

**Studien zum stereoselektiven Aufbau quartärer Stereozentren über
asymmetrische Cyclopropanierung elektronenreicher Heterocyclen
mit Hilfe von Kohlenhydrat-Bis(oxazolinen)**

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover
zur Erlangung des Grades

DOKTORIN DER NATURWISSENSCHAFTEN

Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

von

M. Sc. Thea Schubach

2016

Referent: Dr. Mike M. K. Boysen

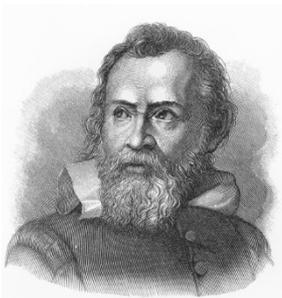
Korreferent: Prof. Dr. Holger Butenschön

Tag der Promotion: 01.02.2016

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich diese Dissertation selbstständig verfasst habe und die benutzten Hilfsmittel und Quellen sowie gegebenenfalls die zu Hilfeleistungen herangezogenen Institutionen vollständig angegeben habe.

Diese Dissertation wurde nicht schon als Masterarbeit, Diplomarbeit oder ähnliche Prüfungsarbeit verwendet.



„Die Neugier steht immer an erster Stelle eines Problems, das gelöst werden will.“

Galileo Galilei

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Dr. Mike Boysen für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die interessante Aufgabenstellung bedanken. Außerdem möchte ich mich für seine engagierte Betreuung, die wissenschaftliche Unterstützung sowie die Möglichkeit zur Teilnahme an nationalen wie internationalen Konferenzen bedanken.

Prof. Dr. Holger Butenschön möchte ich herzlich für die spontane Bereitschaft die Arbeitsgruppe Boysen in seine eigene zu integrieren und die Übernahme des Zweitgutachters danken.

Für die Übernahme des Drittprüferamtes bei meiner mündlichen Prüfung danke ich Prof. Dr. Franz Renz.

Mein Dank gilt ferner:

Meinen Arbeitskollegen für die positive Arbeitsatmosphäre, die inspirierende und motivierende Zusammenarbeit innerhalb und außerhalb des Labors: Holger Grugel, Gülsüm Özüdüru, Fabian Albrecht, Oliver Sowada, Wojciech Dziechciejewski, Regina Weber und Marvin Omelan, sowie Stefan Schmitz, David Schmiel, Lauren Heinisch, Sinem Tasdelen, Wing-Yin Tsang.

Allen Studenten, die mich während der Dissertation synthetisch unterstützt haben. Stefan, Lauren, Maik, Marc, Marvin, Pascal, Lukas, Semra, Sarah, Janina, Sinem und ganz besonders Wing-Yin Tsang.

Den Mitgliedern der Arbeitsgruppen Cox, Dräger, Gaich, Hahn, Kalesse und Kirschning für die gute Zusammenarbeit. Den Mitarbeitern der Spektroskopie-Abteilung Dr. Jörg Fohrer, Dr. Edgar Hofer, Monika Rettstadt, Dagmar Körtje und Roswita Reichel für den tollen Service.

Monika Griese für ihre Unterstützung bei bürokratischen Fragen.

Nina Duensing, Nadine Kandziora, Sebastian Riedl und Regina Weber für das intensive Korrekturlesen.

Der Semesteressen-Gruppe, Dawid, Franzi, Magnus, Sebastian und Sergej, das Highlight am Mittwoch. Nadine, geteiltes Leid ist halbes Leid. Meike und Amelia, mit euch fällt abschalten so leicht. All meinen Freunden, ihr seid toll.

„Freunde sind die Familie, die wir uns aussuchen können.“

Ein besonderer Dank ist an meine Eltern und Schwestern gerichtet. Danke für die Unterstützung, den Rückhalt, die Rückzugsmöglichkeit und die motivierenden Worten während meines Studiums, der Promotion und darüber hinaus.

„Familie, wo das Leben beginnt und die Liebe nie endet.“

Inhaltsverzeichnis

Allgemeine Abkürzungen.....	III
Kurzzusammenfassung	VI
Abstract	VII
1. Einleitung.....	1
1.1 Asymmetrische Synthese.....	1
1.2 Kohlenhydrate in der Chemie.....	8
1.3 Oxazoline und Bis(oxazoline) in der asymmetrischen Synthese.....	11
1.4 Asymmetrische Cyclopropanierung von Indolen	15
2. Zielsetzung	19
3. Synthetische Arbeiten und Theorie.....	22
3.1 Darstellung <i>pseudo</i> -enantiomerer Bis(oxazolin)-Liganden auf Basis von Kohlenhydraten.....	22
3.2 Evaluierung der <i>altro</i> Box-Liganden in der asymmetrischen Cyclopropanierung	40
3.3 Hydrierung von Cyclopropanen.....	43
3.4 Cyclopropanierung vom α -Angelicalacton.....	48
3.5 Synthese von Spiroindolingerüsten.....	60
3.6 Studien zum Aufbau des Echibolingerüstes durch Cyclopropanierung.....	72
3.7 Untersuchung des Substratspektrums	76
4. Zusammenfassung und Ausblick.....	79
5. Experimenteller Teil.....	85
5.1 Allgemeine Hinweise.....	85
5.2 Instrumentelle Analytik.....	86
5.3 Nummerierung der Moleküle.....	88

5.4 Darstellung von Bis(oxazolin)-Liganden auf Basis von Kohlenhydraten und deren Evaluierung in der asymmetrischen Cyclopropanierung.....	89
5.5 Hydrierung des cyclopropanierten <i>N</i> -Boc-indols 126c	98
5.6 Synthese und Cyclopropanierung des <i>N</i> -Boc-3-Ethyl-indols (193)	101
5.7 Synthese von Spiroindolen	105
5.8 Cyclopropanierung von α -Angelicalacton.....	111
5.9 Synthese und Cyclopropanierung von 5-substituierten 3-Methylindolderivaten	114
6. Literatur	120

Allgemeine Abkürzungen

Å	Ångström
abs.	absolut
Ac	Acetyl
acac	Acetylaceton
ACE	<i>englisch</i> : Angiotensin Converting Enzyme
aq	<i>englisch</i> : aqueous
Äq.	Äquivalente
BINAP	2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
c	Konzentration
cm ⁻¹	Wellenzahl
Cbz	Benzyloxycarbonyl
COSY	<i>englisch</i> : correlated spectroscopy
COD	1,4-Cyclooctadien
CSA	Camphersulfonsäure
d	Duplett
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropyl- <i>N</i> -ethylamin

DIAD	Diisoproylazodicarboxylat
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dr	<i>englisch</i> : diastereomeric ratio
ee	<i>englisch</i> : enantiomeric excess
ESI	<i>englisch</i> : Electrospray Ionisation
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	<i>et alli</i> (und andere)
GC	Gaschromatographie
HMF	Hydroxymethylfurfural
HPLC	<i>englisch</i> : high performance liquid chromatographie
HRMS	<i>englisch</i> : High Resolution Mass Spectrometry
HSQC	<i>englisch</i> : heteronuclear single quantum coherence
Hz	Hertz
<i>I</i>	Retentionsindex
lpc	Isopinocampheyl
<i>J</i>	Kopplungskonstante
m	Multipllett
Me	Methyl
MS	Molekularsieb
<i>m/z</i>	Massezahl/Ladungszahl-Verhältnis
n.b.	nicht bestimmbar
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMR	<i>englisch</i> : nuclear magnetic resonance
PE	Petrolether
PG	Schutzgruppe (<i>protecting group</i>)
Ph	Phenyl
ppm	<i>parts per million</i>

ALLGEMEINE ABKÜRZUNGEN

q	Quartett
quant.	quantitativ
R	Rest
rac	racemisch
R_F	<i>Ratio of fronts</i>
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
t	Triplett
T	Temperatur
t_R	Retentionszeit
Tf	Trifluormethansulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
Tr	Triphenylmethyl
Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonyl

Kurzzusammenfassung

Studien zum stereoselektiven Aufbau quartärer Stereozentren über asymmetrische Cyclopropanierung elektronenreicher Heterocyclen mit Hilfe von Kohlenhydrat-Bis(oxazolinen)

Schlagworte: Asymmetrische Synthese, Bis(oxazoline), Kohlenhydrate, Ligandendesign, Indole, Naturstoffsynthese

Die enantioselektive Cyclopropanierung elektronenreicher Olefine mit dreifach substituierter Doppelbindung stellt eine Methode zum asymmetrischen Aufbau von Verbindungen mit quartären Stereozentren dar. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Studien zum Aufbau des tetracyclischen Echibolingerüsts über die Kupfer(I)-katalysierte Cyclopropanierung von Tetrahydrocarbazolderivaten, sowie zum Aufbau von 3,3'-spiroanellierten Indolen durchgeführt. Der Aufbau von Spiroindolin-gerüsten wurde über eine inter- und intramolekulare Variante der Cyclopropanierung erprobt. Zusätzlich wurden Untersuchungen zur Synthese des Naturstoffs Pinnatolid mit γ -Lactoneinheit mit Hilfe der Cyclopropanierung von α -Angelicalactons durchgeführt.

Bis(oxazolin)-Liganden sind wichtige Liganden in der asymmetrischen Metallkatalyse, da sie einfach zugänglich und vielseitig einsetzbar sind. Im Rahmen dieser Dissertation wurden neue chirale C_2 -symmetrische Box-Liganden mit D-*altro*-Gerüst dargestellt. Ausgehend von D-Glucose konnten die Liganden in wenigen Schritten synthetisiert werden und in der asymmetrischen Cyclopropanierung von Styrol auf ihre Stereoinduktion untersucht werden. Außerdem wurden Studien zu *pseudo*-enantiomeren Box-Liganden mit einem D-Idose-Gerüst durchgeführt.

Abstract

Studies on stereoselective construction of quaternary stereocentres via asymmetric cyclopropanation of electron-rich heterocycles using carbohydrate bis(oxazolines)

Key words: asymmetric synthesis, bis(oxazolines), carbohydrates, ligand design, indols, natural product synthesis

Enantioselective cyclopropanation of electron-rich olefins with triple-substituted double bond is an attractive method for the formation of all-carbon quaternary stereocentres. Cyclopropanation can be used for the synthesis of several structural motifs, for example indole alkaloids containing an echiboline or spiroindoline skeleton as well as terpenoid natural products with a γ -lactone motif. In this work, studies towards the synthesis of the echibolin skeleton via a copper(I)-catalyzed cyclopropanation of tetrahydrocarbazol derivatives as well as studies for the construction of 3,3'-spiroannulated indoles are described. For the synthesis of spiroindolic scaffolds, an intermolecular as well as an intramolecular cyclopropanation protocol was explored. Moreover, the synthesis of the natural product pinnatolide with a γ -lactone motif was explored, using an asymmetric cyclopropanation of α -Angelica lactone as key step.

Because of their straightforward synthesis and their tremendous utility, bis(oxazoline) ligands are important ligands for asymmetric metal catalyzed reactions. In the course of this work new chiral C_2 -symmetric Box-ligands based on D-altrose were prepared. Starting from D-glucose, the ligands were synthesized in a few steps and evaluated in the asymmetric cyclopropanation of styrene regarding their efficiency for stereoselection. Additionally, first studies towards *pseudo*-enantiomeric Box-ligands containing an D-idose scaffold are described.

1. Einleitung

1.1 Asymmetrische Synthese

Chirale Verbindungen sind in der Natur allgegenwärtig. Chiralität beschreibt die Eigenschaft von Objekten, sich nicht mit ihrem Spiegelbild zur Deckung bringen zu lassen. DNA, Enzyme und Hormone sind nur einige von vielen wichtigen Verbindungsklassen, bei denen der stereospezifische Aufbau eine außerordentliche Rolle für biologische Prozesse spielt. Bereits im Jahre 1815 beobachtete BIOT, dass verschiedene organische Moleküle über eine optische Aktivität verfügen. Die optische Aktivität beschreibt die Eigenschaft, die Polarisationssebene von linear polarisiertem Licht zu drehen.¹ Diese Erkenntnisse nutzte PASTEUR bei seinen Untersuchungen der Tartratkristalle und beschrieb Mitte des 19. Jahrhunderts den Zusammenhang zwischen der chemischen Struktur, der Kristallstruktur und der optischen Aktivität.²



Abbildung 1: Porträt von PASTEUR (um 1845).²

Enantiomere einer Verbindung sind Stereoisomere, die sich wie zueinander wie Bild und Spiegelbild verhalten und nicht zur Deckung gebracht werden können. Die Enantiomere einer Verbindung weisen oft unterschiedliche Eigenschaften bezüglich ihrer physiologischen und pharmakologischen Wirkung auf. Das (+)-Enantiomer des Carvons (**1**) besitzt beispielsweise einen Minzgeruch, wohingegen das (-)-Enantiomer nach Kümmel riecht.³ Die Enantiomere des Limonens (**2**) besitzen unterschiedliche Gerüche; so hat das (-)-Enantiomer einen Zitronenduft, während das (+)-Enantiomer einen Orangenduft aufweist.⁴ Außerdem besitzt das (+)-Enantiomer **(+)-2** insektizide Eigenschaften.⁵

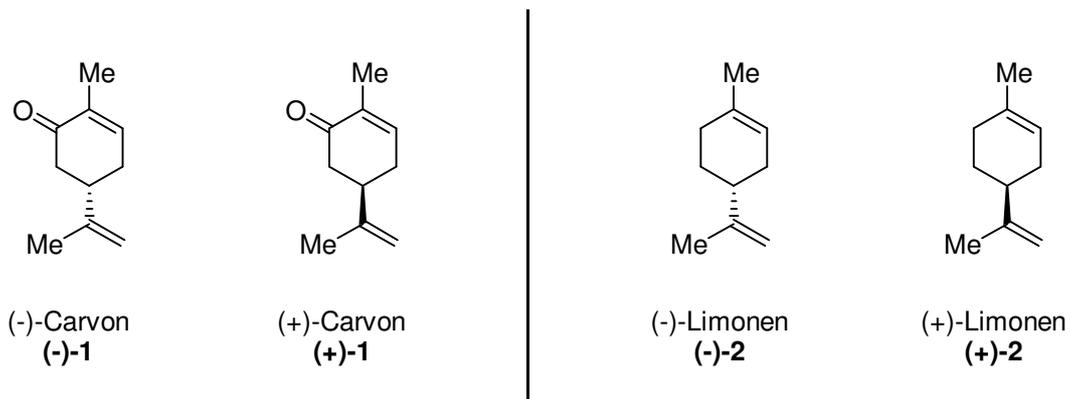


Abbildung 2: Die chiralen Verbindungen Carvon und Limonen in beiden enantiomeren Formen.

Der Einfluss der absoluten Konfiguration auf die pharmakologischen Eigenschaften von Substanzen verdeutlicht der Wirkstoff Thalidomid (**3**), der in den 50er und 60er Jahren unter dem Namen Contergan® auf den Markt kam. Das Medikament nahmen schwangere Frauen als Schlaf- und Beruhigungsmittel ein. Jedoch hat lediglich das (*R*)-Enantiomer (**3**) des Thalidomids die beruhigende Wirkung. Das (*S*)-Enantiomer (**4**) weist dagegen eine teratogene Wirkung auf und führte zu schweren Missbildungen bei Neugeborenen.⁶ Inzwischen ist jedoch bekannt, dass das (*R*)-Enantiomer im Körper racemisiert, weshalb es fortan keine weitere Anwendung als Schlaf- und Beruhigungsmittel findet.⁷

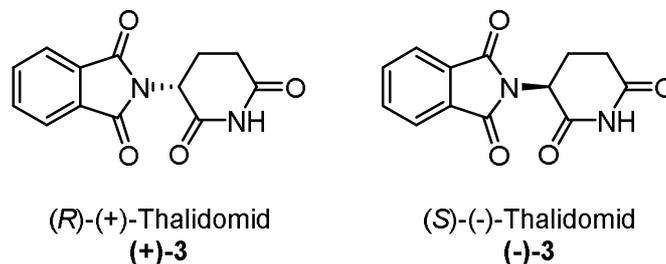


Abbildung 3: Enantiomerenpaar des Thalidomids (**3**).

Ein weiteres Beispiel, an dem sich die unterschiedliche pharmakologische Wirkungsweise von Enantiomeren auf den menschlichen Körper zeigt, ist (+)-DARVON® (**+**)-**4** und sein Enantiomer (-)-NOVRAD® (**-**)-**4**. DARVON® (**+**)-**4** wird zur

Schmerzlinderung genommen und sein Enantiomer NOVRAD® (-)-4 wird als Hustenstiller verschrieben.⁸

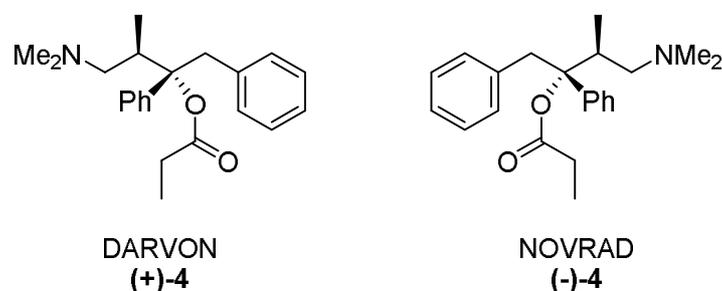


Abbildung 4: Enantiomerenpaar (+)-DARVON® und (-)-NOVRAD® 4.

Die biologische Aktivität vieler chiraler Naturstoffe macht sie zu wichtigen Leitstrukturen in der Entwicklung von Arzneimitteln, sowie Duft- und Aromastoffen, weshalb es von großem Interesse ist, diese Verbindungen enantiomerenrein herzustellen. In den letzten Jahrzehnten wurden verschiedene Verfahren entwickelt, um enantiomerenreine Verbindungen zu erhalten.⁹

Eine bekannte Methode ist die Racematspaltung. Hierbei wird das bei der Synthese erhaltene racemische Gemisch in seine Enantiomere getrennt. Durch den Umsatz mit einem enantiomerenreinen chiralen Reagenz werden Diastereomere erhalten, welche sich aufgrund unterschiedlicher physikalischer Eigenschaften voneinander trennen lassen. Dies kann durch chromatographische Verfahren erreicht werden, oder durch Kristallisation bzw. Destillation. Der Nachteil der Racematspaltung ist der erhebliche Ausbeuteverlust, da bei der Trennung des Racemates im günstigsten Fall maximal 50% des gewünschten Enantiomeres erhalten werden.¹⁰

Eine elegantere Lösung ist es, eine Synthesemöglichkeit zu entwickeln, bei der ein einziges Enantiomer einer Verbindung erhalten wird. Häufig wird dabei die Chiralität natürlich vorkommender enantiomerenreiner Verbindungen genutzt. Eine Möglichkeit, um gezielte chirale Information in eine Reaktion einzubringen, ist die Verwendung von chiralen Auxiliaren. Diese werden kovalent an ein prochirales Substrat gebunden und sind im nächsten Reaktionsschritt für eine sterische

Abschirmung einer Seite des Substrates verantwortlich. Nach der Reaktion wird das Auxiliar in einem weiteren Syntheseschritt wieder abgespalten. Trotz der guten bis sehr guten Stereoselektivität, welches dieses Verfahren bietet, hat es den entscheidenden Nachteil, dass das zum Einsatz kommende Auxiliar in äquimolaren Mengen benötigt wird und zusätzliche Reaktionsschritte zur Einführung und Abspaltung des Auxiliars erforderlich sind. Zu den bekanntesten Vertretern dieser Stoffklasse zählen die Oxazolidinone **5** und **6**, welche nach ihrem Entwickler als EVANS-Auxiliare bezeichnet werden. EVANS-Auxiliar (**5**) leitet sich von der Aminosäure Valin und das Auxiliar **6** leitet sich vom Aminoalkohol Pseudoephedrin ab. Die Auxiliare **5** und **6** werden in stereoselektiven ALDOL-Reaktionen eingesetzt.^{11,12}

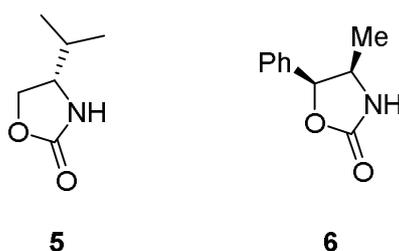


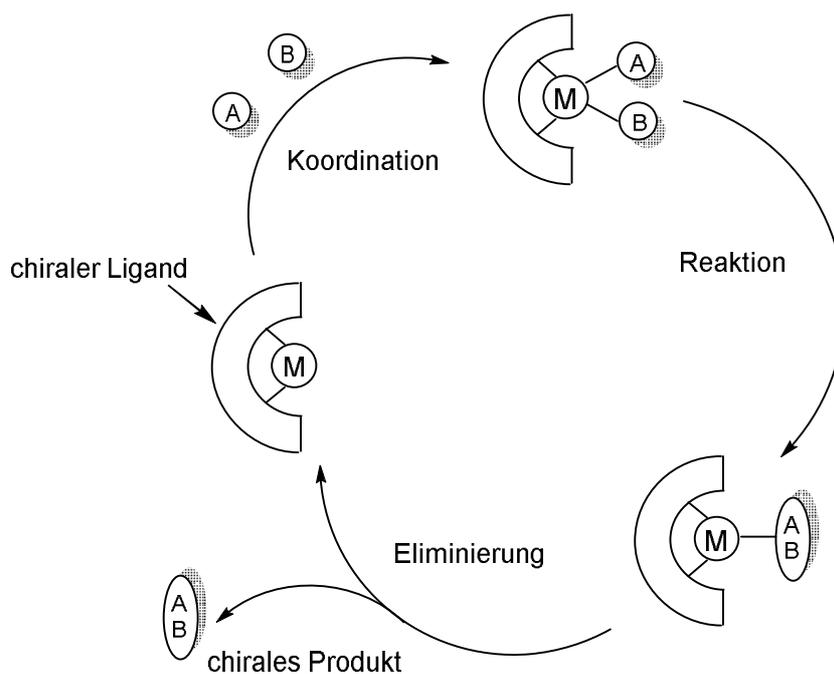
Abbildung 5: EVANS-Auxiliare (**5**) und (**6**).

Durch Einsatz chiraler Reagenzien können ebenfalls aus einem prochiralen Substrat enantiomerenreine Produkte erhalten werden. Der Vorteil chiraler Reagenzien gegenüber den Auxiliaren ist, dass diese die chirale Information direkt auf das Substrat übertragen und keine weiteren Syntheseschritte zur Anknüpfung und Abspaltung benötigt werden. Allerdings müssen die chiralen Reagenzien ebenfalls in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden. Während Di*s*opinocampheylboran (Ipc) (**7**) in asymmetrischen Hydroborierungen¹³ eingesetzt wird, kommt das CBS-Reagenz **8**, welches nach den Entwicklern COREY, BAKSHI und SHIBATA benannt wurde, in enantioselektiven Reduktionen^{14,15} zur Anwendung.



Abbildung 6: Ipc-Boran **7** und CBS-Reagenz **8**.

Eine deutlich effizientere Methode zur stereoselektiven Reaktionsführung ist die asymmetrische Metallkatalyse. Der große Vorteil ist, dass häufig nur geringe Mengen des katalytisch aktiven Metalls sowie eines chiralen Liganden benötigt werden.



Schema 1: Prinzip der asymmetrischen Metallkatalyse mit M = Übergangsmetall und A, B = Substrate.

Die eingesetzten Übergangsmetallionen werden hierbei zunächst durch den eingesetzten chiralen Liganden komplexiert, wodurch eine chirale Umgebung geschaffen wird. Danach koordinieren die Substrate A und B an den aktiven Katalysatorkomplex, an welchem sie schließlich miteinander reagieren. Durch die

Eliminierung des enantiomerenreinen Produktes wird der Katalysator wieder regeneriert und der Katalysezyklus kann erneut durchlaufen werden (Schema 1).¹⁶

JACOBSEN prägte den Begriff „privileged chiral catalysts“.¹⁷ Diese Liganden sind in einer Vielzahl von Reaktionen einsetzbar. Zu dieser Gruppe gehören z.B. der in den 1980er Jahren von NOYORI veröffentlichte Ligand BINAP **9b**¹⁸ bzw. der BINOL-Ligand **9a**. Diese Liganden finden unter anderem Einsatz in der DIELS-ALDER-, MUKAYAMA-ALDOL- sowie in der HECK-Reaktion. Oxazolin- und Bis(oxazolin)-Liganden zählen ebenfalls zu den „privileged ligands“ und finden Einsatz in DIELS-ALDER-Reaktionen sowie in der MUKAYAMA-ALDOL-Reaktion. Darüber hinaus werden sie in konjugierten Additionen und in der asymmetrischen Cyclopropanierung eingesetzt.

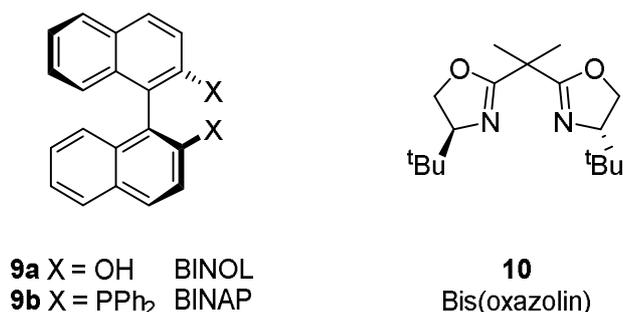
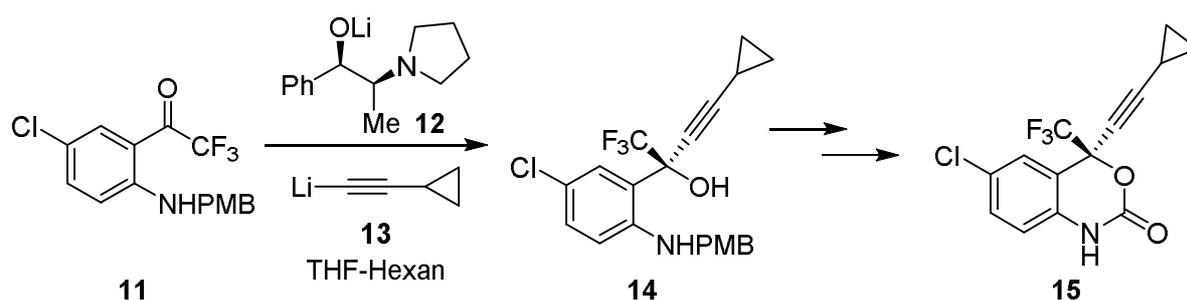


Abbildung 7: Beispiele für „privileged ligands“.

Das Gebiet der asymmetrischen Synthese wurde in den vergangenen Jahrzehnten intensiv bearbeitet und stellt nach wie vor ein aktuelles Forschungsgebiet dar. Der Aufbau von quartären Stereozentren, welche über vier Kohlenstoffsubstituenten verfügen, ist jedoch weiterhin ein anspruchsvolles Aufgabengebiet in der asymmetrischen Synthese.¹⁹ Der kontrollierte Aufbau von quartären Stereozentren ist entscheidend für die Synthese von enantiomerenreinen Naturstoffen und Pharmazeutika. TAN²⁰ beschrieb beispielsweise die Synthese von Efavirenz²¹, einem wirksamen, nicht-nucleosidischen Inhibitor der reversen Transkriptase des HI-Virus, welcher als Medikament gegen AIDS zugelassen wurde. Hierbei wurde das quartäre Stereozentrum mit 99% ee aufgebaut.



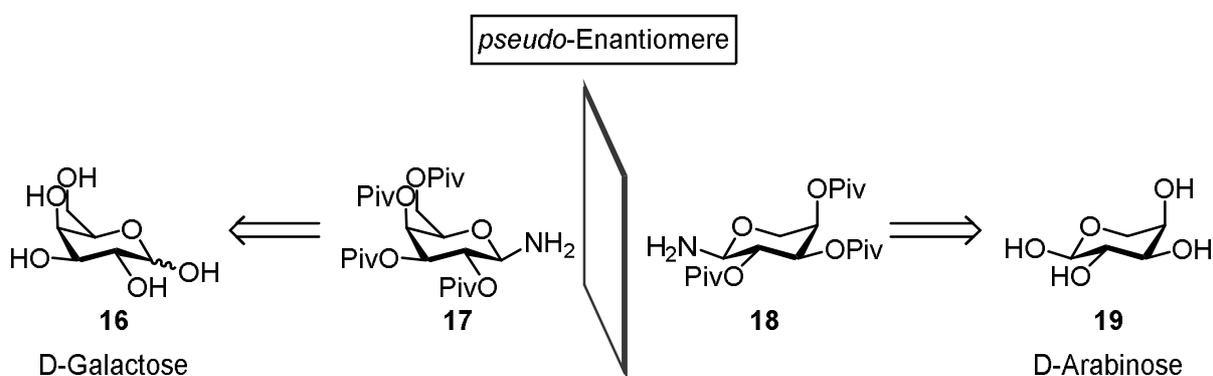
Schema 2: Synthese von Efavirenz **15**.

Die Synthese von **15** verläuft in 98% Ausbeute über die stereoselektive Umsetzung des Ketoanilins **11** mit einer Alkynyllithiumverbindung **13** oder eines Alkynylmagnesiumreagenzes. Dabei wird (1*R*,2*S*)-*N*-(Pyrrolydinyll)-norephedrin **12** als Ligand des Zink-Katalysatorkomplexes verwendet. Diese Reaktion ist bislang die effizienteste Variante, um Efavirenz asymmetrisch herzustellen, und kann im Kilogrammmaßstab durchgeführt werden.

1.2 Kohlenhydrate in der Chemie

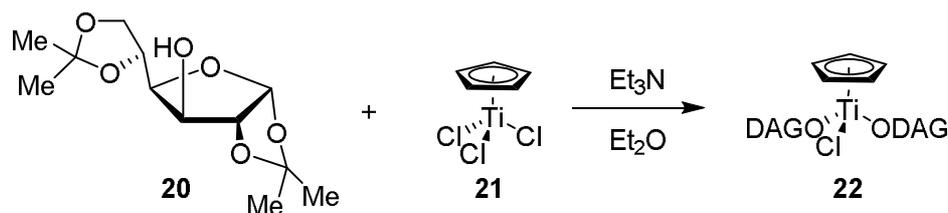
Kohlenhydrate verfügen über eine hohe Dichte an funktionellen Gruppen, weshalb sie auch als überfunktionalisiert betitelt werden. Aus diesem Grund werden sie deutlich seltener als andere Substanzen des *chiral pools* zur Gewinnung von Synthesewerkzeugen für die asymmetrische Synthese eingesetzt. In der Natur übernehmen Kohlenhydrate eine Vielzahl an verschiedenen Aufgaben und Funktionen und kommen in enantiomerenreiner Form vor, weshalb die natürlich vorkommenden D-Zucker häufig kostengünstig zu erwerben sind. Die gute Zugänglichkeit und die strukturelle Vielfalt der Kohlenhydrate werden jedoch erst seit relativ kurzer Zeit breiter zur Gewinnung neuer Synthesewerkzeuge für stereoselektive Umsetzungen genutzt. Die bereits erwähnte hohe Funktionalisierung der Kohlenhydrate kann hierbei durch den gezielten Einsatz von Schutzgruppen zur Veränderung und maßgeschneiderten Anpassung der Synthesewerkzeuge genutzt werden.²²

KUNZ²³ nutzte die Glycosylamine **17** und **18** als chirale Auxiliare zur Stereokontrolle in der Ugi-Reaktion, eine Multikomponentenreaktion einer Carbonsäure mit einem Isocyanid, einem Aldehyd und einem Amin zur Peptidsynthese.²⁴ Der Einsatz des Amins **17**, abgeleitet von D-Galactose **16**, führt in der Reaktion zu dem einen Enantiomer, der Einsatz des *pseudo*-enantiomeren Auxiliars **18**, welches ein D-Arabinosegerüst aufweist, liefert das entgegengesetzte Enantiomer des Produktes.



Schema 3: Kohlenhydratbasierte Auxiliare nach KUNZ.

Chirale Reagenzien auf Kohlenhydratbasis wurden von DUTHALER vorgestellt. Der von DUTHALER eingeführte Titankomplex **22** wird mit zwei Äquivalenten Diaceton-D-Glucose **20** als Liganden aufgebaut und findet Einsatz in asymmetrischen Aldol-Reaktionen.²⁵



Schema 4: Synthese des auf Kohlenhydraten basierenden chiralen Reagenzes nach DUTHALER.

Kohlenhydratbasierte Liganden für die asymmetrische Metallkatalyse wurden bereits 1979 veröffentlicht. CULLEN²⁶, SELKE²⁷, THOMPSON²⁸ UND DESCOTES²⁹ veröffentlichten unabhängig voneinander 2,3-Diphenylphosphinit-Liganden auf Basis von D-Glucose, D-Galactose und D-Mannose (Abbildung 8), die in asymmetrischen Hydrierungen zum Einsatz kommen.³⁰

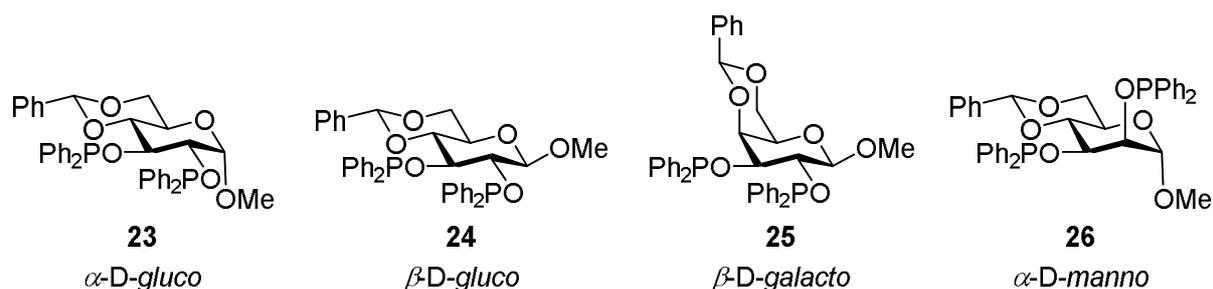
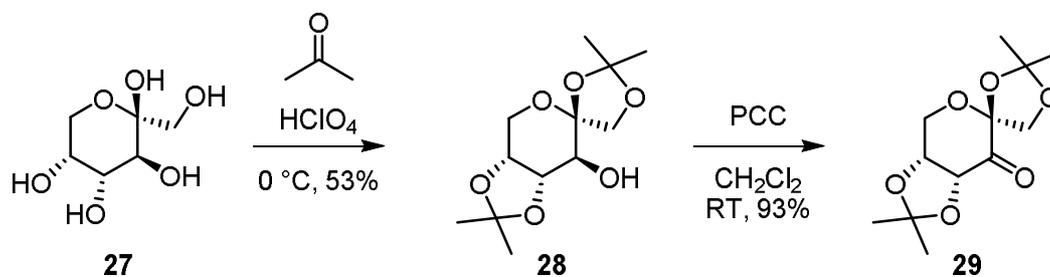


Abbildung 8: Kohlenhydratbasierte 2,3-Bis(diphenylphosphinit)-Liganden **23-26**.

SHI veröffentlichte den Organokatalysator **29**, der ausgehend von D-Fructose in zwei Syntheseschritten durch Ketalisierung mit Aceton und anschließender Oxidation hergestellt werden kann (Schema 5). Unter Zusatz eines Oxidationsmittels wird

dieser in asymmetrischen Epoxidierungen eingesetzt und liefert hervorragende Selektivitäten für nicht-aktivierte Olefine.³¹



Schema 5: Synthese des Organokatalysators **29** ausgehend von D-Fructose **27**.

1.3 Oxazoline und Bis(oxazoline) in der asymmetrischen Synthese

Oxazolin-Liganden wurden erstmals von BRUNNER in der asymmetrischen Metallkatalyse vorgestellt. Zu den Oxazolin-Liganden zählt unter anderem der Ligand **30** von PFALTZ³², der als *P,N*-Ligand ein Phosphor-Atom als zweite Koordinationsstelle aufweist. Zusätzlich gibt es C_2 -symmetrische Liganden, welche über zwei Oxazolin-Einheiten verfügen, die Bis(oxazoline) **31** (Box-Liganden). Einer der bekanntesten Box-Liganden ist der 1991 veröffentlichte Ligand von EVANS³³. Diese Liganden können durch den Austausch des Dimethyl-methylen-Spacers mit beispielsweise einem Heterozyklus, wie einer Pyridin-Einheit, in Liganden überführt werden, welche über drei mögliche Koordinationsstellen verfügen. Hierzu zählt der Pybox-Ligand **32** von NISHIYAMA^{34,35} (Abbildung 9).

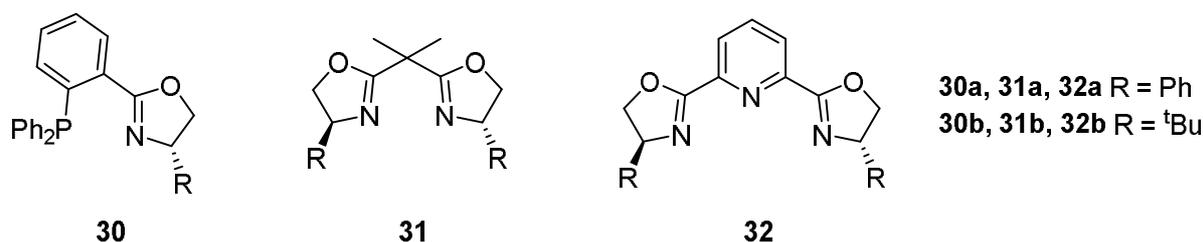
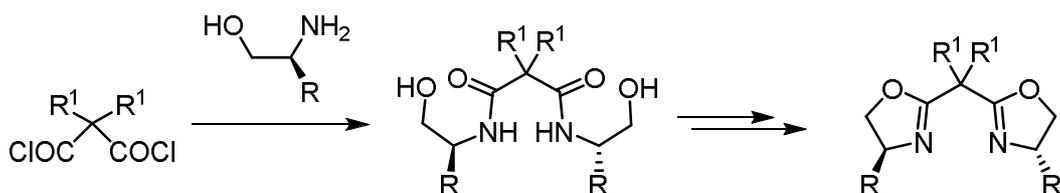


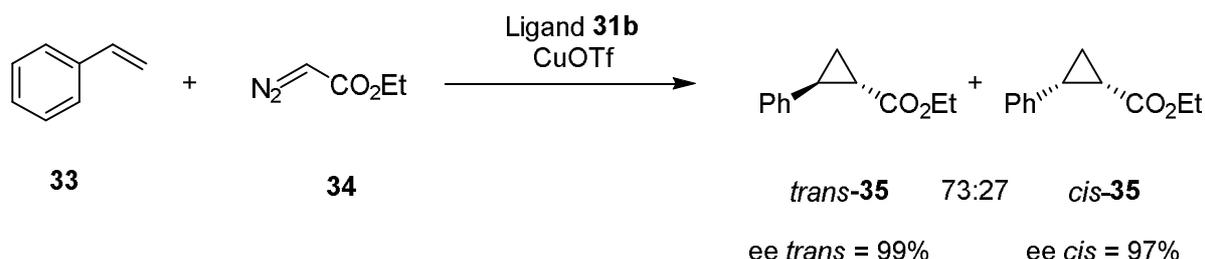
Abbildung 9: Ausgewählte Oxazolin- und Bis(oxazolin)-Liganden.

Die Box-Liganden können ausgehend von optisch aktiven β -Aminoalkoholen durch die Kupplung mit Malonsäure-Derivaten und anschließender Zyklisierung erhalten werden. Es können Aminoalkohole mit unterschiedlichen Verzweigungen eingesetzt und so in wenigen Reaktionsschritten eine Vielzahl von Box-Liganden hergestellt werden.³⁶



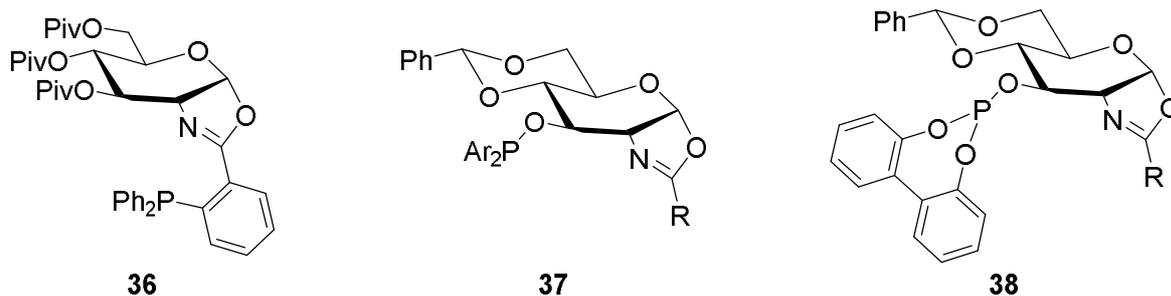
Schema 6: Allgemeine Syntheseroute der Bis(oxazoline).

EVANS¹⁹, PFALTZ³⁷, und MASAMUNE³⁸ zeigten, dass die Box-Liganden in der asymmetrischen Kupfer-(I) katalysierten Cyclopropanierung von Alkenen, wie dem Styrol **33** mit Ethyldiazoacetat **34**, sehr gute Ergebnisse mit Stereoselektivitäten von bis zu 99%ee liefern. Die Cyclopropanierung von Styrol **33** mit Ethyldiazoacetat **34** wird bis heute als Prüfstein für neu entwickelte Bis(oxazolin)-Liganden eingesetzt.



Schema 7: Asymmetrische Cyclopropanierung nach EVANS.

