572 (s); 1508 (m); 1472 (m); 1412 (s); 1360 (w); 1252 (m); 1100 (w); 1028 (w); 832 (m).

**MS** (140°C):

441 ( $\text{M}^+$ , 59.7); 426 (11.5); 411 (12.5); 384 (53.4); 355 (5.6); 317 (7.5); 303 (66.1); 279 (5.3); 258 (10.3); 225 (7.4); 173 (25.0); 139 (22.6); 73 (100.0).

**HR-MS:**

$\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}_1$  ber.: 441.2811      gef.: 441.2808

**(1*S*, 3*R/S*, 4*S*, 8*S*, 9*R*)-9-Acetoxy-10-formyl-6'-methoxy-ruban 67**

**48** (2.0 g, 5.0 mmol) wurde in 80 %iger Essigsäure (10 ml) gelöst und mit Natriumperodat (1.28 g, 6.0 mmol) versetzt. Nach 2 h wurde mit festem NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 4:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 1.82 g (4.95 mmol), weißer Feststoff, 99 %.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

9.70/9.69 (s, 1H, H-10); 8.74/8.72 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, H-2'); 8.04/8.02 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H-8'); 7.42-7.37 (m, 2H, H-7', H-5'); 7.35/7.33 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, H-3'); 6.59/6.49 (d, 1H, *J* = 5.9/6.5 Hz, H-9); 3.98/3.96 (s, 3H, H-11'); 3.39-3.24 (m, 2H, H-8, H-2<sub>exo</sub>); 3.22-3.10 (m, 1H, H-6<sub>endo</sub>); 2.92-2.70 (m, 2H, H-2<sub>endo</sub>, H-6<sub>exo</sub>); 2.56-2.39 (m, 2H, H-4, H-3); 2.15/2.12 (s, 3H, H-12); 1.89-1.44 (m, 4H, H-7<sub>endo</sub>, H-7<sub>exo</sub>, H-5<sub>endo</sub>, H-5<sub>exo</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

203.10/202.81 (CH, C-10); 169.79/169.68 (C, C-11); 158.20/158.17 (C, C-6'); 147.12/147.08 (CH, C-2'); 144.40/144.37 (C, C-10'); 143.49/143.28 (C, C-4'); 131.48/131.42 (CH, C-8'); 126.85/126.75 (C, C-9'); 122.20/122.14 (CH, C-7'); 118.69/118.37 (CH, C-3'); 101.25 (CH, C-5'); 73.17 (CH, C-9); 59.02/58.23 (CH, C-8); 55.75/55.72 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 49.18/48.96 (CH<sub>2</sub>, C-2); 48.50/48.09 (CH, C-3); 42.63 (CH<sub>2</sub>, C-6); 28.36/24.70 (CH<sub>2</sub>, C-5); 26.76/22.26 (CH<sub>2</sub>, C-7); 23.49/23.40 (CH, C-4); 21.06/21.01 (CH<sub>3</sub>, C-12).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

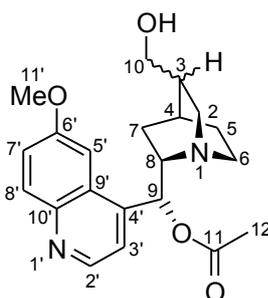
2954 (m); 2875 (w); 1723 (s); 1622 (m); 1593 (w); 1510 (m); 1475 (m); 1456 (w); 1433 (w); 1371 (m); 1304 (w); 1231 (s); 1184 (w); 1085 (w); 1032 (m); 852 (w); 831 (w).

**MS** (130°C):

369 (26.7); 368 (M<sup>+</sup>, 100.0); 353 (16.3); 339 (16.3); 325 (17.7); 309 (45.3); 298 (20.9); 282 (17.4); 251 (6.3); 231 (22.7); 201 (9.9); 188 (74.8); 172 (17.1); 138 (78.1).

**HR-MS:**

C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ber.: 368.1736 gef.: 368.1736

**(1*S*, 3*R/S*, 4*S*, 8*S*, 9*R*)-9-Acetoxy-10-hydroxy-6'-methoxy-cinchonan 68**

**67** (1.5 g, 4.07 mmol) wurde in 10 ml Methanol gelöst und mit  $\text{NaBH}_4$  (308 mg, 8.15 mmol) versetzt. Nach 30 min wurde  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. zugesetzt und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 4:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 1.26 g (3.34 mmol), weißer Feststoff, 82 %.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

8.66/8.65 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-2'); 7.95 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz, H-8'); 7.52 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-3'); 7.50 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz, H-5'); 7.43 (dd, 1H,  $J = 2.6$  Hz,  $J = 9.3$  Hz, H-7'); 6.57/6.53 (d, 1H,  $J = 5.4$  Hz, H-9); 3.98 (s, 3H, H-11'); 3.52-2.30 (m, 7H, H-8, H-6<sub>endo</sub>, H-6<sub>exo</sub>, H-2<sub>endo</sub>, H-2<sub>exo</sub>, H-10); 2.18/2.17 (s, 3H, H-12); 1.99-1.51 (m, 6H, H-7<sub>endo</sub>, H-7<sub>exo</sub>, H-5<sub>endo</sub>, H-5<sub>exo</sub>, H-4, H-3).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

171.57/171.55 (C, C-11); 159.91/159.87 (C, C-6'); 148.14 (CH, C-2'); 146.15/145.97 (C, C-10'); 145.06/145.04 (C, C-4'); 131.58/131.54 (CH, C-8'); 128.25/128.16 (C, C-9'); 123.69 (CH, C-7'); 119.84 (CH, C-3'); 102.48 (CH, C-5'); 75.05/74.95 (CH, C-9); 65.26/64.30 ( $\text{CH}_2$ , C-10); 60.07/59.91 (CH, C-8); 56.47/56.44 ( $\text{CH}_3$ , C-11'); 55.54/55.29 ( $\text{CH}_2$ , C-2); 44.49/44.04 ( $\text{CH}_2$ , C-6); 38.85/38.31 (CH, C-3); 30.02/23.99 ( $\text{CH}_2$ , C-5); 24.48/24.45 (CH, C-4); 28.63/21.93 ( $\text{CH}_2$ , C-7); 20.95 ( $\text{CH}_3$ , C-12).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):

3625 (w); 2947 (m); 2872 (w); 1744 (w); 1622 (w); 1592 (w); 1510 (m); 1474 (w); 1433 (w); 1371 (w); 1239 (s); 1084 (w); 1032 (m); 909 (m).

**MS** ( $\text{RT}^\circ\text{C}$ ):

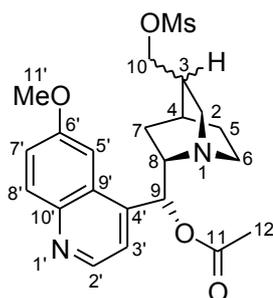
371 (23.3); 370 ( $\text{M}^+$ , 100.0); 191 (10.0); 96 (10.0).

**HR-MS:**

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$

ber.: 370.1892

gef.: 370.1893

**(1*S*, 3*R/S*, 4*S*, 8*S*, 9*R*)-9-Acetoxy-10-mesyloxy-6'-methoxy-cinchonan 69**

**68** (500 mg, 1.35 mmol) wurde in 4 ml THF gelöst und mit Methansulfonsäurechlorid (0.19 ml, 2.43 mmol) und Triethylamin (0.38 ml, 2.70 mmol) versetzt. Unter Rückfluß wurde 4 h gerührt. Zur abgekühlten Reaktionslösung wurde NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. zugesetzt und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 475 mg (1.06 mmol), farbloses hochviskoses Öl, 79 %.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.73/8.72 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, H-2'); 8.06 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz, H-8'); 7.41 (bs, 1H, H-5'); 7.40 (dd, 1H, *J* = 2.6 Hz, *J* = 9.4 Hz, H-7'); 7.34 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, H-3'); 6.71/6.65 (d, 1H, *J* = 4.1/4.3 Hz, H-9); 4.19-4.03 (m, 1H, H-10); 3.99 (s, 3H, H-11'); 3.40-3.25 (m, 2H, H-8, H-6<sub>endo</sub>); 3.22-3.12 (m, 1H, H-2<sub>exo</sub>); 2.90-2.81 (m, 1H, H-6<sub>exo</sub>); 2.56-2.46 (m, 1H, H-2<sub>endo</sub>); 2.21/2.21 (s, 3H, H-Acetat); 2.15-2.05 (m, 1H, H-4); 2.01 (s, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.02-1.50 (m, 5H, H-7<sub>endo</sub>, H-7<sub>exo</sub>, H-5<sub>endo</sub>, H-5<sub>exo</sub>, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

169.38/169.33 (C, C-11); 158.57 (C, C-6'); 146.66 (CH, C-2'); 143.93/143.89 (C, C-10'); 143.12/143.08 (C, C-4'); 131.05 (CH, C-8'); 126.49/126.45 (C, C-9'); 122.63 (CH, C-7'); 118.15 (CH, C-3'); 101.05 (CH, C-5'); 72.45 (CH, C-9); 70.43/69.88 (CH<sub>2</sub>, C-10); 58.20/57.78 (CH, C-8); 55.95/55.91 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 52.70/52.38 (CH<sub>2</sub>, C-2); 42.81/42.26 (CH<sub>2</sub>, C-6); 37.37/37.32 (CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 34.31/33.89 (CH, C-3); 27.37/22.08 (CH<sub>2</sub>, C-5); 27.37/20.24 (CH<sub>2</sub>, C-7); 23.18/23.02 (CH, C-4); 21.55/21.08 (CH<sub>3</sub>, C-13).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

2954 (m); 2837 (w); 1747 (m); 1622 (w); 1594 (w); 1510 (m); 1475 (w); 1433 (w); 1363 (s); 1303 (w); 1231 (s); 1175 (s); 1086 (w); 1032 (m); 955 (m); 920 (w).

**MS** (160°C):

448 (M<sup>+</sup>, 34.9); 433 (12.0); 412 (18.8); 389 (30.8); 353 (100.0); 313 (6.5); 293 (48.0); 282 (14.5); 253 (8.4); 218 (61.5); 188 (57.5); 160 (32.8).

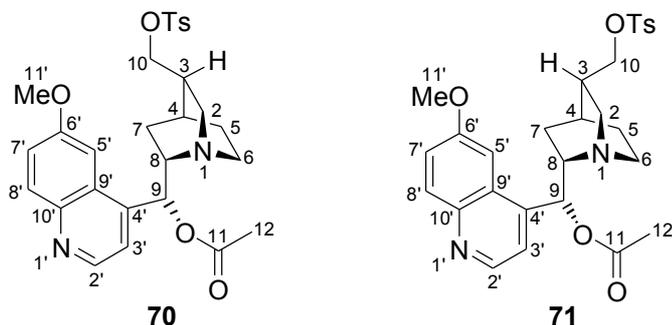
**HR-MS:**

C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>1</sub>

ber.: 448.1668

gef.: 448.1670

(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*R*)-9-Acetoxy-10-tosyloxy-6'-methoxy-cinchonan **70**  
und  
(1*S*, 3*S*, 4*S*, 8*S*, 9*R*)-9-Acetoxy-10-tosyloxy-6'-methoxy-cinchonan **71**



**68** (600 mg, 1.62 mmol) wurde in 5 ml THF gelöst und mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (526 mg, 2.75 mmol) und Triethylamin (0.45 ml, 3.24 mmol) versetzt. Unter Rückfluß wurde 4 h gerührt. Zur abgekühlten Reaktionslösung wurde NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. zugesetzt und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 20:1 → 10:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* (3*R*)-**70**: 263 mg (0.50 mmol), hochviskoses leicht gelbliches Öl, 31 %.  
(3*S*)-**71**: 314 mg (0.60 mmol), hochviskoses leicht gelbliches Öl, 37 %.

Polareres (3*R*)-Diastereomer **70**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.72 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, H-2'); 8.02 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H-8'); 7.73 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-Ar); 7.40-7.27 (m, 5H, H-7', H-5', H-3', H-Ar); 6.46 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-9); 3.98-3.86 (m, 5 H, H-11', H-10); 3.21 (ddd, 1H, *J* = 7.8 Hz, *J* = 8.5, Hz *J* = 8.5 Hz); 3.15-3.06 (m, 1H, H-6<sub>endo</sub>); 2.94 (dd, 1H, *J* = 10.4 Hz, *J* = 12.9 Hz, H-2<sub>exo</sub>); 2.67-2.59 (m, 1H, H-6<sub>exo</sub>); 2.43 (s, 3H, H-SO<sub>2</sub>ArCH<sub>3</sub>); 2.29-2.23 (m, 1H, H-2<sub>endo</sub>); 2.13 (s, 3H, H-12); 2.03-1.94 (m, 2H, H-4, H-5<sub>endo</sub>); 1.75-1.64 (m, 2H, H-7<sub>endo</sub>, H-5<sub>exo</sub>); 1.56-1.43 (m, 2H, H-7<sub>exo</sub>, H-3).

**NOE:**

H-2<sub>exo</sub> eingestr.: H-6<sub>exo</sub> (4.7%), H-2<sub>endo</sub> (21.2%), H-3 (8.2%); H-2<sub>endo</sub> eingestr.: H-8 (10.1%), H-2<sub>exo</sub> (24.8%).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

169.95 (C, C-11); 157.93 (C, C-6'); 147.39 (CH, C-2'); 144.93 (C, C-Ar); 144.68 (C, C-10'); 143.53 (C, C-4'); 132.84 (C, C-Ar); 131.77 (CH, C-8'); 129.91 (CH, C-Ar); 127.82 (CH, C-Ar); 126.93 (C, C-9'); 121.77 (CH, C-7'); 118.74 (CH, C-3'); 101.45 (CH, C-5'); 73.45 (CH, C-9); 71.04 (CH<sub>2</sub>, C-10); 58.77 (CH, C-8); 55.64 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 53.15 (CH<sub>2</sub>, C-2); 42.95 (CH<sub>2</sub>, C-6); 34.21 (CH, C-3); 29.40 (CH<sub>2</sub>, C-7); 23.15 (CH, C-4); 21.61 und 21.05 (CH<sub>3</sub>, C-SO<sub>2</sub>ArCH<sub>3</sub>, C-12); 20.97 (CH<sub>2</sub>, C-5).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

2954 (m); 2871 (w); 1744 (m); 1622 (w); 1596 (w); 1509 (m); 1474 (w); 1455 (w); 1433 (w); 1366 (s); 1231 (s); 1189 (m); 1176 (s); 1097 (w); 1032 (m); 965 (s); 909 (m); 841 (m).

**HR-MS:**

C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>1</sub> ber.: 524.1981 gef.: 524.1980

Unpolareres (3*S*)-Diastereomer **71**:**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.72 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz, H-2'); 8.01 (d, 1H,  $J = 8.9$  Hz, H-8'); 7.75 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz, H-Ar); 7.40-7.31 (m, 5H, H-7', H-5', H-3', H-Ar); 6.48 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz, H-9); 3.99-3.90 (m, 5 H, H-11', H-10); 3.34 (ddd, 1H,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 8.3$  Hz,  $J = 8.3$  Hz, H-8); 3.12-3.03 (m, 1H, H-6<sub>endo</sub>); 2.92-2.87 (m, 1H, H-2<sub>endo</sub>); 2.60-2.52 (m, 1H, H-6<sub>exo</sub>); 2.43 (s, 3H, SO<sub>2</sub>ArCH<sub>3</sub>); 2.19-2.14 (m, 1H, H-2<sub>exo</sub>); 2.13 (s, 3H, H-12); 2.04-1.98 (m, 1H, H-3); 1.90 (bs, 1H, H-4); 1.70-1.65 (m, 2H, H-7<sub>endo</sub>, H-7<sub>exo</sub>); 1.48-1.41 (m, 2H, H-5<sub>endo</sub>, H-5<sub>exo</sub>).

**NOE**:

H-2<sub>endo</sub> eingestr.: H-8 (7.1 %), H-2<sub>exo</sub> (17.8 %), H-3 (5.8%); H-2<sub>exo</sub> eingestr.: H-2<sub>endo</sub> (21.4 %), H-6<sub>exo</sub> (4.9 %).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

169.95 (C, C-11); 157.93 (C, C-6'); 147.39 (CH, C-2'); 144.93 (C, C-Ar); 144.68 (C, C-10'); 143.53 (C, C-4'); 132.84 (C, C-Ar); 131.77 (CH, C-8'); 129.91 (CH, C-Ar); 127.82 (CH, C-Tos); 126.93 (C, C-9'); 121.77 (CH, C-7'); 118.74 (CH, C-3'); 101.45 (CH, C-5'); 73.45 (CH, C-9); 71.04 (CH<sub>2</sub>, C-10); 58.77 (CH, C-8); 55.64 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 53.15 (CH<sub>2</sub>, C-2); 42.95 (CH<sub>2</sub>, C-6); 34.21 (CH, C-3); 29.40 (CH<sub>2</sub>, C-7); 23.15 (CH, C-4); 21.61 und 21.05 (CH<sub>3</sub>, C-SO<sub>2</sub>ArCH<sub>3</sub>, C-12); 20.97 (CH<sub>2</sub>, C-5).

**CH-COSY**: angefertigt**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

2954 (m); 1746 (m); 1622 (w); 1510 (w); 1475 (w); 1433 (w); 1367 (m); 1230 (s); 1189 (m); 1176 (s); 1097 (w); 1032 (w); 965 (m).

**MS** (190°C):

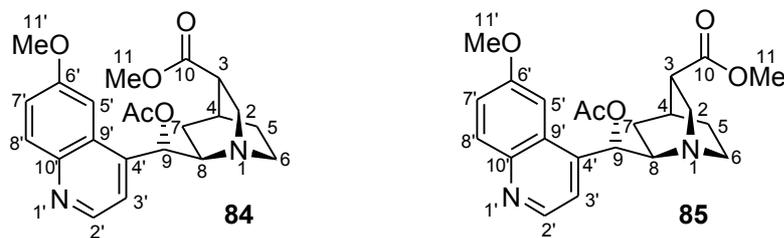
525 (8.2); 524 (M<sup>+</sup>, 15.3); 465 (10.0); 365 (8.5); 353 (35.3); 337 (12.1); 308 (44.2); 294 (42.3); 231 (90.5); 201 (11.3); 189 (100.0); 172 (30.6); 136 (28.5); 122 (52.7).

**HR-MS**:

C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>1</sub>      ber.: 524.1981      gef.: 524.1982



**(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*R*, 9*S*)-9-Acetoxy-10-methyloxycarbonyl-6'-methoxy-cinchonan **84****  
 und  
**(1*S*, 3*S*, 4*S*, 8*R*, 9*S*)-9-Acetoxy-10-methyloxycarbonyl-6'-methoxy-cinchonan **85****



Zu **57** (120 mg, 0.33 mmol) in 6 ml Aceton wurde Jones-Reagenz (0.2 ml, 0.53 mmol) und 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Isopropanol beendet, einrotiert und 2 h im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wurde mit 5 ml abs. MeOH und 0.1 ml konz. HCl versetzt und 3 d bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg beendet und anschließend mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* (3*R*)-**84**: 36 mg (0.09 mmol), farbloses hochviskoses Öl, 28 %.  
 (3*S*)-**85**: 45 mg (0.11 mmol), farbloses hochviskoses Öl, 35 %.

Polareres (3*R*)-Diastereomer **84**:

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.74 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, H-2'); 8.05 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H-8'); 7.57 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz, H-5'); 7.41 (dd, 1H, *J* = 2.6 Hz, *J* = 9.2 Hz, H-7'); 7.34 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, H-3'); 6.85 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, H-9); 4.04 (s, 3H, H-11'); 3.81 (s, 3H, H-11); 3.36-3.28 (m, 1H, H-8); 3.09-2.99 (m, 2H, H-6<sub>endo</sub>, H-2<sub>exo</sub>); 2.91-2.83 (m, 1H, H-6<sub>exo</sub>); 2.67-2.62 (m, 1H, H-2<sub>endo</sub>); 2.40 (bs, 1H, H-4); 2.22 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 1.97-1.92 (m, 1H, H-7<sub>exo</sub>); 1.74-1.57 (m, 2H, H-5<sub>endo</sub>, H-5<sub>exo</sub>); 1.51-1.43 (m, 1H, H-7<sub>endo</sub>); 1.38-1.30 (m, 1H, H-3).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

175.30 (C, C-10); 169.43 (C, COCH<sub>3</sub>); 158.55 (C, C-6'); 146.80 (CH, C-2'); 144.16 (C, C-10'); 143.18 (C, C-4'); 131.19 (CH, C-8'); 126.68 (C, C-9'); 122.74 (CH, C-7'); 118.08 (CH, C-3'); 101.15 (CH, C-5'); 72.30 (CH, C-9); 58.42 (CH, C-8); 56.22 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 52.18 (CH<sub>3</sub>, C-11); 49.46 (CH<sub>2</sub>, C-2); 45.00 (CH<sub>2</sub>, C-6); 40.47 (CH, C-3); 24.62 (CH, C-4); 24.32 (CH<sub>2</sub>, C-5); 23.17 (CH<sub>2</sub>, C-7); 20.97 (CH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>):

2954 (m); 2876 (w); 1731 (m); 1622 (w); 1509 (w); 1475 (w); 1457 (w); 1435 (w); 1368 (w); 1231 (s); 1180 (w); 1029 (w).

MS (170°C):

398 (M<sup>+</sup>, 60.7); 383 (20.7); 367 (5.9); 355 (18.8); 339 (100.0); 315 (16.5); 279 (11.0); 253 (9.0); 211 (8.0); 201 (15.8); 188 (44.6); 168 (73.3); 113 (23.0).

HR-MS:

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> ber.: 398.1841 gef.: 398.1841

Unpolareres (3S)-Diastereomer **85**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.74 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz, H-2'); 8.04 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz, H-8'); 7.43 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, H-5'); 7.39 (dd, 1H,  $J = 2.6$  Hz,  $J = 9.0$  Hz, H-7'); 7.31 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz, H-3'); 6.71 (d, 1H,  $J = 4.1$  Hz, H-9); 4.00 (s, 3H, H-11'); 3.73 (s, 3H, H-11); 3.40-3.32 (m, 2H, H-8, H-2<sub>exo</sub>); 3.01-2.83 (m, 2H, H-6<sub>endo</sub>, H-2<sub>endo</sub>); 2.80-2.75 (m, 1H, H-6<sub>exo</sub>); 2.35 (bs, 1H, H-4); 2.18 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 1.93-1.85 (m, 1H, H-7<sub>endo</sub>); 1.66-1.56 (m, 2H, H-5<sub>endo</sub>, H-5<sub>exo</sub>); 1.44-1.26 (m, 2H, H-7<sub>endo</sub>, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

174.29 (C, C-10); 169.34 (C, COCH<sub>3</sub>); 158.46 (C, C-6'); 146.98 (CH, C-2'); 144.40 (C, C-10'); 143.04 (C, C-4'); 131.51 (CH, C-8'); 126.55 (C, C-9'); 122.42 (CH, C-7'); 118.01 (CH, C-3'); 101.20 (CH, C-5'); 73.03 (CH, C-9); 57.72 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 56.06 (CH, C-8); 52.05 (CH<sub>3</sub>, C-11); 49.79 (CH<sub>2</sub>, C-2); 45.13 (CH<sub>2</sub>, C-6); 41.40 (CH, C-3); 27.84 (CH<sub>2</sub>, C-5); 25.27 (CH, C-4); 21.07 (CH<sub>3</sub>, C-COCH<sub>3</sub>); 20.92 (CH<sub>2</sub>, C-7).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

2954 (m); 2876 (w); 1731 (s); 1622 (w); 1510 (m); 1474 (w); 1435 (w); 1369 (w); 1230 (s); 1031 (w).

