

**Synthetische Studien zu polycyclischen Verbindungen ausgehend
von *Cinchona*-Alkaloiden**

**Vom Fachbereich Chemie der Universität Hannover
zur Erlangung des Grades**

Doktor der Naturwissenschaften

-Dr. rer. nat.-

genehmigte Dissertation

Von

Dipl.-Chem.

Wilhelm Martin Adam

Geboren am 27. Mai 1971

in Frankfurt am Main

2003

„Nur auf Umwegen erkennt man das Leben.“

Martin Walser

Meinem verstorbenen musikalischen Ziehvater,

Herrn Prof. Dr. Ernst Huber-Contwig

in dankbarer Erinnerung gewidmet.

Meinem verstorbenen ehemaligen Lehrer,

Herrn Dipl.-Chem. Eberhard Busse gewidmet, der

mich durch seinen Unterricht zum Chemiestudium antrieb.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig nur unter Zuhilfenahme der zitierten Literatur verfasst und keine unerlaubte Hilfe in Anspruch genommen habe. Die aus fremden Quellen übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Hannover, den 4. Juni 2003

Referent: Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc

Koreferent: Prof. Dr. H. H. Meyer

Tag der Prüfung: 1. 08. 2003

Kurzfassung

Adam, Wilhelm

Synthetische Studien zu polycyclischen Verbindungen ausgehend von *Cinchona*-Alkaloiden

Schlagworte: *Cinchona*-Alkaloide, Aza[2.2.2]bicyclus, Sonogashira-Reaktion, Palladium-katalysierte intramolekulare Ringschlussreaktion, Tandem-Prozess

Die *Cinchona*-Alkaloide zählen zu den wirtschaftlich bedeutendsten Alkaloiden der heutigen Zeit und finden in der modernen organischen Synthese vielfältige Anwendungsmöglichkeiten vor allem in katalytischen Prozessen. Die Hauptvertreter der Chinarinde Chinin, Chinidin, Cinchonidin und Cinchonin bestehen aus einem 2,5-substituierten Azabicyclo[2.2.2]oktan und weisen 5 Stereozentren auf. Die pharmakologische Anwendungsbreite dieser Alkaloidklasse ist groß. Neben der Wirksamkeit vieler Chinuclidine als nichtpeptidische Neurotransmitter-Agonisten und -Antagonisten und der damit verbundenen hohen Wirksamkeit gegen Krankheiten, die auf neuronale Störungen zurückzuführen sind, war Chinin das erste Medikament gegen Malaria überhaupt.

Ziel dieser Dissertation war die Überführung der vinylischen Seitenkette in Heteroaromaten. Vor allem Indole sind als Grundbausteine in zahlreichen wichtigen Naturstoffen vorhanden. Die Untersuchung von synthetischen Zugangsrouten zu diesen Aromaten ausgehend von den bereits erwähnten Naturstoffen und den davon abgeleiteten β -Aminoalkoholen Quincorin[®] und Quincoridin[®] war daher von besonderem Interesse.

Zu Beginn der Dissertation war die metallkatalysierte Sonogashira-Reaktion von terminalen Alkinen der *Cinchona*-Alkaloide mit Arylhalogeniden bereits bekannt.

Darauf aufbauend konnte im Rahmen dieser Arbeit gezeigt werden, dass bei Wahl geeigneter Schutzgruppen nach dem Prinzip einer Tandem-Reaktion intramolekulare Palladium-katalysierte Ringschlussreaktionen unter gleichzeitiger Spaltung der Schutzgruppe in guten Ausbeuten möglich sind. Durch Darstellung des an C9 mesylierten Indols sind eine Vielzahl neuartiger Chinuclidine möglich.

Abstract

Adam, Wilhelm

Synthetic studies towards polycyclic compounds based on *Cinchona* alkaloids

Key words: *Cinchona* alkaloids, 2,5 functionalized aza[2.2.2]bicyclic systems, palladium-catalyzed intramolecular cyclisation, tandem process

The *Cinchona* alkaloids belong to the commercially most important alkaloids and are widely used in modern organic synthesis especially in catalytic processes. The main compounds in the bark of the *Cinchona* tree are the alkaloids Quinine, Quinidine, Cinchonine and Cinchonidine which contain a 2,5-difunctionalized aza[2.2.2]bicycle core with five stereogenic centers each. Besides their high value in therapy of neuronal diseases Quinine is the oldest known drug against malaria.

Target of this PhD thesis was the transformation of the vinylic side chain of the four alkaloids and their derivatives Quincorine[®] and Quincoridine[®] into aromatic systems.

Especially indoles occur in many important natural compounds. So they were of special interest for this work.

At the beginning of this work *Sonogashira* reactions of terminal alkynes based on *Cinchona* alkaloids with aromatic halides had been well known and published.

Based on these results it was possible within this thesis to demonstrate, that in case of optimal choice of protecting groups for the aromatic amine an intramolecular palladium-catalyzed ring-closing, tandem-like reaction is possible in good yield. After mesylation at C9 it was shown, that the transformation of the bicyclic system as a scaffold into new compounds is also possible.

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 1999 bis April 2003 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 Bereitstellung der experimentellen Voraussetzungen und dem während der Dissertation gewährten kreativen Freiraum gilt Herrn Professor H. M. R. Hoffmann mein herzlicher Dank.

Herrn Professor Dr. H. H. Meyer danke ich herzlich für die Übernahme des Korreferates.

Für die sorgfältige Korrektur des Manuskripts gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. Ingo Hartung, Dr. Markus Schwarz und Dipl.-Chem. Holger Siebeneicher.

Für die Kraftfeldrechnungen an den Enaminen **189** und **190** geht mein besonderer Dank an Dipl.-Chem. Benjamin Oelze.

Dagmar Körtje, Monika Rettstadt und Herrn Dr. E. Hofer danke ich sehr herzlich für die schnellstmögliche gewissenhafte Messung unzähliger Spektren. Herrn Dr. Hofer danke ich darüberhinaus für seine stete freundliche Diskussionsbereitschaft bei Klärung spektroskopischer Fragen sowie Anfertigung von Sondermessungen.

Für die Unterstützung bei organisatorischen Fragen möchte ich Frau Haß und Frau Mettig ganz herzlich danken.

An Herrn Prof. Dr. T. Scheper sowie der DFG geht mein besonderer Dank für die Gewährung eines Stipendiums im Rahmen des Graduiertenkollegs der Universität Hannover.

Für die Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen gilt mein besonderer Dank der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. W. Beil an der Medizinischen Hochschule Hannover.

Den Mitgliedern des Arbeitskreises Ingo Hartung, Martin Seidel, Sreleetha Panicker, Rene Smits, Barbara Nieß, Ulrike Eggert, Maria Vidal, Didi Mudjahedin, Jens Holzgreffe, Carol Martinez und Lars Ole Haustedt danke ich für ein angenehmes Arbeitsklima während meiner Zeit am Institut.

Meiner Freundin Katharina Rydel-Könecke danke ich ganz besonders für ihr Verständnis und ihre Geduld mit mir gerade in den letzten Wochen.

Mein Dank geht natürlich auch an jene, die hier ihren Namen vielleicht vermissen; sie sollen nicht vergessen worden sein.

Allgemeiner Teil

1. Allgemeine Bemerkungen.....	9
2. Die Naturstoffklasse der <i>Cinchona</i> -Alkaloide	
2.1 Natürliches Vorkommen.....	10
2.2 Die chemische Bedeutung der <i>Cinchona</i> -Alkaloide.....	17
3. Indolalkaloide auf Chinuclidin-Basis	
3.1 Vorkommen bedeutender Indolalkaloide in der Natur.....	22
3.2 Aufgabenstellung.....	27

Ergebnisse und Diskussion

3.3 Synthese funktionalisierter Benzofurane.....	30
3.4 Literaturbekannte Synthesen.....	31
4. Die Synthese von Indolen	
4.1 Retrosynthetische Betrachtung.....	32
5. Darstellung der terminalen Alkine.....	36
5.1 Schutzgruppen aromatischer Amine.....	39
5.2 Der katalytische Einfluß von Übergangsmetallen.....	43
5.3 Weitere literaturbekannte Übergangsmetalle in der Synthese von Indolen.....	47
5.4 Trifluoracetyl als Schutzgruppe.....	49
5.5 Trifluoracetylschätzung der <i>Cinchona</i> -Alkaloide.....	50
5.6 Die [Pd]-katalysierte Cyclisierung.....	51
5.7 Das Indolenamin 180	54
5.8 Eliminierungsreaktionen des 10,11-Didehydrochinidins 64	59
5.9 NOE-spektroskopische Untersuchung der Enamine 189 und 190	63
6. Indole ausgehend von Cinchonin und Cinchonidin.....	67
7. Optimierung der Ringschlussreaktion zu Indol 168	
7.1 5- <i>exo-trig</i> -Reaktionen der Hydroxygruppe an C9.....	68
7.2 Die TBDMS-Gruppe als Schutzgruppe an C9.....	72
8. Weitere Funktionalisierung des QCI-Indols 168	77

9. Pharmakologische Untersuchung der Indole.....	81
10. Substituierte Indole.....	88
11. Veresterung der <i>Cinchona</i> -Alkaloide.....	94
12. Wirkstoffe auf Chinuclidin-Basis.....	96
13. Radikalreaktionen.....	102
14. Zusammenfassung und Ausblick.....	106

Experimenteller Teil

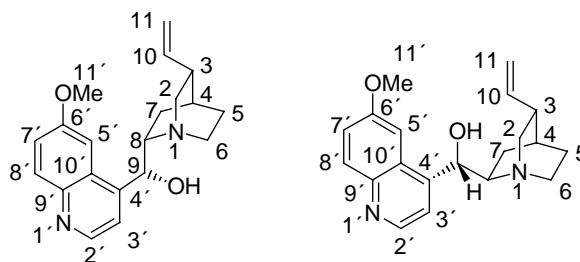
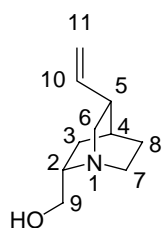
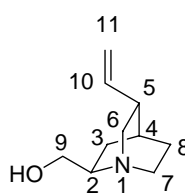
15.1 Abkürzungsverzeichnis.....	113
15.2 Allgemeine Bemerkungen.....	115
15.3 Nomenklatur der <i>Cinchona</i> -Alkaloide.....	117
15.4 Allgemeine Arbeitsvorschriften.....	118
15.5 Versuche zu Kapitel 3.3.....	123
15.6 Versuche zu Kapitel 5.....	129
15.6.1 Versuche zu Kapitel 5.1.....	134
15.6.5 Versuche zu Kapitel 5.5.....	137
15.6.6 Versuche zu Kapitel 5.6.....	144
15.6.7 Versuche zu Kapitel 5.7.....	148
15.6.8 Versuche zu Kapitel 5.8.....	151
15.7 Versuche zu Kapitel 6.....	160
15.8 Versuche zu Kapitel 7.....	164
15.9 Versuche zu Kapitel 8.....	168
15.10 Versuche zu Kapitel 10.....	174
15.11 Versuche zu Kapitel 11.....	178
15.12 Versuche zu Kapitel 12.....	190

Anhang

Lebenslauf.....	200
-----------------	-----

1. Allgemeine Bemerkungen

Die stereochemische Notation in den Abbildungen und Schemata der vorliegenden Arbeit folgt den Konventionen nach *H. Maehr*.¹ Verstärkte oder unterbrochene Linien werden zur Kennzeichnung racemischer Verbindungen verwendet. Enantiomerenreine Verbindungen werden durch entsprechende Keile zur Angabe der absoluten Stereochemie kenntlich gemacht.

Chinin **1**Chinidin **2**Quincorin
(QCI) **56**Quincoridin
(QCD) **57**

Die Nummerierung der Chinuclidin-Derivate, die sich von Quincorin **56** bzw. Quincoridin **57** ableiten, folgt den IUPAC-Regeln. Für die *Cinchona*-Alkaloid Derivate wird dagegen die Nomenklatur nach *P. Rabe* verwendet, die in der obigen Abbildung anhand von Chinin **1** und Chinidin **2** zu entnehmen ist.

¹ Maehr, H., *J. Chem. Ed.* **1985**, 62, 114.

2. Die Naturstoffklasse der *Cinchona*-Alkaloide

2.1 Natürliches Vorkommen



Schon seit dem frühen 17. Jahrhundert sind die Alkaloide des Chinarindenbaumes bezüglich ihrer pharmakologischen Wirkung bekannt. Die erstmalige Verwendung der Chinarinde in Europa lässt sich dabei nicht exakt bis zu seinen Anfängen zurückverfolgen, da man den China-Baum lange Zeit irrtümlich mit dem Perubalsam liefernden Kina-Kina-Baum (*Myroxolon peruiferum*) verwechselte, der ebenfalls in Peru heimisch ist.² Vor allem an den Berghängen der Anden ist der Chinarindenbaum weit verbreitet. Aufgrund der beschränkten Ausfuhr Ende des 19. Jahrhunderts hatte Peru beim Anbau des Chinarindenbaumes eine Monopolstellung, die erst Mitte des 19. Jahrhunderts von

Abb.1: Steckling des Chinabaumes.³ den Niederländern gebrochen werden konnte. In dieser Zeit wurden *Cinchona*-Stecklinge aus Südamerika entwendet und über den Seeweg in die niederländische Kolonie Java (heutiges Indonesien) gebracht und dort angebaut. Neben etwa 50 weiteren Naturstoffen, die sich aus der Chinarinde extrahieren lassen, gehören die Alkaloide Chinin **1** und Chinidin **2** neben Cinchonidin **3** und Cinchonin **4** zu den Hauptvertretern.

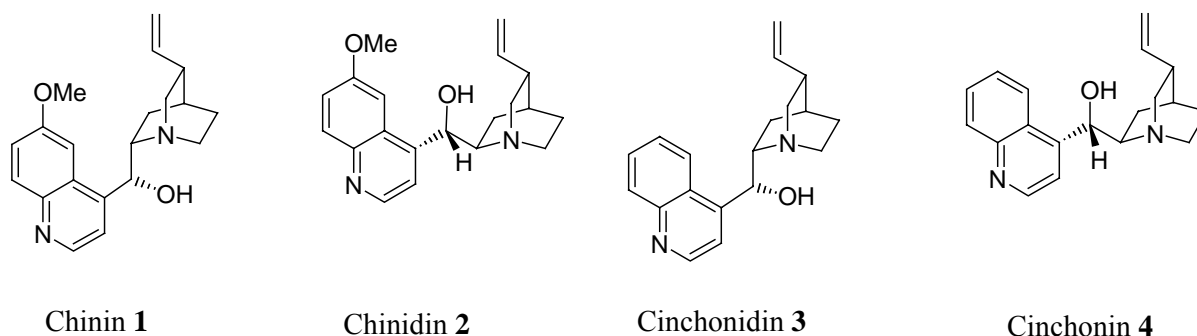


Abb. 2: Die vier wichtigsten Alkaloide der *Cinchona*-Rinde.

² Diepgen, P. *Dtsch. Apoth. Ztg.* **1952**, 92, 740.

³ www.tee.org/BHSD/chinari.html.

Auch die Naturstoffe (+)-Cinchonamin **5** und Quinamin **6** konnten aus dem Chinarindenextrakt isoliert werden.⁴ (Abb. 3).

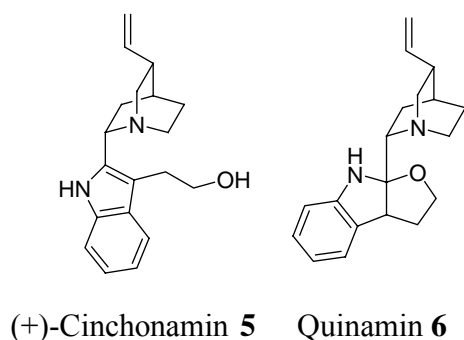
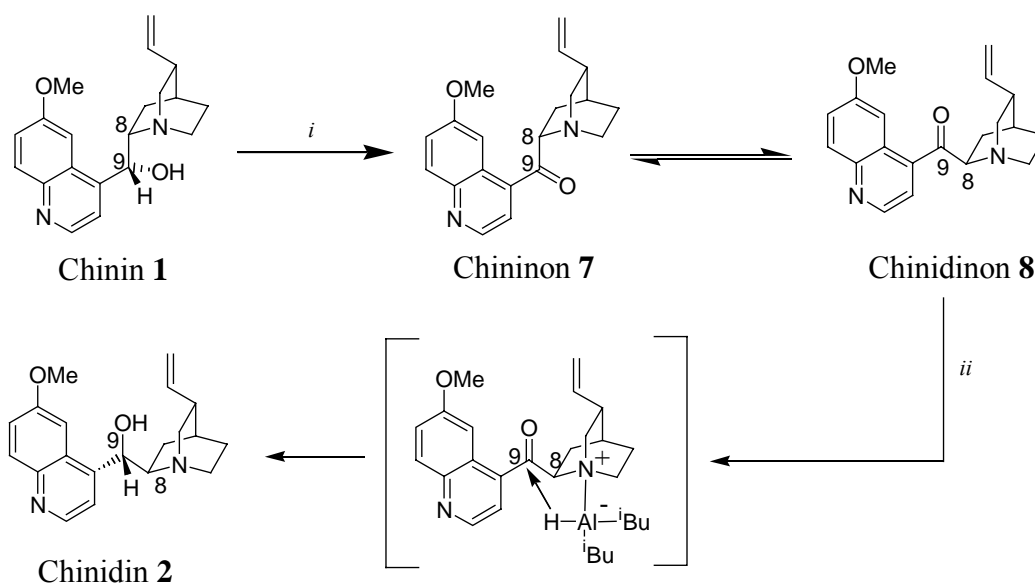


Abb. 3: Die Alkaloide (+)-Cinchonamin **5** und Quinamin **6** als weitere Bestandteile des Chinarindenextraktes.



Schema 1: Reaktionsbedingungen: *i*, Benzophenon, ^tBuOK, Toluol, 110 °C; *ii*, DIBALH, THF, Rt.

Mit einem Anteil von 65-80 % ist Chinin **1** das weitaus am häufigsten vorkommende Alkaloid in der Chinarinde, so dass der weltweite Bedarf allein durch die Kultivierung der Chinarindenbäume gedeckt werden kann. Weitaus geringer hingegen ist der Anteil des Epimers Chinidin **2**, das nur zu etwa 10-15% im Extrakt der Chinarinde vorkommt. Doch bereits vor 30 Jahren konnte ein semi-synthetischer Zugang zu Chinidin **2** aus Chinin **1** entwickelt werden.⁵

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

⁵ Gutzwiller, J.; Uskoković, M. R., *Helv. Chim. Acta* **1973**, 56, 1494.

Hierbei wird wie in Schema 1 gezeigt Chinin **1** zunächst durch Oxidation in das Chininon **7** überführt. Die Oxidation beeinträchtigt erheblich die Stabilität des stereogenen Zentrums an C-8, so dass ein Gleichgewicht zwischen den beiden Epimeren Chininon **7** und Chinidinon **8** beobachtet werden kann. Aufgrund der schlechteren Löslichkeit von **8** in organischen Lösungsmitteln kann dieses Gleichgewicht durch einfache Kristallisation sogar ganz auf die Seite des Chinidinons **8** verschoben werden. Durch substratgesteuerte Reduktion⁶ der Carbonylgruppe mittels DIBALH erfolgt die Überführung des Chinidinons **8** in Chinidin **2**.

Unter den allgemein bekannten Alkaloiden nimmt vor allem das Chinin **1** bis heute eine zentrale Bedeutung in der Medizin ein.⁷ So war es beispielsweise drei Jahrhunderte lang das einzig verfügbare Medikament gegen Malaria.⁸ Nach wie vor gehört diese Krankheit neben AIDS zu den größten infektiösen Bedrohungen der Menschheit,⁹ der allein im Jahre 1999 laut einem Bericht der Weltgesundheitsorganisation WHO weltweit mehr als eine Million Menschen zum Opfer fielen.^{10,11} Vor allem in den tropischen Regionen der Erde ist Malaria weit verbreitet (Abb. 5). Die Entwicklung von Alternativen zu diesem einzigartigen Naturstoff ist überhaupt erst seit dem 20. Jahrhundert und den damit verbundenen Entwicklungen auf dem Gebiet der synthetischen organischen Chemie sowie verbesserter Verfahren zur Isolation und Aufreinigung von Naturstoffen möglich geworden.

Die größer werdende Anzahl unterschiedlicher Erregerstämme und ihre zunehmende Resistenz macht die ständige Weiterentwicklung von Arzneistoffen zwingend erforderlich¹² und hat Chinin in seiner Bedeutung als Wirkstoff gegen Malaria heute längst in den Hintergrund gedrängt. Allerdings beinhalten auch die heutigen Wirkstoffe in ihrer Struktur das Chinolin-Gerüst, welches für die Wirkung des Medikaments entscheidend ist. Um Wasserlöslichkeit zu gewährleisten, die für die gastrointestinale Aufnahme in den menschlichen Körper notwendig ist, verfügen sie meist über leicht protonierbare Seitenketten und kommen daher ohne das Azabicyclo[2.2.2]oktangerüst aus. In Abbildung 4 sind einige der heute angewendeten Wirkstoffe zusammengestellt.

⁶ Grethe, G.; Lee, H. L.; Uskokovic, M. R., *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 2268.

⁷ Turner, R. B.; Woodward, R. B., *The Chemistry of the Cinchona Alkaloids* In: *The Alkaloids*, Academic Press: New York **1953**, *3*, 16.

⁸ McGrew, R. E., *Encyclopedia of Medical History* **1985**, 166.

⁹ Für den gegenwärtigen Status des Malariaproblems siehe auch *Science* **2000**, *290*, 428.

¹⁰ World Health Organization (WHO) Report **2000**, World Health Statistics, Annex Table 3.

¹¹ Weder zum Schutz vor Malaria noch vor AIDS gibt es bislang einen effizienten Impfstoff.

¹² Foley, M.; Tilley, L., *Int. J. Parasitol.* **1997**, *27*, 213.

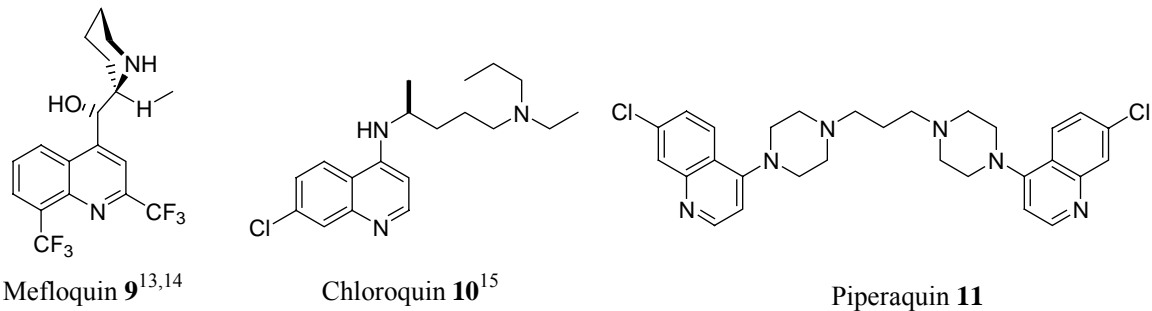
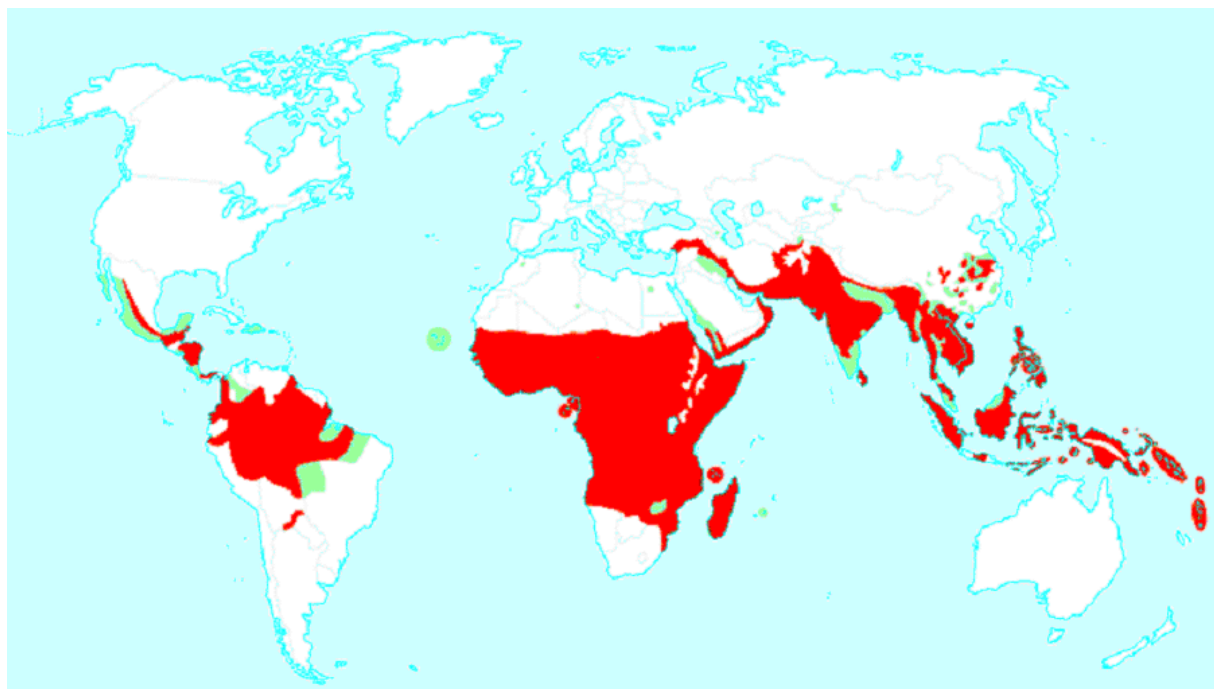


Abb. 4: Heute angewendete Wirkstoffe zur Bekämpfung der Malaria.

Chloroquin **10** wurde in den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts von deutschen und britischen Wissenschaftlern ausgehend von Chinin weiterentwickelt und war bis in die 50er Jahre hinein das beherrschende Malariamittel auf dem Markt.^{15,16} Der Wirkstoff wird als Racemat gegen alle vier Plasmodienarten eingesetzt (*Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* und *Plasmodium malariae*),¹⁷ die von der weiblichen Anopheles-Mücke übertragen werden und beim Menschen zum Ausbruch der Krankheit führen.



Regionen, in denen Malaria nicht mehr vorkommt, beziehungsweise ausgerottet ist
 Regionen, mit einem begrenzten Malariarisiko
 Regionen, in denen Malariaübertragungen vorkommen

Abb. 5.¹⁸ Weltweite Ausdehnung von Malaria. Jährlich werden 100 Millionen neue Malariaerkrankungen registriert,¹⁰ 90% davon allein in Afrika und Indien. Etwa 1 Prozent aller Fälle endet dabei tödlich.

¹³ Steffen, R.; Fuchs, E., *Lancet* **1993**, *341*, 1299.

¹⁴ Palmer, K.J.; Holliday, S. M., *Drugs* **1993**, *45*, 430.

¹⁵ www.m-wv.de/pharmakologie/arzneimittel/antiinfektiva/malariamittel/chloroquin.html.

¹⁶ Die Hydroxyfunktion an C9 in Chinin ist zusätzlich zum Chinolingerüst für die Wirksamkeit entscheidend.

¹⁷ Auerhoff, H.; Knabe, J.; Höltje, H. D., *Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie, Wissenschaftl. Verlagsges.*, Stuttgart **1991**, 809.

¹⁸ www.albwerk.de/mhd/MHDTRME_Malaria.html#Geschichte.

Nicht alle Entwicklungsstadien der Malaria sind mit Hilfe von Medikamenten beeinflussbar, und die drei empfindlichsten (Gewebeschizonten, Blutschizonten und Gametozyten) müssen mit unterschiedlichen Präparaten, meist in Kombination mit anderen Wirkstoffen behandelt werden. Chloroquin zeigt einen zum Chinin **1** identischen Wirkmechanismus gegen die Blutschizonten. Derzeit ist Mefloquin **9** das wichtigste Medikament gegen *Malaria tropica*. Auch bei anderen Formen der Malaria, die durch bereits mehrfach resistente Erregerstämme verursacht werden, ist es ein wertvolles Reservemittel. Vor allem gegen die 4-Aminochinolinderivate wie Chloroquin wurde eine stetige Zunahme der Resistenzen beobachtet.^{19,20} Daraus resultierte die Entwicklung modifizierter Wirkstoffe wie Mefloquin oder auch das dimere 4-Aminochinolinderivat Piperaquin **11**, die ähnlich wie Chinin und Chloroquin gegen die Blutschizonten wirken. Mefloquin zeichnet sich im Vergleich zu diesen Präparaten durch eine längere Verweildauer im menschlichen Organismus aus,²¹ was die Applikationshäufigkeit erheblich reduziert. Neuere Studien belegen, dass Piperaquin **11** vor allem in Kombination mit dem Dihydrofolatreduktase-Hemmer Trimethoprim **12** ein hochwirksames Medikament darstellt (Abb. 6).²³ Neben Trimethoprim kann auch Pyrimethamin **14** als ein weiterer Dehydrofolatreduktase-Hemmer eingesetzt werden.

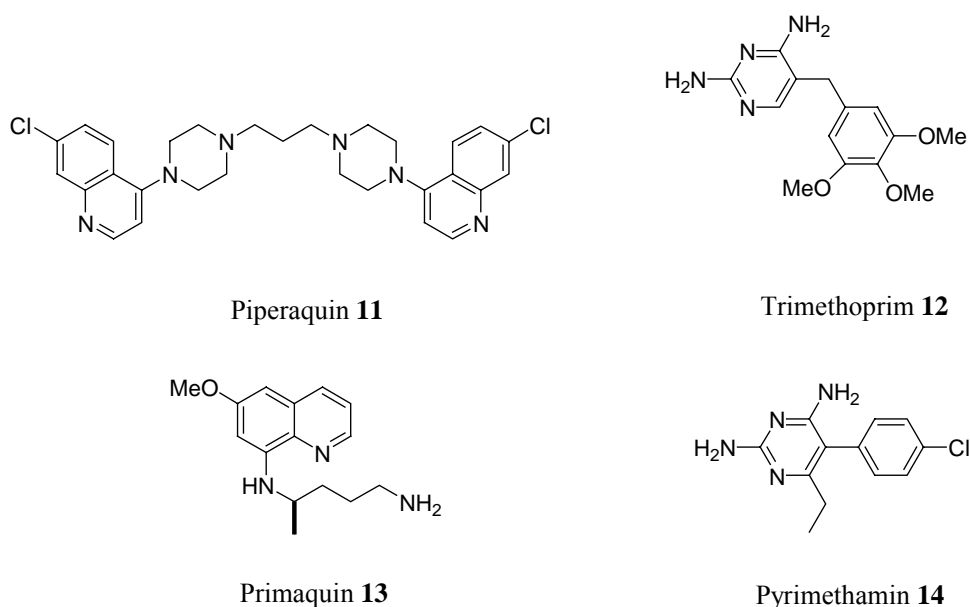


Abb. 6: Piperaquin **11** erweist sich vor allem mit dem Dihydrofolatreduktasehemmer Trimethoprim **12**²² als wirkungsvolle Kombination.²³ Nach Beobachtung der zunehmenden Resistenz gegen 4-Aminochinolinderivate kommen vermehrt auch 8-Aminochinolinderivate wie Primaquin **13**²² zum Einsatz.

¹⁹ www.m-wv.de/malaria/pharmakologie/arzneimittel/antiinfektiva/malariamittel/mefloquin.html.

²⁰ World Health Organisation Malaria Action Programme, *Trans. R. Trop. Med. Hyg.* **1986**, *80*, 1.

²¹ Selbst noch drei Monate nach einnahme kann Mefloquin im menschlichen Körper nachgewiesen werden.¹⁹

²² Falko, E.; Goodwin, L.; Hitchings, G. H., *Brit. J. Pharmacol.* **1951**, *6*, 185. Gringauz, A., *Introduction to Medical Chemistry*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, New York **1997**, 275.

²³ Peiquan, Ch., *Chin. Med. J.* **2002**, 129.

Die Weiterentwicklung basierend auf Chinolinderivaten beschränkt sich jedoch nicht nur auf die Suche nach neuen Wirkstoffen gegen Malaria allein;²⁴ die Eigenschaften dieser Verbindungsklasse sind vielfältig und daher von enormen Interesse.

Aufgrund ihrer Fähigkeit zu interkalierenden Wechselwirkung mit DNA zeigen zum Beispiel die Wirkstoffe **15** und **16** und davon abgeleitete Strukturen ein hohes Wirkungspotential gegen Leukämie, Lymphdrüsenkrebs und Mammakarzinome (Abb. 7).²⁵⁻²⁷

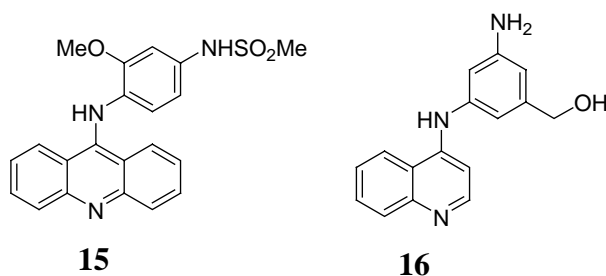


Abb. 7: Die gegen Lymphdrüsenkrebs und Mammakarzinome wirksamen Verbindungen **15** und **16**.

Das Interesse an Chinolinderivaten zeigt sich vor allem durch fortwährende Weiterentwicklung von neuen synthetischen Zugangsmethoden sowie Umwandlung bereits bekannter Chinolinderivate in neue Verbindungen bis in die heutige Zeit.²⁸

Während des 2. Weltkrieges gewann Chinin vor allem als fiebersenkendes Mittel an Bedeutung²⁹ und wurde in der amerikanischen Armee als Medikament gegen Grippe eingesetzt.³⁰ Der Pazifik-Krieg gegen Japan schnitt die Vereinigten Staaten weitgehend von der Versorgung durch die indonesischen Kolonien der Holländer ab. In dieser Zeit wurde auch erstmals gezielt nach Synthesemöglichkeiten gesucht, um Chinin präparativ darzustellen,³¹ nachdem *P. Rabe* die Struktur durch Analyse der Abbauprodukte aufgeklärt hatte.^{32,33}

²⁴ Chen, I.-L.; Chen, Y. H.; Tzeng, C. C., *Helv. Chim. Act.* **2002**, *85*, 2214.

²⁵ a) Atwell, G. J.; Cain, B. F.; Seelye, R. N., *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 611. b) Denny, W. A.; Atwell, G. J.; Cain, B. F. J., *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 5.

²⁶ Denny, W. A.; Cain, B. F.; Atwell, G. J.; Hansch, C.; Panthanickal, A.; Leo, A., *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 276.

²⁷ a) Gamage, S. A.; Tepsiri, N.; Wilairat, P.; Wojcik, S. J.; Figgitt, D. P.; Ralph, R. K.; Denny, W. A., *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1486.; b) Gamage, S. A.; Figgitt, D. P.; Wojcik, S. J.; Ralph, R. K.; Ransijn, A.; Mauel, J.; Yardley, V.; Snowdon, D.; Croft, S. L.; Denny, W. A., *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2634.

²⁸ a) Tietze, L. F.; Thede, K.; Schimpf, R.; Sannicoló, F., *Chem. Comm.* **2000**, 583.; b) Tietze, L. F.; Burkhardt, O., *Synthesis* **1994**, 1331.; c) Ferrer, S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, *11*, 335.; d) Nicoletti, M., *ibid.* **2002**, *11*, 116.; e) Banwell, G. M., *ibid.* **2002**, *11*, 1340.

²⁹ Chinin senkt die Körpertemperatur je nach verabreichter Dosis um bis zu 2 °C. Auch in heute handelsüblichen Präparaten gegen Grippe und Erkältungskrankheiten wie Chinaspin® oder auch Schmerzmitteln wie z. B. Fogal® findet die Substanz Verwendung.

³⁰ www.mgeerdsen.de/referat/chinarin.htm#chinarinde.

³¹ Bereits unmittelbar nach Veröffentlichung der empirischen Formel C₂₀H₂₄N₂O₂ im Jahr 1856 ist der erste Versuch zur Darstellung der Substanz unternommen worden, wurde aber erst 40 Jahre später veröffentlicht: Perkin, W. H., *J. Chem. Soc.* **1896**, *69*, 596.

Die erste Totalsynthese geht auf *Woodward* und *Doering* im Jahr 1945^{34,36} zurück, doch erst 56 Jahre später³⁵ gelang es *Stork* und seinen Mitarbeitern, alle fünf Stereozentren in einer asymmetrischen Totalsynthese aufzubauen. Obwohl Chinin in seiner pharmakologischen Bedeutung im vergangenen Jahrhundert weitgehend von modifizierten Wirkstoffen verdrängt wurde, ist es mit einem weltweiten Umsatz von bis zu 700 Tonnen pro Jahr kommerziell nach wie vor eines der bedeutendsten Alkaloide.³⁷ So importierten allein die Vereinigten Staaten im Jahr 1999 mehr als 68 Tonnen des Naturstoffs Chinin und der sich davon ableitenden Salze.³⁸

³² Rabe, P.; Ackermann, E.; Schneider, W., *Ber.* **1907**, *40*, 3655.; Rabe, P., *Chem. Ber.* **1908**, *41*, 62.; Rabe, P., *Ann.* **1909**, *365*, 366.; Rabe, P., *Ber.* **1911**, *44*, 2088.; Rabe, P.; Kindler, K., *Chem. Ber.* **1918**, *51*, 466.; Rabe P., *Lieb. Ann. Chem.* **1932**, *492*, 242.

³³ Die genaue absolute Konfiguration aller fünf Stereozentren blieb zunächst unbekannt.

³⁴ a) Woodward, R. B.; Doering, W. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 849. b) Woodward, R. B.; Doering, W. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 860.

³⁵ Stork, G.; Niu, D.; Fujimoto, A.; Koft, E. R.; Balkovec, J. M.; Tata, J. R.; Dake, G. R., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3239.

³⁶ Bis in die Vierziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts spielte die stereochemische Kontrolle synthetischer Schritte noch keine Rolle; zu dieser Zeit gab es weder genaue Kenntnisse über Reaktionsmechanismen, noch über substrat- oder reagenzkontrollierte Reaktionen.

³⁷ In der Getränkeindustrie wird Chinin als Bitterstoff beispielsweise in den Produkten *Bitter Lemon* und *Tonic Water* eingesetzt.

³⁸ U. S. Department of Commerce, *U. S. imports of organic chemicals for consumption*; Chapter 29, subheading 293921.

2.2 Die chemische Bedeutung der *Cinchona*-Alkaloide

Chinin **1** besteht wie seine Analoga **2** bis **4**, sowie **17** bis **19** aus einem Aza[2.2.2]bicyclus, der an C9 an ein Chinolin-Ringsystem gekoppelt ist. Insgesamt weist das Molekül einschließlich des Brückenkopfstickstoffs fünf Stereozentren auf.

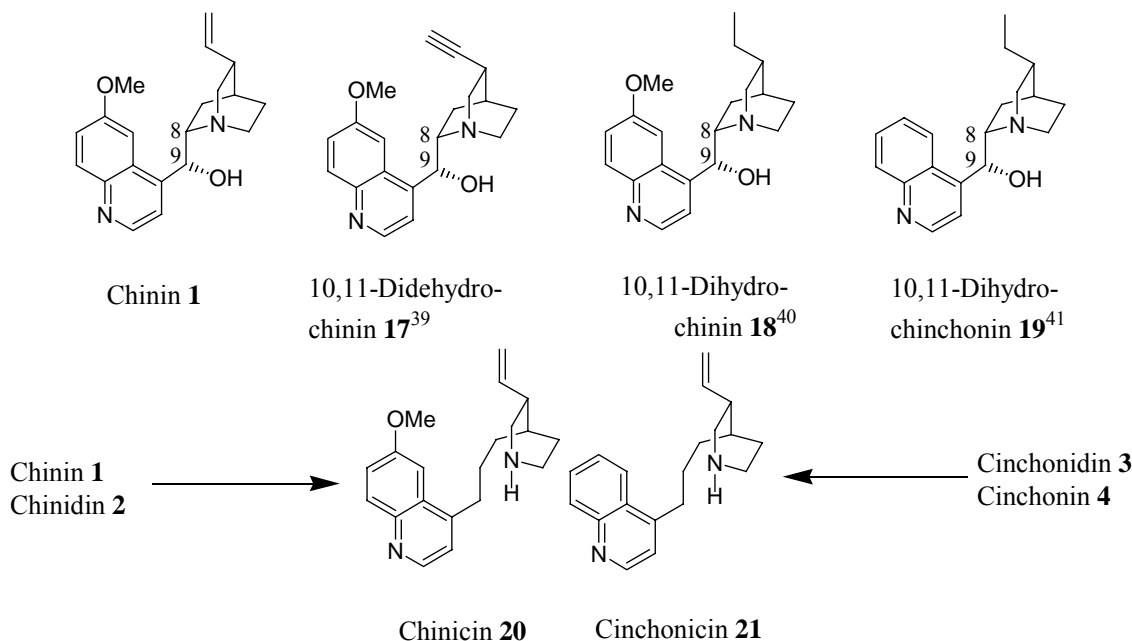


Abb. 8: Chinin und einige Derivate.

Zum ersten Mal konnte die Verbindung bereits 1820 von *Pelletier* und *Caventou* isoliert werden. Ausgehend von den Verbindungen Chinicin **20** und Cinchonin **21**, die aus den Naturstoffen **1** bis **4** durch Chinotoxin-Spaltung gut zugänglich sind, gelang *L. Pasteur* die erste Racematspaltung der Weinsäure durch Trennung ihrer diastereomeren Salze.⁴² Chinicin **20** und Cinchonin **21** verloren jedoch im Laufe der Zeit ihre Bedeutung als chirale Auxiliare bei Racematspaltungen, während Chinin **1** und Cinchonidin **3** diesbezüglich stärkere Verwendung fanden.

³⁹ Christensen, B., *J. Prakt. Chem.* **1904**, 217.

⁴⁰ Cheung, A. P.; Benitez, P.; Lim, P., *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3005.

⁴¹ Ihara, M.; Taniguchi, N.; Fukumoto, K.; Kametani, T., *Chem. Comm.* **1986**, 573.

⁴² a) Pasteur, L., *L. Compt. rend.* **1853**, 37, 110; b) Pasteur, L., *Ann.* **1853**, 88, 209.

Noch heute wird Cinchonidin **3** zur Racematspaltung von *Naproxen* (Handelsname Syntex®) verwendet, da nur das (+)-(*S*)-Enantiomer pharmazeutisch wirksam ist.⁴³

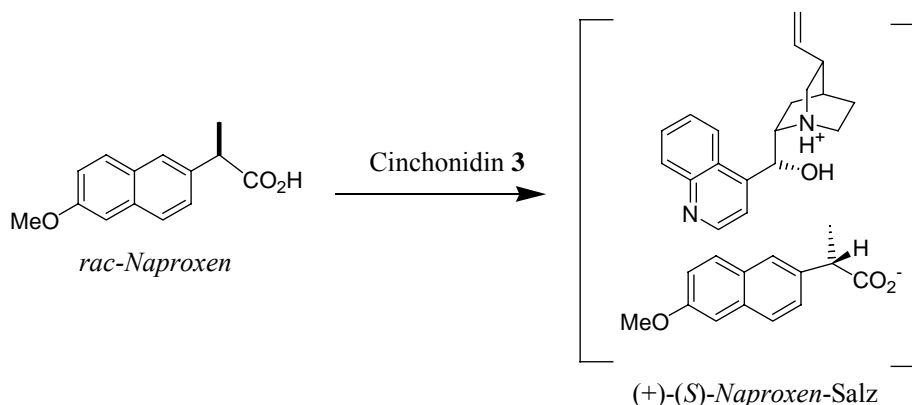


Abb. 9: Die Racematspaltung des Naproxens mit Cinchonin als chiraalem Auxiliar.

In den 90er Jahren des vergangenen Jahrhunderts haben Chinidin **1**, Verbindung **17** und vor allem die durch Hydrierung der vinyliischen Seitenkette zugängliche Verbindung **18**⁴⁰ als Katalysatoren bei asymmetrischen Dihydroxylierungen (kurz: AD-Reaktionen) besonderes Interesse in zahlreichen organischen Synthesen gefunden. Nach seiner Entdeckung⁴⁴ als geeignetes Reagenz wurde OsO₄ ursprünglich stöchiometrisch eingesetzt.⁴⁵ Von Nachteil waren jedoch der hohe Preis, die hohe Flüchtigkeit und Toxizität von OsO₄ sowie geringe Umsätze selbst bei Reaktionen in kleinem Maßstab. Kurz darauf erkannte *Hoffmann*,⁴⁶ dass bereits katalytische Mengen des Reagenzes ausreichen, sofern man noch ein weiteres Oxidationsmittel (= Cooxidans) zusetzt.⁴⁷ Durch Verwendung von Aminen wie beispielsweise Pyridin⁴⁸ als Additive wurde nicht nur die Flüchtigkeit von OsO₄ aufgrund der Komplexbildung des Osmiumatoms herabgesetzt, sondern auch die erhaltenen Ausbeuten konnten erheblich gesteigert werden. Dass vor allem tertiäre Amine im Vergleich zu Pyridin eine wesentlich höhere Affinität zum Osmiumatom besitzen,⁴⁹ führte über die Verwendung von Amin-Liganden zur Bildung von Osmiumchelaten⁵⁰ und letztendlich auch zum Einsatz der *Cinchona*-Alkaloide (Schema 2).

⁴³ a) Dagni, R., *Chemical & Engineering News*, **1995**, 73, 33. b) Stinson, S. C., *Chemical & Engineering News* **1995**, 73, 44.

⁴⁴ Marowaka, O., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, 41, 943.

⁴⁵ Eine gute Übersicht früherer Literatur findet sich in: Schröder, M., *Chem. Rev.* **1980**, 80, 187.

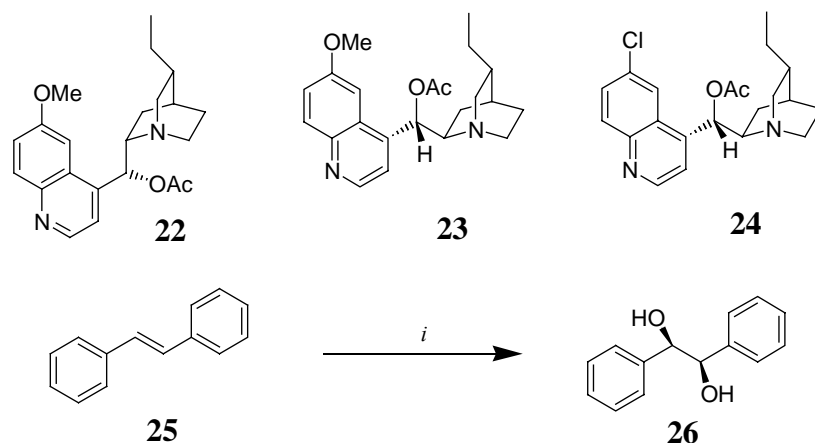
⁴⁶ a) Hoffmann, K. A., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 45, 3329.; b) Hoffmann, K. A.; Erhart, O.; Schneider, O., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1913**, 46, 1657. Die ersten OsO₄-Cooxidant-Kombinationen waren OsO₄-MClO₃ (M = Na⁺, K⁺).

⁴⁷ Die heute ausgehend von Chinin **1** bekannte Synthese des Rubanons (C. v. Riesen, Dissertation, Univ. Hannover, **1996**) benutzt die von *Yamamoto et al.* 1991 beschriebene Kombination OsO₄-[K₃Fe(CN)₆-K₂CO₃]: Minato, M.; Yamamoto, K.; Tsuji, J., *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 766. (Siehe hierzu auch Kap. 12 der vorliegenden Dissertation).

⁴⁸ Crigee, R., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1936**, 522, 75.

⁴⁹ Cleare, M. J.; Hughes, P. C.; Griffith, W. P.; Wright, M. J., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1977**, 941.

⁵⁰ Corey, E. J.; Jardine, D. P.; Virgil, S.; Yuen, P.-W.; Connel, R. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 9243.



Schema 2.⁵¹ Die erste katalytische asymmetrische Dihydroxylierung nach *Sharpless*. Reaktionsbedingungen: **24** (0.13 eq), NMO (1.2 eq), OsO₄ (0.02 eq), Aceton/H₂O, 18 h, 0 °C, 95 % (94 % ee). Auch die Verbindungen **22** und **23** wurden als mögliche Katalysatoren getestet.

Heute sind eine Vielzahl von Katalysatoren basierend auf *Cinchona*-Alkaloiden bekannt. Am gebräuchlichsten sind die auch kommerziell erhältlichen Katalysatorsysteme *AD-Mix α* und *AD-Mix β* (Abb. 10). Neben K₃[Fe(CN)₆]⁴⁷ und K₂OsO₄·2H₂O, das leicht als Ersatz für OsO₄ verwendet werden kann,⁵¹ ist in *AD-Mix α* das Alkaloid (DHQ)₂PHAL **27**, in *AD-Mix β* hingegen (DHQD)₂PHAL **28** enthalten (Abb. 10).⁵² Über 500 Liganden dieser Art wurden bereits untersucht.⁵³

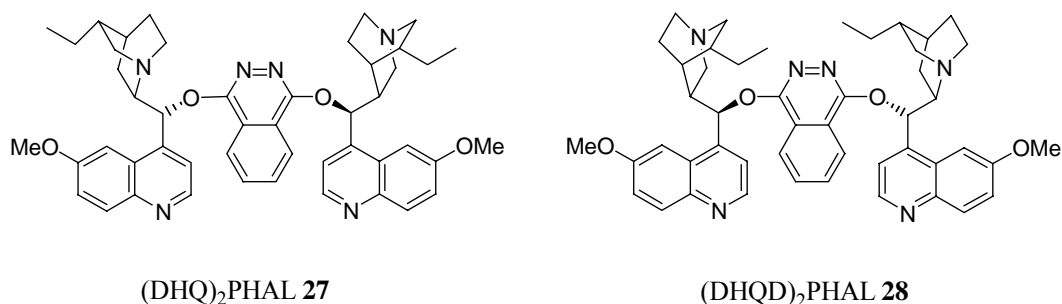


Abb. 10: Die Katalysatoren (DHQ)₂PHAL und (DHQD)₂PHAL sind synthetisch leicht durch Anlagerung zweier Äquivalente Dihydrochinin⁴⁰ bzw. Dihydrochinidin an 1,4-Dichlorphthalazin zugänglich. (DHQ = 10,11-Dihydrochinin; DHQD = 10,11-Dihydrochinidin).

Die heutige Weiterentwicklung dieser auf *Sharpless* zurückgehenden Katalysatoren hat vor allem das Ziel, sie für industrielle Prozesse zugänglich zu machen.⁵⁴ Die Wiederverwertung der bei großtechnischen Synthesen eingesetzten Katalysatoren ist von zentraler Bedeutung.

⁵¹ Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, K.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M.; Xu, D.; Zhang, X.-L., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2268.; Morikawa, K.; Sharpless, K. B., *Tetrahedron. Lett.* **1993**, *34*, 5575.

⁵² Für Anwendungsbeispiele in der organischen Synthese siehe u. a. auch: Nicolaou, K. C.; Sörensen, K., *Classics in Organic Synthesis*, Wiley VCH Weinheim **1996**.

⁵³ Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Chadha, R. K.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Ogino, Y.; Shibata, T.; Sharpless, K. B., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768.

⁵⁴ Khanbabaee, K., *Nachrichten aus der Chemie* **2003**, *4*, 442.

Janda et al. gelang 1997⁵⁵ erstmals die Entwicklung eines Katalysators, der durch einfache -sogar quantitative- Ausfällung als OsO₄-Ligandkomplex ohne Aktivitätsverlust bei folgenden asymmetrischen Dihydroxylierungen wieder eingesetzt werden kann. Dabei handelt es sich um einen modifizierten (DHQD)₂PHAL-Katalysator, der an Polyethylenglycolmonomethyl-ether (PEG-OMe), einem wasserlöslichen Polymer, gekuppelt ist (Abb. 11).

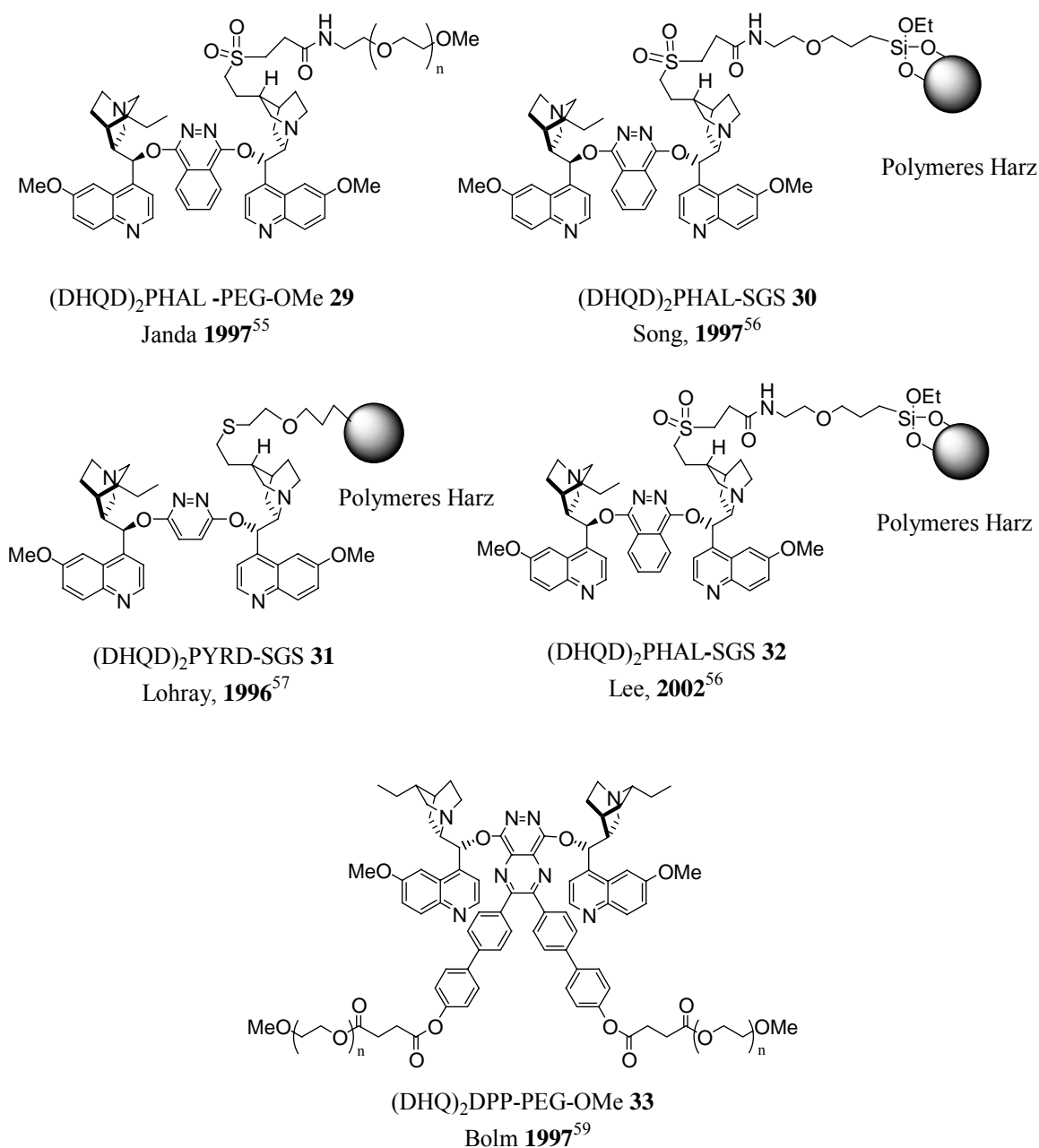


Abb. 11: Modifizierte Katalysatoren in der Entwicklung asymmetrischer Dihydroxylierungsreaktionen (AD) im großtechnischem Maßstab.

⁵⁵ Han, H.; Janda, K. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7632.

⁵⁶ Song, C. E.; Lee, S.-G., *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3495, sowie die in diesem Artikel zitierte Literatur.

⁵⁷ Lohray, B. B.; Nandan, E.; Bhushan, V., *Tetrahedron Asym.* **1996**, *7*, 2805.

Dabei eigneten sich die von *Janda et al.* erstmals auf wasserlöslichen Polymeren fixierten Liganden bereits bei einer Reihe von asymmetrischen Dihydroxylierungsreaktionen.⁵⁸ Nach *Jandas* ersten Publikationen stellten kurze Zeit später *Bolm et al.* den polymergebundenen löslichen Liganden **33**⁵⁹ vor, mit dem bei AD-Reaktionen von *trans*-Stilben, *Styrol* und 2-*Methylstyrol* hohe ee-Werte von 99 % bzw. 98 % und 95 % erzielt werden konnten. Auch polymerfixierte Liganden mit einer Anthrachinoneinheit ergaben hohe Enantioselektivitäten.⁶⁰ *Zhang et al.* entwickelten mit Ligand **34**⁶¹ einen Katalysator, der sich ebenfalls bei der asymmetrischen AD-Reaktion an *trans*-Stilben durch hohe Ausbeuten (90%) mit hoher Enantioselektivität (99 % ee) auszeichnete. Der dabei *in situ* hergestellte Komplex mit OsO₄ kann durch Fällung bis zu sechsmal zurückerhalten und ohne merklichen Aktivitätsverlust erneut eingesetzt werden. Zusätzlich zur Entwicklung auf organischen Polymeren fixierter Liganden wurden auch anorganische Materialien als Träger verwendet. Nach den ersten Pionierarbeiten *Lohrays* an Ligand **31**⁵⁷ folgten unter anderem Arbeiten von *Song* und *Lee*,⁵⁶ sowie im Jahr 2002 von *Choudary et al.*⁶² Die durchschlagenden Fortschritte bezüglich der Rückgewinnung und erneuter Verwendung der daraus *in situ* entstandenen OsO₄-Komplexe blieben jedoch aus (Abb. 12).

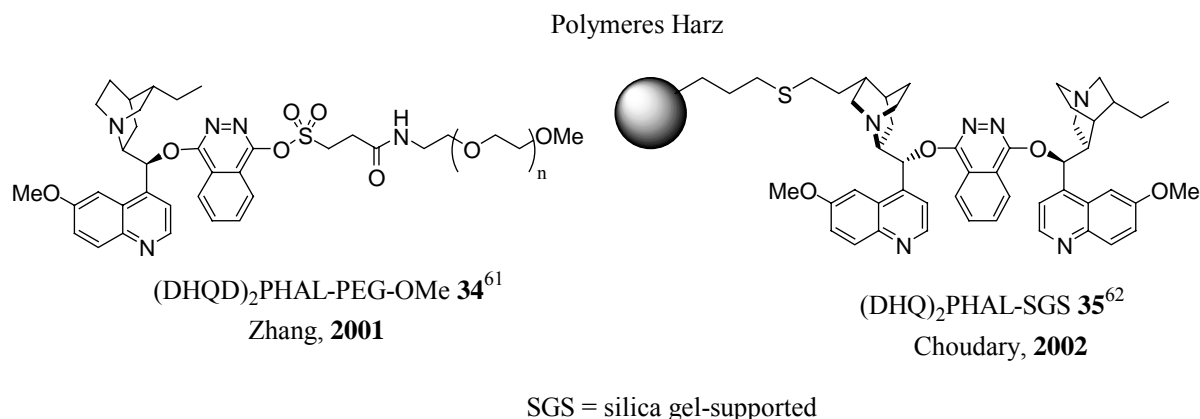


Abb. 12: Die von *Zhang et al.*⁶¹ und *Choudary et al.*^{62a} entwickelten polymergebundenen Liganden.

Darüberhinaus sind die *Cinchona*-Alkaloide in der Phasentransferkatalyse, als Hydrierkatalysatoren, bei asymmetrischen Aldolreaktionen (u. a. *Baylis-Hillman* Reaktionen),^{62b}

⁵⁸ Janda, K. D., *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1835. Dickerson, T. J.; Reed, N. N.; Janda, K. D., *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3325.

⁵⁹ Bolm, C.; Gerlach, A., *Angew. Chem.* **1997**, 109, 773. Bolm, C., Gerlach, A., *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 21.

⁶⁰ Bolm, C.; Maischak, A., *Synlett* **2001**, 93. Bolm, C.; Maischak, A.; Gerlach, A., *Chem. Comm.* **1997**, 2353.

⁶¹ Kuang, Y.-Q.; Zhang, S.-Y.; Wei, L.-L., *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5925.

⁶² a) Choudary, B. M.; Chowdari, N. S.; Jyothi, K.; Madhi, S.; Kantam, M.-L., *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 503.

bei der stereoselektiven Synthese von β -Lactamen,^{62c} Aminosäuren^{62d} und der selektiven Fluorierung von β -Ketoestern^{62e} erfolgreich eingesetzt worden.

3. Indol-Alkaloide auf Chinuclidin-Basis⁶³

3.1 Vorkommen bedeutender Indolalkaloide in der Natur

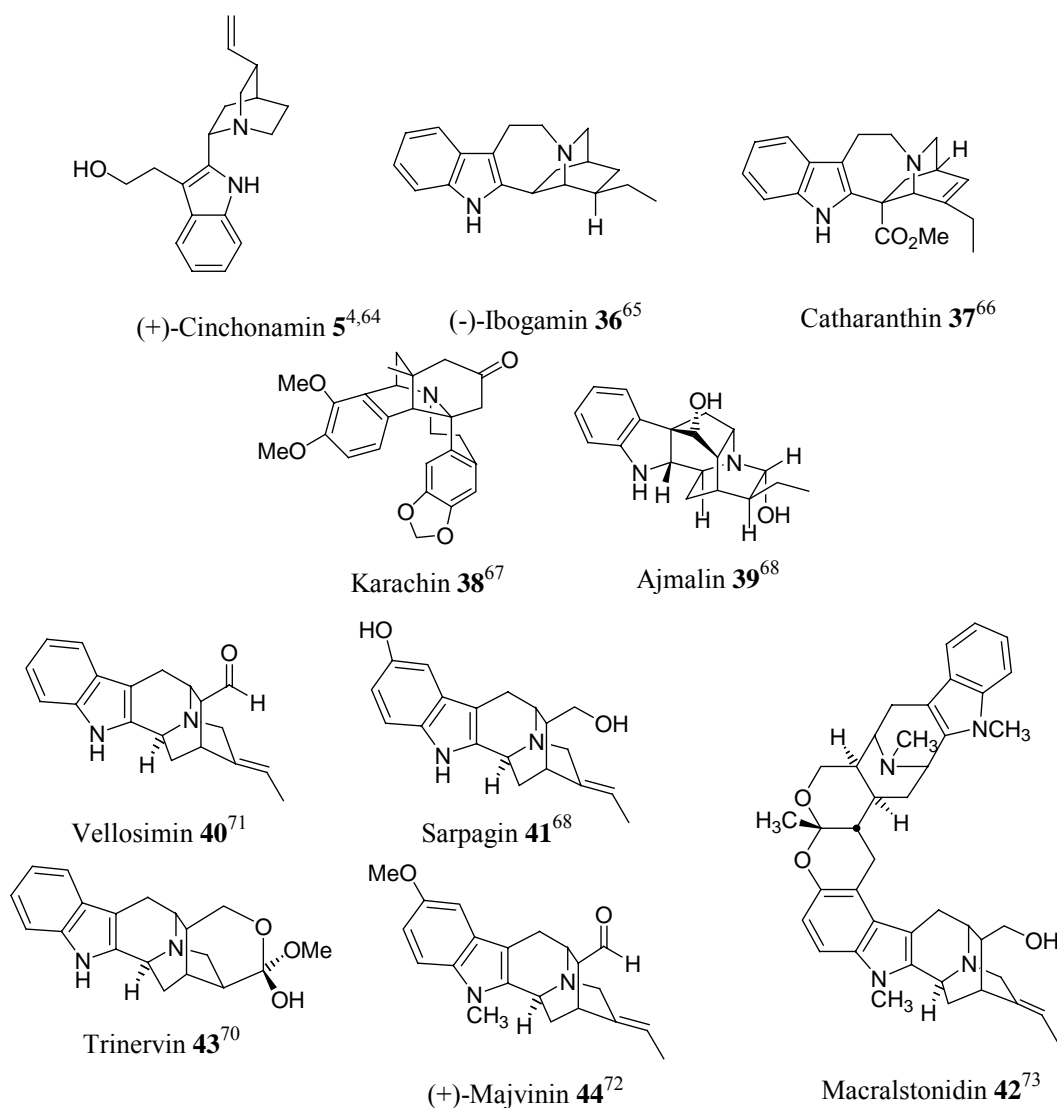


Abb. 13: Bedeutende Indolalkaloide in der Natur, aufbauend auf einem Azabicyclo[2.2.2]oktangerüst.

⁶² b) Choudary, B. M.; Chowdari, N. S.; Madhi, S.; Kantam, K.-L., *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4756. Eine gute Übersicht über die vielfältige Anwendung von *Cinchona*-Alkaloiden als Katalysatoren in der Phasentransfer-Katalyse, als Hydrierkatalysatoren und als Katalysatoren bei asymm. Aldolreaktionen gibt der folgende Artikel: Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N., *Science* **2003**, *299*, 1691. c) France, S.; Wack, H.; Hafez, A. M.; Taggi, A.; Witsil, D. R.; Lectka, T., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1603. d) Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C., *Tetrahedron, Asym.* **2002**, *9*, 927. e) Kim, D. Y.; Park, E. J., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 545.

⁶³ Erstmals in der Geschichte der organischen Chemie gelang *A. Bayer* die Isolierung von Indol aus dem Farbstoff Indigo: von Bayer, A., *Ann. Chem.*, **1866**, *140*, 295. Chinuclidin = 1-Azabicyclo[2.2.2]oktan.

Das bereits erwähnte Alkaloid (+)-Cinchonamin **5**, das neben den Naturstoffen **1** bis **4** auch zu den Hauptisolaten aus der China-Rinde gehört,⁶⁴ konnte erstmals von *Arnaud* aus der Rinde des Baumes *Remijia Purdiana* isoliert werden.^{64a} Bis in die Fünfziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts blieb die Struktur des Alkaloids unbekannt, bevor es der Arbeitsgruppe um *V. Prelog* gelang, sie einschließlich der relativen Stereochemie aufzuklären.^{64b} Die absolute Stereochemie konnte 1970 von *Sava* und *Matsumura* durch Kristallisation des chiralen Salzes mit *Dihydrocryntheol* eindeutig bestimmt werden.^{64c} Die erste Teilsynthese des Alkaloids gelang *Preobrazhenskii et al.* im Jahre 1960^{64d} und die von *Uskoković et al.* durchgeführte erste vollständige Synthese der Verbindung^{64e} blieb bis zur Publikation einer weiteren Synthesevariante von *Smith et al.* die einzige veröffentlichte Darstellung.^{64f} In den Blättern der Pflanze *Tabernanthe Iboga* ist (-)-Ibogamin **36** als Hauptbestandteil^{65a-b} neben 11 weiteren strukturell verwandten Alkaloiden der *Iboga*-Alkaloidklasse zu finden. Bis heute^{65c} sind bereits mehrere Varianten zur Darstellung dieses Alkaloids beschrieben worden.^{65d-f} Großes Interesse erregte vor allem Catharanthin **37**, da durch Kupplung des N-Oxids mit *Vindolin* die ersten Teilsynthesen der pharmakologisch bedeutenden Bis-Indolalkaloide Vincristin **45**^{66a} und Vinblastin **46**^{66b-d} gelangen (Seite 25). Von Karachin **38**, welches in der Rinde des in Nordindien und Pakistan heimischen Baumes *Berberis aristata* vorkommt, weiß man, dass es bereits von indischen Urvölkern zur Behandlung zahlreicher Hautkrankheiten verwendet wurde.⁶⁷ (+)-Ajmalin **39** konnte 1931 erstmals aus den Blättern der Pflanze *R. serpentina* isoliert werden^{68a} und leitet sich in seiner Struktur von den *Sarpagin*-Basen ab,^{68b-c}

⁶⁴ a) Arnaud, M., *C.r. hebd. Séanc. Acad. Sci.* **1881**, 93, 593. b) Goutarel, R.; Janot, M.-M.; Prelog, V., *Helv. Chim. Acta* **1950**, 33, 150. c) Sava, Y.-K.; Matsumura, H., *Tetrahedron* **1970**, 26, 2923. d) Ch'ang-pai, C.; Evstigneeva, R. P.; Preobrazhenskii, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1958**, 927. e) Grethe, G.; Lee, H. L.; Uskoković, M. R., *Helv. Chim. Acta* **1976**, 59, 2268. f) Smith, A. B.; Visnick, M.; Haseltine, J. M.; Sprengeler, P., *Tetrahedron* **1986**, 42, 2957.

⁶⁵ a) Bartlett, M. F.; Taylor, W. I.; Dickel, D. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 126. b) Henry, T. A., *The Plant Alkaloids*, J. A. Churchill Ltd., London **1949**, 768. c) White, J. D.; Choi, Y., *Org. Lett.* **2000**, 2, 2373. d) Kuehne, M. E.; Reider, P. J., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 1464. e) Huffman, J. W.; Shanmugasundaram, G.; Sawdaye, R.; Raveendranath, P. C.; Desai, R. C., *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1460. f) Trost, B. M.; Godleski, S. A.; Genêt, J. P., *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3930. Büchi, G.; Coffen, D. L.; Kocsis, K.; Sonnet, P. E.; Ziegler, F. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2073.

⁶⁶ a) Mangeney, P.; Andriamialisoa, R. Z.; Langlois, N.; Langlois, Y.; Potier, P., *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2243. b) Potier, P.; Langlois, N.; Langlois, Y.; Gueritte, G., *Chem. Comm.* **1975**, 670. c) Kutney, J. P.; Ratcliffe, A. H.; Treasurywala, A. M.; Wunderly, S., *Heterocycles* **1975**, 3, 639.; d) Langlois, N.; Gueritte, F.; Langlois, Y.; Potier, P. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2243.

⁶⁷ Chopra, R. N., *Glossary of Indian Medicinal Plants*, CSIR, New Delhi, **1956**, 36.

⁶⁸ a) Siddiqui, S.; Siddiqui, R. H., *J. Ind. Chem. Soc.*, **1931**, 8, 667. b) Bi, Y.; Hamaker, L. K.; Basha, F. Z.; Rahman, A., *Elsevier Science: Amsterdam* **1993**, 13, 383. c) Hamaker, L. K.; Cook, J. M., *The Synthesis of Macroline Related Sarpagine Alkaloids*. In *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S. W., Ed.; Elsevier Science: New York **1995**, 9, 23.

die neben den Alkaloiden **40** bis **44** auf das Alkaloid Sarpagin **41** zurückzuführen sind. Ajmalin ist klinisch ein äußerst wertvolles Medikament gegen Herzrhythmusstörungen.^{68d-e} Die ersten Synthesen des Alkaloids gehen in die späten 60er Jahre des vergangenen Jahrhunderts zurück,^{68f-g} die erste enantioselektive Totalsynthese gelang der Arbeitsgruppe um Cook^{68h-i} im Jahr 1999. Da die *Sarpagin*-Alkaloide analog zu den bereits beschriebenen Naturstoffen **1** bis **4** über einen Aza[2.2.2]bicyclus mit dem Stickstoffatom als chiralem Brückenkopf verfügen, waren sie im Rahmen dieser Dissertation von besonderem Interesse (Siehe Kapitel 3.2: Aufgabenstellung). Allein in den letzten beiden Jahrzehnten konnten mehr als 90 Alkaloide auf *Makrolin*- bzw. *Sarpagin*-Basis isoliert werden,^{68b-c,69} doch nur von wenigen Alkaloiden ist bis heute die biologische Aktivität weitestgehend bekannt.⁷⁰ Unter den *Sarpagin*-Basen ist Trinervin **43** das einzige Indolalkaloid, das über einen sechsgliedrigen cyclischen Orthoester verfügt.^{68b-c,69} Es konnte erstmals 1990^{70b} aus einem Ethanolextrakt von Blättern der Pflanze *Strychnos trinervis* isoliert werden. Vellosimin **40** ist nicht nur Bestandteil des in den südamerikanischen Tropenwäldern heimischen Baumes *Geissospermum vellosii*,^{71a} sondern findet sich auch in der in Afrika und Asien weitverbreiteten Pflanzenart *Rauwolfia*.^{71b-f} In der traditionellen chinesischen Medizin ist sie vor allem als Heilmittel gegen Neuralgie, Migräne^{71f} und Bluthochdruck bekannt.^{71d-e,71g} Amorphe Extrakte aus der Rinde des Baumes *Geissospermum vellosii* kennt man im brasilianischen Volksmund unter der Bezeichnung *pao pereira*; sie finden als fiebersenkende Wirkstoffe vielfache Verwendung.^{71h-i} Auch über eine dem *Curare* ähnliche Giftwirkung ist bereits berichtet worden.^{71j} Macralstonidin **42** findet sich in der Stammrinde des auf den Philippinen heimischen Baumes *Apocynaceae Alstonia macrophylla*,^{72a} die komplexe Struktur des Moleküls kennt man seit Ende der 60er Jahre. Partialsynthetisch war der erste Zugang über Michael-analoge Reaktionen

⁶⁸ d) Brugada, J.; Brugada, P., *Am. J. Cardiol.* **1996**, *78(5A)*, 69. e) Chen, X.; Borggreffe, M.; Martinez, R. A.; Hief, C.; Haverkamp, W.; Hindricks, G.; Breithardt, G. J., *Cardiovasc. Pharmacol.* **1994**, *24*, 664.

f) Masamune, S.; Ang, S. K.; Egli, C.; Nakatsuka, N.; Sarkar, S. K.; Yasunari, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2506. g) Mashimo, K.; Sato, Y., *Tetrahedron Lett.* **1969**, 901. h) Li, J.; Cook, J. M., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4166. i) Li, J.; Wang, Yu, P.; Peterson, A.; Weber, R.; Soerens, D.; Grubisha, D.; Bennett, D.; Cook, M. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6998.

⁶⁹ Siehe auch den folgenden Aufsatz: Lounasmaa, M.; Hanhinen, P.; Westersund, M., *The Sarpagine Group of Indole Alkaloids*. In *The Alkaloids*; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: San Diego **1999**; Vol. 52.

⁷⁰ Die Synthese von Trinervin wurde 2001 veröffentlicht: Liu, X.; Cook, J. M., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4023.

b) Mukherjee, R.; Melo, M. de F.; Santos, Cid A. de M.; Gaittet, E.; Das, B. C., *Heterocycles* **1990**, *31*, 1819.

⁷¹ a) Rapoport, H.; Onak, T. P.; Hughes, N. A.; Reinecke, M. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1601. Rapoport, H.; Moore, E., *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2981. b) Arthur, H. R.; Johns, S. R.; Lamberton, J. A.; Loo, S. N., *Aust. J. Chem.* **1968**, *21*, 1399. c) Chatterjee, A.; Bandyopadhyay, S., *Ind. J. Chem.* **1979**, *18b*, 87. d) Feng, X. Z.; Fu, F. Y., *Acta Pharm. Sin.* **1981**, *16*, 510. e) Lin, M.; Yang, B.Q.; Yu, D. Q., *ibid.* **1986**, *21*, 114.

f) Ponglux, D.; Wongseripatana, S.; Subhadhirasakul, S.; Takayama, H.; Yokota, M.; Ogata, K.; Phisalaphong, C.; Aimi, N.; Sakai, S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 5075. g) The editorial board, *Academia Sinica: Ann. Chin. Plants* **1977**, *63*, 92. h) Henry, T. A., *The Plant Alkaloids*, 4th ed.; The Blakiston Co.; Philadelphia, PA, **1949**. i) Bertho, A.; von Schuckmann, G., *Chem. Ber.* **1931**, *64*, 2278. j) Ferreira, R., *Brazil Med.* **1949**, *63*, 131.

⁷² a) Waldner, E. E.; Hesse, M.; Taylor, W. I.; Schmid, H., *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 1926. b) LeQuesne, P. W.; Garnick, R. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4213.

von am Indolstickstoff methylierten Sarpagin und dem Indolalkaloid *Macrolin* beschrieben worden.^{72b} Es zeigte sich, dass vor allem Bis-Indolalkaloide wie Macralstonidin gegen die Plasmodienart *Plasmodium falciparum* wirksam sind, wenn andere Wirkstoffe aufgrund von Resistenz der Erreger bereits versagen.^{73a} Daher war auch die enantiospezifische Synthese dieses Alkaloids von großem Interesse.^{73b} Zu den wohl interessantesten Indolalkaloiden



Abbildung 14:⁷⁶ Junge Vinca-Pflanze, im Volksmund besser unter dem Namen „Immergrün“ bekannt.

gehören die Bis-Indolalkaloide Vincristin **45**⁷⁴ und Vinblastin **46** (Abb. 15), die sich nur bezüglich des Restes R unterscheiden. Diese *Vinca*-Alkaloide wurden aus *Catharanthus roseus*⁷⁵ isoliert und kommen auch in den Blüten der Pflanze *Vinca minorita* vor (Abb. 14), die im Volksmund besser unter der Bezeichnung „Immergrün“ bekannt ist.⁷⁶ Dabei handelt es sich um eine ursprünglich in Südwesteuropa heimische Pflanzenspezies, die sich im Laufe von Jahrhunderten über ganz Europa ausgebreitet hat. In den europäischen Laubwäldern ist diese Pflanze vor allem in nährstoffreichen Gebieten weit verbreitet. Vincristin und Vinblastin sind wertvolle Medikamente in

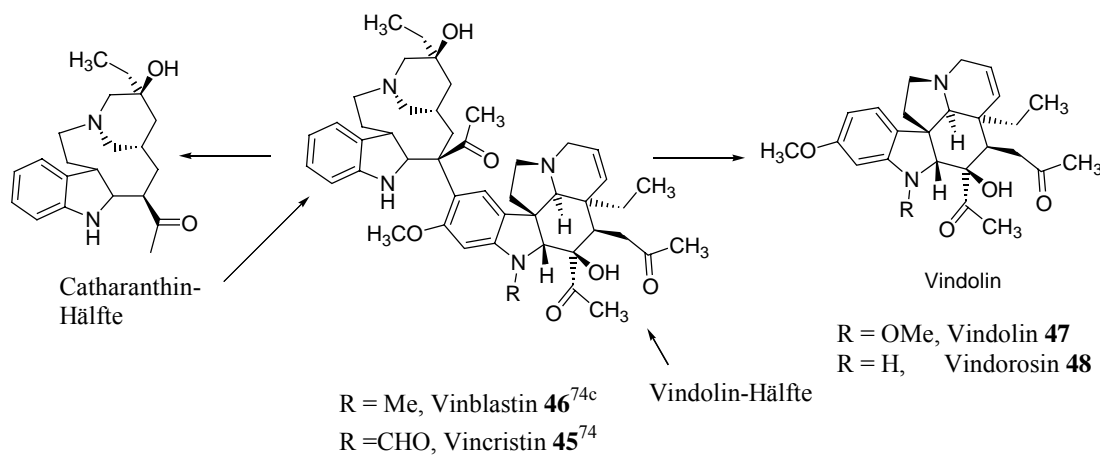


Abb. 15: Die Bisindolalkaloide Vincristin und Vinblastin.

der Krebstherapie.^{75b} Als Pharmakon wird Vincristin als Sulfatsalz intravenös appliziert, und verteilt sich sehr schnell im menschlichen Organismus, wo es an Thrombozyten und Erythrozyten gleichermaßen bindet. Bereits 1960 erkannte man, daß diese Alkaloide den

⁷³ a) Keawpradub, N.; Kirby, G. C.; Steele, J. C. P.; Houghton, P. J., *Planta Med.* **1999**, *65*, 690. Zhao, S.; Liao, X.; Cook, J. M., *Org Lett.* **2002**, *4*, 687.

⁷⁴ a) Die Röntgenstruktur des Sulfatsalzes konnte im Jahr **2000** veröffentlicht werden und belegt erstmals die absolute Konfiguration aller Stereozentren: Bau R.; Jin, K. K., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, *13*, 2079. b) Für eine weitere Übersicht siehe auch folgenden Aufsatz: *Antitumor Bisindole Alkaloids from Catharanthus Roseus*, In *The Alkaloids*; Brossi, A., Suffness M., Eds.; Academic Press, New York, **1990**, vol. 37. c) erste De-Novo-Synthese siehe: Schneider, C., *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4391.

⁷⁵ a) Noble, R. L.; Lloydia **1964**, *27*, 280. b) Langlois, N.; Guéritte, F.; Langlois, Y.; Potier, P., *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7017.

⁷⁶ Kremer, B., *Kosmos*, **1995**, *6*, 8.

gleichen Effekt auf die Zellteilung ausübten, der damals schon vom Colchicin beschrieben worden war.⁷⁸ Mit Colchicin behandelte Zellkulturen zeigten dabei eine höhere Mitosedichte, als unbehandelte Zellverbände. Dies bedeutete jedoch nicht etwa eine höhere Teilungsrate, sondern lediglich ein „Verharren“ der Zellen in der Metaphase der Zellteilung selbst. Dieser Effekt des „Verharrens“ (= Stathmokinesis) war allerdings beim Vincristin ungleich größer.⁷⁸ Durch Zugabe von Aminosäuren wie beispielsweise Leucin lässt sich dieser Effekt vermindern oder sogar vollständig hemmen. Daher sind diese Alkaloide gerade deshalb so wertvoll, weil sie nur reversibel an das α - und β -Tubulin des Spindelapparates während der Zellteilung binden. Medizinisch bekannte Phänomene wie Chromosomenbrüche und den daraus resultierenden Schädigungen des Erbguts, die bei Applikation anderer Präparate beobachtet worden sind, bleiben aus.⁷⁹ Weitere Untersuchungen, die sich mit dem genauen Vorgang des programmierten Zelltodes (= Apoptose) unter Einfluß verschiedener Cytostatika befassten, führten zu dem Schluß, dass durch Vincristin **45** wie auch *5-Fluoruracil* und *Metrotrexat* Signalübertragungen bezüglich Zellwachstum und Stoffwechsel gestört werden, was in letzter Instanz zum Zelltod selbst führt.^{80,81} Der Effekt der Apoptose trat im Vergleich zu anderen Zytostatika (*Dexamethason*, *Methotrexat* sowie *5-Fluoruracil*) bei Vincristin am schnellsten ein.⁸² In diesem Zusammenhang sollte nicht unerwähnt bleiben, dass auch der Naturstoff *Disorazol A₁* an dieselbe Tubulinbindungsstelle bindet; im Vergleich zu Vincristin ist diese Wirkung jedoch irreversibel, so dass die Zellapoptose im Gegensatz zu den *Vinca*-Alkaloiden direkt ausgelöst wird.⁸¹

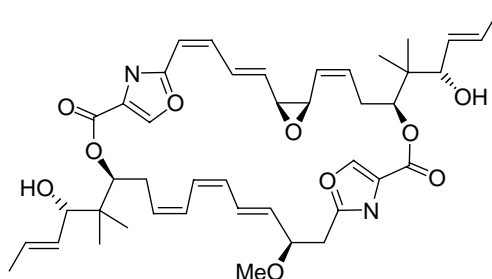


Abb. 16:⁸³ Der Naturstoff *Disorazol A₁*. Die Entwicklung einer Totalsynthese von *Disorazol A₁*⁸³ ist derzeit ein Themenschwerpunkt im Arbeitskreis von Prof. H. M. R. Hoffmann.

⁷⁷ <http://www.camerabotanica.de/pflanzen/immergr/vinca.htm>

⁷⁸ Frei, E.; Whang, J.; Scoggins, R. B.; Van Scott, J. E.; Rall, D. P.; Ben, M., *Cancer Research* **1964**, *24*, 1918. Palmer, C. G.; Livengood, D.; Warren, A. K.; Simpson, P. J.; Johnson, I. S., *Exp. Cell Res.* **1960**, *20*, 198.

⁷⁹ Noble, R. L.; Beer, C. J., *The Vinca-Alkaloids in the chemotherapy of malignant disease, John Sheratt and Sons, Alburgh, England* **1968**, 4-11.

⁸⁰ Marks, D. I.; Fox, R. M., *Biochem. Pharmacol.* **1991**, *42*, 1859. Loewe, S. W.; Ruley, H. E.; Jacks, T.; Housman, D. E., *Cell* **1993**, *74*, 957.

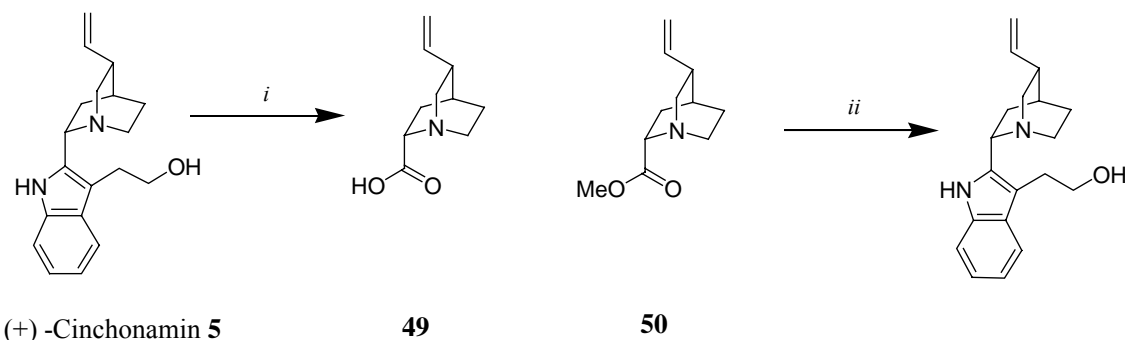
⁸¹ Ein gut verständlicher Aufsatz über programmierten Zelltod findet sich auch in: Hugh, H, *BiuZ*, **2000**, *30*, 128.; Die Struktur von *5-Fluoruracil* siehe auch S. 83 der vorliegenden Arbeit.

⁸² Bereits 18 h nach Applikation.

⁸³ Haustedt, L. O., Dissertation, Universität Hannover, **2002**.; Hartung, I. V., Dissertation, Universität Hannover, **2002**.; Nieß, B., Dissertation in Vorbereitung.

3.2. Aufgabenstellung

Mit Ausnahme von (+)-Cinchonamin **5**^{4,64e-f} gibt es bis heute keine Veröffentlichung zur Darstellung von Indolen, die sich strukturell von *Cinchona*-Alkaloiden ableiten lassen.⁸⁴ Die synthetische Darstellung geht auf Arbeiten von *V. Prelog* zurück,⁸⁵ der durch oxidative Spaltung den Naturstoff **5** in die Aminosäure **49** überführte (Schema 3):



Schema 3: Spaltung von (+)-Cinchonamin **5** nach Prelog unter *Jones*-Bedingungen: *i*, CrO₃, H₂SO₄; Überführung des Esters **50**⁸⁶ in (+)-Cinchonamin **5**. Bedingungen: *ii* a) ⁿBuLi, N-Trimethylsilyl-o-Toluidin, 62 %; *ii* b) CH₃MgI, Ethylenoxid, Et₂O, 40 %.

Bei der Darstellung des Cinchonamins **5** diente der Ester **50** der Arbeitsgruppe um *Smith*^{64f} als Startmaterial (Schema 3). Nahezu zeitgleich zur erstmaligen Synthese von Verbindung **5**^{64e} waren Zugangsmöglichkeiten zu Benzoheterocyclen⁸⁷ mit Hilfe metallorganischer Reaktionen⁸⁸ Bestandteil zahlreicher Publikationen.^{89,90} Im Gegensatz zu den Indolen sind die isoelektronischen Benzofurane⁸⁷ und Benzothiophene^{90a} verhältnismäßig leicht zugänglich. Die Kupplung terminaler Alkine mit Aryljodiden unter den von *Sonogashira et al.*^{88c} beschriebenen Bedingungen bei spontaner Bildung der beschriebenen Heterocyclen ist ebenfalls eine wirkungsvolle Methode.^{90b-d}

⁸⁴ Beilstein Commander 4.0, Suche März 2003.

⁸⁵ Goutarel, R.; Janot, M.-M.; Prelog, V; Taylor, W. I., *Helv. Chim. Acta* **1950**, 23, 150.

⁸⁶ Die Optimierung der Darstellung von QCI-Ester **50** war auch Schwerpunkt einiger Arbeiten im Arbeitskreis von *Prof. H. M. R. Hoffmann*. Siehe hierzu: Schrake, O., Dissertation, Universität Hannover, **1999**.; Braje, W. M., Dissertation, Univ. Hannover, **1999**.; Rahn, V., Diplomarbeit, Univ. Hannover, **1999**.; Schrake, O.; Rahn, V.; Braje, W. M.; Frackenpohl, J.; Hoffmann, H. M. R., *Org. Lett.* **1999**, 1, 1607.

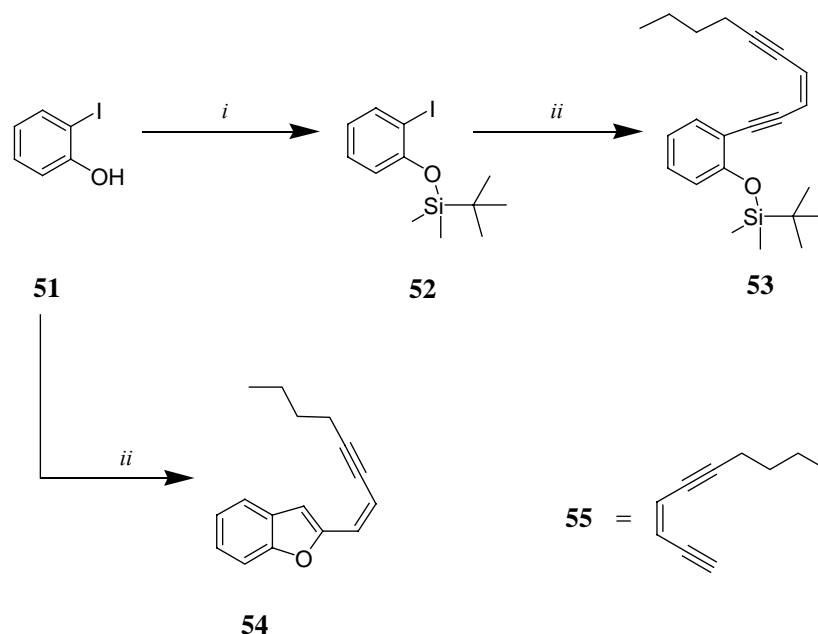
⁸⁷ Goussu, V.; Villemin, D., *Heterocycles* **1989**, 29, 1255.

⁸⁸ a) Castro, C. E.; Gaughan, E. J.; Owsley, D. C., *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3313. b) Castro, C. E.; Halvin, R.; Honwald, V. K.; Malte, A.; Moje, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 6469. c) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Haghihara, N., *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467. d) K. Sonogashira in *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press, New York **1991**, 3, 521.

⁸⁹ Hier seien nur die folgenden Beispiele angeführt: Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Iwashita, S.; Yamanaka, H., *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 1823. Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Iwashita, S.; Nagono, T.; Yamanaka, H., *ibid.* **1988**, 36, 1305. Andreini, B. P.; Carpita, A.; Rossi, R., *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5533. Bucale, D. R.; Rockwell, C. J. M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1985**, 2443.

⁹⁰ a) Flynn, L. B.; Verdier-Pinard, P.; Hamel, E., *Org. Lett.* **2001**, 5, 651. b) Inoue, M.; Carson, M. W.; Frontier, A. J.; Danishefsky, S. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1878. c) Hughes, C. C.; Trauner, D., *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2331. d) Hughes, C. C.; Trauner, D., *ibid.* **2002**, 114, 1632.

