

**Studien zur diastereoselektiven Funktionalisierung der
Cinchona Alkaloide
und
Synthese enantiomerenreiner, funktionalisierter
1-Azabicyclo[3.2.2]nonane**

**Vom Fachbereich Chemie
der Universität Hannover**

zur Erlangung des Grades

**Doktor der Naturwissenschaften
-Dr. rer. nat.-**

genehmigte Dissertation

von

**Diplom Chemikerin Stefanie Röper
geboren am 23. 07. 1973
in Neustadt/Holst.**

2001

Referent: Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc
Korreferent: Prof. Dr. H. Meyer
Tag der Promotion: 12.12. 2001

Kurzfassung

Röper, Stefanie

Studien zur diastereoselektiven Funktionalisierung der *Cinchona* Alkaloide und Synthese enantiomerenreiner, funktionalisierter 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane

Schlagworte: *Cinchona* Alkaloide, Chinuclidine, 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane, Quincorin, Quincoridin, asymmetrische Katalyse

Die *Cinchona* Alkaloide werden vielfältig in der asymmetrischen Synthese als chirale Liganden und chirale Phasentransferkatalysatoren eingesetzt. In der vorliegenden Arbeit wurden Methoden zur diastereoselektiven Funktionalisierung der Chinuclidineinheit sowohl in den Naturstoffen Chinin und Chinidin als auch in den abgeleiteten neuartigen pseudoenantiomeren β -Aminoalkoholen Quincorin[®] und Quincoridin[®] entwickelt. Viele funktionalisierte Chinuclidine stellen nicht-peptidische Neurotransmitter-Agonisten bzw. -Antagonisten dar.

Im ersten Funktionalisierungsansatz konnte die Hydroxygruppe an C9 in die *epi*- und erstmals in die natürlich konfigurierten Amine überführt werden. Der Einfluß der Seitenkette auf die Konformation wurde eingehend untersucht. Sowohl aus den natürlich konfigurierten als auch aus den *epi*-Mesylaten des Chinidins konnten in einer Kaskadenreaktion aus nukleophiler Substitution und intramolekularer 1,3-dipolarer Cycloaddition die Triazole bzw. Triazene dargestellt werden. Die Eliminierung der C9 Hydroxygruppe führte zu neuartigen Enaminen. Diese weisen als besonderes Strukturmerkmal ein orthogonal verdrilltes π -System auf.

Aufgrund der ungeklärten stereochemischen und mechanistischen Verhältnisse wurde neben der Hetero-*Cinchona* Umlagerung die Ringerweiterung der natürlich konfigurierten Tosylate untersucht. Die durch Röntgenstrukturanalysen aufgeklärten Strukturen stehen teilweise im Widerspruch zu den publizierten Ergebnissen. Während die Hetero-*Cinchona* Umlagerung über eine nukleophile Verschiebung unter Ausbildung eines gespannten, nicht planaren Iminiumions verläuft, findet die Ringerweiterung der Tosylate durch eine *Wagner-Meerwein*-Umlagerung über einen 3Z2E-Übergangszustand statt.

Mit der effizienten *Mitsunobu*-Reaktion wurde die C9-Hydroxyfunktion des Quincorins und des Quincoridins in Stickstoff- und Schwefelverbindungen überführt. In zwei Stufen konnten erstmals die Fluoride dargestellt werden.

Die Iodide verschieden substituierter Chinuclidinderivate wurden mit Silberbenzoat unter Ringerweiterung zu funktionalisierten, diastereomerenreinen 1-Azabicyclo[3.2.2]nonanen umgesetzt. Die resultierenden α -Aminoether mit einem bisher wenig beschriebenen [3.2.2]-System stellen eine neue Leitstruktur dar. Die Lewis-Säure vermittelte Substitutionsreaktion an C2 der 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane mit Kohlenstoff-, Stickstoff- und Schwefelnukleophilen verlief diastereomerenrein unter Retention der Konfiguration.

Abstract

Stefanie Röper

Studies on the Diastereoselective Functionalization of *Cinchona* Alkaloids and Synthesis of Enantiopure, Functionalized 1-Azabicyclo[3.2.2]nonanes

keywords: *Cinchona* Alkaloids, Quinuclidines, 1-Azabicyclo[3.2.2]nonanes

The *Cinchona* Alkaloids are widely used in asymmetric synthesis as chiral ligands and chiral phase transfer catalysts. Monosubstituted quinuclidines play an important role in modern chemistry. In the PhD thesis diastereoselective transformations of the bicyclic quinuclidine moiety of quinine, quinidine and related β - amino alcohols quincorine[®] and quincoridine[®] were investigated.

It was possible to functionalize the hydroxy group at C9 stereoselectively yielding amino substituents with natural as well as unnatural configuration. Through modelling studies the influence of the C10-C11 side chain on the conformation was systematically studied. Both quinidine mesylate and *epi*-quinidine mesylate undergo a tandem reaction with NaN₃ *via* nucleophilic attack and intramolecular 1,3 dipolar cycloaddition to form tricyclic triazoles and triazenes. Elimination of the hydroxy group at C9 furnished enamines with an orthogonal twisted π -system.

Furthermore, the hetero-*Cinchona* rearrangement and the rearrangement of tosylates with natural configuration at C9 were investigated to elucidate the structural outcome and the mechanistic pathway. The structures were confirmed by X-ray analysis. They are in contrast to the structures proposed in literature. Based on our results the mechanism of the hetero-*Cinchona* rearrangement involves a nucleophilic shift *via* a strained, non planar iminium ion whereas the ring enlargement of tosylates with natural configuration processes in Wagner Meerwein fashion *via* a non classical 3Z2E cation.

Mitsunobu reaction proved to be a suitable reaction for the introduction of amino- and sulfur substituents at C9 of quincorine[®] and quincoridine[®]. For the first time the C9 fluorides of quincorine and quincoridine could be achieved in a two step synthesis.

Silver benzoate mediated ring enlargement of C9 iodinated quinuclidine derivatives provided a short and diastereoselective access to novel functionalized 1-Azabicyclo[3.2.2]nonanes. Moreover, this class of azabicycles has hardly been described in literature. It represents a new lead structure. Lewis acid mediated substitution at C2 by carbon, amino and sulfur nucleophiles proceeded with clean retention of configuration (100%).

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 1998 bis November 2001 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 bedanken.

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

Mein besonderer Dank gilt M. Heiko Franz, J. Frackenpohl, D. Kremzow und Jens Holzgrefe für die hervorragende Teamarbeit. Meinen Laborkollegen Ingo Hartung und René Smits danke ich für die abwechslungsreiche Unterhaltung im Labor.

Meinen Korrekturlesern M. H. Franz, R. Smits, I. Hartung und F. Rühle sei für ihren unermüdlichen Einsatz beim Korrigieren gedankt. Mein besonderer Dank gilt M. H. Franz für die vielen Diskussionen und Anregungen.

Bei L. O. Haustedt möchte ich mich für die Hilfestellung bei Computerproblemen und für die Rechnungen bedanken.

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

Den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Spektroskopie, insbesondere D. Körtje, M. Rettstadt und E. Hofer, möchte ich für ihr Engagement und Mühen bei zahlreichen Sondermessungen danken.

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

Allen Mitgliedern des Arbeitskreises danke ich für die nette Arbeitsatmosphäre. Vor allem aber möchte I. Hartung, L. O. Haustedt, H. Reuter, M. Mentzel, J. Holzgrefe und M. H. Franz hervorheben, die auch im Leben nach dem Laboralltag eine wichtige Rolle spielten, und Frank Rühle, der in allen Lebenslagen der ruhende Pol war.

Meinen Eltern danke ich für die vielfältige Unterstützung während meines Studiums.

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG.....	1
1.1 <i>CINCHONA</i> ALKALOIDE UND IHRE PHARMAKOLOGISCHE BEDEUTUNG.....	1
1.2 VERWENDUNG DER <i>CINCHONA</i> ALKALOIDE IN DER ORGANISCHEN SYNTHESE	5
1.3 DARSTELLUNG DES <i>EPI</i> -CHININS.....	8
1.4 SYNTHESE UND VERWENDUNG VON SUBSTITUIERTEN CHINUCLIDINEN	11
2 AUFGABENSTELLUNG	12
3 SYNTHESE DER <i>EPI</i>- UND NATÜRLICH KONFIGURIERTEN <i>CINCHONA</i> ALKALOIDAMINE.....	13
3.1 SYNTHESE DER VICINALEN <i>EPI-CINCHONA</i> ALKALOID-DIAMINE	14
3.1.1 <i>Synthese der Didehydro-epi-Cinchona Alkaloid-Diamine.....</i>	15
3.2 NATÜRLICH KONFIGURIERTE <i>CINCHONA</i> ALKALOID-DIAMINE	18
3.2.1 <i>Natürlich konfigurierte Didehydroamine.....</i>	20
4 KONFORMATIONSANALYSE DER <i>CINCHONA</i> ALKALOIDE.....	22
4.1 KONFORMATIONSANALYSE DES CHININS UND CHINIDINS	22
4.2 KONFORMATIONSANALYSE DER AMINE VON CHININ UND CHINIDIN.....	25
4.2.1 <i>Einfluß der Konformation auf die asymmetrische Induktion</i>	25
4.2.2 <i>Konformationsanalyse der natürlich konfigurierten Chinidinamine</i>	26
4.2.3 <i>Konformationsanalyse des epi-Chinidinamins</i>	27
4.2.4 <i>Konformationsanalyse der Didehydrochininamine</i>	29
5 INTRAMOLEKULARE CYCLOADDITION.....	31
5.1 SYNTHESE VON <i>CINCHONA</i> -ALKALOID-TRIAZOLEN	31
5.2 TRIAZOLE UND DIAZEPINE.....	32
5.3 UNTERSUCHUNGEN ZUM MECHANISMUS DER TRIAZOLBILDUNG.....	34
5.4 SYNTHESE DES DIHYDRO-TRIAZOLS (Δ^2 -1,2,3-TRIAZOLIN).....	36
5.5 SYNTHESEVERSUCHE ZU DEN <i>EPI</i> -TRIAZOLEN	37
5.5.1 <i>Mechanistische Untersuchung zur Bildung der epi-Triazole.....</i>	37
6 S_N2-REAKTIONEN UND HOMOLOGISIERUNG AN C9 VON QCI UND QCD	39
6.1 FUNKTIONALISIERUNG DER C9-HYDROXYGRUPPE	39
6.2 UNTERSUCHUNG DER <i>MITUNOBU</i> -REAKTION ZUR C9-FUNKTIONALISIERUNG	44
6.2.1 <i>Stickstoffnukleophile</i>	45
6.2.2 <i>Schwefelnukleophile.....</i>	46
6.2.3 <i>Synthese von C9 substituierten Didehydroverbindungen.....</i>	48
6.2.4 <i>PNA-Darstellung.....</i>	49
6.3 VERSUCHE ZUR HOMOLOGISIERUNG AN C9.....	51
6.3.1 <i>Synthese der C9-Aldehyde des QCI und QCD.....</i>	51
6.3.2 <i>Retrosynthetische Überlegungen zur Nitrogruppe an C9.....</i>	52
6.3.3 <i>Syntheseversuche zur Nitrodarstellung an C9</i>	53
6.3.4 <i>C-C-Bindungsknüpfung über stabilisierte Carbanionen.....</i>	55
6.3.5 <i>Julia-Olefinierung.....</i>	55
6.3.6 <i>Synthese von Sulfonen.....</i>	56
6.4 DARSTELLUNG DER C9-C12-DOPPELBINDUNG.....	58
7 SYNTHESE VON ENAMINEN.....	62
7.1 SYNTHESE ENANTIOMERENREINER PIPERIDINDERIVATEN AUS CHINUCLIDINEN.....	63
7.1.1 <i>Strategie zur Synthese enantiomerenreiner 3,4 disubstituierter Piperidine.....</i>	63
7.2 SYNTHESE DER ENAMINE	64

Inhaltsverzeichnis

7.2.1 Synthese der Enamine von Chinidin und Cinchonidin.....	65
7.3 SPALTUNGSREAKTIONEN DER C-C-DOPPELBINDUNGEN	69
7.4 SYNTHESE DER CHINUCLIDIN-ENAMINE	71
7.5 VERSUCHE ZUR C-C-BINDUNGSSPALTUNG.....	75
7.6 UNTERSUCHUNG DES ENAMINS	75
8 DIE HETERO-CINCHONA UMLAGERUNG	77
8.1 MECHANISMUS DER HETERO-CINCHONA UMLAGERUNG	77
8.2 UNTERSUCHUNGEN AM CHINIDIN	79
8.2.1 Variation der Nukleophile.....	82
8.3 DIE UMLAGERUNG DER NATÜRLICH KONFIGURIERTEN TOSYLATE.....	83
8.3.1 Die Umlagerung der natürlich konfigurierten Tosylate	84
8.3.2 Umesterung von Chinidintosylat.....	87
8.4 MECHANISMUS DER UMLAGERUNG	88
9 SYNTHESE FUNKTIONALISierter 1-AZABICYCLO[3.2.2]NONANE	90
9.1 DE NOVO SYNTHESEN DER 1-AZABICYCLO[3.2.2]NONANE	90
9.2 SYNTHESE DIASTEREOMERENREINER 1-AZABICYCLO[3.2.2]NONANE.....	92
9.2.1 Einfluß von Akzeptorsubstituenten.....	94
9.2.2 Interaktion des Silberkations	95
9.3 SPEKTROSKOPISCHE UND MECHANISTISCHE UNTERSUCHUNGEN	96
10 SYNTHESE C2 FUNKTIONALISierter 1-AZABICYCLO[3.2.2]NONANE	98
10.1 SUBSTITUIERTE 1-AZABICYCLO[3.2.2]NONANE.....	98
10.2 DIE CHEMIE DER N,N-DISUBSTITUIERTEN IMINIUM-IONEN	99
10.3 SYNTHESE FUNKTIONALISierter 1-AZABICYCLO[3.2.2]NONANE	101
10.3.1 Kohlenstoffnukleophile	103
10.3.2 1,3 Funktionsgruppenabstand	107
10.3.3 Synthese von β -Aminosäureestern	107
10.3.4 N- und S-Nukleophile.....	108
10.4 MECHANISTISCHE BETRACHTUNGEN UND STRUKTURAUFKLÄRUNG.....	109
10.5 WEITERFÜHRENDE VERSUCHE	111
11 PHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNG UND ANWENDUNG IN DER ASYMMETRISCHEN KATALYSE	114
11.1 IN VITRO UNTERSUCHUNG DER PHARMAKOLOGISCHEN AKTIVITÄT DER CINCHONA ALKALOIDE.....	114
11.2 SYNTHESE VON SHARPLESS-LIGANDEN	116
11.3 QUINCORIDIN-DERIVATE ALS LIGANDEN	118
11.4 BORANKOMPLEXE DER CINCHONA ALKALOIDE	118
11.4.1 Anwendung der Borankomplexe in der asymmetrischen Reduktion	118
11.4.2 Synthese von Cinchona Alkaloid-Borankomplexen	119
11.5 ANWENDUNG DER BORANKOMPLEXE IN DER ASYMMETRISCHEN REDUKTION.....	121
12 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	122
12.1 ZUSAMMENFASSUNG	122
12.2 AUSBLICK.....	126
13 EXPERIMENTELLER TEIL	129
14 ANHANG
RÖNTGENSTRUKTUREN.....

Vorbemerkungen

Die Nummerierung der Chinuclidin-Derivate erfolgt nach IUPAC-Regeln. Für die *Cinchona* Alkaloid-Derivate wird dagegen die traditionelle Nomenklatur nach *Rabe* verwendet, die in der folgenden Abbildung am Beispiel von Chinin **1** und Chinidin **2** dargestellt ist.

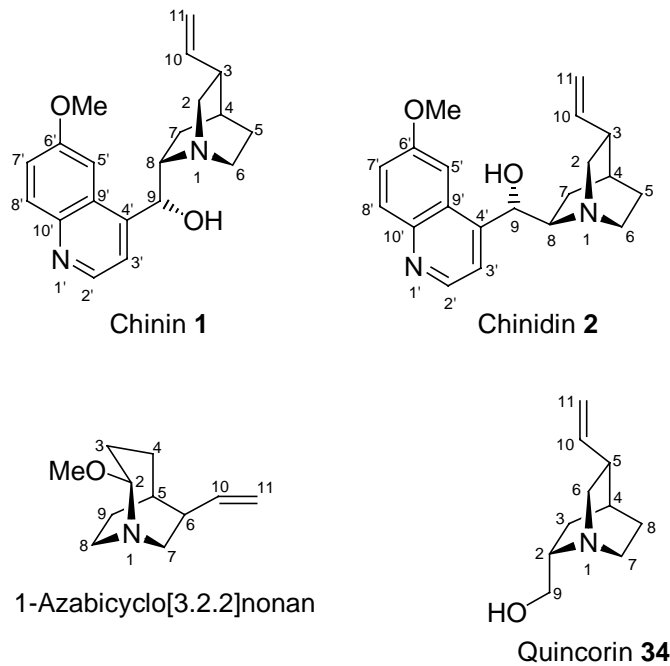


Abbildung I Nomenklatur der *Cinchona* Alkaloide und der Chinuclidin-Derivate

- Der Naturstoff Chinin **1** besitzt an der C9-Hydroxyfunktion die 9*R*-Konfiguration, während bei Chinidin **2** an diesem Zentrum eine 9*S*-Konfiguration vorliegt.
- Derivate mit unnatürlicher 9*S*-Konfiguration beim Chinin bzw. 9*R*-Konfiguration beim Chinidin werden im folgendem mit dem Präfix *epi* versehen.

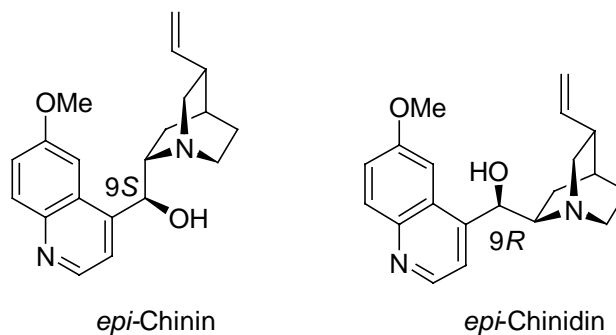


Abbildung II Nomenklatur der *epi*-Verbindungen

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung	ges.	gesättigt
abs.	absolut	h	Stunde(n)
Ac	Acetyl	HMBC	Heteronuclear Multiple
AD	Asymmetrische Dihydroxilierung		Bond Coherence
AgNO ₃	Silbernitrat	HMQC	Heteronuclear Multiple
AgOAc	Silberacetat		Quantum Coherence
AgOBz	Silberbenzoat	Hz	Hertz
AO	Atomorbital	IR	Infrarot
Ar	Arylrest	kat	katalytisch
BB	Breitband entkoppeltes Spektrum	KOBu ^t	Kalium- <i>tert</i> -butylat
		KOH	Kaliumhydroxid
Bn	Benzyl	LM	Lösungsmittel
br	breit	Lsg.	Lösung
Bu	Butyl	Me	Methyl
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Butyllithium	<i>m</i> -CPBA	3-Chlorperbenzoesäure
°C	Grad Celsius	MeOH	Methanol
CBr ₄	Tetrabrommethan	min	Minuten
CHCl ₃	Chloroform	mmol	Millimol
CH ₃ CN	Acetonitril	MMX	Molecular Mechanics
COSY	zweidimensionale Spektrum	Ms	Methansulfonyl
d	Tage	MTBE	Methyl- <i>tert</i> .-Butylether
DBU	1,8 Diazabicyclo- [5.4.0]undec-7-en	NMO	<i>N</i> -Morpholin- <i>N</i> -oxid
DC	Dünnschicht	NOE	Nuclear-Overhauser-Effect
DCM	Dichlormethan	Nu	Nukleophil
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer	Oxone [®]	KHSO ₅
DIBALH	Diisobutylaluminiumhydrid	Ph	Phenyl
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	PHAL	Phthalazin
DMS	Dimethylsulfid	ⁱ Pr	<i>iso</i> -Propyl
DMSO	Dimethylsulfoxid	PPh ₃	Triphenylphosphin
dr	Diastereomerenverhältnis	PTC	Phasentransferkatalyse
ee	Enantiomerenüberschuß	QCD	Quincoridin
eq	Äquivalente	QCI	Quincorin
Et	Ethyl	RT	Raumtemperatur
Et ₃ N	Triethylamin	RF	Rückfluß
EE	Essigester	T	Temperatur
EtOH	Ethanol	Tab.	Tabelle
g	Gramm	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
GC	Gaschromatographie	TBS	<i>tert</i> .-Butyldimethylsilyl
		THF	Tetrahydrofuran
		TMS	Trimethylsilyl

1 Einleitung

1.1 *Cinchona* Alkaloide und ihre pharmakologische Bedeutung

Die vorliegende Dissertation befaßt sich mit der diastereoselektiven Funktionalisierung der *Cinchona* Alkaloide Chinin **1** und Chinidin **2** sowie den daraus abgeleiteten 2,5-disubstituierten Chinuclidinen. Die vielseitigen Anwendungen dieser Verbindungsklassen 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 succiruba* oder *Cinchona ledgeriana*) gewonnen.¹ Der Alkaloidgehalt schwankt zwischen 5 und 16%. Die Hauptbestandteile des Rindenextraktes sind die pseudoenantiomeren Chinolinalkaloide Chinin **1** mit 60- 85% und Chinidin **2** sowie die um eine Methoxygruppe ärmeren Analoga Cinchonidin **3** und Cinchonin **4**.² Weitere Bestandteile des Extraktes sind die Indolalkaloide Cinchonamin **5** und Quinamin **6** (Abb. 1.1).³ Mit einer jährlichen Produktion von 500 - 700 t weltweit sind sie eine der kommerziell bedeutendsten Alkaloidklassen.⁴

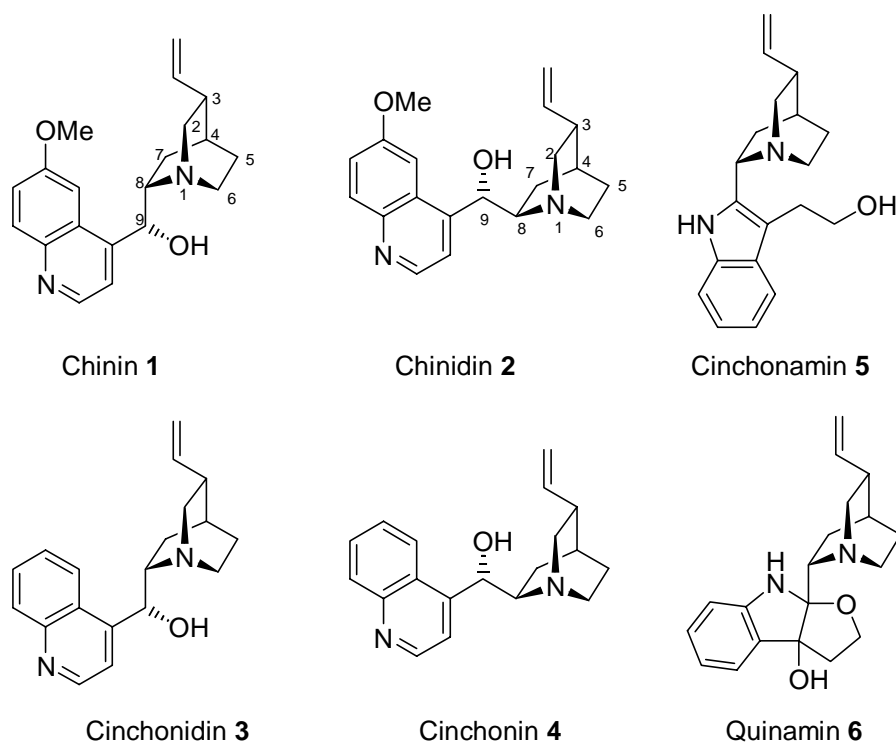


Abb. 1.1 Hauptbestandteile des Chinarindenextraktes

¹ J. D. Hamill, R. J. Robins, M. J. C. Rhodes, *Planta Med.* **1989**, 55, 354.

² Pseudoenantiomer bedeutet bei den *Cinchona* Alkaloiden, daß die Konfiguration an C8 und C9 invertiert ist. Die Konfigurationen an N1, C3 und C4 sind entsprechend der Nomenklatur nach *P. Rabe* identisch.

³ J. P. Michael, *Nat. Prod. Reports* **1991**, 53; M. F. Grundon, *Nat. Prod. Reports* **1990**, 131; M. F. Grundon, *Nat. Prod. Reports* **1988**, 41, 62.

⁴ D. C. McHale, *The Biologist* **1986**, 33, 45.

1820 gelang es den Franzosen *Pelletier* und *Caventou*, Chinin **1** und Cinchonin **4** zu isolieren.⁵ 1908 wurde von *P. Rabe* die Struktur der Hauptalkaloide Chinin **1** und Chinidin **2** durch die Untersuchung ihrer Abbauprodukte aufgeklärt.⁶ 1945 gelang *R. B. Woodward* und *W. E. Doering* die erste Totalsynthese von Chinin.^{7, 8} Trotzdem blieben bis heute Chinin **1**⁹ und Chinidin **2**¹⁰ ein Ziel für weitere Totalsynthesen.

Chinin **1** ist für 400 DM/kg erhältlich, während Chinidin wegen des geringeren natürlichen Vorkommens 500 DM/kg kostet.¹¹ Ca. 60% der jährlichen Produktion fließt in die Herstellung pharmazeutischer Produkte; der restliche Teil wird vor allem in der Getränkeindustrie als Bitterstoff z.B. in *tonic water*[®] und *bitter lemon*[®] verwendet.

Die große Bedeutung des Chinins für die pharmazeutische Industrie beruht hauptsächlich auf seiner Wirkung als Antimalariamittel. Nach Angaben der WHO leben ungefähr 40% der Weltbevölkerung in Malariagebieten.¹² Bereits im 17. Jahrhundert wurde ein Chinin-haltiger Extrakt zur Bekämpfung von Malaria eingesetzt.¹³ Der Bedarf an gut verträglichen Medikamenten zur Bekämpfung mehrfach resistenter Malariaerreger ist daher sehr groß.

Die unterschiedlichen Entwicklungsstadien des Malariaerregers sind nicht alle medikamentös beeinflussbar; die drei angreifbaren Entwicklungsstadien (Gewebes- und Blutschizonten, Gametozyten) müssen mit unterschiedlichen Präparaten behandelt werden.¹⁴ Daher wird eine Kombinationstherapie vor allem mit Chloroquin **7** und Primaquin **9** angewendet (Abb. 1.2).

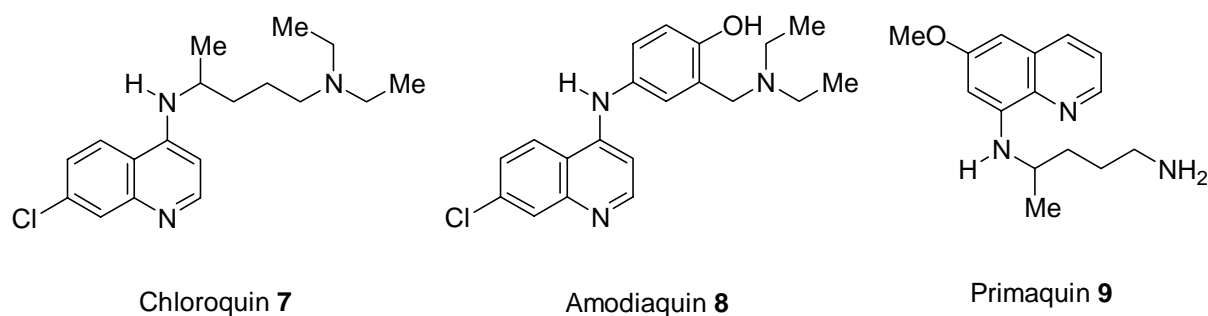


Abb. 1.2 Wichtige Antimalariamittel

⁵ W. R. Pötsch, *Lexikon bedeutender Chemiker*, Verlag Harri Deutsch, Thun **1989**.

⁶ P. Rabe, *Chem. Ber.* **1908**, 41, 62.

⁷ R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 860.

⁸ „Für *G. Stork* haben *Woodward* und *Doering* nicht Chinin sondern ein Intermediat die *cis*-3-Vinyl-4-piperidinpropionsäure dargestellt. Die erste Totalsynthese von Chinin gelang 1970 von *Uskokovic* und *Grethe*.“⁹ *A. M. Rouhi*, *C&EN Washington*, May, **2001**.

⁹ *G. Stork*, *D. Niu*, *A. Fujimoto*, *E. R. Kraft*, *J. M. Balkoves*, *J. R. Tata*, *G. R. Dake*, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3239; *M. R. Uskokovic*, *J. Gutzweiler*, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 576; *M. R. Uskokovic*, *G. Grethe*, *H. L. Lee*, *T. Mitt*, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 581; *T. Hanoaka*, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 1925.

¹⁰ *M. R. Uskokovic*, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 203.

¹¹ Buchler GmbH Braunschweig

¹² World Health Organisation, *Weekly Epidemiological Record* **1997**, 72, 269.

¹³ *M. R. Uskokovic*, *G. Grethe*, *The Alkaloids*, Academic Press, N. Y., **1973**, 14, 181; *R. Verpoorte*, *J. Schripsema*, *The Alkaloids*, Academic Press, N. Y., **1988**, 34, 331.

¹⁴ *H. Auterhoff*, *J. Knabe*, *H. D. Höltje*, *Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie*, Wissenschaftl. Verlagsges., Stuttgart, **1991**, 809.

Chinin **1** besteht aus zwei heterocyclischen Ringsystemen: dem aromatischen Chinolinring und dem bicyclisch überbrückten 1-Azabicyclo[2.2.2]octan-Gerüst. SAR Studien zeigen, daß nur der Chinolinring für die Antimalariawirkung verantwortlich ist.^{7, 8, 9} Der Chinuclidinbicyclus kann durch einfachere, protonierbare Seitenketten ersetzt werden. Die Bindung an den Rezeptor wird über polare Gruppen vermittelt. Ersetzt man den Alkohol an C-9 durch eine Aminogruppe, kommt man zu den 4-Aminochinolinen, z.B. Chloroquin **7** und Amodiaquin **8** (Abb. 1.2). Neben den 8-Aminochinolinen (Primaquin **9**) werden auch Dihydrofolatreduktase-Inhibitoren eingesetzt.¹⁵ Durch die schnelle Resistenzentwicklung gegen die 4-Aminochinolone¹⁶ haben dimerisierte Chloroquinderivate¹⁷ wie Piperaquin **10**, chininanaloge Substanzen wie das Mefloquin **11** und das Chinin **1** selbst wieder an Bedeutung gewonnen (Abb. 1.3).

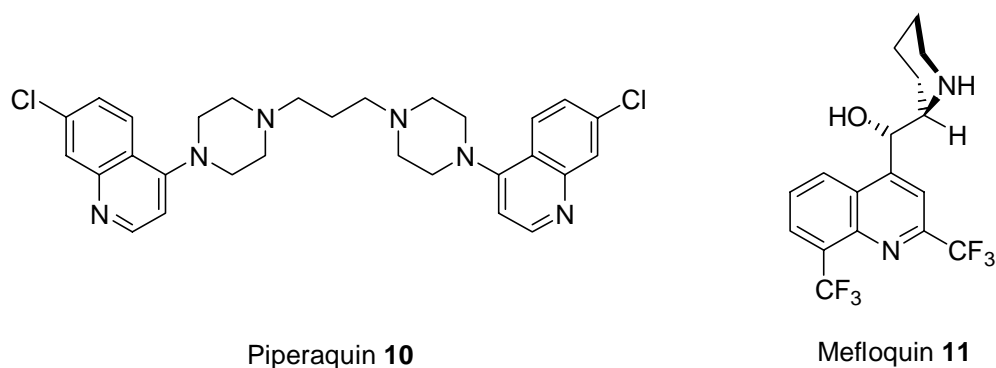


Abb. 1.3 Moderne Antimalariamittel

Die zunehmende Resistenzentwicklung gegenüber synthetischen Chinolin-Wirkstoffen hat zur Intensivierung der Untersuchung alternativer Wirkstoffklassen geführt. Als Beispiel sei hier das Artemisinin aus der Substanzklasse der Terpinperoxide¹⁸ und Dioncophyllin C aus der Alkaloidklasse der Naphthylisochinolone erwähnt.¹⁹

Neben der Wirkung als Antimalariamittel besitzt Chinin **1** fiebersenkende Eigenschaften. Es ist in zahlreichen Präparaten gegen Grippe und Erkältungskrankheiten (Chinaspin[®]) sowie in Rheuma- und Schmerzmitteln (z.B. Fogal[®]) enthalten.

Chinidin **2** wird in der Medizin als Antiarrhythmikum eingesetzt.²⁰ Es besitzt nur eine schwache Antimalariawirkung. Die essentiellen Partialstrukturen der Antiarrhythmika, ein substituiertes aromatisches System und ein basisches, bei physiologischem pH-Wert protonierbares *N*-Atom sind über eine in Länge und Substitutionsmuster variable Kette miteinander verknüpft. Einige Antiarrhythmika sind in Abb. 1.4 dargestellt.

¹⁵ A. Gringauz, *Introduction to Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH-Verlag, Weinheim, New York, **1997**, 275.

¹⁶ World Health Organisation Malaria Action Programme, *Trans. R. Trop. Med. Hyg.* **1986**, *80*, 1-50.

¹⁷ J. L. Vennerstrom, W. Y. Ellis, A. L. Ager, S. L. Andersen, L. Gerena, W. K. Milhous, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2129.

¹⁸ M. Foley, L. Tilley, *Int. J. Parasitol.* **1997**, *27*, 213; D. L. Klayman, *Science* **1985**, *228*, 1049; S. R. Meshnik, T. E. Taylor, S. Kamchonwongpaisan, *Microbiol. Rev.* **1996**, *60*, 301.

¹⁹ G. Brinkmann, G. François, L. Aké Assi, J. Schlauer, *Chimia* **1998**, *52*, 18.

²⁰ D. C. Warhurst, *Acta Leidensia* **1987**, *55*, 21; A. D. Malcolm, G. K. David, *Acta Leidensia* **1987**, *55*, 87.

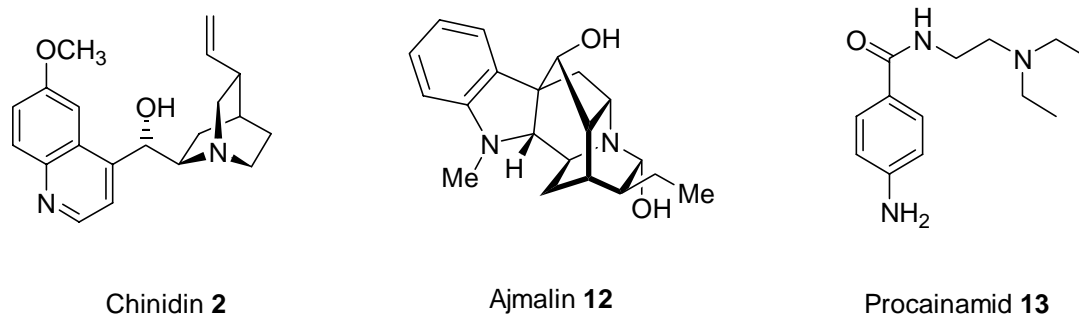
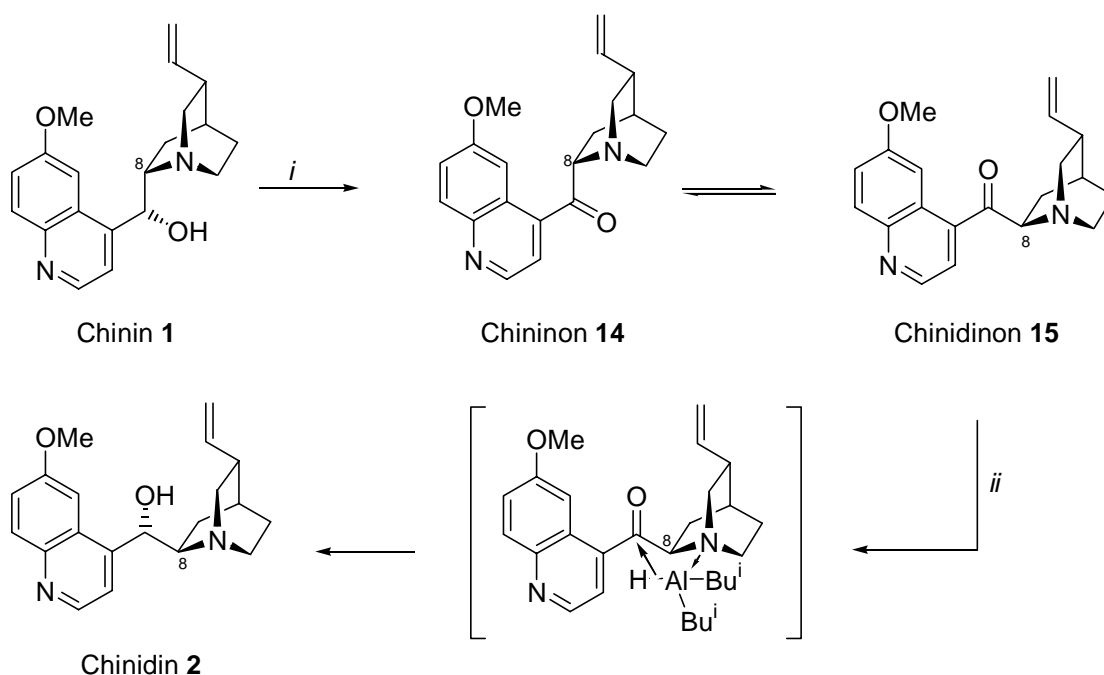


Abb. 1.4 Antiarrhythmisch wirkende Alkaloide

Ein entscheidender Nachteil des Chinidins **2** und des Procainamid **13** ist die Gefahr der Hypersensibilisierung. Die Weiterentwicklung von Strukturanaloga wird auch wegen der Nebenwirkungen intensiviert.¹⁴

Da der Bedarf an Chinidin **2** aus natürlichen Ressourcen nicht gedeckt werden kann, wird es zum Teil *semi*-synthetisch aus Chinin **1** hergestellt. Hierzu wird Chinin **1** zum Chininon **14** oxidiert, welches an C8 epimerisiert, und mit DIBAH stereospezifisch zum Chinidin **2** reduziert wird (Schema 1.1).²¹



Bedingungen: *i*, Benzophenon, *t*-BuOH, Toluol, 110 °C, *ii* DIBAH, THF, RT.

Schema 1.1 Darstellung von Chinidin **2**

²¹ J. Gutzweiler, M. R. Uskokovic, *Helv. Chim. Acta* **1973**, 56 1494; Epimerisierung von **14** zu **15** dauert in Ethanol 24 min, in Cyclohexan 24 h.

1.2 Verwendung der *Cinchona* Alkaloide in der Organischen Synthese

Die Verwendung der *Cinchona* Alkaloide als chirale Auxiliare reicht bis ins Jahr 1853 zurück.²² Chinin **1** und Cinchonidin **3** sowie Chinidin **2** und Cinchonin **4** können durch Behandlung mit Essigsäure unter Verlust von drei Stereozentren in die beiden Piperidinderivate Chinicin **16** und Cinchonin **17** überführt werden (Chinotoxinspaltung, Abb. 1.5).

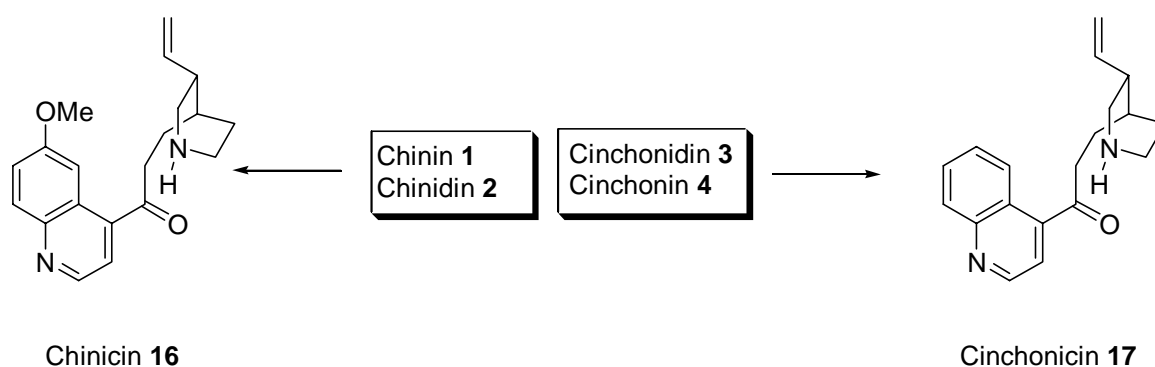


Abb. 1.5 Die Chinotoxinspaltung

Mit Hilfe dieser Verbindungen konnte *L. Pasteur* die erste Racematspaltung der Weinsäure durch Trennen ihrer diastereomeren Salze erreichen.²² Allerdings spielen diese heutzutage keine Rolle mehr. Es werden vielmehr die Naturstoffe selbst zur Racematspaltung eingesetzt, wie die Spaltung von Naproxen (Syntex[®]) durch Chinidin **2** oder Cinchonin **3** zeigt.²³ In der modernen asymmetrischen Synthese findet man viele Anwendungen für die *Cinchona* Alkaloide. Wynberg war der Erste, der diese in verschiedensten Typen von konjugierten Additionsreaktionen einsetzte.²⁴ Beispiele für die vielfältigen Anwendungen sind z.B. Desymmetrisierungen,²⁵ [2+2]-Cycloadditionen von Ketenen an Aldehyde, Imine und Ketene,²⁶ asymmetrische Hydrierungen,²⁷ Diels-Alder-Reaktionen,²⁸ SmI_2 induzierten Reduktionen,²⁹ Protonierungen³⁰ und Michael-Additionen.³¹

²² L. Pasteur, *Compt. Rend. Acad. Sci.* **1853**, 37, 110.

²³ R. Dagani, *Chem. & Eng. News* **1995**, 73, 33; S. C. Stinson, *Chem. & Eng. News* **1995**, 73, 44.

²⁴ H. Hiemstra, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 417-430; W. tenHoeve, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1508; H. Hiemstra, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 25, 2181; H. Wynberg, R. Helder, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 46, 4057-4069.

²⁵ Y. Chen, S.-K. Tian, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9542; C. Bolm, L. Schiffrers, C. L. Dinter, A. Gerlach, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6984; R. A. Aitken, J. Gopal, J. A. Hirst, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1988**, 632.

²⁶ A. E. Taggi, A. M. Hafez, H. Wack, B. Young, W. J. Drury III, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7831; M. A. Calter, X. Guo, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5308; H. Wynberg, E. G. J. Starring, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1977.

²⁷ M. Bartok, K. Felföldi, B. Török, T. Bartok, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 2605.

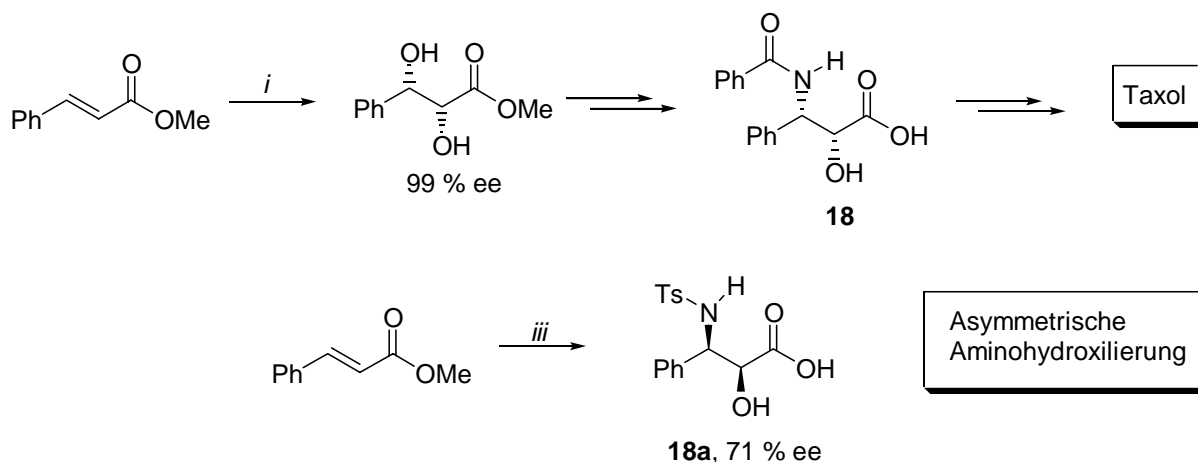
²⁸ H. Okamura, M. Nakatani, *Chem. Lett.* **1996**, 193; H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7403.

²⁹ S. Takeuchi, Y. Ohgo, *Chem. Lett.* **1988**, 403.

³⁰ A. Kumar, R. V. Salunkhe, R. A. Rane, S. Y. Dike, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 485.

³¹ V. Athawale, N. Manjrekar, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4541; K. Takagi, A. Sera, H. Katayama, H. Yamasa, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1157.

Die bedeutendste Reaktion, bei der *Cinchona* Alkaloide eingesetzt werden, ist wahrscheinlich die Osmium(VIII)-katalysierte asymmetrische Dihydroxylierung (AD) bzw. Aminohydroxylierung (AA) von Alkenen, die von *K. B. Sharpless et al.*³² entwickelt wurde und ständig verbessert wird. Die AD-Reaktion wird sehr oft in Totalsynthesen von Naturstoffen angewendet, wie z.B. die Synthese der Taxolseitenkette **18** (Schema 1.2) und Syntheseintermediate in der Totalsynthese von Bryostatin I^{33,34} zeigen. Durch die asymmetrische Aminohydroxylierung kann der zu Baustein **18** enantiomere 1,2-Aminoalkohol **18a** direkt dargestellt werden.³⁵



Bedingungen: *i*, [(DHQ)₂PHAL], K₂OsO₂(OH)₄, NMO, *t*-BuOH, H₂O, RT; *ii*, [(DHQD)₂PHAL] (kat), K₂OsO₂(OH)₄ (kat), TsNCINa·3H₂O (3 eq), *t*-BuOH, H₂O, RT.

Schema 1.2 Anwendung der AD-Reaktion in der Totalsynthese von Taxol und Asymmetrische Aminohydroxylierung

Aus der *Cinchona* Alkaloid Familie stammen die gängigsten chiralen quartären Ammoniumsalze für die asymmetrische Katalyse.³⁶ Sie können in 2 Stufen durch *N*-Alkylierung und anschließender Veretherung der C9 Alkoholfunktion dargestellt werden.³⁷ Einige Beispiele enantioselektiver phasentransferkatalysierter Reaktionen sind schon seit 1979 bekannt,³⁸ aber erst seit einigen Jahren wurden die strukturellen Voraussetzungen bei Cinchonidinium- und

³² H. C. Kolb, M. S. Nieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483; 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; C. Bolm, A. Gerlach, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *21*; H. Han, K. D. Janda, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1527.

³³ C. B. W. Stark, *Dissertation*, Universität Hannover, **2000**; O. Gaertzen, *Dissertation*, Universität Hannover, **1999**.

³⁴ R. A. Holton, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597; H. C. Kolb, K. B. Sharpless, Z. M. Wang, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5104.

³⁵ G. Li, H.-T. Chang, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 451; J. Rudolph, P. C. Sennhenn, C. P. Vlaar, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2991.

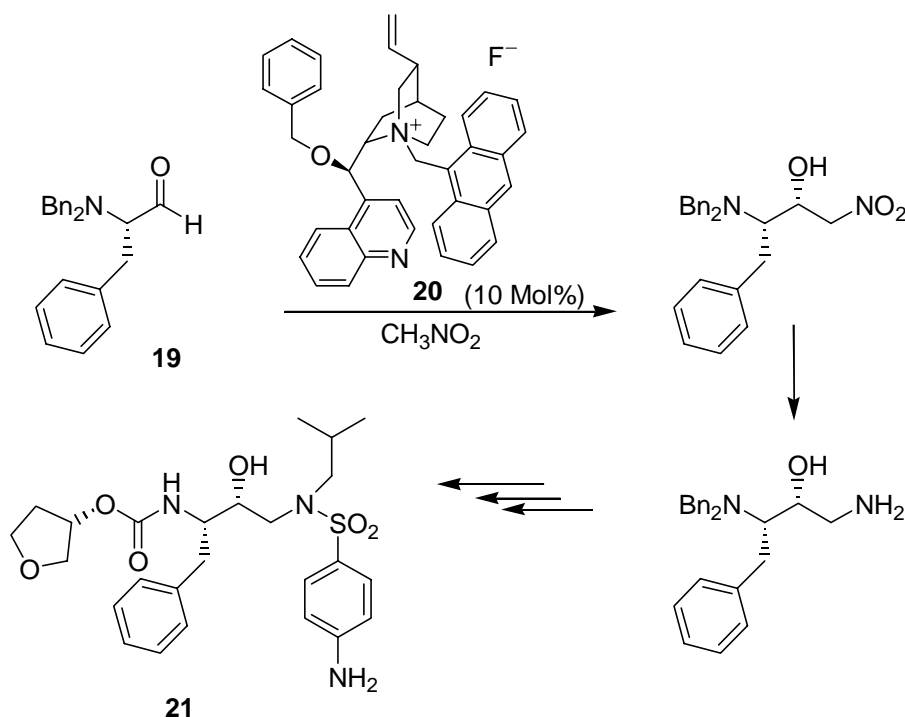
³⁶ A. Nelson, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1685.

³⁷ B. Lygo, J. Crosby, T. Lowdon, P. G. Wainwright, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2795.

³⁸ M. O'Donnell, „*Asymmetric Phase Transfer Reactions*“, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Ojima ed., Wiley-VCH, **1993**.

Cinchoniniumsalzen aufgeklärt.³⁹ Unter anderem konnten asymmetrische Alkylierungen,^{39, 40} Reformatsky-Reaktionen,⁴¹ Aldol-Reaktionen,⁴² Darzens-Kondensationen,⁴³ Michael-Additionen⁴⁴ und Epoxidierungen von α,β -ungesättigten Ketonen⁴⁵ durch Phasentransferkatalyse mit hohen Enantioselektivitäten durchgeführt werden.

Ein Beispiel sind die *re*- und *si*-Seiten-selektive Nitroaldolreaktionen zur Darstellung des HIV-Protease-Inhibitors Amprenavir **21** (Schema 1.3).⁴⁶



Schema 1.3 Durch chirale, quartäre Ammoniumsalze unterstützte stereoselektive Nitroaldolreaktion, angewendet in der Synthese von Amprenavir **21**

Der chirale Phasentransferkatalysator **20** besitzt eine rigide Struktur. Der Stickstoff wird durch den Chinuclidinring, den Anthracenylrest und den Benzylether von drei Seiten abgeschirmt. Während der Reaktion lagert sich der Aldehyd an das Ammoniumion an, so daß das Kohlenstoffnukleophil nur noch von einer Seite angreifen kann. Im Übergangszustand bildet

³⁹ E. J. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414.

⁴⁰ T. B. K. Lee, G. S. K. Wong, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 872; B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595; S. Arai, M. Oku, T. Ishida, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6785.

⁴¹ Y. Zhang, W. Wu, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3575.

⁴² F.-Y. Zhang, E. J. Corey, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3843.

⁴³ S. Arai, M. Oku, T. Ishida, T. Shioiri, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6375.

⁴⁴ E. J. Corey, F.-Y. Zhang, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4257; T. Perrad, J.-C. Plaquevent, J. R. Desmus, D. Hebrault, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2959; Arai, S. Arai, M. Oku, T. Ishida, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4215; R. S. E. Conn, A. V. Lovell, S. Karaday, L. M. Weinstock, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4710.

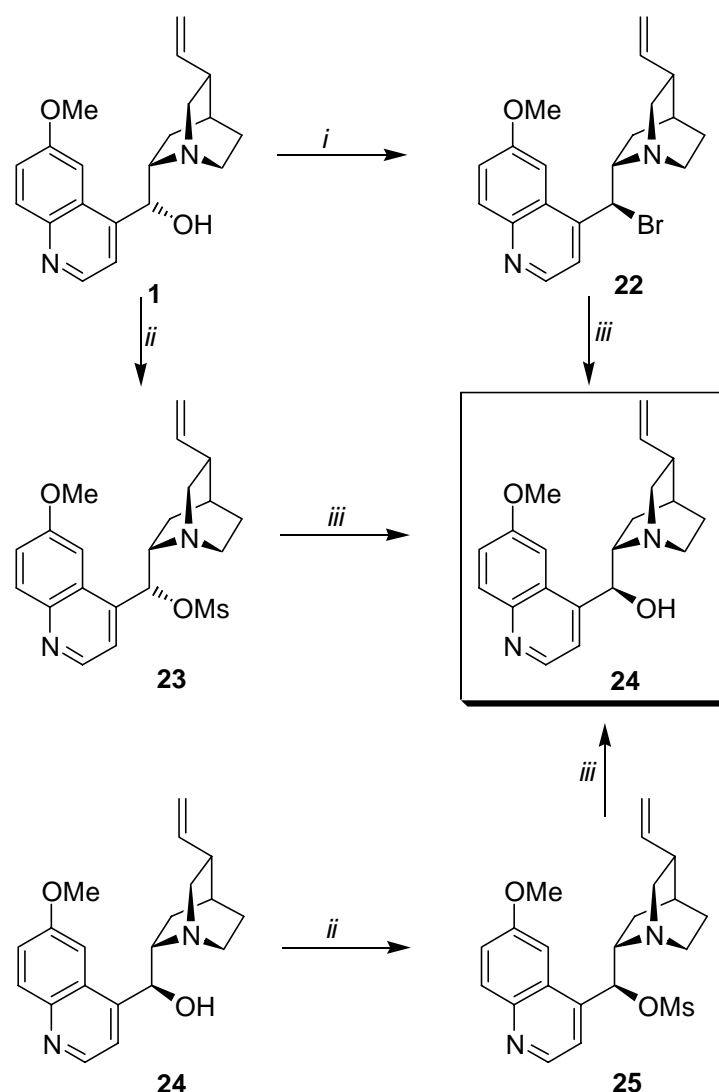
⁴⁵ B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *55*, 6289; B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1599.

⁴⁶ E. J. Corey, F.-Y. Zhang, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2057.

sich ein Kontaktionenpaar aus. Diese Ladungseffekte beschleunigen die Reaktion. Ein weiterer Vorteil dieser Reaktion ist die einfache experimentelle Durchführung.

1.3 Darstellung des *epi*-Chinins

Seit Ende des 19. Jahrhunderts wurden gezielt Transformationen an den *Cinchona* Alkaloiden vorgenommen. *Epi*-Chinin **24** ist nur in geringen Mengen in der Rinde der Chinabäume enthalten. 1936 gelang es *Suzko et al.* das *epi*-Chinin erstmals aus dem Chinintosylat in zwei Stufen in einer Ausbeute von 37% darzustellen.⁴⁷ Eine weitere Möglichkeit bietet die Reduktion von Chininon **14** und Chinidinon **15** mit NaBH_4 .⁴⁸ *Hoffmann et al.* untersuchten die Hydrolyse nach *Suzko et al.*⁴⁹



Bedingungen: *i*, CBr_4 , PPh_3 , Toluol, 16h, RT; *ii*, MsCl , NEt_3 , THF, 80°C , 4h; *iii*, Weinsäure, H_2O , 100°C , 2h.

Schema 1.4 Darstellung des *epi*-Chinins

⁴⁷ J. Suzko, F. Szelag, *Bull. Int. Acad. Pol. Sci. Lett., Cl. Math. Nat., Ser. A.* **1936**, 403.

⁴⁸ G. Grethe, H. L. Lee, M. R. Uskokovic, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 2268.

⁴⁹ W. M. Braje, J. Hozgreffe, R. Wartchow, H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2165.

Durch die Darstellung des *epi*-Chinins **24** aus dem Mesylat **23** (Schema 1.4) konnte die Ausbeute auf 80% verbessert werden. Die mechanistischen Untersuchungen zeigen auch, daß der Mechanismus der Reaktion von der Konformation abhängig ist. Je nach Konformation verläuft die Hydrolyse wie bei **25** und **22** unter Retention (S_N1) oder wie bei **23** unter Inversion (S_N2 -artig) ab.

1.4 Synthese und Verwendung von substituierten Chinuclidinen

Die *Cinchona* Alkaloide sind aus zwei Ringsystemen aufgebaut, einem planaren Chinolinring und einem 2,5-disubstituierten Chinuclidinbicyclus. Viele substituierte Chinuclidine sind nicht-peptidische Agonisten und Antagonisten. Sie sind hoch wirksam gegen Krankheiten, die durch Störungen des Zentralnervensystems hervorgerufen werden. Vor allem 3-substituierte Chinuclidine, die sich von **26** ableiten, sind Analoga von Neurotransmittern, die oft leichter an den Rezeptor binden als die körpereigenen Substrate. In Abb. 1.6 sind einige interessante Beispiele aufgeführt.

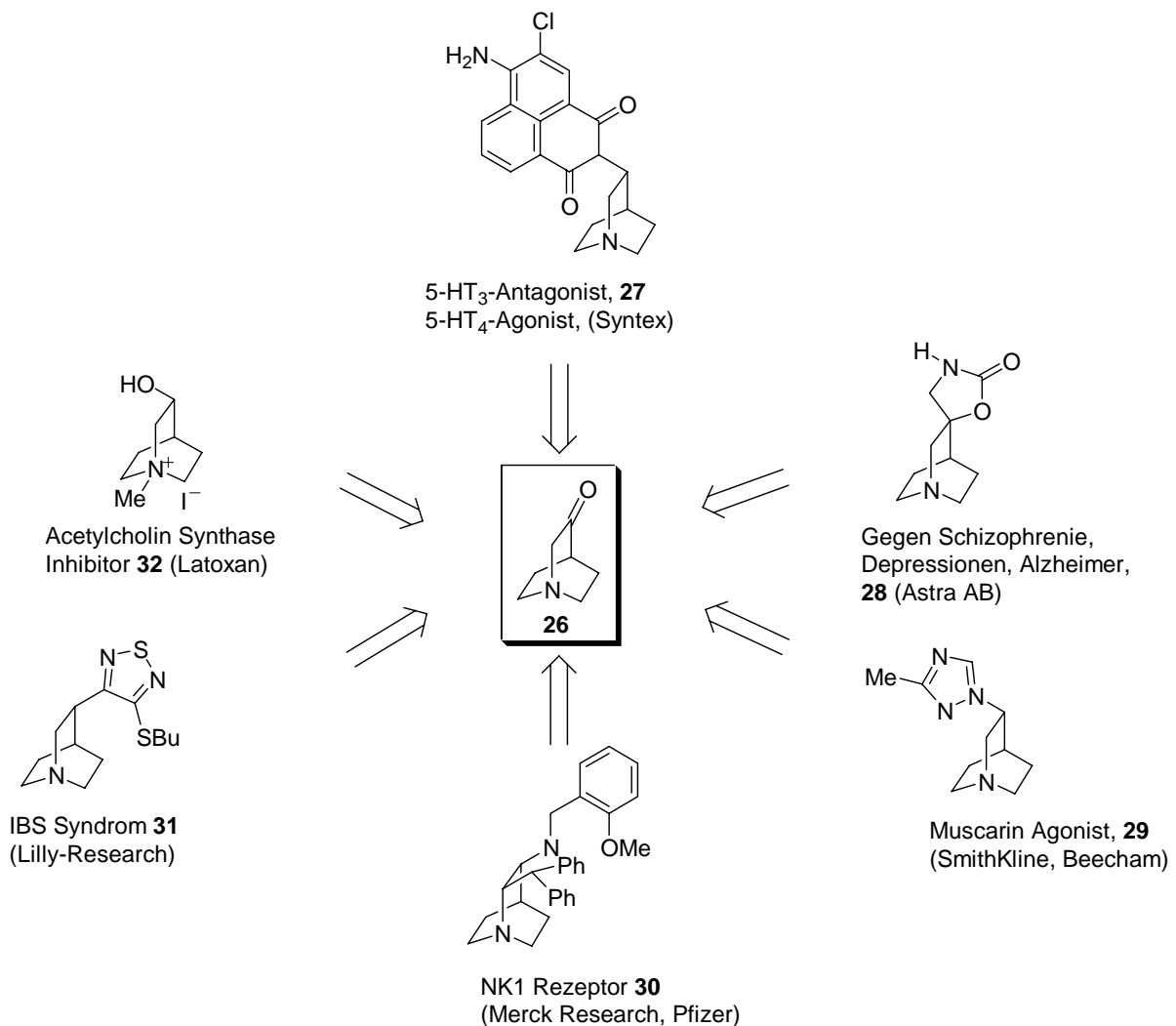


Abb. 1.6 Pharmakologisch wirksame Chinuclidine

Serotonin ist wie Acetylcholin ein Neurotransmitter. Das Chinuclidinderivat **27** ist ein selektiver, hoch affiner Antagonist zu dem zugehörigen 5-HT₃-Rezeptor. Es wirkt im neuronalen gastrointestinalen Bereich. Außerdem wirkt Verbindung **27** agonistisch auf den 5HT₄-Rezeptor.⁵⁰ **28** wird als Antidepressivum, gegen Schizophrenie und gegen Alzheimer eingesetzt.⁵¹ Das Derivat **29** kann abhängig vom Substitutionsmuster des Triazols als Agonist oder Antagonist wirken.⁵² Das 2,5-disubstituierte Chinuclidin **30** stellt ein sehr effektives Peptid-Mimetikum zur Bindung an den Neurokinin-1-Rezeptor dar. Es weist eine dem Neurotransmitter vergleichbare Affinität zum Rezeptor auf, ohne aber signifikant an weitere Trachykinin-Rezeptoren oder zahlreiche andere Neurotransmitter-Rezeptoren zu binden. Es ist sehr wirksam gegen Migräne, Schmerzen und rheumatische Erkrankungen.⁵³ Das von Lilly entwickelte Chinuclidin **31** ist ein Muscarin Analgetikum, das zur Behandlung des irritable bowel syndrome getestet wird. Das Latoxan Produkt **32** ist nicht nur ein Acetylcholinsynthese Inhibitor, sondern ein potenter Inhibitor der Cholinaufnahme in Synaptosomen (HAChu). Nachteilig ist die schwache Penetration von biologischen Membranen.

Diese kleine Auswahl der pharmakologischen Anwendungsmöglichkeiten zeigt, wie bedeutend die Substanzklasse der substituierten Chinuclidine ist.

Zahlreiche *de novo* Synthesen sind entwickelt worden, um das 1-Azabicyclo[2.2.2]-Gerüst zu synthetisieren.⁵⁴ Nur selten führen diese Synthesen zu enantiomerenreinen Verbindungen. Enantiomerenreine mono- und disubstituierte Chinuclidine sind z.B. in einer 12-Stufen Synthese aus D-Arabinose mit einer Ausbeute von 7% zugänglich.⁵⁵

Ein alternativer Weg zu den aufwendigen Synthesen ist die Spaltung der *Cinchona* Alkaloide, die über ein 2,5-disubstituiertes Chinuclidingerüst mit vier stereogenen Zentren verfügen.

Bereits 1950 berichteten *Prelog et al.* über die Oxidation von Cinchonamin **5** unter *Jones* Bedingungen zur Aminosäure **33**.⁵⁶

⁵⁰ L. A. Flippin, D. S. Carter, J. Berger, R. D. Clark, D. W. Bonhaus, E. Leung, R. M. Eglén, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 477; R. D. Clark, K. K. Weinhardt, J. Berger, C-H. Lee, E. Leung, E. H. F. Wong, W. L. Smith, R. M. Eglén, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 1375

⁵¹ Astra AB Patent PTC-WO 96 06 098.

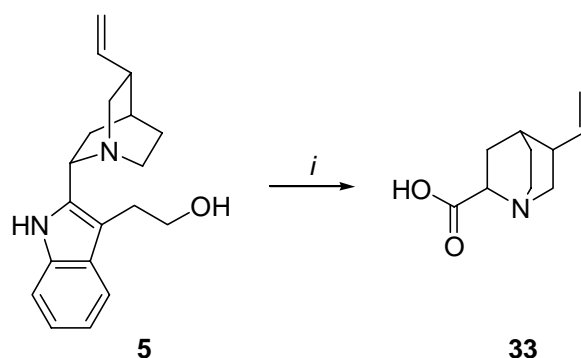
⁵² H.J. Wadsworth, S. M. Jenkins, B. S. Orlek, S. Cassidy, M. S. Clark, F. Brown, G. J. Riley, D. Graves, J. Hawkins, C. B. Naylor, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1280.

⁵³ T. M. Fong, M. A. Cascieri, H. Yu, A. Bansai, C. Swain, C. D. Strader, *Nature* **1993**, *362*, 350; R. M. Snider, J. W. Constantine, J. A. Lowe III, K. P. Longo, W. S. Lebel, H. A. Woody, S. E. Drozde, M. C. Desai, F. J. Vinick, R. W. Spencer, *Science* **1991**, *251*, 435; Patent, WO 94/26740; WO 96/14845.

⁵⁴ W. Koenigs, *Chem. Ber.* **1904**, *37*, 3244; G. Guanti, L. Banfi, S. Brusco, E. Narisano, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 537.

⁵⁵ M. P. Vásquez-Tato, J. A. Seija, G. W. J. Fleet, C. J. Mathews, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *23*, 150.

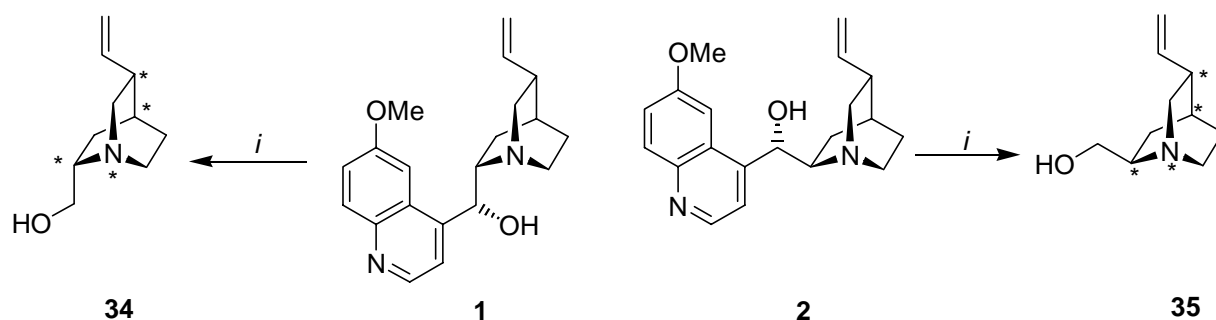
⁵⁶ R. Goutarel, M.-M. Janot, V. Prelog, W. I. Taylor, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *23*, 150.



Bedingungen: *i*, CrO₃, H₂SO₄.

Schema 1.5 Oxidative Spaltung nach *Prelog*

Die Nachteile dieser Reaktion sind die geringe Verfügbarkeit des Cinchonamins **5** und die schlechten Ausbeuten. Ein direkter Zugang zu diastereomerenreinen 2,5-disubstituierten Chinuclidinen bietet die von *H. M. R Hoffmann et al.* entwickelte Spaltung der *Cinchona* Alkaloide.⁵⁷



Bedingungen: *i*, LiAlH₄, *i*-PrOH, O₂, THF, RT.

Schema 1.6 Darstellung der diastereomerenreinen Chinuclidinole QCI und QCD nach *Hoffmann et al.*

Durch Reaktion von Chinin **1** oder Chinidin **2** mit LiAlH₄ und Isopropanol in Anwesenheit von Luftsauerstoff ist es möglich, die definiert konfigurierten Alkohole in Ausbeuten von 30- 40% zu isolieren (Schema 1.6). Die Spaltung verläuft über einen komplexen Reduktions-Oxidationsmechanismus, ist aber zur Herstellung 2,5-disubstituierter Chinuclidinole im Multigramm-Maßstab geeignet. Die Chinuclidinole **34** und **35** besitzen vier chirale Zentren und sind seit 1998 kommerziell unter den Namen Quincorin[®] (QCI) und Quincoridin[®] (QCD) erhältlich. Diese β -Aminoalkohole sind ihrerseits Ausgangsverbindungen für zahlreiche Transformationen. Durch ihre hohe Dichte an Funktionalitäten und stereogenen Zentren sind sie

⁵⁷ H. M. R. Hoffmann, T. Plessner, C. von Riesen, *Synlett* **1996**, 689.

vielseitige Vorläufer für die Synthese chiraler Liganden und diastereomerenreiner pharmakologischer Leitstrukturen.

2 Aufgabenstellung

Die *Cinchona* Alkaloide gehören seit Jahrhunderten zu den bekanntesten und wichtigsten Alkaloiden. Das große Interesse an dieser Substanzklasse zeigt sich allein daran, daß im Zeitraum von 1987 bis 2001 2278 Veröffentlichungen in Chemical Abstracts erschienen. Obwohl sie eine große pharmakologische Bedeutung besitzen und häufig als Liganden in der asymmetrischen Synthese oder als Phasentransferkatalysatoren eingesetzt werden, gibt es verhältnismäßig wenig Literatur zur ihrer Funktionalisierung. Bis 1960 publizierte Ergebnisse beschäftigten sich größtenteils mit der Strukturaufklärung. Erst in den letzten 5 Jahren wurde verstärkt von *Hoffmann et al.* die Derivatisierung der *Cinchona* Alkaloide mit modernen Methoden untersucht.

Diastereomerenreine und definiert konfigurierte Derivate sind für die pharmakologische Wirkstoffsuche äußerst wichtig. Neben der Malariaforschung stellen monosubstituierte Chinuclidine nicht-peptidische Neurotransmitter-Agonisten und Antagonisten dar. Sie sind hoch wirksam bei Erkrankungen, die durch Störungen des Zentralnervensystems hervorgerufen werden. Die von *Hoffmann et al.* entwickelte Spaltung des Chinins **1** und Chinidins **2** ermöglicht einen direkten Zugang zu diastereomerenreinen 2,5-disubstituierten Chinuclidinen.

Ein Ziel dieser Dissertation ist die Entwicklung effizienter Methoden zur diastereoselektiven Funktionalisierung der Naturstoffe Chinin **1** und Chinidin **2** und den daraus abgeleiteten β -Aminoalkoholen Quincorin[®] und Quincoridin[®].

Bei der Funktionalisierung der Chinuclidineinheit an der C9-Hydroxyfunktion steht die Synthese von nicht natürlichen und ringerweiterten *Cinchona* Alkaloiden im Vordergrund. In diesem Zusammenhang soll neben der Hetero-*Cinchona* Umlagerung die Umlagerung der natürlich konfigurierten Derivate untersucht werden. Der Mechanismus dieser Reaktion und die Struktur der Produkte wurde nie eindeutig geklärt. Die dabei erhaltenen chiralen Bausteine sollen auf ihr weiteres Synthesepotential untersucht werden.

Eine detaillierte Untersuchung der S_N2-Reaktion an C9 der β -Aminoalkohole ist Teil der Aufgabenstellung mit dem Ziel, diastereomerenreine Chinuclidine ohne Epimerisierung an C2 darzustellen. Darauf aufbauend werden Methoden zur C-C-Bindungsknüpfung an C9 untersucht. Zusätzlich wird ein Vergleich der Ethyl-, Ethenyl- und Ethinyl-Seitenkette an C3 auf die Reaktivität der jeweiligen Transformationen gezogen.

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit liegt in der Untersuchung des Einflusses der Derivatisierung auf die Konformation und auf den Enantiomerenüberschuß bei der Anwendung in der asymmetrischen Katalyse.

3 Synthese der *epi*- und natürlich konfigurierten *Cinchona* Alkaloidamine

Verbindungen mit einer vicinalen Diaminoeinheit⁵⁸ weisen häufig eine Vielzahl wichtiger biologischer Eigenschaften auf. Viele synthetisierte und natürliche 1,2-Diaminoderivate werden in der Medizin besonders in der Chemotherapie als Wirkstoffe eingesetzt.⁵⁹

Medizinisch wirksame 1,2-Diamine⁶⁰ werden als Antidepressiva,⁶¹ Antiarrhythmika,⁶² Antihypertensiva, Antipsychotika, Analgetika, Anxiolytika, Cytostatika und Antiparasitenmittel eingesetzt. Dabei bewirken kleine Unterschiede in der Stereochemie große Unterschiede in der Wirkung. In Abbildung 3.1 sind zwei diastereomere Cyclohexanderivate und ein Benzamid gegenübergestellt. U-50,488 besitzt eine hohe selektive Affinität zum κ -Opiodrezeptor.⁶³ Hochselektive κ -Opiodrezeptoren sollten Analgetika sein, die nicht die Nebenwirkungen wie μ -Agonisten z.B. Morphin haben. Das entsprechende *cis*-Isomer **A** besitzt nahezu keine Affinität zum κ -Opiodrezeptor aber eine hohe zum nichtopioden σ -Rezeptoren.⁶⁴ Interessanterweise sind die Benzamide wie **B** morphinanaloge Analgetika mit einer Affinität zum μ -Rezeptor.⁶⁵ Aufgrund der selektiven Wirkung diastereomerer 1,2-Diamine auf die Rezeptorbindungsstellen sind sie für die pharmakologische Forschung von großem Interesse.

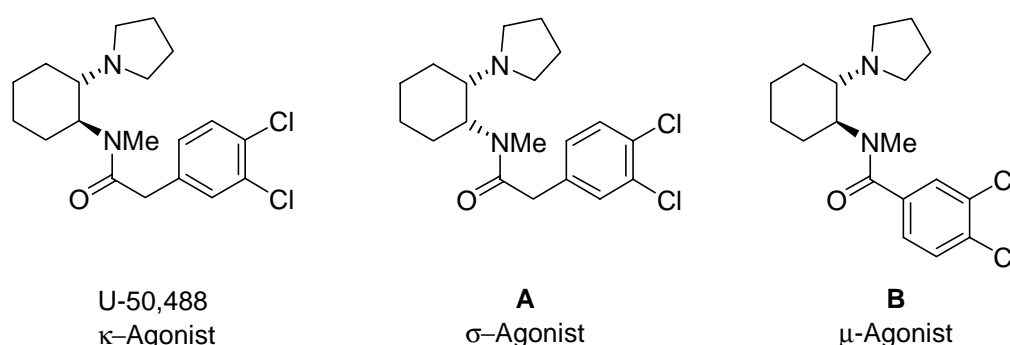


Abbildung 3.1

⁵⁸ D. Lucet, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2724.

⁵⁹ J. Reedijk, *Chem. Commun.* **1996**, 801-806; L. H. DeRiemer, C. F. Meares, D. A. Goodwin, C. I. Diamanti, *J. Lab. Comp. Radiopharm.* **1981**, *18*, 1517; H. F. Kung, Y.-Z. Guo, C.-C. Yu, J. Billings, V. Subramanyam, J. C. Calabrese, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 433.

⁶⁰ E. T. Michalson, J. Szmuszkovicz, *Prog. Drug Res.* **1989**, *33*, 135.

⁶¹ J. Szmuszkovicz, P. F. von Voigtlander, M. P. Kane, *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1230.

⁶² Z. Zubovics, L. Toldy, A. Varró, G. Rabloczky, M. Kürthy, P. Dvortsak, G. Jerkovich, E. Tomori, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **1986**, *21*, 370.

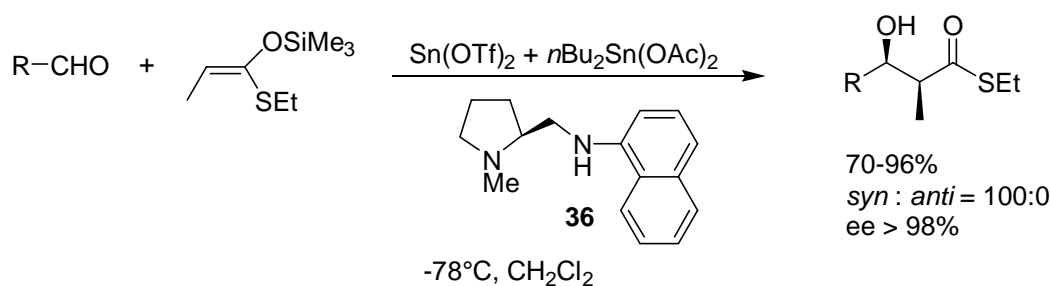
⁶³ J. Szmuszkovicz, P. F. von Voigtlander, *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1125.

⁶⁴ A.-C. Chan, A. E. Takemori, W. H. Ojala, W. B. Gleason, P. S. Portoghese, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4490 und darin zitierte Literatur.

⁶⁵ M. J. Millan, *Trends in Pharmacol. Sci.* **1990**, *11*, 70.

In der organischen Synthese werden 1,2-Diamine als chirale Auxiliare oder als Liganden in der katalytischen asymmetrischen Synthese eingesetzt. Sie werden in Diels-Alder-Reaktionen,⁶⁶ enantioselektiven Protonierungen prochiraler Enolate,⁶⁷ als chirale Lithiumamidbasen in enantioselektiven Deprotonierungsreaktionen,⁶⁸ Cyclopropanierungen⁶⁹ und Reduktionen prochiraler Carbonylverbindungen⁷⁰ eingesetzt. Symmetrische vicinale Diamine werden häufig zur Trennung von Racematen verwendet.⁷¹

Kobayashi und Mukaiyama zeigten, daß asymmetrische Aldolreaktionen achiraler Silylenolether vermittelt durch chirale vicinale Amine mit ausgezeichneter stereochemischer Kontrolle durchgeführt werden können (Schema 3.1).⁷²



Schema 3.1 Enantioselektive *Mukaiyama*-Aldolreaktion in Gegenwart eines chiralen vicinalen Diamins **36**

3.1 Synthese der vicinalen *epi*-Cinchona Alkaloid-Diamine

In einer 1995 veröffentlichten Arbeit wurde von der Darstellung des *epi*-Chininamins mittels *Mitsunobu*-Reaktion⁷³ berichtet. An C9 des Chinins **1** wurde mit Stickstoffwasserstoffsäure das *epi*-Chininazid gebildet und anschließend *in situ* zum *epi*-Amin reduziert.⁷⁴

Diese Bedingungen wurden auf das Chinidin **2** übertragen. Es zeigte sich, daß die Isolierung des Azids **37** und anschließende Reduktion unter *Staudinger* Bedingungen⁷⁵ zum *epi*-Chinidinamin **39** die Ausbeute deutlich erhöhte.⁷⁶ Die Reduktion des *epi*-Azids **37** mit Wasserstoff und katalytischen Mengen Palladium auf Kohle lieferte das Dihydro-*epi*-Chinidinamin **38** in guten Ausbeuten (Schema 3.2).

⁶⁶ E. J. Corey, S. Sarshar, J. Bordner, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7938.

⁶⁷ E. Vedejs, N. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 691.

⁶⁸ N. S. Simpkins, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 691.

⁶⁹ N. Imai, K. Sakamoto, H. Takahashi, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7045.

⁷⁰ T. Mukaiyama, K. Tomimori, T. Oriyama, *Chem. Lett.* **1985**, 813.

⁷¹ H. Brunner, H. Schiessling, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 130.

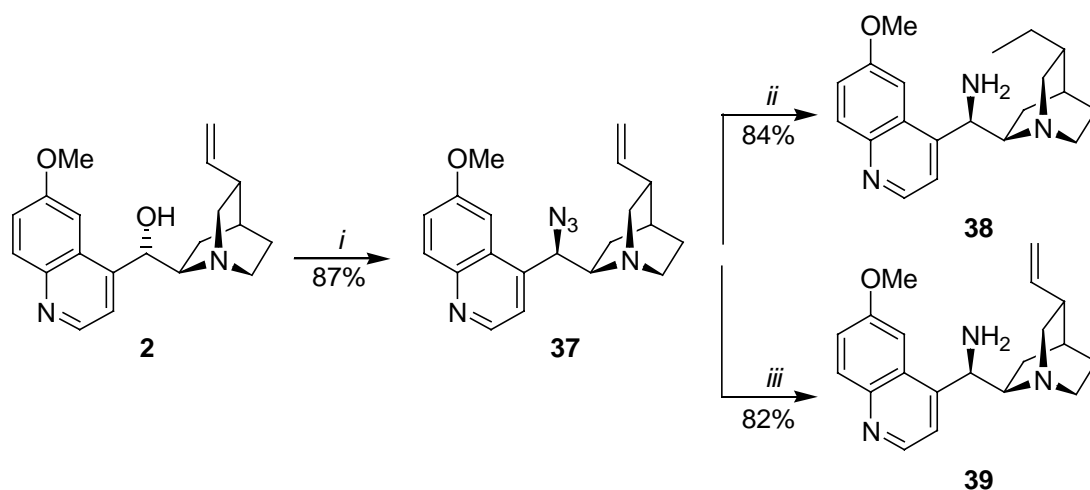
⁷² S. Kobayashi, H. Uchiro, Y. Fujishita, I. Shiina, T. Mukaiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *114*, 4247; S. Kobayashi, H. Uchiro, Y. Fujishita, I. Shiina, T. Mukaiyama, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1761.

⁷³ O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1.

⁷⁴ H. Brunner, J. Bügler, B. Nuber, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1699.

⁷⁵ M. Vaultier, N. Knouzi, R. Carrié, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 763.

⁷⁶ S. Röper, *Diplomarbeit*, Universität Hannover, **1997**.

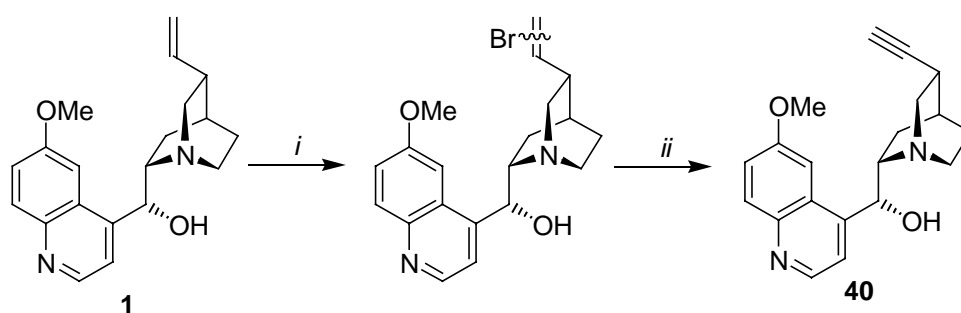


Bedingungen: *i*, HN_3 , PPh_3 , DEAD, THF, 0°C -RT, 6h; *ii*, Pd/C, H_2 , Ethanol, 16h; *iii*, PPh_3 , THF, RT, 4h.

Schema 3.2 Synthese des *epi*-Chinidinamins **39** und des Dihydro-*epi*-Chinidinamins **38**

3.1.1 Synthese der Didehydro-*epi*-Cinchona Alkaloid-Diamine

Alkine sind flexible Bausteine mit vielseitigen Funktionalisierungsmöglichkeiten.⁷⁷ Aus diesem Grund werden sie häufig als Bausteine in der kombinatorischen Chemie eingesetzt und beispielsweise in cross-coupling Reaktionen mit Halogenaromaten, in der Synthese von Heteroaromaten⁷⁸ oder in Pauson-Khand-Cycloadditionen⁷⁹ mit CO und Alkenen umgesetzt. 1904 wurde die erste Synthese eines Alkinderivates des Chinins durch *Christensen* in der Literatur erwähnt.⁸⁰ *Hoffmann et al.* untersuchten die Reaktionen und optimierten die Versuchsbedingungen (Schema 3.3).⁸¹ Das Didehydrochinidin **41** konnte unter denselben Bedingungen dargestellt werden.



Bedingungen: *i*, a) Br_2 , CHCl_3 , 0°C , 2h, b) Et_3N , RT, 14 h, 93%; *ii*, Aliquat 336, THF, RT, 83%, 20 h.

Schema 3.3 Synthese des Didehydrochinins **40**

⁷⁷ G. Lowe, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 309.

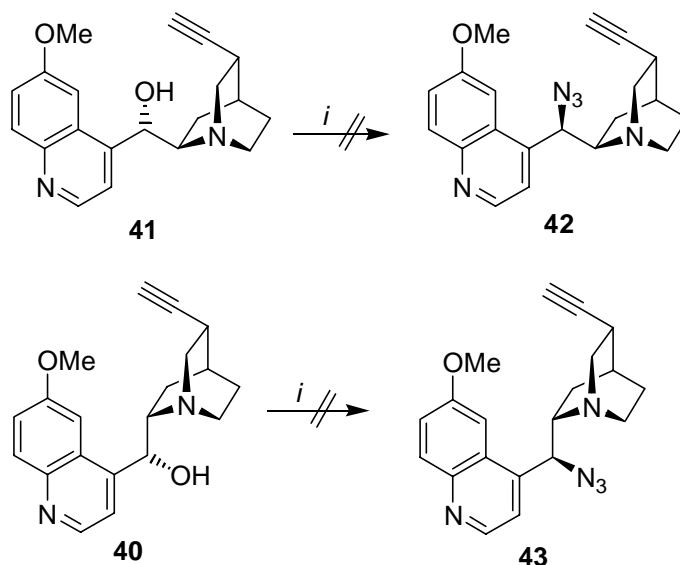
⁷⁸ S. Bräse, M. Schroen, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1139; D. Obrecht, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 447.

⁷⁹ R. W. Armstrong, A. P. Combs, P. A. Tempest, S. D. Brown, T. A. Keating, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123.

⁸⁰ B. Christensen, *J. Prakt. Chem.* **1904**, 217.

⁸¹ W. M. Braje, J. Frackenpohl, O. Schrage, R. Wartchow, W. Beil, H. M. R. Hoffmann, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 777.

Die Didehydro-*epi*-Chininamine und Chinidinamine sollten durch die *Mitsunobu*-Reaktion in zwei Stufen leicht zugänglich sein.

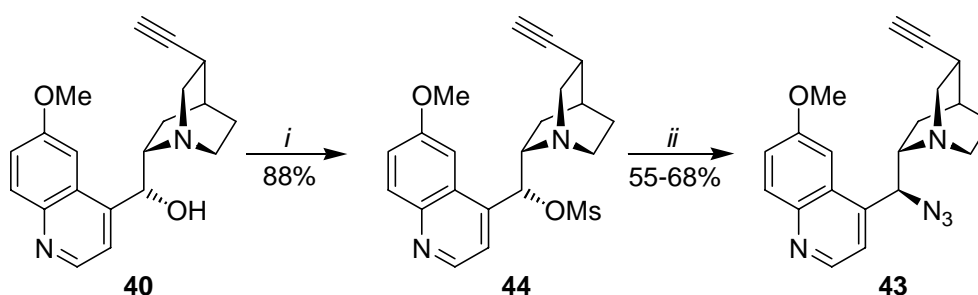


Bedingungen: *i*, HN₃, PPh₃, DEAD, THF RT-Rf.

Schema 3.4 Versuche zur Darstellung der Didehydro-*epi*-Azide von Chinidin und Chinin

Trotz Variation der Äquivalente und der Temperatur konnte kein Umsatz zum *epi*-Chinin- oder zum *epi*-Chinidinazid festgestellt werden (Schema 3.4).

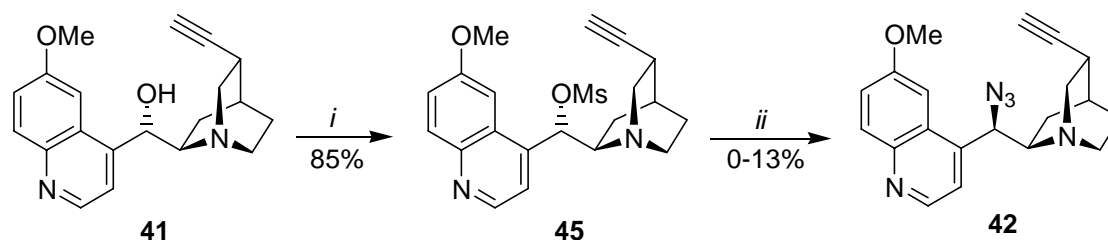
Die Synthese des Didehydro-*epi*-Chininazids **43** gelang schließlich in zwei Schritten über das Mesylat in einer S_N2 Reaktion mit NaN₃ in DMF. Das *epi*-Azid **43** konnte in 55-68%iger Ausbeute gewonnen werden (Schema 3.5).



Bedingungen: *i*, MsCl, NEt₃, THF, RT; *ii*, NaN₃, 18-K-6, DMF, 80°C.

Schema 3.5 Synthese des Didehydro-*epi*-Chininazids **43**

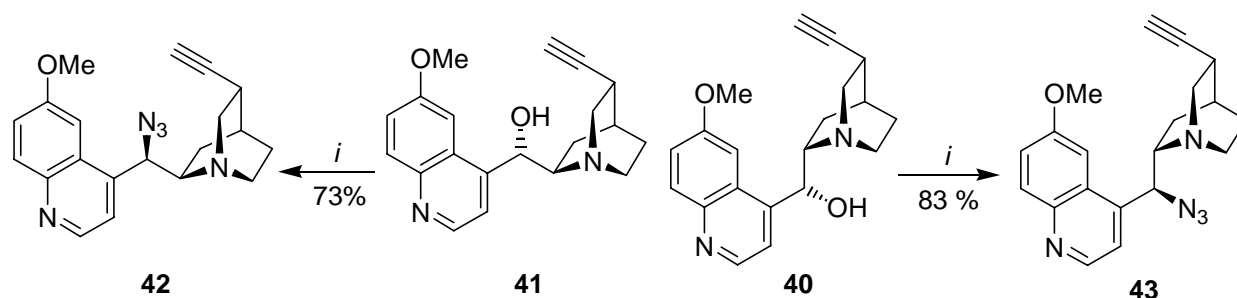
Dieselbe Strategie sollte für die Darstellung des Didehydro-*epi*-chinidinazids **42** verwendet werden. Das Didehydro-*epi*-Azid **42** konnte aus dem Mesylat **45** nur mit einer Ausbeute von maximal 13% erhalten werden (Schema 3.6). Zwei stark polare Produkte wurden in 41%iger Ausbeute isoliert (s. Kapitel 5).



Bedingungen: *i*, MsCl, NEt₃, THF, RT; *ii*, NaN₃, 18-K-6, DMF, 80°C, 12h.

