

**Entwicklung von Methoden zur diastereoselektiven Funktionalisierung der  
*Cinchona* Alkaloide  
und Synthese neuartiger funktionalisierter Chinuclidine**

Vom Fachbereich Chemie  
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

**Doktor der Naturwissenschaften**

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

genehmigte Dissertation

von

**Diplom-Chemiker Jens Frackenpohl**

**geboren am 08. 07. 1972**

**in Bremerhaven**

**2000**

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

Korreferent: Prof. Dr. H. H. Meyer

Datum der Promotion: 03. 02. 2000

Meinen Eltern

## Kurzfassung

Frackenpohl, Jens

### **Entwicklung von Methoden zur diastereoselektiven Funktionalisierung der *Cinchona* Alkaloide und Synthese neuartiger funktionalisierter Chinuclidine.**

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

Die *Cinchona* Alkaloide finden in der modernen asymmetrischen Synthese vielfältige Anwendungsmöglichkeiten als chirale Liganden und chirale Phasentransferkatalysatoren. Die Hauptalkaloide Chinin und Chinidin sind aus einem substituierten Chinolinring und einem 2,5-disubstituierten bicyclischen Chinuclidinring aufgebaut. Viele Chinuclidine stellen nicht-peptidische Neurotransmitter-Agonisten und -Antagonisten dar und zeichnen sich durch eine hohe therapeutische Wirksamkeit bei Erkrankungen aus, die durch Störungen des Zentralnervensystems hervorgerufen werden. Ein Ziel dieser Dissertation war die Entwicklung von effizienten Methoden zur diastereoselektiven Funktionalisierung der Chinuclidineinheit sowohl in den Naturstoffen Chinin und Chinidin als auch in den abgeleiteten neuartigen pseudoenantiomeren  $\beta$ -Aminoalkoholen Quincorin<sup>®</sup> und Quincoridin<sup>®</sup>. Die dabei erhaltenen chiralen Bausteine wurden auf ihr weiteres Synthesepotential hin untersucht.

In einem ersten Funktionalisierungsansatz konnte die vinyliche Seitenkette der Ausgangsverbindungen in einer effizienten phasentransferkatalysierten Zwei-Schritt-Synthese in das entsprechende Alkin überführt werden. Die resultierenden kristallinen C10,C11-Alkine erwiesen sich als flexible Syntheseintermediate. Mit Hilfe von Palladium-katalysierten *Cross-coupling*-Reaktionen, Pauson-Khand-Cycloadditionen und Halogenierungen ließ sich eine große Bandbreite neuartiger Derivate herstellen, von denen einige im Rahmen von pharmakologischen Untersuchungen interessante Aktivitäten zeigten. Aryl-substituierte Alkinderivate des Chinidins wurden außerdem auf ihre Eignung als Liganden in der asymmetrischen Dihydroxylierung untersucht.

Durch eine oxidative Diolsplaltung unter SiO<sub>2</sub>-Zusatz konnten die entsprechenden nahezu epimerenreinen Aldehyde erhalten werden. Die direkte oxidative Spaltung der Seitenkette ermöglichte neben der diastereomerenreinen Darstellung von  $\beta$ -Aminosäureestern auch die Synthese von neuartigen  $\alpha,\beta$ -Aminosäurediestern. Die leicht zugänglichen Weinreb-Amide erweiterten das Synthesepotential, da mit ihrer Hilfe nicht-natürliche *Cinchona* Alkaloid-Analoga hergestellt werden konnten.

Der vollständige oxidative Abbau der Seitenkette führte in fünf Schritten zu bicyclischen Aminoketonen, die eine große Zahl weiterer Transformationen ermöglichten und den Zugang zu weiteren Positionen im 1-Azabicyclo[2.2.2]octan-System eröffneten. Mit Hilfe von Aldolreaktionen oder einer Bromierung konnte die  $\alpha$ -Position der bicyclischen Brücke funktionalisiert werden. Über die Bildung von Tosylhydrazonen und reduzierten Alkoholen unter anschließender Eliminierung gelang die Darstellung von gespannten bicyclischen Enaminen, die chirale Analoga eines hochwirksamen Muscarin-Agonisten darstellen. Ein  $\alpha$ -Bromketonderivat des Chinidins konnte mit Hilfe von sekundären cyclischen Aminen in einer 1,2-Carbonyltransposition in bi- und tricyclische Lactame überführt werden.

Während bei zahlreichen sterisch wenig anspruchsvollen Ketonen kaum Substratkontrolle bei einem nucleophilen Angriff zu beobachten ist, zeigten sowohl die von den Naturstoffen abgeleiteten Ketone als auch die kompakten Ketoderivate des Quincorins und Quincoridins bemerkenswerte substratbedingte Diastereoselektivitäten von bis zu 95 % de, die von der Art und Größe der Schutzgruppe sowie der Stereochemie der  $\beta$ -Aminoalkoholfunktion abhängig waren. Über NMR-Spektroskopie und Röntgenstrukturanalysen konnte gezeigt werden, daß der nucleophile Angriff dabei bevorzugt von der sterisch stärker gehinderten *endo*-Seite aus erfolgte. Die erhaltenen diastereomerenreinen Aminodiole mit 4 stereogenen Zentren ließen sich durch nucleophile Substitutionen in chirale Analoga von Neurotransmitter-Agonisten und -Antagonisten überführen.

Neben der vinylichen Seitenkette und den Positionen C5 und C6 der bicyclischen Brücke stellte die  $\beta$ -Aminoalkoholeinheit ein weiteres Ziel für Funktionalisierungen dar. In einer effizienten Zwei-Schritt-Synthese konnte die C9-Hydroxy-Funktion verschiedener Quincorin- und Quincoridinderivate in die entsprechenden Halogenide überführt werden. Die Umsetzung einer Reihe von C9-Iodiden mit Silberbenzoat eröffnete unter Ringerweiterung des Chinuclidinbicyclus einen schnellen und milden Zugang zu funktionalisierten diastereomerenreinen 1-Azabicyclo[3.2.2]nonanen, einer bisher nur wenig beschriebenen Substanzklasse.

## Abstract

Frackenpohl, Jens

### Studies on the Diastereoselective Functionalization of *Cinchona* Alkaloids and Synthesis of Novel Functionalized Quinuclidines.

Key words: *Cinchona* alkaloids, quinuclidines, 1-azabicyclo[3.2.2]nonanes, asymmetric catalysis, quincorine, quincoridine

*Cinchona* alkaloids are widely used in modern asymmetric synthesis as chiral ligands and chiral phase transfer catalysts. Quinine and quinidine, the two major alkaloids from the *Cinchona* bark, contain two different cyclic subunits, a substituted quinoline ring and a 2,5-disubstituted bicyclic quinuclidine moiety. Monosubstituted quinuclidines play an important role in modern medicinal chemistry since the quinuclidine nucleus has been found to be an effective mimic for the quaternary nitrogen in acetylcholine. Thus, quinuclidine derivatives are able to block 5-HT<sub>3</sub> and NK<sub>1</sub>-receptors and can act as muscarinic agonists or antagonists. Moreover, they have therapeutical potential for the treatment of pain, inflammation and Alzheimer's disease. In the present PhD thesis diastereoselective transformations of the most important functionalities of quinine, quinidine and related  $\beta$ -amino alcohols quincorine<sup>®</sup> and quincoridine<sup>®</sup> were investigated focussing on the synthesis of chiral building blocks for combinatorial chemistry.

10,11-Didehydro-*Cinchona* alkaloids were prepared efficiently in two steps using a lipophilic phase transfer catalyst. These alkynes turned out to be versatile key intermediates as they afforded the desired products in Pd-catalyzed cross-coupling reactions, Pauson-Khand reactions or halogenations in high yield. In addition to the successful application of novel substituted didehydroquinidine derivatives in asymmetric dihydroxylations of alkenes the cytostatic and cytotoxic activity of selected alkynes has been evaluated.

Dihydroxylation of the vinylic side chain with subsequent oxidative diol cleavage furnished epimerically pure C10-aldehydes with natural (*R*)-configuration at carbon C3. KMnO<sub>4</sub>-mediated oxidation cleaved the vinyl group directly in the presence of the unprotected C9 alcohol function. In the case of quincorine and quincoridine, 1,6-dicarboxylic acid esters were formed as side products in changing yields. Because of their utility in organic synthesis, Weinreb amides were prepared and widened the scope of application of C9- and C10-esters towards the synthesis of pharmacologically important compounds with additional aromatic ring systems or non-natural *Cinchona* alkaloids.

Oxidative degradation of the vinylic side chain following an efficient six step pathway proceeded *via* double bond shift, 1,2-dihydroxylation and subsequent 1,2-diol cleavage. The resulting amino ketones proved to be building blocks with a high synthetic potential as they tolerated various transformations and provided a short access to the C2/C6-position in the 1-azabicyclo[2.2.2]octane system. Aldol reactions or a modified diastereoselective  $\alpha$ -bromination led to highly functionalized quinuclidine derivatives. Starting from tosyl hydrazones or quinuclidinols it was possible to prepare bicyclic enamines.  $\alpha$ -Bromination of 9-acetoxy rubanone and the following reaction with secondary amines gave bicyclic lactams as a kinetic product and a 4-oxa-1-azatwistan-2-one under thermodynamic conditions. This two-step procedure represents a concise 1,2-carbonyl transposition and provides a short route to lactam alkaloids.

Nucleophilic attack to the carbonyl group of quinine, quinidine, quincorine and quincoridine analogs proceeded preferentially from the supposedly more hindered *endo*- $\pi$ -face, furnishing quinuclidinols with natural configuration. Although substrate control of stereochemistry was a greater challenge in the case of simple quincorine and quincoridine derivatives than substrate control with sterically demanding parent *Cinchona* alkaloids, diastereomeric excesses up to 97 % were obtained. The resulting quinuclidin-5-ols contained four stereogenic centres including the chiral bridgehead nitrogen, and their structures were confirmed by NOE-spectroscopy and X-ray analysis. Diastereoselectivity proved to be strongly influenced by size and nature of protecting groups at C9-oxygen. Chromatographically separable mesylated quinuclidin-5-ols afforded 1,2,4-triazole derivatives without epimerization. These reactions are considered to be S<sub>N</sub>2-like.

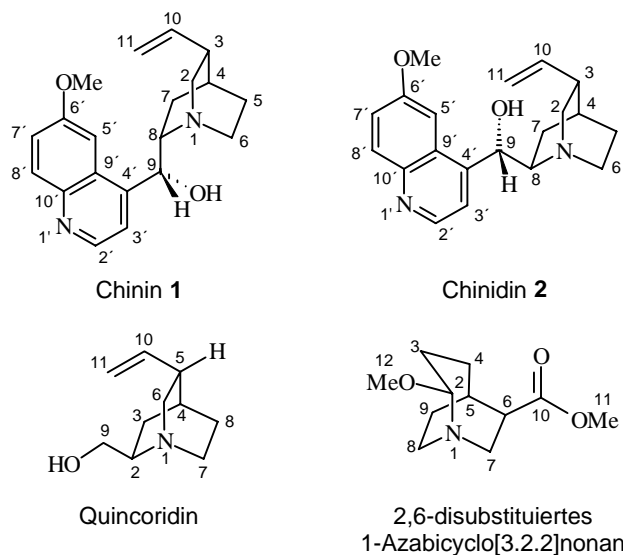
C9-mesylated quinuclidine derivatives were easily transformed into corresponding C9-halides upon treatment with lithium salts. Due to uncertain mechanistic details the hetero-*Cinchona* rearrangement was further investigated using various functionalized C9-halides as starting material. Silver benzoate-mediated ring enlargement provided a short and diastereoselective access to novel functionalized 1-azabicyclo[3.2.2]nonanes. The mechanism of the rearrangement involves a nucleophilic shift *via* a strained non-planar iminium-ion and a selective solvolysis. Moreover, this class of azabicycles has been hardly described in the literature.

## Abkürzungsverzeichnis

|                   |   |                     |  |
|-------------------|---|---------------------|--|
| AA                | asymmetr. Aminohydroxylierung                       | HWE                 | Horner-Wadsworth-Emmons                                  |
| Abs.              | Absolut   | HOAc                | Essigsäure   |
| Ac                | Acetyl  | Hz                  | Hertz  |
| AD                | Asymmetrische Dihydroxylierung                      | IR                  | Infrarot   |
| AE                | Asymmetrische Epoxidierung                          | KHMDS               | Kaliumhexamethyldisilazan                                |
| Akz.              | Akzeptor  | KOBu <sup>t</sup>   | Kalium- <i>tert.</i> -butanolat                          |
| APT               | Attached Proton Test                                | KOH                 | Kaliumhydroxid   |
| AQN               | Anthrachinon  | LAH                 | Lithiumaluminiumhydrid                                   |
| Ar                | Arylrest  | LDA                 | Lithiumdiisopropylamid                                   |
| BB                | Breitband-entkoppeltes Spektrum                     | LM                  | Lösungsmittel  |
| Bn                | Benzyl  | L-Selectrid         | Lithium- <i>tris</i> -( <i>sec.</i> -Butyl)-boran        |
| br                | breit   | Lsg.                | Lösung   |
| Bu                | Butyl   | M                   | molar  |
| <sup>t</sup> Bu   | <i>tertiär</i> -Butyl                               | Me                  | Methyl   |
| <i>n</i> -BuLi    | <i>n</i> -Butyllithium                              | MeCN                | Acetonitril  |
| Bz                | Benzoyl   | MeOH                | Methanol   |
| c                 | Konzentration                                       | min                 | Minute   |
| °C                | Grad Celsius  | mmol                | Millimol   |
| cat.              | Katalytisch   | MMX                 | Molecular Mechanics                                      |
| cm                | Zentimeter  | Ms                  | Methansulfonyl   |
| COSY              | zweidimensionales NMR-Spektrum                      | MS                  | Molekularsiebe   |
| d                 | Tag   | MTBE                | Methyl- <i>tert.</i> -Butylether                         |
| DABCO             | 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan                        | NMO                 | <i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid                |
| DBU               | 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en                   | NOE                 | Nuclear Overhauser Effect                                |
| DC                | Dünnschichtchromatographie                          | Nu                  | Nucleophil   |
| DCM               | Dichlormethan                                       | PCC                 | Pyridiniumchlorochromat                                  |
| de                | Diastereomerenüberschuß                             | PG                  | Schutzgruppe   |
| DDQ               | Didehydrochinin                                     | Ph                  | Phenyl   |
| DDQD              | Didehydrochinidin                                   | PHAL                | Phthalazin   |
| DHQ               | Dihydrochinin                                       | <sup>i</sup> Pr     | <i>iso</i> -Propyl                                       |
| DHQD              | Dihydrochinidin                                     | PTC                 | Phasentransferkatalyse                                   |
| DEPT              | Distortionless Enhancement by Polarization Transfer | Pyr.                | Pyridin  |
| DIBAH             | Diisobutylaluminiumhydrid                           | PYR                 | Pyrimidin  |
| DMAP              | <i>N,N</i> -Dimethyl-4-aminopyridin                 | QCD                 | Quincoridin  |
| DME               | Dimethoxyethan                                      | QCI                 | Quincorin  |
| DMF               | <i>N,N</i> -Dimethylformamid                        | Red-Al <sup>®</sup> | Natriumdihydrido- <i>bis</i> -(1-methoxyethoxy)-aluminat |
| DMSO              | Dimethylsulfoxid                                    | RT                  | Raumtemperatur   |
| dr                | Diastereomerenverhältnis                            | Smp.                | Schmelzpunkt   |
| ee                | Enantiomerenüberschuß                               | T                   | Temperatur   |
| eq                | Äquivalente   | TBAF                | Tetrabutylammoniumfluorid                                |
| er                | Enantiomerenverhältnis                              | TBAI                | Tetrabutylammoniumiodid                                  |
| Et                | Ethyl   | TBDMS               | <i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl                         |
| Et <sub>3</sub> N | Triethylamin  | TBDPS               | <i>tert.</i> -Butyldiphenylsilyl                         |
| Et <sub>2</sub> O | Diethylether  | TBTCl               | Tributylzinnchlorid                                      |
| EtOAc             | Essigsäureethylester                                | TES                 | Triethylsilyl  |
| EtOH              | Ethanol   | Tf                  | Trifluormethansulfonyl                                   |
| FAB               | Fast Atom Bombardment                               | THF                 | Tetrahydrofuran  |
| FPP               | Farnesylpyrophosphat                                | TIPS                | Triisopropylsilyl  |
| g                 | Gramm   | TMEDA               | <i>N,N'</i> -Tetramethylethylendiamin                    |
| GC                | Gas-Chromatographie                                 | TMS                 | Trimethylsilyl   |
| ges.              | gesättigt   | Tr                  | Triphenylmethyl  |
| h                 | Stunde(n)   | Ts                  | <i>p</i> -Toluolsulfonyl                                 |
| HMQC              | Heteronuclear Multiple Quantum Coherence            | X                   | Halogen  |

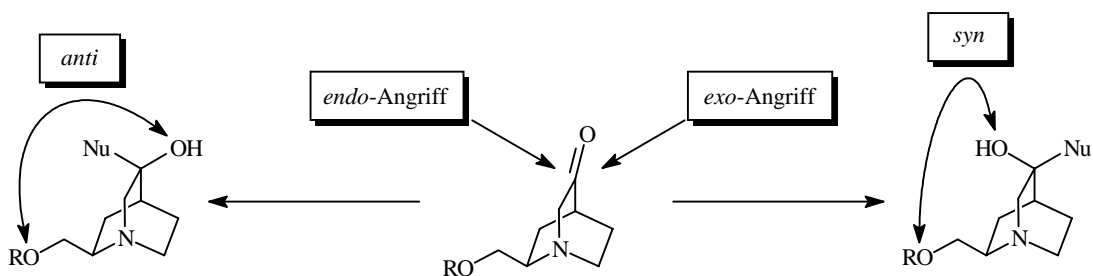
## Nomenklatur

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



**Schema i.** Nomenklatur der *Cinchona* Alkaloide und der Chinuclidin-Derivate

- Der Naturstoff Chinin besitzt an der C9-Hydroxyfunktion die 9R-Konfiguration, während bei Chinidin an dieser Position eine 9S-Konfiguration vorliegt.
- Zur Kennzeichnung der unterschiedlichen Seiten bei nucleophilen Angriffen dienen die Bezeichnungen *endo* und *exo*. Die aus *endo*-selektiven Reaktionen resultierenden Produkte werden mit *anti* und die entsprechenden Produkte der *exo*-selektiven Reaktionen mit *syn* gekennzeichnet. *Syn* und *anti* beziehen sich auf die relative Anordnung des C2-Substituenten und der Hydroxyfunktion an C5.



**Schema ii.** *Syn/anti*- und *endo/exo*-Notation

- In NOE-spektroskopischen Untersuchungen werden die Wasserstoffatome des Bicyclus ebenfalls mit *endo* und *exo* differenziert.
- Die stereochemische Notation in den Abbildungen und Schemata folgt der Konvention nach H. Maehr.<sup>i</sup> Verstärkte oder unterbrochene Linien werden zur Kennzeichnung der relativen Konfiguration verwendet. Verstärkte oder unterbrochene Keile geben die absolute Konfiguration von Stereozentren wieder.

<sup>i</sup> H. Maehr, *J. Chem. Ed.*, **1985**, 62, 114.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 1997 bis Dezember 1999 im Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter Leitung von Herrn Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, angefertigt.

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

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

Mein besonderer Dank gilt Dr. Wilfried Braje, Heiko Franz, Jens Holzgreffe, Volker Rahn, Stefanie Röper und Dr. Olaf Schrage für die gute Zusammenarbeit auf dem Gebiet der *Cinchona* Alkaloide.

Allen Mitgliedern des Arbeitskreises, vor allem meinen jetzigen und ehemaligen Laborkollegen Dr. Wilfried Braje, Lars Haustedt, Shawkat Ahmed-Abdel-Mohsen, Steffen Proemmel, Volker Rahn, Martin Schuhmann und Jens Wittenberg danke ich für das angenehme Arbeitsklima.

Lars Haustedt und Henning Reuter danke ich für die Unterstützung bei Computerproblemen sowie Ulrike Eggert für die wertvolle Hilfe bei der Anfertigung von Veröffentlichungen.

Stefanie Röper, Ingo Hartung und Dr. Wilfried Braje gilt mein Dank für die schnelle und ausführliche Korrektur der vorliegenden Arbeit.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Spektroskopieabteilung des Institutes für Organische Chemie, insbesondere Herrn Dr. E. Hofer, Frau D. Körtje und Frau M. Rettstadt, danke ich für die Hilfsbereitschaft bei der Durchführung von Sondermessungen.

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

Herrn Dr. R. Wartchow, Institut für Anorganische Chemie der Universität Hannover, gilt mein Dank für die schnelle Anfertigung der Röntgenstrukturanalysen und Herrn Professor Dr. W. Beil, Institut für Allgemeine Pharmakologie der Medizinischen Hochschule Hannover, für die Durchführung der pharmakologischen Tests.

Der Stiftung Stipendien-Fonds des Verbandes der Chemischen Industrie e.V. danke ich für die Gewährung eines Doktorandenstipendiums.



## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit versichere ich an Eides Statt, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und keine unerlaubte Hilfe in Anspruch genommen habe. Die aus fremden Quellen übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Hannover, im Dezember 1999

# Inhaltsverzeichnis

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Einleitung .....</b>   | <b>1</b>  |
| 1.1      | <i>Cinchona</i> Alkaloide und ihre pharmakologische Bedeutung .....                           | 1         |
| 1.2      | Verwendung der <i>Cinchona</i> Alkaloide in der Organischen Synthese .....                    | 8         |
| 1.3      | Synthese und Verwendung von substituierten Chinuclidinen .....                                | 15        |
| <b>2</b> | <b>Aufgabenstellung .....</b>   | <b>19</b> |
| <b>3</b> | <b>Synthese und Funktionalisierung der Didehydro-<i>Cinchona</i> Alkaloide .....</b>          | <b>21</b> |
| 3.1      | Synthese des Didehydrochinins und -chinidins .....  | 21        |
| 3.2      | Synthese des Didehydroquincorins und -quincoridins .....                                      | 24        |
| 3.3      | Konformations- und Strukturanalyse der C10,C11-Alkine .....                                   | 25        |
| 3.4      | Halogenierung und Pseudohalogenierung der C10,C11-Didehydroderivate .....                     | 30        |
| 3.5      | Sonogashira-Kupplungen des C10,C11-Didehydrochinidins .....                                   | 34        |
| 3.6      | Sonogashira-Kupplungen des (Z)-C11-Chinidinvinyljodids .....                                  | 42        |
| 3.7      | Sonogashira-Kupplungen des Didehydroquincorins und -quincoridins .....                        | 43        |
| 3.8      | <i>Cross-coupling</i> -gestützte Dimerisierung der Didehydro- <i>Cinchona</i> Alkaloide ..... | 45        |
| 3.9      | Heck-Reaktionen der <i>Cinchona</i> Alkaloid-C11-Vinyljodide .....                            | 49        |
| 3.10     | Pauson-Khand-Reaktionen der Didehydro- <i>Cinchona</i> Alkaloide .....                        | 52        |
| <b>4</b> | <b>Oxidative Spaltung der vinyllischen Seitenkette .....</b>                                  | <b>62</b> |
| 4.1      | Synthese der C10-Aldehyde des Chinidins, Quincorins und Quincoridins .....                    | 62        |
| 4.2      | Funktionalisierung des Chinidin-C10-Aldehyds .....  | 65        |
| 4.3      | Funktionalisierung des Chinidin-C10-Aldehyds - Die Takai-Reaktion .....                       | 65        |
| 4.4      | Synthese der C10-Ester des Chinins, Chinidins, Quincorins und Quincoridins .....              | 67        |
| 4.5      | Derivatisierung der C10-Ester - Synthese und Rkt. der Weinreb-Amide .....                     | 73        |
| <b>5</b> | <b>Oxidativer Abbau der vinyllischen Seitenkette .....</b>                                    | <b>76</b> |
| 5.1      | Modifizierte Synthese der C3-Ketoderivate des Chinidins und Chinins .....                     | 76        |
| 5.2      | Synthese der C5-Ketoderivate des Quincorins und Quincoridins .....                            | 78        |
| 5.3      | Konformationsanalyse geschützter Ketoderivate der <i>Cinchona</i> Alkaloide .....             | 80        |
| 5.4      | Diastereoselektive Transformationen des Chinin-C3-Ketons an C3 .....                          | 84        |
| 5.5      | Reaktionen der Ketoderivate von QCI und QCD mit Nucleophilen .....                            | 86        |
| 5.6      | Untersuchung der Ursachen für die beobachteten Seitenselektivitäten .....                     | 91        |
| 5.7      | Reaktionen am C5-Carbonylzentrum der QCI- und QCD-Ketoderivate .....                          | 97        |

|           |  |            |
|-----------|--|------------|
| <b>6</b>  | <b>Funktionalisierung der C2/C6-Position .....</b>   | <b>100</b> |
| 6.1       | Synthese von bicyclischen Enaminen .....   | 100        |
| 6.2       | Aldolreaktionen von Chinin-, Quincorin- und Quincoridin-Ketonen .....  | 103        |
| 6.3       | Die 1,2-Carbonyltransposition - Reaktion von $\alpha$ -Br-Rubanonen mit Aminen ..                                  | 110        |
| <b>7</b>  | <b>Synthese von funktionalisierten 1-Azabicyclo[3.2.2]nonanen .....</b>  | <b>114</b> |
| 7.1       | <i>De novo</i> -Synthesen von Azabicyclo[3.2.2]nonanen .....   | 114        |
| 7.2       | Die Hetero- <i>Cinchona</i> Umlagerung .....   | 115        |
| 7.3       | C9-Halogenierung von Quincorin- und Quincoridin-Derivaten .....  | 117        |
| 7.4       | Synthese von diastereomerenreinen 1-Azabicyclo[3.2.2]nonanen .....   | 120        |
| 7.5       | Spektroskopische und mechanistische Untersuchungen der Ringerweiterung ..  | 124        |
| <b>8</b>  | <b>Pharmakologische Untersuchungen und asymmetrische Katalyse .....</b>  | <b>127</b> |
| 8.1       | <i>In-vitro</i> -Untersuchung der pharmakologischen Aktivität der hergestellten<br><i>Cinchona</i> Alkaloide ..... | 127        |
| 8.2       | Anwendung von Didehydro-Chinidinderivaten in der Sharpless-AD-Reaktion   | 132        |
| <b>9</b>  | <b>Zusammenfassung und Ausblick .....</b>  | <b>140</b> |
| 9.1       | Zusammenfassung .....  | 140        |
| 9.2       | Ausblick .....   | 146        |
| <b>10</b> | <b>Experimenteller Teil .....</b>  | <b>149</b> |
| 10.1      | Allgemeine Bemerkungen .....   | 149        |
| 10.2      | Versuche zu Abschnitt 3 .....  | 151        |
| 10.3      | Versuche zu Abschnitt 4 .....  | 230        |
| 10.4      | Versuche zu Abschnitt 5 .....  | 256        |
| 10.5      | Versuche zu Abschnitt 6 .....  | 304        |
| 10.6      | Versuche zu Abschnitt 7 .....  | 326        |
| 10.7      | Versuche zu Abschnitt 8 .....  | 344        |
| <b>11</b> | <b>Anhang .....</b>  | <b>347</b> |
| 11.1      | Röntgenstrukturanalysen .....  | 347        |
| 11.2      | Lebenslauf .....   | 352        |
| 11.3      | Publikationsliste .....  | 353        |



## 1 Einleitung

### 1.1 *Cinchona* Alkaloide und ihre pharmakologische Bedeutung

Die vorliegende Dissertation befaßt sich mit der Entwicklung von Methoden zur gezielten diastereoselektiven Funktionalisierung der *Cinchona* Alkaloide Chinin und Chinidin sowie den daraus abgeleiteten 2,5-disubstituierten Chinuclidinen. Die vielseitigen Anwendungsmöglichkeiten dieser Verbindungsklassen in der Pharmakologie und der organischen Synthese werden in den folgenden einleitenden Abschnitten vorgestellt.

Die *Cinchona* Alkaloide werden aus der Rinde des zu den Labkrautgewächsen gehörenden Chinarindenbaumes (*Cinchona pubescens* oder *Cinchona ledgeriana*) gewonnen und sind mit einer weltweiten jährlichen Produktion von 500 - 700 t eine der kommerziell bedeutendsten Alkaloidklassen (Abb. 1.1).<sup>1</sup> Ein Kilogramm Chinin ist daher schon zu einem Preis von 500 \$



Abb. 1.1 Junge *Cinchona*-Pflanze

erhältlich, während Chinidin aufgrund des geringeren natürlichen Vorkommens teurer ist (ca. 1500 \$). Der Großteil der Produktion (60 %) fließt in die Herstellung von pharmazeutischen Präparaten, während der restliche Teil vor allem in der Getränkeindustrie als Bitterstoff verwendet wird, z. B. in *tonic water* und *bitter lemon*. Die ursprüngliche Heimat der Chinarindenbäume ist Peru, das seine Monopolstellung im 19. Jahrhundert durch ein strenges Ausfuhrverbot für *Cinchona* Pflanzen verteidigte. 1854 wurden im Auftrag der niederländischen Regierung *Cinchona* Stecklinge aus Peru entwendet und auf Java angepflanzt. Später erfolgte der Anbau von Chinarindenbäumen auch in Indien und Ostafrika (Burundi, Ruanda).<sup>2</sup> Aus der Rinde von *Cinchona*- und *Remija*-Arten konnten mehr als 30 Alkaloide isoliert werden. Der Alkaloidgehalt der Rinde schwankt dabei zwischen 5 und 16 %.

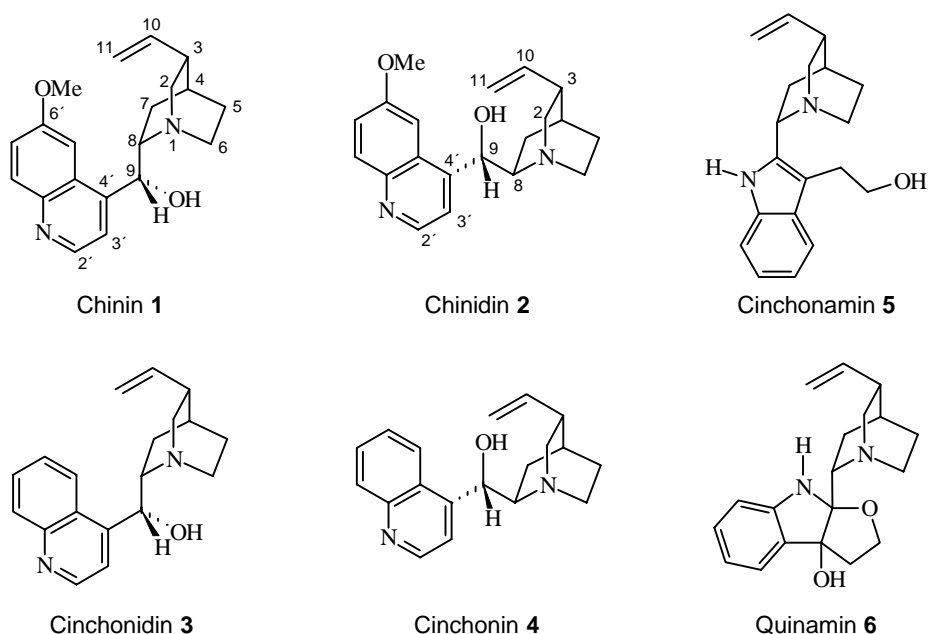
Die Hauptbestandteile des Chinarindenextrakts sind die *pseudo*-enantiomeren Chinolinalkaloide Chinin **1** (60-85 %) und Chinidin **2** sowie die jeweils um eine Methoxygruppe ärmeren Analoga Cinchonidin **3** und Cinchonin **4**. Weitere Bestandteile des Extrakts sind die Indolalkaloide Cinchonamin **5** und Quinamin **6** (Abb. 1.2).<sup>3</sup> Die Naturstoffe **1-6** enthalten alle als Struktureinheit ein vinylsubstituiertes 1-Azabicyclo[2.2.2]octan-System mit vier chiralen Zentren. Bei diesen *pseudo*-enantiomeren Verbindungen sind die Konfigurationen an C8 und

<sup>1</sup> D. C. McHale, *The Biologist*, **1986**, 33, 45.

<sup>2</sup> F. Eiden, *Pharmazie in unserer Zeit*, **1998**, 27, 257.

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

C9 invertiert, die Konfigurationen an N1, C3 und C4 sind dagegen entsprechend der Nomenklatur von *P. Rabe* identisch. Über die erste Isolierung der *Cinchona* Alkaloide gibt es widersprüchliche Angaben. Angeregt durch die Isolierung des Alkaloids Morphin aus Opium, dem getrockneten Milchsaft des Schlafmohns, wurde im Jahr 1804 versucht, weitere Pflanzenalkaloide zu isolieren.<sup>4</sup> Neben dem portugiesischen Arzt *B. A. Gomez* und dem deutschen Apotheker *F. F. Runge* befaßten sich die französischen Pharmazeuten *P. J. Pelletier* und *J. B. Caventou* mit der Isolierung der *Cinchona* Alkaloide.<sup>5</sup> Letztlich gelang es *Caventou* und *Pelletier* 1820, Chinin **1** und Cinchonin **4** zu isolieren. 1908 wurde die Struktur der beiden Hauptalkaloide Chinin **1** und Chinidin **2** von *P. Rabe* durch die Untersuchung ihrer Abbauprodukte aufgeklärt,<sup>6</sup> und 1945 vervollständigten *R. B. Woodward* und *W. von E. Doering* die erste Totalsynthese von Chinin.<sup>7</sup> Gleichwohl blieben Chinin **1**<sup>8</sup> und Chinidin **2**<sup>9</sup> bis in die 80er Jahre Ziel von Totalsynthesen.



**Abb. 1.2** Die Hauptalkaloide der Chinarinde

Der Zeitpunkt der ersten Verwendung der Chinarinde als Arzneimittel in Europa läßt sich nicht eindeutig zurückverfolgen, da die Zeitangabe durch Verwechslung des Chinabaums mit dem Perubalsam liefernden Kina-Kina-Baum (*Myroxolon peruiferum*) erschwert wird.<sup>10</sup> Die große Bedeutung, die Chinin seit Jahrhunderten in der Pharmakologie besitzt, resultiert aus seiner Wirkung als Anti-Malaria-Wirkstoff. Ein Chinin enthaltendes Extrakt wurde bereits seit dem 17. Jahrhundert zur Behandlung von Malaria eingesetzt.<sup>11</sup> Nach Angaben der WHO leben heute über 40 % der Weltbevölkerung in Malariagebieten.<sup>12</sup> 1994 bestand für ungefähr

<sup>4</sup> J. Frackenpohl, *Chemie in unserer Zeit*, **1999**, im Druck

<sup>5</sup> W. R. Pötsch, *Lexikon bedeutender Chemiker*, Verlag Harri Deutsch, Thun **1989**

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

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

<sup>8</sup> M. R. Uskokovic, J. Gutzwiller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 576; M. R. Uskokovic, G. Grethe, H. L. Lee, T. Mitt, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 581; T. Hanoaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **1982**, *30*, 1925.

<sup>9</sup> M. R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 203.

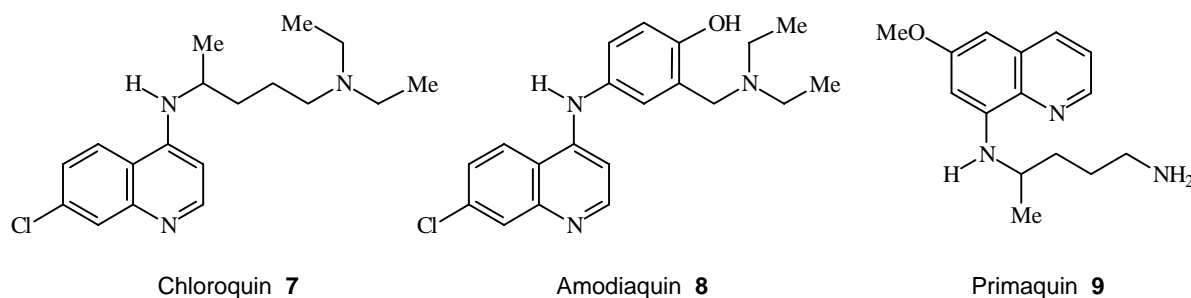
<sup>10</sup> P. Diepgen, *Dtsch. Apoth. Ztg.*, **1952**, *92*, 740.

<sup>11</sup> M. R. Uskokovic, G. Grethe, *The Alkaloids*, Academic Press, N. Y., **1973**, *14*, 181; R. Verpoorte, J. Schripsema, *The Alkaloids*, Academic Press, N. Y., **1988**, *34*, 331.

<sup>12</sup> World Health Organization, *Weekly Epidemiological Record*, **1997**, *72*, 269.

2.3 Milliarden Einwohner in über 100 Ländern ein erhöhtes Malariarisiko. In diesen Ländern treten jährlich 300-500 Millionen Malariaerkrankungen auf. 90 % dieser Erkrankungen entfallen auf die tropischen und subtropischen Regionen Afrikas und Indiens, und zwei Millionen davon verlaufen tödlich. Durch die schnelle Zunahme von Erregerstämmen, die gegen bewährte Anti-Malariamittel resistent sind, hat sich die Situation in den vergangenen Jahren weiter zugespitzt. Einige Erreger in Zentralafrika, Thailand, Indonesien und Papua-Neuguinea widerstehen sogar neueren Malariamitteln. Der Bedarf an gut verträglichen Medikamenten zur Bekämpfung mehrfach resistenter Malariaerreger ist daher sehr groß.

Malaria wird durch vier verschiedene Plasmodien-Arten verursacht, die durch Anopheles-Mücken übertragen werden. Nach dem zeitlichen Abstand der auftretenden Fieberanfälle unterscheidet man zwischen *Malaria tertiana*, die durch *Plasmodium vivax* bzw. *ovale*, und *Malaria quartana*, die durch *Plasmodium malariae* ausgelöst werden. Die gefährlichste, oft tödlich verlaufende Form ist *Malaria tropica*, hervorgerufen durch den parasitären Malariaerreger *Plasmodium falciparum*. Der Entwicklungszyklus des Malariaerregers verläuft teilweise in der weiblichen Anophelesmücke und im Menschen. Nicht alle Entwicklungsstadien sind medikamentös beeinflussbar, und die drei angreifbaren Formen des Malariaerregers (Gewebsschizonten, Blutschizonten und Gametozyten) müssen mit unterschiedlichen Präparaten behandelt werden. Das klassische Malariamittel Chinin wirkt nur gegen Blutschizonten, ebenso das neuere, häufig verwendete Präparat Chloroquin **7**, das Chinin in den letzten Jahrzehnten fast vollständig aus der Therapie verdrängt hat. Ohne die Eliminierung der Gewebsschizonten und Gametozyten kann die Malaria nicht rezidivfrei ausheilen, so daß eine Kombinationstherapie, vor allem mit Chloroquin **7** und Primaquin **9**, erfolgen muß.<sup>13</sup> Die wichtigsten klassischen Anti-Malariamittel sind in Abb. 1.3 aufgeführt.



**Abb. 1.3** 4-Aminochinolin- und 8-Aminochinolin-Antimalariamittel

Chinin **1** enthält zwei heterocyclische Ringsysteme: Das aromatische Chinolin-System und das bicyclische überbrückte 1-Azabicyclo[2.2.2]octan-Gerüst. SAR-Studien haben gezeigt, daß für die Anti-Malariawirkung nur das planare Chinolin-System notwendig ist. Der Chinuclidin-Rest kann ohne Wirkungsverlust durch eine einfache protonierbare Seitenkette ersetzt werden. Zur Bindung an den Rezeptor sind polare Gruppen, wie z. B. die Alkoholfunktion an C9, wichtig. Wenn sie durch eine Aminofunktion ersetzt wird, kommt man zu den 4-Aminochinolin, zu denen Chloroquin **7** und Amodiaquin **8** gehören. Neben den 8-Aminochinolin (Primaquin **9**) können auch Dihydrofolatreduktase-Inhibitoren

<sup>13</sup> H. Auterhoff, J. Knabe, H. D. Höltje, *Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie*, Wissenschaftl. Verlagsges., Stuttgart, **1991**, 809.

(Trimethoprim **10** oder Pyrimethamin **11**) zur Malariabehandlung eingesetzt werden.<sup>14</sup> Aufgrund der schnellen Resistenzentwicklung der Malariaerreger, vor allem gegen die 4-Aminochinolinderivate,<sup>15</sup> haben in den letzten Jahren wieder stärker chininanaloge Substanzen, z. B. Mefloquin **12**, dimerisierte Chloroquinderivate<sup>16</sup> (Piperaquin **13**) und Chinin **1** selbst an Bedeutung gewonnen (Abb. 1.4). Die hohe Wirksamkeit von Piperaquin **13** gegen Chloroquin-resistente Malariaerreger<sup>17</sup> hat zur Synthese einer Reihe strukturell sehr ähnlicher Verbindungen geführt, die sich ebenfalls als effektive Anti-Malariamittel erwiesen haben.<sup>18</sup>

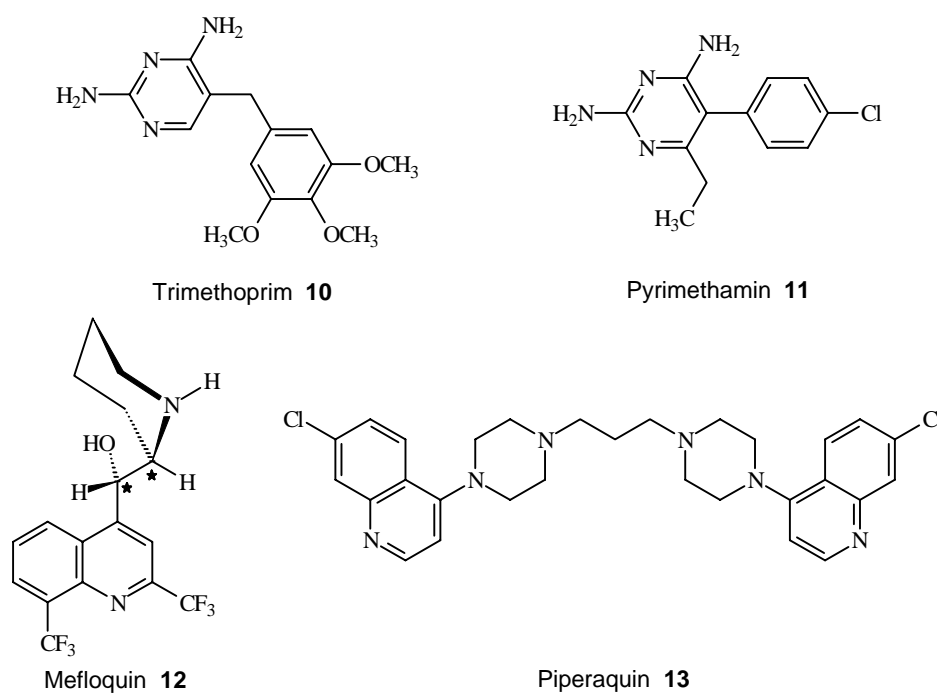


Abb. 1.4 Moderne Anti-Malariamittel

Die weltweite Resistenzentwicklung gegenüber synthetischen Chinolin-Wirkstoffen hat auch zur Intensivierung der Untersuchung alternativer Wirkstoffklassen geführt.<sup>19</sup> Ein Beispiel hierfür ist die Substanzklasse der Terpenperoxide, die in der traditionellen chinesischen Medizin seit dem 16. Jahrhundert in Pflanzenextrakten (Quinghao) Verwendung findet.<sup>20</sup> Artemisinin **14** (Quinghaosu) ist ein in den Blättern von *Artemisia annua* enthaltener potenter Anti-Malariawirkstoff,<sup>21</sup> der 1972 von chinesischen Wissenschaftlern isoliert werden konnte (Abb. 1.5). Im Gegensatz zu Chinin müssen Artemisinin und die wirksameren Analoga  $\beta$ -Artemether **15** und Natriumartesunat **16** jedoch in größerem Maßstab semisynthetisch aus Pflanzenextrakten hergestellt werden. Die Kultivierung von *Artemisia annua* ist nur in

<sup>14</sup> E. Falko, L. Goodwin, G. H. Hitchings, *Brit J. Pharmacol.*, **1951**, 6, 185; A. Gringauz, *Introduction to Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH-Verlag, Weinheim, New York, **1997**, 275.

<sup>15</sup> World Health Organisation Malaria Action Programme, *Trans. R. Trop. Med. Hyg.*, **1986**, 80, 1-50.

<sup>16</sup> J. L. Vennerstrom, W. Y. Ellis, A. L. Ager, S. L. Andersen, L. Gerena, W. K. Milhous, *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 2129.

<sup>17</sup> L. Chen, *Chin. Med. J.*, **1991**, 104, 161.

<sup>18</sup> K. Raynes, D. Galatis, A. F. Cowman, L. Tilley, L. W. Deady, *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 204.

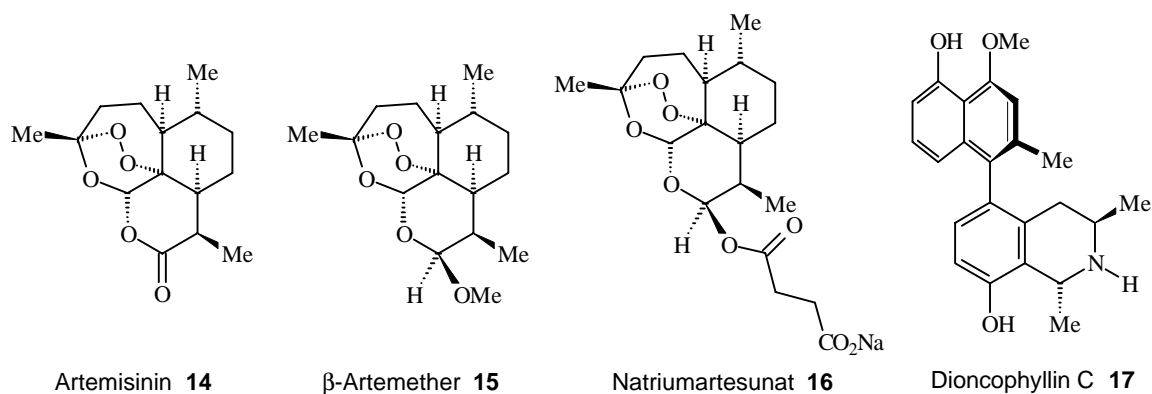
<sup>19</sup> M. Foley, L. Tilley, *Int. J. Parasitol.*, **1997**, 27, 213.

<sup>20</sup> D. L. Klayman, *Science*, **1985**, 228, 1049; S. R. Meshnick, T. E. Taylor, S. Kamchonwongpaisan, *Microbiol. Rev.*, **1996**, 60, 301.

<sup>21</sup> A. Robert, B. Meunier, *Chem. Soc. Rev.*, **1998**, 27, 273; R. K. Haynes, S. C. Vonwiller, *Acc. Chem. Res.*, **1997**, 30, 73-79.

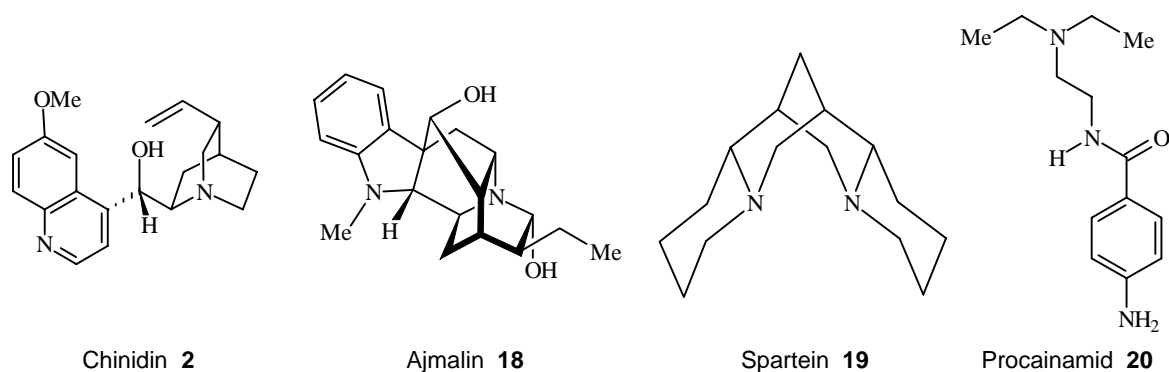


wenigen Regionen Ostasiens (Süd-China und vietnamesisches Hochland) möglich. Die Ausbeute der Extraktion ist mit ungefähr 0.4 % im Vergleich zur Extraktion der Chinarinde sehr niedrig.<sup>22</sup> Eine weitere neue antiplasmodial wirksame Alkaloidklasse bilden die aus der westafrikanischen Liane *Triphyophyllum peltatum* isolierten Naphthylisochinoline, von denen Dioncophyllin C **17** die bisher wirksamste Leitstruktur ist (Abb. 1.5).<sup>23</sup>



**Abb. 1.5** Terpenperoxid- und Naphthylisochinolinwirkstoffe

Aufgrund seiner fiebersenkenden Eigenschaften findet Chinin außerdem in zahlreichen Medikamenten gegen Grippe und Erkältungskrankheiten (z. B. Chinaspin<sup>®</sup>) sowie in Rheuma- und Schmerzmitteln (z. B. Fogal<sup>®</sup>) Anwendung. Chinidin **2** besitzt zwar eine verhältnismäßig schwache Anti-Malaria-Wirkung, in der Therapie spielt es jedoch als Antiarrhythmikum eine wichtige Rolle.<sup>24</sup> Diese Wirkung des Chinidins ist schon lange bekannt und wird bereits seit 1749 therapeutisch genutzt. Die beiden wesentlichen Partialstrukturen der Antiarrhythmika, ein eventuell substituiertes aromatisches System und ein basisches, bei physiologischem pH-Wert protonierbares N-Atom, sind über eine in der Länge und im Substitutionsmuster variable Kette miteinander verbunden. In Abb. 1.6 ist ein weiteres Indolalkaloid, das ebenfalls antiarrhythmisch wirkende Ajmalin **18**, dargestellt.



**Abb. 1.6** Antiarrhythmisch wirksame Alkaloide

Ajmalin, ein Nebenalkaloid von *Rauwolfia serpentina*, enthält einen Chinuclidin-Ring und ist daher strukturell mit Chinidin **2** vergleichbar. Das gemeinsame 1-Azabicyclo[2.2.2]octan-System ist hier jedoch, im Unterschied zu den Chinuclidinsystemen der *Cinchona* Alkaloide,

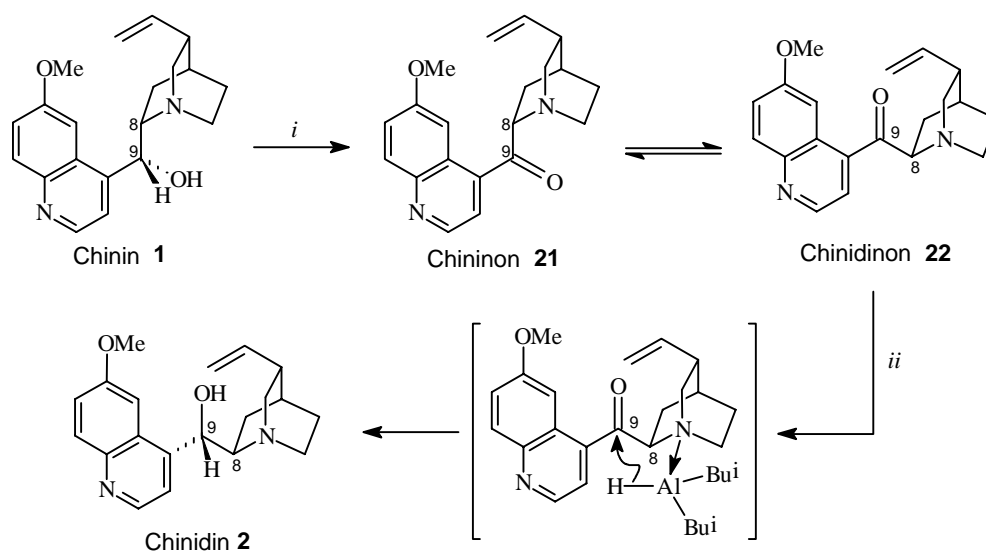
<sup>22</sup> K. L. Chan, C. K. H. Teo, S. Jinadasa, K. H. Yuen, *Planta Med.*, **1995**, *61*, 285.

<sup>23</sup> G. Bringmann, G. François, L. Aké Assi, J. Schlauer, *Chimia*, **1998**, *52*, 18.

<sup>24</sup> D. C. Warhurst, *Acta Leidensia*, **1987**, *55*, 21; A. D. Malcolm, G. K. David, *Acta Leidensia*, **1987**, *55*, 87.

über zwei weitere Brücken mit dem Indolrest verbunden. Durch das daraus resultierende Chinolizidin-System ist Ajmalin strukturell auch mit Spartein **19** verwandt, das ebenfalls als antiarrhythmisch wirkt. Procainamid **20** zeichnet sich durch eine lange Wirkdauer aufgrund der hohen Stabilität der Amidbindung aus und ist daher ein häufig eingesetztes Antiarrhythmikum. Ein wesentlicher Nachteil des Procainamids **20** und des Chinidins **2** ist die Gefahr einer Hypersensibilisierung. Die Suche nach neuen strukturanalogen Antiarrhythmika wird auch wegen dieses Nebeneffektes weitergeführt.<sup>13</sup>

Chinidin **2** wird zu einem Teil semi-synthetisch aus Chinin **1** hergestellt, da der Bedarf aus den natürlichen Vorkommen nicht gedeckt werden kann. Hierzu wird Chinin **1** zunächst zum Chininon **21** oxidiert, an C8 epimerisiert und anschließend mit DIBAH stereospezifisch zum Chinidinon **22** reduziert (Schema 1.1).<sup>25</sup> Durch Kristallisation des in Lösung schwerer löslichen Chinidinons **22** kann das Gleichgewicht zwischen Chininon **21** und Chinidinon **22** vollständig auf diese Seite verschoben werden. In der DIBAH-Reduktion wird die Vorkomplexierung der Aluminiumspezies am Brückenkopfstickstoff des Chinuclidinsystems ausgenutzt, wodurch der Angriff des Hydrids gezielt von einer Seite erfolgt. Die Reduktionen der Ketone **21** und **22** mit NaBH<sub>4</sub> führen hingegen zu *epi*-Chinin und *epi*-Chinidin, wobei zuerst das Zentrum C8 epimerisiert wird, bevor der Angriff von der sterisch weniger gehinderten Seite erfolgt.<sup>26</sup>



**Schema 1.1** DIBAH-gestützte Überführung von Chinin **1** in Chinidin **2**. Bedingungen: *i*, Benzophenon, *t*-BuOK, Toluol, 110 °C; *ii*, DIBAH, THF, RT.

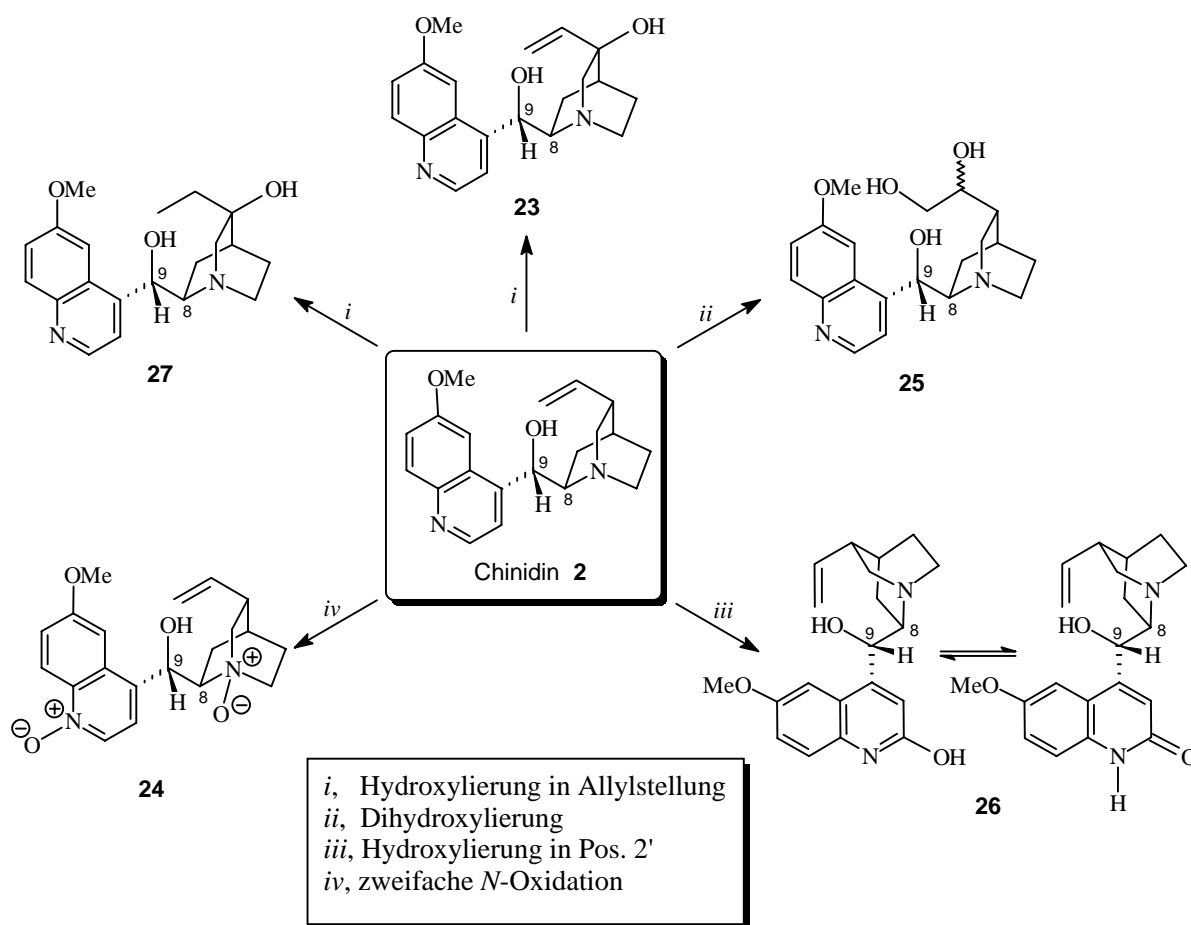
Die Konstitution der *Cinchona* Alkaloide wurde von *Skraup* und *Königs*<sup>2</sup> sowie durch die systematischen Arbeiten von *Rabe* aufgeklärt.<sup>6</sup> Ihre Verwendung in der Pharmakologie erfordert nicht nur eine genaue Strukturaufklärung, sondern auch die Untersuchung der biologischen Aktivität und der Verträglichkeit der Abbauprodukte. Der Metabolismus der *Cinchona* Alkaloide **1** bis **4** ist bereits 1951 beschrieben worden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind von besonderem Interesse für die gezielte oxidative Funktionalisierung der Naturstoffe.<sup>27</sup> Es wurde gezeigt, daß der größte Teil der Alkaloide in der Leber abgebaut

<sup>25</sup> J. Gutzwiller, M. R. Uskokovic, *Helv. Chim. Acta*, **1973**, 56, 1494.

<sup>26</sup> G. Grethe, H. L. Lee, M. R. Uskokovic, *Helv. Chim. Acta*, **1976**, 59, 2268.

<sup>27</sup> B. B. Brodie, J. E. Baer, L. C. Craig, *J. Biol. Chem.*, **1951**, 188, 567.

wird, während nur 20 % vom Organismus unverändert ausgeschieden werden.<sup>28</sup> Im Cytochrom-P-450-katalysierten Metabolismus von Chinidin findet eine allylische Oxidation an der Vinylseitenkette statt.<sup>29</sup> Als Hauptmetaboliten wurden daher der Allylkohol **23** und das *N*-Oxid **24** gefunden, deren Anteil an der Gesamtmenge der Metaboliten jeweils bis zu 30 % betragen kann. Weitere Abbauprodukte sind die Verbindungen **25**, **26** und **27** (Schema 1.2). Die pharmakologische Wirksamkeit der meisten Metaboliten ist mit der des Chinidins vergleichbar. Das Aminodiol **27** zeichnet sich dagegen durch eine im Vergleich zu Chinidin erheblich verlängerte Wirkungsdauer und eine bessere Unterdrückung spontaner Arrhythmien aus.<sup>30</sup>



**Schema 1.2** Metabolismus und Metaboliten des Chinidins **2**

Der Wirkmechanismus von Chinin **1** und Chinidin **2** ist häufig untersucht worden. Es zeigte sich, daß diese Chinolinderivate zu den interkalierenden Verbindungen gehören, die die RNS-Synthese hemmen. In diesem Zusammenhang wird angenommen, daß Charge-Transfer-Wechselwirkungen die notwendige Energie für die Interkalation der planaren aromatischen Antimalaria-Wirkstoffe in die parasitäre DNA liefern.<sup>31</sup>

<sup>28</sup> H. L. Conn, R. J. Luchi, *Am. J. Med.*, **1964**, 37, 685.

<sup>29</sup> F. P. Guengerich, D. Müller-Enoch, I. A. Blair, *Mol. Pharmacol.*, **1986**, 30, 287.

<sup>30</sup> J. L. Butterfield, A. P. Drexler, S. L. Sergio, A. J. D'Alonzo, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **1990**, 16, 506; B. Lecocq, P. Jaillon, V. Lecocq, A. Ferry, M. E. Gardin, R. Leroyer, C. Jarreau, M. X. Jarreau, M. Pays, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **1988**, 12, 445.

<sup>31</sup> A. Sancar, G. B. Sancar, *Ann. Rev. Biochem.*, **1988**, 57, 29; R. B. Silverman, *Medizinische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, New York, **1995**, 63, 227.

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

Die Verwendung der *Cinchona* Alkaloide als chirale Auxiliare reicht bis in das Jahr 1853 zurück.<sup>32</sup> Die vier Hauptalkaloide der Chinarinde **1** bis **4** können durch Behandlung mit Essigsäure unter Verlust der chiralen Information an C9, C8 und N1 in die beiden Piperidinderivate Chinicin **28** und Cinchonin **29** überführt werden (Chinotoxinspaltung, Abb. 1.7). Mit Hilfe dieser Verbindungen erreichte *L. Pasteur* bei der Weinsäure die erste Racematspaltung durch Trennung diastereomerer Salze. Cinchonin **28** und Chinicin **29** haben im Laufe der Zeit ihre wichtige Rolle bei der Racematspaltung verloren, während die Naturstoffe **1** bis **4** selbst an Bedeutung gewonnen haben.

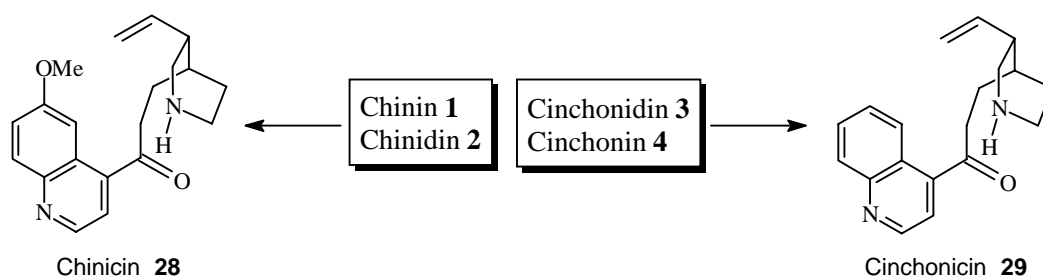
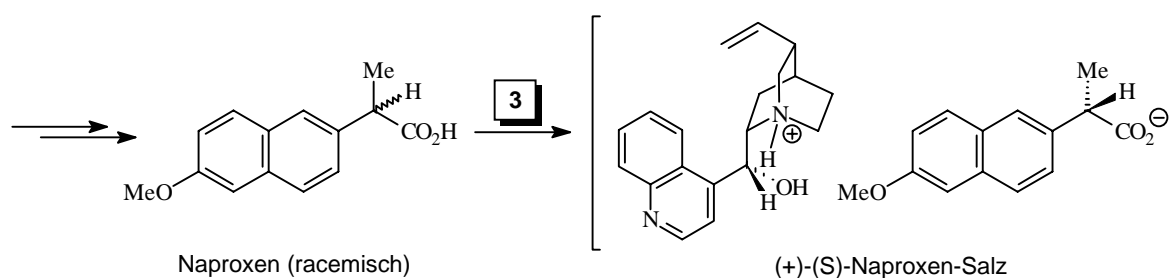


Abb. 1.7 Die Chinotoxinspaltung - Darstellung von Chinicin **28** und Cinchonin **29**

Chinidin **2** und Cinchonidin **3** werden beispielsweise zur Racematspaltung von *Naproxen* (Handelsname *Syntex*<sup>®</sup>) verwendet, da nur das (+)-(S)-Enantiomer pharmazeutisch wirksam ist. *Naproxen* ähnelt in seiner analgetischen und antirheumatischen Wirkung stark dem weit verbreiteten *Ibuprofen* (NSAID = Nonsteroidal antiinflammatory drug) (Schema 1.3).<sup>32</sup>



Schema 1.3 Einsatz von *Cinchona* Alkaloiden zur Racematspaltung von Naproxen

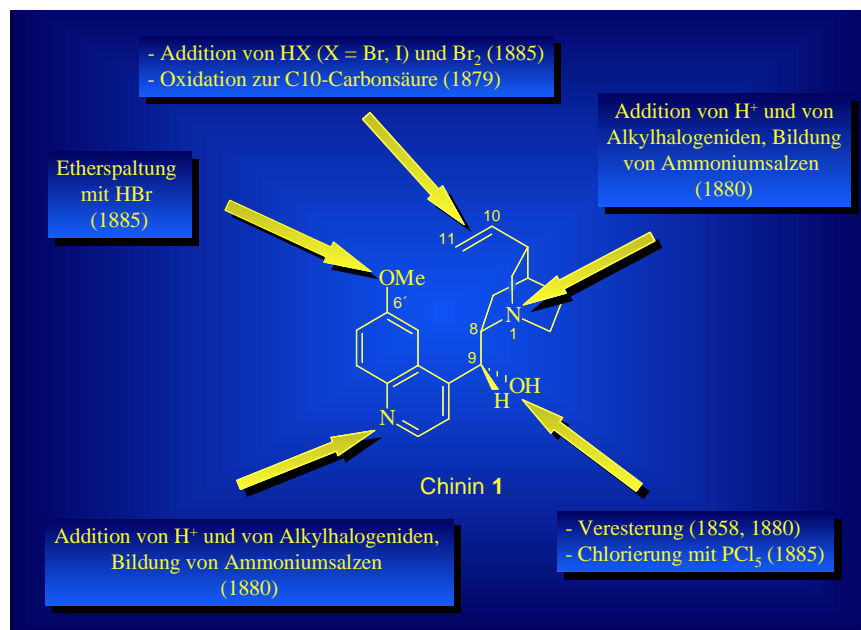
Gegen Ende des 19. Jahrhunderts wurden auch die ersten gezielten Transformationen an den Naturstoffen vorgenommen, um die verschiedenen funktionellen Gruppen nachzuweisen. Die beiden Aminogruppen konnten durch Ammoniumsalzbildung mit Säuren und Alkylhalogeniden erkannt werden.<sup>33</sup> Auf die Vinylgruppe wurde man durch Additionsreaktionen mit Halogenen und Halogenwasserstoffen aufmerksam,<sup>34</sup> nachgewiesen wurde sie durch die

<sup>32</sup> L. Pasteur, *Compt. Rend. Acad. Sci.*, **1853**, 37, 110; R. Dagani, *Chem. & Eng. News*, **1995**, 73, 33; S. C. Stinson, *Chem. & Eng. News*, **1995**, 73, 44.

<sup>33</sup> A. Claus, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1880**, 13, 2286; Zd. H. Skraup, K. F. v. Norwall, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1893**, 26, 1968.

<sup>34</sup> W. Koenigs, W. J. Comstock, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1884**, 17, 1984.

von *Skraup* 1880 beschriebene oxidative Spaltung mit  $\text{KMnO}_4$ .<sup>35</sup> In Abb. 1.8 sind die grundlegenden Funktionalisierungen aufgeführt, die im Zusammenhang mit der vorliegenden Dissertation von besonderem Interesse sind.



**Abb. 1.8** Frühe Funktionalisierung der *Cinchona* Alkaloide - Nachweis funktioneller Gruppen

Die *Cinchona* Alkaloide finden in der modernen asymmetrischen Synthese vielfältige Anwendungen, z. B. in asymmetrischen Diels-Alder-Reaktionen,<sup>36</sup> [2+2]-Cycloadditionen von Ketenen mit Aldehyden,<sup>37</sup>  $\text{SmI}_2$ -induzierten Reduktionen,<sup>38</sup> Protonierungen<sup>39</sup> und Michael-Additionen.<sup>40</sup> Vielleicht das wichtigste Beispiel für den Einsatz von *Cinchona* Alkaloiden als chirale Liganden ist die Osmium(VIII)oxid-katalysierte asymmetrische Dihydroxylierung (AD) bzw. Aminohydroxylierung (AA) von Alkenen, die von *K. B. Sharpless et al.*<sup>41</sup> seit Mitte der 80er Jahre entwickelt und ständig verbessert worden ist. Bei dieser Reaktion wird dem Übergangsmetallkatalysator  $\text{OsO}_4$  ein chirales Amin als Ligand zugesetzt, das aufgrund der stereoelektronischen Wechselwirkungen die enantioselektive Steuerung übernimmt. Insgesamt wurden über 500 verschiedene Liganden untersucht,<sup>42</sup> von denen sich die dimeren *Cinchona* Alkaloid-Liganden [(DHQ)<sub>2</sub>PHAL] und [(DHQD)<sub>2</sub>PHAL] **30** sowie der monomere Ligand [DHQD-PHN] **31** als effektiv und breit einsetzbar erwiesen haben. Der Ligand **30** ermöglicht die Dihydroxylierung von *trans*-Stilben mit einem Enantiomerenüberschuß von 99 % (Schema 1.4).<sup>43</sup> Kommerziell sind diese Liganden als AD-Mix- $\alpha$  und AD-Mix- $\beta$  erhältlich.

<sup>35</sup> Zd. H. Skraup, *Liebigs Ann.*, **1879**, 197, 374; Zd. H. Skraup, *Liebigs Ann.*, **1879**, 199, 344; Zd. H. Skraup, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1879**, 12, 1104.

<sup>36</sup> H. B. Kagan, O. Riant, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 7403.

<sup>37</sup> H. Wynberg, E. G. J. Staring, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 166.

<sup>38</sup> S. Takeuchi, Y. Ohgo, *Chem. Lett.*, **1988**, 403.

<sup>39</sup> A. Kumar, R. V. Salunkhe, R. A. Rane, S. Y. Dike, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 485.

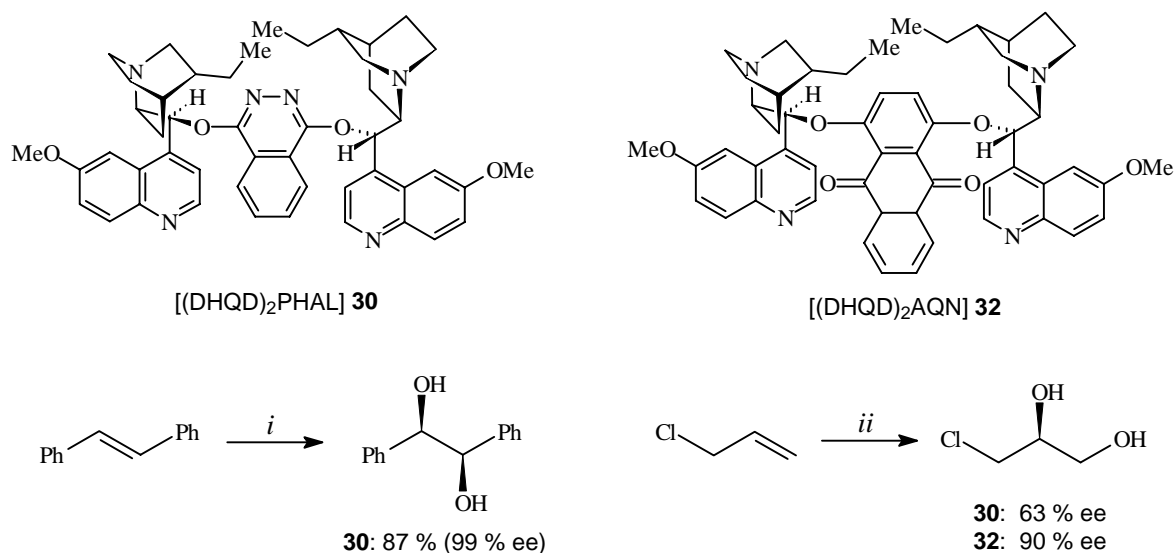
<sup>40</sup> K. Takagi, A. Sera, H. Katayama, H. Yamasa, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 1157.

<sup>41</sup> H. C. Kolb, M. S. van Nieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.*, **1994**, 94, 2483; W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. S. Jeong, H. L. Kwong, K. Morikawa, K. B. Sharpless, Z. M. Wang, D. Xu, X. L. Zhang, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 2768.

<sup>42</sup> W. Amberg, Y. L. Bennani, R. K. Chadha, G. A. Crispino, W. D. Davis, J. Hartung, K. S. Jeong, Y. Ogino, T. Shibata, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 844.

<sup>43</sup> K. B. Sharpless, Z. M. Wang, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 8302.

Dieses Kürzel steht für eine Mischung aus  $K_2CO_3$ ,  $K_3[Fe(CN)_6]$ ,  $OsO_4$  und dem betreffenden Liganden, wobei  $\alpha$  den dimeren Dihydrochinin- und  $\beta$  den dimeren Dihydrochinidinliganden **30** bezeichnet. Bei bestimmten Alkenklassen (z. B. allylisch substituierte Olefine) führen die dimeren Standardliganden zwar zu schlechten Enantioselektivitäten, durch gezielte Variation und Optimierung des Spacers konnten aber auch für diese Systeme geeignete Liganden gefunden werden, wie z. B. der  $[(DHQD)_2AQN]$ -Ligand **32** (Schema 1.4).<sup>44</sup>



**Schema 1.4** Cinchona Alkaloide in der asymmetrischen Dihydroxylierung (AD). Bedingungen: *i*,  $K_3[Fe(CN)_6]$ ,  $K_2CO_3$ ,  $[(DHQD)_2PHAL]$  **30** (kat.),  $K_2OsO_2(OH)_4$  (kat.), *t*-BuOH,  $H_2O$ , RT; *ii*,  $K_3[Fe(CN)_6]$ ,  $K_2CO_3$ ,  $[(DHQD)_2PHAL]$  **30** oder  $[(DHQD)_2AQN]$  **32** (kat.),  $K_2OsO_2(OH)_4$  (kat.), *t*-BuOH,  $H_2O$ , RT.

Obwohl sich Chinin **1** und Chinidin **2** bzw. Cinchonidin **3** und Cinchonin **4** nahezu wie enantiomere Katalysatoren verhalten, zeigt sich deren diastereomere Natur bei der Verwendung als chirale Liganden durch kleine, konstant auftretende Unterschiede in den Enantiomerenüberschüssen der Produkte. Chinin-Liganden liefern bei der AD-Reaktion stets niedrigere Enantiomerenüberschüsse als die entsprechenden Chinidin-Liganden.<sup>45</sup> Die Enantioselektivität der AD-Reaktion läßt sich durch eine weitere Verbrückung innerhalb des dimeren  $[(DHQ)_2PHAL]$ -Liganden zum makrocyclischen Liganden **33** noch verbessern.<sup>46</sup> Dieser Ligand zeichnet sich durch eine konformativ stark eingeschränkte Natur aus und kann daher zur Untersuchung der Ursachen der Enantioselektivität der Liganden-unterstützten AD-Reaktion verwendet werden. Für die Aufklärung der Wirkungsweise der Alkaloid-Liganden kann auch der modifizierte Ligand **34** eingesetzt werden (Abb. 1.9).<sup>47</sup> Dabei hat sich gezeigt, daß nur eine Alkaloideinheit für die Komplexbildung des Osmiums verantwortlich ist, während die zweite Alkaloideinheit als sterische Barriere wirkt und auch durch eine aromatische Einheit wie Anthracen ersetzt werden kann (**34**).<sup>48</sup> Die hohe Enantioselektivität wird auf die

<sup>44</sup> H. Becker, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 448.

<sup>45</sup> G. D. H. Dijkstra, R. M. Kellogg, H. Wynberg, J. S. Svendsen, I. Marko, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8069; A. A. Smardijk, H. Wynberg, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 135.

<sup>46</sup> E. J. Corey, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 12579-12580.

<sup>47</sup> E. J. Corey, M. C. Noe, M. J. Grogan, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 6427.

<sup>48</sup> E. J. Corey, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 11038; E. J. Corey, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 319-329; E. J. Corey, A. Guzman-Perez, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 10805; E. J. Corey, M. C. Noe, A. Guzman-Perez, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 10817.

Bildung einer chiralen Tasche zurückgeführt, die von beiden aromatischen Ringsystemen aufgespannt wird.

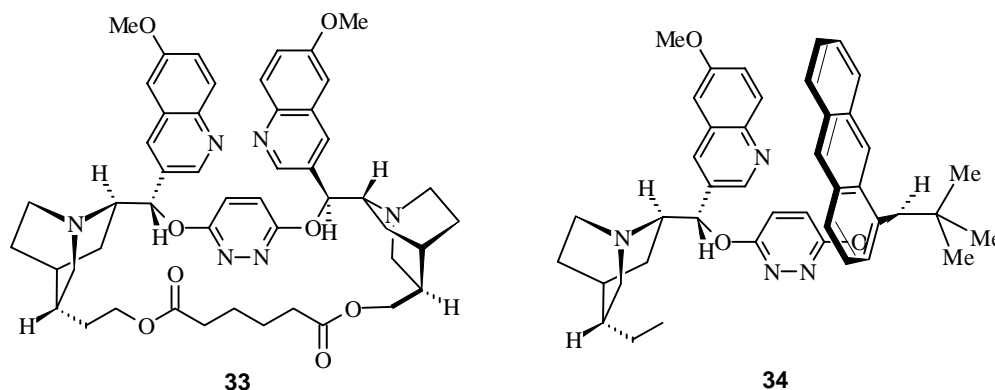
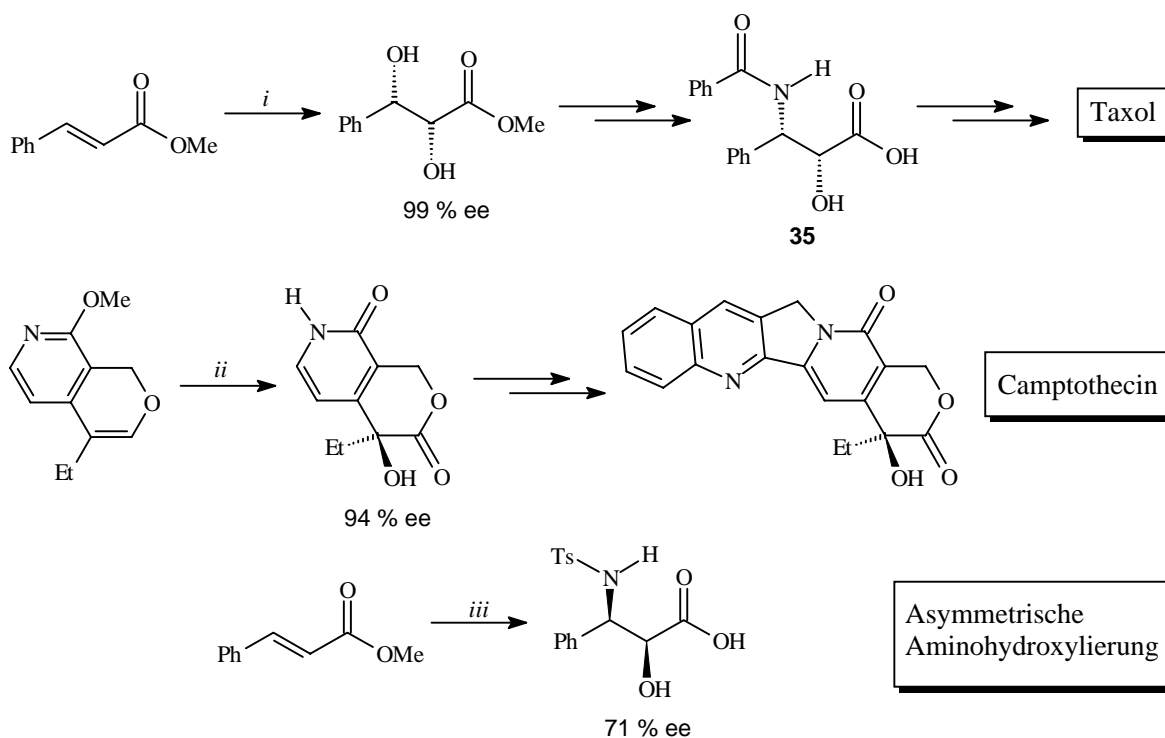


Abb. 1.9 Neue Liganden für die AD-Reaktion

Die AD-Reaktion spielt eine wichtige Rolle in der Totalsynthese von komplexen Naturstoffen, wie die Synthese der Taxolseitenkette **35** oder die Anwendung in der Camptothecin-Synthese zeigen (Schema 1.5).<sup>49</sup> Ergänzt wird die AD-Reaktion durch die asymmetrische Aminohydroxylierung, mit deren Hilfe Bausteine wie **35** direkt hergestellt werden können.<sup>50</sup>

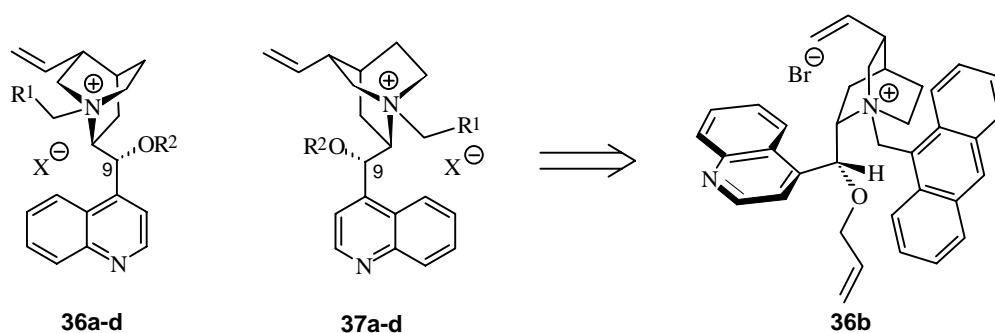


**Schema 1.5** Asymmetrische Aminohydroxylierung und Anwendung der AD-Reaktion in der Naturstoffsynthese. Bedingungen: *i*, [(DHQ)<sub>2</sub>PHAL], K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>, NMO, *t*-BuOH, H<sub>2</sub>O, RT; *ii*, K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>], K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, [(DHQD)<sub>2</sub>PYR], K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>, MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, *t*-BuOH, H<sub>2</sub>O, 0 °C; *iii*, [(DHQD)<sub>2</sub>PHAL] **30** (kat.), K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> (kat.), TsNClNa·3 H<sub>2</sub>O (3 eq), *t*-BuOH, H<sub>2</sub>O, RT.

<sup>49</sup> M. C. Wani, H. L. Taylor, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 2325; R. A. Holton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 1597; H. C. Kolb, K. B. Sharpless, Z. M. Wang, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 5104.

<sup>50</sup> G. Li, H.-T. Chang, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 451; J. Rudolph, P. C. Sennhenn, C. P. Vlaar, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.*, **1996**, *108*, 2991.

In den letzten Jahren wurden *Cinchona* Alkaloid-Derivate als Katalysatoren in asymmetrischen Phasen-Transfer-Reaktionen eingesetzt.<sup>51</sup> Einzelne Beispiele hoehenantio-selektiver phasentransferkatalysierter Reaktionen sind zwar seit vielen Jahren bekannt,<sup>52</sup> aber erst kürzlich wurden die strukturellen Voraussetzungen bei Cinchonidinium- **36** und Cinchoniniumsalzen **37**, die zu einer wirkungsvollen Phasentransferkatalyse führen, aufgeklärt (Abb. 1.10).<sup>53</sup> Diese Katalysatoren können in zwei Schritten aus den Naturstoffen durch Alkylierung des Brückenkopfstickstoffs sowie anschließende Veretherung der C9-Alkohol-funktion in hohen Ausbeuten dargestellt werden und finden z. B. in asymmetrischen Reformatsky-Reaktionen,<sup>54</sup> Aldol-Reaktionen,<sup>55</sup> Darzens-Kondensationen,<sup>56</sup> Michael-Additionen<sup>57</sup> und Epoxidierungen von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen<sup>58</sup> Verwendung.



| 36/37 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | X  |
|-------|----------------|----------------|----|
| a     | Ph             | H              | Cl |
| b     | Anthrac.       | Allyl          | Br |

| 36/37 | R <sup>1</sup>               | R <sup>2</sup> | X  |
|-------|------------------------------|----------------|----|
| c     | Anthrac.                     | H              | Cl |
| d     | <i>p</i> -CF <sub>3</sub> Ph | H              | Br |

Abb. 1.10 Phasentransferkatalysatoren auf *Cinchona* Alkaloid-Basis

Ein weiteres Beispiel ist die phasentransferkatalysierte enantioselektive Alkylierung Schiffischer Basen von Glycinderivaten zur Synthese  $\alpha$ -substituierter Aminosäuren.<sup>59</sup> Eine entscheidende Entdeckung bei dieser Reaktion war der starke Einfluß der Größe des Substituenten R<sup>1</sup> in den Salzen **36** und **37** auf die Enantioselektivität. Das Benzylcinchonidiniumsalz **36a** führt nur zu mäßigen Enantioselektivitäten,<sup>60</sup> während der Ersatz des Benzylsubstituenten am quartären Ammoniumzentrum durch die sterisch anspruchsvollere Anthracenylmethylgruppe stark erhöhte Enantioselektivitäten ermöglicht. Ein zusätzliches Merkmal dieser Methode ist die Induktion nahezu gleich guter, einander entgegengesetzter Enantioselektivitäten durch die Cinchonidinium- und Cinchoniniumsalze. Optisch aktive, nicht-natürliche Aminosäuren können besonders gut durch Alkylierung von **38** mit Hilfe der

<sup>51</sup> A. Nelson, *Angew. Chem.*, **1999**, *111*, 1685.

<sup>52</sup> E. V. Dehmlow, S. S. Dehmlow, *Phase Transfer Catalysis*, 3. Aufl., VCH-Verlag, Weinheim, **1993**; E. V. Dehmlow, P. Singh, J. Heider, *J. Chem. Res. Synop.*, **1981**, 292.

<sup>53</sup> E. J. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 12414.

<sup>54</sup> Y. Zhang, W. Wu, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 3575.

<sup>55</sup> A. Ando, T. Miura, T. Tatematsu, T. Shiori, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 1507; T. Shiori, A. Bohsako, A. Ando, *Heterocycles*, **1996**, *42*, 93.

<sup>56</sup> S. Arai, T. Shiori, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2145.

<sup>57</sup> E. J. Corey, M. C. Noe, F. Xu, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 5347; E. Diez-Barra, A. de la Hoz, S. Merino, A. Rodriguez, P. Sánchez-Verdú, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 1835.

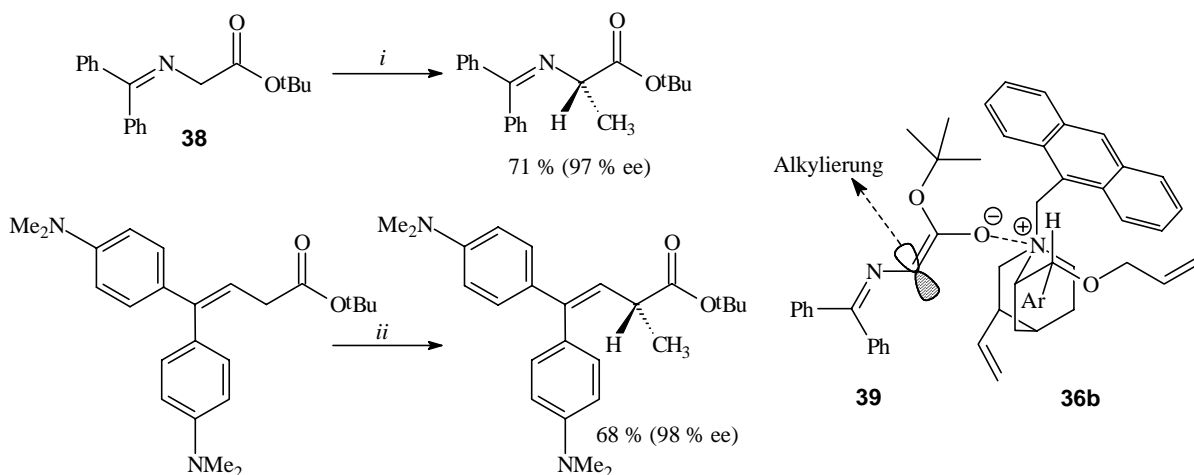
<sup>58</sup> H. Pluim, H. Wynberg, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 2498; B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1599.

<sup>59</sup> M. J. O'Donnell, S. Wu, J. C. Huffman, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 4507.

<sup>60</sup> M. J. O'Donnell, W. D. Bennett, S. Wu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 2353.

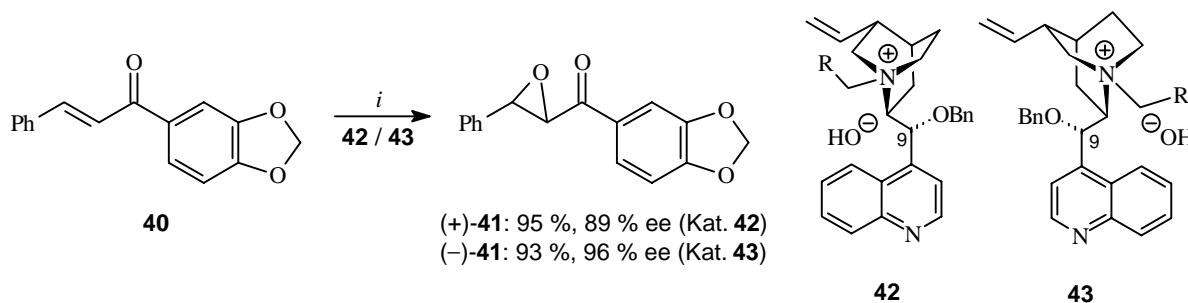


quartären Ammoniumverbindung **36b** hergestellt werden (Schema 1.6), und auch ein Enolat wurde nach dieser Methode mit guten Enantioselektivitäten alkyliert.<sup>61</sup>



**Schema 1.6** Phasentransferkatalysierte Alkylierung. Bedingungen: *i*, 10 mol% **36b**,  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{CsOH-H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 18 h; *ii*, 10 mol% **36b**,  $\text{CH}_3\text{I}$  (5 eq),  $\text{CsOH-H}_2\text{O}$  (10 eq),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 18 h.

Der Ammoniumstickstoff wird in **36b** durch drei Seiten (Chinuclidin-Gerüst, Anthracenylrest und Allylether) vom Gegenanion abgeschirmt. Dadurch entsteht ein hochstrukturiertes, kompaktes Kontaktionenpaar, in dem nur eine Seite des nucleophilen  $\alpha$ -Kohlenstoffs des Enolats **39** vom Alkylierungsreagenz angegriffen werden kann.



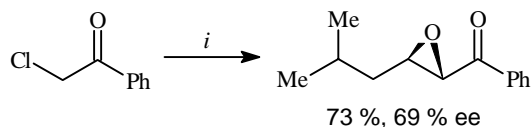
**Schema 1.7** Phasentransferkatalysierte Epoxidierung. Bedingungen: *i*, wäbr.  $\text{NaOCl}$ -Lösung (11 %), Toluol, RT, 48 h, **41** / **42** (R = Anthracen-9-yl).

Auch bei der phasentransferkatalysierten Epoxidierung der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindung **40** mit den Alkaloidsalzen **42** und **43** wird angenommen,<sup>58</sup> daß der sperrige Anthracen-9-ylmethyl-Substituent einen entscheidenden Einfluß auf die Enantioselektivität des Prozesses hat (Schema 1.7). Derartige Epoxide können außerdem in einer asymmetrischen Darzens-Reaktion mit Hilfe des Phasentransferkatalysators **37d** enantioselektiv hergestellt werden (Schema 1.8).<sup>56</sup> Die *Cinchona* Alkaloidsalz-vermittelte Epoxidierung wurde auch in der Totalsynthese von Naturstoffen mit  $\alpha,\beta$ -Epoxyketon-Einheiten wie Alisamycin und Manumycin eingesetzt.<sup>62</sup> Inzwischen sind mehrere Gruppen wirksamer chiraler Phasentransferkatalysatoren für die asymmetrische Synthese verfügbar. Hohe Enantiomerenüberschüsse (>95 % ee) sind bisher jedoch ausschließlich mit den Salzen von *Cinchona*

<sup>61</sup> E. J. Corey, Y. Bo, J. Busch-Petersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 13000.

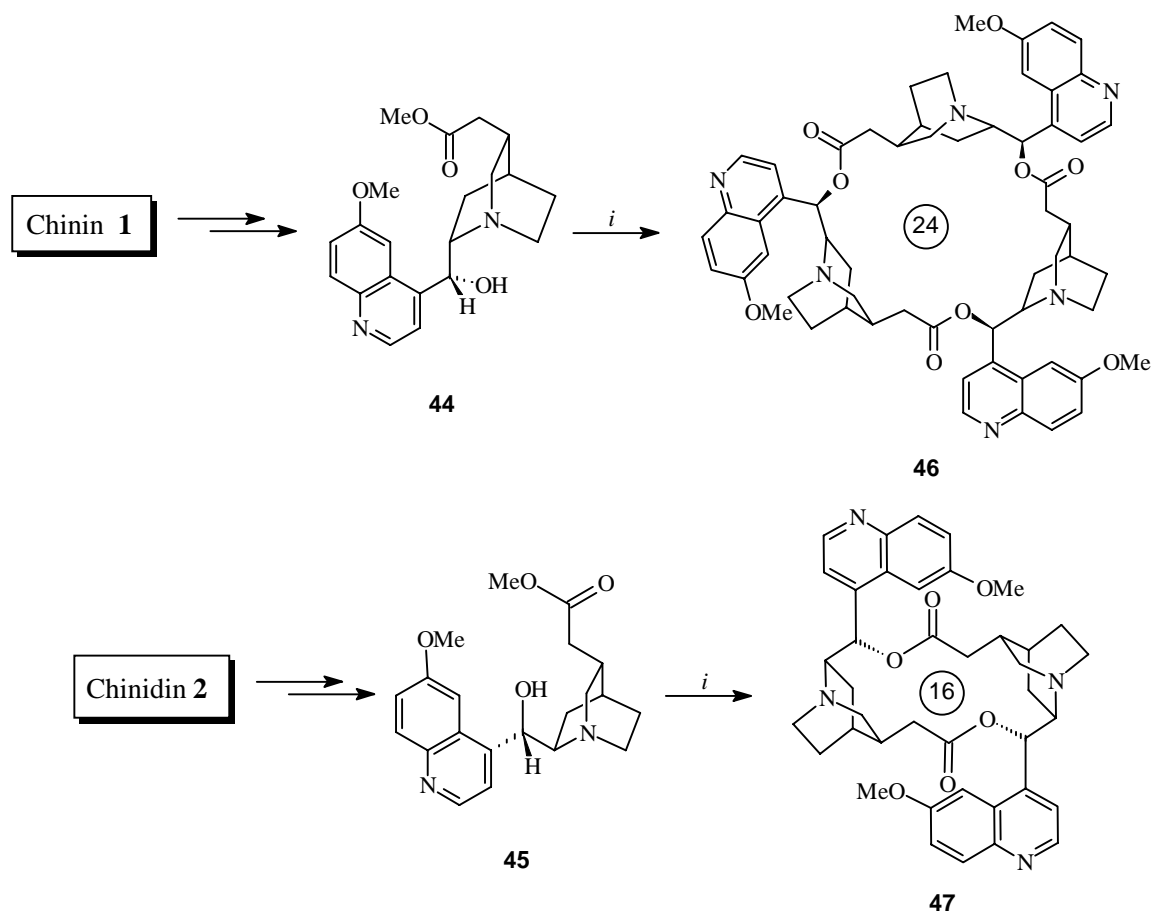
<sup>62</sup> G. Macdonald, L. Alcaraz, N. J. Lewis, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 5433.

Alkaloiden erzielt worden, die am Brückenkopfstickstoff Anthracenylmethyl-substituiert sind. Im Zusammenhang mit den anderen hier vorgestellten Anwendungen zeigt diese Eigenschaft die Vielseitigkeit der *Cinchona* Alkaloide.



**Schema 1.8** Phasentransferkatalysierte Darzensreaktion. Bedingungen: *i*, *i*-BuCHO, **37d** (10 mol%), LiOH-H<sub>2</sub>O, Bu<sub>2</sub>O, 4 °C, 134 h.

Trotz des großen Interesses am Einsatz der *Cinchona* Alkaloide in asymmetrischen Synthesen wurde der Chinin- oder Chinidinbaustein nur wenig zur Darstellung von supramolekularen Verbindungen oder von Makrocyclen genutzt. Die Verwendung von Chinin zur Racematspaltung von Binaphtholen,<sup>63</sup> mit denen es Einschlußkomplexe bildet, und die thermodynamisch kontrollierte Synthese von makrocyclischen Oligomeren aus Chinin-Derivaten sind Ausnahmen.<sup>64</sup>



**Schema 1.9** Makrocyclisierung. Bedingungen: *i*, KOMe, [18]-Krone-6, Toluol, Rückfluß.

Chinin ist wegen seiner Größe, konkaven Form und seiner Polyfunktionalität für die Synthese von Makrocyclen gut geeignet. Für die thermodynamisch kontrollierte Cyclisierung durch

<sup>63</sup> J. Reeder, P. P. Castro, C. B. Knobler, E. Martinborough, L. Owens, F. Diederich, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 3151.

<sup>64</sup> S. J. Rowan, P. A. Brady, J. K. M. Sanders, *Angew. Chem.*, **1996**, *108*, 2282.

Umesterung sind eine Hydroxygruppe und eine Estergruppe erforderlich.<sup>65</sup> Bei Chinin und Chinidin ist an der C9-Position bereits eine Hydroxygruppe vorhanden, eine Estergruppe muß hingegen noch in einer 6-stufigen Synthese eingeführt werden. Dabei wird die Doppelbindung zuerst hydroboriert und zum C11-Alkohol oxidiert, der anschließend durch eine Jones-Oxidation mit nachfolgender Veresterung in die gewünschten C11-Ester **44** oder **45** überführt wird.<sup>66</sup> Die KOMe- und [18]-Krone-6-vermittelte Cyclisierung von Chinin liefert das cyclische Trimer **46**, während bei der analogen Reaktion mit Chinidin nur das Dimer **47** gebildet wird (Schema 1.9).<sup>67</sup> Durch Variation der Seitenkette kann die Cyclisierung beeinflußt werden, so daß neben cyclischen Dimeren auf diese Weise auch cyclische Tetramere und acyclische Oligomere zugänglich sind.<sup>67, 68</sup>

### 1.3 Synthese und Verwendung von substituierten Chinuclidinen

Die *Cinchona* Alkaloide sind aus zwei Ringsystemen aufgebaut, einem planaren Chinolin- und einem 2,5-disubstituierten Chinuclidinring. Viele Chinuclidine stellen nicht-peptidische Agonisten und Antagonisten dar und zeichnen sich durch eine hohe therapeutische Wirksamkeit bei Erkrankungen aus, die durch Störungen des Zentralnervensystems hervorgerufen werden. Die größtenteils von 3-Chinuclidinon **48** abgeleiteten substituierten Chinuclidine sind Analoga von Neurotransmittern und binden oft wesentlich leichter als die entsprechenden körpereigenen Neurotransmitter. Das Chinuclidin-Derivat **49** zeigt eine agonistische Wirkung auf den Muscarin-Rezeptor M<sub>1</sub>, die stärker ist als die von Acetylcholin und daher zur Therapie der Alzheimerschen Krankheit getestet wird.<sup>69</sup> Das spirocyclische Chinuclidin **53** verfügt ebenfalls über eine hohe M<sub>1</sub>-agonistische Wirksamkeit,<sup>70</sup> während das bicyclische Enamin **50** ein potenter Muscarin-Antagonist ist.<sup>71</sup> Das 2,3-disubstituierte Chinuclidin **51** stellt ein sehr effektives Peptid-Mimetikum zur Bindung an den Neurokinin-1-Rezeptor (NK<sub>1</sub>) dar und zeichnet sich durch eine hohe Wirksamkeit bei der Behandlung rheumatischer Erkrankungen, von Migräne und Schmerzen aus.<sup>72</sup> Die auch mit dem Kürzel CP-96,345 bezeichnete Verbindung **51** weist eine mit dem entsprechenden Neurotransmitter

<sup>65</sup> P. A. Brady, R. P. Bonar-Law, S. J. Rowan, C. J. Suckling, J. K. M. Sanders, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, 319; S. J. Rowan, D. G. Hamilton, P. A. Brady, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 2578.

<sup>66</sup> S. J. Rowan, P. A. Brady, J. K. M. Sanders, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 6013; S. J. Rowan, J. K. M. Sanders, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1536.

<sup>67</sup> S. J. Rowan, D. J. Reynolds, J. K. M. Sanders, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 5804.

<sup>68</sup> S. J. Rowan, J. K. M. Sanders, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1997**, 1407.

<sup>69</sup> M. S. Ashwood, A. W. Gibson, P. G. Houghton, G. R. Humphrey, D. C. Roberts, S. H. B. Wright, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 641; T. Maelicke, E. X. Albuquerque, *Drug Discovery*, **1996**, *1*, 53; A. M. Doherty, *Drug Discovery*, **1996**, *1*, 60; J. E. Macor, T. Ordway, R. L. Smith, P. R. Verhoest, R. A. Mack, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3228.

<sup>70</sup> M. Bös, R. Canesso, *Heterocycles*, **1994**, *38*, 1889; S. M. Bromidge, F. Cassidy, M. S. G. Clark, D. S. Eggleston, B. S. Orlek, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 2189; S. M. Bromidge, F. Brown, F. Cassidy, M. S. G. Clark, S. Dabbs, M. S. Hadley, J. M. Loudon, B. S. Orlek, G. J. Riley, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1992**, *2*, 787.

<sup>71</sup> G. Nordvall, S. Sundquist, L. Nilvebrant, U. Hacksell, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1994**, *4*, 2837.

<sup>72</sup> T. M. Fong, M. A. Cascieri, H. Yu, A. Bansai, C. Swain, C. D. Strader, *Nature*, **1993**, *362*, 350-353; R. M. Snider, J. W. Constantine, J. A. Lowe III, K. P. Longo, W. S. Lebel, H. A. Woody, S. E. Drozda, M. C. Desai, F. J. Vinick, R. W. Spencer, *Science*, **1991**, *251*, 435; S. McLean, A. H. Ganong, T. F. Seeger, D. K. Bryce, K. G. Pratt, L. S. Reynolds, C. J. Siok, J. A. Lowe III, J. Heym, *Science*, **1991**, *251*, 437.

Substanz P vergleichbare Affinität zum NK<sub>1</sub>-Rezeptor auf, ohne signifikant an weitere Tachykinin-Rezeptoren oder andere der zahlreichen Neurotransmitter-Rezeptortypen zu binden. Serotonin fungiert ebenso wie Acetylcholin als Neurotransmitter. Das Chinuclidinderivat **52** ist ein wirkungsvoller Antagonist des zugehörigen 5HT<sub>3</sub>-Rezeptors und ruft eine therapeutische Wirkung im neuronalen gastrointestinalen Bereich hervor.<sup>73</sup>

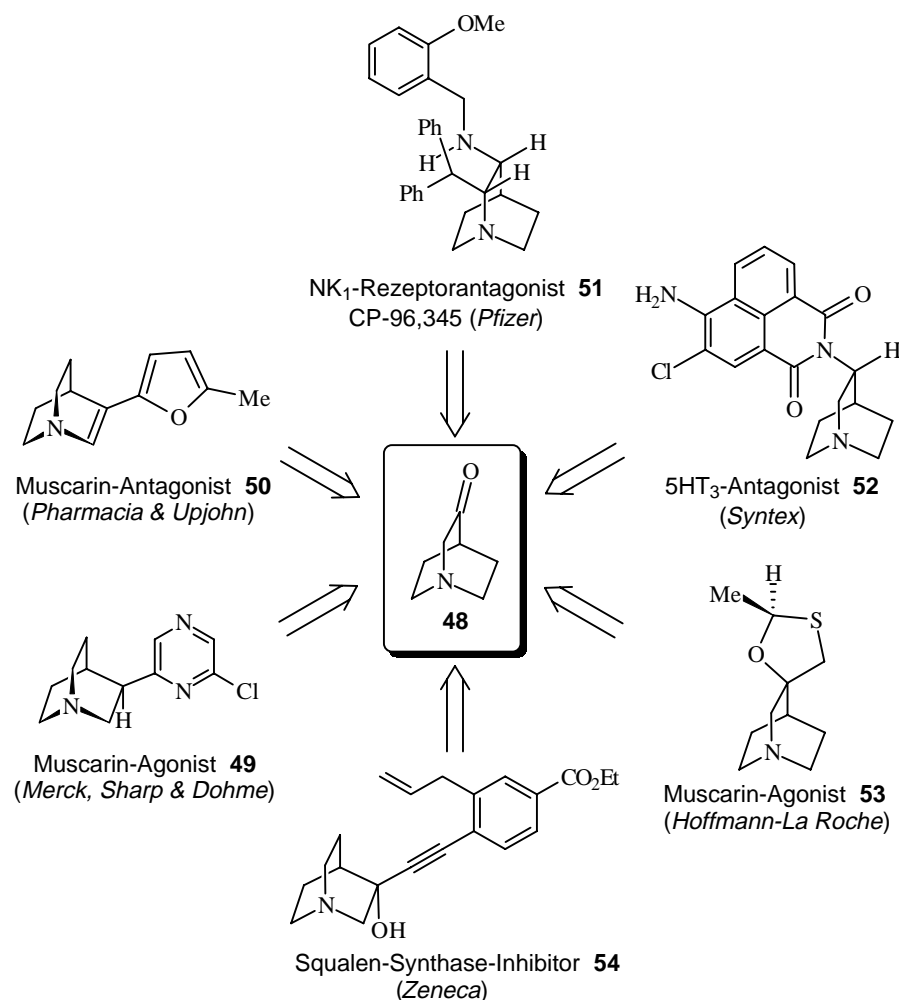


Abb. 1.11 Chinuclidin-Leitstrukturen

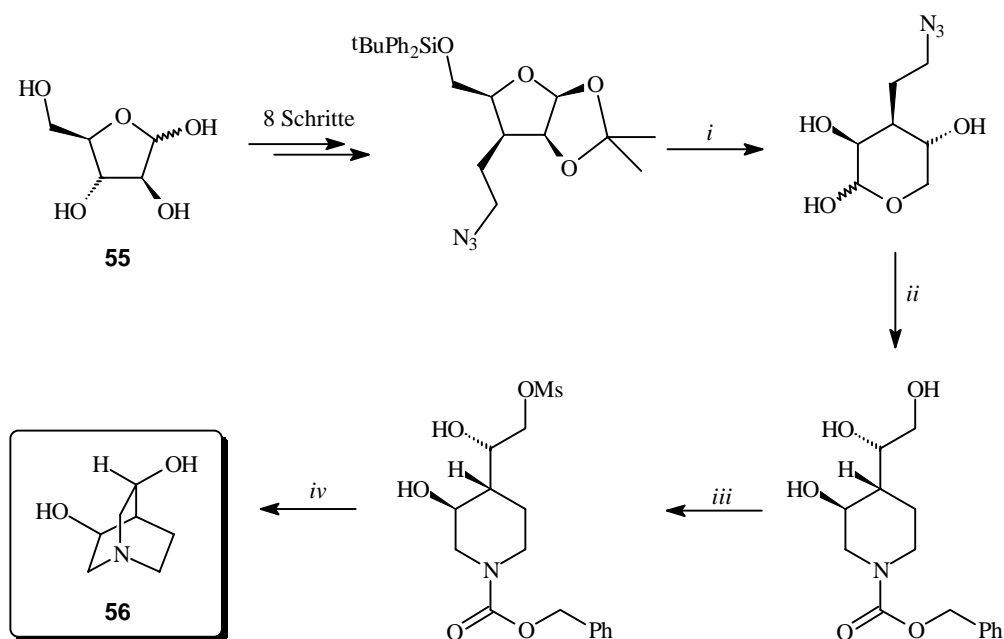
Der substituierte Aminoalkohol **54** ist ein Squalen-Synthase-Inhibitor und hat daher ein großes Potential als alternativer Wirkstoff zur Senkung des Cholesterinspiegels.<sup>74</sup> Die protonierten Chinuclidine wirken dabei als Carbokationen-Mimetika in Schlüsselschritten der Umsetzung von Farnesylpyrophosphat (FPP) zu Squalen. Die beschriebenen pharmakologischen Anwendungsgebiete substituerter Chinuclidine zeigen die Bedeutung dieser Substanzklasse. Seit Beginn dieses Jahrhunderts wurden zahlreiche Versuche unternommen, das gespannte 1-Azabicyclo[2.2.2]octan-System in *de novo*-Synthesen aufzubauen. Viele ältere Synthesestrategien werden in modifizierter Form bis heute eingesetzt.<sup>75</sup> Sie führen

<sup>73</sup> L. A. Flippin, D. S. Carter, J. Berger, R. D. Clark, D. W. Bonhaus, E. Leung, R. M. Eglén, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, 6, 477; R. D. Clark, K. K. Weinhardt, J. Berger, C.-H. Lee, E. Leung, E. H. F. Wong, W. L. Smith, R. M. Eglén, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1993**, 3, 1375; M. Langlois, J. L. Soulier, M. Allainmat, S. Shen, C. Gallais, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1993**, 3, 1555.

<sup>74</sup> G. R. Brown, A. J. Foubister, S. Freeman, F. McTaggart, D. J. Mirrlees, A. C. Reid, G. J. Smith, M. J. Taylor, D. A. Thomason, P. R. O. Whittamore, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, 7, 597.

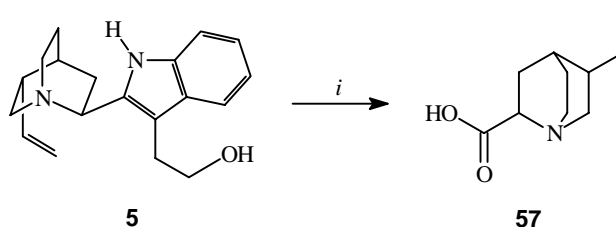
<sup>75</sup> W. Koenigs, *Chem. Ber.*, **1904**, 37, 3244; G. Guanti, L. Banfi, S. Brusco, E. Narisano, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, 5, 537.

jedoch nur selten zu enantiomerenreinen Produkten. Enantiomerenreine mono- und disubstituierte Chinuclidine lassen sich dagegen mit Hilfe von Startmaterial aus dem *chiral pool* darstellen. Die von D-Arabinose **55** ausgehende Synthese des enantiomerenreinen disubstituierten Chinuclidins **56** umfaßt zwölf lineare Schritte mit einer Gesamtausbeute von 7 % (Schema 1.10).<sup>76</sup> Die zwei Stereozentren des Chinuclidins an C2 und C4 werden dabei nicht im Laufe der Synthese gebildet, sondern entstammen dem Ausgangsmaterial. Diese sehr aufwendige Synthesesequenz zeigt, wie schwierig die *de novo*-Darstellung von Chinuclidinsystemen mit definierter Stereochemie ist.



**Schema 1.10** Synthese von enantiomerenreinen Chinuclidinen. Bedingungen: *i*, aq.  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , *ii*,  $\text{H}_2$ , Pd/C, MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{ClCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , *iii*,  $\text{MeSO}_2\text{Cl}$ , Pyridin, *iv*,  $\text{H}_2$ , Pd/C, EtOH, NaOAc.

Eine alternative Strategie zu den aufwendigen Synthesen enantiomerenreiner Chinuclidine stellt die Spaltung der *Cinchona* Alkaloide dar, deren 2,5-disubstituierte Chinuclidineinheit vier stereogene Zentren aufweist. Bereits 1950 wurde durch Oxidation von Cinchonamin **5** unter Jones-Bedingungen ( $\text{CrO}_3$  in  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) die Aminosäure **57** erhalten (Schema 1.11).<sup>77</sup> Ein Nachteil dieser Methode ist neben der niedrigen Ausbeute vor allem die geringe Verfügbarkeit von Cinchonamin.



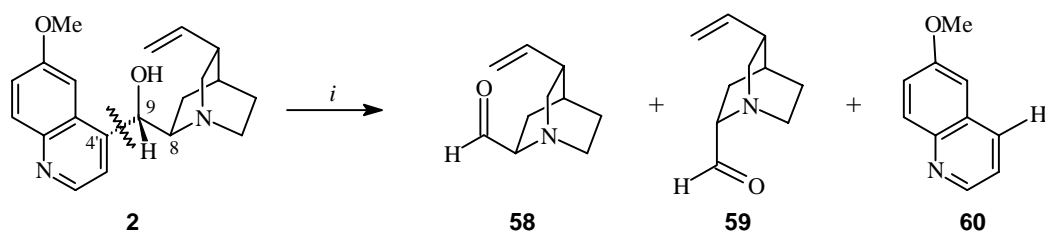
**Schema 1.11** Oxidative Spaltung von Cinchonamin nach *Prelog*, Bedingungen: *i*,  $\text{CrO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

Die Photolyse von Chinidin **2** unter neutralen Bedingungen führt ebenfalls zur Spaltung des Naturstoffs, allerdings unter Epimerisierung an C8. Durch Bruch der C9-C4'-Bindung

<sup>76</sup> M. P. Vázquez-Tato, J. A. Seijas, G. W. J. Fleet, C. J. Mathews, P. R. Hemmings, D. Brow, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 959.

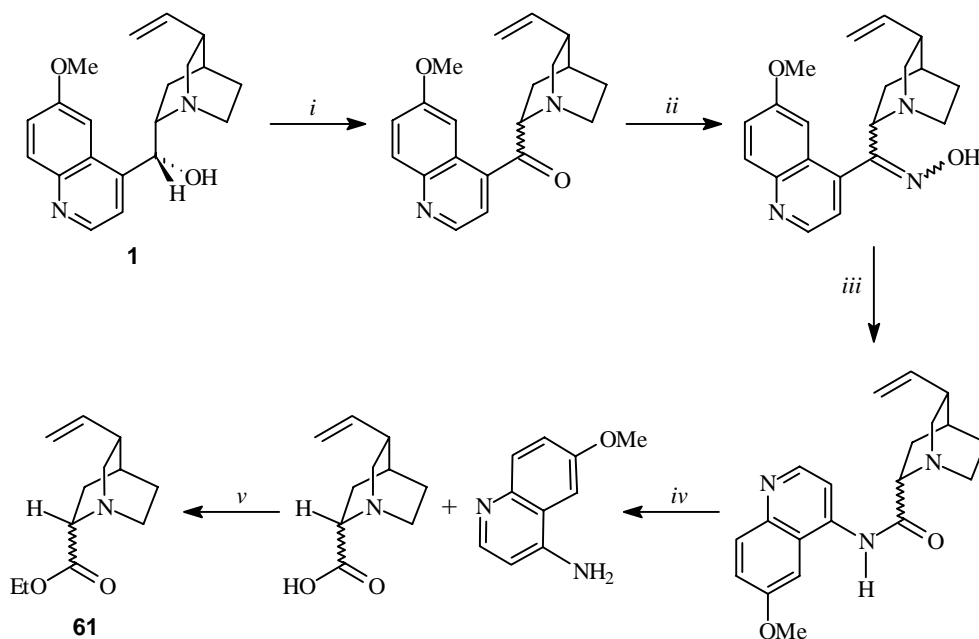
<sup>77</sup> R. Goutarel, M.-M. Janot, V. Prelog, W. I. Taylor, *Helv. Chim. Acta*, **1950**, *23*, 150.

entstehen die epimeren  $\alpha$ -Aminoaldehyde **58** und **59** zusammen mit 6'-Methoxychinolin **60** (Schema 1.12).<sup>78</sup> Bei der Photolyse von Chinin **1** werden zusätzlich zahlreiche Nebenprodukte gebildet.<sup>79</sup> Aufgrund der geringen Diastereoselektivität und der Instabilität der erhaltenen Aldehyde **58** und **59** stellt auch die Photolyse von *Cinchona* Alkaloiden kein geeignetes Verfahren zur Synthese definiert konfigurierter, substituierter Chinuclidine dar.



**Schema 1.12** Photolyse von Chinidin nach *Epling*, Bedingungen: *i*, *hν*, MeOH.

Der 6'-Methoxychinolinrest von Chinin **1** und Chinidin **2** kann ebenfalls mit Hilfe einer Beckmann-Umlagerung und anschließender Hydrolyse abgespalten werden,<sup>80</sup> jedoch sind die Ausbeuten dieser Fragmentierung ähnlich niedrig wie bei den oben genannten Beispielen. Die über insgesamt fünf Schritte verlaufende Sequenz führt letztlich zu einem Diastereomergemisch des  $\alpha$ -Aminosäureesters **61** (Schema 1.13).



**Schema 1.13** Spaltung von Chinin über eine Beckmann-Umlagerung nach *Preobrazhenskii*, Bedingungen: *i*, Oxidation, *ii*,  $\text{NH}_2\text{OH}$ , *iii*, Beckmann-Umlagerung, *iv*, Hydrolyse, *v*, Veresterung.

Die von *H. M. R. Hoffmann et al.* entwickelte Spaltung der *Cinchona* Alkaloide ohne photochemische Aktivierung bietet im Gegensatz zu den vorangegangenen Synthesen zum ersten Mal einen direkten Zugang zu diastereomerenreinen 2,5-substituierten 1-Aza-bicyclo[2.2.2]octanen.<sup>81</sup> Durch Reaktion von Chinin **1** oder Chinidin **2** mit  $\text{LiAlH}_4$  und

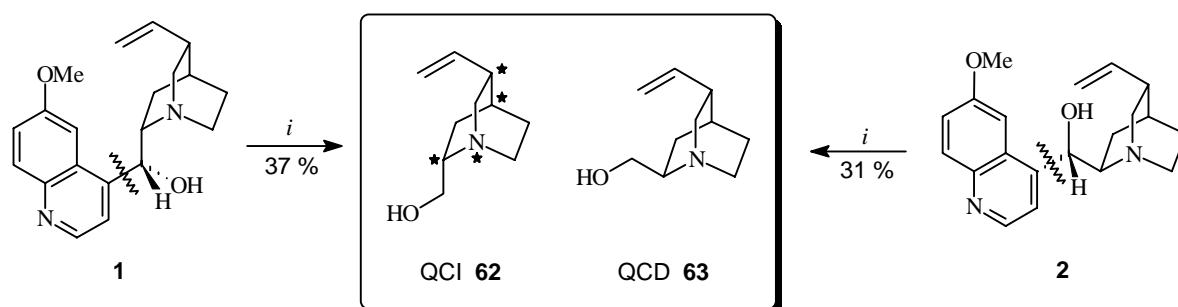
<sup>78</sup> G. A. Epling, U. C. Yoon, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 29, 2471.

<sup>79</sup> W. A. Laurie, D. McHale, K. Saag, J. B. Sheridan, *Tetrahedron*, **1988**, 44, 5905.

<sup>80</sup> C. Ch'ang-pai, R. P. Evstigneeva, N. Preobrazhenskii, *Z. Obshch. Khim.*, **1960**, 30, 495.

<sup>81</sup> H. M. R. Hoffmann, T. Plessner, C. von Riesen, *Synlett*, **1996**, 689.

Isopropanol in Anwesenheit von Luftsauerstoff ist es möglich, die definiert konfigurierten Chinuclidinole **62** und **63** in Ausbeuten von ca. 30-40 % zu isolieren (Schema 1.14). Die Spaltung der ungeschützten Naturstoffe Chinin **1** und Chinidin **2** verläuft zwar über einen komplexen Reduktions-Oxidations-Mechanismus, sie ist jedoch zur Herstellung der neuartigen 2,5-disubstituierten Chinuclidine **62** und **63** im Multigramm-Maßstab geeignet. Die Zielverbindungen **62** und **63** besitzen vier chirale Zentren und sind seit 1998 unter den Namen Quincorin<sup>®</sup> (QCI) und Quincoridin<sup>®</sup> (QCD) kommerziell erhältlich. Durch ihre kompakte Struktur, ihre hohe Dichte an Funktionalitäten und stereogenen Zentren sind sie vielseitige Vorläufer für die Synthese chiraler Liganden und diastereomerenreiner pharmakologischer Leitstrukturen.



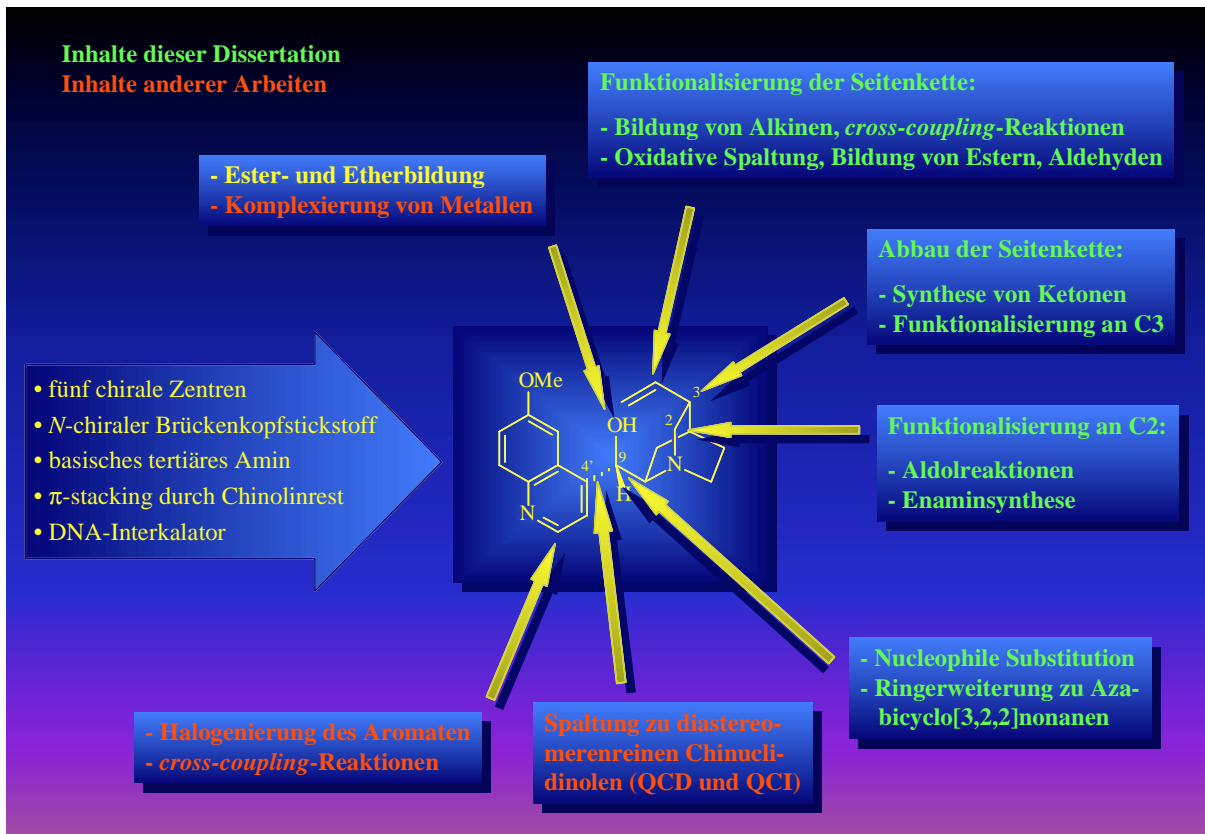
**Schema 1.14** Darstellung von diastereomerenreinen Chinuclidinolen nach *Hoffmann et al.*, Bedingungen: *i*, LiAlH<sub>4</sub>, *i*-PrOH, O<sub>2</sub>, THF, RT.

## 2 Aufgabenstellung

Die Klasse *Cinchona* Alkaloide mit ihren Hauptalkaloiden Chinin **1** und Chinidin **2** gehört seit mehreren Jahrhunderten zu den bekanntesten und wichtigsten Alkaloiden. Trotz ihrer großen pharmakologischen Bedeutung und ihres häufigen Einsatzes in der organischen Synthese als chirale Liganden und chirale Phasentransferkatalysatoren gibt es im Gegensatz zu anderen Alkaloidklassen nur wenig Arbeiten zu ihrer Funktionalisierung. Der überwiegende Teil dieser Untersuchungen diente der Strukturaufklärung und erfolgte in der Zeit von 1880 bis 1950, so daß zahlreiche moderne Reaktionen noch nicht auf die *Cinchona* Alkaloide angewendet worden sind.

Konfigurativ definierte und diastereomerenreine Derivate des Chinins **1** und Chinidins **2** sind nicht nur auf dem Gebiet der Malariaforschung wichtige Zielmoleküle für eine gezielte pharmakologische Wirkstoffsuche. Monosubstituierte Chinuclidine stellen nicht-peptidische Neurotransmitter-Agonisten und -Antagonisten dar und zeichnen sich durch eine hohe Wirksamkeit bei Erkrankungen aus, die durch Störungen des Zentralnervensystems verursacht werden. Die 1996 entwickelte Spaltung der C9-C4'-Bindung von Chinin und Chinidin eröffnet einen direkten Zugang zu diastereomerenreinen 2,5-disubstituierten Chinuclidinen, einer bisher nur wenig untersuchten Substanzklasse. Ein Ziel dieser Dissertation ist daher die Entwicklung von effizienten Methoden zur diastereoselektiven Funktionalisierung der Chinuclidineinheit sowohl in den Naturstoffen Chinin und Chinidin als auch in den abgeleiteten neuartigen  $\beta$ -Aminoalkoholen Quincorin<sup>®</sup> und Quincoridin<sup>®</sup>. Die dabei erhaltenen chiralen Bausteine sollen auf ihr weiteres Synthesepotential hin untersucht werden.

Schlüsselpositionen sind neben der Vinylseitenkette (C10, C11) und der C9-Hydroxyfunktion die Positionen C3 und C2 der 1-Azabicyclo[2.2.2]octan-Einheit. Die betreffende Funktionalisierungsmethode soll zuerst an den Naturstoffen Chinin und Chinidin ausgearbeitet und anschließend auf Quincorin<sup>®</sup> und Quincoridin<sup>®</sup> übertragen werden. Bei der Funktionalisierung der vinylischen Seitenkette und der C9-OH-Funktion steht die Darstellung von nicht-natürlichen *Cinchona* Alkaloiden und neuartigen bicyclischen Ringsystemen im Vordergrund.



**Abb. 2.1** Funktionalisierung der *Cinchona* Alkaloide am Beispiel Chinidin

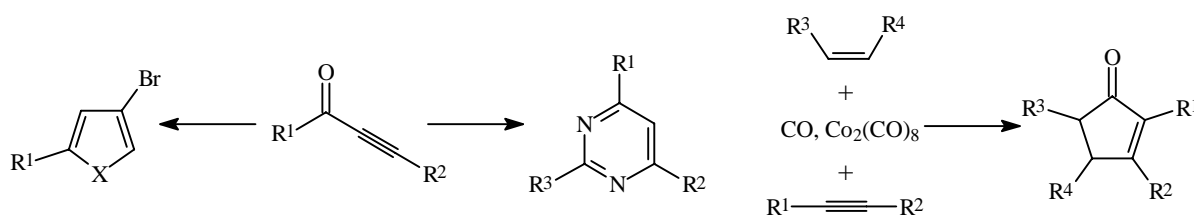
Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit liegt in der Untersuchung des Einflusses von Veränderungen des Substitutionsmusters auf die Konformation und das chemische Verhalten der Alkaloide. Zusätzlich sollen pharmakologische Tests und Anwendungen der im Rahmen dieser Arbeit hergestellten neuartigen *Cinchona* Alkaloide in der asymmetrischen Katalyse die Untersuchungen ergänzen.



### 3 Synthese und Funktionalisierung der Didehydro-Cinchona Alkaloide

#### 3.1 Synthese des Didehydrochinins und -chinidins

Aufgrund der großen Bedeutung der *Cinchona* Alkaloid-Naturstoffe und der abgeleiteten Chinuclidinderivate Quincorin<sup>®</sup> und Quincoridin<sup>®</sup> in der Pharmakologie ist die Synthese von Derivaten, die in der kombinatorischen Chemie einsetzbar sind, von besonderem Interesse. Kommerziell erhältliches Chinidin **2** enthält bis zu 20 % der entsprechenden 10,11-Dihydroverbindung als Verunreinigung. Das Synthesepotential der Vinylgruppe und der Ethylgruppe in den *Cinchona* Alkaloiden und ihren Dihydro-Analoga ist begrenzt. Eine Ethinylgruppe bietet dagegen vielseitigere Funktionalisierungsmöglichkeiten.<sup>82</sup> Aus diesem Grund werden Alkine als Bausteine in der kombinatorischen Chemie bevorzugt eingesetzt und beispielsweise in *cross-coupling* Reaktionen mit Halogenaromaten, der Synthese von Heteroaromaten<sup>83</sup> oder in Pauson-Khand-Cycloadditionen mit CO und Alkenen umgesetzt (Schema 3.1).<sup>84</sup> Alkine sind auch flexible Zwischenstufen in der Naturstoffsynthese und wurden in zahlreichen Totalsynthesen verwendet.<sup>85</sup>



**Schema 3.1** Anwendung von Alkinen in der Kombinatorik.

Seit der ersten Synthese eines Alkinderivates des Chinins durch *Christensen* im Jahr 1904<sup>86</sup> sind die Didehydro-*Cinchona* Alkaloide nicht mehr in der Literatur erwähnt worden. Im Verlauf der Synthese des Didehydrochinins **64c** wurde Chinin zuerst mit Brom versetzt und anschließend mit KOH in alkoholischen Lösungsmitteln doppelt dehydrobromiert. Da keine Angaben zur Ausbeute gemacht wurden, ist zuerst die literaturbekannte Herstellungsmethode nachvollzogen worden. Das entsprechende Didehydrochinin **64c** konnte dabei nur in 25 % Ausbeute isoliert werden,<sup>87</sup> während das in dieser Arbeit eingehender untersuchte Didehydrochinidin **64a** in 29 % Ausbeute erhalten wurde. Die Bromierung von Chinin und Chinidin mit Brom in einem CHCl<sub>3</sub>/CCl<sub>4</sub>-Gemisch verlief fast quantitativ, so daß die Dehydrobromierung der limitierende Schritt war. Die doppelte Dehydrobromierung der Dibromide **66a-c,f** wurde daraufhin unter Variation der Base<sup>85,88</sup> und des Lösungsmittels genauer untersucht (Tab. 3.1). Die besten Ergebnisse lieferten dabei die Eliminierung mit

<sup>82</sup> G. Lowe, *Chem. Soc. Rev.*, **1995**, 309.

<sup>83</sup> S. Bräse, M. Schroen, *Angew. Chem.*, **1999**, *111*, 1139; D. Obrecht, *Helv. Chim. Acta*, **1989**, *72*, 447.

<sup>84</sup> R. W. Armstrong, A. P. Combs, P. A. Tempest, S. D. Brown, T. A. Keating, *Acc. Chem. Res.*, **1996**, *29*, 123.

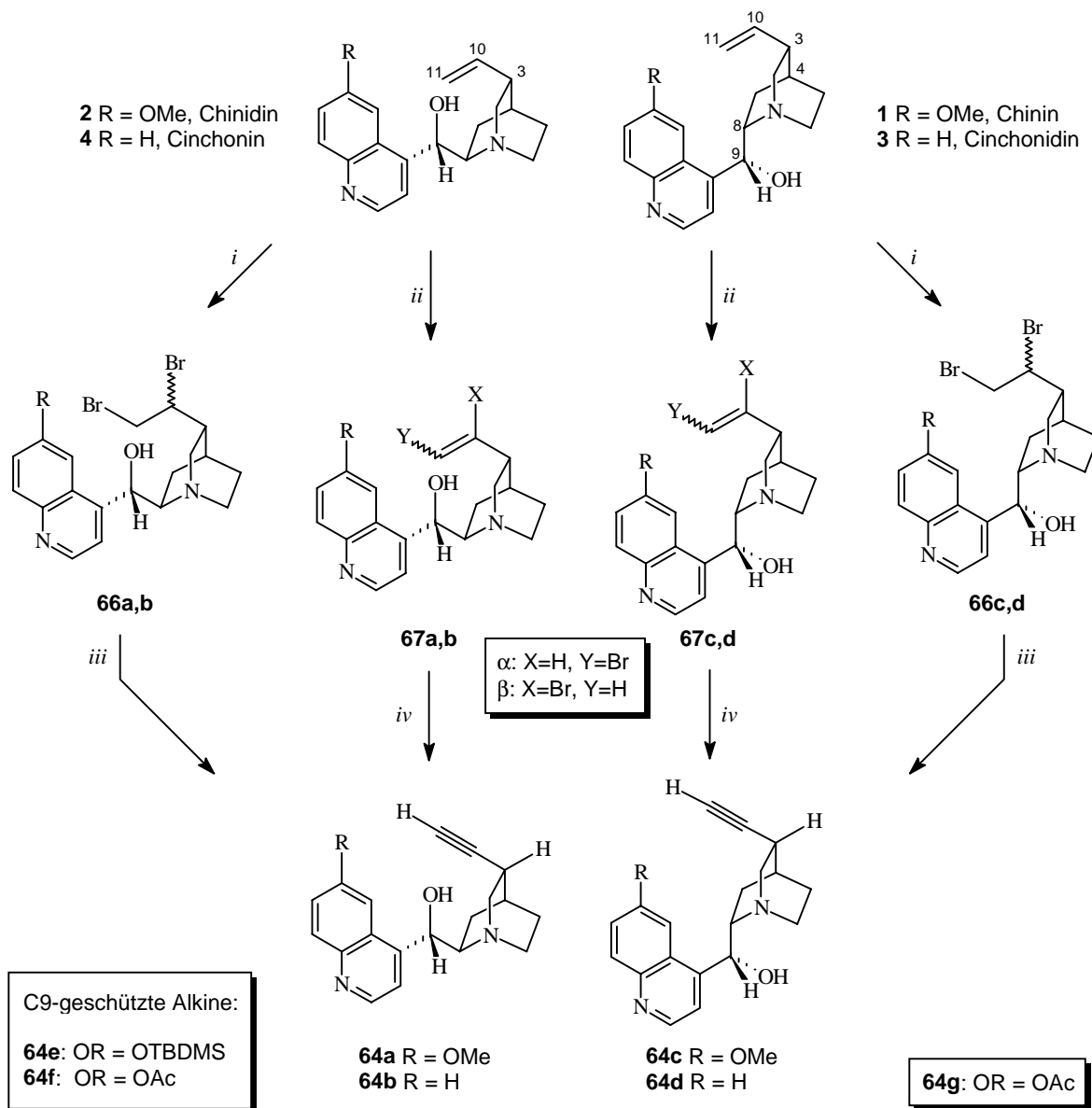
<sup>85</sup> H. C. Kretschmar, W. F. Erman, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, *11*, 41.

<sup>86</sup> B. Christensen, *J. Prakt. Chem.*, **1904**, 217.

<sup>87</sup> W. M. Braje, Dissertation, Universität Hannover, **1999**.

<sup>88</sup> F. X. Erben, E. Philippi, N. Schniderschitz, *Chem. Ber.*, **1925**, *58*, 2854; A. Schriesheim, C. A. Rowe, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 3160.

KOH in Dimethoxyethan (45 %) sowie die Eliminierung mit *t*-BuOK in *t*-BuOH (49 %) (Tab. 3.1, Nr. 6 und Nr. 10). Auch Versuche mit  $\text{NaNH}_2$  in DMSO<sup>89</sup> oder erhöhte Temperaturen führten nicht zu einer Verbesserung der Ausbeuten (Tab. 3.1, Nr. 3, Nr. 8). Die Schützung der C9-Alkoholfunktion hatte ebenfalls keinen positiven Einfluß auf die Ausbeute der Dehydrobromierung.



**Schema 3.2** Synthese der Didehydro-Cinchona Alkaloide. Optimierte Bedingungen: *i*,  $\text{Br}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CCl}_4$ , 0 °C, 2 h; *ii*, 1.  $\text{Br}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 0 °C  $\rightarrow$  RT, 4 h, 2.  $\text{Et}_3\text{N}$ , 2 h; *iii*, KOH, DME, RT, 4 h; *iv*, KOH, Aliquat 336, THF, RT, 20 h.

Aufgrund der mäßigen Ausbeuten (< 50 %) und dem hohen Anteil an Zersetzungsprodukten erfolgte ein Wechsel der Strategie zu einer schrittweisen Dehydrobromierung.<sup>90</sup> Die Dibromide **66a,c,e** wurden zunächst unter milden Bedingungen<sup>87</sup> ( $\text{Et}_3\text{N}$ , Raumtemperatur) in die entsprechenden Vinylbromide **67a,c,e** überführt (Schema 3.2). Da der Chinuclidin-stickstoff der *Cinchona* Alkaloide über basische Eigenschaften verfügt, die denen von Triethylamin vergleichbar sind, konnte das Vinylbromid **67a** auch ohne Basenzusatz nach 8

<sup>89</sup> J. Klein, E. Gurfinkel, *Tetrahedron*, **1970**, 26, 2127.

<sup>90</sup> W. M. Braje, J. Frackenhohl, O. Schrage, R. Wartchow, W. Beil, H. M. R. Hoffmann, *Helv. Chim. Acta*, **1999**, eingereicht.

Tagen in 92 % Ausbeute isoliert werden. Die Vinylbromide lagen hierbei als Gemisch aus internem und terminalem Vinylbromid vor.

| Nr. | Alkaloid-Dibromid | Base [eq]             | Lösungsmittel  | T [°C] | t [h] | Didehydro-Alkaloid | Ausbeute [%] |
|-----|-------------------|-----------------------|----------------|--------|-------|--------------------|--------------|
| 1   | <b>66a</b>        | <i>t</i> -BuOK 6.0    | THF            | 20     | 14    | <b>64a</b>         | 38           |
| 2   | <b>66a</b>        | KOH 6.0               | THF            | 60     | 14    | <b>64a</b>         | 34           |
| 3   | <b>66a</b>        | KOH 8.0               | DME            | 90     | 3     | <b>64a</b>         | 38           |
| 4   | <b>66a</b>        | KOH 4.5               | DME            | 90     | 16    | <b>64a</b>         | 32           |
| 5   | <b>66a</b>        | KOH 4.5               | EtOH           | 80     | 12    | <b>64a</b>         | 29           |
| 6   | <b>66a</b>        | KOH 8.0               | DME            | 20     | 4     | <b>64a</b>         | 45           |
| 7   | <b>66a</b>        | <i>t</i> -BuOK 4.0    | <i>t</i> -BuOH | 80     | 2     | <b>64a</b>         | 48           |
| 8   | <b>66a</b>        | NaNH <sub>2</sub> 8.0 | DMSO           | 95     | 12    | <b>64a</b>         | 40           |
| 9   | <b>66c</b>        | <i>t</i> -BuOK 2.0    | <i>t</i> -BuOH | 20     | 2     | <b>64c</b>         | 49           |
| 10  | <b>66c</b>        | <i>t</i> -BuOK 2.0    | <i>t</i> -BuOH | 50     | 3     | <b>64c</b>         | 47           |
| 11  | <b>66c</b>        | <i>t</i> -BuOK 4.0    | <i>t</i> -BuOH | 80     | 4     | <b>64c</b>         | 46           |
| 12  | <b>66f</b>        | NaNH <sub>2</sub> 8.0 | DMSO           | 20     | 14    | <b>64f</b>         | 41           |

**Tab. 3.1** Synthese von 10,11-Didehydro-Cinchona Alkaloiden über doppelte Dehydrobromierung

Bei der folgenden zweiten Dehydrobromierung erwies sich eine phasentransferkatalysierte Reaktion mit Aliquat 336<sup>®</sup> (Methyltrioctylammoniumchlorid) als geeignet (Tab. 3.2).<sup>87, 90, 91</sup> Die Eliminierung mit KOH (2 eq) und Aliquat 336<sup>®</sup> (0.1 eq) in Tetrahydrofuran verlief in Ausbeuten von bis zu 84 % und zeichnete sich durch milde Reaktionsbedingungen sowie die Verwendung preiswerter Reagenzien aus. Auch bei Anwendung der bei der Einschnittvariante eingesetzten Eliminierungsbedingungen mit *t*-BuOK in *t*-BuOH auf die Vinylbromide **67a,e** wurden höhere Ausbeuten (Tab. 3.2, Nr. 1 und 2) erzielt.

| Nr. | Alkaloid-Vinylbromid | Base [eq]              | Lösungsmittel  | T [°C] | t [h] | Didehydro-Alkaloid | Ausbeute [%] |
|-----|----------------------|------------------------|----------------|--------|-------|--------------------|--------------|
| 1   | <b>67a</b>           | <i>t</i> -BuOK 4.0     | <i>t</i> -BuOH | 20     | 2     | <b>64a</b>         | 61           |
| 2   | <b>67a</b>           | <i>t</i> -BuOK 2.0     | <i>t</i> -BuOH | 20     | 2     | <b>64a</b>         | 56           |
| 3   | <b>67a</b>           | KOH 2.0<br>Aliquat 336 | THF            | 20     | 14    | <b>64a</b>         | 79           |
| 4   | <b>67a</b>           | KOH 2.0<br>Aliquat 336 | THF            | 20     | 20    | <b>64a</b>         | 84           |
| 5   | <b>67c</b>           | KOH 4.0<br>Aliquat 336 | THF            | 20     | 14    | <b>64c</b>         | 72           |
| 6   | <b>67c</b>           | KOH 2.0<br>Aliquat 336 | THF            | 20     | 20    | <b>64c</b>         | 81           |
| 7   | <b>67e</b>           | <i>t</i> -BuOK 4.0     | <i>t</i> -BuOH | 20     | 2     | <b>64e</b>         | 59           |

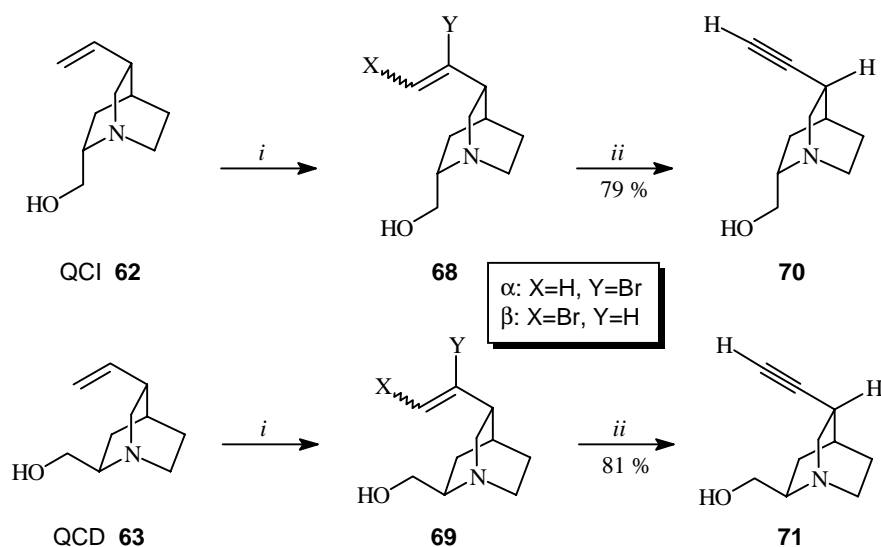
**Tab. 3.2** Dehydrobromierung von Cinchona Alkaloid-Vinylbromiden

Letztlich konnte die Gesamtausbeute durch Wechsel zu einer Zwei-Schritt-Sequenz von 29 % auf 84 % gesteigert werden. Zusätzlich hat sich die phasentransferkatalysierte Dehydrohalogenierung als *Up-Scaling*-fähig erwiesen, da die Ausbeuten bei einer Erhöhung der Ansatzgröße nur mäßig von 84 % (2 mmol) auf 76 % (50 mmol) gesunken sind (Tab. 3.3).

<sup>91</sup> E. V. Dehmlow, M. Lissel, *Tetrahedron*, **1981**, 37, 1653.

### 3.2 Synthese des Didehydroquincorins und -quincoridins

Die optimierte Synthese der 10,11-Didehydro-Cinchona Alkaloide konnte in vorangegangenen Arbeiten<sup>92</sup> mit geringfügigen Veränderungen auf die  $\beta$ -Aminoalkohole Quincorin<sup>®</sup> **62** und Quincoridin<sup>®</sup> **63** übertragen werden. Zur Bromierung der Vinylseitenkette wurde  $\text{CCl}_4$  verwendet und damit sowohl die gute Löslichkeit der Edukte als auch die geringe Löslichkeit der resultierenden Dibromide in diesem Lösungsmittel genutzt. Dadurch konnten die Dibromide quantitativ erhalten werden. Die erste Dehydrobromierung zu den intermediären Vinylbromiden **68** und **69** mit  $\text{Et}_3\text{N}$  verlief in hohen Ausbeuten, und die zweite, phasentransferkatalysierte  $\text{HBr}$ -Eliminierung erforderte lediglich eine Temperaturerhöhung auf 60 bis 70 °C. Die Gesamtausbeuten der Synthesen von 10,11-Didehydro-QCI **70** und 10,11-Didehydro-QCD **71** waren mit 70-79 % ähnlich hoch wie bei den Naturstoffen (Schema 3.3).



**Schema 3.3** Synthese von Didehydro-QCI und Didehydro-QCD. Bedingungen: *i*, 1.  $\text{Br}_2$ ,  $\text{CCl}_4$ , 0 °C, 2 h; 2.  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CHCl}_3$ , RT, 2 h; *ii*,  $\text{KOH}$ , Aliquat 336, THF, Rückfluß, 6 h.

Die Darstellung der Alkine **70** und **71** konnte in dieser Arbeit im Multigramm-Maßstab durchgeführt werden und ermöglichte daher die Untersuchung dieser kompakten, hochpolaren  $\beta$ -Aminoalkohole im Hinblick auf ihre Eignung als chirale Synthesebausteine. In Abb. 3.1 ist die *Up-Scaling*-Fähigkeit der hier vorgestellten Alkin-Synthesen abschließend dargestellt.

**Didehydro-Chinidin 64a**

| Nr. | Ansatzgröße<br>[mmol] | Ausbeute<br>[%] |
|-----|-----------------------|-----------------|
| 1   | 1.99                  | 84              |
| 2   | 12.44                 | 81              |
| 3   | 14.43                 | 82              |
| 4   | 37.50                 | 78              |
| 5   | 50.00                 | 76              |

**Didehydro-Quincoridin 71**

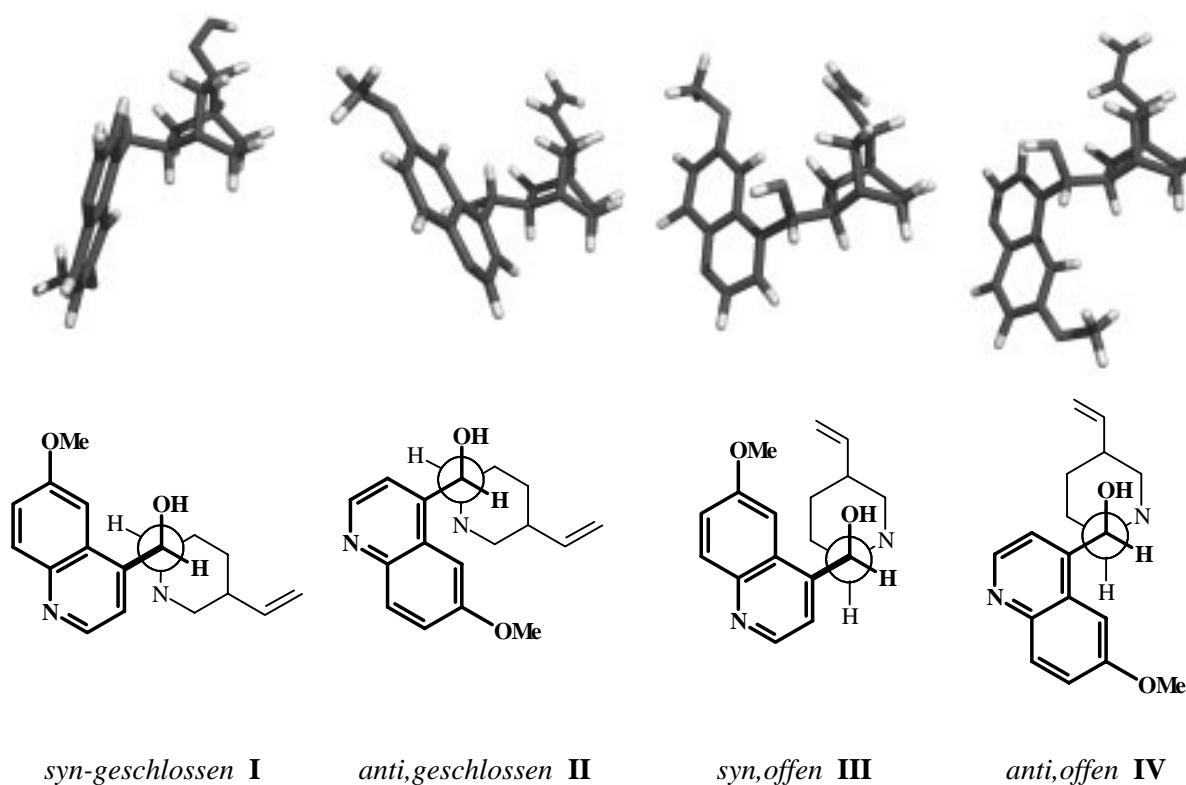
| Nr. | Ansatzgröße<br>[mmol] | Ausbeute<br>[%] |
|-----|-----------------------|-----------------|
| 6   | 2.86                  | 79              |
| 7   | 4.86                  | 76              |
| 8   | 25.71                 | 73              |
| 9   | 60.00                 | 71              |
| 10  | 75.00                 | 70              |

**Tab. 3.3** *Up-Scaling* der Alkinsynthesen ausgehend von den entsprechenden Vinylbromiden.

<sup>92</sup> O. Schrage, W. Braje, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 3715.

### 3.3 Konformations- und Strukturanalyse der C10,C11-Alkine

Die Konformation der *Cinchona* Alkaloide ist von großer Bedeutung für die Aufklärung von katalytischen Prozessen und der biologischen Aktivität dieser Verbindungen. Die Konformationen der Naturstoffe Chinin und Chinidin sowie einiger geschützter *Cinchona* Alkaloide wurden eingehend von Wynberg *et al.*<sup>93,45</sup> und Carroll *et al.*<sup>94</sup> untersucht. Die Konformation der *Cinchona* Alkaloide wird vor allem durch die Rotation um die C8-C9-Bindung und um die C9-C4'-Bindung bestimmt, da die beiden größten Substituenten, d. h. der aromatische Chinolin- und der bicyclische Chinuclidin-Rest, die Konformation des Gesamtmoleküls festlegen. Modellrechnungen mit Hilfe der MM2-87- und MMX-Kraftfelder sowie der semiempirischen AM1-Methode haben für Chinidin vier konformative lokale Hauptenergieminima ergeben,<sup>95</sup> deren zugehörige Strukturen in Abb. 3.1 sowohl mit Kugel-Stab-Modellen als auch als Newman-Projektionen dargestellt sind.



**Abb. 3.1** Hauptkonformere des Chinidins **2**

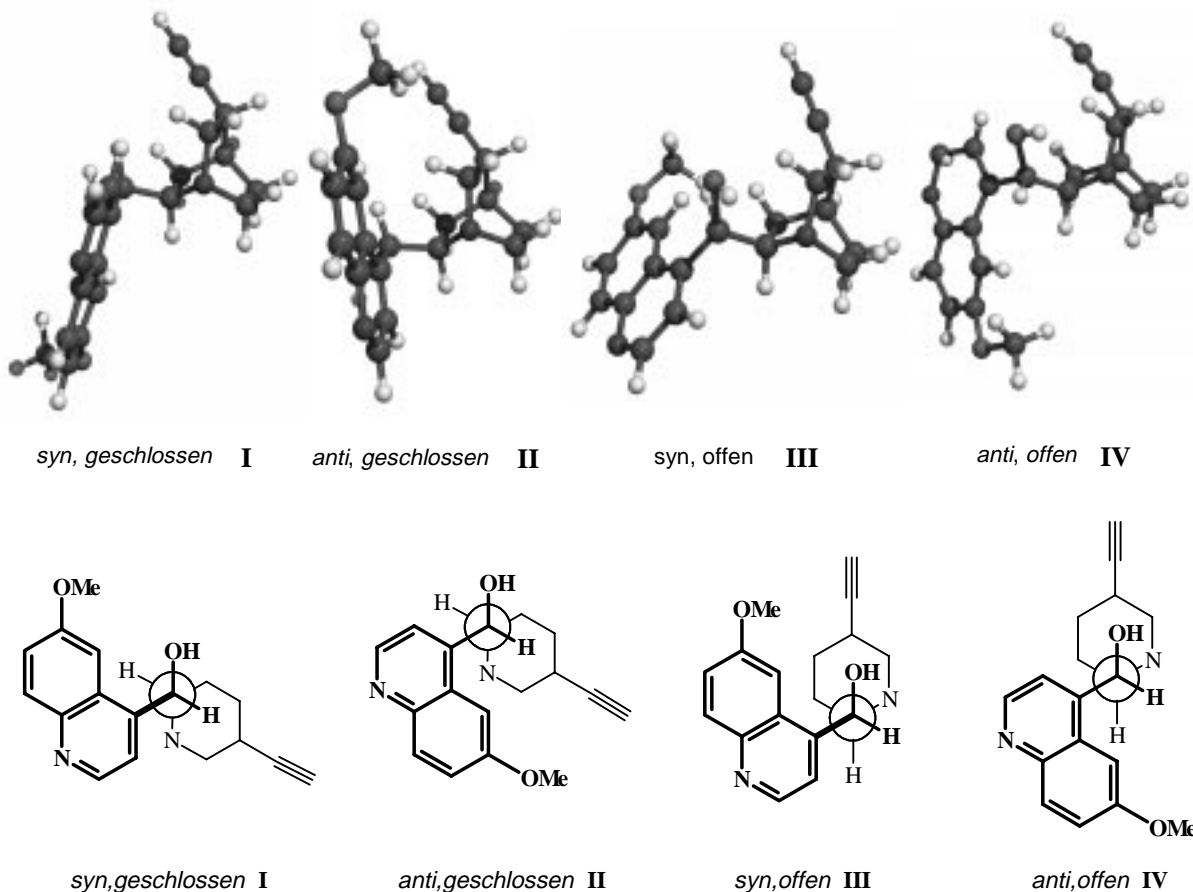
Die vier konformativen Energieminima konnten ebenfalls für das jetzt erstmals dargestellte 10,11-Didehydrochinidin ermittelt werden. Die Ergebnisse der entsprechenden Modellrechnungen sind in Abb. 3.2 dargestellt. Das *offen-geschlossen*-Gleichgewicht mit einer Energiebarriere von 17.58 kJ/mol legt fest, ob Chinolin- und Chinuclidinrest einander abgewandt (*offen*) oder zugewandt (*geschlossen*) sind. Bei der *geschlossen*-Konformation ist das freie Elektronenpaar des Chinuclidinstickstoffs auf den Chinolinring gerichtet. Durch das *syn-anti*-

<sup>93</sup> G. D. H. Dijkstra, R. M. Kellogg, H. Wynberg, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 6121.

<sup>94</sup> F. I. Carroll, P. Abraham, K. Gaetano, S. W. Mascarella, R. A. Wohl, J. Lind, K. Petzoldt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 3017.

<sup>95</sup> G. D. H. Dijkstra, R. M. Kellogg, H. Wynberg, *Recl. Trav. Chim., Pays-Bas*, **1989**, *108*, 195.

Gleichgewicht mit einer berechneten Energiebarriere von 33.08 kJ/mol wird die relative Lage der 6'-Methoxygruppe am Chinolinrest und der C9-Hydroxyfunktion zueinander festgelegt. Die vier relativen Energieminima zeichnen sich außerdem durch eine *gestaffelte* Anordnung der Substituenten an der C8-C9-Bindung aus.



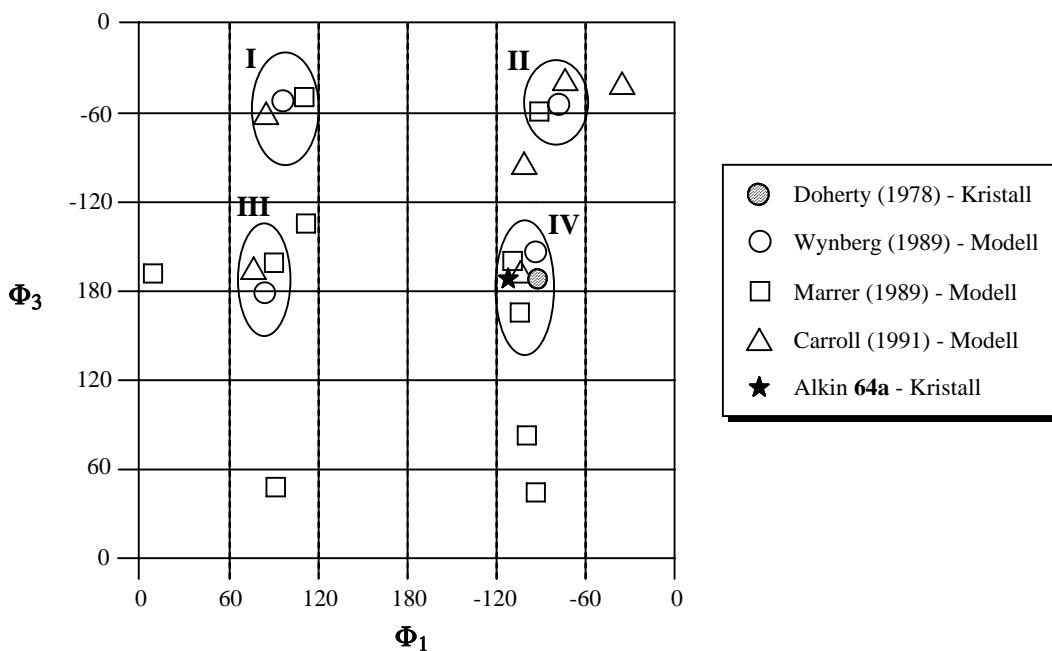
**Abb. 3.2** Hauptkonformere des 10,11-Didehydro-Chinidins **64a**

Das *offen-geschlossen*-Gleichgewicht besitzt einen wichtigen Indikator in der H8-H9-Kopplungskonstanten. Ihr Wert ist in einer *offen*-Konformation aufgrund der gestaffelten Anordnung der Protonen klein, während bei einer *geschlossen*-Konformation die Kopplungskonstante größer ist, da dort die Protonen *antiperiplanar* zueinander stehen. Ungeschütztes Chinidin **2** liegt nach NOE-Experimenten und Röntgenstrukturanalysen<sup>96</sup> in vielen Lösungsmitteln und im festen Zustand in der *anti,offen*-Konformation vor. Die Konformation eines *Cinchona* Alkaloids kann auch mit Hilfe zweier Torsionswinkel direkt bestimmt werden. Die Torsionswinkel  $\Phi_1$  (C3'-C4'-C9-C8) und  $\Phi_2$  (C4'-C9-C8-N1) legen dabei die räumliche Anordnung des Chinolinrestes und des Chinuclidinringes fest. Wenn die aus verschiedenen Rechnungen hervorgegangenen Torsionswinkel<sup>97</sup> in ein Koordinatensystem eingetragen werden, zeigt sich eine relativ gute Übereinstimmung (Abb. 3.3).<sup>94</sup> Generell wurden bei Chinin, Cinchonidin und Chinidin nur die Konformationen I, II und IV beobachtet, nicht aber die *syn,offen*-Konformation III. Die Populationen der Konformationen sind außerdem abhängig vom Lösungsmittel und in geringerem Ausmaß auch von Temperatur

<sup>96</sup> S. Kashino, M. Haisa, *Acta Crystallogr., Sect. C*, **1983**, 39, 310.