Wu *et al.* zeigten im Rahmen ihrer synthetischen Arbeiten zu den sich strukturell von Dibenzofuranen ableitenden biologisch aktiven Phytoalexinen,^{91, 92} dass die erstmals von *Goussu* und *Villemin* beobachtete spontane cyclisierende Reaktion zum Benzofuran⁸⁷ nach den von *Sonogashira* beschriebenen Reaktionsbedingungen^{88c} nur durch vorherige TBS-Schätzung des Alkohols unterbunden werden kann (Schema 4):



Schema 4: Synthese des Benzofurans **54** oder nach vorheriger TBS-Schätzung des Silylethers **53**. Reaktionsbedingungen: *i*, TBSCl, NEt₃, CH₂Cl₂; *ii*, **55**, (Ph₃P)₂PdCl₂, CuI, ⁿBuNH₂/Et₂O.

Die in Kapitel 3.1 beschriebenen Indolalkaloide, sowie deren interessante pharmakologische Eigenschaften und ihre Bedeutung in der Medizin gaben Anlaß zur Suche nach geeigneten Zugangsmöglichkeiten zu Indolen ausgehend von den Naturstoffen **1** bis **4**. Nach der im Arbeitskreis von Prof. *H. M. R. Hoffmann* erstmals durchgeführten Spaltung der Alkaloide **1** und **2** in die Chinuclidine Quincorin **56** (QCI) und Quincoridin **57**⁹⁴ (QCD) wäre auch ausgehend von diesen Verbindungen eine synthetische Darstellung der nicht natürlichen Indolalkaloide **58** bis **61** lohnend (Schema 5). Die *Sonogashira*-Reaktion wurde an den *Cinchona*-Alkaloiden erstmals von *W. M. Braje* angewandt⁹³ und führte zu einer ganzen Reihe von neuartigen Verbindungen.⁹⁵ Das im Rahmen jener Arbeiten synthetisierte Amin **62** wurde bislang nicht in das entsprechende Indol überführt (Schema 6).

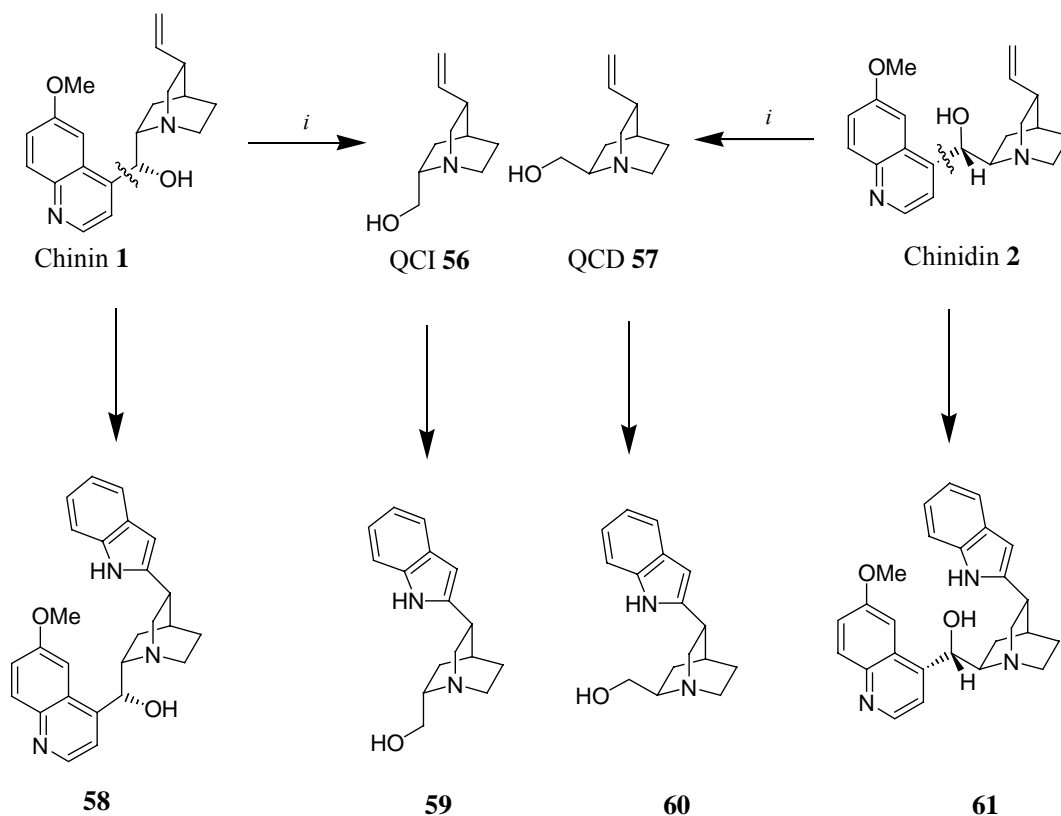
⁹¹ Wu, M.-J.; Lee, C.-Y.; Lin, C.-F., *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4251.

⁹² Zur biologischen Aktivität siehe: Morris, H. R.; Taylor, G. W.; Masento, M. S.; Jermyn, K. A.; Kay, R. R., *Nature* **1987**, *328*, 811.

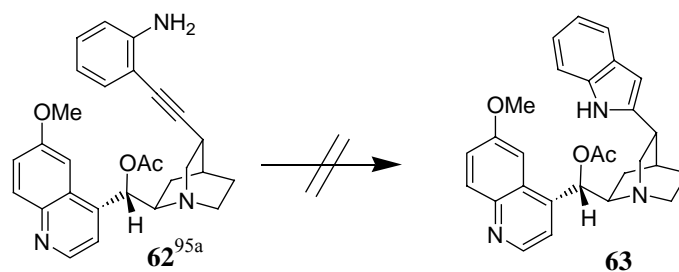
⁹³ Zur Darstellung von **62** siehe: Braje, W. M., Dissertation, Univ. Hannover, **1999**.

⁹⁴ Plessner, T.; v. Riesen, C.; Hoffmann, H. M. R., *Synlett* **1996**, 689. Die Chinuclidine **56** und **57** sind heute kommerziell erhältlich.

⁹⁵ a) Frackenpohl, J., Dissertation, Universität Hannover, **2000**. b) Braje, W. M.; Frackenpohl, J.; Hoffmann, H. M. R., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 47.



Schema 5: Spaltung von Chinin 1 und Chinidin 2 nach Hoffmann *et al.*⁹⁴ und eventuell mögliche Indole 58 bis 61 als nicht natürliche *Cinchona*-Alkaloide. Reaktionsbedingungen: *i*, LiAlH₄, ^tPrOH, O₂, THF, RT.

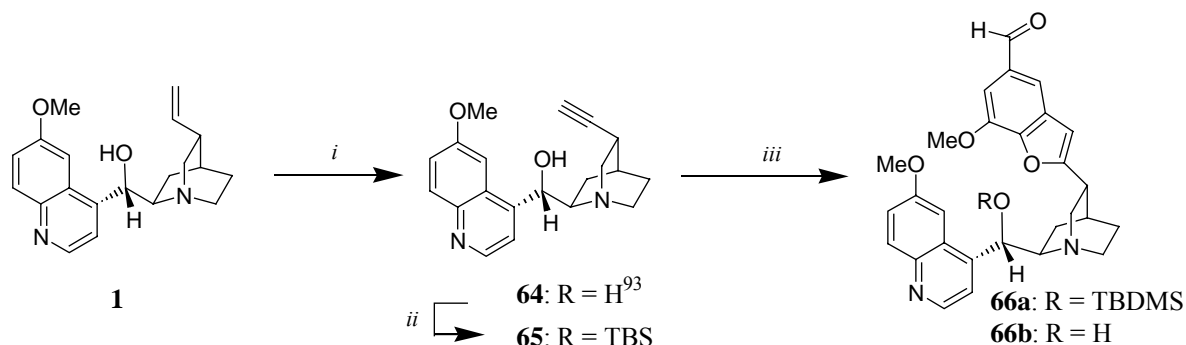


Schema 6: Ausgehend von Amin 62 war die Darstellung des Indols 63 bislang unmöglich.

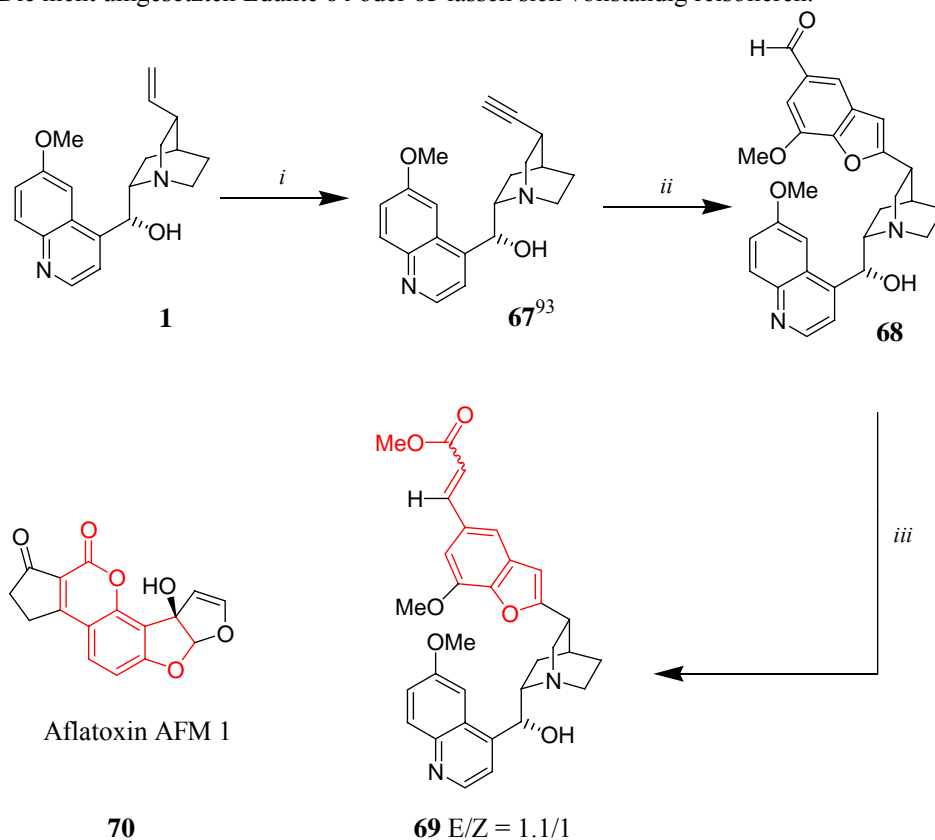
3.3 Synthese funktionalisierter Benzofurane

Bezugnehmend auf *Wus* Arbeiten konnte auch im Rahmen dieser Dissertation die spontane Cyclisierung zu funktionalisierten Benzofuranen durchgeführt werden.

Selbst durch benachbarte sterisch anspruchsvolle Gruppen wurde die Bildung des Benzofurans nicht verhindert (Schema 7a). Ausgehend von Chinin **1** waren dabei über wenige Stufen Aflatoxin-ähnliche Strukturen zugänglich (Schema 7b):



Schema 7a: Reaktionsbedingungen: *i* a) Br₂ (1.8 eq), CHCl₃, 0 °C, 1 h; b) NEt₃ (2 eq), Rt, 14 h; c) Aliquat 336 (0.1 eq), KOH (5.7 eq), THF, ΔT⁹³, 20 h, 73 %; *ii*, TBSCl (1.3 eq), NEt₃ (2 eq), DMAP (0.1 eq), DMF, 130 °C, 16 h, 70 %; *iii*, (Ph₃P)₂PdCl₂ (0.05 eq), CuI (0.01 eq), 5-Iodvanilin (1.5 eq), THF/NEt₃ 1:1, 23 h, **66a**: 36 %; **66b**: 26 %. Die nicht umgesetzten Edukte **64** oder **65** lassen sich vollständig reisolieren.

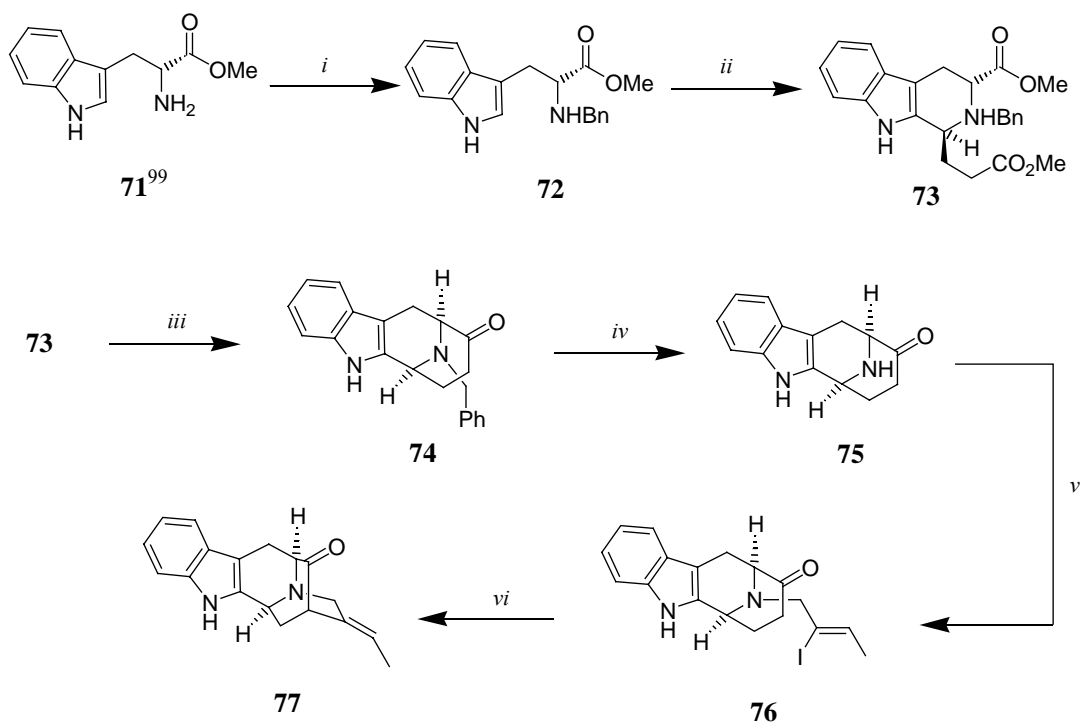


Schema 7b: Komplexe Strukturen lassen sich leicht ausgehend von Chinin **1** innerhalb von 3 Stufen aufbauen. Bedingungen: *i*, a) Br₂ (1.8 eq), CHCl₃, 0 °C, 2 h; b) NEt₃ (2 eq), CHCl₃, Rt, 14 h; c) Aliquat 336 (0.1 eq), KOH (5.7 eq), THF, ΔT, 16 h, 73 %; *ii*, (Ph₃P)₃PdCl₂ (0.05 eq), CuI (0.1 eq), 5-Iodvanilin (1.5 eq), THF/NEt₃ (1:1), Rt, 20 h.; *iii*, NaH (60 %, 3 eq), (EtO)₂P(O)CH₂CO₂Me (3 eq), PhMe, ΔT, 24 h, 60 %.

ΔT steht dabei auch bei den folgenden Schemata als Abkürzung für Umsetzung in siedenden Lösungsmitteln. Rt steht für Umsetzungen bei einer Temperatur von 25 °C.

3.4 Literaturbekannte Synthesen

Allen bisher in der Literatur beschriebenen Synthesen ist gemeinsam, dass das Chinuclidin-Gerüst innerhalb mehrerer synthetischer Schritte aufgebaut werden muß und nicht aus dem *chiralen Pool* natürlich vorkommender Verbindungen eingebracht werden kann.^{96, 97} Das Indolringsystem ist in der Aminosäure *D-Tryptophan*⁹⁸ als Startmaterial vorhanden.



Schema 8: Reaktionsbedingungen: *i*, PhCHO, MeOH, Rt, 2 h; NaBH₄, -30 °C → -10 °C, 3 h; *ii*, (MeO)₂CHCH₂CH₂CO₂Me, TFA, CH₂Cl₂, Rt, 48 h, 88 % über beide Stufen; *iii*, NaH, PhCH₃, MeOH, ΔT, 48 h; HOAc, HCl, ΔT, 12 h, 80-90 %; *iv*, Pd/C (5 %) EtOH/HCl, Rt, 5 h, 94 %; *v*, (Z)-1-Brom-2-iod-Buten-2, K₂CO₃, THF, ΔT, 90 %; *vi*, Pd(OAc)₂ (0.03 eq), PPh₃ (0.3 eq), Bu₄NBr (1 eq), K₂CO₃ (4 eq), DMF/H₂O (9:1), 65 °C, 30 h, 82 %.

Das Chinuclidinsystem wird durch eine diastereoselektive *Pictet-Spengler*-Reaktion, darauffolgende *Dieckmann*-Kondensation und abschließender Decarboxylierung der β-Keto-Säure etabliert. Das Chinuclidingerüst wird erst im letzten Schritt über eine intramolekulare *Heck*-Reaktion mit dem *in situ* aus Verbindung **76** erzeugten Enolat erhalten. Aus Verbindung **77** sind die bereits beschriebenen *Sarpagin*-Alkaloide innerhalb weniger Schritte zugänglich.

⁹⁶ Wang, T.; Cook, J. M., *Org. Lett.* **2000**, 2, 2057.; Yu, P.; Wang, T.; Li, J.; Cook, J. M., *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3173.; Liu, X.; Zhang, C.; Liao, X.; Cook, J. M., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7373.

⁹⁷ Yu, J.; Wearing, X. Z.; Cook, J. M., *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 543. Siehe auch die in beiden Veröffentlichungen angegebenen Literaturzitate.

⁹⁸ Auch die Natur verwendet diese Aminosäure beispielsweise beim biosynthetischen Aufbau der Indol-Alkaloide *Yohimbin* und *Ajmalicin*.

⁹⁹ Der Ester kann ausgehend von *Tryptophan* durch Umsetzung mit SOCl₂ in MeOH in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden.

4. Synthese der Indole

4.1 Retrosynthetische Betrachtungen

Bei den retrosynthetischen Überlegungen zum Aufbau der Indole **58** bis **61** spielte die von *Prelog et al.* durchgeführte Säurespaltung des Cinchonamins **5**⁸⁵ eine wichtige Rolle. Am Beispiel von Zielstruktur **58** ergaben sich daraus folgende Möglichkeiten (Abb. 17).

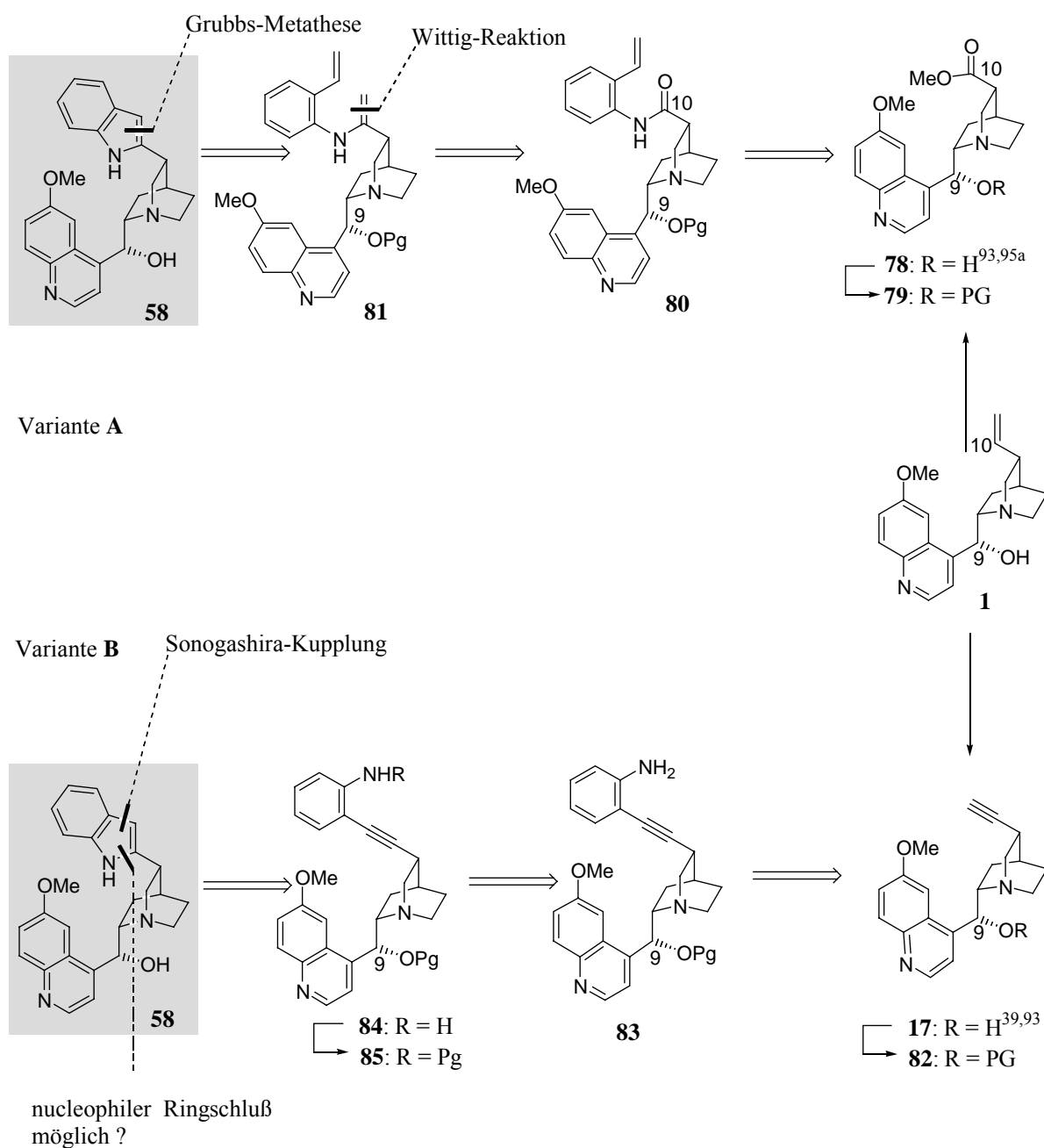
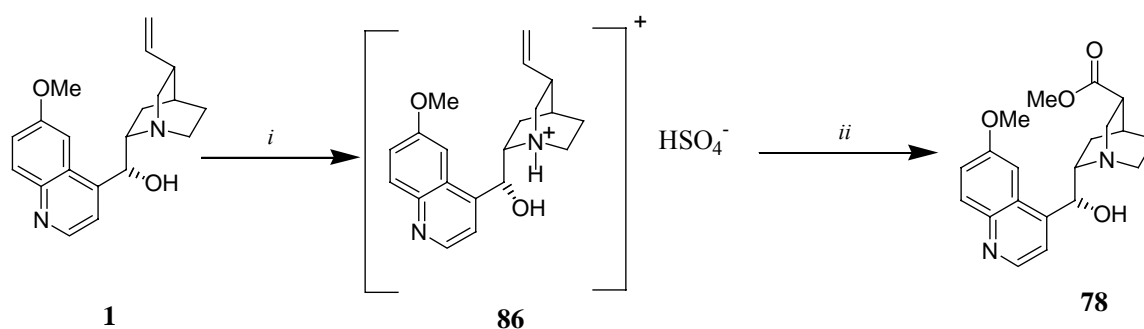
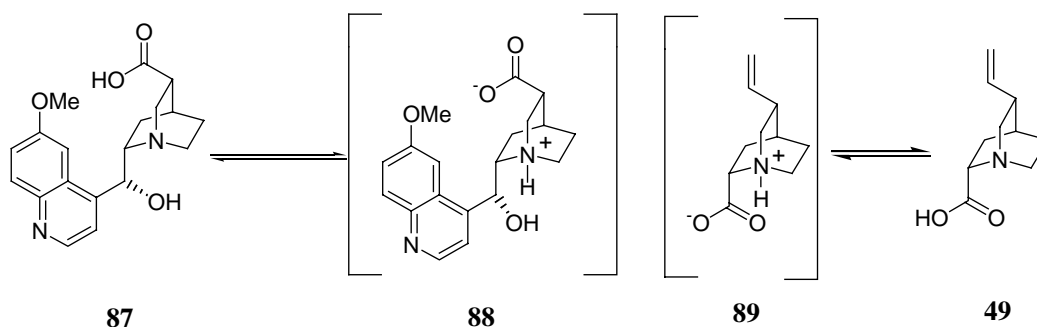


Abb. 17: Allgemeine retrosynthetische Überlegungen.

Variante A würde sich als Schlüsselschritt einer Grubbs-Metathese des Diamins **81** bedienen. Diamin **81** könnte durch Umsetzung vom Carbonsäureester **78** mit *o*-Aminostyrol sowie anschließender *Wittig*-Olefinierung erhalten werden. *Skraup* zeigte bereits Ende des 19. Jahrhunderts,¹⁰¹ dass die vinylische Seitenkette des Chinins **1** durch oxidativen Abbau in die Carbonsäure **87** überführt werden kann. Bezugnehmend auf dessen Arbeiten gelang *W. M. Braje*⁹³ die Synthese des C-10 Carbonsäureesters **78** zunächst in geringen Ausbeuten. Problematisch wirkte sich das Gleichgewicht der *in situ* dargestellten Carbonsäure **87** mit Betain **88** aus (Schema 10).¹⁰² Nach vorheriger Überführung von **1** in das Sulfatsalz **86** konnte das Betain-Gleichgewicht verhindert, und die daher nun undissoziierte Carbonsäure mit 73 %iger Ausbeute in den Ester **78** überführt werden (Schema 9).^{95a}



Schema 9: Ausgehend von den Arbeiten von *Skraup* und *W. M. Braje* wurde die Synthese des C-10 Esters von *J. Frackenpohl*^{95a} durch Überführung von Chinin **1** in das Sulfatsalz **86** optimiert. Reaktionsbedingungen: *i*, 4 N H₂SO₄, 2 d; *ii*, KMnO₄ (2.05 eq), 2 N H₂SO₄, 0 °C → Rt, 4 h; konz. HCl (kat.), MeOH, Rt, 6 d, 73 %.



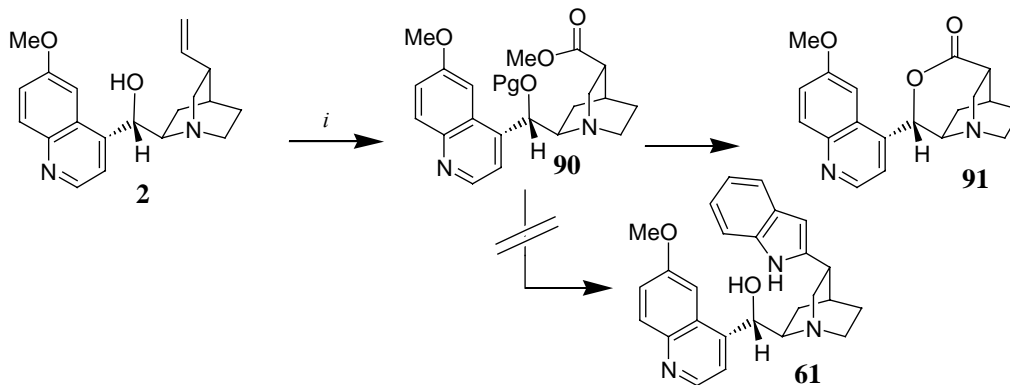
Schema 10: Betainstrukturen ausgehend von **87** und **49**.

¹⁰⁰ Arishawa, M.; Terada, Y.; Nakagawa, M.; Nishida, A., *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4926.

¹⁰¹ Skraup, H. Z., *Liebigs Ann.* **1879**, *197*, 374. Skraup, H. Z., *ibid.* **1879**, *199*, 344. Skraup, H. Z., *Ber. Dtsch. Chem. Gesell.* **1879**, *12*, 1104.

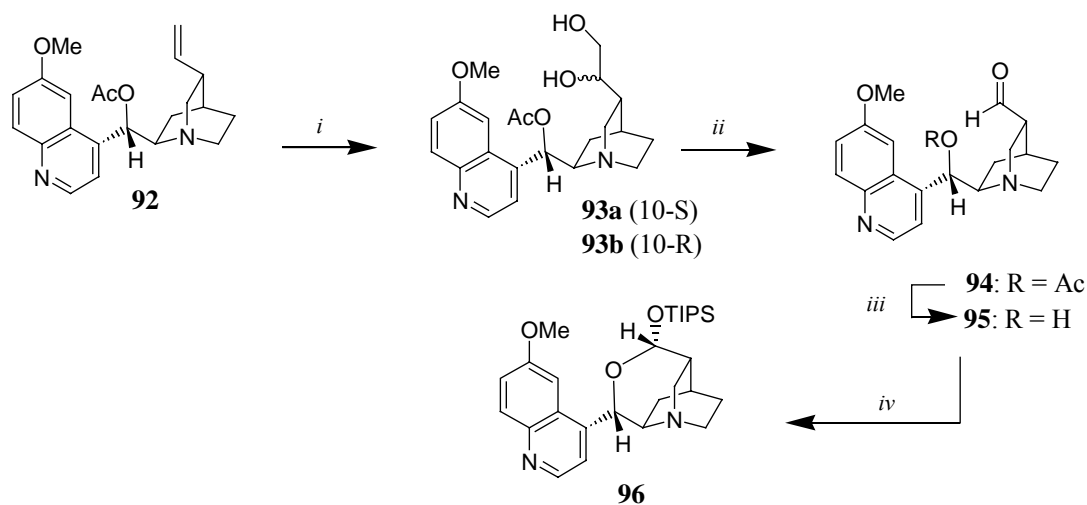
¹⁰² In seiner Publikation von 1950⁸⁵ berichtete Prelog, dass die Aminosäure **49** nach Aufarbeitung der Reaktion nur schwer isolierbar ist und führte diese Beobachtung auf die Bildung des Betains **89** zurück.

Die von *Smith et al.*^{64f} publizierte Darstellung von Cinchonamin **5** ausgehend vom Methylester der Aminosäure **49** mit *o*-Toluidin und Butyllithium (Schema 3, Seite 27) wurde nicht weiter untersucht, da nach Überführung von **2** in den C-10 Ester **90** die intramolekulare Ringschlussreaktion zu Lacton **91** erwartet wurde (Schema 11).



Schema 11: Die intramolekulare Lactonisierung zu **91** könnte in Konkurrenz zur Darstellung des Indols **61** treten.

Die Darstellung von Verbindung **96** in 41 %iger Ausbeute über vier Stufen zeigt, dass solche tricyclischen Verbindungen zugänglich sind.^{93, 95a, 103}



Schema 12: Bedingungen nach *W. M. Braje et. al.*: *i*, OsO₄ (kat.), K₂CO₃, K₃[Fe(CN)₆], ^tBuOH/H₂O (1:1), Rt, 4 h, 93 %; *ii*, NaIO₄, CH₂Cl₂, SiO₂, H₂O, Rt, 1 h, 89 %; *iii*, K₂CO₃, MeOH, 20 min, Rt, 91 %; *iv*, ^tPr₃SiOTf (1.3 eq), 2,6-Lutidin (2.0 eq), CH₂Cl₂, 0 °C → 25 °C, 14 h, 41 %.

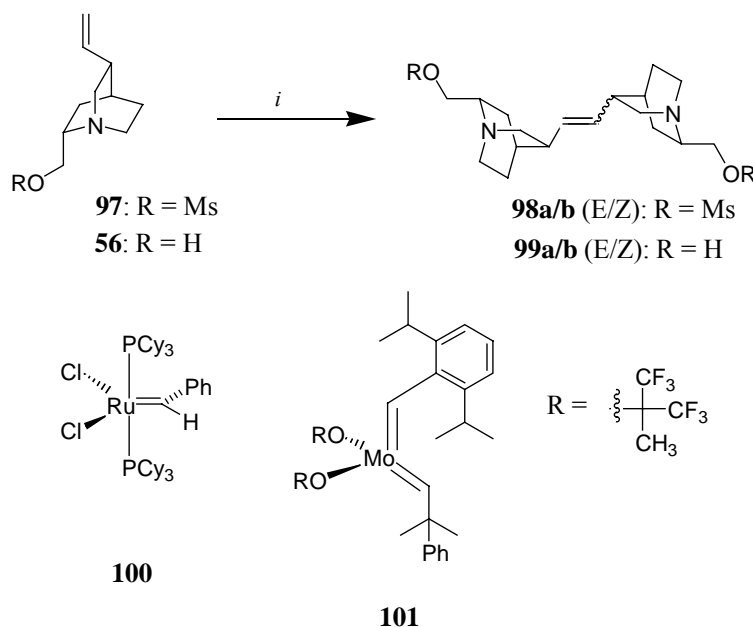
Bei den retrosynthetischen Überlegungen zu Struktur **58** müsste daher der Ester **78** zum Säureamid **80** umgesetzt werden (Abb. 17, Seite 32). Zwar könnte versucht werden, die freie Carbonsäure **87** (Schema 10, Seite 33) neben den heute üblichen Reagentien DCC und EDC auch mit BOPCI¹⁰⁴ zum Amid **80** umzusetzen (Abb. 17, Seite 32),

¹⁰³ Braje, W.; Langer, P.; Frackenpohl, J.; Hoffmann, H. M. R., *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3495.

¹⁰⁴ Diago-Meseguer, J.; Palomo-Coll, A. L., *Synthesis* **1980**, 547. Diago-Meseguer, J.; Palomo-Coll, A. L., *Synthesis* **1982**, *10*, 41. Diago-Meseguer, J.; Palomo-Coll, A. L., *Synthesis* **1988**, *13*, 39.

doch konnte gezeigt werden,¹⁰⁵ dass die Säure nicht als Salz vorliegen darf (Schema 10).¹⁰⁶ Daher müsste der C10-Ester **78** zum Amid **80** umgesetzt werden (Abb. 17, Seite 32).

Die *Grubbs*-Metathese ist im Vergleich zu intermolekularen Reaktionen entropisch begünstigt. Daher wurde darauf verzichtet, die Alkaloide mit unterschiedlichen Olefinen zu koppeln. Um zu klären, inwieweit *Cinchona*-Alkaloide einer Metathesereaktion zugänglich sind, schien zunächst die Dimerisierung von QCI **56** beziehungsweise des QCI-Mesylyls **97** unter Verwendung unterschiedlicher Katalysatoren als Testsystem sinnvoll. QCI-Mesylyl **97** zeigt ein wesentlich unpolareres Verhalten in organischen Lösungsmitteln, daher wäre eventuell das resultierende E/Z-Gemisch **98a/b** chromatographisch leichter zu isolieren. Verbindung **101** wurde wegen seiner im Vergleich zu **100** höheren Reaktivität zusätzlich ausgewählt.



Schema 13: Versuche zur Dimerisierung der Olefine nach *Grubbs* unter Verwendung des *Grubbs*-Katalysators **100** und des von *Schrock* entwickelten Katalysators **101**. In einer Glasbox ist Katalysator **101** unter Stickstoffatmosphäre gut handhabbar.

Edukt	verw. Katalysator	Bedingungen	Ausbeute
97	100 (0.05 eq)	CH ₂ Cl ₂ , RT, 22 h	Keine Umsetzung
97	101 (0.05 eq)	CH ₂ Cl ₂ , RT, 22 h	Keine Umsetzung
56	100 (0.05 eq)	CH ₂ Cl ₂ , RT, 22 h	Keine Umsetzung
56	101 (0.05 eq)	CH ₂ Cl ₂ , RT, 22 h	Keine Umsetzung

¹⁰⁵ Cabre, J.; Palomo, A. L., *Synthesis* **1984**, 413.

¹⁰⁶ Auch bei Verwendung von primären Aminen ist das Reagenz BOPCl nicht geeignet: Collucci, W. J.; Tung, R. D.; Petri, J. A.; Rich, D. H., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2895.

¹⁰⁷ Zur Übersicht über die Durchführung von Metathesereaktionen siehe die folgenden Publikationen: Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247. Kirkland, T. A.; Grubbs, R. H., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7310. Zu Kat. **101**: Clark, J. S.; Kettle, J. G., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 127.; Hourri, A. F.; Xu, Z.; Cogan, D.; Hoyveda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2943. Fürstner, A.; Langemann, K., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3942.

Unter Luftausschluß wurden dabei QCI **56** sowie das Mesylat **97** mit 5 Mol% des betreffenden Katalysators in absolutem Dichlormethan versetzt. Bei Verwendung des im Vergleich zu **100** sehr luftempfindlichen Katalysators **101** wurde die Reaktion in einer Glove-Box unter Schutzgas durchgeführt. In allen Fällen zeigten sich bei Raumtemperatur keine Umsetzungen, so dass lediglich die eingesetzten Edukte zurückerhalten werden konnten. Auch nach Erhitzen der Reaktionen über einen Zeitraum von 24 h unter Rückfluß wurde in keinem Fall tatsächlich das Kupplungsprodukt erhalten sondern lediglich das unumgesetzte Startmaterial reisoliert. Dies führte zu eingehenderen Untersuchungen von Variante B (Abb. 17, Seite 32).

5. Darstellung der terminalen Alkine

Berücksichtigt man das durchkonjugierte π -System ausgehend von der Dreifachbindung bis hin zur Aminogruppe, so wird deutlich, dass die σ -Orbitale des Alkins orthogonal zu den Valenzorbitalen der Amino-Gruppe stehen (Abb. 18).

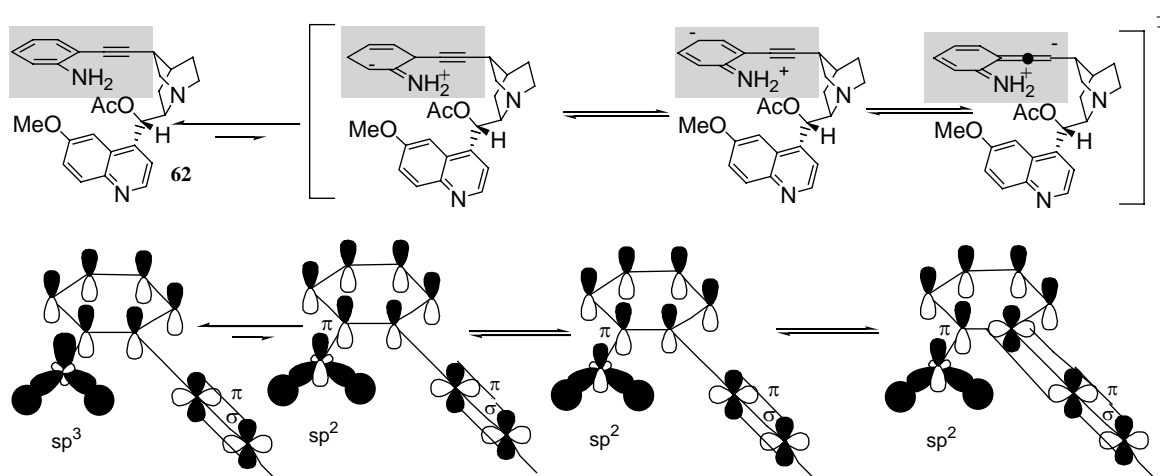
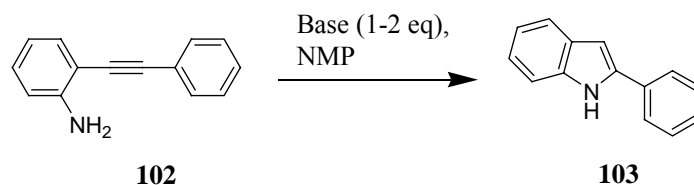


Abb. 18: Das Resonanzgleichgewicht und die daran beteiligten Valenzelektronenorbitale am Beispiel von Amin **62**.

Aufgrund des dirigierenden Effekts der Aminogruppe in o- oder p-Position am Aromaten kann das in Abbildung 18 dargestellte Resonanzgleichgewicht formuliert werden. Dieses mesomere Gleichgewicht müsste unterbrochen werden, sollte die nucleophile

Addition der Aminogruppe an die Dreifachbindung gelingen. Daher sind derartige Reaktionen im allgemeinen mit einer hohen Aktivierungsenergie verbunden.¹⁰⁸ Man kennt jedoch Beispiele, die cyclisierende Additionen erfolgreich belegen. So konnten *Knochel et al.*¹⁰⁹ nach Kupplung von Phenylacetylen an o-Iodanilin die Umsetzung zu Indol **103** in N-Methylpyrrolidon (NMP) durch einfache Deprotonierung des Amins **102** je nach Wahl der Base in Ausbeuten zwischen 66 und 89 % durchführen.



Base	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]
NaOEt	60	8	66
KO ^t Bu	25	4	79
CsOH	90	5	68
CsO ^t Bu	25	5	71

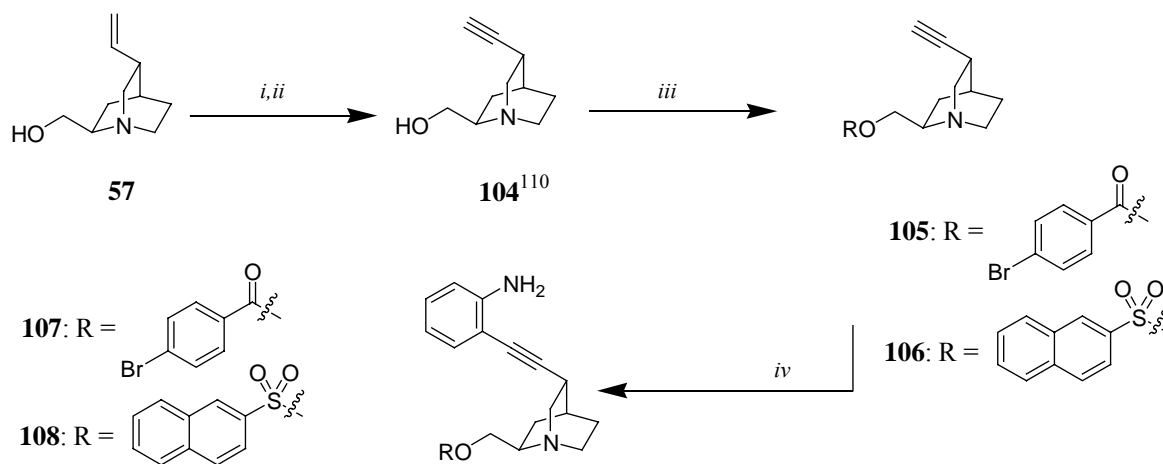
Schema 14: Indolsynthese nach *Knochel et al.*¹⁰⁹

Durch Deprotonierung mit CsO^tBu bzw. KO^tBu unter bemerkenswert milden Bedingungen konnte das in Abb. 18 beschriebene Resonanzgleichgewicht unterbrochen und die Cyclisierung bereits bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Daher wurde zunächst die Anwendbarkeit dieser Reaktionsführung im Fall der *Cinchona*-Alkaloide untersucht. Schon vor *Knochel et al.*¹⁰⁹ konnten *Villemin* und *Goussu*⁸⁷ die pericyclische Reaktion zu **103** nach Kupplung von Phenylacetylen an o-Iodanilin belegen, allerdings setzten sie mit NaNH₂ eine stärkere Base ein als in der von *Knochel et al.* beschriebenen Prozedur erforderlich war.¹⁰⁹

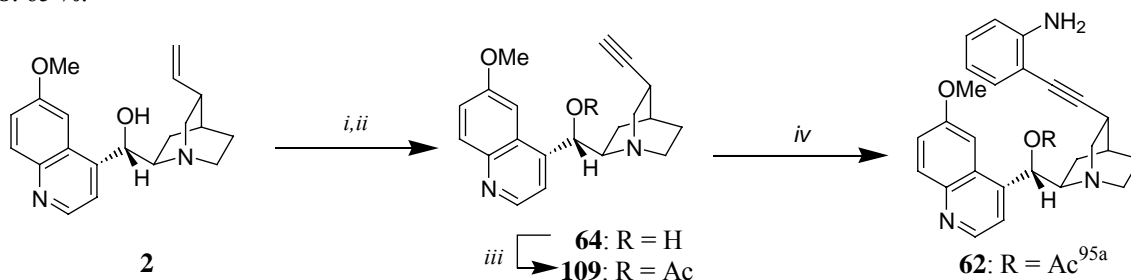
¹⁰⁸ a) Müller, T. E.; Beller, M., *Chem. Rev.* **1998**, 98, 675. b) Beller, M.; Riermeier, T. H., *Transition Metals for Organic Synthesis*, Beller, M, Bolm, C., Eds.; Wiley-VCH, **1998**. c) Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M., *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1475.

¹⁰⁹ Rodriguez, A. L.; Koradin, C.; Knochel, P., *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2607.

Die Darstellung der bereits bekannten Alkine **64**⁹³ und **104**¹¹⁰ ist in wenigen Stufen möglich. Nach Durchführung der *Sonogashira*-Kupplung konnten die Vorstufen **107**, **108** (Schema 15) sowie das bereits beschriebene Amin **62**^{95a} erhalten werden. Es hat sich gezeigt, dass die Ester **107** und **108** wesentlich einfacher chromatographisch zu reinigen sind als der freie Alkohol.



Schema 15: Reaktionsbedingungen: *i*, a) Br₂ (1.8 eq), CCl₄, 0 °C → Rt, 2 h; b), NEt₃ (2.0 eq), CHCl₃, Rt, 14 h, 82 %; *ii*, Aliquat 336 (0.1 eq), KOH (2.5 eq), THF, ΔT, 8 h, 73%; **105**: *iii*, *p*-Brombenzoylchlorid (1.1 eq), NEt₃ (1.1 eq), Dioxan, RT, 16 h, 65 %; **106**: *iii*, β-Naphtylsulfonylchlorid (1.1 eq), NEt₃ (1.1 eq), Dioxan, Rt, 5 h, 58%; *iv*, **105** bzw. **106**, (Ph₃P)₂PdCl₂ (0.05 eq), CuI (0.1 eq), *o*-Iodanilin (1.5 eq), THF/NEt₃ (1:1), **107**: 42 %, **108**: 65 %.

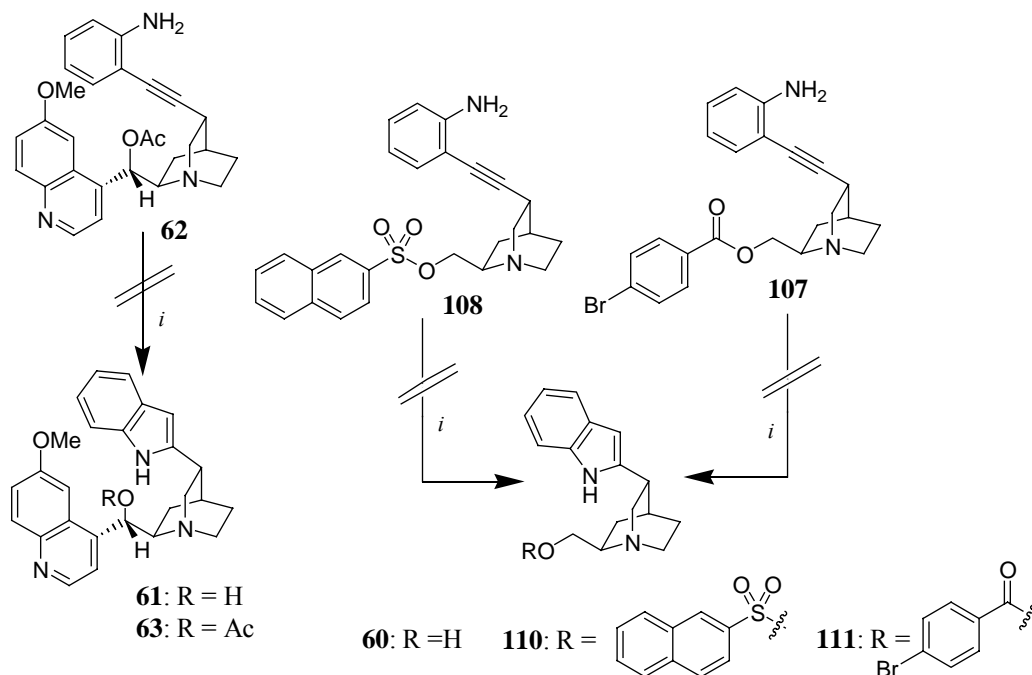


Schema 16: Reaktionsbedingungen: *i*, Br₂ (1.8 eq), CHCl₃, 0 °C → Rt, 2 h.; *ii*, KOH (5.7 eq), Aliquat 336 (0.1 eq), THF, RT, 20 h, 83 %; *iii*, AcCl (1.8 eq), NEt₃ (2.0 eq), THF, 12 h, 91 %; *iv*, (Ph₃P)₂PdCl₂ (0.05 eq), CuI (0.1 eq), *o*-Iodanilin (1.5 eq), THF/NEt₃ (1:1), 92 %.

Ausgehend von allen drei Vorstufen **107**, **108** und **62** wurde versucht, nach *P. Knochel*¹⁰⁹ zu den Indolen **69** und **110** zu gelangen (Schema 17). Bei Einsatz der Base KO^tBu zeigte sich lediglich die Zersetzung der Edukte, was zunächst auf die mögliche Spaltung der Ester **107** und **108** im basischen Medium zurückgeführt wurde. Auch bei Verwendung von bis zu 3 Äquivalenten der Base KO^tBu waren weder die Indole **63**, **110** und **111** noch die ungeschützten Indole **60** und **61** oder deren mögliche Kaliumsalze isolierbar.¹¹¹

¹¹⁰ Schrage, O., Dissertation, Univ. Hannover, **1999**. Schrage, O.; Braje, W. M.; Wartchow, R.; Hoffmann, H. M. R., *Tetrahedron Asym.* **1998**, *9*, 3717.

¹¹¹ Im Fall der Base KH wurde das Enolat des Azapiperidinons (NMP) beobachtet,¹⁰⁹ auch daher ist die Verwendung mehrerer Äquivalente der Base erforderlich. Zudem kann die Acetylgruppe an C-9 der Alkaloide Chinin **1** und Chinidin **2** bereits mit 8 eq K₂CO₃ gespalten werden.⁹³ Siehe hierzu auch Kapitel 12 der vorliegenden Arbeit.



Schema 17: Reaktionsbedingungen: *i*, KO^tBut (3 eq), NMP, 5 h, Rt.

5.1 Schutzgruppen aromatischer Amine

Um die Aktivierungsenergie für die gewünschte intramolekulare Cyclisierung herabzusetzen, schienen daher die Wahl einer geeigneten Schutzgruppe für das Amin und eventuell auch höhere Temperaturen erforderlich. Die Nukleophilie desamins kann durch Überführung in ein Amid reduziert werden. Möglicherweise könnte dies auch die intramolekulare Reaktion erleichtern (Abb. 18, Seite 36). Die BOC-Schutzung aromatischer Amine ist eine übliche Methode zur Darstellung von Indolen¹¹⁴ und Aza-Indolen.¹¹⁵ Durch Überführung in ein Methansulfonsäureamid¹¹⁶ waren Synthesen von 7-substituierten Indolen,¹¹⁷ 3-Methoxycarbonyl-¹¹⁸ sowie 3-Alkenylindolen möglich.¹¹⁹ Wie in Abbildung 19 veranschaulicht wird und auch die Arbeit *Knochels*¹⁰⁹ zeigt, kann nur durch Deprotonierung der Aminogruppe die Ausrichtung des Valenzelektronenorbitals auf die Dreifachbindung und damit die intramolekulare Addition selbst erfolgen. Die negative Ladung wird durch Mesomeriegleichgewichte kaum stabilisiert, da das Gleichgewicht durch die Cyclisierung

¹¹⁴ Iwao, M., *Heterocycles* **1994**, 38, 45.

¹¹⁵ Xu, L.; Lewis, I. R.; Davidsen, S. K.; Summers, J. B., *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5159.

¹¹⁶ Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Iwashita, S.; Nagano, T.; Yamanaka, H., *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 1305.

¹¹⁷ Kondo, Y.; Kojima, S.; Sakamoto, T., *Heterocycles* **1996**, 43, 2741.

¹¹⁸ Kondo, Y.; Shiga, F.; Murata, N.; Sakamoto, T.; Yamanaka, H., *Tetrahedron* **1994**, 50, 11803.

¹¹⁹ Yasuhara, A.; Kaneko, M.; Sakamoto, T., *Heterocycles* **1998**, 48, 1793.

selbst auf die Seite des Indols verschoben wird. Die Deprotonierung des Amids wäre bei Wahl geeigneter Schutzgruppen auch mit mildereren Basen als KO^tBu möglich (Abb. 19). Eventuell würde die Schutzgruppe während der intramolekularen Cyclisierung nicht vollständig entfernt, so dass mit einem Gemisch der geschützten und ungeschützten Indole gerechnet werden müsste.

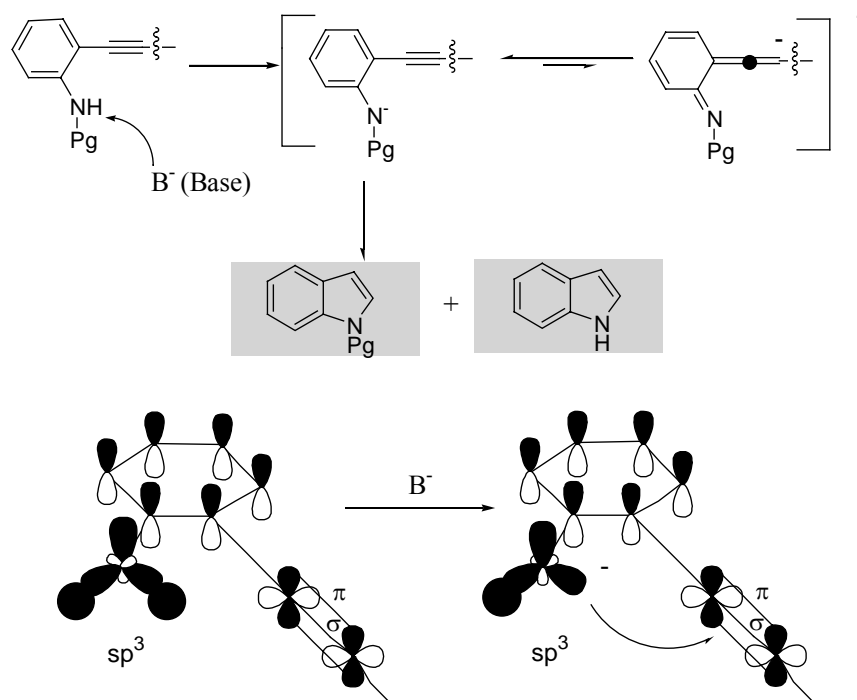
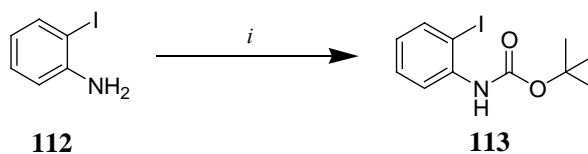


Abb. 19: Die Deprotonierung des freien Amins führt zur entscheidenden Ausrichtung des Orbitals zu den D-Orbitalen der Dreifachbindung, wodurch die Knüpfung einer Σ -Bindung nach *Knochel et al.* überhaupt erst möglich wird. Die Deprotonierung des Amins wird eventuell durch Verwendung einer Schutzgruppe begünstigt.

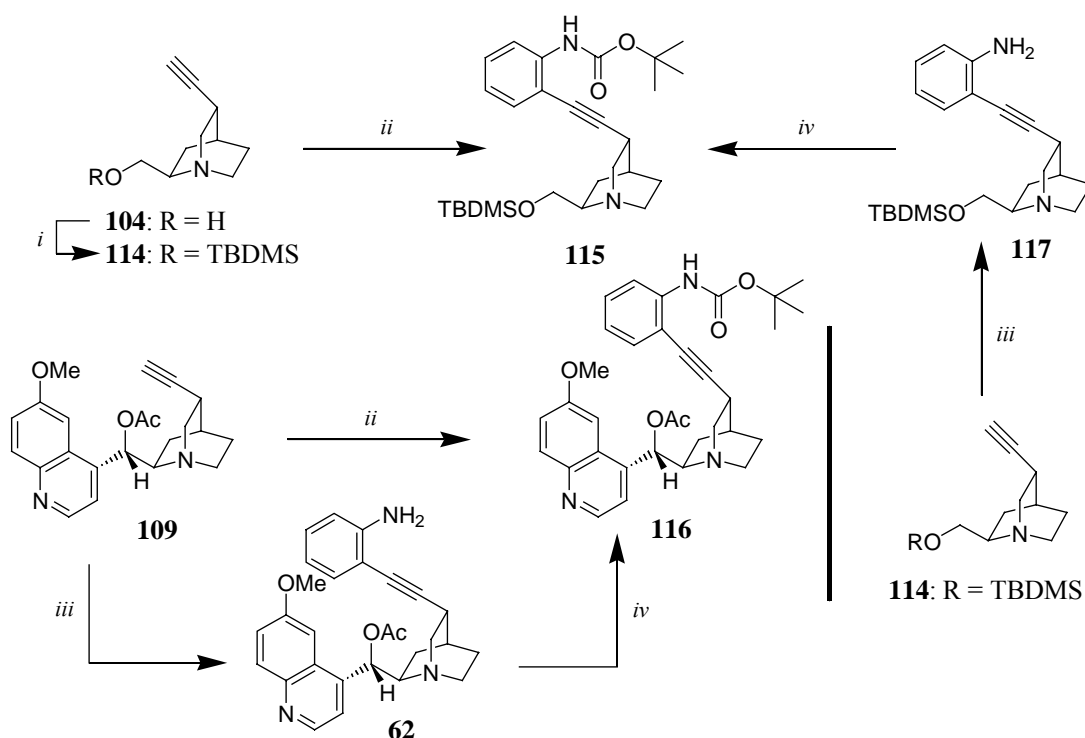
Die BOC-Schutzung schien aus drei Gründen vorteilhaft: Sollte die cyclische Addition im Fall der *Cinchona*-Alkaloide ausgehend von den entsprechenden Amiden bei höheren Temperaturen gelingen, so wäre dies auf die geringere Nukleophilie und leichtere Deprotonierbarkeit des Amids zurückzuführen. Zudem ist die BOC-Schutzgruppe gegen erhöhte Temperaturen nicht stabil, so dass es während der cyclischen Additionsreaktion zur Abspaltung der Schutzgruppe kommen könnte. Bei unvollständiger Spaltung wäre sie durch Zugabe von TFA in CH_2Cl_2 auch bei Raumtemperatur leicht spaltbar.¹²⁰

¹²⁰ Tietze, L. F.; Zhou, Y., *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2076. Tietze L. F.; Zhou, Y.; Töpken, E., *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2247.

Die Überführung von *o*-Iodanilin **112** in das entsprechende BOC-geschützte Amid **113** (Schema 18) konnte in 71 %iger Aubeute erreicht werden (Schema 19).



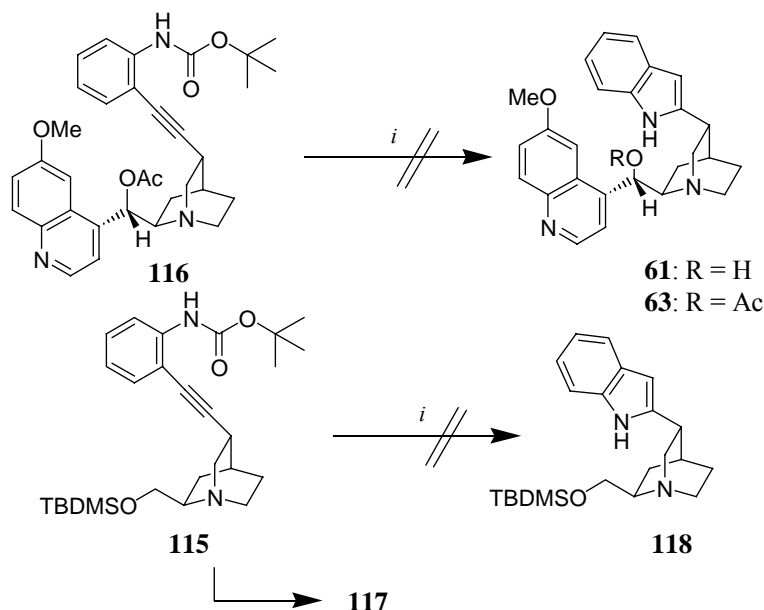
Schema 18: Überführung von *o*-Iodanilin **112** in das BOC-geschützte Amid **113**. Reaktionsbedingungen: *i*, BOC₂O (1.1 eq), NEt₃ (1.3 eq), DMAP (0.1 eq), CH₂Cl₂, ΔT, 17 h, 71 %.



Schema 19: Reaktionsbedingungen: *i*, TBDMSCl (1.3 eq), NEt₃ (2.0 eq), DMAP (0.1 eq), CH₂Cl₂, Rt, 16 h, 77 %.; *ii*, (Ph₃P)₂PdCl₂ (0.05 eq), CuI (0.1 eq), **113** (1.5 eq), THF/NEt₃ (1:1), Rt, 25 h, **115**: 65 %, **116**: 73 %.; *iii*, (Ph₃P)₂PdCl₂ (0.05 eq), CuI (0.1 eq), **112** (1.5 eq), THF/NEt₃ (1:1), Rt, 24 h, **62**: 91 %, **117**: 65 %.; *iv*, BOC₂O (1.1 eq), NEt₃ (1.3 eq), DMAP (0.1 eq), CH₂Cl₂, ΔT, 17 h, **115**: 71 %, **116**: 71 %.

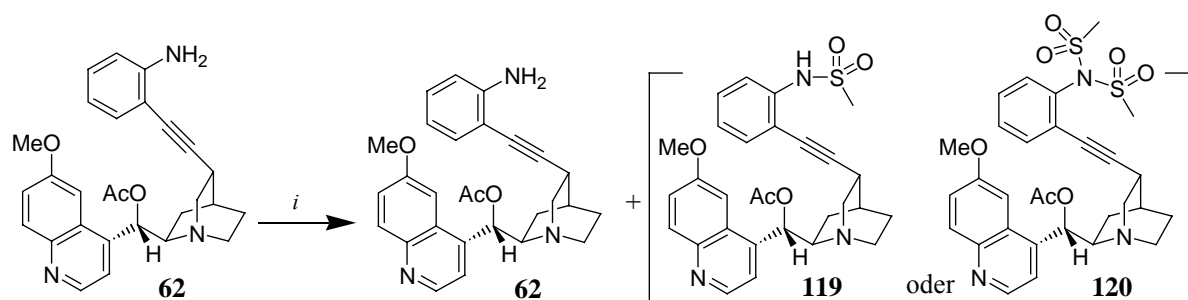
Da zunächst die Stabilität des Reagenzes **113** unbekannt war, wurde zeitgleich die BOC-Schutzung an den Aminen **62** und **117** vorgenommen (Schema 19). Der Zugang zu den Amid **115** und **116** war aber sowohl über die BOC-Schutzung der Vorstufen **62** und **117** in Ausbeuten von 65 % und 73 % wie auch durch direkte Kupplung der Alkine **114** und **109** mit BOC-geschütztem *o*-Iodanilin **113** in nahezu gleichen Ausbeuten möglich. Bei der Umsetzung mit **113** wurden **115** und **116** mit jeweils 71 %iger Ausbeute erhalten.

Bei Umsetzung von Amid **115** mit NaNH₂ in DMF zeigte sich jedoch auch bei höherer Temperatur nicht die gewünschte Umsetzung zum Indol **61**. Ausgehend von Amid **115** wurde lediglich das Amin **117** zurückerhalten (Schema 20).



Schema 20: Reaktionsbedingungen: *i*, LiNH₂ (2.5 eq), DMF, 140 °C, 5 ½ h.

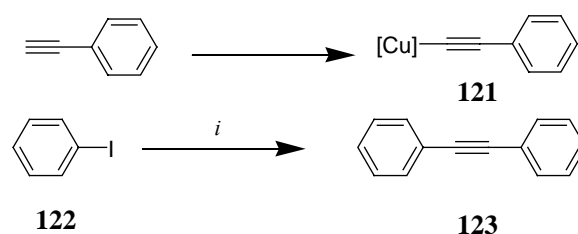
Die Mesylgruppe¹¹⁶ war zur Überführung der Amine **62** und **117** in die entsprechenden Sulfonamide ungeeignet. Ausgehend von Amin **62** konnte mit Methansulfonsäurechlorid mittels Dünnschichtchromatographie nur eine unvollständige Umsetzung beobachtet werden. Das Edukt wurde reisoliert. Zwar zeigte sich die neuentstandene Verbindung auf der Dünnschichtkarte einheitlich, jedoch war eine zweifache Schätzung zu **120** nicht eindeutig auszuschließen (Schema 21). Die Route über das Sulfonamid **119** wurde daher nicht weiter untersucht.



Schema 21: Reaktionsbedingungen: *i*, MsCl, (1.3 eq), NEt₃ (1.3 eq), CH₂Cl₂, Rt, 20 h.

5.2 Der katalytische Einfluß von Übergangsmetallen

Die Entdeckung der metallorganischen Kupplung terminaler Alkine an Aromaten, die heute in abgeänderter Form als *Sonogashira-Reaktion*^{88c} vielfältige Anwendung in der Synthese von Naturstoffen gefunden hat, geht auf die Arbeiten von *Castro* zurück.^{88a} Die Anlagerung der Alkine war in Form ihrer Kupfersalze möglich. Erstmals konnten auch Heterocyclen nach dieser Methode hergestellt werden. Der Mechanismus blieb während dieser Arbeiten^{88a} zunächst ungeklärt; es stand lediglich fest, dass bei den dabei bestehenden Reaktionsbedingungen ein Cu-(I)-Polymer für die Katalyse von entscheidender Bedeutung sein musste (Abb. 20).¹²³



Schema 22: Metallorganische Kupplung zu Diphenylacetylen **123** nach *Castro et al.* Reaktionsbedingungen: *i*, **121** (1.1 eq), Pyridin, 110 °C, 48 h, 77 %.

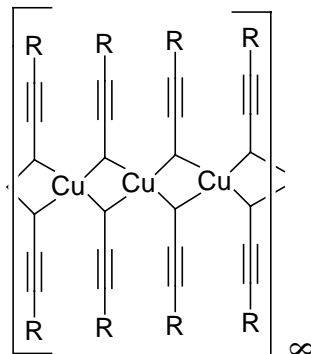
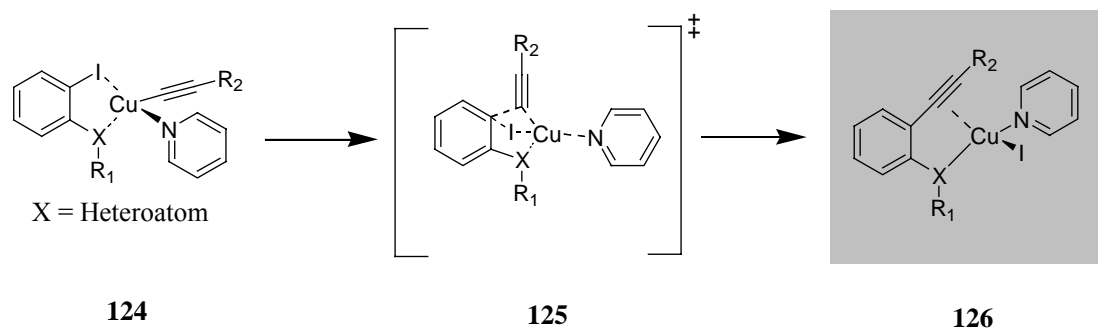


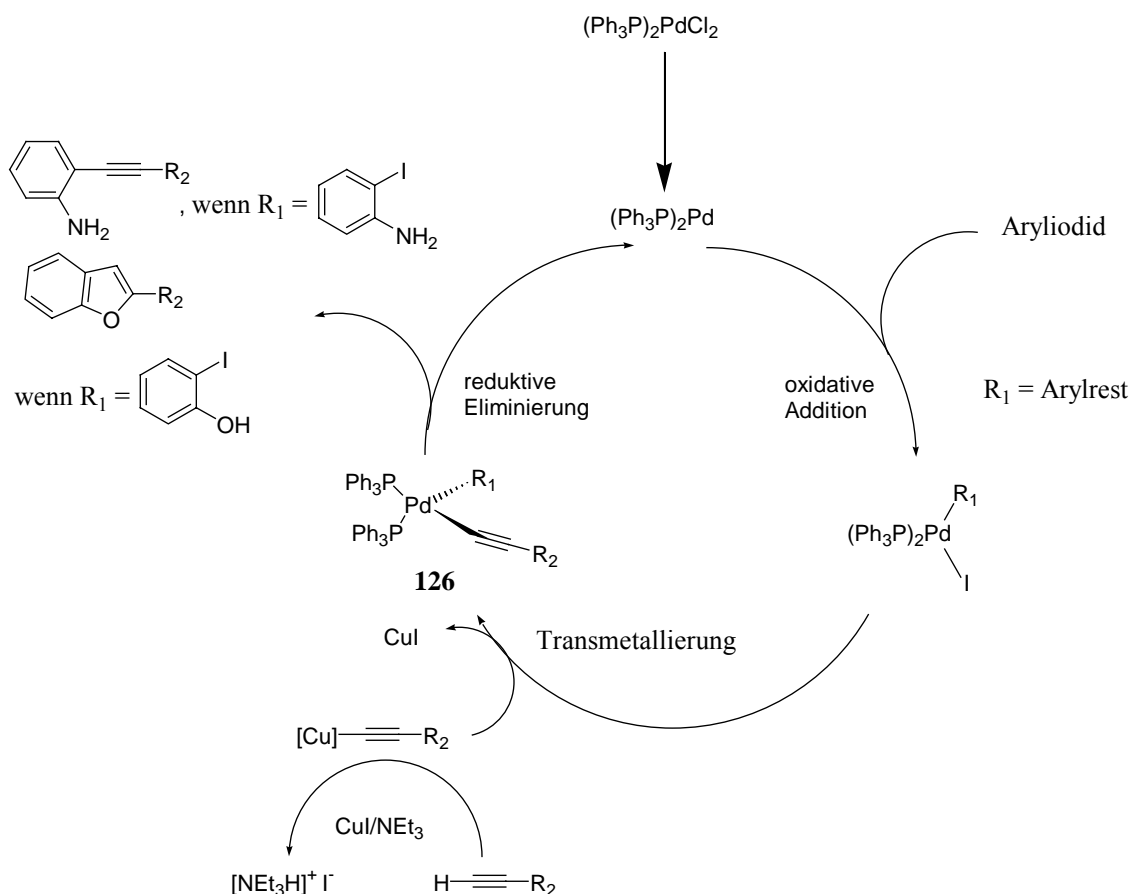
Abb. 20: Das für die Kupplung wichtige Cu-(I)-Polymer.

Im Fall der Bildung von Heterocyclen konnten keine exakten Erkenntnisse bezüglich des Reaktionsmechanismus erhalten werden; es galt aber als wahrscheinlich, dass die metallkatalysierten Kupplungen an orthosubstituierte Aromaten über den folgenden Übergangszustand verlaufen:

¹²³ Goates, G. E.; Parkin, C., *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1961**, 22, 59.



Kinetische Untersuchungen der Reaktion deuteten auf den Übergangszustand **125** hin.¹²⁴ Die von *Sonogashira et al.*^{88c} beschriebene metallorganische Kupplung läuft hingegen bereits bei Raumtemperatur ab.¹²⁵ Aufgrund der hohen Toleranz gegenüber einer Vielzahl funktioneller Gruppen behauptet sie sich bis heute als wertvolles Hilfsmittel in der organischen Synthese.⁹⁰ Im Folgenden seien die von *Castro*^{88a} und *Sonogashira*^{88c} erörterten Mechanismen kurz miteinander verglichen:

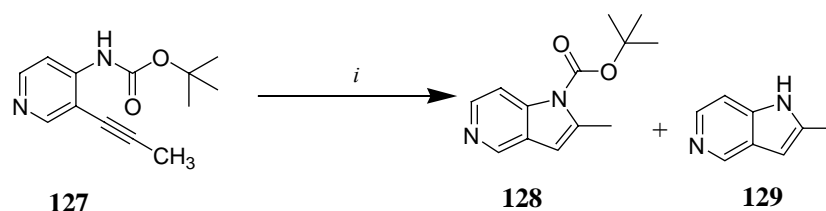


Schema 23: Der von *Sonogashira* formulierte Mechanismus zur metallorganischen Kupplung terminaler Alkine an Aryliodide. Im Fall von o-Iodphenol führt die Kupplung zu Benzofuranen, Indole können ausgehend von o-Iodanilin dabei nicht spontan erhalten werden.

¹²⁴ Bacon, R. G. R.; Hill, H. A. O., *Quart. News* **1965**, 29, 95.

¹²⁵ Die Bindungsdissoziationsenergien nehmen von Ph-Cl (96 kcal mol⁻¹) über Ph-Br (81 kcal mol⁻¹) zu Ph-I (65 kcal mol⁻¹) hin ab. Daher sind Aryljodide die gebräuchlichsten Kupplungspartner. Siehe hierzu: Grushin, V. V.; Alper, H., *Activation of Unreactive Bonds in Organic Synthesis*; Murai, S., Ed.; Springer-Verlag, Berlin, **1999**, 193. Grushin, V. V.; Alper, H., *Chem. Rev.* **1994**, 1047. Jedoch auch Arylchloride nehmen in ihrer Bedeutung als Kupplungsreagenzien zu: Fu, G. C.; Littke, A. F., *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4350.

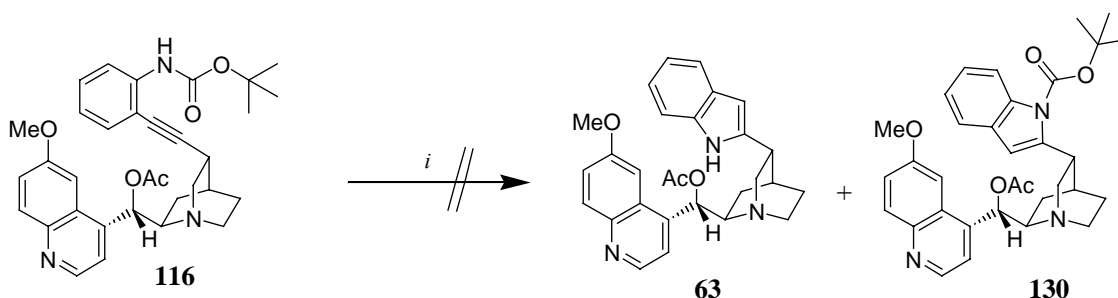
Beide Mechanismen gehen von Cu-(I)-Salzen der betreffenden Alkine als reaktiver Spezies aus, nach *Sonogashira* werden diese Salze jedoch *in situ* erzeugt und sofort weiter umgesetzt. Bemerkenswert ist in *Castros* Beschreibung der Komplex **126**. Die Kupplung zum Heterocyclus wird abweichend von *Sonogashira* durch entsprechende Koordination der Reaktionspartner am Metall-Kation formuliert. Durch Anlagerung an das [Cu]-Kation wird die Elektronendichte des Alkins offenbar soweit herabgesetzt, dass das Nucleophil leicht addiert werden kann. Berücksichtigt man die beiden mechanistischen Konzepte nach *Castro* und *Sonogashira*, so kann die ausgehend von o-Iodphenol spontan eintretende Kupplung zum Benzofuran unter *Sonogashira*-Bedingungen nicht nur allein durch Unterschiede zwischen o-Iod-Phenol und o-Iodanilin bezüglich der Nucleophilie erklärt werden. Es liegt nahe, die Bildung des Benzofurans nach dem Prinzip einer *Tandem*-Reaktion¹²⁶ durch Herabsetzung der Elektronendichte am Alkin auf den katalytischen Einfluß von [Cu⁺] zurückzuführen.¹²⁷ Aza-Indole sind mit Hilfe von [Cu⁺] aus **127** bei höheren Temperaturen zugänglich.¹¹⁵



Schema 20: Überführung in die Azaindole durch intramolekularen Ringschluss nach *Xu et al.*¹¹⁵ Reaktionsbedingungen: *i*, CuI (0.06 eq), DMF, ΔT , 16 h.

Temperatur [°C]	128 [%]	129 [%]
120	9 %	49 %
80	84 %	0 %

Die von *Xu et al.*¹¹⁵ angewandten Bedingungen wurden auf die *Cinchona*-Alkaloide übertragen (Schema 21). Es konnte aber weder das geschützte Indol **130** noch das freie Indol



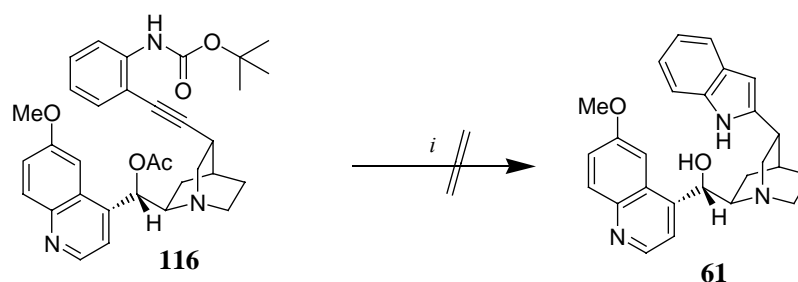
Schema 21: Reaktionsbedingungen: *i*, 0.06 eq CuI, DMF, 140 °C., 5 ½ h.

63 nachgewiesen werden. Auch unter Verwendung von LiNH₂ bei erhöhter Temperatur im

¹²⁶ Tandem-Reaktionen (= Reaktionen mit mehreren zeitgleichen chemischen Abläufen) spielen in der organischen Synthese eine bedeutende Rolle. Siehe hierzu u. a.: Ho, T.-L.; *Tandem Organic Reactions*; Wiley: New York, **1992**. Tietze, L. F., *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115. Ziegler, F. E. *Comprehensive Organic Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; Pergamon Press: Oxford, **1991**; Vol. 5, Kapitel 7.3.; Parsons, P. J.; Penkett, C. S.; Shell, A. J., *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 196.

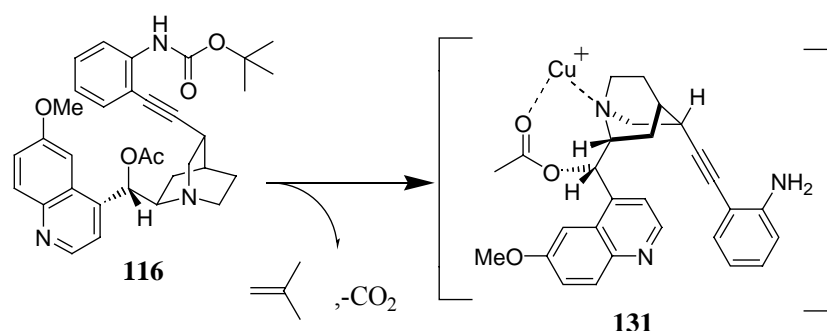
¹²⁷ Im allgemeinen werden bei Durchführung einer *Sonogashira*-Reaktion 5 mol% (Ph₃P)₂PdCl₂ sowie 10 mol% CuI verwendet.

Lösungsmittel DMF⁸⁷ wurde das Indol **61** nicht erhalten (Schema 22).



Schema 22: Bedingungen: *i*, LiNH₂ (2.5 eq), DMF, 160 °C, 5 ½ h.

Bei den *Cinchona*-Alkaloiden waren Cu⁺-Ionen bei der Überführung des Amids zu den Indolen **61** oder **63** unter Verwendung von BOC als Schutzgruppe nicht geeignet, um die Elektronendichte an der Dreifachbindung entscheidend herabzusetzen. Dies wurde auf die Bildung des Chelats **131** während der Umsetzung zurückgeführt (Schema 23). Man kennt heute bereits eine ganze Reihe von Chelatkomplexen der *Cinchona*-Alkaloide mit den Übergangsmetallen Gold, Palladium und Rhutenium (Abb. 21).^{128a} Auch von QCD **57** sind Komplexe mit Übergangsmetallen beschrieben.^{128b}



Schema 23: Postulierte Chelatisierung während der Umsetzung von **116** mit katalytischen Mengen von CuI in DMF.

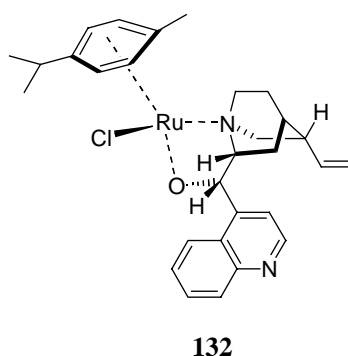
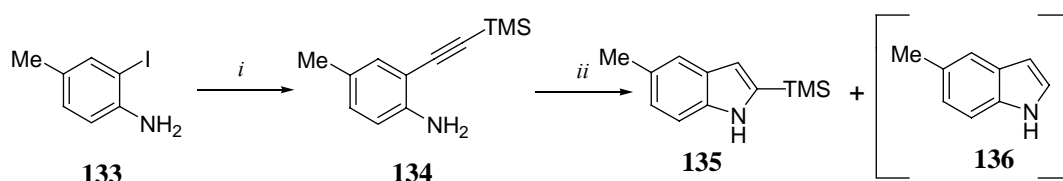


Abb. 21: Chelatkomplex **132** des Cinchonins **4** mit Rhutenium.

¹²⁸ a) Missling, C.; Mihan, S.; Polborn, K.; Beck, W., *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 331. Hubel, R.; Polborn, K.; Beck, W., *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 471. b) Polosukhin, A. I.; Gavrilov, K. N.; Bondarev, O. G.; Korostylev, A. V.; Petrovskii, P. V.; Davankov, V. A., *J. Organomet. Chem.* **2000**, *608*, 89.

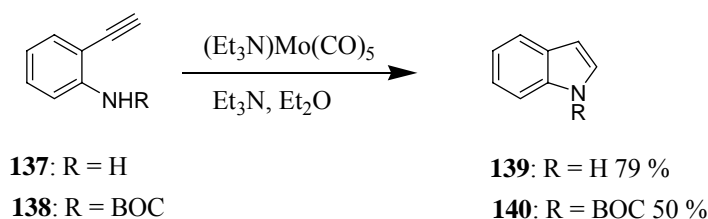
5.3 Weitere literaturbekannte Übergangsmetalle in der Indolsynthese

Aufgrund der gescheiterten Umsetzung des Amids **116** zu Indol **63** war die Suche nach geeigneteren Übergangsmetallen notwendig. Dabei zeigte sich, dass Cu-(I)-Salze in vielen Fällen als Katalysatoren in der Darstellung von Indolen Verwendung finden, wenn sie zeitgleich durch geeignete Substituenten am Alkin bei Herabsetzung der Elektronendichte unterstützt werden. Vor allem Silylgruppen erweisen sich dabei als gut geeignet.¹²⁹



Schema 24: Indolsynthese nach Barluenga *et al.*¹²⁹ Reaktionsbedingungen: *i*, TMS-Acetylen (1.5 eq), CuI (0.1 eq), $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (0.05 eq), NEt_3 , 3h, 92 %; *ii*, CuI (2 eq), DMF, 55 %. Die desilylierte Verbindung **136** entsteht als Nebenprodukt.

Yamanaka *et al.*¹¹⁶ beschreiben ausgehend von *o*-Iodanilin als geschütztes *N*-Methansulfonamid ein Gemisch der Salze $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ und CuI als geeignete Katalysatoren, sowie auch die einzelnen Komponenten. *o*-Ethynylanilin **137** konnte auch unter Molybdän-Katalyse in das entsprechende Indol **137** überführt werden.¹³⁰ Bis in das Jahr 2000 blieb die Synthese von McDonald und Chatterjee allerdings die einzige veröffentlichte Variante dieser Art.¹³¹



Schema 25: Darstellung von Indol ausgehend von *o*-Ethynylanilin nach McDonald und Chatterjee.¹³¹

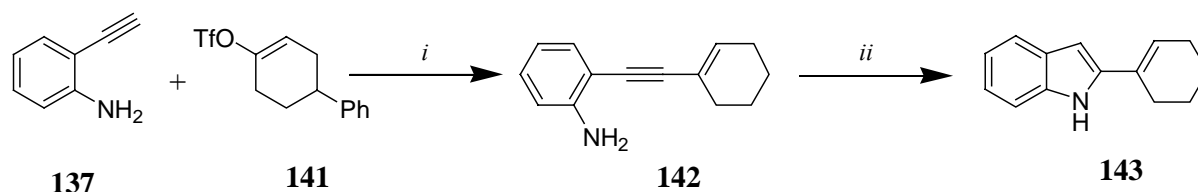
Veröffentlichte Ergebnisse von Cacchi *et al.*^{132a-c} führten zu der Annahme, dass Pd-(II)-Salze auch im Fall der *Cinchona*-Alkaloide als Katalysatoren eine wichtige Rolle spielen könnten, da seiner Arbeitsgruppe nach Kupplung des Triflats **141** an **137** die Darstellung des Indols **143** unter Verwendung von PdCl_2 in exzellenten Ausbeuten gelang (Schema 26).^{132c}

¹²⁹ Barluenga, J.; Pérez, M.; García-Martín, M.; Lamas, C., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5804.

¹³⁰ McDonald, F. E.; Chatterjee, A. K., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7687.

¹³¹ a) Einen hervorragenden Überblick über die im Zeitraum 1994 bis 1999 veröffentlichten Zugänge zu Indolen gibt der folgende Aufsatz: Gribble, G., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1045.

¹³² a) Cacchi, S.; Carnicelli, V.; Marinelli, F., *Tetrahedron* **1994**, *50*, 437. b) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Marinelli, F., *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3915. c) Cacchi, S.; Carnicelli, V.; Marinelli, F., *J. Organomet. Chem.* **1994**, *475*, 289.



Schema 26: Überführung des Anilinderivats **137** in **143** nach *Cacchi et al.*^{132c} Reaktionsbedingungen: *i*, Pd(PPh₃)₄ (0.01 eq), CuI (0.02 eq), Et₂NH, Rt.; *ii*, PdCl₂, Bu₄NCl, CH₂Cl₂, aq. HCl, Rt, 98 %.

Zusätzlich zu den Sulfonamiden als Ausgangsmaterial zur Darstellung von Indolen,¹¹⁶ konnte ausgehend von o-Iodanilin **111** auch das Reagenz **145** in guten Ausbeuten umgesetzt werden.¹¹⁶ Während der Reaktion wird das Säureamid durch Zugabe von NaOEt gespalten. Die Umsetzung *Yashuharas* mit TBAF ohne Übergangsmetallkatalyse führt zur unvollständigen Spaltung (Abb. 22).

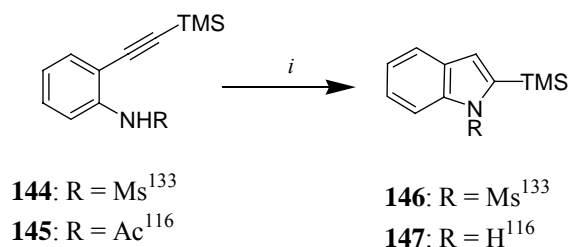


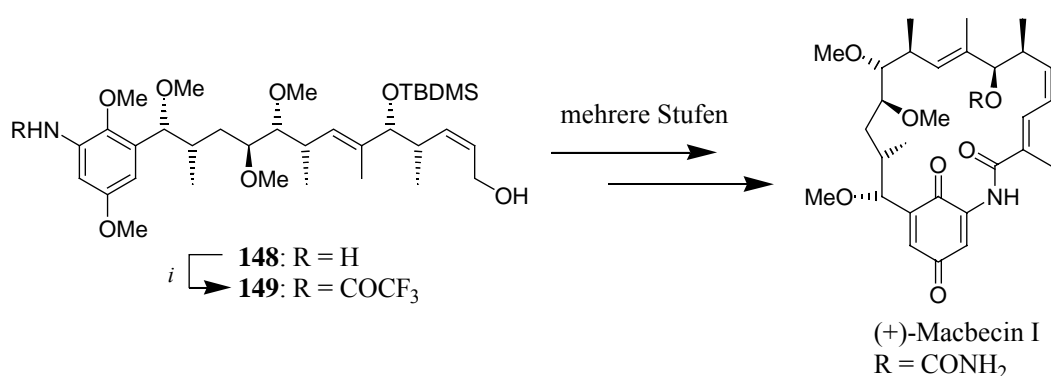
Abb. 22: Vergleich der Varianten nach *Yamanaka*¹¹⁶ und *Yashuhara*.¹³³ Die Acetylgruppe bringt den Vorteil, dass sie während des [Pd]-katalysierten Ringschlusses durch Zugabe von NaOEt entfernt werden kann. *Yashuhara* erhält dagegen das Produktgemisch **146/147** (**1:1**).¹³³ Reaktionsbedingungen:¹³³ *i*, TBAF (2 eq), THF, ΔT, 12 h, 51 %. (**146/147** 1:1)

Ausgehend von den Aminen **117** und **62** schienen alternativ zur BOC-Gruppe andere, durch Basen leicht spaltbare Schutzgruppen erforderlich. Bei geeigneter Schutzgruppe könnte die bei der Umsetzung von **107** und **108** (Schema 17, Seite 39) verwendete starke Base KO^tBu eventuell durch deutlich mildere Basen ersetzt werden, so dass in beiden Fällen die Indole **110** und **111** zugänglich wären. Sollte ausgehend von Amin **62** die bisher nicht bekannte Überführung in das an C9 acetylierte Indol **63** (Schema 6 Seite 29) innerhalb weniger Stufen möglich sein, so müsste eine Schutzgruppe für das aromatische Amin gefunden werden, die sich unter milderen Bedingungen spalten ließe als die Acetoxy-Gruppe an C9.¹¹¹ Daher wurde im Rahmen dieser Dissertation die Anwendung der Trifluoracetylgruppe untersucht, die Stabilität sollte im Vergleich zur Acetylgruppe aufgrund des induktiven Effektes der Fluoratome geringer sein. Bei der Aktivierung des Alkins schien [Pd²⁺] aufgrund der ausgehend von **116** zu **131** vermuteten Chelatbildung mit [Cu⁺] (Schema 23 Seite 46) wegen seines größeren Kationenradius geeigneter zu sein; die Herabsetzung der Elektronendichte des Alkins müsste jedoch parallel zur Abspaltung der Gruppe am benzyliischen Amin erfolgen.

¹³³ Yasuhara, A.; Kanamori, Y.; Kaneko, M.; Numata, A.; Kondo, Y.; Sakamoto, T., *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1999**, 529.

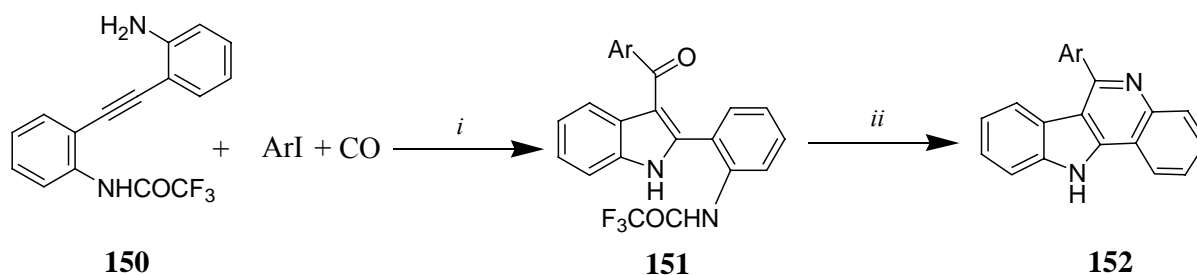
5.4 Trifluoracetyl (F₃CCO-) als Schutzgruppe

Die ersten Anwendungen dieser Schutzgruppe führen in die 80er Jahre zurück.¹³⁵ Wie die erste enantiospezifische Totalsynthese von (+)-Macbecin I zeigt,¹³⁶ ist sie vor allem für aromatische Amine gut geeignet (Schema 27). Die milden Reaktionsbedingungen, unter denen das betreffende Amin **148** in das Amid **149** überführt werden kann, sind von großem Vorteil.



Schema 27: Überführung des Fragments **148** in das geschützte Amid **149** nach Baker und Castro. Reaktionsbedingungen: *i*, TFAA (3 eq), Et₃N (6 eq), CH₂Cl₂, 0 °C → Rt, 1 h, 95 %.

In der Regel gelingt die Entschützung der Trifluoracetylgruppe durch Erhitzen des Substrats mit K₂CO₃ in MeOH.¹³⁷ Im Falle unerwünschter Mehrfachschützung der Amine konnten effektive Alternativen aufgezeigt werden.¹³⁸ Auch bei der Darstellung von [1.2-c]Quinazolin **152** war diese Schutzgruppe ein wertvolles Hilfsmittel.¹³⁹



Schema 28: Darstellung nach Cacchi *et al.*¹³⁹ Bedingungen: *i*, 3 bar, Pd(PPh₃)₄ (0.05 eq), K₂CO₃, MeCN, 50 °C, 66 %.; *ii*, MeOH/H₂O, K₂CO₃, 80 °C.