Wie bereits erwähnt, wurde Kohlenhydraten lange Zeit nur wenig Beachtung als Ausgangsmaterial zur Synthese neuer chiraler Liganden geschenkt. Erst im Jahr 1997 veröffentlichte KUNZ³⁹ einen Oxazolin-Liganden **36** auf Kohlenhydratbasis. Weitere Phosphinoxazolin-Liganden basierend auf D-Glucosamin wurden von UEMURA und OHE⁴⁰ und DIÉGUEZ⁴¹ vorgestellt und erhielten Einsatz in Palladium-katalysierten allylischen Substitutionen oder Palladium-katalysierten HECK-Kupplungen.



R = Me, *i*-Pr, *t*-Bu, Ph, Bn

Abbildung 10: Phosphinoxazolin-Liganden nach KUNZ **36**, UEMURA und OHE **37** und DIÉGUEZ **38**.

Der erste Bis(oxazolin)-Ligand auf Kohlenhydratbasis wurde von HARTINGER vorgestellt. Dieser Glucose-ferrocenyl-oxazolin-Ligand **39** blieb allerdings bis heute ohne Einsatz in asymmetrischen Synthesen.⁴²

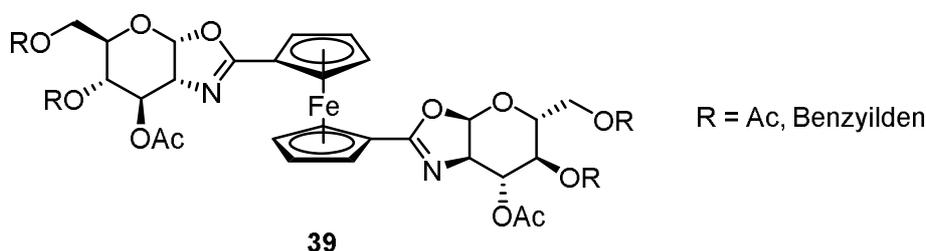


Abbildung 11: Glucose-ferrocenyl-oxazolin-Ligand **39** nach HARTINGER.

BOYSEN⁴³ berichteten im Jahr 2007 zum ersten Mal von kohlenhydratbasierten Bis(oxazolin)-Liganden, die Einsatz in der asymmetrischen Kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung finden. Diese wurden aus D-Glucosamin, einem kostengünstigen Aminozucker mit β -Aminoalkohol-Grundstruktur hergestellt. Der erste Ligand, *Ac glucoBox*, erzielte in der Benchmark-Reaktion (vgl. Schema 7) einen Enantiomerenüberschuss von 82%ee sowohl für das *trans*-**35**, als auch das *cis*-Produkt **35**.

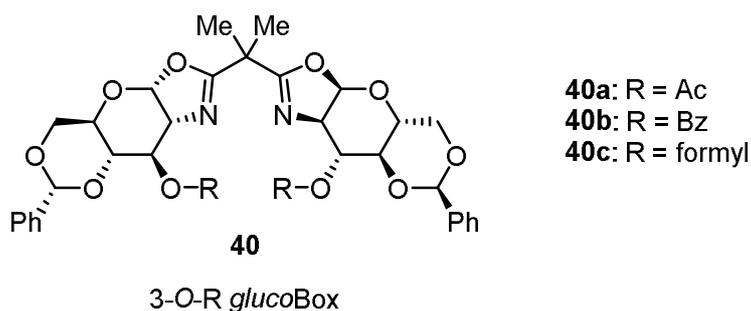


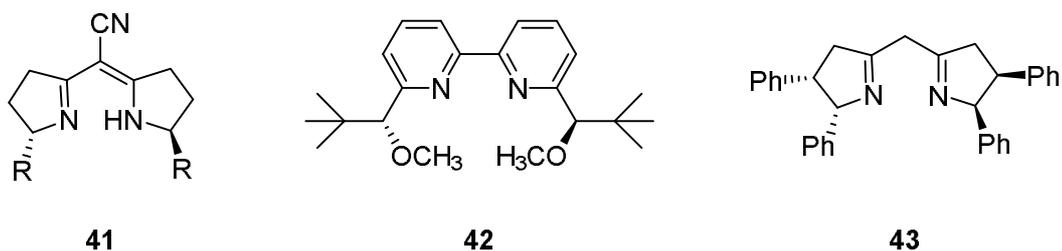
Abbildung 12: *glucoBox*-Ligand **40**.

2008 wurde von BOYSEN⁴⁴ eine Syntheseroute vorgestellt, die es erlaubt eine Vielzahl an sterisch und elektronisch unterschiedlichen *glucoBox*-Liganden herzustellen. Durch die Variation der Schutzgruppen an der Hydroxyfunktion der C-3-Position gelang es, Liganden zu entwickeln, die in der Kupfer-(I)-katalysierten Cyclopropanierung von Styrol gute *cis/trans*-Verhältnisse und sehr gute Stereoselektivitäten erzielen.⁴⁵ Der 3-O-formyl *glucoBox* **40c** erzielt bis zu 95%ee.⁴⁶

Die Darstellung von *pseudo*-Enantiomeren *glucoBox*-Liganden ist Gegenstand der aktuellen Forschung und ein Thema der vorliegenden Arbeit.

1.4 Asymmetrische Cyclopropanierung von Indolen

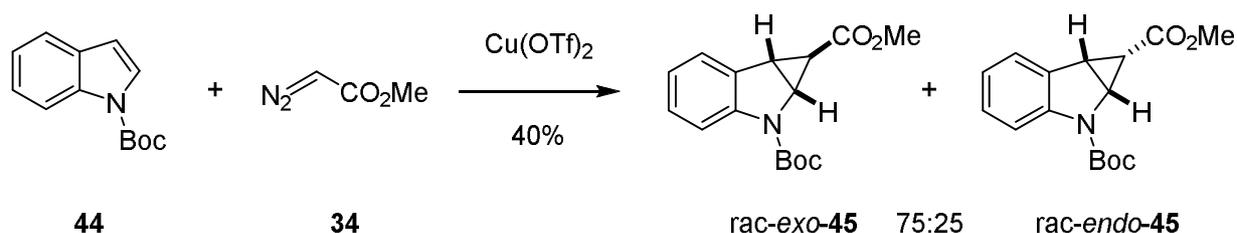
Das erste Beispiel für eine asymmetrische Cyclopropanierung von Styrol **33** mit Ethyldiazoacetat **34** ist im Jahr 1966 von NOYORI⁴⁷ beschrieben worden. Dieser erhielt einen Enantiomerenüberschuss von 6% für das *cis*- und das *trans*-Produkt **12**. In den letzten Jahrzehnten wurde die asymmetrische Cyclopropanierung mit einer Vielzahl an chiralen Liganden und katalytisch aktiven Metallionen von unterschiedlichen Arbeitsgruppen untersucht. Als Beispiele sind der Ligand auf Basis eines Semicorrins **41** von PFALTZ⁴⁸, der Bipyridin-Ligand **42** von KWONG⁴⁹ und die Bis(oxazolin)-Liganden **43** von MASAMUNE⁵⁰ oder EVANS³⁰ **31a,b** zu nennen. Die Liganden erreichten in der kupfer(I)-katalysierten Benchmark-Reaktion (Schema 7) Enantiomerenüberschüsse von bis zu 99%³³.



R = COOMe, C(CH₃)₂OH

Abbildung 13: Erfolgreiche Liganden nach PFALTZ **41**, KWONG **42** und MASAMUNE **43**.

Im Gegensatz zu anderen elektronenreichen Heterocyclen wurden Indole bisher selten als Substrate für Cyclopropanierungen eingesetzt. Die ersten Berichte über racemische Cyclopropanierungen von Indolen stammen aus den 70er Jahren von WELSTEAD⁵¹, WENKERT⁵² und LEHNER⁵³. Jedoch wurde erst 2004 erneut von racemischen Cyclopropanierungen von REISER⁵⁴ berichtet. Die von ihm durchgeführte Cyclopropanierung von *N*-Boc-geschützten Indolen **44** verlief mit einer moderaten Ausbeute von etwa 40% und einer *exo/endo*-Selektivität von 75:25.



Schema 8: Racemische Cyclopropanierung von *N*-Boc Indol **44** nach REISER⁵¹.

Die racemische Cyclopropanierung von Indol wurde bisher sehr erfolgreich in der Naturstoffsynthese von komplexen Indolalkaloiden mit quartären Stereozentren eingesetzt. So publizierte QIN die racemischen Synthesen von Minfiensin (**46**)⁵⁵ und Communesin F (**47**)⁵⁶.

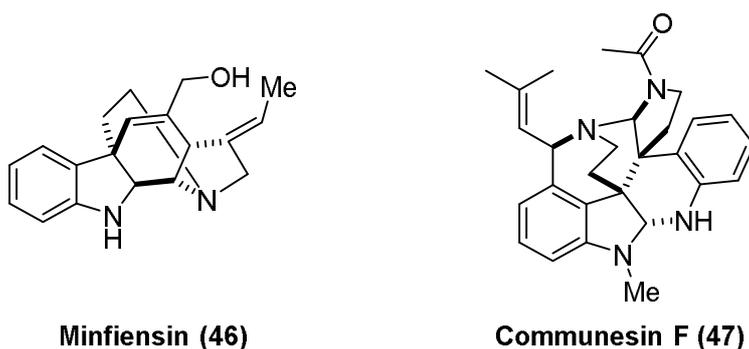
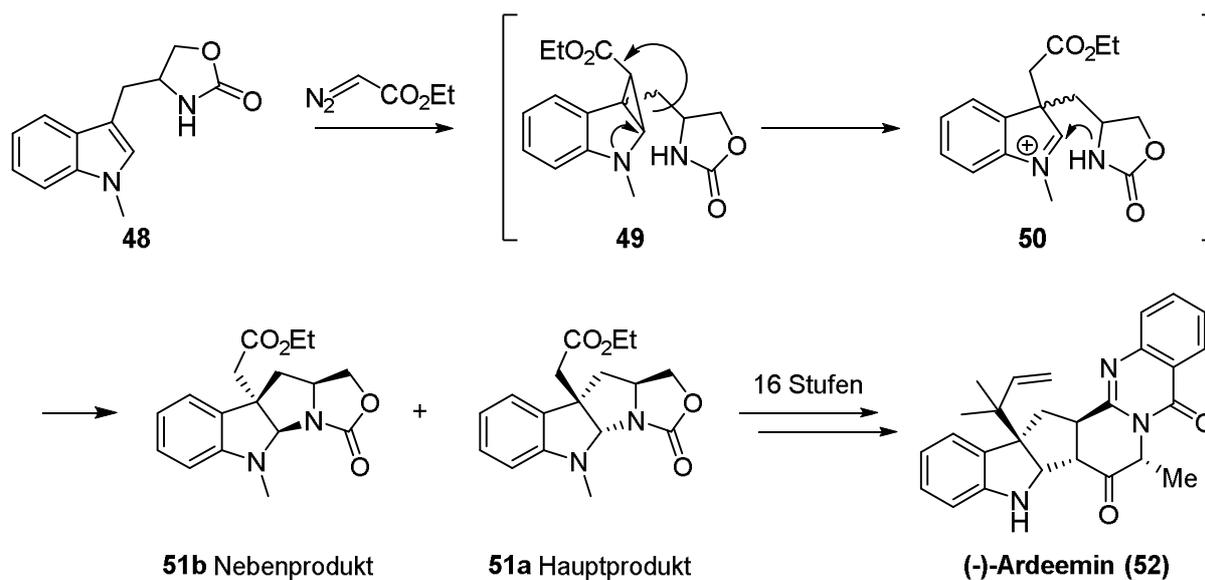


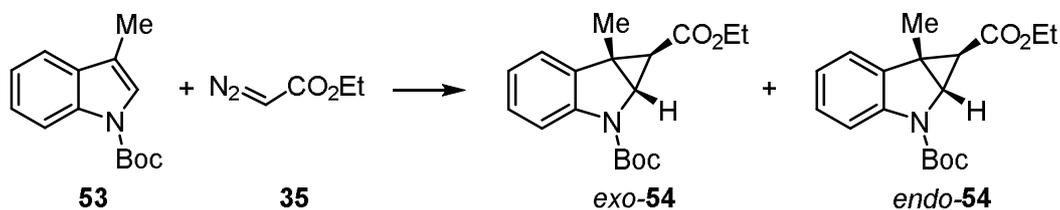
Abbildung 14: Strukturen von Minfiensin (**46**) und Communesin F (**47**).

Außerdem veröffentlichte QIN eine diastereoselektive Cyclopropanierung des Indolderivates **48** zur Synthese von (-)-Ardeemin (**51**)⁵⁷. Bei dem entstandenen Cyclopropan handelt es sich um sogenannte Donor-Akzeptor-substituierte Cyclopropane⁵⁸. Diese Cyclopropane verfügen über vicinale Donor- und Akzeptor-Substituenten, wodurch diese zu spontanen Ringöffnungsreaktionen neigen. Die darauffolgende Zyklisierung ergibt die diastereomeren Produkte **51a** und **51b** mit einer Ausbeute von 87% und einer Diastereoselektivität von 94:6. Ausgehend von dem Hauptprodukt **51a** wurde der Naturstoff (-)-Ardeemin (**52**) in 16 weiteren Stufen erhalten.



Schema 9: Diastereoselektive Cyclopropanierung von **48** in der Totalsynthese von (-)-Ardeemin (**52**).

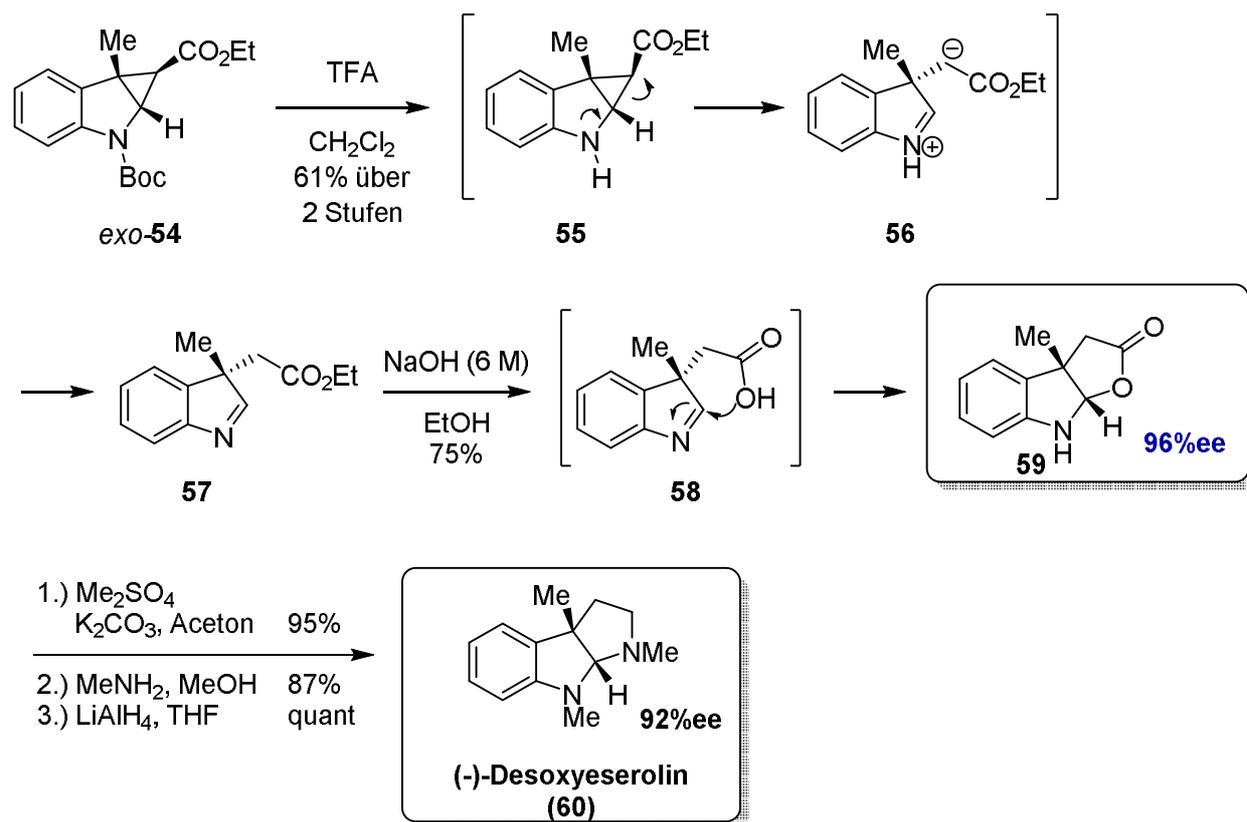
Die erste enantioselektive Variante der Cyclopropanierung von Indolen ist im Jahr 2012 von BOYSEN beschrieben worden⁵⁹. Mit Hilfe der asymmetrischen Cyclopropanierung von *N*-Boc-3-methylindol (**53**) unter Verwendung des 3-*O*-Ac *gluco*Box Liganden (**40a**) wurden die Cyclopropanierungsprodukte *exo*-**54** und *endo*-**54** mit einem quartären Stereozentrum in sehr guter Diastereoselektivität erhalten werden. Für das Hauptprodukt *exo*-**54** wurde ein Enantiomerenüberschuss von 96% erhalten.



Schema 10: Erste asymmetrische Cyclopropanierung nach BOYSEN.

Das Cyclopropan *exo*-**54** wurde anschließend in der Synthese des Naturstoffs (-)-Desoxyeserolin eingesetzt. Die Abspaltung der Boc-Gruppe führte zum Donor-Akzeptor-substituierten Cyclopropan **54**, das unter spontaner Ringöffnung Indolin **57**

gebildet hat. Durch die Verseifung des Ethylesters wurde unter Zyklisierung Produkt **59** erhalten. Ausgehend von **59** kann durch eine literaturbekannte Sequenz⁶⁰ der Naturstoff (-)-Desoxyeserolin (**60**) erhalten werden.

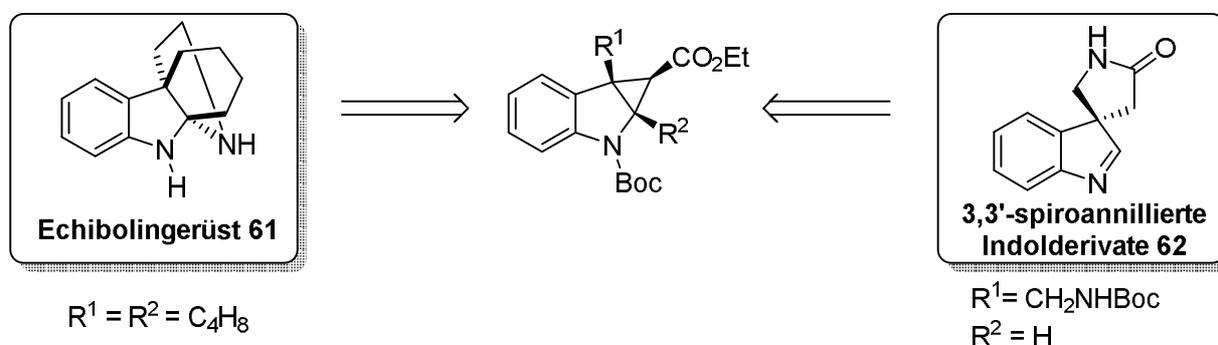


Schema 11: Anwendung der asymmetrischen Cyclopropanierung in der Naturstoffsynthese von (-)-Desoxyeserolin (**60**).

2. Zielsetzung

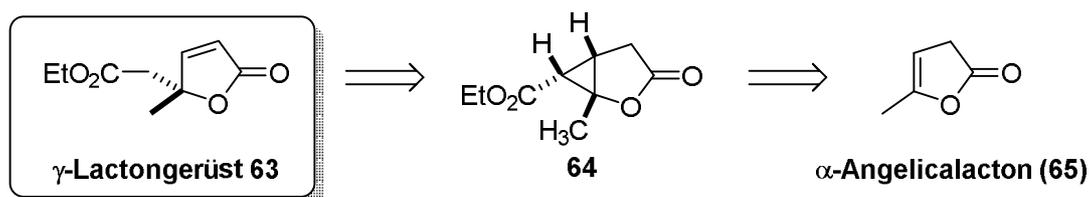
Die stereoselektive Cyclopropanierung von *N*-Boc-3-methylindol (**53**) hat exzellente Enantiomerenüberschüsse geliefert und wurde erfolgreich als Schlüsselschritt in der Darstellung des Indolalkaloides (-)-Desoxyeserolins **60** eingesetzt. Daher sollte im Rahmen der vorliegenden Dissertation das Substratspektrum der enantioselectiven kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung auf weitere 3-substituierte bzw. 2,3-disubstituierte Indolderivate erweitert und als neue Methode zur stereoselektiven Darstellung komplexer Indolalkaloide etabliert werden.

Die asymmetrische Cyclopropanierung elektronenreicher Olefine mit dreifach substituierten Doppelbindungen, wie 3-substituierten Indolderivate, stellt eine attraktive Methode zum Aufbau quartärer Stereozentren¹⁹ dar (Schema 12). Unter anderem soll in dieser Dissertation mittels Cyclopropanierung der stereoselektive Aufbau des komplexen tetracyclischen Echibolingerüsts **61** untersucht werden, welches die Grundstruktur des von MASSIOT⁶¹ isolierten Alkaloides Minfiensin darstellt. Des Weiteren soll untersucht werden, ob durch eine geeignete Wahl des Indolsubstrates auch 3,3'-spiroannillierte Indolderivate **62** durch eine enantioselective Cyclopropanierung zugänglich sind. Dies ist besonders attraktiv, denn zahlreiche Alkaloide und Leitstrukturen für Wirkstoffe weisen ein 3,3'-spiroannilliertes Indolgerüst auf.⁶²



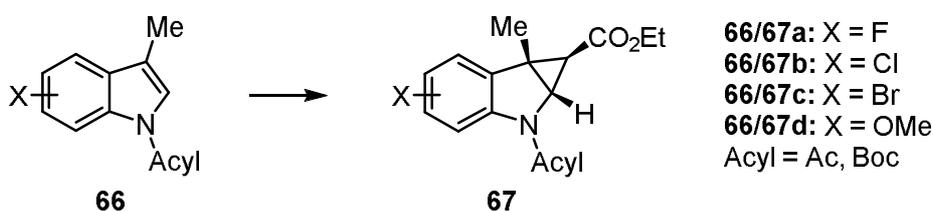
Schema 12: Untersuchung des Substratspektrums für die asymmetrische Cyclopropanierung mit verschiedenen substituierten 3-Methylindolen.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte ebenfalls der Aufbau von γ -Lactonen mit quartären Stereozentren untersucht werden. Diese Struktur motive treten unter anderem in dem Naturstoff Pinnatolide⁶³ auf und können über die kupfer(I)-katalysierte Cyclopropanierung des kommerziell erhältlichen α -Angelicalactons (**65**) gewonnen werden (Schema 13).



Schema 13: Aufbau des γ -Lactongerüsts über eine Cyclopropanierung des α -Angelicalactons (**65**).

Ein weiterer Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Untersuchung des Substratspektrums an substituierten Derivaten des 3-Methylindols **66a-d**. Die zu untersuchenden Indole verfügen hierbei jeweils über Substituenten, wie einem Halogenid oder einer Methoxygruppe in der 4-, 5-, 6- oder 7-Position des Indolkerns. Diese Untersuchungen sollen Aufschluss über sterische wie auch elektronische Auswirkungen der Substituenten auf die Stereoselektivität der Reaktion geben.



Schema 14: Untersuchung des Substratspektrums mit 3-Methylindolen **66a-d**.

Ein weiterer Teil der vorliegenden Arbeit befasst sich mit der Synthese neuartiger Box-Liganden, welche die Darstellung enantiomerer Produkte in der asymmetrischen Cyclopropanierung ermöglichen. Hierfür sollte das Prinzip der *pseudo*-Enantiomerie⁶⁴ genutzt werden, um die Stereoinduktion in der asymmetrischen Reaktion

umzukehren. Dies umfasste die Synthese von Box-Liganden mit einem D-Altrose-Gerüst, sowie von Liganden, die ein D-Idose-Kohlenhydratgrundgerüst aufweisen.

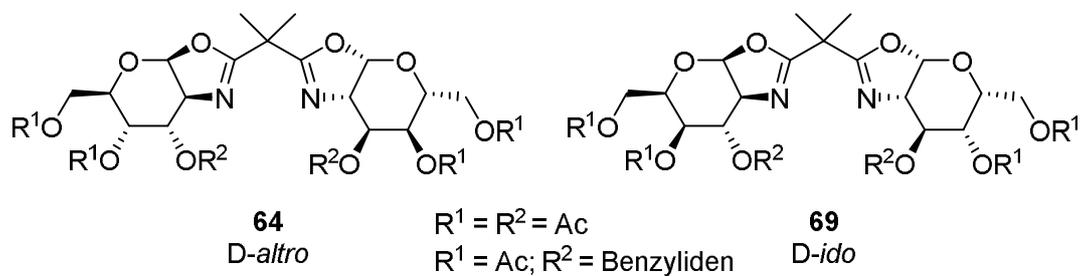


Abbildung 15: Liganden mit D-Altrose- und D-Idose-Kohlenhydratgerüst.

Bei den Liganden handelt es sich jeweils sowohl um die 4,6-O-benzyliden- als auch die 4,6-O-diacetylgeschützte Variante.

3. Synthetische Arbeiten und Theorie

3.1 Darstellung *pseudo*-enantiomerer Bis(oxazolin)-Liganden auf Basis von Kohlenhydraten

In Vorarbeiten unserer Gruppe wurde gezeigt, dass D-Glucosamin ein geeignetes und kostengünstiges Startmaterial für die Synthese von 3-O-R *gluco*Box Liganden ist und dass diese drei exzellente Ergebnisse in der asymmetrischen Cyclopropanierung liefern. Dennoch kann mit diesen Liganden nur ein Enantiomer der Cyclopropanierungsprodukte erhalten werden. Um die Stereoinduktion umzukehren, müssten enantiomere *gluco*Box-Liganden aus dem nicht natürlich vorkommenden L-Enantiomer des Glucosamins dargestellt werden, was aus ökonomischen Gründen keine geeignete Lösung darstellt. Um dieses Problem zu umgehen, könnten *pseudo*-enantiomere Liganden hergestellt werden. Bei diesen Liganden weisen nur die für die Stereoinduktion relevanten Stereozentren eine umgekehrte Konfiguration auf.

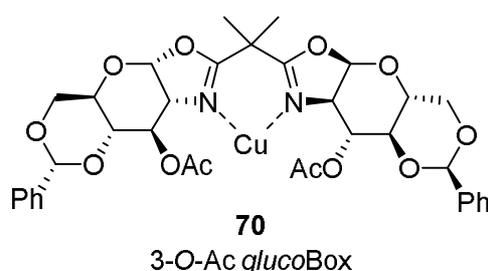


Abbildung 16: Kupfer(I)-Komplex von 3-O-Ac *gluco*Box-Liganden.

Im Fall des 3-O-Ac *gluco*Box Liganden erfolgt die Koordination über die Stickstoffatome, die sich an der C2-Position befinden, somit müssten die Stereozentren des Oxazolines invertiert werden (C1 und C2, vgl. Abbildung 16). Derivate des D-Mannosamins⁶⁵ **73** und des D-Altrosamins⁶⁶ **74** wie auch Derivate der D-Idose **75** weisen eine geeignete Struktur zum Zugang *pseudo*-enantiomerer

Bis(oxazolin)-Liganden auf (Abbildung 15) und können ähnlich wie die *gluco*-Derivate synthetisiert werden.

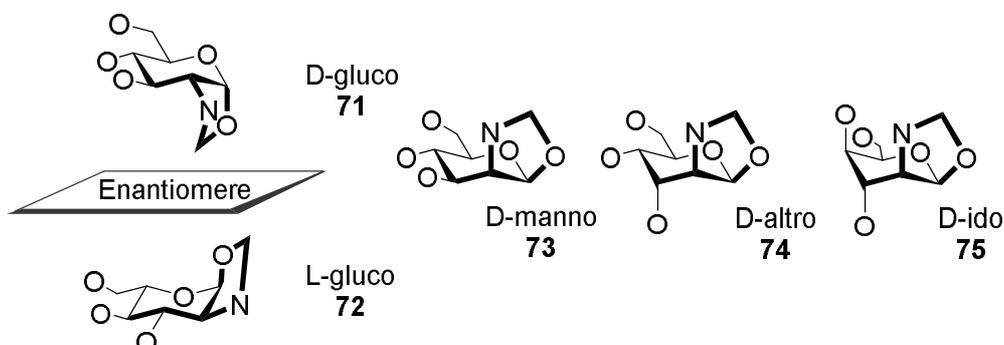


Abbildung 17: Enantiomere und *pseudo*-enantiomere Strukturen zu *gluco*-konfigurierten Bis(oxazolin).

In der Arbeitsgruppe BOYSEN wurden bereits *pseudo*-enantiomere Liganden zu glucoBox hergestellt und in der asymmetrischen Cyclopropanierung getestet. So hat IRMAK⁶⁵ den *Ac mannoBox* **77** und den 3-*O*-*Ac mannoBox* **76** Liganden und HAUBENREISER⁶⁶ den auf Altrose-basierenden Liganden 3-*O*-*Ac altroBox* **78** hergestellt (Abbildung 18).

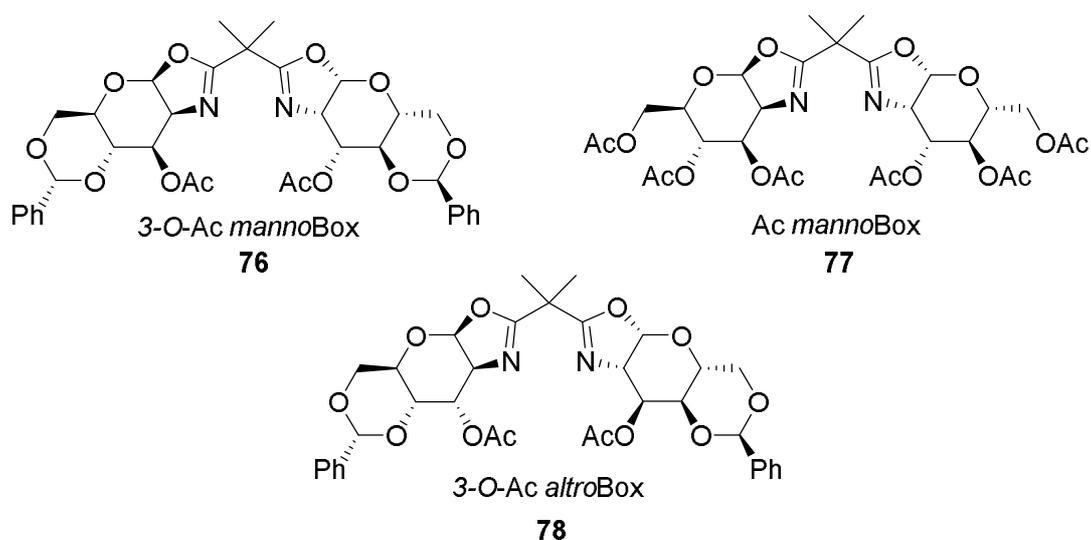
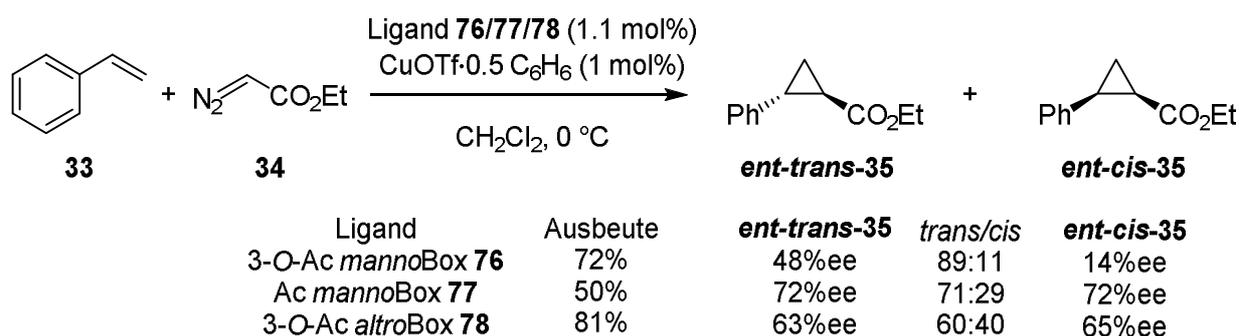


Abbildung 18: *Pseudo*-enantiomere Box-Liganden.

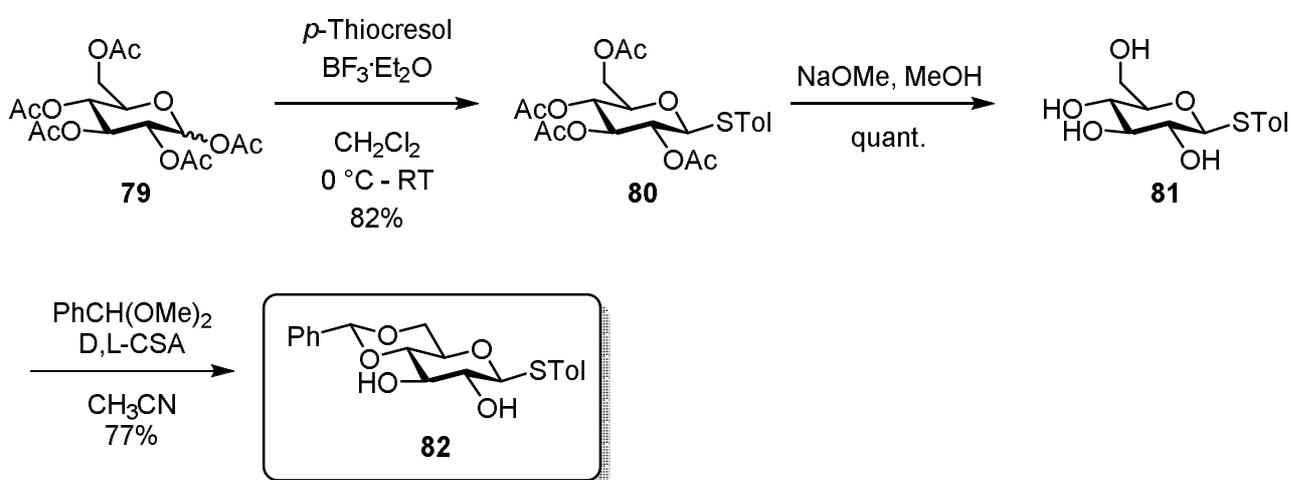
Diese Liganden konnten in der kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung von Styrol tatsächlich die asymmetrische Induktion umkehren und lieferten bevorzugt die Produkte *ent-trans* **35** und *ent-cis* **35**. Die erzielten Enantiomerenüberschüsse hingen dabei stark von der Struktur der Liganden ab. Der *manno*-konfigurierte Ligand mit der Benzyliden-Gruppe **76** lieferte einen Enantiomerenüberschuss von maximal 48%, wohingegen der Ligand ohne zyklische Benzyliden-Gruppe eine höhere Selektivität von 72%ee erzielte. Der *altro*-konfigurierte Ligand, der eine zyklische Benzyliden-Gruppe besitzt, lieferte einen Überschuss von 63%ee für das *ent-trans*- und 65%ee für das *ent-cis*-Produkt **20**. Im Vergleich liefert der 3-*O*-Ac *altro*Box **78** zu dem 3-*O*-Ac *manno*Box **76** eine höhere Stereoselektivität. Somit zeigt sich deutlich, dass die Konfiguration an der C3-Position einen starken Einfluss auf die Enantioselektivität besitzt.



Schema 15: Asymmetrische Cyclopropanierung mit neuen kohlenhydratbasierten Box-Liganden.

3.1.1 Synthese von *Ac altroBox*

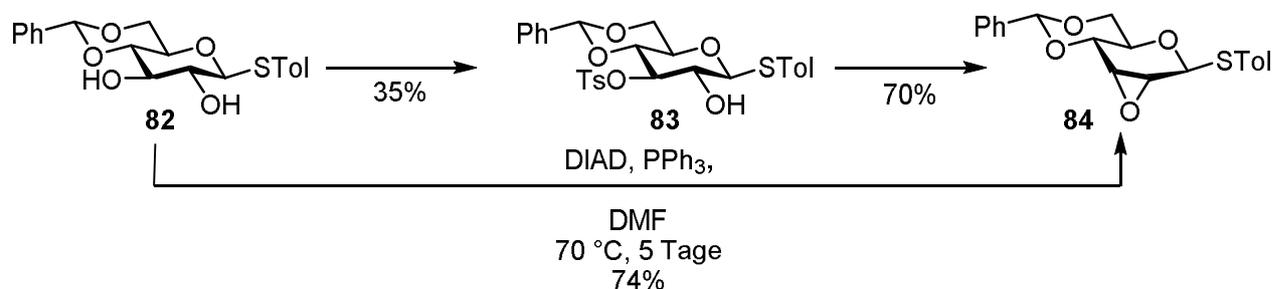
Die Synthese des *Ac altroBox* Liganden **89** erfolgte über das Schlüsselintermediat **82**. Die von HAUBENREISER⁶⁶ entwickelte Synthese des *altro*-konfigurierten Liganden **78** verlief ebenfalls über dieses Schlüsselintermediat, weshalb eine analoge Synthesesequenz verwendet wurde. Ausgehend von peracetylierter Glucose wurde zunächst das Thioglucosid **80** mit einer Ausbeute von 82% dargestellt. Aufgrund des Nachbargruppeneffektes wurde in dieser Reaktion selektiv das β -Anomer erhalten.⁶⁷ Bei der Entfernung der Acetylgruppen handelt es sich um eine Umesterung mit Natriummethanolat in Methanol nach ZEMPLÉN⁶⁸ mit quantitativem Umsatz zu Derivat **81**. Die Einführung der Benzyliden-Gruppe erfolgte mit Benzaldehyddimethylacetal und D,L-CSA in 77% Ausbeute zu dem Schlüsselintermediat **82**.



Schema 16: Darstellung des Schlüsselintermediates **82** aus peracetylierter Glucose **79**.

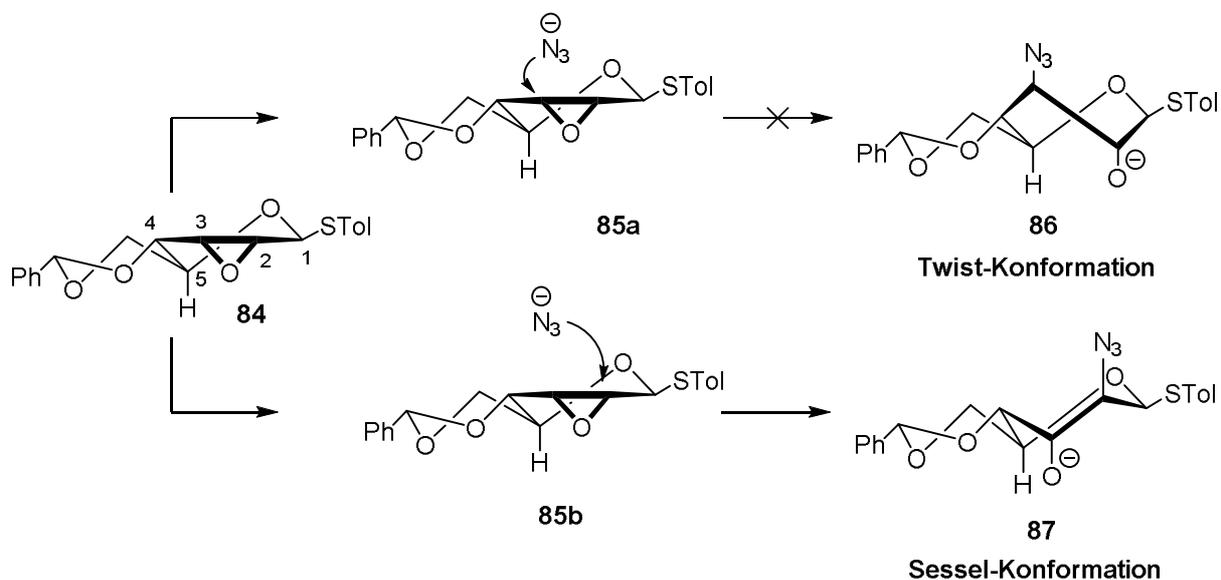
Ausgehend von **82** verwendete HAUBENREISER eine Zweistufen-Sequenz, um das Epoxid **84** zu erhalten. Hierzu wurde zunächst die 3-O-Position in 35% Ausbeute tosyliert und im Anschluss das Epoxid **84** durch die Behandlung mit Natriummethanolat in Methanol mit 70% Ausbeute erhalten. Als alternative Route konnte im Rahmen der Bachelorarbeit von W. TSANG⁶⁹ das Epoxid **84** direkt aus dem

Diol **82** über eine intramolekulare MITSUNOBU-Reaktion⁷⁰ mit 74% Ausbeute erhalten werden.



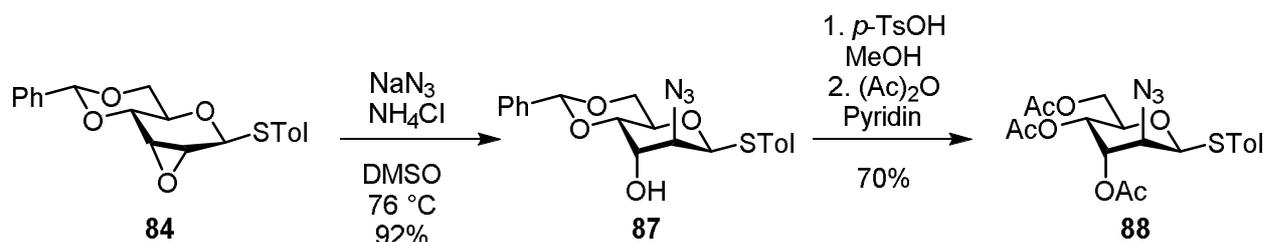
Schema 17: Darstellung des Epoxides **84** aus Diol **82**.