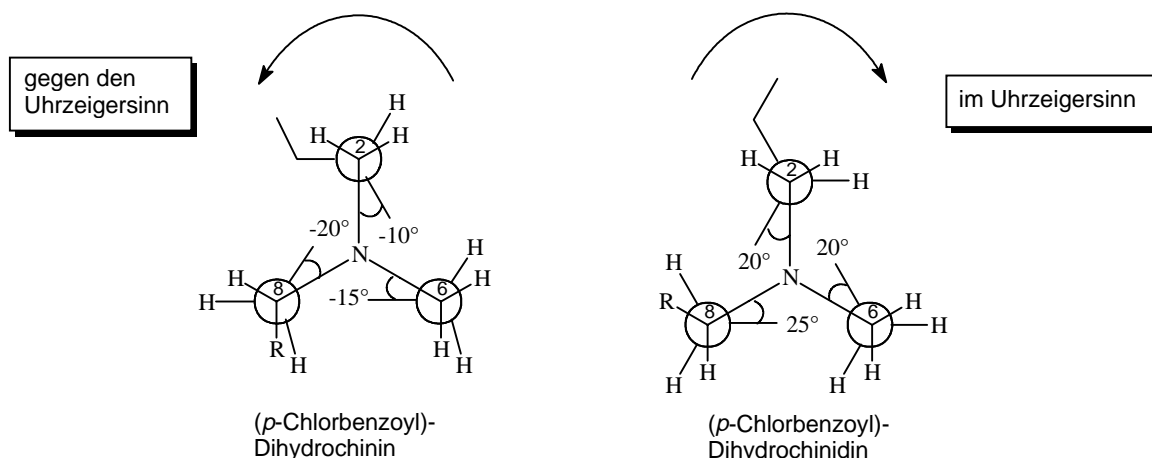
<sup>97</sup> R. Doherty, W. R. Benson, M. Maienthaland, J. McD. Stewart, *J. Pharm. Sci.*, **1978**, 67, 1698; S. Marrer, *Pharm. Acta Helv.*, **1989**, 64, 338.

und Konzentration. NMR-Experimenten und *ab initio*-Berechnungen zufolge ist die *anti,offen*-Konformation IV in unpolaren Lösungsmitteln die stabilste Konformation. Die Population dieser Konformation nimmt mit zunehmender Polarität des Lösungsmittels ab, da die *geschlossen*-Konformation durch das größere Dipolmoment der polareren Lösungsmittel stabilisiert wird. Während die H8-H9-Kopplungskonstante von 10,11-Didehydrochinidin **64a** in  $\text{CDCl}_3$  nur 2.0 Hz beträgt (*anti,offen*), so erreicht sie in  $\text{CD}_3\text{OD}$  4.9 Hz (höhere Population der *anti,geschlossen*-Konformation).



**Abb. 3.3** Torsionswinkel der Hauptkonformere des Chinidins und 10,11-Didehydrochinidins

Die Konformationsgleichgewichte der *Cinchona* Alkaloide werden zusätzlich durch Schutzgruppen an der C9-Hydroxyfunktion beeinflusst.<sup>87, 93</sup> Acyl-geschützte *Cinchona* Alkaloid-Derivate liegen hauptsächlich in der *anti,geschlossen*-Konformation vor. Dies wird auf den  $\pi$ -Akzeptor-Effekt der Carbonylgruppe und den sich dadurch verändernden Bindungswinkel an C9 zurückgeführt. Durch Protonierung oder Komplexbildung des Chinuclidinstickstoffs (z. B. mit  $\text{OsO}_4$ ) kann das Gleichgewicht von der *anti,geschlossen*-Konformation II wieder zur *anti,offen*-Konformation IV verschoben werden.



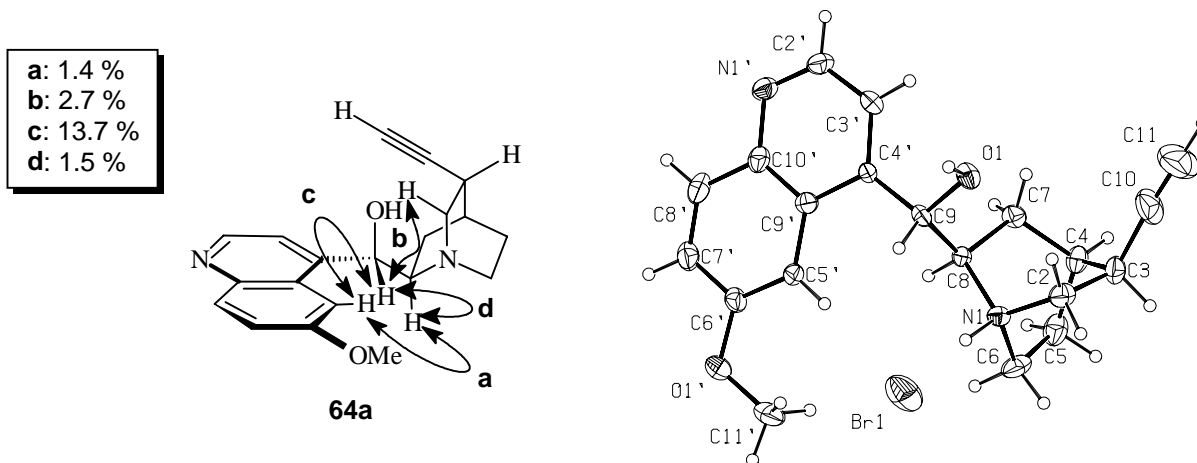
**Abb. 3.4** Vertwistung des Chinuclidinringes in Dihydrochinin- und Dihydrochinidinderivaten.

Im Chinuclidinring der Naturstoffe Chinin **1** und Chinidin **2** sowie der 1,2-Aminoalkohole Quincorin **62** und Quincoridin **63** liegen die Methylenprotonen nicht in einer energetisch ungünstigen ekliptischen Anordnung (*eclipsed*) vor, sondern die Ringspannung des Azabicyclus wird durch eine Vertwistung verringert. Dadurch können sich die Methylenprotonen einer gestaffelten Konformation (*staggered*) nähern. Der pseudo-enantiomere Charakter von Chinin- und Chinidinderivaten spiegelt sich auch in der Richtung der Vertwistung wieder. Während Dihydrochinin gegen den Uhrzeigersinn vertwistet ist, zeigt Dihydrochinidin eine Vertwistung im Uhrzeigersinn (Abb. 3.4, Tab. 3.4).<sup>93,45</sup>

| Atome                  | Torsionswinkel                                 |     |  |
|------------------------|--|-----|--|
|                        | ( <i>p</i> -Chlorobenzoyl)-10,11-Dihydrochinin | vs. | ( <i>p</i> -Chlorobenzoyl)-10,11-Dihydrochinidin |
| N1-C8-C7-C4            | -20°   |     | 25°  |
| N1-C2-C3-C4            | -10°   |     | 20°  |
| N1-C6-C5-C4            | -15°   |     | 20°  |
| $\Sigma$ (Vertwistung) | -45°   |     | 65°  |

**Tab. 3.4** Vertwistung des Chinuclidinrings in Dihydrochinin- und Dihydrochinidinderivaten

Die Konfigurationen und Konformationen der 10,11-Didehydro-Cinchona Alkaloide sowie der 10,11-Didehydro-QCI- und 10,11-Didehydro-QCD-Derivate wurden mit Hilfe von NOE-Messungen, <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie und Röntgenstrukturanalysen untersucht. Die H8-H9-Kopplungskonstanten des 10,11-Didehydrochinidins **64a** und des 10,11-Didehydrochinins **64c** betragen in CDCl<sub>3</sub> 4.0 Hz bzw. 3.0 Hz. Die niedrigen Werte der Kopplungskonstanten weisen auf eine erhöhte Population der *offen*-Konformation hin.<sup>98</sup>



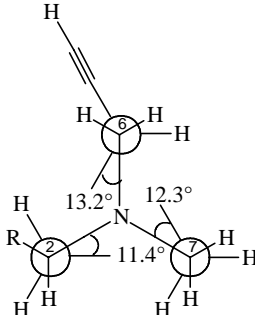
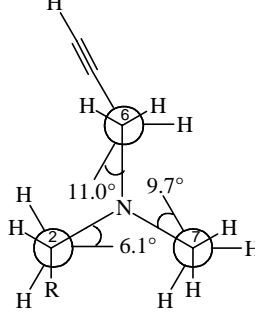
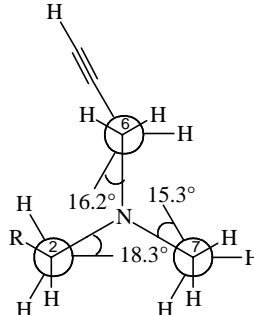
**Abb. 3.5** *anti,offen*-Konformation des 10,11-Didehydrochinidins **64a** in CDCl<sub>3</sub> und im Einkristall.

Die NOE-spektroskopische Untersuchung des Alkins **64a** zeigt, daß fast ausschließlich die *anti,offen*-Konformation vorliegt, da charakteristische NOE-Effekte zwischen H5' und H9 (13.7 %), zwischen H9 und H2 (2.7 %) sowie zwischen H5' und H8 (1.4 %) beobachtet werden können. Darüber hinaus zeigt auch die Röntgenstrukturanalyse des Hydrobromidsalzes des 10,11-Didehydrochinidins **64a** die *anti,offen*-Konformation im kristallinen Zustand (Abb. 3.5). Die beiden für die Konformation entscheidenden Torsionswinkel  $\Phi_1$  (C3'-C4'-C9-

<sup>98</sup> W. J. Colucci, R. D. Gandour, E. A. Mooberry, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7141.



C8) =  $-110.6^\circ$  und  $\Phi_2$  (N1-C8-C9-C4') =  $-160.7^\circ$  liegen in dem für die *anti,offen*-Konformation **IV** berechneten Bereich (Abb. 3.3). Da die Konformationen durch intramolekulare und nicht durch intermolekulare Wechselwirkungen bestimmt werden, gibt es gute Korrelationen zwischen der jeweils stabilsten Konformation in Lösung und im festen Zustand.<sup>94</sup> Das Alkin **64a** ist zwar im Uhrzeigersinn vertwistet, die Vertwistung der Chinuclidineinheit ist jedoch nicht so stark ausgeprägt wie in den Dihydroderivaten der *Cinchona* Alkaloide. Die Torsionswinkel im Alkin **64a** sind daher mit  $11\text{--}13^\circ$  erheblich kleiner als die im entsprechenden Dihydroderivat ( $20\text{--}25^\circ$ ) (Tab. 3.5). Damit verbunden ist eine Zunahme der Polarität von den Dihydro-*Cinchona* Alkaloiden zu den polaren 10,11-Didehydro-Derivaten. Da die Polarität der Alkine durch Substitution an C11 beeinflusst werden kann, ist eine *through-bond*-Wechselwirkung der Dreifachbindung mit dem Chinuclidin-Stickstoff ein möglicher Erklärungsansatz für die hohe Polarität der 10,11-Didehydro-*Cinchona* Alkaloide.

| Torsionswinkel         | 10,11-Didehydrochinidin <b>64a</b> <sup>99</sup>                                   | 10,11-Didehydroquincorin <b>70</b> <sup>100</sup>                                   | 10,11-Didehydroquincoridin <b>71</b>   |
|------------------------|--|---|--|
|                        |  |  |  |
| N1-C2-C3-C4            | $11.4^\circ$   | $6.1^\circ$   | $18.3^\circ$   |
| N1-C6-C5-C4            | $13.2^\circ$   | $11.0^\circ$  | $16.2^\circ$   |
| N1-C7-C8-C4            | $12.3^\circ$   | $9.7^\circ$   | $15.3^\circ$   |
| $\Sigma$ (Vertwistung) | $36.9^\circ$   | $26.8^\circ$  | $49.8^\circ$   |

**Tab. 3.5** Torsionswinkel in den 10,11-Didehydroderivaten des Chinidins sowie von QCI und QCD

Dieser Effekt ist auch bei den entsprechenden Derivaten des Quincorins **62** und Quincoridins **63** zu beobachten. Hier steigt die Polarität und Basizität von den Dihydroderivaten mit Ethylseitenkette über die vinylischen Stammverbindungen zu den 10,11-Didehydroderivaten **70** und **71** an. Analog zu den 10,11-Didehydro-*Cinchona* Alkaloiden weisen die Alkine **70** und **71** relativ kleine Torsionswinkel auf ( $6\text{--}11^\circ$  und  $15\text{--}18^\circ$ ), wobei die Vertwistung im QCD-Alkin **71** stärker ausgeprägt ist als im QCI-Alkin **70** (Tab. 3.5). Dabei ist jedoch zu beachten, daß diese Alkine im Einkristall unterschiedliche Kristallsysteme aufweisen (Abb. 3.6). Während 10,11-Didehydro-Quincorin **70** ebenso wie 10,11-Didehydrochinidin **64a** in einem monoklinen Kristallsystem vorliegt,<sup>100</sup> tritt bei 10,11-Didehydro-Quincoridin **71** ein orthorhombisches Kristallsystem auf. Beim 10,11-Didehydro-QCD **71** ist neben der orthorhombischen Kristallstruktur die Pyramidalisierung des Brückenkopfstickstoffatoms bemerkenswert.

<sup>99</sup> Die Kohlenstoffatome der einzelnen bicyclischen Brücken werden hier entsprechend der IUPAC-Nomenklatur zugeordnet. Für Chinidin ergeben sich daher Atombezeichnungen, die von der *Cinchona* Alkaloid-Nomenklatur nach *Rabe* abweichen.

<sup>100</sup> R. Wartchow, O. Schrage, W. M. Braje, H. M. R. Hoffmann, *Z. Kristallogr. NCS*, **1999**, *214*, 285.

Die Summe der Bindungswinkel des Stickstoffs mit den benachbarten Kohlenstoffatomen ist kleiner ( $325.3^\circ$ ) als im idealisierten Tetraeder ( $328.5^\circ$ ), daher ist die Umgebung des Stickstoffs trotz seiner Eigenschaft als Brückenkopfatom im Chinuclidinring überpyramidalisiert. Die Schmelzpunkte von 10,11-Didehydroquincorin **70** ( $67^\circ\text{C}$ ) und 10,11-Didehydroquincoridin **71** ( $44^\circ\text{C}$ ) weisen zwar große Unterschiede auf, beide Verbindungen sind jedoch im Gegensatz zu den vinylicchen Stammverbindungen **62** und **63** oder den Dihydroderivaten bei Raumtemperatur fest. Die Seitenkette hat folglich sowohl bei den *Cinchona* Alkaloiden als auch bei QCI und QCD einen großen Einfluß auf physikalische und chemische Eigenschaften.<sup>101</sup> Generell gilt, daß Acetylderivate leichter kristallisieren als olefinische und gesättigte Derivate (vgl. Butin-1,4-diol: Smp.  $> 140^\circ\text{C}$  und Butan-1,4-diol: flüssig)

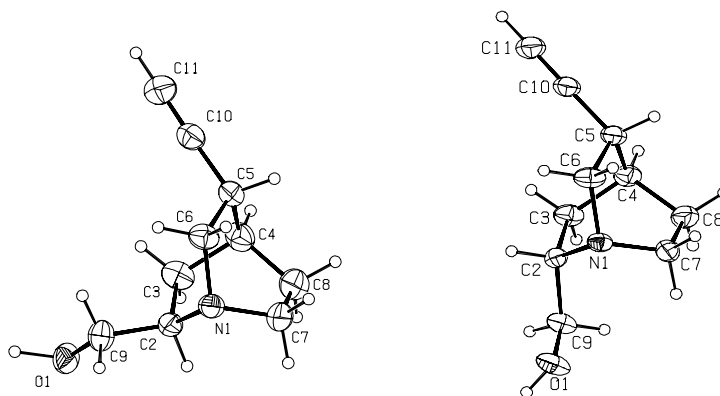


Abb. 3.6 Röntgenstrukturen des Didehydro-Quincoridins **71** und des Didehydro-Quincorins **70**<sup>100</sup>

### 3.4 Halogenierung und Pseudohalogenierung der C10,C11-Didehydroderivate

Terminale und substituierte Alkine treten in zahlreichen pharmakologisch aktiven Naturstoffen auf.<sup>102</sup> Das Polyacetylen Marasin **72a** ist beispielsweise ein effektives Antibiotikum gegen *Staphylococcus aureus*.<sup>102a</sup> Natürlich vorkommende Enine, wie z. B. Brasilenin, Gephyrotoxin und das Froschgift Histronicotoxin<sup>103</sup> sowie die Endiin-Antibiotika, zu denen Dynemicin A und Calicheamycin  $\gamma_1$  gehören,<sup>104</sup> sind zwei der wichtigsten Gruppen von Wirkstoffen mit Alkin-Einheiten. Alkingruppen eröffnen einen direkten Zugang zu Vinylhalogeniden und halogenierten Allenen, die sich als wichtige Strukturmerkmale von marinen Terpenen erwiesen haben. Beispiele hierfür sind Telfairin **72b**, dessen insektizide Wirkung mit Lindan vergleichbar ist, Pannosallen **72c** aus der vietnamesischen Rotalge *Laurencia pannosa*<sup>102b</sup> und das halogenierte Terpen **72d**<sup>102c</sup> (Abb. 3.7). Außerdem sind iodidierte Alkine geeignete Intermediate für die Synthese mittlerer Ringe, da sie gut in

<sup>101</sup> H. Wynberg, A. Smardijk, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 135.

<sup>102</sup> W. de Graf, A. Smits, J. Boersma, G. van Koten, W. P. M. Hoekstra, *Tetrahedron*, **1988**, 44, 6699; M. Suzuki, Y. Takahashi, Y. Matsuo, M. Masuda, *Phytochemistry*, **1996**, 41, 1101; D. J. Faulkner, M. O. Stallard, J. Fayos, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 3413.

<sup>103</sup> L. E. Overman, D. Lesuisse, M. Hashimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 5373; S. C. Carey, M. Aratani, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 5887.

<sup>104</sup> M. P. Cabal, R. S. Coleman, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 3253; J. N. Haseltine, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 2576; A. L. Smith, E. N. Pitsinos, C.-K. Hwang, Y. Mizuno, H. Saimoto, G. R. Scarlato, T. Suzuki, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 7612; R. D. Groneberg, T. Miyazaki, N. A. Stylianides, T. J. Schulze, W. Stahl, E. P. Schreiner, T. Suzuki, Y. Iwabuchi, A. L. Smith, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 7593.

Palladium- und Nickel-katalysierten *cross-coupling*-Reaktionen eingesetzt werden können.<sup>105</sup> Die cyclischen Endiin-Kernbausteine der Endiin-Antibiotika können über eine intramolekulare Nozaki-Kupplung eines Iodalkin-Bausteins mit einer Aldehydfunktion dargestellt werden (Schema 3.4).<sup>106</sup> Iodierte Alkine spielen auch eine große Rolle in der Synthese von Prostaglandinen und Pheromonen.<sup>107</sup> Bei beiden Substanzklassen ist der stereoselektive Einbau von (*Z*)-Doppelbindungen besonders wichtig. Diese können selektiv durch Hydrierung der entsprechenden Iodalkin-Vorläufer mit Diimin und anschließender *cross-coupling*-Reaktion oder Cuprataddition dargestellt werden.

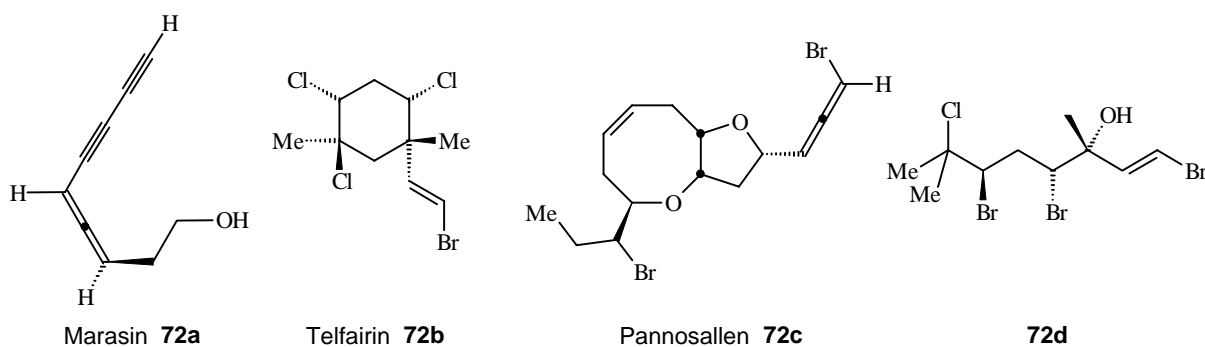
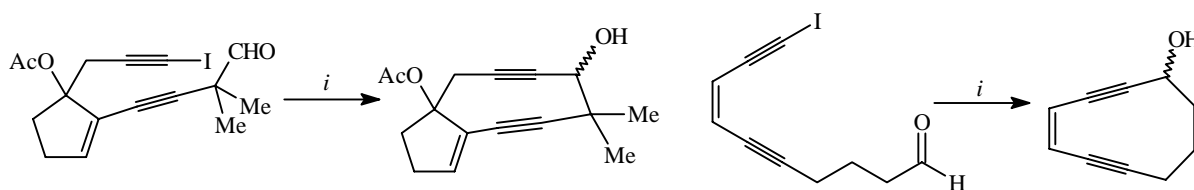


Abb. 3.7 Naturstoffe mit Alkin-, Vinylhalogenid- oder Alleneinheiten



Schema 3.4 Anwendungen von iodierte Alkinen in der Organischen Synthese. Bedingungen: *i*, CrCl<sub>2</sub>, NiCl<sub>2</sub>, THF.

Die Iodierung und Bromierung des 10,11-Didehydrochinidins **64a** gelang zuerst mit *N*-Iodsuccinimid und *N*-Bromsuccinimid unter AgNO<sub>3</sub>-Zusatz (Tab. 3.6, Nr. 1 und 4). Diese bei Steroiden bewährten Reaktionen erwiesen sich jedoch sowohl bei der Durchführung als auch bei der Isolierung der Produkte als problematisch und lieferten nur mäßige Ausbeuten (65 bzw. 61 %). Durch Einsatz eines Iod-Morpholin-Komplexes in Toluol konnte das gewünschte iodierte Alkin **73a** in sehr guter Ausbeute erhalten werden.<sup>108, 87</sup> Die Verwendung von acetyliertem Didehydrochinidin **64f** ermöglichte eine nahezu quantitative Isolierung des Iodids **73b** (97 %) (Schema 3.5). Die zur Darstellung von **73a** notwendige Entschützung mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> verlief ebenfalls mit hohen Ausbeuten (96 %). Eine verbesserte C11-Bromierung konnte durch den Einsatz von hypobromiger Säure in Wasser erreicht werden. Das Bromid **73c** wurde in 83 % Ausbeute gebildet.<sup>109</sup> Die Chlorierung mit NaOCl lieferte allerdings das

<sup>105</sup> P. Cintas, *Synthesis*, **1992**, 248; K. R. Buszek, Y. Jeong, *Synth. Commun.*, **1994**, 24, 2461.

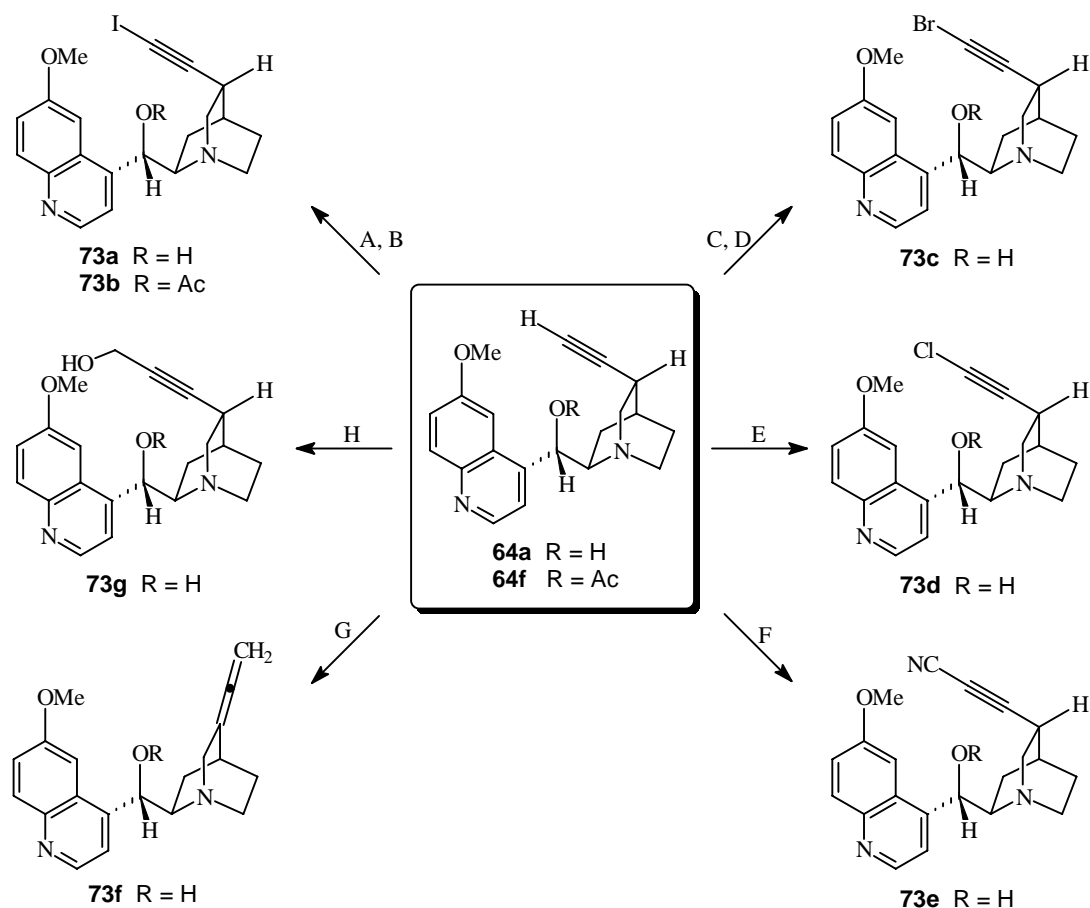
<sup>106</sup> K. Takai, M. Tagashira, T. Kuroda, K. Oshima, K. Utimoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 6048; C. Crevisy, J.-M. Beau, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 3171; A. G. Myers, P. M. Harrington, E. Y. Kuo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 694.

<sup>107</sup> D. Michelot, *Synthesis*, **1983**, 130; H. C. Brown, D. Basavaiah, S. M. Singh, N. G. Bhat, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 246; A. F. Kluge, K. G. Untch, J. H. Fried, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 9256.

<sup>108</sup> F. Björkling, T. Norin, R. Unelius, *Synth. Commun.*, **1985**, 15, 463; P. L. Southwick, J. R. Kirchner, *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 3305.

<sup>109</sup> D. Villemin, P. Cadot, M. Kuétegan, *Synthesis*, **1984**, 230.

entsprechende Chlorid **73d** trotz verlängerter Reaktionszeit nur in 39 % Ausbeute. Mit Hilfe von Kupfer(I)cyanid in DMF konnte das C11-Bromid **73c** bei leicht erhöhter Temperatur in das Nitril **73e** überführt werden.<sup>110</sup> Die Ausbeute über zwei Stufen betrug jedoch nur 34 %. Dagegen verlief die Isomerisierung des 10,11-Didehydrochinidins **64a** zum Allen **73f** trotz der drastischen Bedingungen (KOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Toluol, Rückfluß) mit einer Ausbeute von 55 %.



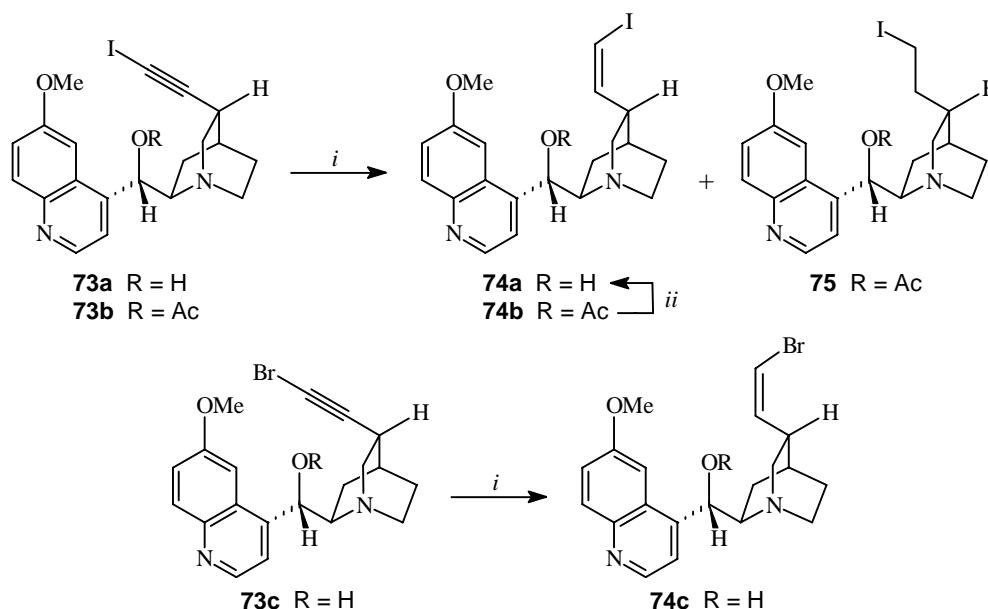
**Schema 3.5** Funktionalisierung des 10,11-Didehydrochinidins **64a,f**.

| Nr. | Alkaloid   | Methode | Reaktionsbedingungen   | Produkt    | Ausbeute [%] |
|-----|------------|---------|--|------------|--------------|
| 1   | <b>64a</b> | A       | NIS, AgNO <sub>3</sub> , Aceton, RT  | <b>73a</b> | 65           |
| 2   | <b>64a</b> | B       | I <sub>2</sub> , Morpholin, Toluol, 55 °C                                  | <b>73a</b> | 91           |
| 3   | <b>64f</b> | B       | I <sub>2</sub> , Morpholin, Toluol, 60 °C                                  | <b>73b</b> | 97           |
| 4   | <b>64a</b> | C       | NBS, AgNO <sub>3</sub> , Aceton, RT  | <b>73c</b> | 61           |
| 5   | <b>64a</b> | D       | Br <sub>2</sub> , KOH, H <sub>2</sub> O, THF, RT                           | <b>73c</b> | 83           |
| 6   | <b>64a</b> | E       | KOH, NaOCl, H <sub>2</sub> O, THF, RT                                      | <b>73d</b> | 39           |
| 7   | <b>64a</b> | F       | 1. Br <sub>2</sub> , KOH, H <sub>2</sub> O, THF, RT<br>2. CuCN, DMF, 60 °C | <b>73e</b> | 34           |
| 8   | <b>64a</b> | G       | KOH, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , Toluol, 110 °C                       | <b>73f</b> | 55           |
| 9   | <b>64a</b> | H       | <i>n</i> -BuLi, (CH <sub>2</sub> O) <sub>n</sub> , THF, -78 °C → 40 °C     | <b>73g</b> | 87           |

**Tab. 3.6** Funktionalisierung der Dreifachbindung in **64a,f**.

<sup>110</sup> S. R. Landor, P. Forche Asobo, Z. Tane Fomum, R. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 1201.

Durch Deprotonierung mit *n*-BuLi und Umsetzung mit Paraformaldehyd in THF konnte der sehr polare Propargylalkohol **73g** in 87 % Ausbeute erhalten werden (Schema 3.5).<sup>111</sup> Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der hier vorgestellten direkten Funktionalisierungen der Alkine **64a,f** sind in Tab. 3.6 zusammengestellt. Wie bereits einleitend erwähnt, werden für zahlreiche *cross-coupling*-Reaktionen definiert konfigurierte Vinylhalogenide als Kupplungspartner benötigt. Die Hydrierung von Halogenalkinen mit Diimin ist dabei ein häufig verwendeter Zugang zu (*Z*)-Vinylhalogeniden.<sup>112</sup>



**Schema 3.6** (*Z*)-Hydrierung der 11-Halogen-10,11-Didehydrocinchidine. Bedingungen: *i*, *p*-TsNHNH<sub>2</sub>, NaOAc, THF, H<sub>2</sub>O, 55 °C; *ii*, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 90 min, RT, 96 %.

Bei den Iodalkinen **73a** und **73b** führte die milde Hydrierung mit *p*-Toluolsulfonylhydrazid und Natriumacetat in einem Zwei-Phasensystem (THF/H<sub>2</sub>O 1:1) unter leichter Erwärmung zu den gewünschten (*Z*)-Vinyljodiden **74a** und **74b** (Schema 3.6).<sup>87</sup> Die Ausbeuten der (*Z*)-Hydrierung konnten jedoch trotz Optimierung nicht auf mehr als 65 % gesteigert werden. Diese Reaktion ließ sich mit vergleichbaren Ausbeuten auf das Bromalkin **73c** übertragen (Tab. 3.7). Bei hohen Überschüssen von *p*-Toluolsulfonylhydrazid trat eine vollständige Hydrierung des Alkins bis zum Alkyljodid **75** als Nebenreaktion auf. Ein effizienter Zugang zu (*E*)-konfigurierten Vinyljodiden, die Takai-Reaktion, wird in Abschnitt 4 beschrieben.

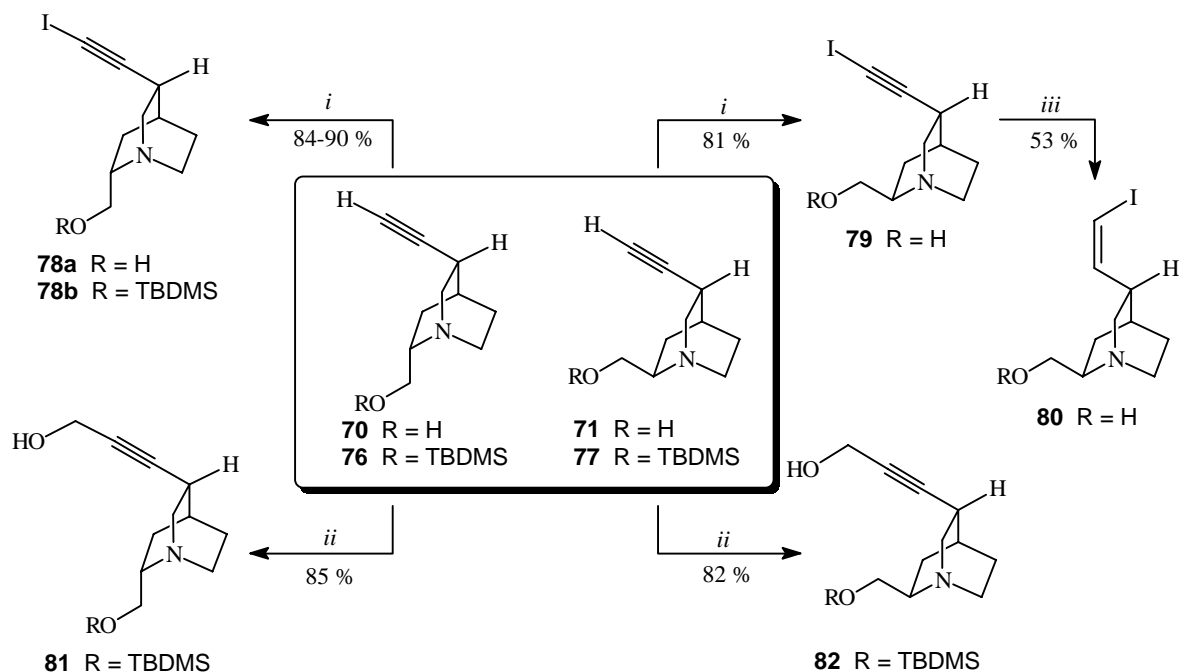
| Nr. | Halogen-<br>Alkin | Reaktionsbedingungen (THF/H <sub>2</sub> O 1:1) |               |           | (Z)-Alken<br>Produkt | Alkyl-<br>halogenid |                 |
|-----|-------------------|---|---------------|-----------|----------------------|---------------------|-----------------|
|     |                   | <i>p</i> -TsNHNH <sub>2</sub><br>[eq]           | NaOAc<br>[eq] | T<br>[°C] |                      |                     | Ausbeute<br>[%] |
| 1   | <b>73a</b>        | 2.1   | 3.2           | 60        | <b>74a</b>           | 59                  | -               |
| 2   | <b>73b</b>        | 2.1   | 3.2           | 55        | <b>74b</b>           | 56                  | -               |
| 3   | <b>73b</b>        | 2.3   | 3.5           | 60        | <b>74b</b>           | 65                  | <b>75</b> (08)  |
| 4   | <b>73b</b>        | 2.5   | 4.0           | 65        | <b>74b</b>           | 58                  | <b>75</b> (14)  |
| 5   | <b>73c</b>        | 2.3   | 3.5           | 55        | <b>74c</b>           | 62                  | -               |

**Tab. 3.7** (*Z*)-Hydrierung der 11-Halogen-Alkine.

<sup>111</sup> J. Pohlmann, C. Sabater, H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.*, **1998**, *110*, 656.

<sup>112</sup> K. C. Nicolaou, J. Y. Ramphal, J. M. Palazon, R. Spanevello, *Angew. Chem.*, **1989**, *101*, 621; J. Pohlmann, *Dissertation*, Univ. Hannover, **1997**; W. M. Braje, *Dissertation*, Univ. Hannover, **1999**.

Die am Chinidin eingehend untersuchte Iodierung mit anschließender (*Z*)-Hydrierung<sup>90</sup> konnte auch auf die 10,11-Didehydroderivate des Quincorins<sup>®</sup> **62** und Quincoridins<sup>®</sup> **63** übertragen werden. Die Ausbeuten der einzelnen Reaktionen lagen generell etwas niedriger als bei den vergleichbaren Chinidinderivaten, aber die Reaktionen verliefen ebenfalls ohne Bildung von Nebenprodukten. Bei Quincorin<sup>®</sup> hat sich die Silylschätzung der C9-Hydroxyfunktion ausbeutesteigernd ausgewirkt und die Isolierung der gewünschten Produkte erheblich vereinfacht. Die entsprechenden Iodalkine **78a**, **78b** und **79** wurden in Ausbeuten zwischen 81 und 90 % erhalten (Schema 3.7). Die nachfolgende Hydrierung des QCD-Iodalkins **79** lieferte das (*Z*)-Alken **80** in 53 % Ausbeute. Durch Propargylierung der terminalen Alkine **70** und **71** mit *n*-BuLi und Paraformaldehyd konnten die Propargylalkohole **81** und **82** mit ähnlich guten Ausbeuten wie bei Chinidin dargestellt werden. Analog zur Synthese der 10,11-Didehydroderivate von QCI und QCD waren sowohl bei der Hydrierung als auch bei der Propargylierung höhere Temperaturen als bei den vergleichbaren Reaktionen der Naturstoffe erforderlich.



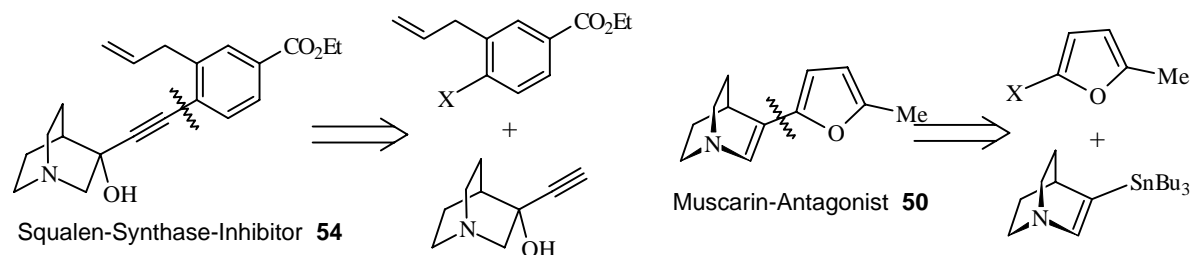
**Schema 3.7** Funktionalisierung der 10,11-Didehydroderivate von QCI und QCD. Bedingungen: *i*, I<sub>2</sub> (3 eq), Morpholin (6 eq), Toluol, 70 °C; *ii*, *n*-BuLi, (CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>, THF, -78 °C → 50 °C; *iii*, *p*-TsNHNH<sub>2</sub>, NaOAc, THF, H<sub>2</sub>O, 65 °C.

### 3.5 Sonogashira-Kupplungen des C10,C11-Didehydrochinidins

Aryl- oder Heteroaromaten-substituierte Chinuclidine wie der Muscarin-Agonist **49**, der Muscarin-Antagonist **50** oder der Squalen-Synthese-Inhibitor **54** sind pharmakologisch interessante Leitstrukturen. Palladium-gestützte *cross-coupling*-Reaktionen, z. B. die Stille-Kupplung, die Heck-Reaktion oder die Sonogashira-Kupplung sind Schlüsselreaktionen auf dem Weg zu diesen Verbindungen (Schema 3.8). Wie bereits in Abschnitt 3.4 angedeutet, treten Enin-Bausteine in zahlreichen Naturstoffen<sup>113</sup> und pharmakologisch aktiven Substanzen

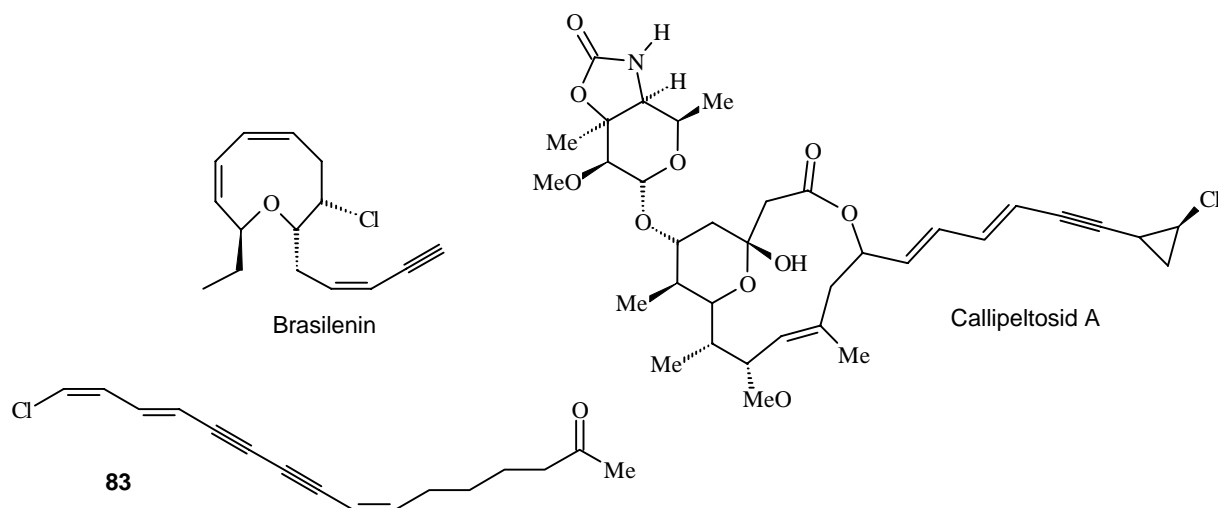
<sup>113</sup> G. W. Gribble, *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 141; R. E. Moore, *Marine Nat. Products*, P. J. Scheuer Ed., Academic Press, New York, **1978**, *1*, 43.

auf. Beispiele hierfür sind Laurencin, Brasilenin, Callipeltosid A<sup>114</sup> oder der Abwehrstoff **83** von afrikanischen Nacktschnecken (Abb. 3.8).<sup>115</sup> Die Sonogashira-Reaktion bietet auch zu dieser Substanzklasse einen effizienten Zugang, da terminale Alkine in Anwesenheit von Palladium-Katalysatoren und Kupfer(Diodid) unter milden Bedingungen mit Vinyl- und Arylhalogeniden gekuppelt werden können.



**Schema. 3.8** Ansätze zur Synthese von substituierten Chinuclidinen.

Aus diesem Grund ist die Untersuchung der Übertragbarkeit der Sonogashira-Kupplung auf *Cinchona* Alkaloide und die abgeleiteten 1,2-Aminoalkohole QCI und QCD von besonderem Interesse. Ausgehend von QCI und QCD lassen sich auf diese Weise zahlreiche nicht-natürliche *Cinchona* Alkaloide darstellen.



**Abb. 3.8** Naturstoffe mit Enin-Einheiten.

Die Entwicklung der Sonogashira-Kupplung basierte auf Untersuchungen von *Stephens* und *Castro*.<sup>116</sup> Sie zeigten, daß Aryliodide mit Kupferacetyleniden in Pyridin bei erhöhten Temperaturen zu Arylacetylenen reagieren. Wenig später wurden auch Vinyljodide erfolgreich eingesetzt.<sup>117</sup> Ein großer Nachteil dieser Kupplung von  $sp$ - und  $sp^2$ -hybridisierten Zentren sind die drastischen Reaktionsbedingungen und die damit verbundenen niedrigen Ausbeuten bei empfindlicheren Systemen. Auch die Variation der Lösungsmittel und Reaktionsbedingungen konnte diese Nachteile nicht beseitigen.<sup>118</sup> Durch die Verwendung katalytischer Mengen an

<sup>114</sup> A. Zampella, M. V. D'Auria, L. Minale, C. Debitus, C. Roussakis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 11085; Z. Zampella, M. V. D'Auria, L. Minale, C. Debitus, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 3243.

<sup>115</sup> R. P. Walker, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 1475.

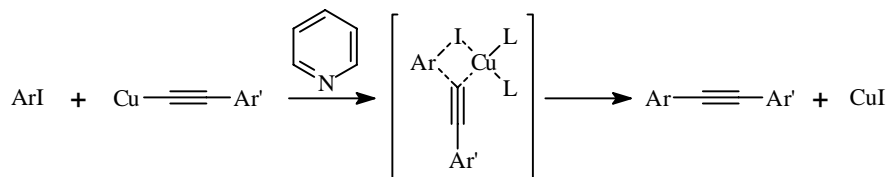
<sup>116</sup> R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 3313.

<sup>117</sup> J. Burdon, P. L. Coe, C. R. March, J. C. Tatlow, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1967**, 1259.

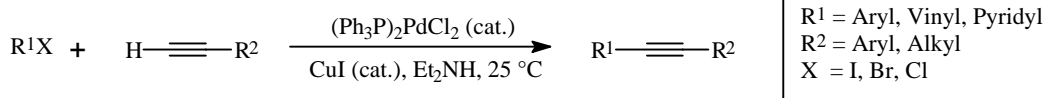
<sup>118</sup> S. Anderson, H. L. Anderson, J. K. M. Sanders, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 2247.

Palladium-Reagenzien und CuI in Alkylaminen als Lösungsmittel gelang *Sonogashira et al.* die Entwicklung einer milderer und katalytischen Variante der Stephens-Castro-Kupplung.<sup>119</sup>

Stephens-Castro-Kupplung:

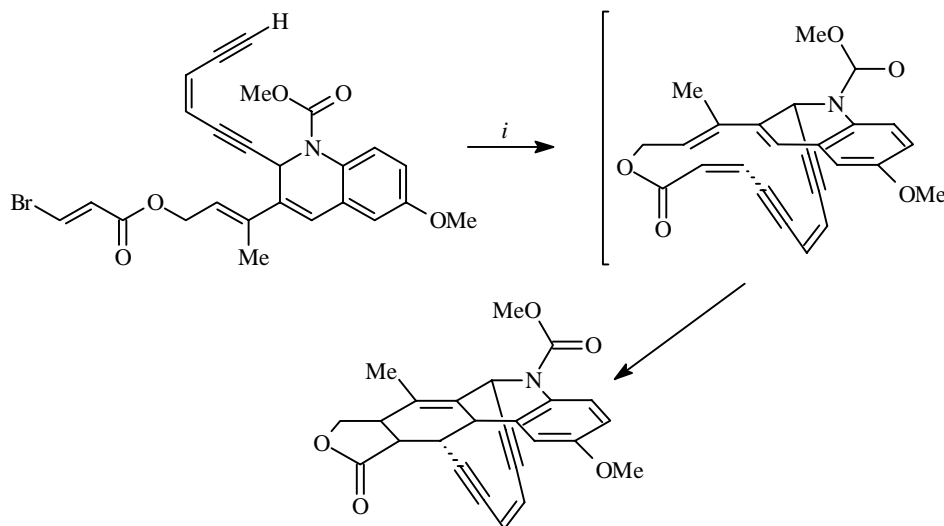


Sonogashira-Kupplung:



**Schema 3.9** Kupplungsreaktionen von Alkinen

Der genaue Mechanismus dieser Reaktion ist nicht eindeutig aufgeklärt. Es wird angenommen, daß zwei Teilkreisläufe am Gesamtkatalysezyklus beteiligt sind. Zwei Alkinmoleküle werden vermutlich intermediär in die entsprechenden Kupferacetylenide überführt und reagieren mit dem häufig verwendeten Palladium(II)katalysator  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  zu einem Palladium-Dialkynylkomplex (**84**). Aus diesem Komplex wird durch reduktive Eliminierung der aktive Katalysator  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Pd}^0$  generiert. Daher entstehen bei vielen Sonogashira-Kupplungen Diene als Nebenprodukte. Im Hauptkatalysezyklus wird das Aryl- oder Vinyljodid oxidativ an den aktiven Pd-Katalysator addiert und anschließend das zu kuppelnde Alkin durch Transmetallierung an den Katalysator gebunden. Abschließend wird das gewünschte Kupplungsprodukt unter erneuter Freisetzung der katalytisch aktiven  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Pd}^0$ -Spezies reaktiv eliminiert.



**Schema 3.10** Intramolekulare Sonogashira-Reaktion nach *Schreiber et al.* Bedingungen: *i*,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , CuI, 25 %.

In den letzten Jahren fand die Sonogashira-Kupplung vor allem in Arbeiten zur Synthese von Endiin-Antibiotika breite Anwendung.<sup>120</sup> Hierzu gehören auch die Untersuchungen von

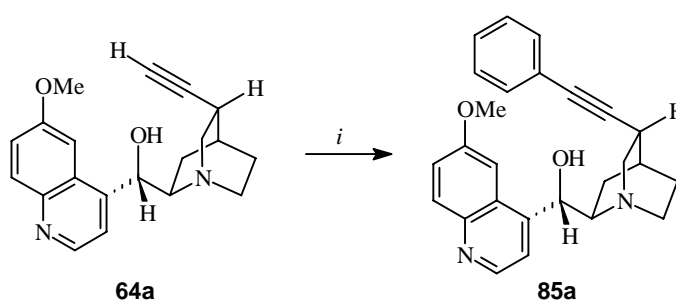
<sup>119</sup> K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, *16*, 4467; K. Sonogashira in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming, Eds., Pergamon Press, New York, **1991**, *3*, 521.

<sup>120</sup> K. C. Nicolaou, A. L. Smith, E. W. Yue, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1993**, *90*, 5881; K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1991**, *30*, 1387.



Schreiber *et al.* zur Synthese von Dynemicin A. Durch eine intramolekulare Sonogashira-Kupplung mit anschließender Diels-Alder-Reaktion gelang der Aufbau des polycyclischen Grundgerüsts (Schema 3.10).<sup>121</sup>

Die eingehende Betrachtung der in der Literatur beschriebenen Vorschriften zur Durchführung der Sonogashira-Kupplungen zeigt einige mögliche Schwierigkeiten, die die Anwendung dieser Reaktion auf Didehydro-Cinchona Alkaloide negativ beeinflussen könnten.<sup>122</sup> Aufgrund der geringen Reaktivität von Arylbromiden und Vinylchloriden sind oft drastische Bedingungen für die Kupplung erforderlich, die bei Chinin- oder Chinidinderivaten zu Zersetzungsprodukten führen könnten. Dieses Problem kann durch den Einsatz der wesentlich reaktiveren, aber teureren und oft schwieriger herstellbaren Vinyljodide und Aryljodide umgangen werden. Generell ergibt sich für die Halogenkomponente folgende Reaktivitätsabstufung: Vinyljodid > Aryljodid > Vinylchlorid >> Arylbromid.



**Schema 3.11** Sonogashira-Kupplung von 10,11-Didehydrochinidin **64a**. Bedingungen: *i*, (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (0.05 eq), CuI (0.1 eq), Phenylhalogenid (1.0-1.5 eq).

| Nr. | Phenylhalogenid<br>(eq) | Lösungsmittel 1   | Lösungsmittel 2                 | Bedingungen | Ausbeute<br>[%] |
|-----|-------------------------|-------------------|---------------------------------|-------------|-----------------|
| 1   | Ph-I (1.0)              | THF               | Et <sub>2</sub> NH              | RT, 6 h     | 60              |
| 2   | Ph-I (1.5)              | THF               | <sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> NH | RT, 6 h     | 66              |
| 3   | Ph-I (1.5)              | -                 | Et <sub>3</sub> N               | 60 °C, 16 h | 51              |
| 4   | Ph-I (1.5)              | THF               | Et <sub>3</sub> N               | RT, 6 h     | 73              |
| 5   | Ph-I (1.5)              | THF               | Et <sub>3</sub> N               | RT, 14 h    | 80              |
| 6   | Ph-I (1.5)              | Et <sub>2</sub> O | Et <sub>3</sub> N               | RT, 14 h    | 68              |
| 7   | Ph-I (1.5)              | Dioxan            | Et <sub>3</sub> N               | RT, 14 h    | 63              |
| 8   | Ph-I (1.5)              | DMF               | Et <sub>3</sub> N               | RT, 14 h    | 65              |
| 9   | Ph-I (1.5)              | THF               | -                               | RT, 72 h    | 44              |
| 10  | Ph-Br (1.5)             | THF               | Et <sub>3</sub> N               | RT, 6 h     | 53              |
| 11  | Ph-Br (1.5)             | THF               | Et <sub>3</sub> N               | RT, 20 h    | 71              |

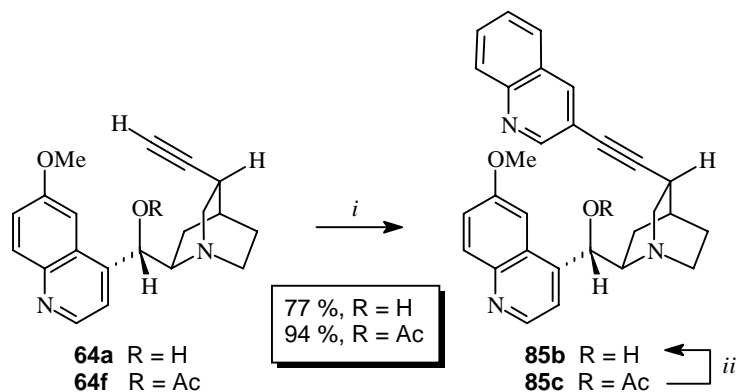
**Tab. 3.8** Optimierung der Sonogashira-Kupplung des ungeschützten 10,11-Didehydrochinidins **64a** mit Phenylhalogeniden.

Die beteiligten Alkine müssen außerdem häufig als Überschußkomponente eingesetzt werden, da bei der Anwesenheit von geringen Mengen Sauerstoff die oxidative Diinbildung als Nebenreaktion auftritt. Gute Ausbeuten werden oft nur unter vollständigem Sauerstoffaus-

<sup>121</sup> J. A. Porco Jr., F. J. Schoenen, T. J. Stout, J. Clardy, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 7410.

<sup>122</sup> K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *Angew. Chem.*, **1991**, *103*, 1453; M. E. Maier, *Synlett*, **1995**, 13; J. W. Grissom, G. U. Gunawardena, D. Klingberg, D. Huang, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 6453; S. Takahashi, Y. Kuroyoma, K. Sonogashira, N. Hagihara, *Synthesis*, **1980**, 627.

schluß erhalten.<sup>123</sup> Bei der Verwendung der 10,11-Didehydro-Cinchona Alkaloide unter diesen Bedingungen würde sich die chromatographische Abtrennung des Diins vom gewünschten Kupplungsprodukt als schwierig erweisen. Daher wurden zuerst verschiedene Möglichkeiten der Reaktionsführung am Beispiel der Umsetzung von ungeschütztem 10,11-Didehydrochinidin **64a** mit Iodbenzol und Brombenzol zum Phenyl-substituierten Alkin **85a** untersucht (Schema 3.11), um eine vielseitig anwendbare und unempfindliche Methode für die Sonogashira-Reaktion von *Cinchona*-Alkaloiden zu erhalten.<sup>87</sup> Lösungsmittelgemische, bestehend aus einem Amin und einem polar-aprotischen Lösungsmittel, wurden wiederholt eingesetzt<sup>124</sup> und haben sich auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit als geeignet erwiesen. Die besten Ausbeuten des Phenyl-substituierten Alkins **85a** wurden bei der Reaktion von Phenyljodid (1.5 eq) in Anwesenheit von  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (5 mol%) und CuI (10 mol%) in einem 1:1-Gemisch von THF und  $\text{Et}_3\text{N}$  bei Raumtemperatur erzielt (Tab. 3.8, Nr. 5).<sup>125</sup> DMF, Dioxan oder  $\text{Et}_2\text{O}$  führten ebenso zu niedrigeren Ausbeuten wie die Verwendung von Diisopropylamin oder Diethylamin als Aminkomponente des Lösungsmittelgemisches. In diesem Zusammenhang ist die Sonogashira-Kupplung des Alkins **64a** ohne Basenzusatz bemerkenswert (Tab. 3.8, Nr. 9). Aufgrund der mit  $\text{Et}_3\text{N}$  vergleichbaren Basizität des Chinuclidinstickstoffs verläuft die Reaktion auch ohne Amin als Lösungsmittel. In diesem Fall sind erheblich verlängerte Reaktionszeiten erforderlich. Der aktivierende Effekt von THF ermöglichte auch die Kupplung mit Phenylbromid unter milden Bedingungen, jedoch bei verlängerten Reaktionszeiten. Bei der Reaktionsführung wurde auf eine langsame Zugabe der Kupplungspartner und den Einsatz des Alkins als Unterschußkomponente geachtet, um die Diin-Bildung zu unterdrücken. Die mit 78 % relativ niedrige Ausbeute der optimierten Reaktion ist auf die Anwesenheit der ungeschützten  $\beta$ -Aminoalkoholeinheit zurückzuführen.



**Schema 3.12** Einfluß der C9-Schätzung auf die Sonogashira-Kupplung. Bedingungen: *i*,  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (0.05 eq), CuI (0.1 eq), 3-Bromchinolin (1.5 eq),  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF; *ii*,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, 88 %.

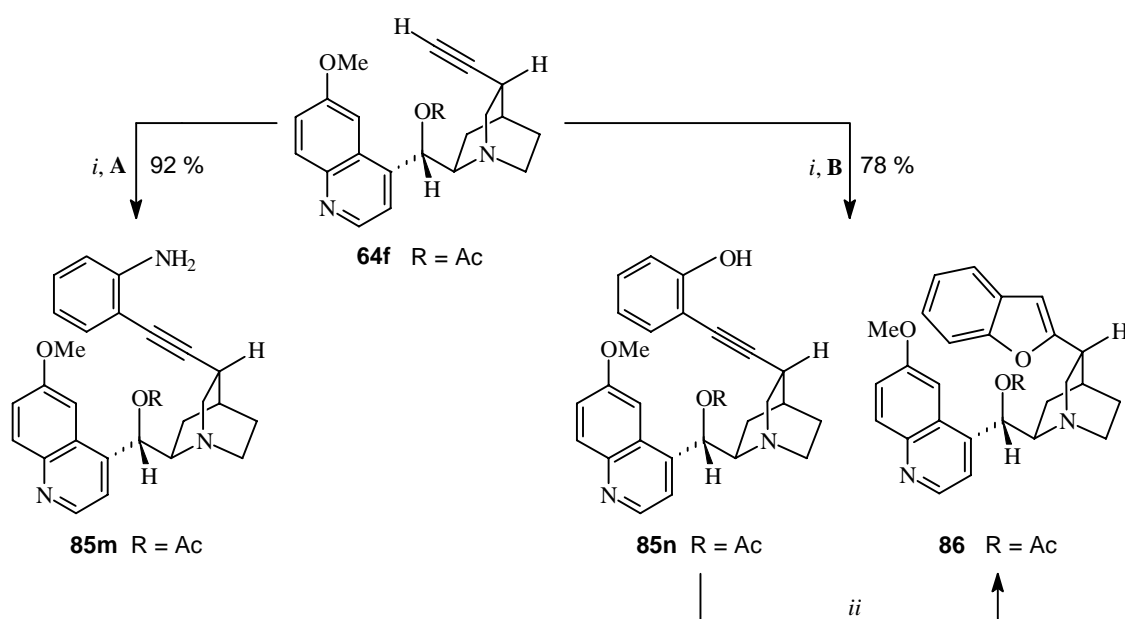
Die Sonogashira-Kupplung des acetylierten 10,11-Didehydrochinidins **64f** mit 3-Bromchinolin lieferte das gewünschte Produkt **85c** in 94 % Ausbeute, während die Ausbeute der analogen Reaktion mit dem ungeschützten Alkin **64a** nur 77 % betrug (Schema 3.12). Die aufgeführten Reaktionsergebnisse zeigen, daß die Sonogashira-Kupplung bei *Cinchona*-Alkaloiden gut anwendbar ist und unter den gewählten Bedingungen eine große Funktions-

<sup>123</sup> W. B. Austin, N. Bilow, W. J. Kelleghan, K. S. Y. Lau, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2280.

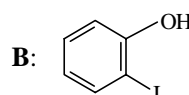
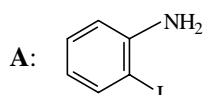
<sup>124</sup> M. W. Miller, C. R. Johnson, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 1582; L. Saito, K. Yamaguchi, R. Nagata, E. Murahashi, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 7469; S. Thorand, N. Krause, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8551.

<sup>125</sup> Bei Didehydrochinin wurden vergleichbare Ausbeuten erzielt. W. M. Braje, J. Frackenpohl, H. M. R. Hoffmann, in Vorbereitung zur Veröffentlichung in *Helv. Chim. Acta*.

gruppentoleranz aufweist. Die direkte Darstellung von ungeschützten substituierten Alkinen wie **85a** ist von besonderem Interesse für die Synthese neuartiger Sharpless-Liganden, die in Abschnitt 8 eingehender beschrieben wird. Die Sonogashira-Reaktion von ungeschütztem und acetyliertem 10,11-Didehydrochinidin **64a** und **64f** konnte mit einer Vielzahl von substituierten Aryl- und Vinyljodiden sowie Arylbromiden durchgeführt werden (Tab. 3.9). Die Reaktivität der Arylbromide war zwar geringer, bei verlängerten Reaktionszeiten hatte dies jedoch keinen wesentlichen Einfluß auf die Ausbeuten, die bei Verwendung des geschützten Didehydrochinidins **64f** generell über 80 % lagen. Neben unterschiedlich substituierten Aromaten wurden auch Heteroaromaten wie Thiazol und Thiophen an die Alkinseitenkette des Didehydrochinidins gekuppelt. Die resultierenden substituierten Alkine **85g** und **85h** ließen sich dabei in hohen Ausbeuten (88-90 %) isolieren. Die Reaktion des Alkins **64f** mit 2-Iodphenol stellt eine Besonderheit dar. In diesem Fall bildete sich das Benzofuran **86** bei Standardbedingungen als Hauptprodukt und bei langen Reaktionszeiten oder erhöhten Temperaturen als einziges Produkt in 87 % Ausbeute (Schema 3.13). Dieser Effekt tritt bei *cross-coupling*-Reaktionen von 2-Iodphenol häufig auf.<sup>126</sup> Bei der entsprechenden Reaktion mit 2-Iodanilin wurde nur das substituierte Alkin **85m** erhalten. Zur Bildung des Indolderivates wäre eine weitere Reaktion mit CuI oder Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub> und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in DMF bei erhöhter Temperatur erforderlich.<sup>127</sup>



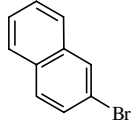
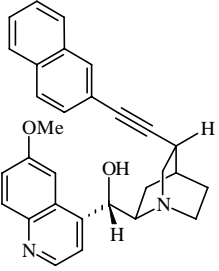
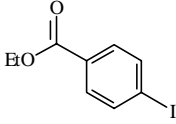
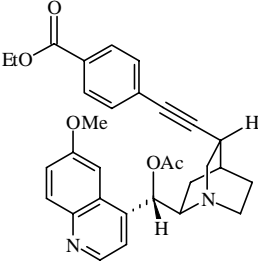
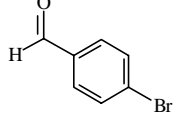
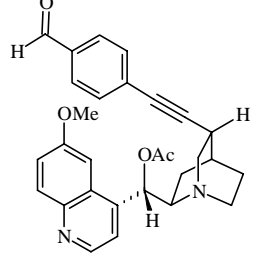
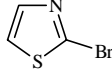
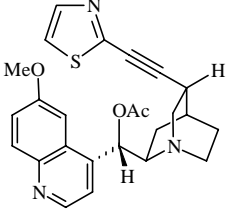
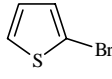
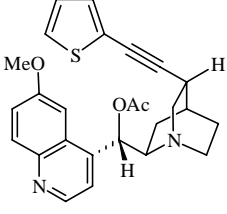
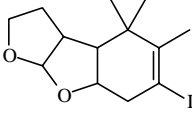
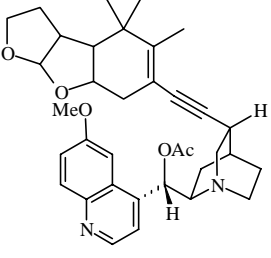
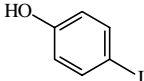
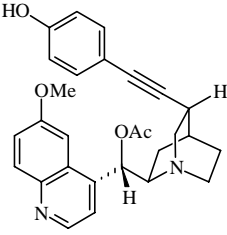
**Schema 3.13** Sonogashira-Kupplung mit 2-substituierten Aryljodiden. Bedingungen: *i*, (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (0.05 eq), CuI (0.1 eq), Aryljodide **A** oder **B** (1.5 eq), Et<sub>3</sub>N, THF, 16 h, RT, *ii*, verlängerte Reaktionszeit von 48 h oder erhöhte Temperatur (60 °C).

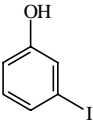
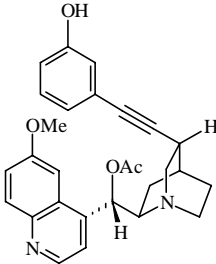
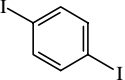
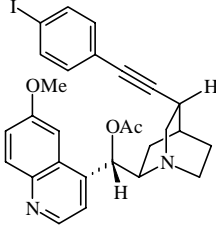


Die weiteren nicht in den Schemata 3.11 bis 3.13 beschriebenen Variationen der Aryl- und Vinylhalogenid-Kupplungspartner in den Sonogashira-Reaktionen des 10,11-Didehydrochinidins sind in Tab. 3.9 zusammengefaßt.

<sup>126</sup> S. Torii, L. H. Xu, H. Okumoto, *Synlett*, **1992**, 515.

<sup>127</sup> R. C. Larock, E. K. Yun, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 6689; L. Xu, I. R. Lewis, S. K. Davidsen, J. B. Summers, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 5159.

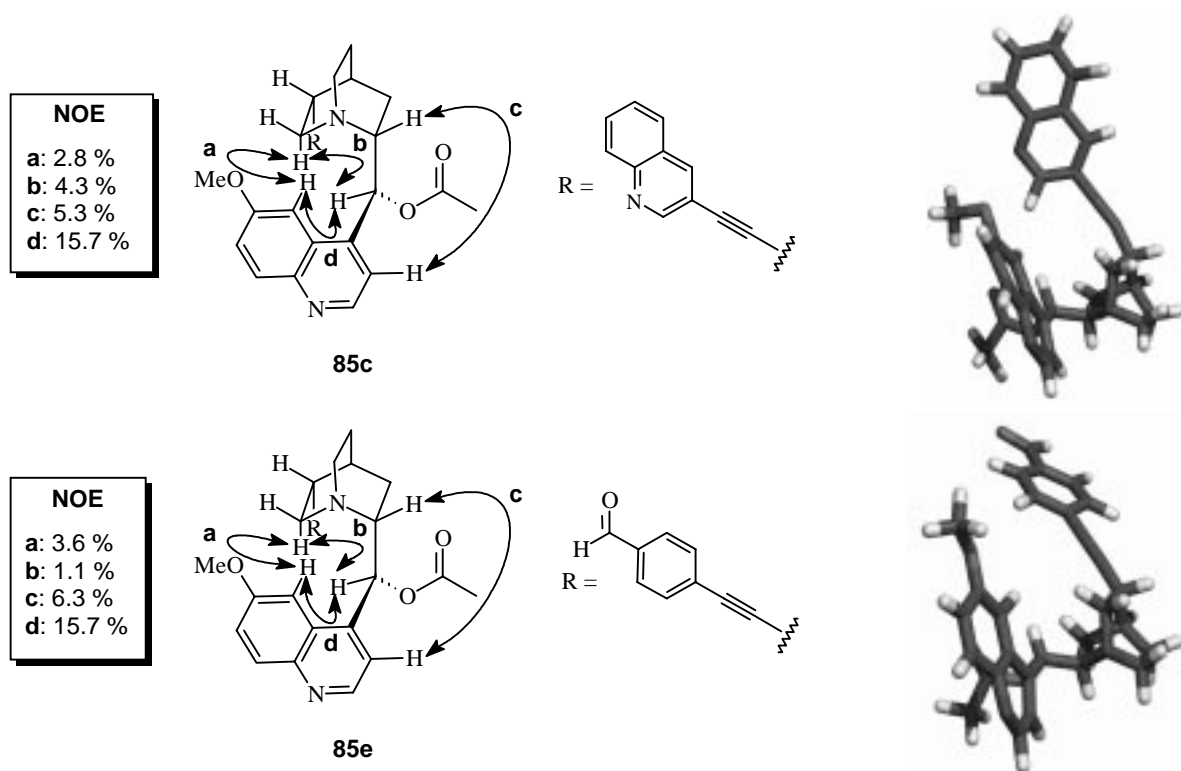
| Nr. | Alkin      | Ar-X /<br>Vinyl-X <sup>a</sup>  | Produkt  | Ansatz-<br>größe<br>[mmol <sup>b</sup> ] | Ausbeute<br>[%] |
|-----|------------|---|--|--|-----------------|
| 1   | <b>64a</b> |    | <b>85d</b><br>    | 0.40                                     | 67              |
| 2   | <b>64f</b> |    | <b>85e</b><br>   | 0.36                                     | 86              |
| 3   | <b>64f</b> |   | <b>85f</b><br>  | 0.54                                     | 83              |
| 4   | <b>64f</b> |  | <b>85g</b><br>  | 0.36                                     | 90              |
| 5   | <b>64f</b> |  | <b>85h</b><br>  | 0.36                                     | 88              |
| 6   | <b>64f</b> |  | <b>85i</b><br> | 0.20                                     | 94              |
| 7   | <b>64f</b> |  | <b>85k</b><br>  | 0.36                                     | 85              |

| Nr. | Alkin      | Ar-X /<br>Vinyl-X <sup>a</sup>  | Produkt    | Ansatz-<br>größe <sup>b</sup>  | Ausbeute<br>[%] |    |
|-----|------------|---|------------|--|-----------------|----|
| 8   | <b>64f</b> |  | <b>85l</b> |  | 0.36            | 82 |
| 9   | <b>64f</b> |  | <b>99</b>  |  | 0.36            | 82 |

<sup>a</sup> Die Aryl- oder Vinylhalogenidkomponente wurde immer im Überschuß eingesetzt (1.5 eq); <sup>b</sup> Die Angabe der Ansatzgröße bezieht sich auf Didehydrochinidin **64a,f**.

**Tab. 3.9** Variation der Kupplungspartner bei der Sonogashira-Reaktion des Didehydrochinidins.

Die Konformationsanalyse der acetylierten Kupplungsprodukte **85c** und **85e** durch NOE-Spektroskopie zeigt, daß beide Verbindungen in der für acylierte *Cinchona* Alkaloide typischen *anti,geschlossen*-Konformation vorliegen.



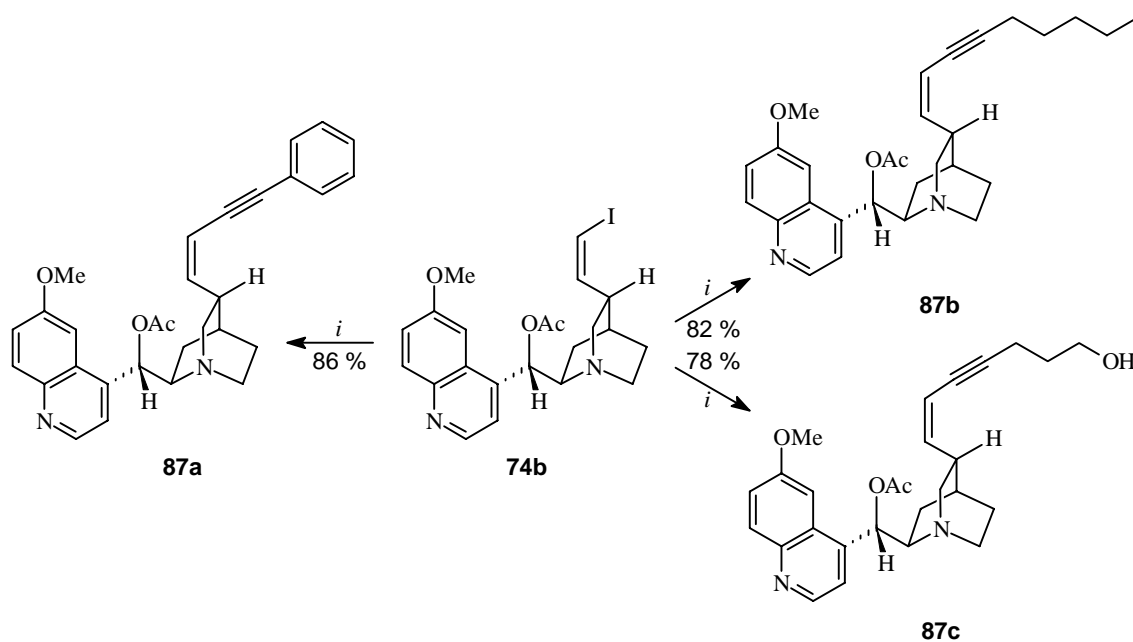
**Abb. 3.9** *anti,geschlossen*-Konformation der acylierten Didehydrochinidinderivate **85c** und **85e**.

Beim Chinoliny-substituierten Alkin **85c** treten neben einer starken NOE-Wechselwirkung zwischen H9 und H5' (15.7 %) auch NOE-Effekte zwischen H2<sub>endo</sub> und H9 (4.3 %), zwischen H2<sub>endo</sub> und H5' (2.8 %) sowie zwischen H8 und H3' (5.3 %) auf. Aufgrund der *anti-*

periplanaren Anordnung der Protonen H8 und H9 ist die zugehörige Kopplungskonstante mit 7.2 Hz deutlich größer als bei dem ungeschützten 10,11-Didehydrochinidin **64a** mit *anti,offen*-Konformation (4.0 Hz). Der zweite Chinolinrest an der Dreifachbindung geht nur geringfügige NOE-Wechselwirkungen mit H7<sub>endo</sub> (1.9 %) ein. Unterstützt durch Molecular Modelling-Berechnungen ergibt sich für das substituierte Alkin **85c** die in Abb. 3.9 beschriebene Konformation und relative Anordnung der Chinolinreste. Die Lage der Chinolinreste ist vor allem bei der Anwendung als Ligand in der Sharpless-AD-Reaktion von besonderem Interesse, da im Alkin **85c** eine sterische Barriere an einer vorher noch nicht untersuchten Position eingeführt wurde. Im substituierten Alkin **85e** treten vergleichbare NOE-Wechselwirkungen auf. Die NOEs H9-H5' (15.7 %), H5'-H2<sub>endo</sub> (3.6 %) und H8-H3' (6.3 %) sind auch bei dieser Verbindung charakteristisch für die *anti,geschlossen*-Konformation. Die H8-H9-Kopplungskonstante beträgt in diesem Fall in CDCl<sub>3</sub> 7.0 Hz.

### 3.6 Sonogashira-Kupplungen des (*Z*)-C11-Chinidinvinyliodids **74b**

In zahlreichen Anwendungen haben sich (*E*)- oder (*Z*)-Vinylidide als sehr reaktive Kupplungspartner in Sonogashira-Reaktionen erwiesen.<sup>128</sup> Bereits bei kurzen Reaktionszeiten (< 1 h) konnten hohe Umsätze beobachtet werden.<sup>129</sup> Daher wurde im Rahmen dieser Arbeit das acetylierte (*Z*)-11-Chinidinvinyliodid **74b**, dessen Synthese bereits in Abschnitt 3.4 beschrieben worden ist, exemplarisch in *cross-coupling*-Reaktionen eingesetzt.<sup>125</sup> Die Ausbeuten der Reaktionen mit verschiedenen Phenyl- und Alkyl-substituierten Alkinen zu den substituierten Eninen **87a-c** waren ähnlich hoch (78-86 %) wie bei den Kupplungen der entsprechenden Didehydrochinidinderivate mit Aryl- und Vinylhalogeniden.



**Schema 3.14** Sonogashira-Kupplungen des (*Z*)-11-Chinidinvinyliodids. Bedingungen: *i*, (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (0.05 eq), CuI (0.1 eq), Alkinkomponente (1.0 eq), Et<sub>3</sub>N, THF, 16 h, RT.

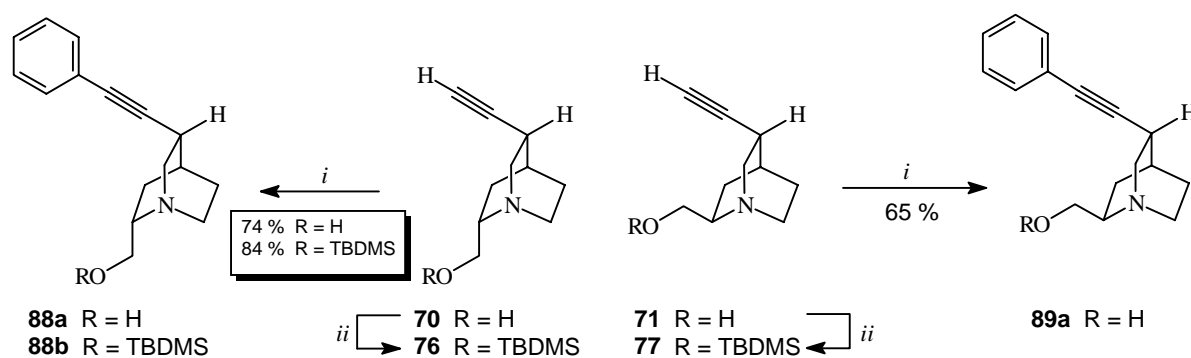
<sup>128</sup> V. Ratovelomana, G. Linstrumelle, *Synth. Commun.*, **1981**, *11*, 917; M. Kotora, E. Negishi, *Synthesis*, **1997**, 121; I. N. Houpis, W. B. Choi, P. J. Reider, A. Molina, H. Churchill, J. Lynch, R. P. Volante, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 9355.

<sup>129</sup> M. Alami, F. Ferri, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 6403.

Im Gegensatz zu vielen Reaktionen der Alkine **64a,f** verliefen die Umsetzungen des (*Z*)-11-Chinidinvinyljodids **74b** schon innerhalb von 6 h fast vollständig (Schema 3.14). Folglich kann die allgemeine Reaktivitätsreihe für Sonogashira-Kupplungen (S. 37) auch auf die *Cinchona*-Alkaloide übertragen werden.

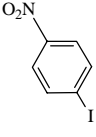
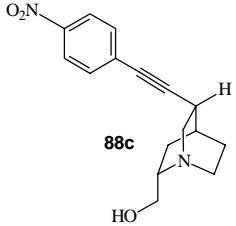
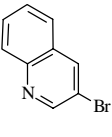
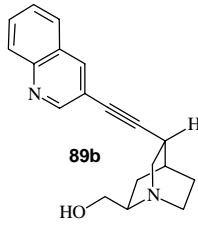
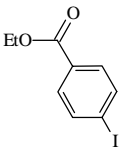
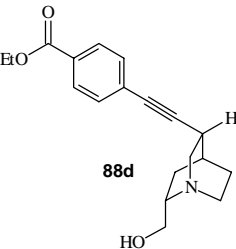
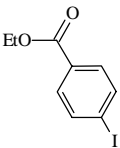
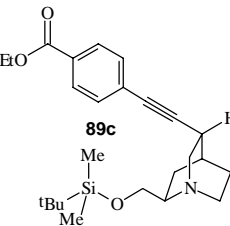
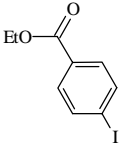
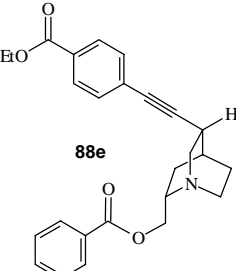
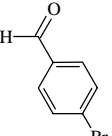
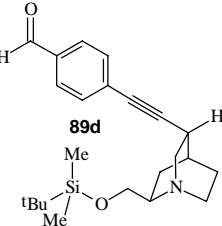
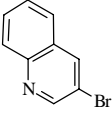
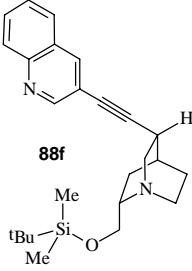
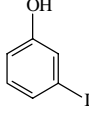
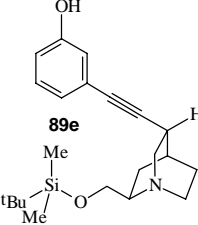
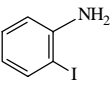
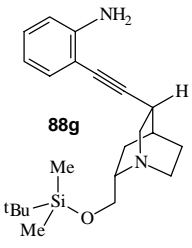
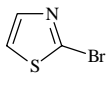
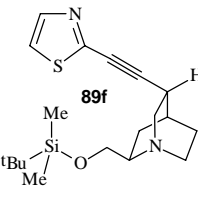
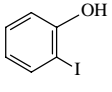
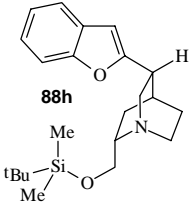
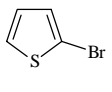
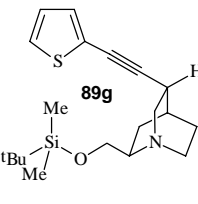
### 3.7 Sonogashira-Kupplungen des Didehydroquincorins und Didehydroquincoridins

Die bereits in den Abschnitten 1.3 und 3.5 erwähnten Beispiele substituierter Chinuclidine zeigen die Bedeutung der Anwendbarkeit von *cross-coupling*-Reaktionen auf Chinuclidinderivate. Ausgehend von den Optimierungsergebnissen der Sonogashira-Kupplung von 10,11-Didehydrochinidin **64a** und **64f** wurde zuerst die Reaktion mit Phenyljodid auf 10,11-Didehydroquincorin **70** und 10,11-Didehydroquincoridin **71** übertragen. Im Gegensatz zur Alkylsynthese waren in diesem Fall keine drastischeren Bedingungen notwendig. Trotz der hohen Basizität und Polarität der ungeschützten  $\beta$ -Aminoalkohole **70** und **71** konnten die entsprechenden Phenyl-substituierten Alkine **88a** und **89a** in Ausbeuten von 74 % und 65 % erhalten werden (Schema 3.15). Diese für eine effiziente *cross-coupling*-Reaktion relativ niedrigen Ausbeuten ließen sich in Analogie zu den Reaktionen der Naturstoffderivate durch Schützung der C9-Alkoholfunktion deutlich erhöhen, da die freie  $\beta$ -Aminoalkohol-Einheit als Ligand für Palladium fungieren und den Reaktionsablauf der Sonogashira-Reaktion beeinflussen kann. Die Umsetzung des silylierten 10,11-Didehydroquincorins **76** ermöglichte z. B. die Isolierung des entsprechenden Phenyl-substituierten Alkins **88b** in einer Ausbeute von 84 %.



**Schema 3.15** Sonogashira-Kupplung von QCI- und QCD-Derivaten. Bedingungen: *i*,  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (0.05 eq), CuI (0.1 eq), Arylhalogenid (1.5 eq),  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, 16 h, RT; *ii*, TBDMSCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP (kat.), DCM, RT, 16 h, 65-75 %.

Für weitere Funktionalisierungen der Hydroxymethyl-Seitenkette war es jedoch hilfreich, daß auch die  $\beta$ -Aminoalkoholfunktion der ungeschützten QCI- und QCD-Derivate in der Sonogashira-Reaktion toleriert wurde. Dadurch konnte auf eine aufwendige Schutzungs-Entschützenssequenz verzichtet werden, deren niedrige Ausbeute im Falle der TBDMS-Schützung der C9-Alkoholfunktion (65-75 %) den Ausbeutegewinn bei der Sonogashira-Reaktion ausgeglichen hätte. Ausgehend von den geschützten und ungeschützten Didehydro-QCI- und Didehydro-QCD-Derivaten wurde eine große Zahl substituierter Alkine **88a-h** und **89a-g** hergestellt. Als Kupplungspartner eigneten sich sowohl Aryljodide als auch Arylbromide. Auch Heteroaromaten konnten auf diese Weise an die bicyclischen Systeme gekuppelt werden.

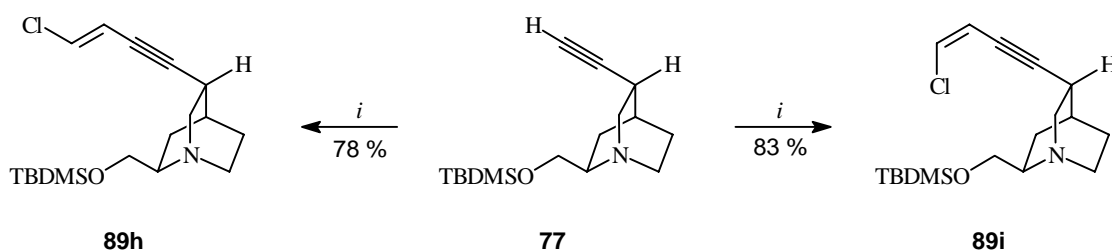
| QCI-Serie |   |   |           | QCD-Serie |   |   |           |
|-----------|---|---|-----------|-----------|---|---|-----------|
| Nr.       | Edukte  | Produkt   | Ausb. [%] | Nr.       | Edukte  | Produkt   | Ausb. [%] |
| 1         | <br>+<br><b>70</b>   | <br><b>88c</b>   | 77        | 7         | <br>+<br><b>71</b>   | <br><b>89b</b>   | 62        |
| 2         | <br>+<br><b>70</b>   | <br><b>88d</b>   | 71        | 8         | <br>+<br><b>77</b>   | <br><b>89c</b>   | 91        |
| 3         | <br>+<br><b>90</b>  | <br><b>88e</b>  | 92        | 9         | <br>+<br><b>77</b>  | <br><b>89d</b>  | 82        |
| 4         | <br>+<br><b>76</b> | <br><b>88f</b> | 86        | 10        | <br>+<br><b>77</b> | <br><b>89e</b> | 89        |
| 5         | <br>+<br><b>76</b> | <br><b>88g</b> | 84        | 11        | <br>+<br><b>77</b> | <br><b>89f</b> | 83        |
| 6         | <br>+<br><b>76</b> | <br><b>88h</b> | 78        | 12        | <br>+<br><b>77</b> | <br><b>89g</b> | 80        |

Tab. 3.10 Variation der Kupplungspartner bei Sonogashira-Reaktionen von QCI- und QCD-Alkinen

Tabelle 3.10 gibt eine Übersicht über die weiteren aromatischen Derivate des Didehydroquinocorins **70** und Didehydroquinocoridins **71**, die mit Hilfe von Sonogashira-Kupplungen mit



Arylhalogeniden erhalten wurden. Im Gegensatz zu vielen Leitstrukturen auf Chinuclidinbasis enthalten die hier beschriebenen disubstituierten, diastereomerenreinen Chinuclidinderivate vier stereogene Zentren. Die Didehydroquincorinderivate **88a**, **88c** und **88d** konnten bei Ansatzgrößen von 1 bis 5 mmol in Ausbeuten zwischen 71 und 77 % dargestellt werden. Ihre weitergehende Funktionalisierung wird in Abschnitt 7 beschrieben. Es konnte somit gezeigt werden, daß die Sonogashira-Reaktion aufgrund ihrer hohen Funktionsgruppentoleranz und guten *Up-Scaling*-Fähigkeit eine vielseitige präparative Methode zur Herstellung neuartiger *Cinchona* Alkaloide darstellt. TBDMS-geschütztes 10,11-Didehydroquincoridin **77** reagierte unter modifizierten Bedingungen auch mit den relativ unreaktiven Vinylchloriden *cis*- und *trans*-Dichlorethen (Schema 3.16).



**Schema 3.16** Sonogashira-Kupplung des QCD-Alkins **77** mit Vinylchloriden. Bedingungen: *i*, (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (0.05 eq), CuI (0.1 eq), (*E*)/(*Z*)-1,2-Dichlorethen (1.5 eq), <sup>1</sup>Pr<sub>2</sub>NH-THF (3:1), 18 h, RT.

In sekundären Aminen wie Diisopropylamin oder Piperidin ohne THF-Zusatz sind Vinylchloride oft reaktiver als die entsprechenden Vinyljodide.<sup>130</sup> Im Fall des QCD-Derivates **77** hat sich die Verwendung eines 3:1-Gemisches aus Diisopropylamin und THF als günstig erwiesen. Das (*Z*)-Chlorenin **89i** ist ein Vorläufer für die Synthese von Endiinen, die im folgenden Abschnitt eingehender behandelt wird.

### 3.8 Cross-coupling-gestützte Dimerisierung der Didehydro-Cinchona Alkaloide

Im Rahmen der Entwicklung neuer Antimalariawirkstoffe wurden auch dimere *Cinchona* Alkaloide hergestellt, die über die 6'- und 8'-Position des Chinolinringes verknüpft sind.<sup>131</sup> Dimere wie **91** und **92** zeigen eine hohe *in vitro*-Antimalariaaktivität gegen Chloroquin-resistente Erreger<sup>132</sup> und sind strukturell mit dem in Abschnitt 1.1 vorgestellten Piperaquin **13** verwandt (Abb. 3.10). Die 10,11-Didehydroderivate des Chinidins, Quincorins und Quincoridins ermöglichen über eine Übergangsmetall-vermittelte Dimerisierung an C11 den Zugang zu einer neuartigen *Cinchona* Alkaloid-Klasse. Für diese Dimerisierung sind mehrere Reaktionstypen einsetzbar. Oxidative Kupplungen von Alkinen mit Kupfer-Reagenzien wie die Glaser-Kupplung<sup>133</sup> oder die Cadiot-Chodkiewicz-Reaktion stellen den klassischen Zugang zu Diinen dar und wurden z. B. in der Retinoid-Synthese verwendet.<sup>134</sup> Palladium-

<sup>130</sup> M. Alami, G. Linstumelle, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 6109.

<sup>131</sup> A. F. Cowman, L. W. Deady, E. Deharo, J. Desneves, L. Tilley, *Aust. J. Chem.*, **1997**, 50, 1091.

<sup>132</sup> K. Raynes, D. Galatis, A. F. Cowman, L. Tilley, L. W. Deady, *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 204; K. Raynes, M. Foley, L. Tilley, L. W. Deady, *Biochem. Pharmacol.*, **1996**, 52, 551.

<sup>133</sup> L. J. Haynes, I. Heilbron, E. R. H. Jones, F. Sondheimer, *J. Chem. Soc.*, **1947**, 1583; I. Heilbron, E. R. H. Jones, F. Sondheimer, *J. Chem. Soc.*, **1947**, 1586.

<sup>134</sup> H. Hopf, N. Krause, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 3323.

katalysierte *cross-coupling*-Reaktionen von Alkin-Komponenten werden jedoch zunehmend in der Organischen Synthese genutzt, wie die Beispiele der Totalsynthesen von (+)-Parviflorin und (-)-Bullatacin verdeutlichen.<sup>135</sup>

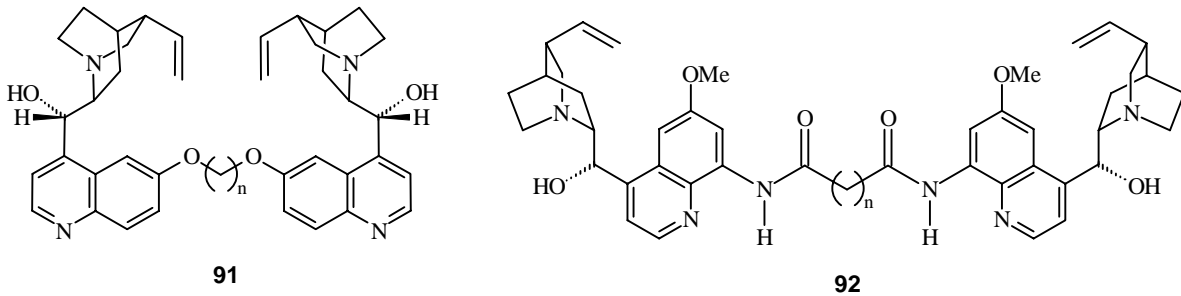
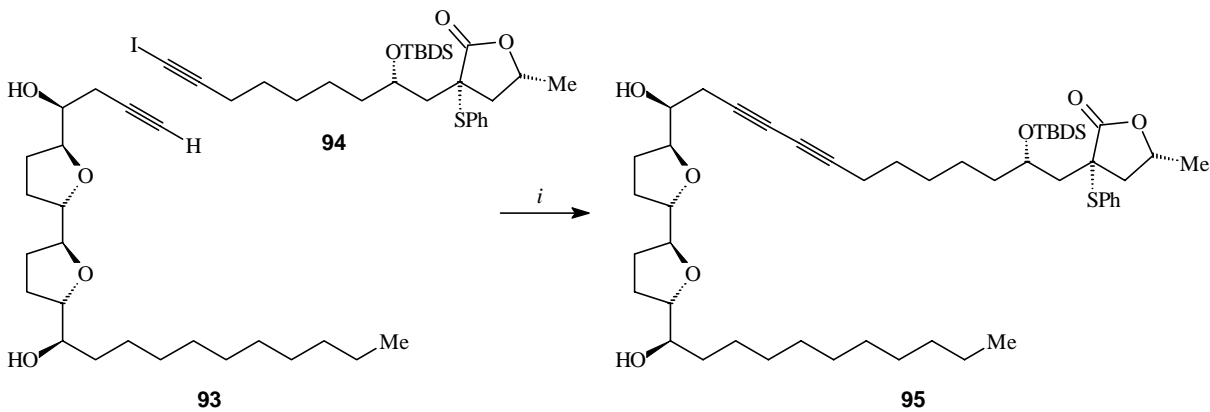


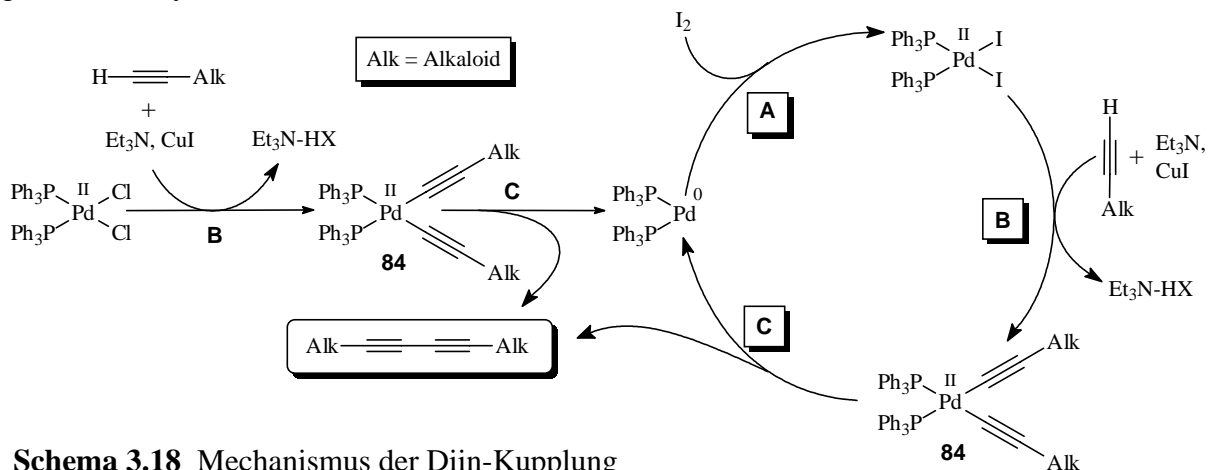
Abb. 3.10 Dimere Cinchona Alkaloide.

Im Verlauf der (-)-Bullatacinsynthese führt die Umsetzung der beiden Alkin-Intermediate **93** und **94** in einer Sonogashira-Kupplung zum (-)-Bullatacin-Vorläufer **95** (Schema 3.17).



Schema 3.17 Diin-Kupplung in der (-)-Bullatacin-Totalsynthese. Bedingungen: *i*,  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ , CuI,  $^i\text{Pr}_2\text{NH}$ , THF.

Wenn bei der Sonogashira-Reaktion die Aryl- oder Vinyljodidkomponente durch Iod (0.5 eq) ersetzt wird, entsteht ausschließlich das dimerisierte Alkin in hohen Ausbeuten,<sup>136</sup> da sowohl im Hauptkatalysekreislauf als auch im Nebenzyklus der Dialkynylpalladiumkomplex **84** (Schema 3.18) gebildet wird, der in einer abschließenden reduktiven Eliminierung (C) das gewünschte symmetrische Diin freisetzt.

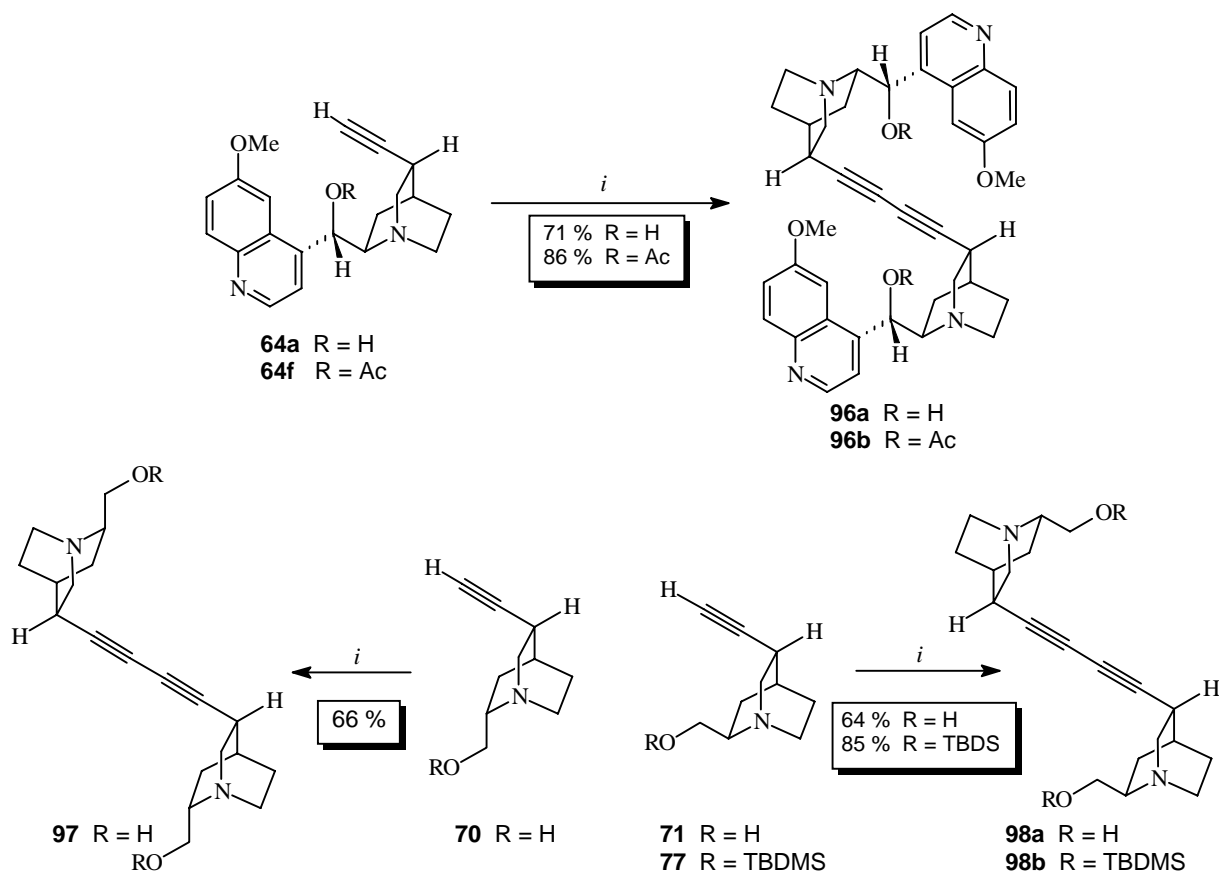


Schema 3.18 Mechanismus der Diin-Kupplung

<sup>135</sup> T. R. Hoye, P. R. Hanson, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5043; T. R. Hoye, Z. Ye, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 1801.

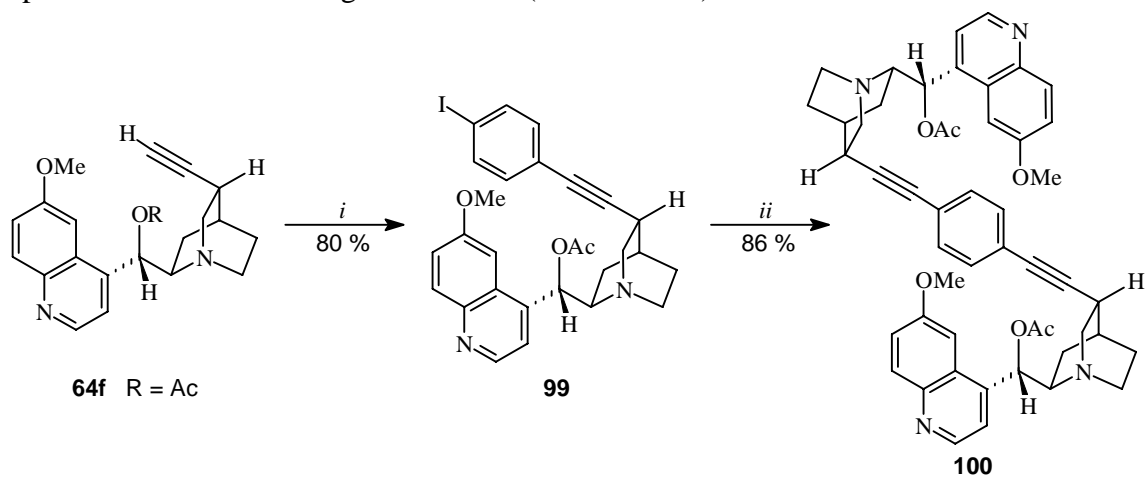
<sup>136</sup> Q. Liu, D. J. Burton, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4371.

Diese Pd-gestützte Dimerisierung war erheblich besser auf *Cinchona* Alkaloide anwendbar als Glaser-Kupplungen,<sup>137</sup> bei denen das dimere Didehydrochinidin **96a** trotz einiger Optimierungsversuche nur in geringen Ausbeuten isoliert werden konnte (31 %).



**Schema 3.19** Dimerisierung der Didehydro-*Cinchona* Alkaloide. Bedingungen: *i*,  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (0.05 eq), CuI (0.1 eq), Iod (0.5 eq),  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, 16-20 h, RT.

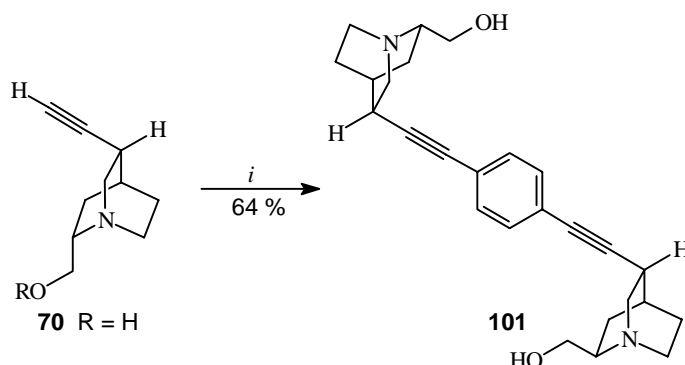
Die modifizierte Sonogashira-Kupplung ermöglichte die Herstellung der Diene **96a** und **96b** in Ausbeuten von 71 bzw. 86 % und war auf die Didehydroderivate von QCI und QCD übertragbar. Die ungeschützten Alkine **70** und **71** bildeten die Dimere **97** und **98a** in 66 % und 64 % Ausbeute, während silyliertes Didehydroquinocridin **77** in 85 % Ausbeute zum entsprechenden Diin **98b** umgesetzt wurde (Schema 3.19).



**Schema 3.20** Schrittweise Sonogashira-Dimerisierung von **64f**. Bedingungen: *i*,  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ , CuI, 1,4-Diiodbenzol (1.5 eq),  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, 16 h, RT; *ii*,  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ , CuI, **64f** (1.0 eq),  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, 16 h, RT.

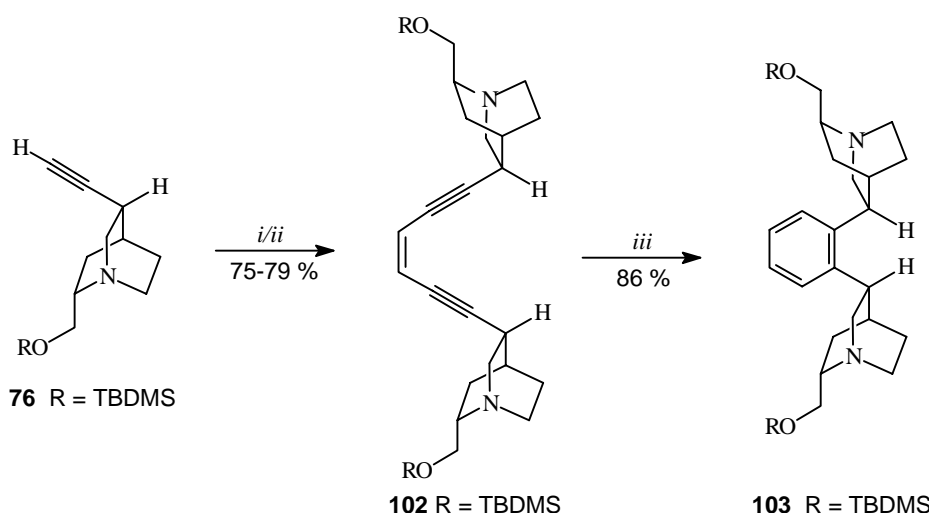
<sup>137</sup> Y. Nishihara, K. Ikegashira, A. Mori, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4075.

Mit 1,4-Diiodbenzol als Kupplungspartner konnte auch die in Abschnitt 3.5 beschriebene nicht-modifizierte Sonogashira-Reaktion zur Dimerisierung von *Cinchona* Alkaloiden genutzt werden. Hierbei waren zwei Varianten der Reaktionsführung möglich. Die Reaktion konnte, wie im Falle des acetylierten Didehydrochinidins **64f**, in zwei Schritten durchgeführt werden (Gesamtausbeute: 69 %), zum anderen war eine direkte Darstellung des Dimers durch Verwendung von 1,4-Diiodbenzol als Unterschlußkomponente (0.45-0.50 eq) möglich (Schema 3.20). Die zweite Vorgehensweise wurde bei der Bildung des dimeren Didehydroquincoridin-Derivates **101** eingesetzt und führte zu einer Ausbeute von 64 % (Schema 3.21). Die beiden Kupplungssequenzen erwiesen sich folglich als gleichwertig.



**Schema 3.21** Direkte Sonogashira-Dimerisierung von **70**. Bedingungen: *i*,  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (0.05 eq),  $\text{CuI}$  (0.1 eq), 1,4-Diiodbenzol (0.5 eq),  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, 16 h, RT.

Durch schrittweise Dimerisierung des silylierten Didehydroquincorins **76** mit (*Z*)-1,2-Dichlorethen wurde das Endiin **102** erhalten, das bei Erhitzen in Chloroform eine Bergman-Cycloaromatisierung<sup>138</sup> einging (Schema 3.22). Das aromatische Cyclisierungsprodukt **103** zeichnete sich durch eine deutlich verringerte Polarität im Vergleich zu seinen Vorläufern aus.

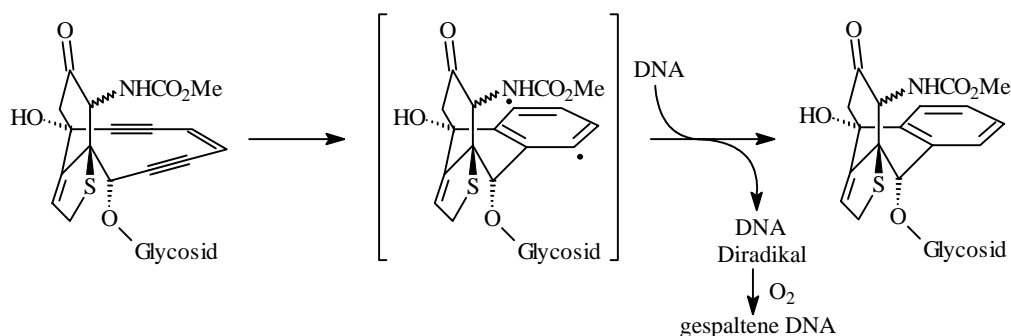


**Schema 3.22** Endiin-Synthese und Bergman-Cycloaromatisierung. Bedingungen: *i*,  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (0.05 eq),  $\text{CuI}$  (0.1 eq), (*Z*)-1,2-Dichlorethen (1.5 eq),  $^i\text{Pr}_2\text{NH}$ -THF (3:1), 16 h, RT, *ii*,  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (0.05 eq),  $\text{CuI}$  (0.1 eq), **76** (1.0 eq),  $^i\text{Pr}_2\text{NH}$ -THF (3:1), 16 h, RT; *iii*,  $\text{CHCl}_3$ , 70 °C, 4 h.

Die Aromatisierung einer Endiin-Einheit unter Bildung eines Diradikals ist ein wesentlicher Bestandteil des Wirkmechanismus von Endiin-Antibiotika wie Calicheamycin  $\gamma_1$ .<sup>138</sup> In den

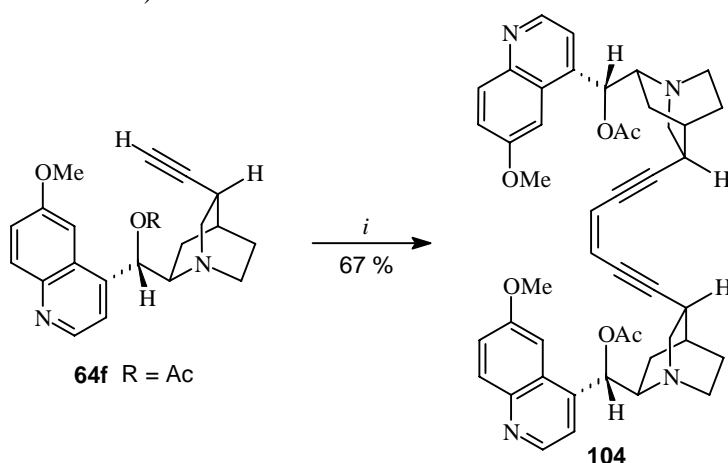
<sup>138</sup> R. G. Bergman, *Acc. Chem. Res.*, **1973**, *6*, 25; M. D. Lee, T. S. Dunne, C. C. Chang, G. A. Ellestad, M. M. Siegel, G. O. Morton, W. J. McGahren, D. B. Borders, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 3466.

meisten Endiin-Antibiotika sind die Endiin-Einheiten in mittlere Ringe mit hoher Ringspannung eingebaut (bei Calicheamycin  $\gamma_1$  in einen 10-Ring). Durch thermische oder chemische Aktivierung wird die Bergman-Cyclisierung relativ leicht ausgelöst, und das resultierende aromatische Diradikal ermöglicht die DNA-Spaltung (Schema 3.23).<sup>139</sup> Acyclische Endiine müssen häufig stark aktiviert werden, bevor eine Bergman-Reaktion auftritt. Die Cyclisierung der Endiin-Grundstruktur zu Benzol erfolgt z. B. erst bei 200 °C.<sup>140</sup>



**Schema 3.23** Wirkmechanismus von Calicheamycin  $\gamma_1$ .

Acetyliertes Didehydrochinidin **64f** ließ sich ebenfalls in einer glatt verlaufenden Reaktion mit (*Z*)-1,2-Dichlorethen als Unterschlußkomponente (0.45-0.50 eq) in das entsprechende Endiin **104** überführen (Schema 3.24).



**Schema 3.24** Endiin-Synthese ausgehend von Didehydrochinidin **64f**. Bedingungen: *i*,  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (0.05 eq), CuI (0.1 eq), (*Z*)-1,2-Dichlorethen (0.5 eq),  $^i\text{Pr}_2\text{NH}\cdot\text{THF}$  (3:1), 16 h, RT.

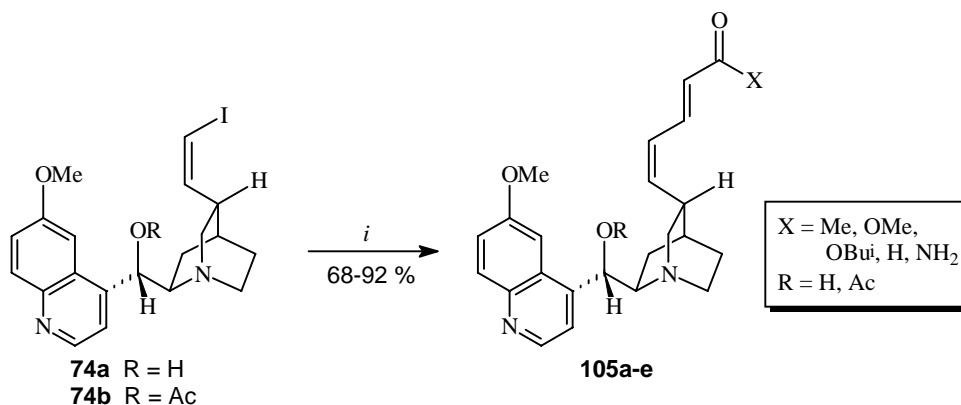
### 3.9 Heck-Reaktionen der *Cinchona* Alkaloid-C11-Vinylidide.

Die Anwendungsmöglichkeiten von *cross-coupling*-Reaktionen bei *Cinchona* Alkaloiden sind nicht nur auf Sonogashira-Kupplungen begrenzt. Heck-Reaktionen der C11-Vinylid-Derivate bieten eine interessante Ergänzung, da auf diesem Weg  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen an die Seitenkette gekuppelt werden können. Die Heck-Reaktion zeichnet sich durch preisgünstige, leicht zugängliche Katalysatoren wie  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , milde Reaktionsbedingungen, hohe Ausbeuten und eine große Toleranz gegenüber Stickstofffunktionalitäten aus. Aufgrund der eingehenden Untersuchung dieses Reaktionstyps steht eine hohe Zahl an

<sup>139</sup> N. Zein, W. J. McGahren, G. O. Morton, J. Ashcroft, G. A. Ellestad, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6888.

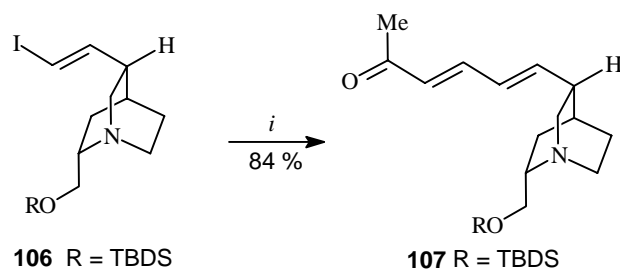
<sup>140</sup> R. R. Jones, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 660; T. P. Lockhart, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 4091.

Varianten zur Verfügung, wodurch die Anwendungsbreite erheblich erhöht worden ist.<sup>141</sup> Intramolekulare Heck-Reaktionen wurden vor allem in der Totalsynthese von Alkaloid-Naturstoffen, z. B. Gelsemin,<sup>142</sup> Isostrychnin<sup>143</sup> und (-)-Morphin,<sup>144</sup> eingesetzt. Für die Übertragung der Heck-Reaktion auf die *Cinchona* Alkaloide wurde in dieser Arbeit eine phasentransferkatalysierte Variante<sup>145</sup> gewählt, die sich als relativ luftstabil erwiesen hat. Unter Verwendung von Pd(OAc)<sub>2</sub> und TBAI in DMF konnten verschiedene  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen wie Methylvinylketon, Acrolein oder Acrylamid (*E*)-selektiv in *Cinchona* Alkaloid-derivate eingeführt werden (Schema 3.25, Tab. 3.11). Die (*Z*)-Konfiguration der Vinyljodid-vorläufer **74a** und **74b** blieb erwartungsgemäß erhalten, so daß die Kupplungsprodukte **105a**-**105e** eine spektroskopisch leicht nachweisbare (*E*),(*Z*)-konfigurierte Dien-Einheit enthielten.



**Schema 3.25** Heck-Reaktionen von (*Z*)-Chinidin-C11-Vinyljodid. Bedingungen: *i*, Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.05 eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.5 eq), TBAI (1.0 eq),  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindung (4.0 eq), DMF, RT, 12 h.

Bei der Heck-Reaktion der (*Z*)-Chinidin-C11-Vinyljodide **74a** und **74b** zeigte sich jedoch ebenfalls der bereits bei der Sonogashira-Kupplung aufgetretene Ausbeute-erniedrigende Einfluß der ungeschützten  $\beta$ -Aminoalkoholfunktion. Die Heck-Reaktion des acetylierten (*Z*)-Chinidin-C11-Vinyljodids **74b** mit Acrylsäureisobutylester lieferte das entsprechende (*E*),(*Z*)-Dienon **105c** in 88 % Ausbeute,<sup>146</sup> während die vergleichbare Reaktion des ungeschützten Alkaloids **74a** mit Acrylsäuremethylester nur zu einer Ausbeute von 68 % führte.



**Schema 3.26** Heck-Reaktion des (*E*)-Quincorin-C11-Vinyljodids **106**. Bedingungen: *i*, Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.05 eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.5 eq), TBAI (1.0 eq), Methylvinylketon (4.0 eq), DMF, RT, 12 h.

<sup>141</sup> A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.*, **1994**, *106*, 2473; E. Negishi, C. Copéret, S. Ma, S.-Y.-Liou, F. Liu, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 365.

<sup>142</sup> W. G. Earley, T. Oh, L. E. Overman, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 3785; A. Madin, L. E. Overman, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 4859.


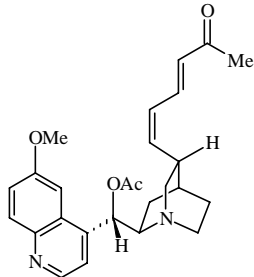
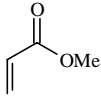
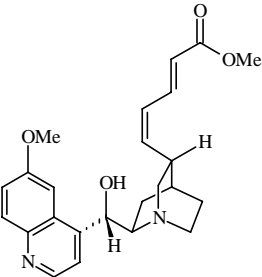
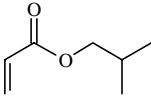
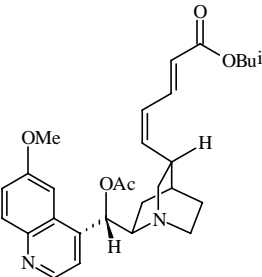

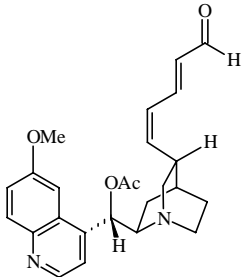

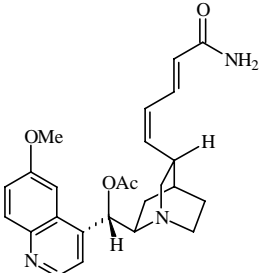
<sup>143</sup> V. H. Rawal, S. Iwasa, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 2685.

<sup>144</sup> C. Y. Hong, N. Kado, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 11028.

<sup>145</sup> T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 2667; F. Guillier, F. Nivoliers, A. Godard, F. Marsai, G. Quéguiner, M. A. Siddiqui, V. Snieckus, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 292.

<sup>146</sup> Ein erster Versuch bei (*Z*)-Chinin-C11-Vinyljodid führte zu ähnlichen Ergebnissen, W. M. Braje, *Dissertation*, Univ. Hannover, **1999**.

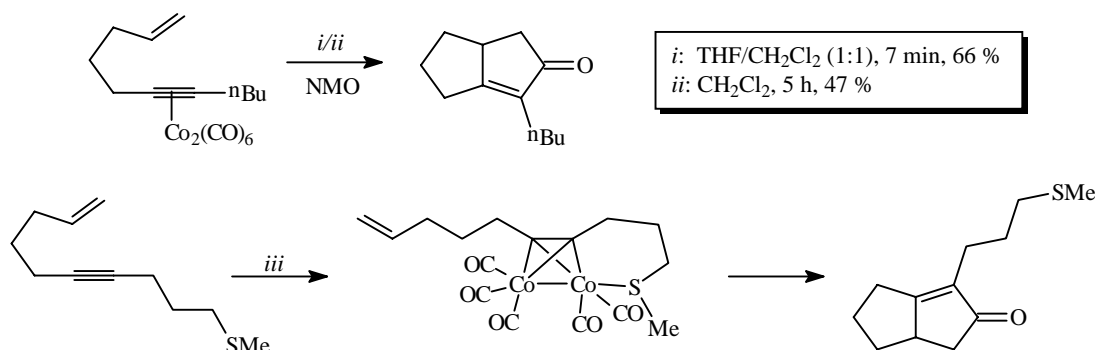
Alle resultierenden Kupplungsprodukte wurden wie bei den Sonogashira-Reaktionen epimerenrein erhalten. Die Heck-Reaktion mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen war ebenfalls gut bei Quincorinderivaten einsetzbar, da das (*E*),(*E*)-konfigurierte Dienon **107**, ausgehend vom TBDMS-geschützten (*E*)-Quincorin-C11-Vinyliodid **106**, in 84 % Ausbeute dargestellt werden konnte (Schema 3.26). Die eingehende Beschreibung der Takai-Reaktion, die zu diesem Vorläufer führte, folgt in Abschnitt 4. In Tabelle 3.11 sind die mit Hilfe der Heck-Reaktion hergestellten *Cinchona* Alkaloid-Derivate abschließend zusammengefasst.

| Nr. | Vinyl-iodid | $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylkomponente                                     | Produkt  | Ausbeute [%] |
|-----|-------------|---|--|--------------|
| 1   | <b>74b</b>  | Methylvinylketon  | <b>105a</b>  | 92           |
|     |             |    |    |              |
| 2   | <b>74a</b>  | Acrylsäuremethylester   | <b>105b</b>  | 68           |
|     |             |   |   |              |
| 3   | <b>74b</b>  | Acrylsäureisobutylester   | <b>105c</b>  | 88           |
|     |             |  |  |              |
| 4   | <b>74b</b>  | Acrolein  | <b>105d</b>  | 81           |
|     |             |  |  |              |
| 5   | <b>74b</b>  | Acrylamid   | <b>105e</b>  | 90           |
|     |             |  |  |              |

Tab. 3.11 Variation der Kupplungspartner bei der Heck-Reaktion

### 3.10 Pauson-Khand-Reaktionen der Didehydro-Cinchona Alkaloide.

Neben Palladium-katalysierten *cross-coupling*-Reaktionen stellt die  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ -vermittelte Pauson-Khand-Reaktion eine weitere wichtige Möglichkeit zur Funktionalisierung von Alkinen dar. Obwohl Alkin- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ -Komplexe gegenüber vielen nucleophilen und elektrophilen Reagenzien stabil sind, reagieren sie beim Erwärmen in Gegenwart von Alkenen im Sinne einer [2+2+1]-Cycloaddition zu Cyclopentenonen.<sup>147</sup> Bei dieser Dreikomponenten-Reaktion werden in den meisten Fällen die Cyclopentenone regioselektiv gebildet, bei denen sowohl der größere Alkensubstituent als auch der sterisch oft anspruchsvolle Alkinsubstituent neben der Carbonylgruppe angeordnet ist. Der genaue mechanistische Verlauf der Pauson-Khand-Reaktion konnte noch nicht eindeutig aufgeklärt werden, der vorgeschlagene Magnus-Schore-Mechanismus hat sich bisher jedoch als zuverlässig erwiesen und erklärt die Entstehung der erhaltenen Produkte zufriedenstellend.<sup>148</sup> Demnach wird nach der  $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ -Komplexierung des Alkins zuerst ein CO-Ligand unter Bildung einer freien Koordinationsstelle an einem Co-Atom abgespalten. Danach können die Koordinierung des Alkens, dessen Insertion in die Co-C-Bindung, die CO-Insertion und zuletzt die Freisetzung des Produktes stattfinden. Ursprünglich war der synthetische Nutzen der Pauson-Khand-Reaktion dadurch beeinträchtigt, daß relativ drastische Reaktionsbedingungen und damit verbundene geringe Ausbeuten in Kauf genommen werden mußten. Durch den Zusatz von tertiären *N*-Oxiden, z. B. von *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO), läßt sich die Pauson-Khand-Reaktion erheblich beschleunigen. Sie verläuft schon bei Raumtemperatur in hohen Ausbeuten (Schema 3.27),<sup>149</sup> da NMO ebenfalls zur Abspaltung eines CO-Liganden aus dem Alkin- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ -Komplex führt.



**Schema 3.27** Modifizierte Pauson-Khand-Reaktionen. Bedingungen: *i*,  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , NMO-H<sub>2</sub>O (10 eq), THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT; *ii*,  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , NMO-H<sub>2</sub>O (10 eq), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT; *iii*,  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ .

Die Immobilisierung der Edukte an Polymeren oder Kieselgel führt ebenfalls zu höheren Ausbeuten.<sup>150</sup> Koordinierende Stickstoff- oder Schwefel-Liganden haben einen dirigierenden Einfluß auf den regiochemischen Verlauf der Cycloadditionen und ermöglichen die selektive Bildung der Produkte mit dem höheren Substitutionsgrad an den Nachbaratomen der

<sup>147</sup> D. C. Billington, P. L. Pauson, *Organometallics*, **1982**, *1*, 1560; P. L. Pauson, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 5855.

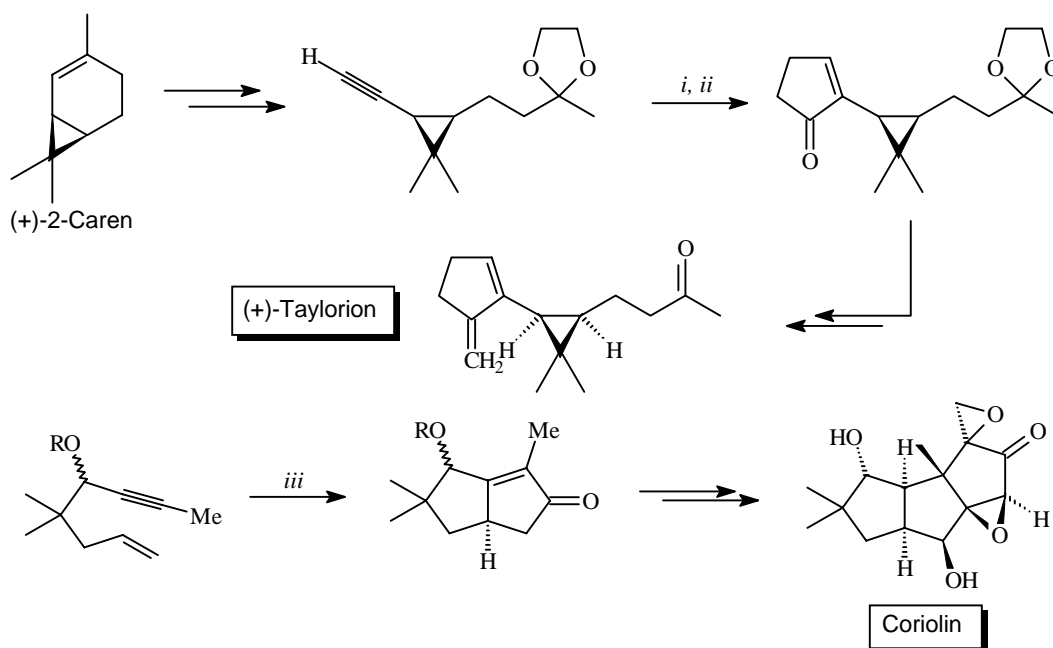
<sup>148</sup> P. Magnus, L. M. Principe, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4851; B. E. La Belle, M. J. Knudsen, M. M. Olmstead, H. Hope, M. D. Yanuck, N. E. Shore, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5215.

<sup>149</sup> S. Shambayati, W. E. Crowe, S. L. Schreiber, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 5289; N. Jeong, Y. K. Chung, B. Y. Lee, S. H. Lee, S.-E. Yoo, *Synlett*, **1991**, 204.

<sup>150</sup> W. D. Smit, S. L. Kireev, O. M. Nefedov, V. A. Tarasov, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 4021.



Carbonylgruppe.<sup>151</sup> Diese entscheidenden Verbesserungen und Erkenntnisse erweiterten das Synthesepotential erheblich, so daß die Pauson-Khand-Reaktion inzwischen in zahlreichen Naturstoffsynthesen eingesetzt worden ist. Neben intermolekularen Anwendungen wie in den Totalsynthesen von Brefeldin A<sup>152</sup> oder (+)-Taylorion<sup>153</sup> standen vor allem intramolekulare Reaktionen zum Aufbau von polycyclischen Gerüsten wie in der Totalsynthese von Coriolin<sup>154</sup> im Mittelpunkt des Interesses (Schema 3.28).



**Scheme 3.28** Pauson-Khand-Reaktionen in der Naturstoffsynthese. Bedingungen: *i*,  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , PE, RT, 100 %; *ii*,  $\text{C}_2\text{H}_4$  (25 atm),  $\text{Me}_3\text{N}^+\text{O}^- \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  (9 eq), MeOH-Toluol (1:1), 40 °C, 81 %; *iii*,  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , CO, Heptan, 110 °C, 20 h, 50 %.

Pauson-Khand-Reaktionen mit mehrfach substituierten oder cyclischen Alkenen verlaufen zwar *exo*-selektiv, sie liefern jedoch fast immer racemische Gemische, da in den resultierenden Cyclopentenonen zwei stereogene Zentren generiert werden. Stereoselektive Varianten der Pauson-Khand-Reaktion basieren größtenteils auf der Verwendung von chiralen Auxiliaren an der Alken- oder der Alkinkomponente.<sup>155</sup> Hohe Diastereoselektivitäten wurden mit Campher- und Borneol-Derivaten erzielt, die über einen zusätzlich Donorsubstituenten verfügen. Über die Koordination an den Cobalt-Alkin-Komplex erfolgte eine Übertragung von zusätzlicher chiraler Information (Schema 3.29).<sup>156</sup> Ansätze zur Durchführung enantioselektiver Pauson-Khand-Reaktionen mit chiralen *N*-Oxiden sind erst in den letzten Jahren untersucht worden. Bisher konnten jedoch nur mäßige Enantioselektivitäten erzielt

<sup>151</sup> M. E. Krafft, I. L. Scott, R. H. Romero, S. Feibelman, C. E. Van Pelt, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 7199; M. E. Krafft, C. A. Juliano, I. L. Scott, C. Wright, M. D. McEachin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 1693.

<sup>152</sup> V. Bernardes, N. Kann, A. Riera, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. E. Greene, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 6670.

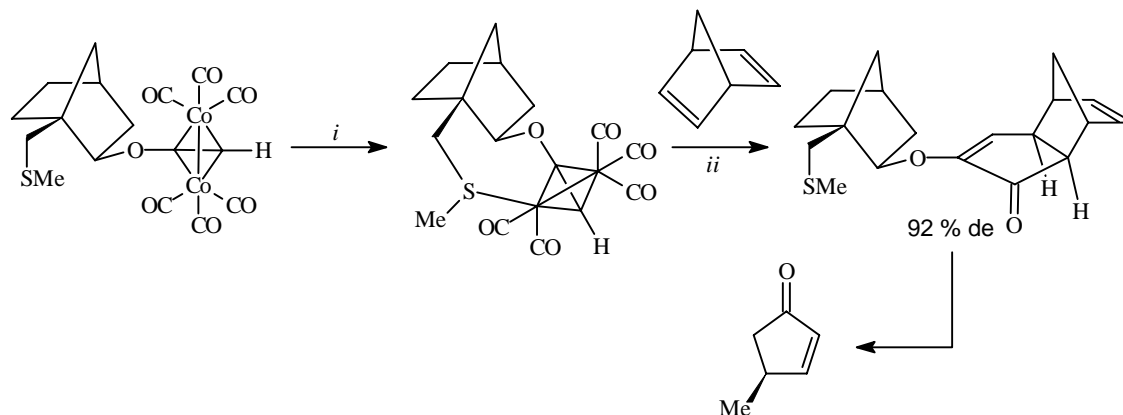
<sup>153</sup> C. Johnstone, W. J. Kerr, U. Lange, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 457; A. R. Gordon, C. Johnstone, W. J. Kerr, *Synlett*, **1995**, 1083.

<sup>154</sup> C. Exon, P. Magnus, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 2477.

<sup>155</sup> X. Verdager, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, A. G. Greene, J. F. Piniella, A. Alvarez-Larena, *J. Organomet. Chem.*, **1992**, *433*, 305.

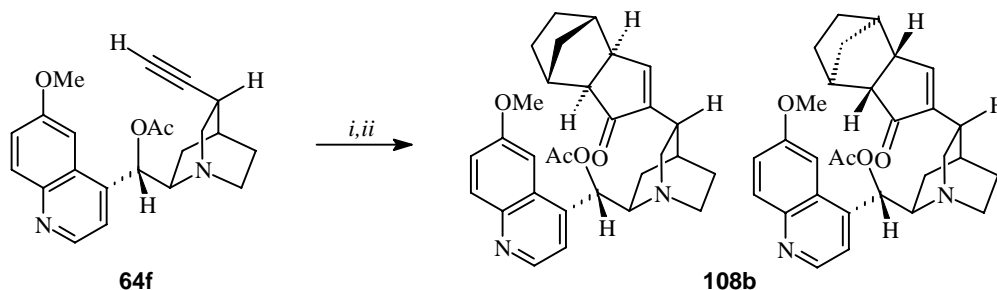
<sup>156</sup> X. Verdager, J. Vazquez, G. Fuster, V. Bernardes-Génisson, A. E. Greene, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 7037; X. Verdager, A. Moyano, M. Pericàs, A. Riera, V. Bernardes, A. E. Greene, A. Alvarez-Larena, J. F. Piniella, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 2153.

werden, wobei Brucin-*N*-Oxid die bisher besten Ergebnisse mit Enantiomerenverhältnissen bis zu 72:28 (44 % ee) lieferte.<sup>157</sup> Auch die Verwendung von Spartein-*N*-Oxid führte nicht zu einer Verbesserung der Enantiomerenüberschüsse.<sup>158</sup>



**Schema 3.29** Diastereoselektive Pauson-Khand-Reaktion. Bedingungen: *i*, NMO (6 eq), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT; *ii*, -20 °C.

Aufgrund der bisher geringen Zahl von diastereo- oder enantioselektiven intermolekularen Pauson-Khand-Reaktionen ist eine Untersuchung des Verhaltens der *Cinchona* Alkaloide und der abgeleiteten 2,5-disubstituierten Chinuclidine Quincorin<sup>®</sup> und Quincoridin<sup>®</sup> in dieser Reaktion von besonderem Interesse. Wichtig sind vor allem die Einflüsse der Chinuclidineinheit mit vier stereogenen Zentren und des Chinolinrestes, der eine sterische Barriere aufbauen kann. Im Rahmen dieser Arbeit wurden zunächst die 10,11-Didehydroderivate des Chinidins **64a,f,h** als Reaktionspartner in Pauson-Khand-Reaktionen eingesetzt.



**Schema 3.30** Optimierung der Pauson-Khand-Reaktion von acetyliertem 10,11-Didehydrochinidin **64f**. Bedingungen: *i*, Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT; *ii*, Alken (1.5 eq), Tab. 3.12, Toluol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF.

#### Thermische Variante

| Nr. | Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub><br>[eq] | t<br>[h] | T<br>[°C] | Ausbeute<br>[%] |
|-----|---|----------|-----------|-----------------|
| 1   | 1.3                                       | 12       | 60        | 19              |
| 2   | 2.0                                       | 12       | 70        | 28              |
| 3   | 1.3                                       | 48       | 90        | 31              |
| 4   | 1.3                                       | 72       | 80        | 38              |
| 5   | 2.0                                       | 72       | 90        | 41              |

#### NMO-Variante

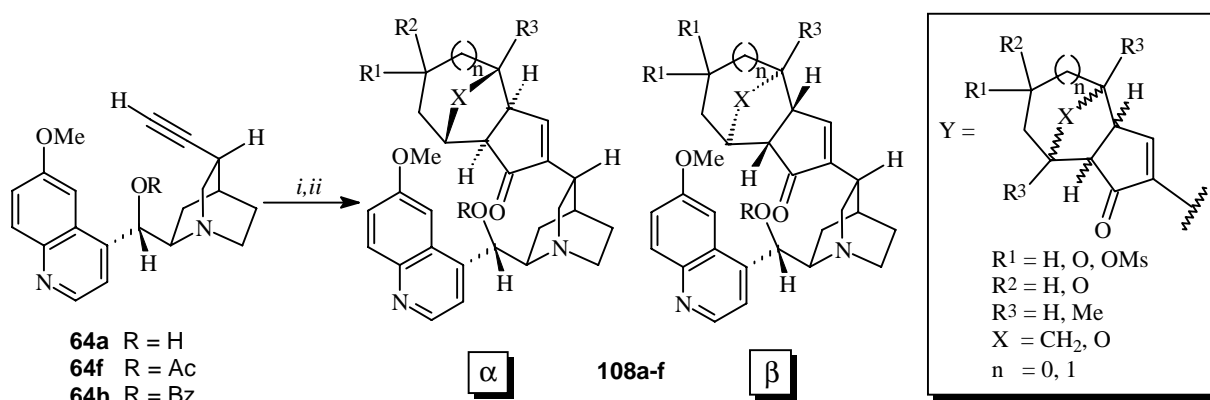
| Nr. | Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub><br>[eq] | NMO<br>[eq] | t<br>[h] | T<br>[°C] | Ausbeute<br>[%] |
|-----|---|-------------|----------|-----------|-----------------|
| 6   | 1.3                                       | 3           | 1        | 20        | 67              |
| 7   | 1.3                                       | 5           | 2        | 20        | 72              |
| 8   | 1.3                                       | 10          | 2        | 20        | 80              |
| 9   | 2.0                                       | 10          | 3        | 20        | 82              |
| 10  | 1.3                                       | 10          | 1        | 40        | 77              |

**Tab. 3.12** Optimierung der Pauson-Khand-Reaktion des Didehydrochinidins **64f** mit Norbornen.

<sup>157</sup> W. J. Kerr, G. G. Kirk, D. Middlemiss, *Synlett*, **1995**, 1085.

<sup>158</sup> V. Derdau, S. Laschat, P. G. Jones, *Heterocycles*, **1998**, 48, 1445.

Im Verlauf der Optimierung der Umsetzung des acetylierten 10,11-Didehydrochinidins **64f** mit Norbornen zum Cycloadditionsprodukt **108b** zeigte sich, daß die NMO-gestützte Variante auch im Fall der *Cinchona* Alkaloide wesentlich höhere Ausbeuten lieferte als die thermisch induzierte Pauson-Khand-Reaktion (Schema 3.30, Tab. 3.12), die nur Ausbeuten unter 50 % ermöglichte. Außerdem konnten die Reaktionszeiten bei Verwendung von NMO in einem THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Gemisch (1:1) von 72 h auf 1-2 h verkürzt werden. Lösungsmittelgemische unter Beteiligung des stark koordinierenden Kosolvens THF haben schon bei der Sonogashira-Kupplung zu einer Verbesserung des Reaktionsablaufes geführt (Abschnitt 3.6). Die Pauson-Khand-Reaktion der Didehydro-*Cinchona* Alkaloide blieb nicht nur auf das sehr reaktive Norbornen beschränkt. Unter optimierten Bedingungen konnte eine Reihe von oxabicyclischen Alkenen<sup>159</sup> in guten Ausbeuten mit den Alkinen **64a,c,f-i** und **90** reagieren. Vor allem bei den geschützten 10,11-Didehydrochinidinen **64f** und **64h** traten hohe Diastereoselektivitäten in der Cyclopentenonbildung auf. Die Pauson-Khand-Reaktion der eingesetzten bicyclischen Alkene verläuft zwar *exo*-selektiv, es kann jedoch durch zwei unterschiedliche Orientierungsmöglichkeiten der Alkene und die Bildung zweier stereogener Zentren ein Diastereomerenmisch entstehen. Das beste Diastereomerenverhältnis wurde in diesem Zusammenhang bei der NMO-gestützten Reaktion von Norbornen mit Benzoylgeschütztem 10,11-Didehydrochinidin **64h** zum Cyclopentenon **108a** erzielt (dr = 94:06) (Nr 1, Tab. 3.13).


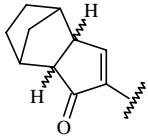

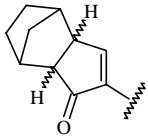

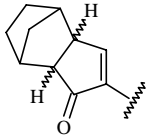
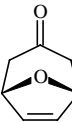
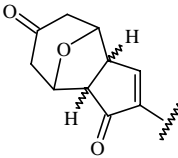
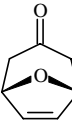
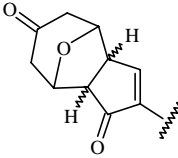
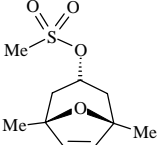
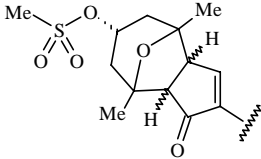
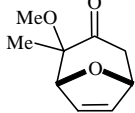
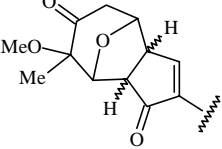


**Schema 3.31** Pauson-Khand-Reaktion von 10,11-Didehydrochinidin. Bedingungen: *i*, Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> (1.3 eq), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 90 min; *ii*, NMO (10 eq), Alken (1.5 eq), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF (1:1), 5 h, RT.

Die verwendeten Oxabicyclen lieferten im Gegensatz zu Norbornen niedrigere Diastereoselektivitäten in vergleichbaren Reaktionen. Die Produkte **108d**, **108f** und **108g** wurden mit Diastereomerenverhältnissen von 78:22 bis 64:36 erhalten, während das Norbornenderivat **108a** den bereits erwähnten hohen Diastereomerenüberschuß von 94:06 aufwies. Bei thermisch angeregten Pauson-Khand-Reaktionen von acetyliertem und ungeschütztem 10,11-Didehydrochinidin **64f** und **64a** wurden ebenfalls Diastereomerenüberschüsse zugunsten der  $\alpha$ -Diastereomere beobachtet, sie waren jedoch stets um ungefähr 20 % niedriger als die der entsprechenden NMO-induzierten Reaktionen (Nr. 2, 3, 5, Tab. 3.13). Tabelle 3.13 gibt eine Übersicht über die verschiedenen Pauson-Khand-Reaktionen von Didehydrochinidin (Schema

<sup>159</sup> Die oxabicyclischen Alkene wurden von A. M. Misske, J. Wittenberg und H. Reuter zur Verfügung gestellt. Synthesen und spektroskopische Daten der verwendeten Bicyclen sind folgenden Arbeiten zu entnehmen: A. M. Misske, *Dissertation*, Univ. Hannover, **1999**; J. Wittenberg, *Dissertation*, Univ. Hannover, **1998**; H. Reuter, *Dissertation in Vorbereitung*, Univ. Hannover.

3.31) und die dabei erhaltenen Diastereoselektivitäten. Ihre Bestimmung erfolgte durch Auswertung diagnostischer Signale in den  $^1\text{H-NMR}$ - und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren.

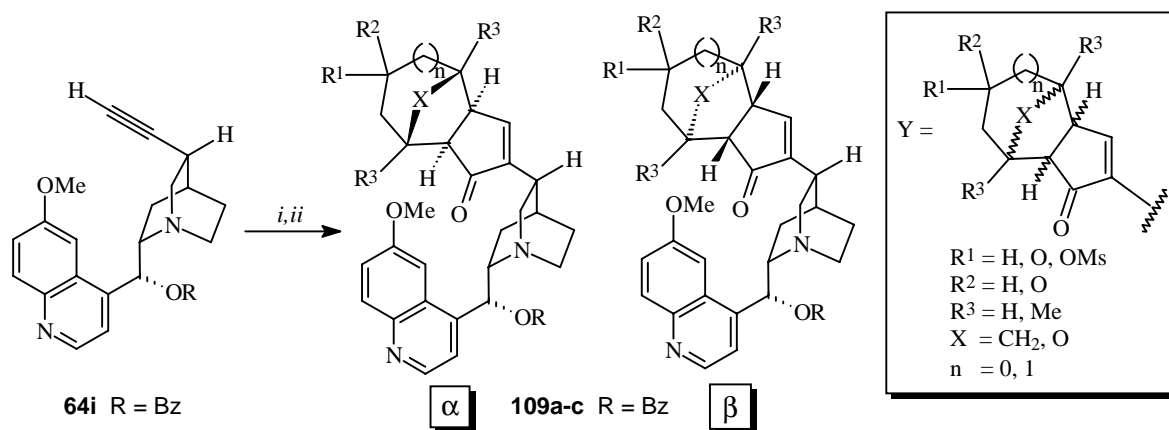
| Nr. | Alkin      | Alken <sup>a</sup>  | PK-Variante | Cyclopentenon | Y  | Ausbeute [%] | dr <sup>b</sup> [%] |
|-----|------------|---|-------------|---------------|--|--------------|---------------------|
| 1   | <b>64h</b> | <br>Norboren | NMO         | <b>108a</b>   |    | 79           | 94:06               |
| 2   | <b>64f</b> |              | thermisch   | <b>108b</b>   |    | 41           | 79:21               |
| 3   | <b>64a</b> |              | thermisch   | <b>108c</b>   |    | 32           | 62:38               |
| 4   | <b>64h</b> |              | NMO         | <b>108d</b>   |   | 82           | 78:22               |
| 5   | <b>64f</b> |            | thermisch   | <b>108e</b>   |  | 40           | 58:42               |
| 6   | <b>64h</b> |            | NMO         | <b>108f</b>   |  | 72           | 64:36               |
| 7   | <b>64h</b> |            | NMO         | <b>108g</b>   |  | 77           | 74:26               |

<sup>a</sup> Die Oxabicyclen werden wie folgt abgekürzt: Nr. 4,5 → **OB1**, Nr. 6 → **OB2**, Nr. 7 → **OB3**;


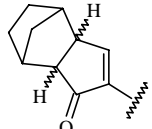
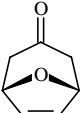
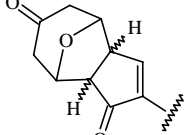
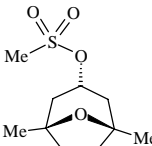
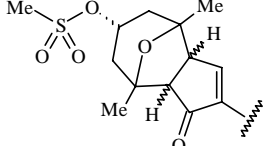
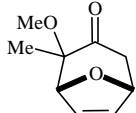
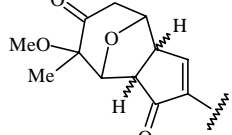
<sup>b</sup> Das Diastereomerenverhältnis bezieht sich auf den Überschuss der  $\alpha$ -Diastereomere von **108a-g**.

**Tab. 3.13** Pauson-Khand-Reaktionen von 10,11-Didehydrochinidin.

Die bei den vergleichbaren Reaktionen von 10,11-Didehydrochinin mit bicyclischen Alkenen erhaltenen Diastereoselektivitäten waren generell niedriger als die der entsprechenden Chiniinderivate. Hier führte jedoch nicht Norboren, sondern die oxabicyclischen Alkene **OB1** und **OB2** zusammen mit benzyliertem Didehydrochinin **64i** zu den besten Diastereoselektivitäten (Schema 3.32, Tab. 3.14). Das Cyclopentenon **109b** wurde dabei mit einem Diastereomerenverhältnis von 71:29 erhalten. Zwischen Didehydrochinin und Didehydrochinidin traten kaum Unterschiede in den Ausbeuten der jeweiligen Pauson-Khand-Reaktionen auf. Sie lagen alle in einem Bereich zwischen 70 und 82 %.



**Scheme 3.32** Pauson-Khand-Reaktion von 10,11-Didehydrochinin. Bedingungen: *i*, Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> (1.3 eq), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 90 min; *ii*, NMO (10 eq), Alken (1.5 eq), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF (1:1), 5 h, RT.

| Nr. | Alkin      | Alken   | PK-Variante | Cyclopentenon | X  | Ausbeute [%] | dr [%] |
|-----|------------|---|-------------|---------------|--|--------------|--------|
| 1   | <b>64i</b> |    | NMO         | <b>109a</b>   |    | 81           | 63:37  |
| 2   | <b>64i</b> |   | NMO         | <b>109b</b>   |   | 77           | 71:29  |
| 3   | <b>64i</b> |  | NMO         | <b>109c</b>   |  | 70           | 62:38  |
| 4   | <b>64i</b> |  | NMO         | <b>109d</b>   |  | 73           | 73:27  |

**Tab. 3.14** Pauson-Khand-Reaktionen von 10,11-Didehydrochinin.

Wie schon die Palladium-katalysierten *cross-coupling*-Reaktionen, so konnte auch die Pauson-Khand-Reaktion ohne Veränderung der Bedingungen auf Quincorin- und Quincorinderivate, in diesem Fall das benzylierte 10,11-Didehydroquincorin **90**, übertragen werden. Die Ausbeuten der Cyclopentenone **110a-c** lagen mit 65 bis 79 % im Bereich der Ausbeuten der analogen Naturstoffderivate. Bemerkenswert sind dabei die mit dem Quincorinderivat **90** erzielten Diastereoselektivitäten (Tab. 3.15). Sie sind zwar mit Werten zwischen 76:24 und 59:41 nicht sehr hoch, kommen den bei benzyliertem Didehydrochinin beobachteten Diastereomerenverhältnissen (Tab. 3.14) jedoch sehr nahe. Der 6'-Methoxychinolinrest des benzylierten Didehydrochinins **64i** hat demnach keinen wesentlichen Einfluß auf die Diastereoselektivität der Pauson-Khand-Reaktion. Molecular Modelling- und NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigen übereinstimmend, daß die Chinolineinheit in der von acylierten *Cinchona* Alkaloiden bevorzugten *geschlossen*-Konformation unterhalb des Chinuclidinringes angeordnet ist. Die Cycloadditionen der Alkine **64i** und **90** werden daher vom Chinolinrest

nur wenig beeinflusst. Die Ergebnisse der Molecular Modelling-Berechnungen der beiden zum Cyclopentenon **109a** gehörenden Diastereomere sind in Abb. 3.11 dargestellt.

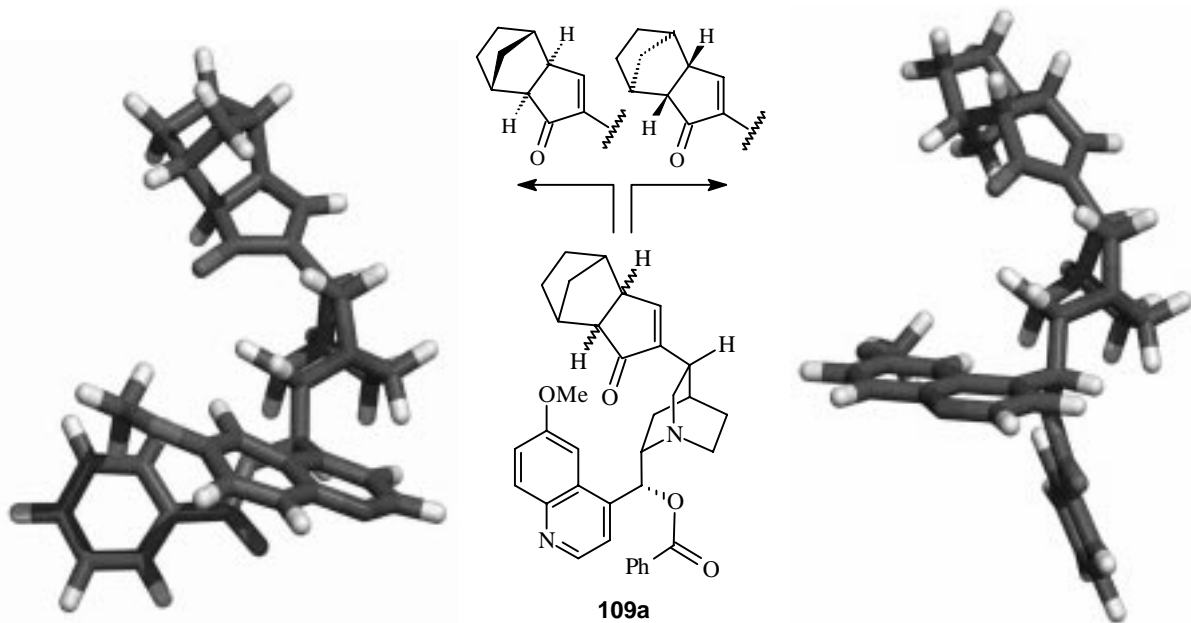
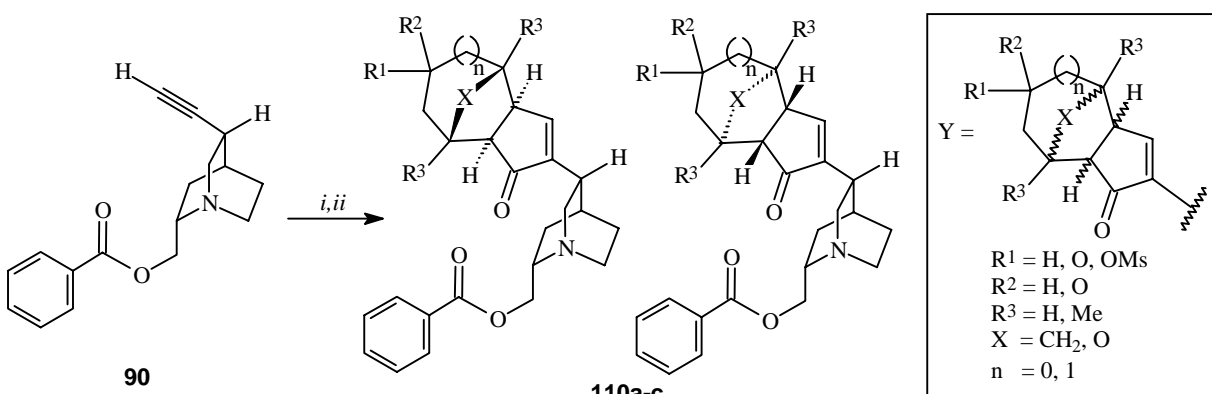


Abb. 3.11 Molecular-Modelling-Untersuchungen zur Struktur des Cyclopentenons **109a**.

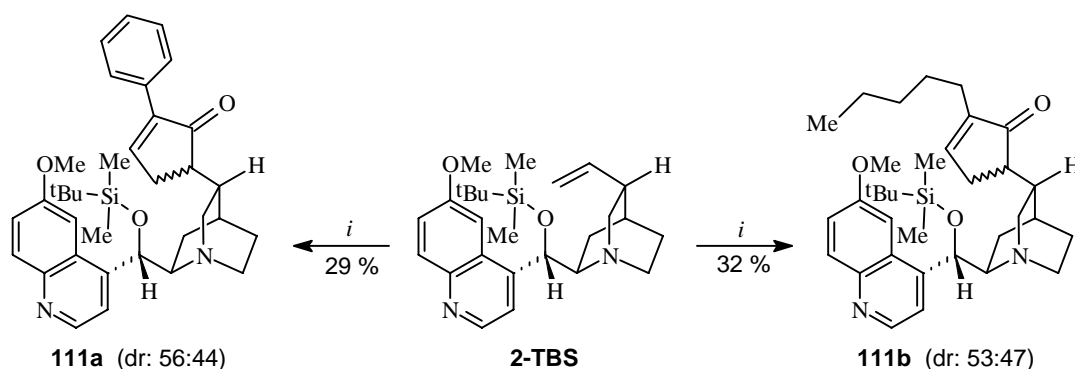
In Schema 3.33 und Tabelle 3.15 sind die Pauson-Khand-Reaktionen des benzoylierten 10,11-Didehydroquincorins **90** mit verschiedenen bicyclischen Alkenen zusammengefaßt.



Schema 3.33 Pauson-Khand-Reaktion von 10,11-Didehydroquincorin **90**. Bedingungen: *i*,  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (1.3 eq),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 90 min; *ii*, NMO (10 eq), Alken (1.5 eq),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$  (1:1), 5 h, RT.

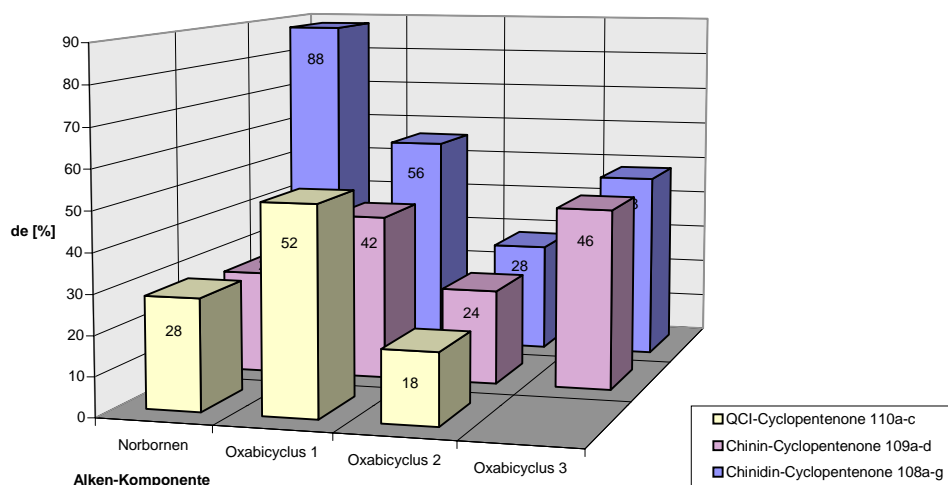
| Nr. | Alkin     | Alken | PK-Variante | Cyclopentenon | X | Ausbeute [%] | dr [%] |
|-----|-----------|-------|-------------|---------------|---|--------------|--------|
| 1   | <b>90</b> |       | NMO         | <b>110a</b>   |   | 79           | 64:36  |
| 2   | <b>90</b> |       | NMO         | <b>110b</b>   |   | 74           | 76:24  |
| 3   | <b>90</b> |       | NMO         | <b>110c</b>   |   | 65           | 59:41  |

*Cinchona* Alkaloide können nicht nur als Alkin-, sondern auch als Alken-Komponente in Pauson-Khand-Reaktionen eingesetzt werden. Das TBDMS-geschützte Chinidin **2-TBS** reagierte allerdings nur langsam und mit schlechten Ausbeuten zu den entsprechenden Cyclopentenonen **111a** und **111b**, da terminale Alkene als unreaktive Substrate in intermolekularen Pauson-Khand-Reaktionen bekannt sind.<sup>160</sup> Sie führen meist nur in intramolekularen Reaktionen zu guten Ausbeuten, während bei intermolekularen Umsetzungen oft drastische Bedingungen erforderlich sind.<sup>161</sup> Auch die in dieser Arbeit eingesetzte thermische Variante ermöglichte die Isolierung der gewünschten Produkte nur in Ausbeuten von 29 und 32 % und mit niedrigen Diastereoselektivitäten. Es wurden annähernd 1:1-Gemische der beiden Cyclopentenone **111a** (56:44) und **111b** (54:46) gebildet (Schema 3.34). Dies zeigt die Vorteile der auf den vorangegangenen Seiten beschriebenen Vorgehensweise.



**Schema 3.34** Pauson-Khand-Reaktion von TBDMS-geschütztem Chinidin. Bedingungen: *i*,  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (2.0 eq), Alkin (2.0 eq), Toluol, 90 °C, 72 h.

Durch Umsetzung von 10,11-Didehydroderivaten der *Cinchona* Alkaloide mit reaktiven bicyclischen Alkenen bei Raumtemperatur konnten teilweise hohe Diastereoselektivitäten verbunden mit hohen Ausbeuten erhalten werden. Abschließend sind in Abb. 3.12 die mit den Didehydro-Alkaloiden **64h**, **64i** und **90** erzielten Diastereoselektivitäten vergleichend aufgeführt.



**Abb. 3.12** Diastereomerenüberschüsse der Pauson-Khand-Reaktionen von *Cinchona* Alkaloiden.

<sup>160</sup> M. E. Price, N. E. Shore, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 5865; M. E. Price, N. E. Shore, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 5662.

<sup>161</sup> V. Rautenstrauch, P. Mégard, J. Conesa, W. Küster, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1990**, 29, 1413.