Schema 3.6 Darstellung des Didehydro-*epi*-Chinidinazids

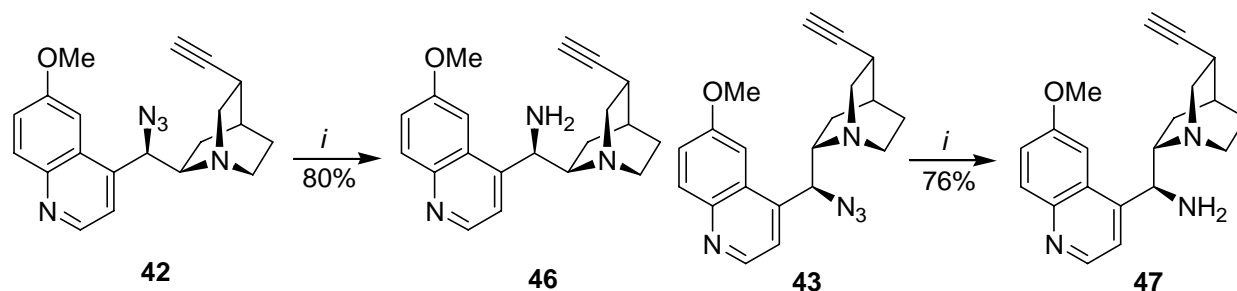
Somit mußte nach Alternativen zur Darstellung des Didehydro-*epi*-Chinidinazids **42** gesucht werden. Eine zufriedenstellende Ausbeute wurde erst durch Übertragung der Reaktionsbedingungen erreicht, die für Didehydro-QCI **83** und -QCD **85** erarbeitet wurden (Kapitel 6). Bei diesen Alkinen gelang es, das Azid in einer modifizierten *Mitsunobu*-Reaktion mit Diphenylphosphorylazid einzuführen. Unter diesen Bedingungen konnte das Didehydro-*epi*-Chinidinazid **42** mit 73%iger Ausbeute hergestellt werden. Auch das Didehydro-*epi*-chinidinazid **43** konnte in verbesserter Ausbeute von 83% dargestellt werden (Schema 3.7).



Bedingungen: *i*, (C₆H₅O)₂P(O)N₃, DIAD, PPh₃, THF, 0°C-RT, 8h.

Schema 3.7 Synthese der Didehydro-*epi*-Azide via *Mitsunobu*-Reaktion

Unter *Staudinger* Bedingungen erfolgte die Reduktion der Azide **42** und **43** zu den entsprechenden Didehydro-*epi*-Aminen des Chinins **47** und Chinidins **46**.



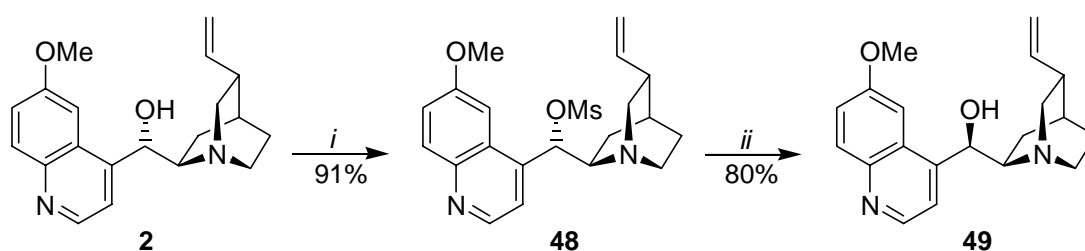
Bedingungen: *i*, PPh₃, THF, RT, 4 h.

Schema 3.8 Darstellung der Didehydro-*epi*-Amine des Chinins und Chinidins

3.2 Natürlich konfigurierte Cinchona Alkaloid-Diamine

Chinchlorid,⁸² das Thiophenolderivat und das Chininamin sind die einzigen in der Literatur bekannten Derivate des Chinins mit natürlicher Konfiguration.⁸³ Ein Chinidinderivat mit natürlicher Konfiguration wurde noch nicht beschrieben. Ausgehend von *epi*-Chinidin **49** könnten durch S_N2-Reaktionen Chinidinderivate mit der natürlichen (9S)-Konfiguration dargestellt werden. Zur Synthese der natürlich konfigurierten Amine sind zwei potentielle Synthesewege möglich. Die Amine könnten analog der Synthese der *epi*-Verbindungen *via Mitsunobu*-Reaktion oder über eine zweistufige Reaktionssequenz bestehend aus Mesylierung und nukleophiler Substitution mit NaN₃ dargestellt werden.

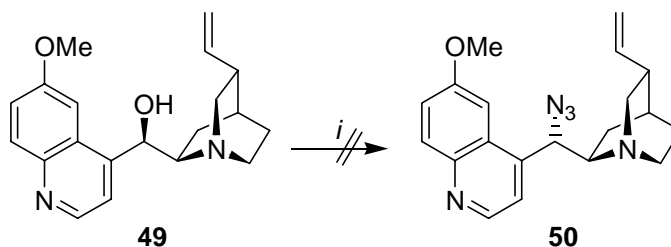
Zuerst wurde *epi*-Chinidin **49** in 2 Stufen in einer Ausbeute von 73% dargestellt (Schema 3.9).⁴⁹



Bedingungen: *i*, MsCl, NEt₃, RT, 7 h; *ii*, Weinsäure, RF, 2 h.

Schema 3.9 Darstellung des *epi*-Chinidins **49**

Zur Darstellung des natürlich konfigurierten Azids **50** wurde *epi*-Chinidin **49** unter *Mitsunobu* Bedingungen umgesetzt. Mit HN₃ als Azidquelle konnte trotz Variation der Reaktionsbedingungen kein Umsatz festgestellt werden (Schema 3.10). Dieselbe Problematik wurde von *W. Braje* am *epi*-Chinin **24** beobachtet. *Kato et al.* beobachteten dasselbe Phänomen bei dem Versuch, den sekundären β-Aminoalkohol des (3S)-Piperidins zum entsprechenden (3R)-Piperidin unter *Mitsunobu* Bedingungen zu invertieren.⁸⁴



Bedingungen: *i*, HN₃, PPh₃, DEAD, THF, RT-RF.

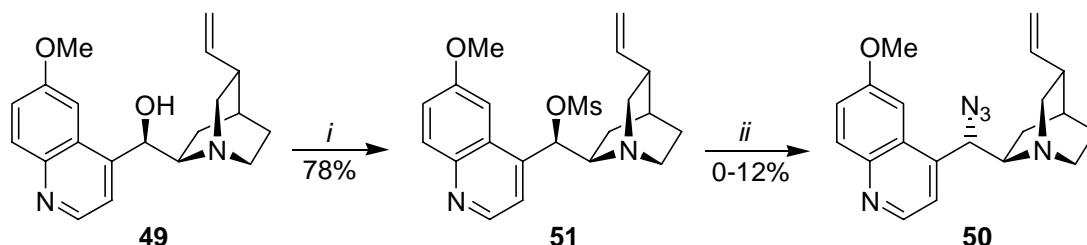
Schema 3.10 Versuch zur Darstellung des Azids **50**

⁸² G. D. H. Dijkstra, R. M. Kellogg, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6121.

⁸³ W. Braje, *Dissertation* **1999**, Universität Hannover.

⁸⁴ T. Morie, S. Kato, *Heterocycles* **1998**, *48*, 427.

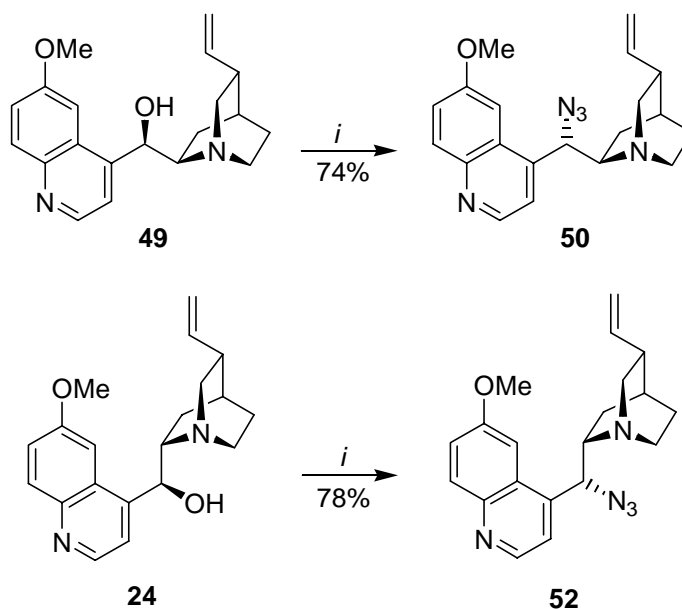
Die Anwendung der 2-Stufenstrategie blieb ebenfalls wenig erfolgreich. Das in das entsprechende Mesylat **51** überführte *epi*-Chinidin **49** wurde mit NaN_3 in DMF erhitzt. Die Ausbeuten von 0-12% des natürlich konfigurierten Azids **50** waren nicht zufriedenstellend. Nach intensiveren Untersuchungen stellte sich heraus, daß sich neben dem Azid **50** ein stark polares Produkt mit 61% Ausbeute bildete (s. Kapitel 5).



Bedingungen: *i*, MsCl , NEt_3 , RT; *ii*, NaN_3 , 18-K-6, DMF, 80°C .

Schema 3.11 Synthese des Chinidinazids **50** in zwei Stufen

Wie beim Didehydrochinidin **41** und Didehydrochinin **40** konnte das *epi*-Chinidin **49** mit Diphenylphosphorylazid unter *Mitsunobu* Bedingungen in das natürlich konfigurierte Azid **50** in 74% Ausbeute umgewandelt werden (Schema 3.12). Unter denselben Bedingungen war es auch möglich, das natürlich konfigurierte Chininazid **52** darzustellen. Somit konnte die Synthese von *W. Braje* um eine Stufe verkürzt und die Ausbeute auf 78% erhöht werden (Schema 3.12).⁸⁵

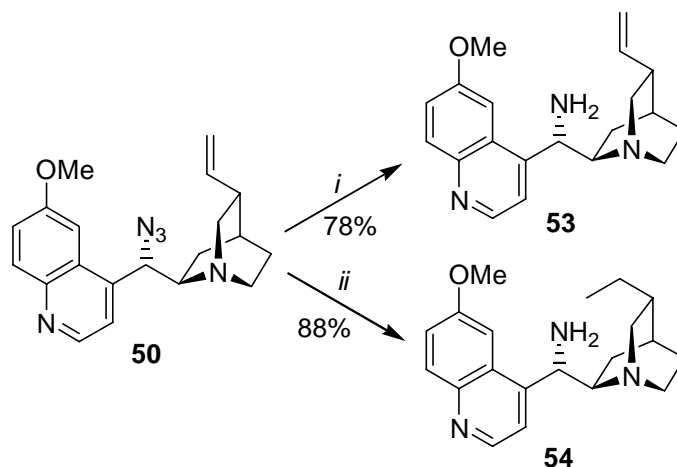


Bedingungen: *i*, $(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$, DIAD, PPh_3 , THF, 0°C -RT.

Schema 3.12 Synthese der natürlich konfigurierten Azide **50** und **52**

⁸⁵ W. Braje, Ausbeute des Azids **52** aus dem *epi*-Mesylat mit NaN_3 40-70%.⁸³

Das natürlich konfigurierte Chinidinazid **50** wurde unter *Staudinger* Bedingungen zum natürlich konfigurierten Amin **53** reduziert. Das Dihydroamin **54** wurde durch Hydrierung mit katalytischen Mengen Pd/C in 88% dargestellt (Schema 3.13).

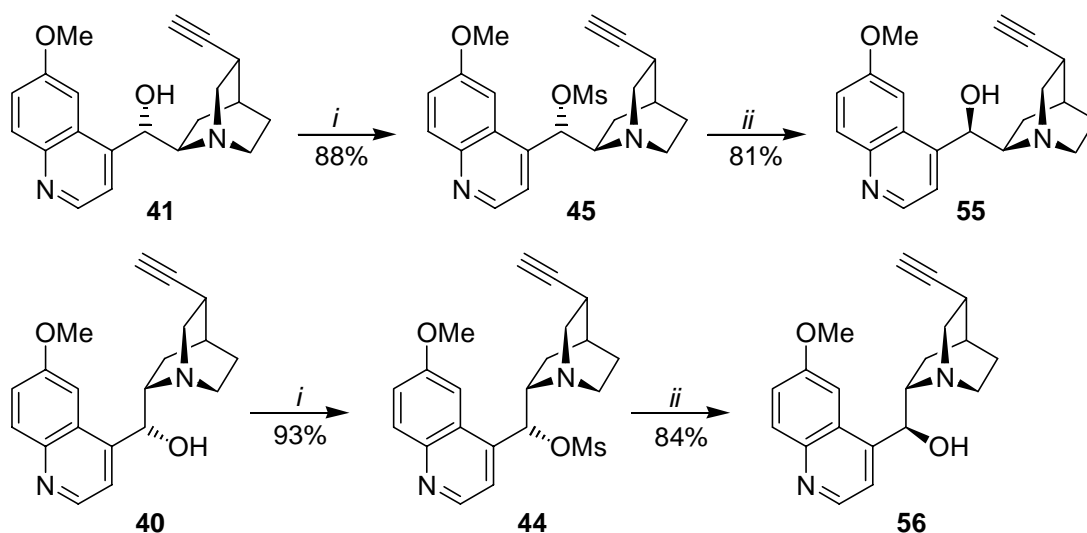


Bedingungen: *i*, PPh₃, THF, RT, 4h; *ii*, Pd/C, H₂, Ethanol, 1d.

Schema 3.13 Synthese der natürlich konfigurierten Chinidinamine

3.2.1 Natürlich konfigurierte Didehydroamine

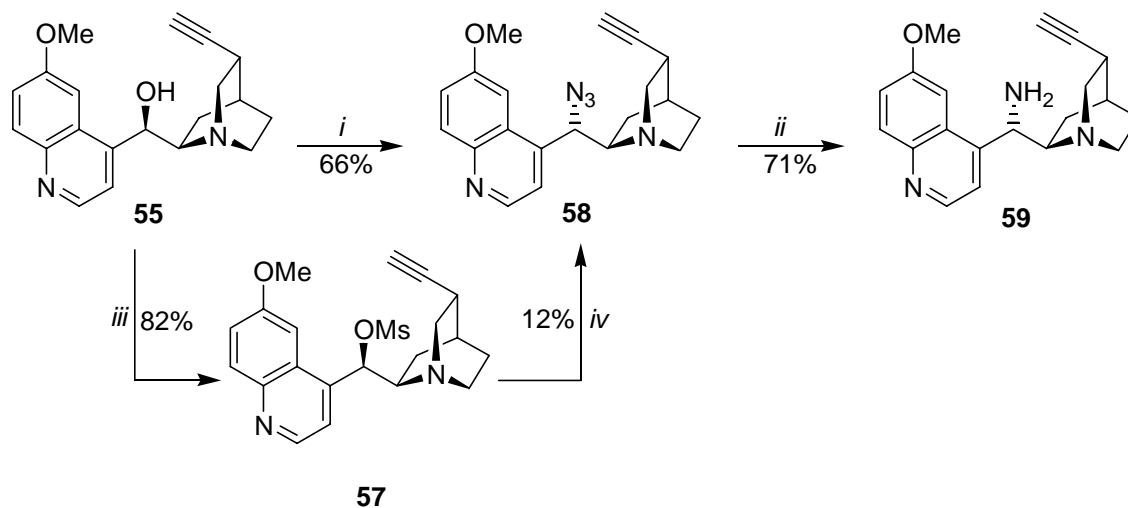
Für die Darstellung der natürlich konfigurierten Amine des Didehydrochinins und-chinidins mußten zuerst das *epi*-Chininalkin **56** und das *epi*-Chinidinalkin **55** aus **41** und **40** synthetisiert werden (Schema 3.14).⁸¹ Die Darstellung des Didehydro-*epi*-Chinidins erfolgt nicht unter 100%iger Inversion der Konfiguration. Das Verhältnis der *epi*-Verbindung **55** zur natürlich konfigurierten **41** beträgt 10:1.



Bedingungen: *i*, MsCl, NEt₃, THF, RT, 6h; *ii*, Weinsäure, H₂O, 100°C.

Schema 3.14 Synthese des Didehydro-*epi*-Chinins und-Chinidins

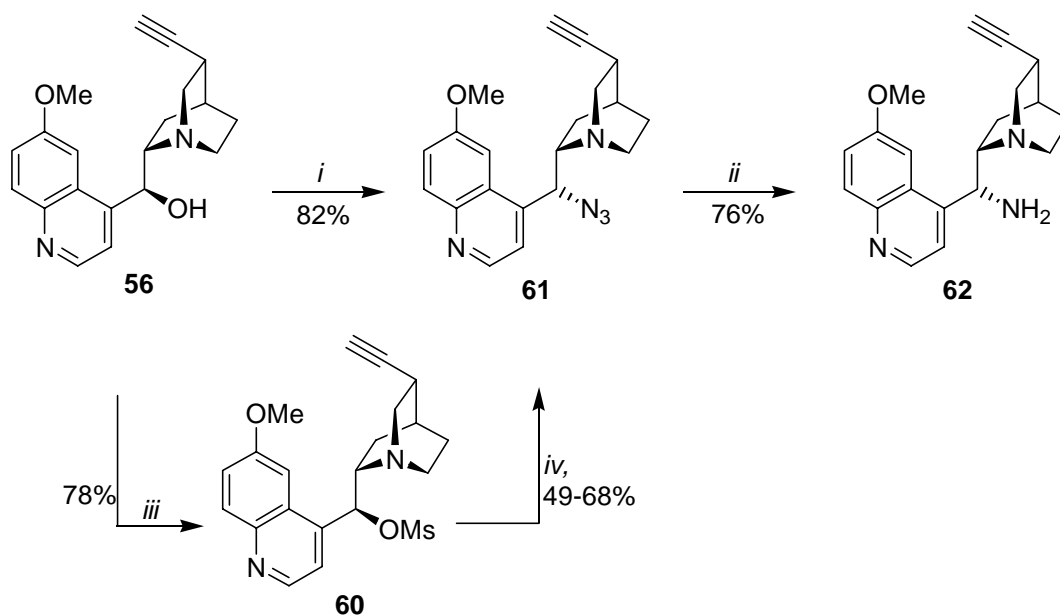
Die natürlichen Didehydroamine wurden über zwei unterschiedliche Syntheserouten hergestellt. Die zweistufige Synthese über das *epi*-Chinidinmesylat **57** verlief in sehr schlechten Ausbeuten. Nachteilig sind nicht nur die zwei Stufen und die schlechte Ausbeute, sondern auch die Bildung eines sehr polaren Nebenproduktes in 70% Ausbeute (s. Kapitel 5). Das Didehydro-*epi*-Chinidin **55** wurde analog der Synthese des Didehydro-*epi*-chinidinamins **38** direkt mit Diphenylphosphorylazid in das Azid **58** überführt. Die Reduktion zum natürlich konfigurierten Amin **59** erfolgte mit Triphenylphosphin mit einer Ausbeute von 71% (Schema 3.15).



Bedingungen: *i*, $(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$, DIAD, PPh_3 , THF, 0°C -RT, 3 h; *ii*, PPh_3 , THF, RF, 4h; *iii*, MsCl , NEt_3 , THF, RT, 12h; *iv*, NaN_3 , DMF, 80°C , 16h.

Schema 3.15 Methoden zur Darstellung des natürlich konfigurierten Didehydrochinidinamins **59**

Analog wurde das Didehydrochinidinamin **62** mit natürlicher Konfiguration dargestellt. Bemerkenswert aber nicht unerwartet ist, daß die $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion des *epi*-Mesylates mit NaN_3 im Gegensatz zum Didehydrochinidin in relativ guten Ausbeuten stattfindet (Schema 3.16). Trotzdem ist die zweistufige Synthese der direkten Synthese unterlegen.



Bedingungen: *i*, $(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$, DIAD, PPh_3 , THF, 0°C -RT, 4 h; *ii*, PPh_3 , THF, RF, 4h; *iii*, MsCl , NEt_3 , THF, RT, 16h; *iv*, NaN_3 , DMF, 80°C , 16h.

Schema 3.16 Synthese des natürlich konfigurierten Didehydrochininamins **62**

Bemerkenswerterweise sind in dem chemischen Verhalten der *Cinchona* Alkaloide erhebliche Unterschiede festzustellen. Während Chinin **1** und Chinidin **2** unter *Mitsunobu* Bedingungen mit HN_3 zum Azid reagieren, gelingt das Einführen des Azids bei den Didehydroverbindungen nur durch Einsatz des Diphenylphosphorylazides (Schema 3.7). Die *epi*-Verbindungen zeigen dasselbe Phänomen (Schema 3.11).

Auffällig ist das unterschiedliche chemische Verhalten von Chinin und Chinidin. Während bei der Reaktion des Didehydro-*epi*-Chininmesylates **60** mit NaN_3 das Azid in guten Ausbeuten bis zu 68% gebildet wird (Schema 3.16), entsteht bei der Reaktion des Didehydro-*epi*-Chinidinmesylats **57** das Azid nur zu maximal 12%. Auch bei der Synthese des natürlich konfigurierten Chinidinazids **50** wurde die Bildung eines Nebenproduktes in 61% Ausbeute (Schema 3.11) beobachtet.

Detailliertere Untersuchungen dieses Sachverhaltes werden in Kapitel 5 vorgestellt.

4 Konformationsanalyse der *Cinchona* Alkaloide

4.1 Konformationsanalyse des Chinins und Chinidins

Die Konformation der *Cinchona* Alkaloide ist für die Aufklärung von katalytischen Prozessen und der biologischen Aktivität von großer Bedeutung. Die Konformationen von Chinin **1** und

Chinidin **2** und geschützter *Cinchona* Alkaloide sind von Wynberg⁸⁶ *et al.* und Carroll⁸⁷ *et al.* untersucht worden. Die Konformationen werden im wesentlichen durch die Drehung um die C8-C9-Bindung und um die C9-C4'-Bindung bestimmt, da die beiden größten Substituenten, der Chinolinring und der bicyclische Chinuclidin-Rest, die Konformation des Gesamtmoleküls festlegen. Modellrechnungen mittels der MM2-87- und MMX-Kraftfelder sowie der semiempirischen AM1-Methode haben für die *Cinchona* Alkaloide vier konformative lokale Hauptenergieminima ergeben.⁸⁶ In Abb. 4.1 sind die vier konformativen lokalen Energieminima für Chinin **1** und in Abb. 4.2 für Chinidin **2** sowohl mit Kugel-Stab-Modellen als auch als Newmann-Projektionen dargestellt.

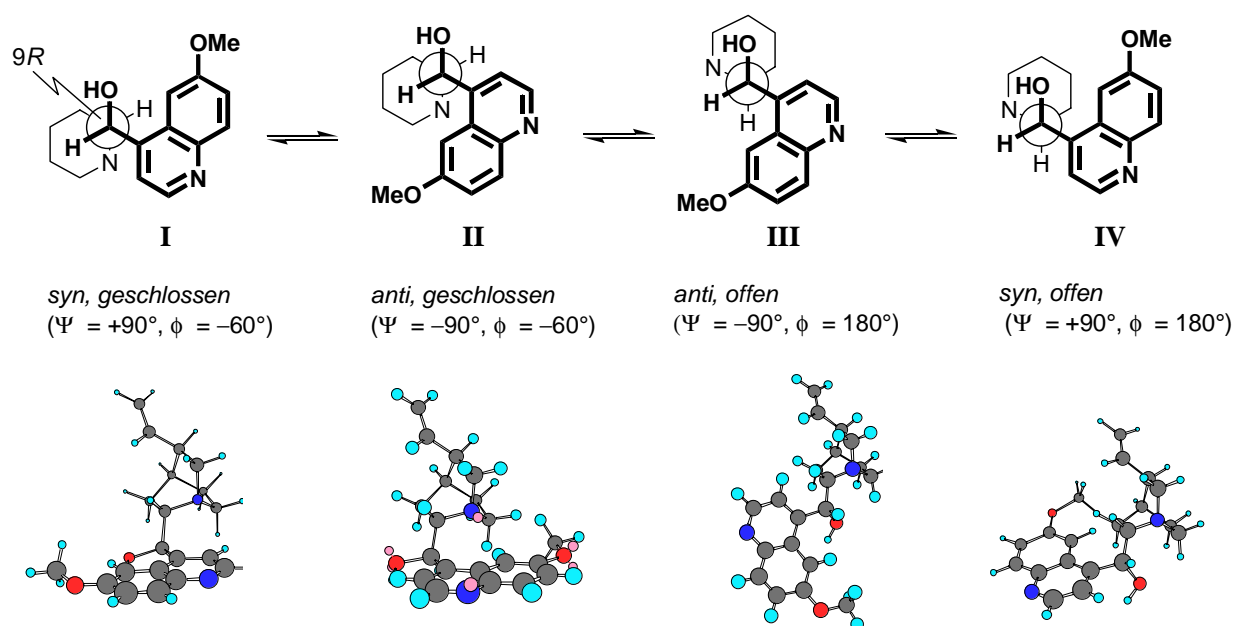


Abb. 4.1 Hauptkonformere des Chinins **1**

Das *offen, geschlossen*-Gleichgewicht mit einer Energiebarriere von 4.2 kcal/mol legt fest, ob Chinuclidin- und Chinolin-Rest voneinander weggedreht (*offen*) oder zugewandt (*geschlossen*) sind. Bei der *geschlossen*-Konformation zeigt das freie Elektronenpaar auf den Chinolinring. Das *syn-anti*-Gleichgewicht mit einer berechneten Energiebarriere von 7.9 kcal/mol gibt die relative Lage der 6'-Methoxygruppe und der C9-Hydroxyfunktion an. Die relativen Energieminima zeichnen sich alle durch eine gestaffelte Anordnung der Substituenten längs der C8-C9-Bindung aus.

⁸⁶ G. D. H. Dijkstra, R. M. Kellogg, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6121; G. D. H. Dijkstra, R. M. Kellogg, H. Wynberg, J. S. Svendsen, I. Marko, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8069, A. A. Smardijk, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 135.

⁸⁷ F. I. Carroll, P. Abraham, K. Gaetano, D. W. Mascarella, R. A. Wohl, J. Lind, K. Petzoldt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 3017.

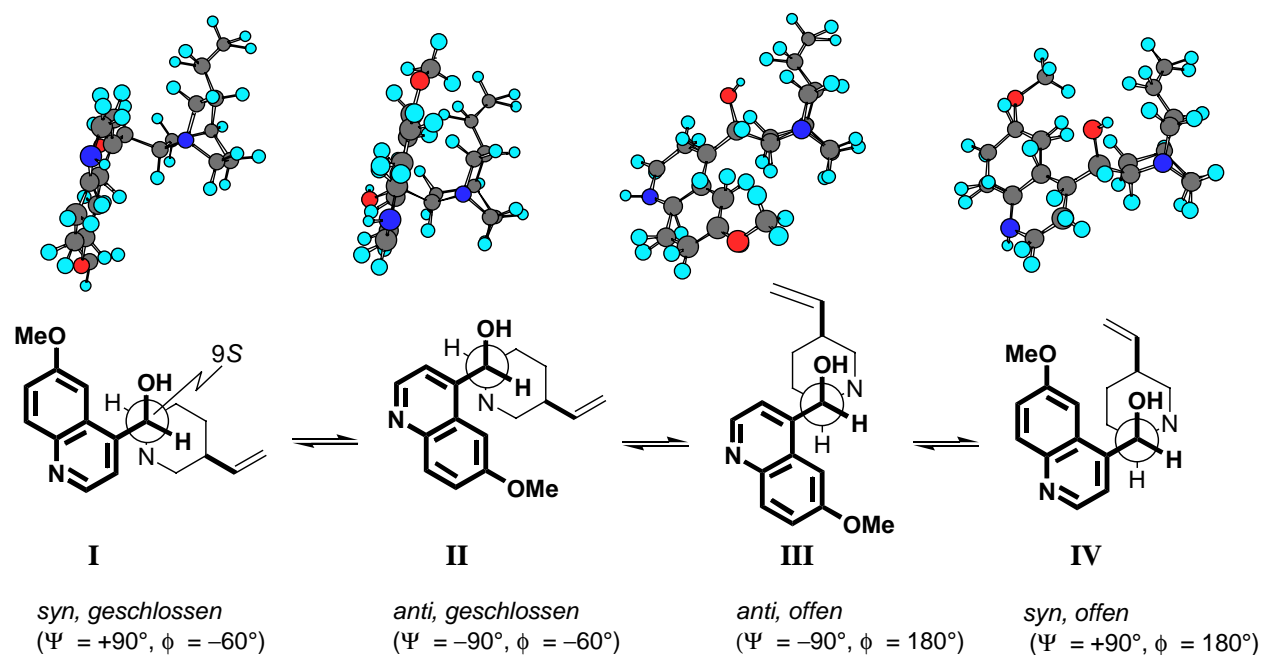


Abb. 4.2 Hauptkonformere des Chinidins **2**

Die H8-H9 Kopplungskonstante ist ein wichtiger qualitativer Indikator für das *offen, geschlossen*-Gleichgewicht. Der Wert der Kopplungskonstante ist bei einer *offen*-Konformation aufgrund der gestaffelten Anordnung der Protonen klein. Bei einer *geschlossen*-Konformation ist dieser Wert größer, weil die Protonen antiperiplanar zueinander stehen. Die Konformation kann auch mit Hilfe zweier Torsions-Diederwinkel direkt bestimmt werden. Die Torsions-Diederwinkel ψ (C3'-C4'-C9-C8) und ϕ (C4'-C9-C8-N1) legen die räumliche Anordnung des Chinuclidinringes und des Chinolinrestes fest.

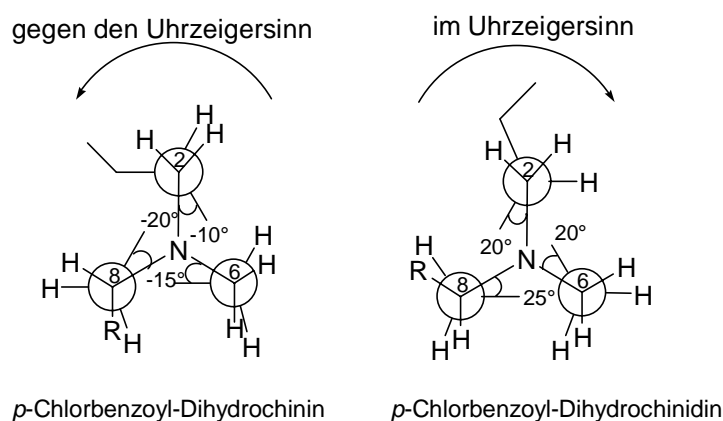
Generell wurden bei Chinin **1**, Chinidin **2** und Cinchonidin **3** nur die Konformationen **I**, **II** und **III** beobachtet, nicht jedoch die *syn, offen*-Konformation **IV**. Die Population der Konformationen sind lösungsmittelabhängig und hängen nur im geringen Maß von Temperatur und Konzentration ab. Nach NMR-Experimenten und *ab initio*-Berechnungen ist die *anti, offen*-Konformation **III** in unpolaren Lösungsmitteln die stabilste Konformation. Mit zunehmender Polarität des Lösungsmittels nimmt die Population dieser Konformation ab, da die *geschlossen*-Konformation durch das größere Dipolmoment der polaren Lösungsmittels stabilisiert wird. In CDCl₃ beträgt die H8-H9-Kopplungskonstante z.B. für Didehydrochinidin **41** nur 2.0 Hz (*anti, offen*), während sie in CD₃OD 4.9 Hz (höhere Population der *anti, geschlossen*-Konformation) erreicht.

Schutzgruppen an C9 beeinflussen ebenfalls die Konformationsgleichgewichte.^{83, 86, 88} Acetatgeschützte *Cinchona* Alkaloide liegen vorwiegend in der *anti, geschlossen*-Konformation **II** vor.

⁸⁸ J. Frackenpohl, *Dissertation 2000*, Universität Hannover.

Verantwortlich ist der π -Akzeptoreffekt der Carbonylgruppe und der sich damit verändernden Bindungswinkel an C9. Durch Komplexierung (z.B. mit OsO_4) oder Protonierung des Chinuclidinstickstoffs kann das Gleichgewicht von der *geschlossen-* **II** wieder zur *anti, offen-* Konformation **III** verschoben werden.

Im Chinuclidinring liegen die Methylenprotonen bei Chinin **1**, Chinidin **2** und den β -Aminoalkoholen Quincorin **34** und Quincoridin **35** nicht in der energetisch ungünstigen eclipsed-Konformation vor. Die Ringspannung wird durch einen Twist des Chinuclidinrings zum Teil abgebaut (Tab. 4.1).⁸⁶



Winkel	Torsionswinkel		
	<i>p</i> -Chlorbenzoyl-Dihydrochinin	vs	<i>p</i> -Chlorbenzoyl-Dihydrochinidin
N1-C8-C7-C4	-20°		25°
N1-C2-C3-C4	-10°		20°
N1-C6-C5-C4	-15°		20°

Tabelle 4.1 Vertwistung des Chinuclidingerüsts in Dihydro-Chinin- und -Chinidinderivaten

4.2 Konformationsanalyse der Amine von Chinin und Chinidin

4.2.1 Einfluß der Konformation auf die asymmetrische Induktion

Die *Cinchona* Alkaloide werden häufig als chirale Liganden in der asymmetrischen Synthese eingesetzt (s. Kap.1). Die Hauptinteraktion liegt in der Bildung einer dativen Bindung zwischen dem Chinuclidinstickstoff und dem Metallatom. Werden sie als chirale Basen verwendet, liegt die Interaktion in der Bildung eines Ionenpaares des chiralen Chinuclidinstickstoffs mit dem deprotonierten Substratmolekül.

Baiker *et al.* stellten einen direkten Zusammenhang zwischen asymmetrischer Induktion und der Population der *anti, offen*-Konformation fest.⁸⁹ Am Beispiel der heterogenen Hydrierung mit einem modifizierten Cinchonidin-Platin wurde die Lösungsmittelabhängigkeit der Konformationsgleichgewichte demonstriert. In relativ unpolaren Lösungsmitteln wie Et₂O liegt zu 70% die *anti, offen*-Konformation vor und der Enantiomerenüberschuß der Reaktion betrug 79%. In einem polaren Lösungsmittel wie H₂O liegt die *anti, offen*-Konformation nur zu 30% vor und der *ee*-Wert sank auf 12%. Durch Protonierung des Chinuclidinstickstoffs wurden höhere *ee*-Werte beobachtet.

4.2.2 Konformationsanalyse der natürlich konfigurierten Chinidinamine

Die Amine der *Cinchona* Alkaloide sind vor allem als chirale Basen von besonderem Interesse. Die Konformationsanalyse der Aminverbindungen kann als Basis für Studien der chiralen Diskriminierung in asymmetrischen Reaktionen verwendet werden. Es besteht die Möglichkeit, maßgeschneiderte Basen zu entwickeln.

Das Chinidinamin **53** zeigt in CD₃OD eine schwache Koaleszenz. Das H5'-Signal liegt als ein breites Signal vor. Koaleszenz ist bei den *Cinchona* Alkaloiden auf Gleichgewichte zwischen zwei oder mehreren Konformeren zurückzuführen. Diese Prozesse laufen so schnell ab, daß im ¹H-NMR-Spektrum nur ein einziges, gemittelttes Signal auftritt. Trotzdem sind zwei Konformere im Verhältnis von 10:1.5 nachweisbar. Die Kopplungskonstante von **53** beträgt aufgrund der antiperiplanaren Anordnung der Protonen H8 und H9 in CD₃OD 10.2 Hz. Es treten sehr starke NOE-Wechselwirkungen zwischen H9 und H5' (17.1%) und H3' und H8 (19.6%) auf. Weitere NOE-Effekte treten zwischen H9 und H2 (3.6%) und H9 und H7_{endo} (4.2%) auf.

Diese NOE-Wechselwirkungen sind nur bei einer Konformation möglich, bei der das Elektronenpaar des Brückenkopfstickstoffs auf den Chinolinring gerichtet ist. Die starken NOE's von H5'-H9 und H3'-H8 zeigen, daß eine *anti, geschlossen*-Konformation und keine *syn, geschlossenen*-Konformation vorliegt.

⁸⁹ T. Bürgi, A. Baiker, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12920.

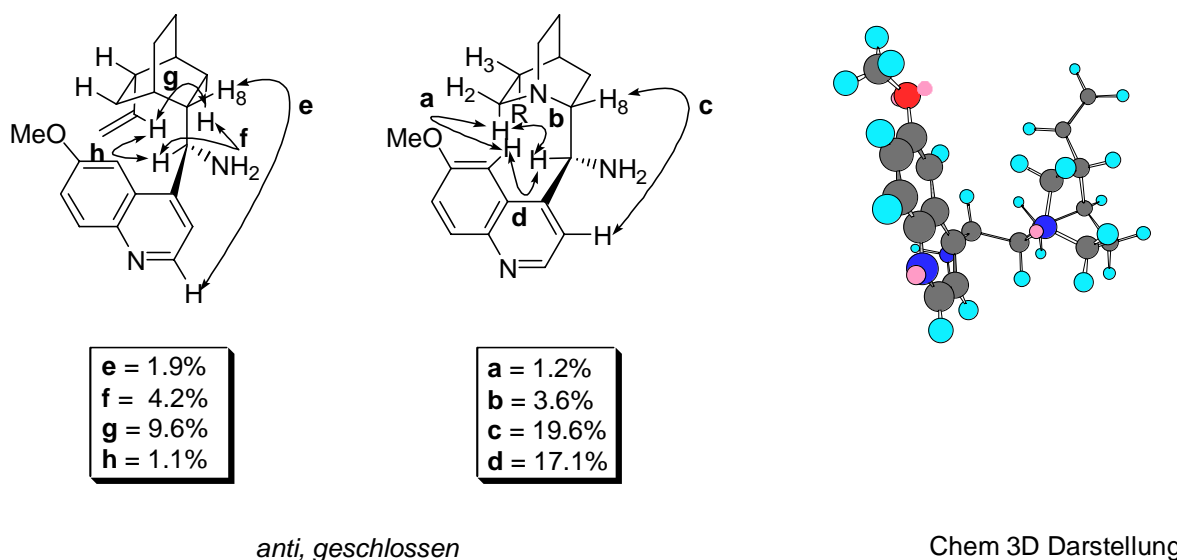


Abb. 4.3 *anti, geschlossen*-Konformation des Chinidinamins **53**

Das Dihydrochinidinamin **54** zeigt nur ein Set von Signalen. Es liegt nur ein Konformer in CD_3OD vor. Die Kopplungskonstante von H8-H9 beträgt 9.7 Hz und deutet auf eine hohe Population der *geschlossen*-Konformation. Es treten neben starken NOE-Wechselwirkungen zwischen H5'-H9 auch NOE-Effekte zwischen H2'-H8 und H8-H6 auf. Das Fehlen einer NOE-Wechselwirkungen zwischen H3'-H8 läßt darauf schließen, daß das Dihydrochinidinamin **54** wie das Chinidinamin **53** in einer *anti, geschlossen*-Konformation vorliegt.

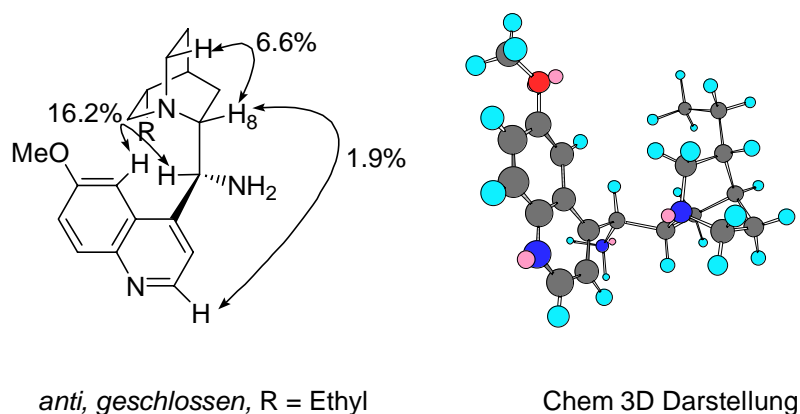


Abb. 4.4 Bevorzugte *anti, geschlossen*-Konformation von **54**

4.2.3 Konformationsanalyse des *epi*-Chinidinamins

Die H8-H9-Kopplungskonstante des *epi*-Chinidinamins **39** kann aufgrund der durch die Koaleszenz bedingten Signalverbreiterung nicht bestimmt werden. Die NOE's von H9-H5' und

H8-H3' geben Hinweise, daß das Amin **39** bevorzugt in einer *anti-offen*-Konformation vorliegt (Abb. 4.5).

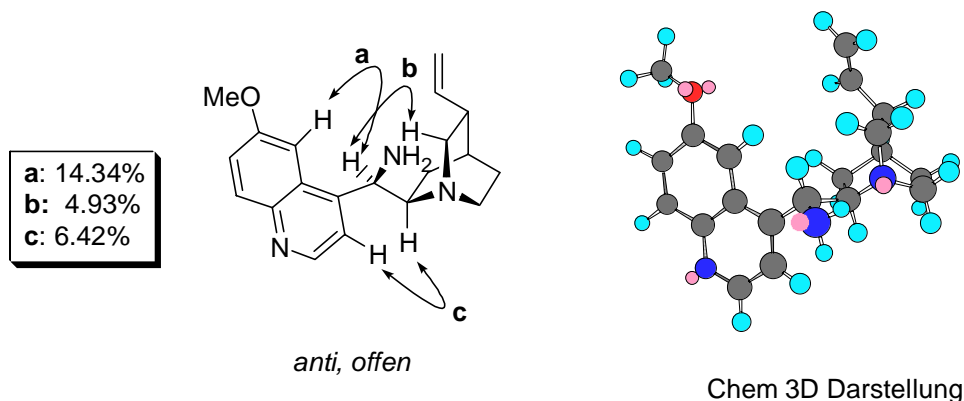


Abb. 4.5 Bevorzugte *anti, offen*-Konformation des *epi*-Chinidinamins **39**

Koaleszenz ist beim *epi*-Dihydrochinidinamins **38** in CD₃OD sehr stark ausgeprägt. Im Spektrum sind die Signale von C3', C5' und C8 sehr schwach, das Signal von C9 ist nicht zu erkennen. Im ¹H-NMR fallen die Signale von H3' und H5' zusammen, weshalb die NOE-Spektren in CDCl₃ aufgenommen wurden. H5' und H3' treten in CDCl₃ als breite Singulets auf. Die H8-H9-Kopplungskonstante beträgt 9.2 Hz und ist vergleichbar mit der des Chinidinamins **53**. Im Vergleich zum Chinidinamin **53** ist die Konfiguration an C9 aber entgegengesetzt und daher auf eine *offen*-Konformation schließen kann. Die NOE-Spektroskopie gab einen deutlichen Hinweis auf eine *anti, offen*-Konformation, während die *syn, offen*-Konformation wesentlich geringer populiert sein muß (Abb. 4.6).

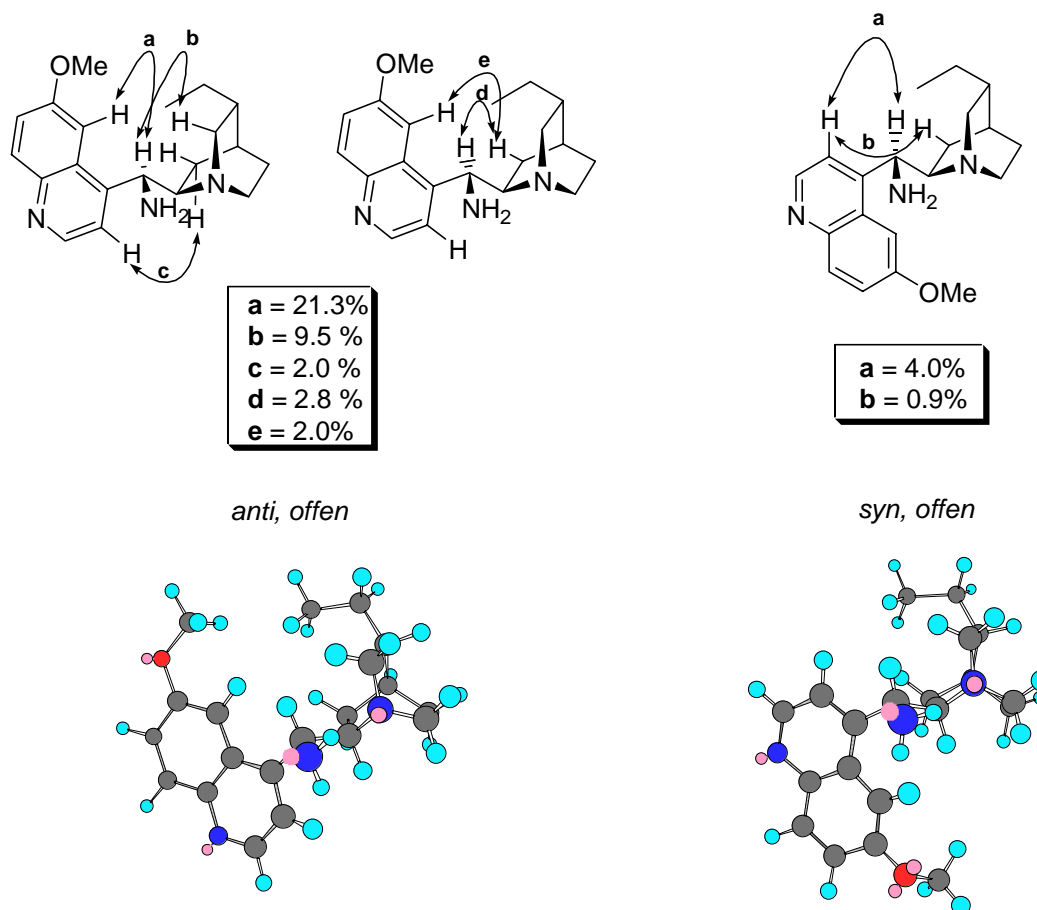


Abb. 4.6 Bevorzugte *anti, offen*-Konformation von **38**

4.2.4 Konformationsanalyse der Didehydrochininamine

Koaleszenz ist beim Didehydrochininamin **62** in CD_3OD weniger stark ausgeprägt. Nur das Signal von $\text{H}_{5'}$ liegt im $^1\text{H-NMR}$ verbreitert vor. Die Kopplungskonstante von $\text{H}_8\text{-H}_9$ mit 10.4 Hz läßt auf eine *geschlossen*-Konformation schließen. NOE-Spektroskopie gab einen deutlichen Hinweis auf eine starke Population der *anti, geschlossen*-Konformation. Bei der *anti, geschlossen*-Konformation ist eine Chelatisierung zwischen dem Chinuclidinstickstoff und dem β -ständigen Amin nicht möglich. Das β -Amin ist vom Chinuclidinstickstoff weggedreht.

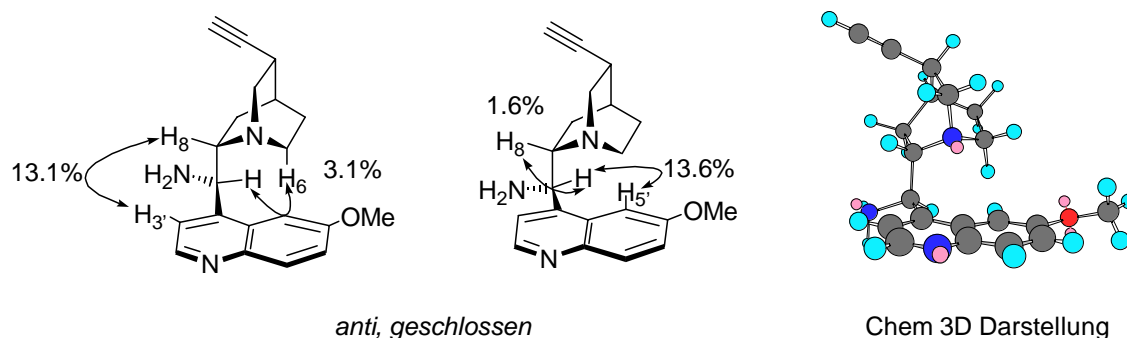


Abb. 4.7 Bevorzugte *anti, geschlossen*-Konformation des Didehydrochininamins **62**

Beim *epi*-Didehydrochininamin **47** ist in CD₃OD nur das H5'-Signal im ¹H-NMR verbreitert und es ist nur ein Set von Signalen zu beobachten. Die H8-H9-Kopplungskonstante beträgt 9.8 Hz und liegt in der gleichen Größenordnung wie die des Didehydrochininamins **62**. Weil im Vergleich zu **62** an C9 die Konfiguration entgegengesetzt ist, läßt diese Kopplungskonstante auf eine *offen*-Konformation schließen.

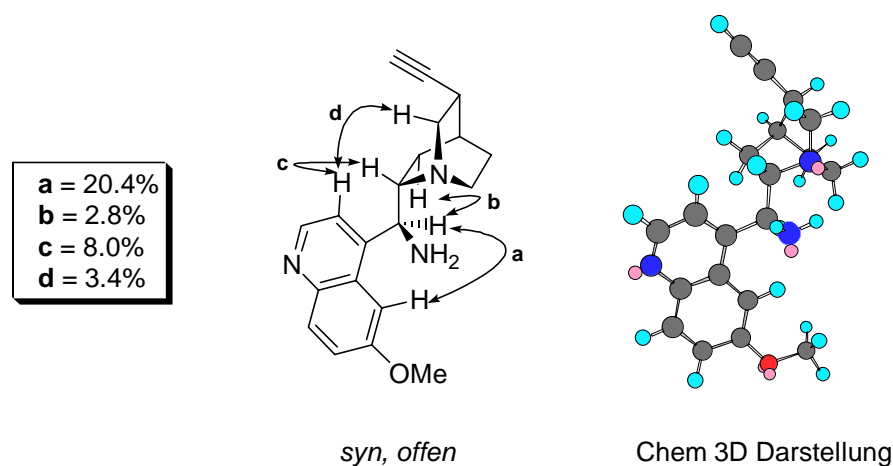


Abb. 4.8 Bevorzugte *syn, offen*-Konformation des *epi*-Didehydrochininamins **47**

W. Braje⁸³ untersuchte die Konformationen des natürlich konfigurierten Chininamins **64** und des *epi*-Chininamins **63** (Abb 4 9)

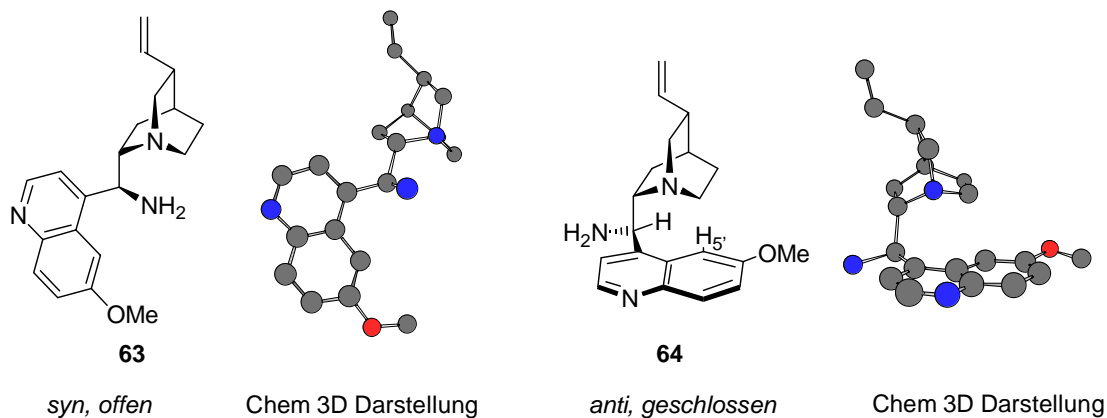


Abb. 4.9 Konformationen von **63** und **64**

Bei den *Cinchona* Alkaloiden lassen sich folgende Tendenzen ablesen:

- Chinin **1** liegt bevorzugt in der *anti, offen*-Konformation vor, während *epi*-Chinin **24** die *syn, offen*-Konformation einnimmt. Die natürlich konfigurierten Amine **62** und **64** liegen ausschließlich in einer *anti, geschlossen*-Konformation vor.
- Die *epi*-Chininamine **47** und **63** nehmen bevorzugt die *syn, offen*-Konformation ein.

- Chinidin **2** liegt bevorzugt in der *anti, offen*-Konformation vor. Bei den Chinidinderivaten **53** und **54** mit natürlicher Konfiguration an C9 ergaben die NOE-Wechselwirkungen wie bei den Chininaminen eine hohe Population der *anti, geschlossen*-Konformation. Dagegen deuteten die NOE's bei den *epi*-Chinidinaminen **38** und **39** auf eine sehr hohe Population der *anti, offen*-Konformation hin.

Die Seitenkette hat keinen Einfluß auf die Konformation. Der Austausch der Hydroxygruppe gegen eine Aminfunktion bewirkt bei natürlicher Konfiguration eine Stabilisierung der *anti, geschlossen* Konformation.

Natürliche Konformation	Konfiguration	<i>epi</i> -Konfiguration	Konformation
Chinidin 2	<i>anti, offen</i>	<i>epi</i> -Chinidin 49	<i>syn, offen</i>
Chinidinamin 53	<i>anti, geschlossen</i>	<i>epi</i> -Chinidinamin 39	<i>anti, offen</i>
Dihydrochinidinamin 54	<i>anti, geschlossen</i>	<i>epi</i> -Dihydrochinidinamin 38	<i>anti, offen</i>
Chinin 1	<i>anti, offen</i>	<i>epi</i> -Chinin 24	<i>syn, offen</i>
Chininamin 64	<i>anti, geschlossen</i>	<i>epi</i> -Chininamin 63	<i>syn, offen</i>
Didehydrochininamin 62	<i>anti, geschlossen</i>	<i>epi</i> -Didehydrochininamin 60	<i>syn, offen</i>

Tabelle 3.2 Konformationen von Chinin- und Chinidinderivaten

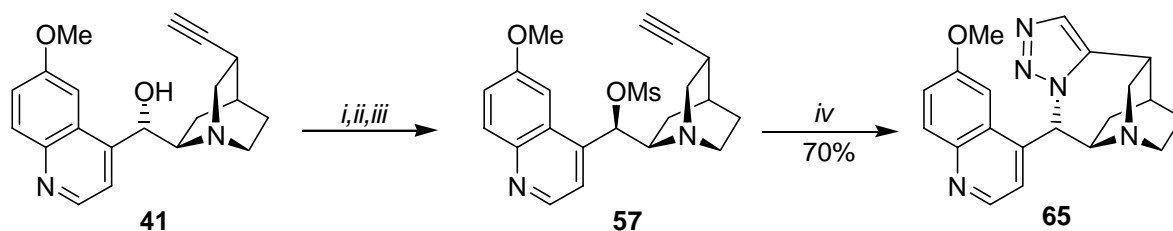
Die *Cinchona* Alkaloid-Amine **53**, **54**, **62** und **64** scheinen aufgrund ihrer bevorzugten *anti, geschlossen*-Konformation als chirale Liganden nicht geeignet zu sein. Der Chinuclidinstickstoff und das β -ständige Amin können nur in der *anti, offen*- bzw. *syn, offen*-Konformation einen Chelatkomplex ausbilden. Allerdings beobachteten Sharpless *et al.*,⁸⁶ daß bevorzugt in der *geschlossen*-Konformation vorliegende Esterderivate des Chinidins, die protoniert oder mit OsO₄ komplexiert werden, alle unabhängig vom Lösungsmittel die günstige *anti, offen*-Konformation ausbilden.

5 Intramolekulare Cycloaddition

5.1 Synthese von *Cinchona*-Alkaloid-Triazolen

Die bei der Reaktion der natürlich konfigurierten Chinidinazide (s. Kapitel 3) gebildeten polaren Nebenprodukte werden in diesem Kapitel eingehender untersucht.

Das Didehydro-*epi*-Chinidinmesylat **57** wurde mit NaN₃ in DMF bei 80°C erhitzt. Nach 18 h wurde nicht das natürlich konfigurierte Azid **58** sondern das Triazol **65** mit 70% Ausbeute isoliert (Schema 5.1).



Bedingungen: *i*, MsCl, NEt₃, THF, RT, 6h; *ii*, Weinsäure, H₂O, RF, 2-4 h; *iii*, MsCl, NEt₃, THF, RT, 6h; *iv*, NaN₃, DMF, 80°C, 18h.

Schema 5.1 Triazolderstellung

Die Struktur wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt (Abb. 5.1).

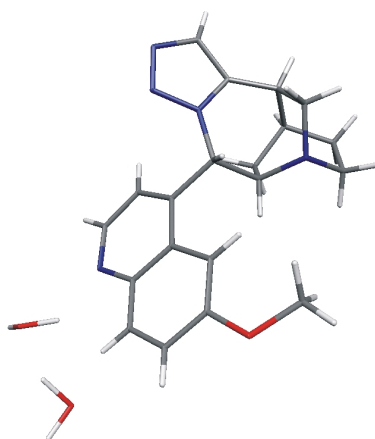


Abb. 5.1 Röntgenstruktur von **65** mit 2 Molekülen H₂O

Im Produkt **65** liegen mehrere pharmakophore Gruppen nebeneinander vor. Neben dem planaren Chinolinring und dem Chinuclidingerüst sind zusätzlich eine Triazol- und eine 1,4-Diazepineinheit im Molekül enthalten.

5.2 Triazole und Diazepine

Triazole und ihre Derivate sind nicht nur von theoretischem Interesse. Wegen ihrer intensiven biologischen Aktivität (Abb. 5.2), ihrem erfolgreichen Einsatz als fluoreszierende Weißmacher und als Lichtstabilisatoren sind sie für die Industrie von großer Bedeutung.

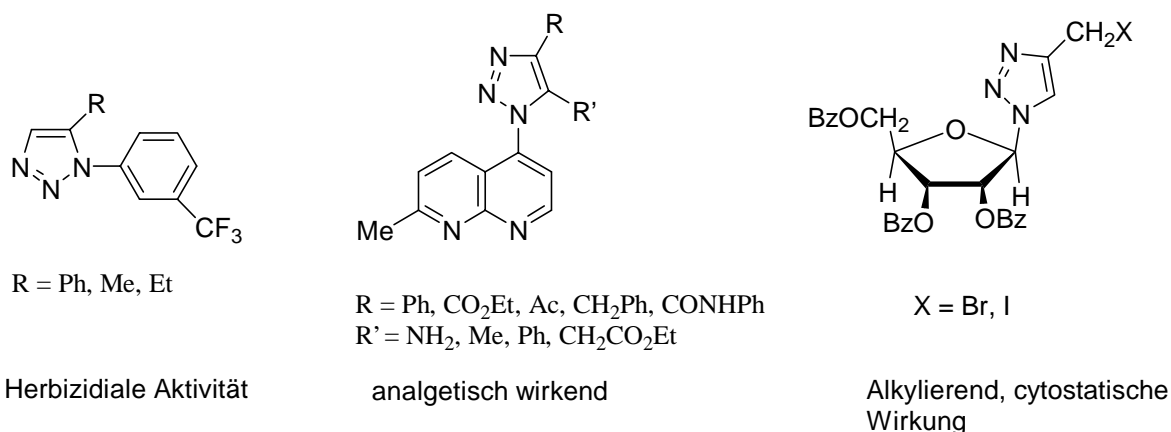


Abb. 5.2 Biologisch aktive Triazole

Ein Beweis für das Interesse an dieser Substanzklasse zeigt allein die Tatsache, daß in Chemical Abstracts 5764 Studien zu Triazolen zwischen 1987-2001 berichtet worden sind. Für die Synthese von Triazolen gibt es eine Vielzahl von Synthesemöglichkeiten, z.B. die Cyclisierung von bis-Hydrazonen oder von linearen Triazenen. Die 1,3-dipolare Cycloaddition von Aziden an Alkine ist jedoch die am häufigsten angewendete Methode.

Eine 1,3-dipolare Cycloaddition ist eine konzertiert verlaufende Reaktion zwischen einer 4π -Komponente, dem Dipol mit einem 3-Atom-System, und einer 2π -Komponente, dem Dipolarophil, zu einem 5-Ring-Heterocyclus. Nach dem allgemeinem Schema einer intramolekularen 1,3-dipolaren Cycloaddition (Abb. 5.3), lassen sich geeignet funktionalisierte 1,3-Dipole zu neuen anellierten Heterocyclen umsetzen.⁹⁰

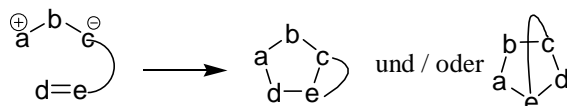


Abb. 5.3 Allgemeines Prinzip zur Synthese anellierter Heterocyclen

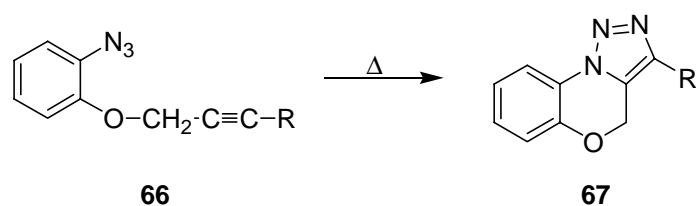
Die Fähigkeit organischer Azide, als 1,3-Dipole in thermischen Cycloadditionen zu wirken, ist wohlbekannt.⁹¹ 1893 berichtete *Michael* das erste Beispiel für diesen Reaktionstyp.⁹² Mit der Thermolyse des Alkins **66** zum Triazol **67** wurde erstmals eine intramolekulare Cycloaddition einer Azidgruppe an ein Alkin beschrieben (Schema 5.2).⁹³

⁹⁰ A. Padwa, *Angew. Chem.* **1976**, 88, 131.

⁹¹ R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, 75, 604, 742; R. Huisgen, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2291; R. Huisgen, R. Grashey, J. Sauer in *St. Patai: The Chemistry of Alkenes*, Interscience, New York, **1964**, 806 ff.

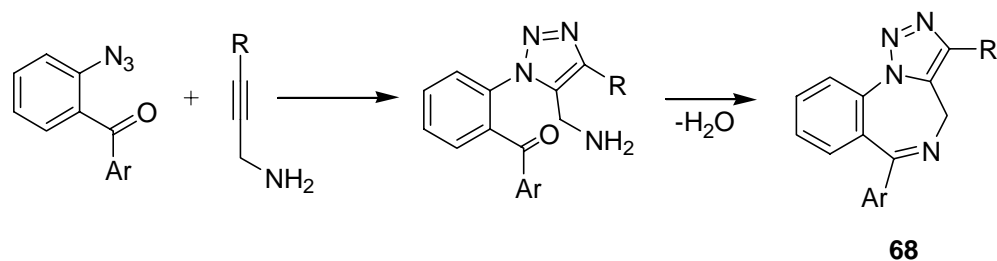
⁹² A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1893**, 48, 92.

⁹³ J. Bastide, J. Hamelin, F. Texier, Y. VoQuang, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2555.



Schema 5.2 Intramolekulare Cycloaddition an ein Alkin

In Schema 5.3 ist die Synthese eines heterocyclisch anellierten 1,4-Benzodiazepin **68** aus einem Triazolderivat dargestellt.⁹⁴ Das Triazol wurde in einer intermolekularen Cycloaddition regioselektiv gebildet. In Verbindung **68** werden zwei biologisch aktive Einheiten miteinander kombiniert, die Triazol- und die Benzodiazepineinheit.



Schema 5.3 ν -Triazolo[1,5-a]-1,4-Benzodiazepin

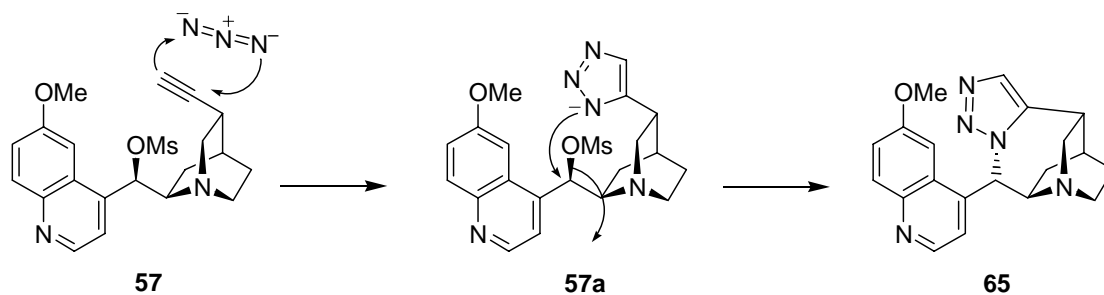
Von allgemeiner Bedeutung sind die 1,2- und 1,4-Diazepine, allen voran die vom 1,4-Diazepin abgeleiteten Systeme. Die 1,4-Benzodiazepine und deren Abkömmlinge, z.B. das Valium und Chlordiazepoxid, sind vor allem als Pharmazeutika (Psychopharmaka, insbesondere Tranquilizer) von großer Bedeutung.⁹⁵ Diazepine erhält man meistens aus *o*-Aminobenzophenonen durch cyclisierende Kondensation mit α -Aminosäureestern.

5.3 Untersuchungen zum Mechanismus der Triazolbildung

Für die Triazolbildung in Schema 5.1 sind zwei potentielle Mechanismen denkbar. Die erste Möglichkeit besteht aus einem intermolekularen Angriff des Azids als 1,3 Dipol auf die Dreifachbindung. Das gebildete Triazolanion **57a** fällt intramolekular S_N2 -artig unter Inversion der Konfiguration an C9 in das benachbarte Mesylat (Schema 5.4).

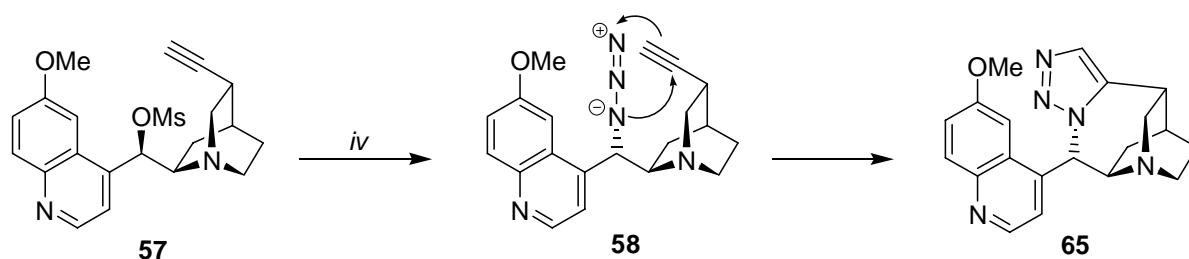
⁹⁴ T. Eicher, S. Hauptmann, in *Chemie der Heterocyclen*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, **1994**, 720.

⁹⁵ T. Eicher, Roth, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York **1986**, 204.



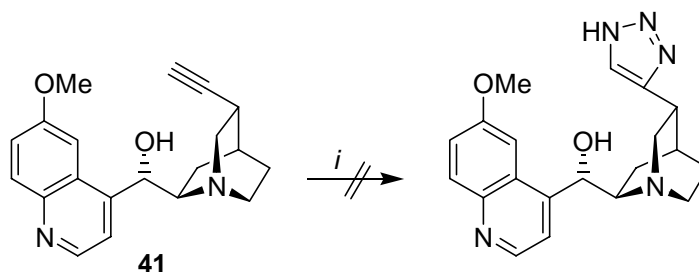
Schema 5.4 Intermolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition

Andererseits könnte wie in Schema 5.5 dargestellt aus dem Mesylat **57** in einer S_N2 -Reaktion zuerst das natürlich konfigurierte Azid **58** gebildet werden. Der Funktionalitätsabstand zwischen dem 1,3 Dipol und dem Dipolarophil sollte gering genug sein, um eine intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition zu ermöglichen.



Schema 5.5 Intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition

Der Mechanismus der Reaktion wurde durch verschiedene Experimente aufgeklärt. Zur Überprüfung der intermolekularen Cycloaddition wurde das Didehydrochinidin **41** mit NaN_3 in DMF umgesetzt (Schema 5.6). Es konnte keine Reaktion detektiert werden. Das Alkin wurde quantitativ reisoliert.



Bedingungen: *i*, NaN_3 , DMF, 80°C , 7d.

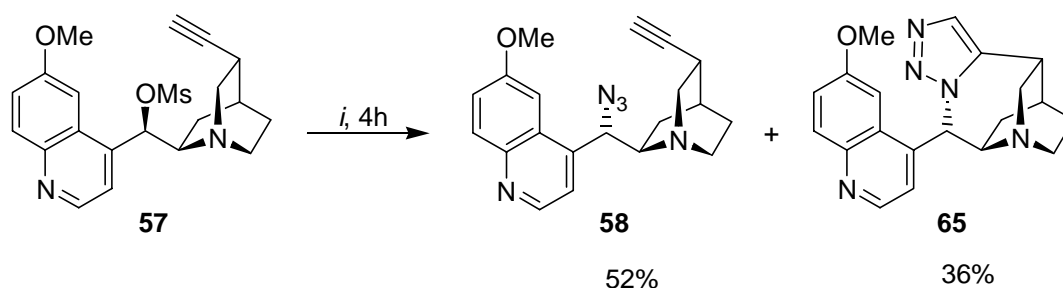
Schema 5.6 Versuch zur intermolekularen 1,3-dipolaren Cycloaddition

Dieser Versuch ist ein erstes Indiz gegen eine intermolekulare Cycloaddition des Azids an die Dreifachbindung.

Andererseits belegt die Bildung des Didehydrochininazids **61** aus dem Didehydro-*epi*-Chininmesylat **60**, daß die Bildung eines Azids möglich ist (s. Kapitel 3). Durch die räumliche Distanz kann das Didehydrochininazid **61** keine intramolekulare Cycloaddition eingehen. Es wird ausschließlich das natürlich konfigurierte Azid **61** mit 68% Ausbeute gebildet.

Um zwischen den postulierten Mechanismen unterscheiden zu können, wurde die Reaktion des Didehydro-*epi*-Chinidinmesylates **57** (Schema 5.7) nach 4h abgebrochen. Wenn die Lebensdauer des Azids vor der Cyclisierung lang genug wäre, müßte es bei einer verkürzten Reaktionsdauer zu isolieren sein. Erste Anzeichen für eine Azidbildung wurden bereits beobachtet. Das Azid konnte nach 12h zu 13% isoliert werden (s. Schema 3.7). Tatsächlich konnten sowohl das natürlich konfigurierte Azid **58** in 52% als auch das Triazol **65** in 36% nach 4h isoliert werden.

Damit kann eine intramolekulare Cycloaddition des Azids als bewiesen angesehen werden.



Bedingungen: *i*, NaN₃, DMF, 18-K-6, 80°C.

Schema 5.7 Reaktionskontrolle

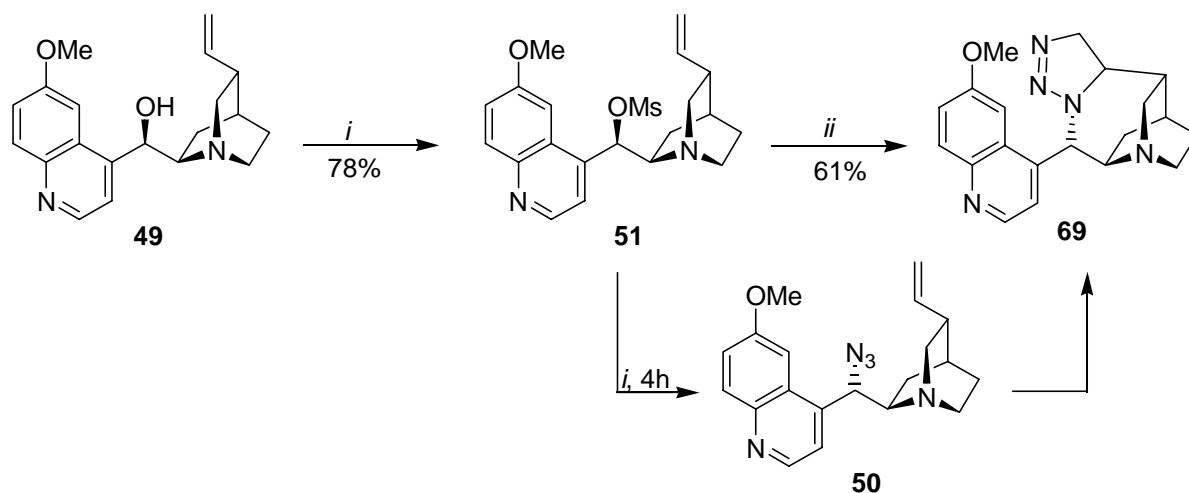
Die Bildung des Triazols **65** erfolgt demnach in einer Kaskaden-Reaktion aus intermolekularem S_N2 Angriff des Azids und anschließender intramolekularer 1,3-dipolarer Cycloaddition.

5.4 Synthese des Dihydro-Triazols (Δ^2 -1,2,3-Triazolin)

Δ^2 -1,2,3-Triazoline werden normalerweise über 1,3 dipolare Cycloadditionen von Aziden mit gespannten Alkenen wie Norbonen gebildet.

Das *epi*-Chinidinmesylat **51** reagierte mit NaN₃ in 61% Ausbeute zum Triazolin **69** (Schema 5.8). Die Reaktion verläuft über das natürlich konfigurierte Azid.⁹⁶

⁹⁶ Die Reaktion wurde nach 4 Stunden unterbrochen und die Produkte analysiert.



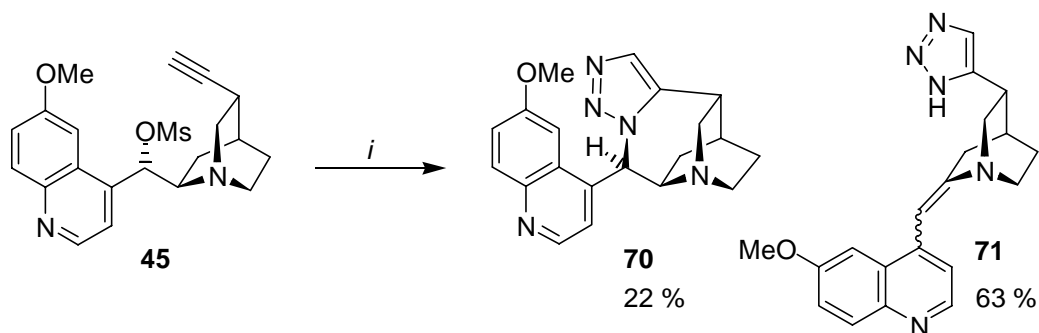
Bedingungen: *i*, MsCl, NEt₃, THF, RT, 8h; *ii*, NaN₃, 18-K-6, DMF, 80°C.

Schema 5.8 Triazolinbildung von **69**

5.5 Syntheseveruche zu den *epi*-Triazolen

Es sollte möglich sein, aus dem natürlich konfigurierten Mesylat **45** mit dieser Kaskadenreaktion die *epi*-Triazole zu bilden.

Bei der Reaktion von **45** mit NaN₃ in DMF wurden zwei Produkte isoliert, die Triazole **70** und **71**.



Bedingungen: *i*, NaN₃, DMF, 18-K-6, 80°C.

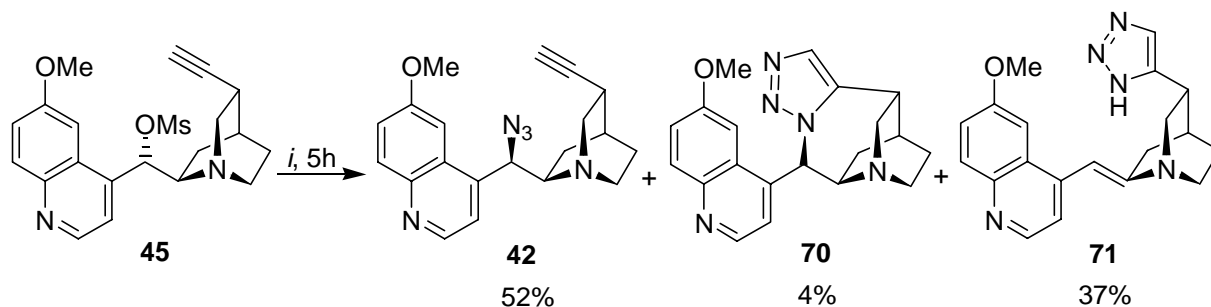
Schema 5.9 Versuche zur *epi*-Triazoldarstellung

Das *epi*-Triazol wurde nur mit 22% gebildet. Das Hauptprodukt **71** der Reaktion wurde als Triazol des Enamins charakterisiert

5.5.1 Mechanistische Untersuchung zur Bildung der *epi*-Triazole

DC-Kontrolle und vorzeitiges Quenchen der Reaktion nach 5 Stunden zeigten, daß neben den Triazolen **70** und **71** ebenfalls das *epi*-Azid **42** vorlag (Schema 5.10). Im Gegensatz zur Reaktion

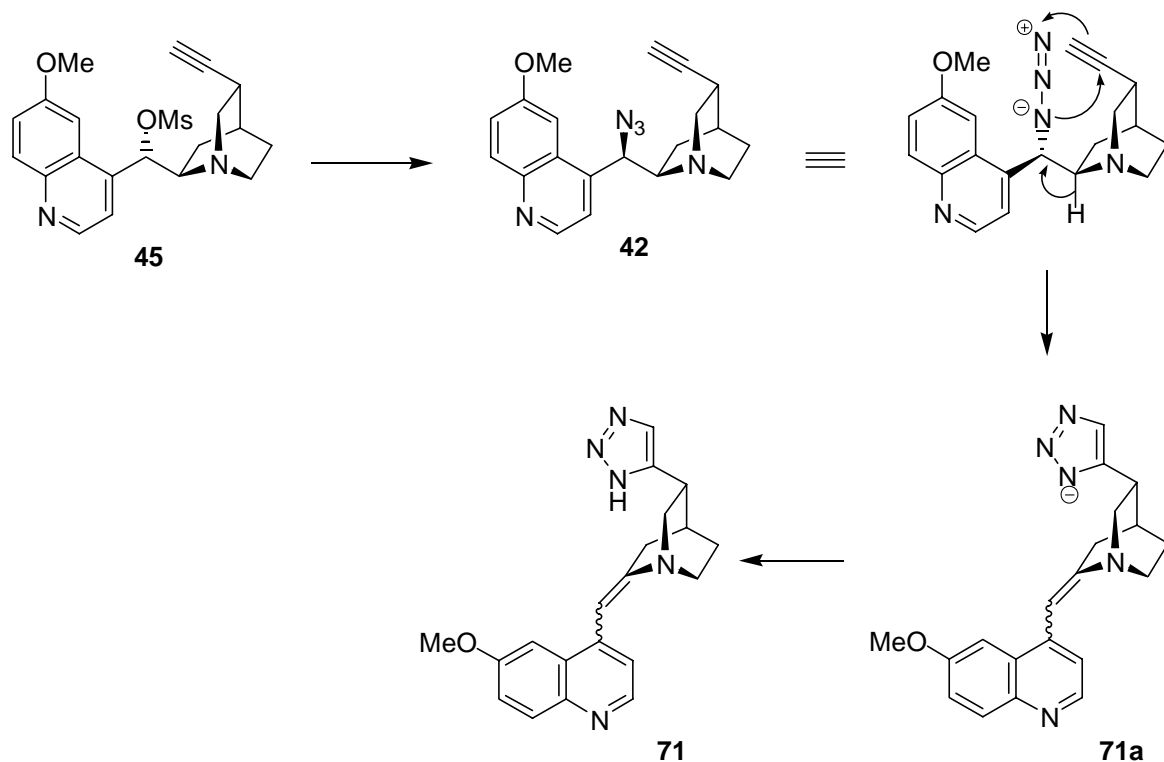
des *epi*-Mesylates zum natürlich konfigurierten Triazol **65** reagiert das natürlich konfigurierte Mesylat erst nach 2 Tagen vollständig zu **70** und **71**.



Bedingungen: *i*, NaN₃, 18-K-6, DMF, 80°C, 5h.

Schema 5.10 Untersuchung der *epi*-Triazoldarstellung

Mechanistische Überlegungen zur Enaminbildung sind in Schema 5.11 dargestellt. Durch S_N2-Reaktion wird zuerst das *epi*-Azid **42** gebildet, das in einer intramolekularen Cycloaddition zum Triazol reagiert. Das Azid **42** muß für die erforderliche räumliche Annäherung des Dipols an das Dipolarophil um die C9-C4'-Bindung rotieren. Bei der Cycloaddition kommt es wahrscheinlich konformativ bedingt zur sterischen Hinderung durch den Chinolinring. Das System weicht dieser Hinderung durch die Enaminbildung aus.



Schema 5.11 Mechanismus der Enaminbildung

6 S_N2-Reaktionen und Homologisierung an C9 von QCI und QCD

Die 1,2-Aminoalkohole QCI **34** und QCD **35** sind durch ihre Kompaktheit, die hohe Dichte an verschiedenen Funktionalitäten und stereogenen Zentren ausgezeichnete Vorläufer für chirale, enantioselektive und diastereomerenreine Liganden. Darüber hinaus sind sie als Leitstrukturen für die Pharmakologie sehr interessant.

In der Vergangenheit hat sich gezeigt, daß bei ähnlichen Chinuclidinen Transformationen der β -Hydroxygruppe mit Standardverfahren nicht möglich waren. Die chemische Besonderheit z.B. des verwandten 2-Hydroxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octans **72** liegt in der Reaktionsträgheit der β -Hydroxygruppe.

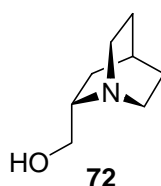


Abb.6.1 2-Hydroxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan

Die Synthese der C9-Halogenide aus **72** erwies sich als äußerst schwierig. Die Darstellung des Bromids mit 69%iger Bromwasserstoffsäure im Bombenrohr bei 100°C gelang nicht. Erst 1943 konnte *Prelog et al.* das Bromid darstellen.⁹⁷ Die Reaktivität dieser Verbindung gegenüber der nukleophilen Substitution z.B. mit NaNH₂ ist ebenfalls bescheiden.⁹⁸ Die Reaktionsträgheit dieses Systems zeigt sich in vielen weiteren Beispielen.⁹⁹

Die Reaktionsträgheit an C9 begründet *Prelog* mit einem azaanalogen β -Sauerstoff-Effekt. Der aus der Kohlenhydrat-Chemie bekannte Effekt erschwert durch Erhöhung der Elektronendichte am reaktiven Zentrum die bimolekulare nukleophile Substitution.

Die Ähnlichkeit des 2-Hydroxymethylchinuclidin-Systems **72** mit QCI **34** und QCD **35** läßt eine vergleichbare strukturelle und elektronische Situation vermuten.

6.1 Funktionalisierung der C9-Hydroxygruppe

Bisherige Studien zur Transformation haben gezeigt, daß die Derivatisierungen an C9 nur sehr „widerspenstig“ verlaufen.¹⁰⁰ Das freie Elektronenpaar des Stickstoffs erschwert Reaktionen an der Hydroxygruppe. Dieses Verhalten zeigte sich bei Benzylierungsversuchen des 2-

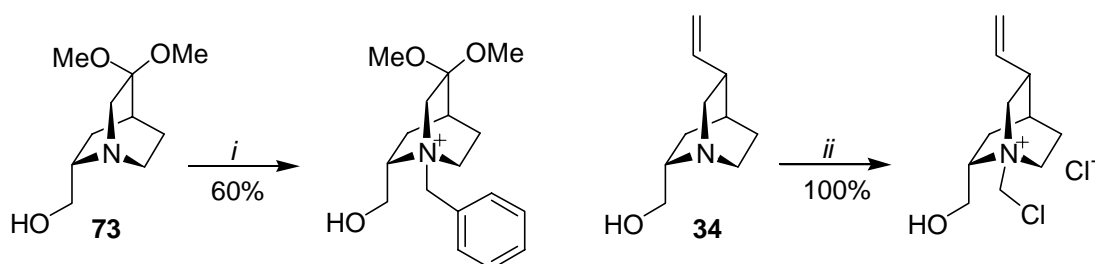
⁹⁷ V. Prelog, E. Rajner, P. Stern, *Arch. Pharm.* **1943**, 281, 78, 80.

⁹⁸ V. Prelog, E. Rajner, P. Stern, *Helv. Chim. Acta* **1943**, 26, 1172.

⁹⁹ Rubzow *et al.*, *Zh. Obshch. Khim.* **1955**, 25, 2311; Engl. Ed., 2281; V. Prelog, E. Rajner, P. Stern, *Arch. Pharm.* **1943**, 281, 78, 80.

¹⁰⁰ O. Schrage, M. H. Franz, R. Wartchow, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron* **2000**, 56, 4453.

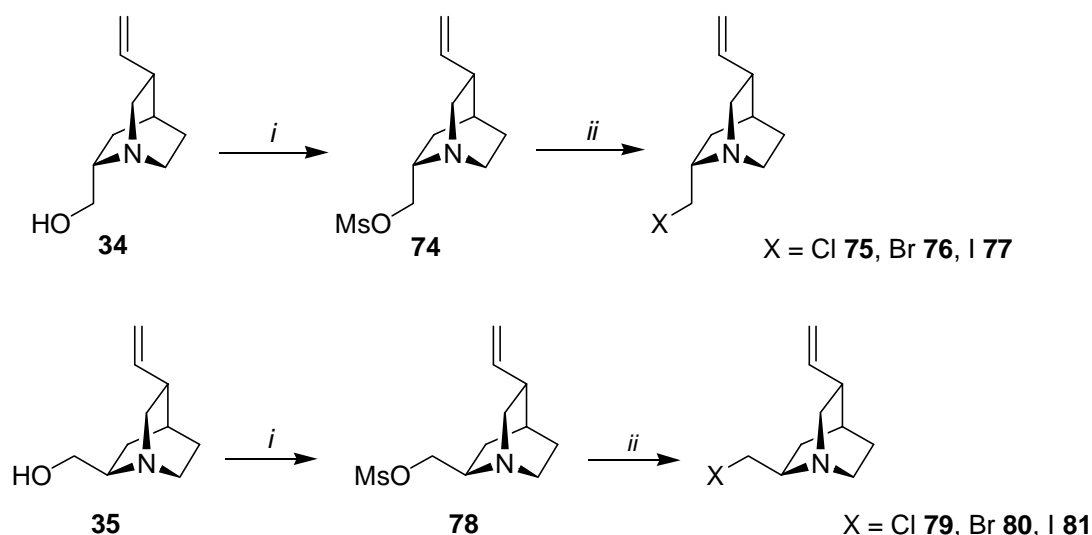
Hydroxymethyl-5,5-dimethoxy-2-(methoxycarbonyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octans **73**¹⁰¹ und bei dem Versuch, das Quincorin **34** zu methylieren.¹⁰² Die Versuche führten zur Quarternisierung des Stickstoffs (Schema 6.1). Der basische und nukleophile Stickstoff besitzt in diesen Fällen eine größere Nukleophilie als die Hydroxygruppe. Selbst in Dichlormethan greift der Stickstoff das DCM nukleophil unter Substitution eines Chlorids an (Schema 6.1).¹⁰³



Bedingungen: *i*, NaH, BnBr, THF, RT; *ii*, DCM, RT, 12d.

Schema 6.1 Quarternisierung des Chinuclidinstickstoffs

Die Halogenierung an C9 wurde von *O. Schrake* und *M. H. Franz* eingehender untersucht. Die 1,2-Aminoalkohole **34** und **35** wurden zuerst mesyliert¹⁰⁴ und anschließend mit Lithiumhalogeniden in Dioxan bei 100°C erhitzt. Das Lithiumion spielt bei der Mesylat-Aktivierung eine entscheidende Rolle. Das Lithium wird durch den Brückenkopfstickstoff und ein Sulfon-Sauerstoff chelatisiert und der nukleophile Angriff an C9 erleichtert.



Bedingungen: *i*, MsCl, CH₂Cl₂, 0°C-RT, 30min; *ii*, LiX, Dioxan, RF, 2-16h.

Schema 6.2 Synthese der QCI- und QCD-Halogenide

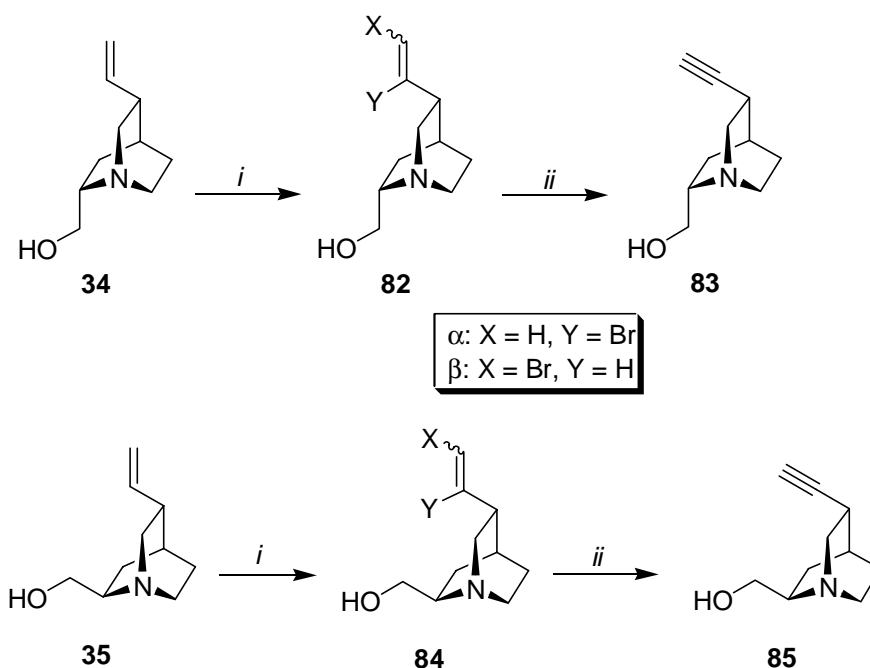
¹⁰¹ T. Plessner, *Dissertation* **1996**, Universität Hannover.

¹⁰² U. Eggert, unveröffentlichte Ergebnisse, Universität Hannover.

¹⁰³ C. von Riesen, H. M. R. Hoffmann, R. Wartchow, *Z. Krist. NCS*, **1998**, 213, 483.

¹⁰⁴ H. M. R. Hoffmann, O. Schrake, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1051.

Die Reaktion läßt sich auf die Didehydroverbindungen übertragen. Die Alkine selbst können in einer Zweistufensynthese aus QCI **34** bzw. QCD **35** synthetisiert werden. Nach Bromierung der Doppelbindung wird stufenweise mit Triethylamin und KOH unter Phasentransferkatalyse mit Aliquat dehalogeniert (Schema 6.3).¹⁰⁵



Bedingungen: *i*, a) Br₂, CCl₄, 0°C, 2h; b) Et₃N, CHCl₃, RT, 2h; *ii*, KOH, Aliquat 336, THF, RF, 6h.

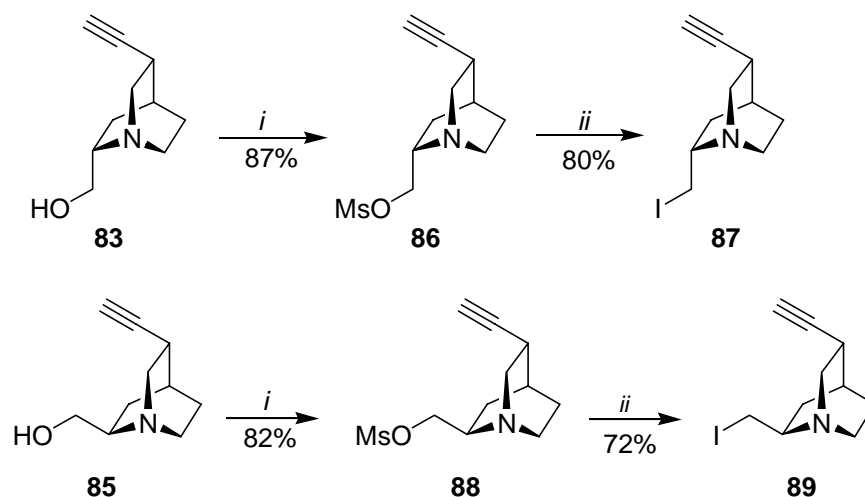
Schema 6.3 Synthese von Didehydro-QCI und Didehydro-QCD

Die Umsetzung von Didehydro-QCI **83** und -QCD **84** lieferte in der Zweistufensequenz (s. Schema 6.4) die entsprechenden Iodide **87** und **89** in guten Ausbeuten. Dioxan als Lösungsmittel führt zu einer schwachen Solvatisierung des Li-Kations, einer damit verbundenen Verstärkung der Lewis-Säure-Eigenschaft¹⁰⁶ und einer Trennung vom Gegenanion.¹⁰⁷

¹⁰⁵ O. Schrake, W. M. Braje, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3715.