Die Öffnung des Epoxides **84** erfolgte analog der Synthese von HAUBENREISER mit Natriumazid⁷¹ regioselektiv an der C2-Position gemäß der FÜRST-PLATTNER-Regel⁷². Der Angriff des Azids ist sowohl an der C2- sowie an der C3-Position über einen S_N2-Mechanismus möglich, wobei jeweils ein Produkt mit 2,3-diaxialer Stellung der Substituenten erhalten wird. Erfolgt der Angriff des Azids an der C2-Position, verläuft die Reaktion über den energetisch ungünstigen Übergangszustand mit Twist-Konformation. Der Angriff des Azids an der C3-Position verläuft über die energetisch günstigere Sesselkonformation, weshalb ausschließlich dieses Produkt bei der Reaktion erhalten wird.



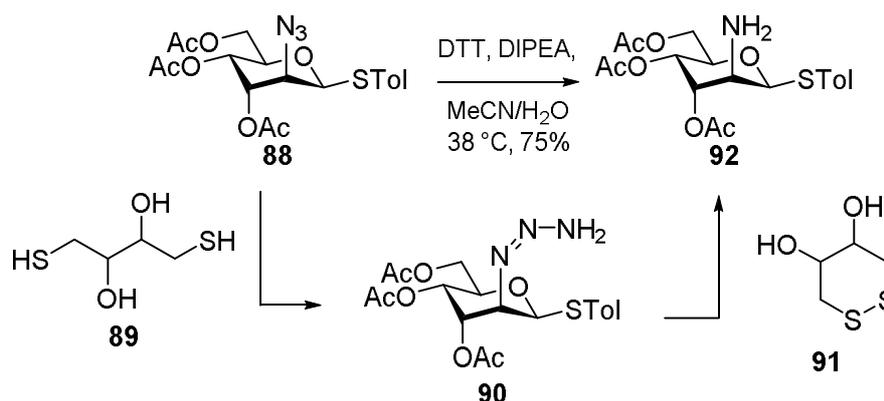
Schema 18: Öffnung des Epoxides **80** nach der FÜRST-PLATTNER-Regel.

Im nächsten Schritt wurde im Rahmen der Bachelorarbeit von TSANG zunächst die Benzylidengruppe entfernt⁶⁹ und anschließend erfolgte die Acetylierung⁷³ zu Derivat **88**. Diese beiden Schritte können auch ohne säulenchromatographische Reinigung⁷⁴ mit einer Ausbeute von 70% durchgeführt werden.



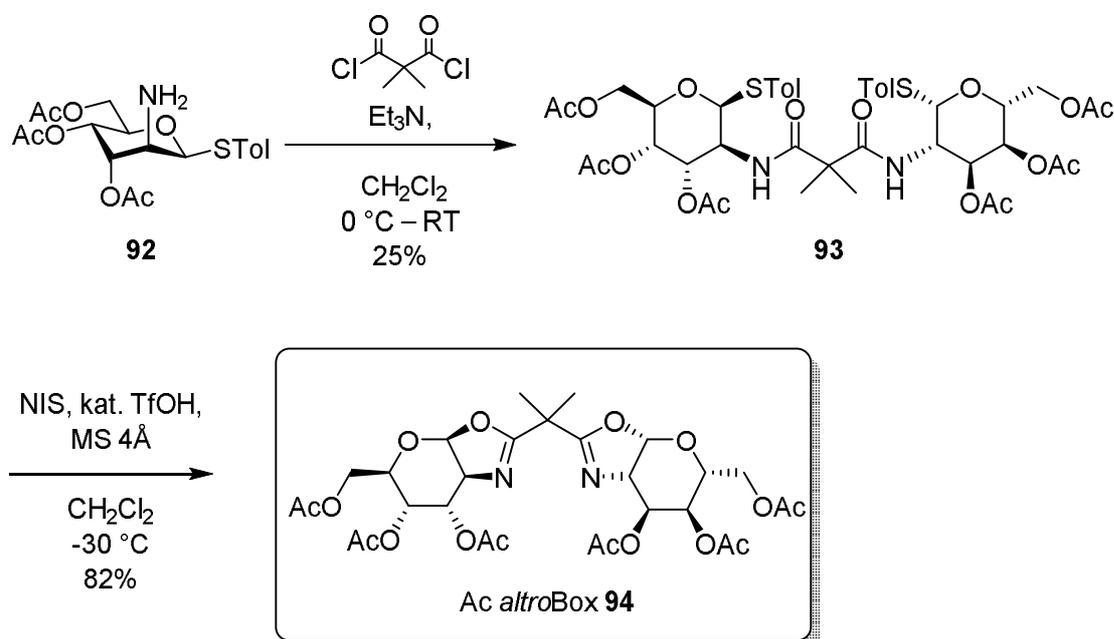
Schema 19: Synthese des Azids **88**.

Die Reduktion des Azids erfolgte mit Dithioreitol⁷⁵ in 75% Ausbeute zum Altrosamin **92**. Die Synthese verlief vermutlich über das Intermediat **90** unter Bildung der zyklischen Disulfid-Verbindung **91** als Nebenprodukt (Schema 20).



Schema 20: Mechanismus der Reduktion mit Dithioreitol zum Altrosamin **92**.

Die Kupplung mit Dimethylmalonyldichlorid zu Bis(amid) **93** und die Zyklisierung mit *N*-Iodsuccinimid zum Liganden **94** erfolgten analog der Synthesevorschrift für den *glucoBox*-Liganden **40**.⁴¹



Schema 21: Synthese des *Ac altroBox*-Liganden **94**.

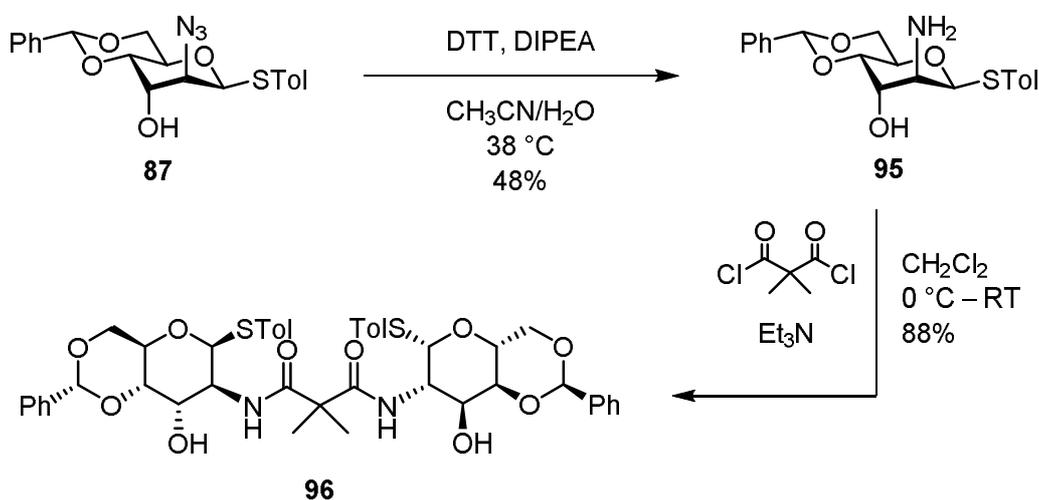
Die hier verwendete Syntheseroute ähnelt sehr der von S. HAUBENREISER verwendeten Synthese. Die Route konnte durch die Verwendung der MITSUNOBU-Reaktion zum Azid **87** verkürzt werden. Außerdem wurde für die Reduktion eine

andere Methode gewählt, wodurch die Ausbeute der Reaktion deutlich verbessert werden konnte.

3.1.2 Synthese von 3-O-R *altroBox*

Die zu synthetisierenden 3-O-R *altroBox*-Liganden **93** sind *pseudo*-Enantiomere der jeweiligen *gluco*-Variante **40**. Um den Einfluss der C3-Position der *altroBox*-Liganden zu untersuchen, sollten vier Liganden mit Piv-, Bn-, Bz- oder Formylgruppen an der 3-O-Position dargestellt werden. Da der 3-O-Formyl *glucoBox* Ligand **40c** in der Benchmark-Reaktion mit bis zu 95%ee den besten Enantiomerenüberschuss lieferte, sollte überprüft werden, ob der *altroBox*-Ligand mit dem kleinen Formylrest ebenfalls die besten Ergebnisse erzielt.

Die Synthese der 3-O-R *altroBox*-Liganden verlief über das Intermediat **87**, welches bereits für die Synthese des Ac *altroBox*-Liganden (Abschnitt 3.1.1) beschrieben wurde. Ausgehend von Azid **87** fand zunächst die Reduktion mit Dithiotreitol zu Amin **95** mit einer Ausbeute von 48% statt. Darauf folgte die Kupplung mit Dimethylmalonyldichlorid zum Bis(amid) **96** mit einer Ausbeute von 88%.

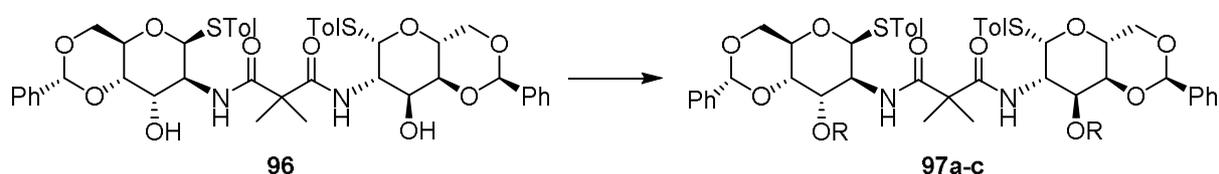


Schema 22: Darstellung des Bis(amids) **96**.

Ausgehend von Bis(amid) **96** sollte die Modifizierung der 3-O-Position erfolgen. Die Darstellung des 3-O-pivaloylierten Bis(amids) **97b**, des 3-O-benzoylierten Bis(amids) **97c** und des 3-O-benzylierten Bis(amids) **97d** war nicht erfolgreich und es konnte in

allen Fällen lediglich das Startmaterial reisoliert werden. Vermutlich ist der sterische Anspruch der Benzoyl- und der Pivaloylgruppen zu groß, so dass keine Reaktion mit dem hier eingesetzten *altro*-konfigurierten Bis(amid) erfolgen kann. Für die Darstellung des 3-*O*-Formyl Bis(amids) **97a** wurde zunächst aus Essigsäureanhydrid und Ameisensäure Formylacetat hergestellt. Die anschließende Reaktion dieses gemischten Anhydrids mit dem Bis(amid) **96** verlief mit einer guten Ausbeute von 73% (Eintrag 1).

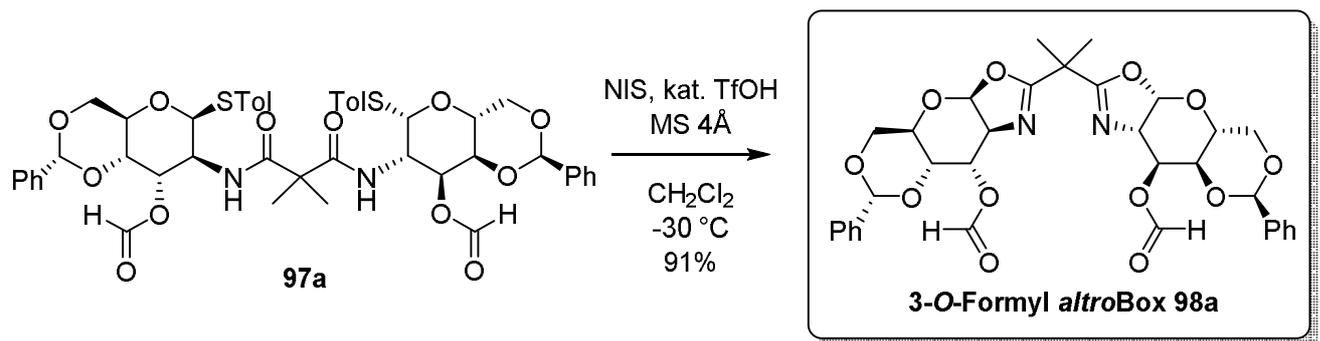
Tabelle 1: Synthese der 3-*O*-modifizierten *altro* Bis(amide) **97a-c**.



	R	Reaktionsbedingungen	Bisamid	Ausbeute[%]^a
1	Formyl	Formylacetat, Pyridin, -30 °C	3- <i>O</i> -Formyl 92a	73
2	Piv	PivCl, DMAP, Pyridin, 80 °C	3- <i>O</i> -Piv 92b	kein Umsatz
3	Bn	BnBr, NaH, Bu ₄ NH ₄ I, DMF, 0 °C	3- <i>O</i> -Bn 92c	kein Umsatz
4	Bz	BzCl, Pyridin, 0 °C	3- <i>O</i> -Bz 92d	kein Umsatz

a) Bestimmung nach Flash-Chromatographie

Anschließend wurde das Bis(amid) **97a** durch die Reaktion mit *N*-Iodsuccinimid und einer katalytischen Menge Trifluormethansulfonsäure zum 3-*O*-Formyl *altro*Box-Liganden **98** zyklisiert (Schema 23).



Schema 23: Zyklisierung zum 3-O-Formyl *atroBox* **98a**.

Im Anschluss sollte der Ligand **98a** in der enantioselektiven kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung von Styrol **33** auf seine Fähigkeit zur Stereoinduktion getestet werden (Kapitel 3.2).

3.1.3 Synthese von 3-O-R *ido*Box-Liganden

Ido-konfigurierte Box-Liganden sind weitere mögliche *pseudo*-Enantiomere der *gluco*Box-Reihe. Die Inversion der Stereozentren an der C1- und der C2-Position (*manno*Box-Liganden) zeigte eine Umkehr der Stereoinduktion in der asymmetrischen Cyclopropanierung. Die Inversion des Stereozentrums an der C3-Position zeigte, dass der 3-O-Ac *altro*Box **78** im Vergleich zum 3-O-Ac *manno*Box-Liganden **76** zu besseren Enantiomerenüberschüssen führt (vgl. Schema 15). Bei *ido*-konfigurierten Liganden ist zusätzlich das Stereozentrum an der C4-Position invertiert, somit weisen alle Stereozentren mit Ausnahme der C5-Position eine umgekehrte Konfiguration auf. Gleichzeitig ist auch die *trans*-Beziehung von C2- bis zur C4-Position wiederhergestellt. Die Synthese von *pseudo*-enantiomeren *ido*Box-Liganden sollte zeigen, welchen Einfluss die C4-Position auf die Stereoinduktion des Liganden hat und ob die Liganden verglichen mit den *gluco*Box Liganden ähnlich gute Ergebnisse in der asymmetrischen Cyclopropanierung erzielen.

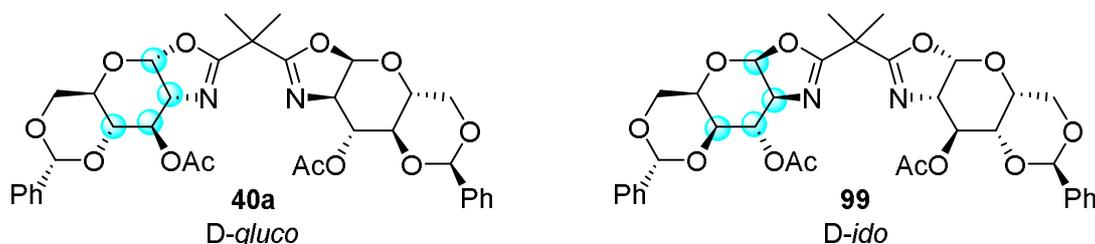
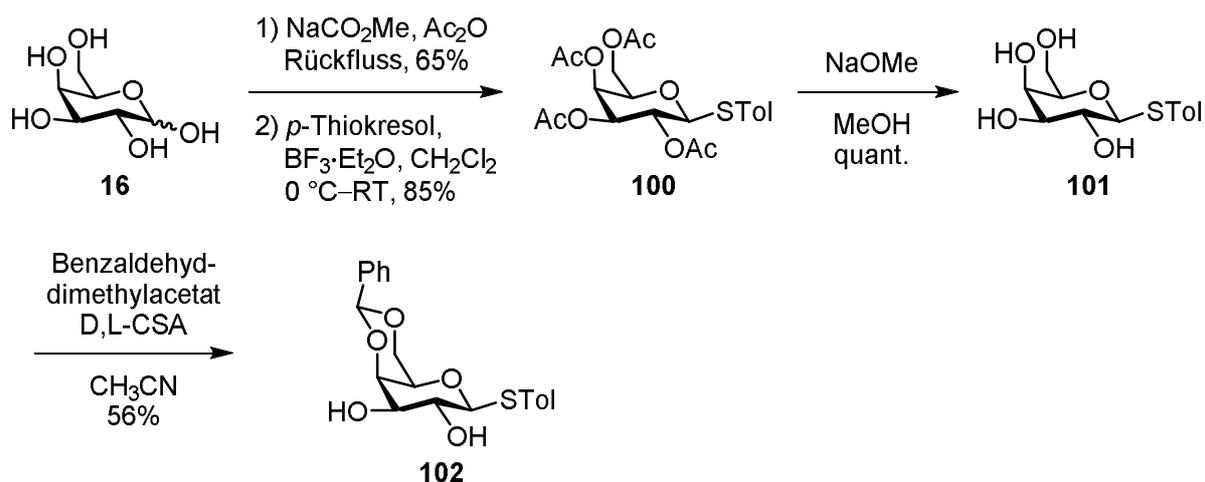


Abbildung 19: Vergleich 3-O-Ac *gluco*Box **40a** und 3-O-Ac *ido*Box **99**.

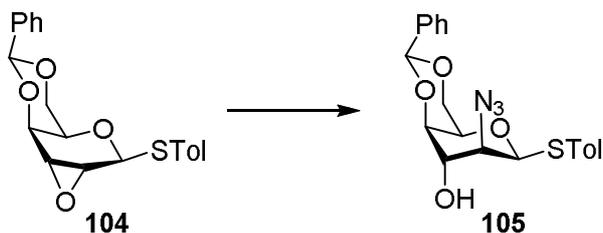
Die Synthese des 3-O-Ac *ido*Box Liganden **99** sollte ausgehend von D-Galactose (**16**) analog der Syntheseroute erfolgen, welche für die *altro*-konfigurierten Liganden verwendet wurde (vgl. Kapitel 3.2). Im ersten Schritt erfolgte die Acetylierung⁷⁶ aller Hydroxyfunktionen unter Verwendung von Acetanhydrid und Natriumacetat mit 65% Ausbeute. Im zweiten Schritt wurde durch Umsetzung mit *p*-Thiokresol und Bortrifluorid⁷⁷ in 85% Ausbeute das Thiogalactosid **100** erhalten, wobei aufgrund des anchimeren Effektes ausschließlich das β -Anomer entstanden

ist. Anschließend wurde unter basischen Bedingungen nach der ZEMPLÉN-Methode⁶⁷ mit quantitativem Umsatz deacetyliert, so dass nach der Einführung der zyklischen Benzyliden-Schutzgruppe an der C4- und C6-Position das Schlüsselintermediat **102** in 56% Ausbeute erhalten wurde.



Schema 24: Synthese des Schlüsselintermediates **102**.

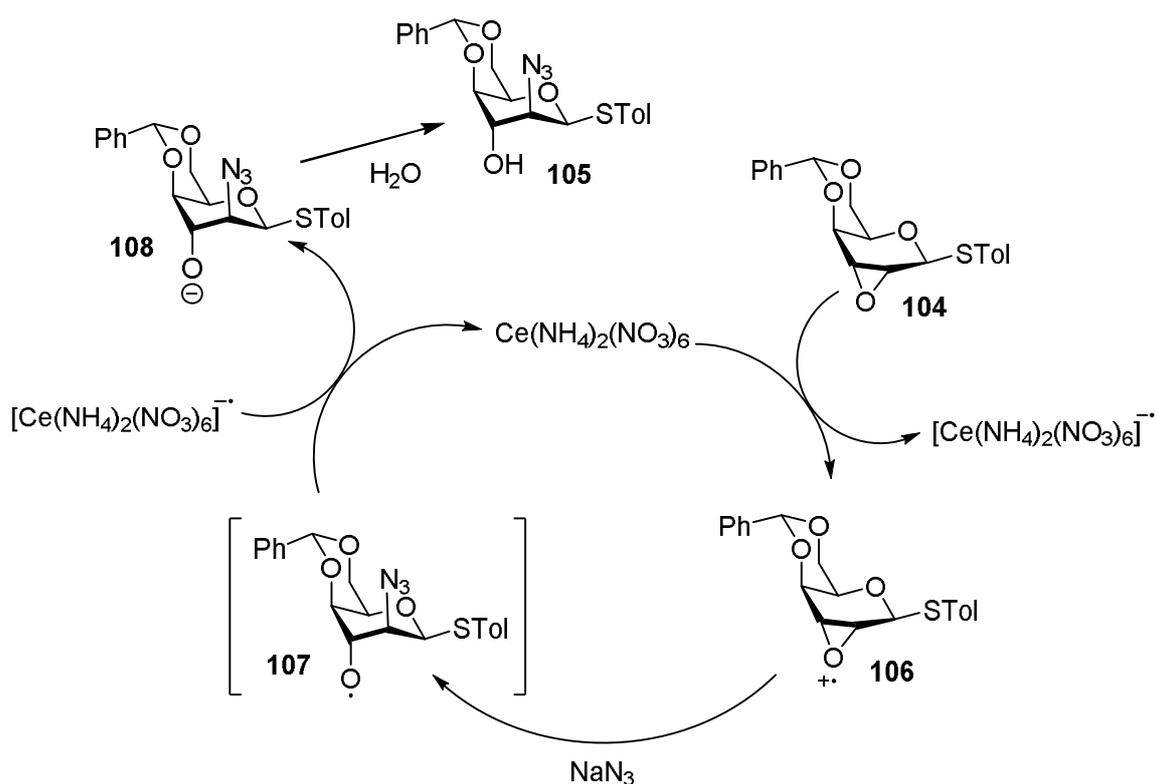
Die Umkehr der Stereozentren an der C2- und der C3-Position sollte analog der Darstellung der *altro*-Liganden über die Bildung und die Öffnung eines 2,3-Epoxides erfolgen. Hierfür wurde zunächst ebenfalls die intramolekulare MITSUNOBU-Reaktion mit DIAD und Triphenylphosphan in DMF getestet. Allerdings ist die Synthese des Epoxids für das *galacto*-konfigurierte Startmaterial **102** nicht möglich und es wurde ausschließlich das Startmaterial **102** zurück gewonnen. Somit wurde auf die zweistufige Synthese über das Tosylat **103** zurückgegriffen. Das Tosylat **103** wurde mit einer Ausbeute von 98% durch den Umsatz mit Tosylchlorid in Gegenwart von Pyridin erhalten.⁷⁸ Das Epoxid **104** wurde durch den Umsatz mit Kalium-*tert*-Butanolat in DMF mit 65% Ausbeute isoliert (Schema 25).

Tabelle 2: Bedingungen zur Synthese des Azides **105** aus Epoxid **104**.

	Azidquelle	Additiv	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute
1	NaN ₃	NH ₄ Cl	DMSO	80 °C	Spuren
2	NaN ₃	[15]Krone-5	DMSO	80 °C	keine Reaktion
3	TMSN ₃	NH ₄ Cl	DMSO	RT	keine Reaktion
4	TMSN ₃	NH ₄ Cl + BF ₃	DMSO	RT	Zersetzung
5	NaN ₃	NH ₄ Cl	2-Methoxyethanol	80 °C	Spuren
6	Bu ₄ NN ₃	-	2-Methoxyethanol	MW (300 W)	Spuren
7	NaN ₃	-	DMSO	MW (300 W)	Spuren
8	NaN ₃	CAN	CH ₃ CN/H ₂ O 50:1	RT	58% ^{a)}

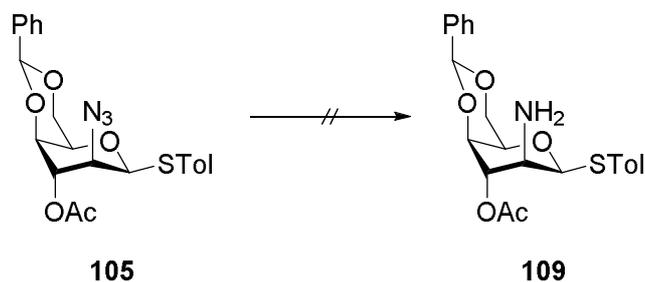
a) Bestimmung nach Flash-Chromatographie

Der mögliche mechanistische Verlauf der Epoxidöffnung in Gegenwart von Cerammoniumnitrat ist in Schema 26 gezeigt und lehnt sich an den von VANKAR postulierten Mechanismus⁸² an. Es wird davon ausgegangen, dass zunächst ein Elektron des Epoxids **104** auf das Cerammoniumnitrat übertragen wird, gefolgt von der Öffnung der Epoxygruppe des dabei gebildeten Radikalkations über eine S_N2-Reaktion mit Natriumazid. Das Cerammoniumnitrat wird durch die anschließende Reduktion des Radikals **107** regeneriert. Abschließend findet die Protonierung der Hydroxyfunktion statt (Schema 26).



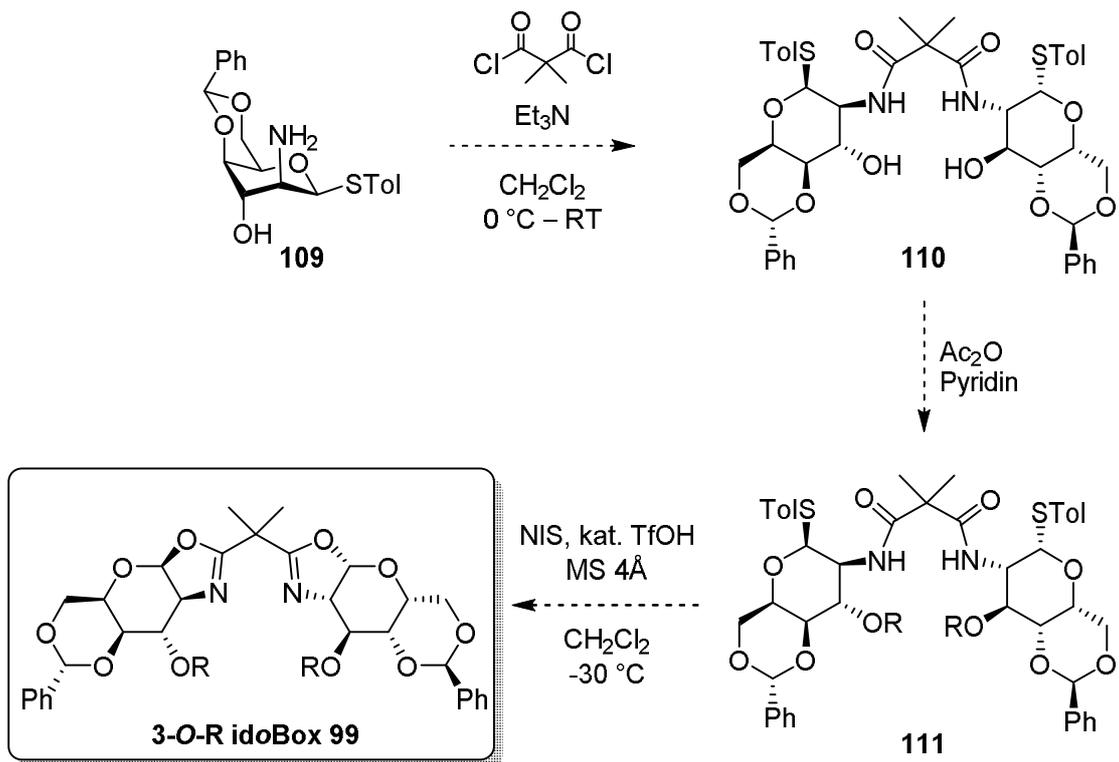
Schema 26: Postulierter Mechanismus nach VANKAR.⁸²

Zur Darstellung des Idosamins **109** sollte nun das Azid **105** reduziert werden. Bei der Reduktion von **105** mit Dithioreitol und Diisopropylamin konnte jedoch nur das Startmaterial zurückgewonnen werden. Daher wurden weitere Reduktionsmethoden getestet, unter anderem eine STAUDINGER-Reduktion⁸³ sowie die Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle mit Wasserstoff. Diese Methoden führten jedoch nicht zu dem gewünschten Produkt.

Tabelle 3: Bedingungen zur Reduktion des Azids **105** zum Idosamin **109**.

	Reduktionsmittel	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute
1	DTT; DIPEA	CH ₃ CN/H ₂ O 50:1	RT	keine Reaktion
2	H ₂ ; Pd/C	CH ₃ OH	RT	keine Reaktion
3	H ₂ ; Pd/C	EtOAc	RT	keine Reaktion
4	PPh ₃	THF	RT	keine Reaktion

Da die Reduktion zum Amin **109** nicht erfolgreich war, konnten darauffolgende Syntheseschritte, wie die Kupplung mit Dimethylmalonyldichlorid, die Einführung der Acetatgruppe an der 3-O-Position und die abschließende Zyklisierung zum 3-O-Ac *ido*Box Liganden **99** im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt werden.

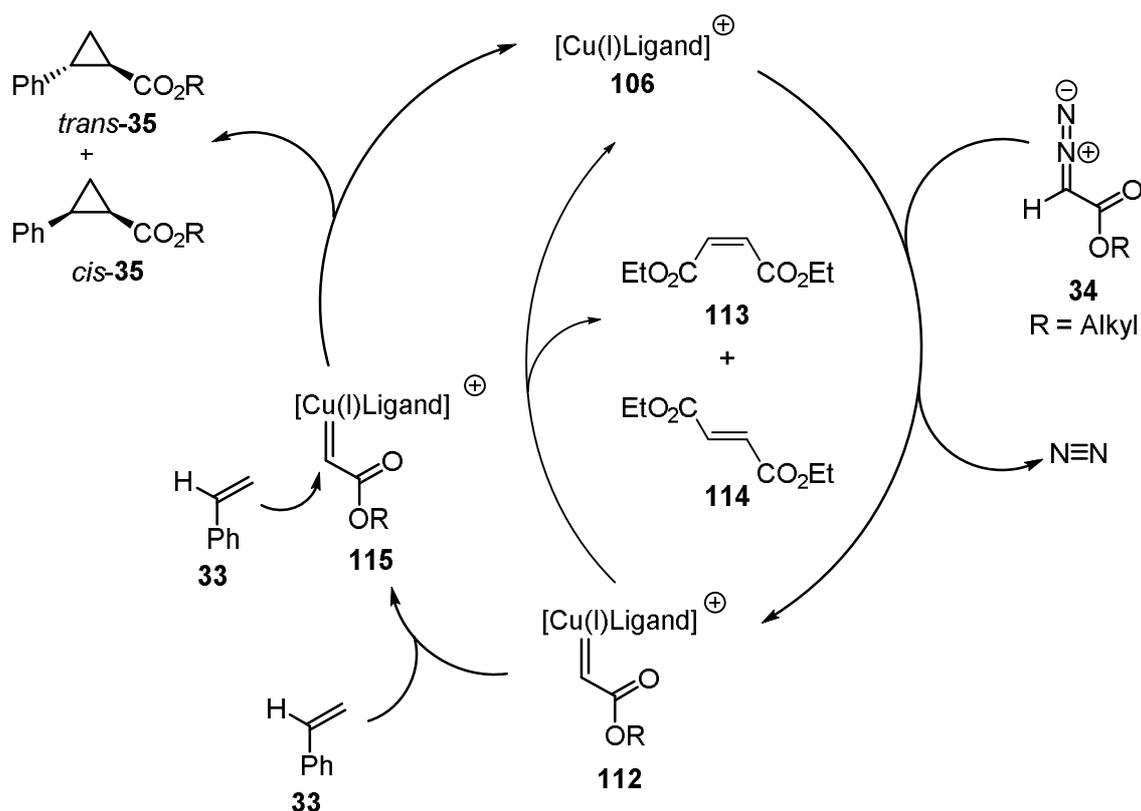


Schema 27: Möglicher Abschluss der Synthese zu 3-O-Ac idoBox 99

3.2 Evaluierung der *altroBox*-Liganden in der asymmetrischen Cyclopropanierung

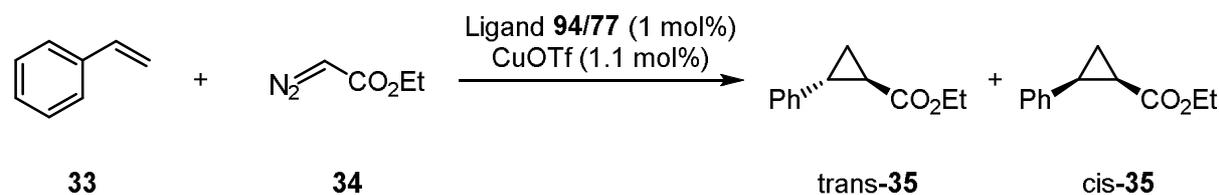
Die neuen Box-Liganden wurden in der asymmetrischen Kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung von Styrol (**33**) mit Ethyldiazoacetat (**34**) eingesetzt, um ihre Fähigkeit zur asymmetrischen Induktion zu untersuchen.

Der wahrscheinliche Mechanismus^{84,85} der Kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung ist in Schema 28 gezeigt. Hierbei findet zunächst die Koordinierung des Liganden an das Kupfer(I) statt, wodurch der aktive Katalysatorkomplex gebildet wird. Durch Reaktion des Kupferkomplexes mit Ethyldiazoacetat **34** wird unter Abspaltung von Stickstoff der Metall-Carben-Komplex **112** gebildet. Darauf folgt der Angriff des Alkens **33** an dem Metall-Carben-Komplex, wobei die Seite des Angriffs durch die sterischen Eigenschaften des verwendeten Liganden bestimmt wird. Nach Bildung der Cyclopropanierungsprodukte *trans*-**35** und *cis*-**35** wird der Katalysator regeneriert und der Katalysezyklus erneut durchlaufen. Bei der Reaktion treten Diethylfumarat (**114**) und Diethylmaleat (**113**) als Nebenprodukte auf, die durch die Dimerisierung des Metall-Carben-Komplexes entstehen. Durch eine kontinuierliche und langsame Zugabe des Ethyldiazoacetates (**34**) kann die Bildung von Dimethylfumarat (**114**) und -maleat (**113**) als Nebenprodukte minimiert werden



Schema 28: Mechanismus der Kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung von Styrol **33**.

Die *altroBox*-Liganden **98a** und **94** lieferten in der Kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung die gewünschten Produkte *ent-trans*-**35** und *ent-cis*-**35**. Der *Ac altroBox*-Ligand **94** erzielte eine gute Gesamtausbeute von 79% und eine gute Enantioselektivität von 83%*ee* für das *ent-trans*-Produkt sowie eine gute Enantioselektivität von 81%*ee* für das *ent-cis*-Produkt. Der direkte Vergleich zu dem von M. IRMAK hergestellten *Ac mannoBox* **77**, der sowohl für das *ent-trans*-**35**, wie auch das *ent-cis*-Produkt **35** 72%*ee* lieferte, zeigt, dass der *Ac altroBox*-Ligand **94** bessere Enantiomerenüberschüsse und Ausbeuten liefert. Ferner lässt sich darauf schließen, dass die Inversion des Stereozentrums an der C3-Position zu einer Verbesserung der Stereoinduktion führt.

Tabelle 4: Vergleich zwischen Ac *altro*Box **94** und Ac *manno*Box **77**.

	Box-Ligand	Ausbeute[%] ^{a)}	<i>trans/cis</i>	<i>ee trans</i> [%] ^{b)}	<i>ee cis</i> [%] ^{b)}
1	Ac <i>altro</i> 94	79	71:29	83	81
2	Ac <i>manno</i> 77 ⁶⁴	50	71:29	72	72

a) Bestimmung nach Flash-Chromatographie; b) Bestimmung durch chirale Gas-Chromatographie.

Der benzyldengeschützte 3-*O*-Formyl *altro*Box Ligand **98a** erzielte eine Gesamtausbeute von 83% und einen Enantiomerenüberschuss des *ent-trans*-Produktes **35** von maximal 56%*ee* und für das *ent-cis*-Produkt **35** 59%*ee*. Im Vergleich mit der *gluco*-konfigurierten Variante **40c**, die bis zu 95%*ee* erzielt, ist der Ligand **98a** in der Cyclopropanierung deutlich ineffizienter.

Tabelle 5: Vergleich zwischen 3-*O*-Formyl *altro*Box **98a** und 3-*O*-Formyl *gluco*Box **40c**.

	Box-Ligand	Ausbeute[%] ^{a)}	<i>trans/cis</i>	<i>ee trans</i> [%] ^{b)}	<i>ee cis</i> [%] ^{b)}
1	3- <i>O</i> -Formyl <i>altro</i> 98a	83	59:41	56 (<i>ent</i>)	59 (<i>ent</i>)
2	3- <i>O</i> -Formyl <i>gluco</i> ⁴¹ 40c	95	71:29	95	94

a) Bestimmung nach Flash-Chromatographie; b) Bestimmung durch chirale Gas-Chromatographie.

Der Vergleich des Ac *altro*Box-Liganden **94** mit dem Ac *manno*Box-Liganden **77** bestätigt die Annahme, dass die Inversion eines weiteren Stereozentrums am Kohlenhydratgerüst zu einer Verbesserung der Stereoinduktion führt. Jedoch zeigen die Ergebnisse der 3-*O*-formylierten *altro*- und *gluco*-Liganden deutlich, dass für präparativ verwertbare Enantiomerenüberschüsse deutlich verbesserte *pseudo*-enantiomere Liganden entwickelt werden müssen.

3.3 Hydrierung von Cyclopropanen

Chirale Indolderivate, welche ein Stereozentrum an der 2-Position tragen, finden sich in einer Vielzahl an Naturstoffen sowie biologisch aktiven Stoffen⁸⁶ (s. Abbildung 20). Die Hydrierung cyclopropanierter Indole bietet einen Zugang zu diesen chiralen Indoleinheiten.

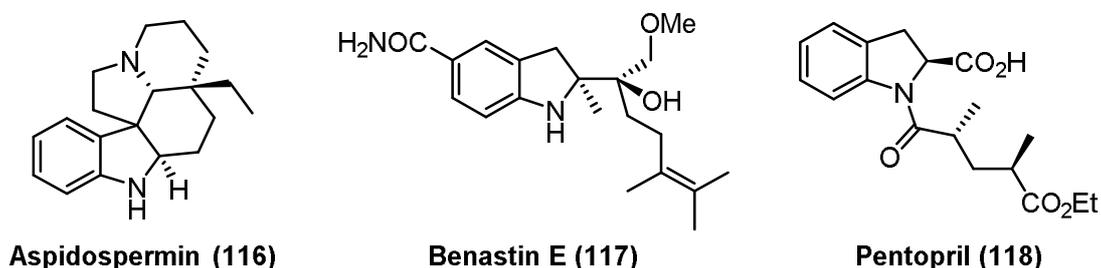
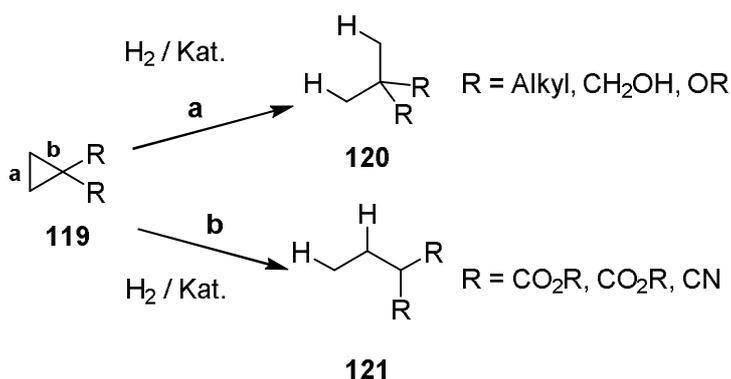


Abbildung 20: Ausgewählte Beispiele für biologisch aktive chirale Indolderivate mit einem Stereozentrum an der 2-Position.⁸⁷

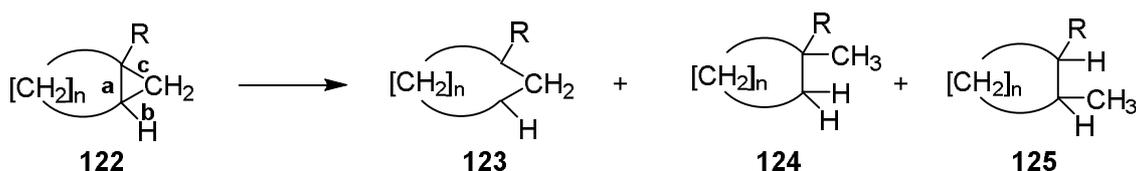
Bereits im Jahre 1907 wurde durch WILLSTÄTTER und BRUCE⁸⁸ gezeigt, dass kleine gespannte Ringe an Nickelkatalysatoren leicht durch Hydrierung zu öffnen sind. Bei hochgespannten polyzyklischen Verbindungen werden kleine Ringe bereits bei Raumtemperatur und unter Normaldruck an Palladium- oder Platin-Katalysatoren hydrogenolytisch gespalten.⁸⁹ Für die Hydrierung von mono- und 1,1-disubstituierten Derivaten gibt es zwei Reaktionsmöglichkeiten. Es ist möglich, dass die den Substituenten gegenüberliegende Bindung **a** oder die benachbarte Ringbindung **b** gebrochen wird (Schema 29).



Schema 29: Hydrierungsmöglichkeiten 1,1-disubstituierter Cyclopropane.