¹³⁵ Bergeron, R. J.; Garlich, J. R.; Stolowich, N. J., *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2997.

¹³⁶ Baker, R.; Castro, J. L., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 47.

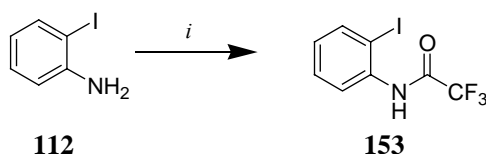
¹³⁷ Barret, A. G. M.; Lana, J. C. A., *Chem. Comm.* **1978**, 471.

¹³⁸ Bergeron, R. J.; McManis, J. S., *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3108.

¹³⁹ Battistuzzi, G.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Parisi, L. M., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1355.

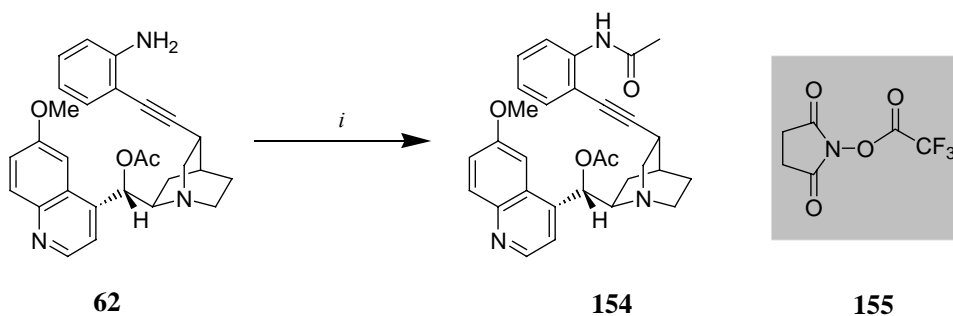
5.5 Trifluoracetylschützung der *Cinchona*-Alkaloide

Analog zur Überführung von **112** in **113** wurde **112** zum Trifluoracetylamid **153** nach den Bedingungen *Bakers* und *Castros*¹³⁶ mit TFAA und NEt₃ umgesetzt (Schema 29).



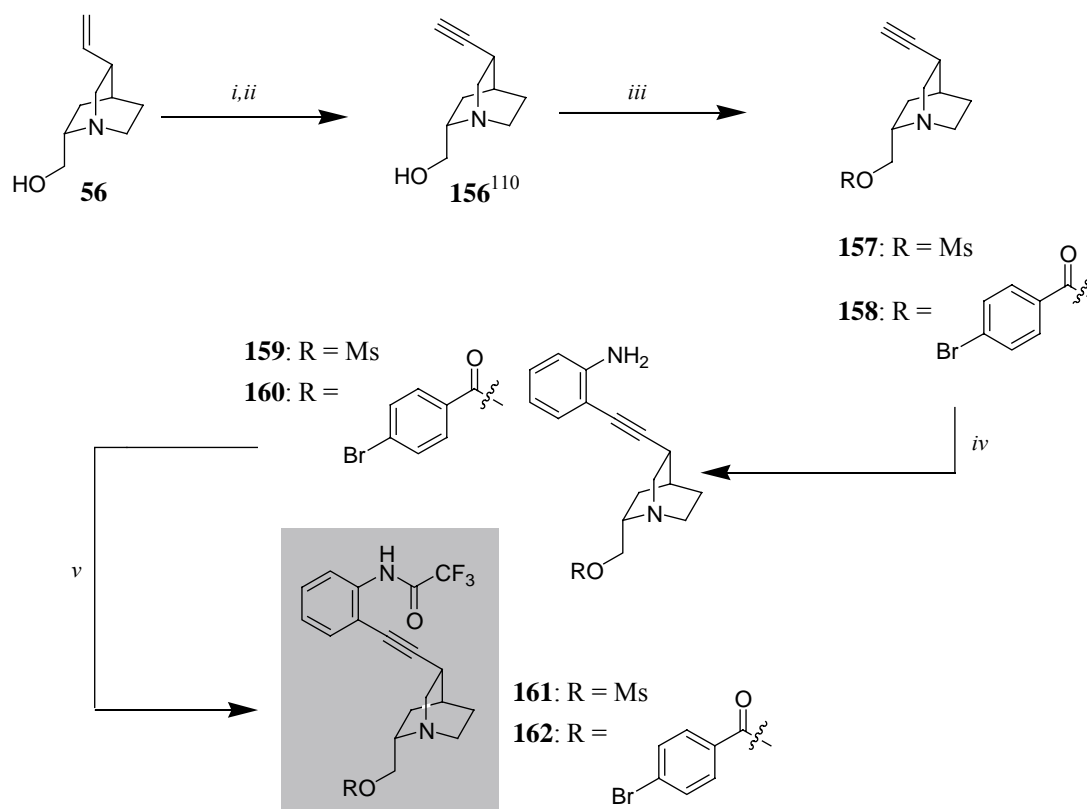
Schema 29: Reaktionsbedingungen: *i*, TFAA (3 eq), NEt₃ (6 eq), CH₂Cl₂, 0 °C → 25 °C, 50 min.

Zwar zeigte sich nach einer Stunde eine Umsetzung, jedoch konnte **153** aufgrund seiner Instabilität nicht isoliert und weiter umgesetzt werden. Daher war zuerst die Kupplung des entsprechenden Alkins mit *o*-Iodanilin **112** erforderlich. Problematisch allerdings ist der spektroskopische Nachweis der Trifluoracetyl-Gruppe im ¹³C-NMR-Spektrum; die chemische Verschiebung für -CF₃ (δ = 118 ppm) fällt im Fall der Alkaloide **1** bis **4** mit dem Signal C-3' des Chinolin-Restes zusammen. Die zweifache Schützung konnte nicht von vornherein ausgeschlossen werden. Daher wurde das Amin **62** zunächst mit dem im Vergleich zu Essigsäureanhydrid reaktiveren Acetylchlorid zum Amid **154** umgesetzt. Die Einzelschützung konnte in den ¹H/¹³C-NMR Spektren eindeutig nachgewiesen werden.



Schema 30: Bedingungen: *i*, AcCl (1.3 eq), NEt₃ (1.3 eq), CH₂Cl₂, 20 h, Rt, 75 %.

Somit sollte auch die Schützung mit TFAA analog zu **154** nur zum monogeschützten Säureamid verlaufen. Das von *Bergeron et al.*¹³⁸ beschriebene Reagenz **155** war zur Vermeidung einer Mehrfachschützung nicht notwendig. Das Mesylat **159** und der *p*-Brombenzoesäureester **160** konnten leicht in die geschützten Amide **161** und **162** überführt werden (Schema 31):



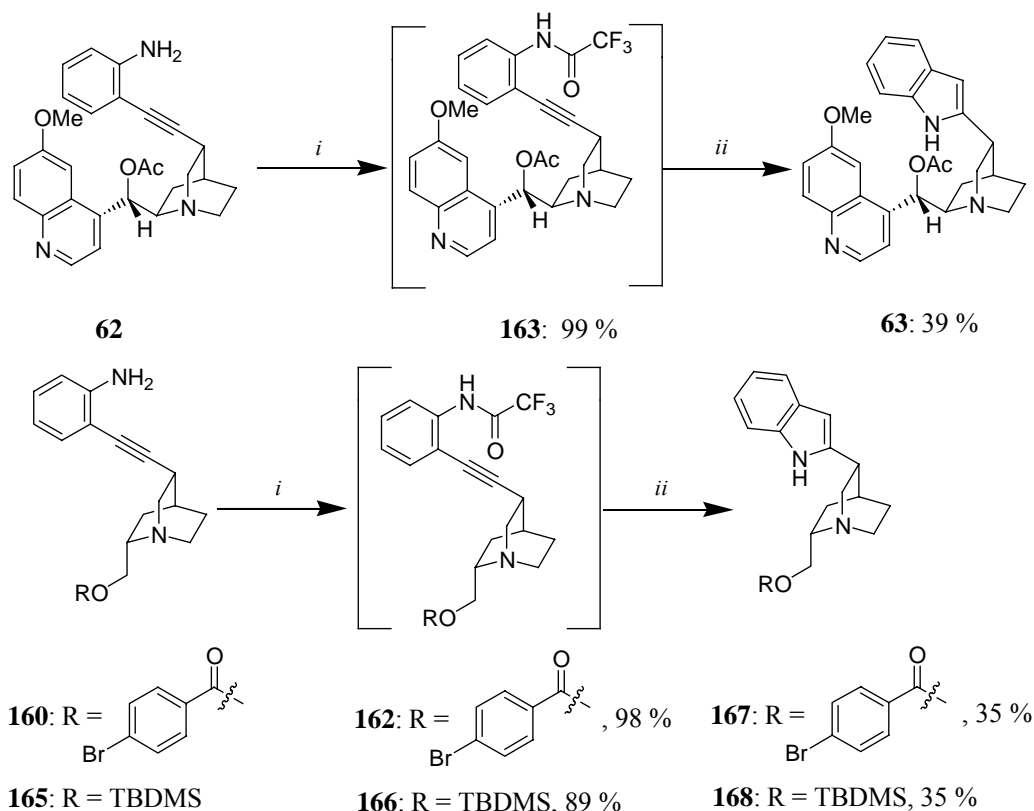
Schema 31: Reaktionsbedingungen: *i*, a) Br₂ (1.8 eq), CCl₄, 0 °C → Rt, 2 h; b), NEt₃ (2.0 eq), CHCl₃, Rt, 14 h, 82 %.; *ii*, Aliquat 336 (0.1 eq), KOH (2.5 eq), THF, ΔT, 8 h, 73%.; **157:** *iii*, MsCl (1.8 eq), NEt₃ (2.0 eq), CH₂Cl₂, 0 °C → Rt, 45 min, 94 %.; **158:** *iii*, p-Bromobenzoylchlorid (1.1 eq), NEt₃ (1.1 eq), Dioxan, Rt, 5 h, 80 %.; *iv*, (Ph₃P)₂PdCl₂ (0.05 eq), CuI (0.1 eq), **111** (1.5 eq), THF/NEt₃ (1:1), 24 h, **159:** 59 %, **160:** 56 %.; *v*, TFAA (3 eq), NEt₃ (6 eq), THF -78 °C → 0 °C, 1 h, 99 %. (Ausbeute bezogen auf **161** und **162**)

Unter Schutzgasatmosphäre wurde das Reagenz in allen weiteren Schützungen bei tiefen Temperaturen (-78 °C) zugegeben. Nach weiterem Rühren der Umsetzungen bei 0 °C für eine Stunde konnten die Amide **161** und **162** nach wässriger Aufarbeitung nahezu quantitativ erhalten werden. Durch ihre eindeutige Charakterisierung wurde die mögliche Mehrfachschätzung ausgeschlossen.

5.6 Die [Pd]-katalysierte Cyclisierung

Ausgehend von den Arbeiten *Cacchis et al.*^{132b} wurde von *Mahanty et al.*¹⁴¹ Pd(OAc)₂ anstatt Pd(PPh₃)₄ verwendet. Tatsächlich konnten die geschützten Amide **162**, **163** und **166** mit diesem Katalysator in die Indole **167**, **164** und **168** überführt werden. Der aktivierende Effekt durch die Trifluoracetylgruppe erwies sich dabei als so stark, dass die Deprotonierung

der Amine sogar durch die milde Base K_2CO_3 erfolgen konnte. Die *p*-Brombenzoyl-Gruppe und die Acetylgruppe in den Verbindungen **162** und **163** wurde nicht gespalten.



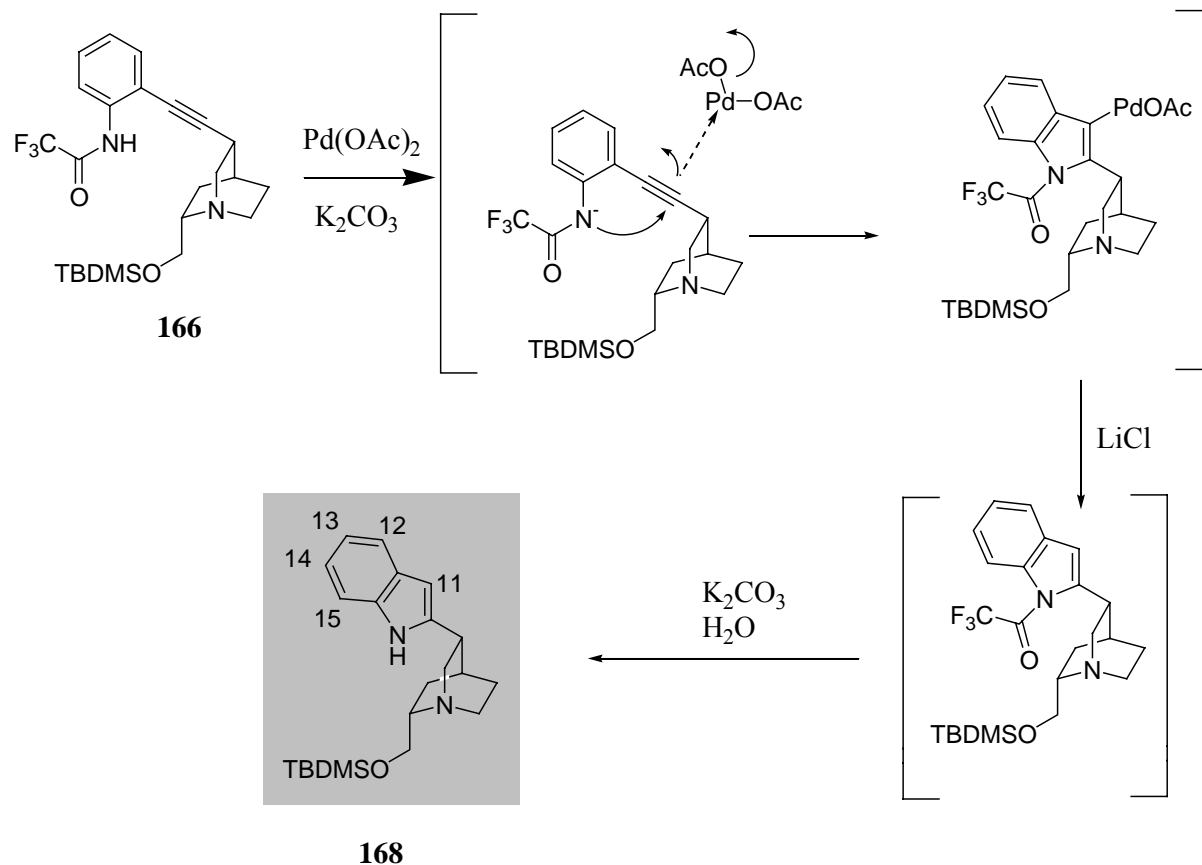
Schema 32: Überführung in die Indole **164**, **167** und **168**. Reaktionsbedingungen: *i*, TFAA (3 eq), NEt_3 (6 eq), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h; *ii*, K_2CO_3 (2.62 eq), LiCl (1.2 eq), $Pd(OAc)_2$ (0.05 eq), DMF, ΔT , **167**: 15 h, **63**: 6 h, **168**: 6 h.

Dabei wurden in allen drei Fällen zusätzlich zu den gewünschten Indolen auch die ungeschützten Amine sowie die Trifluoracetyl-geschützten Amide im Verhältnis 1:1 reisoliert. Die Spaltung der Schutzgruppe musste also parallel zur Cyclisierung verlaufen. DMF als Lösungsmittel ermöglichte die Umsetzungen bei höheren Temperaturen und ließ sich im Anschluß leicht durch Kugelrohrdestillation entfernen.¹⁴² Die Trifluoracetylschützungen der *Cinchona*-Alkaloide waren nur über einen begrenzten Zeitraum bei tiefen Temperaturen unter Schutzgas lagerfähig. Wie GC-Untersuchungen beispielsweise an **166** bestätigten, ist auch bei Raumtemperatur die Schutzgruppe spätestens nach 3 Wochen nahezu vollständig entfernt (Verhältnis **165/166** 3:1). Selbst bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ konnte nach zweiwöchiger Lagerung die Abspaltung bereits zur Hälfte nachgewiesen werden (**165/166** 1:2). Die sofortige weitere Umsetzung der geschützten Amide war daher dringend erforderlich.

¹⁴¹ Mahanty, J. S.; De, M.; Das, P.; Kundu, N. G., *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13397.

¹⁴² Nach mehreren Ansätzen konnte gezeigt werden, dass letzte Spuren des Lösungsmittels zu Beginn der säulenchromatographischen Reinigung über Kieselgel entfernt werden. (Siehe: Experimenteller Teil) Dies war vor allem für die Durchführung der pharmakologischen Untersuchung einiger Indole (Kapitel 9) wichtig.

Während *Mahantys* Arbeiten zeigte sich, dass LiCl für die Verdrängung von [Pd] am neuentstandenen Bicyclus gut geeignet ist.¹⁴¹ Der dabei formulierte Mechanismus der Ringschließung wurde auf das Amid **166** übertragen und ist im folgenden Schema verdeutlicht:



Schema 33: Mechanismus der Palladium-katalysierten Indolbildung.

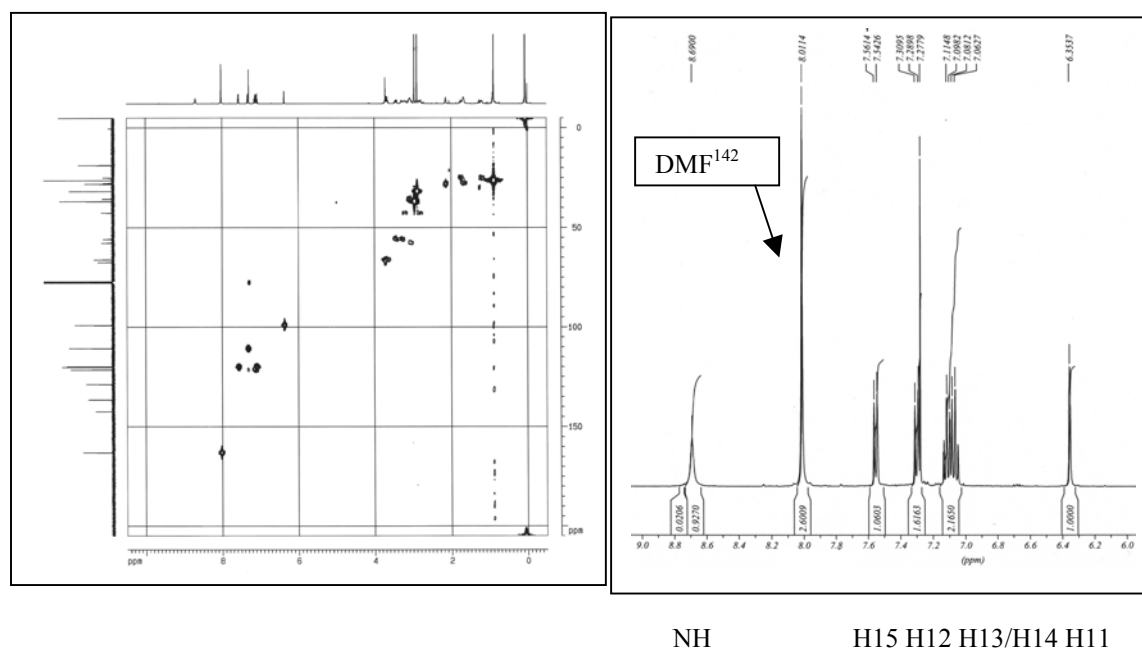


Abb. 23: ¹³C-¹H COSY und aromatischer Bereich des ¹H-NMR-Spektrums von **168**. Im Bereich der aromatischen Protonen sind die Signale NH mit $\delta = 8.69$ und $\delta = 6.35$ für C-11 für alle Indole auf Basis der *Cinchona*-Alkaloide charakteristisch.

5.7 Das Indolenamin

Ausgehend von den Mesylaten **97** und **170** wurden über S_N2 -Reaktionen eine Vielzahl neuartiger Verbindungen erhalten (Abb. 24).¹⁴³

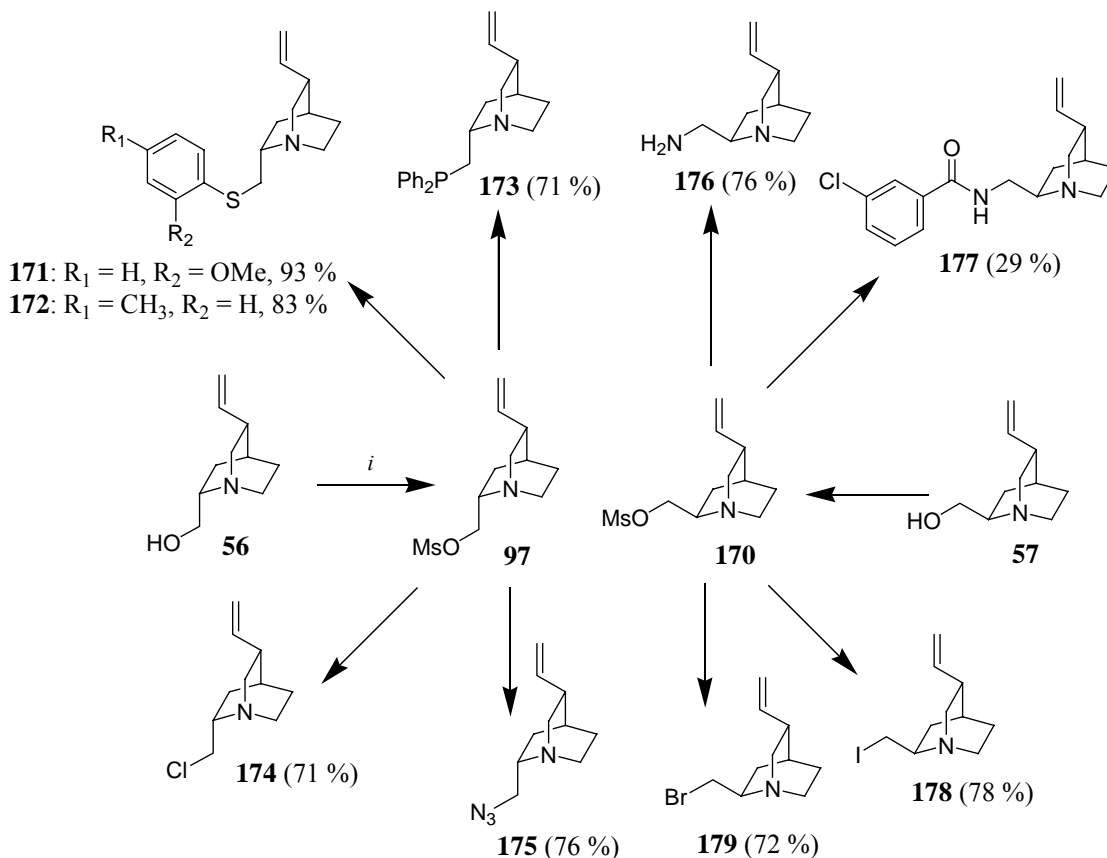
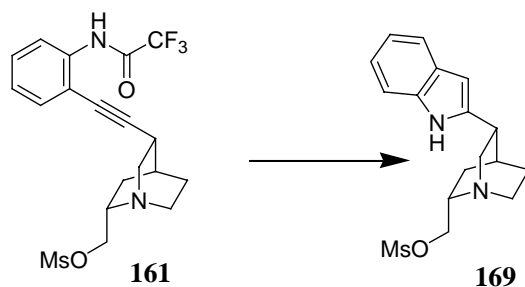


Abb. 24: Darstellung einer Vielzahl neuer Chinuclidine ausgehend von den Mesylaten **97** und **170**. Reaktionsbedingungen: *i*, MsCl (1.3 eq), NEt_3 (2 eq), CH_2Cl_2 , $0^\circ C \rightarrow Rt$, 45 min., 95%.

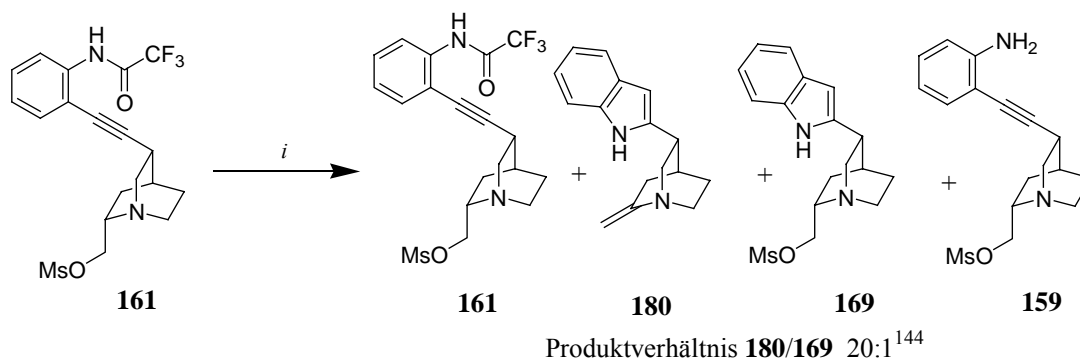
Daher schien die direkte Überführung ausgehend vom QCI abgeleiteten Amid **161** in das Indol **169** besonders lohnend, da auch die weitere Umsetzung unter S_N2 -Bedingungen zu einer ganzen Reihe neuer Indolchinuclidine führen sollte. (Kurz: *Diversität*, der Bicyclus dient als Grundgerüst (engl. *scaffold*) bei der Darstellung neuer Chinuclidine.)



Wider erwarten konnte Indol **169** zunächst nicht isoliert werden. Trotz Verwendung der

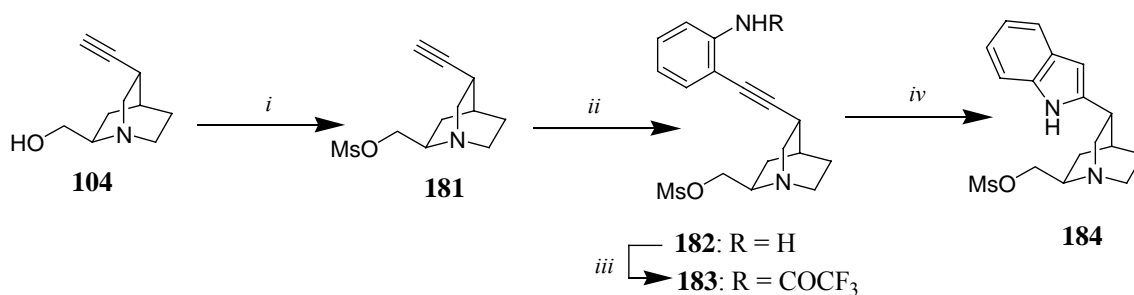
¹⁴³ a) Schrage, O., Dissertation, Universität Hannover, **1999**. b) Schrage, O.; Hoffmann, H. M. R, *Tetrahedron Asym.* **1998**, *9*, 1051. c) Schrage, O.; Franz, H. M.; Wartchow, R.; Hoffmann, H. M. R., *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4453.

milden Base K_2CO_3 , die im Fall der Darstellung von Indol **167** auch unter Rückfluß in DMF nicht zur Spaltung der p-Brombenzoyl-Gruppe führte, wurde bei gleichen Bedingungen von **161** in **169** die Mesylgruppe des Startmaterials **161** abgespalten. Das Indolenamin **180** wurde neben dem entschützten Amin **159** als Hauptprodukt erhalten, **169** konnte lediglich als Nebenprodukt nachgewiesen werden.



Schema 34: Darstellung des Indolenamins **180**. Reaktionsbedingungen: *i*, $Pd(OAc)_2$ (0.05 eq), K_2CO_3 (2.6 eq), LiCl (1.2 eq), DMF, 120 °C, 41 h, 20%. (**180** + **169**)

Bei der Darstellung des Indolmesylats **184** ausgehend von Didehydro-QCD **104** über 4 Stufen wurde zwar in der letzten Stufe hauptsächlich **182** und **183** isoliert, das Mesylat **184** wurde aber trotz teilweiser Zersetzung nachgewiesen (Schema 35). Daher konnte die Eliminierung der Mesylgruppe nicht allein auf die Basizität von K_2CO_3 zurückgeführt werden.



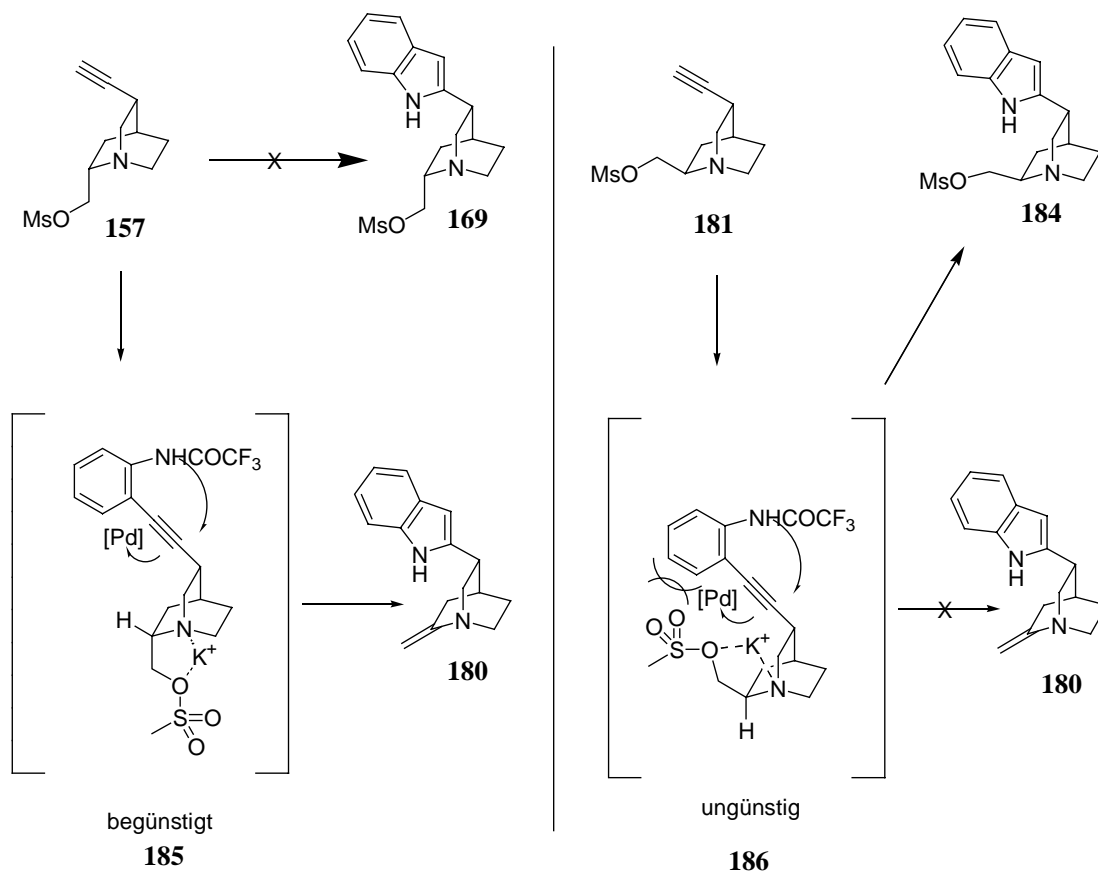
Schema 35: Darstellung des Indolmesylats **184**. Reaktionsbedingungen: *i*, MsCl (1.3 eq), NEt_3 (2 eq), CH_2Cl_2 , 0 °C → Rt, 45 min, 95 %; *ii*, **111** (1.5 eq), CuI (0.1 eq), $(Ph_3P)_2PdCl_2$ (0.05 eq), THF/ NEt_3 (1:1), Rt, 20 h, 86 %; *iii*, TFAA (3 eq), NEt_3 (6 eq), THF, -78 °C → 0 °C, 1.5 h, 100 %; *iv*, $Pd(OAc)_2$ (0.05 eq), K_2CO_3 (2.6 eq), LiCl (1.2 eq), DMF, 120 °C, 41 h, 10 %.

Die Signale der Wasserstoffe des exocyclischen Olefins **180** liegen im 1H -NMR Spektrum bei einer chemischen Verschiebung von 4.00 und 4.50 ppm, sie sind auch für die Enamine ausgehend von den Chinuclidinen **56** und **57** charakteristisch.¹⁴⁵

¹⁴⁴ Das Verhältnis von Indolenamin **180** zu Indolmesylat **169** wurde mittels GC-Messung bestimmt.

¹⁴⁵ a) Kremzow, D., Diplomarbeit, Universität Hannover, 2001. b) Röper, S., Dissertation, Universität Hannover, 2001.

Bezugnehmend auf diese experimentellen Befunde wurde daher die Bildung der Chelate **185** und **186** als Erklärung für das unterschiedliche Verhalten der Mesylate **161** und **183** postuliert. (Schema 36)



Schema 36: Allgemeine mechanistische Überlegungen zur Eliminierungsfähigkeit der Mesylate **161** und **183**.

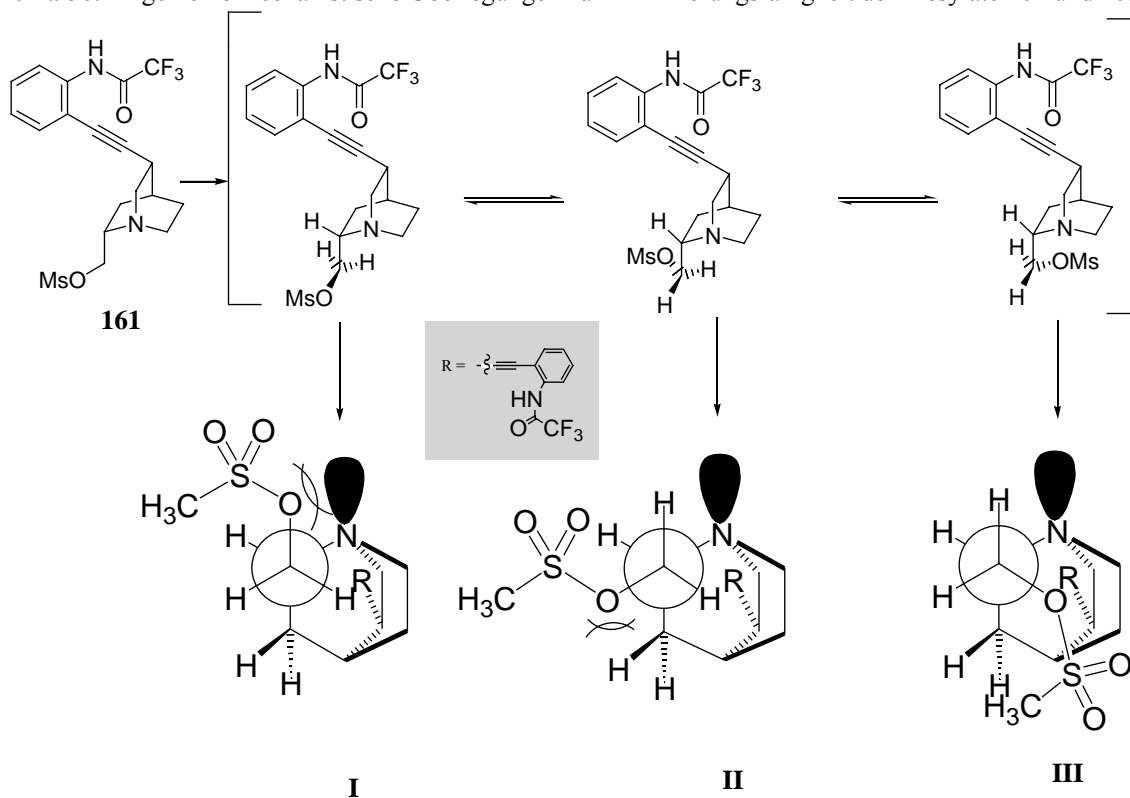
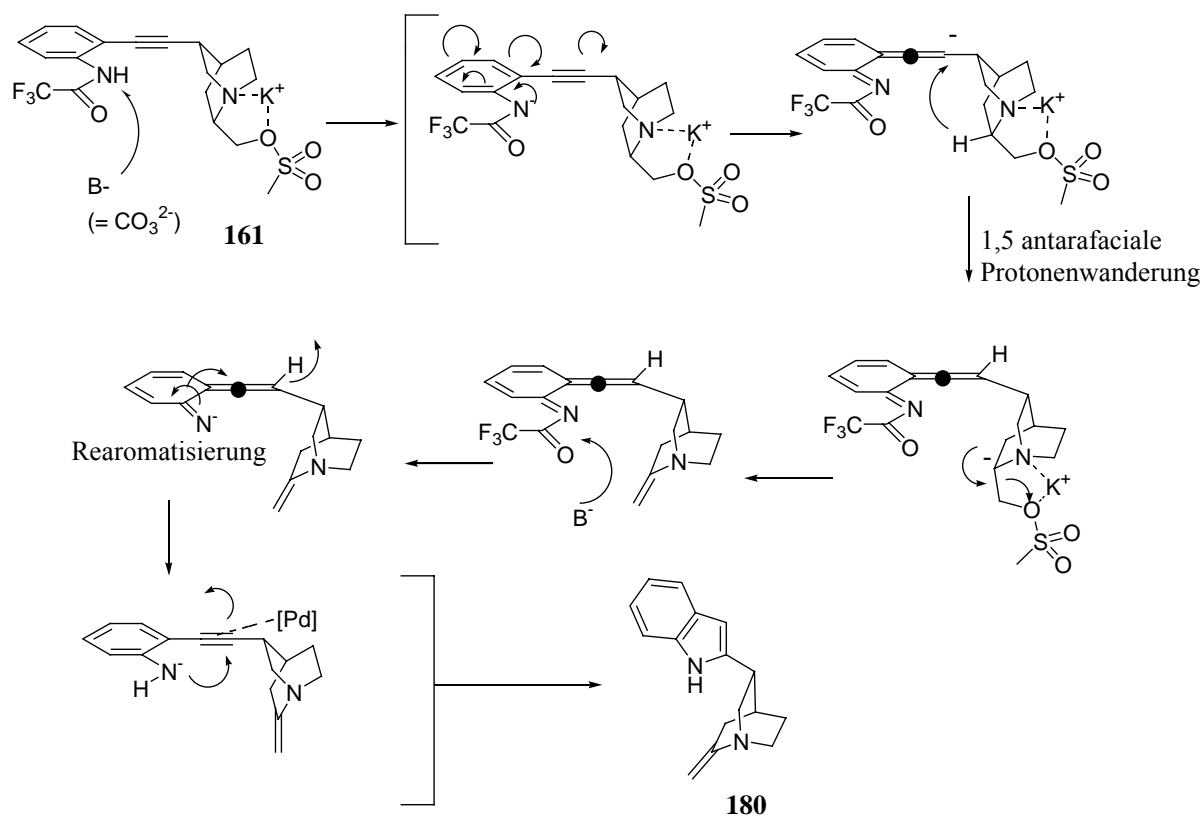


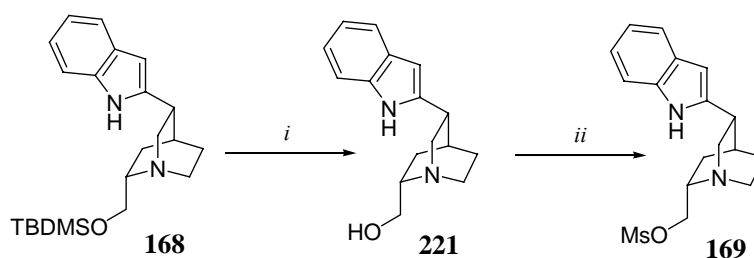
Abb. 25: Konformationsanalyse des Mesylats **161**. Es sind die Newman-Projektionen aller drei gestaffelten Rotamere abgebildet.

Zusammen mit dem Brückenkopfstickstoff kann ein Sauerstoffatom der Sulfonsäureestergruppe ein Metallkation in Form eines Chelatkomplexes binden.¹⁴³ Dabei scheinen zunächst eine *syn*- oder *anti*-Eliminierung möglich. Im Fall des formulierten Komplexes **185** kann das α -ständige Wasserstoffatom bei höheren Temperaturen durch Vertwistung des Bicyclus offenbar eine synperiplanare Position zur Sulfonsäureestergruppe einnehmen, wodurch die Eliminierung zum Hauptprodukt **180** eingeleitet wird (Siehe Abb. 25). Ausgehend von **181** scheinen dagegen vor allem sterische Wechselwirkungen den Ringschluß zu **184** zu behindern (Schema 36). So kann im Chelatkomplex **186** durch räumliche Wechselwirkungen des Sulfonsäureesters mit dem Aromaten die notwendige *syn*- oder antiperiplanare Position des Wasserstoffs zum Sulfonsäureester nicht ausgebildet werden. Von Verbindung **161** sind in Lösung zunächst wie in Abbildung 25 gezeigt drei gestaffelten Rotamere denkbar. Energetisch sind die Rotamere **I** und **II** dem Rotamer **III** gegenüber bevorzugt, da dieses durch Repulsionen zwischen den Elektronenpaaren des Sauerstoffs der Mesyl-Gruppe, dem Brückenkopfstickstoff und dem hervorgehobenen Wasserstoffatom destabilisiert wird. Die freie Drehbarkeit der Rotamere wird durch Chelatisierung des K^+ -Ions aufgehoben. Durch Überführen von Amid **161** unter Erhitzen in den Chelatkomplex **185** stehen nun die Mesylgruppe und der zum Stickstoff α -ständige Wasserstoff genau synperiplanar zueinander (Rotamer I, Abb. 25).



Schema 37: Auch die Diskussion über einen 1,5 antarafacialen Protonenshift wäre möglich.

Die ebenfalls denkbare 1,5 antarafaciale Protonenwanderung des α -ständigen Wasserstoffatoms zur Dreifachbindung in **185** (Schema 37) konnte dabei ausgeschlossen werden, da die Eliminierung der Bromide **187** und **188** bei höherer Temperatur sogar ohne weiteren Zusatz einer Base zu den Enamimen **189** und **190** führte (Kapitel 5.8, Kapitel 14). Die Eliminierung der Mesylgruppe musste also zeitgleich zur Palladium-katalysierten Cyclisierung erfolgen. Das Indolmesylat **169** selbst wurde erst nach Überführung des geschützten Indols **168** mit TBAF in den freien Alkohol **221** und darauffolgender Veresterung mit Mesylchlorid mit 94 %iger Ausbeute erhalten und bestätigte das Produktverhältnis **180/169** (Schema 34/ 38).¹⁴⁶



Schema 38: Überführung von **168** in das Mesylat **169**. Bedingungen: *i*, TBAF (1.5 eq), THF, RT, 24 h, 99 %.; *ii*, **221**, MsCl (1.3 eq), NEt₃ (2.0 eq), CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 45 min, 94 %.

Die Vermutung, dass die *syn*-Eliminierung aus Rotamer I (Abb. 25) nach Bildung des Chelatkomplexes erfolgt, wird durch die von *O. Schrake* erhaltenen Röntgenstrukturanalysen^{110,143} des Mesylats **97a** und des Alkins **156** zusätzlich untermauert. (Abb. 26). Sie zeigen die im Kristall bei Raumtemperatur vorliegenden Rotamere.

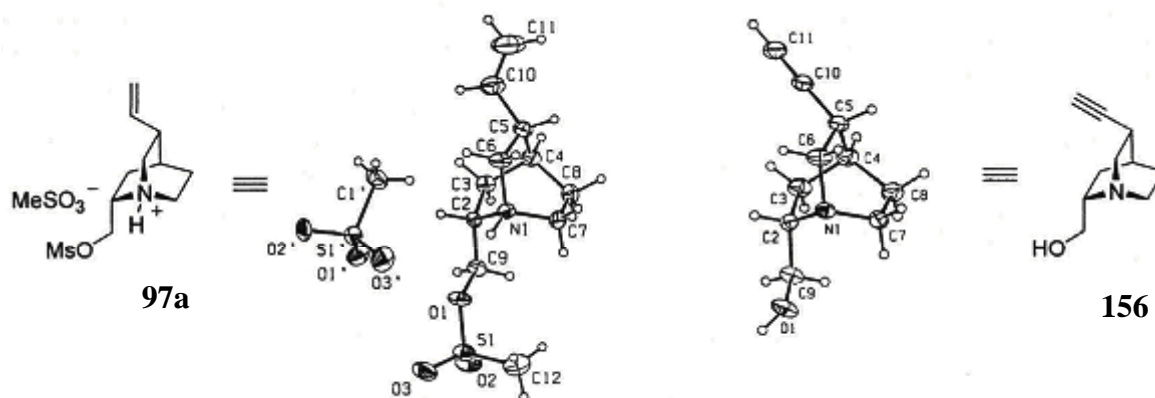
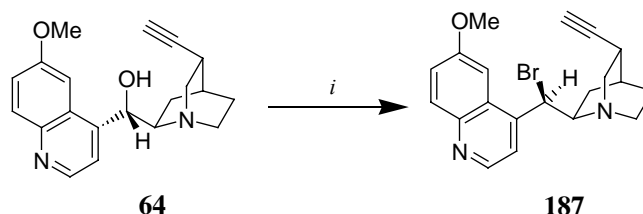


Abb. 26: Die von *O. Schrake* erhaltenen Kristallstrukturen des Alkins **156** und des Mesylat-Salzes der Verbindung **97a**^{110, 143} sind ein wichtiger Beleg für die in diesem Abschnitt formulierten Überlegungen. Es handelt sich um die bei Raumtemperatur im Kristall vorhandenen gestaffelten Rotamere.

¹⁴⁶ Siehe hierzu die weiteren Ausführungen in Kapitel 8, Seite 77.

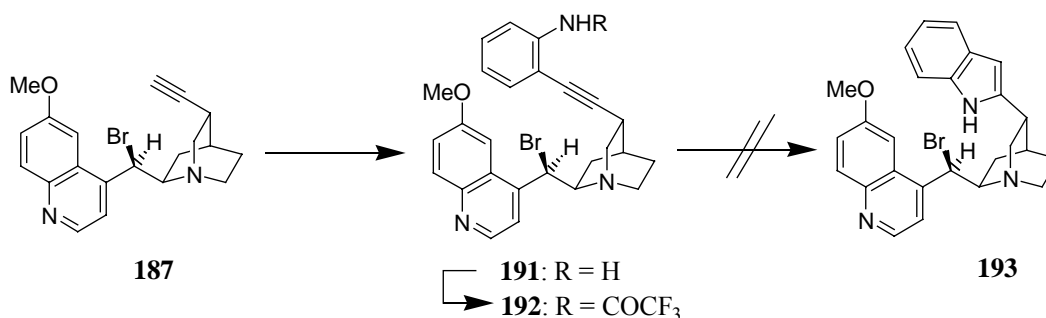
5.8 Eliminierungsreaktionen an 10,11-Didehydrochinidin

Ausgehend von Didehydrochinidin **56** sind an C9 bereits unterschiedliche Halogenide dargestellt worden.^{93, 147} Das Bromid **187** konnte dabei nach Methoden von *J. Holzgrefe*¹⁴⁷ durch Umsetzung von **56** mit CBr_4 und PPh_3 in Toluol bei Raumtemperatur erhalten werden.



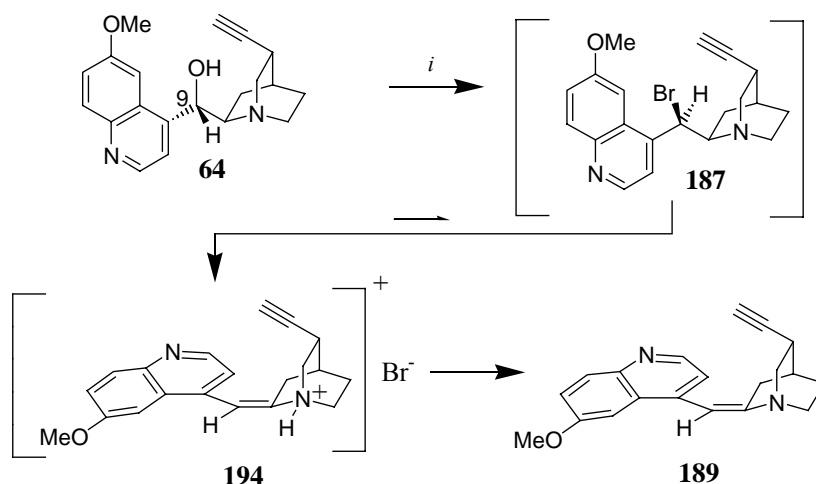
Schema 39: Überführung des Alkins **64** in das Bromid **187**. Reaktionsbedingungen: *i*, CBr_4 (1.1 eq), PPh_3 (2 eq), Toluol, Rt, 18 h, 56 %.

Die Synthese des Indolbromids **193** war wegen der konkurrierenden Bromeliminierung bei höherer Temperatur nicht möglich.



Schema 40: Bei Überführung von **192** in Indol **193** wird das Brom-Atom abgespalten.

Die Überführung des Alkins **64** mit natürlicher Konfiguration an C9 führte bei höherer Temperatur über **187** zum Enamin **189**:



Schema 41: Überführung von **64** in das Enamin **189**. Bedingungen: *i*, CBr_4 (1.1 eq), PPh_3 (2 eq), Toluol, 110 °C, 2 h, 33 %.

¹⁴⁷ J. Holzgrefe, Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover.

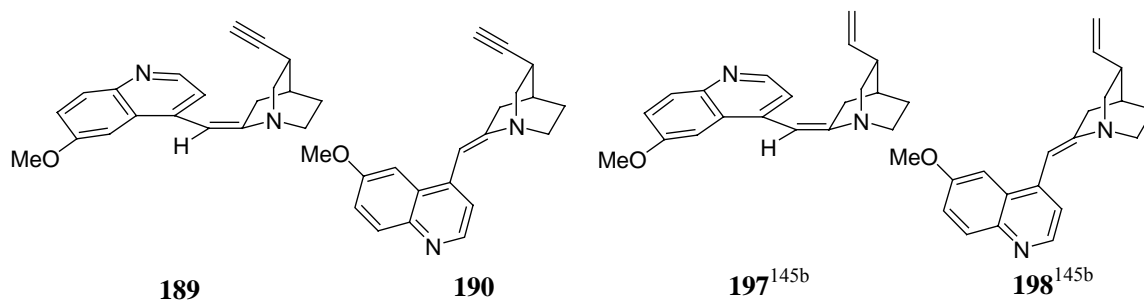
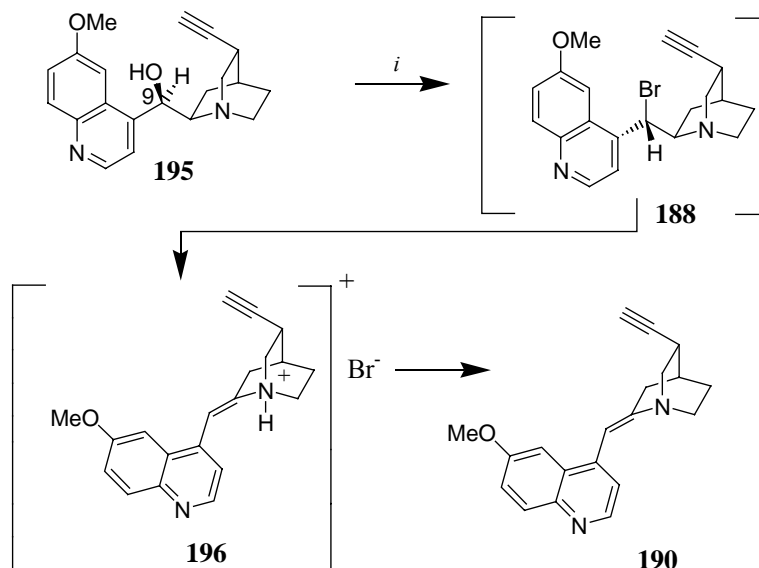


Abb. 27: Die Enamine **189**, **190**. Von *S. Röper*^{145b} wurden selektiv die Enamine **197** und **198** synthetisiert, nachdem das Isomergemisch **197/198** erstmals von *W. M. Braje*⁹³ dargestellt worden war.

Dagegen war das Doppelbindungsisomer **190** aus dem Alkohol **195** mit der an C9 nicht natürlichen Konfiguration bereits bei Raumtemperatur zugänglich. Das Bromid **188** konnte nicht isoliert werden. In beiden Fällen muß es ebenfalls zu einer *syn*-Eliminierung gekommen sein (Abb. 32 und Abb. 33, Seite 65 und 66).¹⁴⁸



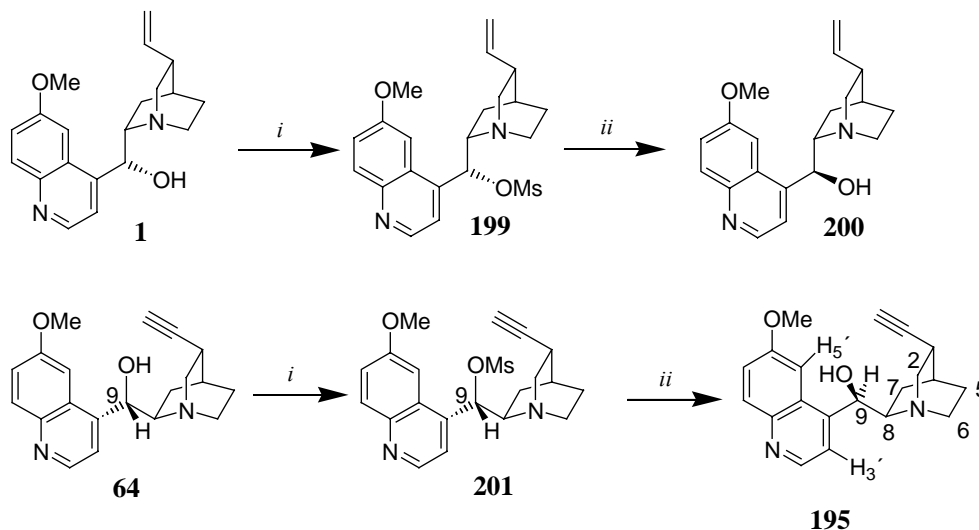
Schema 42: Überführung des Alkohols **195** (9-epi) in das Enamin **190**: Bedingungen: *i*, Überführung von **195** in das Enamin **190**. Bedingungen: *i*, CBr₄ (1.1 eq), PPh₃ (2 eq), Toluol, 18 h, Rt, 33 %.

Die Darstellung des 9-epi-Didehydrochinidins **195** war nach einer Methode von *W. Braje*^{93, 149} aus dem 9-nat-Didehydrochinidin **64** möglich. Bezugnehmend auf frühe Arbeiten *Suszkos*¹⁵⁰ wurden Chinin **1** und Chinidin **2** zunächst an C-9 mesyliert.^{93, 149} Das Chininmesylat **199** führte nach Hydrolyse mit Weinsäure in Wasser unter vollständiger Inversion der absoluten Konfiguration zum 9-epi-Chinin **200**.

¹⁴⁸ Siehe hierzu vor allem die Ausführungen in Kapitel 5.9

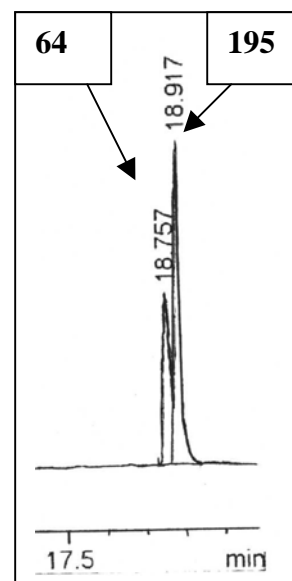
¹⁴⁹ Braje, W. M.; Wartchow, R.; Hoffmann, H. M. R., *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2698.

¹⁵⁰ a) Suszko, J.; Szlag, F., *Bull. Int. Acad. Pol. Sci. Lett. Cl. Sci. Math. Nat., Ser. A.*, **1936**, 403. b) Hiratake, J.; Inagaki, M.; Yamamoto, Y.; Oda, I., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 1053.

Verhältnis **195** / **56** 10 : 1

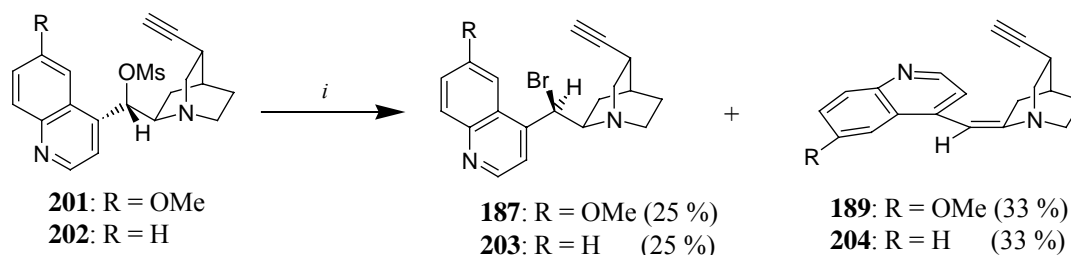
Schema 43: Überführung von Chinin **1** über das Mesylat **199** in das Epimer **200** nach W. M. Braje.^{93,151} Ausgehend von diesen Arbeiten war im Rahmen dieser Dissertation die Darstellung die Darstellung von **195** möglich. Reaktionsbedingungen: *i*, MsCl (1.8 eq), NEt₃ (2.0 eq), THF, ΔT, 4h, **199**: 82 %, **201**: 71 %.; *ii*, (+)-Weinsäure (1 eq), H₂O, ΔT, 4 h, **200**: 86 %, **195**: 80 %.

Die Konformationen der Verbindungen **199** und **200** sind von W. M. Braje eingehend untersucht worden.⁹³ Die Untersuchung des im Rahmen dieser Dissertation dargestellten Alkohols **195** war mit Hilfe von NOE-spektroskopischen Messungen nicht möglich. In diesem Zusammenhang wäre die genaue Betrachtung der Beziehungen der Protonen H-8, H-9, H-3', H-7_{endo} und H-7_{exo} entscheidend. Die Signale der Protonen H-8 und H-2 liegen im ¹H-NMR-Spektrum dicht übereinander und machten daher die genaue Zuordnung schwierig. Die Inversion der Hydroxy-Gruppe konnte aber durch GC-Messung bestätigt werden (siehe nebenstehende Abbildung). Zudem sind die Verbindungen **195** und **64** chromatographisch trennbar. Da die Eliminierung ausgehend von **188** spontan, im Fall von **187** bei höheren Temperaturen verläuft, scheinen stereoelektronische Wechselwirkungen der freien Elektronenpaare des Bromatoms und des Stickstoffs eine entscheidende Rolle zu spielen. Durch NOE-spektroskopische Untersuchungen waren die Enamine **189** und **190** eindeutig identifizierbar. Somit belegten die Verbindungen **189** und **190**, sowie die von S. Röper synthetisierten Verbindungen **197** und **198**^{145b} die *syn*-Eliminierung sogar ohne weiteren Zusatz einer Base. Die zuvor diskutierte 1,5 Protonenwanderung am Chelat **185** konnte damit auch experimentell ausgeschlossen werden (Schema 37, Seite 57).



¹⁵¹ Suszko *et al.* überführten **1** nach **200** ursprünglich über eine Tosylierung des C-9 Alkohols. Für eine genaue Darstellung der Reaktionsabläufe unter Bildung chiraler Kationen ausgehend von Chinin siehe Fußnote 93.

Auch die Mesylate **201** und **202** konnten nur bei höheren Temperaturen in niedrigen Ausbeuten in die entsprechenden Bromide überführt werden. Im ^{13}C -NMR Spektrum zeigte das Bromid **203** enorme Koaleszenzeffekte (Abb. 28a).



Schema 44: Überführung der Mesylate **201** und **202** in die Bromide **187** und **203**. Bedingungen: *i*, LiBr (3 eq), Dioxan, ΔT , 16 h.

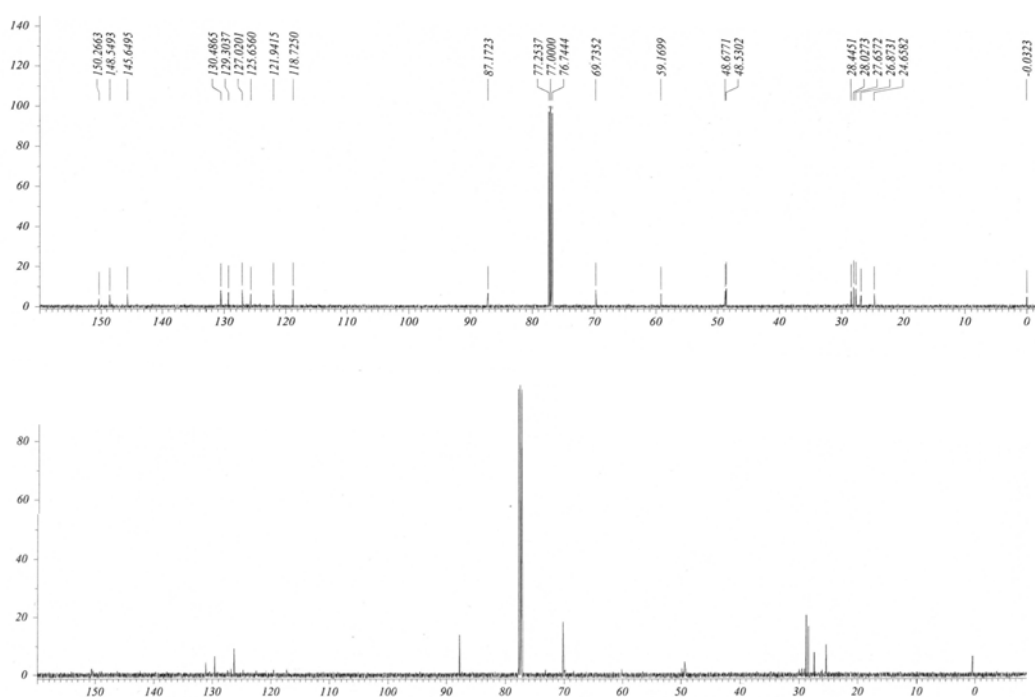


Abb. 28a: Durch die beiden ^{13}C -NMR Spektren (100 MHz, Solvens CDCl_3 , obere Aufnahme bei 270 K, unten bei 305 K) werden beträchtliche Koaleszenzeffekte des Bromids **203** deutlich. Die Signale C-2' (δ 150.27), C-4' (δ 148.55) sowie C-9' (δ 145.65) sind nur bei tieferer Temperatur erkennbar.

Die prinzipiell synthetisch zugänglichen Verbindungen **205** und **206** (S. Kapitel 6) scheinen daher als Startmaterial zur Überführung in die Halogenide ungeeignet. Es müsste in jedem Fall mit der Eliminierung zu den Enaminen **209** und **210** gerechnet werden (Abb. 28b).

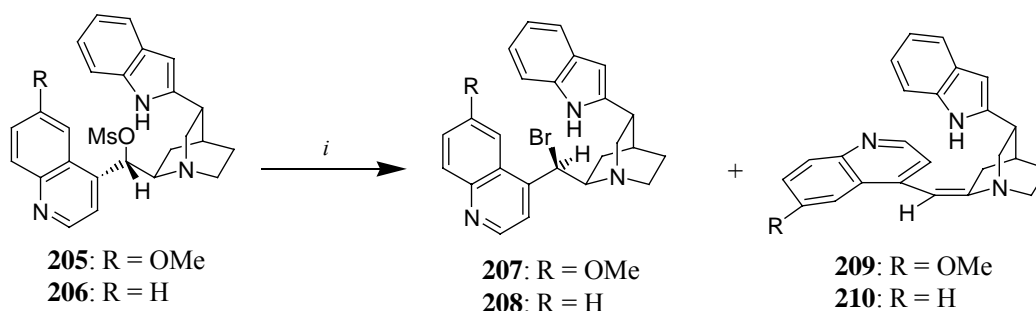


Abb. 28b: Die Überführung der Indolmesylate **205** und **206** in die Bromide **207** und **208** wäre nicht ohne die störende Eliminierung zu **209** oder **210** möglich.

5.9 NOE-spektroskopische Untersuchungen der Enamine

Um zu klären, welches der Doppelbindungsisomeren bei Eliminierung von Bromwasserstoff ausgehend von **187** und **188** entsteht, war die Aufklärung der NOE-spezifischen Wechselwirkungen zwischen den in Abbildung 29 hervorgehobenen Wasserstoffatomen von zentraler Bedeutung.

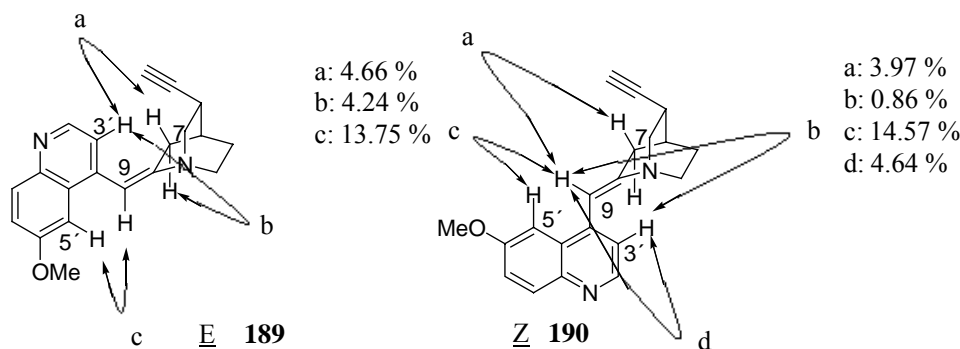


Abb. 29: Darstellung der gefundenen NOE-Wechselwirkung zwischen den hervorgehobenen Protonen (Angabe in Prozent).

Das ausgehend von Bromid **187** erhaltene Enamin **189** zeigte zwischen H3' des Chinolinrestes und den Protonen H7_{endo} sowie H7_{exo} am Bicyclus deutliche Signalverstärkungen, dabei waren die Wechselwirkungen H-3'/H-7_{exo} (4.66 %) etwas stärker als H-3'/H-7_{endo} (4.24 %). Daraus kann eine Verdrillung des Chinolinringes zur Doppelbindung abgeleitet werden. Dies ist insofern bemerkenswert, da die Resonanz der π -Orbitale der Doppelbindung mit dem Chinolinring bedingt durch sterische Effekte nicht stattfinden kann und als Stabilitätskriterium für das Enamin entfällt.

Aus der NOE-Relation H-3'/H-7_{exo} (4.66 %) sowie H9/H5' (13.75 %) kann abgeleitet werden, dass die bei 110 °C stattfindende *syn*-Eliminierung nur aus einer *anti-offen* oder *syn-offen* Konformation des Bromids **187** stattfinden kann (Abbildung 32, S. 65). Vergleichbare Wechselwirkungen zeigte Enamin **190** nur zwischen H9 und den Protonen H7_{exo} (3.97 %) sowie H9/H7_{endo} (4.64 %). Auch in Enamin **190** liegt aufgrund räumlicher Wechselwirkungen eine Verdrillung des Chinolinrestes zur Doppelbindung vor. Die NOE-Relation H-3'/H-7_{endo/exo} wurde nicht beobachtet. Die Wechselwirkung H-9/H-5' lag bei Verbindung **190** in derselben Größenordnung wie in Enamin **189** (14.75 %). Die durchgeführten Kraftfeldrechnungen für beide Moleküle stimmen gut mit den beobachteten NOE-Wechselwirkungen überein. In beiden Fällen ist auch die orthogonale Verdrillung der Aromaten zur Doppelbindung gut zu erkennen (siehe Abb. 30).

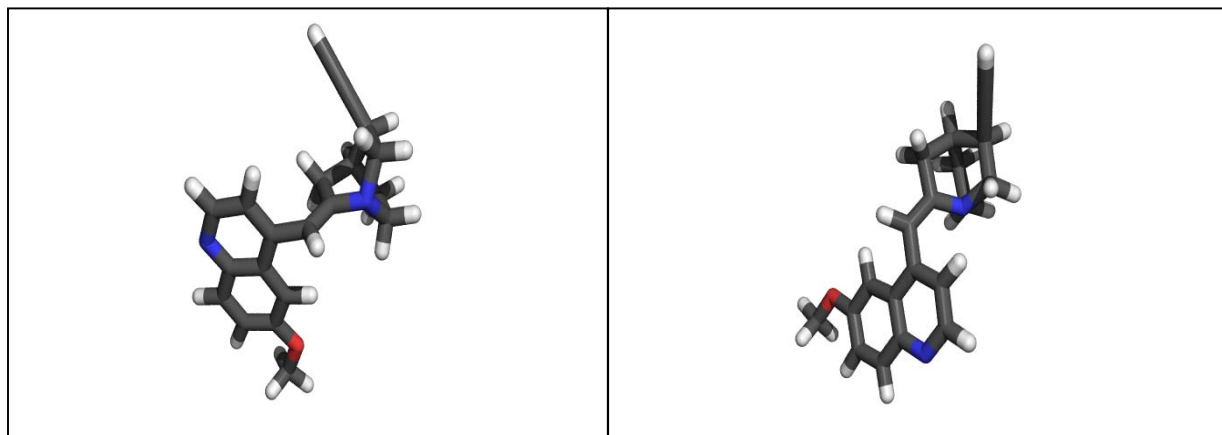


Abb. 30: Molecular Modelling der Enamine **189** und **190**. Die aus den NOE-Beziehungen abgeleitete orthogonale Verdrillung des Aromaten zur Doppelbindung ist in beiden Fällen gut zu erkennen.

Vor allem bei Aufklärung katalytischer Prozesse sowie beim allgemeinen Verständnis der pharmakologischen Aktivität der *Cinchona*-Alkaloide sind die bevorzugten räumlichen Konformationen von entscheidender Bedeutung. Für *Cinchona*-Alkaloide wurden durch MM2-87, MMX-Kraftfelder und der semiempirischen AM1-Methode dabei vier konformative Energieminima berechnet.¹⁵² Die räumliche Konformation wird durch die Torsionswinkel C-8/C-9 sowie C-9/C-4' festgelegt, da der Azabicyclus und der Chinolinrest als größte Substituenten die Gesamtkonformation des Moleküls bestimmen.

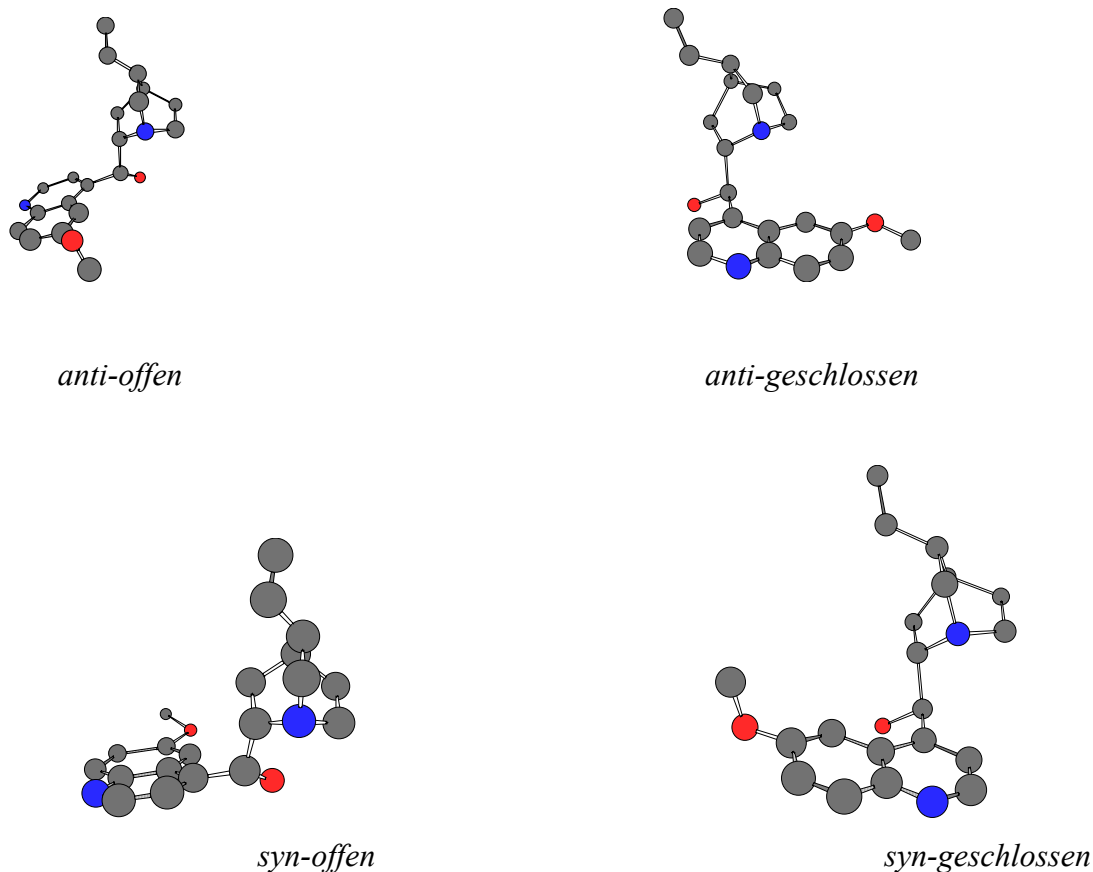


Abb. 31: Chem 3D-Darstellung der vier berechneten Energieminima des Chinins **1**.

Das offen-geschlossenen Gleichgewicht mit einer für Chinin berechneten Energiebarriere von 4.2 kcal/mol^{152a} legt fest, ob die beiden Substituenten voneinander weggedreht (offen), oder aufeinander zuge dreht (geschlossen) vorliegen. Im Fall der *syn-geschlossen* und *anti-geschlossen* Konformation weist das freie Elektronenpaar des Chinuclidinstickstoffs auf den Chinolinrest. Die Eliminierung des Bromids **187** kann entweder aus einer *anti-offen* oder *syn-offen* Konformation erfolgen.

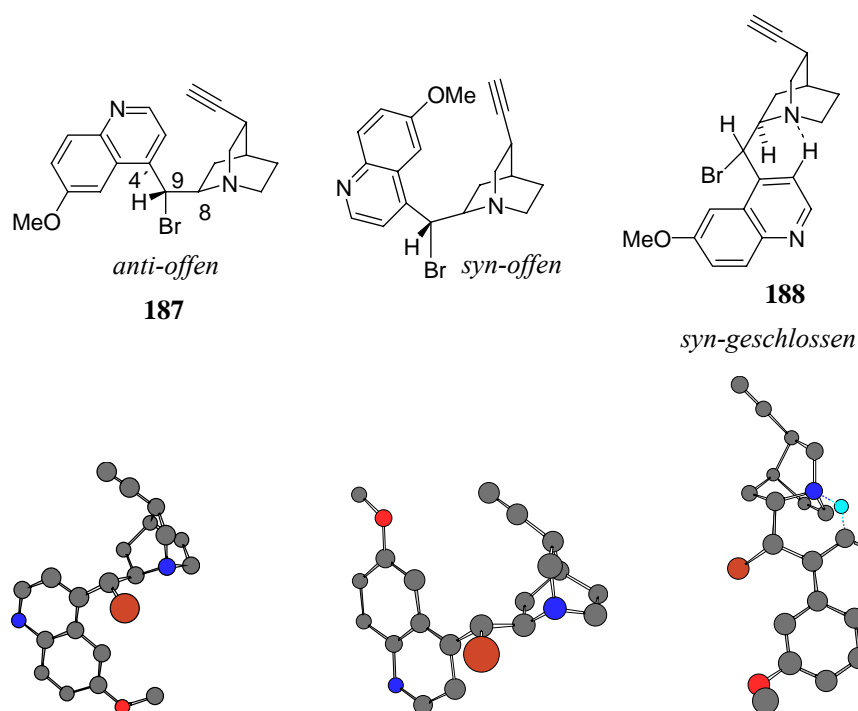


Abb. 32: Chem-3D Darstellung der *syn-offen* und *anti-offen* Konformation des Bromids **187**. Ausgehend von Bromid **188** wird die Eliminierung wahrscheinlich auch durch die Wasserstoffbrücke C3'/N aus der *syn-geschlossen* Konformation bevorzugt.

Im Fall des Bromids **188** spielt neben stereoelektronischen Wechselwirkungen vermutlich auch die in Abb. 32 hervorgehobene Wasserstoffbrückenbildung zwischen C-3' des Chinolinrestes und des Chinuclidinstickstoffs eine wichtige Rolle, da sie die *syn-geschlossen* Konformation zusätzlich begünstigt, welche die *syn*-Eliminierung von Bromwasserstoff bereits bei Raumtemperatur einleitet. Die genauere Betrachtung der in Abbildung 33 dargestellten Newman-Projektionen entlang der Bindungsachse C8-C9 zeigen, dass die theoretisch ebenfalls mögliche *anti*-Eliminierung durch elektronische wie sterische Wechselwirkungen des Brom-Atoms mit dem Brückenkopfstickstoff und der Alkyngruppe ausgeschlossen werden kann.

152 a) Dijkstra, G. H.; Kellog, R. M.; Wynberg, H.; Svendsen, J. S.; Marko, I.; Sharpless, K. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8069. b) Dijkstra, G. H.; Kellog, R. M.; Wynberg, H., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6121. c) Carrol, F. I.; Abraham, P.; Gaetano, K.; Mascarella, S. W.; Wohl, R. A.; Lind, J.; Petzold, K., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 3017.

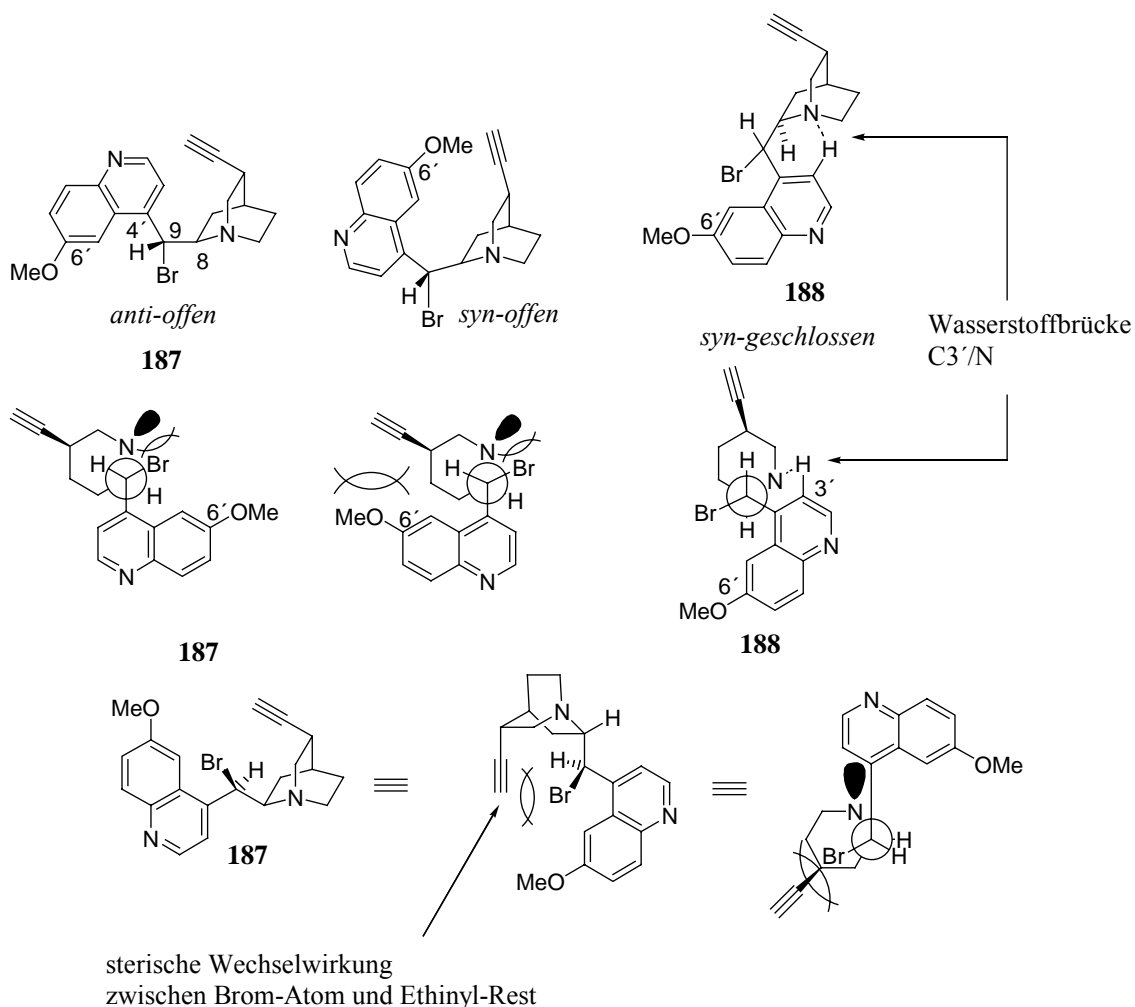
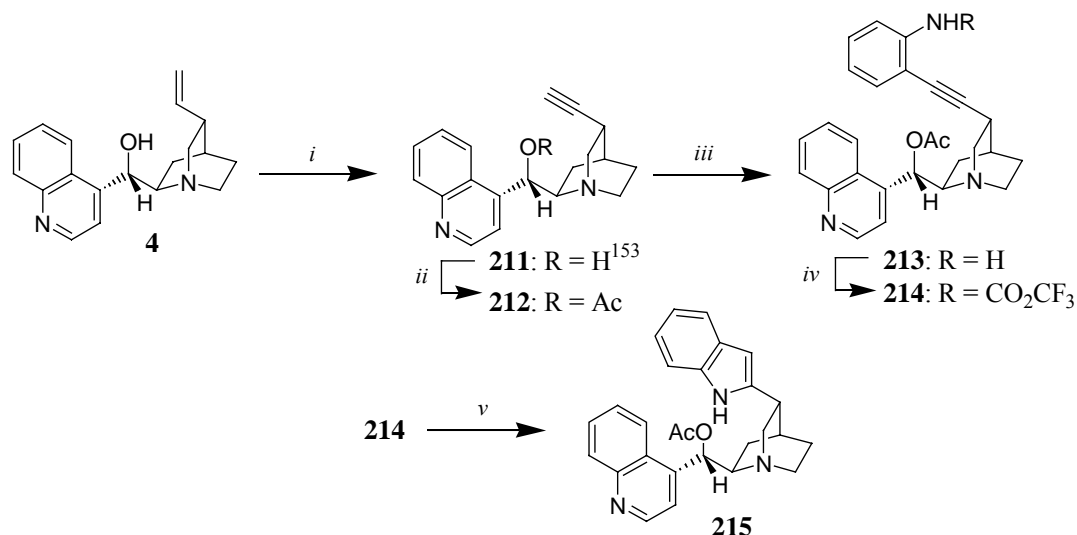


Abb. 33: Die Newman-Projektionen zeigen, dass die Enamine **189** und **190** nur durch *syn*-Eliminierung zugänglich sind.

Würde der Bromsubstituent an C9 antiperiplanar zum α -ständigen Wasserstoff-Atom ausgerichtet, käme es parallel zu sterischen Wechselwirkung mit der Alkingruppe. Wie die Newman-Projektion der *anti-offen* Konformation zeigt, kann die stereoelektronische Wechselwirkung des Bromatoms zum Stickstoff leicht durch Wegdrehen der Substituenten voneinander ausgeglichen werden. Bei der *syn-offen* Konformation des Bromids **187** wären dagegen sterische Effekte zwischen der Methoxy-Gruppe in 6'-Position am Chinolinrest und der Ethinylgruppe am Bicyclus zu erwarten. Die *syn*-Eliminierung findet daher wahrscheinlich aus der *anti-offen* Konformation des Moleküls **187** statt. Auch ausgehend von 9-epi-Bromid **188** kommt nur eine *syn*-Eliminierung in Betracht. Die Newman-Projektion macht auch in diesem Fall deutlich, dass es bei antiperiplanarer Ausrichtung des Brom-Atoms zum α -ständigen Wasserstoff zu energetisch ungünstigen Wechselwirkungen zwischen dem Brom-Atom und der Ethinylgruppe am Bicyclus käme.

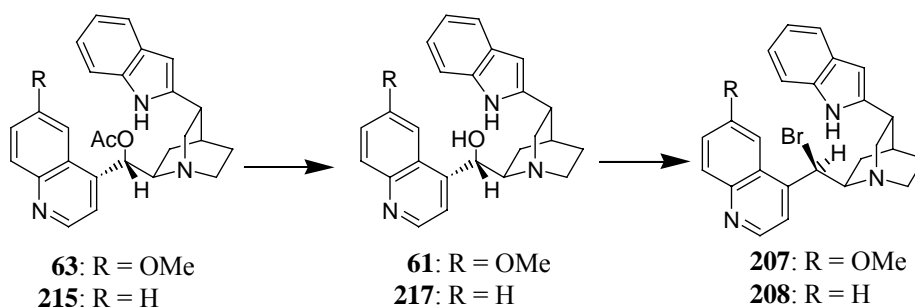
6. Indole ausgehend von Cinchonin und Cinchonidin

Die Methoxy-Gruppe in 6'-Position beeinflusst die sterischen und elektronischen Verhältnisse des Chinolinaromaten. Durch ihren polaren Einfluß sind Chinin **1** und Chinidin **2** in organischen Lösungsmitteln allgemein besser löslich als Cinchonin und Cinchonidin. Für die Darstellung des Cinchonin-Indols **215** hatte dies aber keine Bedeutung. Sie verläuft analog zum Chinidin-Indol **63** ausgehend von Cinchonin **4** (Schema 45).



Schema 45: Darstellung von Cinchonin-Indol **215**. Reaktionsbedingungen: *i*, a) Br₂ (1.8 eq), CHCl₃, 0 °C → Rt, 2 h.; b) NEt₃ (2 eq), RT, 14 h.; c) KOH (5.7 eq), Aliquat 336 (0.1 eq), THF, Rt, 20 h, 62 %.; *ii*, AcCl (1.8 eq), NEt₃ (2.0 eq), THF, ΔT, 1 h, 98 %.; *iii*, (Ph₃P)₂PdCl₂ (0.05 eq), CuI (0.1 eq), **112** (1.5 eq), THF/NEt₃ (1:1), Rt, 24 h, 61 %.; *iv*, TFAA (3.0 eq), NEt₃ (6.0 eq), THF, -78 °C → Rt, 1.5 h, 99 %.; *v*, Pd(OAc)₂ (0.05 eq), K₂CO₃ (2.6 eq), LiCl (1.2 eq), DMF, 140 °C, 39 h, 46 %.

Um die von Chinidin und Cinchonin abgeleiteten Indole **207** und **208** zu erhalten, wäre folgende Sequenz denkbar.



Schema 46: Mögliche Überführung in die Bromide **207** und **208**.

Im Fall der *Cinchona*-Alkaloide lässt sich die Acetylgruppe mit 8 Äquivalenten K₂CO₃ gut entfernen.^{111, 154} Die Bromierung könnte im zweiten Schritt unter den für Didehydrocinchona-Alkaloide optimierten Bedingungen bei Raumtemperatur erfolgen (Siehe Kapitel 14, S. 106).

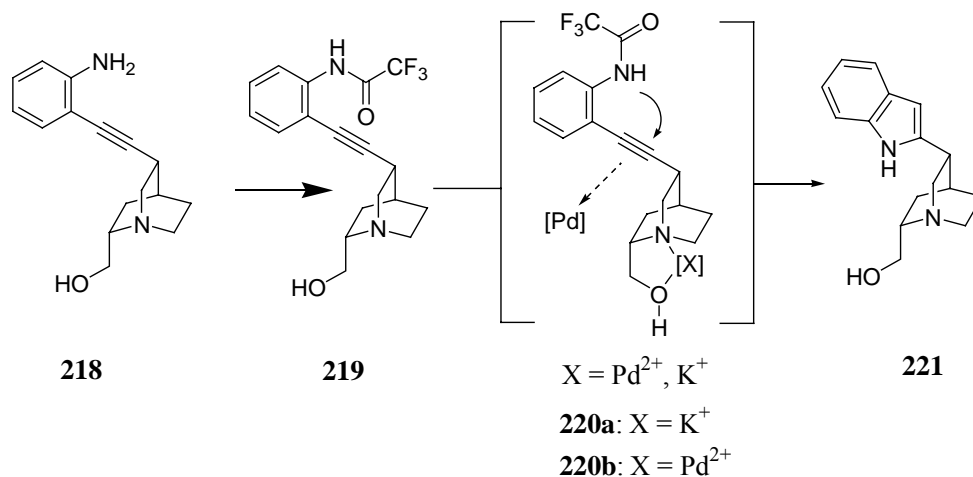
¹⁵³ Die Überführung von Cinchonin **4** in Didehydrocinchonin **211** ist bereits bekannt: Braje, W. M.; Frackenpohl, J.; Schrage, O.; Wartchow, R.; Beil, W.; Hoffmann, H. M. R., *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 777.

¹⁵⁴ Siehe hierzu vor allem die Synthesen des Rubanons in den in Fußnote 47 sowie 93 zitierten Dissertationen.

7. Optimierung der Ringschlussreaktion zu Indol 168

7.1 5-*exo-trig* Reaktionen der Hydroxy-Gruppe an C9

Um zu klären, inwieweit die an den Komplexen **131** und **132** beschriebene Chelatisierung von Übergangsmetallen (Abb. 21 Seite 46) die Ausbeuten bei Umsetzung des Trifluoracetamids zum Indol beeinträchtigt, wurde zunächst die Ringschlussreaktion ausgehend von Amid **219** zu Indol **221** untersucht.



Schema 47: Versuchte Darstellung des Indols **221** aus **218**.

Dabei wurde ein Gleichgewicht der beiden Chelate **220a** und **220b** erwartet, dass durch den kleineren Kationenradius des [K⁺]-Ions weitgehend auf Seite von **220a** liegen sollte. Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass intramolekulare 5-*exo-trig*-Reaktionen zur Spaltung von Substituenten an C9 möglich sind. Beispielsweise ist das Carbonat **222** ausgehend von **57** in 20 %iger Ausbeute isolierbar,¹⁵⁵ während das Thiocarbonat **223** bereits durch Zugabe von MeOH vollständig zu **57** gespalten werden kann.

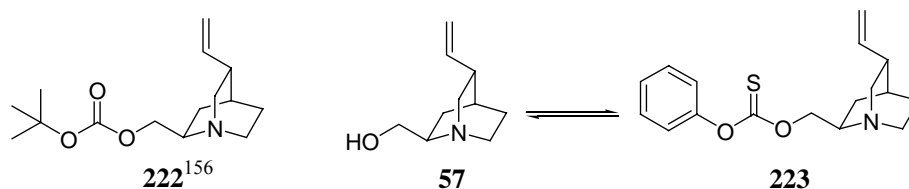
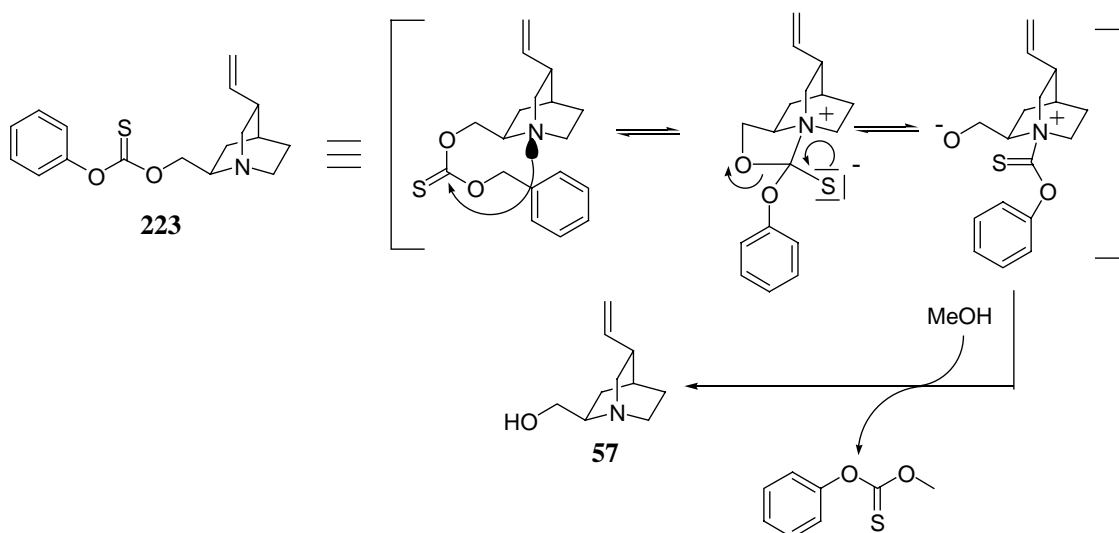


Abb. 34: Das Carbonat **222** war ein wichtiges Intermediat bei der Aufklärung der Chinuclidin-Spaltung.⁹⁴ Das Thiocarbonat **223** wird hingegen durch Zugabe von MeOH vollständig gespalten.