Die Strukturen und Konformationen der über die Pauson-Khand-Reaktion dargestellten Cyclopentenone wurden mit Hilfe von NOE-Experimenten sowie mit 2D-NMR-spektroskopischen Methoden (H,H- und H,C-COSY) untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, daß in sowohl in den geschützten Alkinvorläufern als auch in den acylierten Cyclopentenonderivaten des Chinins und Chinidins hauptsächlich die *anti,geschlossen*-Konformation populiert ist. Neben einer starken NOE-Wechselwirkung zwischen H9 und H5' (16.7 %) traten im benzylierten Cyclopentenon **108a** ebenfalls charakteristische NOE-Effekte zwischen H2<sub>endo</sub> und H9 (4.7 %) sowie zwischen H8 und H3' (3.2 %) auf. Das vinylische Proton H11 der Norbornen-substituierten Cyclopentenoneinheit ging vor allem mit den Protonen H3 (4.5 %), H2<sub>endo</sub> (2.2 %) und H7<sub>endo</sub> (2.5 %) des Chinuclidinrestes NOE-Wechselwirkungen ein. Es ist auf den Chinolinrest und den Chinuclidinbicyclus gerichtet. Daher entspricht die bevorzugte Lage dieser Seitenkette wahrscheinlich der mit Hilfe einer Molecular Modelling-Berechnung ermittelten Anordnung der Substituenten des Chinuclidin-Restes (Abb. 3.13). In diesem Modell ist auch die für die *anti,geschlossen*-Konformation typische Lage des 6'-Methoxychinolinrestes gut zu erkennen, aus der sich ein möglicher Erklärungsansatz für die höheren Diastereoselektivitäten der Pauson-Khand-Reaktion mit acyliertem 10,11-Didehydrochinidin ergibt. In der *anti,geschlossen*-Konformation der geschützten Alkin-Vorläufer **64f** und **64h** bildet der 6'-Methoxychinolinrest im Gegensatz zu den entsprechenden Chininverbindungen eine sterische Barriere, die auch einen Angriff auf die C10,C11-Seitenkette beeinflusst. Der Hauptsteuerungseffekt dürfte bei der Pauson-Khand-Reaktion jedoch vom bicyclischen Chinuclidinring und dem chiralen Brückenkopfstickstoff ausgehen, da auch bei Reaktionen des 10,11-Didehydroquincorins Diastereomerenüberschüsse bis zu 52 % auftraten.

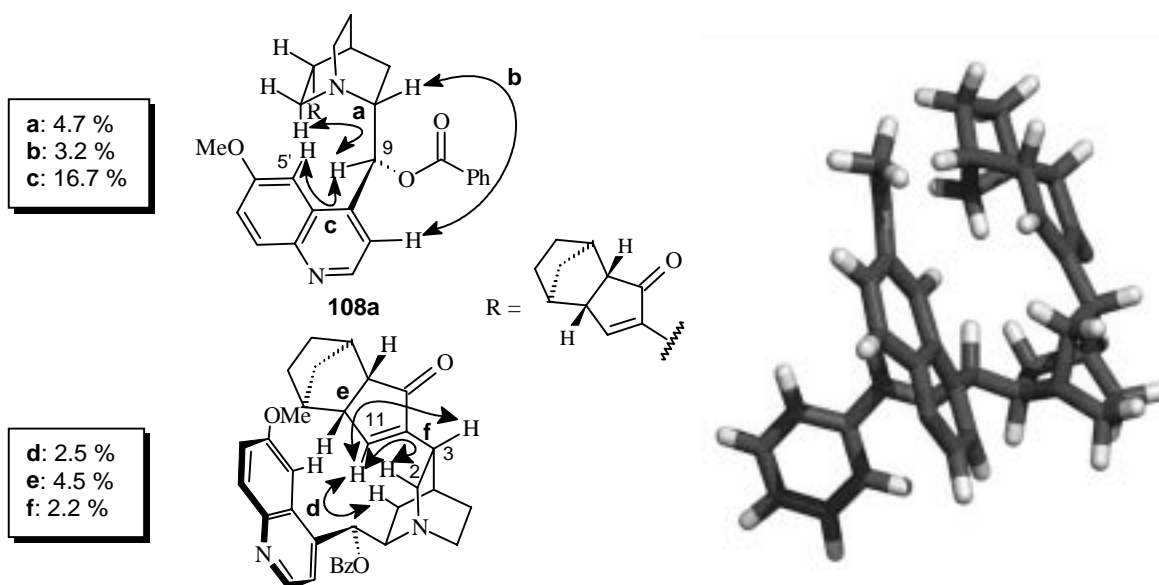


Abb. 3.13 NOE-spektroskopische Untersuchung und Molecular-Modelling von **108a**.

Im oxabicyclischen Cyclopentenonderivat **108d** sind vergleichbare NOE-Effekte wie in **108a** zu beobachten (Abb. 3.14). H9 zeigt neben starken NOEs mit H5' (18.7 %) und H2<sub>endo</sub> (4.7 %) auch eine NOE-Wechselwirkung mit H11 (2.4 %). Bei H8 treten ebenfalls die für die *anti,geschlossen*-Konformation charakteristischen NOEs H8-H3' (4.9 %) und H8-H5' (5.6 %) auf, während H11 mit H13 (4.3 %), H2 (4.7 %) und H3 (2.7 %) zu NOE-Verstärkungen führt. Die Lage der Cyclopentenoneinheit ähnelt damit der entsprechenden räumlichen Anordnung



in Verbindung **108a**. Die mit Hilfe der NOEs ermittelte Anordnung des Cyclopentenonringes und die Wechselwirkungsmöglichkeiten des Protons H11 sind auch der berechneten Molekülstruktur zu entnehmen (Abb. 3.14). Aufgrund der antiperiplanaren Anordnung der Protonen H8 und H9 ist die Kopplungskonstante wesentlich größer (7.8 Hz) als bei ungeschützten Verbindungen mit *anti,offen*-Konformation (4.0 Hz in Didehydrochinidin **64a**).

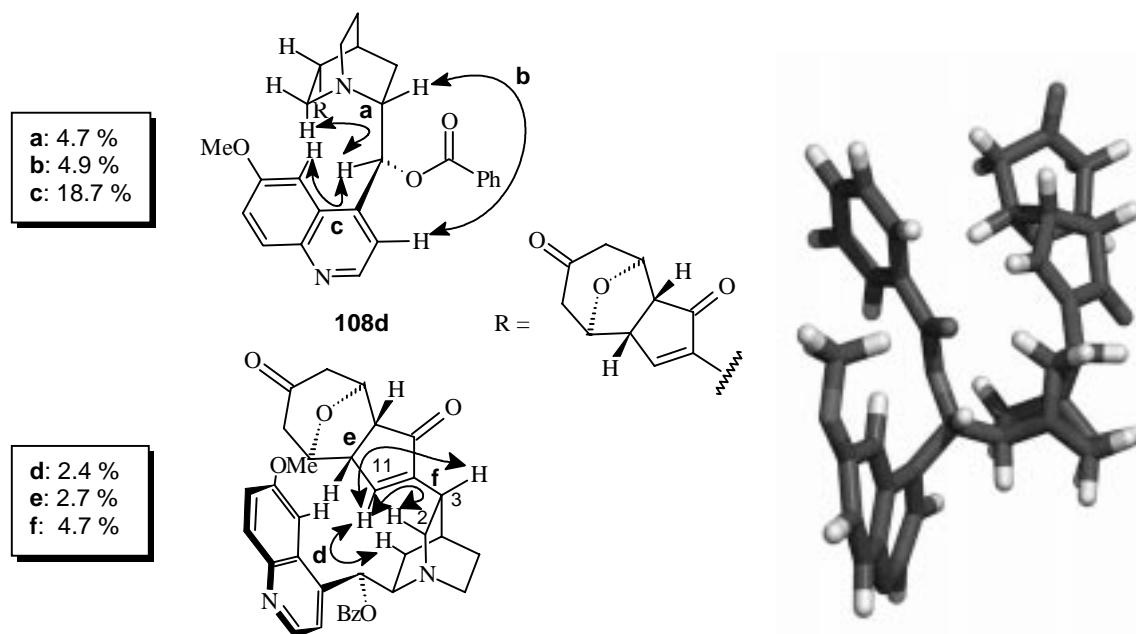


Abb. 3.14. NOE-spektroskopische Untersuchung und Molecular-Modelling von **108d**.

Das Chininderivat **109a**, dessen Molecular Modelling-Strukturen bereits in Abb. 3.11 aufgeführt sind, wurde ebenfalls NOE-spektroskopisch untersucht. Auch dieses Cyclopentenon liegt in einer *anti,geschlossen*-Konformation vor, wie die NOE-Wechselwirkungen H9-H5' (15.5 %), H8-H3' (6.7 %) und H9-H7<sub>exo</sub> (2.2 %) und die große H8-H9-Kopplungskonstante (7.8 Hz) zeigen.

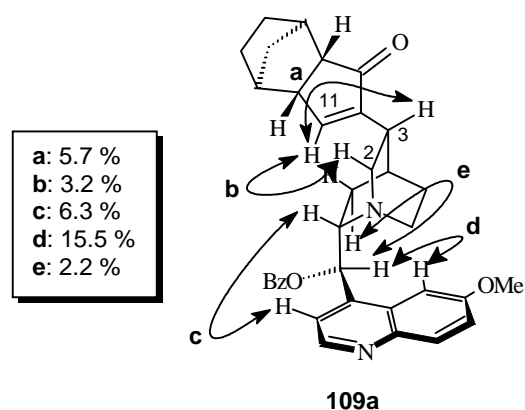


Abb. 3.15 NOE-spektroskopische Untersuchung und H,C-COSY-Spektrum von **109a**.

## 4 Oxidative Spaltung der vinylischen Seitenkette

### 4.1 Synthese der C10-Aldehyde des Chinidins, Quincorins und Quincoridins

Azabicyclische Aldehyde sind wichtige Syntheseintermediate in der medizinischen Chemie, da sie als Vorstufen für die Darstellung von Muscarin-Agonisten dienen.<sup>162</sup> Der Chinuclidin-Aldehyd **112** kann z. B. leicht in das Aldoxim **113** überführt werden, ein Analogon der hochwirksamen Muscarin-Agonisten **114** und SB202026 **115** (Abb. 4.1).

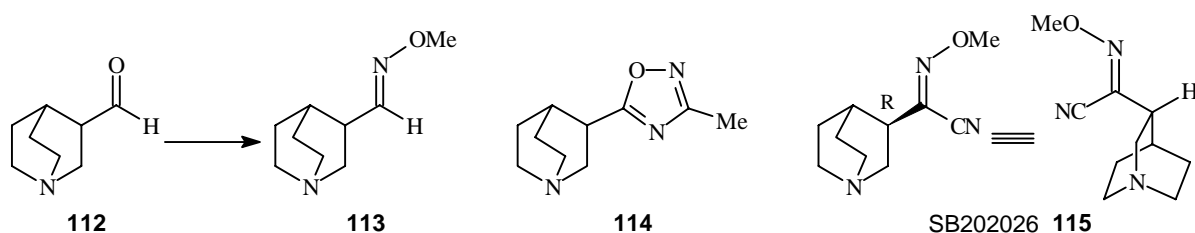
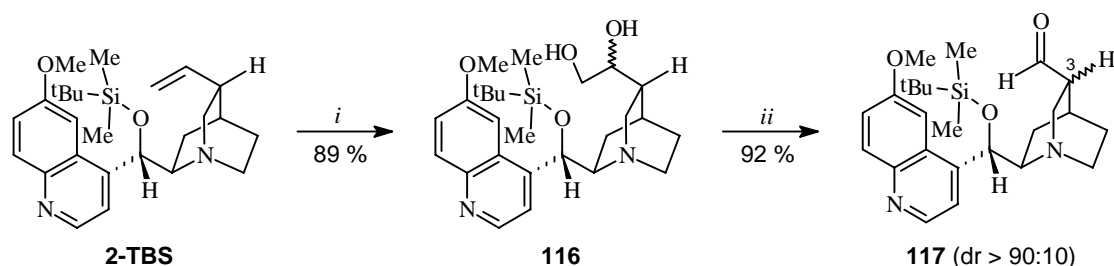


Abb. 4.1 Muscarin-Agonisten

Aldehyde sind einerseits durch Reduktion von Estern und andererseits durch oxidative Spaltung eines Alkens darstellbar. Der oxidative Abbau der Vinylseitenkette der *Cinchona* Alkaloide wurde von *Waddell et al.* untersucht.<sup>163</sup> Demnach ist der Chinidin-C10-Aldehyd in einem Schritt aus Chinidin durch Periodatspaltung mit katalytischen Mengen an OsO<sub>4</sub> in Essigsäure zugänglich. Dabei tritt jedoch eine vollständige Epimerisierung an C3 ein, die durch Enolisierung des Aldehyds unter den sauren Reaktionsbedingungen induziert wird. Für die Synthese von pharmakologischen Leitstrukturen auf Chinuclidinbasis ist eine epimerenreine Einführung von Seitenkettenfunktionalitäten entscheidend, da z. B. die Wirksamkeit von Muscarin-Agonisten von der Stereochemie an C3 beeinflusst wird. Auch zur Darstellung von tricyclischen 7-Ring-Azaglycosiden auf *Cinchona* Alkaloid-Basis sind epimerenreine Aldehyde erforderlich.



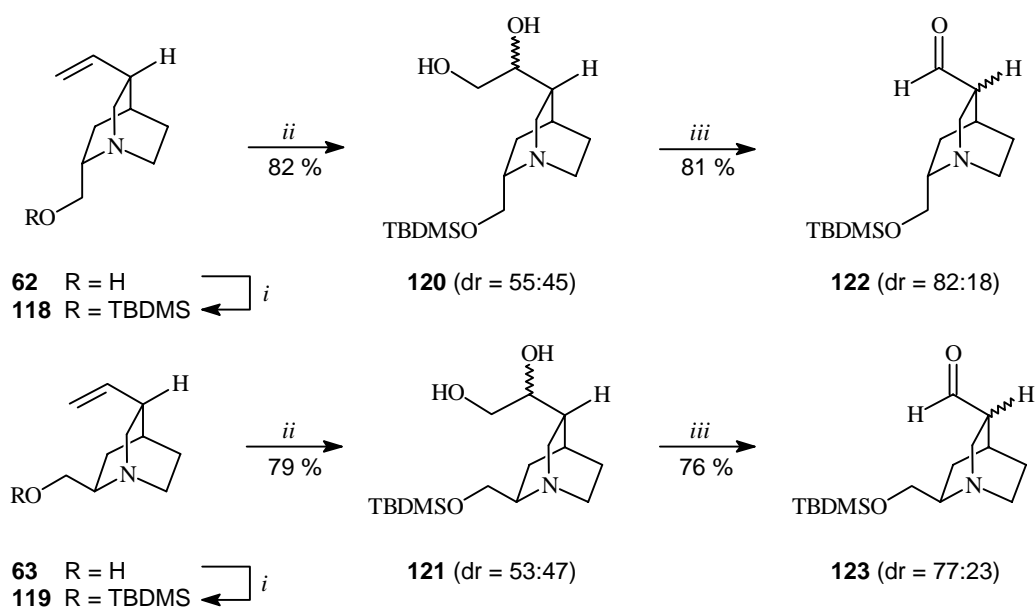
**Schema 4.1** Synthese des Chinidin-C10-Aldehyds. Bedingungen: *i*, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>], OsO<sub>4</sub> (kat.), <sup>t</sup>BuOH, H<sub>2</sub>O, 6 h, RT; *ii*, NaIO<sub>4</sub>, SiO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 15 min, RT.

In dieser Arbeit wurde eine modifizierte Aldehydsynthese eingesetzt, bei der zuerst die Doppelbindung des TBDMS-geschützten Chinidins **2-TBS** in einer OsO<sub>4</sub>-katalysierten Dihydroxylierung in das entsprechende Diol **116** überführt wurde. Ausgehend vom Diol **116**

<sup>162</sup> S. M. Bromidge, F. Brown, F. Cassidy, M. S. G. Clark, S. Dabbs, M. S. Hadley, J. Hawkins, J. M. Loudon, C. B. Naylor, B. S. Orlek, G. J. Riley, *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 4265.

<sup>163</sup> T. G. Waddell, T. Rambalacos, K. R. Christie, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 4765.

ermöglichte die Verwendung von  $\text{NaIO}_4$  in DCM unter Zusatz von feuchtem Silicagel<sup>164</sup> die Darstellung des nahezu epimerenreinen Chinidin-C10-Aldehyds **117** (dr > 90:10) in hohen Ausbeuten (92 %) (Schema 4.1).<sup>165</sup> Diese Methode konnte auch auf die  $\beta$ -Aminoalkohole Quincorin **62** und Quincoridin **63** übertragen werden, wenn die C9-Hydroxyfunktion vorher mit einer Silylschutzgruppe geschützt worden war.<sup>166</sup> TBDMS-geschütztes Quincorin **118** und Quincoridin **119** wurden in einem Zwei-Phasen-System nach Sharpless unter Verwendung katalytischer Mengen von  $\text{OsO}_4$  (0.1 eq) und bei verlängerten Reaktionszeiten (14 h) in die Diole **120** und **121** überführt, deren anschließende oxidative Spaltung mit  $\text{NaIO}_4$  in Anwesenheit von feuchtem Silicagel die Isolierung der gewünschten Aldehyde **122** und **123** ermöglichte. Die Epimerenverhältnisse waren zwar mit 82:18 (**122**) und 77:23 (**123**) schlechter als beim vergleichbaren Chinidin-C10-Aldehyd **117**, der Zusatz von Silicagel verhinderte jedoch die vollständige Epimerisierung (Schema 4.2).



**Schema 4.2** Synthese der Quincorin- und Quincoridin-C10-Aldehyde. Bedingungen: *i*, TBDMSCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP, DCM, 14 h, RT, 67-75 %; *ii*,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ ,  $\text{OsO}_4$  (kat.),  $^t\text{BuOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 6 h, RT; *iii*,  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 15 min, RT.

Nicht nur die C10-Aldehyde der *Cinchona* Alkaloide stellen vielseitige Syntheseintermediate dar, sondern auch die Diolvorstufen (z. B. **116**) selbst. Diastereomerenreine Diole werden häufig über eine asymmetrische Dihydroxylierung mit dem kommerziell erhältlichen AD-Mix  $\alpha$  und AD-Mix  $\beta$  dargestellt. Bei Chinidin wurde jedoch keine asymmetrische Induktion festgestellt, da die Konzentration des eingesetzten AD-Liganden (0.05 eq) im Vergleich zu Chinidin sehr gering ist und Chinidin als Substrat sowie als Ligand fungieren kann. Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Diol **116** daher für einige exemplarische Reaktionen als Diastereomeregemisch eingesetzt. *Cinchona* Alkaloid-Dirole konnten bisher nur in Aminoalkohole oder Epoxide überführt werden.<sup>167</sup> Aminoalkohole ließen sich im Rahmen

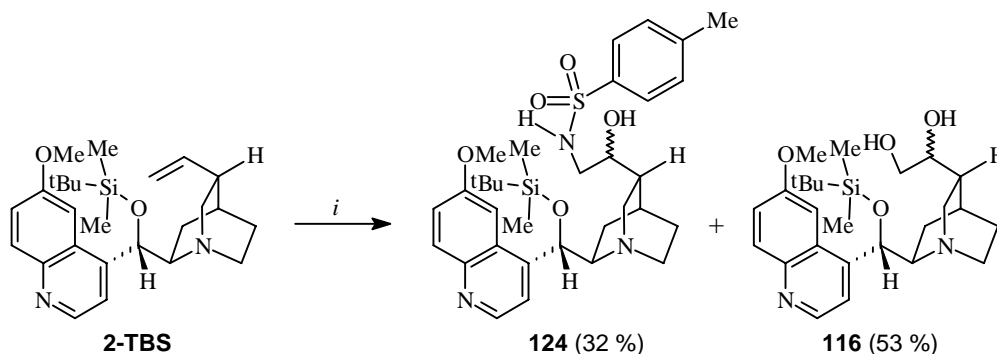
<sup>164</sup> M. Daumas, Y. Vo-Quang, L. Vo-Quang, F. Le Goffic, *Synthesis*, **1989**, 64.

<sup>165</sup> W. Braje, J. Frackenpohl, P. Langer, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 3495.

<sup>166</sup> Versuche mit Acyl-Schutzgruppen ergaben bei der Dihydroxylierung sehr niedrige Ausbeuten; O. Schrage, *Dissertation*, Univ. Hannover, **1999**.

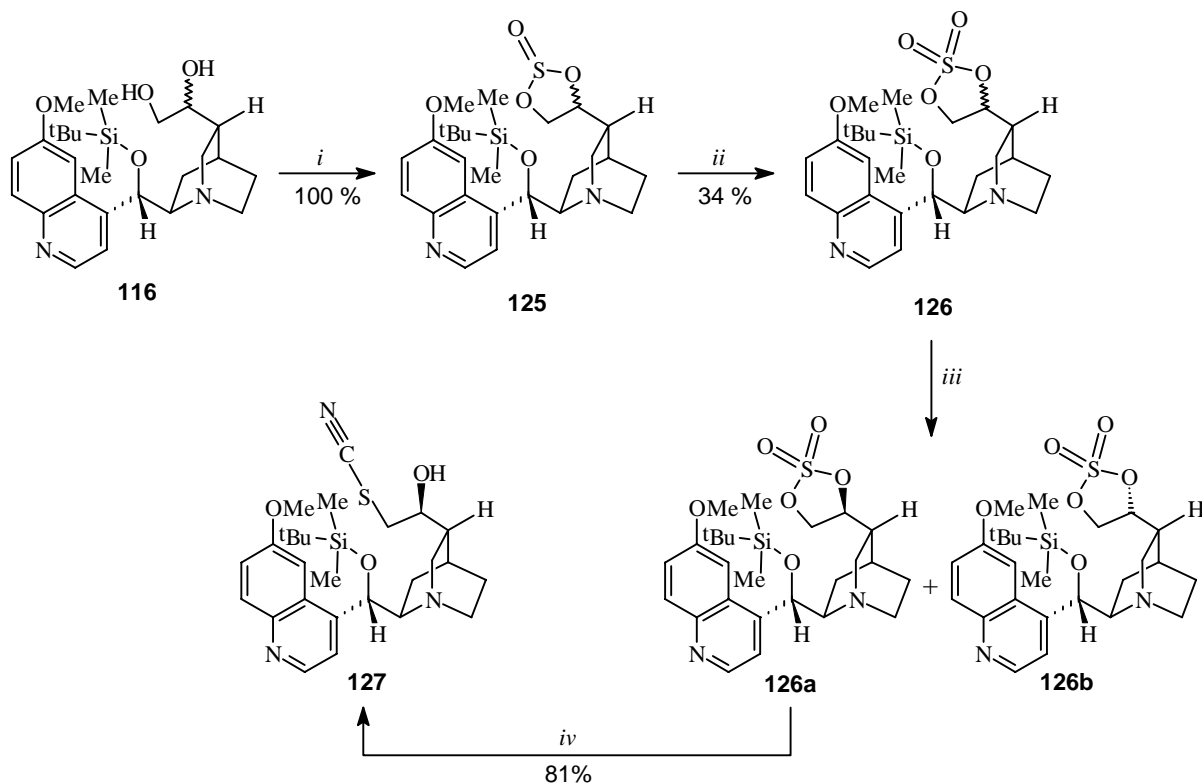
<sup>167</sup> Diastereomerenreine Epoxide wurden über Monotosylierung der Dirole, anschließende Diastereomeren-trennung und Cyclisierung erhalten, W. M. Braje, *Dissertation*, Univ. Hannover, **1999**.

dieser Dissertation auch direkt durch eine Aminohydroxylierung mit Chloramin T darstellen. Neben dem Diol **116** entstand der gewünschte *N*-tosylierte Aminoalkohol **124** nur als Nebenprodukt (32 %) (Schema 4.3).



**Schema 4.3** Aminohydroxylierung von Chinidin. Bedingungen: *i*, Chloramin T, OsO<sub>4</sub> (kat.), <sup>t</sup>BuOH, H<sub>2</sub>O, 8 h, RT.

Eine weitere Funktionalisierungsmöglichkeit des Diols **116** stellte die Überführung in das entsprechende cyclische Sulfat **126** dar,<sup>168</sup> das durch eine Zwei-Schritt-Synthese zugänglich war. Im Anschluß an die Sulfitbildung mit SOCl<sub>2</sub> gelang durch Oxidation mit RuO<sub>4</sub> (gebildet aus RuCl<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O und NaIO<sub>4</sub>) in einem 2:2:3-Gemisch aus CCl<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>CN und H<sub>2</sub>O die Herstellung des gewünschten Sulfats **126** (Schema 4.4).<sup>169</sup> Aufgrund ihrer relativ geringen Polarität konnten die beiden diastereomeren Sulfate **126a** und **126b** säulenchromatographisch getrennt werden.



**Schema 4.4** Darstellung und Reaktionen des cyclischen Chinidin-Sulfats **126**. Bedingungen: *i*, SOCl<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, DCM, 25 min, 0 °C; *ii*, RuCl<sub>3</sub>, NaIO<sub>4</sub>, CCl<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>CN, H<sub>2</sub>O, 2 h, 0 °C, *iii*, chromatographische Trennung; *iv*, 1. KSCN, Aceton, 20 h, RT, 2. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, Et<sub>2</sub>O, 12 h, RT.

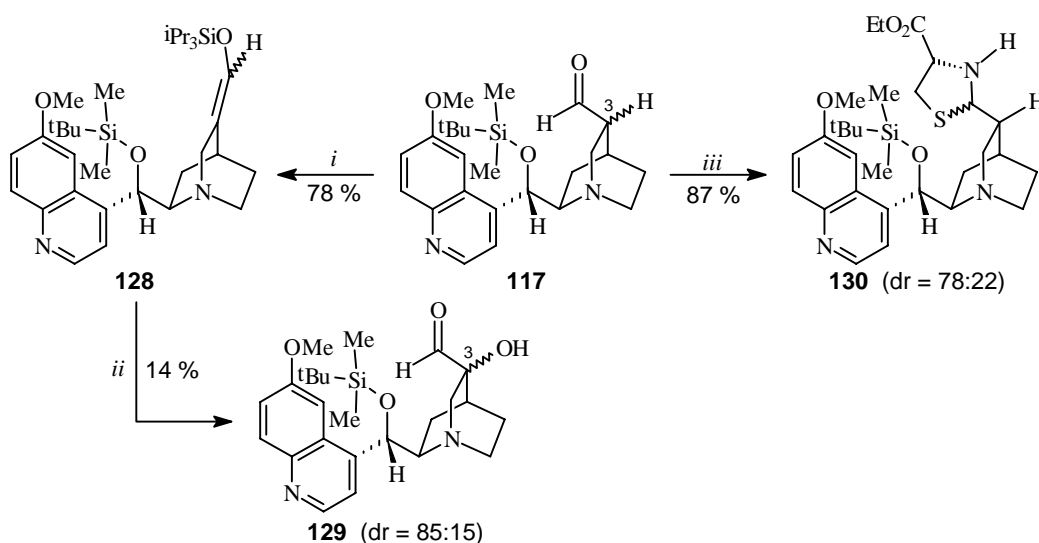
<sup>168</sup> B. B. Lohray, *Synthesis*, **1992**, 1035.

<sup>169</sup> B. M. Kim, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 655.

Cyclische Sulfate reagieren mit einer großen Bandbreite von Nucleophilen und eröffnen z. B. einen schnellen Zugang zu Diaminen, Aziridinen, Imidazolen oder Halogenalkoholen.<sup>170</sup> Um die Übertragbarkeit dieser Methoden auf die Klasse der *Cinchona* Alkaloide zu untersuchen, wurde das Sulfat **126a** mit Kaliumthiocyanat nucleophil geöffnet und in hohen Ausbeuten zum sekundären Alkohol **127** umgesetzt (Schema 4.4).

#### 4.2 Funktionalisierung des Chinidin-C10-Aldehyds.

In früheren Arbeiten ist der Chinidin-C10-Aldehyd mit  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  und  $\text{ZnCl}_2$  reaktiv aminiert, mit  $\text{NaBH}_4$  zum Alkohol reduziert, zu 7-Ring-Azaglycosiden cyclisiert und in Wittig-Reaktionen umgesetzt worden.<sup>171</sup> Im Rahmen dieser Arbeit konnte der TBDMS-geschützte Aldehyd **117** mit TIPS-Triflat in den Silylenolether **128** überführt werden, dessen anschließende Dihydroxylierung den  $\alpha$ -Hydroxyaldehyd **129** lieferte. Diese Reaktion verlief nur in sehr geringen Ausbeuten (14 %) und war nicht auf die entsprechenden Silylenolether der C3-Ketone übertragbar. Darüber hinaus entstand der  $\alpha$ -Hydroxyaldehyd **129** als 85:15-Epimerengemisch, das bei längerem Lagern jedoch vollständig epimerisierte. Die Umsetzung des Aldehyds **117** mit L-Cysteinester führte zum Thiazolidinderivat **130**, das als 78:22-Diastereomerengemisch erhalten wurde (Schema 4.5). Thiazolidine und vor allem die daraus durch Oxidation zugänglichen Thiazoline stellen wichtige Pharmakophore in pharmakologisch aktiven Naturstoffen, wie z. B. der Klasse der Epothilone, dar.<sup>172</sup>



**Schema 4.5** Reaktionen des TBDMS-geschützten Chinidin-C10-Aldehyds **117**. Bedingungen: *i*,  $^i\text{Pr}_3\text{SiOTf}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, 2 h, RT; *ii*,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ ,  $\text{OsO}_4$  (kat.),  $\text{PhSO}_2\text{NH}_2$ ,  $^t\text{BuOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 8 h, RT; *iii*, L-Cysteinester-Hydrochlorid,  $\text{NaOAc} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{EtOH}$ , 16 h, RT.

#### 4.3 Funktionalisierung des Chinidin-C10-Aldehyds - Die Takai-Reaktion.

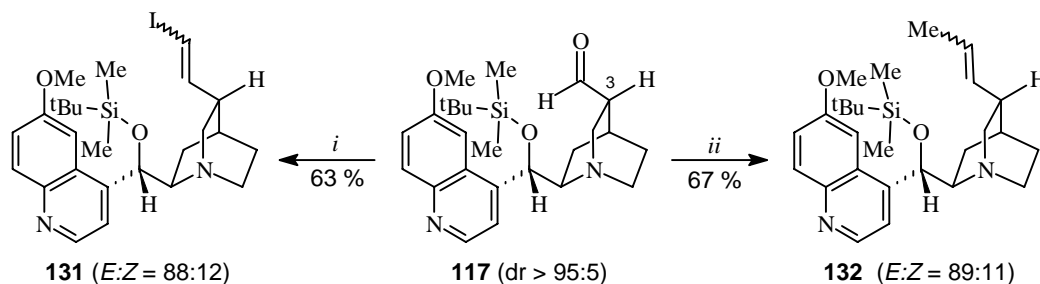
(*Z*)-Vinyljodide können, wie bereits in Abschnitt 3.4 beschrieben, ausgehend von 10,11-Didehydrochinidin über eine Diimin-gestützte Hydrierung hergestellt werden. Die Synthese

<sup>170</sup> R. Oi, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 999; B. B. Lohray, Y. Gao, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 2623; Y. Gao, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 7538.

<sup>171</sup> P. Langer, *Dissertation*, Univ. Hannover, **1997**; J. Frackenhohl, *Diplomarbeit*, Univ. Hannover, **1997**; W. M. Braje, *Dissertation*, Univ. Hannover, **1999**.

<sup>172</sup> U. Diederichsen, *Nachr. Chem. Tech. Lab.*, **1999**, 47, 1228.

der entsprechenden (*E*)-konfigurierten *cross-coupling*-Vorläufer erwies sich dagegen als schwierig. In der Literatur sind viele Beispiele von Hydroborierungen von Alkinen mit anschließender oxidativer Umsetzung zum (*E*)-Vinyljodid beschrieben. Die Übertragung auf die *Cinchona* Alkaloide lieferte selbst bei hohen Überschüssen des Boranreagens nicht das gewünschte (*E*)-Hydroborierungsprodukt.<sup>173</sup> Einen alternativen, nicht von Alkinen ausgehenden Ansatz zur Darstellung von (*E*)-Vinyljodiden bietet die in dieser Arbeit untersuchte Takai-Reaktion von Aldehyden.



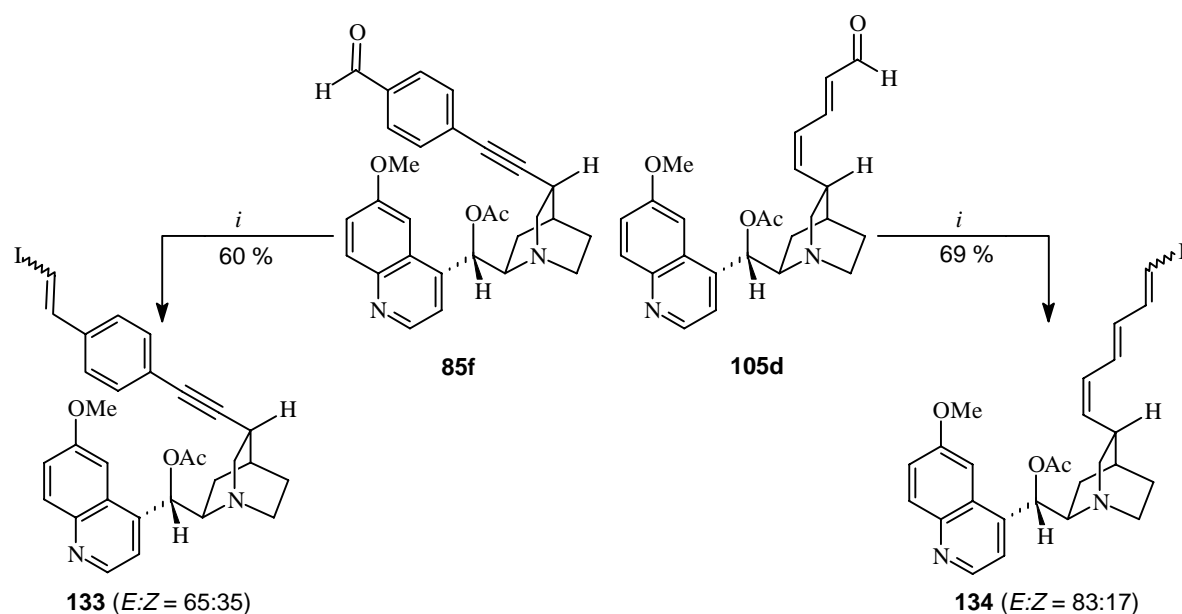
**Schema 4.6** Takai-Reaktion des Chinidin-C10-Aldehyds. Bedingungen: *i*,  $\text{CrCl}_2$  (8 eq),  $\text{CHI}_3$  (1.5 eq), THF, 0 °C → RT, 3 h; *ii*,  $\text{CrCl}_2$  (8 eq),  $\text{CH}_3\text{CHI}_2$  (2.0 eq), THF, 0 °C → RT, 3 h.

In der Takai-Reaktion werden Aldehyde mit Iodoform oder einem Diiodalkan in Anwesenheit eines Überschusses an  $\text{CrCl}_2$  reaktiv in die entsprechenden Alkene überführt.<sup>174</sup> Dabei reagiert  $\text{CrCl}_2$  zuerst mit dem iodierten Reaktionspartner zu einer Diiodcarben-Zwischenstufe, die anschließend mit der Aldehydkomponente das gewünschte Alken bildet. Im Gegensatz zu vielen Wittig-Reaktionen werden hier die Alkene mit hohen (*E*)-Selektivitäten erhalten; die (*E*)/(*Z*)-Verhältnisse hängen dabei maßgeblich vom sterischen Anspruch des Aldehyd-Substituenten ab.<sup>175a</sup> Unter Verwendung mehrerer Äquivalente des Chromreagens (8 eq  $\text{CrCl}_2$ ) konnte die Takai-Reaktion auf die C10-Aldehyde des Chinidins und des Quincorins übertragen werden. Das während der Reaktion entstandene Chrom(III)chlorid wurde allerdings von den  $\beta$ -Aminoalkoholeinheiten der Aldehyde **117** und **122** teilweise komplexiert.<sup>175b</sup> Aufgrund der dadurch erschwerten Isolierung der Reaktionsprodukte lagen die Ausbeuten nur in einem Bereich zwischen 60 und 70 % (Schema 4.6 und 4.7). Der nahezu epimerenrein erhaltene TBDMS-geschützte C10-Aldehyd **117** bildete sowohl mit Iodoform als auch mit 1,1-Diodethan die gewünschten Alkene **131** und **132** mit hohen (*E*)-Selektivitäten von 88:12 und 89:11. Die Takai-Reaktion bot damit den bisher einzigen erfolgreichen Zugang zu (*E*)-konfigurierten Chinidin-Vinyljodiden und ergänzte die Reihe der in der vorliegenden Arbeit bereits beschriebenen *cross-coupling*-Vorläufer. Die (*E*)-Selektivität sank jedoch bei größerem Abstand der Aldehydfunktion zum bicyclischen Chinuclidinring. Bei der Umsetzung der über *cross-coupling*-Reaktionen zugänglichen acetylierten Aldehyde **85f** und **105d** mit  $\text{CHI}_3$  wurden die Vinyljodide **133** und **134** nur mit (*E*):(*Z*)-Verhältnissen von 65:35 und 83:17 erhalten. Die Chinuclidin-Einheit der *Cinchona*-Alkaloide hatte somit einen positiven Effekt auf die (*E*)-Selektivität der Takai-Reaktion.

<sup>173</sup> W. M. Braje, *Dissertation*, Univ. Hannover, **1999**; zu Hydroborierungen: H. C. Brown, T. Hamaoka, N. Ravindran, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 5786; C. E. Garrett, G. C. Fu, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3224.

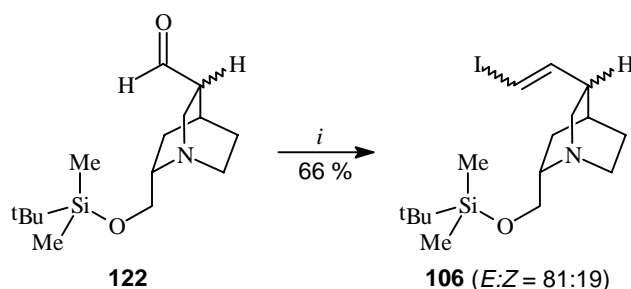
<sup>174</sup> K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7408; K. Takai, K. Nitta, O. Fujimura, K. Utimoto, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4732; T. Okazoe, K. Takai, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 951.

<sup>175</sup> a) P. Cintas, *Synthesis*, **1992**, 248; b) J. M. Tsangaris, G. T. Baxevanidis, *Z. Naturforsch.*, **1974**, *29b*, 532.



**Scheme 4.7** Takai-Reaktion von *Cinchona* Alkaloid-Aldehyden. Bedingungen: *i*, CrCl<sub>2</sub>, CHI<sub>3</sub>, THF.

Der TBDMS-geschützte Quincorin-Aldehyd **122** konnte in vergleichbarer Ausbeute (66 %) und mit einem (*E*):(*Z*)-Verhältnis von 81:19 in das Vinyljodid **106** überführt werden (Schema 4.8), dessen erfolgreicher Einsatz als Kupplungspartner in einer Heck-Reaktion bereits in Abschnitt 3 beschrieben wurde.



**Scheme 4.8** Takai-Reaktion des Quincorin-C10-Aldehyds. Bedingungen: *i*, CrCl<sub>2</sub> (8 eq), CHI<sub>3</sub> (2.0 eq), THF, 0 °C → RT, 3 h.

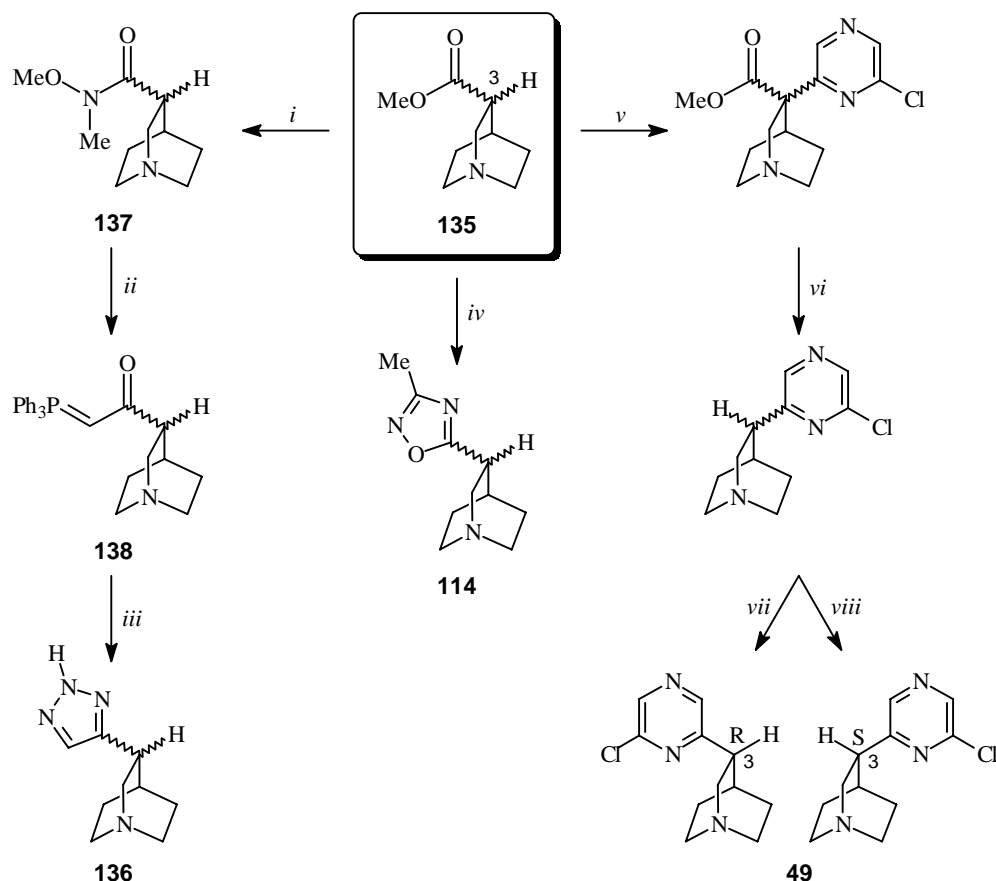
#### 4.4 Synthese der C10-Ester des Chinins, Chinidins, Quincorins und Quincoridins

Chinuclidinester werden wesentlich häufiger als die entsprechenden Aldehyde als Vorläufer für die Synthese von Neurotransmitter-Agonisten und -Antagonisten eingesetzt. Ausgehend vom racemischen Chinuclidinester **135** können z. B. Oxadiazole wie **114**,<sup>162</sup> Triazole (**136**) oder Chlorpyrazine<sup>69</sup> (**49**) hergestellt werden. In Schema 4.9 sind einige Synthesen von pharmakologischen Leitstrukturen mit dem Chinuclidinester **135** als Ausgangssubstanz dargestellt. Das Chlorpyrazinderivat **49** ist durch mehrfache Kristallisation mit Weinsäurederivaten im Anschluß an die Einführung des Heteroaromaten und die Abspaltung der Esterfunktion auch enantiomerenrein zu erhalten.<sup>176</sup> Die Synthese des Triazols **136** ist durch Überführung des Chinuclidinesters **135** in das intermediäre Weinreb-Amid **137**, Umsetzung zum Phosphorylid **138** und abschließende Reaktion mit 3-Nitrobenzoylazid möglich.<sup>177</sup> Die heterocyclischen

<sup>176</sup> R. Baker, L. J. Street, A. J. Reeve, J. Saunders, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 761.

<sup>177</sup> H. J. Wadsworth, S. M. Jenkins, B. S. Orlek, F. Cassidy, M. S. G. Clark, F. Brown, G. J. Riley, D. Graves, J. Hawkins, C. B. Naylor, *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 1280.

Zielverbindungen sind ebenso wie das bereits vorgestellte SB202026<sup>162</sup> **115** hochwirksame und teilweise selektive Muscarin-Rezeptoragonisten und wurden größtenteils im Rahmen von Studien zur Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen die Alzheimer-Krankheit entwickelt.<sup>178</sup> Der Chinuclidinstickstoff dieser Leitstrukturen wird bei physiologischem pH-Wert ebenso protoniert wie die Aminofunktion des strukturell ähnlichen Acetylcholins.<sup>179</sup> Im Gegensatz zu Acetylcholin können die Chinuclidinderivate in ihrer nicht-protonierten Form die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Darüber hinaus verfügt der Chinuclidinester **135** bereits selbst über eine schwache agonistische Wirkung auf Muscarin-Rezeptoren.



**Schema 4.9** Synthese von Muscarin-Agonisten ausgehend von Chinuclidinmethyl ester. Bedingungen: *i*, 1. H<sup>+</sup>, 2. SOCl<sub>2</sub>, 3. NH(Me)OMe; *ii*, 1. MeLi, 2. HCl, Cl<sub>2</sub>, 3. Ph<sub>3</sub>P, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; *iii*, 3-Nitrobenzoylazid, CH<sub>3</sub>CN, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; *iv*, 1. MeC(NO<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>, NaH, THF, MS 4 Å, Rückfluß, 4 h, 82 %, 2. [NH<sub>2</sub>C(NO<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, NaOEt, EtOH, MS 4 Å, Rückfluß, 4 h, 50 %; *v*, 1. LDA, THF, -50 °C, 1,5 h, 2. 2,6-Dichloropyrazin, THF, -50 °C → 0 °C, 16 h; *vi*, konz. HCl, 130 °C, 3 h; *vii*, (+)-Di-*O,O'*-*p*-Toluol-*D*-Weinsäure, EtOH; *viii*, (-)-Di-*O,O'*-*p*-Toluol-*D*-Weinsäure, EtOH.

Ein Strukturvergleich von Acetylcholin und Muscarin mit den beiden Chinuclidinderivaten **135** und **114** zeigt, daß die funktionellen Gruppen und ihre Anordnung große Ähnlichkeiten aufweisen (Abb. 4.2). Die hier beschriebenen Chinuclidinderivate sind daher wirksame und häufig stabilere Bioisostere von Acetylcholin und Muscarin.<sup>179</sup> Insgesamt konnten bisher fünf verschiedene Muscarinrezeptor-Proteine identifiziert werden, von denen drei pharmakologisch

<sup>178</sup> G. A. Showell, R. Baker, S. Connolly, R. J. Snow, I. Stansfield, T. Wilson, R. J. Hargreaves, K. Woodford, S. Patel, S. B. Freedman, *Med. Chem. Res.*, **1993**, 171.

<sup>179</sup> B. S. Orlek, F. E. Blaney, F. Brown, M. S. G. Clark, M. S. Hadley, J. Hatcher, G. J. Riley, H. E. Rosenberg, H. J. Wadsworth, P. A. Wyman, *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 2726; P. M. Dewick, *Medicinal Natural Products*, John Wiley & Sons, New York, Weinheim, **1997**, 278; G. Fodor, R. Dharaniprgada, **1994**, *11*, 443.



eingehender untersucht wurden.<sup>180</sup> M<sub>1</sub>-Rezeptoren kommen typischerweise in Nervenzellen vor, während das Herz vorwiegend M<sub>2</sub>-Rezeptoren besitzt.<sup>181</sup> M<sub>3</sub>-Rezeptoren an glatten Muskelzellen und Drüsenzellen vermitteln Kontraktion und Sekretion. Neuronensysteme wie die cholinergen Neuronen, die sich vom *Nucleus basalis Meynert* zur Großhirnrinde ziehen, sind beteiligt an Funktionen wie Lernen und Gedächtnis und degenerieren bei der Alzheimerschen Krankheit. Dabei werden M<sub>2</sub>-Rezeptoren stärker zerstört als M<sub>1</sub>-Rezeptoren.<sup>182</sup> Diese Beobachtungen führten zu der Annahme, daß der Einsatz selektiver M<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten einen zusätzlichen Ansatzpunkt für die Behandlung der Alzheimerschen Krankheit bieten könne.<sup>183</sup> Damit verbunden war eine verstärkte Entwicklung von selektiven Muscarinagonisten.

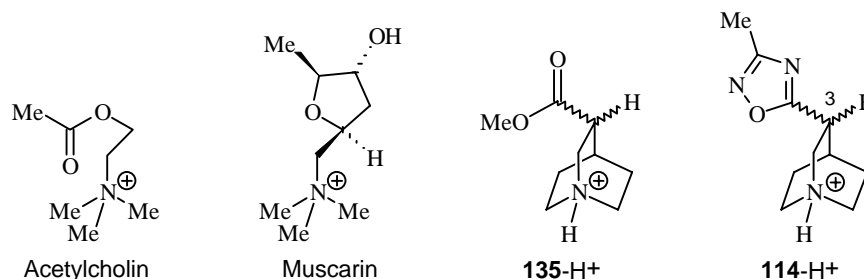


Abb. 4.2 Muscarinrezeptor-Agonisten.

Vor allem die Oxadiazol- und Chlorpyrazinderivate zeichnen sich durch eine hohe Selektivität für einzelne Rezeptorsubtypen aus. Chlorpyrazin **49** wirkt agonistisch an den M<sub>1</sub>- und M<sub>3</sub>-Rezeptoren und antagonistisch am M<sub>2</sub>-Rezeptorsubtyp.<sup>176</sup> Diese Wirkungen werden außerdem von der Stereochemie an C3 beeinflusst, da das (*R*)-Enantiomer (*R*)-**49** wesentlich stärker wirkt als das vergleichbare (*S*)-Enantiomer (*S*)-**49**.

In diesem Zusammenhang stellte die Synthese von diastereomerenreinen Chinuclidinestern, ausgehend von *Cinchona* Alkaloiden<sup>87</sup> und den abgeleiteten 2,5-disubstituierten Chinuclidinen Quincorin **62** und Quincoridin **63**, ein wichtiges Ziel dar. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte die diastereoselektive Synthese der C10-Ester von Chinin, Chinidin, Quincorin und Quincoridin untersucht werden. Angeregt durch den bereits im Jahr 1878 von *Skraup et al.* beschriebenen oxidativen Abbau der Vinylseitenkette des Chinins<sup>35,184</sup> erfolgte die Umsetzung von Chinin und Chinidin mit KMnO<sub>4</sub> in verdünnter Schwefelsäure ohne vorherige Schützung der C9-Hydroxyfunktion. Die resultierenden freien Säuren **139** und **140** wurden aufgrund der schlechten Löslichkeit und hohen Polarität im Gegensatz zu den Arbeiten von Skraup nicht isoliert, sondern *in situ* in die entsprechenden Methylester **141** und **142** überführt. Bei der Optimierung dieser Reaktion erwiesen sich die Verwendung frisch umkristallisierter Chinin- und Chinidin-Sulfatsalze sowie die Zugabe von KMnO<sub>4</sub> bei 0 °C als entscheidend für die Erzielung hoher Ausbeuten. Dadurch konnten die gewünschten Chinin-

<sup>180</sup> T. I. Bonner, N. J. Buckley, A. C. Young, M. R. Brann, *Science*, **1987**, 237, 527; T. I. Bonner, *Trends Neurosci.*, **1989**, 12, 148.

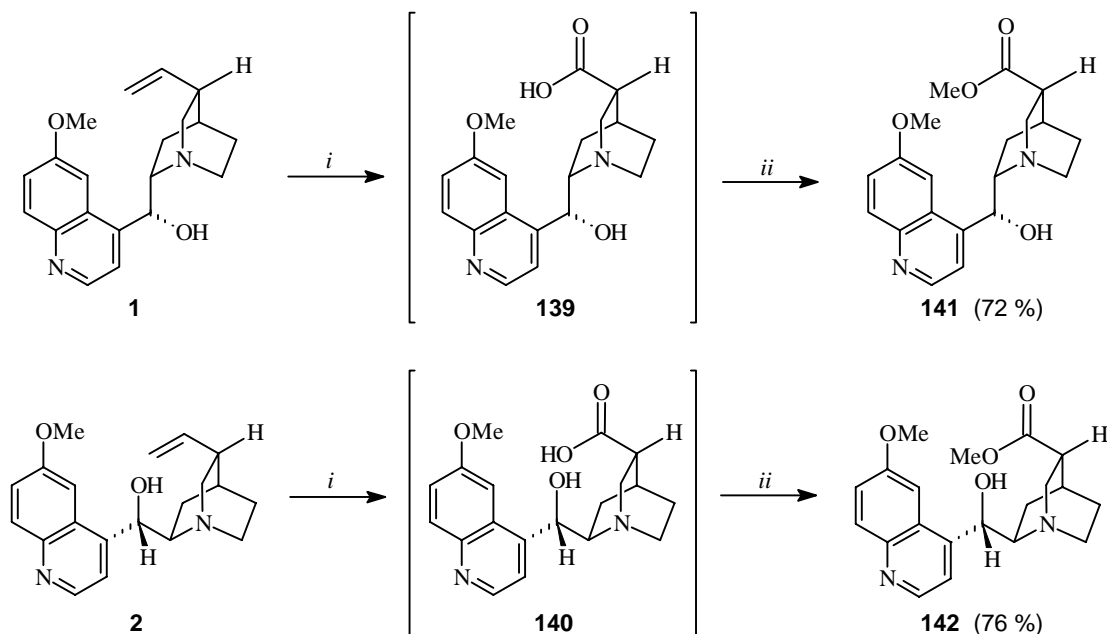
<sup>181</sup> A. I. Levey, *Life Sci.*, **1993**, 52, 441; N. J. Buckley, T. I. Bonner, C. M. Buckley, M. R. Brann, *Mol. Pharmacol.*, **1989**, 35, 469.

<sup>182</sup> D. M. Araujo, P. A. Lapchak, Y. Robitaille, S. Gauthier, R. Quirion, *J. Neurochem.*, **1988**, 50, 1914; D. C. Mash, D. D. Flynn, L. T. Potter, *Science*, **1985**, 228, 1115.

<sup>183</sup> R. T. Bartus, R. L. Dean III, B. Beer, A. S. Lippa, *Science*, **1982**, 217, 408; M. R. Pavia, R. E. Davis, R. D. Schwarz, *Annu. Rep. Med. Chem.*, **1990**, 25, 21.

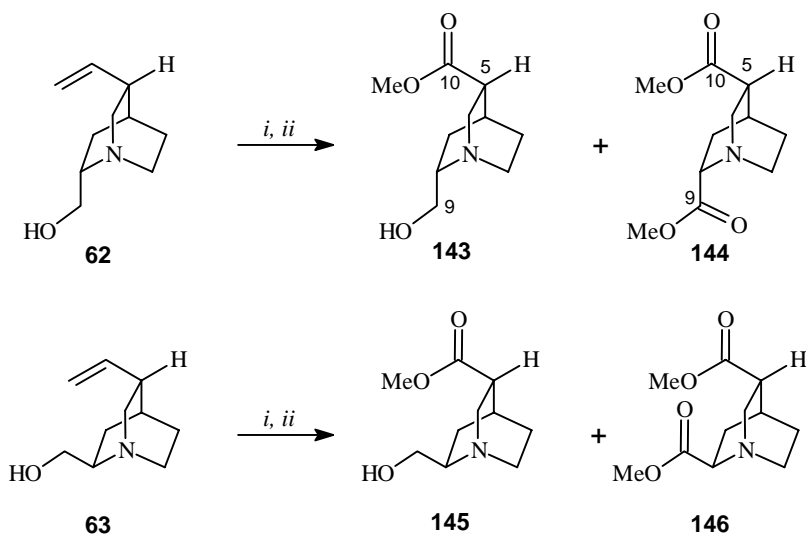
<sup>184</sup> Zd. H. Skraup, G. Vortmann, *Liebigs Ann.*, **1878**, 226.

und Chinidinmethylester **141** und **142** epimerenrein in Ausbeuten von 72-76 % erhalten werden (Schema 4.10).



**Schema 4.10** Synthese der Chinidin- und Chinin-C10-Ester. Bedingungen: *i*, 1. 4 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 2 d, 2. KMnO<sub>4</sub> (2.05 eq), 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0 °C → RT, 4h; *ii*, konz. HCl (kat.), MeOH, RT, 6 d.

Anschließend wurde die Übertragbarkeit der optimierten Estersynthese auf die Sulfatsalze der ungeschützten Chinuclidinole Quincorin und Quincoridin untersucht. Bei diesen Systemen stand neben der prinzipiellen Durchführbarkeit des oxidativen Abbaus der Seitenkette die Selektivität der Oxidation im Mittelpunkt des Interesses, da mit der C9-Alkoholfunktion ein weiteres oxidierbares Zentrum in den Molekülen vorhanden war. Bei vergleichbaren Reaktionsbedingungen (verd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0 °C → RT) war es mit KMnO<sub>4</sub> möglich, die vinylische Seitenkette weitgehend selektiv in Anwesenheit der primären Alkoholfunktion zu oxidieren. Die gewünschten Ester **143** und **145** konnten nach der *in-situ*-Veresterung mit HCl in MeOH in Ausbeuten von 53 und 49 % erhalten werden, während die entsprechenden C9,C10-Diester **144** und **146** nur als Nebenprodukte (11-16 %) gebildet wurden (Schema 4.11, Tab. 4.1).

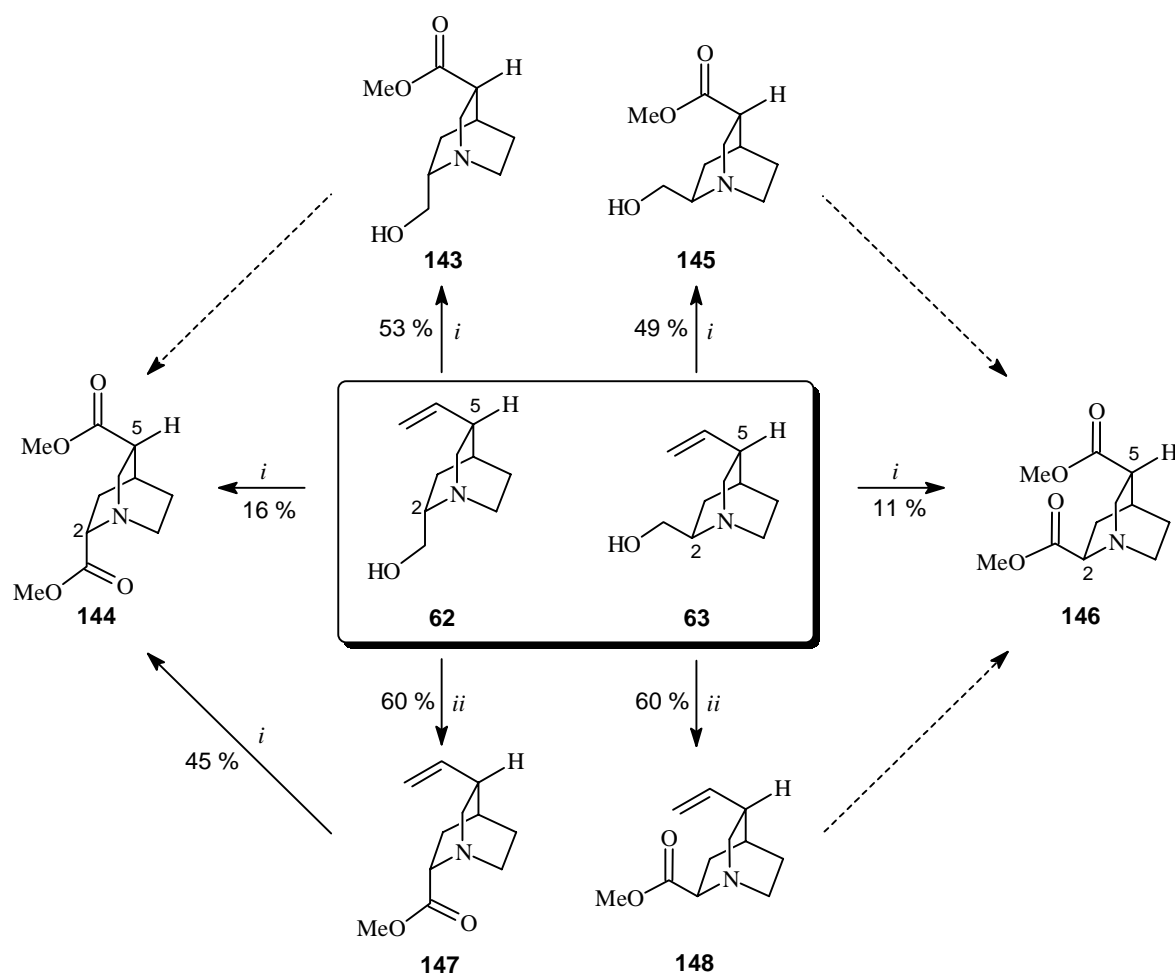


**Schema 4.11** Synthese der Quincorin- und Quincoridin-C10-Ester. Bedingungen: *i*, 1. 4 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 2 d, 2. KMnO<sub>4</sub> (2.05 eq), 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0 °C → RT, 4h; *ii*, konz. HCl (kat.), MeOH, RT, 6 d.

| Nr. | Edukt | Reaktionsbedingungen   | <b>143</b> | <b>144</b> | <b>145</b> | <b>146</b> |
|-----|-------|--|------------|------------|------------|------------|
|     |       |  | [%]        | [%]        | [%]        | [%]        |
| 1   | QCI   | KMnO <sub>4</sub> , 2 N H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , 0 °C → RT, 4 h  | 53         | 16         |            |            |
| 2   | QCD   | KMnO <sub>4</sub> , 2 N H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , 0 °C → RT, 4 h  |            |            | 49         | 11         |
| 3   | QCI   | KMnO <sub>4</sub> , 2 N H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , RT, 6 h         | 31         | 18         |            |            |
| 4   | QCI   | KMnO <sub>4</sub> , 2 N H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , RT → 60 °C, 4 h | 25         | 21         |            |            |
| 5   | QCD   | KMnO <sub>4</sub> , 2 N H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , RT, 6 h         |            |            | 33         | 14         |
| 6   | QCD   | KMnO <sub>4</sub> , 2 N H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , RT → 60 °C, 4 h |            |            | 28         | 15         |

**Tab. 4.1** Variation der Reaktionsbedingungen bei der QCI- und QCD-C10-Ester-Synthese.

Darüber hinaus verlief die Bildung der Ester, auch der C9,C10-Diester **144** und **146**, ohne Epimerisierung an C5 oder C2. Bei der Umsetzung von QCI- und QCD-Sulfat führte die Erhöhung der Reaktionstemperatur nur zu einer geringfügigen Steigerung der Diester-Ausbeute (bis 21 %) bei gleichzeitigem Absinken der Gesamtausbeute (Tab. 4.1). Eine bevorzugte Bildung des C9,C10-Diesters war daher mit einer KMnO<sub>4</sub>-Oxidation unter den gewählten Bedingungen nicht möglich.



**Schema 4.12** Synthese der Quincorin- und Quincoridin-C10-Ester. Bedingungen: *i*, 1. KMnO<sub>4</sub> (2.05 eq), 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0 °C → RT, 4h; 2. konz. HCl (kat.), MeOH, RT, 6 d; *ii*, 1. Jones-Reagens, Aceton, 3 d, Rückfluß, 2. HCl (kat.), MeOH, 3 d, Rückfluß.

Die hier beschriebenen Ergebnisse verdeutlichen die außergewöhnlich hohe Reaktionsträgheit der 1,2-Aminoalkoholeinheiten von Quincorin und Quincoridin, die nur mit Hilfe einer Jones-Oxidation in die entsprechenden epimerenreinen  $\alpha$ -Aminosäureester **147** und **148** überführt

werden konnten. Mildere Oxidationsmethoden waren trotz intensiver Untersuchungen und Optimierungsarbeiten nicht erfolgreich.<sup>185</sup> Da durch die Jones-Oxidation die C9-Alkoholfunktion weitgehend selektiv ohne zusätzliche Oxidation der vinylischen Seitenkette oxidiert wird, stellt sie zusammen mit der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen  $\text{KMnO}_4$ -gestützten oxidativen Spaltung der Seitenkette eine neuartige Methode zur Chemodifferenzierung der beiden Seitenkettenfunktionalitäten von Quincorin und Quincoridin dar. Ausgehend von QCI **62** und QCD **63** lassen sich somit wahlweise optisch aktive, nicht-natürliche  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Aminosäureester darstellen.<sup>186</sup> Der  $\alpha$ -Aminosäureester **147** eröffnet zusätzlich durch Oxidation der Doppelbindung mit  $\text{KMnO}_4$  einen selektiven Zugang zum C9,C10-Diester **144**, der ebenso wie der vom QCD abgeleitete Diester **146** als strukturell verstärktes Analogon der Glutaminsäure **149** mit einem zusätzlichen Kohlenstoffatom angesehen werden kann (Abb. 4.3). Die in dieser Arbeit beschriebenen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Aminosäureester sind durch ihr rigides azabicyclisches Ringsystem als neuartige, konformationsstabilisierte nicht-natürliche Aminosäurederivate vielseitig einsetzbar. Im Gegensatz zur einzigen natürlichen Aminosäure, die über ein stabilisierendes Ringsystem verfügt (Prolin **150**), besitzen die von QCI und QCD abgeleiteten Aminosäureester **143-148** vier chirale Zentren und eine weitere Funktionalität.

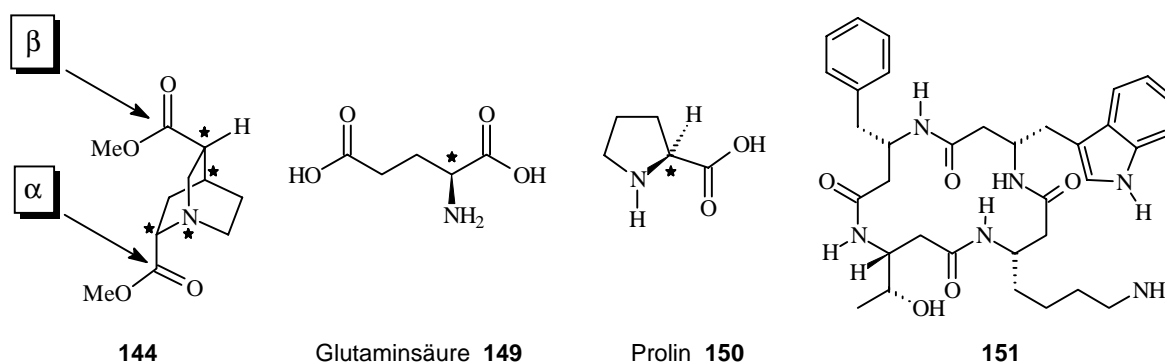


Abb. 4.3 Natürliche und nicht-natürliche Aminosäuren sowie  $\beta$ -Peptide.

Die Verwendung nicht-natürlicher und homologer Aminosäuren hat vor allem für die Synthese von Peptidmimetika besondere Bedeutung erlangt.<sup>187</sup> Peptidmimetika bieten interessante Vorteile gegenüber physiologisch aktiven  $\alpha$ -Peptiden<sup>188</sup> und zeichnen sich oft durch erhöhte Selektivitäten, verbesserte Bioverfügbarkeiten und verlängerte Wirkungszeiten aus. Ein wesentlicher Unterschied zwischen natürlichen Peptiden und  $\beta$ -Peptiden ist z. B. die große Stabilität der  $\beta$ -Peptide gegenüber dem enzymatischen Abbau durch Proteasen und Peptidasen, einschließlich der aggressivsten wie Pronase und Proteinase K.<sup>189</sup> Das kürzlich von Seebach *et al.* synthetisierte Cyclo- $\beta$ -tetrapeptid **151** kann ein natürliches Peptidhormon (Somatostatin) imitieren und weist eine vielversprechende biologische Aktivität auf.<sup>190</sup>

<sup>185</sup> O. Schrake, *Dissertation*, Univ. Hannover, **1999**; V. S. Rahn, *Diplomarbeit*, Univ. Hannover, **1999**.

<sup>186</sup> O. Schrake, V. S. Rahn, J. Frackenpohl, W. M. Braje, *Org Lett.*, **1999**, *1*, 1607.

<sup>187</sup> J. Gante, *Angew. Chem.*, **1994**, *106*, 1780; B. Schmidt, *Habilitationsschrift*, Univ. Hannover, **1998**.

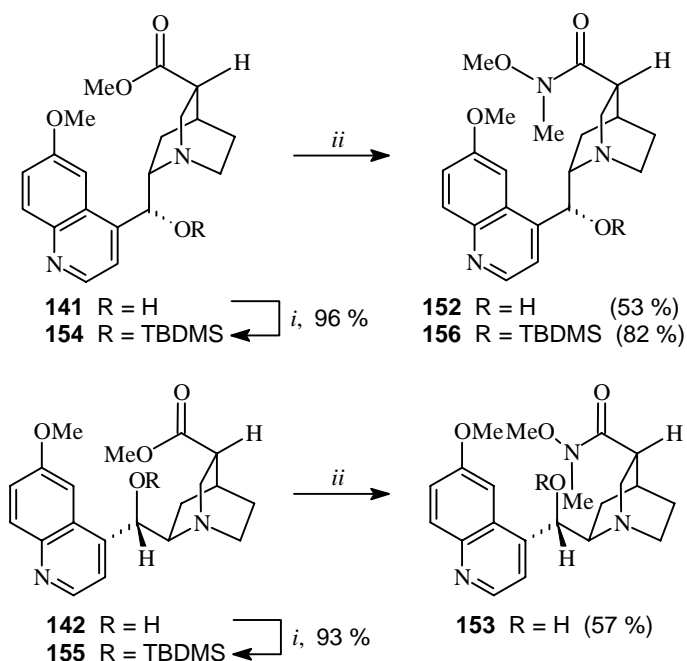
<sup>188</sup> D. Seebach, J. L. Matthews, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1997**, 2015.

<sup>189</sup> T. Hintermann, D. Seebach, *Chimia*, **1997**, *50*, 244; D. Seebach, S. Abele, J. Schreiber, B. Martinoni, A. K. Nussbaum, H. Schild, H. Schulz, H. Hennecke, R. Woessner, F. Bitsch, *Chimia*, **1998**, *52*, 734.

<sup>190</sup> K. Gademann, M. Ernst, D. Hoyer, D. Seebach, *Angew. Chem.*, **1999**, *111*, 1302.

## 4.5 Derivatisierung der C10-Ester - Synthese und Reaktionen der C10-Weinreb-Amide

Vor dem Hintergrund der Entwicklung von chiralen Synthesebausteinen, ausgehend von Quincorin und Quincoridin, wurde die Funktionalisierung der diastereomerenreinen C10-Ester **143** und **145** sowie der C9,C10-Diester **144** und **146** eingehender untersucht. Aufgrund der vielseitigen Einsatzmöglichkeiten der aus Estern leicht zugänglichen Weinreb-Amide in der organischen Synthese<sup>191</sup> bot sich die Darstellung der entsprechenden *Cinchona* Alkaloid-Derivate an. In Analogie zur Vorgehensweise bei der Alkin- und Estersynthese wurde auch hier die Strategie der Ausarbeitung der Reaktion mit Hilfe der Naturstoffderivate und anschließenden Übertragung auf die Quincorin- und Quincoridinderivate eingesetzt. Die ungeschützten Weinreb-Amidderivate des Chinins **152** und Chinidins **153** konnten trotz der Anwendung einer der effizientesten literaturbekannten Methoden ( $\text{Me}_2\text{AlCl}$  und  $\text{NH}(\text{OMe})\text{Me}\cdot\text{HCl}$  in DCM) nur in mäßigen Ausbeuten (53-57 %) erhalten werden. Durch Silyl-Schätzung der C9-Hydroxyfunktion ließ sich im Fall des Chinin-Derivates die Ausbeute jedoch erheblich steigern, und das gewünschte Weinreb-Amid **156** wurde in 82 % Ausbeute isoliert (Schema 4.13). Bei den Reaktionen der *Cinchona* Alkaloide erwies sich die Verwendung eines Überschusses von 4-6 Äquivalenten der Reaktionspartner  $\text{NH}(\text{OMe})\text{Me}\cdot\text{HCl}$  und  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  als entscheidend für die Erzielung guter Ausbeuten.

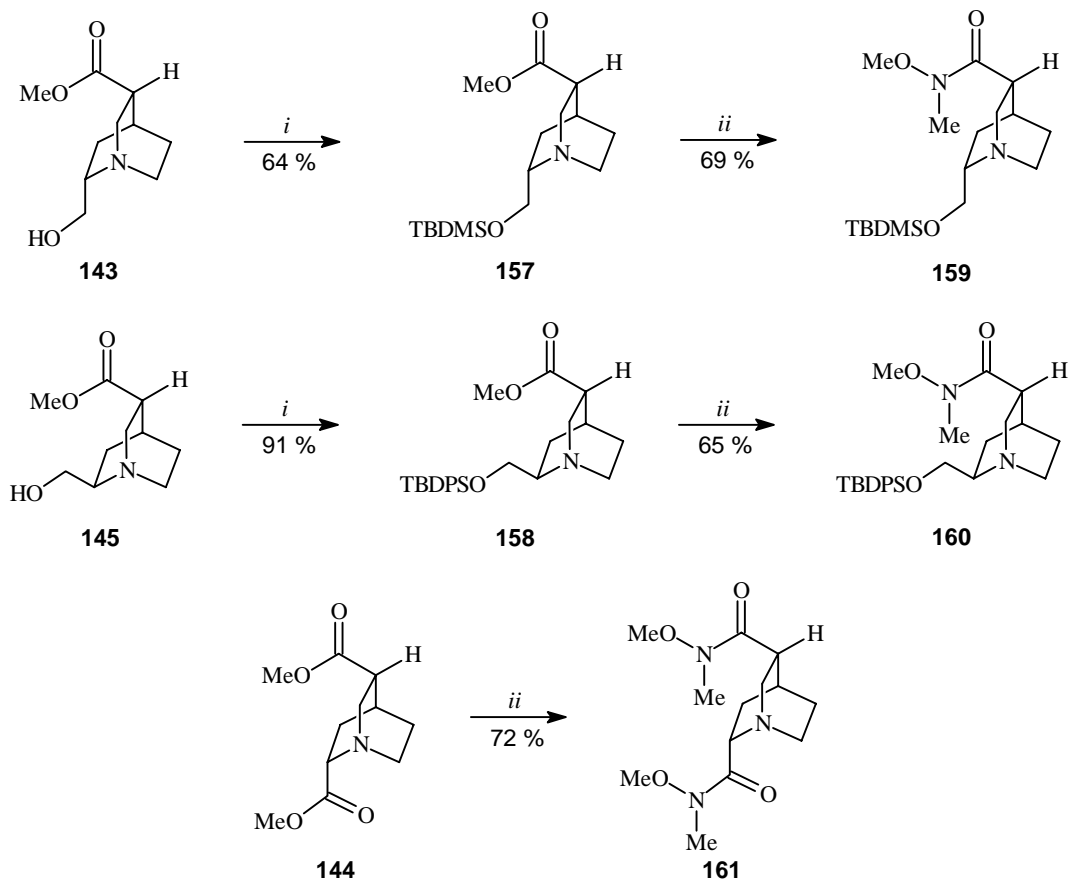


**Schema 4.13** Synthese der C10-Weinreb-Amide von Chinin und Chinidin. Bedingungen: *i*, 2,6-Lutidin, TBDMSOTf, DCM, 0 °C → RT, 10 h; *ii*, 1.  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  (4-6 eq),  $\text{NH}(\text{OMe})\text{Me}\cdot\text{HCl}$  (4-6 eq), DCM, 0 °C → RT, 16 h; 2. HOAc, 30 min.

Folglich wurden nur die Silyl-geschützten Quincorin- und Quincoridin-C10-Ester **143** und **145** eingesetzt. Zum Vergleich der Schutzgruppenstabilität bei der Weinreb-Amidbildung erfolgte die Silylierung von Quincorin mit TBDMSCl und von Quincoridin mit TBDPSCl. Die nachfolgende Reaktion mit  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  und  $\text{NH}(\text{OMe})\text{Me}\cdot\text{HCl}$  lieferte die geschützten

<sup>191</sup> S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 3815; T. Shimizu, K. Osako, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 2685; M. Mentzel, H. M. R. Hoffmann, *J. Prakt. Chem.*, **1997**, 339, 517.

Weinreb-Amide **159** und **160** in Ausbeuten von 69 und 65 %. Beide Schutzgruppen des primären Alkohols erwiesen sich als stabil und geeignet, wobei die TBDPS-Schützung zu wesentlich höheren Ausbeuten führte (91 %) (Schema 4.14). Darüber hinaus ermöglichte die Reaktion des C9,C10-Diesters **144** die Bildung des entsprechenden Bis-Weinrebamids **161** (72 %).



**Schema 4.14** Überführung der Quincorin- und Quincoridinester in die entsprechenden Weinreb-Amide. Bedingungen: *i*, Et<sub>3</sub>N, DMAP, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup><sub>2</sub>SiCl, DCM, 0 °C → RT, 14 h; *ii*, 1. Me<sub>2</sub>AlCl, NH(OMe)Me-HCl, DCM, 0 °C → RT, 16 h; 2. HOAc, 30 min.

Weinreb-Amide können mit einer großen Zahl von Organolithium- und Grignardreagenzien umgesetzt werden. Unter den daraus resultierenden Reaktionsprodukten sind die Alkinone besonders hervorzuheben, da sie sich gut für die kombinatorische Synthese von substituierten Heterocyclen,<sup>192</sup> wie z. B. Pyrrolen,<sup>193</sup> Pyrazolen,<sup>194</sup> Thiophenen,<sup>195</sup> Benzothiazepinen und Chinolinen<sup>196</sup> eignen (Abb. 4.4). Zur Untersuchung der Anwendbarkeit dieser Synthesen auf *Cinchona* Alkaloide wurde die von Weinreb-Amiden ausgehende Chinolin-Synthese in dieser Arbeit exemplarisch mit dem TBDMS-geschützten Chinin-Weinreb-Amid **156** durchgeführt. Dabei erfolgte die Bildung des intermediären Phenylpropinons **163** in 79 % Ausbeute. Die anschließende Reaktion mit 2-Aminothiophenol lieferte das Benzothiazepin **164** als einziges Reaktionsprodukt, das durch Erhitzen in Toluol in das entsprechende Chinolinderivat **165** überführt werden könnte (Schema 4.15). Das Weinreb-Amid **156** bildete außerdem mit

<sup>192</sup> A. Chucholowski, T. Masquelin, D. Obrecht, J. Stadlwieser, J. M. Villalgorido, *Chimia*, **1996**, 50, 525.

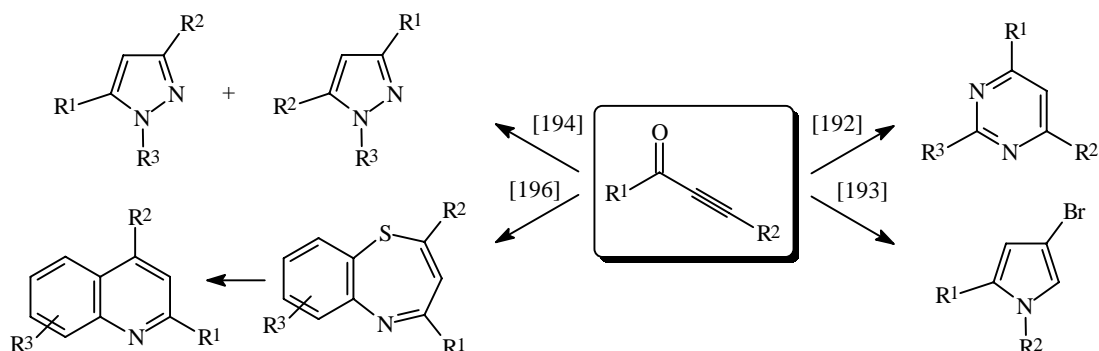
<sup>193</sup> T. Masquelin, D. Obrecht, *Synthesis*, **1995**, 276.

<sup>194</sup> G. Coispeau, J. Elguero, F. Jacquier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1970**, 689.

<sup>195</sup> T. Masquelin, D. Obrecht, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 9387.

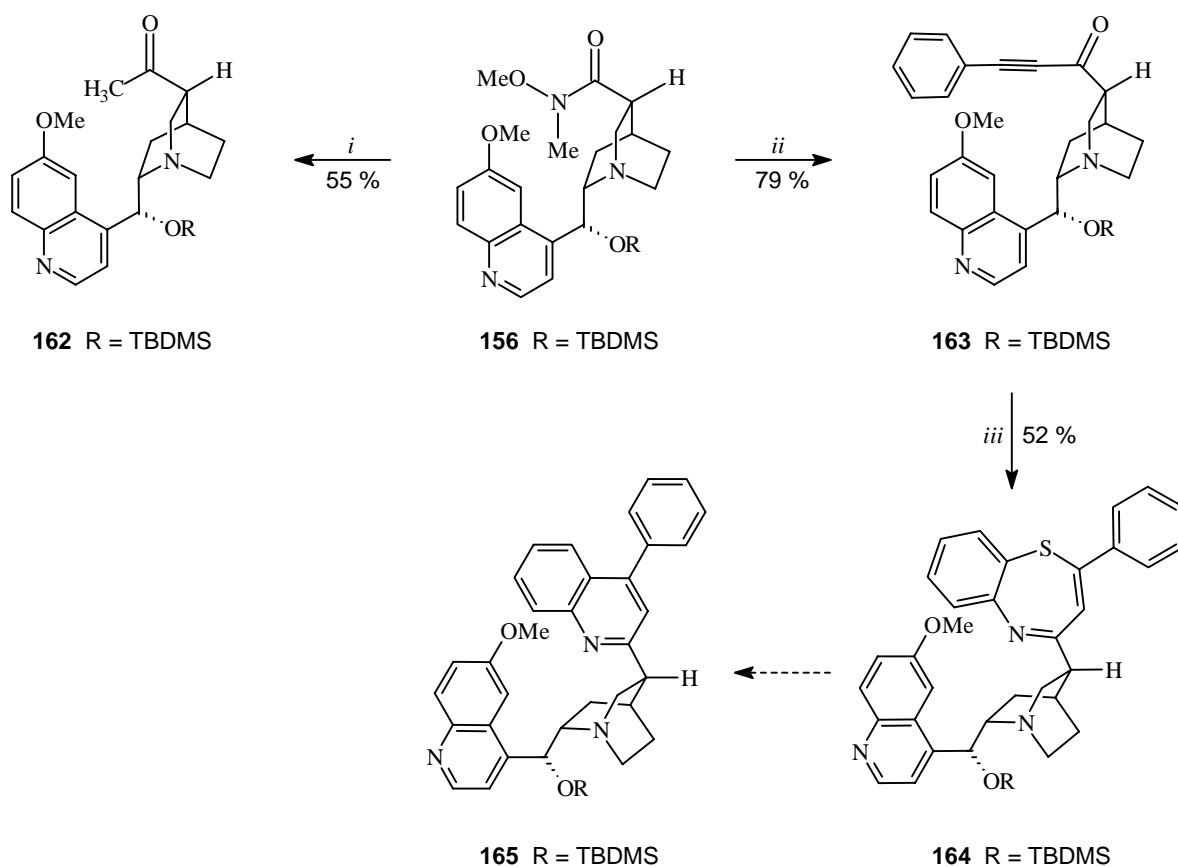
<sup>196</sup> T. Masquelin, D. Obrecht, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 641.

Methylithium das Methylketon **162**, dessen Darstellung mit anderen Methoden bisher nur in geringen Ausbeuten gelungen ist.<sup>197</sup>



**Abb. 4.4** Anwendung von Alkinonen in der kombinatorischen Chemie.

Aufgrund der leichten Zugänglichkeit aus den Estern und der vielseitigen Reaktionsmöglichkeiten stellen auch Alkin-substituierte C10-Ketoderivate der *Cinchona* Alkaloide nützliche Syntheseintermediate dar. Das TBDMS-geschützte Phenylpropinon **163** wurde z. B. in vier Schritten, ausgehend von Chinin, in 45 % Gesamtausbeute hergestellt. Es eignet sich für die Synthese neuartiger heteroaromatischer Chininderivate.



**Schema 4.15** Reaktionen des C10-Weinreb-Amids **156**. Bedingungen: *i*, MeLi, THF, -78 °C → RT, 3 h; *ii*, Phenylacetylen, *n*-BuLi, THF, -78 °C → 0 °C, 6 h; *iii*, 1. 2-Aminothiophenol, THF, -78 °C → 0 °C, 2 h, 2. PPTS, THF, 0 °C, 2 h.

<sup>197</sup> Die Wacker-Oxidation von Chinin lieferte sehr niedrige Ausbeuten (<10 %).

## 5 Oxidativer Abbau der vinylischen Seitenkette

### 5.1 Modifizierte Synthese der C3-Ketoderivate des Chinidins und Chinins

Das kommerziell erhältliche Chinuclidinon **48** stellt neben dem Chinuclidinester **135** einen der wichtigsten Vorläufer zur Synthese von Neurotransmitteragonisten und -antagonisten auf Chinuclidinbasis dar. Die meisten Synthesen der entsprechenden Leitstrukturen verlaufen racemisch und erfordern aufwendige Enantiomerentrennungen. Aufgrund der großen Bedeutung des Chinuclidinons **48** in der medizinischen Chemie sollten die entsprechenden Ketoderivate **166** und **167** des Quincorins **62** und Quincoridins **63** hergestellt und auf ihre Eignung als Synthesebausteine untersucht werden. Diese chiralen Chinuclidinonanaloga würden im Vergleich zu **48** über 3 stereogene Zentren und eine zusätzliche Hydroxymethylseitenkette verfügen (Abb. 5.1).

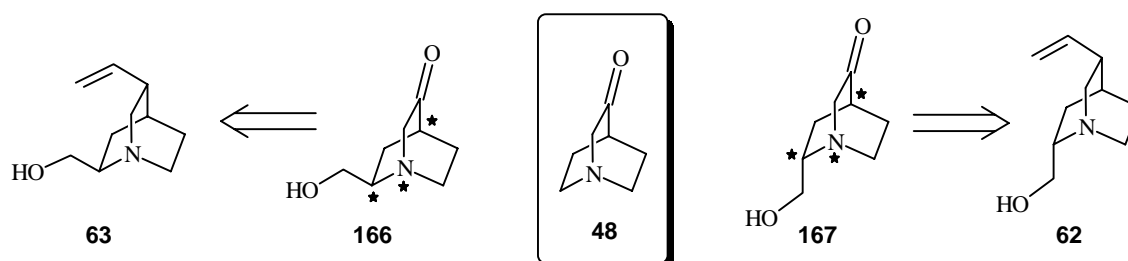


Abb. 5.1 Chirale Chinuclidinonanaloga

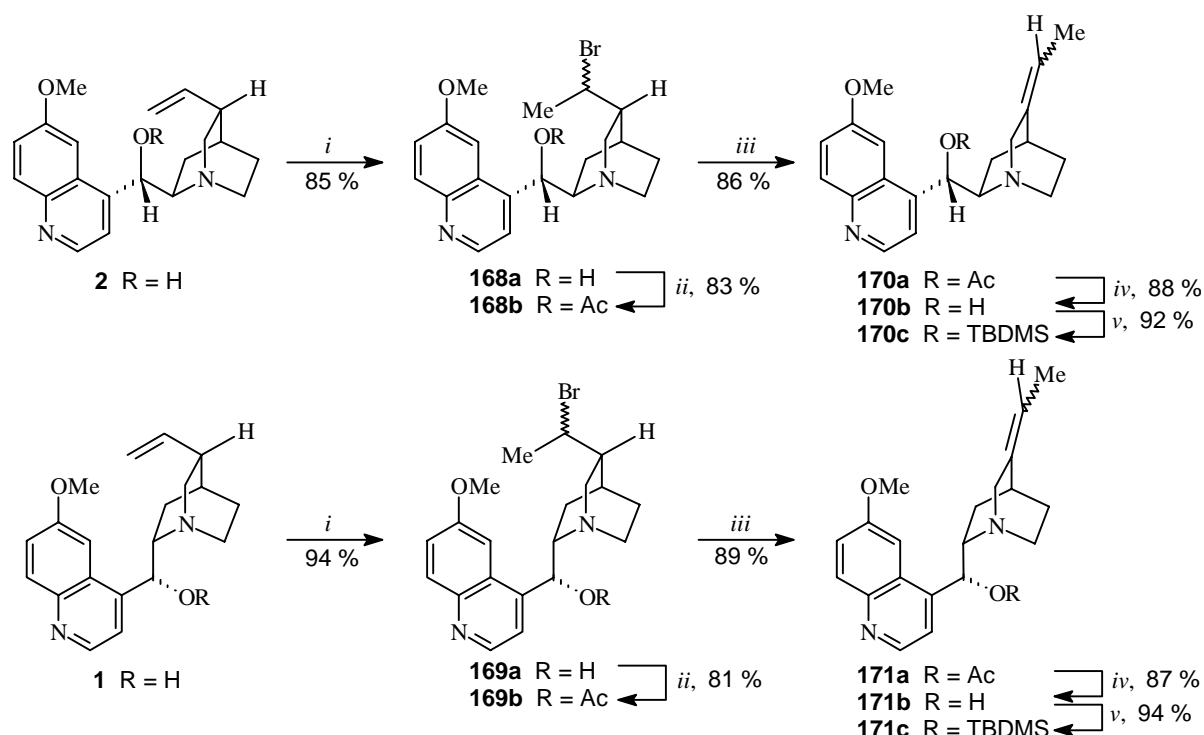
Die vor allem im Zuge der C10-Aldehydsynthesen gewonnenen Erkenntnisse zum Reaktionsverhalten der Quincorin- und Quincoridinderivate sowie der Schutzgruppenstabilität legten den Schluß nahe, daß die eingehend untersuchte Synthese des acetylierten Chinidin-C3-Ketons, des Rubanons, nur teilweise auf die primären  $\beta$ -Aminoalkohole **62** und **63** anwendbar sein würde.<sup>198</sup> Durch die schlechten Ausbeuten zahlreicher Reaktionen von acylierten Quincorin- und Quincoridinderivaten schien eine Veränderung der Schutzgruppenstrategie erforderlich. Die Verwendung einer Benzylschutzgruppe ist keine geeignete Alternative, da Benzylchlorid meistens nicht zur Alkoholschutzung, sondern zur Quaternisierung des Chinuclidinstickstoffs führt.<sup>199</sup> Silylschutzgruppen sind dagegen basenstabil und können durch Fluorid selektiv unter milden Bedingungen abgespalten werden. Aufgrund der hohen Stabilität bestimmter Silylschutzgruppen in den bisher beschriebenen Umsetzungen des Quincorins und Quincoridins fiel die Wahl auf diese Schutzgruppenklasse. Vor der Übertragung des oxidativen Abbaus der Seitenkette auf die  $\beta$ -Aminoalkohole **62** und **63** wurden Variationen in der Schutzgruppenstrategie und Reaktionsführung an den Naturstoffen Chinin **1** und Chinidin **2** untersucht. Die Darstellung der entsprechenden silylierten C3-Ketone erfolgte, ausgehend von den Naturstoffen, in 7 Schritten. Die ersten drei Schritte folgten der bekannten Rubanon-Synthese.<sup>198</sup> Chinidin und Chinin wurden zuerst mit rauchender HBr (62 %) hydrobromiert und anschließend an C9 acetyliert. Die Acetylschutzung war

<sup>198</sup> C. v. Riesen, P. G. Jones, H. M. R. Hoffmann, *Chem. Eur. J.*, **1996**, *2*, 673.

<sup>199</sup> T. Plessner, *Dissertation*, Univ. Hannover, **1996**.

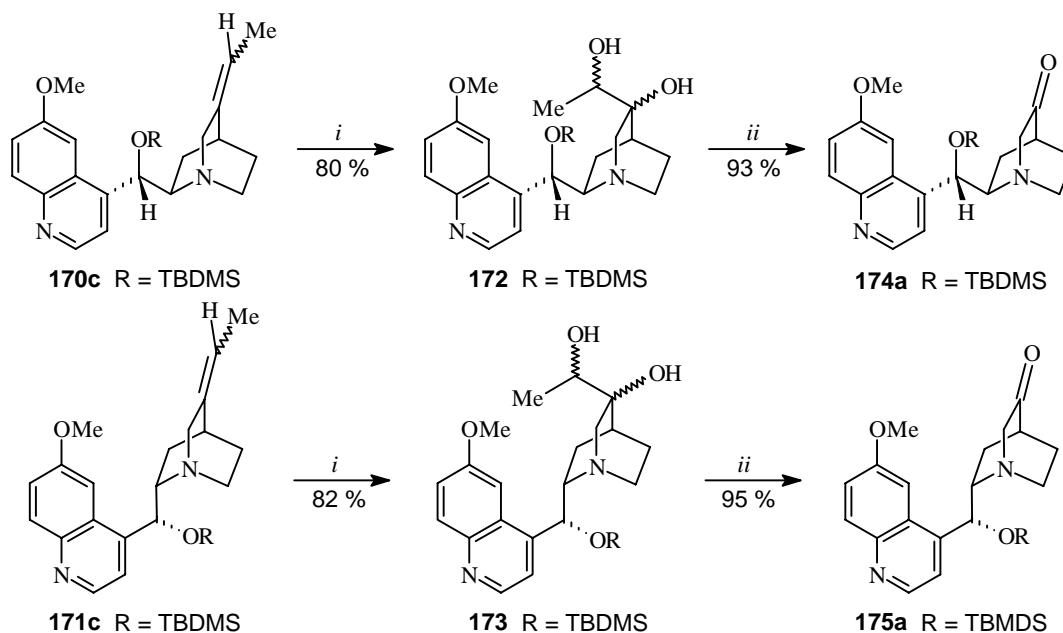


für die folgenden Reaktionen nicht zwingend erforderlich, erleichterte jedoch die Aufarbeitung und ermöglichte eine verbesserte Isolierung der Reaktionsprodukte.



**Schema 5.1** Synthese von *iso*-Chinidin und *iso*-Chinin. Bedingungen: *i*, HBr (62 %), RT, 4 d; *ii*, AcCl, Et<sub>3</sub>N, DCM, RT, 16 h; *iii*, DBU (1.2 eq), DMF, 100-110 °C, 4 h; *iv*, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, RT, 1 h; *v*, TBDMSCl (1.1 eq), Et<sub>3</sub>N (1.3 eq), DMAP (0.1 eq), DCM, RT, 14 h.

Die diastereomeren Bromide **168b** und **169b** wurden mit DBU in DMF in einer Saytzev-Eliminierung zu acetyliertem *iso*-Chinin **170a** und acetyliertem *iso*-Chinidin **171a** umgesetzt. Durch Entschützung mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und Silylierung mit TBDMSCl und Et<sub>3</sub>N konnten die silylierten *iso*-Alkaloide **170c** und **171c** erhalten werden (Schema 5.1). Die Umschützung an C9 war auf dieser Stufe notwendig, da einmal Silylgruppen in 62 %iger instabil waren und zum anderen die nachfolgenden Dihydroxylierungen mit silylierten *iso*-Alkaloiden höhere Ausbeuten lieferten.



**Schema 5.2** Oxidativer Abbau der Seitenkette. Bedingungen: *i*, OsO<sub>4</sub> (kat.), K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>], K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, <sup>t</sup>BuOH / H<sub>2</sub>O (1:1), RT, 8 h; *ii*, NaIO<sub>4</sub>, <sup>t</sup>BuOH / H<sub>2</sub>O (1:1), RT, 3 h.

Die anschließende Dihydroxylierung mit OsO<sub>4</sub> (kat.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] in einem Zwei-Phasensystem aus *tert*-Butanol und Wasser führte zu den diastereomeren Diolen **172** und **173**, die einer Diolsplaltung mit NaIO<sub>4</sub> in *tert*-Butanol unter neutralen Bedingungen unterzogen wurden. Diese Zweischnittsequenz lieferte die gewünschten silylierten C3-Ketone **174a** und **175a** in Ausbeuten von 74 und 78 % (Schema 5.2). Die Durchführung der oxidativen Spaltung der *iso*-Alkene ohne Schützung des Alkohols verminderte die Ausbeute erheblich. Aufgrund der frühzeitigen Einführung der Silylschutzgruppen auf der Stufe der *iso*-Alkaloide konnte die schwierige Silylierung der ungeschützten C3-Ketone umgangen werden. Bei diesen Verbindungen ließen sich Silylschutzgruppen bisher nicht unter Standardbedingungen,<sup>200</sup> sondern nur bei hohen Temperaturen und hoher Molarität einführen.<sup>201</sup>

## 5.2 Synthese der C5-Ketoderivate des Quincorins und Quincoridins

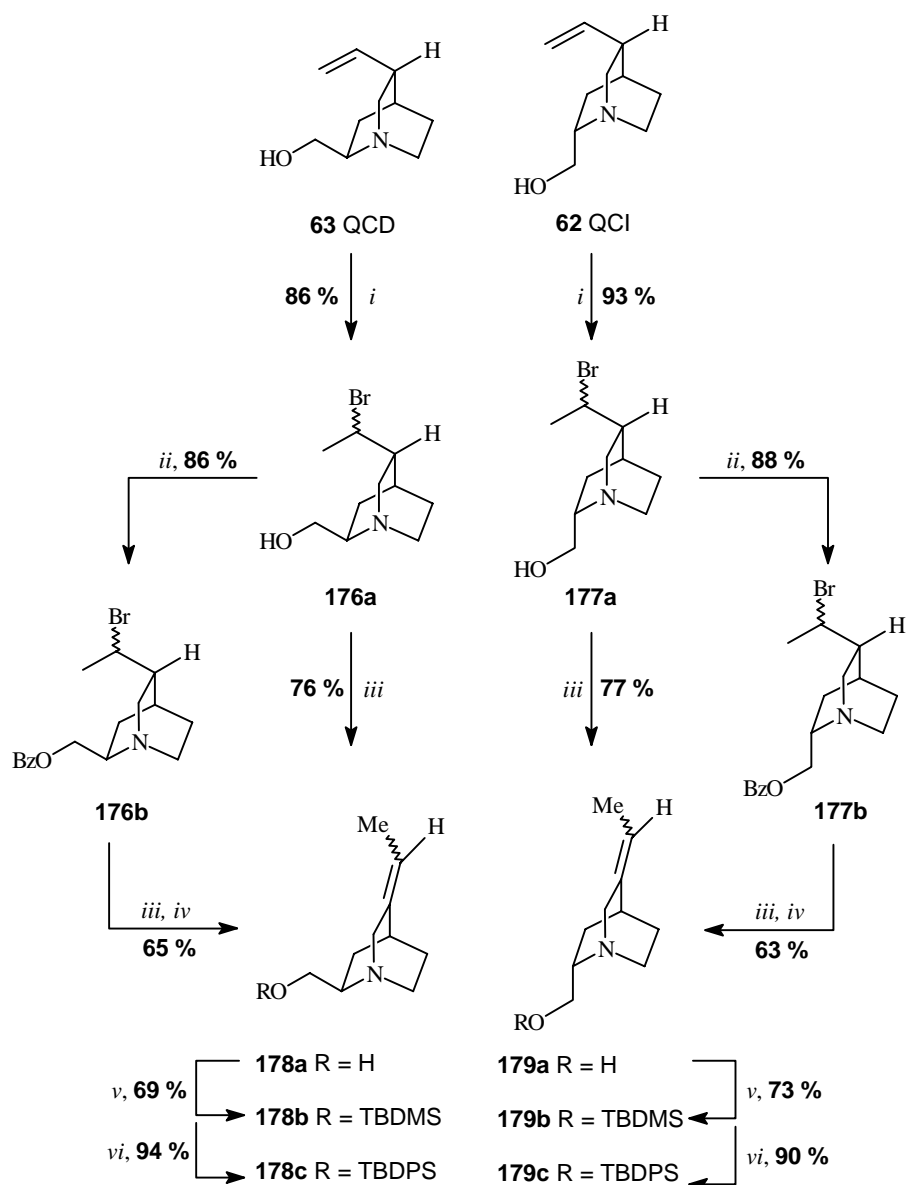
Die im vorangegangenen Abschnitt beschriebene Synthesesequenz zum oxidativen Abbau der Vinylseitenkette des Chinins und Chinidins ließ sich ohne wesentliche Veränderungen auf die primären β-Aminoalkohole Quincorin und Quincoridin übertragen. Analog zu den Reaktionen der Naturstoffe konnten ungeschütztes Quincorin **62** und Quincoridin **63** mit rauchender HBr in die entsprechenden Alkylbromide **176a** und **177a** überführt werden. Die Eliminierung mit DBU bei 100 °C verlief selektiv und lieferte ungeschütztes *iso*-Quincoridin **178a** und ungeschütztes *iso*-Quincorin **179a** in Ausbeuten von 76 und 77 %. Im Gegensatz zur Synthese der C3-Ketone des Chinidins und Chinins führte die Eliminierung der geschützten Alkylbromide **176b** und **177b** nicht zu verbesserten Gesamtausbeuten, da die relativ niedrigen Ausbeuten der Benzoylierung (*ii*) und Entschützung (*iv*) die erzielten Verbesserungen der Saytzev-Eliminierung wieder ausglich. Daher wurden die isomerisierten Chinuclidinole **178a** und **179a** im allgemeinen ohne Einsatz von Schutzgruppen hergestellt und für die weiteren Reaktionsschritte silyliert (Schema 5.3). Aufgrund der niedrigen Ausbeuten der TBDMS-Schützung des *iso*-Quincoridins und *iso*-Quincorins wurde die Silylierung eingehender untersucht. Trotz Optimierung der Reaktionsbedingungen konnten die Ausbeuten mit TBDMSCl nicht über 69-73 % gesteigert werden. TBDMS-Triflat eignete sich zwar hervorragend für kleine Ansatzgrößen (96 %), bei größeren Ansätzen sanken auch hier die Ausbeuten auf 85 %. Ausgehend von einer Variation der Silylgruppen konnten mit TBDPSCI die besten Ergebnisse erzielt werden (Ausbeuten zwischen 90 und 94 %). Die TBDPS-Schutzgruppe erwies sich aber im weiteren Verlauf der Funktionalisierung als wesentlich empfindlicher gegenüber Basen und Nucleophilen als TBDMS- und TIPS-Schutzgruppen.<sup>202</sup> Die Dihydroxylierung der silylierten isomerisierten Alkene **178b-c** und **179b-c** mit festem OsO<sub>4</sub> (0.1-0.2 eq) in einem 1:1-Gemisch aus *tert*-Butanol und Wasser führte zu den Diolen **180a-b** und **181a-b**, die mit Natriumperiodat in einem *tert*-Butanol/Wasser-Gemisch in hohen Ausbeuten zu den silylierten C5-Ketonen **182a-b** und **183a-b** gespalten werden konnten (87-93 %) (Schema 5.4). Diese Diolsplaltungsmethode unter neutralen Bedingungen wurde von

<sup>200</sup> E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6191; T. Veysoglu, L. A. Mitscher, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 99.

<sup>201</sup> P. Langer, *Dissertation*, Univ. Hannover, **1998**.

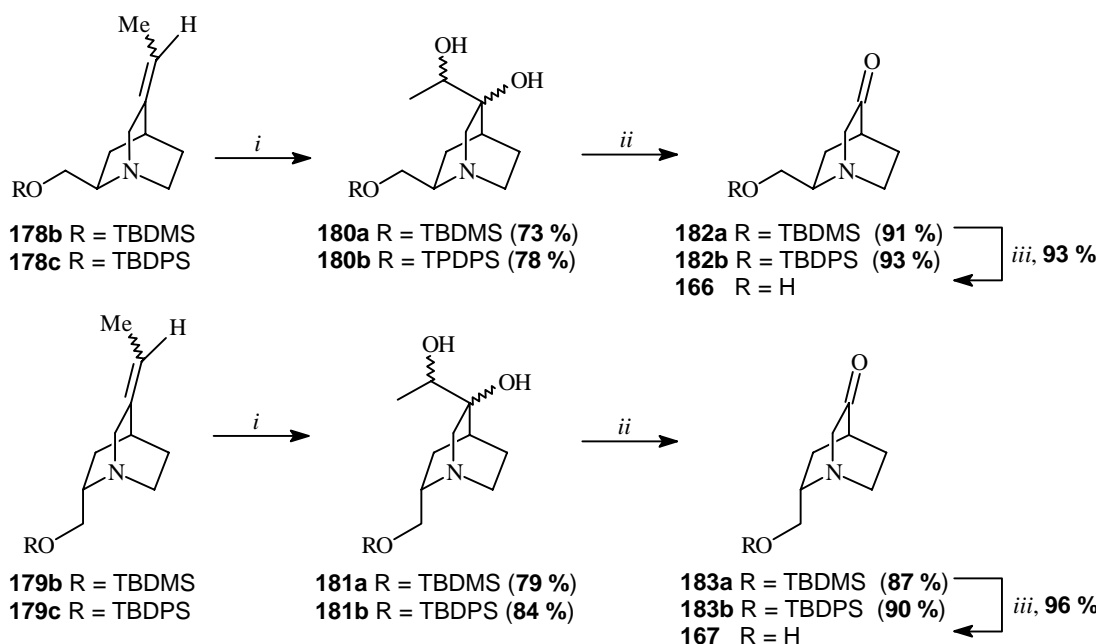
<sup>202</sup> A. G. M. Barrett, R. A. E. Carr, S. V. Attwood, G. Richardson, N. D. A. Walshe, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4840.

beiden verwendeten Silylgruppen toleriert. Durch Abspaltung der Silylgruppen mit TBAF konnten die gewünschten Zielverbindungen **166** und **167** erhalten werden.



**Schema 5.3** Synthese von *iso*-Quincoridin und *iso*-Quincorin. Bedingungen: *i*, 1. HBr (62 %), RT, 4 d, 2. KOH, NaHCO<sub>3</sub>; *ii*, BzCl (1.5 eq), Et<sub>3</sub>N (1.8 eq), DCM, 0 °C → RT, 16 h; *iii*, DBU (1.3 eq), DMF, 100-110 °C, 3 h; *iv*, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8 eq), MeOH, RT, 20 min; *v*, TBDMSCl (1.1 eq), Et<sub>3</sub>N (2.0 eq), DMAP (0.1 eq), DCM, RT, 10 h; *vi*, TBDPSCl (1.1 eq), Et<sub>3</sub>N (2 eq), DMAP (0.1 eq), DCM, RT, 10 h.

Die Gesamtausbeuten der 6-stufigen Synthesen betragen bei Verwendung einer TBDMS-Schutzgruppe ausgehend von QCD 28 % und von QCI 34 %, während mit den entsprechenden TBDPS-geschützten Intermediaten Gesamtausbeuten von 41 % bei QCD und 46 % bei QCI erzielt werden konnten. Obwohl die Gesamtausbeuten bei *Up-Scaling*-Untersuchungen auf 25-30 % sanken, waren die C5-Ketoderivate des Quincoridins und Quincorins im Multigramm-Maßstab zugänglich. Diese neuen chiralen Chinuclidinon-Analoga eignen sich daher für den Einsatz als Synthesebausteine. Trotz der niedrigeren Gesamtausbeuten der Herstellung wurden die TBDMS-geschützten Ketone **182a** und **183a** in den meisten folgenden Anwendungen aufgrund ihrer höheren Stabilität gegenüber Nucleophilen und starken Basen eingesetzt (Abschnitte 5.5, 5.7, 6.2).



**Scheme 5.4** Oxidativer Abbau der Seitenkette bei QCD und QCI. Bedingungen: *i*, OsO<sub>4</sub> (kat.), K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>], K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, <sup>t</sup>BuOH / H<sub>2</sub>O (1:1), RT, 8 h; *ii*, NaIO<sub>4</sub>, <sup>t</sup>BuOH / H<sub>2</sub>O (1:1), RT, 3 h; *iii*, TBAF, THF, 0 °C → RT, 12 h.

### 5.3 Konformationsanalyse geschützter Ketoderivate der *Cinchona* Alkaloide

Die Konformation hat einen großen Einfluß auf die Aktivität von *Cinchona* Alkaloiden in katalytischen Prozessen und könnte sich auch auf die Stereokontrolle bei nucleophilen Angriffen auf die Carbonylgruppe auswirken. *Baiker et al.* stellten einen direkten Zusammenhang zwischen der asymmetrischen Induktion und der Population der *anti,offen*-Konformation fest.<sup>203</sup> Die Lösungsmittelabhängigkeit der Konformationsgleichgewichte wurde am Beispiel der enantioselektiven heterogenen Hydrierung mit Cinchonidin-modifiziertem Platin an aktivierten Carbonylverbindungen gezeigt. In unpolaren Lösungsmitteln (z. B. Et<sub>2</sub>O) lag die *anti,offen*-Konformation zu 70 % vor, und es konnten Enantiomerenüberschüsse von 79 % erzielt werden. In polaren Lösungsmitteln wie H<sub>2</sub>O lag die *anti,offen*-Konformation nur noch zu 30 % vor, und der erhaltene Enantiomerenüberschuß betrug 12 %. Im Gegensatz zu den acetylierten C3-Ketonen, die in der zu erwartenden *anti,geschlossen*-Konformation vorlagen, zeigten die TBDMS-geschützten C3-Ketoderivate des Chinidins **174a** und Chinins **175a** ein ungewöhnliches konformatives Verhalten. Sowohl in den <sup>1</sup>H-NMR- als auch in den <sup>13</sup>C-NMR-Spektren traten zwei Signalsätze auf. Demnach waren bei Raumtemperatur zwei Konformationen nachweisbar, von denen eine im deutlichen Überschuß vorlag. Die kleinen H8-H9-Kopplungskonstanten der intensiveren H9-Signale (H9<sub>a</sub>) von 2.6 Hz (**174a**) und 2.1 Hz (**175a**) deuteten auf eine hohe Population der *offen*-Konformation hin. Im zweiten Signalsatz (H9<sub>b</sub>) trat eine erheblich größere Kopplungskonstante (9.3 Hz) für die H8-H9-Kopplung auf, die auf eine *geschlossen*-Konformation hinwies. Das Verhältnis der Integrationen der Signale H9<sub>a</sub> und H9<sub>b</sub> (78:22) entsprach dabei ungefähr dem aus der modifizierten Karplus-Konstante zu entnehmenden *offen,geschlossen*-Verhältnis. Vor einer

<sup>203</sup> T. Bürgi, A. Baiker, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 12920.

Anwendung dieses Integrationsvergleichs als zusätzlichen Indikator für das *offen,geschlossen*-Verhältnis bei *Cinchona* Alkaloiden sind jedoch eingehendere Untersuchungen notwendig. In Abb. 5.2 ist ein Ausschnitt des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums des TBDMS-geschützten Ketons **175a** dargestellt.

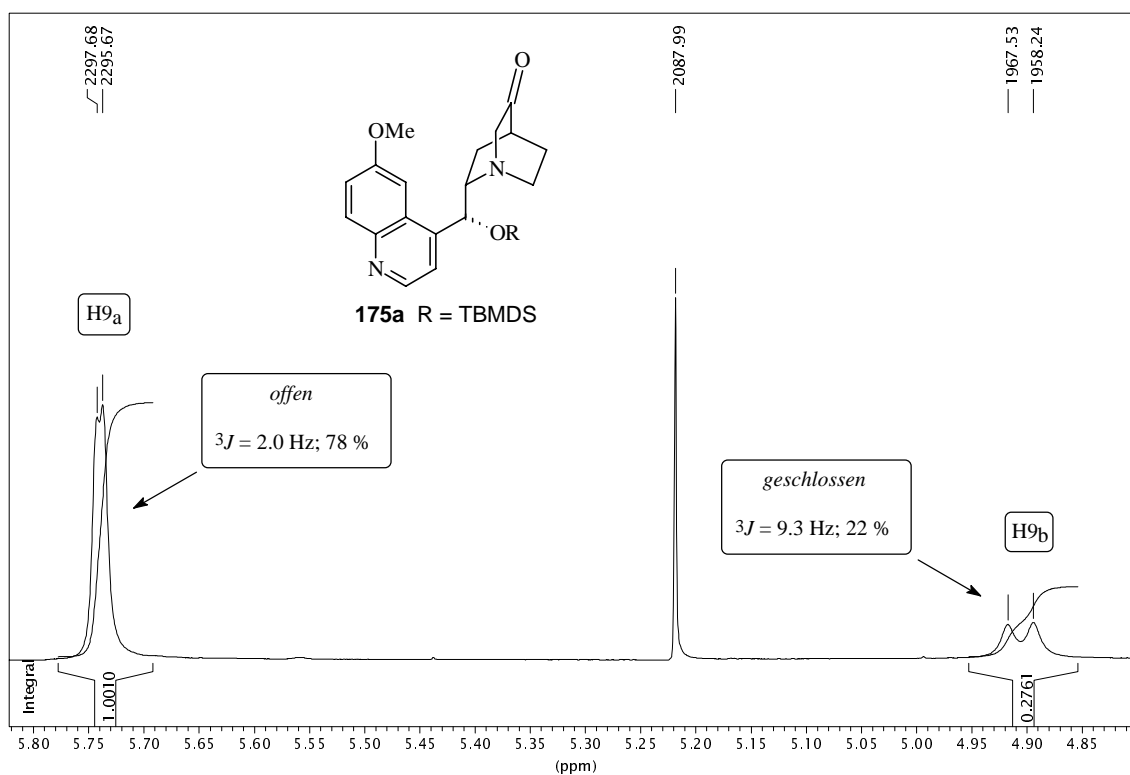


Abb. 5.2 Signalsätze bei TBDMS-geschütztem Chinin-C3-Keton **175a**

Die NOE-spektroskopische Untersuchung des TBDMS-geschützten Ketons **175a** bestätigte die aus den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren abgeleiteten Aussagen. Dabei gaben die NOE-Wechselwirkungen H9-H5' (20.0 %), H8-H5' (2.6 %), H8-H9 (2.4 %) und H3'-H7<sub>endo</sub> (3.8 %) einen deutlichen Hinweis auf eine hohe Population der *anti,offen*-Konformation.

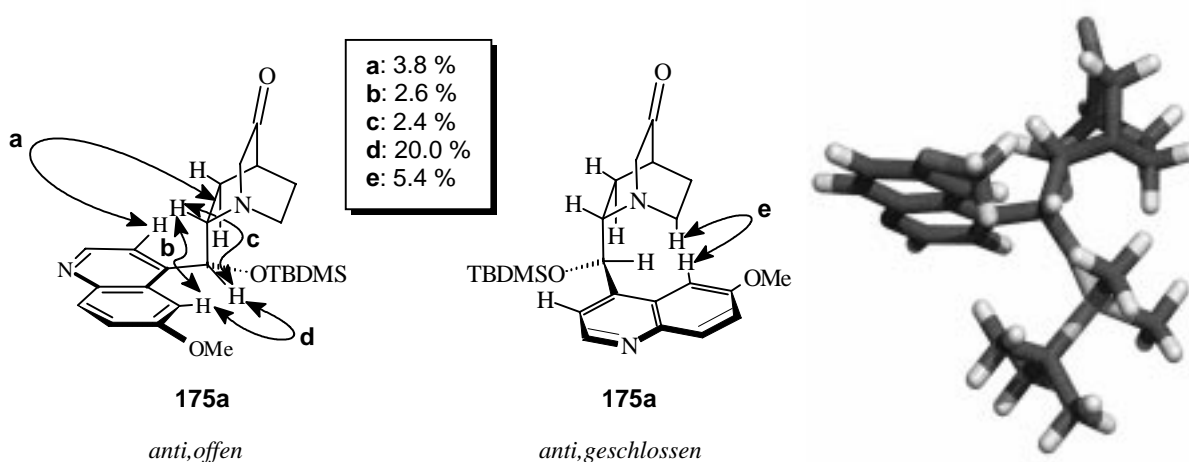
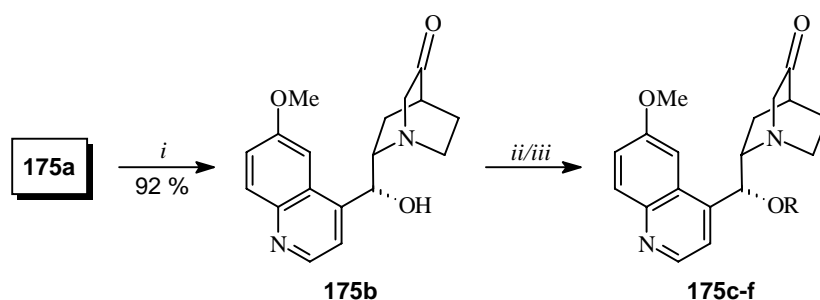


Abb. 5.3 *Anti,offen*-Konformation des TBDMS-geschützten Chinin-C3-Ketons **175a**

Bei Einstrahlung einiger Signale des schwächeren zweiten Signalsatzes (z. B. H9<sub>b</sub>) trat vor allem ein starker NOE-Effekt zwischen H5' und H6 auf (5.4 %), der bei Chininderivaten für eine *anti,geschlossen*-Konformation charakteristisch ist. Die gemeinsame Betrachtung der

Ergebnisse der  $^1\text{H-NMR}$ -Analyse und der NOE-Spektroskopie läßt den Schluß zu, daß die C3-Ketone **174a** und **175a** trotz der sterisch anspruchsvollen TBDMS-Schutzgruppe bevorzugt die in der Katalyse wichtige *anti,offen*-Konformation<sup>87</sup> einnehmen. Diese unerwartete Konformation wurde auch bei Molecular Modelling-Berechnungen erhalten, deren Ergebnis ebenfalls in Abb. 5.3 dargestellt ist. Aus den Untersuchungen an TBDMS-geschützten Ketonen ergab sich die Frage, ob die Beobachtungen nur einen Sonderfall betrafen oder ob alle silylierten Ketone in der *anti,offen*-Konformation vorlagen. Daher wurden, ausgehend vom ungeschützten Chinin-C3-Keton **175b**, verschiedene Silylgruppen eingeführt (Schema 5.5). Hier zeigten sich die bei der modifizierten Ketonsynthese umgangenen Schwierigkeiten der Silylierung von ungeschützten Ketoderivaten des Chinins und Chinidins, die nur mit Silyltriflatreagenzien oder bei hohen Temperaturen und hohen Konzentrationen erfolgreich war (Tab. 5.1).



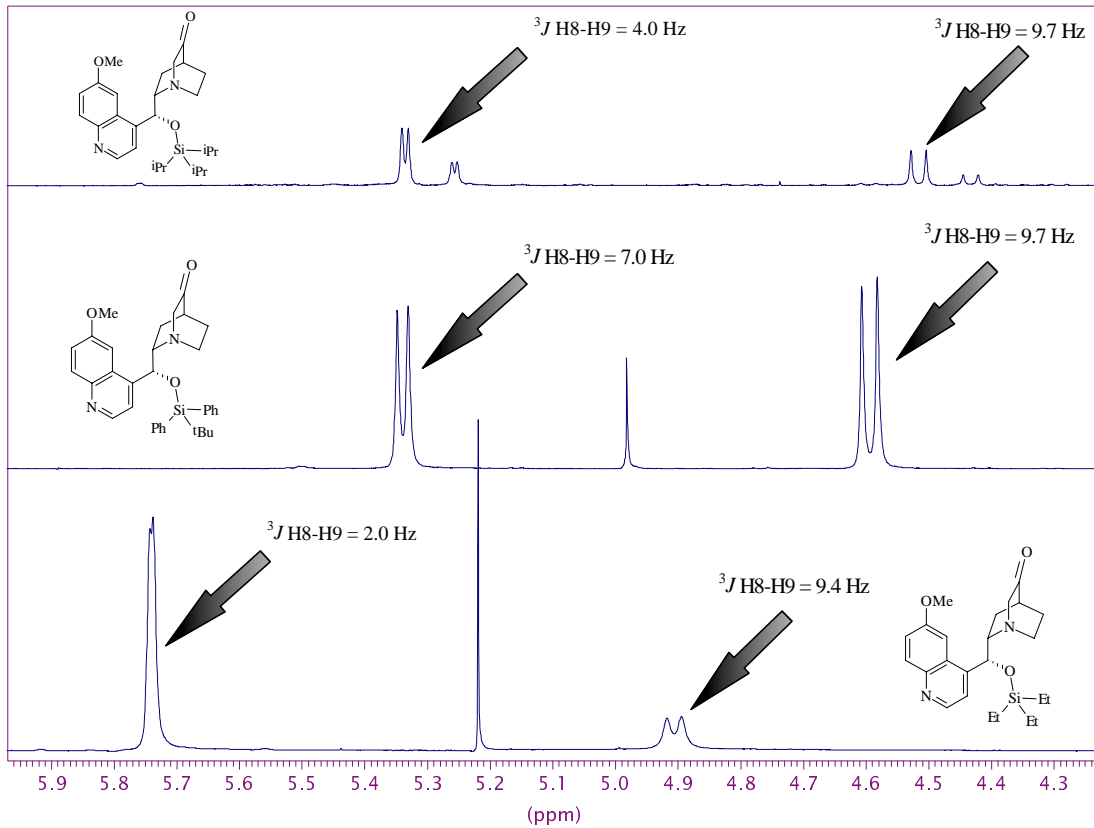
**Schema 5.5** Silylierung des ungeschützten Chinin-C3-Ketons **175b**. Bedingungen: *i*, TBAF, THF, 0 °C → RT, 10 h; *ii*, 2,6-Lutidin (2.0 eq), Silyltriflat (1.0-1.1 eq), DCM, 0 °C → RT, 10 h; *iii*, Silylchlorid (1.3 eq), Et<sub>3</sub>N (2.0 eq), DMF, 110 °C, 16 h.

| Nr. | Bedingungen                                   | Produkt     | R                                 | Ausbeute [%] |
|-----|---|-------------|-----------------------------------|--------------|
| 1   | <i>ii</i> , 2,6-Lutidin, TMS-Triflat          | <b>175c</b> | Me <sub>3</sub> Si                | 84           |
| 2   | <i>ii</i> , 2,6-Lutidin, TES-Triflat          | <b>175d</b> | Et <sub>3</sub> Si                | 94           |
| 3   | <i>iii</i> , Et <sub>3</sub> N, TBDPS-Chlorid | <b>175e</b> | <sup>t</sup> BuPh <sub>2</sub> Si | 57           |
| 4   | <i>ii</i> , 2,6-Lutidin, TIPS-Triflat         | <b>175f</b> | <sup>i</sup> Pr <sub>3</sub> Si   | 91           |
| 5   | <i>iii</i> , Et <sub>3</sub> N, TIPS-Chlorid  | <b>175f</b> | <sup>i</sup> Pr <sub>3</sub> Si   | 48           |

**Tab. 5.1** Darstellung von silylierten Chinin-C3-Ketonen

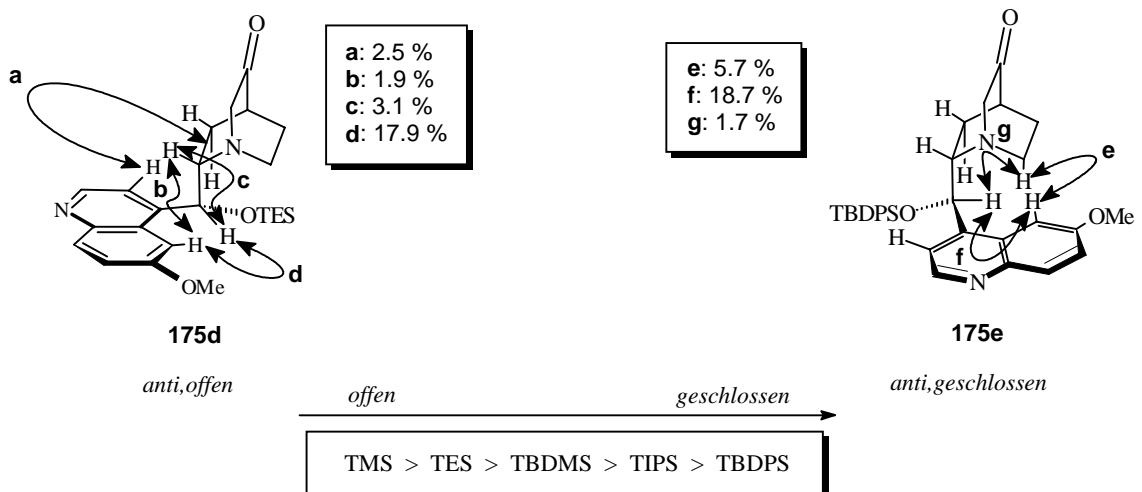
In Analogie zum TBDMS-geschützten Keton **175a** traten bei den anderen silylierten Ketonen **175c-f** ebenfalls zwei Signalsätze auf, deren Intensitäten sich jedoch in Abhängigkeit von der Schutzgruppe veränderten. Das TMS-geschützte Keton **175c** zeigte bei der NMR-spektroskopischen Untersuchung in CDCl<sub>3</sub> bei Raumtemperatur Koaleszenz, so daß die Signale der Protonen H5', H9 und H8 stark verbreitert auftraten. Die auftretende Koaleszenz war auf Gleichgewichte zwischen den Konformeren zurückzuführen. Dadurch war ein direkter Vergleich mit **175a** nicht möglich. Die sterisch etwas anspruchsvollere TES-Gruppe verursachte dagegen keine Koaleszenzeffekte. Während hier ein mit dem TBDMS-geschützten Keton vergleichbares *offen,geschlossen*-Verhältnis von ca. 80:20 festgestellt werden konnte ( $^3J_{\text{H8-H9}} = 2.0$  Hz), führte die sterisch anspruchsvolle TBDPS-Schutzgruppe zu einer deutlichen Zunahme der Population der *anti,geschlossen*-Konformation. Die H8-H9-Kopplungskonstante betrug schon im ersten Signalsatz 7.0 Hz, und das Verhältnis der Integrationen hatte sich bis auf ca. 1:1 angenähert (Abb. 5.4). Beim TIPS-geschützten Keton

**175f** traten sogar vier Signale für H9 im Verhältnis 47:18:26:9 auf, von denen zwei Signale hochfeldverschoben waren und eine für die *geschlossen*-Konformation charakteristische Kopplungskonstante von 9.7 Hz besaßen. Die zwei weiteren Signale wiesen eine 4.0 Hz-Kopplung auf, die für einen höheren *offen*-Anteil typisch ist. Das *offen*/*geschlossen*-Verhältnis konnte dabei mit 65:35 bestimmt werden. Möglicherweise sind im Fall des TIPS-geschützten Ketons alle vier Haupt-Konformationen bei Raumtemperatur nachweisbar.



**Abb. 5.4** Anteil der *anti,offen*-Konformation in Abhängigkeit von der Schutzgruppe

NOE-spektroskopische Untersuchungen zeigten übereinstimmend, daß bei den Ketonen mit sterisch anspruchsvolleren Schutzgruppen (TIPS, TBDPS) verstärkt NOE-Wechselwirkungen (H5'-H6) auftraten, die auf eine erhöhte Population der *anti,geschlossen*-Konformation hindeuteten.

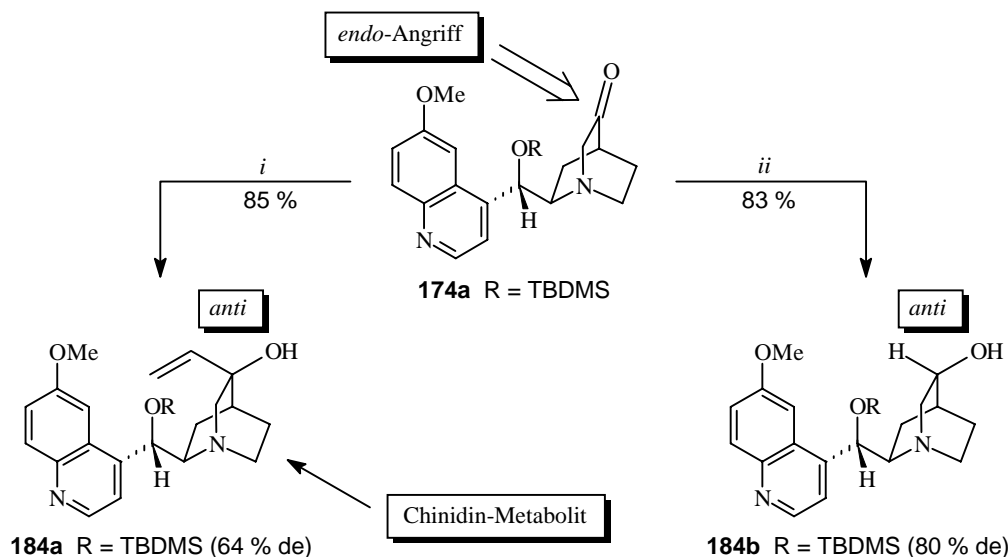


**Abb. 5.5** Einfluß der Schutzgruppe auf die *offen,geschlossen*-Population des Chinin-C3-Ketons

Trotzdem sind die *anti,geschlossen*-Anteile bei allen silylierten Ketonen niedriger als bei den entsprechenden acylierten Chininderivaten (> 80 %), und nur im Falle der TBDPS-Schutzgruppe lag der Anteil der *anti,geschlossen*-Konformation über 50 %. Für den Einfluß der Silylschutzgruppe auf den Anteil der katalytisch interessanten *anti,offen*-Konformation kann zusammenfassend eine qualitative Abstufung vorgenommen werden, die zusammen mit charakteristischen NOE-Wechselwirkungen der beiden Hauptkonformationen in Abb. 5.5 dargestellt ist.

#### 5.4 Diastereoselektive Transformationen des Chinin-C3-Ketons an C3

Durch Grignard-Reaktionen an der Carbonylgruppe des Rubanons (Chinidin-C3-Keton) sind einige Hauptmetabolite des Chinidins direkt zugänglich.<sup>204</sup> Während die meisten Umsetzungen des ungeschützten Rubanons kaum Diastereoselektivität zeigten, konnte durch Substratkontrolle bei Verwendung des TBDMS-geschützten Rubanons **174a** eine hohe Diastereoselektivität zugunsten der natürlichen Epimere induziert werden. Die Erzielung guter Diastereomerenüberschüsse war sowohl mit verschiedenen Grignard-Reagenzien als auch mit L-Selectrid® möglich. Interessanterweise blockierte die räumlich anspruchsvolle TBDMS-Schutzgruppe des in der *anti,offen*-Konformation vorliegenden Rubanons nicht wie erwartet den nucleophilen Angriff von der sterisch gehinderten *endo*-Seite, sondern begünstigte die Bildung der gewünschten, natürlich konfigurierten *anti*-Produkte (Schema 5.6).



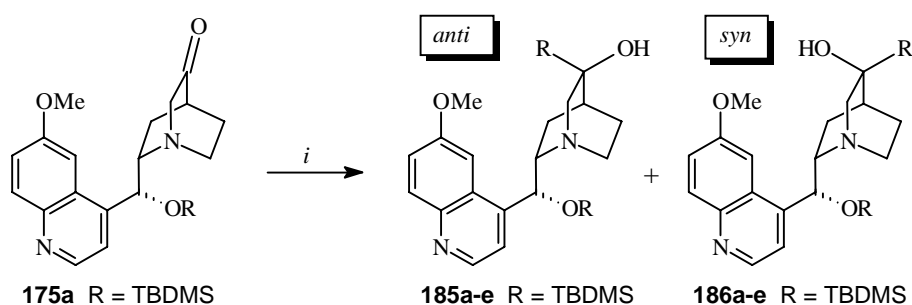
**Schema 5.6** Nucleophiler Angriff auf das Carbonylzentrum des Rubanons **174a**. Bedingungen: *i*, VinylMgBr (1.3 eq), THF, -78 °C → 0 °C, 5 h; *ii*, L-Selectrid® (1.3 eq), THF, -78 °C → 0 °C, 4 h.

Erklärungsansätze für diese bemerkenswerte Selektivität waren bisher eine Vorkoordinierung des Nucleophils durch die C9-Alkoholfunktion oder ein durch Rotation bedingter Konformationswechsel in die sterisch günstigere *anti,geschlossen*-Konformation. Diese Modelle sollten in der vorliegenden Arbeit zunächst am Beispiel der entsprechenden Chininderivate überprüft werden, bevor mit der Untersuchung diastereoselektiver Derivatisierungen der pharmakologisch interessanten Ketoderivate des Quincorins und Quincoridins begonnen

<sup>204</sup> P. Langer, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron*, **1997**, 93, 9151.



wurde. Die Umsetzung des TBDMS-geschützten Chinin-C3-Ketons **175a** mit verschiedenen Nucleophilen führte zwar generell zu geringeren Diastereoselektivitäten als bei den vergleichbaren Reaktionen des Rubanons **174a**, die Seitenselektivität der nucleophilen Angriffe blieb jedoch nicht auf das vom Chinidin abgeleitete Keton begrenzt. Aufgrund der gleichen *endo*-Orientierung des nucleophilen Angriffs konnten auch ausgehend vom Chinin-C3-Keton **175a** die natürlich konfigurierten *anti*-Produkte bevorzugt erhalten werden (Schema 5.7, Tab. 5.2). Die Reaktion mit L-Selectrid<sup>®</sup> lieferte das *anti*-Rubanol **185a** mit einem hohen Diastereomerenüberschuß von 78 % und einer Ausbeute von 87 %. Bei Verwendung von Phenylmagnesiumbromid konnte eine Diastereoselektivität von 81:19 (62 % de) zugunsten des natürlich konfigurierten Rubanols **185b** erreicht werden, die mit Alkynyllithiumreagenzien nur geringfügig unterschritten wurde (Tab. 5.2, Nr. 3, 4). Der niedrigste Diastereomerenüberschuß wurde im Rahmen dieser Untersuchungen mit lithiiertem 2-Methylfuran erzielt (2.7:1, 46 % de), während die vergleichbare Reaktion mit dem Chinidin-C3-Keton **174a** zum gewünschten *anti*-Produkt mit einer Selektivität von 85:15 führte.



**Schema 5.7** Reaktionen des Chinin-C3-Ketons mit Nucleophilen. Bedingungen: *i*, Nucleophil, THF, -78 °C → 0 °C, 5 h.

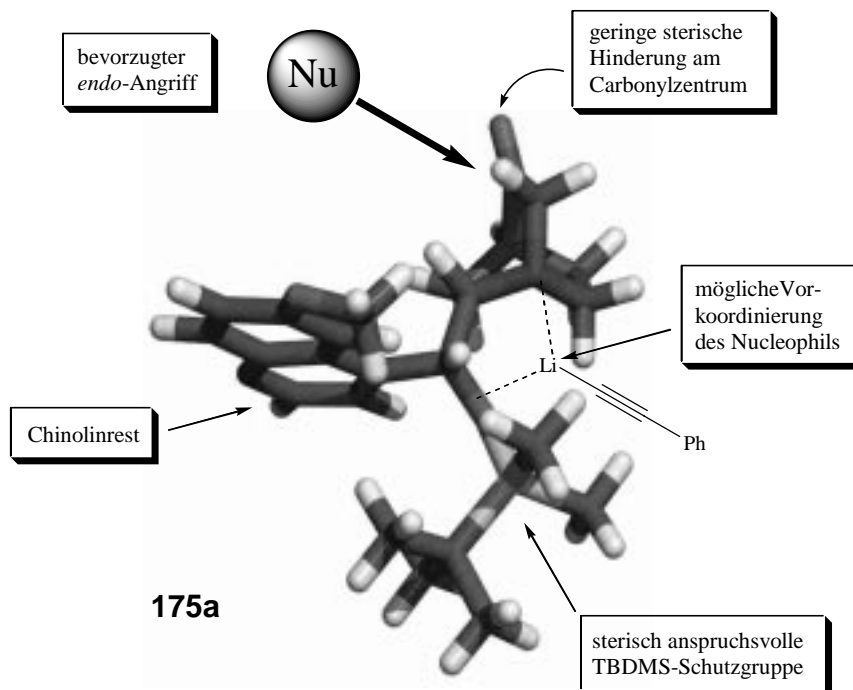
| Nr. | Nucleophil               | <i>anti</i> -<br>Rubanol | R | Ausbeute<br>[%] | de (dr) - <b>185a-e</b><br>[%] | de (dr) - <b>184<sup>a</sup></b><br>[%] |
|-----|--------------------------|--------------------------|---|-----------------|--------------------------------|---|
| 1   | L-Selectrid <sup>®</sup> | <b>185a</b>              | H | 87              | 78 (89:11)                     | 80 (90:10) <sup>204</sup>               |
| 2   | PhMgBr                   | <b>185b</b>              |   | 79              | 62 (81:19)                     | 72 (86:14) <sup>204</sup>               |
| 3   | R-Li                     | <b>185c</b>              |   | 65              | 62 (81:19)                     | 64 (82:18) <sup>204</sup>               |
| 4   | R-Li                     | <b>185d</b>              |   | 68              | 58 (79:21)                     | -                                       |
| 5   | R-Li                     | <b>185e</b>              |   | 62              | 46 (73:27)                     | 70 (85:15)                              |

<sup>a</sup> In der letzten Spalte sind die Diastereoselektivitäten des entsprechenden nucleophilen Angriffs auf das vom Chinidin abgeleitete Rubanon **174a** aufgeführt.<sup>204</sup>

**Tab. 5.2** Diastereoselektivitäten beim nucleophilen Angriff auf das Chinin-C3-Keton **175a**

Durch die relativ hohen *endo*-Seitenselektivitäten der nucleophilen Angriffe auf das C3-Ketoderivat **175a** des Chinins erschien die Vorkoordination des Nucleophils durch die C9-OH-Funktion als alleiniger Erklärungsansatz für die Diastereoselektivität nicht wahrscheinlich. Bei diesem Chininderivat ist zwar ebenfalls eine Koordination möglich, diese erfolgt jedoch weit vom Reaktionszentrum entfernt. Die Vorkoordination dürfte folglich beim

TBDMS-geschützten Rubanon **174a** lediglich einen selektivitätssteigernden Effekt haben. Der ebenfalls diskutierte Konformationswechsel in die *anti,geschlossen*-Konformation hätte im Falle des Chinin-C3-Ketons **175a** einen weitaus geringeren Einfluß als beim vom Chinidin abgeleiteten Rubanon **174a**, da das Carbonylzentrum hier durch die Silylgruppe sterisch weniger gehindert ist (Abb. 5.6).



**Abb. 5.6** Molecular Modelling des TBDMS-geschützten Chinin-C3-Ketons **175a**

Die hier gezeigten Beispiele verdeutlichen, daß noch weitere Effekte für die ausgeprägte *endo*-Seitenselektivität verantwortlich sein müssen. Zur eingehenderen Untersuchung ihrer Ursachen eignen sich besonders die sterisch wenig anspruchsvollen und konformativ flexibleren Ketoderivate des Quincorins und Quincoridins.

### 5.5 Reaktionen der Ketoderivate von QCI und QCD mit Nucleophilen

Ein diastereoselektiver Zugang zu Chinuclidinolen, ausgehend von den C5-Ketoderivaten des Quincorins und Quincoridins, ist vor dem Hintergrund der Entwicklung von chiralen Leitstrukturanaloga von besonderem Interesse. Substituierte Chinuclidinole, die ursprünglich als rigide Analoga zu  $\beta$ -Rezeptorantagonisten synthetisiert wurden, sind hochwirksame Squalen-Synthase-Inhibitoren und haben daher ein großes Potential als alternative Wirkstoffe zur Senkung des Cholesterinspiegels.<sup>74, 205</sup> Unter den entwickelten Chinuclidinolen wiesen die Biaryl- und Phenylethynyl-substituierten Verbindungen **187** und **188** besonders hohe Aktivitäten auf (Abb. 5.7).<sup>206</sup> Die protonierten Chinuclidinbicyclen können als

<sup>205</sup> G. R. Brown, D. S. Clarke, A. J. Foubister, S. Freeman, P. J. Harrison, M. C. Johnson, K. B. Mallion, J. McCormick, F. McTaggart, A. C. Reid, G. J. Smith, M. J. Taylor, *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 2971.

<sup>206</sup> F. McTaggart, G. R. Brown, R. G. Davidson, S. Freeman, G. A. Holdgate, K. B. Mallion, D. J. Mirrlees, G. J. Smith, W. H. J. Ward, *Biochem. Pharmacol.*, **1996**, *51*, 1477; W. H. J. Ward, G. A. Holdgate, S. Freeman, F. McTaggart, P. A. Girdwood, R. G. Davidson, K. B. Mallion, G. R. Brown, M. A. Eakin, *Biochem. Pharmacol.*, **1996**, *51*, 1489.

Carbokationen-Mimetika in Schlüsselschritten der Transformation von Farnesylpyrophosphat (FPP) in Squalen fungieren und so die Squalen-Synthase inhibieren. Der lipophile aromatische Substituent kann dabei ähnlich wie die Isopreneinheiten in der Farnesylkette mit einer lipophilen Tasche des Enzyms interagieren.

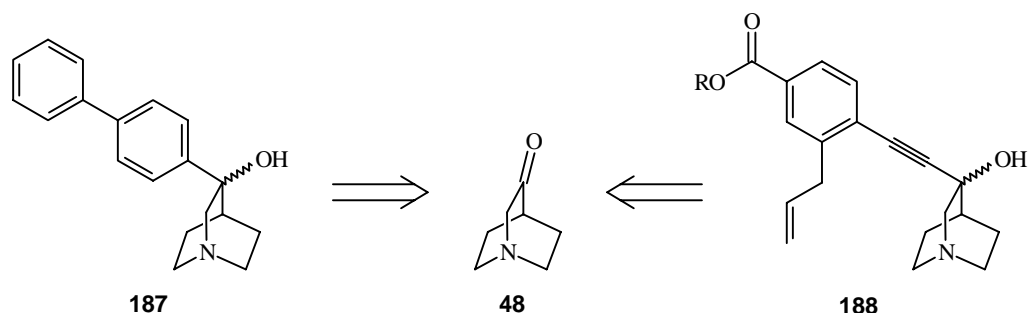
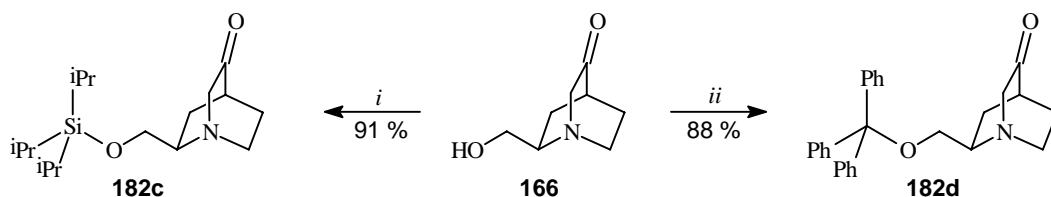


Abb. 5.7 Squalen-Synthase-Inhibitoren auf Chinuclidin-Basis

Orientierende Experimente mit den ungeschützten Quincoridin- und Quincorin-C5-Ketonen **166** und **167** zeigten in Analogie zu den ungeschützten Naturstoffderivaten keine nennenswerten Diastereoselektivitäten. Daher wurden zusätzlich zu den direkt aus der Ketonsynthese hervorgegangenen TBDMS- und TBDPS-geschützten Ketonen **182a-b** und **183a-b** weitere geschützte Quincoridin-C5-Ketone hergestellt (Schema 5.8). Die Wahl fiel dabei auf die stabilen und sterisch anspruchsvollen TIPS-<sup>207</sup> und Tritylschutzgruppen.<sup>208</sup>



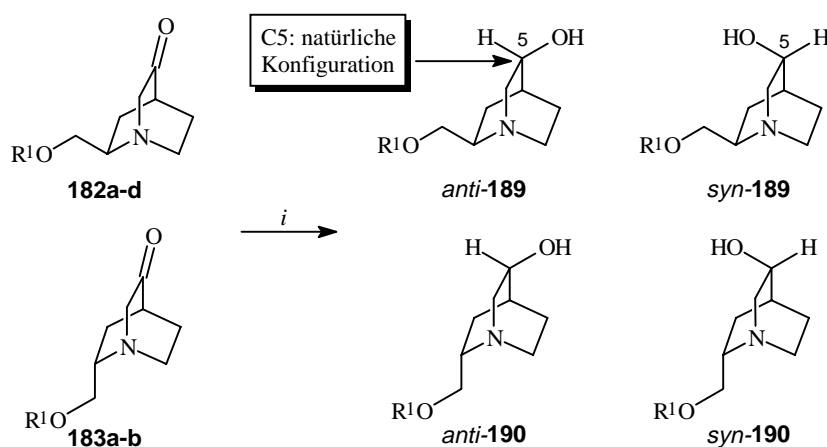
Schema 5.8 Schützung des Quincoridin-C5-Ketons. Bedingungen: *i*, TIPSCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, DCM, 0 °C → RT, 16 h; *ii*, Ph<sub>3</sub>CCl, Et<sub>3</sub>N, DCM, 0 °C → RT, 16 h.

Im Rahmen der ersten Selektivitätsbetrachtungen wurden die Reaktionen der verschiedenen geschützten C5-Ketone **182a-d** und **183a-b** mit L-Selectrid® (LiHBu<sup>s</sup><sub>3</sub>) untersucht. Bei diesen Reaktionen konnten Diastereoselektivitäten bis zu einem Verhältnis von 98:02 zugunsten der *anti*-Produkte mit natürlicher Orientierung des H-Atoms festgestellt werden. Als günstige Reaktionstemperatur erwies sich ein Temperaturbereich von -90 → -78 °C. Mit wachsendem sterischen Anspruch der Silylschutzgruppe stiegen die Diastereomenüberschüsse der vom Quincoridin abgeleiteten Chinuclidinole **189a-c** von 62 % bei Reaktion des TBDMS-geschützten Ketons **182a** auf 72 % beim TIPS-geschützten Keton **182c** (Schema 5.9, Tab. 5.3). Die höchste Selektivität (de > 95 %) wurde jedoch mit dem Trityl-geschützten Keton **182d** erzielt. Bei den entsprechenden Umsetzungen der vom Quincorin abgeleiteten Ketone **183a-b** traten zwar niedrigere Diastereomenüberschüsse auf (TBDMS: 48 % de, TBDPS: 56 % de), die Seitenselektivität zugunsten des *endo*-Angriffs blieb aber nicht auf das Quincoridinsystem begrenzt. Obwohl die TBDPS-Schutzgruppe hohe Diastereoselektivitäten mit L-Selectrid® induzierte, wurde aufgrund ihrer geringen Stabilität gegenüber Basen und

<sup>207</sup> K. K. Ogilvie, E. A. Thompson, M. A. Quilliam, J. B. Westmore, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 15, 2865.

<sup>208</sup> S. C. Chaudary, O. Hernandez, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 20, 99; J. Mulzer, H. M. Kirstein, J. Buschmann, C. Lehmann, P. Luger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 910.

Lithium-Nucleophilen auf einen Einsatz bei nucleophilen Reaktionen mit Grignard- und Organolithiumreagenzien weitgehend verzichtet. Bei der Umsetzung mit lithiiertem 2-Methylfuran trat vollständige Entschützung ein, die eine sehr niedrige Diastereoselektivität von 58:42 zur Folge hatte.



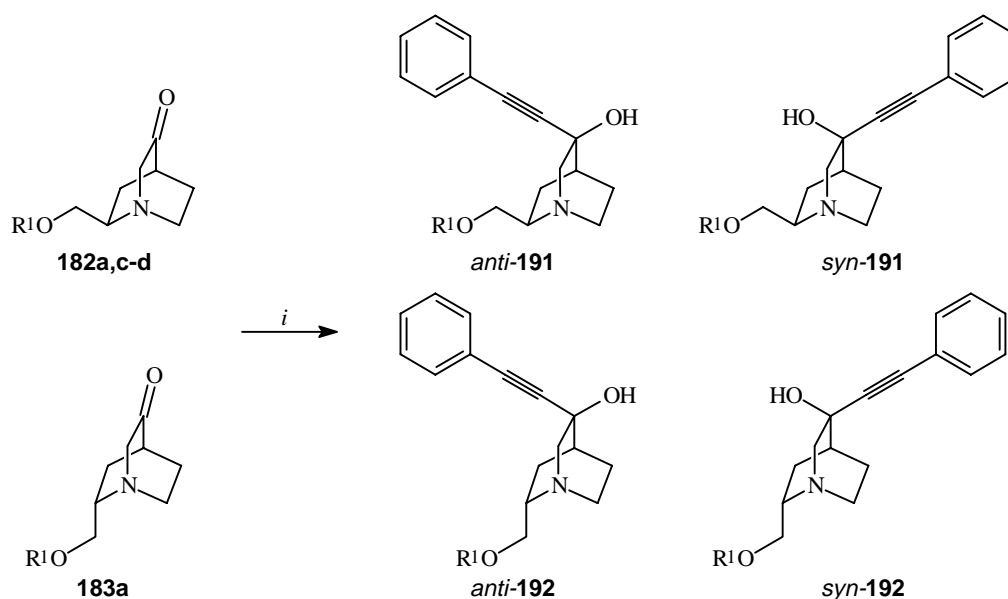
**Schema 5.9** Reaktionen der Quincoridin- und Quincorin-C5-Ketone mit L-Selectrid<sup>®</sup>. Bedingungen: *i*, L-Selectrid<sup>®</sup> (1.3 eq), THF, -90 °C → -78 °C, 4 h.

| Nr. | Keton       | Chinuclidinol | R <sup>1</sup> | Ausbeute | de <sup>a</sup> | dr <sup>a</sup> |
|-----|-------------|---------------|----------------|----------|-----------------|-----------------|
|     |             |               |                | [%]      | [%]             | [%]             |
| 1   | <b>182a</b> | <b>189a</b>   | TBDMS          | 87       | 62              | 81:19           |
| 2   | <b>182b</b> | <b>189b</b>   | TBDPS          | 82       | 68              | 84:16           |
| 3   | <b>182c</b> | <b>189c</b>   | TIPS           | 79       | 72              | 86:14           |
| 4   | <b>182d</b> | <b>189d</b>   | Trityl         | 91       | > 95            | 98:02           |
| 5   | <b>166</b>  | <b>189e</b>   | H              | 85       | 02              | 51:49           |
| 6   | <b>183a</b> | <b>190a</b>   | TBDMS          | 84       | 48              | 74:26           |
| 7   | <b>183b</b> | <b>190b</b>   | TBDPS          | 80       | 56              | 78:22           |

<sup>a</sup> Die Diastereomenüberschüsse (de) und -verhältnisse (dr) wurden über NMR-Spektroskopie und GC-Analyse bestimmt. Die Werte für de und dr beziehen sich auf den Überschuss der *anti*-Chinuclidinole.

**Tab. 5.3** Diastereoselektivitäten beim nucleophilen Angriff von L-Selectrid<sup>®</sup> auf **182** und **183**

Neben L-Selectrid<sup>®</sup> sind vor allem lithiierte Alkine als Nucleophile interessant, da die resultierenden Produkte Ähnlichkeiten mit der Leitstruktur **188** aufweisen. Für den nucleophilen Angriff von lithiiertem Phenylacetylen auf die Ketone **182a,c-d** und **183a** konnten mit L-Selectrid<sup>®</sup>-Reaktionen vergleichbare Tendenzen beobachtet werden. TIPS-geschütztes Keton **182c** lieferte das entsprechende substituierte Chinuclidinol *anti*-**191c** mit 70 % de, während das TBDMS-geschützte Keton **182a** nur einen Diastereomenüberschuß von 40 % ermöglichte (Schema 5.10, Tab. 5.4). Bei der Reaktion mit lithiiertem Phenylacetylen wurde die größte Diastereoselektivität ebenfalls mit dem Trityl-geschützten Keton **182d** erreicht, da das Chinuclidinol *anti*-**191d** mit 86 % de gebildet wurde. Das TBDMS-geschützte Quincorin-C5-Keton **183a** bewirkte auch mit lithiiertem Phenylacetylen eine deutlich geringere Bevorzugung des *endo*-Angriffs. Das Chinuclidinol *anti*-**192a** entstand daher nur mit einem Diastereomenüberschuß von 16 %.



**Schema 5.10** Reaktionen der Quincoridin- und Quincorin-C5-Ketone mit lithiiertem Phenylacetylen. Bedingungen: *i*, Phenylacetylen (3.0 eq), *n*-BuLi (3.0 eq), THF, -90 °C → -78 °C, 4 h.

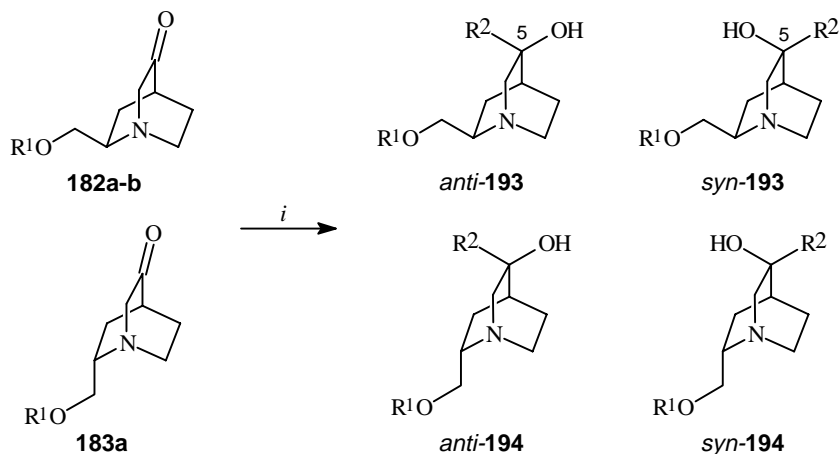
| Nr. | Keton       | Chinuclidinol | R <sup>1</sup> | Ausbeute<br>[%] | de<br>[%] | dr<br>[%] |
|-----|-------------|---------------|----------------|-----------------|-----------|-----------|
| 1   | <b>166</b>  | <b>191a</b>   | H              | 67              | 04        | 52:48     |
| 2   | <b>182a</b> | <b>191b</b>   | TBDMS          | 71              | 40        | 70:30     |
| 3   | <b>182c</b> | <b>191c</b>   | TIPS           | 65              | 70        | 85:15     |
| 4   | <b>182d</b> | <b>191d</b>   | Trityl         | 79              | 86        | 93:07     |
| 5   | <b>183a</b> | <b>192a</b>   | TBDMS          | 75              | 16        | 58:42     |

**Tab. 5.4** Diastereoselektivitäten beim nucleophilen Angriff von Phenylacetylenyl-Li auf **182** und **183**

Der nucleophile Angriff auf das C5-Carbonylzentrum der Quincoridinderivate **182a-b** verlief auch mit verschiedenen anderen Nucleophilen erfolgreich. Phenylmagnesiumbromid führte mit dem TBDMS-geschützten Keton **182a** zu einem Diastereomerenüberschuß des resultierenden Chinuclidinols *anti*-**193b** von 46 %. Mit lithiiertem Pent-1-in-5-ol ergaben sich in der entsprechenden Reaktion 64 % de und mit lithiiertem 2-Methylfuran 42 % de. Durch Reaktion des Ketons **182a** mit Vinylmagnesiumbromid wurde nur eine geringe Diastereoselektivität bei der Bildung des Produktes **193e** von 58:42 (16 % de) erzielt (Schema 5.11, Tab. 5.5). Auch im Zuge der Variation der Nucleophile wurde die Tendenz zu niedrigeren Diastereoselektivitäten bei der Verwendung geschützter Quincorin-C3-Ketone beobachtet. Vor allem die Reaktionen mit lithiierten Alkinen (QCI-Keton: 34 % de, QCD-Keton: 65 % de) und Phenylmagnesiumbromid (QCI-Keton: 22 % de, QCD-Keton: 46 % de) verdeutlichten diesen Trend.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die Seitenselektivität des nucleophilen Angriffs auf die Ketogruppe nicht auf die Derivate des Chinins und Chinidins begrenzt ist, sondern auch bei sterisch weniger anspruchsvollen Quincorin- und Quincoridinderivaten auftritt. Folglich hat auch die bicyclische Chinuclidineinheit selbst einen nicht zu vernachlässigenden Einfluß auf die Selektivität, der bei der Untersuchung der Ursachen für die Substratkontrolle berücksichtigt werden muß. Darüber hinaus waren die teilweise hohen

Diastereoselektivitäten stark abhängig von der Schutzgruppe der C9-Hydroxyfunktion. Mit den sterisch anspruchsvolleren TIPS- und Trityl-Schutzgruppen konnten die besten Ergebnisse erzielt werden. Die Seitenselektivität des nucleophilen Angriffs auf die vom Quincoridin abgeleiteten Ketone **182a-d** war außerdem generell höher als bei den vergleichbaren Quincoridin-C3-Ketonen **183a-b**. Daher muß bei einer eingehenderen theoretischen Betrachtung auch der Einfluß der Hydroxymethylseitenkette und der zugehörigen Schutzgruppe beachtet werden.



**Schema 5.11** Reaktionen der Quincoridin- und Quincorin-C5-Ketone mit verschiedenen Nucleophilen. Bedingungen: *i*, Grignard- oder Organolithiumreagens (3.0 eq), THF, -90 °C → -78 °C, 4 h.

| Nr. | Keton       | Produkt                 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | Nu                   | Ausb.<br>[%] | de<br>[%] | dr<br>[%] |
|-----|-------------|-------------------------|----------------|----------------|----------------------|--------------|-----------|-----------|
| 1   | <b>182a</b> | <b>193a</b>             | TBDMS          |                | R <sup>2</sup> -Li   | 69           | 64        | 82:18     |
| 2   | <b>183a</b> | <b>194a</b>             | TBDMS          |                | R <sup>2</sup> -Li   | 66           | 34        | 67:33     |
| 3   | <b>182a</b> | <b>193b</b>             | TBDMS          |                | R <sup>2</sup> -MgBr | 77           | 46        | 73:27     |
| 4   | <b>183a</b> | <b>194b</b>             | TBDMS          |                | R <sup>2</sup> -MgBr | 73           | 22        | 61:39     |
| 5   | <b>182a</b> | <b>193c</b>             | TBDMS          |                | R <sup>2</sup> -Li   | 76           | 42        | 71:29     |
| 6   | <b>182b</b> | <b>193d<sup>a</sup></b> | H              |                | R <sup>2</sup> -Li   | 65           | 16        | 58:42     |
| 7   | <b>183a</b> | <b>194c</b>             | TBDMS          |                | R <sup>2</sup> -Li   | 72           | 18        | 59:41     |
| 8   | <b>182a</b> | <b>193e</b>             | TBDMS          |                | R <sup>2</sup> -MgBr | 84           | 16        | 58:42     |

<sup>a</sup> Das TBDPS-geschützte Keton **182b** wurde während der Reaktion mit lithiiertem 2-Methylfuran entschützt.

**Tab. 5.5.** Variation der Nucleophile bei Reaktionen von **182** und **183**

Eine vergleichende Übersicht über die Diastereoselektivitäten der Reaktionen der TBDMS-geschützten Ketone **182a** und **183a** mit L-Selectrid<sup>®</sup> sowie verschiedenen Grignard- und Organolithiumreagenzien ist in Abb. 5.8 dargestellt. Ergänzend enthält das Diagramm auch die hohen Diastereomerenüberschüsse der TIPS- und Trityl-geschützten Produkte.

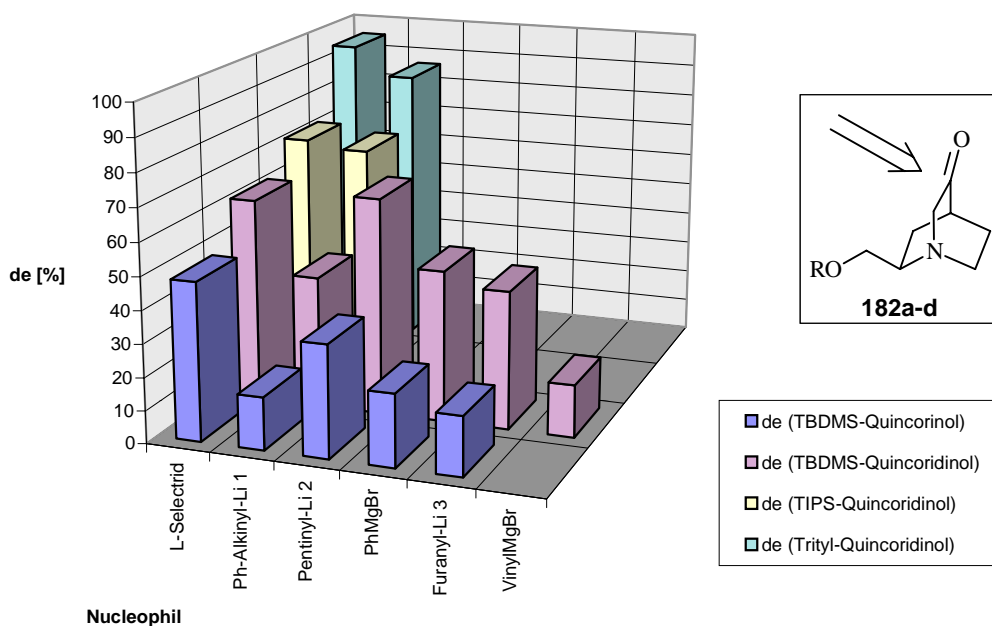


Abb. 5.8 Diastereomerenüberschüsse in Abhängigkeit von Nucleophil und Schutzgruppe

## 5.6 Untersuchung der Ursachen für die beobachteten Seitenselektivitäten

Die teilweise hohe Substratkontrolle bei nucleophilen Angriffen auf die Carbonylzentren der relativ kompakten azabicyclischen Ketone **182** und **183** kann nicht allein auf der Grundlage sterischer Effekte erklärt werden. In den letzten Jahren ist das Interesse an der Untersuchung elektronischer Effekte auf die Seitenselektivität bei Reaktionen sterisch ungehinderter Carbonylverbindungen stark angestiegen.<sup>209,210</sup> Unter den verschiedenen Modellen wurden bisher Hyperkonjugationseffekte im Übergangszustand<sup>209,210,211</sup> und elektrostatische Wechselwirkungen<sup>212</sup> am häufigsten zur Erklärung von Seitenselektivitäten herangezogen. Darüber hinaus gewinnen auch Torsionseffekte bei polycyclischen Systemen zunehmend an Bedeutung.<sup>213</sup> Substituierte Adamantan-2-one stellen gut geeignete rigide Substrate für die Untersuchung von elektronischen Effekten dar, da sie meist symmetrisch sind und das Carbonylzentrum sterisch kaum beeinflusst wird. Ausgedehnte Studien mit diesem Testsystem deuten darauf hin, daß das betreffende Nucleophil bevorzugt die Seite des Carbonylzentrums angreift, die antiperiplanar zu den elektronenreicheren Bindungen angeordnet ist.<sup>214</sup> Bei 5-substituierten Adamantanonen (**195**) wurde eine *syn*-Selektivität des nucleophilen Angriffs beobachtet, wenn der Substituent an der 5-Position elektronenziehende Eigenschaften besaß (Abb. 5.9). Eine besonders ausgeprägte *syn*-Selektivität trat beim Adamantanon-*N*-oxid **196** auf (*syn:anti* 96:4). Elektronendonatoren führten dagegen zu einer Bevorzugung des *anti*-

<sup>209</sup> T. L. Tsai, W.-C. Chen, C. H. Yu, W. J. le Noble, W.-S. Chung, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1099; V. R. Bodepudi, W. J. le Noble, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 3265; M. Kaselj, W.-S. Chung, W. J. le Noble, *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 1387.