**MS** (140°C):

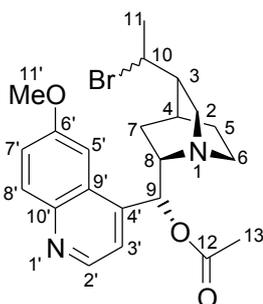
398 (M<sup>+</sup>, 57.7); 384 (19.8); 367 (6.4); 355 (18.8); 339 (100.0); 315 (16.3); 280 (11.8); 267 (10.2); 211 (11.7); 201 (17.7); 188 (44.1); 168 (72.0); 113 (23.1).

**HR-MS:**

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

ber.: 398.1841

gef.: 398.1841

**(1S, 3R, 4S, 8S, 9R, 10R/S)-9-Acetoxy-10-brom-10,11-dihydro-6'-methoxy-cinchonan 89**

Zu 5 ml rauchender 62 %iger Bromwasserstoffsäure wurde unter Eiskühlung portionsweise Chinin (1.0 g, 3.08 mmol) gegeben. Nach vollständiger Lösung des Chinins wurde das Eisbad entfernt und 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 5 ml Wasser wurde mit wäßriger 25 %iger KOH-Lsg. neutralisiert und fünfmal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1), im Vakuum getrocknet und anschließend in 5 ml THF gelöst. Acetylchlorid (0.42 ml, 5.55 mmol) und Triethylamin (0.86 ml, 6.16 mmol) wurde zugegeben und 18 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. beendet und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 1.023 g (2.53 mmol) weißer Feststoff, 82 %.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

8.31 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-2'); 7.81 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz, H-8'); 7.44 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-3'); 7.23 (dd, 1H,  $J = 2.4$  Hz,  $J = 9.2$  Hz, H-7'); 7.20 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, H-5'); 6.34 (bs, 1H, OH); 5.53 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, H-9); 3.89 (s, 3H, H-11'); 3.91-3.78 (m, 1H, H-10); 3.56-3.48 (m, 1H, H-8); 3.06-2.94 (m, 2H, H-2<sub>exo</sub>, H-6<sub>endo</sub>); 2.65-2.52 (m, 2H, H-2<sub>endo</sub>, H-6<sub>exo</sub>); 1.94 (s, 1H, H-4); 1.87-1.69 (m, 3H, H-7<sub>endo</sub>, H-7<sub>exo</sub>, H-5<sub>endo</sub>); 1.66-1.54 (m, 3H, H-11); 1.41-1.35 (m, 1H, H-5<sub>exo</sub>); 1.19-1.11 (m, 1H, H-3).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

157.74 (C, C-6'); 148.48 (C, C-4'); 147.09 (CH, C-2'); 143.70 (C, C-10'); 131.00 (CH, C-8'); 126.45 (C, C-9'); 121.34 (CH, C-7'); 118.32 (CH, C-3'); 101.42 (CH, C-5'); 71.39 (CH, C-9); 59.92 (CH, C-8); 59.03  $\text{CH}_2$ , C-2); 57.55 (CH, C-10); 55.70 ( $\text{CH}_3$ , C-11'); 45.46 (CH, C-3); 43.01 ( $\text{CH}_2$ , C-6); 27.68 ( $\text{CH}_2$ , C-5); 25.70 (CH, C-4); 25.16 ( $\text{CH}_3$ , C-11); 20.32 ( $\text{CH}_2$ , C-7).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):

3608 (w); 2944 (s); 2868 (m); 1620 (s); 1592 (m); 1508 (s); 1472 (m); 1432 (m); 1324 (w); 1256 (m); 1240 (s); 1096 (m); 1032 (m); 908 (m).

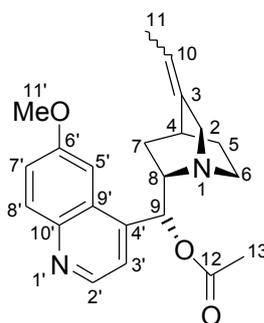
**MS** (120°C):

407 ( $\text{M}^+ + 1$ , 2.2); 405 ( $\text{M}^+ + 1$ , 2.2); 325 (31.4); 309 (1.2); 295 (1.7); 211 (1.9); 172 (5.5); 151 (14.2); 137 (100.0); 122 (14.6).

**HR-MS:**C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Br<sub>1</sub>

ber.: 404.1099

gef.: 404.1099

**(1S, 4S, 8S, 9R)-9-Acetoxy-3-(E/Z)-ethyliden-6'-methoxy-ruban 90**

**89** (1.0 g, 2.47 mmol) wurde in abs. DMF (3 ml) unter Stickstoffatmosphäre gelöst. Bei einer Siliconbadtemperatur von 100 °C wurde DBU (0.45 ml, 3.0 mmol) langsam zugegeben und 3 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde mittels einer Kugelrohrdestillation entfernt und das Rohprodukt zwischen ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. und Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 759 mg (2.07 mmol) weißer Feststoff, 84 %.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.74 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-2'); 8.01 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz, H-8'); 7.45 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz, H-5'); 7.37 (dd, 1H,  $J = 2.8$  Hz,  $J = 9.4$  Hz, H-7'); 7.35 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz, H-3'); 6.55 (d, 1H,  $J = 7.0$  Hz, H-9); 5.24-5.17 (m, 1H, H-10); 3.96 (s, 3H, H-11'); 3.44-3.28 (m, 3H, H-8, H-6<sub>endo</sub>, H-2<sub>exo</sub>); 3.24-3.17 (m, 1H, H-2<sub>endo</sub>); 2.76-2.68 (m, 1H, H-6<sub>exo</sub>); 2.39-2.35 (m, 1H, H-4); 2.12 (s, 3H, H-13); 1.81-1.74 (m, 3H, H-7<sub>endo</sub>, H-7<sub>exo</sub>, H-5<sub>endo</sub>); 1.67-1.61 (m, 1H, H-5<sub>exo</sub>); 1.45 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz, H-11).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

169.99 (C, C-12); 157.90 (C, C-6'); 147.43 (CH, C-2'); 144.75 (C, C-4'); 143.70 (C, C-10'); 140.90 (C, C-3); 131.79 (CH, C-8'); 127.01 (C, C-9'); 121.74 (CH, C-7'); 118.76 (CH, C-3'); 114.80 (CH, C-10); 101.56 (CH, C-5'); 73.82 (CH, C-9); 60.02 (CH, C-8); 56.47 (CH<sub>2</sub>, C-2); 55.64 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 43.18 (CH<sub>2</sub>, C-6); 33.13 (CH, C-4); 30.81 (CH<sub>2</sub>, C-5); 28.08 (CH<sub>2</sub>, C-7); 21.06 (CH<sub>3</sub>, C-13); 12.36 (CH<sub>3</sub>, C-11).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

2951 (m); 2866 (w); 1743 (s); 1622 (s); 1510 (m); 1474 (w); 1433 (w); 1372 (w); 1239 (s); 1082 (w); 1032 (m); 972 (w); 853 (m).

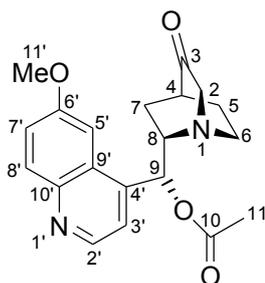
**MS** (70°C):

366 (M<sup>+</sup>, 5.5); 307 (5.8); 208 (5.0); 185 (8.7); 168 (5.1); 111 (39.7); 84 (100.0).

**HR-MS:**C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

ber.: 366.1943

gef.: 366.1945

(1*S*, 4*S*, 8*S*, 9*R*)-9-Acetoxy-6'-methoxy-ruban-3-on **92**

Eine 0.1 M Lösung von OsO<sub>4</sub> (0.27 ml, 0.027 mmol) in tert.-Butanol wurde zu einer Mischung von **90** (1.0 g, 2.73 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.056 g, 7.64 mmol) und K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] (2.516 g, 7.64 mmol) in einem Zwei-Phasen-Gemisch aus tert.-Butanol (10 ml) und Wasser (10 ml) gegeben. Nach 20 h Rühren bei RT wurde das Reaktionsgemisch mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. versetzt und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde in 5 ml 80 %iger Essigsäure gelöst und Natriumperodat (700 mg, 3.27 mmol) hinzugegeben. Nach 1 h wurde mit festem NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 792 mg (2.24 mmol) weißer Feststoff, 82 %.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.75 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, H-2'); 8.32 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H-8'); 7.42 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H-5'); 7.39 (dd, 1H, *J* = 2.6 Hz, *J* = 9.0 Hz, H-7'); 7.36 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, H-3'); 6.58 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz, H-9); 3.96 (s, 3H, H-11'); 3.46 (ddd, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 8.2 Hz, *J* = 8.3 Hz, H-8); 3.36-3.28 (m, 1H, H-6<sub>endo</sub>); 3.24 (d, 1H, *J* = 18.7 Hz, H-2<sub>exo</sub>); 3.13 (dd, 1H, *J* = 1.9 Hz, *J* = 18.7 Hz, H-2<sub>endo</sub>); 2.86-2.77 (m, 1H, H-6<sub>exo</sub>); 2.52 (bs, 1H, H-4); 2.13 (s, 3H, H-11); 2.15-2.05 (m, 3H, H-7<sub>endo</sub>, H-7<sub>exo</sub>, H-5<sub>endo</sub>); 1.99-1.90 (m, 1H, H-5<sub>exo</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

218.47 (C, C-3); 169.83 (C, C-10); 158.09 (C, C-6'); 147.31 (CH, C-2'); 144.63 (C, C-4'); 143.11 (C, C-10'); 131.80 (CH, C-8'); 126.80 (C, C-9'); 121.84 (CH, C-7'); 118.76 (CH, C-3'); 101.42 (CH, C-5'); 73.35 (CH, C-9); 64.91 (CH<sub>2</sub>, C-2); 59.56 (CH, C-8); 55.63 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 41.76 (CH<sub>2</sub>, C-6); 40.15 (CH, C-4); 28.51 (CH<sub>2</sub>, C-5); 25.12 (CH<sub>2</sub>, C-7); 21.02 (CH<sub>3</sub>, C-11).

IR (CHCl<sub>3</sub>):

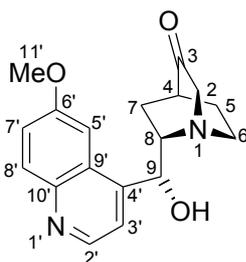
2961 (m); 2874 (w); 1733 (s); 1623 (m); 1510 (m); 1474 (w); 1433 (w); 1371 (w); 1231 (s); 1084 (w); 1032 (m); 909 (m).

MS (70°C):

354 (M<sup>+</sup>, 18.2); 326 (46.5); 312 (21.1); 286 (11.6); 267 (51.1); 253 (15.5); 243 (17.7); 224 (11.7); 210 (21.1); 188 (13.7); 172 (41.0); 70 (100.0).

HR-MS:

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ber.: 354.1579 gef.: 354.1581

**(1*S*, 4*S*, 8*S*, 9*R*)-6'-Methoxy-ruban-3-on-9-ol 93**

**92** (400 mg, 1.13 mmol) wurde in 4 ml Methanol gelöst und mit  $K_2CO_3$  (1.25 g, 9.04 mmol) versetzt. Nach Rühren für 3 h bei RT wurde ges.  $NaHCO_3$ -Lsg. zugegeben und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 4:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 317 mg (1.02 mmol) weißer Feststoff, 90 %.

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $d^6$ -DMSO):

8.69 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz, H-2'); 7.94 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz, H-8'); 7.56 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz, H-3'); 7.53 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz, H-5'); 7.40 (dd, 1H,  $J = 2.6$  Hz,  $J = 9.2$  Hz, H-7'); 5.86 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz, H-9); 3.92 (s, 3H, H-11'); 3.48-3.37 (m, 2H, H-6<sub>endo</sub>, H-2<sub>endo</sub>); 3.25 (ddd, 1H,  $J = 7.8$  Hz,  $J = 7.8$  Hz,  $J = 8.4$  Hz, H-8); 3.13-3.09 (m, 1H, H-2<sub>exo</sub>); 2.67-2.58 (m, 1H, H-6<sub>exo</sub>); 2.33 (s, 1H, H-4); 2.23-2.17 (m, 1H, H-7<sub>exo</sub>); 2.09-2.01 (m, 1H, H-5<sub>endo</sub>); 1.99-1.90 (m, 1H, H-7<sub>endo</sub>); 1.84-1.74 (m, 1H, H-5<sub>exo</sub>).

**NOE:**

H-3' eingestr.: H-2' (10.8 %), H-8 (3.4 %), H-6<sub>endo</sub> (1.7 %); H-5' eingestr.: H-2' (2.8 %), H-11' (6.6 %), H-6<sub>endo</sub> (1.2 %), H-8 (4.1 %); H-9 eingestr.: H-3' (2.0 %); H-8 eingestr.: H-3' (4.0 %), H-5' (2.6 %), H-7<sub>exo</sub> (4.8 %).

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $d^6$ -DMSO):

220.00 (C, C-3); 157.08 (C, C-6'); 148.94 (C, C-4'); 147.68 (CH, C-2'); 144.13 (C, C-10'); 131.33 (CH, C-8'); 127.15 (C, C-9'); 121.25 (CH, C-7'); 119.30 (CH, C-3'); 102.65 (CH, C-5'); 70.80 (CH, C-9); 64.39 (CH<sub>2</sub>, C-2); 60.80 (CH, C-8); 55.69 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 41.35 (CH<sub>2</sub>, C-6); 40.47 (CH, C-4); 28.14 (CH<sub>2</sub>, C-5); 25.04 (CH<sub>2</sub>, C-7).

**IR** (KBr):

3400 (m); 2948 (m); 2872 (m); 1728 (s); 1620 (s); 1588 (w); 1508 (s); 1472 (m); 1432 (w); 1408 (w); 1256 (s); 1240 (s); 1172 (w); 1080 (m); 1036 (m); 832 (m).

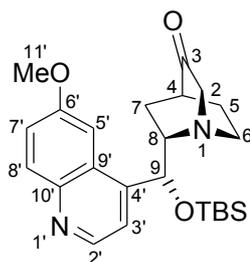
**MS** (120°C):

312 ( $M^+$ , 15.2); 284 (82.8); 269 (27.2); 253 (13.0); 243 (29.0); 225 (9.9); 210 (18.6); 186 (25.7); 172 (100.0); 96 (35.3).

**HR-MS:**

$C_{18}H_{20}N_2O_3$  ber.: 312.1473 gef.: 312.1473

**Röntgenstrukturanalyse:** angefertigt

**(1*S*, 4*S*, 8*S*, 9*R*)-9-tert.-Butyldimethylsilyloxy-6'-methoxy-ruban-3-on 94**

**93** (200 mg, 0.64 mmol), Triethylamin (0.18 ml, 1.28 mmol), und TBSCl (174 mg, 1.15 mmol) wurden in 0.5 ml abs. DMF für 12 h bei 90 °C gerührt. Nach Abkühlung wurde ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. zugegeben und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Das DMF wurde am Rotationsverdampfer bei maximalem Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 20:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 213 mg (0.50 mmol) farbloser wachsartiger Feststoff, 78 %.

Im NMR sind 2 Konformere im Verhältnis 3:1 nachweisbar; die angegebenen Daten beziehen sich auf das Hauptkonformer.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.76 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, H-2'); 8.05 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz, H-8'); 7.53 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, H-3'); 7.39 (dd, 1H, *J* = 2.8 Hz, *J* = 9.3 Hz, H-7'); 7.19 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz, H-5'); 5.73 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz, H-9); 3.97 (s, 3H, H-11'); 3.76-3.68 (m, 1H, H-8); 3.45-2.72 (m, 4H, H-2<sub>endo</sub>, H-2<sub>exo</sub>, H-6<sub>endo</sub>, H-6<sub>exo</sub>); 2.47 (bs, 1H, H-4); 2.44-2.37 (m, 1H, H-7<sub>exo</sub>); 2.14-2.03 (m, 1H, H-5<sub>endo</sub>); 1.98-1.87 (m, 1H, H-5<sub>exo</sub>); 1.69-1.61 (m, 1H, H-7<sub>endo</sub>); 1.17 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.19 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>); -0.31 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

219.16 (C, C-3); 158.11 (C, C-6'); 147.46 (C, C-4'); 147.34 (CH, C-2'); 144.27 (C, C-10'); 131.97 (CH, C-8'); 126.02 (C, C-9'); 121.52 (CH, C-7'); 118.39 (CH, C-3'); 100.51 (CH, C-5'); 72.10 (CH, C-9); 65.37 (CH<sub>2</sub>, C-2); 61.82 (CH, C-8); 55.73 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 42.53 (CH<sub>2</sub>, C-6); 40.49 (CH, C-4); 28.14 (CH<sub>2</sub>, C-5); 25.94 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 25.04 (CH<sub>2</sub>, C-7); 18.07 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); -4.12 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>); -5.17 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

2956 (s); 2932 (s); 2860 (m); 1728 (s); 1620 (m); 1592 (w); 1508 (m); 1472 (m); 1432 (w); 1408 (w); 1256 (s); 1240 (s); 1172 (w); 1096 (m); 1080 (m); 1032 (m); 840 (s).

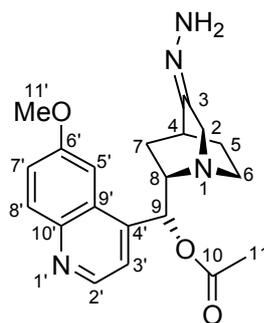
**MS** (70°C):

427 (2.5); 426 (M<sup>+</sup>, 8.0); 412 (5.8); 399 (69.7); 384 (9.6); 369 (8.0); 357 (15.8); 341 (32.7); 302 (9.5); 267 (8.9); 253 (8.6); 210 (9.7); 172 (23.7); 96 (47.3); 75 (100.0).

**HR-MS:**

C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>1</sub> ber.: 426.2338

gef.: 426.2336

**(1*S*, 4*S*, 8*S*, 9*R*)-9-Acetoxy-3-hydrazon-6'-methoxy-ruban 96**

Hydrazinhydrat-Lsg. (enthält 50 % Hydrazin, 0.08 ml, 1.36 mmol) und gepulverte Molsiebe (4 Å, 200 mg) wurden mit 1 ml abs. Methanol versetzt. **92** (460 mg, 1.30 mmol) wurde in 0.5 ml abs. Methanol gelöst und zugegeben. Nach 2 h Rühren wurde abfiltriert und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 4:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 350 mg (0.95 mmol) weißer Feststoff, 73 %.

Im NMR sind 2 Konformere im Verhältnis 1.7:1 nachweisbar; die angegebenen Daten beziehen sich auf das Hauptkonformer.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):

8.65 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-2'); 7.89 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz, H-8'); 7.69 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-3'); 7.33 (dd, 1H,  $J = 2.6$  Hz,  $J = 9.2$  Hz, H-7'); 7.24 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz, H-5'); 6.67 (d, 1H,  $J = 3.0$  Hz, H-9); 3.93 (s, 3H, H-11'); 3.58-3.45 (m, 3H, H-8, H-2<sub>endo</sub>, H-2<sub>exo</sub>); 3.19-3.11 (m, 1H, H-6<sub>endo</sub>); 2.80-2.71 (m, 1H, H-6<sub>exo</sub>); 2.64 (bs, 1H, H-4); 2.36-2.24 (m, 1H, H-7<sub>exo</sub>); 2.11-2.01 (m, 1H, H-5<sub>endo</sub>); 1.96 (s, 3H, H-11); 1.82-1.73 (m, 1H, H-5<sub>exo</sub>); 1.56-1.46 (m, 1H, H-7<sub>endo</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):

172.30 (C, C-10); 164.71 (C, C-3); 159.45 (C, C-6'); 150.30 (C, C-4'); 148.06 (CH, C-2'); 144.60 (C, C-10'); 131.29 (CH, C-8'); 127.89 (C, C-9'); 123.78 (CH, C-7'); 119.82 (CH, C-3'); 102.31 (CH, C-5'); 71.76 (CH, C-9); 61.50 (CH, C-8); 58.21 (CH<sub>2</sub>, C-2); 56.35 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 44.02 (CH<sub>2</sub>, C-6); 34.00 (CH, C-4); 26.75, 26.27 (CH<sub>2</sub>, C-7, C-5); 24.78 (CH<sub>3</sub>, C-11).

**IR** (KBr):

3361 (s); 2946 (m); 1657 (w); 1521 (s); 1591 (m); 1509 (s); 1472 (m); 1432 (m); 1241 (s); 1227 (m); 1090 (w); 1031 (m); 855 (w); 830 (m).

**MS** (210°C):

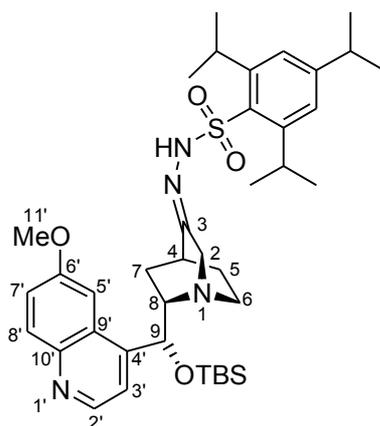
326 (M<sup>+</sup>-OAc, 78.7); 310 (100.0); 292 (19.6); 280 (30.9); 265 (4.1); 253 (6.4); 214 (7.6); 202 (25.8); 189 (23.9); 172 (62.4); 143 (39.8).

**HR-MS:**

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

ber.: 326.1742

gef.: 326.1741

**(1*S*, 4*S*, 8*S*, 9*R*)-9-tert.-Butyldimethylsilyl-3-triisopropylhydrazon-6'-methoxy-ruban 98**

**94** (160 mg, 0.37 mmol) und 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonylhydrazid (112 mg, 0.37 mmol) wurden mit Et<sub>2</sub>O (2 ml) versetzt und 10 h gerührt. Die Lösung wurde unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 4:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 210 mg (0.30 mmol) farbloser wachsartiger Feststoff, 79 %.

Im NMR sind 2 Konformere im Verhältnis 5:1 nachweisbar; die angegebenen Daten beziehen sich auf das Hauptkonformer.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.71 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, H-2'); 8.02 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz, H-8'); 7.47 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, H-3'); 7.34 (dd, 1H, *J* = 2.5 Hz, *J* = 9.3 Hz, H-7'); 7.16 (bs, 1H, H-5'); 7.08 (s, 2H, H-Ar); 5.82 (bs, 1H, H-9); 4.23-4.07 (m, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3.88 (s, 3H, H-11'); 3.70-3.52 (m, 2H, H-8, H-6<sub>endo</sub>); 2.97-2.81 (m, 3H, H-6<sub>endo</sub>, H-2<sub>endo</sub>, H-2<sub>exo</sub>); 2.62 (bs, 1H, H-4); 2.22-2.15 (m, 1H, H-7<sub>exo</sub>); 1.96-1.86 (m, 1H, H-5<sub>endo</sub>); 1.81-1.69 (m, 1H, H-5<sub>exo</sub>); 1.44-1.36 (m, 1H, H-7<sub>endo</sub>); 1.29-1.10 (m, 18H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.01 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.15 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>); -0.36 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

175.04 (C, C-3); 158.41 (C, C-6'); 153.08 (C, C-4'); 151.35 (C, C-Ar); 146.72 (CH, C-2'); 143.96 (C, C-10'); 131.54 (CH, C-8'); 125.83 (C, C-9'); 123.66 (CH, C-Ar); 122.17 (CH, C-7'); 118.47 (CH, C-3'); 100.07 (CH, C-5'); 70.93 (CH, C-9); 61.58 (CH, C-8); 55.79 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 55.29 (CH<sub>2</sub>, C-2); 42.70 (CH<sub>2</sub>, C-6); 32.33 (CH, C-4); 29.72 (CH, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 25.90 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 24.93 (CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 25.42, 24.93 (CH<sub>2</sub>, C-7, C-5); 18.00 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); -4.25 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>); -5.31 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

2955 (m); 2875 (w); 1745 (m); 1723 (m); 1622 (m); 1594 (w); 1510 (m); 1475 (w); 1456 (w); 1433 (w); 1370 (w); 1304 (w); 1230 (s); 1032 (m); 852 (w).