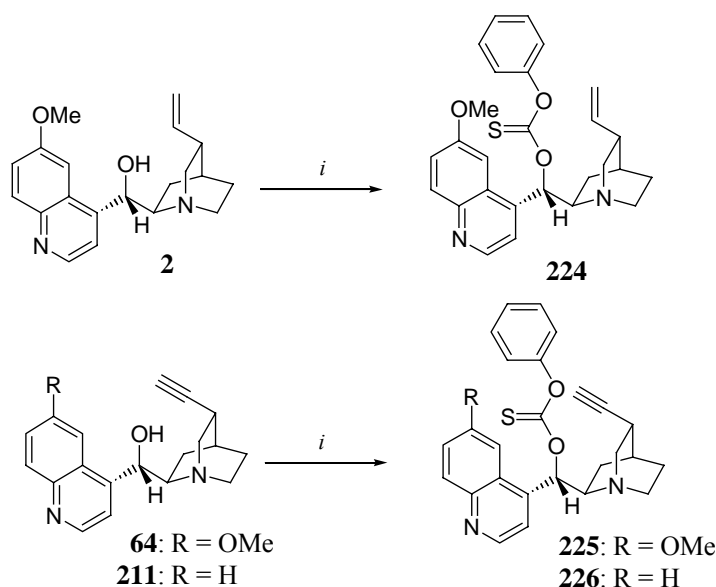
Daher wurde vermutet, dass auch durch Spaltung des Trifluoracetylrestes an C9 über eine 5-*exo-trig*-Reaktion eventuell eine selektive Schützung des aromatischen Amins möglich ist.

¹⁵⁵ Plessner, T., Dissertation, Universität Hannover, 1996.

Um die bei Zugabe von MeOH vollständige Solvolyse zu QCD **57** zu erklären, kann das in Schema 48 formulierte Betain-Gleichgewicht angenommen werden. Ein entscheidendes Kriterium ist auch die im Vergleich zur Carbonylgruppe höhere Elektrophilie der Thiocarbonylgruppe in Verbindung **223**, so dass Additions-Eliminierungsreaktionen am Thiocarbonat allgemein im Vergleich zu einem Carbonat begünstigt sind.

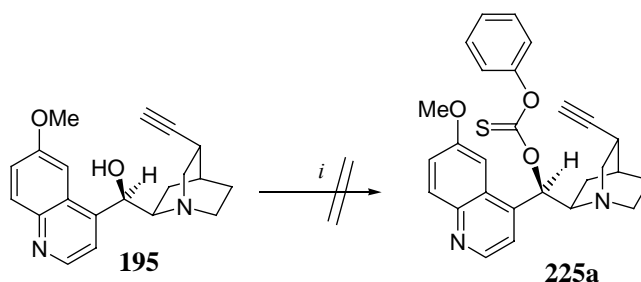


Schema 48: Die Verseifung des Thiocarbonats **223** mit MeOH verläuft über ein intramolekulares Betaingleichgewicht nach einer 5-*exo-trig*-Reaktion zu QCD **57**. Die Reaktion wurde auch beim epimeren Thiocarbonat des Quincorins **56** beobachtet.



Schema 49: Die Thiocarbonate **224** bis **226**. Reaktionsbedingungen: *i*, ClSO₂Ph (1.8 eq), NEt₃ (2.0 eq), CH₂Cl₂, 0 °C → Rt, 2 h, 60 %.

Zwar zeigen auch die Thiocarbonate **224** bis **226** diese 5-*exo-trig*-Reaktion, werden aber aufgrund des sterisch anspruchsvollen Chinolinrestes stabilisiert und konnten in 60 %igen Ausbeuten erhalten werden (Schema 49). Verbindung **195** mit epimerer Konfiguration an C9 war hingegen nicht in das entsprechende Thiocarbonat überführbar (Schema 50).



Schema 50: Die Überführung von **195** in das Thiocarbonat **225a** ist auch bei höheren Temperaturen nicht möglich. Reaktionsbedingungen: *i*, ClSO₂Ph (1.8 eq), NEt₃ (2.0 eq), ΔT, 8 h.

Für *5-exo-trig* Reaktionen ist eine Konfiguration an C9 erforderlich, in der der Chinolinrest dem Azabicyclus nahe kommt (Abb. 35).

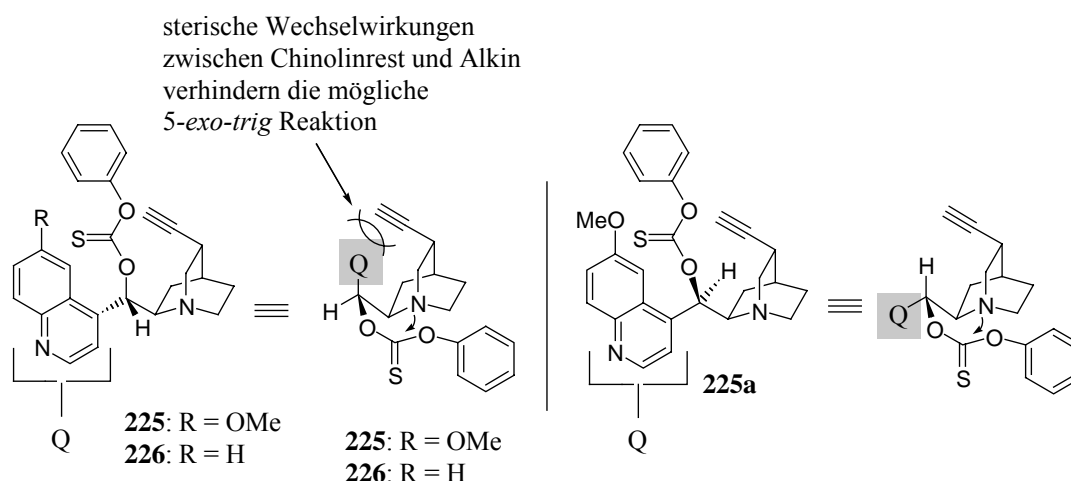
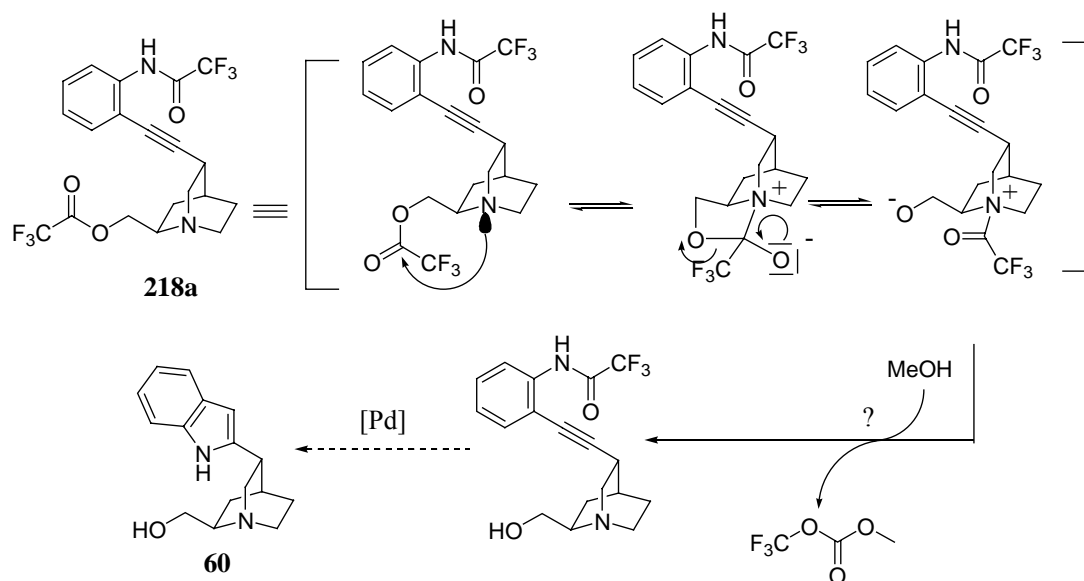


Abb. 35: Die sterische Wechselwirkung zwischen dem Chinolinaromaten und der Dreifachbindung verhindert im Fall der Thiocarbonate **225** und **226** die Rückreaktion.

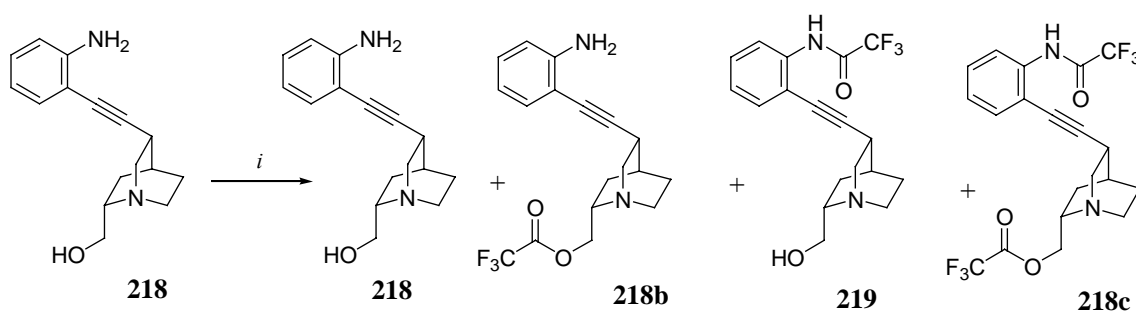
Die in Schema 48 formulierte *5-exo-trig* Reaktion des Thiocarbonats **223** wird im Fall der Thiocarbonate **225** und **226** aufgrund sterischer Wechselwirkung des Chinolinrestes mit der Dreifachbindung unterbunden. Ausgehend von Thiocarbonat **225a** ist sie leicht möglich. Es galt daher zu untersuchen, ob analog zu Thiocarbonat **223** auch Amin **218** bei Umsetzung mit TFAA eine *5-exo-trig* Reaktion an C9 zeigt und die selektive Schützung der Aminogruppe ermöglicht. Ausgehend von Epimer **218a** könnte die Indolsynthese nicht nur ohne vorherige Schützung an C9 gelingen, wodurch synthetische Schritte gespart würden. Auch sterische Hinderungen während der Palladium-katalysierten Ringschlussreaktion könnten von vornherein vermieden werden (Schema 51).¹⁵⁶

¹⁵⁶ Siehe hierzu Abb. 37, Seite 73.



Schema 51: Bei selektiver Schützung des Amins durch 5-*exo-trig* Reaktion könnte bei der darauffolgenden intramolekularen Palladium-katalysierten Addition zum Indol auf die Schützung an C9 ganz verzichtet werden.

Die aufgrund dieser Überlegungen versuchte Überführung des Amins **218** in **219** war nicht selektiv. Durch GC-Messung wurden vier Verbindungen nachgewiesen (Schema 52).¹⁵⁷



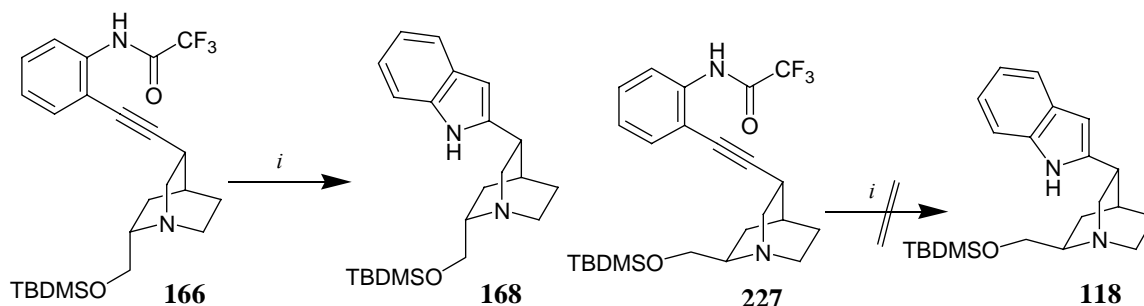
Schema 52: Versuchte Überführung des Amins **218** in das monogeschützte Amid **219**. Reaktionsbedingungen: *i*, TFAA (3 eq), NEt₃ (6 eq), THF, -78 °C→0 °C, 1h.

Parallel zur Überführung der aromatischen Aminogruppe kam es offenbar auch zur Überführung der Hydroxy-Gruppe in den entsprechenden Trifluoracetylcster. Der induktive Effekt der Fluoratome reichte nicht aus, um die Elektrophilie ausreichend zu erhöhen, so dass im Gegensatz zu Thiocarbonat **223** die erhoffte vollständige Solvolyse zu **219** nicht möglich ist. Die Ergebnisse unterstrichen daher die Notwendigkeit der vorherigen Schützung der Alkoholfunktion an C9.

¹⁵⁷ Durch GC-MS Messung konnte das Verhältnis zu (218/218b/219/218c = 1:1:1:1) bestimmt werden.

7.2 Die TBDMS-Gruppe als Schutzgruppe an C9.

Die Ausbeute der Darstellung QCI-Indols **168** lagen ausgehend vom TBDMS-geschützten Amid **166** zunächst bei 35 %. In DMF ist die zur Spaltung der Trifluoracetylgruppe verwendete Base K_2CO_3 nur unzureichend löslich, daher wurde die Ringschlussreaktion unter Verwendung verschiedener organischer Basen wiederholt. Die Wahl der TBDMS-Gruppe als Schutzgruppe für die Hydroxygruppe an C9 schien sinnvoll, da sie auch unter Verwendung von Basen wie *n*-Butyllithium (pK_B -Wert = 35) in der Regel nicht gespalten wird.^{93, 95a} Damit war eine größere Bandbreite an organischen Basen anwendbar. Zwar sollten Chelateffekte im Fall einer TBDPS-Schätzung aufgrund ihrer räumlichen Größe im Vergleich zur TBDMS-Schätzung deutlich verringert werden, jedoch zeichnet sich diese Gruppe gegen organische Basen durch hohe Instabilität aus.



Schema 53: Bedingungen: *i*, $Pd(OAc)_2$ (0.4 eq), Base (2.6 eq), LiCl (1.2 eq), DMF, 120 °C, 40 h.

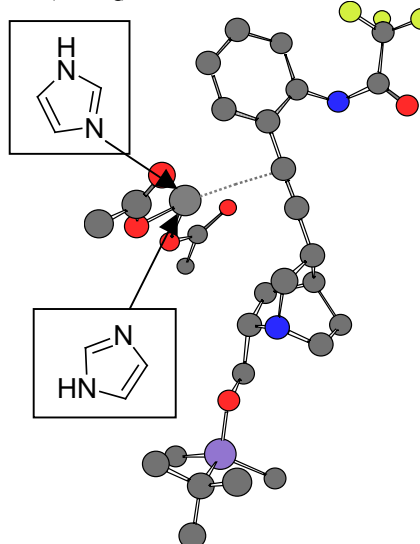
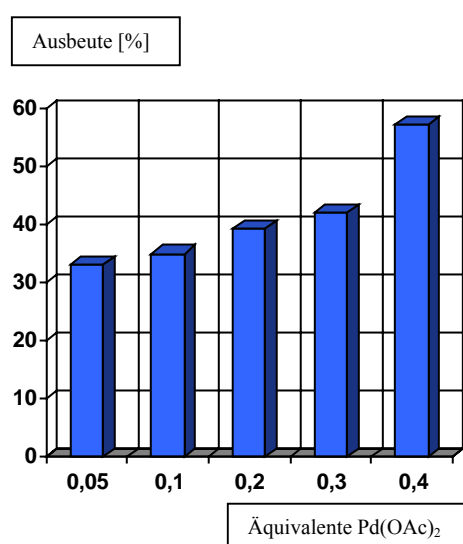


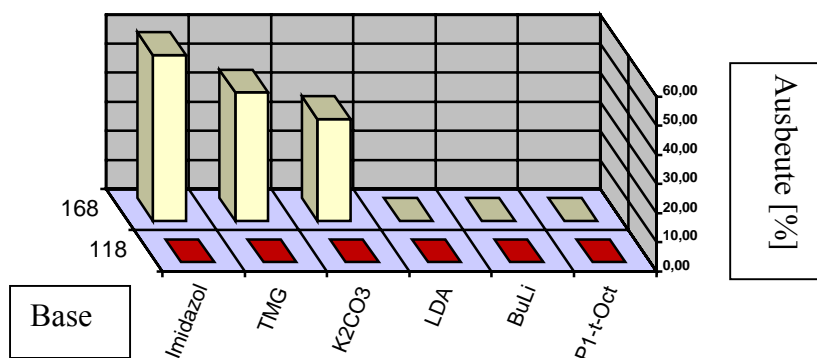
Abb. 36a: Die Abhängigkeit der Ausbeute von den eingesetzten Äquivalenten $Pd(OAc)_2$ am Beispiel der Darstellung von Verbindung **168** mit Imidazol als verwendeter Base.

Abb. 36b: Da bei Zugabe von $Pd(OAc)_2$ > 40 Molprozent keine höheren Ausbeuten erhalten werden konnten, erscheint eine zusätzliche Komplexierung des [Pd]-Atoms durch Imidazol und eine damit verbundene weniger starke Aktivierung der Dreifachbindung möglich.

Neben der Wahl der TBDMS-Gruppe als Schutzgruppe für C9 wurde auch die eingesetzte Menge von $Pd(OAc)_2$ erhöht, um die störenden Chelateffekte auszugleichen. Die Ausbeuten

konnten im Fall der Darstellung von **168** bis zu einer eingesetzten Menge von 40 Molprozent Pd(OAc)₂ und Imidazol als Base auf 57 % gesteigert werden. Höhere Äquivalente führten zu keiner weiteren Steigerung.

Die folgende Tabelle zeigt die Ausbeuten unter Verwendung unterschiedlicher Basen bezogen auf 40 Molprozent Pd(OAc)₂. Die Überführung des QCD-Amids **227** in das QCD-Indol **118** war hingegen mit keiner der verwendeten Basen möglich und führte nur zu Gemischen des geschützten Amids **227** und des freienamins **117** (Schema 57, Seite 77).

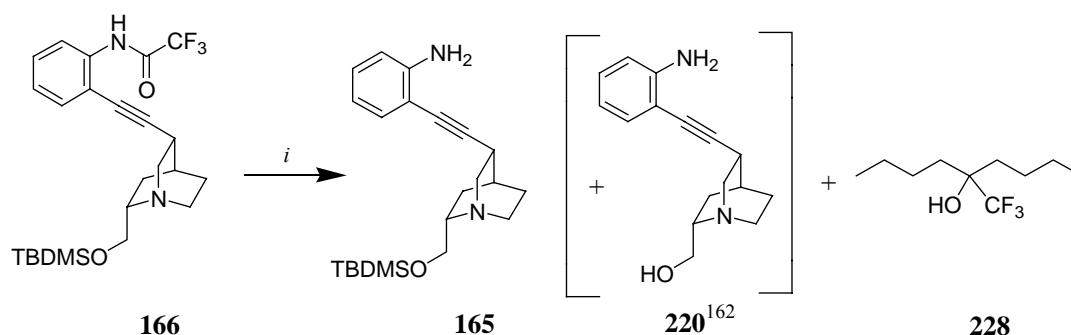


Edukt	Produkt	Imidazol	TMG ¹⁵⁸	K ₂ CO ₃	LDA	n-BuLi	P ₁ -t-Oct ¹⁵⁹
166	168	57 %	44 %	35 %	0 %	0 %	0 %
227	118	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %

Abb. 37: Die Ausbeuten bei Verwendung unterschiedlicher Basen.

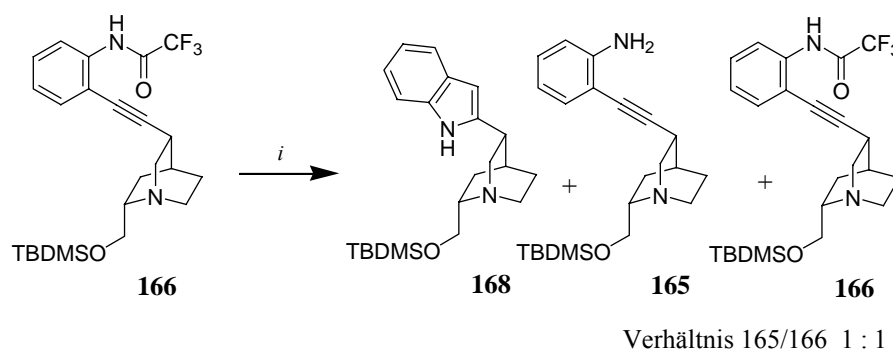
Die Umsetzung mit n-Butyllithium führt auch unter Verwendung eines Basenüberschusses nur zur teilweisen Entschützung sowie Spaltung der TBDMS-Schutzgruppe, da bei der Spaltung des Säureamids der Trifluoracetylrest vermutlich in Form des Alkohols **228** abgefangen wird (Schema 54). Die Cyclisierung konnte dagegen mit Imidazol oder Tetramethylguanidin (TMG)¹⁵⁸ in nahezu gleichen Ausbeuten durchgeführt werden. Zudem wirkten sich längere Reaktionszeiten von 40 Stunden positiv auf die Ausbeuten aus. Die Umsetzung von **166** mit 40 Molprozent Pd(O₂CCF₃)₂¹⁶⁰ brachte unter Verwendung von Imidazol mit 50 % nur eine geringfügig niedrigere Ausbeute. Die maximale Ansatzgröße lag bei etwa einem Millimol (= 192 mg) des QCI-Amids **166**, ein weiteres Upscaling war nicht möglich. Vermutlich spielt neben dem beschriebenen Chelateffekt die zusätzliche Komplexierung des [Pd]-Atoms durch Imidazol^{161a} eine wichtige Rolle. Beispielsweise sind [Pd]-Chelatkomplexe mit Pyridinderivaten interessante Katalysatoren in Heck-Reaktionen.^{161b} Um einen energetisch möglichst günstigen Komplex bilden zu können, wäre ein größerer Abstand des [Pd]-Atoms zur Alkingruppe des Amids **166** erforderlich, gleichzeitig wäre dies aber mit einer geringeren Herabsetzung der Elektronendichte des Alkins verbunden.

¹⁵⁸ TMG = Tetramethylguanidin. Studien bezüglich der Protonenaffinität siehe u. a.: Kovacecic, B., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 6, 886.



Schema 54: Bei Anwendung der Basen *n*-BuLi und LDA ist neben der Spaltung der CF₃CO-Schutzgruppe auch das vollständig entschützte Amin **220** nachweisbar. Reaktionsbedingungen: *i*, Base (2.6 eq), LiCl (1.2 eq), Pd(OAc)₂ (0.4 eq), DMF, 140 °C, 20 h.

Zusätzlich zur Ringschließung von **166** zu **168** konnten auch die Verbindungen **165** und **166** (Verhältnis **165/166** 1:1) reisoliert werden.



Schema 55: Gleichzeitig zur Trifluoracetylspaltung verläuft der Ringschluß. Reaktionsbedingungen: *i*, Imidazol (2.6 eq), LiCl (1.2 eq), Pd(OAc)₂ (0.4 eq), DMF, 140 °C, 40 h.; **168**: 57 %.

Da der Ringschluß demzufolge zeitgleich mit der Abspaltung des Trifluoracetats erfolgt, behindert die räumliche Wechselwirkung zwischen der TBDMS-Gruppe und der Trifluoracetylgruppe die Ausbildung des Indols **118**. Wie vorangegangene Untersuchungen zeigten, kann aber auf eine Schutzgruppe an C9 nicht verzichtet werden (Schema 52, Seite 71). Der Optimierungsversuch mit der Base **229** (Abb. 38) führte weder ausgehend von QCI-Amid **166** noch von QCD-Amid **227** zu den Indolen **168** und **118**, lediglich die Spaltung der Trifluoracetylgruppe konnte nachgewiesen werden. Die TBDMS-Schutzgruppe blieb unangetastet.

Um Indol **60** durch Palladium-katalysierte Cyclisierung synthetisieren zu können, sind kleinere Schutzgruppen als die TBDMS-Gruppe erforderlich.

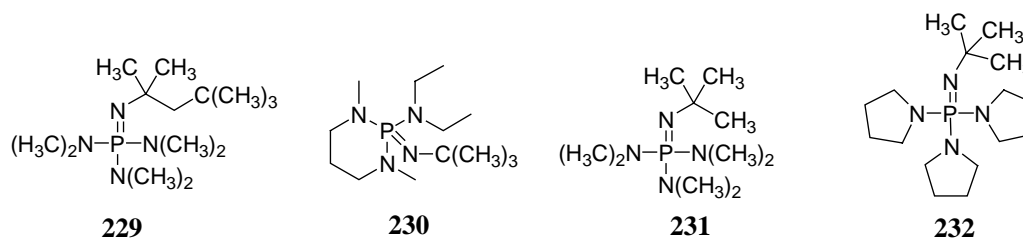
¹⁵⁹ a) P₁-*t*-Oct steht als Abkürzung für *tert*-Octylimido-tris(dimethylamino)phosphorane: Schwesinger, R.; Willaredt, J.; Schlemper, H.; Keller, M.; Schmidt, D., *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2435. b) Schwesinger, R., *Chimia* **1985**, *39*, 269.

¹⁶⁰ Trost, B. M.; Metzner, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3572.

¹⁶¹ a) Park, G.; Tomlinson, J. T.; Melvin, M. S.; Wright, M. W.; Day, C. S.; Manderville, R. A., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 113. b) Kawano, T.; Shinomaru, T.; Ueda, I., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2545.

¹⁶² Konnte mit Hilfe von GC/GC-MS-Messungen in Spuren nachgewiesen werden.

Die Schwesinger-Base **229** wurde aufgrund ihrer einfachen Handhabbarkeit eingesetzt. Wie auch die Basen **230** bis **232** ist sie ohne Zersetzung destillierbar. Im Vergleich zur organischen Base DBU zeigen alle Basen ein geringeres nucleophiles Verhalten, sind weniger hydrolyseempfindlich und um etwa 2 bis 3 Einheiten basischer.^{159a}



Base	DBU	229	230	231	232	Imidazol	BuLi	LDA
(^{MeCN} pK _S)	24.3	26.5	27.6	26.9	28.4	30-31	35	>40

Abb. 38: Die Schwesinger-Basen und der Vergleich ihrer Basizitäten mit DBU.

In der chemischen Literatur haben die P₁-Phosphazenen-Basen großes Interesse gefunden und wurden bei einer Vielzahl chemischer Reaktionen erfolgreich eingesetzt. Außer der Anwendung in E2-Eliminierungsreaktionen,¹⁶³ Darstellung von Polynucleotiden¹⁶⁴ oder Aldolreaktionen¹⁶⁵ erwiesen sie sich neben dem Aufbau von Heterocyclen¹⁶⁶⁻¹⁶⁹ wie zum Beispiel Triazolen,¹⁷⁰ Isoindolen¹⁷¹ auch bei der Synthese von N-Arylamiden¹⁷² als wertvolle Reagenzien.

Die Tatsache, dass im Vergleich zu den übrigen Basen mit Imidazol zumindest im Fall von **168** mit 57 % brauchbare Ausbeuten erhalten werden konnten, könnte auch in der Struktur dieser Base selbst begründet sein. Auch das zweite Stickstoffatom kann protoniert werden. Für Imidazol könnte während der Überführung von **166** in **168** daher folgendes Gleichgewicht und abweichend von Mahanty¹⁴¹ folgender Reaktionsmechanismus formuliert werden. Die durch LiCl eingeleitete Transmetallierung würde dabei schneller zum Produkt **168** führen.

¹⁶³ García-Ochoa, S., *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6675.

¹⁶⁴ Paulitz, C.; Steglich, W., *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8474.

¹⁶⁵ Montforts, F. P.; Schwartz, U. M., *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 709.

¹⁶⁶ Schwesinger, R., *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1990**, 38, 1214.

¹⁶⁷ McComas, W.; Chen, L.; Kim, K., *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3573.

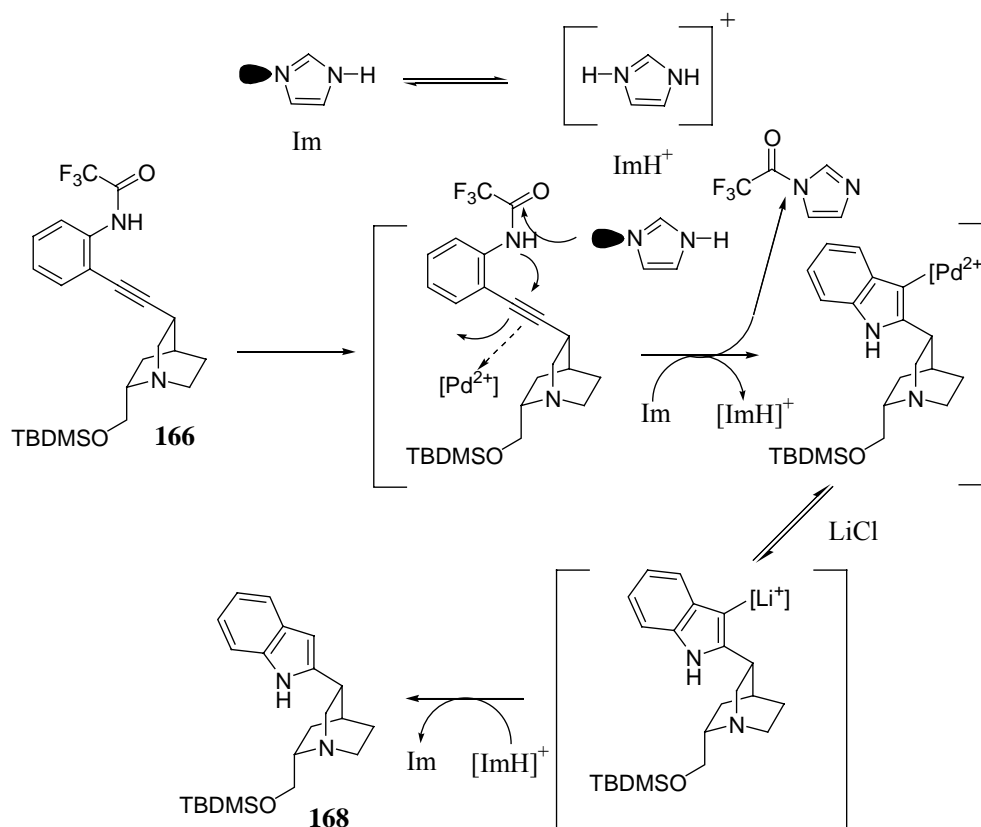
¹⁶⁸ Caldarelli, M.; Habermann, J.; Ley, S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 107.

¹⁶⁹ Knapp, S.; Gore, V. K., *Org. Lett.* **2000**, 2, 1391.

¹⁷⁰ Graybill, T. L.; Thomas, S.; Wang, M. A., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5305.

¹⁷¹ Murashima, T.; Tamai, R.; Nishi, K.; Nomura, K.; Fujita, K.; Uno, H.; Ono, N., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **2000**, 995.

¹⁷² Klapars, A.; Huang, X.; Buchwald, S.L., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7421.



Scheme 56: Möglicher Reaktionsmechanismus unter Einfluß von Imidazol.

Zur weiteren Optimierung der Reaktion wäre auch eine bessere Fixierung des $[Pd]$ -Katalysators am Alkin hilfreich (Abb. 39). Zum Beispiel konnten *Hu* und *Yang*¹⁷³ ausgehend von **233** das substituierte Benzofuran **234** unter Katalyse von $[Pd^{2+}]$ -Salzen darstellen:

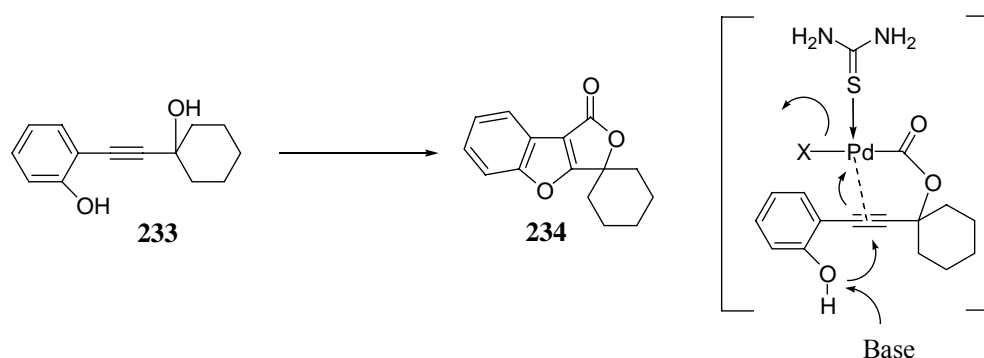


Abb. 39: Benzofuran **234** konnte in 70 %iger Ausbeute erhalten werden. X steht je nach verwendetem $[Pd^{2+}]$ -Salz für I⁻, Cl⁻ oder OAc.

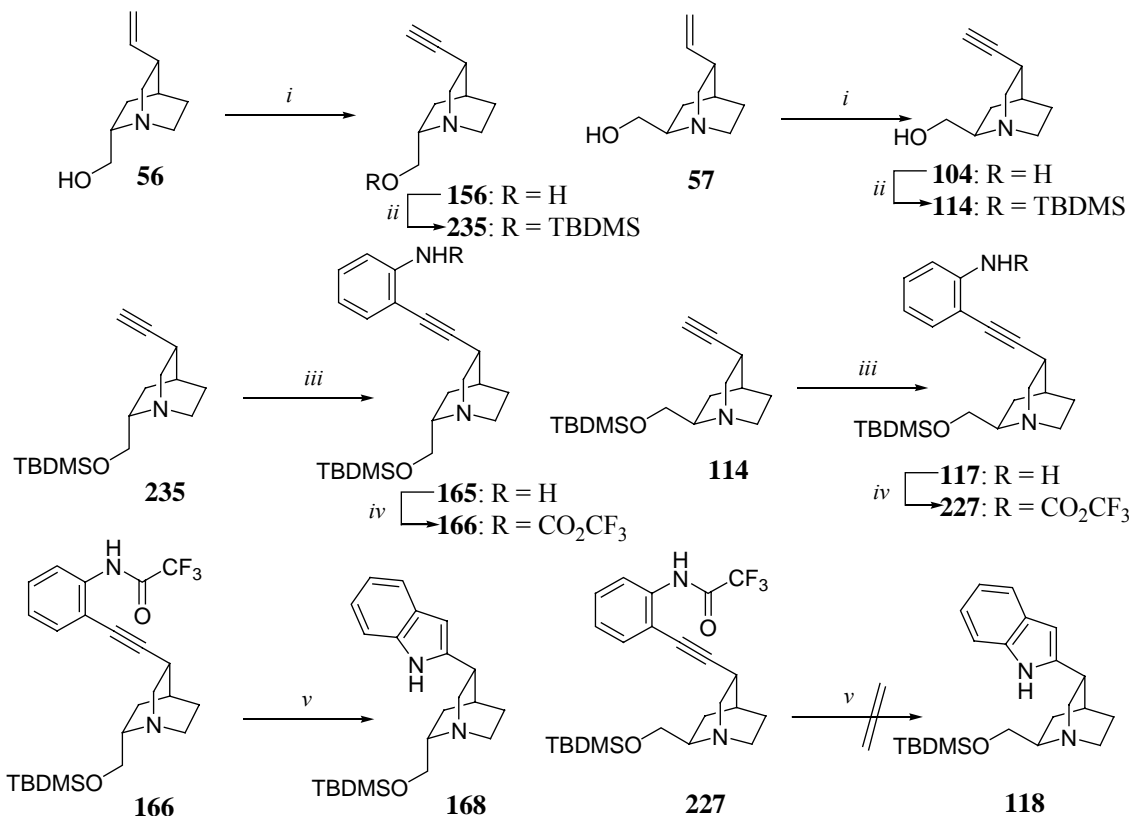
Aus ihrer Darstellung des möglichen Intermediates kann man entnehmen, dass durch den Alkyloxycarbonylrest der Katalysator substratkontrolliert in einen ganz bestimmten Abstand zur Dreifachbindung gebracht wird. Zeitgleich wird damit eine optimalere Herabsetzung der Elektronendichte des Alkins und eine höhere Ausbeute erreicht.

¹⁷³ Hu, Y.; Yang, Z., *Org. Lett.* **2001**, 3, 1387.

8. Weitere Funktionalisierung des QCI-Indols

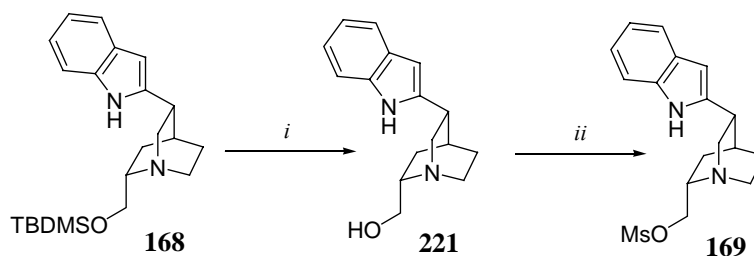
Die Synthese des TBDMS-geschützten QCI-Indols **168** ist in Schema 57 zusammengefasst.

Das TBDMS-geschützte Indol **118** konnte nicht erhalten werden:



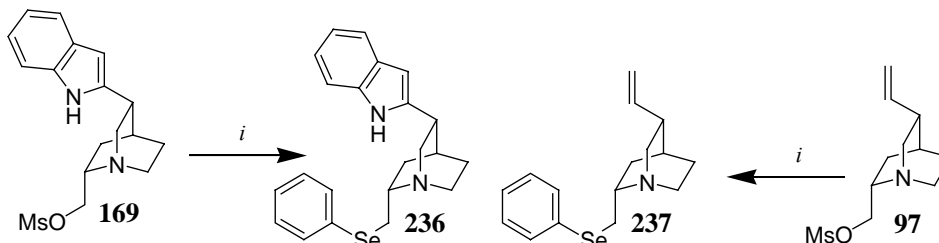
Schema 57: Synthese der Indole **168** und **118**. Bedingungen: *i*, a) Br₂ (1.8 eq), CCl₄, 0 °C → Rt, 2 h.; b) NEt₃ (2 eq), CHCl₃, Rt, 14 h, 82 %.; *ii*, Aliquat 336 (0.1 eq), KOH (2.5 eq), THF, ΔT, 8 h.; **104**: 73 %.; **156**: 73%.; *ii*, TBDMSCl (1.3 eq), NEt₃ (2 eq), DMAP (0.1 eq), CH₂Cl₂, Rt, 16 h.; **114**: 77 %.; **235**: 77 %.; *iii*, (Ph₃P)₂PdCl₂ (0.05 eq), CuI (0.1 eq), **112** (1.5 eq), THF/NEt₃ (1:1), Rt, 24 h.; **165**: 65 %, **117**: 73 %.; *iv*, TFAA (3 eq), NEt₃ (6 eq), THF, -78 °C → 0 °C, 1 h.; **166**: 99 %.; **227**: 99 %.; *v*, Pd(OAc)₂ (0.4 eq), Imidazol (2.62 eq), LiCl (1.2 eq), DMF, 120 °C, 40 h. **168**: 57 %.

Aufgrund der gescheiterten Cyclisierung von **227** nach **118** wurde nur das Indol **168** weiter umgesetzt. Die Entschützung der TBDMS-Gruppe war mit Tetrabutylammoniumfluorid in THF quantitativ möglich (Schema 58). Nach Säulenfiltration über Celite wurde der primäre Alkohol **221** sofort weiter zum Mesylat **169** umgesetzt.



Schema 58: Überführung von **168** in das Mesylat **169**. Reaktionsbedingungen: *i*, TBAF (1.5 eq), THF, RT, 24 h, 99 %.; *ii*, **221**, MsCl (1.3 eq), NEt₃ (2.0 eq), CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 45 min, 94 %.

Mit der erfolgreichen Überführung des Mesylats **169** in den Phenylselenoether **236** konnte gezeigt werden, dass die in Abb. 24 (Seite 54) dargestellten, auf die Mesylate **98** und **170** angewandten Transformationen, prinzipiell auch auf das Mesylat **169** übertragbar sein sollten (Schema 59, Abb. 40).



Schema 59: Überführung des Mesylats **169** in den entsprechenden Phenylselenylether **236**. Die Bedingungen zur Überführung des Mesylats **98** in **237** sind identisch. Reaktionsbedingungen: *i*, **169** bzw. **98** NaH (60%, 1.3 eq), PhSeH (1.3 eq), THF, Δ T, 16 h. **236**: 45 %, **237**: 92 %.

Allerdings zeigten die Indole ein wesentlich polares Verhalten, wodurch ihre chromatographische Isolierung erschwert wurde. So musste im Fall des Indols **221** bei chromatographischer Reinigung ein Ausbeuteverlust von bis zu 50 % einkalkuliert werden. Daher wurde der primäre Alkohol **221** grundsätzlich ohne weitere Reinigung in das Mesylat **169** überführt. Auch die Umsetzung des Mesylates **97** in den Seleno-Ether **237** war in doppelter Ausbeute im Vergleich zu **236** möglich. Zwar konnte bei der Überführung von **169** in **236** ein quantitativer Umsatz beobachtet werden, die Polarität von **236** erschwerte allerdings die chromatographische Isolierung.

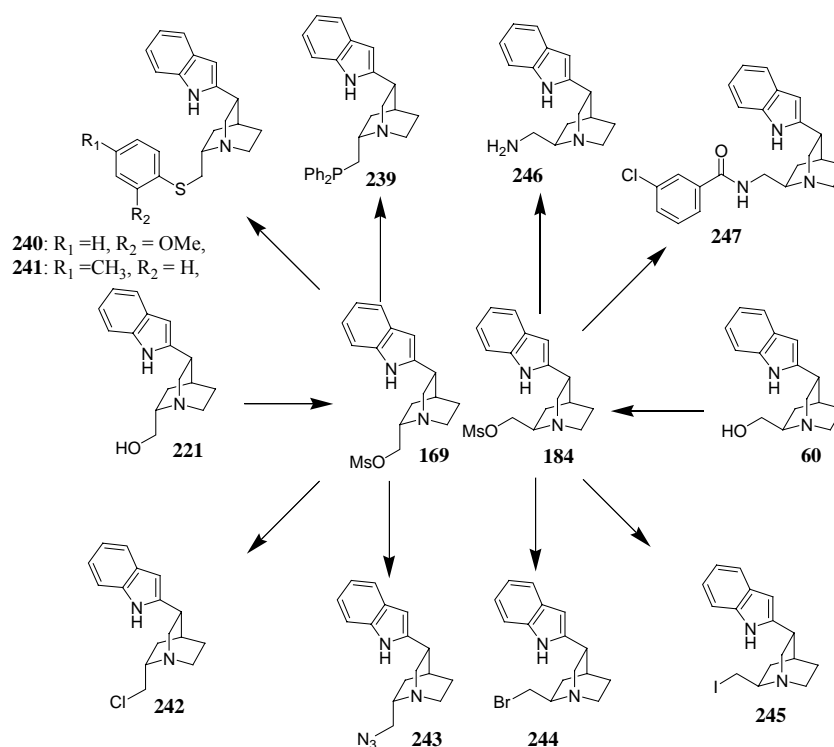
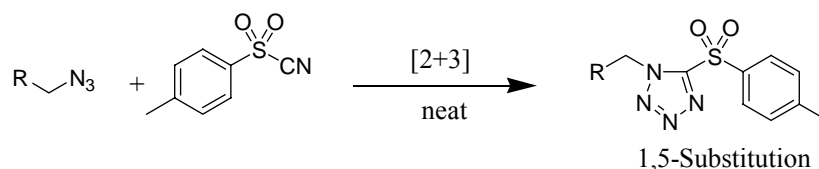


Abb. 40: Die QCI- und QCD-Indole **239** bis **247** sollten analog zur gelungenen Überführung des Indols **221** in das Mesylat **169** prinzipiell unter den gleichen Reaktionsbedingungen synthetisierbar sein wie die Verbindungen **171** bis **179** ausgehend von den Mesylaten **97** und **170**. (Allgemeines Prinzip der *Diversität*)

Bei der Darstellung der Verbindungen **239** bis **247** wäre im Vergleich zu den Verbindungen **171** bis **179**¹⁴³ daher eventuell mit geringeren Ausbeuten zu rechnen. Interessant schien dabei vor allem das Indol-Azid **243**. *Sharpless* und *Demko*¹⁷⁴ konnten durch [2+3] Cycloadditionen von Aziden mit p-Toluolsulfonsäurecyanid 1,5-substituierte Tetrazole regioselektiv in quantitativen Ausbeuten darstellen. Die Reaktionen wurden direkt mit den Komponenten ohne Verwendung eines organischen Lösungsmittels¹⁷⁵ in hohen Ausbeuten durchgeführt, die Substanzen daher ohne weitere chromatographische Reinigung erhalten.



Reagenz	Temperatur [°C]	Reaktionszeit [h]	Produkt	Ausbeute [%]
	80	16		99
	80	16		99

Schema 60: Zwei Beispiele aus einer Vielzahl von durchgeführten [3+2] Cycloadditionen nach *Demko* und *Sharpless*.

Die von *Demko* und *Sharpless* beschriebenen Bedingungen wurden zunächst auf das von Dihydro-QCI **248** abgeleitete Azid als Testsubstanz übertragen. Die Wahl dieser Ausgangsverbindung anstelle von QCI **56** oder QCD **57** wurde getroffen, da bei Vorhandensein der C10/C11-Doppelbindung mit störenden [3+2]-Cycloadditionen zu rechnen war. 1,3-Dipolare Cycloadditionen dieser Art waren ausgehend von den Mesylaten **249** und **250** zu den Triazolen **251** und **252** zuvor beobachtet worden (Abb. 41).^{145b,176}

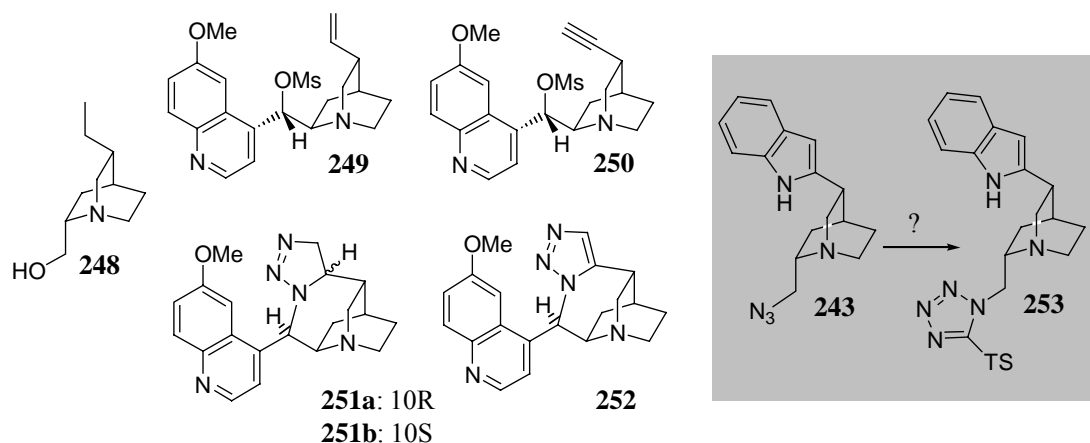
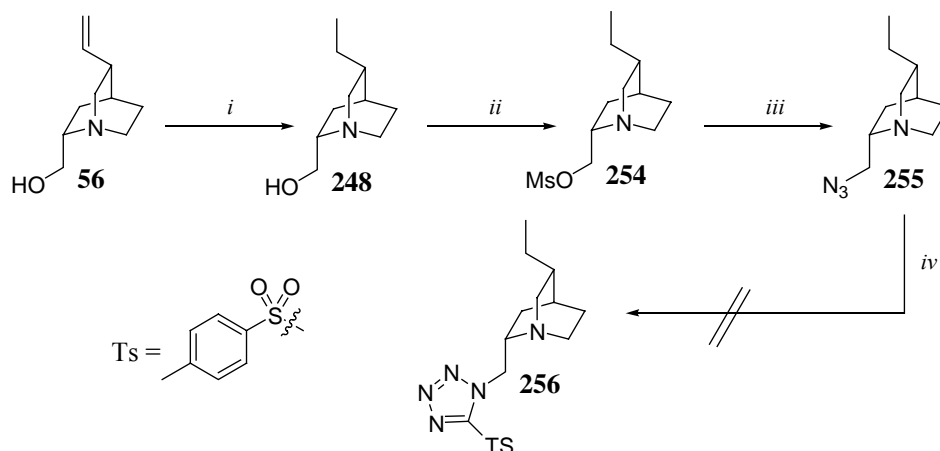


Abb. 41: Testsubstanz **248**, sowie die aus den Mesylaten **249** und **250** erhaltenen Triazole **251** und **252**.^{145b,176}

¹⁷⁴ a) Demko, Z. P.; Sharpless, K. B., *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2214. b) Demko, Z. P.; Sharpless, K. B., *ibid.* **2002**, *114*, 2217. c) Demko, Z. P.; Sharpless, K. B., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2525.

Die Überführung von QCI **56** durch Palladium-katalysierte Hydrierung in die Didehydroverbindung **248** war quantitativ möglich. Auch das Mesylat **254** war in sehr guten Ausbeuten darstellbar.



Schema 61: Überführung von QCI **56** in das Azid **255**. Reaktionsbedingungen: *i*, Pd/C, H₂, EtOH, RT, 5 h, 99 %; *ii*, MsCl (1.3 eq), NEt₃ (2.0 eq), CH₂Cl₂, 0 °C → Rt, 45 min, 96 %; *iii*, a) NaN₃ (3.0 eq), DMF, 90 °C, 20 h, 85 %, oder b) NaN₃ (3 eq), 15-Krone-5 (0.1 eq), Dioxan, 90 °C, 20 h, 85 %; *iv*, TsCN (1.0 eq), sealed tube, ΔT, 24 h.

Von **254** als Startmaterial konnte das Azid **255** mit NaN₃ in DMF in 85 % iger Ausbeute erhalten werden. Die Umsetzung von **254** mit NaN₃ in Anwesenheit katalytischer Mengen von 15-Krone-5 führte zu keiner weiteren Ausbeuteverbesserung. Die Darstellung des Tetrazols **256** mit Tosylcyanid^{174a} unter Verwendung eines Überdruckgefäßes war nicht möglich, es konnte nur die Zersetzung der eingesetzten Edukte beobachtet werden. Die Überführung des Azids **243** in das Tetrazol **253** wurde nach Scheitern der Testsequenz (**56** → **256**) daher nicht untersucht.

¹⁷⁵ Im Englischen als “click-chemistry” bezeichnet. Siehe hierzu auch: Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B., *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056.

¹⁷⁶ Röper, S.; Franz, H. M.; Hoffmann, H. M. R., *Org. Lett.* **2003**, in Vorbereitung.

9. Pharmakologische Untersuchung der Indole.¹⁷⁷

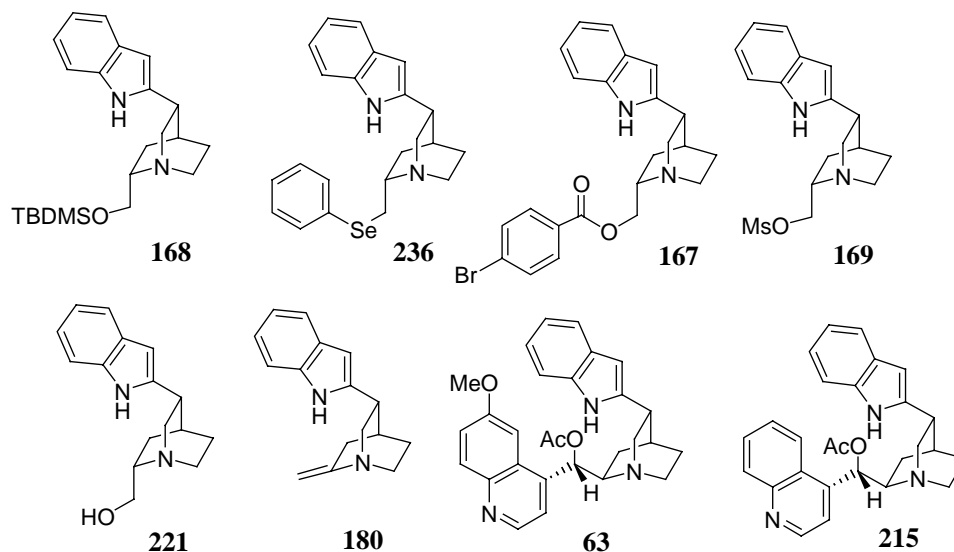


Abb. 42: Die bezüglich ihrer cytostatischen Wirkung an den Zelllinien HEPG2, MCF-7 und HMO2 getesteten Verbindungen.

Aufgrund der bekannten Wirkung der Medikamente Vincristin und Vinblastin^{74,75} (Kapitel 3) wurden die synthetisierten Indolalkaloide (Abb. 42) gegen die Krebszelllinien HEPG2 (Leberkarzinom), MCF-7 (Mammakarzinom) und HM02 (Magenkarzinom)¹⁷⁸ *in vitro* getestet.¹⁷⁹ Die Untersuchungen wurden dabei gemäß den allgemeinen NCI-Richtlinien durchgeführt.¹⁸⁰ Die Zellen wurden auf Mikrotiterplatten kultiviert¹⁸¹ und nach 24 Stunden mit den Prüfsubstanzen in Ansatzgrößen von 0.1-10 µg/ml versetzt. Durch photometrische Bestimmung des Proteingehalts mit Hilfe des Indikators Sulforhodamin¹⁸² konnte die Zellzahl ermittelt werden. Aus den Konzentrationskurven wurden die folgenden Werte erhalten:

¹⁷⁷ Neben den bereits beschriebenen medizinischen Anwendungsgebieten der *Cinchona*-Alkaloide konnten auch an C-2'-Position modifizierte Verbindungen hergestellt werden, die potentielle Wirkstoffe zur Behandlung von Migräne und neuronalen Entzündungen darstellen. Siehe hierzu: Daines, R. A.; Sham, K. K. C.; Taggart, J. J.; Kingsbury, W. D.; Chan, J.; Breen, A.; Disa, J.; Aiyar, N., *Bioorg. Chem. Lett.* **1997**, 7, 2673. Aiyar, N.; Daines, A.; Feuerstein, G. Z.; Willette, R. N., *Pharmacol. Rev. and Commun.* **1996**, 8, 49.

¹⁷⁸ Wagner, S.; Beil, W.; Mai, U. E. H.; Bokemeyer, C.; Meyer, H. J.; Manns, M. P., *Pharmacology* **1994**, 49, 226.

¹⁷⁹ Die Untersuchungen wurden von Prof. W. Beil, Institut für Pharmakologie der Medizinischen Hochschule Hannover durchgeführt.

¹⁸⁰ Grever, M. R.; Schepartz, S. A.; Chabner, B. A., *Semin. Oncol.* **1992**, 19, 622.

¹⁸¹ Nach Angaben Grevers wurde dabei als Nährmedium RPMI 1640 mit 10 % fetalem Kälberserum verwendet.

¹⁸² Shekan, P.; Storeng, R.; Scudiero, D.; Monks, A.; McMahon, J.; Vistica, D.; Warren, J. T.; Kenny, S.; Boyd, M. R., *J. Nat. Cancer Inst.* **1990**, 82, 1107.

1. GI_{50} : Dieser Wert gibt die Konzentration der Prüfsubstanz an, die eine halbmaximale Hemmung des Zellwachstums bewirkt.
2. TGI : Dieser Wert steht für die Konzentration der Prüfsubstanz, die das Zellwachstum vollständig hemmt.
3. LC_{50} : Dieser Wert steht für die Konzentration der Prüfsubstanz, die 24 Stunden nach Kultivierung der Tumorzellen im Nährmedium die Zahl der Tumorzellen um die Hälfte reduziert.

Die Bewertung von Cytostatika wird durch Einteilung in vier Kategorien vorgenommen.

Bewertung von Cytostatika	Konzentrationsbereich
gut	$GI_{50} < 1 \mu\text{mol/ L} + \text{TGI} < 5 \mu\text{mol/ L}$
befriedigend	$GI_{50} < 5 \mu\text{mol/ L} + \text{TGI} < 10 \mu\text{mol/ L}$
schwach wirksam	$GI_{50} < 10 \mu\text{mol/ L}$ oder $\text{TGI} < 50 \mu\text{mol/ L}$
unwirksam	$GI_{50} > 50 \mu\text{mol/ L}$

Tab. 1: Einteilung der Cytostatika in vier Kategorien. Die Werte beziehen sich dabei auf Fluoruracil und cis-Platin als internen Standard.

Die angegebenen Grenzwerte der Cytotoxizität beziehen sich dabei auf die Medikamente 5-Fluoruracil **257** und Cis-Platin **258**. Für die Verwendung einer Substanz als Cytostatikum in der Krebstherapie sind große Unterschiede bezüglich des GI_{50} -Wertes und des TGI-Wertes von essentieller Bedeutung. Nur wenn diese beiden Werte weit auseinander liegen, besteht die Chance, dass die Substanz als Medikament nicht nur durch Applikation einer geringstmöglichen Dosis gut wirksam und verträglich ist, sondern zeitgleich auch mögliche Nebenwirkungen möglichst ausgeschlossen werden können.

Zur besseren Beurteilung der erhaltenen Ergebnisse wurden neben **257** und **258** die bezüglich ihrer cytostatischen Aktivität bekannten Substanzen Carnavalin **259**,¹⁸³ und 6,8-Dimethyl-2,7-dioxa-tricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonan **260**¹⁸⁴ als Vergleichssubstanzen eingesetzt (Abb. 43).

¹⁸³ Pahl, A.; Oetting, J., Holzkamp, J., Meyer, H. H., *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7255.

¹⁸⁴ a) Wittenberg, J., Dissertation, Universität Hannover, **1999**. b) Wittenberg, J.; Beil, W.; Hoffmann, H. M. R., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8259.

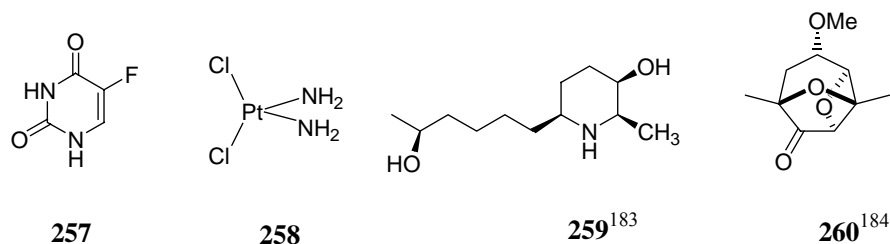


Abb. 43: Vergleichssubstanzen mit bekannter cytostatischer Wirkung.

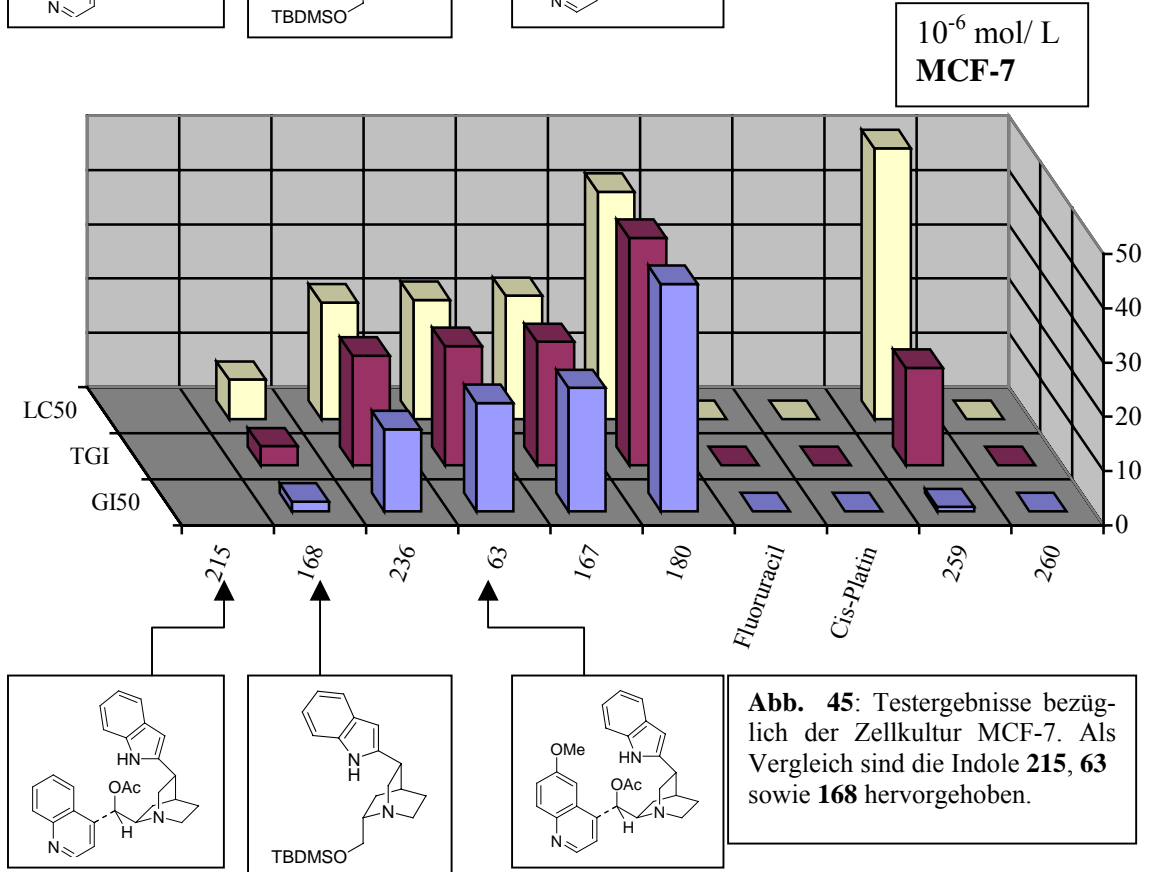
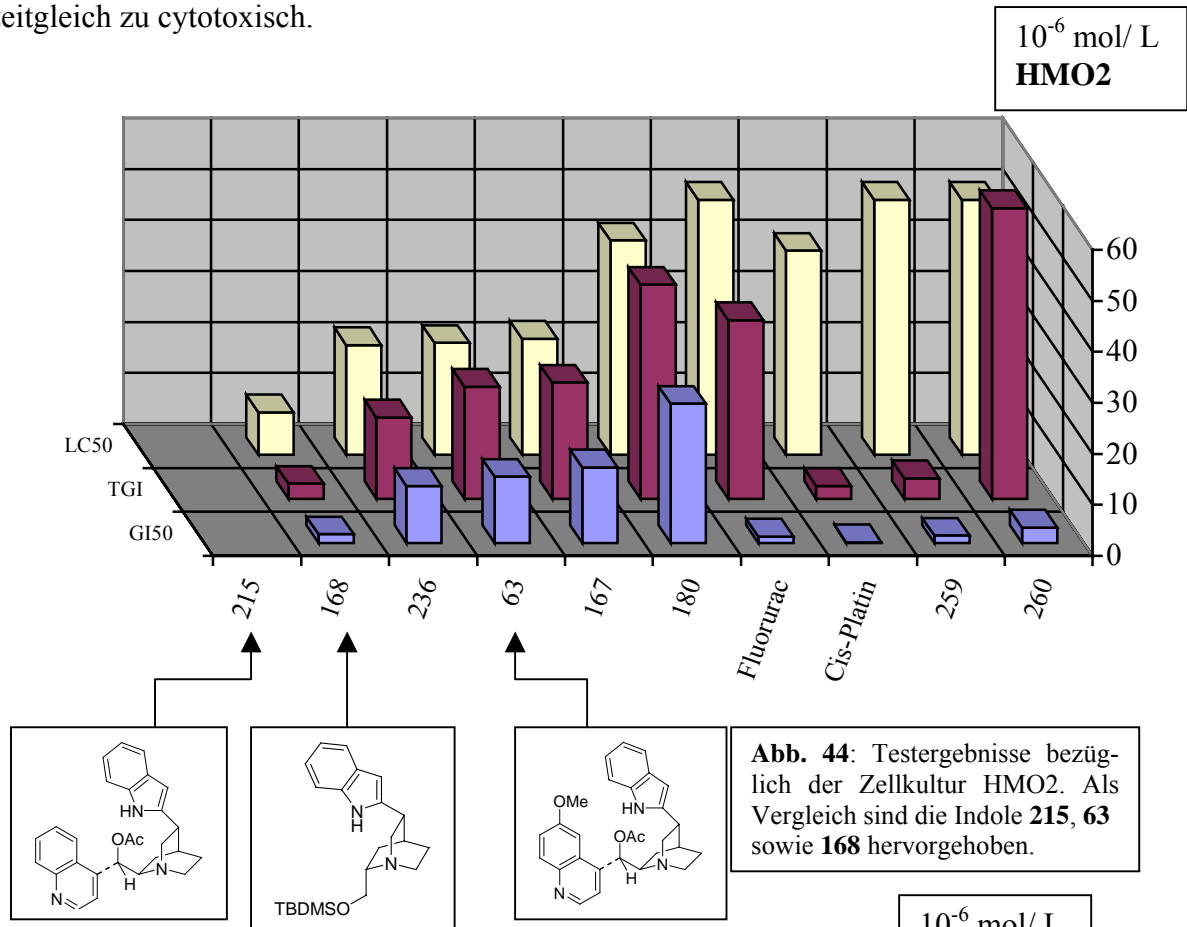
Das freie QCI-Indol **221** und das mesylierte QCI-Indol **169** zeigten gegen alle drei Zelllinien keine Wirkung, die ermittelten GI₅₀-Werte lagen deutlich über 50 µmol/ L. Gravierende Unterschiede ergaben sich bei den acetylierten Chinidin- und Cinchonidin-Indolen **63** und **215**. Zwar ist die cytostatische Wirkung von Indol **63** in allen drei Fällen gering und mit relativ hoher Cytotoxizität verbunden, **215** hingegen ist völlig unwirksam.

Substanz	GI ₅₀ [µmol/ L]			TGI[µmol/ L]			LC ₅₀ [µmol/ L]		
	HMO2	MCF-7	HEP G2	HMO2	MCF-7	HEPG2	HMO2	MCF-7	HEPG2
215	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
168	1.65	1.75	1.50	2.97	3.51	2.50	8.3	7.29	7.56
236	11.13	1.51	10.12	15.93	20.23	15.68	21.50	> 21.49	21.50
63	12.96	19.99	11.20	21.97	> 21.97	> 21.97	21.97	> 21.97	> 21.97
167	14.80	> 22.76	15.93	22.76	> 22.76	> 22.76	22.76	> 22.76	> 22.76
180	27.29	> 41.99	25.19	41.99	> 41.99	> 41.99	41.99	> 41.99	> 41.99
257	1.2	-	0.2	35.00	-	50.00	> 50	> 50	> 50
258	0.1	-	0.5	2.50	-	50.00	40.00	-	50.00
259	1.4	0.8	0.6	4.00	18.00	2.50	> 50	> 50	28.00
260	3.00	-	-	57.00	-	-	> 50	-	-

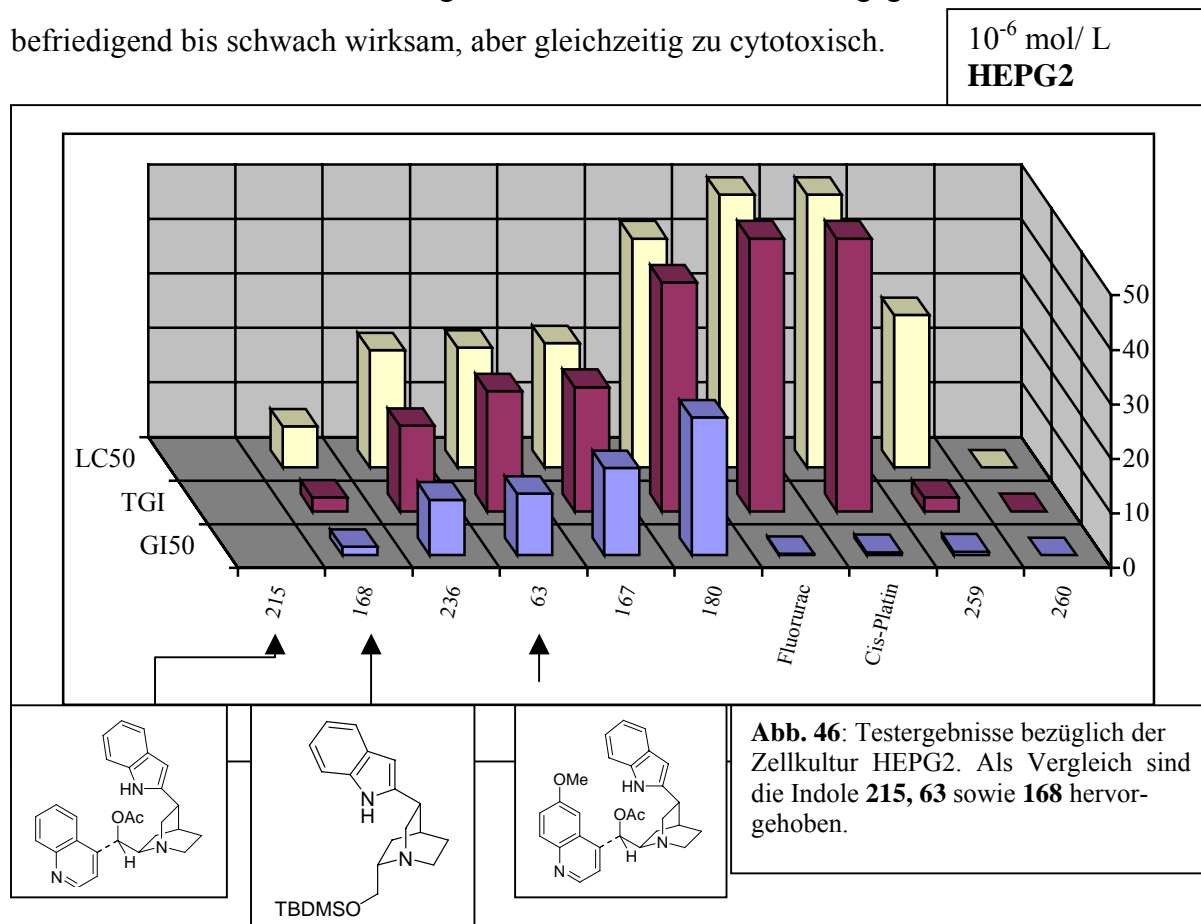
Tab 2: Cytostatische Wirkung der Indolalkaloide (µmol/ L) und der als Referenz angegebenen Cytostatika.

Da sich die Substanzen nur durch die Methoxy-Gruppe am Chinolin-Rest selbst unterscheiden, ist sie im Fall des Indols **63** für die pharmakologische Wirksamkeit von Bedeutung. Sollte wie bei den Naturstoffen Chinin **1** und Chinidin **2** die Interkalation des Chinolin-Restes von Indol **63** in die DNA-Helix möglich sein, so muss dies auf Wasserstoffbrücken zwischen der Methoxy-Gruppe und den Basenpaaren zurückgeführt werden, so dass ausschließlich durch die Methoxygruppe zumindest eine schwache cytostatische Wirkung vorhanden ist. Wie im Vergleich mit dem TBDMS-geschützten QCI-Indol **168** gezeigt werden konnte, wird die cytostatische Wirkung vor allem durch den

aromatischen Rest an Position C9 im Fall der Indole **63** und **215** geschwächt. Bezüglich HMO2 lag nur Indol **168** im Bereich zufriedenstellender cytostatischer Aktivität, war aber zeitgleich zu cytotoxisch.



Am stärksten zeigen sich die gefundenen cytostatischen Wirkungen anhand der Zelllinie HMO2. Schwächere cytostatische Wirkungen wurden an den Zelllinien MCF-7 und HEPG2 festgestellt. In allen Fällen wirken sich dabei die aromatischen Reste an C9 negativ für die Wirksamkeit der Verbindungen aus. Die cytostatische Aktivität nimmt von QCI-Indol **168** zum Indolenamin **180** ab. Allgemein sind die Substanzen gegen die Tumorzelllinien befriedigend bis schwach wirksam, aber gleichzeitig zu cytotoxisch.



Im Vergleich zu den von *J. Frackenhohl*^{185a} erstmals synthetisierten *Pauson-Khand*-Addukten¹⁸⁵ **261** bis **263** zeigten sie hingegen eine etwas bessere cytostatische Wirkung:

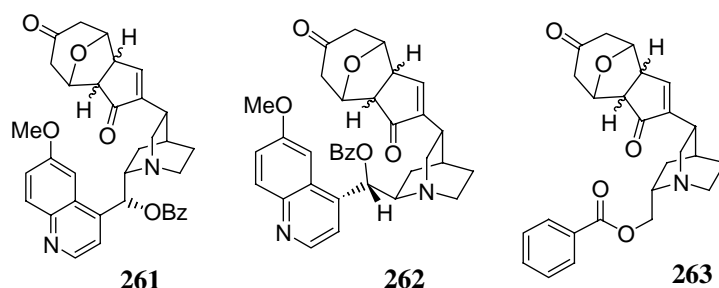


Abb. 47: Die von *J. Frackenhohl* dargestellten *Pauson-Khand* Heterocyclen **261** bis **263**.

¹⁸⁵ Dabei handelt es sich um [2+2+1]-Cycloadditionen eines Alkins mit einem Alken und $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, die im allgemeinen in organischen Lösungsmitteln durchgeführt werden. Die Reaktion wurde vor etwa 20 Jahren entdeckt. Siehe hierzu: Pauson, P. L., *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5855. Auch Wasser wurde als Lösungsmittel bereits eingesetzt: Son, S. U.; Lee, S. I.; Chung, Y. K.; Kim, S.-W.; Hyeon, T., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 277. Siehe auch den vor kurzem veröffentlichten Aufsatz: Gibson, S. E.; Stevenazzi, A., *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1844.

Neben den *Pauson-Khand*-Heterocyclen wurden auch das Didehydrochinin **264** sowie die halogenierten Alkine **265** und **266** untersucht.^{95a}

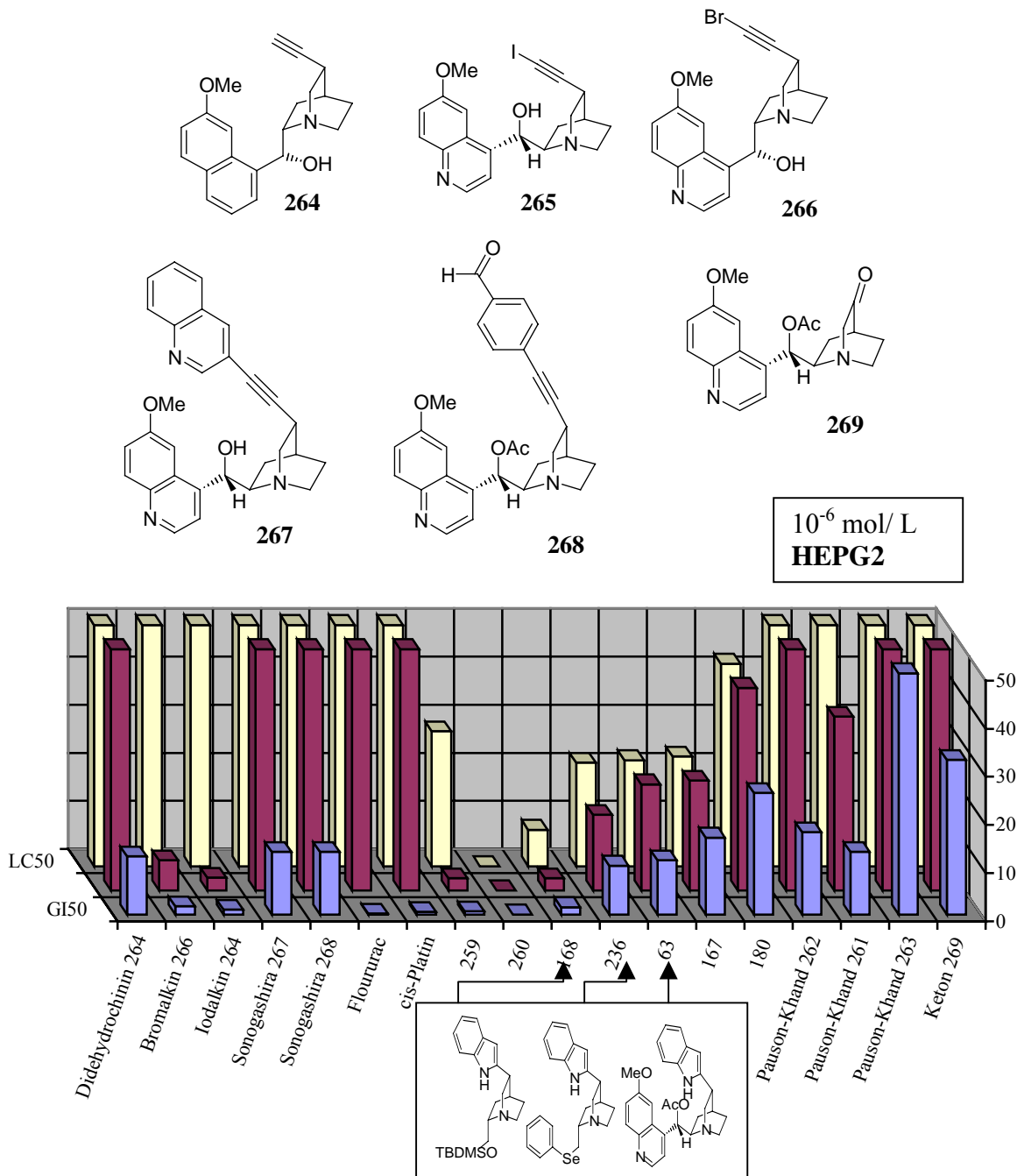


Abb. 48: Vergleich der Prüfsubstanzen von *J. Frackenpohl*^{95a} mit den im Rahmen dieser Dissertation synthetisierten Indolen bezüglich der HEPG2-Zelllinie.

Substituierte Alkine oder Vinylhalogenide treten als pharmakophore Gruppen in Wirkstoffen auf, wobei die Halogenatome oft eine entscheidende Rolle bezüglich der pharmakologischen Wirksamkeit spielen. Im Fall der Zelllinien HMO2 und HEPG2 zeigte das Iodalkin **265** von allen getesteten *Cinchona*-Alkaloiden ähnliche cytostatische Werte wie Indol **168**, ist aber bedeutend weniger cytotoxisch und somit besser geeignet.

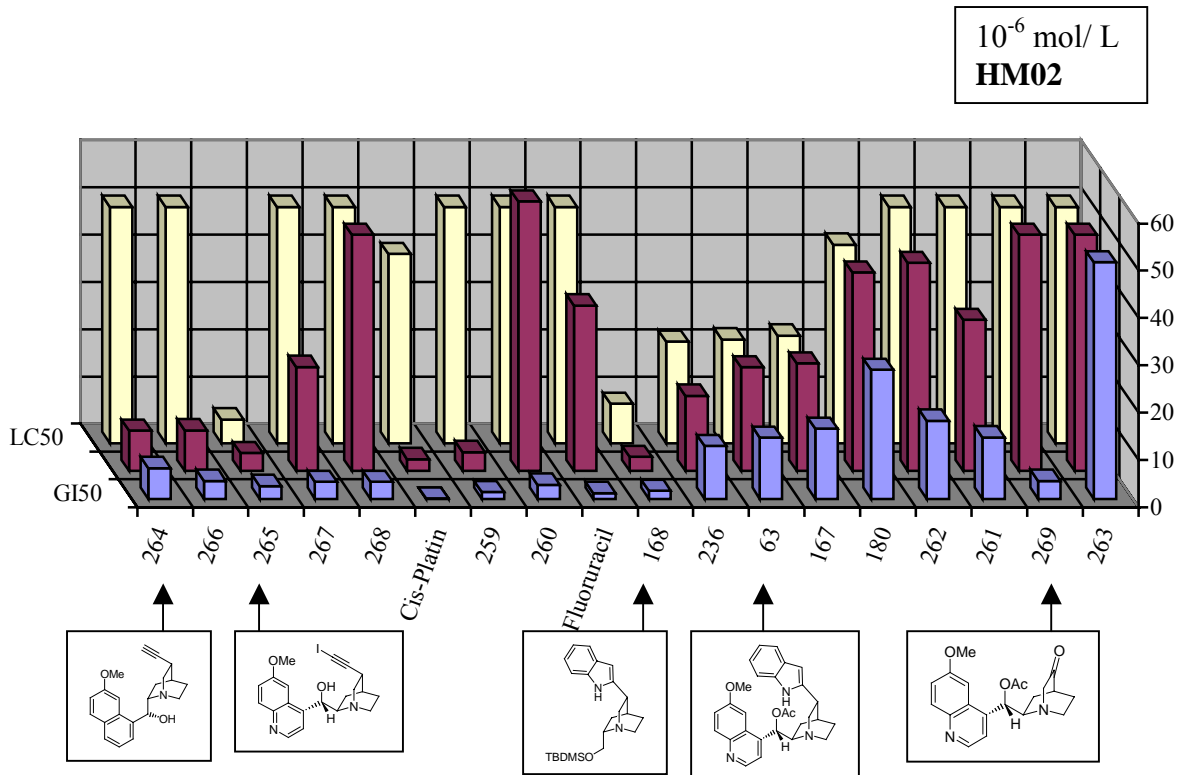


Abb. 49: Vergleich aller getesteten *Cinchona*-Alkaloide bezüglich HMO2.

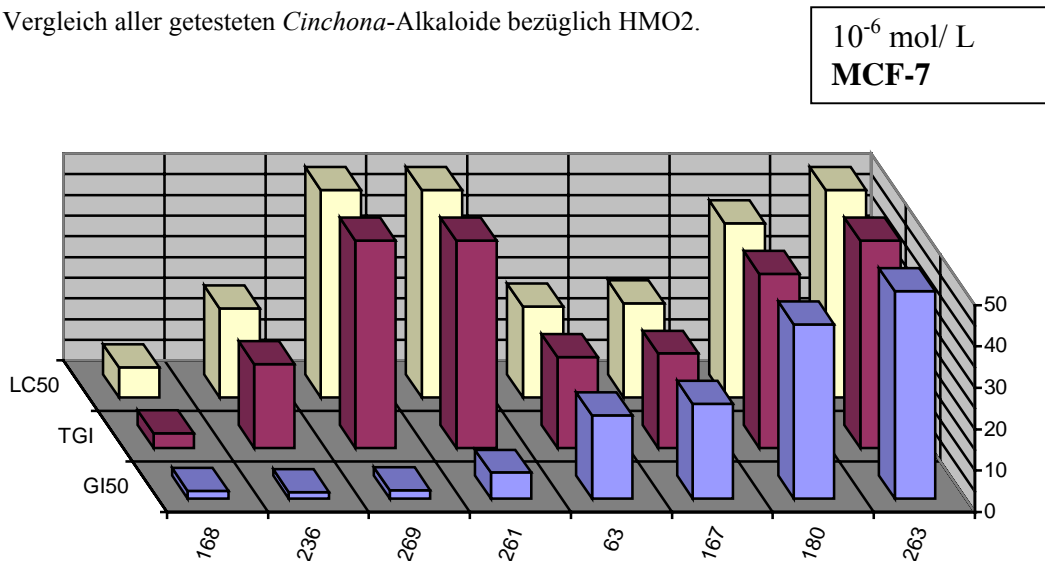


Abb. 50: Aufgrund der Planarität der Indole war im Vergleich zu den *Pauson-Khand*-Polycyclen die cytostatische Wirkung gegen die Krebszelllinie MCF-7 etwas besser.

Abbildung 50 zeigt die Ergebnisse der Untersuchung an der Krebszelllinie MCF-7. Dabei waren die Indole im Vergleich zu den *Pauson-Khand*-Heterocyclen etwas stärker wirksam. Die Planarität der Indole wirkt sich im Gegensatz zu den räumlich anspruchsvollen *Pauson-Khand*-Heterocyclen positiv auf die cytostatische Wirkung der Substanzen aus. Die Möglichkeit zur Interkalation in die DNA-Helix spielt offenbar nur eine geringe Rolle, wenn sich der Aromat als Substituent an C-9 befindet. Wichtig ist vor allem die Methoxygruppe in 6'-Position sowie ein Halogenatom an einem terminalen Alkin für die Wirksamkeit der *Cinchona*-Alkaloide gegen alle drei Zelllinien.

10. Substituierte Indole

Nach erfolgreicher Optimierung der cyclischen Reaktion zu Indol **168** wurde versucht, die nun vorhandenen Kenntnisse auch auf substituierte Indole zu übertragen. Sie sind Bestandteil in den Strukturen vieler Naturstoffe (Abb. 51).¹⁸⁶⁻¹⁹²

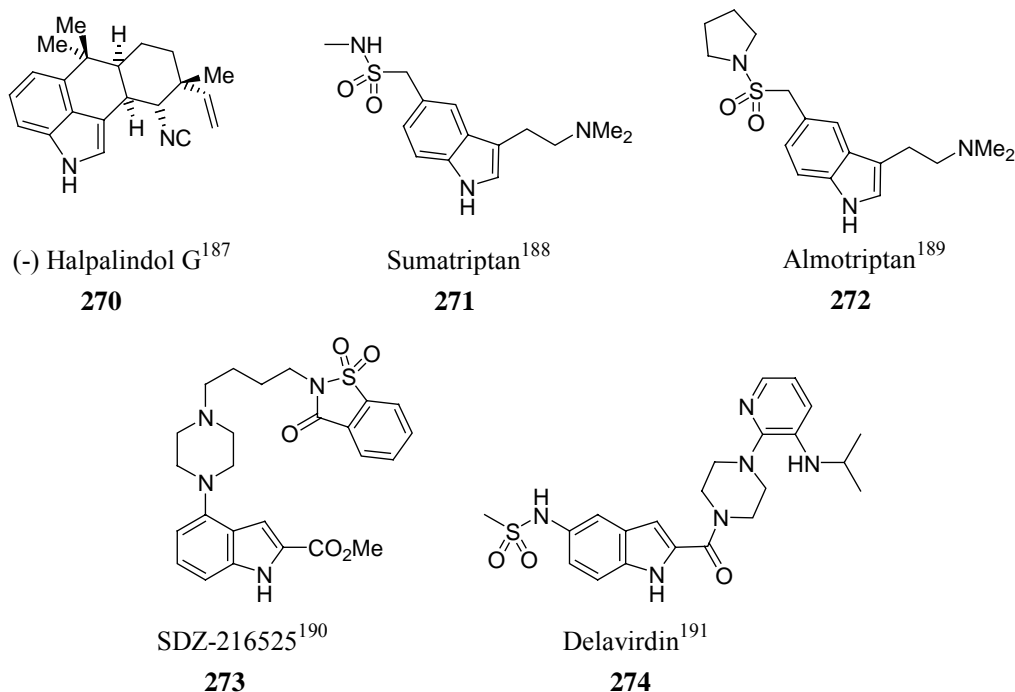


Abb. 51: Die Substanzen **270** bis **274** als Beispiele für substituierte Indole.

Vor allem Indole mit Sulfonamidgruppen spielen eine bedeutende Rolle. Beispielsweise ist Delavirdin **274** als nicht-nucleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor bei der Behandlung der Immunschwächekrankheit AIDS geeignet.^{191, 192} SDZ-216525 **273** zeigt agonistische Wirkung gegen den 5HT₇-Rezeptor.¹⁹⁰ Sumatriptan **271**, das unter der Handelsbezeichnung Imigran[®] kommerziell als Medikament gegen Migräne erhältlich ist,¹⁸⁸ leitete die Suche nach neuen modifizierten 5-HT_{1D}-Rezeptor-Agonisten ein, zu denen auch das Almotriptan **272** gehört.¹⁸⁹

¹⁸⁶ Sundberg, R. J., *Indoles*; Academic Press: London, **1996**.

¹⁸⁷ Fukuyama, T.; Chen, X., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3125. Iwao, M., *Heterocycles* **1994**, *38*, 45.

¹⁸⁸ Hopkins, S., *Drugs Today* **1992**, *28*, 155.

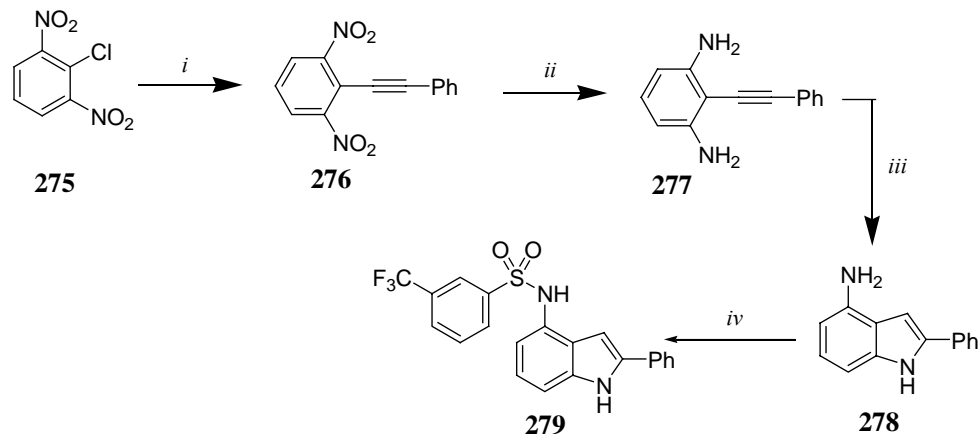
¹⁸⁹ a) Fernández, M.-D.; Puig, C.; Crespo, M.-I.; Moragues, J., ES Patent 2.084.560, **1994**.; Chem. Abstr. **1996**, *125*, 221573. b) Synthese siehe: Bosch, J.; Roca, T.; Armengol, M.; Fernández-Fornier, D., *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1041.

¹⁹⁰ a) Dai, W.-M.; Wah Lai, K., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7699. b) Dai, W.-M.; Wah Lai, K., *ibid.* **2002**, *43*, 9377.

¹⁹¹ Molla, A.; Kohlbrenner, W. E., *Ann. Rep. Med. Chem.*; Bristol, J. A., Ed.; Academic Press: San Diego, **1997**; Vol. 32, 131.

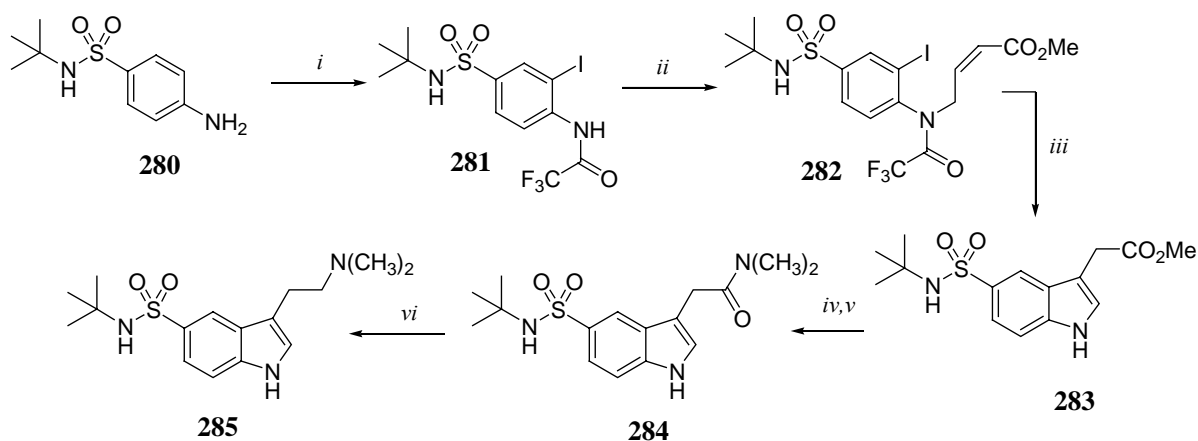
¹⁹² a) Schoeffter, P.; Floyd, J. R.; Stoll, A.; Siegl, H.; Seiler, M. P.; Hoyer, D., *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, *244*, 251. b) Rea, M. A.; Barrera, J.; Glass, J. D.; Gannon, R. L., *Neuroreport* **1995**, *6*, 1417.