<sup>210</sup> R. L. Halterman, B. A. McCarthy, M. A. McEvoy, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 5585.

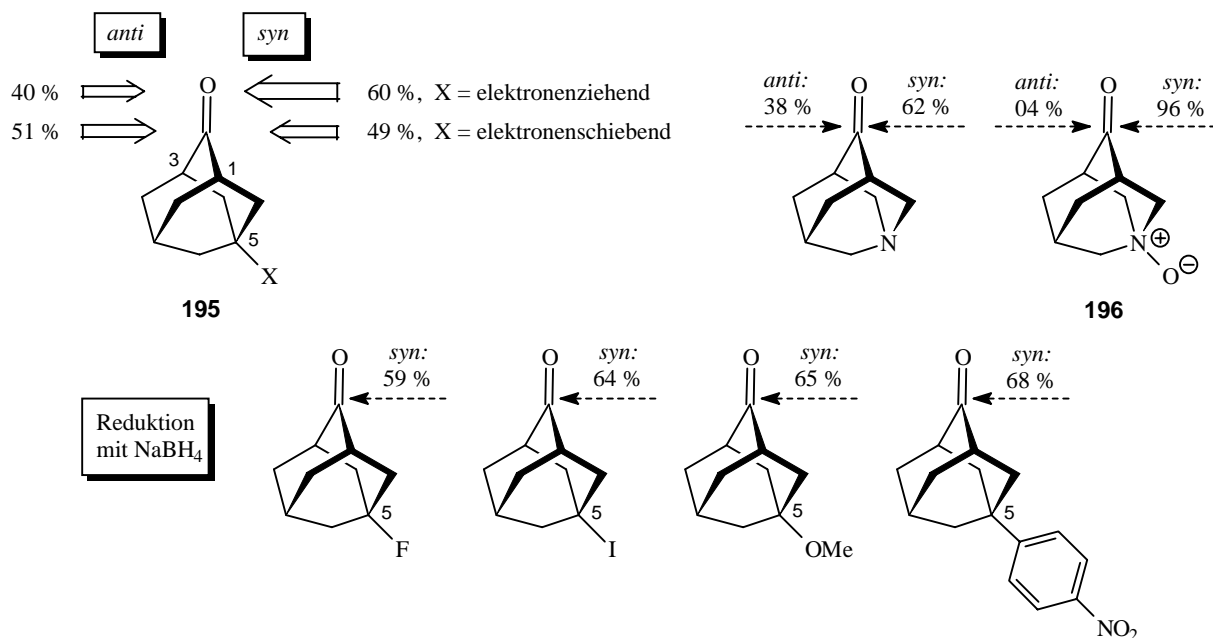
<sup>211</sup> A. S. Cieplak, B. D. Trait, C. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8447; A. S. Cieplak, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 4540.

<sup>212</sup> W. Adcock, J. Cotton, N. A. Trout, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 1867; M. N. Paddon-Row, Y.-D. Wu, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 10638.

<sup>213</sup> S. S. Wong, M. N. Paddon-Row, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 327; S. S. Wong, M. N. Paddon-Row, *Aust. J. Chem.*, **1991**, *44*, 765; G. Frenking, K. F. Köhler, M. T. Reetz, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 9005.

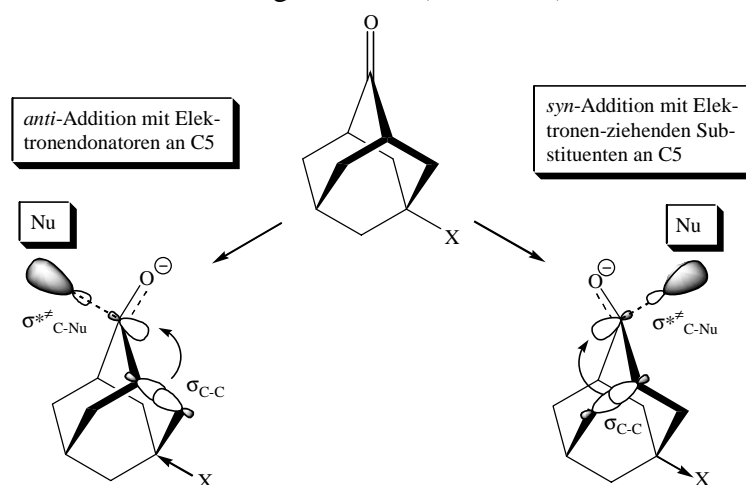
<sup>214</sup> A. S. Cieplak, *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 1265.

Angriffs. *Syn*-Seitenselektivitäten konnten nicht nur bei nucleophilen Reaktionen, sondern auch bei radikalischen Reaktionen,<sup>215</sup> sigmatropen Umlagerungen<sup>216</sup> und elektrophilen Additionen von Adamantanderivaten<sup>217</sup> beobachtet werden, wenn sich an C5 ein elektronenziehender Substituent befand. Eine für die vorliegende Arbeit interessante Beobachtung ist der positive Einfluß von Heteroatomen auf die *syn*-Selektivitäten von nucleophilen Reaktionen (Abb. 5.9).<sup>218</sup>



**Abb. 5.9** Seitenselektivität bei der Reduktion von 2-Adamantanonen mit NaBH<sub>4</sub>

Diese experimentellen Ergebnisse stehen im Einklang mit dem von *Cieplak et al.* entwickelten Modell für den nucleophilen Angriff auf Adamantanone, demzufolge die Seite bevorzugt angegriffen wird, die der elektronenreicheren  $\sigma$ -Bindung abgewandt ist. Für dieses Modell sind im Übergangszustand diejenigen Wechselwirkungen wichtig, die zwischen den  $\sigma$ -Bindungen, die dem Reaktionszentrum benachbart sind, und dem  $\sigma^{*}$ -Orbital der in der Entstehung befindlichen C-Nu-Bindung auftreten (Abb. 5.10).



**Abb. 5.10** Cieplak-Modell zur Erklärung der Seitenselektivität bei Adamantan-2-onen

<sup>215</sup> V. R. Bodepuri, W. J. le Noble, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 5874.

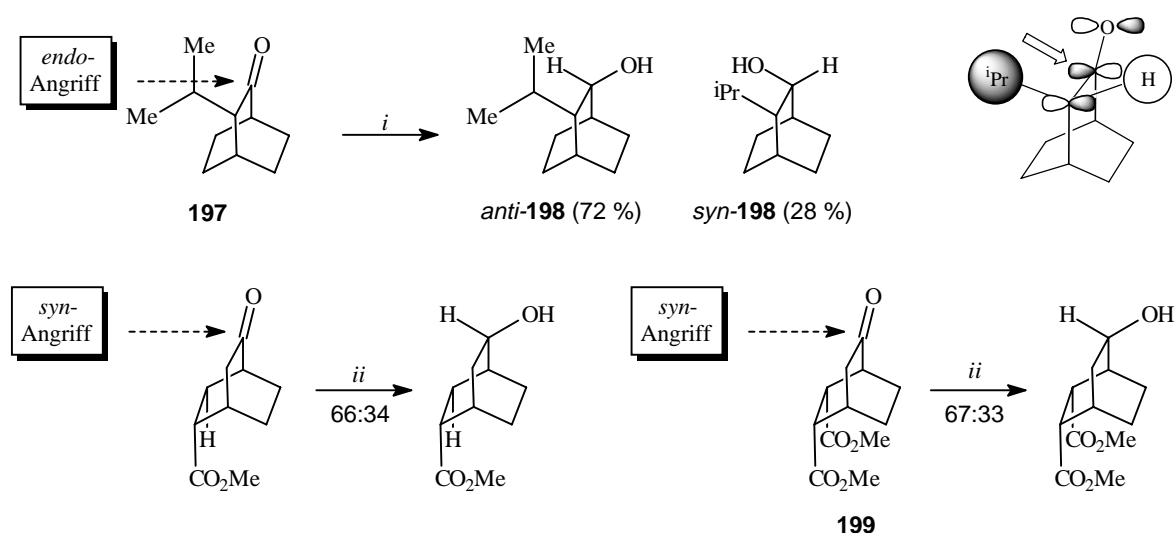
<sup>216</sup> A. Mukherjee, E. M. Schulman, W. J. le Noble, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 3120.

<sup>217</sup> S. Srivasta, W. J. le Noble, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 5874.

<sup>218</sup> J. M. Hahn, W. J. le Noble, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 1916.



Bicyclo[2.2.2]octanone zeigen größere strukturelle Ähnlichkeiten mit den vom Quincorin und Quincoridin abgeleiteten C5-Ketonen als Adamantanonderivate und eignen sich daher besser als Vergleichssysteme. Auch bei Reaktionen von verschiedenen substituierten Bicyclo[2.2.2]-octan-2-onen mit Nucleophilen wurden  $\pi$ -faciale Selektivitäten beobachtet. Dabei trat in einigen Fällen überraschenderweise eine Bevorzugung des Angriffs von der sterisch gehinderteren Seite auf. Eine Isopropylgruppe in der dem Carbonylzentrum benachbarten  $\alpha$ -Stellung führte bei der  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion von **197** zu besonders hohen Überschüssen des *syn*- (oder *endo*-) Angriffs.<sup>219</sup> Dieser Effekt tritt auch bei der entsprechenden Reduktion von 4-*tert*-Butylcyclohexanon auf. In den betreffenden Fällen wird angenommen, daß eine Desymmetrisierung des  $\pi^*$ -Orbitals, ausgelöst durch die überwiegende Interaktion mit dem  $\sigma_{\text{CH}}$ -Orbital, die Bevorzugung der *syn*-Seite verursacht. Die Seitenselektivitäten bei 5,6-*endo*-disubstituierten Bicyclo[2.2.2]octan-2-onen **199** wurden von *Mehta et al.* eingehend untersucht,<sup>220</sup> und es konnte eine deutliche Abhängigkeit der *syn*-Selektivität von der Art der *endo*-Substituenten festgestellt werden.



**Schema 5.12** Seitenselektivität bei der Reduktion von substituierten Bicyclo[2.2.2]octanonen. Bedingungen: *i*,  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 20\text{ }^\circ\text{C}$ ; *ii*,  ${}^i\text{Bu}_2\text{AlH}$ .

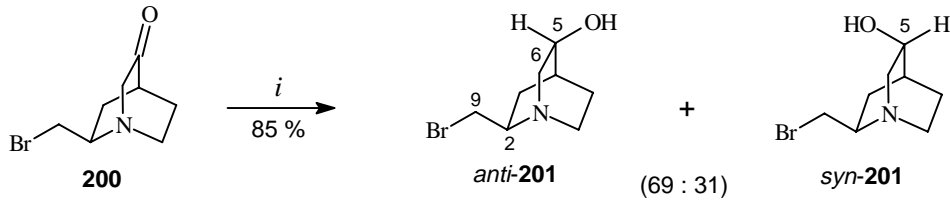
Bei den im Rahmen dieser Arbeit eingesetzten chiralen, geschützten Ketonen **182a-d** und **183a-b** kann auch die isolierte Betrachtung elektronischer Effekte die Diastereoselektivitäten der nucleophilen Reaktionen nicht vollständig erklären, da die Seiten der C5-Carbonylgruppe nicht wie bei Adamantan-2-on äquivalent sind und die Seitenselektivität von der C2-Hydroxymethylseitenkette sowie ihren Schutzgruppen beeinflusst wird. Wie aus zahlreichen Literaturbeispielen hervorgeht, können Alkoxy substituenten zu einer stereochemischen Kontrolle des nucleophilen Angriffs auf Carbonylzentren beitragen.<sup>221</sup> Um die möglichen koordinativen Effekte der Hydroxymethylseitenkette auszuschalten, wurde die Hydroxygruppe

<sup>219</sup> D. Varech, J. Jacques, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 14, 4443; M. J. Brienne, D. Varech, J. Jacques, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 15, 1233; M. J. Chérest, H. Felkin, P. Tacheau, J. Jacques, D. Varech, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 372.

<sup>220</sup> B. Ganguly, J. Chandrasekhar, F. A. Khan, G. Mehta, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 1734; G. Mehta, F. A. Khan, B. Ganguly, J. Chandrasekhar, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 1711.

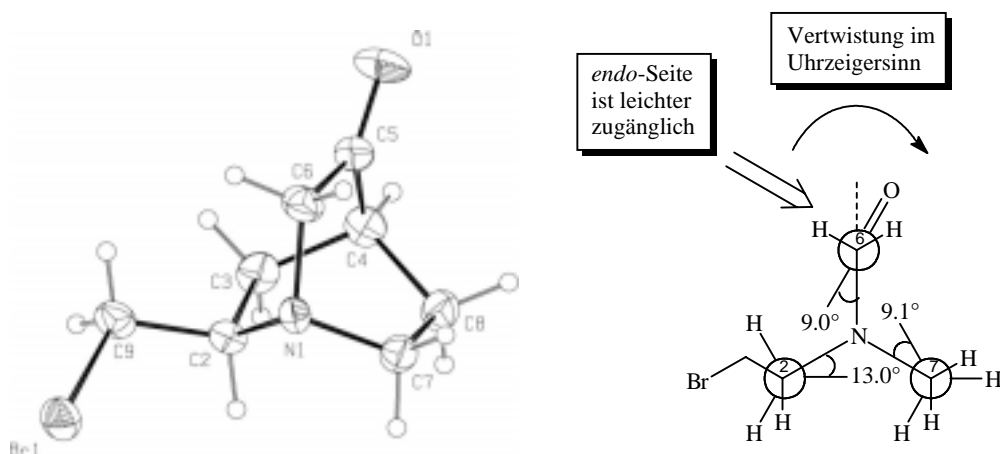
<sup>221</sup> M. T. Reetz, *Angew. Chem.*, **1984**, 96, 73; M. T. Reetz, *Acc. Chem. Res.*, **1993**, 26, 462; S. Mori, M. Nakamura, E. Nakamura, N. Koga, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 5055; R. Martin, O. Pascual, P. Romea, R. Rovira, F. Urpi, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1633.

durch einen Bromidsubstituenten ersetzt. Die Synthese von C9-Halogenderivaten wird in Abschnitt 7 eingehender beschrieben. Das erhaltene Bromketon **200** führte bei der Umsetzung mit L-Selectrid<sup>®</sup> zu einer Diastereoselektivität von 69:31 zugunsten des *anti*-Chinuclidinols *anti*-**201** (Schema 5.13).



**Schema 5.13** Reaktion des Bromketons **200** mit L-Selectrid<sup>®</sup>. Bedingungen: *i*, LiBHBU<sub>3</sub> (1.3 eq), THF, -90 °C → -78 °C, 4 h.

Die resultierende Seitenselektivität war zwar niedriger als bei den entsprechenden Quincoridinderivaten mit geschützter C9-Hydroxyfunktion, das hier erhaltene Ergebnis zeigt jedoch, daß die Hydroxymethylseitenkette für eine Seitenselektivität nicht zwingend erforderlich ist. Dies steht im Einklang mit den niedrigen Diastereoselektivitäten bei nucleophilen Reaktionen des ungeschützten Quincoridin-C5-Ketons **166**. Außerdem lag die Seitenselektivität der Reaktion des Bromketons **200** im Bereich der bei substituierten Bicyclo[2.2.2]octanonon erzielten Selektivitäten. Im Gegensatz zu den Quincoridinderivaten mit C9-Hydroxyfunktion zeigten die C9-Bromderivate **200** und **201** ein gutes Kristallisationsverhalten. Daher konnten neben der Struktur des Bromketons **200** auch die Strukturen der beiden Reaktionsprodukte *anti*-**201** und *syn*-**201** mit Hilfe von Röntgenstrukturanalysen untersucht werden. Obwohl die bromierten Chinuclidinole *anti*-**201** und *syn*-**201** säulenchromatographisch nicht trennbar waren, ermöglichte eine fraktionierte Kristallisation die separate Untersuchung der Kristalle. Aufbauend auf den erhaltenen Kristallstrukturen ergab sich ein weiterer, in der Literatur selten behandelter Effekt, der die Seitenselektivität beeinflussen kann: Die Vertwistung des Azabicyclus.



**Abb. 5.11** Röntgenstruktur des Bromketons **200** und Vertwistung des Azabicyclus

Bei vielen azabicyclischen Systemen bewirkt der Brückenkopfstickstoff eine Aufweichung und Vertwistung des rigiden bicyclischen Kohlenstoffgerüsts, die auch die Seitenselektivität bei nucleophilen Angriffen auf sp<sup>2</sup>-Zentren beeinflussen können. Torsionseffekte dienen bei *Cinchona* Alkaloiden vor allem zur Verringerung der auf ekliptischen Wechselwirkungen

basierenden Ringspannung (Abschnitt 3). Die Torsionswinkel  $\alpha(\text{N1-C6-C5-C4}) = 9.0^\circ$ ,  $\alpha(\text{N1-C7-C8-C4}) = 9.1^\circ$  und  $\alpha(\text{N1-C2-C3-C4}) = 13.0^\circ$  im Azabicyclus des Bromketons **200** weisen auf eine Vertwistung im Uhrzeigersinn hin, wie sie auch bei Chinidinderivaten beobachtet wurde (Abb. 5.11). Durch die Richtung der Vertwistung war die *endo*-Seite des C5-Zentrums für einen nucleophilen Angriff leichter zugänglich als die *exo*-Seite. Die Vertwistung des Hauptproduktes der Umsetzung mit L-Selectrid<sup>®</sup>, des *anti*-Chinuclidinols *anti*-**201**, zeigte mit den Torsionswinkeln  $\alpha(\text{N1-C6-C5-C4}) = 17^\circ$ ,  $\alpha(\text{N1-C7-C8-C4}) = 18^\circ$  und  $\alpha(\text{N1-C2-C3-C4}) = 12^\circ$  ebenfalls eine Orientierung im Uhrzeigersinn.

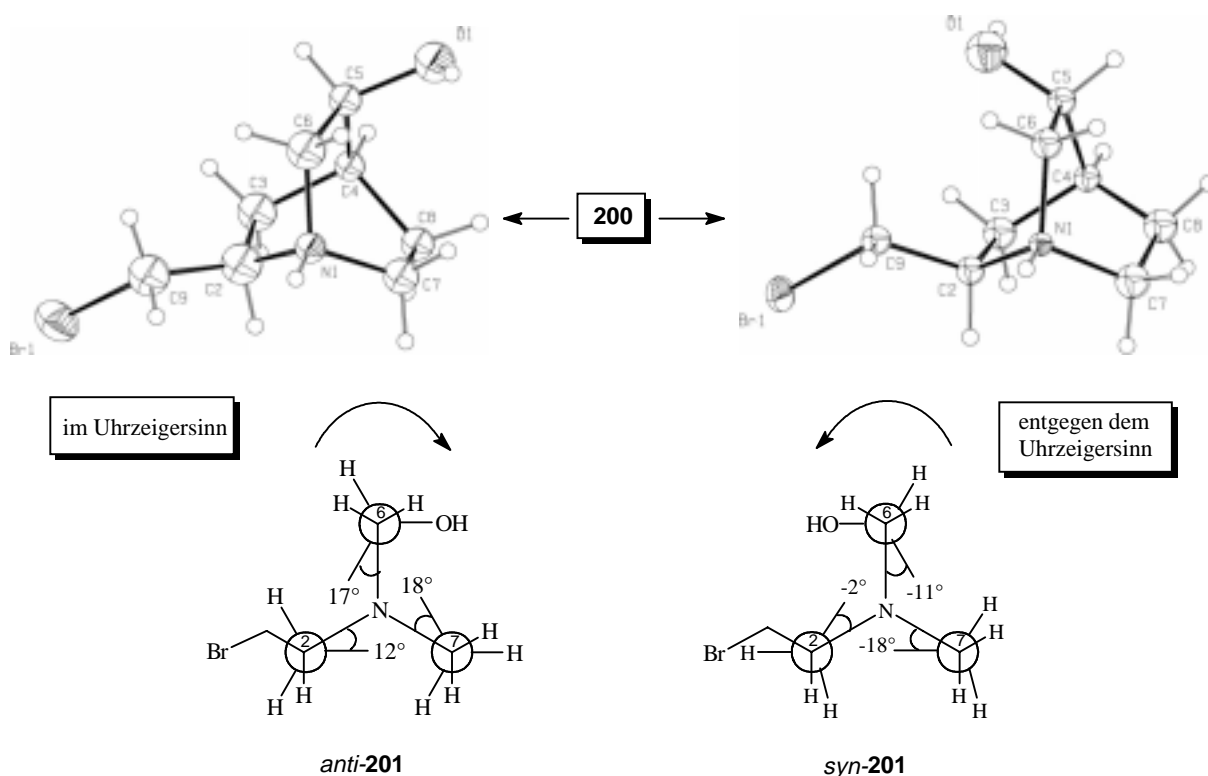


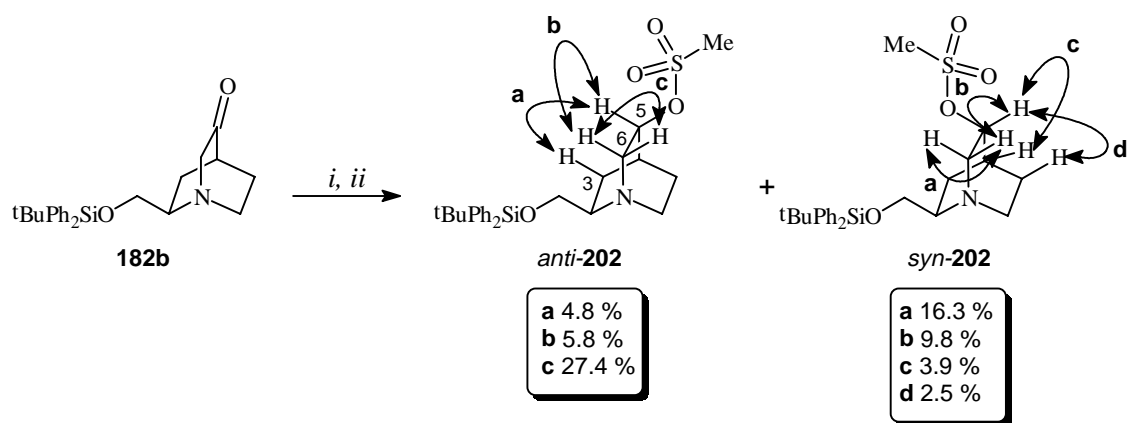
Abb. 5.12 Röntgenstrukturen der Chinuclidinole *anti*-**201** und *syn*-**201** und Torsionswinkel

| Torsions-<br>winkel    | Bromketon<br><b>200</b> | <i>anti</i> -Chinuclidinol<br><i>anti</i> - <b>201</b> | <i>syn</i> -Chinuclidinol<br><i>syn</i> - <b>201</b> |
|------------------------|-------------------------|--|--|
| N1-C2-C3-C4            | 13°                     | 12°  | -2°  |
| N1-C6-C5-C4            | 9°                      | 17°  | -11°   |
| N1-C7-C8-C4            | 9°                      | 18°  | -18°   |
| $\Sigma$ (Vertwistung) | 31°                     | 47°  | -31°   |

Tab. 5.6 Torsionswinkel im Bromketon **200** und in den Produkten der Umsetzung mit L-Selectrid<sup>®</sup>

Im Nebenprodukt *syn*-**201** trat dagegen eine Änderung der Vertwistungsrichtung auf. Bei diesem Chinuclidinol erfolgte die Vertwistung der azabicyclischen Kernstruktur im Gegen-*u*hrzeigersinn. Der nucleophile Angriff von der *exo*-Seite führte daher im Gegensatz zum entsprechenden Angriff von der begünstigten *endo*-Seite zu einer Umkehr der Vertwistungsrichtung (Abb. 5.12, Tab. 5.6). Im Verlauf des *exo*-Angriffs mußte daher eine vollständig ekliptische Konformation im Übergangszustand durchlaufen werden. Die relativ hohe Gesamtsumme der Torsionswinkel zeigte außerdem, daß die Ringspannung des Azabicyclus durch Vertwistung in *anti*-**201** stärker abgebaut werden konnte als in *syn*-**201**.

Die Zuordnung der *anti*- und *syn*-Konfiguration in den im Verlauf der Selektivitätsuntersuchungen hergestellten funktionalisierten Chinuclidin-5-olen erfolgte zusätzlich zur Röntgenstrukturanalyse<sup>222</sup> auch über NOE-Messungen.<sup>223</sup> Aufgrund von Signalüberlagerungen erlaubte eine direkte NOE-Untersuchung des TBDPS-geschützten Chinuclidinols **189b** keine genauen Zuordnungen. Durch Mesylierung der C5-Hydroxyfunktion konnte jedoch eine säulenchromatographische Trennung der diastereomeren Alkohole *anti*-**202** und *syn*-**202** erreicht werden. Das Verhältnis der Ausbeuten der getrennten Mesylate entsprach dem über <sup>1</sup>H-NMR und GC bestimmten Diastereomerenverhältnis des ungeschützten Quincoridinols. Auf dieser Stufe wurden die beiden Diastereomere separat mit Hilfe von NOE- und COSY-Messungen untersucht.



**Schema 5.14.** NOE-Spektroskopische Untersuchung mesylierter Chinuclidinole. Bedingungen: *i*, LiHBu<sub>3</sub><sup>s</sup> (1.3 eq), THF, -90 °C → -78 °C, 4 h, Gesamtausbeute: 82 %; *ii*, MsCl (2.0 eq), Et<sub>3</sub>N, DCM, 0 °C → RT, 12 h, Gesamtausbeute: 94 %.

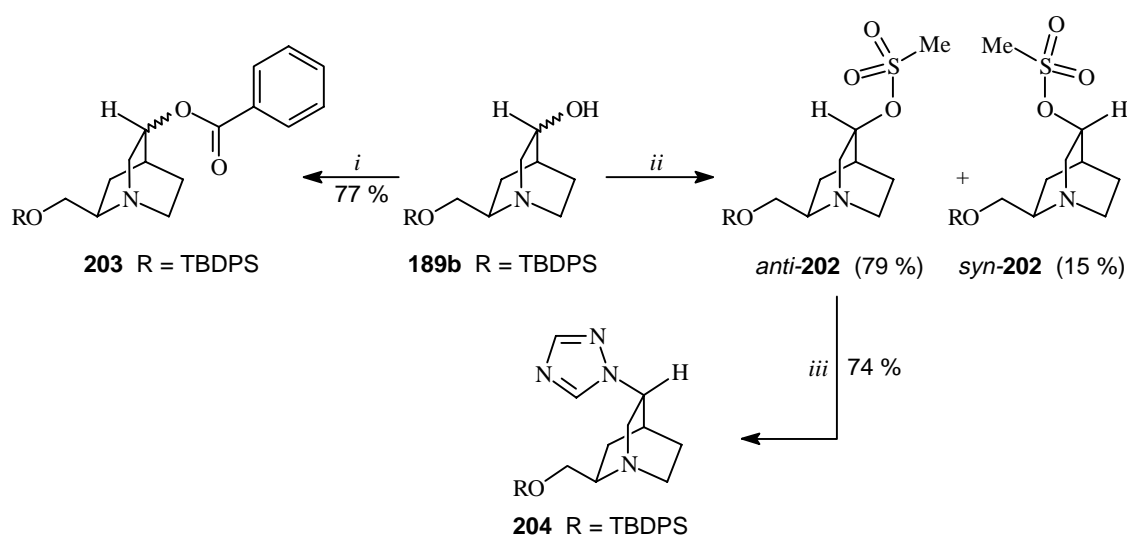
Im *anti*-Diastereomer *anti*-**202** traten charakteristische NOE-Wechselwirkungen des zur Innenseite gerichteten Protons H5 mit H3<sub>endo</sub> (**a** 4.8 %) und H6<sub>endo</sub> (**b** 5.8 %) auf, während in *syn*-**202** entsprechende NOEs des nach außen gerichteten Protons H5 mit H6<sub>exo</sub> (**b** 9.8 %) und H8<sub>exo</sub> (**d** 2.5 %) beobachtet werden konnten. Darüber hinaus ließen sich die diastereomeren Chinuclidinole *anti*-**202** und *syn*-**202** schon mit Hilfe einiger diagnostischer Signale (z. B. von H6<sub>endo</sub> und H6<sub>exo</sub>) in den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren unterscheiden, da das H6<sub>endo</sub>-Signal in *anti*-**202** (δ 3.51) im Vergleich zum entsprechenden Signal in *syn*-**202** (δ 3.16) Tieffeld-verschoben war. Bei den H6<sub>exo</sub>-Signalen kehrte sich dieser Effekt um. Das H6<sub>exo</sub>-Signal des *anti*-Diastereomers (δ 2.78) war demgegenüber zu höherem Feld verschoben. Daraus resultierte ein wesentlich größerer Unterschied der chemischen Verschiebungen der Protonen H6<sub>endo</sub> und H6<sub>exo</sub> in *anti*-**202** (Δδ 0.73) als in *syn*-**202**. In dieser Verbindung lagen die beiden Signale dicht zusammen (Δδ 0.07). Die vergleichbare Abhängigkeit der chemischen Verschiebungen der entsprechenden C2-Protonen (H2<sub>endo</sub> und H2<sub>exo</sub>) von der Konfiguration an C3 wurde auch bei den vom Chinin und Chinidin abgeleiteten Rubanolen **184** und **185-186** beobachtet.<sup>204</sup> Auf dieser Basis war eine Zuordnung von Verbindungen möglich, die für NOE-Messungen nicht geeignet waren.

<sup>222</sup> R. Wartchow, J. Frackenpohl, H. M. R. Hoffmann, eingereicht zur Veröffentlichung in *Z. Kristallogr. NCS*

<sup>223</sup> J. Frackenpohl, H. M. R. Hoffmann, eingereicht zur Veröffentlichung in *J. Org. Chem.*

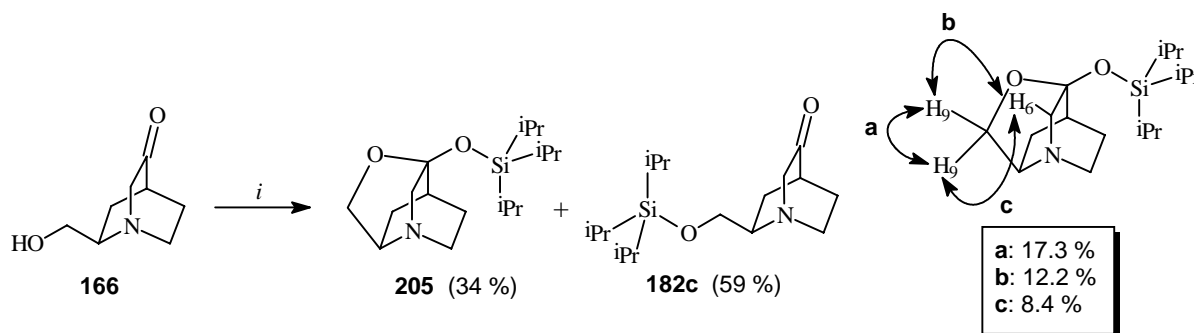
## 5.7 Reaktionen am C5-Carbonylzentrum der Quincorin- und Quincoridin-Ketoderivate

Ausgehend vom TBDPS-geschützten Quincoridinol **189b** konnten einige funktionalisierte Analoga von pharmakologisch aktiven 3-Chinuclidinolen hergestellt werden. Die Benzoylierung von **189b** führte zum Benzoat **203**, dessen entsprechende Chinuclidin-stammverbindung blutdrucksenkend und sedativ wirkt. Sie ist als Hydrochloridsalz unter dem Trivialnamen Oxilidin bekannt. Die im vorherigen Abschnitt beschriebene chromatographische Trennung der diastereomeren Mesylate *anti*-**202** und *syn*-**202** ermöglichte die diastereomerenreine Synthese des 1,2,4-Triazols **204** in guter Ausbeute über eine S<sub>N</sub>2-Reaktion<sup>224</sup> mit Natriumtriazolat (Schema 5.15). Chinuclidinderivate mit Triazol- oder Oxadiazol-Substituenten wurden als hochwirksame Muscarinagonisten entwickelt.<sup>162, 177</sup>



**Schema 5.15** Funktionalisierung des Quincoridinols **189b**. Bedingungen: *i*, BzCl, Et<sub>3</sub>N, DCM, 0 °C → RT, 16 h; *ii*, MsCl (2.0 eq), Et<sub>3</sub>N, DCM, 0 °C → RT, 12 h, 94 %; *iii*, Natriumtriazolat, DMF, 110 °C, 8 h.

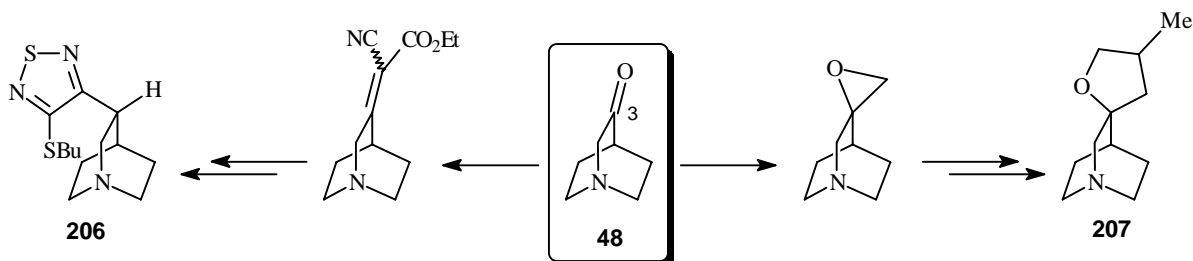
Die Reaktionsmöglichkeiten der C5-Carbonylgruppe der Ketone **182** und **183** sind selbstverständlich mit nucleophilen Reaktionen zu substituierten Chinuclidinolen nicht erschöpft. In Analogie zur Synthese tricyclischer Azaglycoside<sup>165</sup> konnte das ungeschützte Quincoridin-C5-Keton **166** mit TIPS-Triflat zum 4-Oxa-1-azatricyclo[4.4.0.0<sup>3,8</sup>]decan **205** umgesetzt werden.



**Schema 5.16** Synthese des 4-Oxa-1-azatricyclo[4.4.0.0<sup>3,8</sup>]decan **205**. Bedingungen: *i*, 2,6-Lutidin (2.0 eq), TIPS-Triflat (1.4 eq), THF, 0 °C → RT, 4 h.

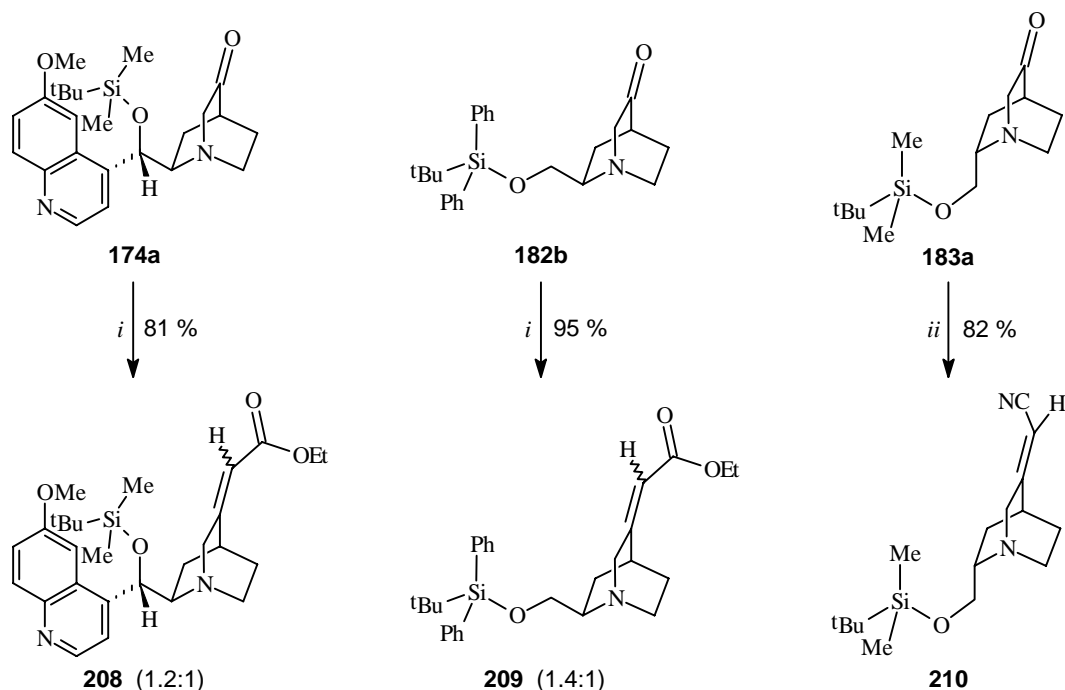
<sup>224</sup> M. Bergtrup, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1976**, 736.

Das gewünschte tricyclische Produkt entstand jedoch nur als Nebenprodukt, da durch die im Vergleich zu den Naturstoffderivaten geringe Triebkraft der Cyclisierung bevorzugt das TIPS-geschützte Keton **182c** gebildet wurde (Schema 5.16). Die NOE-spektroskopische Untersuchung des 4-Oxa-1-azawistans **205** zeigte die für tricyclische Azaglycoside typischen, starken NOE-Wechselwirkungen zwischen H9 und H6<sub>endo</sub> (12.2 %).



**Schema 5.17** Funktionalisierung des Chinuclidinons an der 3-Position

Unter der Zielsetzung der Entwicklung von Syntheseintermediaten für die Wirkstoffsynthese wurden Wittig-Horner- und Knoevenagel-Reaktionen sowie Reaktionen mit Schwefel-Yliden untersucht. Knoevenagel-Reaktionen sind ein wesentlicher Bestandteil der Synthese von Thiadiazol-substituierten Chinuclidinen wie z. B. **206**, das als Leitstruktur zur Entwicklung neuartiger Wirkstoffe gegen Erkrankungen im Gastrointestinaltrakt hergestellt wurde (Schema 5.17).<sup>225</sup> Aufbauend auf der Überführung des Chinuclidinons **48** in ein Spiroepoxid erfolgte die Synthese spirocyclischer Muscarinagonisten, zu denen das Chinuclidinderivat **207** gehört.<sup>226</sup>

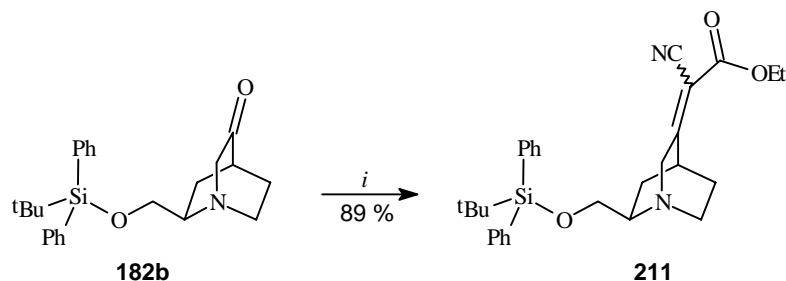


**Schema 5.18** Wittig-Horner-Reaktionen. Bedingungen: *i*, (EtO)<sub>2</sub>POCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et (3 eq), NaH (3 eq), Toluol, 80 °C, 14 h; *ii*, (EtO)<sub>2</sub>POCH<sub>2</sub>CN (4 eq), NaNH<sub>2</sub> (1 eq), THF, 70 °C, 18 h.

<sup>225</sup> C. H. Mitch, T. J. Brown, F. P. Bymaster, D. O. Calligaro, D. Dieckman, L. Merrit, S. C. Peters, S. J. Quimby, H. E. Shannon, L. A. Shipley, J. S. Ward, K. Hansen, P. H. Olesen, P. Sauerberg, M. J. Sheardown, M. D. B. Swedberg, P. Suzdak, B. Greenwood, *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 538; P. H. Olesen, P. Sauerberg, S. Treppendahl, O. Larsson, M. J. Sheardown, P. D. Suzdak, C. H. Mitch, J. S. Ward, F. P. Bymaster, H. E. Shannon, M. D. Swedberg, *Eur. J. Med. Chem.*, **1996**, *31*, 221.

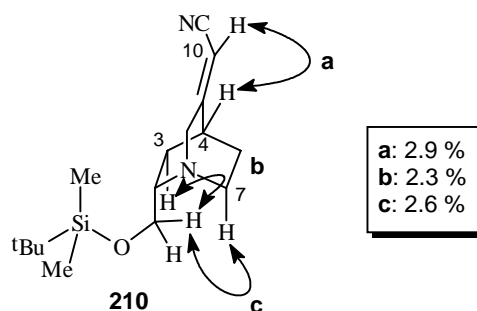
<sup>226</sup> G. Nordvall, S. Sundquist, G. Glas, A. Gogoll, L. Nilvebrant, U. Hacksell, *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 1541.

Die Wittig-Horner- und Knoevenagel-Reaktionen verliefen nur im Fall der Reaktion des Ketons **183a** mit Diethylcyanomethylphosphonat selektiv. In den anderen untersuchten Umsetzungen der Ketoderivate des Chinidins **174a**, Quincoridins **182b** und Quincorins **183a** wurden *E/Z*-Gemische im Bereich von 1.2:1 bis 1.4:1 erhalten (Schema 5.18 und 5.19).



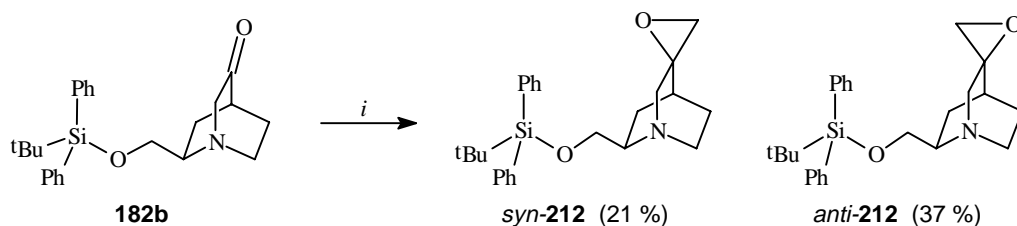
**Schema 5.19** Knoevenagel-Reaktion von **182b**. Bedingungen: *i*, HOAc (0.5 eq), NH<sub>4</sub>OAc (0.1 eq), Ethylcyanacetat (1 eq), 115 °C, 15 h.

Die (*Z*)-Selektivität der Wittig-Horner-Reaktion mit Diethylcyanomethylphosphonat zum Cyanomethylen-Produkt **210** konnte mit Hilfe einer NOE-spektroskopischen Untersuchung nachgewiesen werden. Das Proton H10 ging eine charakteristische NOE-Wechselwirkung mit H4 (2.9 %) und nicht mit H6 ein (Abb. 5.13).



**Abb. 5.13** NOE-spektroskopische Untersuchung des (*Z*)-Cyanomethylenquincorins **210**.

Die Reaktion des TBDPS-geschützten Quincoridin-C5-Ketons mit Trimethylsulfoxoniumiodid<sup>227</sup> zum Epoxid **212** verlief zwar ebenfalls nicht selektiv, dafür ließen sich die resultierenden Diastereomere *anti*-**212** und *syn*-**212** chromatographisch leicht trennen (Schema 5.20). Auch bei dieser Ylid-Reaktion war eine Seitenselektivität des nucleophilen Angriffs zugunsten der sterisch anspruchsvolleren *endo*-Seite zu beobachten.



**Schema 5.20** Reaktion von **182b** mit Schwefel-Ylid. Bedingungen: *i*, Trimethylsulfoxoniumiodid (1.3 eq), NaH (1.3 eq), DMF, 3 h.

<sup>227</sup> R. Chinchilla, L. R. Falvello, N. Galindo, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 2223; E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 1353.

## 6 Funktionalisierung der C2/C6-Position

Der Abbau der vinylicchen Seitenkette eröffnet den synthetischen Zugang zu weiteren Positionen in der 1-Azabicyclo[2.2.2]octaneinheit. Bei den Ketoderivaten der *Cinchona* Alkaloide bzw. des Quincorins und Quincoridins eignet sich vor allem die C2/C6-Position für weitere Funktionalisierungen, da sie sich in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe befindet. Im Rahmen dieser Arbeit wurden einige bei klassischen Ketonen gut anwendbare Transformationen wie die Enaminsynthese oder die  $\alpha$ -Bromierung auf die bicyclischen  $\alpha$ -Aminoketone übertragen.

### 6.1 Synthese von bicyclischen Enaminen

Die vom Chinuclidinon **48** abgeleiteten bicyclischen Enamine verfügen wie zahlreiche andere funktionalisierte Chinuclidine über eine hohe pharmakologische Aktivität. Im Gegensatz zu den in den Abschnitten 4 und 5 beschriebenen heteroaromatisch substituierten 3-Chinuclidinen (z. B. **114**) wirken die Enamine **213** und **214** als Muscarin-Antagonisten, da sie hohe Affinitäten für die Muscarin-Rezeptoren zeigen (Abb. 6.1).<sup>228</sup>

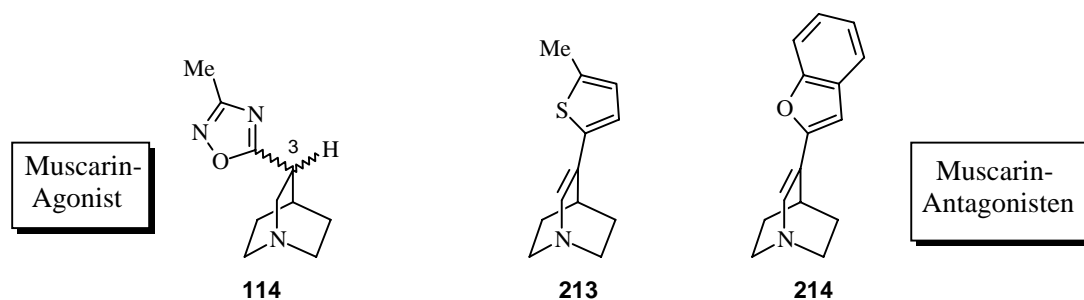


Abb. 6.1 Chinuclidin-Enamine

Zur Synthese von bicyclischen Enaminen, ausgehend von den C3/C5-Ketoderivaten des Chinins, Chinidins, Quincorins und Quincoridins, boten sich zwei verschiedene Synthesewege an: 1. Die Eliminierung von  $\beta$ -Aminoalkoholen,<sup>229</sup> 2. die Reaktion von Hydrazonen mit Alkylolithiumreagenzien<sup>71</sup> und Elektrophilen.<sup>230</sup> Da über die Umsetzung der Ketone **174-175** und **182-183** mit Nucleophilen eine große Zahl an substituierten Chinuclidinolen zur Verfügung stand, wurde zuerst der Zugang zu Enaminen über eine säurekatalysierte Eliminierung untersucht. Die Reaktion mit konz. Ameisensäure erwies sich als Methode der Wahl.<sup>229</sup> Mit ihrer Hilfe konnten sowohl die von Chinidin und Chinin abgeleiteten Enamine **215** und **216** (Schema 6.1) als auch die 2-Hydroxymethyl-substituierten 1-Azabicyclo[2.2.2]-oct-6-ene **217** und **218** in hohen Ausbeuten (94 bis 98 %) hergestellt werden (Schema 6.2).

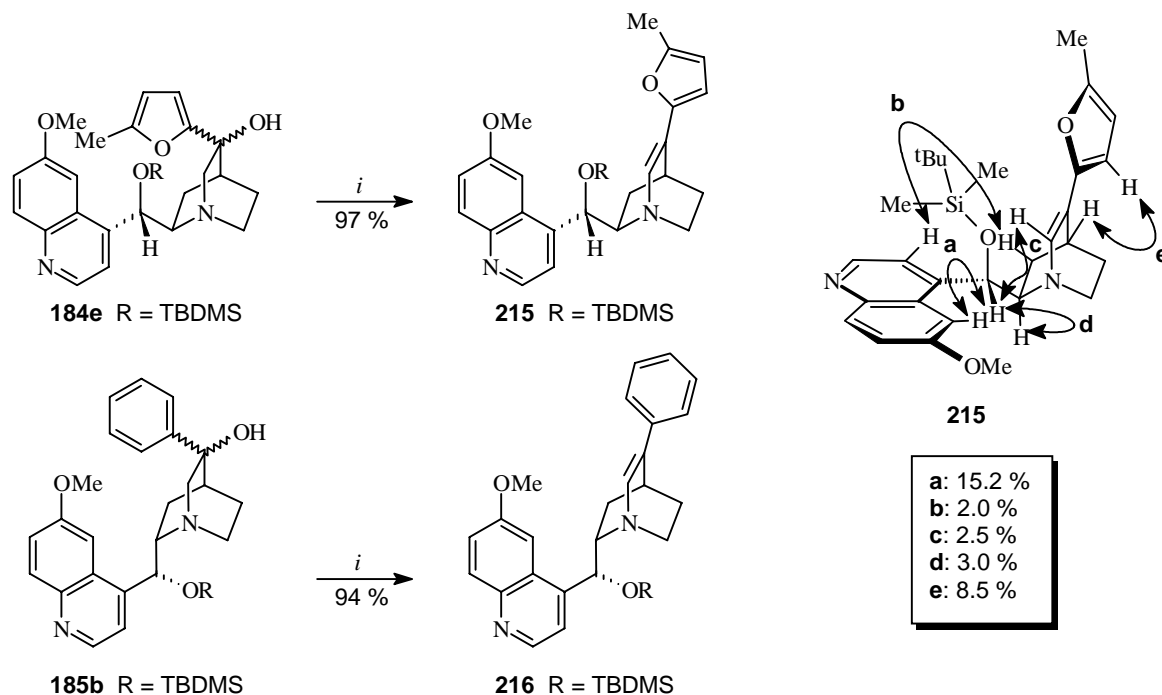
<sup>228</sup> G. Johansson, S. Sundquist, G. Nordvall, B. M. Nilsson, M. Brisander, L. Nilvebrant, U. Hacksell, *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 3804; B. M. Nilsson, S. Sundquist, G. Johansson, G. Nordvall, G. Glas, L. Nilvebrant, U. Hacksell, *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 473.

<sup>229</sup> G. Nordvall, S. Sundquist, G. Johansson, G. Glas, L. Nilvebrant, U. Hacksell, *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 3269.

<sup>230</sup> D. H. R. Barton, G. Bashiardes, J.-L. Fourrey, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 1605.

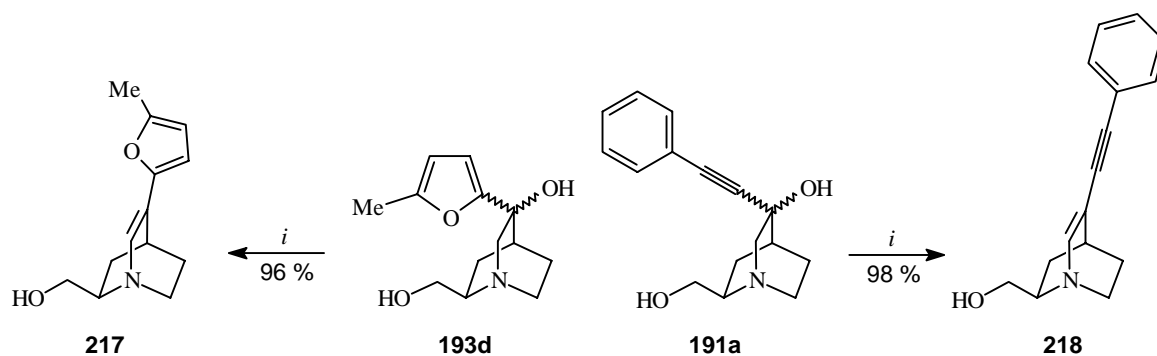


Vergleichende Versuche mit dem Burgess-Reagens<sup>231</sup> lieferten erheblich niedrigere Ausbeuten. Unter den gewählten Bedingungen blieben die Silylschutzgruppen der *Cinchona* Alkaloid-Derivate erhalten und erleichterten die Isolierung der gewünschten Produkte.



**Schema 6.1** Enamin-Synthese durch säurekatalysierte Eliminierung. Bedingungen: *i*, HCOOH, 100 °C, 4 h.

Die NOE-spektroskopische Untersuchung des TBDMS-geschützten Enamins **215** zeigte ebenfalls die beim TBDMS-geschützten Rubanon **174a** beobachtete hohe Population der *anti,offen*-Konformation. Neben den NOE-Wechselwirkungen H9-H5' (15.2 %) und H8-H9 (3.00 %) war vor allem der NOE zwischen H3' und H7<sub>endo</sub> (2.0 %) charakteristisch für diese Konformation. Mit Hilfe der NOE-Spektroskopie konnte zusätzlich die Orientierung des Furanyl-Substituenten bestimmt werden, da H11 eine starke Wechselwirkung mit H4 zeigte (8.5 %), während beim Enamin-Proton H2 nur ein NOE-Effekt mit H5' auftrat (1.8 %).

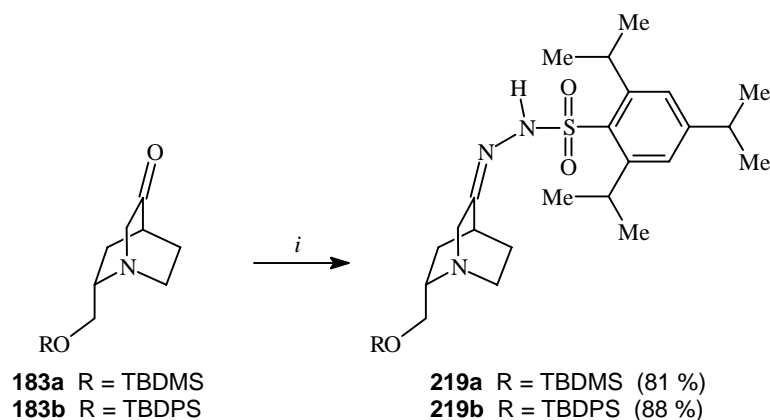


**Schema 6.2** Säure-gestützte Synthese von Enaminen. Bedingungen: *i*, HCOOH, 100 °C, 4 h.

Die substituierten Chinuclidinole **193d** und **191a** wurden zwar ungeschützt eingesetzt, die Isolierung der Enamine **217** und **218** war jedoch aufgrund ihrer verringerten Polarität leicht möglich. Diese Zielstrukturen stellen chirale Analoga der symmetrischen Leitstrukturen **213** und **214** mit 3 Stereozentren und einer zusätzlichen  $\beta$ -Aminoalkoholeinheit dar.

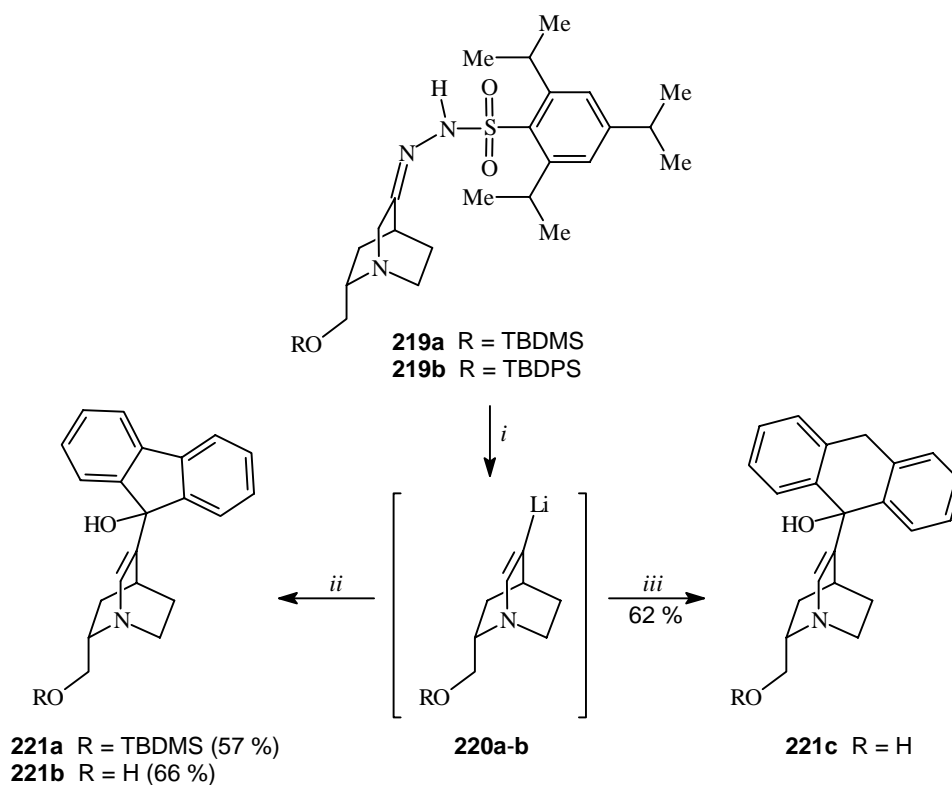
<sup>231</sup> E. M. Burgess, H. R. Penton, E. A. Taylor, *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 26.

Zur Anwendung des zweiten geplanten Enamin-Synthesewegs auf Quincorin- und Quincorinderivate, einer modifizierten Shapiro-Reaktion, wurden die Quincorin-C5-Ketone **183a-b** mit 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonylhydrazid in guten Ausbeuten (81 bis 88 %) zu den entsprechenden Hydrazone **219a-b** umgesetzt (Schema 6.3).



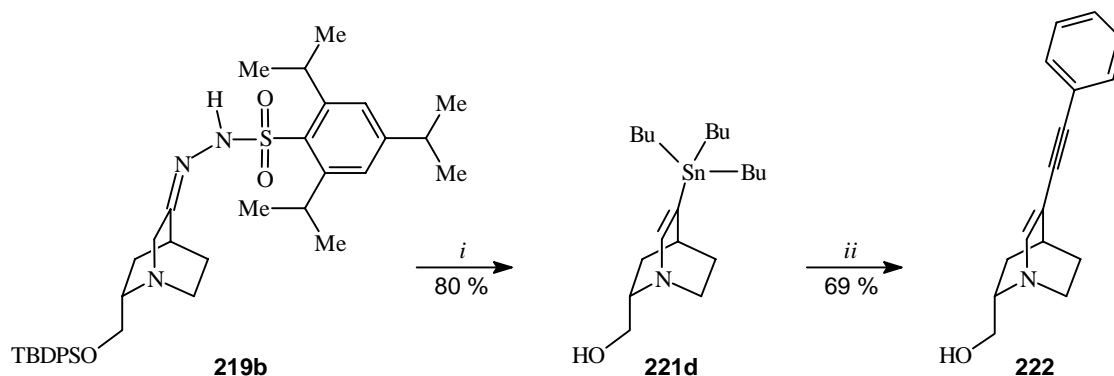
**Schema 6.3.** Hydrazonsynthese ausgehend von geschützten Quincorin-C5-Ketonen. Bedingungen: *i*, 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonylhydrazid, Et<sub>2</sub>O, RT, 16 h.

Die Reaktion der erhaltenen Hydrazone mit *n*-Butyllithium führte zur Bildung der intermediären Lithiochinclidin-6-ene **220a-b**, die anschließend mit Elektrophilen zu den gewünschten substituierten bicyclischen Enaminen **221a-d** umgesetzt werden konnten. Die TBDPS-Schutzgruppe des Hydrazone **219b** erwies sich jedoch unter den gewählten Bedingungen als instabil. Folglich konnten die Enamine **221b-d** nur ungeschützt isoliert werden. Als Elektrophile eigneten sich sowohl substituierte Ketone wie Fluorenol oder Anthron als auch Aldehyde und Tributylzinnchlorid.<sup>228</sup>



**Schema 6.4** Synthese von Enaminen aus Hydrazone. Bedingungen: *i*, *n*-BuLi, THF, -78 °C → 0 °C, 2 h; *ii*, Fluorenol (2.5 eq), THF, 0 °C, 2 h; *iii*, Anthron (2.5 eq), THF, 0 °C, 2 h.

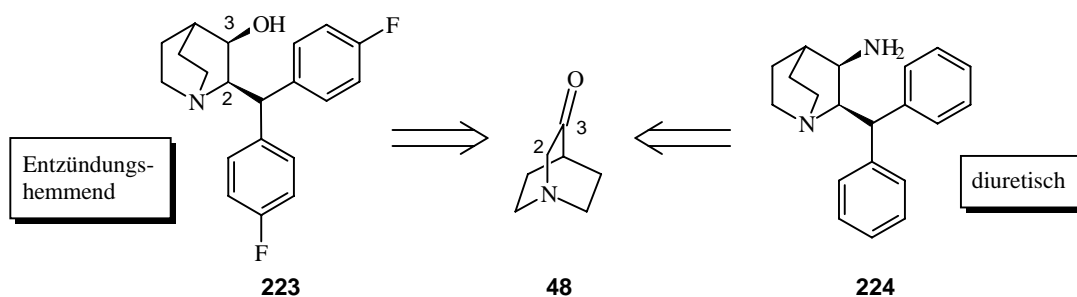
Während die Umsetzungen mit Ketonen nur moderate Ausbeuten lieferten (57-66 %), wurde das Vinylstannan **221d** in 80 % Ausbeute erhalten. Dieses Enamin stellte einen vielseitig einsetzbaren Synthesebaustein für *cross-coupling*-Reaktionen dar und konnte exemplarisch in einer Sonogashira-Reaktion mit Phenylacetylen zum QCI-Analogon **222** des bereits beschriebenen substituierten Enamins **218** umgesetzt werden (Schema 6.5).



**Schema 6.5** Synthese und Reaktionen von Vinylstannanen. Bedingungen: *i*, 1. *n*-BuLi, TMEDA, Cyclohexan, 0 °C, 1 h, 2. Bu<sub>3</sub>SnCl (2 eq), 0 °C → 25 °C, 2 h; *ii*, (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>, CuI, Phenylacetylen, Et<sub>3</sub>N, THF, RT, 16 h.

## 6.2 Aldolreaktionen von Chinin-, Quincorin- und Quincoridin-Ketonen

Die Aldolreaktion stellt eine weitere Funktionalisierungsmöglichkeit der C2-Position bei den *Cinchona* Alkaloiden sowie der C6-Position bei Quincorin und Quincoridin dar, die bei Chinuclidinon **48** einen schnellen Zugang zu 2,3-disubstituierten Chinuclidinen eröffnet hat (Abb. 6.2). Die zu dieser Chinuclidin-Klasse gehörenden Verbindungen verfügen über entzündungshemmende<sup>232</sup> (**223**) oder diuretische Eigenschaften<sup>233</sup> (**224**) und eignen sich als Peptidmimetika.



**Abb. 6.2** 2,3-Disubstituierte Chinuclidinderivate

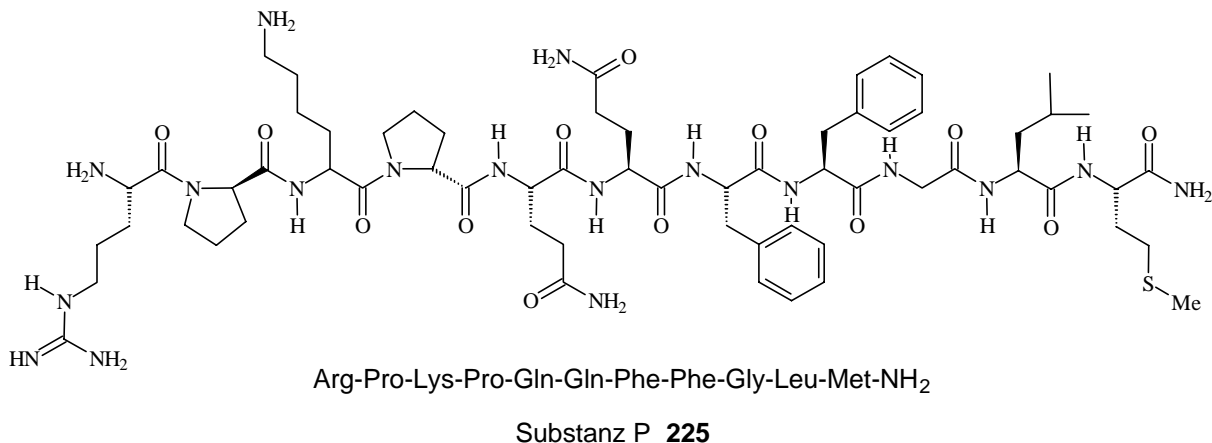
Das 2,3-disubstituierte Chinuclidin CP-96,345 **51** stellt ein sehr effektives Peptidmimetikum zur Bindung an den Neurokinin-1-Rezeptor (NK<sub>1</sub>) dar und weist eine mit dem entsprechenden Neurotransmitter Substanz P vergleichbare Affinität auf, ohne signifikant an weitere Tachykinin-Rezeptoren oder andere der zahlreichen Neurotransmitter-Rezeptortypen zu binden.<sup>234</sup> Substanz P **225** ist ein Undecapeptid (Abb. 6.3) und gehört seit seiner Entdeckung

<sup>232</sup> E. J. Warawa, N. J. Mueller, R. Jules, *J. Med. Chem.*, **1974**, *17*, 497.

<sup>233</sup> E. J. Warawa, N. J. Mueller, J. S. Fleming, *J. Med. Chem.*, **1975**, *18*, 587.

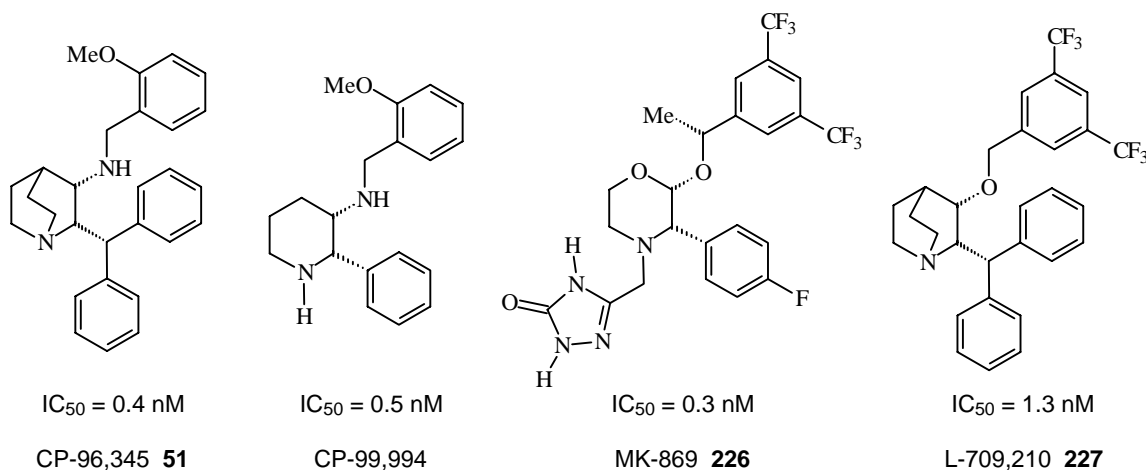
<sup>234</sup> T. M. Fong, H. Yu, M. A. Cascieri, D. Underwood, C. J. Swain, C. D. Strader, *J. Biol. Chem.*, **1994**, *269*, 14957.

im Jahr 1931 zu den am besten untersuchten Tachykininen.<sup>235</sup> Zusammen mit den Tachykinin-Rezeptoren spielt es eine wichtige Rolle bei der Schmerzreizleitung im Zentralnervensystem und bei der Umsetzung der Reize in entzündliche Reaktionen des Körpers.



**Abb. 6.3** Neurokinin-Rezeptoragonisten - Substanz P

Aufgrund der Schlüsselstellung zwischen dem Zentralnervensystem und dem Immunsystem wird angenommen, daß Substanz P-Agonisten und -Antagonisten bei einer großen Zahl von Erkrankungen wie rheumatischer Arthritis,<sup>236</sup> Migräne<sup>237</sup> oder Depressionen wirksam eingesetzt werden können. Während klinische Prüfungen von NK<sub>1</sub>-Antagonisten bei den Indikationen Schmerz, Entzündung, Asthma, Erbrechen und Migräne teilweise erfolglos verliefen, zeigte sich bei der Behandlung von Depressionen eine vielversprechende Anwendung.<sup>238</sup> In Plazebo-kontrollierten Studien (Merck Sharp & Dohme) konnte herausgefunden werden, daß der Substanz-P-Antagonist MK-869 **226** über eine beständige antidepressive Wirkung verfügt.<sup>239</sup>



**Abb. 6.4** Nicht-peptidische NK<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten

<sup>235</sup> U. S. von Euler, J. H. Gaddum, *J. Physiol.*, **1931**, 72, 74; R. M. Snider, J. A. Lowe III, *Chem. & Ind.*, **1991**, 793.

<sup>236</sup> M. Lotz, D. A. Carson, J. H. Vaughan, *Science*, **1987**, 235, 893.

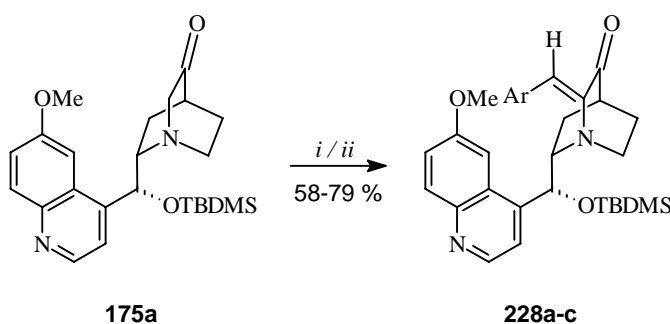
<sup>237</sup> P. J. Goadsby, L. Edvinsson, R. Ekman, *Ann. Neurol.*, **1988**, 23, 193.

<sup>238</sup> M. Arlt, H. Böttcher, J. Gante, R. Gericke, R. Gottschlich, G. Hölzemann, R. Jonas, A. Jonczyk, W. W. K. R. Mederski, M. Wiesnyer, *Nachr. Chem. Tech. Lab.*, **1999**, 47, 275.

<sup>239</sup> M. S. Kramer, N. Cutler, J. Feighner, R. Shrivastava, J. Carman, J. J. Sramek, S. A. Reines, G. Li, D. Snavely, E. Wyatt-Knowles, J. J. Hale, S. G. Mills, M. MacCoss, C. J. Swain, T. Harrison, R. G. Hill, F. Hefti, E. M. Scolnick, M. A. Cascieri, G. G. Chicchi, S. Sadowski, A. R. Williams, L. Hewson, D. Smith, E. J. Carlson, R. J. Hargreaves, N. M. J. Rupniak, *Science*, **1998**, 281, 1640.

Die Entwicklung von NK<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten und -antagonisten begann mit der Synthese von modifizierten Teilstrukturen von Substanz P und führte zuerst zu peptidischen Antagonisten wie Spantid II.<sup>240</sup> 1991 gelang die erste Synthese eines nicht-peptidischen NK<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten, dem 2,3-disubstituierten Chinuclidin CP-96,345 **51**.<sup>241</sup> Seitdem wurde eine große Zahl von Antagonisten entwickelt, die als wesentliche Strukturmerkmale neben substituierten Heterocyclen, wie z. B. 1-Azabicyclo[2.2.2]octan, Piperidin, Morpholin oder L-Tryptophan, vor allem substituierte aromatische Einheiten enthalten. Abb. 6.4 gibt eine Übersicht über die wichtigsten nicht-peptidischen NK<sub>1</sub>-Antagonisten. Die NK<sub>1</sub>-Antagonisten auf Chinuclidinbasis können zwar in wenigen Schritten aus 3-Chinuclidinon hergestellt werden, in vielen Fällen ist jedoch eine Diastereomerentrennung notwendig, um die entstehenden racemischen Gemische zu trennen. Bei der Synthese von L-709,210 **227** entstehen beispielsweise neben dem gewünschten Produkt noch drei weitere Stereoisomere, die unterschiedliche Affinitäten für den NK<sub>1</sub>-Rezeptor aufweisen.<sup>242</sup>

Aufgrund der Abhängigkeit der NK<sub>1</sub>-antagonistischen Wirkung von der Stereochemie ist die Anwendung dieser Syntheseschritte auf die im Rahmen der vorliegenden Arbeit entwickelten chiralen Chinuclidinonanaloga besonders interessant. In einer ersten Untersuchung wurde die Anwendbarkeit von Aldolreaktionen bei TBDMS-geschütztem Chinin-C3-Keton **175a** und den vom Quincorin und Quincoridin abgeleiteten Ketonen geprüft. Die Umsetzung der betreffenden Ketone mit einem geringen Überschuß an Aldehyd und katalytischen Mengen NaOH in abs. EtOH<sup>233</sup> erwies sich hierbei als geeignet.



**Schema 6.6** Aldolreaktionen von TBDMS-geschütztem Chinin-C3-Keton. Bedingungen: *i*, NaOH (0.2 eq), Ar-CHO (1.05 eq), EtOH, 65 °C, 5 h; *ii*, NaOEt (1.2 eq), Ar-CHO (1.5 eq), EtOH, 50 °C, 3 h.

Mit dieser Methode konnten verschiedene  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Chinin-C3-Ketone **228a-c** in Ausbeuten zwischen 72 und 79 % hergestellt werden (Schema 6.6, Tab. 6.1). Während bei Aldolreaktionen des TBDMS-geschützten Chinidin-C3-Ketons **174a** keine *E/Z*-Selektivität beobachtet werden konnte,<sup>243</sup> führten die in dieser Arbeit untersuchten entsprechenden Reaktionen des Ketons **175a** in Analogie zu Chinuclidinon **48**<sup>244</sup> ausschließlich zu den *Z*-konfigurierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen **228a-c**. Die ausgeprägte *Z*-Selekti-

<sup>240</sup> K. Folkers, D.-M. Feng, N. Asano, R. Hakanson, Z. Weissenfeld-Hallin, S. Leander, *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, **1990**, *87*, 4833.

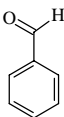

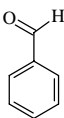
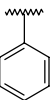
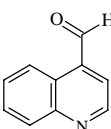
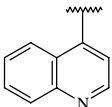
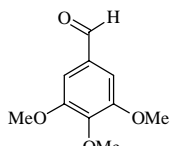
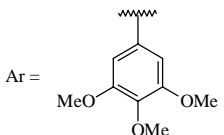
<sup>241</sup> J. A. Lowe III, S. E. Drozda, R. M. Snider, K. P. Longo, J. Bordner, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1991**, *1*, 129; J. A. Lowe III, S. E. Drozda, R. M. Snider, K. P. Longo, S. H. Zorn, J. Morrone, E. R. Jackson, S. McLean, D. K. Bryce, J. Bordner, A. Nagahisa, Y. Kanai, O. Suga, M. Tsuchiya, *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 2591.

<sup>242</sup> C. J. Swain, E. M. Seward, V. Sabin, S. Owen, R. Baker, M. A. Cascieri, S. Sadowski, C. Strader, R. G. Ball, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1993**, *3*, 1703.

<sup>243</sup> P. Langer, *Dissertation*, Univ. Hannover, **1999**.

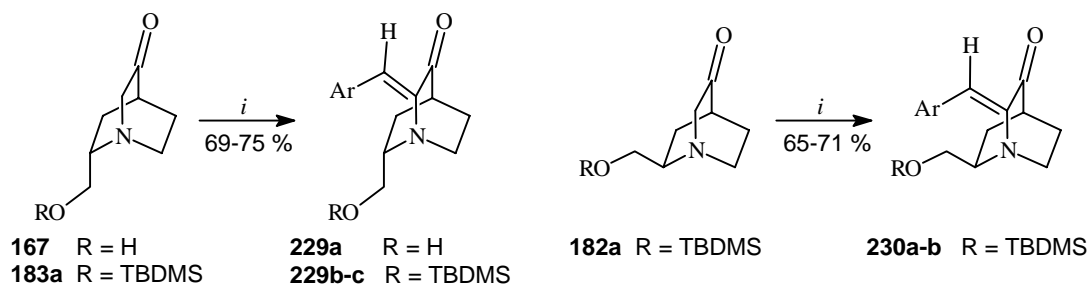
<sup>244</sup> E. J. Warawa, J. R. Campbell, *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3511.

vität kann unter anderem als Folge der geringeren sterischen Beeinflussung des Reaktionszentrums durch die Silylschutzgruppe und den Chinolinrest im Chinin-C3-Keton **175a** im Vergleich zum Chinidin-C3-Keton **174a** angesehen werden.

| Nr. | Aldehyd   | Bedingungen<br>(Base) | Produkt  | Ausbeute<br>[%] |
|-----|---|-----------------------|--|-----------------|
| 1   |  | <i>i</i> (NaOH)       | <b>228a</b><br>Ar =  | 79              |
| 2   |  | <i>ii</i> (NaOEt)     | <b>228a</b><br>Ar =  | 58              |
| 3   |  | <i>i</i> (NaOH)       | <b>228b</b><br>Ar =  | 72              |
| 4   |  | <i>i</i> (NaOH)       | <b>228c</b><br>Ar =  | 74              |

**Tab. 6.1** Aldol-Reaktionen von TBDMS-geschütztem Chinin-C3-Keton **175a**

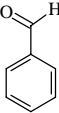
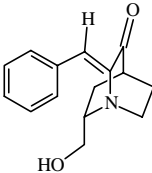
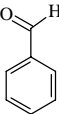
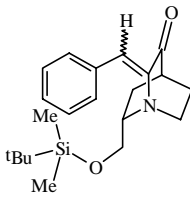
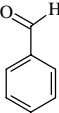
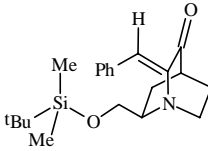
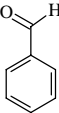
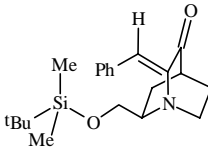
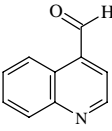
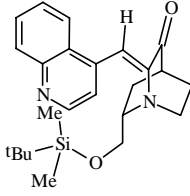
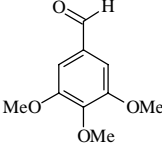
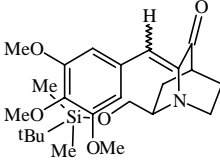
Die Aldolreaktion der Ketoderivate des Quincorins und Quincoridins mit aromatischen Aldehyden unter Zusatz von NaOH lieferte ebenfalls die gewünschten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketone ohne Nebenreaktionen. Außerdem erforderte die Aldolreaktion keine vorherige Schützung der C9-Hydroxyfunktion, da ungeschütztes Quincorinon **167** *Z*-selektiv und ohne signifikante Bildung von Nebenprodukten in das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **229a** überführt werden konnte (Schema 6.7).



**Schema 6.7** Aldolreaktionen von Quincorin- und Quincoridin-C5-Ketonen. Bedingungen: *i*, NaOH (0.2 eq), Ar-CHO (1.05 eq), EtOH, 55-75 °C, 5 h.

Zur Gewährleistung einer hohen *Z*-Selektivität waren jedoch Temperaturen unter 60 °C erforderlich, da bei höheren Temperaturen *E/Z*-Gemische gebildet wurden (Tab. 6.2). Die Umsetzung des TBDMS-geschützten Quincoridin-C5-Ketons **182a** mit Benzaldehyd bei 55 °C ermöglichte die *Z*-selektive Herstellung des silylierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons **230a**, während die vergleichbaren Reaktionen mit Benzaldehyd und 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd bei 75 °C zu *E/Z*-Gemischen von 31:69 (**230a**) und 29:71 (**230b**) führten. Im Gegensatz zu den Aldolreaktionen der Naturstoffderivate war die *Z*-Selektivität hier nicht substratabhängig,

da sowohl Quincorin- als auch Quincoridin-C5-Ketone Z-konfigurierte Reaktionsprodukte bei niedrigeren Temperaturen lieferten. Die hergestellten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketoderivate **229a-c** und **230a-b** zeichneten sich durch eine deutlich verringerte Polarität gegenüber den Stammverbindungen Quincorin sowie Quincoridin aus. Folglich beeinflusste die Funktionalisierung der C6-Position die Basizität des Brückenkopfstickstoffs erheblich.

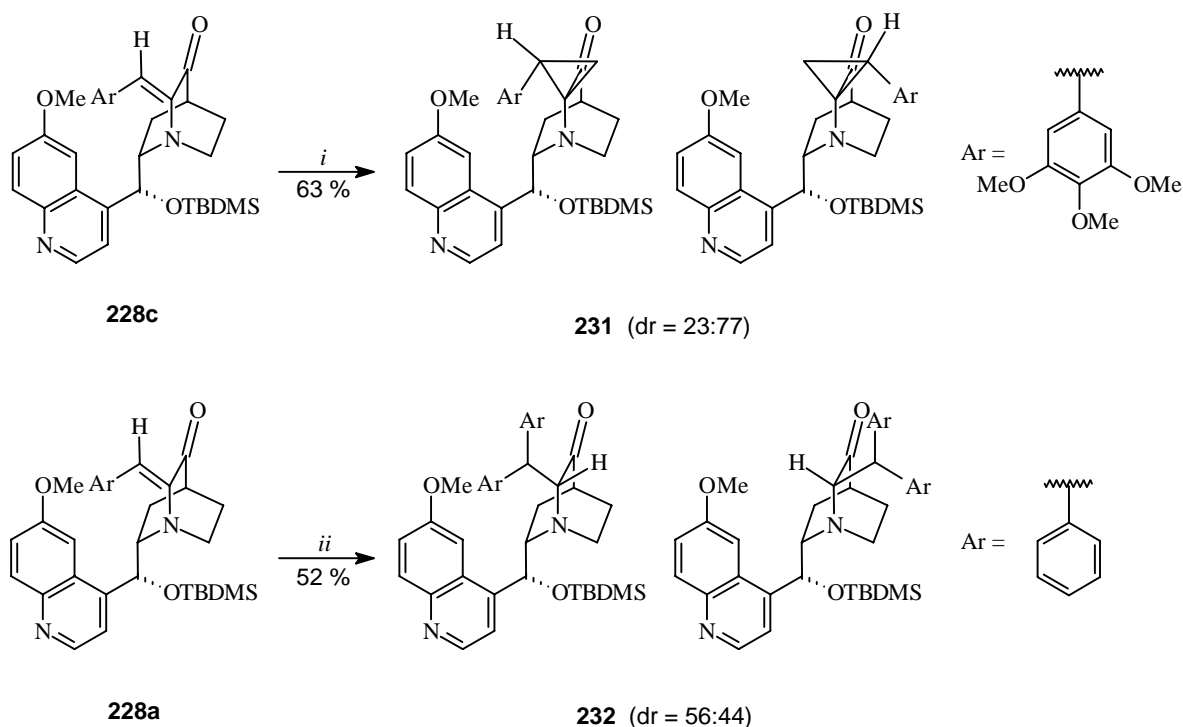
| Nr. | Keton       | Aldehyd   | T<br>[°C] | Produkt   | E / Z<br>[%] | Ausbeute<br>[%] |
|-----|-------------|---|-----------|---|--------------|-----------------|
| 1   | <b>167</b>  |    | 55        | <b>229a</b><br>   | 0 / 100      | 69              |
| 2   | <b>183a</b> |    | 75        | <b>229b</b><br>   | 34 / 66      | 73              |
| 3   | <b>182a</b> |   | 55        | <b>230a</b><br>  | 0 / 100      | 65              |
| 4   | <b>182a</b> |  | 75        | <b>230a</b><br> | 31 / 69      | 71              |
| 5   | <b>183a</b> |  | 55        | <b>229c</b><br> | 0 / 100      | 75              |
| 6   | <b>182a</b> |  | 75        | <b>230b</b><br> | 29 / 71      | 68              |

**Tab. 6.2** Aldol-Reaktionen von Quincorin- und Quincoridin-Ketonen

Ausgehend von den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketoderivaten des Chinins **228a** und **228c** konnten weitere Transformationen am C2-Zentrum durchgeführt werden. Mit Hilfe von Schwefel-Yliden wurde das Spirocyclopropylderivat **231** gebildet.<sup>245</sup> Die Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid ermöglichte die Isolierung des Benzhydrylketons **232**. Beide Reaktionen führten jedoch zu chromatographisch nicht trennbaren Diastereomergemischen. Während bei der Cyclopropylbildung eine Vorzugsrichtung der Methyleninsertion festgestellt werden konnte (77:23), ergab die Addition von PhMgBr nur ein 56:44-Diastereomergemisch

<sup>245</sup> A. I. Meyers, J. L. Romine, S. A. Fleming, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7245; D. Romo, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 6265.

(Schema 6.8). Vor dem Hintergrund der Synthese von neuartigen Analoga der NK<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten wurde die Reaktion von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen mit Grignardreagenzien auch bei den Ketoderivaten des Quincorins **229a-b** angewendet.



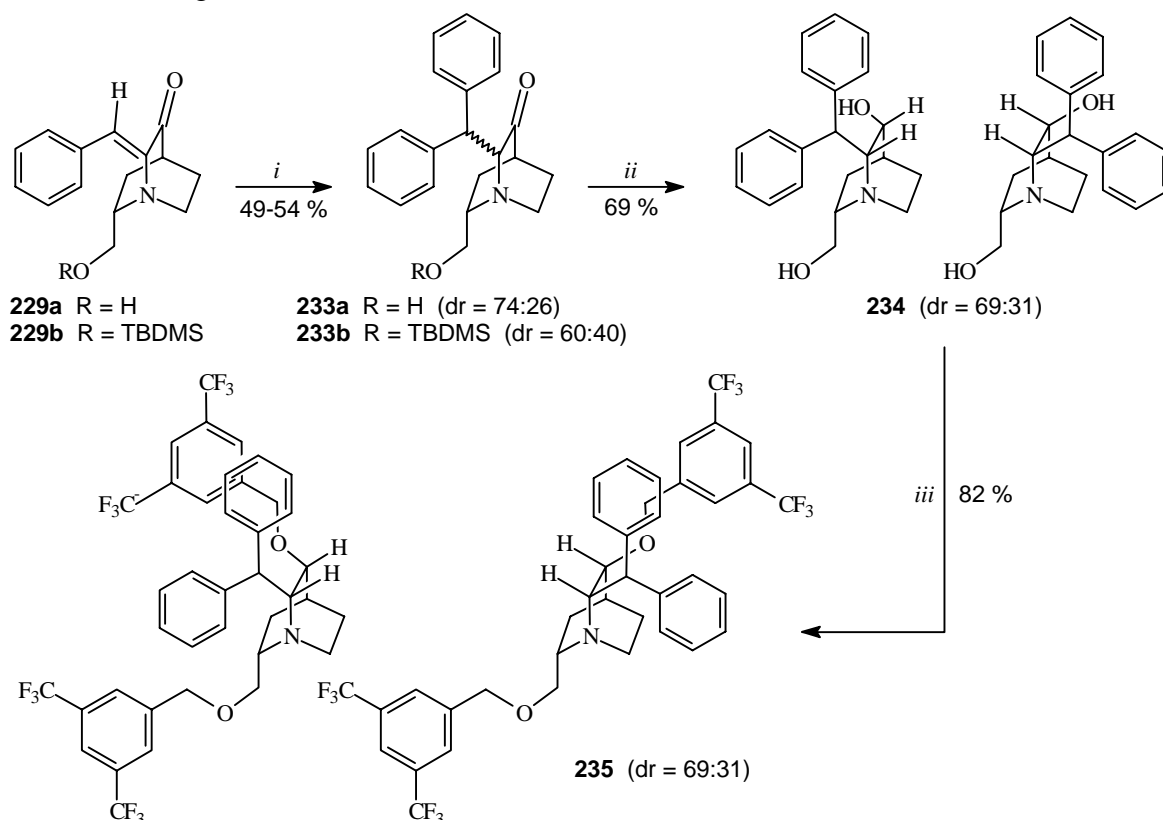
**Schema 6.8** Reaktionen der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Chinin-C3-Ketone. Bedingungen: *i*, Trimethylsulfoxoniumiodid (1.3 eq), NaH (1.3 eq), DMF, RT, 2 h; *ii*, PhMgBr (1.0 M Lösung in Et<sub>2</sub>O, 1.5 eq), Toluol, 0 °C → RT, 11 h.

Die Diastereomenüberschüsse der Reaktionsprodukte **233a-b** lagen zwar mit 74:26 und 60:40 über den vergleichbaren Werten des Chininderivates **232**, allerdings waren sie zu niedrig für eine substratgesteuerte Synthese von diastereomerenreinen 2,5,6-trisubstituierten Chinuclidinen. Trotzdem eignete sich das ungeschützte Benzhydrylketon **233a** zur Synthese eines trisubstituierten Analogons der pharmakologischen Leitstruktur **227**. Durch stereoselektive Reduktion<sup>246</sup> des ungeschützten Benzhydrylketons **233a** mit L-Selectrid® wurden die diastereomeren Chinuclidindiole *anti*-**234** und *syn*-**234** in einem Verhältnis von 69:31 erhalten, da sich jeweils die Benzhydrylalkohole bildeten, bei denen die Substituenten an C5 oder C6 auf einer Seite des Moleküls angeordnet waren. Die abschließende doppelte Veretherung mit Bistrifluormethylbenzylbromid lieferte die gewünschten diastereomeren Bistrifluormethylbenzylether *syn*-**235** und *anti*-**235** im gleichen Diastereomenverhältnis (Schema 6.9). Im Gegensatz zur Synthese des NK<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten L-709,210 **227**, in deren Verlauf Enantiomerentrennungen erforderlich waren, dürften die Diastereomere des Benzylethers **235** über HPLC trennbar sein. Verglichen mit den bisher entwickelten NK<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten auf Chinuclidinbasis verfügt das hier dargestellte 2,5,6-trisubstituierte Chinuclidin **235** über eine weitere Seitenkette mit Benzylrest sowie Etherfunktionalität und damit über zusätzliche potentielle Bindungsmöglichkeiten mit dem NK<sub>1</sub>-Rezeptor. Die Antagonisten CP-96,345 **51** und L-709,210 **227** binden nur an einen kleinen Teil dieses

<sup>246</sup> E. M. Seward, C. J. Swain, K. J. Merchant, S. N. Owen, V. Sabin, M. A. Cascieri, S. Sadowski, C. Strader, R. Baker, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1993**, 3, 1361.

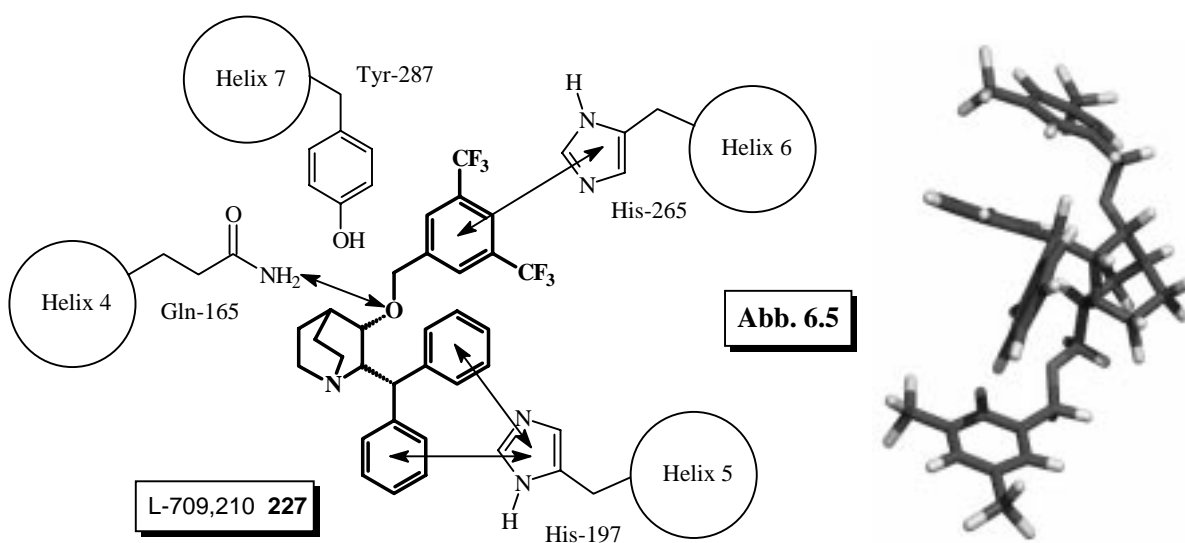


Rezeptors und zeigen vor allem Wechselwirkungen mit Histidin-, Glutamin-, Tyrosin- und Phenylalanineinheiten einiger Rezeptorhelices,<sup>247</sup> die in Abb. 6.5 am Beispiel von L-709,201 schematisch dargestellt sind.



**Schema 6.9** Reaktionen der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Quinuclidin-C3-Ketone **229a-b**. Bedingungen: *i*, PhMgBr (1.5 eq), Toluol, 0 °C  $\rightarrow$  RT, 11 h; *ii*, L-Selectrid® (1.5 eq), THF, -78 °C  $\rightarrow$  0 °C, 6 h; *iii*, KHMDS (2.5 eq), Bistrifluormethylbenzylbromid (2.5 eq), THF, -78 °C  $\rightarrow$  0 °C, 5 h.

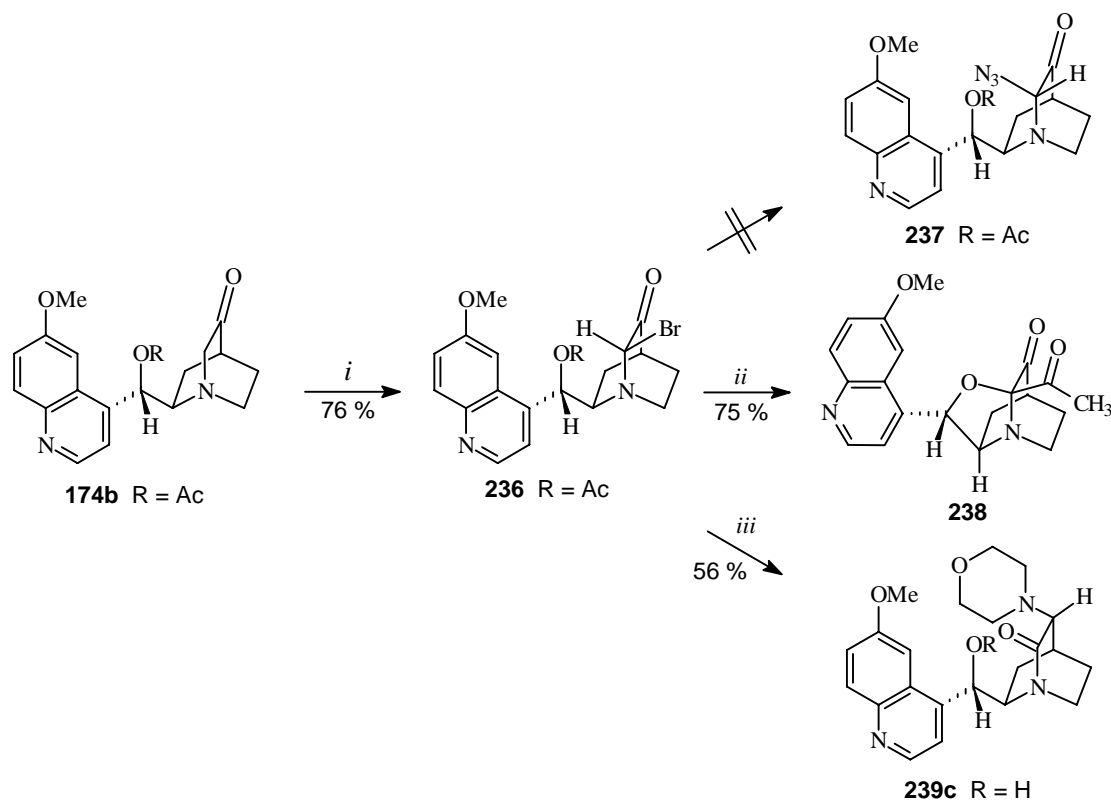
Entscheidend für die Rezeptor-Wechselwirkungen des Chinuclidinwirkstoffs **227** sind der Brückenkopfstickstoff, das Heteroatom an C3 und die beiden aromatischen Reste. Die räumliche Anordnung der verschiedenen aromatischen Reste in *syn*-**235** ist der folgenden Molecular Modelling-Untersuchung zu entnehmen.



<sup>247</sup> M. R. Tota, S. Daniel, A. Sirotina, K. E. Mazina, T. M. Fong, J. Longmore, C. D. Strader, *Biochemistry*, **1994**, *33*, 13079; M. C. Desai, S. L. Lefkowitz, P. F. Thadeio, K. P. Longo, R. M. Snider, *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 4911; H. Natsugari, Y. Ikeura, Y. Kiyota, Y. Ishichi, T. Ishimaru, O. Saga, H. Shirafuji, T. Tanaka, I. Kamo, T. Doi, M. Otsuka, *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 3106.

### 6.3 Die 1,2-Carbonyltransposition - Reaktion von $\alpha$ -Brom-Rubanonen mit sek. Aminen

Die  $\alpha$ -Halogenierung von Ketonen stellt eine weitere Funktionalisierungsmöglichkeit der C2-Position in den *Cinchona*-Alkaloiden dar. Zur Bromierung des C2-Kohlenstoffatoms des acetylierten Chinidin-C3-Ketons (Rubanon) **174b** eigneten sich Phosphortribromid und Brom in Essigsäure. Das resultierende  $\alpha$ -Bromketon **236**, in dem sich der Bromsubstituent antiständig zum Chinolinrest befindet, wurde diastereoselektiv gebildet. Die Konfiguration an C2 konnte durch NOE-Spektroskopie nachgewiesen werden.<sup>248</sup> Das  $\alpha$ -Bromketon **236** zeigte im Zuge eingehender Untersuchungen der weiteren Funktionalisierungsmöglichkeiten ein bemerkenswertes Reaktionsverhalten. Umsetzungen mit Natriumazid und Natriumiodid in DMF führten nicht zu den erwarteten  $\alpha$ -Azidoketonen (z. B. **237**), sondern in einer Reduktions-Oxidations-Sequenz mit intramolekularem Acyltransfer zu tricyclischen *N,O*-Acetalen wie z. B. **238**.<sup>249</sup>



**Schema 6.10** Reaktionen des  $\alpha$ -bromierten Rubanons **236**. Bedingungen: *i*, Br<sub>2</sub> (3.0 eq), PBr<sub>3</sub> (1.2 eq), AcOH, RT, 6 h; *ii*, NaN<sub>3</sub> (Überschuß), NaI (1.0 eq), abs. DMF, 115 °C, 10 h; *iii*, Morpholin (10 eq), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 10 h.

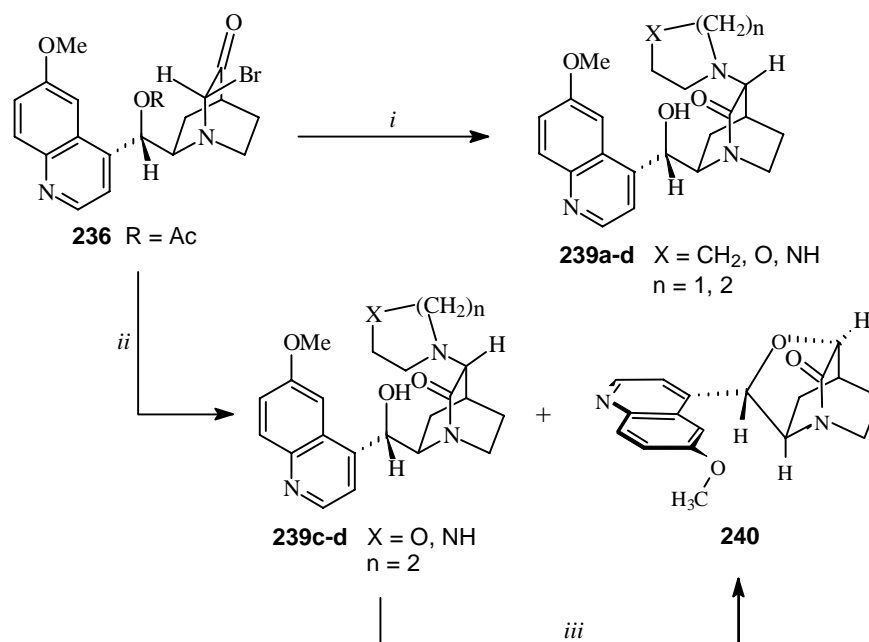
Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurde im Rahmen der vorangegangenen Diplomarbeit<sup>248</sup> und weiterführend in der vorliegenden Arbeit geprüft, ob bei einem Wechsel des Nucleophils eine einfache Substitution des Bromatoms oder wieder ein besonderer Reaktionsverlauf zu beobachten sein würde. Acyclische Amine wie Diisopropylamin oder Diethylamin reagierten nicht mit dem  $\alpha$ -Bromketon **236**, mit sekundären cyclischen Aminen erfolgten dagegen glatte Reaktionen zu umgelagerten Lactamen **239a-d** (Schema 6.10).<sup>250</sup> Während bei Reaktions-

<sup>248</sup> J. Frackepohl, *Diplomarbeit*, Univ. Hannover, **1997**; P. Langer, *Dissertation*, Univ. Hannover, **1997**.

<sup>249</sup> P. Langer, J. Frackepohl, H. M. R. Hoffmann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 801.

<sup>250</sup> J. Frackepohl, P. Langer, H. M. R. Hoffmann, *Helv. Chim. Acta*, **1998**, 81, 1429.

zeiten von 10 h ausschließlich die entsprechenden Lactame **239a-d** in Ausbeuten zwischen 51 und 64 % gebildet wurden, trat bei verlängerten Reaktionszeiten und erhöhten Temperaturen das tricyclische Lactam **240** als zusätzliches Reaktionsprodukt auf. Die dafür notwendige intramolekulare Cyclisierung wurde durch Epimerisierung an C3 ermöglicht. Im Anschluß an die Bildung der umgelagerten Lactame **239c-d** konnte das 4-Oxa-1-azatwistan-2-on **240** als einziges Reaktionsprodukt durch Umsetzung mit KOH, Bu<sub>4</sub>NI und H<sub>2</sub>O bei leicht erhöhten Temperaturen erhalten werden (Schema 6.11 und Tab. 6.3).



**Schema 6.11** 1,2-Carbonyltransposition des  $\alpha$ -Bromketons **236**. Bedingungen: *i*, sek. Amin (10 eq), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 10 h; *ii*, sek. Amin (10 eq), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 72 h; *iii*, KOH, H<sub>2</sub>O, Bu<sub>4</sub>NI, 40 °C, 1 h.

| Nr. | Sekundäres Amin | X               | n | Bedingungen           | Lactam <b>239</b><br>[%]        | tricycl. Lactam<br>[%] |
|-----|-----------------|-----------------|---|-----------------------|---------------------------------|------------------------|
| 1   | Pyrrolidin      | CH <sub>2</sub> | 1 | 10 h, RT              | <b>239a</b> (64) <sup>248</sup> | -                      |
| 2   | Piperidin       | CH <sub>2</sub> | 2 | 10 h, RT              | <b>239b</b> (58) <sup>248</sup> | -                      |
| 3   | Morpholin       | O               | 2 | 10 h, RT              | <b>239c</b> (56)                | -                      |
| 4   | Morpholin       | O               | 2 | 48 h, RT              | <b>239c</b> (35)                | <b>240</b> (10)        |
| 5   | Morpholin       | O               | 2 | 72 h, 40 °C           | <b>239c</b> (21)                | <b>240</b> (18)        |
| 6   | Morpholin       | O               | 2 | 72 h, RT <sup>a</sup> | -                               | <b>240</b> (41)        |
| 7   | Piperazin       | NH              | 2 | 10 h, RT              | <b>239d</b> (51)                | -                      |
| 8   | Piperazin       | NH              | 2 | 72 h, RT <sup>a</sup> | -                               | <b>240</b> (53)        |

<sup>a</sup> zusätzliche Zugabe von KOH, Bu<sub>4</sub>NI sowie H<sub>2</sub>O und 1-stündiges Rühren bei 40 °C.

**Tab. 6.3** Reaktion des  $\alpha$ -Bromketons **236** mit sekundären Aminen.

Die Struktur der bicyclischen und tricyclischen Lactame konnte mit Hilfe von NMR-spektroskopischen Untersuchungen (<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR, NOE, H,H- und H,C-COSY) belegt werden.<sup>250</sup> Die charakteristischen Strukturmerkmale sollen hier nur am Beispiel des 4-Oxa-1-azatwistan-2-ons **240** beschrieben werden. Das Azabicyclo[2.2.2]octansystem blieb zwar erhalten, dafür wiesen ein Amidsignal im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum ( $\delta$  169) und eine Amidbande im IR-Spektrum (1670-1630 cm<sup>-1</sup>) auf die erfolgreiche 1,2-Carbonyltransposition hin. Im

Gegensatz zu den umgelagerten Lactamen **239a-d** zeigte das tricyclische Lactam **240** nur eine geringe Fragmentierungstendenz bei der Massenspektroskopie ( $M^+ = 100\%$ ). Außerdem konnte im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum eine ausgeprägte Tieffeldverschiebung des C9-Signals ( $\delta$  79.96), verglichen mit den entsprechenden Signalen der Lactame **239a-d**, festgestellt werden. Beide Beobachtungen sind typisch für tricyclische *Cinchona* Alkaloide. Eine eingehendere Strukturuntersuchung des tricyclischen Lactams **240** erfolgte mit Hilfe von NOE-Messungen (Abb. 6.6). Die intensiven NOE-Wechselwirkungen zwischen H9 und H5' (21.6 %), H8 und H5' (6.4 %), H3' und H3 (2.3 %) sowie H3' und H7 (5.8 %) wiesen auf eine *anti,offen*-Konformation dieser Verbindung hin, die auch von den umgelagerten Lactamen **239a-d** eingenommen wurde.

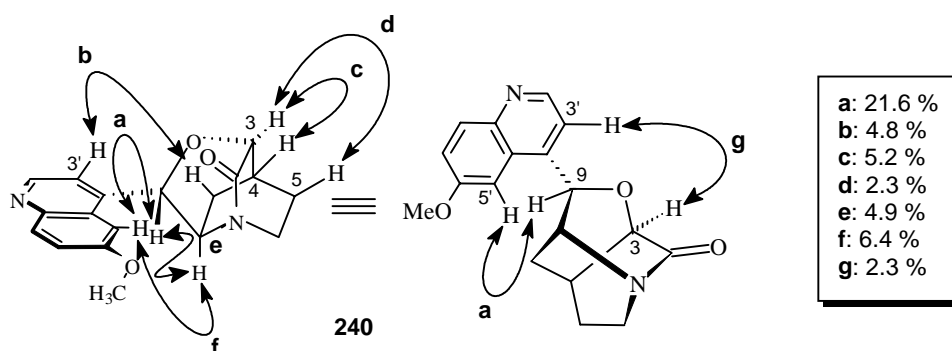


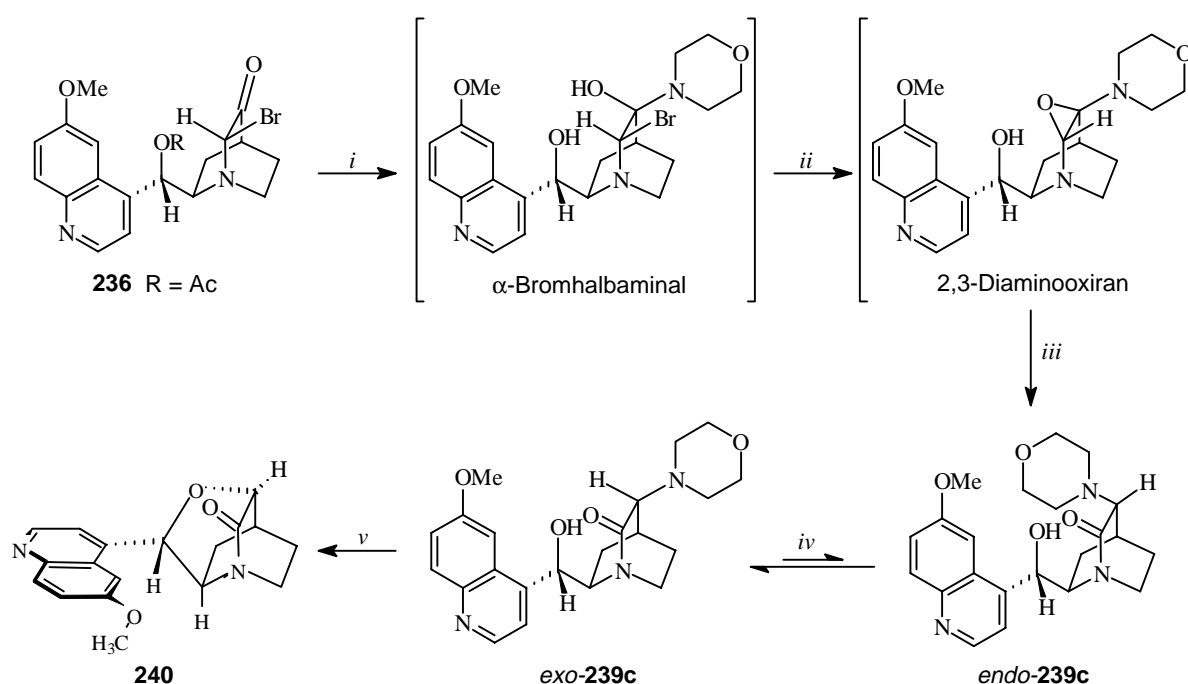
Abb. 6.6 NOE-spektroskopische Untersuchung des tricyclischen Lactams **240**

Ein Vergleich der NOEs zwischen H3 und H4 sowie H5 in den Lactamen **239b** und **240** zeigte, daß an beiden C3-Zentren die gleiche natürliche Konfiguration vorlag. Dies stand im Einklang mit dem vorgeschlagenen Mechanismus zur 1,2-Carbonyltransposition und nachfolgenden Bildung des tricyclischen Lactams.<sup>250</sup> Ein bereits bekannter Reaktionsweg für die 1,2-Carbonyltransposition<sup>251</sup> geht ebenfalls von einem  $\alpha$ -Bromketon aus und wurde an zahlreichen Steroidsystemen angewendet.<sup>252</sup> Die 1,2-Carbonyltransposition von Hecogeninacetat zu 11-Oxotigogeninacetat verläuft beispielsweise über die Schlüsselschritte  $\alpha$ -Bromierung, Epoxidbildung, nucleophile Ringöffnung und abschließende Oxidation.<sup>253</sup> Für die Carbonyltransposition des  $\alpha$ -Bromketons **236** kann daher folgender Mechanismus angenommen werden: Zuerst greift das sekundäre cyclische Amin das C3-Carbonylzentrum unter Bildung eines  $\alpha$ -Brom-Halbaminals an. In der anschließenden intramolekularen Substitution des Bromatoms wird ein 2,3-Diaminoxiran gebildet. Die Öffnung des Epoxids beinhaltet einen [1,2]-H-Shift und eine Oxidation an C2. Zusätzlich erfolgt in dieser Sequenz die Entschützung der C9-OH-Gruppe. Das resultierende *endo*-Lactam *endo*-**239c** mit natürlicher Konfiguration an C3 kann unter thermodynamischen Bedingungen oder durch Basenzusatz zu *exo*-**239c** epimerisiert werden (Schema 6.12). In der *anti,offen*-Konformation dieser Zwischenstufe ist die C9-Alkoholfunktion sterisch günstig für einen Angriff auf das C3-Zentrum vororientiert. Daher bleibt die Konformation der C8-C9-Bindung weitgehend erhalten, und es tritt im resultierenden tricyclischen Ringether **240** neben einer NOE-Verstärkung zwischen H8 und H9 (4.9 %) ein H9-Singulett im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum auf.

<sup>251</sup> D. G. Morris, *Chem. Soc. Rev.*, **1981**, 397.

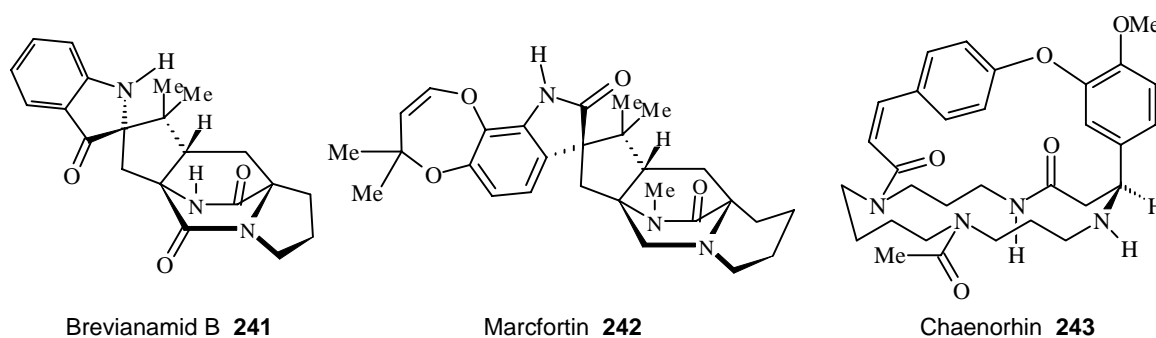
<sup>252</sup> L. Ruzicka, P. A. Plattner, M. Furrer, *Helv. Chim. Acta*, **1944**, 27, 524.

<sup>253</sup> J. W. Cornforth, J. M. Osbond, G. H. Phillipps, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 907; J. Schmidlin, H. Wettstein, *Helv. Chim. Acta*, **1953**, 36, 1241.



**Schema 6.12** Mechanismus der 1,2-Carbonyltransposition mit anschließender Cyclisierung. *i*, Nucleophile Addition, Deacylierung; *ii*, Epoxidbildung; *iii*, Iminium-unterstützte Epoxidöffnung und [1,2]-H-Shift; *iv*, Epimerisierung, *v*, Cyclisierung.

Obwohl zahlreiche Naturstoffe Lactam-Einheiten enthalten, wurden Carbonyltranspositionen nur selten in der Naturstoffsynthese eingesetzt. Ausgewählte Beispiele sind die 1,3-Carbonyltranspositionen in den Synthesen von (+)-Ceroplastol I<sup>254</sup> und Stemodin.<sup>255</sup> Mit der hier vorgestellten 1,2-Carbonyltransposition ergibt sich ein neuartiger, direkter Zugang zu Lactam-Alkaloiden aus *Cinchona* Alkaloidderivaten. Lactam-Alkaloide werden vor allem von Pilzen, beispielsweise *Penicillium brevicompactum*, gebildet.<sup>256</sup> Aus diesem Pilz konnte u. a. Brevianamid **241** gewonnen werden,<sup>257</sup> während Marcfortin **242** aus dem in der Käseproduktion wichtigen Pilz *Penicillium roqueforti* isoliert wurde.<sup>258</sup> Ein weiteres interessantes Lactam-Alkaloid ist das makrocyclische Alkaloid Chaenorhin **243**.



**Abb. 6.7** Natürlich vorkommende Lactam-Alkaloide

<sup>254</sup> L. A. Paquette, T.-Z. Wang, N. H. Vo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 1676.

<sup>255</sup> M. Toyota, T. Seishi, K. Fukumoto, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 3673.

<sup>256</sup> R. M. Williams, T. Glinka, E. Kwast, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 5927.

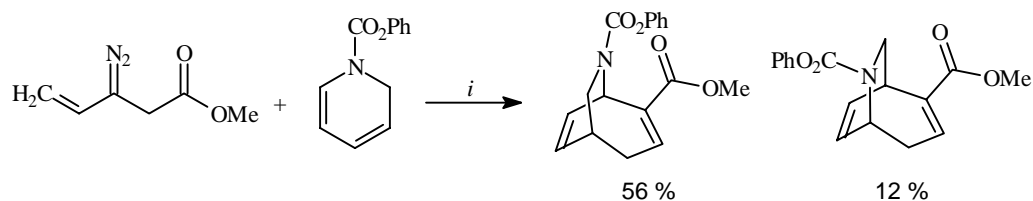
<sup>257</sup> A. J. Birch, J. J. Wright, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1969**, 644; A. J. Birch, J. J. Wright, *Tetrahedron*, **1970**, *26*, 2329; A. J. Birch, R. A. Russel, *Tetrahedron*, **1972**, *28*, 2999.

<sup>258</sup> J. Polonsky, M.-A. Merrien, T. Prangé, C. Pascard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 601; M. Yamazaki, E. Okuyama, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 135; H. H. Wasserman, R. P. Robinson, C. G. Carter, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 1697.

## 7 Synthese von funktionalisierten 1-Azabicyclo[3.2.2]nonanen

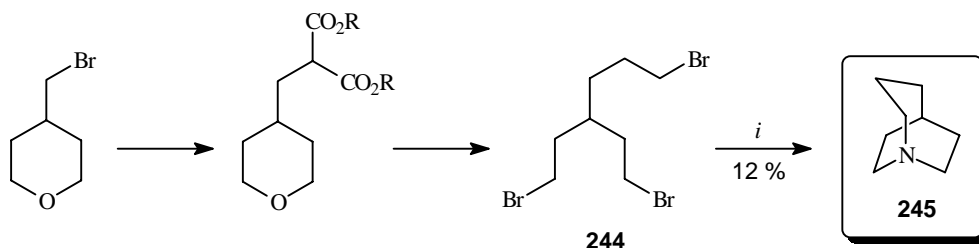
### 7.1 De novo-Synthesen von Azabicyclo[3.2.2]nonanen

Azabicyclische Ringsysteme sind häufig auftretende Struktureinheiten in pharmakologisch aktiven Leitstrukturen und einer großen Zahl von Naturstoffen.<sup>259</sup> Ibogamin, Ajmalin und die *Cinchona* Alkaloide enthalten beispielsweise ein 1-Azabicyclo[2.2.2]octan-System, während in Cocain, Crinin und Pseudotropin Azabicyclo[3.2.1]octaneinheiten als wesentliche Strukturelemente auftreten. Verglichen mit Azabicyclo[2.2.1]heptan-, Azabicyclo[2.2.2]octan- und Azabicyclo[3.3.1]nonansystemen, die intensiv untersucht worden sind, gibt es relativ wenige Arbeiten zu Azabicyclo[3.2.2]nonanen. Außerdem muß angemerkt werden, daß bei diesem System zusätzlich die Position des Stickstoffs zu beachten ist.<sup>260</sup> Die 6-Azabicyclo[3.2.2]nonane sind homologe Analoga der Tropan-Alkaloide und lassen sich über eine Rhodium(II)-katalysierte Reaktion von Vinylcarbenoiden mit geschützten 1,2-Dihydropyridinen herstellen (Schema 7.1).<sup>260, 261</sup>



**Schema 7.1** Synthese von 6-Azabicyclo[3.2.2]nonanen. Bedingungen: *i*, Rh<sub>2</sub>(OPiv)<sub>4</sub>.

1-Azabicyclo[3.2.2]nonane mit einem Brückenkopfstickstoff waren dagegen nur selten das Ziel von Untersuchungen, obwohl sie eine große strukturelle Ähnlichkeit mit dem Chinuclidin-System der *Cinchona* Alkaloide aufweisen. Die erste Synthese des 1-Azabicyclo[3.2.2]nonan-Stammsystems wurde 1937 von *Prelog et al.* beschrieben (Schema 7.2).<sup>262</sup>



**Schema 7.2** Synthese des 1-Azabicyclo[3.2.2]nonans nach *Prelog*. Bedingungen: *i*, NH<sub>3</sub>, MeOH, Δ.

Ausgehend von 4-Brommethyl-tetrahydropyran erfolgte die Umsetzung zu 3-(2-Brom-ethyl)-1,6-dibromhexan **244**, dessen anschließende Reaktion mit NH<sub>3</sub> in MeOH die Bildung des gewünschten 1-Azabicyclo[3.2.2]nonans **245** ermöglichte. Eine neuere Synthese von *Halpern*

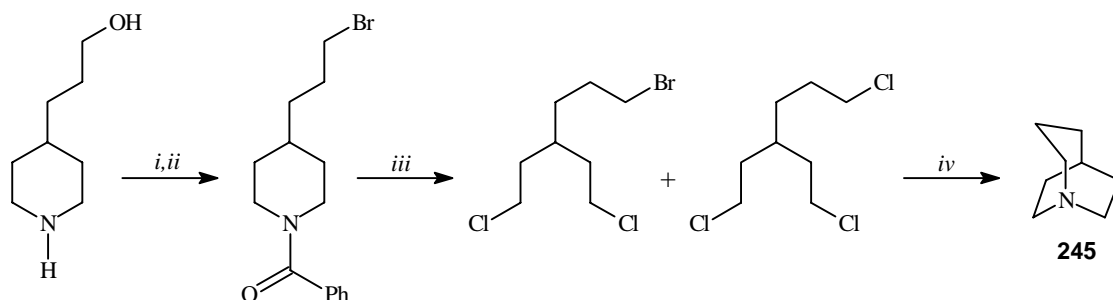
<sup>259</sup> Z. Chen, M. L. Trudell, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 1179.

<sup>260</sup> H. M. L. Davies, L. M. Hodges, C. T. Thornley, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2707; C. Vogel, P. Delavier, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 1789.

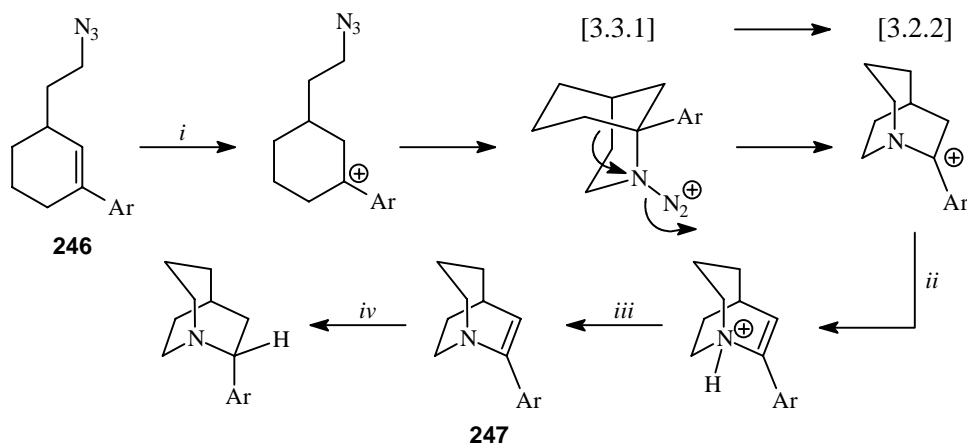
<sup>261</sup> I. R. C. Bick, J. W. Gillard, H. M. Leow, *Aust. J. Chem.*, **1979**, 32, 2537.

<sup>262</sup> V. Prelog, E. Cerkovnikov, *Liebigs Ann.*, **1937**, 83, 532.

*et al.* nutzt eine ähnliche Synthesestrategie unter Verwendung von 4-(3-Hydroxypropyl)-piperidin als Ausgangssubstanz (Schema 7.3).<sup>263</sup> 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane können ebenfalls über eine intramolekulare Schmidt-Reaktion von Aziden mit Carbokationen dargestellt werden (Schema 7.4).<sup>264</sup> Dabei reagiert ein Azidoalken **246** zuerst mit Trifluormethansulfonsäure zu einem Carbokation, das von der Azidgruppe intramolekular unter Bildung eines Aminodiazonium-Ions abgefangen wird. Ein 1,2-Alkylshift eröffnet letztlich den Zugang zur bicyclischen Zielverbindung **247**. Diese Methode ermöglicht nicht nur die Synthese von 1-Azabicyclo[3.2.2]nonanen, sondern auch von anderen bicyclischen tertiären Aminen wie Indolizidinen und 1-Azabicyclo[2.2.2]octanen.



**Scheme 7.3** 1-Azabicyclo[3.2.2]nonansynthese nach Halpern. Bedingungen: *i*, PhCOCl, Et<sub>3</sub>N, DCM; *ii*, PBr<sub>3</sub>, DCM; *iii*, PCl<sub>5</sub> (2 eq), RT → 200 °C; *iv*, NH<sub>3</sub>, MeOH, Bombenrohr, 120 °C.



**Scheme 7.4** 1-Azabicyclo[3.2.2]nonansynthese nach Pearson. Bedingungen: *i*, TfOH, Benzol; *ii*, Eliminierung, Protonierung; *iii*, NaOH (15 %); *iv*, H<sub>2</sub>, Pd/C.

## 7.2 Die Hetero-Cinchona-Umlagerung

Einen weiteren Zugang zu 1-Azabicyclo[3.2.2]systemen stellt die Ringerweiterung von C<sub>9</sub>-halogenierten *Cinchona* Alkaloid-Derivaten, die Hetero-*Cinchona*-Umlagerung, dar. Sie wurde erstmals 1941 von Rabe *et al.* publiziert und erfolgte durch Umsetzung von *epi*-Dihydrocinchoninbromid **248** mit Silberbenzoat in Methanol bei erhöhter Temperatur.<sup>265</sup> Das erhaltene Reaktionsprodukt unterschied sich in seinem chemischen Verhalten deutlich von

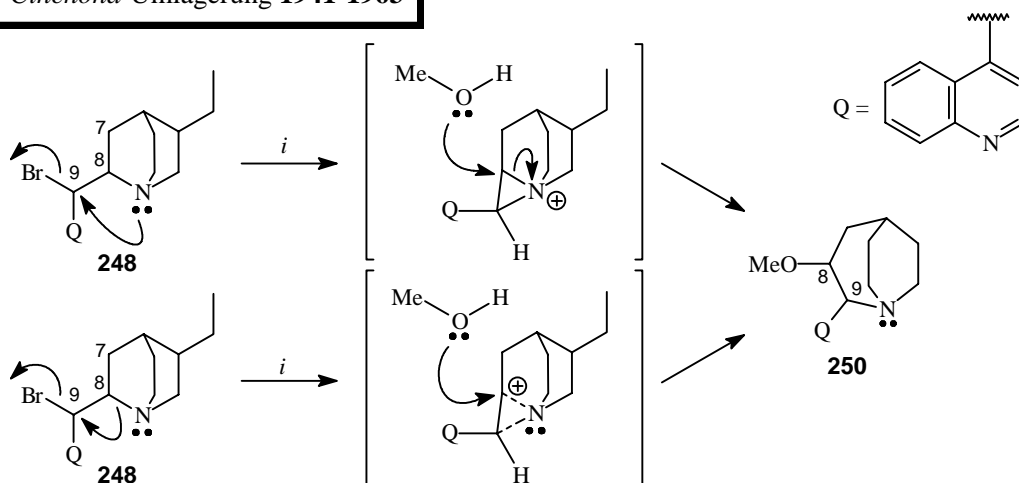
<sup>263</sup> C. J. Ruggles, A. M. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 5692.

<sup>264</sup> W. H. Pearson, R. Walavalkar, J. M. Schkeryantz, W.-K. Fang, J. D. Blickensdorf, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 10183.

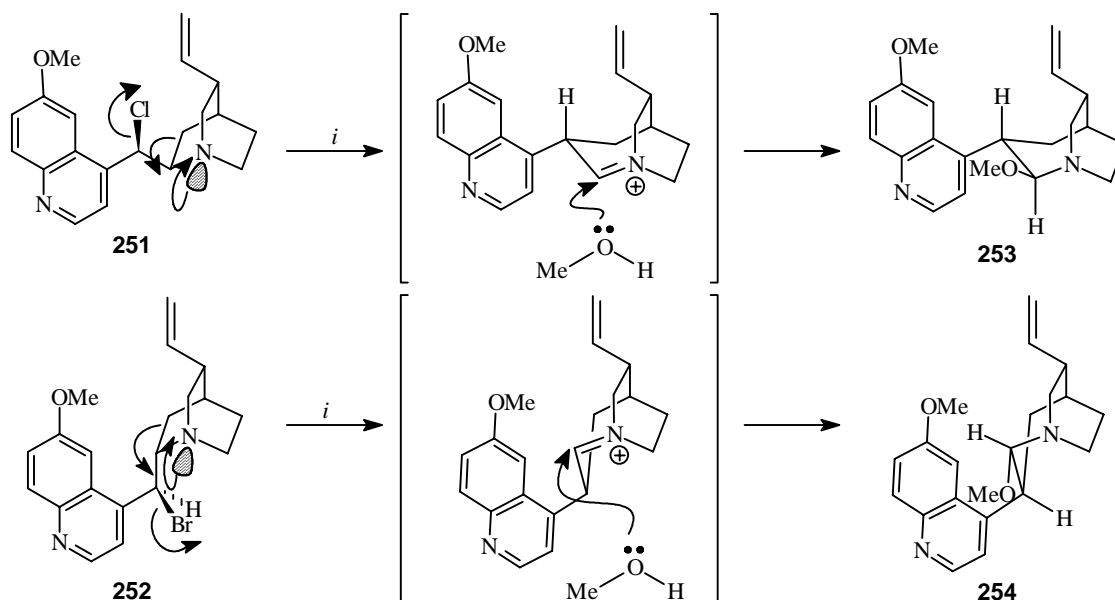
<sup>265</sup> P. Rabe, *Chem. Ber.*, **1941**, *74*, 225.

den bekannten *Cinchona* Alkaloiden, da es neutral reagierte, in alkalischer Lösung unlöslich war und die für *Cinchona* Alkaloide typische Chinotoxinspaltung nicht zeigte. Die Struktur des umgelagerten Produktes wurde von *Rabe* als Verbindung **250** formuliert<sup>266</sup> und ist in dieser Form von zahlreichen Lehrbüchern der Alkaloidchemie übernommen worden.<sup>267</sup> In den folgenden Jahren wurde von mehreren Arbeitsgruppen an der Hetero-*Cinchona*-Umlagerung und der Strukturaufklärung der resultierenden Produkte gearbeitet. Eine eingehende Diskussion des Mechanismus dieser Reaktion erfolgte durch *Woodward et al.*<sup>268</sup> sowie *Grob et al.* (Schema 7.5).<sup>269</sup> Die daraus hervorgehenden Erklärungsversuche ließen jedoch Zweifel an der Richtigkeit der postulierten Mechanismen aufkommen, da eine Beteiligung des nichtbindenden Elektronenpaares des Chinuclidinstickstoffs fraglich schien.

#### Hetero-*Cinchona*-Umlagerung 1941-1963



#### Hetero-*Cinchona*-Umlagerung 1999



**Schema 7.5** Aufklärung des Mechanismus der Hetero-*Cinchona*-Umlagerung. Bedingungen: *i*,  $\text{PhCO}_2\text{Ag}$ ,  $\text{MeOH}$ , Rückfluß.

<sup>266</sup> P. Rabe, *Liebigs Ann.*, **1949**, 561, 132.

<sup>267</sup> W. Solomon, *Chemistry of the Alkaloids*, Hrsg.: S. W. Pelletier, van Nostrand Reinhold Company, New York, **1970**, 327.

<sup>268</sup> R. B. Turner, R. B. Woodward, *The Chemistry of Cinchona Alkaloids*, Vol. III, Hrsg.: R. H. F. Manske, H. L. Holmes, Academic Press, New York, **1953**, 1-63.

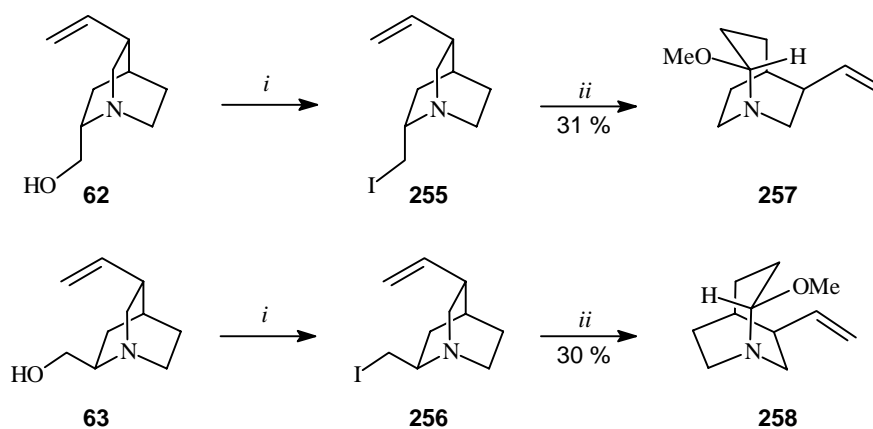
<sup>269</sup> V. Braschler, C. A. Grob, A. Kaiser, *Helv. Chim. Acta*, **1963**, 46, 2646.



Aufgrund der ungeklärten stereochemischen und mechanistischen Verhältnisse sowie der großen Bedeutung von substituierten Azabicyclen in der Pharmakologie wurde diese Reaktion von *W. Braje* erneut untersucht.<sup>270</sup> Im Hinblick auf die bekannte Chemie von 1,2-Aminoalkoholen erschien die literaturbekannte Struktur **250** durchaus plausibel. Eine Beteiligung von Aziridiniumionen (**249**) in Umlagerungen von aktivierten 1,2-Aminoalkoholen tritt häufig auf.<sup>271</sup> Die im Verlauf der neueren Untersuchungen<sup>270</sup> erhaltenen Röntgenstrukturen der Reaktionsprodukte **253** und **254** der Umlagerungen von Chinin- und Chinidin-C9-*epi*-Halogeniden (z. B. **251** und **252**) mit Silberbenzoat stimmten jedoch nicht mit den Literaturangaben<sup>265-269</sup> überein (Schema 7.5). Es ist daher anzunehmen, daß es sich bei der Hetero-*Cinchona*-Umlagerung um eine nucleophile C7-C9-Verschiebung unter Ausbildung eines gespannten, nicht-planaren Iminium-Ions handelt. Die umgelagerten Alkaloide **252** und **253** wurden diastereoselektiv durch einen Angriff des Methanols von der sterisch gehinderteren Seite gebildet. Die beobachtete Stereoselektivität des Methanol-Angriffs ist wahrscheinlich auf elektronische und nicht auf sterische Wechselwirkungen zurückzuführen. Bei der Ringerweiterung eines aus (L)-Prolin hergestellten  $\beta$ -Aminoalkohols wird das intermediär auftretende Aziridinium-Ion ebenfalls von der sterisch gehinderteren, konkaven Seite nucleophil angegriffen.<sup>272</sup>

### 7.3 C9-Halogenierung von Quincorin- und Quincoridin-Derivaten

Zur weitergehenden Untersuchung des Mechanismus der Hetero-*Cinchona*-Umlagerung und von sterischen Einflüssen bot sich die Übertragung dieser Reaktion auf die von den *Cinchona* Alkaloiden abgeleiteten chiralen 1,2-Aminoalkohole Quincorin und Quincoridin an. Dazu wurden Quincorin **62** und Quincoridin **63** in die entsprechenden C9-Iodide **255** und **256** überführt und in orientierenden Versuchen mit dem im Vergleich zum Silberbenzoat reaktiveren Silbertriflat in Methanol umgesetzt.<sup>273</sup> Dabei konnten von *O. Schrake* ebenfalls nur die umgelagerten Methylether **257** und **258** isoliert werden (Schema 7.6).



**Schema 7.6** Umlagerung von Quincorin und Quincoridin. Bedingungen: *i*, 1. MsCl, 2. LiI (3 eq), Dioxan, Rückfluß; *ii*, F<sub>3</sub>CSO<sub>2</sub>Ag (1.0 eq), MeOH, Rückfluß, 1 h.

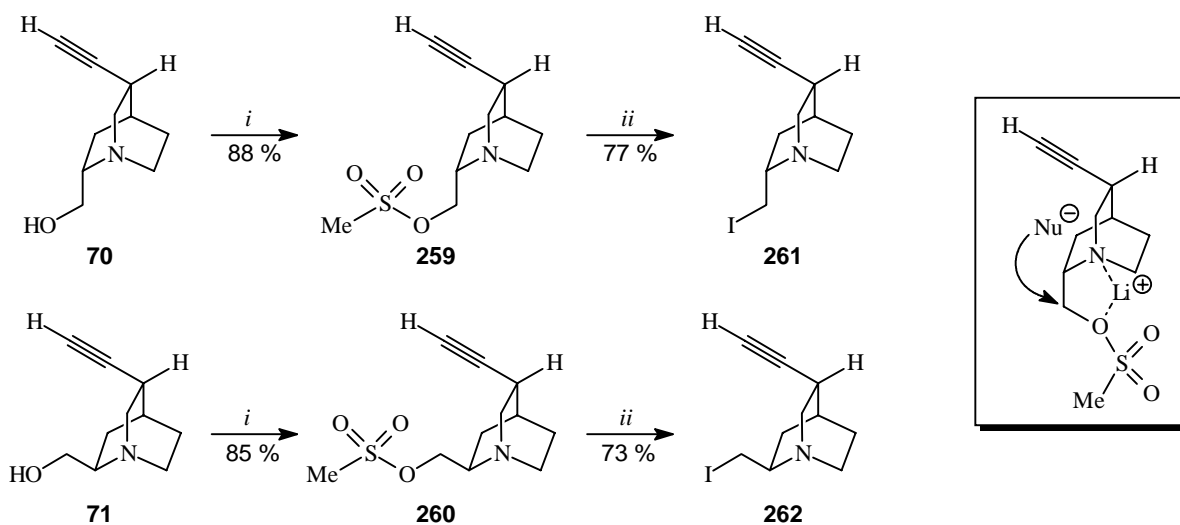
<sup>270</sup> W. M. Braje, R. Wartchow, H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.*, **1999**, *111*, 2698.

<sup>271</sup> J. Wilken, M. Kossenjans, W. Saak, D. Haase, S. Pohl, J. Martens, *Liebigs Ann.*, **1997**, 573.

<sup>272</sup> J. Cossy, C. Dumas, D. G. Pardo, *Synlett*, **1997**, 905.

<sup>273</sup> O. Schrake, *Dissertation*, Univ. Hannover, **1999**; S. Neumann, *Diplomarbeit*, Univ. Hannover, **1998**.

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit war daher die Anwendung der Hetero-Cinchona-Umlagerung auf funktionalisierte Quincorin- und Quincorinderivate zur Entwicklung eines kurzen und flexibel einsetzbaren Zugangs zu neuartigen chiralen, substituierten 1-Azabicyclo[3.2.2]nonanen. Die Wahl der Ausgangsverbindungen fiel auf Didehydro-, C5-Keto- und C10-Esterderivate des Quincorins und Quincoridins, da mit Hilfe dieser funktionalisierten Chinuclidinderivate die Einflüsse der Seitenkette und der Basizität des Brückenkopfstickstoffs sowie die Funktionsgruppentoleranz der Umlagerung untersucht werden konnten. Die Darstellung der C9-Halogenidvorläufer erfolgte, ausgehend von den entsprechenden ungeschützten 1,2-Aminoalkoholen, über eine in einer vorangegangenen Arbeit ausgearbeitete und optimierte Zwei-Schritt-Sequenz.<sup>273</sup> Die 1,2-Aminoalkohole wurden daher zuerst mesyliert und anschließend mit Lithiumhalogeniden in Dioxan bei erhöhten Temperaturen in die gewünschten C9-Halogenide überführt. Wie die eingehenden früheren Untersuchungen nucleophiler Substitutionen durch *O. Schrage* zeigen, nimmt das Lithiumion bei der Aktivierung der Mesylate eine entscheidende Rolle ein. Es wird angenommen, daß das freie Elektronenpaar des Brückenkopfstickstoffs die Reaktivität des  $\beta$ -ständigen elektrophilen Zentrums C9 gegenüber nucleophilen Substitutionen erniedrigt. Das Lithiumion kann durch den Brückenkopfstickstoff und ein Sulfon-Sauerstoffatom chelatisiert werden und einen nucleophilen Angriff an C9 erleichtern.



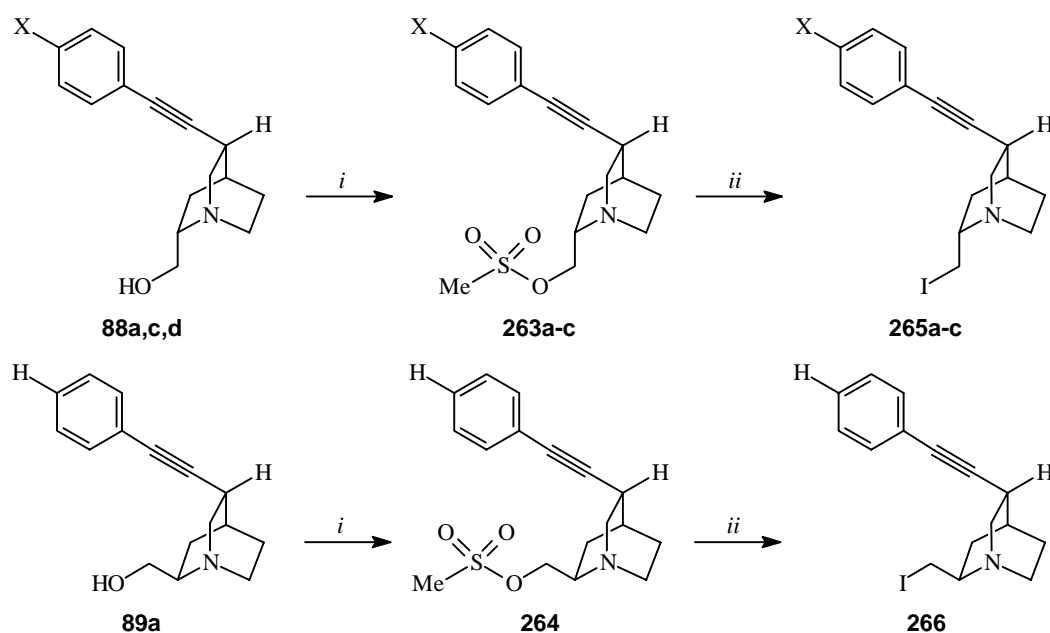
**Schema 7.7** C9-Iodierung des Didehydro-Quincorins **70** und Didehydro-Quincoridins **71**. Bedingungen: *i*, MsCl (1.3 eq), Et<sub>3</sub>N (2.0 eq), DCM, 0 °C → RT, 14 h; *ii*, LiI (3.0 eq), Dioxan, 100 °C, 6 h.

Die Umsetzung von mesyliertem Didehydro-Quincorin **259** und Didehydro-Quincoridin **260** mit Lithiumiodid in Dioxan lieferte die entsprechenden C9-Iodide **261** und **262** auch im Multigramm-Maßstab (3-5 g) in Gesamtausbeuten von mehr als 70 % (Schema 7.7). Dioxan eignete sich gut als Lösungsmittel für diese Reaktion, da es zu einer schwachen Solvatisierung des Li<sup>+</sup>-Kations, einer damit verbundenen Verstärkung der Lewis-Säure-Eigenschaft<sup>274</sup> und einer „Trennung“ vom Gegenion (*solvent separated ion pair*) führte.<sup>275</sup> Substituierte Didehydro-Derivate des Quincorins (**88a,c,d**) und Quincoridins (**89a**), die über Sonogashira-

<sup>274</sup> D. Seebach, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 1624; E. W. Collington, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 3044.

<sup>275</sup> T. E. Hogen-Esch, J. Smid, *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 307.

Kupplungen zugänglich waren, ließen sich in vergleichbaren Ausbeuten mesylieren (87-92 %) und anschließend durch Iodierung an C9 in die gewünschten Zielverbindungen **265a-c** und **266** überführen (75-82 %) (Schema 7.8 und Tab. 7.1).



**Schema 7.8** C9-Iodierung von substituierten Didehydro-Quincorin- und Didehydro-Quincoridin-derivaten. Bedingungen: *i*, MsCl (1.3 eq), Et<sub>3</sub>N (2.0 eq), DCM, 0 °C → RT, 14 h; *ii*, LiI (3.0 eq), Dioxan, 100 °C, 6 h.

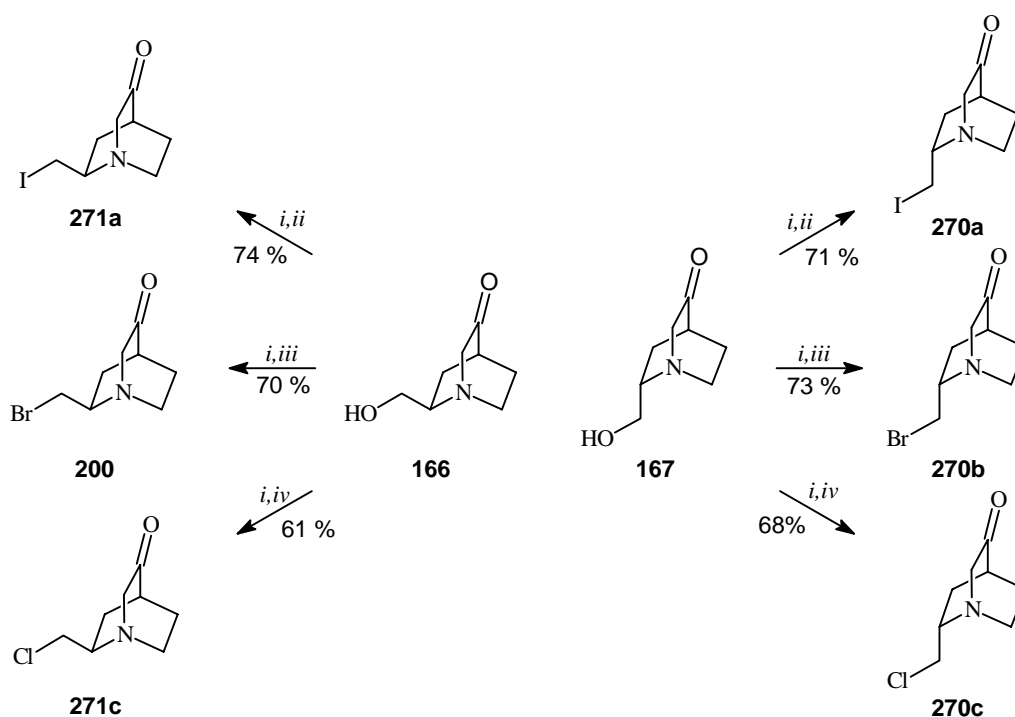
| Nr. | 1,2-Aminoalkohol | X                  | C9-Mesylyat | C9-Iodid  |                |
|-----|------------------|--------------------|-------------|-----------|----------------|
|     |                  |                    |             | Ausb. [%] | Ausb. [%]      |
| 1   | <b>88a</b>       | H                  | <b>263a</b> | 92        | <b>265a</b> 79 |
| 2   | <b>88c</b>       | NO <sub>2</sub>    | <b>263b</b> | 87        | <b>265b</b> 82 |
| 3   | <b>88d</b>       | CO <sub>2</sub> Et | <b>263c</b> | 90        | <b>265c</b> 75 |
| 4   | <b>89a</b>       | H                  | <b>264</b>  | 87        | <b>266</b> 76  |

**Tab. 7.1** Iodierung von substituierten Didehydro-Quincorin- und Didehydro-Quincoridin-derivaten

Die Lithiumhalogenid-gestützte nucleophile Substitution an C9 zeigte außerdem eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen des bicyclischen Systems. Sowohl die Reaktionen der mesylierten C5-Ketoderivate des Quincorins und Quincoridins **267** und **268** als auch die Iodierung des mesylierten Esters **269** ermöglichten die Isolierung der gewünschten C9-Halogenderivate **270a-c**, **271a-c** und **272** in Ausbeuten zwischen 61 und 81 % (Schema 7.9 und 7.10). Zwischen den eingesetzten verschiedenen Lithiumsalzen zeigte sich jedoch ein deutlicher Reaktivitätsunterschied. Während die Reaktion mit Lithiumiodid bereits nach 2 h zu einem vollständigen Umsatz führte, erforderten die Reaktionen mit Lithiumbromid (16 h) und mit Lithiumchlorid<sup>276</sup> (30 h) erheblich verlängerte Reaktionszeiten. Die in der vorliegenden Arbeit hergestellten Quincorin- und Quincoridinhalogenide lagen im Gegensatz zu den Ausgangssubstanzen als Feststoffe vor. Mit Einkristallen des Bromketons **200** konnte

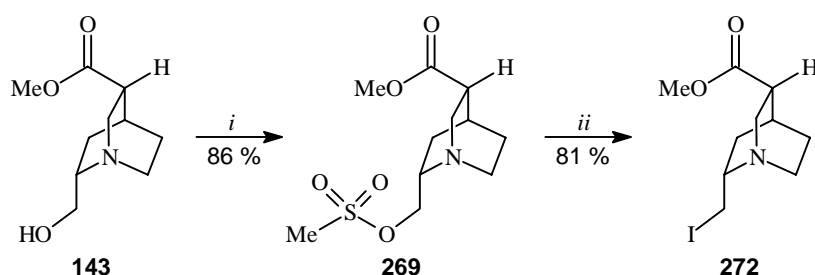
<sup>276</sup> D. E. Justice, J. R. Malpass, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 11947; D. E. Justice, J. R. Malpass, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 11962.

eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt werden. Die daraus resultierende Kristallstruktur wird in den Abschnitten 5.6 und 7.5 beschrieben.



**Schema 7.9** C9-Iodierung von substituierten Didehydro-Quincorin- und Didehydro-Quincoridin-derivaten. Bedingungen: *i*, MsCl (1.3 eq), Et<sub>3</sub>N (2.0 eq), DCM, 0 °C → RT, 14 h; *ii*, LiI (3.0 eq), Dioxan, 100 °C, 2 h; *iii*, LiBr (3.0 eq), Dioxan, 100 °C, 16 h; *iv*, LiCl (3.0 eq), Dioxan, 100 °C, 30 h.

Aufgrund der unterschiedlichen elektronischen Eigenschaften der C5-Substituenten der hergestellten Iodide variierten die Polaritäten dieser Verbindungen. Während die Iodketone **270a** und **271a** relativ unpolar waren, zeigte der Iodester **272** die höchste Polarität der C9-Iodide.



**Schema 7.10** C9-Iodierung des Quincorin-C10-Esters **143**. Bedingungen: *i*, MsCl (1.3 eq), Et<sub>3</sub>N (2.0 eq), DCM, 0 °C → RT, 14 h; *ii*, LiI (3.0 eq), Dioxan, 100 °C, 6 h.

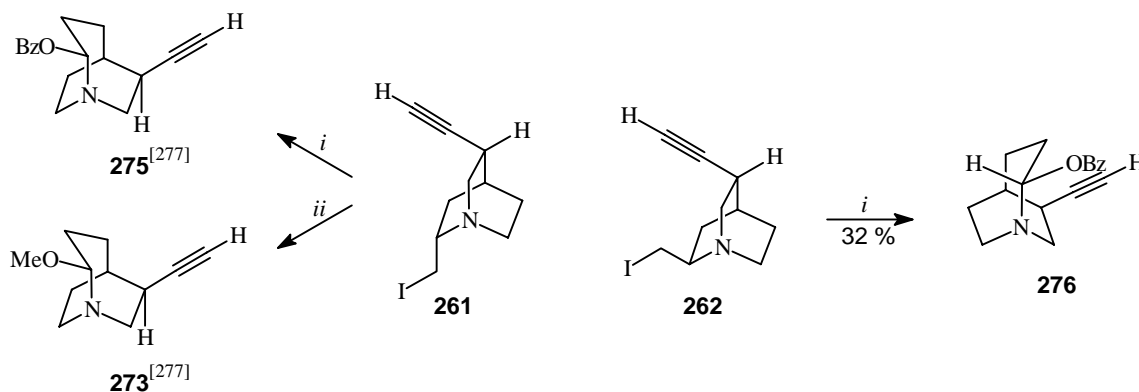
#### 7.4 Synthese von diastereomerenreinen 1-Azabicyclo[3.2.2]nonanen

Zur Untersuchung des Reaktionsverhaltens der funktionalisierten C9-Iodide in der Hetero-*Cinchona* Umlagerung wurde eine optimierte Ringerweiterungsmethode eingesetzt,<sup>277</sup> mit der das Quincorin-C9-Iodid **255** von S. Röper in einer Ausbeute von 80 % in das entsprechende 1-Azabicyclo[3.2.2]nonan **257** überführt werden konnte.<sup>278</sup> Bei dieser Methode wurde das

<sup>277</sup> S. Röper, J. Frackenhohl, O. Schrage, R. Wartchow, H. M. R. Hoffmann, in Vorbereitung zur Veröffentlichung in *Chem. Eur. J.*

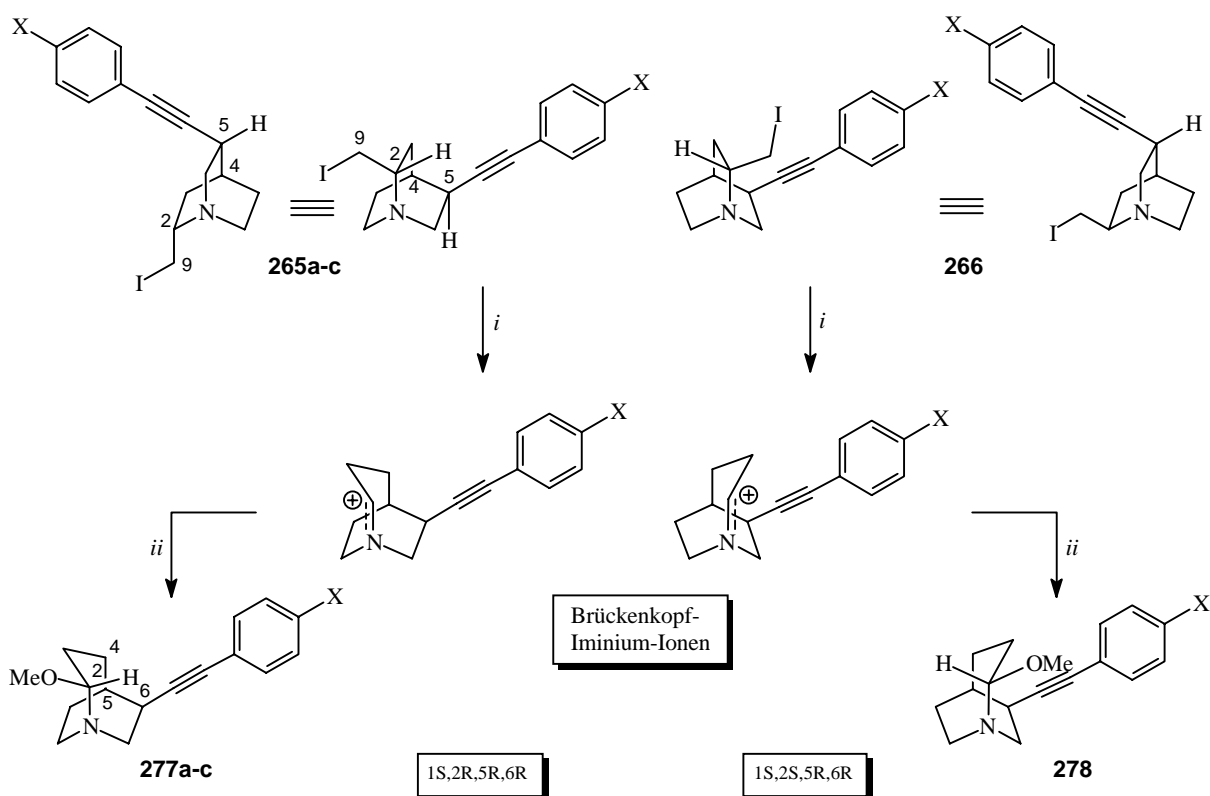
<sup>278</sup> S. Röper, *Dissertation in Vorbereitung*, Univ. Hannover, 1999.

iodierte Substrat mit einem geringen Überschuß an Silberbenzoat (1.05-1.20 eq) in Methanol bei leicht erhöhter Temperatur (50 °C) umgesetzt. Die Reaktionen der Didehydro-Quincorin- und Didehydro-Quincoridin-C9-Iodide **261** und **262** mit Silberbenzoat lieferten jedoch nicht die erwarteten umgelagerten  $\alpha$ -Methoxyamine **273** und **274**, sondern führten in einer Studie von *S. Röper* über einen Angriff auf das intermediäre Iminium-Ion durch das Silber-Gegenanion zu den Benzoaten **275** und **276** (Schema 7.11). Nur die Verwendung von Silbernitrat ermöglichte die Darstellung der  $\alpha$ -Methoxyamine.<sup>278</sup>



**Schema 7.11** Ringerweiterung von terminalen Alkinen. Bedingungen: *i*, AgOBz (1.2 eq), MeOH, 50 °C, 8 h; *ii*, AgNO<sub>3</sub>, MeOH, 50 °C, 8 h.

Die C9-Iodide **265a-c** und **266** mit internen Alkin-Einheiten an C5 reagierten dagegen unter Abfang der zuerst gebildeten Brückenkopf-Iminium-Ionen durch das Lösungsmittel Methanol zu den gewünschten substituierten 1-Azabicyclo[3.2.2]nonanen **277a-c** und **278**. Diese  $\alpha$ -Methoxyamine wurden diastereomerenrein in Ausbeuten von 70 bis 82 % und ohne Bildung von Nebenprodukten erhalten (Schema 7.12, Tab. 7.2).



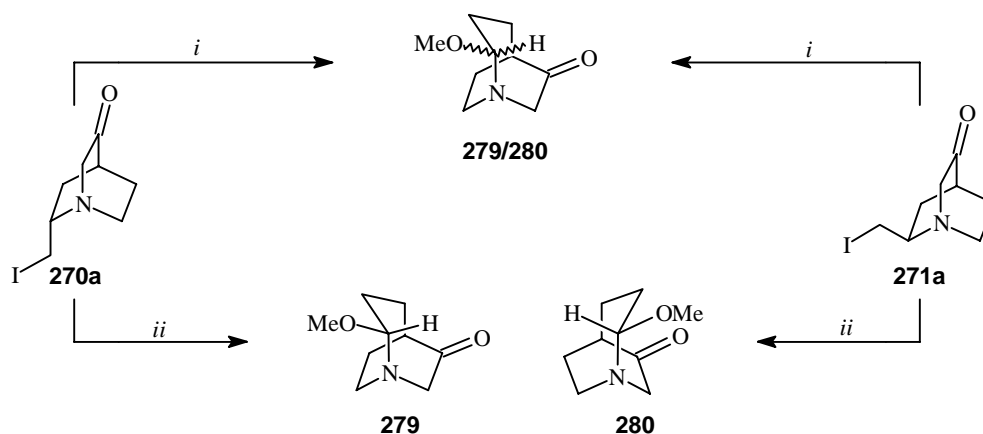
**Schema 7.12** Ringerweiterung von internen Alkinen. Bedingungen: *i*, AgOBz (1.1 eq), MeOH, 50 °C, 16 h; *ii*, MeOH.

| Nr. | C9-Iodid    | X                  | 1-Azabicyclo[3.2.2]-nonan | Ausbeute [%] |
|-----|-------------|--------------------|---------------------------|--------------|
| 1   | <b>265a</b> | H                  | <b>277a</b>               | 82           |
| 2   | <b>265b</b> | NO <sub>2</sub>    | <b>277b</b>               | 77           |
| 3   | <b>265c</b> | CO <sub>2</sub> Et | <b>277c</b>               | 74           |
| 4   | <b>266</b>  | H                  | <b>278</b>                | 70           |

**Tab. 7.2** AgOBz-gestützte Ringerweiterung von substituierten QCI- und QCD-Alkinen

Die elektronischen Eigenschaften der *p*-Substituenten der Phenylacetylen-Einheit in den Iodiden **265a-c** hatten außerdem keine wesentlichen Auswirkungen auf den Ablauf der Umlagerung, da sowohl die Reaktionsgeschwindigkeiten als auch die Ausbeuten vergleichbar waren. Aufgrund fehlender sterischer Einflüsse am Reaktionszentrum war die Stereoselektivität des Methanol-Angriffs nur auf elektronische Wechselwirkungen zurückzuführen.<sup>272</sup> Damit konnten die bei der Hetero-*Cinchona* Umlagerung der Chinin- und Chinidinhalogenide gemachten Annahmen über die Ursachen der Diastereoselektivität der Ringerweiterung bestätigt werden. Ein Einfluß des Chinolinrestes auf die Stereochemie der Reaktionsprodukte ist weitgehend auszuschließen.

Im Zuge der Untersuchung der Funktionsgruppentoleranz der Ringerweiterung wurden die Iodketone **270a** und **271a** sowohl mit Silberbenzoat als auch mit dem reaktiveren Silbertriflat umgesetzt (Schema 7.13, Tab. 7.3). Während mit Silberbenzoat die gewünschten 1-Azabicyclo[3.2.2]nonan-6-one **279** und **280** diastereomerenrein gebildet wurden, trat bei der Verwendung von Silbertriflat teilweise Epimerisierung an C2 auf.