¹⁰⁶ D. Seebach, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 1624; E. W. Collington, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 3044.

¹⁰⁷ T. E. Hogen-Esch, J. Smid, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 307.

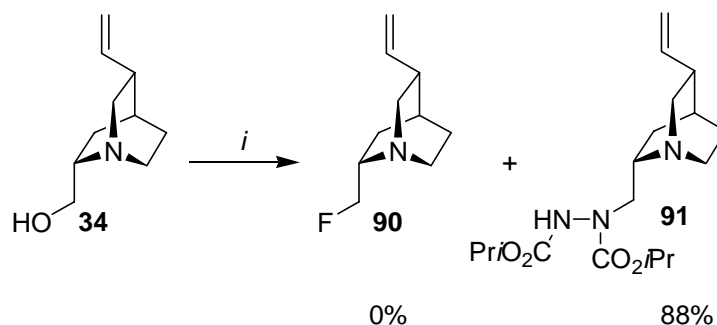


Bedingungen: *i*, MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂, 0°C-RT, 1h; *ii*, LiI, Dioxan, RF, 4h.

Schema 6.4 Synthese der Iodide von QCI- und QCD-Alkin

Fluorid ist eine wichtige pharmakophore Gruppe.¹⁰⁸ Verbindungen mit Fluoriden sind in der medizinischen Chemie von großer Bedeutung. Es gibt eine Vielzahl an Reagentien und Durchführungen zur Alkylhalogendarstellung. Versuche, die Fluoride von QCI **34** und QCD **35** aus den entsprechenden Mesylaten analog der Iodiddarstellung mit LiF in Dioxan¹⁰⁹ oder mittels Phasentransferkatalyse¹¹⁰ darzustellen, schlugen bislang fehl.

Eine modifizierte *Mitsunobu*-Reaktion mit LiF¹¹¹ führte ausschließlich zur Bildung des substituierten Hydrazinderivats **91** (Schema 6.5). Das während der Reaktion gebildete Hydrazinanion scheint eine höhere Nukleophilie zu besitzen als das Fluorid. Daß das Hydrazinanion als Nukeophil reagieren kann, beobachteten schon *Smith et al.* bei der Synthese von Azetidinen.¹¹²



Bedingungen: *i*, PPh₃, DIAD, LiF, THF, 0°C-RF.

Schema 6.5 Versuch zur Fluoriddarstellung via Mitsunobu-Reaktion

¹⁰⁸ R. Filler, Y. Kobaiyashi, *Biomedical aspects of Fluorine Chemistry*, Kodanasha Ltd, Elsevier, Biomedical Press, Tokio, New York, **1982**; J. T. Welch, S. Exwarakrishnan, *Fluorine in Biorganic Chemistry*, J. Wiley & Sons, New York, **1991**.

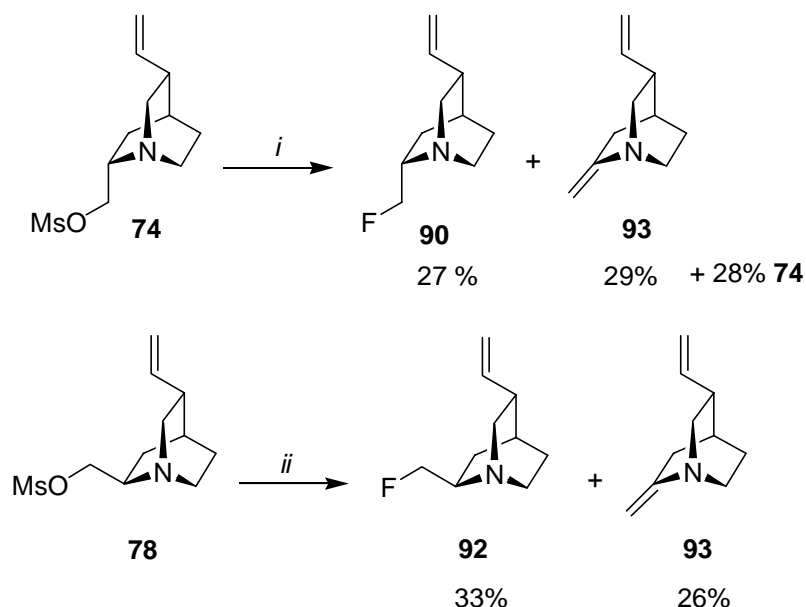
¹⁰⁹ M. H. Franz, *Dipolmarbeit* **1998**, Universität Hannover.

¹¹⁰ D. Kremzow, *Diplomarbeit* **2001**, Universität Hannover.

¹¹¹ S. Manna, J. R. Falck, *Synthetic Comm.* **1985**, *15*, 663.

¹¹² P. G. Sammes, S. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 2415.

Das QCI- bzw. QCD-Fluorid konnte durch die Reaktion von TBAF in THF aus den entsprechenden Mesylaten synthetisiert werden. Von erheblichem Nachteil dieser Reaktion sind die Bildung des Enamins **93** als Nebenprodukt und die geringen Ausbeuten trotz des vollständigen Umsatzes bei der QCD-Fluoriddarstellung. Ein Grund für die relativ geringen Ausbeuten könnte die extrem leichte Flüchtigkeit dieser Verbindungen sein.



Bedingungen: *i*, TBAF, THF, 100°C, 3.5h; *ii*, TBAF, THF, 100°C, 5h.

Schema 6.6 Synthese des QCI- und QCD-Fluorids

D. Kremzow beobachtete ausschließlich die Enaminbildung von **93**, als das Mesylat mit einer 1 molaren TBAF-Lösung unverdünnt umgesetzt wurde.¹⁰⁹

Einige Alkylhalogenide und -Tosylate reagieren in einer E2-Eliminierung mit schwachen Basen wie z.B. Cl⁻ in polar aprotischen Medium schneller als mit den normalen starken Basen wie RO⁻ in ROH.¹¹³ Nach *Winstein* und *Parker* ist das Spektrum der E2-Übergangszustände breiter als vielfach angenommen. Das *Winstein-Parker*-Modell reicht von der normalen E2-Eliminierung mit einem E1_cB-Übergangszustand, der als E2H bezeichnet wird, bis zum Extremfall, bei dem die Base nicht das Proton angreift, sondern die Abgangsgruppe hinausdrängt.¹¹⁴ Der letztere Mechanismus wird als E2C bezeichnet. Im Zentrum befindet sich der E2-Übergangszustand, in dem die Base das Proton abstrahiert und gleichzeitig die Fluchtgruppe verdrängt. In Abb. 6.2 sind die Übergangszustände von E2C bis zum E2-Mechanismus aufgezeigt. Während bei der E2H-Reaktion starke Basen Verwendung finden, sind für die E2C-Eliminierung starke Nukleophile, die schwache Basen sind, charakteristisch.

¹¹³ Winstein, Darwish, Holness, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2915; McLennan, *J. Chem. Soc. B.* **1966**, 705, 709.

¹¹⁴ D. J. Parker, M. Ruane, G. Biale, S. Winstein, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2113; P. Beltrame, G. Biale, D. J. Parker, M. Ruane, S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2240.

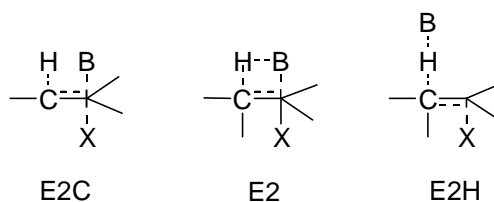


Abb. 6.2 Winstein-Parker-Modell

Die Enaminbildung bei der Fluoridarrstellung kann demzufolge nach einem E2C-Mechanismus verlaufen. Das Fluorid als Base drängt das Mesylat hinaus und abstrahiert den β -Wasserstoff. Der Mechanismus der Reaktion ist konzentrationsabhängig. In konzentrierten Lösungen findet ausschließlich Eliminierung statt. In weniger konzentrierten Lösungen wird die nukleophile Substitution des Fluorids im Gegensatz zur Eliminierung begünstigt. Die Abhängigkeit der Fluoridbildung von der Konzentration und der Temperatur wird zur Zeit von *M. H. Franz* untersucht.¹¹⁵

6.2 Untersuchung der Mitsunobu-Reaktion zur C9-Funktionalisierung

Die *Mitsunobu*-Reaktion⁷⁴ ist eine effiziente und relativ einfache Methode zum Substituieren einer Alkoholfunktion durch diverse Nucleophile. Bei sekundären Alkoholen verläuft die Reaktion unter Inversion der Konfiguration.

Die für die Reaktion notwendige Protonierung des Hydrazinanions beschränkt die *Mitsunobu* auf Nucleophile mit einem $\text{pK}_a \leq 13$. Bei einem geeigneten pK_a -Wert des Säureanions wird der Alkohol vor der Substitution deprotoniert.¹¹⁶ Die Optimierung der *Mitsunobu*-Reaktion beschränkt sich hauptsächlich auf die Variation der Reihenfolge der Zugabe und der Äquivalente von PPh_3 und DEAD bzw. DIAD.

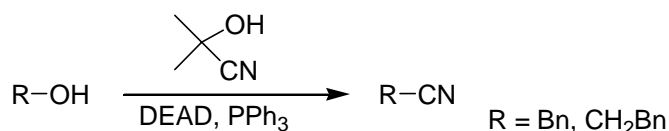
Es gibt zwei Varianten bei der Reihenfolge der Zugabe: Bei Variante A wird das quartäre Phosphoniumsalz aus PPh_3 und DEAD gebildet und danach erfolgt die Zugabe des Alkohols und des Nucleophils. Bei Variante B werden PPh_3 , der Alkohol und das Nucleophil in dem Lösungsmittel vorgelegt und das DEAD langsam dazu getropft.

Nach *Mitsunobu* sollte es keinen Unterschied zwischen den beiden Reaktionsführungen geben. Andere Arbeitsgruppen beobachteten dagegen eine Abhängigkeit von Substraten. *Wilk* berichtete über die Synthese von Nitrilen mit Acetocyanhydrinen.¹¹⁷

¹¹⁵ M. H. Franz, *Dissertation in Vorbereitung* 2001, Universität Hannover.

¹¹⁶ D. L. Hughes, R. A. Reamer, J. J. Bergan, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6487.

¹¹⁷ B. K. Wilk, *Synthetic Commun.* **1993**, *23*, 2481.



Schema 6.7 Synthese von Nitrilen nach Wilk

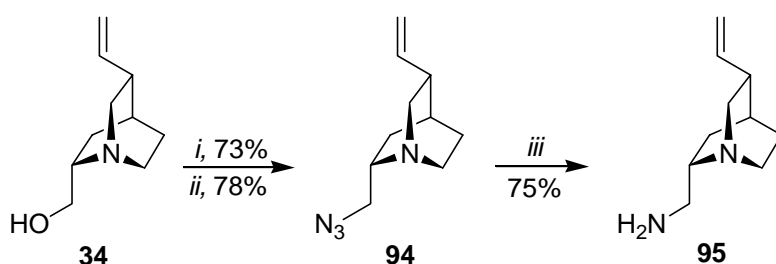
Für diese Reaktion wurde eine modifizierte Variante A angewendet. Allylische Alkohole ließen sich unter diesen Bedingungen nicht umsetzen. Statt dessen führte Variante B mit mittleren bis guten Ausbeuten zu den allylischen Nitrilen.¹¹⁸

Es sollte untersucht werden, ob die *Mitsunobu*-Reaktion eine geeignete und vor allem effiziente Methode zur C9-Funktionalisierung darstellt.

6.2.1 Stickstoffnukleophile

Verbindungen mit 1,2-Diaminogruppen sind auf den unterschiedlichsten Gebieten, wie bereits ausführlich in Kapitel 3 besprochen, von großer Bedeutung. Die einfachste Methode der Darstellung stellt die Aminolyse eines entsprechenden Halogenids dar. Diese Methode führt bei komplexeren Systemen häufig zu Eliminierungen.¹¹⁹ Für azide Stickstoffnukleophile wie HN₃ kann die *Mitsunobu*-Reaktion verwendet werden (s. Kapitel 3).

Diese Methode wurde auf Quincorin® **34** und Quincoridin® **35** übertragen.^{120, 77} Die Azide wurden in guten Ausbeuten von bis zu 73% dargestellt.¹⁰⁰ Nachteilig ist dabei das mehrstündige Erhitzen¹²¹ und das Herstellen der Stickstoffwasserstoffsäure-Lösung. Durch Verwenden des kommerziell erhältlichen Diphenylphosphorylazids¹²² konnte die Darstellung des Azids **94** unter milderer Bedingungen bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Durch *Staudinger* Reduktion wurde das unsubstituierte Diamin **95** gebildet.



Bedingungen: *i*, DEAD, PPh₃, HN₃, THF, RF; *ii*, DEAD/DIAD, PPh₃, (C₆H₅O)P(O)N₃, THF, RT, 8h; *iii*, PPh₃, THF, RF, 4h.

Schema 6.8 Quincorindiamin **95**

¹¹⁸ M. C. Aesa, G. Baán L. Novák, C. Szántay, *Synthetic Commun.* **1995**, 25, 1545.

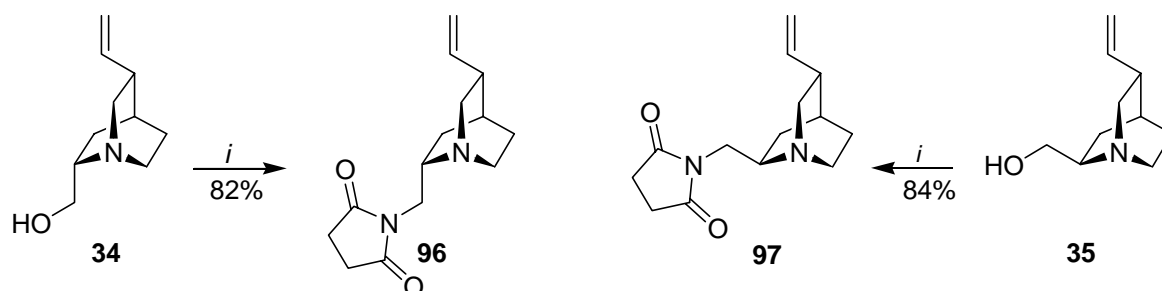
¹¹⁹ G. T. Morgan, W. J. Hickinbottom, *J. Soc. Chem. Ind. London* **1924**, 43, 307.

¹²⁰ O. Schrage, *Dissertation*, Universität Hannover, **1999**.

¹²¹ Normalerweise sind Temperaturen von 70-100°C nur bei sterisch stark gehinderten sekundären Alkoholen (s. Kohlenhydratchemie) notwendig. A. B. Smith III, K. J. Hale, R. A. Rivero, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5813.

¹²² B. Lal, N. Pramanik, M. S. Manhas, A. K. Bose, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1977.

Andere azidere Stickstoffnucleophile wie das Succinimid reagierten innerhalb von einer Stunde bei Raumtemperatur mit den β -Aminoalkoholen (Schema 6.9).

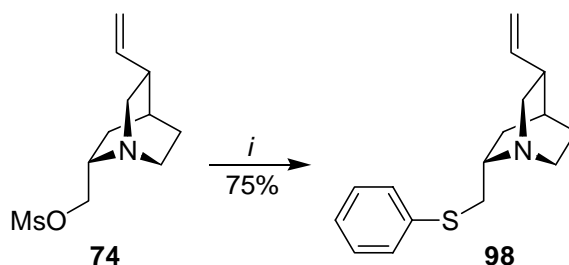


Bedingungen: *i*, PPh_3 , DEAD, Succinimid, THF, RT, 1h.

Schema 6.9 Darstellung des QCI- und-QCD-Succinimids

6.2.2 Schwefelnucleophile

Die einzigen bekannten Schwefelverbindungen von QCI und QCD sind die in einer zweistufigen Synthese dargestellten Thiokresole.¹⁰⁰ Das Thiophenolderivat **98** lässt sich ebenfalls durch S_N2 -Reaktion aus dem Mesylat **74** mit 75% Ausbeute darstellen (Schema 6.10).

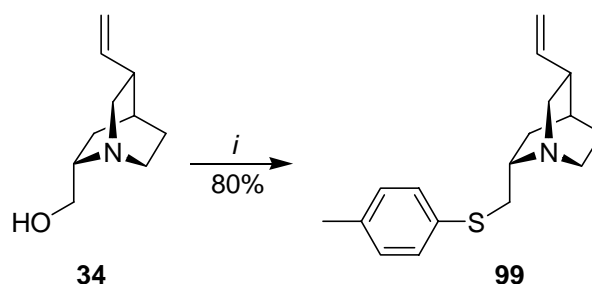


Bedingungen: *i*, C_6H_5SNa , DMSO, 15-K-5, 80°C, 4h.

Schema 6.10 Thiosulfid des QCI

Die *Mitsunobu*-Reaktion mit Schwefelnucleophilen ist in vielen Beispielen beschrieben worden.¹²³ Entscheidend bei der Reaktion ist die Reihenfolge der Zugabe der Reagentien. Das Addukt von Triphenylphosphin und DIAD muß zuvor dargestellt werden, da sonst die Schwefelverbindung entschweifelt wird.

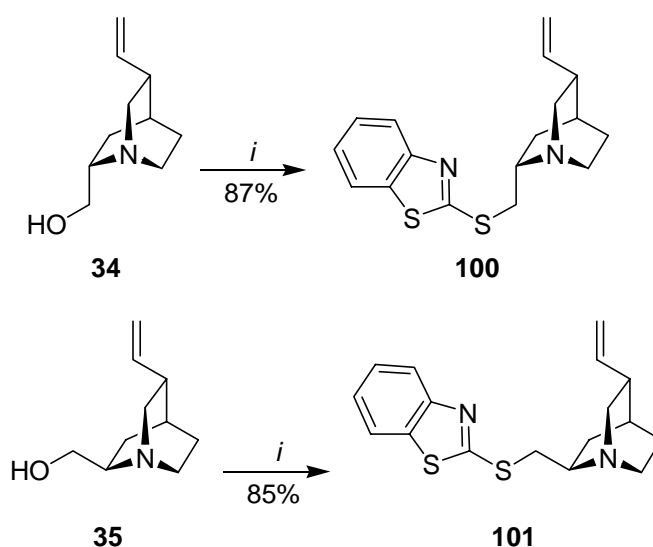
¹²³ R. P. Volante, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 33, 3119.



Bedingungen: *i*, PPh₃-Polymer, DIAD, Thiokresol, RT.

Schema 6.11 Thiokresolat von QCI

Mit Thiokresol als Nukleophil konnte das Thiokresolat mit 80% dargestellt werden. Mittels der *Mitsunobu*-Reaktion wurde die Darstellung des Thiokresols **99** um eine Stufe verkürzt und die Ausbeuten um 3-10% erhöht. Die Mercaptothiazole, die als Vorläufer für *Julia*-Olefinierungen (s. Abschnitt 6.3) interessant sind, ließen sich in guten Ausbeuten von 87% und 85% aus QCI **34** und QCD **35** (Schema 6.12) darstellen.



Bedingungen: *i*, PPh₃ bzw. PPh₃-Polymer, Mercaptothiazol, DIAD, THF, RT-RF, 8h.

Schema 6.12 Synthese von QCI- und QCD-Mercaptothiazolen

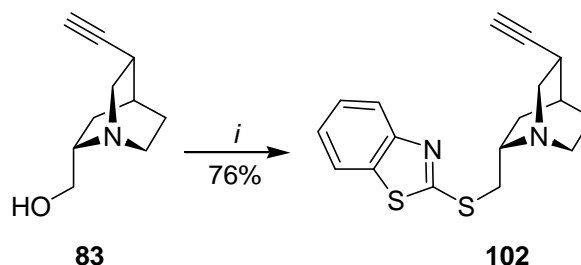
Bei den synthetisierten Verbindungen **98**, **99**, **100** und **101** handelt es sich formal um chirale β -Amino-Schwefel-Liganden. Diese Substanzklasse wird häufig in der asymmetrischen Katalyse eingesetzt und ist daher von großem Interesse.¹²⁴

Das erfreuliche an diesen Reaktionen war, daß anstelle des Triphenylphosphin Polymer gebundenes PPh₃ in die *Mitsunobu*-Reaktion eingesetzt werden konnte, was die Aufarbeitung der Reaktion und die Abtrennung des Triphenylphosphinoxids erheblich erleichterte.

¹²⁴ B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 335; Y. Nakagawa, M. Kanai, Y. Nagaoka, K. Tomioka, *Tetrahedron* **1998**, 54, 10295.

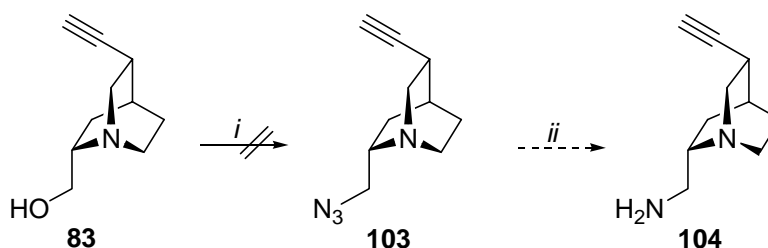
6.2.3 Synthese von C9 substituierten Didehydroverbindungen

Die Darstellung des Didehydromercaptothiazols **102** erfolgte problemlos mit einer Ausbeute von 76%.



Schema 6.13 Didehydromercaptothiazol **102**

Die Synthese des Didehydroquincorinazids **103** unter *Mitsunobu*-Bedingungen mit HN_3 gelang nicht. Das Edukt wurde unverändert reisoliert.¹²⁵



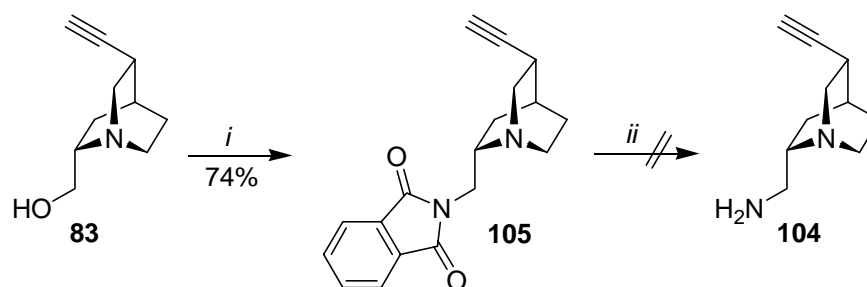
Bedingungen: *i*, HN_3 , DIAD, PPh_3 , THF, RF, 16h.

Schema 6.14 Problematik der Aziddarstellung

Deshalb wurde eine alternative Syntheseroute über das Phthalimid gewählt. Das Phthalimid reagierte bei RT binnen zwei Stunden zum Phthalimid **105**.¹²⁶ Aus dem Spaltungsversuch mit Hydrazinhydrat bei 80°C konnte nach 3 Tagen kein Produkt isoliert werden.

¹²⁵ Dieselbe Problematik gab es auch bei den *Cinchona* Alkaloiden, siehe Kapitel 3.

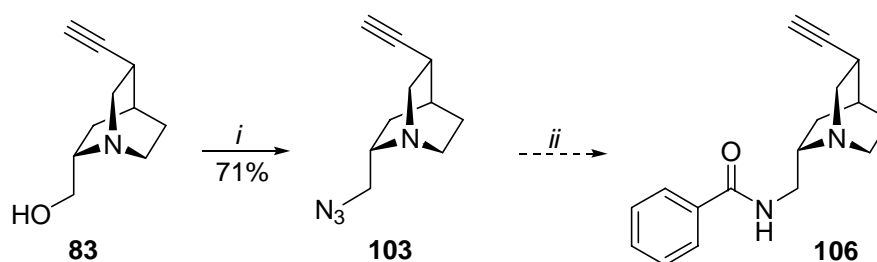
¹²⁶ Die Versuche zur Synthese der Didehydrodiamine wurden von S. Mayo durchgeführt.



Bedingungen: *i*, Phthalimid, PPh₃, DIAD, THF, RT, 3h; *ii*, N₂H₄·H₂O, EtOH, 80°C, 3d.

Schema 6.15 Syntheseversuch zum Didehydroquincorinamin

Das Diphenylphosphorylazid erwies sich wieder als Reagenz der Wahl. Das Azid **103** konnte mit einer Ausbeute von 71% dargestellt werden (Schema 6.16). Das Amin aus der Reduktion mit Triphenylphosphin sollte direkt in das Amid **106** überführt werden. Aber während des Erhitzen mit Benzoylchlorid zersetzte sich das intermediär gebildete Amin.



Bedingungen: *i*, Diphenylphosphorylazid, PPh₃, DIAD, THF, RT; *ii*, PPh₃, THF, RF, 4 h, b) NEt₃, BzCl, RF.

Schema 6.16 Synthese des Didehydroquincorinazids **103**

6.2.4 PNA-Darstellung

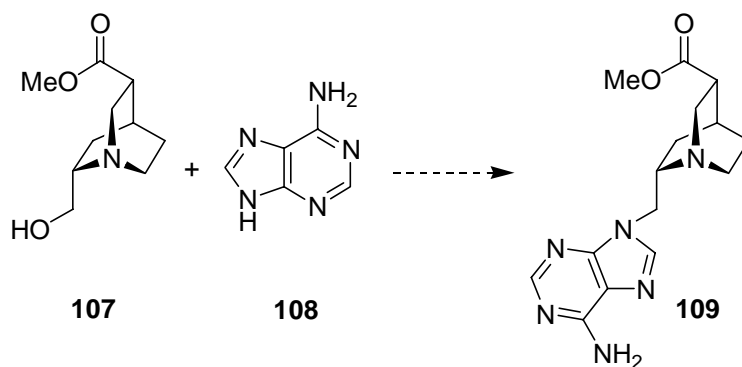
Die *Mitsunobu*-Reaktion wurde in den letzten Jahren für die Darstellung von PNAs (Peptide-based nucleic acid analogues) verwendet.¹²⁷ Diese Nucleinsäurederivate sind sehr interessant für die Regulation der Genexpression durch Bindung an die DNA oder mRNA.¹²⁸

Mit dem β -Aminosäureester¹²⁹ **107** könnten neuartige Peptid-Nucleinsäuren **109** synthetisiert werden.

¹²⁷ M. Kuwahara, M. Arimitsu, M. Sisido, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10067; G. Lowe, T. Vilaivan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 539; M. Kuwahara, M. Arimitsu, M. Sisido, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 256.

¹²⁸ E. Uhlmann, A. Peyman, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 543.

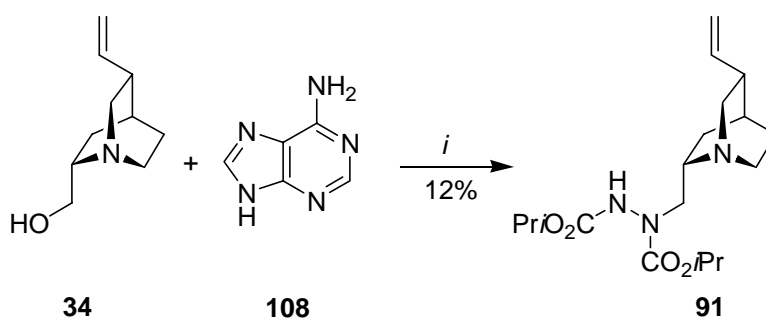
¹²⁹ O. Schrage, V. S. Rahn, J. Frackenpohl, W. M. Braje, H. M. R. Hoffmann, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1607.



Schema 6.17 Peptid-Nukleinsäuren des C10-Methylesters von QCI

Die *Mitsunobu*-Reaktion mit Adenin **108** sollte zuerst an Modellsubstanzen ausprobiert werden. Als Testsystem wurden die β -Aminoalkohole QCI **34** und QCD **35** verwendet.

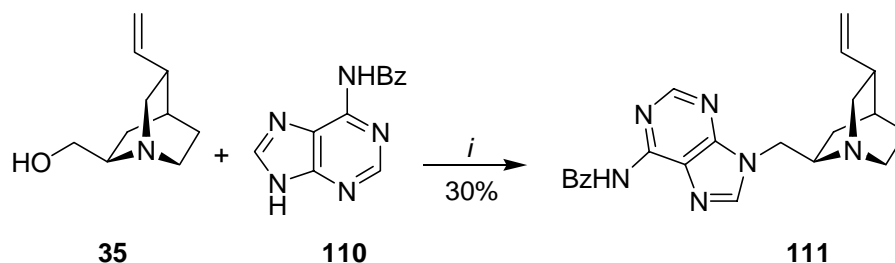
Die Reaktion von QCI **34** mit ungeschütztem Adenin **108** verlief relativ langsam und aus einer Produktmischung konnte **91** in nur 12% Ausbeute isoliert werden.



Bedingungen: *i*, Adenin, PPh_3 , DIAD, TH, RT, 12h.

Schema 6.18 *Mitsunobu*-Reaktion mit Adenin

Mit dem Benzoyl-geschütztem Adenin **110** reagierte QCD **35** unter *Mitsunobu* Bedingungen zum Produkt **111** mit einer Ausbeute von lediglich 30% (Schema 6. 19).



Bedingungen: *i*, *N*⁶-benzoyladenine, PPh_3 , DIAD, THF abs, 0°C-RT, 3h.

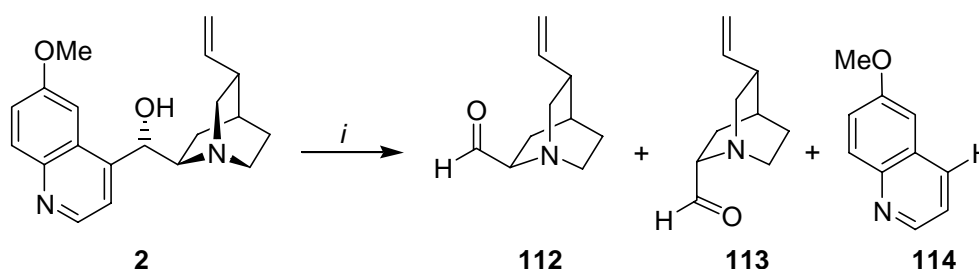
Schema 6.19 *Mitsunobu*-Reaktion mit Benzoyl-geschütztem Adenin

Ein Literaturvergleich zeigt, daß die Ausbeute in Rahmen der literaturbekannten Synthesen liegt. Durch die erfolgreiche Reaktion sollte es nun möglich sein, die β -Peptid-Nukleinsäuren aus dem C10-Ester **107** darzustellen.¹³⁰ Alternativ könnte Verbindung **111** mit KMnO₄ zum C10-Ester oxidiert werden.

6.3 Versuche zur Homologisierung an C9

6.3.1 Synthese der C9-Aldehyde des QCI und QCD

Die C9 Aldehyde **112** und **113** sind erstmals von *Epling* bei der Spaltung des Chinidins **2** erwähnt worden.¹³¹ Durch den C4'-C9-Bindungsbruch entstehen die epimeren Aldehyde zusammen mit dem 6'-Methoxychinolin **114**. Wegen der geringen Diastereoselektivität stellt diese Synthese keine geeignete Methode zur Darstellung definiert konfigurierter, substituierter Chinuclinderivate dar.



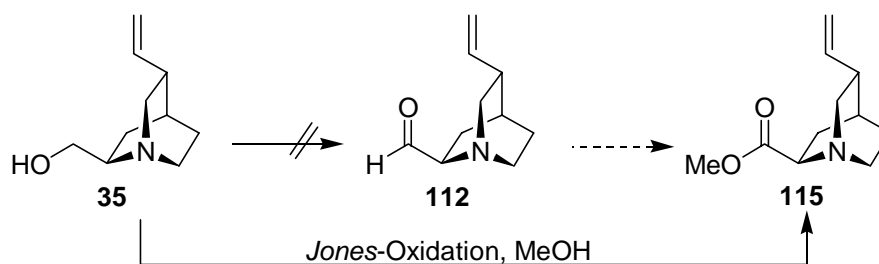
Bedingungen: *i*, hv, MeOH.

Schema 6.20 Photolyse von Chinidin **2** nach *Epling*

Mit den pseudoenantiomeren β -Aminoalkoholen QCI **34** und QCD **35** besteht die Möglichkeit, die Aldehyde direkt ohne Epimerisierung zu gewinnen. *O. Schrake* und *V. Rahn* setzten diverse Oxidationsmittel ohne Erfolg ein. Lediglich unter *Jones*-Bedingungen und anschließender Veresterung mit Methanol konnten sie die Aminoalkohole zu den entsprechenden Methylestern umsetzen.¹²⁹

¹³⁰ Diese Arbeiten werden im Arbeitskreis Hoffmann fortgeführt.

¹³¹ G. A. Epling, U. C. Yoon, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 29, 2471.

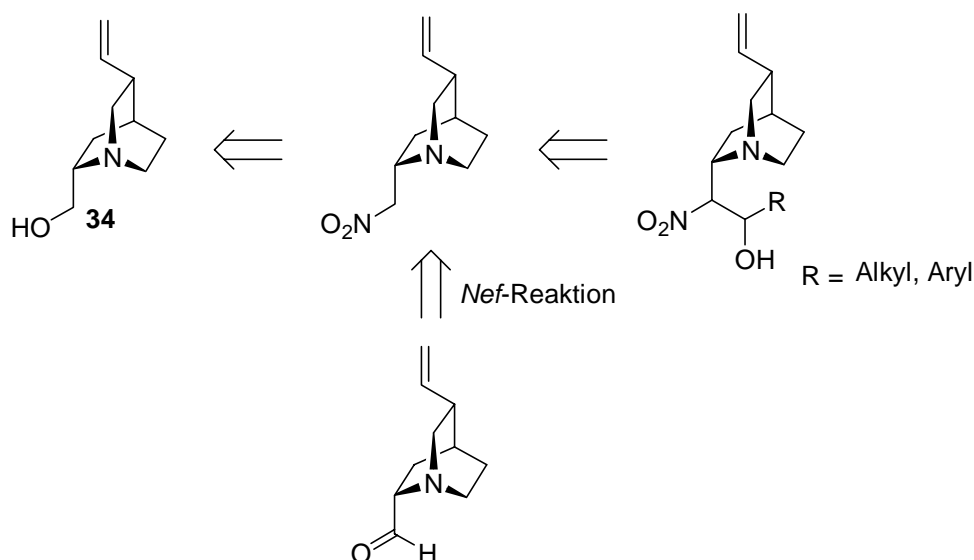


Schema 6.21 Oxidation am Beispiel von QCD 35

Um die C9-Aldehyde zu synthetisieren, mußten alternative Wege gefunden werden. Im Rahmen dieser Arbeit sollte an C9 der β -Aminoalkohole die Möglichkeiten zur C-C-Bindungsknüpfung untersucht werden. Die Überlegung bestand darin, die Reaktivität an C9 umzukehren. Generiert man ein Anion so dürfte das Elektrophil bevorzugt dieses Zentrum und nicht den nukleophilen Chinuclidinstickstoff angreifen.

6.3.2 Retrosynthetische Überlegungen zur Nitrogruppe an C9

Die Aldehyde sollten auf zwei alternativen Wegen zugänglich sein: über eine *Nef*-Reaktion¹³² von Nitroalkanen als direkte Methode oder über Spaltung einer zuvor durch *Julia*-Olefinierung generierten Doppelbindung als mehrstufige Synthese. Nitroalkane können ferner in C-C-Knüpfungsreaktionen zur Homologisierung eingesetzt werden (z.B. Nitroaldol-Reaktion). In den letzten Jahren sind aliphatische Nitroverbindungen als wertvolle Substrate für eine Vielzahl von Reaktionen eingesetzt worden. Nitroalkane werden in der Nitroaldol-Reaktion sowie der *Nef*-Reaktion zur Darstellung von Carbonylen eingesetzt (Schema 6.22).

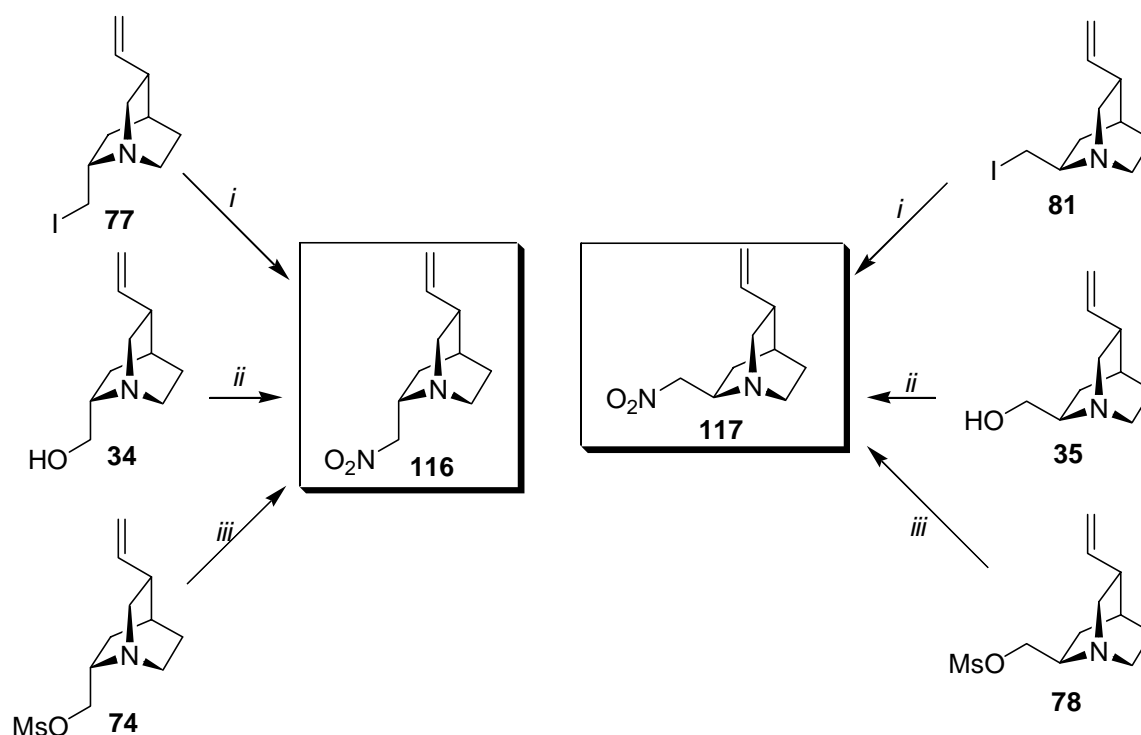


Schema 6.22 Retrosynthetische Überlegungen

¹³² H. W. Pinnick, *Organic Reactions* **1990**, 38, 655.

6.3.3 Syntheseveruche zur Nitrodarstellung an C9

Es gibt zahlreiche Methoden zur Nitrodarstellung. Nach Kornblum¹³³ sind Nitroverbindungen durch S_N-Reaktionen von Alkylnitriten mit Halogenalkanen in aprotisch polaren Lösungsmitteln zugänglich. Alkohole können mit einem NaNO₂/AcOH/HCl-Gemisch direkt in die Nitroverbindung überführt werden.¹³⁴ Primäre Nitroalkane sind aus Halogenalkanen mit Alkalinitriten in Gegenwart von Aliquat 336,¹³⁵ Ionenaustauschern (IRA-900/NO₂⁻)¹³⁶ und Kronenethern¹³⁷ dargestellt worden. Simchen *et al.* untersuchte die Synthese von Nitroverbindungen unter Phasentransferkatalyse mit Tetraalkylammoniumnitriten.¹³⁸



Bedingungen: *i, ii, iii*, s. Tab. 6.1

Schema 6.23 Wege zur Darstellung des Nitroquinorins und -quincoridins

In Tabelle 6.1 sind die zahlreichen Versuche zur Nitrodarstellung aufgeführt. Die Reaktionen von Natriumnitrit mit Harnstoff in verschiedenen Lösungsmitteln führten zu keinem Produkt. Der Versuch, das Triflat als Abgangsgruppe zu generieren, führte zur Zersetzung des Edukts. Unter Phasentransferkatalyse mit Bu₄NNO₂ erhielt man je nach Reaktionsbedingungen das Enamin **93** (s. Kapitel 7), das Chlorid **75** oder den Alkohol.

¹³³ N. Kornblum, *Org. React.* **1962**, *12*, 101.

¹³⁴ A. Baruah, B. Kalita, N. C. Barua, *Synlett* **2000**, 1064.

¹³⁵ A. Jonezyk, M. Ludwikow, M. Makocza, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 58.

¹³⁶ G. Gelbard, S. Colonna, *Synthesis* **1977**, 113.

¹³⁷ J. W. Zubrick, B. I. Dunbar, H. D. Durst, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1.

¹³⁸ R. Munz, G. Simchen, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 628.

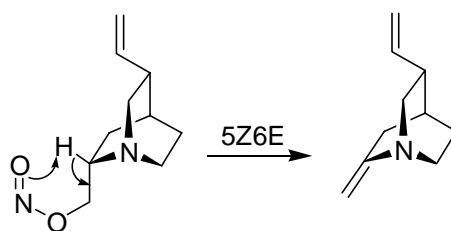
Eintrag	Edukt	Nukleophil	eq	LM	T [°C]	Zeit	Ergebnis
1	77	NaNO ₂ , Harnstoff	1.6	DMF	RT	2d	0
2	77	AgNO ₃ , NaNO ₂	1.6	DMF	RT	1d	77 (72 %)
3	77	NaNO ₂ , Harnstoff	1.6	THF	RT	2d	77 (45 %)
4	77	NaNO ₂ , Harnstoff	1.6	DMF	0 °C-RT	1d	77 (56 %)
5	34	Triflatanhydrid, NaNO ₂ , 2.6Ditert.-Buthyl- methyl-pyridin	1.2, 3, 1.4	DCM	0-RT	1h	0 ^b
6	78	NaNO ₂ , 18-K-6	5	DMF	RT	2d	93:78 ^c
7	78	AgNO ₂	1.1	THF	RT	14h	0
8	78	NaNO ₂ , 15-K-5	3.5, 0.2	DMF	80	16h	78 (77%)
9	74	Bu ₄ NNO ₂	1.1	Acetonitril	80	16h	93 ^a
10	74	Bu ₄ NNO ₂	1.1	<i>tert</i> BuOH	80	12h	0
11	35	NaNO ₂ , HCl, CH ₃ COOH	3, kat, 2.8	DCM	0-RT	1d	0 ^b
12	81	Bu ₄ NNO ₂	1.1	Acetonitril	RT	1d	0
13	75	Bu ₄ NNO ₂	5	DCM	RT	4h	75/78 3:1 ^a
14	74	Bu ₄ NNO ₂	1	DMSO	RT-RF	1d	93 ^a
15	78	Bu ₄ NNO ₂ /feucht	1	DMSO	RT-RF	2d	35 ^a

^a GC-Analyse; ^b Zersetzung; ^c GC Analyse, Verhältnis 2:3

Tabelle 6.1 Darstellung der C9-Nitroverbindungen von QCI und QCD

Die Nitroverbindung ließ sich unter den gewählten Bedingungen nicht darstellen. Das ambidente Nitrition reagiert teilweise auch unter S_N2-Bedingungen unter Bildung von Salpetrigsäureestern ab. Die Bildung des Enamins **93** mit Tetrabutylammoniumnitrit könnte durch eine *syn* Eliminierung des Salpetrigsäureesters über einen cyclischen Übergangszustand erklärt werden (Schema 6.24). Wird feuchtes Tetrabutylammoniumnitrit verwendet, so wird der teilweise entstandene Nitritester zum Alkohol hydrolysiert (Eintrag 15). Wird in Dichlormethan gearbeitet, so erhält man das Chlorid **75** als Produkt. In DCM besitzt das Nitrit aufgrund von Wasserstoffbrückenassoziationen mit dem Solvens eine schlechte Nukleophilie.¹³⁹ Aus dem Dichlormethan wird stattdessen ein Chlorid substituiert (Eintrag 13).

¹³⁹ R. D. Green, *Hydrogen Bonding by C-H-Groups*, 1. Aufl., 45ff, Macmillan, London, und Basingstoke, **1974**; darin zitierte Literatur.

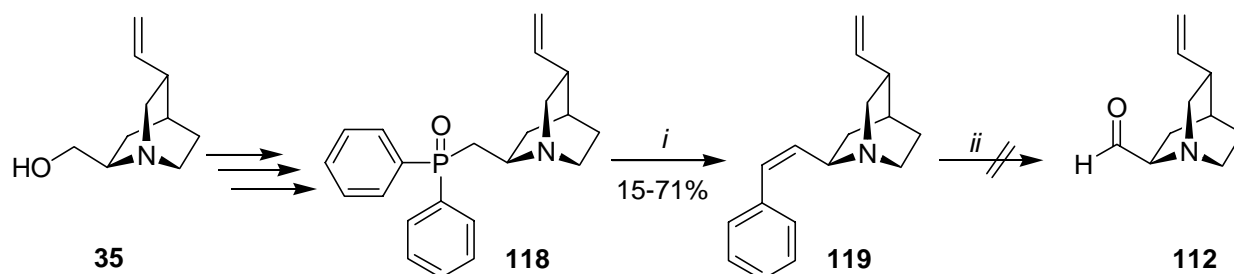


Schema 6.24 Retro-En-Reaktion

6.3.4 C-C-Bindungsknüpfung über stabilisierte Carbanionen

Eine Literatur-Standardmethode zur Darstellung labiler Aldehyde ist die oxidative Spaltung von Doppelbindungen durch Ozonolyse oder Dihydroxylierung. Dieser scheinbare Umweg führt besonders zu Erfolgen, wenn die direkte Oxidation primärer Alkohole aufgrund benachbarter Funktionalitäten nicht möglich ist.

Die C9-C12-Doppelbindung kann über eine *Wittig*-Reaktion, eine *Wittig-Horner* oder über eine *Julia*-Olefinierung eingeführt werden. Die für die *Wittig*-Reaktion benötigten Phosphoniumsalze ließen sich nicht aus den C9-Halogeniden darstellen.^{120, 140} Die *Wittig-Horner*-Reaktion des Alkyldiphenylphosphinoxids **118** (Schema 6.25) erwies sich als schlecht reproduzierbar.^{110, 120, 141}



Bedingungen: *i*, *n*BuLi, C₆H₅CHO, HMPA, THF, -78°C-RT.

Schema 6.25 Versuch der Aldehyddarstellung durch *Wittig-Horner*-Reaktion und Olefinspaltung

Da die *Wittig-Horner*-Reaktion schlecht reproduzierbar ist, sollte die *Julia*-Olefinierung auf dieses System angewendet werden.

6.3.5 Julia-Olefinierung

¹⁴⁰ M. H. Franz, *Dissertation in Vorbereitung*, Universität Hannover.

¹⁴¹ U. Eggert, mündliche Mitteilung.

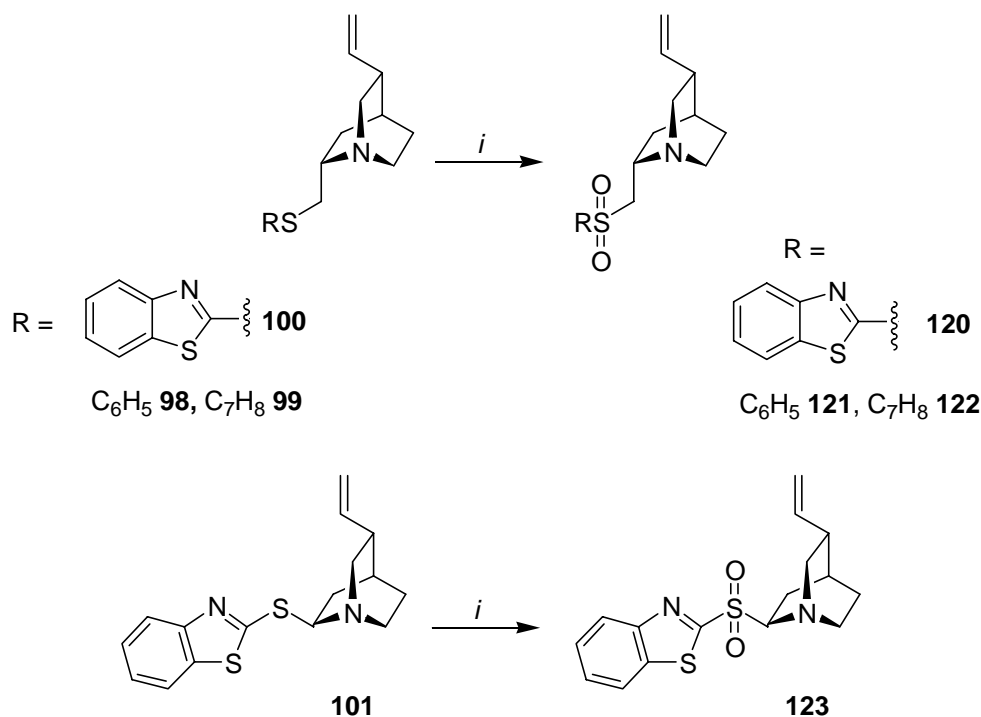
Die Sulfonylgruppe gehört zu den stärksten α -Anionen stabilisierenden Gruppen.¹⁴² Seit der Einführung der *Julia*-Methode 1973¹⁴³ wurden zahlreiche Untersuchungen durchgeführt. Die *Julia-Lythgoe*-Olefinierung gehört zu den wichtigsten verbindenden Alkendarstellungsmethoden. Die Vielseitigkeit dieser Methode wurde in vielen Anwendungen in der Naturstoffsynthese gezeigt.¹⁴⁴

Nachteilig ist die zwei- bis vierstufige Synthese des Olefins und der Einsatz des toxischen Natriumamalgams oder anderer Quecksilbersalze zur Reduktion der Phenylsulfone.¹⁴⁵ *Julia et al.* berichteten vor wenigen Jahren von einer *one-pot* Synthese mit Benzothiazolsulfonen.¹⁴⁶

Da sowohl die Phenylsulfide und als auch die Benzothiazole durch die *Mitsunobu*-Reaktion leicht zugänglich sind, sollten nach Oxidation zu den entsprechenden Sulfonylen beide Olefinierungsmethoden Anwendung finden.

6.3.6 Synthese von Sulfonylen

Die gängigste Methode, Sulfone darzustellen, ist die Oxidation von Sulfiden (Schema 6.26). Die verschiedenen Reaktionsbedingungen und Oxidationsmittel sind in Tabelle 6.2 aufgelistet.



Bedingungen, *i*, siehe Tabelle 6.2

Schema 6.26 Oxidation der Sulfide

¹⁴² N. S. Simpkins, *Sulphones in Organic Chemistry*, Tetrahedron Organic Chemistry Series Vol. 10, Pergamon Press, 100-109; P. J. Kocienski, B. Lythgoe, I. Waterhouse, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1980**, 1045; P. J. Kocienski, In *Comprehensive Organic Chemistry*, B. M. Trost, I. Fleming, Eds., Pergamon: Oxford, **1991**, Vol.6.

¹⁴³ M. Julia, J. M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833.

¹⁴⁴ P. J. Kocienski, B. Lythgoe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1980**, 1000; M. Edwards, S. V. Ley, S. G. Lister, B. D. Palmer, D. Williams, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3503; M. Z. Hoemann, K. A. Agrios, J. Aube, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 953.

¹⁴⁵ G. H. Lee, H. K. Lee, E. B. Choi, B. T. Kim, C. S. Pak, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5607.

¹⁴⁶ J. B. Bandin, G. Hareau, M. Julia, R. Lorne, O. Ruel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 856.

Oxidationen von Sulfiden zum Sulfoxid in Stickstoffverbindungen wie den Thiazinen mit *m*CPBA sind in der Literatur beschrieben worden.¹⁴⁷ Deshalb sollte die Oxidation der Benzothiazole trotz des Chinuclidinstickstoffs möglich sein. Das Sulfon konnte mit *m*CPBA nicht isoliert werden. Die Oxidation mit *m*CPBA führte lediglich zu Produktgemischen (Eintrag 1, 2). Die phasentransfer-katalysierte Oxidation mit KMnO₄ führte zu keinem Umsatz.¹⁴⁸ Das Edukt wurde reisoliert.

Eine milde Oxidationsmethode ist die Verwendung von H₂O₂ in Anwesenheit katalytischer Mengen Ammoniummolybdat. Die Reaktion der Sulfide **98**, **100**, **101** führte zu Produktgemischen. Sofort nach Zugabe des H₂O₂ fiel ein gelber Feststoff, das Sulfoxid, aus. Trotz mehrerer Äquivalente konnte das Sulfoxid nicht weiter zum Sulfon oxidiert werden.¹⁴⁹ Nach chromatographischer Aufarbeitung konnte weder das Edukt noch das Sulfoxid isoliert werden. Mit einem Aceton-Wasser-Gemisch konnte nur ein geringer Anteil wieder in Lösung gebracht werden (Eintrag 10).¹⁵⁰ Erst durch Zugabe von DMSO konnte das Sulfoxid in 44%iger Ausbeute zum Sulfon **122** oxidiert werden.

Trost und *Curran* berichteten von einem hoch chemoselektivem Oxidationsmittel, dem Oxone[®], das viele funktionellen Gruppen, wie die Vinyl-, Hydroxy- und Carbonylgruppe toleriert.¹⁵¹ Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung konnte kein Produkt isoliert werden. *Kende et al.* konnten zeigen, daß Thioether in Gegenwart funktioneller Gruppen¹⁵² chemoselektiv in die Sulfone überführt werden können.¹⁵³ Katalytische Mengen TPAP¹⁵⁴ in Gegenwart von NMO lieferte bei vielen aromatischen Sulfiden gute Resultate. Das QCI-Thiokresol **99** konnte zwar chemoselektiv zum Sulfon oxidiert werden, aber nicht mit vollständigem Umsatz. Zudem war die Reaktion trotz exakter Einhaltung der Bedingungen schlecht reproduzierbar (Eintrag 8, 9).¹⁵⁰

Eintrag	Edukt	Oxidationsmittel	LM	T [°C]	Ausbeute
1	100	<i>m</i> CPBA/NaHCO ₃	DCM	0-RT	0
2	101	<i>m</i> CPBA/NaHCO ₃	DCM	0-RT	0
3	101	(NH ₄) ₆ Mo ₇ O ₂₇ /H ₂ O ₂	EtOH	0-RT	0 ^a
4	100	(NH ₄) ₆ Mo ₇ O ₂₇ /H ₂ O ₂	EtOH/Aceton/H ₂ O	0-RT	0 ^a
5	100	KMnO ₄ /Me ₄ NCl	DCM/H ₂ O	RT-RF	0 ^b
6	100	Oxone/NaHCO ₃	Aceton/MeOH	0	0 ^a
7	98	(NH ₄) ₆ Mo ₇ O ₂₇ /H ₂ O ₂	EtOH/Aceton/H ₂ O	0-RT	0 ^a
8	99	TPAP/NMO	CH ₃ CN	0-RT	35

¹⁴⁷ J. L. G. Ruano, M. C. Martinez, J. H. Rodriguez, E. M. Olefirowicz, E. L. Eliel, *J. Org. Chem.* **1992**, 4215.

¹⁴⁸ G. W. Gokel, H. M. Gerdes, D. M. Dishong, *J. Org. Chem.* **1980**, 3634.

¹⁴⁹ A. Vakalopoulos und C. B. W. Stark beschrieben in ihrer Fragmentsynthese von Bryostatin I ähnliche Probleme. Ein EtOH/Aceton/H₂O-Gemisch erwies sich als optimal.

¹⁵⁰ U. Eggert machte dieselben Beobachtungen.

¹⁵¹ B. M. Trost, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1287; K. S. Webb, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3457.

¹⁵² Hydroxygruppen sind nicht kompatibel. Sie werden zu den korrespondierenden Carbonylverbindungen oxidiert.

¹⁵³ K. R. Guertin, A. S. Kende, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5369.

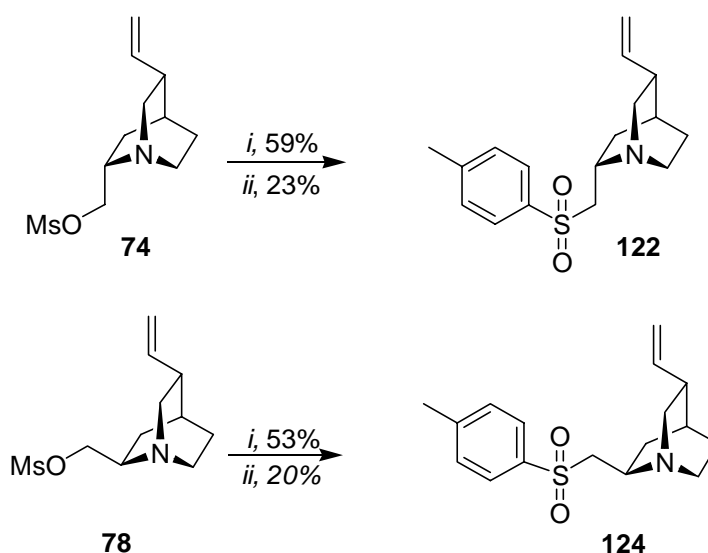
¹⁵⁴ W. P. Griffith, S. V. Ley, G. P. Whitcombe, A. D. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625.

9	98	TPAP/NMO	CH ₃ CN	0-RT	6
10	99	(NH ₄) ₆ Mo ₇ O ₂₇ /H ₂ O ₂	EtOH/DMSO	0-RT	44

^a Sulfoxid nicht chromatographierbar; ^b Edukt reisoliert

Tabelle 6.2 Oxidation von Sulfiden

Nach den mäßigen Erfolgen der Sulfidoxidation wurden die Sulfone über eine S_N2-Reaktion mit Natriumtoluolsulfinat und 15-K-5 in DMF aus den Mesylaten hergestellt. Mit DMSO als Lösungsmittel konnte die Ausbeute von 20-23% auf 53-59% erhöht werden.¹⁵⁵ DMSO besitzt eine hohe Potenz zur Kationensolvatisierung, wodurch die Dissoziation des Ionenpaares verbessert und damit die Nukleophilie des Anions gesteigert wird. Bei Temperaturen oberhalb 80°C tritt teilweise Eliminierung des Sulfons zum Enamin **93** auf.



Bedingungen: *i*, C₇H₇SO₂Na, 15-K-5, DMSO, 80°C, 2d; *ii*, C₇H₇SO₂Na, 15-K-5, DMF, 80°C, 2d.

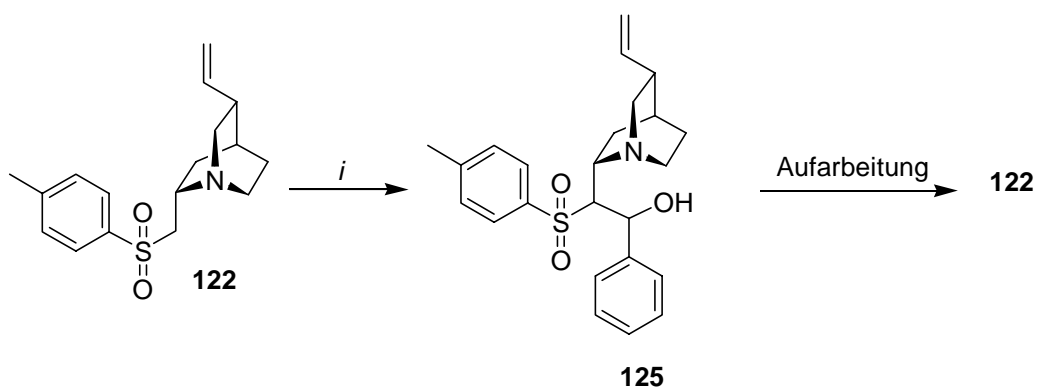
Schema 6.27 Synthese der Sulfone von QCI und QCD

6.4 Darstellung der C9-C12-Doppelbindung

Die Sulfone wurden mit *n*BuLi deprotoniert und anschließend mit Benzaldehyd umgesetzt. Versucht man den freien Alkohol **125** zu isolieren, zerfällt das Produkt wieder in die Ausgangssubstanzen.¹⁵⁶

¹⁵⁵ O. Schrake führte das Sulfon mit Natriumtoluolsulfinat und CsF in Toluol am QCI mit 46% und am QCD mit 41% Ausbeute ein.¹²⁰

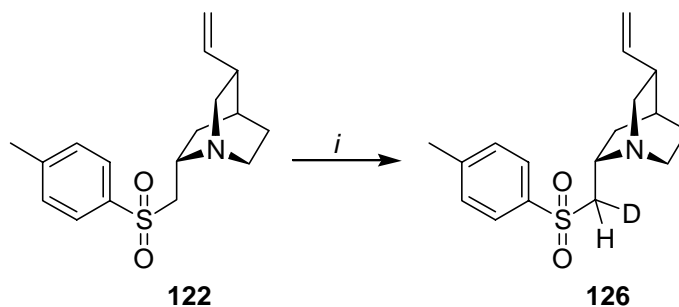
¹⁵⁶ Das Startmaterial war nach DC- und GC-Kontrolle vollständig abreagiert.



Bedingungen: *i*, *n*BuLi, C₆H₅CHO, THF, -78°C-RT, 16h.

Schema 6.28 Reversibilität der Sulfon-Addition

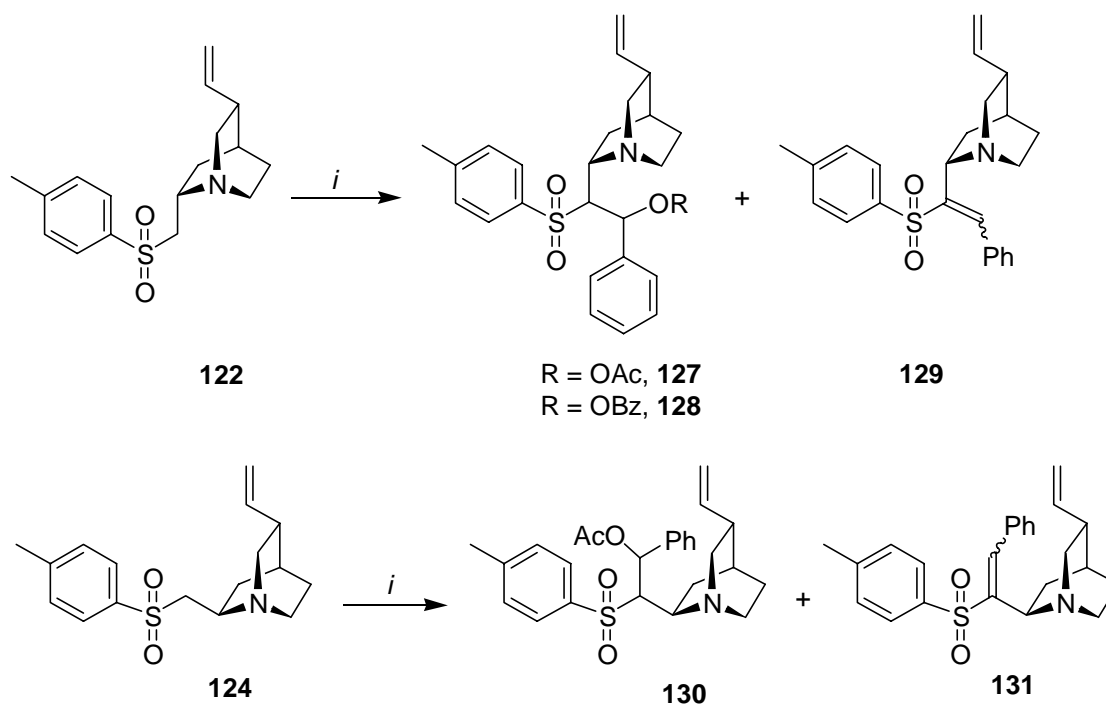
Um die Deprotonierung näher zu untersuchen, wurde das Carbanion mit D₂O abgefangen und das Ausmaß der Deprotonierung über NMR-Spektroskopie bestimmt (Schema 6.29). Das Sulfon **122** wurde vollständig deprotoniert. Welches der beiden Wasserstoffe durch Deuterium substituiert wurde, konnte nicht bestimmt werden. Gesichert ist, daß selektiv nur eines der beiden H9 deprotoniert wurde.



Bedingungen: *i*, *n*BuLi, THF, -78°C, 1h, D₂O.

Schema 6.29 H-D-Austausch an C9

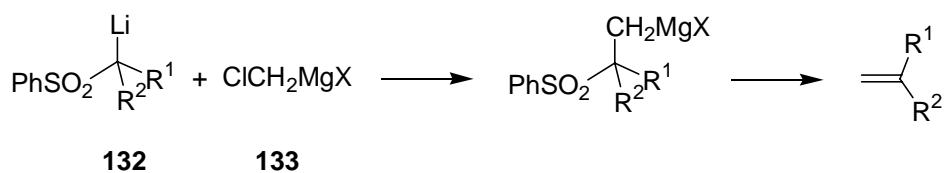
Die deprotonierten Sulfone wurden daraufhin mit Benzaldehyd umgesetzt und die freie Hydroxygruppe bei -78°C als Acetat bzw. Benzoat geschützt. Die geschützten Alkohole wurden teilweise vom Chinuclidinstickstoff als interne Base eliminiert. Die geschützten Alkohole ließen sich säulenchromatographisch nicht von den Eliminierungsprodukten **129** bzw. **131** trennen. Es kann daher keine Angaben bezüglich der Ausbeute gemacht werden.



Bedingungen: *i*, *n*BuLi, THF, Benzaldehyd, -78 °C, 3h, Ac₂O bzw. BzCl, -78°C-RT, 12h.

Schema 6.30 Julia-Olefinierung des QCI- bzw. QCD-Sulfons

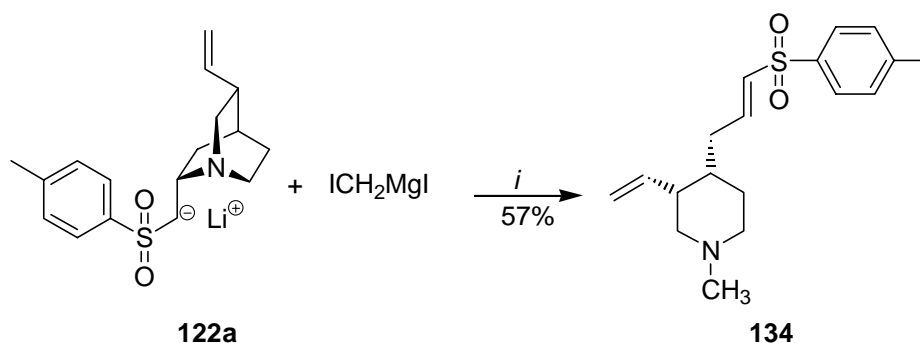
Erste Versuche, das Sulfon mit Na/Hg-Amalgan reduktiv zuspalten, führten zu keinem Erfolg. *Julia et al.* berichteten über eine neue Wittig-ähnliche Darstellung von Alkenen aus Sulfonen. Dazu werden α-Sulfonylcarbanionen **132** mit elektrophilen Monohalogencarbenoiden **133** direkt in die korrespondierende Methylenverbindung (Schema 6.31).¹⁵⁷



Schema 6.32 Wittig-ähnliche Alkendarstellung

Die Reaktion wurde mit dem deprotonierten QCI-Sulfon **122** und Iodmethylmagnesiumchlorid durchgeführt.

¹⁵⁷ C. DeLima, M. Julia, J. N. Verpeaux, *Synlett* **1992**, 133.

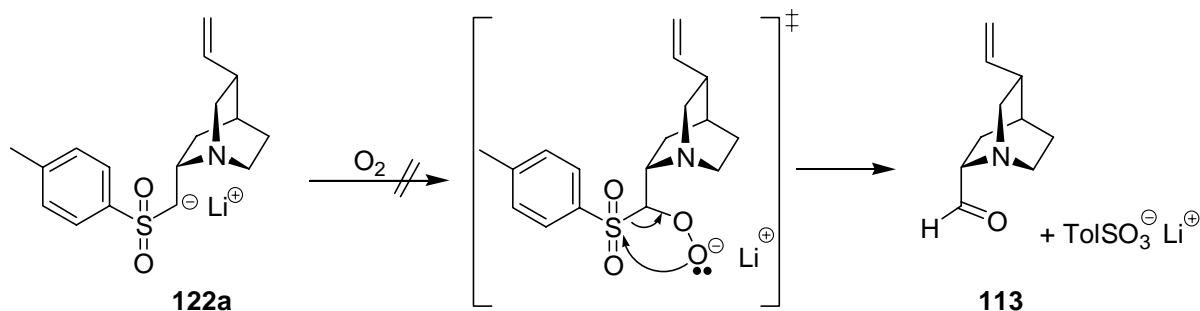


Bedingungen: *i*, CH₂I₂, *i*PrMgCl, THF, -78°C-RT 2h.

Schema 6.33 Reaktion mit elektrophilem Monohalogencarbenoid

Die Reaktion führte nicht zum gewünschten C9-C12-Alken. Vielmehr öffnete sich der Chinuclidinbicyclus zum Piperidinderivat **134**.

Alternativ wurde versucht, den C9 Aldehyd durch Deprotonieren und Abfang durch Luftsauerstoff darzustellen. *Uskokovic et al.* führte auf diese Weise die C9-Hydroxygruppe bei der Totalsynthese von Chinin **1** ein.^{9, 158}



Schema 6.34 Abfang des deprotonierten Sulfons mit Sauerstoff

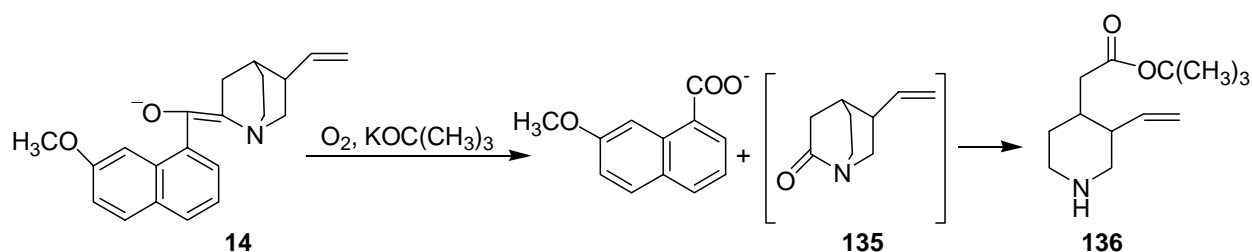
Die Doppelbindung an C9-C12 konnte nicht in reiner Form dargestellt werden. Zur Eliminierung des Schwefels müssen weitere Versuche gemacht werden, um eine Aussage über die Effizienz der *Julia*-Olefinierung im Gegensatz zu *Wittig-Horner*-Reaktion zu treffen. Aufgrund des Vorteils der Benzothiazole, in einem Schritt in einer *Julia*-Olefinierung die Doppelbindung zu generieren, sollte die Oxidation der Benzothiazole verstärkt untersucht werden.

¹⁵⁸ L. Horner, D. Hoffmann, G. Klahre, V. C. Toscano, H. Ertel, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 1987.

7 Synthese von Enaminen

Das Enamin des Chinuclidins **93** besitzt ein verdrilltes π -System. Dieses „formale“ Enamin kann daher keine Enamin-Resonanz ausbilden. Dadurch sollte es ein anderes Reaktionsverhalten als die „normalen“ Enamine aufweisen.

Im folgenden Kapitel soll die Darstellung und Folgereaktionen des Enamins eingehend untersucht werden. Es sollte z.B. möglich sein, die Doppelbindung oxidativ zum Lactam **135** zu spalten. Dieses Lactam wurde bereits 1946 in der Literatur als Zwischenprodukt bei der Autoxidation des Chininons **14** in stark basischer Lösung beschrieben. *Doering* beschrieb es als instabiles, nicht isolierbares Zwischenprodukt, das zum *tert.*-Butylester des Merochinins **136** weiterreagiert (Schema 7.1).¹⁵⁹



Schema 7.1 Autoxidation von Chininon **14**

Nach *Woodward* kann sich im Lactam **135** keine Amidresonanz ausbilden. Da das freie Elektronenpaar des Stickstoffs nicht coplanar zum π -System der Carbonylgruppe steht, besitzen Amide dieses Typs für *Woodward* die Reaktivität einer normalen Carbonylgruppe.¹⁶⁰ Andererseits sind Azabicyclo[2.2.2]-Lactame wie z.B. Verbindungen **137**¹⁶¹ und **138**¹⁶² literaturbekannte stabile Verbindungen (Abb.7.1).

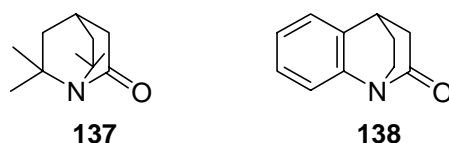


Abb.7.1 literaturbekannte, stabile Lactame vom Azabicyclo[2.2.2]octan-Typ

Das Lactam **135** wäre ein ideales Intermediat für die Synthese von enantio- und diastereomerenreinen 3,4 disubstituierten Piperidinderivaten.

¹⁵⁹ W. E. Doering, J. D. Chanley, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 586; J. S. Clark, R. Townsend, A. J. Blake, A. Johns, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3235.

¹⁶⁰ R. B. Woodward, persönliche Mitteilung an W. E. Doering.¹⁵⁹

¹⁶¹ A. Greenberg, T. D. Thomas, C. R. Bevilacqua, M. Coville, D. Ji, J.-C. Tsai, G. Wu, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7093; und darin zitierte Literatur.

¹⁶² V. Somayaji, R. S. Brown, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2676.

Piperidinderivate kommen in großer Anzahl in biologisch aktiven Naturstoffen vor.¹⁶³ In einigen *Corynantheine*-Alkaloiden¹⁶⁴ finden sich z.B. Piperidineinheiten mit Vinylischer- und Ethyl-Seitenketten wieder (Abb.7.2).

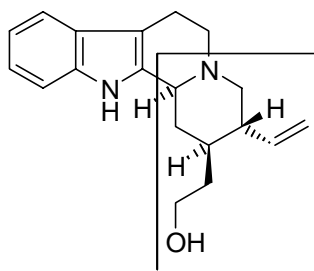
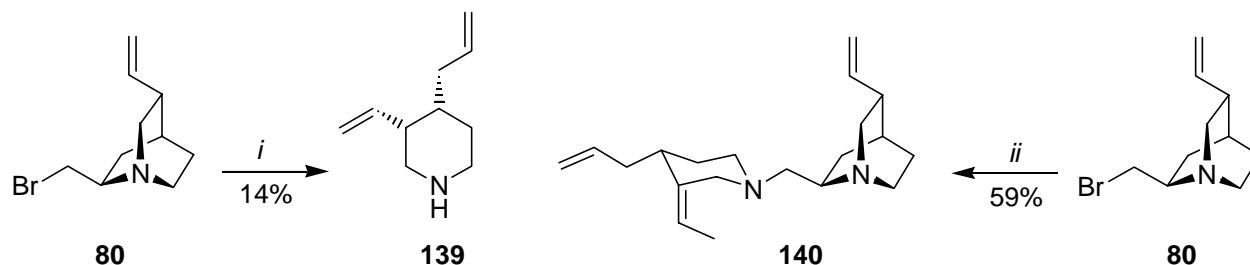


Abb. 7.2 Corynantheol

7.1 Synthese enantiomerenreiner Piperidinderivaten aus Chinuclidinen

Die Öffnung des Chinuclidinringes zu disubstituierten Piperidinen wurde durch Metall-Halogen-Austausch ermöglicht. Das QCD-Bromids **80** wurde mit LiDBB zum Piperidin **139** mit einer C4-Allylseitenkette diastereomerenrein geöffnet.¹⁶⁵ Mit einer Kombination bestehend aus Lithium-Triphenylphosphinoxid bildete aus **80** sich das „Quasi-Dimere“ **140** von QCD.



Bedingungen: *i*, a) LiDBB, THF, -78°C , b) 2N HCl; *ii*, Li, PPh_3O , THF, Ultraschall, 15 min.

Schema 7.2 Synthese enantio- und diastereomerenreiner 3,4-disubstituierter Piperidinderivate

7.1.1 Strategie zur Synthese enantiomerenreiner 3,4-disubstituierter Piperidine

Zwei Synthesewege zur Lactamdarstellung **135** sind möglich. Die erste Sequenz besteht aus Bildung des Enamins **139** in einer zweistufigen Sequenz aus den *Cinchona* Alkaloiden und

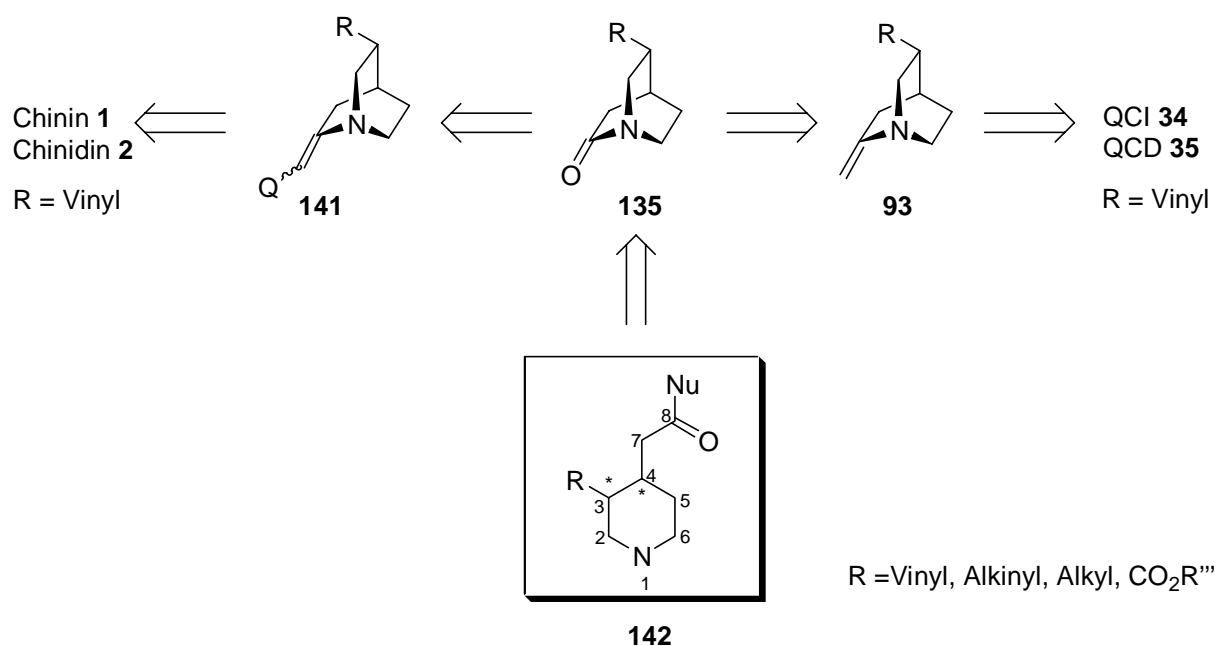
¹⁶³ G. M. Strunz, J. A. Findlay, Pyridine and Piperidine Alkaloids, In *The Alkaloids*, A. Bossi, Ed., Academic Press, New York, **1985**; Vol. 26, 89; A. Numata, I. Ibuka, Alkaloids from Ants and Other Insects, In *The Alkaloids*, A. Bossi, Ed., Academic Press, New York, **1987**, Vol. 31, 193.

¹⁶⁴ *Corynantheol* wurde aus *Aspidosperma marcgravianum* isoliert; B. Gilbert, L. D. Antonaccio, C. Djerassi, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 4702.

Spaltung der Enaminbindung zum Lactam **135**. Die zweite Möglichkeit besteht aus der Enaminbildung aus den β -Aminoalkoholen QCI **34** und QCD **35** in zwei bzw. drei Stufen und anschließender C-C-Bindungsspaltung zu **135**.

Das Lactam **135** könnte mit verschiedensten Nukleophilen zu den entsprechenden Piperidinen **142** gespalten werden. Dadurch wäre es möglich, eine Vielzahl von Substituenten an C8 einzuführen.¹⁶⁶

An C3 würde entsprechend der Enamine Alkyl-, Vinyl- oder Alkynyl-Piperidine oder daraus abgeleitete Derivate wie z.B. β -Aminosäuren entstehen.



Schema 7.3 Retrosynthese 3,4-disubstituierter Piperidinderivate

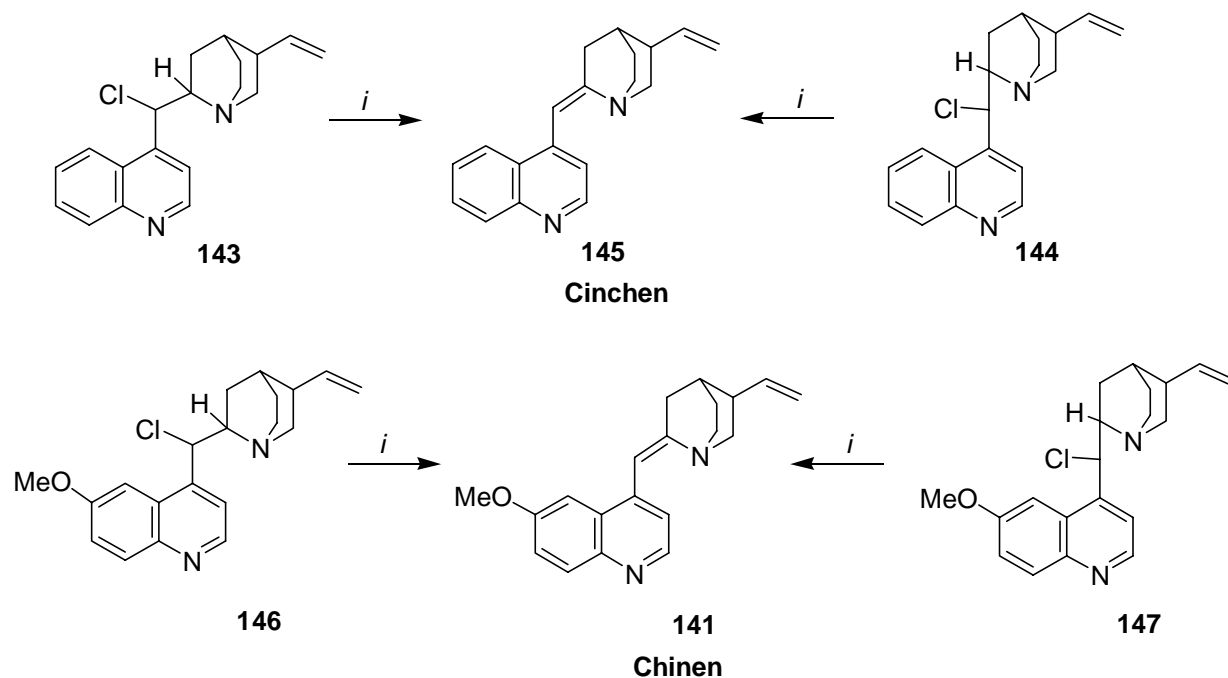
7.2 Synthese der Enamine

1881 berichtete *Koenigs* die Synthese des Cinchens **145** und Chinens **139**. Er beobachtete, daß die isomeren Cinchonin- und Cinchonidinchloride **143** bzw. **144** das Cinchen **145** und Chinin- und Chinidinchloride **147** bzw. **146** das Chinen **139** bilden (Schema 7.4).¹⁶⁷ Die Ausbeute wurde nur für die Synthese des Cinchen **145** mit 50% über 2 Stufen angegeben. Die Stereochemie der Edukte als auch der Produkte war nicht bekannt.

¹⁶⁵ M. H. Franz, O. Schrage, Veröffentlichung in Vorbereitung.

¹⁶⁶ Die durch die Chinotoxinspaltung gewonnen Piperidine Chincin **16** und Cinchonicin **17** besitzen an C9 eine Carbonylfunktion (s. Schema 1.5).

¹⁶⁷ W. Koenigs, *Chem. Ber.* **1881**, 28, 1854; W. J. Comstock, W. Koenigs, *Chem. Ber.* **1884**, 17, 1984.



Bedingungen: *i*, KOH, EtOH, RF.

Schema 7.4 Darstellung des Cinchens und Chinens nach *Koenigs*

7.2.1 Synthese der Enamine von Chinidin und Cinchonidin

Theoretische Überlegungen führen zu dem Schluß, daß *Koenigs* die *epi*-Chloride eingesetzt hat. Bei Annahme eines E2-Mechanismus und einer *trans*-Eliminierung müßte aus dem Cinchonidinchlorid **144** und dem Cinchoninchlorid **143** dasselbe Produkt mit einer *Z*-konfigurierten Doppelbindung gebildet werden. Sollte eine *syn*-Eliminierung stattfinden, käme man zur *E*-konfigurierten Doppelbindung.¹⁶⁸ Eine E1-Eliminierung kann weitestgehend ausgeschlossen werden. Ein Carbokation an C9 würde zu Doppelbindungsisomeren und zu ringerweiterten Produkten führen (s. Kapitel 8).

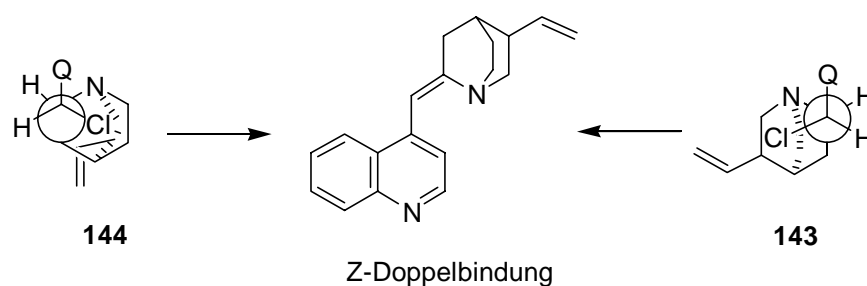
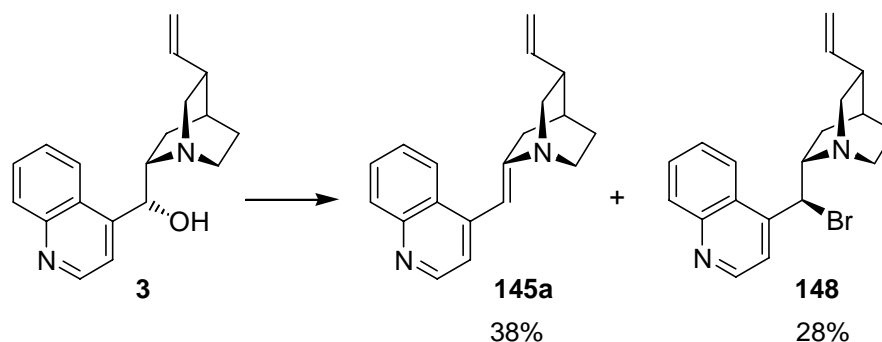


Abb. 7.3 Newman-Projektion der *epi*-Chloride **143** und **144**

¹⁶⁸ Nach diesen Überlegungen erhielt man aus den natürlich konfigurierten Chloriden die isomeren Doppelbindungen.

Für die Synthese desselben Enamins können somit beide Diastereomere eingesetzt werden. Die Synthese des Cinchens **145** sollte aus dem *epi*-Bromid des Cinchonidins **3** erfolgen. Der Versuch, das *epi*-Bromid des Cinchonidins **3** in einer *Appel*-Reaktion¹⁶⁹ darzustellen, führte bereits zur Bildung eines Enamins **145a** in 38% Ausbeute und des *epi*-Bromids **148** in 28% Ausbeute.



Bedingungen: *i*, CBr₄, PPh₃, Toluol, RT, 16h.

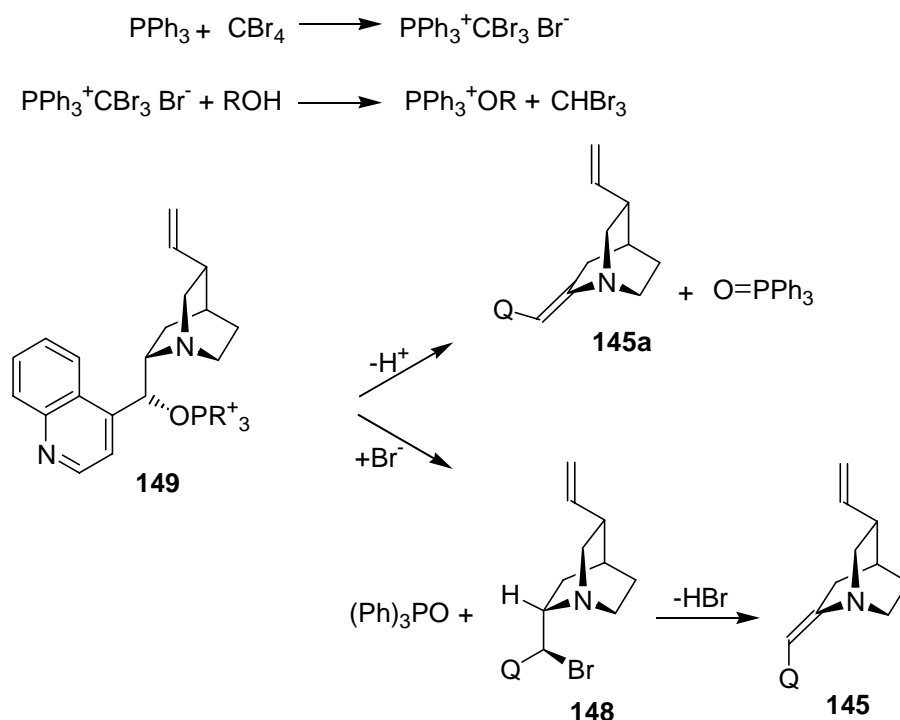
Schema 7.5 *Appel*-Reaktion

Bei der *Appel*-Reaktion wird ähnlich der *Mitsunobu*-Reaktion ein Alkoxyphosphoniumsalz **149** als Zwischenstufe formuliert. Die Enaminbildung könnte direkt aus dem Alkoxyphosphonium unter Bildung der *trans*-Doppelbindung erfolgen, siehe z.B. Dehydratisierungen *via Mitsunobu*-Reaktion,¹⁷⁰ oder das *epi*-Bromid **148** elimiert zum *cis*-Enamin.¹⁷¹

¹⁶⁹ *Organic Reactions*, J. Wiley, New York **1983**, 29, 5.

¹⁷⁰ Siehe Schema 7.14

¹⁷¹ Für beide Eliminierungen wird eine *trans*-Eliminierung vorausgesetzt.