Auch die Darstellung substituierter Indole ist nach vorhergehender *Sonogashira*-Kupplung^{88c} möglich. So konnten analog zu **273** 4-Arensulfamoylindole ausgehend von 2,5-Dinitrochlorbenzol **275** dargestellt werden.^{190a} Die erhaltenen Ausbeuten lagen dabei zwischen 75 und 84 % (Schema 62).



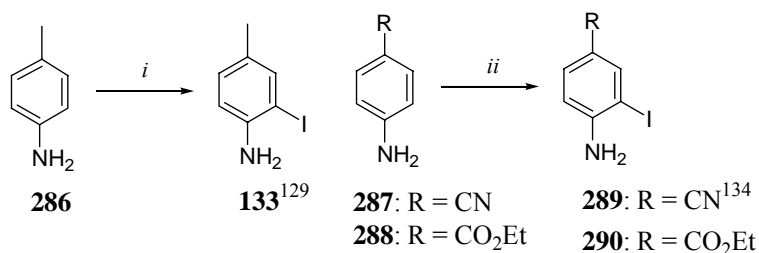
Schema 62: Überführung von **275** in das 4-Arensulfamoylindol **279**. Reaktionsbedingungen: *i*, Phenylacetylen, Pd(PhCN)₂Cl₂, P(^tBu)₃, CuI, nBu₄NI, Et₃N/DMF (1:5), 1 h, 80 °C, 60 %.; *ii*, SnCl₂·2H₂O, DMF/CH₂Cl₂ (1:1), Rt, 4 h, 66 %.; *iii*, ^tBuOK, NMP, 80 °C, 5-8 h, 90 %.; *iv*, 3-CF₃C₆H₄SO₂Cl, Py, 0 °C → Rt, 24 h, 84 %.

Die in diesem Fall bei Überführung von **277** nach **278** angewandten Bedingungen nach *Knochel et al.*¹⁰⁹ könnten dabei durch die bezüglich der Überführung von **166** nach **168** erarbeiteten Reaktionsbedingungen ersetzt werden. *Bosch et al.*^{189b} setzten das Reagens IPy₂BF₄ zur Iodierung der bereits substituierten Aromaten ein. Durch nachfolgende *Heck*-Reaktion wird anschließend auch die Substitution in 2-Position erreicht (Schema 63).



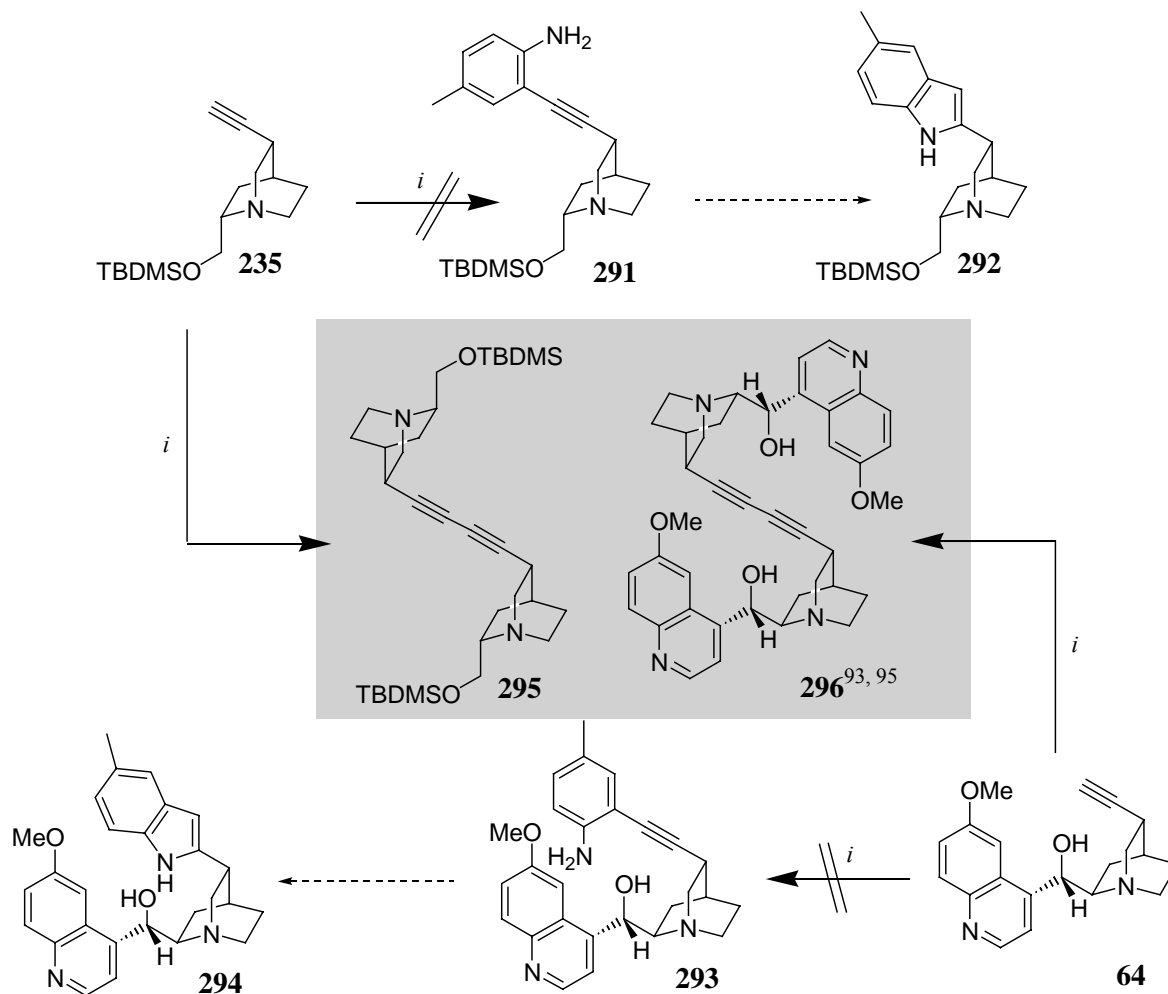
Schema 63:¹⁹³ Reaktionsbedingungen: *i*, a) IPy₂BF₄, TFAA, 78 %.; *ii*, LDA, BrCH₂CH=CHCO₂CH₃, 63 %.; *iii*, Pd(OAc)₂, Et₃N, TBABr, DMF, 80 °C, 60 %.; *iv*, 2N KOH/MeOH, 97 %.; *v*, PCl₅, 0 °C, Me₂NH·HCl, NEt₃, 60 %.; *vi*, LiAlH₄, THF, ΔT, 33 %.

¹⁹³ Alternativ zu Schritt 1 in Schema **63** wurde die elektrophile Halogenierung auch mit Br₂ in Trifluoressigsäure durchgeführt, jedoch wurden mit 33 % deutlich schlechtere Ausbeuten erhalten.



Schema 64: Überführung der Anilinderivate **286**, **287** und **288** in die iodierten Verbindungen **133**,¹²⁹ **289**,^{134, 194} und **290**. Reaktionsbedingungen: *i*, IPy₂BF₄, CH₂Cl₂, Rt, 4 h, 84 %.; *ii*, IPy₂BF₄, CH₂Cl₂, ΔT, 6-9 h, **289**: 64 %, **290**: 73 %.

Abweichend zu den ursprünglich angewandten Methoden konnten die o-Iodaniline **133**¹²⁹ und **290**¹³³ auch durch Umsetzung der Aniline **286** und **287** unter milden Bedingungen in guten Ausbeuten erhalten werden. Unter Verwendung des o-Iodanilins **133** als Kupplungspartner wurde zunächst das TBDMS-geschützte Didehydro-QCI **235** umgesetzt, um das *Sonogashira*-Produkt **291** zu erhalten.



Schema 65: Reaktionsbedingungen: *i*, (Ph₃P)₂PdCl₂ (0.05 eq), CuI (0.1 eq), **133** oder **290** (1.5 eq), THF/NEt₃ (1:1), Rt, 24 h.; **295**: 24 %.; **296**: 33 %.

¹⁹⁴ Das Reagenz IPy₂BF₄ findet in der Literatur vielfache Anwendung bei der Iodierung von Aromaten^{189b} und Alkinen unter milden Bedingungen: Barluenga, J.; Rodríguez, M. A.; Campos, P. J., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3104.

Dabei konnten weder ausgehend von **235** noch von **64** die *Sonogashira*-Produkte erhalten werden. Die Darstellung der Indole **292** und **294** war daher unmöglich. Lediglich die Dimere **295** und **296**^{93, 95} wurden isoliert. Im Fall der Umsetzung von Didehydrochinidin **64** wurde das Gemisch **296/64** 1:2 reisoliert. Auch die Kupplung der Alkine mit m-Iodobenzocain **290** führte nur zu den Dimeren **295** und **296**.¹⁹⁵ Wider Erwarten zeigte sich, dass die Verbindungen **290** und **133** im Gegensatz zum iodierten Benzoessäurenitril **289** während der *Sonogashira*-Reaktion Iod oxidativ abspalten. Daher wurden *in situ* die Iod-Alkine **264** und **297** erzeugt (Abb. 52), was zu *Glaser*-Kupplungen führte (Schema 66).

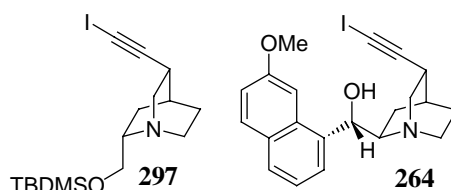
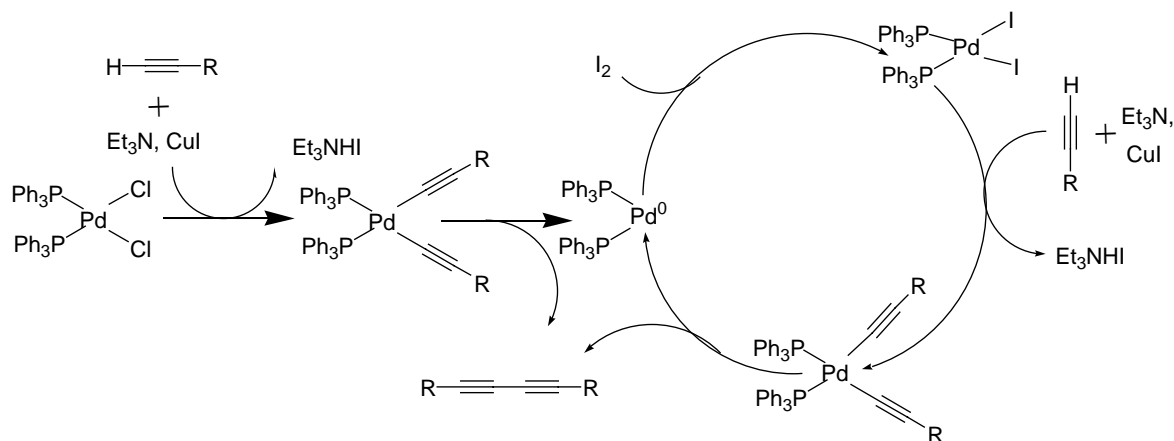


Abb. 52: Die *in situ* erzeugten Iodalkyne **297** und **264**.

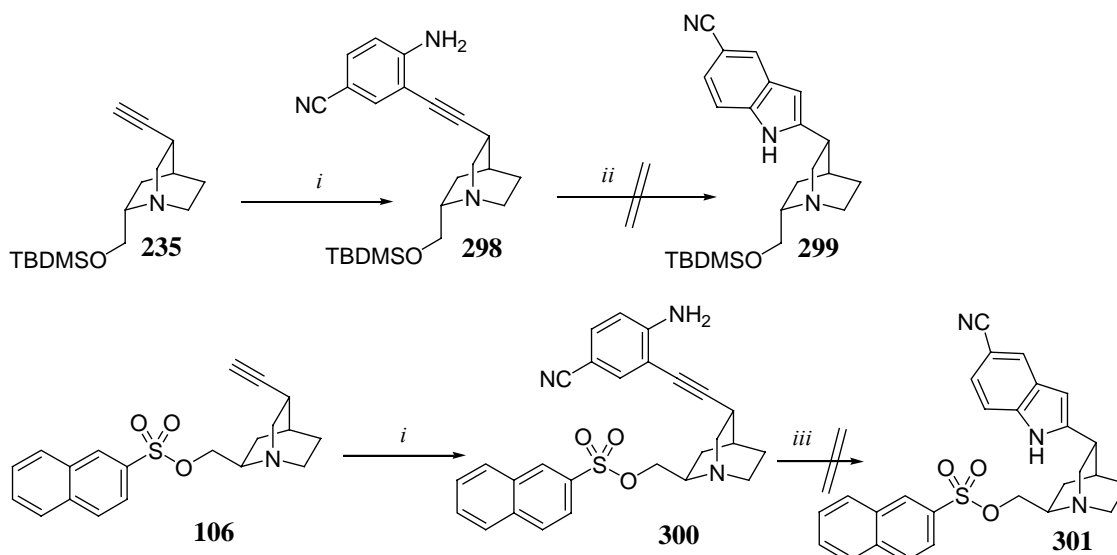


Schema 66: Auch während der *Sonogashira*-Kupplung kann die *Glaser*-Kupplung in geringen Spuren nachgewiesen werden. Das Gleichgewicht wird durch die Zugabe von Iod in erheblichem Maße auf die Seite der *Glaser*-Kupplung verschoben, so dass auch dimerisierte Alkine in hohen Ausbeuten zugänglich sind.^{195,196}

Im allgemeinen lassen sich *Glaser*-Kupplungen häufig bei *Sonogashira*-Reaktionen als Nebenprodukte erhalten. Sie treten auch auf, wenn der Palladium-Katalysator selbst nicht mehr aktiv ist oder im Lösungsmittel Spuren von Sauerstoff vorhanden sind (*Sondheimer*-Reaktion). Die Umsetzung von **289** mit den terminalen Alkinen **235** und **106** war aber in guten Ausbeuten möglich (Schema 67):

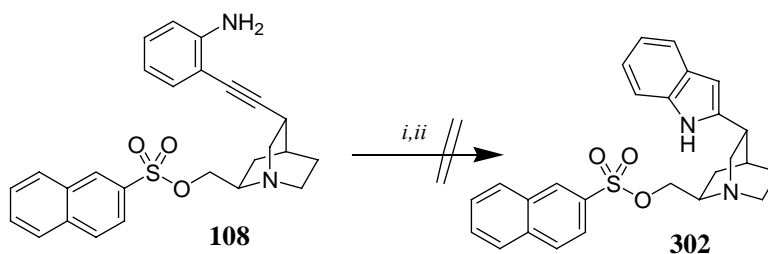
¹⁹⁵ Burton, D. J.; Liu, Q., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4371.

¹⁹⁶ Die erstmalige Darstellung dimerer *Cinchona*-Alkaloide durch die *Glaser*-Kupplung wurde bereits 1997 beschrieben: Deady, L. W.; Cowman, A. F.; Deharo, E.; Desneves, J.; Tilley, L., *Aust. J. Chem.* **1997**, 50, 1091.



Schema 67: Überführung der Alkine **235** und **106** in die Verbindungen **298** und **300**. Die weiterführende Indolsynthese war in beiden Fällen nicht möglich. Reaktionsbedingungen: *i*, $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (0.05 eq), CuI (0.1 eq), **289** (1.5 eq), THF/ NEt_3 (1:1), 24 h, **298**: 55 %, **300**: 55 %.; *ii*, a) TFAA (3 eq), NEt_3 (6 eq), THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{Rt}$, 1.5 h., b) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.4 eq), Imidazol (2.6 eq), LiCl (1.2 eq), DMF, 120°C , 40 h.; *iii*, a) TFAA (3 eq), NEt_3 (6 eq), THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{Rt}$, 1.5 h.; b) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.4 eq), K_2CO_3 (2.62 eq), LiCl (1.2 eq), DMF, 120°C , 40 h.

Die Verbindungen **298** und **300** konnten nahezu quantitativ in die Trifluoracetylamide überführt werden; die weitere Umsetzung zu den Indolen **299** und **301** war jedoch nicht möglich. Zum einen ist die Cyanogruppe unter isoelektronischen Gesichtspunkten betrachtet mit einem terminalen Alkin identisch, so dass sie vom Katalysator selbst nicht von der eigentlich zu aktivierenden Dreifachbindung unterschieden werden kann. Zum anderen übt die Cyanogruppe einen stark komplexierenden Einfluss auf Palladium aus.¹⁹⁷ Auch kam es trotz des stark aktivierenden Einflusses der Trifluoracetylgruppe ausgehend von **300** zur Spaltung des Sulfonsäureesters, wie durch Umsetzung von Sulfonsäureester **108** unter denselben Bedingungen gezeigt werden konnte (Schema 68).¹⁹⁸

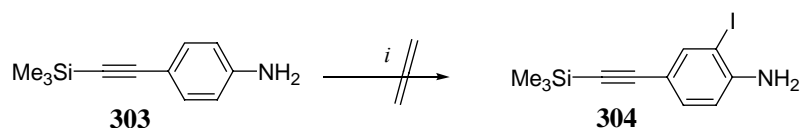


Schema 68: Reaktionsbedingungen: *i*, TFAA (3 eq), NEt_3 (6 eq), THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{Rt}$, 1.5 h, 99 %.; *ii*, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.4 eq), K_2CO_3 (2.6 eq), LiCl (1.2 eq), DMF, 120°C , 41 h.

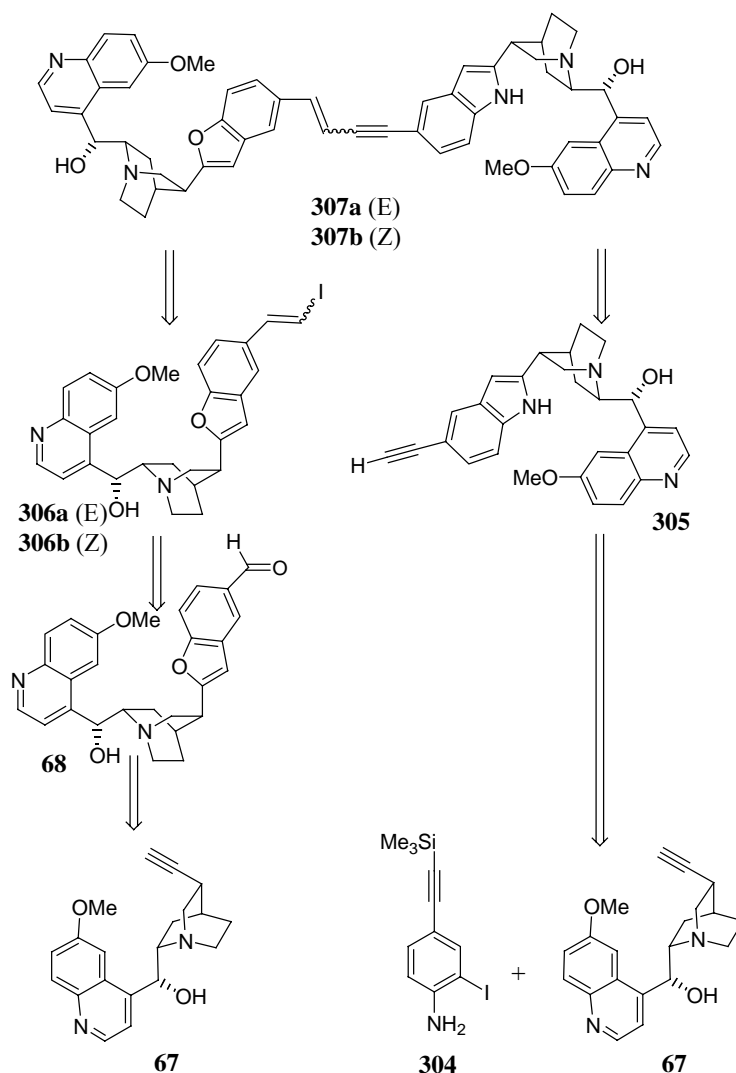
¹⁹⁷ Auch das Reagenz $(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2$ kann bei *Sonogashira*-Kupplungen als Katalysator verwendet werden.

¹⁹⁸ Unter Verwendung der Base Imidazol statt K_2CO_3 war die Überführung des Mesylates **161** in das Indol **221** in 20%iger Ausbeute möglich (Seite 55).

Der Sulfonsäureester ist jedoch prinzipiell durch Sulfonylierung nach erfolgter Indolbildung zugänglich. Die Veresterung an C9 der Alkaloide **56** und **57** ist ausführlich untersucht worden (s. Kapitel 11).¹¹⁰ Die im Falle einer Cyanidgruppe aufgrund isoelektronischer Ähnlichkeit gescheiterte Differenzierung des [Pd]-Katalysators von der tatsächlich zu aktivierenden Dreifachbindung könnte bei einem terminalen Alkin als Substituent am Aromaten dagegen möglich sein. Zwar wäre es sinnvoll zu untersuchen, ob die Elektronendichte des terminalen Alkins beispielsweise durch eine Me₃Si-Gruppe reduziert und damit eine selektive Aktivierung des nun elektronenreicheren höhersubstituierten Alkins ermöglicht werden kann. Allerdings war ausgehend von **303** die selektive Iodierung am Aromaten^{189b, 194} nicht möglich (Schema 69). Daher sind auch komplexe Strukturen wie **307** nicht zugänglich, obwohl sie aus einem einzigen Edukt aufgebaut werden könnten (Schema 70).



Schema 69: Reaktionsbedingungen: *i*, IPy₂BF₄, CH₂Cl₂, ΔT, 8h.



Schema 70: Prinzipiell wäre die Dimerstruktur **307** in einer konvergenten kurzen Synthesesequenz zugänglich, die Überführung von Didehydrochinin **67** in das Benzofuran **68** wurde auf Seite 30 bereits beschrieben.

11. Veresterung der *Cinchona*-Alkaloide

Abbildung 53 veranschaulicht die vielfältigen Möglichkeiten der Veresterung von QCI **56** und QCD **57** an C9:

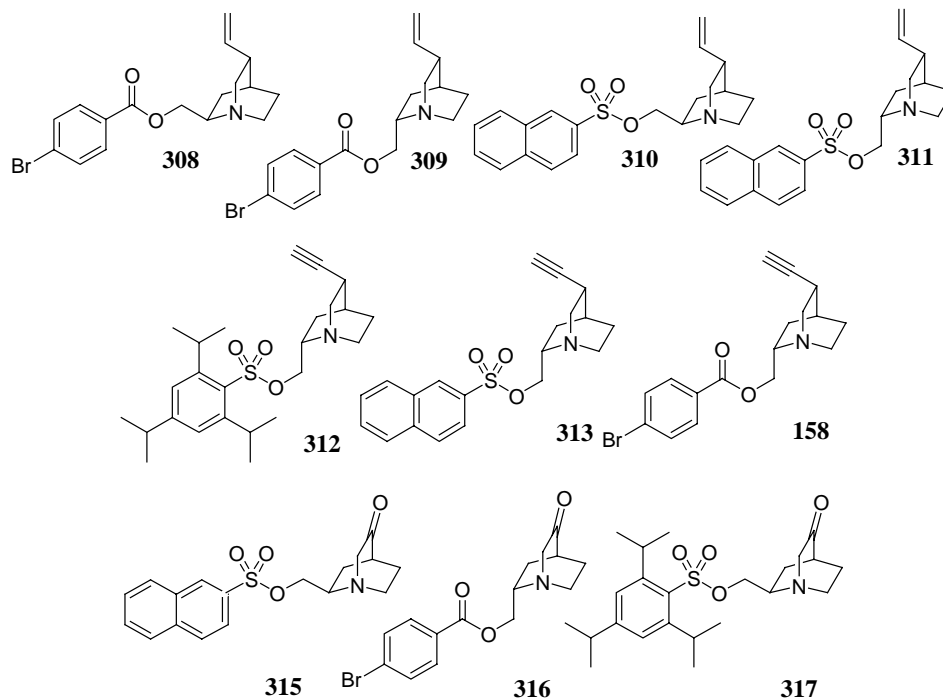
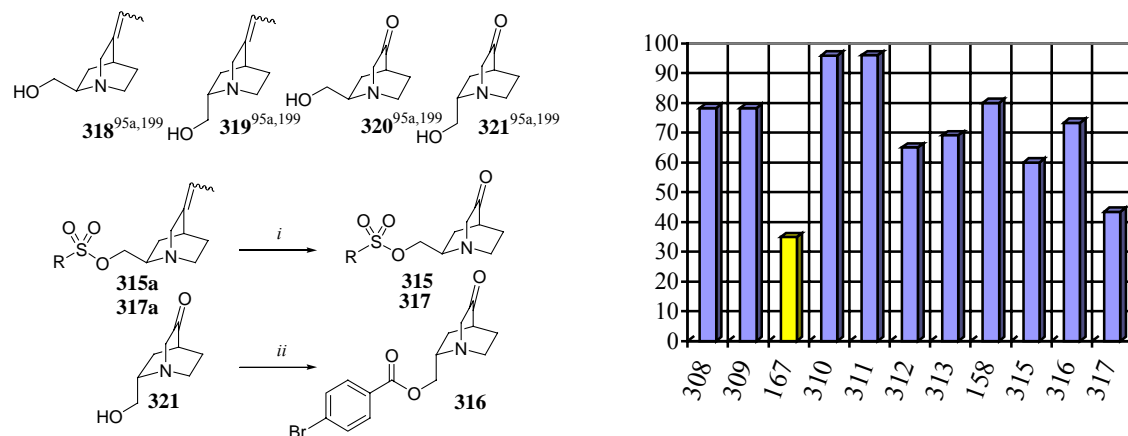


Abb. 53: Neben den bereits beschriebenen Carbonsäureestern **105** und **106** (Schema 15, Seite 38) konnten nach der von *O. Schrage*¹¹⁰ erstmals durchgeführten Veresterung des QCI **56** im Rahmen dieser Arbeit auch die Ester **308** bis **317** erhalten werden.

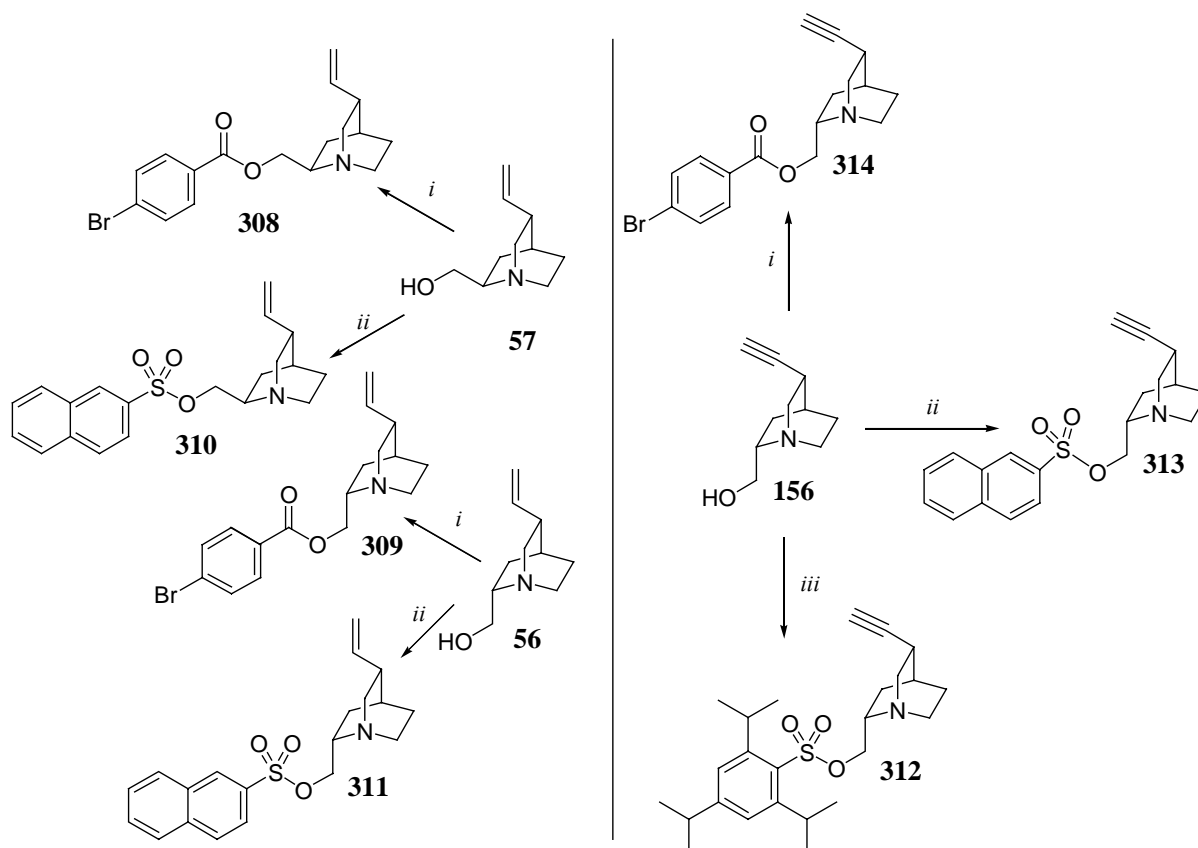


Schema 71: Die in dem Diagramm veranschaulichten Ausbeuten beziehen sich unmittelbar auf die bei Veresterung an C9 erhaltenen Ausbeuten. Die gesondert markierte Ausbeute des p-Brombenzoesäureesters **167** bezieht sich auf die Palladium-katalysierte Indolbildung (Schema 32, S. 52). Reaktionsbedingungen: *i*, a) K_2CO_3 (3 eq), $K_3[Fe(CN)_6]$ (3 eq), OsO_4 (0.05 eq), Rt, 8 h.; b) $NaIO_4$ (1.3 eq), H_2O , 4 h, Rt.; **315**, **317**: *ii*, Dioxan, β -Naphthylsulfonylchlorid bzw. p-Brombenzoylchlorid (1.3 eq), NEt_3 (2 eq), Rt, 6 h.

Die Keto-Ester **315** bis **317** ließen sich über die Veresterung der Saytzeff-Olefine **318** und **319** und nachfolgender Dihydroxylierung sowie Periodatspaltung oder durch die direkte

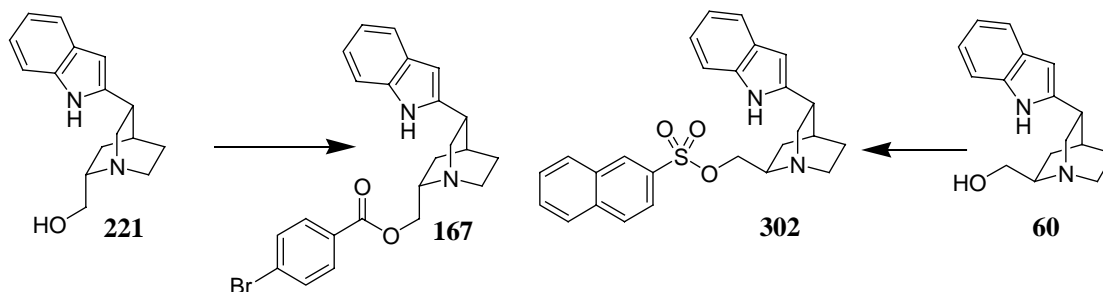
¹⁹⁹ Frackenhohl, J.; Hoffmann, H. M. R., *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3982.

Umsetzung mit den Chinuclidinonen **320** und **321** erhalten. Die Verbindungen **308** bis **314** wurden ausgehend von Didehydro-QCI **156**, QCI **56** und QCD **57** synthetisiert (Schema 72).



Schema 72: Reaktionsbedingungen: *i*, *p*-Brombenzoylchlorid (1.3 eq), NEt₃ (1.3 eq), Dioxan, Rt, 6 h.; *ii*, β -Naphthylsulfonylchlorid (1.3 eq), NEt₃ (1.3 eq), Dioxan, Rt, 6 h.; *iii*, 2,4,6-Trisopropylphenylsulfonylchlorid (1.3 eq), NEt₃ (1.3 eq), Dioxan, 110 °C, 16 h. Die Ausbeuten sind im Diagramm von Schema 71 zusammengefasst.

Die Isolierung und Aufreinigung wurde im Vergleich zu den eingesetzten Edukten deutlich vereinfacht. Daher sollte auch die Darstellung des Indols **167** durch Veresterung des Alkohols **221** mit *p*-Brombenzoylchlorid bei Raumtemperatur in höheren Ausbeuten möglich sein. Auch für die Darstellung des Indols **302** sollte dies zutreffen (Schema 73).



Schema 73: Alternative Zugangsmöglichkeit zu den Indolen **167** und **302**.

12. Wirkstoffe auf Chinuclidin-Basis

Es sind eine Vielzahl von Wirkstoffen aufbauend auf einem Aza[2.2.2]bicyclus bekannt.

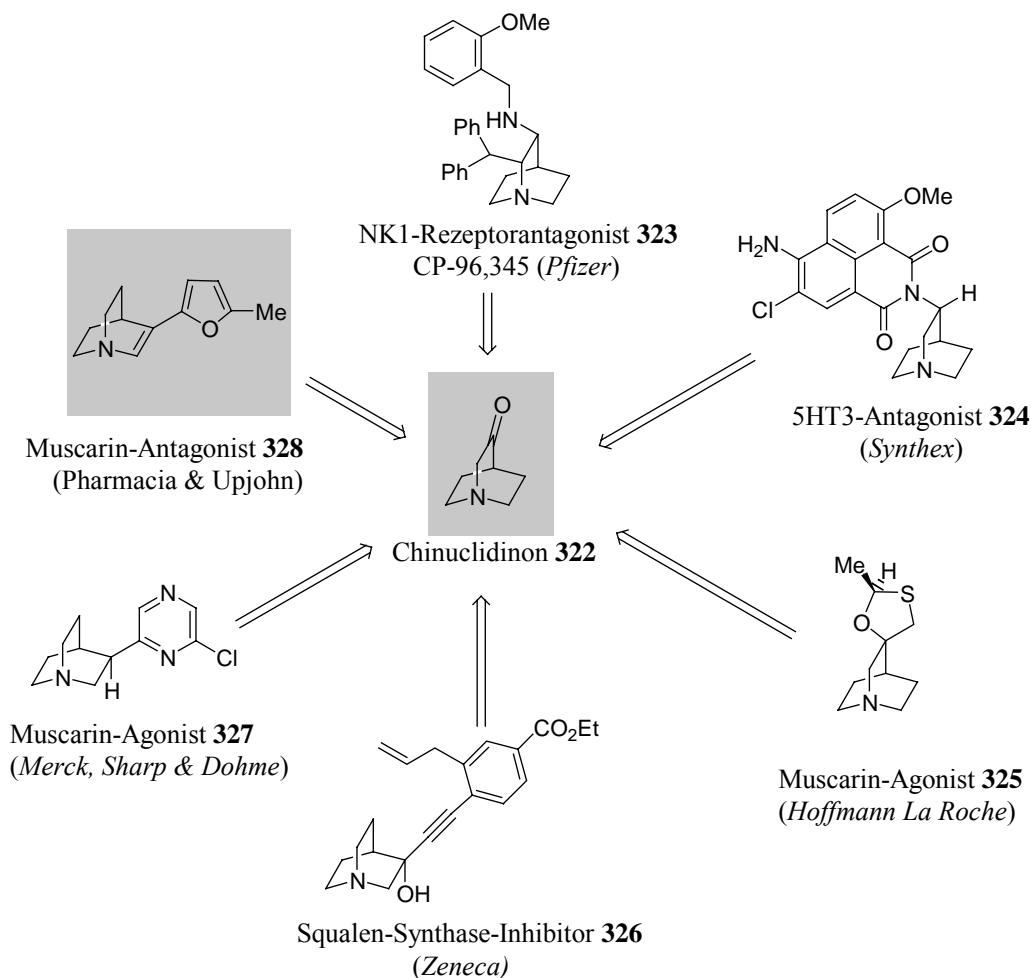


Abb. 54: Abgeleitete Wirkstoffe von Chinuclidinon **322**. Die Wirkstoffe sind Analoga von Neurotransmittern und binden oft wesentlich leichter als die körpereigenen Neurotransmitter.

Dabei veranschaulicht die obige Abbildung den großen Wert von Chinuclidinon **322**, das den Zugang zu einer Vielzahl hochwirksamer Substanzen ermöglicht. Substanz **324** ist zum 5HT₃-Rezeptor ein wirkungsvoller Antagonist und daher bei der Therapie von neuronalen Störungen im Magen-Darm-Trakt wertvoll.²⁰⁰ Substanz **323** beispielsweise ist ein wertvolles Peptidmimetikum aufgrund seiner hohen Bindungsaffinität zum Neurokinin-1 Rezeptor (NK₁), ohne zeitgleich an weitere *Tachykinin*-Rezeptoren oder andere Neurotransmitterrezeptoren zu binden. Es ist ein nützliches Pharmakon zur Behandlung von Schmerzen, rheumatischen Erkrankungen und Migräne.²⁰¹

²⁰⁰ Flippin, L. A.; Carter, D. S.; Berger, J.; Clark, R. D.; Bonhaus, D. W.; Leung, E.; Eglén, R. M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 477. Clark, R. D.; Weinhardt, K. K.; Berger, J.; Lee, C.-H.; Leung, E.; Wong, E. H. F.; Smith, W. L.; Eglén, R. M., *ibid.* **1993**, 3, 1375. Langlois, M.; Soulier, J. L.; Allainmat, M.; Shen, S.; Gallais, C., *ibid.* **1993**, 3, 1555.

Bezüglich der Wechselwirkung mit dem Muskarin-Rezeptor (M_1) sind vor allem die Wirkstoffe **325**, **327** und das im Rahmen dieser Dissertation interessante Enamin **328** zu nennen. Im Gegensatz zu **328** zeigen die Wirkstoffe **325** und **327** eine reversible agonistische Wirkung am M_1 -Rezeptor. Die Wirkung von **327** ist dabei stärker als die des Acetylcholins, so dass es als Heilmittel gegen die *Alzheimersche* Krankheit getestet wurde,²⁰² ebenso verfügt auch das Ketal **325** über eine hocheffektive agonistische Wirksamkeit.^{203a} Verbindung **328** hingegen ist ein potenter Muscarin-Antagonist.^{203b} Wirkstoff **326** ist ein effizientes Hilfsmittel um das körpereigene Enzym Squalen-Synthase zu blockieren und damit den Cholesterinspiegel zu senken.²⁰⁴ Durch hohe antagonistische Wirkung am Muscarin-Rezeptor zeichnen sich auch die Enamine **329** und **330** aus (Abb. 55).

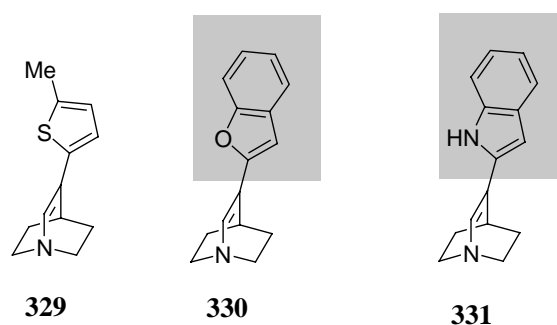


Abb. 55: Die Enamine **329** und **330**. Dabei schien die Frage interessant, ob auch aza-analoge Muskarin-Antagonisten wie **331** synthetisiert werden können.

Aufgrund der im Rahmen dieser Dissertation gewonnenen Kenntnisse zur Darstellung von Indolen wurde daher untersucht, ob sich die dabei erarbeiteten Methoden auch zum Aufbau von Systemen wie **331** eignen. Bereits in den 80er und 90er Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurden zwei mögliche Alternativen zur synthetischen Darstellung der aromatischen Enamine **329** und **330** diskutiert. Neben der Eliminierung von Wasser aus einem β -Aminoalkohol²⁰⁵ sollte vor allem die Umsetzung von Hydrazonen mit Alkylolithiumreagenzien und Elektrophilen zum Ziel führen.²⁰⁶

²⁰¹ Fong, T. M.; Cascieri, M. A.; Yu, H.; Bansai, A.; Swain, C.; Strader, C. D., *Nature* **1993**, 362, 350. Snider, R. M.; Constantine, J. W.; Loewe, J. A.; Longo, K. P.; Lebel, W. S.; Woody, H. A.; Drozda, S. E.; Desai, M. C.; Vinick, F. J.; Spencer, R. W., *Science* **1991**, 251, 435. McLean, S.; Ganong, A. H.; Seeger, T. F.; Bryce, D. K.; Pratt, K. G.; Reynolds, L. S.; Siok, C. J.; Loewe, J. A.; Heym, J., *ibid.* **1991**, 251, 437.

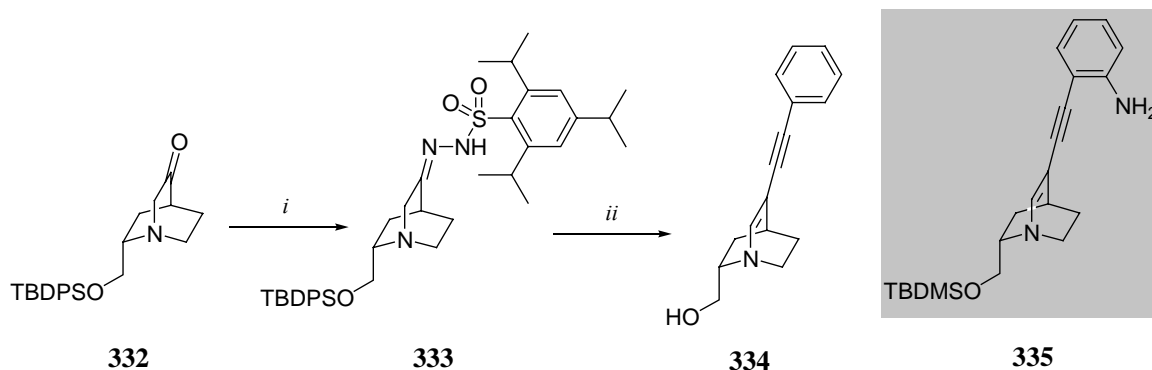
²⁰² Ashwood, M. S.; Gibson, A. W.; Houghton, P. G.; Humphrey, G. R.; Roberts, D. C.; Wright, S. H. B., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1995**, 641.; Maelicke, T.; Albuquerque, E. X., *Drug Discovery* **1996**, 1, 60. Macor, J. E.; Ordway, T.; Smith, R. L.; Verhoest, P. R.; Mack, R. A., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3228.

²⁰³ a) Bös, M.; Canesso, R., *Heterocycles* **1994**, 38, 1889. Bromidge, S. M.; Cassidy, F.; Clark, M. S. G.; Eggleston, D. S.; Orlek, B. S., *Chem. Commun.* **1994**, 2189. Bromidge, S. M.; Brown, F.; Cassidy, F.; Clark, M. S. G.; Dabbs, S.; Hadley, M. S.; Loudon, J. M.; Orlek, B. S.; Riley, G. J.; *Bioorg. Chem. Med. Lett.* **1992**, 2, 787. b) Nordvall, G.; Sundquist, S.; Nilvebrant, L.; Hacksell, U., *Bioorg. Chem. Med. Lett.* **1994**, 4, 2837.

²⁰⁴ Brown, G. R.; Foubister, A. J.; Freeman, S.; McTaggart, F.; Mirrlees, D. J.; Reid, A. C.; Smith, G. J.; Taylor, M. J.; Thomason, D. A.; Whittamore, R. P. O., *Bioorg. Chem. Med. Lett.* **1997**, 7, 597.

²⁰⁵ Nordvall, G.; Sundquist, S.; Johansson, G.; Glas, G.; Nilvebrant, L.; Hacksell, U., *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3269.

Beide Methoden wurden von *W. M. Braje*⁹³ und *J. Frackenpohl*^{95a} auch auf die *Cinchona*-Alkaloide übertragen.



Schema 74: Überführung des Ketons **332**¹⁹⁷ in drei Schritten in das Enin **334** nach *W. M. Braje*⁹³ und *J. Frackenpohl*^{95a} Bedingungen: *i*, 2,4,6 Triisopropylbenzolsulfonsäurehydrazid (1.1 eq), Et₂O, 16 h, Rt, 80 %; *ii*, a) TMEDA/Cy (1:1), n-BuLi, -78 °C → 0 °C, 1 h, ⁿBu₃SnCl (1.3 eq), Rt, 18 h, 70 %; b) (Ph₃P)₂PdCl₂ (0.05 eq), CuI (0.1 eq), THF/NEt₃ (1:1), Phenylacetylen (1.5 eq), 24 h, Rt, 65 %.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit schien gerade die Durchführbarkeit dieser zweiten von *Johansson et al.*²⁰⁶ erstmals ausgehend von Chinuclidinon **322** publizierten Variante interessant. Dabei wurde untersucht, ob Struktur **335** analog zur Überführung von **332** in das entsprechende Enin und der darauffolgende [Pd]-katalysierte Ringschluß möglich wäre.

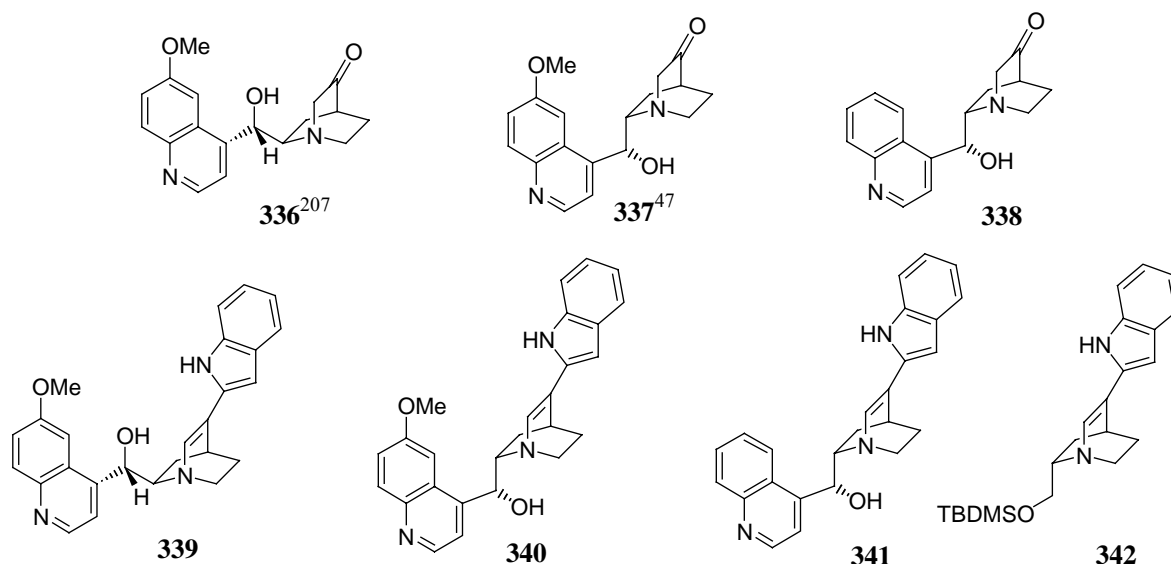


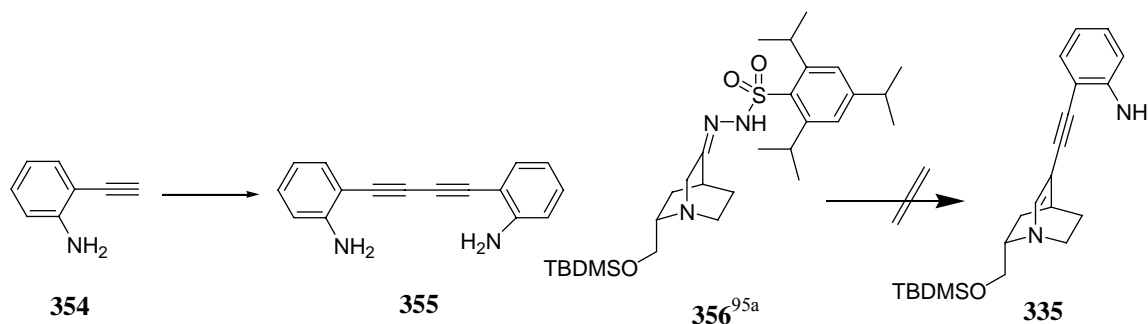
Abb. 56: Die sich von Chinidin und Chinin ableitenden Rubanone **336** nach *Carroll et al.*²⁰⁷ und **337** nach *C. v. Riesen*.⁴⁷ Im Rahmen dieser Arbeit wurde das ausgehend von Cinchonidin ableitbare 6'-Demethoxyrubanon **338** synthetisiert. Die Indole **339** bis **342** wären die daraus resultierenden Aza-analogen Muscarin-Antagonisten.

²⁰⁶ Johansson, G.; Sundquist, S.; Nordvall, G.; Nilsson, B. M.; Brisander, M.; Nilvebrant, L.; Hacksell, U., *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3804. Nilsson, B. M.; Sundquist, S.; Johansson, G.; Nordvall, G.; Glas, G.; Nilvebrant, L.; Hacksell, U., *ibid.* **1995**, *38*, 473.

²⁰⁷ Carroll, F. I.; Abraham, P.; Gaetano, K.; Mascarella, S. W.; Wohl, R. A.; Lind, J.; Petzoldt, K., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1991**, 3017.

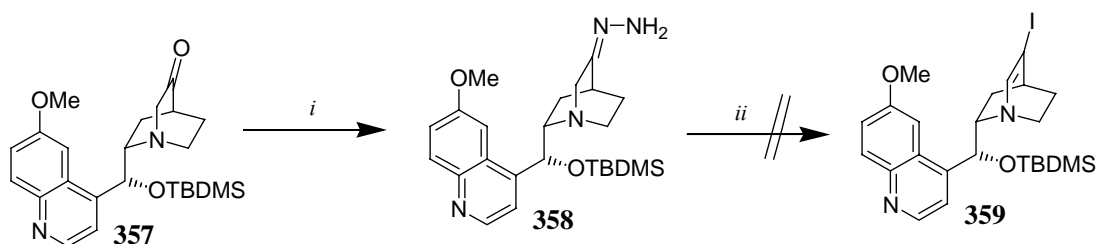
Die Überführung des Naturstoffs Cinchonidin **3** in das Hydrazon **348** war innerhalb von 7 Stufen möglich. Im Verlauf der Synthese zeichneten sich die an C9 ungeschützten Alkohole gegenüber den entweder durch Acetyl oder TBDMS geschützten Substanzen durch eine bedeutend schlechtere Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln aus. Die bessere Löslichkeit von Chinin **1** und Chinidin **2** ist allgemein auf den polaren Einfluß der Methoxy-Gruppe zurückzuführen. So musste das während der ersten Stufe erhaltene Bromid vor seiner Überführung abfiltriert und als Suspension in THF zur Darstellung der an C9 acetylierten Verbindung **343** vorgelegt werden. Durch die Maskierung an C9 mit Hilfe des Acetylrestes traten während der nächsten 4 Stufen keine Löslichkeitsprobleme mehr auf. Nach Überführung des Bromids **343** in das Saytzeff-Olefin **344** konnte nach Bihydroxylierung mit OsO₄ im alkalischen Medium und darauffolgender Periodatspaltung das Keton **338** in guten Ausbeuten erhalten werden. Die TBDMS-Schätzung des Ketons **338** führte erneut zur Verbesserung der Löslichkeit. Bei der Überführung in das Hydrazon **348** war THF als Lösungsmittel gut geeignet. Alle Verbindungen einschließlich des Hydrazons **348** konnten eindeutig charakterisiert werden.

Überraschenderweise zeigten sich während der Kupplung von Sulfonylhydrazon **348** wie auch



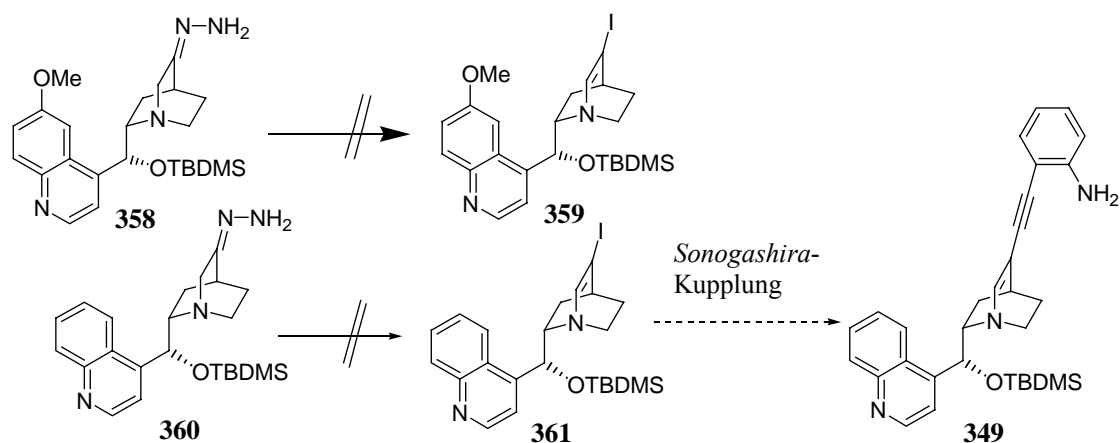
Schema 76: Die Dimerisierung von **354** zu **355** verhindert die in Schema 65 beschriebene Route.

von **356** mit Ethynylanilin **354**^{132,133} unerwartete Schwierigkeiten durch die Dimerisierung von **354** zu **355** in 60 %iger Ausbeute (Schema 76). Während der in Schema 65 beschriebenen Sonogashira-Kupplung des Hydrazons **348** mit **354** dominiert die störende Glaser-Kupplung zum Diin **355**, so dass **349** wie auch **335** über diese Route nicht zugänglich sind. Das ausgehend von **357** zugängliche Hydrazon **358** ist nach Arbeiten *W. M. Brajes* nicht in das Iodid **359** überführbar (Schema 77).⁹³ Die Kupplung des o-Ethynylanilins **354** mit Stannan **356**



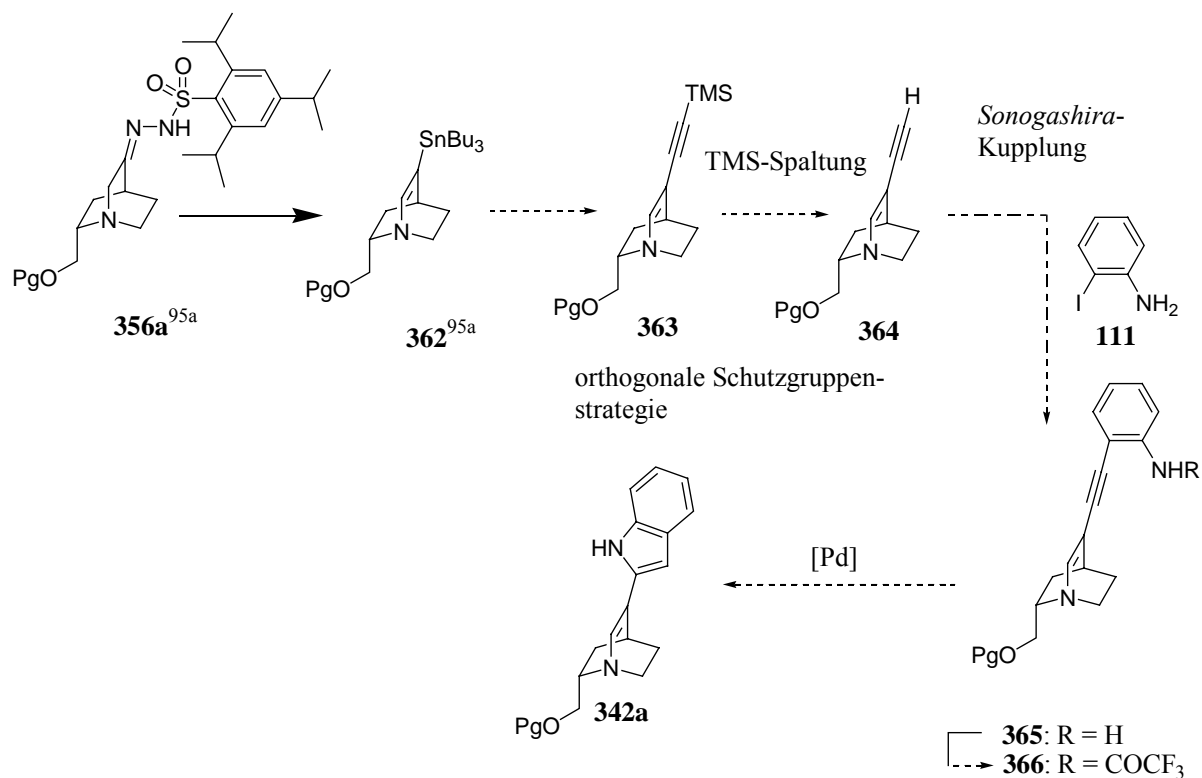
Schema 77: Das Iodid **359** ist nicht zugänglich. Reaktionsbedingungen: *i*, H₂N-NH₂·H₂O, MeOH, MS 4Å, RT, 2 h, 73 %; *ii*, I₂, Guanidin, THF, RT, 2 h.

war also zunächst die einzige näher diskutierbare Route (Schema 78). Sollte die Darstellung



Schema 78: Bezugnehmend auf die Arbeiten *W. M. Brajes*⁹³ wurde die Kupplung von **361** mit o-Ethynylanilin **354** nicht in Betracht gezogen.

der aza-analogen Muskarin-Antagonisten gelingen, könnte ausgehend von Stannan **356a** eventuell auch die folgende abgewandelte Route näher untersucht werden (Schema 79).



Schema 79: Ein eventuell möglicher Ausweg, um die Glaser-Kupplung zu **355** zu umgehen.

13. Radikalreaktionen

Neben ihrer Verwendung als Katalysatoren bei AD-Reaktionen finden die *Cinchona*-Alkaloide vor allem bei Baylis-Hillman Reaktionen vielfältige Anwendung (Abb. 57):

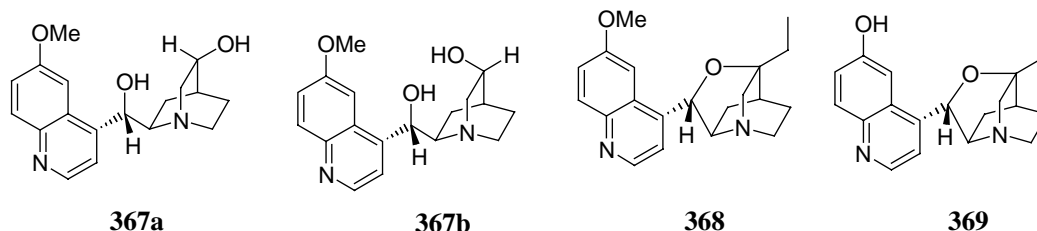
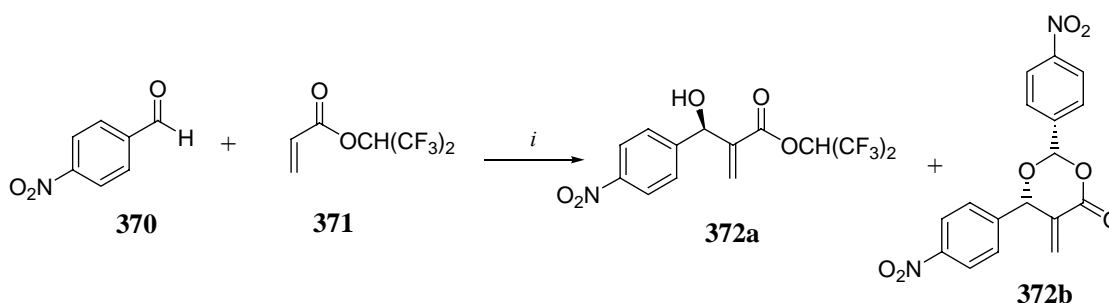


Abb. 57: Die Entwicklung der Katalysatoren **367a** und **367b** geht auf die Arbeitsgruppe von *Hatakeyama* zurück.²⁰⁸ Die tricyclischen Ether **368** und **369** wurden im Arbeitskreis von Prof. *H. M. R. Hoffmann* synthetisiert.¹⁰³



Schema 80: Die Überführung des Aldehyds in den Ester **372a**. Das (S)-Enantiomer kann unter Einfluß des Aldehyds zum Nebenprodukt **372b** abgefangen werden. Reaktionsbedingungen: *i*, *p*-Nitrobenzaldehyd **370** (1 eq), Acrylat **371** (3 eq) **369** (0.1 eq), DMF, -55 °C, 1h, 58% (99 % ee).

Bei Verwendung des tricyclischen Ethers **369** zeigten sich hohe Enantioselektivitäten bezüglich **372a**.^{93, 95a} Während dieser Dissertation wurde auch die Möglichkeit untersucht, über Radikalreaktionen zu den folgenden Zielstrukturen zu gelangen (Abb. 58).

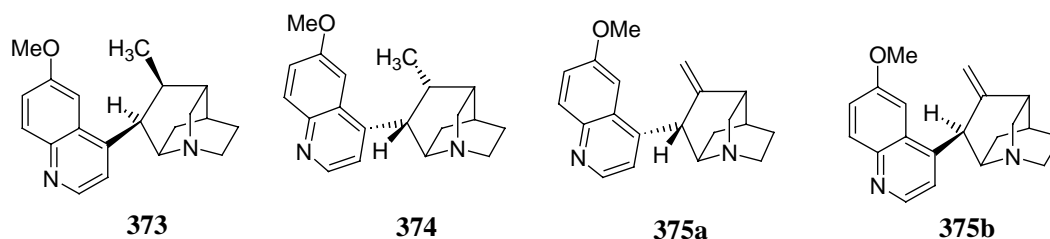
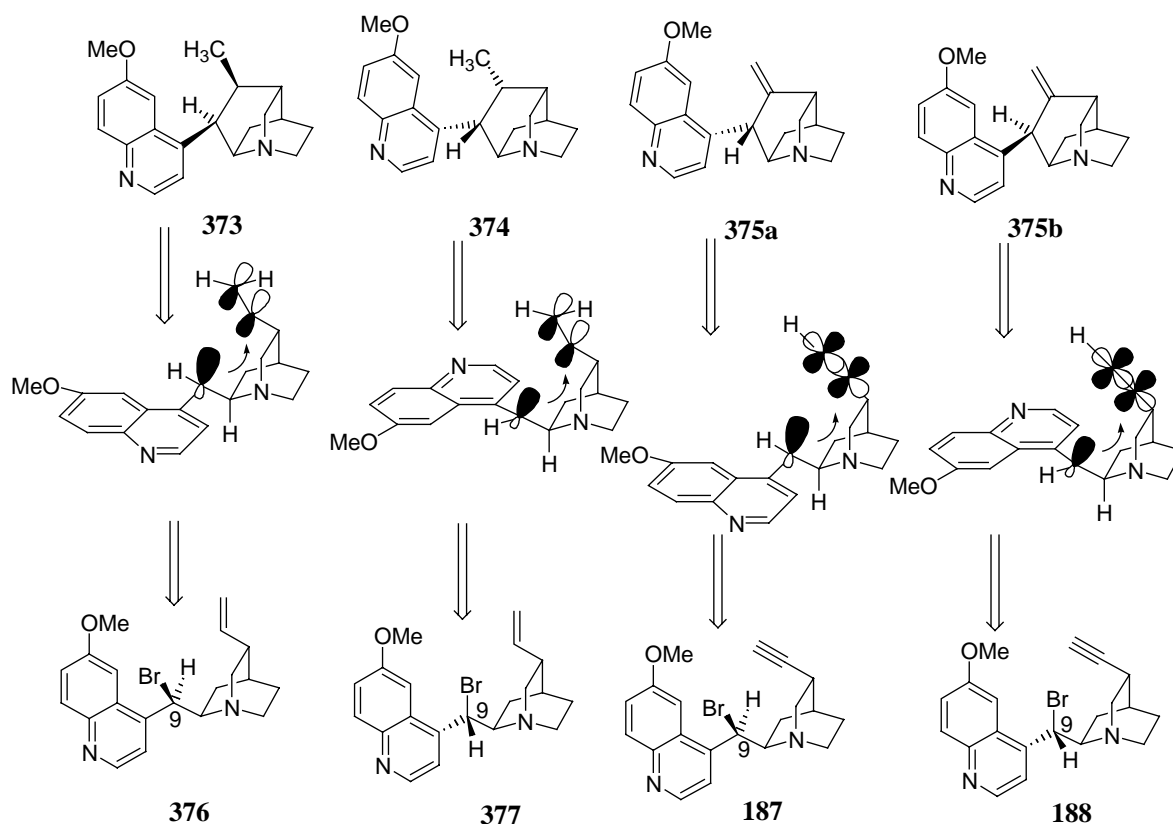


Abb. 58: Die Twistane **373** bis **375** als Zielstrukturen.

²⁰⁸ a) Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219.

b) Eine hervorragende Übersicht über die Entwicklung von Radikalreaktionen innerhalb der letzten drei Jahrzehnte geben die folgenden Bücher, sowie die hierin angegebenen Publikationen: *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 1/Vol 2, Renaud, P.; Sibi, M. P., Eds.; 1st Edition, Wiley VCH Weinheim, **2001**.

Dabei wurde zunächst untersucht, ob die Strukturen **373** und **374** über chirale Radikale eventuell durch eine *6-exo-trig* beziehungsweise *6-exo-dig* Cyclisierung möglich sind (Schema 81), da chirale Kationen an C9 bereits beschrieben worden waren.^{93, 149, 150}



Schema 81: Die erforderliche *6-exo-trig/6-exo-dig* Cyclisierung könnte in allen Fällen über chirale Radikale an C9 verlaufen.

Die spontane Eliminierung von Bromwasserstoff aus den Bromiden **187** und **188** zu Enamin **190** wurde bereits in den Kapiteln 5.7 und 5.8 ausführlich erörtert. Aufgrund der bereits diskutierten Zusammenhänge machte Bromid **187** Radikalreaktionen auch bei höheren Temperaturen unmöglich. Dabei wurde unabhängig vom eingesetzten Lösungsmittel neben auftretender Zersetzung in allen Fällen die Eliminierung von Bromwasserstoff zu Enamin **189** beobachtet (Schema 82). Die Enamine zeichnen sich vor allem im ¹³C-NMR Spektrum durch enorme Unterschiede der chemischen Verschiebungen an C9 aus (Abb. 59):

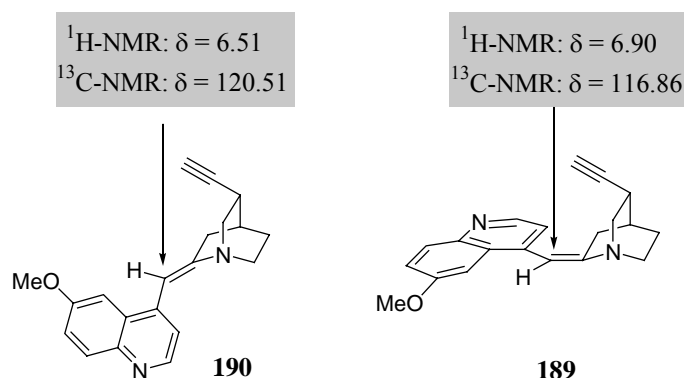
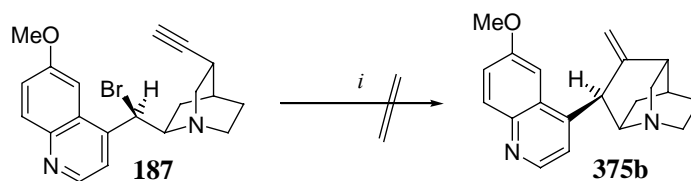


Abb. 59: Unterschiede bezüglich der chemischen Verschiebung von C9 der Enamine **189** und **190**.

In Vorversuchen war daher der Ringschluß zu Twistan **375b** nicht möglich (Schema 82).



Edukt	Reaktionsbedingungen: <i>i</i> ,	Beobachtung
187	Bu ₃ SnH (1.3 eq), AIBN (0.2 eq), Toluol, ΔT, 4 ½ h.	Neben Zersetzung wurde das Enamin 189 in 33 %iger Ausbeute erhalten.
187	Lauroylperoxid (4 eq), (TMS) ₃ SiH ²⁰⁹ (1.1 eq), Dioxan, 70 °C, 24 h.	Neben Zersetzung wurde das Enamin 189 in 33 %iger Ausbeute erhalten.

Schema 82: Weder in den Lösungsmitteln Dioxan noch Toluol ließ sich die Eliminierung von Bromwasserstoff verhindern.

Der Einfluß von Substituenteneffekten auf die Reaktivität der Silane allgemein ist bereits Anfang der 90er Jahre ausführlich untersucht worden. Die Wahl fiel bewusst auf (TMS)₃SiH, da die Bindungsdissoziationsenthalpie wesentlich geringer als bei niedriger substituierten Silanen ist (Tab. 3),²¹⁰ doch konnte auch dieses Reagenz die kinetisch bevorzugte Eliminierung nicht unterbinden.

Silan	(TMS) ₃ SiH	Me ₃ SiSi(Me) ₂ H	Me ₃ SiH	Me ₂ SiH ₂	MeSiH ₃	SiH ₄
Dissoziationsenthalpie Si-H	332 kJ mol ⁻¹	358 kJ mol ⁻¹	375 kJ mol ⁻¹	373 kJ mol ⁻¹	373 kJ mol ⁻¹	373 kJ mol ⁻¹

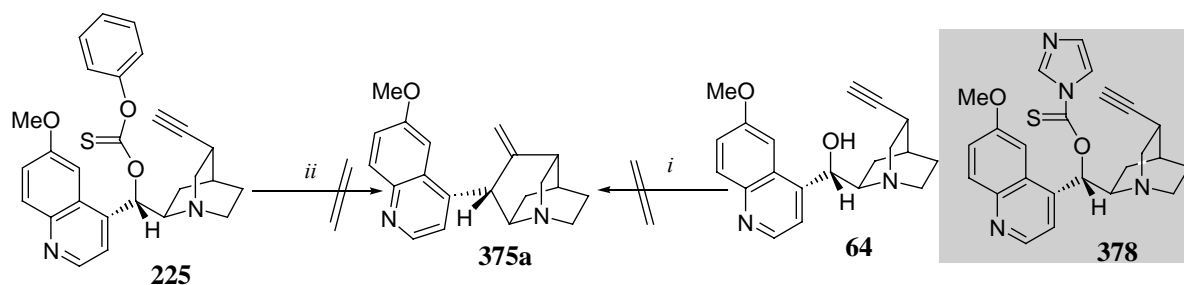
Tab. 3: Vergleich der Bindungsdissoziationsenergien unterschiedlich substituierter Silane.

Die neben der Bildung des Enamins **189** auftretende Zersetzung ließ sich auch nicht durch portionsweise Zugabe des Radikalstarters Lauroylperoxid als Lösung in Dioxan bestimmter Konzentration nach Zeitabständen von jeweils einer halben Stunde verhindern.²⁰⁹ Bei Wahl räumlich größerer Substituenten als dem Brom-Atom wurde zwar die Eliminierung unterbunden, nicht aber die Zersetzung der Startmaterialien (Schema 83). Die Überführung einer Hydroxygruppe in das entsprechende Thiocarbonat ist neben der Überführung von Alkoholen mit Reagenzien wie Thiocarbonyldiimidazol eine durchaus gebräuchliche Methode.^{208b, 212} Dabei waren die kurzen Reaktionszeiten (siehe Kapitel 7.1) und die gute Charakterisierbarkeit der Thiocarbonate im Vergleich zum Thiocarbamat **378** ein großer Vorteil.

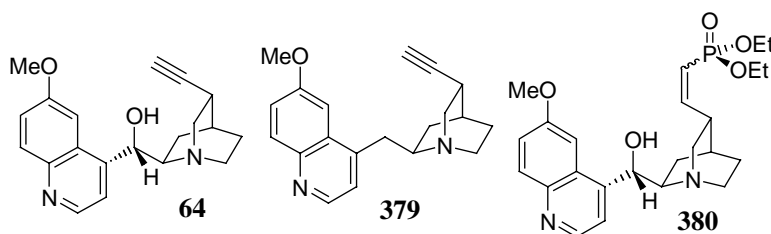
²⁰⁹ Lauroylperoxid = (CH₃[CH₂]₁₀CO)₂O. Der Radikalstarter wurde zuvor in Dioxan als Maßlösung angesetzt.

Die Massenkonzentration betrug dabei 100 mg Lauroylperoxid/ 1 ml abs. Dioxan. Bei einer Ansatzgröße von 0.21 mmol des Bromids **187** bedeutete dies jede halbe Stunde die Zugabe von 70 µl der angesetzten Lösung.

²¹⁰ Chatgililoglu, C.; Guerrini, A.; Lucarini, M., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3405.



Schema 83: Thiocarbonat **225** und 10,11 Didehydrochinidin **64** als Startmaterialien. Reaktionsbedingungen: *i*, a) Thiocarbonyldiimidazol (1.3 eq), Toluol, ΔT , 24 h.; b) Bu_3SnH (1.3 eq), AIBN (0.2 eq), Toluol, ΔT , 17 h.



Edukt	Reaktionsbedingungen: <i>ii</i>	Beobachtung
225	Bu_3SnH (1.3 eq), AIBN (0.2 eq), Toluol, ΔT , 24 ½ h.	Zersetzung, sowie Edukt 64
225	Lauroylperoxid (4 eq), ²⁰⁹ $(\text{EtO})_2\text{HPO}$ ²¹² (2 eq), Dioxan, 70 °C, 24 h.	Zersetzung, sowie Edukt 64
225	Benzoylperoxid ²¹¹ (4 eq), $(\text{EtO})_2\text{HPO}$ (2 eq), Dioxan, 70 °C, 24 h	Zersetzung, sowie Edukt 64

Bei der Umsetzung des Thiocarbonats in Toluol war bereits nach Zugabe von 0.2 Äquivalenten des Radikalstarters AIBN Zersetzung zu beobachten.²¹³ Die Tatsache, dass bei allen erwähnten Umsetzungen das 10, 11 Didehydrochinidin **64** durch GC-Messung und Vergleich mit dem epimeren Alkohol **195** reisoliert wurde, war nur durch die in Kapitel 7.1 erläuterte *5-exo-trig* Reaktion der Thiocarbonate möglich. Aufgrund von Zersetzung war der eindeutige Nachweis zumindest der deoxygenierten Verbindung **379** nicht möglich, zudem könnte durch Addition des Diethylphosphonats unter Bildung von Ester **380** die Radikalreaktion gestört worden sein. Aufgrund der störenden Eliminierung der Bromide **187** und **188** sowie der Zersetzung des verwendeten Thiocarbonats wurden die Radikalreaktionen nach diesen Vorversuchen nicht eingehender untersucht. Die Bromide **376** und **377** wurden daher als mögliche Edukte nicht mehr eingesetzt.

²¹¹ Benzoylperoxid wurde wie in Fußnote 209 an Lauroylperoxid erläutert als Lösung in abs. Dioxan mit einer definierten Massenkonzentration (100 mg Benzoylperoxid/ ml Dioxan) eingesetzt und alle 30 min 70 μl dieser Lösung dem Ansatz zugegeben.

²¹² Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. Cs., *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6838.

²¹³ *Fu et. al.* berichten in einer ihrer Publikationen, dass zur radikalischen Deoxygenierung von Thiocarbonaten wenigstens 5 ½ Äquivalente AIBN erforderlich sind: Lopez, R. M.; Hays, D. S.; Fu, G. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6949.

14. Zusammenfassung und Ausblick

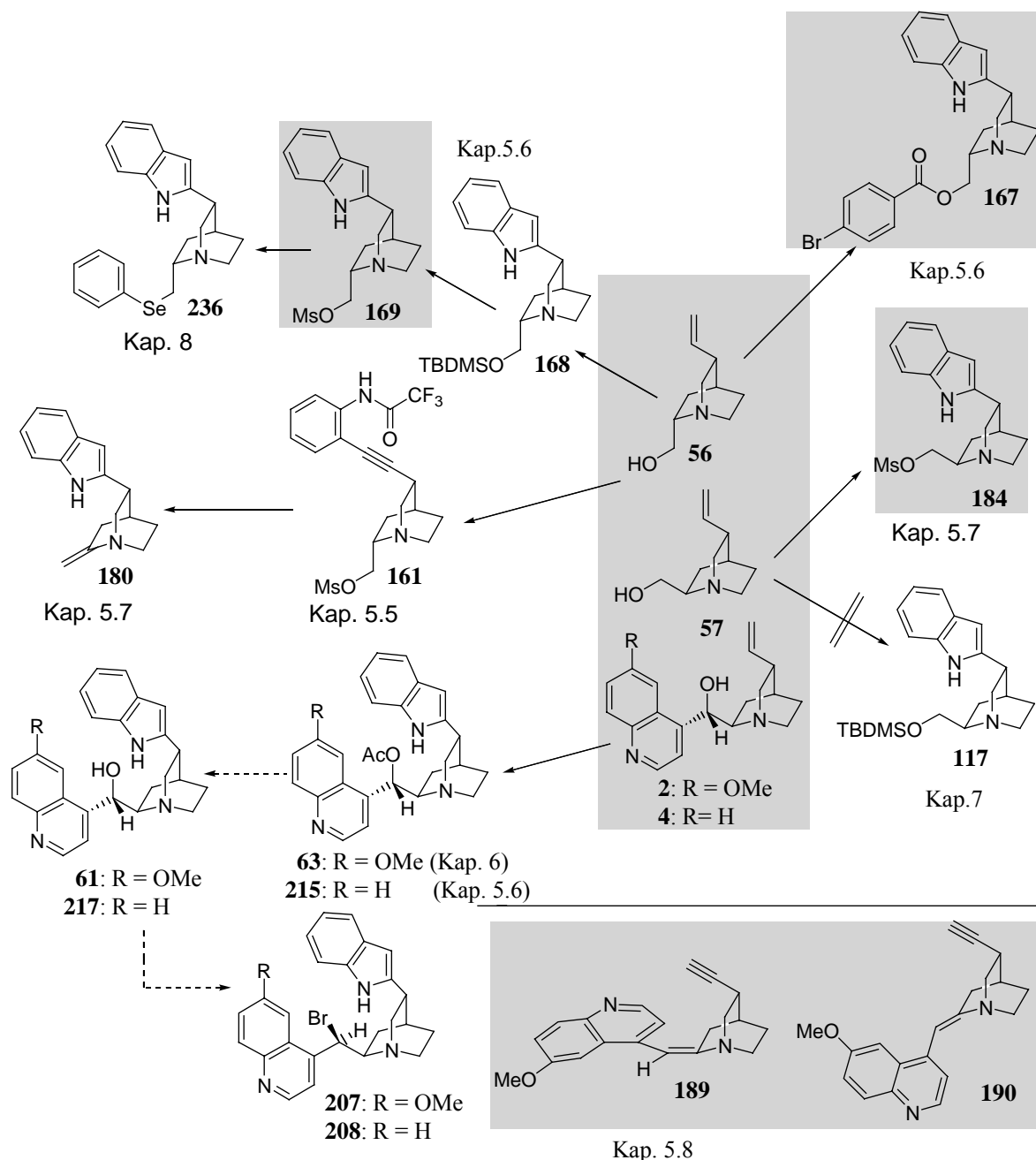


Abb. 60: Indole, die erstmals aus den Chinuclidinen QCI **56** und QCD **57** sowie den Naturstoffen Chinidin **2** und Cinchonin **4** im Rahmen der vorliegenden Arbeit aufgebaut wurden.

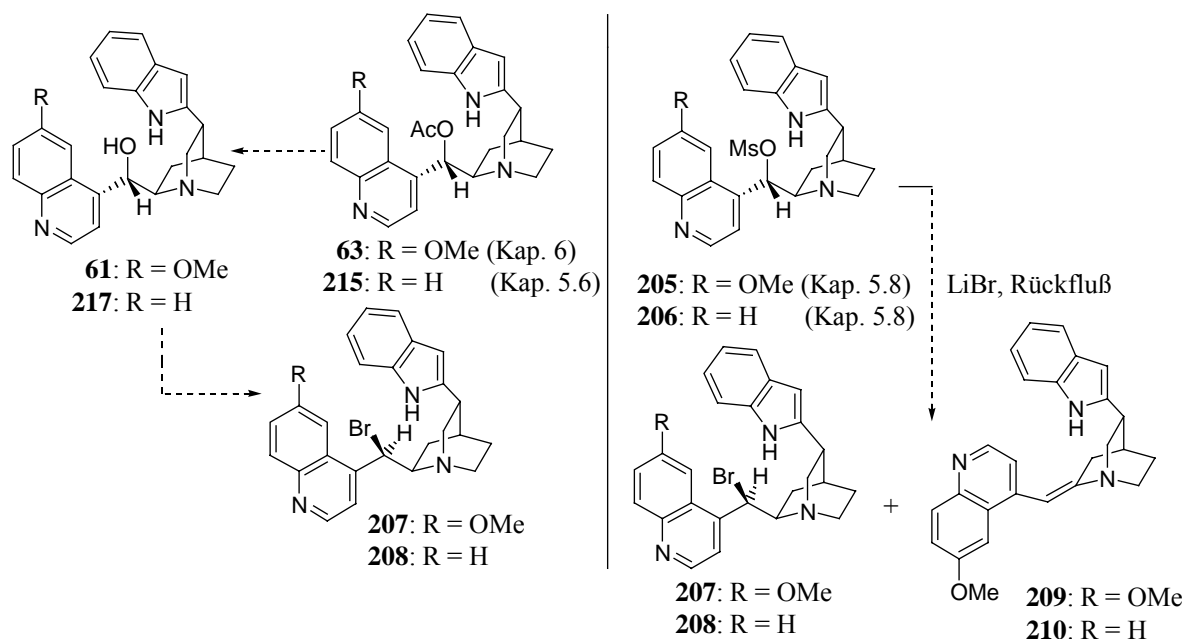
Im Rahmen dieser Dissertation konnte durch die Erarbeitung neuartiger synthetischer Zugangsmethoden zu Indolen ein neues Kapitel in der *Cinchona*-Alkaloid Chemie eröffnet werden (Abb. 60). Bislang brachten alle literaturbekannten Synthesen von Chinuclidinen wie den *Sarpagin*- oder *Iboga*-Alkaloiden den Heteroaromaten mit der Aminosäure Tryptophan zu Beginn ein und bauten das Chinuclidingerüst innerhalb mehrerer Stufen nachträglich auf. Das Indol **184** kann nur unter Verwendung kompakter Schutzgruppen synthetisiert werden. Aufgrund möglicher Chelatisierung des Palladiumkatalysators scheinen die MOM-, oder SEM- Schutzgruppe aber ungeeignet.

Durch Vergleich der beiden von *Castro*^{88a} und *Sonogashira*^{88c} formulierten Mechanismen (S. 45) entstand die richtungsweisende Idee, dass der Ringschluß zum Heteroaromaten dabei durch zusätzliche Aktivierung des Alkins durch Komplexbildung mit einem Übergangsmetall nach dem Prinzip eines Tandem-Prozesses¹²⁶ möglich sein könnte.

Die ^tButyloxycarbonyl-(BOC)-Einheit als Schutzgruppe setzte die Nukleophilie des aromatischenamins **115** nicht ausreichend herab, um nach Deprotonierung des Amins unter Cu⁺-Katalyse das Indol **118** zu bilden.²¹⁴ Neben dem Vergleich der Mechanismen^{88a,88c} wurde vermutet, dass dies zwangsläufig auch die Verwendung labilerer Schutzgruppen als beispielsweise BOC oder auch einer Acetylgruppe bedeuten würde. Die Idee der Verwendung einer Trifluoracetylgruppe als mögliche Schutzgruppe ergab sich daher aus dem an C9 acetylierten Amin **62** (Schema 17, Seite 39).

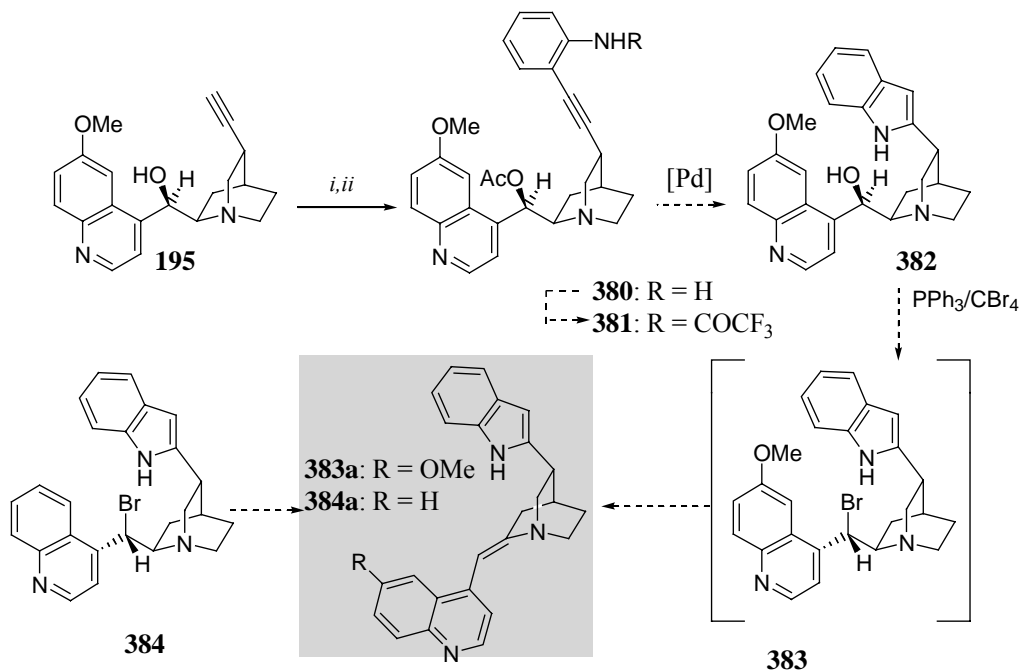
Die literaturbekannten Methoden zur Darstellung von Trifluoracetamiden¹³⁵⁻¹³⁷ unter Verwendung des Reagenzes TFAA konnten auf die *Cinchona*-Alkaloide mit nahezu quantitativen Ausbeuten übertragen werden. Nach *Mahantys* Arbeiten¹⁴¹ gelang unter Verwendung von Pd(OAc)₂ als Katalysator die Darstellung des Indols **168**. Neuartig war das Indolenamin **180**, das durch Umsetzung von **161** mit K₂CO₃ in DMF direkt erhalten werden konnte. Die Eliminierung der Mesylatgruppe konnte dabei auf den Chelatkomplex **185** zurückgeführt werden, da Mesylat **184** neben Zersetzungsprodukten sowie dem ungeschützten Amin **182** und Amid **183** nachgewiesen wurde (Kapitel 5.7). Die Untersuchung der Eliminierungsreaktionen der Bromide **187** und **188** zu den Enaminen **189** und **190** zeigte die Schwierigkeiten bei der Darstellung der an C9 halogenierten Indole **207** und **208** sowie der Twistane **373** bis **375a/b**. Die Indolbromide müßten daher direkt aus den Indolen **63** und **215** durch vorherige Überführung in die Alkohole **61** und **217** bei Raumtemperatur dargestellt werden. Wie auch die Darstellung des Bromids **203** aus dem Mesylat bei höherer Temperatur zeigte, (S. 62) wären die mesylierten Indole **205** und **206** als Edukte ebenfalls nicht geeignet (Schema 84).

²¹⁴ Dies ist auch durch die resonanzbedingte Verteilung der π -Elektronen der Carbonylgruppe über drei Zentren zu erklären.



Schema 84: Die mesylierten Indole **205** und **206** kommen als mögliche Edukte zur Darstellung der Bromide **207** und **208** nicht in Frage.

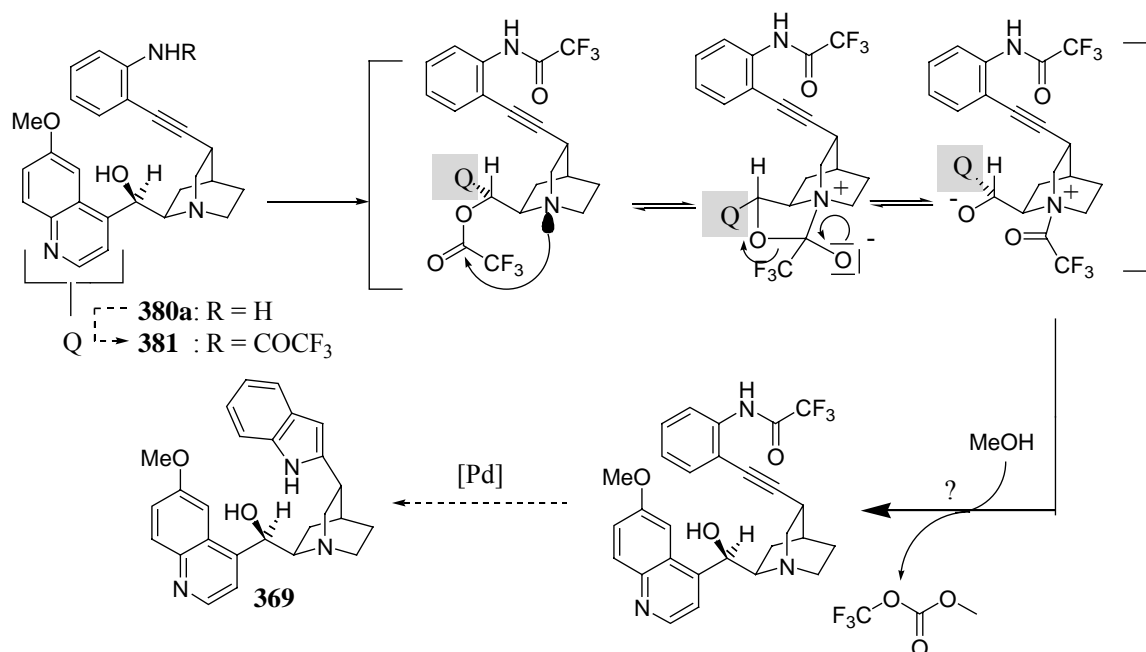
Die epi-Bromide **383** und **384** dürften analog zu Bromid **188** bereits bei Raumtemperatur spontan Bromwasserstoff eliminieren (Schema 85). In Vorversuchen konnte gezeigt werden,



Schema 85: Die epi-Bromide **383** und **384** wären aufgrund spontaner Eliminierung von Bromwasserstoff nicht haltbar. Reaktionsbedingungen: *i*, AcCl (1.8 eq), NEt₃ (2 eq), THF, ΔT, 18 h.; *ii*, (Ph₃P)₂PdCl₂ (0.05 eq), CuI (0.1 eq), THF/NEt₃ (1:1), Rt, 24 h, 10 %.

dass das 9-epi-Indol **382** prinzipiell zugänglich sein müsste. Die Überführung von Alkohol **195** in das Sonogashiraamin **380** gelang in 10%iger Ausbeute. Die TBDMS-Schätzung von **195** in DMF war hingegen nicht möglich. Wie die Untersuchungen bezüglich der

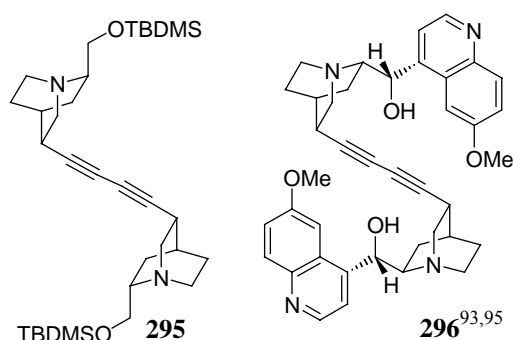
5-*exo-trig*-Reaktion an C9 zeigten, könnte eventuell sogar ganz auf die Schützung an C9



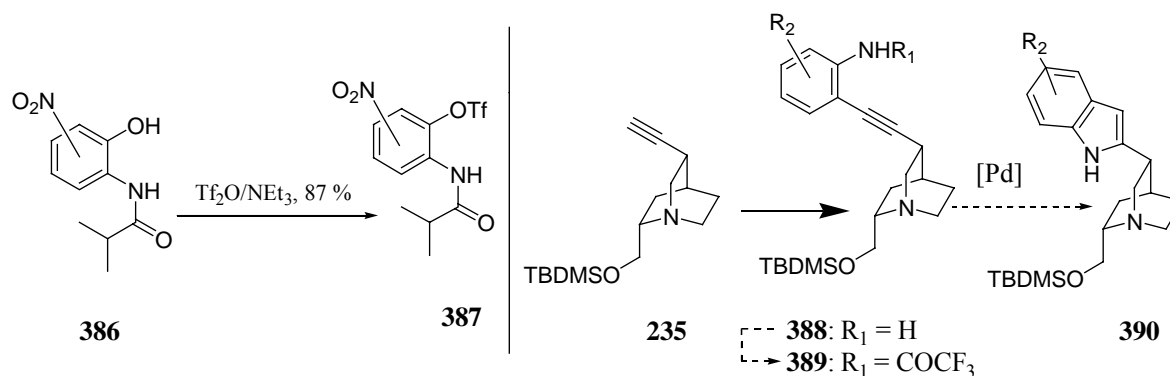
Schema 86: Voraussetzung für die Stabilität der Thiocarbonate war eine Konformation, in der der Chinolinaromat dem Aza[2.2.2]bicyclus nahe kommt (siehe die Ausführungen auf Seite 67). Daher könnte im Fall von **367a** eventuell eine 5-*exo-trig* Reaktion die Schützung an C9 verhindern.

verzichtet werden (Schema 86). Durch Darstellung des Mesylats **169** sowie Überführung in den Phenylselenoether **236** konnten die Bedingungen zur Darstellung der Verbindungen **171** bis **179** auch auf die an C-9 mesylierten Indole übertragen werden. Damit sollten nun auch die Verbindungen **237** bis **245** wie in Abbildung 40 veranschaulicht zugänglich sein (Seite 78). Nach dem Prinzip der *Diversität* konnte der Aza[2.2.2]bicyclus als Grundgerüst (engl. *scaffold*) bereits in eine Vielzahl neuartiger Chinuclidine überführt werden (Abb. 24, Seite 54).¹⁴³

Pharmakologische Untersuchungen ergaben, dass die Indole **63**, **167** bis **168** sowie **180** und **236** bezüglich ihrer cytostatischen Wirkung gegen die Krebszelllinien HEPG2, HMO2 und MCF-7 befriedigend bis schwach wirksam, jedoch zeitgleich zu cytotoxisch sind. (S. 81) Das von *Avenozza et. al.* eingesetzte Reagenz $\text{I(Py)}_2\text{BF}_4$ schien zwar zunächst zur Darstellung substituierter Indole geeignet zu sein, doch konnte die Dimerisierung zu den Verbindungen **295** und **296** nicht verhindert werden. Die Glaserkupplung wurde durch oxidative Abspaltung



von I₂ aus den Vorläufern **133** und **290** begünstigt. Daher wäre es in weiteren Versuchen sinnvoll, von unterschiedlich substituierten o-Aminophenolen auszugehen. *Dai und Wah-Lai*¹⁹⁰ sowie *Cacchi et. al.*¹³² zeigten, dass nach Überführung substituierter Phenole in die entsprechenden Triflate²¹⁵ Sonogashirareaktionen in guten Ausbeuten möglich sind. Über diese Variante könnten auch ausgehend von *Cinchona*-Alkaloiden substituierte Indole erhalten werden (Schema 87).