Welche der Bindungen gespalten wird, ist von unterschiedlichen Faktoren abhängig. Aus experimentellen Studien von NEWHAM⁹⁰ geht hervor, dass zuerst die gegenüberliegende Bindung zum höchstsubstituierten Kohlenstoffatom gebrochen wird, was für eine Steuerung der Hydrierung durch sterische Hinderung spricht. Nach Studien von MUSSO⁹¹ ist bekannt, dass elektronenschiebende Substituenten R die gegenüberliegende Ringbindung schwächen, es kommt zu einem größeren C-C-Bindungsabstand, während elektronenziehende Substituenten die angrenzende Ringbindung schwächen. Die längste und somit schwächste Bindung im Molekül wird bei der Hydrierung zuerst gebrochen.

MUSSO⁹² untersuchte außerdem die Hydrogenolyse kleiner Kohlenstoffringe der Bicyclo[n.1.0]alkane. Bei unsubstituierten Bicyclen (R = H) kann zum einen eine Ringerweiterung auftreten, zum anderen kann Bindung **b** (Produkt **124**) oder Bindung **c** (Produkt **125**) gebrochen werden.

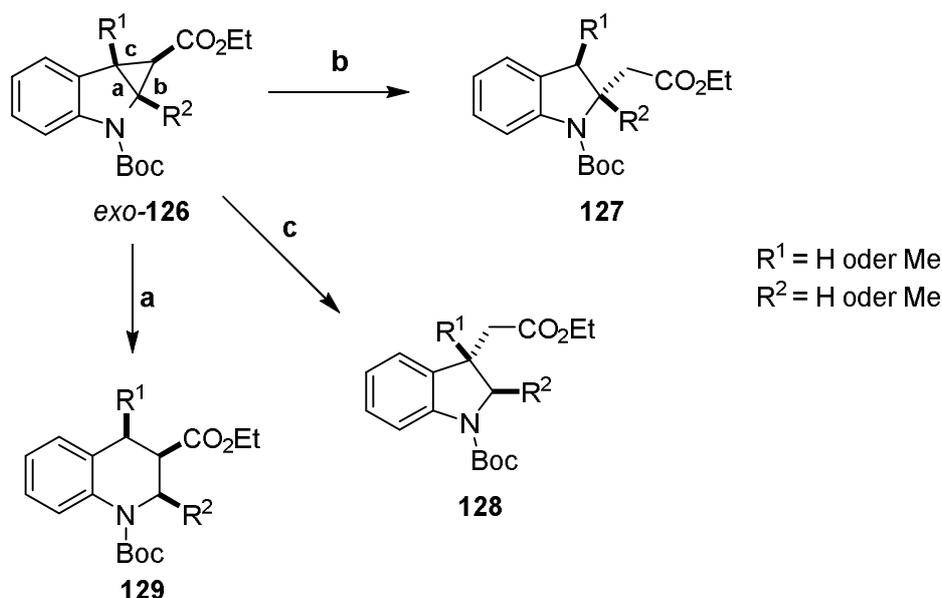


Schema 30: Möglichkeiten der Bindungsspaltung für Bicyclen.

Für nicht substituierte große Ringe ($n \geq 4$, $R = H$) wird beobachtet, dass es fast ausschließlich zur Spaltung von Bindung **b** kommt. Bei kleineren Ringen, wie dem Bicyclo[3.1.0]hexan, wird eine 80:20-Mischung aus **124** und **123** beobachtet. Bei noch kleineren Ringen mit $n = 2$ findet ausschließlich die Ringerweiterung statt. Für methylsubstituierte Bicyclen ($R = CH_3$, $n \geq 3$) wird fast ausschließlich beobachtet, dass Bindung **b** hydriert wird. Zu kleinen Teilen (89:9) wird beobachtet, dass Bindung **c** gespalten wird. Eine Ringerweiterung findet nur zu 2% beim Bicyclo[3.1.0]hexan statt.

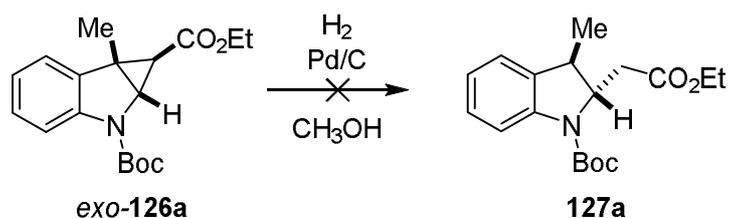
Diese Ergebnisse und Beobachtungen sprechen dafür, dass es bei der Hydrierung um ein Zusammenspiel von diversen Faktoren wie elektronischen und sterischen Eigenschaften geht. Außerdem spielt die Ringspannung eine Rolle dabei, welche Bindung im Endeffekt die schwächste ist und somit gespalten wird.

Für die Hydrierung des cyclopropanierten Indolderivats **126** gibt es ebenfalls drei Möglichkeiten. Für den Fall, dass Bindung **b** gespalten wird, würde ein Indolinderivat mit einer 2-Ethoxyethylcarbonylmethylgruppe gebildet. Findet die Spaltung von Bindung **c** statt, wird ein Produkt mit einer 3-Ethoxycarbonylmethylgruppe gebildet. Die Spaltung der Bindung **a** führt dagegen zu einem ringerweiterten Produkt.



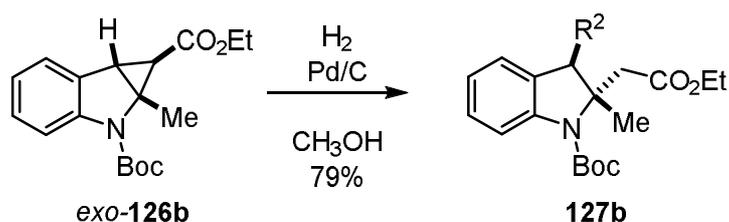
Schema 31: Möglichkeiten für die Hydrierung am Indol *exo*-**126**.

In vorangegangenen Arbeiten von G. ÖZÜDURU wurden die racemisch hergestellten cyclopropanierten Indole **126a-126c** mit Palladium auf Aktivkohle hydriert. Es zeigte sich, dass das 3-Methylderivat *exo*-**126a** unter Normaldruck und Raumtemperatur nicht hydriert werden kann.



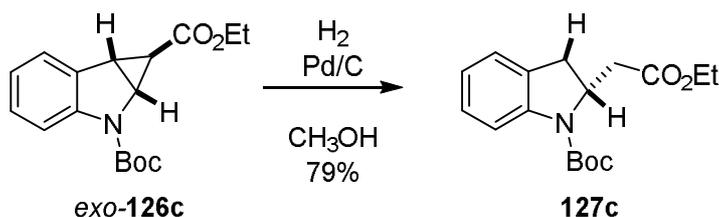
Schema 32: Hydrierung von cyclopropanierten *N*-Boc-3-methylindol *exo*-**126a**.

G. ÖZÜDURU erhielt für 2-Methylierte-hydrierungsprodukt **127b** eine Ausbeute von 79%. Da *exo*-**126b** jedoch bei der asymmetrischen Kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung nur mit einem geringen Enantiomerenüberschuss erhalten wurde, konnte diese Reaktion nicht mit der enantiomerenangereicherten Verbindung durchgeführt werden.



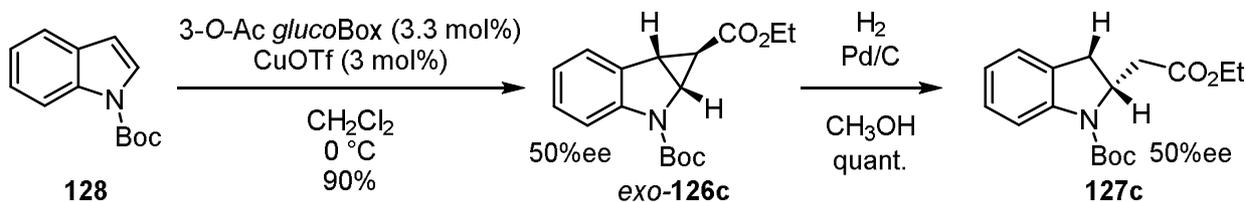
Schema 33: Hydrierung von cyclopropanierten *N*-Boc-2-methylindol *exo*-**126b**.

Das unsubstituierte Cyclopropan *exo*-**126c** wurde unter denselben Bedingungen hydriert. Das Produkt **127c** wurde dabei mit einer Ausbeute von 79% erhalten.



Schema 34: Hydrierung von cyclopropanierten *N*-Boc-indol *exo*-**126c**.

Es sollte nun untersucht werden, ob die Hydrierung von Indolen ein möglicher Zugang zu chiralen 2-substituierten Indolderivaten ist. Dafür wurde zunächst die Cyclopropanierung von *N*-Boc-indol **128** unter Verwendung des 3-*O*-Ac *gluco*Box **40a** durchgeführt. Das Cyclopropan *exo*-**126c** wurde mit einer Ausbeute von 90% und 50%ee erhalten. Die anschließende Hydrierung von *exo*-**126c** verlief quantitativ und das Produkt **127c** wurde mit 50%ee erhalten, wodurch gezeigt werden konnte, dass während der Hydrogenolyse keine Erosion des Enantiomerenüberschusses eintritt.

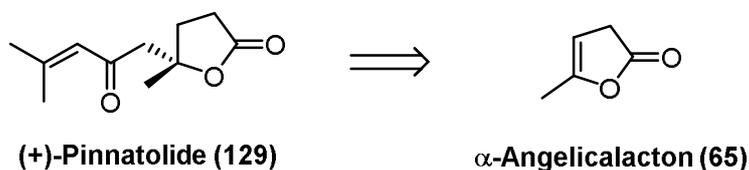


Schema 35: Asymmetrische Cyclopropanierung von **128** gefolgt von der Hydrierung zu **127c** mit 50%ee.

Die asymmetrische Cyclopropanierung von Indolen und die nachfolgende Hydrierung ist prinzipiell ein brauchbarer Zugang zu chiralen 2-substituierten Indolinen, jedoch muss die Stereoselektivität der Cyclopropanierungsreaktion deutlich verbessert werden. Dieses ist zum Beispiel möglich durch die Verwendung eines kommerziell erhältlichen Liganden wie den Box-Liganden von EVANS³⁰.

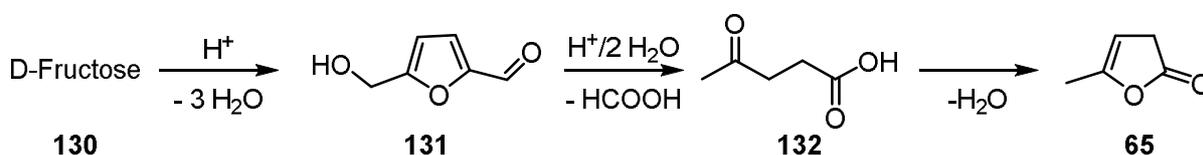
3.4 Cyclopropanierung vom α -Angelicalacton

Das α -Angelicalacton (**65**) stellt ein weiteres interessantes Startmaterial für die Kupfer(I)-katalysierte Cyclopropanierung dar. Ausgehend von den Cyclopropanierungsprodukten *endo*-**64** und *exo*-**64** lassen sich heterocyclische Naturstoffe mit chiraalem Tetrahydrofurgerüst aufbauen, welche darüber hinaus ein quartäres Kohlenstoffzentrum besitzen, wie Pinnatolide (**129**).



Schema 36: Zugang des Pinnatolides (**129**) ausgehend vom α -Angelicalacton (**65**).

Das α -Angelicalacton (**65**) kann aus landwirtschaftlichen Abfallprodukten gewonnen werden. Ausgehend von D-Fructose kann Hydroxymethylfurfural **131** (HMF) durch Dehydrierung hergestellt werden. Ausgehend von HMF kann Lävulinsäure **132**, sowie ein Äquivalent Ameisensäure gebildet werden. Lävulinsäure **132** zyklisiert unter Wasserabspaltung zu α -Angelicalacton (**65**).

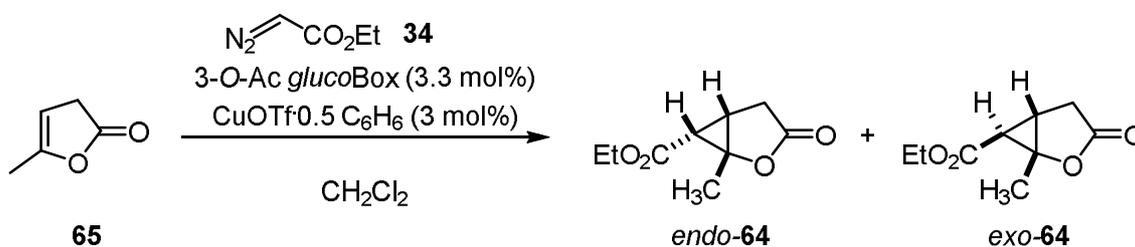


Schema 37: Darstellung des α -Angelicalactones (**65**) aus Fructose **130**.

Die ersten Untersuchungen zur Cyclopropanierung vom α -Angelicalacton (**65**) wurden im Rahmen der Masterarbeit von O. SOWADA⁹³ durchgeführt. Nachdem der racemisch durchgeführte Versuch mit einer Gesamtausbeute von 85% verlief und das *endo*-Produkt *endo*-**64** als Hauptenantiomer lieferte, wurden Untersuchungen zur

Entwicklung einer asymmetrischen Variante begonnen (Tabelle 6). Die Reaktion wurde mit 3 mol% des Kupfer(I)-Komplexes von 3-O-Ac *gluco*Box **40c** durchgeführt. Bei Raumtemperatur verlief die Reaktion mit einer guten Ausbeute von 85% und einem guten *endo/exo*-Verhältnis von 78:22 sowie 74%ee für das Hauptdiastereomer *endo*-**64**. Durch Senken der Reaktionstemperatur auf -10 °C konnten die Gesamtausbeute auf 96%, das *endo/exo*-Verhältnis auf 83:17 und die Stereoselektivität für *endo*-**64** auf 87%ee erhöht werden (Eintrag 3).

Tabelle 6: Asymmetrische Cyclopropanierung des α -Angelicalactons (**65**)⁹³.

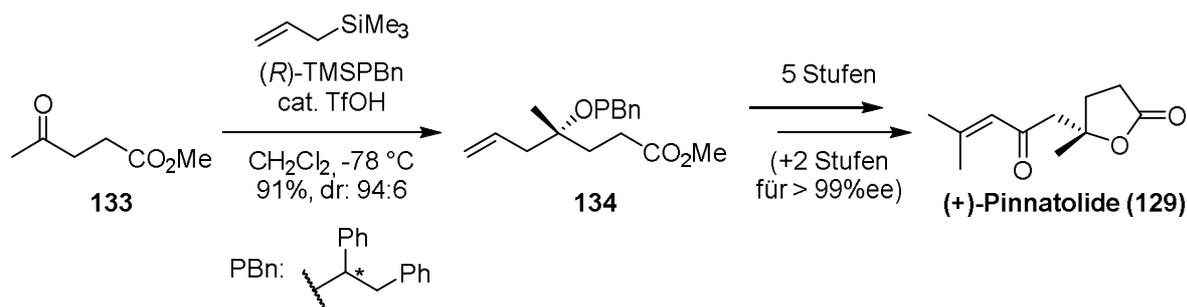


	Temp. [°C]	Ausbeute [%] ^{a)}	<i>exo/endo</i> ^{a)}	ee <i>endo</i> [%] ^{b)}	ee <i>exo</i> [%] ^{b)}
1	RT	85	78:22	74	32
2	0	quant.	70:30	85	40
3	-10	96	83:17	87	37
4	-20	69	61:39	85	n.d.

a) Bestimmung nach Trennung der Diastereomere durch Flashchromatographie; b) Bestimmung durch chirale Gaschromatographie.

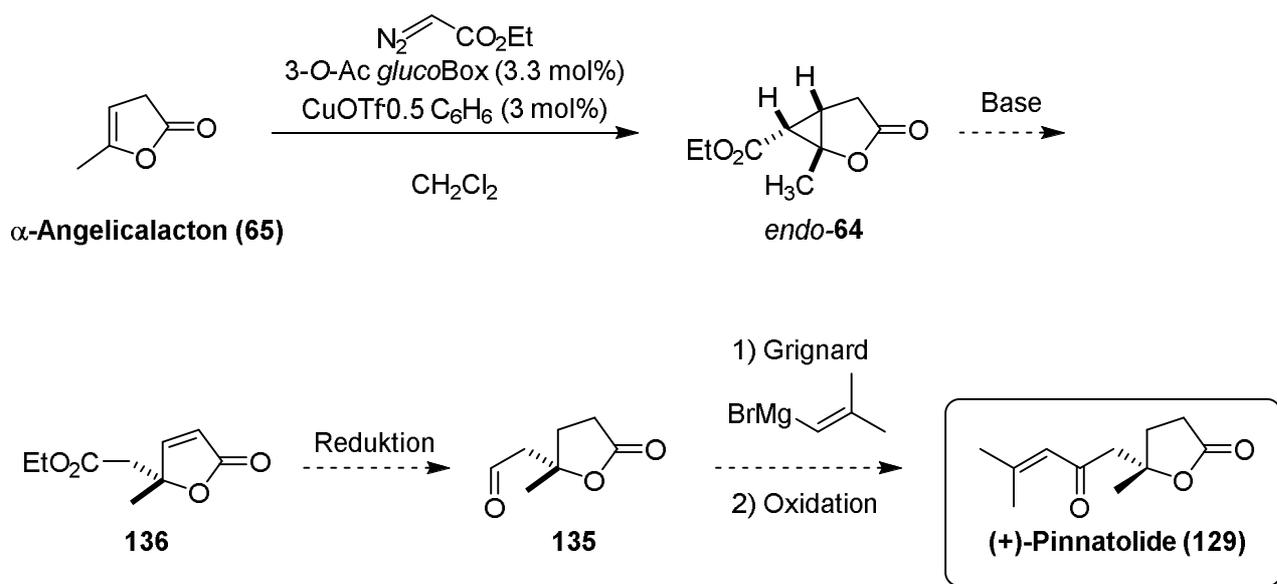
Die sehr guten Ergebnisse der Cyclopropanierung vom Angelicalacton (**65**) machen diese Reaktion zu einer potentiell interessanten Methode zur Darstellung chiraler γ -Lactone mit quartären Stereozentren. Die Synthese kann zum Beispiel als Schlüsselschritt in der Naturstoffsynthese des Pinnatolides (**129**) eingesetzt werden. Der Naturstoff Pinnatolide (**129**) wurde erstmals im Jahr 1991 von BOHLMANN⁹⁴ isoliert. Die erste asymmetrische Synthese des (*R*)-(+)- Pinnatolides (**129**) stammt von TIETZE⁹⁵. Der Aufbau des quartären Stereozentrums erfolgte in dieser Synthese

durch eine asymmetrische multikomponenten Allylierung an Methylävinat **133**. Der Naturstoff **129** konnte von TIETZE nach 5 weiteren Synthesen erhalten werden. Der Nachteil dieser Syntheseroute ist jedoch, dass zwei zusätzliche Syntheseschritte für die Trennung der Diastereomere **134** benötigt wurden.



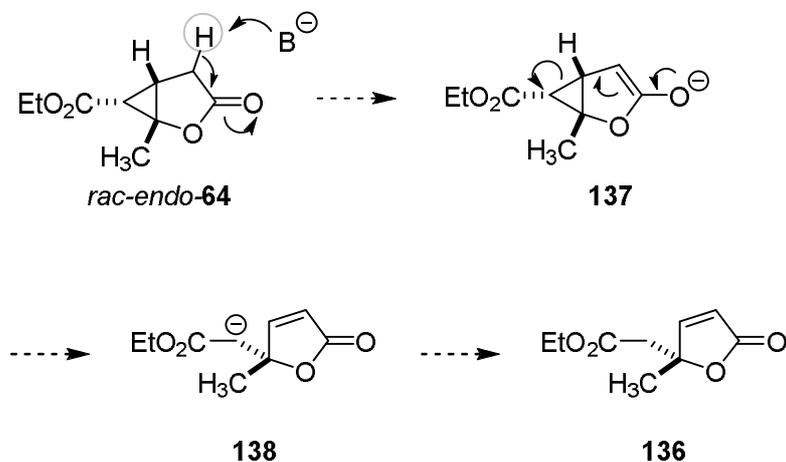
Schema 38: Synthese des (+)-Pinnatolides (**129**) nach TIETZE.

Der Aufbau des quartären Stereozentrums des Pinnatolides (**129**) kann durch eine asymmetrische Cyclopropanierung des Angelicalactons (**65**) erfolgen. Ausgehend von *endo*-**64** kann durch eine Base deprotoniert werden, wodurch das Butenolid **136** erhalten werden kann. Die Doppelbindung wird reduziert, wie auch die Esterfunktion zum Aldehyd **135**. Die darauffolgenden Synthesen können analog zu der Synthesesequenz von TIETZE erfolgen. Eine GRIGNARD-Reaktion mit dem Dimethylvinyl-GRIGNARD-reagenz sowie eine Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan führen zu Pinnatolide (**129**).



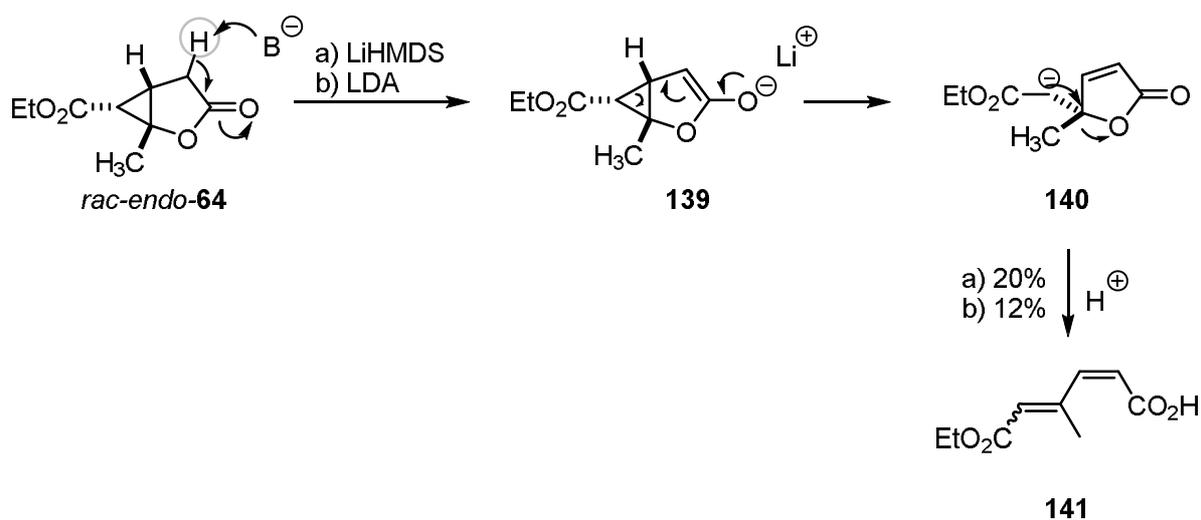
Schema 39: Retrosynthese von (+)-Pinnatolide (129) mit einer asymmetrischen Cyclopropanierung von α -Angelicalacton (69) als Schlüsselschritt.

Verbindung *rac-endo*-64 weist CH-acide Protonen in α -Position zur endocyclischen Carbonylgruppe auf, so dass die Verbindung durch eine starke Base zu einem Esterenolat deprotoniert werden kann. Dieses Esterenolat stellt gleichzeitig ein instabiles Donor-Akzeptor-substituiertes Cyclopropan dar, welches unter Ringöffnung des Cyclopropanes das Butenolid 136 bilden kann. Eine ähnliche Fragmentierung wurde von JØRGENSEN beschrieben.⁹⁶



Schema 40: Mechanismus der Deprotonierung von *rac-endo*-64 sowie die Ringöffnung zu Butenolid 136.

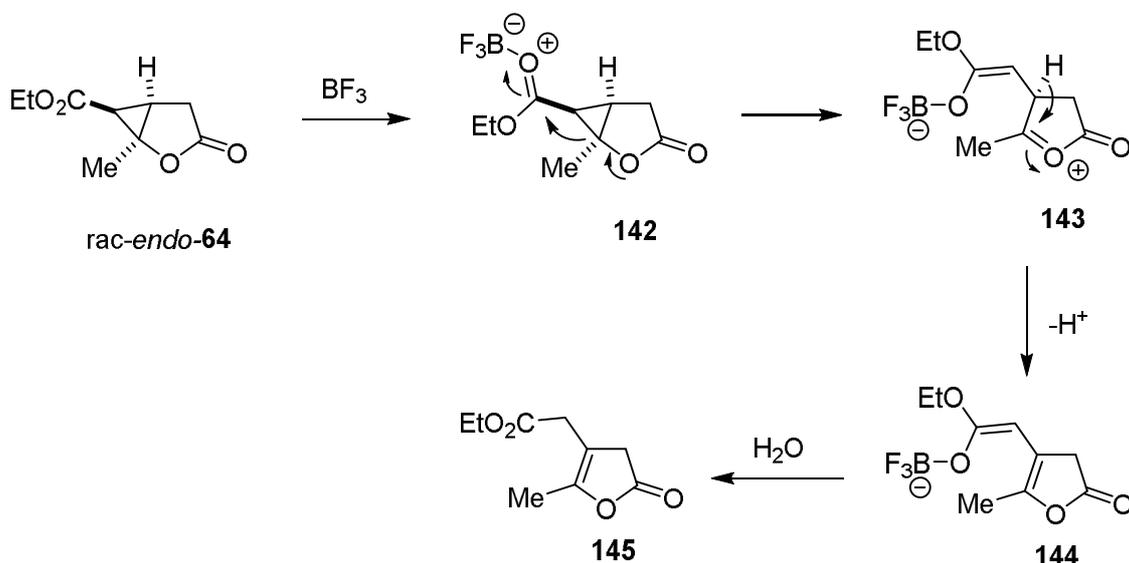
Die ersten Versuche zur Öffnung des Cyclopropans *rac-endo-64* wurden von O. SOWADA durchgeführt, in dem die sterisch gehinderten Basen LiHMDS sowie LDA getestet wurden. Es wurde beobachtet, dass in beiden Fällen das Cyclopropan geöffnet wird, jedoch wurde nicht das gewünschte Butenolid **136**, sondern Muconsäure **141**⁹⁷ erhalten. Eine mögliche mechanistische Erklärung zur Bildung von Dien **141** ist in Schema 41 gezeigt. Es kommt vermutlich zunächst, wie erwartet zur Abstrahierung des Protons in α -Stellung zur endocyclischen Carbonylgruppe, jedoch erfolgt nach der Fragmentierung des Donor-Akzeptor-Cyclopropans **139** nicht die Protonierung der exocyclischen Esterenolatgruppe, stattdessen tritt eine Öffnung des γ -Lactonrings auf.



Schema 41: Vermuteter Mechanismus der Öffnung von *rac-endo-64* mit LiHMDS und LDA zu Muconsäure **141**.

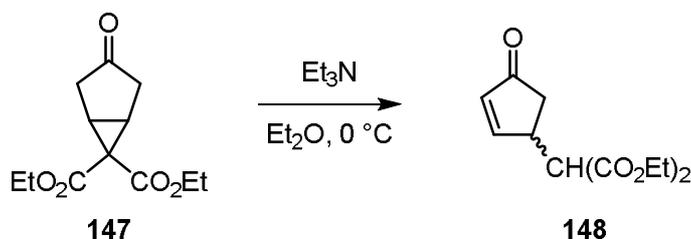
Als Alternative zur Öffnung des Cyclopropans durch starke Basen untersuchte O. SOWADA Reaktionsbedingungen unter Katalyse durch Lewis-Säuren⁹³, welche an ähnlichen Substraten von GIGUERE beschrieben wurden⁹⁸. In Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ trat zwar die Fragmentierung des Cyclopropans *rac-endo-64* ein, allerdings wurde auch unter diesen Bedingungen nicht das Butenolid **136** erhalten. Stattdessen wurde das achirale ungesättigte Lacton **142** erhalten. Ein plausibler Reaktionsmechanismus für die Bildung von **145** ist in Schema 42 gezeigt. Die Lewis-Säure koordiniert an die exocyclische Esterfunktion wodurch es womöglich zur

Fragmentierung des Ringes unter Ausbildung des Zwitterions **143** kommt. Unter Eliminierung eines Protons wird das Borenolat **144** gebildet und nach wässriger Aufarbeitung die achirale Verbindung **145** erhalten.



Schema 42: Ringöffnung unter Lewis-sauren Bedingungen zum achiralen ungesättigten Lacton **145**.

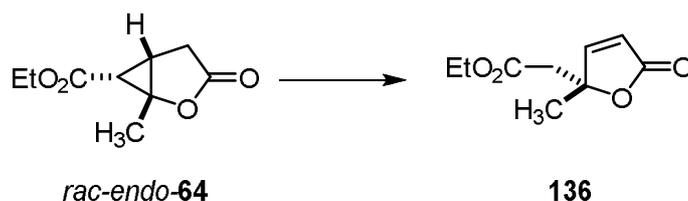
Da starke Basen und Lewis-Säurekatalyse nicht zu dem gewünschten Produkt geführt haben, wurde darauffolgend versucht, das Butenolid **136** durch Behandlung des Cyclopropanes *rac-endo-64* mit schwächeren Basen zu erhalten. COREY und WOLLENBERG⁹⁹ berichteten von der Öffnung eines Cyclopropanes. Unter Verwendung von Triethylamin beschrieben sie die Öffnung der meso-Verbindung **147**.



Schema 43: Öffnung des Cyclopropanes **147** mit Triethylamin zu *rac-148*.

Im Fall des Cyclopropans *rac-endo-64* lieferten aber weder Triethylamin noch Pyridin (Einträge 1 + 2) das gewünschte Butenolid **136**. Eine weitere Strategie, die bereits von O. SOWADA verfolgt wurde, war der Einsatz einer Kombination aus der schwachen Base Et_3N und der Lewis-Säure $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (Verhältnis 1:1, jeweils 1 Äq.) bei 0 °C. Da eine NMR-spektroskopische Analyse des von O. SOWADA isolierten Produktes auf Spuren des gewünschten Butenolids **136** hindeutete, wurde die Ringöffnung unter den o.g. Bedingungen wiederholt. Die Reaktion lieferte weder bei 0°C noch bei Raumtemperatur das gewünschte Produkt sondern lediglich Zersetzungsprodukte.

Tabelle 7: Untersuchung der Öffnungsreaktion von *rac-endo-64* in Gegenwart schwacher Basen und einer Kombination aus Lewis-Säure und schwacher Base.

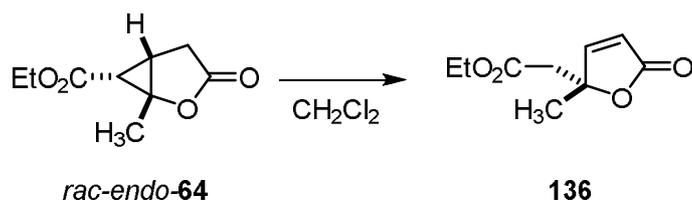


	Base	Lösungsmittel	Temp. [°C]	Kommentar
1	Pyridin (2 Äq.)	THF	RT	keine Reaktion
2	Et_3N	-	RT	keine Reaktion
3	$\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}$ (1.2 Äq.) 1:1	THF	0	Zersetzung
4	$\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}$ (1.2 Äq.) 1:1	THF	RT	Zersetzung

JØRGENSEN beschrieben eine stereoselektive Öffnung von Cyclopropan **147** (vgl. Schema 43) mit Hilfe von Chinin als chiralen Organokatalysator.⁹⁷ Im Fall des Cyclopropans *rac-endo-64* ist eine stereoselektive Öffnung nicht notwendig, weshalb anstelle von Chinin die achirale Base DABCO mit ähnlichen strukturellen Eigenschaften gewählt wurde. Die Versuche zur Ringöffnung mit DABCO sind in Tabelle 8 zusammengefasst. In der Literatur wurden 0.5 Äquivalente DABCO eingesetzt, was jedoch nicht zum Eintreten einer Reaktion geführt hat. Auch nach

Einsatz von bis zu einem Äquivalent DABCO wurde ausschließlich das Startmaterial isoliert. Das gleiche Ergebnis wurde auch für eine Reaktion bei einer erhöhten Temperatur von 40 °C (Eintrag 3) gefunden.

Tabelle 8: Untersuchung der Öffnungsreaktion von *rac-endo-64* mit DABCO.

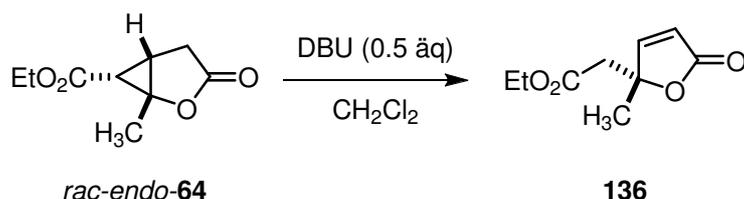


	Base	Temp. [°C]	Kommentar
1	DABCO (0.2 äq)	RT	keine Reaktion
2	DABCO (0.5 äq)	RT	keine Reaktion
3	DABCO (0.5 äq)	40	keine Reaktion

Nachdem die oben genannten Basen und Reaktionsbedingungen für die Öffnungsreaktion ohne Erfolg blieben, wurde DBU als Base eingesetzt (Tabelle 9). Eine NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohproduktes der Umsetzung von Cyclopropan *rac-endo-64* mit 0.5 Äquivalenten DBU in Chloroform (Eintrag 3) zeigte, dass tatsächlich das gewünschte Butenolid **136** gebildet wurde. Jedoch wurde kein vollständiger Umsatz erzielt, so dass das Produkt gemeinsam mit dem Startmaterial im Verhältnis von 1 : 0.5 isoliert wurden. Um eine vollständige Umsetzung des Startmaterials zu erzielen, wurde die Reaktion bei RT mit unterschiedlicher Laufzeit von einer bis zu drei Stunden, sowie bei 0 °C und mit verschiedenen Reaktionszeiten wiederholt. Für die Reaktion bei Raumtemperatur wurde beobachtet, dass sich mit steigender Reaktionszeit die Gesamtausbeute verbessert, jedoch schwankt das Verhältnis von Edukt zu Produkt stark. Bei den Untersuchungen bei 0 °C wurde nach einer Stunde 41% Ausbeute des Edukt/Produkt-Gemisches (Verhältnis 0.1 : 1) und nach zwei Stunden eine quantitative Ausbeute bei gleichbleibendem Edukt/Produkt-Verhältnis erzielt. Nach vier Stunden wurde bei 0 °C hingegen eine geringere

Ausbeute von 62% erhalten und auch das Verhältnis von Startmaterial zu Produkt hatte sich auf 0.33 : 1 verschlechtert. Die in Tabelle 9 zusammengefasste Studie zeigt deutlich, dass mit der Base DBU das gewünschte Butenolid **136** erhalten werden kann, auch wenn die Reaktion hinsichtlich des Umsatzes des Edukts *rac-endo-64* sowie der Ausbeute des Butenolids weiterer Optimierung bedarf.

Tabelle 9: Untersuchung der Reaktionszeit sowie der Temperatur der Ringöffnung von *rac-endo-64*.

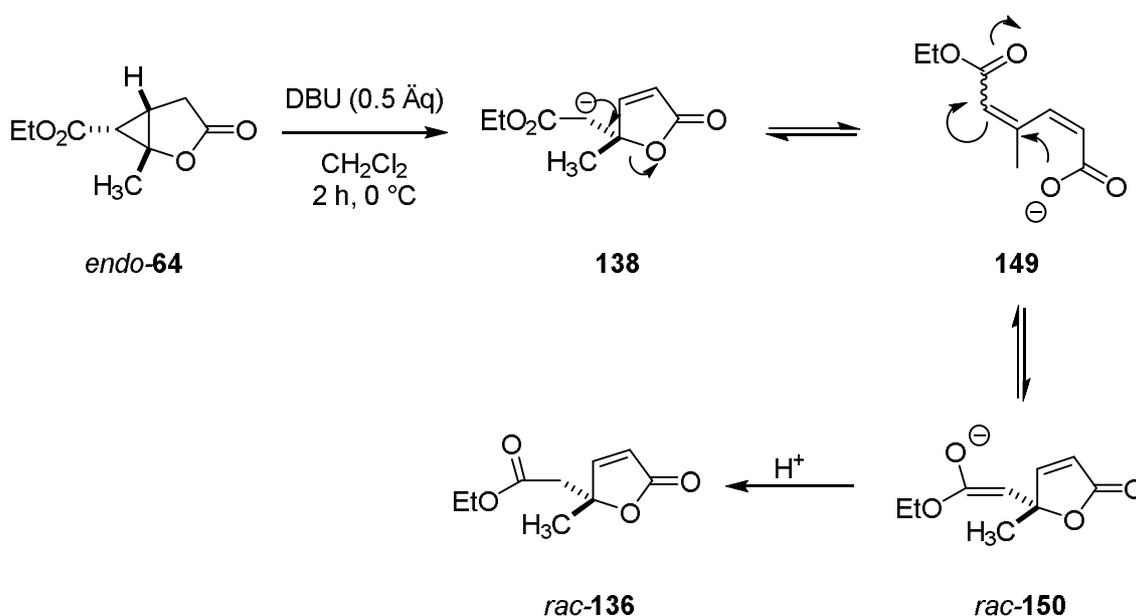


	Zeit [h]	Temperatur [°C]	Ausbeute [%] ^{a)}	<i>endo</i> 64/Produkt 136
1	1	RT	45	0.3:1
2	2	RT	62	0:1
3	3	RT	85	0.5:1
4	1	0	47	0.1:1
5	2	0	100	0.1:1
6	4	0	62	0.33:1

a) Gesamtausbeute von *rac-endo-64* und Butenolid **136**.

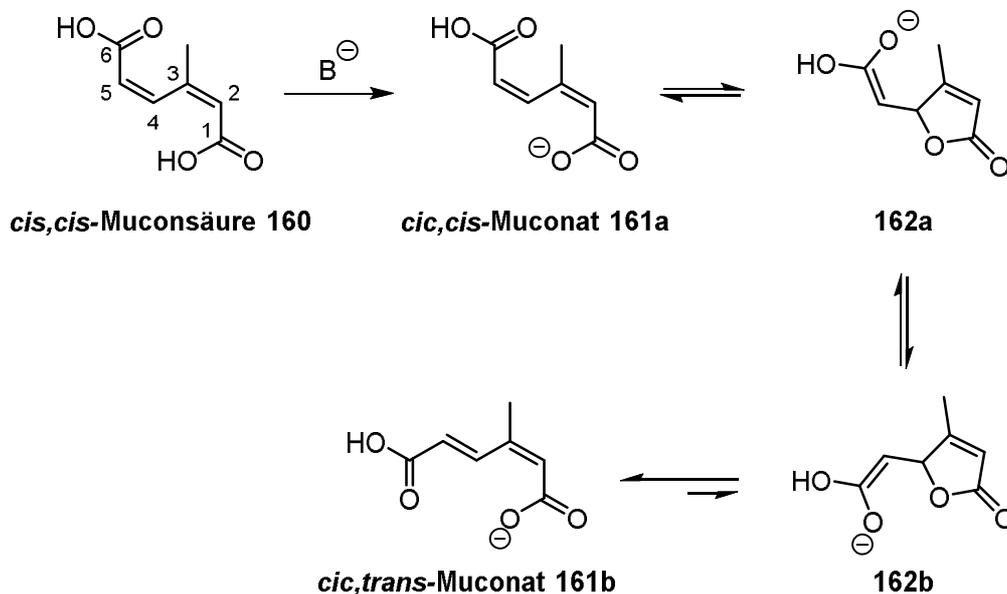
Um die Anwendbarkeit der Ringöffnung für die geplante stereoselektive Synthese von Pinnatolide zu untersuchen, wurden die Reaktionsbedingungen nun an enantiomerenangereichertem Cyclopropan als Startmaterial getestet. Hierfür wurde eine Probe der Verbindung *endo-64* mit einem Enantiomerenüberschuss von 79%ee dargestellt und der Ringöffnungsreaktion mit 0.5 Äquivalenten und einer Laufzeit von zwei Stunden unterworfen. Das erhaltene Gemisch aus dem Startmaterial *endo-64* und dem gewünschten Butenolid **136** im Verhältnis 0.1 : 1 wurde im Anschluss mittels chiraler Gaschromatographie untersucht, um den Enantiomerenüberschuss

des Butenolids **136** zu bestimmen. Diese Untersuchung ergab, dass das Butenolid **136** entgegen der Erwartung als racemisches Gemisch erhalten wurde, während das verbliebene Startmaterial *endo*-**64** weiterhin einen Enantiomerenüberschuss von 79%ee aufwies. Eine mögliche mechanistische Erklärung der Racemisierung ist in Schema 44 gezeigt. Zuerst wird das gewünschte Proton des Cyclopropans *endo*-**64** abstrahiert und **138** erhalten. Daraufhin erfolgt die Fragmentierung zu Muconsäurederivat **149**. Im Anschluss findet eine MICHAEL-Addition des Carboxylats statt, welches als schwaches Nucleophil für MICHAEL-Additionen bekannt ist, mit der 4,5-Doppelbindung des α,β -ungesättigten Carbonsäurefragments von C4-C6. Die anschließende Protonierung liefert das racemische Butenolid *rac*-**136**.



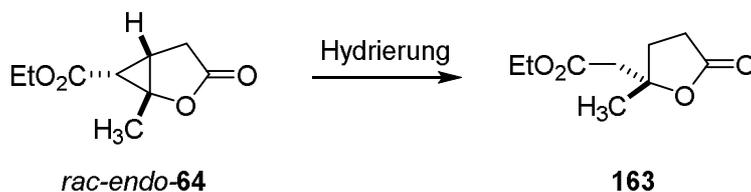
Schema 44: Ringöffnung des Cyclopropans *endo*-**64** zum Butenolid **136** möglicher Mechanismus der Racemisierung.