Schema 7.6 Mechanismus der *Appel*-Reaktion

Die Röntgenstrukturanalyse zeigt eine *trans*-ständige Doppelbindung (Abb. 7.4). Die Eliminierung erfolgt somit aus dem Alkoxyphosphoniumsalz **149**.

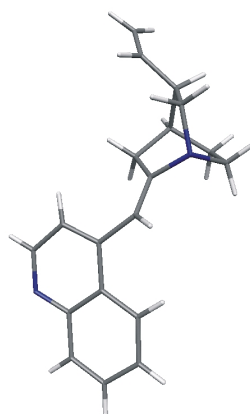
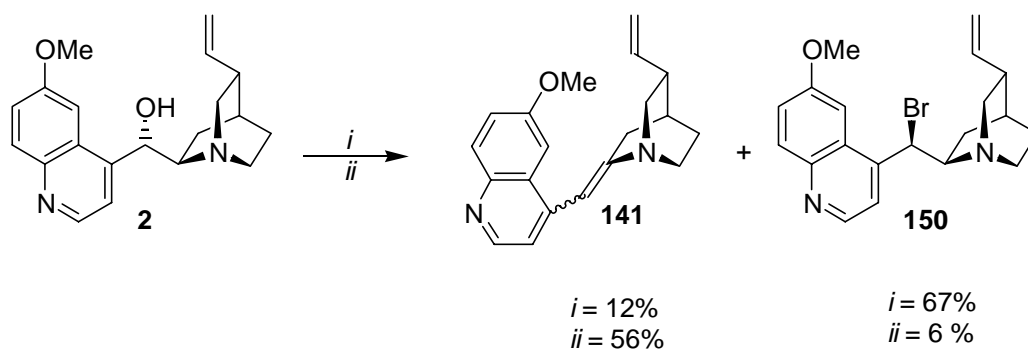


Abb. 7.4 Röntgenstruktur des Cinchens **145a**

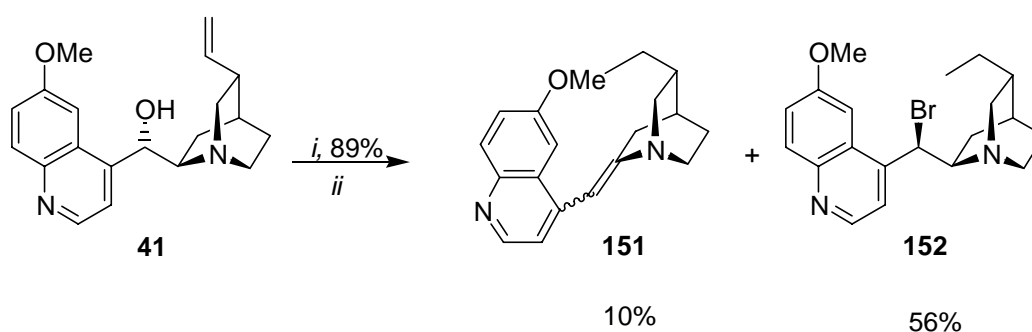
Durch das Ergebnis bestätigt, sollte das Chinin **139** mit derselben Methode dargestellt werden. Die Reaktionsbedingungen mußten leicht modifiziert werden. Bei Raumtemperatur wird das *epi*-Chinidinbromid **150** als Hauptprodukt gebildet. Wird die Reaktion unter Rückfluß erhitzt, verändert sich das Produktverhältnis zugunsten des Enamins **139**. Die Konfiguration der Doppelbindung konnte nicht bestimmt werden.



Bedingungen: *i*, CBr₄, PPh₃, Toluol, RT, 16h; *ii*, CBr₄, PPh₃, Toluol, 120°C, 3h.

Schema 7.7 Appel-Reaktion des Chinidins 2

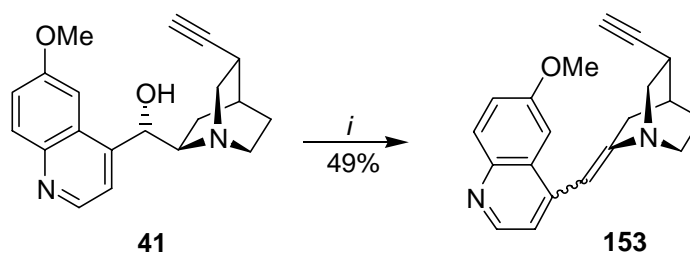
Das Chinin **141** konnte mit 56% isoliert werden. Das Dihydrochinin **151** konnte unter diesen Bedingungen nur in geringen Ausbeuten von 10% dargestellt werden (Schema 7.8). Das *epi*-Dihydrobromid **152** bildete mit 56% das Hauptprodukt.



Bedingungen: *i*, Pd/C; H₂, EtOH, 12h; *ii*, CBr₄, PPh₃, Toluol, 120°C, 3h.

Schema 7.8 Synthese des Dihydrochinins

Das Didehydro-Enamin **153** konnte mit der modifizierten *Appel*-Reaktion in guten Ausbeute von 49% isoliert werden. Eine Bromidbildung wurde nicht beobachtet.



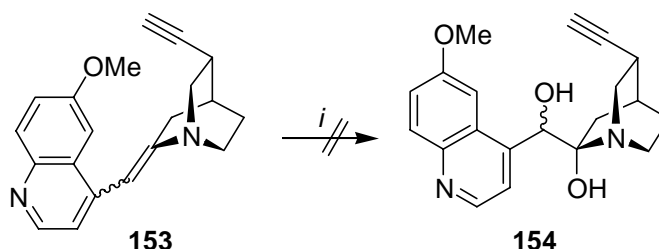
Bedingungen: *i*, CBr₄, PPh₃, Toluol, 120°C, 3h.

Schema 7.9 Didehydrochinin 153

Die Enaminbildung unter modifizierten *Appel*-Bedingungen führte bei den Vinyl bzw. Alkynyl-derivaten zu guten Ausbeuten. Die Ausbeuten liegen in der gleichen Größenordnung wie bei der zweistufigen Synthese nach *Koenigs*. Nur bei der sterisch anspruchsvolleren Ethylgruppe wurde das Bromid als Hauptprodukt gebildet.

7.3 Spaltungsreaktionen der C-C-Doppelbindungen

Das Enamin des Didehydrochinens ist ein geeignetes System für die Enaminspaltung. Dreifachbindungen sind gegen Reagentien, die Doppelbindungen spalten, inert. Die Spaltung des Enamins sollte über die OsO_4 -katalysierte Dihydroxylierung in einem Zweiphasensystem nach *Sharpless* und anschließender Periodatspaltung verlaufen.¹⁷²



Bedingungen: *i*, kat. OsO_4 , $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, K_2CO_3 , $^t\text{BuOH}$, H_2O , RT, 3d.

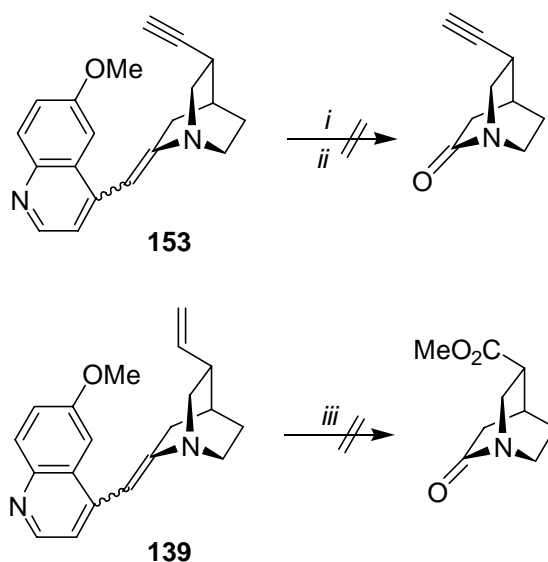
Schema 7.10 Dihydroxylierung des Enamins

Nach drei Tagen konnte kein Umsatz festgestellt werden. Das Enamin wurde mit 75% reisoliert. Weder mit der in der Literatur beschriebenen Spaltung eines Enamins mit $\text{KMnO}_4/\text{H}_2\text{O}$ ¹⁷³ noch mit einer heißen Lösung aus $\text{KMnO}_4/\text{NaIO}_4$ ¹⁷⁴ konnte das Produkt isoliert werden (Schema 7.11). Aus dem Versuch, das Enamin **141** mit einer schwefelsauren Kaliumpermanganatlösung zu spalten, konnte nur die Chinolinsäure isoliert werden.

¹⁷² M. Dumas, Y. Vo-Quang, L. Vo-Quang, F. Le Goffic, *Synthesis* **1989**, 64.

¹⁷³ K. Yanagi, C. Aso, S. Akiyoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 428.

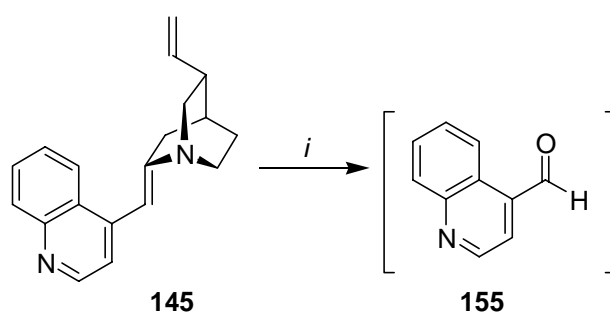
¹⁷⁴ A. J. Fatiadi, *Synthesis* **1986**, 85.



Bedingungen: *i*, KMnO₄, H₂O; 6h; *ii*, KMnO₄, NaIO₄, ^tBuOH, K₂CO₃, H₂O, 60°C-RT, 5h; *iii*, a) KMnO₄, H₂SO₄, b) HCl, ME OH.

Schema 7.11 Spaltungsversuche mit KMnO₄

Eine weitere Methode zur C-C-Bindungsspaltung ist die Ozonolyse. Die ozonolytische Spaltung der Enamindoppelbindung konnte beobachtet werden. Aber außer dem Chinolinaldehyd konnte kein Produkt detektiert werden.¹⁷⁵



Bedingungen: *i*, O₃, CH₂Cl₂, -78°C, DMS, -78°C-RT, 4h.

Schema 7.12 Ozonolyse des Enamins

Nach den Mißerfolgen der Enaminspaltung der *Cinchona* Alkaloide sollte die zweite Synthesestrategie angewendet werden.

¹⁷⁵ GC-MS-Analyse des Produktes.

7.4 Synthese der Chinuclidin-Enamine

Chinuclidin-Enamine sind biologisch aktiv. Bicyclische Enamine wie z.B. **156** und **157** verfügen über eine hohe pharmakologische Aktivität. Sie weisen eine hohe Affinität zum Muscarin Rezeptor auf und wirken antagonistisch.¹⁷⁶

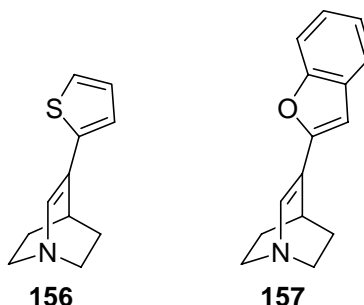
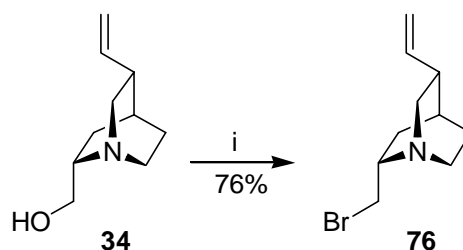


Abb. 7.5 Bicyclische Enamine

Die Darstellung der Enamine aus QCI **34** und QCD **35** sollte analog der erfolgreichen Route bei den *Cinchona* Alkaloiden erfolgen. Die modifizierte *Appel*-Reaktion führte hier allerdings ausschließlich zum Bromid **76**.



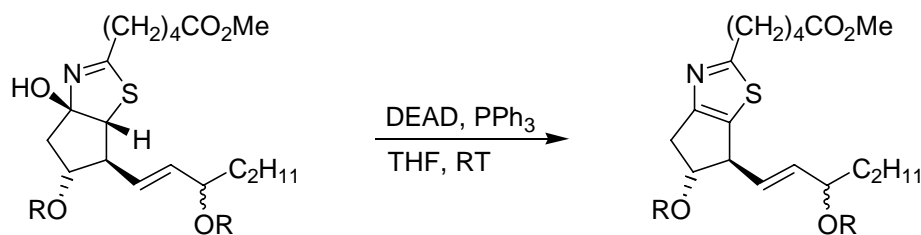
Bedingungen: *i*, CBr₄, PPh₃, Toluol, RF, 4h.

Schema 7.13 *Appel*-Reaktion des QCI

Die *Mitsunobu*-Reaktion verläuft wie die *Appel*-Reaktion über das Oxyphosphoniumsalz. Es sollte möglich sein, *via Mitsunobu*-Reaktion ohne Nukleophil das Enamin **93** darzustellen. In der Literatur sind einige Dehydratisierungen unter *Mitsunobu* Bedingungen beschrieben worden (s. Schema 7.14).¹⁷⁷

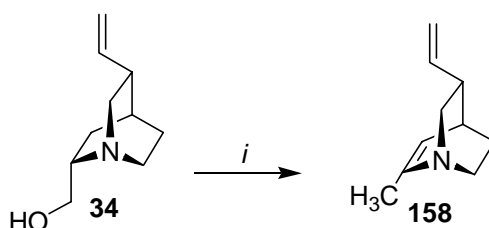
¹⁷⁶ G. Johansson, S. Sundquist, G. Nordvall, B. M. Nilsson, M. Brisander, L. Nilvebrant, U. Hacksell, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3804; B. M. Nilsson, S. Sundquist, G. Johansson, G. Nordvall, G. Glas, L. Nilvebrant, U. Hacksell, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 473.

¹⁷⁷ R. H. Bradbury, K. A. M. Walker, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1741; D. R. St. Laurent, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3861; M. A. Tius, A. Turkauf, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4541.



Schema 7.14 Dehydratisierung *via Mitsunobu*

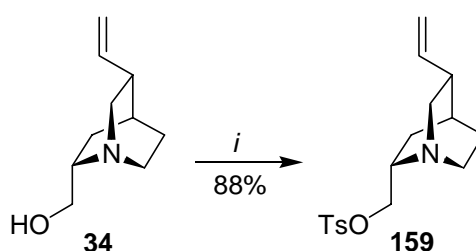
QCI **34** reagiert bei RT unter den *Mitsunobu* Bedingungen nicht zum gewünschten Enamin. Erhitzen der Reaktionsmischung ergab ein nicht trennbares Gemisch aus dem Triphenylphosphinoxid und dem internen Enamin **158** (Schema 7.15)



Bedingungen: *i*, DIAD, PPh₃, THF, RT, 6h.

Schema 7.15 *Mitsunobu*-Reaktion ohne Nukleophil

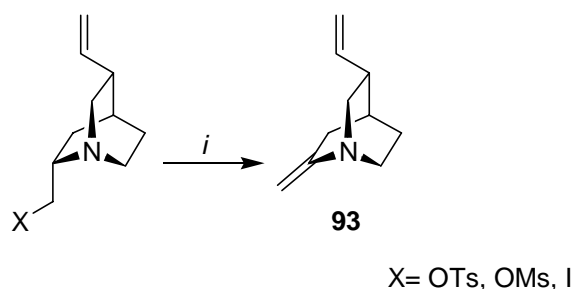
Daraufhin wurde eine geeignete Fluchtgruppe an C9 etabliert, die mit einer Base zum Enamin eliminiert werden sollte. Dazu wurde QCI **34** in das Tosylat **159** überführt.



Bedingungen: *i*, TsCl, NEt₃, DCM, 3h.

Schema 7.16 Darstellung von Quincorintosylat **159**

Neben dem Tosylat **159** wurden das Iodid **77**, das Mesylat **74** und das Triflat als Abgangsgruppe in die Eliminierungsreaktion eingesetzt. Das durch die *Appel*-Reaktion dargestellte Bromid wurde wegen der im Vergleich zu Iodid schlechteren Fluchtgruppenqualität nicht für die Eliminierungsreaktion verwendet.



Bedingungen: *i*, siehe Tabelle 7.1

Schema 7.17 Allgemeines Schema zur Eliminierung

Eintrag	Edukt	Base	eq	LM	Temperatur [°C]	Reaktions- zeit	Ausbeute [%]
1	159	KO ^t Bu	1.1	MeOH	RT	2d	0 ^a
2	159	KO ^t Bu	2.2	MeOH	RT-RF	2d	0 ^b
3	159	DBU	1.3	CH ₃ CN	RT-RF	1d	0
4	74	KO ^t Bu	1.1	DCM	RF	4h	Zersetzung
5	77	DBU	2.2	THF	RT	2d	40 ^c
6	77	DBU	1.1	CH ₃ CN	RF	14h	46
7	77	DBU	1.1	THF	RF	16h	69 ^d

a 78% **159**, b 73% **159**, c 30% **77**, d 20% **77**.

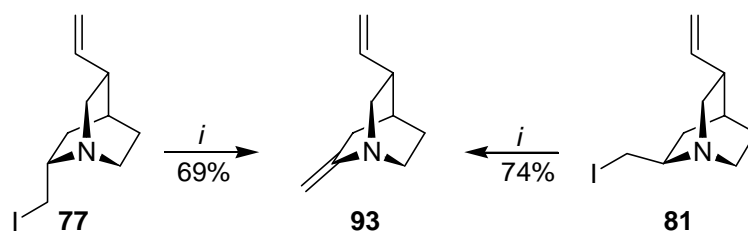
Tabelle 7.1 Versuche zur Enaminbildung

Die Darstellung des Triflats führte zu keinem Erfolg. Das Tosylat **159** ist als Abgangsgruppe für die Enaminbildung ungeeignet. Es findet keine Reaktion statt. Das Tosylat **159** wurde wiedergewonnen (Eintrag 1-3). Das Mesylat **74** zersetzt sich in der Reaktion mit KO^tBu als Base (Eintrag 4). Mit dem in THF gelöstem Iodid und DBU als Base wurden die besten Ergebnisse erzielt. Erhitzen beschleunigt die Reaktion und erhöht die Ausbeute. Ein vollständiger Umsatz konnte allerdings bei keiner Reaktion beobachtet werden (Eintrag 5-7).

Das Enamin konnte somit in drei Stufen aus Quincorin[®] **34** und Quincoridin[®] **35** und ihren Analoga in guten Ausbeuten dargestellt werden (s. Schema 7.19). Die entsprechenden Iodide wurden mit DBU in THF zu den Enaminen eliminiert.¹⁷⁸ Die GC-Analyse zeigte, daß aus QCI **34** und QCD **35** dasselbe Enamin **93** gebildet wurde.¹⁷⁹

¹⁷⁸ S. Wolff, M. E. Hucas, W. C. Agosta, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4358.

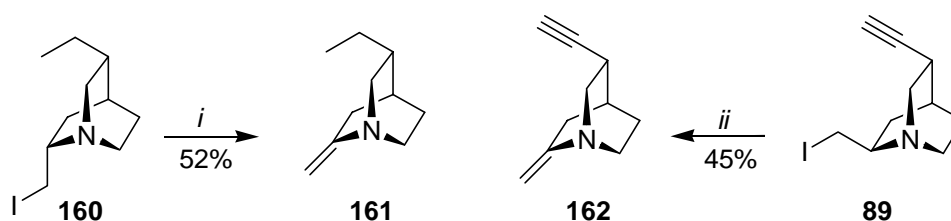
¹⁷⁹ Ein Gemisch aus beiden Enaminen im GC ergab nur einen Peak.



Bedingungen: *i*, DBU, THF, RF, 16h.

Schema 7.18 Quincorin- und Quincoridin-Enamine

Die Dihydro- und Didehydro-Enamine wurden unter den optimierten Bedingungen in Zusammenarbeit mit *D. Kremzow* dargestellt.¹¹⁰



Bedingungen: *i*, DBU, THF, RF, 16h; *ii*, DBU, THF, RF, 5h.

Schema 7.19 Darstellung der Dihydro und Didehydro-Enamine 161 und 162

Die Röntgenstruktur des protonierten QCD-Iodids **81** zeigt, daß die C9-Iod-Bindung zur C2-N-Bindung und nicht zu H2 antiperiplanar steht. Die C9-I-Bindung und die C2-H-Bindung sind *syn-coplanar* angeordnet. Nach *Ingold*¹⁸⁰ ist die Eliminierung aus einer *syn-coplanaren* Anordnung erschwert. Hierin könnte der Grund für nicht vollständigen Umsätze der Reaktionen und die benötigten, erhöhten Reaktionstemperaturen sein.¹⁸¹

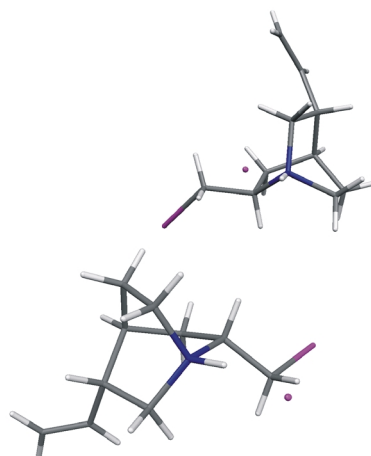


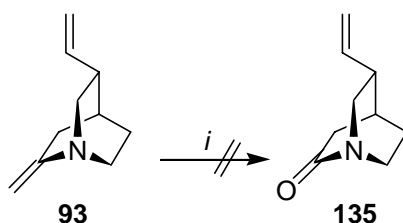
Abb. 7.7 Röntgenstruktur des QCD-Hydroiodids

¹⁸⁰ E. D. Hughes, C. K. Ingold, J. B. Rose, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 3839.

¹⁸¹ *D. Kremzow* berichtet, daß die Reaktion nach 5h beendet ist. Die Ausbeuten lagen maximal bei 55%.¹¹⁰

7.5 Versuche zur C-C-Bindungsspaltung

Die Enamindoppelbindung von **93** sollte ozonolytisch zum Lactam **135** gespalten werden. Nach der Ozonolyse konnte wiederum kein Produkt isoliert werden. Versuche von *D. Kremzow* unterstützen dieses Ergebnis.¹¹⁰



Bedingungen: *i*, O₃, DCM, DMS

Schema 7.20 Ozonolyse des Enamins **93**

Die Annahmen von *Doering* sind teilweise bestätigt worden. Die isolierten Produkte Chinolinsäure und der Chinolinaldehyd, sprechen für die Spaltung der Enamindoppelbindung. Das Lactam konnte nicht isoliert werden.

7.6 Untersuchung des Enamins

Das besondere an diesen neuartigen Enaminen ist, daß im Gegensatz zu normalen Enaminen wie **163** die 2p_z-Atomorbitale am Stickstoffatom und an der Doppelbindung nicht parallel zueinander ausgerichtet sind; sie sind orthogonal verdrillt. Es kann dadurch keine Enamin-Resonanz¹⁸² ausgebildet werden, was sich in einem verändertem Reaktionsverhalten zeigen müßte.

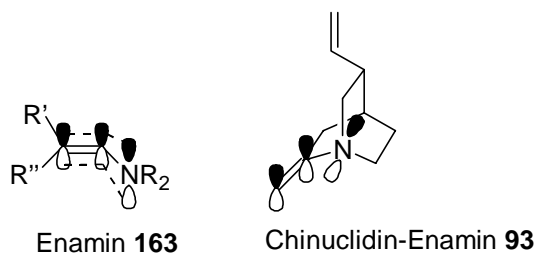


Abb.7.8 Orbitalanordnung von Enaminen

Zusätzlich verstößt die mesomere Grenzstruktur gegen die *Bredt*-Regel.

¹⁸² Die Mesomerie im Chinuclidin Enamin verstößt gegen die *Bredt*-Regel.

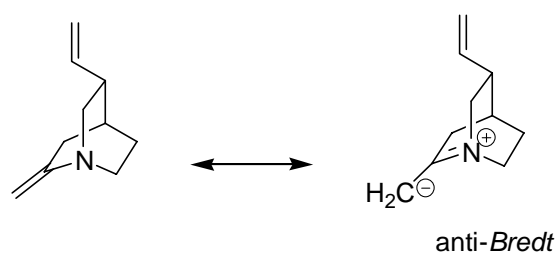


Abb. 7.9 Bredt-Regel

Die geometrische Lage der besetzten Molekülorbitale des Enamins zueinander wurde in einer Dichtefunktionalrechnung mittels *Gaussian 94*¹⁸³ von *L.O. Haustedt* und *M. H. Franz* berechnet. Die Geometrie wurde auf dem B3Lyp/6-31G(d) Niveau der Theorie optimiert. In Abb.7.10 sind das HOMO und das HOMO-1 dargestellt.¹⁸⁴ Das HOMO wird weitestgehend vom freien Elektronenpaar des Stickstoffs bestimmt, während das HOMO-1 an der Enamindoppelbindung lokalisiert ist. Die Rechnung bestätigt die Annahme, daß beim Enamin aufgrund der orthogonalen Verdrillung keine Überlappung stattfinden kann, wodurch keine Delokalisierung möglich sein dürfte. Dieses sollte sich in einer erhöhten Reaktivität manifestieren.

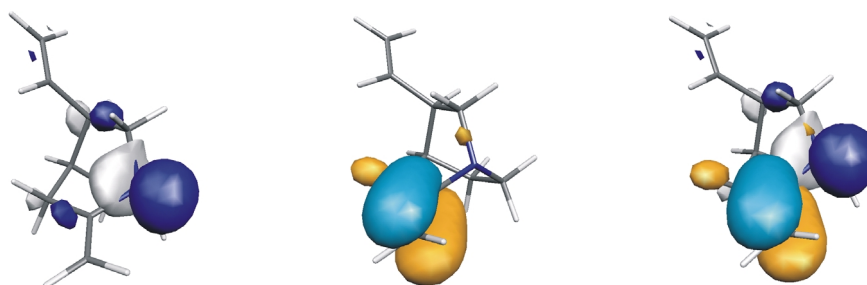


Abb. 7.10 mit *Gaussian 94* gemodelltes Enamin **93**

¹⁸³ *Gaussian 94, Revision C3*, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, T. Keith, G. A. Peterseon, J. A. Montgomery, K. Raghavachari, M. A. Al-Laham, V. G. Zakarewski, J. V. Ortiz, J. B. Foreman, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, A. Nanayakkara, M. Challacombe, C. X: Peng, P. A. Ayala, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, E. S. Reploge, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, J. S. Binkley, D. J. Defrees, J. Baker, J. P. Baker, J. P. Stewart, M. Head-Gordon, C. Gonzalez, J. A: Pople, Gaussian, Inc., Pittsburg PA, 1995

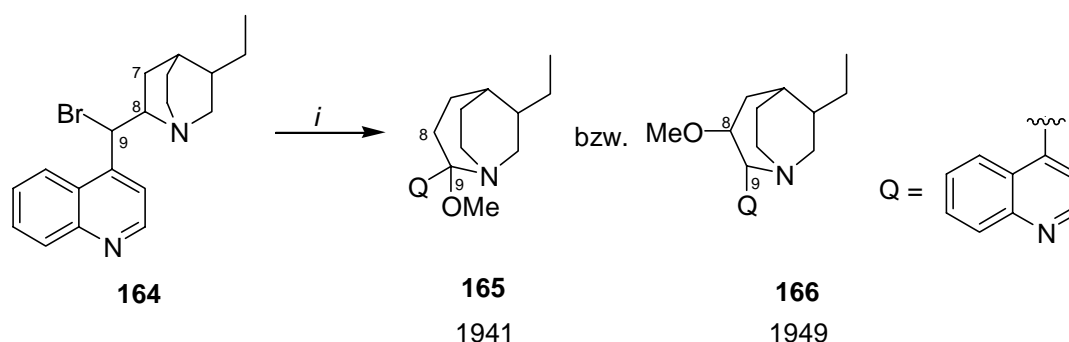
¹⁸⁴ *Molekel 41*, Flükiger, H. P. Lütin, S. Portman, J. Weber, Swiss Center for Scientific Computing, Manno (Switzerland) **2000-2001**.

Im Vergleich zeigt sich mit anderen QCD-Derivaten ein extrem verringertes Dipolmoment (1.22 Debye), was mit der geringen beobachteten Polarität korreliert.

8 Die Hetero-Cinchona Umlagerung

8.1 Mechanismus der Hetero-Cinchona Umlagerung

1-Azabicyclo[3.2.2]nonane können durch eine Ringerweiterung, der Hetero-Cinchona Umlagerung, von C9 halogenierten Cinchona Alkaloiden dargestellt werden. Rabe *et al.* publizierte sie 1941 und setzte dabei *epi*-Dihydrocinchoninbromid **164** bei erhöhter Temperatur mit Silberbenzoat in Methanol um.¹⁸⁵ Das Reaktionsprodukt unterschied sich in markanter Weise von den anderen Cinchona Alkaloiden. Es reagierte neutral, war in alkalischer Lösung unlöslich und zeigte nicht die für Cinchona Alkaloide typische Chinotoxinspaltung. Die Struktur des Produktes wurde von Rabe¹⁸⁶ 1941 zu Verbindung **165** bestimmt, 1949 von ihm selbst zu **166** korrigiert und ist in dieser Form in zahlreiche Lehrbücher der Alkaloidchemie¹⁸⁷ übernommen worden.



Bedingungen: *i*, PhCO₂Ag, MeOH, RF.

Abb. 8.1 Von Rabe postulierte Struktur der Hetero-Cinchona Alkaloide

In den folgenden Jahren wurde der Mechanismus und die Struktur der Umlagerung sowohl von Woodward *et al.*¹⁸⁸ als auch von Grob *et al.*¹⁸⁹ untersucht (Abb. 8.2). In Fall A sollte der nukleophile Angriff über ein stark gespanntes Ethyleniminium-Ions **X** zu einem hetero bzw. normalen Substitutionsprodukt führen. Als Variante B wurde eine Wagner-Meerwein Umlagerung **Y** ohne Beteiligung des nicht bindenden Elektronenpaares vorgeschlagen. Diese

¹⁸⁵ P. Rabe, *Chem. Ber.* **1941**, 74, 725.

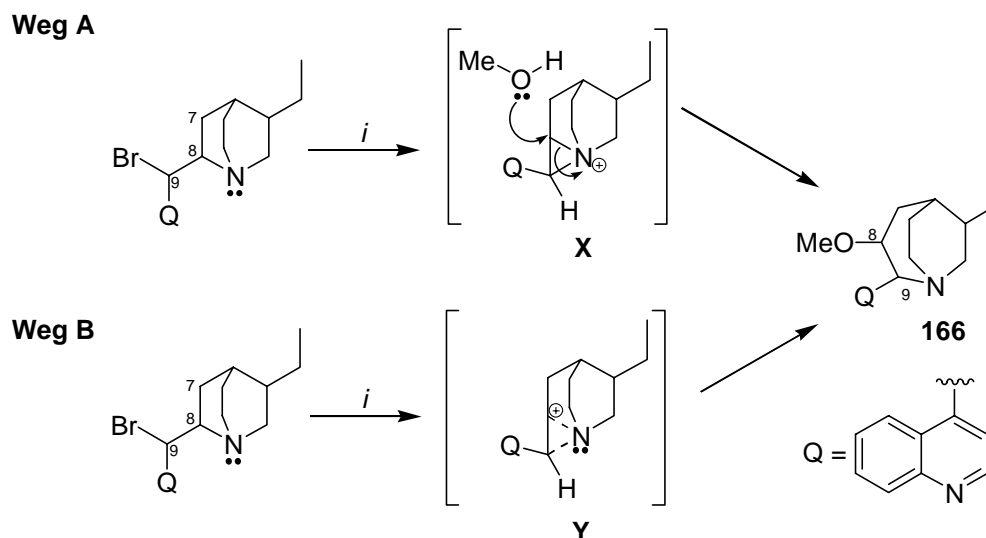
¹⁸⁶ P. Rabe, *Liebigs. Ann. Chem.* **1949**, 132.

¹⁸⁷ E. W. Warnhoff, *Molecular Rearrangement*, Vol. 2, P. de Mayo, Ed., Wiley, New York, **1964**, 877; W. Solomon, *Chemistry of the Alkaloids*, S. W. Pelletier, Ed., Van Nostrand Reinhold Company, New York, **1970**, 327.

¹⁸⁸ R. B. Turner, R. B. Woodward, *The Chemistry of Cinchona Alkaloids*, Vol. III, Hrsg.: R. H. F. Manske, H.L. Holmes, Academic Press, New York, **1953**, 1-63.

¹⁸⁹ V. Braschler, C. A. Grob, A. Kaiser, *Helv. Chim. Acta* **1963**, 46, 2646.

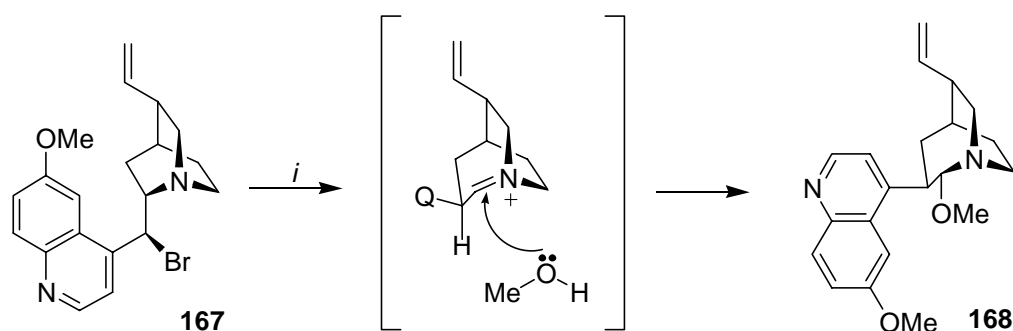
postulierten Mechanismen, gespanntes Aziridiniumion bzw. Nichtbeteiligung des freien Elektronenpaares, ließen Zweifel an der Richtigkeit dieser Erklärungen aufkommen.



Bedingungen: *i*, PhCO₂Ag, MeOH, RF.

Abb. 8.2 postulierte Mechanismen nach *Woodward et al.*

Aufgrund der ungeklärten stereochemischen und mechanistischen Verhältnisse und wegen der pharmakologischen Bedeutung des 1-Azabicyclo[3.2.2]systems wurde die Reaktion von *W. Braje* erneut untersucht (Schema 8.1).¹⁹⁰ Aziridiniumionen wie **X** treten häufig bei Umlagerungen von 1,2-Aminoalkoholen auf,¹⁹¹ daher schien die literaturbekannte Struktur durchaus plausibel. Die Röntgenstrukturen des von *W. Braje* gefundenen Umlagerungsproduktes **168** stimmte jedoch nicht mit den in der Literatur angegebenen überein.^{185, 186, 187, 188, 189}



Bedingungen: *i*, PhCO₂Ag, MeOH, RF.

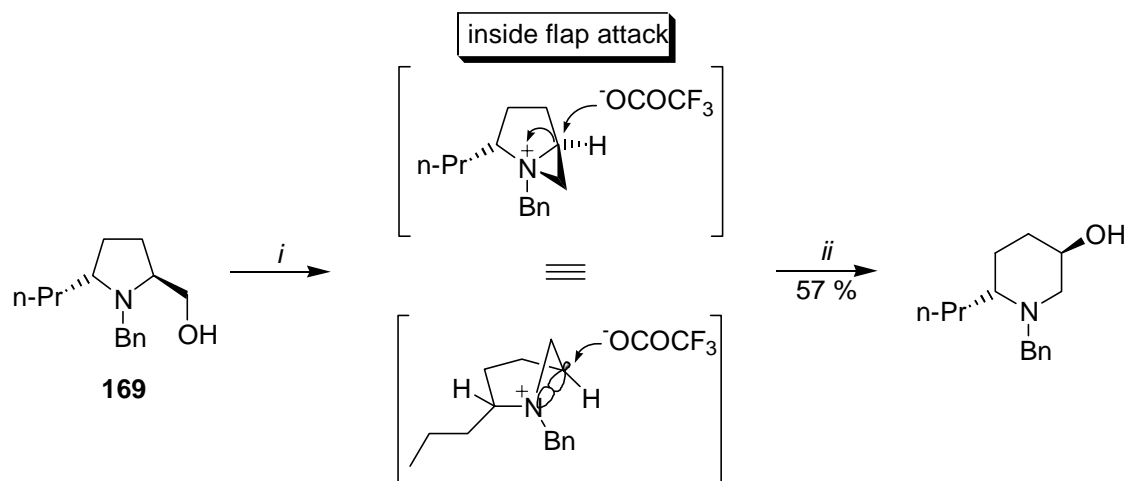
Schema 8.1 Aufklärung des Mechanismus der Hetero-Cinchona Umlagerung nach *W. Braje*

Es ist daher anzunehmen, daß es sich bei der Umlagerung des *epi*-Chininbromids **167** um eine nukleophile C7-C8 Verschiebung unter Ausbildung eines gespannten, nicht planaren Iminium-

¹⁹⁰ W. M. Braje, R. Wartchow, H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2698.

¹⁹¹ J. Wilken, M. Kossenjans, W. Saak, S. Pohl, J. Martens, *Liebigs Ann.* **1997**, 573.

Ions handelt. Der stereoselektive Angriff des Methanols ist auf elektronische und nicht auf sterische Effekte zurückzuführen (s. Kapitel 9). Die Konfiguration an C8 bleibt erhalten. Ein literaturbekanntes Beispiel für den stereoselektiven Angriff des Nucleophils stellt die Umlagerung des aus (L)-Prolin hergestellten β -Aminoalkohols **169** dar. Das intermediär gebildete Aziridinium-Ion wird von der sterisch gehinderten, konkaven Seite nukleophil angegriffen.¹⁹²

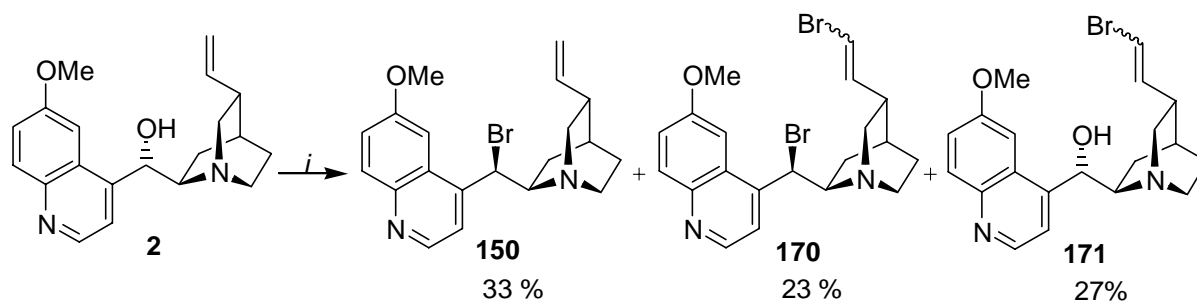


Bedingungen: *i*, $(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2\text{O}$, Et_3N ; *ii*, NaOH .

Schema 8.2 Ringerweiterung nach *Cossy et al.*

8.2 Untersuchungen am Chinidin

Die von *W. Braje* beim Chinin untersuchte Hetero-Cinchona Umlagerung sollte auf das Chinidin **2** übertragen werden. Dazu wurde Chinidin **2** in die entsprechenden *epi*-Halogenide überführt. Die Synthese des *epi*-Bromids erwies sich als äußerst schwierig. Eine Mischung aus PBr_3/Br_2 führte nur in mäßigen Ausbeuten zum gewünschten Produkt.¹⁸⁶ Die Reaktion erwies sich als schlecht reproduzierbar. Neben komplexen Produktgemischen führten Temperaturschwankungen während der Reaktion zu schlechteren Ausbeuten (Schema 8.3).

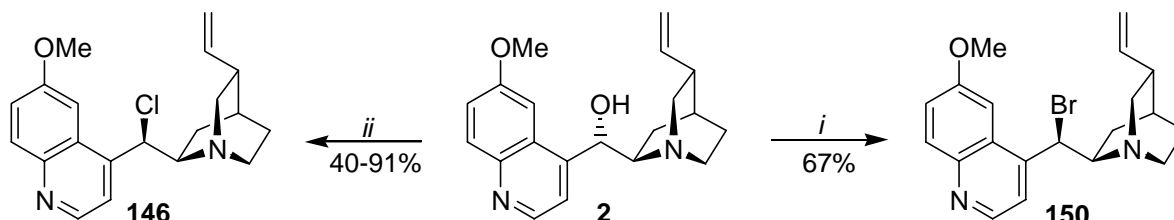


Bedingungen: *i*, PBr_3/Br_2 , CHCl_3 , 0°C - 40°C .

Schema 8.3 Darstellung des *epi*-Chinidinbromids

¹⁹² J. Cossy, C. Dumas, D. G. Pardo, *Synlett*, **1997**, 905.

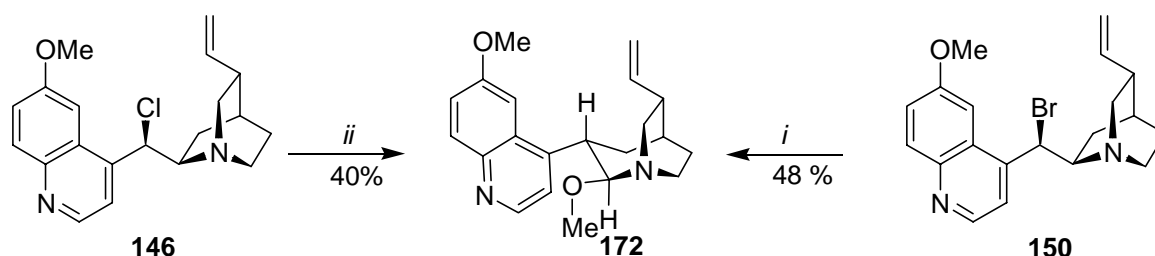
Mit der *Appel*-Reaktion konnte das Bromid **150** in guten Ausbeuten erhalten werden.^{193, 194} Versuche, das *epi*-Chinidinchlorid **146** mit Thionylchlorid herzustellen, führten ähnlich wie beim Bromid zu komplexen Reaktionsmischungen. Das *epi*-Chlorid **146** konnte durch Reaktion mit PCl_5 in CHCl_3 in guten Ausbeuten hergestellt werden (Schema 8.4).¹⁹⁵



Bedingungen: *i*, CBr_4 , PPh_3 , Toluol, RT; *ii*, PCl_5 , CHCl_3 , RF.

Schema 8.4 Darstellung der *epi*-Chinidinhalogenide

Die *epi*-Halogenide wurden nach den Bedingungen von *Rabe et al.* mit Silberbenzoat in Methanol rückflussiert. Die Halogenide zeigten unterschiedliche Reaktivitäten. Während das *epi*-Bromid **150** nach 16 h vollständig umgesetzt war, blieb der Umsatz der Reaktion mit dem *epi*-Chlorid **146** nach 3 Tagen immer noch unvollständig. Beide Verbindungen führten zum Produkt **172**, aber mit deutlich unterschiedlichen Ausbeuten. Beim Chinin beobachtete von *W. Braje* ebenfalls die langsamere Reaktion des *epi*-Chininchlorids **147**.¹⁹⁰



Bedingungen: *i*, PhCO_2Ag , MeOH, RF, 16h; *ii*, PhCO_2Ag , MeOH, RF, 3d.

Schema 8.5 Umlagerung der *epi*-Chinidinhalogenide

Die unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten hängen mit der besseren Fluchtgruppenqualität des Bromids im Vergleich zum Chlorid zusammen. Hinzu kommt das geringere Löslichkeitsprodukt¹⁹⁶ von Silberbromid mit $K_{\text{LP}} = 5.0 \times 10^{-3} \text{ mol}^2 \text{ l}^{-2}$ im Gegensatz zum Silberchlorid mit $K_{\text{LP}} = 1.7 \times 10^{-3} \text{ mol}^2 \text{ l}^{-2}$.

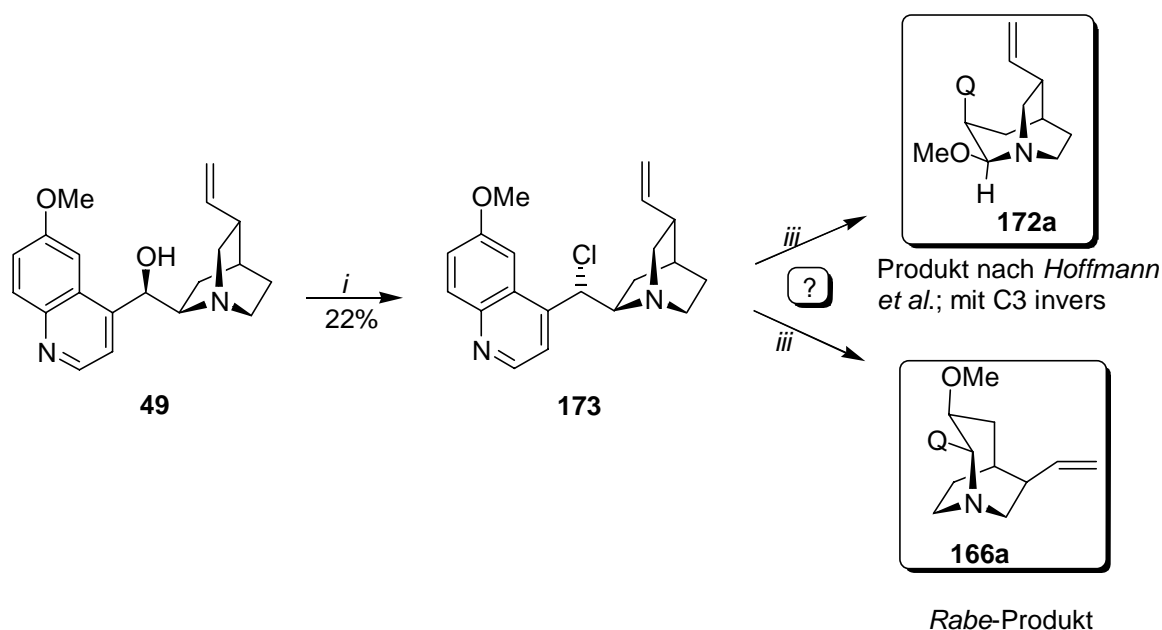
¹⁹³ Die Methode nach *Appel* wurde von *J. Holzgrefe* erstmals am Chinin durchgeführt; *J. Holzgrefe, Dissertation in Vorbereitung*, Universität Hannover.

¹⁹⁴ Neben dem *epi*-Bromid bildet sich das Enamin. Die Trennung der beiden Verbindungen ist sehr aufwendig.

¹⁹⁵ S. Fränkel, O. Herschmann, C. Tritt, *Chem. Ber.* **1922**, 55, 433.

¹⁹⁶ Das Löslichkeitsprodukt in H_2O ; *J. A. Huheey, Anorganische Chemie*, Walter de Gruyter, Berlin, New York, **1988**, 141.

In diesem Zusammenhang schien es angebracht, das Verhalten eines natürlich konfigurierten Halogenids unter den Umlagerungsbedingungen zu untersuchen. Dafür wurde *epi*-Chinidin **49** mit PCl_5 in das natürlich konfigurierte Chlorid **173** überführt. (Schema 8.6). Die C9-Cl-Bindung des natürlich konfigurierten Chinidinchlorids **173** besitzt weder in der *offen*- noch in der *geschlossen*-Konformation eine antiperiplanare Stellung zur C8-C7-Bindung. Die Umlagerung zum Produkt nach *Hoffmann et al.* müßte aus dem dritten Rotamer¹⁹⁷ erfolgen, welches allerdings nicht populiert ist.⁹⁶ Das Produkt **172a** müßte sich von den *epi*-Halogeniden umgelagerten in der Konfiguration an C3 unterscheiden. In der geschlossenen Anordnung liegt allerdings Antiplanarität der C8-C7- und der C9-Cl-Bindungen vor. Dieses würde zu einem *Rabe*-Produkt **166a** führen (Schema 8.6).



Bedingungen: *i*, PCl_5 , CHCl_3 , 60°C , 7 h; *ii*, PhCO_2Ag , MeOH, RF, 4d.

Schema 8.6 Umlagerung des natürlich konfigurierten Chlorids

Die Umlagerung von **173** mit Silberbenzoat zeigte trotz einer Reaktionsdauer von 4 Tagen nur einen geringen Umsatz.¹⁹⁸

Die Ursache für die unterschiedlichen Reaktivitäten muß in den unterschiedlichen Konformationen der *epi*- und der natürlich konfigurierten Verbindung liegen.¹⁹⁰

Für das *epi*-Chinidinbromid **150** wurde die Konformation mit NOE-Spektroskopie bestimmt. Die Kopplungskonstante von H8-H9 beträgt 10.9 Hz. Das spricht für eine *offen*-Konformation. Die stärkeren NOE-Wechselwirkungen von H9-H5' (15.1%), H8-H3' (12.5%) und H2-H9 (13.1%) zeigen im Vergleich zu H9-H3' (2.4%) und H5'-H8 (3.22%), daß die *anti*, *offen*-

¹⁹⁷ Es gibt drei Rotamere, die aufgrund der ekliptischen Stellung einem lokalen Energieminima entsprechen. Bei den *Cinchona* Alkaloiden sind davon nur zwei populiert. Diese entsprechen dem *offen*- und *geschlossen*-Konformer.

¹⁹⁸ Das Produkt wurde nicht isoliert. Nur DC-Vergleich des gebildeten Produktes mit **172**.

Konformation wesentlich stärker als die *syn, offen*-Konformation populiert sein muß (s. Abb. 8.3). Sowohl in der *anti, offen*- als auch in der *syn, offen*-Konformation liegt die für die Umlagerung entscheidende antiperiplanare Anordnung der C7-C8-Bindung zur C9-Cl-Bindung vor. Bei der *anti, offen*-Konformation scheint sich die Bindung aus der idealen Anordnung herauszudrehen, so daß die Umlagerung sterisch mehr gehindert wird.

Dieses Ergebnis könnte auch erklären, warum die Ausbeuten der Umlagerung von **167** im Gegensatz zum *epi*-Chininbromid **167**¹⁹⁹ wesentlich geringer sind.

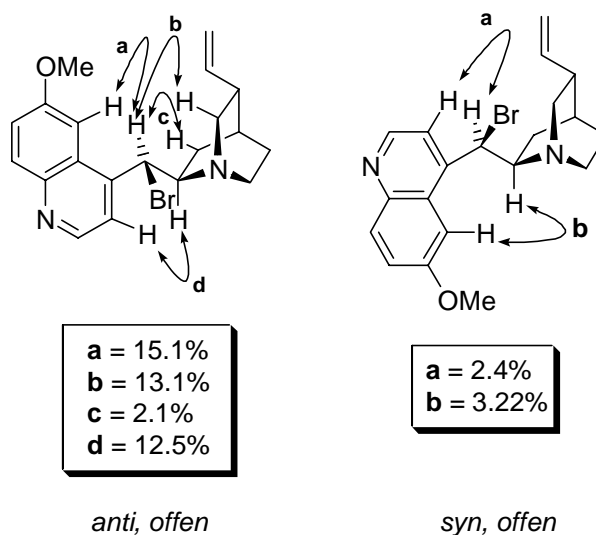


Abb. 8.3 NOE-Wechselwirkungen des *epi*-Bromids **150**

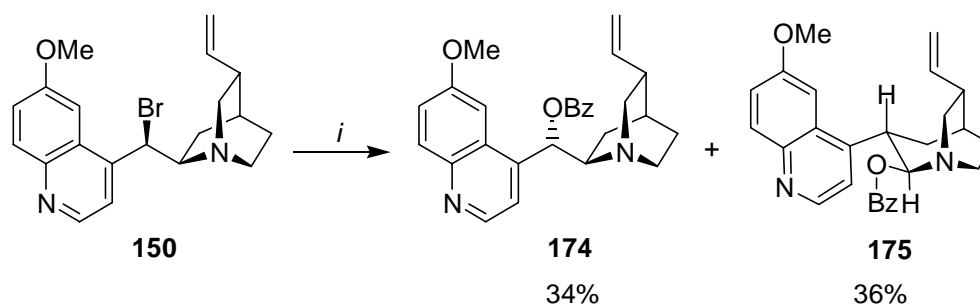
W. Braje verifizierte diese Ergebnisse durch eine Röntgenstrukturanalyse des Hetero-Chinidinmethylethers **172**.¹⁹⁰

8.2.1 Variation der Nukleophile²⁰⁰

Das Verwenden anderer Nukleophile als Methanol ermöglichte das Einführen verschiedener Substituenten an C2. Wird die Reaktion in Aceton statt in Methanol durchgeführt, erhält man das umgelagerte Benzoat **175** und das natürlich konfigurierte Benzoat **174** (Schema 8.7).

¹⁹⁹ Die Anordnung des *epi*-Chininbromids **167** ist für die Umlagerung nahezu ideal.

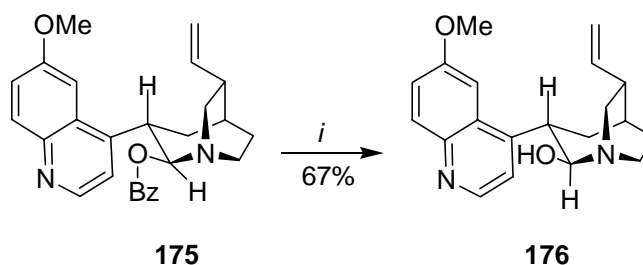
²⁰⁰ Die Versuche wurden von T. Dane im Rahmen eines Praktikums für Erasmus-Studenten durchgeführt



Bedingungen: *i*, PhCO₂Ag, Aceton, RT, 16 h.

Schema 8.7 Darstellung des Benzoates **175**

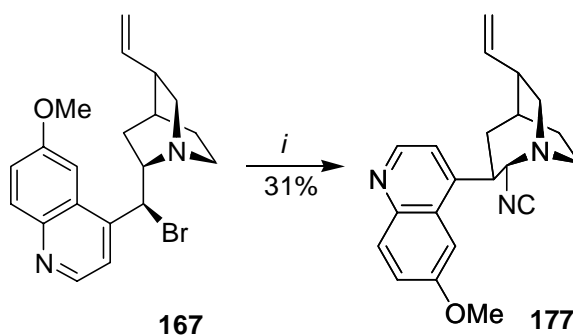
Das umgelagerte Benzoat **175** wurde mit Lithiumhydroxid in Methanol zum Halbaminol **176** gespalten (Schema 8.8).



Bedingungen: *i*, LiOH, MeOH, RT, 16h.

Schema 8.8 Synthese des Halbaminols **176**

Das entsprechende Isonitril wurde aus Reaktion des *epi*-Chininbromids **167** mit Silbercyanid gewonnen.



Bedingungen: *i*, AgCN, Aceton, RF, 6d.

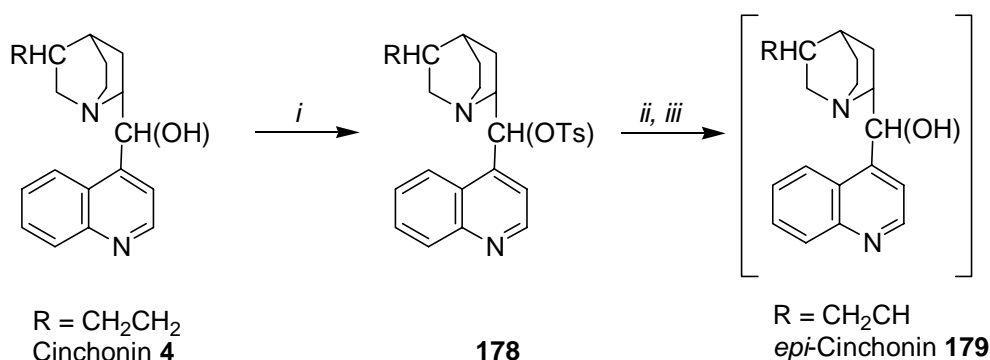
Schema 8.9 Darstellung des Isonitrils **177**

8.3 Die Umlagerung der natürlich konfigurierten Tosylate

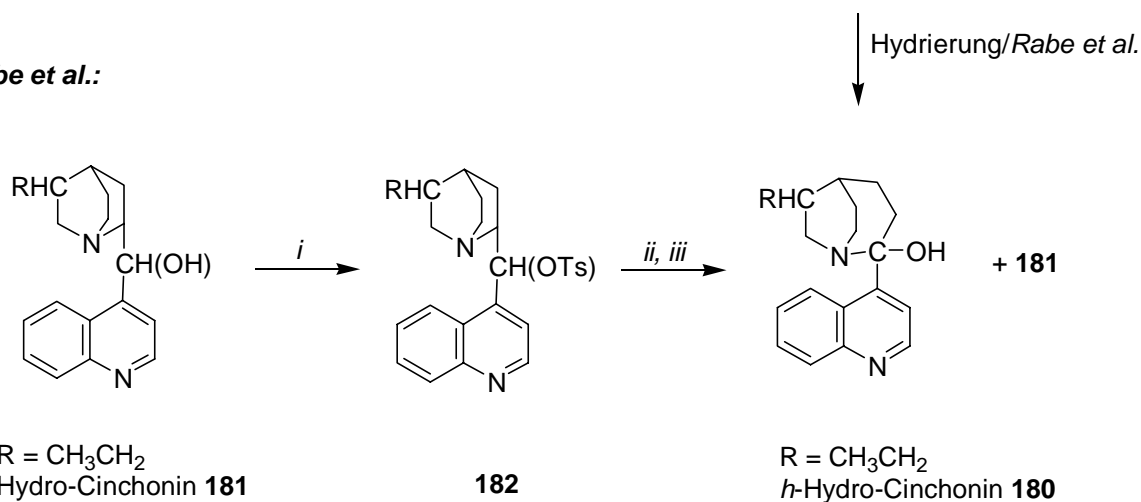
Suszko und *Tomanek* haben durch stufenweise Umesterung aus Cinchonin **4** eine isomere Base gewonnen, die sie als *struktur-identisch* mit Cinchonin **4** ansprechen und als *epi*-Cinchonin **179**

bezeichneten.²⁰¹ *Rabe et al.* stellten dieses Ergebnis in Frage. Sie fanden heraus, daß es sich bei der als *epi*-Cinchonin **179** postulierten Verbindung um das Hetero-Cinchonin **180** handelte.²⁰² Die Reduktion des „*epi*-Cinchonins“ von *Suszko* und *Tomanek* lieferte eine Substanz, die mit dem Hetero-Hydrocinchonin **180** von *Rabe et al.* identisch war. Als weiterer Beweis wurde das Hydrocinchonin **181** unter den Bedingungen von *Suszko* und *Tomanek* in das Tosylat **182** umgewandelt und stufenweise mit Kaliumbenzoat in Ethanol umgeestert. Das Hetero-Cinchonin **180** wurde durch Spaltung des Benzoates in alkoholischer Alkalilösung gewonnen (Schema 8.10).

Suszko und Tomanek:



Rabe et al.:



Bedingungen: *i*, TsCl, Pyridin, RF; *ii*, C₆H₅CO₂K, EtOH, RF, 3d; *iii*, KOH, EtOH.

Schema 8.10 Umesterung von Cinchonintosylat

8.3.1 Die Umlagerung der natürlich konfigurierten Tosylate

Die Reaktion des Cinchonintosylat **178** mit Kaliumbenzoat in siedendem Ethanol wurde im Rahmen dieser Arbeit erneut untersucht. *Rabe et al.* postulierten, daß das Produkt der

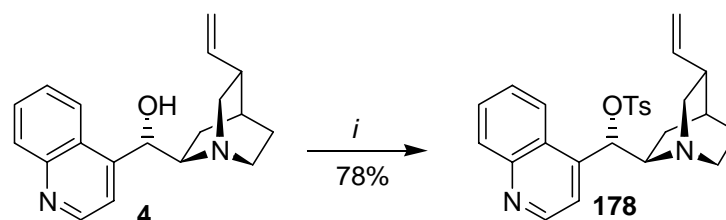
²⁰¹ J. Suzsko, A. Tomanek, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1932**, 18.

²⁰² P. Rabe, H. Haeusler, W. Hochstätter, *Liebigs Ann.* **1934**, 514, 61.

Umesterung **180** identisch sei mit dem Produkt **166** (Abb. 8.1) aus der Silberbenzoat vermittelten Reaktion. Die Synthese der *Hetero*-Verbindungen könnte demnach durch diese Reaktion vereinfacht werden. Bei der Synthese des Tosylates **178** sollten keine Probleme auftreten. Die Verwendung von Silbersalzen würde vermieden. Ein weiterer interessanter Aspekt stellt der Mechanismus der Reaktion dar. Bei natürlich konfigurierten Derivaten müßte ein anderer Mechanismus formuliert werden, um zu ein und demselben Produkt zu gelangen. *Rabe et al.* postulierten für beide Reaktionen denselben Mechanismus über ein Aziridiniumion.

Die ungeklärten mechanistischen Verhältnisse und der stereochemische Verlauf der Umesterung ließen Zweifel an den formulierten Produkten aufkommen.

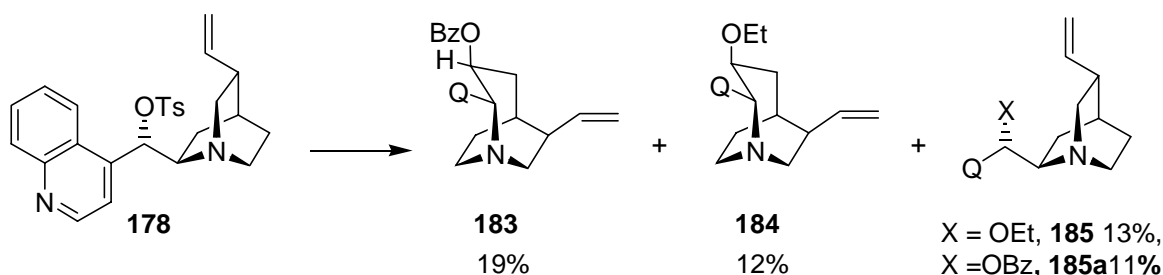
Das Cinchonintosylat **178** konnte in 78%iger Ausbeute aus dem Cinchonin **4** gewonnen werden. Die Verbindung zeigte im $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ keine charakteristischen Peaks für ein umgelagertes System. Die anfängliche und später korrigierte Annahme von *Rabe et al.*, daß die Umlagerung bei der Darstellung des Tosylates stattfindet, konnte somit nicht bestätigt werden.



Bedingungen: *i*, TsCl, NEt₃, THF, RF, 16h.

Schema 8.11 Darstellung von Cinchonintosylat

Für die Umesterung des Cinchonintosylats **178** wurde statt des Kaliumbenzoats das Natriumsalz verwendet. Die Reaktion wurde in Ethanol für drei Tage rückflussiert. Die Reaktion ergab folgende Produktverteilung. Neben dem unter Inversion der Konfiguration an C8 und C9 umgelagerten Benzoat **183** wurden auch der umgelagerte Ethylether **184** und die nicht umgelagerten S_N1-Produkte **185** und **185a** gebildet.



Bedingungen: *i*, C₆H₅CO₂Na, EtOH, RF, 3d.

Schema 8.12 Umesterung in Ethanol

Das Benzoat **183** unterscheidet sich erheblich in der chemischen Verschiebung von den bekannten *Cinchona* Alkaloid-Umlagerungsprodukten. Die Struktur des Produktes wurde durch

umfassende ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie aufgeklärt.²⁰³ Das Produkt ist nicht der α -Aminoether der Silberbenzoat-vermittelten Ringerweiterung. Die charakteristischen Verschiebungen im NMR für N,O-Acetale sind nicht vorhanden. Bei den Produkten **183** und **184** handelt es sich um 2,3-substituierte 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane. Eine Röntgenstruktur bestätigte diese Ergebnisse.

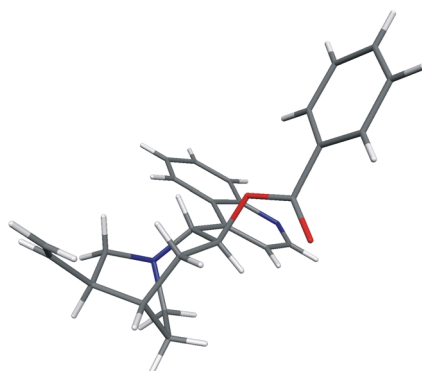
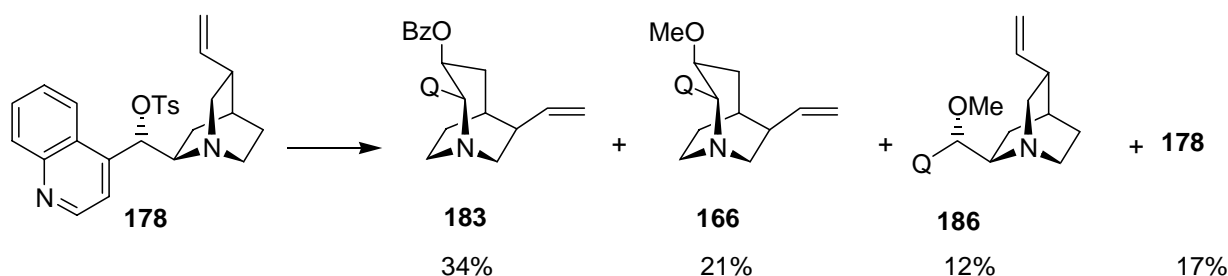


Abb. 8.4 Röntgenstruktur von **183**

Beim Wechsel des Lösungsmittels zu Methanol verändert sich die Produktverteilung. Nach 2.5 Tagen bildete sich das umgelagerte Benzoat **183** als Hauptprodukt. Zusätzlich konnten der umgelagerte Methylether **166** mit 21% und der natürlich konfigurierte Methylether **186** des Cinchonins mit 12% isoliert werden.



Bedingungen: *i*, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{Na}$, MeOH, RF; 2.5d.

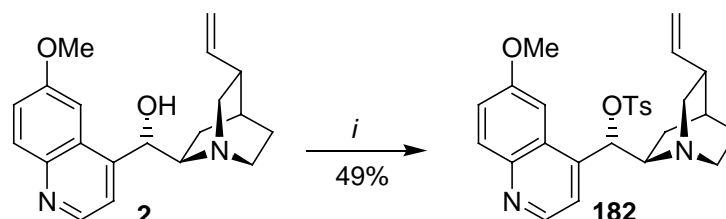
Schema 8.12 Reaktion in Methanol

Die Reaktion in Methanol wurde mit einer 8-fachen Verdünnung nochmals durchgeführt. Dabei verschob sich das Produktverhältnis zugunsten des Methylethers **166** (25% **183**, 26% **166**, 9% **186**, 11.5% **187**). Das natürlich konfigurierte Benzoat **187** wurde ebenfalls gebildet.

²⁰³ Die Struktur wurde mit ^1H , ^1H -COSY, HMQC und vor allem mit HMBC-Spektren aufgeklärt.

8.3.2 Umesterung von Chinidintosylat

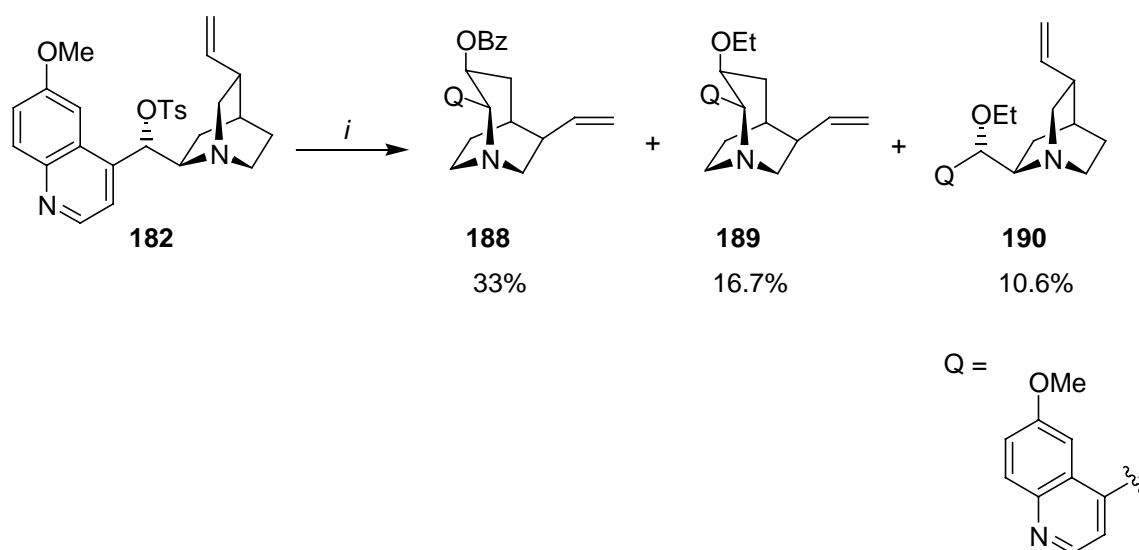
Diese Ergebnisse sollten auf das Chinidin **2** übertragen werden. Dazu wurde das Tosylat **182** dargestellt.²⁰⁴



Bedingungen: *i*, TsCl, NEt₃, THF, RF, 2d.

Schema 8.14 Darstellung von Chinidintosylat

Das Chinidintosylat **182** wurde für 26 h in EtOH mit Natriumbenzoat rückflusiert. Es wurden mehrere Produkte isoliert. Das umgelagerte Benzoat **188** mit 33%, der umgelagerte Ethylether **189** mit 17% und der natürlich konfigurierte Ethylether **190** mit 11% wurden isoliert. Ein weiteres Produkt konnte nicht identifiziert werden.²⁰⁵



Bedingungen: *i*, C₆H₅CO₂Na, EtOH, RF, 3d.

Schema 8.15 Umesterung von Chinidintosylat

Die Strukturaufklärung von **188** erfolgte mit H, H-COSY, HMQC und HMBC-Spektren. Die Konfiguration an C2 und C3 wurde über NOE-Messungen bestimmt. Im Benzoat-substituierten 1-Azabicyclo[3.2.2]nonan **188** zeigt H2 charakteristische NOE-Wechselwirkungen mit H5' (19.1), H7_{endo} (9.3%) und H4 (3.1%). Ein NOE zu H8 war nicht zu beobachten. H3 zeigte starke NOE Effekte mit H3' (23.5%), H4 (5.7%), H2' (3.0%) und H8 (3.5%). Die erweiterte Brücke

²⁰⁴ Die Ausbeute von 49% ist bemerkenswerterweise wesentlich geringer als beim Cinchonin **4**. Optimierungsversuche wurden nicht unternommen.

²⁰⁵ Wahrscheinlich handelt es sich bei dieser Verbindung um ein Enamin.

C2-C3-C4 liegt in Verbindung **188** auf der der Vinylseitenkette abgewandten Seite. Der Chinolinring an C2 ist äquatorial angeordnet. An diesem Zentrum liegt eine R-Konfiguration vor, während am C3 eine S-Konfiguration vorliegt.

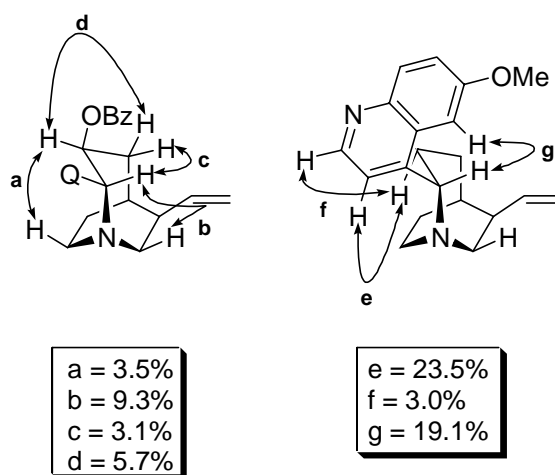


Abb. 8.5 NOE-Wechselwirkungen von **188**²⁰⁶

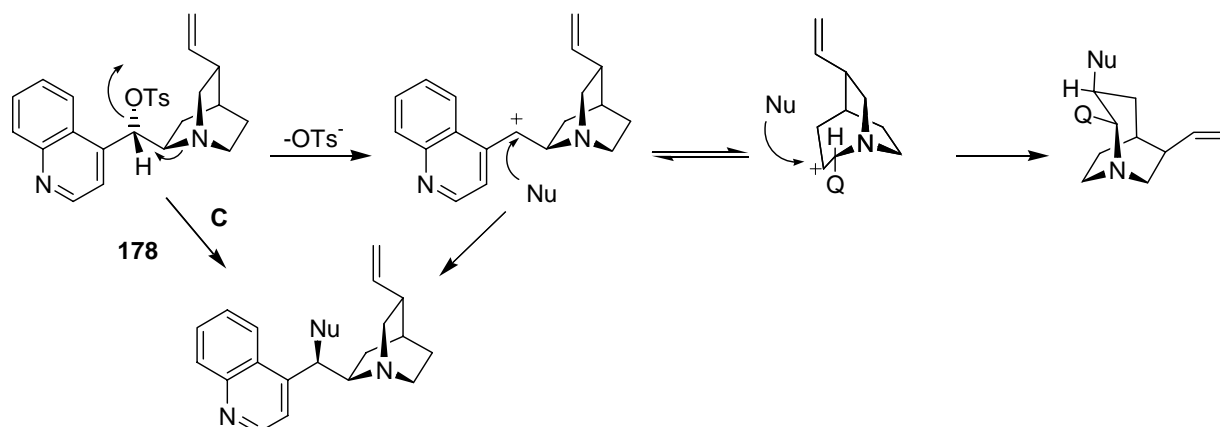
8.4 Mechanismus der Umlagerung

Die für die Hetero-Cinchona Umlagerung vorgeschlagenen Mechanismen von *Woodward* und *Grob* könnten für diesen Umlagerungstyp zutreffen. Die Produkte der Reaktionen mit Cinchonintosylat bzw. Chinidintosylat sprechen für Weg A. *Grob*¹⁸⁹ schrieb dazu: „Die Ionisierung der modifizierten Hydroxylgruppe des Hydrocinchonins unter Beteiligung des Stickstoffatoms N1 sollte zum cyclischen Ammoniumsalz führen. Anschließender Angriff eines Nukleophils an C8 oder C9 des Dreirings führt dann zu einem Substitutionsprodukt der *Hetero* bzw. normalen Reihe.“

Allerdings erscheint die Bildung des Aziridiniumions aufgrund der hohen Spannung unwahrscheinlich. Die Ringerweiterung läßt sich alternativ über eine *Wagner-Meerwein*-Umlagerung, bei der die N1-C8-Bindung gemäß Vorschlag B (Abb. 8.1) an das kationische Zentrum C9 ohne Beteiligung des freien Elektronenpaares wandert, erklären. Die Bildung des Substitutionsproduktes unter Retention der Konfiguration an C8 läßt sich dann nur über eine Rückreaktion der *Wagner-Meerwein*-Reaktion formulieren. Die Reversibilität wird von *Rabe* gestützt. *Rabe et al.* beobachteten, daß die Silberbenzoat-vermittelte Ringerweiterung von *epi*-Halogeniden reversibel sei.¹⁸⁶ Andererseits spricht gegen eine Gleichgewichtsreaktion das Aryl-stabilisierte Kation. Wenn sich das Kation ausbilden würde, müßte die Enaminbildung beobachtet werden. Eine Möglichkeit besteht darin, daß zwei unabhängig voneinander ablaufende, konkurrierende Reaktionen ablaufen: die Umlagerung durch nukleophile

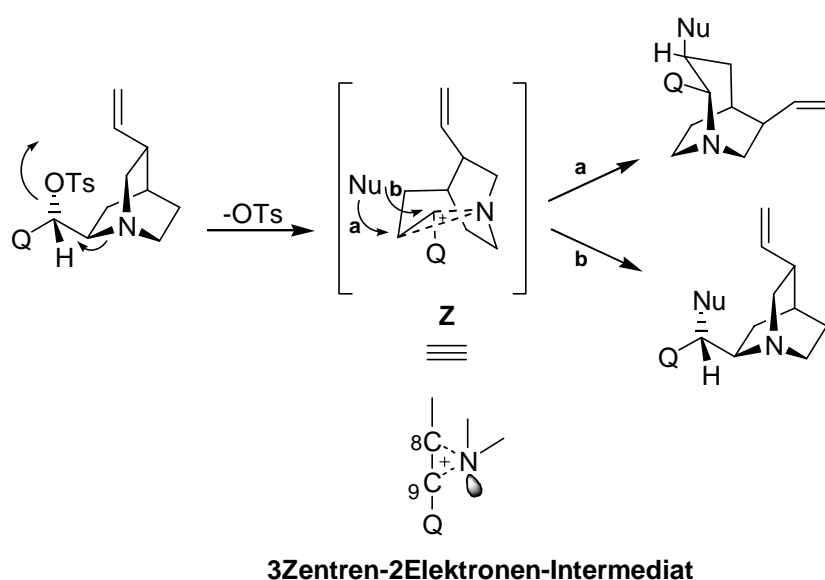
²⁰⁶ Das Benzoat an C3 ist übersichtshalber weggelassen worden.

Verschiebung der N1-C8-Bindung und die Substitutionsreaktion (Weg C) (Schema. 8.16). Weder die Bildung des Enamins noch die des S_N2 -Produktes konnten beobachtet werden.



Schema 8.15 Reversible *Wagner-Meerwein* Umlagerung am Bsp. von **178**

Man kann daher annehmen, daß im neutralen, leicht basischen Medium ein Kation vom Typ **Z** gebildet wird. Dieses Kation ist ein 3Z2E-Intermediat aus C8, C9, N1 und dem Elektronenpaar der C8-N-Bindung. Der Angriff des Nukleophils kann sowohl an C8 unter Ringerweiterung als auch an C9 unter Retention der Konfiguration zum Substitutionsprodukt erfolgen (Schema 8.17). Die Retention resultiert dabei aus doppelter Inversion. Allerdings wird in saurer Lösung die Ionisation der Tosylgruppe unterdrückt und somit auch die Bildung von **Z**. Unter diesen Bedingungen wird ausschließlich das Tosylat unter Inversion substituiert.²⁰⁷



Schema 8.17 Mechanismus der Umlagerung

²⁰⁷ Wird Chinidintosylat mit Weinsäure erhitzt, erhält man *epi*-Chinidin als einziges Produkt.⁴⁷

Die Untersuchungen der Umesterung der natürlich konfigurierten Tosylate bestätigten die Ergebnisse von *Rabe et al.* Allerdings wurden neben dem von *Rabe* postulierten umgelagerten Benzoaten die umgelagerten Alkylether und Substitutionsprodukte gebildet. Die Substitution findet unter doppelter Inversion der Konfiguration statt und stimmt somit nicht mit den von *Suszko* und *Tomanek* postulierten Mechanismus und der Struktur der Produkte, den *epi*-Benzoaten, überein.

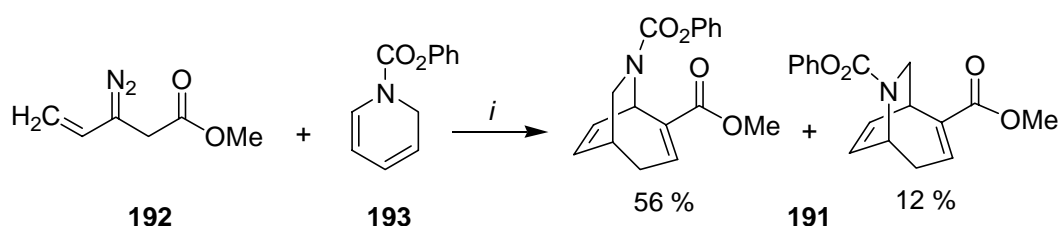
9 Synthese funktionalisierter 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane

9.1 De novo Synthesen der 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane

Azabicyclen sind häufig wiederkehrende Strukturmerkmale in Naturstoffen und in pharmakologischen Leitstrukturen.²⁰⁸ Beispiele für 1-Azabicyclo[2.2.2]octane sind die *Cinchona* Alkaloide, Ibogamin, Ajmalin. Das Azabicyclo[3.2.1]octangerüst liegt z.B. in Cocain und Crinin als Strukturmerkmal vor. Während die Azabicyclo[2.2.1]heptane, Azabicyclo[2.2.2]octane und Azabicyclo[3.3.1]nonane sehr intensiv untersucht worden sind, gibt es nur relativ wenige Studien zu den homologen Azabicyclo[3.2.2]nonanen.

Die meisten Synthesen der [3.2.2]Azabicyclen sind entweder achiral oder racemisch. Man muß zudem bei den Azabicyclo[3.2.2]nonanen die Position des Stickstoffs beachten.²⁰⁹ Systeme mit einem Brückenkopfstickstoff sind bisher selten untersucht und synthetisiert worden.

6-Azabicyclo[3.2.2]nonane **191**, die Homologen der *Tropan*-Alkaloide, lassen sich über eine Rhodium(II)-katalysierte [4+3]Cycloaddition von Vinylcarbenoiden **192** mit geschützten Dihydropyridinen **193** darstellen (Schema 9.1).²⁰⁹



Bedingungen: *i*, Rh₂(OPiv)₄

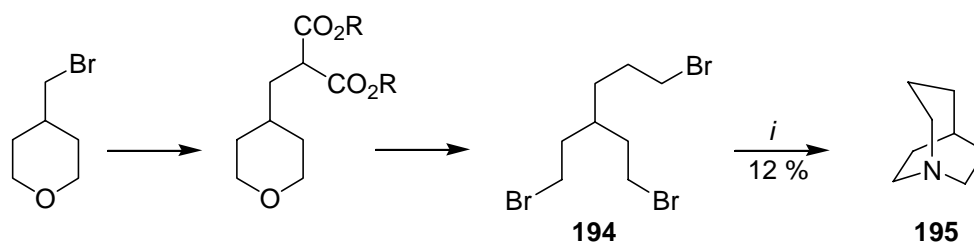
Schema 9.1 Synthese von 6-Azabicyclo[3.2.2]nonanen

Die erste Synthese des unsubstituierten 1-Azabicyclo[3.2.2]nonan-Stammsystems wurde 1937 von *Prelog et al.* beschrieben (Schema 9.2).²¹⁰

²⁰⁸ Z. Chen, M. L. Trudell, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1179.

²⁰⁹ H. M. L. Davies, L. M. Hohges, C. T. Thornley, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2707; C. Vogel, P. Delavier, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1789; I. R. C. Bick, J. W. Gillard, H. M. Leow, *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2537.

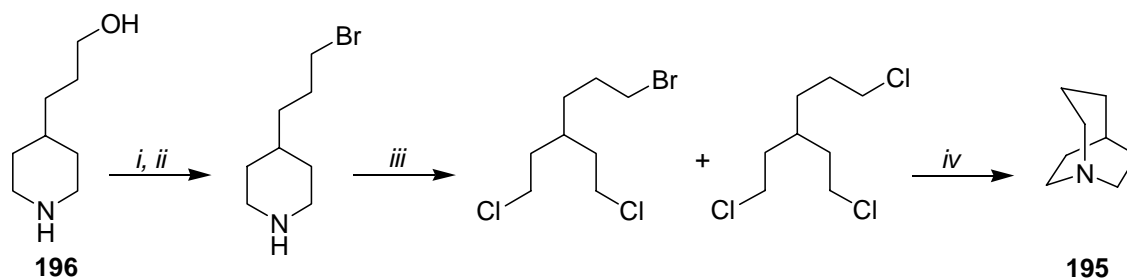
²¹⁰ V. Prelog, E. Cerkovnikov, *Liebigs Ann.* **1937**, *83*, 532.



Bedingungen: *i*, NH₃, MeOH, RF.

Schema 9.2 Synthese des 1-Azabicyclo[3.2.2]nonans nach *Prelog*

Prelog et al. gehen dabei vom 4-Bromomethyl-tetrahydropyran aus. Es folgt die Umsetzung zu 3-(2-Brom-ethyl)1,6-dibromhexan **194**, das mit NH₃ in Methanol in einer doppelt intramolekularen Cyclisierung zum 1-Azabicyclo[3.2.2]nonan **195** reagiert. Die Synthese von *Halpern* nutzt ausgehend von 4-(3-Hydroxypropyl)-piperidin **196** eine ähnliche Synthesestrategie (Schema 9.3).²¹¹



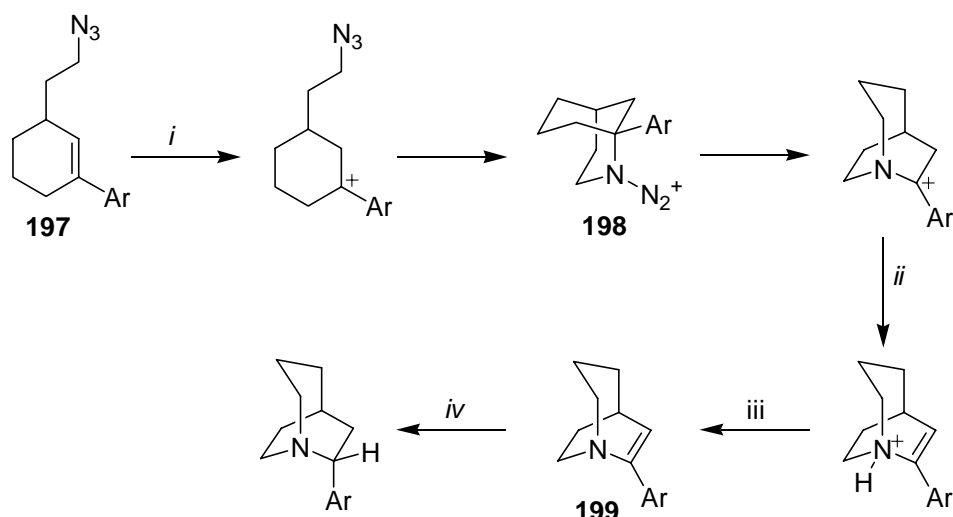
Bedingungen: *i*, PhCOCl, Et₃N, DCM; *ii*, PBr₃, DCM; *iii*, PCl₅ (2eq), RT-200°C; *iv*, NH₃, Bombenrohr, 120°C.

Schema 9.3 1-Azabicyclo[3.2.2]nonansynthese nach *Halpern*

Pearson et al. gelang es, das 1-Azabicyclo[3.2.2]nonan-System über eine intramolekulare *Schmidt*-Reaktion darzustellen (Schema 9.4). Ein Azidoalken **197** wird mit Trifluoressigsäure zum Carbokation umgesetzt, das intramolekular vom Azid abgefangen wird. Abschließend wird das Produkt **199** durch einen 1,2-Alkylshift des Aminodiazonium-Ion **198** gebildet.²¹² Mit dieser Methode lassen sich weitere bicyclische tertiäre Amine wie Indolizidine und 1-Azabicyclo[2.2.2]octane darstellen.

²¹¹ C. J. Ruggles, A. M. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5692.

²¹² W. H. Pearson, R. Walavalkar, J. M. Schkeryantz, W.-K. Fang, J. D. Blickensdorf, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10183.



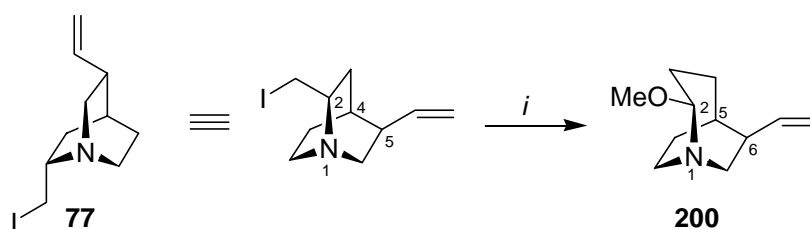
Bedingungen: *i*, TfOH, Benzol; *ii*, Eliminierung, Protonierung; *iii*, NaOH (15 %); *iv*, H₂, Pd/C.

Schema 9.4 1-Azabicyclo[3.2.2]nonansynthese nach *Pearson*

9.2 Synthese diastereomerenreiner 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane

Einen weiteren Zugang zu 1-Azabicyclononanen stellt die Hetero-*Cinchona* Umlagerung dar (s. Kapitel 8). Um den Mechanismus der Umlagerung zu untermauern, wurde diese Reaktion auf die von den *Cinchona* Alkaloiden abgeleiteten chiralen 1,2-Aminoalkohole Quincorin[®] **34** und Quincoridin[®] **35** angewendet. Dazu wurden die C9-Iodide **77** und **81** mit Silbertriflat in Methanol umgesetzt.^{120, 213}

Diese Reaktion wurde genauer untersucht. Dabei stand neben der Optimierung der Ausbeute die Aufklärung des Mechanismus und die Anwendungsbreite im Vordergrund.²¹⁴



Bedingungen: *i*, siehe Tabelle 9.1

Schema 9.5 Umlagerung am Quincoriniodid **77**

Das β -Aminoiodid **77** wurde mit verschiedenen Silbersalzen in Methanol als polar-protisches Solvens und Aceton umgesetzt. In Tabelle 9.1 sind die verschiedenen Reaktionsbedingungen aufgeführt.

²¹³ S. Neumann, *Diplomarbeit 1998*, Univ. Hannover.

²¹⁴ S. Röper, J. Frackenpohl, O. Schrake, R. Wartchow, H. M. R. Hoffmann, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1661.

Eintrag	Lösungsmittel	Silbersalz Äquivalente	Zeit [h]	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]
1	MeOH	AgOTf, 1.0	1	22	19
2	MeOH	AgOTf, 1.0	3	22	30
3	MeOH	AgOTf, 1.5	1	22	28 ^a
4	MeOH	AgOTf, 1.1	20	22	39 ^a
5	MeOH	AgOTf, 1.0	6	22	28
6	MeOH/Pyridin	AgOTf, 1.0	16	22	21
7	MeOH/Pyridin	AgOTf, 1.0	4	110	25 ^a
8	MeOH	AgOAc, 1.5	8	22	10
9	Me ₂ CO	AgOBz, 1.1	18	22	76 ^b
10	MeOH	AgOBz, 1.0	4	22	39
11	MeOH	AgOBz, 1.2	6	50	68
12	MeOH	AgOBz, 1.2	20	50	86
13	MeOH	AgOBz, 1.1	2.5 ^c	0	68

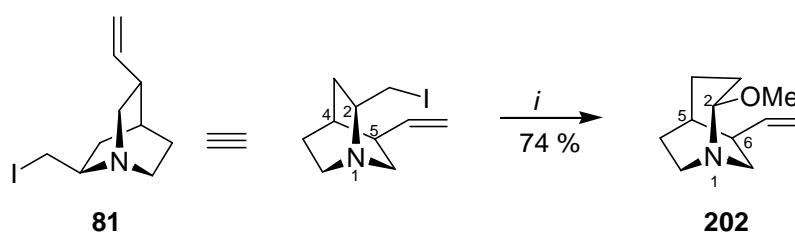
a Epimerengemisch an C2; b **201** statt **200**; c Ultraschall

Tabelle 9.1 Ringerweiterung von **77** unter verschiedenen Bedingungen

Die Reaktion mit AgOTf in MeOH bei 22°C gab den Aminoether **200** mit Ausbeuten von 19-30%. Längere Reaktionszeiten brachten keine Ausbeuteverbesserung; Ein Überschuß an AgOTf führte zur Epimerisierung des C2-Stereozentrums (Tabelle 9.1, Eintrag 3, 4). Zugabe externer Base führte zu keinem nennenswerten Erfolg (Eintrag 6, 7).

Als nächstes wurden weitere Silbersalze verwendet. Die mit Silberacetat vermittelte Umlagerung zu **200** führte nur zu einer Ausbeute von 10%.