**MS-FAB:**

708 (100, M<sup>+</sup>+2).

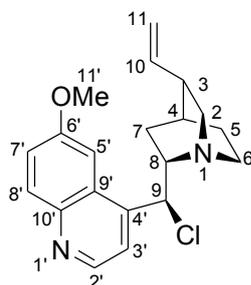
**HR-MS:**

C<sub>39</sub>H<sub>58</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>1</sub>

ber.: 706.3948

gef.: 706.3940

## 10.2.3 Versuche zu Kapitel 5

(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*S*)-9-Chlor-6'-methoxy-cinchonan 103

Chinin **1** (1.0 g, 3.08 mmol) und  $\text{PCl}_5$  (835 mg, 4.00 mmol) wurden in 6 ml Chloroform gelöst und 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wurde ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. zugegeben und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 20:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 465 mg (1.36 mmol) farbloser Feststoff, 44 %.

Aufgrund der Koaleszenz ist C-9 im  $^{13}\text{C}$ -NMR nicht nachweisbar.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

8.77 (bs, 1H, H-2'); 8.07 (d, 1H,  $J = 9.5$  Hz, H-8'); 7.55-7.42 (bs, 2H, H-5', H-3'); 7.40 (dd, 1H,  $J = 2.5$  Hz,  $J = 9.3$  Hz, H-7'); 5.85-5.72 (m, 1H, H-10); 5.53 (bs, 1H, H-9); 5.04-4.97 (m, 2H, H-11); 3.94 (s, 3H, H-11'); 3.57 (bs, 1H, H-8); 3.37 (dd, 1H,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 13.9$  Hz, H-2<sub>exo</sub>); 3.29-3.17 (m, 1H, H-6<sub>endo</sub>); 2.93-2.84 (m, 2H, H-6<sub>exo</sub>, H-2<sub>endo</sub>); 2.26 (bs, 1H, H-3); 1.63-1.43 (m, 4H, H-7<sub>endo</sub>, H-5<sub>endo</sub>, H-5<sub>exo</sub>, H-4); 0.74-0.65 (m, 1H, H-7<sub>exo</sub>).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

157.62 (C, C-6'); 147.04 (CH, C-2'); 144.48 (C, C-10'); 141.75 (C, C-4'); 140.71 (CH, C-10); 131.62 (CH, C-8'); 126.84 (C, C-9'); 121.26 (CH, C-7'); 119.43 (CH, C-3'); 114.10 (CH<sub>2</sub>, C-11); 100.64 (CH, C-5'); 60.24 (CH, C-8); 55.44 (CH<sub>2</sub>, C-2); 55.08 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 40.33 (CH<sub>2</sub>, C-6); 38.46 (CH, C-3); 27.21 (CH<sub>2</sub>, C-5); 27.16 (CH, C-4); 26.75 (CH<sub>2</sub>, C-7).

C-H-COSY: angefertigt

IR ( $\text{CHCl}_3$ ):

2953 (s); 2868 (w); 1621 (s); 1591 (w); 1509 (s); 1475 (m); 1456 (w); 1433 (m); 1362 (w); 1243 (s); 1084 (w); 1033 (m); 918 (m); 834 (m).

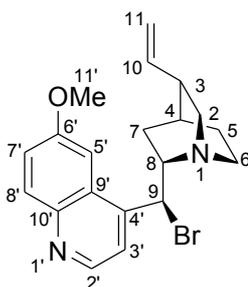
MS (120°C):

342 ( $\text{M}^+$ , 2.2); 307 (3.5); 253 (1.7); 225 (1.1); 207 (2.4); 198 (2.5); 172 (2.7); 154 (2.4); 136 (100.0).

HR-MS:

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_1\text{Cl}_1$  ber.: 342.1498 gef.: 342.1495

Röntgenstrukturanalyse: angefertigt

(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*S*)-9-Brom-6'-methoxy-cinchonan 104

PBr<sub>3</sub> (0.58 ml, 6.16 mmol) in 4 ml Chloroform wurde mit Brom (0.14 ml, 2.77 mmol) bei 0 °C versetzt. Nach 20 min. wurde Chinin **1** (1.0 g, 3.08 mmol) in 3 ml Chloroform gelöst und zugegeben. Innerhalb von 2 h wurde die Reaktionsmischung auf 40 °C erwärmt. Anschließend wurde Eis und Ammoniak-Lsg. zugegeben und mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 20:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 382 mg (0.99 mmol) farbloser Feststoff, 32 %.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.79 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, H-2'); 8.08 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz, H-8'); 7.49 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, H-3'); 7.42 (dd, 1H, *J* = 2.5 Hz, *J* = 9.2 Hz, H-7'); 7.34 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H-5'); 5.86 (ddd, 1H, *J* = 7.4 Hz, *J* = 10.5 Hz, *J* = 17.4 Hz, H-10); 5.61 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, H-9); 5.11-5.07 (m, 2H, H-11); 3.99 (s, 3H, H-11'); 3.63 (ddd, 1H, *J* = 7.4 Hz, *J* = 10.6 Hz, *J* = 10.6 Hz, H-8); 3.43 (dd, 1H, *J* = 10.2 Hz, *J* = 13.9 Hz, H-2<sub>exo</sub>); 3.30-3.21 (m, 1H, H-6<sub>endo</sub>); 2.99-2.86 (m, 2H, H-6<sub>exo</sub>, H-2<sub>endo</sub>); 2.36-2.26 (m, 1H, H-3); 1.80-1.67 (m, 2H, H-7<sub>endo</sub>, H-4); 1.64-1.47 (m, 2H, H-5<sub>endo</sub>, H-5<sub>exo</sub>); 0.73-0.64 (m, 1H, H-7<sub>exo</sub>).

**NOE:**

H-3' eingestr.: H-2' (17.2 %), H-9 (2.5 %), H-8 (9.3 %), H-5' eingestr.: H-9 (13.6 %), H-11 (4.2 %), H-11' (8.5 %), H-8 (3.4 %); H-9 eingestr.: H-3' (3.0 %), H-5' (17.9 %), H-6<sub>endo</sub> (7.0 %), H-7<sub>exo</sub> (3.3 %); H-8 eingestr.: H-3' (12.8 %), H-5' (2.2 %), H-10 (2.3 %), H-2<sub>endo</sub> (10.6 %), H-7<sub>endo</sub> (7.7 %); H-2<sub>endo</sub> eingestr.: H-10 (2.4 %), H-8 (5.0 %), H-2<sub>exo</sub> (13.4 %); H-7<sub>endo</sub> eingestr.: H-10 (6.1 %), H-8 (4.9 %), H-7<sub>exo</sub> (23.6 %); H-7<sub>exo</sub> eingestr.: H-9 (3.1 %), H-7<sub>endo</sub> (26.7 %), H-5<sub>endo</sub> (3.1 %).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

158.28 (C, C-6'); 147.70 (CH, C-2'); 144.89 (C, C-4'); 142.86 (C, C-10'); 141.11 (CH, C-10); 132.11 (CH, C-8'); 127.24 (C, C-9'); 121.68 (CH, C-7'); 119.49 (CH, C-3'); 114.78 (CH<sub>2</sub>, C-11); 100.92 (CH, C-5'); 60.46 (CH, C-8); 56.03 (CH<sub>2</sub>, C-2); 55.68 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 47.42 (CH, C-9); 40.84 (CH<sub>2</sub>, C-6); 38.71 (CH, C-3); 28.01 (CH, C-4); 27.98 (CH<sub>2</sub>, C-7); 27.57 (CH<sub>2</sub>, C-5).

**C-H-COSY:** angefertigt

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

2953 (s); 2867 (w); 1622 (s); 1589 (w); 1509 (s); 1474 (m); 1456 (w); 1433 (m); 1362 (w); 1243 (s); 1173 (w); 1085 (w); 1032 (m); 918 (w); 852 (m); 832 (m).

**MS** (120°C):

388 ( $M^+$ , 1.8); 386 ( $M^+$ , 2.0); 307 (25.8); 291 (2.2); 264 (1.6); 253 (3.2); 225 (2.4); 211 (3.5); 198 (5.1); 184 (4.3); 172 (4.2); 154 (3.9); 136 (100.0).

**HR-MS:**

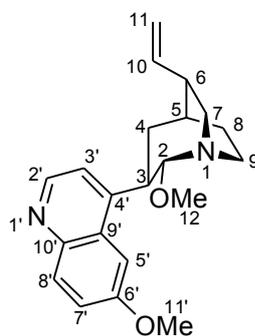
$C_{20}H_{23}N_2O_1Br_1$

ber.: 386.0993

gef.: 386.0994

**Röntgenstrukturanalyse:** angefertigt

**(1*S*, 2*S*, 3*R*, 5*S*, 6*R*)-2-Methoxy-3-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonan 105**



a) **103** (200 mg, 0.58 mmol) und frisch hergestelltes Silberbenzoat (150 mg, 0.65 mmol) wurden in 5 ml abs. Methanol gelöst und 5 d zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wurde ges.  $NaHCO_3$ -Lsg. zugegeben und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 20:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 143 mg (0.42 mmol) farbloser Feststoff, 73 %.

b) **104** (200 mg, 0.52 mmol) und frisch hergestelltes Silberbenzoat (133 mg, 0.58 mmol) wurden in 5 ml abs. Methanol gelöst und 10 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wurde ges.  $NaHCO_3$ -Lsg. zugegeben und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 20:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 158 mg (0.47 mmol) farbloser Feststoff, 90 %.

 **$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):

8.72 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz, H-2'); 8.01 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz, H-8'); 7.41 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz, H-5'); 7.36 (dd, 1H,  $J = 2.6$  Hz,  $J = 9.2$  Hz, H-7'); 7.23 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz, H-3'); 5.89 (ddd, 1H,  $J = 6.8$  Hz,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 17.2$  Hz, H-10); 5.11 (ddd, 1H,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 5.9$  Hz, H-11<sub>cis</sub>); 5.07 (ddd, 1H,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 12.5$  Hz, H-11<sub>trans</sub>); 4.19-4.13 (m, 1H, H-2); 3.95 (s, 3H, H-11'); 3.74-3.64 (m, 1H, H-3); 3.54 (dd, 1H,  $J = 9.4$  Hz,  $J = 14.7$  Hz, H-7<sub>exo</sub>); 3.40-3.31 (m, 1H, H-9<sub>endo</sub>); 3.12 (s, 3H, H-12); 2.91 (ddd, 1H,  $J = 2.0$  Hz,  $J = 7.8$  Hz,  $J = 10.2$  Hz, H-7<sub>endo</sub>); 2.78 (ddd, 1H,  $J = 4.8$  Hz,  $J = 8.8$  Hz,  $J = 15.1$  Hz, H-9<sub>exo</sub>); 2.52-2.44

(m, 1H, H-6); 2.09 (bs, 1H, H-5); 2.03-1.93 (m, 1H, H- $\delta_{\text{endo}}$ ); 1.88-1.72 (m, 3H, H-4 $_{\text{endo}}$ , H-4 $_{\text{exo}}$ , H- $\delta_{\text{exo}}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

157.51 (C, C-6'); 148.60 (C, C-4'); 147.71 (CH, C-2'); 144.68 (C, C-10'); 141.10 (CH, C-10); 131.65 (CH, C-8'); 128.50 (C, C-9'); 120.83 (CH, C-7'); 118.00 (CH, C-3'); 114.75 (CH<sub>2</sub>, C-11); 102.13 (CH, C-5'); 101.34 (CH, C-2); 55.40 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 54.74 (CH<sub>3</sub>, C-12); 52.27 (CH<sub>2</sub>, C-7); 43.64 (CH, C-6); 41.60 (CH, C-3); 37.96 (CH<sub>2</sub>, C-9); 32.54 (CH, C-5); 31.11 (CH<sub>2</sub>, C-4); 27.96 (CH<sub>2</sub>, C-8).

**C-H-COSY:** angefertigt

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):

2935 (s); 2870 (m); 1621 (m); 1589 (w); 1510 (s); 1473 (m); 1452 (w); 1432 (m); 1360 (m); 1255 (m); 1230 (m); 1176 (w); 1137 (w); 1075 (s); 1034 (m); 918 (w); 843 (w).

**MS** (130°C):

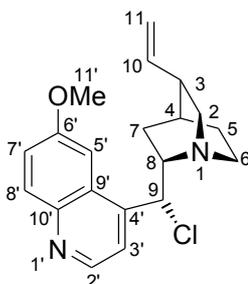
338 ( $\text{M}^+$ , 31.2); 323 (100.0); 307 (7.4); 296 (1.5); 264 (1.3); 250 (1.1); 210 (1.8); 196 (2.1); 186 (3.8); 168 (4.5); 137 (10.2).

**HR-MS:**

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$  ber.: 338.1994 gef.: 338.1994

**Röntgenstrukturanalyse:** angefertigt

**(1S, 3R, 4S, 8S, 9R)-9-Chlor-6'-methoxy-cinchonan 106**



**119** (500 mg, 1.54 mmol) und  $\text{PCl}_5$  (418 mg, 2.00 mmol) wurden in 4 ml Chloroform gelöst und 5 h bei 60 °C erhitzt. Nach Abkühlung wurde ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. zugegeben und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingedunstet. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 20:1) und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 200 mg (0.58 mmol) leicht gelbliches Öl, 38 %.

Aufgrund der Koaleszenz ist C-9 im  $^{13}\text{C-NMR}$  nicht nachweisbar.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.77 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, H-2'); 8.04 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz, H-8'); 7.52-7.39 (bs, 2H, H-5', H-3'); 7.38 (dd, 1H, *J* = 2.4 Hz, *J* = 9.4 Hz, H-7'); 5.92 (ddd, 1H, *J* = 7.5 Hz, *J* = 9.9 Hz, *J* = 17.6 Hz, H-10); 5.53 (bs, 1H, H-9); 5.08 (dd, 1H, *J* = 1.4 Hz, *J* = 5.8 Hz, H-11<sub>trans</sub>); 5.05 (d, 1H, *J* = 1.3 Hz, H-11<sub>cis</sub>); 3.95 (s, 3H, H-11'); 3.59 (bs, 1H, H-8); 3.03 (dd, 1H, *J* = 10.3 Hz, *J* = 13.4 Hz, H-2<sub>exo</sub>); 2.96-2.85 (m, 1H, H-6<sub>endo</sub>); 2.73-2.66 (m, 1H, H-2<sub>endo</sub>); 2.57-2.49 (m, 1H, H-6<sub>exo</sub>); 2.31-2.20 (m, 2H, H-3, H-7<sub>endo</sub>); 1.92-1.87 (m, 1H, H-4); 1.70-1.59 (m, 2H, H-5<sub>endo</sub>, H-7<sub>exo</sub>); 1.56-1.47 (m, 1H, H-5<sub>exo</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

157.95 (C, C-6'); 147.53 (CH, C-2'); 144.87 (C, C-10'); 143.53 (C, C-4'); 141.48 (CH, C-10); 131.99 (CH, C-8'); 126.93 (C, C-9'); 121.45 (CH, C-7'); 119.63 (CH, C-3'); 114.63 (CH<sub>2</sub>, C-11); 101.02 (CH, C-5'); 59.87 (CH, C-8); 56.13 (CH<sub>2</sub>, C-2); 55.55 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 41.43 (CH<sub>2</sub>, C-6); 39.35 (CH, C-3); 27.72 (CH, C-4); 27.60 (CH<sub>2</sub>, C-5); 27.54 (CH<sub>2</sub>, C-7).

**C-H-COSY:** angefertigt

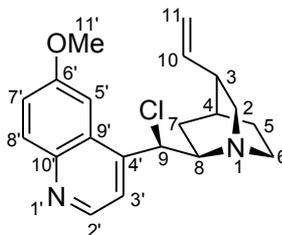
**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

2952 (s); 2883 (w); 2868 (w); 1622 (s); 1592 (w); 1509 (s); 1474 (m); 1455 (w); 1433 (m); 1362 (w); 1322 (w); 1246 (s); 1230 (m); 1086 (w); 1033 (m); 914 (w); 854 (w).

**HR-MS:**

C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>Cl<sub>1</sub> ber.: 342.1498 gef.: 342.1498

**(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*R*, 9*R*)-9-Chlor-6'-methoxy-cinchonan 111**



Chinidin **2** (1.0 g, 3.08 mmol) und PCl<sub>5</sub> (835 mg, 4.00 mmol) wurden in 6 ml Chloroform gelöst und 5 h bei 60 °C erhitzt. Nach Abkühlung wurde ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. zugegeben und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 20:1) und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 444 mg (1.29 mmol) leicht gelblicher Feststoff, 42 %.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.78 (bs, 1H, H-2'); 8.07 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz, H-8'); 7.54 (bs, 1H, H-3'); 7.42 (dd, 1H, *J* = 2.6 Hz, *J* = 9.3 Hz, H-7'); 7.32 (bs, 1H, H-5'); 5.82 (ddd, 1H, *J* = 6.3 Hz, *J* = 10.2 Hz, *J* = 16.6 Hz, H-10); 5.59 (bs, 1H, H-9); 5.11-5.07 (m, 2H, H-11); 3.98 (s, 3H, H-11'); 3.43 (bs, 1H, H-8); 3.18 (dd, 1H, *J* = 10.2 Hz, *J* = 14.3 Hz, H-2<sub>endo</sub>); 3.14-3.04 (m, 2H, H-6<sub>endo</sub>, H-6<sub>exo</sub>); 2.99-2.90 (m, 1H, H-2<sub>exo</sub>); 2.35-2.26 (m, 1H, H-3); 1.69-1.65 (m, 1H, H-4); 1.61-1.53 (m, 2H, H-5<sub>endo</sub>, H-5<sub>exo</sub>); 1.20-1.02 (m, 2H, H-7<sub>exo</sub>, H-7<sub>endo</sub>).

**NOE:**

H-5' eingestr.: H-9 (18.5 %), H-8 (10.4 %); H-3' eingestr.: H-2' (31.7 %), H-9 (6.3 %), H-8 (9.2 %); H-9 eingestr.: H-3' (2.3 %), H-5' (9.9 %), H-2<sub>endo</sub> (12.2 %), H-7<sub>endo</sub> (3.0 %); H-8 eingestr.: H-3' (6.1 %), H-6<sub>endo</sub> (6.2 %), H-7<sub>exo</sub> (5.0 %).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

158.27 (C, C-6'); 147.57 (CH, C-2'); 144.94 (C, C-10'); 143.23 (C, C-4'); 140.42 (CH, C-10); 132.13 (CH, C-8'); 127.31 (C, C-9'); 122.10 (CH, C-7'); 120.08 (CH, C-3'); 114.82 (CH<sub>2</sub>, C-11); 100.36 (CH, C-5'); 61.80 (CH, C-8); 55.70 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 55.29 (CH, C-9); 49.45 (CH<sub>2</sub>, C-6); 47.34 (CH<sub>2</sub>, C-2); 39.02 (CH, C-3); 27.65 (CH, C-4); 26.28, 26.08 (CH<sub>2</sub>, C-7, C-5).

**C-H-COSY:** angefertigt**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

2943 (s); 2877 (m); 1621 (s); 1590 (m); 1509 (s); 1475 (s); 1455 (m); 1433 (m); 1361 (m); 1325 (w); 1244 (s); 1174 (w); 1136 (w); 1083 (m); 1055 (w); 1033 (m); 918 (m).

**MS** (RT°C):

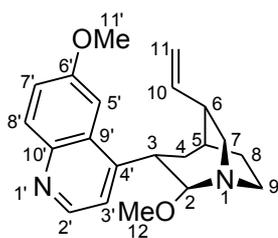
344 (M<sup>+</sup>, 19.8); 342 (M<sup>+</sup>, 57.8); 307 (93.6); 291 (7.7); 265 (8.3); 253 (14.7); 219 (7.2); 207 (12.1); 198 (11.9); 182 (11.5); 155 (26.0); 147 (25.2); 136 (82.0); 99 (29.4); 75 (100.0).

**HR-MS:**C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>Cl<sub>1</sub>

ber.: 342.1498

gef.: 342.1499

**(1S, 2R, 3S, 5S, 6R)-2-Methoxy-3-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-6-vinyl-1-azabicyclo[3.2.2]nonan 112**



**111** (200 mg, 0.58 mmol) und frisch hergestelltes Silberbenzoat (150 mg, 0.65 mmol) wurden in 5 ml abs. Methanol gelöst und 5 d zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wurde ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. zugegeben und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 20:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 144 mg (0.43 mmol) farbloser Feststoff, 73 %.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.71 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz, H-2'); 7.99 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H-8'); 7.34 (dd, 1H, *J* = 2.5 Hz, *J* = 9.0 Hz, H-7'); 7.31 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H-5'); 7.21 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz, H-3'); 6.12 (ddd,

1H,  $J = 5.4$  Hz,  $J = 10.9$  Hz,  $J = 16.1$  Hz, H-10); 5.28 (d, 1H,  $J = 17.6$  Hz, H-11); 5.22 (d, 1H,  $J = 10.7$  Hz, H-11); 4.25 (d, 1H,  $J = 9.7$  Hz, H-2); 3.94 (s, 3H, H-11'); 3.73-3.64 (m, 1H, H-3); 3.35 (dd, 1H,  $J = 6.7$  Hz,  $J = 14.7$  Hz, H-7<sub>endo</sub>); 3.23-3.05 (m, 6H, H-12, H-9<sub>endo</sub>, H-9<sub>exo</sub>, H-7<sub>exo</sub>); 2.56-2.48 (m, 1H, H-6); 2.32-2.25 (m, 1H, H-4<sub>exo</sub>); 2.09-2.05 (m, 1H, H-5); 1.95-1.86 (m, 1H, H-8<sub>exo</sub>); 1.80-1.71 (m, 1H, H-8<sub>endo</sub>); 1.43-1.34 (m, 1H, H-4<sub>endo</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

157.67 (C, C-6'); 149.11 (C, C-4'); 147.68 (CH, C-2'); 144.69 (C, C-10'); 141.20 (CH, C-10); 131.55 (CH, C-8'); 128.65 (C, C-9'); 121.62 (CH, C-7'); 117.69 (CH, C-3'); 114.15 (CH<sub>2</sub>, C-11); 101.35 (CH, C-5'); 98.86 (CH, C-2); 55.44 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 54.38 (CH<sub>3</sub>, C-12); 46.48 (CH<sub>2</sub>, C-9); 45.04 (CH<sub>2</sub>, C-7); 40.74 (CH, C-3); 39.66 (CH, C-6); 37.48 (CH<sub>2</sub>, C-4); 33.01 (CH<sub>2</sub>, C-8); 32.57 (CH, C-5).

C-H-COSY: angefertigt

IR (CHCl<sub>3</sub>):

2934 (s); 2875 (w); 1621 (m); 1589 (w); 1510 (m); 1473 (m); 1460 (w); 1433 (w); 1354 (w); 1237 (m); 1074 (s); 1034 (w); 1009 (w); 915 (w); 834 (m).

MS (60°C):

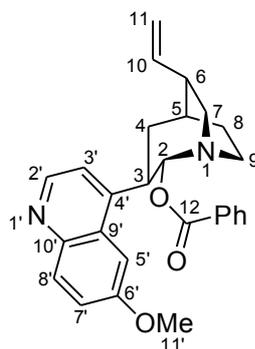
338 (M<sup>+</sup>, 36.7); 323 (100.0); 307 (11.1); 264 (3.9); 224 (3.8); 214 (3.8); 196 (5.4); 186 (9.3); 169 (9.0); 153 (10.6); 138 (17.8); 122 (60.6); 105 (69.8); 84 (70.7) 77 (45.2).