Schema 87: Die Überführung nach *Dai et al.*¹⁹⁰ von **386** nach **387** (hier: R₂ = NO₂) könnte die entscheidende Alternative zu substituierten Indolen wie zum Beispiel **390** sein.

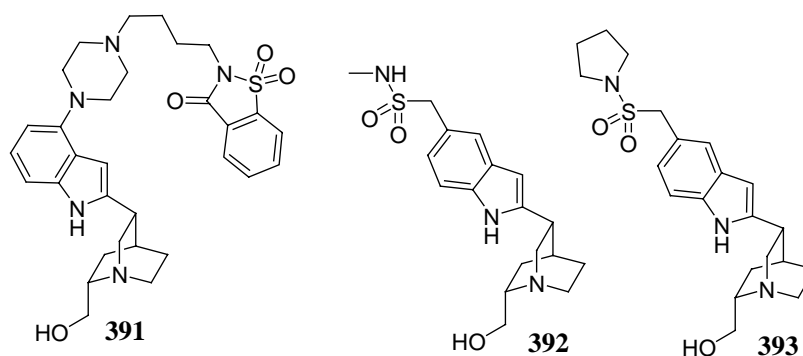
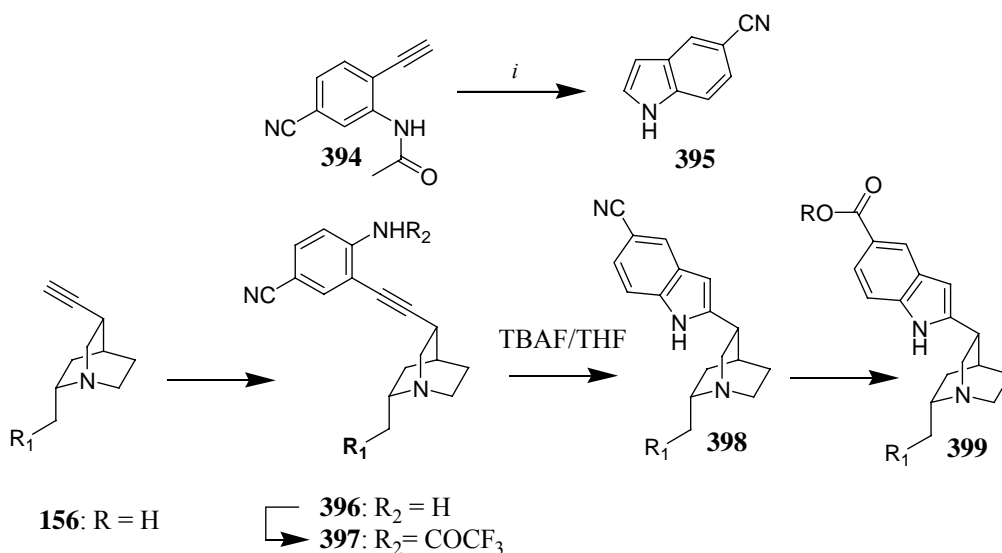


Abb. 61: In Analogie zu den bereits erwähnten 4-Sulfamoylindolen Sumatriptan **271**, Almotriptan **273** und SDZ-216525 **274** wären eventuell die Strukturen **391** bis **393** über Sonogashira-Kupplung der terminalen Alkine mit den entsprechenden substituierten Triflaten zugänglich.

Im Fall von Cyanoindolen (R₂ = CN) wäre auch die folgende Möglichkeit genauer zu untersuchen. *Yasuhara et. al.*¹³³ konnten Cyanoindole durch Spaltung des betreffenden Acetylamids mit TBAF darstellen. Bedingung allerdings wären ausgehend von Alkin **156** gegen TBAF inerte Substituenten an C9 (Schema 88):

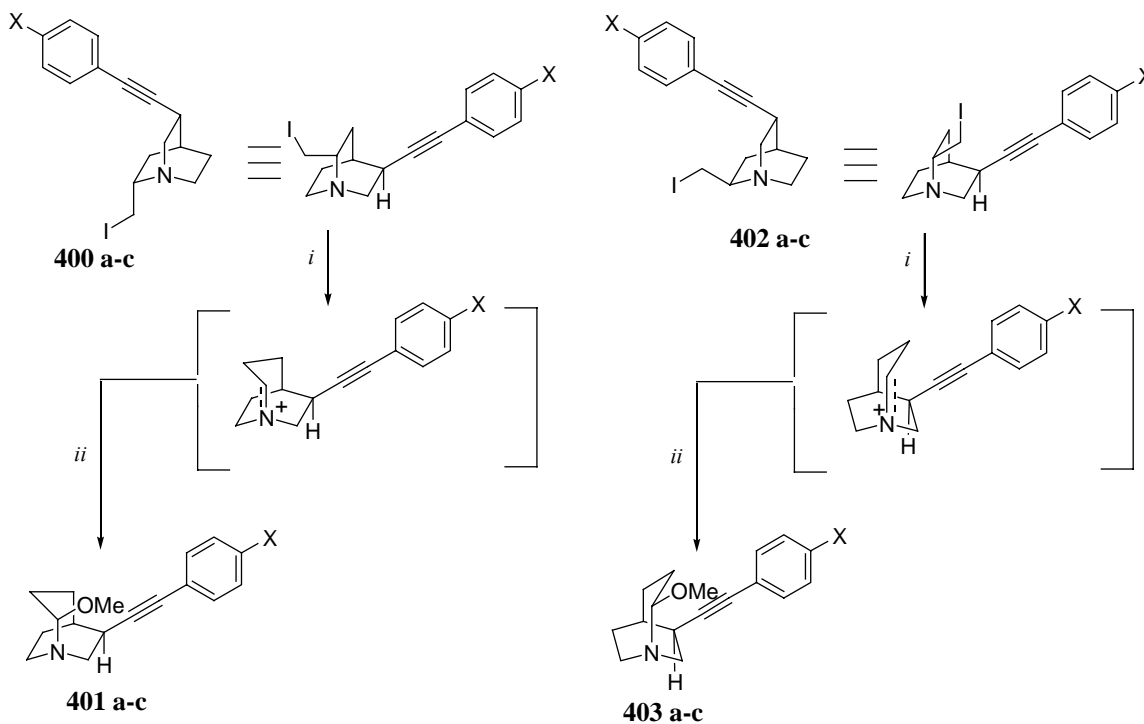
²¹⁵ Es konnte gezeigt werden, dass die Überführung von Phenolderivaten in die entsprechenden Triflate sogar innerhalb von wenigen Minuten möglich ist. Daher scheint in diesem Zusammenhang auch die folgende Publikation wichtig: Bengtson, A.; Hallberg, A.; Larhed, M., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2607.



Schema 88: Mögliche Überführung in Cyanoindole nach *Yashuhara et. al.*¹³³ *Yashuhara* setzte acetylierte Amine ein. (R₂ = COCH₃). Reaktionsbedingungen: *i*, TBAF (2 eq), THF, ΔT, 5 h, 65%.

Durch Überführung des Cyanids **398** in einen Ester wäre eine Vielzahl von weiteren Möglichkeiten denkbar (Kupplung an Proteine, Kupplung an Polymerharze zur kombinatorischen Festphasensynthese, etc.).²¹⁶

Die ausgehend von Aza[2.2.2]bicyclen erarbeitete Methode zur Darstellung von Indolen könnte auch auf die im Arbeitskreis bisher untersuchten Aza[3.2.2]bicyclen übertragen werden (Schema 89).²¹⁷ Allerdings zeigte sich in ersten Versuchen, dass das Aza[3.2.2]System dabei schon als Edukt eingebracht werden sollte (Schema 90).

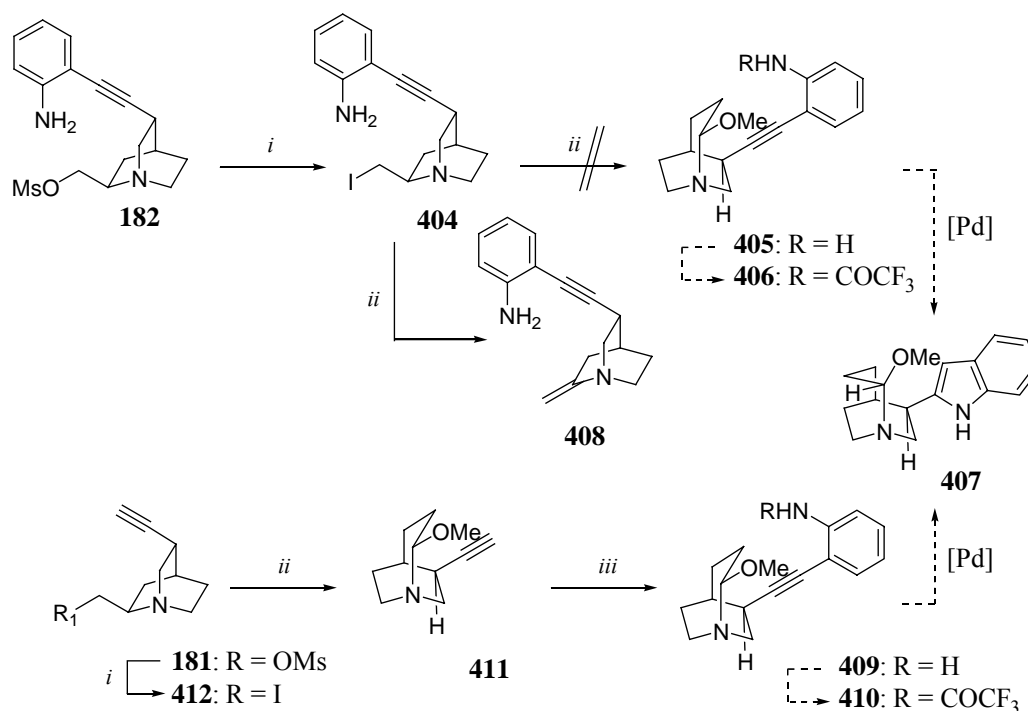


Schema 89: Überführung in die entsprechenden [3.2.2]Bicyclen. Reaktionsbedingungen: *i*, AgOBz (1.1 eq), MeOH, 50 °C, 16 h.; *ii*, MeOH. (a: X = H, b: X = CO₂Et, c: X = NO₂).

²¹⁶ Fînaru, A.; Berthault, A.; Besson, T.; Guillaumet, G.; Berteina-Raboin, S., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3179. Liao, Y.; Reitman, M.; Zhang, Y.; Fathi, R.; Yang, Z., *ibid.* **2002**, *4*, 2613.

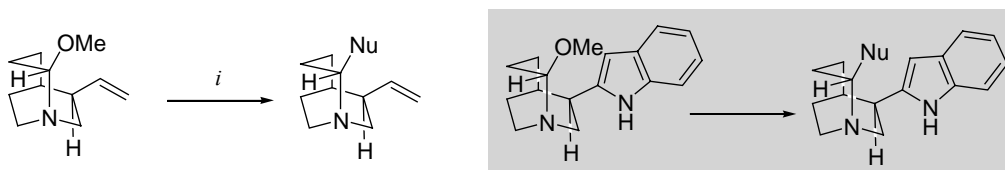
²¹⁷ Röper, S.; Schrake, O.; Frackenhohl, J.; Wartchow, R.; Hoffmann, H. M. R., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1661.

Das im Rahmen dieser Dissertation hergestellte Iodid **404** konnte nach den im Arbeitskreis erarbeiteten Methoden nicht in das entsprechende [3.2.2]-Indol überführt werden.



Schema 90: Der Weg über das Iodid **404** ist zur Darstellung von Indol **407** ungeeignet, daher müsste vermutlich das erweiterte bicyclische System **411** als Ausgangsmaterial hergestellt werden. Bedingungen: *i*, LiI (3 eq), Dioxan, ΔT , 18 h;¹⁴³ *ii*, AgOBz (1.1 eq), MeOH, 16 h, 50 °C.; *iii*, $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (0.05 eq), CuI (0.1 eq), THF/ NEt_3 (1:1), 24 h, Rt.

Vermutlich müsste das Iodid **412** zunächst der bekannten Ringerweiterung zum Aza[3.2.2]-bicyclus **411** unterzogen werden.^{93, 145b, 217} Sollte das Indol **407** epimerenrein erhalten werden können,²¹⁸ wäre eine weitere Derivatisierung durch Umwandlung der Methoxygruppe möglich (Schema 91).^{145b}



Schema 91: Überführung der Methoxygruppe in weitere Derivate nach *S. Röper*.^{145b,219} Die Derivatisierung war dabei unter Retention der absoluten Konfiguration möglich. Bedingungen: *i*, $\text{Me}_3\text{Si-Nu}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , $-40^\circ\text{C} \rightarrow \text{Rt.}$; Nu = N_3 , CN^- , Ethynyl, PhS^- .

Die Möglichkeiten weiterführender Untersuchungen sind vielfältig.

²¹⁸ Die Chinuclidinone **320** und **321** (Schema 71, S. 94) lassen sich nach Iodierung an C9 nicht epimerenrein in die Aza[3.2.2]bicyclen überführen. Die Elektronendichte am Brückenkopf wird zu sehr durch die Carbonylgruppe reduziert. Siehe hierzu vor allem die in den Fußnoten 93, 95a, 110 und 145b zitierten Dissertationen und Publikationen.

²¹⁹ Röper, S.; Hoffmann, H. M. R., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3179.

15. Experimenteller Teil

15.1 Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift	abs.	absolut
AcCl	Essigsäurechlorid	Aliquat 336	N-Methyl-trioctylammoniumchlorid
ber.	berechnet	bs	breites Singulett
^t BuOH	<i>tert</i> -Butylhydroxid	BOC-	<i>tert</i> -Butyloxy-carbonyl-
Cy	Cyclohexan	CHCl ₃	Chloroform
D	Tag	d	Dublett
DBU	Diazabicyclo-(5.4.0)-undecen	DCM	Dichlormethan
DMF	N,N'-Dimethylformamid	d. Th.	der Theorie
DMSO	Dimethylsulfoxid	EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol	eq	Moläquivalent
g	Gramm	gef.	gefunden
ges.	gesättigt	h	Stunde
HRMS	Hochauflösende Massenspektroskopie	Hz	Hertz
IR	Infrarotspektroskopie, -spektrum	I(Py ₂)BF ₄	Bis-(Pyridyl)-Iodoniumtetrafluoroborat
J	Kopplungskonstante	konz.	konzentriert
Lsg.	Lösung	LDA	Lithiumdiisopropylamid
MeOH	Methanol	m	Multiplett
MHz	Megahertz	Me	Methyl
mmol	Millimol	mg	Milligramm
mL	Milliliter	MOMCl	Methoxymethylchlorid

MTB	Methyltertiärbutyl- ether	MS	Massenspektrometrie, -spektren
MsCl	Methansulfonsäure- chlorid	n	Normalität (Angabe in mol/l)
NMR	Nuclear magnetic Resonance	PE	Petrolether
Ph	Phenyl	Pd/C	Palladium auf Aktiv- Kohle (10 % Pd)
q	Quartett	Rt	Raumtemperatur (25 °C)
s	Singulett	SEMCl	(Trimethylsilylethyl) methylenchlorid
Smp.	Schmelzpunkt	TBAF	Tetra-n-Butyl- ammoniumfluorid
TBDMSCl	<i>tert</i> -Butyldimethyl- silylchlorid	TBDPSCl	<i>tert</i> -Butyldiphenyl- silylchlorid
TFAA	Trifluoressigsäure- anhydrid	THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	N, N, N', N'- Tetra- Methylethylen- diamin	QCl	Quincorin
QCD	Quincoridin	wäßr.	wässrig
K	Kelvin		

15.2 Allgemeine Bemerkungen

$^1\text{H-NMR-Spektren}$ wurden mit den Spektrometern WP 200 SY und AM 400 der Firma Bruker aufgenommen. Die jeweilige Meßfrequenz ist angegeben. Die Messungen erfolgten bei Raumtemperatur und als Lösungsmittel dienten Deuteriochloroform (CDCl_3), Deuteromethanol (CD_3OD) und DMSO- D_6 ($[\text{D}_3\text{C}]_2\text{SO}$) mit Tetramethylsilan als internem Standard. Die Charakterisierung der Signale erfolgte durch Angabe ihrer chemischen Verschiebung (δ in ppm), der Integration (Anzahl H-Atome), der Signalmultiplizität und der Kopplungskonstanten (J in Hz). Für die Signalmultiplizitäten gelten folgende Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, dd = Doppeldublett, dt = Doppeltriplett, t = Triplet, q = Quartett, dq = Doppelquartett, qu = Quintett, m = Multipllett, bs = breites Signal.

$^{13}\text{C-NMR-Spektren}$ wurden mit den oben genannten Spektrometern WP 200 SY und AM 400 der Firma Bruker bei Raumtemperatur mit Tetramethylsilan als internem Standard nach dem APT- (Attached Proton Test), oder DEPT-Verfahren (Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer) aufgenommen. Das Lösungsmittel und die chemische Verschiebung δ in ppm sind jeweils angegeben. Die Messfrequenz betrug 50 MHz (WP 200) bzw. 100 MHz (AM 400). Die Zuordnung der Kohlenstoffatome 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).

Infrarotspektren (IR) wurden mit einem Elektrophotometer 580 und einem FT-Spektrometer 1710 der Firma Perkin-Elmer aufgenommen. Die jeweiligen Aufnahmetechniken sind gekennzeichnet (kapillarer Film, KBr-Preßling, Chloroform-Lösung, Golden Gate). Charakteristische Banden sind in cm^{-1} angegeben. Die als Maß für Intensitäten verwendeten Abkürzungen bedeuten im einzelnen: vs = sehr stark, s = stark, m = mittel, w = schwach und br = breit.

Massenspektren (MS, HR-MS) wurden mit den Massenspektrometern MAT der Firma Bruker 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.

Schmelzpunkte (Smp.) wurden mit einer Büchi-Apparatur nach Tottoli bestimmt und sind unkorrigiert. Es wird der Mittelwert eines Schmelzbereiches von ca. 2 °C angegeben.

Elementaranalysen wurden mit dem Gerät CHN-Rapid der Firma Heraeus im mikroanalytischen Labor der Universität Hannover durchgeführt. Bestimmt wurden jeweils die Elemente Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff.

Drehwerte wurden mit einem Polarimeter Perkin-Elmer 341 bei Raumtemperatur ermittelt. Die Wellenlänge des monochromatischen Lichts betrug 589 nm (Natrium-D-Linie). Das Lösungsmittel und die jeweilige Konzentration (in 10 mg/ml) sind angegeben.

Gaschromatogramme (GC) wurden mit einem HP-5800 II Gaschromatographen der Firma Hewlett Packard mit einer SE-54-Kapillarsäule mit Stickstoff als Trägergas aufgenommen. Die Detektion erfolgte mit einem Flammenionisator und die Integration der Signale mit einem HP 3896 Integrator. Außerdem wurde ein Varian 3300 Gaschromatograph mit Flammenionisationsdetektor Varian 4400 Integrator verwendet.

Kugelrohrdestillationen wurden mit einem GKR 50 Gerät der Firma Büchi durchgeführt. Angaben über die Destillationstemperatur beziehen sich dabei auf das Luftbad.

Säulenchromatographie erfolgte mit Kieselgel der Firma Baker (60-80 µm Korngröße) unter leichtem Überdruck. Es wurde eine Gradientenelution durchgeführt, wobei die Grenzwerte der Gradienten angegeben sind.

Dünnschichtchromatographie (DC) wurde auf Silica-beschichteten Aluminiumfolien 60 F₂₅₄ (Schichtdicke 0.2 mm) der Firma E. Merck durchgeführt. Die DC-Karten wurden mit Vanillin-, Cer(IV)-, DNPH- oder Bromkresolgrün-Tauchreagentien angefärbt.²²⁰

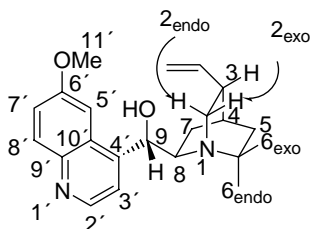
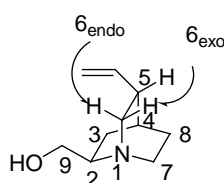
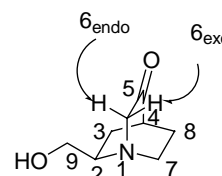
Lösungsmittel wurden destilliert und falls erforderlich getrocknet.²²¹ Alle Chemikalien wurden in der für organische Reaktionen allgemein üblichen Qualität eingesetzt. Reaktionen, die unter Verwendung absoluter Lösungsmittel verliefen, wurden in sorgfältig ausgeheizten Glasgeräten unter Inertgasatmosphäre (Stickstoff) durchgeführt.

²²⁰ Bezüglich der Synthese des C10 Ester **78**, der Chinuclidine **117**, **318**, **319**, **320** und **321** sowie des in Kapitel 13 beschriebenen Fragment **354** sei auf die angegebenen Fußnoten verwiesen.

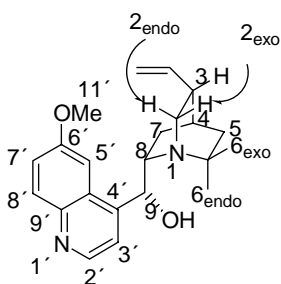
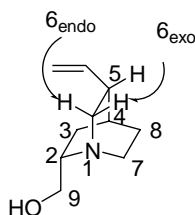
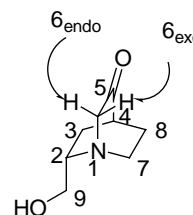
²²¹ Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F., *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Ed., Pergamon Press, Oxford, **1988**

15.3 Nomenklatur der *Cinchona*-Alkaloide

Die allgemeine Durchnummerierung der *Cinchona*-Alkaloide ist dem Schema von P. Rabe entnommen. Die Angabe von *exo* und *endo* als zusätzliches Suffix dient der klareren Darstellung von NOE-spektroskopischen Untersuchungen:

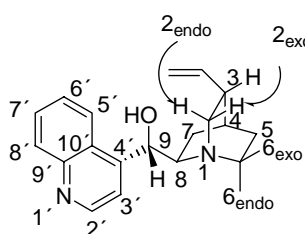
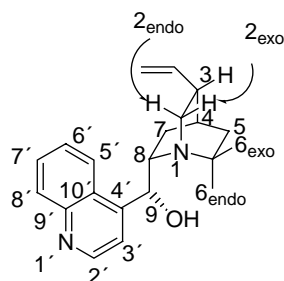
Chinidin **2**Quincoridin (QCD) **57**

{1S,2S,4R}-1-Aza-2-(Hydroxymethyl)-5-Oxo-bicyclo-[2.2.2]-Oktan

Chinin **1**Quincorin (QCI) **56**

{1S,2R,4R}-1-Aza-2-(Hydroxymethyl)-5-Oxo-bicyclo-[2.2.2]-Oktan

Analog verhält es sich bei den Alkaloiden Cinchonin und Cinchonidin:



15.4 Allgemeine Arbeitsvorschriften

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV I zur Darstellung der Sulfonsäure- und Carbonsäureester an C9:

Das Alkaloid wird unter Luftausschluß in abs. Dioxan (5 mL/mmol Alkaloid) vorgelegt. Nach Zugabe von 1.1-2 eq abs. NEt_3 gibt man 1.1 – 1.3 eq des betreffenden Säurechlorids als 1 n Lösung in abs. Dioxan zu und lässt die Reaktion über einen Zeitraum von 13-18 h bei RT rühren. Man beendet die Umsetzung durch Zugabe von ges. wässr. NaHCO_3 -Lösung und extrahiert mehrfach mit CHCl_3 . Das Lösungsmittel wird daraufhin unter vermindertem Druck entfernt. Nach Vereinigung und Trocknung der organischen Phasen über MgSO_4 lassen sich die Ester nach säulenchromatischer Reinigung (Kieselgel, Eluens EtOAc, MeOH 4 : 1) als gelbliche Öle isolieren.

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV II zur Darstellung der Keto-Ester

Das betreffende Saytzeff-Olefin (E/Z) wird in einem Zwei-Phasengemisch aus $^t\text{BuOH}$ und Wasser (Verhältnis 1: 1, 10 ml/mmol Alkaloid) gelöst und mit 3 eq festem K_2CO_3 sowie 3 eq $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ versetzt. Nach 15 min. Rühren unter Argon wird festes OsO_4 (0.01-0.05 eq) zugegeben. Man läßt über einen Zeitraum von 8 h bei RT rühren, wobei sich die Reaktionslösung intensiv gelb färbt.

Der Ansatz wird mit ges. NaCl -Lösung und 10 %iger NaHSO_3 -Lösung versetzt und mehrfach mit CHCl_3 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Solvens wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Eluens EtOAc/MeOH 4 : 1) wird das Diastereomergemisch als gelbes Öl erhalten.

Das Öl wird in $^t\text{BuOH}$ (10 ml/mmol Alkaloid) gelöst und mit 1.3 eq NaIO_4 in Form einer ges. wässr. Lösung versetzt. Nach Rühren des Ansatzes für 4 h bei RT versetzt man mit ges. NaHCO_3 -Lösung und extrahiert mehrfach mit CHCl_3 . Nach Vereinigung und Trocknung der organischen Phasen über MgSO_4 können die Ester nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Eluens EtOAc/MeOH 20: 1) als gelbliches Öl erhalten werden.

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV III zur Iodierung der Benzolderivate

Das betreffende Benzolderivat wird unter Luftausschluß gemeinsam mit 1.02 eq $I(Py)_2BF_4$ in abs. DCM (7.5 ml/mmol Aromat) gelöst. Nach Rühren der Reaktion über einen Zeitraum von 6 h bei RT wird die Umsetzung durch Zugabe von 0.1 n wässr. $Na_2S_2O_3$ -Lsg. beendet und mit $CHCl_3$ extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Solvens unter vermindertem Druck lassen sich die iodierten Aromaten nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Eluens Cy/MTB 2:1) in Form schwach gelblicher kristalliner Feststoffe isolieren.

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV IV zur metallkatalysierten Kupplung der terminalen Alkine mit Aryljodiden (Sonogashira-Reaktion)

Nach Ausheizen von 0.1 eq CuI in einem Rundkolben gibt man 0.05 eq $(Ph_3P)_2PdCl_2$ unter N_2 -Schutzgas zu. Die beiden Komponenten werden in abs. THF und NEt_3 (Verhältnis 1 : 1, jeweils 5 ml/mmol Alkaloid) gelöst und für 15 min gerührt. Zu der nun klaren Reaktionslösung tropft man 1.5 eq des entsprechenden Arylhalogenids in THF gelöst zu. Nach Rühren bei RT über einen Zeitraum von 45 min wird das Alkin in abs. THF gelöst zugegeben. Nach Reaktionszeiten von 14-24 h versetzt man mit ges. wässr. $NaHCO_3$ -Lsg. und extrahiert mehrfach mit $CHCl_3$. Die organischen Phasen werden vereinigt und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck lassen sich die gekuppelten Alkine nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Eluens MTB/MeOH 5 : 1) als gelbliche Öle isolieren.

Allgemeine Arbeitsvorschrift V (AAV V) zur TFAA-Schätzung der benzylichen Amine

Zu einer Lösung des betreffenden Amins in abs. THF (14 ml/mmol Alkaloid) werden unter N_2 -Schutzgasatmosphäre 6 eq abs. NEt_3 zugegeben. Daraufhin wird die Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}C$ eingekühlt und innerhalb von 30 min mit 3 eq TFAA versetzt. Nach weiteren 30 min erwärmt man den Ansatz auf Rt und lässt noch 1 h rühren. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. wässr. $NaHCO_3$ -Lsg. beendet und mehrfach mit $CHCl_3$ extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Trocknung im Hochvakuum lassen sich die Säureamide als

bräunliche, hochviskose Öle erhalten, die aufgrund nur begrenzter Stabilität nach **AAV VI** sofort weiter zu den gewünschten Indolen umgesetzt werden. (Ausbeute quantitativ).

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV VI zur Darstellung der Indole

In einem ausgeheizten Kolben werden unter Argon 2.62 eq K_2CO_3 , 1.2 eq wasserfreies LiCl und 0.05 eq $Pd(OAc)_2$ vorgelegt. Das nach **AAV V** erhaltene jeweilige monogeschützte Trifluoroacetylamid wird in einer Lösung von abs. DMF (20 ml/mmol Alkaloid) zugetropft. Nach Erwärmen der Reaktion über einen Zeitraum von bis zu 42 h auf 120 °C wird das Solvens durch Kugelrohrdestillation vollständig entfernt. Der verbleibende Rückstand wird in $CHCl_3$ aufgenommen und mit einer ges. wäßr. $NaHCO_3$ Lsg. versetzt. Nach mehrfacher Extraktion mit $CHCl_3$ werden die organischen Phasen vereinigt und über $MgSO_4$ getrocknet. Die Indole lassen sich nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Eluens Cy/MTB 2:1, anschließend MTB/MeOH 5 : 1) in Form wachsartiger Feststoffe isolieren.

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV VII zur Darstellung der Alkine des Chinonins 3 und Chinchonidins 4

Zu einer Lösung von Cinchonin/Chinchonidin in $CHCl_3$ (12.5 ml/mmol Alkaloid) wird unter N_2 -Schutzgas Br_2 in $CHCl_3$ (1 ml/ mmol Br_2) bei 0 °C zugetropft. Man läßt den Ansatz bei RT über einen Zeitraum von 1 h rühren und gibt anschließend 2 eq abs. NEt_3 zu. Nach 15 h bei RT wird die Umsetzung durch Zugabe von dest. Wasser, ges. $Na_2S_2O_5$ -Lsg. und ges. $NaHCO_3$ Lsg. beendet und mehrfach mit $CHCl_3$ extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck läßt sich das E/Z-Gemisch der vinylichen Bromide durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Eluens MeOH/MTB 10 : 1) reinigen. Die erhaltenen Bromide werden abs. THF (13.5 ml/mmol Alkaloid) gelöst und unter Luftausschluß mit 5.7 eq fein zermörsertem KOH und 0.1 eq Aliquat336 versetzt. Nach Erhitzen über einen Zeitraum von 7 h unter Rückfluß wird die Reaktion durch Zugabe von ges. $NaHCO_3$ -Lsg. beendet und mehrfach mit $CHCl_3$ extrahiert. Nach Vereinigen und Trocknen der organischen Phasen über $MgSO_4$ wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Eluens MTBE/MeOH 5 : 1) läßt sich das Alkin als farbloser Schaum erhalten.

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV VIII zur Darstellung der Thiocarbonate

Zu einer Lösung des Alkaloids in abs. THF (6 ml/ mmol Alkaloid) werden unter Luftausschluß 2.0 eq abs. NEt_3 zugegeben. Man kühlt den Reaktionsansatz auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ herunter und tropft 1.8 eq Chlorthioameisensäurephenylester zu. Nach einer Reaktionszeit von 1 h wird die Umsetzung durch Zugabe von MeOH beendet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck vollständig entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Eluens EE/MeOH 10 : 1) läßt sich das betreffende Thiocarbonat als weißer Schaum isolieren.

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV VIV zur Hydrierung von Quincorin 56

Unter H_2 -Athmosphäre wird QCI **56** mit Pd/C (10 Gew.% Pd, 6.5 mg/mmol Alkaloid) vermischt. Das Gemisch wird dreimal im Hochvakuum evakuiert und mit H_2 gespült. Unter H_2 -Gas wird 95 % iges EtOH (2 ml/mmol Alkaloid) zugegeben und über einen Zeitraum von 24 h bei RT gerührt. Der Ansatz wird über Celite (Eluens CHCl_3) filtriert. Nach vollständigem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und anschließender Trocknung im Hochvakuum lassen sich die Produkte als gelbliche hochviskose Öle oder als weißer Schaum erhalten.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV X zur Umwandlung der Hydroxy-Gruppen an C-9
Position in die entsprechenden Bromide**

Unter Luftausschluß wird der entsprechende Alkohol mit 1.98 eq CBr_4 und 2 eq Ph_3P in abs. Toluol (17 ml/ mmol Alkaloid) vorgelegt und über einen Zeitraum von 19 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von 1.2 n wäßr. HCl-Lösung wird die Reaktion beendet und zur Abtrennung von Ph_3P mehrfach mit CHCl_3 extrahiert. Unter Eiskühlung wird der pH-Wert der wäßrigen Phase zunächst mit ges. wäßr. NaHCO_3 -Lösung, anschließend mit verdünnter wäßr. NaOH auf 8-9 gebracht und erneut mehrfach mit CHCl_3 extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über MgSO_4 getrocknet. Nach vollständiger Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck lassen sich die Bromide nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Eluens EE/MeOH 10 : 1) als gelbliche Öle erhalten.

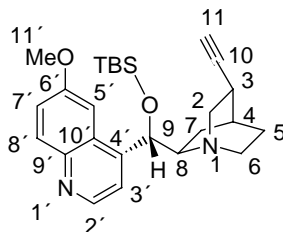
Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV XI zur Überführung der Mesylate in die Phenylseleno-Ether

Unter Luftausschluß werden 1.3 eq 60 %iges NaH als Suspension in abs. THF (18 ml/mmol Alkaloid) vorgelegt und vorsichtig bei Rt mit 1.3 eq Phenylselenol versetzt. Nach Abklingen der zu Beginn heftigen H₂-Entwicklung wird das Mesylat in abs. THF gelöst langsam zugegeben und über einen Zeitraum von 18 h unter Rückfluß erhitzt. Durch Zugabe von ges. wäßr. NaHCO₃-Lösung wird die Reaktion beendet und mehrfach mit CHCl₃ extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Eluens EE/MeOH 10 : 1) lassen sich die Ether als gelbliche Öle erhalten.

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV XII zur Darstellung der Hydrazone

Unter Luftausschluß wird das TBDMS-geschützte Keton (48 mg, 0.121 mmol) in THF (4 ml/mmol Alkaloid) gelöst und mit 2,4,6-Trisopropylbenzolsulfonsäurehydrazid (40 mg, 0.133 mmol, 1.1 eq) in THF gelöst versetzt. Die Reaktion wird über einen Zeitraum von 24 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck lässt sich das Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Eluens Cy/MTB 2:1, anschließend MTB/MeOH 5 : 1) als gelbliches hochviskoses Öl isolieren. (74 mg, 90.4 % Th.).

15.5 Versuche zu Kapitel 3.3

(3R,4S,8R,9S)-6'-methoxy-9-acetoxy-10,11-didehydro-cinchonan **65**

Unter N₂-Schutzgas werden 377 mg **64** (1.09 mmol) in 3 ml abs. DMF gelöst und mit abs. NEt₃ (23 µl, 1.635 mmol, 1.5 eq) versetzt. Nach Zutropfen von (245 mg, 1.63 mmol, 1.3 eq) TBSCl in DMF erhitzt man den Ansatz 4½ h unter Rückfluß. Die Reaktion wird mit dest. Wasser beendet und mehrfach mit CHCl₃ extrahiert. Das Solvens wird unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Eluens MTB/MeOH 5 : 1) läßt sich das Produkt als gelbliches Öl erhalten. (389 mg, 81.72 % d. Th.).

Im NMR-Spektrum sind zwei Konformere im Verhältnis 2.5 zu 1 erkennbar, es werden nur die Daten des Hauptkonformeren angegeben. Die Signale für C-4', C-10 und C-11 können aufgrund von Koaleszenzeffekten im ¹³C-NMR nicht zugeordnet werden.

Summenformel: C₂₆H₃₆N₂O₂Si

Molmasse: 436.6926 g mol⁻¹

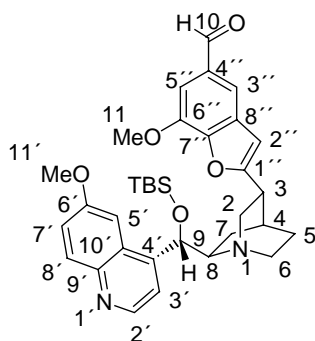
IR [cm⁻¹]: 3306 m, 2931 s, 2857 s, 1678 m, 1620 m, 1590 m, 1507 s, 1471 s, 1432 m, 1360 m, 1253 s, 1241 s, 1224 s, 1100 s, 1067 s, 1031 s, 1004 s, 879 s, 830 s, 776 s, 752 s, 715 s, 666 s, 631 s.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃]: δ = 8.77-8.76 (d, 1H, H-2', ³J = 4.52 Hz), 8.04-8.02 (d, 1H, H-8', ³J = 9.16 Hz), 7.59-7.58 (d, 1H, H-3', ³J = 4.52 Hz), 7.38-7.26 (dd, 1H, H-7', ³J = 9.28, ⁴J = 2.36 Hz), 7.25 (bs, 1H, H-5'), 3.97 (bs, 1H, H-9), 3.93 (s, 3 H, CH₃, H-11'), 3.51-3.49 (m, 1H, H-8), 3.04-3.02 (m, 1H, H-2_{endo}), 2.98-2.95 (m, 2H, H-2_{exo}, H-6_{endo}), 2.55-2.51 (m, 2H, H-6_{exo}, H-3), 2.19-2.18 (d, 1H, H-11, ²J = 2.28 Hz), 2.01 (bs, 1H, H-4), 2.00-1.83 (m, 1H, H-7_{endo}), 1.52-1.43 (m, 2H, H-5_{endo}, H-5_{exo}), 1.32-1.22 (m, 1H, H-7_{exo}), 0.96 (s, 9H, SiC[CH₃]₃), 0.15 (s, 3H, Si[CH₃]), -0.31 (s, 3H, Si[CH₃]).

^{13}C -NMR-DEPT [100 MHz, CDCl_3]: $\delta = 157.94$ (C, C-6'), 147.26 (C, CH, C-2'), 144.42 (C, C-9'), 131.91 (C, CH, C-8'), 127.14 (C, C-10'), 121.26 (C, CH, C-7'), 118.99 (C, CH, C-3'), 100.49 (C, CH, C-5'), 79.44 (C, C-10), 77.20 (C, CH, C-9), 60.58 (C, C-8), 55.39 (C, CH_3 , C-11'), 49.28 (C, CH_2 , C-2), 49.16 (C, CH_2 , C-6), 28.29 (C, C-3), 28.15 (C, CH, C-4), 27.78 (C, CH_2 , C-5), 26.74 (C, $\text{SiC}[\text{CH}_3]_3$), 25.22 (C, CH_2 , C-7), 18.00 (C, $\text{SiC}[\text{CH}_3]_3$), -4.57 (C, CH_3 , $\text{Si}[\text{CH}_3]_2$).

MS-MAT (60°C): m/z 436 (M^+ , 7.77), 380 (5.04), 304 (8.19), 276 (4.34), 219 (5.67), 196 (4.15), 167 (7.44), 118 (8.49), 97 (3.47), 83 (100.00).

(3R,4S,8R,9S)-3-(4''-Carbonyl-6''-methoxybenzofuranyl)-6'-methoxy-9-(*t*-Butyldimethylsilanyloxy)-cinchonan **66a**



Gemäß **AAV IV** wird das TBS-geschützte Alkin **65** (195 mg, 0.45 mmol, 1 eq) mit 5-Iodvanilin (186 mg, 0.67 mmol, 1.5 eq), $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (15.6 mg, 0.022 mmol, 0.05 eq) und CuI (9 mg, 0.044 mmol, 0.1 eq) zum Benzofuranderivat umgesetzt. (92 mg, 36.2 % d. Th.).

In den Spektren ist ein Konformerengemisch von 5 : 1 erkennbar, es werden nur die Daten des Hauptkonformeren abgegeben.

Summenformel $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$

Molmasse: 586.8022 g mol^{-1}

IR [cm^{-1}]: 2929 s, 2855 s, 1691 s, 1620 s, 1592 s, 1508 m, 1473 m, 1430 m, 1401 m, 1363 m, 1339 s, 1240 s, 1140 s, 1105 s, 1066 s, 1027 s, 998 s, 955 m, 830 s, 778 s, 749 s, 715 s, 669 s, 639 m, 615 m.

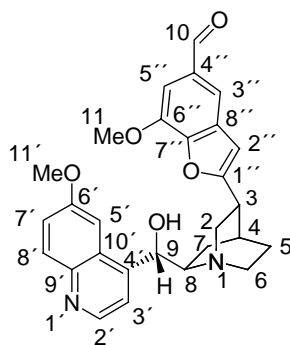
^1H -NMR [500 MHz, CDCl_3]: $\delta = 10.03$ (s, H-10), 8.74 (d, 1H, H-2', $^3J = 4.52$ Hz), 8.06-8.03 (m, 1H, H-8'), 7.69 (s, 1H, H-5''), 7.52 (d, 1H, H-3', $^3J = 4.52$ Hz), 7.39-7.32 (m, 2H,

H-7', H-3''), 7.26 (m, 1H, H-5'), 6.69 (s, 1H, H-2''), 5.77 (bs, 1H, H-9), 4.08 (s, 3H, CH₃, H-11'), 3.95 (s, 3H, CH₃, H-11), 3.74-3.70 (m, 1H, H-2_{endo}), 3.36-3.31 (m, 1H, H-2_{exo}), 3.15-3.11 (m, 1H, H-8), 3.02-2.95 (m, 2H, H-3, H-6_{endo}), 2.88-2.83 (m, 1H, H-6_{exo}), 2.29 (bs, 1H, H-4), 2.21-2.17 (m, 1H, H-7_{endo}), 1.69-1.66 (m, 1H, H-5_{endo}), 1.58-1.52 (m, 1H, H-5_{exo}), 1.25-1.21 (m, 1H, H-7_{exo}), 0.72 (s, 9H, Si[CH₃]₃), -0.01 (s, 3H, Si[CH₃]), -0.30 (s, 2H, Si[CH₃]), -0.43 (s, 1H, Si[CH₃]).

¹³C-NMR-DEPT [100 MHz, CDCl₃]: δ = 191.80 (C, CH, C-18), 162.99 (C, C-1''), 162.62 (C, C-8''), 158.00 (C, C-6'), 147.58 (C, CH, C-2'), 147.41 (C, C-6''), 145.78 (C, C-4'), 144.35 (C, C-9'), 133.25 (C, C-7''), 131.95 (C, CH, C-8'), 130.26 (C, C-4''), 126.27 (C, C-10'), 121.54 (C, CH, C-7'), 118.88 (C, CH, C-5''), 118.79 (C, CH, C-3'), 103.97 (C, CH, C-3''), 102.77 (C, CH, C-2''), 100.60 (C, CH, C-5'), 72.99 (C, CH, C-9), 60.85 (C, CH, C-8), 56.06 (C, CH₃, C-11'), 55.73 (C, CH₃, C-11), 50.02 (C, CH₂, C-2), 49.39 (C, CH₂, C-6), 35.73 (C, CH, C-3), 26.95 (C, CH, C-4), 26.15 (C, CH₂, C-7), 25.64 (C, CH₃, SiC[CH₃]₃), 21.50 (C, CH₂, C-5), 17.90 (C, SiC[CH₃]₃), -0.04 (C, CH₃, Si[CH₃]), -4.87 (C, CH₃, Si[CH₃]), -5.43 (C, CH, Si[CH₃]).

MS-MAT (180 °C) : m/z 587 (M⁺, 48.01), 586 (100.00), 529 (50.99), 454 (4.31), 397 (11.32), 356 (2.96), 327 (9.68), 284 (86.47), 258 (4.63), 227 (16.10), 189 (10.78), 149 (6.42), 116 (5.07), 91 (8.38), 73 (41.56).

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-3-(4''-Carbonyl-6''-methoxybenzofuranyl)-6'-methoxy-cinchonan-9-ol **66b**



Gemäß **AAV IV** werden 10,11 Didehydrochinidin **64** (150 mg, 0.466 mmol) mit CuI (8.9 mg, 0.047 mmol, 0.1 eq), (Ph₃P)₂PdCl₂ (16.4 mg, 0.023 mmol, 0.05 eq) und Iodvanilin (194.2 mg, 0.698 mmol, 1.5 eq) zur Reaktion gebracht. (24 h, Säulenchromatographie über Kieselgel, Eluens MeOH/MTB 10 : 1, 58 mg, 26.4 % d. Th.).

Summenformel: $C_{28}H_{28}N_2O_5$

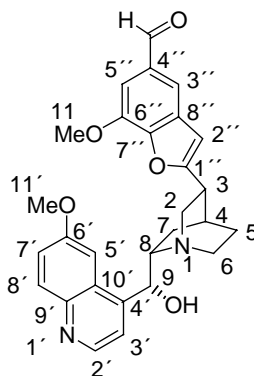
Molmasse: $472.5396 \text{ g mol}^{-1}$

IR [cm^{-1}]: 2940 m, 1688 s, 1620 s, 1592 s, 1509 s, 1470 s, 1432 s, 1401 m, 1365 s, 1228 s, 1202 s, 1139 s, 1104 s, 1081 s, 1029 s, 997 m, 883 m, 831 m, 750 s, 717 s, 666 s.

$^1\text{H-NMR}$ [500 MHz, CDCl_3]: $\delta = 9.96$ (s, 1H, H-10), 8.55-8.53 (d, 1H, H-2', $^3J = 3.60$ Hz), 7.95-7.93 (d, 1H, H-8', $^3J = 9.16$ Hz), 7.62 (s, 1H, H-5''), 7.49-7.47 (d, 1H, H-7', $^3J = 8.50$ Hz), 7.29 - 7.24 (m, 2H, H-3', H-3''), 7.16-7.15 (d, 1H, H-5', $^4J = 2.08$ Hz), 6.73 (s, 1H, H-2''), 5.70 (bs, 1H, H-9), 4.03 (s, 3H, H-11'), 3.92-3.87 (m, 1H, H-2_{endo}), 3.84 (s, 3H, H-11), 3.23-3.19 (m, 1H, H-2_{exo}), 3.11-3.08 (m, 2H, H-3, H-8), 3.04-2.97 (m, 1H, H-6_{endo}), 2.88-2.82 (m, 1H, H-6_{exo}), 2.23 (s, 1H, H-4), 2.08-2.04 (m, 1H, H-7_{endo}), 1.72-1.65 (m, 1H, H-5_{endo}), 1.60-1.48 (m, 1H, H-5_{exo}), 1.12-1.08 (m, 1H, H-7_{exo}).

$^{13}\text{C-NMR}$ [100 MHz, CDCl_3]: $\delta = 191.77$ (C, C-10), 162.45 (C, C-1''), 157.65 (C, C-6'), 147.47 (C, C-6''), 147.35 (C, CH, C-2'), 145.58 (C, C-4'), 143.94 (C, C-9'), 133.06 (C, C-7''), 131.34 (C, CH, C-8'), 130.26 (C, C-4''), 126.38 (C, C-10'), 121.45 (C, C-7'), 119.04 (C, CH, C-5''), 118.40 (C, CH, C-3'), 103.82 (C, CH, C-3''), 103.17 (C, CH, C-2''), 101.13 (C, CH, C-5'), 71.98 (C, CH, C-9), 59.51 (C, CH, C-8), 56.07 (C, CH_3 , C-11'), 55.52 (C, CH_3 , C-11), 50.09 (C, CH_2 , C-6), 47.96 (C, CH_2 , C-2), 35.93 (C, CH, C-3), 27.17 (C, C-4), 25.60 (C, CH_2 , C-5), 20.86 (C, CH_2 , C-7).

MS-MAT (220 $^\circ\text{C}$): m/z 472 (M^+ , 69.66), 451 (16.16), 424 (13.10), 346 (17.20), 323 (15.08), 285 (96.06), 239 (27.56), 212 (35.79), 183 (80.21), 157 (20.49), 136 (72.79), 115 (27.95), 91 (100.00), 69 (33.24).

(3R,4S,8S,9R)-3-(4''-Carbonyl-6''-methoxybenzofuranyl)-6'-methoxy-cinchonan-9-ol **68**

Gemäß **AAV IV** wird 10,11-Didehydrochinin **67** (150 mg, 0.47 mmol, 1 eq) mit 5-Iodvanilin (194 mg, 0.698 mmol, 1.5 eq), $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (16.3 mg, 0.023 mmol, 0.05 eq) und CuI (8.9 mg, 0.047 mmol, 0.1 eq) zum Benzofuranderivat **68** umgesetzt. (18 h, Säulenchromatographie über Kieselgel, Eluens MeOH/MTB 10 : 1, 50 mg, 23.32 % d. Th.).

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

Molmasse: $472.5396 \text{ g mol}^{-1}$

IR [cm^{-1}]: 3419 s, 2935 s, 2871 s, 1723 m, 1690 s, 1620 s, 1592 s, 1509 s, 1474 s, 1432 m, 1401 m, 1366 m, 1338 s, 1263 s, 1241 s, 1229 s, 1205 m, 1140 s, 1105 s, 1082 s, 1029 m, 994 m, 943 w 850 m, 829 s, 750 w, 716 w.

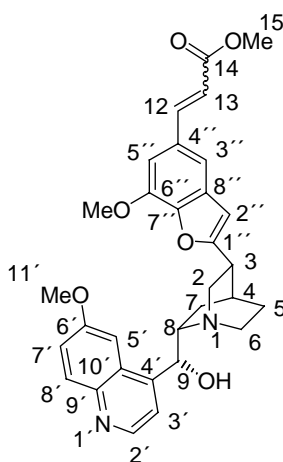
$^1\text{H-NMR}$ [500 MHz, CDCl_3]: $\delta = 9.90$ (s, 1H, H-10), 8.48-8.46 (d, 1H, H-2', $^3J = 4.48$ Hz), 7.90-7.87 (d, 1H, H-8', $^3J = 9.16$ Hz), 7.52 (s, 1H, H-5''), 7.43-7.42 (d, 1H, H-3', $^3J = 4.52$ Hz), 7.29-7.24 (m, 3H, H-3'', H-5', H-7'), 6.42 (s, 1H, H-2''), 5.51 (bs, 1H, H-9), 3.96 (s, 3H, H-11'), 3.96 (s, 3H, H-11'), 3.59-3.50 (m, 1H, H-6_{endo}), 3.38-3.30 (m, 1H, H-2_{endo}), 3.28-3.20 (m, 1H, H-8), 3.12-3.08 (m, 2H, H-2_{exo}, H-3), 2.74-2.70 (m, 1H, H-6_{exo}), 2.36 (s, 1H, H-4), 1.88-1.83 (m, 2H, H-7_{endo}, H-5_{endo}), 1.64 (m, 1H, H-5_{exo}), 1.49-1.43 (m, 1H, H-7_{exo}).

$^{13}\text{C-NMR}$ [100 MHz, CDCl_3]: $\delta = 191.71$ (C, C-10), 163.02 (C, C-1''), 157.65 (C, C-6'), 147.70 (C, C-6''), 147.30 (C, CH, C-2'), 145.56 (C, C-4'), 144.02 (C, C-9'), 133.06 (C, C-7''), 131.31 (C, CH, C-8'), 129.98 (C, C-4''), 126.57 (C, C-10'), 121.35 (C, C-7'), 118.84 (C, CH, C-5''), 118.41 (C, CH, C-3'), 103.93 (C, CH, C-3''), 102.65 (C, CH, C-2''), 101.39 (C, CH, C-5'), 71.84 (C, CH, C-9), 59.81 (C, CH, C-8), 56.00 (C, CH₃, C-11'), 55.60 (C, CH₃, C-

11), 55.05 (C, CH₂, C-2), 35.70 (C, CH, C-3), 26.98 (C, CH₂, C-7), 26.63 (C, C-4), 22.14 (C, CH₂, C-5).

MS-MAT (180 °C): m/z 473 (M⁺, 4.75), 402 (2.38), 368 (2.60), 323 (3.89); 279 (22.2), 256 (4.66), 214 (18.01), 192 (2.52), 168 (5.49), 149 (100.00), 113 (13.76), 93 (3.87), 71 (19.78).

(3R,4S,8S,9R)-3-[4''-(Methoxycarbonylvinyl)-6''-methoxy]-benzofuranyl-6'-methoxy-cinchonan-9-ol **69**



Zu einer Suspension von 60 %igem NaH (32 mg, 1.33 mmol, 3 eq) in 3 ml abs. Toluol wird der Aldehyd **68** (125 mg, 0.265 mmol) in abs. Toluol gelöst zugegeben. Nach Zutropfen von Methyl-diethylphosphonoacetat (150 µl, 0.8 mmol, 3 eq) wird die Reaktion über einen Zeitraum von 17 h auf 90 °C erwärmt. Die Umsetzung wird durch Zugabe von ges. wäbr. NaHCO₃-Lsg. beendet und mehrfach mit CHCl₃ extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über MgSO₄ getrocknet. Durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Eluens MTB/MeOH 10 : 1) lässt sich das Produkt **69** (E/Z-Gemisch im Verhältnis 1.1/1) als farbloser Schaum erhalten (71 mg, 50.7 % d. Th.).

Summenformel: C₃₁H₄₀N₂O₆

Molmasse: 528.6036 g mol⁻¹

IR [cm⁻¹]: 2947 m, 2865 m, 1741 s, 1708 s, 1636 s, 1618 s, 1594 s, 1508 s, 1475 s, 1431 s, 1343 m, 1263 s, 1246 s, 1226 s, 1194, 1170 s, 1146 s, 1111 s, 1020 s, 974 s, 850 s, 828 s, 747 s, 663 m, 608 m.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃]: δ = 8.75-8.73 (d, 1H, H-2', ³J = 4.52 Hz), 8.03-8.00 (d, 1H, H-8', ³J = 9.04 Hz), 7.76-7.72 (d, 1H, H-13, ³J = 15.92 Hz), 7.44-7.37 (m, 3H, H-3', H-5', H-

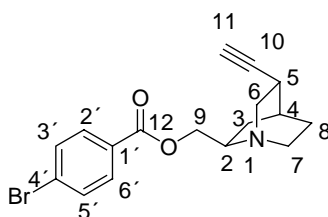
7'), 7.25 (s, 1H, H-5'), 6.92 (s, 1H, H-3'), 6.53-6.51 (d, 1H, H-9, $^3J = 7.16$ Hz), 6.44 (s, 1H, H-11), 6.41-6.37 (d, 1H, H-12, $^3J = 15.96$ Hz), 3.98 (s, 3H, H-11), 3.96 (s, 3H, H-11'), 3.81 (s, 3H, H-15), 3.53-3.48 (m, 1H, H-8), 3.31-3.25 (m, 1H, H-2_{endo}), 3.21-3.18 (m, 1H, H-6_{endo}), 3.15-3.05 (m, 2H, H-2_{exo}, H-3), 2.78-2.72 (m, 1H, H-6_{exo}), 2.42 (bs, 1H, H-4), 1.88-1.79 (m, 2H, H-5_{endo}, H-7_{endo}), 1.72-1.65 (m, 1H, H-7_{exo}), 1.62-1.58 (m, 1H, H-5_{exo}).

^{13}C -NMR-DEPT [100 MHz, CDCl_3]: $\delta = 167.49$ (C, C-14), 165.00 (C, C-6'), 164.94 (C, C-1'), 157.97 (C, C-6'), 147.39 (C, CH, C-2'), 145.51 (C, C-8'), 145.18 (C, CH, C-13), 144.77 (C, C-4'), 142.79 (C, C-9'), 131.83 (C, CH, C-8'), 130.37 (C, C-4'), 126.90 (C, C-10'), 121.78 (C, CH, C-7'), 116.47 (C, CH, C-12), 114.24 (C, CH, C-5'), 104.88 (C, CH, C-3'), 102.19 (C, CH, C-2'), 101.43 (C, CH, C-5'), 72.99 (C, CH, C-9), 58.86 (C, CH, C-8), 55.97/55.57 (C, CH_3 , C-11), 51.59 (C, CH_3 , C-11'), 42.40 (C, CH_2 , C-6), 35.54 (CH, C-3), 27.03 (C, CH, C-4), 26.34 (C, CH_2 , C-7), 24.66 (C, CH_2 , C-5), 16.15 (C, CH_3 , C-15).

MS-MAT (240 °C): m/z 529 (M^+ , 5.04), 511 (18.28), 480 (2.84), 370 (8.16), 340 (100.00), 311 (3.27), 285 (7.33), 258 (46.41), 227 (7.01), 189 (16.73), 149 (30.77), 123 (28.17), 97 (16.78), 72 (17.43).

15.6 Versuche zu Kapitel 5

(1*S*,2*R*,4*S*,5*S*)-2-(*p*-Brombenzoylmethyl)- 5-ethinyl-1-azabicyclo[2.2.2]oktan **105**



Gemäß **AAV I** wird Alkin **104** (194 mg, 1.17 mmol) mit NEt_3 (180 μl , 1.29 mmol, 1.1 eq) und *p*-Brombenzoylchlorid (284 mg, 1.29 mmol, 1.1 eq), zur Umsetzung gebracht. (16 h, Säulenchromatographie über Kieselgel, Eluens MTB-Ether/MeOH 5 : 1, 266 mg, 65.3 % d. Th.).

Summenformel: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$

Molmasse: 348.2387 g mol^{-1}

Smp. 127-128 °C

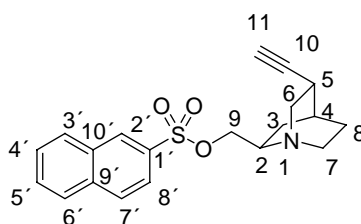
IR [cm⁻¹]: 3285 m, 2928 m, 2862 m, 1786 s, 1708 s, 1587 s, 1267 s, 1228 s, 1172 s, 1114 s, 1103 s, 1084 s, 1066 s, 1010 s, 846 s, 826 s, 748 s, 679 s, 642 s, 627 s.

¹H-NMR [500 MHz, CDCl₃]: δ = 7.93-7.91 (d, 2H, H-2', H-6', ³J = 6.80 Hz), 7.49-7.47 (d, 2H, H-3', H-5', ³J = 6.80 Hz), 4.60-4.56 (dd, 1H, H-9, ³J = 7.04 Hz, ²J = 2.6 Hz), 4.37-4.33 (dd, 1H, H-9, ³J = 5.92 Hz), 3.39 (m, 1H, H-2), 3.26-3.24 (m, 1H, H-6_{endo}), 3.19-3.16 (m, 1H, H-6_{exo}), 3.10-3.05 (m, 1H, H-7_{endo}), 3.00-2.96 (m, 1H, H-7_{exo}), 2.64 (s, 1H, H-5), 2.14 (d, 1H, H-11, ³J = 1.96 Hz), 2.06 (bs, 1H, H-4), 1.79-1.66 (m, 4H, H-3, H-3, H-8, H-8).

¹³C-NMR-DEPT [100 MHz, CDCl₃]: δ = 167.71 (C, C-12), 132.44 (C, CH, C-2'), 131.89 (C, CH, C-6'), 131.56 (C, CH, C-3'), 131.36 (C, CH, C-5'), 128.78 (C, C-4'), 128.12 (C, C-1'), 70.13 (C, CH, C-11), 68.04 (C, CH₂, C-9), 64.49 (C, CH₂, C-6), 54.53 (C, CH, C-2), 47.79 (C, CH₂, C-7), 27.54 (C, CH, C-5), 27.07 (C, CH, C-4), 23.96 (C, CH₂, C-8), 22.87 (C, CH₂, C-3).

MS-MAT (80 °C): m/z 348 (M⁺, 7.36), 308 (5.99), 280 (13.70), 202 (19.13), 185 (55.30), 167 (18.14), 134 (100.00), 106 (15.41), 91 (4.71), 77 (9.53).

(1*R*,2*R*,4*R*-5*R*)-2-(β-Naphtalylsulfonyloxymethyl)-5-ethinyl-1-azabicyclo[2.2.2]oktan **106**



Gemäß **AAV I** wird **104** (199 mg, 1.2 mmol) mit NEt₃ (181 µl, 1.32 mmol, 1.1 eq) und p-Naphtalin-β-sulfoylchlorid (300 mg, 1.32 mmol, 1.1 eq) zur Reaktion gebracht. (5 h, Säulenchromatographie über Kieselgel, Eluens MTB-Ether/MeOH 5 : 1, 249 mg, 58.4 % d. Th.). In den NMR-Spektren sind zwei Konformere nachweisbar, es werden nur die Daten des Hauptkonformeren angegeben.

Summenformel: C₂₀H₂₁NO₃S

Molmasse: 355.4508 g mol⁻¹

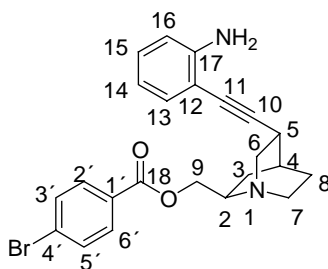
IR [cm⁻¹]: 3287 m, 2931 m, 2873 m, 1725 s, 1626 m, 1591 m, 1505 m, 1457 m, 1353 s, 1332 s, 1273 s, 1202 m, 1176 m, 1134 m, 1078 m, 1030 m, 998 m, 965 s, 935 s, 912 s, 865 s, 809 s, 781 s, 748 s, 675 s, 658 s.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃]: δ = 8.00-7.97 (m, 2H, H-2', H-8'), 7.94-7.89 (m, 3H, H-7', H-3', H-4'), 7.71-7.62 (m, 2H, H-5', H-6'), 4.23-4.17 (m, 1H, H-9), 4.09-4.06 (m, 1H, H-9), 3.13-3.10 (m, 1H, H-2), 3.00-2.95 (m, 1H, H-6_{endo}), 2.85-2.83 (m, 1H, H-6_{exo}), 2.77-2.73 (m, 1H, H-7_{endo}), 2.73-2.68 (m, 1H, H-7_{exo}), 2.43-2.41 (m, 1H, H-5), 1.88 (d, 1H, H-11, ²J = 1.96 Hz), 1.42-1.39 (m, 1H, H-8), 1.36-1.29 (m, 2H, H-3, H-3), 0.93-0.89 (m, 1H, H-8).

¹³C-NMR-DEPT [100 MHz, CDCl₃]: δ = 167.68 (C, C-1'), 135.24 (C, C-10'), 132.76 (C, C-9'), 130.83 (C, CH, C-2'), 129.80 (C, CH, C-8'), 129.57 (C, CH, C-7'), 129.31 (C, C-6'), 128.74 (C, C-3'), 127.93 (C, CH, C-4'), 127.70 (C, CH, C-5'), 122.64 (C, CH, C-11), 86.55 (C, C-10), 70.05 (C, CH₂, C-9), 68.09 (C, CH₂, C-6), 54.32 (C, CH, C-2), 48.67 (C, CH₂, C-7), 38.67 (C, CH, C-5), 26.93 (C, CH, C-4), 24.87 (C, CH₂, C-3), 22.92 (C, CH₂, C-8).

MS-MAT (200 °C): m/z 355 (M⁺, 3.90), 339 (10.53), 309 (11.16), 278 (26.61), 256 (6.93), 226 (100.00), 198 (47.75), 168 (25.77), 143 (78.21), 115 (10.56), 94 (8.95), 77 (9.99).

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-(*p*-Bromobenzoylmethyl)-5-(*o*-Aminophenylethynyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oktan **107**



Gemäß allgemeiner **AAV IV** werden **105** (230 mg, 0.66 mmol) mit CuI (13 mg, 0.066 mmol, 0.1 eq), (Ph₃P)₂PdCl₂ (23 mg, 0.033 mmol, 0.05 eq) und *o*-Iodanilin (217 mg, 0.99 mmol, 1.5 eq) umgesetzt. (20 h, Säulenchromatographie über Kieselgel EtOAc/MeOH 10 : 1, 122mg, 42% d. Th.). Im NMR sind zwei Konformere im Verhältnis 1.3 zu 1 nachweisbar.

Summenformel: C₂₃H₂₃BrN₂O₂

Molmasse : 439.3509 g mol⁻¹

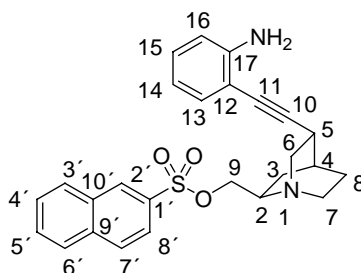
IR [cm⁻¹]: 3450 w, 3306 w, 2937 m, 2872 m, 1713 s, 1613 m, 1589 m, 1492 m, 1454 m, 1397 m, 1309 m, 1266 s, 1173 s, 1133 m, 1117 s, 1100 s, 977 m, 939 m, 846 s, 813 s, 749 s, 708 m, 681 m, 619 m, 515 m.

¹H-NMR [500 MHz, CDCl₃]: δ = 7.94-7.92/7.91-7.89 (d, 2H, H-6', H-2', ³J = 8.75 Hz), 7.57-7.56/7.49-7.47 (d, 2H, H-5', H-3', ³J = 8.50 Hz), 7.23-7.22 (dd, H-16, ³J = 6.31 Hz, ⁴J = 1.37 Hz), 7.11-7.07 (t, 1H, H-15', ³J = 6.45 Hz, ⁴J = 1.5 Hz), 6.69-6.65 (dd, 2H, H-14, H-13, ³J = 6.45 Hz, ⁴J = 1.1 Hz), 4.55-4.51/4.50-4.46 (dd, 1H, H-9, ³J = 8.10 Hz, ²J = 3.70 Hz), 4.34-4.31/4.29-4.25 (dd, 1H, H-9, ³J = 5.72 Hz), 4.15 (bs, 2H, NH₂), 3.23-3.18 (m, 3H, H-2, H-6_{endo}, H-6_{exo}), 3.15-3.11 (m, 1H, H-7_{endo}), 3.10-3.08 (m, 1H, H-7_{exo}), 2.85-2.81/2.72-2.65 (m, 1H, H-5), 2.07/2.00 (bs, 1H, H-4), 1.83-1.80 (m, 1H, H-3), 1.68-1.61 (m, 2H, H-8, H-8), 1.52-1.48 (m, 1H, H-3).

¹³C-NMR-DEPT [100 MHz, CDCl₃]: δ = 166.04 (C, C-18), 148.04 (C, C-17), 132.18 (C, CH, C-6', C-2'), 131.74 (C, CH, C-5'), 131.68 (C, CH, C-3'), 129.44 (C, C-4'), 128.43 (C, C-1'), 129.33 (C, CH, C-15), 118.33 (C, CH, C-14), 114.66 (C, CH, C-13), 108.78 (C, C-12), 98.31 (C, C-11), 81.03/78.68 (C, C-10), 66.38/66.28 (C, CH₂, C-9), 55.05/54.93 (C, CH, C-2), 50.18 (C, CH₂, C-6), 49.24 (C, CH₂, C-7), 29.72/29.45 (C, CH, C-5), 28.34/28.04 (C, CH, C-4), 25.74/25.48 (C, CH₂, C-3), 25.22/25.09 (C, CH₂, C-8).

MS-MAT (180 °C): m/z 439 (M⁺, 74.45), 437 (82.02), 386 (3.32), 308 (8.68), 277 (36.01), 255 (5.25), 225 (100.00), 198 (53.37), 170 (24.72), 143 (74.89), 117 (8.35), 86 (20.80), 71 (17.75).

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-(β -Naphthylsulfonyloxymethyl)-5-(*o*-Aminophenylethynyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oktan **108**



Gemäß **AAV IV** werden CuI (8.5 mg, 0.045 mmol, 0.1 eq), (Ph₃P)₂PdCl₂ (15.7mg, 0.022 mmol, 0.05 eq) und *o*-Iodanilin (98 mg, 0.45 mmol, 1.5eq) mit **106** (159 mg, 0.3 mmol) umgesetzt (15 h, 132 mg, 65.7 % d. Th.).

In den Spektren ist ein Konformerengemisch im Verhältnis von 1:1.2 erkennbar.

Summenformel: C₂₆H₂₆N₂O₃S

Molmasse: 446.1680 g mol⁻¹

IR [cm⁻¹]: 3377 w, 3057 w, 2940 m, 2872 m, 1614 m, 1592 m, 1493 m, 1455 m, 1350 s, 1321 s, 1270 m, 1244 m, 1174 s, 1133m, 1077 m, 964 s, 930 s, 862 s, 810 s, 747 s, 658 s, 641 m, 616 m, 550 s.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃]: δ = 8.52 (m, 1H, H-2'), 7.99-7.94 (m, 1H, H-8'), 7.93-7.86, H-3', H-7'), 7.68-7.61 (m, 2H, H-5', H-6'), 7.16-7.14 (d, H-16, ³J = 6.16 Hz), 7.11-7.08 (t, 1H, H-15, ³J = 6.14 Hz), 6.67-6.62 (m, 2H, H-14, H-13), 4.15-4.04 (m, 4H, H-9, H-9, NH₂), 3.08-3.03 (m, 1H, H-2), 2.94-2.92 (m, 1H, H-6_{exo}), 2.81-2.79 (m, 2H, H-7_{endo}, H-7_{exo}), 2.70-2.68 (m, 1H, H-6_{endo}), 2.49 (m, 1H, H-5), 1.99/1.93 (bs, 1H, H-4), 1.61-1.47 (m, 4H, H-3, H-3, H-8, H-8).

¹³C-NMR-DEPT [100 MHz, CDCl₃]: δ = 147.63 (C, C-17), 132.95/132.78 (C, C-1'), 132.11 (C, CH, C-16), 131.92/131.90 (C, CH, C-2'), 129.77/129.71 (C, CH, C-8'), 129.58/129.54 (C, CH, C-6'), 129.25/129.24 (C, CH, C-15), 129.09 (C, CH, C-4'), 128.99 (C, C-10'), 128.92 (C, C-9'), 127.94 (C, CH, C-7'), 127.68 (C, CH, C-5'), 122.62 (C, CH, C-3'), 117.81 (C, CH, C-14), 114.20 (C, CH, C-13), 108.19 (C, C-12), 97.59 (C, C-11), 80.37/78.28 (C, C-10), 70.38/69.92 (C, CH₂, C-9), 66.22 (C, C-9'), 54.43 (C, CH, C-2), 49.42/48.52 (C, CH₂, C-6),

48.28/48.16 (C, CH₂, C-7), 29.08/28.82 (C, CH, C-5), 27.50/27.26 (C, CH, C-4), 25.13/24.88 (C, CH₂, C-3), 24.50/24.39 (C, CH₂, C-8).

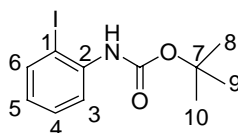
MS-MAT (180 °C): m/z 446 (M⁺, 2.20), 392 (1.86), 357 (1.64), 278 (100.00), 239 (3.39), 219 (32.83), 183 (14.73), 153 (2.91), 134 (11.54), 115 (5.62), 86 (33.28), 71 (6.92).

LC-MS (ESI): 446.1680 (ber.)

LC-MS (ESI): 446.1663 (gef.)

15.6.1 Versuche zu Kapitel 5.1

N-^tButyloxy-2-iodanilin **113**



Zu einer Lösung von o-Iodanilin **112** (150 mg, 0.68 mmol) und 8.3 mg DMAP (0.1 eq, 0.07 mmol) in 2 ml abs. DCM unter N₂-Schutzgas gibt man BOC₂O in 1 ml abs. DCM zu und erhitzt 5 h lang unter Rückfluß. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck läßt sich **113** nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Eluens Petrolether/MTB-Ether 10 : 1) als gelbes Öl erhalten. (154 mg, 71 % d. Th.).

Summenformel: C₁₁H₁₄INO₂

Molmasse: 319.1371 g mol⁻¹

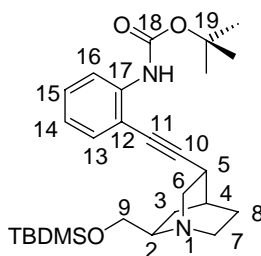
IR [cm⁻¹]: 3393 w, 2978 w, 2929 w, 1807 m, 1732 s, 1634 m, 1587 m, 1573 m, 1513 s, 1480 s, 1431 s, 1392 m, 1368 s, 1298 m, 1245 s, 1214 s, 1152 s, 1116 s, 1061 s, 1010 s, 767 m, 748 s.

¹H-NMR [400 MHz, CD₃OD]: δ = 7.84-7.81 (dd, 1H, H-6, ³J = 6.5 Hz), 7.61-7.58 (d, 1H, H-3), 7.37-7.33 (t, 1H, H-4, ³J = 6.95 Hz), 6.85-6.91 (t, 1H, H-5, ³J = 6.84 Hz), 3.30 (s, 1H, NH), 1.51 (s, 9H, C[CH₃]₃).

¹³C-NMR-DEPT [100 MHz, CD₃OD]: δ = 155.39 (C, C=O), 148.37 (C, C, C-1), 140.72 (C, C-6), 140.34 (C, CH, C-3), 129.96 (C, CH, C-4), 127.56 (C, CH, C-5), 125.80 (C, C-2), 86.38 (C, C[CH₃]₃), 27.56 (C, CH₃, C[CH₃]₃).

MS-MAT (110 °C): m/z 319 (M^+ , 55.37), 263 (89.16), 260 (8.77), 245 (13.34), 219 (100), 135 (3.10), 119 (2.67), 92 (12.3).

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-(*t*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-5-(*o*-[*t*-Butyloxycarbonyl]-aminophenylethynyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oktan **115**



Gemäß **AAV IV** wird **114** (144 mg, 0.52 mmol), CuI (10 mg, 0.052 mmol, 0.1 eq), $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (18 mg, 0.026 mmol, 0.05 eq) mit **113** (249 mg, 0.78 mmol, 1.5 eq) umgesetzt. (25 h, Säulenchromatographie über Kieselgel, Eluens EtOAc/MEOH/25%ige NH_3 Lsg. 20 : 1 : 0.01, 162 mg, 65 % d. Th.). Im NMR-Spektrum sind zwei Konformere sichtbar, es werden nur die Daten des Hauptkonformeren angegeben.

Summenformel: $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$

Molmasse: 470.7264 g mol⁻¹

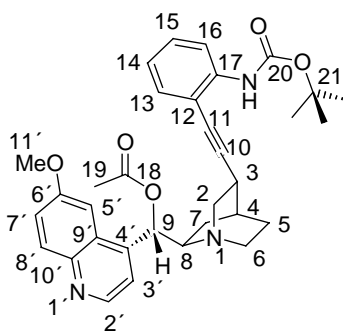
IR [cm⁻¹]: 3400 m, 2930 s, 2857 s, 1733 s, 1580 s, 1515 s, 1448 s, 1392 m, 1367 m, 1307 m, 1235 s, 1153 s, 1116 s, 1076 s, 1051 s, 1023 s, 963 m, 940 m, 901 m, 834 s, 773 s, 752 s, 666 m, 587 m.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃]: δ = 7.92-7.90 (bs, 1H, NH), 7.72-7.70 (m, 1H, H-16), 7.62-7.60 (m, 1H, H-13), 7.31-7.26 (t, 1H, H-15, ³*J* = 7.10 Hz, ⁴*J* = 1.52 Hz), 7.01-6.97 (t, 1H, H-14, ³*J* = 6.64, ⁴*J* = 0.96 Hz), 4.22-4.20 (m, 2H, H-9, H-9), 3.83-3.81 (dd, 1H, H-2, ³*J* = 5.76 Hz), 3.31-3.22 (m, 2H, H-6_{endo}, H-6_{exo}), 3.04-2.90 (m, 2H, H-7_{endo}, H-7_{exo}), 2.13 (s, 1H, H-5), 2.01-1.97 (m, 1H, H-4), 1.80-1.71 (m, 2H, H-3, H-3), 1.53 (s, 9H, OC[CH₃]₃), 1.44-1.40 (m, 2H, H-8, H-8), 0.90 (s, 9H, SiC[CH₃]₃), 0.06 (s, 6H, Si[CH₃]₂).

^{13}C -NMR-DEPT [100 MHz, CDCl_3]: $\delta = 172.92$ (C, C-18), 169.27 (C, C-17), 133.59 (C, CH, C-16), 132.81 (C, CH, C-13), 132.38 (C, CH, C-15), 129.97 (C, CH, C-14), 123.79 (C, C-12), 99.75 (C, C-11), 81.69 (C, C-10), 69.06 (C, CH_2 , C-9), 58.80 (C, CH, C-2), 50.38 (C, CH_2 , C-6), 49.88 (C, CH_2 , C-7), 40.31 (C, CH, C-5), 31.77 (C, CH_2 , C-3), 29.76 (C, CH, C-4), 28.81 (C, CH_3 , $\text{SiC}[\text{CH}_3]_3$), 26.41 (C, CH_3 , $\text{OC}[\text{CH}_3]_3$), 25.09 (C, CH_2 , C-8), 19.19 (C, $\text{SiC}[\text{CH}_3]_3$), 14.47 (C, $\text{OC}[\text{CH}_3]_3$), -5.25 (C, CH_3 , $\text{Si}[\text{CH}_3]$), -5.72 (C, CH_3 , $\text{Si}[\text{CH}_3]$).

MS-MAT (140 $^\circ\text{C}$): m/z 471 (M^+ , 56.28), 413 (97.09), 386 (1.51), 357 (100.00), 313 (33.13), 269 (21.52), 241 (43.64), 213 (2.16), 187 (33.69), 149 (57.22), 111 (10.85), 73 (54.89).

*(3R,4S,8R,9S)-11-(*o*-[t Butyloxycarbonyl]aminophenyl)-10,11-didehydro-6'-methoxy-9-acetoxy-cinchonan **116***



Gemäß AAV IV werden **109** (171 mg, 0.47 mmol) mit CuI (9 mg, 0.047 mmol, 0.1 eq), $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (17 mg, 0.024 mmol, 0.05 eq) und **112** (225 mg, 0.71 mmol, 1.5 eq) umgesetzt. (23 h, Säulenchromatographie über Kieselgel, Eluens EtOAc/MeOH 10 : 1, 191 mg, 73 % d. Th.).

Summenformel: $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5$

Molmasse: $555.6724 \text{ g mol}^{-1}$

In den Spektren ist ein Konformerengemisch im Verhältnis 1:1 nachweisbar. C-10' ist im ^{13}C -NMR-Spektrum nicht eindeutig zu erkennen.

IR [cm^{-1}]: 3395 w, 2936 m, 2872 w, 1728 s, 1621 s, 1580 s, 1511 s, 1474 m, 1446 s, 1392 m, 1366 m, 1305 m, 1227 s, 1152 s, 1087 m, 1022 s, 987 m, 844 s, 826 s, 753 s, 717 m, 588 m.

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, CD_3OD]: $\delta = 7.71$ (bs, 1H, H-2'), 7.97-7.91 (m, 2H, H-8', H-3'), 7.61-7.59 (m, 1H, H-7'), 7.55-7.54 (m, 1H, H-5'), 7.52-7.50 (dd, 1H, H-16, $^3J = 6.4$ Hz, $^4J = 1.32$ Hz), 7.43-7.40 (dd, 1H, H-13, $^3J = 6.4$ Hz, $^4J = 2.52$ Hz), 7.33-7.28 (t, 1H, H-15, $^3J = 7.91$ Hz), 7.07-7.03 (t, 1H, H-14, $^3J = 7.54$ Hz), 6.72-6.71 (d, 1H, H-9, $^3J = 5.80$ Hz), 4.21-4.19/3.43-3.41 (m, 1H, H-8), 3.87 (s, 3H, H-11'), 3.25-3.23 (m, 1H, H-2_{endo}), 3.17-3.12 (m, 1H, H-2_{exo}), 2.95-2.85 (m, 1H, H-6_{endo}), 2.78-2.71 (m, 1H, H-6_{exo}), 2.41-2.35 (m, 1H, H-3), 2.09 (s, 4H, H-19, H-4), 1.68-1.60 (m, 2H, H-7_{endo}, H-7_{exo}), 1.52 (s, 9H, $\text{C}[\text{CH}_3]_3$), 1.48-1.39 (m, 2H, H-5_{endo}, H-5_{exo}).

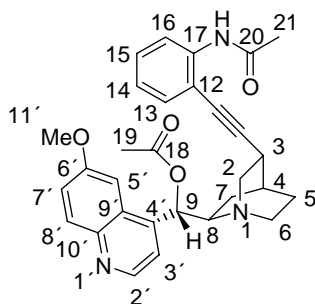
$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$ [100 MHz, CD_3OD]: $\delta = 171.59$ (C, C-20), 169.26 (C, C-18), 159.87 (C, C-17), 154.44 (C, C-6'), 148.15 (C, CH, C-2'), 145.75 (C, C-4'), 145.09 (C, C-9'), 140.55 (C, C-12), 133.59 (C, CH, C-16), 133.14 (C, CH, C-7'), 132.27 (C, CH, C-8'), 131.55 (C, CH, C-15), 129.96 (C, CH, C-14), 123.84 (C, CH, C-13), 120.50 (C, CH, C-3'), 103.05 (C, CH, C-5'), 81.81 (C, C-11), 78.38 (C, C-10), 74.69 (C, CH, C-9), 69.06 (C, CH_2 , C-2), 59.79 (C, CH, C-8), 56.28 (C, CH_3 , C-11'), 52.21/51.09 (C, CH_2 , C-6), 40.90 (C, CH, C-3), 32.36/30.88 (C, CH_2 , C-5), 30.60/29.91 (C, CH, C-4), 28.64 (C, CH_3 , C-21), 21.04 (C, CH_3 , C-19), 15.20 (C, $\text{OC}[\text{CH}_3]_3$).

MS-MAT (190 $^\circ\text{C}$): m/z 555 (M^+ , 100.00), 499 (40.99), 455 (26.51), 422 (13.21), 394 (13.24), 352 (3.03), 325 (42.75), 279 (4.15), 251 (22.30), 225 (23.07), 198 (38.42), 173 (5.48), 149 (16.90), 117 (4.64), 91 (4.47), 71 (2.83).

15.6.5 Versuche zu Kapitel 5.5

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-11-(*o*-Acetylaminophenyl)-10,11-didehydro-6'-methoxy-9-acetoxycinchonan

154



Zu 100 mg **62** (0.22 mmol, 1 eq) in abs. DCM läßt man bei 0 $^\circ\text{C}$ langsam frisch über CaH_2

destilliertes Acetylchlorid (20 μl , 1.3 eq), sowie abs. NEt_3 (40 μl , 1.3 eq) zutropfen. Nach Erwärmen des Ansatzes auf RT läßt man 20 h rühren. Die Reaktion wird durch Zugabe einer ges. wäßr. NaHCO_3 -Lsg beendet und mit CHCl_3 extrahiert. Nach Vereinigung und Trocknung der organischen Phasen über MgSO_4 wird das Lösungsmittel vollständig unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Eluens MTB-Ether/MeOH/25 %ige wäßr. NH_3 -Lsg, 15 : 1 : 0.01) läßt sich das Produkt als weißer Schaum isolieren. (82 mg, 75 % d. Th.)

C-20 ist im ^{13}C -NMR im Vergleich zu C-19 nur schwach, C-10 hingegen überhaupt nicht nachweisbar.

Summenformel: $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$

Molmasse: 497.5926 g mol^{-1}

IR [cm^{-1}]: 3389 w, 2937 m, 2872 m, 1740 s, 1694 s, 1621 s, 1578 s, 1511 s, 1445 s, 1365 s, 1302 s, 1227 s, 1134 m, 1083 m, 1027 s, 998 m, 938 m, 914 m, 846 m, 824 m, 758 s, 717 m, 635 m, 618 m, 583 m, 544 m.

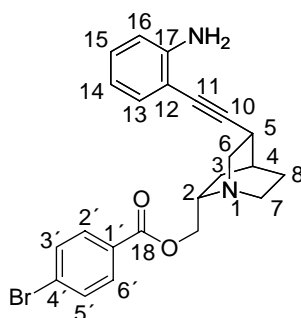
^1H -NMR [400 MHz, CDCl_3]: δ = 8.75-8.73 (d, 1H, H-2', 3J = 4.52 Hz), 8.38-8.36 (d, 1H, H-8', 3J = 8.16 Hz), 8.03-8.00 (d, 1H, H-16, 3J = 9.16 Hz), 7.98 (bs, 1H, NH), 7.52-7.50 (d, 1H, H-13, 3J = 7.80 Hz), 7.45-7.42 (m, 1H, H-15), 7.38-7.32 (m, 3H, H-3', H-5', H-7'), 7.10-7.06 (t, 1H, H-14, 3J = 7.52 Hz), 6.67-6.65 (d, 1H, H-9, 3J = 7.28 Hz), 3.86 (s, 3H, H-11'), 3.43-3.37 (m, 1H, H-8), 3.18-3.14 (m, 2H, H-2_{endo}, H-2_{exo}), 2.84-2.81 (m, 2H, H-6_{endo}, H-6_{exo}), 2.76-2.70 (m, 1H, H-3), 2.25 (s, 3H, H-21), 2.13 (m, 1H, H-4), 2.09 (s, 3H, H-19), 1.71-1.66 (m, 1H, H-7_{endo}), 1.63-1.58 (M, 2H, H-5_{endo}, H-5_{exo}), 1.27-1.25 (m, 1H, H-7_{exo}).

^{13}C -NMR-DEPT [100 MHz, CDCl_3]: δ = 169.98 (C, C-18), 167.00 (C, C-20), 157.92 (C, C-6'), 147.42 (C, CH, C-2'), 144.78 (C, C-4'), 143.31 (C, C-9'), 138.80 (C, C-17), 131.90 (C, CH, C-8'), 131.84 (C, CH, C-15), 129.17 (C, C-16), 126.93 (C, C-10'), 126.99 (C, C-12), 123.47 (C, CH, C-13), 121.73 (C, CH, C-7'), 119.57 (C, CH, C-13), 118.75 (C, CH, C-3'), 101.46 (C, C-5'), 99.91 (C, C-11), 73.37 (C, CH, C-9), 58.89 (C, CH, C-8), 55.46 (C, CH_3 , C-11'), 50.44 (C, CH_2 , C-2), 49.42 (C, CH, C-3), 49.29 (C, CH_2 , C-6), 28.14 (C, CH_3 , C-21), 26.93 (C, CH, C-4), 25.06 (C, CH_2 , C-5), 24.31 (C, CH_2 , C-7), 21.03 (C, CH_3 , C-19).

MS-MAT (190 °C): m/z 498 (M+, 42.51), 497 (100.00), 438 (35.33), 395 (9.83), 325 (54.79), 293 (4.42), 267 (57.44), 239 (39.28), 211 (8.58), 188 (31.32), 167 (12.23), 143 (31.48), 115 (9.52), 82 (6.76).

(1S,2S,4S,5R)-2-(p-Bromobenzoylmethyl)-5-(o-Aminophenylethynyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oktan

160



Gemäß **AAV IV** wird **158** (176 mg, 0.51 mmol) mit CuI (10 mg, 0.051 mmol, 0.1 eq), $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (18 mg, 0.025 mmol, 0.05 eq) und o-Iodanilin **112** (188mg, 0.86 mmol, 1.7eq) umgesetzt. (16 h, Säulenchromatographie über Kieselgel, EtOAc/MeOH 15 : 1, 111 mg, 56 % d. Th.).

In den Spektren ist ein Konformerengemisch von 1.8:1 erkennbar, es werden nur die Daten des Hauptkonformeren angegeben.

Summenformel: $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_2$

Molmasse: 439.1013 g mol⁻¹

IR [cm⁻¹]: 3468 w, 3372 w, 2942 m, 2866 m, 1716 s, 1614 m, 1590 m, 1493 m, 1454 m, 1398 m, 1371 m, 1269 m, 1174 m, 1118 m, 1103 m, 1012 s, 848 m, 755 s.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃]: δ = 7.92-7.90 (d, 2H, H-2', H-6', ³J = 8.80 Hz), 7.57-7.55 (d, 2H, H-3', H-5'), ³J = 8.64 Hz), 7.28-7.24 (d, 1H, H-16, ³J = 7.75 Hz), 7.11-7.07 (t, 1H, H-15, ³J = 7.75 Hz), 6.70-6.65 (m, 2H, H-14, H-13), 4.47-4.38 (m, 1H, H-9), 4.24-4.20 (m, 1H, H-9), 4.16 (bs, 2H, NH₂), 3.42-3.35 (m, 2H, H-2, H-6_{endo}), 3.10-3.02 (m, 2H, H-6_{exo}, H-7_{endo}), 2.94-2.83 (m, 1H, H-5), 2.75-2.62 (m, 1H, H-7_{exo}), 2.30-2.22 (m, 1H, H-3), 2.08 (bs, 1H, H-4), 1.65-1.50 (m, 2H, H-8, H-8), 1.18-1.10 (m, 1H, H-3).