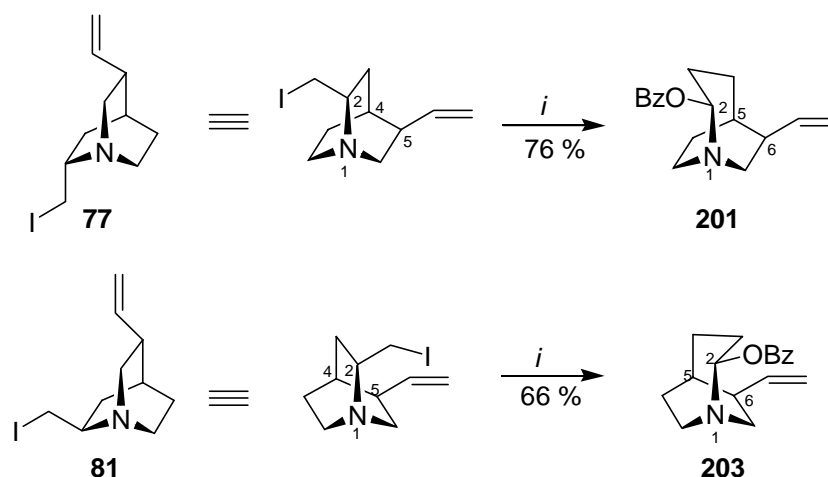
Es zeigte sich, daß das weniger reaktive Silberbenzoat in MeOH bei leicht erhöhter Temperatur (50°C) eine Ausbeutesteigerung von 28% mit Silbertriflat auf 86% ergab. Die Übertragung der experimentellen Ergebnisse auf das OCD-Iodid **81** führte zur Synthese des pseudoenantiomeren α -Aminomethylethers **202** mit einer Ausbeute von 74%.



Bedingungen: *i*, AgOBz, MeOH, 50°C, 20 h.

Schema 9.6 Ringerweiterung von 2-Iodmethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan **81**

Wird Aceton statt Methanol verwendet, erhält man die Aminobenzoate **201** und **203**. Die Stereochemie der Umlagerung wird durch den Lösungsmittelwechsel nicht beeinflusst (Schema 9.7).



Bedingungen: *i*, AgOBz, Me₂CO, 22°C, 36h.

Schema 9.7 Darstellung der 3-Aminobenzoate

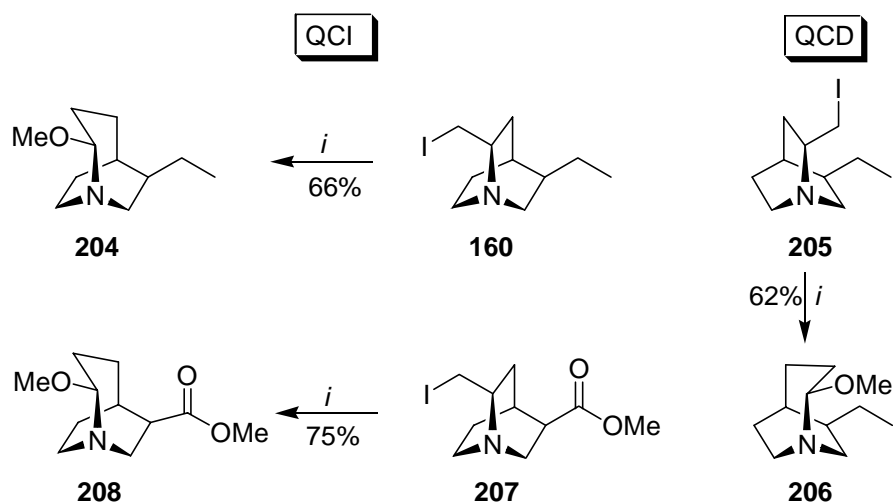
Um die Funktionsgruppentoleranz der Umlagerung zu untersuchen, wurden verschieden funktionalisierte 2-Iodmethylchinucidine dargestellt und unter den optimierten Bedingungen eingesetzt. Dazu wurden die Dihydro- und Didehydroderivate¹⁰⁶ sowie über *Sonogashira*-Reaktionen zugänglichen arylierten Alkine synthetisiert.²¹⁵ Außerdem wurde der Einfluß von Akzeptorsubstituenten durch Keton-²¹⁶ und Esterderivate¹²⁹ untersucht (Schema 9.8 und Schema 9.9).

9.2.1 Einfluß von Akzeptorsubstituenten

In Schema 9.8 ist die Synthese der Dihydro- α -Aminoether **204** und **206** dargestellt. Sie konnten in Ausbeuten von bis zu 66% gebildet werden. Auch der diastereomerenreine Iodester **208** wurde mit 75% gebildet. Der Einfluß der Akzeptor-Substituenten spiegelt sich in der geringen Reaktionsgeschwindigkeiten wieder. Erst nach 40 h konnte ein vollständiger Umsatz beobachtet werden.

²¹⁵ J. Frackenpohl, W. M. Braje, H. M. R. Hoffmann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 47.

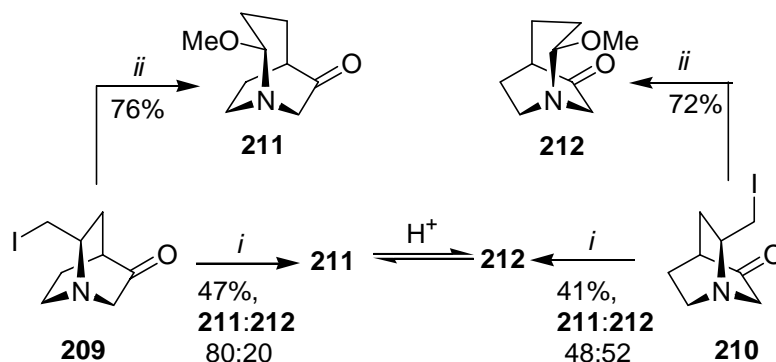
²¹⁶ J. Frackenpohl, H. M. R. Hoffmann, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3982.



Bedingungen: *i*, AgOBz, MeOH, 50°C, 20 h.

Schema 9.8 Toleranz von funktionellen Gruppen bei der Ringerweiterung

Die Iodketone **209** und **210** wurden sowohl mit Silberbenzoat als auch mit Silbertriflat umgesetzt. Während mit AgOBz die 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane **211** und **212** diastereomerenrein gebildet wurden, trat bei der Reaktion mit AgOTf teilweise Epimerisierung auf, die auf freigesetzte Trifluormethansulfonsäure zurückzuführen ist (Schema 9.9).^{88, 214}



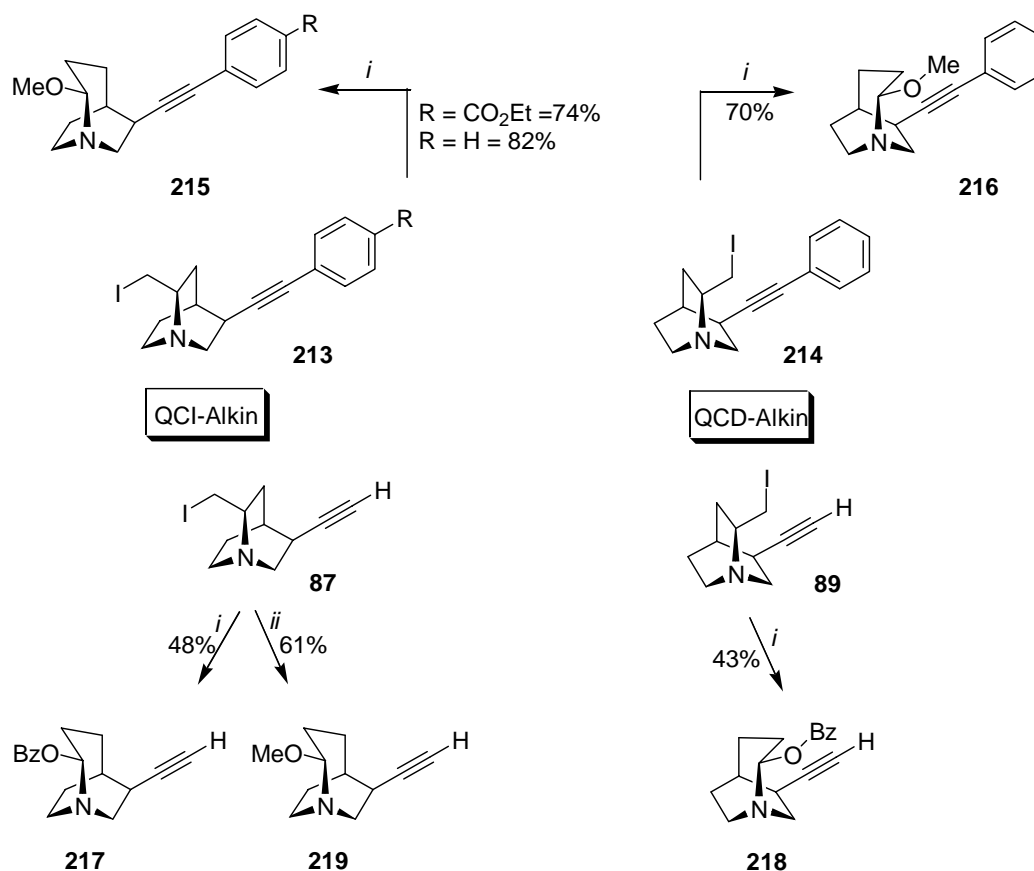
Bedingungen: *i*, AgOTf, MeOH; 40°C, 6h; *ii*, AgOBz, MeOH, 50°C, 16h.

Schema 9.9 Ringerweiterung der Iodketone

9.2.2 Interaktion des Silberkations

Als nächstes wurden die QCI- und QCD-Alkine und die davon abgeleiteten arylierten Alkine untersucht. Die Silberbenzoat vermittelte Ringerweiterung der arylierten Iodide **213** und **214** ergaben die umgelagerten Alkine **215** und **216**. Die Didehydro-Quincorin und -Quincoridin C9-Iodide **87** und **89** reagierten mit Silberbenzoat in Methanol nicht zu den gewünschten α -

Methoxyaminen sondern zu den α -Aminobenzoaten **217** und **218**. Nur mit Silbernitrat in MeOH konnte der α -Aminoether **219** gebildet werden (Schema 9.10).



Bedingungen: *i*, AgOBz, MeOH, 50°C, 16h; *ii*, AgNO₃, MeOH, 50°C, 8h.

Schema 9.10 Ringerweiterung von Didehydro-QCI- und -QCD-Derivaten

Die Iodalkine **87** und **89** sind wesentlich polarer als die Vinyl-(**77**, **81**) und Ethyl-Analoga (**160**, **205**); eine Präassoziation des Silberbenzoats scheint den Abgang des Nucleophils (OBz vs. OMe) zu beeinflussen (Schema 9.10).

Wegen des diastereoselektiven Reaktionsverlaufs, der hohen Funktionsgruppentoleranz und der hohen Ausbeuten ist die Silberbenzoat-vermittelte Ringerweiterung von C9 iodierten Quincorin- und Quincorinderivaten eine vielseitig anwendbare Methode zur Synthese funktionalisierter, enantiomerenreiner 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane.

9.3 Spektroskopische und mechanistische Untersuchungen

Die Strukturen der neuartig substituierten 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane wurden mit Hilfe von NMR-spektroskopischen Methoden untersucht. Eine Röntgenanalyse ergänzte und bestätigte

diese Untersuchungen.^{98, 214, 217} Das bicyclische Grundgerüst wurde neben den Standard ^1H -NMR und ^{13}C -NMR Spektren über ^1H , ^1H - und ^1H , ^{13}C -COSY-Spektren analysiert. NOE-Messungen wurden zur Bestätigung der Konfiguration besonders an C2 herangezogen.

Im 1-Azabicyclo[3.2.2]nonan **200** zeigte H2 charakteristische NOE-Wechselwirkungen mit H7_{endo} (9.4%) und mit H₃ (2.3%). Ein NOE von H2 und H8_{endo} war dagegen nicht zu beobachten. Außerdem trat eine NOE-Verstärkung zwischen H8_{endo} und H3 (3.4 %) auf, die ebenfalls typisch für die in Abb. 9.1 dargestellte R-Konfiguration an C2 ist. Es traten außerdem intensive NOE-Effekte zwischen den geminalen Protonen H7_{endo} und H7_{exo} (13.7%), H8_{endo} und H8_{exo} (17.8%) sowie zwischen benachbarten Gerüstprotonen (H7-H8, H8-H9, H3-H4: 3.7-4.3%) auf. Das Proton an C2 ist in diesem Fall der Doppelbindung zugewandt; der Methoxysubstituent nimmt die äquatoriale Position ein.

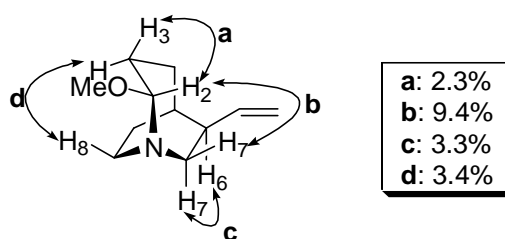
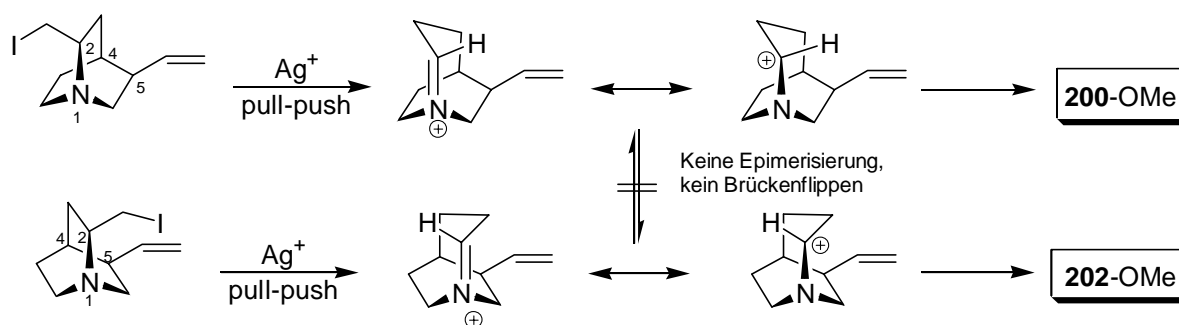


Abb. 9.1 NOE-Wechselwirkungen des α -Methoxyethers **200**

Die Ringerweiterung von C9 iodierten Azabicyclo[2.2.2]octanen basiert wahrscheinlich auf einer nukleophilen Verschiebung von C3 nach C9 unter Bildung eines nicht planaren gespannten Brückenkopf-Imminium-Ions anstatt eines Aziridinium-Ions. Letztere wurden häufig als Schlüssel-Intermediate in diversen Umlagerungen von β -Aminoalkoholen,¹⁹¹ z.B. der Ringerweiterung von Prolin in der Synthese von (-)Pseudoconhydrin, beschrieben.¹⁹² Bicyclen mit gespannten Brückenkopfdoppelbindungen ((E)- und (Z)-Isomere) wurden bereits in einer Matrix bei niedrigeren Temperaturen nachgewiesen.²¹⁸ Die Experimente zeigen, daß Quincorine höhere Ausbeuten an umgelagerten Azabicyclen ergeben als die entsprechenden Quincoridine.

²¹⁷ R. Wartchow, J. Frackenpohl, S. Röper, H. M. R. Hoffmann, *Z. Kristallogr. New Cryst. Struct.* **1999**, 214, 285.

²¹⁸ R. S. Sheridan, G. A. Ganzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 195, 6158; J. G. Radziszewski, J. W. Downing, C. Wentrup, P. Kaszynski, M. Jawdosiuik P. Kovacic, J. Michl, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2799.



Schema 9.12 Mechanismus der AgOBz vermittelten Ringerweiterung *via* pseudoenantiomerem Carbokation

Der nukleophile Shift von C3 nach C9 ist stereochemisch bevorzugt, wenn die zu wandernde C2-C3-Bindung antiperiplanar zur C9-Halogen-Bindung und zum freien Elektronenpaar des Brückenkopfstickstoffs steht. Bei den Halogenderivaten von Chinin und Chinidin konnte diese Anordnung über die Bestimmung des Torsionswinkels Φ_1 ($C7-C8-C9-X \geq 178^\circ$) und NOE-Messungen nachgewiesen werden (s. Kapitel 8).

10 Synthese C2 funktionalisierter 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane

10.1 Substituierte 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane

Im Gegensatz zu anderen bicyclischen Ringsystemen sind 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane nur wenig untersucht worden. Einige pharmakologisch aktive Azabicyclo[3.2.2]nonane sind in Abb. 10.1 dargestellt.

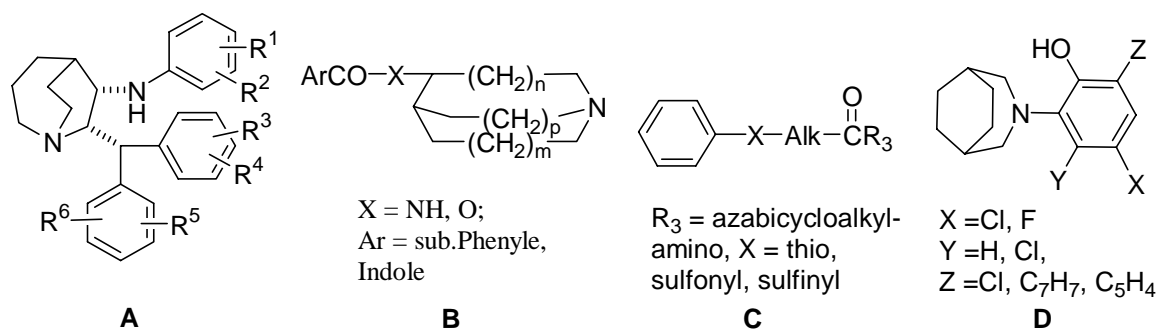


Abb. 10.1 Pharmakologisch aktive Azabicyclo[3.2.2]nonane

Verbindungsklasse **A** ist von *Pfizer* patentiert. Sie dient zur Behandlung von inflammatorischen Störungen und Störungen des Zentralnervensystems.²¹⁹ Verbindung **B** ist ein 5-HAT Rezeptor-Antagonist und wird bei gastrointestinalen Störungen und gegen Migräne-Kopfschmerzen

²¹⁹ Pfizer Inc., New York, N.Y., Patent. No.US 5373003, 1992.

eingesetzt.²²⁰ Verbindung C wirkt antiinflammatorisch und antiallergisch bei Asthma und Hautirritationen.²²¹ Als Vertreter für die aktiven N-substituierten 3-Azabicyclo[3.2.2]nonane sei D als Bakterizid und Fungizid erwähnt.²²²

Die beschriebenen pharmakologischen Anwendungsgebiete der substituierten Azabicyclo[3.2.2]nonane zeigen die Bedeutung dieser Substanzklasse.

Die α -Aminoether **200** und **202** können als Leitstrukturen für die Synthese pharmakologisch aktiver Azabicyclen genutzt werden. Durch Transformationen am C2-Kohlenstoff können verschiedene Strukturmerkmale eingeführt werden.

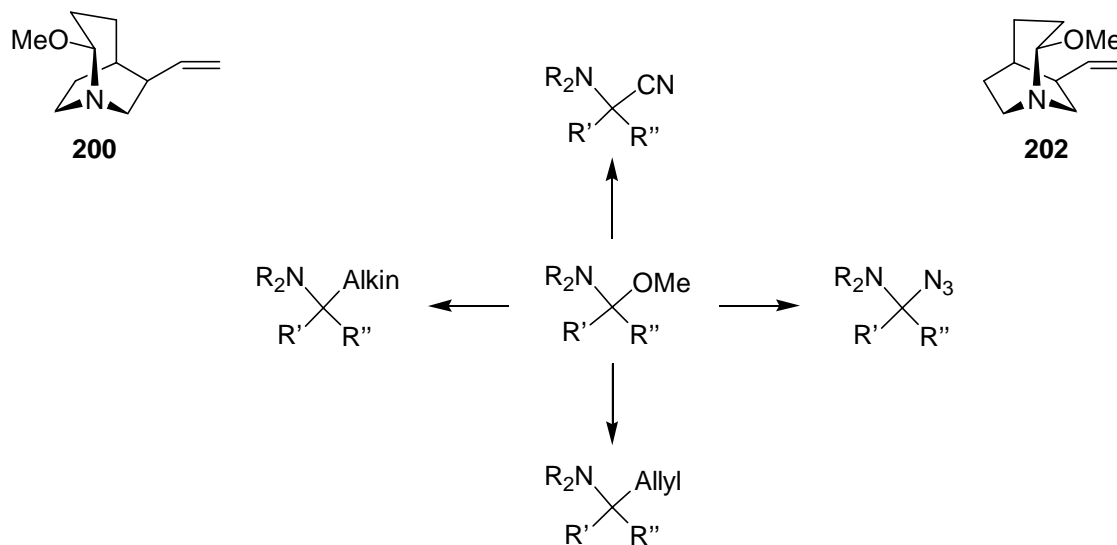


Abb. 10.2 α -Aminoether als Leitstruktur

10.2 Die Chemie der *N,N*-disubstituierten Iminium-Ionen

Iminium-Ionen sind sehr nützliche Kohlenstoffelektrophile in C-C-Bindungs-Reaktionen, sowohl inter- als auch intramolekular.²²³ Reaktionen zwischen Iminium-Ionen und Nucleophilen werden auch als Amidoalkylierung oder Mannich-Typ-Kondensationen beschrieben. Sie werden häufig zur Einführung von Substituenten am α -Kohlenstoff zum Amin und als Intermediate zur Darstellung von strukturell verschiedensten *N*-Heterocyclen verwendet.²²⁴ Die gängigen Vorläufer sind *N,O*-Acetale, die unter Lewis-sauren Bedingungen oder mit Wasserstoffsäuren zu *N*-Acylium Ionen reagieren, die von Nucleophilen abgefangen werden können. Normalerweise werden diese Systeme durch Reduktion von Imiden, *N*-acylierten Lactamen oder durch α -Oxidation von primären oder sekundären Amiden gebildet. In den ersten gängigen Synthesen

²²⁰ Beecham Group PLC, GB, *Patent No. US 4798829*, 1989.

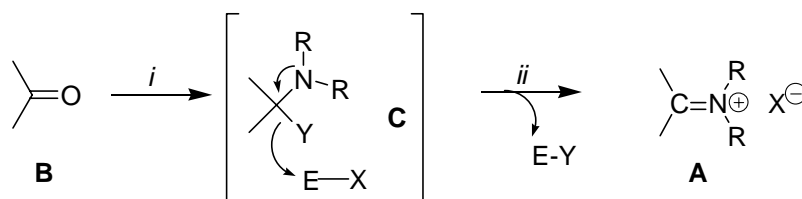
²²¹ G. D. Searle and Co., Chicago, Ill., *Patent No. US 5244899*, 1992.

²²² Arbrock, INC., *Patent No. US 3816407*, 1974.

²²³ H. E. Zaugg, *Synthesis* **1984**, 85, 181; M. Cushman, W. C. Wong, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1278.

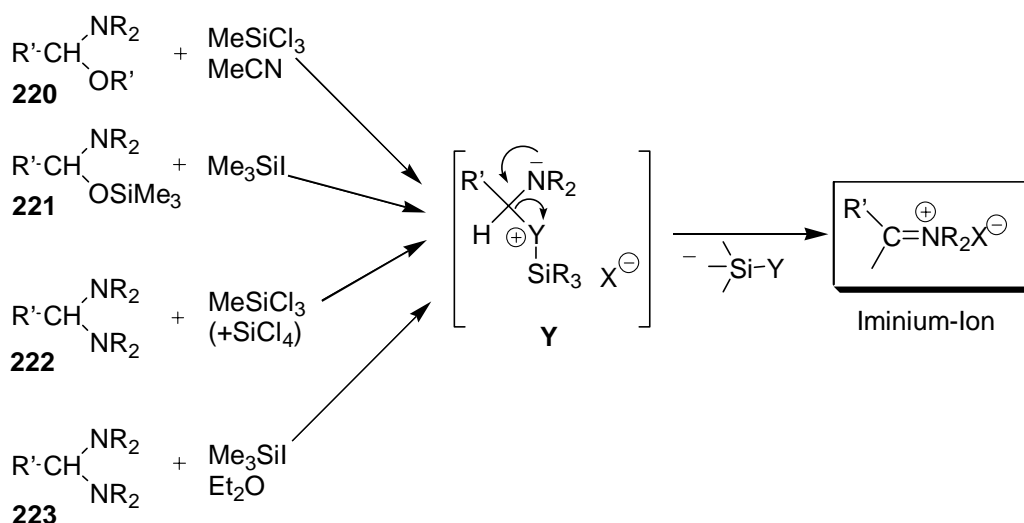
²²⁴ W. N. Speckamp, M. J. Moolenaar, *Tetrahedron* **2000**, 56, 3817; H. Hiemstra, W. N. Speckamp, in *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost, I. Fleming, Eds., Pergamon Press: Oxford, U.K., **1991**, Vol. 2, 1047-1082; H. Hiemstra, W. N. Speckamp, in *The Alkaloids*, A. Brossi, Ed.: Academic Press: New York, **1988**, Vol. 32, 71.

wurden die aus den Carbonylverbindungen **B** abgeleiteten Heterogeminale **C** mit Hilfe eines elektrophilen Agens E-X heterolytisch gespalten (Schema 10.1). Heterogeminal **C** kann als Äquivalent des Aminadduktes in der Mannich Reaktion aufgefaßt werden.



Schema 10.1

Die heterolytische Spaltung von α -Aminoethern und Halbaminale zu den Iminiumsalzen durch Silylierungsreagenzien in aprotischen Medien ist in einer Reihe von Varianten bekannt.²²⁵



Schema 10.2 Heterolytische Spaltung von α -Aminoethern und Aminen

Für die Bildung und die Folgereaktion der Zwischenstufe **Y** sind sowohl die Elektrophilie des Silylierungsreagenz als auch die Nucleophilie des Anions X ausschlaggebend.²²⁶

Der mechanistische Reaktionsweg für Iminium-Reaktionen erlaubt keine direkte Kontrolle der gewünschten Stereochemie. Die Reaktion der optisch reinen Verbindung **224** mit drei verschiedenen Nucleophilen führt zu einer kompletten Racemisierung. In einer BF₃·OEt₂-Lösung ohne Nucleophil racemisiert **224** innerhalb von 24h komplett.²²⁷ Das Ändern der Lewis-Säure

²²⁵ W. Schroth, U. Jahn, *J. prakt. Chem.* **1998**, 340, 287; C. Rochin, O. Babot, J. Dongués, F. Duboudin, *Synthesis* **1986**, 228.

²²⁶ T.-L. Ho, G. A. Olah, *Angew. Chem.* **1976**, 88, 847; G. A. Olah, A. Hussain, B. G. B. Gupta, S. C. Narang, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 705; M. V. Bhatt, S. U. Kulkarni, *Synthesis* **1983**, 249.

²²⁷ E. C. Ross, H. M. Mooiweer, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, B. Kaptein, W. H. J. Boesten, J. Kamphuis, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6769.

z.B. von SnCl_4 zu TiCl_4 kann unterschiedliche Diastereoselektivitäten hervorrufen, z.B. **225**.²²⁸ Eine sinnvolle Methode, um die Stereochemie zu beeinflussen ist, die Abgangsgruppe in einen kondensierten Ring einzubauen (Beispiel **226**).²²⁹

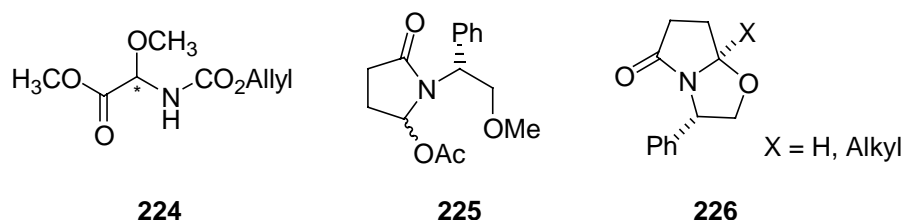
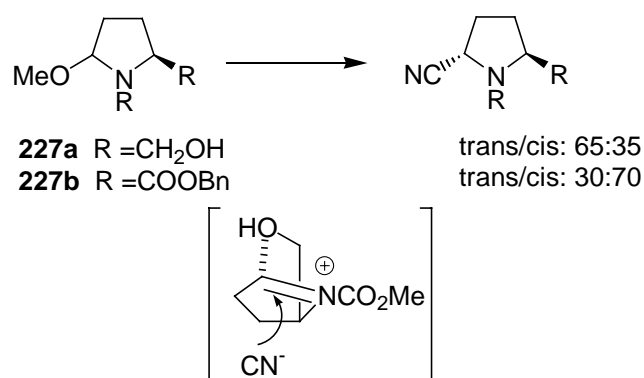


Abb. 10.3

Die Abhängigkeit der Diastereoselektivität vom Substitutionsmuster ist am Beispiel der Reaktion eines Prolinderivates **227** mit TMSCN in Schema 10.4 dargestellt. Die Hydroxygruppe stabilisiert die Konformation des Iminium-Ions und führt dadurch zur Umkehr der Selektivitäten.



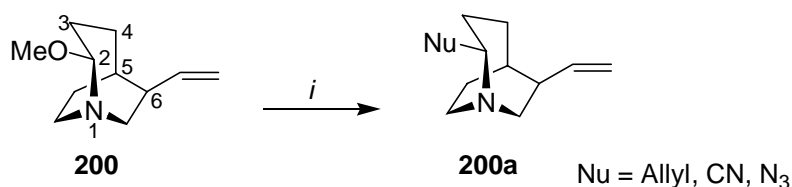
Schema 10.4 Abhängigkeit der Diastereoselektivität vom Substitutionsmuster

10.3 Synthese funktionalisierter 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane

Die ersten Versuche zur Transformation an C2 sollten mit einem standardmäßigen Nukleophil dem Allyltrimethylsilan durchgeführt werden. Die unterschiedlichen Versuchsbedingungen sind in Tabelle 10.1 aufgelistet.

²²⁸ Y. Ukaji, K. Tsukamoto, Y. Nasada, M. Shimizu, T. Fujisawa, *Chem. Lett.* **1993**, 221.

²²⁹ A. I. Meyers, G. P. Brengel, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 1.



Bedingungen: *i*, siehe Tabelle 10.1

Schema 10.5 Substitution an C2

In Acetonitril mit Allyltrimethylsilan als Nukleophil fand weder mit katalytischen noch mit stöchiometrischen Mengen TMSOTf eine Reaktion statt. Daher mußten die Versuchsbedingungen variiert werden. Stärkere Nukleophile führten ebenfalls zu keinem Erfolg (Eintrag 3, 4). Erst durch Wechsel der Lewis-Säure zu BF₃·OEt₂ konnte ein Umsatz erzielt werden (Eintrag 5, 6 und 7). Das Produkt wurde mit 14% gebildet (Eintrag 5). Durch längere Reaktionszeiten und den Einsatz von drei Äquivalenten BF₃·OEt₂ erhöhte sich die Ausbeute auf 24 %. In Nitromethan, das die Bildung von Iminium-Ion-Intermediaten stabilisieren sollte, fand die Reaktion selbst mit BF₃·OEt₂ als Lewis Säure nur äußerst langsam statt (Eintrag 8). Dichlormethan als Lösungsmittel und BF₃·OEt₂ als Lewis-Säure erwies sich als die optimale Kombination (Eintrag 9).²³⁰ Dieses Ergebnis wurde durch die Reaktion mit Trimethylsilylazid als Nukeophil bestätigt. Die Ausbeute wurde auf 81% gesteigert (Eintrag 10).

Eintrag	Edukt	Nukleophil	(eq)	Lewis-Säure	(eq)	Lösungsmittel	Ausbeute (%)
1	200	TMSallyl	2	TMSOTf	0.1	Acetonitril	0
2	200	TMSallyl	3	TMSOTf	1.1	Acetonitril	0
3	200	TMSN ₃	2	TMSOTf	1.1	Acetonitril	0 ^a
4	200	TMSalkin	8	TMSOTf	1.1	Acetonitril	0 ^b
5	200	TMSCN	2.5	BF ₃ ·OEt ₂	1.0	Acetonitril	0
6	200	TMSCN	2.5	BF ₃ ·OEt ₂	1.50	Acetonitril	14.5 ^c
7	200	TMSCN	2.5	BF ₃ ·OEt ₂	3.0	Acetonitril	26 ^d
8	200	TMSCN	4	BF ₃ ·OEt ₂	1.1	Nitromethan	0 ^e
9	200	TMSCN	5	BF ₃ ·OEt ₂	1.1	DCM	76
10	200	TMSN ₃	5	BF ₃ ·OEt ₂	1.1	DCM	81

a 50% **200**, b 43% **200**, c 8h **200**, 72%, d 16h, e 7d 25% GC-Produkt

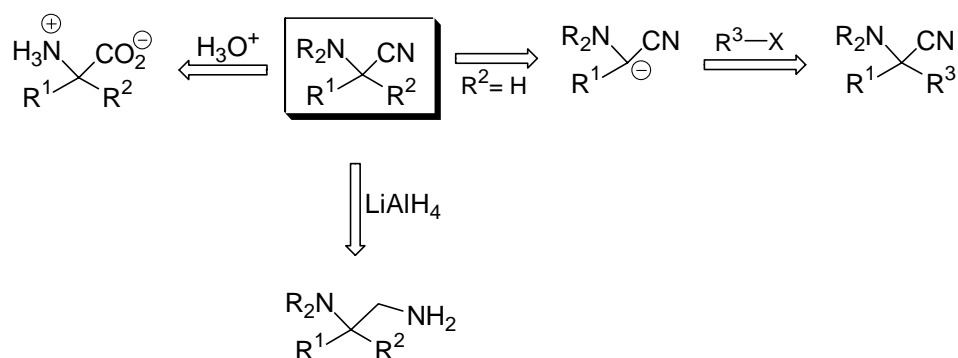
Tabelle 10.1 Variation der Versuchsbedingungen

²³⁰ H. Hiemstra, H. P. Fortgens, W. N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3115.

10.3.1 Kohlenstoffnukleophile

Unter den optimierten Reaktionsbedingungen sollten Kohlenstoffnukleophile wie Cyanid (C1-Synthon), Allyl (C3-Baustein) und Ethinyl (C2 Baustein), das eine vielfältige Pd-Chemie ermöglichen würde, an C2 eingeführt werden.

Die Substanzklasse der α -Aminonitrile²³¹ ist sowohl chemisch (Schema 10.6) als auch biologisch interessant. Sie wurden erstmals in der Aminosäuresynthese von *Strecker* 1850 erwähnt.²³² Andere Methoden zur Darstellung von α -Aminonitrilen sind die *Polonovski-Potier*-Reaktion²³³ oder das elektrochemische Verfahren nach *Hurvois*.²³⁴



Schema 10.6 Reaktionen der α -Aminonitrile

Die α -Aminonitrilgruppe kommt in Naturstoffen mit Anti-Tumor Eigenschaften, z.B. dem Saframycin A, vor. Ein synthetisches Analogon, das Phthalascidin, besitzt eine noch größere Potenz.²³⁵

Die Reaktion der α -Methoxyether mit Trimethylsilylcyanid zu den α -Aminonitrilen verlief unter den optimierten Reaktionsbedingungen in guten Ausbeuten. Die pseudoenantiomeren Cyanide **228** und **229** wurden mit 76% und 68% gebildet.

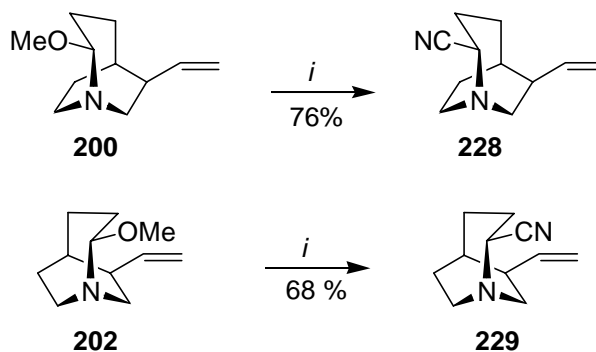
²³¹ D. Enders, J. P. Shilvock, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 359.

²³² A. Strecker, *Liebigs Ann.* **1850**, 75, 27.

²³³ D. Grierson, *Org. React.* **1990**, 39, 85.

²³⁴ E. Le-Gall, J.-P. Hurvois, T. Renaud, C. Moinet, A. Tallec, P. Uriac, S. Sinbandhit, L. Toupet, *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 2089.

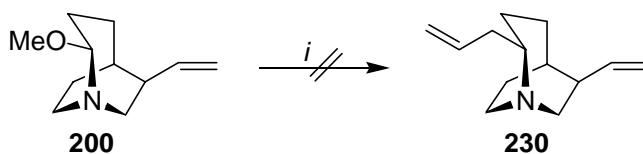
²³⁵ E. J. Martinez, E. J. Corey, *Org. Lett.* **1999**, 1, 75.



Bedingungen: *i*, TMSCN, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, DCM, -40°C -RT, 18h.

Schema 10.7 Darstellung von α -Aminonitrilen

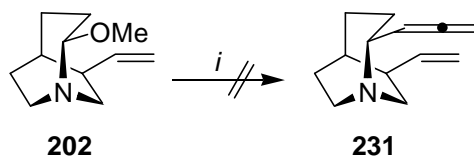
Die Überführung des α -Methoxyethers **200** in das Allylamin **230** sollte mit Allyltrimethylsilan als nukleophilem Reagenz erfolgen. Es fand nur ein geringer Umsatz von 2-5% statt.²³⁶ Der α -Methoxyether **200** wurde fast quantitativ reisoliert (Schema 10.8).



Bedingungen: *i*, Allyltrimethylsilan, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_3$, DCM, -40°C -RT, 2d.

Schema 10.8 Versuch zur Allyldarstellung

In den letzten Jahren wurde über Propargyltrimethylsilan als nützliches Reagenz für die Synthese von monosubstituierten Allenen berichtet.²³⁷ Der Einsatz dieses Nukleophils in der Substitutionsreaktion würde zu pharmakologisch interessanten α -Allen-Aminen²³⁸ führen. Unter den Standardbedingungen erfolgte auch mit Propargyltrimethylsilan kein Umsatz.



Bedingungen: *i*, Propargyltrimethylsilan, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, DCM, -40°C -RT, 3d.

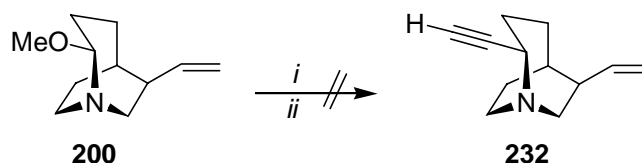
Schema 10.9 Versuch der Allendarstellung

²³⁶ GC-Analyse der Reaktionsmischung.

²³⁷ H. Hiemstra, H. P. Fortgens, W. N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3115.

²³⁸ J. R. McCarthy, C. L. Barney, D. P. Matthews, T. M. Bargar, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2207; und darin zitierte Literatur.

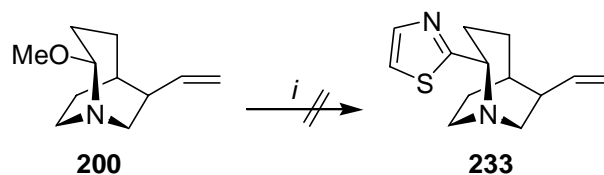
Auch die Alkinderstellung erwies sich als äußerst schwierig. Der Einsatz von Ethynyltrimethylsilan führte zu keinem Erfolg. In DCM kam es zur Polymerisation, was sich durch Schwarzfärbung und Verklumpen der Reaktion äußerte (Schema 10.10). In Acetonitril konnte zwar keine Polymerisation beobachtet werden aber auch keine Produktbildung (s. Tab.10.1).



Bedingungen: *i*, Ethynyltrimethylsilan, TMSOTf, Acetonitril, -40°C -RT, 2d; *ii*, Ethynyltrimethylsilan, $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, DCM, -40°C -RT, 2d.

Schema 10.10 Versuche zur Alkineinführung

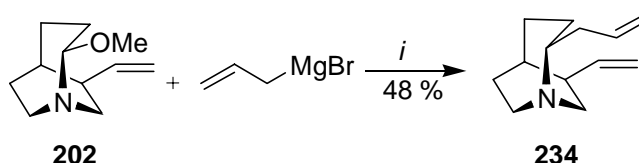
Versuche, Heterocyclen wie z.B. Thiazol, direkt einzuführen, scheiterten (Schema 10.11).



Bedingungen: *i*, TMS-Thiazol, $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, DCM, -40°C -RT.

Schema 10.11 Versuch zur direkten Einführung eines Thiazols

Nach den Fehlversuchen mit den Trimethylsilylnukleophilen mußte nach Alternativen gesucht werden. In der Totalsynthese der Indolalkaloide (-)205A und (-)235B ist die stereoselektive Einführung eines Crotyl- bzw. Allylnukleophils an ein Acyliminium-Ion mit Crotyl- bzw. Allylmagnesiumchlorid beschrieben worden.²³⁹ Mit Allylmagnesiumbromid als Nukleophil und $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ als Lewis-Säure konnte der α -Methoxyether **202** erfolgreich zum Allylamin umgesetzt werden. Der Allylether **234** wurde mit 48 % isoliert (Schema 10.12).

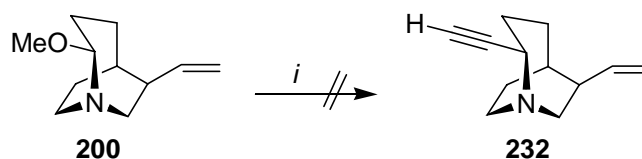


Bedingungen: *i*, Allylmagnesiumbromid, $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, THF, -40°C -RT, 6h.

Schema 10.12 Darstellung des α -Allylamins

²³⁹ R. Polniaszek, S. E. Belmont, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4868.

Die Methode, ein hartes Nukleophil einzusetzen, wurde zur Darstellung des Alkins übertragen. Ethynylmagnesiumbromid wurde in THF mit dem α -Aminoether **200** und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ umgesetzt. Es konnte keine Reaktion beobachtet werden, das Edukt wurde quantitativ zurückgewonnen.



Bedingungen: *i*, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, Ethynylmagnesiumbromid, THF, -40°C -RT, 10h.

Schema 10.13 Reaktion mit Ethynylmagnesiumbromid

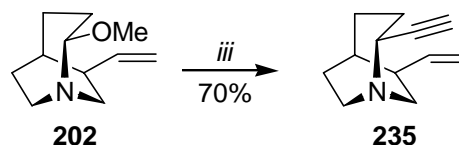
Zur Einführung des Acetylens wurde auf Stannane zurückgegriffen. Sie werden häufig benutzt, um Allylgruppen, Acetylene oder Allene einzuführen.²⁴⁰ Die Reaktion des Tri(*n*-butyl)stannyl-acetylen²⁴¹ mit **200** zum C2 substituierten Alkin war mit 39% zufriedenstellend (Schema 10.14).



Bedingungen: *i*, Tri(*n*-butylstannyl-)acetylen. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, DCM, -40°C -RT, 6h.

Schema 10.14 Ethynylstannan als Nukleophil

Auch das pseudoenantiomere Alkin **235** konnte dargestellt werden. Durch Zugabe von KF bei der Aufarbeitung konnte die Ausbeute auf 70% gesteigert werden.



Bedingungen: *i*, Tri(*n*-butylstannyl-)acetylen. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, DCM, -40°C -RT, 6h, KF aq.

Schema 10.15 Synthese des α -Aminoalkins

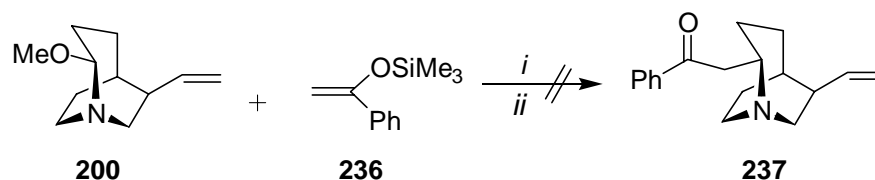
²⁴⁰ J. A. Marshall, K. Gill, B. M. Seletsky, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 983; P. A. Jacobi, K. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3409; Y. Yamamoto, M. Schmid, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1310.

²⁴¹ D. Zhai, W. Zhai, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2501.

10.3.2 1,3 Funktionsgruppenabstand

Silylenolether in Kombination mit TMSOTf oder $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ als Lewis-Säure sind ausgezeichnete Nukleophile für die intermolekulare C-C-Bindungsknüpfung.²⁴² Silylenolether und Ketenacetale werden als latente Enolate bezeichnet, die häufig in katalytischen, asymmetrischen Aldolreaktionen²⁴³ und als Kohlenstoffnukleophilie in der Synthese von C-Glycosiden²⁴⁴ Anwendung finden.

Der Silylenolether **236** reagierte unter den üblichen Bedingungen nicht mit dem α -Methoxyether **200**. Während der Reaktion fand eine rasche Bildung des Acetophenons statt. Das spricht dafür, daß für diese Reaktion $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ eine zu starke Lewis-Säure ist. Deshalb wurde die in Relation schwächere Lewis-Säure InCl_3 benutzt. Weder mit katalytischen Mengen noch bei stöchiometrischen Einsatz konnte eine Reaktion beobachtet werden (Schema 10.16).²⁴⁵



Bedingungen: *i*, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, DCM; *ii*, InCl_3 , DCM, RT.

Schema 10.16 Versuche zur β -Aminoketonsynthese

10.3.3 Synthese von β -Aminosäureestern

Die Synthese von diastereomerenreinen Heterochinuclidinsäurederivaten stellt ein wichtiges Syntheseziel dar. Die Verwendung nicht-natürlicher und homologer Aminosäuren hat vor allem für die Synthese von Peptidmimetika besondere Bedeutung erlangt.²⁴⁶ Gegenüber den physiologisch aktiven α -Peptiden²⁴⁷ bieten die Peptidmimetika viele Vorteile und zeichnen sich häufig durch höhere Selektivitäten, verbesserte Bioverfügbarkeiten und längere Wirkungszeiten aus. Ein entscheidender Unterschied zu den natürlichen Peptiden ist z.B. die große Stabilität der β -Peptide gegenüber dem enzymatischen Abbau durch Proteasen und Peptidasen, einschließlich der aggressiven Pronase und Proteinkinase K.²⁴⁸

Die Synthese der β -Aminosäureester sollte über eine Iminiumion vermittelte Addition von Ketenacetalen erfolgen (Schema 10.17).

²⁴² W.-J. Koot, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 156; H. Suzuki, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6119.

²⁴³ S. G. Nelson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 357.

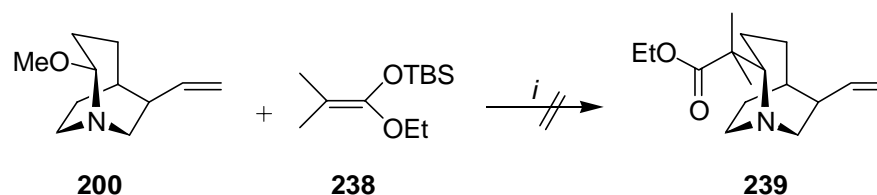
²⁴⁴ Y. Kishi, T. G. Minehan, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 39, 6815.

²⁴⁵ D. Russowsky, R. Z. Petersen, M. N. Godoi, R. A. Pilli, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 9939.

²⁴⁶ J. Gante, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1780.

²⁴⁷ D. Seebach, J. L. Matthews, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 2015.

²⁴⁸ T. Hintermann, D. Seebach, *Chimia* **1997**, 50, 244.

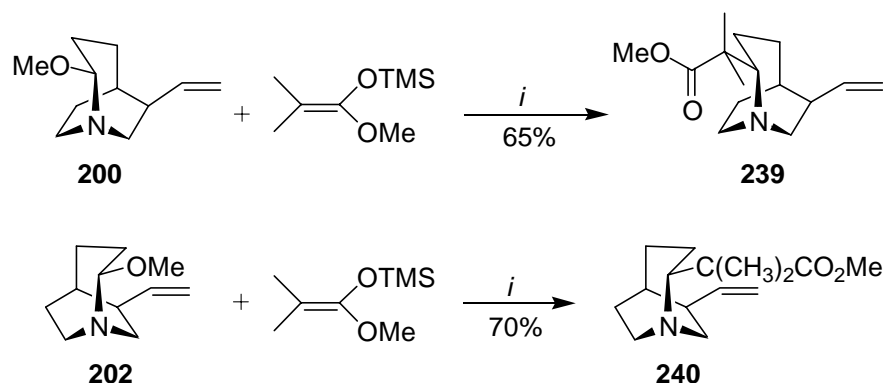


Bedingungen: *i*, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, DCM, -40°C -RT.

Schema 10.17 Versuch mit TBS-Ketenacetal

Die Reaktion des TBS-Ketenacetals zeigte keinerlei Umsatz. Als nächstes wurde die Reaktion mit dem TMS-Ketenacetal und einem Phosphinkatalysator wiederholt. *Imamoto et al.* berichteten von einem hoch nukleophilen Phosphin, dem Tris(2,4,6-trimethoxyphenyl)phosphin (TTMPP), welches durch nukleophile Spaltung der O-Si -Bindung als Katalysator für die Aldolreaktion eines Silylketenacetals wirkt.²⁴⁹

Die Aktivierung des Ketenacetals durch das TTMPP in Kombination mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ermöglichte die diastereomerenreine Darstellung der pseudoenantiomeren β -Aminosäureester **239** und **240** mit 65% und 70% Ausbeute (Schema 10.18).



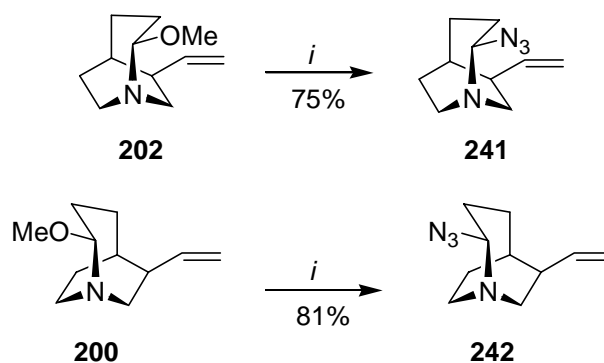
Bedingungen: *i*, TMS-Ketenacetal, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 20 mol% TTMPP, DCM/MTBE 20:2, -40°C -RT, 2h.

Schema 10.18 Darstellung der pseudoenantiomeren β -Aminosäuremethylester

10.3.4 N- und S-Nukleophile

Ausgehend von den α -Methoxyethern **200** und **202** konnten mit Azidotrimethylsilan die pseudoenantiomeren α -Azidoamine **241** und **242** in sehr guten Ausbeuten von 81% und 75% gebildet werden (Schema 10.19).

²⁴⁹ S. Matsukawa, N. Okano, T. Imamoto, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 103.

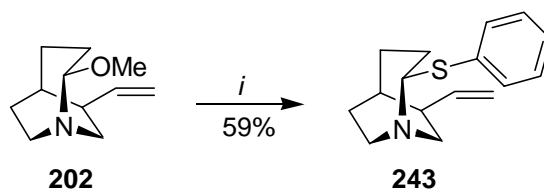


Bedingungen: *i*, TMSN₃, BF₃·OEt₂, DCM, -40°C-RT, 8h.

Schema 10.19 Synthese von α -Azidoaminen

Wird die Reaktion nach vollständigem Umsatz²⁵⁰ mit MeOH gequenchet, so findet eine Substitution des Azids gegen Methoxy statt.²⁵¹ Das Azid läßt sich offenbar solvolytisch leicht austauschen.²⁵²

Mit Phenylmercaptotrimethylsilan wurde Thiophenol in 59% Ausbeute an C2 eingeführt (Schema 10.20).



Bedingungen: *i*, TMS-Thiophenol, BF₃·OEt₂, DCM, -40°C-RT, 6h.

Schema 10.20 Bildung eines N,S -Acetals

10.4 Mechanistische Betrachtungen und Strukturaufklärung

Die Bildung der Produkte erfolgte diastereomerenrein. Exemplarisch für die diastereomerenreinen Verbindungen wurde die Konfiguration des Cyanids **228**, des β -Aminosäureesters **240** und des Thiophenols **243** an C2 über NOE-Wechselwirkungen bestimmt (Abb. 10.4).

²⁵⁰ GC-Analyse.

²⁵¹ GC Analyse: α -Methoxyether zu Azid:4:1.

²⁵² I. Hartung beobachtete dieses Phänomen bei der Darstellung von anomeren Aziden; I. Hartung, *Diplomarbeit*, Universität Hannover, 1999.

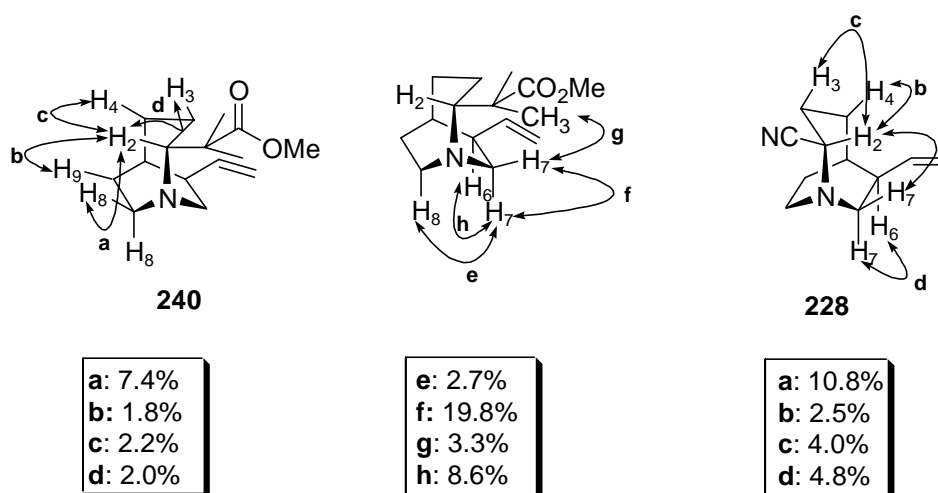
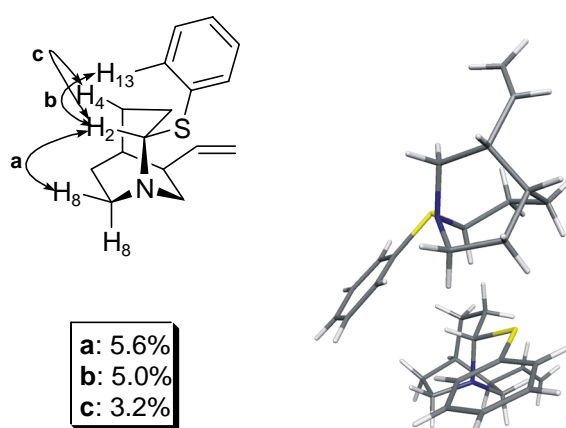


Abb. 10.4 NOE-Untersuchungen

Im β -Aminoester **240** zeigt H2 charakteristische NOE-Wechselwirkungen mit H8_{endo} (7.4%), H9_{endo} (1.8%), H3 (2.0%) und H4 (2.2%). Ein NOE zwischen H2 und H7_{endo} trat nicht auf. H7_{endo} zeigt nur Wechselwirkungen mit H7_{exo} (19.8%), mit der geminalen Dimethylgruppe (3.3%) und H10 (3.7%).

Die erweiterte C2-C3-C4-Brücke im Ester **240** zeigt zur Seite des Substituenten an C6. H2 befindet sich auf der dem Substituenten abgewandten Seite und nimmt die axiale Position ein, während der Estersubstituent die äquatoriale einnimmt. An C2 liegt eine R-Konfiguration vor.

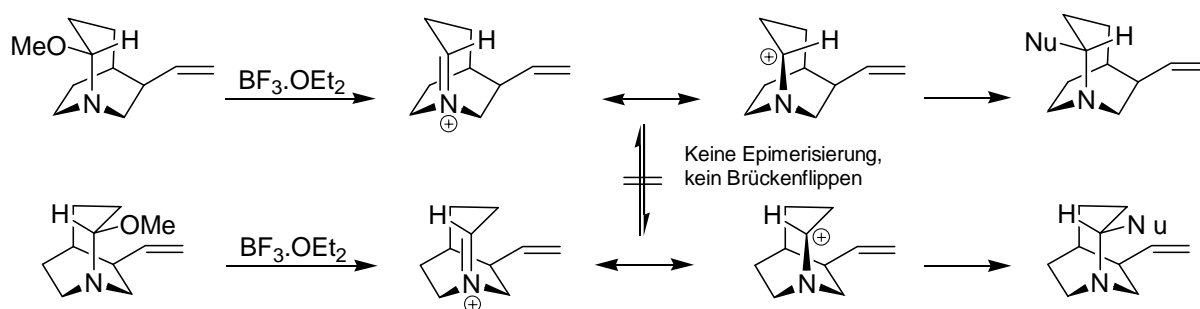
Im Cyanid-substituierten 1-Azabicyclo[3.2.2]nonan **228** traten NOE-Wechselwirkungen zwischen H2 und H7_{endo} (10.8%), H2 und H4 (2.5%), H2 und H3 (4.0%) auf, die für eine S-Konfiguration an C2 charakteristisch sind. H2 ist auf die Vinylgruppe an C6 gerichtet.

Abb. 10.5 NOE Untersuchung und Röntgenstruktur von **243**

Im Fall des Thiophenol-substituierten 1-Azabicyclo[3.2.2]nonans **243** zeigte sich eine gute Korrelation zwischen der NOE-Untersuchung in Lösung und im Festkörper. Die

Röntgenstruktur bestätigt die aus den NOE-Wechselwirkungen hervorgegangene äquatoriale Anordnung des Thiophenolsubstituenten. An C2 liegt eine S-Konfiguration vor. H2 zeigt analog zu Verbindung **240** NOEs mit H_{8endo} (5.6%), H4 (3.2%) und H13 (5.0%).

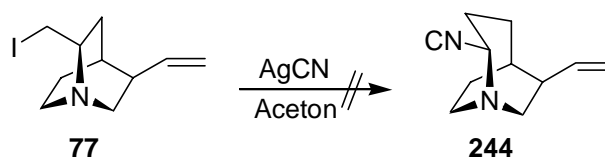
Die Substitution der Methoxy-Gruppe erfolgt S_N1-artig unter Retention der Konfiguration. Das bedeutet, der Austritt der Methoxygruppe und der Eintritt des Nucleophils von derselben Seite erfolgen muß. Es findet keine Epimerisierung statt. Die Stereoselektivität kann nur durch elektronische Effekte und nicht durch sterische erklärt werden. Die Lewis-Säure aktiviert die C-O-Bindungsspaltung, und es bildet sich ein nicht planares gespanntes Brückenkopf-Iminium-Ion wie bei der Umlagerung der Iodide zu den Heterobasen aus (Schema 10.21). Sowohl harte als auch weiche Nucleophile reagieren selektiv unter Retention der Konfiguration.



Schema 10.21 Mechanismus der Substitutionsreaktion

10.5 Weiterführende Versuche

Nachdem diverse funktionelle Gruppen eingeführt werden konnten, war es ein weiteres Synthesziel, diese zu derivatisieren und weitere funktionelle Gruppen wie das Isonitril zu synthetisieren.



Bedingungen: *i*, AgCN, Aceton, RT-RF, 7d.

Schema 10.22 Versuch der Isonitrildarstellung

Die Reaktion mit Silbercyanid zum Isonitril in Aceton zeigte den charakteristischen gelben Silberiodid Niederschlag. DC und GC-Analysen bestätigten die Produktbildung außerdem war ein charakteristischer Geruch zu vernehmen. Nach der wäßrigen Aufarbeitung konnte jedoch kein Isonitril isoliert werden.

Das Cyanid als C1-Synthon bietet zahlreiche Funktionalisierungsmöglichkeiten: Hydrolyse zu nicht natürlichen α -Aminosäuren, Reduktion zum Aldehyd und Hydrierung zum 1,2-Diamin.

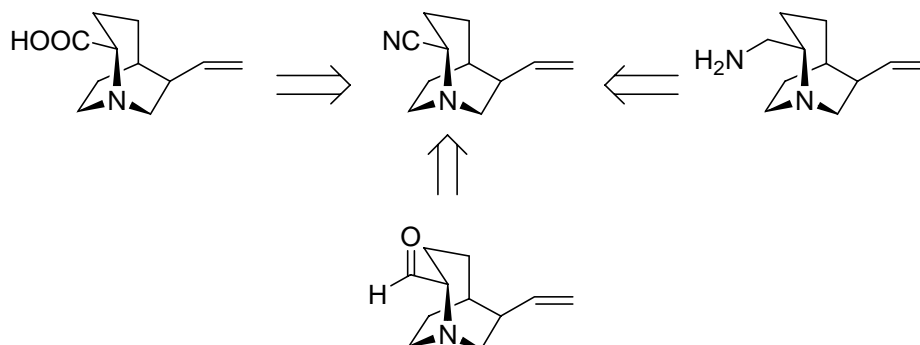
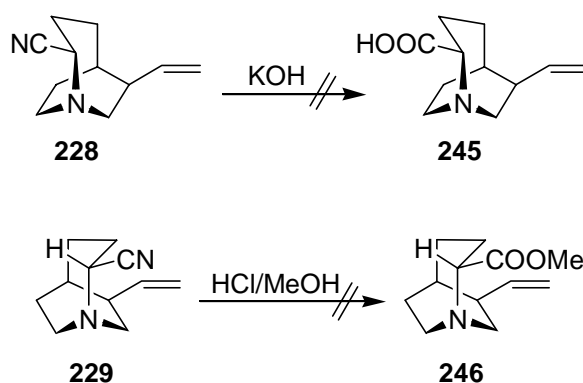


Abb. 10.6

Eine nicht natürliche α -Aminosäure des [3.2.2]-Systems wäre durch ihr rigides azabicyclisches Ringsystem als neuartige, konformationsstabilisierte α -Aminosäure vielseitig einsetzbar. Im Gegensatz zum Prolin, der einzigen Aminosäure mit stabilisierendem Ringsystem, verfügt die α -Aminosäure über 4 chirale Zentren und ist bicyclisch.

Die Hydrolyse der Cyanide **228** und **229** gelang weder basisch in KOH noch sauer mit HCl-Gas gesättigtem Methanol.²⁵³ Im basischen Medium konnte nach der Aufarbeitung kein Produkt isoliert werden.²⁵⁴ Im sauren Medium entstand ein komplexes Reaktionsgemisch, welches als Hauptprodukt das nicht umgesetzte, epimerisierte Cyanid enthielt.²⁵⁵



Schema 10.23 Hydrolyseversuche der Cyanide

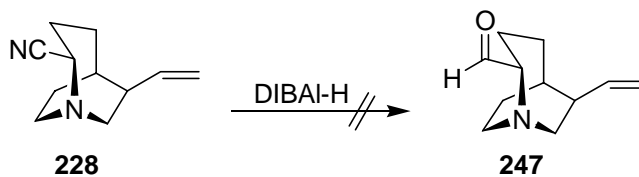
Die Synthese der Aminosäure sollte daher in einer zweistufigen Synthese durch Oxidation des Aldehyds oder des Halbaminals erfolgen. Da die Reduktion des Cyanids **228** in Toluol zum

²⁵³ Die Versuchsdurchführung wurde zur Hydrolyse der C9 Cyanide von QCI und QCD erfolgreich von Heiko Franz eingesetzt.¹¹⁵

²⁵⁴ Versuche zur Hydrolyse wurden von *Sonia Mayo* durchgeführt.

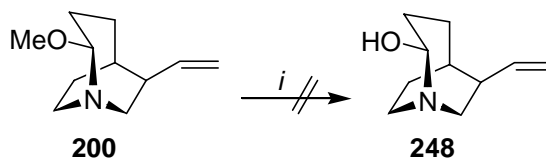
²⁵⁵ GC-Analyse: Cyanide im Verhältnis 1:1

Aldehyd führte zu einem komplexen Produktgemisch führte, stand die Synthese des Halbaminals im Vordergrund.



Schema 10.24 Reduktion mit DIBAL-H

Die Versuche zur Spaltung der α -Aminoether sind in Tabelle 10.2 aufgeführt. Mit BnBr kam es zur Zersetzung des α -Aminoethers und mit Camphersulfonsäure fand kein Umsatz statt. Wasser als Nukleophil erwies sich als zu schwach für die Substitutionsreaktion (Tabelle 10.2).



Bedingungen: *i*, siehe Tab. X.3

Edukt	Reagenz	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Ergebnis
200	Camphersulfonsäure	THF:DCM 1:1	25	Edukt ²⁵⁶
200	BnBr	DCM	-78 - 35	Zersetzung
200	BF ₃ ·OEt ₂	DCM/H ₂ O	- 40 - 25	Edukt ²⁵⁶

Tabelle 10.2 Etherspaltung

²⁵⁶ GC-Analyse nach 2d.

11 Pharmakologische Untersuchung und Anwendung in der asymmetrischen Katalyse

11.1 *In vitro* Untersuchung der pharmakologischen Aktivität der *Cinchona* Alkaloide

Die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten funktionalisierten Derivate boten die Möglichkeit, den Einfluß von Substituenten und funktionellen Gruppen auf die pharmakologische Aktivität zu untersuchen.²⁵⁷ Die umgelagerten Heterochininderivate **168** und **177**, die von Quincorin abgeleiteten 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane **200**, **215** und **249** und das *epi*-Chinidinamin **39** wurden auf cytostatische und cytotoxische Eigenschaften getestet (Abb. 11.1).²⁵⁸

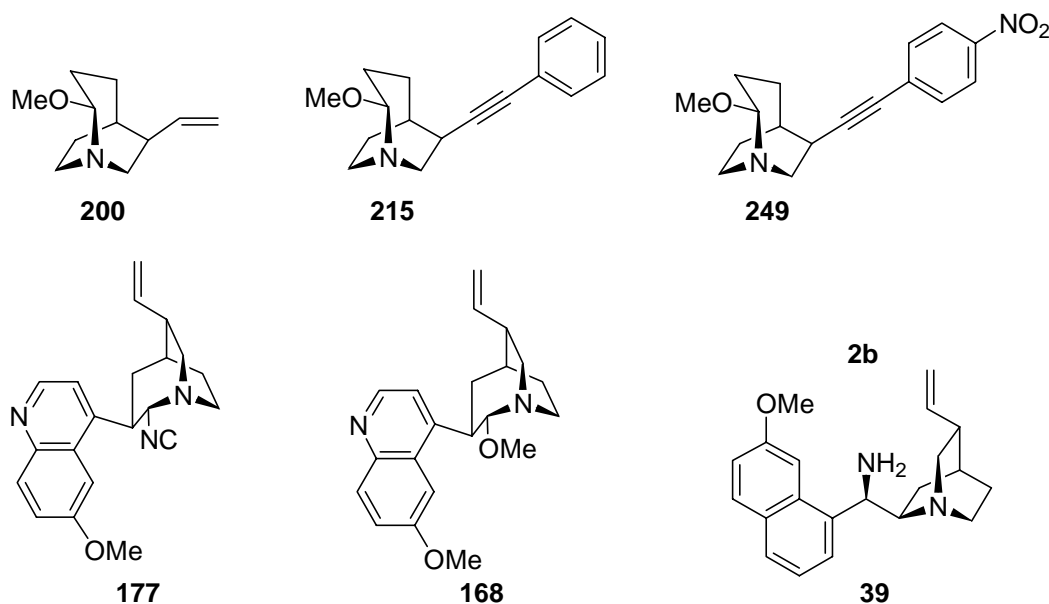


Abb. 11.1 Testsubstanzen

Als Testsysteme dienten die Tumorzelllinien HMO2 (Magenadenokarzinom), HEP G2 (Leberkarzinom),²⁵⁹ MCF 7 (Mammakarzinom) und KATO III (Kolonkarzinom), wobei die Untersuchungen gemäß den NCI-Richtlinien durchgeführt wurden.²⁶⁰ Die Bestimmung der Zellenzahl erfolgte photometrisch (Proteinbestimmung mit Sulforhodamin).²⁶¹ Zusätzlich wurden 5-Fluorouracil **250** und *cis*-Platin **251** als Vergleichssubstanzen eingesetzt (Abb. 11.2).

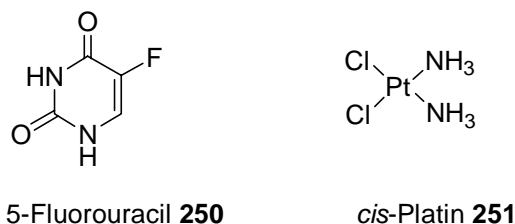
²⁵⁷ Die pharmakologischen Untersuchungen wurden von Prof. Dr. W. Beil, Institut für Allgemeine Pharmakologie Medizinische Hochschule Hannover, durchgeführt.

²⁵⁸ Die Synthese und Auswahl der Substanzen erfolgte in Zusammenarbeit mit J. Frackenpohl.⁸⁹

²⁵⁹ S. Wagner, W. Beil, U. E. H. Mai, C. Bokemeyer, H. J. Meyer, M. P. Manns, *Pharmacology* **1994**, *49*, 226.

²⁶⁰ M. R. Grever, S. A. Schepartz, B. A. Chabner, *Semin. Oncol.* **1992**, *19*, 7255.

²⁶¹ P. Skehan, R. Storeng, D. Scuderio, A. Monks, J. McMahon, D. Vistica, J. T. Warren, S. Kenny, M. R. Boyd, *J. Nat. Cancer Inst.* **1990**, *82*, 1107.

**Abb. 11.2** Vergleichssubstanzen

Für die Bewertung der getesteten Substanzen wurden unter Betrachtung der Wirksamkeit von Standardzytostatika (5-Fluorouracil und *cis*-Platin etc.) folgende Grenzwerte festgelegt:

gut = $GI_{50} < 1 \mu\text{mol/L} + TGI < 5 \mu\text{mol/L}$

befriedigend = $GI_{50} < 5 \mu\text{mol/L} + TGI < 10 \mu\text{mol/L}$

schwach wirksam = $GI_{50} < 10 \mu\text{mol/L}$ oder $TGI < 50 \mu\text{mol/L}$

unwirksam = $GI_{50} > 10 \mu\text{mol/L}$

Abb. 11.3 Einstufung der cytostatischen Aktivitäten

Die Verbindungen **200**, **215** und **177** zeigten eine schwache cytostatische Aktivität. Alle anderen getesteten umgelagerten Produkte waren in allen Zelllinien inaktiv. Die höchste Wirksamkeit wiesen die aktiven Azabicyclo[3.2.2]nonane bei der HMO2-Zelllinie auf (6.2-7.1 $\mu\text{mol/L}$). Keine der Verbindungen wies eine Cytotoxizität gegenüber den Zelllinien auf.

Das *epi*-Chinidinamin **39** erwies sich als gut wirksam. Die Wirksamkeit liegt bei den getesteten Zelllinien in gleichen Dimensionen (1.2-1.8 $\mu\text{mol/L}$). Damit liegt die cytostatische Aktivität im Bereich des 5-Fluorouracils. Mit der cytostatischen Wirksamkeit war auch eine relativ hohe Cytotoxizität gegenüber den HMO2 und MCF7-Zelllinien verbunden, d.h. die TGI- und LC_{50} -Werte liegen dicht beieinander. Diese Werte sollten für die Krebstherapie geeignete Substanzen weit auseinander liegen. Nur so können bei einer Behandlung, die auf eine effektive cytostatische Wirkung abzielt, Nebenwirkungen verringert werden, die durch das Absterben nicht entarteter Zellen auftreten.

Substanz	GI_{50}^a			TGI ^b			LC_{50}^c		
	HMO2	MCF 7/* KATO III	HEP G2	HMO2	MCF 7/* KATO III	HEP G2	HMO2	MCF 7/* KATO III	HEP G2
200	7.1	>10*	>10	>10	>10*	>10	>10	>10*	>10
215	6.2	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
249	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
168	>10	>10*	>10	>10	>10*	>10	>10	>10*	>10
177	7.0	>10*	>10	>10	>10*	>10	>10	>10*	>10
39	1.2	1.8*	1.2	2.4	3.6*	5.0	4.8	10*	>10

250	1.2	-	0.2	35	-	50	>50	-	>50
251	0.1	-	0.5	2.5	-	50	40	-	>50

^aGI₅₀ = Konzentration, die eine halbmaximale Hemmung des Zellwachstums bewirkt.

^bTGI = Konzentration, die eine vollständige Hemmung des Zellwachstums bewirkt.

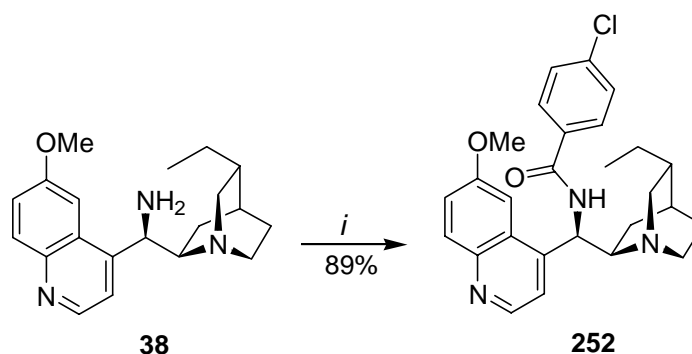
^cLC₅₀ = Konzentration, die eine halbmaximale cytotoxische Wirkung zeigt.

Tabelle 11.1 Cytostatische Wirkung (µmol/L) ausgewählter *Cinchona* Alkaloide

11.2 Synthese von Sharpless-Liganden

Sharpless et al. führten Versuche zur Optimierung der asymmetrischen Dihydroxylierung mit unterschiedlich substituierten Chinuclidinen durch.²⁶² Die Ethylseitenkette wirkte sich auf die Bindungsfähigkeit des OsO₄ positiv aus. Die Koordination des OsO₄ an den Chinuclidinring sollte durch Stickstoffsubstituenten an C9 verstärkt werden.

Dazu wurden substituierte Chinidinamine synthetisiert (Schema 11.1) und in die asymmetrische Dihydroxylierung von *trans* Stilben eingesetzt. Das *epi*-Dihydrochinidinamin **38** wurde mit 4-Chlorbenzoylchlorid zum Amid **252**, das in die Liganden der ersten Generation eingeordnet werden kann, in 89% umgesetzt.

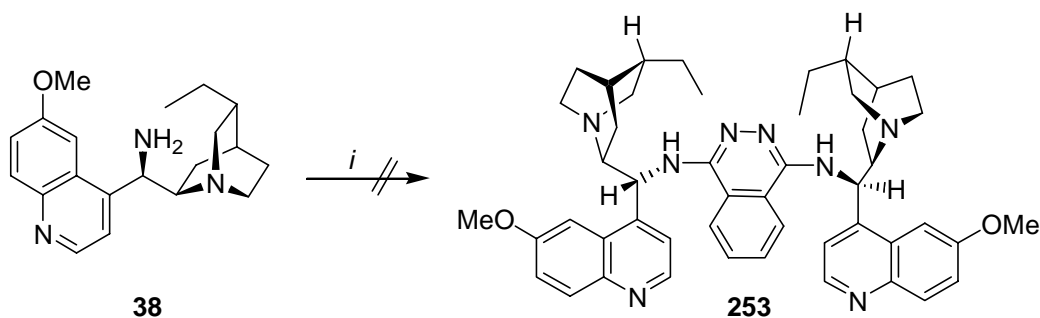


Bedingungen: *i*, 4-Chlorbenzoylchlorid, Pyridin, 0°C-RT, 14h.

Schema 11.1 Synthese des Sharpless Liganden

Die Darstellung eines dimeren Liganden mit 1,4-Dichlorphthalazin gelang nicht.

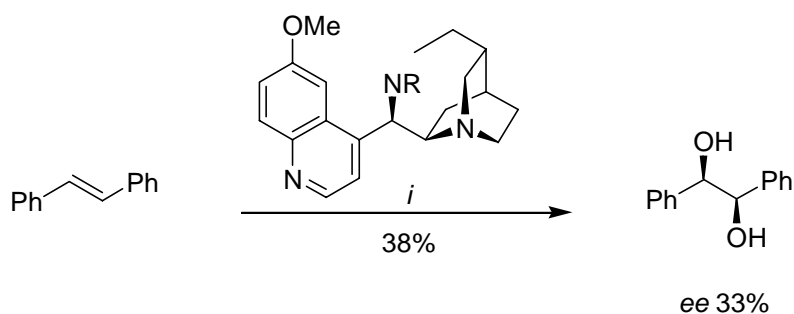
²⁶² H. C. Kolb, P. G. Andersson, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1278.



Bedingungen: *i*, 4-Chlor-Phthalazin, NEt_3 , DCM, RF, 7d.

Schema 11.2 Syntheseversuch zum dimeren Aminliganden

Die AD-Reaktion wurde mit katalytischen Mengen OsO_4 und katalytischen Mengen des Liganden **252** durchgeführt. Es konnte kein vollständiger Umsatz der Reaktion beobachtet werden. Das dihydroxylierte Produkt wurde mit einer Ausbeute von 38% isoliert. Der Enantiomerenüberschuß lag lediglich bei 33%.



Bedingungen: *i*, OsO_4 (kat.), $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, MeSO_2NH_2 , K_2CO_3 , *t*-BuOH: H_2O : 1:1, 0°C -RT, 3d.

Schema 11.3 Asymmetrische Dihydroxylierung mit Ligand **252**

Es zeigte sich, daß katalytische Mengen an OsO_4 für Diamine nicht geeignet sind. Die *in situ* Rückbildung der Katalysatoren wird durch die Bildung sehr stabiler Chelatkomplexe zwischen dem Liganden und dem Osmium(VI)glycolat-Zwischenprodukten verhindert.

In der letzten Zeit wurden in neueren Methoden 1,2 chirale Diamine als Liganden in der OsO_4 katalysierten Dihydroxylierung von Olefinen eingesetzt. Die Enantiomerenüberschüsse sind gut bis ausgezeichnet, aber diese Reaktionen sind stöchiometrisch bzgl. des OsO_4 als auch bzgl. der chiralen Liganden.²⁶³

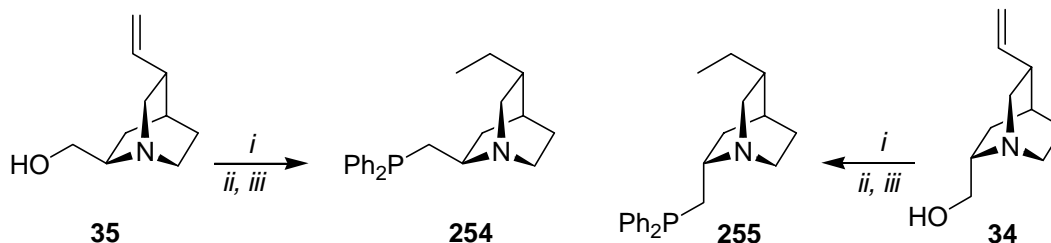
Der Einfluß von Derivatisierungen an C9 auf die asymmetrische Induktion wurde nur sehr wenig in der Literatur beschrieben. Bisher wurde nur das *epi*-Chinin **24** als chiraler Ligand bei der asymmetrischen Dihydroxylierung²⁶⁴ und Desymmetrisierungen von *meso*-Verbindungen²⁶⁵ eingesetzt. Der Enantiomerenüberschuß beider Reaktionen war nur sehr gering.

²⁶³ T. Oishi, K.-I. Iida, M. Hirama, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3573; S. Hanessian, P. Meffre, M. Girad, S. Beaudoin, J.-Y. Sanceau, A. Bennani, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1991.

²⁶⁴ H. C. Kolb, P. G. Andersson, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1278.

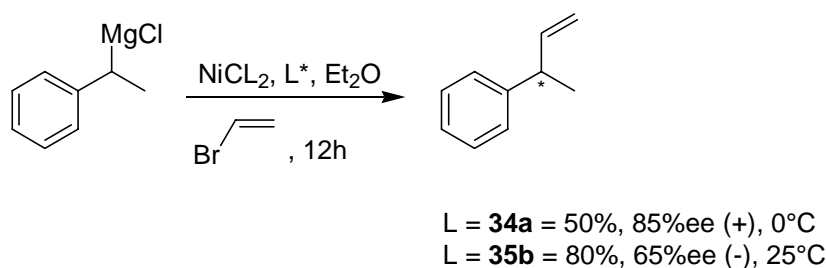
11.3 Quincoridin-Derivate als Liganden

β -Aminoalkylphosphine wurden als Nickelkomplexe in der asymmetrischen *Kumada-Corriu*-Reaktion eingesetzt.²⁶⁶



Bedingungen: *i*, H₂, Pd/C, THF; *ii*, HCl, EtOH, b) SOCl₂, CHCl₃, 0°C; *iii*, HPPH₂, *t*-BuOH, THF, RF.

Schema 11.4 Synthese der β -Aminoalkylphosphine



Schema 11.5 *Kumada-Corriu*-Reaktion

11.4 Borankomplexe der *Cinchona* Alkaloide

11.4.1 Anwendung der Borankomplexe in der asymmetrischen Reduktion

Viele Amin-Boran-Komplexe sind hoch selektive Reduktionsmittel für Aldehyde und Ketone.²⁶⁷ *Itsuno et al.* beschrieben, daß 1:2 Gemische aus (S)-Valinol und BH₃·THF zahlreiche achirale Ketone mit Aubeuten von bis zu 100% mit *ee*-Werten von 10-73% zu chiralen sekundären Alkoholen reduzieren.²⁶⁸ Viele Gruppen haben sich mit der asymmetrischen Reduktion prochiraler Ketone zu optisch reinen Alkoholen mit Oxazaborolidinonen beschäftigt. Die von *Corey* entwickelte CBS-Reduktion²⁶⁹ ist ein enantioselektiver Prozeß mit Boran oder

²⁶⁵ J. Hiratake, M. Inagaki, Y. Yamamoto, I. Oda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 1053.

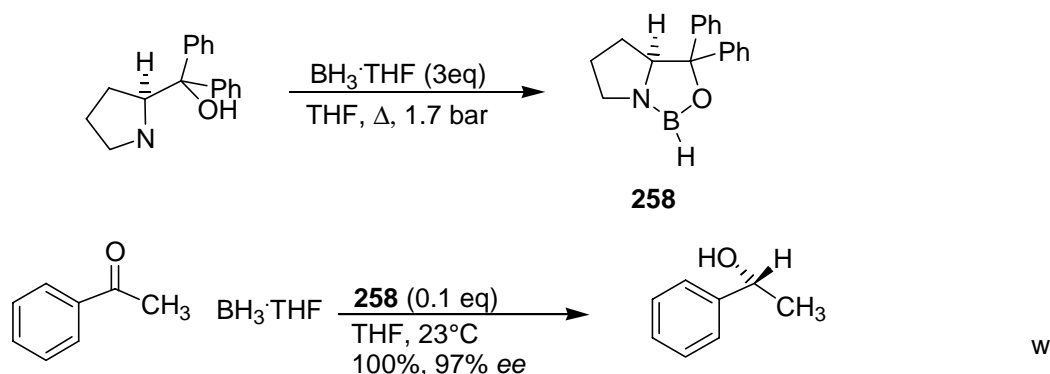
²⁶⁶ S. Pellet-Rostaing, C. Saluzzo, R. T. Halle, J. Breuzard, L. Vial, F. Le Guyader, M. Lemaire, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 000.

²⁶⁷ A. Pelter, K. Smith, *Comprehensive Organic Chemistry*; D. N. Jones, Ed.; Pergamon: Oxford, **1979**, Vol. 3, 687.

²⁶⁸ A. Hirao, S. Nakahama, N. Yamazaki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1983**, 2039.

²⁶⁹ E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2092; E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551.

Catecholboran als stöchiometrisches Reduktionsmittel (Schema 11.6), der in vielen Synthesen Anwendung findet.²⁷⁰

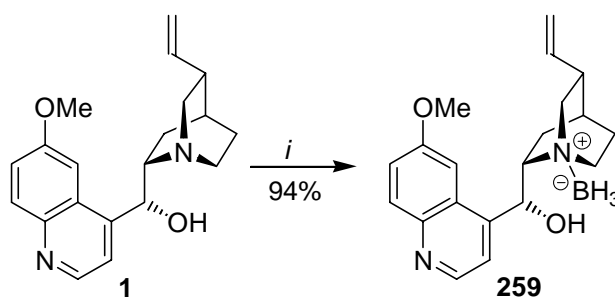


Schema 11.6 CBS-Reduktion nach Corey

11.4.2 Synthese von *Cinchona* Alkaloid-Borankomplexen

Die *Cinchona* Alkaloide wurden in diversen asymmetrischen Reaktionen als Liganden oder Katalysatoren eingesetzt. Durch ihre β -Aminoalkoholstruktur sollten sie gute Chelatbildner sein. Ziel war es, neuartige Borankomplexe zu synthetisieren und ihr Potential in der asymmetrischen Reduktion achiraler Ketonen zu testen. Weiterhin sollte der Einfluß der Vinylseitenkette auf die asymmetrische Induktion untersucht werden.

Das in THF gelöste Chinin **1** wurde mit stöchiometrischen Mengen $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ umgesetzt. Nur der Boran-Komplex **259** wurde gebildet. Eine Addition des Borans an die Doppelbindung konnte nicht beobachtet werden (Schema 11.7).



Bedingungen: *i*, $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, THF, 0 °C-RT, 8h.

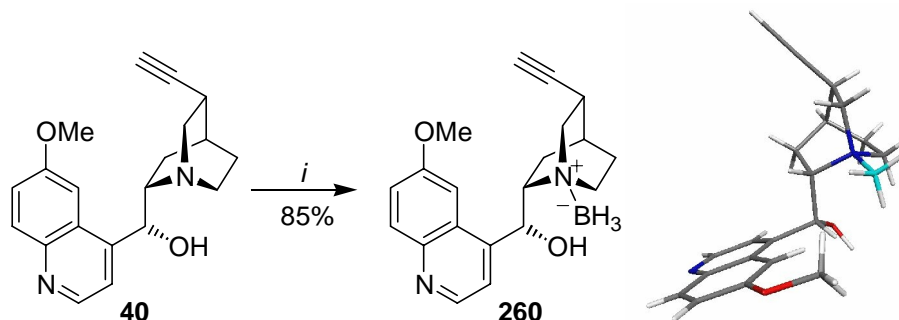
Schema 11.7 Synthese des Chininboran-Komplexes²⁷¹

Die Darstellung des Alkinborankomplexes verlief weitaus langsamer. Wie die Röntgenstruktur zeigt, liegt ein quartäres Ammoniumsalz und kein chelatisierender Komplex wie bei **261** vor. In

²⁷⁰ K. C. Nicolaou, P. Bertinato, A. D. Piscipio, T. K. Chakraborty, N. Minowa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 619; M. Jögers, L. E. Overmann, G. S. Welmaker, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9139.

²⁷¹ Röntgenstrukturanalyse in Bearbeitung.

der Röntgenstruktur erkennt man eindeutig, daß die Hydroxygruppe an C9 sich vom Bor wegdreht. Der Komplex liegt in einer *anti*, *offen*-Konformation vor.

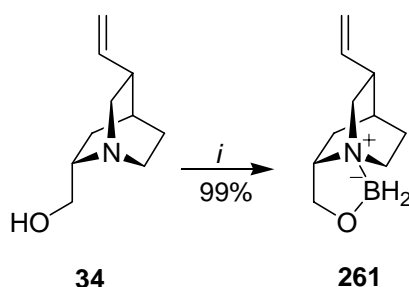


Bedingungen: *i*, BH₃·THF, THF, 0 °C-RT, 16h.

Schema 11.8 Didehydrochininboran 260

Um den Einfluß der C9-Hydroxygruppe zu untersuchen, wurde der Borankomplex von Quincorin[®] synthetisiert. Die Untersuchung mit einem geschützten QCI-Boran sollte die Frage klären, ob der chirale Chinuclidinstickstoff für die asymmetrische Induktion verantwortlich ist und ob der Chelatkomplex des QCI-Borans eine höhere Induktion aufweist.

Die Darstellung des QCI-Borans **261** verläuft innerhalb weniger Stunden. Mit BH₃·THF wird ausschließlich der Chelatkomplex **261** gebildet.²⁷²

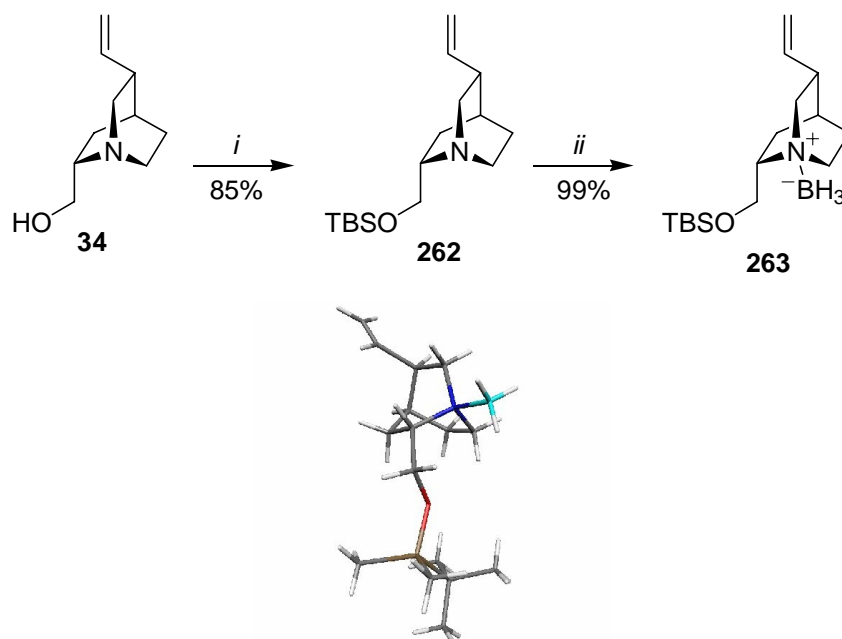


Bedingungen: *i*, BH₃·THF, THF, 0 °C-RT, 2h.

Schema 11.9 Synthese des QCI-Borans

Das TBS-geschützte QCI reagiert unter den Standardbedingungen problemlos zum Boranaddukt **263**.

²⁷² Die Röntgenstruktur von 261 s. O. Schrage.¹²⁰

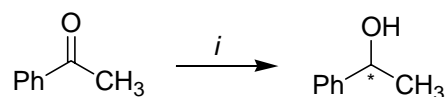


Bedingungen: *i*, TBSCl, NEt₃, DMAP, DCM, RT, 12h; *ii*, BH₃·THF, THF, 0°C-RT, 1h.

Schema 11.10 Synthese und Röntgenstruktur von 263

11.5 Anwendung der Borankomplexe in der asymmetrischen Reduktion²⁷³

Für die asymmetrische Reduktion mittels *Cinchona* Alkaloid-Boranen wurde Acetophenon als Testsystem verwendet.