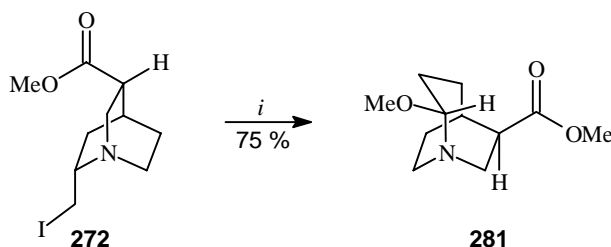
**Schema 7.13** Ringerweiterung von Iodketonen. Bedingungen: *i*, AgOTf (1.1 eq), MeOH, 40 °C, 7 h; *ii*, AgOBz (1.1 eq), MeOH, 50 °C, 16 h.

| Nr. | C9-Iodketon | Bedingungen         | Ausbeute  |   |     |
|-----|-------------|---------------------|---|---|-----|
|     |             |                     | (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )- <b>279</b> [%] | (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )- <b>279</b> [%] | [%] |
| 1   | <b>270a</b> | AgOTf ( <i>i</i> )  | 47  | 80  | 20  |
| 2   | <b>270a</b> | AgOBz ( <i>ii</i> ) | 76  | 100   | -   |
| 3   | <b>271a</b> | AgOTf ( <i>i</i> )  | 41  | 32  | 68  |
| 4   | <b>271a</b> | AgOBz ( <i>ii</i> ) | 72  | -   | 100 |
| 5   | <b>271a</b> | 1. AgOTf, 2. HCl    | 72  | 48  | 52  |

**Tab. 7.3** Ringerweiterung von C9-iodierten QCI- und QCD-Ketonen

Das Ausmaß der Epimerisierung war dabei abhängig von der Reaktionstemperatur und vom Überschuß an Silbertriflat. Reaktionstemperaturen über 50 °C begünstigten die Epimerisierung ebenso wie der Einsatz von mehr als 1 eq AgOTf, da das vom Quincorin abgeleitete Umlagerungsprodukt **279** schon bei Raumtemperatur in einem Diastereomerenverhältnis von 80:20 erhalten wurde (Tab. 7.3, Nr. 1). Der Zusatz von verd. HCl führte bei erhöhter Temperatur (55 °C) zu einer vollständigen Epimerisierung (Tab. 7.3, Nr. 5). Es ist anzunehmen, daß die bei der Umsetzung mit AgOTf freigesetzte Trifluormethansulfonsäure die Epimerisierung an C2 begünstigt.

Die Ringerweiterung des relativ polaren C9-iodierten Esters **272** mit Silberbenzoat verlief langsamer als die bisher beschriebenen Reaktionen. Durch den Einfluß des Akzeptor-Substituenten an C5 konnte erst nach 30 h ein vollständiger Umsatz des Iodids beobachtet und der diastereomerenreine 1-Azabicyclo[3.2.2]nonan-Ester **281** in 75 % Ausbeute isoliert werden (Schema 7.14).



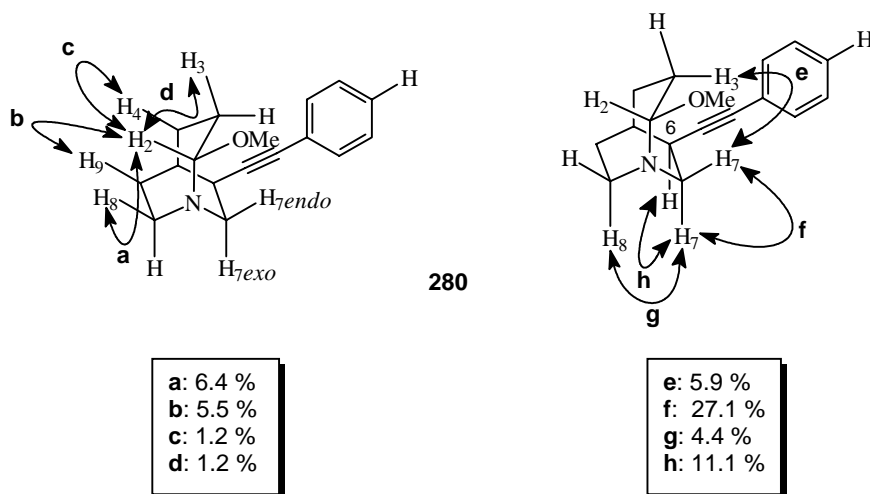
**Schema 7.14** Ringerweiterung von Iodestern. Bedingungen: *i*, AgOBz (1.1 eq), MeOH, 50 °C, 30 h.

Aufgrund der hohen Ausbeuten, der guten Funktionsgruppentoleranz und des diastereoselektiven Reaktionsverlaufs stellt die Silberbenzoat-vermittelte Ringerweiterung von C9-iodierten Quincorin- und Quincoridinderivaten eine vielseitig anwendbare Methode zur Synthese funktionalisierter, enantiomerenreiner 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane dar. Die Reaktionen verlaufen darüber hinaus ohne Bildung von Nebenprodukten und erfordern keine Schützung funktioneller Gruppen (z. B. Ester oder Ketone).

## 7.5 Spektroskopische und mechanistische Untersuchungen der Ringerweiterung

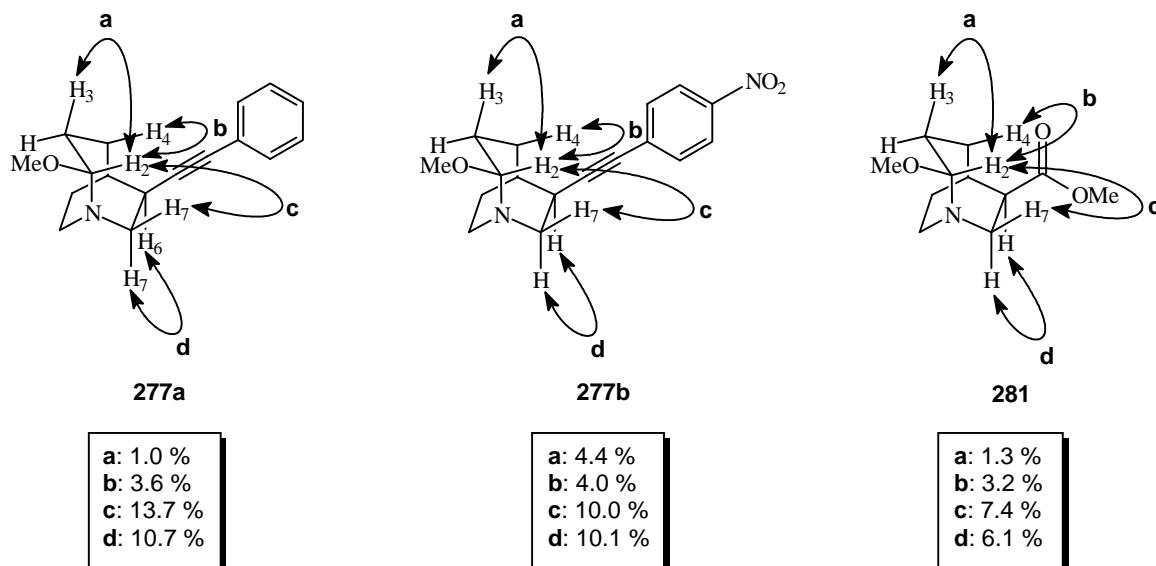
Die Strukturen der neuartigen substituierten 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane wurden mit Hilfe von NMR-spektroskopischen Methoden untersucht, die durch eine Röntgenstrukturanalyse des Umlagerungsproduktes **277b** ergänzt werden konnten. Während die bicyclischen Grundstrukturen über H,H- und H,C-COSY-Spektren sowie die zugehörigen <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren analysiert wurden, eigneten sich NOE-Messungen besonders zur Zuordnung der Konfiguration am C2-Zentrum. Die NOE-Wechselwirkungen in den 1-Azabicyclo[3.2.2]nonanen, die sich von Quincorin ableiteten, unterschieden sich deutlich von den NOEs in den auf Quincoridin basierenden Ringerweiterungsprodukten. Im 6-Phenylethynyl-substituierten 1-Azabicyclo[3.2.2]nonan **278** zeigte H2 charakteristische NOE-Wechselwirkungen mit H8<sub>endo</sub> (6.4 %), H9<sub>endo</sub> (5.5 %), H4<sub>a</sub> (1.2 %) und H3<sub>a</sub> (1.2 %). Ein NOE zwischen H2 und H7<sub>endo</sub> war dagegen nicht zu beobachten. Außerdem trat eine NOE-Verstärkung zwischen H7<sub>endo</sub> und H3<sub>b</sub> (5.9 %) auf, die ebenfalls typisch für die in Abb. 7.1 dargestellte *S*-Konfiguration an C2 ist.

Die erweiterte bicyclische C2-C3-C4-Brücke ist im Alkin **278** auf die Seite des Substituenten an C6 gerichtet und führt zu einer größeren räumlichen Nähe zwischen H3<sub>b</sub> und H7<sub>endo</sub>. H2 befindet sich dagegen auf der dem Substituenten abgewandten Seite und nimmt die axiale Position ein, während der Methoxyrest die äquatoriale Position einnimmt.



**Abb. 7.1** NOE-Wechselwirkungen des 2S-konfigurierten 1-Azabicyclo[3.2.2]nonans **278**

Im pseudo-enantiomeren substituierten 1-Azabicyclo[3.2.2]nonan **277a** traten dagegen NOE-Wechselwirkungen zwischen H2 und H7<sub>endo</sub> (13.7 %), H2 und H3<sub>b</sub> (1.0 %) sowie H2 und H4<sub>b</sub> (3.6 %) auf, die für eine R-Konfiguration an C2 charakteristisch sind (Abb. 7.2). Das Proton an C2 ist in diesem Fall dem p-NO<sub>2</sub>-Phenylethynyl-Substituenten an C6 zugewandt.



**Abb. 7.2** NOE-Wechselwirkungen in 2R-konfigurierten 1-Azabicyclo[3.2.2]nonanen

Der ebenfalls vom Quincorin abgeleitete 1-Azabicyclo[3.2.2]nonanester **281** zeigte vergleichbare NOEs. Auch hier waren intensive Wechselwirkungen zwischen H2 und H7<sub>endo</sub> (7.4 %) sowie zwischen H4<sub>b</sub> und H7<sub>exo</sub> (3.2 %) zu beobachten. Die NOE-Verstärkung zwischen H7<sub>exo</sub> und H6 (6.1 %) zeigte, daß die natürliche R-Konfiguration am Methylester-substituierten Zentrum im Verlauf der Ringerweiterung erhalten geblieben ist. Folglich waren die Zentren an C2 und C6 trotz einer zusätzlichen funktionellen Gruppe nicht epimerisierungsanfällig. Bei allen untersuchten substituierten 1-Azabicyclo[3.2.2]nonanen traten



intensive NOE-Effekte zwischen den geminalen Protonen H7<sub>endo</sub> und H7<sub>exo</sub> (21-28 %) sowie zwischen benachbarten Gerüstprotonen auf (H7-H8, H8-H9, H5-H6: 4-8 %). Im Fall des *p*-Nitrophenylethynyl-substituierten 1-Azabicyclo[3.2.2]nonans **277b** konnte eine gute Korrelation zwischen Untersuchungen in Lösung (CDCl<sub>3</sub>) und im Festkörper festgestellt werden. Sowohl aus den NOE-Messungen als auch aus der Röntgenstrukturanalyse dieser Verbindung ging hervor, daß der Methoxyrest an C2 äquatorial angeordnet ist und an diesem Zentrum eine *R*-Konfiguration vorliegt. H2 zeigte daher in Analogie zu den Umlagerungsprodukten **277a** und **281** intensive NOEs zwischen H2 und H7<sub>endo</sub> (10.0 %), H2 und H3<sub>b</sub> (4.4 %) sowie H2 und H4<sub>b</sub> (4.0 %) (Abb. 7.2). Die Protonen an H7 wiesen außerdem aufgrund der verschiedenen Umgebungen deutliche Unterschiede in den chemischen Verschiebungen auf (H7<sub>exo</sub>: δ 3.60, H7<sub>endo</sub>: δ 2.95). Im HMQC-Spektrum von **277b** ist die für ein Halbaminale typische Tieffeldverschiebung der C2- (δ 97.51) und H2-Signale (δ 3.93) deutlich zu erkennen.

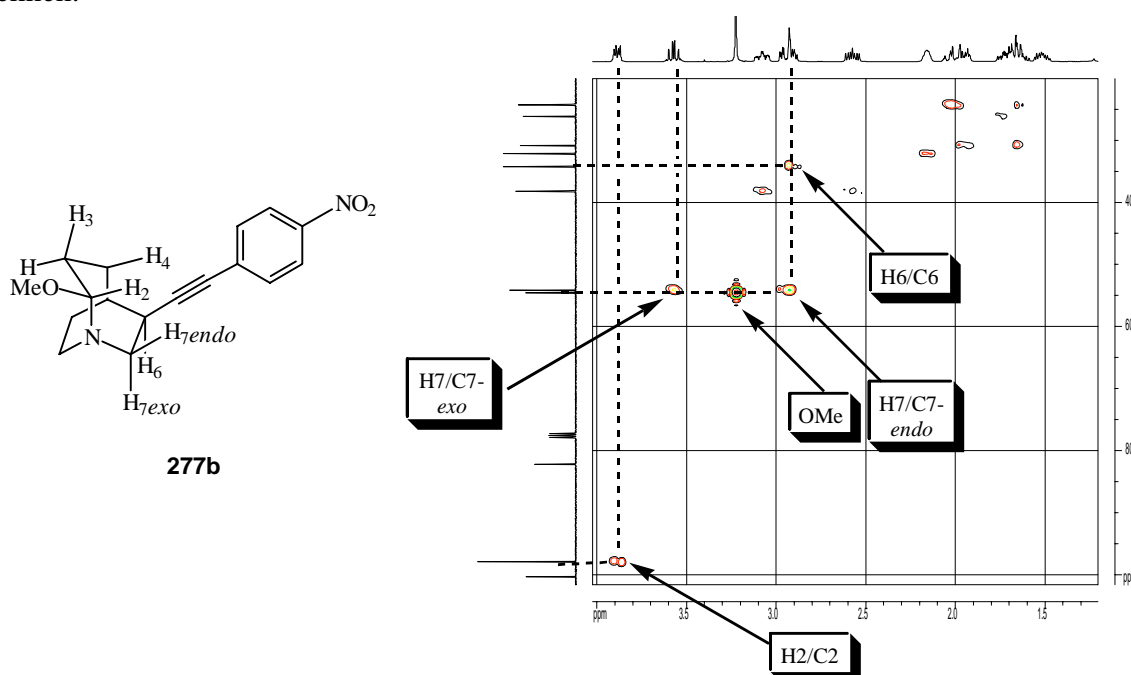


Abb. 7.3 Molecular Modelling und HMQC-Spektrum des 1-Azabicyclo[3.2.2]nonans **277b**

Die Ringspannung des 1-Azabicyclo[3.2.2]nonans **277b** wurde durch die zusätzliche Methyleneinheit im bicyclischen Ringsystem im Vergleich zu den in dieser Arbeit beschriebenen 1-Azabicyclo[2.2.2]octanen verringert.

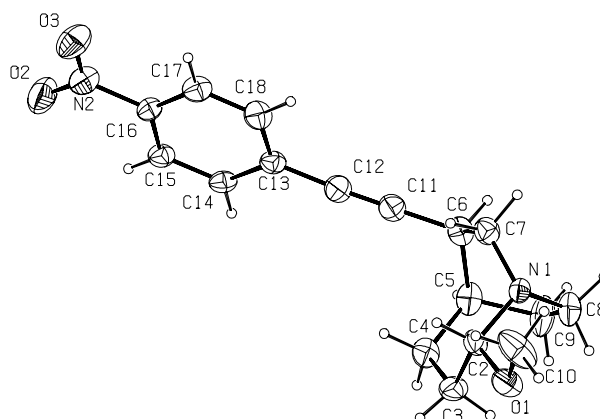


Abb. 7.4 Röntgenstruktur des *p*-Nitrophenylethynyl-substituierten 1-Azabicyclo[3.2.2]nonans **277b**

Daher konnte nur eine geringe Vertwistung des Bicyclus festgestellt werden, die zu kleinen Torsionswinkeln  $\Phi_1$  (N1-C7-C6-C5) =  $6.3^\circ$  und  $\Phi_2$  (N1-C8-C9-C5) =  $2.4^\circ$  führte (Abb. 7.4 und Abb. 7.5). Trotzdem waren die Polarität und Basizität dieser Verbindung im Vergleich zum entsprechenden substituierten Didehydro-Quincorin-Vorläufer **88c** erheblich verringert. Als Erklärungsansätze für diese Beobachtung können einmal die Einbindung des Brückenkopfstickstoffs in ein Halbaminal und zum anderen die verringerte Pyramidalisierung am Stickstoff dienen. Die Summe der Bindungswinkel des Stickstoffs mit den benachbarten Kohlenstoffatomen ist größer ( $339.8^\circ$ ) als im idealisierten Tetraeder ( $328.5^\circ$ ). Folglich ist die Umgebung des N1-Stickstoffs geringer pyramidalisiert als im polaren Didehydroquincoridin **71** ( $325.3^\circ$ ) oder im Bromketon **200** ( $327.1^\circ$ ) (Abb. 7.5).

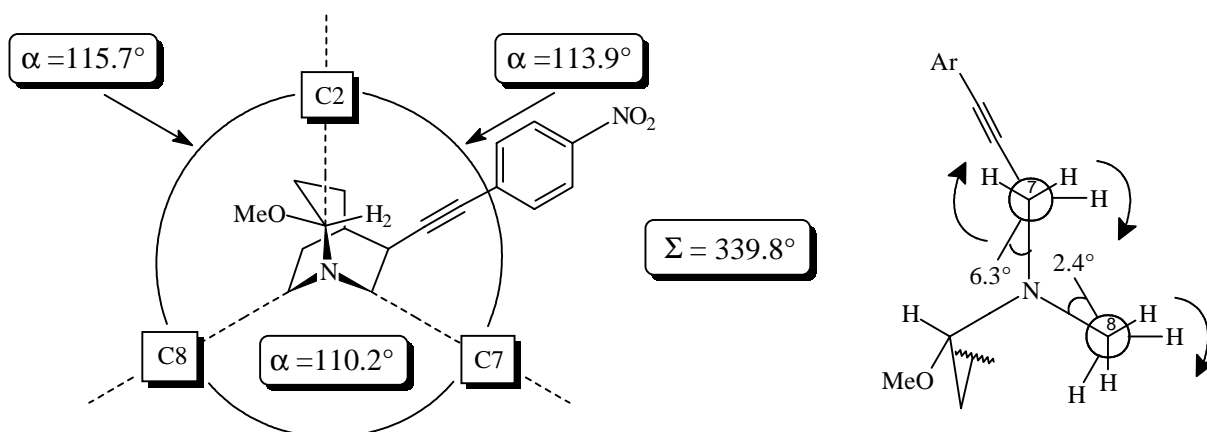


Abb. 7.5 Bindungs- und Torsionswinkel im 1-Azabicyclo[3.2.2]nonan **277b**

Wie bereits erwähnt, basiert die Ringerweiterung von C9-iodierten Azabicyclo[2.2.2]-octanderivaten wahrscheinlich auf einer nucleophilen Verschiebung von C3 nach C9 unter Bildung eines gespannten, nichtplanaren Brückenkopf-Iminium-Ions. Bicyclen mit gespannten Brückenkopfdoppelbindungen ((*E*)- und (*Z*)-Isomere) wurden bereits in einer Matrix bei niedriger Temperatur nachgewiesen.<sup>279</sup> Voraussetzungen für die erfolgreiche Bildung der Iminium-Ionen sind die antiperiplanaren Stellungen der C3-C2-Bindung und der C9-Halogen-Bindung sowie der C3-C2-Bindung und des freien Elektronenpaares am Stickstoffatom.

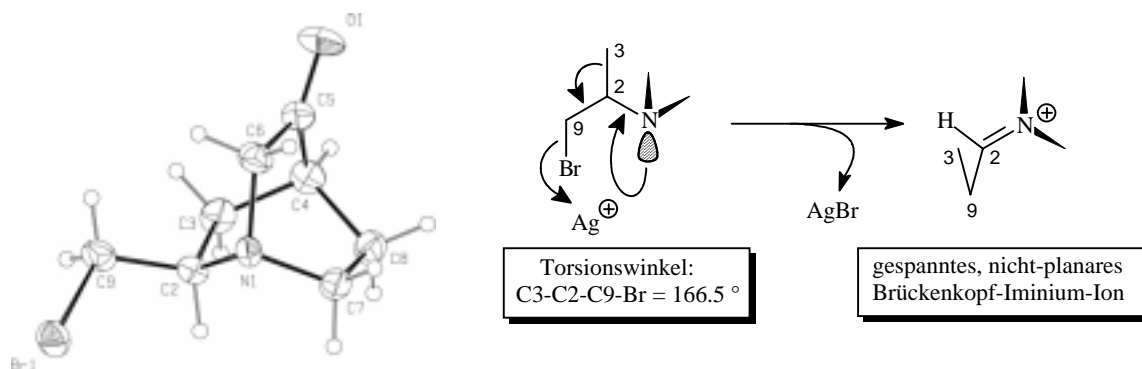


Abb. 7.6. Torsionswinkel im Bromketon **200**

Bei den Halogenderivaten der Naturstoffe Chinin und Chinidin konnten diese Anordnungen bereits über Torsionswinkel-Bestimmungen ( $\Phi_1$  (C7-C8-C9-X)  $\geq 178^\circ$ ) und NOE-Messungen

<sup>279</sup> R. S. Sheridan, G. A. Ganzer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 6158; J. G. Radziszewski, J. W. Downing, C. Wentrup, P. Kaszynski, M. Jawdoski, P. Kovacic, J. Michl, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 2799.

nachgewiesen werden.<sup>270</sup> Die Röntgenstrukturanalyse des vom Quincoridin abgeleiteten Bromketons **200** ermöglicht dies auch exemplarisch für die 2,5-disubstituierten Chinuclidinderivate. Der entsprechende Torsionswinkel  $\Phi_1$  (C3-C2-C9-Br) = 166.5° deutet ebenfalls auf eine überwiegend antiperiplanare Anordnung der entscheidenden Bindungen hin (Abb. 7.6). Das Bromketon **200** ist zwar nicht als Substrat in einer Ringerweiterung eingesetzt worden, Ähnlichkeiten bei der Umsetzung verschiedener halogener Chinin- und Chinidinderivate lassen jedoch auf eine vergleichbare Übertragbarkeit der Ergebnisse bei den Quincorin- und Quincoridinderivaten schließen.

Zusätzlich wurde das Iodketon **270a**, ein Vorläufer für die Synthese des 1-Azabicyclo[3.2.2]nonan-6-ons **279**, mit Hilfe von NOESY-Messungen untersucht. Im Quincorinderivat **270a** sind drei verschiedene Konformationen für die C2-C9-Bindung möglich, eine *X(N,C)-gauche* (**I**), eine *N,X-gauche* (**II**) und eine *N,X-anti*-Konformation **III**.<sup>280</sup>

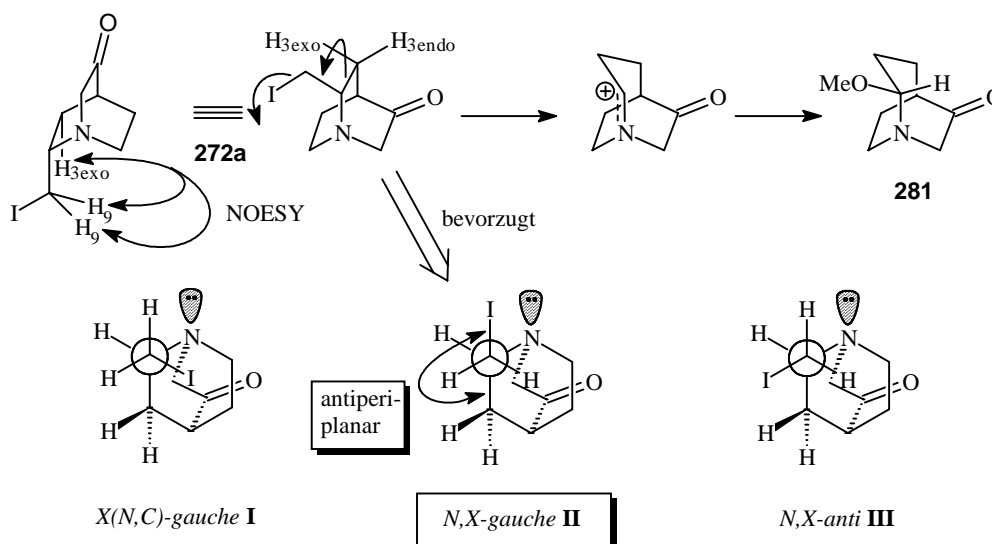


Abb. 7.7 Konformationen des Iodketons **272a**

Zwischen H<sub>3<sub>exo</sub></sub> und beiden Protonen an C9 treten intensive NOESY-Wechselwirkungen auf, die auf eine Bevorzugung der *N,X-gauche*-Konformation **II** hinweisen (Abb. 7.7). In dieser Konformation stehen die C3-C2- und die C9-I-Bindung antiperiplanar zueinander und begünstigen die Ringerweiterung.

## 8 Pharmakologische Untersuchungen und asymmetrische Katalyse

### 8.1 *In-vitro*-Untersuchung der pharmakologischen Aktivität der hergestellten *Cinchona* Alkaloide

Das Anwendungsspektrum von Chinin ist nicht nur auf die Behandlung der Malaria begrenzt. Aufgrund seiner fiebersenkenden Eigenschaften findet man Chinin außerdem in zahlreichen Medikamenten gegen Grippe und Erkältungskrankheiten (Chinaspin®) sowie in Rheuma- und

<sup>280</sup> O. Schrage, H. Franz, H. M. R. Hoffmann, in Vorbereitung zur Veröffentlichung in *Tetrahedron*.

Schmerzmitteln (Fogal®). Obwohl der Großteil der neueren Arbeiten zur Leitstrukturentwicklung auf Chinuclidinbasis die Synthese von Neurotransmitter-Agonisten und -Antagonisten, ausgehend von einfachen Synthesebausteinen wie Chinuclidinon **48**, zum Ziel hatte, wurden auch die Naturstoffe Chinin und Chinidin in einigen Untersuchungen genutzt. Durch gezielte Funktionalisierung des Chinolinrestes an der 2'-Position konnten wirksame nicht-peptidische CGRP-Rezeptor-Antagonisten **282** und **283**<sup>281</sup> (CGRP = Calcitonin Gene-Related Peptide) hergestellt werden,<sup>282</sup> die potentielle Wirkstoffe zur Behandlung von Migräne und neurogenen Entzündungen darstellen.<sup>283</sup>

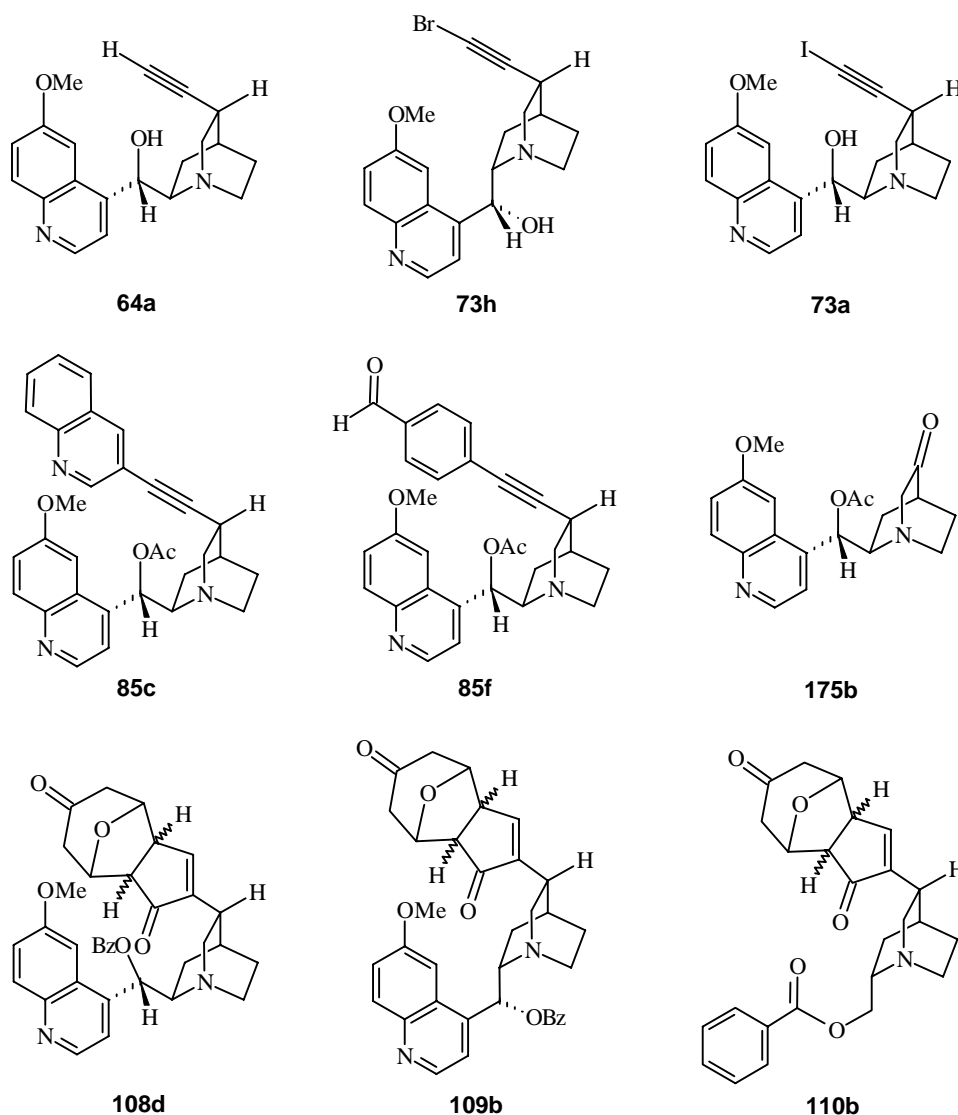


Abb. 8.1 Cinchona Alkaloid-Testsubstanzen

Die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten funktionalisierten Chinin- und Chinidinderivate boten die Möglichkeit, den Einfluß von Substituenten und funktionellen Gruppen auf die pharmakologische Aktivität zu untersuchen.<sup>284</sup> Daher wurden die Didehydrochinin- und

<sup>281</sup> **282** = 2'-Chlordihydrochinin, **283** = Dihydrochinin mit verschiedenen Arylsubstituenten an C2'

<sup>282</sup> R. A. Daines, K. K. C. Sham, J. J. Taggart, W. D. Kingsbury, J. Chan, A. Breen, J. Disa, N. Aiyar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, 7, 2673.

<sup>283</sup> N. Aiyar, R. A. Daines, G. Z. Feuerstein, R. N. Willette, *Pharmacol. Rev. and Commun.*, **1996**, 8, 49.

<sup>284</sup> Die pharmakologischen Untersuchungen wurden von Prof. Dr. W. Beil, Institut für Allgemeine Pharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover, durchgeführt.

Didehydrochinidin-Derivate **64c**, **73a**, **73h**, **85c**, **85f**, die Cycloadditionsprodukte **108d**, **109b** und **110b** sowie das Acetyl-geschützte Chinidin-C3-Keton **174b** auf cytotostatische und cytotoxische Eigenschaften getestet (Abb. 8.1).<sup>285</sup> Als Testsysteme dienten die Tumorzelllinien HMO2 (Magenadenokarzinom), HEP G2 (Leberkarzinom),<sup>286</sup> KATO III (Kolonkarzinom) und MCF 7 (Mammakarzinom), wobei die Untersuchungen gemäß den NCI-Richtlinien durchgeführt wurden.<sup>287</sup> Die Bestimmung der Zellenzahl erfolgte photometrisch (Proteinbestimmung mit Sulforhodamin).<sup>288</sup> Zusätzlich wurden 5-Fluorouracil **284**, *cis*-Platin **285**, Carnavalin **286**<sup>289</sup> und das 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan **287**<sup>290</sup> als Vergleichssubstanzen eingesetzt (Abb. 8.2).

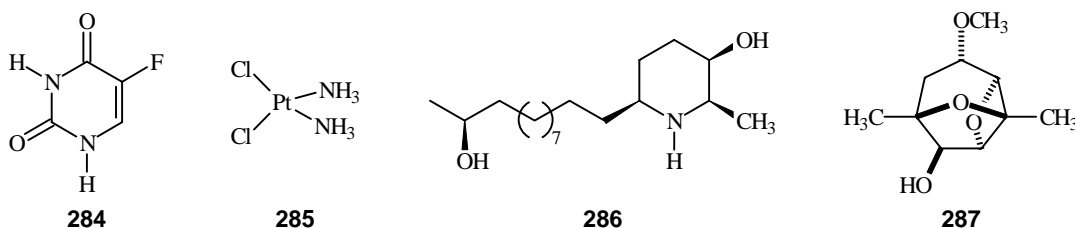


Abb. 8.2 Vergleichssubstanzen mit cytotostatischer Wirkung

Für die Bewertung der getesteten Substanzen sind unter Betrachtung der Wirksamkeit der Standardzytostatika 5-Fluorouracil und *cis*-Platin folgende Grenzwerte festgelegt worden (Abb. 8.3).

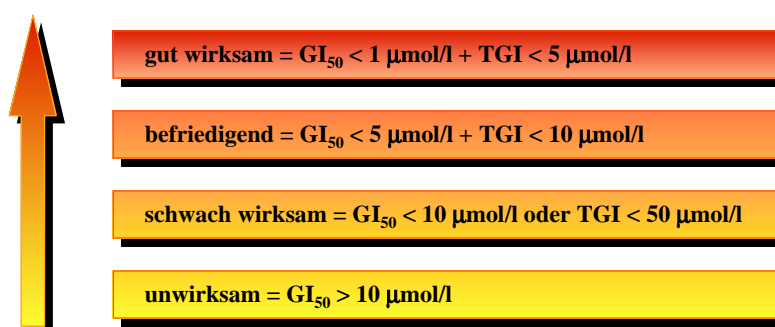


Abb. 8.3 Einstufung der cytotostatischen Aktivitäten

Das iodierter Didehydrochinidin **73a** zeigte unter den Alkinderivaten des Chinins und Chinidins bei allen getesteten Zelllinien die höchsten cytotostatischen Aktivitäten, während das terminale Didehydrochinin **64c** die niedrigsten Aktivitäten aufwies (Tab. 8.1). Mit der cytotostatischen Wirkung des Iodalkins **73a** war jedoch gleichzeitig eine relativ hohe Cytotoxizität gegenüber den HMO2 und KATO III-Zelllinien verbunden, folglich lagen die TGI- und LC<sub>50</sub>-Werte dicht beieinander. Bei Substanzen, die für eine Krebstherapie geeignet sind, sollten diese beiden Werte möglichst weit auseinander liegen. Nur dann können bei einer Behandlung, die auf eine effektive cytotostatische Wirkung abzielt, Nebenwirkungen verringert

<sup>285</sup> Die Synthese und Auswahl der zu testenden Substanzen erfolgte in Zusammenarbeit mit W. M. Braje (*Dissertation*, Univ. Hannover, **1999**).

<sup>286</sup> S. Wagner, W. Beil, U. E. H. Mai, C. Bokemeyer, H. J. Meyer, M. P. Manns, *Pharmacology*, **1994**, *49*, 226.

<sup>287</sup> M. R. Grever, S. A. Schepartz, B. A. Chabner, *Semin. Oncol.*, **1992**, *19*, 622.

<sup>288</sup> P. Skehan, R. Storeng, D. Scudiero, A. Monks, J. McMahon, D. Vistica, J. T. Warren, S. Kenny, M. R. Boyd, *J. Nat. Cancer Inst.*, **1990**, *82*, 1107.

<sup>289</sup> A. Pahl, J. Oetting, J. Holzkamp, H. H. Meyer, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 7255.

<sup>290</sup> J. Wittenberg, W. Beil, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8259.

werden, die durch das Absterben nicht entarteter Zellen auftreten. Das Bromalkin **73h** war etwas schwächer wirksam, dafür war auch die Cytotoxizität deutlich verringert. Die cytostatischen Aktivitäten der Aryl-substituierten Alkine **85c** und **85f** unterschieden sich nur geringfügig.

| Substanz   | GI <sub>50</sub> <sup>a</sup> |          |        | TGI <sup>b</sup> |          |        | LC <sub>50</sub> <sup>c</sup> |          |        |
|------------|-------------------------------|----------|--------|------------------|----------|--------|-------------------------------|----------|--------|
|            | HMO2                          | KATO III | HEP G2 | HMO2             | KATO III | HEP G2 | HMO2                          | KATO III | HEP G2 |
| <b>64c</b> | 6.5                           | 1.3      | 12     | 8.5              | 28       | 50     | 50                            | > 50     | > 50   |
| <b>73h</b> | 3.8                           | 0.9      | 1.7    | 8.6              | 5.0      | 6.2    | 50                            | 9.2      | > 50   |
| <b>73a</b> | 2.7                           | < 0.5    | 1.0    | 3.8              | 1.9      | 2.6    | 5.0                           | 4.2      | > 50   |
| <b>85c</b> | 3.6                           | 1.2      | 13     | 22               | 4.4      | > 50   | > 50                          | > 50     | > 50   |
| <b>85f</b> | 3.6                           | 0.6      | 13     | >50              | 3.0      | > 50   | > 50                          | > 50     | > 50   |
| <b>284</b> | 1.2                           | –        | 0.2    | 35               | –        | 50     | > 50                          | –        | > 50   |
| <b>285</b> | 0.1                           | –        | 0.5    | 2.5              | –        | 50     | 40                            | –        | > 50   |
| <b>286</b> | 1.4                           | 0.8      | 0.6    | 4.0              | 18       | 2.5    | >50                           | > 50     | 28     |
| <b>287</b> | 3                             | –        | –      | 57               | –        | –      | > 50                          | –        | –      |

<sup>a</sup> GI<sub>50</sub> = Konzentration, die eine halbmaximale Hemmung des Zellwachstums bewirkt.

<sup>b</sup> TGI = Konzentration, die eine vollständige Hemmung des Zellwachstums bewirkt.

<sup>c</sup> LC<sub>50</sub> = Konzentration, die eine halbmaximale cytotoxische Wirkung zeigt.

**Tab. 8.1** Cytostatische Wirkung (µmol/l) ausgewählter Didehydro-*Cinchona* Alkaloidderivate

Alle fünf getesteten Alkinderivate wiesen die höchsten Wirksamkeiten bei der KATO III-Zelllinie auf (0.5-1.3 µmol/l), aber auch bei der HMO2-Zelllinie lagen die Aktivitäten in einer ähnlichen Größenordnung (3.6-6.5 µmol/l) wie die entsprechenden Werte von Fluorouracil **284** und *cis*-Platin **285** (0.1-1.2 µmol/l). Im Fall der HEP G2-Zelllinie waren die nichthalogenierten Alkine kaum wirksam, und die halogenierten Alkine zeigten keine cytotoxischen Wirkungen.

| Substanz    | GI <sub>50</sub> |                      |        | TGI  |                      |        | LC <sub>50</sub> |                     |        |
|-------------|------------------|----------------------|--------|------|----------------------|--------|------------------|---------------------|--------|
|             | HMO2             | MCF 7 /<br>KATO III* | HEP G2 | HMO2 | MCF 7 /<br>KATO III* | HEP G2 | HMO2             | MCF 7 /<br>KATO III | HEP G2 |
| <b>108d</b> | 16.5             | 10.0                 | 17.0   | 44   | 50                   | 50     | > 50             | > 50                | > 50   |
| <b>109b</b> | 13.0             | 6.2                  | 13.0   | 32   | 50                   | 36     | > 50             | > 50                | > 50   |
| <b>110b</b> | >50              | > 50                 | > 50   | > 50 | > 50                 | >50    | > 50             | > 50                | > 50   |
| <b>175b</b> | 3.8              | 2.0*                 | 32     | > 50 | > 50*                | > 50   | > 50             | > 50*               | > 50   |

**Tab. 8.2** Cytostatische Wirkung (µmol/l) von funktionalisierten *Cinchona* Alkaloiden

Die vom Chinin und Chinidin abgeleiteten Pauson-Khand-Cycloadditionsprodukte **108d**, **109b** zeigten wesentlich schwächere cytostatische Aktivitäten als die hier untersuchten Alkine, während die Wirksamkeit des Chinidin-C3-Ketons **175b** im Bereich der Aryl-substituierten Alkine **85c** und **85f** eingeordnet werden konnte (Tab. 8.2). Das Quincorin-Derivat **110b** war darüber hinaus unwirksam und wurde deshalb in den folgenden Übersichten (Abb. 8.4 und 8.5) nicht berücksichtigt.

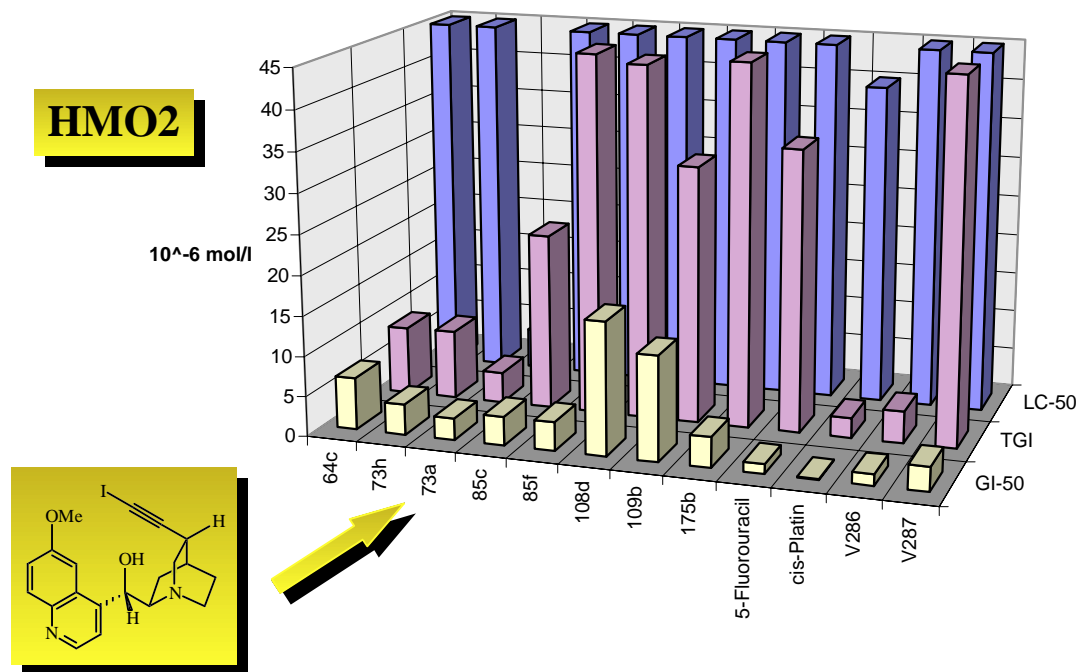


Abb. 8.4 Cytostatische Aktivitäten gegenüber der Zelllinie HMO2

Substituierte Alkine oder Vinylhalogenide treten als pharmakophore Gruppen in zahlreichen Naturstoffen mit Antitumor-Aktivität auf, wobei die Halogenatome oft eine entscheidende Rolle bei der pharmakologischen Wirksamkeit spielen. Die beiden halogenierten Alkine **73a** und **73h** erwiesen sich daher als die aktivsten *Cinchona* Alkaloid-Testsubstanzen.

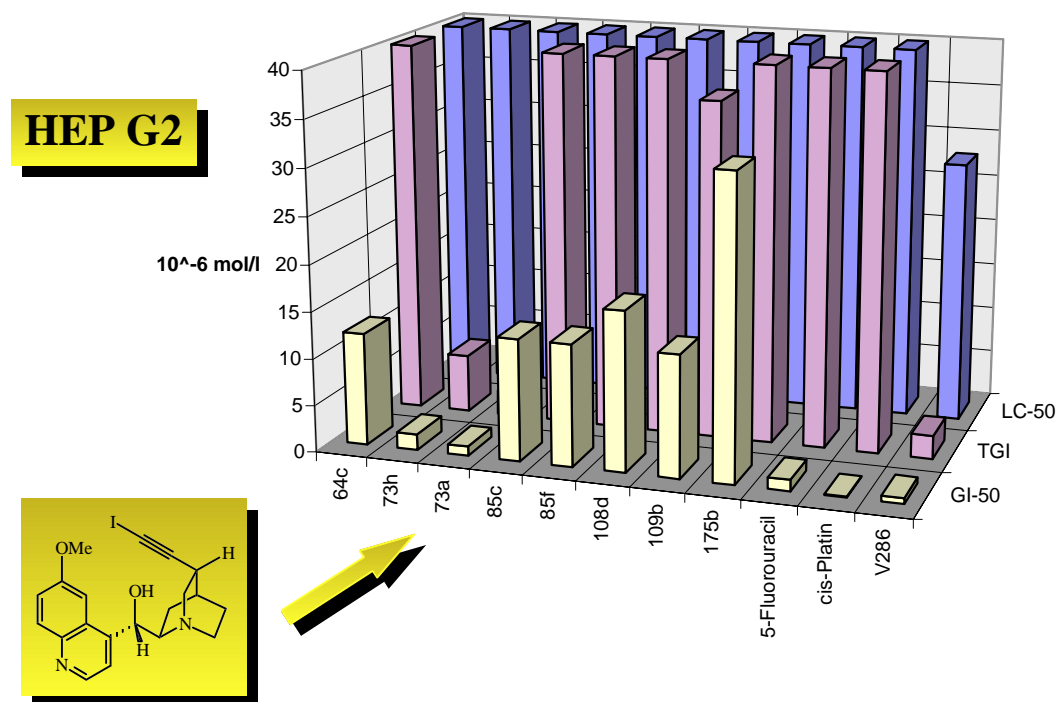
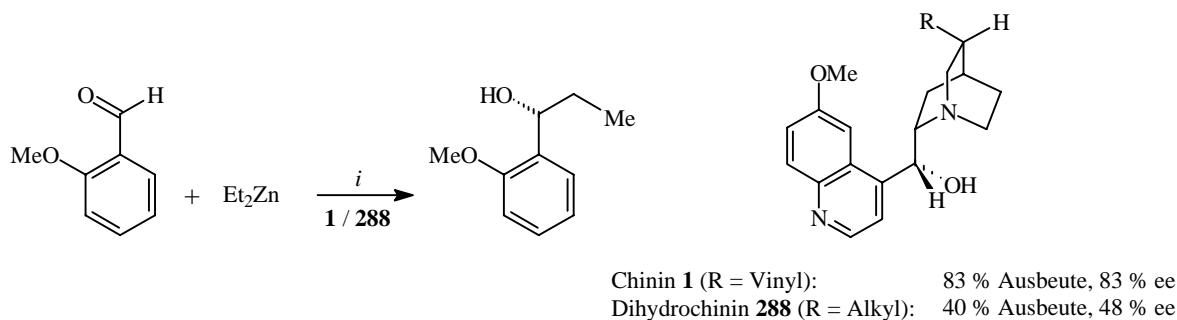


Abb. 8.5 Cytostatische Aktivitäten gegenüber der Zelllinie HEP G2

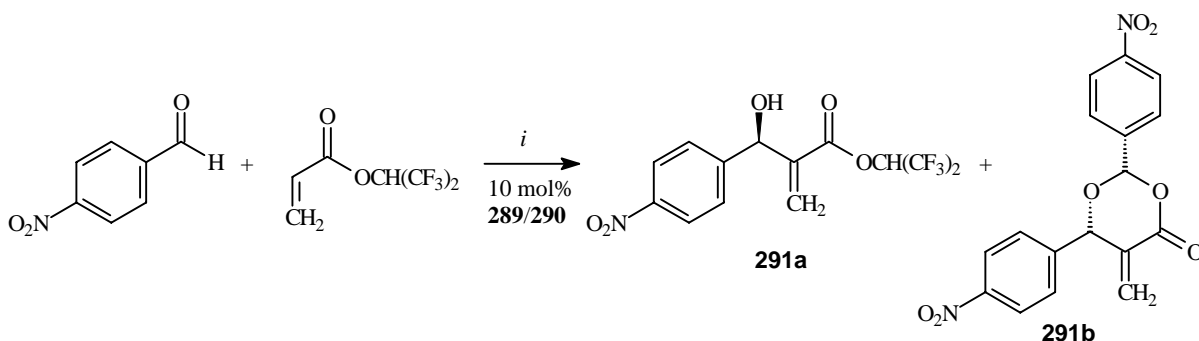
## 8.2 Anwendung von Didehydro-Chinidinderivaten in der Sharpless-AD-Reaktion

Der Einfluß der Seitenkette der *Cinchona* Alkaloide auf die asymmetrische Induktion wurde bisher nur in wenigen Publikationen beschrieben, z. B. untersuchte *Wynberg et al.*<sup>45</sup> die asymmetrische Addition von Diethylzink an Aldehyde. Bei der Verwendung von Dihydrochinin **288** ergab sich ein wesentlich geringerer Enantiomerenüberschuß als bei der entsprechenden Reaktion mit Chinin **1**. Dieses Ergebnis führte man auf günstige  $\pi$ -Wechselwirkungen des Diethylzinks mit der Vinylseitenkette zurück (Schema 8.1).

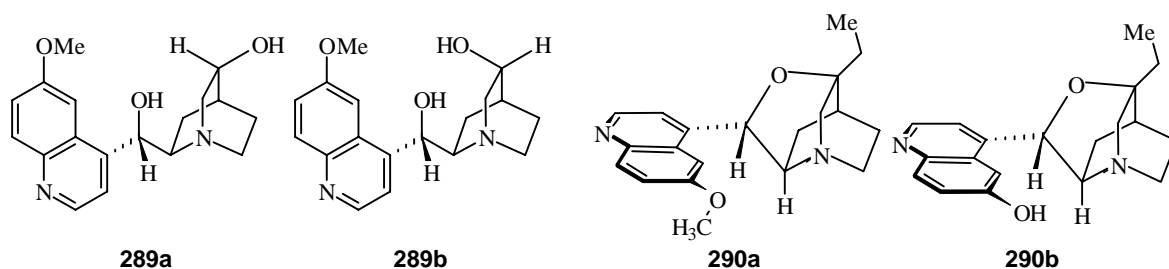


**Schema 8.1** Asymmetrische Addition von  $\text{Et}_2\text{Zn}$  an Aldehyde nach *Wynberg et al.* Bedingungen: *i*, *o*-Methoxybenzaldehyd,  $\text{Et}_2\text{Zn}$ -Lsg. in Toluol, **1** oder **288**, Toluol, RT, 24 h.

*Sharpless et al.* führten Optimierungsversuche zur asymmetrischen Dihydroxylierung mit unterschiedlich substituierten Chinuclidinen durch.<sup>291</sup> Dabei wirkte sich eine Dihydro-Seitenkette positiv auf die Bindungsfähigkeit des Chinuclidinstickstoffs zu  $\text{OsO}_4$  aus. In einer jüngst veröffentlichten Untersuchung von *Hatakeyama et al.* zur asymmetrischen Baylis-Hillman-Reaktion erfolgte der Einsatz von ungeschützten Rubanolen **289a,b** und den von uns präparierten tricyclischen Ringethern **290a,b**<sup>165</sup> als chirale Basen.<sup>292</sup>



Chirale Basen in der asymmetrischen Baylis-Hillman-Reaktion:



**Schema 8.2** Asymmetrische Baylis-Hillman-Reaktion nach *Hatakeyama et al.* Bedingungen: *i*, Aldehyd (1 eq), Acrylat (3 eq), **289a,b** oder **290a,b** (10 mol%), THF/DMF.

<sup>291</sup> H. C. Kolb, P. G. Andersson, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 1278.

<sup>292</sup> Y. Iwabuchi, M. Nakatani, N. Yokoyama, S. Hatakeyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 10219.



Mit den beiden diastereomeren C5-Rubanolen **289a** und **289b** konnten zwar nur mäßige Enantioselektivitäten erzielt werden, das hochpolare tricyclische Chinidinderivat **290b** ermöglichte jedoch die Bildung des gewünschten Reaktionsproduktes **291a** mit Enantiomerenüberschüssen von mehr als 91 % (Schema 8.2, Tab. 8.3). Bei dieser Anwendung hatten die Substituenten des Chinuclidinrestes einen entscheidenden Einfluß auf die asymmetrische Induktion, da Chinidin nur zu geringen Enantiomerenüberschüssen führte. Außerdem zeigte die asymmetrische Baylis-Hillman-Reaktion das Potential der in der vorangegangenen Diplomarbeit und der vorliegenden Dissertation beschriebenen tricyclischen *Cinchona* Alkaloide<sup>165, 248, 249</sup> (z. B. **290**) in der asymmetrischen Synthese.

| Nr. | Alkaloid    | LM      | Bedingungen |     | Ester <b>291a</b> |                   | Dioxanon <b>291b</b> |                 |
|-----|-------------|---------|-------------|-----|-------------------|-------------------|----------------------|-----------------|
|     |             |         | T           | t   | Ausbeute          | ee <sup>a</sup>   | Ausbeute             | ee <sup>a</sup> |
|     |             |         | [°C]        | [h] | [%]               | [%]               | [%]                  | [%]             |
| 1   | Chinidin    | THF     | 2           | 24  | 12                | n.b. <sup>b</sup> | 22                   | 33              |
| 2   | <b>289a</b> | THF     | 2           | 72  | 2                 | n.b.              | 32                   | 35              |
| 3   | <b>289b</b> | THF/DMF | 2           | 72  | 10                | n.b.              | 26                   | 10              |
| 4   | <b>290a</b> | THF     | 2           | 1   | 63                | 35                | 10                   | 33              |
| 5   | <b>290a</b> | DMF     | -55         | 1   | 74                | 10                | 7                    | n.b.            |
| 6   | <b>290b</b> | DMF     | -55         | 1   | 58                | 91                | 11                   | 4               |
| 7   | <b>290b</b> | DMF     | 0           | 1.5 | 52                | 64                | 11                   | 10 <sup>c</sup> |

<sup>a</sup> Der Enantiomerenüberschuß bezieht sich auf das (*R*)-Enantiomer; <sup>b</sup> nicht bestimmt; <sup>c</sup> hier wurde das (*S*)-Enantiomer erhalten.

**Tab. 8.3** Asymmetrische Baylis-Hillman-Reaktion mit *Cinchona* Alkaloid-Basen

In diesem Zusammenhang konnte bei der asymmetrischen Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit verschiedenen *Cinchona* Alkaloiden eine Abhängigkeit der Enantioselektivitäten von der Seitenkette festgestellt werden.<sup>293</sup> Dihydrochinin **288** lieferte die schlechtesten Ergebnisse, während die Enantioselektivitäten bei substituierten Didehydrochininderivaten deutlich höher ausfielen und im Bereich des Naturstoffs Chinin lagen.

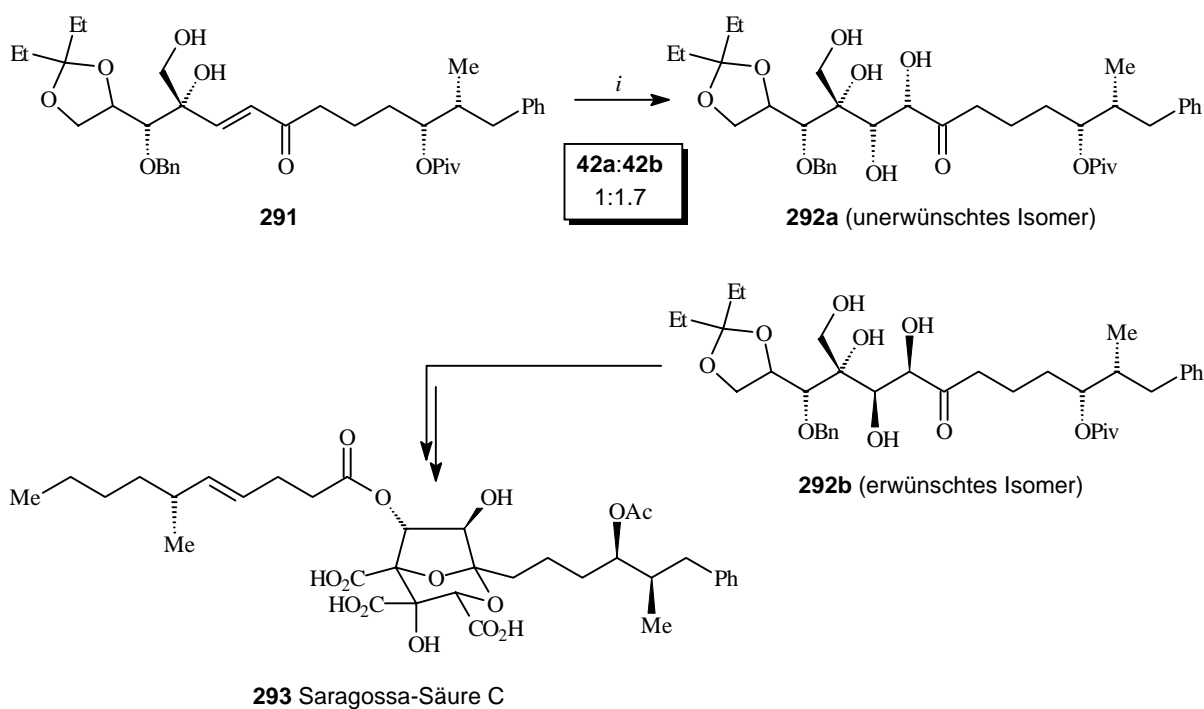
Der in den hier beschriebenen Beispielen beobachtete Einfluß der Seitenkette auf die Enantioselektivitäten der katalysierten Reaktionen regte die Anwendung von *Cinchona* Alkaloid-Liganden mit modifizierter Seitenkette in der asymmetrischen Dihydroxylierung an. Die bereits im einleitenden Abschnitt 1.2 vorgestellte Sharpless-AD-Reaktion ist eine der wichtigsten Reaktionen der modernen Organischen Chemie und wird in zahlreichen Naturstoffsynthesen eingesetzt. Die Optimierung der *Cinchona* Alkaloid-Liganden ermöglicht zwar bei einfachen Systemen die Erzielung hoher Enantioselektivitäten, in einigen Totalsynthesen brachte die AD-Reaktion jedoch nicht die gewünschte Selektivität.<sup>294</sup> Bei der Totalsynthese von Saragossa-Säure C **293** führte die asymmetrische Dihydroxylierung von **291** zu einem 1:1.7-Diastereomergemisch der Intermediate **292a** und **292b** (Schema 8.3).<sup>295</sup> Die chirale Information im Substrat und im Reagenz bewirkte in diesem Fall ein *mismatched-*

<sup>293</sup> W. M. Braje, *Dissertation*, Univ. Hannover, **1999**, 84.

<sup>294</sup> N.-S. Kim, J.-R. Choi, J. K. Cha, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 7096.

<sup>295</sup> E. M. Carreira, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 10825.

Verhalten. Das chirale Reagenz kann in den meisten Fällen die bevorzugte diastereotope Seite des Substrates übersteuern, die Wahl des Liganden ist aber von entscheidender Bedeutung zur Erhaltung der Reagenzkontrolle.<sup>296</sup>



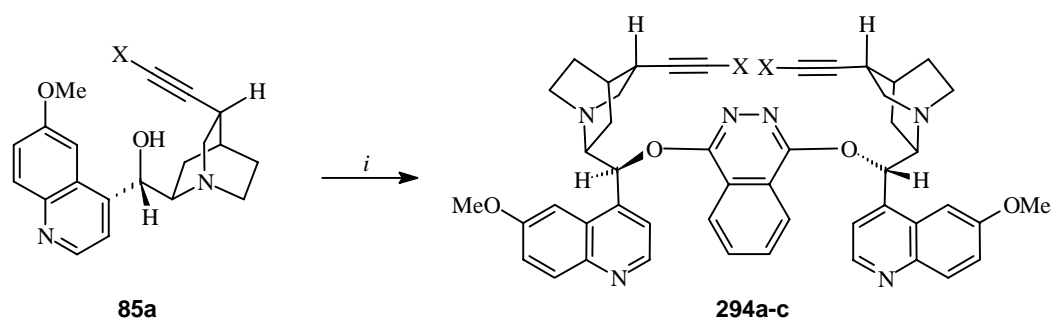
**Schema 8.3** AD-Reaktion in der Totalsynthese von Saragossa-Säure C. Bedingungen: *i*, OsO<sub>4</sub> (0.1 eq), (DHQD)<sub>2</sub>PHAL oder (DHQ)<sub>2</sub>PHAL, NMO, Aceton, H<sub>2</sub>O, 95 %.

Die für die Koordination an OsO<sub>4</sub> wichtige Basizität des Chinuclidin-Stickstoffs kann durch die Seitenkette beeinflusst werden. Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit hergestellten substituierten Didehydrochinidin-Derivate **73** und **85** zeichnen sich durch höhere Polaritäten und Basizitäten aus als Chinidin und stellen damit interessante Vorläufer für AD-Liganden dar. Alkine werden außerdem nicht von OsO<sub>4</sub> angegriffen und bleiben in AD-Reaktionen von Eninen unverändert erhalten.<sup>297</sup> Die ungeschützten Alkine **73a**, **85a** und **85b** wurden mit dem auch im kommerziell erhältlichen (DHQD)<sub>2</sub>PHAL-Liganden **30** enthaltenen Phthalazin-Spacer zu den neuartigen dimeren AD-Liganden **294a-c** verknüpft. Die substituierten Didehydrochinidin-Derivate reagierten mit 1,4-Dichlorphthalazin, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und KOH unter den gewählten Bedingungen<sup>298</sup> ohne Nebenreaktionen und in Ausbeuten von 59 bis 66 % (Schema 8.4, Tab. 8.4), während beim terminalen Alkin **64a** eine Isomerisierung zum entsprechenden Allen **73f** erfolgte. Zur Untersuchung dieser neuen Ligandenklasse in der asymmetrischen Dihydroxylierung wurden *trans*-Stilben und *trans*-Zimtsäureethylester als Testsysteme ausgewählt. Die dimeren Liganden **294a-c** können in die 2. Generation von AD-Liganden eingestuft werden, zu der auch (DHQD)<sub>2</sub>PHAL **30** gehört. Zusätzlich wurden verschiedene in die 1. Ligandengeneration einzuordnende monomere Didehydrochinidin-Derivate (**73b**, **85c** und **64h**) sowie das benzylierte Didehydrochinin **64i** in der Dihydroxylierung von *trans*-Stilben **295** und *trans*-Zimtsäureethylester **296** eingesetzt, um den Einfluß der modifizierten Seitenkette auf die Enantioselektivität zu testen (Tab. 8.5).

<sup>296</sup> K. Morikawa, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 5575.

<sup>297</sup> K.-S. Jeong, P. Sjö, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 3833.

<sup>298</sup> E. J. Corey, M. C. Noe, S. Sarshar, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 3828.



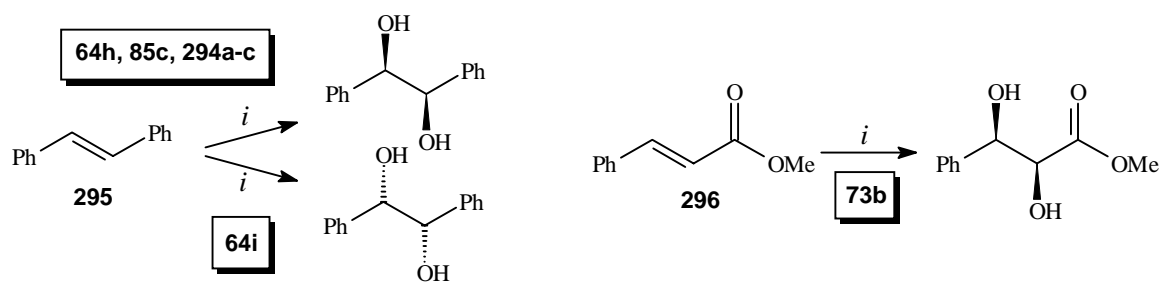
**Schema 8.4** Synthese von neuen Sharpless-Liganden der 2. Generation. Bedingungen: *i*, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KOH, Toluol, 14 h, 140 °C, Wasserabscheider.

| Nr. | Edukt      | Bedingungen   | Produkt     | X | Ausbeute [%] |
|-----|------------|---|-------------|---|--------------|
| 1   | <b>85a</b> | KOH (2.5 eq), Toluol, 16 h, 120 °C                                  | <b>294a</b> |   | 56           |
| 2   | <b>85a</b> | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5 eq), KOH (1.5 eq), 12 h, 140 °C | <b>294a</b> |   | 63           |
| 3   | <b>85b</b> | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5 eq), KOH (1.5 eq), 14 h, 140 °C | <b>294b</b> |   | 66           |
| 4   | <b>73a</b> | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5 eq), KOH (1.5 eq), 14 h, 140 °C | <b>294c</b> | I | 59           |

**Tab. 8.4** Synthese von neuen Sharpless-AD-Liganden der 2. Generation

Die AD-Reaktion mit monomeren Didehydrochinidin- und Didehydrochinin-Derivaten lieferte Enantiomerenüberschüsse zwischen 55 und 83 % ee, wobei die substituierten Alkine **73b** (X = I) und **85c** (X = Chinolinyl) zu wesentlich besseren ee-Werten führten (82 und 83 % ee) als die terminalen Alkine **64h** und **64i** (55 und 62 % ee). Auch hier zeigten sich die häufig beobachteten Enantioselektivitätsunterschiede zwischen Chinin- und Chinidinderivaten (Tab. 8.5, Nr. 1 und 2). Im Gegensatz dazu ermöglichte die Verwendung der dimeren Liganden **294a-c** gleichbleibend hohe Enantioselektivitäten von mehr als 96 % ee bei der asymmetrischen Dihydroxylierung von *trans*-Stilben. Der höchste Enantiomerenüberschuß (97.3 % ee) konnte mit dem Phthalazin-verbrückten Phenyl-didehydrochinidin **294a** erzielt werden (Tab. 8.5, Nr. 5). Damit erwiesen sich die neuartigen dimeren AD-Liganden als gleichwertig mit den im kommerziell erhältlichen AD-Mix-β enthaltenen Dihydrochinidin-Derivaten. Der Einsatz des AD-Mix-β in der Dihydroxylierung von *trans*-Stilben ergab unter den hier gewählten Bedingungen einen Enantiomerenüberschuß von 95 % (Tab. 8.5, Nr. 8). Die AD-Reaktionen mit den polaren Alkinliganden **294a-c** verliefen jedoch trotz Zugabe von MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> nur langsam im Vergleich zur Umsetzung mit dem AD-Mix β.<sup>299</sup> Erst nach 24 h Reaktionszeit bei Raumtemperatur konnte ein vollständiger Umsatz beobachtet werden. Dafür hatte die Reaktionsführung bei Raumtemperatur keinen wesentlichen Einfluß auf die Enantioselektivitäten. Eine mögliche Ursache für den langsamen Reaktionsverlauf der Dihydroxylierung stellt die stärkere Koordination des Osmiums aufgrund der erhöhten Basizität des Chinuclidinstickstoffs dar.

<sup>299</sup> G. A. Crispino, K.-S. Jeong, H. C. Kolb, Z.-M. Wang, D. Xu, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 3785.



**Schema 8.5** AD-Reaktionen mit modifizierten Sharpless-Liganden. Bedingungen: *i*, OsO<sub>4</sub> (0.1 eq), K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] (3 eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 eq), MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, Cinchona Alkaloid (0.1 eq), <sup>t</sup>BuOH/H<sub>2</sub>O, RT, 24 h.

| Nr. | Alken      | Liganden<br>1. Generation | Liganden<br>2. Generation | Ausbeute<br>[%] | ee<br>[%] |
|-----|------------|---------------------------|---------------------------|-----------------|-----------|
| 1   | <b>295</b> | <b>64h</b><br>            | -                         | 79              | 55        |
| 2   | <b>295</b> | <b>64i</b><br>            | -                         | 81              | 62        |
| 3   | <b>295</b> | <b>85c</b><br>            | -                         | 90              | 83        |
| 4   | <b>296</b> | <b>73b</b><br>            | -                         | 87              | 82        |
| 5   | <b>295</b> | -                         | <b>294a</b><br>           | 83              | 97        |
| 6   | <b>295</b> | -                         | <b>294b</b><br>           | 86              | 97        |
| 7   | <b>295</b> | -                         | <b>294c</b><br>           | 82              | 96        |
| 8   | <b>295</b> | -                         | <b>30</b><br>             | 89              | 95        |

**Tab. 8.5** Asymmetrische Dihydroxylierung mit substituierten Didehydro-Cinchona Alkaloiden

Ein wesentlich anspruchsvolleres Testsystem für die in dieser Arbeit hergestellten AD-Liganden stellt das ungeschützte Sechsring-Lactol **298** dar, das ebenso wie die Alkene **299** und **300** als Zwischenstufe in der Totalsynthese von Bryostatin I dient (Abb. 8.6).

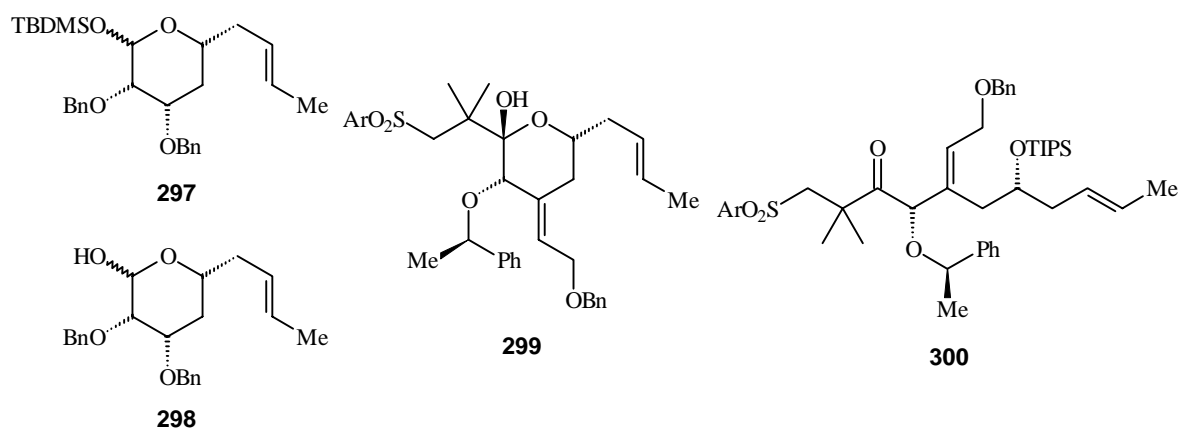
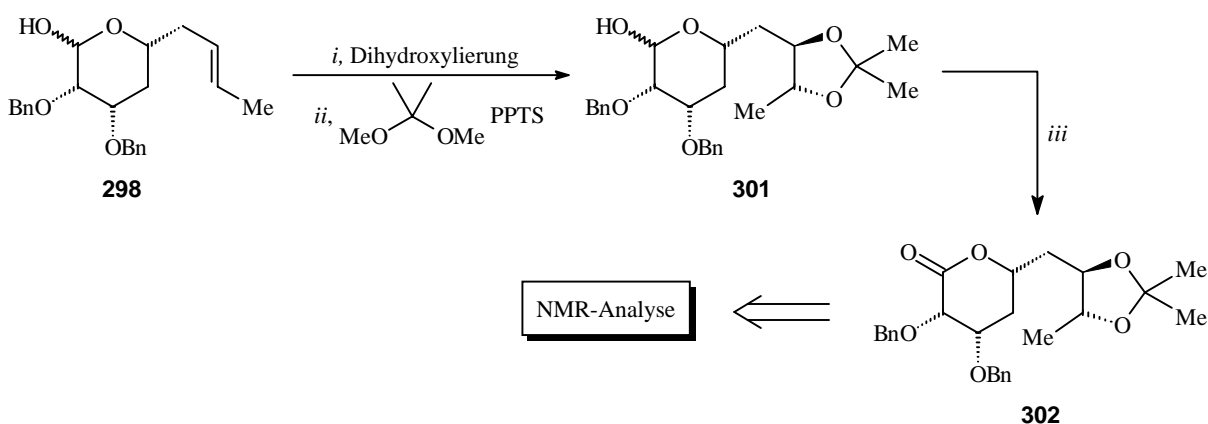


Abb. 8.6 Substrate für AD-Reaktionen im Rahmen der Bryostatin I-Totalsynthese<sup>300</sup>

Untersuchungen von *O. Gaertzen*, *C. B. W. Stark* und *U. Eggert* an den silylierten Syntheseintermediaten **297**, **299** und **300** zeigten, daß die asymmetrische Induktion durch das Standard-AD-Ligandensystem in den betrachteten Fällen gering ist.<sup>300</sup> Die ermittelten Selektivitäten erreichten höchstens ein Verhältnis von 2:1 und konnten auch durch Verwendung größerer Ligandenmengen<sup>301</sup> nur geringfügig verbessert werden. Die geringe Reagenzkontrolle im Fall des geschützten Lactols **297** könnte auf die sterische Hinderung durch den THP-Ring und die benachbarte Silylschutzgruppe im 1,5-Abstand zur Doppelbindung zurückgeführt werden, die ein effektives Einpassen des Substrates in die reaktive Tasche des (DHQD)<sub>2</sub>-PHAL-Liganden **30** (AD-Mix  $\beta$ ) verhindert.<sup>302</sup>



Schema 8.6 AD-Reaktion des Lactols **298**. Bedingungen: *i*, OsO<sub>4</sub> (0.1 eq), K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] (3 eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 eq), Cinchona Alkaloid (0.1 eq), MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, <sup>t</sup>BuOH/H<sub>2</sub>O (1:1); *ii*, PPTS (cat.); *iii*, PCC, MS 4 Å, NaOAc.

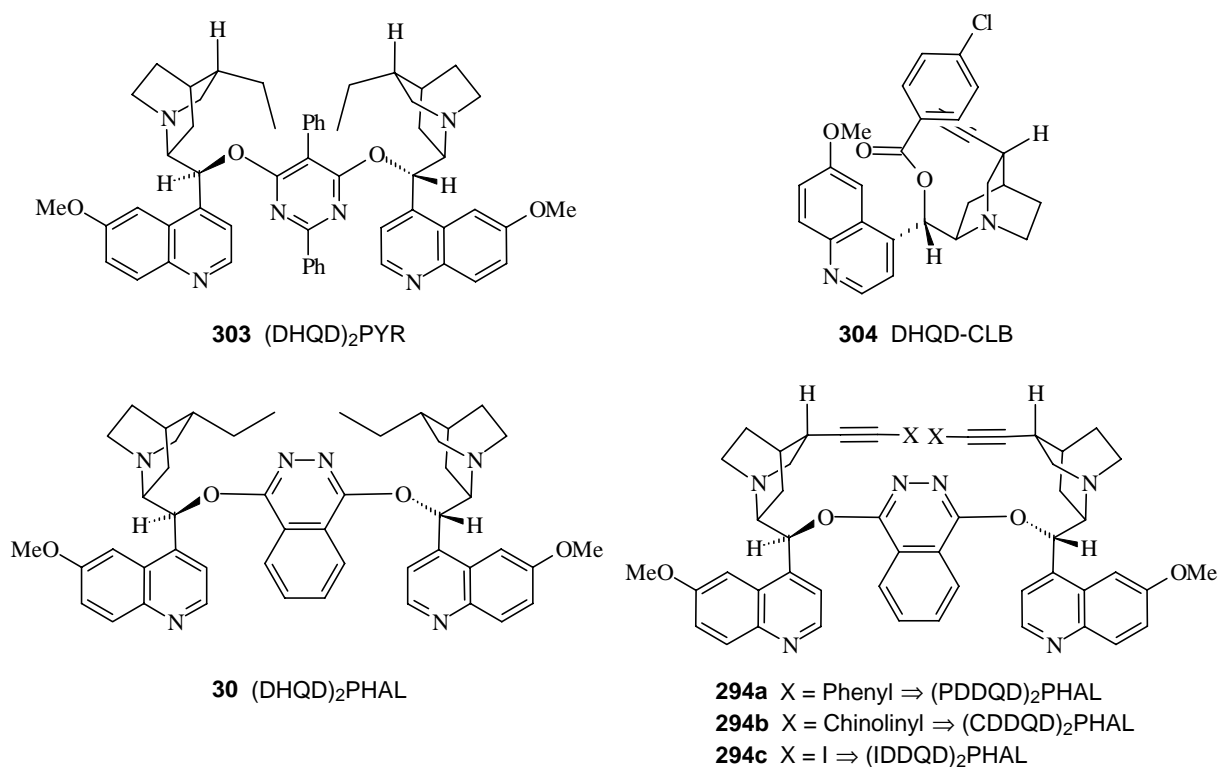
Mit dem ungeschützten Lactol **298** konnten unter Standardbedingungen ebenfalls nur niedrige Selektivitäten erzielt werden. Im Zuge der Optimierung der Dihydroxylierung wurden daher sowohl die Reaktionsbedingungen als auch die Ligandensysteme variiert.<sup>300a</sup> In Zusammen-

<sup>300</sup> a) *O. Gaertzen, Dissertation, Univ. Hannover, 1999*; b) *C. B. W. Stark, Dissertation in Vorbereitung, Univ. Hannover, 1999*; c) *U. Eggert, unveröffentlichte Ergebnisse.*

<sup>301</sup> *Y. L. Bennani, K. B. Sharpless, Tetrahedron Lett., 1993, 34, 2079.*

<sup>302</sup> *P.-O. Norrby, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 8470.*

arbeit mit *O. Gaertzen* wurden neben dem im AD-Mix  $\beta$  enthaltenen (DHQD)<sub>2</sub>PHAL-Liganden **30** und den Systemen (DHQD)<sub>2</sub>PYR **303** und DHQD-CLB **304** auch die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten neuartigen Liganden **294a-c** eingesetzt (Abb. 8.7). Dihydroxylierungen ohne chirale Liganden ergänzten die Untersuchungen zur Überprüfung einer intrinsischen asymmetrischen Induktion. Die racemische Reaktion des Lactols **298** ergab ein 1.2:1-Gemisch beider Diole und zeigte, daß die Substratkontrolle in diesem Fall gering ist. Der (DHQD)<sub>2</sub>PYR-Ligand **303** lieferte die besten Selektivitäten für die Dihydroxylierung des TBDMS-geschützten Lactols **297** (81:19). Im Falle des (DHQD)<sub>2</sub>PHAL-Liganden **30** wurde zwar eine Steigerung der Selektivität vom geschützten zum freien Lactol **298** von 73:27 auf 85:15 beobachtet, diese Ergebnisse lagen jedoch deutlich unter den bei Testsystemen wie *trans*-Stilben oder *trans*-Zimtsäuremethylester erhaltenen Selektivitäten. Durch Absenken der Reaktionstemperatur auf 0 °C konnte die Selektivität der Bildung von **301** noch auf 88:12 gesteigert werden.



**Abb. 8.7** Liganden für die asymmetrische Dihydroxylierung des Lactols **298**

Die Umsetzungen des Lactols **298** unter Beteiligung der Didehydrochinidinderivate **294a-c** führten bei verlängerten Reaktionszeiten zu erhöhten Selektivitäten.<sup>300a</sup> Das beste Ergebnis wurde mit dem Phenylethynyl-substituierten AD-Liganden (PDDQD)<sub>2</sub>PHAL **294a** erzielt, der eine Selektivität von mehr als 93:07 ermöglichte und das bisher erfolgreichste Ligandensystem für das verwendete Lactol **298** darstellte (Tab. 8.6). Der (IDDQD)<sub>2</sub>PHAL-Ligand **294c** zeigte das gleiche Produktverhältnis (88:12) wie der Standardligand (DHQD)<sub>2</sub>PHAL **30**, während das Dihydroxylierungsverhältnis bei Verwendung des sterisch anspruchsvolleren (CDDQD)<sub>2</sub>PHAL-Liganden **294b** auf 80:20 absank. Die chirale Tasche des Liganden **294a** scheint daher über die besten Eigenschaften aller getesteten Ligandensysteme zu verfügen. Es wird angenommen, daß die Alkylgruppe die für die Koordination an OsO<sub>4</sub>

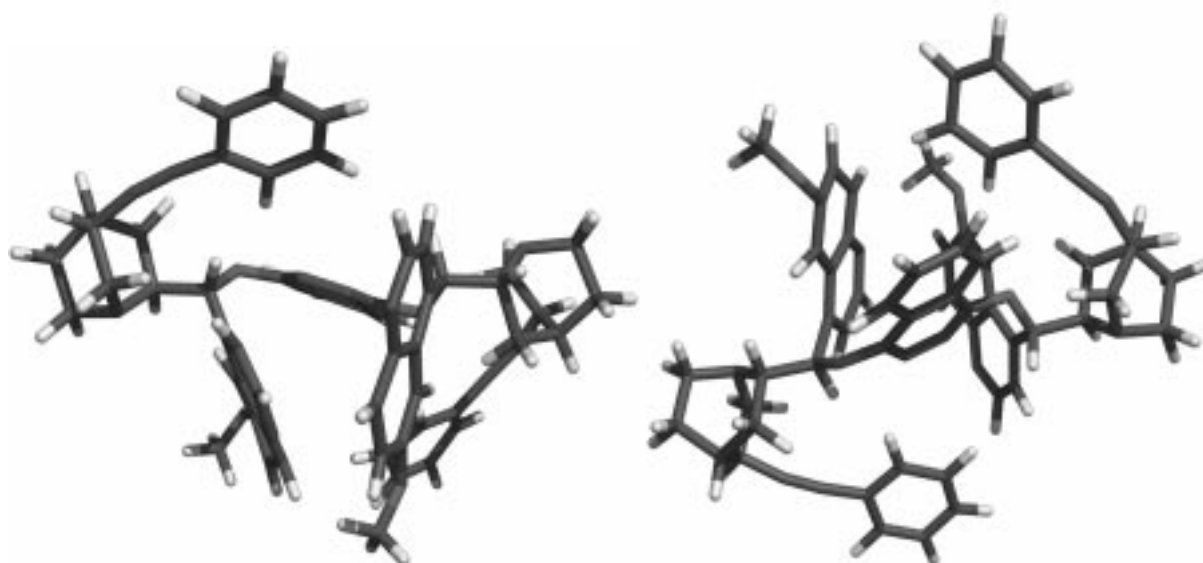
wichtige Basizität des Chinuclidinstickstoffs zusätzlich erhöht und eine verbesserte Selektivität bewirkt, die mit einer verringerten Reaktionsgeschwindigkeit verbunden ist.

| Nr. | Ligand                                | Bedingungen <sup>a</sup> | Ausbeute <b>303</b> | Selektivität <b>303</b> |        |
|-----|---------------------------------------|--------------------------|---------------------|-------------------------|--------|
|     |                                       |                          | [%]                 | dr [%]                  | de [%] |
| 1   | -                                     | Methode A, RT            | 62                  | 55:45                   | 10     |
| 2   | (DHQD) <sub>2</sub> PHAL <b>30</b>    | Methode B, RT            | 59                  | 85:15                   | 70     |
| 3   | (DHQD) <sub>2</sub> PHAL <b>30</b>    | Methode C, 0 °C          | 57                  | 88:12                   | 76     |
| 4   | (DHQD)PYR <b>303</b>                  | Methode C, RT            | 60                  | 80:20                   | 60     |
| 5   | (DHQD)CLB <b>304</b>                  | Methode C, RT            | 63                  | 76:24                   | 52     |
| 6   | (DHQ) <sub>2</sub> PHAL               | Methode B, RT            | 63                  | 58:42                   | 16     |
| 7   | (PDDQD) <sub>2</sub> PHAL <b>294a</b> | Methode C, 0 °C          | 37                  | 93:07                   | 86     |
| 8   | (IDDQD) <sub>2</sub> PHAL <b>294b</b> | Methode C, 0 °C          | 47                  | 88:12                   | 76     |
| 9   | (CDDQD) <sub>2</sub> PHAL <b>294c</b> | Methode C, 0 °C          | 42                  | 80:20                   | 60     |

<sup>a</sup> Methode A: OsO<sub>4</sub> (10 mol%), NMO (3 eq), THF/H<sub>2</sub>O (9:1), RT; Methode B: AD-Mix β oder AD-Mix α; Methode C: *Cinchona* Alkaloid (10 mol%), K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] (3 eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 eq), MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (1 eq), <sup>t</sup>BuOH/H<sub>2</sub>O (1:1).

**Tab. 8.6** Optimierung der asymmetrischen Dihydroxylierung des Lactols **298** von *O. Gaertzen*.

Molecular Modelling-Untersuchungen des Phthalazin-verbrückten Phenyl-substituierten Didehydrochinidins **294a** zeigen, daß auch dieser dimere Ligand eine für Sharpless-Liganden typische chirale Tasche ausbildet (Abb. 8.8). Die beiden Chinolinylreste stehen annähernd parallel zueinander und fungieren als sterische Barrieren. Zusammen mit einem Chinolinrest und dem Dichlorphthalazin-Spacer bildet eine der beiden Chinuclidineinheiten die chirale Tasche. Im Gegensatz zum kommerziell erhältlichen (DHQD)<sub>2</sub>PHAL-Liganden **30** sind mit den Phenylethynyl-Seitenketten weitere aromatische Einheiten im Molekül enthalten, die auch die chirale Tasche beeinflussen und höhere Selektivitäten ermöglichen können. Der sterische Anspruch der zusätzlichen aromatischen Einheit darf jedoch nicht wie im Fall des Chinolinyl-substituierten Liganden **294c** zu groß sein, da sonst die Selektivitäten in Abhängigkeit von der Struktur des Substrates sinken (Tab. 8.6, Nr. 9).

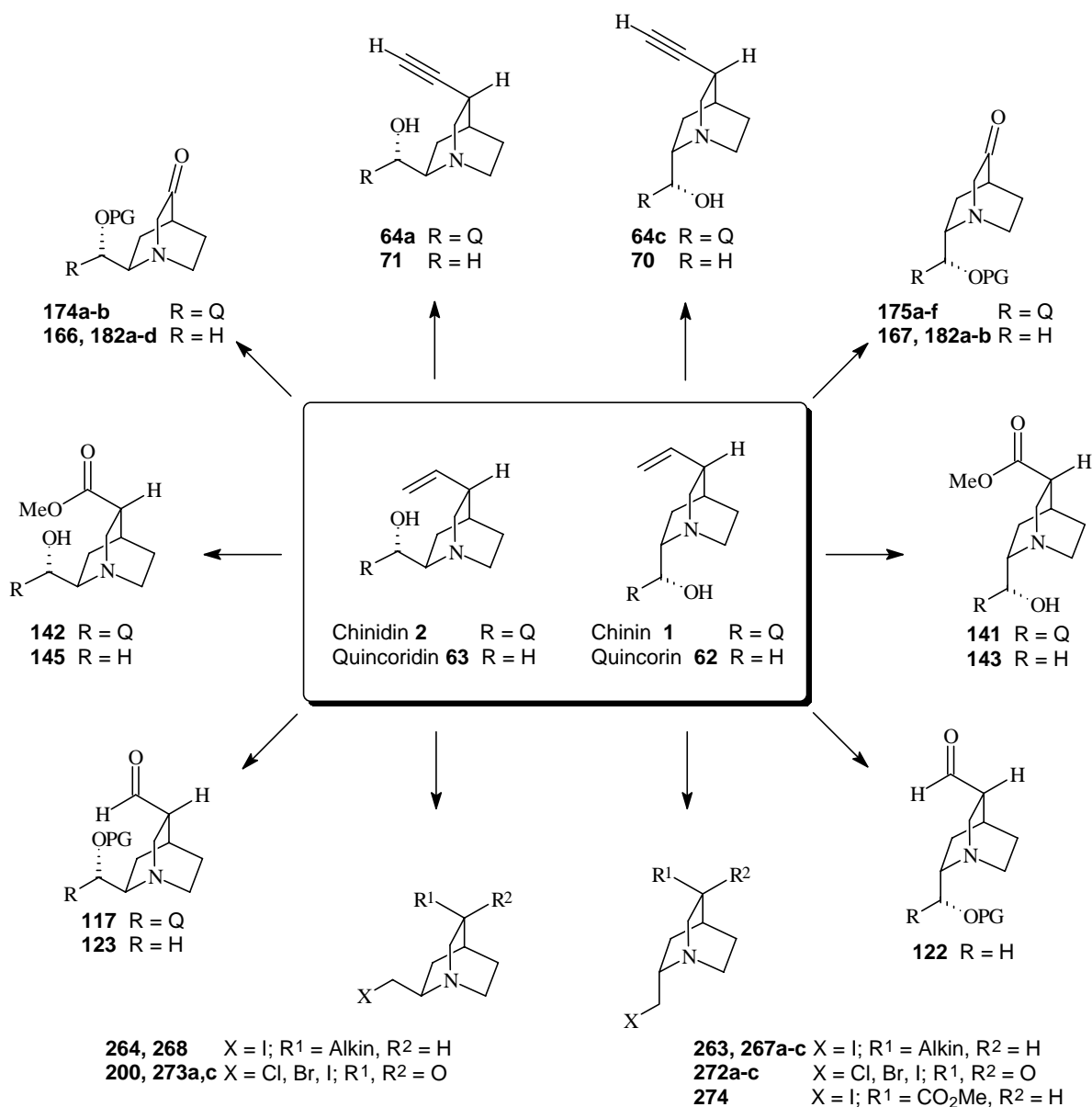


**Abb. 8.8** Molecular Modelling des neuartigen Sharpless-Liganden **294a**

## 9 Zusammenfassung und Ausblick

### 9.1 Zusammenfassung

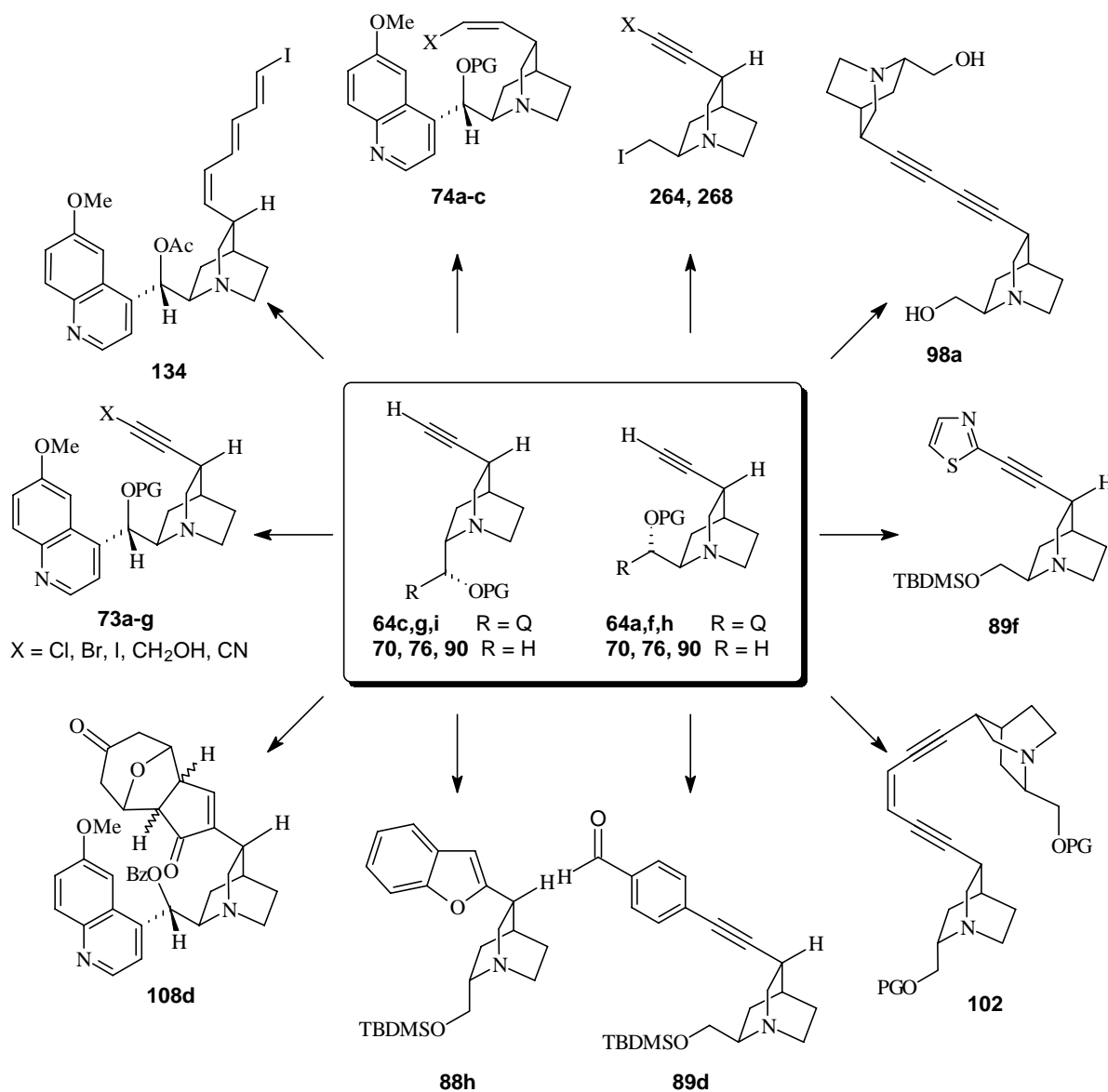
Die *Cinchona* Alkaloide sind aufgrund ihrer vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten in der Pharmakologie und der organischen Synthese eine der kommerziell wichtigsten Alkaloidklassen. Obwohl die *Cinchona* Alkaloide häufig als chirale Liganden und chirale Phasentransferkatalysatoren eingesetzt werden, gibt es nur wenige neuere Arbeiten zu ihrer Funktionalisierung. Der überwiegende Teil der publizierten Untersuchungen diente der Strukturaufklärung und erfolgte in der Zeit von 1880 bis 1950.<sup>32-35, 265-269</sup> In der vorliegenden Arbeit wurden daher gezielte Funktionalisierungen des Chinins **1**, Chinidins **2** und der abgeleiteten 2,5-disubstituierten Chinuclidine Quincorin **62** und Quincoridin **63** unter besonderer Berücksichtigung moderner Synthesemethoden untersucht.



**Schema 9.1** *Cinchona* Alkaloid-Synthesebausteine; Q = 3-Chinolinyll; PG = Schutzgruppe.



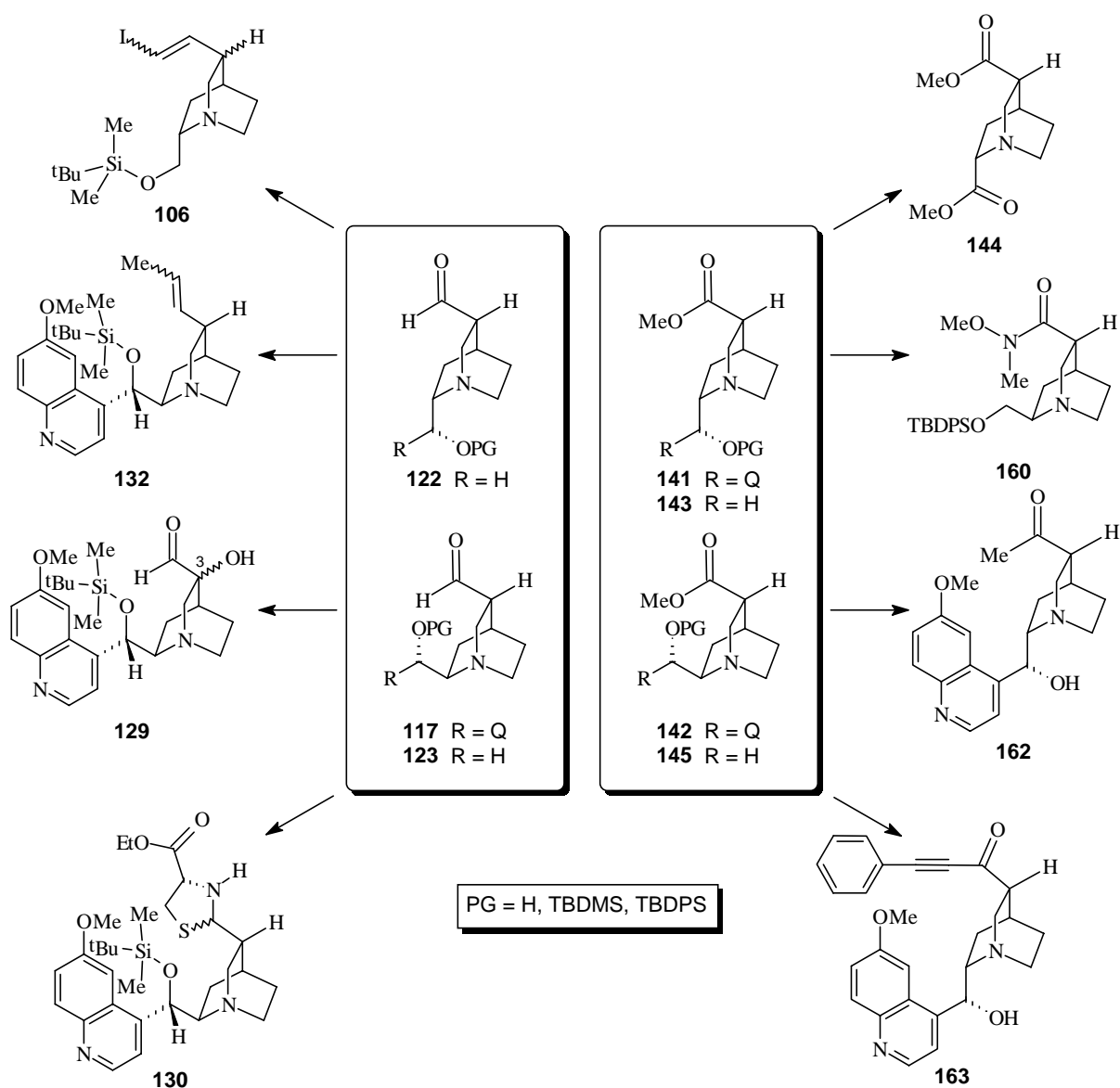
Die zahlreichen pharmakologischen Einsatzgebiete von Leitstrukturen auf Chinuclidinbasis unterstreichen den Bedarf an diastereoselektiven Transformationen und vielseitig verwendbaren Synthesebausteinen. Schwerpunkte lagen aus diesem Grund auf der Synthese von Schlüsselintermediaten wie Alkin- und Ketoderivaten (Schema 9.1) sowie der Untersuchung ihres Synthesepotentials.



**Schema 9.2** Funktionalisierung der C10-C11-Alkine; Q = 3-Chinolinyl; PG = Schutzgruppe.

Die phasentransferkatalysierte Synthese der 10,11-Didehydroderivate des Chinidins (**64a**), Chinins (**64c**), Quincorins (**70**) und Quincoridins (**71**) in zwei Schritten führte zu Bausteinen, die die Funktionalisierung der *Cinchona* Alkaloide über Palladium-katalysierte *cross-coupling*-Reaktionen ermöglichten (Schema 9.2). Die Sonogashira-Reaktion erwies sich unter optimierten Bedingungen als geeignete Methode zur Kupplung des Didehydrochinidins **64a,f,h** und lieferte die gewünschten substituierten Alkine **85a-m** in hohen Ausbeuten. Diese Reaktion war ohne Veränderungen auf die polaren  $\beta$ -Aminoalkohole **70** und **71** übertragbar und eröffnete einen schnellen Zugang zu einer großen Zahl nicht-natürlicher *Cinchona* Alkaloide (**88a-h** und **89a-i**). Die Sonogashira-Reaktion erlaubte außerdem die Synthese von Endiinen (**102-104**) und bot über eine modifizierte Alkin-Alkin-Kupplung die Möglichkeit zur

Herstellung der neuartigen dimeren *Cinchona* Alkaloide **96-101**. Die Didehydroderivate der *Cinchona* Alkaloide ließen sich halogenieren und in die entsprechenden Allene isomerisieren. Ausgehend von den halogenierten Alkinderivaten **73a-d** konnten weitere *cross-coupling*-Vorläufer, die (*Z*)-Vinylhalogenide **74a-c** und **80**, dargestellt werden. Sie eigneten sich sowohl für den Einsatz in Sonogashira-Kupplungen als auch in Heck-Reaktionen. Durch eine optimierte Variante der  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ -vermittelten Pauson-Khand-Cycloaddition erfolgte die regioselektive Bildung von substituierten Cyclopentenonen **108-110** unter Verwendung verschiedener bicyclischer Alkene. Bei allen eingesetzten Alkinen konnten Substrat-gesteuerte Diastereoselektivitäten beobachtet werden, die zwar bei geschütztem Didehydrochinidin am höchsten lagen (**108a**: 94:06, **108d**: 78:22), aber auch bei benzyliertem Didehydroquincorin **90** auftraten (**110b**: 76:24). Die Untersuchung des Synthesepotentials der Didehydroderivate **64a-i**, **70** und **71** wurde durch NMR-spektroskopische Konformations- und Röntgenstrukturanalysen ergänzt.



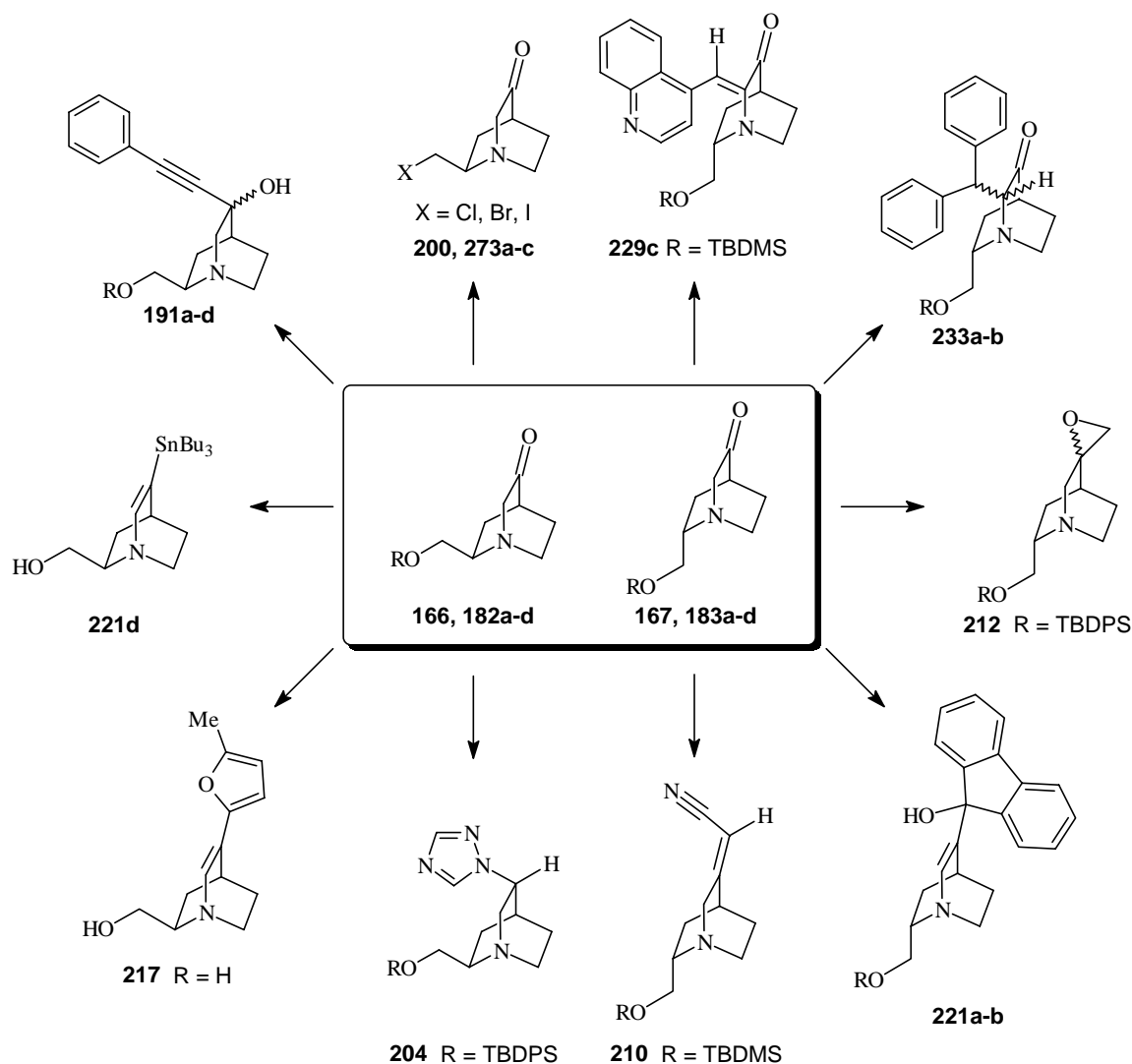
**Schema 9.3** Funktionalisierung der C10-Aldehyde und Ester; Q = 3-Chinolinyl; PG = Schutzgruppe.

Zum schrittweisen Abbau und zur weiteren Funktionalisierung wurde die Vinylseitenkette dihydroxyliert und aminohydroxyliert. Die erhaltenen Diole **116**, **120** und **121** konnten sowohl durch Diolsplaltung in die entsprechenden Aldehyde **117**, **122** und **123** als auch über

Sulfitbildung und anschließende Oxidation in Sulfate überführt werden. Die diastereomeren Chinidinsulfate **126a,b** ließen sich chromatographisch trennen und eröffneten einen Zugang zu diastereomerenreinen Halogenalkoholen oder Aziridinen. Ausgehend vom epimerenreinen Chinidin-C10-Aldehyd **117** wurden Thiazolidine, Silylenolether und  $\alpha$ -Hydroxyaldehyde hergestellt. Mit Hilfe der Takai-Reaktion konnte die Reihe der *cross-coupling*-Vorläufer um die (*E*)-Vinyljodide **106** und **131** erweitert werden. Im Gegensatz zur Aldehydsynthese verlief die modifizierte direkte oxidative Spaltung der Vinylseitenkette des Chinins und Chinidins unter Bildung der Ester **141** und **142** ohne Epimerisierung. Die Oxidation mit  $\text{KMnO}_4$  in schwefelsaurer Lösung unter anschließender Veresterung war auf Quincorin und Quincoridin übertragbar. Neben den C10-Estern **143** und **145** wurden in geringem Ausmaß auch die C9,C10-Diester **144** und **146** gebildet, die homologe und rigide Analoga der Glutaminsäure darstellen. Die Synthese der aus den C10-Estern leicht zugänglichen Weinreb-Amide erweiterte das synthetische Potential erheblich (Schema 9.3). Dies wurde exemplarisch am Beispiel der Reaktion des Chinidin-Weinreb-Amids **156** zum Benzothiazepin **164** gezeigt.

Der vollständige Abbau der Vinylseitenkette des Chinins und Chinidins führte in einer 6-stufigen Synthese unter Isomerisierung der C10-C11-Doppelbindung, Dihydroxylierung und anschließender Diolsplaltung zu den C3-Ketonen **174** und **175**. Durch Anwendung einer veränderten Schutzgruppenstrategie konnte diese Synthesesequenz auf die 2,5-disubstituierten Chinuclidin-Derivate Quincorin **62** und Quincoridin **63** übertragen werden. Damit stand erstmals ein Zugang zu chiralen Chinuclidinon-Analoga offen, der von den in großen Mengen verfügbaren *Cinchona* Alkaloiden ausging. In Ergänzung zu früheren Arbeiten wurde eine eingehende Konformationsanalyse von geschützten Chinin- und Chinidin-C3-Ketonen durchgeführt und eine Abhängigkeit der Populationen der *anti,offen*- und *anti,geschlossen*-Konformationen vom sterischen Anspruch der Schutzgruppe festgestellt. Mit Hilfe des TBDMS-geschützten Chinin-C3-Ketons **175a** konnte der schon beim entsprechenden Rubanon **174a** beobachtete bemerkenswerte Effekt einer ausgeprägten Seitenselektivität des nucleophilen Angriffs auf das Carbonylzentrum weiter untersucht werden. Beim Chinin-C3-Keton erfolgte der Angriff der eingesetzten Nucleophile ebenfalls bevorzugt von der sterisch gehinderteren *endo*-Seite, obwohl hier die Steuerung durch Koordination des Nucleophils nur eine untergeordnete Rolle spielte. Die im Multigramm-Maßstab herstellbaren geschützten Chinuclidinon-Analoga **182a-d** und **183a-b** zeigten eine ausgeprägte Substrat-gesteuerte Seitenselektivität zugunsten des *endo*-Angriffs des betreffenden Nucleophils, die von der Art der Schutzgruppe an C9 abhängig war. Die besten Ergebnisse wurden mit Trityl-geschütztem Quincoridin-C5-Keton **182d** und L-Selectrid<sup>®</sup> als Nucleophil erzielt (95 % de), während die ungeschützten C5-Ketone **166** und **167** nicht zu nennenswerten Diastereomerenüberschüssen führten. Die *endo*-Selektivität der nucleophilen Reaktionen war nicht auf Chinuclidinon-derivate mit C2-Hydroxymethylseitenkette begrenzt, da auch das Bromketon **200** zu einer Begünstigung des *endo*-Angriffs führte. Aus der Diskussion verschiedener möglicher Erklärungsansätze ging die Bevorzugung der *endo*-Seite durch Vertwistung des Chinuclidinbicyclus im Uhrzeigersinn als plausibles Modell hervor, das durch Röntgenstrukturanalysen des Eduktes **200** und der beiden möglichen Produkte *syn*-**201** und *anti*-**201** unterstützt wurde. Durch Mesylierung konnten die im Verlauf der Selektivitätsuntersuchungen gebildeten epimeren Chinuclidin-5-ole säulenchromatographisch getrennt und zur Synthese

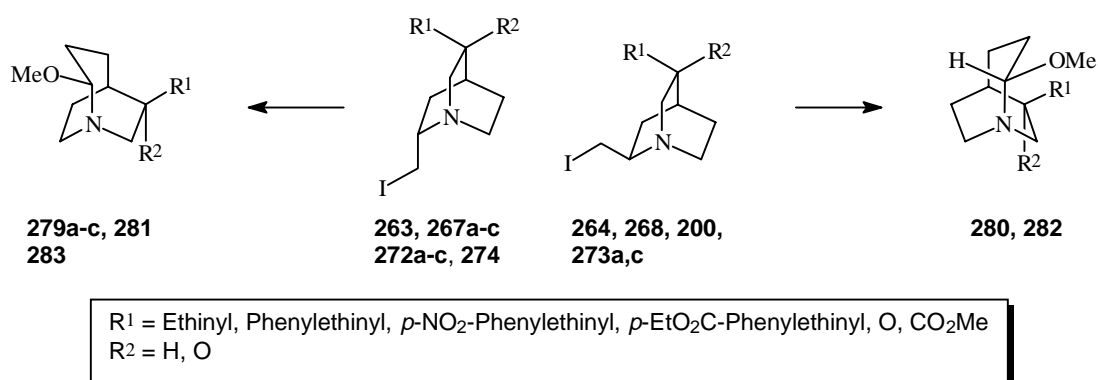
diastereomerenreiner, funktionalisierter Leitstrukturanaloga (z. B. **204**) eingesetzt werden. Die Reaktionsmöglichkeiten der C5-Carbonylgruppe der Quincorin- und Quincoridin-Ketone **166-167** und **182-183** waren nicht auf Reaktionen mit nucleophilen Grignard- oder Alkynyl-Lithium-Reagenzien begrenzt (Schema 9.4). Durch Anwendung einer bereits im Rahmen der Diplomarbeit ausgearbeiteten Cyclisierungsmethode ließ sich das ungeschützte Keton **166** zum tricyclischen Azaglycosid **205**, einem chiralen 4-Oxa-1-azatwistan, umsetzen. Außerdem gelang die Anwendung von Wittig-Horner- und Knoevenagel-Reaktionen sowie die Herstellung der chromatographisch leicht trennbaren Spiroepoxide *syn*-**212** und *anti*-**212**.



**Schema 9.4** Funktionalisierung der Quincorin- und Quincoridin-C5-Ketone.

Der oxidative Abbau der vinylichen Seitenkette ermöglichte den synthetischen Zugang zu weiteren Positionen in der 1-Azabicyclo[2.2.2]octaneinheit. Zur Synthese von endocyclischen Enaminen erwiesen sich zwei Wege als geeignet. Sowohl die säuregestützte Eliminierung von Chinuclidin-5-olen als auch die Reaktion von Tosylhydrazonen mit Alkylolithiumreagenzien und Elektrophilen führte zu den gewünschten diastereomerenreinen Zielverbindungen **215-218** und **221-222**. Über (*Z*)-selektive Aldolreaktionen konnten exocyclische Doppelbindungen an der C6-Position der Ketone **166-167** und **182-183** sowie der C2-Position ihrer Naturstoffanaloga eingeführt werden. Die resultierenden  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketone **228a-c**, **229a-c** und **230a-b** bildeten Intermediate für weiterführende Funktionalisierungen wie

Cyclopropanierungen oder die Addition von Grignard-Reagenzien. Ausgehend vom  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Quincorin-C5-Keton **229a** erfolgte außerdem die Synthese eines funktionalisierten Analogons des hochwirksamen NK<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten L-709,201 **227**. Die dritte in dieser Arbeit untersuchte Methode zur Funktionalisierung der C2/C6-Position basierte auf der diastereoselektiven  $\alpha$ -Bromierung des acetylierten Rubanons **174b** mit PBr<sub>3</sub> und Br<sub>2</sub>. Das  $\alpha$ -Bromketon **236** eröffnete über eine 1,2-Carbonyltransposition einen direkten Zugang zu neuartigen Lactam-Alkaloiden **239a-d**, die durch eine baseninduzierte Epimerisierung zum tricyclischen 4-Oxa-1-azatwistan-2-on **240** cyclisieren konnten. Die 1,2-Carbonyltransposition verlief wahrscheinlich über ein Halbaminal und eine 2,3-Diaminoxiran-Zwischenstufe, deren Öffnung von einem [1,2]-H-Shift und einer Oxidation an C2 begleitet wurde.

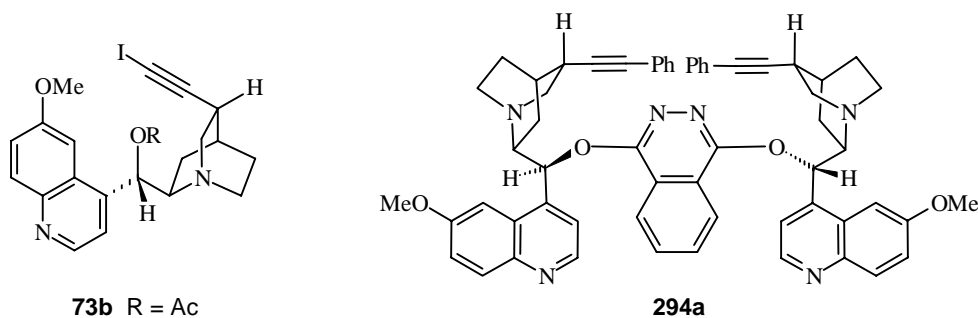


**Schema 9.5** Synthese von substituierten 1-Azabicyclo[3.2.2]nonanen

Einen weiteren Schwerpunkt dieser Arbeit bildete die Synthese von substituierten 1-Azabicyclo[3.2.2]nonanen über eine Silbersalz-vermittelte Ringerweiterung von C9-halogenierten Quincorin- und Quincoridin-Derivaten. Die Umlagerungsvorläufer **263-264**, **267-268** und **272-274** wurden in effizienten Zweischnitt-Reaktionen mit Hilfe der entsprechenden Lithiumsalze in Dioxan hergestellt und anschließend mit Silberbenzoat oder Silbertriflat bei erhöhten Temperaturen diastereoselektiv zu den gewünschten 1-Azabicyclo[3.2.2]nonanen **278-283** umgesetzt (Schema 9.5). Aufgrund fehlender sterischer Einflüsse am Reaktionszentrum war die Stereoselektivität des Methanol-Angriffs nur auf elektronische Wechselwirkungen zurückzuführen. Die Aufklärung der Konfiguration der umgelagerten Produkte an C2 gelang mit Hilfe von NOE-spektroskopischen Untersuchungen. Damit konnten die bei der Hetero-*Cinchona* Umlagerung der Chinin- und Chinidinhalogenide gemachten Annahmen über die Ursachen der Diastereoselektivität der Ringerweiterung auch im Rahmen der in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen bestätigt werden. Die relativ hohe Triebkraft der Reaktion ließ sich, unterstützt von den Ergebnissen einer Röntgenstrukturanalyse, durch den Abbau von Ringspannung erklären, da der [3.2.2]-Azabicyclus in **279b** eine geringere Vertwistung aufwies als vergleichbare [2.2.2]-Azabicyclen. Die Variation der C5-Substituenten der Halogenid-Vorläufer zeigte, daß die AgOBz-gestützte Ringerweiterung eine vielseitig einsetzbare Methode zur Synthese funktionalisierter 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane, einer bisher wenig beschriebenen Substanzklasse, darstellt.

Die synthetischen Untersuchungen der neuen *Cinchona* Alkaloidderivate wurden durch pharmakologische Tests auf cytotostatische und cytotoxische Wirkungen ergänzt. In diesem Zusammenhang wiesen die halogenierten Alkine **73a** und **73h** die höchsten cytotostatischen Wirkungen auf, die jedoch häufig von einer relativ hohen Cytotoxizität begleitet wurden. Aryl-substituierte Alkine (**85c**, **85f**) waren schwächer wirksam, dafür war die Cytotoxizität deutlich verringert.

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit der im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Didehydrochinin- und Didehydrochinidinderivate stellt die asymmetrische Katalyse dar. Hier wurde ein Schwerpunkt auf die Synthese und Untersuchung neuartiger Liganden für die asymmetrische Dihydroxylierung gelegt. Mit Hilfe verschiedener Testsysteme konnte gezeigt werden, daß Veränderungen der Seitenkette der *Cinchona* Alkaloide einen Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeiten und die asymmetrische Induktion haben. Besonders deutlich wurde dies bei der asymmetrischen Dihydroxylierung einer Zwischenstufe der Bryostatin I-Totalsynthese. Die neuartigen Liganden **294a-c** reagierten am langsamsten und lieferten die höchsten Selektivitäten der eingesetzten *Cinchona* Alkaloid-Liganden.



**Schema 9.6** Pharmakologisch aktive *Cinchona* Alkaloide und Sharpless-Liganden

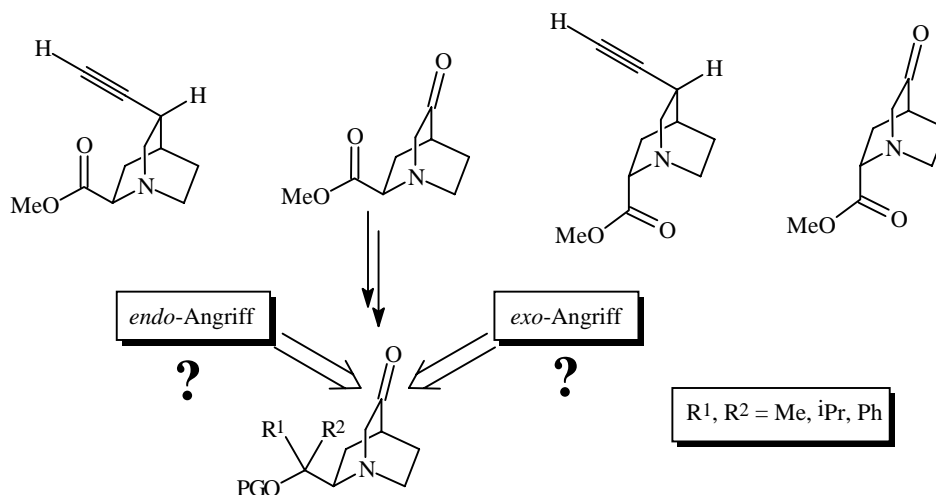
Noch Mitte der 90er Jahre wurde die Meinung geäußert, daß Chinin und Chinidin zwar nützliche chirale Auxiliare seien, aber nicht als Teil des chiralen Pools eine Rolle als Synthesebausteine spielen könnten. Zusammen mit weiteren Studien zur Funktionalisierung der *Cinchona* Alkaloide kann diese Arbeit zu einem Paradigmenwechsel bei der Bewertung dieser Naturstoffklasse beitragen.

## 9.2 Ausblick

Neben der gezielten pharmakologischen Untersuchung der beschriebenen *Cinchona* Alkaloidderivate auf Anti-Malariaaktivität und ihre Muscarin-agonistische oder -antagonistische Aktivität bieten sich für die Arbeit mit dieser Substanzklasse weitere interessante Ansatzpunkte. Die diastereomerenrein hergestellten C9- und C10-Ester des Quincorins und Quincoridins **143-148** eignen sich für die Synthese nicht-natürlicher *Cinchona* Alkaloide (z. B. **305-309**). Ausgehend von den entsprechenden Weinreb-Amiden und weiterführenden Syntheseintermediaten können verschiedene aromatische und heteroaromatische Reste als Substituenten in die Chinuclidinbausteine eingeführt werden (Schema 9.7). Dies wurde bereits exemplarisch am Beispiel der Synthese des Benzothiazepins **164** gezeigt. Mit Hilfe der erhaltenen Quincorin- und Quincoridinderivate ließe sich der Einfluß verschiedener

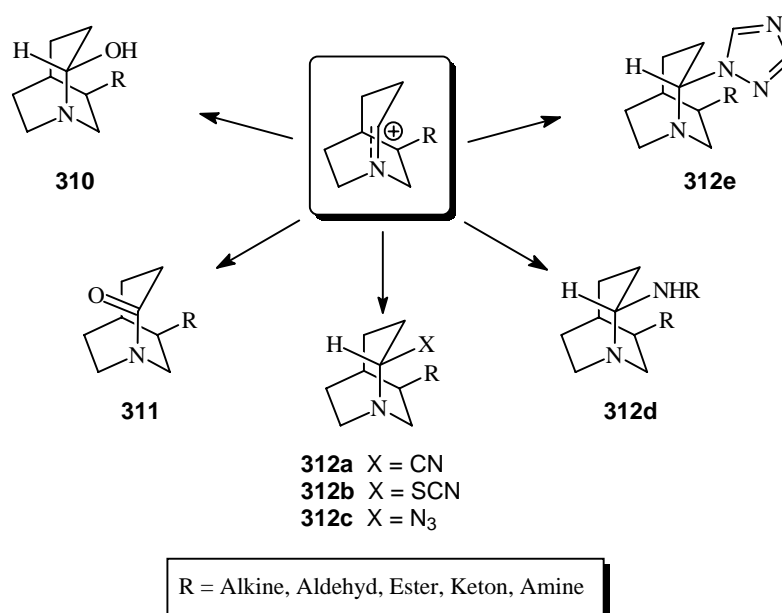


Untersuchung von Einflüssen auf die Seitenselektivität beim nucleophilen Angriff auf die Carbonylgruppe (Schema 9.8). Für die Entwicklung eines Modells zur Beeinflussung der selektivitätsbestimmenden Torsion des Azabicyclus durch die Substituenten an C2 und C5 sind weitere Röntgenstrukturanalysen notwendig, die durch Einführung geeigneter Substituenten oder Gegenanionen angefertigt werden können.



**Schema 9.8** Synthese und Derivatisierung von bifunktionellen Chinuclidinderivaten

Durch einen veränderten Abfang der im Verlauf der Silbersalz-vermittelten Ringerweiterung von Quincorin- und Quincoridin-C9-Halogeniden gebildeten gespannten Iminiumionen ergäbe sich eine Möglichkeit zur Variation der Substituenten an C2. In diesem Zusammenhang stellen ungeschützte Halbaminale (z. B. **310**), Lactamalkaloide (**311**) und 2-substituierte 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane (**312a-e**) interessante Syntheseeziele dar (Schema 9.9).



**Schema 9.9** Neuartige substituierte 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane.

Im Gegensatz zu anderen azabicyclischen Ringsystemen sind 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane nur wenig untersucht worden. Über die von Quincorin und Quincoridin abgeleiteten substituierten [3.2.2]-Azabicyclen, die vier stereogene Zentren enthalten, kann das synthetische Potential dieser Substanzklasse erschlossen werden.



## 10 Experimenteller Teil

### 10.1 Allgemeine Bemerkungen

**$^1\text{H-NMR-Spektren}$**  wurden mit den Spektrometern WP 200 SY (200 MHz), AM 400, AVS 400 (400 MHz) und AVM 500 (500 MHz) der Firma Bruker aufgenommen. Die verwendeten Meßfrequenzen sind jeweils angegeben. Die Messungen erfolgten bei Raumtemperatur, und als Lösungsmittel dienten Deuteriochloroform,  $\text{d}_4$ -Methanol oder  $\text{d}_6$ -DMSO mit Tetramethylsilan als internem Standard. Die Charakterisierung der Signale erfolgt durch Angabe ihrer chemischen Verschiebung ( $\delta$  in ppm), der Signalmultiplizität, der Integration (Anzahl H-Atome) und der Kopplungskonstanten ( $J$  in Hz). Für die Signalmultiplizitäten gelten folgende Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, dd = doppeltes Dublett, ddd = doppeltes Doppeldublett, t = Triplet, dt = doppeltes Triplet, q = Quartett, dq = doppeltes Quartett, m = Multiplett, br = breites Signal und sept = Septett. HH- bzw. CH-COSY-Spektren sowie HMQC- und HMBC-Spektren wurden mit den AM 400- und AVS 400-Spektrometern der Firma Bruker aufgenommen. Die Messung von NOESY- und TOCSY-Spektren erfolgte mit Hilfe eines AVM 500-Spektrometers der Firma Bruker.

**$^{13}\text{C-NMR-Spektren}$**  wurden mit den oben genannten Spektrometern WP 200 SY, AM 400 und AVS 400 der Firma Bruker bei Raumtemperatur mit Tetramethylsilan als internem Standard nach dem BB-, APT- oder DEPT-Verfahren aufgenommen. Die Meßfrequenz betrug 50 MHz (WP 200) bzw. 100 MHz (AM 400). Das Lösungsmittel und die chemische Verschiebung  $\delta$  in ppm sind jeweils angegeben. Die Multiplizitäten beziehen sich auf teilentkoppelte Spektren, bei APT-Spektren werden sie durch (+) und (-) dargestellt. Sekundäre und quartäre Kohlenstoffatome erscheinen dabei als positive Signale (+) und primäre sowie tertiäre Kohlenstoffatome als negative Signale (-). Die Zuordnung der Kohlenstoffatome bei der Aufnahme der DEPT-Spektren erfolgt durch die Angaben  $\text{CH}_3$  (primärer Kohlenstoff),  $\text{CH}_2$  (sekundärer Kohlenstoff), CH (tertiärer Kohlenstoff) und C (quartärer Kohlenstoff).

**NOE-Differenzspektren** wurden zusammen mit  $^1\text{H-NMR-Spektren}$  am AVS 400-Spektrometer aufgenommen. Die Angaben sind Einstrahlpunkt, Absorptionspunkt und die relative Intensität.

**Infrarot-Spektren (IR)** wurden mit einem Elektrophotometer 580 oder einem FT-Spektrometer 1710 der Firma Perkin-Elmer aufgenommen. Die jeweiligen Aufnahmetechniken sind gekennzeichnet (Kapillarfilm, KBr-Preßling, Chloroform-Lösung). Charakteristische Bandenlagen sind als Wellenzahlen ( $\text{cm}^{-1}$ ) angegeben. Die als Maß für die Intensitäten verwendeten Abkürzungen bedeuten im einzelnen: vs = sehr stark, s = stark, m = mittel, w = schwach und br = breit.

**Massenspektren (MS, MS-FAB, HR-MS)** wurden mit den Massenspektrometern MAT 312 der Firma Finnigan oder Autospec der Firma VG bei einem Ionisierungspotential von 70 eV und der jeweils aufgeführten Meßtemperatur aufgenommen. Die Signalintensitäten sind in Prozent - auf den Basispeak bezogen - angegeben. MS-FAB-Spektren wurden bei Raumtemperatur in *m*-Nitrobenzylalkohol gemessen.

**Drehwerte ( $[\alpha]$ )** wurden mit einem Polarimeter Perkin-Elmer 241 bei Raumtemperatur ermittelt. Die Wellenlänge des monochromatischen Lichts betrug 589 nm (Natrium-D-Linie).

Das verwendete Lösungsmittel sowie die Konzentration der Meßsubstanz (in 10 mg/ml) sind jeweils angegeben.

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

**Schmelzpunkte (Smp.)** wurden mit einer Büchi-Apparatur nach Dr. Tottoli bestimmt und sind unkorrigiert. Es wird der Mittelwert eines Schmelzbereiches von ca. 4 °C angegeben.

**Gaschromatogramme (GC)** wurden mit einem HP-5890 II Gaschromatographen der Firma Hewlett Packard mit Kapillarsäule und Flammenionisationsdetektor aufgenommen. Als Trägergas diente Stickstoff, und die Integration der Signale erfolgte mit einem HP 3896 Integrator.

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

**Säulenchromatographie** erfolgte mit Kieselgel der Firma T. J. Baker (60-80 µm Korngröße) unter leichtem Überdruck und mit den angegebenen Laufmitteln.

**Dünnschichtchromatographie (DC)** wurde auf Silica-beschichteten Aluminiumfolien 60 F<sub>254</sub> (Schichtdicke 0.2 mm) der Firma E. Merck durchgeführt. Die DC-Karten wurden mit Cer(IV)-, DNPH- oder Bromkresolgrün-Tauchreagenzien angefärbt.

**Reaktionen**, deren Durchführung nicht die Anwesenheit von Wasser beinhalten, wurden unter Verwendung absoluter Lösungsmittel in ausgeheizten Glasgefäßen und unter Inertgasatmosphäre (Argon, Stickstoff) durchgeführt. Wenn nicht anders angegeben, wurden alle Reaktionen mit Hilfe eines Magnetrührers gerührt, und Temperaturen beziehen sich auf die Standardraumtemperatur (20 °C) oder externe Badtemperaturen.

**Lösungsmittel** für Reaktionen und Säulenchromatographie wurden vor dem Gebrauch destilliert. Der verwendete Petrolether (PE) bestand aus einem Gemisch niedrigsiedender Kohlenwasserstoffe (bis 70 °C). Tetrahydrofuran (THF) und Diethylether (Ether) wurden jeweils frisch über Natrium/Benzophenon destilliert eingesetzt. Dichlormethan und Toluol wurden vor der Benutzung über Calciumhydrid destilliert. Methanol wurde mit Zitronensäure und Calciumchlorid vorgetrocknet und mit Hilfe von Magnesiumspänen absolutiert. Dimethylformamid wurde über Bariumoxid getrocknet, über Calciumhydrid destilliert und über Molekularsieben (4Å) aufbewahrt. Alle weiteren absoluten Solvenzien und Reagenzien wurden nach gängigen Methoden bereitete und aufbewahrt.<sup>301</sup>

**Röntgenstrukturanalysen** wurden mit Hilfe eines STOE-IPDS-Vierkreis-Diffraktometers mit MoK<sub>α</sub>-Strahlung ( $\lambda = 71.073$  pm, Graphit-Monochromator) bei den jeweils angegebenen Temperaturen durchgeführt.<sup>302</sup> Die Strukturen wurden mittels direkter Methoden ermittelt (SHELXS-86),<sup>303</sup> wodurch der größte Teil der Nichtwasserstoffatome lokalisiert werden konnte. Durch Differenzfourieranalysen konnte die Lage der restlichen Nichtwasserstoffatome

<sup>301</sup> D. D. Perrin, W. L. F. Amarego, „Purification of Laboratory Chemicals“, 3<sup>rd</sup> Ed., Pergamon Press, Oxford, **1988**.

<sup>302</sup> Die Röntgenstrukturanalysen wurden von Dr. R. Wartchow, Institut für Anorganische Chemie, Universität Hannover, angefertigt.

<sup>303</sup> G. M. Sheldrick; SHELXS-86, ein Programm zur Lösung von Kristallstrukturen, Göttingen, **1986**.

ermittelt werden. Das erhaltene vorläufige Strukturmodell wurde im Vollmatrix-LSQ-Verfahren anisotrop verfeinert.<sup>304</sup> Die Wasserstoffatome wurden in geometrisch idealisierten Positionen ( $d(\text{C-H}) = 96 \text{ pm}$ ) berechnet und in die Verfeinerung mit einem gemeinsamen isotropen Temperaturfaktor einbezogen.

**Nomenklatur und Numerierung** der Chinuclidin-Derivate erfolgte nach IUPAC-Regeln (Abb. XX1). Für die Chinaalkaloide wurde dagegen die Nomenklatur nach *Rabe*<sup>6</sup> verwendet, die am Beispiel von Chinidin **2** und ungeschütztem Rubanon **174c** dargestellt ist. Der *Chemical Abstracts*-Name von Rubanon **174c** lautet: {(1R)-[1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,6 $\beta$ (S\*)]}-6-[Hydroxy-(6-methoxy-4-chinolinyl)methyl]-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-on. Die Differenzierung von Wasserstoff-Atomen des Bicyclus mit *endo* und *exo* ist für die Diskussion der NOE-Wechselwirkungen von großer Bedeutung.

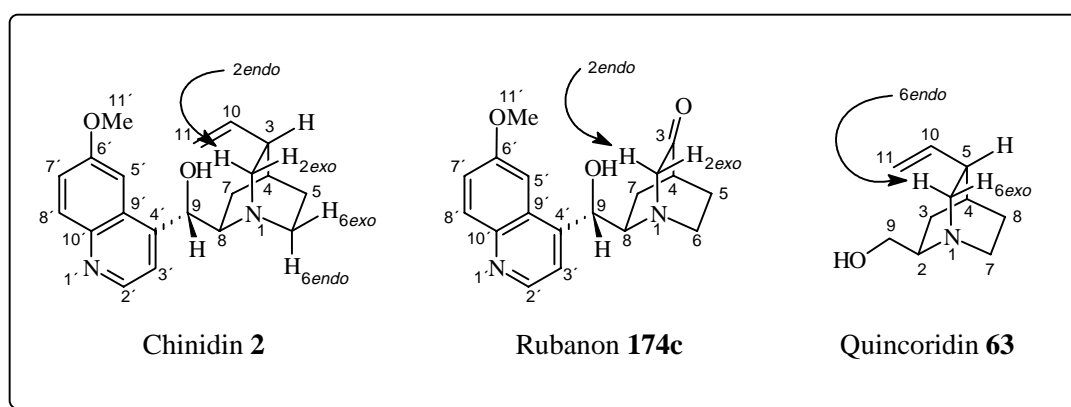


Abb. 10.1 Nomenklatur der Chinaalkaloide und der Chinuclidin-Derivate

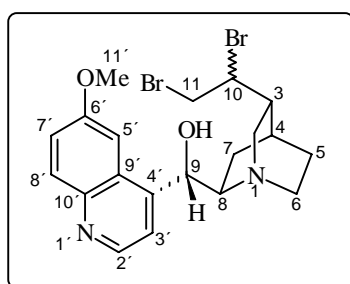
## 10.2 Versuche zu Abschnitt 3

### 10.2.1 Synthese der Didehydroderivate des Chinins 1 und Chinidins 2

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift I für die Darstellung der Dibromide 66a-f:

Eine Lösung des entsprechenden *Cinchona*-Alkaloids (1 eq) in einer 1:1-Mischung aus Chloroform und  $\text{CCl}_4$  (jeweils 20 ml/mmol) wurde auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit Brom (1.05 eq) versetzt. Das orangegelbe Reaktionsgemisch wurde 1 h lang intensiv bei Raumtemperatur gerührt, der gebildete gelbe Feststoff abgenutscht, mit wenig  $\text{CCl}_4$  (5-10 ml) gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wurde abschließend säulenchromatographisch gereinigt (Ethylacetat/Methanol 10:1).

(3R,8R,9S,10R/S)-10,11-Dibrom-10,11-dihydro-6'-methoxy-cinchonan-9-ol **66a**



<sup>304</sup> G. M. Sheldrick; SHELXS-93, ein Programm zur Verfeinerung von Kristallstrukturen, Göttingen, 1993.

Die Umsetzung von Chinidin **2** (972 mg, 3.00 mmol, 1 eq) mit Brom (0.16 ml, 3.15 mmol, 1.05 eq) entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift (AAV) **I** ergab das Dibromid **66a** (1408 mg, 97 %,  $R_f$  0.57 in EtOAc/MeOH 7:1, 1:1-Diastereomerenmischung).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta_H$  8.95 (d, 1 H,  $J$  4.4 Hz, H-2'), 8.15 (d, 1 H,  $J$  9.2 Hz, H-8'), 7.74 (d, 1 H,  $J$  4.1 Hz, H-3'), 7.68 (dd, 1 H,  $J$  9.2 und 2.4 Hz, H-7'), 6.82 (d, 1 H,  $J$  2.6 Hz, H-5'), 6.57 / 6.52 (s, 1 H, H-9), 5.62 (dd, 1 H,  $J$  8.3 und 2.4 Hz, H-11), 5.57 (dd, 1 H,  $J$  8.4 und 2.3 Hz, H-11), 4.76 / 4.50 (dd, 1 H,  $J$  7.1 / 4.9 und 2.3 Hz, H-10), 4.29 (m, 1 H, H-8), 4.15 (s, 3 H, H-11'), 3.90-3.75 (m, 1 H, H-2<sub>endo</sub>, H-2<sub>exo</sub>), 2.85-2.70 (m, 1 H, H-6), 2.60-2.30 (m, 2 H, H-6, H-3), 2.10-1.85 (m, 2 H, H-7, H-7), 1.70 (m, 1 H, H-4) und 1.60-1.38 (m, 2 H, H-5, H-5).

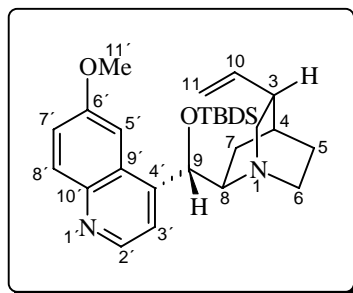
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta_C$  161.89 / 159.55 (C, C-6'), 149.75 / 149.14 (CH, C-2'), 144.02 / 143.98 (C, C-10'), 135.90 / 135.61 (C, C-4'), 131.28 / 131.23 (CH, C-8'), 128.61 / 127.69 (C, C-9'), 122.44 / 122.39 (CH, C-7'), 121.14 / 121.09 (CH, C-3'), 103.18 / 100.08 (CH, C-5'), 68.64 / 67.66 (CH, C-9), 60.74 / 60.22 (CH, C-8), 58.34 / 54.43 (CH, C-10), 55.56 / 55.37 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 51.05 / 50.85 (CH<sub>2</sub>, C-11), 50.44 / 50.35 (CH<sub>2</sub>, C-6), 48.76 / 48.63 (CH<sub>2</sub>, C-2), 40.98 / 40.56 (CH, C-3), 27.08 / 25.96 (CH, C-4), 24.18 / 24.01 (CH<sub>2</sub>, C-7), 18.91 / 18.06 (CH<sub>2</sub>, C-5).

**IR** (KBr):  $\nu_{\max}$  3420 cm<sup>-1</sup> brs, 3076 m, 2952 s, 2876 m, 2832 w, 1620 s, 1592 m, 1508 s, 1472 m, 1428 m, 1388 m, 1364 m, 1308 m, 1240 s, 1204 s, 1136 s, 1024 w, 992 m, 644 m.

**MS-MAT** (280 °C):  $m/z$  403 (M<sup>+</sup>-Br, 6.77), 323 (22.07), 308 (7.79), 295 (14.35), 240 (8.67), 216 (25.42), 214 (28.55), 201 (13.77), 189 (55.86), 173 (65.26), 160 (41.37), 158 (46.10), 136 (32.41), 130 (43.48), 117 (28.33), 108 (14.71), 95 (15.08), 91 (21.85), 81 (44.65), 80 (100.00), 79 (46.61), 77 (24.62).

**HRMS** (Fragment M<sup>+</sup>-Br = C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Br): ber.: 403.1220, gef.: 403.1227.

(3*R*,8*R*,9*S*)-9-<sup>t</sup>Butyldimethylsilanyloxy-6'-methoxy-cinchonan **2-TBDMS**



TBDMSCl (1020 mg, 6.78 mmol, 1.1 eq), DMAP (75 mg, 0.61 mmol, 0.1 eq) und Et<sub>3</sub>N (0.95 ml, 7.40 mmol, 1.3 eq) wurden unter Argon zu einer Lösung von Chinidin **2** (2000 mg, 6.17 mmol, 1 eq) in abs. Dichlormethan (20 ml) gegeben. Das homogene, farblose Reaktionsgemisch wurde 18 h lang bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit Wasser und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt sowie mehrfach mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 6:1) ermöglichte die Isolierung des TBDMS-geschützten Chinidins **2-TBDMS** (88 %, 2378 mg).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_H$  8.79 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-2'), 8.09 (d, 1 H,  $J$  9.3 Hz, H-8'), 7.61 (d, 1 H,  $J$  4.4 Hz, H-3'), 7.43 (dd, 1 H,  $J$  9.2 und 2.5 Hz, H-7'), 7.16 (d, 1 H,  $J$  2.5 Hz, H-5'), 6.15 (ddd, 1 H,  $J$  15.1, 9.3 und 8.4 Hz, H-10), 5.68 (s, 1 H, H-9), 5.17 (d, 1 H,  $J$  9.3 Hz, H-11<sub>cis</sub>), 5.12 (d, 1 H,  $J$  15.0 Hz, H-11<sub>trans</sub>), 3.99 (s, 3 H, H-11'), 3.31 (m, 1 H, H-8), 2.99 (m, 1 H, H-2<sub>endo</sub>), 2.87 (m, 1 H, H-2<sub>exo</sub>), 2.65 (m, 1 H, H-3), 2.28 (m, 1 H, H-4), 1.87-1.80 (m, 2 H, H-6, H-6), 1.61-1.45 (m, 4 H, H-7, H-7, H-5 und H-5), 0.98 (m, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.13 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und -0.26 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

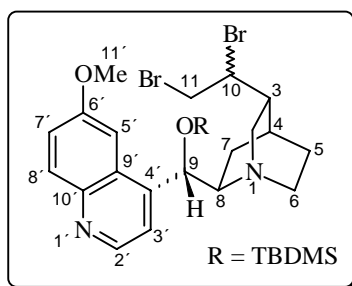
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  157.86 (C, C-6'), 147.42 (CH, C-2'), 144.35 (C, C-10'), 143.52 (C, C-4'), 140.67 (CH, C-10), 131.89 (CH, C-8'), 126.38 (C, C-9'), 121.30 (CH, C-7'), 118.89 (CH, C-3'), 114.54 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 100.59 (CH, C-5'), 72.92 (CH, C-9), 60.95 (CH, C-8), 55.42 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 50.06 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 47.98 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 39.87 (CH, C-3), 28.09 (CH, C-4), 26.68 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 26.36 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 21.07 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 14.22 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -3.42 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ), -4.56 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3116  $\text{cm}^{-1}$  w, 3088 m, 2952 vs, 2932 s, 2880 m, 2860 m, 1620 s, 1592 m, 1508 s, 1472 s, 1432 m, 1360 m, 1256 s, 1196 m, 1116 s, 1064 m, 1032 s, 1004 m, 880 s, 836 s.

**MS-MAT** (90 °C):  $m/z$  438 ( $\text{M}^+$ , 4.49), 381 (3.39), 303 (2.14), 302 (2.48), 173 (1.93), 137 (18.32), 136 (100.00), 95 (1.18), 81 (2.39), 77 (4.15).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ ): ber.: 438.2702, gef.: 438.2705.

(3*R*,8*R*,9*S*,10*R/S*)-9-<sup>1</sup>Butyldimethylsilanyloxy-10,11-dibrom-10,11-dihydro-6'-methoxy-cinchonan **66e**



Die Umsetzung von TBDMS-geschütztem Chinidin **2-TBDMS** (1314 mg, 3.00 mmol, 1 eq) mit Brom (0.16 ml, 3.15 mmol, 1.05 eq) entsprechend der AAV **I** lieferte das TBDMS-geschützte Dibromid **66e** (92 %, 1645 mg, 1:1 Diastereomerenmischung,  $R_f$  0.53 in EtOAc/MeOH 20:1).

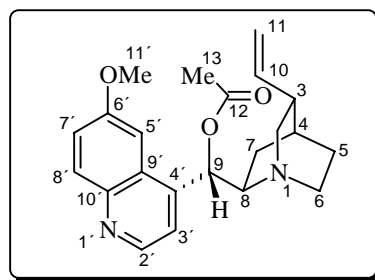
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  8.92 (d, 1 H,  $J$  4.4 Hz, H-2'), 8.13 (d, 1 H,  $J$  9.1 Hz, H-8'), 7.69 (d, 1 H,  $J$  4.5 Hz, H-3'), 7.61 (dd, 1 H,  $J$  9.3 und 2.5 Hz, H-7'), 6.97 (d, 1 H,  $J$  2.6 Hz, H-5'), 6.07 / 6.04 (s, 1 H, H-9), 4.34 (dd, 1 H,  $J$  8.4 und 2.2 Hz, H-11), 4.28 (dd, 1 H,  $J$  8.3 und 2.3 Hz, H-11), 4.04 / 3.98 (dd, 1 H,  $J$  7.7 / 4.9 und 2.3 Hz, H-10), 3.96 (s, 3 H, H-11'), 3.83 (m, 1 H, H-8), 3.64-3.45 (m, 2 H, H-2<sub>endo</sub>, H-2<sub>exo</sub>), 2.95-2.79 (m, 1 H, H-3), 2.60-2.42 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.30 (m, 1 H, H-4), 2.21-1.93 (m, 2 H, H-7, H-7), 1.60-1.35 (m, 2 H, H-5, H-5), 0.95 (m, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.16 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ) und -0.21 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  157.69 / 157.50 (C, C-6'), 147.18 / 147.06 (CH, C-2'), 146.04 / 145.97 (C, C-10'), 143.62 / 143.55 (C, C-4'), 131.29 / 131.22 (CH, C-8'), 128.62 / 127.69 (C, C-9'), 122.43 / 122.38 (CH, C-7'), 121.16 / 121.00 (CH, C-3'), 101.26 / 100.98 (CH, C-5'), 71.09 / 70.88 (CH, C-9), 60.74 / 60.22 (CH, C-8), 58.34 / 57.24 (CH, C-10), 55.56 / 55.37 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 51.05 / 50.85 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 50.44 / 50.35 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 48.76 / 48.63 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 40.98 / 40.56 (CH, C-3), 27.08 / 25.96 (CH, C-4), 24.18 / 24.01 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 26.28 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 20.19 / 19.98 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 14.21 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -3.91 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ), -4.33 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3008  $\text{cm}^{-1}$  w, 2952 s, 2928 s, 2856 m, 1616 s, 1600 m, 1524 s, 1460 m, 1424 m, 1384 m, 1260 s, 1168 m, 1116 m, 1044 m, 996 m, 832 s, 780 m, 684 m.

**MS-MAT** (220 °C):  $m/z$  519 ( $\text{M}^+ - \text{Br}$ , 1.77), 517 ( $\text{M}^+ - \text{Br}$ , 1.52), 346 (20.95), 246 (80.90), 230 (17.26), 216 (22.66), 214 (12.65), 189 (21.08), 172 (100.00), 156 (22.53), 138 (72.07), 130 (27.40), 116 (21.34), 94 (39.92), 91 (12.52), 75 (87.88).

**HRMS** (Fragment  $\text{M}^+ - \text{Br} = \text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2\text{SiBr}$ ): ber.: 518.5478, gef.: 518.5469.

*(3R,8R,9S)*-9-Acetoxy-6'-methoxy-cinchonan **2-Ac**

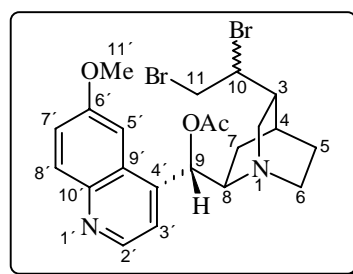
Et<sub>3</sub>N (3.69 ml, 27.78 mmol, 1.5 eq) wurde unter Argon zu einer Lösung von Chinidin **2** (6.00 g, 18.52 mmol, 1 eq) in Dichlormethan (20 ml) gegeben. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt, nach 20 min Rühren langsam mit Acetylchlorid (1.59 g, 20.37 mmol, 1.1 eq) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von Wasser und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung erfolgte eine mehrfache Extraktion der wäßrigen Phase mit Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und bei erhöhter Temperatur eingeeengt. Durch säulenchromatographische Reinigung (EtOAc/MeOH 10:1) konnte acetyliertes Chinidin **2-Ac** (89 %, 6.03 g, *R<sub>f</sub>* 0.31 in EtOAc/MeOH 6:1) als hellgelber schaumiger Feststoff isoliert werden.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 8.69 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-2'), 7.98 (d, 1 H, *J* 9.3 Hz, H-8'), 7.40 (d, 1 H, *J* 4.4 Hz, H-3'), 7.33 (d, 1 H, *J* 2.6 Hz, H-5'), 7.31 (dd, 1 H, *J* 9.3 und 2.5 Hz, H-7'), 6.56 (d, 1 H, *J* 7.0 Hz, H-9), 6.02 (ddd, 1 H, *J* 17.1, 10.3 und 7.9 Hz, H-10), 5.10 (d, 1 H, *J* 10.2 Hz, H-11<sub>cis</sub>), 5.02 (d, 1 H, *J* 17.3 Hz, H-11<sub>trans</sub>), 3.90 (s, 3 H, H-11'), 3.28 (m, 1 H, H-8), 2.89 (d, 1 H, *J* 12.4 Hz, H-2<sub>endo</sub>), 2.75 (m, 1 H, H-2<sub>exo</sub>), 2.64 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.25 (m, 1 H, H-3), 2.08 (s, 3 H, H-13), 1.85-1.71 (m, 2 H, H-4 und H-7) und 1.49-1.39 (m, 3 H, H-7, H-5 und H-5).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 169.83 (C, C-12), 157.93 (C, C-6'), 147.39 (CH, C-2'), 144.69 (C, C-10'), 143.78 (C, C-4'), 140.66 (CH, C-10), 131.73 (CH, C-8'), 126.99 (C, C-9'), 121.85 (CH, C-7'), 118.52 (CH, C-3'), 114.83 (CH<sub>2</sub>, C-11), 101.41 (CH, C-5'), 73.43 (CH, C-9), 58.99 (CH, C-8), 55.64 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 49.88 (CH<sub>2</sub>, C-2), 49.09 (CH<sub>2</sub>, C-6), 39.63 (CH, C-3), 27.76 (CH, C-4), 26.29 (CH<sub>2</sub>, C-7), 23.34 (CH<sub>2</sub>, C-5), 20.95 (CH<sub>3</sub>, C-13).

IR (CHCl<sub>3</sub>): ν<sub>max</sub> 3080 cm<sup>-1</sup> m, 2940 vs, 2876 s, 2836 m, 1744 vs, 1620 s, 1592 m, 1508 s, 1472 s, 1456 m, 1432 s, 1372 s, 1304 m, 1240 vs, 1136 m, 1084 m, 1032 s, 916 m, 844 m.

MS-MAT (130 °C): *m/z* 366 (M<sup>+</sup>, 33.98), 324 (5.69), 323 (3.55), 322 (6.11), 309 (7.98), 307 (28.04), 265 (2.60), 231 (5.88), 211 (3.39), 201 (4.05), 188 (21.42), 172 (7.76), 159 (3.75), 158 (2.70), 136 (100.00), 116 (3.08), 108 (2.47), 95 (5.08), 81 (12.74).

*(3R,8R,9S,10R/S)*-9-Acetoxy-10,11-dibrom-10,11-dihydro-6'-methoxy-cinchonan **66f**

Die Umsetzung von acetyliertem Chinidin **2-Ac** (1098 mg, 3.00 mmol, 1 eq) mit Brom (0.16 ml, 3.15 mmol, 1.05 eq) entsprechend der AAV **I** lieferte das acetylierte Dibromid **66f** (87 %, 1368 mg, 2.61 mmol, 1:1 Diastereomergemisch, *R<sub>f</sub>* 0.43 in EtOAc/MeOH 20:1).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.79 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-2'), 8.10 (d, 1 H,  $J$  9.2 Hz, H-8'), 7.49 (d, 1 H,  $J$  4.4 Hz, H-3'), 7.41 (dd, 1 H,  $J$  9.3 und 2.5 Hz, H-7'), 7.35 (d, 1 H,  $J$  2.6 Hz, H-5'), 6.63 / 6.52 (d, 1 H,  $J$  8.8 Hz, H-9), 4.44 (dd, 1 H,  $J$  7.9 und 2.1 Hz, H-11), 4.35 (dd, 1 H,  $J$  8.1 und 2.2 Hz, H-11), 4.21 / 4.08 (m, 1 H, H-10), 4.02 / 3.98 (s, 3 H, 3 H-11'), 3.78 (m, 1 H, H-8), 3.55-3.32 (m, 2 H, H-2<sub>endo</sub>, H-2<sub>exo</sub>), 2.99-2.87 (m, 1 H, H-3), 2.71-2.51 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.33 (m, 1 H, H-4), 2.23 / 2.19 (s, 3 H, H-13), 2.08-1.93 (m, 2 H, H-7, H-7) und 1.63-1.55 (m, 2 H, H-5, H-5).

**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.89 / 169.87 (C, C-12), 158.14 / 158.07 (C, C-6'), 147.33 / 147.18 (CH, C-2'), 144.68 / 144.60 (C, C-10'), 143.54 / 143.18 (C, C-4'), 131.84 / 131.76 (CH, C-8'), 126.81 / 126.79 (C, C-9'), 122.19 / 121.82 (CH, C-7'), 120.08 / 119.64 (CH, C-3'), 101.42 / 101.04 (CH, C-5'), 73.64 / 73.06 (CH, C-9), 58.79 / 58.45 (CH, C-8), 57.91 / 57.03 (CH, C-10), 55.70 / 55.36 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 51.15 / 50.92 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 50.81 / 50.57 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 49.62 / 49.49 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 40.34 / 40.17 (CH, C-3), 26.69 / 26.31 (CH, C-4), 25.75 / 25.47 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 22.61 / 22.39 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 21.22 / 21.07 ( $\text{CH}_3$ , C-13).

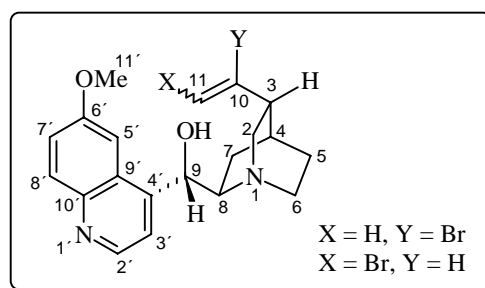
**IR** (KBr):  $\nu$  3068  $\text{cm}^{-1}$  w, 2940 s, 2922 vs, 2872 s, 1744 s, 1620 w, 1598 m, 1508 m, 1472 m, 1432 m, 1368 w, 1304 m, 1228 s, 1132 s, 1084 m, 1028 s, 988 m, 834 m.

**MS-MAT** (160 °C):  $m/z$  445 ( $\text{M}^+$ -Br, 4.32), 443 ( $\text{M}^+$ -Br, 3.81), 366 (46.02), 321 (27.35), 305 (76.08), 265 (12.71), 231 (15.66), 211 (10.93), 188 (69.18), 172 (22.74), 154 (14.30), 134 (100.00), 77 (57.22).

### Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) II für die direkte Darstellung der Vinylbromide 67a-f ausgehend von Chinidin und Chinin:

Das betreffende *Cinchona* Alkaloid (1 eq) wurde in abs.  $\text{CHCl}_3$  gelöst (20 ml/mmol) und nach 5 min Rühren auf 0 °C eingekühlt. Anschließend erfolgte die tropfenweise Zugabe einer Lösung von  $\text{Br}_2$  (1.05 eq - 1.30 eq) in  $\text{CHCl}_3$  (10 ml/mmol) innerhalb eines Zeitraums von 15 min. Die gelbe Reaktionslösung wurde 2 h lang bei Raumtemperatur unter Argon gerührt und danach mit  $\text{Et}_3\text{N}$  (2 eq) versetzt. Nach weiteren 5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser und ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt sowie mehrfach mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, abfiltriert und bei leicht erhöhter Temperatur eingeeengt. Das resultierende Rohprodukt wurde abschließend säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1).

#### (3*R*,8*R*,9*S*)-10/11-Brom-6'-methoxy-cinchonan-9-ol 67a



Die Reaktion von Chinidin **2** (3000 mg, 9.26 mmol, 1 eq) mit  $\text{Br}_2$  (0.61 ml, 12.04 mmol, 1.3 eq) und  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.58 ml, 18.52 mmol, 2.0 eq) entsprechend der AAV II ergab das Vinylbromid **67a** (89 %, 3313 mg, 8.24 mmol,  $R_f$  0.38 in EtOAc/MeOH 6:1) als 1.2:1-Mischung aus internem und terminalem Vinylbromid.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.49 / 8.47 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-2'), 7.82 / 7.81 (d, 1 H,  $J$  9.3 Hz, H-8'), 7.55 / 7.53 (d, 1 H,  $J$  4.3 Hz, H-3'), 7.17 / 7.16 (dd, 1 H,  $J$  9.2 und 2.5 Hz, H-7'),

6.93 / 6.87 (d, 1 H,  $J$  2.5 Hz, H-5'), 5.69 / 5.64 (s, 1 H, H-9), 4.84 / 4.72 (m, 1 H / 2 H, H-10 / 2 H-11), 3.88 (m, 1 H, H-8), 3.69 / 3.66 (s, 3 H, H-11'), 3.06-3.00 (m, 1 H, H-2), 2.95-2.75 (m, 3 H, H-2, H-6, H-6), 2.24 / 2.19 (m, 1 H, H-3), 2.03 (m, 1 H, H-4) 1.95 (m, 1 H, H-7), 1.59-1.42 (m, 2 H, H-7, H-5) und 0.95-0.85 (m, 1 H, H-5).

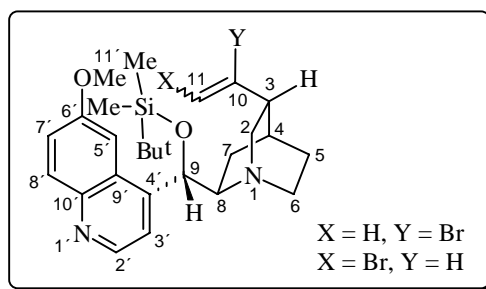
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  157.84 / 157.79 (C, C-6'), 147.82 / 125.64 (C / CH, C-10), 147.53 / 147.08 (CH, C-2'), 143.56 (C, C-10'), 135.82 / 116.42 (CH /  $\text{CH}_2$ , C-11), 133.02 (C, C-4'), 130.99 (CH, C-8'), 125.98 / 125.87 (C, C-9'), 121.78 / 121.65 (CH, C-7'), 118.08 / 118.03 (CH, C-3'), 100.69 (CH, C-5'), 70.95 / 70.73 (CH, C-9), 59.12 / 58.82 (CH, C-8), 56.12 / 55.64 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 50.74 / 49.96 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 48.53 / 48.39 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 41.45 / 41.29 (CH, C-3), 26.30 / 26.19 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 25.13 (CH, C-4), 18.76 ( $\text{CH}_2$ , C-5).

**IR** (KBr):  $\nu$  3604  $\text{cm}^{-1}$  w, 2945 s, 2875 s, 1622 w, 1592 m, 1509 m, 1471 w, 1431 m, 1365 s, 1307 m, 1241 s, 1136 s, 1100 s, 1032 m, 998 m, 863 m, 831 m.

**MS-MAT** (120 °C):  $m/z$  405 ( $\text{M}^+$ +1, 87.95), 403 ( $\text{M}^+$ +1, 83.74), 323 (29.82), 283 (5.72), 215 (17.45), 202 (15.62), 189 (25.48), 172 (23.04), 160 (12.37), 136 (100.00), 108 (9.22), 96 (23.07), 94 (22.94), 82 (48.78), 80 (47.04).

**HRMS** ( $\text{M}^+$  =  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$ ): ber.: 403.1020, gef.: 403.1023.

(3*R*,8*R*,9*S*)-10/11-Brom-9-*t*-butyldimethylsilanyloxy-6'-methoxy-cinchonan **67e**



Die Umsetzung von TBDMS-geschütztem Chinidin **2-TBDMS** (1.08 g, 2.47 mmol, 1 eq) mit  $\text{Br}_2$  (0.13 ml, 2.60 mmol, 1.05 eq) und  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.77 ml, 5.54 mmol, 2 eq) entsprechend der AAV **II** lieferte das silylierte Vinylbromid **67e** (86 %, 1.10 g, 2.12 mmol).