HR-MS:

C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>            ber.: 338.1994            gef.: 338.1992

Röntgenstrukturanalyse: angefertigt

**(1S, 2S, 3R, 5S, 6R)-[3-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonan-2-yl]-phenyl-methanon 115**



**104** (260 mg, 0.67 mmol) und frisch hergestelltes Silberbenzoat (308 mg, 0.89 mmol) wurden in 5 ml Aceton gelöst und 16 h abgedunkelt bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 20:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 153 mg (0.36 mmol) farbloser Feststoff, 53 %.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.69 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-2'); 8.03 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz, H-8'); 7.69 (bd, 2H,  $J = 8.4$  Hz, H-Ar); 7.55 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz, H-5'); 7.41-7.34 (m, 2H, H-7', H-Ar); 7.32 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-3'); 7.20 (bdd, 2H,  $J = 7.9$  Hz,  $J = 7.7$  Hz, H-Ar); 6.00 (d, 1H,  $J = 10.2$  Hz, H-2); 5.96 (ddd, 1H,  $J = 6.4$  Hz,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 17.1$  Hz, H-10); 5.19 (s, 1H, H-11); 5.16 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz, H-11); 4.21-4.12 (m, 1H, H-3); 4.02 (s, 3H, H-11'); 3.58-3.48 (m, 2H, H-9<sub>endo</sub>, H-7<sub>exo</sub>); 3.31 (ddd, 1H,  $J = 2.1$  Hz,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 9.0$  Hz, H-7<sub>endo</sub>); 2.94 (ddd, 1H,  $J = 5.7$  Hz,  $J = 10.6$  Hz,  $J = 15.8$  Hz, H-9<sub>exo</sub>); 2.58-2.50 (m, 1H, H-6); 2.23-2.18 (m, 1H, H-5); 2.16-2.06 (m, 1H, H-8<sub>endo</sub>); 2.05-1.93 (m, 2H, H-4<sub>endo</sub>, H-4<sub>exo</sub>); 1.92-1.82 (m, 1H, H-8<sub>exo</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

165.56 (C, C-12); 157.79 (C, C-6'); 147.79 (CH, C-2'); 146.63 (C, C-4'); 144.39 (C, C-10'); 140.88 (CH, C-10); 132.70 (CH, C-Ar); 131.81 (CH, C-8'); 130.15 (C, C-9'); 129.45 (CH, C-Ar); 127.99 (CH, C-Ar); 120.55 (CH, C-7'); 118.41 (CH, C-3'); 115.25 (CH<sub>2</sub>, C-11); 102.15 (CH, C-5'); 93.81 (CH, C-2); 55.53 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 52.26 (CH<sub>2</sub>, C-7); 43.26 (CH, C-6); 40.04 (CH, C-3); 39.96 (CH<sub>2</sub>, C-9); 32.68 (CH, C-5); 31.21 (CH<sub>2</sub>, C-4); 27.54 (CH<sub>2</sub>, C-8).

**C-H-COSY:** angefertigt

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

2940 (m); 2877 (w); 1715 (s); 1621 (m); 1510 (m); 1473 (w); 1452 (w); 1316 (m); 1266 (s); 1230 (s); 1176 (w); 1115 (w); 1077 (m); 1067 (m); 1026 (m); 956 (m).

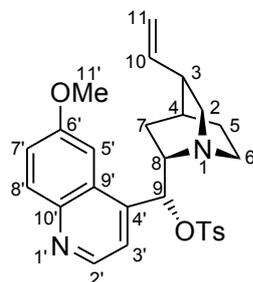
**MS** (140°C):

428 (M<sup>+</sup>, 9.1); 352 (4.4); 337 (14.9); 323 (70.9); 307 (11.5); 291 (6.4); 252 (4.5); 226 (5.6); 199 (15.8); 186 (10.9); 173 (10.0); 138 (9.1); 122 (62.1); 105 (100.0); 77 (48.7).

**HR-MS:**

C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>                      ber.: 428.2099                      gef.: 428.2103

## 10.2.4 Versuche zu Kapitel 6

(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*R*)-9-Tosyloxy-6'-methoxy-cinchonan 118

Chinin **1** (2.0 g, 6.16 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (2.12 g, 11.10 mmol) wurden in 10 ml abs. THF gelöst. Triethylamin (4.30 ml, 30.82 mmol) wurde bei 0 °C zugegeben und anschließend 12 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde die Reaktion durch Zugabe von NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet und anschließend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 1.298 g (2.71 mmol), leicht gelbliches hochviskoses Öl, 44 %.

Aufgrund der Koaleszenz ist H-9 im <sup>1</sup>H-NMR, sowie C-9 im <sup>13</sup>C-NMR nicht nachweisbar. H-7', H-5', H-3', H-8 treten im <sup>1</sup>H-NMR als breite Banden auf; im <sup>13</sup>C-NMR sind zusätzlich C-6', C-7 und C-6 sehr klein.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.52 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, H-2'); 7.89 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz, H-8'); 7.49-7.26 (m, 3H, H-7', H-5', H-3'); 7.24-7.10 (m, 2H, H-Ar); 6.85-6.73 (m, 2H, H-Ar); 5.82 (dd, 1H, *J* = 9.5 Hz, *J* = 17.2 Hz, H-10); 5.02-4.97 (m, 2H, H-11); 3.95 (s, 3H, H-11'); 3.30-3.03 (m, 3H, H-8, H-6<sub>endo</sub>, H-2<sub>exo</sub>); 2.67-2.46 (m, 2H, H-6<sub>exo</sub>, H-2<sub>endo</sub>); 2.30-2.24 (m, 1H, H-3); 2.16 (s, 3H, SO<sub>2</sub>ArCH<sub>3</sub>); 2.09-1.95 (m, 1H, H-7<sub>endo</sub>); 1.90 (bs, 1H, H-4); 1.80-1.64 (m, 2H, H-7<sub>exo</sub>, H-5<sub>exo</sub>); 1.59-1.48 (m, 1H, H-5<sub>endo</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

157.93 (C, C-6'); 146.87 (CH, C-2'); 144.63 (C, C-10', C-4'); 141.53 (CH, C-10); 133.14 (C, C-9'); 131.62 (CH, C-Ar); 128.87 (CH, C-8'); 127.47 (CH, C-Ar); 121.73 (CH, C-7'); 119.03 (CH, C-3'); 114.58 (CH<sub>2</sub>, C-11); 100.85 (CH, C-5'); 60.70 (CH, C-8); 58.09 (CH<sub>2</sub>, C-2); 55.71 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 42.35 (CH<sub>2</sub>, C-6); 39.54 (CH, C-3); 27.61 (CH<sub>2</sub>, C-5); 27.31 (CH, C-4); 24.75 (CH<sub>2</sub>, C-7); 21.33 (CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>ArCH<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>):

2999 (m); 2957 (m); 1621 (m); 1509 (m); 1474 (w); 1433 (w); 1364 (w); 1230 (s); 1191 (m); 1177 (s); 1154 (m); 1121 (m); 1031 (s); 1008 (s); 910 (m).

MS (100°C):

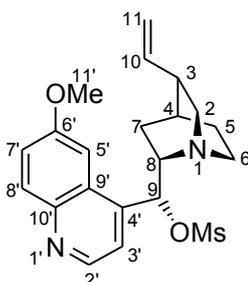
478 (M<sup>+</sup>, 2.2); 352 (2.5); 337 (4.7); 306 (42.1); 292 (23.0); 265 (8.2); 251 (8.8); 225 (8.9); 186 (16.7); 173 (17.8); 154 (11.1); 136 (100.0); 99 (24.6).

HR-MS:

C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>1</sub>

ber.: 478.1926

gef.: 478.1922

(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*R*)-9-Mesyloxy-6'-methoxy-cinchonan 122

Zu Chinin **1** (5.0 g, 15.41 mmol) in 20 ml abs. THF wurde gleichzeitig Methansulfonsäurechlorid (2.15 ml, 27.74 mmol) und Triethylamin (4.30 ml, 30.82 mmol) bei 0 °C gegeben. Anschließend wurde 4 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde die Reaktion durch Zugabe von NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet und anschließend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 5.083 g (12.64 mmol), gelblicher Feststoff, 82 %.

Aufgrund der Koaleszens ist H-9 im <sup>1</sup>H-NMR, sowie C-9 im <sup>13</sup>C-NMR nicht nachweisbar. H-5', H-3', H-8 treten im <sup>1</sup>H-NMR als breite Banden auf; im <sup>13</sup>C-NMR sind zusätzlich C-7 und C-6 sehr klein.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.80 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, H-2'); 8.06 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz, H-8'); 7.47 (bs, 1H, H-3'); 7.41 (dd, 1H, *J* = 2.6 Hz, *J* = 9.2 Hz, H-7'); 7.29 (bs, 1H, H-5'); 5.84 (ddd, 1H, *J* = 7.3 Hz, *J* = 10.0 Hz, *J* = 16.4 Hz, H-10); 5.03 (ddd, 1H, *J* = 1.4 Hz, *J* = 1.4 Hz, *J* = 4.1 Hz, H-11<sub>trans</sub>); 5.00 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz, H-11<sub>cis</sub>); 3.97 (s, 3H, H-11'); 3.43-3.37 (m, 1H, H-8); 3.17-3.08 (m, 1H, H-6<sub>endo</sub>); 2.98 (dd, 1H, *J* = 10.2 Hz, *J* = 13.7 Hz, H-2<sub>exo</sub>); 2.67-2.53 (m, 5H, H-6<sub>exo</sub>, H-2<sub>endo</sub>, SO<sub>2</sub>ArCH<sub>3</sub>); 2.32-2.25 (m, 1H, H-3); 2.11-2.03 (m, 1H, H-7<sub>endo</sub>); 1.92 (bs, 1H, H-4); 1.80-1.73 (m, 1H, H-5); 1.70-1.62 (m, 1H, H-7<sub>exo</sub>); 1.60-1.52 (m, 1H, H-5).

**NOE:**

H-5' eingestr.: H-9 (12.9 %), H-6<sub>endo</sub> (2.2 %); H-3' eingestr.: H-9 (4.8 %), H-8 (4.5 %); H-6<sub>endo</sub> eingestr.: H-9 (5.1 %), H-6<sub>exo</sub> (28.9 %), H-5<sub>endo</sub> (4.7 %).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

158.36 (C, C-6'); 147.45 (CH, C-2'); 144.93 (C, C-4', C-10'); 141.53 (CH, C-10); 132.15 (CH, C-8'); 126.51 (C, C-9'); 122.23 (CH, C-7'); 119.30 (CH, C-3'); 114.61 (CH<sub>2</sub>, C-11); 100.85 (CH, C-5'); 60.10 (CH, C-8); 56.47 (CH<sub>2</sub>, C-2); 55.73 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 42.26 (CH<sub>2</sub>, C-6); 39.50 (CH, C-3); 39.17 (CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>ArCH<sub>3</sub>); 27.62 (CH<sub>2</sub>, C-5); 27.31 (CH, C-4); 25.45 (CH<sub>2</sub>, C-7).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

2953 (m); 2870 (w); 1622 (m); 1509 (m); 1475 (w); 1433 (w); 1361 (s); 1332 (w); 1265 (m); 1230 (m); 1175 (s); 1032 (w); 973 (w); 937 (m); 867 (m).

**MS** (130°C):

402 ( $M^+$ , 1.6); 306 (6.7); 291 (2.7); 265 (1.1); 251 (1.6); 225 (1.7); 198 (2.5); 189 (3.8); 172 (4.2); 155 (2.5); 136 (100.0); 99 (7.1).

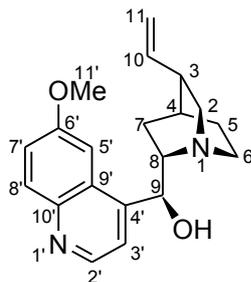
**HR-MS:**

$C_{21}H_{26}N_2O_4S_1$

ber.: 402.1613

gef.: 402.1614

**(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*S*)-6'-Methoxy-cinchonan 119**



a) **122** (3.50 g, 8.69 mmol) und (+)-Weinsäure (1.357 g, 9.04 mmol) wurden in 100 ml Wasser gelöst und anschließend 2 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde die Reaktion durch Zugabe von  $NaHCO_3$ -Lsg. beendet und anschließend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 4:1-MeOH) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 2.430 g (7.48 mmol), farbloses hochviskoses Öl, 86 %.

b) **122** (200 mg, 0.50 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäure (99 mg, 0.52 mmol) wurden in 4 ml Wasser gelöst und anschließend 3 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde die Reaktion durch Zugabe von  $NaHCO_3$ -Lsg. beendet und anschließend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 4:1-MeOH) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 137 mg (0.42 mmol), farbloses hochviskoses Öl, 85 %.

Die Verbindung wurde spektroskopisch bisher nur ungenau beschrieben (siehe Fußnote 37a).

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):

8.73 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz, H-2'); 8.03 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz, H-8'); 7.66 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz, H-5'); 7.40 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz, H-3'); 7.37 (dd, 1H,  $J = 2.8$  Hz,  $J = 9.2$  Hz, H-7'); 5.73 (ddd, 1H,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 17.2$  Hz, H-10); 5.04 (d, 1H,  $J = 10.0$  Hz, H-9); 4.99 (ddd, 1H,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 18.8$  Hz, H-11<sub>trans</sub>); 4.95 (ddd, 1H,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 11.4$  Hz, H-11<sub>cis</sub>); 4.70 (bs, 1H, OH); 3.94 (s, 3H, H-11'); 3.26 (dd, 1H,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 13.9$  Hz, H-2<sub>exo</sub>); 3.23-3.09 (m, 2H, H-8, H-6<sub>endo</sub>); 2.83-2.76 (m, 2H, H-6<sub>exo</sub>, H-2<sub>endo</sub>); 2.36-2.28 (m, 1H, H-3); 1.74-1.69 (m, 1H, H-4); 1.63-1.56 (m, 2H, H-5<sub>endo</sub>, H-5<sub>exo</sub>); 1.49-1.41 (m, 1H, H-7<sub>endo</sub>); 0.99-0.92 (m, 1H, H-7<sub>exo</sub>).

**NOE:**

H-5' eingestr.: H-9 (8.5 %), H-8 (2.9 %), H-7<sub>exo</sub> (1.5 %); H-3' eingestr.: H-2' (7.9 %), H-9 (3.5 %), H-8 (2.5%); H-9 eingestr.: H-5' (8.0 %), H-3' (3.7 %), H-6<sub>endo</sub> (5.3 %), H-7<sub>exo</sub> (2.2 %); H-8 eingestr.: H-5' (4.5 %), H-3' (5.7 %), H-10 (3.2 %), H-2<sub>endo</sub> (11.5 %), H-7<sub>endo</sub> (5.6 %); H-7<sub>exo</sub> eingestr.: H-7<sub>endo</sub> (23.5 %).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

157.47 (C, C-6'); 147.55 (CH, C-2'); 144.83 (C, C-4'); 144.44 (C, C-10'); 141.30 (CH, C-10); 131.61 (C, C-8'); 128.17 (CH, C-9'); 121.36 (CH, C-7'); 120.13 (CH, C-3'); 114.70 (CH<sub>2</sub>, C-11); 102.61 (CH, C-5'); 71.31 (CH, C-9); 61.53 (CH, C-8); 55.86 (CH<sub>2</sub>, C-2); 55.49 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 40.77 (CH<sub>2</sub>, C-6); 39.79 (CH, C-3); 27.89 (CH<sub>2</sub>, C-5); 27.25 (CH, C-4); 25.11 (CH<sub>2</sub>, C-7).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

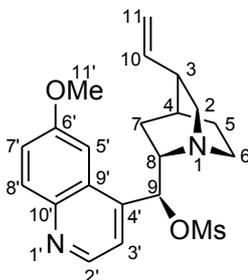
3374 (w); 2953 (s); 2869 (w); 1622 (m); 1509 (m); 1475 (m); 1455 (w); 1432 (w); 1360 (w); 1332 (w); 1262 (m); 1241 (s); 1082 (w); 1033 (m); 918 (w), 854 (w).

**MS** (RT °C):

324 (M<sup>+</sup>, 2.9); 201 (2.0); 191 (5.4); 189 (6.0); 174 (2.9); 155 (4.3); 136 (100.0).

**HR-MS:**

C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>            ber.: 324.1837            gef.: 324.1836

**(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*S*)-9-Mesyloxy-6'-methoxy-cinchonan 123**

Zu **119** (1.1 g, 3.39 mmol) in 5 ml abs. THF wurde gleichzeitig Methansulfon-säurechlorid (0.47 ml, 6.10 mmol) und Triethylamin (0.95 ml, 6.78 mmol) bei 0 °C gegeben. Anschließend wurde 5 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde die Reaktion durch Zugabe von NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet und anschließend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 1.001 g (2.48 mmol), leicht gelblicher Feststoff, 73 %.

Aufgrund der Koaleszenz ist C-9 im <sup>13</sup>C-NMR nicht nachweisbar. H-5', H-3', H-9 und H-8 treten im <sup>1</sup>H-NMR als breite Banden auf; im <sup>13</sup>C-NMR sind zusätzlich C-10', C-9', C-7, C-6 und C-2 sehr klein.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.80 (bs, 1H, H-2'); 8.07 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz, H-8'); 7.49 (bs, 2H, H-5', H-3'); 7.43 (dd, 1H,  $J = 2.6$  Hz,  $J = 9.2$  Hz, H-7'); 6.34 (bs, 1H, H-9); 5.79 (bs, 1H, H-10); 5.05-4.98 (m, 2H, H-11); 3.98 (s, 3H, H-11'); 3.40 (bs, 1H, H-6<sub>endo</sub>); 3.25 (dd, 1H,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 13.8$  Hz, H-2<sub>exo</sub>); 3.08-2.96 (m, 4H, H-8, SO<sub>2</sub>ArCH<sub>3</sub>); 2.86-2.80 (m, 2H, H-6<sub>exo</sub>, H-2<sub>endo</sub>); 2.33-2.26 (m, 1H, H-3); 1.70-1.66 (m, 1H, H-4); 1.60-1.54 (m, 2H, H-5<sub>endo</sub>, H-5<sub>exo</sub>); 1.42 (bs, 1H, H-7<sub>endo</sub>); 0.77-0.72 (m, 1H, H-7<sub>exo</sub>).

**NOE:**

H-9 eingestr.: H-7'/H-5'/H-3' (47.7 %), H-6<sub>endo</sub> (13.5 %), H-7<sub>exo</sub> (5.3 %); H-6<sub>endo</sub> eingestr.: H-9 (3.7 %), H-6<sub>exo</sub> (20.5 %); H-7<sub>exo</sub> eingestr.: H-9 (2.4 %), H-4 (5.5 %), H-5<sub>endo</sub> (3.3 %), H-7<sub>endo</sub> (13.9 %).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

158.53 (C, C-6'); 147.46 (CH, C-2'); 144.93 (C, C-4'); 141.06 (CH, C-10); 139.81 (C, C-10'); 132.09 (CH, C-8'); 127.33 (C, C-9'); 122.25 (CH, C-7'); 119.76 (CH, C-3'); 114.86 (CH<sub>2</sub>, C-11); 100.61 (CH, C-5'); 59.98 (CH, C-8); 56.32 (CH<sub>2</sub>, C-2); 55.76 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 41.13 (CH<sub>2</sub>, C-6); 39.20 (CH, C-3); 39.12 (CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>ArCH<sub>3</sub>); 27.58 (CH<sub>2</sub>, C-5); 27.26 (CH, C-4); 24.90 (CH<sub>2</sub>, C-7).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

2951 (m); 2868 (w); 1622 (m); 1509 (m); 1476 (w); 1455 (w); 1433 (w); 1358 (s); 1230 (s); 1172 (s); 1083 (w); 1033 (w); 944 (m); 913 (m); 858 (m).

**MS** (140°C):

402 (M<sup>+</sup>, 0.5); 323 (0.7); 307 (3.8); 292 (1.9); 265 (1.0); 251 (1.0); 225 (1.3); 199 (2.3); 188 (2.9); 172 (3.2); 154 (1.9); 136 (100.0).

**HR-MS:**

C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>1</sub> ber.: 402.1613 gef.: 402.1614

**Röntgenstrukturanalyse:** angefertigt

NMR-Messung bei 250 K führte zur Dekoaleszenz. Im NMR sind 2 Konformere im Verhältnis 2:1 nachweisbar, wobei das Hauptkonformer mit a und das Nebenkonformer mit b bezeichnet wird.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):

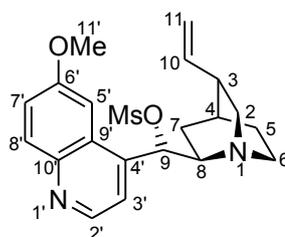
8.83 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-2'<sub>a</sub>)/ 8.75 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-2'<sub>b</sub>); 8.07 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz, H-8'<sub>a/b</sub>); 7.59 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-3'<sub>a</sub>)/ 7.41 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-3'<sub>b</sub>); 7.47 (dd, 1H,  $J = 2.6$  Hz,  $J = 9.2$  Hz, H-7'<sub>a/b</sub>); 7.45 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz, H-5'<sub>a</sub>)/ 7.60 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz, H-5'<sub>b</sub>); 6.31 (d, 1H,  $J = 10.0$  Hz, H-9<sub>a</sub>)/5.66 (d, 1H,  $J = 10.0$  Hz, H-9<sub>b</sub>); 5.85 (ddd, 1H,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 17.1$  Hz, H-10<sub>a</sub>)/ 5.71 (ddd, 1H,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 17.2$  Hz, H-10<sub>b</sub>); 5.06 (ddd, 1H,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 17.0$  Hz, H-11<sub>trans-a/b</sub>); 5.02 (ddd, 1H,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 10.5$  Hz, H-11<sub>cis a</sub>)/4.94 (ddd, 1H,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 10.5$  Hz, H-11<sub>cis-b</sub>); 4.01 (s, 3H, H-11'<sub>a</sub>)/3.97 (s, 3H, H-11'<sub>b</sub>); 3.49 (ddd, 1H,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 9.5$  Hz,  $J = 9.5$  Hz, H-8<sub>a</sub>)/3.81 (ddd, 1H,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 9.5$  Hz,  $J = 9.5$  Hz, H-8<sub>b</sub>); 3.41-3.31 (m, 1H, H-6<sub>endo-a/b</sub>); 3.28 (dd, 1H,  $J = 10.0$  Hz,  $J = 13.8$  Hz, H-2<sub>exo-a/b</sub>); 2.98 (s, 3H,

SO<sub>2</sub>ArCH<sub>3-a</sub>)/2.84 (s, 3H, SO<sub>2</sub>ArCH<sub>3-b</sub>); 2.92-2.80 (m, 2H, H-6<sub>exo-a/b</sub>, H-2<sub>endo-a/b</sub>); 2.39-2.31 (m, 1H, H-3<sub>a/b</sub>); 1.72-1.59 (m, 3H, H-5<sub>endo-a/b</sub>, H-5<sub>exo-a/b</sub>, H-4<sub>a/b</sub>); 1.45-1.39 (m, 1H, H-7<sub>endo-a</sub>)/ 1.24-1.18 (m, 1H, H-7<sub>endo-b</sub>); 0.78-0.72 (m, 1H, H-7<sub>exo-a</sub>)/0.84-0.79 (m, 1H, H-7<sub>exo-b</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):

158.83 (C, C-6'<sub>a</sub>)/158.40 (C, C-6'<sub>b</sub>); 147.98 (CH, C-2'<sub>a</sub>)/147.40 (CH, C-2'<sub>b</sub>); 144.69 (C, C-4'<sub>a</sub>)/145.42 (C, C-4'<sub>b</sub>); 141.61 (CH, C-10<sub>a</sub>)/141.43 (CH, C-10<sub>b</sub>); 140.29 (C, C-10'<sub>a</sub>)/138.33 (C, C-10'<sub>b</sub>); 132.07 (CH, C-8'<sub>a</sub>)/132.16 (CH, C-8'<sub>b</sub>); 126.69 (C, C-9'<sub>a</sub>)/127.63 (C, C-9'<sub>b</sub>); 122.65 (CH, C-7'<sub>a</sub>)/123.71 (CH, C-7'<sub>b</sub>); 120.37 (CH, C-3'<sub>a/b</sub>); 114.91 (CH<sub>2</sub>, C-11<sub>a/b</sub>); 100.51 (CH, C-5'<sub>a</sub>)/102.71 (CH, C-5'<sub>b</sub>); 76.50 (CH, C-9<sub>a</sub>)/84.72 (CH, C-9<sub>b</sub>); 59.96 (CH, C-8<sub>a</sub>)/57.48 (CH, C-8<sub>b</sub>); 56.13 (CH<sub>2</sub>, C-2<sub>a</sub>)/56.25 (CH<sub>2</sub>, C-2<sub>b</sub>); 55.40 (CH<sub>3</sub>, C-11'<sub>a</sub>)/55.24 (CH<sub>3</sub>, C-11'<sub>b</sub>); 41.28 (CH<sub>2</sub>, C-6<sub>a</sub>)/40.60 (CH<sub>2</sub>, C-6<sub>b</sub>); 39.52 (CH, C-3<sub>a</sub>)/39.22 (CH, C-3<sub>b</sub>); 39.43 (CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>ArCH<sub>3-a/b</sub>); 27.67 (CH<sub>2</sub>, C-5<sub>a</sub>)/27.52 (CH<sub>2</sub>, C-5<sub>b</sub>); 27.62 (CH, C-4<sub>a</sub>)/27.52 (CH, C-4<sub>b</sub>); 24.68 (CH<sub>2</sub>, C-7<sub>a</sub>)/25.30 (CH<sub>2</sub>, C-7<sub>b</sub>).