Bedingungen: *i*, siehe Tabelle 11.1

Schema 11.12 Asymmetrische Reduktion von Acetophenon

²⁷³ Die Versuche wurden in Zusammenarbeit mit I. Hartung durchgeführt, *Dissertation in Vorbereitung* 2001, Universität Hannover.

Eintrag	Boran	Lewis-Säure	eq	T [°C]	Reaktionszeit	Ausbeute [%]	Edukt reisoliert	ee ²⁷⁴ [%]
1	259 (1eq)	BF ₃ ·OEt ₂	1.1	0 -RT	5h	25	46	45 ^a
2	261 (2eq)	BF ₃ ·OEt ₂	1.1	-40-RT	5h	84	0	3
3	261 (2eq)	BF ₃ ·OEt ₂	1.1	-40/-20	20h	45	0	4 ^b
4	260 (1.1eq)	BF ₃ ·OEt ₂	1.1	0-RT	20h	17	0	10 ^a
5	260 (1.5eq)	ZrCl ₄	1	0-RT	7	20	63	4 ^a
6	263 (1eq)	BF ₃ ·OEt ₂	1.1	0-RT	16h	15	60	2 ^a

^{a, b} stehen für die gebildeten Enantiomere

Tabelle 11.1 Versuchsbedingungen

Den besten Enantiomerenüberschuß erzielte der Chininborankomplex **259** mit 45% ee. Allerdings ist die Ausbeute mit 25% relativ gering (Eintrag 1). Hohe Ausbeuten, aber einen geringen ee-Wert, erhält man beim Einsatz des QCI-Borans **261**. Bei niedrigeren Temperaturen sinkt auch die Ausbeute (Eintrag 3). Der Didehydroborankomplex **260** zeigte nur mit BF₃·OEt₂ als Lewis-Säure mit 10% ee einen besseren Wert. Mit ZrCl₄ als Lewis-Säure sinkt der ee-Wert auf 2%. Das TBS-geschützte QCI-Boran **263** zeigt die geringste Reaktivität. Die Ausbeute sinkt auf 15% mit einem ee-Wert von 2%.²⁷⁵

Aus den Ergebnissen lassen sich einige Tendenzen ablesen. Der Unterschied des ee-Wertes von 45% zwischen dem Chininboran **259** und dem Didehydroderivat **260** ist beträchtlich. Die Ursache für die relativ niedrigen Enantiomerenüberschüsse liegt wahrscheinlich in der Konformation begründet. In beiden Komplexen liegt ein Boran-Addukt und kein Chelatkomplex vor. Die von Quincorin abgeleiteten Borankomplexe zeigen die geringste chirale Induktion. Daraus läßt sich ableiten, daß eine räumliche Fixierung des Alkoholfunktion als auch eine Seitendifferenzierung, wie sie durch einen Chinolinring ausgeübt wird, entscheidend sind.

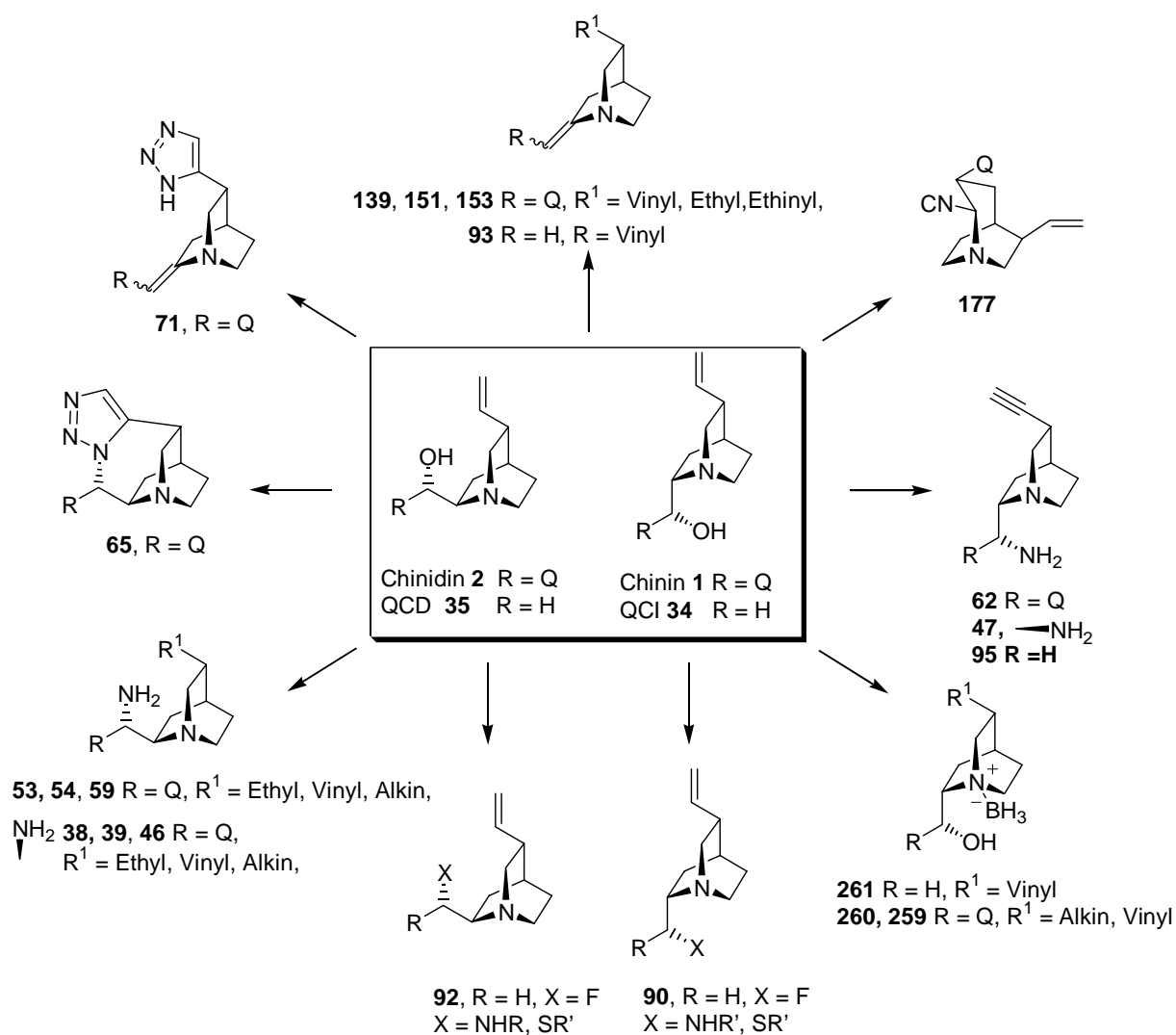
12 Zusammenfassung und Ausblick

12.1 Zusammenfassung

²⁷⁴ Messung des Enantiomerenüberschuß (ee) mittels chiralem GC.

²⁷⁵ Dieser Wert liegt im Fehlerbereich des chiralen GC's.

Die *Cinchona* Alkaloide sind wegen ihrer vielfältigen Anwendungsbreite in der Pharmakologie und der organischen Synthese eine der kommerziell bedeutendsten Alkaloidklassen. Die *Cinchona* Alkaloide werden häufig als chirale Liganden und chirale Phasentransferkatalysatoren eingesetzt. Zu ihrer Funktionalisierung gibt es verhältnismäßig wenig neuere Arbeiten. In der vorliegenden Arbeit wurden deshalb gezielte Transformationen des Chinins **1**, des Chinidins **2** sowie des Cinchonins **4** und Cinchonidins **3** und den abgeleiteten 2,5-disubstituierten Chinuclidine Quincorin[®] **34** und Quincoridin[®] **35** untersucht (Schema 12.1).



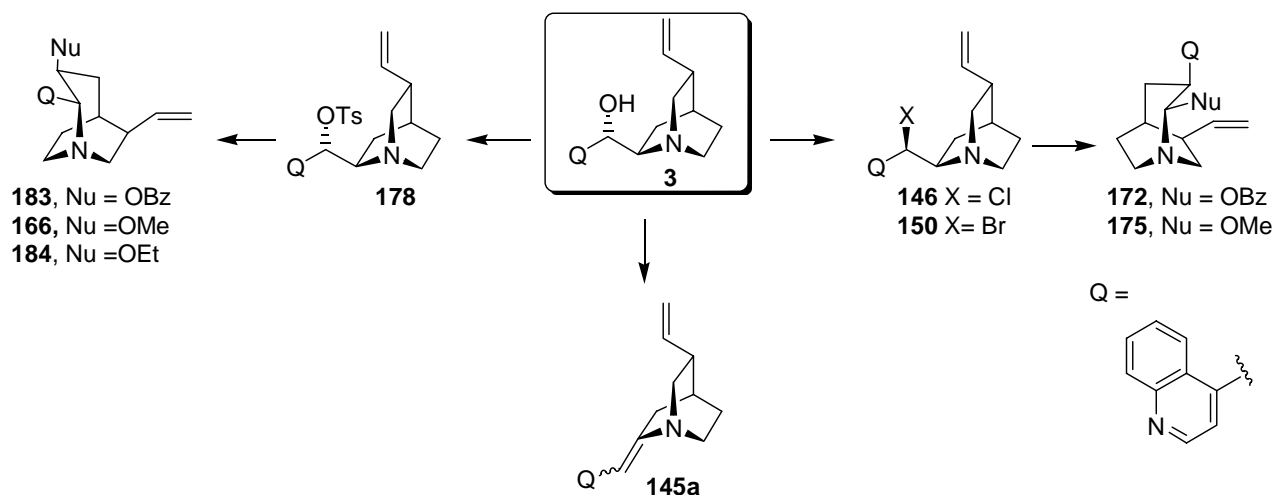
Schema 12.2 Auswahl synthetisierter *Cinchona* Alkaloidderivate; Q = 3-Chinolinyl.

Einen Schwerpunkt bildete die gezielte Derivatisierung der Alkoholfunktion an C9. Der Einfluß der Seitenkette auf die Reaktionsfähigkeit an C9 wurde eingehend untersucht. Die *epi*-Chinidinhalogenide wurden im Hinblick auf die von *Rabe et al.* gefundene Hetero-*Cinchona* Umlagerung dargestellt und unter denselben Bedingungen eingesetzt. Für die Aufklärung des Mechanismus wurde die Umlagerung am natürlich konfigurierten und am *epi*-Chinidinchlorid untersucht. Die im Grundzustand festgestellten Konformationen der Halogenide sind für den Ablauf der Reaktion verantwortlich. Das *epi*-Chininbromid liegt hauptsächlich in einer *anti*,

offen-Konformation vor. In dieser Konformation liegt die für die Umlagerung notwendige antiperiplanare Anordnung der C9-Br und C8-C7-Bindungen vor. Durch Verwenden anderer Nucleophile als MeOH konnten der Benzoester und das Isonitril dargestellt werden.

Die Untersuchung der Reaktion des Cinchonin- und Chinidindtosylates nach *Rabe et al.* führte dagegen, wie von ihm postuliert, sowohl zu den umgelagerten 1,2-Aminoethern als auch zu den unter Retention substituierten Produkten. Wahrscheinlich verläuft die Reaktion über eine *Wagner-Meerwein*-Umlagerung durch Wanderung der N1-C8-Bindung. Es konnte gezeigt werden, daß je nach Konfiguration an C9 der Chinidinderivate unterschiedlich ringerweiterte Produkte, α -Aminoether und 1,2-Aminoether, gebildet werden.

Eine dritte Reaktion, die einen Carbokationencharakter besitzt, ist die Eliminierung zu den Enaminen. In einer modifizierten *Appel*-Reaktion konnten die Enamine direkt aus Chinidin **2** und Cinchonidin **3** gewonnen werden.

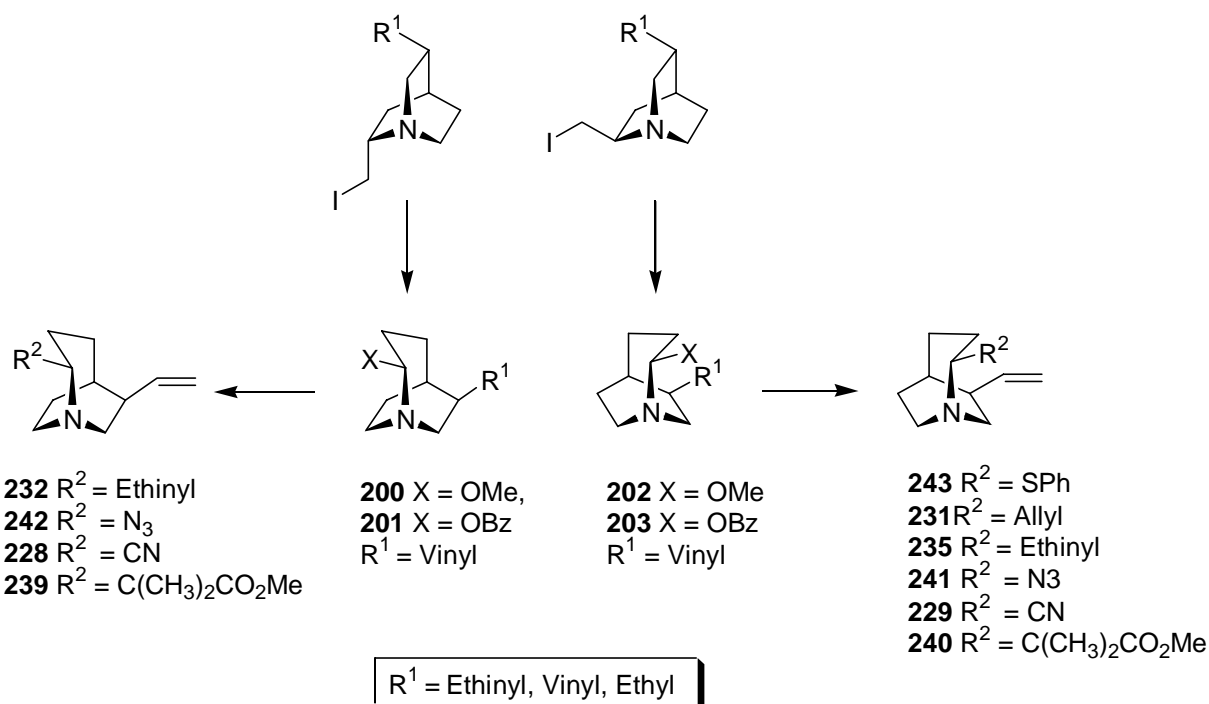


Schema 12.2 von der Konfiguration und Konformation gesteuerte Reaktionen

Die Hydroxygruppe des Chinins **1**, des Chinidins **2** sowie deren Didehydro-Verbindungen konnten sowohl direkt unter *Mitsunobu* Bedingungen als auch aus dem Mesylat mit NaN_3 in die entsprechenden *epi*-Azide überführt werden. Dabei fand beim Chinidinmesylat eine Kaskadenreaktion aus $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion und 1,3-dipolarer Cycloaddition zum Triazol bzw. Triazen statt. Die Didehydroverbindungen der *Cinchona* Alkaloide ließen sich ebensowenig unter *Mitsunobu* Bedingungen mit HN_3 in die Azide überführen wie die *epi*-Verbindungen. Mit dem Diphenylphosphorylazid ist es erstmals gelungen, das *epi*-Chinin bzw. *epi*-Chinidin sowie die Didehydro-Verbindungen direkt *via Mitsunobu* in die entsprechenden Azide zu überführen.

Die *Mitsunobu*-Reaktion eignete sich auch sehr gut zur Funktionalisierung der sonst reaktionsträgen Hydroxygruppe der β -Aminoalkohole QCI **34** und QCD **35**. Neben Stickstoffnucleophilen wie Succinimid, Azid und Phthalimimid konnten auch diverse Schwefelverbindungen und Purinbasen eingeführt werden. Die Oxidation der Sulfide gelang nur mäßigen Ausbeuten. Erste Deprotonierungsversuche der Sulfone führten ebenso zu komplexen Reaktionsmischungen wie der Versuch, den Schwefel mit Na/Hg reaktiv zu eliminieren.

Einen weiteren Schwerpunkt bildete die Synthese von substituierten 1-Azabicyclo[3.2.2]nonanen. Über eine Silbersalz vermittelte Ringerweiterung von iodierten Quincorin- und Quincorinderivaten wurden diastereoselektiv 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane dargestellt. Die Stereoselektivität ist wegen fehlender sterischer Einflüsse auf elektronische Einflüsse zurückzuführen. Die Konfiguration der umgelagerten Produkte wurde anhand der NOE-Wechselwirkungen bestimmt. Damit konnten die für die Hetero-*Cinchona* Umlagerung gemachten Annahmen bezüglich der Diastereoselektivität der Reaktion bestätigt werden. Die Triebkraft der Reaktion ist auf die Verminderung der Ringspannung zurückzuführen. Die Variation der Halogenidvorläufer⁸⁹ zeigt, daß die Silberbenzoat vermittelte Ringerweiterung eine vielseitig einsetzbare Methode zur Synthese funktionalisierter 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane ist.



Schema 12.3 synthetisierte 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane

Die Substitution der Methoxygruppe an C2 ist sehr stark vom Lösungsmittel, der Lewis-Säure und dem Nukleophil abhängig. Mit der Kombination aus Dichlormethan und BF₃·OEt₂ als Lewis-Säure konnten mit Trimethylsilylnukleophilen Substituenten wie Azid, Cyanid, Ketenacetale und Thiophenol an C2 diastereoselektiv eingeführt werden. Ethinyl ließ sich nur über das Stannan und eine Allylgruppe nur über das entsprechende Grignardreagenz an C2 einführen.

Die Darstellung des Isonitrils analog der Hetero-*Cinchona* Umlagerung mittels Silbercyanid gelang nicht.

Die systematischen Untersuchungen der synthetisierten *Cinchona* Alkaloidderivate wurden durch pharmakologische Tests auf cytostatische und cytotoxische Wirkungen ergänzt. Nur das *epi*-Chinidinamin **39** zeigte eine hohe cytostatische Wirkung, die jedoch von einer relativ hohen

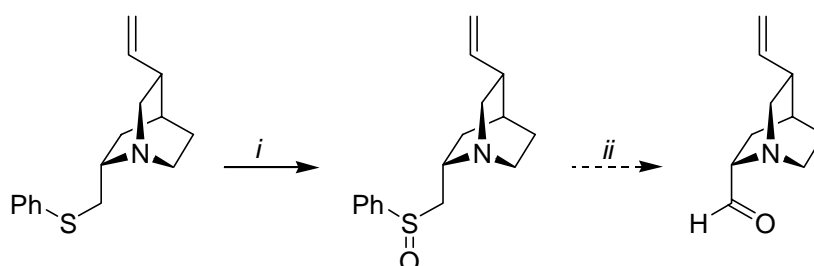
Cytotoxizität begleitet wird. Die umgelagerten 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane des Quincorins und Quincoridins waren inaktiv. Eine geringe Cytotoxizität zeigte der Heterochininmethylether **168** und das umgelagerte Isonitril **177**.

Eine neue Anwendungsmöglichkeit für *Cinchona* Alkaloide wurde getestet. Dazu wurden Borankomplexe hergestellt und in der asymmetrischen Reduktion von Acetophenon eingesetzt. Die Derivate des Quincorins zeigten eine schwache bis gar keine asymmetrische Induktion. Es konnte gezeigt werden, daß die Seitenkette einen Einfluß auf die asymmetrische Induktion hat.

12.2 Ausblick

Neben einer gezielten pharmakologischen Untersuchung der *Cinchona* Alkaloidderivate auf Anti-Malariaaktivität und ihre Muscarin-agonistische oder antagonistische Aktivität bieten sich auf diesem Gebiet noch weitere interessante synthetische Aspekte. Die Synthese des C9 Aldehyds der β -Aminoalkohole würde sich für die Synthese nicht natürlicher *Cinchona* Alkaloide eignen.

Eine weitere Darstellungsmethode der C9 Aldehyde des QCI **34** und QCD **35** stellt die *Pummerer*-Umlagerung mit anschließender Hydrolyse unter sauren Bedingungen dar.²⁷⁶ Die Sulfoxide können durch Oxidation der Sulfide dargestellt werden (s. Kapitel 6).



Bedingungen: *i*, Oxidation; *ii*, *Pummerer*-Umlagerung.

Schema 12.4 Synthese des C9-Aldehyds

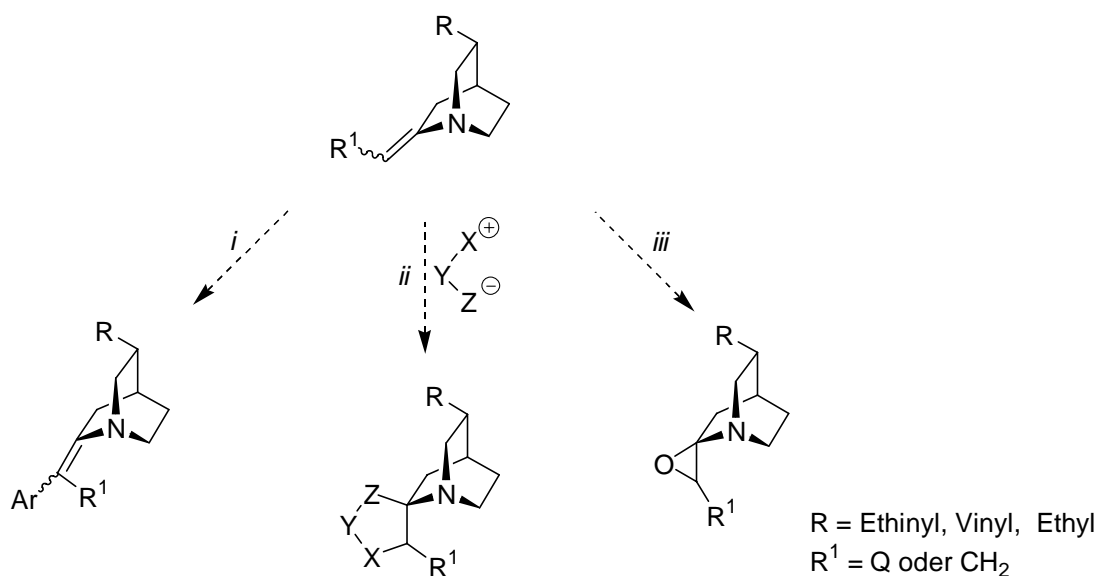
Die synthetisierten Enamine sollten auf ihr Reaktionsverhalten getestet werden. Es sollte möglich sein, die Enamindoppelbindung in Cycloadditionen,²⁷⁷ Epoxidierungen²⁷⁸ und in der *Heck*-Reaktion²⁷⁹ einzusetzen.

²⁷⁶ L. Horner, P. Kaiser, *Liebigs Ann.* **1959**, 626, 19; F. G. Bordwell, B. M. Pitt, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 572; H. Sugihara, R. Sugihara, R. Tanikaga, A. Kaji, *Synthesis* **1978**, 881.

²⁷⁷ W. Oppolzer, *Angew. Chem.* **1977**, 89, 10; M. T. Crimmins, T. L. Reinhold, *Org. React.* **1993**, 44, 297.

²⁷⁸ F. Gamps, J. Coll, A. Messenguier, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 5402.

²⁷⁹ R. F. Heck, H. A. Dieck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 1133; A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2473.

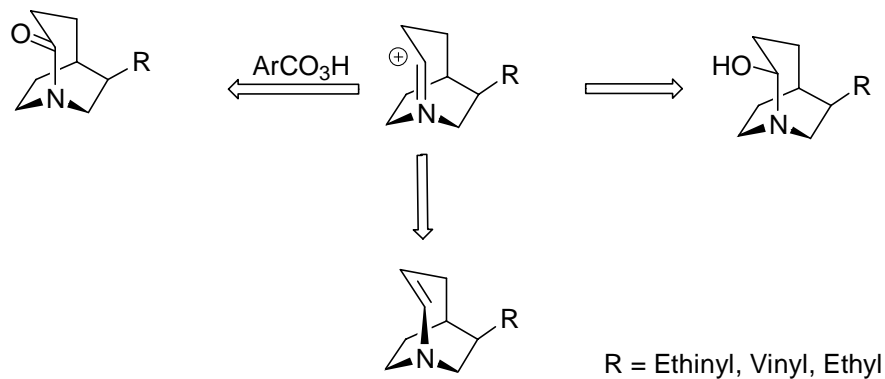


Bedingungen: *i*, Heck-Reaktion; *ii*, Cycloaddition; *iii*, Epoxidierung

Schema 12.5 Reaktionen des Enamins

Interessante Syntheseeziele für die 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane stellen das Halbaminal, das cyclische Enamin und das Lactam dar.

Die im Verlauf der Substitutionsreaktion der α -Methoxyether durch $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ gebildeten Iminium-Ionen könnten direkt in einem Schritt mit Persäuren in das Lactam überführt werden.²⁸⁰

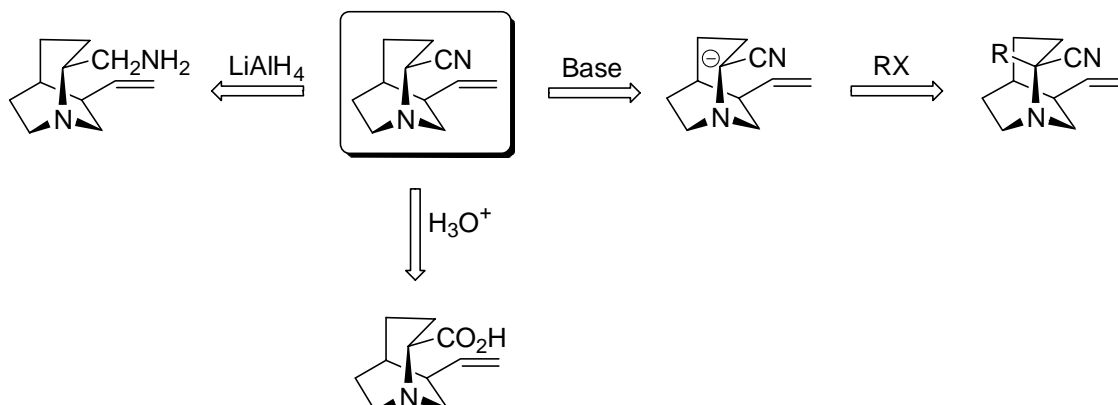


Schema 12.6

Die synthetisierten α -Aminonitrile²²⁹ sind bifunktionelle Verbindungen. Hydrolyse der Cyangruppe führt zu neuartigen, enantiomerenreinen α -Aminosäuren. Die Reduktion der Nitrilgruppe mit LiAlH_4 ist eine konventionelle Methode zur Darstellung von 1,2-Diaminen.

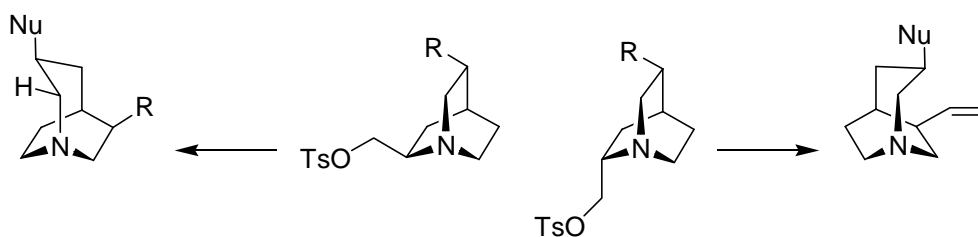
²⁸⁰ P. A. Grieco, T. Oguri, Y. Yokoyama, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 419; H. H. Wassermann, A. W. Temper, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1449.

Durch die Umpolung an C2 besteht die Möglichkeit, an dieser Position durch Deprotonierung und Abfangen des Carbanions ein quartäres Zentren aufzubauen.



Schema 12.7 Chemie der α -Aminonitrile

Die Übertragung der Ringerweiterung von Chinidintosylat **182** auf die β -Aminoalkohole QCI **34** und QCD **35** würde zu neuartigen 1,2 substituierten 1-Azabicyclo[3.2.2]nonanen mit vier stereogenen Zentren führen (Schema 12.8).



Schema 12.8

13 Experimenteller Teil

13.1 Allgemeine Bemerkungen:

^1H -NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern AM 400, AVS 400 (400 MHz) und AVM 500 (500 MHz) der Firma Bruker gemessen. Die verwendeten Meßfrequenzen werden jeweils angegeben. Die Messungen erfolgten bei Raumtemperatur. Als Lösungsmittel wurden Deuteriochloroform und d_4 Methanol mit Tetramethylsilan als internem Standard verwendet. Die Charakterisierung erfolgt durch Angabe ihrer chemischen Verschiebung (δ in ppm), der Signalmultiziplizität, der Integration (Anzahl der H-Atome) und der Kopplungskonstanten (J in Hz). Für die Signalmultiziplizitäten gelten folgende Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, dd = doppeltes Dublett, ddd dreifaches Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, br = breites Signal und sept. = Septett. HH- bzw. HC-COSY-Spektren sowie HMQC- und HMBC-Spektren wurden mit den AM 400- und AVS 400-Spektrometern und dem AM 500 aufgenommen.

^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den oben aufgeführten Spektrometern der Firma Bruker bei Raumtemperatur mit Tetramethylsilan als internem Standard nach dem BB-, APT- oder DEPT-Verfahren gemessen. Die Meßfrequenz betrug 100 MHz (AM 400). Das Lösungsmittel und die chemische Verschiebung δ in ppm sind jeweils angegeben. Die Multiziplizitäten beziehen sich auf teilentkoppelte Spektren. Die Zuordnung der C-Atome bei der Aufnahme der DEPT-Spektren erfolgt durch die Angabe CH_3 (primärer Kohlenstoff), CH_2 (sekundärer Kohlenstoff), CH (tertiärer Kohlenstoff) und C (quartärer Kohlenstoff).

NOE-Differenzspektren wurden zusammen mit ^1H -NMR-Spektren am AVS 400-Spektrometer aufgenommen. Die Angaben sind Einstrahlpunkt, Absorptionspunkt und die relative Intensität.

Infrarotspektren (IR): wurden mit einem Elektrophotometer 580 oder einem FT-Spektrometer 1710 der Firma Perkin-Elmer aufgenommen. Die jeweiligen Aufnahmetechniken sind gekennzeichnet (Kapillarfilm, KBr-Preßling, Chloroform-Lösung, Golden Gate ATR). Die charakteristischen Bandlagen sind als Wellenlängen (cm^{-1}) angegeben. Die als Maß für die Intensitäten verwendeten Abkürzungen bedeuten: vs = sehr stark, s = stark, m = mittel, w = schwach und br = breit.

Massenspektren (MS, MS-FAB, HR-MS) wurden mit den Massenspektrometern MAT 312 der Firma Finnigan oder Autospec der Firma VG bei einem Ionisierungspotential von 70 eV und der jeweils aufgeführten Meßtemperatur aufgenommen. Die Signalintensitäten sind in Prozent- auf den Basispeak bezogen- angegeben. MS-FAB sind bei Raumtemperatur in *m*-Nitrobenzylalkohol aufgenommen worden.

Schmelzpunkte (Smp.) wurden mit einer Büchi-Apparatur nach Dr. Tottoli bestimmt und sind unkorrigiert. Der Mittelwert von ca. 4°C wird angegeben.

Gaschromatogramme (GC) wurden mit einem HP-5890 II Gaschromatographen der Firma Hewlett Packard mit Kapillarsäule und Flammenionisationsdetektor aufgenommen. Stickstoff diente als Trägergas, die Integration der Signale erfolgte mit einem HP 3896 Integrator.

Kugelrohrdestillationen wurden mit einem GKR 50 Gerät der Firma Büchi durchgeführt. Angaben über die Destillationstemperatur beziehen sich auf das Luftbad.

Dünnschichtchromatographie (DC) wurde auf Silica-beschichteten Aluminiumfolien 60 F₂₅₄ (Schichtdicke 0.2 mm) der Firma Merck durchgeführt. Die DC-Karten wurden mit Cer(IV)- oder Bromkresolgrün-Tauchreagentien angefärbt.

Reaktionen wurden unter Verwendung von absolutierten Lösungsmitteln in ausgeheizten Kolben und unter Inertgasatmosphäre (Argon, Stickstoff) durchgeführt. Die angegebenen Temperaturen beziehen sich auf die Standardtemperatur (20°C) oder externe Badtemperaturen.

Die **Lösungsmittel** für Reaktionen und Säulenchromatographie wurden vor dem Gebrauch destilliert. Tetrahydrofuran (THF) wurde frisch über Natrium/Benzophenon destilliert eingesetzt. Dichlormethan und Toluol wurden vor der Benutzung über Calciumhydrid destilliert. Methanol wurde mit Calciumchlorid/Zitronensäure vorgetrocknet und mittels Magnesiumspäne absolutiert. Dimethylformamid wurde mit Bariumoxid getrocknet und über Calciumhydrid destilliert. Alle weiteren absoluten Solventien und Reagentien wurden nach gängigen Methoden bereit und aufbewahrt.²⁸¹

Röntgenstrukturanalysen wurden mit Hilfe eines STOE-IPDS-Vierkreis-Diffraktometers mit MoK α -Strahlung ($\lambda = 71.073$ pm, Graphit-Monochromator) bei den jeweils angegebenen Temperaturen durchgeführt.²⁸² Die Strukturen wurden mittels direkter Methoden ermittelt (SHELXS-86),²⁸³ wodurch der größte Teil der Nichtwasserstoffatome lokalisiert werden konnte. Durch Differenzfourieranalysen konnte die Lage der restlichen Nichtwasserstoffatome ermittelt werden. Das erhaltene vorläufige Strukturmodell wurde im Vollmatrix-LSQ-Verfahren anisotrop verfeinert.²⁸⁴ Die Wasserstoffatome wurden in geometrisch idealisierten Positionen ($d(\text{C-H}) = 96$ pm) berechnet und in die Verfeinerung mit einem gemeinsamen isotropen Temperaturfaktor einbezogen.

²⁸¹ D. D. Perrin, W. L. Amarego, „Purification of Laboratory Chemical“, 3rd Ed., Pergamon Press, Oxford, **1988**.

²⁸² Die Röntgenstrukturen wurden von Dr. R. Wartchow, Institut für Anorganische Chemie, Universität Hannover, gemessen.

²⁸³ G. M. Sheldrick; SHELXS-86, ein Programm zur Lösung von Kristallstrukturen, Göttingen, **1986**.

²⁸⁴ G. M. Sheldrick; SHELXS-93, ein Programm zur Verfeinerung der Kristallstrukturen, Göttingen, **1993**.

Nomenklatur und Numerierung der Chinuclidine erfolgte nach IUPAC-Regeln. Für die *Cinchona* Alkaloide wurde die Nomenklatur nach *Rabe* verwendet, die am Beispiel des Chinidins **2** veranschaulicht ist. Die Differenzierung von Wasserstoffatomen des Bicyclus mit endo und exo ist für die Diskussion der NOE-Wechselwirkungen von großer Bedeutung (Abb. 13.1).

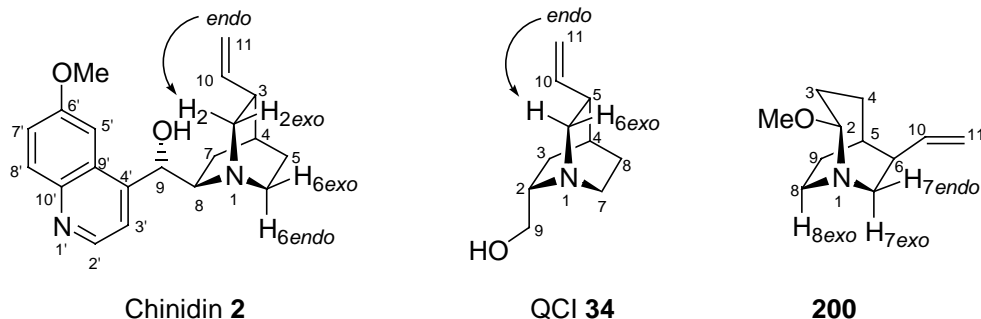


Abb. 13.1 Nomenklatur der *Cinchona* Alkaloide, Chinuclidine und Heterochinuclidine

13.2 Versuche zu Abschnitt 3

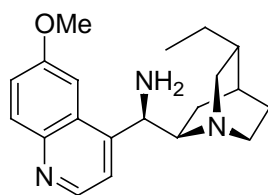
Allgemeine Arbeitsvorschrift I für die Darstellung von Mesylaten:

Zum in THF gelösten Alkohol (1 eq) wurden parallel MsCl (1.8 eq) und NEt_3 (2 eq) bei 0°C gegeben. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und zwischen 4-16 h bei RT gerührt. Die Reaktionszeit verkürzt sich durch Erhitzen der Reaktionsmischung. Die Reaktion wurde mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gequenchet und die wäßrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (MTBE/MeOH 10:1).

Allgemeine Arbeitsvorschrift II für die Darstellung der *epi*-Alkohole:

Die natürlich konfigurierten Mesylate wurden in dest. H_2O gelöst und mit Weinsäure (1.1 eq) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 2-5h rückflussiert. Nach Abkühlen wurde die Lösung mit festem NaHCO_3 neutralisiert und die wäßrige Phase mit DCM extrahiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit MTBE/MeOH 1:1 gereinigt.

(1*S*, 3*R*, 8*R*, 9*R*)-9-Amino-10,11-Dihydro-6'-methoxy-cinchonan **38**



$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$
Mol. Wt.: 325,45

Zu einer Lösung aus *epi*-Chinidinazid **37** (1.8 g, 5.20 mmol) und Pd/C (10%) in abs. EtOH wurde für 14h H₂ geleitet. Die Suspension wurde über Zelite abfiltriert und mit DCM gewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie mit MTB/MeOH 1:1 gereinigt. Das Produkt, ein weißer Schaum, wurde in 84% (1.42 mg) erhalten.

Im Spektrum sind aufgrund der Koaleszenz die Signale von C3', C5' und C8 sehr schwach, das Signal von C9 ist nicht zu erkennen. Im ¹H-NMR fallen die Signale von H3' und H5' zusammen, deshalb wurde für die NOE-Spektroskopie Verbindung **38** in CDCl₃ aufgenommen. H5' gibt zudem in CDCl₃ kein Dublett, sondern ein breites Singulett, H3' ist ebenfalls ein breites Signal.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.74 (d, *J* = 4.65 Hz, 1H, H-2'); 8.04 (d, *J* = 9.16 Hz, 1H, H-8'); 7.65 (bs, 1H, H-5'); 7.38 (dd, *J* = 2.76, 9.16 Hz, 1H, H-7'); 4.65 (d, *J* = 9.16 Hz, 1H, H-9); 3.95 (s, 3OCH₃); 3.10-2.90 (m, 4H, H-8, H-2, H-6, H-6); 2.67-2.56 (m, 1H, H-2); 1.61-1.29 (m, 6H, H-4, H-5, H-5, H-3, H-10, H-10); 1.10-1.03 (m, 1H, H-7_{endo}); 1.07-0.91 (m, 1H, H-7_{exo}); 0.87 (t, *J* = 7.40 Hz, 3H, H-11).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.57 (C, C-6'); 147.78 (CH, C-2'); 147.55 (C, C-10'); 144.68 (C, C-4'); 131.76 (CH, C-8'); 128.75 (C, C-9'); 121.49 (CH, C-7'); 119.90 (CH, C-3'); 101.93 (CH, C-5'); 62.39 (CH, C-8); 55.36 (OCH₃, C-11'); 49.61 (CH₂, C-2); 49.39 (CH₂, C-6); 37.49 (CH, C-3); 27.48 (CH₂, C-5); 25.88 (CH₂, C-10); 25.86 (CH, C-4); 24.78 (CH₂, C-7); 11.90 (CH₃, C-11).

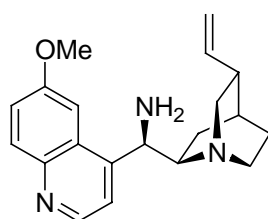
HMQC, H, H-COSY angefertigt.

NOE: eingestrahlt: H7_{endo}(1.07): H3' (0.9%), H9 (2.7%), H11 (5.07); H2 eingestr. (2.64): H9 (9.5%); H9 eingestrahlt (4.67): H5' (6.6%), H3' (2.8%), H2 (8.7%), H7_{endo} (2.8%); H3' eingestr. (7.52): H2 (16.62%), H9 (4.1%); H5' eingestr.: (7.64): H7' (18.26%), H9 (21.3%), H7_{endo} (2.0%).

MS-MAT (120°C): *m/z* 327 (M⁺+1, 20.61); 325 (M⁺, 3.04); 310 (6.59); 308 (8.30); 295 (3.88); 277 (10.20); 213 (3.46); 201 (4.76); 188 (37.64); 187 (100); 173 (8.33); 169 (3.52); 156 (4.01); 139 (72.57); 138 (23.96); 124 (3.99); 110 (87.61); 82 (85.92); 69 (4.04).

HRMS (C₂₀H₂₇N₃O): ber.: 325.2154; gef. 325.2154

IR (Golden Gate ATR): ν 3.361 bs, 2935 s, 2872 m, 1621 s, 1510 m, 1474 m, 1433 w, 1358 w, 1262 w, 1231 m, 1029 w, 859 w, 829 w.

(1S, 3R, 8R, 9R)-9-Amino-6'-methoxy-cinchonan 39

$C_{20}H_{25}N_3O$
Mol. Wt.: 323,43

Das in abs. THF gelöste *epi*-Chinidinazid **37** (389 mg, 1.15 mmol) wurde mit Triphenylphosphin (584.05 mg, 2.23 mmol) für 4 h rückflusiert. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde mit H₂O gequench und für 2h bei RT gerührt. Es wurde mit DCM extrahiert, die gesammelten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch mit MeOH gereinigt. Das Produkt ist ein weißer Schaum mit einer Ausbeute von 304.59 mg, 82%.

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H-2'), 7.91 (d, *J* = 9.28 Hz, 1H, H-8'), 7.66 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-5'), 7.45 (m, 1H, H-3'), 7.38 (dd, *J* = 2.6, 9.16 Hz, H-7'), 5.83 (ddd, *J* = 17, 10.9, 6 Hz, H-10), 5.35 (m, H-9), 5.03 (m, H-11), 3.95 (s, H-11'), 3.04 (m, H-8), 2.91 (m, 2H, H-2, H-6), 2.82 (m, H-6), 2.23 (m, H-3), 1.51 (m, 3H, H-4, H-5, H-5), 1.11 (m, H-7), 0.84 (m, H-7)

¹³C-NMR (410 MHz, CDCl₃): δ 157.6 (C, C-6'), 147.1 (CH, C-2'), 145.2 (C, C-10'), 144.2 (C, C-4'), 139.3 (CH, C-10), 131.2 (CH, C-8'), 128.1 (C, C-9'), 121.9 (CH, C-7'), 119.9 (C, C-3'), 115.3 (CH₂, C-11), 60.0 (CH, C-9), 55.5 (C, H C-8), 48.84 (CH₂, C-2), 46.57 (CH₂, C-6), 38.48 (CH, C-3), 27.09 (CH, C-4), 25.76 (CH₂, C-7), 25.06 (CH₂, C-5).

MS-MAT (210°C): *m/z* 324 (M⁺+1, 5.77); 323 (M⁺, 18.94); 308 (11.55); 294 (6.85); 282 (2.64); 266 (3.06); 251 (2.42); 227 (3.24); 214 (6.09); 200 (4.80); 198 (4.33); 188 (14.35); 187 (48.81); 166 (3.37); 154 (3.51); 137 (40.75); 136 (100); 122 (6.36); 108 (19.08); 96 (6.55); 82 (29.76); 81 (23.25); 69 (8.18).

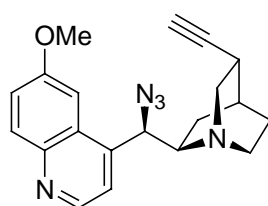
HRMS (C₂₀H₂₅N₃O): ber.: 323.1997; gef.: 323.1998

IR (Golden Gate ATR): ν 3079 w, 2942 s, 1622 m, 1590 w, 1509 vs, 1474 w, 1432 w, 1358 w, 1242 m, 1082 w, 1033 w, 852 m, 827 w.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.61 (d, *J* = 4.76 Hz, 1H, H-2'); 7.91 (d, *J* = 9.16 Hz, 1H, H-8'); 7.66 (d, *J* = 2.51 Hz, 1H, H-5'); 7.50-7.42 (bs, 1H, H-3'); 7.38 (dd, *J* = 2.64, 9.29 Hz, 1H, H-7'); 5.83 (ddd, *J* = 6.27, 10.54, 17.06 Hz, 1H, H-10); 5.45-5.25 (bs, 1H, H-9); 5.12-4.98 (m, 2H, H-11); 3.95 (s, 3H, H-11'); 3.10-2.99 (m, 1H, H-8); 2.98-2.75 (m, 4H, H-2, H-2, H-6, H-6); 2.29-2.19 (m, 1H, H-3); 1.59-1.43 (m, 3H, H-4, H-5, H-5); 1.17-1.05 (m, 1H, H-7); 0.89-0.77 (m, 1H, H-7).

H, H-COSY und **H, C -COSY** gemessen

NOE (CD₃OD): H3' eingestrahlt (7.46): H-9 (1.2%), H-7' (8.07%), H-2' (18.9%), H-8 (6.4%); H-9 (5.37) eingestr.: H-5' (14.3%), H-3' (1.7%), H-7_{endo} (1.8%), H-8 (0.9%); H-8 (3.05) eingestr.: H-7_{exo} (2.9%), H-9 (0.5%); H-5' (7.67) eingestr.: H-9 (9.5%), H-11' (8.4%).

(1S, 3R, 8R, 9R)-10,11-Didehydro-9-azido-6'-methoxy-cinchonan 42

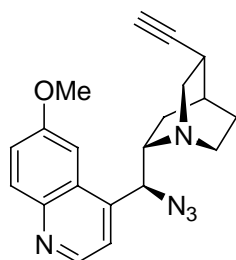
$C_{20}H_{21}N_5O$
Mol. Wt.: 347,41

Didehydrochinidin (546 mg, 1.69 mmol), PPh_3 (1.24 g, 5.08 mmol) und Diphenylphosphorylazid wurden in abs. THF gelöst. Nach 20 min. wurde bei 0°C DIAD (0.84 ml, 4.24 mmol) zur Lösung getropft. Die Reaktion rührte 8 h bei RT und wurde dann mit ges. $NaHCO_3$ -Lsg. gequenchet. Die wäßrige Phase wurde mit DCM extrahiert und die organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wurde gesäult. **42** wurde mit 428.10 g (73%) isoliert.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.80 (d, $J = 4.51$ Hz, 1H, H-2'); 8.08 (d, $J = 9.16$ Hz, 1H, H-8'); 7.57 (bs, 1H, H-5'); 7.49-7.39 (m, 2H, H-3', H-7'); 5.27 (d, $J = 0.54$ Hz, 1H, H-9); 3.99 (s, 3H, H-11'); 3.40-3.25 (m, 2H, H-6, H-2); 3.22-3.11 (m, 1H, H-8); 3.08-2.95 (m, 2H, H-6, H-2); 2.62-2.53 (m, 1H, H-3); 2.19 (d, $J = 2.38$ Hz, 1H, H-11); 1.85-1.79 (m, 1H, H-4); 1.56-1.40 (m, 3H, H-7, H-7, H-5); 1.10-0.99 (m, 1H, H-5).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 158.00 (C, C6'); 147.21 (CH, C-2'); 147.70 (C, C-10'); 144.70 (C, C-4'); 131.72 (CH, C-8'); 127.46 (C, C-9'); 121.74 (CH, C-7', C-3'); 101.69 (CH, C-5'); 87.25 (C, C-10); 69.57 (CH, C-11); 59.44 (CH, C-8); 55.52 (CH_3 , C-11'); 48.68 (CH_2 , C-2); 48.60 (CH_2 , C-6); 27.89 (CH, C-5); 27.00 (CH, C-4); 25.21 (CH_2 , C-7); 24.71 (CH_2 ; C-5).

IR (Golden Gate ATR): ν 3292 w, 2936 w, 2871 w, 2341 w, 1097 m, 1668 m, 1620 m, 1506 m, 1434 w, 1386 m, 1256 m, 1226 m, 1089 m, 1027 m, 850 m, 826 m.

(1S, 3R, 4S, 8S; 9S)- 10, 11-Didehydro-9-azido-chinin 43

$C_{20}H_{21}N_5O$
Mol. Wt.: 347,41

Didehydrochinidin (788 mg, 2.44 mmol), PPh_3 (1.92 g, 7.32 mmol) und Diphenylphosphorylazid (0.79 ml, 3.66 mmol) wurden in abs. THF gelöst. Nach 20 min. wurde bei 0°C DIAD (1.23 ml, 6.1 mmol) zur Lösung getropft. Die Reaktion wurde mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung gequenchet, mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/MeOH 10:1 gereinigt. Das Produkt ist ein weißer Schaum mit einer Ausbeute von 83%.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.72 (d, *J* = 4.52 Hz, 1H, H-2'); 8.02 (d, *J* = 9.29 Hz, 1H, H-8'); 7.67 (d, *J* = 2.64 Hz, 1H, H-5'); 7.57 (d, *J* = 4.65 Hz, 1H, H-3'); 7.48 (dd, *J* = 2.76, 9.28 Hz, 1H, H-7'); 5.35 (d, *J* = 10.67 Hz, 1H, H-9); 4.0 (s, 3H, H-11'); 3.64-3.52 (m, 1H, H-8); 3.41-3.32 (m, 1H, H-2); 3.32-3.28 (m, 1H, H-6); 2.98-2.92 (m, 1H, H-2); 2.82-2.73 (m, 1H, H-6); 2.63-2.56 (m, 1H, H-3); 2.35 (d, *J* = 2.51 Hz, 1H, H-11); 1.81-1.73 (m, 1H, H-4); 1.68-1.59 (m, 2H, H-5, H-7); 1.58-1.48 (m, 1H, H-5); 0.94-0.84 (m, 1H, H-7).

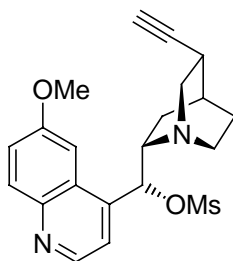
¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 159.99 (C, C-6'); 148.27 (CH, C-2'); 145.52 (C, C-10'); 143.27 (C, C-4'); 131.83 (CH, C-8'); 129.27 (C, C-9'); 123.83 (CH, C-7'); 122.68 (CH, C-3'); 103.23 (CH, C-5'); 88.20 (C, C-10); 70.28 (CH, C-11); 60.18 (CH, C-9); 58.15 (CH₂, C-2); 56.38 (CH, C-9, CH₃, C-11'); 41.29 (CH₂, C-6); 36.97 (CH, C-3); 31.69 (CH, C-4); 27..10 (CH₂, C-5); 26.78 (CH₂, C-7).

MS-MAT (120°C): *m/z* 348 (M⁺+1, 8.17); 347 (M⁺, 32.76); 319 (7.22); 318 (8.95); 305 (31.20); 277 (2.17); 253 (1.30); 239 (1.62); 226 (4.15); 211 (4.53); 199 (4.33); 197 (4.08); 184 (6.80); 181 (4.79); 168 (3.64); 159 (7.55); 135 (10.64); 134 (100); 119 (3.75); 106 (5.87); 99 (4.81); 91 (5.28); 81 (14.17); 77 (15.95); 73 (32.73); 65 (2.26).

HRMS (C₂₀H₂₁N₅O) ber.: 347.1746; gef.: 347.1745

IR (Golden Gate ATR): ν 3293 w, 2937w, 2098 vs, 1672 s, 1620 m, 1507 m, 1475 w, 1386 w, 1258 m, 1242 m, 1227 m, 1089 w, 1028 m, 851 m.

(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*R*)-10, 11-Didehydro-9-mesyloxy-6'methoxy-cinchonan 44



C₂₁H₂₄N₂O₄S
Mol. Wt.: 400,49

Didehydrochinin (4 g, 12.42 mmol), MsCl (2.56 ml, 22.36 mmol) und NEt₃ (24.84) wurden nach der allg. Arbeitsvorschrift I zum Chininalkinmesylat **44** (88%, 4.37 mg) umgesetzt.

Koaleszenz ist stark ausgeprägt; die Signale von H5', H3' und H9 sind stark verbreitert. C9 im ¹³C-NMR nicht nachweisbar.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.73 (d, *J* = 4.39 Hz, 1H, H-3'); 7.99 (d, *J* = 9.54 Hz, 1H, H-8'); 7.66 (bs, 1H, H-5'); 7.53-7.40 (m, 2H, H-7', H-3'); 6.35 (bs, 1H, H-9); 3.36 (m, 1H, H-8); 3.12-3.02 (m, 1H, H-6); 2.98-2.91 (m, 3H, CH₃); 2.75-2.53 (m, 3H, H-2, H-2, H-6); 2.42-2.34 (m, 1H, H-3); 2.30-2.12 (m, 1H, H-7); 2.06-1.99 (m, 1H, H-11); 1.83-1.70 (m, 1H, H-4, H-5); 1.55-1.42 (m, 1H, H-5).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 158.31 (C, C-6'); 147.35 (CH, C-2'); 144.86 (C, C-10'); 141.31 (C, C-4'); 130.07 (CH, C-8'); 127.44 (CH, C-7'); 126.42 (C, C-9'); 122.24 (CH, C-3'); 100.78 (CH, C-5'); 87.29 (C, C-10); 68.88 (CH, C-11); 60.27 (CH, C-8); 57.40 (CH₂, C-

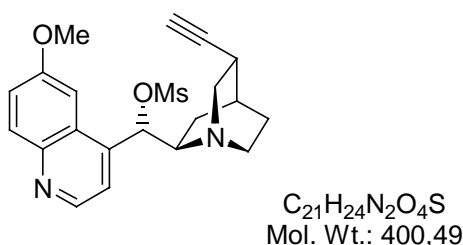
2); 55.66 (CH₃, C-11'); 41.64 (CH₂, C-6); 39.11 (CH₃, CH₃); 27.27 (CH, C-3); 26.45 (CH, C-4); 25.83 (CH₂, C-5, C-7).

MS-MAT (150°C): m/z 401 (M⁺+1, 8.37); 400 (M⁺, 33.44); 321 (9.42); 290 (10.20); 277 (5.22); 263 (4.82); 225 (6.09); 198 (10.85); 188 (32.85); 173 (10.38); 154 (7.88); 152 (4.10); 135 (24.62); 134 (100); 125 (17.56); 108 (5.01); 91 (28.95); 81 (22.85); 77 (23.39); 67 (3.88).

HRMS (C₂₁H₂₄N₂S): ber.: 400.1456; gef.: 400.1455.

IR (Golden Gate ATR): ν 3284 w, 2937 w, 1731 w, 1621 m, 1509 m, 1475 m, 1433 m, 1354 m, 1225 m, 1172 s, 1132 m, 1027 m, 934 s, 864 s, 199 m.

(1S, 3R, 8R, 9S)-10,11-Didehydro-9-mesyloxy-6'-methoxy-cinchonan 45



Nach der allg. Arbeitsvorschrift I wurden Chinidinalkin **41** (1.02 g, 3.18 mmol), MsCl (0.44 ml, 5.72 mmol) und NEt₃ (0.89 ml, 6.39 mmol) zum Chinidinalkinmesylat **45** (85%, 1.08 g) umgesetzt.

Aufgrund der Koaleszenz sind die Signale von C3' und C5' nicht sehr schwach. C8 und C7 sind im ¹³C-NMR nicht nachweisbar.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.82 (d, *J* = 4.27 Hz, 1H, H-2'); 8.06 (d, *J* = 9.67 Hz, 1H, H-8'); (m, H, H-); 7.56-7.46 (m, 1H, H-3'); 7.46-7.39 (m, 2H, H-7', H5'); 6.70-6.20 (bs, 1H, H-9); 3.98 (s, 3H, H-11'); 3.45-3.25 (m, 1H, H-8); 3.10-2.92 (m, 2H, H-2, H-6); 2.80-2.60 (m, 5H, H-2, H-6, OCH₃); 2.55-2.48 (m, 1H, H-3); 2.35-2.21 (m, 2H, H-7, H-11); 2.11-2.05 (m, 1H, H-4); 1.89-1.68 (m, 1H, H-7); 1.63-1.45 (m, 2H, H-5, H-5).

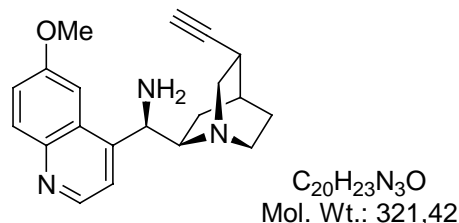
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.46 (C, C-6'); 149.56 (CH, C-2'); 149.53 (C, C-10'); 146.96 (C, C-4'); 134.17 (CH, C-8'); 128.62 (C, C-9'); 124.54 (CH, C-7'); 124.43 (CH, C-3'); 105.10 (CH, C-5'); 89.00 (C, C-10); 72.07 (CH, C-11); 68.77 (CH, C-9); 57.80 (CH₃, C-11'); 48.82 (CH₂, C-2); 48.17 (CH₂, C-6); 41.24 (CH₃, OCH₃); 29.97 (CH, C-3); 26.95 (CH, C-4); 26.95 (CH₂, C-5).

MS-MAT (140°C): m/z 401 (M⁺+1, 11.70); 400 (M⁺, 46.21); 321 (28.39); 289 (13.56); 265 (6.93); 263 (8.15); 251 (8.62); 241 (11.99); 239 (4.82); 225 (8.46); 223 (4.70); 211 (9.36); 199 (13.33); 188 (27.76); 184 (10.64); 172 (16.38); 166 (10.67); 154 (9.83); 134 (38.83); 119 (4.75); 106 (7.80); 105 (4.30); 91 (8.77); 77 (25.41); 73 (12.50); 67 (4.63).

HRMS (C₂₀H₂₄N₂O₄S): ber.: 400.1450; gef.: 400.1452.

IR (Golden Gate ATR): ν 3283 w, 2939 w, 2874 w, 1621 w, 1508 w, 1455 w, 1355 m, 1258 m, 1226 m, 1171 s, 1025 m, 938 m, 914 m, 870 m, 851 m.

(1S, 3R, 8R, 9R)-10,11-Didehydro-9-amino-6'-methoxy-cinchonan 46



Epi-Chinidinalkinazid **42** (158 mg, 0.46 mmol) und PPh_3 (238.7 g, 0.91 mmol) wurden in abs. THF 4h rückflusiert. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wurde mit H_2O gequench und 2h lang bei RT gerührt. Die wäßrige Phase wurde mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung mit MTBE/MeOH 1:1 wurden 117.83 mg (79.69%) isoliert.

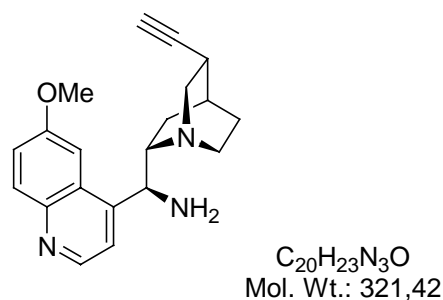
Im Spektrum sind im ^{13}C -NMR wegen der Koaleszenz die Signale von C3' und C10' nicht zu erkennen.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.62 (d, $J = 4.65$ Hz, 1H, H-2'); 7.92 (d, $J = 9.16$ Hz, 1H, H-8'); 7.71 (d, $J = 4.39$, 1H, H-3'); 7.45 (bs, 1H, H-5'); 7.40 (dd, $J = 2.64, 9.16$ Hz, 1H, H-7'); 5.25 (bs, 1H, H-9); 3.95 (s, 3H, H-11'); 3.30-3.20 (m, 2H, H-2, H-6); 3.11-2.98 (m, 1H, H-8); 2.91-2.92 (m, 1H, H-2); 2.57-2.45 (m, 2H, H-6, H-3); 2.02 (d, 1H, H-11); 1.71-1.64 (m, 1H, H-4); 1.60-1.46 (m, 2H, H-7, H-7); 1.45-1.37 (m, 1H, H-5); 0.90-0.80 (m, 1H, H-5).

^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 159.53 (C, C-6'); 148.16 (CH, C-2'); 145.05 (C, C-4'); 131.31 (CH, C-8'); 129.87 (CH, C-9'); 123.46 (CH, C-7'); 103.26 (CH, C-5'); 87.84 (C, C-10); 68.85 (CH, C-11); 60.56 (CH, C-8); 58.33 (CH, C-9); 58.10 (CH_2 , C-2); 56.28 (CH_3 , C-11'); 41.33 (CH_2 , C-6); 28.34 (CH, C-3); 28.12 (CH, C-4); 27.25 (CH_2 , C-5); 26.69 (CH_2 , C-7).

MS-MAT (140°C): m/z 322 ($M^+ + 1$, 2.98); 321 (M^+ , 9.73); 308 (4.03); 293 (11.93); 279 (15.42); 277 (100); 238 (6.62); 201 (14.20); 199 (10.46); 187 (32.68); 173 (10.12); 153 (4.03); 135 (11.22); 109 (3.15); 101 (17.14); 91 (4.64); 109 (3.15); 101 (17.14); 91 (4.64); 86 (67.51); 77 (18.33).

(1S, 3R, 4S, 8S, 9S)-10,11-Didehydro-9-amino-6'-methoxy-cinchonan 47



Zu einer Lösung *epi*-Didehydrochininazid **43** (494 mg, 1.42 mmol) in abs. THF wurde PPh₃ (747 mg, 2.85 mmol) gegeben und für 3h rückflusiert. Die Reaktion wurde mit dest. H₂O gequench und für 2h bei RT gerührt. Danach wurde mit DCM ausgeschüttelt, die gesammelten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und bei vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (MTB-Ether/MeOH 1:1) gereinigt. Das Produkt war ein gelber Schaum mit einer Ausbeute von 341 mg (76%).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.69 (d, *J* = 4.77 Hz, 1H, H-2'); 7.96 (d, *J* = 9.29 Hz, 1H, H-8'); 7.73-7.65 (bs, 1H, H-5'); 7.62 (d, *J* = 4.64 Hz, 1H, H-3'); 7.45 (dd, *J* = 2.76, 9.16 Hz, 1H, H-7'); 4.74 (d, *J* = 9.78 Hz, 1H, H-9); 4.01 (s, 3H, H-11'); 3.44-3.18 (m, 3H, H-2, H-6, H-8); 3.05-2.97 (m, 1H, H-2); 2.81-2.70 (m, 1H, H-6); 2.61-2.51 (m, 1H, H-3); 2.36 (d, *J* = 2.51 Hz, 1H, H-11); 1.76-1.62 (m, 2H, H-4, H-5); 1.61-1.45 (m, 2H, H-5, H-7); 0,81-0.72 (m, 1H, H-7_{exo}).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 159.75 (C, C-6'); 148.95 (C, C-10'); 148.38 (CH, C-2'); 145.14 (C, C-4'); 131.36 (CH, C-8'); 130.30 (C, C-9'); 123.38 (CH, C-7'); 121.09 (CH, C-3'); 102.94 (CH, C-5'); 88.50 (C, C-10); 70.04 (CH, C-10); 62.73 (CH, C-8); 58.45 (CH₂, C-2); 56.25 (CH, C-9); 56.24 (CH₃, C11'); 41.27 (CH₂, C-6); 40.15 (CH, C-3); 28.52 (CH, C-4); 27.28 (CH₂, C-7); 27.14 (CH₂, C-5).

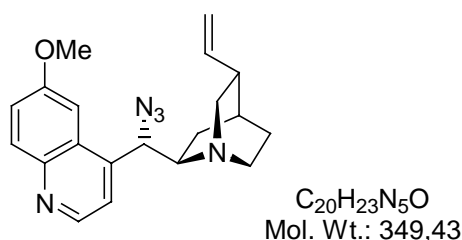
NOE: H-5' (7.70) eingestr.: H-9 (14.4%), H-11' (10.6%); H-3' (7.63) eingestr.: H-2' (16.0%), H-9 (5.0%), H-8 (8.0%); H-9 eingestr.: H-5' (20.4%), H-3 (1.6%), H-6 (1.9%); H-2 (3.03) eingestr.: H-2' (2.0%), H3' (3.4%); H-7_{exo} (0.79) eingestr.: 2,7 (36.3%), H-9 (2.8%), H-5' (0.9%).

MS-MAT (80°C): m/z 322 (M⁺+1, 2.41); 321 (M⁺, 10.70); 306 (1.10); 280 (5.36); 379 (36.18); 257 (6.23); 242 (3.63); 211 (2.13); 197 (2.05); 189 (3.19); 187 (26.14); 168 (4.08); 167 (40.10); 150 (11.60); 149 (100); 134 (12.02); 123 (3.13); 121 (3.59); 112 (18.97); 105 (6.30); 91 (10.88); 83 (12.37); 71 (27.61); 69 (11.83).

HRMS (C₂₀H₂₃N₃O): ber.: 321.1841; gef.: 321.1842

IR (Golden Gate ATR): ν 3290 w, 2933 w, 2864 w, 1721 w, 1620 m, 1585 m, 1506 m, 1473 m, 1431 m, 1355 w, 1259 m, 1227 s, 1133 w, 1207 m, 916 w, 850 m, 826 m.

(1*S*, 3*R*, 8*R*, 9*S*)-9-Azido-6'-methoxy-cinchonan **50**



Zu einer Lösung aus Triphenylphosphin (1.54 g, 5.87 mmol) und *epi*-Chinidin (634 mg, 1.96 mmol) wurde Diphenylphosphorylazid (0.63 ml, 2.94 mmol) bei 0°C gegeben. Nach 30 min

wurde DIAD (0.97 ml, 4.89 mmol) langsam dazu getropft und die Lösung auf RT erwärmt. Die Aufarbeitung erfolgte mit ges. NaHCO₃-Lsg. und Extraktion mit DCM. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Säulenchromatographische Aufarbeitung des Rohproduktes mit MTBE-Ether gab einen gelblichen Schaum mit einer Ausbeute von 74% (506.2 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.81 (d, *J* = 4.52 Hz, 1H, H-2'); 8.08 (d, *J* = 9.31 Hz, 1H, H-8'); 7.45-7.39 (m, 2H, H-7', H-3'); 7.33(d, *J* = 2.63 Hz, 1H, H-5'); 6.05 (ddd, *J* = 7.16, 10.42, 17.45 Hz, 1H, H-10); 5.30 (d, *J* = 7.03 Hz, 1H, H-9); 5.20-5.08 (m, 2H, H-11); 3.97 (s, 3H, H-11'); 3.26-3.15 (m, 1H, H-8); 3.03-2.82 (m, 3H, H-2, H-6, H-6); 2.81-2.71 (m, 1H, H-2); 2.34-2.23 (m, 1H, H-3); 1.98-1.80 (m, 2H, H-7, H-4); 1.62-1.48 (m, 3H, H-7, H-5, H-5).

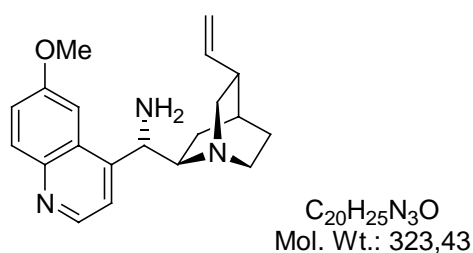
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 158.23 (C, C-6'); 147.73 (CH, C-2'); 145.03 (C, C-10'); 142.22 (C, C-4'); 140.31 (CH, C-10); 132.23 (CH, C-8'); 127.25 (C, C-9'); 121.90 (CH, C-7'); 119.52 (CH, C-3'); 115.02 (CH₂, C-11); 101.21 (CH, C-5'); 65.13 (CH, C-9); 58.66 (CH, C-8); 55.82 (CH₃, C-11'); 49.99 (CH₂, C-2); 48.82 (CH₂, C-6); 39.81 (CH, C-3); 27.97 (CH₂, C-5); 24.27 (CH₂, C-7).

MS-MAT (100°C): *m/z* 350 (M⁺+1, 7.76); 349 (M⁺, 26.94); 321 (11.84); 308 (22.76); 307 (100); 292 (2.22); 265 (2.57); 252 (1.84); 226 (2.57); 211 (5.51); 198 (5.46); 186 (3.95); 172 (5.21); 167 (3.67); 154 (3.54); 136 (63.08); 121 (4.18); 108 (2.53); 95 (9.77); 88 (16.41); 81 (20.72); 73 (48.06); 70 (23.65); 67 (4.47).

HRMS (C₂₀H₂₃N₅O): ber.: 349.1902; gef.: 349.1900

IR: ν 3075 w, 2935 m, 2870 w, 2098 vs, 1734 w, 1620 m, 1506 m, 1472 m, 1432 m, 1360 w, 1302 w, 1240 s, 1225 s, 1083 w, 1028 m, 912 m, 827s 605 w.

(1*S*, 3*R*, 8*R*, 9*S*)-9-Amino-6'-methoxy-cinchonan 53



Chinidinazid **50** (302 mg, 0.86 mmol) wurde mit PPh₃ (4.53.43 mg, 1.73 mmol) vier Stunden rückflusiert. Nach Quench mit H₂O wurde die Lösung 2 -3 h bei RT gerührt. Nach der standardmäßigen Aufarbeitung mit ges. NaHCO₃-Lsg. wurde ein weißer Schaum nach Säulenchromatographie mit 78% (216.66 mmg) erhalten.

Im Spektrum tritt Koaleszenz auf; H5' ist ein breites Signal.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.62 (d, *J* = 4.77 Hz, 1H, H-2'); 7.91 (d, *J* = 9.26 Hz, 1H, H-8'); 7.77 (bs, 1H, H-5'); 7.46-7.36 (m, 2H, H-7', H-3'); 6.00 (ddd, *J* = 7.90, 10.29, 17.19 Hz, 1H, H-10); 5.76 (d, *J* = 10.16 Hz, 1H, H-9); 5.03-4.94 (m, 2H, H-11); 4.02 (s, 3H, H-11');

3.41-33.1 (m, 1H, H-8); 2.85-2.60 (m, 4H, H-2, H-2, H-6, H-6); 2.26-2.14 (m, 1H, H-3); 1.79-1.67 (m, 1H, H-7); 1.66-1.43 (m, 4H, H-4, H-7, H-5, H-5).

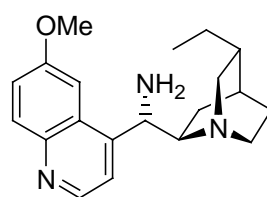
¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 159.72 (C, C-6'); 149.13 (C, C-10'); 148.28 (CH, C-2'); 145.15 (C, C-4'); 141.52 (CH, C-10); 131.21 (CH, C-8'); 129.89 (C, C-9'); 123.32 (CH, C-7'); 119.95 (CH, C-3'); 115.35 (CH₂, C-11); 103.36 (CH, C-5'); 59.71 (CH, C-8); 56.54 (CH₃, C-11'); 51.36 (CH, C-9); 49.77 (CH₂, C-2); 49.18 (CH₂, C-6); 41.37 (CH, C-3); 29.34 (CH, C-4); 27.22 (CH₂, C-5); 26.03 (CH₂, C-7).

H, H-COSY-GSMF und **HMOC** gemessen

MS-MAT (140°C): m/z 323 (M⁺, 57.30); 308 (3.13); 278 (2.89); 213 (4.02); 200 (4.94); 188 (29.25); 187 (100); 172 (6.00); 160 (10.72); 154 (4.46); 137 (62.19); 136 (61.68); 122 (7.10); 117 (11.05); 108 (42.75); 91 (14.50); 82 (30.25); 70 (16.55); 65 (2.35).

HRMS (C₂₀H₂₃N₃O): ber.: 323.1997; gef.: 323.1998.

(1S, 3R, 8R, 9S)-10,11-Dihydro-9-amino-6'-methoxy-cinchonan 54



C₂₀H₂₇N₃O
Mol. Wt.: 325,45

Chinidinazid **50** (115 mg, 0.33 mmol) und Pd/C (10%) wurden in abs. EtOH gelöst und mit H₂ versetzt. Nach 16 h bei RT wurde die Reaktion über Zelite abfiltriert und mit DCM gewaschen. Der eingegangene Rückstand wurde säulenchromatographisch mit MTB/MeOH 1:1 gereinigt und mit einer Ausbeute von 88% (94.38mg) isoliert.

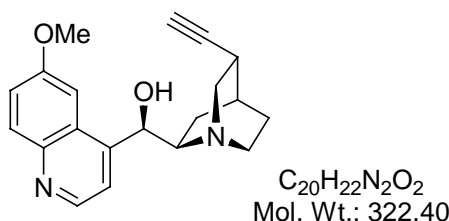
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.66 (d, *J* = 4.65 Hz, 1H, H-2'); 7.94 (d, *J* = 9.29 Hz, 1H, H-8'); 7.59-7.55 (m, 2H, H-5', H-3'); 7.41 (dd, *J* = 2.78, 9.28 Hz, 1H, H-7'); 4.73 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H-9); 3.97 (s, 3H, H-11'); 3.24-3-14 (m, 1H, H-8); 2.74-2.52 (m, 4H, H-2, H-2, H-6, H-6); 1.89-1.82 (m, 2H, H-3, H-7); 1.80-1.76 (m, 1H, H-4); 1.75-1.63 (m, 1H, H-7); 1.57-1.40 (m, 4H, H-10, H-10, H-5, H-5); 0.93 (t, *J* = 7.15 Hz, 3H, H-11).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 159.58 (C, C-6'); 152.50 (C, C-10'); 148.45 (CH, C-2'); 145.14 (C, C-4'); 131.38 (CH, C-8'); 129.78 (C, C-9'); 123.31 (CH, C-3'); 120.02 (CH, C-7'); 102.56 (CH, C-5'); 63.09 (CH, C-8); 56.17 (CH₃, C-11'); 51.24 (CH₂, C-2); 50.30 (CH₂, C-6); 38.60 (CH, C-3); 28.00 (CH₂, C-7); 27.62 (CH, C-4); 26.59 (CH₂, C-10); 26.44 (CH₂, C-5); 12.34 (CH₃, C-11).

NOE: H8 (3.21) eingestrahlt: H2 (6.61%), H2' (1.86%); H9 eingestr.: H5' (16.3%), H3' (2.3%), H7(2.7%).

MS-MAT (120°C): m/z 326 ($M^+ + 1$, 92.70); 325 (M^+ , 92.70); 310 (6.59); 308 (8.30); 277 (10.20); 201 (4.76); 188 (37.64); 187 (100); 173 (8.33); 155 (4.03); 139 (72.57); 138 (23.96); 110 (87.61); 83 (10.27); 82 (85.92); 70 (4.87).

(1S, 3R, 4S, 8R, 9R)-10,11-Didehydro-6'-methoxy-cinchonan 55



Didehydrochinidinalkinmesylat **54** (1.56 g, 3.90 mmol) und Weinsäure (643.87 mg, 4.29 mmol) wurden nach Arbeitsvorschrift II zum *epi*-Chinidinalkin **55** umgesetzt, 81% (1.17 mg) Ausbeute.

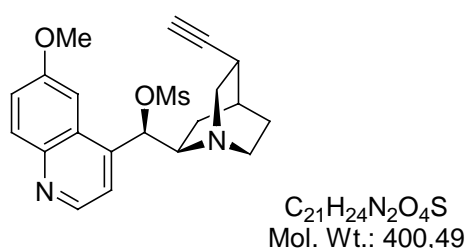
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.76 (d, *J* = 4.52 Hz, 1H, H-2'); 8.03 (d, *J* = 9.16 Hz, 1H, H-8'); 7.65 (d, *J* = 2.63 Hz, 1H, H-5'); 7.51 (d, *J* = 4.52 Hz, 1H, H-3'); 7.38 (dd, *J* = 2.76, 9.26 Hz, 1H, H-7'); 5.23 (d, *J* = 9.91 Hz, 1H, H-9); 3.95 (s, 3H, H-11'); 3.24-3.10 (m, 2H, H-6, H-6); 3.16-2.85 (m, 3H, H-8, H-2, H-2); 2.61-2.54 (m, 1H, H-3); 2.15 (d, *J* = 2.49 Hz, 1H, H-11); 1.90-1.85 (m, 1H, H-4); 1.69-1.61 (m, 1H, H-5); 1.56-1.48 (m, 2H, H-7, H-7); 1.13-1.04 (m, 1H, H-5).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.44 (C, C-6'); 147.55 (CH, C-2'); 147.35 (C, C-10'); 144.64 (C, C-4'); 131.52 (CH, C-8'); 127.97 (C, C-9'); 121.49 (CH, C-3'); 119.92 (CH, C-7'); 102.14 (CH, C-5'); 87.06 (C, C-10); 69.66 (CH, C-11); 69.37 (CH, C-9); 62.28 (CH, C-8); 55.40 (CH₃, C-11'); 48.65 (CH₂, C-2); 48.44 (CH₂, C-6); 28.01 (CH, C-3); 27.34 (CH, C-4); 25.13 (CH₂, C-5); 24.23 (CH₂, C-7).

H, C-COSY und **H, H-COSY** gemessen

MS-MAT (100°C): m/z 323 ($M^+ + 1$, 32.19); 322 (M^+ , 87.79); 307 (20.66); 292 (14.78); 284 (22.23); 269 (14.95); 250 (26.09); 214 (18.53); 200 (15.12); 190 (20.88); 189 (64.45); 188 (31.24); 173 (63.21); 161 (30.40); 135 (42.27); 134 (100); 118 (22.28); 117 (28.50); 106 (33.71); 105 (18.87); 92 (16.80); 91 (30.29); 82 (26.54); 77 (54.14); 68 (18.76).

(1S, 3R, 8R, 9R)-10,11-Didehydro-9-mesyloxy-6'-methoxy-cinchonan 57



Epi-Chinidinalkin **55** (1.53 mg, 4.76 mmol), MsCl (0.66 ml, 8.56 mmol) und NEt₃ (1.33 ml, 9.52 mmol) wurden nach der allg. Arbeitsvorschrift I zum *epi*-Chinidinalkinmesylat **57** (82%, 1.56 g) umgesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.87 (bs, 1H, H-2'); 8.08 (d, *J* = 9.29 Hz, 1H, H-8'); 7.62-7.48 (m, 2H, H-3', H-5'); 7.45 (dd, *J* = 2.64, 9.16 Hz, 1H, H-7'); 6.45 (bs, 1H, H-9); 4.00 (s, 3H, H-11'); 3.48-3.35 (m, 1H, H-8); 3.32-3.25 (m, 2H, H-2, H-6); 3.10-2.88 (m, 5H, H-2, H-6, OCH₃); 2.63-2.52 (m, 1H, H-3); 2.17-2.08 (m, 1H, H-11); 1.89-1.80 (m, 1H, H-7); 1.62-1.50 (m, 2H, H-4, H-7); 1.48-1.35 (m, 1H, H-5); 1.12-0.93 (m, 1H, H-5).

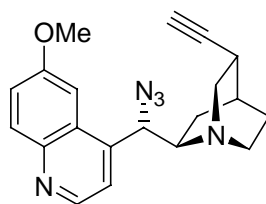
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.00 (C, C-6'); 147.38 (CH, C-2'); 147.23 (C, C-10'); 144.76 (C, C-4'); 131.92 (CH, C-8'); 127.24 (C, C-9'); 122.22 (CH, C-3'); 119.64 (CH, C-7'); 100.84 (CH, C-5'); 86.94 (C, C-10); 75.65 (CH, C-9); 69.79 (CH, C-11); 60.41 (CH, C-8); 55.72 (CH₃, C-11'); 48.95 (CH₂, C-2); 48.60 (CH₂, C-6); 39.12 (CH₃, OCH₃); 27.80 (CH, C-3); 27.73 (CH, C-4); 24.68 (CH₂, C-7); 23.98 (CH₂, C-5).

MS-MAT (130°C): *m/z* 401 (M⁺+1, 14.55); 400 (M⁺, 46.37); 364 (4.00); 335 (11.47); 321 (66.11); 306 (29.14); 305 (100); 289 (14.37); 276 (9.48); 275 (9.29); 265 (6.90); 262 (10.37); 236 (5.42); 225 (6.98); 211 (8.19); 198 (11.87); 196 (10.26); 188 (19.74); 182 (9.67); 172 (16.19); 157 (6.77); 154 (10.50); 134 (34.99); 120 (4.27); 117 (7.38); 115 (7.01); 106 (36.98); 91(8.00); 77 (20.57).

HRMS (C₂₁H₂₄N₂O₄S): ber.: 400.1456; gef.: 400.1456

IR (Golden Gate ATR):ν 3297 w, 2939 w, 1621 w, 1592 w, 1507 w, 1452 w, 1356 m, 1334 m, 1261 m, 1170 s, 1159 s, 1143 m, 1085 m, 1017 m, 942 s, 903 m, 863 s, 842 s, 827 s, 779m.

(1*S*, 3*R*, 8*R*, 9*S*)-10,11-Didehydro-9-azido-6'-methoxy-cinchonan **58**



C₂₀H₂₁N₅O
Mol. Wt.: 347,41

Epi-Chininalkin **55** (2.47 mg, 0.77 mmol) wurde mit PPh₃ (602.93 mg, 2.30 mmol), Diphenylphosphorylazid (0.25 ml, 1.15 mmol) in THF gelöst und bei 0°C mit DIAD (0.38 ml, 2.50 mmol) versetzt. Die Reaktion wurde mit ges. NaHCO₃-Lsg. gequenchet, die wäßrige Phase mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit MTBE-Ether gereinigt. Ein weißer Schaum wurde mit einer Ausbeute von 66 % (176.34 mg) isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.83 (bs, 1H, H-2'); 8.08 (d, *J* = 9.28 Hz, 1H, H-8'); 7.59-7.48 (m, 1H, H-5'); 7.46-7.38 (m, 2H, H-7', H3'); 6.45 (bs, 1H, H-9); 4.0 (s, 3H, H-11'); 3.45-3.20 (m, 2H, H-8, H-6); 3.10-2.85 (m, 2H, H-2, H-6); 2.85-2.60 (m, 1H, H-6); 2.60-2.45 (m, 1H, H-3); 2.25 (d, *J* = 2.26 Hz, 1H, H-11); 2.18-2.00 (m, 1H, H-7); 1.75-1.40 (m, 4H, H-4, H-7, H-5, H-5).

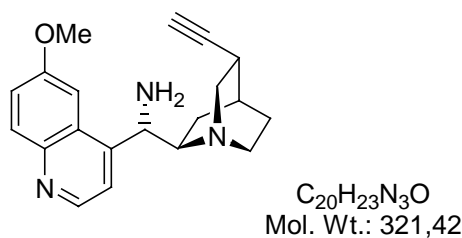
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 158.30 (C, C-6'); 147.36 (CH, C-2'); 147.22 (C, C-10'); 144.88 (C, C-4'); 131.97 (CH, C-8'); 127.08 (C, C-9'); 122.07 (CH, C-3'); 119.42 (CH, C-7'); 101.00 (CH, C-5'); 87.04 (C, C-10); 77.16 (CH, C-9); 69.60 (CH, C-11); 58.45 (CH, C-8); 55.64 (CH_3 , C-11'); 49.08 (CH_2 , C-2); 48.56 (CH_2 , C-6); 36.34 (CH, C-3); 32.31 (CH, C-4); 25.59 (CH_2 , C-7); 23.99 (CH_2 , C-5).

MS-MAT (100°C): m/z 348 (M^+ , 5.32); 347 (M^+ , 21.24); 321 (2.50); 305 (27.49); 280 (4.33); 225 (1.71); 199 (3.41); 185 (2.64); 167 (4.94); 149 (10.04); 134 (7.05); 119 (1.36); 105 (1.47); 94 (3.56); 77 (3.70); 73 (100), 69 81.32).

HRMS ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$): ber.: 347.1746; gef.: 347.1746.

IR (Golden Gate ATR): ν 3297 w, 2939 w, 2101 m, 1671 m, 1621 m, 1506 m, 1356, 1334 m, 1261 s, 1243 m, 1170 s, 1159 s, 1085 m, 1017 m, 943 s, 903 m, 863 s, 842 s, 827 s, 779 m.

(1S, 3R, 8R, 9S)-10,11-Didehydro-9-amino-6'methoxy-cinchonan 59



Epi-Chinidinalkin 55 (298, 0.93 mmol) wurde mit PPh_3 (727.42 mg, 2.77 mmol) und Diphenylphosphorylazid in THF vorgelegt und bei 0°C mit DIAD (0.46 ml, 2.32 mmol) versetzt. Nach 2h wurde PPh_3 (2eq) zur Lösung gegeben und für 4 h rückflusiert. Nach Quench der Reaktion mit NaHCO_3 -Lösung wurde die wässrige Phase mit DCM extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt. Ein weißer Schaum wurde mit einer Ausbeute von 119.41 mg (40% über 2 Stufen) isoliert

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.66 (d, $J = 4.64$ Hz, 1H, H-2'); 7.94 (d, $J = 8.29$ Hz, 1H, H-8'); 7.59 (d, $J = 2.64$ Hz, 1H, H-5'); 7.55 (d, $J = 4.74$ Hz, 1H, H-3'); 7.39 (d, $J = 2.61$, 9.16 Hz, 1H, H-7'); 4.95 (d, $J = 10.04$, 1H, H-9); 3.98 (s, 3H, H-11); 3.31-3.21 (m, 1H, H-8); 3.00-2.94 (m, 1H, H-2); 2.90-2.80 (m, H, H-6); 2.78-2.64 (m, H, H-2); 2.60-2.50 (m, H, H-6); 2.15-1.40 (m, 1H, H-3); 2.33 (d, $J = 2.38$ Hz, 1H, H-11); 2.25-2.14 (m, 1H, H-7); 2.101-1.90 (m, 2H, H-4, H-7); 1.70-1.42 (m, 2H, H-5).

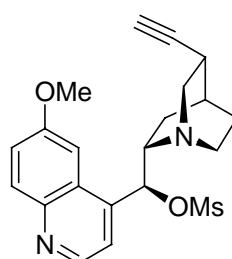
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): δ 158.61 (C, C-6'); 148.66 (CH, C-2'); 147.48 (C, C-10'); 144.74 (C, C-4'); 130.46 (CH, C-8'); 128.85 (C, C-9'); 122.63 (CH, C-3'); 119.11 (CH, C-7'); 102.26 (CH, C-5'); 87.39 (C, C-10); 67.13 (CH, C-11); 61.79 (CH, C-9); 59.17 (CH, C-8); 55.66 (CH_3 , C-11); 53.06 (CH_2 , C-2); 52.76 (CH_2 , C-6); 29.56 (CH, C-3); 29.38 (CH_2 , C-7); 29.33 (CH, C-4); 27.66 (CH_2 , C-5).

MS-MAT (140°C): m/z 321 (M^+ , 1.79); 279 (55.86); 278 (100); 201 (13.91); 199 (10.39); 183 (8.22); 154 (3.10); 139 (1.56); 134 (6.15); 111 (4.58); 95 (3.59); 85 (3.93); 83 (4.82); 71 (6.13).

HRMS ($C_{20}H_{23}N_3O$): ber.: 321.1841; gef.: 321.1840

IR (Golden Gate ATR): 3292 w, 2937 w, 2873 w, 1620 m, 1590 m, 1508 m, 1472 m, 1454 m, 1431 m, 1227 s, 1086 m, 1026 m, 979 m, 845 m, 826 m.

(1S, 3R, 4S, 8S, 9S)-10,11-Didehydro-9-mesyloxy-6'-methoxy-cinchonan 60



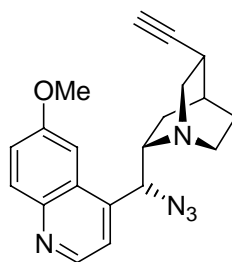
$C_{21}H_{24}N_2O_4S$
Mol. Wt.: 400,49

Nach der allg. Arbeitsvorschrift I wurde *epi*-Chininalkin **56** (2.05 mg, 6.35 mmol), MsCl (0.86 ml, 11.44 mmol) und NEt_3 (1.78 ml, 12.71 mmol) zum Mesylat **60** (82%, 2.08 g) umgesetzt.

Starke Koaleszenz; die Signale von C8, C9 sind im ^{13}C -NMR nicht zu erkennen.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.89 (bs, 1H, H-2'); 8.10 (d, $J = 9.26$ Hz, 1H, H-8'); 7.60-7.35 (m, 3H, H-7', H-3', H-5'); 6.35 (bs, 1H, H-9); 3.99 (s, 3H, H-11'); 3.75-3.60 (m, 1H, H-8); 3.40-3.25 (m, 2H, H-6, H-2); 3.10-2.95 (m, 4H, H-6, CH_3); 2.85-2.75 (m, 1H, H-2); 2.59-2.45 (m, 1H, H-3); 2.12-2.00 (m, 1H, H-11); 1.91-1.83 (m, 1H, H-3); 1.82-1.63 (m, 1H, H-4); 1.6-1.38 (m, 2H, H-7, H-5); 0.84-0.72 (m, 1H, H-5).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 158.51 (C, C-6'); 147.42 (CH, C-2'); 144.94 (C, C-4'); 132.03 (CH, C-8'); 127.18 (C, C-9'); 122.20 (CH, C-3'); 119.77 (CH, C-7'); 101.34 (CH, C-5'); 87.24 (C, C-10); 68.90 (CH, C-11); 56.91 (CH_2 , C-2); 55.72 (CH_3 , C-11'); 40.61 (CH_2 , C-6); 39.14 (CH_3 , CH_3); 27.27 (CH, C-3); 26.51 (CH, C-4); 25.94 (CH_2 , C-7); 25.18 (CH_2 , C-5).

(1S, 3R, 4S, 8S, 9R)-10,11-Didehydro-9-azido-6'-methoxy-cinchonan 61

$C_{20}H_{21}N_5O$
Mol. Wt.: 347,41

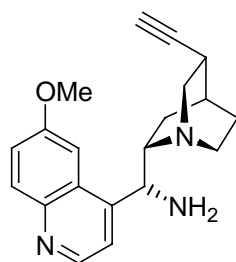
Epi-Chininalkin **56** (789 mg, 2.45 mmol), PPh_3 (1.93 g, 7.35 mmol) und Diphenylphosphorylazid (0.79 ml, 3.68 mmol) wurden in THF gelöst und bei 0°C mit DIAD (1.21 ml, 6.13 mmol) versetzt. Nach 4h Rühren bei RT wurde die Lösung mit $NaHCO_3$ -Lsg. gequenchet, die wäßrige Phase mit DCM extrahiert und die organische Phase eingeeengt. Das Rohprodukt wurde über eine Säule gereinigt. Ausbeute: 82% (897.10 mg).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.80 (d, $J = 4.52$ Hz, 1H, H-2'); 8.07 (d, $J = 9.28$ Hz, 1H, H-8'); 7.43 (m, 2H, H-3', H-7'); 7.33 (ds, 1H, H-5'); 5.18 (d, $J = 6.15$ Hz, 1H, H-9); 3.97 (s, 3H, H-11'); 3.50 (m, 1H, H-8); 3.18-3.05 (m, 2H, H-6, H-2); 2.88-2.80 (m, 1H, H-2); 2.65-2.55 (m, 1H, H-6); 2.54-2.47 (m, 1H, H-3); 2.25-2.14 (m, 1H, H-7); 2.09-2.03 (m, 2H, H-11, H-4); 1.75-1.66 (m, 1H, H-7); 1.64-1.56 (m, 1H, H-5); 1.50-1.37 (m, 1H, H-5).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 158.06 (C, C-6'); 147.50 (CH, C-2'); 144.89 (C, C-10'); 141.72 (C, C-4'); 132.01 (CH, C-8'); 127.08 (C, C-9'); 121.72 (CH, C-7'); 119.59 (CH, C-3'); 101.12 (CH, C-5'); 87.45 (C, C-11); 72.68 (CH, C-9); 68.84 (CH, C-11); 57.94 (CH, C-8); 57.30 (CH_2 , C-2); 55.61 (CH_3 , C-11'); 41.93 (CH_2 , C-6); 27.32 (CH, C-3); 26.89 (CH, C-4); 26.00 (CH_2 , C-5); 25.33 (CH_2 , C-7).