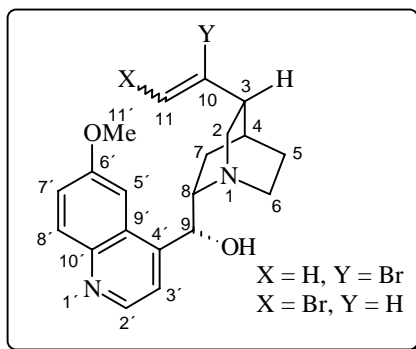
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  +  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta_{\text{H}}$  8.53 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-2'), 8.11 (d, 1 H,  $J$  9.2 Hz, H-8'), 7.71 (d, 1 H,  $J$  4.5 Hz, H-3'), 7.33 (d, 1 H,  $J$  2.5 Hz, H-5'), 7.30 (dd, 1 H,  $J$  9.3 und 2.6 Hz, H-7'), 5.92 (s, 1 H, H-9), 5.15 (m, 1 H, H-10), 4.97 / 4.71 (m, 2 H / 1 H, H-11), 4.48 (m, 1 H, H-8), 4.28 (s, 3 H, H-11'), 3.89 (m, 1 H, H-2<sub>endo</sub>), 3.82 (m, 1 H, H-2<sub>exo</sub>), 3.46-3.25 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.68 (m, 1 H, H-3), 2.42 (m, 1 H, H-4), 2.04-1.90 (m, 2 H, H-7, H-7), 1.79-1.60 (m, 2 H, H-5, H-5), 1.02 (m, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.49 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ) und -0.16 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  +  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta_{\text{C}}$  159.37 (C, C-6'), 150.92 (CH, C-2'), 146.57 (C, C-10'), 143.29 (C, C-4'), 138.65 (C, C-10), 135.91 (CH, C-11), 129.44 (CH, C-8'), 127.88 (CH, C-10), 123.12 (C, C-9'), 120.19 (CH, C-7'), 120.01 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 119.66 (CH, C-3'), 102.08 (CH, C-5'), 77.33 (CH, C-9), 59.97 (CH, C-8), 58.02 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 51.51 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 49.41 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 40.07 (CH, C-3), 31.05 (CH, C-4), 26.17 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 25.95 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 24.36 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 13.89 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -3.25 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ), -4.83 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3008  $\text{cm}^{-1}$  m, 2952 m, 2928 s, 2896 m, 2856 m, 1620 s, 1600 m, 1496 s, 1460 m, 1428 m, 1384 m, 1260 s, 1216 m, 1116 m, 1048 m, 1016 s, 996 m, 832 s, 784 m.

**MS-MAT** (90 °C):  $m/z$  518 ( $\text{M}^+$ , 38.72), 461 (40.72), 438 (1.49), 397 (22.00), 302 (44.47), 246 (28.84), 198 (13.58), 186 (25.41), 172 (34.76), 149 (84.21), 83 (58.46), 73 (100.00).



*(3R,8S,9R)-10/11-Brom-6'-methoxy-cinchonan-9-ol 67c*

Die Reaktion von Chinin **1** (3.00 g, 9.26 mmol, 1 eq) mit Br<sub>2</sub> (0.61 ml, 12.04 mmol, 1.3 eq) und Et<sub>3</sub>N (2.58 ml, 18.52 mmol, 2 eq) entsprechend der AAV **II** ergab **67c** (86 %, 3.20 mg, 7.96 mmol) als 1.3:1-Mischung aus internem und terminalem Vinylbromid.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.48 / 8.46 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-2'), 7.88 / 7.86 (d, 1 H, *J* 9.2 Hz, H-8'), 7.47 / 7.46 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-3'), 7.26 (m, 1 H, H-7'), 7.19 / 7.16 (d, 1 H, *J* 2.6 Hz, H-5'), 5.70 / 5.60 (s, 1 H, H-9), 5.23 (m, 1 H, H-10), 4.61 / 4.43 (m, 2 H / 1 H, H-11), 3.98 (m, 1 H, H-8), 3.85 / 3.68 (s, 3 H, H-11'), 3.70 (m, 1 H, H-2), 3.15-3.02 (m, 2 H, H-2, H-6), 2.73-2.58 (m, 1 H, H-6), 2.31 / 2.23 (m, 1 H, H-3), 2.07-1.98 (m, 2 H, H-4, H-7), 1.92-1.79 (m, 2 H, H-7, H-5) und 1.57-1.42 (m, 1 H, H-5).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 157.96 / 157.85 (C, C-6'), 147.48 / 125.36 (C / CH, C-10), 147.29 / 147.21 (CH, C-2'), 143.88 (C, C-10'), 134.93 / 117.59 (CH / CH<sub>2</sub>, C-11), 134.32 (C, C-4'), 131.26 (CH, C-8'), 126.42 / 126.29 (C, C-9'), 121.66 / 121.42 (CH, C-7'), 118.58 / 118.41 (CH, C-3'), 101.46 / 101.17 (CH, C-5'), 70.86 / 70.52 (CH, C-9), 60.39 / 59.98 (CH, C-8), 56.08 / 55.64 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 53.08 / 52.79 (CH<sub>2</sub>, C-2), 41.34 / 40.71 (CH, C-3), 37.76 / 37.27 (CH<sub>2</sub>, C-6), 27.31 / 27.08 (CH<sub>2</sub>, C-7), 26.22 / 25.34 (CH, C-4), 21.03 / 20.38 (CH<sub>2</sub>, C-5).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3606 cm<sup>-1</sup> w, 2946 s, 2835 s, 1622 m, 1591 m, 1509 m, 1472 w, 1431 m, 1373 m, 1309 m, 1241 s, 1135 s, 1097 m, 1033 s, 1001 m, 855 w, 832 m.

**MS-MAT** (180 °C) *m/z* 405 (M<sup>+</sup>+1, 16.98), 403 (M<sup>+</sup>+1, 14.32), 172 (14.60), 149 (17.33), 136 (100.00), 99 (26.81), 81 (23.86).

**HRMS** (M<sup>+</sup>+1 = C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Br): ber.: 403.1021, gef.: 403.1026.

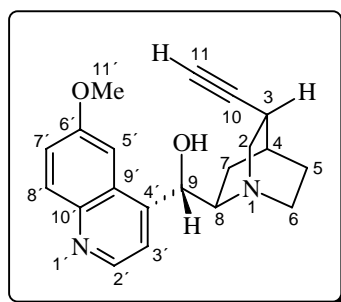
### Allgemeine Arbeitsvorschrift III für die Darstellung der Alkine **64a-g** ausgehend von den entsprechenden Vinylbromiden mit KOH und Aliquat 336<sup>®</sup>:

Fein gepulvertes Kaliumhydroxid (2.5 eq) wurde bei Raumtemperatur zu einer homogenen Lösung des betreffenden Vinylbromids (1 eq) in abs. Tetrahydrofuran gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 10 min lang unter Argon gerührt, mit Aliquat 336<sup>®</sup> (0.1 eq) versetzt und 20 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die resultierende homogene dunkelbraune Reaktionslösung wurde anschließend mit Dichlormethan verdünnt, mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, ges. NaCl-Lösung und Wasser versetzt sowie mit Dichlormethan mehrfach gründlich extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingedampft. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 10:1) konnten die gewünschten Didehydroderivate **64a-g** in Form farbloser Feststoffe erhalten werden.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift IV für die Darstellung der Alkine **64a** und **64e** ausgehend von den Vinylbromiden **67a** und **67e** mit <sup>t</sup>BuOK in <sup>t</sup>BuOH:

Fein gepulvertes <sup>t</sup>BuOK (4 eq) wurde bei Raumtemperatur portionsweise zu einer intensiv gerührten Lösung des betreffenden Dibromids in <sup>t</sup>BuOH (15 ml/mmol) gegeben. Das beige-farbene Reaktionsgemisch wurde 2 h lang bei 80 °C unter Argon gerührt, nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur eingengt, mit CHCl<sub>3</sub> aufgenommen und zwischen ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, Wasser sowie CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), abfiltriert und eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 10:1) konnten die Alkine **64a** und **64e** erhalten werden.

(3*R*,8*R*,9*S*)-10,11-Didehydro-6'-methoxy-cinchonan-9-ol **64a**<sup>305</sup>



Die Reaktion des Chinidin-Vinylbromids **67a** (15.08 g, 37.50 mmol, 1 eq) mit KOH (5.03 g, 93.75 mmol, 2.5 eq) und Aliquat 336<sup>®</sup> (1.53 g, 3.75 mmol, 0.1 eq) entsprechend der AAV **III** ermöglichte die Isolierung des Alkins **64a** (84 %, 10.14 g, 31.50 mmol) in Form eines kristallinen farblosen Feststoffs.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.63 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-2'), 7.98 (d, 1 H, *J* 9.2 Hz, H-8'), 7.53 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-3'), 7.33 (dd, 1 H, *J* 9.4 und 2.7 Hz, H-7'), 7.28 (d, 1 H, *J* 2.6 Hz, H-5'), 5.65 (d, 1 H, *J* 2.0 Hz, H-9), 3.89 (s, 3 H, H-11'), 3.45 (m, 1 H, H-8), 3.17 (m, 1 H, H-2<sub>endo</sub>), 3.09 (m, 1 H, H-2<sub>exo</sub>), 2.88 (m, 1 H, H-6), 2.74 (m, 1 H, H-6), 2.53 (m, 1 H, H-3), 2.36 (m, 1 H, H-4), 2.19 (m, 1 H, H-7), 2.03 (s, 1 H, H-11), 1.54 (m, 1 H, H-7) und 1.45-1.28 (m, 2 H, H-5, H-5).

NOE (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): H-9 eingestr. (5.34): H-5' (10.17 %), H-8 (1.47 %), H-2<sub>endo</sub> (2.71 %); H-5' eingestr. (7.53): H-9 (13.65 %), H-11' (4.58 %), H-8 (1.42 %), H-2<sub>endo</sub> (1.52 %).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 157.63 (C, C-6'), 147.56 (CH, C-2'), 144.23 (C, C-10'), 143.82 (C, C-4'), 131.48 (CH, C-8'), 126.77 (C, C-9'), 121.50 (CH, C-7'), 118.68 (CH, C-3'), 101.37 (CH, C-5'), 87.26 (C, C-10), 71.80 (CH, C-9), 69.24 (CH, C-11), 59.94 (CH, C-8), 55.61 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 50.28 (CH<sub>2</sub>, C-2), 49.46 (CH<sub>2</sub>, C-6), 28.02 (CH, C-3), 27.96 (CH, C-4), 25.07 (CH<sub>2</sub>, C-7), 22.64 (CH<sub>2</sub>, C-5).

IR (KBr): ν 3304 cm<sup>-1</sup> s, 3244 w, 3080 m, 2944 s, 2876 s, 2836 m, 2225 m, 1620 w, 1592 m, 1508 s, 1472 m, 1432 w, 1360 m, 1228 s, 1172 s, 1136 m, 1092 s, 1032 m, 908 m, 828 m.

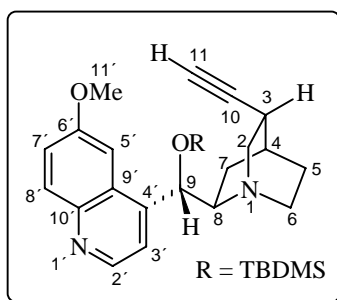
MS-MAT (140 °C): *m/z* 322 (M<sup>+</sup>, 62.04), 321 (18.99), 308 (17.38), 294 (11.75), 284 (22.25), 265 (13.82), 250 (21.53), 236 (8.72), 214 (12.88), 201 (12.09), 198 (13.15), 189 (91.79), 186 (21.26), 173 (82.47), 160 (38.05), 158 (26.11), 134 (100.00), 117 (41.02), 106 (29.37), 94 (13.81), 91 (18.44), 81 (16.92), 77 (63.88).

HRMS (M<sup>+</sup> = C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>): ber.: 322.1681, gef.: 322.1686.

<sup>305</sup> Von Kristallen des Hydrobromidsalzes konnte eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt werden. Die zugehörigen Daten und Kristallbilder sind in Abschnitt X.X.X aufgeführt.

**Elementaranalyse:** ber. für  $C_{20}H_{22}N_2O_2$ : C: 74.05, H: 7.43, N: 8.64; gef.: C: 74.02, H: 7.51, N: 8.63.

(3*R*,8*R*,9*S*)-9-*tert*-Butyldimethylsilanyloxy-10,11-didehydro-6'-methoxy-cinchonan **64e**



Die Reaktion des TBDMS-geschützten Vinylbromids **67e** (518 mg, 1.00 mmol, 1 eq) mit  $t$ BuOK (440 mg, 4.00 mmol, 4 eq) entsprechend der AAV **IV** ermöglichte die Isolierung des Alkins **64e** (49 %, 254 mg, 0.49 mmol).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.81 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-2'), 8.09 (d, 1 H,  $J$  9.2 Hz, H-8'), 7.63 (d, 1 H,  $J$  4.5 Hz, H-3'), 7.42 (dd, 1 H,  $J$  9.3 und 2.6 Hz, H-7'), 7.29 (d, 1 H,  $J$  2.5 Hz, H-5'), 5.69 (d, 1 H,  $J$  7.1 Hz, H-9), 3.99 (s, 3 H, H-11'), 3.51 (m, 1 H, H-8), 3.07 (m, 1 H, H-2<sub>endo</sub>), 2.99 (m, 1 H, H-2<sub>exo</sub>), 2.85 (m, 1 H, H-6), 2.71 (m, 1 H, H-6), 2.52 (m, 1 H, H-3), 2.37 (m, 1 H, H-4), 2.19 (m, 1 H, H-7), 2.00 (brs, 1 H, H-11), 1.87 (m, 1 H, H-7), 1.76 (m, 1 H, H-5), 1.48 (m, 1 H, H-5), 0.99 (m, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.19 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ) und -0.29 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

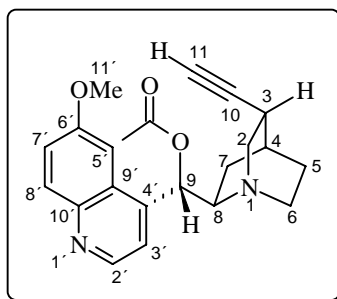
$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  157.88 (C, C-6'), 147.55 (CH, C-2'), 146.12 (C, C-10'), 144.34 (C, C-4'), 131.90 (CH, C-8'), 126.35 (C, C-9'), 121.56 (CH, C-7'), 119.03 (CH, C-3'), 100.52 (CH, C-5'), 88.31 (C, C-10), 72.28 (CH, C-9), 69.22 (CH, C-11), 61.36 (CH, C-8), 55.69 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 50.37 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 49.75 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 28.23 (CH, C-3), 27.02 (CH, C-4), 25.99 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.75 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 25.00 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 18.04 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -4.26 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ), -4.86 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3304  $\text{cm}^{-1}$  m, 3080 w, 2944 s, 2876 s, 2310 w, 1620 w, 1592 m, 1508 m, 1472 m, 1456 w, 1372 m, 1236 s, 1084 s, 1068 m, 1032 s, 916 m, 844 m.

**MS-MAT** (90 °C):  $m/z$  436 ( $\text{M}^+$ , 81.73), 421 (9.02), 397 (16.36), 379 (85.14), 329 (4.92), 303 (55.60), 258 (7.32), 246 (7.49), 186 (9.18), 173 (16.22), 154 (9.54), 136 (48.65), 115 (11.62), 99 (21.08), 73 (100.00).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ ): ber.: 436.2546, gef.: 436.2539.

(3*R*,8*R*,9*S*)-9-Acetoxy-10,11-didehydro-6'-methoxy-cinchonan **64f**



Acetyliertes Chinidin-Dibromid **66f** (524 mg, 1.0 mmol, 1 eq) wurde bei Raumtemperatur in abs. DMSO gelöst und mit  $\text{NaNH}_2$  (312 mg, 8.0 mmol, 8 eq) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 14 h lang bei Raumtemperatur unter Argon gerührt und das Lösungsmittel

anschließend über eine Kugelrohrdestillation entfernt. Danach erfolgte die Zugabe von Wasser und ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung sowie eine mehrfache Extraktion der wäßrigen Phase mit Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert, eingeeengt und abschließend säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 20:1). Das acetylierte 10,11-Didehydrochinidin **64f** wurde in Form eines hochviskosen Feststoffes erhalten (41 %, 149 mg, 0.41 mmol).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.79 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-2'), 8.07 (d, 1 H,  $J$  9.2 Hz, H-8'), 7.49 (d, 1 H,  $J$  4.4 Hz, H-3'), 7.43 (dd, 1 H,  $J$  9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 7.32 (d, 1 H,  $J$  2.5 Hz, H-5'), 6.67 (d, 1 H,  $J$  7.6 Hz, H-9), 4.01 (s, 3 H, H-11'), 3.35 (m, 1 H, H-8), 3.18 (m, 1 H, H-2<sub>endo</sub>), 3.11 (m, 1 H, H-2<sub>exo</sub>), 2.84 (m, 1 H, H-6<sub>endo</sub>), 2.73 (m, 1 H, H-6<sub>exo</sub>), 2.56 (m, 1 H, H-3), 2.26 (m, 1 H, H-4), 2.19 (s, 3 H, H-13), 2.08 (m, 1 H, H-7), 2.05 (s, 1 H, H-11) und 1.59-1.50 (m, 3 H, H-7, H-5, H-5).

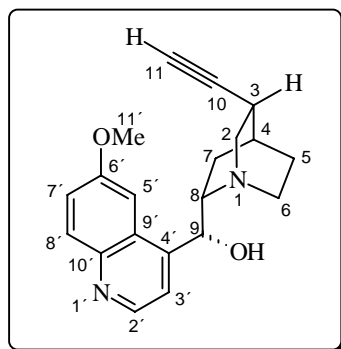
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.88 (C, C-12), 158.02 (C, C-6'), 147.34 (CH, C-2'), 144.64 (C, C-10'), 143.75 (C, C-4'), 131.70 (CH, C-8'), 126.91 (C, C-9'), 122.01 (CH, C-7'), 118.50 (CH, C-3'), 101.36 (CH, C-5'), 87.19 (C, C-10), 71.82 (CH, C-9), 69.40 (CH, C-11), 59.07 (CH, C-8), 55.67 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 50.15 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 49.37 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 27.97 (CH, C-3), 27.68 (CH, C-4), 24.99 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 23.75 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 21.12 ( $\text{CH}_3$ , C-13).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3304  $\text{cm}^{-1}$  s, 3076 w, 2948 s, 2876 s, 2836 m, 2205 w, 1744 s, 1620 w, 1592 m, 1508 m, 1472 m, 1456 m, 1432 m, 1372 w, 1300 m, 1232 s, 1172 s, 1136 m, 1104 s, 1032 m, 988 m, 844 m.

**MS-MAT** (80 °C):  $m/z$  364 ( $\text{M}^+$ , 79), 321 (27), 305 (76), 294 (5), 281 (13), 265 (12), 231 (15), 211 (10), 201 (9), 188 (69), 186 (12), 172 (22), 160 (11), 158 (14), 134 (100), 106 (17), 91 (15), 77 (57).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ ): ber.: 364.1787, gef.: 364.1791.

(3*R*,4*S*,8*S*,9*R*)-10,11-Didehydro-6'-methoxy-cinchonan-9-ol **64c**



Chinin-Vinylbromid **67c** (15.08 g, 37.50 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **III** mit KOH (5.03 g, 93.75 mmol, 1 eq) und Aliquat 336<sup>®</sup> (1.53 g, 3.75 mmol, 1 eq) zu 10,11-Didehydrochinin **64c** umgesetzt (81 %, 9.78 g, 30.38 mmol).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.47 (d, 1 H,  $J$  4.5 Hz, H-2'), 7.83 (d, 1 H,  $J$  9.3 Hz, H-8'), 7.49 (d, 1 H,  $J$  4.5 Hz, H-3'), 7.20 (dd, 1 H,  $J$  9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 7.11 (d, 1 H,  $J$  2.5 Hz, H-5'), 5.53 (d, 1 H,  $J$  3.0 Hz, H-9), 3.76 (s, 3 H, H-11'), 3.62-3.53 (m, 1 H, H-8), 3.17-3.11 (dd, 1 H,  $J$  13.5 und 10.1 Hz, H-2<sub>endo</sub>), 2.84-2.80 (m, 1 H, H-2<sub>exo</sub>), 2.61-2.54 (m, 1 H, H-6<sub>endo</sub>), 2.52-2.47 (m, 1 H, H-6<sub>exo</sub>), 2.00 (s, 1 H, H-11), 1.97 (m, 1 H, H-3), 1.90 (m, 1 H, H-4), 1.85-1.83 (m, 3 H, H-5, H-7, H-7) und 1.43-1.35 (m, 1 H, H-5).

**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  157.83 (C, C-6'), 148.22 (C, C-10'), 147.27 (CH, C-2'), 143.85 (C, C-4'), 131.05 (CH, C-8'), 126.61 (C, C-9'), 121.73 (CH, C-7'), 118.61 (CH, C-3'), 101.31 (CH, C-5'), 87.53 (C, C-10), 71.24 (CH, C-9), 69.04 (CH, C-11), 59.45 (CH, C-

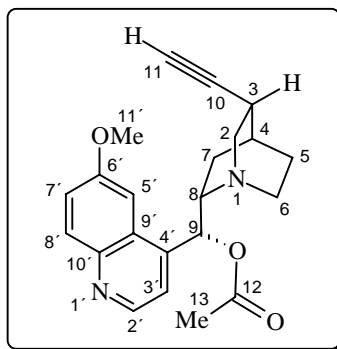
8), 57.89 (CH<sub>2</sub>, C-2), 55.74 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 42.88 (CH<sub>2</sub>, C-6), 27.60 (CH, C-3), 27.17 (CH, C-4), 25.95 (CH<sub>2</sub>, C-7), 21.45 (CH<sub>2</sub>, C-5).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  3607 cm<sup>-1</sup> w, 3305 s, 2943 s, 2835 m, 2109 w, 1622 w, 1591 m, 1509 m, 1472 m, 1454 w, 1431 m, 1364 w, 1323 m, 1283 m, 1241 s, 1094 m, 1032 s, 1001 m, 853 m.

**MS-MAT** (140 °C):  $m/z$  322 (M<sup>+</sup>, 3.48), 261 (9.61), 230 (1.45), 211 (1.56), 173 (5.09), 155 (1.46), 136 (100.00), 107 (1.55), 83 (6.69).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>): ber.: 322.1681, gef.: 322.1681.

(3*R*,4*S*,8*S*,9*R*)-9-Acetoxy-10,11-didehydro-6'-methoxy-cinchonan **64g**



Acetylchlorid (0.40 ml, 5.59 mmol, 1.8 eq) und Et<sub>3</sub>N (0.87 ml, 6.21 mmol, 2.0 eq) wurden jeweils tropfenweise zu einer auf 0 °C eingekühlten Lösung von 10,11-Didehydrochinin **64c** (1.0 g, 3.10 mmol, 1 eq) in THF (10 ml) gegeben. Die schwach gelbliche Reaktionslösung wurde 12 h lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wurde mehrfach mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und eingengt. Die abschließende säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 10:1) ermöglichte die Isolierung des acetylierten 10,11-Didehydrochinins **64g** (91 %, 1.03 g, 2.82 mmol) in Form eines farblosen Schaums.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.72 (d, 1 H,  $J$  4.4 Hz, H-2'), 8.05 (d, 1 H,  $J$  9.3 Hz, H-8'), 7.45 (d, 1 H,  $J$  2.6 Hz, H-5'), 7.36 (d, 1 H,  $J$  4.2 Hz, H-3'), 7.34 (dd, 1 H,  $J$  9.3 und 2.6 Hz, H-7'), 6.40 (d, 1 H,  $J$  7.5 Hz, H-9), 3.96 (s, 3 H, H-11'), 3.62-3.56 (m, 1 H, H-8), 3.13-3.05 (m, 2 H, H-2<sub>exo</sub>, H-6<sub>endo</sub>), 2.82-2.77 (d, 1 H,  $J$  14.4 Hz, H-2<sub>endo</sub>), 2.64-2.57 (m, 1 H, H-6<sub>exo</sub>), 2.52-2.47 (m, 1 H, H-3), 2.25-2.18 (m, 1 H, H-7<sub>exo</sub>), 2.13 (s, 3 H, H-13), 2.05 (d, 1 H,  $J$  2.6 Hz, H-11), 2.02-1.99 (brs, 1 H, H-4), 1.75-1.67 (m, 1 H, H-5<sub>endo</sub>), 1.58-1.51 (m, 1 H, H-7<sub>endo</sub>) und 1.48-1.39 (m, 1 H, H-5<sub>exo</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  170.06 (C, C-12), 157.92 (C, C-6'), 147.39 (CH, C-2'), 144.73 (C, C-10'), 143.56 (C, C-4'), 131.71 (CH, C-8'), 127.10 (C, C-9'), 121.86 (CH, C-7'), 119.08 (CH, C-3'), 101.49 (CH, C-5'), 87.67 (C, C-10), 73.44 (CH, C-9), 68.86 (CH, C-11), 58.54 (CH, C-8), 57.46 (CH<sub>2</sub>, C-2), 55.59 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 41.82 (CH<sub>2</sub>, C-6), 27.42 (CH, C-3), 26.73 (CH, C-4), 26.12 (CH<sub>2</sub>, C-7), 24.67 (CH<sub>2</sub>, C-5), 21.04 (CH<sub>3</sub>, C-13).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  3302 cm<sup>-1</sup> m, 2952 s, 2872 m, 1742 s, 1623 w, 1593 m, 1509 m, 1475 w, 1454 m, 1433 m, 1372 w, 1323 m, 1302 m, 1238 s, 1085 m, 1030 s, 851 m, 831 m.

**MS-MAT** (140 °C):  $m/z$  364 (M<sup>+</sup>, 14.26), 349 (1.51), 321 (3.06), 305 (13.67), 290 (1.64), 231 (5.63), 189 (20.39), 188 (20.75), 172 (8.42), 134 (100.00).

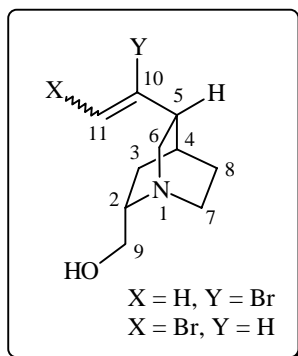
**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>): ber.: 364.1786, gef.: 364.1784.

### 10.2.2 Synthese der Didehydroderivate des Quincorins und Quincoridins

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) V für die Darstellung der QCI- und QCD-Alkine **70** und **71** mit Kaliumhydroxid und Aliquat 336:

Quincorin **62** oder Quincoridin **63** (1 eq) wurden unter Argon und bei Raumtemperatur in abs.  $\text{CCl}_4$  gelöst (5 ml/mmol). Die Reaktionslösung wurde nach 5 min auf 0 °C eingekühlt und über einen Tropftrichter langsam mit einer Lösung von Brom (1.3 eq) in abs.  $\text{CCl}_4$  versetzt. Während der Zugabe fiel ein orangegelber Feststoff aus. Nach dem Ende der Brom-Zugabe wurde das Reaktionsgemisch für 2 h bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene gelbe Feststoff wurde in abs.  $\text{CHCl}_3$  gelöst (5 ml/mmol) und bei Raumtemperatur tropfenweise mit  $\text{Et}_3\text{N}$  versetzt (2 eq). Während der  $\text{Et}_3\text{N}$ -Zugabe löste sich der gesamte Feststoff auf. Die resultierende homogene Reaktionslösung wurde 4 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Dabei verfärbte sie sich langsam dunkelbraun. Anschließend erfolgte die Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$ , ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und DCM sowie eine mehrfache, gründliche Extraktion der wässrigen Phase mit DCM. Das hellbraune Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 6:1). Die erhaltenen Vinylbromide **68** und **69** wurden unter Argon und bei Raumtemperatur in abs. THF gelöst (15 ml/mmol) und nach 5 min Rühren mit fein gepulvertem KOH (2.5 eq) sowie Aliquat 336® (0.2 eq) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 8 h lang unter Rückfluß gerührt, nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit  $\text{H}_2\text{O}$ , ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung und DCM versetzt sowie mehrfach gründlich extrahiert. Durch abschließende säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 6:1) konnten die Alkine **70** und **71** in Form von wachsartigen Feststoffen erhalten werden.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-(10/11-Bromovinyl)-2-hydroxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **68**



Quincorin **62** (10.0 g, 60.60 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV V mit  $\text{Br}_2$  (4.04 ml, 78.78 mmol, 1.3 eq) und  $\text{Et}_3\text{N}$  (13.32 ml, 121.20 mmol, 2.0 eq) zum Vinylbromid **68** (93 %, 13.81 g, 56.36 mmol) umgesetzt, das als 2:2:1-Gemisch aus internem und terminalem Vinylbromid erhalten wurde.

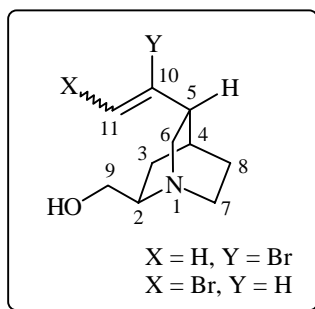
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.36-6.29 (m, 1 H, H-11), 4.43-4.38 (m, 1 H, H-10), 4.35-4.30 (m, 2 H, H-11), 3.99-3.94 / 3.88-3.85 (dd, 1 H, *J* 11.9 und 4.6 Hz, H-9), 3.72-3.65 (m, 1 H, H-9), 3.26-3.14 (m, 3 H, H-2, H-6, H-6), 3.09-2.95 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.38-2.35 (brs, 1 H, H-5), 2.27-2.20 / 2.12-2.07 (m, 1 H, H-4), 1.92-1.65 (m, 3 H, H-3, H-8, H-8) und 1.38-1.27 (m, 1 H, H-3).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  134.74 (CH, C-11), 129.87 (C, C-10), 116.32 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 110.53 (CH, C-10), 61.25 / 60.39 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 58.07 / 55.65 (CH, C-2), 48.44 / 47.93 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 41.01 / 40.78 (CH, C-5), 37.93 / 37.59 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 25.88 / 25.79 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 25.12 / 24.83 (CH, C-4), 22.89 / 22.58 ( $\text{CH}_2$ , C-3).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3312  $\text{cm}^{-1}$  m, 3084 w, 2956 s, 2884 m, 1604 w, 1464 m, 1428 m, 1376 m, 1333 w, 1244 s, 1172 w, 1044 m, 884 m, 616 m.

**MS-MAT** (80 °C):  $m/z$  248 ( $\text{M}^+\text{+H}$ , 2.67), 246 ( $\text{M}^+\text{+H}$ , 3.33), 216 (3.43), 201 (4.73), 191 (2.72), 166 (23.78), 157 (10.20), 148 (26.48), 136 (21.82), 120 (6.74), 106 (17.70), 91 (88.85), 80 (100.00).

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-5-(10/11-Bromovinyl)-2-hydroxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **69**



Quincoridin **63** (5.00 g, 30.30 mmol, 1.0 eq) wurde entsprechend der AAV **V** mit  $\text{Br}_2$  (2.02 ml, 39.39 mmol, 1.3 eq) und  $\text{Et}_3\text{N}$  (8.66 ml, 60.60 mmol, 2.0 eq) zum Vinylbromid **69** (91 %, 6.76 g, 27.57 mmol) umgesetzt.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.27-6.20 (m, 1 H, H-11), 4.58-4.51 (m, 1 H, H-10), 4.42-4.37 (m, 2 H, H-11), 3.89-3.85 / 3.79-3.74 (dd, 1 H,  $J$  12.1 und 4.8 Hz, H-9), 3.68-3.63 (m, 1 H, H-9), 3.31-3.19 (m, 3 H, H-2, H-6, H-6), 3.12-2.98 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.31-2.28 (s, 1 H, H-5), 2.24-2.18 (m, 1 H, H-4), 1.89-1.62 (m, 3 H, H-3, H-8, H-8) und 1.36-1.25 (m, 1 H, H-3).

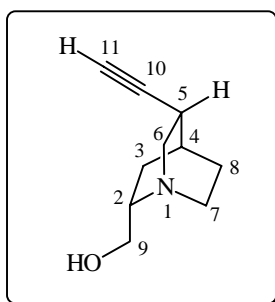
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  134.71 (CH, C-11), 130.06 (C, C-10), 115.92 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 110.68 (CH, C-10), 61.23 / 61.16 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 58.02 / 54.40 (CH, C-2), 48.38 / 45.64 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 41.04 / 40.80 (CH, C-5), 37.88 / 37.55 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 26.28 / 25.86 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 25.69 / 24.86 (CH, C-4), 22.59 / 21.06 ( $\text{CH}_2$ , C-3).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3344  $\text{cm}^{-1}$  m, 3084 w, 2948 s, 2868 m, 1456 m, 1424 s, 1372 m, 1336 m, 1244 s, 1164 w, 1096 m, 1020 s, 920 w, 824 m.

**MS-MAT** (90 °C):  $m/z$  248 ( $\text{M}^+\text{+H}$ , 98.92), 246 ( $\text{M}^+\text{+H}$ , 100.00), 230 (1.37), 216 (4.35), 204 (1.36), 166 (17.00), 152 (3.23), 136 (27.12), 126 (3.75), 108 (3.84), 93 (7.16), 79 (12.49).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_1\text{O}_1\text{Br}$ ): ber.: 245.0415, gef.: 245.0411.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-Ethynyl-2-hydroxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **70**



Quincorin-Vinylbromid **68** (18.38 g, 75.00 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **V** mit  $\text{KOH}$  (10.05 g, 187.50 mmol, 2.5 eq) und Aliquat 336<sup>®</sup> (6.06 g, 15.00 mmol, 0.2 eq) zu Didehydroquincorin **70** (79 %, 9.78 g, 59.25 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.50-3.42 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.29-3.25 (dd, 1 H, *J* 13.4 und 10.0 Hz, H-6<sub>endo</sub>), 3.14-3.08 (m, 1 H, H-2), 2.97-2.85 (m, 2 H, H-6, H-7), 2.59-2.52 (m, 1 H, H-7), 2.14-2.05 (m, 1 H, H-5), 2.09 (d, 1 H, *J* 2.5 Hz, H-11), 1.94-1.91 (m, 1 H, H-4), 1.53-1.38 (m, 2 H, H-3, H-8), 1.29-1.24 (m, 1 H, H-8) und 0.84-0.78 (m, 1 H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 87.72 (C, C-10), 68.69 (CH, C-11), 62.69 (CH<sub>2</sub>, C-9), 56.88 (CH, C-2), 56.75 (CH<sub>2</sub>, C-6), 39.58 (CH<sub>2</sub>, C-7), 27.79 (CH, C-5), 26.46 (CH, C-4), 26.29 (CH<sub>2</sub>, C-8), 24.76 (CH<sub>2</sub>, C-3).

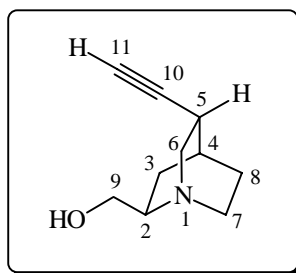
**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3456 cm<sup>-1</sup> w, 3304 s, 3000 m, 2940 s, 2868 m, 1480 w, 1452 m, 1412 m, 1376 w, 1336 m, 1256 m, 1228 m, 1132 w, 1100 m, 1020 s, 996 m, 936 w.

**MS-MAT (RT)**: *m/z* 165 (M<sup>+</sup>, 11.69), 156 (4.33), 148 (5.61), 134 (100.00), 126 (5.40), 119 (1.92), 106 (12.15), 96 (2.85), 91 (4.74), 82 (9.50), 77 (11.72), 72 (18.45).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>): ber.: 165.1153, gef.: 165.1154.

**Drehwert**: [α]<sub>D</sub> = 32° (*c* = 1.001, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-5-Ethynyl-2-hydroxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **71**



Quincoridin-Vinylbromid **69** (6.30 g, 25.71 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **V** mit KOH (3.60 g, 64.29 mmol, 2.5 eq) und Aliquat 336<sup>®</sup> (2.08 g, 5.14 mmol, 0.2 eq) zu Didehydroquincoridin **71**<sup>306</sup> (81 %, 3.44 g, 20.83 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.67-3.62 (dd, 1 H, *J* 11.2 und 10.6 Hz, H-9), 3.52-3.47 (dd, *J* 11.6 und 4.8 Hz, H-9), 3.36 (s, 1 H, OH), 3.08-2.83 (m, 5 H, H-2, H-6, H-6, H-7, H-7), 2.57-2.52 (m, 1 H, H-5), 2.13-2.11 (d, 1 H, *J* 2.4 Hz, H-11), 1.97-1.94 (m, 1 H, H-4), 1.72-1.64 (m, 1 H, H-3), 1.62-1.53 (m, 1 H, H-8), 1.51-1.44 (m, 1 H, H-8) und 1.42-1.31 (m, 1 H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 86.99 (C, C-10), 69.30 (CH, C-11), 62.06 (CH<sub>2</sub>, C-9), 57.27 (CH, C-2), 48.45 (CH<sub>2</sub>, C-6), 47.69 (CH<sub>2</sub>, C-7), 28.19 (CH, C-5), 27.28 (CH, C-4), 25.57 (CH<sub>2</sub>, C-8), 23.75 (CH<sub>2</sub>, C-3).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3464 cm<sup>-1</sup> w, 3304 s, 3000 m, 2944 s, 2868 m, 2112 w, 1452 m, 1412 m, 1376 w, 1324 w, 1256 m, 1236 w, 1136 w, 1100 m, 1064 m, 1028 s, 1012 s, 940 m, 864 w.

**MS-MAT (RT)**: *m/z* 165 (M<sup>+</sup>, 18.94), 156 (1.45), 148 (6.89), 134 (100.00), 126 (12.62), 124 (10.08), 120 (4.17), 106 (17.18), 94 (7.41), 91 (7.36), 82 (15.57), 77 (20.41), 73 (20.81).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>): ber.: 165.1153, gef.: 165.1155.

**Drehwert**: [α]<sub>D</sub> = 90° (*c* = 1.001, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

<sup>306</sup> Von Kristallen des Didehydroquincoridins konnte eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt werden. Die zugehörigen Daten und Kristallbilder sind in Abschnitt 3.3 aufgeführt.

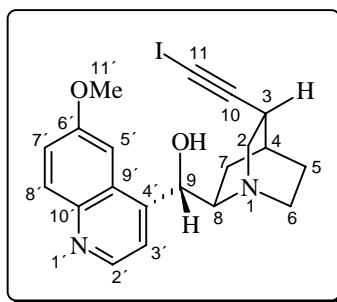


### 10.2.3 Funktionalisierung der Didehydroderivate des Chinins und Chinidins

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) VI für die C11-Iodierung der Alkine **64a,f** sowie **70**, **71**, **76** und **77**:

Morpholin (6 eq) wurde tropfenweise zu einer intensiv gerührten Lösung von elementarem Iod (3 eq) in abs. Toluol gegeben. Nachdem das ziegelrote heterogene Reaktionsgemisch 1 h lang bei Raumtemperatur unter Argon gerührt worden war, erfolgte die Zugabe des betreffenden Alkins (1 eq). Die Reaktionslösung wurde danach 10 h lang bei 60 °C gerührt und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit H<sub>2</sub>O, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt. Die wässrige Phase wurde mehrfach mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), abfiltriert sowie bei leicht erhöhter Temperatur unter vermindertem Druck eingengt. Das resultierende schwach rötliche Rohprodukt wurde abschließend säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 6:1 bei ungeschützten Quincorin- oder Quincoridinderivaten **76** und **77**, EtOAc/MeOH 10:1 bei ungeschütztem 11-Iod-10,11-Didehydrochinidin **73a** sowie EtOAc/MeOH 20:1 bei C9-geschützten Alkinen **73b** und **78b**).

#### (3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-11-Iod-10,11-didehydro-6'-methoxy-cinchonan-9-ol **73a**



Morpholin (0.674 ml, 7.75 mmol, 6 eq), Iod (984 mg, 3.88 mmol, 3 eq) und ungeschütztes Didehydrochinidin **XX** (416 mg, 1.29 mmol, 1 eq) wurden, wie in AAV VI beschrieben, zum iodierten Alkin **XX** (91 %, 527 mg, 1.18 mmol) umgesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 8.69 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-2'), 7.94 (d, 1 H, *J* 9.2 Hz, H-8'), 7.71 (d, 1 H, *J* 4.9 Hz, H-3'), 7.49 (d, 1 H, *J* 2.8 Hz, H-5'), 7.41 (dd, 1 H, *J* 9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 5.29 (d, 1 H, *J* 3.0 Hz, H-9), 4.06-4.01 (m, 1 H, H-8), 3.92 (s, 3 H, H-11'), 3.12-3.04 (m, 2 H, H-2, H-2), 2.89-2.82 (m, 1 H, H-6), 2.68-2.59 (m, 1 H, H-6), 1.99 (m, 1 H, H-3), 1.87 (m, 1 H, H-4), 1.60-1.42 (m, 1 H, H-7) und 1.41-1.20 (m, 3 H, H-7, H-5, H-5).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 156.85 (C, C-6'), 147.98 (C, C-10'), 147.58 (CH, C-2'), 144.05 (C, C-4'), 131.25 (CH, C-8'), 128.73 (C, C-9'), 121.06 (CH, C-7'), 119.38 (CH, C-3'), 102.40 (CH, C-5'), 97.49 (C, C-10), 70.63 (CH, C-9), 60.27 (CH, C-8), 55.65 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 49.34 (CH<sub>2</sub>, C-2), 48.47 (CH<sub>2</sub>, C-6), 38.16 (CH, C-3), 31.37 (C, C-11), 29.88 (CH<sub>2</sub>, C-7), 28.44 (CH, C-4), 22.47 (CH<sub>2</sub>, C-5).

IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 3416 cm<sup>-1</sup> w, 2932 s, 2872 m, 2108 w, 1620 w, 1592 m, 1508 m, 1468 m, 1428 w, 1384 m, 1320 m, 1240 s, 1112 m, 1072 s, 1028 m, 828 m, 640 s, 620 m.

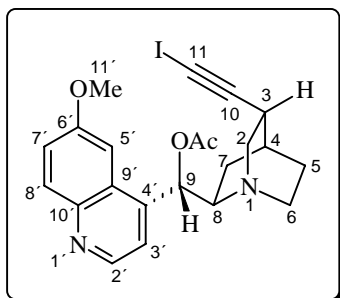
MS-MAT (220 °C): *m/z* 448 (M<sup>+</sup>, 7.46), 433 (1.46), 322 (53.04), 307 (9.30), 283 (14.95), 265 (7.54), 254 (30.38), 236 (6.78), 214 (6.96), 189 (55.46), 173 (38.52), 160 (16.25), 134 (63.74), 117 (12.85), 106 (13.42), 91 (12.40), 75 (100.00).

FAB-MS: *m/z* 449 (M<sup>+</sup>+1, 100), 355 (24), 323 (59), 281 (52), 221 (68), 207 (53), 189 (32).

HRMS (M<sup>+</sup> = C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>I): ber.: 448.0647, gef.: 448.0648.

**Elementaranalyse:** ber. für  $C_{20}H_{21}N_2O_2I$ : C: 53.58, H: 4.72, N: 6.25; gef.: C: 53.19, H: 4.59, N: 6.02.

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-9-Acetoxy-11-iodo-10,11-didehydro-6'-methoxy-cinchonan **73b**



Morpholin (3.12 ml, 36.00 mmol, 6 eq), Iod (4.56 g, 18.00 mmol, 3 eq) und acetyliertes Didehydrochinidin **64f** (2.18 g, 6.00 mmol, 1 eq) wurden entsprechend der AAV **VI** zum acetylierten Iod-Alkin **73b** (97 %, 2.85 g, 5.82 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.79 (d, 1 H,  $J$  4.4 Hz, H-2'), 8.08 (d, 1 H,  $J$  9.2 Hz, H-8'), 7.49 (d, 1 H,  $J$  2.6 Hz, H-5'), 7.43-7.40 (m, 2 H, H-3', H-7'), 6.16 (d, 1 H,  $J$  7.9 Hz, H-9), 4.01 (s, 3 H, H-11'), 3.77-3.69 (m, 1 H, H-8), 3.65-3.58 (m, 1 H, H-2), 3.13-3.07 (dd, 1 H,  $J$  13.6 und 9.9 Hz, H-2<sub>exo</sub>), 2.84-2.79 (m, 1 H, H-6), 2.72-2.69 (m, 1 H, H-6), 2.62-2.58 (m, 1 H, H-3), 2.19 (s, 3 H, H-13), 2.09-2.08 (m, 1 H, H-4), 1.77-1.69 (m, 1 H, H-7), 1.59-1.53 (m, 2 H, H-7, H-5) und 1.50-1.44 (m, 1 H, H-5).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  170.11 (C, C-12), 157.93 (C, C-6'), 147.43 (CH, C-2'), 144.83 (C, C-10'), 143.39 (C, C-4'), 131.80 (CH, C-8'), 127.08 (C, C-9'), 121.86 (CH, C-7'), 119.29 (CH, C-3'), 101.59 (CH, C-5'), 97.81 (C, C-10), 73.63 (CH, C-9), 58.57 (CH, C-8), 57.41 (CH<sub>2</sub>, C-2), 55.71 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 48.80 (CH<sub>2</sub>, C-6), 30.08 (C, C-11), 27.06 (CH, C-3), 26.13 (CH<sub>2</sub>, C-7), 24.92 (CH, C-4), 21.06 (CH<sub>2</sub>, C-5).

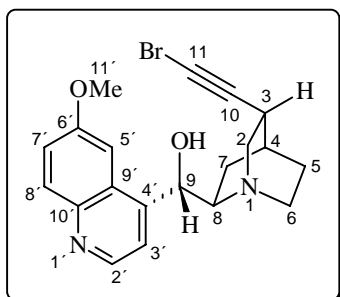
**IR** ( $CHCl_3$ ):  $\nu$  2956  $cm^{-1}$  s, 2868 m, 1740 s, 1624 m, 1592 s, 1508 m, 1472 m, 1452 m, 1432 w, 1372 m, 1324 w, 1300 m, 1232 s, 1112 s, 1084 m, 1032 m, 852 w, 832 m.

**MS-MAT** (140 °C):  $m/z$  490 ( $M^+$ , 53.04), 475 (3.32), 447 (9.29), 431 (13.21), 415 (2.08), 389 (1.87), 364 (64.37), 349 (7.35), 321 (30.08), 303 (100.00), 283 (9.32), 260 (53.06), 254 (28.92), 231 (18.63), 200 (16.79), 188 (89.00), 172 (31.02), 154 (18.64), 134 (63.68), 114 (53.06), 106 (21.70), 86 (63.93), 78 (71.71).

**HRMS** ( $M^+ = C_{22}H_{23}N_2O_3I$ ): ber.: 490.0753, gef.: 490.0759.

**Elementaranalyse:** ber. für  $C_{22}H_{23}N_2O_3I$ : C: 53.89, H: 4.73, N: 5.71; gef.: C: 53.54, H: 4.93, N: 5.89.

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-11-Brom-10,11-didehydro-6'-methoxy-cinchonan-9-ol **73c**



$Br_2$  (0.1 ml, 1.96 mmol, 6 eq) wurde langsam innerhalb von 15 min zu einer eisgekühlten Lösung von fein gepulvertem KOH (400 mg, 7.14 mmol, 22 eq) in  $H_2O$  (2 ml) getropft. Die homogene gelbe Reaktionslösung wurde 20 min lang bei 0 °C gerührt, danach mit

ungeschütztem Didehydrochinidin **64a** (105 mg, 0.33 mmol, 1 eq) versetzt und 24 h lang bei Raumtemperatur unter Argon sowie unter Lichtausschluß gerührt. Im Anschluß erfolgte die Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und eine mehrfache intensive Extraktion der wäßrigen Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), abfiltriert und unter reduziertem Druck eingeeengt. Das resultierende beigefarbene Rohprodukt wurde abschließend säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 6:1), und das bromierte Alkin **73c** (83 %, 108 mg, 0.27 mmol) wurde in Form eines farblosen Pulvers erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 8.69 (d, 1 H, *J* 4.4 Hz, H-2'), 7.94 (d, 1 H, *J* 9.2 Hz, H-8'), 7.49 (m, 2 H, H-3', H-5'), 7.41 (dd, 1 H, *J* 9.2 und 2.8 Hz, H-7'), 5.78 (d, 1 H, *J* 4.8 Hz, H-9), 3.91 (s, 3 H, H-11'), 3.47-3.36 (m, 1 H, H-8), 3.09-3.03 (m, 1 H, H-2), 2.88-2.82 (m, 1 H, H-2), 2.57-2.48 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.06-2.00 (m, 1 H, H-3), 1.89-1.86 (m, 1 H, H-4), 1.58-1.36 (m, 3 H, H-7, H-7, H-5) und 1.15-1.04 (m, 1 H, H-5).

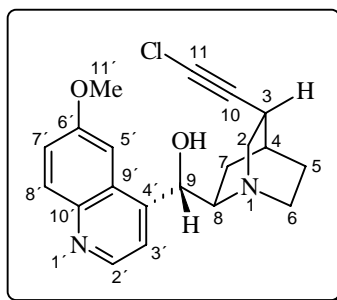
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 159.88 (C, C-6'), 152.10 (C, C-10'), 150.67 (CH, C-2'), 147.12 (C, C-4'), 134.32 (CH, C-8'), 130.19 (C, C-9'), 124.15 (CH, C-7'), 122.46 (CH, C-3'), 105.48 (CH, C-5'), 86.94 (C, C-10), 73.88 (CH, C-9), 63.31 (CH, C-8), 58.50 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 52.11 (CH<sub>2</sub>, C-2), 51.57 (CH<sub>2</sub>, C-6), 48.34 (C, C-11), 34.46 (CH, C-3), 31.86 (CH<sub>2</sub>, C-7), 30.70 (CH, C-4), 27.84 (CH<sub>2</sub>, C-5).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3416 cm<sup>-1</sup> w, 2948 s, 2876 m, 1620 m, 1592 s, 1508 m, 1472 m, 1432 w, 1364 w, 1320 m, 1260 m, 1240 s, 1136 m, 1104 s, 1032 m, 828 m, 640 m, 608 m.

**MS-MAT** (220 °C): *m/z* 402 (M<sup>+</sup>, 24.43), 400 (M<sup>+</sup>, 20.35), 385 (4.76), 371 (2.95), 343 (3.82), 321 (41.04), 307 (5.58), 293 (10.63), 283 (13.66), 263 (5.98), 250 (9.29), 236 (6.76), 214 (40.59), 212 (36.96), 189 (100.00), 173 (38.96), 159 (26.72), 132 (53.28), 117 (38.33), 106 (20.16), 91 (19.85), 78 (64.70).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Br): ber.: 400.0786, gef.: 400.0796.

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-11-Chlor-10,11-didehydro-6'-methoxy-cinchonan-9-ol **73d**



Fein gepulvertes KOH (150 mg, 2.68 mmol, 8.6 eq) wurde unter Eiskühlung zu wäßriger NaOCl-Lösung (10 %) gegeben und 30 min lang bei 0 °C gerührt. Nach der portionsweisen Zugabe von ungeschütztem Didehydrochinidin **64a** (100 mg, 0.31 mmol, 1 eq) wurde das Reaktionsgemisch 3 d lang bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit ges. NaCl-Lösung versetzt und mehrfach mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Die abschließende säulenchromatographische Reinigung des schwach gelblichen Rohproduktes (EtOAc/MeOH 4:1) ermöglichte die Isolierung des C11-chlorierten Alkins **73d** (39 %, 43 mg, 0.12 mmol) in Form eines farblosen Pulvers.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.59 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-2'), 7.94 (d, 1 H, *J* 9.8 Hz, H-8'), 7.56 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-3'), 7.28-7.24 (m, 2 H, H-5', H-7'), 5.78 (d, 1 H, *J* 4.2 Hz, H-9), 3.85 (s, 3 H, H-11'), 3.70-3.62 (m, 1 H, H-8), 3.17-3.06 (m, 2 H, H-2, H-2), 2.94-2.85 (m, 1 H, H-6), 2.76-2.68 (m, 1 H, H-6), 2.41-2.35 (m, 1 H, H-3), 2.03-1.99 (m, 1 H, H-4), 1.56-1.49 (m, 1 H, H-7), 1.28-1.24 (m, 2 H, H-7, H-5) und 1.07-1.05 (m, 1 H, H-5).

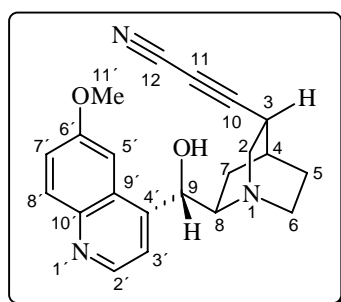
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  157.19 (C, C-6'), 147.87 (C, C-10'), 147.37 (CH, C-2'), 144.03 (C, C-4'), 131.29 (CH, C-8'), 126.59 (C, C-9'), 121.64 (CH, C-7'), 118.76 (CH, C-3'), 101.21 (CH, C-5'), 86.53 (C, C-10), 70.73 (CH, C-9), 59.91 (CH, C-8), 55.80 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 49.99 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 49.32 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 45.85 (C, C-11), 31.22 (CH, C-3), 27.94 (CH, C-4), 24.67 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 21.91 ( $\text{CH}_2$ , C-5).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2948  $\text{cm}^{-1}$  s, 2872 m, 1620 m, 1592 s, 1508 m, 1472 m, 1432 m, 1364 w, 1320 m, 1240 s, 1136 m, 1104 s, 1084 m, 1032 s, 908 m, 640 w.

**MS-MAT (90 °C)**:  $m/z$  356 ( $\text{M}^+$ , 4.84), 333 (2.21), 321 (72.40), 306 (12.69), 283 (12.41), 265 (6.97), 250 (13.68), 237 (5.00), 213 (33.15), 200 (9.78), 189 (63.91), 173 (51.15), 160 (23.67), 134 (100.00), 117 (32.15), 106 (27.49), 91 (22.08), 77 (64.44).

**FAB-MS**:  $m/z$  357 ( $\text{M}^++1$ , 38), 323 (100), 189 (14), 149 (36).

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-11-Cyano-10,11-didehydro-6'-methoxy-cinchonan-9-ol **73e**



Getrocknetes  $\text{CuCN}$  (89 mg, 1.00 mmol, 2 eq) wurde in abs. DMF (2 ml) gelöst und 20 min lang bei 50 °C gerührt. Im Anschluß an die Zugabe von bromiertem Didehydrochinidin **73c** (200 mg, 0.50 mmol, 1 eq) wurde das Reaktionsgemisch 12 h lang bei 60 °C gerührt und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung,  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{CHCl}_3$  versetzt. Die wäßrige Phase wurde mehrfach mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und die Lösungsmittel (DMF,  $\text{CHCl}_3$ ) bei unterschiedlichen Temperaturen unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung des grünlichen Rohproduktes (EtOAc/MeOH 6:1) wurde das cyanierte Didehydrochinidin **73e** (34 %, 59 mg, 0.17 mmol) erhalten.

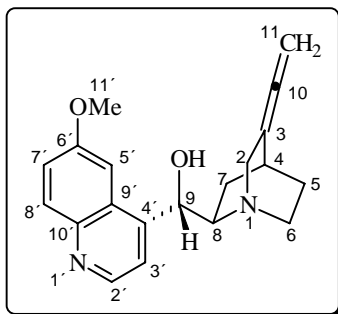
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.78 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-2'), 8.08 (d, 1 H,  $J$  9.0 Hz, H-8'), 7.59 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-3'), 7.42 (dd, 1 H,  $J$  9.0 und 2.4 Hz, H-7'), 7.59 (d, 1 H,  $J$  2.4 Hz, H-5'), 5.68 (d, 1 H,  $J$  3.8 Hz, H-9), 3.96 (s, 3 H, H-11'), 3.71-3.59 (m, 1 H, H-8), 3.25-3.06 (m, 2 H, H-2, H-2), 2.89-2.64 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.28-2.23 (m, 1 H, H-3), 2.19-2.12 (m, 1 H, H-4), 1.64-1.52 (m, 1 H, H-7), 1.48-1.28 (m, 2 H, H-7, H-5) und 0.99-0.92 (m, 1 H, H-5).

**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  157.93 (C, C-6'), 147.82 (C, C-10'), 147.33 (CH, C-2'), 143.81 (C, C-4'), 131.29 (CH, C-8'), 128.50 (C, C-9'), 121.42 (CH, C-7'), 118.73 (CH, C-3'), 114.22 (C, C-12), 101.04 (CH, C-5'), 91.02 (C, C-10), 82.38 (C, C-11), 71.69 (CH, C-9), 59.46 (CH, C-8), 55.81 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 49.88 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 48.35 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 36.07 (CH, C-3), 29.14 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 27.96 (CH, C-4), 22.38 ( $\text{CH}_2$ , C-5).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2956  $\text{cm}^{-1}$  s, 2876 m, 2272 m, 1620 m, 1592 s, 1508 m, 1472 m, 1432 m, 1360 w, 1320 w, 1304 m, 1240 s, 1136 m, 1088 s, 1032 m, 864 m, 832 m.

**MS-MAT (160 °C)**:  $m/z$  347 ( $\text{M}^+$ , 2.09), 322 (1.47), 279 (15.39), 261 (1.30), 189 (3.31), 167 (32.50), 158 (1.37), 149 (100.00), 132 (3.44), 113 (11.76), 104 (7.12), 83 (10.26), 71 (20.93).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ ): ber.: 347.1634, gef.: 347.1631.

*(3R,4S,8R,9S)*-3-Allenyliden-6'-methoxy-cinchonan-9-ol **73f**

Fein gepulvertes KOH (52 mg, 0.93 mmol, 2 eq) und  $K_2CO_3$  (129 mg, 0.93 mmol, 2 eq) wurden zu einer Lösung von ungeschütztem Didehydrochinidin **64a** (150 mg, 0.47 mmol, 1 eq) in abs. Toluol (5 ml) gegeben. Das heterogene Reaktionsgemisch wurde 8 h lang bei 130 °C unter Verwendung eines Wasserabscheiders unter Rückfluß erhitzt, nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit  $H_2O$  verdünnt und mit  $CH_2Cl_2$  mehrfach extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $MgSO_4$ ), abfiltriert und eingeeengt. Die abschließende säulenchromatographische Reinigung (EtOAc/MeOH 4:1) des Rohproduktes ermöglichte die Isolierung des Allens **73f** (55 %, 82 mg, 0.26 mmol) in Form eines gelblichen Schaums.

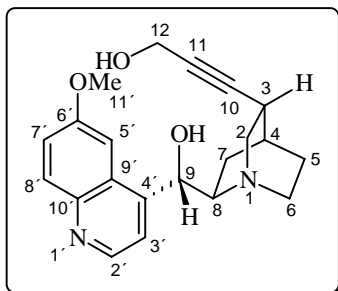
**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.64 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-2'), 7.98 (d, 1 H,  $J$  9.2 Hz, H-8'), 7.56 (d, 1 H,  $J$  4.4 Hz, H-3'), 7.33 (dd, 1 H,  $J$  9.2 und 2.7 Hz, H-7'), 7.23 (d, 1 H,  $J$  2.6 Hz, H-5'), 5.79 (d, 1 H,  $J$  3.2 Hz, H-9), 4.80-4.76 (m, 2 H, H-11), 3.89 (s, 3 H, H-11'), 3.53-3.46 (m, 1 H, H-8), 3.30-3.22 (m, 1 H, H-2), 3.14-2.90 (m, 2 H, H-2, H-6), 2.63-2.57 (m, 1 H, H-6), 2.21-2.15 (m, 1 H, H-4), 1.71-1.59 (m, 1 H, H-7), 1.51-1.42 (m, 1 H, H-7), 1.40-1.29 (m, 1 H, H-5) und 0.98-0.92 (m, 1 H, H-5).

**$^{13}C$ -NMR-DEPT** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  199.07 (C, C-10), 159.34 (C, C-3), 157.85 (C, C-6'), 147.48 (CH, C-2'), 147.02 (C, C-10'), 144.12 (C, C-4'), 131.52 (CH, C-8'), 126.19 (C, C-9'), 121.66 (CH, C-7'), 118.49 (CH, C-3'), 101.06 (CH, C-5'), 71.05 (CH, C-9), 68.17 ( $CH_2$ , C-11), 59.29 (CH, C-8), 55.82 ( $CH_3$ , C-11'), 50.79 ( $CH_2$ , C-2), 48.17 ( $CH_2$ , C-6), 29.48 (CH, C-4), 25.69 ( $CH_2$ , C-7), 22.98 ( $CH_2$ , C-5).

**IR** ( $CHCl_3$ ):  $\nu$  2956  $cm^{-1}$  s, 2872 m, 1960 m, 1672 m, 1620 m, 1592 s, 1508 m, 1472 m, 1432 m, 1360 w, 1296 m, 1240 s, 1172 m, 1136 s, 1108 m, 1076 s, 1028 m, 1004 m, 848 m.

**MS-MAT** (120 °C):  $m/z$  322 ( $M^+$ , 3.90), 292 (7.40), 273 (1.82), 263 (16.88), 250 (6.32), 238 (11.34), 210 (5.95), 198 (6.90), 189 (57.87), 173 (100.00), 167 (30.36), 158 (40.08), 149 (43.94), 134 (4.32), 106 (2.05), 82 (14.58), 70 (19.37).

**Elementaranalyse**: ber. für  $C_{20}H_{22}N_2O_2$ : C: 74.05, H: 7.43, N: 8.64; gef.: C: 74.46, H: 7.79, N: 8.29.

*(3R,4S,8R,9S)*-10,11-Didehydro-11-hydroxymethyl-6'-methoxy-cinchonan-9-ol **73g**

Eine Lösung von *n*-Butyllithium (0.43 ml, 0.68 mmol, 2.2 eq) in Hexan (1.6 M) wurde tropfenweise zu einer auf -78 °C eingekühlten Lösung von ungeschütztem Didehydrochinidin

**64a** (100 mg, 0.31 mmol, 1 eq) in abs. THF (5 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Argon 15 min lang bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt, danach langsam auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt und weitere 30 min bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von getrocknetem Paraformaldehyd (14 mg, 0.47 mmol, 1.5 eq), und die homogene gelbliche Reaktionslösung wurde 1 h lang bei  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurden ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung,  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{CHCl}_3$  zugegeben. Die wäßrige Phase wurde gründlich (10 ) mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), abfiltriert sowie bei vermindertem Druck eingengt. Das resultierende Rohprodukt wurde abschließend säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 4:1), und Propargylalkohol **73g** (87 %, 95 mg, 0.27 mmol) konnte in Form eines farblosen Schaums isoliert werden.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.67 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-2'), 7.95 (d, 1 H,  $J$  9.2 Hz, H-8'), 7.67 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-3'), 7.48 (d, 1 H,  $J$  2.6 Hz, H-5'), 7.42 (dd, 1 H,  $J$  9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 5.63 (d, 1 H,  $J$  5.0 Hz, H-9), 4.27-4.24 (m, 2 H, H-12, H-12), 3.97 (s, 3 H, H-11'), 3.62-3.53 (m, 1 H, H-8), 3.22-3.14 (m, 1 H, H-2), 3.08-2.97 (m, 1 H, H-2), 2.76-2.69 (m, 1 H, H-6), 2.67-2.61 (m, 1 H, H-6), 2.44-2.37 (m, 1 H, H-3), 1.96-1.92 (m, 1 H, H-4), 1.60-1.53 (m, 2 H, H-7, H-7) und 1.43-1.27 (m, 2 H, H-5, H-5).

**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  160.05 (C, C-6'), 150.76 (C, C-10'), 148.69 (CH, C-2'), 145.36 (C, C-4'), 131.84 (CH, C-8'), 128.89 (C, C-9'), 123.85 (CH, C-7'), 120.83 (CH, C-3'), 103.06 (CH, C-5'), 88.68 (C, C-10), 81.46 (C, C-11), 72.74 (CH, C-9), 69.31 ( $\text{CH}_2$ , C-12), 61.56 (CH, C-8), 56.84 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 51.59 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 50.69 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 29.93 (CH, C-3), 29.61 (CH, C-4), 26.21 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 23.83 ( $\text{CH}_2$ , C-5).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3388  $\text{cm}^{-1}$  m, 3000 w, 2944 s, 2872 m, 1672 w, 1620 m, 1592 s, 1508 m, 1456 m, 1432 m, 1388 w, 1320 w, 1260 m, 1228 s, 1172 m, 1136 m, 1092 s, 1028 m, 832 m.

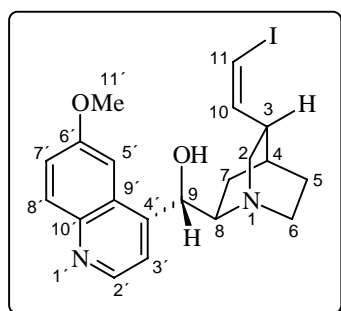
**MS-MAT** ( $140\text{ }^{\circ}\text{C}$ ):  $m/z$  352 ( $\text{M}^+$ , 34.90), 335 (4.11), 323 (3.51), 307 (2.38), 283 (4.40), 244 (8.51), 230 (8.75), 214 (3.35), 202 (7.90), 189 (17.36), 172 (14.11), 164 (100.00), 160 (87.73), 133 (38.15), 117 (1.29), 91 (2.44).

**FAB-MS**:  $m/z$  353 ( $\text{M}^++1$ , 79), 189 (9), 167 (16), 149 (100), 136 (26).

### Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) VII für die *cis*-Hydrierung der halogenierten Alkine **73a-c** und **79**:

Das betreffende halogenierte Alkin (1 eq) wurde portionsweise zu einer intensiv gerührten Lösung von *p*-Toluolsulfonylhydrazid (2.3 eq) und Natriumacetat-Trihydrat (3.5 eq) in einem 1:1-Gemisch aus THF (5 ml/mmol Alkaloid) und  $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml/mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Argon 6 h lang bei  $55\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt, anschließend mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  versetzt sowie mehrfach gründlich mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und unter reduziertem Druck eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 10:1 bei ungeschützten Alkaloiden und EtOAc/MeOH 20:1 bei geschützten Alkaloiden) wurden die gewünschten *Z*-Alkene erhalten.

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-11-(*Z*)-Iod-6'-methoxy-cinchonan-9-ol **74a**



Ungeschütztes C11-iodiertes Didehydrochinidin **73a** (209 mg, 0.47 mmol, 1 eq), *p*-Toluolsulfonylhydrazid (182 mg, 0.98 mmol, 2.1 eq) und Natriumacetat-Trihydrat (200 mg, 1.47 mmol, 3.2 eq) wurden entsprechend der AAV **VII** zum iodierten *Z*-Alken **74a** (59 %, 124 mg, 0.27 mmol) umgesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.68 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-2'), 7.93 (d, 1 H, *J* 9.2 Hz, H-8'), 7.63 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-3'), 7.25 (dd, 1 H, *J* 9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 7.11 (d, 1 H, *J* 2.7 Hz, H-5'), 6.68-6.64 (dd, 1 H, *J* 7.9 und 6.7 Hz, H-10), 6.40-6.38 (dd, 1 H, *J* 7.7 und 1.3 Hz, H-11), 6.08 (s, 1 H, H-9), 3.91-3.84 (m, 1 H, H-8), 3.73 (s, 3 H, H-11'), 3.29-3.20 (m, 1 H, H-2), 3.17-3.09 (m, 1 H, H-6), 3.07-2.99 (m, 1 H, H-6), 2.75-2.66 (m, 1 H, H-2), 2.35-2.31 (m, 1 H, H-3), 2.27-2.20 (m, 1 H, H-4), 1.97-1.93 (m, 1 H, H-7), 1.89-1.74 (m, 1 H, H-7), 1.64-1.53 (m, 1 H, H-5) und 1.16-1.08 (m, 1 H, H-5).

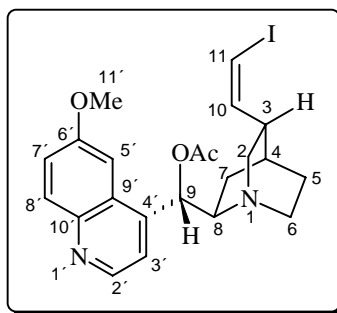
<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 157.88 (C, C-6'), 147.92 (C, C-10'), 147.26 (CH, C-2'), 143.85 (C, C-4'), 131.35 (CH, C-8'), 128.72 (C, C-9'), 125.67 (CH, C-10), 121.68 (CH, C-7'), 118.38 (CH, C-3'), 100.50 (CH, C-5'), 83.66 (CH, C-11), 69.19 (CH, C-9), 59.48 (CH, C-8), 55.82 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 49.59 (CH<sub>2</sub>, C-2), 48.40 (CH<sub>2</sub>, C-6), 40.34 (CH, C-3), 26.85 (CH, C-4), 24.61 (CH<sub>2</sub>, C-7), 21.21 (CH<sub>2</sub>, C-5).

IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 3008 cm<sup>-1</sup> w, 2952 s, 2872 m, 1672 w, 1620 m, 1592 s, 1508 m, 1472 m, 1432 m, 1392 m, 1364 w, 1300 w, 1260 m, 1240 s, 1112 w, 1080 s, 1032 m, 1008 m, 832 m.

MS-MAT (160 °C): *m/z* 450 (M<sup>+</sup>, 38.82), 433 (5.52), 323 (53.51), 295 (8.18), 283 (9.57), 262 (100.00), 254 (19.13), 226 (5.88), 214 (9.77), 189 (42.32), 172 (29.77), 160 (13.82), 149 (17.19), 135 (50.06), 117 (21.00), 107 (12.78), 91 (19.89), 80 (41.17), 70 (16.16).

HRMS (M<sup>+</sup> = C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>I): ber.: 450.0804, gef.: 450.0807.

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-9-Acetoxy-11-(*Z*)-iodo-6'-methoxy-cinchonan **74b**



Acetyliertes C11-iodiertes Didehydrochinidin **73b** (980 mg, 2.00 mmol, 1 eq), *p*-Toluolsulfonylhydrazid (856 mg, 4.60 mmol, 2.3 eq) und Natriumacetat-Trihydrat (952 mg, 7.00 mmol, 3.5 eq) wurden entsprechend der AAV **VII** zur Reaktion gebracht. Aufgrund einer leicht verlängerten Reaktionszeit (9 h) wurde neben dem gewünschten iodierten *Z*-Alken **74b** (65 %, 640 mg, 1.30 mmol) auch das doppelt hydrierte C11-iodierte Dihydrochinidin **75** (8 %, 79 mg, 0.16 mmol) erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.78 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-2'), 8.07 (d, 1 H, *J* 9.9 Hz, H-8'), 7.44-7.40 (m, 2 H, H-7', H-5'), 7.37 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-3'), 6.64-6.61 (d, 1 H, *J* 6.6 Hz, H-9), 6.61-6.57 (dd, 1 H, *J* 7.9 und 7.3 Hz, H-10), 6.40-6.38 (dd, 1 H, *J* 7.4 und 0.9 Hz, H-11), 3.99 (s, 3 H, H-11'), 3.79-3.70 (m, 1 H, H-8), 3.42-3.35 (m, 1 H, H-2<sub>endo</sub>), 3.20-3.14 (dd, 1 H, *J* 13.8 und 10.3 Hz, H-2<sub>exo</sub>), 2.97-2.81 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.67-2.60 (m, 1 H, H-3), 2.19 (s, 3 H, H-13), 1.94-1.86 (m, 3 H, H-4, H-7, H-7) und 1.69-1.56 (m, 2 H, H-5, H-5).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.82 (C, C-12), 158.04 (C, C-6'), 147.37 (CH, C-2'), 144.73 (C, C-10'), 143.32 (C, C-4'), 131.84 (CH, C-8'), 128.91 (CH, C-10), 126.88 (C,

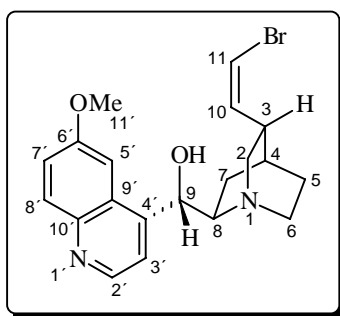
C-9'), 121.94 (CH, C-7'), 118.43 (CH, C-3'), 101.32 (CH, C-5'), 82.92 (CH, C-11), 73.28 (CH, C-9), 58.68 (CH, C-8), 55.74 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 49.78 (CH<sub>2</sub>, C-2), 48.63 (CH<sub>2</sub>, C-6), 41.16 (CH, C-3), 26.99 (CH, C-4), 25.76 (CH<sub>2</sub>, C-7), 23.80 (CH<sub>2</sub>, C-5), 21.16 (CH<sub>3</sub>, C-13).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  3002 cm<sup>-1</sup> w, 2944 s, 2876 s, 2836 m, 1744 s, 1660 w, 1620 m, 1592 m, 1508 m, 1472 w, 1456 m, 1432 w, 1372 m, 1304 w, 1264 s, 1236 vs, 1184 m, 1084 s, 1068 m, 1032 s, 988 m, 844 m.

**MS-MAT** (80 °C):  $m/z$  492 (M<sup>+</sup>, 23.87), 477 (1.30), 449 (1.97), 433 (5.35), 365 (11.34), 339 (2.49), 325 (7.29), 305 (6.29), 284 (1.65), 262 (41.14), 233 (12.72), 218 (6.32), 198 (48.96), 188 (14.74), 172 (8.33), 150 (19.37), 135 (17.84), 106 (8.52), 91 (100.00), 80 (14.18).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>I): ber.: 492.0909, gef.: 492.0913.

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-11-(*Z*)-Brom-6'-methoxy-cinchonan-9-ol **74c**



C11-Bromiertes Didehydrochinidin **73c** (164 mg, 0.41 mmol, 1 eq), *p*-Toluolsulfonylhydrazid (175 mg, 0.94 mmol, 2.3 eq) und Natriumacetat-Trihydrat (195 mg, 1.43 mmol, 3.5 eq) wurden der AAV **VII** folgend zum bromierten *Z*-Alken **74c** (62 %, 102 mg, 0.25 mmol) umgesetzt.

<sup>1</sup>**H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.54 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-2'), 7.84 (d, 1 H, *J* 9.2 Hz, H-8'), 7.53 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-3'), 7.19 (dd, 1 H, *J* 9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 7.13 (d, 1 H, *J* 2.6 Hz, H-7'), 6.55 (dd, 1 H, *J* 8.2 und 7.1 Hz, H-10), 6.29 (d, 1 H, *J* 7.1 Hz, H-11), 5.75 (d, 1 H, *J* 3.9 Hz, H-9), 3.76 (s, 3 H, H-11'), 3.27-3.19 (m, 1 H, H-8), 3.14-3.01 (m, 1 H, H-2), 2.91-2.83 (m, 1 H, H-6), 2.72-2.63 (m, 1 H, H-2), 2.58-2.52 (m, 1 H, H-6), 2.36-2.29 (m, 1 H, H-3), 2.01-1.96 (m, 1 H, H-4), 1.80-1.72 (m, 1 H, H-7), 1.54-1.42 (m, 2 H, H-7, H-5) und 1.24-1.17 (m, 1 H, H-5).

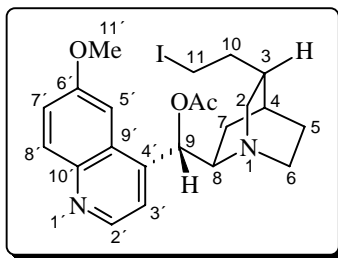
<sup>13</sup>**C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  157.98 (C, C-6'), 147.27 (CH, C-2'), 145.86 (C, C-10'), 143.85 (C, C-4'), 135.34 (CH, C-11), 131.18 (CH, C-8'), 126.37 (C, C-9'), 125.67 (CH, C-10), 121.91 (CH, C-7'), 118.79 (CH, C-3'), 100.98 (CH, C-5'), 69.83 (CH, C-9), 59.75 (CH, C-8), 55.82 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 49.18 (CH<sub>2</sub>, C-2), 48.91 (CH<sub>2</sub>, C-6), 28.89 (CH, C-3), 27.79 (CH, C-4), 24.26 (CH<sub>2</sub>, C-7), 21.55 (CH<sub>2</sub>, C-5).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  3268 cm<sup>-1</sup> m, 2952 s, 2876 s, 2836 m, 1620 m, 1592 s, 1508 m, 1472 m, 1432 m, 1364 w, 1324 m, 1308 w, 1240 s, 1136 m, 1096 s, 1032 m, 864 m, 832 m, 608 w.

**MS-MAT** (130 °C):  $m/z$  404 (M<sup>+</sup>, 11.96), 402 (M<sup>+</sup>, 13.09), 368 (10.85), 343 (6.67), 323 (14.46), 321 (14.17), 309 (9.86), 291 (9.46), 284 (8.21), 263 (5.91), 245 (8.32), 214 (26.04), 212 (6.59), 203 (19.80), 189 (27.52), 173 (16.76), 159 (13.32), 134 (12.41), 117 (9.83), 103 (13.18), 99 (43.91), 83 (100.00).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Br): ber.: 402.0943, gef.: 402.0940.



*(3R,4S,8R,9S)*-9-Acetoxy-11-iodo-10,11-dihydro-6'-methoxy-cinchonan 75

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.75 (d, 1 H, *J* 4.4 Hz, H-2'), 8.04 (d, 1 H, *J* 9.2 Hz, H-8'), 7.44 (d, 1 H, *J* 2.6 Hz, H-5'), 7.41-7.37 (m, 2 H, H-7', H-3'), 6.61 (d, 1 H, *J* 5.9 Hz, H-9), 3.99 (s, 3 H, H-11'), 3.70-3.64 (m, 2 H, H-11, H-11), 3.62-3.55 (dd, 1 H, *J* 14.2 und 5.5 Hz, H-2<sub>endo</sub>), 3.46-3.37 (ddd, 1 H, *J* 14.8, 5.0 und 3.8 Hz, H-2<sub>exo</sub>), 3.35-3.26 (m, 1 H, H-8), 2.85-2.76 (m, 1 H, H-6), 2.72-2.64 (m, 1 H, H-6), 2.21 (s, 3 H, H-13), 2.19-2.16 (m, 1 H, H-3), 2.04-2.01 (m, 1 H, H-4), 1.90-1.79 (m, 1 H, H-7) und 1.62-1.43 (m, 5 H, H-7, H-5, H-5, H-10, H-10).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.82 (C, C-12), 158.17 (C, C-6'), 147.37 (CH, C-2'), 144.27 (C, C-10'), 143.70 (C, C-4'), 131.78 (CH, C-8'), 126.73 (C, C-9'), 121.94 (CH, C-7'), 118.29 (CH, C-3'), 101.36 (CH, C-5'), 73.76 (CH, C-9), 58.95 (CH, C-8), 55.83 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 49.50 (CH<sub>2</sub>, C-2), 46.64 (CH<sub>2</sub>, C-6), 41.73 (CH<sub>2</sub>, C-10), 30.40 (CH, C-3), 27.93 (CH, C-4), 25.46 (CH<sub>2</sub>, C-7), 23.54 (CH<sub>2</sub>, C-5), 21.30 (CH<sub>3</sub>, C-13), 3.82 (CH<sub>2</sub>, C-11).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  2944 cm<sup>-1</sup> s, 2868 m, 1744 s, 1672 w, 1624 m, 1592 s, 1508 m, 1472 m, 1456 m, 1432 w, 1372 m, 1304 w, 1232 s, 1112 w, 1084 m, 1068 m, 1032 s, 844 m.

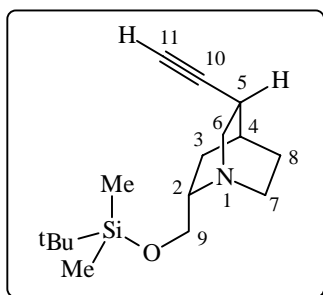
**MS-MAT** (80 °C): *m/z* 494 (M<sup>+</sup>, 9.75), 452 (2.48), 435 (8.58), 412 (1.27), 390 (1.47), 365 (57.92), 350 (7.75), 326 (19.74), 305 (47.96), 280 (13.78), 254 (33.06), 231 (12.43), 211 (8.27), 188 (56.34), 167 (30.37), 149 (76.14), 134 (60.70), 115 (67.25), 86 (100.00), 70 (44.44).

#### 10.2.4 Funktionalisierung der Didehydroderivate des Quincorins und Quincoridins

##### Allgemeine Arbeitsvorschrift VIII zur TBDMS- und TBDPS-Schätzung der C9-Alkoholfunktion von Quincorin- und Quincoridinderivaten

Das ungeschützte Quincorin- oder Quincoridinderivat (1 eq) wurde in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml/mmol) gelöst und bei Raumtemperatur unter Argon mit abs. Et<sub>3</sub>N (1.3-2.0 eq) versetzt. Nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur erfolgte die Zugabe des Silylchlorids (1.1 eq) und DMAP (0.1 eq). Die homogene farblose Reaktionslösung wurde 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, Wasser und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt. Die wäßrige Phase wurde mehrfach gründlich mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), abfiltriert und eingengt. Das resultierende Rohprodukt wurde abschließend säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 20:1).

##### *(1S,2S,4S,5R)*-2-<sup>t</sup>Butyldimethylsilyloxymethyl-5-ethinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan 76



Ungeschütztes Didehydroquincorin **70** (1530 mg, 9.27 mmol, 1 eq), TBDMSCl (1530 mg, 10.20 mmol, 1.1 eq), DMAP (113 mg, 0.93 mmol, 0.1 eq) und Et<sub>3</sub>N (1.68 ml, 12.06 mmol, 1.3 eq) wurden entsprechend der AAV **VIII** zum O-silylierten Alkin **76** (73 %, 1889 mg, 6.77 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.72-3.68 (dd, 1 H, *J* 10.3 und 6.0 Hz, H-9), 3.65-3.60 (dd, *J* 10.3 und 6.3 Hz, H-9), 3.26-3.21 (dd, 1 H, *J* 13.3 und 9.9 Hz, H-6<sub>endo</sub>), 3.07-2.96 (m, 1 H, H-2), 2.94-2.89 (m, 1 H, H-6<sub>exo</sub>), 2.63-2.56 (m, 1 H, H-7), 2.53-2.48 (m, 1 H, H-7), 2.33-2.29 (m, 1 H, H-5), 2.08 (d, 1 H, *J* 2.5 Hz, H-11), 1.96-1.92 (m, 1 H, H-4), 1.58-1.37 (m, 2 H, H-3, H-8), 1.31-1.22 (m, 2 H, H-8, H-3), 0.91 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) und 0.07 (s, 6 H, SiCH<sub>3</sub>).

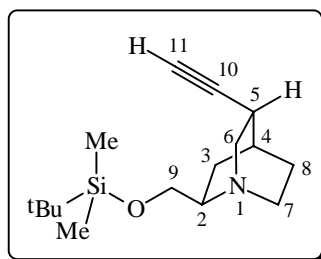
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 88.22 (C, C-10), 68.39 (CH, C-11), 65.89 (CH<sub>2</sub>, C-9), 57.44 (CH<sub>2</sub>, C-6), 57.00 (CH, C-2), 41.72 (CH<sub>2</sub>, C-7), 27.67 (CH, C-5), 27.03 (CH, C-4), 26.36 (CH<sub>2</sub>, C-8), 26.01 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.03 (CH<sub>2</sub>, C-3), 18.41 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.32 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -5.34 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3304 cm<sup>-1</sup> m, 2952 s, 2928 s, 2856 s, 2108 w, 1468 m, 1388 w, 1360 w, 1320 w, 1256 s, 1188 w, 1116 s, 1084 m, 1028 m, 940 m, 836 s, 808 m, 636 m.

**MS-MAT (RT)**: *m/z* 279 (M<sup>+</sup>, 7.46), 264 (8.82), 240 (3.35), 222 (100.00), 195 (5.29), 184 (15.22), 170 (7.50), 156 (40.59), 148 (4.66), 134 (28.83), 115 (4.51), 106 (8.08), 91 (4.20), 73 (18.51).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>Si): ber.: 279.2018, gef.: 279.2017.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-<sup>t</sup>Butyldimethylsilanyloxymethyl-5-ethinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **77**



Ungeschütztes Didehydroquincoridin **71** (1530 mg, 9.27 mmol, 1 eq), TBDMSCl (1530 mg, 10.20 mmol, 1.1 eq), DMAP (113 mg, 0.93 mmol, 0.1 eq) und Et<sub>3</sub>N (1.68 ml, 12.06 mmol, 1.3 eq) wurden entsprechend der AAV **VIII** zum O-silylierten Alkin **77** (69 %, 1785 mg, 6.40 mmol) umgesetzt.

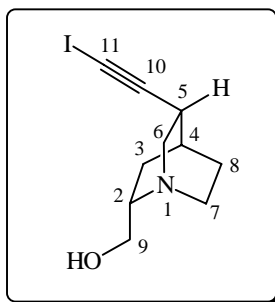
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.76-3.72 (dd, 1 H, *J* 10.1 und 6.1 Hz, H-9), 3.69-3.64 (dd, *J* 10.1 und 7.1 Hz, H-9), 3.08-3.01 (dd, 1 H, *J* 14.7 und 10.1 Hz, H-6<sub>endo</sub>), 3.00-2.73 (m, 4 H, H-2, H-6, H-7, H-7), 2.47-2.44 (m, 1 H, H-5), 2.08 (d, 1 H, *J* 2.5 Hz, H-11), 1.94-1.91 (m, 1 H, H-4), 1.77-1.70 (m, 1 H, H-3), 1.64-1.46 (m, 3 H, H-8, H-8, H-3), 0.91 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) und 0.09-0.07 (m, 6 H, SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 87.62 (C, C-10), 68.93 (CH, C-11), 65.38 (CH<sub>2</sub>, C-9), 57.26 (CH, C-2), 49.57 (CH<sub>2</sub>, C-6), 48.97 (CH<sub>2</sub>, C-7), 28.23 (CH, C-5), 27.66 (CH, C-4), 26.03 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.51 (CH<sub>2</sub>, C-8), 25.07 (CH<sub>2</sub>, C-3), 18.45 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.25 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -5.29 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3304 cm<sup>-1</sup> s, 2948 s, 2932 s, 2856 s, 2108 w, 1472 m, 1388 w, 1360 w, 1340 w, 1320 m, 1256 s, 1116 s, 1080 s, 1052 m, 1020 m, 968 w, 936 m, 908 w.

**MS-MAT (RT)**: *m/z* 279 (M<sup>+</sup>, 7.70), 264 (9.07), 240 (6.82), 222 (100.00), 194 (1.29), 170 (3.04), 148 (3.74), 135 (19.52), 110 (9.93), 106 (5.21), 91 (3.91), 73 (20.25).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>Si): ber.: 279.2018, gef.: 279.2019.

*(1S,2S,4S,5R)-2-Hydroxymethyl-11-iod-5-ethinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan 78a*

Morpholin (0.52 ml, 6.00 mmol, 6 eq), Iod (762 mg, 3.00 mmol, 3 eq) und ungeschütztes Didehydroquincorin **70** (165 mg, 1.00 mmol, 1 eq) wurden, wie in AAV **VI** beschrieben, zum iodierten Alkin **78a** (84 %, 244 mg, 0.84 mmol) umgesetzt.

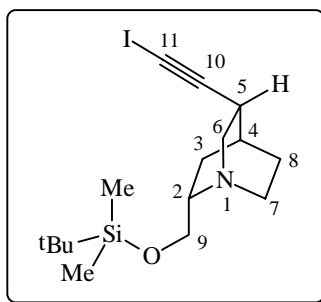
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.81 (s, 1 H, OH), 3.83-3.90 (m, 1 H, H-9), 3.65-3.61 (m, 1 H, H-9), 3.53-3.47 (dd, 1 H, *J* 13.3 und 10.2 Hz, H-6<sub>endo</sub>), 3.23-3.18 (m, 1 H, H-2), 3.07-3.01 (m, 2 H, H-6, H-7), 2.91-2.83 (m, 1 H, H-7), 2.81-2.76 (m, 1 H, H-5), 2.18 (d, 1 H, *J* 2.5 Hz, H-11), 2.11-2.07 (m, 1 H, H-4), 1.73-1.60 (m, 2 H, H-3, H-8), 1.45-1.40 (m, 1 H, H-8) und 1.08-1.03 (m, 1 H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 85.80 (C, C-10), 61.84 (CH<sub>2</sub>, C-9), 58.06 (CH, C-2), 55.69 (CH<sub>2</sub>, C-6), 45.14 (C, C-11), 40.12 (CH<sub>2</sub>, C-7), 27.02 (CH, C-5), 26.29 (CH, C-4), 24.88 (CH<sub>2</sub>, C-8), 23.92 (CH<sub>2</sub>, C-3).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3356 cm<sup>-1</sup> w, 2956 s, 2864 m, 1620 w, 1452 m, 1412 m, 1336 w, 1324 w, 1300 w, 1228 m, 1116 m, 1068 w, 1020 m, 996 m, 936 w, 832 w.

**MS-MAT (RT)**: *m/z* 291 (M<sup>+</sup>, 0.60), 260 (1.49), 240 (0.79), 216 (1.21), 185 (1.28), 165 (12.32), 148 (5.30), 134 (100.00), 120 (2.16), 106 (12.08), 100 (13.33), 84 (34.06), 73 (18.46).

**FAB-MS**: *m/z* 292 (M<sup>+</sup>+1, 18), 280 (15), 207 (7), 176 (12), 166 (100), 154 (28), 136 (24).

*(1S,2S,4S,5R)-2-<sup>t</sup>Butyldimethylsilanyloxymethyl-11-iod-5-ethinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan 78b*

Morpholin (0.32 ml, 3.66 mmol, 6 eq), Iod (464 mg, 3.00 mmol, 3 eq) und TBDMS-geschütztes Didehydroquincorin **76** (170 mg, 0.61 mmol, 1 eq) wurden entsprechend der AAV **VI** zum iodierten Alkin **78b** (90 %, 222 mg, 0.55 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.63-3.57 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.25-3.19 (dd, 1 H, *J* 13.3 und 10.0 Hz, H-6<sub>endo</sub>), 3.02-2.94 (m, 2 H, H-2, H-6), 2.91-2.84 (m, 1 H, H-7), 2.65-2.56 (m, 1 H, H-7), 2.52-2.47 (m, 1 H, H-5), 2.08 (d, 1 H, *J* 2.5 Hz, H-11), 1.93-1.89 (m, 1 H, H-4), 1.54-1.46 (m, 1 H, H-3) 1.42-1.34 (m, 1 H, H-8), 1.25-1.17 (m, 2 H, H-8, H-3), 0.83 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) und 0.10 (s, 6 H, SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 87.55 (C, C-10), 65.31 (CH<sub>2</sub>, C-9), 57.12 (CH<sub>2</sub>, C-6), 57.02 (CH, C-2), 45.81 (C, C-11), 41.69 (CH<sub>2</sub>, C-7), 27.35 (CH, C-5), 26.88 (CH, C-4), 25.98

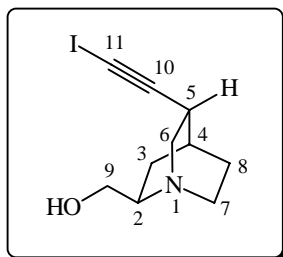
(CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.89 (CH<sub>2</sub>, C-8), 24.58 (CH<sub>2</sub>, C-3), 18.35 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.34 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -5.36 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  2956 cm<sup>-1</sup> s, 2928 s, 2860 s, 2108 w, 1460 m, 1452 m, 1392 w, 1360 w, 1324 w, 1256 s, 1228 m, 1116 s, 1084 m, 1020 m, 940 w, 904 w.

**MS-MAT (RT)**:  $m/z$  280 (M<sup>+</sup>, 7.42), 264 (8.77), 240 (3.35), 222 (100.00), 208 (1.57), 194 (5.99), 170 (9.78), 148 (5.08), 134 (30.81), 115 (5.92), 106 (7.60), 91 (3.94), 73 (18.53).

**FAB-MS**:  $m/z$  406 (M<sup>+</sup>+1, 5), 280 (100), 264 (10), 222 (29), 207 (14), 147 (32).

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-Hydroxymethyl-11-iod-5-ethinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **79**



Morpholin (0.26 ml, 3.00 mmol, 6 eq), Iod (381 mg, 1.50 mmol, 3 eq) und ungeschütztes Didehydroquincoridin **71** (83 mg, 0.50 mmol, 1 eq) wurden entsprechend der AAV **VI** zum iodierten Alkin **79** (81 %, 118 mg, 0.41 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.74-3.67 (m, 1 H, H-6), 3.65-3.59 (m, 1 H, H-9), 3.50-3.45 (dd, 1 H,  $J$  11.6 und 5.0 Hz, H-9), 3.04-2.79 (m, 4 H, H-2, H-6, H-7, H-7), 2.71-2.66 (m, 1 H, H-5), 1.95-1.93 (m, 1 H, H-4), 1.70-1.61 (m, 1 H, H-3), 1.59-1.51 (m, 2 H, H-8, H-8) und 1.45-1.38 (m, 1 H, H-3).

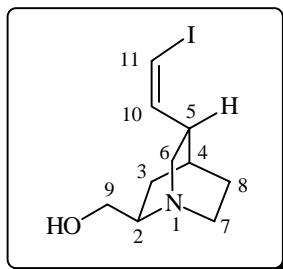
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  96.92 (C, C-10), 62.09 (CH<sub>2</sub>, C-9), 57.39 (CH, C-2), 48.33 (CH<sub>2</sub>, C-6), 47.57 (CH<sub>2</sub>, C-7), 46.01 (C, C-11), 30.59 (CH, C-5), 27.41 (CH, C-4), 25.38 (CH<sub>2</sub>, C-8), 24.24 (CH<sub>2</sub>, C-3).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  3448 cm<sup>-1</sup> w, 3000 w, 2948 s, 2868 m, 1620 w, 1452 m, 1412 m, 1372 w, 1324 m, 1256 m, 1228 s, 1188 w, 1116 m, 1064 m, 1012 s, 996 s, 944 w.

**MS-MAT (RT)**:  $m/z$  291 (M<sup>+</sup>, 13.96), 260 (25.83), 232 (2.72), 195 (4.87), 164 (100.00), 146 (2.10), 134 (21.73), 115 (6.54), 106 (7.70), 99 (9.78), 87 (12.64), 72 (18.03).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>I): ber.: 291.0120, gef.: 291.0111.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-Hydroxymethyl-11-(*Z*)-iod-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **80**



C11-Iodiertes Didehydroquincoridin **79** (67 mg, 0.23 mmol, 1 eq), *p*-Toluolsulfonylhydrazid (99 mg, 0.53 mmol, 2.3 eq) und Natriumacetat-Trihydrat (110 mg, 0.81 mmol, 3.5 eq) wurden, der AAV **VII** folgend, zum iodierten *Z*-Alken **80** (53 %, 36 mg, 0.12 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  6.48-6.46 (d, 1 H,  $J$  7.5 Hz, H-11), 6.40-6.36 (m, 1 H, H-10), 3.83-3.75 (m, 1 H, H-9), 3.69-3.62 (m, 1 H, H-9), 3.46-3.29 (m, 3 H, H-6, H-6, H-

2), 2.99-2.78 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.47-2.42 (m, 1 H, H-5), 2.21-2.17 (m, 1 H, H-4), 2.02-1.83 (m, 3 H, H-3, H-8, H-8) und 1.80-1.68 (m, 1 H, H-3).

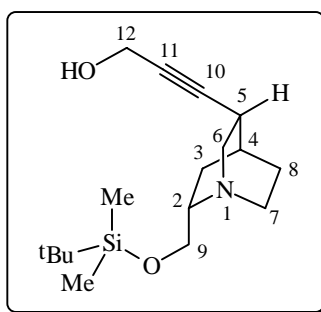
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  139.66 (CH, C-10), 82.76 (CH, C-11), 60.45 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 59.94 (CH, C-2), 47.79 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 46.45 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 26.55 (CH, C-5), 26.03 (CH, C-4), 22.56 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 22.22 ( $\text{CH}_2$ , C-3).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3340  $\text{cm}^{-1}$  w, 3000 s, 2960 s, 2884 m, 1600 m, 1460 m, 1436 m, 1404 m, 1340 m, 1300 w, 1232 s, 1168 m, 1148 m, 1120 m, 1080 m, 1032 m, 1008 s, 952 m, 904 w.

**MS-MAT (RT)**:  $m/z$  293 ( $\text{M}^+$ , 7.57), 278 (39.70), 262 (6.91), 254 (8.41), 246 (21.13), 235 (4.05), 218 (16.15), 184 (6.16), 165 (13.56), 155 (27.02), 143 (32.57), 139 (100.00), 134 (62.37), 123 (35.43), 101 (21.70), 83 (81.73).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_1\text{O}_1$ ): ber.: 293.0276, gef.: 293.0278.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-<sup>t</sup>Butyldimethylsilanyloxymethyl-11-hydroxymethyl-5-ethinyl-1-azabicyclo-[2.2.2]octan **81**



Eine Lösung von *n*-Butyllithium (0.29 ml, 0.47 mmol, 1.3 eq) in Hexan (1.6 M) wurde tropfenweise zu einer auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  eingekühlten Lösung von silyliertem Didehydroquincorin **76** (100 mg, 0.36 mmol, 1 eq) in abs. THF (5 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Argon 15 min lang bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt, danach auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt und weitere 30 min bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von getrocknetem Paraformaldehyd (16 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq), und die Reaktionslösung wurde 3 h lang bei  $55\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurden ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung,  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{CHCl}_3$  zugegeben. Die wäßrige Phase wurde gründlich mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), abfiltriert sowie bei vermindertem Druck eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung (EtOAc/MeOH 4:1) wurde der Propargylalkohol **81** (85 %, 94 mg, 0.30 mmol) erhalten.

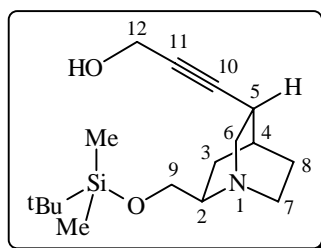
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.23-4.21 (m, 2 H, H-12, H-12), 3.69-3.60 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.46-3.39 (m, 1 H, H-6), 3.34-3.23 (m, 1 H, H-2) 3.08-2.97 (m, 1 H, H-6), 2.92-2.76 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.33-2.26 (m, 1 H, H-5), 2.15-2.09 (m, 1 H, H-4), 1.80-1.59 (m, 3 H, H-3, H-8, H-8), 1.16-1.08 (m, 1 H, H-3), 0.92-0.89 (m, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ) und 0.08-0.06 (m, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  85.20 (C, C-10), 81.47 (C, C-11), 61.92 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 61.57 ( $\text{CH}_2$ , C-12), 58.57 (CH, C-2), 54.86 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 39.59 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 26.80 (CH, C-5), 26.18 (CH, C-4), 25.96 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 24.52 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 23.55 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 18.75 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.46 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ), -5.51 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3532  $\text{cm}^{-1}$  w, 3412 w, 2956 s, 2928 s, 2868 m, 1460 m, 1408 m, 1380 m, 1336 w, 1232 s, 1084 m, 1052 m, 1016 s, 964 w, 916 w, 836 m.

**MS-MAT (90  $^\circ\text{C}$ )**:  $m/z$  309 ( $\text{M}^+$ , 1.42), 279 (2.71), 264 (2.10), 252 (2.50), 240 (1.82), 222 (19.10), 206 (1.59), 195 (6.21), 178 (12.43), 164 (23.98), 148 (8.05), 134 (100.00), 124 (19.86), 100 (12.40), 86 (52.25), 72 (20.25).

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-*t*-Butyldimethylsilyloxymethyl-11-hydroxymethyl-5-ethinyl-1-azabicyclo-[2.2.2]octan **82**



Eine Lösung von *n*-Butyllithium (0.29 ml, 0.47 mmol, 1.3 eq) in Hexan (1.6 M) wurde tropfenweise zu einer auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  eingekühlten Lösung von silyliertem Didehydroquinordin **77** (100 mg, 0.36 mmol, 1 eq) in abs. THF (5 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Argon 15 min lang bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt, danach auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt und weitere 30 min bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von getrocknetem Paraformaldehyd (16 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq), und die Reaktionslösung wurde 3 h lang bei  $55\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurden ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung,  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{CHCl}_3$  zugegeben. Die wäßrige Phase wurde mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), abfiltriert und eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung ( $\text{EtOAc/MeOH}$  4:1) wurde der Propargylalkohol **82** (82 %, 91 mg, 0.29 mmol) erhalten.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.24-4.20 (m, 2 H, H-12, H-12), 3.80-3.74 (dd, 1 H,  $J$  12.4 und 9.8 Hz, H-6<sub>endo</sub>), 3.73-3.67 (m, 1 H, H-9), 3.59-3.54 (dd, 1 H,  $J$  10.6 und 4.3 Hz, H-9), 3.14-3.09 (m, 1 H, H-6), 3.06-2.85 (m, 3 H, H-2, H-7, H-7), 2.73-2.68 (m, 1 H, H-5), 2.03-1.98 (m, 1 H, H-4), 1.84-1.53 (m, 4 H, H-3, H-8, H-8, H-3), 0.90 (s, 9 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ) und 0.09-0.07 (m, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  87.94 (C, C-10), 79.95 (C, C-11), 64.69 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 61.64 ( $\text{CH}_2$ , C-12), 57.11 (CH, C-2), 48.38 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 46.65 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 27.70 (CH, C-5), 27.08 (CH, C-4), 25.99 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 24.63 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 22.61 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 18.39 (C,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.34 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ), -5.37 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3532  $\text{cm}^{-1}$  w, 3412 w, 3000 m, 2952 s, 2928 s, 2876 m, 1520 w, 1452 w, 1408 m, 1380 m, 1336 w, 1256 s, 1228 s, 1116 w, 1084 m, 1064 m, 1016 s, 952 w, 908 w.

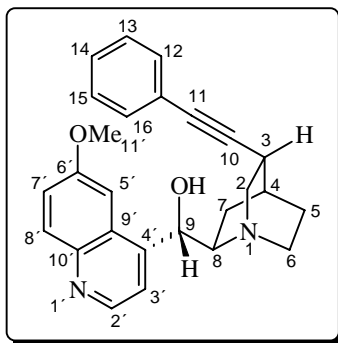
**MS-MAT** ( $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ ):  $m/z$  309 ( $\text{M}^+$ , 9.28), 280 (7.59), 264 (5.40), 252 (69.37), 240 (11.47), 222 (48.92), 207 (1.59), 195 (10.03), 178 (18.37), 164 (43.14), 148 (13.34), 134 (100.00), 124 (26.46), 100 (21.83), 82 (32.82), 75 (38.09).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{N}_1\text{O}_2\text{Si}$ ): ber.: 309.2124, gef.: 309.2123.

### 10.2.5 Sonogashira-Kupplungen des Didehydrochinidins

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) IX für die Sonogashira-Kupplung von Aryl- und Vinylhalogeniden mit geschützten und ungeschützten *Cinchona* Alkaloid-Derivaten:

$(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (0.05 eq) und  $\text{CuI}$  (0.1 eq) wurden in einem 1:1-Gemisch aus  $\text{Et}_3\text{N}$  und abs. THF gelöst (jeweils 5 ml/mmol Alkaloid) und 15 min lang bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Die homogene gelbbraune Reaktionslösung wurde danach mit einer Lösung des betreffenden Aryl- oder Vinylhalogenids in abs. THF versetzt. Nach 45 min Rühren bei Raumtemperatur erfolgte die Zugabe einer Lösung des terminalen Didehydroalkaloids in abs. THF. Die orangebraune Reaktionslösung wurde 14-20 h lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung,  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{CHCl}_3$  versetzt. Die wäßrige Phase wurde mehrfach mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, abfiltriert und eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes mit  $\text{EtOAc/MeOH}$  (6:1 bei ungeschütztem, 10:1 bei geschütztem Didehydrochinidin, 4:1 bei ungeschützten und 20:1 bei geschützten QCI- und QCD-Derivaten) konnten die entsprechenden substituierten Alkine isoliert werden.

*(3R,4S,8R,9S)*-11-Phenyl-10,11-didehydro-6'-methoxy-cinchonan-9-ol **85a**

Ungeschütztes Didehydrochinidin **64a** (644 mg, 2.00 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **IX** mit  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (70 mg, 0.10 mmol, 0.05 eq), CuI (95 mg, 0.20 mmol, 0.1 eq) und Iodbenzol (0.33 ml, 3.00 mmol, 1.5 eq) zum Phenyl-substituierten Alkin **85a** umgesetzt (80 %, 637 mg, 1.60 mmol).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.55 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-2'), 7.93 (d, 1 H,  $J$  9.1 Hz, H-8'), 7.47-7.42 (m, 3 H, H-3', 2 Ar-H), 7.33-7.28 (m, 3 H, Ar-H), 7.27 (d, 1 H,  $J$  2.6 Hz, H-5'), 7.24 (dd, 1 H,  $J$  9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 5.67 (d, 1 H,  $J$  5.4 Hz, H-9), 3.80 (s, 3 H, H-11'), 3.54-3.49 (ddd, 1 H,  $J$  13.6, 7.0 und 2.0 Hz, H-2<sub>endo</sub>), 3.20-3.14 (m, 1 H, H-8), 3.11-3.05 (dd, 1 H,  $J$  13.3 und 8.5 Hz, H-2<sub>exo</sub>), 2.91-2.83 (m, 1 H, H-6), 2.75-2.65 (m, 2 H, H-6, H-3), 2.43-2.37 (m, 1 H, H-7), 2.09-2.05 (m, 1 H, H-4), 1.57-1.49 (m, 2 H, H-7, H-5) und 1.46-1.38 (m, 1 H, H-5).

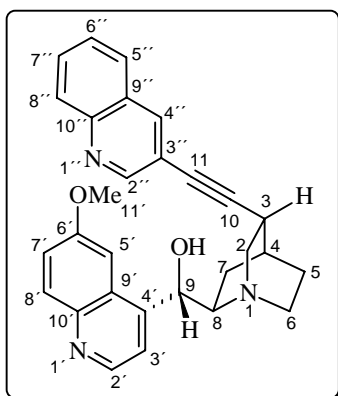
$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  157.61 (C, C-6'), 147.62 (C, C-10'), 147.45 (CH, C-2'), 144.02 (C, C-4'), 131.63 (CH, Ar-H), 131.28 (CH, C-8'), 128.28 (CH, Ar-H), 127.77 (CH, Ar-H), 126.81 (C, C-9'), 123.69 (C, Ar-C), 121.52 (CH, C-7'), 118.74 (CH, C-3'), 101.39 (CH, C-5'), 92.68 (C, C-11), 81.70 (C, C-10), 71.41 (CH, C-9), 60.04 (CH, C-8), 55.64 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 50.61 (CH<sub>2</sub>, C-2), 49.54 (CH<sub>2</sub>, C-6), 28.81 (CH, C-3), 28.12 (CH, C-4), 25.03 (CH<sub>2</sub>, C-7), 22.94 (CH<sub>2</sub>, C-5).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3064  $\text{cm}^{-1}$  w, 2944 s, 2876 m, 2836 w, 2224 w, 1620 s, 1592 m, 1508 s, 1472 m, 1432 m, 1388 w, 1364 m, 1320 m, 1256 s, 1228 s, 1172 w, 1092 m, 1032 s, 996 m, 828 m.

**MS-MAT** (190 °C):  $m/z$  398 ( $\text{M}^+$ , 46.13), 381 (3.33), 369 (3.53), 341 (5.45), 326 (3.30), 312 (2.90), 283 (10.69), 262 (3.16), 240 (2.49), 226 (2.80), 210 (100.00), 200 (3.62), 189 (60.53), 172 (8.52), 155 (11.06), 128 (15.02), 115 (14.55), 91 (7.38), 77 (8.72).

**FAB-MS**:  $m/z$  399 ( $\text{M}^++1$ , 100), 369 (9), 210 (12), 189 (10).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ ): ber.: 398.1994, gef.: 398.1999.

*(3R,4S,8R,9S)*-11-(3''-Chinolinyl)-10,11-didehydro-6'-methoxy-cinchonan-9-ol **85b**

Ungeschütztes Didehydrochinidin **64a** (644 mg, 2.00 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (70 mg, 0.10 mmol, 0.05 eq), CuI (95 mg, 0.20 mmol, 0.1 eq) und 3-Bromchinolin (0.41 ml, 3.00 mmol, 1.5 eq) zum Chinolinyl-substituierten Alkin **85b** umgesetzt (77 %, 691 mg, 1.54 mmol).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.69 (d, 1 H,  $J$  1.9 Hz, H-2''), 8.55 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-2'), 8.12 (d, 1 H,  $J$  1.9 Hz, H-4''), 8.06 (d, 1 H,  $J$  8.5 Hz, H-8''), 7.97 (d, 1 H,  $J$  9.3 Hz, H-8'), 7.69 (d, 1 H,  $J$  8.0 Hz, H-5''), 7.66 (ddd, 1 H,  $J$  8.4, 6.9 und 1.5 Hz, H-7''), 7.57 (d, 1 H,  $J$  4.5 Hz, H-3'), 7.51-7.48 (ddd, 1 H,  $J$  8.0, 6.9 und 1.1 Hz, H-6''), 7.34 (d, 1 H,  $J$  2.6 Hz, H-5'), 7.27 (dd, 1 H,  $J$  9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 5.68 (d, 1 H,  $J$  5.4 Hz, H-9), 3.80 (s, 3 H, H-11'), 3.61-3.54 (m, 1 H, H-2<sub>endo</sub>), 3.25-3.19 (m, 1 H, H-8), 3.14-3.07 (dd, 1 H,  $J$  13.4 und 10.4 Hz, H-2<sub>exo</sub>), 2.94-2.85 (m, 1 H, H-6), 2.76-2.69 (m, 1 H, H-6), 2.46-2.40 (m, 1 H, H-3), 2.14-2.09 (m, 1 H, H-4), 1.65-1.47 (m, 3 H, H-7, H-7, H-5) und 1.35-1.26 (m, 1 H, H-5).

**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  157.58 (C, C-6'), 152.30 (CH, C-6''), 147.99 (C, C-10'), 147.50 (CH, C-2'), 146.30 (C, C-10''), 144.17 (C, C-4'), 138.15 (CH, C-2''), 131.37 (CH, C-8'), 129.85 (CH, C-8''), 128.99 (CH, C-7''), 127.43 (CH, C-5''), 127.27 (C, C-9''), 127.23 (CH, C-4''), 126.96 (C, C-9'), 121.43 (CH, C-7'), 118.97 (CH, C-3'), 117.90 (C, C-3''), 101.70 (CH, C-5'), 96.57 (C, C-11), 78.80 (C, C-10), 71.71 (CH, C-9), 60.08 (CH, C-8), 55.59 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 50.44 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 49.54 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 29.09 (CH, C-3), 28.19 (CH, C-4), 25.07 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 23.31 ( $\text{CH}_2$ , C-5).

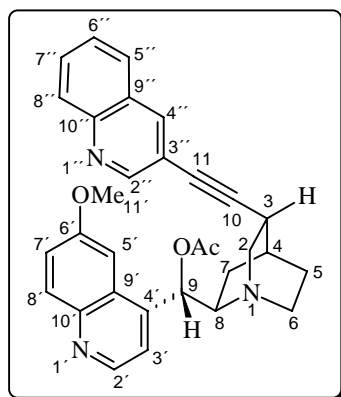
**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3340  $\text{cm}^{-1}$  w, 3068 w, 2948 s, 2876 m, 2220 w, 1620 s, 1592 m, 1508 s, 1488 m, 1472 m, 1432 m, 1388 w, 1360 m, 1340 m, 1320 m, 1256 s, 1240 s, 1172 w, 1092 m, 1032 m, 908 m, 828 m.

**MS-MAT** (180 °C):  $m/z$  449 ( $\text{M}^+$ , 39.39), 434 (6.76), 421 (7.55), 392 (6.72), 378 (7.36), 363 (6.79), 283 (17.50), 261 (100.00), 249 (8.27), 233 (25.50), 220 (15.33), 206 (19.47), 189 (45.24), 179 (15.98), 167 (14.16), 158 (10.59), 128 (9.94), 117 (9.60), 91 (16.89), 82 (9.79).

**FAB-MS**:  $m/z$  450 ( $\text{M}^++1$ , 100), 425 (43), 397 (84), 368 (36), 325 (11), 261 (12), 189 (14).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ ): ber.: 449.2103, gef.: 449.2108.

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-9-Acetoxy-11-(3''-chinolinyl)-10,11-didehydro-6'-methoxy-cinchonan-9-ol  
**85c**



Acetyliertes Didehydrochinidin **64f** (130 mg, 0.36 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (13 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq), CuI (7 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq) und 3-Bromchinolin (0.07 ml, 0.54 mmol, 1.5 eq) zum Chinolinyl-substituierten Alkin **85c** umgesetzt (94 %, 165 mg, 0.34 mmol).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.03 (d, 1 H,  $J$  2.0 Hz, H-2''), 8.81 (d, 1 H,  $J$  4.4 Hz, H-2'), 8.37 (d, 1 H,  $J$  1.9 Hz, H-4''), 8.16 (d, 1 H,  $J$  8.4 Hz, H-8''), 8.08 (d, 1 H,  $J$  9.2 Hz, H-8'), 7.85 (d, 1 H,  $J$  8.1 Hz, H-5''), 7.83 (ddd, 1 H,  $J$  8.4, 7.0 und 1.5 Hz, H-7''), 7.63-7.56 (ddd, 1



H,  $J$  8.1, 7.0 und 1.1 Hz, H-6''), 7.55 (d, 1 H,  $J$  2.6 Hz, H-5'), 7.45 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-3'), 7.41 (dd, 1 H,  $J$  9.2 und 2.7 Hz, H-7'), 6.78 (d, 1 H,  $J$  7.2 Hz, H-9), 3.89 (s, 3 H, H-11'), 3.47-3.41 (m, 1 H, H-8), 3.29-3.23 (m, 1 H, H-2<sub>endo</sub>), 3.19-3.12 (dd, 1 H,  $J$  13.8 und 8.5 Hz, H-2<sub>exo</sub>), 2.92-2.74 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.33-2.27 (m, 1 H, H-3), 2.21-2.17 (m, 1 H, H-4), 2.16 (s, 3 H, H-13), 1.76-1.55 (m, 3 H, H-7, H-7, H-5) und 1.36-1.25 (m, 1 H, H-5).

**NOE** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): H-2'' eingestr. (9.03): H-7<sub>endo</sub> (1.9 %); H-2' eingestr. (8.81): H-3' (9.23 %), H-13 (2.66 %); H-5' eingestr. (7.55): H-9 (13.62 %), H-11' (9.03 %), H-2<sub>endo</sub> (2.84 %); H-9 eingestr. (6.78): H-5' (15.65 %), H-2<sub>endo</sub> (3.22 %), H-4 (3.3 %); H-8 eingestr. (3.47): H-5' (3.66 %), H-3' (5.25 %), H-6<sub>endo</sub> (6.57 %), H-7<sub>exo</sub> (6.27 %); H-2<sub>endo</sub> eingestr. (3.29): H-9 (4.31 %), H-2<sub>exo</sub> (12.43 %); H-2<sub>exo</sub> eingestr. (3.14): H-2<sub>endo</sub> (8.99 %), H-6<sub>exo</sub> (7.98 %), H-3 (6.04 %).

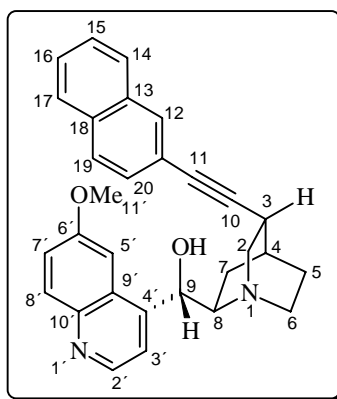
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  169.91 (C, C-12), 157.99 (C, C-6'), 152.43 (CH, C-6''), 147.49 (CH, C-2'), 146.64 (C, C-10''), 144.71 (C, C-10'), 143.56 (C, C-4'), 138.29 (CH, C-2''), 131.77 (CH, C-8'), 129.90 (CH, C-8''), 129.34 (CH, C-7''), 127.52 (CH, C-5''), 127.36 (C, C-9''), 127.28 (CH, C-4''), 127.03 (C, C-9'), 121.91 (CH, C-7'), 118.87 (CH, C-3'), 117.82 (C, C-3''), 101.43 (CH, C-5'), 96.38 (C, C-11), 79.18 (C, C-10), 73.45 (CH, C-9), 58.94 (CH, C-8), 55.52 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 50.39 (CH<sub>2</sub>, C-2), 49.49 (CH<sub>2</sub>, C-6), 29.09 (CH, C-3), 27.81 (CH, C-4), 25.05 (CH<sub>2</sub>, C-7), 24.42 (CH<sub>2</sub>, C-5), 21.14 (CH<sub>3</sub>, C-13).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  2952 cm<sup>-1</sup> s, 2876 m, 2224 w, 1744 s, 1620 m, 1592 w, 1508 s, 1472 m, 1456 m, 1432 m, 1372 m, 1320 m, 1300 m, 1264 s, 1232 s, 1136 w, 1092 m, 1032 m, 908 m.

**MS-MAT** (180 °C):  $m/z$  491 (M<sup>+</sup>, 46.12), 476 (8.74), 448 (10.63), 432 (25.54), 421 (7.86), 402 (8.08), 392 (9.00), 375 (8.74), 325 (22.09), 284 (8.08), 261 (100.00), 245 (10.02), 233 (33.76), 220 (13.57), 204 (21.63), 189 (36.54), 179 (20.32), 166 (17.33), 154 (12.68), 128 (10.55), 117 (8.39), 94 (10.58), 82 (10.21).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>): ber.: 491.2195, gef.: 491.2197.

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-10,11-Didehydro-11-naphthyl-6'-methoxy-cinchonan-9-ol **85d**



Ungeschütztes Didehydrochinidin **64a** (130 mg, 0.40 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (14 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq), CuI (8 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq) und 3-Bromnaphthalin (125 mg, 0.61 mmol, 1.5 eq) zum Naphthylsubstituierten Alkin **85d** umgesetzt (67 %, 121 mg, 0.27 mmol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.46 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-2'), 7.90-7.82 (m, 3 H, H-8', 2 Naphthyl-H), 7.41 (d, 1 H,  $J$  4.5 Hz, H-3'), 7.33-7.20 (m, 5 H, H-5', H-7', 3 Naphthyl-H), 6.80-6.59 (m, 2 H, Naphthyl-H), 5.76 (s, 1 H, H-9), 3.84 (s, 3 H, H-11'), 3.68-3.63 (m, 1 H, H-8), 3.11-3.02 (m, 1 H, H-2), 2.98-2.81 (m, 2 H, H-2, H-6), 2.73-2.59 (m, 1 H, H-6), 2.38-2.30 (m, 1 H, H-3), 1.98-1.92 (m, 1 H, H-4), 1.56-1.39 (m, 3 H, H-7, H-7, H-5) und 1.31-1.14 (m, 1 H, H-5).

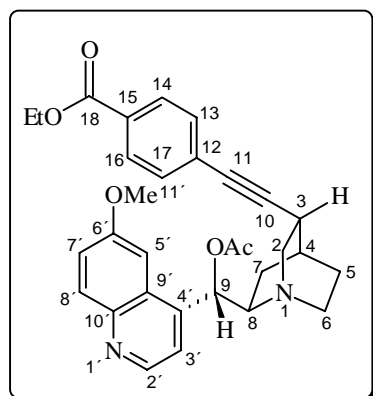
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 157.82 (C, C-6'), 147.69 (C, C-10'), 147.37 (CH, C-2'), 143.81 (C, C-4'), 133.44 (C, C-13), 133.28 (C, C-18), 131.17 (CH, C-8'), 130.21 (CH, C-12), 130.09 (C, C-21), 128.69-126.88 (CH, C-14, C-15, C-16, C-17, C-19, C-20), 126.54 (C, C-9'), 121.69 (CH, C-7'), 118.98 (CH, C-3'), 101.26 (CH, C-5'), 96.42 (C, C-11), 80.09 (C, C-10), 69.98 (CH, C-9), 59.82 (CH, C-8), 55.87 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 49.29 (CH<sub>2</sub>, C-2), 46.63 (CH<sub>2</sub>, C-6), 29.98 (CH, C-3), 27.88 (CH, C-4), 24.34 (CH<sub>2</sub>, C-7), 22.58 (CH<sub>2</sub>, C-5).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3412 cm<sup>-1</sup> w, 3084 w, 2948 s, 2876 m, 1620 s, 1592 m, 1508 s, 1472 m, 1432 m, 1388 w, 1364 w, 1320 m, 1240 s, 1188 w, 1104 m, 1032 m, 844 m, 832 m.

**MS-MAT** (50 °C): *m/z* 448 (M<sup>+</sup>, 1.61), 442 (5.55), 426 (3.90), 411 (2.61), 399 (2.60), 373 (3.09), 355 (1.90), 321 (4.13), 284 (5.11), 267 (11.90), 254 (8.23), 239 (6.52), 202 (4.94), 189 (30.86), 173 (17.70), 160 (22.26), 129 (7.05), 116 (9.74), 99 (11.98), 83 (100.00).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>): ber.: 448.2151, gef.: 448.2151.

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-9-Acetoxy-10,11-didehydro-11-(15-ethanoylphenyl)-6'-methoxy-cinchonan **85e**



Acetyliertes Didehydrochinidin **64f** (130 mg, 0.36 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (13 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq), CuI (7 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq) und Ethyl-4-iodbenzoat (127 mg, 0.53 mmol, 1.5 eq) zum *p*-Ethanoylphenyl-substituierten Alkin **85e** umgesetzt (86 %, 157 mg, 0.31 mmol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.77 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-2'), 8.07 (d, 2 H, *J* 8.4 Hz, H-14, H-16), 8.06 (d, 1 H, *J* 9.2 Hz, H-8'), 7.61 (d, 2 H, *J* 8.6 Hz, H-13, H-17), 7.52 (d, 1 H, *J* 2.6 Hz, H-5'), 7.42 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-3'), 7.40 (dd, 1 H, *J* 9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 6.73 (d, 1 H, *J* 7.0 Hz, H-9), 4.44 (q, 2 H, *J* 7.1 Hz, H<sub>3</sub>C-H<sub>2</sub>C-O), 3.89 (s, 3 H, H-11'), 3.43-3.36 (m, 1 H, H-8), 3.24-3.18 (m, 1 H, H-2), 3.14-3.08 (dd, 1 H, *J* 13.8 und 10.1 Hz, H-2<sub>endo</sub>), 2.91-2.83 (m, 1 H, H-6), 2.81-2.72 (m, 1 H, H-6), 2.29-2.22 (m, 1 H, H-3), 2.14 (s, 3 H, H-20), 2.15-2.10 (m, 1 H, H-4), 1.71-1.55 (m, 3 H, H-7, H-7, H-5), 1.45-1.41 (t, 3 H, *J* 7.1 Hz, H<sub>3</sub>C-H<sub>2</sub>C-O) und 1.32-1.28 (m, 1 H, H-5).

**NOE** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): H-5' eingestr. (7.52): H-9 (15.70 %), H-11' (8.50 %), H-2<sub>endo</sub> (3.64 %); H-9 eingestr. (6.73): H-5' (15.40 %), H-3' (5.93 %), H-2<sub>endo</sub> (1.1 %); H-8 eingestr. (3.43): H-5' (2.71 %), H-3' (6.33 %), H-9 (3.92 %), H-6<sub>endo</sub> (4.38 %), H-7<sub>exo</sub> (8.01 %).

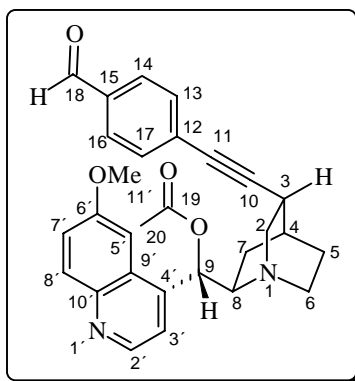
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.90 (C, C-19), 166.14 (C, C-18), 157.97 (C, C-6'), 148.19 (C, C-15), 147.39 (CH, C-2'), 144.62 (C, C-10'), 143.59 (C, C-4'), 131.75 (CH, C-8'), 131.56 (2 CH, C-14, C-16), 129.52 (2 CH, C-13, C-17), 129.50 (C, C-12), 128.38 (C, C-9'), 121.96 (CH, C-7'), 118.76 (CH, C-3'), 101.35 (CH, C-5'), 96.09 (C, C-11), 81.33 (C, C-10), 73.57 (CH, C-9), 61.13 (CH<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>C-H<sub>2</sub>C-O), 58.97 (CH, C-8), 55.52 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 50.42 (CH<sub>2</sub>, C-2), 49.50 (CH<sub>2</sub>, C-6), 29.05 (CH, C-3), 27.76 (CH, C-4), 25.08 (CH<sub>2</sub>, C-7), 24.38 (CH<sub>2</sub>, C-5), 21.09 (CH<sub>3</sub>, C-20), 14.32 (CH<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>C-H<sub>2</sub>C-O).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  3076 cm<sup>-1</sup> w, 2944 s, 2876 m, 2220 w, 1740 s, 1712 s, 1620 m, 1604 m, 1508 m, 1472 m, 1432 m, 1368 m, 1276 s, 1228 s, 1176 m, 1108 m, 1068 w, 1028 s, 856 m, 824 m.

**MS-MAT** (180 °C):  $m/z$  512 (M<sup>+</sup>, 52.66), 497 (5.45), 467 (9.69), 453 (30.10), 439 (5.84), 414 (8.86), 379 (4.39), 365 (17.75), 340 (4.40), 325 (21.63), 305 (8.40), 283 (100.00), 254 (18.76), 231 (34.16), 226 (7.70), 209 (9.35), 189 (44.03), 171 (18.24), 155 (17.78), 136 (13.64), 115 (9.64), 91 (6.82), 77 (9.12).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>): ber.: 512.2331, gef.: 512.2335.

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-9-Acetoxy-10,11-didehydro-11-(15-formylphenyl)-6'-methoxy-cinchonan **85f**



Acetyliertes Didehydrochinidin **64f** (195 mg, 0.54 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (19 mg, 0.03 mmol, 0.05 eq), CuI (10 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq) und *p*-Brombenzaldehyd (149 mg, 0.80 mmol, 1.5 eq) zum *p*-Benzaldehyd-substituierten Alkin **85f** umgesetzt (83 %, 208 mg, 0.44 mmol).

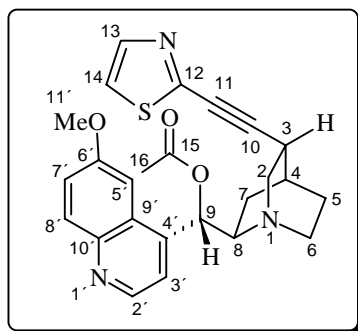
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10.05 (s, 1 H, H-18), 8.79 (d, 1 H, *J* 4.4 Hz, H-2'), 8.07 (d, 1 H, *J* 9.2 Hz, H-8'), 7.91 (d, 2 H, *J* 8.4 Hz, H-14, H-16), 7.71 (d, 2 H, *J* 8.4 Hz, H-13, H-17), 7.53 (d, 1 H, *J* 2.7 Hz, H-5'), 7.43 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-3'), 7.41 (dd, 1 H, *J* 9.4 und 2.7 Hz, H-7'), 6.73 (d, 1 H, *J* 7.3 Hz, H-9), 3.90 (s, 3 H, H-11'), 3.46-3.39 (m, 1 H, H-8), 3.24-3.19 (ddd, 1 H, *J* 14.0, 6.8 und 2.0 Hz, H-2<sub>endo</sub>), 3.15-3.09 (dd, 1 H, *J* 14.0 und 10.4 Hz, H-2<sub>exo</sub>), 2.91-2.72 (m, 3 H, H-6, H-6, H-3), 2.27-2.19 (m, 1 H, H-4), 2.15 (s, 3 H, H-20), 1.74-1.58 (m, 3 H, H-7, H-7, H-5) und 1.31-1.27 (m, 1 H, H-5).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  191.42 (CH, C-18), 169.92 (C, C-19), 157.94 (C, C-6'), 147.48 (CH, C-2'), 144.80 (C, C-10'), 143.49 (C, C-4'), 135.21 (C, C-15), 132.23 (2 CH, C-14, C-16), 131.83 (CH, C-8'), 130.12 (C, C-12), 129.59 (2 CH, C-13, C-17), 127.02 (C, C-9'), 121.86 (CH, C-7'), 118.89 (CH, C-3'), 101.44 (CH, C-5'), 97.44 (C, C-11), 81.28 (C, C-10), 73.49 (CH, C-9), 58.97 (CH, C-8), 55.49 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 50.30 (CH<sub>2</sub>, C-2), 49.46 (CH<sub>2</sub>, C-6), 29.11 (CH, C-3), 27.75 (CH, C-4), 25.06 (CH<sub>2</sub>, C-7), 24.55 (CH<sub>2</sub>, C-5), 21.08 (CH<sub>3</sub>, C-20).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  2948 cm<sup>-1</sup> s, 2876 m, 2836 m, 2220 m, 1744 s, 1700 s, 1620 m, 1600 s, 1508 s, 1472 m, 1456 m, 1432 m, 1372 m, 1304 m, 1232 s, 1164 m, 1092 m, 1068 m, 1032 s, 832 m.

**MS-MAT** (190 °C):  $m/z$  468 (M<sup>+</sup>, 52.64), 453 (3.63), 440 (1.93), 425 (8.00), 410 (26.21), 381 (2.77), 370 (3.61), 355 (2.02), 326 (26.11), 307 (1.58), 296 (3.50), 283 (3.29), 253 (6.69), 238 (100.00), 231 (20.50), 210 (9.00), 188 (43.98), 172 (14.49), 155 (18.94), 128 (10.65), 115 (13.58), 91 (6.56), 77 (9.75).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>): ber.: 468.2049, gef.: 468.2050.

*(3R,4S,8R,9S)*-9-Acetoxy-10,11-didehydro-11-thiazolinyl-6'-methoxy-cinchonan **85g**

Acetyliertes Didehydrochinidin **64f** (130 mg, 0.36 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (13 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq), CuI (7 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq) und 2-Bromthiazol (48  $\mu\text{l}$ , 0.54 mmol, 1.5 eq) zum Thiazolinyl-substituierten Alkin **85g** umgesetzt (90 %, 144 mg, 0.32 mmol).

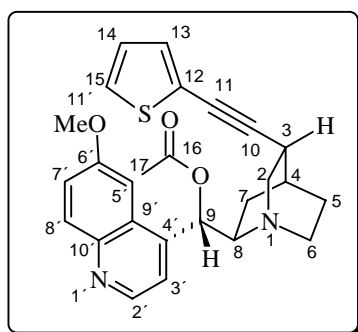
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.79 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-2'), 8.08 (d, 1 H,  $J$  9.0 Hz, H-8'), 7.86 (d, 1 H,  $J$  3.3 Hz, H-13), 7.44-7.40 (m, 3 H, H-5', H-3', H-7'), 7.38 (d, 1 H,  $J$  3.3 Hz, H-14), 6.63 (d, 1 H,  $J$  6.1 Hz, H-9), 3.98 (s, 3 H, H-11'), 3.38-3.27 (m, 2 H, H-8, H-2), 3.21-3.15 (dd, 1 H,  $J$  14.0 und 10.2 Hz, H-2<sub>exo</sub>), 2.90-2.73 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.33-2.26 (m, 1 H, H-3), 2.22-2.18 (m, 1 H, H-4), 2.20 (s, 3 H, H-16), 1.64-1.56 (m, 3 H, H-7, H-7, H-5) und 1.37-1.28 (m, 1 H, H-5).

**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.85 (C, C-15), 157.99 (C, C-6'), 149.09 (C, C-12), 147.48 (CH, C-2'), 144.67 (C, C-10'), 143.69 (C, C-4'), 143.29 (CH, C-13), 131.85 (CH, C-8'), 126.76 (C, C-9'), 121.92 (CH, C-7'), 120.14 (CH, C-14), 118.32 (CH, C-3'), 101.25 (CH, C-5'), 98.31 (C, C-11), 75.07 (C, C-10), 73.91 (CH, C-9), 58.91 (CH, C-8), 55.66 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 49.92 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 49.58 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 29.11 (CH, C-3), 27.66 (CH, C-4), 24.92 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 23.77 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 21.18 ( $\text{CH}_3$ , C-16).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2948  $\text{cm}^{-1}$  s, 2876 m, 2220 m, 1744 s, 1620 s, 1592 m, 1508 s, 1476 s, 1456 m, 1432 m, 1372 m, 1320 m, 1304 m, 1232 s, 1136 m, 1088 m, 1056 m, 1032 m, 844 m.

**MS-MAT** (190 °C):  $m/z$  447 ( $\text{M}^+$ , 24.66), 432 (2.44), 404 (8.51), 388 (49.00), 372 (2.46), 348 (8.14), 325 (11.52), 297 (3.61), 265 (4.04), 253 (3.92), 231 (9.83), 217 (100.00), 202 (5.65), 188 (36.98), 172 (10.84), 162 (10.97), 132 (15.09), 117 (6.82), 104 (9.11), 77 (9.41).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ ): ber.: 447.1606, gef.: 447.1602.

*(3R,4S,8R,9S)*-9-Acetoxy-10,11-didehydro-11-thiophenyl-6'-methoxy-cinchonan **85h**

Acetyliertes Didehydrochinidin **64f** (130 mg, 0.36 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (13 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq), CuI (7 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq) und 2-Bromthiophen (52  $\mu\text{l}$ , 0.53 mmol, 1.5 eq) zum Thiophenyl-substituierten Alkin **85h** umgesetzt (88 %, 140 mg, 0.31 mmol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.79 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-2'), 8.07 (d, 1 H, *J* 9.0 Hz, H-8'), 7.51 (d, 1 H, *J* 2.6 Hz, H-5'), 7.43-7.39 (m, 2 H, H-3', H-7'), 7.29-7.26 (m, 2 H, H-13, H-15), 7.04 (dd, 1 H, *J* 5.3 und 3.7 Hz, H-14), 6.71 (d, 1 H, *J* 6.4 Hz, H-9), 3.95 (s, 3 H, H-11'), 3.42-3.33 (m, 1 H, H-8), 3.26-3.20 (m, 1 H, H-2), 3.07-2.99 (m, 1 H, H-2), 2.92-2.74 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.32-2.24 (m, 1 H, H-3), 2.16-2.11 (m, 1 H, H-4), 2.19 (s, 3 H, H-17), 1.67-1.54 (m, 3 H, H-7, H-7, H-5) und 1.37-1.28 (m, 1 H, H-5).

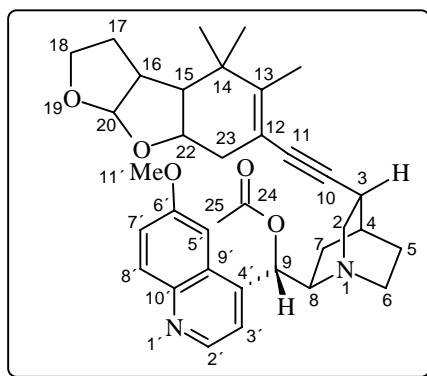
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.88 (C, C-16), 158.01 (C, C-6'), 147.42 (CH, C-2'), 144.38 (C, C-10'), 143.73 (C, C-4'), 131.77 (CH, C-8'), 131.43 (CH, C-15), 128.59 (C, C-12), 126.96 (C, C-9'), 126.29 (CH, C-13), 122.01 (CH, C-7'), 120.14 (CH, C-14), 118.53 (CH, C-3'), 101.29 (CH, C-5'), 96.71 (C, C-11), 74.87 (C, C-10), 73.79 (CH, C-9), 59.01 (CH, C-8), 55.57 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 50.49 (CH<sub>2</sub>, C-2), 49.59 (CH<sub>2</sub>, C-6), 29.24 (CH, C-3), 27.83 (CH, C-4), 25.11 (CH<sub>2</sub>, C-7), 24.13 (CH<sub>2</sub>, C-5), 21.14 (CH<sub>3</sub>, C-17).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2956 cm<sup>-1</sup> s, 2876 m, 2224 w, 1744 s, 1620 s, 1592 m, 1508 s, 1472 s, 1456 m, 1432 s, 1372 m, 1300 m, 1236 s, 1136 m, 1092 m, 1028 s, 988 m, 844 m, 828 m.

**MS-MAT** (140 °C): *m/z* 446 (M<sup>+</sup>, 3.15), 366 (10.32), 324 (2.07), 306 (3.59), 278 (6.64), 262 (3.53), 231 (1.75), 216 (5.74), 201 (2.79), 183 (4.98), 167 (11.01), 149 (18.71), 136 (9.70), 115 (50.40), 101 (17.01), 86 (100.00), 72 (36.59).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S): ber.: 446.1188, gef.: 446.1186.

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-9-Acetoxy-11-(14-dimethyl-13-methyl-octahydro-19,21-dioxacyclopent[*a*]indenyl)-10,11-didehydro-6'-methoxy-cinchonan **85i**



Acetyliertes Didehydrochinidin **64f** (73 mg, 0.20 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (13 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq), CuI (7 mg, 0.04 mmol, 0.2 eq) und einem substituierten Vinyljodid (100 mg, 0.30 mmol, 1.5 eq) zum substituierten Alkin **85i** umgesetzt (94 %, 107 mg, 0.19 mmol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.82 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-2'), 8.13 (d, 1 H, *J* 9.2 Hz, H-8'), 7.49 (d, 1 H, *J* 2.6 Hz, H-5'), 7.44-7.40 (dd, 1 H, *J* 9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 7.39 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-3'), 6.69 (d, 1 H, *J* 6.3 Hz, H-9), 5.73 (d, 1 H, *J* 4.8 Hz, H-20), 4.18-4.13 (m, 1 H, H-22), 4.02 (s, 3 H, H-11'), 3.85-3.78 (m, 1 H, H-18), 3.69-3.61 (m, 1 H, H-18), 3.32-3.21 (m, 2 H, H-8, H-2), 3.00-2.93 (m, 1 H, H-2), 2.90-2.74 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.62-2.54 (m, 1 H, H-3), 2.22 (s, 3 H, H-25), 2.15-2.02 (m, 3 H, H-4, H-15, H-16), 1.94-1.87 (m, 1 H, H-7), 1.85-1.67 (m, 2 H, H-7, H-5), 1.62-1.53 (m, 4 H, H-17, H-17, H-23, H-23), 1.32-1.28 (m, 1 H, H-5), 1.13 (s, 3 H, C-13-Me), 1.04 (s, 3 H, C-14-Me) und 1.03 (s, 3 H, C-14-Me).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.76 (C, C-24), 158.21 (C, C-6'), 147.89 (CH, C-2'), 147.40 (C, C-10'), 144.59 (C, C-4'), 132.17 (C, C-13), 131.71 (CH, C-8'), 126.89 (C, C-9'), 122.09 (CH, C-7'), 118.53 (CH, C-3'), 112.11 (C, C-12), 109.66 (CH, C-20), 101.45 (CH,

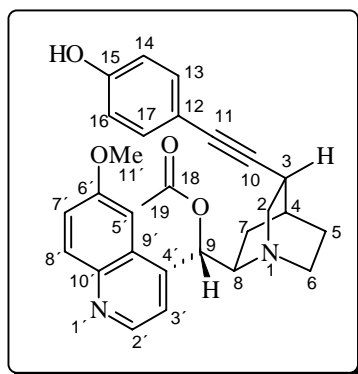
C-5'), 98.02 (C, C-11), 82.05 (C, C-10), 77.25 (CH, C-22), 71.74 (CH, C-9), 70.06 (CH<sub>2</sub>, C-18), 58.39 (CH, C-8), 58.14 (CH<sub>2</sub>, C-2), 53.60 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 49.26 (CH<sub>2</sub>, C-6), 44.89 (CH, C-15), 39.33 (C, C-14), 37.89 (CH, C-16), 28.27 (CH, C-3), 27.28 (CH, C-4), 26.53 (CH<sub>2</sub>, C-7), 25.81 (CH<sub>2</sub>, C-23), 24.19 (CH<sub>2</sub>, C-17), 23.27 (CH<sub>2</sub>, C-5), 21.16 (CH<sub>3</sub>, C-25), 16.37 (CH<sub>3</sub>, C-13-Me), 15.59 (CH<sub>3</sub>, C-14-Me), 15.57 (CH<sub>3</sub>, C-14-Me).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  2960 cm<sup>-1</sup> s, 2940 s, 2884 m, 1744 s, 1620 m, 1592 m, 1508 m, 1472 m, 1456 m, 1368 m, 1304 w, 1228 m, 1136 m, 1108 s, 1084 s, 1040 s, 996 s, 940 m, 852 m.

**MS-MAT** (220 °C):  $m/z$  570 (M<sup>+</sup>, 56.63), 556 (9.06), 528 (5.95), 512 (31.38), 340 (100.00), 325 (12.38), 312 (16.57), 298 (12.67), 285 (10.72), 251 (6.63), 231 (60.62), 211 (9.26), 189 (59.36), 172 (27.97), 160 (17.06), 136 (15.01), 121 (69.79), 105 (10.82), 91 (28.95).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>): ber.: 570.3134, gef.: 570.3127.

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-9-Acetoxy-10,11-didehydro-11-(15-hydroxyphenyl)-6'-methoxy-cinchonan **85k**



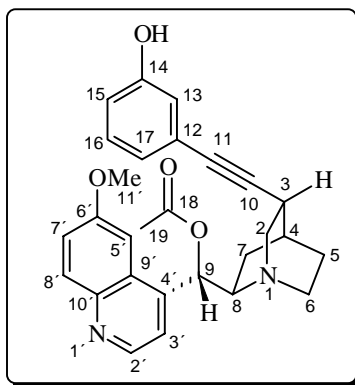
Acetyliertes Didehydrochinidin **64f** (130 mg, 0.36 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (13 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq), CuI (7 mg, 0.04 mmol, 0.2 eq) und 4-Iodphenol (117 mg, 0.53 mmol, 1.5 eq) zum *p*-Hydroxyphenylsubstituierten Alkin **85k** umgesetzt (85 %, 138 mg, 0.30 mmol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.75 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-2'), 8.04 (d, 1 H, *J* 9.2 Hz, H-8'), 7.92 (d, 2 H, *J* 8.4 Hz, H-14, H-16), 7.59 (d, 2 H, *J* 8.4 Hz, H-13, H-17), 7.43 (d, 1 H, *J* 2.6 Hz, H-5'), 7.40-7.37 (dd, 1 H, *J* 9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 7.36 (d, 1 H, *J* 4.7 Hz, H-3'), 6.57 (d, 1 H, *J* 6.8 Hz, H-9), 3.97 (s, 3 H, H-11'), 3.32-3.26 (m, 1 H, H-8), 2.95-2.92 (d, 1 H, *J* 14.4 Hz, H-2), 2.93-2.69 (m, 3 H, H-2, H-6, H-6), 2.32-2.26 (m, 1 H, H-3), 2.15 (s, 3 H, H-19), 2.16-2.08 (m, 1 H, H-4), 1.94-1.78 (m, 2 H, H-7, H-7) und 1.57-1.44 (m, 2 H, H-5, H-5).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  169.93 (C, C-18), 166.34 (C, C-15), 157.93 (C, C-6'), 147.37 (CH, C-2'), 144.63 (C, C-10'), 143.85 (C, C-4'), 131.69 (CH, C-8'), 131.55 (CH, C-14, C-16), 129.48 (C, C-12), 128.19 (CH, C-13, C-17), 126.99 (C, C-9'), 121.88 (CH, C-7'), 118.51 (CH, C-3'), 101.39 (CH, C-5'), 96.13 (C, C-11), 81.97 (C, C-10), 73.59 (CH, C-9), 59.03 (CH, C-8), 55.62 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 49.98 (CH<sub>2</sub>, C-2), 49.16 (CH<sub>2</sub>, C-6), 31.25 (CH, C-3), 27.87 (CH, C-4), 26.35 (CH<sub>2</sub>, C-7), 23.28 (CH<sub>2</sub>, C-5), 21.14 (CH<sub>3</sub>, C-19).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  3420 cm<sup>-1</sup> w, 2940 s, 2876 m, 1744 s, 1620 m, 1592 m, 1508 s, 1472 m, 1456 m, 1368 m, 1304 w, 1236 s, 1136 w, 1084 m, 1064 m, 1028 m, 984 m, 916 m, 844 m.

**MS-MAT** (200 °C):  $m/z$  456 (M<sup>+</sup>, 6.81), 455 (25.04), 397 (5.52), 369 (9.63), 355 (4.67), 325 (16.52), 313 (4.54), 297 (3.21), 279 (16.52), 258 (7.49), 231 (16.74), 226 (12.24), 197 (100.00), 183 (12.37), 168 (17.55), 143 (13.48), 123 (4.49), 105 (12.11), 91 (15.50).

*(3R,4S,8R,9S)*-9-Acetoxy-10,11-didehydro-11-(14-hydroxyphenyl)-6'-methoxy-cinchonan **85l**

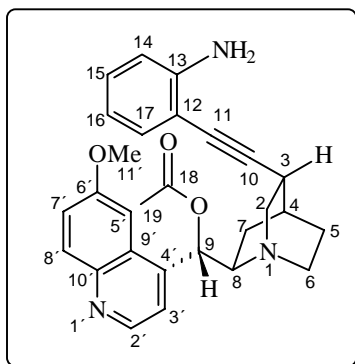
Acetyliertes Didehydrochinidin **64f** (130 mg, 0.36 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (13 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq), CuI (7 mg, 0.04 mmol, 0.2 eq) und 3-Iodphenol (117 mg, 0.53 mmol, 1.5 eq) zum *m*-Hydroxyphenyl-substituierten Alkin **85l** umgesetzt (82 %, 134 mg, 0.29 mmol).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.79 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-2'), 8.25 (d, 1 H,  $J$  9.2 Hz, H-8'), 8.16 (d, 1 H,  $J$  1.6 Hz, H-13), 7.77 (dd, 1 H,  $J$  5.8 und 3.3 Hz, H-15), 7.64 (d, 1 H,  $J$  4.8 Hz, H-3'), 7.59 (dd, 1 H,  $J$  5.8 und 3.4 Hz, H-17), 7.55-7.51 (dd, 1 H,  $J$  9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 7.26-7.18 (m, 2 H, H-5', H-16), 6.52 (d, 1 H,  $J$  6.4 Hz, H-9), 4.08 (s, 3 H, H-11'), 3.53-3.47 (m, 1 H, H-8), 3.34-3.27 (m, 1 H, H-2), 3.18-3.09 (m, 1 H, H-2), 2.92-2.74 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.38-2.29 (m, 1 H, H-3), 2.24 (s, 3 H, H-19), 2.13-2.08 (m, 1 H, H-4), 1.76-1.68 (m, 3 H, H-7, H-7, H-5) und 1.53-1.46 (m, 1 H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.79 (C, C-18), 166.90 (C, C-14), 157.22 (C, C-6'), 147.18 (CH, C-2'), 144.87 (C, C-10'), 143.91 (C, C-4'), 131.67 (CH, C-8'), 131.48 (CH, C-13), 131.39 (CH, C-15), 129.54 (C, C-12), 128.58 (CH, C-17), 124.03 (CH, C-16), 126.93 (C, C-9'), 121.38 (CH, C-7'), 117.85 (CH, C-3'), 101.66 (CH, C-5'), 95.62 (C, C-11), 81.32 (C, C-10), 73.02 (CH, C-9), 58.32 (CH, C-8), 55.19 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 49.77 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 48.51 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 29.74 (CH, C-3), 28.29 (CH, C-4), 25.72 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 23.19 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 22.31 ( $\text{CH}_3$ , C-19).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3368  $\text{cm}^{-1}$  w, 2960 s, 2932 s, 2872 m, 1720 s, 1620 m, 1596 m, 1508 m, 1464 s, 1408 w, 1376 m, 1292 s, 1232 s, 1132 m, 1072 s, 1036 m, 992 m, 960 m, 852 m.

**MS-FAB**:  $m/z$  457 ( $\text{M}^+ + 1$ , 17), 413 (15), 391 (36), 279 (7), 167 (19), 149 (100), 113 (21).

*(3R,4S,8R,9S)*-9-Acetoxy-11-(13-aminophenyl)-10,11-didehydro-6'-methoxy-cinchonan **85m**

Acetyliertes Didehydrochinidin **64f** (130 mg, 0.36 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (13 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq), CuI (7 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq) und 2-Iodanilin (117 mg, 0.53 mmol, 1.5 eq) zum 2-Aminophenyl-substituierten Alkin **85m** umgesetzt (92 %, 150 mg, 0.33 mmol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.79 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-2'), 8.09 (d, 1 H, *J* 9.2 Hz, H-8'), 7.50 (d, 1 H, *J* 2.7 Hz, H-5'), 7.42 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-3'), 7.40 (dd, 1 H, *J* 9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 7.19 (dd, 1 H, *J* 7.8 und 1.7 Hz, H-14), 7.14-7.09 (m, 1 H, H-15), 6.71-6.66 (m, 2 H, H-16, H-17), 6.54 (d, 1 H, *J* 7.5 Hz, H-9), 4.08 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.96 (s, 3 H, H-11'), 3.72-3.67 (m, 1 H, H-8), 3.28-3.21 (dd, 1 H, *J* 13.6 und 9.9 Hz, H-2<sub>endo</sub>), 3.20-3.14 (m, 1 H, H-2), 2.97-2.89 (m, 1 H, H-6), 2.86-2.79 (m, 1 H, H-6), 2.74-2.66 (m, 1 H, H-3), 2.31-2.23 (m, 1 H, H-4), 2.18 (s, 3 H, H-19), 1.85-1.76 (m, 1 H, H-7), 1.67-1.53 (m, 2 H, H-7, H-5) und 1.48-1.42 (m, 1 H, H-5).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.17 (C, C-18), 157.94 (C, C-6'), 147.58 (C, C-13), 147.45 (CH, C-2'), 144.75 (C, C-10'), 143.49 (C, C-4'), 132.14 (CH, C-14), 132.04 (CH, C-15), 131.77 (CH, C-8'), 129.13 (C, C-12), 127.04 (C, C-9'), 121.84 (CH, C-7'), 119.26 (CH, C-3'), 117.89 (CH, C-16), 114.24 (CH, C-17), 101.61 (CH, C-5'), 98.60 (C, C-11), 81.27 (C, C-10), 73.79 (CH, C-9), 58.66 (CH, C-8), 55.64 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 50.32 (CH<sub>2</sub>, C-2), 48.91 (CH<sub>2</sub>, C-6), 28.62 (CH, C-3), 27.15 (CH, C-4), 26.24 (CH<sub>2</sub>, C-7), 25.10 (CH<sub>2</sub>, C-5), 21.10 (CH<sub>3</sub>, C-19).

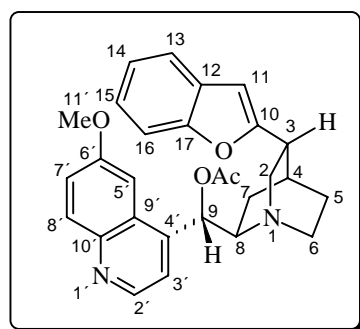
**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3452 cm<sup>-1</sup> s, 2960 s, 2868 m, 2836 w, 2216 w, 1740 s, 1620 s, 1572 m, 1508 m, 1472 m, 1432 m, 1368 m, 1304 m, 1236 s, 1144 m, 1084 m, 1032 s, 904 m, 844 m.

**MS-MAT** (200 °C): *m/z* 455 (M<sup>+</sup>, 25.04), 396 (11.09), 369 (4.67), 355 (6.21), 325 (9.20), 313 (8.40), 296 (4.84), 278 (33.78), 258 (7.49), 231 (16.74), 225 (55.86), 211 (6.08), 197 (100.00), 182 (19.05), 168 (30.09), 155 (10.49), 143 (42.38), 130 (21.38), 115 (15.41), 91 (15.50), 77 (10.81).

**FAB-MS**: *m/z* 468 (M<sup>+</sup> + Na, 19), 456 (M<sup>+</sup>+1, 21), 412 (17), 304 (45), 277 (43), 229 (65), 197 (100), 173 (32), 143 (35).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>): ber.: 455.2209, gef.: 455.2199.

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-9-Acetoxy-3-benzofuranyl-6'-methoxy-cinchonan **86**



Acetyliertes Didehydrochinidin **64f** (130 mg, 0.36 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (13 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq), CuI (7 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq) und 2-Iodphenol (117 mg, 0.53 mmol, 1.5 eq) zum Benzofuran **86** umgesetzt (78 %, 127 mg, 0.28 mmol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.84 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-2'), 8.18 (d, 1 H, *J* 8.9 Hz, H-8'), 7.61 (d, 1 H, *J* 2.4 Hz, H-5'), 7.54-7.47 (m, 1 H, H-3'), 7.45-7.37 (m, 3 H, H-7', H-13, H-16), 7.31-7.25 (m, 2 H, H-14, H-15), 6.77 (d, 1 H, *J* 7.2 Hz, H-9), 6.59 (s, 1 H, H-11), 3.96 (s, 3 H, H-11'), 3.44-3.37 (m, 1 H, H-8), 3.27-3.10 (m, 2 H, H-2, H-2), 2.98-2.84 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.36-2.29 (m, 1 H, H-3), 2.24-2.20 (m, 1 H, H-4), 2.10 (s, 3 H, H-19), 2.07-1.98 (m, 1 H, H-7) und 1.78-1.52 (m, 3 H, H-7, H-5, H-5).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.30 (C, C-18), 160.35 (C, C-17), 158.01 (C, C-6'), 147.63 (CH, C-2'), 144.83 (C, C-10), 144.09 (C, C-10'), 143.65 (C, C-4'), 131.75 (CH, C-8'), 129.85 (C, C-12), 128.57 (C, C-9'), 123.58 (CH, C-15), 122.69 (CH, C-14), 121.97



(CH, C-7'), 120.49 (CH, C-13), 120.24 (CH, C-3'), 110.87 (CH, C-16), 102.20 (CH, C-11), 101.53 (CH, C-5'), 73.45 (CH, C-9), 59.15 (CH, C-8), 55.62 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 49.89 (CH<sub>2</sub>, C-2), 47.57 (CH<sub>2</sub>, C-6), 29.27 (CH, C-3), 27.88 (CH, C-4), 26.12 (CH<sub>2</sub>, C-7), 25.69 (CH<sub>2</sub>, C-5), 21.12 (CH<sub>3</sub>, C-19).

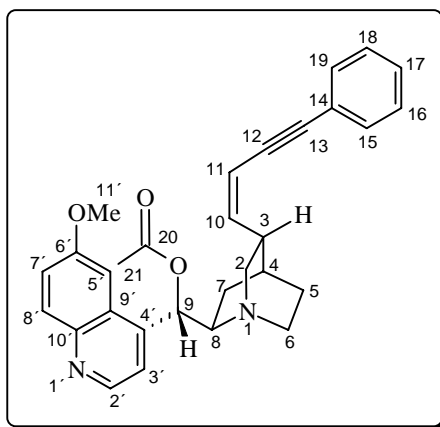
**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  3032 cm<sup>-1</sup> w, 2936 s, 2872 m, 2220 w, 1744 s, 1620 s, 1508 m, 1472 m, 1452 m, 1372 m, 1300 m, 1228 s, 1132 w, 1088 m, 1068 m, 1028 s, 988 m, 844 m.

**MS-MAT** (200 °C):  $m/z$  456 (M<sup>+</sup>, 56.13), 441 (2.52), 413 (2.83), 397 (8.94), 365 (3.74), 325 (5.22), 313 (2.37), 265 (2.30), 253 (6.10), 226 (100.00), 211 (6.76), 199 (22.35), 188 (51.42), 172 (21.93), 157 (29.49), 144 (81.70), 132 (23.19), 115 (5.64), 99 (6.51), 86 (12.91).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>): ber.: 456.2049, gef.: 456.2050.

### 10.2.6 Sonogashira-Kupplungen des Chinidin-11-(Z)-Vinylidids

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-9-Acetoxy-11-(*Z*)-phenylacetylenyl-6'-methoxy-cinchonan **87a**



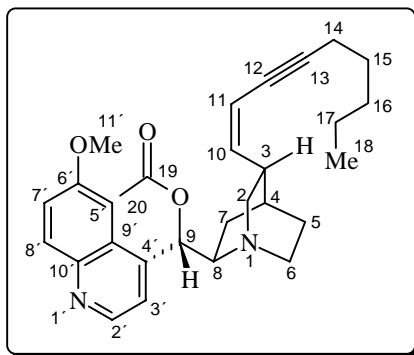
Chinidin-11-(*Z*)-Vinylidid **74b** (92 mg, 0.19 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (13 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq), CuI (7 mg, 0.04 mmol, 0.2 eq) und Phenylacetylen (19 mg, 0.19 mmol, 1 eq) zum (*Z*)-Enin **87a** umgesetzt (86 %, 74 mg, 0.16 mmol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.81 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-2'), 8.12 (d, 1 H,  $J$  9.2 Hz, H-8'), 7.74 (dd, 1 H,  $J$  9.2 und 2.4 Hz, H-7'), 7.61 (m, 2 H, H-3', H-5'), 7.54-7.43 (m, 2 H, Ph-H), 7.37-7.33 (m, 3 H, Ph-H), 6.64 (d, 1 H,  $J$  6.8 Hz, H-9), 6.61-6.57 (dd, 1 H,  $J$  9.7 und 8.6 Hz, H-10), 6.40-6.38 (d, 1 H,  $J$  10.1 Hz, H-11), 3.99 (s, 3 H, H-11'), 3.78-3.69 (m, 1 H, H-8), 3.44-3.34 (m, 1 H, H-2), 3.24-3.12 (m, 1 H, H-2), 3.08-2.96 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.89-2.85 (m, 1 H, H-3), 2.21 (s, 3 H, H-21), 2.01-1.88 (m, 2 H, H-4, H-7) und 1.74-1.57 (m, 3 H, H-7, H-5, H-5).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  169.99 (C, C-20), 158.03 (C, C-6'), 145.99 (CH, C-2'), 144.02 (C, C-10'), 143.62 (C, C-4'), 132.14 (CH, C-15, C-19), 131.94 (CH, C-8'), 131.38 (CH, C-17), 129.21 (CH, C-10), 128.56 (CH, C-16, C-18), 128.24 (C, C-9'), 123.33 (C, C-14), 121.83 (CH, C-7'), 118.05 (CH, C-3'), 110.07 (CH, C-11), 101.59 (CH, C-5'), 93.96 (C, C-13), 86.26 (C, C-12), 73.58 (CH, C-9), 58.44 (CH, C-8), 55.68 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 49.70 (CH<sub>2</sub>, C-2), 47.23 (CH<sub>2</sub>, C-6), 29.69 (CH, C-3), 27.90 (CH, C-4), 26.24 (CH<sub>2</sub>, C-7), 25.31 (CH<sub>2</sub>, C-5), 21.17 (CH<sub>3</sub>, C-21).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  2940 cm<sup>-1</sup> s, 2876 s, 1744 s, 1664 w, 1620 s, 1592 m, 1508 s, 1472 m, 1456 m, 1372 m, 1356 m, 1304 w, 1236 s, 1176 w, 1120 m, 1084 m, 1068 m, 1028 s, 988 m, 844 m.

**FAB-MS**:  $m/z$  467 (M<sup>+</sup>+1, 28), 429 (7), 401 (10), 355 (26), 341 (20), 325 (13), 295 (16), 281 (52), 221 (78), 207 (51), 147 (100).

*(3R,4S,8R,9S)*-9-Acetoxy-11-(*Z*)-pentylacetylenyl-6'-methoxy-cinchonan **87b**

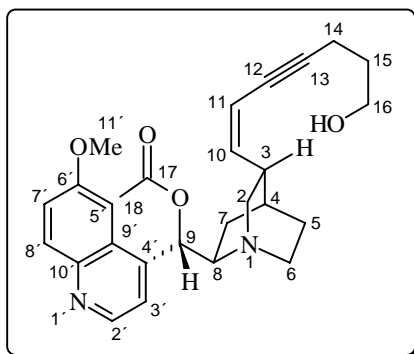
Chinidin-11-(*Z*)-Vinylidiodid **74b** (110 mg, 0.22 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (8 mg, 0.01 mmol, 0.05 eq), CuI (4 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq) und 1-Heptin (38  $\mu\text{l}$ , 0.29 mmol, 1.3 eq) zum (*Z*)-Enin **87b** umgesetzt (82 %, 84 mg, 0.18 mmol).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.84 (d, 1 H,  $J$  4.4 Hz, H-2'), 8.16 (d, 1 H,  $J$  9.2 Hz, H-8'), 7.43-7.37 (m, 3 H, H-7', H-3', H-5'), 6.61 (d, 1 H,  $J$  6.8 Hz, H-9), 6.17-6.13 (dd, 1 H,  $J$  10.7 und 8.1 Hz, H-10), 5.61-5.57 (d, 1 H,  $J$  10.8 Hz, H-11), 3.98 (s, 3 H, H-11'), 3.77-3.68 (m, 1 H, H-8), 3.39-3.29 (m, 1 H, H-2<sub>endo</sub>), 3.13-3.05 (dd, 1 H,  $J$  15.6 und 12.7 Hz, H-2<sub>exo</sub>), 2.94-2.78 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.38-2.34 (m, 1 H, H-3), 2.18 (s, 3 H, H-20), 1.92-1.85 (m, 3 H, H-4, H-14, H-14), 1.64-1.53 (m, 4 H, 2 H-7, 2 H-15), 1.45-1.28 (m, 6 H, 2 H-5, 2 H-16, 2 H-17) und 0.98-0.90 (t, 3 H,  $J$  7.1 Hz, H-18).