### (1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*R*, 9*S*)-9-Mesyloxy-6'-methoxy-cinchonan 124



Zu Chinidin **2** (5.0 g, 15.41 mmol) in 20 ml abs. THF wurde gleichzeitig Methansulfonsäurechlorid (2.15 ml, 27.74 mmol) und Triethylamin (4.30 ml, 30.82 mmol) bei 0 °C gegeben. Anschließend wurde 4 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde die Reaktion durch Zugabe von NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet und anschließend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 5.083 g (12.64 mmol), farbloses hochviskoses Öl, 82 %.

Aufgrund der Koaleszens ist H-9 im <sup>1</sup>H-NMR, sowie C-9 im <sup>13</sup>C-NMR nicht nachweisbar. H-5', H-3', H-8 treten im <sup>1</sup>H-NMR als breite Banden auf; im <sup>13</sup>C-NMR sind zusätzlich C-7 und C-6 sehr klein.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.79 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, H-2'); 8.04 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz, H-8'); 7.47 (bs, 1H, H-3'); 7.40 (dd, 1H, *J* = 2.6 Hz, *J* = 9.3 Hz, H-7'); 7.30 (bs, 1H, H-5'); 6.04 (ddd, 1H, *J* = 7.3 Hz, *J* = 10.5 Hz, *J* = 17.1 Hz, H-10); 5.14-5.09 (m, 2H, H-11); 3.95 (s, 3H, H-11'); 3.34 (bs, 1H, H-8); 2.92-2.88 (m, 2H, H-6<sub>endo</sub>, H-2<sub>exo</sub>); 2.74-2.62 (m, 5H, H-6<sub>exo</sub>, H-2<sub>endo</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.31-2.24 (m, 1H, H-3); 2.00-1.93 (m, 1H, 7<sub>exo</sub>); 1.85 (bs, 1H, H-4); 1.70-1.48 (m, 3H, H-7<sub>endo</sub>, H-5<sub>endo</sub>, H-5<sub>exo</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

158.28 (C, C-6'); 147.44 (CH, C-2'); 144.80 (C, C-4'); 141.88 (C, C-10'); 139.99 (CH, C-10); 132.02 (CH, C-8'); 126.50 (C, C-9'); 122.13 (CH, C-7'); 119.44 (CH, C-3'); 115.08 (CH<sub>2</sub>, C-11); 100.95 (CH, C-5'); 60.37 (CH, C-8); 55.64 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 49.81 (CH<sub>2</sub>, C-2); 47.51 (CH<sub>2</sub>, C-6); 39.61 (CH, C-3); 38.97 (CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 27.71 (CH, C-4); 26.22 (CH<sub>2</sub>, C-5); 25.81 (CH<sub>2</sub>, C-7).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

2941 (m); 2876 (w); 1622 (m); 1509 (m); 1475 (w); 1456 (w); 1433 (w); 1362 (s); 1332 (w); 1230 (m); 1175 (s); 1032 (w); 973 (w); 941 (m); 916 (m).

**MS** (120°C):

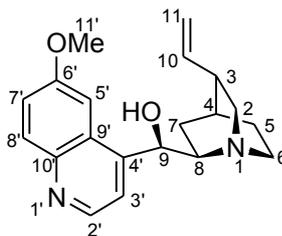
402 (M<sup>+</sup>, 2.2); 306 (5.7); 291 (3.1); 265 (1.5); 251 (2.0); 225 (2.2); 198 (2.3); 189 (4.2); 172 (3.9); 155 (2.6); 136 (100.0).

**HR-MS:**

C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>1</sub>

ber.: 402.1613

gef.: 402.1612

**(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*R*, 9*R*)-6'-Methoxy-cinchonan 125**

**124** (3.50 g, 8.69 mmol) und (+)-Weinsäure (1.357 g, 9.04 mmol) wurden in 100 ml Wasser gelöst und anschließend 2 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde die Reaktion durch Zugabe von NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet und anschließend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 4:1-MeOH) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 2.40 g (7.39 mmol), farbloses hochviskoses Öl, 85 %.

Die Verbindung wurde spektroskopisch bisher nur ungenau beschrieben (siehe Fußnote 37a).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.65 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, H-2'); 7.94 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H-8'); 7.68 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz, H-5'); 7.59 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, H-3'); 7.40 (dd, 1H, *J* = 2.6 Hz, *J* = 9.2 Hz, H-7'); 5.93 (ddd, 1H, *J* = 6.5 Hz, *J* = 10.5 Hz, *J* = 17.2 Hz, H-10); 5.29 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz, H-9); 5.12 (ddd, 1H, *J* = 1.6 Hz, *J* = 1.6 Hz, *J* = 12.8 Hz, H-11<sub>trans</sub>); 5.08 (ddd, 1H, *J* = 1.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, *J* = 5.9 Hz, H-11<sub>cis</sub>); 3.95 (s, 3H, H-11'); 3.20-2.92 (m, 5H, H-8, H-6<sub>endo</sub>, H-6<sub>exo</sub>, H-2<sub>endo</sub>, H-2<sub>exo</sub>); 2.33-2.28 (m, 1H, H-3); 1.59-1.51 (m, 3H, H-4, H-5<sub>endo</sub>, H-5<sub>exo</sub>); 1.27-1.20 (m, 1H, H-7<sub>exo</sub>); 0.91-0.83 (m, 1H, H-7<sub>endo</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

159.47 (C, C-6'); 148.63 (C, C-4'); 148.16 (CH, C-2'); 145.05 (C, C-10'); 141.61 (CH, C-10); 131.33 (C, C-8'); 129.47 (CH, C-9'); 123.38 (CH, C-7'); 121.49 (CH, C-3'); 115.20 (CH<sub>2</sub>, C-11); 103.32 (CH, C-5'); 70.81 (CH, C-9); 62.99 (CH, C-8); 56.18 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 50.02 (CH<sub>2</sub>, C-2); 47.98 (CH<sub>2</sub>, C-6); 40.35 (CH, C-3); 28.84 (CH, C-4); 27.32 (CH<sub>2</sub>, C-5); 25.08 (CH<sub>2</sub>, C-7).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

2999 (w); 2944 (s); 2878 (w); 1622 (s); 1591 (w); 1509 (s); 1475 (m); 1455 (w); 1432 (m); 1360 (w); 1330 (w); 1309 (w); 1261 (m); 1241 (s); 1230 (s); 1080 (m); 1033 (m); 855 (m).

**MS** (RT °C):

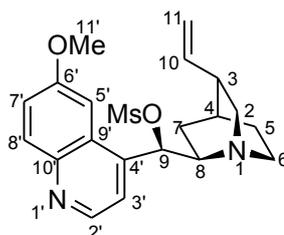
324 (M<sup>+</sup>, 3.0); 201 (2.5); 191 (5.7); 189 (6.3); 174 (3.4); 155 (4.5); 136 (100.0).

**HR-MS:**

C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

ber.: 324.1837

gef.: 324.1837

**(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*R*, 9*R*)-9-Mesyloxy-6'-methoxy-cinchonan 126**

Zu **125** (1.1 g, 3.39 mmol) in 5 ml abs. THF wurde gleichzeitig Methansulfonsäurechlorid (0.47 ml, 6.10 mmol) und Triethylamin (0.95 ml, 6.78 mmol) bei 0 °C gegeben. Anschließend wurde 5 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde die Reaktion durch Zugabe von NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet und anschließend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 973 mg (2.41 mmol), leicht gelblicher Feststoff, 71 %.

Aufgrund der Koaleszens sind C-10', C-9' und C-9 im <sup>13</sup>C-NMR nicht nachweisbar. H-5', H-3', H-9 und H-8 treten im <sup>1</sup>H-NMR als breite Banden auf; im <sup>13</sup>C-NMR sind zusätzlich C-7, C-6 und C-2 sehr klein.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.81 (bs, 1H, H-2'); 8.06 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz, H-8'); 7.50 (bs, 2H, H-5', H-3'); 7.43 (dd, 1H, *J* = 2.4 Hz, *J* = 9.3 Hz, H-7'); 6.37 (bs, 1H, H-9); 5.84 (ddd, 1H, *J* = 6.4 Hz, *J* = 10.7 Hz, *J* = 17.2 Hz, H-10); 5.13-5.06 (m, 2H, H-11); 3.99 (s, 3H, H-11'); 3.35 (bs, 1H, H-6<sub>endo</sub>); 3.13-2.92 (m, 7H, H-8, H-6<sub>exo</sub>, H-2<sub>endo</sub>, H-2<sub>exo</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.33-2.27 (m, 1H, H-3); 1.68 (bs, 1H, H-4); 1.61-1.54 (m, 2H, H-5<sub>endo</sub>, H-5<sub>exo</sub>); 1.11-0.92 (m, 2H, H-7<sub>endo</sub>, H-7<sub>exo</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

158.53 (C, C-6'); 147.45 (CH, C-2'); 144.90 (C, C-4'); 140.10 (CH, C-10); 132.03 (CH, C-8'); 122.55 (CH, C-7'); 119.77 (CH, C-3'); 114.91 (CH<sub>2</sub>, C-11); 100.15 (CH, C-5'); 60.37 (CH<sub>2</sub>, C-2); 60.11 (CH, C-8); 55.66 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 49.09 (CH<sub>2</sub>, C-6); 39.16 (CH, C-3); 38.95 (CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 27.38 (CH, C-4); 23.92 (CH<sub>2</sub>, C-5); 21.03 (CH<sub>2</sub>, C-7).

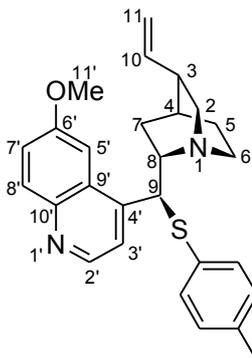
**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

2943 (m); 2877 (w); 1622 (w); 1509 (w); 1476 (w); 1433 (w); 1359 (m); 1265 (s); 1230 (m); 1172 (m); 1032 (w); 946 (m); 915 (m); 864 (w).

**HR-MS:**C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>1</sub>

ber.: 402.1613

gef.: 402.1614

**(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*S*)-9-*p*-Tolylsulfanyl-6'-methoxy-cinchonan 127**

Zu Thiokresol (99 mg, 0.80 mmol) in 1 ml abs. THF wurde NaH (60%ige Suspension, 35 mg, 0.90 mmol) gegeben. **122** (200 mg, 0.50 mmol) wurde zu der Reaktionsmischung gegeben und 2 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde die Reaktion durch Zugabe von NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet und anschließend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 20:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 193 mg (0.45 mmol), leicht gelbliches hochviskoses Öl, 90 %.

Im NMR sind 2 Konformere im Verhältnis 10:1 nachweisbar; die spektroskopischen Daten beziehen sich auf das Hauptkonformer.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.66 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, H-2'); 7.96 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz, H-8'); 7.31 (dd, 1H, *J* = 2.5 Hz, *J* = 9.3 Hz, H-7'); 7.26 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, H-3'); 7.09 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, H-5'); 6.97 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H-Ar); 6.78 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, H-Ar); 5.81 (ddd, 1H, *J* = 7.4 Hz, *J* = 10.2 Hz, *J* = 17.3 Hz, H-10); 5.06-4.93 (m, 3H, H-11, H-9); 3.87 (s, 3H, H-11'); 3.46-3.27 (m, 3H, H-8, H-2<sub>exo</sub>, H-6<sub>endo</sub>); 2.99-2.83 (m, 2H, H-2<sub>endo</sub>, H-6<sub>exo</sub>); 2.35-2.26 (m, 1H, H-3); 2.15 (s, 3H, SArCH<sub>3</sub>); 1.68-1.54 (m, 4H, H-7<sub>endo</sub>, H-5<sub>endo</sub>, H-5<sub>exo</sub>, H-4); 0.75-0.67 (m, 1H, H-7<sub>exo</sub>).

**NOE:**

H-3' eingestr.: H-2' (17.6 %), H-9 (2.7 %), H-8 (9.1 %); H-5' eingestr.: H-9 (15.0 %), H-11' (9.1 %), H-8 (3.0 %).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

157.67 (C, C-6'); 147.47 (CH, C-2'); 144.74, 144.40 (C, C-10', C-4'); 141.55 (CH, C-10); 138.06 (C, C-Ar); 134.84 (CH, C-Ar); 134.05 (C, C-Ar); 131.75 (CH, C-8'); 129.18 (CH,

C-Ar); 128.79 (C, C-9'); 121.05 (CH, C-7'); 120.18 (CH, C-3'); 114.43 (CH<sub>2</sub>, C-11); 101.03 (CH, C-5'); 59.54 (CH, C-8); 56.25 (CH<sub>2</sub>, C-2); 55.42 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 50.06 (CH, C-9); 40.99 (CH<sub>2</sub>, C-6); 39.29 (CH, C-3); 28.08, 28.00 (CH<sub>2</sub>, C-7, C-5); 27.85 (CH, C-4); 21.02 (CH<sub>3</sub>, SArCH<sub>3</sub>).

**C-H-COSY:** angefertigt

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

2950 (s); 2866 (w); 1621 (m); 1509 (s); 1492 (w); 1473 (m); 1432 (w); 1240 (s); 1033 (m); 910 (m); 833 (m).

**MS** (RT°C):

430(M<sup>+</sup>, 8.2); 307 (70.0); 295 (24.1); 280 (15.2); 253 (4.7); 227 (4.2); 198 (7.2); 184 (7.9); 167 (24.7); 154 (24.8); 137 (100.0).

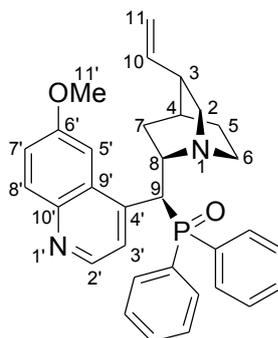
**HR-MS:**

C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>S<sub>1</sub>

ber.: 430.2078

gef.: 430.2079

### (1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*S*)-9-Diphenylphosphino-6'-methoxy-cinchonan 128



**122** (175 mg, 0.43 mmol) wurde in 1 ml THF gelöst und langsam bei 0 °C mit einer 0.5 M Kaliumdiphenylphosphid-Lsg. (0.96 ml, 0.48 mmol) versetzt. Anschließend wurde 3 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde die Reaktion durch Zugabe von NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet und anschließend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingedunstet. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 4:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 150 mg (0.30 mmol), leicht gelbliches hochviskoses Öl, 70 %.

Im NMR sind 2 Konformere im Verhältnis 6:1 nachweisbar; die angegebenen Daten beziehen sich auf das Hauptkonformer. Im <sup>1</sup>H-NMR ist H-9 und im <sup>13</sup>C-NMR ist C-9 nicht nachweisbar.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.61 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, H-2'); 7.95 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz, H-8'); 7.81-7.75 (m, 4H, H-Ar); 7.49 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz, H-5'); 7.46 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, H-3'); 7.41 (dd, 1H, *J* = 2.7 Hz, *J* = 9.3 Hz, H-7'); 7.35-7.29 (m, 6H, H-Ar); 5.83 (ddd, 1H, *J* = 7.2 Hz, *J* = 10.4 Hz, *J* = 17.3 Hz, H-10); 5.14 (ddd, 1H, *J* = 1.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, *J* = 17.2 Hz, H-11<sub>trans</sub>); 5.08 (ddd, 1H, *J* = 1.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, *J* = 10.4 Hz, H-11<sub>cis</sub>); 3.99 (s, 3H, H-11'); 3.80-3.67 (m, 2H, H-8, H-6<sub>endo</sub>); 3.54

(dd, 1H,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 13.3$  Hz, H-2<sub>exo</sub>); 3.25-3.08 (m, 2H, H-2<sub>endo</sub>, H-6<sub>exo</sub>); 2.12-2.05 (m, 1H, H-3); 1.98-1.80(m, 4H, H-7<sub>endo</sub>, H-5<sub>endo</sub>, H-5<sub>exo</sub>, H-4); 1.59-1.50 (m, 1H, H-7<sub>exo</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

159.95 (C, C-6'); 148.01 (CH, C-2'); 144.78 (C, C-4'); 142.88.40 (C, C-10'); 139.64 (CH, C-10); 132.26 (CH, C-Ar); 131.46 (CH, C-8'); 129.88 (CH, C-Ar); 128.87 (CH, C-Ar); 128.75 (C, C-9'); 123.68 (CH, C-7'); 123.49 (CH, C-3'); 116.83 (CH<sub>2</sub>, C-11); 102.92 (CH, C-5'); 57.45 (CH, C-8); 56.74 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 54.61 (CH<sub>2</sub>, C-2); 42.08 (CH<sub>2</sub>, C-6); 39.53 (CH, C-3); 28.23 (CH, C-4); 27.00 (CH<sub>2</sub>, C-5); 25.43 (CH<sub>2</sub>, C-7).

IR (CHCl<sub>3</sub>):

2999 (m); 2944 (s); 2872 (m); 1622 (m); 1591 (m); 1568 (w); 1509 (m); 1472 (m); 1455 (w); 1433 (m); 1354 (m); 1294 (w); 1241 (s); 1230 (s); 1124 (s); 1032 (m); 918 (w).

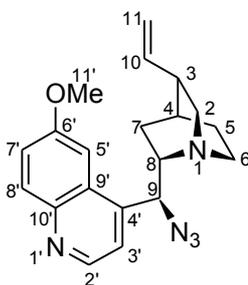
MS (RT°C):

508 (M<sup>+</sup>, 26.6); 467 (13.0); 453 (16.5); 413 (28.1); 398 (21.5); 308 (28.1); 277 (22.6); 217 (29.7); 186 (30.9); 167 (100.0); 136 (92.5).

HR-MS:

C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>P<sub>1</sub> ber.: 508.2279 gef.: 508.2281.

(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*S*)-9-Azido-6'-methoxy-cinchonan 129



**122** (500 mg, 1.24 mmol) und NaN<sub>3</sub> (242 mg, 3.73 mmol) wurden in 2 ml abs. DMF gelöst und 16 h bei 90 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet und anschließend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Das DMF wurde am Rotationsverdampfer bei maximalem Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 240 mg (0.68 mmol) leicht gelbliches hochviskoses Öl, 55 %.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.79 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz, H-2'); 8.07 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz, H-8'); 7.48-7.46 (m, 1H, H-5'); 7.43 (dd, 1H,  $J = 2.6$  Hz,  $J = 9.2$  Hz, H-7'), 7.35 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-3'); 5.76 (ddd, 1H,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 17.5$  Hz, H-10); 5.04-4.96 (m, 3H, H-9, H-11); 3.98 (s, 3H, H-11'); 3.40-3.31 (m, 1H, H-8); 3.33 (dd, 1H,  $J = 10.1$  Hz,  $J = 13.9$  Hz, H-2<sub>exo</sub>); 3.27-3.18 (m, 1H, H-6<sub>endo</sub>); 2.96-2.82 (m, 2H, H-6<sub>exo</sub>, H-2<sub>endo</sub>); 2.35-2.27 (m, 1H, H-3); 1.70-1.66 (m,

$^1\text{H}$ , H-4); 1.63-1.52 (m, 2H, H-5<sub>endo</sub>, H-5<sub>exo</sub>); 1.45-1.36 (m, 1H, H-7<sub>endo</sub>); 0.81-0.74 (m, 1H, H-7<sub>exo</sub>).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

158.15 (C, C-6'); 147.36 (CH, C-2'); 144.94 (C, C-4'); 141.35 (C, C-10'); 140.50 (CH, C-10); 131.98 (CH, C-8'); 127.62 (C, C-9'); 121.93 (CH, C-7'); 120.96 (CH, C-3'); 114.53 (CH<sub>2</sub>, C-11); 101.65 (CH, C-5'); 59.14 (CH, C-9); 55.94 (CH<sub>2</sub>, C-2); 55.61 (CH, C-8); 55.48 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 40.93 (CH<sub>2</sub>, C-6); 39.32 (CH, C-3); 27.91 (CH<sub>2</sub>, C-5); 27.19 (CH, C-4); 26.15 (CH<sub>2</sub>, C-7).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ):

2950 (s); 2868 (w); 2101 (s); 1762 (w); 1622 (m); 1590 (w); 1509 (m); 1474 (m); 1455 (w); 1432 (w); 1361 (w); 1241 (s); 1136 (w); 1082 (w); 1033 (m); 919 (w); 853 (w).

MS (120°C):

349 ( $\text{M}^+$ , 4.2); 321 (17.3); 306 (8.0); 281 (4.0); 251 (3.0); 226 (11.0); 202 (8.0); 178 (7.5); 147 (9.9); 136 (100.0).