Der mechanistische Vorschlag wird durch Arbeiten von KIRBY¹⁰⁰ gestützt, die sich mit der schnellen Isomerisierung von *cis,cis*-Muconat **161a** zu *cis,trans*-Muconat **161b** beschäftigten. Ausgehend von diesen Beobachtungen kann angenommen werden, dass das strukturverwandte Butenolid **136** zu Dien **149** fragmentiert, es sich jedoch gleichzeitig um eine Gleichgewichtsreaktion handelt. Diese Annahme könnte auch erklären, warum die Ausbeute der Reaktion so großen Schwankungen unterliegt.



Schema 45: Mechanismus der Konfigurationsänderung von *cis,cis*-Muconat **161a** zu *cis,trans*-Muconat **161b** nach KIRBY.

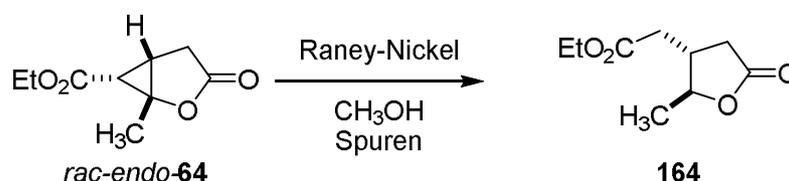
Da die basische Öffnung des Cyclopropans *endo*-**64** mit DBU nur das racemische Butenolid lieferte, wurde als nächstes die Möglichkeit der Ringöffnung des Cyclopropans durch eine Hydrierung untersucht.



Schema 46: Ansatz zur Ringöffnung von *rac-endo*-**64** durch Hydrierung mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle.

Der Weg über eine hydrogenolytische Spaltung des Cyclopropans würde außerdem die Syntheseroute zum Naturstoff Pinnatolide **106** verkürzen.

Zunächst wurde versucht, das Cyclopropan *rac-endo-64* an Palladium auf Aktivkohle unter einer Wasserstoff-Atmosphäre von 1 bar zu hydrieren, unter diesen Bedingungen konnte allerdings nur das Startmaterial zurückgewonnen werden. Anschließend wurde versucht, die Ringöffnung durch Hydrogenolyse in Gegenwart von Raney-Nickel zu erzielen. In diesem Fall zeigte die NMR-spektroskopische Untersuchung des erhaltenen Rohproduktes Spuren einer Verbindung, bei welcher der Cyclopropanring geöffnet wurde. Jedoch handelt es sich bei dieser Verbindung nicht um das gewünschte γ -Lacton mit quartärem Stereozentrum sondern um das 4,5-disubstituierte Lacton **164**.



Schema 47: Versuch zur Ringöffnung von *rac-endo-64* durch Raney-Nickel.

Da es bei der Ringöffnung des Cyclopropans *endo-64* mit DBU nur zur racemischen Bildung des gewünschten Butenolids **136** kam und auch der Versuch zur hydrogenolytischen Ringspaltung zum γ -Lacton **163** nicht möglich war, wurden im Rahmen dieser Doktorarbeit keine weiteren Versuche zur Ringöffnung von *endo-64* und zur stereoselektiven Synthese von Pinnatolide durchgeführt.

3.5 Synthese von Spiroindolingerüsten

Spiroindole mit einem quartären Stereozentrum an der 3-Position sind ein wichtiges Strukturmotiv in Wirkstoffkandidaten und biologisch aktiven Alkaloidnaturstoffen.¹⁰¹ Wichtige Vertreter mit einer Spiroindolstruktur sind unter anderem Horsfiline (**166**) und der Sky-Kinase-Inhibitor¹⁰² **165** von Pfizer, welcher der Entstehung von Thrombosen vorbeugen kann. Der Aufbau des Sky-Kinase-Inhibitors **165** startet mit dem racemischen Aufbau des Spiroindolingerüsts und wird über eine chirale präparative HPLC getrennt. Der Naturstoff Horsfiline (**166**) wurde erstmals 1991 von BODO¹⁰³ aus den Blättern von *Horsfieldia superba* isoliert. Im Jahr 1994 bestätigte BORSCHBERG¹⁰⁴ die absolute Konfiguration. Racemische¹⁰⁵ Syntheserouten zum (±)-Horsfiline wurden bereits häufiger publiziert. BOSCHBERG nutzte eine oxidative Umlagerung und FUJI¹⁰⁶ eine Nitroolefinierung für den diastereoselektiven Aufbau. Die einzige asymmetrische Synthese wurde von TROST¹⁰⁷ veröffentlicht und verläuft über eine Palladium-katalysierte asymmetrische allylische Alkylierung.

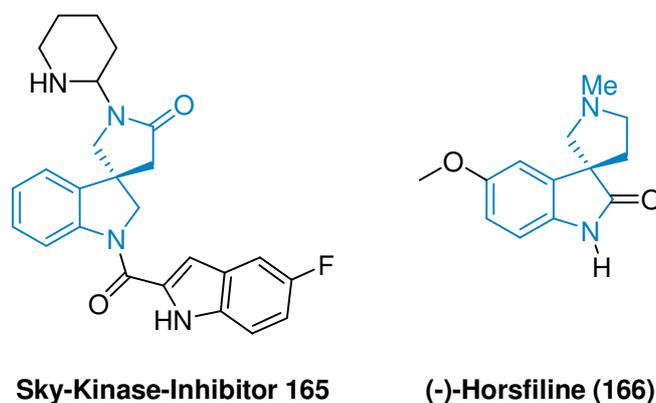
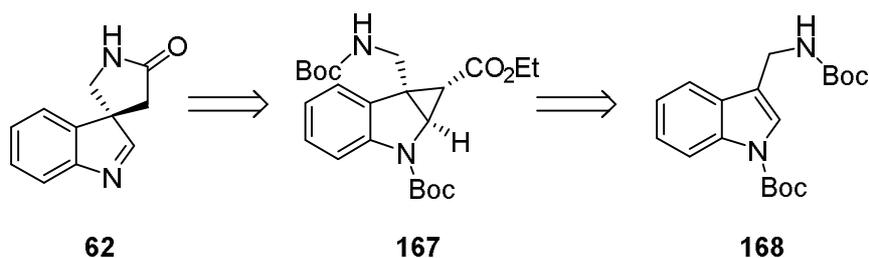


Abbildung 21: Spiroindol-Strukturen. Das Spiroindolgerüst ist blau dargestellt.

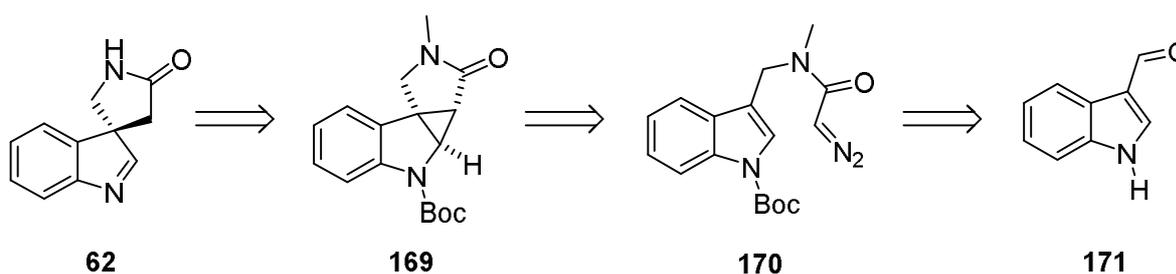
Die Kupfer(I)-katalysierte Cyclopropanierung eröffnet einen neuen synthetischen Ansatz zum Aufbau von Strukturen mit 3,3'-spiroanelliertem Indolgerüst. In der retrosynthetischen Betrachtung gibt es zwei mögliche Zugänge zu spiroanellierten Indolgerüsten. Zum einen ist eine Cyclopropanierung von *N*-geschützten Aminomethylindolderivaten **168** mit Ethyldiazoacetat denkbar (Schema 48) und zum

anderen ist auch ein Ansatz über eine intramolekulare Cyclopropanierung möglich (Schema 49). Die asymmetrische Cyclopropanierung soll *exo*-**167** liefern und nach der Entfernung der Boc-Schutzgruppen und der Öffnung des Donor-Akzeptor-substituierten Cyclopropans soll sich ein Imin bilden, welches im letzten Schritt zu Spiroimin **62** zyklisiert.



Schema 48: Aufbau 3,3'-spiroanellierter Indole über eine asymmetrische Cyclopropanierung von Aminomethylderivaten **168**.

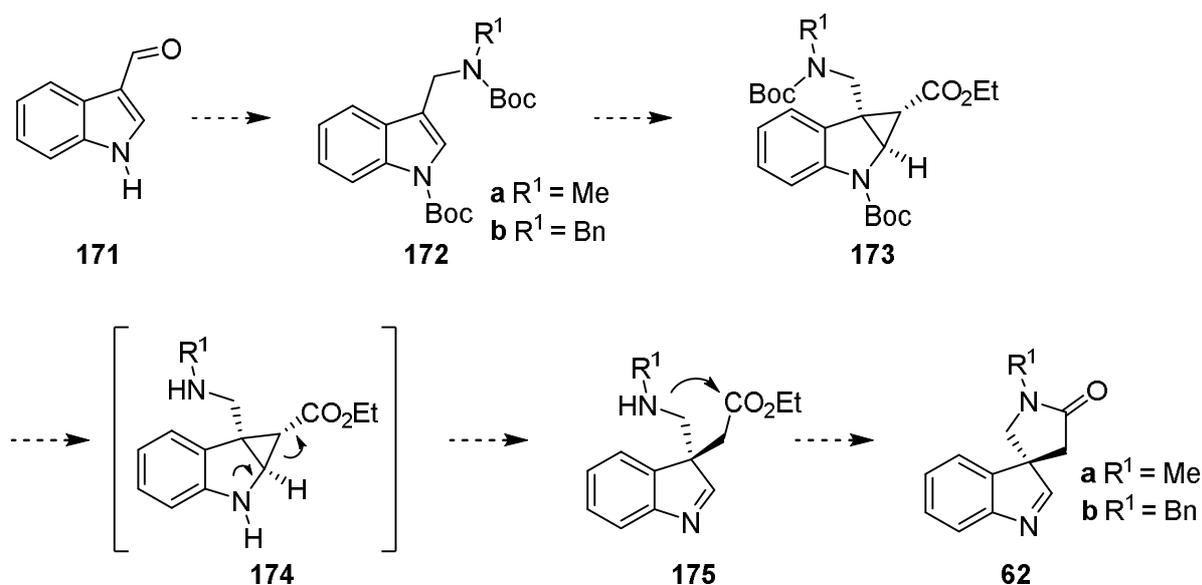
Der Ansatz über eine intramolekulare Cyclopropanierung zum 3,3'-spiroanellierten Indol erfolgt über den Tetrazyklus **169**, der durch die Cyclopropanierung der Diazoverbindung **170** erhalten wird. Die Synthese der Diazoverbindung erfolgt aus dem kommerziell erhältlichem Indol-3-carbaldehyd **171**.



Schema 49: Aufbau 3,3'-spiroanellierter Indole über eine intramolekulare asymmetrische Cyclopropanierung von Aminomethylderivaten mit **170**.

3.5.1 Intermolekulare Cyclopropanierung zum Aufbau von Spiroindolin-gerüsten

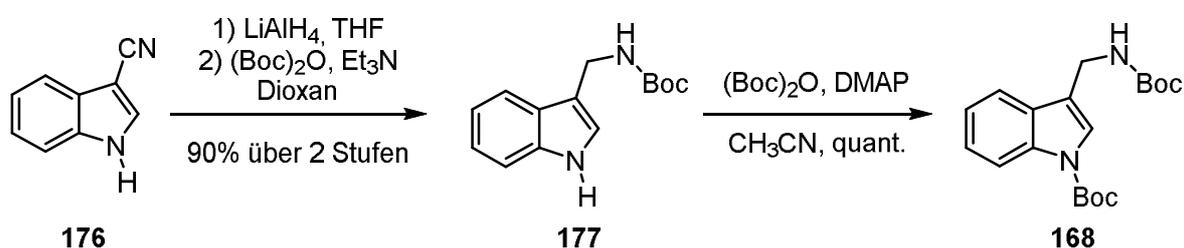
Zunächst sollte mit dem Amin **168** ein passendes Startmaterial für die Cyclopropanierung hergestellt werden. Nach der erfolgreichen Cyclopropanierung sollte die Boc-Schutzgruppe entfernt werden, wodurch das Donor-Akzeptor-substituierte Cyclopropan **173** erhalten wird, welches zur spontanen Fragmentierung neigt und Imin **175** bildet. Verbindung **175** ergibt schließlich das fünfgliedrige Lactam **62**.



Schema 50: Aufbau der Spiroimine **62** über eine intermolekulare Cyclopropanierung.

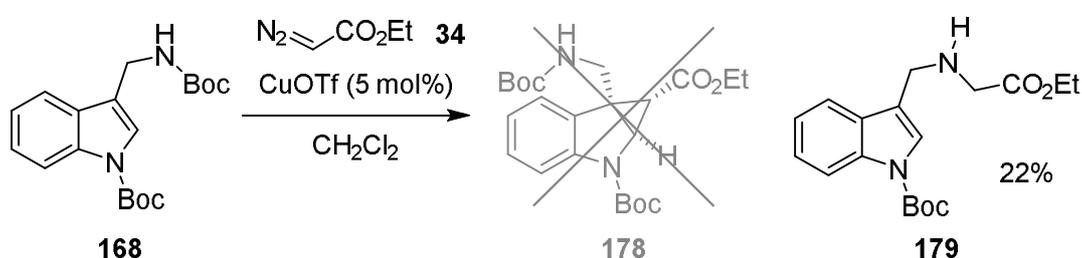
Die Synthese desamins **172** sollte von 3-Indolcarbaldehyd **171** analog einer bekannten Vorschrift¹⁰⁸ in das zweifach Boc-geschützte Aminomethylindol **172a** überführt werden. Die reduktive Aminierung von **171** konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden, da ausschließlich nicht identifizierbare Produktgemische erhalten wurden. Aus diesem Grund wurde die Synthese ausgehend von 3-Indolcarbonitril **176** angestrebt. Das Carbonitril **176** wurde zunächst mit Lithiumaluminiumhydrid¹⁰⁹ zum Amin reduziert. Anschließend erfolgte die Schützung

der Aminoseitenkette mit Boc-Anhydrid und Triethylamin in Dioxan mit 90% Ausbeute über die ersten beiden Stufen. Das Indol-Stickstoffatom wurde in quantitativer Ausbeute ebenfalls mit Boc-Anhydrid unter Verwendung von Dimethylaminopyridin als Base geschützt. Für diese Reaktion wurde Acetonitril als Lösungsmittel verwendet. Im Rahmen der Masterarbeit von O. SOWADA⁹³ wurden Studien zur Schützung von 3-Aminoindolderivaten durchgeführt, welche ergaben, dass eine separate Einführung der Schutzgruppen zu den besten Ergebnissen führt.



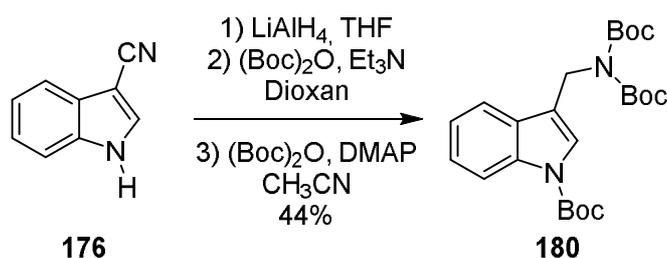
Schema 51: Synthese des Vorläufers **168** für die Cyclopropanierung.

Der erhaltene Vorläufer **168** wurde anschließend in der asymmetrischen Cyclopropanierung mit Ethyldiazoacetat **34** eingesetzt. Die Cyclopropanierung lieferte jedoch nicht das gewünschte Produkt **178**, stattdessen wurde Verbindung **179** erhalten, welche durch Verlust der Boc-Schutzgruppe der Aminoseitenkette und N-H-Insertion eines aus dem Diazoester gebildeten Carben entstanden ist.



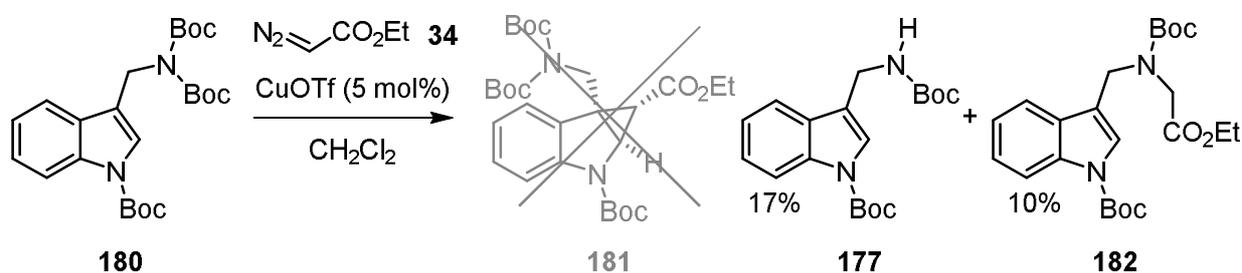
Schema 52: Versuch zur Cyclopropanierung von **168**.

Als weiterer Vorläufer für die Cyclopropanierung wurde die Verbindung **180** mit zwei Boc-Schutzgruppen in der Seitenkette hergestellt. Die Synthese verlief ausgehend von **176** über die Reduktion der Nitrilfunktion mit Lithiumaluminiumhydrid, gefolgt von der Einführung der Schutzgruppen an der Seitenkette sowie der Schützung des Indolstickstoffatoms ohne chromatographische Aufreinigung der Zwischenprodukte.



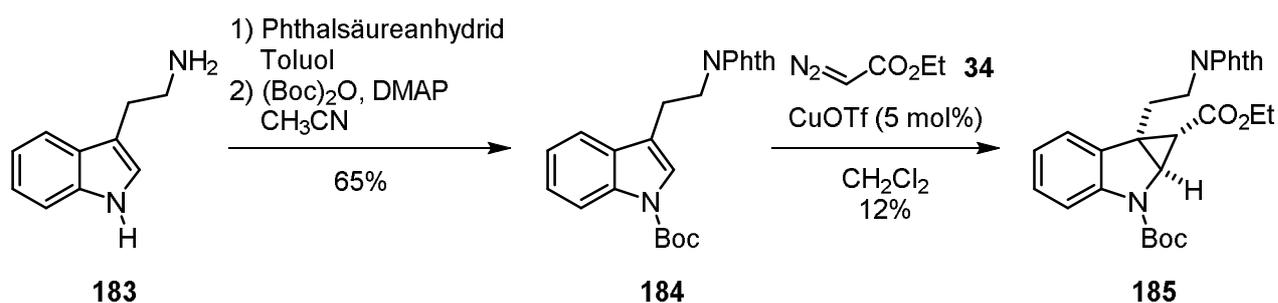
Schema 53: Synthese des Cyclopropanierungsvorläufers **180** aus Indol-3-carbonitril (**176**).

Indolderivat **180** wurde anschließend mit Ethyldiazoacetat in Gegenwart einer katalytischen Menge von Kupfertriflat umgesetzt, doch auch dieser Vorläufer lieferte nicht das gewünschte Cyclopropanierungsprodukt. Stattdessen kam es ebenfalls zum Verlust einer der Boc-Schutzgruppen in der Aminomethylseitenkette sowie zu einer N-H-Insertionsreaktion. Als Produkte wurden so die Verbindungen **177** und **182** in 17% bzw. 10% Ausbeute erhalten.



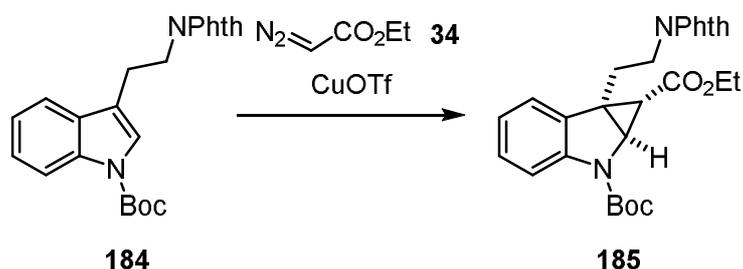
Schema 54: Cyclopropanierung der doppelt Boc-geschützten Verbindung **180**.

Da die Boc-Schutzgruppen der Aminomethylseitenkette unter den Reaktionsbedingungen der Cyclopropanierung vermutlich nicht ausreichend sind, sollte ein Phthalimid als alternative Schutzgruppe für die Aminoseitenkette untersucht werden. Diese Schutzgruppe wurde am Beispiel des kommerziell erhältlichen Tryptamins (**183**) getestet, das im Vergleich zu den 3-Aminomethylindolderivaten über eine weitere CH₂-Gruppe an der Seitenkette verfügt. Als erstes wurde die Phthalimid-Gruppe durch die Umsetzung mit Phthalsäureanhydrid in Toluol eingefügt. Im Anschluss fand die Schützung des Indol-Stickstoffes mit Boc-Anhydrid und DMAP in Acetonitril statt. Die Cyclopropanierung wurde mit 5 mol% Kupfertriflat durchgeführt und lieferte zwar das gewünschte Cyclopropan *exo*-**185** jedoch nur in enttäuschenden 12% Ausbeute.



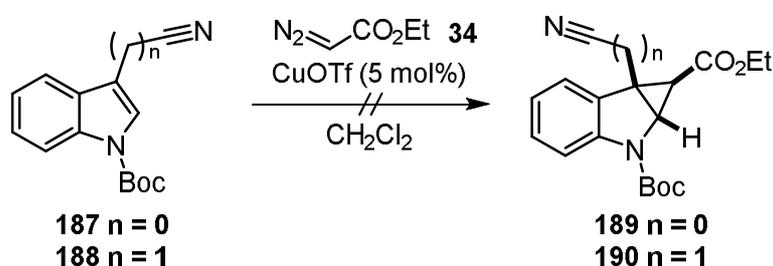
Schema 55: Synthese des phthalimidgeschützten Tryptaminderivates **184** und die anschließende Cyclopropanierung.

Nachfolgend wurde versucht, die Cyclopropanierung von **184** durch eine höhere Katalysatorladung (Eintrag 2 + 3) oder durch Variation der Reaktionstemperatur (Eintrag 3 + 4) zu optimieren, die Ausbeute von **185** konnte hierdurch jedoch nicht verbessert werden.

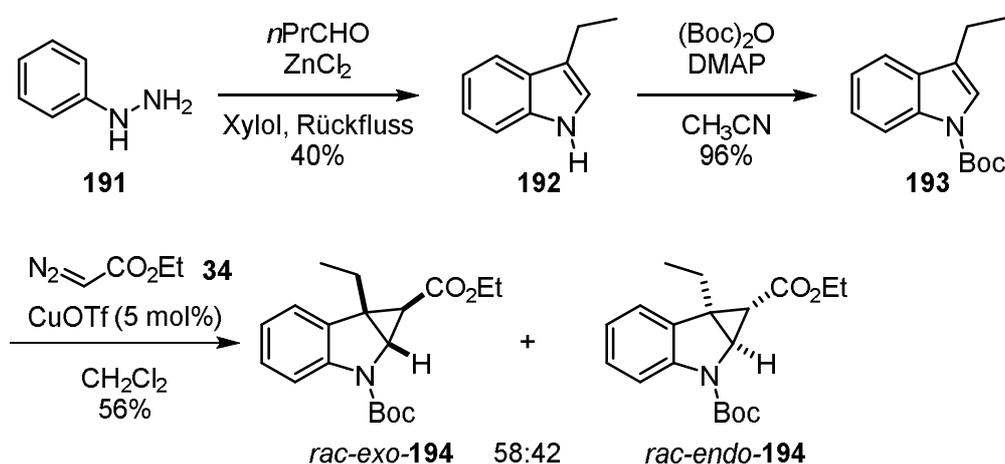
Tabelle 10: Cyclopropanierung des phthalimidgeschützten Tryptaminderivates **184**.

	Temperatur [°C]	Lösungsmittel	CuOTf [mol%]	Bemerkung
1	RT	CH ₂ Cl ₂	5	12% Ausbeute
2	RT	CH ₂ Cl ₂	10	12% Ausbeute
3	RT	CH ₂ Cl ₂	20	10% Ausbeute
5	50	C ₂ H ₄ Cl ₂	10	Keine Reaktion
6	65	Toluol	10	Keine Reaktion

Im Anschluss wurde nun die Cyclopropanierung von *N*-Boc-indol-3-carbonitril (**187**) sowie von Cyanomethylindol (**188**) untersucht. In beiden Fällen konnte jedoch keine Umsetzung beobachtet werden. Das Indol-3-carbonitril ist möglicherweise zu deaktiviert, so dass keine Reaktion eingetreten ist. Das Cyanomethylindol (**188**) ist möglicherweise sterisch nach wie vor zu anspruchsvoll, weshalb nachfolgend die Cyclopropanierung des *N*-Boc-3-ethylindols **193** untersucht wurde.

**Schema 56:** Cyclopropanierung von *N*-Boc-indol-3-carbonitril (**187**) und *N*-Boc-indol-3-acetonitril (**188**).

Um abschließend zu überprüfen in welchem Zusammenhang die Größe der Seitenkette mit dem Erfolg der Cyclopropanierung steht, wurde nun die Cyclopropanierung von *N*-Boc-3-ethylindol (**193**) untersucht. Da das 3-Ethylindol **193** nicht kommerziell erhältlich ist, wurde es über eine FISCHER-INDOL-SYNTHESE¹¹⁰ aus Phenylhydrazin **191** und Butanal unter Verwendung von Zinkchlorid als Lewis-Säure hergestellt. Anschließend wurde die Einführung der Schutzgruppe mit Boc-Anhydrid und DMAP in 96% Ausbeute durchgeführt. Die Cyclopropanierung mit 5 mol% Kupfertriflat und Ethyldiazoacetat (**34**) verlief mit einer moderaten Gesamtausbeute von 56% und einem mäßigen *exo/endo*-Verhältnis von 58:42.

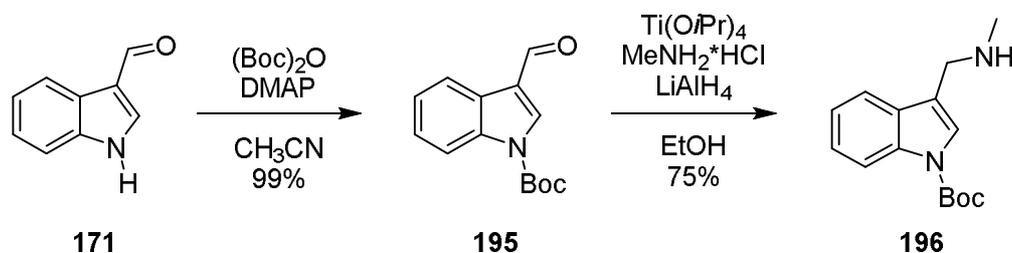


Schema 57: Darstellung von *N*-Boc-3-ethylindol **193** und Cyclopropanierung .

Im Vergleich zur Cyclopropanierung des entsprechenden 3-Methylindols **53** (vgl. Kapitel 1.4) sind Ausbeute und *exo/endo*-Verhältnis für *N*-Boc-3-ethylindol drastisch gesunken. Diese Beobachtung spricht deutlich dafür, dass die Cyclopropanierungsreaktion extrem empfindlich auf den sterischen Anspruch der 3-Seitenkette reagiert. Aufgrund der gefundenen Ergebnisse wurden keine weiteren Versuche zu intermolekularen Cyclopropanierungen an 3-substituierten Indolen durchgeführt.

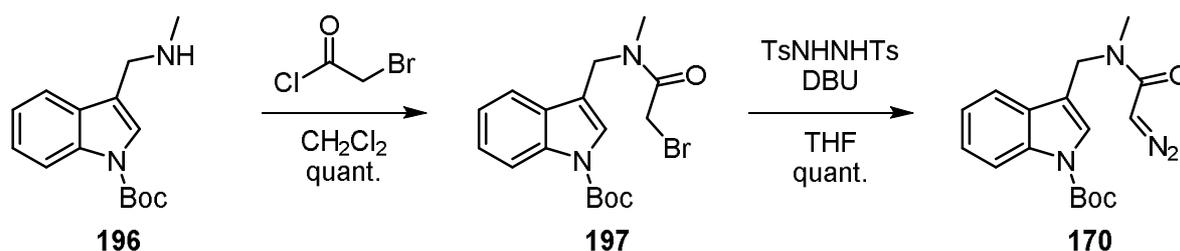
3.5.2 Intramolekulare Cyclopropanierung zum Aufbau von Spiroindolingerüsten

Da es nicht möglich war, die gewünschten Spiroindolingerüste über eine intermolekulare Cyclopropanierung darzustellen, sollte in Anlehnung an die Arbeiten von QIN und SPINO¹¹¹ eine enantioselektive intramolekulare Variante über das Diazoamid **170** durchgeführt werden. SPINO nutzte in der Naturstoffsynthese des (+)-Aspidofractinine eine intramolekulare Cyclopropanierung eines Indols, wie auch die Naturstoffsynthesen von (±)-Minfiensine⁵⁵ und Communesin⁵⁶ von QIN verliefen über intramolekulare Cyclopropanierung von Indolderivaten. Für die Synthese wurde das Diazoamid **170** als Vorläufer benötigt, welches aus Indol-3-carbaldehyd (**171**) zugänglich ist. Indol-3-carbaldehyd (**171**) wurde zunächst in 99% Ausbeute *N*-Boc geschützt, anschließend wurde eine reduktive Aminierung mit Lithiumaluminiumhydrid und Titanisopropanolat in Ethanol nach BHATTACHARYYA¹¹² durchgeführt, die das Amin **196** in 75% Ausbeute lieferte.



Schema 58: Synthese des Methylamins **196**

Methylamin **196** wurde anschließend in quantitativer Ausbeute in Bromacetat¹¹³ **197** überführt. Die Synthese des Diazoamids **170** verlief durch die Umsetzung mit *N,N'*-Ditosylhydrazin¹¹⁴ ebenfalls mit quantitativer Ausbeute.



Schema 59: Synthese der Diazoverbindung **170** für die intramolekulare Cyclopropanierung.

Die intramolekulare Cyclopropanierung von **170** wurde zunächst racemisch durchgeführt und lieferte das tetrazyklische Produkt *rac*-**169** in 51% Ausbeute als einziges Diastereomer. Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine erste stereoselektive Umsetzung von **170** in Gegenwart von 3-*O*-Ac *gluco*Box (**40a**) durchgeführt, welche das Cyclopropanierungsprodukt in einer Ausbeute von 44% lieferte. Der Enantiomerenüberschuss konnte jedoch bisher weder über chirale HPLC noch chirale Gaschromatographie ermittelt werden.

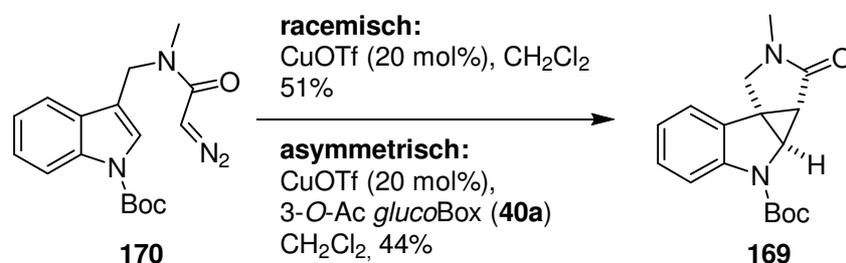
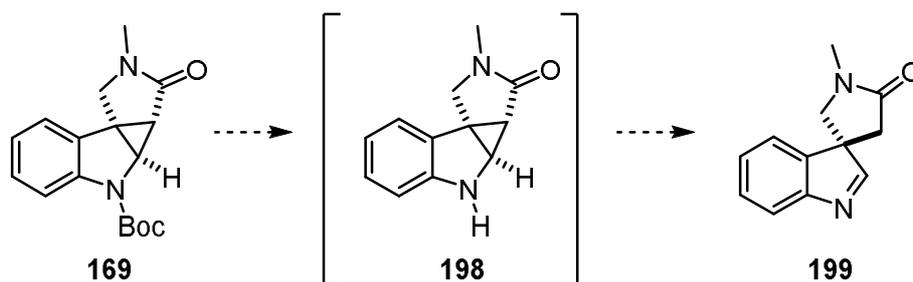


Abbildung 22: Racemische und asymmetrische intramolekulare Cyclopropanierung des Indol-Diazoamids **170**.

Da die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses des Cyclopropanes **169** nicht möglich war, sollte zunächst die Ringöffnung von **169** und die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses am Reaktionsprodukt durchgeführt werden. Die Umsetzung von **169** zum Spiroindolin-Gerüst **199** sollte analog der Ringöffnung des cyclopropanierten 3-Methylindols *exo*-**54** über eine *N*-Boc-Entschützung und Fragmentierung des Donor-Akzeptor-substituierten Cyclopropanes **55** erfolgen. Die Versuche zur Ringöffnung sind in Tabelle 11 zusammengefasst. Zunächst wurde versucht, die Schutzgruppe durch Behandlung mit 2 Äquivalenten Trifluoressigsäure

bei RT zu entfernen (Eintrag 1), diese sind jene Bedingungen unter denen die Entschützung von cyclopropaniertem 3-Methylindol *exo*-**54** erfolgreich war. Diese Bedingungen führten jedoch nicht zu dem gewünschten Fragmentierungsprodukt **199**, sondern ausschließlich zur Rückgewinnung des Startmaterials **169**. Eine Verlängerung der Reaktionszeit (Eintrag 2) brachte keine Verbesserung und die Variation der Temperatur (Eintrag 3) blieb ebenfalls ohne Erfolg. Ferner wurde versucht, die Schutzgruppe in Wasser bei 100 °C zu entfernen (Eintrag 4), diese Bedingungen hatte QU¹¹⁵ zur erfolgreichen Entschützung von Indolen eingesetzt. Allerdings konnte für diesen speziellen Fall ebenfalls lediglich das Startmaterial zurückgewonnen werden. Die Reaktion in Gegenwart einer katalytischen Menge Cerammoniumnitrat (Eintrag 5) nach einer Vorschrift von Hwu¹¹⁶ führte zu nicht charakterisierbaren Zersetzungsprodukten. Anschließend wurde die Reaktion mit Trifluoressigsäure ohne Lösungsmittel durchgeführt. Im Fall von einem 10-fachen Überschuss TFA (Eintrag 6) blieb die Reaktion erfolglos. Bei der Verwendung von 5 Äquivalenten der Säure (Eintrag 7) wurden im NMR-Spektrum des Rohproduktes lediglich Spuren des Imins **199** gefunden.

Tabelle 11: Versuche der *N*-Boc-Entschützung von Cyclopropan **169**.

	Reagenz	Zeit [h]	Temperatur	Kommentar
1	TFA (2 Äq), CH ₂ Cl ₂	1.5	RT	keine Reaktion
2	TFA (2 Äq), CH ₂ Cl ₂	4	RT	keine Reaktion
3	TFA (2 Äq), CH ₂ Cl ₂	4	0 °C	keine Reaktion
4	H ₂ O	3	Rückfluss	keine Reaktion
5	CAN (0.2 Äq), CH ₃ CN	2	RT	Zersetzung
6	TFA (10 Äq)	2	RT	Zersetzung
7	TFA (5 Äq)	2	RT	Spuren

Da die *N*-Boc-Entschützung und Fragmentierung des Cyclopropan **169** nicht bzw. nur im sehr geringen Maße möglich war, müsste die Reaktion mit TFA (Eintrag 7) in einem größeren Maßstab wiederholt werden. Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden keine weiteren Versuche zur Ringöffnung von **169** durchgeführt.

3.6 Studien zum Aufbau des Echibolingerüstes durch Cyclopropanierung

Das tetrazyklische Echibolingerüst **61** ist Bestandteil zahlreicher biologisch aktiver komplexer Alkaloide wie z.B. Minfiensin (**46**). Dieser Naturstoff wurde in den 80er Jahren von MASSIOT¹¹⁷ isoliert, besitzt eine biologische Aktivität gegen Krebszellen und wurde erstmals 1964 von FRITZ¹¹⁸ racemisch synthetisiert. Es sind weitere racemische Synthesen von QIN⁵⁵, PANDA¹¹⁹ UND QIU¹²⁰ bekannt. Die diastereoselektive Synthese von QIN bedient sich einer intramolekularen Cyclopropanierung an einem chiralen Substrat als Schlüsselschritt (vgl. Abschnitt 3.5). Enantioselektive Synthesen wurden von OVERMAN¹²¹ und MCMILLAN¹²² berichtet.

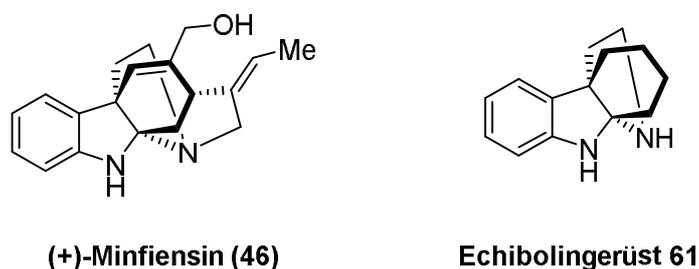
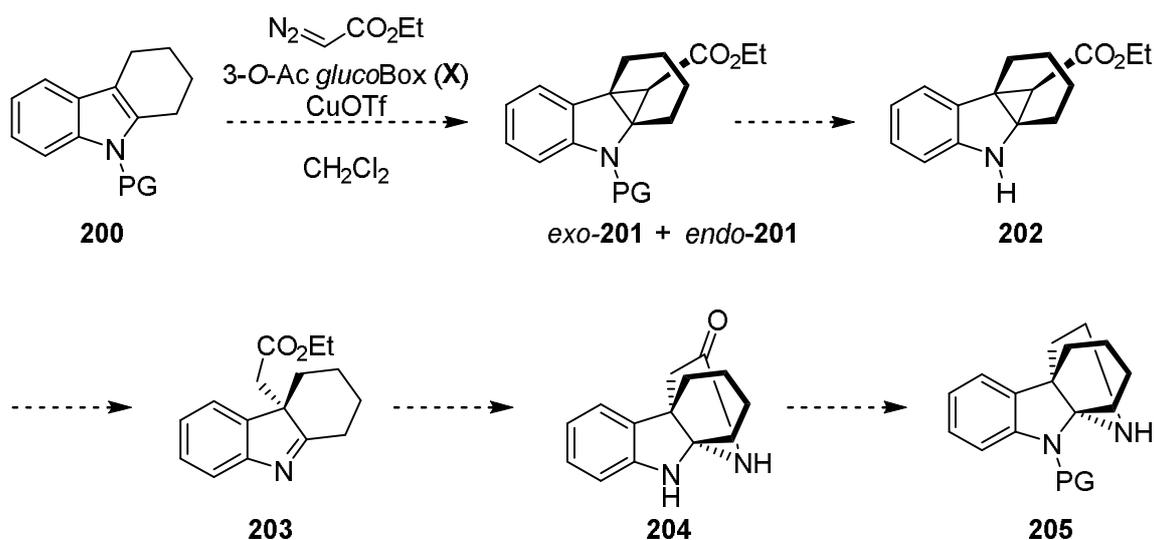


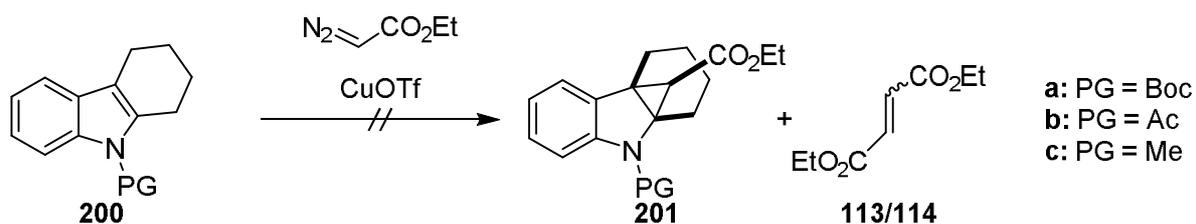
Abbildung 23: Indolalkaloid **46** mit tetracyclischem Echibolingerüst **61**.

Echibolingerüst **61** sollte mit Hilfe der Kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung von *N*-geschützten-Tetrahydrocarbazol **200** als Schlüsselschritt zugänglich sein. Diese Reaktion sollte die Diastereomere *exo*-**201** und *endo*-**201** liefern. Die Entfernung der Schutzgruppe am Indolstickstoffatom führt zum Donor-Akzeptor-substituierten Cyclopropan **202**, welches zur spontanen Ringöffnung neigt und somit Verbindung **203** liefert.



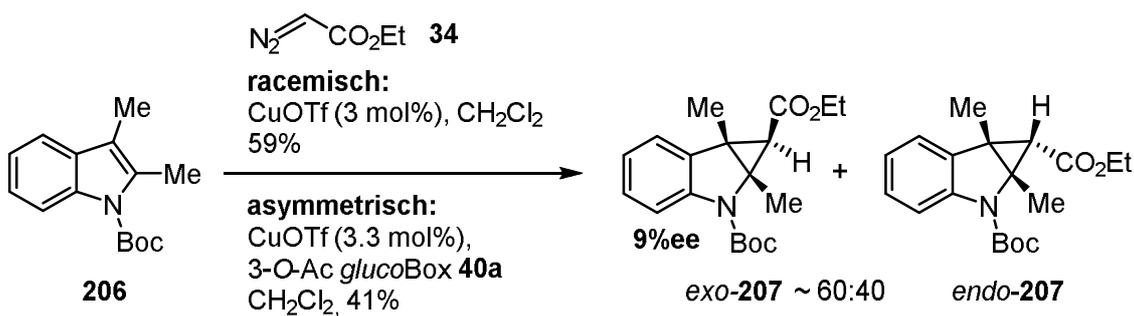
Schema 60: Geplante enantioselektive Synthese des Echibolingerüsts **205** durch Cyclopropanierung von Tetrahydrocarbazol.