$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.99 (C, C-19), 158.01 (C, C-6'), 147.67 (CH, C-2'), 144.09 (C, C-10'), 143.94 (C, C-4'), 131.77 (CH, C-8'), 128.75 (CH, C-10), 128.46 (C, C-9'), 121.96 (CH, C-7'), 118.55 (CH, C-3'), 110.48 (CH, C-11), 101.41 (CH, C-5'), 95.15 (C, C-13), 84.59 (C, C-12), 73.50 (CH, C-9), 58.85 (CH, C-8), 55.67 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 49.88 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 49.74 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 36.68 (CH, C-3), 31.07 ( $\text{CH}_2$ , C-16), 28.45 ( $\text{CH}_2$ , C-15), 27.72 (CH, C-4), 26.17 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 23.62 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 22.19 ( $\text{CH}_2$ , C-17), 21.16 ( $\text{CH}_3$ , C-20), 19.50 ( $\text{CH}_2$ , C-14), 14.01 ( $\text{CH}_3$ , C-18).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2936  $\text{cm}^{-1}$  s, 2872 s, 1744 s, 1664 w, 1620 s, 1592 m, 1508 s, 1472 m, 1456 m, 1432 w, 1372 m, 1304 w, 1236 s, 1172 w, 1112 m, 1084 m, 1068 m, 1032 s, 988 m, 844 m.

**FAB-MS**:  $m/z$  461 ( $\text{M}^++1$ , 100), 401 (29), 282 (21), 230 (83), 207 (30), 189 (35), 147 (72).

*(3R,4S,8R,9S)*-9-Acetoxy-11-(*Z*)-(16-hydroxypropylacetylenyl)-6'-methoxy-cinchonan **87c**

Chinidin-11-(*Z*)-Vinylidiodid **74b** (110 mg, 0.22 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (8 mg, 0.01 mmol, 0.05 eq), CuI (4 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq) und 4-Pentin-1-ol (20  $\mu\text{l}$ , 0.22 mmol, 1 eq) zum (*Z*)-Enin **87c** umgesetzt (78 %, 78 mg, 0.17 mmol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.75 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-2'), 8.06 (d, 1 H, *J* 9.0 Hz, H-8'), 7.42-7.40 (m, 1 H, H-7'), 7.39 (d, 1 H, *J* 2.7 Hz, H-5'), 7.38 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-3'), 6.59 (d, 1 H, *J* 6.4 Hz, H-9), 6.18-6.13 (dd, 1 H, *J* 10.6 und 8.4 Hz, H-10), 5.59-5.56 (d, 1 H, *J* 10.5 Hz, H-11), 3.99 (s, 3 H, H-11'), 3.79-3.71 (m, 2 H, H-16, H-16), 3.35-3.28 (m, 1 H, H-8), 3.11-3.04 (dd, 1 H, *J* 12.7 und 9.7 Hz, H-2<sub>endo</sub>), 2.92-2.78 (m, 3 H, H-2<sub>exo</sub>, H-6, H-6), 2.55-2.39 (m, 3 H, H-3, H-14, H-14), 2.18 (s, 3 H, H-18), 1.92-1.85 (m, 1 H, H-4), 1.84-1.76 (m, 2 H, H-15, H-15), 1.67-1.49 (m, 3 H, H-7, H-7, H-5) und 1.38-1.30 (m, 1 H, H-5).

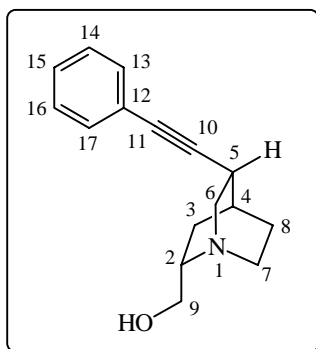
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.98 (C, C-17), 158.04 (C, C-6'), 147.27 (CH, C-2'), 144.55 (C, C-10'), 144.41 (CH, C-10), 143.76 (C, C-4'), 131.61 (CH, C-8'), 126.94 (C, C-9'), 122.01 (CH, C-7'), 118.46 (CH, C-3'), 110.31 (CH, C-11), 101.39 (CH, C-5'), 94.28 (C, C-13), 84.11 (C, C-12), 73.57 (CH, C-9), 61.37 (CH<sub>2</sub>, C-16), 58.76 (CH, C-8), 55.71 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 49.79 (CH<sub>2</sub>, C-2), 49.64 (CH<sub>2</sub>, C-6), 36.67 (CH, C-3), 31.54 (CH<sub>2</sub>, C-15), 27.72 (CH, C-4), 26.09 (CH<sub>2</sub>, C-7), 23.74 (CH<sub>2</sub>, C-5), 21.16 (CH<sub>3</sub>, C-18), 16.15 (CH<sub>2</sub>, C-14).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3624 cm<sup>-1</sup> w, 2940 s, 2876 m, 2212 w, 1744 s, 1664 w, 1620 s, 1592 m, 1508 s, 1472 m, 1456 m, 1432 m, 1372 m, 1228 s, 1172 w, 1136 m, 1032 s, 988 m, 844 m.

**FAB-MS**: *m/z* 449 (M<sup>+</sup>+1, 73), 413 (12), 391 (23), 279 (8), 167 (19), 149 (100).

### 10.2.7 Sonogashira-Kupplungen des Didehydroquincorins

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-Hydroxymethyl-5-phenylethynyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **88a**



Ungeschütztes Didehydroquincorin **70** (600 mg, 3.64 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (128 mg, 0.18 mmol, 0.05 eq), CuI (69 mg, 0.36 mmol, 0.1 eq) und Iodbenzol (0.61 ml, 5.46 mmol, 1.5 eq) zum Phenylsubstituierten Alkin **88a** umgesetzt (74 %, 649 mg, 2.69 mmol).

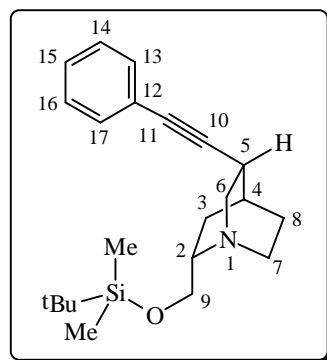
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.43-7.39 (m, 2 H, Ph-H), 7.32-7.27 (m, 3 H, Ph-H), 4.24 (s, 1 H, OH), 3.63-3.58 (m, 1 H, H-9), 3.54-3.47 (m, 1 H, H-9), 3.41-3.32 (m, 1 H, H-6), 3.20-3.07 (m, 2 H, H-2, H-6), 2.94-2.79 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.28-2.19 (m, 1 H, H-5), 2.13-2.08 (m, 1 H, H-4), 1.71-1.55 (m, 3 H, H-3, H-8, H-8) und 1.04-0.97 (m, 1 H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 131.65 (CH, C-13, C-17), 128.28 (CH, C-14, C-16), 127.94 (CH, C-15), 123.34 (C, C-12), 91.99 (C, C-10), 81.71 (C, C-11), 62.18 (CH<sub>2</sub>, C-9), 57.64 (CH, C-2), 56.60 (CH<sub>2</sub>, C-6), 40.14 (CH<sub>2</sub>, C-7), 28.23 (CH, C-5), 26.71 (CH, C-4), 25.51 (CH<sub>2</sub>, C-8), 24.54 (CH<sub>2</sub>, C-3).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3380 cm<sup>-1</sup> w, 3054 m, 2955 s, 2868 m, 2224 w, 1599 m, 1489 m, 1454 m, 1412 m, 1378 w, 1338 m, 1265 s, 1230 m, 1099 w, 1069 m, 1021 s, 995 m, 942 w.

**MS-MAT** (**70** °C): *m/z* 241 (M<sup>+</sup>, 31.65), 210 (100.00), 128 (26.92), 85 (31.97).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>): ber.: 241.1467, gef.: 241.1468.

*(1S,2S,4S,5R)*-2-*t*-Butyldimethylsilanyloxymethyl-5-phenylethynyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **88b**

TBDMS-geschütztes Didehydroquincorin **76** (100 mg, 0.36 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (13 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq), CuI (7 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq) und Iodobenzol (110 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq) zum Phenyl-substituierten Alkin **88b** umgesetzt (84 %, 107 mg, 0.30 mmol).

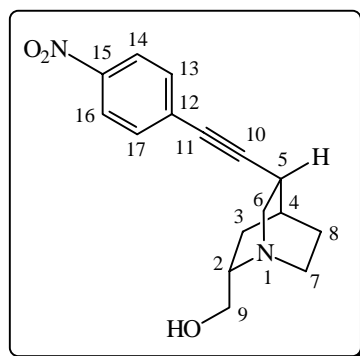
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.42-7.39 (m, 2 H, Ph-H), 7.31-7.28 (m, 3 H, Ph-H), 3.84-3.80 (dd, 1 H,  $J$  10.6 und 5.6 Hz, H-9), 3.78-3.73 (dd,  $J$  10.5 und 5.8 Hz, H-9), 3.47-3.40 (dd, 1 H,  $J$  12.9 und 10.4 Hz, H-6<sub>endo</sub>), 3.24-3.17 (m, 1 H, H-2), 3.16-3.09 (m, 1 H, H-6<sub>exo</sub>), 2.87-2.76 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.25-2.17 (m, 1 H, H-5), 2.12-2.08 (m, 1 H, H-4), 1.70-1.62 (m, 1 H, H-3), 1.59-1.50 (m, 1 H, H-8), 1.45-1.38 (m, 1 H, H-8), 1.32-1.26 (m, 1 H, H-3), 0.93 (s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.11 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ) und 0.10 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  131.96 (CH, C-13, C-17), 128.45 (CH, C-14, C-16), 127.75 (CH, C-15), 123.61 (C, C-12), 92.79 (C, C-10), 81.33 (C, C-11), 65.28 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 57.51 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 57.45 (CH, C-2), 42.29 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 28.24 (CH, C-5), 27.20 (CH, C-4), 25.84 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.72 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 24.71 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 18.39 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.23 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ), -5.27 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3056  $\text{cm}^{-1}$  w, 2952 s, 2928 s, 2884 m, 2856 m, 1596 w, 1468 m, 1388 w, 1360 w, 1324 w, 1264 s, 1228 w, 1172 w, 1116 m, 1080 m, 1028 m, 940 m, 836 s.

**MS-MAT** (50 °C):  $m/z$  355 ( $\text{M}^+$ , 32.16), 340 (8.38), 299 (71.24), 280 (1.90), 270 (6.03), 240 (7.47), 222 (11.16), 210 (100.00), 194 (3.38), 184 (46.70), 170 (10.05), 156 (26.18), 128 (15.49), 115 (11.13), 98 (6.19), 75 (39.03).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_1\text{O}_1\text{Si}$ ): ber.: 355.2331, gef.: 355.2333.

*(1S,2S,4S,5R)*-2-Hydroxymethyl-5-(15-nitrophenylethynyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan **88c**

Ungeschütztes Didehydroquincorin **70** (600 mg, 3.64 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (128 mg, 0.18 mmol, 0.05 eq), CuI (69 mg, 0.36 mmol, 0.1 eq) und *p*-Nitroiodbenzol (1358 mg, 5.46 mmol, 1.5 eq) zum *p*-Nitrophenyl-substituierten Alkin **88c** umgesetzt (77 %, 801 mg, 2.80 mmol).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.17-8.13 (d, 2 H,  $J$  8.9 Hz, H-14, H-16), 7.56-7.51 (d, 2 H,  $J$  9.0 Hz, H-13, H-17), 4.17 (s, 1 H, OH), 3.62-3.57 (m, 1 H, H-9), 3.53-3.45 (m, 1 H, H-9), 3.37-3.29 (m, 1 H, H-6), 3.19-3.08 (m, 2 H, H-2, H-6), 2.96-2.90 (m, 1 H, H-7), 2.85-2.76 (m, 1 H, H-7), 2.22-2.15 (m, 1 H, H-5), 2.13-2.08 (m, 1 H, H-4), 1.66-1.58 (m, 2 H, H-3, H-8), 1.46-1.41 (m, 1 H, H-8) und 1.04-0.97 (m, 1 H, H-3).

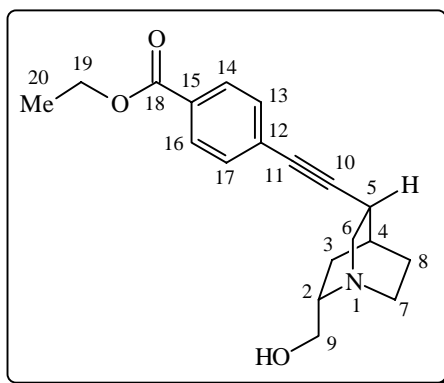
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.84 (C, C-15), 132.45 (CH, C-13, C-17), 130.48 (C, C-12), 123.55 (CH, C-14, C-16), 98.29 (C, C-10), 80.15 (C, C-11), 62.28 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 57.55 (CH, C-2), 56.37 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 40.04 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 28.52 (CH, C-5), 26.63 (CH, C-4), 25.62 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 24.69 ( $\text{CH}_2$ , C-3).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3424  $\text{cm}^{-1}$  w, 2955 s, 2868 m, 2222 w, 1595 s, 1519 s, 1490 m, 1454 m, 1410 m, 1344 s, 1308 m, 1285 m, 1230 s, 1193 w, 1175 w, 1108 m, 1019 m, 996 m, 942 w, 855 s.

**MS-MAT** (130 °C):  $m/z$  286 ( $\text{M}^+$ , 18.97), 255 (100.00), 228 (5.79), 209 (6.21), 181 (4.16), 152 (6.51), 126 (10.28), 102 (1.69), 87 (25.95), 72 (12.24).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ ): ber.: 286.1317, gef.: 286.1317.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-Hydroxymethyl-5-(15-ethanoyl-phenylethynyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan **88d**



Ungeschütztes Didehydroquincorin **70** (600 mg, 3.64 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (128 mg, 0.18 mmol, 0.05 eq), CuI (69 mg, 0.36 mmol, 0.1 eq) und Ethyl-4-iodbenzoat (0.91 ml, 5.46 mmol, 1.5 eq) zum *p*-Ethanoylphenyl-substituierten Alkin **88d** umgesetzt (71 %, 808 mg, 2.58 mmol).

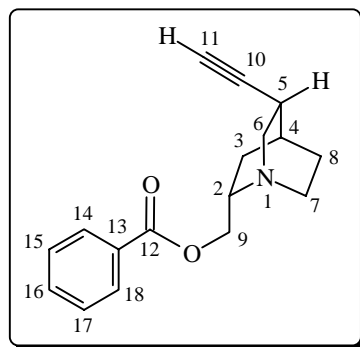
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.98-7.96 (d, 2 H,  $J$  8.6 Hz, H-14, H-16), 7.47-7.45 (d, 2 H,  $J$  8.5 Hz, H-13, H-17), 4.39 (q, 2 H,  $J$  7.2 Hz, H-19), 4.35-4.28 (s, 1 H, OH), 3.68-3.53 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.48-3.38 (m, 1 H, H-6), 3.27-3.13 (m, 2 H, H-2, H-6), 3.04-2.97 (m, 1 H, H-7), 2.96-2.86 (m, 1 H, H-7), 2.29-2.21 (m, 1 H, H-5), 2.17-2.12 (m, 1 H, H-4), 1.74-1.63 (m, 3 H, H-3, H-8, H-8), 1.41-1.37 (t, 3 H,  $J$  7.2 Hz, H-20) und 1.11-1.04 (m, 1 H, H-3).

**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.07 (C, C-18), 131.59 (CH, C-13, C-17), 129.73 (C, C-12), 129.43 (CH, C-14, C-16), 127.83 (C, C-15), 94.73 (C, C-10), 81.41 (C, C-11), 61.99 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 61.13 ( $\text{CH}_2$ , C-19), 57.91 (CH, C-2), 56.23 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 40.26 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 28.19 (CH, C-5), 26.64 (CH, C-4), 25.33 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 24.39 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 14.32 ( $\text{CH}_3$ , C-20).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3366  $\text{cm}^{-1}$  w, 2957 s, 2871 m, 2222 w, 1712 s, 1606 s, 1508 m, 1454 m, 1406 m, 1369 m, 1344 w, 1307 m, 1275 s, 1231 m, 1176 m, 1108 s, 1020 m, 996 m, 858 m.

**MS-MAT** (110 °C):  $m/z$  313 ( $\text{M}^+$ , 32.40), 283 (100.00), 269 (7.14), 255 (5.72), 227 (1.54), 210 (2.02), 200 (5.78), 181 (2.24), 155 (3.50), 127 (2.58), 91 (1.13), 72 (1.58).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_1\text{O}_3$ ): ber.: 313.1768, gef.: 313.1679.

*(1S,2S,4S,5R)*-2-Benzoyloxymethyl-5-ethinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **90**

Ungeschütztes Didehydroquincorin **70** (710 mg, 4.30 mmol, 1 eq) wurde in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) gelöst und bei Raumtemperatur unter Argon mit Et<sub>3</sub>N (1.19 ml, 8.61 mmol, 2 eq) versetzt. Nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung auf 0 °C eingekühlt, und es erfolgte die tropfenweise Zugabe von Benzoylchlorid (0.65 ml, 5.59 mmol, 1.3 eq). Die homogene Reaktionslösung wurde 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, H<sub>2</sub>O und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt. Die wäßrige Phase wurde mehrfach mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), abfiltriert und eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 20:1) wurde das benzylierte Didehydroquincorin **90** erhalten (88 %, 1019 mg, 3.79 mmol).

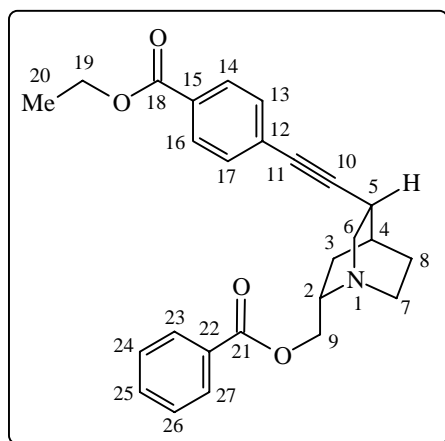
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.09-8.06 (m, 2 H, Ph-H), 7.54-7.50 (m, 1 H, Ph-H), 7.44-7.36 (m, 2 H, Ph-H), 4.49-4.45 (dd, 1 H, *J* 11.7 und 8.6 Hz, H-9), 4.33-4.28 (dd, 1 H, *J* 11.7 und 5.3 Hz, H-9), 3.55-3.48 (m, 1 H, H-2), 3.43-3.37 (dd, 1 H, *J* 13.5 und 10.2 Hz, H-6<sub>endo</sub>), 3.14-3.09 (m, 1 H, H-7), 3.06-3.00 (ddd, 1 H, *J* 13.6, 4.4 und 2.7 Hz, H-6<sub>exo</sub>), 2.86-2.78 (m, 1 H, H-7), 2.67-2.61 (m, 1 H, H-5), 2.32-2.24 (m, 1 H, H-3), 2.15 (d, 1 H, *J* 2.5 Hz, H-11), 2.05-2.02 (m, 1 H, H-4), 1.68-1.60 (m, 1 H, H-8), 1.57-1.49 (m, 1 H, H-8) und 1.22-1.15 (m, 1 H, H-3).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.67 (C, C-12), 132.93 (CH, C-16), 129.56 (CH, C-14, C-18), 128.28 (CH, C-15, C-17), 127.84 (C, C-13), 87.23 (C, C-10), 69.12 (CH, C-11), 65.23 (CH<sub>2</sub>, C-9), 56.13 (CH<sub>2</sub>, C-6), 54.24 (CH, C-2), 40.29 (CH<sub>2</sub>, C-7), 27.27 (CH, C-5), 26.65 (CH, C-4), 25.84 (CH<sub>2</sub>, C-8), 25.02 (CH<sub>2</sub>, C-3).

IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 3304 cm<sup>-1</sup> m, 2948 m, 2868 m, 1716 s, 1600 m, 1584 w, 1452 m, 1372 w, 1316 m, 1272 s, 1176 w, 1116 m, 1068 w, 1024 m, 976 w.

MS-MAT (RT): *m/z* 269 (M<sup>+</sup>, 10.94), 240 (1.43), 230 (3.58), 198 (2.13), 164 (6.30), 148 (16.99), 134 (66.96), 122 (31.74), 105 (100.00), 91 (3.43), 77 (41.59).

HRMS (M<sup>+</sup> = C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>): ber.: 269.1416, gef.: 269.1416.

*(1S,2S,4S,5R)*-2-Benzoyloxymethyl-5-(15-ethanoyl-phenylethinyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan **88e**

Benzoyl-geschütztes Didehydroquincorin **90** (125 mg, 0.47 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (16 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq), CuI (9 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq) und Ethyl-4-iodbenzoat (192 mg, 0.69 mmol, 1.5 eq) zum *p*-Ethanoylphenyl-substituierten Alkin **88e** umgesetzt (92 %, 172 mg, 0.41 mmol).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.08-7.06 (d, 2 H,  $J$  7.5 Hz, H-23, H-27), 7.99-7.96 (d, 2 H,  $J$  8.2 Hz, H-14, H-16), 7.54-7.50 (m, 1 H, Ph-H), 7.48-7.45 (d, 2 H,  $J$  8.2 Hz, H-13, H-17), 7.42-7.37 (m, 2 H, Ph-H), 4.53-4.46 (m, 1 H, H-9), 4.39 (q, 2 H,  $J$  7.1 Hz, H-19), 4.35-4.28 (m, 1 H, H-9), 3.52-3.42 (m, 1 H, H-6), 3.21-3.07 (m, 2 H, H-2, H-6), 2.88-2.76 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.33-2.27 (m, 1 H, H-5), 2.14-2.08 (m, 1 H, H-4), 1.70-1.51 (m, 3 H, H-3, H-8, H-8), 1.41-1.36 (t, 3 H,  $J$  7.1 Hz, H-20) und 1.26-1.17 (m, 1 H, H-3).

**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.68 (C, C-21), 166.08 (C, C-18), 132.95 (CH, C-25), 131.52 (CH, C-13, C-17), 130.06 (C, C-12), 129.75 (CH, C-23, C-27), 129.39 (CH, C-14, C-16), 128.56 (CH, C-24, C-26), 128.30 (C, C-22), 127.84 (C, C-15), 96.22 (C, C-10), 80.82 (C, C-11), 65.48 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 61.07 ( $\text{CH}_2$ , C-19), 56.72 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 54.44 (CH, C-2), 40.39 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 28.37 (CH, C-5), 26.93 (CH, C-4), 26.00 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 25.39 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 14.31 ( $\text{CH}_3$ , C-20).

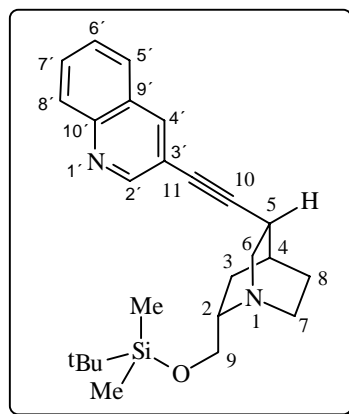
**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3060  $\text{cm}^{-1}$  w, 2944 s, 2868 m, 2220 w, 1712 s, 1604 s, 1508 m, 1452 m, 1404 m, 1368 m, 1276 s, 1176 s, 1108 s, 1068 m, 1048 m, 1024 s, 976 m, 856 m.

**MS-MAT** (120 °C):  $m/z$  417 ( $\text{M}^+$ , 6.00), 367 (1.83), 324 (3.52), 307 (2.11), 277 (100.00), 262 (2.48), 225 (3.77), 201 (19.29), 183 (15.45), 152 (8.90), 122 (14.50), 105 (26.27), 77 (27.48).

**FAB-MS**:  $m/z$  418 ( $\text{M}^++1$ , 92), 327 (14), 281 (36), 207 (39), 147 (100).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_1\text{O}_4$ ): ber.: 417.1940, gef.: 417.1938.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-<sup>t</sup>Butyldimethylsilanyloxymethyl-5-(chinolinyl-10,11-ethinyl)-1-azabicyclo-[2.2.2]octan **88f**



TBDMS-geschütztes Didehydroquincorin **76** (100 mg, 0.36 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (13 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq), CuI (7 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq) und 3-Bromchinolin (67  $\mu\text{l}$ , 0.54 mmol, 1.5 eq) zum Chinolinyl-substituierten Alkin **88f** umgesetzt (86 %, 125 mg, 0.31 mmol).

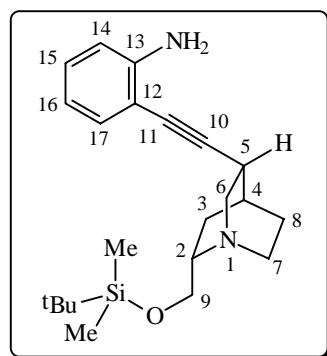
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.86 (d, 1 H,  $J$  2.2 Hz, H-2'), 8.17 (d, 1 H,  $J$  2.1 Hz, H-4'), 8.08 (d, 1 H,  $J$  8.4 Hz, H-8'), 7.76 (d, 1 H,  $J$  8.0 Hz, H-5'), 7.71-7.66 (ddd, 1 H,  $J$  8.3, 7.0 und 1.4 Hz, H-7'), 7.56-7.51 (ddd, 1 H,  $J$  7.9, 7.2 und 1.1 Hz, H-6'), 3.70-3.66 (dd, 1 H,  $J$  10.2 und 6.0 Hz, H-9), 3.64-3.59 (dd,  $J$  10.3 und 6.0 Hz, H-9), 3.24-3.18 (dd, 1 H,  $J$  13.3 und 10.1 Hz, H-6<sub>endo</sub>), 3.11-2.89 (m, 3 H, H-2, H-6, H-7), 2.61-2.53 (m, 1 H, H-7), 2.34-2.30 (m, 1 H, H-5), 2.09-2.00 (m, 1 H, H-4), 1.96-1.92 (m, 1 H, H-3), 1.53-1.42 (m, 1 H, H-8), 1.32-1.21 (m, 2 H, H-8, H-3), 0.90 (s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ) und 0.07 (s, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.46 (CH, C-6'), 146.59 (C, C-10'), 138.01 (CH, C-2'), 129.67 (CH, C-8'), 129.36 (CH, C-7'), 127.39 (CH, C-5'), 127.34 (C, C-9'), 127.14 (CH, C-4'), 118.06 (C, C-3''), 97.43 (C, C-10), 81.49 (C, C-11), 65.92 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 57.86 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 57.13 (CH, C-2), 41.71 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 29.28 (CH, C-5), 27.61 (CH, C-4), 26.01 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.07 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 22.68 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 18.42 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.27 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ), -5.34 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2940  $\text{cm}^{-1}$  s, 2928 s, 2856 m, 1596 w, 1468 m, 1388 w, 1344 w, 1320 w, 1256 s, 1188 w, 1116 m, 1084 m, 1028 m, 940 m, 836 s.

**MS-FAB**:  $m/z$  407 ( $\text{M}^+ + 1$ , 8), 355 (14), 325 (10), 281 (41), 221 (55), 207 (43), 147 (100).

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-*t*-Butyldimethylsilanyloxymethyl-5-(13-aminophenyl-10,11-ethynyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan **88g**



TBDMS-geschütztes Didehydroquincorin **76** (100 mg, 0.36 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (13 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq), CuI (7 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq) und 2-Iodanilin (118 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq) zum *o*-Aminophenylsubstituierten Alkin **88g** umgesetzt (84 %, 111 mg, 0.30 mmol).

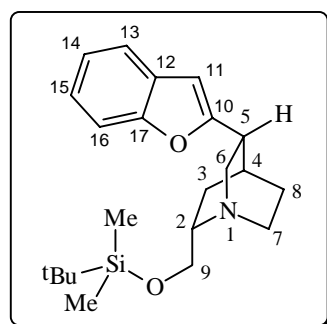
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.25 (dd, 1 H,  $J$  7.5 und 1.5 Hz, H-17), 7.10-7.05 (ddd, 1 H,  $J$  8.9, 7.6 und 1.5 Hz, H-14), 6.69-6.63 (m, 2 H, H-15, H-16), 4.23-4.10 (m, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 3.73-3.63 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.38-3.31 (dd, 1 H,  $J$  13.2 und 10.0 Hz, H-6<sub>endo</sub>), 3.12-2.98 (m, 2 H, H-2, H-6), 2.81-2.57 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.47-2.42 (m, 1 H, H-5), 2.18-2.10 (m, 1 H, H-3), 2.07-2.02 (m, 1 H, H-4), 1.59-1.46 (m, 1 H, H-8), 1.32-1.24 (m, 2 H, H-8, H-3), 0.91 (s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ) und 0.07 (s, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  147.62 (C, C-13), 132.12 (CH, C-14), 128.96 (CH, C-15), 117.83 (CH, C-17), 114.18 (CH, C-16), 108.62 (C, C-12), 98.96 (C, C-10), 81.42 (C, C-11), 65.78 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 57.52 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 57.05 (CH, C-2), 41.84 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 29.55 (CH, C-5), 27.46 (CH, C-4), 26.30 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 26.00 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 22.67 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 18.39 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.30 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ), -5.32 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2940  $\text{cm}^{-1}$  s, 2928 s, 2856 s, 1612 m, 1492 m, 1456 m, 1388 w, 1360 w, 1304 w, 1256 s, 1228 w, 1116 s, 1084 m, 1028 m, 936 m, 836 s, 808 m.

**FAB-MS**:  $m/z$  371 ( $\text{M}^+ + 1$ , 16), 313 (11), 240 (9), 201 (8), 189 (15), 147 (100).

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-*t*-Butyldimethylsilanyloxy methyl-5-benzofuranyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **88h**





TBDMS-geschütztes Didehydroquincorin **76** (100 mg, 0.36 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (13 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq), CuI (7 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq) und 2-Iodphenol (119 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq) zum Benzofuranderivat **88h** umgesetzt (78 %, 104 mg, 0.28 mmol).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.32-7.29 (dd, 1 H,  $J$  7.7 und 1.6 Hz, H-13), 7.23-7.18 (ddd,  $J$  8.7, 7.1 und 1.6 Hz, H-14), 6.86-6.82 (m, 1 H, H-15), 6.81-6.79 (dd, 1 H,  $J$  8.6 und 1.6 Hz, H-16), 6.51 (m, 1 H, H-11), 3.73-3.61 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.26-3.19 (dd, 1 H,  $J$  13.4 und 10.0 Hz, H-6<sub>endo</sub>), 3.13-2.91 (m, 2 H, H-2, H-6), 2.81-2.57 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.37-2.32 (m, 1 H, H-5), 2.09-2.01 (m, 1 H, H-3), 1.99-1.95 (m, 1 H, H-4), 1.68-1.61 (m, 1 H, H-8), 1.53-1.43 (m, 2 H, H-8, H-3), 0.91 (s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ) und 0.07 (s, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161.36 (C, C-17), 154.71 (C, C-10), 129.44 (CH, C-13), 128.65 (C, C-12), 122.50 (CH, C-14), 120.38 (CH, C-15), 110.78 (CH, C-16), 101.75 (CH, C-11), 65.80 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 57.82 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 56.99 (CH, C-2), 41.67 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 35.77 (CH, C-5), 28.46 (CH, C-4), 27.07 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 26.01 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.01 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 18.42 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.31 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ), -5.33 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

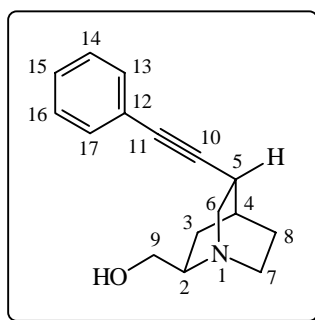
**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2940  $\text{cm}^{-1}$  s, 2928 s, 2856 s, 1612 w, 1460 m, 1388 w, 1344 w, 1324 w, 1256 s, 1188 w, 1116 s, 1084 m, 1028 m, 1004 m, 936 w, 836 s, 808 m.

**MS-MAT (RT)**:  $m/z$  284 ( $\text{M}^+ - 2 \text{ Me} - \text{tBu}$ , 2.84), 255 (9.65), 184 (21.62), 156 (100.00).

**FAB-MS**:  $m/z$  372 ( $\text{M}^+ + 1$ , 44), 341 (13), 281 (43), 221 (47), 207 (41), 184 (16), 147 (100).

### 10.2.8 Sonogashira-Kupplungen des Didehydroquincoridins

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-Hydroxymethyl-5-(phenyl-10,11-ethinyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan **89a**



Ungeschütztes Didehydroquincoridin **71** (800 mg, 4.97 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (174 mg, 0.25 mmol, 0.05 eq), CuI (92 mg, 0.50 mmol, 0.1 eq) und Iodbenzol (1483 mg, 7.27 mmol, 1.5 eq) zum Phenyl-substituierten Alkin **89a** umgesetzt (65 %, 759 mg, 3.15 mmol).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.42-7.39 (m, 2 H, Ph-H), 7.31-7.28 (m, 3 H, Ph-H), 4.62-4.45 (s, 1 H, OH), 3.83-3.63 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.43-3.28 (m, 2 H, H-6, H-6), 3.26-3.07 (m, 3 H, H-2, H-7, H-7), 2.95-2.89 (m, 1 H, H-5), 2.14-2.10 (m, 1 H, H-4), 1.87-1.68 (m, 3 H, H-3, H-8, H-8) und 1.66-1.58 (m, 1 H, H-3).

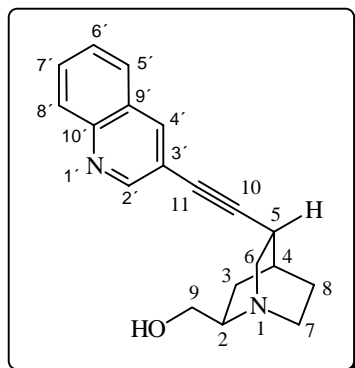
$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  131.67 (CH, C-15), 128.32 (CH, C-13, C-17), 128.07 (CH, C-14, C-16), 123.10 (C, C-12), 90.84 (C, C-10), 82.54 (C, C-11), 67.09 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 58.15 (CH, C-2), 48.36 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 47.91 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 28.31 (CH, C-5), 27.18 (CH, C-4), 24.49 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 23.67 ( $\text{CH}_2$ , C-3).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3375  $\text{cm}^{-1}$  m, 3059 w, 2950 s, 2879 m, 2225 w, 1599 m, 1490 m, 1463 m, 1411 m, 1337 m, 1324 m, 1255 m, 1234 m, 1137 w, 1099 m, 1068 m, 1029 s, 1015 s, 999 m.

**MS-MAT (60 °C):**  $m/z$  241 ( $M^+$ , 24.33), 224 (2.98), 210 (100.00), 194 (2.08), 182 (11.76), 167 (5.22), 154 (6.68), 141 (5.87), 128 (46.16), 115 (11.35), 102 (3.09), 84 (13.78).

**HRMS ( $M^+ = C_{16}H_{19}N_1O_1$ ):** ber.: 241.1467, gef.: 241.1467.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-Hydroxymethyl-5-(3'-chinolinyl-10,11-ethinyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan **89b**



Ungeschütztes Didehydroquincoridin **71** (82 mg, 0.50 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit  $(Ph_3P)_2PdCl_2$  (35 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq), CuI (19 mg, 0.10 mmol, 0.2 eq) und 3-Bromchinolin (1483 mg, 7.27 mmol, 1.5 eq) zum Chinolinyl-substituierten Alkin **89b** umgesetzt (62 %, 90 mg, 0.31 mmol).

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.87 (d, 1 H,  $J$  2.0 Hz, H-2'), 8.18 (d, 1 H,  $J$  2.0 Hz, H-4'), 8.09 (d, 1 H,  $J$  8.4 Hz, H-8'), 7.78 (d, 1 H,  $J$  8.3 Hz, H-5'), 7.74-7.68 (ddd, 1 H,  $J$  8.4, 7.0 und 1.5 Hz, H-7'), 7.58-7.53 (ddd, 1 H,  $J$  8.2, 7.0 und 1.3 Hz, H-6'), 4.12-3.95 (s, 1 H, OH), 3.77-3.71 (dd, 1 H,  $J$  11.4 und 10.4 Hz, H-9), 3.62-3.55 (dd,  $J$  11.6 und 4.8 Hz, H-9), 3.17-3.05 (m, 3 H, H-6, H-6, H-2), 2.99-2.91 (m, 1 H, H-7), 2.86-2.80 (m, 1 H, H-7), 2.11-2.08 (m, 1 H, H-5), 1.76-1.70 (m, 1 H, H-4), 1.69-1.54 (m, 3 H, H-3, H-8, H-8) und 1.33-1.23 (m, 1 H, H-3).

**$^{13}C$ -NMR-DEPT** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  152.31 (CH, C-2'), 146.60 (C, C-10'), 138.16 (CH, C-8'), 133.61 (C, C-9'), 129.83 (CH, C-4'), 129.29 (CH, C-7'), 127.43 (CH, C-6'), 127.22 (CH, C-5'), 117.67 (C, C-3'), 95.87 (C, C-10), 79.13 (CH, C-11), 62.10 ( $CH_2$ , C-9), 57.43 (CH, C-2), 48.38 ( $CH_2$ , C-6), 47.82 ( $CH_2$ , C-7), 29.13 (CH, C-5), 27.45 (CH, C-4), 25.38 ( $CH_2$ , C-8), 23.34 ( $CH_2$ , C-3).

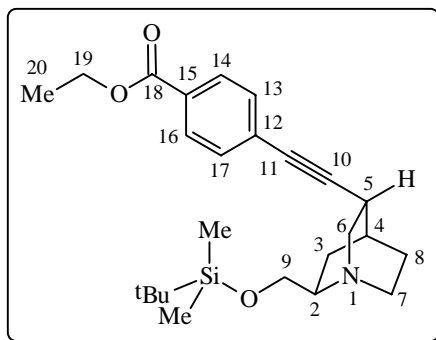
**IR** ( $CHCl_3$ ):  $\nu$  3416  $cm^{-1}$  w, 3068 w, 2948 s, 2876 m, 2200 w, 1600 w, 1568 w, 1488 m, 1412 m, 1372 w, 1336 m, 1256 m, 1228 m, 1136 m, 1100 m, 1064 m, 1028 s, 1012 s, 908 m.

**MS-MAT (70 °C):**  $m/z$  292 ( $M^+$ , 3.75), 261 (5.56), 237 (3.41), 224 (7.67), 207 (100.00), 175 (4.65), 166 (7.55), 149 (29.49), 128 (71.30), 105 (35.32), 101 (32.63), 86 (54.92), 75 (77.89).

**HRMS ( $M^+ = C_{19}H_{20}N_2O_1$ ):** ber.: 292.1576, gef.: 292.1576.

**Elementaranalyse:** ber. für  $C_{19}H_{20}N_2O_1$ : C: 78.05, H: 6.89, N: 9.58; gef.: C: 77.72, H: 7.36, N: 9.40.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-*t*-Butyldimethylsilanyloxymethyl-5-(15-ethanoylphenyl-10,11-ethinyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan **89c**



TBDMS-geschütztes Didehydroquincoridin **77** (100 mg, 0.36 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (13 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq), CuI (7 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq) und Ethyl-4-iodbenzoat (148 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq) zum *p*-Ethanoylphenyl-substituierten Alkin **89c** umgesetzt (91 %, 139 mg, 0.33 mmol).

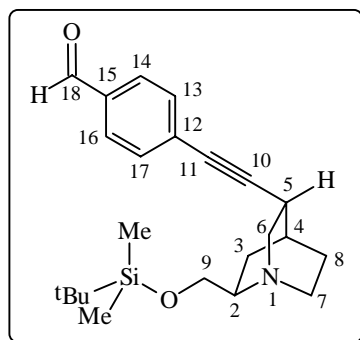
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.97-7.95 (d, 2 H, *J* 8.4 Hz, H-14, H-16), 7.45-7.42 (d, 2 H, *J* 8.4 Hz, H-13, H-17), 4.40-4.34 (q, 2 H, *J* 7.1 Hz, H-19, H-19), 3.79-3.76 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.19-3.13 (m, 2 H, H-6, H-6), 3.05-2.83 (m, 3 H, H-2, H-7, H-7), 2.78-2.73 (m, 1 H, H-5), 2.09-2.05 (m, 1 H, H-4), 1.89-1.83 (m, 1 H, H-3), 1.71-1.58 (m, 3 H, H-8, H-8, H-3), 1.41-1.37 (t, 3 H, *J* 7.1 Hz, H-20), 0.89 (s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.08 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ) und 0.06 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.12 (C, C-18), 135.74 (C, C-15), 131.49 (CH, C-14, C-16), 129.35 (CH, C-14, C-16), 128.44 (C, C-12), 96.03 (C, C-10), 81.15 (C, C-11), 65.21 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 61.05 ( $\text{CH}_2$ , C-19), 57.38 (CH, C-2), 49.69 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 49.02 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 29.08 (CH, C-5), 27.83 (CH, C-4), 26.00 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.26 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 25.09 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 18.44 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 14.31 ( $\text{CH}_3$ , C-20), -5.23 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ), -5.26 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2952  $\text{cm}^{-1}$  s, 2880 m, 2856 m, 2220 w, 1712 s, 1604 m, 1508 w, 1464 m, 1404 m, 1368 m, 1344 w, 1276 s, 1176 m, 1108 s, 1052 m, 1020 m, 940 m, 856 m, 836 s.

**MS-FAB**:  $m/z$  428 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 370 (45), 355 (14), 281 (22), 267 (10), 221 (35), 147 (53).

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-<sup>t</sup>Butyldimethylsilanyloxymethyl-5-(15-formylphenyl-10,11-ethynyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan **89d**



TBDMS-geschütztes Didehydroquincoridin **77** (100 mg, 0.36 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (13 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq), CuI (7 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq) und 4-Bromobenzaldehyd (100 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq) zum *p*-Benzaldehyd-substituierten Alkin **89d** umgesetzt (82 %, 113 mg, 0.29 mmol).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.01 (s, 1 H, H-18), 7.84-7.81 (d, 2 H, *J* 8.5 Hz, H-14, H-16), 7.56-7.53 (d, 2 H, *J* 8.2 Hz, H-13, H-17), 3.91-3.76 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.31-3.28 (d, 1 H, *J* 13.2 Hz, H-6<sub>endo</sub>), 3.18-3.15 (d, 1 H, *J* 13.1 Hz, H-6<sub>exo</sub>), 3.12-3.03 (m, 1 H, H-2), 2.99-2.82 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.66-2.61 (m, 1 H, H-5), 2.17-2.13 (m, 1 H, H-4), 2.08-1.97 (m, 1 H, H-3), 1.78-1.57 (m, 3 H, H-8, H-8, H-3), 0.89 (s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.09 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ) und 0.07 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

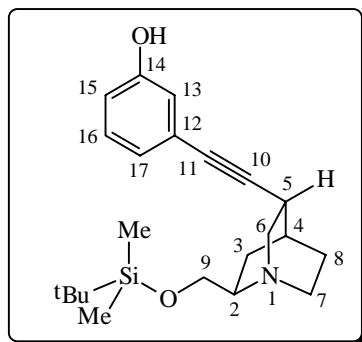
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191.41 (C, C-18), 135.20 (C, C-15), 132.19 (CH, C-14, C-16), 129.96 (C, C-12), 129.49 (CH, C-14, C-16), 96.82 (C, C-10), 81.34 (C, C-11), 64.59 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 57.20 (CH, C-2), 49.09 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 48.49 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 28.65 (CH, C-5), 27.79 (CH, C-4), 25.97 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.94 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 24.79 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 18.39 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.33 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ), -5.36 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2952  $\text{cm}^{-1}$  s, 2928 s, 2880 m, 2856 m, 2220 w, 1700 s, 1600 s, 1560 m, 1460 m, 1392 m, 1360 m, 1344 w, 1320 m, 1256 s, 1164 m, 1116 s, 1100 m, 1008 m, 836 s.

**MS-MAT (80 °C):**  $m/z$  383 ( $M^+$ , 1.19), 326 (3.47), 280 (3.69), 264 (3.58), 238 (2.91), 222 (41.49), 202 (14.48), 184 (44.69), 156 (100.00), 135 (5.88), 110 (3.83), 83 (28.12), 75 (64.24).

**HRMS ( $M^+$  =  $C_{23}H_{33}N_1O_2Si$ ):** ber.: 383.2281, gef.: 383.2279.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-<sup>t</sup>Butyldimethylsilanyloxymethyl-5-(14-hydroxyphenyl-10,11-ethinyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan **89e**



TBDMS-geschütztes Didehydroquincoridin **77** (100 mg, 0.36 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit  $(Ph_3P)_2PdCl_2$  (13 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq), CuI (7 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq) und 3-Iodphenol (119 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq) zum *m*-Hydroxyphenyl-substituierten Alkin **89e** umgesetzt (89 %, 118 mg, 0.32 mmol).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.14-7.09 (m, 1 H, H-16), 6.89 (m, 1 H, H-15), 6.82 (s, 1 H, H-13), 6.76 (m, 1 H, H-17), 3.88-3.83 (dd, 1 H, *J* 10.5 und 6.9 Hz, H-9), 3.77-3.72 (dd, 1 H, *J* 10.5 und 6.0 Hz, H-9), 3.26-3.18 (m, 2 H, H-6, H-6), 3.08-2.99 (m, 2 H, H-2, H-7), 2.96-2.86 (m, 1 H, H-7), 2.82-2.76 (m, 1 H, H-5), 2.12-2.08 (m, 1 H, H-4), 1.88-1.80 (m, 1 H, H-3), 1.77-1.60 (m, 3 H, H-8, H-8, H-3), 0.87 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.05 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und 0.02 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

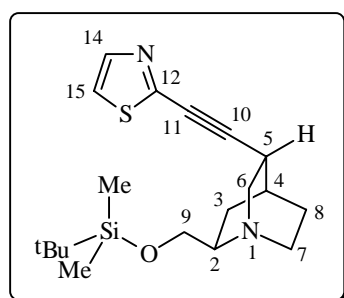
<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.00 (C, C-14), 129.30 (CH, C-15), 124.28 (C, C-12), 122.79 (CH, C-13), 118.99 (CH, C-16), 116.02 (CH, C-17), 91.27 (C, C-10), 82.12 (C, C-11), 64.31 (CH<sub>2</sub>, C-9), 57.66 (CH, C-2), 49.44 (CH<sub>2</sub>, C-6), 48.49 (CH<sub>2</sub>, C-7), 28.80 (CH, C-5), 27.62 (CH, C-4), 26.05 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.02 (CH<sub>2</sub>, C-8), 24.78 (CH<sub>2</sub>, C-3), 18.44 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.29 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -5.34 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2952 cm<sup>-1</sup> s, 2932 s, 2880 m, 2856 m, 2220 w, 1592 m, 1452 m, 1388 w, 1360 w, 1344 w, 1288 m, 1256 s, 1156 m, 1116 s, 1096 m, 1052 m, 1024 w, 836 s.

**MS-MAT (80 °C):**  $m/z$  371 ( $M^+$ , 6.22), 356 (3.62), 328 (3.03), 314 (100.00), 301 (6.64), 290 (43.34), 278 (4.60), 226 (1.16), 129 (1.52), 115 (1.14), 86 (2.82).

**MS-FAB:**  $m/z$  372 ( $M^+$ +1, 100), 356 (10), 314 (27), 281 (5), 226 (7), 147 (13).

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-<sup>t</sup>Butyldimethylsilanyloxymethyl-5-(13,16-thiazolinyl-10,11-ethinyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan **89f**



TBDMS-geschütztes Didehydroquincoridin **77** (100 mg, 0.36 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (13 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq), CuI (7 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq) und 2-Bromthiazol (48  $\mu\text{l}$ , 0.54 mmol, 1.5 eq) zum Thiazolinyln-substituierten Alkin **89f** umgesetzt (83 %, 108 mg, 0.30 mmol).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.78 (d, 1 H,  $J$  3.3 Hz, H-14), 7.30 (d, 1 H,  $J$  3.4 Hz, H-15), 3.79-3.70 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.18-3.15 (m, 2 H, H-6, H-6), 3.05-2.96 (m, 1 H, H-2), 2.94-2.82 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.80-2.75 (m, 1 H, H-5), 2.13-2.09 (m, 1 H, H-4), 1.84-1.77 (m, 1 H, H-3), 1.70-1.56 (m, 3 H, H-8, H-8, H-3), 0.89 (s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.08 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ) und 0.06 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

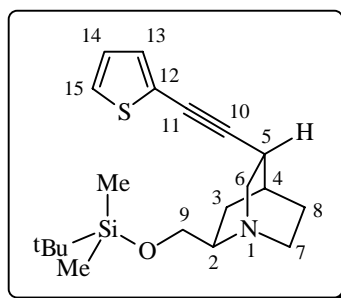
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.18 (C, C-12), 143.14 (CH, C-14), 119.96 (CH, C-15), 98.39 (C, C-10), 79.91 (C, C-11), 65.13 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 57.37 (CH, C-2), 49.00 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 48.92 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 29.19 (CH, C-5), 27.58 (CH, C-4), 26.04 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.71 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 25.16 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 18.44 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.24 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ), -5.27 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2952  $\text{cm}^{-1}$  s, 2928 s, 2880 m, 2856 m, 2220 w, 1480 m, 1472 m, 1408 w, 1360 w, 1344 w, 1320 m, 1264 s, 1136 m, 1116 m, 1096 m, 1056 m, 1020 m, 936 m, 836 s.

**MS-MAT** (50 °C):  $m/z$  362 ( $\text{M}^+$ , 8.29), 348 (3.08), 321 (1.05), 305 (33.13), 280 (10.32), 264 (9.22), 240 (11.31), 222 (100.00), 195 (2.16), 184 (8.32), 156 (12.24), 134 (15.76), 110 (10.40), 91 (6.68), 82 (7.42), 75 (42.46).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_1\text{S}_1\text{Si}$ ): ber.: 362.1848, gef.: 362.1848.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-<sup>t</sup>Butyldimethylsilanyloxymethyl-5-(13,16-thiophenyl-10,11-ethinyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan **89g**



TBDMS-geschütztes Didehydroquincoridin **77** (100 mg, 0.36 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (13 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq), CuI (7 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq) und 2-Bromthiophen (52  $\mu\text{l}$ , 0.54 mmol, 1.5 eq) zum Thiophenyl-substituierten Alkin **89g** umgesetzt (80 %, 104 mg, 0.29 mmol).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.21 (dd, 1 H,  $J$  5.2 und 1.2 Hz, H-15), 7.14 (dd, 1 H,  $J$  3.6 und 1.0 Hz, H-13), 6.97 (dd, 1 H,  $J$  5.2 und 3.6 Hz, H-14), 3.82-3.67 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.15-3.09 (m, 1 H, H-6), 3.06-3.01 (m, 1 H, H-6), 2.98-2.72 (m, 3 H, H-2, H-7, H-7), 2.58-2.54 (m, 1 H, H-5), 1.99-1.95 (m, 1 H, H-4), 1.82-1.72 (m, 1 H, H-3), 1.69-1.49 (m, 3 H, H-8, H-8, H-3), 0.93 (s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.10 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ) und 0.09 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

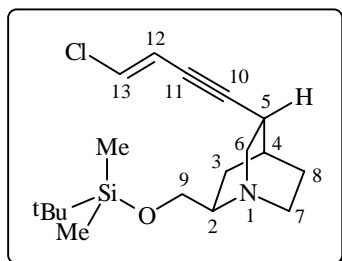
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  131.13 (CH, C-15), 126.76 (CH, C-14), 126.06 (CH, C-13), 123.96 (C, C-12), 96.86 (C, C-10), 80.73 (C, C-11), 65.37 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 57.37 (CH, C-2), 49.33 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 48.96 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 29.08 (CH, C-5), 27.81 (CH, C-4), 26.07 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.69 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 25.16 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 18.47 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.21 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ), -5.23 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2948  $\text{cm}^{-1}$  s, 2928 s, 2880 m, 2856 s, 2220 w, 1468 m, 1388 w, 1360 w, 1340 w, 1320 m, 1256 s, 1116 m, 1080 m, 1052 m, 1020 m, 936 m, 908 m.

**MS-MAT (80 °C):**  $m/z$  361 ( $M^+$ , 27.65), 346 (8.18), 318 (3.02), 304 (100.00), 276 (2.04), 264 (4.06), 240 (9.00), 216 (58.40), 203 (2.57), 184 (8.53), 156 (15.84), 134 (21.48), 115 (9.61), 94 (8.88), 85 (48.99), 73 (36.22).

**HRMS** ( $M^+ = C_{20}H_{31}N_1O_1Si_1Si$ ): ber.: 361.1895, gef.: 361.1885.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-*t*-Butyldimethylsilanyloxymethyl-5-(13-(*E*)-chlorvinyl-10,11-ethinyl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan **89h**



TBDMS-geschütztes Didehydroquincoridin **77** (100 mg, 0.36 mmol, 1 eq) wurde leicht abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit  $(Ph_3P)_2PdCl_2$  (13 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq), CuI (7 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq) und *trans*-Dichlorethen (27  $\mu$ l, 0.36 mmol, 1 eq) in einem Diisopropylamin/THF-Gemisch (3:1) zum (*E*)-Chlorvinyl-substituierten Alkin **89h** umgesetzt (78 %, 95 mg, 0.28 mmol).

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.45 (dd, 1 H,  $J$  13.6 und 0.8 Hz, H-13), 5.94 (dd, 1 H,  $J$  13.6 und 2.2 Hz, H-12), 3.74-3.70 (dd, 1 H,  $J$  10.2 und 6.0 Hz, H-9), 3.69-3.64 (dd, 1 H,  $J$  10.3 und 6.8 Hz, H-9), 3.08-2.80 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.69-2.65 (m, 1 H, H-2), 2.61-2.51 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.43-2.37 (m, 1 H, H-5), 1.94-1.90 (m, 1 H, H-4), 1.74-1.68 (m, 1 H, H-3), 1.63-1.50 (m, 3 H, H-8, H-8, H-3), 0.91 (s, 9 H,  $SiC(CH_3)_3$ ), 0.08 (s, 3 H,  $SiCH_3$ ) und 0.07 (s, 3 H,  $SiCH_3$ ).

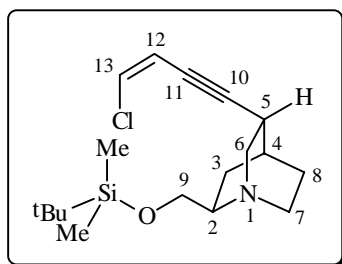
**$^{13}C$ -NMR-DEPT** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  129.02 (CH, C-13), 114.13 (CH, C-12), 95.96 (C, C-10), 77.39 (C, C-11), 65.34 ( $CH_2$ , C-9), 57.23 (CH, C-2), 49.63 ( $CH_2$ , C-6), 48.99 ( $CH_2$ , C-7), 29.12 (CH, C-5), 27.75 (CH, C-4), 25.99 ( $CH_3$ ,  $SiC(CH_3)_3$ ), 25.08 ( $CH_2$ , C-8), 24.25 ( $CH_2$ , C-3), 18.45 (C,  $SiC(CH_3)_3$ ), -5.25 ( $CH_3$ ,  $SiCH_3$ ), -5.29 ( $CH_3$ ,  $SiCH_3$ ).

**IR** ( $CHCl_3$ ):  $\nu$  2936  $cm^{-1}$  s, 2880 m, 2856 m, 2210 w, 1468 m, 1380 w, 1360 w, 1320 m, 1256 s, 1228 m, 1176 w, 1116 s, 1092 m, 1052 m, 1024 m, 1004 m, 936 m, 916 m, 836 s.

**MS-MAT (RT):**  $m/z$  339 ( $M^+$ , 19.91), 324 (9.00), 304 (10.84), 282 (100.00), 269 (1.17), 240 (18.06), 222 (3.88), 194 (21.93), 170 (7.51), 132 (6.63), 115 (7.52), 98 (32.48), 73 (31.05).

**HRMS** ( $M^+ = C_{18}H_{30}N_1O_1SiCl$ ): ber.: 339.1785, gef.: 339.1786.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-*t*-Butyldimethylsilanyloxymethyl-5-(13-(*Z*)-chlorvinyl-10,11-ethinyl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan **89i**



TBDMS-geschütztes Didehydroquincoridin **77** (165 mg, 0.59 mmol, 1 eq) wurde leicht abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit  $(Ph_3P)_2PdCl_2$  (21 mg, 0.03 mmol,

0.05 eq), CuI (11 mg, 0.06 mmol, 0.1 eq) und *cis*-Dichlorethen (86 mg, 0.89 mmol, 1.5 eq) in einem Piperidin/THF-Gemisch (3:1) zum (*Z*)-Chlorvinyl-substituierten Alkin **89i** umgesetzt (83 %, 166 mg, 0.49 mmol).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.33 (dd, 1 H, *J* 7.4 und 0.5 Hz, H-13), 5.94 (dd, 1 H, *J* 7.4 und 2.2 Hz, H-12), 3.77-3.72 (dd, 1 H, *J* 10.2 und 6.2 Hz, H-9), 3.68-3.63 (dd, 1 H, *J* 10.3 und 7.1 Hz, H-9), 3.12-2.96 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.94-2.76 (m, 3 H, H-2, H-7, H-7), 2.68-2.63 (m, 1 H, H-5), 2.00-1.96 (m, 1 H, H-4), 1.79-1.72 (m, 1 H, H-3), 1.63-1.49 (m, 3 H, H-8, H-8, H-3), 0.90 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.08 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und 0.07 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 127.25 (CH, C-13), 112.31 (CH, C-12), 96.05 (C, C-10), 75.84 (C, C-11), 65.42 (CH<sub>2</sub>, C-9), 57.30 (CH, C-2), 49.77 (CH<sub>2</sub>, C-6), 48.96 (CH<sub>2</sub>, C-7), 29.19 (CH, C-5), 27.82 (CH, C-4), 25.98 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.02 (CH<sub>2</sub>, C-8), 24.36 (CH<sub>2</sub>, C-3), 18.39 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.31 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -5.34 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

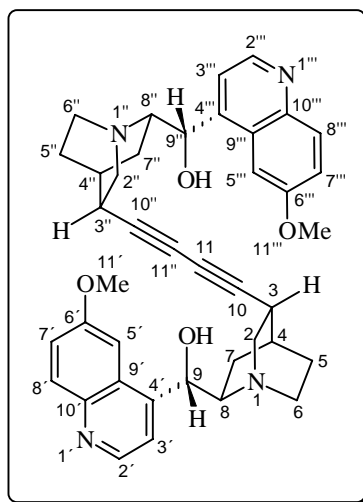
IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 2948 cm<sup>-1</sup> s, 2880 m, 2856 m, 2208 w, 1464 m, 1388 w, 1360 w, 1324 m, 1256 s, 1116 s, 1084 m, 1052 m, 1020 m, 936 m, 912 m, 836 s.

MS-MAT (RT): *m/z* 339 (M<sup>+</sup>, 21.37), 324 (8.67), 304 (10.77), 282 (100.00), 261 (1.21), 249 (1.23), 240 (19.99), 194 (21.50), 170 (7.34), 131 (6.60), 116 (7.91), 98 (14.19), 73 (29.51).

HRMS (M<sup>+</sup> = C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>SiCl): ber.: 339.1785, gef.: 339.1784.

### 10.2.9 Cross-coupling-gestützte Dimerisierung der Didehydro-Cinchona Alkaloide

(*3R,3''R,4S,4''S,8R,8''R,9S,9''S*)-Bis-(10,11-didehydro-6'-methoxy-cinchonan-9-ol) **96a**



Ungeschütztes Didehydrochinidin **64a** (161 mg, 0.50 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (18 mg, 0.025 mmol, 0.05 eq), CuI (10 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq) und Iod (64 mg, 0.25 mmol, 0.5 eq) zum dimeren Alkin **96a** umgesetzt (71 %, 114 mg, 0.18 mmol).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.43 (d, 2 H, *J* 4.6 Hz, H-2', H-2''), 7.91 (d, 2 H, *J* 9.3 Hz, H-8', H-8''), 7.43 (d, 2 H, *J* 4.6 Hz, H-3', H-3''), 7.31 (dd, 2 H, *J* 9.3 und 2.6 Hz, H-7', H-7''), 7.18 (d, 2 H, *J* 2.6 Hz, H-5', H-5''), 5.68 (m, 2 H, H-9, H-9''), 3.89 (s, 6 H, H-11', H-11''), 3.69-3.61 (m, 2 H, H-8, H-8''), 3.19-3.12 (m, 2 H, H-2, H-2''), 2.91-2.84 (m, 2 H, H-2, H-2''), 2.75-2.51 (m, 4 H, H-6, H-6, H-6'', H-6''), 2.01-1.97 (m, 2 H, H-3, H-3''), 1.88-1.82 (m, 2 H, H-4, H-4''), 1.88-1.64 (m, 6 H, H-5, H-7, H-7, H-5'', H-7'', H-7'') und 1.41-1.33 (m, 2 H, H-5, H-5'').

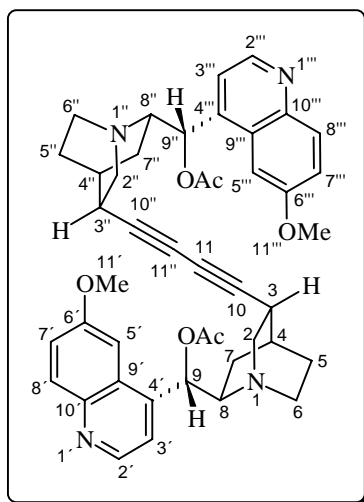
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  157.77 (C, C-6', C-6'''), 148.31 (C, C-10', C-10'''), 147.43 (CH, C-2', C-2'''), 143.73 (C, C-4', C-4'''), 131.14 (CH, C-8', C-8'''), 124.81 (C, C-9', C-9'''), 121.36 (CH, C-7', C-7'''), 119.07 (CH, C-3', C-3'''), 101.32 (CH, C-5', C-5'''), 81.28 (C, C-10, C-10''), 77.27 (CH, C-9, C-9''), 66.22 (C, C-11, C-11''), 60.39 (CH, C-8, C-8''), 55.95 ( $\text{CH}_3$ , C-11', C-11'''), 49.76 ( $\text{CH}_2$ , C-2, C-2''), 49.33 ( $\text{CH}_2$ , C-6, C-6''), 29.69 (CH, C-3, C-3''), 28.79 (CH, C-4, C-4''), 24.91 ( $\text{CH}_2$ , C-7, C-7''), 21.04 ( $\text{CH}_2$ , C-5, C-5'').

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3132  $\text{cm}^{-1}$  w, 2944 s, 2872 m, 1620 s, 1592 m, 1508 s, 1472 m, 1432 m, 1360 w, 1320 w, 1300 w, 1240 s, 1174 w, 1136 w, 1092 m, 1032 s, 1000 m, 932 w, 832 m.

**MS-FAB**:  $m/z$  643 ( $\text{M}^+ + 1$ , 5), 356 (10), 341 (11), 295 (9), 281 (41), 267 (19), 207 (48), 189 (28), 159 (29), 147 (100).

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

**96b**



Acetyliertes Didehydrochinidin **64f** (100 mg, 0.27 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (10 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq),  $\text{CuI}$  (5 mg, 0.03 mmol, 0.1 eq) und Iod (35 mg, 0.14 mmol, 0.5 eq) zum dimeren Alkin **96b** umgesetzt (86 %, 86 mg, 0.12 mmol).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.81 (d, 2 H,  $J$  4.4 Hz, H-2', H-2'''), 8.11 (d, 2 H,  $J$  9.4 Hz, H-8', H-8'''), 7.48 (d, 2 H,  $J$  2.7 Hz, H-5', H-5'''), 7.43-7.40 (m, 4 H, H-3', H-3''', H-7', H-7'''), 6.61 (d, 2 H,  $J$  6.3 Hz, H-9, H-9''), 4.02 (s, 6 H, H-11', H-11'''), 3.37-3.30 (m, 2 H, H-8, H-8''), 3.21-3.07 (m, 4 H, H-2, H-2', H-2'', H-2'''), 2.89-2.80 (m, 2 H, H-6, H-6''), 2.75-2.64 (m, 4 H, H-6, H-6'', H-3, H-3''), 2.24 (s, 6 H, H-13, H-13''), 2.13-2.09 (m, 2 H, H-4, H-4''), 1.67-1.49 (m, 6 H, H-5, H-7, H-7', H-5'', H-7'', H-7''') und 1.38-1.27 (m, 2 H, H-5, H-5'').

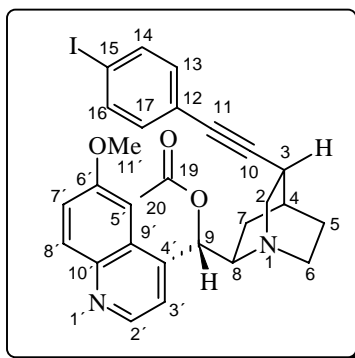
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.84 (C, C-12, C-12''), 158.01 (C, C-6', C-6'''), 147.53 (C, C-10', C-10'''), 144.59 (CH, C-2', C-2'''), 143.92 (C, C-4', C-4'''), 131.81 (CH, C-8', C-8'''), 126.89 (C, C-9', C-9'''), 121.87 (CH, C-7', C-7'''), 118.46 (CH, C-3', C-3'''), 101.50 (CH, C-5', C-5'''), 80.74 (C, C-10, C-10''), 73.92 (CH, C-9, C-9''), 66.39 (C, C-11, C-11''), 59.05 (CH, C-8, C-8''), 55.69 ( $\text{CH}_3$ , C-11', C-11'''), 49.98 ( $\text{CH}_2$ , C-2, C-2''), 49.41 ( $\text{CH}_2$ , C-6, C-6''), 28.95 (CH, C-3, C-3''), 27.91 (CH, C-4, C-4''), 24.96 ( $\text{CH}_2$ , C-7, C-7''), 23.99 ( $\text{CH}_2$ , C-5, C-5''), 21.12 ( $\text{CH}_3$ , C-13, C-13'').

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2948  $\text{cm}^{-1}$  s, 2876 m, 1744 s, 1620 s, 1592 m, 1508 s, 1472 m, 1456 m, 1432 m, 1372 m, 1320 w, 1300 w, 1228 s, 1136 m, 1092 m, 1032 s, 988 w, 844 m.

**MS-FAB**:  $m/z$  727 ( $\text{M}^+$ , 100), 663 (9), 496 (5), 391 (41), 279 (8), 149 (86).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{44}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_6$ ): ber.: 727.1118, gef.: 727.1104.



*(3R,4S,8R,9S)*-9-Acetoxy-3-(15-iodphenyl-10,11-didehydro)-6'-methoxy-cinchonan **99**

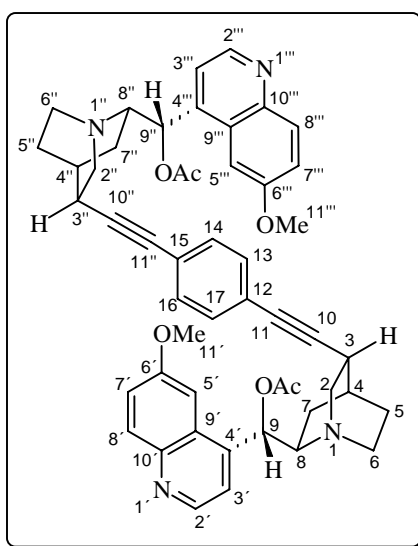
Acetyliertes Didehydrochinidin **64f** (546 mg, 1.50 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (53 mg, 0.08 mmol, 0.05 eq), CuI (29 mg, 0.15 mmol, 0.1 eq) und 1,4-Diiodbenzol (743 mg, 2.25 mmol, 1.5 eq) zum *p*-Iodphenyl-substituierten Alkin **99** umgesetzt (80 %, 680 mg, 1.20 mmol).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.79 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-2'), 8.07 (d, 1 H,  $J$  9.2 Hz, H-8'), 7.73 (d, 2 H,  $J$  8.6 Hz, H-14, H-16), 7.52 (d, 1 H,  $J$  2.6 Hz, H-5'), 7.43-7.38 (m, 2 H, H-3', H-7'), 7.28 (d, 2 H,  $J$  8.5 Hz, H-13, H-17), 6.73 (d, 1 H,  $J$  7.3 Hz, H-9), 3.90 (s, 3 H, H-11'), 3.47-3.38 (m, 1 H, H-8), 3.22-3.07 (m, 2 H, H-2, H-2), 2.92-2.84 (m, 1 H, H-6), 2.80-2.71 (m, 2 H, H-6, H-3), 2.27-2.20 (m, 1 H, H-4), 2.15 (s, 3 H, H-20), 1.72-1.53 (m, 3 H, H-7, H-7, H-5) und 1.23-1.14 (m, 1 H, H-5).

**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.89 (C, C-19), 157.91 (C, C-6'), 147.44 (CH, C-2'), 144.77 (C, C-4'), 143.54 (C, C-10'), 137.47 (CH, C-14, C-16), 133.23 (CH, C-13, C-17), 131.78 (CH, C-8'), 126.99 (C, C-9'), 123.23 (C, C-12), 121.89 (CH, C-7'), 118.82 (CH, C-3'), 101.36 (CH, C-5'), 94.37 (C, C-15), 93.48 (C, C-10), 80.92 (C, C-11), 73.52 (CH, C-9), 58.98 (CH, C-8), 55.49 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 50.41 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 49.47 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 28.98 (CH, C-3), 27.71 (CH, C-4), 25.10 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 24.48 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 21.09 ( $\text{CH}_3$ , C-20).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2944  $\text{cm}^{-1}$  s, 2876 m, 2224 w, 1744 s, 1624 s, 1592 m, 1508 s, 1484 s, 1456 m, 1432 m, 1372 s, 1300 m, 1232 s, 1172 w, 1136 m, 1092 m, 1032 s, 1004 m, 844 m, 824 s.

**MS-FAB**:  $m/z$  567 ( $\text{M}^++1$ , 100), 507 (6), 413 (17), 391 (29), 336 (15), 307 (7), 279 (12).

*(3R,3''R,4S,4''S,8R,8''R,9S,9''S)*-12,15-Bis-(9-acetoxy-10,11-didehydro-6'-methoxy-cinchonoyl)-benzol **100**

Acetyliertes Didehydrochinidin **64a** (130 mg, 0.36 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (13 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq), CuI (7 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq) und acetyliertem Iodphenyl-substituiertem Didehydrochinidin **99** (202 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq) zum dimeren Alkin **100** umgesetzt (86 %, 246 mg, 0.31 mmol).

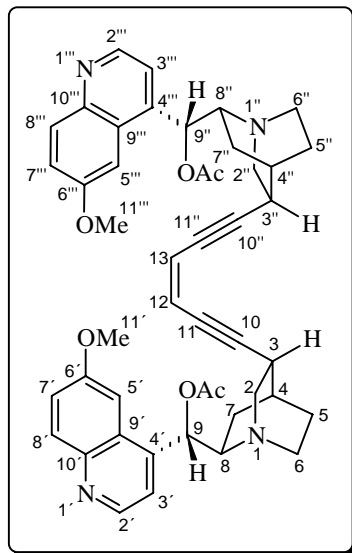
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.78 (d, 2 H,  $J$  4.6 Hz, H-2', H-2''), 8.06 (d, 2 H,  $J$  9.2 Hz, H-8', H-8''), 7.53 (d, 2 H,  $J$  2.6 Hz, H-5', H-5''), 7.46 (d, 4 H,  $J$  8.4 Hz, H-13, H-17, H-14, H-16), 7.42 (d, 2 H,  $J$  4.5 Hz, H-3', H-3''), 7.39 (dd, 2 H,  $J$  9.2 und 2.6 Hz, H-7', H-7''), 6.74 (d, 2 H,  $J$  6.8 Hz, H-9, H-9''), 3.89 (s, 6 H, H-11', H-11''), 3.44-3.37 (m, 2 H, H-8, H-8''), 3.22-3.09 (m, 4 H, H-2, H-2', H-2'', H-2''), 2.90-2.83 (m, 2 H, H-6, H-6''), 2.82-2.64 (m, 4 H, H-6, H-6'', H-3, H-3''), 2.29-2.20 (m, 2 H, H-4, H-4''), 2.15 (s, 6 H, H-19, H-19''), 1.71-1.50 (m, 6 H, H-5, H-7, H-7', H-7'', H-5'', H-5'') und 1.33-1.24 (m, 2 H, H-5, H-5'').

$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.88 (C, C-18, C-18''), 157.99 (C, C-6', C-6''), 147.45 (C, C-10', C-10''), 144.65 (CH, C-2', C-2''), 143.58 (C, C-4', C-4''), 131.71 (CH, C-8', C-8''), 131.61 (CH, C-13, C-14, C-16, C-17), 126.98 (C, C-9', C-9''), 123.11 (C, C-12, C-15), 122.01 (CH, C-7', C-7''), 118.78 (CH, C-3', C-3''), 101.36 (CH, C-5', C-5''), 94.38 (C, C-10, C-10''), 81.59 (C, C-11, C-11''), 73.44 (CH, C-9, C-9''), 59.04 (CH, C-8, C-8''), 55.75 ( $\text{CH}_3$ , C-11', C-11''), 50.48 ( $\text{CH}_2$ , C-2, C-2''), 49.50 ( $\text{CH}_2$ , C-6, C-6''), 28.92 (CH, C-3, C-3''), 27.75 (CH, C-4, C-4''), 24.97 ( $\text{CH}_2$ , C-7, C-7''), 24.37 ( $\text{CH}_2$ , C-5, C-5''), 21.11 ( $\text{CH}_3$ , C-19, C-19'').

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2948  $\text{cm}^{-1}$  s, 2876 m, 2836 m, 2220 w, 1744 s, 1620 s, 1592 m, 1508 s, 1472 s, 1456 m, 1432 m, 1372 m, 1320 m, 1300 w, 1232 s, 1136 w, 1084 m, 1032 s, 988 m, 844 s.

**MS-FAB**:  $m/z$  803 ( $\text{M}^+ + 1$ , 27), 727 (17), 537 (4), 425 (9), 391 (20), 279 (12), 149 (100).

(3*R*,3''*R*,4*S*,4''*S*,8*R*,8''*R*,9*S*,9''*S*)-11,11''-(*Z*)-Bis-(9-acetoxy-10,11-didehydro-6'-methoxy-cinchonyl)-ethen **104**



Acetyliertes Didehydrochinidin **64f** (236 mg, 0.65 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (23 mg, 0.03 mmol, 0.05 eq), CuI (12 mg, 0.06 mmol, 0.1 eq) und *cis*-Dichlorethen (25  $\mu\text{l}$ , 0.32 mmol, 0.5 eq) zum Endiin **104** umgesetzt (67 %, 163 mg, 0.22 mmol).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.79 (d, 2 H,  $J$  4.5 Hz, H-2', H-2''), 8.09 (d, 2 H,  $J$  9.6 Hz, H-8', H-8''), 7.74 (d, 1 H,  $J$  2.6 Hz, H-5'), 7.71 (d, 1 H,  $J$  2.6 Hz, H-5''), 7.43 (dd, 2 H,  $J$  9.2 und 2.6 Hz, H-7', H-7''), 7.38 (d, 2 H,  $J$  4.6 Hz, H-3', H-3''), 6.62 / 6.59 (d, 2 H,  $J$  7.9 Hz, H-9, H-9''), 6.39 (d, 2 H,  $J$  8.3 Hz, H-12, H-13), 3.99 (s, 6 H, H-11', H-11''), 3.74-3.69

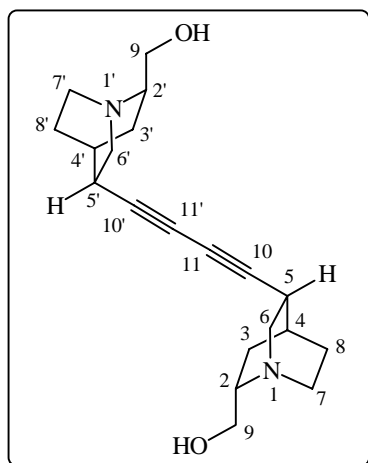
(m, 2 H, H-8, H-8''), 3.44-3.31 (m, 2 H, H-2, H-2''), 3.19-3.12 (dd, 2 H,  $J$  13.8 und 10.0 Hz, H-2, H-2''), 2.96-2.82 (m, 4 H, H-6, H-6, H-6'', H-6''), 2.66-2.60 (m, 2 H, H-3, H-3''), 2.19 (s, 6 H, H-15, H-15''), 2.10-2.03 (m, 2 H, H-4, H-4''), 1.93-1.84 (m, 2 H, H-7, H-7''), 1.73-1.57 (m, 2 H, H-5, H-5''), 1.42-1.28 (m, 2 H, H-7, H-7'') und 0.98-0.90 (m, 2 H, H-5, H-5'').

**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.79 (C, C-14, C-14''), 158.02 (C, C-6', C-6''), 147.45 (C, C-10', C-10''), 144.69 (CH, C-2', C-2''), 143.27 (C, C-4', C-4''), 132.15 (CH, C-12), 132.05 (CH, C-13), 131.95 (CH, C-8', C-8''), 128.44 (C, C-9', C-9''), 121.91 (CH, C-7', C-7''), 118.51 (CH, C-3', C-3''), 101.39 (CH, C-5', C-5''), 82.82 (C, C-10, C-10''), 73.35 (CH, C-9, C-9''), 68.16 (C, C-11, C-11''), 58.72 (CH, C-8, C-8''), 55.73 ( $\text{CH}_3$ , C-11', C-11''), 49.79 ( $\text{CH}_2$ , C-2, C-2''), 48.66 ( $\text{CH}_2$ , C-6, C-6''), 28.93 (CH, C-3, C-3''), 27.01 (CH, C-4, C-4''), 25.84 ( $\text{CH}_2$ , C-7, C-7''), 22.98 ( $\text{CH}_2$ , C-5, C-5''), 21.17 ( $\text{CH}_3$ , C-15, C-15'').

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2948  $\text{cm}^{-1}$  s, 2876 m, 2220 w, 1744 s, 1620 s, 1592 m, 1508 s, 1472 s, 1456 m, 1432 m, 1372 m, 1320 m, 1300 w, 1232 s, 1136 w, 1084 m, 1068 w, 1032 s, 988 m, 844 m.

**MS-FAB**:  $m/z$  754 ( $\text{M}^+ + 1$ , 3), 750 (10), 728 (100), 667 (8), 591 (5), 496 (8), 286 (18).

(1*S*,1*S'*,2*S*,2*S'*,4*S*,4*S'*,5*R*,5*R'*)-Bis-(10,11-didehydro-2-hydroxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan) **97**



Ungeschütztes Didehydroquincorin **70** (100 mg, 0.61 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (21 mg, 0.03 mmol, 0.05 eq),  $\text{CuI}$  (12 mg, 0.06 mmol, 0.1 eq) und Iod (77 mg, 0.30 mmol, 0.5 eq) zum dimeren Alkin **97** umgesetzt (66 %, 66 mg, 0.20 mmol).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.52-3.44 (m, 4 H, H-9, H-9, H-9', H-9'), 3.32-3.23 (m, 2 H, H-6, H-6'), 3.19-3.06 (m, 2 H, H-2, H-2'), 2.98-2.86 (m, 4 H, H-6, H-6', H-7, H-7'), 2.68-2.53 (m, 4 H, H-7, H-7', H-5, H-5'), 2.12-2.03 (m, 2 H, H-3, H-3'), 1.97-1.92 (m, 2 H, H-4, H-4'), 1.54-1.37 (m, 4 H, H-8, H-8, H-8', H-8') und 0.89-0.80 (m, 2 H, H-3, H-3').

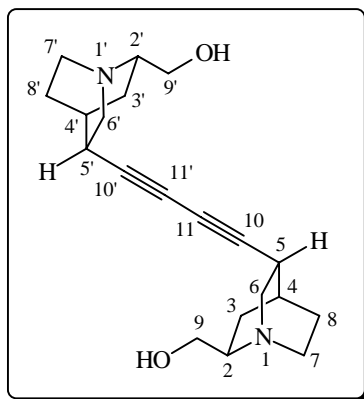
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  81.18 (C, C-10, C-10'), 65.68 (C, C-11, C-11'), 62.71 ( $\text{CH}_2$ , C-9, C-9'), 56.99 (CH, C-2, C-2'), 56.44 ( $\text{CH}_2$ , C-6, C-6'), 39.59 ( $\text{CH}_2$ , C-7, C-7'), 28.67 (CH, C-5, C-5'), 26.75 (CH, C-4, C-4'), 26.16 ( $\text{CH}_2$ , C-8, C-8'), 24.98 ( $\text{CH}_2$ , C-3, C-3').

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3456  $\text{cm}^{-1}$  w, 3000 w, 2944 s, 2868 m, 1480 w, 1452 m, 1412 m, 1376 w, 1344 m, 1324 m, 1260 m, 1236 m, 1132 w, 1100 m, 1020 s, 996 m, 936 m.

**MS-MAT** (170 °C):  $m/z$  328 ( $\text{M}^+$ , 100.00), 311 (6.70), 297 (90.94), 270 (39.84), 255 (10.92), 239 (48.68), 212 (41.66), 196 (14.46), 184 (34.20), 166 (17.11), 112 (36.99), 86 (80.77).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ ): ber.: 328.2151, gef.: 328.2152.

(1*S*,1*S'*,2*R*,2*R'*,4*S*,4*S'*,5*R*,5*R'*)-Bis-(10,11-didehydro-2-hydroxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan) **98a**



Ungeschütztes Didehydroquincoridin **71** (100 mg, 0.61 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (21 mg, 0.03 mmol, 0.05 eq), CuI (12 mg, 0.06 mmol, 0.1 eq) und Iod (77 mg, 0.30 mmol, 0.5 eq) zum dimeren Alkin **98a** umgesetzt (64 %, 64 mg, 0.19 mmol).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.36-5.21 (s, 2 H, OH, OH'), 3.75-3.67 (dd, 2 H,  $J$  12.2 und 10.3 Hz, H-9, H-9'), 3.56-3.52 (dd, 2 H,  $J$  12.1 und 4.5 Hz, H-9, H-9'), 3.13-2.86 (m, 10 H, H-6, H-6', H-2, H-2', H-6, H-6', H-7, H-7', H-7, H-7'), 2.72-2.65 (m, 2 H, H-5, H-5'), 2.06-1.99 (m, 2 H, H-4, H-4'), 1.75-1.57 (m, 6 H, H-3, H-3', H-8, H-8', H-8, H-8') und 1.51-1.45 (m, 2 H, H-3, H-3').

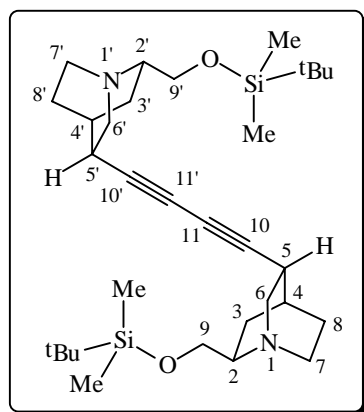
$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  79.91 (C, C-10, C-10'), 66.43 (C, C-11, C-11'), 61.89 ( $\text{CH}_2$ , C-9, C-9'), 57.86 (CH, C-2, C-2'), 48.06 ( $\text{CH}_2$ , C-6, C-6'), 46.99 ( $\text{CH}_2$ , C-7, C-7'), 28.72 (CH, C-5, C-5'), 27.29 (CH, C-4, C-4'), 24.86 ( $\text{CH}_2$ , C-8, C-8'), 24.07 ( $\text{CH}_2$ , C-3, C-3').

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3412  $\text{cm}^{-1}$  w, 3000 w, 2948 s, 2876 m, 1452 m, 1412 m, 1376 w, 1320 m, 1296 w, 1252 m, 1236 m, 1188 w, 1136 w, 1100 m, 1060 m, 1028 s, 940 w, 864 w.

**MS-MAT** (170 °C):  $m/z$  328 ( $\text{M}^+$ , 100.00), 311 (6.50), 298 (62.24), 270 (21.78), 256 (8.92), 239 (18.42), 212 (12.27), 202 (22.06), 184 (26.10), 170 (9.31), 149 (10.63), 126 (23.25), 112 (21.20), 82 (21.32).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ ): ber.: 328.2151, gef.: 328.2143.

(1*S*,1*S'*,2*R*,2*R'*,4*S*,4*S'*,5*R*,5*R'*)-Bis-(2-*t*butyldimethylsilanyloxymethyl-10,11-didehydro-1-azabicyclo[2.2.2]octan) **98b**



TBDMS-geschütztes Didehydroquincoridin **77** (200 mg, 0.72 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (33 mg, 0.036 mmol, 0.05 eq), CuI (14 mg, 0.07 mmol, 0.1 eq) und Iod (182 mg, 0.31 mmol, 0.5 eq) zum dimeren Alkin **98b** umgesetzt (85 %, 169 mg, 0.30 mmol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.77-3.67 (m, 4 H, H-9, H-9', H-9, H-9'), 3.07-3.02 (m, 4 H, H-6, H-6', H-2, H-2'), 2.99-2.92 (m, 2 H, H-6, H-6'), 2.89-2.74 (m, 4 H, H-7, H-7', H-7, H-7'), 2.59-2.54 (m, 2 H, H-5, H-5'), 2.00-1.95 (m, 2 H, H-4, H-4'), 1.79-1.72 (m, 2 H, H-3, H-3'), 1.66-1.48 (m, 6 H, H-8, H-8, H-8', H-8', H-3, H-3'), 0.93 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.92 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.10 (s, 6 H, SiCH<sub>3</sub>) und 0.09 (s, 6 H, SiCH<sub>3</sub>).

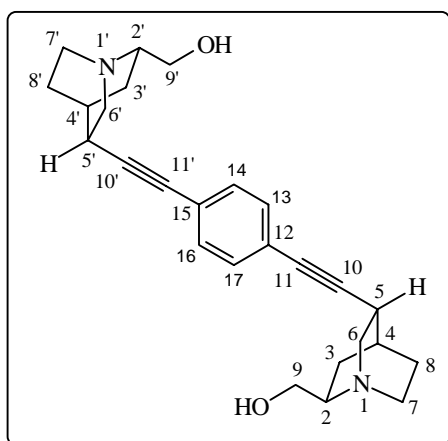
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 80.63 (C, C-10, C-10'), 66.19 (C, C-11, C-11'), 65.22 (CH<sub>2</sub>, C-9, C-9'), 57.30 (CH, C-2, C-2'), 49.18 (CH<sub>2</sub>, C-6, C-6'), 48.82 (CH<sub>2</sub>, C-7, C-7'), 29.02 (CH, C-5, C-5'), 27.82 (CH, C-4, C-4'), 26.03 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.22 (CH<sub>2</sub>, C-8, C-8'), 25.05 (CH<sub>2</sub>, C-3, C-3'), 18.45 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.23 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -5.27 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2948 cm<sup>-1</sup> s, 2880 m, 2856 m, 1468 m, 1388 w, 1360 w, 1320 m, 1300 w, 1256 s, 1148 w, 1116 s, 1080 m, 1052 m, 1020 m, 936 w, 836 s.

**MS-MAT** (150 °C): *m/z* 556 (M<sup>+</sup>, 38.60), 541 (11.12), 499 (100.00), 443 (2.80), 425 (3.18), 411 (20.89), 384 (19.88), 368 (6.96), 326 (71.76), 298 (1.68), 279 (8.75), 238 (26.08), 222 (85.19), 202 (52.97), 185 (37.25), 155 (16.78), 110 (14.46), 89 (8.27), 73 (60.21).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>32</sub>H<sub>56</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>): ber.: 556.3880, gef.: 556.3889.

(1*S*,1*S'*,2*R*,2*R'*,4*S*,4*S'*,5*R*,5*R'*)-12,15-Bis-(10,11-didehydro-2-hydroxymethyl-1-azabicyclo-[2.2.2]octanyl)-benzol **101**



Ungeschütztes Didehydroquincoridin **70** (100 mg, 0.61 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **IX** mit (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (21 mg, 0.03 mmol, 0.05 eq), CuI (12 mg, 0.06 mmol, 0.1 eq) und Iod (77 mg, 0.30 mmol, 0.5 eq) zum dimeren Alkin **101** umgesetzt (64 %, 64 mg, 0.19 mmol).

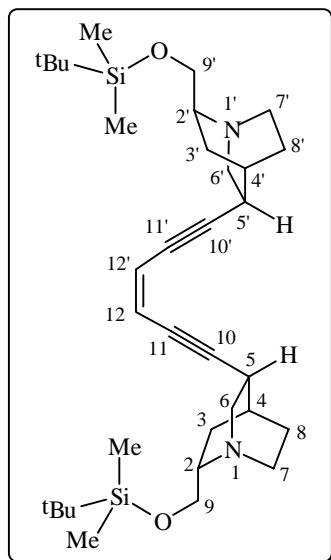
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.63 (d, 4 H, *J* 8.4 Hz, H-13, H-14, H-16, H-17), 5.42-5.33 (s, 2 H, OH, OH'), 3.73-3.56 (m, 4 H, H-9, H-9', H-9, H-9'), 3.18-2.81 (m, 10 H, H-6, H-6', H-2, H-2', H-6, H-6', H-7, H-7', H-7, H-7'), 2.69-2.61 (m, 2 H, H-5, H-5'), 2.00-1.92 (m, 2 H, H-4, H-4'), 1.79-1.52 (m, 6 H, H-3, H-3', H-8, H-8', H-8, H-8') und 1.46-1.33 (m, 2 H, H-3, H-3').

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 133.17 (CH, C-13, C-14, C-16, C-17), 122.95 (C, C-12, C-15), 93.52 (C, C-10, C-10'), 81.08 (C, C-11, C-11'), 61.91 (CH<sub>2</sub>, C-9, C-9'), 57.48 (CH, C-2, C-2'), 48.35 (CH<sub>2</sub>, C-6, C-6'), 47.76 (CH<sub>2</sub>, C-7, C-7'), 29.11 (CH, C-5, C-5'), 27.31 (CH, C-4, C-4'), 24.16 (CH<sub>2</sub>, C-8, C-8'), 22.57 (CH<sub>2</sub>, C-3, C-3').

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3416 cm<sup>-1</sup> w, 3000 w, 2948 s, 2876 m, 2224 w, 1484 s, 1464 m, 1412 m, 1388 w, 1324 m, 1256 m, 1236 m, 1160 w, 1136 w, 1100 m, 1056 m, 1028 s, 1008 s, 944 w, 820 s.

**MS-FAB**: *m/z* 425 (M<sup>+</sup> - 2 H + Na, 9), 397 (18), 368 (100), 336 (14), 281 (15), 221 (20), 147 (35).

(1*S*,1*S'*,2*S*,2*S'*,4*S*,4*S'*,5*R*,5*R'*)-(*Z*)-Bis-(2-<sup>t</sup>butyldimethylsilanyloxymethyl-10,11-didehydro-1-azabicyclo[2.2.2]octanyl)-ethen **102**



TBDMS-geschütztes Didehydroquinocorin **76** (200 mg, 0.72 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **IX** mit  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (33 mg, 0.036 mmol, 0.05 eq), CuI (14 mg, 0.072 mmol, 0.1 eq) und *cis*-Dichlorethen (27  $\mu\text{l}$ , 0.36 mmol, 0.5 eq) in einem <sup>t</sup>Pr<sub>2</sub>NH/THF-Gemisch (3:1) zum Endiin **102** umgesetzt (79 %, 144 mg, 0.25 mmol). Bei längerer Aufbewahrung des (*Z*)-Endiins in CHCl<sub>3</sub>-Lösung (1 d) trat Isomerisierung zum (*E*)-Endiin ein.

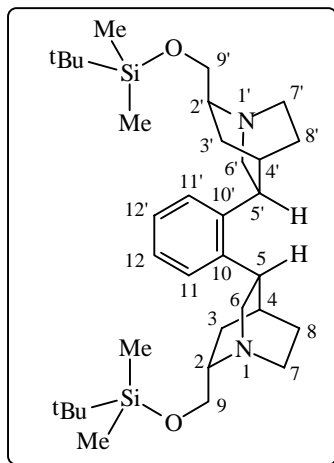
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.34 (d, 2 H,  $J_{cis}$  7.4 Hz, H-12, H-12'), 5.89 (dd, 2 H,  $J_{trans}$  13.2 und 1.6 Hz, H-12, H-12'), 3.69-3.65 (dd, 2 H,  $J$  10.3 und 6.0 Hz, H-9, H-9'), 3.63-3.59 (dd, 2 H,  $J$  10.4 und 6.1 Hz, H-9, H-9'), 3.24-3.17 (dd, 2 H,  $J$  13.4 und 10.0 Hz, H-6<sub>endo</sub>, H-6<sub>endo'</sub>), 3.07-2.87 (m, 4 H, H-2, H-2', H-6, H-6'), 2.62-2.53 (m, 4 H, H-7, H-7', H-7, H-7'), 2.32-2.27 (m, 2 H, H-5, H-5'), 2.07-1.99 (m, 2 H, H-4, H-4'), 1.96-1.91 (m, 2 H, H-3, H-3'), 1.54-1.32 (m, 6 H, H-8, H-8', H-8, H-8', H-3, H-3'), 0.89 (s, 18 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) und 0.06 (s, 12 H, SiCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  112.41 (CH, C-12, C-12'), 81.48 (C, C-10, C-10'), 65.89 (C, C-11, C-11'), 65.52 (CH<sub>2</sub>, C-9, C-9'), 57.92 (CH, C-2, C-2'), 57.02 (CH<sub>2</sub>, C-6, C-6'), 41.70 (CH<sub>2</sub>, C-7, C-7'), 29.30 (CH, C-5, C-5'), 27.64 (CH, C-4, C-4'), 26.01 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.08 (CH<sub>2</sub>, C-8, C-8'), 22.67 (CH<sub>2</sub>, C-3, C-3'), 18.41 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.32 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -5.35 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  2928 cm<sup>-1</sup> s, 2856 m, 1468 m, 1320 m, 1264 s, 1116 s, 1084 m, 1028 m, 836 s.

MS-FAB:  $m/z$  584 (M<sup>+</sup> + 2 H, 2), 557 (100), 542 (8), 500 (37), 411 (5), 310 (6), 282 (16).

(1*S*,1*S'*,2*S*,2*S'*,4*S*,4*S'*,5*R*,5*R'*)-10,10'-Bis-(2-<sup>t</sup>butyldimethylsilanyloxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octanyl)-benzol **103**



Bei Erhitzen des Endiins **102** (58 mg, 0.10 mmol) in  $\text{CHCl}_3$  (4 h) unter Rückfluß erfolgte eine Bergman-Cyclisierung zum aromatischen Folgeprodukt **103** (86 %, 50 mg, 0.09 mmol).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.71-7.65 (m, 2 H, H-11, H-11'), 7.51-7.46 (m, 2 H, H-12, H-12'), 3.73-3.62 (m, 4 H, H-9, H-9', H-9, H-9'), 3.31-3.25 (dd, 2 H,  $J$  13.2 und 10.0 Hz, H-6<sub>endo</sub>, H-6<sub>endo'</sub>), 3.12-2.90 (m, 4 H, H-2, H-2', H-6, H-6'), 2.75-2.59 (m, 4 H, H-7, H-7', H-7, H-7'), 2.40-2.36 (m, 2 H, H-5, H-5'), 2.18-2.10 (m, 2 H, H-4, H-4'), 2.03-1.95 (m, 2 H, H-3, H-3'), 1.61-1.37 (m, 6 H, H-8, H-8', H-8, H-8', H-3, H-3'), 0.92 (s, 18 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ) und 0.09 (s, 12 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  132.17 (CH, C-11, C-11'), 128.58 (CH, C-12, C-12'), 127.25 (C, C-10, C-10'), 65.86 ( $\text{CH}_2$ , C-9, C-9'), 57.72 (CH, C-2, C-2'), 57.09 ( $\text{CH}_2$ , C-6, C-6'), 41.75 ( $\text{CH}_2$ , C-7, C-7'), 28.88 (CH, C-5, C-5'), 27.59 (CH, C-4, C-4'), 26.02 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.23 ( $\text{CH}_2$ , C-8, C-8'), 22.70 ( $\text{CH}_2$ , C-3, C-3'), 18.44 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.30 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ), -5.32 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2952  $\text{cm}^{-1}$  s, 2928 s, 2856 m, 1592 m, 1468 m, 1388 w, 1360 w, 1332 m, 1304 w, 1256 s, 1120 s, 1084 m, 1028 m, 1004 m, 936 w, 836 s.

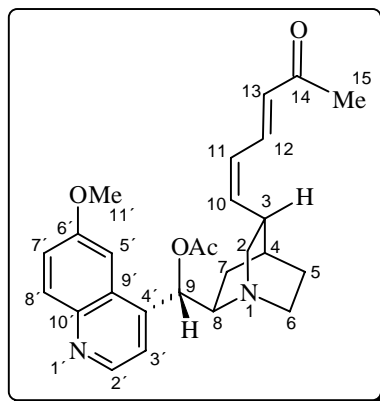
**MS-FAB**:  $m/z$  586 ( $\text{M}^+ + 2 \text{H}$ , 13), 578 (71), 552 (73), 519 (100), 437 (43), 397 (45), 355 (63), 341 (63), 327 (85).

### 10.2.10 Heck-Reaktionen der *Cinchona* Alkaloid-C11-Vinyliodide

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) X für die Heck-Reaktion von Vinyliodiden mit $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen:

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.05 eq),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.50 eq) und TBAI (1.00 eq) wurden unter Argon in abs. DMF gelöst. Nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur wurde die entsprechende  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindung (4.00 eq) tropfenweise zugegeben, und nach weiteren 15 min erfolgte die Zugabe einer Lösung des Vinyliodids (1.00 eq) in abs. DMF. Die dunkelrote homogene Reaktionslösung wurde 12 h lang bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit  $\text{H}_2\text{O}$  und ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt sowie mehrfach gründlich mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), abfiltriert und bei leicht erhöhter Temperatur unter vermindertem Druck eingengt. Das resultierende schwach rötliche Rohprodukt wurde abschließend säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 20:1).

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-9-Acetoxy-11-(*Z*)-(14-ketomethyl-(*E*)-vinyliiden)-6'-methoxy-cinchonan **105a**



Acetyliertes Chinidin-C11-(*Z*)-Vinyliodid **74b** (121 mg, 0.25 mmol, 1 eq),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (3 mg, 0.01 mmol, 0.05 eq),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (85 mg, 0.62 mmol, 2.5 eq), TBAI (91 mg, 0.25 mmol, 1 eq) und Methylvinylketon (82  $\mu\text{l}$ , 0.99 mmol, 4.0 eq) wurden entsprechend der AAV X zum (*Z*),(*E*)-Dien **105a** (92 %, 98 mg, 0.23 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.73 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-2'), 8.02 (d, 1 H, *J* 9.9 Hz, H-8'), 7.41-7.35 (m, 3 H, H-7', H-5', H-12), 7.33 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-3'), 6.57 (d, 1 H, *J* 6.8 Hz, H-9), 6.24 (d, 1 H, *J* 9.2, H-10), 6.23 (d, 1 H, *J* 15.3 Hz, H-13), 6.16 (m, 1 H, H-11), 3.93 (s, 3 H, H-11'), 3.35-3.30 (m, 2 H, H-8, H-2), 3.06-2.97 (m, 1 H, H-2), 2.89-2.78 (m, 3 H, H-6, H-6, H-3), 2.28 (s, 3 H, H-15), 2.14 (s, 3 H, H-17), 1.94-1.88 (m, 1 H, H-4), 1.81-1.76 (m, 1 H, H-7) und 1.71-1.42 (m, 3 H, H-7, H-5, H-5).

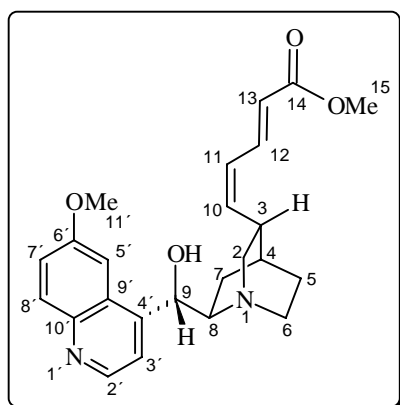
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 198.45 (C, C-14), 169.93 (C, C-16), 157.97 (C, C-6'), 147.41 (CH, C-2'), 144.72 (C, C-10'), 143.66 (C, C-4'), 143.45 (CH, C-12), 137.88 (CH, C-13), 131.83 (CH, C-8'), 130.83 (CH, C-11), 127.54 (CH, C-10), 126.92 (C, C-9'), 121.81 (CH, C-7'), 118.53 (CH, C-3'), 101.43 (CH, C-5'), 73.42 (CH, C-9), 58.82 (CH, C-8), 55.68 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 50.07 (CH<sub>2</sub>, C-2), 49.67 (CH<sub>2</sub>, C-6), 34.88 (CH, C-3), 28.26 (CH, C-4), 25.91 (CH<sub>2</sub>, C-7), 23.13 (CH<sub>2</sub>, C-5), 21.17 (CH<sub>3</sub>, C-17), 13.73 (CH<sub>3</sub>, C-15).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2944 cm<sup>-1</sup> s, 2876 s, 1744 s, 1668 m, 1620 s, 1588 m, 1508 m, 1472 w, 1456 m, 1432 w, 1360 m, 1296 w, 1236 s, 1176 m, 1136 m, 1084 m, 1028 m, 992 m, 844 m.

**MS-MAT** (140 °C): *m/z* 434 (M<sup>+</sup>, 5.21), 391 (1.21), 373 (1.07), 315 (1.35), 285 (2.23), 258 (8.15), 204 (5.66), 167 (4.43), 155 (7.33), 139 (4.89), 111 (5.99), 99 (37.20), 83 (100.00).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>): ber.: 434.2205, gef.: 434.2206.

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-11-(*Z*)-(13-Methoxycarbonyl-(*E*)-vinyliden)-6'-methoxy-cinchonan-9-ol **105b**



Ungeschütztes Chinidin-C11-(*Z*)-Vinylidiodid **74a** (111 mg, 0.25 mmol, 1 eq), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3 mg, 0.01 mmol, 0.05 eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (85 mg, 0.62 mmol, 2.5 eq), TBAI (91 mg, 0.25 mmol, 1 eq) und Acrylsäuremethylester (90 µl, 0.99 mmol, 4.0 eq) wurden entsprechend der AAV **X** zum (*Z*),(*E*)-Dien **105b** (68 %, 98 mg, 0.23 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.76 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-2'), 7.90 (d, 1 H, *J* 9.2 Hz, H-8'), 7.76 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-3'), 7.25-7.19 (m, 2 H, H-7', H-5'), 6.83 (s, 1 H, H-9), 6.37-6.30 (m, 2 H, H-11, H-12), 6.26 (d, 1 H, *J* 9.2, H-10), 5.99 (d, 1 H, *J* 15.2 Hz, H-13), 3.87 (s, 3 H, H-11'), 3.76 (s, 3 H, H-15), 3.71-3.63 (m, 1 H, H-8), 3.56-3.42 (m, 2 H, H-2, H-2), 3.31-3.18 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.52-2.45 (m, 1 H, H-3), 2.14-1.98 (m, 2 H, H-4, H-7), 1.73-1.65 (m, 1 H, H-7) und 1.50-1.42 (m, 2 H, H-5, H-5).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.26 (C, C-14), 158.73 (C, C-6'), 147.23 (CH, C-2'), 144.93 (C, C-10'), 143.84 (C, C-4'), 143.31 (CH, C-12), 137.94 (CH, C-13), 131.30 (CH, C-8'), 130.93 (CH, C-11), 129.29 (CH, C-10), 125.66 (C, C-9'), 123.60 (CH, C-7'), 119.19 (CH, C-3'), 100.48 (CH, C-5'), 73.90 (CH, C-9), 60.16 (CH, C-8), 59.23 (CH<sub>3</sub>, C-15), 58.58 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 51.82 (CH<sub>2</sub>, C-2), 49.89 (CH<sub>2</sub>, C-6), 38.72 (CH, C-3), 28.92 (CH, C-4), 24.34 (CH<sub>2</sub>, C-7), 23.74 (CH<sub>2</sub>, C-5).

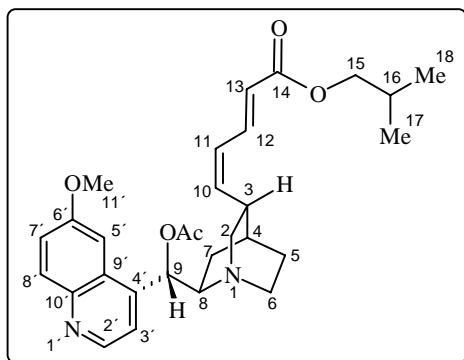
**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3336 cm<sup>-1</sup> w, 2964 s, 2876 s, 1620 m, 1592 w, 1508 m, 1460 m, 1436 m, 1384 w, 1296 m, 1276 m, 1228 s, 1176 m, 1140 m, 1104 w, 1064 w, 1028 m, 992 m, 872 m.



**MS-MAT (140 °C):**  $m/z$  408 ( $M^+$ , 7.60), 377 (2.17), 335 (8.08), 323 (5.39), 279 (14.65), 254 (2.49), 220 (13.91), 167 (31.90), 149 (100.00), 127 (19.26), 113 (11.48), 87 (13.42), 71 (20.73).

**HRMS ( $M^+ = C_{24}H_{28}N_2O_4$ ):** ber.: 408.3239, gef.: 408.3244.

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-9-Acetoxy-11-(*Z*)-(13-*i*-butyloxycarbonyl-(*E*)-vinyliden)-6'-methoxy-cinchonan **105c**



Acetyliertes Chinidin-C11-(*Z*)-Vinylidid **74b** (121 mg, 0.25 mmol, 1 eq), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3 mg, 0.01 mmol, 0.05 eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (85 mg, 0.62 mmol, 2.5 eq), TBAI (91 mg, 0.25 mmol, 1 eq) und Acrylsäureisobutylester (0.14 ml, 0.99 mmol, 4.0 eq) wurden entsprechend der AAV **X** zum (*Z*),(*E*)-Dien **105c** (88 %, 106 mg, 0.22 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.69 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-2'), 7.97 (d, 1 H, *J* 9.2 Hz, H-8'), 7.49 (dd, 1 H, *J* 15.2 und 11.6 Hz, H-12), 7.38-7.35 (m, 2 H, H-7', H-5'), 7.32 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-3'), 6.74 (d, 1 H, *J* 6.6 Hz, H-9), 6.26 (dd, 1 H, *J* 11.6 und 9.2 Hz, H-11), 6.14 (d, 1 H, *J* 9.2, H-10), 5.95 (d, 1 H, *J* 15.2 Hz, H-13), 3.94 (s, 3 H, H-11'), 3.91 (d, 2 H, *J* 6.7 Hz, H-15), 3.69-3.61 (m, 1 H, H-8), 3.42-3.23 (m, 2 H, H-2, H-2), 2.99-2.82 (m, 3 H, H-6, H-6, H-3), 2.14 (s, 3 H, H-20), 2.02-1.93 (m, 1 H, H-4), 1.83-1.79 (m, 1 H, H-7), 1.69-1.57 (m, 3 H, H-7, H-5, H-5), 1.45-1.37 (m, 1 H, H-16) und 0.97-0.89 (m, 6 H, H-17, H-18).

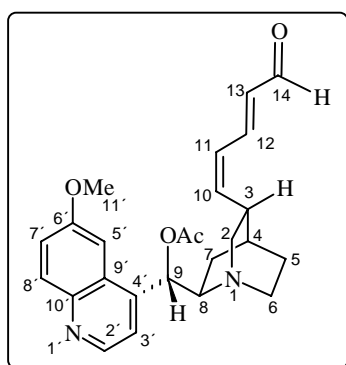
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.42 (C, C-19), 167.51 (C, C-14), 158.09 (C, C-6'), 147.34 (CH, C-2'), 144.84 (C, C-10'), 143.39 (C, C-4'), 143.02 (CH, C-12), 138.71 (CH, C-13), 131.82 (CH, C-8'), 127.78 (CH, C-11), 126.55 (C, C-9'), 122.76 (CH, C-10), 122.15 (CH, C-7'), 118.32 (CH, C-3'), 101.29 (CH, C-5'), 72.69 (CH, C-9), 70.61 (CH<sub>2</sub>, C-15), 58.81 (CH, C-8), 55.61 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 49.82 (CH<sub>2</sub>, C-2), 49.27 (CH<sub>2</sub>, C-6), 34.07 (CH, C-3), 27.78 (CH, C-4), 25.68 (CH<sub>2</sub>, C-7), 24.30 (CH<sub>2</sub>, C-5), 21.13 (CH<sub>3</sub>, C-20), 19.12 (CH, C-16), 13.76 (CH<sub>3</sub>, C-17, C-18).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2964 cm<sup>-1</sup> s, 2876 s, 1744 s, 1672 s, 1632 m, 1508 m, 1472 s, 1432 m, 1376 m, 1308 m, 1268 s, 1228 s, 1176 m, 1140 w, 1112 w, 1084 w, 1028 m, 992 w, 872 m.

**MS-MAT (110 °C):**  $m/z$  393 ( $M^+$ -C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>), 2.43), 361 (1.80), 339 (2.91), 313 (2.55), 282 (14.46), 269 (2.10), 240 (3.87), 228 (4.28), 169 (7.87), 114 (34.11), 83 (100.00), 73 (73.81).

**MS-FAB:**  $m/z$  493 ( $M^+$ +1, 17), 242 (100), 184 (8), 142 (9).

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-9-Acetoxy-11-(*Z*)-(13-formyl-(*E*)-vinyliden)-6'-methoxy-cinchonan **105d**



Acetyliertes Chinidin-C11-(Z)-Vinyljodid **74b** (121 mg, 0.25 mmol, 1 eq), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3 mg, 0.01 mmol, 0.05 eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (85 mg, 0.62 mmol, 2.5 eq), TBAI (91 mg, 0.25 mmol, 1 eq) und Acrolein (66 µl, 0.99 mmol, 4.0 eq) wurden entsprechend der AAV **X** zum (Z),(E)-Dien **105d** (81 %, 84 mg, 0.20 mmol) umgesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.61 (d, 1 H, *J* 7.5 Hz, H-14), 8.70 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-2'), 7.98 (d, 1 H, *J* 9.2 Hz, H-8'), 7.40-7.30 (m, 4 H, H-7', H-5', H-12, H-3'), 6.55 (m, 1 H, H-9), 6.40-6.25 (m, 2 H, H-10, H-11), 6.20-6.10 (m, 1 H, H-13), 3.92 (s, 3 H, H-11'), 3.38-3.24 (m, 3 H, H-8, H-2, H-2), 3.05-2.75 (m, 3 H, H-6, H-6, H-3), 2.13 (s, 3 H, H-16), 1.96-1.85 (m, 1 H, H-4) und 1.71-1.35 (m, 4 H, H-7, H-7, H-5, H-5).

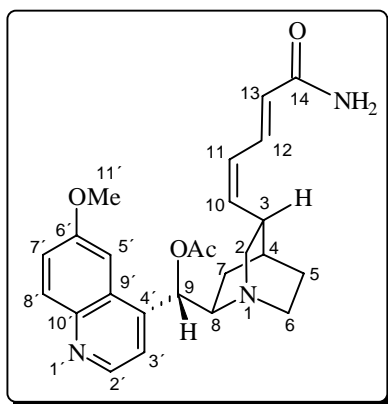
<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 193.79 (CH, C-14), 169.88 (C, C-15), 157.91 (C, C-6'), 147.36 (CH, C-2'), 146.27 (CH, C-12), 144.95 (C, C-10'), 144.80 (C, C-4'), 143.59 (CH, C-13), 132.40 (CH, C-11), 131.77 (CH, C-8'), 127.41 (CH, C-10), 126.98 (C, C-9'), 121.85 (CH, C-7'), 118.31 (CH, C-3'), 101.42 (CH, C-5'), 73.31 (CH, C-9), 58.76 (CH, C-8), 55.53 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 49.89 (CH<sub>2</sub>, C-2), 49.42 (CH<sub>2</sub>, C-6), 34.97 (CH, C-3), 28.08 (CH, C-4), 25.11 (CH<sub>2</sub>, C-7), 23.47 (CH<sub>2</sub>, C-5), 21.13 (CH<sub>3</sub>, C-16).

IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 3000 cm<sup>-1</sup> w, 2944 s, 2876 m, 1744 s, 1676 s, 1624 s, 1588 s, 1508 m, 1472 m, 1456 w, 1432 m, 1364 s, 1304 w, 1228 s, 1172 w, 1136 w, 1088 m, 1032 m, 988 w, 844 w.

MS-MAT (90 °C): *m/z* 420 (M<sup>+</sup>, 64.10), 392 (8.30), 378 (10.22), 361 (13.87), 349 (1.89), 325 (16.00), 294 (2.03), 265 (5.51), 242 (100.00), 231 (31.54), 211 (27.60), 190 (30.83), 173 (11.35), 155 (10.34), 142 (60.02), 128 (24.06), 99 (40.91), 91 (41.49).

HRMS (M<sup>+</sup> = C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>): ber.: 420.2049, gef.: 420.2048.

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-9-Acetoxy-11-(Z)-(14-amidoacryl)-6'-methoxy-cinchonan **105e**



Acetyliertes Chinidin-C11-(Z)-Vinyljodid **74b** (121 mg, 0.25 mmol, 1 eq), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3 mg, 0.01 mmol, 0.05 eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (85 mg, 0.62 mmol, 2.5 eq), TBAI (91 mg, 0.25 mmol, 1 eq) und Acrylamid (70 mg, 0.99 mmol, 4.0 eq) wurden entsprechend der AAV **X** zum (Z),(E)-Dien **105e** (90 %, 96 mg, 0.22 mmol) umgesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.72 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-2'), 8.01 (d, 1 H, *J* 9.9 Hz, H-8'), 7.51 (dd, 1 H, *J* 14.9 und 11.2 Hz, H-12), 7.36-7.32 (m, 3 H, H-7', H-5', H-3'), 6.53 (d, 1 H, *J* 6.7 Hz, H-9), 6.20-6.08 (m, 2 H, H-10, H-11), 5.99 (d, 1 H, *J* 14.8 Hz, H-13), 3.92 (s, 3 H, H-11'), 3.32-3.23 (m, 3 H, H-8, H-2, H-2), 3.00-2.71 (m, 3 H, H-6, H-6, H-3), 2.13 (s, 3 H, H-16), 1.91-1.85 (m, 1 H, H-7), 1.76-1.72 (m, 1 H, H-4) und 1.67-1.38 (m, 3 H, H-7, H-5, H-5).

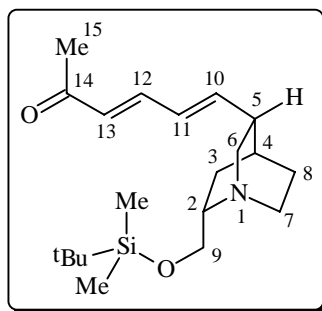
<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.02 (C, C-14), 168.23 (C, C-15), 157.85 (C, C-6'), 147.35 (CH, C-2'), 144.59 (C, C-10'), 143.47 (C, C-4'), 141.62 (CH, C-12), 136.76 (CH, C-13), 132.05 (CH, C-11), 131.69 (CH, C-8'), 126.88 (C, C-9'), 123.93 (CH, C-10), 121.86 (CH, C-7'), 118.56 (CH, C-3'), 101.44 (CH, C-5'), 73.51 (CH, C-9), 58.84 (CH, C-8), 55.63 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 49.92 (CH<sub>2</sub>, C-2), 49.35 (CH<sub>2</sub>, C-6), 34.53 (CH, C-3), 27.98 (CH, C-4), 25.31 (CH<sub>2</sub>, C-7), 24.09 (CH<sub>2</sub>, C-5), 21.19 (CH<sub>3</sub>, C-16).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  2940 cm<sup>-1</sup> s, 2876 m, 1744 s, 1676 s, 1624 s, 1592 w, 1508 m, 1472 m, 1456 w, 1432 m, 1372 s, 1304 w, 1228 s, 1156 m, 1120 w, 1084 m, 1032 m, 988 m, 956 m.

**MS-MAT** (70 °C):  $m/z$  436 (M<sup>+</sup>, 8.28), 420 (1.55), 392 (2.27), 376 (10.71), 349 (1.29), 242 (1.87), 231 (2.49), 205 (100.00), 189 (16.97), 173 (9.78), 154 (10.24), 142 (25.46), 132 (8.25), 95 (4.16), 79 (8.20).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>): ber.: 436.2236, gef.: 436.2224.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-<sup>t</sup>Butylsilanyloxymethyl-5-(14-ketomethyl-(*E*)-12,13-vinyliden-(*E*)-10,11-vinyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan **107**



TBDMS-geschütztes Quincorin-C11-(*E*)-Vinylidid **106** (68 mg, 0.17 mmol, 1 eq), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2 mg, 0.01 mmol, 0.05 eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (57 mg, 0.42 mmol, 2.5 eq), TBAI (62 mg, 0.17 mmol, 1 eq) und Methylvinylketon (47 mg, 0.67 mmol, 4.0 eq) wurden entsprechend der AAV **X** zum (*E*),(*E*)-Dien **107** (84 %, 49 mg, 0.14 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.13-7.03 (dd, 1 H,  $J$  15.6 und 9.7 Hz, H-12), 6.32-6.20 (m, 2 H, H-10, H-11), 6.08-6.03 (d, 1 H,  $J$  15.7 Hz, H-13), 3.74-3.68 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.65-3.42 (m, 3 H, H-6, H-6, H-2), 3.20-2.95 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.35-2.32 (m, 1 H, H-5), 2.22 (s, 3 H, H-15), 2.12-2.04 (m, 2 H, H-4, H-3), 1.95-1.74 (m, 3 H, H-8, H-8, H-3), 0.89 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.07 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und 0.05 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  198.73 (C, C-14), 142.82 (CH, C-12), 130.62 (CH, C-13), 130.58 (CH, C-11), 130.42 (CH, C-10), 62.64 (CH<sub>2</sub>, C-9), 58.14 (CH, C-2), 54.01 (CH<sub>2</sub>, C-6), 42.79 (CH<sub>2</sub>, C-7), 27.60 (CH, C-5), 26.81 (CH, C-4), 25.97 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.69 (CH<sub>2</sub>, C-8), 24.31 (CH<sub>2</sub>, C-3), 22.15 (CH<sub>3</sub>, C-15), 18.28 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.20 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -5.38 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  2960 cm<sup>-1</sup> s, 2936 s, 2876 m, 1672 s, 1632 m, 1468 m, 1408 w, 1384 m, 1360 m, 1316 w, 1256 s, 1232 m, 1112 m, 1092 m, 1064 w, 996 m, 836 m.

**FAB-MS**:  $m/z$  350 (M<sup>+</sup>+1, 23), 242 (100), 184 (10), 142 (17).

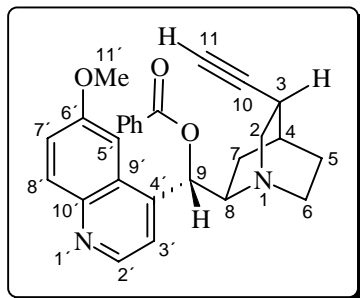
### 10.2.11 Pauson-Khand-Reaktionen der Didehydro-Cinchona Alkaloide

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) XI für die NMO-unterstützte Pauson-Khand-Reaktion der Didehydroderivate des Chinins, Chinidins und Quincorins:

Das betreffende terminale Alkin (1 eq) wurde in einem gründlich ausgeheizten Rundkolben unter Argon und bei Raumtemperatur in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml/mmol Alkaloid) gelöst und mit Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> (1.3 eq) versetzt. Die resultierende dunkelrote Reaktionslösung wurde 90 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der CO-Entwicklung erfolgte die Zugabe einer Lösung des entsprechenden Alkens (1.5 eq) in abs. THF (3 ml/mmol Alken) und von festem NMO (10 eq). Das Reaktionsgemisch wurde 1-5 h lang bei Raumtemperatur gerührt, wobei es eine intensiv blaue Farbe annahm, anschließend mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und H<sub>2</sub>O versetzt sowie mehrfach gründlich mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden

getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), abfiltriert und eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde abschließend säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 20:1).

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-9-Benzoyloxy-10,11-didehydro-6'-methoxy-cinchonan **64h**



Benzoylchlorid (0.47 ml, 4.04 mmol, 1.3 eq) und  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.78 ml, 5.59 mmol, 1.8 eq) wurden tropfenweise zu einer auf 0 °C eingekühlten Lösung von 10,11-Didehydrochinidin **64a** (1.00 g, 3.10 mmol, 1 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) gegeben. Die gelbliche Reaktionslösung wurde 12 h lang bei Raumtemperatur gerührt und danach mit  $\text{H}_2\text{O}$  und ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wurde mehrfach mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), abfiltriert und eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 20:1) ermöglichte die Isolierung des benzoilylierten 10,11-Didehydrochinidins **64h** (87 %, 1.15 g, 2.70 mmol) in Form eines farblosen Schaums.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.74 (d, 1 H,  $J$  4.5 Hz, H-2'), 8.23 (m, 2 H, Ph-H), 8.05 (d, 1 H,  $J$  9.2 Hz, H-8'), 7.62 (m, 1 H, Ph-H), 7.54 (d, 1 H,  $J$  2.6 Hz, H-5'), 7.49 (m, 2 H, Ph-H), 7.44 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-3'), 7.41 (dd, 1 H,  $J$  9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 6.85 (d, 1 H,  $J$  6.2 Hz, H-9), 3.99 (s, 3 H, H-11'), 3.46-3.39 (m, 1 H, H-8), 3.32-3.26 (ddd, 1 H,  $J$  13.9, 7.2 und 2.3 Hz, H-2<sub>endo</sub>), 3.12-3.06 (dd, 1 H,  $J$  13.8 und 10.3 Hz, H-2<sub>endo</sub>), 2.94-2.85 (m, 1 H, H-6<sub>endo</sub>), 2.75-2.67 (m, 1 H, H-6<sub>exo</sub>), 2.57-2.53 (m, 1 H, H-3), 2.39-2.34 (m, 1 H, H-7<sub>exo</sub>), 2.25 (d, 1 H,  $J$  2.4 Hz, H-11), 2.08-2.05 (s, 1 H, H-4) und 1.68-1.48 (m, 3 H, H-5, H-7, H-5).

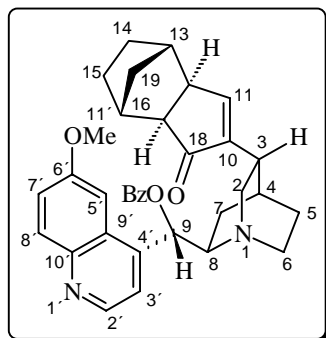
$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.40 (C, C-12), 158.04 (C, C-6'), 147.45 (CH, C-2'), 144.74 (C, C-4'), 143.75 (C, C-10'), 133.42 (CH, Ph), 131.86 (CH, C-8'), 129.94 (CH, Ph), 129.71 (C, Ph), 128.58 (CH, Ph), 126.81 (C, C-9'), 122.00 (CH, C-7'), 118.31 (CH, C-3'), 101.26 (CH, C-5'), 87.29 (C, C-10), 74.61 (CH, C-9), 69.85 (CH, C-11), 59.45 (CH, C-8), 55.66 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 50.26 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 49.55 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 28.11 (CH, C-3), 27.93 (CH, C-4), 25.03 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 23.76 ( $\text{CH}_2$ , C-5).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3305  $\text{cm}^{-1}$  m, 2947 s, 2879 m, 2112 w, 1724 s, 1622 m, 1594 w, 1509 m, 1474 w, 1453 m, 1433 m, 1366 w, 1317 m, 1267 s, 1178 m, 1111 s, 1069 m, 1027 s, 855 m, 825 m.

**MS-MAT** (150 °C):  $m/z$  426 ( $\text{M}^+$ , 78.70), 411 (6.56), 387 (13.18), 321 (37.04), 305 (52.32), 265 (5.55), 230 (8.80), 188 (62.76), 166 (3.87), 135 (58.43), 105 (100.00).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ ): ber.: 426.1943, gef.: 426.1942.

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*,11*aR*/*S*,16*aR*/*S*)-9-Benzoyloxy-3-(11*a*,13,14,15,16,16*a*-hexahydro-13,16-methano-indol-18-onyl)-6'-methoxy-cinchonan **108a**



Benzoyliertes Didehydrochinidin **64h** (240 mg, 0.56 mmol, 1 eq),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (250 mg, 0.73 mmol, 1.3 eq), Norbornen (79 mg, 0.85 mmol, 1.5 eq) und NMO (659 mg, 5.63 mmol, 10 eq) wurden entsprechend der AAV **XI** regio- und diastereoselektiv zum Cyclopentenon **108a** (79 %, 244 mg, 0.45 mmol, dr = 94:06) umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.74 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-2'), 8.12 (m, 2 H, Ph-H), 8.05 (d, 1 H,  $J$  9.3 Hz, H-8'), 7.60-7.53 (m, 2 H, 1 Ph-H, H-5'), 7.49-7.44 (m, 3 H, 2 Ph-H, H-3'), 7.41 (dd, 1 H,  $J$  9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 7.08 (m, 1 H, H-11), 6.85 (m, 1 H, H-9), 3.98 (s, 3 H, H-11'), 3.56-3.48 (m, 1 H, H-8), 3.28-3.19 (m, 2 H, H-2, H-2), 2.87-2.72 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.69-2.63 (m, 1H, H-3), 2.54 (s, 1 H, H-16a), 2.34 (s, 1 H, H-11a), 2.16-2.13 (m, 1 H, H-4), 2.11-2.07 (m, 1 H, H-13), 2.06-2.02 (m, 1 H, H-16), 1.86-1.74 (m, 1 H, H-7), 1.73-1.48 (m, 3 H, H-5, H-7, H-5), 1.28-1.18 (m, 4 H, H-14, H-14, H-15, H-15) und 0.88-0.81 (m, 2 H, H-19, H-19).

**NOE** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): H-8' eingestr. (8.05): H-7' (15.46 %), H-11 (0.35 %); H-11 eingestr. (7.08): H-8' (2.15 %), H-5' (3.84 %), H-9 (1.20 %), H-8 (2.19 %), H-2<sub>endo</sub> (2.24 %), H-3 (4.54 %), H-11a (6.10 %), H-4 (3.78 %), H-7<sub>endo</sub> (2.46 %); H-9 eingestr. (6.85): H-5' (16.67 %), H-8 (2.69 %), H-2 (4.67 %); H-8 eingestr. (3.56): Ph-H (5.24 %), H-3' (3.22 %), H-11 (3.62 %), H-2<sub>endo</sub> (1.76 %), H-7<sub>exo</sub> (7.15 %).

$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  210.84 (C, C-18), 165.48 (C, C-20), 158.04 (CH, C-11), 157.33 (C, C-6'), 151.12 (C, C-10), 147.49 (CH, C-2'), 144.81 (C, C-4'), 143.66 (C, C-10'), 133.49 (CH, Ph), 131.88 (CH, C-8'), 129.69 (CH, Ph), 129.63 (C, Ph), 128.64 (CH, Ph), 126.85 (C, C-9'), 121.88 (CH, C-7'), 118.56 (CH, C-3'), 101.43 (CH, C-5'), 74.48 (CH, C-9), 59.42 (CH, C-8), 55.68 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 53.97 (CH, C-16a), 49.87 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 48.66 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 48.06 (CH, C-11a), 39.09 (CH, C-13), 38.08 (CH, C-16), 32.21 (CH, C-3), 31.02 ( $\text{CH}_2$ , C-19), 29.03 ( $\text{CH}_2$ , C-14), 28.33 ( $\text{CH}_2$ , C-15), 27.91 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 25.27 (CH, C-4), 23.78 ( $\text{CH}_2$ , C-5).

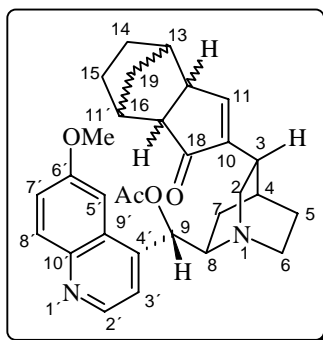
**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2955  $\text{cm}^{-1}$  s, 2874 m, 1723 s, 1692 s, 1621 m, 1595 w, 1509 m, 1474 m, 1452 m, 1433 m, 1366 w, 1315 m, 1268 s, 1243 s, 1230 s, 1177 m, 1110 s, 1095 m, 1027 s, 854 m.

**MS-MAT** (150 °C):  $m/z$  548 ( $\text{M}^+$ , 3.50), 427 (4.39), 387 (1.75), 294 (2.87), 256 (100.00), 215 (2.52), 188 (19.14), 159 (2.27), 134 (1.97), 105 (17.27).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$ ): ber.: 548.2675, gef.: 548.2676.

**Elementaranalyse**: ber. für  $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$ : C: 74.62, H: 6.61, N: 5.11; gef.: C: 74.45, H: 6.48, N: 4.96.

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*,11*aR/S*,16*aR/S*)-9-Acetoxy-3-(11*a*,13,14,15,16,16*a*-hexahydro-13,16-methanoindol-18-onyl)-6'-methoxy-cinchonan **108b**



Acetyliertes Didehydrochinidin **64f** (150 mg, 0.41 mmol, 1 eq),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (183 mg, 0.54 mmol, 1.3 eq) und Norbornen (39 mg, 0.41 mmol, 1 eq) wurden abweichend von der AAV **XI** in Toluol (10 ml) bei 90 °C zum Cyclopentenon **108b** (41 %, 82 mg, 0.17 mmol, dr = 79:21) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden nur die Signale des Hauptdiastereomers angegeben.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.77 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-2'), 8.06 (d, 1 H, *J* 9.2 Hz, H-8'), 7.46 (d, 1 H, *J* 2.6 Hz, H-5'), 7.42 (dd, 1 H, *J* 9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 7.36 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-3'), 7.35 (m, 1 H, H-11), 6.70 (m, 1 H, H-9), 3.99 (s, 3 H, H-11'), 3.41-3.32 (m, 1 H, H-8), 3.18-3.10 (m, 2 H, H-2, H-2), 2.98-2.81 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.74 (s, 1 H, H-16a), 2.70-2.64 (m, 1 H, H-3), 2.42 (m, 1 H, H-11a), 2.28-2.25 (m, 2 H, H-13, H-16), 2.18 (s, 3 H, H-21), 1.99-1.94 (m, 1 H, H-4), 1.79-1.69 (m, 2 H, H-7, H-7), 1.68-1.46 (m, 2 H, H-5, H-5), 1.43-1.25 (m, 4 H, H-14, H-14, H-15, H-15) und 1.08-0.92 (m, 2 H, H-19, H-19).

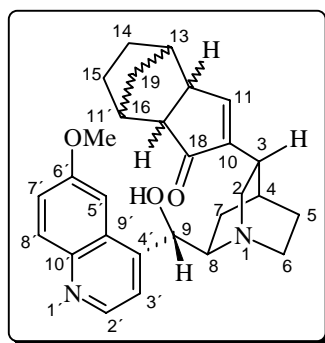
**NOE** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): H-5' eingestr. (7.46): H-7' (5.30 %), H-9 (15.98 %); H-3' eingestr. (7.36): H-2' (22.36 %), H-9 (1.14 %), H-8 (2.53 %); H-9 eingestr. (6.85): H-5' (16.96 %), H-11 (3.16 %), H-8 (2.65 %), H-2<sub>endo</sub> (3.94 %); H-8 eingestr. (3.41): H-5' (3.17 %), H-3' (4.20 %), H-9 (2.23 %), H-6<sub>endo</sub> (3.54 %), H-7<sub>exo</sub> (3.52 %); H-2 eingestr. (3.18): H-3' (5.15 %), H-9 (4.13 %), H-3 (5.73 %).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 211.03 (C, C-18), 169.75 (C, C-20), 158.12 (CH, C-11), 157.78 (C, C-6'), 149.72 (C, C-10), 147.27 (CH, C-2'), 144.62 (C, C-4'), 143.51 (C, C-10'), 131.69 (CH, C-8'), 127.96 (C, C-9'), 122.02 (CH, C-7'), 118.65 (CH, C-3'), 101.33 (CH, C-5'), 72.83 (CH, C-9), 58.81 (CH, C-8), 55.78 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 54.01 (CH, C-16a), 49.43 (CH<sub>2</sub>, C-2), 48.35 (CH, C-11a), 48.09 (CH<sub>2</sub>, C-6), 39.26 (CH, C-13), 38.23 (CH, C-16), 31.92 (CH, C-3), 31.08 (CH<sub>2</sub>, C-19), 29.08 (CH<sub>2</sub>, C-14), 28.38 (CH<sub>2</sub>, C-15), 25.84 (CH<sub>2</sub>, C-7), 25.73 (CH, C-4), 23.13 (CH<sub>2</sub>, C-5), 21.15 (CH<sub>3</sub>, C-21).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2956 cm<sup>-1</sup> s, 2876 m, 1744 s, 1692 s, 1620 m, 1592 w, 1508 m, 1472 m, 1456 m, 1432 m, 1368 w, 1300 m, 1228 s, 1136 w, 1088 m, 1064 m, 1028 s, 844 m.

**MS-FAB**: *m/z* 487 (M<sup>+</sup>+1, 100), 445 (43), 428 (17), 413 (23), 391 (14), 256 (11), 188 (9), 167 (15), 149 (70), 136 (16).

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*11*aR/S*,16*aR/S*)-3-(11*a*,13,14,15,16,16*a*-hexahydro-13,16-methano-indol-18-onyl)-6'-methoxy-cinchonan-9-ol **108c**



Ungeschütztes Didehydrochinidin **64a** (161 mg, 0.50 mmol, 1 eq), Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> (222 mg, 0.65 mmol, 1.3 eq) und Norbornen (47 mg, 0.50 mmol, 1 eq) wurden abweichend von der AAV **XI** in Toluol (10 ml) bei 90 °C zum Cyclopentenon **108c** (32 %, 71 mg, 0.16 mmol, dr = 62:38) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden nur die Signale des Hauptdiastereomers angegeben.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.62 (m, 1 H, H-2'), 7.96 (d, 1 H, *J* 9.3 Hz, H-8'), 7.53 (m, 1 H, H-5'), 7.40-7.23 (m, 2 H, H-7', H-3'), 7.10 (m, 1 H, H-11), 5.82 (m, 1 H, H-9), 3.77 (s, 3 H, H-11'), 3.22-2.96 (m, 4 H, H-8, H-2, H-2, H-6), 2.95-2.80 (m, 1 H, H-6), 2.70-2.54 (m, 2 H, H-3, H-16a), 2.35 (s, 1 H, H-11a), 2.23-2.11 (m, 2 H, H-13, H-16), 1.92-1.62 (m, 3 H, H-4, H-7, H-7), 1.61-1.42 (m, 2 H, H-5, H-5), 1.39-1.17 (m, 2 H, H-14, H-14) und 1.05-0.78 (m, 4 H, H-15, H-15, H-19, H-19).

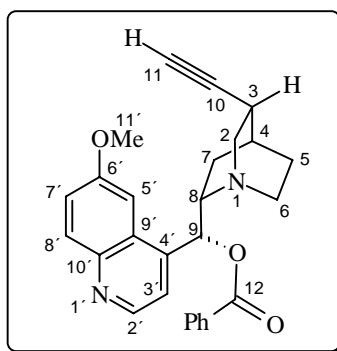
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  211.23 (C, C-18), 159.18 (CH, C-11), 157.73 (C, C-6'), 149.29 (C, C-10), 147.36 (CH, C-2'), 144.05 (C, C-4'), 143.93 (C, C-10'), 131.45 (CH, C-8'), 126.89 (C, C-9'), 121.49 (CH, C-7'), 118.49 (CH, C-3'), 101.12 (CH, C-5'), 70.63 (CH, C-9), 59.46 (CH, C-8), 55.57 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 53.92 (CH, C-16a), 49.87 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 48.65 (CH, C-11a), 48.24 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 39.18 (CH, C-13), 38.12 (CH, C-16), 31.52 (CH, C-3), 31.03 ( $\text{CH}_2$ , C-19), 29.06 ( $\text{CH}_2$ , C-14), 28.36 ( $\text{CH}_2$ , C-15), 26.38 (CH, C-4), 25.51 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 20.18 ( $\text{CH}_2$ , C-5).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2956  $\text{cm}^{-1}$  s, 2876 m, 1688 s, 1620 s, 1592 w, 1508 m, 1472 m, 1432 m, 1364 w, 1312 w, 1260 m, 1240 s, 1136 w, 1092 w, 1080 w, 1032 m, 832 m.

**MS-MAT** (150 °C):  $m/z$  444 ( $\text{M}^+$ , 7.25), 256 (9.67), 220 (8.97), 211 (6.18), 203 (6.12), 189 (12.08), 162 (9.18), 148 (100.00), 133 (17.35), 125 (11.55), 111 (12.57), 99 (58.59), 91 (13.16), 83 (48.23), 76 (29.81).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ ): ber.: 444.2413, gef.: 444.2413.

(3*R*,4*S*,8*S*,9*R*)-9-Benzoyloxy-10,11-didehydro-6'-methoxy-cinchonan **64i**



Benzoylchlorid (0.47 ml, 4.04 mmol, 1.3 eq) und  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.77 ml, 5.59 mmol, 1.8 eq) wurden tropfenweise zu einer auf 0 °C eingekühlten Lösung von 10,11-Didehydrochinin **64c** (1.00 g, 3.11 mmol, 1 eq) in DCM (30 ml) gegeben. Die gelbliche Reaktionslösung wurde 12 h lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit  $\text{H}_2\text{O}$  und ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wurde mehrfach mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), abfiltriert und eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes ( $\text{EtOAc/MeOH}$  20:1) ermöglichte die Isolierung des benzylierten 10,11-Didehydrochinins **64i** (85 %, 1.12 g, 2.64 mmol) in Form farbloser Plättchen.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.77 (d, 1 H,  $J$  4.5 Hz, H-2'), 8.13 (m, 2 H, Ph-H), 8.07 (d, 1 H,  $J$  9.2 Hz, H-8'), 7.63 (m, 1 H, Ph-H), 7.56 (d, 1 H,  $J$  2.7 Hz, H-5'), 7.51 (m, 3 H, 2 Ph-H, H-3'), 7.41 (dd, 1 H,  $J$  9.3 und 2.7 Hz, H-7'), 6.79 (d, 1 H,  $J$  6.9 Hz, H-9), 3.97 (s, 3 H, H-11'), 3.77-3.72 (m, 1 H, H-8), 3.29-3.16 (m, 2 H, H-2, H-2), 2.91-2.86 (m, 1 H, H-6<sub>endo</sub>), 2.74-2.66 (m, 1 H, H-6<sub>exo</sub>), 2.59-2.54 (m, 1 H, H-3), 2.28-2.21 (m, 1 H, H-7<sub>exo</sub>), 2.12-2.07 (m, 1 H, H-4), 2.08 (d, 1 H,  $J$  2.5 Hz, H-11), 1.82-1.74 (m, 2 H, H-5, H-7) und 1.55-1.46 (m, 1 H, H-5).

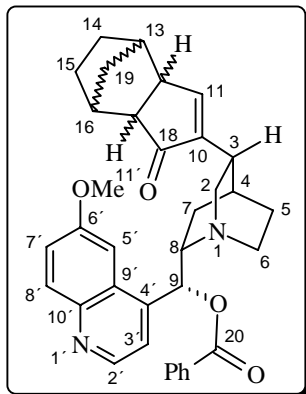
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.55 (C, C-12), 158.01 (C, C-6'), 147.41 (CH, C-2'), 144.76 (C, C-4'), 143.59 (C, C-10'), 133.50 (CH, Ph), 131.78 (CH, C-8'), 129.74 (CH, Ph), 129.66 (C, Ph), 128.86 (CH, Ph), 126.98 (C, C-9'), 121.98 (CH, C-7'), 118.87 (CH, C-3'), 101.45 (CH, C-5'), 87.59 (C, C-10), 74.22 (CH, C-9), 68.93 (CH, C-11), 58.91 (CH, C-8), 57.57 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 55.62 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 41.96 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 27.46 (CH, C-3), 26.83 (CH, C-4), 26.23 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 24.47 ( $\text{CH}_2$ , C-7).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3305  $\text{cm}^{-1}$  m, 2950 s, 2869 m, 2110 w, 1722 s, 1622 s, 1595 m, 1509 s, 1474 m, 1452 m, 1433 m, 1364 w, 1315 m, 1268 s, 1177 m, 1110 s, 1096 s, 1027 s, 853 m, 829 m.

**MS-MAT (150 °C):**  $m/z$  426 ( $M^+$ , 18.46), 387 (2.09), 321 (4.75), 305 (10.93), 265 (1.16), 214 (1.49), 188 (26.63), 172 (6.79), 134 (100.00), 105 (46.00).

**HRMS ( $M^+ = C_{27}H_{26}N_2O_3$ ):** ber.: 426.1943, gef.: 426.1942.

(3*R*,4*S*,8*S*,9*R*,11*aR/S*,16*aR/S*)-9-Benzoyloxy-3-(11*a*,13,14,15,16,16*a*-hexahydro-13,16-methano-indol-18-onyl)-6'-methoxy-cinchonan **109a**



Benzoyliertes Didehydrochinin **64i** (230 mg, 0.54 mmol, 1 eq),  $Co_2(CO)_8$  (240 mg, 0.70 mmol, 1.3 eq), Norbornen (76 mg, 0.81 mmol, 1.5 eq) und NMO (632 mg, 5.40 mmol, 10 eq) wurden entsprechend der AAV **XI** regioselektiv zum Cyclopentenon **109a** (81 %, 240 mg, 0.44 mmol, dr = 63:37) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden meistens nur die Signale des Hauptdiastereomers angegeben.

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.73 (m, 1 H, H-2'), 8.07-7.98 (m, 3 H, Ph-H, H-8'), 7.57-7.52 (m, 2 H, 1 Ph-H, H-5'), 7.47-7.40 (m, 3 H, 2 Ph-H, H-3'), 7.36 (m, 1 H, H-7'), 7.27 / 7.20 (m, 1 H, H-11), 6.80 / 6.78 (d, 1 H,  $J$  7.8 Hz, H-9), 3.94 (s, 3 H, H-11'), 3.51-3.45 (m, 1 H, H-8), 3.10-3.03 (m, 2 H, H-2, H-2), 2.87-2.71 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.65-2.61 (m, 1 H, H-3), 2.59-2.55 (m, 1 H, H-16a), 2.35-2.31 (m, 1 H, H-11a), 2.16-2.07 (m, 2 H, H-13, H-16), 1.93-1.88 (m, 1 H, H-4), 1.78-1.70 (m, 1 H, H-7), 1.69-1.49 (m, 3 H, H-5, H-7, H-5), 1.33-1.19 (m, 4 H, H-14, H-14, H-15, H-15) und 0.98-0.84 (m, 2 H, H-19, H-19).

**NOE** (400 MHz,  $CDCl_3$ ): H-11 eingestr. (7.27): H-9 (0.87 %), H-2 (3.23 %), H-3 (5.68 %), H-11a (4.03 %), H-4 (2.97 %); H-9 eingestr. (6.80): H-5' (15.46 %), H-3' (4.68 %), H-8 (2.07 %), H-2 (6.32 %), H7<sub>exo</sub> (2.24 %); H-8 eingestr. (3.51): H-3' (6.73 %), H-9 (1.96 %), H-2 (5.68 %), H-7<sub>endo</sub> (7.03 %).

**$^{13}C$ -NMR-DEPT** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  211.07 (C, C-18), 165.68 (C, C-20), 157.89 (CH, C-11), 157.81 (C, C-6'), 149.96 (C, C-10), 147.45 (CH, C-2'), 144.77 (C, C-4'), 143.91 (C, C-10'), 133.42 (CH, Ph), 131.77 (CH, C-8'), 129.74 (CH, Ph), 129.59 (C, Ph), 128.54 (CH, Ph), 127.23 (C, C-9'), 121.85 (CH, C-7'), 118.90 (CH, C-3'), 101.73 (CH, C-5'), 73.55 (CH, C-9), 59.59 (CH, C-8), 56.02 (CH<sub>2</sub>, C-2), 55.56 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 53.94 (CH, C-16a), 48.35 (CH, C-11a), 41.72 (CH<sub>2</sub>, C-6), 39.15 (CH, C-13), 38.14 (CH, C-16), 32.26 (CH, C-3), 31.04 (CH<sub>2</sub>, C-19), 29.05 (CH<sub>2</sub>, C-14), 28.36 (CH<sub>2</sub>, C-15), 26.34 (CH<sub>2</sub>, C-7), 25.81 (CH, C-4), 23.86 (CH<sub>2</sub>, C-5).

**IR** ( $CHCl_3$ ):  $\nu$  2956  $cm^{-1}$  s, 2875 m, 1721 s, 1692 s, 1622 m, 1601 w, 1509 m, 1475 m, 1453 m, 1433 m, 1366 w, 1315 m, 1268 s, 1244 s, 1177 m, 1109 s, 1095 m, 1027 s, 853 m.

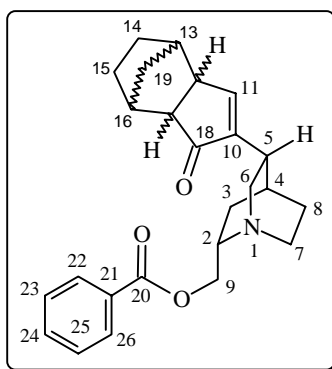
**MS-MAT (150 °C):**  $m/z$  548 ( $M^+$ , 61.03), 533 (9.13), 507 (4.79), 481 (4.92), 443 (46.16), 427 (65.99), 387 (13.59), 362 (9.10), 305 (6.61), 294 (11.86), 256 (100.00), 230 (19.55), 188 (77.72), 160 (6.75), 131 (4.80), 105 (80.16).

**HRMS ( $M^+ = C_{35}H_{36}N_2O_4$ ):** ber.: 548.2675, gef.: 548.2676.

**Elementaranalyse:** ber. für  $C_{35}H_{36}N_2O_4$ : C: 74.62, H: 6.61, N: 5.11; gef.: C: 74.57, H: 6.42, N: 4.98.



(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*,11*aR/S*,16*aR/S*)-2-Benzoyloxymethyl-5-(11*a*,13,14,15,16,16*a*-hexahydro-13,16-methano-indol-18-onyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan **110a**



Benzoyliertes Didehydroquincorin **90** (133 mg, 0.49 mmol, 1 eq),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (220 mg, 0.64 mmol, 1.3 eq), Norbornen (69 mg, 0.74 mmol, 1.5 eq) und NMO (578 mg, 4.94 mmol, 10 eq) wurden entsprechend der AAV **XI** regioselektiv zum Cyclopentenon **110a** (79 %, 153 mg, 0.39 mmol, dr = 64:36) umgesetzt. Daten für das Hauptdiastereomer:

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.06-8.04 (m, 2 H, Ph-H), 7.57-7.52 (m, 1 H, Ph-H), 7.45-7.40 (m, 2 H, Ph-H), 7.23 (s, 1 H, H-11), 4.44-4.38 (m, 1 H, H-9), 4.28-4.23 (m, 1 H, H-9), 3.35-3.21 (m, 2 H, H-2, H-6<sub>endo</sub>), 3.18-3.09 (m, 1 H, H-7), 2.91-2.84 (m, 1 H, H-6<sub>exo</sub>), 2.82-2.74 (m, 1 H, H-7), 2.72-2.65 (m, 1 H, H-5), 2.64-2.62 (m, 1 H, H-11a), 2.41-2.37 (m, 1 H, H-16a), 2.22-2.17 (m, 2 H, H-13, H-16), 1.94-1.89 (m, 1 H, H-4), 1.75-1.53 (m, 4 H, H-3, H-8, H-8, H-3), 1.36-1.23 (m, 3 H, H-14, H-14, H-15), 1.10-1.07 (m, 1 H, H-15) und 0.97-0.92 (m, 2 H, H-19, H-19).

**NOE** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): H-11 eingestr. (7.23): H-9 (0.22 %), H-6 (4.64 %), H-11a (5.79 %), H-13 (3.36 %), H-4 (1.12 %), H-3 (2.12 %); H-5 eingestr. (2.72): H-11 (1.65 %), H-6 (6.28 %), H-16a (2.89 %), H-4 (5.63 %), H-8 (5.78 %).

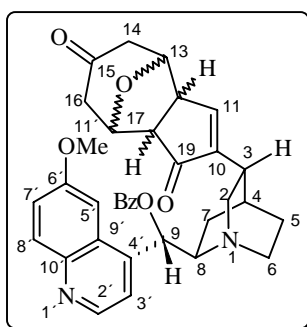
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  210.88 (C, C-18), 166.66 (C, C-20), 157.42 (CH, C-11), 151.23 (C, C-10), 132.93 (CH, C-24), 130.11 (C, C-21), 129.68 (CH, C-22, C-26), 128.28 (CH, C-23, C-25), 66.14 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 55.17 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 54.69 (CH, C-2), 53.97 (CH, C-16a), 48.13 (CH, C-11a), 41.40 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 39.13 (CH, C-13), 38.14 (CH, C-16), 31.79 (CH, C-5), 31.12 ( $\text{CH}_2$ , C-19), 29.08 ( $\text{CH}_2$ , C-14), 28.37 ( $\text{CH}_2$ , C-15), 27.66 (CH, C-5), 25.04 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 24.99 ( $\text{CH}_2$ , C-3).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2956  $\text{cm}^{-1}$  s, 2874 m, 1724 s, 1695 s, 1619 m, 1603 m, 1584 w, 1474 m, 1452 s, 1395 w, 1315 m, 1274 s, 1177 m, 1119 s, 1098 m, 1070 m, 1027 m, 976 m, 943 w.

**MS-MAT (RT)**:  $m/z$  391 ( $\text{M}^+$ , 12.73), 287 (9.31), 270 (16.30), 256 (21.11), 230 (13.20), 222 (10.41), 182 (5.54), 164 (12.50), 148 (23.61), 134 (78.28), 121 (65.69), 105 (100.00).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_1\text{O}_3$ ): ber.: 391.2147, gef.: 391.2149.

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*,11*aR/S*,17*aR/S*)-9-Benzoyloxy-3-(18-oxa-tricyclo[5.3.1.0<sup>11a,17a</sup>]undec-10-en-15,19-dionyl)-6'-methoxy-cinchonan **108d**



Benzoyliertes Didehydrochinidin **64h** (160 mg, 0.38 mmol, 1 eq),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (167 mg, 0.49 mmol, 1.3 eq), Oxabicyclus A (70 mg, 0.57 mmol, 1.5 eq) und NMO (439 mg, 3.76 mmol, 10 eq) wurden entsprechend der AAV **XI** regioselektiv zum Cyclopentenon **108d** (82 %, 178 mg, 0.31 mmol, dr = 78:22) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden nur die Signale des Hauptdiastereomers angegeben.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.74 (m, 1 H, H-2'), 8.07 (m, 2 H, Ph-H), 7.58 (m, 1 H, H-8'), 7.48-7.41 (m, 3 H, 1 Ph-H, H-5', H-3'), 7.49-7.44 (m, 2 H, 2 Ph-H), 7.37 (m, 1 H, H-7'), 7.27 (m, 1 H, H-11), 6.84 / 6.79 (d, 1 H,  $J$  7.8 Hz, H-9), 4.75-4.69 (m, 1 H, H-13), 4.42-4.38 (m, 1 H, H-17), 3.95 (s, 3 H, H-11'), 3.51-3.43 (m, 1 H, H-8), 3.28-3.19 (m, 1 H, H-2), 3.13-2.97 (m, 2 H, H-2, H-6), 2.89-2.67 (m, 5 H, H-6, H-14, H-14, H-16, H-16), 2.63-2.57 (m, 1 H, H-3), 2.46-2.28 (m, 2 H, H-17a, H-11a), 1.95-1.86 (m, 1 H, H-4) und 1.77-1.52 (m, 4 H, H-7, H-7, H-5, H-5).

**NOE** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): H-11 eingestr. (7.27): H-8' (3.62 %), H-13 (4.29 %), H-2 (4.66 %), H-3 (2.67 %), H-11a (4.38 %), H7<sub>endo</sub> (2.38 %); H-9 eingestr. (6.84): H-5' (18.65 %), H-3' (3.66 %), H-11 (2.41 %), H-8 (2.99 %), H-2<sub>endo</sub> (4.65 %), H-7<sub>exo</sub> (8.38 %); H-8 eingestr. (3.51): H-3' (4.85 %), H-5' (5.60 %), H-2 (8.21 %).

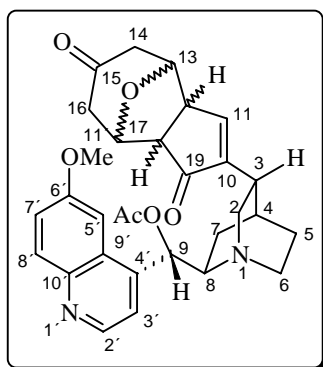
$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  207.89 (C, C-19), 205.22 (C, C-15), 165.76 (C, C-20), 157.99 (C, C-6'), 155.89 (CH, C-11), 148.74 (C, C-10), 147.36 (CH, C-2'), 144.74 (C, C-4'), 143.52 (C, C-10'), 133.60 (CH, Ph), 131.91 (CH, C-8'), 129.72 (CH, Ph), 129.68 (C, Ph), 128.64 (CH, Ph), 126.79 (C, C-9'), 121.77 (CH, C-7'), 118.89 (CH, C-3'), 101.89 (CH, C-5'), 78.25 (CH, C-13), 76.46 (CH, C-17), 73.59 (CH, C-9), 59.42 (CH, C-8), 55.59 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 54.49 (CH, C-17a), 49.31 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 48.54 (CH, C-11a), 48.13 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 47.76 ( $\text{CH}_2$ , C-14), 47.42 ( $\text{CH}_2$ , C-16), 32.20 (CH, C-3), 26.15 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 25.68 (CH, C-4), 23.53 ( $\text{CH}_2$ , C-5).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2954  $\text{cm}^{-1}$  s, 2876 m, 1713 s, 1622 s, 1600 m, 1509 m, 1474 m, 1453 m, 1433 m, 1356 w, 1315 m, 1267 s, 1177 m, 1109 s, 1095 m, 1069 m, 1028 m, 852 m.

**MS-MAT** (120 °C):  $m/z$  578 ( $\text{M}^+$ , 26.83), 473 (21.07), 456 (9.95), 427 (6.97), 387 (7.25), 293 (7.53), 286 (40.61), 230 (11.36), 211 (7.49), 188 (41.78), 159 (10.96), 131 (6.97), 105 (100.00).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$ ): ber.: 578.2417, gef.: 578.2416.

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*,11*aR*/*S*,17*aR*/*S*)-9-Acetoxy-3-(18-oxa-tricyclo[5.3.1.0<sup>11a,17a</sup>]undec-10-en-15,19-dionyl)-6'-methoxy-cinchonan **108e**



Acetyliertes Didehydrochinidin **64f** (150 mg, 0.41 mmol, 1 eq),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (183 mg, 0.54 mmol, 1.3 eq) und Oxabicyclus A (51 mg, 0.41 mmol, 1.5 eq) wurden abweichend von der AAV **XI** bei 90 °C in Toluol regioselektiv zum Cyclopentenon **108e** (40 %, 85 mg, 0.16 mmol, dr = 58:42) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden nur die Signale des Hauptdiastereomers angegeben.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.77 (m, 1 H, H-2'), 8.07 (d, 1 H,  $J$  9.2 Hz, H-8'), 7.45-7.35 (m, 3 H, H-5', H-3', H-7'), 7.31 (m, 1 H, H-11), 6.68 / 6.63 (d, 1 H,  $J$  7.8 Hz, H-9), 4.82-4.78

(m, 1 H, H-13), 4.62-4.57 (m, 1 H, H-17), 4.00 / 3.98 (s, 3 H, H-11'), 3.80-3.78 (m, 1 H, H-8), 3.43-3.33 (m, 2 H, H-2, H-2), 3.17-3.06 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.91-2.77 (m, 4 H, H-14, H-14, H-16, H-16), 2.69-2.62 (m, 1 H, H-3), 2.56-2.49 (m, 2 H, H-17a, H-11a), 2.18 / 2.14 (s, 3 H, H-21), 1.99-1.95 (m, 1 H, H-4) und 1.77-1.57 (m, 4 H, H-7, H-7, H-5, H-5).

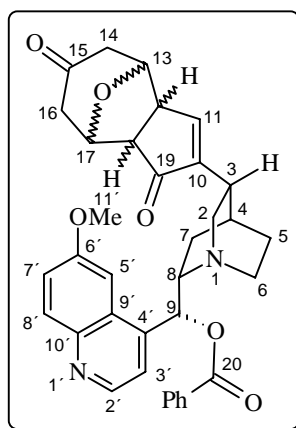
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 207.86 (C, C-19), 205.19 (C, C-15), 169.99 (C, C-20), 158.09 (C, C-6'), 155.89 (CH, C-11), 148.68 (C, C-10), 147.34 (CH, C-2'), 144.64 (C, C-4'), 143.29 (C, C-10'), 131.69 (CH, C-8'), 126.91 (C, C-9'), 121.86 (CH, C-7'), 118.82 (CH, C-3'), 101.85 (CH, C-5'), 78.37 (CH, C-13), 76.63 (CH, C-17), 72.47 (CH, C-9), 58.79 (CH, C-8), 55.75 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 54.46 (CH, C-17a), 49.36 (CH<sub>2</sub>, C-2), 49.21 (CH, C-11a), 48.59 (CH<sub>2</sub>, C-6), 48.17 (CH<sub>2</sub>, C-14), 47.46 (CH<sub>2</sub>, C-16), 32.19 (CH, C-3), 25.93 (CH<sub>2</sub>, C-7), 25.72 (CH, C-4), 23.63 (CH<sub>2</sub>, C-5), 21.14 (CH<sub>3</sub>, C-21).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2960 cm<sup>-1</sup> s, 2876 m, 1716 s, 1692 s, 1620 s, 1592 m, 1508 s, 1472 m, 1432 m, 1404 w, 1372 m, 1228 s, 1136 m, 1076 m, 1032 m, 988 w, 848 m.

**MS-MAT** (200 °C): *m/z* 516 (M<sup>+</sup>, 100.00), 501 (11.94), 474 (21.17), 457 (58.08), 433 (14.82), 417 (2.98), 344 (4.12), 325 (20.35), 310 (12.63), 287 (93.10), 265 (5.33), 253 (9.06), 231 (15.61), 201 (15.22), 189 (48.85), 168 (20.39), 159 (12.30), 149 (8.74), 122 (12.40).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>): ber.: 516.2260, gef.: 516.2262.

(3*R*,4*S*,8*S*,9*R*,11*aR/S*,17*aR/S*)-9-Benzoyloxy-3-(18-oxa-tricyclo[5.3.1.0<sup>11*a*,17*a*</sup>])undec-10-en-15,19-dionyl)-6'-methoxy-cinchonan **109b**



Benzoyliertes Didehydrochinin **64i** (160 mg, 0.38 mmol, 1 eq), Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> (167 mg, 0.49 mmol, 1.3 eq), Oxabicyclus A (70 mg, 0.57 mmol, 1.5 eq) und NMO (439 mg, 3.76 mmol, 10 eq) wurden entsprechend der AAV **XI** regioselektiv zum Cyclopentenon **109b** (77 %, 217 mg, 0.38 mmol, dr = 71:29) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden nur die Signale des Hauptdiastereomers angegeben.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.69 (m, 1 H, H-2'), 8.08 (m, 2 H, Ph-H), 8.02 (m, 1 H, H-8'), 7.58 (m, 1 H, H-3'), 7.50-7.42 (m, 3 H, 2 Ph-H, H-5'), 7.42-7.35 (m, 2 H, Ph-H, H-7'), 7.13 (m, 1 H, H-11), 6.78 (d, 1 H, *J* 5.5 Hz, H-9), 4.72-4.68 (m, 1 H, H-13), 4.40-4.37 (m, 1 H, H-17), 3.97 (s, 3 H, H-11'), 3.49-3.40 (m, 1 H, H-8), 3.27-3.15 (m, 3 H, H-2, H-2, H-6), 2.84-2.59 (m, 6 H, H-6, H-14, H-14, H-16, H-16, H-3), 2.43-2.31 (m, 2 H, H-17a, H-11a), 2.05-2.00 (m, 1 H, H-4) und 1.85-1.51 (m, 4 H, H-7, H-7, H-5, H-5).

**NOE** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): H-11 eingestr. (7.13): H-2' (1.44 %), H-9 (1.01 %), H-13 (3.50 %), H-8 (2.39 %), H-2 (7.90 %), H-3 (5.54 %), H-11a (1.42 %), H-4 (1.94 %); H-9 eingestr. (6.78): H-5' (16.98 %), H-3' (3.32 %), H-11 (0.44 %), H-8 (1.76 %), H-2<sub>endo</sub> (2.89 %), H-7<sub>exo</sub> (5.66 %); H-8 eingestr. (3.51): H-5' (4.23 %), H-11 (1.94 %), H-9 (2.32 %), H-2 (7.37 %).