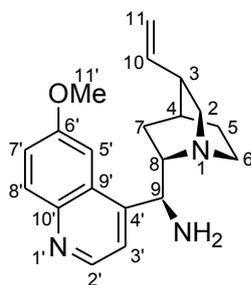
HR-MS:

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_1$

ber.: 349.1902

gef.: 349.1904

### (1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*S*)-9-Amino-6'-methoxy-cinchonan 120



a) Chinin **1** (4.0 g, 12.34 mmol) und Triphenylphosphin (4.720 g, 18 mmol) wurden in 14 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und anschließend DEAD (2.50 ml, 18 mmol) zugegeben. Es wurde 30 min bei RT gerührt.  $\text{HN}_3$  wurde frisch aus  $\text{NaN}_3$  (4.01 g, 61.7 mmol) und 1.72 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  in wenig Wasser und  $\text{CHCl}_3$  hergestellt. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, zur Reaktionslösung gegeben und anschließend 12 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. beendet und anschließend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 20:1) und im Vakuum getrocknet. Dabei ließ sich das Triphenylphosphinoxid nur unvollständig vom Produkt abtrennen. Daher ist eine Ausbeuteberechnung für Verbindung **129** nicht möglich. Zu dem mit Phosphinoxid verunreinigten Azid **129** wurde in 10 ml THF  $\text{PPh}_3$  (3.385 g, 12.90 mmol) gegeben und 3 h bei 40 °C gerührt. Anschließend wurden 2 ml Wasser und zugegeben und 12 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. beendet und anschließend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der

Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1 → 4:1 → MeOH) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 2.233 g (6.90 mmol) farbloses hochviskoses Öl, 56 %.

b) Zu **129** (500 mg, 1.43 mmol) in 4 ml THF wurde  $\text{PPh}_3$  (413 mg, 1.57 mmol) gegeben und 4 h bei 40 °C gerührt. Anschließend wurden 2 ml Wasser zugegeben und 12 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. beendet und anschließend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1 → 4:1 → MeOH) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 356 mg (1.10 mmol) farbloses, hochviskoses Öl, 77 %.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

8.69 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz, H-2'); 7.96 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz, H-8'); 7.67 (bs, 1H, H-5'); 7.61 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-3'); 7.45 (dd, 1H,  $J = 2.6$  Hz,  $J = 9.2$  Hz, H-7'), 5.87 (ddd, 1H,  $J = 7.2$  Hz,  $J = 9.9$  Hz,  $J = 17.6$  Hz, H-10); 5.03 (ddd, 1H,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 17.1$  Hz, H-11<sub>trans</sub>); 4.98 (ddd, 1H,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 10.4$  Hz, H-11<sub>cis</sub>); 4.74 (d, 1H,  $J = 9.8$  Hz, H-9); 4.01 (s, 3H, H-11'); 3.40-3.32 (m, 1H, H-6<sub>endo</sub>); 3.29 (dd, 1H,  $J = 10.0$  Hz,  $J = 13.7$  Hz, H-2<sub>exo</sub>); 3.19 (q, 1H,  $J = 8.7$  Hz, H-8); 2.88-2.77 (m, 2H, H-6<sub>exo</sub>, H-2<sub>endo</sub>); 2.37-2.29 (m, 1H, H-3); 1.64-1.55 (m, 3H, H-4, H-5<sub>endo</sub>, H-5<sub>exo</sub>); 1.49-1.40 (m, 1H, H-7<sub>endo</sub>); 0.76-0.68 (m, 1H, H-7<sub>exo</sub>).

**NOE:**

H-5' eingestr.: H-9 (16.4 %), H-11' (13.3 %), H-8 (2.9 %); H-3' eingestr.: H-2' (19.1 %), H-9 (6.2 %), H-8 (8.2 %); H-9 eingestr.: H-5' (19.4 %), H-8 (9.4 %), H-7<sub>exo</sub> (4.1 %); H-8 eingestr.: H-3' (15.1 %), H-10 (3.2 %), H-2<sub>endo</sub> (10.7 %), H-7<sub>endo</sub> (5.6 %); H-7<sub>exo</sub> eingestr.: H-5<sub>exo</sub> (8.4 %), H-7<sub>endo</sub> (24.2 %).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

159.75 (C, C-6'); 149.21 (C, C-4'); 148.39 (CH, C-2'); 145.10 (C, C-10'); 142.87 (CH, C-10); 131.48 (CH, C-8'); 130.33 (C, C-9'); 123.36 (CH, C-7'); 121.15 (CH, C-3'); 114.89 (CH<sub>2</sub>, C-11); 102.87 (CH, C-5'); 63.28 (CH, C-8); 58.31 (CH, C-9); 57.05 (CH<sub>2</sub>, C-2); 56.22 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 41.70 (CH<sub>2</sub>, C-6); 40.98 (CH, C-3); 28.92 (CH, C-4); 28.82 (CH<sub>2</sub>, C-5); 27.01 (CH<sub>2</sub>, C-7).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):

2947 (s); 2883 (w); 2866 (w); 1622 (m); 1590 (w); 1509 (m); 1473 (m); 1455 (w); 1432 (w); 1358 (w); 1263 (m); 1231 (m); 1033 (m); 917 (m); 853 (m).

**MS** (110°C):

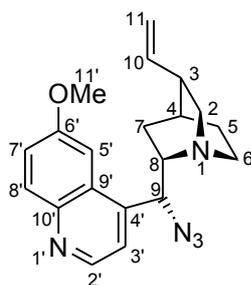
323 ( $\text{M}^+$ , 1.8); 214 (1.4); 187 (20.9); 160 (2.8); 136 (100.0); 108 (7.6); 82 (9.6).

**HR-MS:**

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_1$

ber.: 323.1997

gef.: 323.1997

**(1S, 3R, 4S, 8S, 9R)-9-Azido-6'-methoxy-cinchonan 133**

a) *optimierte Bedingungen*: **123** (200 mg, 0.50 mmol),  $\text{NaN}_3$  (65 mg, 1.00 mmol) und 18-Krone-6 (13 mg, 0.05 mmol) wurden in 1 ml abs. DMF gelöst und 12 h bei 80 °C erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde die Reaktion durch Zugabe von  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. beendet und anschließend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingeeengt. Das DMF wurde am Rotationsverdampfer bei maximalem Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute*: 122 mg (0.53 mmol) leicht gelbliches hochviskoses Öl, 70 %.

b) **104** (208 mg, 0.54 mmol) und  $\text{NaN}_3$  (104 mg, 1.61 mmol) wurden in 0.4 ml abs. DMF gelöst und 15 h bei 80 °C erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde die Reaktion durch Zugabe von  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. beendet und anschließend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingeeengt. Das DMF wurde am Rotationsverdampfer bei maximalem Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute*: 36 mg (0.10 mmol) leicht gelbliches hochviskoses Öl, 19 %.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

8.79 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz, H-2'); 8.07 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz, H-8'); 7.42-7.39 (m, 2H, H-7', H-3'); 7.33 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz, H-5'); 5.81 (ddd, 1H,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 17.3$  Hz, H-10); 5.20 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz, H-9); 5.01 (ddd, 1H,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 11.4$  Hz, H-11<sub>trans</sub>); 4.98 (ddd, 1H,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 4.7$  Hz, H-11<sub>cis</sub>); 3.96 (s, 3H, H-11'); 3.29-3.22 (m, 1H, H-8); 3.17-3.10 (m, 1H, H-6<sub>endo</sub>); 3.06 (dd, 1H,  $J = 10.1$  Hz,  $J = 13.9$ , H-2<sub>exo</sub>); 2.69-2.60 (m, 2H, H-6<sub>exo</sub>, H-2<sub>endo</sub>); 2.31-2.23 (m, 1H, H-3); 1.93-1.84 (m, 2H, H-7<sub>endo</sub>, H-4); 1.75-1.67 (m, 1H, H-5<sub>endo</sub>); 1.61-1.55 (m, 1H, H-7<sub>exo</sub>); 1.54-1.48 (m, 1H, H-5<sub>exo</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

158.19 (C, C-6'); 147.55 (CH, C-2'); 144.93 (C, C-4'); 142.01 (C, C-10'); 141.60 (CH, C-10); 132.05 (CH, C-8'); 127.15 (C, C-9'); 121.78 (CH, C-7'); 119.56 (CH, C-3'); 114.58 (CH<sub>2</sub>, C-11); 101.20 (CH, C-5'); 65.41 (CH, C-9); 58.56 (CH, C-8); 56.62 (CH<sub>2</sub>, C-2); 55.71 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 42.11 (CH<sub>2</sub>, C-6); 39.59 (CH, C-3); 27.71 (CH<sub>2</sub>, C-5); 27.63 (CH, C-4); 24.94 (CH<sub>2</sub>, C-7).

**C-H-COSY**: angefertigt

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

2949 (m); 2868 (w); 2105 (s); 1621 (m); 1509 (m); 1473 (w); 1455 (w); 1432 (w); 1362 (w); 1242 (m); 1085 (w); 1033 (w); 913 (w); 852 (w); 833 (w).

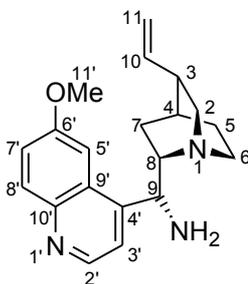
**MS** (130°C):

349 (M<sup>+</sup>, 4.2); 321 (3.5); 307 (4.6); 266 (1.3); 236 (2.2); 211 (2.1); 181 (2.2); 158 (3.2); 136 (100.0).

**HR-MS:**C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>1</sub>

ber.: 349.1902

gef.: 349.1901

**(1S, 3R, 4S, 8S, 9R)-9-Amino-6'-methoxy-cinchonan 136**

*optimierte Bedingungen:* **133** (200 mg, 0.57 mmol) und PPh<sub>3</sub> (165 mg, 0.63 mmol) wurden mit 2 ml THF versetzt und 2 h bei 40 °C gerührt. Anschließend wurden 1 ml Wasser und 0.3 ml Trifluoressigsäure zugegeben und 12 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet und anschließend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Das DMF wurde am Rotationsverdampfer bei maximalem Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 4:1 → MeOH) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 158 mg (0.49 mmol) farbloser Feststoff, 85 %.

Im NMR sind 2 Konformere im Verhältnis 10:1 nachweisbar; die spektroskopischen Daten beziehen sich auf das Hauptkonformer.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):

8.63 (d, 1H, *J* = 4.7 Hz, H-2'); 7.91 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz, H-8'); 7.80 (bs, 1H, H-5'); 7.46 (d, 1H, *J* = 4.7 Hz, H-3'); 7.40 (dd, 1H, *J* = 2.6 Hz, *J* = 9.3 Hz, H-7'); 5.87 (ddd, 1H, *J* = 7.5 Hz, *J* = 10.3 Hz, *J* = 17.6 Hz, H-10); 5.74 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz, H-9); 5.03 (m, 2H, H-11); 4.03 (s, 3H, H-11'); 3.42-3.35 (m, 1H, H-8); 3.02-2.91 (m, 2H, H-6<sub>endo</sub>, H-2<sub>exo</sub>); 2.66-2.58 (m, 1H, H-2<sub>endo</sub>); 2.48-2.40 (m, 1H, H-6<sub>exo</sub>); 2.29-2.21 (m, 1H, H-3); 1.92-1.67 (m, 3H, H-7<sub>endo</sub>, H-5<sub>endo</sub>, H-4); 1.53-1.41 (m, 2H, H-7<sub>exo</sub>, H-5<sub>exo</sub>).

**NOE:**

H-5' eingestr.: H-9 (9.5 %), H-11' (9.0 %); H-3' eingestr.: H-2' (6.6 %), H-8 (4.7 %); H-9 eingestr.: H-5' (7.9 %); H-8 eingestr.: H-3' (8.4 %), H-10 (1.6 %), H-2<sub>endo</sub> (3.5 %), H-7<sub>endo</sub> (2.9 %).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

159.77 (C, C-6'); 148.56 (C, C-4'); 148.32 (CH, C-2'); 145.13 (C, C-10'); 142.66 (CH, C-10); 131.30 (CH, C-8'); 129.64 (C, C-9'); 123.21 (CH, C-7'); 120.24 (CH, C-3'); 115.04 ( $\text{CH}_2$ , C-11); 103.29 (CH, C-5'); 59.55 (CH, C-8); 58.28 ( $\text{CH}_2$ , C-2); 56.31 ( $\text{CH}_3$ , C-11'); 51.92 (CH, C-9); 42.45 ( $\text{CH}_2$ , C-6); 40.68 (CH, C-3); 28.86 (CH, C-4); 28.13 ( $\text{CH}_2$ , C-5); 26.12 ( $\text{CH}_2$ , C-7).

**C-H-COSY**: angefertigt.

**IR** (KBr):

3404 (m); 2940 (m); 2878 (w); 1669 (m); 1621 (s); 1591 (w); 1546 (m); 1509 (s); 1473 (m); 1434 (w); 1244 (s); 1228 (s); 1030 (w); 846 (w).

**MS** (170°C):

323 ( $\text{M}^+$ , 1.1); 308 (1.0); 240 (1.9); 201 (1.7); 187 (8.2); 172 (2.0); 160 (1.9); 136 (100.0).

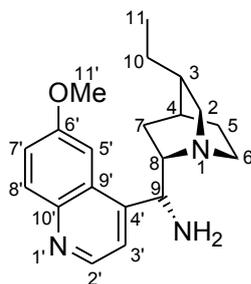
**HR-MS**:

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_1$

ber.: 323.1997

gef.: 323.1992

**(1S, 3R, 4S, 8S, 9R)-9-Amino-10,11-dihydro-6'-methoxy-cinchonan 137**



a) **133** (140 mg, 0.40 mmol) und  $\text{Pd}/\text{CaCO}_3/\text{PbO}$  (5%) (25 mg, 0.03 mmol) wurden in 2 ml Ethanol gelöst, mit einem Wasserstoffballon versetzt und 4 d bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck eingengt. Anschließend wurde eine kurze Säulenfiltration (EtOAc/MeOH 4:1  $\rightarrow$  MeOH) durchgeführt und das Produkt im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute*: 112 mg (0.36 mmol) farbloser Feststoff, 86 %.

b) **133** (140 mg, 0.40 mmol) und Pd/C (10%) (29 mg, 0.03 mmol) wurden in 2 ml Ethanol gelöst, mit einem Wasserstoffballon versetzt und 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck eingengt. Anschließend wurde eine kurze Säulenfiltration (EtOAc/MeOH 4:1  $\rightarrow$  MeOH) durchgeführt und das Produkt im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute*: 109 mg (0.34 mmol) farbloser Feststoff, 84 %.

**$^1\text{H}$ -NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

8.69 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz, H-2'); 7.98 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz, H-8'); 7.63 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz, H-5'); 7.60 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz, H-3'); 7.45 (dd, 1H,  $J = 2.6$  Hz,  $J = 9.2$  Hz, H-7'); 4.75 (d, 1H,  $J = 9.7$  Hz, H-9); 4.01 (s, 3H, H-11'); 3.30-3.22 (m, 1H, H-8); 3.17-3.08 (m, 1H, H-6<sub>endo</sub>);

2.91 (dd, 1H,  $J = 9.3$  Hz,  $J = 13.3$ , H-2<sub>exo</sub>); 2.52-2.42 (m, 1H, H-6<sub>exo</sub>); 2.33 (d, 1H,  $J = 13.3$  Hz, H-2<sub>endo</sub>); 2.21-2.14 (m, 1H, H-7<sub>endo</sub>); 1.88 (bs, 1H, H-4); 1.86-1.77 (m, 1H, H-5<sub>endo</sub>); 1.66-1.59 (m, 1H, H-7<sub>exo</sub>); 1.57-1.42 (m, 4H, H-10, H-5<sub>exo</sub>, H-3); 0.96-0.91 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz, H-11).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

159.62 (C, C-6'); 152.02 (C, C-4'); 148.48 (CH, C-2'); 145.18 (C, C-10'); 131.44 (CH, C-8'); 129.55 (C, C-9'); 123.19 (CH, C-7'); 120.24 (CH, C-3'); 102.56 (CH, C-5'); 62.64 (CH, C-8); 58.52 (CH<sub>2</sub>, C-2); 56.26 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 53.83 (CH, C-9); 42.94 (CH<sub>2</sub>, C-6); 38.59 (CH, C-3); 29.06 (CH<sub>2</sub>, C-5); 28.70 (CH<sub>2</sub>, C-10); 26.95 (CH<sub>2</sub>, C-7); 26.70 (CH, C-4); 12.47 (CH<sub>3</sub>, C-11).

C-H-COSY: angefertigt.

IR (CHCl<sub>3</sub>):

2957 (s); 2865 (m); 1622 (m); 1591 (w); 1509 (m); 1472 (w); 1432 (w); 1230 (m); 1034 (m); 848 (m).

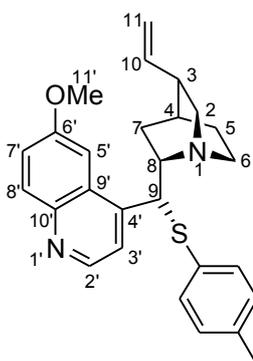
MS (130°C):

325 (M<sup>+</sup>, 40.9); 310 (4.8); 297 (1.8); 213 (3.5); 187 (100.0); 173 (9.0); 160 (8.6); 139 (72.2); 110 (95.3); 82 (92.2).

HR-MS:

C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>1</sub>            ber.: 325.2154            gef.: 325.2157

**(1S, 3R, 4S, 8S, 9R)-9-*p*-Tolylsufanyl-6'-methoxy-cinchonan 138**



*optimierte Bedingungen:* Zu NaOH (40 mg, 0.99 mmol) und 3 Tropfen Wasser wurde Thiokresol (99 mg, 0.80 mmol) gegeben. **123** (200 mg, 0.50 mmol) wurde in 0.3 ml THF gelöst, zu der Reaktionsmischung gegeben und 3 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde die Reaktion durch Zugabe von NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet und anschließend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 135 mg (0.31 mmol), farbloses hochviskoses Öl, 63 %.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.56 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-2'); 7.99 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz, H-8'); 7.32 (dd, 1H,  $J = 2.4$  Hz,  $J = 9.2$  Hz, H-7'); 7.17 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz, H-5'); 6.91 (d, 2H,  $J = 7.9$  Hz, H-Ar); 6.84 (d, 2H,  $J = 7.9$  Hz, H-Ar); 6.79 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, H-3'); 5.95 (ddd, 1H,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 17.0$  Hz, H-10); 5.08 (m, 2H, H-11); 4.62 (d, 1H,  $J = 10.9$  Hz, H-9); 3.86 (s, 3H, H-11'); 3.27-3.19 (m, 1H, H-8); 3.02 (dd, 1H,  $J = 10.0$  Hz,  $J = 13.6$  Hz, H-2<sub>exo</sub>); 2.78-2.68 (m, 1H, H-6<sub>endo</sub>); 2.63 (bd, 1H,  $J = 13.7$  Hz, H-2<sub>endo</sub>); 2.47-2.38 (m, 2H, H-6<sub>exo</sub>, H-7<sub>endo</sub>); 2.25 (bs, 4H, SArCH<sub>3</sub>, H-3); 1.92 (bs, 1H, H-4); 1.78-1.71 (m, 1H, H-7<sub>exo</sub>); 1.69-1.59 (m, 1H, H-5<sub>endo</sub>); 1.52-1.44 (m, 1H, H-5<sub>exo</sub>).

**NOE**

H-5' eingestr.: H-9 (14.2 %), H-11' (8.9 %), H-8 (2.3 %); H-3' eingestr.: H-2' (16.6 %), H-9 (1.5 %), H-8 (9.8 %); H-9 eingestr.: H-5' (21.3 %), H-3' (2.3 %), H-6<sub>endo</sub> (5.3 %), H-7<sub>exo</sub> (4.1 %); H-8 eingestr.: H-5' (2.6 %), H-3' (16.1 %), H-10 (4.0 %), H-2<sub>endo</sub> (7.2 %), H-7<sub>endo</sub> (7.1 %); H-2<sub>endo</sub> eingestr.: H-10 (7.2 %), H-8 (10.4 %), H-2<sub>exo</sub> (25.8 %); H-7<sub>endo</sub> eingestr.: H-10 (3.6 %), H-8 (3.3 %), H-7<sub>exo</sub> (9.2 %); H-7<sub>exo</sub> eingestr.: H-9 (6.2 %), H-7<sub>endo</sub> (27.0 %).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

157.51 (C, C-6'); 147.12 (CH, C-2'); 144.65, 144.51 (C, C-10', C-4'); 141.86 (CH, C-10); 139.05 (C, C-Ar); 135.85 (CH, C-Ar); 134.10 (C, C-Ar); 131.82 (CH, C-8'); 129.40 (CH, C-Ar); 127.49 (C, C-9'); 120.84 (CH, C-7'); 119.88 (CH, C-3'); 114.38 (CH<sub>2</sub>, C-11); 100.98 (CH, C-5'); 57.08 (CH, C-8); 55.77 (CH<sub>2</sub>, C-2); 55.43 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 51.83 (CH, C-9); 41.25 (CH<sub>2</sub>, C-6); 39.54 (CH, C-3); 29.03 (CH<sub>2</sub>, C-7); 28.26 (CH, C-4); 27.85 (CH<sub>2</sub>, C-5); 21.10 (CH<sub>3</sub>, SArCH<sub>3</sub>).

**C-H-COSY**: angefertigt**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

2948 (s); 2866 (w); 1621 (s); 1588 (w); 1509 (s); 1492 (w); 1472 (m); 1454 (w); 1432 (w); 1244 (m); 1034 (m); 911 (w); 834 (m).

**MS** (120°C):

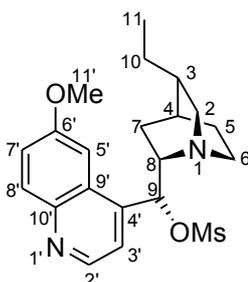
430 (M<sup>+</sup>, 3.5); 322 (3.2); 307 (100.0); 291 (6.7); 279 (8.4); 253 (5.9); 225 (4.1); 211 (5.2); 198 (7.3); 182 (7.4); 166 (15.2); 149 (22.0); 136 (66.9); 81 (11.5).

**HR-MS**:

C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>S<sub>1</sub>

ber.: 430.2078

gef.: 430.2078

**(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*R*)-9-Mesyloxy-10,11-dihydro-6'-methoxy-cinchonan 139**

Zu **26** (2.0 g, 6.13 mmol) in 10 ml abs. THF wurde gleichzeitig Methansulfonsäurechlorid (0.85 ml, 11.10 mmol) und Triethylamin (1.72 ml, 12.33 mmol) bei 0 °C gegeben. Anschließend wurde 4 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde die Reaktion durch Zugabe von NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet und anschließend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 2.0 g (4.96 mmol), farbloses hochviskoses Öl, 81 %.

Aufgrund der Koaleszens ist H-9 im <sup>1</sup>H-NMR, sowie C-9 im <sup>13</sup>C-NMR nicht nachweisbar. H-5', H-3', H-8 treten im <sup>1</sup>H-NMR als breite Banden auf; im <sup>13</sup>C-NMR sind zusätzlich C-7 und C-6 sehr klein.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.81 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, H-2'); 8.06 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz, H-8'); 7.46 (bs, 1H, H-3'); 7.41 (dd, 1H, *J* = 2.6 Hz, *J* = 9.2 Hz, H-7'); 7.38 (bs, 1H, H-5'); 3.97 (s, 1H, H-11'); 3.42-3.36 (m, 1H, H-8); 3.16-3.07 (m, 1H, H-6<sub>endo</sub>); 2.97 (dd, 1H, *J* = 9.7 Hz, *J* = 13.4 Hz, H-2<sub>exo</sub>); 2.68-2.57 (m, 4H, H-6<sub>exo</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.31-2.23 (m, 1H, H-2<sub>endo</sub>); 2.05-1.93 (m, 1H, H-7<sub>endo</sub>); 1.90-1.86 (m, 1H, H-4); 1.81-1.72 (m, 1H, H-5); 1.69-1.60 (m, 1H, H-7<sub>exo</sub>); 1.53-1.30 (m, 4H, H-10, H-5, H-3); 0.86 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H-11).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

158.40 (C, C-6'); 147.50 (CH, C-2'); 145.00 (C, C-4', C-10'); 132.19 (CH, C-8'); 126.60 (C, C-9'); 122.21 (CH, C-7'); 100.95 (CH, C-5'); 60.38 (CH, C-8); 58.30 (CH<sub>2</sub>, C-2); 55.77 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 42.44 (CH<sub>2</sub>, C-6); 39.21 (CH, C-3); 37.44 (CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 28.31/27.78 (CH<sub>2</sub>, C-10, C-7, C-5); 25.05 (CH, C-4); 12.14 (CH<sub>3</sub>, C-12).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

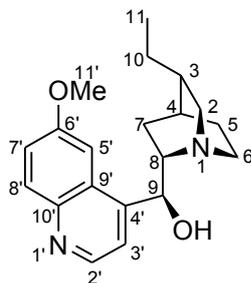
2958 (m); 2873 (w); 1622 (m); 1509 (m); 1475 (w); 1456 (w); 1433 (w); 1361 (s); 1332 (w); 1255 (w); 1241 (m); 1223 (s); 1208 (m); 1175 (s); 1033 (w); 973 (w); 939 (m); 867 (m).