Die Studien zur Cyclopropanierung der Tetrahydrocarbazolderivate **200** (Tabelle 12) begannen mit dem *N*-Boc-geschütztem Derivat **200a**. Jedoch führte die Reaktion unter verschiedenen Bedingungen nicht zum gewünschten Produkt, sowohl die Verdopplung (Eintrag 2) und die Vervielfachung der Katalysatorladung (Eintrag 3), sowie eine Verringerung der Zugaberate des Diazoesters (Eintrag 4) führten zu keiner Umsetzung von **200**, stattdessen wurde das Startmaterial reisoliert. Auch die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 50 °C im Lösungsmittel Dichlorethan (Eintrag 5) bzw. 65 °C im Lösungsmittel Toluol (Eintrag 6) führten nicht zur Umsetzung des Startmaterials. Anschließend wurde untersucht, ob ein Austausch der *N*-Schutzgruppe zu einer verbesserten Reaktivität des Tetrahydrocarbazols in der Cyclopropanierungsreaktion führen kann. Der Wechsel von der Boc-Gruppe zu der sterisch weniger anspruchsvollen Acetylschutzgruppe (Eintrag 7 + 8), wie auch der Wechsel zu einer elektronenschiebenden Methyl-Gruppe (Eintrag 9 + 10) führten nicht zur Umsetzung des Startmaterials. Beim Einsatz der alternativen Schutzgruppen wurde ebenfalls versucht die Zugaberate der Diazoverbindung **34** zu verringern, um dadurch gegebenenfalls den Umsatz der Tetrahydrocarbazolkomponente zu bewirken, doch ebenfalls ohne Erfolg.

Tabelle 12: Cyclopropanierung der Tetrahydrocarbazolderivate **200a-c**.

	PG	Temperatur [°C]	Lösungsmittel	CuOTf [mol%]	Flussrate [mmol/h]	Bemerkung
1	Boc	RT	CH ₂ Cl ₂	5	0.18	Keine Reaktion
2	Boc	RT	CH ₂ Cl ₂	10	0.18	Keine Reaktion
3	Boc	RT	CH ₂ Cl ₂	20	0.18	Keine Reaktion
4	Boc	RT	CH ₂ Cl ₂	20	0.1	Keine Reaktion
5	Boc	50	C ₂ H ₄ Cl ₂	20	0.1	Keine Reaktion
6	Boc	65	Toluol	20	0.1	Keine Reaktion
7	Ac	RT	CH ₂ Cl ₂	20	0.18	Keine Reaktion
8	Ac	RT	CH ₂ Cl ₂	20	0.1	Keine Reaktion
9	Me	RT	CH ₂ Cl ₂	20	0.18	Keine Reaktion
10	Me	RT	CH ₂ Cl ₂	20	0.1	Keine Reaktion

Folglich konnten keine geeigneten Bedingungen für die Cyclopropanierung von Tetrahydrocarbazolderivaten gefunden werden. Da für die Cyclopropanierung von Substraten mit vierfach substituierten Doppelbindungen generell keine Beispiele bekannt sind, sollte im Anschluss überprüft werden, ob die Cyclopropanierung des 2,3-disubstituierten Indolderivats **206** möglich ist.



Schema 61: Racemische¹²³ und asymmetrische Kupfer(I)-katalysierte Cyclopropanierung von *N*-Boc-2,3-Dimethylindol (**206**).

Im Rahmen der Dissertation von G. ÖZÜDURU¹²⁴ wurde die racemische Cyclopropanierung des *N*-Boc-2,3-dimethylindols durchgeführt. Die Produkte **exo-207** und **endo-207** wurden mit 59% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 60:40 erhalten. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die asymmetrische Cyclopropanierung mit 3-*O*-Ac *gluco*Box **40a** durchgeführt. Die Ausbeute der Produkte **exo-207** und **endo-207** ist mit 41% niedriger als in dem racemischen Experiment. Das *exo/endo*-Verhältnis ist mit 60:40 unverändert. Die racemischen und asymmetrischen Studien belegen klar, dass die Cyclopropanierung der vierfach substituierten Doppelbindung des 2,3-Dimethylindols möglich ist. Allerdings zeigen diese auch, dass die Reaktivität dieses Substrats im Vergleich zum 3-Methylindolderivat **54** (96% Ausbeute)⁵⁹ stark herabgesetzt ist. Außerdem wird im Fall des 2,3-Dimethylindols **206** lediglich für das *exo*-Produkt **exo-207** ein Enantiomerenüberschuss von 9%ee erzielt. Im Fall der Tetrahydrocarbazole ist die Reaktivität hingegen offenbar zu gering für eine Cyclopropanierung. Womöglich spielt auch die sterische Hinderung durch den anellierten Ring eine Rolle, so dass es in keinem der Fälle zur Umsetzung kommen konnte.

3.7 Untersuchung des Substratspektrums

Die Cyclopropanierung des 3-Methylindols **53** ist mit 96%ee sehr erfolgreich und wurde bereits in der Naturstoffsynthese des (-)-Desoxyeserolins (**60**) eingesetzt. Daher ist es interessant, 3-Methylindole zu untersuchen, welche weitere Substituenten enthalten. Es gibt eine Vielzahl an Alkaloiden, die über Substituenten am Aromaten verfügen, beispielsweise der Naturstoff (-)-Flustramin¹²⁴ (**208**), welcher ein Bromatom in der 6-Position des Indols besitzt. Ein weiteres Beispiel ist Esermethol (**209**) mit einer Methoxyeinheit in der 5-Position. Ausgehend von Esermethol (**209**) ist der Wirkstoff Physostigmine¹²⁵ (**210**) zugänglich, der in der Alzheimer-Therapie eingesetzt wird.

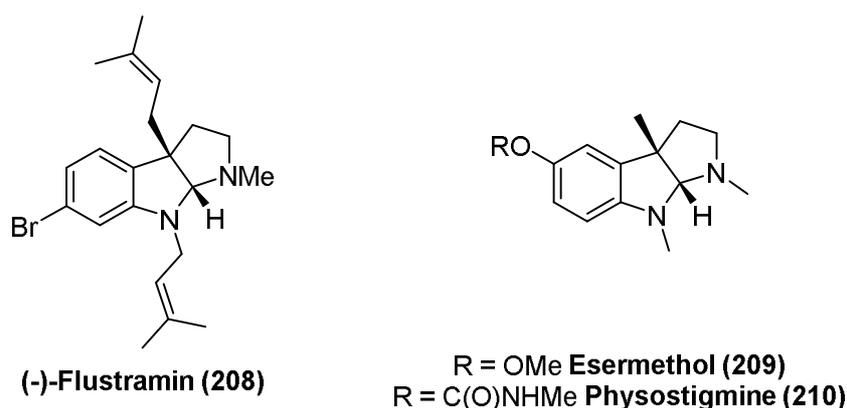
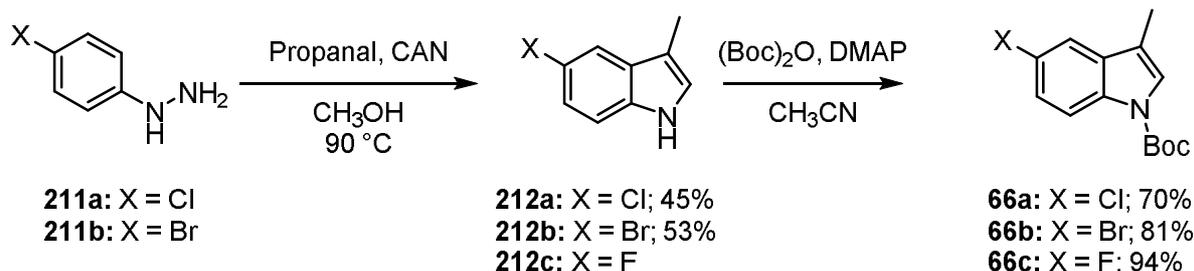


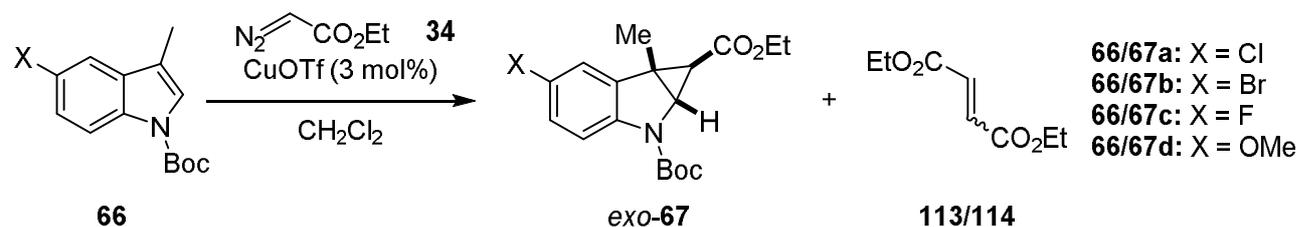
Abbildung 24: Natur- und Wirkstoffe mit substituiertem Indolgerüst.

Zur Untersuchung des Substratspektrums war geplant, Derivate des 3-Methylindols in der Kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung einzusetzen. Hierfür wurden zunächst die nicht kommerziell erhältlichen Indole **212a** und **212b** via einer Cerammoniumnitrat-katalysierten¹²⁶ FISCHER-INDOL-Synthese mit moderaten Ausbeuten von bis zu 53% hergestellt. Anschließend erfolgte die Schützung des Indol-Stickstoffatoms mit Boc-Anhydrid in Acetonitril mit guten bis sehr guten Ausbeuten. Für das kommerziell erhältliche 5-Fluorindol **212c** konnte eine Ausbeute von 94% erzielt werden.



Schema 62: Synthese der *N*-Boc-geschützten Indolderivate **212a-c**.

Die Cyclopropanierung der Indolderivate **66a-c** wurde unter den bekannten Bedingungen für das *N*-Boc-3-methylindol **53** durchgeführt. Mit dem 5-chlorsubstituierten Indol **66a** verlief die Reaktion mit einer Gesamtausbeute von 22% und lieferte ein Diastereomerenverhältnis von 55:45, für das bromierte Indol **66b** wurde hingegen kein Umsatz beobachtet. Das fluorierte Indol **66c** konnte im Vergleich zu **66a** nicht vom Diethylfumarat bzw. Diethylmaleat getrennt werden. Aus dem NMR-Spektrum des Produktgemisches ist ersichtlich, dass nur eine sehr geringe Menge des cyclopropanierten Indoles **67c** erhalten wurde. Die racemische Cyclopropanierung des *N*-Boc-5-methoxy-3-methylindols (**66d**) wurde bereits während der Promotion von G. ÖZÜDURU durchgeführt und verlief mit einer Gesamtausbeute von 37% und einem Diastereomerenverhältnis von 56:44¹²¹.

Tabelle 13: Cyclopropanierung von 5-substituierten Indolderivaten **66a-d**.

	X	Ausbeute [%] ^{a)}	exo/endo ^{a)}
1	H ¹²¹	79	71:29
2	Cl	22	55:45
3	Br	Kein Umsatz	-
4	F	Spuren	n.d.
5	OMe ¹²¹	37	56:44

a) Bestimmung nach Flash-Chromatographie

Im Vergleich zum nichtsubstituierten Indol zeigt sich, dass die Ausbeuten für die substituierten Derivate **67a-d** drastisch sinken, sowie auch das *exo/endo*-Verhältnis abnimmt. Die beste Ausbeute wurde für das Methoxyderivat **67d** erhalten. Die Reaktion mit elektronenziehenden Substituenten **67a-c** verlief mit schlechten Ausbeuten bis hin zu keinem Umsatz.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei neuartige Box-Liganden mit D-Altrose-Gerüst hergestellt und in der asymmetrischen Kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung von Styrol **33** mit Ethyldiazoacetat **34** eingesetzt.

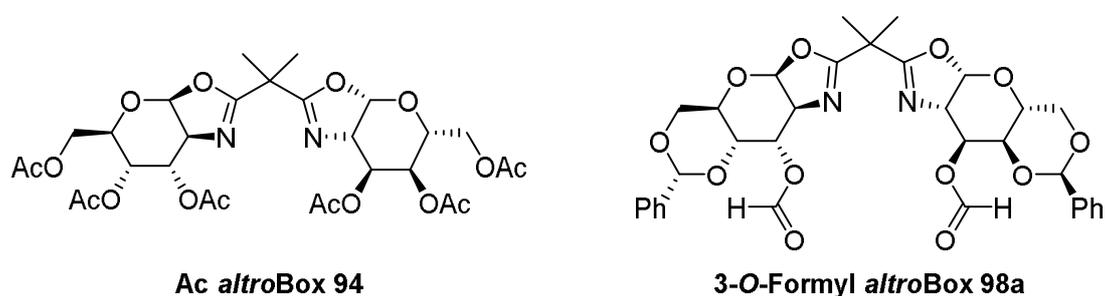
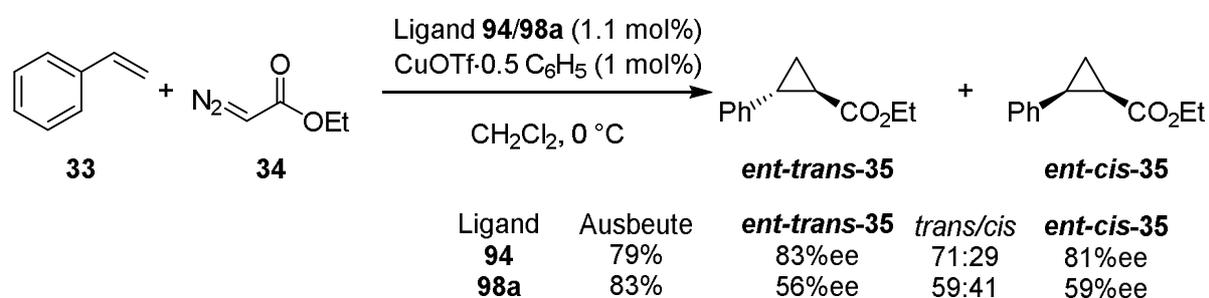


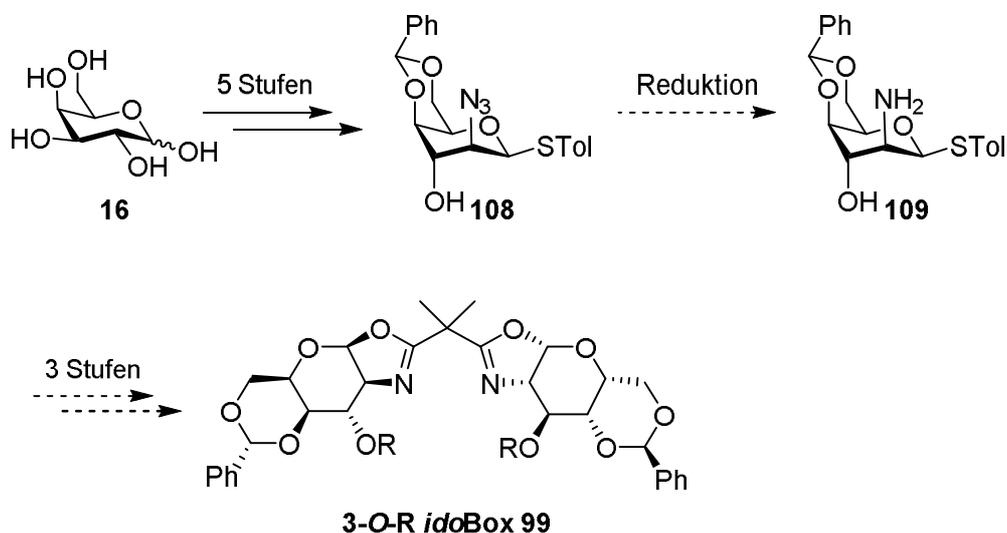
Abbildung 25: Ac altroBox-Ligand **94** und 3-O-Formyl altroBox-Ligand **98a**.

Der Benzilyden-geschützte 3-O-Formyl altroBox **98a** erreichte einen Enantiomerenüberschuss von 59%ee und der Ac altroBox **94** erzielte bis zu 82%ee. Im Vergleich zu den *gluco*-konfigurierten Liganden sind die *pseudo*-Enantiomere noch nicht effektiv genug.



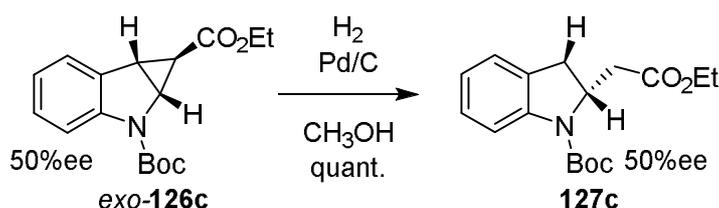
Schema 63: Asymmetrische Cyclopropanierung mit altroBox-Liganden **94** und **98a**.

Als weitere mögliche *pseudo*-Enantiomere zu glucoBox sollten Liganden mit D-Idosegerüst untersucht werden. Ausgehend von D-Galactose **16** wurde die Synthese zum 3-*O*-R *ido*Box-Liganden **99** bis zum Azid entwickelt. Hierbei mussten zunächst unterschiedliche Varianten für die Öffnung des 2,3-Epoxides mit Azid getestet werden, bis schließlich die mit Cerammoniumnitrat-katalysierte Reaktion erfolgreich war. Die Reduktion des Azides konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht erfolgreich durchgeführt werden, zukünftig müssen geeignete Bedingungen¹²⁷ entwickelt werden. Unter anderem könnte die Reduktion mit Lithium *N,N*-Dimethyl-aminoborhydrid¹²⁸ untersucht werden, oder es könnten weitere Katalysatoren für die Hydrogenolyse eingesetzt werden, wie zum Beispiel Nickel oder Platin auf Aktivkohle oder der Lindlar-Katalysator¹²⁹. Im Anschluss sollte die Synthese von *ido*-konfigurierten Liganden über die Kupplung mit Dimethylmalonyldichlorid, die Schützung der 3-*O*-Position und die Zyklisierung leicht möglich sein.



Schema 64: Synthese von 3-*O*-R *ido*Box-Liganden **99**.

Darüber hinaus wurden erfolgreiche Studien zur Hydrierung von cyclopropanierten Indolen durchgeführt. Ausgehend vom cyclopropanierten Indol *exo*-**126c** mit 50%ee wurde das Hydrierungsprodukt **127c** mit quantitativer Ausbeute ohne Erosion des Enantiomerenüberschusses erhalten.



Schema 65: Hydrierung von *exo*-**126c**.

Enantiomerenreine Indol-2-carbonsäureester stellen ein wichtiges Intermediat zur Synthese von ACE-Inhibitoren, welche Einsatz als blutdrucksenkende Mittel erhalten, wie Pentopril (**211**), Indolapril (**213**) oder Perindopril (**212**)¹³⁰.

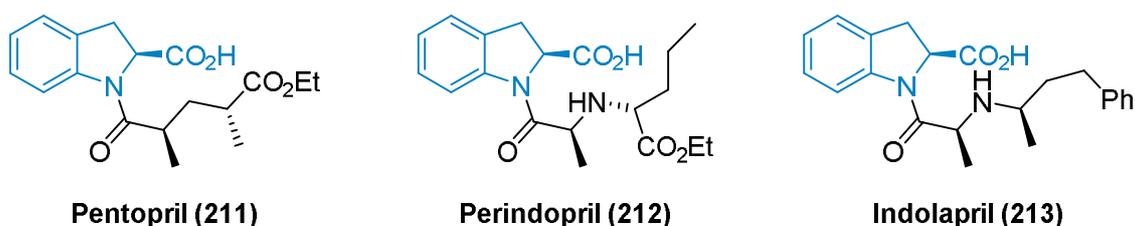
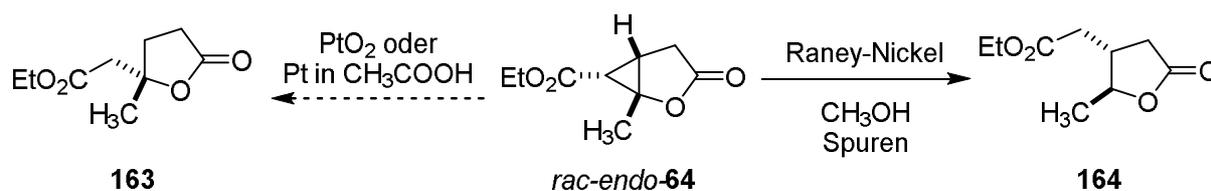


Abbildung 26: Ausgewählte ACE-Inhibitoren mit chiralem Indol-2-carbonsäure-Gerüst. Die Indol-2-carbonsäureeinheit ist blau dargestellt.

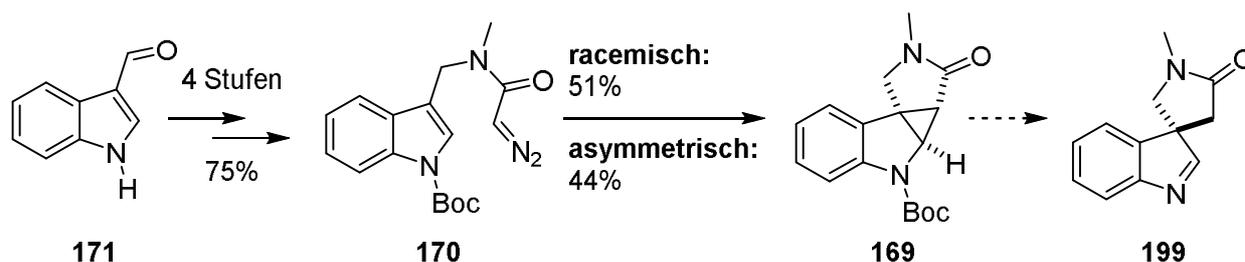
Für einen neuen stereoselektiven Zugang zu dem Naturstoff Pinnatolide (**129**) wurden Studien zur Cyclopropanierung von α -Angelicalacton (**65**) durchgeführt. Während die Cyclopropanierung problemlos gelang, gestaltete sich die geplante Öffnung des Cyclopropanes in *endo*-**64** mit Hilfe einer Base als deutlich schwieriger, als erwartet. In Gegenwart von DBU wurde tatsächlich die Bildung des gewünschten Butenolids **63** mit quartärem Stereozentrum beobachtet, diese verlief unter vollständiger Racemisierung. Ein erster Versuch zur hydrogenolytischen Öffnung des Cyclopropanes *endo*-**64** führte zu **164** als unerwünschtes Produkt.



Schema 66: Öffnung des Cyclopropan *rac-endo-64* durch Raney-Nickel zu **164** und eine mögliche Hydrierung mit PtO_2 oder Pt in Essigsäure.

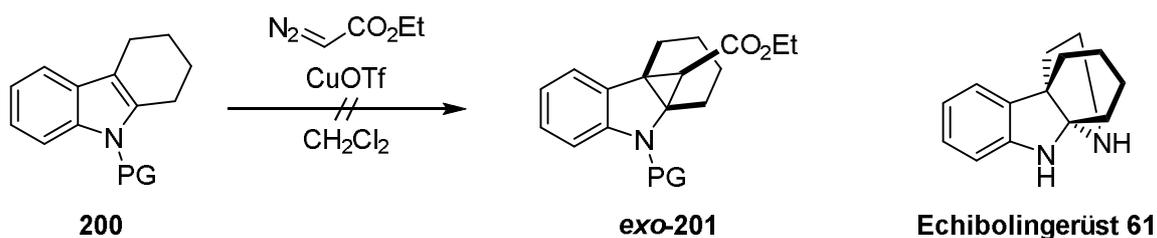
In zukünftigen Arbeiten sollten für die hydrogenolytische Öffnung weitere Katalysatoren untersucht werden. In Frage kommen z.B. PtO_2 ¹³¹ oder Pt¹³² in Essigsäure oder eine BIRCH-artige Reduktion mit Lithium in flüssigem Ammoniak¹³³.

Ein weiterer Teil dieser Arbeit befasste sich mit der Synthese von 3,3'-spiroanellierten Indolgerüsten mittels der asymmetrischen Kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung. Alle Studien zum Aufbau dieses Strukturmotivs durch eine intermolekulare Cyclopropanierung verliefen nicht erfolgreich. Vermutlich ist die Cyclopropanierung von Indolen mit sterisch zu anspruchsvollen Gruppen an der C3-Seitenkette nicht möglich. Der im Folgenden untersuchte Ansatz zum Aufbau von 3,3'-spiroanellierten Indolgerüsten über eine intramolekulare Cyclopropanierung lieferte hingegen sowohl unter racemischen als auch unter asymmetrischen Bedingungen das gewünschte Cyclopropan **169**. Die geplante Fragmentierung des Cyclopropan durch Entfernung der *N*-Boc-Schutzgruppe gestaltete sich hingegen als unerwartet aufwendig. Die Entschützung des Indol-Stickstoffatoms gelang bisher nur mit geringem Umsatz, so dass noch keine vollständige Charakterisierung des Reaktionsproduktes durchgeführt werden konnte. Diese Reaktion muss in folgenden Arbeiten im größeren Maßstab wiederholt werden. Ferner könnten für die Abspaltung der *N*-Boc-Gruppe weitere Methoden untersucht werden, wie die Verwendung von Schwefelsäure¹³⁴, Salzsäure¹³⁵ oder Phosphorsäure¹³⁶.



Schema 67: Intramolekulare Cyclopropanierung.

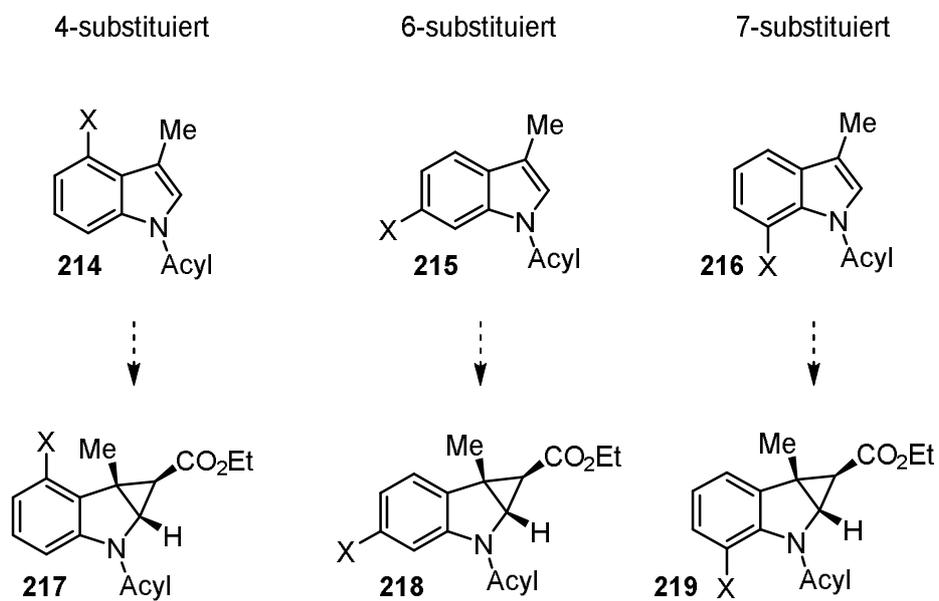
Die Untersuchungen bezüglich der Cyclopropanierung von Tetrahydrocarbazol-derivaten **201** zum Aufbau des Echibolingerüsts **61** führten zu keinem Ergebnis. Die Reaktivität der Doppelbindung ist vermutlich zu gering. Hinzu kommt die sterische Hinderung durch den 2,3-anellierten Ring.



Schema 68: Studien zur Cyclopropanierung des Tetrahydrocarbazols **200**.

Ferner wurde der Einfluss von 5-Substituenten auf den Verlauf der Cyclopropanierung von 3-Methylindolen untersucht. Die verwendeten Indolderivate **212a-c** wurden zunächst in moderaten Ausbeuten mittels einer FISCHER-Indolsynthese dargestellt und anschließend in sehr guten Ausbeuten *N*-Boc geschützt. Für Indole mit Substituenten an der C5-Position wurde herausgefunden, dass diese in der Kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung über eine geringe Reaktivität verfügen. In anschließenden Studien gilt es zu untersuchen, welchen Einfluss Substituenten an der C4-, C6- und C7-Position ausüben. Hierzu müssten die entsprechenden Indole zunächst dargestellt und anschließend in der Cyclopropanierung eingesetzt werden. Die Synthese der Indolderivate könnte über

eine FISCHER-Indol-Synthese oder eine Kaskadenreaktion aus Aminierung und HECK-Reaktion¹³⁷ sowie einer BARTOLI-Indol-Synthese¹³⁸ erfolgen.



Schema 69: Substituierte 3-Methylindole zur Untersuchung des Substratspektrums der Cyclopropanierung von 3-Methylindolen.

5. Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Hinweise

Trockene Lösungsmittel: Diese wurden direkt von der Firma Acros Organics bezogen. Methanol wurde per Destillation über Magnesiumspänen, THF über Natrium/ Benzophenonketyl und Dichlormethan über Calciumhydrid getrocknet.

Reaktionen unter Feuchtigkeits- und Sauerstoffausschluss: Diese wurden in ausgeheizten Glasgefäßen durchgeführt. Die verwendeten Spritzen und Kanülen wurden mit Stickstoff gespült.

Dünnschichtchromatographien: Diese wurden mit Kieselgel an Aluminiumplatten der Firma Merck durchgeführt. Die Detektierung erfolgte mit UV-Licht der Wellenlänge 336 nm oder durch Anfärben der DC-Karten mit wässriger Kaliumpermanganat-Lösung (Konzentration: 0.5 mol/L), mit Cer(IV)-sulfat/Molybdophosphorsäure in 8%iger Schwefelsäure oder mit einem ethanolischen-essigsauren Anisaldehydreagenz und anschließendem Erhitzen.

Säulenchromatographien: Diese wurden mit Kieselgel der Firma Acros Organics (Korngröße 35-70 μm , 60 \AA) mit leichtem Überdruck durchgeführt. Die jeweiligen Laufmittel sind den Versuchsdurchführungen zu entnehmen.

Deuterierte Lösungsmittel: Für die NMR-Untersuchungen wurden die deuterierten Lösungsmittel (Chloroform- d_1 , Dimethylsulfoxid- d_6) von der Firma Deutero GmbH bezogen.

5.2 Instrumentelle Analytik

NMR-Spektren: Diese wurden mit einem Avance 400-Spektroskop der Firma Bruker aufgenommen. Bei einer Frequenz von 200 oder 400 MHz wurden die ^1H -NMR-Spektren gemessen, die ^{13}C -Spektren bei einer Frequenz von 100 MHz. Die Zuordnung der Signale erfolgte durch die zweidimensionalen NMR-Methoden $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY, HSQC und HMBC. Die chemische Verschiebung δ wird in ppm angegeben und die Kopplungskonstante J in Hz. Die verwendeten Lösungsmittel sind Chloroform- d_1 und Dimethylsulfoxid- d_6 , deren Restprotonengehalt zur Kalibrierung der Spektren verwendet wurde. Die chemische Verschiebung von den Lösungsmitteln ist folgende:

Lösungsmittel	^1H -NMR	^{13}C -NMR
CHCl_3	$\delta = 7.24$ ppm	$\delta = 77.0$ ppm
DMSO	$\delta = 2.50$ ppm	$\delta = 39.7$ ppm

Für die Signalmultiplizität werden folgende Abkürzungen verwendet:

s = Singulett, d = Duplett, t = Triplett, m = Multipllett, dd = Dublett von Dupletts, ddd = Dublett von Dupletts von Dubletts, dt = Duplett von Triplets, bs = breites Singulett.

Massenspektrometrie: Die Massenspektroskopischen Untersuchungen wurden nach dem Elektronenspray-Verfahren (ESI) an einer Micromass LCT der Firma Waters durchgeführt. Die Injektion erfolgte im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma Waters (Alliance 2695).

Spezifische Drehwerte $[\alpha]$: Die Bestimmung der spezifischen Drehwerte $[\alpha]$ wurden mit einem Polarimeter des Typs Perkin-Elmer 341 durchgeführt. Die Messungen erfolgten in abs. Chloroform der Firma Merck bei einer Wellenlänge von $\lambda = 589.3$ nm in einer 1 mL Quarzglasküvette. Die Drehwerte α werden in Grad und die Konzentration c in g/100 mL angegeben.

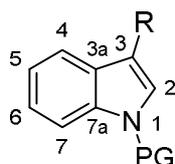
Chirale Gaschromatographie: Die Chromatogramme wurden mit dem Gerät HP 5890 II der Firma Hewlett-Packard unter Verwendung einer Säule mit chiraler stationärer Phase vom Typ Hydrodex- β PM (50 m, 0.25 mm, 723370, Machery-Nagel) mit Wasserstoff als Trägergas und einem Flammenionisationsdetektor aufgenommen. Während der Messung war der Wasserstoffstrom konstant.

Chirale HPLC: Die Chromatogramme wurde mit einem Beckmann Gerät (System Gold, 125, solvent modul, 166 Detector) gemessen. Die verwendeten chrialen Säulen und die jeweiligen Laufmittelgemische sind den Versuchsvorschriften zu entnehmen.

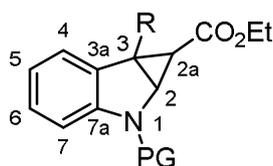
5.3 Nummerierung der Moleküle

Bei der Auswertung für die Bestimmung der ^1H - und ^{13}C - Signale wurde folgende Nummerierung verwendet.

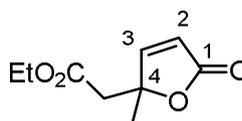
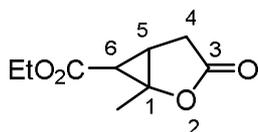
Allgemeine Nummerierung von Indolderivaten:



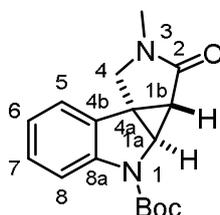
Allgemeine Nummerierung von cyclopropanierten Indolderivaten:



Nummerierung von cyclopropanierten Derivaten des α -Angelicalactons und Nummerierung des Öffnungsproduktes:



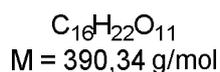
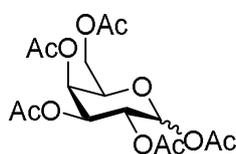
Nummerierung von Spiroindolgerüsten:



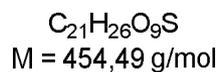
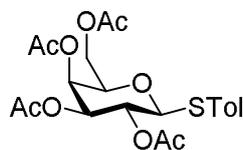
5.4 Darstellung von Bis(oxazolin)-Liganden auf Basis von Kohlenhydraten und deren Evaluierung in der asymmetrischen Cyclopropanierung

5.4.1 Vorstufen für die Synthese eines *ido*-konfigurierten Bis(oxazolin)-Liganden

1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- β -D-galactopyranose (**100a**)

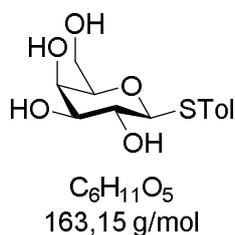


Eine Suspension von Natriumacetat (25.04 g, 305.28 mmol) in Essigsäureanhydrid (500 mL) wurde unter Rückfluss erhitzt und portionsweise D-Galactose (**16**) (50.00 g, 277.53 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde in Eiswasser gegeben und zur Kristallisation über Nacht im Kühlschrank gelagert. Am nächsten Tag wurde der Feststoff abfiltriert, mit Eiswasser und Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt **100a** (70.00 g, 179.33 mmol, 65%) wurde als weißer Feststoff erhalten und ohne Charakterisierung weiterverwendet.

Tolyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-thio- β -D-galactopyranosid (100)

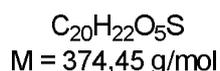
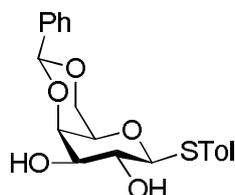
Verbindung **100a** (60.00 g, 153.71 mmol) und *p*-Thiokresol (28.80 g, 231.87 mmol) wurden unter Schlenkbedingungen in trockenem CH_2Cl_2 (500 mL) gelöst. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (28.36 g, 199.82 mmol) wurde langsam bei 0 °C zugetropft. Nach 16 h Rühren bei RT (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 3:1) wurde die Reaktionslösung mit CH_2Cl_2 verdünnt, zweimal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und einmal mit *dest.* Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde aus Ethanol umkristallisiert, abfiltriert und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Verbindung **100** (42.59 g, 93.71 mmol, 58%) wurde in Form weißer Kristalle erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.41 – 7.36 (m, 2H, Ar-H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Ar-H), 5.38 (dd, $J_{3,4}$ = 3.3 Hz, $J_{4,5}$ = 1.0 Hz, 1H, H-4), 5.19 (dd \approx t, $J_{1,2} \approx J_{2,3}$ = 10.1 Hz, 1H, H-2), 5.01 (dd, $J_{2,3}$ = 10.0 Hz, $J_{3,4}$ = 3.3 Hz, 1H, H-3), 4.62 (d, $^3J_{1,2}$ = 9.9 Hz, 1H, H-1), 4.16 (dd, $J_{6,6'}$ = 11.3 Hz, $J_{5,6}$ = 7.0 Hz, 1H, H-6), 4.09 (dd, $J_{6,6'}$ = 11.3 Hz, $J_{5,6'} \approx J_{5,6}$ = 6.3 Hz, 1H, H-6'), 3.89 (ddd \approx td, $J_{5,6'} \approx J_{5,6}$ = 6.6 Hz, $J_{4,5}$ = 1.1 Hz, 1H, H-5), 2.32 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.09 (s, 3H, COCH_3), 2.08 (s, 3H, COCH_3), 2.02 (s, 3H, COCH_3), 1.95 (s, 3H, COCH_3) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 170.37 (C, CH_3CO), 170.20 (C, CH_3CO), 170.07 (C, CH_3CO), 169.43 (C, CH_3CO), 138.47 (C, $\text{C}(\text{CH})_2\text{CH}_3$), 133.15 (CH, Ar), 129.64 (CH, Ar), 128.62 (C, $\text{C}(\text{CH})_2\text{S}$), 86.97 (CH, C-1), 74.36 (CH, C-5), 72.03 (CH, C-3), 67.30 (CH, C-2), 67.22 (CH, C-4), 61.58 (CH₂, C-6), 21.17 (Ar- CH_3), 20.87 (CH₃, CH_3CO), 20.68 (CH₃, CH_3CO), 20.64 (CH₃, CH_3CO), 20.60 (CH₃, CH_3CO) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_9\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 477.1195; gefunden 477.1199. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = + 9.9 (c = 1.0; CHCl_3).

Tolyl-1-thio- β -D-galactopyranosid (101)

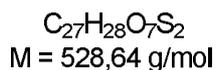
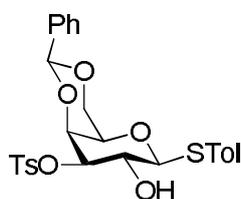
Unter Schlenkbedingungen wurde Verbindung **100** (58.00 g, 127.62 mmol) in trockenem Methanol (1000 mL) vorgelegt. Anschließend wurde Natrium (0.30 g, 12.76 mmol) in die Reaktionslösung gegeben und bei RT bis zu einer homogenen, klaren Lösung gerührt (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 3:1). Nach Ende der Reaktion wurde mit Dowex® Ionenaustauscherharz, welches zuvor mit Methanol gewaschen wurde, neutralisiert. Nach Filtration wurde das Filtrat im Vakuum eingeeengt und Verbindung **101** (34.61g, 120.87 mmol, 95%) wurde als weißer Feststoff isoliert.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ar-H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ar-H), 4.49 (d, $J_{1,2}$ = 9.3 Hz, 1H, H-1), 3.71 (d, $J_{3,4}$ = 3.1 Hz, 1H, H-4), 3.55 – 3.47 (m, 2H, H-6, H-6'), 3.46 – 3.36 (m, 2H, H-2, H-5), 3.34 (dd, $J_{2,3}$ = 9.0 Hz, $J_{3,4}$ = 3.1 Hz, 1H, H-3), 2.27 (s, 3H, Ar-CH₃) ppm. **^{13}C -NMR** (101 MHz, DMSO- d_6) δ = 136.2 (C, Ar), 132.0 (C, Ar), 130.6 (CH, Ar), 129.9 (CH, Ar), 88.6 (CH, C-1), 79.6 (CH, H-5), 75.2 (CH, C-3), 69.7 (CH, C-2), 68.8 (CH, C-4), 61.0 (CH₂, C-6), 21.1 (CH₃, Ar-CH₃) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für C₁₃H₁₈O₅SNa [M+Na]⁺ 309.0773; gefunden 309.0768.

Toluyl-4,6-O-benzyliden-1-thio- β -D-galactopyranose (102)

Verbindung **101** (1.00 g, 3.49 mmol) wurde in trockenem Acetonitril (15 mL) suspendiert. Es wurde D,L-CSA (202 mg, 0.87 mmol) sowie Benzaldehyddimethylacetal (0.63 mL, 637 mg, 4.19 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 1:1). Die Reaktion wurde durch Zugabe von Et_3N (0.1 mL) beendet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert und durch Einengen der Mutterlauge und Reinigung des Rückstandes durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 1:1) wurde Verbindung **102** (1.3 g, 3.47 mmol, 99%) als weißer Feststoff erhalten.