MS-MAT (110°C): m/z 348 ($M^+ + 1$, 1.78); 347 (7.72); 305 (29.88); 304 (100); 289 (20.20); 278 (36.60); 277 (68.74); 237 (3.33); 225 (8.36); 210 (5.11); 201 (5.11); 196 (12.89); 185 (16.67); 182 (15.51); 167 (13.04); 167 (13.04); 166 (13.39); 154 (12.71); 134 (4.00); 119 (3.93); 108 (3.16); 91 (4.99); 77 (10.97); 73 (13.81).

IR: ν 3295 w, 2938 w, 2868 w, 2097 vs, 1673 w, 1620 m, 1590 w, 1507 m, 1453 m, 1432 m, 1360 m, 1240 s, 1225 s, 1082 m, 1027 m, 849 m, 831 m.

(1S, 3R, 4S, 8S, 9R)-10,11-Didehydro-9-amino-6'-methoxy-cinchonan 62

$C_{20}H_{23}N_3O$
Mol. Wt.: 321,42

Zu einer Lösung aus Didehydrochininazid **61** (460 mg, 1.33 mmol), PPh_3 (1.04 g, 3.38 mmol) und Diphenylphosphorylazid (0.43 ml, 2.00 mmol) wurde bei 0°C DIAD (0.66 ml, 3.33

mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bis zum vollständigem Umsatz für 2h bei RT gerührt. Anschließend wurde PPh_3 (748.57 mg, 2.85 mmol) dazu gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit dest. H_2O gequench und für 2h bei RT gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte mit DCM, Trocknen über Na_2SO_4 und Einrotieren des Lösungsmittels. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/MeOH 10:1-3:1 gereinigt. Das Produkt ist ein weißer Schaum, Ausbeute: 280 mg, 61.25% über 2Stufen.

Durch Koaleszenz ist das Signal von $\text{H}_{5'}$ verbreitert.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.63 (d, $J = 4.61$ Hz, 1H, H-2'); 7.93 (d, $J = 9.16$ Hz, 1H, H-8'); 7.81-7.67 (bs, 1H, H-5'); 7.48-7.36 (m, 2H, H-3', H-7'); 5.70 (d, $J = 10.42$ Hz, 1H, H-9); 4.01 (s, 3H, OCH_3 , H-11'); 3.58-3.46 (m, 1H, H-8); 3.06 (d, $J = 10.16, 13.43$ Hz, 1H, H-2); 3.02-2.91 (m, 1H, H-6); 2.82-2.72 (m, 1H, H-2); 2.58-2.49 (m, 1H, H-3); 2.48-2.40 (m, 1H, H-6); 2.38 (d, $J = 2.51$ Hz, 1H, H-11); 2.13-2.03 (m, 1H, H-7); 1.89-1.82 (m, 1H, H-4); 1.73-1.62 (m, 1H, H-5); 1.49-1.38 (m, 2H, H-5, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): δ 1579.76 (C, C-6'); 148.84 (C, C-10'); 148.32 (CH, C-2'); 145.15 (C, C-4'); 131.29 (CH, C-8'); 129.76 (CH, C-9'); 123.27 (CH, C-7'); 120.15 (CH, C-3'); 103.31 (CH, C-5'); 88.48 (C, C-10); 70.18 (CH, C-11); 59.34 (CH, C-8); 57.90 (CH_2 , C-2); 56.47 (CH_3 , C-11'); 51.94 (CH, C-9); 42.03 (CH_2 , C-6); 28.37 (CH, C-3); 28.16 (CH, C-4); 26.69 (CH_2 , C-5, C-7).

HMQC gemessen

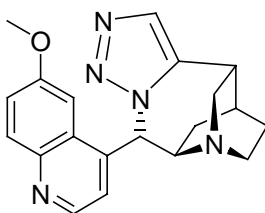
NOE: H-5' eingestrahlt (7.78): H11' (8.6%), H-9 (9.8%), H-8 (0.85%); H-3' eingestr. (7.47): H-8 (13.1%), H-9 (1.0%), H-2' (19%), H-9 eingestr. (5.73): H-5' (13.6%), H-3' (1.2%), H-6 (3.1%), H-8 (0.8%), x (2.3%); H-8 eingestr. (3.54): H-3' (12.6%), H-5' (0.9%), H-9 (1.6%), H-11 (2.2%), H-2_{endo} (4.8%), H-7_{endo} (2.8%).

MS-MAT (170°C): m/z 322 ($\text{M}^+ + 1$, 1.70); 321 (M^+ , 8.91); 305 (2.22); 214 (5.47); 201 (2.14); 188 (11.02); 187 (54.71); 172 (2.74); 155 (1.86); 135 (25.71); 134 (100); 119 (3.87); 107 (3.15); 105 (3.02); 94 (2.17); 81 (10.56); 77 (14.33); 67 (2.12); 55 (9.09).

IR (Golden Gate ATR): ν 2933 m, 2867 w, 1620 m, 1589 w, 1508 m, 1472 m, 1452 m, 1359 w, 1227 s, 1024 m, 850 m, 829 m.

13.3 Versuche zu Abschnitt 6

Triazol 65



$C_{20}H_{21}N_5O$
Mol. Wt.: 347,41

Epi-Chinidinalkinmesylat **57** (182 mg, 0.46 mmol) wurde in 1 ml abs. DMF gelöst und mit NaN_3 (147.88 mg, 2.28 mmol, 5 eq) und 18-K-6 (10 mg, 10 mol%) versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf 80°C für 16 h erhitzt. Gequenchet wurde die Reaktionslösung mit ges. $NaHCO_3$ -Lsg., mit DCM extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet (EE:MeOH 5:-3:1) und das Triazolol mit einer Ausbeute von 69.90 % (111 mg) erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.69 (d, $J = 4.64$ Hz, 1H, H-2'); 8.07 (d, $J = 9.16$ Hz, 1H, H-8'); 7.49 (s, 1H, H-11); 7.42 (dd, $J = 2.63, 9.28$ Hz, 1H, H-7'); 7.33 (d, $J = 2.63$ Hz, 1H, H-5'); 7.08 (d, $J = 4.65$ Hz, 1H, H-3'); 6.58 (bs, 1H, H-9); 3.89 (s, OCH_3 , H-11'); 3.50 (d, $J = 9.41$ Hz, 1H, H-8); 3.30-3.20 (m, 2H, H-3, H-2); 3.17-3.07 (m, 2H, H-2, H-6); 2.90-2.80 (m, 1H, H-6); 2.33-2.25 (m, 1H, H-4); 1.92-1.85 (m, 1H, H-7); 1.84-1.73 (m, 1H, H-5); 1.67-1.57 (m, 1H, H-5); 1.48-1.40 (m, 1H, H-7).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 158.78 (C, C-6'); 147.25 (CH, C-2'); 144.87 (C, C-10'); 142.92 (C, C-4'); 141.33 (C, C-10); 132.45 (CH, C-8'); 130.83 (CH, C-11); 126.93 (C, C-9'); 122.05 (CH, C-7'); 120.26 (CH, C-3'); 100.62 (CH, C-5'); 63.05 (CH, C-9); 59.33 (CH, C-8); 56.16 (CH_3 , OCH_3 , C-11'); 52.15 (CH_2 , C-2); 47.67 (CH_2 , C-6); 30.56 (CH, C-3); 26.73 (CH, C-4); 24.30 (CH_2 , C-7); 23.16 (CH_2 , C-5).

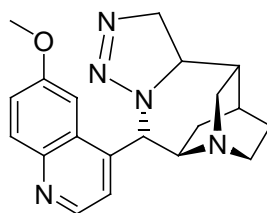
HMQC, HMBC, H,H-COSY angefertigt

MS-MAT (160°C): m/z ($M^+ + 1$, 26.77); 347 (100); 333 (1.79); 319 (4.98); 318 (11.00); 305 (3.87); 304 (12.00); 289 (3.61); 278 (4.01); 277 (4.80); 263 (8.29); 251 (3.08); 247 (3.53); 224 (3.26); 210 (5.24); 196 (2.61); 186 (4.16); 172 (4.35); 167 (5.45); 154 (5.66); 136 (3.34); 121 (3.89); 107 (5.16); 89 (4.79); 77 (5.05)

HRMS ($C_{20}H_{21}N_5O$): ber.: 347.1746; gef.: 347.1748

IR (Golden Gate ATR): ν 3135 w, 2946 w, 2863 w, 1898 w, 1622 m, 1593 w, 1510 m, 1476 w, 1368 w, 1229 s, 1092 w, 1028 m, 997 m, 980 m, 843 s.

Triazolol 69



$C_{20}H_{23}N_5O$
Mol. Wt.: 349,43

*Epi*Chinidinmesylat **51** (321 mg, 0.79 mmol) wurde in 2ml abs. DMF gelöst und mit NaN_3 (259.50 mg, 3.99 mmol, 5 eq) und 18-K-6 (10 mol%) versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf 80°C für 16 h erhitzt. Die Reaktion wurde mit ges. $NaHCO_3$ -Lsg gequenchet, mit DCM geschüttelt und über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet (EE:MeOH 5:-3:1) und das Produkt x mit einer Ausbeute von 60.58 % (216 mg) erhalten.

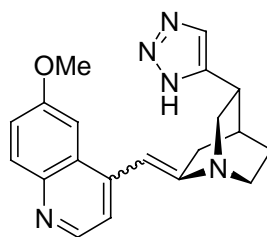
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.76 (d, $J = 4.39$ Hz, 1H, H-2'); 8.05 (d, $J = 9.16$ Hz, 1H, H-8'); 7.44-7.38 (m, 2H, H-3', H-7'); 7.29-7.26 (m, 1H, H-5'); 6.50 (bs, 1H, H-9); 4.61 (dd, $J = 13.81, 16.82$ Hz, 1H, H-11); 4.37 (dd, $J = 6.53, 13.05$ Hz, 1H, H-11); 4.15 (dd, $J = 6.52, 16.81$ Hz, 1H, H-10); 3.98 (s, 3H, OCH_3 , H-11'); 3.48 (d, $J = 10.03$ Hz, 1H, H-8); 3.30-3.00 (m, 1H, H-2); 2.80-2.69 (m, 2H, H-2, H-6); 2.66-2.56 (m, 1H, H-6); 2.15-1.98 (m, 2H, H-7, H-3); 1.78-1.73 (m, 1H, H-4); 1.70-1.58 (m, 1H, H-5); 1.55-1.48 (m, 1H, H-5); 1.28-1.20 (m, 1H, H-7)

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 158.15 (C, C-6'); 147.33 (CH, C-2'); 145.67 (C, C-10'); 144.39 (C, C-4'); 131.79 (CH, C-8'); 126.31 (C, C-9'); 121.88 (CH, C-7'); 119.70 (CH, C-3'); 100.55 (CH, C-5'); 72.98 (CH_2 , C-11); 63.45 (CH, C-9); 59.11 (CH, C-8); 55.92 (CH_3 , OCH_3 , C-11'); 55.76 (CH, C-10); 48.01 (CH_2 , C-2); 45.47 (CH_2 , C-6); 40.25 (CH, C-3); 26.60 (CH, C-4); 23.83 (CH_2 , C-7); 23.34 (CH_2 , C-5).

MS-MAT (170 °C): m/z 349 (M^+ , 2.96); 322 (26.25); 321 (100); 320 (51.37); 308 (81.67); 291 (27.37); 277 (40.57); 251 (20.50); 239 (22.48); 225 (18.23); 211 (12.26); 198 (31.15); 185 (35.18); 167 (12.52); 149 (27.47); 136 (44.65); 132 (5.66); 124 (43.62); 120 (18.06); 108 (13.14); 106 (10.34); 96 (12.62); 82 (13.94); 69 (6.05)

IR (Golden Gate ATR): ν 3234 w, 2948 w, 2920 m, 2099 w, 2021 w, 1917 w, 1621 m, 1591 w, 1510 m, 1494 m, 1471 m, 1361 w, 1229 s, 1107 m, 1054 w, 1022 s, 1004 m, 827 m, 712w.

Triazol 71



$C_{20}H_{21}N_5O$
Mol. Wt.: 347,41

Chinidinalkinmesylat **45** (257 mg, 0.64 mmol) wurde mit NaN_3 (108.8 mg, 3.21 mmol) und 18-K-6 in 3 ml abs. DMF bei 80°C erhitzt. Nach 2d wurde die Reaktion mit ges. $NaHCO_3$ -Lsg. aufgearbeitet und die wäßrige Phase mit DCM extrahiert. Die über Na_2SO_4 getrocknete organische Phase wurde eingengt und säulenchromatographisch mit MTB/MeOH 5:1-1:1 gereinigt. Es wurden zwei Produkte isoliert:

Enamin des Triazols **71** mit 63% (140 mg) und das *epi*-Triazol **70** mit 22% (49 mg).

Verbindung **71**:

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$): δ 8.78 (d, $J = 4.51$ Hz, 1H, H-2'); 8.02-8.00 (m, 2H, H-Triazol, H-8'); 7.39 (d, $J = 4.39$ Hz, 1H, H-3'); 7.31 (dd, $J = 2.76, 9.28$ Hz, 1H, H-7'); 6.49 (dd, $J = 6.28, 8.03$ Hz, 1H, H-9); 6.23 (d, $J = 2.64$ Hz, 1H, H-5'); 3.60 (s, 3H, OCH_3 , H-11'); 3.57 (d, $J = 11.17$ Hz, 1H, H-2); 3.18-3.08 (m, 3H, H-4, H-2, H-6); 2.72-2.65 (m, 1H, H-6); 2.60-2.47 (m, 2H, H-7, H-3); 1.85-1.76 (m, 2H, H-7, H-5); 1.42-1.29 (m, 1H, H-5).

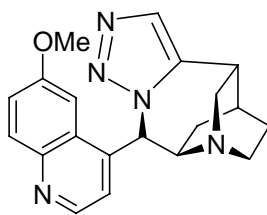
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$): δ 158.20 (C, C-6'); 147.31 (CH, C-2'); 144.71 (C, C-10'); 139.39 (C, C-4'); 139.37 (C, C-Triazol); 137.10 (C, C-8); 131.88 (CH, C-Triazol); 131.40 (CH, C-8'); 126.89 (C, C-9'); 126.22 (C, C-9); 122.19 (CH, C-7'); 122.14 (CH, C-3'); 101.44 (CH, C-5'); 55.00 (CH_3 , OCH_3 , C-11'); 48.20 (CH_2 , C-2); 45.84 (CH_2 , C-6); 43.73 (CH, C-3); 34.38 (CH, C-4); 32.69 (CH_2 , C-7); 31.16 (CH_2 , C-5)

MS-MAT (180°C): m/z 348 ($M^+ + 1$, 6.10); 347 (23.98); 333 (3.05); 320 (34.72); 319 (100); 318 (28.17); 305 (4.26); 304 (10.69); 291 (10.49); 290 (18.27); 277 (15.50); 264 (9.87); 259 (6.03); 250 (10.43); 246 (7.16); 237 (9.51); 236 (7.63); 221 (8.00); 219 (7.32); 210 (16.38); 196 (8.73); 184 (16.10); 167 (14.94); 166 (15.11); 154 (16.61); 136 (14.57); 135 (99.13); 120 (17.86); 108 (8.88); 106 (71.82); 96 (33.06); 82 (98.88); 77 (16.90).

HRMS ($C_{20}H_{21}N_5O$): ber.: 347.1746; gef.: 347.1747

IR (Golden Gate ATR): ν 3263 w, 2927 w, 2101 w, 1934 w, 1620 m, 1562 m, 1506 m, 1472 w, 1427 m, 1407 m, 1363 m, 1229 s, 1023 w, 849 m, 827 m.

epi-Triazol **70**



$C_{20}H_{21}N_5O$
Mol. Wt.: 347,41

Zwei Konformere sind im Verhältnis 10:1 im 1H -NMR erkennbar. Das Hauptkonformer wird angegeben:

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, CD_3OD): δ 8.58 (d, $J = 4.64$ Hz, 1H, H-2'); 8.06 (d, $J = 9.28$ Hz, 1H, H-8'); 7.60 (s, 1H, H-11); 7.41 (dd, $J = 2.63, 9.16$ Hz, 1H, H-7'); 7.27 (d, $J = 2.64$ Hz, 1H, H-5'); 6.68 (d, $J = 5.52$ Hz, 1H, H-9); 6.49 (d, $J = 4.52$ Hz, 1H, H-3'); 4.39-4.31 (m, 1H, H-8); 3.94 (s, 3H, H-11); 3.32-3.22 (m, 2H, H-2, H-6); 2.90-2.35 (m, H, H-6); 2.32-2.23 (m, 1H, H-4); 2.00-1.89 (m, 1H, H-7); 1.82-1.54 (m, 3H, H-7, H-5, H-5, H-3).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$): δ 157.97 (C, C-6'); 146.99 (CH, C-2'); 144.07 (C C-10'); 143.13 (C, C-4'); 142.31 (C, C-10-Triazol); 132.03 (CH, C-8'); 130.14 (CH, C-11); 126.01 (C, C-9); 120.84 (CH, C-7'); 118.72 (CH, C-3'); 101.41 (CH, C-5'); 66.39 (CH, C-); 55.84 (CH, C-8); 55.62 (CH_3 , OCH_3 , C-11') 49.84 (CH_2 , C-2); 48.02 (CH_2 , C-6); 29.87 (CH, C-3); 28.67 (CH_2 , C-7); 27.30 (CH, C-4); 23.50 (CH_2 , C-5).

MS-MAT (70 °C): m/z 347(M^+ , 5.71); 345 (87.37); 332 (3.08); 330 (34.39); 319 (53.10); 318 (100); 317 (54.25); 305 (7.25); 303 (26.12); 290 (31.90); 289 (15.04); 277 (23.80); 264 (19.29), 211 (17.05); 209 (10.76); 196 (16.31); 184 (31.75); 167 (26.27); 154 (31.76); 150 (6.36); 136 (21.01); 120 (28.14); 108 (12.87); 106 (86.96); 96 (48.99); 82 (92.52); 77 (37.05); 69 (20.52).

HRMS ($C_{20}H_{21}N_5O$): ber.: 347.1746; gef.: 347.1744

IR (Golden Gate ATR): ν 3247 w, 2939 w, 2829 w, 1620 m, 1590 w, 1508 m, 1470 m, 1433 m, 1362 w, 1260 w, 1228 s, 1090 w, 1025 s, 908 m, 847 m, 89 m.

13.4 Versuche zu Abschnitt 7

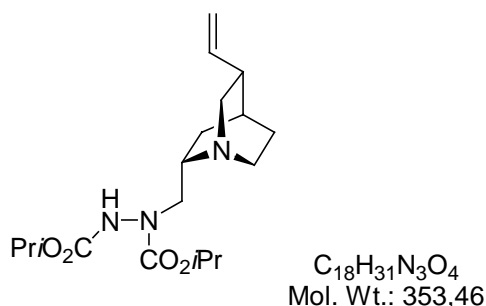
Allgemeine Arbeitsvorschrift III zur Mitsunobu - Reaktion:

A: In einem ausgeheiztem Kolben wurde unter N_2 -Atmosphäre Quincorin bzw. Quincoridin (1 eq), Nukleophil (1.5 eq) und PPh_3 (3 eq) in abs. THF (3ml/mmol Alkaloid) gelöst. Nach 10 min. wurde DIAD (2.5 eq) bei 0°C langsam zugegeben und die Lösung auf RT erwärmt. Nach 1h (DC-Kontrolle) wurde die Reaktion mit ges. $NaHCO_3$ -Lsg. gequenchet, mit DCM extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingengt.

Durch säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes mit PE/MTB-Ether3:1 und MTB-Ether wurden die Substitutionsprodukte isoliert.

B: In einem ausgeheiztem Kolben wurde unter N₂-Atmosphäre PPh₃ (1.1 eq) in abs. THF (3ml/mmol) gelöst. Bei 0 °C wurde erst DIAD oder DEAD (1.2 eq) zugespritzt, nach 20 min. der in THF gelöste Alkohol (1 eq). Nach weiteren 20 min. wird das Nukleophil (2-5 eq) bei 0 °C langsam zur Lösung gegeben. Die Reaktionslösung wurde 4 h rückflusiert und anschließend mit ges. NaHCO₃-Lsg. gequenchet, mit DCM extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde mit PE/MTB-Ether3:1 und MTB-Ether säulenchromatographisch gereinigt.

QCI-hydrazid 91



QCI **34** (247 mg, 1.48 mmol) wurde nach der allg. Arbeitsvorschrift III **B** mit PPh₃ (1.16g, 4.44 mmol), DIAD (0.73 ml, 3.70 mmol) und LiF (383.68 mg, 14.8 mmol) zum Hydrazid **91** umgesetzt. Das Produkt wurde mit einer Ausbeute von 87.83% (459.46 mg) erhalten.

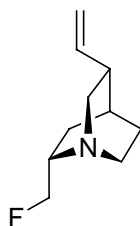
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.85 (d, *J* = 7.64, 10.42, 17.32 Hz, 1H, H-10); 5.08-4.94 (m, 4H, H-11, H-11, H-9, H-9); 3.56-3.40 (m, 2H, 2CH(CH₃)₂); 3.16-2.84 (m, 2H, H-2, H-6, H-7); 2.67-2.52 (m, 2H, H-6, H-7); 2.67-2.56 (m, 2H, H-, H-); 2.32-2.20 (m, 1H, H-5); 1.89-1.77 (m, 1H, H-8); 1.60-1.44 (m, 2H, H-4, H-8); 1.38-1.10 (m, 13H, CH(CH₃)₂, CH(CH₃)₂, H-3); 0.92-.79 (m, 1H, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.71/155.71 (C, C-Urethan); 141.60 (CH, C-10); 114.36 (CH₂, C-11); 69.76/69.21 (CH, CH(CH₃)₂); 62.21 (CH₂, C-9); 55.61 (CH₂, C-6); 40.38 (CH₂, C-7); 39.55 (CH, C-2); 27.60 (CH₂, C-8); 27.58 (CH, C-5); 27.2.3 (CH, C-4); 25.61 (CH₂, C-3); (CH₂, C-); 21.96/21.96 (CH₃, CH(CH₃)₂).

MS-MAT (60°C): m/z 354 (M⁺+1, 1.52); 353 (M⁺, 7.15); 294 (3.35); 267 (3.10); 252 (1.84); 170 (1.15); 150 (7.19); 137 (10.31); 136 (100); 108 (2.22); 95 (1.77); 82 (3.20); 81 (3.61); 79 (2.07); 69 (1.84).

HRMS (C₁₈H₃₁N₃O₄): ber.: 353.2269; gef.: 353.2282.

IR (Golden Gate ATR): ν 3288 w, 2978 w, 2932 w, 2865 w, 1704 s, 1637 w, 1453 w, 1409 m, 1384 m, 1374 m, 1277 m, 1261 m, 1216 m, 1176 m, 1107 s, 1029 m, 909 m, 761 w.

(1S, 2S, 4S, 5R)-2-Fluoromethyl-5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan 90

$C_{10}H_{16}FN$
Mol. Wt.: 169,24

QCI-Mesylat **74** (396 mg, 1.62 mmol) wurde in 1 ml abs. THF gelöst und einer 1-molaren TBAF-Lösung (6.5 ml) versetzt und 4h rückflusiert. Nach 3h wurde die Reaktion mit ges. $NaHCO_3$ -Lsg. gequencht. Das Reaktionsgemisch wurde über eine Säulenchromatographie (MTB-Ether) gereinigt. Es wurden 27,2% Fluorid, 29,4% Enamin und 28.3% Mesylat erhalten.

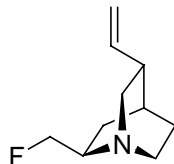
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.90 (ddd, $J = 7.40, 10.54, 17.19$ Hz, 1H, H-10); 5.12-5.04 (m, 2H, H-11); 4.52-4.43 (m, 1H, H-9); 4.40-4.30 (m, 1H, H-9); 3.21 (dd, $J = 10.16, 13.80$ Hz, 1H, H-2); 3.17-3.00 (m, 2H, H-6, H-7); 2.83-2.70 (m, 2H, H-6, H-7); 2.41-2.32 (m, 1H, H-5); 1.90-1.76 (m, 2H, H-4, H-8); 1.61-1.53 (m, 2H, H-8, H-3); 1.12-1.04 (m, 1H, H-3).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 141.22 (CH, C-10); 114.63 (CH_2 , C-11); 84.45/82.74 (d, $J = 172.33$ Hz, CH_2 , C-9); 55.55/55.37 (d, $J = 18.22$ Hz, CH, C-2); 55.31 (CH_2 , C-6); 41.44/41.42 (CH_2 , C-7); 39.32 (CH, C-5); 27.33/27.25 (CH, C-4); 27.23 (CH_2 , C-8); 22.81/22.75 (CH_2 , C-3).

MS-MAT (25°C): m/z 170 ($M^+ + 1$, 15.27); 169 (M^+ , 76.62); 168 (19.99); 154 (15.27); 150 (4.28); 137 (29.75); 136 (100); 128 (50.99); 120 (5.18); 114 (15.27); 108 (21.94); 101 (12.99); 96 (5.74); 94 (12.71); 88 (19.98); 81 (27.06); 79 (35.00); 74 (80.19); 67 (18.63).

HRMS ($C_{10}H_{16}NF$): ber.: 169.1254; gef.: 169.1266.

IR (Golden Gate ATR): ν 3358 w, 2928 s, 2866 m, 1735 w, 1637 m, 1455 m, 1321 w, 1273 w, 1100 w, 991 s, 910 s, 669 m.

(1S, 2R,4S, 5R)-2-Fluoromethyl-5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan 92

$C_{10}H_{16}FN$
Mol. Wt.: 169,24

QCD-Mesylat **78** (512 mg, 2.10 mmol) wurde in 1ml THF abs gelöst und mit 1molaren TBAF-Lsg. (8.46 ml, 4 eq, 846 mmol) versetzt und 4h rückflusiert,. Die Reaktion wurde mit $NaHCO_3$ -Lösung gequencht, mit DCM extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (MTB-Ether) wurde das Produkt und das Enamin mit einer Ausbeute von 33% bzw. 26% isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.85 (ddd, *J* = 16.94 Hz, 1H, H-10); 5.06-4.99 (m, 2H, H-11); 7.15, 10.79) .52-4.37 (ddd, *J* = 8.03, 9.78, 48.31 Hz, 1H, H-9); 4.37-4.22 (ddd, *J* = 4.77, 9.79, 46.68 Hz, 1H, H-9); 3.12-3.02 (m, 1H, H-6); 3.00-2.91 (m, 2H, H-2, H-7); 2.89-2.83 (m, 1H, H-6); 2.75 (ddd, *J* = 2.39, 7.53, 14.22 Hz, 1H, H-7); 2.30-2.21 (m, 1H, H-5); 1.81-1.75 (m, 1H, H-4); 1.69-1.59 (m, 2H, H-3, H-8); 1.50-1.42 (m, 1H, H-8); 1.38-1.30 (m, 1H, H-3).

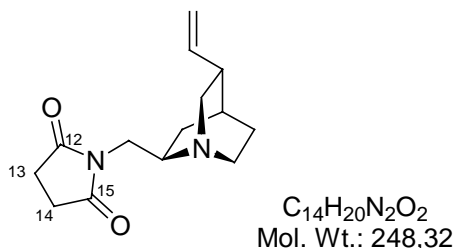
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 140.25 (CH, C-10); 114.58 (CH₂, C-11); 84.16/82.46 (d, *J* = 171.56 Hz, CH₂, C-9); 55.49/55.30 (d, *J* = 18.40 Hz, CH, C-2); 49.07/49.02 (d, *J* = 0.58 Hz, CH₂, C-6); 47.81/47.80 (d, *J* = 1.16 Hz, CH₂, C-7); 39.64 (CH, C-5); 27.39/27.38 (d, *J* = 1.34 Hz, CH, C-4); 26.70 (CH₂, C-8); 22.43/22.36 (d, *J* = 6.32 Hz, CH₂, C-3).

MS-MAT (25°C): *m/z* 170 (M⁺+1, 19.24); 169 (77.10); 168 (34.66); 154 (18.11); 150 (3.43); 148 (6.60); 136 (100); 128 (67.41); 122 (14.50); 114 (21.16); 109 (25.27); 108 (40.36); 94 (22.70); 88 (19.40); 81 (41.29); 79 (51.35); 67 (23.52).

HRMS (C₁₆H₁₆NF): ber.: 169.1266; gef.: 169.1268.

IR (Golden Gate ATR): ν 2935 m, 2872 m, 1637 w, 1455 w, 1322 w, 1102 w, 1060 w, 1004 s, 990 s, 906 s, 818 w, 757 m.

(1*S*, 2*R*, 4*S*, 5*R*)-1-(5-Vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)-pyrrolidine-2,5-dion 97



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift III B wurde QCD 35 (380 mg, 2.27 mmol) mit Ph₃P (656.54 mg, 2.50 mmol), Succinimid (450.86 mg, 4.55 mmol) und DEAD (0.42 ml, 2.73 mmol) in abs. THF umgesetzt. Nach 6h wurde die Reaktion mit NaHCO₃-Lsg gequench, mit DCM extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung wurde das Produkt 97 isoliert (462, 22 mg, 82 %).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 5.95 (ddd, *J* = 17.31, 10.30, 6.9 Hz, 1H, H-10); 3.15-5.04 (m, 2H, H-11); 4.16-4.08 (m, 1H, H-9); 3.74 (dd, *J* = 13.80, 10.54 Hz, H-6); 3.33-3.26 (m, 2H, H-9, H-7); 3.04-2.98 (m, 1H, H-7); 2.94-2.79 (m, 4H, H-13, H-13, H-14, H-14); 2.70-2.64 (m, 2H, H-2, H-6); 2.38-2.28 (m, 1H, H-5); 1.77-1.71 (m, 1H, H-4); 1.70-1.55 (m, 3H, H-8, H-8, H-3); 1.40-1.31 (m, 1H, H-3).

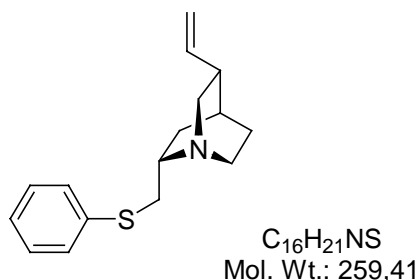
¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 180.29 (C, C-13, C-25); 141.45 (CH, C-10); 115.36 (CH₂, C-11); 54.03 (CH, C-2); 49.85 (CH₂, C-6); 47.51 (CH₂, C-7); 41.47 (CH₂, C-9); 40.84 (CH, C-5); 29.19 (CH₂, C-13, C-14); 28.76 (CH, C-4); 27.25 (CH₂, C-3); 26.26 (CH₂, C-8).

MS-MAT (25°C): *m/z* (M⁺, 248); 225 (3.06); 207 (19.04); 191 (4.28); 150 (12.65); 136 (100); 122 (2.86); 108 (8.17); 95 (4.26); 82 (11.77); 73 (32.31).

HRMS (C₁₄H₂₀N₂O₂): ber.: 248.1524; gef.: 248.1526

IR (Golden Gate ATR): ν 2937 m, 2868 w, 1695 vs, 1637 w, 1402 m, 1340 m, 1253 w, 1229 m, 1154 m, 1059 w, 912 w.

(1S, 2S, 4S, 5R)-2-Phenylsulfanylmethyl-5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan 98



QCI-Mesylat **74** (470 mg, 1.92 mmol) wurde mit Natriumthiophenolat (2.35 mg, 19.2 mmol) und 18-K-6 (10 mol%) in 3.5 ml abs. DMSO gelöst und bei 80°C 4h gerührt. Die Reaktion wurde mit ges. NaHCO₃-Lsg. aufgearbeitet und die wäßrige Phase mit DCM extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄ wurde die Lösung eingengt und säulenchromatographisch mit MTBE-Ether gereinigt. Ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von % (375,54 mg) isoliert.

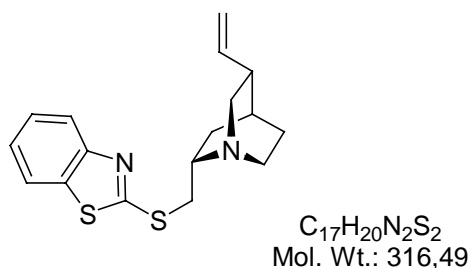
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.32 (m, 2H, H-13/17); 7.29-7.24 (m, 2H, H-14/16); 7.18-7.13 (m, 1H, H-15); 5.83 (ddd, $J = 7.53, 10.29, 17.19$ Hz, 1H, H-10); 5.05-4.98 (m, 2H, H-11); 3.24-3.13 (m, 2H, H-); 3.06-2.98 (m, 1H, H-); 2.96-2.89 (m, 2H, H-); 2.76-2.63 (m, 2H, H-); 2.31 -2.23 (m, 1H, H-5); 2.04-1.96 (m, 1H, H-3); 1.77-1.72 (m, 1H, H-4); 1.56-1.48 (m, 2H, H-8, H-8); 1.12-1.05 (m, 1H, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 141.62 (CH, C-10); 136.79 (C, C-12); 128.79 (CH, C-14/16); 128.74 (CH, C-13/17); 125.63 (CH, C-15); 114.21 (CH₂, C-11); 55.82 (CH₂, C-6); 54.99 (CH, C-2); 40.58 (CH₂, C-7); 39.35 (CH, C-5); 38.86 (CH₂, C-9); 28.54 (CH₂, C-8); 27.74 (CH, C-4); 27.69 (CH₂, C-3).

MS-MAT (25°C): m/z 259 (M⁺, 5.23); 218 (1.50); 164 (1.02); 150 (9.56); 136 (100); 124 (4.78); 109 (2.89); 95 (1.96); 79 (3.34); 67 (2.31).

HRMS-MAT (C₁₆H₂₁NS): ber.: 259.1394; gef.: 259.1395.

IR (Golden Gate ATR): ν 2922 m, 2860 m, 1636 w, 1583 w, 1479 m, 1450 m, 1438 m, 1319 w, 1304 w, 1153 w, 1088 m, 1041 m, 991 m, 910 m, 736 s, 690 s.

1S, 2S, 4S, 5R)-2-(Benzothiazol-2-ylsulfanylmethyl)-5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan 100

Nach Methode III **B** wurden QCI **34** (2.87 g, 17.2 mmol), Mercaptothiazol (2.87 g, 17.2 mmol, 1 eq), PPh₃ (5.41 g, 20.64 mmol, 1.2 eq) und DIAD (3.73 ml, 18.92 mmol, 1.1 eq) zur Reaktion gebracht. Nach Rückflussieren über Nacht wurde mit ges. NaHCO₃-Lsg. gequench, die wäßrige Phase mit DCM extrahiert und mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde mit PE:EE 9:1 umkristallisiert und anschließend mit MTB-Ether gesäult. Die Ausbeute von **100** betrug 87.2 % 5.22 g). Anstelle des PPh₃ kann auch das Polymer gebundene PPh₃ eingesetzt werden.

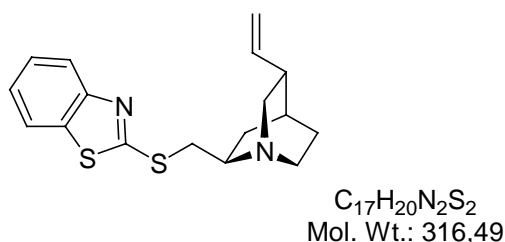
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88-7.84 (m, 1H, H-14); 7.76-7.72 (m, 1H, H-17); 7.43-7.38 (m, 1H, H-15); 7.30-7.26 (m, 1H, H-16); 5.87 (ddd, *J* = 7.40, 10.29, 17.44 Hz, 1H, H-10); 5.08-5.01 (m, 2H, H-11); 3.64 (dd, *J* = 12.80, 6.53 Hz, 1H, H-9); 3.53 (dd, *J* = 12.80, 9.54 Hz, 1H, H-9); 3.25 (dd, *J* = 13.60, 10.16 Hz, 1H, H-6); 3.21-3.13 (m, 1H, H-2); 3.12-3.03 (m, 1H, H-7); 2.79-2.71 (m, 2H, H-7 H-6); 2.36-2.28 (m, 1H, H-5); 2.12-2.04 (m, 1H, H-3); 1.83-1.77 (m, 1H, H-4); 1.65-1.52 (m, 2H, H-8, H-8); 1.23-1.16 (m, 1H, H-3)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.42 (C, C-12); 153.24 (C, C-18); 141.35 (CH, C-10); 135.35 (C, C-13); 125.95 (CH, C-15); 124.13 (CH, C-16); 121.36 (CH, C-14); 120.96 (CH, C-17); 114.67 (CH₂, C-11); 55.76 (CH₂, C-6); 55.38 (CH, C-2); 40.56 (CH₂, C-7); 39.18 (CH, C-5); 37.57 (CH₂, C-9); 28.28 (CH₂, C-3); 27.74 (CH, C-4); 27.59 (CH₂, C-8)

HMQC, H,H-COSY angefertigt

MS-MAT (80°C): *m/z* 317 (M⁺+1, 5.66); 316 (28.06); 269 (2.39); 202 (11.27); 192 (4.68); 167 (6.14); 160 (18.60); 150 (21.03); 136 (100); 122 (6.98); 116 (10.56); 108 (4.20); 91 (7.47); 77 (2.56); 73 (46.84)

HRMS (C₁₇H₂₀N₂S₂): ber.: 316.1067; gef.: 316.1068

(1S, 2R, 4S, 5R)-2-(Benzothiazol-2-ylsulfanylmethyl)-5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan 101

Nach der allg. Arbeitsvorschrift III **B** wurden PPh₃-Polymer (1.452g, 4.35 mmol) und DEAD (1.1 eq, 0.62 ml, 3.98 mmol) mit Mercaptothiazol (605.87 mg, 3.62 mmol) und Quincoridin

35 (605 mg, 3.62 mmol) umgesetzt. Nach 4h Rückfluß wurde das PPh₃ abfiltriert, und das Filtrat mit DCM extrahiert, die gesammelte, organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung wurde das Produkt als gelbes Öl (975 mg, 85.16%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88-7.84 (m, 1H, H-14); 7.75-7.72 (m, 1H, H-17); 7.45-7.37 (m, 1H, H-15); 7.30-7.25 (m, 1H, H-16); 5.95-5.87 (m, 1H, H-10); 5.09-5.38 (m, 2H, H-11); 3.62 (dd, *J* = 12.93, 6.65 Hz, 1H, H-9); 3.54-3.44 (m, 1H, H-9); 3.17-3.07 (m, 1H, H-6); 3.02-2.85 (m, 3H, H-2, H-6, H-7); 2.81-2.73 (m, 1H, H-7); 2.34-2.26 (m, 1H, H-5); 1.81-1.76 (m, 1H, H-4); 1.75-1.67 (m, H-3); 1.63-1.56 (m, 2H, H-8, H-8); 1.53-1.46 (m, 1H, H-3).

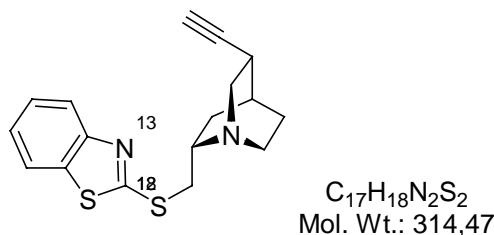
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.36 (C, C-12); 153.07 (C, C-18); 140.02 (CH, C-10); 135.15 (C, C-13); 125.79 (CH, C-15); 123.95 (CH, C-16); 121.18 (CH, C-14); 120.79 (CH, C-17); 114.70 (CH₂, C-11); 55.20 (CH, C-2); 48.97 (CH₂, C-6); 46.80 (CH₂, C-7); 39.56 (CH, C-5); 36.63 (CH₂, C-9); 27.65 (CH, C-4); 27.49 (CH₂, C-3); 26.13 (CH₂, C-8).

MS-MAT (120°C): *m/z* 317 (M⁺+1, 11.93); 316 (M⁺, 54.97); 284 (1.95); 283 (9.28); 275 (3.23); 229 (6.67); 208 (4.25); 192 (25.59); 181 (16.54); 180 (7.06); 168 (11.26); 167 (29.47); 150 (95.46); 149 (100); 136 (72.30); 122 (4.39); 108 (20.75); 95 (10.54); 81 (10.15); 77 (7.24); 67 (9.62).

HRMS (C₁₇H₂₀N₂S₂): ber.: 316.1067; gef.: 316.1066

IR (Golden Gate ATR): ν 3063 w, 2933 m, 2864 m, 1726 m, 1455 s, 1425 vs, 1309 w, 1234 m, 992 vs, 911 m, 753 vs, 725 s.

(1*S*, 2*S*, 4*S*, 5*R*)-2-(Benzothiazol-2-ylsulfanylmethyl)-5-ethynyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan 102



QCI-Alkin (412 mg, 2.49 mmol) wurde nach der allg. Arbeitsvorschrift III B mit PPh₃ (1.96 g, 7.49 mmol), DIAD (1.23 ml, 6.24 mmol) und Benzothiazol (626.4 mg, 3.75 mmol) zu **102** mit einer Ausbeute von 75.7% (594.42 mg) umgesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (d, *J* = 8.10 Hz, 1H, H-14); 7.74 (d, *J* = 7.96 Hz, 1H, H-17); 7.43-7.37 (m, 1H, H-15); 7.31-7.25 (m, 1H, H-16); 3.68 (dd, *J* = 6.27 Hz, 1H, H-9); 3.53 (dd, *J* = 10.02, 12.76 Hz, 1H, H-9); 3.39-3.31 (m, 2H, H-2); 3.11-3.01 (m, 1H, H-7); 3.00-2.91 (m, 1H, H-7); 2.76-2.65 (m, 1H, H-6); 2.58-2.52 (m, 1H, H-5); 2.40-2.31 (m, 1H, H-3); 2.08 (d, *J* = 2.61 Hz, H, H-11); 2.02-1.96 (m, 1H, H-4); 1.64-1.56 (m, 1H, H-8); 1.52-1.44 (m, 1H, H-8); 1.25-1.19 (m, 1H, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.32 (C, C-12); 153.18 (C, C-18); 135.26 (C, C-13); 125.91 (CH, C-15); 124.09 (CH, C-16); 121.30 (CH, C-14); 120.93 (CH, C-17); 87.37 (C, C-

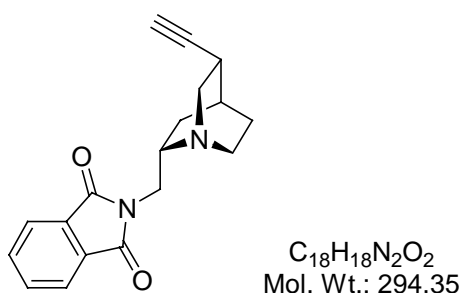
10); 68.93 (CH, C-11); 56.83 (CH, C-2); 54.89 (CH₂, C-6); 40.00 (CH₂, C-7); 37.21 (CH₂, C-9); 28.46 (CH₂, C-3); 27.06 (CH, C-5); 26.92 (CH, C-4); 26.01 (CH₂, C-8).

MS-MAT (70°C): m/z 315 (M⁺+1, 1.04); 314 (M⁺, 5.26); 204 (1.08); 192 (1.46); 162 (1.53); 149 (2.15); 148 (16.61); 134 (2.15); 118 (3.55); 104 (6.09); 91 (1.64); 84 (100); 83 (5.94); 76 (6.90); 69 (25.82); 67 (2.80).

HRMS (C₁₇H₁₈N₂S₂): ber.: 314.0911; gef.: 314.0912

IR (Golden Gate ATR): ν 3294 w, 3060 w, 2924 m, 2862 m, 2108 w, 1455 m, 1425 s, 1308 m, 1236 m, 1076 m, 1017 m, 993 s, 754 s, 725 m, 625 m.

(1S, 2S, 4S, 5R)-2-(5-Ethynyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)-isoindole-1,3-dion 105



Quincorinalkin **83** (193 mg, 1.20 mmol), Phthalimid (258.12 mg, 1.80 mmol), DIAD (0.61 ml, 3 mmol) und PPh₃ (920.40 mg, 3.51 mmol) wurden nach Vorschrift III A eingesetzt. Nach erfolgter Aufarbeitung wurde nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (PE:MTB-Ether 3:1, MTB-Ether) ein gelbes Öl isoliert mit einer Ausbeute von 74 % (261.3 mg) erhalten.

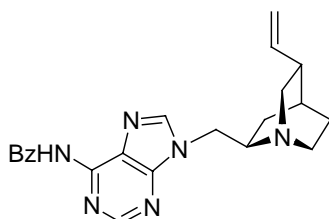
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (dd, *J* = 5.52, 3.01 Hz, 2H, H-15, H-18); 7.56 (m, 2H, H-16, H-17); 3.89 (dd, *J* = 14.18, 10.45 Hz 1H, H-9); 3.61 (dd, *J* = 14.05, 5.27 Hz, 1H, H-9); 3.52-3.44 (m, 1H, H-6); 3.36-3.27 (m, 1H, H-2); 3.25-3.17 (m, 1H, H-7); 2.65-2.50 (m, 2H, H-6, H-7); 2.29-2.20 (m, 1H, H-5); 2.08 (d, *J* = 2.51 Hz, 1H, H-11); 2.00-1.93 (m, 1H, H-4); 1.66-1.55 (m, 1H, H-3); 1.51-1.40 (m, 1H, H-8); 1.35-1.22 (m, 1H, H-8); 1.10-1.01 (m, 1H, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 168.34 (C, C13, C-19); 133.77 (CH, C-17, C-14); 131.82 (C, C-18, C-13); 123.14 (CH, C-16, C-15); 87.56 (C, C-10), 68.94 (CH, C-11); 56.66 (CH₂, C-6); 53.54 (CH, C-2); 40.32 (CH₂, C-7); 39.94 (CH₂, C-9); 27.15 (CH, C-5); 26.60 (CH, C-4); 26.21 (CH₂, C-8); 25.93 (CH₂, C-3).

MS-MAT (90°C): m/z 294 (M⁺, 8.94); 278 (50.21); 277 (100); 255 (3.65); 201 (18.32); 199 (9.28); 183 (5.16); 160 (4.30); 148 (2.38); 134 (43.91); 106 (8.38); 82 (2.29); 77 (8.63); 76 (2.14)

HRMS (C₁₈H₁₈N₂O₂): ber.: 294.1368; gef.: 294.1368

IR (Golden Gate ATR): ν 3289 w, 3055 w, 1769 w, 1709 s, 1675 w, 1436 m, 1399 m, 1188 m, 1177 vs, 1027 m, 718 vs, 693 vs.

(1*S*, 2*R*, 4*S*, 5*R*)-*N*-[9-(5-Vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)-9*H*-purin-6-yl]-benzamide 111

$C_{22}H_{24}N_6O$
Mol. Wt.: 388,47

QCD **35** (312 mg, 1.87 mmol), PPh_3 (1.27 g, 5.60 mmol), Benzoylaminopurin (670.42 mg, 2.8 mmol) und DIAD (0.92 ml, 4.67 mmol) wurden nach der allg. Versuchsvorschrift III **B** zum Produkt **111** in 30% (246.98 mg) umgesetzt.

Im ^{13}C -NMR sind die Signale des Chinuclidinrings verdoppelt.

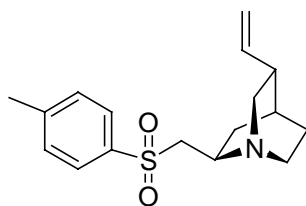
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$): δ 8.40-8.20 (m, 3H, 2H-Ar, 1H-adenin); 8.18-8.09 (m, 1H, H-adenin); 7.6-7.45 (m, 3H, H-Ar); 5.88 (m, 1H, H-10); 5.16-5.10 (m, 2H, H-11); 4.85 (dd, $J = 4.90, 13.55$ Hz, 1H, H-9); 3.35-3.26 (m, 1H, H-2); 3.05-2.92 (m, 1H, H-6); 2.88-2.69 (m, 3H, H-6, H-7, H-7); 2.38-2.25 (m, 1H, H-5); 1.84-1.79 (m, 1H, H-8); 1.77-1.55 (m, 3H, H-3, H-4, H-8); 1.53-1.42 (m, 1H, H-3).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$): δ 175.20 (C, C-Amid); 149.19 (C, C-15); 147.48 (CH, C-12); 141.45 (CH, C-14); 139.85/139.67 (CH₂, C-10); 137.63 (C, C-Bz); 132.20 (CH, C-Bz); 129.68/129.08 (CH, C-Bz); 128.18/128.09 (C, C-Bz); 114.94/114.91 (CH₂, C-11); 56.38/54.67 (CH, C-2); 50.28 (CH₂, C-9); 48.92/48.85 (CH₂, C-6); 47.15/47.04 (CH₂, C-7); 39.58/39.39 (CH, C-5); 27.51/27.49 (CH, C-4); 26.32/26.22 (CH₂, C-3); 25.32/25.19 (CH₂, C-8).

MS-MAT (140°C): m/z 389 (M^+ , 1.17); 388 (6.11); 278 (2.77); 267 (2.45); 240 (17.71); 150 (14.78); 149 (63.26); 136 (21.13); 134 (34.59); 119 (5.75); 108 (19.38); 106 (11.15); 105 (100); 94 (6.20); 93 (7.97); 82 (20.13); 79 (14.53); 77 (74.82); 69 (12.07); 67 (13.29).

HRMS ($C_{22}H_{25}N_6O$): ber.: 389.2089; gef.: 389.2056.

IR (Golden Gate ATR): ν 3067 w, 2932 w, 2863 w, 1635 m, 1597 m, 1551 m, 1485 m, 1419 m, 1373 m, 1311 s, 1282 s, 1218 m, 1066 m, 906 m, 717 m, 695 m.

(1*S*, 2*R*, 4*S*, 5*R*,2*S*)-(Toluene-4-sulfonylmethyl)-5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan 123

$C_{17}H_{23}NO_2S$
Mol. Wt.: 305,44

Verbindung **123** wurde aus QCD-Mesylat **78** (265 mg, 1.08 mmol), Natriumtoluolsulfonat (578.2 mg, 3.24 mmol) und kat. 15-K-5 in 2 ml abs. DMSO bei 80°C (2d) dargestellt. Die

Reaktion wurde standardmäßig mit ges. NaHCO₃-Lsg. und DCM aufgearbeitet. Ein gelbes Öl wurde nach säulenchromatographischer Aufarbeitung mit MTBE-Ether mit einer Ausbeute von 53% (177.17 mg) isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (d, *J* = 8.29 Hz, 2H, H-14/16); 7.35 (d, *J* = 8.54 Hz, 2H, H-13/17); 5.81 (ddd, *J* = 6.90, 10.54, 17.32 Hz, 1H, H-10); 5.06-4.95 (m, 2H, H-11); 3.37 (dd, *J* = 4.02, 12.55 Hz, 1H, H-9); 3.29-3.25 (m, 2H, H-9, H-3); 2.95-2.73 (m, 3H, H-6, H-6, H-7); 2.48-3.39 (m, 4H, CH₃, H-7); 2.27-2.18 (m, 1H, H-5); 1.77-1.70 (m, 2H, H-4, H-3); 1.64-1.43 (m, 3H, H-3, H-8, H-8).

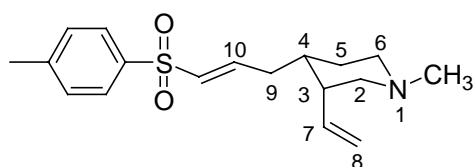
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 144.44(C, C-15); 139.95 (CH, C-10); 137.14 (C, C-12); 129.66 (CH, C-14/16); 128.03/127.96 (CH, C-13/17); 114.75 (CH₂, C-11); 61.31 (CH₂, C-9); 50.94 (CH, C-2); 48.74 (CH₂, C-2); 47.65 (CH₂, C-6); 39.34 (CH, C-5); 28.20 (CH₂, C-8); 27.26 (CH, C-4); 26.08 (CH₂, C-3); 21.55 (CH₃, C-16).

MS-MAT (60°C): *m/z* 305 (M⁺, 2.51); 288 (1.47); 265 (1.46); 264 (3.94); 246 (1.95); 241 (3.49); 212 (2.47); 191 (2.60); 187 (3.01); 185 (5.42); 165 (4.93); 150 (30.53); 136 (13.43); 122 (3.94); 108 (4.34); 96 (9.39); 94 (66.04); 78 (100); 65 (15.61).

HRMS (C₁₇H₂₃NO₂S): ber.: 305.14495; gef.: 305.14495.

IR (Golden Gate ATR): ν 3068 w, 2936 s, 2871 m, 1636 w, 1597 w, 1455 w, 1300 s, 1148 s, 1054 m, 817 w, 664 m.

(3*R*, 4*R*)-1-Methyl-4-[3-(toluene-4-sulfonyl)-allyl]-3-vinyl-piperidin 134



C₁₈H₂₅NO₂S
Mol. Wt.: 319,46

QCI-Sulfon **122** (118 mg, 0.38 mmol) wurde bei -78°C mit *n*BuLi (0.25 ml, 0.41 mmol) deprotoniert und für 1h bei dieser Temperatur gerührt. Diiodmethan (62.33 ml, 0.74 mmol) und *i*PrMgCl₂ (0-39 ml, 0.74 mmol) wurden bei -78°C in THF gelöst und für eine Stunde gerührt. Die beiden Lösungen wurden langsam zueinander gegeben. Die Reaktion wurde nach 1h auf RT erwärmt und für weitere 3 h gerührt. Die Lösung wurde mit ges. NaHCO₃-Lsg. gequenchet, die wäßrige Phase mit DCM extrahiert und die besammelten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Der eingeeengte Rückstand wurde säulenchromatographisch mit MTBE-Ether gereinigt. Ausbeute : 57% (69.20 mg)

Im ¹³C-NMR sind die Signale für C2 und C6 nicht vorhanden. Im HMQC sind aber breite kleine Peaks und die entsprechenden Kopplungen zu erkennen.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.80-7.65 (m, 2H, H-13, H-17); 7.36-7.30 (m, 2H, H-14, H-16); 6.92-6.82 (m, 1H, H-10); 6.28 (dt, *J* = 1.38, 15.05 Hz, 1H, H-11); 6.09 (m, 1H, H-7); 5.06 (dd, *J* = 2.01, 10.29 Hz, 1H, H-11); 4.95 (ddd, *J* = 0.73, 2.01, 17.19 Hz, 1H, H-11); 2.83-

2.74 (m, 1H, H-6); 2.69-2.62 (m, 1H, H-2); 2.45 (s, 3H, Ar-CH₃); 2.31-2.25 (m, 1H, H-3); 2.22 (s, 3H, NCH₃); 2.21-2.04 (m, 3H, H-2, H-6, H-9); 2.05-1.96 (m, 1H, H-9); 1.69-1.60 (m, 1H, H-4); 1.56-1.48 (m, 2H, H-5, H-5).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 144.71 (CH, C-10); 144.15 (CH, C-15); 137.70 (C, C-12); 137.38 (CH, C-7); 131.92 (CH, C-11); 129.80 (CH, C-14/16); 127.51 (CH, C-13/17); 116.66 (CH₂, C-8); 46.49 (CH₃, NCH₃); 43.10 (CH, C-3); 36.99 (CH, C-4); 27.92 (CH₂, C-5); 21.51 (CH₃, Ar-CH₃).

MS-MAT (120°C): m/z 320 (M⁺+1, 25.89); 319 (M⁺, 15.29); 306 (5.31); 305 (11.83); 279 (5.89); 265 (16.47); 263 (27.64); 242 (4.88); 218 (13.30); 196 (5.62); 177 (2.28); 165 (35.86); 164 (100); 155 (6.33); 150 (30.70); 139 (23.63); 136 (28.15); 125 (31.28); 124 (99.95); 109 (13.65); 105 (12.43); 96 (35.40); 94 (22.15); 91 (52.29); 79 (32.43); 70 (28.50); 65 (28.01).

HRMS (C₁₈H₂₅NO₂S): ber.: 319.1606; gef.: 319.1609

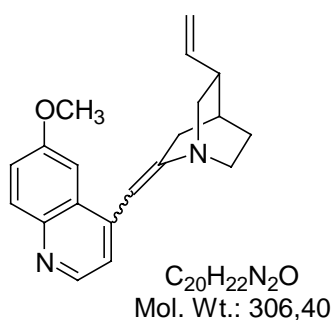
IR: ν 3327 w, 2929 w, 2778 w, 2634 w, 1569 w, 1463 w, 1446 w, 1317 m, 1302 m, 1287 m, 1143 vs, 1086 m, 1005 w, 812 m, 662 m.

13.5 Versuche zu Abschnitt 7

Allgemeine Arbeitsvorschrift IV zur Enamindarstellung:

Die *Cinchona* Alkaloiderivate (1 eq) wurden in abs. Toluol (3 ml/mmol) gelöst und mit CBr₄ (1.1 eq) und PPh₃ (1.6 eq) versetzt und für 2-5 h bei 120°C gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte mit ges. NaHCO₃-Lsg. und Extraktion mit DCM. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch mit MTBE-Ether gereinigt.

(1*S*, 3*R*, 4*S*)-9-Deoxy-8,9-dehydro-6'-methoxy-cinchonan 141



Nach der allg. Arbeitsvorschrift wurde Chinidin **2** (2.01 g, 6.22 mmol), CBr₄ (2.27 g, 6.84 mmol) und PPh₃ (2.62 g, 9.95 mmol) zum Enamin **141** umgesetzt. Das Produkt wurde mit 56% isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.72 (d, *J* = 5.52 Hz, 1H, H-2'); 8.01 (d, *J* = 9.16 Hz, 1H, H-8'); 7.37 (dd, *J* = 2.76, 9.16 Hz, 1H, H-7'); 7.28 (d, *J* = 4.52 Hz, 1H, H-3'); 7.25 (d, *J* = 2.88

Hz, 1H, H-5'); 6.93- 6.89 (m, 1H, H-9); 5.84 (ddd, $J = 7.28, 10.29, 17.44$ Hz, 1H, H-10); 5.09- 5.00 (m, 2H, H-11); 3.92 (s, 3H, OCH₃); 3.42 (dd, $J = 9.91, 13.93$ Hz, 1H, H-2); 3.20- 3.10 (m, 2H, H-6, H-6); 2.95- 2.85 (m, 1H, H-2); 2.67- 2.60 (m, 1H, H-5); 2.46-2.39 (m, 1H, H-3); 2.34- 2.24 (m, 1H, H-5); 1.97- 1.93 (m, 1H, H-4); 1.69- 1.63 (m, 2H, H-7, H-7).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 157.69 (C, C-6'); 154.42 (C, C-8); 147.28 (CH, C-2'); 144.56 (C, C-10'); 142.68 (C, C-4'); 140.46 (CH, C-10); 131.42 (CH, C-8'); 127.88 (C, C-9); 121.70 (CH, C-7'); 120.40 (CH, C-3'); 116.21 (CH, C-9); 114.88 (CH₂, C-11); 101.97 (CH, C-5'); 55.43 (CH₃, C-11'); 49.48 (CH₂, C-6); 39.68 (CH, C-3); 29.69 (CH, C-4); 28.75 (CH₂, C-5); 27.21 (CH₂, C-7).

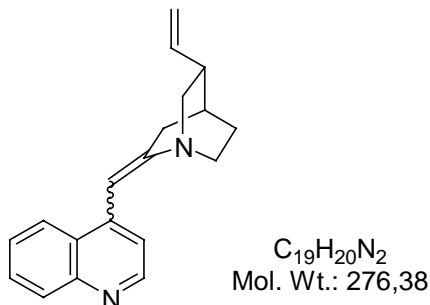
(HMQC) gemessen

Ms-MAT (80°C): m/z 307 (M⁺+1, 13.97); 306 (M⁺, 49.24); 292 (15.92); 278 (4.39); 266 (4.90); 254 (3.40); 251 (5.43); 237 (3.28); 225 (5.18); 211 (3.38); 197 (4.68); 187 (3.35); 175 (6.44); 173 (12.67); 152 (3.04); 149 (8.02); 134 (8.51); 120 (2.18); 107 (2.70); 93 (3.86); 79 (3.42); 73 (100); 67 (2.71).

HRMS (C₂₀H₂₂N₂O): ber.: 306.1732; gef.: 306.1731.

IR (Golden Gate ATR): ν 3370 w, 3073 w, 2932 w, 1671 m, 1618 m, 1505 m, 1429 w, 1258 w, 1226 s, 1087 w, 1029 m, 848 m, 828 m.

(1S, 3R, 4S)-9-Deoxy-8,9-dehydro-cinchonan 145 a



Cinchonidin **3** (2 g, 6.79 mmol) wurde nach der all. Arbeitsvorschrift IV bei RT mit CBr₄ (2.48 g, 7.47 mmol) und PPh₃ (2.85 g, 10.87 mmol) zu **145a** umgesetzt. Das Produkt, ein weißer Schaum, wurde mit einer Ausbeute von 38% (730 mg) isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.68 (d, $J = 4.51$ Hz, 1H, H-2'); 8.11 (dd, $J = 0.75, 8.41$ Hz, 1H, H-8'); 8.04 (dd, $J = 0.87, 8.54$ Hz, 1H, H-5'); 7.72 (ddd, $J = 1.38, 6.90, 8.41$ Hz, 1H, H-7'); 7.56 (ddd, $J = 1.38, 6.90, 8.28$ Hz, 1H, H-6'); 7.31 (d, $J = 4.41$ Hz, 1H, H-3'); 6.99- 6.96 (m, 1H, H-9); 5.83 (ddd, $J = 7.28, 10.29, 17.45$ Hz, 1H, H-10); 5.09-5.00 (m, 2H, H-11); 3.41 (dd, $J = 9.91, 13.80$ Hz, 1H, H-2); 3.17- 3.12 (m, 2H, H-6, H-6); 2.96- 2.90 (m, 1H, H-2); 2.68- 2.60 (m, 1H, H-7); 2.47- 2.38 (m, 1H, H-3); 2.32- 2.24 (m, 1H, H-7); 1.96- 1.92 (m, 1H, H-4); 1.68-1.62 (m, 2H, H-5, H-5)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.87 (C, C-8); 149.83 (CH, C-2'); 148.45 (C, C-10'); 141.89 (C, C-9'); 140.47 (CH, C-10); 130.00 (CH, C-8'); 129.14 (CH, C-7'); 126.91 (C, C-4'); 126.37 (CH, C-6'); 124.14 (CH, C-5'); 120.24 (CH, C-3'); 116.16 (CH, C-9); 114.84

(CH₂, C-11); 54.87 (CH₂, C-2); 49.44 (CH₂, C-6); 39.70 (CH, C-3); 29.76 (CH, C-4); 28.80 (CH₂, C-7); 27.19 (CH₂, C-5).

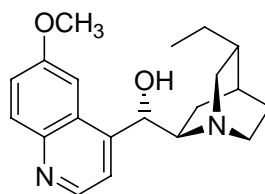
(HMQC, HMBC und H,H-COSY)

Ms-MAT (120°C): m/z 277 (M⁺+1, 28.03); 276 (M⁺, 98.36); 275 (73.03); 262 (12.55); 261 (44.38); 247 (18.71); 235 (22.49); 234 (12.39); 233 (21.10); 222 (29.78); 221 (33.15); 209 (54.40); 207 (21.57); 180 (37.04); 168 (51.58); 167 (88.94); 166 (100); 154 (34.78); 139 (32.06); 134 (61.57); 115 (9.48); 81 (10.33); 77 (10.88).

HRMS (C₂₀H₂₀N): ber.: 276.1626; gef.: 276.1627

IR (Golden Gate ATR): ν 2941 w, 1642 m, 1579 m, 154 m, 1390 w, 1101 w, 1032w, 897 s, 874 m, 772 m, 756 s.

(1S, 3R, 4S, 8R, 9S)-10,11-Dihydro-6'-methoxy-cinchonan



C₂₀H₂₆N₂O₂
Mol. Wt.: 326,43

Chinidin **2** (2g, 6.17 mmol) wurde in abs. EtOH gelöst, mit Pd/C (10 mol%) versetzt und mit H₂ gesättigt. Die Reaktion wurde nach 16 h über Zelite abfiltriert und mit DCM gewaschen. Der eingengte Rückstand wurde mit MTBE/MeOH 3:1 säulenchromatographisch gereinigt.
Ausbeute: 89%

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.52 (d, *J* = 4.52 Hz, 1H, H-2'); 7.89 (d, *J* = 9.29 Hz, 1H, H-8'); 7.51 (d, *J* = 4.64 Hz, 1H, H-3'); 7.23 (dd, *J* = 2.76, 9.16 Hz, 1H, H-7'); 7.11 (d, *J* = 2.63 Hz, 1H, H-5'); 5.58 (d, *J* = 3.64 Hz, 1H, H-9); 5.54- 5.20 (bs, 1H, OH); 3.76 (s, 3H, OCH₃); 3.17- 3.08 (m, 1H, H-8); 2.98- 2.92 (m, 1H, H-2); 2.90- 2.78 (m, 2H, H-2, H-6); 2.75- 2.67 (m, 1H, H-6); 2.01-1.94 (m, 1H, H-3); 1.69- 1.63 (m, 1H, H-4); 1.52- 1.35 (m, 5H, H-10, H-7, H-7, H-5); 1.05,- 0.96 (m, 1H, H-5); 0.86 (t, *J* = 7.15 Hz, 1H, H-11)

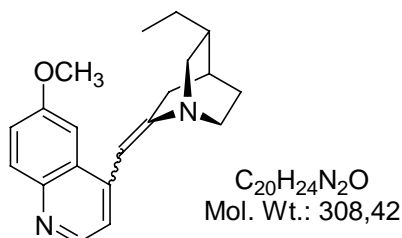
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 157.51 (C, C-6'); 148.16 (C, C-10); 147.33 (CH, C-2'); 143.89 (C, C-4'); 131.29 (CH, C-8'); 126.47 (C, C-9'); 121.34 (CH, C-7'); 118.38 (CH, C-3'); 101.18 (CH, C-5'); 71.67 (CH, C-9); 59.70 (CH, C-8); 55.42 (CH₃, OCH₃); 51.10 (CH₂, C-2); 50.17 (CH₂, C-6); 37.36 (CH, C-3); 27.12 (CH₂, C-5); 26.26 (CH, C-4); 25.09 (CH₂, C-7); 20.57 (CH₂, C-10); 11.94 (CH₃, C-11).

Ms-MAT (120°C): m/z 325 (M⁺+1, 25.21); 326 (M⁺, 100); 311 (21.63); 309 (9.64); 286 (10.53); 270 (10.12); 227 (3.49); 201 (13.54); 189 (37.55); 173 (14.65); 167 (13.98); 149 (32.01); 139 (23.02); 138 (87.60); 126 (12.16); 110 (21.20); 101 (3.23); 82 (22.77).

HRMS (C₂₀H₂₆N₂O₂): ber.: 326.1994; gef.: 326.1995.

IR (Golden Gate): ν 3572 w, 3138 m, 2935 m, 2861 m, 1621 m, 1592 m, 1508 m, 1467 m, 1240 s, 1225 s, 1116 s, 1025 s, 862 m, 845 m, 831 m, 771 m.

(1S, 3R, 4S)-10,11-Dihydro-9-Deoxy-8,9-dehydro-6'-methoxy-cinchonan 151



Nach der allg. Arbeitsvorschrift IV wurden Didehydrochinidin (0.80 g, 2.45 mmol), CBr₄ (0.95 mmol, 2.67 mmol) und PPh₃ (1.03 g, 3.93 mmol) in abs. Toluol für 4h bei 120°C erhitzt. Nach Aufreinigung des Rohproduktes mit EE/MeOH 5:1 wurde das Dihydroenamin **151** mit einer Ausbeute von 10% erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.60 (d, J = 4.52 Hz, 1H, H-2'); 7.93 (d, J = 8.29 Hz, 1H, H-8'); 7.54-7.49(m, 1H, H-3'); 7.28 (dd, J = 2.96, 9.04 Hz, 1H, H-7'); 7.16 (d, J = 2.64 Hz, 1H, H-5'); 5.63 (bs, 1H, H-9); 3.82 (s, 3H, H-11'); 3.14-2.97 (m, 2H, H-6, H-2); 2.90-2.78 (m, 2H, H-2, H-6); 2.78-2.68 (m, 1H, H-7); 2.02-1.92 (m, 1H, H-3); 1.72-1.64 (m, 1H, H-4); 1.50-1.22 (m, 4H, H-10, H-10, H-7, H-5); 1.13-1.01 (m, 1H, H-5); 0.93-0.80 (m, 3H, H-11).

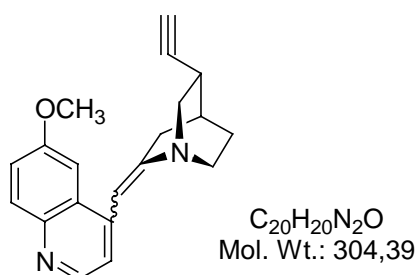
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.64 (C, C-6'); 147.81 (C, C-10'); 147.53 (CH, C-2'); 144.16 (C, C-4'); 132.46 (C, C-8); 131.51 (CH, C-8'); 128.78 (CH, C-3'); 126.61 (C, C-9'); 121.43 (CH, C-7'); 118.49 (CH, C-9); 101.30 (CH, C-5'); 55.57 (CH₃, C-11'); 51.13 (CH₂, C-2); 50.18 (CH₂, C-6); 37.33 (CH, C-3); 28.29 (CH₂, C-10); 27.02 (CH₂, C-7); 26.28 (CH, C-4); 23.75 (CH₂, C-5); 11.95 (CH₃, C-11).

MS-MAT (80°C): m/z 309 (M⁺+1, 30.93); 308 (M⁺, 100); 294 (40.52); 280 (28.70); 265 (13.34); 252 (11.65); 239 (12.66); 225 (10.99); 198 (6.27); 196 (8.75); 182 (9.47); 171 (2.62); 167 (8.09); 154 (7.30); 139 (4.04); 125 (3.37); 111 (3.90); 95 (3.67); 83 (4.11); 77 (4.36).

HRMS (C₂₀H₂₄N₂O): ber.: 308.1888; gef.: 308.1890.

IR (Golden Gate ATR): ν 2928 m, 2869 w, 2848 w, 1726 m, 1620 m, 1508 m, 1458 m, 1333 w, 1261 s, 1173 m, 1118 m, 1040 m, 943 w, 859 m, 820 m.

(1S, 3R, 4S)-10,11-Didehydro-9-Deoxy-8,9-dehydro-6'-methoxy-cinchonan 153



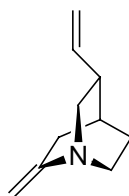
Nach der allg. Arbeitsvorschrift IV wurden Didehydrochinidin **41** (549 mg, 1.71 mmol), CBr_4 (622 mg, 1.87 mmol) und PPh_3 (715.5 mg, 2.72 mmol) in abs. Toluol für 2h bei 120°C gerührt. Nach der Standardaufarbeitung wurde das Produkt mit MTB/MEOH 10:1 säulenchromatographisch gereinigt. Ein weißer Schaum mit einer Ausbeute von 49% (255.05 mg) wurde isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.74 (d, $J = 4.52$ Hz, 1H, H-2'); 8.02 (d, $J = 9.29$ Hz, 1H, H-8'); 7.39-7.31 (m, 2H, H-3', H-7'); 7.25 (d, $J = 2.63$ Hz, 1H, H-5'); 6.90 (bs, 1H, H-9); 3.92 (s, 3H, H-11'); 3.52 (dd, $J = 10.04, 13.55$ Hz, 1H, H-2); 3.19-3.04 (m, 3H, H-6, H-6, H-2); 2.97-2.88 (m, 1H, H-2); 2.69-2.63 (m, 1H, H-7); 2.36-2.33 (m, 1H, H-3); 2.17-2.11 (m, 1H, H-4); 2.07 (d, $J = 2.54$ Hz, 1H, H-11); 1.75-1.54 (m, 3H, H-7, H-5, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 157.67 (C, C-6'); 153.15 (C, C-8); 147.32 (CH, C-2'); 144.54 (C, C-10'); 140.29 (C, C-4'); 131.38 (CH, C-8'); 127.83 (C, C-9'); 121.75 (CH, C-3'); 120.49 (CH, C-7'); 116.85 (CH, C-9); 102.13 (CH, C-5'); 86.86 (C, C-10); 69.42 (CH, C-11); 56.12 (CH_2 , C-2); 55.47 (CH_3 , C-11'); 49.04 (CH_2 , C-6); 29.45 (CH, C-3); 28.94 (CH_2 , C-7); 27.93 (CH, C-4); 25.72 (CH_2 , C-5).

IR (Golden Gate): ν 3291 w, 2937 w, 1650 w, 1619 m, 1506 m, 1471 w, 1430 m, 1261 m, 1226 s, 1028 m, 847 m, 828 m, 632 m.

(1*S*, 4*S*, 5*R*)-2-Methylene-5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan **93**



$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}$
Mol. Wt.: 149,23

QCI-Iodid **77** (2.54 g, 9.162 mmol) wurde in 10 ml THF gelöst und mit DBU (1.64 ml, 10.99 mmol) versetzt. Die Reaktion wurde für 16 h rückflusiert. Die abgekühlte Lösung wurde mit H_2O gequench und die wäßrige Phase mit DCM extrahiert. Die organischen Phasen wurden gesammelt, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde Durch Säulenchromatographie (MTBE-Ether) gereinigt. Ein gelbes Öl wurde mit einer Ausbeute von 69% (941.9 mg) isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.86 (ddd, $J = 7.65, 10.64, 16.94$ Hz, 1H, H-10); 5.06- 4.99 (m, 2H, H-11); 4.91- 4.88 (m, 1H, H-9); 4.59- 4.55 (m, 1H, H-9); 3.25 (dd, $J = 9.78, 13.55$ Hz, 1H, H-6); 3.05- 2.90 (m, 2H, H-7, H-7); 2.75- 2.67 (m, 1H, H-6); 2.55 (m, 1H, H-5); 2.37- 2.28 (m, 1H, H-3); 2.21- 2.13 (m, 1H, H-4); 1.90- 1.84 (m, 1H, H-3); 1.64- 1.56 (m, 2H, H-8)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 155.03 (C, C-2); 140.94 (CH, C-10); 114.66 (CH_2 , C-11); 104.65 (CH_2 , C-9); 54.66 (CH_2 , C-6); 48.99 (CH_2 , C-7); 39.63 (CH, C-5); 29.86 (CH, C-4); 28.42 (CH_2 , C-3); 27.09 (CH_2 , C-8).

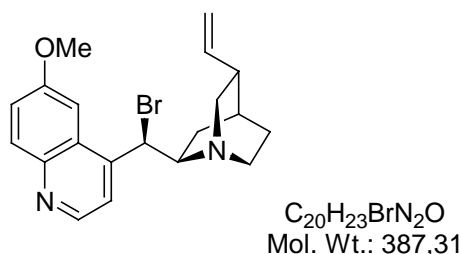
Ms-MAT (25°C): m/z 149 (M⁺, 70.64); 148 (50.84); 134 (100) 121 (12.53); 120 (27.33); 108 (37.71); 106 (18.38); 95 (13.48); 94 (18.38); 82 (77.68); 81 (24.46); 79 (40.57); 69 (29.12).

HRMS (C₁₀H₁₅N): ber.: 149.1204 gef.: 149.1202

IR (Golden Gate): ν 2929 m, 2865 m, 1656 m, 1449 w, 1040 w, 993 w, 910 s, 878 s, 822 m.

13.6 Versuche zu Abschnitt 8

(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*R*, 9*R*)-9-Brom-6'-methoxy-cinchonan 150



Chinidin **2** (2.01 g, 6.22 mmol) wurde mit CBr₄ (2.27 g, 6.84 mmol) und PPh₃ (2.61 g, 9.95 mmol) in abs. Toluol 16 h gerührt. Die Reaktion wurde mit ges. NaHCO₃-Lsg aufgearbeitet und die wäßrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung wurde **150** mit 67% und **141** mit 12% isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.79 (d, *J* = 4.64 Hz, 1H, H-2'); 8.07 (d, *J* = 9.23 Hz, 1H, H-8'); 7.56 (d, *J* = 4.64 Hz, 1H, H-3'); 7.43 (dd, *J* = 2.61, 9.16 Hz, 1H, H-7'); 7.29 (d, *J* = 2.51 Hz, 1H, H-5'); 5.80(ddd, *J* = 6.27, 10.54, 17.9 Hz, 1H, H-10); 5.67 (d, *J* = 10.92 Hz, 1H, H-9); 5.10-5.02 (m, 1H, H-11); 3.98 (s, 3H, OCH₃, C11'); 3.58-3.48 (m, 1H, H-8); 3.20-3.08 (m, 3H, H-2, H-6, H-6); 2.98-2.90 (m, 1H, H-2); 2.35-2.29 (m, 1H, H-3); 1.75-1.68 (m, 1H, H-4); 1.65-1.58 (m, 2H, H-5); 1.38-1.28 (m, 1H, H-7); 1.08-1.00 (m, 1H, H-7).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.37 (C, C-6'); 147.59 (CH, C-2'); 144.87 (C, C-10'); 143.26 (C, C-4'); 140.73 (CH, C-10); 132.06 (CH, C-8'); 127.63 (C, C-9'); 122.08 (CH, C-3'); 1219.99 (CH, C-7'); 114.70 (CH₂, C-11); 102.17 (CH, C-5'); 61.17 (CH, C-8); 55.57 (CH₃, C-11); 55.49 (CH₂, C-2); 49.47 (CH, C-9); 47.77 (CH₂, C-6); 39.61 (CH, C-3); 30.50 (CH₂, C-7); 29.62 (CH, C-4); 27.59 (CH₂, C-5).

NOE (400 MHz, CDCl₃): eingestrahlt H9 (5.67): H5' (12.45%), H2 (8.20%), H3' (2.42%), H7 (2.04%); H8 eingestrahlt (3.54): H3' (12.47%), H5' (1.88%), H7_{exo} (4.88%), H2' (1.27%); H2 eingestrahlt (2.96): H9 (13.08%), H10 (5.48%); H5' eingestrahlt (7.30): H9 (15.09%), OCH₃ (9.96%), H8 (3.22%); H3' eingestrahlt (7.57): H8 (7.46%), H2' (13.29%), H9 (1.95%).

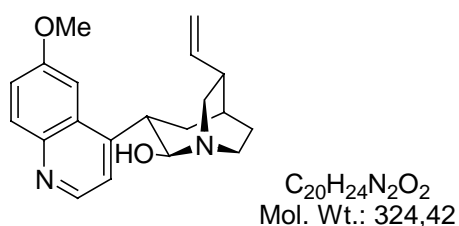
MS-MAT (80°C): m/z 388 (M⁺, 2.50); 386 (2.25); 309 (3.06); 308 (6.59); 280 (2.84); 278 (43.33); 253 (3.60); 251 (3.50); 225 (2.05); 205 (3.54); 201 (11.96); 199 (8.91); 183 (9.96);

154 (4.75); 150 (4.75); 149 (34.49); 136 (4.59); 122 (4.51); 109 (3.08); 104 (6.10); 97 (4.66); 90 (4.64); 84 (21.26); 77 (8.69); 73 (100); 67 (3.18).

HRMS ($C_{20}H_{22}N_2O$): ber.: 386.0993; gef.: 386.0997

IR ($CHCl_3$): ν 3080 w, 2951 vs, 2872 m, 1622 s, 1589 m, 1509 vs, 1474 s, 1433 m, 1362 m, 1230 s, 1086 m, 1032 s, 849 m, 829 m.

(1S, 2R, 3S,5S,6R)-3-(6-Methoxy-quinolin-4-yl)-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonan-2-ol 176



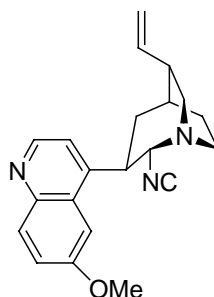
Benzoat **175** (150 mg, 0.35 mmol) wurde zusammen mit LiOH 816 mg, 0.39 mmol) in MeOH für 16 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit ges. $NaHCO_3$ -Lsg. gequencht und die wäßrige Phase mit DCM extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und einrotieren des Filtrats wurde der eingeeengte Rückstand säulenchromatographisch aufgearbeitet. Es wurde ein hellgelber Schaum mit 76 mg (67%) isoliert.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.69 (d, $J = 4.52$ Hz, 1H, H-2'); 7.94 (d, $J = 9.16$ Hz, 1H, H-8'); 7.57 (d, $J = 4.51$ Hz, 1H, H-3'); 7.30-7.26 (m, 1H, H-7'); 7.15 (d, $J = 2.63$ Hz, 1H, H-5'); 6.02 (ddd, $J = 7.40, 11.17, 16.56$ Hz, 1H, H-10); 5.81 (bs, 1H, H-2); 5.11-5.03 (m, 2H, H-11); 3.82 (s, 3H, H-11'); 2.56-3.25 (m, 1H, H-3); 3.16-3.09 (m, 1H, H-7); 3.02-2.93 (m, 2H, H-9, H-9); 2.87-2.78 (m, 1H, H-7); 2.34-2.25 (m, 1H, H-6); 2.14-2.05 (m, 1H, H-8); 1.83-1.78 (m, 1H, H-5); 1.66-1.44 (m, 2H, H-4, H-8); 1.20-1.10 (m, 1H, H-4).

MS-MAT (RT): m/z 324 (M^+ , 1.68); 207 (1.14); 191 (2.18); 149 (2.54); 136 (2.73); 120 (3.91); 118 (5.11); 107 (1.77); 97 (2.04); 88 (14.66); 85 (66.74); 83 (100); 73 (11.06); 70 (15.36).

HRMS ($C_{20}H_{24}N_2O_2$): ber.: 324.1837; gef.: 324.1838

IR ($CHCl_3$): ν 3607 w, 2943 s, 1734 w, 1622 m, 1592 m, 1509 s, 1473 m, 1432 m, 1241 s, 1099 m, 1032 m, 917 m, 831 m.

(1*S*, 2*S*, 3*R*, 5*S*, 6*R*)-2-Isocyano-3-(6-methoxy-quinolin-4-yl)-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonan
177

$C_{21}H_{23}N_3O$
Mol. Wt.: 333,43

Chininbromid (552 mg, 1.43 mmol) und frisch hergestelltem AgCN wurden in abs. Aceton gelöst und 7d rückflusiert. Die Reaktion wurde mit ges. $NaHCO_3$ -Lsg. gequench und DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und unter reduziertem Druck eingengt. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Aufarbeitung mit MTBE-Ether isoliert; Ausbeute: 31%.

1H -NMR (400 MHz, Aceton D_6): δ 8.63 (d, $J = 4.65$ Hz, 1H, H-2'); 7.97 (d, $J = 4.64$ Hz, 1H, H-3'); 7.91 (d, $J = 9.16$ Hz, 1H, H-8'); 7.47 (d, $J = 2.76$ Hz, 1H, H-5'); 7.34 (dd, $J = 2.89$, 9.16 Hz, 1H, H-7'); 6.65-6.60 (m, 1H, H-2); 5.97 (ddd, $J = 7.53$, 10.42, 17.57 Hz, 1H, H-10); 5.10-4.98 (m, 2H, H-11); 3.94 (s, 3H, H-11'); 3.25 (dd, $J = 9.29$, 13.68 Hz, 1H, H-7); 3.06-2.85 (m, 3H, H-3, H-9, H-9); 2.81-2.74 (m, 1H, H-6); 2.68 (ddd, $J = 2.13$, 6.40, 13.68 Hz, 1H, H-7); 2.47-2.38 (m, 2H, H-H8, H-4); 1.98-1.91 (m, 1H, H-5); 1.74-1.63 (m, 2H, H-H8, H-4).

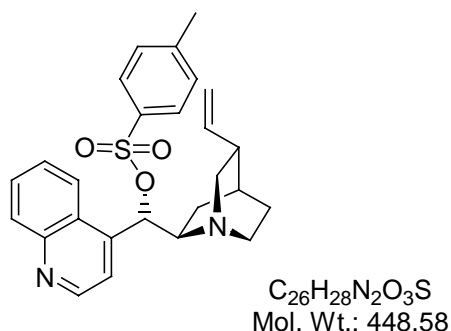
^{13}C -NMR (100 MHz, Aceton D_6): δ 158.50 (C, C6'); 155.85 (C, NC); 148.43 (CH, C-2'); 145.93 (C, C-10'); 142.28 (CH, C-10); 140.42 (C, C-4'); 132.46 (CH, C-8'); 128.66 (C, C-9'); 122.57 (CH, C-3'); 121.78 (CH, C-7'); 114.98 (CH₂, C-11); 115.01 (CH, C-2); 103.10 (CH, C-5'); 56.03 (CH₃, C-11'); 54.57 (CH₂, C-7); 48.42 (CH₂, C-9); 40.77 (CH, C-6); 31.15 (CH, C-5); 27.99 (CH₂, C-4); 27.39 (CH₂, C-8).

MS-MAT (110°C): m/z 334 ($M^+ + 1$, 9.23); 333 (M^+ , 22.76); 323 (21.83); 278 (11.84); 207 (9.17); 190 (15.62); 186 (13.40); 173 (16.09); 152 (19.85); 149 (11.06); 136 (33.96); 122 (7.59); 108 (9.57); 96 (19.94); 91 (10.48); 85 (21.12); 83 (35.20); 81 (100); 77 (31.26); 67 (12.46).

HRMS ($C_{21}H_{23}N_3O$): ber.: 333.1841; gef.: 333.1844.

IR (Golden Gate ATR): ν 3233 w, 3075 w, 2927 m, 2868 w, 2111 w, 1619 m, 1583 m, 1506 m, 1471 m, 1430 m, 1360 w, 1260 m, 1227 s, 1084 m, 1027 m, 948, 827 m.

(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*R*, 9*S*)-9-Tosyloxy-cinchonan 178



Cinchonin **4** (921 g, 2.97 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (1.01 g, 5.35 mmol) wurden in abs. THF gelöst. Triethylamin (0.83 ml, 5.94 mmol) wurde bei RT zugegeben und anschließend für 16 h rückflusiert. Nach Abkühlung auf RT wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. $NaHCO_3$ -Lsg. gequencht und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (MTB-Ether: MeOH 9:1) und das Produkt **178** wurde mit einer Ausbeute von 77.55% (weißer Schaum) erhalten.

Aufgrund der Koaleszenz treten H-5', H-3', H-8 im HNMR und H-9 als sehr breite Banden auf. Im ^{13}C -NMR können keine Banden für C-5', C-3', C-8, C-9 und C-2 detektiert werden.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.69 (d, $J = 4.42$ Hz, 1H, H-2'); 8.05-7.93 (m, 2H, H-8', H-5'); 7.70-7.64 (m, 1H, H-7'); 7.56-7.49 (m, 1H, 6'); 7.39-7.29 (m, 2H, H-Ar); 7.24-7.15 (bs, 1H, H-3'); 6.84-6.74 (m, 2H, H-Ar); 6.15-6.02 (bs, 1H, H-9); 5.98 (ddd, $J = 7.53, 10.41, 17.69$ Hz, 1H, H-10); 5.15-5.05 (m, 2H, H-11); 3.38-3.20 (bs, 1H, H-8); 2.83-2.77 (m, 2H, H-2, H-6); 2.67-2.55 (m, 2H, H-2, H-6); 2.27-2.20 (m, 1H, H-3); 2.15 (s, 3H, SO_2ArCH_3); 1.95-1.65 (m, 3H, H-4, H-5, H-7); 1.56-1.45 (m, 2H, H-7, H-5).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 149.41 (CH, C-2'); 144.49 (C, C-10', C4'); 139.94 (CH, C-10); 133.07 (CH, C-8'); 130.24 (CH, C-7'); 128.97/128.89 (CH, C-Ar); 127.55/127.52 (CH, C-Ar); 126.68 (CH, C-6'); 114.94 (CH_2 , C-11); 49.64 (CH_2 , C-2); 39.79 (CH, C-3); 27.65 (CH, C-4); 26.72 (CH_2 , C-7); 26.25 (CH_2 , C-5); 21.25 (CH_3 , $ArSO_2CH_3$).

MS-MAT (120°C): m/z 449 ($M^+ + 1$, 33.79); 448 (M^+ , 100); 447 (19.12); 405 (11.59); 403 (10.38); 398 (25.96); 366 (10.75); 309 (8.00); 293 (33.96); 279 (29.80); 277 (80.05); 269 (10.32); 249 (8.80); 222 (9.80); 207 (9.38); 197 (9.72); 181 (12.38); 168 (21.00); 154 (12.16); 149 (11.54); 136 (86.72); 122 (8.69); 108 (12.25); 95 (11.48); 79 (11.91); 69 (11.65).

HRMS-MAT ($C_{26}H_{28}N_2O_3S$): ber.: 448.1820; gef.: 448.1824

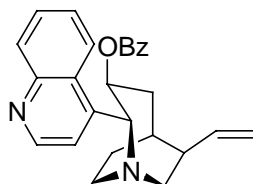
IR (Golden Gate ATR): ν 3069 w, 2954 w, 2937 w, 1592 m, 1568 w, 1511 w, 1453 w, 1358 s, 1188 m, 1171 vs, 1095 m, 1032 m, 932 s, 868 s, 809 s, 757 vs, 665 vs.

Cinchonintosylat **178** (308 mg, 0.687 mmol) wurde in 4 ml abs. MeOH gelöst und mit Natriumbenzoat (198.15, 1.374 mmol) versetzt und 2d unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktion wurde mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung und DCM-Extraktion aufgearbeitet. Die über Na_2SO_4 getrockneten vereinigten organischen Phasen wurden unter verminderten Druck eingengt. Der Rückstand wurde mit MTB-Ether säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 3

Produkte isoliert: **183**, ein weißer Schaum, mit 19%, **166**, ein gelbes Öl, mit 21.27 % und ein gelbes Öl **186** mit 12.29%.

B: Wurde in abs. EtOH gearbeitet, wurden **183** mit 19%, **184** mit 12% und **185** mit 13% isoliert.