**HR-MS:**

C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>1</sub>

ber.: 404.1769

gef.: 404.1768

**(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*S*)-10,11-Dihydro-6'-methoxy-cinchonan 140**

**139** (1.20 g, 2.97 mmol) und (+)-Weinsäure (468 mg, 3.12 mmol) wurden in 25 ml Wasser gelöst und anschließend 3 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde die Reaktion durch Zugabe von NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet und anschließend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 4:1 → MeOH) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 823 mg (2.52 mmol), farbloses hochviskoses Öl, 85 %.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.75 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz, H-2'); 8.03 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz, H-8'); 7.66 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz, H-5'); 7.43 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz, H-3'); 7.38 (dd, 1H,  $J = 2.8$  Hz,  $J = 9.3$  Hz, H-7'); 5.04 (d, 1H,  $J = 9.9$  Hz, H-9); 3.95 (s, 3H, H-11'); 3.29-3.16 (m, 2H, H-6<sub>endo</sub>, H-2<sub>exo</sub>); 3.15-3.08 (m, 1H, H-8); 2.84-2.74 (m, 1H, H-6<sub>exo</sub>); 2.53-2.47 (m, 1H, H-2<sub>endo</sub>); 1.71-1.68 (m, 1H, H-4); 1.67-1.37 (m, 4H, H-7<sub>endo</sub>, H-5<sub>endo</sub>, H-5<sub>exo</sub>, H-3); 1.31-1.21 (m, 2H, H-10); 1.00-0.93 (m, 1H, H-7<sub>exo</sub>); 0.81 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz, H-11).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

157.49 (C, C-6'); 147.63 (CH, C-2'); 144.90 (C, C-4'); 144.60 (C, C-10'); 131.68 (C, C-8'); 128.22 (CH, C-9'); 121.36 (CH, C-7'); 120.13 (CH, C-3'); 102.70 (CH, C-5'); 71.34 (CH, C-9); 61.53 (CH, C-8); 57.50 (CH<sub>2</sub>, C-2); 55.55 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 40.89 (CH<sub>2</sub>, C-6); 37.63 (CH, C-3); 28.55 (CH<sub>2</sub>, C-5); 27.64 (CH<sub>2</sub>, C-10); 24.90 (CH, C-4); 24.50 (CH<sub>2</sub>, C-7); 12.01 (CH<sub>3</sub>, C-11).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

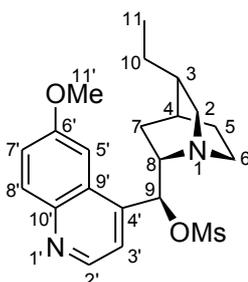
2958 (s); 2869 (m); 1622 (m); 1509 (m); 1475 (m); 1456 (w); 1432 (w); 1360 (w); 1335 (w); 1262 (m); 1241 (s); 1230 (m); 1080 (w); 1034 (m); 854 (w).

**HR-MS:**

C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

ber.: 326.1994

gef.: 326.1995

**(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*S*)-9-Mesyloxy-10,11-dihydro-6'-methoxy-cinchonan 141**

Zu **140** (615 mg, 1.90 mmol) in 4 ml abs. THF wurde gleichzeitig Methansulfonsäurechlorid (0.27 ml, 3.40 mmol) und Triethylamin (0.52 ml, 3.78 mmol) bei 0 °C gegeben. Anschließend wurde 4 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde die Reaktion durch Zugabe von NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet und anschließend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 548 mg (1.36 mmol), leicht gelblicher Feststoff, 72 %.

Aufgrund der Koaleszenz ist C-9 im <sup>13</sup>C-NMR nicht nachweisbar. H-5', H-3', H-2', H-9 und H-8 treten im <sup>1</sup>H-NMR als breite Banden auf; im <sup>13</sup>C-NMR sind zusätzlich C-10', C-9', C-6', C-4', C-7 und C-6 sehr klein.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.81 (bs, 1H, H-2'); 8.07 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz, H-8'); 7.49 (bs, 2H, H-5', H-3'); 7.43 (dd, 1H, *J* = 2.6 Hz, *J* = 9.2 Hz, H-7'); 6.34 (bs, 1H, H-9); 3.98 (s, 3H, H-11'); 3.40 (bs, 1H, H-8); 3.25 (dd, 1H, *J* = 10.2 Hz, *J* = 13.2 Hz, H-2<sub>exo</sub>); 3.05 (bs, 4H, H-6<sub>endo</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.85-2.78 (m, 1H, H-6<sub>exo</sub>); 2.55-2.49 (m, 1H, H-2<sub>endo</sub>); 1.62 (s, 1H, H-4); 1.58-1.25 (m, 5H, H-10, 7<sub>endo</sub>, H-5<sub>endo</sub>, H-5<sub>exo</sub>); 0.85-0.79 (m, 3H, H-11); 0.73-0.66 (m, 1H, H-7<sub>exo</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

158.55 (C, C-6'); 147.49 (CH, C-2'); 145.10 (C, C-4'); 140,20 (C, C-10'); 132.04 (CH, C-8'); 127.30 (C, C-9'); 122.20 (CH, C-7'); 119.85 (CH, C-3'); 100.70 (CH, C-5'); 60.15 (CH, C-8); 57.44 (CH<sub>2</sub>, C-2); 55.70 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 41.19 (CH<sub>2</sub>, C-6); 39.18 (CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 37.26 (CH, C-3); 28.49 (CH<sub>2</sub>, C-5); 27.67 (CH<sub>2</sub>, C-10); 25.10 (CH, C-4); 24.84 (CH<sub>2</sub>, C-7); 12.07 (CH<sub>3</sub>, C-12).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

2961 (m); 2873 (w); 1622 (m); 1592 (w); 1509 (w); 1475 (w); 1462 (w); 1433 (w); 1358 (m); 1265 (s); 1241 (m); 1172 (m); 1084 (w); 1037 (w); 947 (w); 858 (w).

**MS** (140°C):

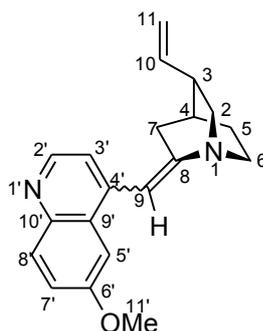
404 (M<sup>+</sup>, 24.9); 389 (6.3); 375 (4.7); 325 (11.8); 311 (31.8); 309 (100.0); 294 (16.0); 280 (19.0); 251 (13.5); 239 (8.6); 211 (9.2); 188 (24.2); 172 (15.2); 155 (9.3); 138 (45.2).

**HR-MS:**

C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>1</sub>

ber.: 404.1769

gef.: 404.1768

**(1*S*, 3*R*, 4*S*)-9-Deoxy-8,9-dehydro-6'-methoxy-cinchonan 142**

Zu NaOH (40 mg, 0.99 mmol) und 3 Tropfen Wasser wurde Thiokresol (103 mg, 0.83 mmol) gegeben. **104** (200 mg, 0.52 mmol) wurde in 0.5 ml THF gelöst, zur Reaktionsmischung gegeben und 3 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet und anschließend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:*     **142:** 89 mg (0.21 mmol), leicht gelbliches hochviskoses Öl, 40 %.  
                   **138:** 51 mg (0.17 mmol), leicht gelbliches hochviskoses Öl, 32 %.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.70 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, H-2'); 7.98 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H-8'); 7.82 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, H-3'); 7.33 (dd, 1H, *J* = 2.8 Hz, *J* = 9.2 Hz, H-7'); 7.26 (d, 1H, *J* = 2.9 Hz, H-5'); 6.41 (m, 1H, H-12); 5.92 (ddd, 1H, *J* = 6.8 Hz, *J* = 9.9 Hz, *J* = 17.2 Hz, H-10); 5.09 (ddd, 1H, *J* = 1.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, *J* = 6.1 Hz, H-11<sub>trans</sub>); 5.05 (d, 1H, *J* = 1.3 Hz, H-11<sub>cis</sub>); 3.93 (s, 3H, H-11'); 3.27 (dd, 1H, *J* = 9.3 Hz, *J* = 13.8 Hz, H-2<sub>exo</sub>); 3.04-2.90 (m, 2H, H-6<sub>endo</sub>, H-6<sub>exo</sub>); 2.80-2.62 (m, 2H, H-7<sub>exo</sub>, H-2<sub>endo</sub>); 2.46-2.27 (m, 2H, H-7<sub>endo</sub>, H-3); 1.99 (m, 1H, H-4); 1.74-1.62 (m, 2H, H-5<sub>endo</sub>, H-5<sub>exo</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

157.36 (C, C-6'); 154.42 (C, C-8); 147.79 (CH, C-2'); 144.59 (C, C-4'); 140.82 (CH, C-10); 139.80 (C, C-10'); 131.40 (CH, C-8'); 127.69 (C, C-9'); 121.54 (CH, C-7'); 120.93 (CH, C-3'); 114.76 (CH<sub>2</sub>, C-11); 114.42 (CH, C-9); 102.16 (CH, C-5'); 55.53 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 53.80 (CH<sub>2</sub>, C-2); 47.84 (CH<sub>2</sub>, C-6); 39.69 (CH, C-3); 30.51 (CH<sub>2</sub>, C-7); 29.68 (CH, C-4); 27.23 (CH<sub>2</sub>, C-5).

**C-H-COSY:** angefertigt

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

2941 (m); 2870 (w); 1637 (w); 1620 (m); 1583 (w); 1508 (m); 1470 (m); 1454 (w); 1431 (m); 1363 (w); 1264 (s); 1230 (s); 1085 (w); 1034 (m); 918 (w); 852 (w).

**MS** (110°C):

306 (M<sup>+</sup>, 100.0); 292 (34.5); 277 (7.7); 265 (10.5); 251 (14.5); 239 (12.0); 225 (11.9); 197 (15.5); 182 (18.5); 166 (17.6); 154 (14.6); 136 (29.5).

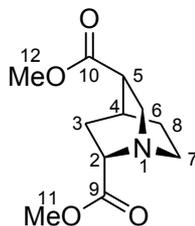
**HR-MS:**

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>

ber.: 306.1732

gef.: 306.1731

## 10.2.5 Versuche zu Kapitel 7

(1*S*, 2*S*, 4*S*, 5*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]octan-5,2-carbonsäuredimethylester 151

QCI **21** (200 mg, 1.20 mmol) wurde in 2 ml Aceton gelöst und bei 0 °C mit *Jones*-Lösung (CrO<sub>3</sub>, konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O; 2.5 eq einer 2.67 M Lösung) versetzt. Nach 15 min. wurde die Reaktionslösung eingengt. Es wurden 2 säulenchromatographische Reinigungen mit MeOH durchgeführt. Da keine Trennung zu erreichen war, wurden die Reste einrotiert und im Vakuum getrocknet. Anschließend wurden 5 ml abs. MeOH und katalytische Mengen an konz. HCl zugegeben. Bei RT wurde 7 d gerührt. Zur Aufarbeitung wurde durch Zugabe ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. der pH auf 7 gebracht und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 73 mg (0.32 mmol), farbloses hochviskoses Öl, 27 %

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

3.76 (s, 3H, H-11), 3.72 (s, 3H, H-12); 3.71-3.66 (m, 1H, H-2); 3.47-3.41 (m, 1H, H-6); 3.07 (dd, 1H, *J* = 10.1 Hz, *J* = 14.6 Hz, H-6) 2.94-2.85 (m, 1H, H-7); 2.79-2.71 (m, 1H, H-7); 2.59-2.54 (m, 1H, H-5); 2.26-2.22 (m, 1H, H-4); 1.85-1.80 (m, 2H, H-8); 1.65-1.49 (2H, H-3).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

175.17 (C, C-9); 173.29 (C, C-10); 58.11 (CH, C-2); 52.31 (CH<sub>3</sub>, C-11); 51.90 (CH<sub>3</sub>, C-12); 51.14 (CH<sub>2</sub>, C-6); 42.99 (CH<sub>2</sub>, C-7); 40.82 (CH, C-5); 26.30 (CH<sub>2</sub>, C-8); 25.03 (CH, C-4); 24.76 (CH<sub>2</sub>, C-3).

IR (CHCl<sub>3</sub>):

2952 (s); 2880 (w); 1732 (s); 1456 (w); 1436 (m); 1368 (w); 1296 (w); 1232 (m); 1192 (m); 1124 (m); 1072 (w); 1036 (m); 832 (m).

MS (RT°C):

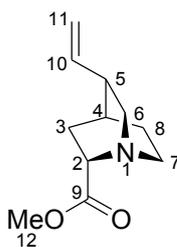
227 (M<sup>+</sup>, 42.8); 214 (23.0); 212 (32.9); 198 (13.0); 196 (18.4); 168 (100.0); 154 (28.2); 140 (73.6); 113 (16.4); 96 (32.5); 82 (52.2).

HR-MS:

C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>

ber.: 227.1157

gef.: 227.1157

**(1*S*, 2*S*, 4*S*, 5*R*)-5-Vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-2-carbonsäuremethylester 152**

QCI **21** (500 mg, 3.00 mmol) wurde in 5 ml Aceton gelöst und bei 0 °C mit *Jones*-Lösung (CrO<sub>3</sub>, konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O; 2.5 eq einer 2.67 M Lösung) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf RT gebracht und 5 d gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 0.5 ml Isopropanol beendet, unter reduziertem Druck eingengt und 5 h im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wurde mit 3 ml abs. Methanol und katalytischen Mengen an konz. HCl versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 10 d bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde durch Zugabe ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. der pH auf 7 gebracht und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 280 mg (1.44 mmol), farbloses hochviskoses Öl, 48 %

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

5.89 (ddd, 1H, *J* = 7.5 Hz, *J* = 10.0 Hz, *J* = 17.2 Hz, H-10); 5.07 (ddd, 1H, *J* = 1.5 Hz, *J* = 1.7 Hz, *J* = 17.2 Hz, H-11<sub>trans</sub>); 5.06 (ddd, 1H, *J* = 1.4 Hz, *J* = 1.7 Hz, *J* = 10.0 Hz, H-11<sub>cis</sub>); 3.76 (s, 3H, H-13), 3.55-3.49 (m, 1H, H-2); 3.18 (dd, 1H, *J* = 10.0 Hz, *J* = 14.2 Hz, H-6); 2.95-2.85 (m, 1H, H-7); 2.82-2.69 (m, 2H, H-7, H-6); 2.35-2.26 (m, 1H, H-5); 2.01-1.92 (m, 1H, H-4); 1.86-1.78 (m, 2H, H-8); 1.65-1.46 (2H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

173.37 (C, C-12); 141.34 (CH, C-10); 114.64 (CH, C-11); 58.64 (CH<sub>3</sub>, C-13); 54.90 (CH<sub>2</sub>, C-6); 52.22 (CH, C-2); 43.04 (CH<sub>2</sub>, C-7); 39.30 (CH, C-5); 27.20 (CH<sub>2</sub>, C-8); 27.08 (CH, C-4); 23.78 (CH<sub>2</sub>, C-3).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

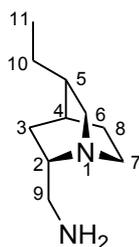
2952 (s); 2868 (m); 1732 (s); 1636 (m); 1456 (m); 1436 (m); 1368 (w); 1308 (w); 1264 (s); 1228 (m); 1080 (w); 1036 (m); 992 (w); 916 (m).

**MS** (RT°C):

195 (M<sup>+</sup>, 13.5); 180 (5.7); 168 (1.7); 154 (2.9); 136 (100.0); 129 (7.4); 122 (3.2); 108 (6.4); 100 (5.6); 94 (4.9); 81 (11.4); 77 (3.8).

**HR-MS:**

C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> ber.: 195.1259 gef.: 195.1259

**(1*S*, 2*S*, 4*S*, 5*R*)-2-Aminomethyl-5-ethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan 158**

**157** (300 mg, 1.56 mmol) und Pd/C (10%) (50 mg) wurden in 2 ml Ethanol gelöst, mit einem Wasserstoffballon versetzt und 5 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck eingengt. Anschließend wurde eine kurze Säulenfiltration (EtOAc/MeOH 4:1 → MeOH) durchgeführt und das Produkt im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 220 mg (1.29 mmol) farbloses hochviskoses Öl, 83 %.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

3.18 (dd, 1H,  $J = 9.7$  Hz,  $J = 14.2$  Hz, H-6); 3.01-2.92 (m, 1H, H-2); 2.85-2.58 (m, 4H, H-9, H-7); 2.46-2.39 (m, 1H, H-6); 1.95-1.90 (m, 1H, H-3); 1.75-1.70 (m, 1H, H-4); 1.64-1.50 (m, 3H, H-8, H-5); 1.48-1.39 (2H, H-10); 1.01-0.95 (m, 1H, H-3); 0.91 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz, H-11).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

59.69 (CH, C-2); 58.58 (CH<sub>2</sub>, C-6); 45.90 (CH<sub>2</sub>, C-9); 41.91 (CH<sub>2</sub>, C-7); 38.88 (CH, C-5); 29.38 (CH<sub>2</sub>, C-8); 28.96 (CH<sub>2</sub>, C-10); 27.49 (CH<sub>2</sub>, C-3); 26.87 (CH, C-4); 25.84 (CH<sub>3</sub>, C-11).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

2962 (s); 2463 (w); 1673 (m); 1600 (w); 1462 (m); 1385 (m); 1337 (w); 1241 (m); 1081 (w); 1042 (w).

**MS** (RT°C):

168 (M<sup>+</sup>, 73.0); 152 (31.4); 138 (100.0); 124 (17.4); 111 (81.0); 95 (28.4); 82 (48.6).

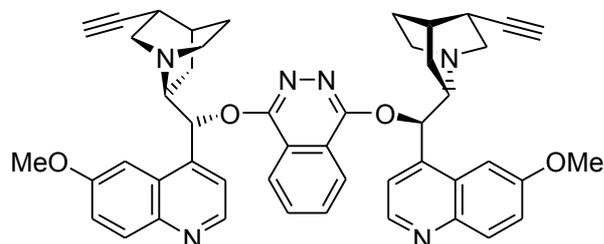
**HR-MS:**

C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>

ber.: 168.1626

gef.: 168.1626

## 10.2.6 Versuche zu Kapitel 8

**(1S, 3R, 4S, 8S, 9R) Bis-(10,11-didehydro-6'-methoxy-cinchonan)-phthalazin 168**

**27** (400 mg, 1.24 mmol), Dichlorophthalazin (123 mg, 0.62 mmol) und KOH (139 mg, 2.48 mmol) wurden in Toluol (10 ml) unter Stickstoffatmosphäre in einer Wasserabscheidungsapparatur gelöst. Anschließend wurde für 7 h zum Rückfluß erhitzt. Nach abkühlen auf RT wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatograph gereinigt (EtOAc/MeOH 4:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 295 mg (0.721 mmol) weißer Feststoff, 58 %.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.67 (d, 2H,  $J = 4.5$  Hz, H-2'); 8.34 (m, 2H, H-Ar); 7.99 (d, 2H,  $J = 9.2$  Hz, H-8'); 7.95 (m, 2H, H-Ar); 7.60 (d, 2H,  $J = 2.5$  Hz, H-5'); 7.48 (d, 2H,  $J = 4.5$  Hz, H-3'); 7.37 (d, 2H,  $J = 2.6$  Hz,  $J = 9.2$  Hz, H-7'); 7.01 (d, 2H,  $J = 6.3$  Hz, H-9); 3.92 (s, 6H, H-11'); 3.69 (ddd, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 8.5$  Hz, H-8); 3.18-3.09 (m, 2H, H-6<sub>endo</sub>); 3.09 (dd, 2H,  $J = 10.0$  Hz,  $J = 13.6$  Hz, H-2<sub>exo</sub>); 2.83-2.77 (m, 2H, H-2<sub>endo</sub>); 2.58-2.45 (m, 4H, H-6<sub>exo</sub>, H-3); 2.24-2.15 (m, 2H, H-7<sub>endo</sub>); 2.04 (d, 2H,  $J = 2.5$  Hz, H-11); 2.01 (bs, 2H, H-4); 1.86-1.79 (m, 2H, H-7<sub>exo</sub>); 1.73-1.65 (m, 2H, H-5<sub>endo</sub>); 1.43-1.34 (m, 2H, H-5<sub>exo</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

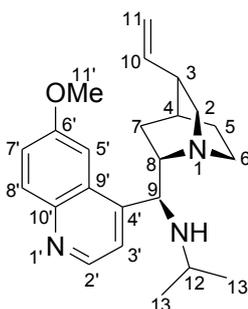
157.70 (C, C-6'); 156.49 (C, C-Ar); 147.38 (CH, C-2'); 144.72 (C, C-4', C-10'); 132.42 (CH, C-Ar); 131.52 (CH, C-8'); 127.30 (C, C-9'); 122.81 (CH, C-Ar); 122.47 (C, C-Ar); 121.92 (CH, C-7'); 118.67 (CH, C-3'); 102.00 (CH, C-5'); 87.93 (C, C-10); 76.06 (CH, C-9); 68.72 (CH, C-11); 59.78 (CH, C-8); 57.72 (CH<sub>2</sub>, C-2); 55.64 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 42.12 (CH<sub>2</sub>, C-6); 27.59 (CH, C-3); 26.93 (CH, C-4); 26.32 (CH<sub>2</sub>, C-5); 24.23 (CH<sub>2</sub>, C-7).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

3305 (m); 2951 (s); 2869 (w); 1622 (m); 1552 (w); 1509 (m); 1474 (w); 1433 (w); 1394 (s); 1354 (s); 1263 (m); 1242 (s); 1230 (m); 1096 (m); 1032 (w); 852 (w).

**MS-FAB:**

771 (100, M<sup>+</sup>+1)

**(1S, 3R, 4S, 8S, 9S)-9-N-Isopropylamino-6'-methoxy-cinchonan 171**

Zu **120** (580 mg, 1.79 mmol) in 3.5 ml konz. Essigsäure wurde Aceton (0.53 ml, 7.17 mmol) gegeben und anschließend  $\text{NaBH}_4$  (115 mg, 3.05 mmol) in zwei Chargen innerhalb von 10 min. zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3 h bei RT gerührt. Anschließend wurden 25 ml Wasser und festes  $\text{NaHCO}_3$  zugegeben und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatograph gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1  $\rightarrow$  4:1) und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 521 mg (1.49 mmol) farbloses hochviskoses Öl, 83 %.

Im NMR sind 2 Konformere im Verhältnis 3:1 nachweisbar; die angegebenen Daten beziehen sich auf das Hauptkonformer.

 **$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):**

8.74 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz, H-2'); 8.02 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz, H-8'); 7.82 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz, H-3'); 7.66 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz, H-5'); 7.48 (dd, 1H,  $J = 2.5$  Hz,  $J = 9.2$  Hz, H-7'); 5.75 (ddd, 1H,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 17.6$  Hz, H-10); 4.99-4.74 (m, 3H, H-11, H-9); 4.02 (s, 3H, H-11'); 3.37-3.20 (m, 2H, H-6<sub>endo</sub>, H-2<sub>exo</sub>); 3.04-2.98 (m, 1H, H-8); 2.89-2.69 (m, 2H, H-6<sub>exo</sub>, H-2<sub>endo</sub>); 2.55-2.46 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2.32-2.21 (m, 1H, H-3); 1.71-1.47 (m, 3H, H-7<sub>endo</sub>, H-5<sub>endo</sub>, H-4); 1.28-1.20 (m, 1H, H-5<sub>exo</sub>); 1.11 (d, 3H,  $J = 6.2$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 0.86-0.80 (m, 4H, H-7<sub>exo</sub>,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

 **$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):**

159.68 (C, C-6'); 149.69 (C, C-4'); 148.45 (CH, C-2'); 144.78 (C, C-10'); 142.47 (CH, C-10); 131.77 (CH, C-8'); 131.10 (C, C-9'); 122.96 (CH, C-7'); 121.67 (CH, C-3'); 114.89 (CH<sub>2</sub>, C-11); 102.17 (CH, C-5'); 63.31 (CH, C-9); 56.90 (CH<sub>2</sub>, C-2); 56.36 (CH, C-8); 56.10 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 47.84 (CH,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 41.74 (CH<sub>2</sub>, C-6); 40.74 (CH, C-3); 28.75 (CH<sub>2</sub>, C-5); 28.72 (CH, C-4); 26.08 (CH<sub>2</sub>, C-7); 24.30 (CH<sub>3</sub>,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 22.85 (CH<sub>3</sub>,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):

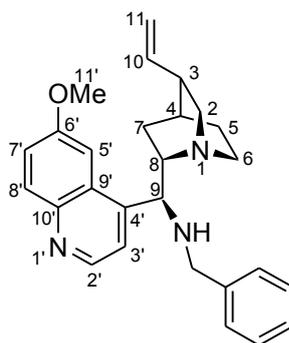
2954 (s); 2866 (w); 1621 (m); 1589 (w); 1508 (m); 1472 (m); 1431 (w); 1362 (w); 1328 (w); 1255 (m); 1241 (m); 1171 (w); 1125 (w); 1079 (w); 1034 (w); 916 (w); 855 (w).