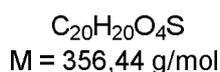
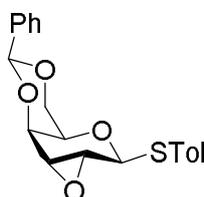
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.59 – 7.53 (m, 2H, ArH), 7.40 – 7.30 (m, 5H, ArH), 7.13 – 7.06 (m, 2H, ArH), 5.48 (s, 1H, CHPh), 4.44 (d, $^3J_{1,2} = 9.2$ Hz, 1H, H-1), 4.36 (dd, $^2J_{6,6'} = 12.6$ Hz, $^3J_{5,6} = 1.6$ Hz, 1H, H-6), 4.19 (dd, $^3J_{3,4} = 3.4$ Hz, $^3J_{4,5} = 1.2$ Hz, 1H, H-4), 4.01 (dd, $^2J_{6,6'} = 12.5$ Hz, $^3J_{5,6} = 1.8$ Hz, 1H, H-6'), 3.73 – 3.57 (m, 2H, H-2 + H-3), 3.54 – 3.50 (m, 1H, H-5), 2.34 (s, 3H, PhCH_3) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3) δ = 138.54 (C, Ar), 137.61 (C, Ar), 134.322 (CH, Ar), 129.73 (2 CH, Ar), 129.34 (CH, Ar) 128.19 (2 CH, Ar), 126.60 (C, Ar), 126.60 (2 CH, Ar), 126.59 (2 CH, Ar), 101.42 (CH, CHPh), 87.02 (CH, C-1), 75.35 (CH, C-4), 73.76 (CH, C-3), 70.02 (CH, C-5), 69.31 (CH, C-2), 68.71 (CH_2 , C-6), 21.26 (CH_3 ?, PhCH_3) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 375.1266; gefunden 375.1263. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25.1$ (c = 1.0; CHCl_3).

Toluyl-4,6-O-benzyliden-1-thio-3-O-toluolsulfonyl- β -D-galactopyranose (103)

Verbindung **102** (300 mg, 0.80 mmol) wurde in trockenem Pyridin (1 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Tosylchlorid (310 mg, 1.60 mmol) wurde in trockenem CH_2Cl_2 (1 mL) gelöst und langsam zu der Reaktionslösung gegeben. Die Mischung wurde für 28 h bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 3:1), anschließend *in vacuo* eingeeengt und mit Toluol (2x) kodestilliert. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 aufgenommen und mit ges. NaHCO_3 -Lösung sowie mit ges. NaCl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 9:1 mit 1 vol% Et_3N \rightarrow 4:1 mit 1 vol% Et_3N) gereinigt und Verbindung **103** (413 mg, 0.79 mmol, 98%) als weißer Schaum erhalten.

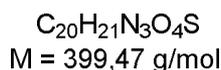
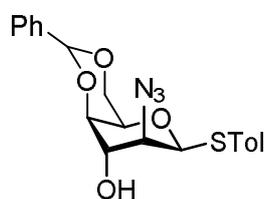
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.81 – 7.72 (m, 2H, Ar-H), 7.54 – 7.44 (m, 2H, Ar-H), 7.41 – 7.28 (m, 5H, Ar-H), 7.24 (s, 2H, Ar-H), 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Ar-H), 5.31 (s, 1H, CH-Ph), 4.56 (dd, $J_{2,3}$ = 9.5 Hz, $J_{3,4}$ = 3.4 Hz, 1H, H-3), 4.43 (d, $J_{1,2}$ = 9.5 Hz, 1H, H-1), 4.35 – 4.29 (m, 2H, H-6 + H-4), 3.94 (dd, $J_{6,6'}$ = 12.4 Hz, $J_{5,6}$ = 1.7 Hz, 1H, H-6'), 3.81 (dd, $^3J_{1,2}$ = 9.4 Hz, $J_{2,3}$ = 9.5 Hz, 1H, H-2), 3.53 – 3.48 (m, 1H, H-5), 2.38 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.30 (s, 3H, Ar- CH_3) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3) δ = 144.9 (C, Ar), 138.7 (C, Ar), 137.4 (C, Ar), 134.3 (2 CH, Ar), 133.8 (C, Ar), 129.8 (2 CH, Ar), 129.6 (2 CH, Ar), 129.1 (C, Ar), 128.0 (2 CH, Ar), 127.9 (2 CH, Ar), 126.4 (2 CH, Ar), 125.9 (C, Ar), 100.8 (CH, CHPh), 87.0 (CH, C-1), 81.6 (CH, C-3), 74.3 (CH, C-4), 69.6 (CH, C-5), 69.0 (CH_2 , C-6), 65.3 (CH, C-2), 21.7 (CH_3 , Ar- CH_3), 21.2 (CH_3 , Ar- CH_3) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_7\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 551.1172; gefunden 551.1174. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = - 4.0 (c = 1.0; CHCl_3).

Toluyl-2,3-anhydro-4,6-O-benzyliden-1-thio-3-O-toluolsulfonyl- β -D-gulopyranose (**104**)



Verbindung **103** (290 mg, 0.55 mmol) wurde in trockenem DMF (5 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Kalium-*tert*-butanolat (68 mg, 0.61 mmol) wurde hinzugegeben und die Reaktionsmischung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Mischung mit EtOAc versetzt und mit ges. NaCl-Lösung sowie mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 10:1 mit 1 vol% Et₃N) gereinigt und lieferte Verbindung **104** (125 mg, 0.35 mmol, 64%) als weißen Schaum.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.62 – 7.57 (m, 2H, Ar-H), 7.54 (dd, J = 7.4, 2.3 Hz, 2H, Ar-H), 7.43 – 7.37 (m, 3H, Ar-H), 6.99 – 6.91 (m, 2H, Ar-H), 5.55 (s, 1H, CHPh), 5.12 (d \approx s, 1H, H-1), 4.40 – 4.32 (m, 1H, H-6), 4.26 (dd \approx t, $J_{3,4} \approx J_{4,5} = 1.9$ Hz, 1H, H-4), 4.03 (dd, $J_{6,6'} = 12.8$ Hz, $J_{5,6'} = 2.0$ Hz, 1H, H-6'), 3.49 (d, $J_{2,3} = 3.8$ Hz, 1H, H-2), 3.41 – 3.36 (m, 1H, H-5), 3.28 (dd \approx t, $J_{2,3} \approx J_{3,4} = 3.1$ Hz, 1H, H-3), 2.26 (s, 3H, Ar-CH₃) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ = 137.9 (C, Ar), 137.8 (C, Ar), 133.0 (CH, Ar), 129.6 (CH, Ar), 129.2 (CH, Ar), 128.3 (CH, Ar), 128.1 (C, Ar), 126.4 (CH, Ar), 101.2 (CH, CHPh), 80.2 (CH, C-1), 70.0 (CH, C-4), 69.8 (CH₂, C-6), 65.6 (CH, C-5), 55.3 (CH, C-2), 52.1 (CH, C-3), 21.2 (CH₃, Ar-CH₃) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für C₂₀H₂₀O₄SNa [M + Na]⁺ 379.0980; gefunden 379.0977. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 77.5$ (c = 1.0; CHCl₃).

Tolyl-2-azido-4,6-O-benzyliden-2-deoxy-1-thio-β-D-idopyranose (105)

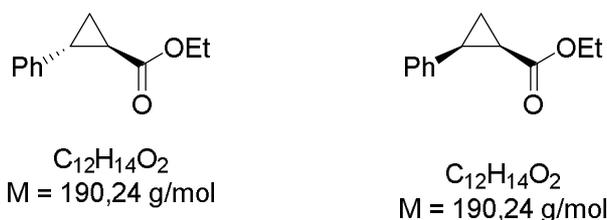
Verbindung **104** (500 mg, 1.29 mmol) wurde in Acetonitril (50 mL) gelöst und Natriumazid (252 mg, 3.88 mmol) und CAN (71 mg, 0.13 mmol) hinzugefügt. Es wurde 1 ml dest. H₂O hinzugefügt und das Gemisch für 48 h bei RT gerührt (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 8:1). Es wurde EtOAc und H₂O hinzugeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung sowie ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 8:1) gereinigt. Das Produkt **105** wurde als weißer Schaum (321 mg, 0.80 mmol, 58%) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.61 – 7.56 (m, 2H, Ar-H), 7.44 – 7.29 (m, 5H, Ar-H), 7.16 – 7.10 (m, 2H, Ar-H), 5.55 (d, ³J_{1,2} = 3.3 Hz, 1H, H-1), 5.53 (s, 1H, CHPh), 4.37 (dd, ²J_{6,6'} = 13.0 Hz, ³J_{5,6} = 1.5 Hz, 1H, H-6), 4.18 – 4.11 (m, 2H, H-3 + H-6'), 4.07 (dd, ³J_{3,4} = 3.3 Hz, ³J_{4,5} = 1.8 Hz, 1H, H-4), 4.03 – 4.00 (m, 1H, H-5), 3.05 (dd, ³J_{2,3} = 4.7 Hz, ³J_{1,2} = 3.3 Hz, 1H, H-2), 2.33 (s, 3H, Ar-CH₃) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ = 138.6 (C, Ar), 137.5 (C, Ar), 133.4 (CH, Ar), 130.4 (C, Ar), 130.2 (CH, Ar), 129.2 (CH, Ar), 128.3 (CH, Ar), 126.6 (CH, Ar), 101.3 (CH, CHPh), 90.2 (CH, C-1), 75.4 (CH, C-4), 70.2 (CH, C-3), 69.4 (CH₂, C-6), 61.4 (CH, C-5), 50.5 (CH, C-2), 21.2 (CH₃, Ar-CH₃) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für C₂₀H₂₁O₄N₃SNa [M + Na]⁺ 422.1145; gefunden 422.1150.

5.4.2 Allgemeine Vorschrift für asymmetrische Kupfer(I)-katalysierte Cyclopropanierungen von Styrol mit Diazoacetat und altroBox-Ligand **98a** und **94**

Es wurden unter Argonatmosphäre 1.0 mol% (4.8 mg) $\text{CuOTf} \cdot 0.5 \text{C}_6\text{H}_5$ und 1.1 mol% (14.3 mg) des Liganden **98a** oder **94** in trockenem CH_2Cl_2 (3 mL) gelöst und die Lösung für 1 h bei RT gerührt. Danach wurde Styrol **33** (1.0 g, 6.9 mmol, 5 Äq.) zugegeben und die Mischung auf 5 °C gekühlt. Ethyldiazoacetat **34** (218.9 mg, 1.92 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem CH_2Cl_2 (2 mL) gelöst und mit einer Spritzenpumpe zugegeben (Flussrate 0.4 mL/h). Die Reaktionslösung wurde nach beendeter Zugabe für weitere 16 h bei RT gerührt (DC-Kontrolle: PE/EtOAc 30:1). Anschließend wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel PE/EtOAc, 30:1).

trans-(1*R*,2*R*)-2-Phenylcyclopropan-carbonsäureethylester (*ent-trans*-**35**) und *cis*-(1*R*,2*S*)-2-Phenylcyclopropan-carbonsäureethylester (*ent-cis*-**35**)⁴⁴



	Box-Ligand	Ausbeute[%] ^{a)}	<i>trans/cis</i>	ee <i>trans</i> [%] ^{b)}	ee <i>cis</i> [%] ^{b)}
1	3- <i>O</i> -Formyl altro 98a	83	59:41	56	59
2	Ac altro 94	79	71:29	83	81

a) Gesamtausbeute von *ent-trans*- und *ent-cis*-**35** nach Flash-Chromatographie; b) Bestimmung durch chirale Gas-chromatographie.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.25 (dd, J = 4.4, 1.9 Hz, 3H, Ph), 7.21 – 7.14 (m, 2H, Ph), 7.12 – 7.04 (m, 2H, Ph), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH_2CH_3 -*trans*), 3.85 (q, J = 7.1

Hz, 2H, CH_2CH_3 -cis), 2.56 (td, $J = 8.9, 7.4$ Hz, 1H, PhCH-cis), 2.50 (ddd, $J = 9.2, 6.5, 4.2$ Hz, 1H, PhCH-trans), 2.06 (ddd, $J = 9.2, 7.8, 5.7$ Hz, 1H, $CHCO_2CH_2CH_3$ -cis), 1.88 (ddd, $J = 8.4, 5.3, 4.2$ Hz, 1H, $CHCO_2CH_2CH_3$ -trans), 1.70 (dt, $J = 7.5, 5.3$ Hz, 2H, CH_2 -cis), 1.62 – 1.57 (m, 2H, CH_2 -trans), 1.29 – 1.23 (m, 3H, CH_2CH_3 -trans), 0.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3 -cis) ppm, ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 173.4$ (C, CO_2Et -trans), 171.0 (C, CO_2Et -cis), 140.1 (C, Ph-trans), 136.6 (C, Ph-cis), 129.3 (CH, Ph-cis), 128.5 (CH, Ph-trans), 127.9 (CH, Ph-cis), 126.6 (CH, Ph-cis), 126.5 (CH, Ph-trans), 126.2 (CH, Ph-trans), 60.7 (CH_2 , OCH_2CH_3 -trans), 60.3 (CH_2 , OCH_2CH_3 -cis), 26.2 (CH, PhCH-trans), 25.5 (CH, PhCH-cis), 24.2 (CH, $CHCO_2CH_2CH_3$ -trans), 21.8 (CH, $CHCO_2CH_2CH_3$ -cis), 17.1 (CH_2 , CH_2 -trans), 14.3 (CH_3 , OCH_2CH_3 -trans), 14.0 (CH_2 , CH_2 -cis), 11.1 (CH_3 , OCH_2CH_3 -cis) ppm.

Chirale GC:

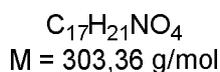
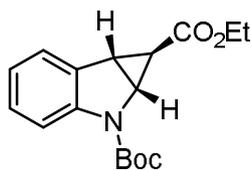
Starttemperatur: 50 °C, Aufheizrate: 1.1 °C/min.

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch⁴⁴: cis: $t_R = 63.53$ min, $t_R = 65.67$ min;
trans: $t_R = 67.45$ min, $t_R = 68.28$ min.

Produkt: cis: $t_R = 63.56$ min (Nebenkomponente), $t_R = 65.76$ min (Hauptkomponente); trans: $t_R = 67.56$ min (Nebenkomponente), $t_R = 68.41$ min (Hauptkomponente).

5.5 Hydrierung des cyclopropanierten *N*-Boc-indols **126c**

exo- und *endo*-Ethyl-cyclopropan(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2,3-dihydroindol)-2a-carboxylat (*exo*-**126c** und *endo*-**126c**)



Unter Schutzgasatmosphäre wurden (CuOTf)·0.5 C₆H₆ (3 mol % bezogen auf die Indolverbindung) und 3-*O*-Ac *gluco*Box (3.3 mol % bezogen auf die Indolverbindung) eingewogen, in 2 mL trockenem CH₂Cl₂ gelöst und die Mischung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Indol **128** (112 mg, 515 μmol) zugegeben. Das Diazoacetat (141 mg, 1.15 mmol) wurde in 3 mL trockenem CH₂Cl₂ aufgenommen und mittels einer Spritzenpumpe (Flussrate 0.18 mmol/h) zugegeben. Es wurde für 16 h gerührt (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 10:1), anschließend das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 12:1) gereinigt. Verbindung *exo*-**126c** (140 mg, 461 μmol, 90%) wurde als farbloses Öl erhalten. *exo/endo*-Verhältnis 1:0.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 8.04 – 7.53 (m, 1H, H-7*), 7.46 – 7.36 (m, 1H, H-4*), 7.30 – 7.18 (m, 1H, H-6*), 7.03 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H, H-5*), 4.79 – 4.49 (m, 1H, H-2), 4.36 – 4.08 (m, 2H, CO₂CH₂CH₃), 3.25 (dd, *J* = 6.8, 3.0 Hz, 1H, H-3), 1.64 (s, 9H, COOC[CH₃]₃), 1.31 (td, *J* = 7.2, 4.7 Hz, 4H, CO₂CH₂CH₃ + H-2a) ppm. * Signale austauschbar. [α]_D²⁰: +118.6 (*c* = 1.0, CHCl₃) für 50%ee.

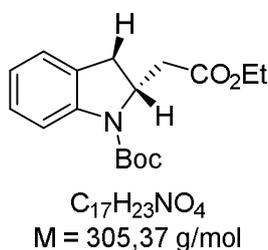
Chirale HPLC:

Säule: Chiralpak AD-H.

Laufmittel: *n*-Hexan/*i*-Propanol, 95:5.

Flussrate:	1 mL/min
Retentionszeiten:	<i>exo</i> (Racemat): $t_R = 6.51$ min, $t_R = 7.02$ min. <i>exo</i> (Produkt): $t_R = 6.22$ min (Nebenkomponente), $t_R = 6.66$ min (Hauptkomponente).
ee:	50%

N-*tert*-Butoxycarbonyl-2-ethoxy-2-oxoethyl)indol (**127c**)



Cyclopropan **126c** (100 mg, 330 μ mol) wurde in trockenem Methanol (15 mL) gelöst. Pd/C (10 Gew.% des Eduktes) wurde hinzugegeben und unter H_2 -Atmosphäre für 16 h gerührt (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 6:1). Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt, der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 6:1) gereinigt und Verbindung **127c** (101 mg, 330 μ mol, 100%) als farbloses Öl erhalten.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 340 K) $\delta = 7.56$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7*), 7.07 – 7.21 (m, 2H, H-4* + H-6*), 6.92 (t $J = 7.4$ Hz, 1H, H-5*), 4.66 (tt, $J = 9.3, 3.1$ Hz, 1H, H-2), 4.01 (q, $^3J_{CH_2,CH_3} = 7.1$ Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$), 3.37 (dd, $^3J_{2,3} = 2.3$ Hz, $^2J_{3,3'} = 16.5.3$ Hz, 1H, H-3), 2.86 (dd, $^3J_{2,3'} = 2.3$ Hz, $^2J_{3,3'} = 16.5.3$ Hz, 1H, H-3'), 2.76 (dd, $^3J_{2a,2} = 3.6$ Hz, $^2J_{2a,2a'} = 16.5.3$ Hz, 1H, H-2a), 2.46 – 2.58 (m, 1H, H-2a'), 1.53 (s, 9H, $COOC[CH_3]_3$), 1.13 (t, $^3J_{CH_2,CH_3} = 7.1$ Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$) ppm. **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 171.0$ (C, $CO_2CH_2CH_3$), 151.9 (C, $COOC[CH_3]_3$), 141.7 (C, C-7a*), 129.8 (C, C-3a*), 127.5, 125.0, 122.6 115.2 (je CH, C-4, C-5, C-6, C-7), 81.2 (C, $COOC[CH_3]_3$), 60.5 (CH_2 , $CO_2CH_2CH_3$), 56.1 (CH, C-2), 39.2 (CH_2 , C-2a), 33.9 (CH_2 , C-3), 28.4 (CH_3 , $COOC[CH_3]_3$), 14.1 (CH_3 , $CO_2CH_2CH_3$) ppm. *Signale austauschbar.

HRMS (ESI+): berechnet für $C_{17}H_{23}NO_4Na[M+Na]^+$ 328.1526; gefunden 328.1525.
 $[\alpha]_D^{20}$: +145.6 ($c = 1.0$, $CHCl_3$) für 50%ee.

Chirale HPLC:

Säule: Chiralpak AD-H.

Laufmittel: *n*-Hexan/*i*-Propanol, 95:5.

Flussrate: 1 mL/min

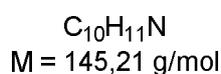
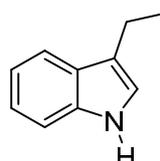
Retentionszeit: *exo* (Racemat): $t_R = 6.66$ min, $t_R = 7.20$ min.

exo (Produkt): $t_R = 6.46$ min (Hauptkomponente), $t_R = 6.98$ min (Nebenkomponente).

ee: 50%

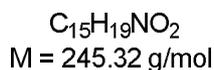
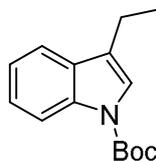
5.6 Synthese und Cyclopropanierung des *N*-Boc-3-Ethyl-indols (193)

3-Ethylindol (192)



Butanal (2.14 mL, 2.68 g, 37.1 mmol) und $ZnCl_2$ (5.53 g, 40.59 mmol) wurden in *p*-Xylol (17 mL) vorgelegt und Phenylhydrazin (**191**) (4.0 g, 36.98 mmol) über 40 min hinzugegeben. Das Gemisch wurde 3.5 h unter Rückfluss an einer Dean-Stark-Apparatur erhitzt (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 20:1). Nach dem Abkühlen wurde das *p*-Xylol *in vacuo* entfernt, der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc; 50:1 → 35:1) gereinigt und Verbindung **192** (1.34 g, 0.92 mmol, 25%) als hellgelbes Öl erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.86 (bs, 1H, NH), 7.61 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H, C-7*), 7.34 (dt, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H, C-4*), 7.18 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.3 Hz, 1H, C-5*), 7.10 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.1 Hz, 1H, C-6*), 6.98 – 6.94 (m, 1H, H-2), 2.79 (qd, $^4J_{CH_2,CH_3}$ = 7.5 Hz, $^3J_{H-2,CH_2}$ = 1.1 Hz, 2H, 3- CH_2CH_3), 1.33 (t, $^4J_{CH_2,CH_3}$ = 7.5 Hz, 3H, 3- CH_2CH_3) ppm. **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 136.4 (C, C-7a), 127.4 (C, C-3a), 121.9 (CH, C-5*), 120.4 (CH, C-2*), 119.1 (CH, C-7*), 119.0 (CH, C-6*), 118.9 (C, C-3), 111.0 (CH, C-4*), 18.4 (CH_2 , 3- CH_2CH_3), 14.4 (CH_3 , 3- CH_2CH_3) ppm. * Signale austauschbar. **HRMS (ESI+)**: Massenpeak konnte nicht gefunden werden.

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-ethylindol (**193**)**

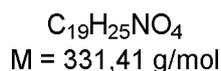
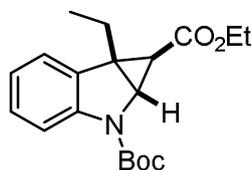
3-Ethylindol **192** (2.00 g, 13.77 mmol) und DMAP (336 mg, 2.75 mmol) wurden in Acetonitril (50 mL) gelöst und (Boc)₂O (3,31 g, 15,15 mmol) hinzugefügt. Nach 16 h (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 8:1) wurde die Reaktionsmischung mit dest. Wasser gewaschen und die wässrige Phase mit Dichlormethan (50 mL) extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 8:1) gereinigt und lieferte Verbindung **193** (1.69 g, 7.31 mmol, 96%) als gelbes Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.26 – 7.92 (m, 1H, H-7*), 7.51 (d, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H, H-4*), 7.33 (bs, 1H, H-2), 7.28 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.4 Hz, 1H, H-6*), 7.24 – 7.18 (m, 1H, H-5*), 2.69 (qd, $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_3}$ = 7.5 Hz, $^3J_{\text{H}-2,\text{CH}_2}$ = 1.3 Hz, 2H, 3-CH₂CH₃), 1.65 (s, 9H, C[CH₃]₃), 1.31 (t, $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_3}$ = 7.5 Hz, 3H, 3-CH₂CH₃) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ = 124.2 (CH, C-6), 123.1 (CH, C-5), 122.2 (CH, C-3), 121.7 (CH, C-2), 119.0 (CH, C-4), 115.2 (CH, C-7), 28.3 (CH₃, C[CH₃]₃), 18.1 (CH₂, 3-CH₂CH₃), 13.5 (CH₃, 3-CH₂CH₃) ppm. * Signale austauschbar. Nicht alle quartären Kohlenstoffatome sind im ¹³C-NMR sichtbar. **HRMS (ESI+)**: Massepeak konnte nicht gefunden werden.

Exo- und endo-Ethyl-3-ethyl-cyclopropa(*N*-tert.-butoxycarbonyl-2,3-dihydroindol)-2a-carboxylat (*exo*-194 und *endo*-194)

Unter Schutzgasatmosphäre wurden (CuOTf)·0.5 C₆H₆ (3 mol% bezogen auf mmol der Indolverbindung) eingewogen, in 4 mL trockenem CH₂Cl₂ gelöst. Anschließend wurde das Indol **193** (100 mg, 410 μmol) zugegeben. Das Diazoacetat (116 mg, 1.02 mmol) wurde in 4 mL trockenem CH₂Cl₂ aufgenommen und mittels einer Spritzenpumpe (Flussrate 0.18 mmol/h) zugegeben. Es wurde für 16 h gerührt, anschließend das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: 12:1) gereinigt, wodurch Verbindungen *exo*-**194** (45 mg, 135 μmol, 33%) und *endo*-**194** (35 mg, 106 μmol, 25%) jeweils in reiner Form erhalten wurden.

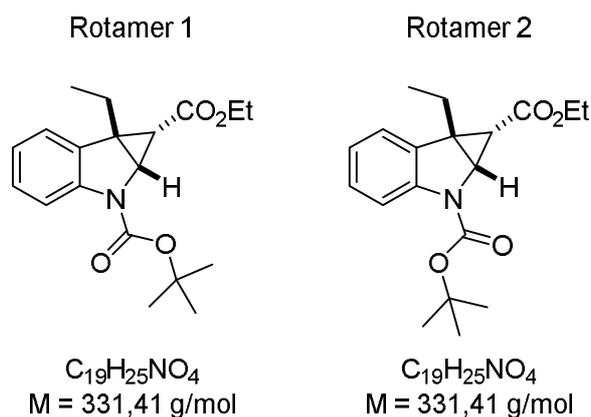
exo-194:



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.06 – 7.61 (m, 1H, H-7), 7.39 (dd, ³J_{4,5} = 7.5 Hz, ⁴J_{4,6} = 1.4 Hz, 1H, H-4), 7.23 (td ~ddd, ³J_{5,6} + ³J_{4,5} = 7.8 Hz, ⁴J_{5,7} = 1.3 Hz, 1H, H-5), 7.04 (td ~ddd, ³J_{5,6} + ³J_{6,7} = 7.6 Hz, ⁴J_{4,6} = 1.2 Hz, 1H, H-6), 4.56 (s, 1H, H-2), 4.24 – 4.14 (m, 2H, CH₂CH₃), 2.27 – 2.15 (m, 1H, 3-CHH'CH₃), 2.14 – 2.02 (m, 1H, 3-CHH'CH₃), 1.62 (s, 9H, C[CH₃]₃), 1.35 – 1.25 (m, 4H, H-2a + CH₂CH₃), 1.04 (t, ³J_{CHH',CH₃} = 7.4 Hz, 3H, 3-CHH'CCH₃) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ = 171.4 (C, CO₂CH₂CH₃), 152.0 (C, COOC[CH₃]₃), 127.7 (CH, C-5), 123.3 (CH, C-4), 122.3 (CH, C-6), 115.5 (CH, C-7), 60.7 (CH₂, CO₂CH₂CH₃), 49.0 (CH, C-2), 29.3 (CH, C-2a), 28.4 (CH₃, COOC[CH₃]₃), 28.3 (C, C-3), 18.4 (3-CHH'CH₃), 14.3 (CH₃, CO₂CH₂CH₃), 11.9 (CH₃, 3-CHH'CH₃) ppm. * nicht alle quartären Kohlenstoffatome im ¹³C-NMR

sichtbar. **HRMS (ESI+)**: berechnet für $C_{19}H_{25}NO_4Na[M+Na]^+$ 354.1678; gefunden 354.1681.

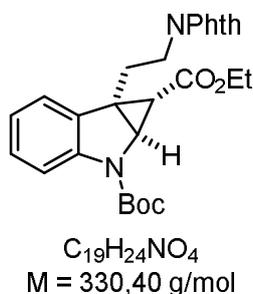
endo-194 (zwei mögliche Rotamere):



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H, H-7, 1. Rotamer), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H, H-7, 2. Rotamer), 7.33 – 7.20 (m, 2H, H-4 + H-6), 7.02 (t ~ dd, $^3J_{4,5}$ = $^3J_{5,6}$ = 7.4 Hz, 1H, H-5), 4.42 – 4.43 (m, 0.5H, H-2, 1. Rotamer), 4.16 (m, 0.5H, H-2, 2. Rotamer), 3.93 – 3.76 (m, 2H, $CO_2CH_2CH_3$), 2.37 – 2.23 (dq, J = 14.8, 7.5 Hz, 1H, 3- $CHH'CH_3$), 1.97 – 1.87 (m, 1H, H-2a), 1.85 – 1.74 (m, 1H, 3- $CHH'CH_3$), 1.67 – 1.54 (m, 9H, $COOC[CH_3]_3$), 1.08 – 0.88 (m, 6H, 3- CH_2CH_3 + $CO_2CH_2CH_3$) ppm. **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 129.8 (C, C-7a), 127.8 (CH, C-6), 122.1 (CH, C-5), 114.6 (CH, C-7), 81.1 (C, $COOC[CH_3]_3$), 60.1 (CH_2 , $CO_2CH_2CH_3$), 48.4 (CH, C-2a, 2. Rotamer), 48.1 (CH, C-2a, 1. Rotamer), 40.0 (C, C-3), 28.4 (CH_3 , $COOC[CH_3]_3$), 25.6 (CH_2 , 3- CH_2CH_3), 23.7 (CH, C-2a), 13.9 (CH_3 , 3- CH_2CH_3), 10.9 (CH_3 , $CO_2CH_2CH_3$) ppm. * nicht alle quartären Kohlenstoffatome im ^{13}C -NMR sichtbar. **HRMS (ESI+)**: berechnet für $C_{19}H_{25}NO_4Na[M+Na]^+$ 354.1678; gefunden 354.1675.

5.7 Synthese von Spiroindolen

5.7.1 Intermolekularer Weg

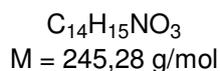
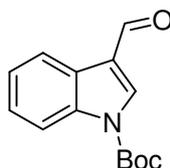


CuOTf · 0.5 C₆H₆ (12 mg, 50.0 μmol, 5 mol%) wurde in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und das Indol **184** (400 mg, 1.02 mmol) wurde hinzugegeben. Ethyldiazoacetat (**34**) (292 mg, 2.56 mmol) wurde ebenfalls in Dichlormethan (4 mL) gelöst und mit Hilfe einer Spritzenpumpe (Flussrate: 0.18 mmol/h) zugegeben. Nach 16 h wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 4:1) gereinigt und lieferte Verbindung **185** (55 mg, 166.5 μmol, 16%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.73 – 7.53 (m, 5H, H-7*, Ar-H), 7.34 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-4*), 6.95 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-5*), 6.79 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-6*), 4.22 – 4.16 (m, 3H, nicht zugeordnet), 4.22 – 4.16 (m, 3H, CO₂CH₂CH₃, H-2), 3.87 – 3.68 (m, 2H, 3-CHH'CH₂NPhth), 2.77 – 2.62 (m, 1H, 3-CHH'CH₂NPhth), 2.40 – 2.23 (m, 1H, 3-CHH'CH₂NPhth), 1.66 – 1.52 (m, 10H, CO₂CH₂CH₃ + H-2a), 1.28 – 1.20 (m, 8H, CO₂CH₂CH₃) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ = 171.0 (nicht zugeordnet), 169.7 (C, CO₂CH₂CH₃), 167.8 (C, CONCO), 151.8 (C, COOC[CH₃]₃), 134.0 (C, C-3a*), 133.6 (CH, NPhth), 132.1 (C, C-7a*), 131.9 (C, NPhth), 127.6 (CH, C-5*), 123.2 (CH, C-4*), 123.0 (CH, NPhth), 122.4 (CH, C-6*), 115.7 (CH, C-7*), 75.6 (C, COOC[CH₃]₃), 68.2 (nicht zugeordnet), 61.0 (CH₂, CO₂CH₂CH₃), 60.9, 36.0 (CH₂, 3-CHH'CH₂NPhth), 28.4 (COOC[CH₃]₃), 28.2 (CH, C-2a), 23.0 (CH₂, 3-CHH'CH₂NPhth), 14.2 (nicht zugeordnet), 14.2 (CH₃, CO₂CH₂CH₃) ppm. **HRMS (ESI+)**: Massepeak konnte nicht gefunden werden.

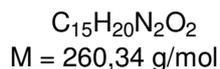
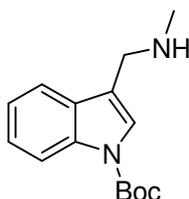
5.7.2 Intramolekularer Weg

N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-formylindol (195)



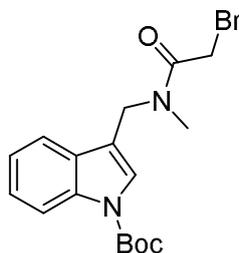
Indol-3-Carbaldehyd **171** (2.00 g, 13.81 mmol) und DMAP (337 mg, 2.75 mmol) wurden in trockenem CH_2Cl_2 (45 mL) gelöst und $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3,30 g, 15.2 mmol) hinzugegeben. Nach 16 h (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 8:1) wurde mit dest. H_2O (50 mL) gewaschen und mit EtOAc extrahiert (3x 50-100 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 8:1) gereinigt und lieferte Verbindung **195** (3.35 g, 13.69 mmol, 99%) als weißen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 10.08 (s, 1H, CHO), 8.30 – 8.24 (m, 1H, H-7*), 8.21 (s, 1H, H-2), 8.13 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H, H-4*), 7.42 – 7.33 (m, 2H, H-5* + H-6*), 1.69 (s, 9H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100MHz, CDCl_3) δ = 185.8 (C, CHO), 148.8 (C, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 136.5 (CH, C-2), 136.0 (C, C-7a*), 126.1 (C, C-3a*), 126.1 (CH, C-5*), 124.6 (CH, C-6*), 122.1 (CH, C-7*), 121.5 (C, C-3*), 115.2 (CH, C-4*), 85.7 (C, $\text{COOC}[\text{CH}_3]_3$), 28.1 (CH₃, $\text{COOC}[\text{CH}_3]_3$) ppm. * Signale austauschbar. **HRMS (ESI+)**: berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 268.0950; gefunden 268.0952.

***N*-(tert-Butoxycarbonyl)-3[(methylamino)methyl]indol (196)**

Verbindung **195** (2.00 g, 8.15 mmol), $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (4.01 g, 16,30 mmol), $\text{MeNH}_2 \cdot \text{HCl}$ (1,10 g, 16.30 mmol) und Et_3N (2,26 mL, 16.30 mmol) wurden in abs. Ethanol (15 mL) gelöst. Nach 14 h wurde NaBH_4 (457 mg, 12,23 mmol) hinzugegeben und die Reaktionsmischung für weitere 24 h bei RT gerührt (DC-Kontrolle: EtOAc). Es wurde eine 2 M Ammoniak-Lösung (60 mL) hinzugegeben, die anorganischen Substanzen über Celite abfiltriert und mit CH_2Cl_2 (2 x 100 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer 1 M HCl-Lösung (50 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (100 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit einer 2 M NaOH-Lösung auf pH 10-12 gebracht und erneut mit CH_2Cl_2 extrahiert (3 x 100 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer ges. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen und anschließend mit Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1) gereinigt und lieferte Verbindung **196** (1.6 g, 6.14 mmol, 75%) als weißen Feststoff.

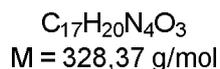
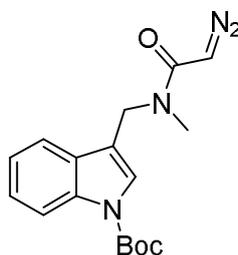
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.12 (d, $^3J_{6,7} = 8.2$ Hz, 1H, H-7), 7.74 (s, 1H, H-2), 7.66 (d, $^3J_{4,5} = 7.5$ Hz, 1H, H-4), 7.35 – 7.22 (m, 2H, H-5 + H-6), 4.05 (s, 2H, CH_2NHCH_3), 2.52 (s, 3H, NHCH_3), 1.64 (s, 9H, $\text{COO}(\text{CH}_3)_3$) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3) δ = 149.3 (C, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 135.4 (C, C-7a), 129.2 (C, C-3a), 126.8 (CH, C-2), 125.0 (CH, C-5), 123.1 (CH, C-6), 119.0 (C, C-4), 115.3 (CH, C-7), 112.3 (C, C-3), 84.3 (C, $\text{COOC}[\text{CH}_3]_3$), 43.5 (CH_2 , 3- CH_2NHCH_3) 32.7 (CH_3 , NHCH_3), 28.2 (CH_3 , $\text{COO}[\text{CH}_3]_3$) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 261.1603; gefunden 261.1603.

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-[(2-bromo-*N*-methylacetamido)methyl]indol (**197**)**

C₁₇H₂₁BrN₂O₃
M = 381,27 g/mol

N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-((methylamino)methyl)indol **197** (500 mg, 1.92 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (20 mL) gelöst. Bei 0 °C wurden Bromessigsäurechlorid (605 mg, 3.84 mmol) und 1 M NaOH-Lösung (7.1 mL) hinzugegeben. Nach 20-30 min (DC-Kontrolle, PE/EtOAc, 4:1) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert (3x 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 4:1) gereinigt und lieferte Verbindung **197** (738 mg, 1.92 mmol, quant.) als weißen Feststoff.

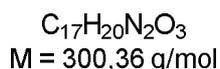
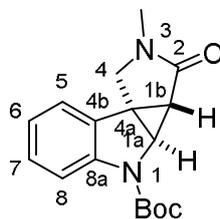
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 380 K) δ = 8.22 – 8.00 (m, 1H, Ar-H), 7.69 – 7.56 (m, 2H, Ar-H), 7.40 – 7.26 (m, 1H, Ar-H), 7.26 – 7.19 (m, 1H, Ar-H), 4.75 – 4.67 (m, 2H, CH₂N(CH₃)CH₂), 4.17 (s, 2H, COCH₂Br), 2.88 (s, 3H, NCH₃) 1.67 [s, 9H, C(CH₃)₃] ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ = 166.6 (C, NCO), 149.6 (C, COO), 135.6 (C, Ar), 129.3 (C, Ar), 125.0 (C, Ar), 124.8 (CH, Ar), 122.9 (CH, Ar), 119.8 (CH, Ar), 118.6 (CH, Ar), 115.9 (CH, Ar), 115.8 (C, Ar), 115.2 (CH, Ar), 83.9 [C, C(CH₃)₃], 42.4 (CH₂, CH₂NCH₃), 35.0 (CH₃, NCH₃), 28.2 [CH₃, C(CH₃)₃], 26.5 (CH₂, CH₂Br) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für C₁₇H₂₁N₂O₃BrNa [M+Na]⁺ 403.0633; gefunden 403.0636.

***N*-(tert-Butoxycarbonyl)-3[(2-diazo-*N*-methylacetamido)methyl]indol (170)**

Bromacetat **197** (200 mg, 0.52 mmol) wurde zusammen mit *N,N'*-Ditosylhydrazin (357 mg, 1.05 mmol) in trockenem THF (3 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. DBU (399 mg, 0,39 mL, 2.62 mmol) wurde tropfenweise hinzugegeben, die Lösung färbte sich gelb und die Mischung für 1 h bei 0 °C gerührt (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 1:1). Die Reaktion wurde mit NaHCO₃ beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 1:1) gereinigt. Verbindung **170** (180 mg, 0.52 mmol, quant.) wurde als gelber Feststoff isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.10 (d, ³J_{6,7} = 8.3 Hz, 1H, H-7), 7.66 – 7.55 (m, 1H, H-4), 7.49 (s, 1H, H-2), 7.35 – 7.28 (m, 1H, H-6), 7.27 – 7.20 (m, 1H, H-5), 4.98 (s, 1H, CHN₂), 4.65 (s, 2H, CH₂N), 2.80 (s, 3H, N-CH₃), 1.66 [s, 9H, C(CH₃)₃] ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ = 165.9 (C, COCN₂), 149.6 (C, COO), 144.7 (C, C-3), 135,7 (C, C-3a) 129.5 (C, C-7a), 128.4 (CH, C-4), 124.8 (CH, C-6), 122.9 (CH, C-5), 115.3 (CH, C-7), 46.6 [C, C(CH₃)₃], 40.9 (CH₂, CH₂N), 33.7 (CH₃, N-CH₃), 28.2 [CH₃, C(CH₃)₃] ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für C₁₇H₂₁N₄O₃ [M+H]⁺ 329.1614; gefunden 329.1613; berechnet für C₁₇H₂₀N₄O₃Na [M+Na]⁺ 351.1433; gefunden 351.1432.

(*N*-tert.-butoxycarbonyl)-2-methyl-3-oxo-tetrahydropyrrolo[1b,4a]cyclopropa-[1a,4a]indol (169)

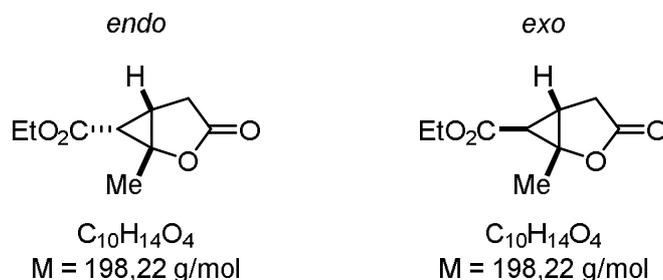


$CuOTf \cdot 0.5 C_6H_6$ (10,7 mg, 42.6 μmol , 20 mol%) wurde in trockenem Dichlormethan (20 mL) gelöst. Diazoamid **170** (70 mg, 0.213 mmol) wurde ebenfalls in Dichlormethan (20 mL) gelöst und mit Hilfe einer Spritzenpumpe über 4 h hinzugegeben. Nach weiteren 30 min Rühren wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 1:1 \rightarrow 1:2) gereinigt und lieferte Verbindung **169** (23.9 mg, 79.5 μmol , 37%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 340 K) $\delta = 7.65$ (d, $^3J_{7,8} = 8.2$ Hz, 1H, H-8), 7.51 – 7.45 (m, 1H, H-5), 7.24 (ddd \approx td, $^3J_{6,7} = ^3J_{7,8} = 7.8$ Hz, $^4J_{5,7} = 1,4$ Hz, 1H, H-7), 7.06 (ddd \approx td, $^3J_{5,6} = ^3J_{6,7} = 7.5$ Hz, $^4J_{6,8} = 1.0$ Hz, H, H-6), 4.24 – 4.16 (m, 2H, H-4 + H-1a), 3.64 (dd, $^2J = 10.6$ Zuordnung?? Hz, $^2J_{1b,4'} = 1.8$ Hz, 1H, H-4'), 2.78 (s, 3H, N-CH $_3$), 1.57 [s, 9H, C(CH $_3$) $_3$], 1.50 (bs, 1H, H-2b) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, DMSO, 340 K) $\delta = 170.0$ (C, C-2), 151.8 (C, COO), 141.6 (C, C-4b), 129.0 (C, C-8a), 128.0 (CH, C-7), 123.3 (CH, C-5), 122.8 (CH, C-6), 115.3 (CH, C-8), 82.2 [C, C(CH $_3$) $_3$], 48.6 (CH, C-1a), 47.4 (CH $_2$, C-4), 31.5 (C, C-4a), 29.6 (CH $_3$, N-CH $_3$) 28.5 [CH $_3$, C(CH $_3$) $_3$], 28.0 (CH, C-1b) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für $C_{17}H_{20}N_2O_3Na$ [M+Na] $^+$ 323.1378; gefunden 323.1372.