Benzoic acid 2-quinolin-4-yl-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]non-3-yl ester **183**



$C_{26}H_{26}N_2O_2$
Mol. Wt.: 398,50

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.79 (d, $J = 4.52$ Hz, 1H, H-2'); 8.20-8.08 (m, 2H, H-5', H8'); 7.81-7.76 (m, 2H, H-Ar, H-Ar); 7.72-7.65 (m, 1H, H-7'); 7.65-7.60 (m, 1H, H-6'); 7.45-7.40 (m, 1H, H-Ar); 7.36 (d, $J = 4.54$ Hz, 1H, H-3'); 7.31-7.27 (m, 2H, H-Ar, H-Ar); 6.18-6.08 (m, 1H, H-3); 6.01 (d, $J = 6.56, 10.92, 16.81$ Hz, 1H, H-10); 5.22-5.14 (m, 2H, H-11); 4.76 (d, $J = 9.66$ Hz, 1H, H-2); 3.74-3.65 (m, 1H, H-7); 3.36-3.28 (m, 1H, H-7); 2.91-2.81 (m, 1H, H-8); 2.64-2.54 (m, 1H, H-8); 2.49-2.39 (m, 2H, H-6, H-4); 2.27-2.20 (m, 1H, H-5); 2.20-2.05 (m, 2H, H-4, H-9); 1.76-1.65 (m, 1H, H-9).

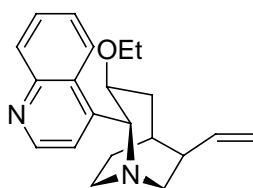
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 165.72 (C, C-12); 149.81 (CH, C-2'); 149.02 (C, C-10'); 145.34 (C, C-4'); 140.49 (CH, C-10); 132.98 (CH, C-Ar); 130.34 (CH, C-8'); 129.81 (C, C-13); 129.47/129.45 (CH, C-Ar, C-Ar); 128.81 (CH, C-7'); 128.21 (CH, C-Ar, C-Ar); 127.83 (C, C-9'); 126.61 (CH, C-6'); 124.11 (CH, C-5'); 117.07 (CH, C-3'); 115.24 (CH_2 , C-11); 70.07 (CH, C-3); 68.64 (CH, C-2); 56.78 (CH_2 , C-7); 42.81 (CH, C-6); 39.50 (CH_2 , C-8); 30.63 (CH_2 , C-4); 29.86 (CH, C-5); 27.87 (CH, C-9);

HMQC angefertigt

MS-MAT (130°C): m/z 399 ($M^+ + 1$, 31.05); 398 (M^+ , 79.69); 349 (9.28); 336 (11.35); 333 (33.63); 322 (29.26); 321 (24.87); 312 (13.64); 293 (100); 277 (50.94); 250 (13.27); 249 (17.93); 221 (14.52); 207 (10.80); 195 (14.80); 186 (31.55); 183 (32.94); 173 (28.89); 168 (39.91); 154 (16.03); 142 (22.21); 136 (5.75); 121 (10.77); 115 (14.10); 107 (8.41); 105 (23.22); 95 (10.83); 81 (13.28); 77 (17.41); 73 (53.56); 67 (18.12).

HRMS ($C_{27}H_{28}N_2O_3$): ber.: 398.1990; gef.: 398.1994

IR (Golden Gate ATR): ν 3071 w, 2926 s, 2855 m, 2163 w, 2112 w, 2051 w, 1981 w, 1709 s, 1639 w, 1598 w, 1454 m, 1305 m, 1271 s, 1112 vs, 1208 m, 999 m, 971 m, 708 s, 701 s.

3-Ethoxy-2-quinolin-4-yl-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonan 184

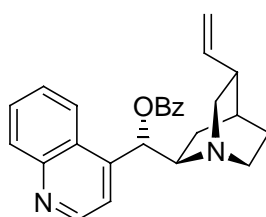
$C_{21}H_{26}N_2O$
Mol. Wt.: 322,44

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.90 (d, $J = 4.5$ Hz, H-2'); 8.13-8.08 (m, H-8', H-5'); 7.71-7.64 (m, H-7'); 7.60-7.53 (m, H-6'); 7.32 (d, $J = 4.5$ Hz, H-3'); 5.98 (d, $J = 7.5, 10.6, 17.6$ Hz, H-10); 5.17-5.10 (m, H-11, H-11); 4.42 (d, $J = 10.2$ Hz, H-2); 4.31-4.26 (m, H-3); 3.72-3.65 (m, H-12); 3.60 (d, $J = 9.4, 14.2$ Hz, H-7); 3.45-3.37 (m, H-12); 3.25-3.17 (m, H-7); 2.83-2.72 (m, H-8); 2.58-2.48 (m, H-8); 2.45-2.33 (m, H-4, H-6, H-4); 2.21-1.95 (m, H-5); 1.91-1.81 (m, H-9, H-9); 1.01 (t, $J = 7.0$ Hz, CH_3 , H-13).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 149.42 (CH, C-2'); 149.11 (C, C-10'); 147.11 (C, C-4'); 140.79 (CH, C-10); 130.15 (CH, C-8'); 128.71 (CH, C-7'); 128.23 (C, C-9'); 126.41 (C, C-6'); 124.38 (CH, C-5'); 117.16 (CH, C-3'); 115.03 (CH_2 , C-11); 75.94 (CH, C-3); 69.75 (CH, C-2); 64.78 (CH_2 , C-12); 56.74 (CH_2 , C-7); 43.19 (CH, C-6); 39.63 (CH_2 , C-8); 30.08 (CH_2 , C-4); 29.85 (CH, C-5); 28.02 (CH_2 , C-9); 15.62 (CH_3 , C-13).

MS-MAT (70°C): m/z 324 ($M^+ + 1$, 3.02); 323 (M^+ , 272); 293 (10.63); 276 (12.63); 261 (3.83); 247 (2.27); 223 (6.00); 222 (3.32); 209 (4.31); 205 (4.34); 195 (4.06); 191 (4.36); 182 (3.38); 169 (5.75); 154 (3.17); 149 (46.72); 136 (4.93); 121 (14.37); 119 (17.16); 105 (14.88); 97 (5.48); 91 (18.45); 84 (100); 73 (12.88); 69 (6.48).

IR (Golden Gate ATR): ν 3077 w, 2925 m, 2864 m, 1713 w, 1636 w, 1591 m, 1572 m, 1451 m, 1343 w, 1314 m, 1268 m, 1091 s, 1023 m, 911 m, 812 m, 768 s, 753 s.

(1S, 3R, 4S, 8R, 9S)-9-Benzoyloxy-cinchonan 185 a

$C_{21}H_{26}N_2O$
Mol. Wt.: 322,44

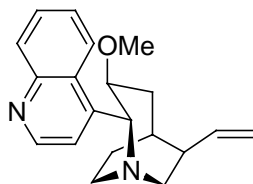
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.85 (d, $J = 4.52$ Hz, 1H, H-2'); 8.20-8.05 (m, 4H, H-8', H-5', H-Ar); 7.76-7.70 (m, 1H, H-7'); 7.69-7.56 (m, 2H, H-H-6,' H-Ar); 7.51-7.38 (m, 3H, H-H3', H-Ar); 7.00 (d, $J = 5.65$ Hz, 1H, H-9); 6.04 (ddd, $J = 6.65, 10.41, 17.19$ Hz, 1H, H-10); 5.21-5.08 (m, 2H, H-11); 3.56-3.40 (m, 2H, H-8, H-2); 3.10-3.05 (m, 1H, H-6); 3.03-2.95 (m, 1H, H-2); 2.87-2.74 (m, 1H, H-6); 2.40-2.31 (m, 1H, H-3); 2.11-2.05 (m, 1H, H-7); 1.96-1.87 (m, 1H, H-4); 1.69-1.54 (m, 3H, H-7, H-5, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 165.17 (C, C-12); 149.66 (CH, C-2'); 148.28 (C, C-10'); 145.17 (C, C-4'); 139.46 (CH, C-10); 133.47 (CH, C-Ar); 130.17 (CH, C-8'); 129.75/129.70 (CH, C-Ar; C-Ar); 128.9 (C, C-13); 128.53 (C, C-Ar, C-Ar); 127.97 (CH, C-7'); 126.65 (CH, C-6'); 125.77 (C, C-9'); 123.32 (CH, C-3'); 118.11 (CH, C-5'); 115.35 (CH_2 , C-11); 73.54 (CH, C-9); 59.33 (CH, C-8); 50.48 (CH_2 , C-2); 49.35 (CH_2 , C-6); 38.09 (CH, C-3); 30.02 (CH_2 ; C-7); 29.64 (CH, C-4); 26.68 (CH_2 , C-5).

MS-MAT (120°C): m/z 399 ($\text{M}^+ + 1$, 8.19); 398 (M^+ , 25.56); 357 (3.58); 314 (16.37); 312 (31.32); 308 (26.34); 293 (33.04); 277 (42.34); 261 (11.68); 247 (5.75); 235 (12.51); 223 (16.92); 209 (17.38); 195 (15.14); 183 (15.22); 168 (33.47); 158 (15.45); 136 (40.22); 122 (99.08); 115 (10.48); 106 (100); 94 (12.55); 81 (18.83); 73 (34.72); 65 (10.72).

IR (Golden Gate ATR): ν 3066 w, 2927 m, 2868 w, 1721 m, 1636 w, 1593 w, 1509 w, 1451 m, 1314 m, 1266 s, 1105 m, 1094 m, 1068 m, 1025 m, 758 m, 709 vs.

3-Methoxy-2-quinolin-4-yl-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonan 166



$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$
Mol. Wt.: 308,42

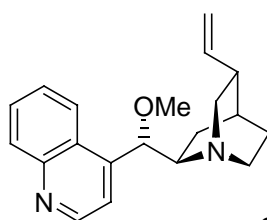
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.90 (d, $J = 4.52$ Hz, 1H, H-2'); 8.12-8.07 (m, 2H, H-8', H-5'); 7.65 (ddd, $J = 1.26, 6.76, 8.28$ Hz, 1H, H-7'); 7.56 (ddd, $J = 1.38, 6.90, 8.41$ Hz, 1H, H-6'); 7.30 (d, $J = 4.52$ Hz, 1H, H-3'); 5.99 (ddd, $J = 7.02, 10.66, 17.44$ Hz, 1H, H-10); 5.17-5.11 (m, 2H, H-11); 4.39 (d, $J = 10.14$ Hz, 1H, H-2); 4.21-4.12 (m, 1H, H-3); 3.59 (dd, $J = 9.41, 14.18$ Hz, 1H, H-7); 3.33 (s, 3H, OCH_3); 3.25-3.17 (m, 1H, H-7); 2.86-2.74 (m, 1H, H-8); 2.68-2.48 (m, 1H, H-8); 2.47-2.35 (m, 2H, H-4, H-6); 2.21-2.15 (m, 1H, H-4); 1.91-1.79 (m, 2H, H-9, H-5); 1.68-1.57 (m, 1H, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 149.47 (CH, C-2'); 149.15 (C, C-10'); 146.80 (C, C-4'); 140.69 (CH, C-10); 130.20 (CH, C-8'); 128.70 (CH, C-7'); 128.19 (C, C-9'); 126.46 (CH, C-6'); 124.14 (CH, C-5); 117.01 (CH, C-3'); 115.03 (CH_2 , C-11); 77.25 (CH, C-3); 69.68 (CH, C-2); 56.72 (CH_3 , OMe); 56.70 (CH_2 , C-7); 43.05 (CH, C-6); 39.56 (CH_2 , C-8); 29.66 (CH, C-4); 29.05 (CH_2 ; C-5); 27.91 (CH_2 ; C-9).

HMBC angefertigt

MS-MAT (70°C): m/z 309 ($\text{M}^+ + 1$, 3.06); 308 (M^+ , 5.53); 293 (4.60); 277 (3.85); 236 (2.58); 191 (4.48); 169 (3.32); 149 (6.33); 136 (3.01); 121 (10.55); 119 (11.86); 106 (3.38); 88 (21.93); 86 (93.71); 84 (100); 73 (23.38); 71 (20.42).

IR (Golden Gate ATR): ν 3079 w, 2928 m, 2905 m, 2857 m, 1715 w, 1595 m, 1508 m, 1448 m, 1328 w, 1244 w, 1113 m, 1092 vs, 1034 m, 974 m, 928 s, 813 m, 769 s, 754 s, 745 s, 656 m.

(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*R*, 9*S*)-9-Methoxy-cinchonan186

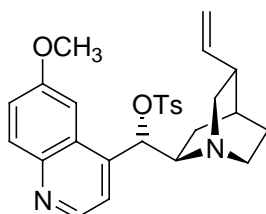
$C_{20}H_{24}N_2O$
Mol. Wt.: 308,42

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.90 (d, $J = 4.51$ Hz, 1H, H-2'); 8.17-8.10 (m, 2H, H-8', H-5'); 7.76-7.68 (m, 1H, H-7'); 7.61-7.56 (m, 1H, H-6'); 7.48 (d, $J = 4.52$ Hz, 1H, H-3'); 6.09 (d, $J = 7.78, 9.79, 17.72$ Hz, 1H, H-10); 5.19 (d, $J = 3.64$ Hz, 1H, H-9); 5.23-5.09 (m, 1H, H-11); 5.08 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, H-11); 3.33 (m, 4H, H-2, OMe); 3.08-3.01 (m, 1H, H-8); 3.00-2.85 (m, 2H, H-2, H-6); 2.82-2.73 (m, 1H, H-6); 2.31-2.21 (m, 1H, H-3); 2.10-2.03 (m, 1H, H-7); 1.80-1.74 (m, 1H, H-4); 1.59-1.41 (m, 2H, H-5, H-7); 1.23-1.14 (m, 1H, H-5).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 150.10 (CH, C-2'); 148.52 (C, C-10'); 146.08 (C, C-4'); 140.65 (CH, C-10); 130.45 (CH, C-8'); 129.01 (CH, C-7'); 126.64 (CH, C-6'); 126.55 (C, C-9'); 123.16 (CH, C-3'); 118.41 (CH, C-5'); 114.55 (CH_2 , C-11); 82.90 (CH, C-9); 60.18 (CH, C-8); 57.29 (CH_3 , OMe), 49.96 (CH_2 , C-2); 49.44 (CH_2 , C6); 40.08 (CH, C-3); 28.24 (CH, C-4); 26.38 (CH_2 , C-7); 21.49 (CH_2 , C-5).

MS-MAT (RT): m/z 309 (M^{+1} , 61.15); 308 (M^+ , 4.17); 294 (12.89); 279 (16.45); 278 (15.05); 270 (11.88); 268 (20.53); 263 (68.71); 218 (28.50); 196 (2.06); 188 (3.75); 181 (4.65); 173 (16.69); 172 (13.26); 169 (9.39); 158 (27.70); 149 (17.33); 136 (79.41); 122 (32.09); 105 (32.49); 95 (9.74); 91 (100); 84 (24.74); 81 (26.58); 77 (22.77); 68 (51.36).

HRMS ($C_{20}H_{24}N_2O$): ber.: 308.1888; gef.: 308.1882.

(1*S*, 3*R*; 4*S*, 8*R*, 9*S*)-9-Tosyloxy-6'-methoxy-cinchonan 187

$C_{27}H_{30}N_2O_4S$
Mol. Wt.: 478,60

Chinidin **2** (1.76 g, 5.44 mmol) und Toluolsulfonsäurechlorid (2.075 g, 10.88 mmol) wurden in THF gelöst. Bei RT wurde NEt_3 (1.76 ml, 12.50 mmol) zur Lösung gegeben und 2d rückfließiert. Nach Abkühlen der Reaktion wurde mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung gequenchet, mit DCM extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Der eingeeengte Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (MTB-Ether: MeOH 9:1). Das Produkt ist ein weißer Schaum mit einer Ausbeute von 48.60%.

Wegen der Koaleszenz sind die Signale von C5', C8 sind im ^{13}C -NMR nicht vorhanden, H8 gibt im ^1H -MR kein Signal, H9 ist nur einen breiten flachen Peak.

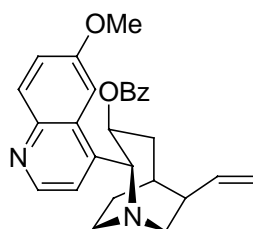
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.55 (d, $J = 4.39$ Hz, 1H, H-2'); 7.90 (d, $J = 9.16$ Hz, 1H, H-8'); 7.48-7.30 (m, 3H, H-7', 2H-Ar); 7.25-7.02 (m, 2H, H-5', H3'); 6.90-6.75 (m, 2H, H-Ar); 6.33-6.08 (bs, H9); 5.99 (ddd, $J = 7.53, 10.42, 17.44$ Hz, 1H, H-10); 5.15-5.05 (m, 2H, H-11); 3.95 (s, 3H, OCH_3 , H-11'); 2.91-2.78 (m, 2H, H-2, H-6); 2.74-2.60 (m, 2H, H-2, H-6); 2.30-2.21 (m, 1H, H-7); 2.18 (s, 3H, Ar- CH_3); 1.99-1.88 (m, 1H, H-3); 1.87-1.81 (m, 1H, H-4); 1.80-1.62 8m, 1H, H-5); 1.58-1.50 (m, 2H, H-7, H-5).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 157.82 (C, C-6'); 146.90 (CH, C-2'); 144.56 (C, C-10'); 144.56 (C, C-4', C-16); 139.94 (CH, C-10); 133.19 (C, C-13); 131.58 (CH, C-8'); 131.60 (C, C9'); 128.90 (CH, C-15/17); 127.51 (CH, C-14/18); 124.88 (CH, C-7'); 121.52 (CH, C-3'); 114.96 (CH_2 , C-11); 67.88 (CH, C-9); 55.56 (CH_3 , OCH_3 , C-11'); 49.72 (CH_2 , C-2); 49.68 (CH_2 , C-6); 39.70 (CH, C-3); 27.66 (CH, C-4), 26.91 (CH_2 , C-7); 25.53 (CH_2 , C-5); 21.27 (CH_3 , Ar- CH_3)

MS-MAT (110°C): m/z 479($\text{M}^+ + 1$, 6.72); 478 (M^+ , 8.95); 396 (11.74); 344 (8.66); 342 (16.48); 307 (29.51); 279 (9.26); 251 (8.50); 225 (8.82); 198 (10.18); 184 (9.50); 169 (11.67); 150 (7.09); 136 (37.09); 122 (7.14); 109 (11.20); 97 (12.29); 91 (29.11); 86 (14.10); 73 (100); 67 (10.93).

HRMS ($\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$): ber.: 478.1926; gef.: 478.1917.

Benzoic acid 2-(6-methoxy-quinolin-4-yl)-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]non-3-yl ester **188**



$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$
Mol. Wt.: 428,52

Chinidintosylat **187** (333 mg, 0.69 mmol) wurde in abs. EtOH gelöst, mit Natriumbenzoat (200.78 mg, 1.393 mmol) versetzt und für 3d rückflusiert. Die Reaktion wurde mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gequench und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Der eingeeengte Rückstand wurde säulenchromatographisch mit MTBE-MTBE-MeOH1:1 gereinigt. Es wurden die Produkte **188** mit 33%, **189** mit 17%, **190** mit 11% isoliert. **189** und **190** wurden zusammen isoliert, daher werden keine spektroskopischen Daten angegeben,

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.63 (d, $J = 4.5$ Hz, H-2'); 7.83-7.78 (m, H-8'); 7.83-7.78 (m, H-7', H-Ar); 7.45-7.42 (m, H-Ar); 7.40-7.38 (m, H-5'); 7.38-7.34 (m, H-6'); 7.32-7.28 (m, H-3', H-Ar, H-Ar); 6.18 (m, H-3); 6.01 (ddd, $J = 7.0, 10.5, 17.4$ Hz, H-10); 5.21-5.13 (m, H-11, H-11); 4.65 (d, $J = 10.5$ Hz, H-2); 4.0 (s, OCH_3 , H-11'); 3.76-3.69 (m, H-7); 3.33-3.25 (m, H-7); 2.90-2.79 (m, H-8); 2.65-2.55 (m, H-8); 2.50-2.41 (m, H-6, H-4); 2.35-2.21 (m, H-5); 2.14-2.05 (m, H-4, H-9); 1.77-1.65 (m, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 167.73 (C, C-12); 157.61 (C, C-6'); 147.19 (CH, C-2'); 144.93 (C, C-10'); 143.79 (C, C-4'); 140.36 (CH, C-10); 132.95 (CH, C-Ar); 131.46 (CH, C-8'); 129.74 (C, C-13); 129.41/129.39 (CH, C-Ar); 128.76 (C, C-9'); 128.20/128.16 (CH, C-Ar); 121.09 (CH, C-7'); 117.29 (CH, C-3'); 115.27 (CH_2 , C-11); 102.67 (CH, C-5'); 70.00 (CH, C-3); 69.02 (CH, C-2); 56.81 (CH_2 , C-7); 55.29 (CH_3 , C-11'); 42.89 (CH, C-6); 39.45 (CH_2 , C-8); 30.53 (CH_2 , C-4); 29.83 (CH, C-5); 27.79 (CH_2 , C-9).

H, H-COSY, HMQC und **HMBC** angefertigt.

NOE H2 eingestr.: H4 (3.2%), H5' (19.1%), H7 (2.2%), H7 (9.3%); H3 eingestr.: H2' (3.1%), H3' (23.5%), H8 (2.0%), H4 (5.7%), H9 (1.4%); H8 eingestr.: H9 (4.5%), H3 (3.5%); H5' eingestr.: H2 (12.1%), H7 (1.8%), H11' (9.9%).

MS-MAT (100°C): m/z 428 (M^+ , 3.12); 397 (4.15); 323 (3.19); 309 (5.05); 306 (7.06); 279 (3.72); 227 (3.50); 198 (4.74); 182 (3.55); 170 (4.45); 149 (6.82); 136 (9.37); 122 (18.43); 105 (20.26); 97 (4.04); 91 (4.94); 77 (10.47); 73 (100); 69 (4.46).

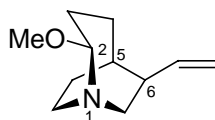
HRMS-MAT ($\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$): ber.: 428.2099; gef.: 428.2102.

13.7 Versuche zum Abschnitt 9

Allgemeine Arbeitsvorschrift V für die Umlagerung von C9-iodierten Quincorin- und Quincorinderivaten mit Silberbenzoat:

Das betreffende Iodid wurde in abs. MeOH (3ml/mmol) gelöst und anschließend mit frisch hergestelltem Silberbenzoat (1.1 eq) versetzt. Die hellgelbe Reaktionsmischung wurde 16 h lang bei 50°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Niederschlag abgenutscht, mit MeOH gewaschen und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gequench, mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (MTBE) konnten die entsprechenden 1-Azabicyclo(3.2.2)nonane isoliert werden.

(1S,2R,5R,6R)-2-Methoxy-6-ethenyl-1-azabicyclo(3.2.2)nonan 200



$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}$
Mol. Wt.: 181,27

C9-iodiertes QCI (500mg, 1.81 mmol) wurde entsprechend der Arbeitsvorschrift V mit AgOBz (454.67 mg, 1.98 mmol) zum 1-Azabicyclo(3.2.2)nonan x (86%, 281.75 mg) umgesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 5.87 (ddd, $J = 7.4; 10.8; 17$ H, H-10), 5.04-4.98 (m, 2 H, H-11), 3.87-3.82 (m, H-2), 3.335-3.26 (m, H-7_{exo}), 3.24 (s, 3 H, H-12), 3.08-2.99 (m, H-8), 2.74-2.66 (m, H-7_{endo}), 2.65-2.56 (m, H-8), 2.44-2.35 (m, H-6), 1.97-1.90 (m, H-5), 1.89- 1.81 (m, H-3), 1.72-1.56 (m, 4 H, H-3, H-9, H-9, H-4), 1.54-1.43 (m, H-4).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 143.3 (CH, C-10), 115.3 (CH₂, C-11), 100.9 (CH, C-2), 55.20 (CH₃, C-12), 53.2 (CH₂, C-7), 45.8 (CH, C-6), 39.6 (CH₂, C-8), 34.5 (CH, C-5), 31.7 (CH₂, C-3), 28.9 (CH₂, C-9), 23.4 (CH₂, C-4).

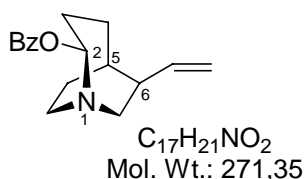
NOE: H2 eingestr.: H7_{endo} (7.2%), H3 (2.3%); H7_{endo} eingestr.: H8 (5,1%), H2 (9.4%), H7_{exo} (13.3%); H8 eingestr.: H3 (3.4%); H8 (17.3%); H8_{exo} eingestr.: H7_{exo} (2.8%), H9 (4.2%), H8 (17.8%); H3 eingestr.: H6 (3.4%), H3 813.3%), H10 (1.1%).

MS-MAT (RT): m/z 181 (M⁺, 47.24), 166 (100), 150 (64.68), 136 (11.22), 108 (9.64), 81 (4.32).

HRMS (C₁₁H₁₉NO): ber.:181.1466; gef.: 181.1467.

IR (CHCl₃): ν 3079 w, 2934 s, 2868 m, 1635 w, 1453 m, 1363 w, 1264 w, 1142 w, 1074 vs, 999 m.

(1S,2R,5R,6R)-2-Benzoyloxy-6-vinyl-1-azabicyclo(3.2.2)nonan 201



C9-iodiertes QCI wurde in Aceton gelöst und 16 h bei RT mit AgOBz nach Arbeitsvorschrift V gerührt. Das umgelagerte Benzoat **201** wurde mit 76% Ausbeute isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.03-7.99 (m, 2 H-Ar), 7.62-7.57 (m, 1H-Ar), 7.50-7.44 (m, 2H-Ar), 5.95 (ddd, $J = 17.82, 10.17, 7.65, 2.76$ Hz, H-10), 5.11-5.02 (m, 2H, H-11), 3.61 (dd, $J = 11.30, 7.9$ Hz), 3.19- 3.11 (m, H-8), 3.06-2.98 (m, H-7), 2.94-2.86 (m, H-8), 2.43- 2.33 (m, H-6), 1.95-1.84 (m, H-5), 1.76-1.72 (m, H-3), 1.63-1.56 (m, 2H-9, H-4), 1.20-1.12 (m, H-4) 1.09-1.03 (m, H-3).

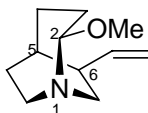
¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 168.12 (C, C-12), 142.64 (CH, C-10), (CH, C-16), 131.41 (C, C-13), 13.51 (CH, C-14, C-18), 129.62 (CH, C-15, C-17), 114.83 (CH₂, C-11), 99.85 (CH, C-2), 54.77 (CH₂, C-7), 39.15 (CH₂, C-8), 45.46 (CH, C-6), 34.09 (CH, C-5), 28.21 (CH₂, C-9), 25.77 (CH₂, C-4), 22.05 (CH₂, C-3)

MS-MAT (RT): m/z 272 (M⁺+1, 2.19), 271 (9.05), 230 (3.90), 182 (2.17), 166 (7.53), 151 (2.72), 150 (17.94), 149 (8.16), 137 (10.19), 136 (100), 122 (25.53), 108 (5.93), 105 (57.95), 94 (4.02) 82 (1065), 79 (8.28), 77 (27.31).

HRMS (C₁₇H₂₁NO): ber.:271.1572,gef.: 271.1572.

IR (CHCl₃): 3069 w, 2932 w, 2864 w, 1717 s, 1637 w, 1582 w, 1450 m, 1315 m, 1270 s, 1114 m, 1070 w, 912 m, 712 m.

(1S,2S,5R, 6R)-2-Methoxy-6-vinyl-1-azabicyclo(3.2.2)nonan 202



C₁₁H₁₉NO
Mol. Wt.: 181,27

C9-iodiertes Quincoridin (650 mg, 2.35 mol) wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift V mit Silberbenzoat zum umgelagerten Produkt (74%, 314.30mg) umgesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 5.90 (ddd, *J* 7.4, 10.3, 17 Hz, H-10), 5.07-5.02 (m, 2 H, H-11), 3.96 (dd, *J* 10.4, 4.2 Hz, H-2), 3.24 (s, 3 H, H-12), 2.97-2.91 (m, 2 H, H-8, H-8), 2.90-2.84 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.44-2.34 (m, 1H-6), 2.00-1.91 (m, H-4), 1.91-1.78 (m, 3 H, H-5, H-9, H-3), 1.69-1.57 (m, H-9, H-3), 1.45-1.35 (m, H-4).

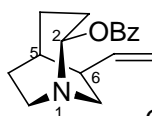
¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): 141.6 (CH, C-10), 114.8 (CH₂, C-11), 97.4 (CH, C-2), 54.5 (CH₃, C-12), 46.9 (CH₂, C-7), (CH₂, C-8), 42.2 (CH, C-6), 34.2 (CH, C-5), 33.0 (CH₂, C-3), 30.3 (CH₂, C-9), 28.7 (CH₂, C-4).

MS-MAT (RT): 181 (M⁺, 46.36), 166 (100), 150 (75.67), 136 (8.21), 108 (28.63), 81 (29.42).

HRMS (C₁₁H₁₉NO): ber.: 181.1466; gef: 181.1467.

IR (CHCl₃): 3074 w, 2930 s, 2866 m, 1624 m, 1591 m, 1456 m, 1345 m, 1316 m, 1316 s, 1278 m, 1104 w, 1079 vs, 1027 w, 911 m.

(1S,2S,5R, 6R)-2-Benzoyloxy-6vinyl-1-azabicyclo(3.2.2)nonan 203



C₁₇H₂₁NO₂
Mol. Wt.: 271,35

C9-iodiertes QCD **81** (280 mg, 1.01 mmol) wurde nach der allg. Arbeitsvorschrift V mit Aceton statt MeOH bei RT für 16 h mit AgOBz (253 mg, 1.11 mmol) zum umgelagerten Benzoat **203** (66%, 180.25 mg) umgesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.07-8.04 (m, 2H, H-Ar), 7.57-7.52 (m, H-Ar), 7.44-7.40 (m, 2H, H-Ar), 5.90 (ddd, *J* = 7.15, 10.03, 17.56 Hz, H-10), 5.08-5.02 (m, 2H, H-11), 4.30 (m, 1H, H-2), 3.25-3.15 (m, H-7), 3.00-2.87 (m, 2H, H-8,), 2.84-2.76 (m, H-7), 2.32-2.24 (m, H-6), 2.06-2.00 (m, H-5), 1.81-1.78 (m, H-9), 1.70-1.56 (m, 3H, H-9, 2H-4, H-3), 1.47-1.39 (m, H-3).

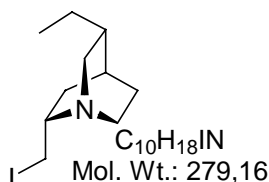
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 167.02 (C, C-12), 140.15 (CH, C-10), 133.24 (CH, C-16), 130.37 (CH, C-13), 129.77 (CH, C-14, C-18), 128.53 (CH, C-15, C-17), 114.55 (CH_2 , C-11), 104.43 (CH, C-2), 54.43 (CH_2 , C-7), 46.58 (CH_2 , C-8), 39.05 (CH, C-6), 30.34 (CH, C-5), 28.23 (CH_2 , C-9), 25.52 (CH_2 , C-4), 23.21 (CH_2 , C-3).

MS-MAT (RT): m/z 271 (M^+ , 1.02), 212 (1.56), 185 (1.68), 168 (5.64), 167 (39.31), 166 (9.99), 151 (2.79), 150 (15.63), 149 (4.34), 137 (11.02), 136 (100), 127 (2.13), 126 (16.58), 105 (48.37), 95 (6.43), 94 (6.23), 82 (20.18), 81 (14.59), 79 (13.06), 77 (25.12), 73 (21.65).

HRMS: ber.: 271.1571, gef: 271.1572

IR (CHCl_3): 3080 w, 2944 vs, 1716 m, 1601, m, 1561 m, 1382 m, 1337 w, 1280 s, 1158 w, 1019 m, 918 m, 823 w.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-(Iodmethyl)-5-ethyl-1-azabicyclo(2.2.2)octan 160



Mesylated dihydroquinorine (550 mg, 2.23 mmol) wurde mit LiI (820.60 mg, 6.68 mmol) in abs.Dioxan zu **160** (82 %, 509.43 mg, 1.83 mmol).

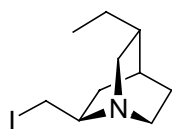
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : 3.76-3.67 (m, H-9), 3.60-3.40 (m, 3 H, H-9, H-7, H-2), 3.48-3.40 (m, H-6), 3.16-3.09 (m, H-7), 2.93-2.87 (ddd, J 12.9, 6.1, 2.8 Hz, H-6), 2.36-2.28 (m, H-4), 2.10-2.05 (m, H-3), 2.01-1.94 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.90-1.81 (m, H-5), 1.54-1.44 (m, 3 H, H-10, H-10, H-3), 0.94 (t, J 7.4 Hz, H-11).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): 60.3 (CH, C-2), 56.5 (CH_2 , C-6), 41.7 (CH_2 , C-7), 36.1 (CH, C-5), 28.3 (CH_2 , C-8), 27.3 (CH_2 , C-10), 26.6 (CH, C-4), 25.48 (CH, C-3), 11.9 (CH_3 , C-11), 2.90 (CH_2 , C-9).

MS-MAT (RT): 279 (M^+ , 19.57), 210 (2.98), 182 (15.65), 153 (12.,51), 152 (100), 138 (6.29), 119 (11.18), 95 (6.19), 82 (9.11), 70 (8.43).

HRMS ($\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NI}$): ber.:279.0484;gef: 279.0483.

IR (CHCl_3): 2936 s, 2872 m, 1456 m, 1176 m, 1052 w, 963 w, 863 w.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-Iodmethyl)-5-ethyl-1-azabicyclo(2.2.2)octan 203

C₁₀H₁₈I
Mol. Wt.: 279,16

203 wurde analog **160** aus Dihydroquincoridinmesylat (550 mg, 2.23 mmol) mit LiI (891.67 mg, 6.68 mmol) dargestellt. Ausbeute 78% (484.58 mg).

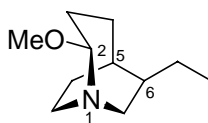
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.24(dd, *J* 9.7, 7.5 Hz, H-9), 3.14 (dd, *J* 9.7, 8 Hz, H-9), 2.98-2.81 (m, 4 H, H-7, H-7, H-6, H-2), 2.3 (ddd, *J* 14, 7.7 2.2 Hz, H-6), 1.7-1.65 (m, H-4, H-3), 1.57 (dddd, *J* 12.5, 10, 7.8, 1.9 Hz, H-8), 1.50- 1.39 (m, 2 H, H-8, H-5), 1.33 (q, *J* 7.3 Hz, 2H-10,), 1.30-1.23 (m, H-3), 0.68 (t, *J* 7.3 Hz, 3H-11).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 57.8 (CH, C-2), 49.35 (CH₂, C-6), 48.7 (CH₂, C-7), 37.45 (CH, C-5), 28.35 (CH₂, C-8), 27.0 (CH, C-4), 26.96 (CH₂, C-10), 25.60 (CH₂, C-3), 12.0 (CH₃, C-11), 9.70 (CH₂, C-9).

MS-MAT (60°C): *m/z* , 279 (M⁺,20.10), 193 (10.97), 191 (14.29), 182 (18.70), 179 (14.73), 167 (13.40), 154 (10.75), 152 (100), 149 (26.66), 139 (20.84), 138 (21.65), 136 (29.82), 124 (20.54), 123 (29.97), 111 (48.83), 105 (24.89), 96 (24.82), 83 (68.78), 79 (18.19), 71 (63.99), 69 (76.73).

HRMS: ber.: 279.0484, gef: 279.0843.

IR (CHCl₃): ν 2922 s, 2852 m, 1678 w, 1598 w, 1548 m, 1451 m, 1375 s, 1313 w, 1260 m, 1069 s, 1024 m,799 w, 719 s.

(1*S*,2*R*,5*R*,6*R*)-2-Methoxy-6-ethyl-1-azabicyclo(3.2.2)nonan 204

C₁₁H₂₁NO
Mol. Wt.: 183,29

C9-iodiertes Dihydroquincorin (340 mg, 1.22 mmol) **160** wurde entsprechend der allg. Versuchsvorschrift V mit AgOBz (306 mg, 1.34 mmol) zu **204** (66%, 148.08) umgesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.84-3.74 (m, 1 H, H-2), 3.36 (m, 1 H, H-7), 3.27 (s, 3 H-12), 3.11-3.02 (m, 1 H, H-8), 2.69-2.56 (m, 2 H, H-7, H-8), 2.43-2.34 (m, 1 H, H-6), 1.98-1.92 (m, 1 H, H-5), 1.90-1.82 (m, 1 H, H-3), 1.76-1.67 (m, 1 H, H-9), 1.65-1.61 (m, 2 H, H-3, H-9), 1.60-1.48 (m, 3 H, H-4, H-10, H-10), 1.34-1.24 (m, 1 H, H-4), 0.89 (m, 3 H-11);

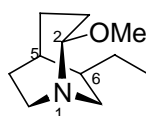
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 98.32 (CH, C-2), 54.28 (CH₃, C-12), 52.27 (CH₂, C-7), 44.08 (CH, C-6), 38.70 (CH₂, C-3), 31.88 (CH, C-5), 29.65 (CH₂, C-9), 28.89 (CH₂, C-4), 23.71 (CH₂, C-10), 22.94 (CH₃, C-11).

MS-MAT (RT): 183 (M^+ , 2.85), 181 (3.36), 167 (1.08), 166 (7.03), 160 (11.67), 159 (100), 151 (1.23), 150 (6.44), 144 (6.84), 138 (1.46), 129 (10.96), 128 (3.53), 120 (21.63), 117 (4.96), 116 (49.95), 108 (2.68), 102 (3.09), 96 (1.28), 89 (11.27), 87 (3.33), 81 (3.22), 77 (3.46).

HRMS ($C_{11}H_{21}NO$): ber.:183.1623; gef: 183.1624.

IR ($CHCl_3$): ν 2928 s, 2864 s, 1636 w, 1470 w, 1451 m, 1363 m, 1263 w, 1204 w, 1181 m, 1143 m, 1113 m, 1076 s, 989 m, 939 w, 911 m.

(1S,2S,5R,6R)-2-Methoxy-6-ethyl-1-azabicyclo(3.2.2)nonan 206



$C_{11}H_{21}NO$
Mol. Wt.: 183,29

C9-iodiertes Dihydroquinoridin **205** (280 mg, 1.00 mmol) wurde nach der allg. Arbeitsvorschrift V mit Silberbenzoat (251 mg, 1.1 mmol) zum umgelagerten Produkt **206** (62%, 113, 79 mg) umgesetzt.

1H -NMR (CD_3OD): δ 3.96 (m, H-2), 3.31 (m, H-7_{exo}), 3.24 (s, 3H-12), 3.01 (m, H-8), 2.57 (m, H-8), 2.38 (ddd, $J=15.7, 7.0, 2.6$ Hz, H-7_{endo}), 1.90 (m, H-6), 1.83 (m, H-5), 1.75 (m, H-3), 1.64 (m, 2H, H-9, H-4), 1.52 (m, 4H, H-10, H-4, H-3, H-9), 1.35 (m, 2H, H-3, H-10), 0.87 (t, $J=7.4$ Hz, 3H-11).

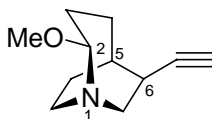
^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 97.9 (CH, C-2), 53.6 (CH_2 , C-7), 53.0 (CH_3 , C-12), 40.67 (CH, C-6), 37.62 (CH_2 , C-3), 29.6 (CH, C-5), 29.3 (CH_2 , C-9), 27.1 (CH_2 , C-4), 26.27 (CH_2 , C-10), 20.36 (CH_3 , C-11).

MS-MAT (RT): 183 (M^+ , 145.63), 168(100), 154(35.96), 152 (92.92), 140 (21.36), 126 (35.26), 112 (12.96), 98 (9.94), 87 (10.01), 72 (22.75).

HRMS ($C_{11}H_{21}NO$): ber.:183.1623; gef: 183.1623.

IR ($CHCl_3$): 2922s, 2852 m, 1677 w, 1598 w, 1550 m, 1457 m, 1375 s, 1261 m, 1171 w, 1069 m, 1024 w, 833 w, 719m.

(1S, 2R, 5R, 6R)-2-Methoxy-6-ethynyl-1-azabicyclo[3.2.2]nonan 219



$C_{11}H_{17}NO$
Mol. Wt.: 179,26

C9-iodiertes Didehydroquincorin **87** (230 mg, 0.84 mmol) wurde nach der allg. Arbeitsvorschrift V mit AgNO₃ (156.97 mg, 0.924) anstatt des AgOBz zum umgelagerten Methoxyether **219** (61%, 91.29 mg) umgesetzt,

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.88 (dd, *J* = 10.1, 4.2 Hz, H-2), 3.51 (dd, *J* = 14.4, 9.8 Hz, H-7), 3.24 (s, 3 H, OMe), 3.16-3.01 (m, H-8), 2.85 (ddd, *J* = 14.4, 6.3, 2.6 Hz, H-7), 2.72-2.65 (m, H-8), 2.60-2.51 (m, H-6), 2.19 (d, *J* = 2.5 Hz, H-11), 2.09-2.04 (m, H-5), 1.97-1.91 (m, H-3), 1.75-1.69 (m, H-4), 1.68-1.59 (m, 4 H, H-3, H-4, H-9), 1.52-1.42 (m, H-9).

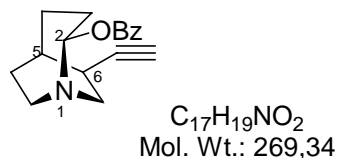
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 97.45 (CH, C-2), 87.15 (C, C-10), 70.48 (CH, C-11), 54.13 (CH₃, C-12), 53.79 (CH₂, C-7), 37.75 (CH₂, C-8), 32.61 (CH, C-6), 31.42 (CH, C-5), 30.82 (CH₂, C-4), 25.68 (CH₂, C-9), 23.32 (CH₂, C-3).

MS-MAT (RT): *m/z* 183 (M⁺, 45.63), 171 (2.04), 168 (100), 169 (12.01), 168 (100), 154 (35.96), 152 (92.92), 150 (2.04), 140 (21.36), 126 (35.62), 124 (7.22), 122 (6.48), 116 (4.35), 112 (12.96), 108 (3.45), 98 (9.94), 96 (6.97), 87 (10.01), 72 (22.75).

HRMS (C₁₁H₁₇NO): ber 183.1623, gef 183.1623

IR (CHCl₃): ν 3431 w, 3288 m, 3214 w, 2108 w, 1451 s, 1342 m, 1320 m, 1320 m, 1301 m, 1266 m, 1179 s, 1150 w, 1107 w, 1084 m, 980 w, 931 m, 848 w.

(1*S*, 2*S*, 5*R*, 6*R*)-2-Benzoyloxy-6-ethynyl-1-azabicyclo[3.2.2]nonan **218**



C9-iodiertes Didehydroquincoridin **89** (300 mg, 1.09 mmol) wurde nach der allg. Arbeitsvorschrift V mit AgOBz zum umgelagerten Benzoat **219** ((43 %, 127.36 mg).

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8.08-7.99 (m, 2 H, H-Ar), 7.63-7.56 (m, H-Ar), 7.50-7.45 (m, 2 H, H-Ar), 3.66 (dd, *J* = 8.1, 11.3 Hz, H-2), 3.48 (dd, *J* = 6.15, 11.42 Hz, H-7), 3.06-2.95 (m, H-8), 2.85-2.79 (m, H-8), 2.69-2.53 (m, 2 H, H-7, H-6), 2.47-2.42 (m, H-11), 2.19-2.10 (m, H-5), 1.70-1.60 (m, 2 H, H-3, H-9), 1.60-1.48 (m, 2 H, H-4, H-9), 1.36-1.28 (m, H-4), 1.24-1.17 (m, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 167.06 (C, C-12), 133.34 (CH, C-16), 133.20 (CH, C-13), 129.40 (CH, C-14, C-18), 128.50 (CH, C-15, C-17), 98.79 (CH, C-2), 87.21 (C, C-10), 72.60 (CH, C-11), 54.70 (CH₂, C-7), 40.35 (CH₂, C-8), 28.05 (CH, C-6), 27.44 (CH₂, C-4), 26.60 (CH, C-5), 25.67 (CH₂, C-4), 25.03 (CH₂, C-3).

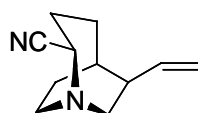
MS-MAT (RT): *m/z*: 269 (M⁺, 1.59), 256 (1.67), 202 (1.01), 167 (1.27), 165 (4.15), 164 (4.57), 149 (3.05), 148 (5.40), 147 (4.89), 146 (9.11), 136 (1.39), 134 (25.46), 123 (9.41), 122 (100), 109 (1.43), 106 (8.54), 105 (82.57), 94 (2.94), 92 (2.40), 82 (3.67), 81 (2.07), 78 (5.04), 77 (42.22);

HRMS (C₁₇H₁₉NO₂): ber.: 269.1415 ;gef: 269.1414.

IR (CHCl₃): ν 3306 s, 3094 w, 2944 vs, 2873 w, 2110 w, 1715 w, 1660 m, 1602 w, 1453 m, 1322 m, 1260 m, 1176 w, 1096 m, 1038 m, 924 m, 888 m.

13.8 Versuche zu Abschnitt 10

6-Vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonane-2-carbonitril **228**



C₁₁H₁₆N₂
Mol. Wt.: 176,26

Zu in abs. DCM gelöstem Methylether **200** (84 mg, 0,46 mmol) wurde bei -40°C TMSCN (0.39 ml, 2.32 mmol, 5 eq) und BF₃OEt₂ (61 μ l, 0.48 mmol, 1.05 eq) gegeben und für 2h gerührt und auf RT erwärmt. Nach 24 h wurde die Lösung mit ges. NaHCO₃-Lösg. gequencht, mit DCM ausgeschüttelt und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Produkt **228** wurde nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (EE:MeOH 10:1) mit einer Ausbeute von 82.75% (67 mg) isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.70 (ddd, J = 6.90, 10.54, 17.31 Hz, 1H, H-10); 5.10-4.97 (m, 2H, H-11, H-11); 3.74-3.68 (m, 1H, H-2); 3.42 (dd, J = 9.41, 14.80 Hz, 1H, H-7); 3.21-3.12 (m, 1H, H-8); 2.90-2.80 (m, 1H, H-8); 2.69-2.62 (m, 1H, H-7); 2.44-2.36 (m, 1H, H-6); 2.10-2.04 (m, 1H, H-5); 2.04-1.98 (m, 2H, H-3, H-3); 1.86-1.80 (m, 1H, H-9); 1.77-1.63 (m, 3H, H-H-4, H-4, H-9).

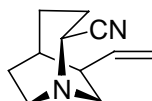
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 140.46 (CH, C-10); 120.36 (C, CN); 114.93 (CH₂, C-11); 59.11 (CH, C-2); 55.41 (CH₂, C-7); 43.13 (CH, C-6); 41.24 (CH₂, C-8); 32.37 (CH, C-5); 29.90 (CH₂, C-3); 27.29 (CH₂, C-9); 24.89 (CH₂, C-4).

H,H-COSY, HMQC angefertigt

MS-MAT (RT): m/z 177 (M⁺+1, 12.49); 176 (100); 175 (46.56); 161 (19.53); 150 (20.56); 136 (29.04); 122 (36.32); 109 (33.28); 108 (64.99); 105 (10.69); 95 (31.08); 81 (25.10); 79 (24.45); 70 (25.87); 67 (26.73).

HRMS (C₁₁H₁₆N₂): ber.: 176.1313; gef.: 176.1312.

IR (Golden Gate ATR): ν 2931 m, 2864 m, 2233 w, 1723 w, 1637 w, 1451 m, 1358 m, 1277 m, 1136 m, 1115 m, 1073 m, 995 m, 917 s, 770 m, 714 m.

6-Vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonane-2-carbonitril 229

$C_{11}H_{16}N_2$
Mol. Wt.: 176,26

Zu Methylether **202** (250 mg, 1.38 mmol) in abs. DCM gelöst wurden bei 0°C BF₃OEt (0.19 ml, 1.52 mmol) und TMS-CN (0.86 ml, 6.91 mmol) gegeben. Die Reaktion wurde 28 h bei RT gerührt und anschließend mit ges. NaHCO₃-Lsg. gequenchet. Die wäßrige Phase wurde mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Filtrat eingengt. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Aufarbeitung mit 68% (166.1 mg) isoliert.

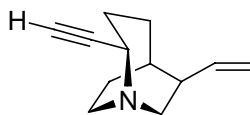
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 5.96 (ddd, *J* = 7.03, 10.41, 17.32 Hz, 1H, H-10); 5.17-5.08 (m, 2H, H-11, H-11); 4.06 (dd, *J* = 5.04, 11.04 Hz, 1H, H-2); 3.09 (dd, *J* = 10.04, 14.68 Hz, 1H, H-7); 3.02-2.83 (m, 3H, H-8, H-8, H-7); 2.55-2.45 (m, 1H, H-6); 2.18-2.09 (m, 1H, H-5); 2.07-1.95 1.84 (m, 4H, H-4, H-9, H-4, H-3); 1.82-1.73 (m, 1H, H-9); 1.65-1.55 (m, 1H, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 140.12 (CH, C-10); 121.83 (C, CN); 115.32 (CH₂, C-11); 56.63 (CH, C-2); 49.13 (CH₂, C-7); 48.72 (CH₂, C-8); 42.00 (CH, C-6); 33.95 (CH, C-5); 31.42 (CH₂, C-4); 30.94 (CH₂, C-9); 29.67 (CH₂, C-3).

MS-MAT (25 °C): *m/z* 177 (M⁺+1, 24.58); 176 (100); 162 (7.68); 161 (45.52); 150 (5.73); 148 (34.11); 147 (70.43); 136 (60.92); 122 (57.10); 109 (43.71); 108 (70.80); 96 (14.81); 91 (10.40); 82 (35.24); 70 (27.60)

HRMS (C₁₁H₁₆N₂) ber.: 176.1313; gef.: 176.1308

IR (Golden Gate ATR): ν 3337 w, 3077w, 2929 s, 2869 m, 2236 w, 2208 w, 1635 m, 1457 m, 1351 m, 1241 w, 1121 w, 1097 m, 1003 m, 914 s, 757 m, 730 m.

2-Ethynyl-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonan 232

$C_{12}H_{17}N$
Mol. Wt.: 175,27

Methylether **200** (88 mg, 0.48 mmol) wurde in abs. DCM gelöst, und bei -40 °C wurde BF₃OEt₂ (64.2 µl, 0.51 mmol, 1.05 eq) und Ethynylstannan (0.70 ml, 2.43 mmol, 5 eq) zur Reaktionslösung gegeben. Nach 30 min wurde die Reaktion auf RT erwärmt und nach 3 h mit ges. NaHCO₃-Lsg. gequenchet und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und säulenchromatographisch gereinigt (PE:MTB-Ether 5:1-2:1), 33 mg (38.80%) Produkt **232** wurde isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 5.87 (ddd, *J* = 7.16, 10.92, 16.82 Hz, 1H, H-10); 5.11-5.02 (m, 2H, H-11); 3.87-3.80 (m, 1H, H-2); 3.41-3.32 (m, 2H, H-7, H-8); 2.89-2.79 (m, 3H, H-7,

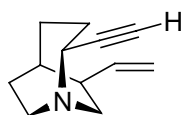
H-8, H-12); 2.53-2.44 (m, 1H, H-6); 2.11-2.04 (m, 1H, H-5); 2.03-1.88 (m, 3H, H-4, H-9, H-3); 1.81-1.64 (m, 3H, H-4, H-3, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): δ 141.24 (CH, C-10); 115.80 (CH_2 , C-11); 84.47 (CH, C-13); 55.24 (C, C-12); 43.12 (CH_2 , C-7); 41.46 (CH_2 , C-8); 40.50 (CH, C-6); 33.60 (CH, C-5); 32.23 (CH_2 , C-4); 29.22 (CH_2 , C-9); 28.08 (CH_2 , C-3).

MS-MAT (25°C): m/z 176 (M^++1 , 21.84); 175 (M^++1 , 82.69); 160 (33.82); 148 (25.81); 146 (100); 136 (19.82); 132 (63.35); 120 (51.21); 108 (28.07); 106 (35.60); 97 (12.70); 94 (20.39); 81 (28.56); 67 (21.12).

HRMS ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}$): ber.: 175.1361; gef.: 175.1359

2-Ethynyl-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonan **233**



$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}$
Mol. Wt.: 175,27

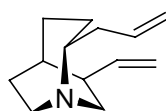
Methylether **202** (73 mg, 0.40 mmol) wurde in abs. DCM gelöst, und bei -40°C wurde BF_3OEt_2 (53.28 μl , 0.42 mmol, 1.05 eq) und Ethynylstannan (035 ml, 1.20 mmol, 3 eq) zur Reaktionslösung gegeben. Nach 30min wurde die Reaktion auf RT erwärmt und nach 8 h mit ges. NaHCO_3 -Lösung gequenchet. Mit KF-Lösung versetzt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und säulenchromatographisch gereinigt (PE:MTB-Ether 5:1-2:1), 49 mg (70%) Produkt **233** wurde isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.95-5.84 (m, 1H, H-10); 5.13-5.06 (m, 2H, H-11); 3.90-3.84 (m, 1H, H-2); 3.22-3.26 (m, 2H, H-7, H-8); 3.10-2.95 (m, 2H, H-7, H-8); 2.52-2.44 (m, 1H, H-6); 2.43 (d, $J = 2.39$ Hz, 1H, H-13); 2.10-1.95 (m, 3H, H-5, H-4, H-9); 1.90-1.74 (m, 3H, H-4, H-9, H-3); 1.60-1.50 (m, 1H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 139.86 (CH, C-10); 114.96 (CH_2 , C-11); 84.18 (CH, C-13); 72.40 (C, C-12); 56.04 (CH, C-2); 46.76 (CH_2 , C-7); 46.67 (CH_2 , C-8); 40.64 (CH, C-6); 32.44 (CH, C-5); 30.24 (CH_2 , C-4); 29.20 (CH_2 , C-9); 28.49 (CH_2 , C-3).

IR (Golden Gate ATR): ν 3303 w, 3076 w, 2924 s, 2863 m, 2112 w, 1634 m, 1594 m, 1455m, 1343 m, 1119 w, 1091 m, 991 s, 723 m, 636 s.

2-Allyl-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonan **234**



$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}$
Mol. Wt.: 191,31

202 (60 mg, 0.33 mmol) wurde in 3 ml abs. THF gelöst und bei -40 °C mit BF_3OEt_2 (52 μl , 0.39 mmol, 1.2 eq) und mit Allylmagnesiumbromid (1.66 ml, 1M, 5 eq) versetzt und auf RT erwärmt. Nach 1h wurde die Reaktion mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gequench, mit DCM extrahiert und die organischen Phasen über NaSO_4 getrocknet. Das Produkt konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (MTB-Ether) isoliert werden; Ausbeute 30.31 mg, 48 %.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5.91 (ddd, $J = 7.53, 10.29, 17.44$ Hz, 1H, H-10); 5.85-5.73 (m, 1H, H-13); 5.10-4.94 (m, 4H, H-11, H-11, H-14, H-14); 2.95 (m, 5H, H-2, H-7, H-7, H-8, H-8); 2.48-2.38 (m, 1H, H-6); 2.30-2.20 (m, 1H, H-12); 2.13-2.00 (m, 2H, H-12, H-9); 1.98-1.65 (m, 4H, H-9, H-5, H-4, H-3); 1.52-1.39 (m, 2H, H-4, H-3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): δ 141.63 (CH, C-10); 137.25 (CH, C-13); 116.88 (CH_2 , C-14); 114.96 (CH_2 , C-11); 64.80 (CH, C-2); 49.33 (CH_2 , C-7); 47.91 (CH_2 , C-8); 42.37 (CH_2 , C-12); 41.86 (CH, C-6); 34.32 (CH, C-5); 33.45 (CH_2 , C-9); 31.72 (CH_2 , C-4); 31.33 (CH_2 , C-3)

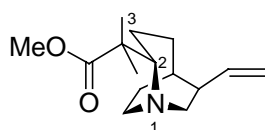
HMQC, H,H-COSY angefertigt

MS-MAT (70°C): m/z 192 (M^++1 , 1.06); 191 (M^+ , 13.07); 190 (11.67); 162 (2.98); 150 (100); 136 (3.51); 122 (4.75); 108 (3.76); 96 (5.13); 81 (3.45); 79 (5.33); 77 (46.12); 67 (5.85).

HRMS ($\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}$): ber.: 191.1674; gef.: 191.1674

IR (Golden Gate ATR): ν : 3325 w, 3074 w, 2923 m, 2860 m, 1637 m, 1455 m, 1342 w, 1281 w, 1092 m, 1041 w, 990 m, 907 s, 754 w.

2-Methyl-2-(6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]non-2-yl)-propionic acid methyl ester **239**



$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_2$; $M = 251.36$ g/mol

Hetero-QCIMethylether **200** (77 mg, 0.43 mmol) wurde in 2.5 ml abs. DCM gelöst und mit TTMP (45.5 mg, 20 mol%) versetzt. Bei -40 °C wurde $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (66 μl , 0.51 mmol, 1.2 eq) und TMS-Silylketenacetal (0.22ml, 1.06 mmol, 2.5 eq) hinzugegeben. Nach 30 min wurde die Lösung auf RT erwärmt und für weitere 3 h gerührt. Es wurde mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gequench, mit DCM extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Durch säulenchromatographische Aufarbeitung (PE:MTB-Ether 1:1) er hielt man Ester **239** (65.5 %, 70 mg)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5.97 (ddd, $J = 17.19, 9.53, 7.64$ Hz, 1H, H-10); 5.05-4.96 (m, 2H, H-11); 3.64 (bs, 3H, OCH_3 -); 3.08 (dd, $J = 14.43, 9.79$ Hz, 1H, H-7_{exo}); 3.04-2.95 (m, 1H, H-8); 2.92 (dd, $J = 11.55, 4.49$ Hz, 1H, H-2); 2.76-2.69 (m, 1H, H-7_{endo}); 2.69-2.60 (m,

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 1.67-1.58 (m, 3H, H-9, H-4, H-3); 1.55-1.44 (m, 1H, H-4); 1.13 (bs, 3H, CH_3); 1.05 (bs, 3H, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): δ 179.94 (C, C-13); 144.49 (CH, C-10); 114.35 (CH_2 , C-11); 72.62 (CH, C-2); 58.26 (CH_2 , C-7); 52.01 (CH_3 , OCH_3); 45.53 (CH, C-6); 40.55 (CH_2 , C-8); 34.83 (CH, C-5); 27.95 (CH_2 , C-9); 27.82 (CH_2 , C-4); 24.58 (CH_2 , C-3); 24.13 (CH_3 , C-15); 20.94 (CH_3 , C-16)

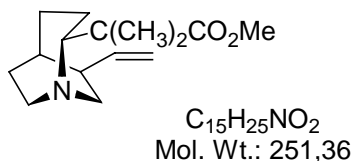
HMQC, H,H-COSY angefertigt

MS-MAT (25°C): m/z 252 (M^++1 , 1.16); 251 (M^+ , 6.79); 236 (1.05); 220 (1.86); 192(10.84); 172 (2.27); 151 (100); 122 (1.76); 108 (1.12); 96 (1.88); 81 (2.35); 79 (3.10)

HRMS: ber.:251.1885; gef.:251.1884

IR (Golden Gate ATR): ν 2973 (m), 2915 (m), 2867 (m), 1726 (s), 1635 (m), 1452 (w), 1278 (m), 1259 (m), 1134 (s), 1076 (m), 993(m), 908 (m).

2-Methyl-2-(6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]non-2-yl)-propionic acid methyl ester **240**



Hetero-QCDMethylether **202** (96 mg, 0.53 mmol) wurde in 3 ml abs. DCM/MTB 20:1 gelöst und mit TTMP (56.5 mg, 20 mol%) versetzt. Bei -40 °C wurde $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (83 μl , 0.64 mmol, 1.2 eq) und TMS-Silylketenacetal (0.27ml, 1.32 mmol, 2.5 eq) hinzugegeben. Nach 30 min wurde die Lösung auf RT erwärmt und für weitere 3 h gerührt. Es wurde mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gequench, mit DCM extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Durch säulenchromatographische Aufarbeitung (PE:MTB-Ether 1:1) erhielt man Ester **240** mit einer Ausbeute von 69.50%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5.88 (ddd, $J = 7.78, 10.29, 16.92$ Hz, 1H, H-10); 5.02-4.94 (m, 2H, H-11); 3.63 (s, 3H, OMe); 3.04 (dd, $J = 4.89, 11.17$ Hz, 1H, H-2); 2.90 (dd, $J = 9.91, 14.43$ Hz, 1H, H-7_{exo}); 2.86-2.78 (m, 1H, H-8_{endo}); 2.77-2.63 (m, 2H, H-8, H-7); 2.36-2.27 (m, 1H, H-6); 2.17-2.08 (m, 1H, H-5); 1.92-1.85 (m, 1H, H-3); 1.84-1.72 (m, 2H, H-9, H-9); 1.64-1.56 (m, 2H, H-4, H-4); 1.48-1.39 (m, 1H, H-3); 1.12 (bs, 3H, CH_3); 1.04 (bs, 3H, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): δ 179.90 (C, C-13); 141.98 (CH, C-10); 114.51 (CH_2 , C-11); 68.61 (CH, C-2); 52.00 (CH_3 , OMe); 51.16 (CH_2 , C-7); 50.38 (CH_2 , C-8); 50.00 (C, C-12); 42.40 (CH, C-6); 34.81 (CH, C-5); 32.56 (CH_2 , C-9); 31.93 (CH_2 , C-4); 23.98 (CH_2 , C-3); 23.33 (CH_3 , C-15), 20.69 (CH_3 , C-16)

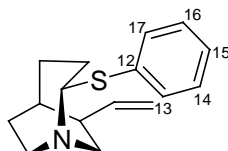
NOE: H2 eingestrahlt: H8_{endo} (4.45 %), H9 (1.82 %), H4 (2.22 %), H3 (1.45 %); H7_{exo} eingestrahlt: H8_{endo} (7.30 %), H6 (8.55 %), H8_{exo}, H7 (19.7 %); H8_{endo} eingestrahlt: H2 (7.41 %), H8 (24.85 %), H7_{exo} (7.79 %); H7_{endo} eingestrahlt: H7_{exo} (19.81 %), H10 (3.65)

MS-MAT (25°C): m/z 252 ($M^+ + 1$, 1.97); 251 (M^+ , 11.45); 236 (1.71); 220 (1.90); 192 (9.88); 164 (2.60); 151 (12.59); 150 (100); 122 (1.82); 108 (1.54); 96 (2.51); 70 (3.48)

HRMS ($C_{15}H_{25}NO_2$); ber.: 251.1885; gef.: 251.1879

IR (Golden Gate ATR): ν 3075 w, 2927 m, 2871 m, 1725 s, 1635 w, 1461 m, 1434 m, 1271 m, 1256 m, 1192 m, 1129 s, 1111 s, 1092 s, 1054 m, 992 m, 908 m.

2-Phenylsulfanyl-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonane **243**



$C_{16}H_{21}NS$
Mol. Wt.: 259,41

202 (84 mg, 0.36 mmol) wurde in 3 ml abs. DCM gelöst und bei $-40^\circ C$ mit BF_3OEt_2 (72 μ l, 0.55 mmol, 1.2 eq) und Trimethylsilylthiophenolat (0.44 ml, 2.32 mmol, 5 eq) versetzt und 30 min. bei dieser Temperatur gerührt. Nach 1 d bei RT wurde die Reaktion mit ges. $NaHCO_3$ -Lsg. gequench und mit DCM ausgeschüttelt. Die org. Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (PE:MTB 10:1) gereinigt und das Produkt **243** isoliert (55.09 mg, 59%).

1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.40-7.36 (m, 2H, H-17, H-13); 7.28-7.22 (m, 2H, H-16, H-14); 7.20-7.14 (m, 1H, H-15), 5.92 (ddd, $J = 7.28, 10.29, 17.32$ Hz, 1H, H-10); 5.09-4.99 (m, 2H, H-11, H-11); 4.58 (dd, $J = 4.02, 12.29$ Hz, 1H, H-2); 3.08-3.01 (m, 1H, H-8); 2.93-2.82 (m, 3H, H-8, H-7, H-7); 2.45-2.35 (m, 1H, H-6); 2.11-2.02 (m, 1H, H-3); 1.97-1.89 (m, 2H, H-4, H-5); 1.87-1.68 (m, 3H, H-9, H-9, H-4); 1.54-1.44 (m, 1H, H-3).

NOE (400 MHz, CD_3OD): H-2 eingestr. (4.53): H₈ (5.60%), H-3 (1.52%), H-13/17 (5.0%), H-4 (3.2%); H-6 eingestr.: H-7_{exo} (8.39%); H-8 eingestr.: H-8 (16.17%), H-9 (5.32%).

^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 141.72 (CH, C-10); 1137.35 (C, C-12); 132.51 (CH, C-17, C-13); 129.62 (CH, C-16, C-14); 127.47 (CH, C-15); 114.87 (CH_2 , C-10); 75.53 (CH, C-2); 49.12 (CH_2 , C-7); 46.91 (CH_2 , C-8); 42.25 (CH, C-6); 34.28 (CH, C-5); 32.65 (CH_2 , C-4); 31.94 (CH_2 , C-9); 31.63 (CH_2 , C-3).

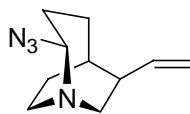
HMQC angefertigt

MS-MAT (25°C): m/z 259 (M^+ , 0.66); 221 (1.09); 220 (11.08); 219 (17.10); 218 (100); 185 (10.89); 155 (12.74); 150 (20.52); 112 (3.15); 109 (58.59); 96 (1.18); 77 (4.77); 69 (5.83); 65 (15.26).

HRMS ($C_{16}H_{21}NS$); ber.: 259.1394; gef.: 259.1392

IR (Golden Gate ATR): ν 3057 w, 2926 w, 2860 w, 1797 w, 1637 w, 1574 m, 1473 m, 1437 m, 1298 w, 1154 w, 1072 m, 1022 m, 996 m, 734 s, 686 s.

2-Azido-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonan 242



$C_{10}H_{16}N_4$
Mol. Wt.: 192,26

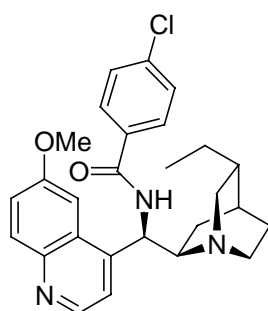
200 (59 mg, 0.33 mmol) und $TMSN_3$ (0.22 ml, 1.63 mmol) wurden in abs. DCM gelöst und bei $-40^\circ C$ mit BF_3OEt_2 (48 μ l, 0.36 ml) versetzt. Die Reaktion rührte 8 h bei RT. Die Reaktion wurde mit ges. $NaHCO_3$ -Lsg. gequenchet, die wäßrige Phase mit DCM extrahiert und die gesammelten organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung wurde das Azid mit 50.77 mg (81%) isoliert.

1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 5.89 (ddd, $J = 7.15, 11.04, 16.71$ Hz, 1H, H-10); 5.16-5.09 (m, 2H, H-11); 4.37-4.33 (m, 1H, H-2); 3.47 (dd, $J = 9.79, 14.30$, 1H, H-7); 3.35-3.26 (m, 1H, H-8); 3.01 (ddd, $J = 2.26, 8.53, 14.18$ Hz, 1H, H-7); 2.97-2.87 (m, 1H, H-8); 2.64-2.55 (m, 1H, H-6); 2.10-2.05 (m, 1H, H-5); 2.02-1.94 (m, 1H, H-9); 1.92-1.85 (m, 1H, H-3); 1.84-1.88 (m, 1H, H-9); 1.77-1.68 (m, 2H, H-4, H-4); 1.65-1.56 (m, 1H, H-3).

^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 140.59 (CH, C-10); 116.31 (CH_2 , C-11); 100.24 (CH, C-2); 51.62 (CH_2 , C-7); 41.98 (CH, C-6); 39.76 (CH_2 , C-8); 33.05 (CH, C-5); 29.51 (CH_2 , C-4); 26.40 (CH_2 , C-9); 22.30 (CH_2 , C-3).

IR (Golden Gate ATR): ν 3076 w, 2928 s, 2865 s, 2104 m, 2059 w, 1726 m, 1636 m, 1452 m, 1364 m, 1114 m, 1092 s, 1075 s, 989 m, 909 m 896 m.

13.9 Versuche zu Abschnitt 11

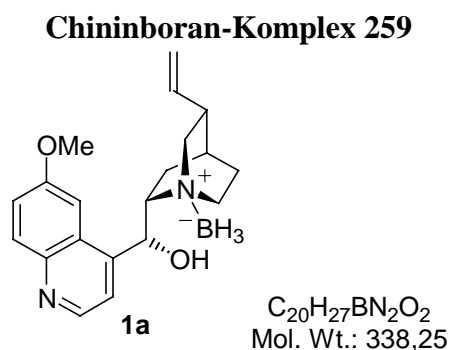
(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*R*, 9*R*)-10,11-Dihydro-9-amino-(4-benzoylchlorid)-cinchonan 252

$C_{27}H_{30}ClN_3O_2$
Mol. Wt.: 464,00

Epi-Dihydrocinidinamin **38** (104mg, 0.32 mmol) wurde in 3 ml Pyridin gelöst. Bei $0^\circ C$ wurde das 4-Chlorbenzoylchlorid dazugegeben, die Lösung auf RT erwärmt und für 16h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit ges. $NaHCO_3$ -Lsg. gequenchet und die wäßrige Phase mit DCM extrahiert. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung wurde **252** mit 89% (0.39 mg) isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.75 (d, $J = 4.40$ Hz, 1H, H-2'); 8.69-8.55 (bs, 1H, H-5'); 8.05 (d, $J = 9.28$ Hz, 1H, H-8'); 7.81-7.65 (m, 2H, H-Ar); 7.50 (d, $J = 4.65$ Hz, 1H, H-3'); 7.42-7.37 (m, 2H, H-Ar); 7.32-7.26 (m, 1H, H-7'); 5.40 (bs, 1H, H-9); 4.0 (s, 3H, H-11'); 3.24-3.11 (m, 1H, H-8); 3.08-2.90 (m, 3H, H-6, H-2, H-2); 2.65-2.55 (m, 1H, H-6); 1.65-1.59 (m, 1H, H-3); 1.58-1.34 (m, 5H, H-10, H-10, H-7, H-5, H-4); 1.10-1.02 (m, 1H, H-5); 0.90 (t, $J = 7.15$ Hz, 3H, H-11).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 166.18 (C, C-12); 157.71 (C, C6'); 149.01 (C, C-10'); 147.48 (CH, C-2'); 144.72 (C, C-4'); 137.76 (C, C-16); 136.09/135.80 (CH, C-Ar); 132.21 (C, C-13); 131.80 (CH, C-8'); 128.61/128.59 (CH, C-Ar); 128.52 (C, C-9'); 121.73 (CH, C-3'); 102.21 (CH, C-5'); 55.34 (CH_3 , C-11'); 49.27 (CH_2 , C-2); 48.96 (CH_2 , C-6); 37.08 (CH, C-3); 27.12 (CH_2 , C-7); 26.01 (CH_2 , C-10); 25.38 (CH, C-4); 25.14 (CH_2 , C-5); 11.85 (CH_3 , C-11).



Chinin **1** (2.24 g, 6.89 mmol) wurde in abs. THF gelöst und bei 0°C mit einer 1molaren BH_3THF -Lösung (6.9 ml) versetzt. Die Lösung rührte bei RT für 12h. Die Reaktionslösung wurde einrotiert und der Rückstand säulenchromatographisch mit MTBE-Ether gereinigt. Das Produkt **259**, ein weißer feiner Feststoff, wurde mit einer Ausbeute von 2.186 g (93.8%) isoliert.

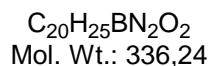
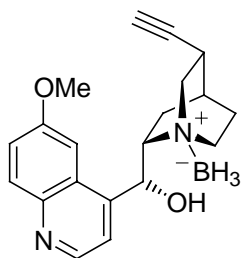
$^1\text{H-NMR}$ konnte nicht gemessen werden. Die Probe löste sich in diversen Lösungsmitteln nicht; eine Röntgenstruktur ist in Arbeit.

MS-MAT (130°C): m/z 338 (M^+ , 8.03); 336 (14.53); 334 (28.17); 324 (4.59); 309 (10.40); 293 (5.81); 280 (3.63); 264 (3.60); 228 (3.55); 214 (5.48); 199 (14.53); 186 (14.92); 173 (19.82); 167 (6.86); 150 (4.16); 136 (100); 122 (5.30); 108 (10.24); 96 (4.35); 81 (13.45); 67 (5.73).

HRMS ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{BN}_2\text{O}_2$): ber.: 338.2165; gef.: 338.2146

IR (Golden Gate ATR): ν 3136 w, 2916 w, 2367 m, 2343 m, 2323 m, 1739 m, 1621 m, 1590 w, 1510 m, 1468 m, 1431 m, 1364 m, 1242 s, 1167 m, 1101 m, 1026 s, 938 m, 857 s, 829 m, 639 m, 1433 w, 1343 w, 1241 s, 1227 m, 1167 m, 1028 m, 862 m.

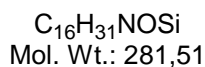
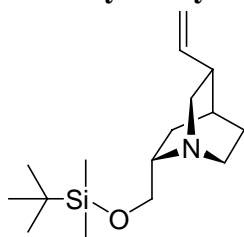
Didehydrochininboran-Komplex 260



Der Komplex **260** wurde analog **259** aus Didehydrochinin (611 mg, 1.89 mmol) und BH_3THF (2.09 ml, 2.09 mmol) mit einer Ausbeute von 85% dargestellt.

MS-MAT (170°C): m/z 336 (M^+ , 7.03); 333 (39.69); 321 (5.90); 317 (11.63); 307 (16.14); 305 (15.96); 287 (5.31); 273 (4.41); 248 (6.25); 225 (10.21); 200 (10.93); 199 (32.10); 189 (25.80); 173 (30.62); 160 (61.75); 148 (4.96); 134 (100); 117 (13.56); 106 (18.15); 94 (10.31); 91 (14.56); 81 (26.06); 77 (25.62); 69 (31.23).

(1S, 2S, 4S, 5R)-2-^tButyldimethylsilanyloxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **262**



Quincorin **34** (2.75 mg, 1.646 mmol) wurde in abs. CH_2Cl_2 gelöst und mit abs. Triethylamin (0.42 ml, 2.96 mmol) versetzt. Nach 15 min. wurden TBSCl (1M-Lsg., 1.1 eq, 1.81 ml) und DMAP (0.1 eq, 19.33 mg, 0.165 mmol) hinzugegeben und 16 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit ges. NaHCO_3 gequench, mit DCM extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde einrotiert und das Produkt säulenchromatographisch (EtOAc: MeOH 10:1) gereinigt; ein gelbes Öl (338 mg, 73.08%) wurde isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.83 (ddd, $J = 17.96, 10.41, 7.78$ Hz, 1H, H-10); 4.94 (m, 2H, H-11); 3.61 (dd, $J = 10.16, 5.90$ Hz, 1H, H-9); 3.53 (dd, $J = 9.74, 6.65$ Hz, 1H, H-9); 3.06 (dd, $J = 13.55, 10.04$ Hz, 1H, H-6); 3.00-2.90 (m, 1H, H-2); 2.81-2.72 (m, 1H, H-7); 2.64-2.52 (m, 2H, H-6, H-7); 2.25-2.16 (m, 1H, H-5); 1.79-1.70 (m, 1H, H-3); 1.69-1.65 (m, 1H, H-4); 1.51-1.35 (m, 2H, H-8, H-8); 1.16-1.09 (m, 1H, H-3).

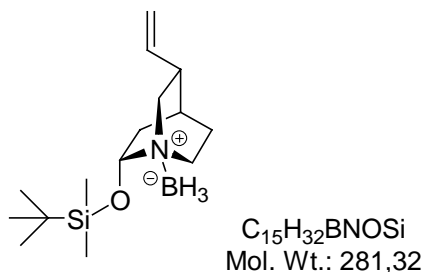
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 141.99 (CH, C-10); 114.14 (CH_2 , C-11); 66.01 (CH_2 , C-9); 57.49 (CH, C-2); 56.21 (CH_2 , C-6); 42.10 (CH_2 , C-7); 39.90 (CH, C-5); 27.72 (CH_2 , C-3); 27.68 (CH, C-4); 25.94 ($\text{CH}_3(\text{SiC}(\text{CH}_3)_2)$); 24.93 (CH_2 , C-8); 18.35 (C, SiC); -5.36 ($\text{CH}_3, \text{SiCH}_3$); -5.38 ($\text{CH}_3, \text{SiCH}_3$).

MS-MAT (25°C): m/z 281 (M^+ , 14.01); 267 (9.05); 225 (10.51); 224 (47.10); 170 (3.98); 150 (227); 137 (10.93); 136 (100); 122 (1.36); 108 (2.66); 91 (3.41); 75 (5.03); 73 (8.05)

HRMS ($\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{NOSi}$): ber.: 281.2174; gef.: 281.2175

IR (Golden Gate ATR): ν 3076 w, 2928 m, 2857 m, 1471 m, 1462 m, 1251 m, 1113 m, 1079 m, 908 m, 834 s, 811 m, 773 s.

Borankomplex 263



TBS geschütztes Quincorin **262** (214 mg, 0.762 mmol) wurde in 2 ml abs. THf gelöst. Bei -40°C wurde $BH_3 \cdot THF$ (0.84 ml, 1M) langsam zur Lösung gespritzt. Die Lösung wurde innerhalb einer von 60 min. auf RT erwärmt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer verdampft.

Die Ausbeute an weißem Feststoff betrug 225.68 mg (100%).

1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 5.92 (ddd, $J = 7.28, 10.42, 17.44$ Hz, 1H, H-10); 5.16-5.06 (m, 2H, H-11); 3.44-3.33 (m, 1H, H-7); 3.21 (dd, $J = 10.54, 13.68$ Hz, 1H, H-6); 2.88-2.71 (m, 3H, H-7, H-2, H-6); 2.63-2.52 (m, 1H, H-5); 2.04-1.88 (m, 2H, H-3, H-4); 1.85-1.68 (m, 4H, H-3, H-, 8, H-8, BH); 0.92 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$); 0.10 (m, 6H, $(CH_3)_2$).

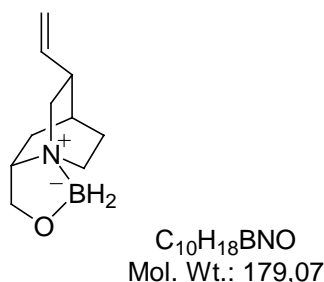
^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 141.29 (CH, C-10); 115.92 (CH_2 , C-11); 64.01 (CH_2 , C-9); 63.99 (CH_2 , C-6); 63.77 (CH, C-2); 51.03 (CH_2 , C-7); 40.36 (CH, C-5); 28.61 (CH, C-4); 27.31 (CH_2 , C-8); 26.35 (CH_3 , $Si(CH_3)_2$); 24.69 (CH_2 , C-3), -5.33/5.40 (CH_3 , $Si(CH_3)_2$).

MS-MAT (50°C): m/z 295 (M^+ , 17.76); 294 (75.90); 293 (21.60); 292 (11.02); 281 (4.47); 266 (1.20); 238 (60.49); 236 (13.50); 224 (10.99); 208 (4.50); 179 (12.51); 178 (100); 177 (25.86); 150 (3.60); 136 (26.88); 121 (1.12); 101 (3.85); 81 (3.05); 73 (13.22).

HRMS ($C_{15}H_{32}BNOSi$): ber.: 295.245; gef.: 295.250

IR (Golden Gate ATR): ν 2954 m, 2929 m, 2856 m, 2363 m, 2318 m, 2266 m, 1458 m, 1388 w, 1255 m, 1166 m, 1125 m, 1104 m, 1032 m, 918 m, 835 s, 775 s.

QCI-BORAN-KOMPLEX 261



QCI **34** (474 mg, 2.84 mmol) wurde in abs. THF gelöst und bei 0°C mit einer 1-molaren BH₃THF-Lösung (3.1 ml, 3.12 mmol) versetzt. Die Reaktion wurde 8h bei RT gerührt. Die Lösung wurde unter verminderten Druck eingeeengt. Die Reinigung des Rückstandes erfolgte mittels Säulenchromatographie (MTBE-Ether). Das Produkt wurde quantitativ als weiße Kristalle erhalten

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 5.93 (ddd, *J* = 7.28, 10.42, 17.44 Hz, 1H, H-10); 5.17-5.05 (m, 2H, H-11); 4.05 (dd, *J* = 4.75, 11.42 Hz, 1H, H-9); 3.75 (dd, *J* = 6.65, 11.42 Hz, 1H, H-9); 3.32-3.17 (m, 2H, H-7, H-6); 2.92-2.74 (m, 3H, H-2, H-6, H-7); 2.63-2.53 (m, 1H, H-5); 2.08-1.98 (m, 1H, H-3); 1.94-1.87 (m, 1H, H-4); 1.84-1.69 (m, 2H, H-8, H-8); 1.60-1.54 (m, 1H, H-3); 1.42-1.0 (bs, 1H, BH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 141.17 (CH, C-10); 116.01 (CH₂, C-11); 64.09 (CH, C-2); 63.63 (CH₂, C-9); 63.05 (CH₂, C-6); 50.15 (CH₂, C-7); 40.21 (CH, C-5); 28.41 (CH, C-4); 27.19 (CH₂, C-8); 25.60 (CH₂, C-3).

MS-MAT (60°C): *m/z* 180(M⁺+1, 84.54); 179 (M⁺, 32.69); 178 (100); 177 (24.47); 150 (2.66); 137 (4.15); 136 (36.18); 122 (3.61); 108 (1.96); 96 (5.20); 79 (4.16); 67 (3.94).

IR (Golden Gate ATR): ν 3136 w, 2916 w, 2367 m, 2323 m, 1739 m, 1621 m, 1510 m, 1456 m, 1364 m, 1242 s, 1167 m, 1101 m, 1026 m 938 m, 857 m 829 m.

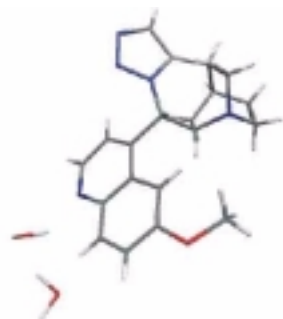
14 Anhang

14.1 Röntgenstrukturanalysen

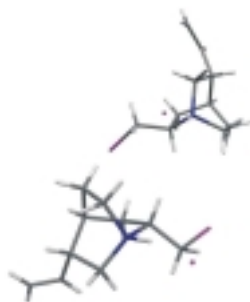
Neben den im Rahmen dieser Arbeit angegebenen Kristalldaten sind zusätzliche Informationen zu den Röntgenstrukturen verfügbar:

- Details der Strukturbestimmung
- Koordinaten und äquivalente isotrope thermische Parameter der Atome (C, N, O, I)
- Atomposition und isotrope Parameter der Wasserstoffatome
- Bindungslängen, Bindungswinkel und Torsionswinkel

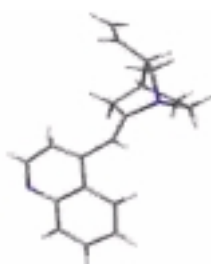
Triazol 65



Summenformel:	$C_{20}H_{21}N_5O \times 2H_2O$		
Molekulargewicht	383.45		
Temperatur (K)	300(2) K		
Einkristallmaße (mm)	0.74 x 0.07 x 0.18 mm		
Kristallsystem	Orthorhombisch		
Raumgruppe	P 21 21 21		
a, b, c (Å)	7.384(2)	10.575(4)	23.645(6)
α, β, γ [deg]	90	90	90
V (Å ³)	1846.3(10)		
Formeleinheiten Z	4		
Berechnete Dichte D (g/cm ³)	1.3.79		
F (000) (Elektronen)	816		
Bestrahlung [Å]	MoKa	0.71073	

Quincoriniodid 77

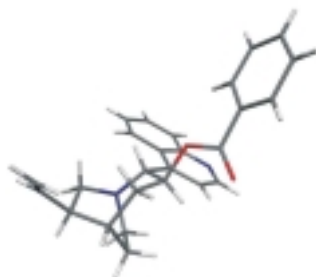
Summenformel	$C_{10} H_{16} I N \times H I$
Molekulargewicht	405.05
Temperatur (K)	300(2)
Kristallsystem.	Orthorhombisch
Raumgruppe	P21
Gitterparameter a, b, c (Å)	8.586(2) x 9.845(2) x 31.604(7)
α, β, γ [deg]	90 90 90
Zellvolumen V (Å ³)	2671.5(10)
Formeleinheiten Z	8
D (Calc) [g/cm ³]	2.014
F (000) (Elektronen)	1520
Kristallgröße	0.17 x 0.16 x 0.14
Bestrahlung [Å]	MoKa 071073

(1S, 3R, 4S)-9-Deoxy-8,9-dehydro-cinchonan 145 a

Summenformel:	$C_{19}H_{20}N_2$
Molekulargewicht	276.37
Temperatur (K)	300(2) K
Einkristallmaße (mm)	0.52 x 0.26 x 0.17 mm
Kriastallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe	P 21 21 21
a, b, c (Å)	8.641(2) 10.306(2) 17.176(2)
α, β, γ [deg]	90 90 90

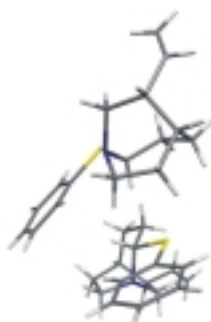
V (Å)		1529.6(9)
Formeleinheiten Z		4
Berechnete Dichte D (g/cm ³)		1.200
F (000) (Elektronen)		592
Bestrahlung [Å]	MoKa	0.71073

Benzoic acid 2-quinolin-4-yl-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]non-3-yl ester 183



Summenformel:	C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₂
Molekulargewicht	398.49
Temperatur (K):	300(2)K
Kristallsystem	orthorombisch
Raumgruppe	P21
Kristallgröße (mm):	1.55 x 0.61 x 0.56
Gitterparameter a, b, c (Å)	8.2408(14) 13.333(3) 19.522(4)
α, β γ [deg]	90 90 90
Zellvolumen V (Å ³)	2144.9(7)
Formeleinheiten Z	4
D (Calc) [g/cm ³]	1.234
F (000) (Elektronen)	848
Bestrahlung [Å]	MoKa 071073

2-Phenylsulfanyl-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonane 243



Summenformel	C ₁₆ H ₂₁ NS
--------------	------------------------------------

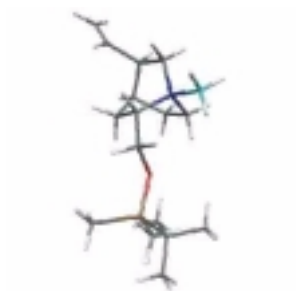
Molekulargewicht	259.40
Temperatur (K)	300(2)K
Einkristallmaße (mm)	2.8 x 0.30 x 0.18
Raumgruppe.	Orthorhombisch
Raumgruppe	P21
Gitterparameter a, b, c (Å)	11.603(3) 14.556(3) 17.124(4)
α, β, γ [deg]	90 90 90
Zellvolumen V (Å ³)	2892.1(12)
Formeleinheiten Z	8
D (Calc) [g/cm ³]	1.191
F (000) (Elektronen)	1120
Bestrahlung [Å]	MoKa 071073

Didehydrochininborans 260



Summenformel:	C ₂₀ H ₂₅ BN ₂ O ₂ · 0.5(C ₂ H ₅ OH)		
Molekulargewicht	359.26		
Temperatur (K)	300(2) K		
Einkristallmaße (mm)	0.41 x 0.31 x 0.30 mm		
Kristallsystem	Trigonal		
Raumgruppe	R 3		
a, b, c (Å)	26.465(6)	26.465(6)	7.375(2)
α, β, γ [deg]	90	90	120
V (Å ³)	4473(2) Å ³		
Formeleinheiten Z	9		
Berechnete Dichte D (g/cm ³)	1.200		
F (000) (Elektronen)	1737		
Bestrahlung [Å]	MoKa	0.71073	

QCI-TBS-Boran 263



Summenformel:	C ₁₆ H ₃₄ BN OSi		
Molekulargewicht	295.34		
Temperatur (K)	300(2) K		
Einkristallmaße (mm)	3.9 x 0.31 x 0.20 mm		
Kristallsystem	Orthorhombisch		
Raumgruppe	P 21 21 21		
a, b, c (Å)	7.576(2)	9.728(2)	26.572(2)
α, β, γ [deg]	90	90	90
V (Å ³)	1956.0(8)		
Formeleinheiten Z	4		
Berechnete Dichte D (g/cm ³)	1.003		
F (000) (Elektronen)	656		
Bestrahlung [Å]	MoKa	0.71073	

Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name Stefanie Röper
Geburtsdatum 23.07.1973
Geburtsort Neustadt/i.H.
Familienstand ledig

Schulbildung

1979 -1983 Grundschule Oldenburg/i.H.
1983-1992 Freiherr-vom-Stein-Gymnasium

Studium

Okt.1992 Immatrikulation an der Universität Hannover, für das Studienfach Chemie (Diplom)
Okt. 1994 Erwerb des Vordiploms
Juni 1997 Hauptdiplomprüfung
Juli 1997 - Dez. 1997 Diplomarbeit unter Leitung von H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover, Thema: Synthese von *cis*-Platinkomplexen mit Chinaalkaloidderivaten

Promotion

April 1998-Dez.2001 Anfertigung der vorliegenden Arbeit unter Leitung von H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover: „Studien zur diastereoselektiven Funktionalisierung der *Cinchona* Alkaloide und Synthese enantiomerenreiner, funktionalisierter 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane“
Aug. 1998-1999 Graduiertenstipendium des Landes Niedersachsen nach dem „Gesetz zur Förderung des wissenschaftlichen und künstlerischen Nachwuchses“
Aug. 1999-Apr. 2001 Stipendium im Rahmen des Graduiertenkollegs „Chemische und technische Grundlagen der Naturstofftransformation“

Auszeichnungen

Mai 1998 Buchpreis für hervorragende Leistungen im Praktikum gestiftet von Riedel-de-Haen
Dez. 1998 Diplom mit Auszeichnung

Poster/Veröffentlichungen

- S. Röper, J. Frackenpohl, O. Schrake, R. Wartchow, H. Martin R. Hoffmann "Short and Efficient Synthesis of Functionalized 1Aza-bicyclo[3.2.2]nonanes: A New Class of Enantiopure Amines with Four Stereogenic Centres", *Org. Lett.* **2000**, 2, 1661.
- R. Wartchow, J. Frackenpohl, S. Röper, H. M. R. Hoffmann, *Z. Kristallogr. New Cryst. Struct.* **1999**, **214**, 285.
- Poster:"Recent Advances in *Cinchona* Alkaloids in Chemistry", H. M. R. Hoffmann, W. M. Braje, J. Frackenpohl, M. H. Franz, J. Holzgreffe, V. Rahn, S. Röper, O. Schrake (37th IUPAC-Congress 1999)