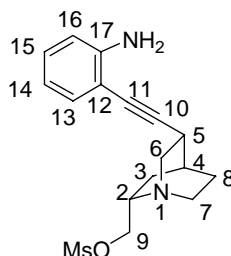
^{13}C -NMR-DEPT [100 MHz, CDCl_3]: $\delta = 165.99$ (C, C-18), 147.56 (C, C-17), 132.15 (C, CH, C-16), 131.63 (C, CH, C-2', C-6'), 131.25 (C, CH, C-3', C-5'), 129.05 (C, C-4'), 129.02 (C, CH, C-15), 128.03 (C, C-1'), 117.92 (C, CH, C-14), 114.23 (C, CH, C-13), 108.51 (C, C-12), 98.68 (C, C-11), 81.27 (C, C-10), 65.35 (C, CH_2 , C-9), 56.63 (C, CH_2 , C-6), 54.35 (C, CH, C-2), 40.80 (C, CH_2 , C-7), 28.65 (C, CH, C-5), 26.33 (C, CH, C-4), 26.10 (C, CH_2 , C-3), 25.57 (C, CH_2 , C-8).

MS-MAT (100 $^\circ\text{C}$): m/z 439 (M^+ , 2.73), 351 (2.34), 322 (2.46), 296 (2.89), 277 (38.12), 256 (7.89), 237 (3.03), 214 (38.25), 183 (100.00), 155 (27.98), 135 (88.80), 115 (6.35), 97 (11.34), 83 (49.09).

LC-MS (ESI): 439.1013 (ber.)

LC-MS (ESI): 439.1021 (gef.)

(1S,2S,4S,5R)-2-(Methansulfonyloxymethyl)-5-(*o*-Aminophenylethynyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oktan **159**



Gemäß **AAV IV** wird das Mesylat **157** (1.04 g, 4.12 mmol, 1 eq) mit $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (145 mg, 0.21 mmol, 0.05 eq), CuI (78 mg, 0.412 mmol, 0.1 eq) und **112** (1.35 g, 6.18 mmol, 1.5 eq) zur Reaktion gebracht. (18 h, 0.813 g, 59 % d. Th.).

Summenformel: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$

Molmasse: 334.4384 g mol^{-1}

IR [cm^{-1}]: 3460 w, 3374 w, 3183 w, 3025 w, 2933 m, 2867 m, 1614 s, 1492 s, 1454 s, 1345 s, 1260 m, 1168 s, 1050 m, 957 s, 926 s, 822 s, 747 s.

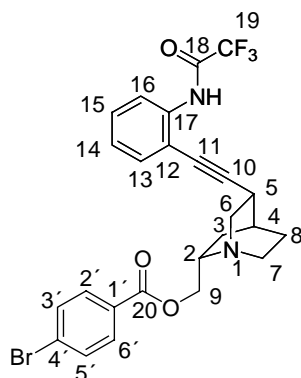
^1H -NMR [400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$]: $\delta = 7.25$ -7.23 (d, 1H, H-16, $^3J = 7.64$ Hz), 7.12-7.08 (t, 1H; H-15, $^3J = 7.71$ Hz), 6.71-6.66 (m, 2H, H-13, H-14), 4.29-4.24 (dd, 1H, H-9, $^3J = 9.16$

$^2J = 1.6$ Hz), 4.18 (bs, 1H, NH²²²), 4.16-4.12 (dd, 1H, H-9, $^3J = 5.22$ Hz), 3.40-3.34 (m, 2H, H-2, H-6_{endo}), 3.09 (s, 3H, Ms), 3.04-3.02 (m, 1H, H-6_{exo}), 3.01-2.97 (m, 1H, H-7_{endo}), 2.86-2.82 (m, 1H, H-5), 2.75-2.67 (m, 1H, H-7_{exo}), 2.27-2.19 (m, 1H, H-3), 2.08-2.05 (m, 1H, H-4), 1.62-1.50 (m, 2H, H-8, H-8), 1.08-1.02 (m, 1H, H-3).

¹³C-NMR-DEPT [100 MHz, CDCl₃/CD₃OD]: $\delta = 147.80$ (C, C-17), 132.10 (C, CH, C-16), 129.10 (C, CH, C-15), 118.11 (C, CH, C-14), 114.23 (C, CH, C-13), 108.28 (C, C-12), 98.09 (C, C-11), 77.76 (C, C-10), 68.97 (C, CH, C-9), 57.36 (C, CH₂, C-6), 54.43 (C, CH, C-2), 40.39 (C, CH₂, C-7), 37.71 (C, CH₃, Ms), 28.42 (C, CH, C-5), 26.80 (C, CH, C-4), 25.98 (C, CH₂, C-8), 24.86 (C, CH₂, C-3).

MS-MAT (110 °C): m/z 334 (M⁺, 3.24), 298 (9.16), 279 (21.97), 260 (8.67), 239 (34.48), 212 (2.72), 195 (6.02), 167 (60.31), 149 (89.65), 132 (4.37), 114 (15.30), 96 (7.25), 83 (100.00).

*(1S,2S,4S,5R)-2-(p-Bromobenzoylmethyl)-5-(o-Trifluoroacetylaminophenylethynyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oktan **162***



Gemäß **AAV V** wird das Amin **160** (111 mg, 0.253 mmol) mit TFAA (110 μ l, 0.758 mmol, 3 eq) und NEt₃ (210 μ l, 1.52 mmol, 6 eq) in THF zum geschützten Amid umgesetzt. (Ausbeute 133 mg, 98 % d. Th.).

²²² Einer der Wasserstoffe wird gegen Deuterium ersetzt. Bei Aufnahme des Spektrums in CDCl₃ erkennt man ein charakteristisch breites Signal für die NH₂-Gruppe mit beiden Wasserstoffatomen. In CDCl₃ allein fällt die Substanz während der Messung teilweise aus.

Summenformel: $C_{25}H_{22}BrF_3N_2O_3$

Molmasse: $534.0761 \text{ g mol}^{-1}$

IR [cm^{-1}]: 3369 m, 2942 m, 1717 s, 1588 s, 1540 s, 1454 s, 1398 m, 1267 s, 1149 s, 1069 s, 1012 s, 902 m, 847 m, 751 s, 683 m, 666 m.

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, CDCl_3]: $\delta = 8.77$ (bs, 1H, NH), 8.33-8.31 (d, 1H, H-16, $^3J = 7.68$ Hz), 7.92-7.90 (d, 2H, H-2', H-6', $^3J = 8.64$ Hz), 7.57-7.55 (d, 2H, H-3', H-5', $^3J = 8.64$ Hz), 7.47-7.45 (d, 1H, H-13, $^3J = 7.68$ Hz), 7.40-7.36 (t, 1H, H-14, $^3J = 7.72$ Hz), 7.19-7.15 (t, 1H, H-15, $^3J = 7.62$ Hz), 4.48-4.43 (m, 1H, H-9), 4.25-4.21 (m, 1H, H-9), 3.41-3.38 (m, 2H, H-2, H-6_{exo}), 3.16-3.08 (m, 1H, H-6_{endo}), 3.06-3.01 (m, 1H, H-7_{endo}), 2.91-2.89 (bs, 1H, H-5), 2.78-2.70 (m, 1H, H-7_{exo}), 2.23-2.15 (m, 1H, H-4), 1.68-1.54 (m, 2H, H-3, H-3), 1.34-1.17 (m, 2H, H-8, H-8).

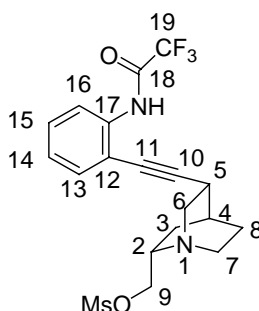
$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$ [100 MHz, CDCl_3]: $\delta = 165.89$ (C, C-20), 154.42 (C, C-18), 136.01 (C, C-17), 131.88 (C, CH, C-16), 131.62 (C, CH, C-2', C-6'), 131.18 (C, CH, C-3', C-5'), 129.29 (C, CH, C-13), 128.91 (C, C-4'), 128.07 (C, C-1'), 125.40 (C, CH, C-15), 119.48 (C, CH, C-14), 117.12 (C, CF_3 , C-19), 113.76 (C, C-12), 102.29 (C, C-11), 75.22 (C, C-10), 67.03 (C, CH_2 , C-9), 57.13 (C, CH_2 , C-6), 54.45 (C, CH, C-2), 40.65 (C, CH_2 , C-7), 28.52 (C, CH, C-3), 26.95 (C, CH, C-4), 26.11 (C, CH_2 , C-3), 25.41 (C, CH_2 , C-8).

MS-MAT (140°C): m/z 536 (M^+ , 95.67), 506 (4.64), 465 (16.19), 440 (10.65), 411 (2.93), 379 (3.39), 353 (17.88), 321 (100.00), 277 (63.83), 239 (56.97), 210 (6.10), 183 (69.94), 143 (19.42), 115 (11.10), 86 (24.29).

HRMS (ber.): 534.0761

HRMS (gef.): 534.0765

(1S,2S,4S,5R)-2-(Methansulfonyloxymethyl)-5-(*o*-Trifluoracetylaminophenylethynyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oktan **161**



Gemäß **AAV V** wird das Amin **159** (0.813 g, 2.431 mmol) mit TFAA (1.0 ml, 7.29 mmol, 3 eq) und abs. NEt₃ (2.04 ml, 14.6 mmol, 6 eq) in abs. THF umgesetzt. (Ausbeute 1.04 g, 99% d. Th.).

Summenformel: C₁₉H₂₁F₃N₂O₄S

Molmasse: 430.1182 g mol⁻¹

IR [cm⁻¹]: 2936 m, 2870 m, 1730 s, 1674 s, 1583 m, 1539 m, 1474 m, 1453 m, 1349 s, 1288 m, 1265 m, 1151 s, 982 s, 960 s, 928 s, 827 s, 757 s, 719 s.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃]: δ = 7.89 (bs, 1H, NH), 7.57-7.55 (dd, 1H, H-16, ³J = 8.10 Hz, ⁴J = 1.06 Hz), 7.52-7.50 (dd, 1H, H-13, ³J = 7.70 Hz, ⁴J = 1.58 Hz), 7.41-7.37 (ddd, 1H, H-15, ³J = 7.78 Hz, ⁴J = 1.52 Hz), 7.31-7.27 (ddd, 1H, H-14, ³J = 7.62 Hz, ⁴J = 1.33 Hz), 4.31-4.26 (dd, 1H, H-9, ³J = 9.36 Hz, ²J = 1.48 Hz), 4.17-4.13 (dd, 1H, H-9, ³J = 5.26 Hz), 3.31-3.30 (m, 1H, H-6_{endo}), 3.18-3.11 (m, 5H, H-2, H-7_{endo}, Ms), 3.08-3.02 (2H, H-6_{exo}, H-5), 2.98-2.92 (m, 1H, H-7_{exo}), 2.25-2.18 (m, 1H, H-3), 2.05-2.01 (bs, 1H, H-4), 1.66-1.55 (m, 2H, H-8, H-8), 1.16-1.11 (m, 1H, H-3).

¹³C-NMR-DEPT [100 MHz, CDCl₃]: δ = 157.54 (C, C-18), 157.18 (C, C-17), 134.13 (C, CH, C-16), 130.14 (C, CH, C-13), 128.53 (C, CH, C-14), 126.30 (C, CH, C-15), 121.05 (C, C-12), 116.48 (C, CF₃, C-19), 100.57 (C, C-11), 78.11 (C, C-10), 70.56 (C, CH₂, C-9), 57.74 (C, CH₂, C-6), 48.16 (C, CH, C-2), 41.51 (C, CH₂, C-7), 37.55 (C, CH₃, Ms), 29.63 (C, CH, C-5), 28.30 (C, CH, C-4), 26.77 (C, CH₂, C-3), 25.67 (C, CH₂, C-8).

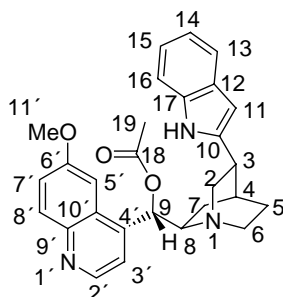
MS-MAT (140⁰C): m/z 431 (M⁺, 27. 87), 403 (5.22), 361 (24.24), 321 (74.33), 295 (4.41), 277 (33.77), 240 (37.93), 204 (19.60), 170 (100.00), 150 (19.31), 126 (9.50), 102 (44.74), 86 (99.97), 71 (21.50).

LC-MS (ESI): 430.1182 (ber.)

LC-MS (ESI): 431.1173 (gef.)

15.6.6 Versuche zu Kapitel 5.6

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-3-indolyl-6'-methoxy-9-acetoxy-cinchonan **63**



Gemäß **AAV VI** wird das monogeschützte Amin **163** (180 mg, 0.386 mmol), wasserfreies LiCl (17 mg, 0.272 mmol, 1.2 eq), K₂CO₃ (82 mg, 0.594 mmol, 2.62 eq), und Pd(OAc)₂ (2.5 mg, 0.013 mmol, 0.05 eq) zur Umsetzung gebracht. (6 h, 40 mg, 38.7 % d. Th.).

Summenformel: C₂₈H₂₉N₃O₃

Molmasse: 455.2287g mol⁻¹

[α]_D²⁰ = + 0.125⁰ (c = 0.5)

IR [cm⁻¹]: 3186 bs, 2936 m, 2872 m, 1743 s, 1621 s, 1593 m, 1509 s, 1474 m, 1457 m, 1433 m, 1370 m, 1299 m, 1230 s, 1255 m, 1088 m, 1029 s, 988 s, 848 s, 826 s, 749 m, 718 m.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃]: δ = 8.76-8.74 (d, 1H, H-2', ³J = 4.49 Hz), 8.60 (bs, 1H, N-H), 8.07-8.04 (d, 1H, H-8', ³J = 9.16 Hz), 7.65-7.63 (d, 1H, H-16, ³J = 7.4 Hz), 7.47-7.46 (d, 1H, H-13, ³J = 2.6 Hz), 7.42-7.36 (m, 3H, H-7', H-3', H-5'), 7.20-7.12 (m, 2H, H-14, H-15), 6.64-6.62 (d, 1H, H-9, ³J = 6.80 Hz), 6.46 (bs, 1H, H-11), 3.98 (3H, H-11'), 3.52-3.47 (m, 1H, H-2_{endo}), 3.39-3.33 (m, 1H, H-8), 3.26-3.21 (m, 1H, H2_{exo}), 3.05-3.01 (m, 1H, H-3), 2.95-2.91

(m, 1H, H-6_{endo}), 2.88-2.81 (m, 1H, H-6_{exo}), 2.13 (bs, 4H, H-19, H-4), 2.03-1.97 (m, 1H, H-7_{endo}), 1.66-1.63 (m, 2H, H-5_{endo}, H-5_{exo}), 1.51-1.45 (m, 1H, H-7_{exo}).

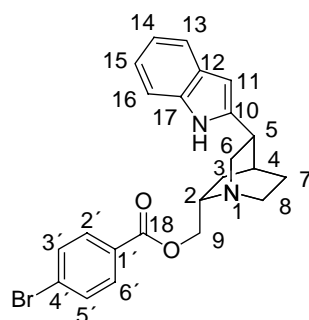
¹³C-NMR-DEPT [100 MHz, CDCl₃]: δ = 170.57 (C, C-18), 158.40 (C, C-6'), 147.80 (C, CH, C-2'), 145.11 (C, C-4'), 144.18 (C, C-9'), 136.80 (C, C-17), 132.17 (C, CH, C-8'), 129.45 (C, C-10), 128.80 (C, C-12), 127.39 (C, C-10'), 122.32 (C, CH, C-16), 121.85 (C, CH, C-14), 120.19 (C, CH, C-7', C-15), 119.73 (C, CH, C-3'), 110.90 (C, CH, C-13), 101.88 (C, CH, C-5'), 99.88 (C, CH, C-11), 74.08 (C, CH, C-9), 67.50 (C, CH₂, C-2), 59.51 (C, CH, C-8), 56.03 (C, CH₃, C-11'), 50.16 (C, CH₂, C-6), 36.14 (C, CH, C-3), 28.86 (C, CH, C-4), 26.76 (C, CH₂, C-7), 23.99 (C, CH₂, C-5), 21.50 (C, CH₃, C-19).

MS-MAT (170⁰C): m/z 455 (M⁺, 44.93), 422 (3.12), 397 (4.76), 366 (2.42), 341 (4.48), 313 (7.79), 293 (3.22), 267 (7.10), 245 (2.50), 225 (37.71), 199 (37.65), 167 (10.82), 143 (30.31), 105 (16.68), 86 (100.00).

LC-MS (ESI): 455.2208 (ber.)

LC-MS (ESI): 455.2229 (gef.)

(1S,2S,4S,5R)-2-(p-Bromobenzoylmethyl)-5-indolyl-1-azabicyclo[2.2.2]oktan 167



Gemäß **AAV VI** werden **162** (70 mg, 0.13 mmol), wasserfreies LiCl (7 mg, 0.157 mmol, 1.2 eq), K₂CO₃ (48 mg, 0.343 mmol, 2.62 eq) und Pd(OAc)₂ (1.5 mg, 0.007 mmol, 0.05 eq) zur Umsetzung gebracht. (16 h, 26 mg, 35 % d. Th).

Summenformel: C₂₃H₂₃N₂O₂Br

Molmasse: 439.0928 g mol⁻¹

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0.337^{\circ} \quad (c = 1.0)$$

IR [cm⁻¹]: 2923 m, 2864 m, 1718 s, 1590 m, 1483 s, 1453 m, 1397 m, 1299 m, 1263 s, 1174 s, 1114 s, 1096 s, 1069 s, 1012 s, 973 m, 931 m, 845 m, 747 s, 730 s, 678 m.

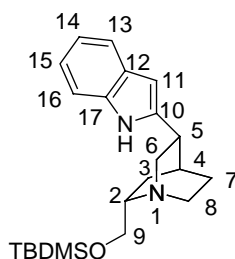
¹H-NMR[400 MHz, CDCl₃]: δ = 8.12 (bs, 1H, NH), 7.89-7.86 (d, 2H, H-2', H-6', ³J = 8.52 Hz), 7.58-7.56 (d, 1H, H-16, ³J = 7.68 Hz), 7.54-7.52 (d, 2H, H-3', H-5', ³J = 8.56 Hz), 7.31-7.30 (d, 1H, H-13, ³J = 8.04 Hz), 7.16-7.12 (m, 2H, H-14, ³J = 7.21 Hz), 7.11-7.08 (t, 1H, H-15, ³J = 7.09 Hz), 6.40 (bs, 1H, H-11), 4.46-4.41 (dd, 1H, H-9, ³J = 8.52 und ²J = 3.00 Hz), 4.22-4.17 (dd, 1H, H-9, ³J = 5.84 Hz), 3.50-3.43 (m, 1H, H-6_{exo}), 3.38-3.35 (m, 1H, H-2), 3.31-3.26 (m, 1H, H-6_{endo}), 3.22-3.14 (m, 1H, H-7_{endo}), 3.10-3.06 (bs, 1H, H-5), 2.86-2.81 (m, 1H, H-7_{exo}), 2.13-2.12 (bs, 1H, H-4), 1.86-1.81 (m, 1H, H-3), 1.72-1.68 (m, 2H, H-8, H-8), 1.05-1.01 (m, 1H, H-3).

¹³C-NMR-DEPT [100 MHz, CDCl₃]: δ = 166.42 (C, C-18), 141.60 (C, C-10), 136.05 (C, C-17), 131.61 (C, CH, C-2', C-6'), 131.24 (C, CH, C-3', C-5'), 128.95 (C, C-1'), 128.27 (C, C-4'), 128.05 (C, C-12), 121.87 (C, CH, C-15), 120.44 (C, CH, C-16), 120.21 (C, CH, C-14), 110.76 (C, CH, C-13), 99.10 (C, CH, C-11), 66.11 (C, CH₂, C-9), 55.07 (C, CH₂, C-6), 54.43 (C, CH, C-2), 41.34 (C, CH₂, C-7), 35.20 (C, CH, C-5), 29.67 (C, C-4), 27.53 (C, CH₂, C-3), 25.26 (C, CH₂, C-8).

MS-MAT (160⁰C): m/z 439 (M⁺, 9.20), 360 (5.23), 310 (6.12), 277 (6.80), 256 (5.39), 225 (100.00), 185 (14.18), 167 (6.59), 143 (30.95), 124 (10.67), 105 (5.58), 83 (14.09).

LC-MS (ESI): 438.0928 (ber.)

LC-MS (ESI): 438.0942 (gef.)

(1S,2S,4S,5R)-2-(*t*-Butylsilanyloxymethyl)-5-indolyl-1-azabicyclo[2.2.2]oktan **168**

Das Amin **165** (171 mg, 0.46 mmol) wird zunächst nach **AAV V** mit NEt_3 (0.39 ml, 2.76 mmol, 6 eq) und TFAA (190 μl , 1.39 mmol, 3 eq) zum Amid **166** umgesetzt. (1 h, 353 mg, 89.4% d. Th.). Nach gründlicher Trocknung wird **166** gemäß **AAV VI** mit wasserfreiem LiCl (20 mg, 0.463 mmol, 1.2 eq), Imidazol (68 mg, 1.01 mmol, 2.62 eq) und $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (40 mg, 0.184 mmol, 0.4 eq) zum Indol **168** umgesetzt. (41 h, 50 mg, 57 % d. Th.).

Summenformel: $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{OSi}$

Molmasse: $370.2519 \text{ g mol}^{-1}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0.145^0$ (c = 0.48)

IR [cm^{-1}]: 2928 s, 2856 s, 1667 s, 1584 s, 1455 s, 1360 s, 1345 m, 1298 s, 1182 s, 1056 s, 1020 s, 1006 m, 948 m, 832 s, 779 s, 749 s.

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, CDCl_3]: $\delta = 8.69$ (bs, 1H, NH), 7.56-7.54 (d, 1H, H-16, $^3J = 7.52$ Hz), 7.30-7.28 (m, 1H, H-13, $^3J = 7.88$ Hz), 7.11-7.06 (m, 2H, H-14, H-15), 6.35 (s, 1H, H-11), 3.70-3.64 (m, 2H, H-9, H-9), 3.46-3.42 (m, 1H, H-2), 3.27-3.18 (m, 2H, H-6_{endo}, H-6_{exo}), 3.12-3.04 (m, 3H, H-7_{endo}, H-7_{exo}, H-5), 2.82-2.77 (m, 1H, H-3), 2.12 (bs, 1H, H-4), 1.70-1.63 (m, 2H, H-8, H-8), 1.25-1.22 (m, 1H, H-3), 0.90 (s, 9H, $\text{SiC}[\text{CH}_3]_3$), 0.06 (s, 6H, $\text{Si}[\text{CH}_3]_2$).

$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$ [100 MHz, CDCl_3]: $\delta = 142.41$ (C, C-17), 136.58 (C, C-10), 128.81 (C, C-12), 121.53 (C, CH, C-14), 120.27 (C, CH, C-13), 119.91 (C, CH, C-15), 110.84 (C, CH, C-16), 99.19 (C, CH, C-11), 67.48 (C, CH_2 , C-9), 57.73 (C, CH, C-2), 55.84 (C, CH_2 , C-6), 42.64 (C, CH_2 , C-8), 35.17 (C, CH, C-5), 27.69 (C, CH, C-4), 27.28 (C, CH_2 , C-3), 25.89 (C, $\text{Si}[\text{C}[\text{CH}_3]_3]$), 24.60 (C, CH_2 , C-7), 18.80 (C, $\text{Si}[\text{C}[\text{CH}_3]_3]$), -5.47 (C, $\text{Si}[\text{CH}_3]_2$).

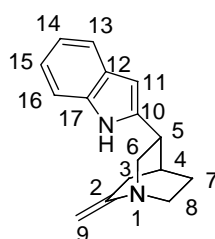
MS-MAT (110⁰C): m/z 370 (M⁺, 8.57), 343 (2.17), 313 (99.12), 288 (4.85), 256 (3.62), 225 (100.00), 199 (7.42), 167 (15.29), 143 (49.24), 117 (11.42), 91 (14.62).

LC-MS (ESI): 370.2452 (ber.)

LC-MS (ESI): 370.2440 (gef.)

15.6.7 Versuche zu Kapitel 5.7

(1*S*,4*S*,5*R*)-2-Methenyl-5-indolyl-1-azabicyclo[2.2.2]oktan **180**



Das nach **AAV V** erhaltene TFAA-geschützte Amid **161** (1.00 g, 2.31 mmol) wird abweichend von **AAV VI** mit Pd(OAc)₂ (26 mg, 0.12 mmol, 0.05 eq), LiCl (118 mg, 2.78 mmol, 1.2 eq) und K₂CO₃ (837 mg, 6.06 mmol, 2.62 eq) in abs. DMF bei 130 °C zur Reaktion gebracht. (51 h, 110 mg, 20 % d. Th.).

Summenformel: C₁₆H₁₈N₂

Molmasse: 238.1470 g mol⁻¹

[α]_D²⁰ = - 0.013⁰ (c = 0.35)

IR [cm⁻¹]: 3080 m, 2932 s, 2868 m, 1659 s, 1455 s, 1428 m, 1386 s, 1341 m, 1322 m, 1298 m, 1187 m, 1145 m, 1113 m, 1096 m, 1047 m, 1018 m, 925 m, 880 m, 821 m, 780 s, 748 s, 733 s, 660 m.

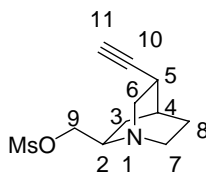
¹H-NMR [400 MHz, CD₃OD]: δ = 7.95 (bs, 1H, NH), 7.44-7.42 (d, 1H, H-16, ³J = 7.80 Hz), 7.27-7.25 (d, 1H, H-13, ³J = 8.04 Hz), 7.03-7.00 (t, 1H, H-14, ³J = 7.52 Hz), 6.96-6.92 (t, 1H, H-15, ³J = 7.36 Hz), 6.20 (s, 1H, H-11), 4.94 (bs, 1H, H-9), 4.61 (bs, 1H, H-9), 3.52-3.46 (m, 1H, H-2), 3.22-3.17 (m, 2H, H-6_{endo}, H-6_{exo}), 3.11-3.05 (m, 1H, H-7_{endo}), 3.02-2.94 (m, 1H, H-7_{exo}), 2.46-2.42 (m, 1H, H-5), 2.20 (bs, 1H, H-4), 1.85-1.70 (m, 2H, H-3, H-3), 1.69-1.62 (m, 1H, H-8), 1.10-0.98 (m, 1H, H-8).

$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$ [100 MHz, CD_3OD]: $\delta = 155.57$ (C, C-2), 142.67 (C, C-17), 138.37 (C, C-10), 130.09 (C, C-12), 122.06 (C, CH, C-16), 120.90 (C, CH, C-13), 120.24 (C, CH, C-14), 111.77 (C, CH, C-15), 105.83 (C, CH_2 , C-9), 99.42 (C, CH, C-11), 55.82 (C, CH_2 , C-6), 50.00 (C, CH_2 , C-7), 36.38 (C, CH, C-5), 31.34 (C, CH, C-4), 29.16 (C, CH_2 , C-3), 28.05 (C, CH_2 , C-8).

LC-MS (ESI): 238.1470 (ber.)

LC-MS (ESI): 238.1517 (gef.)

(1S,2R,4S,5R)-5-Ethynyl-2-Methansulfonyloxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]oktan **181**



Gemäß **AAV I** wird **104** (328 mg, 1.99 mmol) in 6.6 ml abs. DCM mit abs. NEt_3 (0.55 ml, 3.97 mmol, 2 eq) sowie frisch über CaH_2 destilliertes MsCl (0.2 ml, 2.58 mmol, 1.3 eq) umgesetzt. (45 min, Säulenchromatographie über Kieselgel, Eluens MTB/MeOH 5 : 1, 342 mg, 70.41 % d. Th.).

Summenformel: $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$

Molmasse: 244.1003 g mol^{-1}

IR [cm^{-1}]: 3281 m, 2941 s, 2875 m, 2108 w, 1674 w, 1457 w, 1353 s, 1173 s, 984 s, 961 s, 818 s, 752 m.

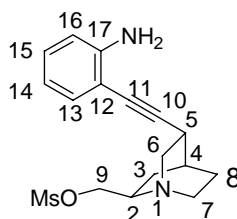
$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, CDCl_3]: $\delta = 4.38\text{-}4.33$ (dd, 1H, H-9, $^2J = 1.64$ Hz, $^3J = 9.34$ Hz), 4.17-4.13 (dd, 1H, H-9, $^3J = 5.52$ Hz), 3.16-3.12 (m, 1H, H-2), 3.08-3.01 (m, 1H, H-6_{endo}), 3.06 (s, 3H, Ms), 2.95-2.90 (m, 2H, H-6_{exo}, H-7_{endo}), 2.90-2.83 (m, 1H, H-7_{exo}), 2.52-2.48 (m, 1H, H-5), 2.12-2.11 (d, 1H, H-11, $^2J = 2.36$ Hz), 1.96 (bs, 1H, H-4), 1.63-1.57 (4H, H-3, H-3, H-8, H-8).

$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$ [100MHz, CDCl_3]: $\delta = 89.16$ (C, CH, C-11), 71.86 (C, CH_2 , C-9), 71.06 (C, CH, C-2), 54.82 (C, CH_2 , C-6), 50.80 (C, CH_3 , Ms), 40.12 (C, CH_2 , C-7), 30.26 (C, CH, C-5), 29.40 (C, CH, C-4), 27.34 (C, CH_2 , C-3), 26.16 (C, CH_2 , C-8).

LC-MS (ESI): 244.1003 ber.

LC-MS (ESI): 244.1007 gef.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-(Methansulfonyloxymethyl)-5-(*o*-Aminophenylethynyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oktan **182**



Gemäß **AAV IV** wird das Mesylat **181** (179 mg, 0.735 mmol, 1 eq) mit $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (26 mg, 0.037 mmol, 0.05 eq), CuI (14 mg, 0.074 mmol, 0.1 eq) und *o*-Iodanilin (288 mg, 1.31 mmol, 1.8 eq) zur Umsetzung gebracht. (19 h, 156 mg, 63.5 % d. Th.).

Summenformel: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

Molmasse : $334.4384 \text{ g mol}^{-1}$

IR [cm^{-1}]: 2935 m, 2872 m, 1614 s, 1574 m, 1493 s, 1455 s, 1348 s, 1254 m, 1171 s, 1023 s, 959 s, 940 s, 873 m, 814 s, 747 s.

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, CD_3OD]: $\delta = 7.19\text{-}7.17$ (dd, 1H, H-16, $^3J = 7.66 \text{ Hz}$, $^2J = 1.38 \text{ Hz}$), $7.07\text{-}7.03$ (ddd, 1H, H-15, $^3J = 7.75 \text{ Hz}$, $^2J = 1.58 \text{ Hz}$), $6.75\text{-}6.73$ (dd, 1H, H-13, $^3J = 7.4 \text{ Hz}$, $^2J = 1.1 \text{ Hz}$), $6.62\text{-}6.58$ (ddd, 1H, H-14, $^3J = 7.48 \text{ Hz}$, $^2J = 1.1 \text{ Hz}$), $4.42\text{-}4.37$ (dd, 1H, H-9, $^3J = 9.04 \text{ Hz}$, $^2J = 1.76 \text{ Hz}$), $4.24\text{-}4.20$ (dd, 1H, H-9, $^3J = 5.14 \text{ Hz}$), 3.31 (s, 1H, NH*), $3.25\text{-}3.19$ (m, 1H, H-6_{endo}), 3.10 (s, 3H, CH₃, Ms), $3.15\text{-}3.13$ (m, 1H, H-7_{endo}), $3.09\text{-}3.05$ (m, 1H, H-6_{exo}), $2.91\text{-}2.88$ (m, 2H, H-7_{exo}, H-5), 2.04 (bs, 1H, H-4), $1.73\text{-}1.65$ (m, 4H, H-3, H-3, H-8, H-8).

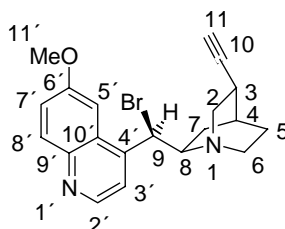
$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$ [100 MHz, CD_3OD]: $\delta = 150.16$ (C, C-17), 133.37 (C, CH, C-16), 130.44 (C, CH, C-15), 118.79 (C, CH, C-13), 115.91 (C, CH, C-14), 109.83 (C, C-12), 98.39 (C, C-11), 80.05 (C, C-10), 70.54 (C, CH₂, C-9), 56.20 (C, CH, C-2), 50.18 (C, CH₂, C-6), 49.60 (C, CH₂, C-7), 37.57 (C, CH₃, Ms), 30.27 (C, CH, C-5), 29.19 (C, CH, C-4), 26.11 (C, CH₂, C-3), 25.32 (C, CH₂, C-8).

LC-MS(ESI): 334.1356 (ber.)

LC-MS(ESI): 334.1349 (gef.)

15.6.8 Versuche zu Kapitel 5.8

(3*R*,4*S*,8*R*,9*R*)-6'-Methoxy-9-bromo-10,11-didehydro-cinchonan **187**



Gemäß **AAV X** werden 10,11-Didehydrochinidin **64** (1 g, 3.1 mmol, 1.0 eq), CBr₄ (2.0 g, 6.15 mmol, 1.98 eq) und Ph₃P (1.63 g, 6.21 mmol, 2 eq) zur Umsetzung gebracht. (19 h, 385 mg, 56 % d. Th.).

Summenformel: C₂₀H₂₁BrN₂O

Molmasse: 385.3027 g mol⁻¹

IR [cm⁻¹]: 3292 m, 2936 s, 2870 m, 2832 m, 1732 m, 1652 m, 1618 s, 1583 m, 1563 m, 1505 m, 1470 m, 1452 m, 1429 m, 1366 m, 1302 m, 1259 s, 1225 s, 1178 s, 1085 s, 1029 s, 974 m, 935 m, 922 m, 1895 m, 847 s, 828 s, 751 s, 712 s, 673 s, 630 s.

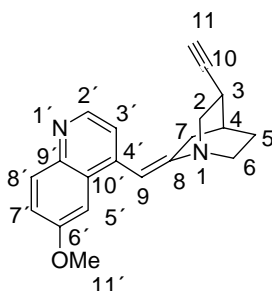
¹H-NMR [400 MHz, CD₃OD]: δ = 8.66-8.65 (d, 1H, H-2', ³J = 4.64 Hz), 7.94-7.90 (d, 1H, H-8', ³J = 9.12 Hz), 7.66-7.64 (d, 1H, H-3', ³J = 4.64 Hz), 7.48-7.47 (d, 1H, H-5', ³J = 2.64 Hz), 7.42-7.39 (dd, 1H, H-7', ³J = 9.28, ⁴J = 2.76 Hz), 5.60-5.59 (d, 1H, H-9, ³J = 5.28 Hz), 3.95 (s, CH₃, H-11'), 3.56-3.51 (m, 1H, H-6_{endo}), 3.16-3.12 (m, 1H, H-8), 3.25-2.65 (m, 1H, H-6_{exo}), 2.87-2.79 (m, 1H, H-2_{endo}), 2.73-2.65 (m, 1H, H-2_{exo}), 2.59-2.55 (m, 1H, H-3), 2.50 (d, 1H, H-11, ²J = 2.4 Hz), 2.43-2.38 (m, 1H, H-7_{endo}), 1.93 (s, 1H, H-4), 1.55-1.50 (m, 2H, H-5_{endo}, H-5_{exo}), 1.40-1.30 (m, 1H, H-7_{exo}).

¹³C-NMR [100 MHz, CD₃OD]: δ = 158.52 (C, C-6'), 149.56 (C, CH, C-2'), 147.22 (C, C-4'), 143.91 (C, C-9'), 130.34 (C, CH, C-8'), 127.47 (C, C-10'), 122.33 (C, CH, C-7'), 119.34 (C, CH, C-3'), 101.57 (C, CH, C-5'), 86.86 (C, CH, C-11), 71.48 (C, C-9), 69.52 (C, C-10),

60.09 (C, CH, C-8), 55.30 (C, CH₃, C-11'), 50.05 (C, CH₂, C-6), 49.23 (C, CH₂, C-2), 28.42 (C, CH, C-3), 27.99 (C, CH, C-4), 24.91 (C, CH₂, C-5), 22.53 (C, CH₂, C-7).

MS-MAT (130 °C): m/z 385 (M⁺, 7.58), 305 (48.39), 278 (100.00), 250 (7.69), 226 (9.87), 201 (39.08), 183 (21.29), 166 (17.96), 146 (15.77), 125 (19.67), 107 (33.61), 91 (20.51), 77 (60.82).

(3*R*,4*S*)-6'-Methoxy-10,11-didehydro-cinchon-8-en-(*Z*) **189**



Abweichend von **AAV X** werden 496 mg **64** (1.54 mmol) mit Ph₃P (626 mg, 2.39 mmol, 1.54 eq) als Suspension in 4 ml abs. Toluol auf 110 °C erwärmt und CBr₄ (546 mg, 1.64 mmol, 1.07 eq) in Toluol gelöst zugegeben (2 h, Säulenchromatographie über Kieselgel, Eluens EtOAc/MeOH 10 : 1, 158 mg, 32.9 % d. Th.).

Summenformel: C₂₀H₂₀N₂O

Molmasse: 304.1575 g mol⁻¹

IR [cm⁻¹]: 3293 w, 2936 m, 2870 m, 1731 m, 1653 m, 1619 s, 1584 m, 1505 s, 1471 s, 1453 s, 1429 s, 1365 m, 1300 m, 1259 s, 1226 s, 1177 m, 1132 m, 1116 m, 1085 m, 1029 s, 975 m, 922 m, 847 s, 828 s, 751 s, 711 s, 631 s, 564 m, 538 m.

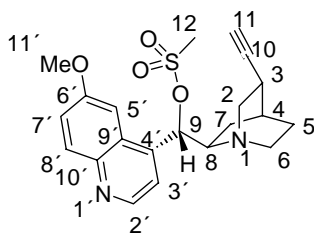
¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃]: δ = 8.74-8.73 (d, 1H, H-2', ³J = 4.52 Hz), 8.02-8.00 (d, 1H, H-8', ³J = 9.16 Hz), 7.38-7.35 (dd, 1H, H-7' ³J = 9.16, ⁴J = 2.76 Hz), 7.34-7.33 (d, 1H, H-3', ³J = 4.52 Hz), 7.27-7.24 (d, 1H, H-5', ⁴J = 2.76 Hz), 6.88 (s, 1H, H-9), 3.94 (s, 3H, H-11'), 3.57-3.51 (m, 1H, H-2_{endo}), 3.14-3.13 (m, 3H, H-6_{endo}, H-6_{exo}, H-2_{exo}), 3.10-2.96 (d, 1H, H-7_{endo}, ³J = 17.72 Hz), 2.67 (m, 1H, H-3), 2.41 (d, 1H, H-11, ²J = 2.40 Hz), 2.34-2.30 (d, 1H, H-7_{exo}, ³J = 17.84 Hz), 2.08 (bs, 1H, H-4), 1.64-1.61 (m, 2H, H-5_{exo}, H-5_{endo}).

NOE: H-5' eingestr.: H-9 (14.90 %), H-11 (8.88 %); H-9 eingestr.: H-5' (12.59 %); H-2_{exo} eingestr.: H-2_{endo} (25.89 %), H-6_{exo} (9.90 %), H-3 (11.77 %); H-7_{endo} eingestr.: H-7_{exo} (27.71 %), H-3' (4.24 %), H-4 (2.49 %); H-7_{exo} eingestr.: H-7_{endo} (20.80 %), H-3' (4.66 %).

¹³C-NMR-DEPT [100 MHz, CDCl₃]: δ = 157.68 (C, C-6'), 153.15 (C, C-4'), 147.33 (C, CH, C-2'), 144.53 (C, C-9'), 140.31 (C, C-8), 131.38 (C, CH, C-8'), 127.84 (C, C-10'), 121.79 (C, CH, C-7'), 120.51 (C, CH, C-3'), 116.86 (C, CH, C-9), 102.11 (C, CH, C-5'), 86.87 (C, CH, C-11), 69.44 (C, CH, C-10), 56.12 (C, CH₂, C-2), 55.49 (C, CH₃, C-11'), 49.05 (C, CH₂, C-6), 29.46 (C, CH, C-3), 28.96 (C, CH₂, C-7), 27.95 (C, CH, C-4), 25.73 (C, CH₂, C-5).

MS-MAT (80 °C): m/z 304 (M⁺, 83.40), 275 (28.57), 258 (2.61), 239 (10.29), 211 (8.39), 182 (16.60), 154 (13.23), 137 (3.36), 120 (10.54), 97 (4.42), 83 (66.10), 69 (6.40).

(3R,4S,8R,9S)-6'-Methoxy-9-(methansulfonyloxy)-10,11-didehydro-cinchonan 201



Eine Lösung von **64** (100 mg, 0.31 mmol) in 2 ml abs. THF wird unter N₂-Schutzgas mit abs. NEt₃ (87 µl, 0.62 mmol, 2 eq) versetzt. Das Gemisch wird unter Rückfluß erhitzt und mit frisch über CaH₂ destilliertem MsCl (43 µl, 0.55 mmol, 1.8 eq) versetzt. Nach Erhitzen der Reaktion über einen Zeitraum von 4 h unter Rückfluß wird die Reaktion durch Zugabe von ges. wäß. NaHCO₃-Lsg. beendet. Nach mehrfacher Extraktion mit CHCl₃ werden die organischen Phasen vereinigt und über MgSO₄ getrocknet. Nach vollständiger Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck läßt sich das Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Eluens MeOH/MTB 10 : 1) als weißer Schaum erhalten. (151 mg, 71% d. Th.).

Summenformel: C₂₁H₂₄N₂O₄S

Molmasse: 400.4976 g mol⁻¹

Aufgrund von Koaleszenzeffekten sind C-9', C-3', C-5' und C-10 im ^{13}C -NMR nicht nachweisbar; C-2, C-7', C-7 und C-8 sind nur schwach zu erkennen.

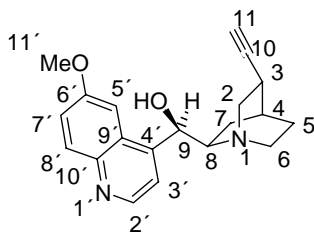
IR [cm^{-1}]: 3283 w, 2937 m, 2873 w, 1621 s, 1592 m, 1508 m 1475 m 1455 m, 1355 s, 1258 s, 1226 s, 1172 s, 1134 m, 1084 m, 1026 s, 938 s, 914 s, 870 s, 851 s, 820 s, 802 s, 747 s, 714 s, 677 s, 636 s, 525 s.

^1H -NMR [400 MHz, CDCl_3]: δ = 8.82-8.81 (d, 1H, H-2', 3J = 4.52 Hz), 8.07-8.05 (d, 1H, H-8', 3J = 9.52 Hz), 7.48-7.40 (m, 3H, H-3', H-5', H-7'), 3.98 (s, 3H, H-11'), 3.40 (bs, 1H, H-8), 3.01-2.95 (m, 2H, H-2_{endo}, H-2_{exo}), 2.70 (bs, 5H, Ms, H-6_{endo}, H-6_{exo}), 2.52-2.50 (m, 1H, H-3), 2.27-2.22 (bs, 2H, H-7_{endo}, H-7_{exo}), 2.27 (d, 1H, H-11, 2J = 2.4 Hz), 2.07 (s, 1H, H-4), 1.58-1.54 (m, 1H, H-5_{endo}), 1.52-1.48 (m, 1H, H-5_{exo}).

^{13}C -NMR-DEPT [100 MHz, CDCl_3]: δ = 158.36 (C, C-6'), 147.45 (C, CH, C-2'), 144.92 (C, C-4'), 132.09 (C, CH, C-8'), 126.57 (C, C-10'), 122.24 (C, CH, C-7'), 86.98 (C, CH, C-11), 69.93 (C, CH, C-9), 59.90 (C, CH, C-8), 55.68 (C, CH₃, C-11'), 50.07 (C, CH₂, C-2), 49.40 (C, CH₂, C-6), 39.15 (C, CH₃, Ms), 27.95 (C, CH, C-3), 27.40 (C, CH, C-4), 24.94 (C, CH₂, C-5), 22.93 (C, CH₂, C-7).

MS-MAT (130 °C): m/z 400 (M^+ , 16.74), 305 (87.82), 280 (16.65), 262 (8.85), 225 (9.73), 188 (22.70), 167 (32.08), 149 (78.70), 121 (13.85), 103 (5.87), 83 (100.00).

(3R,4S,8R,9R)-6'-Methoxy-10,11-didehydro-cinchonan-9-ol **195**



In einem Kolben werden das Mesylat **201** (145 mg, 0.36 mmol) und L-(+)- Weinsäure (56.6 mg, 0.377 mmol, 1.04 eq) in 4 ml dest. Wasser gelöst und für 3 h unter Rückfluß erhitzt. Man beendet die Umsetzung durch Zugabe von ges. wäbr. NaHCO_3 -Lsg und stellt mit wäbr. NaOH -Lsg. den pH-Wert auf 9-10. Nach mehrfacher Extraktion mit CHCl_3 werden die organischen Phasen vereinigt und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird vollständig

unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Eluens MeOH/MTB 10 : 1) läßt sich das Produkt als weißer Schaum erhalten. (93 mg, 80 % d. Th.).

Summenformel: $C_{20}H_{22}N_2O_2$

Molmasse: $322.1681 \text{ g mol}^{-1}$

IR [cm^{-1}]: 3422 s, 2926 s, 2868 s, 1621 s, 1590 m, 1509 s, 1474 s, 1454 s, 1432 s, 1358 s, 1325 s, 1258 s, 1241 s, 1225 s, 1131 s, 1083 s, 1030 s, 982 m, 851 s, 826 s, 751 s, 716 s, 640 s, 564 m, 549 m.

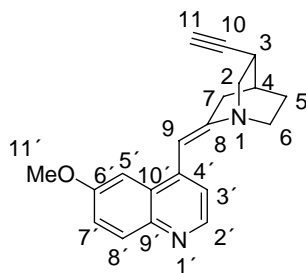
$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, CDCl_3]: $\delta = 8.77\text{-}8.76$ (d, 1H, H-2', $^3J = 4.52$ Hz), $8.05\text{-}8.03$ (d, 1H, H-8', $^3J = 9.28$ Hz), $7.66\text{-}7.65$ (d, 1H, H-5', $^4J = 2.74$ Hz), $7.53\text{-}7.51$ (d, 1H, H-3', $^3J = 4.52$ Hz), $7.40\text{-}7.37$ (dd, 1H, H-7', $^3J = 9.28$, $^4J = 2.76$ Hz), $5.26\text{-}5.24$ (d, 1H, H-9, $^3J = 9.92$ Hz), 3.96 (s, 3H, H-11'), $3.21\text{-}3.07$ (m, 2H, H-6_{endo}, H-6_{exo}), $3.05\text{-}2.90$ (m, 3H, H-2_{endo}, H-2_{exo}, H-8), 2.60 (s, 1H, H-3), 2.16 (d, 1H, H-11, $^2J = 2.36$ Hz), 1.89 (s, 1H, H-4), $1.68\text{-}1.63$ (m, 1H, H-5_{endo}), $1.54\text{-}1.50$ (m, 2H, H-7_{endo}, H-7_{exo}), $1.12\text{-}1.08$ (m, 1H, H-5_{exo}).

$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$ [100 MHz, CDCl_3]: $\delta = 157.51$ (C, C-6'), 147.57 (C CH, C-2'), 144.82 (C, C-4'), 131.54 (C, CH, C-8'), 128.00 (C, C-10'), 121.54 (C, CH, C-7'), 119.96 (C, CH, C-3'), 102.21 (C, CH, C-5'), 86.96 (C, CH, C-11), 69.66 (C, CH, C-9), 55.46 (C, CH₃, C-11'), 48.66 (C, CH₂, C-6), 48.43 (C, CH₂, C-2), 27.99 (C, CH, C-3), 27.34 (C, CH, C-4), 25.08 (C, CH₂, C-5), 24.24 (C, CH₂, C-7).

MS-MAT (110 °C): m/z 322 (M^+ , 100.00), 305 (7.88), 283 (13.57), 250 (13.45), 231 (4.07), 214 (9.89), 189 (41.11), 160 (14.05), 134 (58.66), 106, (18.22), 83 (42.04), 69 (11.16)

HRMS (ber.): 322.1681

HRMS (gef.): 322.1680

(3R,4S)-6'-Methoxy-10,11-didehydro-cinchon-8-en-(*E*) **190**

Abweichend von **AAV X** wird epi-Didehydrochinidin **195** (496 mg, 1.54 mmol) mit Ph_3P (626 mg, 2.39 mmol, 1.54 eq) und CBr_4 (546 mg, 1.64 mmol, 1.07 eq) in 4 ml abs. Toluol zur Reaktion gebracht. (20 h, Säulenchromatographie über Kieselgel, Eluens EtOAc/MeOH 10 : 1, 158 mg, 32.9 % d. Th.).

Summenformel: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$

Molmasse: $304.1575 \text{ g mol}^{-1}$

IR [cm^{-1}]: 3282 s, 2931 m, 2875 m, 1646 s, 1617 s, 1580 s, 1505 s, 1468 s, 1426 s, 1359 s, 1340 m, 1298 m, 1256 m, 1231 s, 1209 s, 1185 m, 1112 m, 1087 m, 1028 s, 935m, 914 m, 897 s, 879 s, 838 s, 717 s, 648 s, 633 s, 614 s, 539 s.

$^1\text{H-NMR}$ [500 MHz, CDCl_3]: $\delta = 8.75\text{-}8.74$ (d, 1H, H-2', $^3J = 4.25$ Hz), $8.00\text{-}7.99$ (d, 1H, H-8', $^3J = 9.20$ Hz), $7.70\text{-}7.69$ (d, 1H, H-3', $^3J = 4.25$ Hz), $7.38\text{-}7.36$ (d, 1H, H-7' $^3J = 9.16$, $^2J = 2.76$ Hz), $7.34\text{-}7.33$ (d, 1H, H-3', $^3J = 4.52$ Hz), 7.25 (m, 1H, H-5'), 6.51 (s, 1H, H-9), 4.00 (s, 3H, H-11'), 3.48-3.43 (m, 1H, H-2_{endo}), 3.08-3.06 (m, 1H, H-7_{endo}, $^3J = 17.72$ Hz), 3.06-2.93 (m, 3H, H-6_{exo}, H-6_{endo}, H-2_{exo}), 2.69 (m, 1H, H-3), 2.55-2.51 (d, 1H, H-7_{exo}, $^3J = 17.84$ Hz), 2.25 (s, 1H, H-4), 2.18 (d, 1H, H-11, $^2J = 1.90$ Hz), 1.78-1.71 (m, 1H, H-5_{endo}), 1.69-1.65 (m, 1H, H-5_{exo}).

NOE: H-3' eingestr.: H-2' (10.56 %), H-9 (1.17 %); H-11' eingestr.: H-5' (4.31 %), H-7' (0.6 %); H-5' eingestr.: H-9 (12.70 %), H-11' (7.06 %); H-9 eingestr.: H-5' (16.44 %), H-3' (0.55 %), H-7_{exo} (3.85 %), H-7_{endo} (3.60 %), H-11 (0.14 %); H-7_{exo} eingestr.: H-7_{endo} (22.94 %), H-4 (4.36 %), H-5_{exo} (0.97 %), H-9 (4.09 %); H-7_{endo} eingestr.: H-7_{endo} (27.37 %), H-4 (6.67 %), H-9 (5.58 %); H-5_{endo} eingestr.: H-5_{exo} (9.89 %), H-4 (4.38 %), H-7_{endo} (2.81 %), H-6_{endo} (4.69 %); H-5_{exo} eingestr.: H-5_{endo} (10.99 %), H-4 (4.10 %), H-3 (5.15 %), H-7_{endo} (3.88 %). H-2_{exo} eingestr.: H-6_{exo} (12.25 %), H-3 (12.45 %).

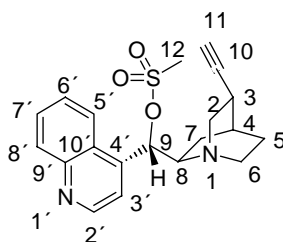
$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$ [100 MHz, CDCl_3]: $\delta = 156.84$ (C, C-6'), 152.62 (C, C-4'), 147.63 (C, CH, C-2'), 143.94 (C, C-9'), 139.47 (C, C-8), 130.99 (C, CH, C-8'), 127.36 (C, C-10'), 121.42 (C, CH, C-7'), 121.34 (C, CH, C-9), 115.10 (C, CH, C-3'), 101.12 (C, CH, C-5'), 87.19 (C, CH, C-11), 69.14 (C, CH, C-10), 55.50 (C, CH_2 , C-2), 54.40 (C, CH_3 , C-11'), 47.26 (C, CH_2 , C-6), 30.32 (C, CH, C-3), 28.71 (C, CH_2 , C-7), 27.22 (C, CH, C-4), 25.23 (C, CH_2 , C-5).

MS-MAT (120°C): m/z 304 (M^+ , 100.00), 249 (8.83), 225 (14.68), 206 (36.38), 182 (16.76), 163 (24.00), 128 (34.80), 111 (3.33), 91 (6.77), 77 (15.85).

HRMS (ber.): 304.1575

HRMS (gef.): 304.1575

(3R,4S,8R,9S)-9-(Methansulfonyloxy)-10,11-didehydro-cinchonan **202**



10,11-Dehydrocinchonin **211** (300 mg, 1.026 mmol) wird unter Luftausschluß in abs. THF vorgelegt und zum Sieden erhitzt. Nachdem das Alkaloid vollständig in Lösung gegangen ist, versetzt man mit MsCl (144 μl , 1.85 mmol, 1.8 eq) und NEt_3 (300 μl , 2.05 mmol, 2 eq) und erhitzt über einen Zeitraum von 3 h unter Rückfluß. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. wäßr. NaHCO_3 -Lsg. beendet und mehrfach mit CHCl_3 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck kann das Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Eluens $\text{EE/MeOH/25\%ige NH}_3$ -Lsg. 10 : 1 : 0.01) als weißer Schaum isoliert werden. (259 mg, 68.14 % d. Th.).

Die Signale für C-3', C-9', C-10' und C-10 sind aufgrund von Koaleszenz im $^{13}\text{C-NMR}$ nicht nachweisbar; C-5' ist nur sehr schwach zu erkennen.

Summenformel: $C_{20}H_{22}N_2O_3S$

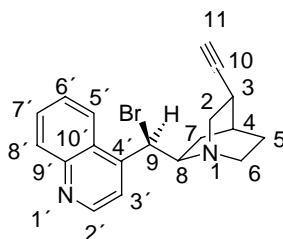
Molmasse: $370.4714 \text{ g mol}^{-1}$

IR [cm^{-1}]: 3268 s, 2933 m, 2866 m, 1668 m, 1596 m, 1568 m, 1510 m, 1461 m, 1416 m, 1357 m, 1332 s, 1260 m, 1168 s, 1130 m, 1060 m, 1011 m, 977 m, 919 s, 881 s, 861 s, 828 s, 803 s, 764 s, 689 s, 664 s.

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, CDCl_3]: $\delta = 8.96\text{-}8.95$ (d, 1H, H-2', $^3J = 4.36$ Hz), $8.18\text{-}8.16$ (m, 2H, H-8', H-3'), $7.77\text{-}7.74$ (t, 1H, H-7', $^3J = 7.71$ Hz), $7.66\text{-}7.62$ (t, 1H, H-6', $^3J = 7.96$ Hz), $7.55\text{-}7.50$ (bs, 1H, H-5'), $3.06\text{-}2.93$ (m, 2H, H-2_{endo}, H-6_{endo}), 2.68 (bs, 4H, SO_3CH_3 , H-8), $2.62\text{-}2.48$ (m, 3H, H-2_{exo}, H-6_{exo}, H-3), $2.27\text{-}2.26$ (d, 1H, H-11, $^2J = 2.36$ Hz), $2.24\text{-}2.20$ (m, 1H, H-9), $2.06\text{-}2.04$ (m, 1H, H-4), $1.57\text{-}1.53$ (m, 2H, H-5_{endo}, H-5_{exo}), $1.50\text{-}1.42$ (m, 2H, H-7_{endo}, H-7_{exo}).

$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$ [100 MHz, CDCl_3]: $\delta = 149.96$ (C, CH, C-2'), 148.66 (C, C-4'), 132.39 (C, CH, C-8'), 129.54 (C, CH, C-7'), 127.38 (C, CH, C-6'), 101.99 (C, CH, C-5'), 86.77 (C, CH, C-11), 69.91 (C, CH, C-9), 49.40 (C, CH_2 , C-2), 49.31 (C, CH_2 , C-6), 39.07 (C, CH_3 , Ms), 27.96 (C, CH, C-3), 27.53 (C, CH, C-4), 24.86 (C, CH_2 , C-7), 24.60 (C, CH_2 , C-5).

MS-MAT (120 $^\circ\text{C}$): m/z 370 (M^+ , 46.99), 331 (8.29), 292 (11.91), 275 (89.19), 232 (10.26), 209 (7.34), 191 (16.75), 167 (39.33), 149 (59.15), 128 (14.60), 97 (12.94), 83 (100.00), 70 (18.97).

(3R,4S,8R,9R)-9-bromo-10,11-didehydro-cinchonan **203**

Das Mesylat **202** (130 mg, 0.35 mmol) wird in Dioxan gelöst und zu einer Suspension von wasserfreiem LiBr (91 mg, 1.05 mmol, 3 eq) in 2.1 ml Dioxan unter N₂-Schutzgasatmosphäre gegeben. Nach Erhitzen des Ansatzes über einen Zeitraum von 15 ½ h unter Rückfluß wird der Ansatz unter reduziertem Druck auf 1/3 der ursprünglichen Menge eingengt. Nach Zugabe ges. wäbr. NaHCO₃-Lsg. wird mehrfach mit CHCl₃ extrahiert. Die org. Phasen werden vereinigt und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck lässt sich das Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Eluens EE/MeOH/25%ige wäbr. NH₃-Lsg. 10 : 1 : 0.01) als braunes Öl isolieren (32 mg, 25.7 % d. Th.).

In den Spektren bei 270 K sind zwei Konformere erkennbar, es werden hier allerdings nur die Daten des Hauptkonformeren angegeben. Aufgrund von Koaleszenzeffekten sind die Signale für C-2', C-4' C-9' sowie C-6' und C-5' im ¹³C-NMR nur bei einer Messtemperatur von 270 K eindeutig zu erkennen.

Summenformel: C₁₉H₁₉BrN₂

Molmasse: 355.2765 g mol⁻¹

IR [cm⁻¹]: 3298 m, 2940 s, 2868 s, 1673 m, 1589 m, 1566 m, 1508 m, 1541 m, 1425 m, 1394 m, 1345 m, 1321 m, 1243 m, 1218 m, 1125 m, 1091 m, 1064 m, 1029 m, 1008 m, 978 m, 928 m, 843 m, 820 m, 791 m, 763 s, 698 s, 627 s, 605 s.

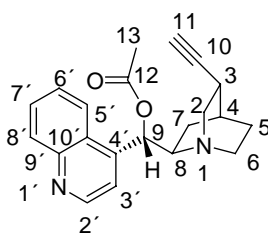
¹H-NMR [500 MHz, CDCl₃]: δ = 8.96-8.95 (d, 1H, H-2', ³J = 4.64 Hz), 8.16-8.15 (m, 2H, H-8', H-5'), 7.76-7.74 (t, 1H, H-7', ³J = 5.80 Hz), 7.68 (t, 1H, H-6', ³J = 5.86 Hz), 7.56-7.55 (d, 1H, H-3', ³J = 4.64 Hz), 5.89-5.87 (d, 1H, H-9, ³J = 8.88 Hz), 3.77-3.73 (m, 1H, H-8), 2.98-2.92 (m, 1H, H-6_{endo}), 2.85-2.81 (m, 1H, H-6_{exo}), 2.75-2.68 (m, 2H, H-2_{endo}, H-2_{exo}), 2.55-2.47 (m, 1H, H-3), 2.29-2.28 (d, 1H, H-11, ²J = 1.84 Hz), 2.18-2.14 (m, 3H, H-7_{endo}, H-7_{exo}, H-4), 1.74-1.68 (m, 1H, H-5_{endo}), 1.50-1.56 (m, 1H, H-5_{exo}).

^{13}C -NMR-DEPT [100 MHz, CDCl_3]: $\delta = 150.27$ (C, C-2'), 148.55 (C, CH, C-4'), 145.65 (C, C-9'), 130.49 (C, CH, C-8'), 129.30 (C, CH, C-7'), 127.02 (C, C-6'), 125.65 (C, CH, C-10'), 121.94 (C, CH, C-5'), 118.73 (C, CH, C-3'), 87.17 (C, CH, C-11), 69.73 (C, CH, C-9), 59.17 (C, CH, C-8), 48.67 (C, CH_2 , C-2), 48.53 (C, CH_2 , C-6), 28.45 (C, CH_2 , C-3), 28.03 (C, CH, C-4), 26.87 (C, CH_2 , H-7), 24.66 (C, CH_2 , C-5).

MS-MAT (120 °C): m/z 355 (M^+ , 4.53), 333 (3.62), 315 (11.26), 293 (4.46), 245 (28.52), 223 (27.08), 206 (29.40), 167 (51.51), 143 (29.82), 115 (27.42), 91 (24.23), 77 (31.69).

15.7 Versuche zu Kapitel 6

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-9-Acetoxy-10,11-didehydro-cinchonan **212**



10,11-Didehydrocinchonidin **211** (368 mg, 1.26 mmol) wird unter N_2 -Schutzgas-Atmosphäre in 14 ml abs. THF vorgelegt und in der Siedehitze gelöst. Man versetzt daraufhin mit abs. NEt_3 (350 μl , 2.52 mmol, 2 eq) und frisch destilliertem Acetylchlorid (170 μl , 2.27 mmol, 1.8 eq) und erhitzt den Ansatz für 1 h. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. wäbr. NaHCO_3 -Lsg. beendet und mehrfach mit CHCl_3 extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck lässt sich das Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Eluens MTB/MeOH 5 : 1) als gelbl. hochviskoses Öl erhalten. (411 mg, 97.6 % d. Th.).

Aufgrund von Koaleszenzeffekten kann das Signal C-10 im ^{13}C -NMR Spektrum nicht zugeordnet werden.

Summenformel: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$

Molmasse: 334.1751 g mol^{-1}

IR [cm^{-1}]: 3292 m, 2939 m, 2872 m, 1743 s, 1592 m, 1570 m, 1509 m, 1454 m, 1426 m,

1371 m, 1322 m, 1228 s, 1164 m, 1093 m, 1069 m, 1019 m, 988 m, 957 m, 929 m, 842 m, 822 m, 756 s.

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, CDCl_3]: δ 8.89-8.88 (d, 1H, H-2', $^3J = 4.36$ Hz), 8.24-8.22 (d, 1H, H-8', $^3J = 7.92$ Hz), 8.14-8.12 (d, 1H, H-5', $^3J = 7.52$ Hz), 7.73-7.70 (t, 1H, H-7', $^3J = 7.02$ Hz), 7.62-7.58 (t, 1H, H-6', $^3J = 7.02$ Hz), 7.42-7.41 (d, 1H, H-3', $^3J = 4.52$ Hz), 6.61-6.60 (d, 1H, H-9, $^3J = 7.00$ Hz), 3.35-3.28 (m, 1H, H-8), 3.15-3.12 (dddd, 1H, H-2_{endo}, $^2J = 2.28$ Hz, $^3J = 7.09$ Hz), 3.04-2.98 (dd, 1H, H-2_{exo}, $^2J = 2.88$ Hz, $^3J = 10.48$ Hz), 2.79-2.72 (m, 1H, H-6_{endo}), 2.65-2.58 (m, 1H, H-6_{exo}), 2.52-2.48 (m, 1H, H-3), 2.22-2.21 (d, 1H, H-11, $^2J = 2.52$ Hz), 2.18-2.12 (m, 1H, H-7_{endo}), 2.14 (s, 3H, CH_3), 2.04 (bs, 1H, H-4), 1.62-1.58 (m, 1H, H-7_{exo}), 1.52-1.48 (m, 2H, H-5, H-5).

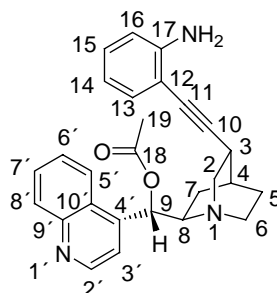
$^{13}\text{C-NMR}$ [100 MHz, CDCl_3]: $\delta =$ 170.23 (C, C-12), 150.29 (C, CH, C-2'), 148.94 (C, C-4'), 145.87 (C, C-9'), 130.81 (C, CH, C-8'), 129.56 (C, CH, C-7'), 127.22 (C, C-6'), 126.39 (C, CH, C-10'), 123.76 (C, CH, C-5'), 118.94 (C, CH, C-3'), 87.58 (C, CH, C-11), 74.22 (C, CH C-9), 59.81 (C, CH, C-8), 50.51 (C, CH_2 , C-2), 49.80 (C, CH_2 , C-6), 28.44 (C, CH, C-3), 28.18 (C, CH, C-4), 25.46 (C, CH_2 , C-7), 24.47 (C, CH_2 , C-5), 21.00 (C, CH_3 , C-13).

MS-MAT (80°C): m/z 334 (M^+ , 49.37), 295 (14.96), 275 (29.79), 252 (8.76), 235 (5.13), 201 (7.61), 184 (60.67), 156 (100.00), 134 (56.37), 101 (17.43), 83 (59.57), 70 (9.93).

LC-MS (ESI): 334.1751 (ber.)

LC-MS (ESI): 334.1760 (gef.)

(3R,4S,8R,9S)-11-(o-Aminophenyl)-10,11-didehydro-9-acetoxy-cinchonan 213



Gemäß **AAV IV** wird das Alkin **212** (150 mg, 0.45 mmol) mit $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (16 mg, 0.022 mmol, 0.05 eq), CuI (8.5 mg, 0.045 mmol, 0.1 eq) und **112** (147 mg, 0.672 mmol, 1.5 eq) zur

Reaktion gebracht. (24 h, 117 mg, 61.3 % d. Th.).

Summenformel: $C_{27}H_{27}N_3O_2$

Molmasse: $425.2186 \text{ g mol}^{-1}$

IR [cm^{-1}]: 3451 w, 3308 w, 2938 m, 2873 m, 2361 m, 2342 m, 1742 s, 1614 m, 1593 m, 1571 m, 1510 m, 1493 m, 1454 m, 1372 m, 1316 m, 1230 s, 1158 m, 1091 m, 1068 m, 1023 m, 987 m, 936 m, 750 s.

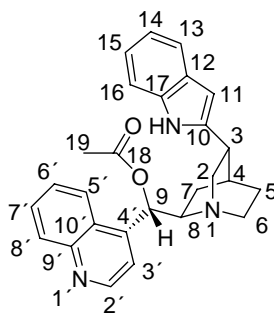
$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, CDCl_3]: $\delta = 8.83\text{-}8.82$ (d, 1H, H-2', $^3J = 4.52$ Hz), $8.17\text{-}8.15$ (d, 1H, H-8', $^3J = 7.68$ Hz), $8.08\text{-}8.06$ (d, 1H, H-5', $^3J = 7.64$ Hz), $7.65\text{-}7.62$ (t, 1H, H-7', $^3J = 7.59$ Hz), $7.55\text{-}7.49$ (t, 1H, H-6', $^3J = 7.65$ Hz), $7.36\text{-}7.35$ (d, 1H, H-3', $^3J = 4.52$ Hz), $7.27\text{-}7.26$ (d, 1H, H-16, $^3J = 7.66$ Hz), $7.07\text{-}7.03$ (t, 1H, H-15, $^3J = 7.71$ Hz), $6.67\text{-}6.65$ (m, 2H, H-14, H-9), $6.62\text{-}6.59$ (t, 1H, H-14, $^3J = 7.61$ Hz), 4.25 (bs, 2H, NH_2), $3.38\text{-}3.31$ (m, 1H, H-8), $3.18\text{-}3.11$ (dddd, H-2_{endo}, $^2J = 2.12$ Hz, $^3J = 7.07$ Hz), $3.08\text{-}3.01$ (dd, 1H, H-2_{exo}, $^2J = 3.24$ Hz, $^3J = 10.36$ Hz), $2.78\text{-}2.70$ (m, 1H-6_{endo}), $2.65\text{-}2.58$ (m, 2H, H-6_{exo}, H-3), $2.15\text{-}2.08$ (m, 1H, H-7_{endo}), $2.09\text{-}2.06$ (m, 1H, H-4), 2.08 (s, 3H, H-19), $1.62\text{-}1.55$ (m, 1H, H-7_{exo}), $1.52\text{-}1.45$ (m, 2H, H-5, H-5).

$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$ [100 MHz, CDCl_3]: $\delta = 170.00$ (C, C-18), 149.96 (C, CH, C-2'), 148.56 (C, C-4'), 147.78 (C, C-9'), 145.29 (C, C-17), 132.20 (C, CH, C-16), 130.44 (C, CH, C-8'), 129.16 (C, CH, C-7'), 129.12 (C, CH, C-13), 126.85 (C, CH, C-6'), 126.03 (C, C-10'), 123.38 (C, CH, C-5'), 118.74 (C, C-3'), 117.92 (C, CH, C-15), 114.29 (C, CH, C-14), 108.49 (C, C-12), 97.89 (C, C-11), 78.28 (C, C-10), 73.59 (C, CH, C-9), 59.44 (C, CH, C-8), 50.78 (C, CH_2 , C-2), 49.43 (C, CH_2 , C-6), 29.27 (C, CH, C-3), 28.22 (C, CH, C-4), 25.12 (C, CH_2 , C-7), 24.53 (C, CH_2 , C-5), 21.04 (C, CH_3 , C-19).

MS-MAT (150 °C): m/z 425 (M^+ , 2.68), 407 (2.96), 366 (17.69), 347 (2.91), 323 (5.02), 295 (9.46), 277 (51.17), 257 (6.32), 239 (3.91), 219 (14.28), 197 (35.40), 167 (31.85), 149 (34.93), 121 (19.90), 101 (33.84), 86 (100.00), 70 (22.11).

LC-MS (ESI): 425.2186 (ber.)

LC-MS (ESI): 425.2182 (gef.)

(3R,4S,8R,9S)-3-indolyl-9-acetoxy-cinchonan **215**

Das nach **AAV V** aus **213** erhaltene monogeschützte Amid **214** (102 mg, 0.195 mmol) wird gemäß **AAV VI** mit K_2CO_3 (71 mg, 0.512 mmol, 2.62 eq), wasserfreiem LiCl (10 mg, 0.234 mmol, 1.2 eq) und $Pd(OAc)_2$ (2.2 mg, 0.010 mmol, 0.05 eq) zur Reaktion gebracht. (39 h, 38 mg, 45.8 % d. Th.). In den Spektren ist ein Konformerengemisch im Verhältnis 1 zu 1.2 sichtbar; es werden nur die Daten des Hauptkonformeren angegeben.

Aufgrund von Koaleszenzeffekten kann das Signal für C-10' im ^{13}C -NMR nicht zugeordnet werden, C-2' ist nur schwach erkennbar.

Summenformel: $C_{27}H_{27}N_3O_2$

Molmasse: $425.2090 \text{ g mol}^{-1}$

$[\alpha]_D^{20} = +0.027^0$ ($c = 0.35$)

IR [cm^{-1}]: 2930 s, 2872 s, 2358 s, 2341 s, 1723 s, 1668 m, 1645 m, 1634 m, 1592 m, 1511 m, 1456 m, 1372 m, 1277 m, 1229 m, 1128 m, 1071 m, 1024 m, 988 m, 948 m, 948 m, 748 s.

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, CD_3OD]: $\delta = 8.80$ (bs, 1H, H-2'), 8.30-8.28 (d, 1H, H-16, $^3J = 7.80$ Hz), 8.09-8.06 (d, 1H, H-8', $^3J = 8.40$ Hz), 7.81-7.77 (m, 1H, H-7'), 7.71-7.69 (m, 1H, H-5'), 7.60-7.58 (m, 1H, H-6'), 7.55-7.48 (m, 2H, H-3', NH), 7.32-7.30 (d, 1H, H-13, $^3J = 8.00$ Hz), 7.06-7.04 (t, 1H, H-15, $^3J = 7.71$ Hz), 7.00-6.95 (t, 1H, H-14, $^3J = 7.61$ Hz), 6.65-6.64 (d, 1H, H-9, $^3J = 5.68$ Hz), 6.41 (bs, 1H, H-11), 4.22-4.20 (d, 1H, H-8, $^3J = 5.70$ Hz), 3.57-3.51 (m, 1H, H-2_{endo}), 3.25-3.18 (m, 1H, H-2_{exo}), 3.16-3.09 (m, 1H, H-3), 2.88-2.82 (m, 2H, H-6_{endo}, H-6_{exo}), 2.22 (bs, 1H, H-4), 2.08-2.02 (m, 1H, H-7_{endo}), 2.03 (s, 3H, H-19), 1.72-1.64 (m, 2H, H-5_{endo}, H-5_{exo}), 1.47-1.42 (m, 1H, H-7_{exo}).

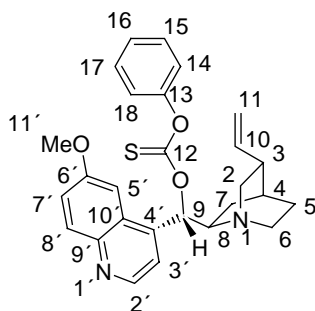
^{13}C -NMR-DEPT [100 MHz, CD_3OD]: $\delta = 170.60$ (C, C-18), 149.90 (C, CH, C-2'), 147.90 (C, C-4'), 146.64 (C, C-9'), 141.17 (C, C-17), 137.13 (C, C-10), 132.61 (C, C-12), 131.37 (C, CH, C-6'), 129.99 (C, CH, C-7'), 128.86 (C, CH, C-8'), 127.49 (C, CH, C-5'), 123.54 (C, CH, C-16), 120.81 (C, C-15), 119.62 (C, CH, C-14), 119.04 (C, C-3'), 110.53 (C, CH, C-13), 98.23 (C, C-11), 74.07 (C, CH, C-9), 68.17 (C, CH_2 , C-2), 59.55 (C, CH, C-8), 50.99 (C, CH_2 , C-6), 39.19 (C, CH, C-3), 30.63 (C, CH_2 , C-5), 28.00 (C, CH, C-4), 23.97 (C, CH_2 , C-7), 19.86 (C, CH_3 , C-19).

LC-MS (ESI): 425.2090 ber.

LC-MS (ESI): 425.2103 gef.

15.8 Versuche zu Kapitel 7

(3R,4S,8R,9S)-6'-Methoxy-9-(phenyloxythiocarbonyloxy)-cinchonan **224**



Gemäß **AAV VIII** wird Chinidin **2** (1 g, 3.1 mmol) mit NEt_3 (860 μl , 6.16 mmol, 2 eq) und Chlorthioameisensäurephenylester (750 μl , 5.55 mmol, 1.8 eq) zur Umsetzung gebracht. (2 h, Säulenchromatographie über Kieselgel, Eluens EtOAc/MeOH 10 : 1, 857 mg, 60 % d. Th.).

Summenformel: $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

Molmasse: 460.5958 g mol^{-1}

IR(CHCl_3) [cm^{-1}]: 2999 m, 2942 s, 2876 m, 1623 m, 1592 m, 1509 m, 1490 m, 1475 m, 1456 m, 1270 s, 1198 s, 1136 m, 1086 m, 1067 m, 1032 m, 1004 m, 917 m, 855 m, 828 m.

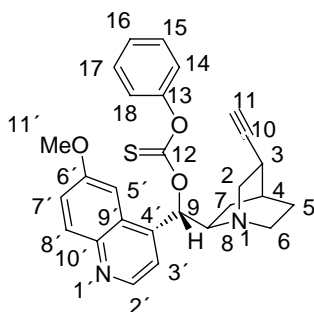
^1H -NMR [400 MHz, CDCl_3]: $\delta = 8.79$ -8.78 (d, 1H, H-2', $^3J = 4.64$ Hz), 8.05-8.03 (d, 1H, H-8', $^3J = 9.16$ Hz), 7.45-7.40 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.39-7.37 (m, 3H, H-15, H-16, H-17), 7.30-7.26 (m, 2H, H-7', H-14), 7.07-7.04 (m, 2H, H-18, H-9), 6.14-6.05 (m, 1H, H-10), 5.17-5.11

(m, 2H, CH₂, H-11), 3.96 (s, 3H, CH₃, H-11'), 3.41-3.39 (m, 1H, H-8), 3.01-2.97 (m, 2H, H-6_{endo}, H-6_{exo}), 2.76-2.65 (m, 2H, H-2_{endo}, H-2_{exo}), 2.35-2.27 (m, 1H, H-3), 2.11-2.04 (m, 1H, H-7_{endo}), 1.84 (m, 1H, H-4), 1.57-1.50 (m, 3H, H-7_{exo}, H-5, H-5).

¹³C-NMR-DEPT [100 MHz, CDCl₃]: δ = 194.25 (C, C-12), 158.02 (C, C-6'), 153.40 (C, C-13), 147.40 (C, CH, C-2'), 144.72 (C, C-4'), 142.53 (C, C-9'), 140.25 (C, CH, C-10), 131.77 (C, CH, C-8'), 129.53 (C, CH, C-14, C-18), 127.02 (C, C-10'), 126.65 (C, CH, C-16), 121.99 (C, CH, C-15), 121.77 (C, CH, C-17), 118.84 (C, CH, C-3'), 115.03 (C, CH₂, C-11), 101.58 (C, CH, C-5'), 83.47 (C, CH, C-9), 59.75 (C, CH, C-8), 55.65 (C, CH₃, C-11'), 49.89 (C, CH₂, C-6), 49.28 (C, CH₂, C-2), 39.94 (C, CH, C-3), 28.01 (C, CH, C-4), 26.38 (C, CH₂, C-5), 23.31 (C, CH₂, C-7).

MS-MAT (130 °C): m/z 461 (M⁺, 5.56), 428 (25.67), 389 (3.35), 366 (3.69), 335 (13.82), 307 (67.60), 276 (100.00), 247 (9.78), 218 (11.82), 195 (8.68), 167 (51.89), 136 (16.92), 115 (13.01), 94 (84.84), 77 (39.44).

(3R,4S,8R,9S)-6'-Methoxy-9-(phenyloxythiocarbonyloxy)-10,11-didehydro-cinchonan 225



Gemäß **AAV VIII** wird **64** (150 mg, 0.46 mmol) mit NEt₃ (0.13 ml, 0.828 mmol, 2 eq) und Chlorthioameisensäurephenylester (0.11 ml, 0.92 mmol, 1.8 eq) umgesetzt. (2 h, 143 mg, 53 % d. Th.).

In den Spektren ist ein Gemisch zweier Konformere erkennbar, es werden nur die Daten des Hauptkonformeren angegeben.

Summenformel: C₂₇H₂₆N₂O₃S

Molmasse: 458.5800 g mol⁻¹

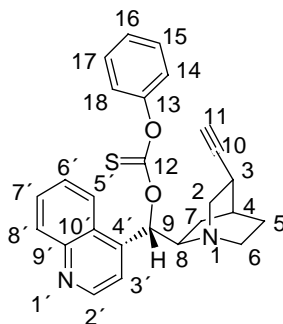
IR [cm⁻¹]: 3439 s, 3294 s, 2938 s, 2872 m, 1622 s, 1591 m, 1509 m, 1489 m, 1475 m, 1455 m, 1433 m, 1358 m, 1268 s, 1223 s, 1201 s, 1134 m, 1086 m, 1069 m, 1030 m, 1004 m, 849 m, 827 m, 772 m, 690 m, 643 m.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃]: δ = 8.80-8.79 (d, 1H, H-2', ³J = 4.52 Hz), 8.05-8.03 (d, 1H, H-8', ³J = 9.28 Hz), 7.54 (d, 1H, H-5' ⁴J = 2.60 Hz), 7.48-7.47 (d, 1H, H-3', ³J = 4.52 Hz), 7.40-7.36 (m, 2H, H-7', H-17), 7.29-7.27 (m, 2H, H-14, H-18), 7.10-7.04 (m, 2H, H-15, H-16), 3.96 (s, 3H, H-11'), 3.48-3.42 (m, 1H, H-9), 3.21-3.14 (m, 1H, H-8), 3.08-3.00 (m, 1H, H-2_{endo}), 2.77-2.70 (m, 1H, H-2_{exo}), 2.67-2.62 (m, 1H, H-6_{endo}), 2.55-2.48 (m, 1H, H-6_{exo}), 2.35-2.27 (m, 1H, H-3), 2.22-2.21 (d, 1H, H-11, ²J = 2.40 Hz), 2.06 (bs, 1H, H-4), 1.74-1.70 (m, 1H, H-7_{endo}), 1.59-1.49 (m, 3H, H-5_{endo}, H-5_{exo}, H-7_{exo}).

¹³C-NMR-DEPT [100 MHz, CDCl₃]: δ = 194.25 (C, C-12), 161.39 (C, C-13), 157.94 (C, C-6'), 147.43 (C, CH, C-2'), 144.76 (C, C-4'), 142.55 (C, C-9'), 131.74 (C, CH, C-8'), 129.50 (C, C-7'), 127.14 (CH, C-14/C-18), 126.61 (C, C-10'), 122.00 (C, CH, C-15, C-17), 121.79 (C, CH, C-16), 119.24 (C, CH, C-3'), 101.79 (C, CH, C-5'), 87.05 (C, C-10), 83.43 (C, CH, C-11), 69.74 (C, CH, C-9), 59.90 (C, CH, C-8), 55.64 (C, CH₃, C-11'), 50.42 (C, CH₂, C-6), 49.34 (C, CH₂, C-2), 28.05 (C, CH, C-3), 27.55 (C, CH, C-4), 25.03 (C, CH₂, C-5), 24.49 (C, CH₂, C-7).

MS-MAT (150 °C): m/z 458 (M⁺, 19.02), 396 (3.45), 365 (4.08), 337 (6.77), 305 (92.64), 253 (8.28), 225 (13.72), 198 (14.82), 167 (14.24), 134 (9.89), 111 (5.78), 94 (100.00), 65 (16.96).

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-9-(Phenyloxythiocarbonyloxy)-10,11-didehydro-cinchonan **226**



Abweichend von **AAV VIII** werden **211** (112 mg, 0.38 mmol) in 10 abs. CH₂Cl₂ gelöst und

mit NEt_3 (110 μl , 0.766 mmol, 2.0 eq) und Chlorthioameisensäurephenylester (93.4 μl , 0.690 mmol, 1.8 eq) unter Rückfluß erhitzt. (1 h, Säulenchromatographie über Kieselgel, Eluens EtOAc/MeOH 4 : 1, 88 mg, 54.04 % d. Th.).

Die Signale für C-5' und C-10 sind im ^{13}C -NMR aufgrund von Koaleszenz nicht zu erkennen.

Summenformel: $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

Molmasse: 428.5538 g mol^{-1}

IR(CHCl₃) [cm^{-1}]: 3306 m, 2950 m, 1592 m, 1572 m, 1510 m, 1490 m, 1455 m, 1374 m, 1285 s, 1198 m, 1092 m, 1068 m, 857 m, 843 m, 641 s.

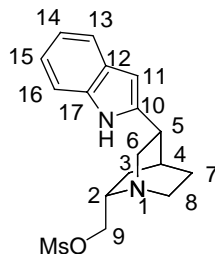
^1H -NMR [400 MHz, CD_3OD]: δ = 8.88-8.87 (d, 1H, H-2', 3J = 4.64 Hz), 8.34-8.32 (d, 1H, H-14, 3J = 7.92 Hz), 8.10-8.08 (d, 1H, H-18, 3J = 7.68 Hz), 7.80-7.76 (ddd, 1H, H-15, 4J = 1.29, 3J = 7.56 Hz), 7.69-7.67 (ddd, 1H, H-17, 4J = 1.36, 3J = 7.72 Hz), 7.64-7.63 (d, 1H, H-3', 3J = 4.64 Hz), 7.38 (m, 1H, H-6'), 7.26-7.23 (t, 1H, H-16, 3J = 7.48 Hz), 7.13-7.12 (d, 1H, H-5', 3J = 7.12 Hz), 7.04-7.02 (m, 2H, H-7', H-8'), 3.52-3.48 (m, 1H, H-9), 3.25-3.18 (m, 1H, H-2_{endo}), 3.06-3.00 (m, 1H, H-2_{exo}), 2.78-2.68 (m, 1H, H-6_{endo}), 2.60-2.57 (m, 2H, H-6_{exo}, H-8, H-3), 2.55-2.54 (d, 1H, H-11, 2J = 2.40 Hz), 2.33-2.28 (m, 1H, H-5_{endo}), 1.84 (s, 1H, H-4), 1.73-1.65 (m, 1H, H-5_{endo}), 1.58-1.50 (m, 2H, H-7_{endo}, H-7_{exo}).

^{13}C -NMR-DEPT [100 MHz, CD_3OD]: δ = 194.57 (C, C-12), 153.91 (C, C-13), 149.90 (C, CH, C-2'), 148.06 (C, C-4'), 145.36 (C, C-9'), 130.02 (C, CH, C-14, C-18), 129.23 (CH, C-8'), 127.45 (C, CH, C-7'), 123.91 (C, CH, C-6'), 126.73 (C, CH, C-16), 126.40 (C, C-10'), 123.92 (C, CH, C-6'), 121.82 (C, CH, C-15, C-17), 119.61 (C, CH, C-3'), 86.58 (C, CH, C-11), 83.27 (C, CH, C-9), 60.15 (C, CH, C-8), 50.27 (C, CH₂, C-6), 49.17 (C, CH₂, C-2), 28.00 (C, CH, C-3), 27.87 (C, CH, C-4), 24.55 (C, CH₂, C-5), 24.20 (C, CH₂, C-7).

MS-MAT (RT): m/z 428 (M^+ , 8.71), 389 (2.96), 366 (2.73), 335 (19.71), 307 (69.53), 276 (26.73), 238 (3.61), 218 (4.50), 195 (5.18), 167 (44.15), 149 (82.55), 130 (7.25), 108 (22.45), 83 (100.00).

15.9 Versuche zu Kapitel 8

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-(Methylsulfonyloxymethyl)-5-indolyl-1-azabicyclo[2.2.2]oktan **169**



Zu einer Lösung des TBDMS-geschützten Indols **168** (250 mg, 0.675 mmol) in abs. THF (5.5 ml/ mmol Alkaloid) wird unter N₂-Schutzgas mit 1 n TBAF-Lösung in THF (680 µl, 0.68 mmol, 1.1 eq), versetzt und 24 h bei RT gerührt. Die Umsetzung wird durch Zugabe von 1 n HCl beendet und mehrfach mit CHCl₃ extrahiert. Nach Anheben des pH-Wertes zunächst mit ges. wäbr. NaHCO₃-Lsg., anschließend mit verdünnter NaOH auf 9 – 10 wird erneut mit CHCl₃ mehrfach extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und anschließender Trocknung im Hochvakuum lässt sich das Produkt als braunes Öl erhalten. (**221**: Ausbeute 156 mg, 99 % d. Th.). Abweichend von **AAV I** wird das Indol **221** (156 mg, 0.61 mmol) in 3 ml abs. DCM gelöst und mit abs. NEt₃ (170 µl, 1.22 mmol, 2 eq) und zuvor über CaH₂ destilliertem MsCl (62 µl, 0.79 mmol, 1.3 eq) zur Reaktion gebracht. (45 min, Säulenchromatographie über Kieselgel, Eluens MTB/MeOH 5:1, 191 mg, 94 % d. Th.).

Summenformel: C₁₇H₂₂N₂O₃S

Molmasse: 334.1359 g mol⁻¹

$[\alpha]_D^{20} = -0.042^0$ (c = 0.5)

IR [cm⁻¹]: 3149 m, 2932 s, 2875 m, 1670 m, 1458 s, 1350 s, 1300 m, 1176 s, 1096 m, 1052 m, 961 m, 826 m, 776 m, 752 m.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃]: δ = 8.53 (bs, 1H, NH), 7.57-7.55 (d, 1H, H-16, ³J = 7.76 Hz), 7.35-7.33 (d, 1H, H-13, ³J = 8.16 Hz), 7.13-7.08 (m, 2H, H-14, H-15), 6.36 (s, 1H, H-11), 4.27-4.24 (m, 1H, H-9), 4.10-4.04 (m, 1H, H-9), 3.51-3.42 (m, 1H, H-2), 3.38-3.23 (m, 1H,

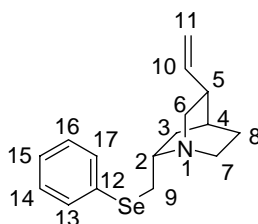
H-6_{endo}), 3.29 (s, 3H, CH₃, Ms), 3.20-3.17 (m, 2H, H-6_{exo}, H-7_{endo}), 3.12-3.07 (m, 1H, H-7_{exo}), 2.96-2.89 (m, 1H, H-5), 2.16 (bs, 1H, H-4), 1.42-1.34 (4H, H-3, H-3, H-8, H-8).

¹³C-NMR-DEPT [100 MHz, CDCl₃]: δ = 141.48 (C, C-17), 136.60 (C, C-10), 128.35 (C, C-12), 121.42 (C, CH, C-16), 119.99 (C, CH, C-13), 119.74 (C, CH, C-14), 110.57 (C, CH, C-15), 98.95 (C, CH, C-11), 69.17 (C, CH₂, C-9), 54.83 (C, CH, C-2), 54.64 (C, CH₂, C-6), 41.06 (C, CH₂, C-7), 37.91 (C, CH₃, Ms), 35.02 (C, CH, C-5), 27.40 (C, CH, C-4), 27.21 (C, CH₂, C-3), 24.00 (C, CH₂, C-8).

LC-MS (ESI): 334.1359 (ber.)

LC-MS (ESI): 334.1350 (gef.)

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-(Phenylselenyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]oktan **237**



Nach **AAV XI** wird 60 %iges NaH (34 mg, 1.42 mmol, 1.3 eq) mit Phenylselenol (135 mg, 1.42 mmol, 1.3 eq) und **97** (267 mg, 1.09 mmol, 1.0 eq) zur Umsetzung gebracht. (3 h, Säulenchromatographie über Kieselgel, Eluens MTB/MeOH 5 : 1, 185 mg, 91.8 % d. Th.).

Summenformel: C₁₆H₂₁NSe

Molmasse: 306.3086 g mol⁻¹

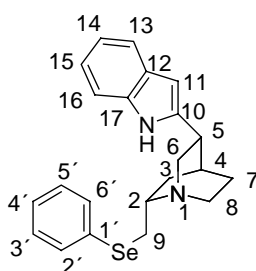
IR [cm⁻¹]: 3071 w, 2929 s, 2860 s, 1943 m, 1824 m, 1714 m, 1635 m, 1579 s, 1477 s, 1451 m, 1436 m, 1372 m, 1342 m, 1319 m, 1300 m, 1208 m, 1094 m, 1072 m, 1022 m, 991 m, 909 s, 863 m, 816 m, 732 s, 690 s, 668 s.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃]: δ = 7.51-7.48 (m, 2H, H-13, H-17), 7.26-7.21 (m, 3H, H-14, H-15, H-16), 5.85-5.79 (m, 1H, H-10), 5.03-4.98 (m, 2H, CH₂, H-11), 3.22-3.20 (m, 2H, H-9, H-7_{endo}), 3.19-2.93 (m, 2H, H-6_{endo}, H-2), 2.93-2.88 (m, 1H, H-7_{exo}), 2.68-2.60 (m, 2H, H-9, H-6_{exo}), 2.25 (bs, 1H, H-4), 2.05-1.99 (m, 1H, H-8), 1.75 (m, 1H, H-5), 1.58-1.51 (m, 2H, H-3, H-3), 1.08-1.05 (m, 1H, H-8).

^{13}C -NMR-DEPT [100 MHz, CDCl_3]: $\delta = 142.19$ (C, CH, C-10), 132.43 (C, CH, C-13, C-17), 130.83 (C, C-12), 128.94 (C, CH, C-14, C-16), 127.04 (C, C-15), 114.70 (C, CH_2 , C-11), 55.90 (C, CH_2 , C-9), 55.88 (C, CH, C-2), 40.51 (C, CH_2 , C-6), 39.30 (C, CH, C-5), 33.48 (C, CH_2 , C-7), 29.26 (C, CH_2 , C-3), 28.05 (C, CH, C-4), 27.78 (C, CH, C-8).