5.8 Cyclopropanierung von α -Angelicalacton

Ethyl-1-methyl-3-oxo-2-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylat (**64**)⁹⁰



Racemischer Ansatz:

Unter Schutzgasatmosphäre wurde $Cu(I)OTf \cdot 0,5 C_6H_6$ (23 mg, 92 μ mol, 3 mol%) eingewogen und in trockenem CH_2Cl_2 (3 mL) aufgenommen und anschließend α -Angelicalacton (**65**) (300 mg, 3.06 mmol) hinzugegeben. Ethyldiazoacetat (697 mg, 6.11 mmol) wurde in trockenem CH_2Cl_2 (3 mL) gelöst und mittels einer Spritzenpumpe (Flussrate: 0.18 mmol/h) zugetropft. Nach Ende der Zugabe wurde für weitere 12 h gerührt (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 5:1) und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 5:1) in die Diastereomere getrennt, welche im Verhältnis 68:32 (*endo:exo*) erhalten wurden. Das *endo*-Produkt *endo*-**64** (363 mg, 1.97 mmol, 65%) und das *exo*-Produkt *exo*-**64** (171 mg, 0.93 mmol, 30%) wurden jeweils in Form eines gelblichen Öles erhalten.

Allgemeine Vorschrift für die asymmetrische Cyclopropanierung:

Unter Schutzgasatmosphäre wurde $Cu(I)OTf \cdot 0,5 C_6H_6$ (3 mol%) und 3-*O*-Ac *gluco*Box (3.3 mol%) eingewogen und in trockenem CH_2Cl_2 (3 mL) aufgenommen und für 1 h bei -10 °C gerührt. Anschließend wurde das α -Angelicalacton (**65**) (350 mg, 3.06 mmol) hinzugegeben. Ethyldiazoacetat (920 mg, 8.06 mmol) wurde in trockenem CH_2Cl_2 (3 mL) gelöst und mittels einer Spritzenpumpe (Flussrate:

0.18 mmol/h) zugetropft. Nach Ende der Zugabe wurde für weitere 12 h gerührt (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 5:1) und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 5:1) in die Diastereomere getrennt, welche im Verhältnis 68:32 (*endo:exo*) erhalten wurden. Das *endo*-Produkt **endo-64** (210 mg, 1.14 mmol, 32%) und das *exo*-Produkt **exo-64** (93.5 mg, 0.51 mmol, 14%) wurden jeweils in Form eines gelblichen Öles erhalten.

endo: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 4.14 (q, ³J_{CH₂CH₃} = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.98 (dd, ²J_{4,4'} = 18.6 Hz, ³J_{4,5} = 1.5 Hz, 1H, H-4), 2.84 (dd, ²J_{4,4'} = 18.5 Hz, ³J_{4,5} = 6.1 Hz, 1H, H-4'), 2.04 – 1.92 (m, 1H, H-5), 1.75 (d, ³J_{5,6} = 8.4 Hz, 1H, H-6), 1.71 (s, 3H, CH₃), 1.24 (t, ³J_{CH₂CH₃} = 7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃) ppm. [α]_D²⁰ = - 26.2 (c = 1.0; CHCl₃) für 72%ee.

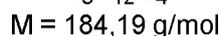
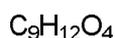
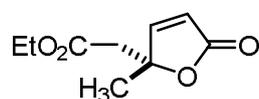
exo: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 4.14 (q, ³J_{CH₂CH₃} = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.97 (dd, ²J_{4,4'} = 19.1 Hz, ³J_{4,5} = 6.5 Hz, 1H, H-4), 2.63 (d, ²J_{4,4'} = 19.1 Hz, 1H, H-4'), 2.19 (dd, ³J_{4,5} = 6.5 Hz, ³J_{5,6} = 4.5 Hz, 1H), 1.76 – 1.69 (m, 4H, CH₃ + H-6), 1.26 (t, ³J_{CH₂CH₃} = 7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃) ppm.

Chirale GC:

Starttemperatur: 50 °C, Aufheizrate: 1.8 °C/min.

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch: *endo* t_R = 51.09 min, t_R = 52.29 min.
Produkt: *endo* t_R = 51.08 min (Nebenkomponente-), t_R = 52.26 min (Hauptkomponente).

ee (*endo*): 72%

Ethyl-2-(2-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)acetat (136)

Das Cyclopropan *endo*-**64** (50 mg, 270 μmol) wurde in trockenem CH_2Cl_2 (0.6 mL) vorgelegt. DBU (20 mg, 20 μL , 135 μmol) wurde in trockenem CH_2Cl_2 (0.6 mL) gelöst und langsam zugefügt. Nach 2 h wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 2:1) gereinigt. Das Produkt **136** (31 mg, 164 μmol , 62%) wurde als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.70 (d, $^3J_{2,3}$ = 5.7 Hz, 1H, H-3), 6.06 (d, $^3J_{2,3}$ = 5.6 Hz, 1H), 4.16 (q, $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3}$ = 7.2 Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.92 (d, $^2J_{\text{H}, \text{H}'}$ = 15.5 Hz, 1H, 4- CHH'), 2.69 (d, $^2J_{\text{H}, \text{H}'}$ = 15.5 Hz, 1H, 4- CHH'), 1.58 (s, 3H, 4- CH_3), 1.27 (t, $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3}$ = 7.1 Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3) δ = 171.7 (C, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 168.8 (C, C-1), 159.7 (CH, C-3), 120.6 (CH, C-2), 85.7 (C, C-4), 61.1 (CH₂, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 43.5 (CH₂, 4- CHH'), 23.9 (CH₃, 4- CH_3), 14.1 (CH₃, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 207.0631; gefunden 207.0633.

Chirale GC:

Starttemperatur: 50 °C, Aufheizrate: 1.8 °C/min.

Retentionszeiten: Racemisches Ansatz: t_R = 47.10 min, t_R = 49.54 min.

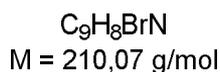
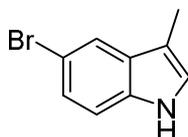
Produkt: t_R = 47.32 min, t_R = 49.76 min.

5.9 Synthese und Cyclopropanierung von 5-substituierten 3-Methylindolderivaten

Allgemeine Vorschrift für die Synthese von 5-substituierten 3-Methylindolen

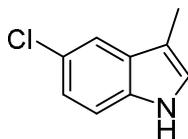
Das jeweilige *para*-substituierte Phenylhydrazin-Hydrochlorid (1 Äq.) wurde in trockenem Methanol (12 mL) gelöst. Propanal (1 Äq.) und Cerammoniumnitrat (0.2 Äq.) wurde zugegeben und das Gemisch für 4 h bei 90 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von dest. Wasser (20 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 12 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit dest. Wasser (10 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

5-Brom-3-methylindol (212b)



Ausgehend von *para*-Bromphenylhydrazin Hydrochlorid (1.50 g, 6.71 mmol) wurde Verbindung **212b** (741 mg, 3.53 mmol, 53%) als braunes Öl erhalten.

Laufmittel: PE/EtOAc, 20:1. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.68 (d, ⁴J_{4,6} = 2.4 Hz, 1H, H-4), 7.26 – 7.22 (m, 1H, H-6), 7.19 (d, ³J_{6,7} = 8.5 Hz, 1H, H-7), 6.97 – 6.93 (m, 1H, H-2), 2.27 (d, ⁴J_{H-4,CH3} = 1.1 Hz, 3H, CH₃) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ = 134.8 (C, C-7a), 130.1 (C, C-3a), 124.6 (CH, C-6), 122.8 (CH, C-2), 121.5 (CH, C-4), 112.4 (C, C-5), 112.4 (CH, C-7), 111.5 (C, C-3), 9.6 (CH₃, 3-CH₃) ppm. **HRMS (ESI+):** Massepeak konnte nicht gefunden werden.

5-Chlor-3-methylindol (212a)

C₉H₈ClN
M = 165,62 g/mol

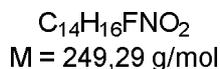
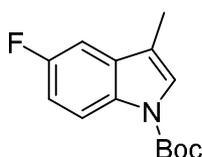
Ausgehend von *para*-Chlorphenylhydrazin Hydrochlorid (1.50 g, 8.38 mmol) wurde Verbindung **212a** (623 mg, 3.76 mmol, 45%) als gelbes Öl erhalten.

Laufmittel: PE/EtOAc, 50:1 → 30:1 . **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.89 (s, 1H, NH), 7.52 (d, ⁴J_{4,6} = 2.0 Hz, 1H, H-4), 7.26 – 7.21 (m, 1H, H-7), 7.11 (dd, ³J_{6,7} = 8.6 Hz, ⁴J_{4,6} = 2.0 Hz, 1H, H-6), 6.99 – 6.96 (m, 1H, H-2), 2.28 (d, ⁴J_{2,CH₃} = 1.3 Hz, 3H, 3-CH₃) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ = 134.6 (C, C-7a), 129.4 (C, C-3a), 124.9 (C, C-5), 123.0 (CH, C-2), 122.1 (CH, C-6), 118.4 (CH, C-4), 111.9 (CH, C-7), 111.6 (C, C-3), 9.5 (CH₃, 3-CH₃) ppm. **HRMS (ESI+):** Massepeak konnte nicht gefunden werden.

Allgemeine Vorschrift für die Synthese von *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-substituierter-3-Methylindole

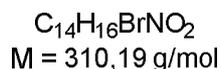
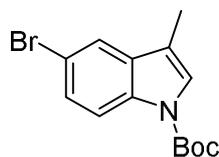
Das jeweilige Indol (1 Äq.) wurde in trockenem Acetonitril (15 mL) vorgelegt. Es wurden DMAP (0.2 Äq.) und (Boc)₂O (1.1 Äq.) hinzugegeben und die Lösung für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von dest. Wasser (20 mL) beendet und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

N-Boc-5-fluor-3-methylindol (**66c**)



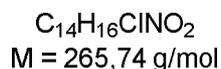
Ausgehend von 5-Fluor-3-methylindol **212c** (1.0 g, 6.70 mmol) wurde Verbindung **66c** (1.57 g, 6.29 mmol, 94%) als gelbes Öl erhalten.

Laufmittel: PE/EtOAc, 10:1. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.02 (s, 1H, H-4), 7.36 (s, 1H, H-2), 7.11 (dd, ³J_{6,7} = 8.8 Hz, J = 2.6 Hz, 1H, H-7), 7.00 (td, ³J_{6,7} = 9.1 Hz, J = 2.6 Hz, 1H, H-6), 2.21 (d, ⁴J_{2,CH3} = 1.6 Hz, 3H, 3-CH₃), 1.64 [s, 9H, C(CH₃)₃] ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ = 160.4 (C, COOC[CH₃]₃), 158.0 (C, C-5), 132.4 (C, C-7a), 131.8 (C, C-3a), 124.4 (CH, C-2), 116.0 (C, C-3), 115.9 (CH, C-4), 111.9 (CH, C-6), 104.6 (CH, C-7), 83.4 [C, COOC(CH₃)₃], 28.2 [CH₃, C(CH₃)₃], 9.6 (CH₃, 3-CH₃) ppm. **HRMS (ESI+):** Massepeak konnte nicht gefunden werden.

N-Boc-5-brom-3-methylindol (66b)

Ausgehend von 5-Brom-3-methylindol **212b** (570 mg, 2.70 mmol) wurde Verbindung **66b** (675 mg, 2.18 mmol, 81%) als gelbes Öl erhalten.

Laufmittel: PE/EtOAc, 20:1. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 8.01 (bs, 1H, H-4), 7.64 (d, ³J_{6,7} = 1.9 Hz, 1H, H-7), 7.41 (dd, ⁴J_{4,6} = 8.8 Hz, ³J_{6,7} = 2.0 Hz, 1H, H-6), 7.36 (bs, 1H, H-2), 2.25 (d, ⁴J_{2,CH₃} = 1.6 Hz, 3H, 3-CH₃), 1.68 [s, 9H, C(CH₃)₃] ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 149.5 [C, COOC[CH₃]₃], 134.2 (C, C-7a), 133.2 (C, C-3a), 127.0 (CH, C-7), 123.9 (CH, C-2), 121.7 (CH, C-6), 116.6 (C, C-4), 115.7 (C, C-5), 115.7 (C, C-3), 83.7 [C, COOC[CH₃]₃], 28.2 [CH₃, C(CH₃)₃], 9.5 (CH₃, 3-CH₃) ppm. **HRMS (ESI+):** Massepeak konnte nicht gefunden werden.

N-Boc-5-chlor-3-methylindol (66a)

Ausgehend von 5-Chlor-3-methylindol **212a** (570 mg, 2.70 mmol) wurde Verbindung **66a** (675 mg, 2.18 mmol, 81%) als gelbes Öl erhalten.

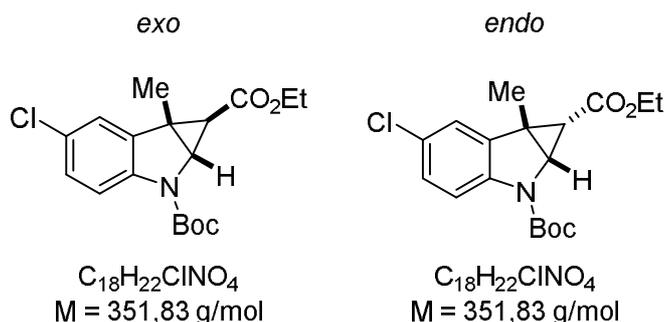
Laufmittel: PE/EtOAc, 25:1. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.03 (s, 1H, H-4), 7.43 (d, ³J_{6,7} = 2.1 Hz, 1H, H-7), 7.34 (s, 1H, H-2), 7.25 – 7.21 (m, 1H, H-7), 2.21 (d, ⁴J_{2,CH₃} = 1.2 Hz, 3H, 3-CH₃), 1.63 [s, 9H C(CH₃)₃] ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ

= 149.47 [C, COOC(CH₃)₃], 132.7 (C, C-7a), 129.3 (C, C-3a), 128.0 (C, C-5), 124.3 (CH, C-6), 124.1 (CH, C-2), 118.6 (CH, C-7), 116.1 (CH, C-4), 115.7 (C, C-3), 83.6 [C, COOC(CH₃)₃], 28.2 [CH₃, C(CH₃)₃], 9.5 (CH₃, 3-CH₃) ppm. **HRMS (ESI+)**: Massepeak konnte nicht gefunden werden.

Allgemeine Vorschrift für die Cu(I)-katalysierte Cyclopropanierung von *N*-geschützten-5-substituierten-3-Methylindolen mit Ethyldiazoacetat:

Unter Schutzgasatmosphäre wurde (CuOTf)·0.5 C₆H₆ (3 mol% bezogen auf mmol der Indolverbindung) eingewogen und in 2 mL trockenem CH₂Cl₂ gelöst. Anschließend wurde das entsprechende Indol (50 mg) zugegeben. Ethyldiazoacetat (2.5 äq) wurde in 2 mL trockenem CH₂Cl₂ aufgenommen und mittels einer Spritzenpumpe (Flussrate 0.18 mmol/h) zugegeben. Es wurde für 16 h gerührt, anschließend das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

exo- und *endo*-Ethyl-5-chlor-3-methyl-cyclopropan(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2,3-dihydro-indol)-2a-carboxylat (*exo*-67a und *endo*-67a)



Ausgehend von Verbindung **66a** (100 mg, 376 μmol) wurde Verbindung **67a** (35 mg, 110 μmol, 30%) als gelbes Öl erhalten. **Laufmittel**: PE/EtOAc, 8:1.

exo-67a:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.94 – 7.62 (m, 1H, H-4), 7.30 (d, ³J_{6,7} = 2.3 Hz, 1H, H-7), 7.19 (dd, ³J_{4,6} = 8.6 Hz, ⁴J_{6,7} = 2.3 Hz, 1H, H-6), 4.54 (s, 1H, H-2), 4.21 (q, ³J_{CH₂,CH₃} = 7.1 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 1.70 (s, 3H, 3-CH₃), 1.68 (s, 1H, H-2a), 1.60 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 1.30 (t, ³J_{CH₂,CH₃} = 7.2 Hz, 3H, 3-CH₃) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ = 170.9 (C, CO₂CH₂CH₃), 127.9, 127.5, 123.3, 116.3 (CH, C-4, C-5, C-6, C-7), 60.8 (CH₂, CO₂CH₂CH₃), 50.0 (CH, C-2), 28.7 (CH, C-2a), 28.3 [CH₃, COC(CH₃)₃], 14.3 (CH₃, CO₂CH₂CH₃), 11.2 (CH₃, 3-CH₃) ppm. * Signale können ausgetauscht werden. (nicht alle quartären Kohlenstoffatome sind im NMR sichtbar). **HRMS (ESI+):** berechnet für C₁₈H₂₂ClNO₄Na [M+Na]⁺ 374.1135; gefunden 374.1134.

endo-67a:

Das *endo*-Produkt **endo-67a** konnte nur in Spuren isoliert werden, mit großen Verunreinigungen durch Dimethylmaleat. Dadurch konnte eine NMR-Analyse nicht durchgeführt werden.

HRMS (ESI+): berechnet für C₁₈H₂₂ClNO₄Na [M+Na]⁺ 374.1135; gefunden 374.1136.

6. Literatur

- ¹ a) J.-B. Biot, *Bull. Soc. Philomath. Paris*, **1815**, 190; b) J.-B. Biot, *Mem. Acad. Sci. Inst. Fr.* **1817**, 2, 41.
- ² H. D. Flack, *Acta Cryst. A* **2009**, 65, 371.
- ³ F. Russel, J. I. Hills, *Science*, **1971**, 172, 1043.
- ⁴ R. Bently, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4099.
- ⁵ J. D. Connolly, R. A. Hill, *Dictionary of Terpenoids*, Chapman and Hall, London, **1991**.
- ⁶ K. Roth, *Chemie in unserer Zeit*, **2005**, 39, 212.
- ⁷ M. Reist, P.-A. Carrupt, E. Francotte, B. Testa, *Chem Res. Toxicol.* **1998**, 11, 1521.
- ⁸ H. R. Sullivan, J. R. Beck, A. Pohland, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2381.
- ⁹ J. M. Finefield, D. H. Sherman, M. Kreitman, R. M. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4802.
- ¹⁰ J. Buddrus, *Grundlagen der Organischen Chemie 4. Auflage*, De Guyter, Berlin, New York, **2011**.
- ¹¹ D. A. Evans, J. Bartroli, and T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127.
- ¹² J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1990**, 68, 77.
- ¹³ I. Paterson., C. K. McClure, R. C. Schumann, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1293.
- ¹⁴ E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551.
- ¹⁵ E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C. P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7925.
- ¹⁶ R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley, New York, **1994**.
- ¹⁷ T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science*, **2003**, 299, 1691.
- ¹⁸ R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 40.
- ¹⁹ Aktuelle Reviews: a) K. W. Quasdorf, L. E. Overman, *Nature*, **2014**, 516, 181; b) J. P. Das, I. Marek, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4593; c) P. G. Cozzi, R. Hilgraf, N. Zimmermann, *Eur. J. Chem.* **2007**, 5969; d) J. Christoffers, A. Baro, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1473; e) B. M. Trost, C. Jiang, *Synthesis*, **2006**, 369.

- ²⁰ L. Tan, C. Y. Chen, R. D. Tillyer, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 711.
- ²¹ a) A. S. Thompson, E.G. Corey, M. F. Huntington, E. J. J. Grabowski, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8937; b) M. E. Pierce, R. L. Parsons Jr, L. A. Radesca, Y. S. Lo, S. Silverman, J. R. Moore, Q. Islam, A. Choudhury, J. M. D. Fortnak, D. Nguyen, C. Luo, S. J. Morgan, W. P. Davis, P. N. Confalone, C.-Y. Chen, R. D. Tillyer, L. Frey, L. Tan, F. Xu, D. Zhao, A. S. Thompson, E. G. Corley, E. J. J. Grabowski, R. Reamer, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8536.
- ²² a) T. Lehnert, G. Özüdüru, H. Grugel, F. Albrecht, S. M. Telligmann, M. M. K. Boysen, *Synthesis*, **2011**, 2685; b) M. M. K. Boysen, *Chemistry – A European Journal* **2007**, *13*, 8648; c) M. M. K. Boysen, *Carbohydrates – Tools for Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2013**; d) S. Woodward, M. Diéguez, O. Pàmies, *Coordination Chemistry Reviews* **2007**, 254.
- ²³ a) H. Kunz, W. Sager, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 557; b) H. Kunz, W. Pfrengle, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *100*, 651; c) H. Kunz, W. Pfrengle, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 5487; H. Kunz, W. Pfrengle, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4109; d) H. Kunz, W. Sager, D. Schanzenbach, M. Decker, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 642.
- ²⁴ I. Ugi, K. Offermann, H. Herlinger, D. Marguarding, *Justus Liebigs Ann.* **1967**, *709*, 1.
- ²⁵ a) R. O. Duthaler, A. Hafner, M. Riediker, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 631; b) R. O. Duthaler, A. Hafner, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 807.
- ²⁶ W. R. Cullen, Y. Sugi, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1635.
- ²⁷ R. Selke, *React. Kinet. Catal. Lett.* **1979**, *10*, 135.
- ²⁸ R. Jackson, D. J. Thompson, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *159*, C29.
- ²⁹ D. Sinou, G. Descotes, *React. Kinet. Catal. Lett.* **1980**, *14*, 463.
- ³⁰ R. Selke, *J. Prakt. Chem.* **1987**, *329*, 717.
- ³¹ a) Y. Tu, Z.-X. Wang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 9806; b) S. Mio, Y. Kumagawa, S. Sugai, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 2133; c) Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J.-R. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *119*, 11224; d) M. Frohn, Y. Shi, *Synthesis*, **2000**, 1979.

- ³² G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336.
- ³³ D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726.
- ³⁴ A. K. Ghosh, P. Mathivaman, J. Cappiello, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 1.
- ³⁵ H. A. McManus, P. J. Guiry, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151.
- ³⁶ G. Desimoni, G. Faita, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561.
- ³⁷ D. Müller, G. Umbricht, B. Weber, A. Pfaltz, *Helv. Chim. Acta*, **1991**, *74*, 232.
- ³⁸ R. E. Lowenthal, A. Abiko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6005.
- ³⁹ B. Gläser, H. Kunz, *Synlett*, **1998**, 53.
- ⁴⁰ K. Yonehara, T. Hashizume, K. Mori, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9374.
- ⁴¹ Y. Mata, M. Diéguez, O. Pàmies, C. Claver, *Org. Lett.* **2005**, *25*, 5597.
- ⁴² C. G. Hartinger, A. A. Nazarov, M. Galanski, M. Reithofer, B. K. Keppler, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3301.
- ⁴³ M. Irmak, A. Groschner, M. M. K. Boysen, *Chem. Commun.* **2007**, 177.
- ⁴⁴ T. Minuth, M. M. K. Boysen, *Synlett*, **2008**, 1483.
- ⁴⁵ T. Minuth, M. Irmak, A. Groschner, T. Lehnert, M. M. K. Boysen, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 997.
- ⁴⁶ T. Minuth, M. M. K. Boysen, *Synthesis*, **2010**, 2699.
- ⁴⁷ H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *43*, 5239.
- ⁴⁸ H. Fritschi, U. Leutenegger, A. Pfaltz, **1986**, *11*, 1028.
- ⁴⁹ H.-L. Kwong, W.-S. Lee, H.-F. Ng, W.-H. Chiu, W.-T. Wong, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, *21*, 1043.
- ⁵⁰ R. E. Lowenthal, A. Abiko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7373.
- ⁵¹ W. J. Welstadt Jr., H. F. Stauffer, L. F. Sancilio, *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 544.
- ⁵² E. Wenkert, M. E. Alonsom H. E. Gottlieb, E. L. Sanchez, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3945.
- ⁵³ H. Keller, E. Langer, H. Lehnert, *Monatsh. Chem.* **1977**, *108*, 123.
- ⁵⁴ F. Gnad, M. Poleschak, O. Reiser, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4277.
- ⁵⁵ L. Shen, M. Zhang, Y. Wu, Y. Qin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3618.
- ⁵⁶ J. Yang, H. Wu, L. Shen, Y. Qin, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13794.

- ⁵⁷ a) H. Song, J. Yang, W. Chen, Y. Qin, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6011; b) B. He, H. Song, Y. Du, Y. Qin, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 298.
- ⁵⁸ Prägung des Beriffs: H.-U. Reissig, E. Hirsch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 813.
- ⁵⁹ G. Özüdüdu, T. Schubach, M. M. K. Boysen, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4990.
- ⁶⁰ M. Ikeda, S. Matsugashita, Y. Tamura, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1977**, 1770.
- ⁶¹ G. Massiot, P. Thépanier, M.-J. Jacquier, L. Le Men-Olivier, C. Delaude, *Heterocycles*, **1989**, *29*, 1435.
- ⁶² Reviews: a) B. M. Trost, M. Brennan, *Synthesis*, **2009**, 3003; b) C. V. Galliforg, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8748; c) C. Matri, E. M. Carreira, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2209.
- ⁶³ L. F. Tietze, T. Wolfram, J. J. Holstein, B. Dittrich, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4035.
- ⁶⁴ a) H. Kunz, W. Pfrengle, K. Rück, S. Sager, *Synthesis*, **1991**, 1039; b) T. V. RajanBabu, T. A. Ayers, G. A. Halliday, K. K. You, J. C. Calabrese, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6012.
- ⁶⁵ M. Irmak, Dissertation, Leibniz Universität Hannover, **2009**.
- ⁶⁶ S. Haubenreisser, Diplomarbeit, Leibniz Universität Hannover, **2009**.
- ⁶⁷ C. A.-Tai, S. S. Kulkarnu, S.-C. Hung, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8719.
- ⁶⁸ G. Zemplén, E. Pascu, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, *62*, 1613.
- ⁶⁹ W.-Y. Tsang, Bachelorarbeit, Leibniz Universität Hannover, **2013**.
- ⁷⁰ G. Wang, J.-R. Ella-Menye, M. St. Martin, H. Yang, K. Williams, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4203.
- ⁷¹ L. Zhou, J. Chen, X.-P. Cao, *Synthesis*, **2007**, 1359.
- ⁷² R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage, Spektrum-Verlag, Heidelberg, **2004**, S. 149.
- ⁷³ J. Feng, R. Hevey, C.-C. Ling, *Carbohydr. Res.*, **2011**, *346*, 2650.
- ⁷⁴ Y.-Y. Wang, D.-C. Xiong, Q. Li, Y. Wang, X.-S. Ye, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 9355.
- ⁷⁵ B. S. Komarova, S. S. Maryasina, Y. E. Tsvetkov, N. E. Nifantiev, *Synthesis*, **2013**, 471.
- ⁷⁶ M. L. Wolfrom, A. Thompson, *Meth. Carbohydr. Chem.* **1962**, *2*, 211.

- ⁷⁷ C. A. Tai, S. S. Kulkarnu, S.-C. Hung, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 8719.
- ⁷⁸ Y. Wang, Q. Li, S. Cheng, Y. Wu, D. Guo, Q.-H. Fan, X. Wang, L.-H. Zhnag, X.-S. Ye, *Org. Lett.* **2005**, *25*, 5577.
- ⁷⁹ a) M. Zunk, M. J. Kiefel, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1296; b) A. Procopio, P. Costanzo, R. Dalopozzo, M. Nardi, M. Oliverio, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5150; c) M. Chini, P. Crotti, L. A. Flippin, F. Macchia, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7043.
- ⁸⁰ C. T. Öberg, A.-L. Noresson, H. Leffler, U. L. Nilsson, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 9164.
- ⁸¹ R. D. Guthrie, J. A. Liebmann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1974**, 650.
- ⁸² Y. S. Reddy, A. P. J. Pal, P. Gupta, A. A. Ansari, Y. D. Vankar, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5972.
- ⁸³ M. E. Bunnage, A. J. Burke, S. G. Davies, N. L. Millican, R. L. Nicholson, P. M. Roberts, A. D. Smith, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 3708.
- ⁸⁴ T. Rasmussen, J. F. Jensen, N. Èstergaard, D. Tanner, T. Ziegler, P.-O. Norrby, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 177.
- ⁸⁵ J. M. Fraile, J. I. Garcia, V. Martinez-Merino, J. A. Mayoral, L. Salvatella, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7616.
- ⁸⁶ a) K. C. Nicolaou, A. J. Roecker, J. A. Pfefferkorn, G.-Q. Cao, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2966; b) S. J. Yoon, Y. Chung, M. S. Lee, D. R. Choi, J. A. Lee, D. K. Yun, E. Y. Moon, H. S. Hwang, C. H. Choi, S. H. Jung, Patent WO 9807719 (Donh Wha Pharm. Ind. Co., Ltd., S. Korea); *Chem. Abstr.* **1998**, *128*, 204885; c) J. Bermudez, S. Dabbs, K. A. Joiner, F. D. King, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1929. d) S. Adachi, K. Koike, I. Takayanagi, *Pharmacology* **1996**, *53*, 250.
- ⁸⁷ Y.-C. Xiao, C. Wang, Y. Yao, J. Sun, Y.-C. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10661.
- ⁸⁸ R. Willstätter, J. Bruce, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, *40*, 3979, 4456.
- ⁸⁹ Vgl. a) R. Stober, H. Musso, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 415; b) E. Ösawa, P. v. R. Schleyer, L. K. W. Chang, V. V. Kane, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 4189; c) H. Musso, *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 337.
- ⁹⁰ J. Newham, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 123.
- ⁹¹ C. Gröger, H. Musso, I. Roßnagel, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 3621.

- ⁹² K.-J. Stahl, W. Hertzsch, H. Musso, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 1474.
- ⁹³ O. Sowada, Masterarbeit, Leibniz Universität Hannover, **2013**.
- ⁹⁴ F. Bohlmann, C. Zdero, L. Lehmann, *Phytochemistry*, **1991**, *30*, 1161.
- ⁹⁵ L. F. Tietze, T. Wolfram, J. J. Holstein, B. Dittrich, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4035.
- ⁹⁶ Ähnliche Reaktionen: G. Dickmeiss, V. de Sio, J. Udmark, T. B. Poulsen, V. Marcos, K. A. Jörgesen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6650.
- ⁹⁷ B. Chen, G. W. Kirby, G. V. Rao, R. B. Cain, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2111.
- ⁹⁸ R. J. Giguere, P. G. Harran, B. O. Lopez, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1453.
- ⁹⁹ E. J. Corey, R. H. Wollenberg, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *51*, 4705.
- ¹⁰⁰ A. A. Freer, G. W. Kirby, G. V. Rao, R. B. Cain, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 2111.
- ¹⁰¹ Reviews: a) A. Nakazaki, S. Kobayashi, *Synlett*, **2012**, 1427; b) C. Marti, E. M. Carreira, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2209; c) C. V. Galliford, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8748; d) B. M. Trost, M. K. Brennan, *Synthesis*, **2009**, 3003.
- ¹⁰² N. A. Powell, J. T. Kohrt, K. J. Filipowski, M. Kaufmann, D. Sheeman, J. E. Edmunds, A. Delaney, Y. Wang, F. Bourbonais, D.-Y. Lee, F. Schwende, F. Sun, P. McConnell, C. Catana, H. Chen, J. Oren, L. A. Perrin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 190.
- ¹⁰³ A. Jossang, P. Jossang, A. Hadi, B. Bodo, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6527.
- ¹⁰⁴ C. Pellegrini, C. Strässler, M. Weber, H. Borschberg, *Tetrahedrin: Asymmetry*, **1994**, *38*, 725.
- ¹⁰⁵ Racemische Synthesen: a) N. Deppermann, H. Thomanek, A. H. G. P. Prenzel, W. Maison, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5994; b) M. G. Kulkarni, A. P. Dhondge, S. W. Chavhan, *Beilstein, J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 876, c) C. L. Moody, V. Franckvičius, P. Drouhin, E. M. N. Klein, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Letters*, **2012**, *53*, 1897.
- ¹⁰⁶ G. Lakshmaiah, T. Kawabata, M. Shang, K. Fujii, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1699.
- ¹⁰⁷ B. M. Trost, M. K. Brennan, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2027.
- ¹⁰⁸ C. V. Stevens, E. van Meenen, Y. Eeckhout, B. Vanderhoydonck, W. Hooghe, *Chem. Commun.* **2005**, 4827.

- ¹⁰⁹ M. Soledade, C. Pedras, Z. Minic, K. Sarma-Mamillapalle, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1390.
- ¹¹⁰ J. F. Quinn, M. E. Bos, W. D. Wulff, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 161.
- ¹¹¹ D. Gagnon, C. Spino, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6035.
- ¹¹² K. A. Neidigh, M. A. Avery, J. S. Williamson, S. Bhattacharyya, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1998**, 2527.
- ¹¹³ Y. Wie, D. Zhao, D. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12988.
- ¹¹⁴ T. Toma, J. Shimokawa, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3195.
- ¹¹⁵ J. Wang, Y.-L. Liang, J. Qu, *Chem. Commun.* **2009**, 5144.
- ¹¹⁶ J. R. Hwu, M. L. Jain, S.-C. Tsay, G. H. Hakimelahi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2035.
- ¹¹⁷ G. Massiot, P. Thépanier, M.-J. Jacquier, L. Le Men-Olivier, C. Delaude, *Heterocycles*, **1989**, *29*, 1435.
- ¹¹⁸ H. Fritz, O. Fischer, *Tetrahedron*, **1964**, *20*, 1737.
- ¹¹⁹ G. Li. A. Padwa, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3767.
- ¹²⁰ P. Lui, J. Wang, J. Zhang, F. G. Qui, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6426.
- ¹²¹ a) A. B. Dounay, L. E. Overman, A. D. Wroblewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10186; b) A. B. Dounay, L. E. Overman, A. D. Wroblewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5368.
- ¹²² S. B. Jones, B. Simmons, D. W. McMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13606.
- ¹²³ G. Özüdüru, Dissertation, Leibniz Universität Hannover, **2012**.
- ¹²⁴ Totalsynthese von Flustramin: T. Kawasaki, M. Shinada, D. Kamimura, M. Ohzono, A. Ogawa, *Chem. Commun.* **2006**, 420.
- ¹²⁵ Weitere Totalsynthesen von Physostigmine und Esermethol: a) M. S. Morales-Rios, N. F. Santos-Sánchez, P. Joseph-Nathan, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 136; b) a) M. G. Kulkarni, A. P. Dhonge, A. S. Borhade, D. D. Gaikwad, S. W. Chavhan, Y. S. Shaikh, V. B. Ningdale, M. P. Desai, D. R. Birhade, M. P. Shinde, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2411; c) M. Node, A. Itoh, Y. Masaki, K. Fujii, *Heterocycles*, **1991**, *32*, 1705; d) X.-F. Pei, N. H. Greig, *Helv. Chim. Acta*, **1994**, *77*, 1412.

- ¹²⁶ Y. Xie, Y. Zhao, B. Qian, L. Yang, C. Xia, H. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5682.
- ¹²⁷ S. N. Maiti, P. Spevak, A. V. N. Reddy, *Synth. Comm.* **1988**, *18*, 1201.
- ¹²⁸ S. G. Alvarez, G. B. Fisher, B. Singaram, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *15*, 2567.
- ¹²⁹ E. J. Corey, K. C. Nicolaou, R. D. Balanson, Y. Machida, *Synthesis*, **1975**, 590.
- ¹³⁰ N. Mrcic, T. Jerphagon, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, J. G. de Vries, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, *21*, 7.
- ¹³¹ a) K. Yamada, T. Kyotani, S. Manabi, M. Suzuki, *Tetrahedron*, **1979**, *35*, 293; b) B. D. Challand, H. Hikino, G. Kornis, G. Lange, P. de Mayo, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 794; c) G. Mehta, D. S. Reddy, A. N. Murty, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 824.
- ¹³² a) W. Oppolzer, T. Godel, *Helv. Chim. Acta*, **1984**, *67*, 1154; b) E. Piers, V. Karunaratne, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 959.
- ¹³³ a) G. W. Dauben, E. J. Deviny, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3794; b) G. W. Dauben, R. E. Wolf, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 374, 2361.
- ¹³⁴ P. Strazzolini, N. Misuro, P. Polese, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2075.
- ¹³⁵ a) G. Han, M. Tamaki, V. J. Hruby, *J. Peptide Res.* **2001**, *58*, 338; b) D. S. Coffey, M. K. N. Hawk, S. W. Pedersen, S. J. Ghera, P. G. Marler, P. N. Dodson, M. L. Lytle, *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, *8*, 945.
- ¹³⁶ a) B. Li, R. Bemish, R. A. Buzon, C. K.-F. Chiu, S. T. Colgan, W. Kissel, T. Le, K. R. Leeman, L. Newell, J. Roth, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8113; b) B. Li, M. Berliner, R. A. Buzon, C. K.-F. Chiu, S. T. Colgan, T. Kaneko, N. Keene, S. Wunderland, M. Witt, J. Weaver, Z.-J. Zhang, Z.-L. Zhang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9045.
- ¹³⁷ a) T. Jensen, H. Pedersen, B. Bang-Andersen, R. Madsen, M. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 888; b) L. M. Repka, J. Ni, S. E. Reisman, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14418.
- ¹³⁸ a) A. Dobbs, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 638; b) G. Bartoli, R. Dalpozzo, M. Nardi, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4728.

Lebenslauf

Thea Schubach

Persönliche Daten

Geburtsdatum und –ort 19.09.1987 in Hannover

Familienstand ledig

Staatsangehörigkeit deutsch

Promotion

Jan. 2013 – Feb. 2016 Promotion an der Leibniz Universität Hannover in der Arbeitsgruppe von Dr. Mike M. K. Boysen mit dem Titel: „Studien zum stereoselektiven Aufbau quartärer Stereozentren über asymmetrische Cyclopropanierung elektronen-reicher Heterocyclen mit Hilfe von Kohlenhydrat-Bis(oxazolinen)“

Schwerpunkte: organische Synthese, Kohlenhydrat-chemie, asymmetrische Metallkatalyse

Studium

Dez. 2011 – Aug. 2012 Masterarbeit an der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig in Kooperation mit dem Institut für Organische Chemie der Leibniz Universität Hannover unter der Leitung von Prof. Dr. Monika Mazik und Prof. Dr. Mike M. K. Boysen mit dem Titel: „Asymmetrische Cyclopropanierung von Indolen und Kohlenhydrat-Olefin-Liganden in der asymmetrischen 1,4-Addition“

Okt. 2010 – Aug. 2012 Studium an der Technischen Universität Carolo-
Wilhelmina zu Braunschweig

Abschluss: M. Sc. Chemie

Jun. 2010 – Sep. 2010 Bachelorarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr.
Mike M. K. Boysen mit dem Titel: „Neue
Kohlenhydrat-Olefin-Liganden“

Okt. 2007 – Okt. 2010 Studium an der Leibniz Universität Hannover

Abschluss: B. Sc. Chemie

Au Pair

Jan. 2007 – Jun. 2007 Au Pair in Colchester, England

Jul. 2006 – Dez. 2006 Au Pair in Cork, Irland

Schulbildung

Jul. 2006 Abitur an der Kooperativen Gesamtschule Neustadt
am Rübenberge

Publikationsliste

- A) Zeitschriften
- G. Özüdüru, T. Schubach, M. M. K. Boysen, „Enantioselective cyclopropanation of indoles: construction of all-carbon quaternary stereocentres“, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4990.
- B) Posterbeiträge
- “Carbohydrate Ligands in the Enantioselective Cyclopropanation of Indole”, Niedersächsisches Katalyse Symposium, **2014**, Göttingen - Deutschland.
 - “Carbohydrate Ligands in the Enantioselective Cyclopropanation of Indoles”, ORCHEM 2014 – 19th Lecture Conference, **2014**, Weimar - Deutschland.
 - “Enantioselective Cyclopropanation of Indoles with glycoBox ligands”, 26th International Symposium on Chiral Discrimination (Chirality 2014), **2014**, Prag - Tschechien.
 - “Carbohydrate Bis(oxazoline) ligands in the Cyclopropanation of Indoles”, 44th World Chemistry Congress, (IUPAC 2013), **2013**, Istanbul - Türkei.
 - “Carbohydrate Bis(oxazoline) Ligands in the Cyclopropanation of Indoles”, 14. JCF-Frühjahrsymposium, **2012**, Rostock - Deutschland.
- C) Vorträge
- “Kohlenhydrat Bis(oxazoline) zum Aufbau quartärer Stereozentren“, 22. Nachwuchswissenschaftler-Symposium, Bioorganische Chemie, **2013**, Münster – Deutschland.