**MS** (110°C):

350 ( $\text{M}^+$ - $\text{CH}_3$ , 2.8); 308 (62.9); 293 (4.7); 267 (2.7); 253 (2.2); 229 (100.0); 213 (3.8); 199 (18.5); 187 (27.5); 173 (14.6); 160 (12.3); 136 (16.2)

**HR-MS:**

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_1$  ber.: 350.2232 gef.: 350.2233

**(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*S*)-9-*N*-Benzylamino-6'-methoxy-cinchonan 172**

Zu **120** (250 mg, 0.77 mmol) in 3 ml abs. MeOH wurden Benzaldehyd (118  $\mu$ l, 1.16 mmol), ZnCl<sub>2</sub> (53 mg, 0.38 mmol) und NaBH<sub>3</sub>CN (97 mg, 1.55 mmol) gegeben und 48 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet und anschließend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatograph gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1) und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 214 mg (0.52 mmol), gelbliches hochviskoses Öl, 67 %.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.83 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz, H-2'); 8.06 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz, H-8'); 7.85 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz, H-3'); 7.39 (dd, 1H,  $J = 2.5$  Hz,  $J = 9.2$  Hz, H-7'), 7.29-7.08 (m, 6H, H-5', H-Ar); 5.70 (ddd, 1H,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 10.0$  Hz,  $J = 17.4$  Hz, H-10); 4.97-4.85 (m, 2H, H-11); 4.40 (d, 1H,  $J = 10.0$  Hz, H-9); 3.82 (s, 3H, H-11'); 3.68-3.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 3.20 (dd, 1H,  $J = 10.0$  Hz,  $J = 13.8$  Hz, H-2<sub>exo</sub>); 3.00-2.92 (m, 1H, H-8); 2.90-2.80 (m, 1H, H-6<sub>endo</sub>); 2.79-2.62 (m, 2H, H-6<sub>exo</sub>, H-2<sub>endo</sub>); 2.26-2.19 (m, 1H, H-3); 1.58-1.40 (m, 3H, H-7<sub>endo</sub>, H-5<sub>endo</sub>, H-4); 1.23-1.12 (m, 1H, H-5<sub>exo</sub>); 0.80-0.72 (m, 1H, H-7<sub>exo</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

157.49 (C, C-6'); 148.16 (CH, C-2'); 146.69 (C, C-4'); 144.37 (C, C-10'); 141.74 (CH, C-10); 140.48 (C, C-Ar); 131.74 (CH, C-8'); 131.15 (C, C-9'); 129.86-127.80 (CH, C-Ar); 121.44 (CH, C-7'); 120.33 (CH, C-3'); 114.37 (CH<sub>2</sub>, C-11); 100.88 (CH, C-5'); 62.47 (CH, C-9); 57.90 (CH<sub>2</sub>, C-2); 55.34 (CH, C-8); 56.17 (CH<sub>3</sub>, C-11'); 51.68 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Ph); 40.84 (CH<sub>2</sub>, C-6); 39.67 (CH, C-3); 28.09 (CH<sub>2</sub>, C-5); 27.47 (CH, C-4); 25.04 (CH<sub>2</sub>, C-7).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):

2947 (s); 2866 (w); 1621 (m); 1589 (w); 1508 (m); 1473 (m); 1454 (m); 1432 (w); 1359 (w); 1259 (m); 1230 (s); 1079 (w); 1033 (w); 915 (w); 857 (w).

**MS** (50°C):

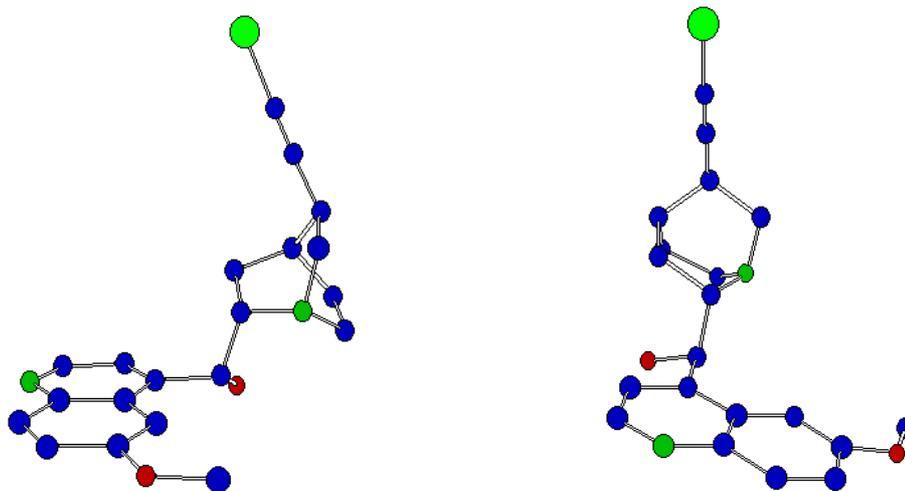
413 (M<sup>+</sup>, 1.7); 367 (10.8); 308 (100.0); 293 (14.7); 275 (20.7); 266 (5.0); 191 (1.3); 136 (2.3).

**HR-MS:**

C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>1</sub>

ber.: 413.2467

gef.: 413.2442

(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*R*)-10,11-Didehydro-11-brom-6'-methoxy-cinchonan **39****Kristalldaten:**

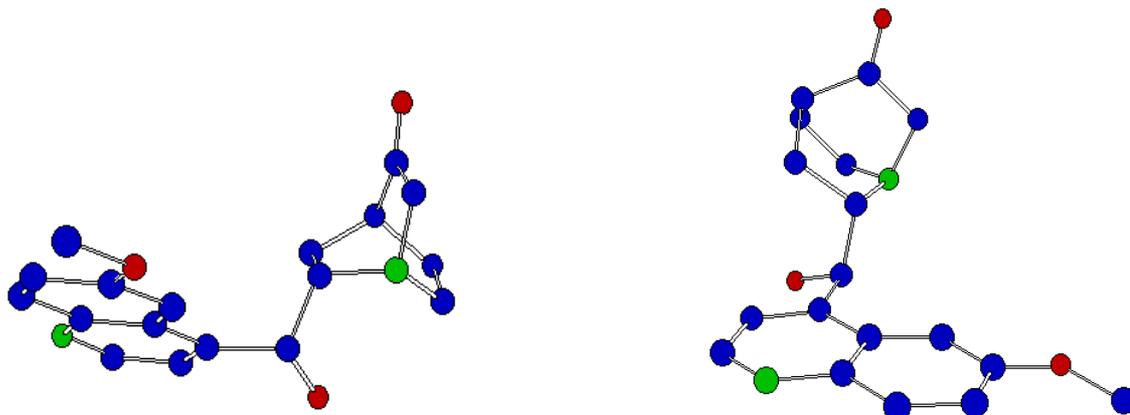
Summenformel	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Br <sub>1</sub>		
Molmasse [g/mol]	401.29		
Kristallsystem	trigonal		
Raumgruppe	R 3 (No. 146)		
a, b, c [Å]	26.85 (1)	26.85 (1)	7.074 (4)
α, β, γ [deg]	90	90	120
V [Å <sup>3</sup> ]	4417 (3)		
Z	1		
D (obs), D (Calc) [g/cm <sup>3</sup> ]	0.000	1.405	
F (000) [Elektronen]	1917		
Mu (MoK) [cm <sup>-1</sup> ]	21.1		
Kristallgröße [mm]	0.24 x 0.33 x 0.44		

**Meßbedingungen:**

Temperatur [K]	300	
Bestrahlung [Å]	MoKa	0.71073

Zusätzlich sind verfügbar:

- Details der Strukturbestimmung
- Koordinaten und äquivalente isotropische thermische Parameter der nicht-Wasserstoffatome
- Atompositionen und isotropische thermische Parameter der Wasserstoffatome
- (An)isotropische thermische Parameter
- Bindungslängen
- Bindungswinkel
- Torsionswinkel

(1*S*, 4*S*, 8*S*, 9*R*)-6'-Methoxy-ruban-3-on-9-ol **93****Kristalldaten:**

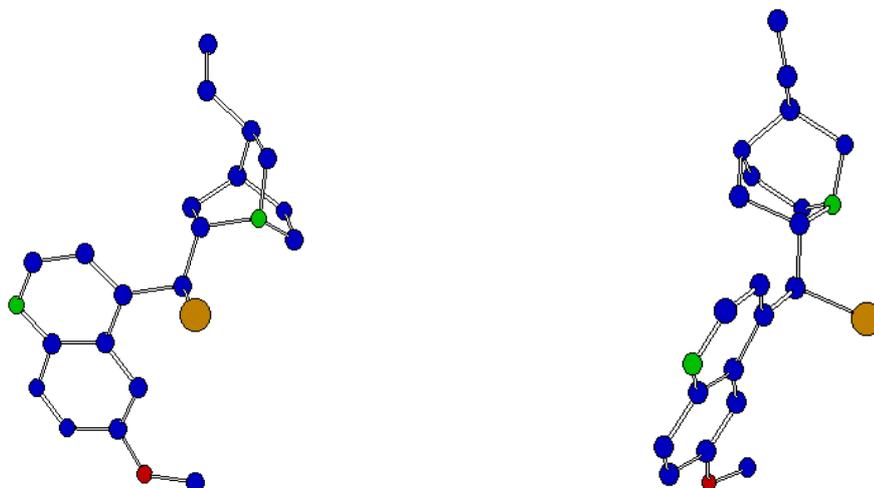
Summenformel	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		
Molmasse [g/mol]	312.37		
Kristallsystem	monoklin		
Raumgruppe	P 21 (No. 4)		
a, b, c [Å]	11.303 (2)	6.450 (1)	11.561 (2)
α, β, γ [deg]	90	113.52 (2)	90
V [Å <sup>3</sup> ]	772.8 (3)		
Z	2		
D (obs), D (Calc) [g/cm <sup>3</sup> ]	0.000	1.342	
F (000) [Elektronen]	332		
Mu (MoK) [cm <sup>-1</sup> ]	0.9		
Kristallgröße [mm]	0.48 x 2.6 x 0.13		

**Meßbedingungen:**

Temperatur [K]	300	
Bestrahlung [Å]	MoKa	0.71073

Zusätzlich sind verfügbar:

- Details der Strukturbestimmung
- Koordinaten und äquivalente isotropische thermische Parameter der nicht-Wasserstoffatome
- Atompositionen und isotropische thermische Parameter der Wasserstoffatome
- (An)isotropische thermische Parameter
- Bindungslängen
- Bindungswinkel
- Torsionswinkel

(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*S*)-9-Chlor-6'-methoxy-cinchonan **103****Kristalldaten:**

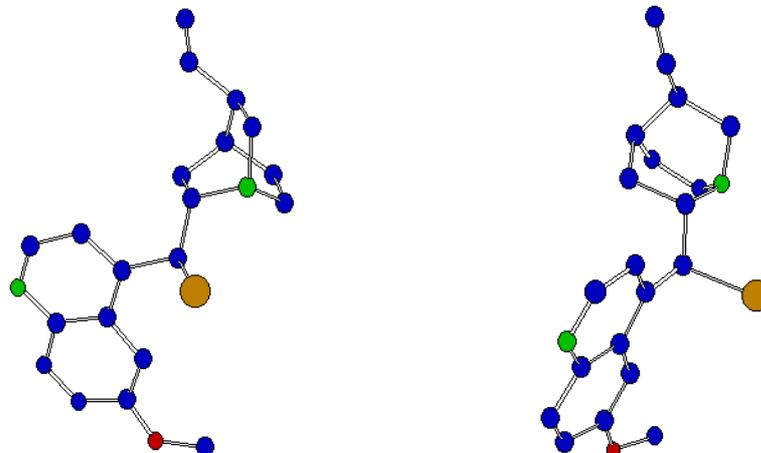
Summenformel	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>1</sub> Cl <sub>1</sub>		
Molmasse [g/mol]	342.87		
Kristallsystem	orthorhombisch		
Raumgruppe	P 21 21 21 (No. 19)		
a, b, c [Å]	8.572 (1)	8.951 (1)	23.116 (2)
α, β, γ [deg]	90	90	90
V [Å <sup>3</sup> ]	1773.6 (3)		
Z	4		
D (obs), D (Calc) [g/cm <sup>3</sup> ]	0.000	1.284	
F (000) [Elektronen]	728		
Mu (MoK) [cm <sup>-1</sup> ]	2.2		
Kristallgröße [mm]	0.37 x 0.70 x 0.67		

**Meßbedingungen:**

Temperatur [K]	300	
Bestrahlung [Å]	MoKa	0.71073

Zusätzlich sind verfügbar:

- Details der Strukturbestimmung
- Koordinaten und äquivalente isotropische thermische Parameter der nicht-Wasserstoffatome
- Atompositionen und isotropische thermische Parameter der Wasserstoffatome
- (An)isotropische thermische Parameter
- Bindungslängen
- Bindungswinkel
- Torsionswinkel

(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*S*)-9-Brom-6'-methoxy-cinchonan **104****Kristalldaten:**

Summenformel	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>1</sub> Br <sub>1</sub>		
Molmasse [g/mol]	387.31		
Kristallsystem	orthorhombisch		
Raumgruppe	P 21 21 21 (No. 19)		
a, b, c [Å]	8.507 (1)	9.056 (1)	23.646 (2)
α, β, γ [deg]	90	90	90
V [Å <sup>3</sup> ]	1821.7 (3)		
Z	4		
D (obs), D (Calv) [g/cm <sup>3</sup> ]	0.000	1.412	
F (000) [Elektronen]	800		
Mu (MoK) [cm <sup>-1</sup> ]	22.7		
Kristallgröße [mm]	0.48 x 1.7 x 0.41		

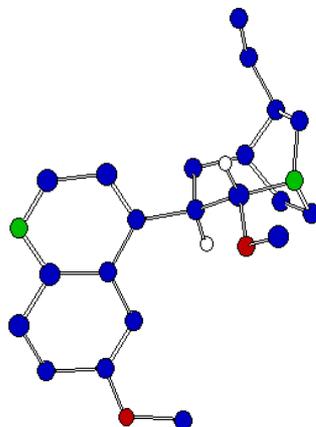
**Meßbedingungen:**

Temperatur [K]	300	
Bestrahlung [Å]	MoKa	0.71073

Zusätzlich sind verfügbar:

- Details der Strukturbestimmung
- Koordinaten und äquivalente isotropische thermische Parameter der nicht-Wasserstoffatome
- Atompositionen und isotropische thermische Parameter der Wasserstoffatome
- (An)isotropische thermische Parameter
- Bindungslängen
- Bindungswinkel
- Torsionswinkel

(1*S*, 2*S*, 3*R*, 5*S*, 6*R*)-2-Methoxy-3-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonan **105**



**Kristalldaten:**

Summenformel	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>		
Molmasse [g/mol]	338.45		
Kristallsystem	orthorhombisch		
Raumgruppe	P 21 21 21 (No. 19)		
a, b, c [Å]	8.398 (1)	9.038 (1)	24.936 (2)
α, β, γ [deg]	90	90	90
V [Å <sup>3</sup> ]	1892.7 (3)		
Z	4		
D (obs), D (Calc) [g/cm <sup>3</sup> ]	0.000	1.188	
F (000) [Elektronen]	728		
Mu (MoK) [cm <sup>-1</sup> ]	0.8		
Kristallgröße [mm]	0.74 x 0.41 x 0.37		

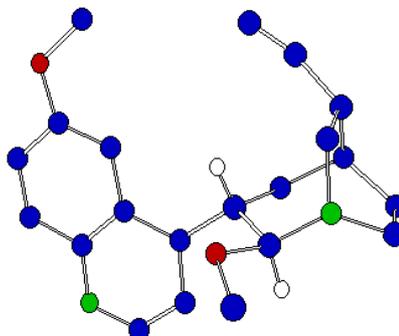
**Meßbedingungen:**

Temperatur [K]	300	
Bestrahlung [Å]	MoKa	0.71073

Zusätzlich sind verfügbar:

- Details der Strukturbestimmung
- Koordinaten und äquivalente isotropische thermische Parameter der nicht-Wasserstoffatome
- Atompositionen und isotropische thermische Parameter der Wasserstoffatome
- (An)isotropische thermische Parameter
- Bindungslängen
- Bindungswinkel
- Torsionswinkel

(1*S*, 2*R*, 3*S*, 5*S*, 6*R*)-2-Methoxy-3-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonan **112**



**Kristalldaten:**

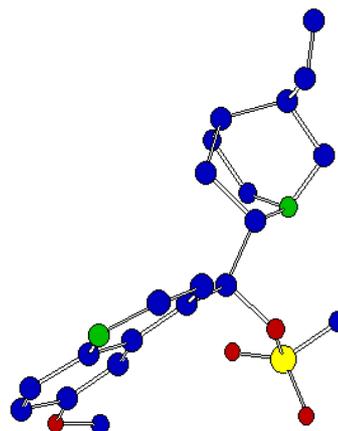
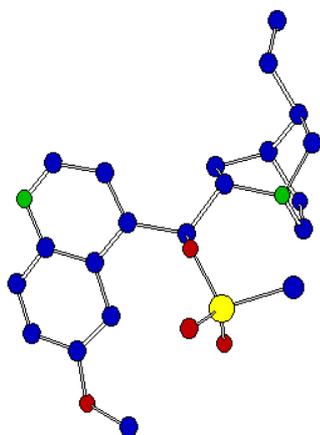
Summenformel	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>		
Molmasse [g/mol]	338.45		
Kristallsystem	monoklin		
Raumgruppe	P 21 (No. 4)		
a, b, c [Å]	7.877 (1)	7.246 (1)	16.359 (2)
α, β, γ [deg]	90	101.59 (2)	90
V [Å <sup>3</sup> ]	914.7 (2)		
Z	2		
D (obs), D (Calv) [g/cm <sup>3</sup> ]	0.000	1.229	
F (000) [Elektronen]	364		
Mu (MoK) [cm <sup>-1</sup> ]	0.8		
Kristallgröße [mm]	0.41 x 0.74 x 0.48		

**Meßbedingungen:**

Temperatur [K]	300	
Bestrahlung [Å]	MoKa	0.71073

Zusätzlich sind verfügbar:

- Details der Strukturbestimmung
- Koordinaten und äquivalente isotropische thermische Parameter der nicht-Wasserstoffatome
- Atompositionen und isotropische thermische Parameter der Wasserstoffatome
- (An)isotropische thermische Parameter
- Bindungslängen
- Bindungswinkel
- Torsionswinkel

(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*R*)-9-Mesyloxy-chinin **123****Kristalldaten:**

Summenformel	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>1</sub>		
Molmasse [g/mol]	402.51		
Kristallsystem	orthorhombisch		
Raumgruppe	P 21 21 21 (No. 19)		
a, b, c [Å]	8.408 (1)	9.950 (2)	23.954 (3)
α, β, γ [deg]	90	90	90
V [Å <sup>3</sup> ]	2004.0 (5)		
Z	4		
D (obs), D (Calc) [g/cm <sup>3</sup> ]	0.000	1.334	
F (000) [Elektronen]	856		
Mu (MoK) [cm <sup>-1</sup> ]	1.9		
Kristallgröße [mm]	0.48 x 0.14 x 0.20		

**Meßbedingungen:**

Temperatur [K]	300	
Bestrahlung [Å]	MoKa	0.71073

Zusätzlich sind verfügbar:

- Details der Strukturbestimmung
- Koordinaten und äquivalente isotropische thermische Parameter der nicht-Wasserstoffatome
- Atompositionen und isotropische thermische Parameter der Wasserstoffatome
- (An)isotropische thermische Parameter
- Bindungslängen
- Bindungswinkel
- Torsionswinkel

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Wilfried Martin Braje
Geburtstag	11. Juli 1969
Geburtsort	Sanderbusch
Familienstand	ledig

### Schulausbildung

1976 - 1980	Grundschule Nord in Rinteln
1980 - 1982	Orientierungsstufe II in Rinteln
1982 - 1989	Gymnasium Ernestinum in Rinteln
Juni 1989	Allgemeine Hochschulreife

### Zivildienst

Sept. 1989 - Okt. 1990	Rettungssanitäter beim Deutschen Roten Kreuz in Rinteln
------------------------	---

### Studium

Okt. 1990 - Mai 1992	Aufbaustudium des Faches Dirigieren an der Bundesmusikschule Trossingen bzw. an der Hochschule für Musik in Hamburg
Okt. 1990	Immatrikulation an der Universität Hannover für das Studienfach Chemie (Diplom)
Feb. 1993	Vordiplom im Fach Chemie
Jan. 1994 - Okt. 1994	Studienaufenthalt an der University of Hawaii, Honolulu, U.S.A.; 5 Scheine als Graduate Student, Mitarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. R. E. Moore und Prof. M. A. Tius: „Totalsynthese von Cryptophycin 1“
Juni 1995	Diplom-Prüfung
Juni 1995 - März 1996	Diplomarbeit unter der Leitung von Prof. B. M. Trost an der Stanford University, Stanford, U.S.A unter Anerkennung durch die Universität Hannover: „Studien zur Palladium-katalysierten Darstellung vinyloger Di- und Tripeptide“

### Promotion

April 1996 - März 1999	Anfertigung der vorliegenden Arbeit unter der Leitung von Prof. H. M. R. Hoffmann am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover: „Studien zur Chemie der <i>Cinchona</i> Alkaloide“
Juli 1996 - Dez. 1998	Doktorandenstipendium der Friedrich-Naumann-Stiftung

## Publikationen

- „Synthesis of Oxazastitanes and their Homo- and Bishomo-Analogues from Quinine - Medium Ring Systems Derived from *Cinchona* Alkaloids“, W. Braje, J. Frackenpohl, P. Langer, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3495.
- „Synthesis of 10,11-didehydro- and 10,11-dihydro-Quinicine and of the Quinicine analogues: functionalized and enantiopure 1-azabicyclo[2.2.2]-octanes with four stereogenic centers“, O. Schrage, W. M. Braje, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron: Asymm.* **1998**, *9*, 3715.
- „Crystal structure of (1S, 2S, 4S, 5R)-2-hydroxymethyl-5-ethynyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]-octane, (HOCH<sub>2</sub>)(HC<sub>2</sub>)(C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N)“, R. Wartchow, O. Schrage, W. M. Braje, H. M. R. Hoffmann, *Z. Krist. NCS.* **1999**, *214*, 285.
- „Structure and Mechanism in *Cinchona* Alkaloid Chemistry. Overturning a 50 Year Old Misconception“, W. M. Braje, R. Wartchow, H. M. R. Hoffmann, angenommen zur Veröffentlichung, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 0000.
- mehrere Publikationen in Vorbereitung