MS-MAT (90 $^\circ\text{C}$): m/z 306 (M^+ , 32.62), 284 (2.09), 266 (30.78), 249 (1.78), 226 (35.27), 198 (32.26), 172 (37.03), 150 (99.32), 117 (42.82), 91 (53.39), 70 (63.22).

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-(Phenylselenyl)-5-indolyl-1-azabicyclo[2.2.2]oktan **236**



Das Mesylat **169** (34 mg, 0.11 mmol) wird nach **AAV XI** mit 60% igem NaH (5.3 mg, 1.3 eq), und Phenylselenol (14 μl , 0.13 mmol, 1.3 eq) zur Reaktion gebracht. (16 h, Säulenchromatographie über Kieselgel, Eluens MTB/MeOH 5 : 1, 18 mg, 45 % d. Th.).

Summenformel: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{Se}$

Molmasse: $395.4050 \text{ g mol}^{-1}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0.174^\circ$ (c = 0.92)

IR [cm^{-1}]: 2923 m, 2857 m, 1657 w, 1578 w, 1455 m, 1298 m, 1207 m, 1155 m, 1072 m, 1022 m, 910 m, 816 m, 781 m, 731 s, 690 s, 667 s.

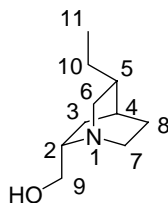
^1H -NMR [400 MHz, CDCl_3]: $\delta = 7.97$ (bs, 1H, NH), 7.52-7.50 (d, 1H, H-16, $^3J = 7.52$ Hz), 7.24-7.33 (d, 1H, H-13, $^3J = 8.04$ Hz), 7.08-6.99 (m, 2H, H-14, H-15), 6.30 (bs, 1H, H-11), 3.49-3.43 (m, 1H, H-2), 3.25-3.21 (m, 2H, H-9, H-9), 3.23-3.18 (m, 1H, H-6_{endo}), 3.15-3.10 (m, 1H, H-6_{exo}), 3.03-2.97 (m, 1H, H-7_{endo}), 2.97-2.92 (m, 1H, H-5), 2.83-2.76 (m, 1H, H-7_{exo}), 2.08-2.06 (bs, 1H, H-4), 1.92-1.85 (m, 1H, H-8), 1.69-1.64 (m, 2H, H-3, H-3), 0.94-0.88 (m, 1H, H-8).

$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$ [100 MHz, CDCl_3]: $\delta = 142.14$ (C, C-17), 136.41 (C, C-10), 133.18 (C, CH, C-6', C-2'), 130.93 (C, C, C-12), 129.44 (C, CH, C-3', C-5'), 128.82 (C, C-1'), 127.83 (C, CH, C-4'), 121.77 (C, CH, C-16), 120.42 (C, CH, C-13), 120.15 (C, CH, C-14), 110.71 (C, CH, C-15), 99.55 (C, CH, C-11), 56.03 (C, CH, C-2), 55.58 (C, CH_2 , C-9), 41.05 (C, CH_2 , C-6), 35.35 (C, CH, C-5), 33.77 (C, CH_2 , C-7), 29.79 (C, CH_2 , C-3), 28.70 (C, CH, C-4), 27.89 (C, CH_2 , C-8).

LC-MS (ESI): 395.4050 ber.

LC-MS (ESI): 396.1108 gef.

(1S,2S,4S,5R)-2-(Hydroxymethyl)-5-ethyl-1-azabicyclo[2.2.2]oktan **248**



Gemäß **AAV VIV** wird **QCI 56** (1 g, 5.98 mmol) mit Pd/C (19 mg, 10 Gew.% Pd) in 7.8 ml EtOH umgesetzt. (5 h, 992 mg, quantitativ).

Summenformel: $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}$

Molmasse: $169.1466 \text{ g mol}^{-1}$

IR [cm^{-1}]: 3141 m, 2921 s, 2860 s, 1454 s, 1378 m, 1319 m, 1201 m, 1147 m, 1079 s, 1042 s, 982 s, 935 m, 865 m, 819 m, 751 m.

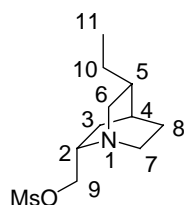
$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, CD_3OD]: $\delta = 3.62\text{-}3.57$ (dd, 1H, H-9, $^3J = 7.8 \text{ Hz}$, $^2J = 3.36 \text{ Hz}$), 3.47-3.43 (dd, 1H, H-9, $^3J = 6.46 \text{ Hz}$, $^2J = 4.76 \text{ Hz}$), 3.15-3.10 (dd, 1H, H-2, $^3J = 9.72 \text{ Hz}$, $^2J = 3.64 \text{ Hz}$), 3.02-2.94 (m, 1H, H-6_{endo}), 2.89-2.82 (m, 1H, H-6_{exo}), 2.64-2.57 (m, 1H, H-7_{endo}), 2.38-2.32 (m, 1H, H-7_{exo}), 1.90-1.80 (m, 1H, H-5), 1.72 (bs, 1H, H-4), 1.62-1.48 (m, 3H, H-3, H-3, H-8), 1.48-1.29 (m, 2H, CH_2 , H-10), 1.12-0.98 (m, 1H, H-8), 0.93-0.89 (t, 3H, CH_3 , H-11, $^3J = 7.36 \text{ Hz}$).

$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$ [100 MHz, CD_3OD]: $\delta = 63.89$ (C, CH_2 , C-9), 57.72 (C, CH, C-2), 57.20 (C, CH_2 , C-6), 40.92 (C, CH_2 , C-7), 37.52 (C, CH, C-5), 28.00 (C, CH_2 , C-3), 27.44 (C, CH_2 , C-8), 25.38 (C, CH, C-4), 24.68 (C, CH_2 , C-10), 11.36 (C, CH_3 , C-11).

LC-MS (ESI): 169.1466 (ber.)

LC-MS (ESI): 169.1466 (gef.)

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-(Methansulfonyloxymethyl)-5-ethyl-1-azabicyclo[2.2.2]oktan **254**



Abweichend von **AAV I** wird **248** (197 mg, 1.17 mmol) in 5ml abs. DCM gelöst und mit abs. NEt₃ (330 µl, 236 mg, 2.33 mmol, 2 eq) und frisch über CaH₂ destilliertes MsCl (110 µl, 1.397 mmol, 1.2 eq) zur Reaktion gebracht. (45 min, Säulenchromatographie über Kieselgel, Eluens MTB/MeOH 5 : 1, 277 mg, 96 % d. Th.).

Summenformel: C₁₁H₂₁NO₃S

Molmasse: 247.1245 g mol⁻¹

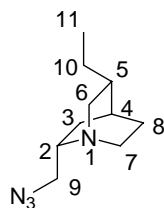
IR [cm⁻¹]: 3430 w, 2931 m, 2874 m, 1459 m, 1347 s, 1169 s, 1038 s, 961 s, 931 s, 832 s, 768 s.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃]: δ = 4.28-4.24 (dd, 1H, H-9, ³J = 8.86 Hz, ²J = 2.00 Hz), 4.18-4.14 (dd, 1H, H-9, ³J = 5.35 Hz), 3.24-3.18 (m, 2H, H-2, H-6_{endo}), 3.11 (s, 3H, SO₂CH₃), 3.04-2.87 (m, 1H, H-6_{exo}), 2.78-2.70 (m, 1H, H-7_{endo}), 2.52-2.42 (m, 1H, H-7_{exo}), 1.92-1.82 (m, 1H, H-5), 1.78 (bs, 1H, H-4), 1.60-1.45 (m, 3H, H-3, H-3, H-8), 1.43-1.38 (qu, 2H, CH₂, H-10, H-10, ³J = 7.28 Hz), 1.00-0.96 (m, 1H, H-8), 0.92-0.88 (t, 3H, CH₃, H-11, ³J = 7.34 Hz).

¹³C-NMR [100 MHz, CDCl₃]: δ = 69.29 (C, CH₂, C-9), 56.96 (C, CH₂, C-6), 54.71 (C, CH, C-2), 41.00 (C, CH₂, C-7), 37.73 (C, CH₃, Ms), 36.86 (C, CH, C-5), 27.84 (C, CH₂, C-3), 27.28 (C, CH₂, C-8), 24.79 (C, CH, C-4), 23.95 (C, CH₂, C-10), 11.91 (C, CH₃, C-11).

LC-MS (ESI): 247.1245 (ber.)

LC-MS (ESI): 247.1241 (gef.)

(1S,2S,4S,5R)-2-(Azidomethyl)-5-ethyl-1-azabicyclo[2.2.2]oktan **255**

Variante A: Zu einer Suspension von 107 mg NaN_3 (1.64 mmol, 3eq) in 5 ml DMF wird das Mesylat **254** (136 mg, 0.55 mmol) in DMF gelöst zugegeben und über einen Zeitraum von 20 h auf 90 °C erhitzt. Die Umsetzung wird durch Zugabe von ges. wäbr. NaHCO_3 -Lsg. beendet und mehrfach mit CHCl_3 extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über MgSO_4 getrocknet. Nach Säulenfiltration über Celite (Eluens MTB/MeOH 5 : 1) und gründlicher Trocknung unter Hochvakuum lässt sich das Azid als gelbliches hochviskoses Öl isolieren. (91 mg, 85% d. Th.).

Variante B: Zu einer Suspension von NaN_3 (107 mg, 1.64 mmol, 3 eq) in 5 ml Dioxan und 15-Krone-5 (12.1 mg, 0.055 mmol, 0.1 eq) wird das Mesylat **254** (136 mg, 0.55 mmol) in wenig Dioxan gelöst zugegeben und über einen Zeitraum von 20 h auf 90 °C erhitzt. Die Umsetzung wird auf etwa 1/3 des ursprünglichen Ausgangsvolumens eingeeengt, mit ges. wäbr. NaHCO_3 -Lsg. versetzt und mehrfach mit CHCl_3 extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über MgSO_4 getrocknet. Durch Säulenfiltration über Celite (Eluens MTB/MeOH 5 zu 1) und gründlicher Trocknung unter Hochvakuum lässt sich das Azid als gelbliches hochviskoses Öl isolieren. (91 mg, 85 % d. Th.).

Summenformel: $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_4$

Molmasse: 194.1530 g mol⁻¹

IR [cm⁻¹]: 2927 s, 2862 s, 2090 s, 1453 s, 1262 s, 1089 s, 1053 m, 981 m, 925 m, 813 m, 757 m.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃]: δ = 4.25-4.20 (dd, 1H, H-9, ³J = 9.22, ²J = 1.48 Hz), 4.12-4.08 (dd, 1H, H-9, ³J = 5.40 Hz), 3.19-3.13 (m, 1H, H-2), 3.10-3.09 (m, 2H, H-7_{endo}, H-7_{exo}), 3.00-2.91 (m, 1H, H-6_{endo}), 2.73-2.65 (m, 1H, H-3), 2.44-2.39 (m, 1H, H-6_{exo}), 1.87-1.79 (m, 1H, H-5), 1.77-1.73 (m, 1H, H-4), 1.62-1.58 (m, 1H, H-8), 1.53-1.43 (m, 3H, CH₂, H-8, H-3, H-3), 1.42-1.35 (qu, 2H, H-10, H-10, ³J = 7.16 Hz), 0.91-0.87 (t, 3H, CH₃, H-11, ³J = 7.28 Hz).

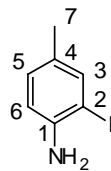
$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$ [100 MHz, CDCl_3]: $\delta = 70.47$ (C, CH_2 , C-9), 57.73 (C, CH, C-2), 40.98 (C, CH_2 , C-7), 37.85 (C, CH, C-4), 37.16 (C, CH, C-4'), 28.31 (C, CH_2 , C-3), 27.51 (C, CH_2 , C-8), 24.96 (C, CH, C-5), 24.31 (C, CH_2 , C-10), 12.09 (C, CH_3 , C-11).

LC-MS (ESI): 194.1530 (ber.)

LC-MS (ESI): 194.1531 (gef.)

15.10 Versuche zu Kapitel 10

1-Amino-2-Iod-4-methylbenzol **133**¹²⁹



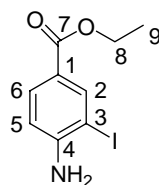
Gemäß **AAV III** werden p-Toluidin (43 mg, 0.4 mmol) und $\text{I(Py)}_2\text{BF}_4$ (150 mg, 0.403 mmol, 1.02 eq) zur Umsetzung gebracht. (6 h, Säulenchromatographie über Kieselgel, Eluens PE/MTB 2 : 1, 78 mg, 83.7% d. Th.).

Summenformel: $\text{C}_7\text{H}_8\text{IN}$

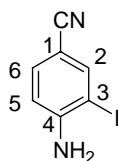
Molmasse: $233.0469 \text{ g mol}^{-1}$

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmten mit den Literaturwerten überein.

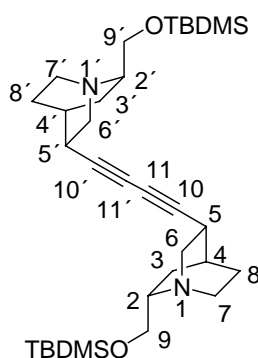
3-Iod-4-Aminobenzoessäureethylester **290**



Abweichend von **AAV III** werden Benzocain **288** (129 mg 0.785 mmol) und $\text{I(Py)}_2\text{BF}_4$ (296 mg, 0.792 mmol, 1.02 eq) unter Rückfluß erhitzt. (8.5 h, Säulenchromatographie über Kieselgel, Eluens Cy/MTB/ CHCl_3 8 : 4 : 1, 167 mg, 73% d. Th.).

Summenformel: $C_9H_{10}INO_2$ Molmasse: $291.0835 \text{ g mol}^{-1}$ Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmten mit den Literaturwerten überein.¹²⁹*3-Iod-4-Aminobenzoensäurenitril* **289**¹³³

Abweichend von **AAV III** werden **287** (78 mg, 0.66 mmol) und $I(Py)_2BF_4$ (251 mg, 0.673 mmol, 1.02 eq) unter Rückfluß erhitzt. (5.5 h, Säulenchromatographie über Kieselgel, Eluens Cy/MTB/ $CHCl_3$ 8 : 4 : 1, 103 mg, 64 % d. Th.).

Summenformel: $C_7H_5IN_2$ Molmasse: $244.0299 \text{ g mol}^{-1}$ Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmten mit den Literaturwerten überein.¹³³*(1S,1'S,2S,2'S,4S, 4'S,5R,5'R)-Bis-[2-(*t*-Butyldimethylsilanoxyethyl)-10,11-didehydro-1-azabicyclo[2.2.2]oktan]* **295**

Gemäß **AAV IV** wurden 3-Iod-4-Aminobenzoensäureethylester **290** (170 mg, 0.58 mmol, 1.5 eq), $(Ph_3P)_2PdCl_2$ (13.4 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq), CuI (7.3 mg, 0.038 mmol, 0.1 eq) mit TBDMS-geschütztem 10,11-Dehydroquincorin **235** (107 mg, 0.382 mmol) zur Reaktion gebracht. Es wurde lediglich das Glaser-Produkt **295** erhalten. (25 h, 41 mg, 24.25 %).

In den Spektren ist ein Konformerengemisch etwa im Verhältnis 2:1 erkennbar, es werden nur die Daten des Hauptkonformeren angegeben.

Summenformel: C₃₂H₅₆N₂O₂Si₂Molmasse: 556.3898 g mol⁻¹

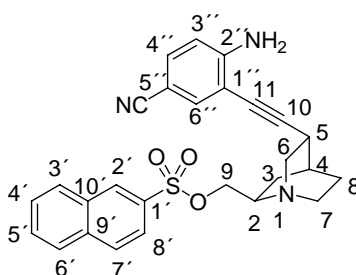
IR [cm⁻¹]: 2926 s, 2856 s, 1621 m, 1504 s, 1471 s, 1320 m, 1253 s, 1119 s, 1090 s, 1028 m, 938 w, 836 s, 811, 776 s.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃]: δ = 3.71-3.62 (m, 4H, H-9, H-9, H-9', H-9'), 3.58-3.42 (m, 2H, H-2, H-2'), 3.27-3.20 (m, 2H, H-6_{endo}, H-6'_{endo}), 3.10-3.02 (m, 2H, H-7_{endo}, H-7'_{endo}), 3.00-2.88 (m, 2H, H-6_{exo}, H-6'_{exo}), 2.62-2.56 (m, 2H, H-7_{exo}, H-7'_{exo}), 1.72-1.68 (m, 2H, H-5, H-5'), 2.04 (bs, 1H, H-4), 1.97 (bs, 1H, H-4'), 1.72-1.62 (m, 4H, H-3, H-3, H-3', H-3'), 1.58-1.48 (m, 4H, H-8, H-8'), 0.91 (s, 18 H, 2*SiC[CH₃]₃), 0.08 (s, 12H, 2*Si[CH₃]₂).

¹³C-NMR-DEPT [100 MHz, CDCl₃]: δ = 113.33 (C, C-11, C-11'), 81.38 (C, C-10, C-10'), 65.76 (C, CH₂, C-9, C-9'), 57.02 (C, CH₂, C-6, C-6'), 56.99 (C, CH, C-2, C-2'), 41.68 (C, CH₂, C-7, C-7'), 31.78 (C, CH, C-5, C-5'), 29.18 (C, CH, C-4), 29.07 (C, CH, C-4'), 25.96 (C, SiC[CH₃]₃), 18.35 (C, SiC[CH₃]₃), -5.39 (C, CH, Si[CH₃]₂).

LC-MS (ESI): 556.3898 (ber.)**LC-MS (ESI):** 556.3882 (gef.)

*(1S,2R,4S,5R)-2-(β-Naphthylsulfonyloxymethyl)-5-(2''-Amino-5''-Cyano)-phenylethynyl-1-azabicyclo[2.2.2]oktan **300***



Gemäß **AAV IV** werden der Sulfonsäureester **106** (123 mg, 0.35 mmol) mit (Ph₃P)₂PdCl₂ (12 mg, 0.017 mmol, 0.05 eq), CuI (7 mg, 0.036 mmol, 0.11 eq) und **289** (121 mg, 0.52 mmol, 1.5 eq) zur Reaktion gebracht. (90 mg, 55.16 % d. Th.).

In den Spektren ist ein Konformerengemisch (2:1) erkennbar, es werden nur die Daten des Hauptkonformeren angegeben.

Summenformel: C₂₇H₂₅N₃O₃SMolmasse: 471.1616 g mol⁻¹

IR [cm⁻¹]: 3374 w, 2932 m, 2872 m, 2216 s, 1619 s, 1504 s, 1459 s, 1353 s, 1201 m, 1177 s, 1134 s, 1078 s, 971 s, 933 m, 865 m, 816 m, 752 s, 661 s.

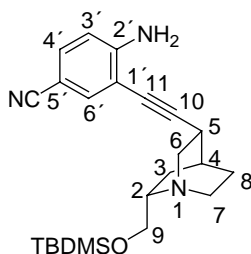
¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃]: δ = 8.49 (s, 1H, H-2'), 7.96-7.88 (m, 4H, H-8', H-7', H-3', H-6'), 7.68-7.60 (m, 2H, H-4', H-5'), 7.44 (s, 1H, H-6''), 7.33-7.31 (d, 1H, H-4'', ³J = 6.52 Hz), 6.67-6.64 (d, 1H, H-3'', ³J = 6.56 Hz), 4.68 (bs, 2H, NH₂), 4.18-4.15 (m, 1H, H-9), 4.12-4.08 (m, 1H, H-9), 3.12-3.08 (m, 3H, H-2, H-6_{endo}, H-6_{exo}), 2.91-2.78 (m, 2H, H-7_{endo}, H-7_{exo}), 2.52-2.48 (m, 1H, H-5), 2.00 (m, 1H, H-4), 1.65-1.48 (m, 4H, H-3, H-3, H-8, H-8).

¹³C-NMR-DEPT [100 MHz, CDCl₃]: δ = 151.52 (C, C-2''), 136.74 (C, CH, C-6''), 135.69 (C, CH, C-3''), 133.18 (C, C-5''), 133.12 (C, C-1'), 132.38 (C, CH, C-2'), 130.13 (C, CH, C-8'), 130.06 (C, CH, C-7'), 129.76 (C, CH, C-3'), 128.40 (C, CH, C-4'), 128.38 (C, C-10'), 128.25 (C, CH, C-5'), 128.13 (C, C-9'), 122.94 (C, CH, C-6'), 119.99 (C, CN), 114.25 (C, CH, C-4''), 108.82 (C, C-1''), 100.32 (C, C-5''), 99.91 (C, C-11), 80.90 (C, C-10), 71.03 (C, CH₂, C-9), 54.66 (C, CH, C-2), 49.85 (C, CH₂, C-6), 49.07 (C, CH₂, C-7), 29.50 (C, CH, C-5), 27.90 (C, CH, C-4), 25.48 (C, CH₂, C-3), 24.93 (C, CH₂, C-8).

LC-MS (ESI): 471.1601 (ber.)

LC-MS (ESI): 471.1616 (gef.)

*(1S,2S,4S,5R)-2-(^tButyldimethylsilanoxyethyl)-5-(2'-Amino-5'-Cyano-)phenylethynyl-1-azabicyclo[2.2.2]oktan **298***



Gemäß **AAV IV** werden **235** (51 mg, 0.133 mmol) mit (Ph₃P)₂PdCl₂ (4.7 mg, 0.007 mmol, 0.05 eq), CuI (2.52 mg, 0.013 mmol, 0.1 eq) und 2-Iod-4-Cyanoanilin **289** (50 mg, 0.198 mmol, 1.5 eq) zur Reaktion gebracht. (25 h, 30 mg, 55.17 %).

Summenformel: C₂₃H₃₃N₂O_{Si}Molmasse: 395.2662 g mol⁻¹

IR [cm⁻¹]: 3458 w, 3307 w, 2929 s, 2882 s, 2857 s, 2218 s, 1622 s, 1601 m, 1506 m, 1471 m, 1327 m, 1255 s, 1120 s, 1088 m, 1029 m, 938 w, 902 w, 837 s, 778 s.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃]: δ = 7.52-7.51 (d, 1H, H-13, ²J = 1.88 Hz), 7.34-7.31 (dd, 1H, H-15, ²J = 1.94 Hz, ³J = 8.5 Hz), 6.68-6.66 (d, 1H, H-16, ³J = 8.40 Hz), 4.68 (bs, 2H, NH₂), 3.74-3.62 (m, 2H, H-9, H-9), 3.26-3.20 (m, H-2), 3.09-2.99 (m, 3H, H-6_{endo}, H-6_{exo}, H-7_{endo}), 2.81-2.78 (m, 1H, H-5), 2.62-2.57 (m, 1H, H-7_{exo}), 2.06 m, (1H, H-4), 1.60-1.49 (m, 2H, H-3, H-3), 1.37-1.19 (m, 2H, H-8, H-8), 0.90 (s, 9H, SiC[CH₃]₃), 0.08 (s, 6H, Si[CH₃]₂).

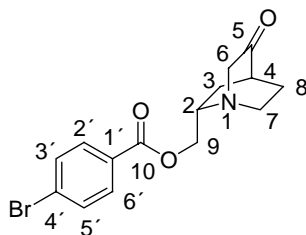
¹³C-NMR-DEPT [100 MHz, CDCl₃]: δ = 151.33 (C, C-2'), 136.74 (C, CH, C-2'), 133.05 (C, CH, C-3'), 119.77 (C, CN), 114.16 (C, CH, C-4'), 109.28 (C, C-1'), 101.36 (C, C-5'), 100.53 (C, C-11), 81.77 (C, C-10), 66.10 (C, CH₂, C-9), 57.56 (C, CH₂, C-6), 57.37 (C, CH, C-2), 42.02 (C, CH₂, C-7), 29.11 (C, CH, C-5), 27.77 (C, CH, C-4), 26.05 (C, CH₂, C-3), 26.37 (C, CH₃, SiC[CH₃]₃), 25.05 (C, CH₂, C-8), 18.79 (C, SiC[CH₃]₃), -4.95 (C, CH₃, Si[CH₃]₂).

LC-MS (ESI): 395.2650 (ber.)

LC-MS (ESI): 395.2662 (gef.)

15.11 Versuche zu Kapitel 11

(1*R*, 2*S*, 4*R*)-2-(*p*-Brombenzoylmethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oktan-5-on **316**



Gemäß **AAV I** wird **321** (78 mg, 0.5 mmol) mit NEt₃ (0.08 ml, 0.55 mmol, 1.1 eq) und *p*-Brombenzoylchlorid (121.3 mg 0.55 Mmol, 1.1 eq) zur Reaktion gebracht. (13 h,

Säulenchromatographie über Kieselgel, Eluens MTB-Ether/MeOH 5:1, 124 mg, 73.3 % d. Th.).

Summenformel: C₁₅H₁₆BrNO₃

Molmasse: 338.2003 g mol⁻¹

Schmelzpunkt: 83-84 °C

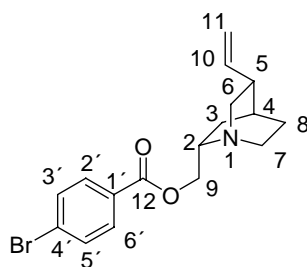
IR [cm⁻¹]: 2957 w, 2932 w, 2871 w, 1725 s, 1701 s, 1586 s, 1483 m, 1442 m, 1397 m, 1370 m, 1303 m, 1265 s, 1173 s, 1116 m, 1106 m, 1086 m, 1066 m, 1009 s, 984 m, 957 m, 923 m, 844 s, 818 s, 757 s, 707 m, 682 m.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃]: δ = 7.89-91 (d, 2H, H-2', H-6', ³J = 6.64 Hz), 7.52-54 (d, 2H, H-3', H-5', ³J = 6.64 Hz), 4.54-4.59 (dd, 1 H, H-9, ²J = 8.80 Hz, ³J = 11.92 Hz), 4.37-4.33 (dd, 1H, H-9, ³J = 5.72 Hz), 3.48-3.30 (m, 4H, H-6_{endo}, H-6_{exo}, H-7_{exo}, H-7_{endo}), 2.94-2.85 (m, 1H, H-2), 2.51 (m, 1H, H-4), 2.23 (m, 1H, H-3), 2.02-1.98 (m, 2H, H-8, H-8), 1.66 (m, 1H, H-3).

¹³C-NMR-DEPT [100 MHz, CDCl₃]: δ = 218.65 (C, C-5), 168.68 (C, C-4'), 165.73 (C, C-10), 161.56 (C, C-1'), 131.29 (C, CH, C-2', C-6'), 131.07 (C, CH, C-3', C-5'), 64.87 (C, CH₂, C-9), 63.90 (C, CH₂, C-6), 54.96 (C, CH, C-2), 40.42 (C, CH₂, C-7), 39.79 (C, CH, C-5), 28.84 (C, CH₂, C-3), 26.64 (C, CH, C-4), 25.08 (C, CH₂, C-8).

MS-MAT (140 °C): m/z 338 (M⁺, 13.95), 311 (76.35), 268 (40.77), 240 (14.15), 202 (10.82), 183 (95.48), 157 (45.36), 110 (100), 82 (38.07), 68 (45.82).

(1R,2S,4R)-2-(*p*-Brombenzoylmethyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]oktan **309**



Gemäß **AAV I** werden **56** (150 mg, 0.89 mmol) und *p*-Brombenzoylchlorid (216.5 mg, 0.98 mmol, 1.1 eq) und NEt₃ (137 μl, 0.98 mmol, 1.1 eq) zur Reaktion gebracht.

(6 h, Säulenchromatographie über Kieselgel, Eluens MTB-Ether/MeOH 5 : 1, 246 mg, 78.3 % d. Th.).

Summenformel: C₁₉H₂₂BrNO

Molmasse: 350. 2545 g mol⁻¹

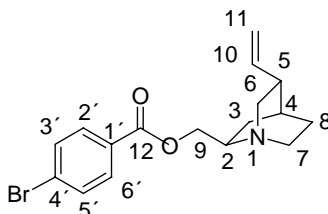
IR [cm⁻¹]: 3074 w, 2935 w, 2862 w, 1715 s, 1636 w, 1590 s, 1483 w, 1451 w, 1397 m, 1266 s, 1173 m, 1115 s, 1101 s, 1068 m, 1011 s, 992 m, 974 m, 911 m, 847 m, 818 m, 755 s, 682 m.

¹H-NMR [100 MHz, CDCl₃]: δ = 7.93-7.91 (d, 2H, H-2', H-6', ³J = 6.76 Hz), 7.57-7.54 (d, 2H, H-3', H-5', ³J = 6.80 Hz), 5.95-5.86 (m, 1H, H-10), 5.10-5.06 (m, 2H, H-11), 4.44-4.38 (dd, 1H, H-9, ³J = 11.68, ²J = 3.24 Hz), 4.28-4.24 (dd, 1H, H-9, ³J = 5.77 Hz), 3.29-3.26 (m, 2H, H-6_{endo}, H-2), 3.12-3.10 (m, 1H, H-7_{endo}), 2.81-2.77 (m, 2H, H-7_{exo}, H-6_{exo}), 2.37 (s, 1H, H-5), 2.00-1.97 (m, 1H, H-3), 1.83 (bs, 1H, H-4), 1.62-1.57 (m, 2H, H-8, H-8), 1.12-1.07 (m, 1H, H-3).

¹³C-NMR-DEPT [100 MHz, CDCl₃]: δ = 165.71 (C, C-12), 141.06 (C, CH, C-10), 131.98 (C, C-2', C-6'), 131.44 (C, C-3', C-5'), 129.02 (C, C-1'), 128.00 (C, C-4'), 114.77 (C, CH₂, C-11), 66.81 (CH, CH₂, C-9), 55.51 (C, CH₂, C-6), 55.22 (C, CH, C-2), 40.94 (C, CH₂, C-7), 39.01 (C, CH, C-5), 26.71 (C, CH₂, C-3), 26.61 (C, CH, C-4), 24.63 (CH, CH₂, C-8).

MS-MAT (80 °C): m/z 350 (M⁺, 2.81), 349 (12.68), 310 (4.36), 308 (4.32), 216 (6.56), 214 (6.13), 185 (55.88), 183 (56.76), 166 (17.91), 136 (100.00), 108 (4.56), 91 (12.36), 76 (8.33).

(1*R*,2*R*,4*R*, 5*S*)-1-Aza-5-vinyl-2-(*p*-Brombenzoylmethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oktan **308**



Gemäß **AAV I** werden **57** (150 mg, 0.89 mmol) und *p*-Brombenzoylchlorid (216.5 mg, 0.98 mmol, 1.1 eq) und NEt₃ (137 μl, 0.98 mmol, 1.1 eq) zur Reaktion gebracht.

(6 h, Säulenchromatographie über Kieselgel, Eluens MTB-Ether/MeOH 5:1, 246 mg, 78.3 % d. Th.).

Summenformel: C₁₇H₂₀BrNO₂

Molmasse: 350.2545 g mol⁻¹

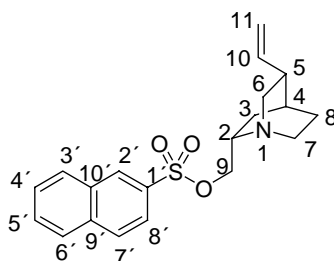
IR [cm⁻¹]: 3421 w, 2999 w, 2952 m, 2852 w, 1712 s, 1590 s, 1483 m, 1438 s, 1397 s, 1373 m, 1330 m, 1276 s, 1197 m, 1175 m, 1107 s, 1072 s, 1009 s, 956 s, 847 s, 826 s, 708 m, 686 s.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃]: δ = 7.90-7.89 (d, 2H, H-2', H-6', ³J = 6.8 Hz), 7.58-7.57 (d, 2H, H-3', H-5', ³J = 6.76 Hz), 5.86-5.78 (m, 1H, H-10), 5.05-5.00 (m, 2H, H-11, H-11), 3.53-3.43 (m, 2H, H-9, H-9), 2.93-2.86 (m, 4H, H-2, H-6_{endo}, H-6_{exo}, H-7_{endo}), 2.84-2.75 (m, 1H, H-7_{exo}), 2.29 (m, 1H, H-5), 1.76 (bs, 1H, H-4), 1.65-1.63 (m, 2H, H-3, H-3), 1.48 (m, 1H, H-8), 1.20 (m, 1H, H-8).

¹³C-NMR-DEPT [100 MHz, CDCl₃]: δ = 166.32 (C, C-12), 139.94 (C, CH, C-10), 131.68 (C, CH, C-2', C-6'), 131.08 (C, CH, C-3', C-5'), 129.02 (C, C-1'), 128.00 (C, C-4'), 114.8 (C, CH₂, C-11), 61.92 (C, CH₂, C-9), 57.39 (C, CH, C-2), 48.78 (C, CH₂, C-6), 46.26 (C, CH₂, C-7), 39.62 (C, CH, C-5), 27.40 (C, CH, C-4), 26.80 (C, CH₂, C-3), 23.66 (C, CH₂, C-8).

FAB-MS: m/z 350 (M⁺, 2.81), 349 (12.68), 310 (4.36), 308 (4.32), 216 (6.56), 214 (6.13), 185 (55.88), 183 (56.76), 166 (17.91), 136 (100.00), 108 (4.56), 91 (12.36), 76 (8.33).

(1*R*,2*S*,4*R*-5*S*)-2-(β-Naphtalinsulfonyloxymethyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]oktan **311**



Gemäß **AAV I** werden **56** (150 mg, 0.89 mmol), NEt₃ (0.14 ml, 1.00 mmol, 1.1 eq) und Naphtalin-2-sulfonylchlorid (224mg, 0.98 mmol, 1.1 eq) zur Reaktion gebracht. (13 h, 305 mg, 96 % d. Th.).

Summenformel: C₂₀H₂₃NO₃SMolmasse: 357.4726 g mol⁻¹

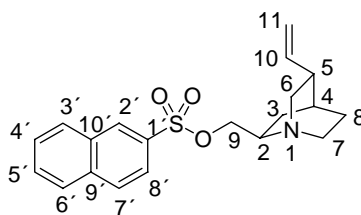
IR [cm⁻¹]: 3060 w, 2935 m, 2865 m, 1504 w, 1454 w, 1353 s, 1177 s, 1133 m, 1078 m, 970 s, 938 m, 918 m, 863 m, 816 m, 751 s, 660 s.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃]: δ = 8.51 (s, 1H, H-2'), 8.00-7.87 (m, 4H, H-8', H-7', H-3', H-6'), 7.67-7.62 (m, 2H, H-4', H-5'), 5.78-5.58 (m, 1H, H-10), 5.03-4.98 (m, 2H, H-11, H-11), 4.10-4.00 (m, 2H, H-9, H-9), 3.08-3.00 (m, 2H, H-2, H-6_{endo}), 2.90-2.78 (m, 1H, H-7_{endo}), 2.68-2.52 (m, 1H, H-6_{exo}, H-7_{exo}), 2.27 (bs, 1H, H-5), 1.90-1.80 (m, 1H, H-8), 1.74 (bs, 1H, H-4), 1.50-1.42 (m, 2H, H-3, H-3), 1.00-0.92 (m, 1H, H-8).

¹³C-NMR-DEPT [100MHz, CDCl₃]: δ = 140.84 (C-H, C-10), 135.27 (C, C-1'), 132.69 (C, C-10'), 131.91 (C, C-9'), 129.77 (C, C-H, C-2'), 129.64 (C, CH, C-8'), 129.34 (C, CH, C-7'), 129.32 (C, CH, C-3'), 127.95 (C, CH, C-4'), 127.76 (C, CH, C-5'), 122.55 (C, CH, C-6'), 114.91 (CH, C-11), 70.71 (CH, CH₂, C-9), 55.36 (CH, CH₂, C-6), 54.58 (CH, C-2), 41.38 (CH₂, C-7), 39.07 (CH, C-5), 27.13 (CH, C-4), 27.06 (CH, CH₂, C-3), 24.36 (CH, CH₂, C-8).

MS-MAT (90 °C): m/z 357 (M⁺, 6.88), 265 (3.06), 248 (50.40), 209 (7.43), 191 (44.76), 159 (10.26), 127 (100.00), 106 (17.12), 91 (4.93), 77 (10.68).

(1*R*,2*R*,4*R*-5*S*)-2-(β-Naphtalinsulfonyloxymethyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]oktan **310**



Gemäß **AAV I** werden **57** (150 mg, 0.89 mmol), β-Naphtylsulfonylchlorid (224 mg, 0.98 mmol, 1.1 eq) zur Reaktion gebracht. (15 h, Säulenchromatographie über Kieselgel, Eluens MTB-Ether/Methanol/ 5 : 1, 305 mg, 95.9 % d. Th.).

Summenformel: C₂₀H₂₃NO₃SMolmasse: 357.4726 g mol⁻¹

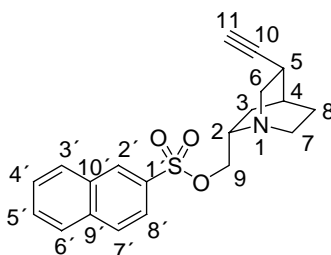
IR [cm⁻¹]: 3057 w, 2939 m, 2873 w, 1504 w, 1459 w, 1352 s, 1177 s, 1134 m, 1078 m, 970 s, 926 m, 864 m, 814 m, 751 s, 660 s.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃]: δ = 8.00-7.97 (m, 2H, H-2', H-8'), 7.93-7.89 (m, 3H, H-7', H-6', H-3'), 7.67-7.63 (m, 2H, H-4', H-5'), 5.68 (m, 1H, H-10), 4.92-4.86 (m, 2H, H-11, H-11), 4.09-3.98 (m, 2H, H-9, H-9), 3.06-3.04 (m, 1H, H-2), 2.86-2.78 (m, 3H, H-6_{endo}, H-6_{exo}, H-7_{endo}), 2.51-2.46 (m, 1H, H-7_{exo}), 2.17 (m, 1H, H-5), 1.71 (s, 1H, H-4), 1.55-1.48 (m, 2H, H-3, H-3), 1.27-1.26 (m, 2H, H-8, H-8).

¹³C-NMR-DEPT [100 MHz, CDCl₃]: δ = 139.80 (C, CH, C-1'), 135.21 (C, C-10'), 131.89 (C, C-9'), 129.74 (C, CH, C-2'), 129.55 (C, CH, C-8'), 129.27 (C, CH, C-7'), 129.00 (C, CH, C-3'), 127.91 (C, CH, C-4'), 127.70 (C, CH, C-5'), 122.58 (C, CH, C-6'), 114.25 (C, CH₂, C-11), 70.47 (C, CH₂, C-9), 54.36 (C, CH, C-2), 48.94 (C, CH₂, C-6), 47.55 (C, CH₂, C-7), 39.30 (C, CH, C-5), 27.13 (C, CH, C-4), 26.34 (C, CH₂, C-3), 23.86 (C, CH₂, C-8).

MS-MAT (90 °C): m/z 357 (M⁺, 20.55), 316 (4.10), 265 (2.25), 248 (68.50), 226 (1.69), 209 (3.11), 191 (59.92), 159 (21.41), 127 (100.00), 105 (19.91), 83 (41.88), 69 (5.74).

(1R,2S,4R-5S)-2-(β-Naphtylsulfonyloxymethyl)-5-ethinyl-1-azabicyclo[2.2.2]oktan 313



Gemäß **AAV I** werden **156** (50 mg, 0.3 mmol), NEt₃ (50 μl, 0.36 mmol, 1.1 eq) und Naphthalin-2-sulfonylchlorid (75.5 mg, 0.98 mmol, 1.1 eq) umgesetzt. (15 h, Säulenchromatographie über Kieselgel, Eluens MTB-Ether/MeOH 5 : 1, 81mg, 69.1 % d. Th.).

Summenformel: C₂₀H₂₁NO₃S

Molmasse: 355.4568 g mol⁻¹

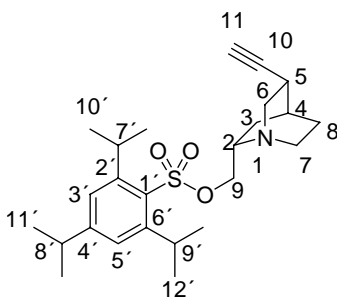
IR [cm⁻¹]: 3287 w, 3057 m, 2937 m, 2869 w, 1453 m, 1352 s, 1177 s, 1133 m, 1078 m, 972 s, 939 m, 919 m, 864 s, 816 s, 750 m, 660 s.

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, CDCl_3]: $\delta = 8.52$ (s, 1H, H-2'), 8.01-7.95 (m, 2H, H-8', H-7'), 7.95-7.81 (m, 2H, H-3', H-4'), 7.70-7.62 (m, 2H, H-5', H-6'), 4.17-4.12 (m, 2H, H-9, H-9), 3.31-3.23 (m, 2H, H-2, H-6_{endo}), 2.92-2.88 (m, 2H, H-6_{exo}, H-7_{endo}), 2.63-2.55 (m, 2H, H-5, H-7_{exo}), 2.04 (d, 1H, H-11, $^2J = 2.52$ Hz), 1.96-1.92 (bs, 1H, H-4), 1.55-1.50 (m, 1H, H-3), 1.45-1.39 (m, 1H, H-3), 1.16-1.13 (m, 1H, H-8), 0.92-0.89 (m, 1H, H-8).

$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$ [100 MHz, CDCl_3]: $\delta = 135.28$ (C, C-1'), 132.81 (C, C-10'), 131.94 (C, C-9'), 129.76 (C, CH, C-2'), 129.64 (C, CH, C-8', C-7'), 129.34 (C, CH, C-6'), 127.97 (C, CH, C-3'), 127.76 (C, CH, C-4'), 122.57 (C, CH, C-5'), 87.14 (C, CH, C-11), 70.52 (C, CH_2 , C-9), 68.97 (C, C-10), 56.70 (C, CH_2 , C-6), 54.06 (C, CH, C-2), 40.77 (C, CH_2 , C-7), 27.21 (C, CH, C-5), 26.38 (C, CH, C-4), 25.76 (C, CH_2 , C-3), 24.63 (C, CH_2 , C-8).

MS-MAT (200 °C): m/z 355 (M^+ , 3.90), 309 (11.16), 278 (26.61), 256 (6.93), 226 (100.00), 198 (47.75), 168 (25.77), 143 (78.21), 115 (10.56), 94 (8.95), 77 (9.99).

(1*S*, 2*R*, 4*S*, 5*R*)-2-(2',4',6'-Triisopropylphenylsulfonyloxymethyl)-5-ethinyl-1-azabicyclo[2.2.2]oktan **312**



Abweichend von **AAV I** werden Alkin **156** (104 mg, 0.63 mmol) mit 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonsäurechlorid (210 mg, 0.693 mmol, 1.1 eq) und NEt_3 (100 μl , 0.693 mmol, 1.1 eq) über einen Zeitraum von 18 h in Dioxan unter Rückfluß erhitzt. (18 h, Säulenchromatographie über Kieselgel, Eluens MTB/PE 3 : 1, 176 mg, 65 % d. Th.).

Summenformel: $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{S}$

Molmasse: 429.6224 g mol^{-1}

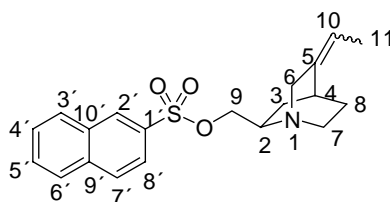
IR [cm^{-1}]: 3307 m, 2959 s, 2870 s, 1600 m, 1563 w, 1461 s, 1426 m, 1376 m, 1346 s, 1218 m, 1178 s, 1105 m, 1042 m, 976 s, 940 s, 883m, 846 m, 755 s, 689 m, 665 s.

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, CDCl_3]: $\delta = 7.18$ (s, 2H, H-3', H-5'), 4.19-4.05 (dt, 2H, H-7', H-8', $^3J = 6.76$ Hz), 4.05-3.98 (m, 2H, H-9, H-9), 3.22-3.16 (m, 2H, H-2, H-6_{endo}), 2.92-2.82 (m, 3H, H-9', H-6_{exo}, H-7_{endo}), 2.68-2.55 (m, 1H, H-7_{exo}), 2.52-2.49 (m, 1H, H-5), 2.18-2.13 (m, 1H, H-3), 2.07-2.06 (d, 1H, H-11, $^2J = 2.52$ Hz), 1.94 (bs, 1H, H-4), 1.58-1.49 (m, 1H, H-8), 1.42-1.33 (m, 2H, H-3, H-3), 1.27-1.25 (d, 12H, H-10', H-12', $^3J = 6.76$ Hz), 1.26-1.24 (d, 6H, H-11', $^3J = 6.8$ Hz), 1.05-0.92 (m, 1H, H-8).

$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$ [100 MHz, CDCl_3]: $\delta = 153.62$ (C, C-1'), 150.80 (2C, C-2', C-6'), 129.43 (C, C-10), 123.69 (2C, CH, C-3', C-5'), 87.54 (C, CH, C-11), 69.40 (C, CH_2 , C-9), 68.75 (C, C-4'), 56.90 (C, CH_2 , C-6), 54.02 (C, CH, C-2), 40.79 (C, CH_2 , C-7), 34.21 (C, CH, C-7', C-9'), 29.56 (C, CH, C-8'), 27.36 (C, C-5), 26.88 (C, C-4), 26.49 (C, CH_2 , C-3), 26.03 (C, CH_2 , C-8), 25.10 (C, CH_3 , C-10', C-12'), 23.52 (C, C-11').

MS-MAT (150 °C): m/z 429 (M^+ , 74.45), 437 (82.02), 386 (3.32), 308 (8.68), 277 (36.01), 255 (5.25), 225 (100.00), 198 (53.37), 170 (24.72), 143 (74.89), 117 (8.35), 86 (20.80), 71 (17.75).

(1*S*,2*S*,4*S*)-2-(β -Naphthylsulfonyloxymethyl)-5-(*E/Z*)-(10-Methylmethinyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oktan **315a**



Abweichend von **AAV I** wird das Olefin **318** (263 mg, 0.46 mmol) in 8 ml DCM gelöst und mit abs. NEt_3 (0.13 ml, 0.92 mmol, 2 eq) sowie Naphthalin-2-sulfonylchlorid (392 mg 0.98 mmol, 1.1 eq) zur Reaktion gebracht. (16 h, Säulenchromatographie über Kieselgel, Eluens EtOAc/MeOH 4 : 1, 148 mg, 90 % d. Th.).

In den NMR-Spektren ist ein *E/Z*-Gemisch im Verhältnis 3.5:1 nachweisbar. Das Signal C-5 ist im $^{13}\text{C-NMR}$ aufgrund von Koaleszenz nicht nachweisbar.

Summenformel: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$

Molmasse: $357.4726 \text{ g mol}^{-1}$

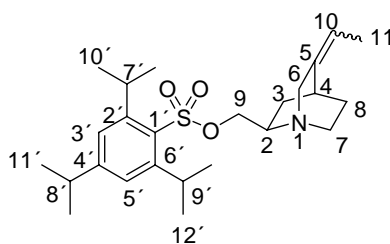
IR [cm⁻¹]: 2934 m, 2861 m, 1733 w, 1453 m, 1351 s, 1175 s, 1077 m, 962 s, 926 m, 862 s, 811 s, 748 s, 658 s.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃]: δ = 8.54 (s, 1H, H-2'); 8.02- 8.00 (m, 2H, H-8', H-7'), 7.94 - 7.90 (m, 2H, H-3', H-4'), 7.91-7.88 (m, 2H, H-5', H-6'), 4.18 - 4.11 (m, CH₂, H-9, H-9), 3.45 (m, 3H, H-2, H-6_{endo}, H-6_{exo}), 3.38-3.30 (m, 1H, H-7_{endo}), 2.98 - 2.93 (m, 1H, H-7_{exo}), 2.38 (s, 1H, H-4), 1.92-1.89 (m, 1H, H-8), 1.73 (m, 2H, H-3, H-3), 1.55- 1.53 (m, 1H, H-8), 1.44-1.40 (d, 3H, H-11, ³J = 7.28 Hz).

¹³C-NMR-DEPT [100 MHz, CDCl₃]: δ = 135.30 (C, C-1'), 132.32 (C, C-10'), 131.86 (C, C-9'), 129.91 (C, CH, C-2'), 129.87 (C, CH, C-8'), 129.68 (C, CH, C-7'), 129.39 (C, CH, C-6'), 129.35 (C, CH, C-3'), 127.90 (C, CH, C-4'), 122.56 (C, CH, C-5'), 115.97 (C, CH, C-10), 69.64 (C, CH₂, C-9), 54.75 (C, CH, C-2), 50.31 (C, CH₂, C-6), 31.94 (C, CH, C-4), 29.77/28.73 (CH₂, C-8), 25.83/24.97 (C, CH₂, C-3), 12.52 (C, CH₃, C-11).

MS-MAT (120 °C): m/z 357 (M⁺, 10.24), 329 (2.20), 293 (24.05), 263 (3.23), 231 (6.98), 208 (2.27), 191 (4.78), 167 (2.90), 150 (100.00), 127 (19.37), 108 (5.78), 83 (15.21), 67 (4.09).

(1*S*,2*S*,4*S*)-2-(2',4',6'-Triisopropylphenylsulfonyloxymethyl)-5-(*E/Z*)-(10-Methylmethinyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oktan **317a**



Abweichend von AAV I wird das Olefin **318** (200 mg, 1.19 mmol) mit 2,4,6-Triisopropylbenzylsulfonylchlorid (399 mg, 1.3 mmol, 1.1 eq) und NEt₃ (0.18 ml, 1.3 mmol, 1.1 eq) unter Rückfluß erhitzt. (18 h, Säulenchromatographie über Kieselgel, Eluens Essigester/Methanol 10 : 1, 253 mg, 70 % d. Th.).

Summenformel: C₂₅H₃₉NO₃S

Molmasse: 433.2633 g mol⁻¹

IR [cm⁻¹]: 2957 s, 2866 s, 1601 m, 1563 m, 1458 m, 1425 m, 1344 s, 1194 m, 1176 s, 1105 m, 1087 m, 1065 m, 1042 m, 965 s, 924 s, 877 s, 847 s, 820 s, 770 m, 665 s.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃]: δ = 7.17 (s, 2H, H-3', H-5'), 5.21-5.19 (q, 1H, H-10, ³J = 6.92 Hz), 4.13-4.05 (m, 2H, H-9, H-9), 3.71-3.68 (m, 1H, H-2), 3.15-3.13 (m, 2H, H-6_{endo}, H-6_{exo}), 2.95-2.87 (m, 2H, H-7_{endo}, H-7_{exo}), 2.35 (s, 1H, H-4), 1.90-1.85 (m, 1H, H-8), 1.67-1.64 (m, 2H, H-3, H-3), 1.57-1.56 (m, 1H, H-8), 1.46-1.44 (d, 3H, H-11, ³J = 6.92 Hz), 1.25 (s, 27H, H-10', H-11', H-12').

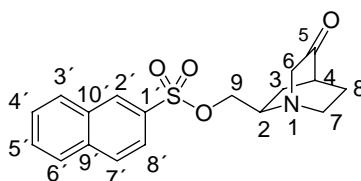
¹³C-NMR-DEPT [100 MHz, CDCl₃]: δ = 153.71 (C, C-1'), 150.82 (C, C-2', C-6'), 129.75 (C, C-8'), 123.39 (C, CH, C-3', C-5'), 122.04 (C, CH, C-10), 69.27 (C, CH₂, C-9), 54.24 (C, CH, C-2), 49.62 (C, CH₂, C-6), 47.99 (C, CH₂, C-7), 33.88 (C, CH, C-7', C-9'), 32.04 (C, CH, C-8'), 30.08 (C, CH₂, C-3), 29.22 (C, CH, C-4), 26.54 (CH₂, C-8), 24.50 (C, CH₃, C[CH₃]₃), 24.33 (C, CH₃, C[CH₃]₃), 12.24 (C, CH₃, C-11).

MS-MAT (130 °C): m/z 434 (M⁺, 37.32), 392 (2.16), 232 (3.38), 211 (1.12), 187 (5.03), 166 (100.00), 136 (14.01), 109 (4.44), 91 (4.80), 67 (2.51).

LC-MS (ESI): 433.2633 (ber.)

LC-MS (ESI): 433.2650 (gef.)

(1*S*,2*S*,4*R*)-2-(β-Naphthylsulfonyloxymethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oktan-5-on **315**



Gemäß **AAV II** werden der Sulfonsäureester **315a** (137 mg, 0.383 mmol) mit K₃[Fe(CN)₆] (378 mg, 1.149 mmol, 3 eq), K₂CO₃ (159 mg, 1.149 mmol, 3 eq), OsO₄ (4.9 mg, 0.019 mmol, 0.05 eq) und NaIO₄ (107 mg, 0.498 mmol, 1.3 eq) zur Reaktion gebracht. (Säulenchromatographie über Kieselgel, Eluens EtOAc/MeOH 20: 1, 84 mg, 60 % d. Th.).

Aufgrund von Koaleszenzeffekten kann C-1' im ¹³C-NMR-Spektrum nicht nachgewiesen werden.

Summenformel: C₁₅H₃₁NO₄SiSMolmasse: 345.1036 g mol⁻¹

IR [cm⁻¹]: 2917 m, 1729 s, 1626 w, 1591 w, 1456 m, 1352 s, 1270 w, 1231 w, 1175 s, 1133 m, 1078 s, 974 s, 923 s, 864 s, 815 s, 751 s, 727 m, 659 s.

¹H-NMR[400 MHz, CDCl₃]: δ = 8.49 (s, 1H, H-2'), 8.08-8.00 (m, 2H, H-8', H-7'), 7.98-7.90 (m, 1H, H-3'), 7.87-7.85 (m, 1H, H-4'), 7.65-7.70 (m, 2H, H-5', H-6'), 4.06-4.04 (m, CH₂, H-9, H-9), 3.27 (m, 2H, H-2, H-6_{endo}), 3.08-3.03 (m, 2H, H-6_{exo}, H-7_{endo}), 2.88 (m, 1H, H-7_{exo}), 2.46 (m, 1H, H-4), 2.17 (m, 1H, H-8), 2.04-1.98 (m, 2H, H-3, H-3), 0.88-0.86 (m, 1H, H-8).

¹³C-NMR-DEPT [100 MHz, CDCl₃]: δ = 215.00 (C, C-5), 129.76 (C, CH, C-2'), 129.34 (C, CH, C-8'), 129.17 (C, CH, C-7'), 129.02 (C, CH, C-6'), 127.68 (C, CH, C-3'), 127.57 (C, CH, C-4'), 122.09 (C, CH, C-5'), 69.49 (C, CH₂, C-9), 56.85 (C, CH₂, C-6), 53.38 (C, CH, C-2), 48.94 (C, CH₂, C-7), 39.49 (C, CH, C-4), 27.17 (C, CH₂, C-3), 24.27 (C, CH₂, C-8).

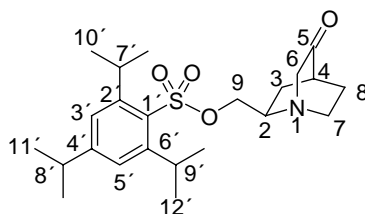
MS-MAT (130 °C): m/z 345 (M⁺, 1.45), 323 (7.88), 295 (7.22), 267 (8.27), 239 (8.95), 211 (9.08), 183 (10.97), 149 (24.34), 127 (19.88), 97 (41.72), 71 (100.00).

LC-MS (ESI): 345.1036 (ber.)

LC-MS (ESI): 345.1034 (gef.)

(1S,2R,4R)-2-(2',4',6'-Triisopropylphenylsulfonyloxymethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oktan-5-on

317



Abweichend von **AAV II** wird das Olefin **317a** (100 mg, 0.21 mmol) mit K₂CO₃ (87.3 mg, 0.63 mmol, 3 eq), K₃[Fe(CN)₆] (208 mg, 0.63 mmol, 3 eq) und OsO₄ (2.7 mg, 0.01 mmol, 0.05 eq) über einen Zeitraum von 17 h unter Luftausschluß bei einer Temperatur von 70 °C gerührt. Das nach säulenchromatographischer Reinigung (Eluens EtOAc/MeOH 4:1) erhaltene Diastereomergemisch wird mit NaIO₄ (59 mg, 0.273 mmol, 1.3 eq) gemäß **AAV**

II zur Reaktion gebracht. (Säulenchromatographie über Kieselgel, Eluens Essigester/Methanol 4 : 1, 39 mg, 43.5 % d. Th.).

Summenformel: $C_{23}H_{35}NO_4S$

Molmasse: $421.2284 \text{ g mol}^{-1}$

Smp. 145-146 °C

IR [cm⁻¹]: 2955 s, 2925 s, 2868 s, 1732 s, 1600 m, 1457 m, 1371 m, 1339 m, 1176 s, 972 s, 923 s, 813 s, 756 s, 666 s, 562 s.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃]: $\delta = 7.18$ (s, 2H, H-3', H-5'), 4.15-3.98 (m, 2H, H-9, H-9), 3.40-3.35 (m, 2H, H-2, H-6_{endo}), 3.12-3.07 (m, 2H, H-6_{exo}, H-7_{endo}), 2.92-2.82 (m, 1H, H-7_{exo}), 2.48 (s, 1H, H-4), 2.21-2.18 (m, 1H, H-8), 2.00-1.97 (m, 2H, H-3, H-3), 1.26-1.25 (s, 18H, 3* C[CH₃]₂), 0.92-0.86 (m, 1H, H-8).

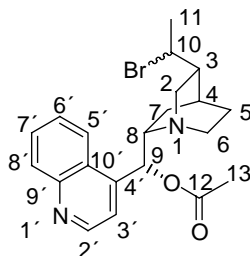
¹³C-NMR-DEPT [100 MHz, CDCl₃]: $\delta = 212.15$ (C, C-5), 153.91 (C, C-1'), 150.85 (C, C-2', C-6'), 129.13 (C, C-4'), 123.85 (C, CH, C-3', C-5'), 68.68 (C, CH₂, C-9), 57.33 (C, CH₂, C-6), 53.77 (C, CH, C-2), 49.35 (C, CH₂, C-7), 39.95 (C, CH, C-4), 34.28 (C, CH, C-7', C-9'), 29.72 (C, CH, C-8'), 29.67 (CH₂, C-3), 27.90 (C, CH₂, C-8), 24.77 (C, CH₃, C[CH₃]₂), 24.74 (C, CH₃, C[CH₃]₂).

LC-MS (ESI): 421.2271 (ber.)

LC-MS (ESI): 421.2284 (gef.)

15.12 Versuche zu Kapitel 12

(3*R*,4*S*,8*S*,9*R*,10*S*/*R*)-9-Acetoxy-10-bromo-10,11-dihydro-cinchonan **343**



Chinchonidin **3** (3 g, 10.19 mmol) wird unter N₂-Schutzgas und Eisbadkühlung in 16.5 ml 62 %iger wäbr. HBr gelöst und über einen Zeitraum von 4 D bei RT gerührt. Die Reaktion wird vorsichtig durch Zugabe ges. wäbr. NaHCO₃-Lsg. beendet. Man erhöht den pH-Wert langsam zunächst mit ges. wäbr. NaHCO₃-Lsg, anschließend mit konz. wäbr. NaOH auf 8-9. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert, mehrfach mit Wasser gewaschen und unter Hochvakuum gründlich getrocknet. Das farblose Feststoff wird als Suspension in 120 ml abs. THF vorgelegt und mit frisch destilliertem AcCl (1 ml, 13.97 mmol, 1.8 eq) und abs. NEt₃ (2.16 ml, 15.52 mmol, 2 eq) versetzt. Nach Erhitzen über einen Zeitraum von 19 h unter Rückfluß wird die Reaktion durch Zugabe von ges. wäbr. NaHCO₃-Lsg. beendet und mehrfach mit CHCl₃ extrahiert. Nach Säulenchromatographie (Eluens MTB/MeOH/NH₃ 5 : 1 : 0.01) lässt sich das Epimerengemisch als gelblicher Schaum isolieren. (Ausbeute 2.17 g, 51.2 % d. Th.).

In den Spektren ist ein Verhältnis beider Epimere im Verhältnis 1.2 zu 1 sichtbar.

Summenformel: C₂₁H₂₅N₂O₂Br

Molmasse : 416.1089 g mol⁻¹

IR [cm⁻¹]: 2945 m, 1740 s, 1594 s, 1569 m, 1510 m, 1446 m, 1373 m, 1323 m, 1231 s, 1074 s, 1022 s, 964 s, 853 m, 811 m, 756 s, 661 m.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃]: δ = 8.31 (d, 1H, H-2, ³J = 4.52 Hz), 8.36-8.33 (d, 1H, H-8', ³J = 8.68 Hz), 8.09-8.06 (d, 1H, H-7', ³J = 8.52 Hz), 7.82-7.77 (m, 1H, H-6'), 7.72-7.67 (m, 1H, H-5'), 7.61-7.59 (m, 1H, H-3'), 6.56-6.54 (m, 1H, H-9), 4.15-4.08 (m, 1H, H-10), 3.44-3.35 (m, 1H, H-8), 3.23-3.15 (m, 1H, H-7_{endo}), 3.05-2.97 (m, 2H, H-2_{endo}, H-6_{endo}), 2.65-2.55 (m, 2H, H-2_{exo}, H-7_{exo}), 2.48-2.37 (m, 1H, H-6_{exo}), 2.33-2.30/2.05-2.03 (m, 1H, H-4), 2.16 (s, 3H,

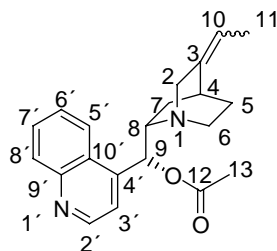
CH₃, H-13), 1.95-1.90/1.87-1.80 (m, 1H, H-3), 1.87-1.81 (m, 2H, H-5_{endo}, H-5_{exo}), 1.88-1.71/1.58-2.50 (m, 1H, H-5), 1.68-1.67/1.62-1.60 (d, 3H, CH₃, H-11, ³J = 6.46 Hz).

¹³C-NMR-DEPT [100 MHz, CDCl₃]: δ = 170.58 (C, C-12), 149.90 (C, CH, C-2'), 148.09 (C, C-4'), 146.71 (C, C-9'), 129.98 (C, CH, C-6'), 129.94 (C, CH, C-7'), 129.21 (C, CH, C-8'), 126.23 (C, C-10'), 123.71 (C, CH, C-5'), 118.74 (C, C-3'), 74.08 (C, CH, C-9), 59.69 (C, CH, C-8), 59.69 (C, CH₂, C-2), 57.02/53.85 (C, CH, C-10/C, CH, C-10), 55.64 (C, CH₂, C-6), 45.58/44.85 (C, CH, C-3/C, CH, C-3), 42.28 (C, CH₂, C-7), 27.46/22.89 (C, CH₂, C-5/C, CH₂, C-5), 26.74/25.60 (C, CH, C-4/C, CH, C-4), 24.63/23.57 (C, CH₃, C-11/C, CH₃, C-11), 19.87 (C, CH₃, C-13).

LC-MS (ESI): 416.1089 (ber.)

LC-MS (ESI): 416.1099 (gef.)

(4*S*,8*S*,9*R*)-3-(10-(*E/Z*)-methylmethinyl)-9-acetoxy-cinchonan **344**



Das Bromid **343** (2.13 g, 5.1 mmol) wird unter Luftausschluß in abs. DMF gelöst und auf 130 °C erhitzt. Nach Zugabe von DBU (0.92 ml, 6.12 mmol, 1.2 eq) wird für weitere 5 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen des Ansatzes auf RT wird das Solvens unter vermindertem Druck vollständig entfernt; zur Abtrennung von DBU hingegen ist eine Kugelrohrdestillation erforderlich. Der erhaltene Rückstand wird mit ges. wäßr. NaHCO₃-Lsg. versetzt und mehrfach mit CHCl₃ extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über MgSO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Eluens Cy/MTB 2 : 1, anschließend MTB/MeOH 5 : 1) lässt sich das Produkt (*E/Z*-Gemisch 1.1/1) als gelbliches hochviskoses Öl isolieren. (1.14g, 66.5 % d. Th).

Summenformel: C₂₁H₂₄N₂O₂

Molmasse: 336.1837 g mol⁻¹

IR [cm⁻¹]: 2943 m, 2860 m, 1743 s, 1676 s, 1592 s, 1570 s, 1509 s, 1435 s, 1372 s, 1229 s, 1082 s, 1026 s, 972 m, 907 w, 851 m, 832 m, 810 m, 757 s.

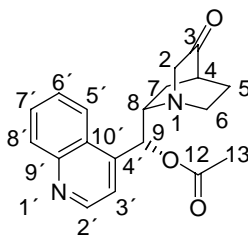
$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, CD_3OD]: $\delta = 8.83\text{-}8.81$ (d, 1H, H-2', $^3J = 4.64$ Hz), $8.36\text{-}8.33$ (d, 1H, H-8', $^3J = 7.46$ Hz), $8.09\text{-}8.07$ (d, 1H, H-7', $^3J = 8.28$ Hz), $7.82\text{-}7.78$ (m, 1H, H-6'), $7.72\text{-}7.65$ (m, 1H, H-5'), $7.59\text{-}7.57$ (d, 1H, H-3', $^3J = 4.52$ Hz), $6.62\text{-}6.61$ (d, 1H, H-9, $^3J = 6.24$ Hz), $4.15\text{-}4.08$ (m, 1H, H-10), $3.32\text{-}3.30$ (m, 4H, H-8, H-7_{endo}, H-2_{endo}, H-6_{endo}), $2.74\text{-}2.68$ (m, 2H, H-2_{exo}, H-7_{exo}), 2.38 (m, 1H, H-4), 2.15 (s, 3H, CH_3 , H-13), $1.95\text{-}1.90/1.90\text{-}1.85$ (m, 2H, H-5_{endo}, H-5_{exo}), $1.75\text{-}1.70$ (m, 2H, H-5_{endo}, H-5_{exo}), $1.57\text{-}1.55/1.46\text{-}1.45$ (d, 3H, CH_3 , H-11, $^3J = 6.76$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$ [100 MHz, CD_3OD]: $\delta = 170.57$ (C, C-12), 149.90 (C, CH, C-2'), 148.07 (C, C-4'), 146.76 (C, C-9'), $140.15/139.08$ (C, C-3), 129.96 (C, CH, C-6'), 129.21 (C, CH, C-7'), 127.43 (C, CH, C-5'), 126.23 (C, C-10'), 123.71 (C, CH, C-8'), 118.99 (C, C-3'), $115.18/114.91$ (C, CH, C-10), 74.15 (C, CH, C-9), $60.60/60.32$ (C, CH, C-8), 58.56 (C, CH_2 , C-2), 56.25 (C, CH_2 , C-6), 43.23 (C, CH_2 , C-7), 33.42 (C, CH, C-4), $30.46/29.56$ (C, CH_2 , C-5/C, CH_2 , C-5), $27.78/26.42$ (C, CH_2 , C-5), 25.87 (C, CH_3 , C-11), 19.84 (C, CH_3 , C-13).

LC-MS (ESI): 336.1837 (ber.)

LC-MS (ESI): 336.1837 (gef.)

(4S,8S,9R)-9-Acetoxy-ruban-3-on 346



Das Saytzeff-Olefin **344** (1.14 g 3.39 mmol) wird unter Luftausschluß in 34 ml eines 1:1 Gemisches von $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ vorgelegt und 15 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von K_2CO_3 (1.41 g, 16.9 mmol, 3 eq) sowie $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (3.35 g, 10.17 mmol, 3 eq) wird das Gemisch für weitere 45 min gerührt. Nach Zugabe von festem OsO_4 (43 mg, 0.169 mmol, 0.05 eq) wird die Reaktion nach 16 h durch Zugabe von 40 %iger NaHSO_3 -Lsg. sowie ges. wäßr. NaHCO_3 -Lsg. beendet und mehrfach mit CHCl_3 extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt

und über MgSO_4 getrocknet. Nach vollständiger Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird der erhaltene Rückstand **345** in 6 ml 80 %iger Essigsäure gelöst und mit NaIO_4 (870 mg, 4.068 mmol, 1.2 eq) versetzt. Nach Rühren für 1 h bei RT wird die Reaktion durch vorsichtige Zugabe ges. wäßr. NaHCO_3 -Lsg. beendet und mit CHCl_3 extrahiert. Nach Vereinigung und Trocknung der organischen Phasen über MgSO_4 wird das Lösungsmittel vollständig unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Eluens MTB/MeOH 5 : 1) lässt sich das Produkt als weißer Schaum isolieren. (800 mg, 72.8 % d. Th.).

Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$

Molmasse: $324.1478 \text{ g mol}^{-1}$

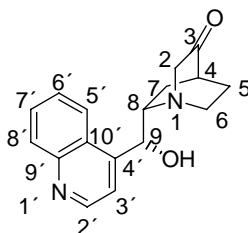
IR [cm^{-1}]: 2952 m, 1728 s, 1593 m, 1510 s, 1371 s, 1225 s, 1084 s, 1026 s, 974 m, 833 m, 832 m, 766 s.

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, CD_3OD]: $\delta = 8.80\text{-}8.78$ (d, 1H, H-2', $^3J = 4.64$ Hz), $8.39\text{-}8.37$ (d, 1H, H-8', $^3J = 7.92$ Hz), $8.08\text{-}8.06$ (d, 1H, H-5', $^3J = 8.52$ Hz), $7.82\text{-}7.69$ (t, 1H, H-7', $^3J = 7.69$ Hz), $7.72\text{-}7.68$ (t, 1H, H-6', $^3J = 7.71$ Hz), $7.63\text{-}7.61$ (d, 1H, H-3', $^3J = 4.64$ Hz), $6.65\text{-}6.63$ (d, 1H, H-9, $^3J = 7.40$ Hz), $3.60\text{-}3.55$ (m, 1H, H-8), $3.45\text{-}3.37$ (m, 1H, H-2_{endo}), $3.24\text{-}3.15$ (m, 2H, H-2_{exo}, H-6_{endo}), $2.79\text{-}2.73$ (m, 1H, H-6_{exo}), 2.45 (bs, 1H, H-4), $2.19\text{-}2.15$ (m, 2H, H-7_{endo}, H-7_{exo}), 2.14 (s, 3H, CH_3 , H-13), $1.95\text{-}1.86$ (m, 2H, H-5_{endo}, H-5_{exo}).

$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$ [100 MHz, CD_3OD]: $\delta = 219.06$ (C, C-3), 170.57 (C, C-12), 149.90 (C, CH, C-2'), 148.07 (C, C-4'), 146.85 (C, C-9'), 129.96 (C, CH, C-8'), 129.97 (C, CH, C-7'), 127.40 (C, CH, C-6'), 126.37 (C, C-10'), 123.80 (C, CH, C-5'), 119.17 (C, C-3'), 73.83 (C, CH, C-9), 64.40 (C, CH_2 , C-2), 60.26 (C, CH, C-8), 56.25 (C, CH_2 , C-6), 41.76 (C, CH_2 , C-7), 40.63 (C, CH, C-4), 28.47 (C, CH_2 , C-5), 24.94 (C, CH_2 , C-7), 19.79 (C, CH_3 , C-13).

LC-MS (ESI): 324.1478 (ber.)

LC-MS (ESI): 336.1472 (gef.)

(4S,8S,9R)-9-Hydroxy-ruban-3-on 338

Das acetylierte Keton **346** (0.793 g, 2.44 mmol) wird in 10 ml MeOH vorgelegt und bei RT mit K_2CO_3 (2.7 g, 19.53 mmol, 8 eq) versetzt. Nach 3 h wird die Umsetzung durch Zugabe von ges. wäßr. $NaHCO_3$ -Lsg. beendet und mehrfach mit $CHCl_3$ extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Eluens MTB/MeOH 5 : 1) lässt sich das Keton als farbloses Pulver erhalten. (619 mg, 90 % d. Th.).

In den Spektren ist ein Konformerengemisch 1.2:1 erkennbar, es werden nur die Daten des Hauptkonformeren angegeben. Aufgrund von Koaleszenzeffekten sind die Signale C-10' und C-3 in den Spektren nicht zu erkennen.

Summenformel: $C_{17}H_{19}N_2O_2$

Molmasse: $282.1361 \text{ g mol}^{-1}$

IR $[cm^{-1}]$: 3252 m, 2944 m, 1734 s, 1671 m, 1592 m, 1569 m, 1509 m, 1451 m, 1406 m, 1349 m, 1321 m, 1280 m, 1229 m, 1173 m, 1155 m, 1116 s, 1081 s, 1027 m, 1001 m, 973 s, 919 m, 882 m, 829 m, 806 s, 763 s.

1H -NMR [400 MHz, DMSO- D_6]: δ = 8.87-8.86 (d, 1H, H-2', 3J = 4.16 Hz), 8.34-8.33 (d, 1H, H-8', 3J = 7.88 Hz), 7.76-7.73 (t, 1H, H-6', 3J = 6.96 Hz), 7.63-7.60 (m, 2H, H-5', H-7'), 5.93-5.91 (d, 1H, H-9, 3J = 4.52 Hz), 3.39 (bs, 2H, H-2_{endo}, H-2_{exo}), 3.27-3.25 (m, 1H, H-8), 2.34 (bs, 1H, H-4), 2.21-2.16 (m, 1H, H-7_{endo}), 2.05-1.92 (m, 2H, H-5_{endo}, H-5_{exo}), 1.80-1.75 (m, 1H, H-7_{exo}).

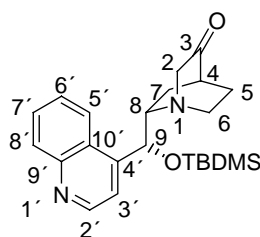
^{13}C -NMR-DEPT [100 MHz, DMSO- D_6]: δ = 219.06 (C, C-3), 150.23 (C, CH, C-2'), 148.09 (C, C-4'), 146.85 (C, C-9'), 129.86 (C, CH, C-8'), 128.95 (C, CH, C-7'), 126.35 (C, CH, C-6'), 126.16 (C, C-10'), 124.33 (C, CH, C-5'), 119.21 (C, C-3'), 70.77 (C, CH, C-9), 64.36 (C,

CH₂, C-2), 60.96 (C, CH, C-8), 45.75 (C, CH₂, C-6), 41.27 (C, CH₂, C-7), 40.37 (C, CH, C-4), 24.94 (C, CH₂, C-5).

LC-MS (ESI): 282.1361 (ber.)

LC-MS (ESI): 282.1368 (gef.)

(4S,8S,9R)-9-(*t*-Butyldimethylsilyl)-ruban-3-on **347**



Das entschützte Keton **338** (0.69 g, 2.44 mmol) wird 12 ml abs. DMF unter Luftausschluss vorgelegt und mit TBDMSCl (0.66 g, 4.39 mmol, 1.8 eq), NEt₃ (680 µl, 4.88 mmol, 2 eq) sowie DMAP (29.8 mg, 0.24 mmol, 0.1 eq) versetzt. Nach Erhitzen der Umsetzung über einen Zeitraum von 24 h auf 140 °C wird nach Abkühlen auf RT das Lösungsmittel unter vermindertem Druck vollständig entfernt. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Eluens Cy/MTB 2 : 1, später MTB/MeOH 5 : 1) lässt sich die Substanz als gelbliches hochviskoses Öl erhalten. (676 mg, 1.71 mmol, 70 % d. Th.)

In den Spektren ist ein Konformerengemisch im Verhältnis 2:1 erkennbar, es werden nur die Daten des Hauptkonformeren angegeben.

Summenformel: C₂₃H₃₂N₂O₂

Molmasse: 396.2222 g mol⁻¹

IR [cm⁻¹]: 2951 s, 2928 s, 2856 s, 2359 m, 1730 s, 1676 s, 1591 m, 1569 m, 1509 m, 1471 m, 1408 m, 1387 m, 1361 m, 1255 s, 1093 s, 1063 s, 1001 m, 877 s, 838 s, 777 s.

¹H-NMR [400 MHz, CD₃OD]: δ = 8.87-8.86 (d, 1H, H-2', ³J = 4.16 Hz), 8.34-8.33 (d, 1H, H-8', ³J = 7.88 Hz), 7.76-7.73 (t, 1H, H-6', ³J = 6.96 Hz), 7.63-7.60 (m, 2H, H-5', H-7'), 5.93-5.91 (d, 1H, H-9, ³J = 4.52 Hz), 5.89- (d, 1H, H-9, ³J = Hz), 3.73-3.69 (m, 1H, H-8), 3.18-3.15 (m, 2H, H-2_{endo}, H-2_{exo}), 2.44-2.39 (m, 1H, H-7_{endo}), 2.18-2.08 (m, 2H, H-7_{exo}, H-4),

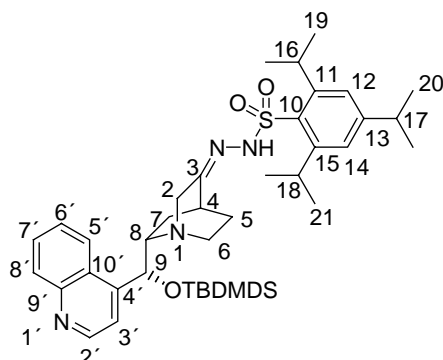
1.98-1.73 (m, 2H, H-5_{endo}, H-5_{exo}), 0.98 (s, 9H, SiC[CH₃]₃), 0.20 (s, 3H, Si[CH₃]), -0.36 (s, 3H, Si[CH₃]).

¹³C-NMR-DEPT [100 MHz, CD₃OD]: δ = 219.07 (C, C-3), 149.73 (C, CH, C-2'), 148.88 (C, C-4'), 147.82 (C, C-9'), 129.88 (C, CH, C-8'), 129.20 (C, CH, C-7'), 127.52 (C, CH, C-6'), 125.41 (C, C-10'), 122.83 (C, CH, C-5'), 119.08 (C, C-3'), 71.43 (C, CH, C-9), 67.83 (C, CH₂, C-2), 62.80 (C, CH, C-8), 57.58 (C, CH₂, C-6), 46.79 (C, CH₂, C-7), 25.32 (C, CH₂, C-5), 17.88 (C, SiC[CH₃]₃), 8.28 (C, CH₃, SiC[CH₃]₃), -5.17 (C, CH₃, Si[CH₃]), -5.90 (C, CH₃, Si[CH₃]).

LC-MS (ESI): 396.2222 (ber.)

LC-MS (ESI): 396.2227 (gef.)

(4*S*,8*S*,9*R*)-3-(2',4',6'-Triisopropylphenylsulfonylhydrazono)-9-(*t*-butyldimethylsilyl)-cinchonan **348**



Gemäß **AAV XII** wird das TBDMS-geschützte Keton **347** (48 mg, 0.121 mmol) mit 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonsäurehydrazid (40 mg, 0.133 mmol, 1.1 eq) zur Reaktion gebracht. (24 h, 74 mg, 90.4 % Th.).

In den Spektren ist ein Konformerengemisch erkennbar. Die Signale der Kohlenstoffe C-11, C-13, C-15 sind aufgrund starker Koaleszenzeffekte überhaupt nicht zu erkennen.

Summenformel: C₃₈H₅₆N₄O₃SSi

Molmasse: 676.0279 g mol⁻¹

IR [cm⁻¹]: 2953 m, 2860 m, 1664 m, 1594 m, 1568 m, 1509 m, 1462 m, 1425 m, 1383 m,

1361 m, 1323 m, 1254 m, 1164 m, 1096 m, 1068 m, 1037 m, 1001 m, 939 m, 878 m, 838 s, 778 s, 758 s, 663 s.

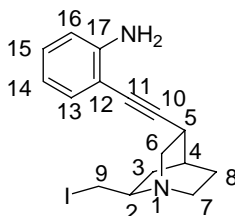
$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, CDCl_3]: δ = 8.86-8.85 (d, 1H, H-2', 3J = 4.40 Hz), 8.14-8.13 (d, 1H, H-8', 3J = 8.24 Hz), 7.95-7.93 (t, 1H, H-7', 3J = 8.28 Hz), 7.73-7.69 (t, 1H, H-6', 3J = 7.70 Hz), 7.58-7.56 (d, 1H, H-5', 3J = 7.88 Hz), 7.49-7.48 (d, 1H, H-3', 3J = 4.28 Hz), 7.09 (s, 2H, H-12, H-14), 5.71 (bs, 1H, H-9), 3.77-3.73 (m, 2H, H-2_{endo}, H-2_{exo}), 3.42-3.25 (m, 2H, H-6_{endo}, H-6_{exo}), 2.84-2.80 (m, 4H, H-8, H-16, H-18, H-7_{endo}), 2.68 (m, 1H, H-7_{exo}), 2.56 (m, 1H, H-4), 2.11-2.03 (m, 1H, H-5_{endo}), 1.74-1.63 (m, 1H, H-5_{exo}), 1.27-1.09 (m, 24H, CH_3 , H-19, H-20, H-21, H-16, H-17, H-18), 0.95 (s, 9H, $\text{Si}[\underline{\text{C}}\text{H}_3]_3$), 0.13 (s, 3H, $\text{Si}[\underline{\text{C}}\text{H}_3]_2$), -0.38 (s, 3H, $\text{Si}[\underline{\text{C}}\text{H}_3]_2$).

$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$ [100 MHz, CDCl_3]: δ = 165.06 (C, C-10), 162.51 (C, C-3), 149.85 (C, CH, C-2'), 149.16 (C, C-4'), 148.15 (C, C-9'), 130.56 (C, CH, C-8'), 129.47 (C, C-10'), 129.07 (C, CH, C-6'), 71.92 (C, CH, C-9), 67.93 (C, CH_2 , C-2), 62.67 (C, CH, C-8), 56.00 (C, CH_2 , C-6), 42.99 (C, CH_2 , C-7), 34.06 (C, CH, $\underline{\text{C}}\text{H}[\text{CH}_3]_2$, C-16, C-18), 32.65 (C, $\underline{\text{C}}\text{H}[\text{CH}_3]_2$, C-17), 29.66 (C, CH, C-4), 24.66 (C, CH_3 , $\underline{\text{C}}\text{H}[\underline{\text{C}}\text{H}_3]_2$, C-19, C-21), 23.49 (C, $\underline{\text{C}}\text{H}[\underline{\text{C}}\text{H}_3]_2$, C-20), 18.42 (C, $\text{Si}[\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3]$), -3.87 (C, CH_3 , $\text{Si}[\underline{\text{C}}\text{H}_3]_2$), -4.81 (C, CH_3 , $\text{Si}[\underline{\text{C}}\text{H}_3]_2$).

LC-MS (ESI): 676.0279 (ber.)

LC-MS (ESI): 676.0288 (gef.)

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-iodo-5-(*o*-Aminophenylethynyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oktan **404**



Das Mesylat **182** (224 mg, 0.643 mmol) wird in 4.5 ml abs. Dioxan unter N_2 -Schutzgasatmosphäre vorgelegt und mit LiI (259 mg, 1.93 mmol, 3 eq) versetzt. Nach 5 ½ h Erhitzen der Reaktionslösung unter Rückfluß die Umsetzung durch Zugabe von ges. wässr. NaHCO_3 -Lsg. beendet und mehrfach mit CHCl_3 extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über MgSO_4 getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung des

Rohproduktes (Kieselgel, Eluens MTB/MeOH 5 : 1) lässt sich das Iodid als gelbliches hochviskoses Öl isolieren. (226 mg, 95.9 % d. Th.).

In den Spektren ist ein Konformerengemisch etwa im Verhältnis 1: 1 erkennbar; es werden nur die Daten eines der Konformeren angegeben.

Summenformel: C₁₆H₁₉N₂I

Molmasse: 366.0590 g mol⁻¹

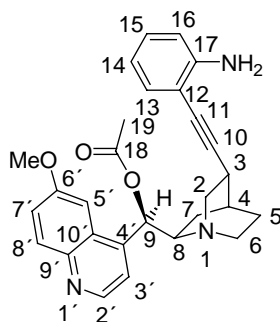
¹H-NMR [400 MHz, CD₃OD]: δ = 7.17-7.15 (d, 1H, H-16, ³J = 7.64 Hz), 7.05-7.03 (t, 1H, H-15, ³J = 7.28 Hz), 6.75-6.73 (d, 1H, H-13, ³J = 7.4 Hz), 6.62-6.58 (t, 1H, H-14, ³J = 7.46 Hz), 3.43-3.48 (m, 1H, H-9), 3.33-3.29 (m, 3H, H-9, NH₂), 3.13-3.06 (m, 2H, H-6_{endo}, H-2), 3.00-2.96 (m, 1H, H-6_{exo}), 2.92-2.85 (m, 3H, H-7_{endo}, H-7_{exo}, H-5), 2.03 (bs, 1H, H-4), 1.92-1.83 (m, 1H, H-3), 1.79-1.73 (m, 1H, H-3), 1.70-1.66 (m, 1H, H-8), 1.62-1.56 (m, 1H, H-8).

¹³C-NMR [100 MHz, CD₃OD]: δ = 148.83 (C, C-17), 132.01 (C, CH, C-16), 129.13 (C, CH, C-13), 117.47 (C, CH, C-15), 114.59 (C, CH, C-14), 108.52 (C, C-12), 97.23 (C, C-11), 78.12 (C, C-10), 67.13 (C, CH₂, C-9), 58.11 (C, CH, C-2), 48.62 (C, CH₂, C-6), 48.36 (C, CH₂, C-7), 29.24 (C, CH, C-5), 28.96 (C, CH₂, C-3), 26.21 (C, CH, C-4), 24.45 (C, CH₂, C-8).

LC-MS (ESI): 366.0590 (ber.)

LC-MS (ESI): 366.0592 (gef.)

(3R,4S,8R,9R)-6'-Methoxy-9-acetoxy-11-(o-Aminophenyl)-10,11-didehydrocinchonan 380



Gemäß **AAV IV** werden 9-epi-Didehydrochinidin **195** (274 mg, 0.85 mmol), CuI (16 mg, 0.085 mmol, 0.1 eq), (Ph₃P)₂PdCl₂ (29.8 mg, 0.043 mmol, 0.05 eq) mit o-Iodanilin **112** zur Reaktion gebracht. Die Umsetzung wird nach 24 h durch Zugabe von ges. wäbr.

NaHCO₃-Lsg. beendet und mehrfach mit CHCl₃ extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über MgSO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Eluens MTB/MeOH 5:1) und Trocknung im Hochvakuum wird **380a** in abs. THF unter Luftausschluß vorgelegt und mit AcCl (109 µl, 1.53 mmol, 1.8 eq) und NEt₃ (237 µl, 1.7 mmol, 2 eq) versetzt und über einen Zeitraum von 18 h unter Rückfluß erhitzt. Die Umsetzung wird erneut durch Zugabe von ges. wäbr. NaHCO₃-Lsg. beendet und mehrfach mit CHCl₃ extrahiert, die organischen Phasen werden vereinigt und über MgSO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Eluens MTB/MeOH 5:1) lässt sich Substanz **380** als weißer Schaum erhalten. (39 mg, 0.085 mmol, 10 % d. Th.).

Summenformel: C₂₈H₂₉N₃O₃

Molmasse: 455.2209 g mol⁻¹

IR [cm⁻¹]: 2970 m, 2941 m, 260 m, 1739 s, 1449 m, 1367 s, 1229 s, 1217 s, 896 s, 724 m.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃]: δ = 8.67-8.66 (d, 1H, H-2', ³J = 4.64 Hz), 7.96-7.93 (d, 1H, H-8', ³J = 9.28 Hz), 7.57-7.52 (m, 1H, H-5'), 7.45-7.38 (m, 1H, H-3'), 7.43-7.40 (dd, 1H, H-7', ³J = 9.16 Hz, ⁴J = 2.6 Hz), 7.30-7.27 (d, 1H, H-16, ³J = 7.66 Hz), 7.10-7.06 (t, 1H, H-15, ³J = 7.74 Hz), 6.78-6.76 (d, 1H, H-13, ³J = 8.16 Hz), 6.73-6.71 (d, 1H, H-9, ³J = 6.04 Hz), 6.65-6.61 (t, 1H, H-14, ³J = 7.47 Hz), 3.96 (s, 1H, NH²²²), 3.90 (s, 3H, H-11'), 3.43-3.41 (m, 1H, H-8), 3.32-3.25 (m, 2H, H-2_{endo}, H-2_{exo}), 3.15-3.06 (m, 2H, H-6_{endo}, H-6_{exo}), 2.92-2.83 (m, 2H, H-7_{endo}, H-3), 2.77-2.70 (m, 1H, H-7_{exo}), 2.40-2.34 (m, 1H, H-5_{endo}), 2.15 (s, 3H, H-19), 2.07 (bs, 1H, H-4), 1.65-1.62 (m, 1H, H-5_{exo}).

¹³C-NMR [100 MHz, CDCl₃]: δ = 170.81 (C, C-18), 158.88 (C, C-6'), 149.00 (C, CH, C-2'), 147.20 (C, C-17), 144.87 (C, C-4'), 144.12 (C, C-9'), 132.08 (C, CH, C-16), 130.52 (C, CH, C-15), 129.87 (C, CH, C-8'), 127.30 (C, C-10'), 122.84 (C, CH, C-7'), 119.12 (C, CH, C-3'), 114.51 (C, CH, C-13), 108.50 (C, C-12), 101.33 (C, CH, C-5'), 97.55 (C, C-11), 78.69 (C, C-10), 73.72 (C, CH, C-9), 58.98 (C, CH, C-8), 55.34 (C, CH₃, C-11'), 50.90 (C, CH₂, C-6), 49.39 (C, CH₂, C-2), 28.27 (C, CH, C-3), 26.21 (C, CH, C-4), 24.69 (C, CH₂, C-7), 23.90 (C, CH₂, C-5), 20.00 (C, CH₃, C-19).

LC-MS (ESI): 455.2209 (ber.)

LC-MS (ESI): 455.2208 (gef.)

Anhang

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Wilhelm Martin Adam
Geburtsdatum: 27. 05. 1971
Geburtsort: Frankfurt am Main
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Eltern: Dr. Wilhelm Heinrich Adam,
Dipl.-Kfm. Sonnhild Flora Adam, geb. Graf

Schulausbildung:

Juli 1977- Juli 1981 Grundschule Anna Schmidt Schule Frankfurt am Main
August 1981- Juni 1990 Gymnasium Anna Schmidt Schule Frankfurt am Main
Juni 1990 Allgemeine Hochschulreife
Juli 1990-Juli 1991 Grundwehrdienst bei der Bundeswehr

Studium:

Okt. 1991 Beginn des Chemiestudiums an der Universität Frankfurt
Sept. 1994 Diplomvorprüfung
Seit Sept. 1994 klassische Gesangsausbildung an der Musikhochschule Frankfurt
beim Dozenten Christian Elsner
September 1996 Diplomhauptprüfung
Oktober 1996-
Mai 1997 Diplomarbeit im Institut für pharmazeutische Chemie der Universität
Frankfurt unter Leitung von Herrn Prof. Dr. C. Noe
Thema: „Allgemeine Beiträge zur Synthese rezeptorspezifischer
Radiopharmaka
Juni 1997-Okt. 1997 Auf dem Fahrrad durch Nordamerika: Anchorage (Alaska)-
San Francisco
Seit 1998 Klassische Gesangsausbildung unter Leitung von Frau Prof. Lehmann
und Herrn Prof. Dr. E. Huber-Contwig in Hannover.
Januar 2002 Auftritt in der Rolle des Romboidal in J. Offenbachs Operette „Die
Insel Tulipatan“
April 2002 Auftritt in der Rolle des Male Chorus in B. Britten's Oper „The rape of
Lucretia“

Promotion:

Sept. 1999-Apr. 2003 Anfertigung der vorliegenden Arbeit unter Leitung von Herrn Prof. H. M. R.
Hoffmann, PhD, DSc.

Studienförderung:

Sept. 1999-Dez. 2001 Förderung durch das Graduiertenkolleg der Universität Hannover
Seit 2002 Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Universität Hannover

Konferenzbeiträge:

15. Juni 2002 15th german-polish symposium.
Öffentlicher Vortrag zum Thema „*Cinchona*-Alkaloide“