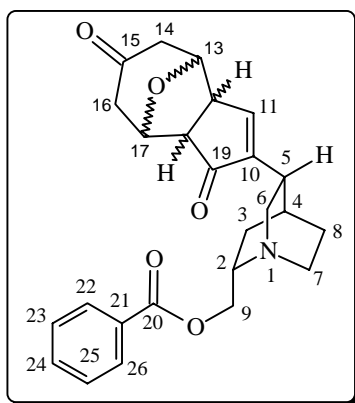
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  207.69 (C, C-19), 205.06 (C, C-15), 165.41 (C, C-20), 158.12 (C, C-6'), 155.23 (CH, C-11), 149.78 (C, C-10), 147.39 (CH, C-2'), 144.66 (C, C-4'), 143.59 (C, C-10'), 133.56 (CH, Ph), 131.88 (CH, C-8'), 129.61 (CH, Ph), 129.34 (C, Ph), 128.67 (CH, Ph), 127.05 (C, C-9'), 121.91 (CH, C-7'), 118.42 (CH, C-3'), 101.42 (CH, C-5'), 78.27 (CH, C-13), 76.44 (CH, C-17), 74.19 (CH, C-9), 59.38 (CH, C-8), 55.75 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 55.54 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 54.46 (CH, C-17a), 48.88 (CH, C-11a), 48.48 ( $\text{CH}_2$ , C-14), 47.96 ( $\text{CH}_2$ , C-16), 42.60 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 32.29 (CH, C-3), 27.65 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 25.25 (CH, C-4), 23.51 ( $\text{CH}_2$ , C-5).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2956  $\text{cm}^{-1}$  s, 2871 m, 1718 s, 1622 m, 1595 m, 1509 m, 1474 m, 1452 m, 1433 m, 1356 w, 1315 m, 1267 s, 1177 m, 1109 s, 1095 m, 1070 m, 1028 m, 854 m.

**MS-MAT** (120 °C):  $m/z$  578 ( $\text{M}^+$ , 6.01), 473 (5.50), 457 (7.77), 293 (4.44), 286 (100.00), 253 (3.68), 237 (3.63), 214 (7.29), 188 (24.36), 159 (4.95), 136 (3.42), 105 (29.12).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$ ): ber.: 578.2417, gef.: 578.2417.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*,11*aR/S*,17*aR/S*)-9-Benzoyloxy-5-(18-oxa-tricyclo[5.3.1.0<sup>11*a*,17*a*</sup>]undec-10-en-15,19-dionyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan **110b**



Benzoyliertes Didehydroquincorin **90** (177 mg, 0.66 mmol, 1 eq),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (293 mg, 0.86 mmol, 1.3 eq), Oxabicyclus A (122 mg, 0.99 mmol, 1.5 eq) und NMO (769 mg, 6.58 mmol, 10 eq) wurden entsprechend der AAV **XI** regioselektiv zum Cyclopentenon **110b** (74 %, 205 mg, 0.49 mmol, dr = 76:24) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden nur die Signale des Hauptdiastereomers angegeben.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.06 (m, 2 H, Ph-H), 7.57-7.53 (m, 1 H, Ph-H), 7.45-7.41 (m, 2 H, Ph-H), 7.33-7.30 (m, 1 H, H-11), 4.78-4.74 (m, 1 H, H-17), 4.53-4.49 (m, 1 H, H-13), 4.43-4.38 (dd, 1 H,  $J$  11.5 und 8.3 Hz, H-9), 4.28-4.22 (dd, 1 H,  $J$  11.5 und 5.9 Hz, H-9), 3.34-3.21 (m, 3 H, H-2, H-6, H-7), 3.18-3.11 (m, 1 H, H-7), 2.95-2.88 (m, 1 H, H-6), 2.83-2.73 (m, 4 H, H-14, H-14, H-16, H-16), 2.72-2.66 (m, 1 H, H-5), 2.47 (m, 1 H, H-17a), 2.44 (m, 1 H, H-11a), 1.98-1.93 (m, 1 H, H-4) und 1.75-1.57 (m, 4 H, H-8, H-8, H-3, H-3).

**NOE** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): H-11 eingestr. (7.33): H-13 (5.24 %), H-9 (0.99 %), H-6<sub>endo</sub> (9.51 %), H-5 (1.59 %); H-9 eingestr. (4.43): H-9 (24.14 %), H-2 (4.71 %), H-7 (4.40 %); H-7 eingestr. (3.18): H-9 (2.01 %), H-5 (10.24 %).

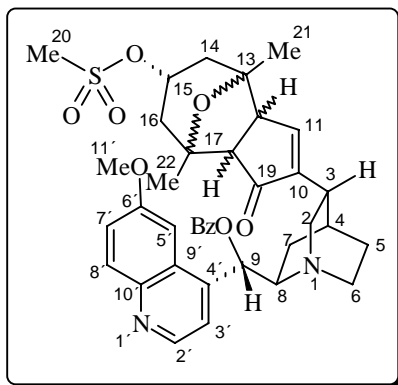
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  207.74 (C, C-19), 205.23 (C, C-15), 166.64 (C, C-20), 155.49 (CH, C-11), 149.82 (C, C-10), 133.04 (CH, Ph), 130.02 (C, Ph), 129.69 (CH, Ph), 128.35 (CH, Ph), 78.29 (CH, C-13), 76.56 (CH, C-17), 65.94 (CH, C-9), 54.63 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 54.58 (CH, C-2), 54.38 (CH, C-17a), 48.97 (CH, C-11a), 48.53 ( $\text{CH}_2$ , C-14), 48.05 ( $\text{CH}_2$ , C-16), 41.33 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 32.01 (CH, C-5), 27.39 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 24.91 (CH, C-4), 24.78 ( $\text{CH}_2$ , C-8).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2954  $\text{cm}^{-1}$  s, 2870 m, 1714 s, 1625 m, 1584 w, 1452 s, 1404 m, 1369 w, 1354 m, 1316 m, 1274 s, 1177 m, 1119 s, 1070 m, 1044 m, 1028 m, 1008 w, 863 m.

**MS-MAT (180 °C):**  $m/z$  421 ( $M^+$ , 46.20), 380 (3.79), 336 (2.17), 316 (26.22), 300 (30.01), 286 (57.09), 258 (3.47), 230 (23.28), 217 (6.87), 176 (5.49), 157 (1.30), 105 (100.00).

**HRMS ( $M^+ = C_{25}H_{27}N_1O_5$ ):** ber.: 421.1889, gef.: 421.1891.

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*,11*aR/S*,17*aR/S*)-9-Benzoyloxy-3-(13,17-dimethyl-15-methansulfonyloxy-18-oxatricyclo[5.3.1.0<sup>11a,17a</sup>]undec-10-en-19-onyl)-6'-methoxy-cinchonan **108f**



Benzoyliertes Didehydrochinidin **64h** (150 mg, 0.35 mmol, 1 eq),  $Co_2(CO)_8$  (157 mg, 0.46 mmol, 1.3 eq), Oxabicyclus B **OB2** (123 mg, 0.53 mmol, 1.5 eq) und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (412 mg, 3.52 mmol, 10 eq) wurden entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **XI** regioselektiv zum Cyclopentenon **108f** (72 %, 174 mg, 0.25 mmol, dr = 64:36) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden jeweils nur die Signale des Hauptdiastereomers angegeben.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.73 (m, 1 H, H-2'), 8.12-7.98 (m, 3 H, Ph-H, H-8'), 7.60-7.35 (m, 7 H, 3 Ph-H, H-5', H-3', H-7', H-11), 6.84-6.71 (m, 1 H, H-9), 4.07-3.99 (m, 1 H, H-15), 3.98 (s, 3 H, H-11'), 3.76-3.63 (m, 1 H, H-8), 3.53-3.33 (m, 2 H, H-2, H-2), 3.23-3.05 (m, 1 H, H-6), 3.00-2.68 (m, 6 H, H-6, H-14, H-14, H-16, H-16, H-3), 2.35-2.31 (m, 1 H, H-17a), 2.30 (m, 3 H,  $MeSO_2R$ ), 2.21 (m, 1 H, H-11a), 1.99-1.66 (m, 1 H, H-4), 1.82-1.52 (m, 4 H, H-7, H-7, H-5, H-5), 1.27 (m, 3 H, H-21) und 1.08 (m, 3 H, H-22).

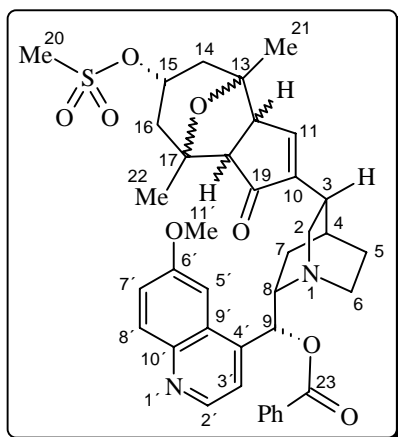
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  208.09 (C, C-19), 165.54 (C, C-23), 163.71 (CH, C-11), 158.03 (C, C-6'), 147.39 (CH, C-2'), 144.73 (C, C-4'), 143.68 (C, C-10'), 136.63 (C, C-10), 133.46 (CH, Ph), 131.84 (CH, C-8'), 129.79 (CH, Ph), 129.57 (C, Ph), 128.56 (CH, Ph), 127.46 (C, C-9'), 121.88 (CH, C-7'), 118.77 (CH, C-3'), 101.49 (CH, C-5'), 83.07 (CH, C-15), 77.38 (C, C-13), 76.35 (C, C-17), 74.41 (CH, C-9), 59.68 (CH, C-8), 55.69 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 54.39 (CH, C-17a), 49.55 (CH<sub>2</sub>, C-2), 48.92 (CH, C-11a), 48.61 (CH<sub>2</sub>, C-6), 38.55 (CH<sub>3</sub>, C-20), 35.72 (CH, C-3), 29.69 (CH<sub>2</sub>, C-14), 26.89 (CH<sub>2</sub>, C-7), 26.21 (CH<sub>2</sub>, C-16), 25.96 (CH, C-4), 24.38 (CH<sub>3</sub>, C-21), 23.79 (CH<sub>2</sub>, C-5), 23.71 (CH<sub>3</sub>, C-22).

**IR** ( $CHCl_3$ ):  $\nu$  2952  $cm^{-1}$  s, 2944 s, 2876 m, 1720 s, 1672 m, 1622 s, 1601 m, 1509 m, 1474 m, 1453 m, 1433 m, 1363 w, 1316 m, 1268 s, 1177 m, 1110 s, 1095 m, 1070 m, 1027 m, 854 m.

**MS-FAB:**  $m/z$  687 ( $M^+ + 1$ , 12), 663 (32), 617 (10), 531 (22), 490 (13), 397 (100), 329 (44), 307 (67), 259 (47).

**HRMS ( $M^+ = C_{38}H_{42}N_2O_8S$ ):** ber.: 687.2192, gef.: 687.2201.

(3*R*,4*S*,8*S*,9*R*,11*aR/S*,17*aR/S*)-9-Benzoyloxy-3-(13,17-dimethyl-15-methansulfonyloxy-18-oxatricyclo[5.3.1.0<sup>11a,17a</sup>]undec-10-en-19-onyl)-6'-methoxy-cinchonan **109c**



Benzoyliertes Didehydrochinin **64i** (150 mg, 0.35 mmol, 1 eq),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (157 mg, 0.46 mmol, 1.3 eq), Oxabicyclus B **OB2** (123 mg, 0.53 mmol, 1.5 eq) und NMO (412 mg, 3.52 mmol, 10 eq) wurden entsprechend der AAV **XI** regioselektiv zum Cyclopentenon **109c** (70 %, 169 mg, 0.25 mmol, dr = 62:38) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden nur die Signale des Hauptdiastereomers angegeben.

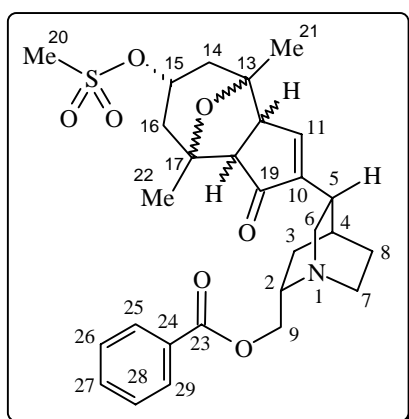
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.72 (m, 1 H, H-2'), 8.18-7.95 (m, 3 H, 2 Ph-H, H-8'), 7.63-7.31 (m, 7 H, 3 Ph-H, H-5', H-3', H-7', H-11), 6.83-6.68 (m, 1 H, H-9), 4.10-4.02 (m, 1 H, H-15), 4.01 (s, 3 H, H-11'), 3.81-3.61 (m, 1 H, H-8), 3.51-3.10 (m, 3 H, H-2, H-2, H-6), 3.04-2.92 (m, 1 H, H-6), 2.86-2.50 (m, 5 H, H-14, H-14, H-16, H-16, H-3), 2.31 (m, 3 H,  $\text{MeSO}_2\text{R}$ ), 2.30-2.22 (m, 1 H, H-17a), 2.19-2.08 (m, 1 H, H-11a), 2.04-1.52 (m, 5 H, H-4, H-7, H-7, H-5, H-5), 1.38 (m, 3 H, H-21) und 1.27 (m, 3 H, H-22).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  210.12 (C, C-19), 165.62 (C, C-23), 163.22 (CH, C-11), 158.06 (C, C-6'), 147.41 (CH, C-2'), 144.75 (C, C-4'), 143.57 (C, C-10'), 136.62 (C, C-10), 133.56 (CH, Ph), 131.87 (CH, C-8'), 129.65 (CH, Ph), 128.69 (CH, Ph), 128.28 (C, Ph), 126.97 (C, C-9'), 121.93 (CH, C-7'), 119.02 (CH, C-3'), 101.42 (CH, C-5'), 83.06 (CH, C-15), 77.27 (C, C-13), 76.35 (C, C-17), 74.37 (CH, C-9), 59.42 (CH, C-8), 55.74 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 55.35 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 53.80 (CH, C-17a), 46.34 (CH, C-11a), 42.64 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 38.54 ( $\text{CH}_3$ , C-20), 35.42 (CH, C-3), 28.32 ( $\text{CH}_2$ , C-14), 27.73 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 26.40 ( $\text{CH}_2$ , C-16), 25.42 (CH, C-4), 24.63 ( $\text{CH}_3$ , C-21), 23.93 ( $\text{CH}_3$ , C-22), 23.29 ( $\text{CH}_2$ , C-5).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2952  $\text{cm}^{-1}$  s, 2870 m, 1721 s, 1622 s, 1600 m, 1509 m, 1474 m, 1452 m, 1433 m, 1363 w, 1315 m, 1267 s, 1243 s, 1230 s, 1177 m, 1109 s, 1095 s, 1070 m, 1027 m, 854 m.

MS-FAB:  $m/z$  952 ( $\text{M}^+ + 2 \text{Cs}$ , 18), 687 ( $\text{M}^+ + 1$ , 6), 663 (9), 604 (14), 589 (18), 530 (16), 490 (7), 414 (8), 329 (30), 307 (24), 259 (17), 188 (19), 154 (100).

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*,11*aR/S*,17*aR/S*)-9-Benzoyloxy-5-(13,17-dimethyl-15-methansulfonyloxy-18-oxatricyclo[5.3.1.0<sup>11a,17a</sup>]undec-10-en-19-onyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan **110c**



Benzoyliertes Didehydroquincorin **90** (133 mg, 0.49 mmol, 1 eq),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (220 mg, 0.64 mmol, 1.3 eq), Oxabicyclus B **OB2** (172 mg, 0.74 mmol, 1.5 eq) und NMO (578 mg, 4.94 mmol, 10 eq) wurden entsprechend der AAV **XI** regioselektiv zum Cyclopentenon **110c** (65 %, 170 mg, 0.32 mmol, dr = 59:41) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden nur die Signale des Hauptdiastereomers angegeben.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.07 (m, 2 H, Ph-H), 7.59-7.52 (m, 1 H, Ph-H), 7.47-7.39 (m, 2 H, Ph-H), 7.23-7.20 (m, 1 H, H-11), 4.48-4.35 (m, 2 H, H-9, H-15), 4.33-4.16 (m, 1 H, H-9), 3.47-3.04 (m, 4 H, H-2, H-6, H-6, H-7), 2.97-2.88 (m, 1 H, H-7), 2.86-2.65 (m, 4 H, H-14, H-14, H-16, H-16), 2.43-2.38 (m, 1 H, H-5), 2.31 (m, 3 H,  $\text{MeSO}_2\text{R}$ ), 2.24 (m, 1 H, H-17a), 2.07 (m, 1 H, H-11a), 1.98-1.88 (m, 1 H, H-4), 1.84-1.52 (m, 4 H, H-8, H-8, H-3, H-3), 1.30-1.25 (m, 3 H, H-21) und 1.18-1.13 (m, 3 H, H-22).

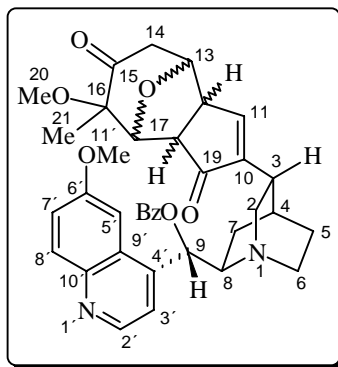
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  207.25 (C, C-19), 166.71 (C, C-23), 163.46 (CH, C-11), 136.65 (C, C-10), 133.01 (CH, Ph), 130.12 (C, Ph), 129.74 (CH, Ph), 128.35 (CH, Ph), 82.05 (CH, C-15), 78.38 (C, C-13), 76.75 (C, C-17), 65.89 (CH, C-9), 55.42 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 54.69 (CH, C-2), 52.98 (CH, C-17a), 46.65 (CH, C-11a), 41.41 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 39.62 ( $\text{CH}_3$ , C-20), 35.13 (CH, C-5), 27.92 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 26.95 ( $\text{CH}_2$ , C-14), 26.22 (CH, C-4), 25.38 ( $\text{CH}_2$ , C-16), 25.18 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 25.00 ( $\text{CH}_3$ , C-21), 24.14 ( $\text{CH}_3$ , C-22).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2949  $\text{cm}^{-1}$  s, 2869 m, 1715 s, 1637 w, 1602 m, 1575 w, 1452 m, 1372 w, 1315 m, 1274 s, 1177 m, 1118 s, 1070 m, 1027 m, 976 w.

**MS-MAT** (240 °C):  $m/z$  582 ( $\text{M}^+ + 3 \text{Na} - \text{Me}$ , 23.44), 556 ( $\text{M}^+ + \text{Na} + 4 \text{H}$ , 7.81), 477 (4.85), 447 (35.81), 421 (25.62), 365 (15.52), 325 (5.77), 301 (8.48), 284 (23.58), 258 (4.58), 230 (34.78), 216 (4.93), 190 (6.36), 162 (5.72), 136 (5.06), 105 (100.00).

**MS-FAB**:  $m/z$  622 ( $\text{M}^+ + 1 + 4 \text{Na}$ , 5), 583 (100), 557 (32), 529 (5), 461 (10), 401 (11), 355 (13), 341 (16), 329 (19), 307 (25), 281 (56), 221 (46), 207 (44).

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*,11*aR/S*,17*aR/S*)-9-Benzoyloxy-3-(16-methoxy-16-methyl-18-oxa-tricyclo-[5.3.1.0<sup>1*a*,17*a*</sup>]-undec-10-en-15,19-dionyl)-6'-methoxy-cinchonan **108g**



Benzoyliertes Didehydrochinidin **64h** (160 mg, 0.38 mmol, 1 eq),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (167 mg, 0.49 mmol, 1.3 eq), Oxabicyclus C (96 mg, 0.57 mmol, 1.5 eq) und NMO (439 mg, 3.76 mmol, 10 eq) wurden entsprechend der AAV **XI** regioselektiv zum Cyclopentenon **108g** (77 %, 180 mg, 0.29 mmol, dr = 74:26) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden nur die Signale des Hauptdiastereomers angegeben.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.74 (m, 1 H, H-2'), 8.09 (m, 2 H, Ph-H), 8.03 (m, 1 H, H-8'), 7.60 (m, 1 H, Ph-H), 7.54-7.42 (m, 4 H, H-5', H-3', 2 Ph-H), 7.39 (dd, 1 H,  $J$  9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 7.26 (m, 1 H, H-11), 6.87 (d, 1 H,  $J$  6.9 Hz, H-9), 4.37 (m, 1 H, H-13), 4.32 (m, 1 H, H-17), 3.97 (s, 3 H, H-11'), 3.50 (s, 3 H, H-20), 3.51-3.42 (m, 1 H, H-8), 3.18-3.13 (m, 1 H, H-2), 3.11-3.04 (m, 2 H, H-2, H-6), 2.95-2.74 (m, 3 H, H-6, H-14, H-14), 2.67-2.58 (m, 2 H, H-3, H-17a), 2.39-2.33 (m, 1 H, H-11a), 1.98-1.91 (m, 1 H, H-4), 1.81-1.54 (m, 4 H, H-7, H-7, H-5, H-5) und 1.52 (s, 3 H, H-21).

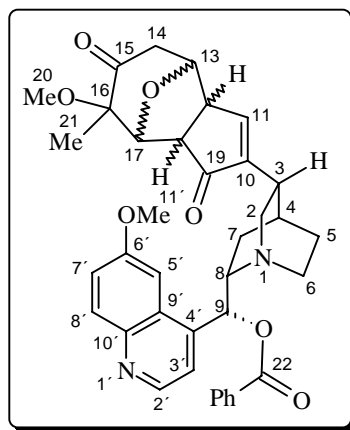
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  208.29 (C, C-19), 207.30 (C, C-15), 165.78 (C, C-22), 159.06 (C, C-6'), 156.68 (CH, C-11), 148.23 (C, C-10), 147.43 (CH, C-2'), 144.73 (C, C-4'), 143.55 (C, C-10'), 133.69 (CH, Ph), 131.79 (CH, C-8'), 129.75 (CH, Ph), 129.57 (C, Ph), 128.65 (CH, Ph), 127.15 (C, C-9'), 121.88 (CH, C-7'), 118.94 (CH, C-3'), 101.76 (CH, C-5'), 84.77 (CH, C-13), 81.56 (C, C-16), 77.12 (CH, C-17), 73.56 (CH, C-9), 59.37 (CH, C-8), 55.71 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 52.51 (CH, C-17a), 51.39 ( $\text{CH}_3$ , C-20), 49.34 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 48.71 (CH, C-11a), 47.79 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 46.63 ( $\text{CH}_2$ , C-14), 32.34 (CH, C-3), 26.09 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 25.63 (CH, C-4), 23.45 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 17.97 ( $\text{CH}_3$ , C-21).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2950  $\text{cm}^{-1}$  s, 2877 m, 2837 w, 1710 s, 1622 s, 1595 m, 1509 m, 1474 m, 1453 m, 1433 w, 1351 m, 1315 m, 1265 s, 1176 m, 1111 s, 1070 m, 1027 m, 854 m.

**MS-FAB**:  $m/z$  623 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 559 (6), 515 (5), 501 (16), 427 (7), 330 (9), 307 (27), 289 (15), 253 (10), 211 (10), 188 (21).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7$ ): ber.: 622.2679, gef.: 622.2681.

(3*R*,4*S*,8*S*,9*R*,11*aR/S*,17*aR/S*)-9-Benzoyloxy-3-(16-methoxy-16-methyl-18-oxa-tricyclo-[5.3.1.0<sup>11a,17a</sup>])undec-10-en-15,19-dionyl)-6'-methoxy-cinchonan **109d**



Benzoyliertes Didehydrochinin **64i** (160 mg, 0.38 mmol, 1 eq),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (167 mg, 0.49 mmol, 1.3 eq), Oxabicyclus C (96 mg, 0.57 mmol, 1.5 eq) und NMO (439 mg, 3.76 mmol, 10 eq) wurden entsprechend der AAV **XI** regioselektiv zum Cyclopentenon **109d** (73 %, 171 mg, 0.27 mmol, dr = 73:27) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden nur die Signale des Hauptdiastereomers angegeben.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.71 (d, 1 H,  $J$  4.5 Hz, H-2'), 8.10 (m, 2 H, Ph-H), 8.05 (d, 1 H,  $J$  9.2 Hz, H-8'), 7.62 (m, 1 H, Ph-H), 7.52-7.47 (m, 3 H, H-3', 2 Ph-H), 7.41 (m, 2 H, H-7', H-5'), 7.12 (m, 1 H, H-11), 6.81 (d, 1 H,  $J$  5.1 Hz, H-9), 4.37 (m, 1 H, H-13), 4.30 (m, 1 H, H-17), 4.00 (s, 3 H, H-11'), 3.49 (s, 3 H, H-20), 3.50-3.39 (m, 1 H, H-8), 3.28-3.18 (m, 2 H, H-2, H-6), 3.15-3.10 (m, 1 H, H-2), 2.90-2.58 (m, 5 H, H-6, H-14, H-14, H-3, H-17a), 2.36-2.30 (m, 1 H, H-11a), 2.11-2.02 (m, 1 H, H-4), 1.89-1.76 (m, 2 H, H-5, H-7), 1.75-1.55 (m, 2 H, H-7, H-5) und 1.49 (s, 3 H, H-21).

**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  208.06 (C, C-19), 207.22 (C, C-15), 165.43 (C, C-22), 158.19 (C, C-6'), 155.05 (CH, C-11), 150.18 (C, C-10), 147.38 (CH, C-2'), 144.65 (C, C-4'), 143.61 (C, C-10'), 133.65 (CH, Ph), 131.79 (CH, C-8'), 129.64 (CH, Ph), 129.57 (C, Ph), 128.73 (CH, Ph), 126.74 (C, C-9'), 122.08 (CH, C-7'), 118.28 (CH, C-3'), 101.32 (CH, C-5'), 84.85 (CH, C-13), 81.55 (C, C-16), 77.13 (CH, C-17), 74.15 (CH, C-9), 59.31 (CH, C-8), 55.86 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 55.58 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 51.45 ( $\text{CH}_3$ , C-20), 49.76 (CH, C-17a), 48.39 (CH, C-11a), 45.95 ( $\text{CH}_2$ , C-14), 42.67 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 32.28 (CH, C-3), 27.61 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 25.25 (CH, C-4), 23.34 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 17.78 ( $\text{CH}_3$ , C-21).

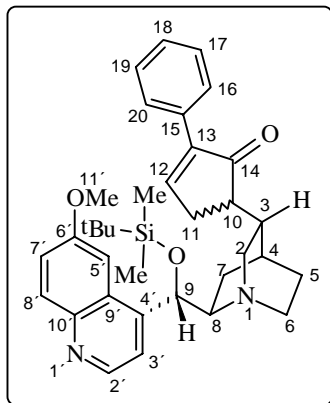
**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2954  $\text{cm}^{-1}$  s, 2838 w, 1723 s, 1622 s, 1594 m, 1509 m, 1474 m, 1452 m, 1433 w, 1370 m, 1315 m, 1268 s, 1243 s, 1230 s, 1176 m, 1110 s, 1070 m, 1027 m, 854 w.



**MS-FAB:**  $m/z$  623 ( $M^+ + 1$ , 100), 501 (12), 388 (13), 330 (42), 307 (28), 289 (14), 253 (7), 212 (7), 188 (21).

**HRMS** ( $M^+ = C_{37}H_{38}N_2O_7$ ): ber.: 622.2679, gef.: 622.2680.

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*,10*R/S*)-9-<sup>t</sup>Butyldimethylsilanyloxy-3-(13-phenylcyclopent-12-en-14-onyl)-6'-methoxy-cinchonan **111a**



TBDMS-geschütztes Chinidin **2-TBDMS** (219 mg, 0.50 mmol, 1 eq),  $Co_2(CO)_8$  (359 mg, 1.05 mmol, 2.1 eq) und Phenylacetylen (0.11 ml, 1.00 mmol, 2 eq) wurden leicht abweichend von der AAV **XI** in Toluol bei 90 °C regioselektiv zum Cyclopentenon **111a** (29 %, 82 mg, 0.15 mmol, dr = 56:44) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden nur die Signale des Hauptdiastereomers angegeben.

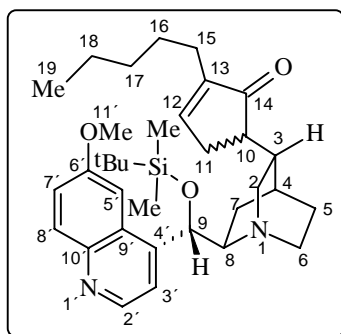
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.79 (m, 1 H, H-2'), 8.07 (d, 1 H,  $J$  9.2 Hz, H-8'), 7.73 (m, 2 H, H-3', H-5'), 7.64 (m, 1 H, H-7'), 7.44-7.33 (m, 6 H, Ph-H, H-12), 5.15-5.09 (m, 1 H, H-9), 4.06 (m, 1 H, H-10), 3.97 (s, 3 H, H-11'), 3.51-3.37 (m, 1 H, H-8), 3.14-2.95 (m, 2 H, H-2, H-2), 2.94-2.78 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.51-2.42 (m, 1 H, H-3), 2.39-2.26 (m, 1 H, H-4), 1.90-1.83 (m, 1 H, H-7), 1.64-1.43 (m, 5 H, H-7, H-5, H-5, H-11, H-11), 0.99 (m, 9 H,  $SiC(CH_3)_3$ ), 0.21 (m, 3 H,  $SiCH_3$ ) und -0.23 (m, 3 H,  $SiCH_3$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  205.36 (C, C-14), 158.26 (C, C-6'), 156.65 (CH, C-12), 148.91 (C, C-13), 147.24 (CH, C-2'), 144.41 (C, C-10'), 142.97 (C, C-4'), 132.45 (CH, Ph-H), 131.87 (CH, C-8'), 129.85 (C, Ph), 128.63 (CH, Ph-H), 127.89 (C, C-9'), 127.05 (CH, Ph-H), 121.31 (CH, C-7'), 118.92 (CH, C-3'), 100.53 (CH, C-5'), 71.78 (CH, C-9), 60.83 (CH, C-8), 55.39 ( $CH_3$ , C-11'), 49.89 ( $CH_2$ , C-2), 47.84 ( $CH_2$ , C-6), 38.72 (CH, C-10), 32.58 (CH, C-3), 30.36 ( $CH_2$ , C-11), 28.92 (CH, C-4), 27.87 ( $CH_2$ , C-7), 26.07 ( $CH_3$ ,  $SiC(CH_3)_3$ ), 23.75 ( $CH_2$ , C-5), 18.09 (C,  $SiC(CH_3)_3$ ), -4.51 ( $CH_3$ ,  $SiCH_3$ ), -4.86 ( $CH_3$ ,  $SiCH_3$ ).

**IR** ( $CHCl_3$ ):  $\nu_{max}$  2952  $cm^{-1}$  s, 2932 s, 2880 m, 2860 m, 1700 m, 1620 s, 1592 m, 1508 s, 1472 s, 1432 m, 1388 w, 1360 m, 1304 m, 1260 s, 1180 w, 1116 m, 1064 m, 1028 m, 832 s.

**MS-FAB:**  $m/z$  569 ( $M^+ + 1$ , 36), 439 (100), 381 (8), 303 (14), 154 (8), 136 (18).

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*,10*R/S*)-9-<sup>t</sup>Butyldimethylsilanyloxy-3-(13-pentylcyclopent-12-en-14-onyl)-6'-methoxy-cinchonan **111b**



TBDMS-geschütztes Chinidin **2-TBDMS** (219 mg, 0.50 mmol, 1 eq),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (359 mg, 1.05 mmol, 2.1 eq) und 1-Heptin (0.11 ml, 1.00 mmol, 2 eq) wurden leicht abweichend von der AAV **XI** in Toluol bei 90 °C regioselektiv zum Cyclopentenon **111b** (32 %, 87 mg, 0.16 mmol, dr = 53:47) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden nur die Signale des Hauptdiastereomers angegeben.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.79 (m, 1 H, H-2'), 8.06 (d, 1 H,  $J$  9.3 Hz, H-8'), 7.74 (m, 2 H, H-3'), 7.64 (m, 1 H, H-7'), 7.48-7.34 (m, 2 H, H-5', H-12), 5.17-5.12 (m, 1 H, H-9), 4.05 (m, 1 H, H-10), 4.01 (s, 3 H, H-11'), 3.58-3.43 (m, 1 H, H-8), 3.27-3.03 (m, 3 H, H-2, H-2, H-6), 3.01-2.88 (m, 1 H, H-6), 2.48-2.39 (m, 1 H, H-3), 2.33-2.22 (m, 1 H, H-4), 1.94-1.87 (m, 1 H, H-7), 1.72-1.51 (m, 3 H, H-7, H-5, H-5), 1.38-1.15 (m, 2 H, H-11, H-11), 1.04-0.92 (m, 17 H, H-15, H-15, H-16, H-16, H-17, H-17, H-18, H-18,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.88-0.84 (m, 3 H, H-19), 0.23 (m, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ) und -0.26 (m, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  207.29 (C, C-14), 156.67 (C, C-6'), 156.04 (CH, C-12), 147.68 (C, C-13), 147.19 (CH, C-2'), 144.42 (C, C-10'), 142.98 (C, C-4'), 131.81 (CH, C-8'), 127.04 (C, C-9'), 122.28 (CH, C-7'), 118.96 (CH, C-3'), 100.41 (CH, C-5'), 71.34 (CH, C-9), 60.18 (CH, C-8), 55.31 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 49.45 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 47.67 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 38.65 (CH, C-10), 32.46 (CH, C-3), 30.35 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 28.91 (CH, C-4), 27.74 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 26.05 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.74 ( $\text{CH}_2$ , C-15), 23.74 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 22.97 ( $\text{CH}_2$ , C-16), 22.84 ( $\text{CH}_2$ , C-17), 19.54 ( $\text{CH}_2$ , C-18), 18.07 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 14.05 ( $\text{CH}_3$ , C-19), -4.46 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ), -4.91 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{max}}$  2956  $\text{cm}^{-1}$  s, 2932 s, 2884 m, 2860 m, 1700 m, 1620 s, 1592 m, 1508 s, 1472 s, 1432 m, 1388 w, 1360 m, 1304 m, 1256 s, 1172 w, 1116 m, 1064 m, 1028 m, 832 s.

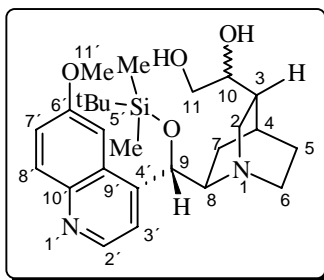
**MS-FAB**:  $m/z$  563 ( $\text{M}^+ + 1$ , 40), 439 (100), 381 (10), 303 (17), 173 (9), 149 (12), 136 (21).

## 10.3 Versuche zu Abschnitt 4

### 10.3.1 Synthese der C10-Aldehydderivate des Chinidins, Quincorins und Quincoridins

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift XII für die Synthese der epimerenreinen C10-Aldehyde:

Das entsprechende C9-geschützte *Cinchona*-Alkaloid (1 eq) wurde zusammen mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  in einem Zwei-Phasengemisch aus *tert.*-Butanol und Wasser (Mischungsverhältnis 1:1, 8 ml/mmol) gelöst. Nach 45 min Rühren bei Raumtemperatur unter Argon erfolgte die tropfenweise Zugabe einer  $\text{OsO}_4$ -Lösung (0.1 M in *tert.*-Butanol). Das heterogene orangefarbene Reaktionsgemisch wurde 6 h lang bei Raumtemperatur gerührt, wobei es sich gelb verfärbte. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung und  $\text{NaHSO}_3$ -Lösung (10 %) versetzt sowie mehrfach gründlich mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Das resultierende C10-C11-Diol wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 6:1), in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst (2 ml/mmol) und tropfenweise zu einem 60 min lang vorgerührten heterogenen Reaktionsgemisch gegeben, das durch Zugabe einer Lösung von  $\text{NaIO}_4$  (1.3 eq) in  $\text{H}_2\text{O}$  (2.0 ml/mmol) zu einer Suspension von Kieselgel (2.0 g/mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 ml/g Kieselgel) entstanden war. Das Reaktionsgemisch wurde 15 min lang intensiv bei Raumtemperatur gerührt, abgenutscht, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gewaschen und eingeeengt. Die abschließende säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 20:1) ermöglichte die Isolierung der gewünschten C10-Aldehyde.

*(3R,4S,8R,9S,10R/S)*-9-*t*-Butyldimethylsilanyloxy-10,11-dihydro-10,11-dihydroxy-6'-methoxy-cinchonan **116**

TBDMS-geschütztes Chinidin **2-TBDMS** (5.20 g, 11.87 mmol, 1 eq) wurde mit  $K_2CO_3$  (4.70 g, 2.8 eq),  $K_3[Fe(CN)_6]$  (11.20 g, 2.8 eq) und  $OsO_4$  (0.1 M Lösung, 1.2 ml, 0.01 eq) entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XII** zum Diol **116** (89 %, 4.99 g, 10.57 mmol, 1.3:1 Diastereomergemisch) umgesetzt.

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.69 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-2'), 7.98 (d, 1 H,  $J$  9.2 Hz, H-8'), 7.68 (d, 1 H,  $J$  4.7 Hz, H-3'), 7.46-7.35 (m, 2 H, H-7', H-5'), 5.81 (m, 1 H, H-9), 4.00 (s, 3 H, H-11'), 3.89-3.83 (m, 1 H, H-8), 3.82-3.75 (m, 1 H, H-10), 3.77-3.68 (m, 2 H, H-11, H-11), 3.50-3.44 (m, 1 H, H-2), 3.22-3.09 (m, 1 H, H-2), 2.97-2.83 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.62-2.54 (m, 1 H, H-3), 2.25-2.14 (m, 1 H, H-4), 1.94-1.82 (m, 1 H, H-7), 1.78-1.63 (m, 1 H, H-7), 1.59-1.48 (m, 2 H, H-5, H-5), 0.94 (m, 9 H,  $SiC(CH_3)_3$ ), 0.20 (s, 3 H,  $SiCH_3$ ) und -0.29 (s, 3 H,  $SiCH_3$ ).

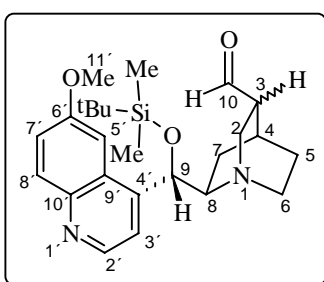
**$^{13}C$ -NMR-DEPT** (100 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  160.57 / 160.51 (C, C-6'), 151.03 / 150.48 (CH, C-2'), 148.63 / 148.32 (C, C-10'), 145.33 (C, C-4'), 132.10 / 131.79 (CH, C-8'), 128.53 / 128.15 (C, C-9'), 124.21 / 123.56 (CH, C-7'), 121.12 / 120.94 (CH, C-3'), 102.24 / 101.67 (CH, C-5'), 75.73 / 75.24 (CH, C-9), 74.00 / 73.35 (CH, C-10), 66.73 / 66.03 ( $CH_2$ , C-11), 62.90 / 62.31 (CH, C-8), 57.05 / 56.52 ( $CH_3$ , C-11'), 51.54 / 51.38 ( $CH_2$ , C-2), 49.51 / 48.99 ( $CH_2$ , C-6), 39.65 / 39.18 (CH, C-3), 27.94 / 27.03 ( $CH_2$ , C-5), 26.76 ( $CH_3$ ,  $SiC(CH_3)_3$ ), 26.73 / 26.38 (CH, C-4), 24.17 / 23.61 ( $CH_2$ , C-7), 19.47 (C,  $SiC(CH_3)_3$ ), -3.96 ( $CH_3$ ,  $SiCH_3$ ), -4.11 ( $CH_3$ ,  $SiCH_3$ ).

**IR** ( $CHCl_3$ ):  $\nu$  3416  $cm^{-1}$  w, 2952 s, 2880 s, 2860 m, 1620 s, 1592 m, 1508 s, 1472 m, 1432 m, 1388 w, 1360 m, 1256 s, 1172 w, 1116 m, 1064 m, 1028 m, 1004 m, 880 m, 832 s.

**MS-MAT** (120 °C):  $m/z$  472 ( $M^+$ , 70.67), 457 (8.60), 441 (12.65), 415 (42.33), 401 (3.11), 383 (3.73), 355 (3.04), 341 (4.89), 316 (7.30), 303 (54.82), 258 (12.93), 246 (6.80), 198 (5.42), 184 (5.78), 170 (35.46), 152 (6.64), 138 (4.47), 116 (4.35), 73 (100.00).

**HRMS** ( $M^+ = C_{26}H_{40}N_2O_4Si$ ): ber.: 472.2757, gef.: 472.2762.

**Elementaranalyse**: ber. für  $C_{26}H_{40}N_2O_4Si$ : C: 66.06, H: 8.53, N: 5.93; gef.: C: 65.83, H: 8.43, N: 5.49.

*(3R,4S,8R,9S,10R/S)*-9-*t*-Butyldimethylsilanyloxy-6'-methoxy-ruban-3-carbaldehyd **117**

TBDMS-geschütztes Chinidin-Diol **116** (944 mg, 2.00 mmol, 1 eq) wurde mit  $NaIO_4$  (556 mg, 2.60 mmol, 1.3 eq), Silicagel (4.0 g) und  $H_2O$  (4 ml) entsprechend der allgemeinen

Vorschrift **XII** zum C10-Aldehyd **117** (92 %, 809 mg, 1.84 mmol, 9:1 Diastereomeren-gemisch) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.90 / 9.88 (s, 1 H, H-10), 8.79 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-2'), 8.07 (d, 1 H, *J* 9.1 Hz, H-8'), 7.53 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-3'), 7.45 (d, 1 H, *J* 2.6 Hz, H-5'), 7.42 (d, 1 H, *J* 9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 5.62 (d, 1 H, *J* 5.7 Hz, H-9), 4.04 (s, 3 H, H-11'), 3.88-3.83 (m, 1 H, H-8), 3.01-2.95 (m, 1 H, H-2), 2.78-2.72 (m, 1 H, H-2), 2.67-2.61 (m, 1 H, H-3), 2.59-2.44 (m, 2 H, H-6, H-6), 1.93-1.82 (m, 1 H, H-4), 1.79-1.71 (m, 1 H, H-7), 1.68-1.59 (m, 2 H, H-7, H-5), 1.53-1.44 (m, 1 H, H-5), 0.89 (m, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.13 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und -0.31 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

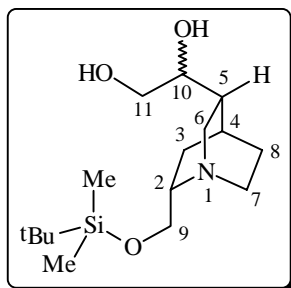
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 203.79 (CH, C-10), 157.97 (C, C-6'), 147.53 (CH, C-2'), 146.92 (C, C-10'), 144.39 (C, C-4'), 131.87 (CH, C-8'), 126.77 (C, C-9'), 121.79 (CH, C-7'), 118.96 (CH, C-3'), 100.47 (CH, C-5'), 71.68 (CH, C-9), 61.63 (CH, C-8), 55.72 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 50.49 (CH<sub>2</sub>, C-2), 49.30 (CH<sub>2</sub>, C-6), 31.26 (CH, C-3), 27.56 (CH<sub>2</sub>, C-5), 25.85 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.43 (CH<sub>2</sub>, C-7), 23.68 (CH, C-4), 18.06 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.61 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -4.87 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2952 cm<sup>-1</sup> s, 2880 m, 2860 s, 2712 w, 1620 s, 1592 m, 1508 s, 1472 m, 1432 m, 1388 w, 1360 m, 1296 w, 1256 s, 1100 m, 1068 m, 1032 m, 1004 m, 876 s, 836 s.

**MS-MAT (120 °C):** *m/z* 440 (M<sup>+</sup>, 33.09), 425 (5.17), 411 (3.04), 383 (100.00), 355 (4.31), 325 (1.37), 316 (1.39), 302 (50.77), 258 (5.26), 246 (3.95), 198 (4.01), 184 (4.69), 172 (9.68), 152 (1.99), 138 (11.95), 127 (8.72), 73 (72.31).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si): ber.: 440.2495, gef.: 440.2502.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*,10*R*/*S*)-2-*t*-Butyldimethylsilanyloxymethyl-10,11-dihydro-10,11-dihydroxy-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan **120**



TBDMS-geschütztes Quincorin **118** (843 mg, 3.00 mmol, 1 eq) wurde mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1159 mg, 8.40 mmol, 2.8 eq), K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] (2763 mg, 8.40 mmol, 2.8 eq) und OsO<sub>4</sub> (0.1 M Lösung, 0.3 ml, 0.01 eq) entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XII** zum Diol **120** (82 %, 775 mg, 2.46 mmol, 1.2:1 Diastereomere ngemisch) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.30-4.10 (brs, 2 H, OH), 3.71-3.63 (m, 4 H, H-9, H-9, H-11, H-11), 3.57-3.50 (m, 1 H, H-10), 3.44-3.34 (m, 1 H, H-6), 3.16-2.98 (m, 3 H, H-2, H-6, H-7), 2.76-2.60 (m, 1 H, H-7), 2.48-2.41 (m, 1 H, H-5), 2.14-2.10 (m, 1 H, H-4), 1.80-1.68 (m, 1 H, H-3), 1.65-1.43 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.29-1.19 (m, 1 H, H-3), 0.91 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) und 0.08 (s, 6 H, SiCH<sub>3</sub>).

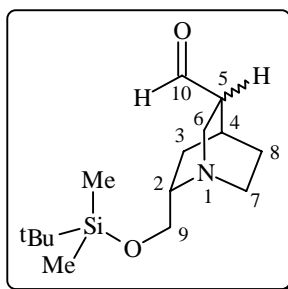
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 74.45 / 73.76 (CH, C-10), 65.68 / 65.49 (CH<sub>2</sub>, C-11), 65.32 / 64.74 (CH<sub>2</sub>, C-9), 57.73 / 57.31 (CH, C-2), 53.85 / 53.65 (CH<sub>2</sub>, C-6), 42.17 / 42.06 (CH<sub>2</sub>, C-7), 37.89 / 37.53 (CH, C-5), 27.65 / 27.41 (CH<sub>2</sub>, C-8), 26.01 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.67 / 24.62 (CH<sub>2</sub>, C-3), 24.01 / 23.97 (CH, C-4), 18.43 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.33 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -5.39 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3384  $\text{cm}^{-1}$  w, 2952 s, 2928 s, 2884 m, 2860 s, 1472 m, 1388 w, 1360 w, 1324 w, 1256 s, 1120 s, 1088 m, 1056 m, 972 w, 940 w, 908 w.

**MS-MAT** (50 °C):  $m/z$  315 ( $\text{M}^+$ , 15.96), 301 (11.60), 285 (22.71), 273 (6.60), 258 (100.00), 246 (10.52), 226 (15.83), 198 (7.77), 189 (6.99), 170 (23.27), 152 (9.10), 142 (14.63), 110 (10.27), 99 (14.22), 83 (7.68), 75 (63.11).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{N}_1\text{O}_3\text{Si}$ ): ber.: 315.2229, gef.: 315.2232.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*,10*R*/*S*)-2-*t*-Butyldimethylsilanyloxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-carbaldehyd **122**



TBDMS-geschütztes Quincorin-Diol **120** (437 mg, 1.39 mmol, 1 eq) wurde mit  $\text{NaIO}_4$  (384 mg, 1.80 mmol, 1.3 eq), Silicagel (2.62 g) und  $\text{H}_2\text{O}$  (2.62 ml) entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XII** zum C10-Aldehyd **122** (81 %, 318 mg, 1.12 mmol, 82:18 Diastereomerenmischung) umgesetzt.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.71 (s, 1 H, H-10), 3.69-3.54 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.47-3.39 (m, 1 H, H-6), 3.34-3.29 (m, 1 H, H-6), 3.04-2.89 (m, 2 H, H-2, H-7), 2.72-2.61 (m, 1 H, H-7), 2.38-2.32 (m, 1 H, H-5), 1.90-1.73 (m, 2 H, H-4, H-3), 1.64-1.47 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.41-1.28 (m, 1 H, H-3), 0.82 (s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ) und 0.05-0.01 (m, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

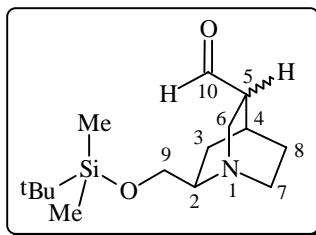
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  191.68 (CH, C-10), 65.38 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 60.36 (CH, C-2), 49.87 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 48.82 (CH, C-5), 43.19 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 27.55 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 26.11 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.42 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 23.96 (CH, C-4), 18.44 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -4.98 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ), -5.05 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2956  $\text{cm}^{-1}$  s, 2928 s, 2884 m, 2856 s, 2820 w, 1720 s, 1600 m, 1460 m, 1388 w, 1360 w, 1320 w, 1256 s, 1120 s, 1020 m, 1004 m, 956 w, 940 w, 836 s.

**MS-MAT** (RT):  $m/z$  283 ( $\text{M}^+$ , 7.35), 268 (7.55), 254 (3.23), 241 (2.98), 226 (100.00), 212 (5.73), 184 (9.31), 170 (3.69), 155 (2.24), 138 (8.28), 110 (5.18), 83 (14.88), 75 (27.32).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{N}_1\text{O}_2\text{Si}$ ): ber.: 283.1968, gef.: 283.1969.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*,10*R*/*S*)-2-*t*-Butyldimethylsilanyloxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-carbaldehyd **123**



TBDMS-geschütztes Quincoridin-Diol **121** (437 mg, 1.39 mmol, 1 eq) wurde mit  $\text{NaIO}_4$  (384 mg, 1.80 mmol, 1.3 eq), Silicagel (2.62 g) und  $\text{H}_2\text{O}$  (2.62 ml) entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XII** zum C10-Aldehyd **123** (76 %, 298 mg, 1.05 mmol, 77:23 Diastereomerenmischung) umgesetzt.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.42 / 9.29 (s, 1 H, H-10), 4.12-4.07 / 3.92-3.87 (dd, 1 H,  $J$  16.3 und 1.7 Hz, H-6<sub>endo</sub>), 3.81-3.77 / 3.64-3.60 (dd, 1 H,  $J$  10.2 und 5.8 Hz, H-9), 3.77-3.73 / 3.55-3.51 (dd, 1 H,  $J$  10.3 und 6.9 Hz, H-9), 3.43-3.38 / 3.30-3.25 (dd, 1 H,  $J$  16.3 und 2.2 Hz, H-6<sub>exo</sub>), 3.13-3.07 (m, 1 H, H-2), 2.91-2.78 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.67-2.60 (m, 1 H, H-5), 2.44-2.42 / 2.38-2.34 (m, 1 H, H-4), 2.19-2.10 (m, 1 H, H-3), 1.99-1.76 (m, 3 H, H-8, H-8, H-3), 0.92 / 0.88 (s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ) und 0.11-0.04 (m, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  191.89 / 191.76 (CH, C-10), 65.28 / 64.86 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 57.99 / 55.31 (CH, C-2), 53.41 / 52.17 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 49.19 / 48.77 (CH, C-5), 49.46 / 47.28 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 29.11 / 28.78 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 26.05 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.95 / 25.68 (CH, C-4), 25.54 / 25.36 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 18.39 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.23 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ), -5.41 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

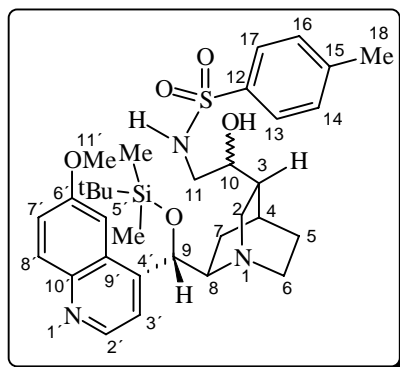
**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2954  $\text{cm}^{-1}$  s, 2931 s, 2882 m, 2858 s, 1712 s, 1471 m, 1390 w, 1361 w, 1319 w, 1257 s, 1187 w, 1117 s, 1089 m, 1029 m, 1005 m, 938 w.

**MS-MAT (RT)**:  $m/z$  283 ( $\text{M}^+$ , 8.43), 268 (1.78), 254 (1.92), 241 (2.47), 224 (40.87), 212 (4.35), 184 (6.19), 168 (3.67), 150 (3.91), 132 (6.11), 115 (11.42), 75 (100.00).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{N}_1\text{O}_2\text{Si}$ ): ber.: 283.1968, gef.: 283.1968.

### 10.3.2 Reaktionen des Chinidin-C10-C11-Diols und C10-Aldehyds

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*,10*R*/*S*)-9-*t*-Butyldimethylsilanyloxy-10,11-dihydro-10-hydroxy-11-(*p*-toluolsulfonylamino)-6'-methoxy-cinchonan **124**



TBDMS-geschütztes Chinidin **2-TBDMS** (944 mg, 2.16 mmol, 1 eq) und Chloramin T (1818 mg, 6.48 mmol, 3 eq) wurden unter Argon und bei Raumtemperatur in einem 1:1-Gemisch aus Wasser und *tert.*-Butanol (30 ml) gelöst und nach 15 min mit  $\text{OsO}_4$  (0.1 M Lösung, 0.22 ml, 0.01 eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 8 h lang bei Raumtemperatur gerührt und entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XII** aufgearbeitet. Neben dem gewünschten Aminoalkohol **124** (32 %, 431 mg, 0.69 mmol, 3.2:1 Diastereomergemisch) wurde das Diol **116** (53 %, 539 mg, 1.142 mmol) als Hauptprodukt erhalten. In den nachfolgenden Spektren wird nur das Hauptdiastereomer angegeben.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.78 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-2'), 8.06 (d, 1 H,  $J$  9.3 Hz, H-8'), 7.85 (d, 2 H,  $J$  8.3 Hz, H-13, H-17), 7.58 (d, 1 H,  $J$  4.4 Hz, H-3'), 7.44-7.41 (dd, 1 H,  $J$  9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 7.32-7.30 (m, 3 H, H-5', H-14, H-16), 5.77 (m, 1 H, H-9), 4.09 (m, 1 H, OH), 4.01 (s, 3 H, H-11'), 3.81-3.75 (m, 1 H, H-8), 3.70-3.58 (m, 1 H, H-10), 3.52-3.33 (m, 2 H, H-11, H-11), 3.29-2.98 (m, 4 H, H-2, H-2, H-6, H-6), 2.52-2.49 (m, 1 H, H-3), 2.45 (s, 3 H,  $\text{SO}_2\text{-Ph-Me}$ ), 2.02-1.93 (m, 1 H, H-4), 1.90-1.76 (m, 2 H, H-7, H-7), 1.73-1.54 (m, 2 H, H-5, H-5), 1.01 (m, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.19 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ) und -0.24 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

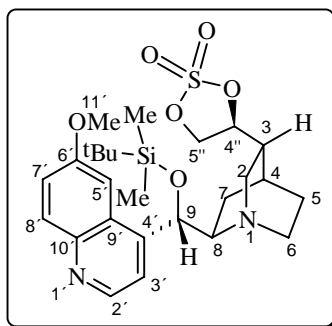
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  158.17 (C, C-6'), 147.41 (CH, C-2'), 146.72 (C, C-12), 144.49 (C, C-10'), 143.26 (C, C-4'), 139.57 (C, C-15), 131.72 (CH, C-8'), 129.61 (CH,

C-14, C-16), 128.81 (C, C-9'), 126.41 (CH, C-13, C-17), 121.58 (CH, C-7'), 118.88 (CH, C-3'), 100.51 (CH, C-5'), 72.56 (CH, C-9), 68.18 (CH, C-10), 60.44 (CH, C-8), 59.51 (CH<sub>2</sub>, C-11), 55.79 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 49.49 (CH<sub>2</sub>, C-2), 49.26 (CH<sub>2</sub>, C-6), 38.75 (CH, C-3), 29.70 (CH<sub>2</sub>, C-7), 28.93 (CH, C-4), 26.03 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.54 (CH<sub>2</sub>, C-5), 21.49 (CH<sub>3</sub>, C-18), 18.02 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.24 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -4.74 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  3344 cm<sup>-1</sup> w, 3168 w, 2956 s, 2932 s, 2856 s, 1620 s, 1592 m, 1508 s, 1472 s, 1432 m, 1388 w, 1360 m, 1304 m, 1260 s, 1228 s, 1164 s, 1116 m, 1096 m, 1028 m, 832 s.

**MS-FAB**:  $m/z$  629 (M<sup>+</sup> + 4 H, 20), 577 (7), 508 (7), 462 (5), 441 (47), 428 (12), 326 (24), 282 (23), 269 (17), 207 (16), 149 (22), 133 (100).

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*,4''*R*)-9-*t*-Butyldimethylsilanyloxy-3-(2'',2''-dioxo-2'' $\lambda^6$ -[1'',3'',2'']dioxathiolan-4''-yl)-6'-methoxy-cinchonan **126a**



TBDMS-geschütztes Chinidin-Diol **116** (236 mg, 0.50 mmol, 1 eq) wurde unter Argon in abs. DCM gelöst, auf 0 °C eingekühlt und mit Et<sub>3</sub>N (0.28 ml, 2.00 mmol, 4 eq) versetzt. Nach 15 min Rühren bei 0 °C erfolgte die Zugabe einer Lösung von SOCl<sub>2</sub> in DCM. Die homogene Reaktionslösung wurde 10 min lang bei 0 °C gerührt, anschließend mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und mehrfach mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), abfiltriert und eingengt. Das erhaltene Sulfid **125** (100 %, 259 mg, 0.50 mmol, 1 eq) wurde in einem 1:1-Gemisch aus CCl<sub>4</sub> (3 ml) und CH<sub>3</sub>CN (3 ml) gelöst, auf 0 °C eingekühlt und mit vorgekühltem H<sub>2</sub>O im Verhältnis 2:2:3 versetzt. Nach der Zugabe von RuCl<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O (12 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq) und NaIO<sub>4</sub> (214 mg, 1.00 mmol, 2 eq) wurde die dunkelrote Reaktionslösung 2 h lang bei 0 °C intensiv gerührt, anschließend mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und mehrfach gründlich mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), abfiltriert und eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes unter Trennung der Diastereomere (EtOAc/MeOH 20:1) ermöglichte die Isolierung der diastereomerenreinen Sulfate **126a** und **126b** (Gesamtausbeute: 34 %, 91 mg, 0.17 mmol). Spektroskopische Daten für **126a**:

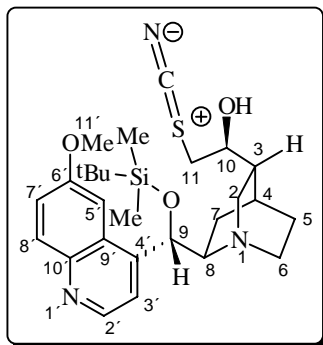
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.79 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-2'), 8.12 (d, 1 H,  $J$  9.2 Hz, H-8'), 7.58 (d, 1 H,  $J$  4.7 Hz, H-3'), 7.45 (dd, 1 H,  $J$  9.2 und 2.7 Hz, H-7'), 7.20 (d, 1 H,  $J$  2.7 Hz, H-5'), 5.73 (m, 1 H, H-9), 4.85-4.81 (m, 1 H, H-10), 4.45-4.40 (m, 2 H, H-11, H-11), 4.00 (s, 3 H, H-11'), 3.63-3.53 (m, 1 H, H-8), 3.14-3.06 (m, 1 H, H-2), 3.02-2.88 (m, 2 H, H-2, H-6), 2.86-2.77 (m, 1 H, H-6), 2.66-2.60 (m, 1 H, H-3), 2.14-2.03 (m, 1 H, H-4), 2.01-1.93 (m, 1 H, H-7), 1.69-1.64 (m, 1 H, H-7), 1.57-1.46 (m, 1 H, H-5), 1.39-1.28 (m, 1 H, H-5), 0.89 (m, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.21 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und -0.21 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  158.15 (C, C-6'), 147.36 (CH, C-2'), 144.39 (C, C-10'), 143.63 (C, C-4'), 132.03 (CH, C-8'), 126.11 (C, C-9'), 121.76 (CH, C-7'), 118.59 (CH, C-3'), 100.24 (CH, C-5'), 72.43 (CH, C-9), 71.52 (CH<sub>2</sub>, C-11), 68.16 (CH, C-10), 60.24 (CH, C-8), 55.81 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 50.07 (CH<sub>2</sub>, C-2), 47.14 (CH<sub>2</sub>, C-6), 38.85 (CH, C-3), 28.93 (CH<sub>2</sub>, C-7), 26.03 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.74 (CH, C-4), 23.78 (CH<sub>2</sub>, C-5), 18.08 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.61 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -4.76 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2952  $\text{cm}^{-1}$  s, 2932 s, 2856 m, 1620 s, 1588 w, 1508 m, 1472 m, 1432 m, 1388 m, 1256 s, 1208 s, 1100 m, 1068 m, 1028 m, 1008 m, 968 w, 836 s.

**MS-FAB**:  $m/z$  603 ( $\text{M}^+ + 3 \text{ Na}$ , 26), 535 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 477 (19), 441 (11), 391 (12), 303 (27), 171 (17), 149 (82).

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*,10*R*)-9-*t*-Butyldimethylsilanyloxy-10,11-dihydro-10-hydroxy-11-thiocyanato-6'-methoxy-cinchonan **127**



TBDMS-geschütztes Chinidin-C10-C11-Sulfat **126a** (35 mg, 0.07 mmol, 1 eq) wurde unter Argon in abs. Aceton gelöst und bei Raumtemperatur mit KSCN (9 mg, 0.09 mmol, 1.3 eq) versetzt. Die resultierende homogene Reaktionslösung wurde 20 h lang bei Raumtemperatur gerührt, danach eingengt und mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (20 %) sowie  $\text{Et}_2\text{O}$  versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde erneut 12 h lang gerührt, anschließend mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt und mehrfach gründlich mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, abfiltriert und eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung ( $\text{EtOAc}/\text{MeOH}$  10:1) des Rohproduktes wurde das Thiocyanat **127** (81 %, 27 mg, 0.05 mmol) erhalten.

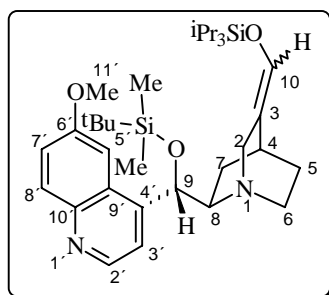
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.80 (d, 1 H,  $J$  4.5 Hz, H-2'), 8.09 (d, 1 H,  $J$  9.2 Hz, H-8'), 7.58 (d, 1 H,  $J$  4.4 Hz, H-3'), 7.45-7.42 (dd, 1 H,  $J$  9.2 und 4.5 Hz, H-7'), 7.37 (d, 1 H,  $J$  2.6 Hz, H-5'), 5.76 (m, 1 H, H-9), 4.41-4.36 (m, 1 H, H-10), 4.19-4.05 (m, 2 H, H-11, H-11'), 3.97 (s, 3 H, H-11'), 3.62-3.57 (m, 1 H, H-8), 3.29-3.18 (m, 1 H, H-2), 3.15-2.84 (m, 3 H, H-2, H-6, H-6), 2.64-2.55 (m, 1 H, H-3), 2.28-2.19 (m, 1 H, H-4), 1.88-1.82 (m, 1 H, H-7), 1.75-1.55 (m, 3 H, H-7, H-5, H-5), 1.03 (m, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.12 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ) und -0.21 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2956  $\text{cm}^{-1}$  s, 2932 s, 2884 m, 2044 m, 1620 m, 1592 w, 1508 m, 1472 m, 1432 w, 1372 m, 1260 s, 1156 w, 1116 m, 1076 m, 1028 m, 1004 m, 832 s.

**MS-MAT** (140 °C):  $m/z$  513 ( $\text{M}^+$ , 3.29), 497 (1.51), 455 (1.94), 320 (3.47), 303 (1.22), 279 (5.82), 236 (2.01), 211 (5.84), 195 (1.12), 167 (9.61), 149 (26.98), 132 (1.35), 113 (3.60), 101 (17.75), 86 (100.00).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3\text{SiS}$ ): ber.: 513.3088, gef.: 513.3084.

(4*S*,8*R*,9*S*)-9-*t*-Butyldimethylsilanyloxy-3-triisopropylsilanyloxymethylen-6'-methoxy-cinchonan **128**



TBDMS-geschützter Chinidin-C10-Aldehyd **117** (285 mg, 0.65 mmol, 1 eq) wurde in abs. THF gelöst, unter Argon mit Triethylamin (0.18 ml, 1.30 mmol, 2 eq) versetzt und auf 0 °C



eingekühlt. Nach 15 min bei 0 °C erfolgte die tropfenweise Zugabe von TIPS-Trifluormethansulfonat. Die homogene Reaktionslösung wurde 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt, mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und mehrfach mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), abfiltriert und eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung des orangegelben Rohproduktes ermöglichte die Isolierung des gewünschten Silylenolethers **128** (78 %, 301 mg, 0.51 mmol, 1:1 Diastereomergemisch). In den nachfolgenden Spektren wird nur ein Diastereomer angegeben.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.80 (m, 1 H, H-2'), 8.08 (m, 1 H, H-8'), 7.76 (m, 1 H, H-3'), 7.59 (m, 1 H, H-5'), 7.44 (m, 1 H, H-7'), 6.30 (m, 1 H, H-10), 5.72 (d, 1 H, *J* 5.7 Hz, H-9), 4.09 / 4.05 (s, 3 H, H-11'), 3.67-3.58 (m, 1 H, H-8), 3.51-3.41 (m, 1 H, H-2), 3.38-3.27 (m, 1 H, H-2), 2.60-2.42 (m, 2 H, H-6, H-6), 1.95-1.83 (m, 1 H, H-4), 1.78-1.65 (m, 3 H, H-7, H-7, H-5), 1.45-1.38 (m, 1 H, H-5), 1.10 (m, 21 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, 1.03 (m, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.14 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und -0.17 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

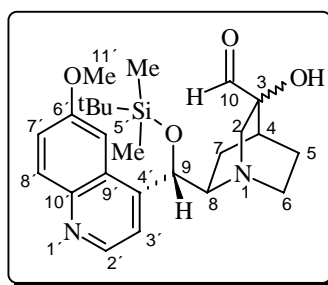
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.78 (CH, C-10), 159.50 (C, C-6'), 146.66 (CH, C-2'), 144.58 (C, C-10'), 143.79 (C, C-4'), 132.49 (C, C-3), 130.89 (CH, C-8'), 128.81 (C, C-9'), 121.90 (CH, C-7'), 118.73 (CH, C-3'), 101.03 (CH, C-5'), 73.66 (CH, C-9), 60.36 (CH, C-8), 56.74 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 46.71 (CH<sub>2</sub>, C-2), 46.44 (CH<sub>2</sub>, C-6), 38.75 (CH, C-4), 28.94 (CH<sub>2</sub>, C-5), 26.00 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.42 (CH<sub>2</sub>, C-7), 18.15 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.73 (CH<sub>3</sub>, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 11.69 (CH, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), -4.29 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -4.69 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2948 cm<sup>-1</sup> s, 2892 m, 2864 m, 1620 m, 1592 w, 1508 m, 1472 m, 1432 m, 1388 w, 1360 m, 1292 s, 1264 s, 1236 s, 1108 m, 1076 m, 1052 m, 1024 s, 880 s, 832 s.

**MS-MAT** (60 °C): *m/z* 596 (M<sup>+</sup>, 2.03), 556 (1.27), 540 (1.36), 440 (2.81), 383 (2.98), 329 (2.05), 303 (19.22), 281 (4.99), 246 (100.00), 198 (1.80), 184 (1.53), 172 (80.84), 149 (12.65), 131 (37.37), 103 (34.10), 75 (72.57).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>34</sub>H<sub>56</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>): ber.: 596.3829, gef.: 596.3820.

(3*R*/5*S*,4*S*,8*R*,9*S*)-9-<sup>t</sup>Butyldimethylsilyloxy-3-hydroxy-6'-methoxy-ruban-3-carbaldehyd **129**



TBDMS-geschützter Chinidin-TIPS-Silylenolether **128** (230 mg, 0.39 mmol, 1 eq) wurde mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (164 mg, 3 eq), K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] (390 mg, 3 eq), Benzolsulfonamid (66 mg, 1 eq) und OsO<sub>4</sub> (0.1 M Lösung, 0.2 ml, 0.05 eq) entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XII** zum Hydroxyaldehyd **129** (14 %, 24 mg, 0.05 mmol, 6:1 Diastereomergemisch) umgesetzt.

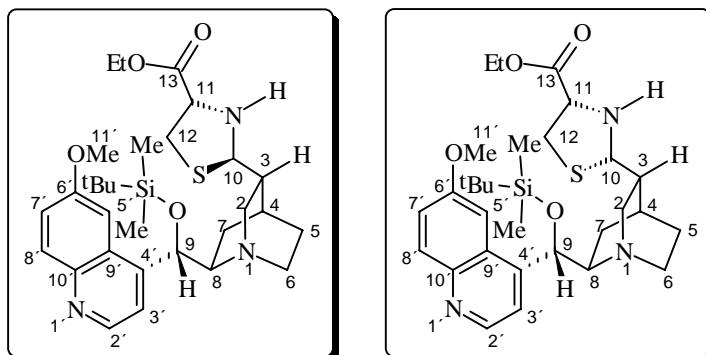
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.87 (s, 1 H, H-10), 8.79 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-2'), 8.08 (d, 1 H, *J* 9.1 Hz, H-8'), 7.98 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-3'), 7.59 (m, 1 H, H-5'), 7.45 (d, 1 H, *J* 9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 6.06 (m, 1 H, H-9), 4.11-4.06 (m, 1 H, H-2), 4.03-3.95 (m, 4 H, H-11', H-2), 3.77-3.68 (m, 1 H, H-8), 3.00-2.94 (m, 2 H, H-6, H-6), 1.97-1.88 (m, 1 H, H-4), 1.81-1.70 (m, 2 H, H-7, H-7), 1.67-1.56 (m, 2 H, H-5, H-5), 1.03 (m, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.11 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und -0.24 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2954 cm<sup>-1</sup> s, 2884 m, 2862 s, 1620 s, 1592 m, 1508 s, 1472 m, 1436 m, 1390 w, 1364 m, 1300 w, 1256 s, 1100 m, 1068 m, 1028 m, 1004 m, 876 s, 832 s.

**MS-MAT (160 °C):**  $m/z$  456 ( $M^+$ , 9.64), 440 (16.28), 382 (34.09), 370 (8.32), 354 (10.07), 303 (60.95), 246 (60.07), 230 (8.91), 198 (9.05), 188 (10.07), 172 (97.01), 154 (34.74), 142 (17.23), 129 (15.99), 99 (20.51), 75 (100.00).

**HRMS** ( $M^+ = C_{25}H_{36}N_2O_4Si$ ): ber.: 456.2471, gef.: 456.2465.

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*,10*R*/*S*,11*S*)-9-<sup>t</sup>Butyldimethylsilanyloxy-3-(11-ethanoyl-thiazolidin)-6'-methoxy-cinchonan **130**



TBDMS-geschützter Chinidin-C10-Aldehyd **117** (155 mg, 0.35 mmol, 1 eq) wurde unter Argon und bei Raumtemperatur in einem 1:1-Gemisch aus H<sub>2</sub>O und EtOH (6 ml) gelöst und mit L-Cysteinester-Hydrochlorid (79 mg, 0.42 mmol, 1.2 eq) sowie Natriumacetat-Trihydrat (58 mg, 0.42 mmol, 1.2 eq) versetzt. Das homogene intensiv-gelbe Reaktionsgemisch wurde 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt sowie mehrfach gründlich mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), abfiltriert und bei leicht erhöhter Temperatur eingeeengt. Durch abschließende säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 6:1) wurden die diastereomeren Thiazolidinderivate **130a** und **130b** im Verhältnis 78:22 erhalten (Gesamtausbeute: 87 %, 175 mg, 0.31 mmol).

Daten für **130a**. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.76 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-2'), 8.05 (d, 1 H, *J* 9.1 Hz, H-8'), 7.56 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-3'), 7.39 (d, 1 H, *J* 9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 7.19 (m, 1 H, H-5'), 5.67 (m, 1 H, H-9), 4.96 (m, 1 H, C-10), 4.29 (m, 2 H, H-14, H-14), 3.96 (s, 3 H, H-11'), 3.85-3.77 (m, 1 H, H-8), 3.42-3.27 (m, 2 H, H-2, H-11), 3.18-3.10 (m, 1 H, H-2), 3.05-2.96 (m, 1 H, H-6), 2.93-2.82 (m, 3 H, H-6, H-12, H-12), 2.62-2.48 (m, 1 H, H-3), 1.98-1.83 (m, 2 H, H-4, H-7), 1.69-1.52 (m, 1 H, H-7), 1.51-1.42 (m, 2 H, H-5, H-5), 1.36-1.26 (m, 3 H, H-15), 0.96 (m, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.17 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und -0.28 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

Daten für **130b**. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.65 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-2'), 8.00 (d, 1 H, *J* 9.1 Hz, H-8'), 7.55 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-3'), 7.34 (d, 1 H, *J* 9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 7.15 (m, 1 H, H-5'), 5.65 (m, 1 H, H-9), 4.83 (m, 1 H, H-10), 4.26 (m, 2 H, H-14, H-14), 3.92 (s, 3 H, H-11'), 3.85-3.77 (m, 1 H, H-8), 3.40-3.26 (m, 2 H, H-2, H-11), 3.18-3.12 (m, 1 H, H-2), 3.04-2.95 (m, 1 H, H-6), 2.94-2.81 (m, 3 H, H-6, H-12, H-12), 2.72-2.61 (m, 1 H, H-3), 2.22-2.05 (m, 2 H, H-4, H-7), 1.69-1.52 (m, 1 H, H-7), 1.51-1.42 (m, 2 H, H-5, H-5), 1.34-1.24 (m, 3 H, H-15), 0.84 (m, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.09 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und -0.29 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.51 (C, C-13), 157.99 (C, C-6'), 147.41 (CH, C-2'), 145.03 (C, C-10'), 144.35 (C, C-4'), 131.91 (CH, C-8'), 126.20 (C, C-9'), 121.64 (CH, C-7'), 118.84 (CH, C-3'), 100.44 (CH, C-5'), 79.62 (CH, C-10), 73.09 (CH, C-9), 63.73 (CH, C-11), 61.43 (CH<sub>2</sub>, C-14), 60.49 (CH, C-8), 55.42 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 52.37 (CH<sub>2</sub>, C-2), 50.51 (CH<sub>2</sub>, C-6), 43.57 (CH, C-3), 38.39 (CH<sub>2</sub>, C-12), 27.26 (CH<sub>2</sub>, C-7), 26.25 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.10 (CH<sub>2</sub>, C-7), 25.76 (CH, C-4), 18.09 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.17 (CH<sub>3</sub>, C-15), -4.49 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -4.73 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2954 cm<sup>-1</sup> s, 2859 s, 1736 s, 1621 m, 1592 w, 1508 m, 1472 m, 1433 w, 1390 w, 1331 w, 1302 w, 1257 s, 1230 s, 1173 m, 1100 m, 1066 m, 1030 m, 1005 w, 876 m, 837 s.

**MS-MAT (150 °C):**  $m/z$  571 ( $M^+$ , 49.99), 514 (28.02), 498 (12.65), 480 (4.05), 438 (15.07), 412 (19.13), 398 (8.11), 383 (5.24), 357 (9.79), 329 (7.10), 316 (15.63), 303 (57.76), 269 (100.00), 255 (30.08), 188 (9.90), 173 (15.79), 160 (22.33), 102 (17.27), 73 (61.03).

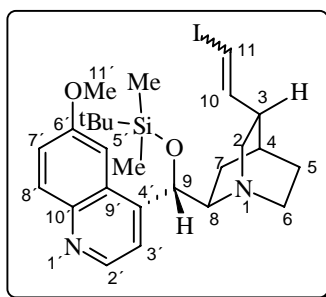
**HRMS** ( $M^+ = C_{30}H_{45}N_3O_4SiS$ ): ber.: 571.2900, gef.: 571.2900.

### 10.3.3 Die Takai-Reaktion - Synthese von (*E*)-Vinyliodiden

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift XIII für die Takai-Reaktion mit *Cinchona*-Alkaloiden:

$CrCl_2$  (8 eq) wurde unter Argon in abs. THF aufgeschlämmt, auf 0 °C eingekühlt und nach 10 min Rühren bei 0 °C mit einer Lösung von Iodoform oder 1,1-Diiodethan (1.5 eq) und dem betreffenden Aldehyd (1 eq) in abs. THF versetzt. Das resultierende dunkelbraune Reaktionsgemisch wurde 3 h lang bei Raumtemperatur gerührt, anschließend über Celite® abfiltriert, mit  $CHCl_3$  nachgewaschen, mit ges.  $NaHCO_3$ -Lösung, ges.  $NaCl$ -Lösung und  $H_2O$  versetzt sowie mehrfach mit  $CHCl_3$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $MgSO_4$  getrocknet, abfiltriert und eingengt. Durch abschließende säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 20:1) konnten die entsprechenden (*E*)-Vinyliodide oder (*E*)-Alkene erhalten werden.

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-9-*t*-Butyldimethylsilanyloxy-(*E*)-11-iodo-6'-methoxy-cinchonan **131**



TBDMS-geschützter Chinidin-C10-Aldehyd **117** (150 mg, 0.34 mmol, 1 eq) wurde mit  $CrCl_2$  (335 mg, 2.73 mmol, 8 eq) und Iodoform (201 mg, 0.51 mmol, 1.5 eq) entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XIII** zum (*E*)-Vinylidid **131** (63 %, 121 mg, 0.21 mmol, 89:11 *E*:*Z*-Gemisch) umgesetzt.

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.82 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-2'), 8.09 (d, 1 H,  $J$  9.2 Hz, H-8'), 7.63 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-3'), 7.52 (m, 1 H, H-5'), 7.48 (d, 1 H,  $J$  9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 6.82 (dd, 1 H,  $J$  14.4 und 8.5 Hz, H-10), 6.47 (d, 1 H,  $J$  14.5 Hz, H-11), 5.51 (m, 1 H, H-9), 4.18 (s, 3 H, H-11'), 3.43-3.38 (m, 1 H, H-8), 3.36-3.28 (m, 1 H, H-2), 3.01-2.83 (m, 2 H, H-2, H-6), 2.60-2.42 (m, 2 H, H-6, H-3), 2.20-2.11 (m, 1 H, H-4), 1.79-1.63 (m, 2 H, H-7, H-7), 1.43-1.26 (m, 2 H, H-5, H-5), 1.08 (m, 9 H,  $SiC(CH_3)_3$ ), 0.45 (s, 3 H,  $SiCH_3$ ) und -0.18 (s, 3 H,  $SiCH_3$ ).

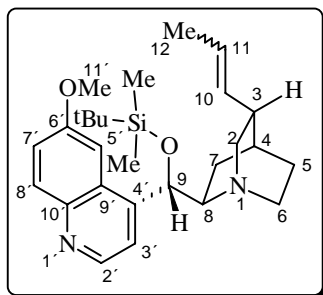
**$^{13}C$ -NMR-DEPT** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  159.49 (C, C-6'), 146.76 (CH, C-2'), 144.68 (C, C-10'), 143.25 (C, C-4'), 132.07 (CH, C-8'), 130.93 (CH, C-10), 128.83 (C, C-9'), 125.58 (CH, C-7'), 119.16 (CH, C-3'), 100.26 (CH, C-5'), 73.21 (CH, C-9), 68.19 (CH, C-11), 60.53 (CH, C-8), 55.63 ( $CH_3$ , C-11'), 49.87 ( $CH_2$ , C-2), 49.04 ( $CH_2$ , C-6), 38.74 (CH, C-3), 28.95 ( $CH_2$ , C-5), 26.15 ( $CH_3$ ,  $SiC(CH_3)_3$ ), 25.83 (CH, C-4), 23.76 ( $CH_2$ , C-7), 18.11 (C,  $SiC(CH_3)_3$ ), -4.48 ( $CH_3$ ,  $SiCH_3$ ), -4.66 ( $CH_3$ ,  $SiCH_3$ ).

**IR** ( $CHCl_3$ ):  $\nu$  2956  $cm^{-1}$  s, 2932 s, 2860 m, 1620 m, 1592 w, 1508 m, 1472 s, 1432 m, 1388 w, 1360 m, 1260 s, 1240 s, 1172 w, 1124 s, 1076 m, 1028 m, 1004 m, 948 m, 832 s.

**MS-MAT (180 °C):**  $m/z$  564 ( $M^+$ , 9.88), 549 (1.41), 509 (12.81), 440 (7.19), 398 (2.00), 383 (12.95), 302 (13.51), 280 (15.99), 262 (10.85), 167 (34.15), 149 (100.00), 113 (10.28).

**HRMS** ( $M^+ = C_{26}H_{37}N_2O_2Si$ ): ber.: 564.1669, gef.: 564.1672.

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-9-*t*-Butyldimethylsilanyloxy-(*E*)-11-methyl-6'-methoxy-cinchonan **132**



TBDMS-geschützter Chinidin-C10-Aldehyd **117** (150 mg, 0.34 mmol, 1 eq) wurde mit  $CrCl_2$  (335 mg, 2.73 mmol, 8 eq) und 1,1-Diodethan (192 mg, 0.68 mmol, 2 eq) entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XIII** zum (*E*)-Methylalken **132** (67 %, 103 mg, 0.29 mmol, 89.5:10.5 *E:Z*-Gemisch) umgesetzt.

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.79 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-2'), 8.08 (d, 1 H,  $J$  9.2 Hz, H-8'), 7.62 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-3'), 7.55 (d, 1 H,  $J$  2.6 Hz, H-5'), 7.47 (d, 1 H,  $J$  9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 6.85 (m, 1 H, H-10), 5.69 (m, 1 H, H-11), 5.53-5.47 (m, 1 H, H-9), 4.19 (s, 3 H, H-11'), 3.57-3.48 (m, 1 H, H-8), 3.37-3.30 (m, 1 H, H-2), 3.28-3.09 (m, 1 H, H-2), 2.61-2.49 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.34-2.26 (m, 1 H, H-3), 2.16-2.07 (m, 1 H, H-4), 1.79-1.68 (m, 4 H, H-12, H-7), 1.53-1.42 (m, 1 H, H-7), 1.40-1.19 (m, 2 H, H-5, H-5), 1.05 (m, 9 H,  $SiC(CH_3)_3$ ), 0.47 (s, 3 H,  $SiCH_3$ ) und -0.19 (s, 3 H,  $SiCH_3$ ).

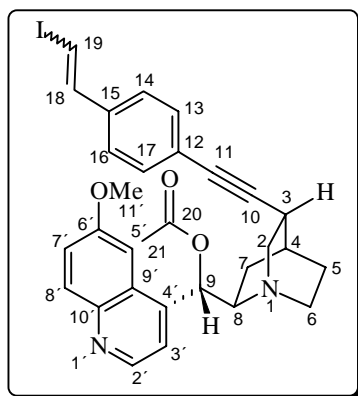
**$^{13}C$ -NMR-DEPT** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  159.42 (C, C-6'), 146.66 (CH, C-2'), 144.64 (C, C-10'), 143.38 (C, C-4'), 131.99 (CH, C-8'), 130.89 (CH, C-10), 128.80 (CH, C-11), 125.58 (C, C-9'), 123.39 (CH, C-7'), 119.22 (CH, C-3'), 100.29 (CH, C-5'), 72.81 (CH, C-9), 60.66 (CH, C-8), 56.03 ( $CH_3$ , C-11'), 49.76 ( $CH_2$ , C-2), 48.89 ( $CH_2$ , C-6), 38.72 (CH, C-3), 28.93 ( $CH_2$ , C-5), 27.81 (CH, C-4), 26.18 ( $CH_3$ ,  $SiC(CH_3)_3$ ), 22.98 ( $CH_2$ , C-7), 18.02 (C,  $SiC(CH_3)_3$ ), 14.05 ( $CH_3$ , C-12), -4.20 ( $CH_3$ ,  $SiCH_3$ ), -4.54 ( $CH_3$ ,  $SiCH_3$ ).

**IR** ( $CHCl_3$ ):  $\nu$  2956  $cm^{-1}$  s, 2932 s, 2884 m, 2860 m, 1620 s, 1588 w, 1508 m, 1472 m, 1432 m, 1388 w, 1360 m, 1256 s, 1240 s, 1172 w, 1124 m, 1076 m, 1028 m, 964 m, 832 s.

**MS-MAT (160 °C):**  $m/z$  452 ( $M^+$ , 25.54), 440 (7.22), 396 (14.52), 383 (18.11), 327 (3.76), 302 (19.26), 280 (10.80), 254 (27.45), 224 (3.98), 198 (4.83), 167 (18.37), 150 (100.00), 127 (9.74), 95 (13.99), 73 (50.11).

**HRMS** ( $M^+ = C_{27}H_{40}N_2O_2Si$ ): ber.: 452.2859, gef.: 452.2860.

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-9-Acetoxy-11-(15-(*E*)-(19-iodovinyl)-phenyl)-10,11-didehydro-6'-methoxy-cinchonan **133**



Acetylierter Aldehyd **85f** (100 mg, 0.21 mmol, 1 eq) wurde mit  $\text{CrCl}_2$  (210 mg, 1.71 mmol, 8 eq) und Iodoform (168 mg, 0.43 mmol, 2 eq) entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XIII** zum (*E*)-Vinylidiod **133** (60 %, 76 mg, 0.13 mmol, 65:35 *E:Z*-Gemisch) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden nur die Daten des (*E*)-Produktes angegeben.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.78 (m, 1 H, H-2'), 8.03 (d, 1 H,  $J$  9.2 Hz, H-8'), 7.92 (d, 2 H,  $J$  8.5 Hz, H-14, H-16), 7.71 (d, 2 H,  $J$  8.5 Hz, H-13, H-17), 7.53 (d, 1 H,  $J$  2.6 Hz, H-5'), 7.46 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-3'), 7.42 (m, 1 H, H-7'), 7.31 (m, 1 H, H-18), 6.96 (d, 1 H,  $J$  15.1 Hz, H-19), 6.87 (d, 1 H,  $J$  6.6 Hz, H-9), 3.94 (s, 3 H, H-11'), 3.61-3.50 (m, 1 H, H-8), 3.43-3.27 (m, 2 H, H-2, H-2), 3.07-2.88 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.46-2.33 (m, 1 H, H-3), 2.27-2.22 (m, 1 H, H-4), 2.18 (s, 3 H, H-21), 1.78-1.66 (m, 3 H, H-7, H-7, H-5) und 1.39-1.28 (m, 1 H, H-5).

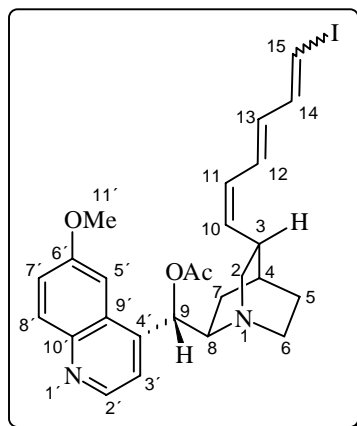
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.62 (C, C-20), 158.26 (C, C-6'), 147.31 (CH, C-2'), 144.46 (C, C-10'), 144.24 (C, C-4'), 135.33 (C, C-15), 132.26 (CH, C-14, C-16), 131.62 (CH, C-8'), 129.74 (C, C-12), 129.63 (CH, C-10), 126.68 (CH, C-13, C-17), 125.97 (C, C-9'), 122.28 (CH, C-7'), 118.78 (CH, C-3'), 101.27 (CH, C-5'), 96.23 (C, C-11), 81.95 (C, C-10), 77.92 (CH, C-18), 72.87 (CH, C-9), 59.28 (CH, C-8), 55.97 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 50.55 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 49.79 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 31.60 (CH, C-3), 28.91 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 27.49 (CH, C-4), 24.50 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 21.16 ( $\text{CH}_3$ , C-20).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2956  $\text{cm}^{-1}$  s, 2876 m, 2836 m, 1744 s, 1700 s, 1620 m, 1600 m, 1508 s, 1472 m, 1456 m, 1432 m, 1372 m, 1320 w, 1228 s, 1164 w, 1092 m, 1028 m, 844 m.

**MS-MAT** (170 °C):  $m/z$  592 ( $\text{M}^+$ , 7.57), 468 (38.29), 446 (9.84), 425 (10.47), 409 (24.20), 362 (17.27), 325 (29.44), 279 (17.06), 254 (40.76), 238 (86.41), 231 (25.27), 210 (13.73), 189 (45.36), 167 (36.45), 149 (100.00), 127 (37.37), 113 (21.37), 91 (31.63).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{I}$ ): ber.: 592.1223, gef.: 592.1222.

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-9-Acetoxy-3-(15-iodo-hexa-10-(*Z*),12-(*E*),14-(*E*)-trienyl)-6'-methoxy-cinchonan **134**



Acetylierter Aldehyd **105d** (91 mg, 0.22 mmol, 1 eq) wurde mit  $\text{CrCl}_2$  (213 mg, 1.73 mmol, 8 eq) und Iodoform (171 mg, 0.43 mmol, 2 eq) entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XIII** zum Vinylidiod **134** (69 %, 81 mg, 0.15 mmol, 83:17 *E:Z*-Gemisch) umgesetzt.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.74 (d, 1 H,  $J$  4.5 Hz, H-2'), 7.03 (d, 1 H,  $J$  9.2 Hz, H-8'), 7.41 (d, 1 H,  $J$  2.5 Hz, H-5'), 7.39 (dd, 1 H,  $J$  9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 7.34 (d, 1 H,  $J$  4.5 Hz, H-3'), 7.10 (dd, 1 H,  $J$  14.3 und 10.8 Hz, H-11), 6.72 (m, 1 H, H-9), 6.36 (d, 1 H,  $J$  14.3 Hz, H-15), 6.29-6.24 (m, 1 H, H-14), 6.14-6.06 (m, 2 H, H-12, H-13), 6.03 (m, 1 H, H-10), 3.99 (s, 3 H, H-11'), 3.38-3.32 (m, 3 H, H-8, H-2, H-2), 3.09-3.01 (m, 1 H, H-6), 2.97-2.91 (m, 1 H, H-6), 2.47-2.39 (m, 1 H, H-3), 2.17 (s, 3 H, H-17), 1.97-1.87 (m, 1 H, H-4), 1.73-1.61 (m, 2 H, H-7, H-7) und 1.51-1.42 (m, 2 H, H-5, H-5).

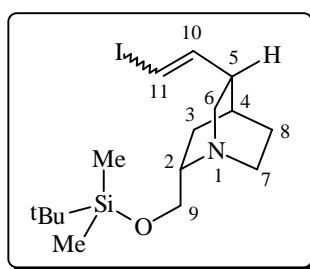
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.51 (C, C-16), 162.54 (CH, C-14), 158.19 (C, C-6'), 147.32 (CH, C-2'), 145.13 (C, C-10'), 144.72 (C, C-4'), 138.18 (CH, C-13), 133.06 (CH, C-12), 131.84 (CH, C-8'), 131.21 (CH, C-11), 130.61 (CH, C-10), 126.73 (C, C-9'), 122.12 (CH, C-7'), 118.33 (CH, C-3'), 101.34 (CH, C-5'), 78.87 (CH, C-15), 73.31 (CH, C-9), 58.93 (CH, C-8), 56.24 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 49.79 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 49.35 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 36.49 (CH, C-3), 28.03 (CH, C-4), 24.33 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 23.79 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 21.25 ( $\text{CH}_3$ , C-17).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2940  $\text{cm}^{-1}$  s, 2876 m, 1744 s, 1672 s, 1620 m, 1592 w, 1508 m, 1472 m, 1432 m, 1408 w, 1384 m, 1304 w, 1232 s, 1176 w, 1136 w, 1092 m, 1028 m, 992 w, 960 w.

**MS-MAT** (90 °C):  $m/z$  544 ( $\text{M}^+$ , 13.14), 485 (3.66), 418 (1.17), 357 (1.25), 314 (100.00), 242 (1.40), 224 (1.08), 188 (4.64), 173 (1.84), 142 (41.72), 128 (6.65), 100 (12.28), 73 (15.05).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{I}$ ): ber.: 544.1223, gef.: 544.1228.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-*t*-Butylsilanyloxymethyl-5-((*E*)-11-iodovinyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan **106**



TBDMS-geschützter C10-Aldehyd **122** (176 mg, 0.62 mmol, 1 eq) wurde mit  $\text{CrCl}_2$  (612 mg, 4.98 mmol, 8 eq) und Iodoform (490 mg, 1.24 mmol, 2 eq) entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XIII** zum Vinyljodid **106** (66 %, 167 mg, 0.41 mmol, *E*:*Z*-Verhältnis: 81:19) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden nur die Daten des (*E*)-Produktes angegeben.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.61-6.53 (m, 1 H, H-10), 6.41-6.37 (d, 1 H,  $J$  14.5 Hz, H-11), 3.85-3.72 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.62-3.54 (m, 1 H, H-2), 3.43-3.34 (m, 1 H, H-6), 3.32-3.24 (m, 1 H, H-6), 3.18-3.10 (m, 1 H, H-7), 3.08-2.97 (m, 1 H, H-7), 2.49-2.45 (m, 1 H, H-5), 2.28-2.22 (m, 1 H, H-4), 2.17-2.11 (m, 1 H, H-3), 2.10-1.93 (m, 1 H, H-8), 1.92-1.81 (m, 1 H, H-8), 1.80-1.71 (m, 1 H, H-3), 0.88 (s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ) und 0.13-0.08 (m, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  144.42 (CH, C-10), 79.65 (CH, C-11), 62.29 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 58.79 (CH, C-2), 53.26 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 43.81 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 31.49 (CH, C-5), 27.85 (CH, C-4), 25.97 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 23.91 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 22.19 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 18.22 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.14 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ), -5.37 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2956  $\text{cm}^{-1}$  s, 2932 s, 2900 m, 2860 m, 1672 s, 1604 w, 1460 m, 1408 w, 1388 m, 1256 m, 1228 m, 1172 w, 1132 m, 1092 m, 1064 w, 1004 m, 948 m.

**FAB-MS**:  $m/z$  408 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 394 (10), 282 (9), 221 (8), 207 (12), 147 (23), 133 (19).

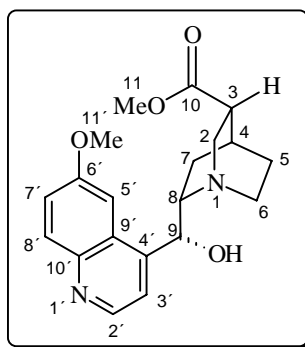
### 10.3.4 Synthese der C10-Ester des Chinins, Chinidins, Quincorins und Quincoridins

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift XIV für die Synthese der epimerenreinen C10-Ester:

Das ungeschützte Alkaloid (1 eq) wurde zuerst mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (4 N) versetzt und in das entsprechende Sulfatsalz überführt. Das getrocknete Sulfatsalz wurde in  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (2 N, 5 ml/mmol Alkaloid) gelöst, auf 0 °C eingekühlt und vorsichtig mit einer Lösung von  $\text{KMnO}_4$  (2.05 eq) in  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt. Das heterogene dunkelbraune Reaktionsgemisch wurde 4 h lang bei Raumtemperatur gerührt, danach vollständig eingeeengt und in MeOH (8 ml/mmol) aufgenommen.

Nach der Zugabe von konz. HCl (katalyt.) wurde das gelbliche Reaktions-gemisch 6 d lang bei Raumtemperatur unter Argon gerührt, anschließend mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert und mit DCM gründlich mehrfach extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), abfiltriert und eingengt. Die abschließende säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 6:1) ermöglichte die Isolierung der epimerenreinen C10-Ester. Bei der Verwendung von Quincorin und Quincoridin konnten in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur auch die C9,C10-Diester erhalten werden.

(3*R*,4*S*,8*S*,9*R*)-6'-Methoxy-cinchonyl-3-carbonsäure-methylester **141**



Ungeschütztes Chinin-Sulfat **1-H<sup>+</sup> HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>** (4.00 g, 7.72 mmol, 1 eq) wurde mit KMnO<sub>4</sub> (2.50 g, 15.84 mmol, 2.05 eq) und konz. HCl (0.5 ml) entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XIV** zum C10-Ester **141** (72 %, 1.98 g, 5.56 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.39 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-2'), 7.84 (d, 1 H, *J* 9.2 Hz, H-8'), 7.42 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-3'), 7.23-7.18 (m, 2 H, H-7', H-5'), 5.50 (d, 1 H, *J* 3.5 Hz, H-9), 3.85 (s, 3 H, H-11'), 3.56-3.46 (m, 1 H, H-8), 3.53 (s, 3 H, H-11), 3.30-3.01 (m, 2 H, H-2, H-6), 2.90-2.83 (dd, 1 H, *J* 13.8 und 10.2 Hz, H-2), 2.65-2.50 (m, 1 H, H-6), 2.50-2.43 (m, 1 H, H-3), 2.23-2.18 (m, 1 H, H-4), 1.79-1.66 (m, 2 H, H-7, H-7), 1.50-1.41 (m, 1 H, H-5) und 1.30-1.20 (m, 1 H, H-5).

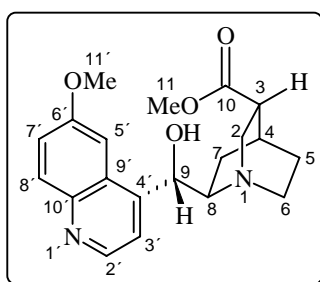
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 175.09 (C, C-10), 157.69 (C, C-6'), 148.05 (CH, C-2'), 147.17 (C, C-10'), 143.87 (C, C-4'), 131.03 (CH, C-8'), 126.61 (C, C-9'), 121.53 (CH, C-7'), 118.45 (CH, C-3'), 101.41 (CH, C-5'), 71.35 (CH, C-9), 59.03 (CH, C-8), 55.64 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 52.57 (CH<sub>2</sub>, C-2), 51.75 (CH<sub>3</sub>, C-11), 43.02 (CH<sub>2</sub>, C-6), 40.99 (CH, C-3), 26.55 (CH<sub>2</sub>, C-7), 25.68 (CH, C-4), 22.54 (CH<sub>2</sub>, C-5).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2952 cm<sup>-1</sup> s, 2835 s, 1727 s, 1622 s, 1592 m, 1509 s, 1473 m, 1455 m, 1434 m, 1364 m, 1310 m, 1265 s, 1241 s, 1230 s, 1178 m, 1134 w, 1086 m, 1031 m, 831 m.

**MS-MAT** (160 °C): *m/z* 357 (M<sup>+</sup>+1, 100.00), 342 (24.70), 326 (15.01), 316 (14.24), 298 (16.24), 270 (11.72), 254 (7.57), 241 (11.74), 214 (12.90), 201 (17.43), 189 (62.26), 173 (66.49), 168 (78.30), 160 (26.00), 140 (49.16), 113 (33.87), 82 (65.75).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>): ber.: 356.1736, gef.: 356.1737.

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-6'-Methoxy-cinchonyl-3-carbonsäure-methylester **142**



Ungeschütztes Chinidin-Sulfat **2-H<sup>+</sup> HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>** (2.00 g, 3.86 mmol, 1 eq) wurde mit KMnO<sub>4</sub> (1.25 g, 7.92 mmol, 2.05 eq) und konz. HCl (0.3 ml) entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XIV** zum C10-Ester **142** (76 %, 1.04 g, 2.93 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.58 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-2'), 7.93 (d, 1 H, *J* 9.2 Hz, H-8'), 7.48 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-3'), 7.31 (dd, 1 H, *J* 9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 7.26 (d, 1 H, *J* 2.7 Hz, H-5'), 5.61 (d, 1 H, *J* 5.0 Hz, H-9), 3.86 (s, 3 H, H-11'), 3.83-3.76 (m, 1 H, H-8), 3.73 (s, 3 H, H-11), 3.14-3.07 (m, 1 H, H-2), 2.90-2.81 (m, 2 H, H-2, H-6), 2.74-2.66 (m, 1 H, H-6), 2.52-2.46 (m, 1 H, H-3), 2.26-2.21 (m, 1 H, H-4), 1.95-1.88 (m, 1 H, H-7), 1.57-1.48 (m, 2 H, H-7, H-5) und 1.37-1.29 (m, 1 H, H-5).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.99 (C, C-10), 156.11 (C, C-6'), 146.39 (CH, C-2'), 145.97 (C, C-10'), 142.62 (C, C-4'), 129.84 (CH, C-8'), 125.24 (C, C-9'), 120.00 (CH, C-7'), 116.98 (CH, C-3'), 99.83 (CH, C-5'), 70.13 (CH, C-9), 58.57 (CH, C-8), 54.05 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 50.41 (CH<sub>3</sub>, C-11), 48.33 (CH<sub>2</sub>, C-2), 44.27 (CH<sub>2</sub>, C-6), 39.72 (CH, C-3), 24.18 (CH<sub>2</sub>, C-7), 23.97 (CH, C-4), 21.65 (CH<sub>2</sub>, C-5).

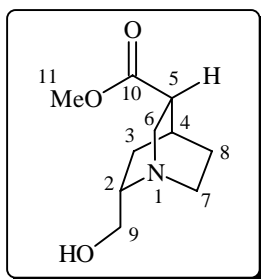
**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3434 cm<sup>-1</sup> w, 2952 s, 2875 s, 2836 w, 1724 s, 1622 s, 1593 m, 1509 s, 1473 m, 1456 m, 1435 m, 1365 m, 1324 m, 1241 s, 1230 s, 1180 m, 1135 w, 1105 m, 1032 m, 832 m.

**MS-MAT** (150 °C): *m/z* 356 (M<sup>+</sup>, 100.00), 341 (22.21), 325 (16.05), 315 (13.13), 298 (17.76), 284 (4.82), 269 (13.26), 253 (8.47), 241 (11.60), 214 (13.86), 201 (17.47), 189 (61.42), 173 (62.81), 168 (69.27), 160 (28.74), 140 (45.80), 113 (35.62), 82 (66.71).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>): ber.: 356.1736, gef.: 356.1739.

**FAB-MS**: *m/z* 357 (M<sup>+</sup>+1, 100), 307 (8), 176 (5), 154 (19), 136 (12).

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-Hydroxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-carbonsäure-methylester **143**



Ungeschütztes Quincorin-Sulfat **62-H<sup>+</sup> HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>** (7.93 g, 29.99 mmol, 1.0 eq) wurde mit KMnO<sub>4</sub> (9.46 g, 59.88 mmol, 2.05 eq) und konz. HCl (0.5 ml) entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XIV** zum C10-Ester **143** (53 %, 3.16 g, 15.86 mmol) als Hauptprodukt und dem C9,C10-Diester **144** (16 %, 1.09 g, 4.79 mmol) als Nebenprodukt umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.72-3.68 (m, 1 H, H-9), 3.69 (s, 3 H, H<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>CR), 3.65-3.59 (dd, 1 H, *J* 11.5 und 10.4 Hz, H-9), 3.44-3.36 (m, 2 H, H-2, H-6), 3.02-2.92 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.91-2.85 (dd, 1 H, *J* 13.3 und 8.9 Hz, H-6), 2.57-2.51 (m, 1 H, H-5), 2.23-2.19 (m, 1 H, H-4), 1.70-1.64 (m, 2 H, H-3, H-8), 1.57-1.49 (m, 1 H, H-8) und 1.10-1.03 (m, 1 H, H-3).

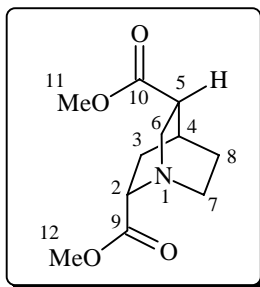
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.54 (C, C-10), 62.02 (CH<sub>2</sub>, C-9), 57.47 (CH, C-2), 51.93 (CH<sub>3</sub>, C-11), 48.76 (CH<sub>2</sub>, C-6), 42.94 (CH<sub>2</sub>, C-7), 41.20 (CH, C-5), 25.89 (CH<sub>2</sub>, C-3), 25.18 (CH, C-4), 24.64 (CH<sub>2</sub>, C-8).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3434 cm<sup>-1</sup> w, 2999 w, 2952 s, 2878 m, 1728 s, 1456 m, 1437 m, 1371 w, 1333 w, 1236 s, 1198 m, 1178 w, 1138 m, 1100 m, 1050 m, 1017 s, 983 w.

**MS-MAT** (60 °C): *m/z* 199 (M<sup>+</sup>, 71.00), 197 (22.27), 182 (36.77), 168 (100.00), 158 (64.92), 140 (75.08), 126 (18.40), 112 (25.66), 96 (17.63), 82 (65.44).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>): ber.: 199.1208, gef.: 199.1208.



*(1S,2S,4S,5R)-1-Azabicyclo[2.2.2]octan-2,5-dicarbonsäure-dimethylester 144*

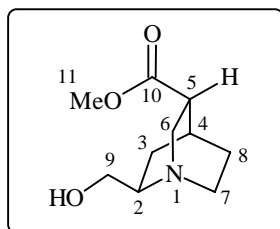
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.77 (s, 3 H, H<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>CR), 3.69 (s, 3 H, H<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>CR), 3.53-3.45 (m, 1 H, H-2), 3.31-3.22 (ddd, 1 H, *J* 14.5, 7.5 und 2.4 Hz, H-6), 3.05-2.97 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.91-2.82 (m, 1 H, H-6), 2.54-2.48 (m, 1 H, H-5), 2.30-2.26 (m, 1 H, H-4), 2.02-1.96 (m, 1 H, H-3), 1.79-1.71 (m, 1 H, H-8) und 1.65-1.59 (m, 2 H, H-8, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.44 (C, C-10), 173.03 (C, C-9), 58.08 (CH, C-2), 52.24 (CH<sub>3</sub>, C-11), 51.81 (CH<sub>3</sub>, C-12), 48.34 (CH<sub>2</sub>, C-6), 46.01 (CH<sub>2</sub>, C-7), 40.86 (CH, C-5), 25.82 (CH<sub>2</sub>, C-3), 25.02 (CH, C-4), 24.94 (CH<sub>2</sub>, C-8).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3434 cm<sup>-1</sup> w, 2951 s, 2878 m, 1776 s, 1731 s, 1462 m, 1410 w, 1372 m, 1292 w, 1230 s, 1151 m, 1136 m, 1119 s, 1086 m, 1027 s, 996 m, 834 s.

**MS-MAT** (80 °C): *m/z* 227 (M<sup>+</sup>, 44.95), 212 (22.55), 196 (16.75), 186 (2.84), 168 (100.00), 155 (10.13), 140 (53.19), 126 (3.99), 113 (13.81), 100 (14.87), 82 (47.16).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>): ber.: 227.1157, gef.: 227.1157.

*(1S,2R,4S,5R)-2-Hydroxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-carbonsäure-methylester 145*

Ungeschütztes Quincoridin-Sulfat **63-H<sup>+</sup> HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>** (6.35 g, 23.95 mmol, 1.0 eq) wurde mit KMnO<sub>4</sub> (7.78 g, 49.10 mmol, 2.05 eq) und konz. HCl (0.5 ml) entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XIV** zum C10-Ester **145** (49 %, 2.34 g, 11.74 mmol) als Hauptprodukt und dem C9,C10-Diester **146** (11 %, 598 mg, 2.63 mmol) als Nebenprodukt umgesetzt.

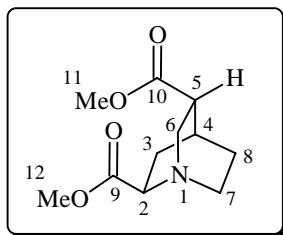
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.25-4.21 (dd, 1 H, *J* 8.92 und 5.04 Hz, H-9), 4.02-3.99 (d, 1 H, *J* 8.88 Hz, H-9), 3.71 (s, 3 H, H<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>CR), 3.20-3.15 (d, 1 H, *J* 11.8 Hz, H-6), 2.73-2.62 (m, 2 H, H-6, H-2), 2.50-2.43 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.28-2.26 (m, 1 H, H-5), 2.23-2.18 (m, 1 H, H-4), 1.93-1.81 (m, 3 H, H-3, H-8, H-8) und 1.65-1.55 (m, 1 H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 177.29 (C, C-10), 71.21 (CH<sub>2</sub>, C-9), 53.25 (CH, C-2), 52.19 (CH<sub>3</sub>, C-11), 46.39 (CH<sub>2</sub>, C-6), 45.17 (CH<sub>2</sub>, C-7), 40.05 (CH, C-5), 27.14 (CH<sub>2</sub>, C-3), 25.04 (CH, C-4), 24.78 (CH<sub>2</sub>, C-8).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3435 cm<sup>-1</sup> w, 2953 s, 2879 m, 1732 s, 1458 m, 1437 m, 1366 w, 1290 w, 1234 s, 1198 s, 1181 w, 1080 m, 1034 m, 987 m, 839 s.

**MS-MAT** (80 °C): *m/z* 199 (M<sup>+</sup>, 1.46), 197 (7.71), 182 (3.84), 168 (9.91), 155 (57.76), 140 (8.52), 127 (32.51), 114 (100.00), 96 (39.19), 83 (36.40).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>): ber.: 199.1208, gef.: 199.1200.

*(1S,2R,4S,5R)-1-Azabicyclo[2.2.2]octan-2,5-dicarbonsäure-dimethylester 146*

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.76 (s, 3 H, H<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>CR), 3.69 (s, 3 H, H<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>CR), 3.52-3.44 (m, 1 H, H-2), 3.32-3.25 (ddd, 1 H, *J* 14.3, 7.4 und 2.6 Hz, H-6), 3.22-3.15 (m, 1 H, H-6), 3.04-2.96 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.72-2.61 (m, 1 H, H-5), 2.54-2.41 (m, 1 H, H-4), 2.01-1.88 (m, 1 H, H-3), 1.79-1.70 (m, 1 H, H-8) und 1.65-1.58 (m, 2 H, H-8, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.42 (C, C-10), 172.99 (C, C-9), 58.07 (CH, C-2), 52.21 (CH<sub>3</sub>, C-11), 51.81 (CH<sub>3</sub>, C-12), 48.32 (CH<sub>2</sub>, C-6), 45.97 (CH<sub>2</sub>, C-7), 40.89 (CH, C-5), 25.83 (CH<sub>2</sub>, C-3), 25.79 (CH, C-4), 25.04 (CH<sub>2</sub>, C-8).

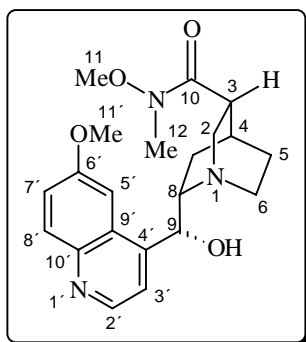
**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3434 cm<sup>-1</sup> w, 2953 s, 2879 m, 1776 s, 1732 s, 1665 w, 1457 m, 1437 m, 1372 m, 1291 w, 1230 s, 1152 m, 1136 m, 1120 s, 1081 m, 1027 m, 991 w, 838 s.

**MS-MAT** (50 °C): *m/z* 227 (M<sup>+</sup>, 44.95), 212 (22.55), 196 (16.75), 186 (2.84), 168 (100.00), 155 (10.13), 140 (53.19), 126 (3.99), 113 (13.81), 100 (14.87), 82 (47.16).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>): ber.: 227.1157, gef.: 227.1157.

**10.3.5 Derivatisierung der C10-Ester - Synthese der C10-Weinreb-Amide****Allgemeine Arbeitsvorschrift XV für die Synthese der C10-Weinreb-Amide:**

Me<sub>2</sub>AlCl (4-6 eq) wurde unter Argon in einem ausgeheizten Rundkolben in abs. DCM gelöst, 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt, auf 0 °C eingekühlt und mit MeONHMe-HCl (4-6 eq) versetzt. Die homogene farblose Reaktionslösung wurde 1 h lang bei 0 °C gerührt und danach tropfenweise mit einer Lösung des betreffenden Alkaloid-C10-Esters (1 eq) in abs. Dichlormethan versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit HOAc (4-6 eq) versetzt, 5 min nachgerührt, mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert und mehrfach gründlich mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), abfiltriert und eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 4:1) konnten die entsprechenden Weinreb-Amide isoliert werden.

*(3R,4S,8S,9R)-6'-Methoxy-cinchonyl-3-carbonsäure-N-methoxy-N-methylamid 152*

Ungeschützter Chinin-C10-Ester **141** (712 mg, 2.00 mmol, 1 eq) wurde mit MeONHMe-HCl (1171 mg, 12.00 mmol, 6 eq) und Me<sub>2</sub>AlCl (12.00 ml, 12.00 mmol, 6 eq) entsprechend der

allgemeinen Vorschrift **XV** zum C10-Weinreb-Amid **152** (53 %, 408 mg, 1.06 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.62 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-2'), 7.69-7.61 (m, 2 H, H-8', H-3'), 7.04-6.89 (m, 2 H, H-7', H-5'), 6.37 (s, 1 H, H-9), 3.87-3.82 (m, 1 H, H-8), 3.69 (s, 3 H, H-11'), 3.66 (s, 3 H, H-11), 3.37-3.20 (m, 3 H, H-2, H-2, H-6), 3.18 (s, 3 H, H-12), 3.13-2.98 (m, 1 H, H-6), 2.49-2.44 (m, 1 H, H-3), 2.33-2.28 (m, 1 H, H-4), 2.27-2.05 (m, 2 H, H-7, H-7) und 1.86-1.51 (m, 2 H, H-5, H-5).

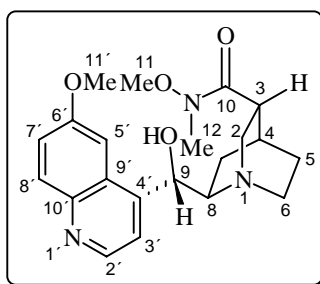
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.37 (C, C-10), 158.11 (C, C-6'), 146.89 (CH, C-2'), 144.41 (C, C-10'), 143.55 (C, C-4'), 131.12 (CH, C-8'), 125.26 (C, C-9'), 122.21 (CH, C-7'), 118.61 (CH, C-3'), 99.89 (CH, C-5'), 66.06 (CH, C-9), 60.01 (CH, C-8), 59.90 (CH<sub>3</sub>, C-11), 56.95 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 53.60 (CH<sub>2</sub>, C-2), 52.04 (CH<sub>3</sub>, C-12), 44.55 (CH<sub>2</sub>, C-6), 40.49 (CH, C-3), 25.94 (CH, C-4), 24.98 (CH<sub>2</sub>, C-7), 22.70 (CH<sub>2</sub>, C-5).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3284 cm<sup>-1</sup> w, 2957 s, 2930 s, 2856 m, 1660 m, 1621 m, 1592 w, 1509 m, 1472 m, 1433 m, 1363 m, 1317 w, 1240 s, 1184 w, 1134 m, 1116 m, 1029 m, 833 m.

**MS-MAT** (190 °C): *m/z* 385 (M<sup>+</sup>, 5.66), 372 (11.96), 356 (12.48), 340 (24.47), 326 (12.66), 313 (7.01), 298 (11.50), 285 (11.90), 257 (100.00), 244 (10.71), 214 (8.63), 201 (15.33), 189 (51.97), 172 (36.25), 153 (16.82), 136 (49.65), 117 (16.06), 97 (33.53), 75 (53.04).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>): ber.: 385.2002, gef.: 385.1994.

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-6'-Methoxy-cinchonyl-3-carbonsäure-*N*-methoxy-*N*-methyamid **153**



Ungeschützter Chinidin-C10-Ester **142** (205 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq) wurde mit MeONHMe-HCl (337 mg, 3.46 mmol, 6 eq) und Me<sub>2</sub>AlCl (3.46 ml, 3.46 mmol, 6 eq) entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XV** zum C10-Weinreb-Amid **153** (57 %, 126 mg, 0.33 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.65 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-2'), 7.82 (d, 1 H, *J* 9.4 Hz, H-8'), 7.60 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-3'), 7.14-7.10 (m, 2 H, H-7', H-5'), 6.25 (s, 1 H, H-9), 4.55-4.49 (m, 1 H, H-8), 3.81 (s, 3 H, H-11'), 3.75 (s, 3 H, H-11), 3.33-3.14 (m, 5 H, H-2, H-2, H-12), 3.08-2.89 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.76-2.69 (m, 1 H, H-3), 2.48-2.44 (m, 1 H, H-4), 2.23-2.16 (m, 1 H, H-7), 1.84-1.75 (m, 1 H, H-7), 1.72-1.58 (m, 1 H, H-5) und 1.22-1.14 (m, 1 H, H-5).

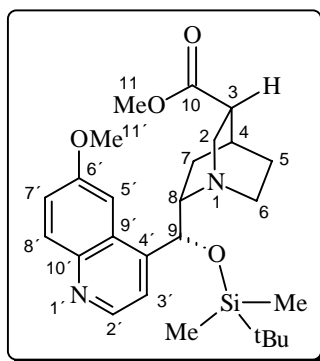
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.61 (C, C-10), 158.11 (C, C-6'), 147.23 (CH, C-2'), 144.79 (C, C-10'), 143.84 (C, C-4'), 131.33 (CH, C-8'), 125.83 (C, C-9'), 122.07 (CH, C-7'), 118.71 (CH, C-3'), 100.44 (CH, C-5'), 67.92 (CH, C-9), 60.41 (CH, C-8), 59.98 (CH<sub>3</sub>, C-11), 56.51 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 52.43 (CH<sub>3</sub>, C-12), 49.55 (CH<sub>2</sub>, C-2), 45.73 (CH<sub>2</sub>, C-6), 39.59 (CH, C-3), 25.94 (CH, C-4), 24.53 (CH<sub>2</sub>, C-7), 23.75 (CH<sub>2</sub>, C-5).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3291 cm<sup>-1</sup> w, 2955 s, 2801 w, 1660 s, 1621 s, 1593 m, 1509 s, 1473 m, 1434 m, 1392 w, 1363 m, 1325 w, 1240 s, 1230 s, 1182 w, 1137 w, 1108 m, 1028 m, 833 m.

**MS-MAT** (140 °C): *m/z* 385 (M<sup>+</sup>, 9.83), 356 (87.30), 341 (22.06), 325 (17.54), 315 (13.25), 297 (19.21), 257 (100.00), 242 (11.53), 198 (19.02), 189 (55.63), 173 (55.31), 168 (72.16), 140 (44.51), 113 (25.12), 82 (52.09).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>): ber.: 385.2002, gef.: 385.2003.

(3*R*,4*S*,8*S*,9*R*)-9-*t*-Butyldimethylsilanyloxy-6'-methoxy-cinchonyl-3-carbonsäure-methylester  
154



Ungeschützter Chinin-C10-Ester **141** (1.00 g, 2.81 mmol, 1 eq) wurde unter Argon und bei Raumtemperatur in abs. DCM gelöst, auf 0 °C eingekühlt und nach 10 min bei 0 °C mit 2,6-Lutidin (0.65 ml, 5.62 mmol, 2 eq) versetzt. Die homogene Reaktionslösung wurde 1 h lang bei 0 °C gerührt. Danach erfolgte die Zugabe von TBDMS-Trifluormethansulfonat (0.97 ml, 4.21 mmol, 1.5 eq). Das Reaktionsgemisch wurde 10 h lang bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt sowie mehrfach gründlich mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), abfiltriert und eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 20:1) wurde der TBDMS-geschützte Ester **154** (96 %, 1.27 g, 2.69 mmol) erhalten. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum sind die Signale zweier Konformere (Verhältnis: 72:28) zu erkennen.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.74 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-2'), 8.04 (d, 1 H, *J* 9.3 Hz, H-8'), 7.51 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-3'), 7.39 (dd, 1 H, *J* 9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 7.21 (d, 1 H, *J* 2.5 Hz, H-5'), 5.63 (m, 1 H, H-9), 3.96 (s, 3 H, H-11'), 3.55 (s, 3 H, H-11), 3.58-3.48 (m, 1 H, H-8), 3.38-3.31 (m, 1 H, H-2), 3.13-3.04 (m, 1 H, H-2), 3.02-2.94 (m, 1 H, H-6), 2.83-2.68 (m, 1 H, H-6), 2.54-2.46 (m, 1 H, H-3), 2.30-2.24 (m, 1 H, H-4), 1.90-1.82 (m, 1 H, H-7), 1.76-1.67 (m, 1 H, H-7), 1.59-1.44 (m, 1 H, H-5), 1.31-1.22 (m, 1 H, H-5), 0.97 (m, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.14 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und -0.38 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

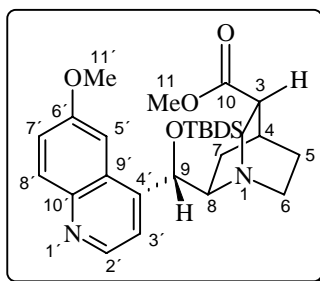
<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 175.03 (C, C-10), 158.04 (C, C-6'), 147.31 (CH, C-2'), 145.61 (C, C-10'), 144.39 (C, C-4'), 131.86 (CH, C-8'), 126.29 (C, C-9'), 121.66 (CH, C-7'), 118.74 (CH, C-3'), 100.59 (CH, C-5'), 72.37 (CH, C-9), 60.47 (CH, C-8), 55.80 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 53.08 (CH<sub>2</sub>, C-2), 51.75 (CH<sub>3</sub>, C-11), 43.16 (CH<sub>2</sub>, C-6), 41.08 (CH, C-3), 26.96 (CH<sub>2</sub>, C-7), 25.96 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.71 (CH, C-4), 22.12 (CH<sub>2</sub>, C-5), 18.08 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.15 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -5.11 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 2953 cm<sup>-1</sup> s, 2859 s, 1727 s, 1621 s, 1592 w, 1509 s, 1472 m, 1434 m, 1390 w, 1362 m, 1302 w, 1263 s, 1241 s, 1178 m, 1134 w, 1075 m, 1032 s, 1005 m, 838 s.

MS-MAT (70 °C): *m/z* 470 (M<sup>+</sup>, 84.19), 455 (10.27), 439 (6.91), 413 (100.00), 383 (2.45), 339 (4.30), 302 (54.29), 279 (1.84), 258 (5.34), 236 (1.71), 189 (4.44), 168 (9.05), 147 (14.48), 113 (5.01), 91 (10.34), 73 (35.00).

HRMS (M<sup>+</sup> = C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si): ber.: 470.2601, gef.: 470.2603.

(3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-9-*t*-Butyldimethylsilanyloxy-6'-methoxy-cinchonyl-3-carbonsäure-methylester  
155



Ungeschützter Chinidin-C10-Ester **142** (1.00 g, 2.81 mmol, 1 eq) wurde unter Argon und bei Raumtemperatur in abs. DCM gelöst, auf 0 °C eingekühlt und nach 10 min bei 0 °C mit 2,6-Lutidin (0.65 ml, 5.62 mmol, 2 eq) versetzt. Die homogene gelbliche Reaktionslösung wurde 45 min lang bei 0 °C gerührt. Danach erfolgte die tropfenweise Zugabe von TBDMS-Trifluormethansulfonat (0.97 ml, 4.21 mmol, 1.5 eq). Das Reaktionsgemisch wurde 10 h lang bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt sowie mehrfach gründlich mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und eingeengt. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 20:1) wurde der TBDMS-geschützte Ester **155** (93 %, 1.23 g, 2.61 mmol) erhalten. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum sind die Signale zweier Konformere (Verhältnis: 68:32) zu erkennen. Es werden nur die Signale des Hauptkonformers angegeben.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.73 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-2'), 7.99 (d, 1 H, *J* 9.2 Hz, H-8'), 7.55 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-3'), 7.49 (d, 1 H, *J* 2.7 Hz, H-5'), 7.37 (dd, 1 H, *J* 9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 5.65 (d, 1 H, *J* 6.4 Hz, H-9), 3.98 (s, 3 H, H-11'), 3.75 (s, 3 H, H-11), 3.57-3.48 (m, 1 H, H-8), 3.04-2.95 (m, 1 H, H-2), 2.85-2.74 (m, 2 H, H-2, H-6), 2.73-2.60 (m, 1 H, H-6), 2.58-2.47 (m, 1 H, H-3), 2.31-2.27 (m, 1 H, H-4), 1.89-1.81 (m, 1 H, H-7), 1.59-1.46 (m, 3 H, H-7, H-5, H-5), 0.86 (m, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.10 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und -0.36 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

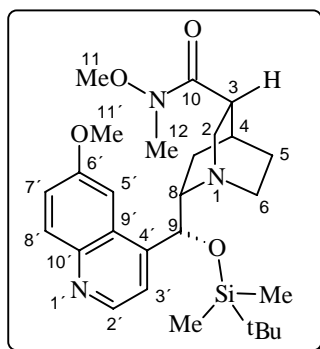
<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 175.04 (C, C-10), 158.08 (C, C-6'), 149.09 (CH, C-2'), 147.32 (C, C-10'), 144.16 (C, C-4'), 131.46 (CH, C-8'), 127.01 (C, C-9'), 121.99 (CH, C-7'), 119.14 (CH, C-3'), 100.75 (CH, C-5'), 71.52 (CH, C-9), 62.35 (CH, C-8), 55.74 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 51.95 (CH<sub>3</sub>, C-11), 49.94 (CH<sub>2</sub>, C-2), 45.74 (CH<sub>2</sub>, C-6), 41.44 (CH, C-3), 25.78 (CH<sub>2</sub>, C-7), 25.72 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.41 (CH, C-4), 24.97 (CH<sub>2</sub>, C-5), 17.98 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.60 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -4.92 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 2953 cm<sup>-1</sup> s, 2858 s, 1725 s, 1621 s, 1591 m, 1509 s, 1473 m, 1461 m, 1435 m, 1411 w, 1361 m, 1326 m, 1254 s, 1179 m, 1135 w, 1098 m, 1061 s, 1030 m, 1007 w, 835 s.

MS-MAT (80 °C): *m/z* 470 (M<sup>+</sup>, 5.19), 414 (11.43), 303 (5.08), 299 (3.29), 273 (4.19), 257 (37.52), 228 (3.62), 212 (3.28), 196 (2.72), 175 (24.46), 168 (9.35), 143 (100.00), 101 (55.32).

HRMS (M<sup>+</sup> = C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si): ber.: 470.2601, gef.: 470.2602.

(3*R*,4*S*,8*S*,9*R*)-9-<sup>t</sup>Butyldimethylsilanyloxy-6'-methoxy-cinchonyl-3-carbonsäure-*N*-methoxy-*N*-methylamid **156**



TBDMS-geschützter Chinin-C10-Ester **154** (900 mg, 1.92 mmol, 1.0 eq) wurde mit MeONHMe-HCl (751 mg, 7.66 mmol, 4 eq) und Me<sub>2</sub>AlCl (7.66 ml, 7.66 mmol, 4 eq) entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XV** zum C10-Weinreb-Amid **156** (82 %, 784 mg, 1.57 mmol) umgesetzt. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum sind die Signale zweier Konformere (Verhältnis: 76:24) zu erkennen. Es werden daher nur die Signale des Hauptkonformers angegeben.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.71 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-2'), 8.02 (d, 1 H, *J* 9.3 Hz, H-8'), 7.51 (d, 1 H, *J* 4.7 Hz, H-3'), 7.38 (dd, 1 H, *J* 9.2 und 2.5 Hz, H-7'), 7.25 (m, 1 H, H-5'), 5.64 (m, 1 H, H-9), 3.97 (s, 3 H, H-11'), 3.64 (s, 3 H, H-11), 3.64-3.52 (m, 1 H, H-8), 3.37-3.20 (m, 2 H, H-2, H-2), 3.08 (s, 3 H, H-12), 3.00-2.91 (m, 1 H, H-6), 2.89-2.81 (m, 1 H, H-6), 2.64-2.50 (m, 1 H, H-3), 2.20-2.14 (m, 1 H, H-4), 1.88-1.80 (m, 1 H, H-7), 1.78-1.69 (m, 1 H, H-7), 1.65-1.51 (m, 1 H, H-5), 1.48-1.38 (m, 1 H, H-5), 0.97 (m, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.15 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und -0.40 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

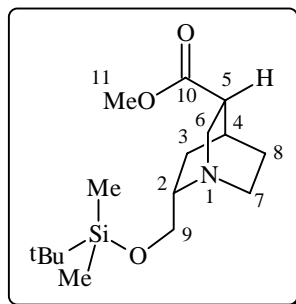
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.13 (C, C-10), 158.06 (C, C-6'), 147.21 (CH, C-2'), 145.32 (C, C-10'), 144.41 (C, C-4'), 131.77 (CH, C-8'), 126.41 (C, C-9'), 121.65 (CH, C-7'), 118.86 (CH, C-3'), 100.79 (CH, C-5'), 72.11 (CH, C-9), 61.30 (CH<sub>3</sub>, C-11), 60.59 (CH, C-8), 55.56 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 53.09 (CH<sub>2</sub>, C-2), 52.98 (CH<sub>3</sub>, C-12), 43.36 (CH<sub>2</sub>, C-6), 38.42 (CH, C-3), 28.08 (CH<sub>2</sub>, C-7), 25.99 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.36 (CH, C-4), 22.49 (CH<sub>2</sub>, C-5), 18.07 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.14 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -5.04 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2955 cm<sup>-1</sup> s, 2860 s, 1652 s, 1621 m, 1592 w, 1509 m, 1472 m, 1432 m, 1388 w, 1362 m, 1324 w, 1256 s, 1242 s, 1230 s, 1175 w, 1134 w, 1074 m, 1033 m, 1005 m, 838 s.

**MS-MAT** (140 °C): *m/z* 499 (M<sup>+</sup>, 100.00), 484 (10.47), 469 (9.73), 442 (77.34), 412 (16.68), 383 (4.18), 355 (4.82), 327 (3.75), 303 (33.79), 279 (4.53), 245 (9.46), 221 (3.07), 197 (30.14), 173 (12.78), 142 (9.88), 110 (7.23), 89 (5.78), 73 (79.04).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si): ber.: 499.2866, gef.: 499.2867.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-<sup>t</sup>Butyldimethylsilanyloxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-carbonsäuremethylester **157**



Ungeschützter Quincorinester **143** (500 mg, 2.51 mmol, 1 eq), TBDMSCl (415 mg, 2.77 mmol, 1.1 eq), DMAP (31 mg, 0.25 mmol, 0.1 eq) und Et<sub>3</sub>N (0.45 ml, 3.27 mmol, 1.3 eq) wurden entsprechend der AAV **VIII** zum TBDMS-geschützten Ester **157** (64 %, 503 mg, 1.61 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.76-3.71 (dd, 1 H, *J* 10.2 und 6.0 Hz, H-9), 3.70 (s, 3 H, H<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>CR), 3.65-3.61 (dd, 1 H, *J* 10.1 und 7.2 Hz, H-9), 3.44-3.36 (ddd, 1 H, *J* 14.3, 7.4 und 2.4 Hz, H-6), 3.00-2.77 (m, 4 H, H-2, H-6, H-7, H-7), 2.50-2.45 (m, 1 H, H-5), 2.23-2.20 (m, 1 H, H-4), 1.63-1.51 (m, 3 H, H-3, H-8, H-8), 1.39-1.33 (m, 1 H, H-3), 0.90 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.07 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und 0.06 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

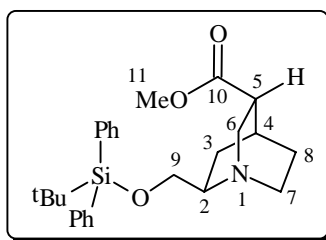
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.90 (C, C-10), 65.35 (CH<sub>2</sub>, C-9), 57.18 (CH, C-2), 51.69 (CH<sub>3</sub>, C-11), 49.33 (CH<sub>2</sub>, C-6), 44.81 (CH<sub>2</sub>, C-7), 41.41 (CH, C-5), 26.06 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.01 (CH<sub>2</sub>, C-3), 25.87 (CH<sub>2</sub>, C-8), 25.38 (CH, C-4), 18.43 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.28 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -5.31 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2952 cm<sup>-1</sup> s, 2881 s, 2858 m, 1726 s, 1462 m, 1437 m, 1362 w, 1323 m, 1256 s, 1198 m, 1178 w, 1117 s, 1083 m, 1057 m, 1027 s, 1006 m, 837 s.

**MS-MAT** (90 °C): *m/z* 314 (M<sup>+</sup>+1, 6.48), 299 (7.04), 283 (2.86), 273 (6.78), 257 (100.00), 243 (2.10), 227 (1.40), 212 (3.37), 184 (4.47), 168 (5.97), 141 (6.79), 105 (3.04), 89 (6.16).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>Si): ber.: 313.2073, gef.: 313.2065.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-<sup>t</sup>Butyldiphenylsilanyloxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-carbonsäure-methylester **158**



Ungeschützter Quincoridinester **145** (220 mg, 1.11 mmol, 1 eq), TBDPSCI (0.37 ml, 1.44 mmol, 1.3 eq), DMAP (14 mg, 0.11 mmol, 0.1 eq) und Et<sub>3</sub>N (0.31 ml, 2.21 mmol, 2.0 eq) wurden entsprechend der AAV **VIII** zum TBDPS-geschützten Ester **158** (91 %, 439 mg, 1.01 mmol) umgesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69-7.62 (m, 4 H, Ar-H), 7.43-7.34 (m, 6 H, Ar-H), 3.79-3.75 (dd, 1 H, *J* 10.0 und 5.8 Hz, H-9), 3.72-3.68 (dd, 1 H, *J* 10.1 und 7.3 Hz, H-9), 3.65 (s, 3 H, H<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>CR), 3.28-3.21 (ddd, 1 H, *J* 14.3, 7.4 und 2.2 Hz, H-6), 2.96-2.71 (m, 4 H, H-2, H-6, H-7, H-7), 2.47-2.41 (m, 1 H, H-5), 2.23-2.19 (m, 1 H, H-4), 1.64-1.55 (m, 3 H, H-3, H-8, H-8), 1.51-1.43 (m, 1 H, H-3) und 1.05 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

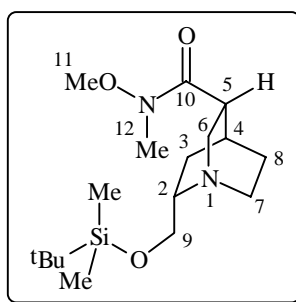
<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.75 (C, C-10), 135.66 (CH, Ar-H), 133.81 (C, Ar-Si), 129.54 (CH, Ar-H), 127.61 (CH, Ar-H), 66.11 (CH<sub>2</sub>, C-9), 57.05 (CH, C-2), 51.65 (CH<sub>3</sub>, C-11), 49.25 (CH<sub>2</sub>, C-6), 44.99 (CH<sub>2</sub>, C-7), 41.37 (CH, C-5), 26.89 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.85 (CH<sub>2</sub>, C-3), 26.05 (CH<sub>2</sub>, C-8), 25.29 (CH, C-4), 19.27 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 3052 cm<sup>-1</sup> m, 2999 m, 2951 s, 2860 s, 1727 s, 1602 w, 1589 w, 1461 m, 1428 s, 1363 m, 1323 m, 1247 m, 1198 s, 1179 s, 1113 s, 1083 s, 1027 m, 1007 w, 999 m, 823 m.

MS-MAT (80 °C): *m/z* 437 (M<sup>+</sup>, 6.84), 411 (6.59), 397 (2.33), 382 (100.00), 337 (3.76), 306 (22.98), 266 (1.80), 239 (2.57), 199 (7.86), 161 (5.02), 135 (3.23), 73 (20.12).

HRMS (M<sup>+</sup> = C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>Si): ber.: 437.6627, gef.: 437.6622.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-<sup>t</sup>Butyldimethylsilanyloxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-carbonsäure-*N*-methyloxy-*N*-methyamid **159**



TBDMS-geschützter Quincorin-C10-Ester **157** (300 mg, 0.96 mmol, 1 eq) wurde mit MeONHMe-HCl (375 mg, 3.83 mmol, 4 eq) und Me<sub>2</sub>AlCl (3.83 ml, 3.83 mmol, 4 eq) entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XV** zum C10-Weinreb-Amid **159** (69 %, 226 mg, 0.66 mmol) umgesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.83-3.78 (m, 1 H, H-9), 3.69-3.65 (dd, 1 H, *J* 10.5 und 6.5 Hz, H-9), 3.68 (s, 3 H, H-11), 3.48-3.39 (m, 1 H, H-6), 3.21 (s, 3 H, H-12), 3.09-2.74 (m, 4 H, H-2, H-6, H-7, H-7), 2.73-2.58 (m, 1 H, H-5), 2.26-2.20 (m, 1 H, H-4), 1.75-1.48 (m, 4 H, H-3, H-8, H-8, H-3), 0.88 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.07 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und 0.06 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.16 (C, C-10), 68.50 (CH<sub>3</sub>, H-11), 64.02 (CH<sub>2</sub>, C-9), 57.81 (CH, C-2), 49.07 (CH<sub>2</sub>, C-6), 44.37 (CH<sub>2</sub>, C-7), 37.69 (CH<sub>3</sub>, H-12), 35.74 (CH, C-

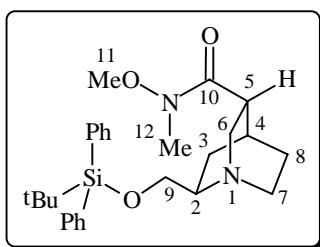
5), 31.46 (CH, C-4), 26.03 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.65 (CH<sub>2</sub>, C-3), 24.80 (CH<sub>2</sub>, C-8), 18.42 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.25 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -5.36 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  2999 cm<sup>-1</sup> w, 2953 s, 2931 s, 2882 m, 2858 m, 1633 s, 1463 m, 1390 w, 1362 m, 1322 w, 1256 s, 1192 m, 1119 s, 1085 m, 1053 s, 1007 m, 939 m, 837 s.

**MS-MAT** (50 °C):  $m/z$  341 (M<sup>+</sup>-1, 1.58), 313 (9.13), 300 (5.80), 283 (11.97), 271 (100.00), 255 (19.64), 240 (3.51), 226 (5.13), 197 (3.44), 183 (33.14), 168 (5.16), 150 (3.63), 123 (3.63), 96 (6.17), 82 (12.18), 73 (20.66).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>17</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si): ber.: 342.2338, gef.: 342.2327.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-*t*-Butyldiphenylsilanyloxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-carbonsäure-*N*-methoxy-*N*-methylamid **160**



TBDPS-geschützter Quincoridin-C10-Ester **158** (165 mg, 0.38 mmol, 1 eq) wurde mit MeONHMe-HCl (148 mg, 1.51 mmol, 4 eq) und Me<sub>2</sub>AlCl (1.51 ml, 1.51 mmol, 4 eq) entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XV** zum C10-Weinreb-Amid **160** (65 %, 114 mg, 0.25 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.68-7.61 (m, 4 H, Ar-H), 7.45-7.36 (m, 6 H, Ar-H), 3.77-3.72 (m, 1 H, H-9), 3.69 (s, 3 H, H-11), 3.64-3.58 (dd, 1 H,  $J$  10.2 und 6.3 Hz, H-9), 3.44-3.34 (m, 1 H, H-6), 3.18 (s, 3 H, H-12), 3.10-2.72 (m, 4 H, H-2, H-6, H-7, H-7), 2.61-2.53 (m, 1 H, H-5), 2.24-2.18 (m, 1 H, H-4), 1.69-1.38 (m, 4 H, H-3, H-8, H-8, H-3) und 1.03 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

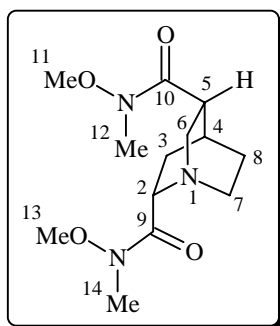
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  170.58 (C, C-10), 135.58 (CH, Ar-H), 133.64 (C, Ar-Si), 129.37 (CH, Ar-H), 127.62 (CH, Ar-H), 68.32 (CH<sub>3</sub>, C-11), 65.70 (CH<sub>2</sub>, C-9), 57.89 (CH, C-2), 49.14 (CH<sub>2</sub>, C-6), 48.62 (CH<sub>2</sub>, C-7), 39.56 (CH, C-5), 37.05 (CH<sub>3</sub>, C-12), 26.71 (CH, C-4), 26.08 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.83 (CH<sub>2</sub>, C-3), 24.96 (CH<sub>2</sub>, C-8), 19.03 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  3054 cm<sup>-1</sup> w, 2999 m, 2951 s, 2892 s, 1631 s, 1602 w, 1589 m, 1467 m, 1391 m, 1363 s, 1316 m, 1248 s, 1189 s, 1117 s, 1090 s, 1047 m, 1007 m, 989 s, 823 m.

**MS-MAT** (110 °C):  $m/z$  466 (M<sup>+</sup>+1, 1.43), 438 (2.27), 411 (17.53), 382 (100.00), 337 (8.42), 306 (17.85), 266 (1.96), 239 (2.59), 212 (7.87), 199 (8.86), 183 (8.51), 161 (2.60), 135 (7.42), 110 (2.57), 91 (4.40).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si): ber.: 466.7644, gef.: 466.7637.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-2,5-dicarbonsäure-*N*-methoxy-*N*-methylamid **161**





Quincorin-C9,C10-Diester **144** (114 mg, 0.50 mmol, 1 eq) wurde mit MeONHMe-HCl (197 mg, 2.01 mmol, 4 eq) und Me<sub>2</sub>AlCl (2.01 ml, 2.01 mmol, 4 eq) entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XV** zum C9,C10-Bis-Weinreb-Amid **161** (72 %, 103 mg, 0.36 mmol) umgesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.78-3.67 (m, 2 H, H-6, H-2), 3.70 (s, 3 H, H-13), 3.67 (s, 3 H, H-11), 3.24-3.11 (m, 3 H, H-6, H-7, H-7), 3.17 (s, 3 H, H-14), 3.15 (s, 3 H, H-12), 3.07-2.95 (m, 1 H, H-5), 2.31-2.20 (m, 1 H, H-4) und 1.73-1.54 (m, 4 H, H-3, H-8, H-8, H-3).

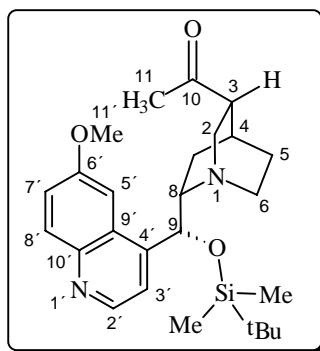
<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.39 (C, C-10), 173.54 (C, C-9), 61.32 (CH<sub>3</sub>, C-13), 61.19 (CH<sub>3</sub>, C-11), 51.75 (CH, C-2), 48.61 (CH<sub>2</sub>, C-6), 46.30 (CH<sub>2</sub>, C-7), 41.02 (CH<sub>3</sub>, C-14), 40.91 (CH<sub>3</sub>, C-12), 38.56 (CH, C-5), 26.49 (CH<sub>2</sub>, C-3), 25.99 (CH<sub>2</sub>, C-8), 24.64 (CH, C-4).

IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 2999 cm<sup>-1</sup> w, 2941 s, 2874 m, 1729 s, 1658 m, 1458 m, 1390 w, 1331 w, 1231 s, 1177 w, 1119 s, 1022 m, 983 m.

MS-MAT (70 °C): *m/z* 285 (M<sup>+</sup>, 3.85), 271 (81.88), 254 (12.62), 225 (100.00), 196 (45.94), 184 (11.50), 168 (76.33), 153 (32.52), 141 (31.14), 136 (30.28), 108 (90.09), 96 (14.38), 82 (62.77), 74 (82.63).

HRMS (M<sup>+</sup> = C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>): ber.: 285.1688, gef.: 285.1675.

(3*R*,4*S*,8*S*,9*R*)-9-<sup>t</sup>Butyldimethylsilanyloxy-6'-methoxy-cinchonyl-3-methylketon **162**



TBDMS-geschütztes Chinin-C10-Weinreb-Amid **156** (96 mg, 0.19 mmol, 1 eq) wurde unter Argon in abs. THF gelöst, nach 10 min Rühren bei Raumtemperatur auf -78 °C eingekühlt und tropfenweise mit Methyllithium (0.19 ml, 0.29 mmol, 1.5 eq) versetzt. Die hellgelbe Reaktionslösung wurde 2 h lang bei -78 °C gerührt, innerhalb von 1 h auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt sowie mehrfach gründlich mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), abfiltriert und eingengt. Die abschließende säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 10:1) ermöglichte die Isolierung des Methylketons **162** (55 %, 48 mg, 0.11 mmol). Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum sind die Signale zweier Konformere (Verhältnis: 76:24) zu erkennen. Es werden daher nur die Signale des Hauptkonformers angegeben.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.72 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-2'), 8.03 (d, 1 H, *J* 9.3 Hz, H-8'), 7.47 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-3'), 7.39 (m, 1 H, H-7'), 7.26 (m, 1 H, H-5'), 5.72 (m, 1 H, H-9), 4.01 (s, 3 H, H-11'), 3.62-3.47 (m, 1 H, H-8), 3.11-3.02 (m, 1 H, H-2), 2.84-2.74 (m, 1 H, H-2), 2.69-2.53 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.37-2.31 (m, 1 H, H-3), 2.07 (s, 3 H, H-11), 1.91-1.75 (m, 2 H, H-4, H-7), 1.70-1.59 (m, 1 H, H-7), 1.47-1.36 (m, 1 H, H-5), 1.16-1.06 (m, 1 H, H-5), 0.97 (m, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.16 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und -0.38 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 209.74 (C, C-10), 158.19 (C, C-6'), 147.15 (CH, C-2'), 144.43 (C, C-10'), 144.08 (C, C-4'), 131.82 (CH, C-8'), 126.22 (C, C-9'), 121.89 (CH, C-

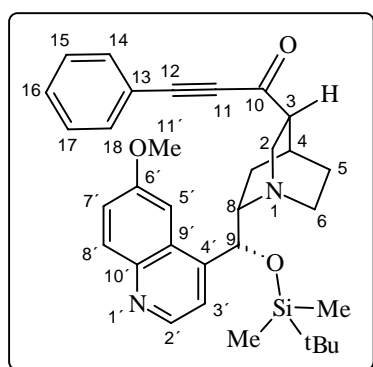
7'), 118.65 (CH, C-3'), 100.63 (CH, C-5'), 80.35 (CH, C-9), 59.79 (CH, C-8), 55.98 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 50.91 (CH<sub>2</sub>, C-2), 43.19 (CH<sub>2</sub>, C-6), 42.98 (CH, C-3), 28.74 (CH<sub>3</sub>, C-11), 27.77 (CH<sub>2</sub>, C-7), 25.98 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.13 (CH, C-4), 22.03 (CH<sub>2</sub>, C-5), 18.09 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.19 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -5.06 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  2954 cm<sup>-1</sup> s, 2933 s, 2860 m, 1705 s, 1621 m, 1603 m, 1508 m, 1473 m, 1433 m, 1406 w, 1362 m, 1301 w, 1259 s, 1239 s, 1175 m, 1109 s, 1060 m, 1034 m, 1005 m, 837 s.

**MS-MAT** (140 °C):  $m/z$  454 (M<sup>+</sup>, 63.18), 439 (7.68), 425 (8.58), 411 (85.28), 397 (88.27), 383 (3.62), 355 (7.99), 316 (56.36), 302 (46.83), 280 (4.11), 258 (7.68), 230 (3.84), 206 (7.04), 173 (9.29), 152 (51.68), 115 (3.95), 97 (11.26), 73 (100.00).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si): ber.: 454.2652, gef.: 454.2652.

(3*R*,4*S*,8*S*,9*R*)-9-*t*-Butyldimethylsilanyloxy-6'-methoxy-cinchonyl-3-(12-phenyl-propinon) **163**



TBDMS-geschütztes Chinin-C10-Weinreb-Amid **156** (180 mg, 0.36 mmol, 1 eq) wurde unter Argon in abs. THF gelöst, nach 10 min Rühren bei Raumtemperatur auf -78 °C eingekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von Phenylacetylenyllithium in abs. THF versetzt, die durch Zugabe von *n*-BuLi (0.27 ml, 0.43 mmol, 1.2 eq) zu Phenylacetylen (47  $\mu$ l, 0.43 mmol, 1.2 eq) in abs. THF hergestellt worden war. Die orangefarbene Reaktionslösung wurde 4 h lang bei -78 °C gerührt, innerhalb von 1 h auf 0 °C erwärmt, 1 h lang bei 0 °C nachgerührt und anschließend mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt sowie mehrfach gründlich mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 20:1) konnte das Phenylpropinon **163** (79 %, 154 mg, 0.28 mmol) isoliert werden. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum sind die Signale zweier Konformere (Verhältnis: 67:33) zu erkennen. Es werden nur die Signale des Hauptkonformers angegeben.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.72 (d, 1 H,  $J$  4.5 Hz, H-2'), 8.04 (d, 1 H,  $J$  9.3 Hz, H-8'), 7.57-7.31 (m, 7 H, H-3', H-7', 5 Ph-H), 7.22 (m, 1 H, H-5'), 5.62 (m, 1 H, H-9), 3.98 (s, 3 H, H-11'), 3.66-3.54 (m, 1 H, H-8), 3.12-2.99 (m, 1 H, H-2), 2.95-2.88 (m, 1 H, H-2), 2.83-2.69 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.66-2.62 (m, 1 H, H-3), 2.11-2.03 (m, 1 H, H-4), 1.93-1.87 (m, 1 H, H-7), 1.86-1.77 (m, 1 H, H-7), 1.75-1.62 (m, 1 H, H-5), 1.58-1.42 (m, 1 H, H-5), 0.98 (m, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.15 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und -0.38 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

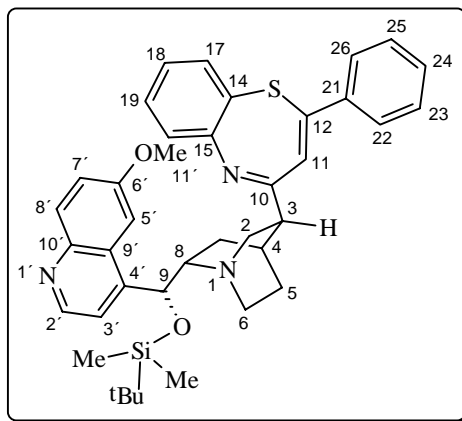
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  189.69 (C, C-10), 158.43 (C, C-6'), 148.41 (CH, C-2'), 147.01 (C, C-10'), 144.75 (C, C-4'), 132.93 (CH, C-14, C-18), 131.85 (CH, C-8'), 130.76 (CH, C-16), 128.60 (CH, C-15, C-17), 126.64 (C, C-9'), 121.53 (CH, C-7'), 120.20 (C, C-13), 118.79 (CH, C-3'), 100.43 (CH, C-5'), 92.35 (C, C-12), 87.78 (C, C-11), 72.52 (CH, C-9), 60.38 (CH, C-8), 55.79 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 50.89 (CH<sub>2</sub>, C-2), 50.51 (CH, C-3), 43.39 (CH<sub>2</sub>, C-6), 27.36 (CH<sub>2</sub>, C-7), 26.35 (CH, C-4), 25.95 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.90 (CH<sub>2</sub>, C-5), 18.49 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.24 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -4.81 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2954  $\text{cm}^{-1}$  s, 2884 m, 2860 m, 2198 s, 1661 s, 1621 m, 1591 m, 1508 s, 1472 m, 1432 w, 1361 m, 1301 w, 1258 s, 1241 s, 1230 s, 1182 w, 1095 s, 1033 m, 1005 m, 837 s.

**MS-MAT** (140 °C):  $m/z$  540 ( $\text{M}^+$ , 56.12), 525 (6.97), 511 (9.83), 483 (59.51), 455 (5.47), 429 (3.42), 397 (99.01), 355 (4.84), 329 (1.64), 303 (55.44), 266 (3.64), 238 (16.48), 210 (15.02), 173 (22.26), 129 (25.74), 115 (20.48), 91 (3.95), 73 (100.00).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ ): ber.: 540.2808, gef.: 540.2807.

(3*R*,4*S*,8*S*,9*R*)-9-*t*-Butyldimethylsilanyloxy-6'-methoxy-cinchonyl-3-(12-phenyl-benzo[13,16]thiazepin) **164**



TBDMS-geschütztes Phenylpropinon **163** (92 mg, 0.17 mmol, 1 eq) wurde unter Argon in abs. THF gelöst, nach 10 min Rühren bei Raumtemperatur auf  $-78$  °C eingekühlt und tropfenweise mit 2-Aminothiophenol (24  $\mu\text{l}$ , 0.22 mmol, 1.3 eq) versetzt. Die orangefarbene Reaktionslösung wurde 1 h lang bei  $-78$  °C gerührt und danach auf  $0$  °C erwärmt. Anschließend erfolgte die Zugabe von PPTS (21 mg, 0.09 mmol, 1.3 eq). Die inzwischen gelbliche Reaktionslösung wurde 2 h lang bei  $0$  °C gerührt, mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt und mehrfach gründlich mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), abfiltriert und eingengt. Die abschließende säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 20:1) ermöglichte die Isolierung des Benzothiazepins **164** (52 %, 59 mg, 0.09 mmol). Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind die Signale zweier Konformere (Verhältnis: 78:22) zu erkennen. Es werden jedoch nur die Signale des Hauptkonformers angegeben.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.71 (d, 1 H,  $J$  4.4 Hz, H-2'), 7.97 (d, 1 H,  $J$  9.1 Hz, H-8'), 7.61-7.59 (m, 2 H, H-17, H-20), 7.50 (d, 1 H,  $J$  4.5 Hz, H-3'), 7.39-7.26 (m, 5 H, Ph-H), 7.23-7.16 (m, 3 H, H-7', H-5', H-18), 7.09-7.03 (m, 1 H, H-19), 6.35 (s, 1 H, H-11), 6.29 (m, 1 H, H-9), 3.99 (s, 3 H, H-11'), 3.87-3.74 (m, 1 H, H-8), 3.18-3.04 (m, 2 H, H-2, H-2), 2.93-2.85 (m, 1 H, H-6), 2.78-2.68 (m, 1 H, H-6), 2.41-2.33 (m, 1 H, H-3), 2.11-2.02 (m, 1 H, H-4), 2.01-1.89 (m, 1 H, H-7), 1.87-1.68 (m, 1 H, H-7), 1.47-1.35 (m, 1 H, H-5), 1.33-1.20 (m, 1 H, H-5), 1.03 (m, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.27 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ) und  $-0.25$  (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  158.29 (C, C-6'), 146.99 (CH, C-2'), 144.40 (C, C-10'), 142.46 (C, C-4'), 139.98 (C, C-14), 138.11 (C, C-15), 132.93 (CH, C-24), 131.41 (CH, C-8'), 129.59 (C, C-12), 129.22 (C, C-10), 128.77 (CH, C-17), 128.52 (CH, C-22, C-26), 128.20 (CH, C-20), 127.28 (CH, C-23, C-25), 126.69 (C, C-9'), 126.07 (CH, C-18), 125.29 (CH, C-19), 122.24 (CH, C-7'), 121.38 (C, C-21), 118.41 (CH, C-3'), 115.72 (CH, C-11), 100.60 (CH, C-5'), 77.26 (CH, C-9), 58.78 (CH, C-8), 56.31 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 54.81 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 50.82 (CH, C-3), 43.13 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 28.31 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 26.04 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.71 (CH, C-4), 25.30 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 18.12 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ),  $-4.28$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ),  $-4.95$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2955  $\text{cm}^{-1}$  s, 2932 s, 2859 m, 1621 s, 1591 m, 1508 s, 1472 m, 1433 w, 1362 w, 1303 w, 1257 s, 1241 s, 1230 s, 1183 w, 1137 m, 1106 m, 1075 m, 1031 m, 1006 m, 839 s.

**MS-FAB**:  $m/z$  666 ( $\text{M}^+ + 3 \text{H}$ , 14), 648 ( $\text{M}^+ - \text{Me}$ , 100), 616 (6), 487 (11), 397 (5), 345 (18), 303 (26), 264 (20), 232 (18), 212 (5), 172 (13), 154 (14).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_3\text{SSi}$ ): ber.: 663.2951, gef.: 663.2950.

## 10.4 Versuche zu Abschnitt 5

### 10.4.1 Modifizierte Synthese der C3-Ketoderivate des Chinidins und Chinins<sup>307</sup>

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift XVI für den Abbau der Vinylseitenkette zum Keton

##### (i) Bromierung

Das entsprechende ungeschützte Alkaloid<sup>308</sup> wurde bei 0 °C unter Argon zu 62%iger HBr gegeben (1-2 ml/mmol Alkaloid). Das homogene hellgelbe Reaktionsgemisch wurde 4 d lang bei Raumtemperatur gerührt und unter Eiskühlung zuerst mit fein gepulvertem Natriumhydroxid und danach mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung auf einen pH-Wert von 8-9 gebracht. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit Wasser und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung versetzt sowie mehrfach mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert (bei Quincorin und Quincoridin bis zu 10 ). Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, abfiltriert und eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 6:1) konnten die gewünschten C10-Bromide als 1:1-Diastereomerenmische erhalten werden. Die Chinidin- und Chinin-C10-Bromide können zur Ausbeutesteigerung und zur Erleichterung der Isolierung im Anschluß an die Bromierung an C9 acetyliert werden. Die Acetylschutzgruppe hat sich bei den Naturstoffen als ausreichend stabil für die weiteren Syntheseschritte erwiesen,<sup>307</sup> während bei Quincoridin und Quincorin in jedem Fall ein Wechsel der Schutzgruppe auf der Stufe der *iso*-Quincoridine und *iso*-Quincorine erforderlich ist (OBz → OTBDMS / OTBDPS).

##### (ii) Saytzev-Eliminierung

Das betreffende C10-Alkylbromid wurde unter Argon in abs. DMF (1.5-2.0 ml/mmol) gelöst und nach 15 min Rühren auf 100 °C erhitzt. Nach 10 min Rühren bei 100 °C erfolgte die langsame tropfenweise Zugabe von DBU (1.2 eq) in einem Zeitraum von 15 min. Das dunkelbraune Reaktionsgemisch wurde 4 h lang bei 100-110 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde DMF bei erhöhter Temperatur und vermindertem Druck im Rotationsverdampfer entfernt, während zur vollständigen Entfernung von DBU eine Kugelrohrdestillation erforderlich war. Der verbleibende Rückstand wurde mit  $\text{CHCl}_3$  aufgenommen, mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt und mehrfach gründlich mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, abfiltriert und eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 4:1) über eine kurze Säule ermöglichte die Isolierung der *iso*-Alkaloide.

<sup>307</sup> Im Rahmen dieser Arbeit wird auf die komplette Darstellung der spektroskopischen Daten der Zwischenstufen der Rubanon-Synthese verzichtet. Detailliertere Beschreibungen sind u. a. den folgenden Arbeiten zu entnehmen: C. v. Riesen, *Dissertation, Univ. Hannover, 1996*; P. Langer, *Dissertation, Univ. Hannover, 1996*; J. Frackenpohl, *Diplomarbeit, Univ. Hannover, 1997*; W. M. Braje, *Dissertation, Univ. Hannover, 1999*.

<sup>308</sup> Ansatzgrößen: Bis zu 50 mmol bei den *Cinchona* Alkaloiden und bis zu 65 mmol bei Quincorin und Quincoridin.

**(iii) Silylierung der iso-Alkaloide**

Das ungeschützte *iso*-Alkaloid (1 eq) wurde in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml/mmol) gelöst und bei Raumtemperatur unter Argon mit abs.  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.3-2.0 eq) versetzt. Nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur erfolgte die Zugabe des entsprechenden Silylchlorids (1.1 eq) und von DMAP (0.1 eq). Die homogene farblose Reaktionslösung wurde 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, Wasser und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  versetzt. Die wäßrige Phase wurde mehrfach gründlich mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), abfiltriert sowie unter vermindertem Druck eingeeengt. Das resultierende Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 20:1).

**(iv) Dihydroxylierung der iso-Alkaloide**

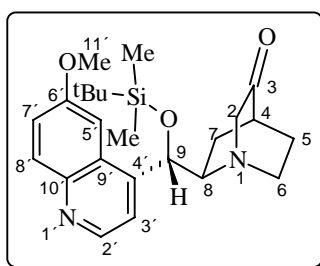
Das entsprechende silylierte *iso*-Alkaloid (1 eq) wurde zusammen mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3 eq) und  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  (3 eq) in einem Zwei-Phasengemisch aus *tert.*-Butanol und Wasser (Mischungsverhältnis 1:1, 8-10 ml/mmol Alkaloid) gelöst. Nach 45 min Rühren bei Raumtemperatur unter Argon erfolgte die Zugabe von festem  $\text{OsO}_4$  (0.01-0.05 eq). Das heterogene orangefarbene Reaktionsgemisch wurde 8 h lang bei Raumtemperatur gerührt, wobei es sich gelb verfärbte. Anschließend erfolgte die Zugabe von ges.  $\text{NaCl}$ - und  $\text{NaHSO}_3$ -Lösung (10 %) sowie eine intensive mehrfache Extraktion mit  $\text{CHCl}_3$ . Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Die gewünschten C10-C3/5-Diole konnten durch säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erhalten werden (EtOAc/MeOH 4:1).

**(v) Diolsplaltung**

Das C9-silylierte Diol (1 eq) wurde in *tert.*-Butanol (10 ml/mmol) gelöst und unter Argon und bei Raumtemperatur mit einer ges. Lösung von  $\text{NaIO}_4$  (1.3 eq) in Wasser versetzt. Das heterogene Reaktionsgemisch wurde 3 h lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt sowie mehrfach gründlich mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), abfiltriert und eingeeengt. Durch abschließende säulenchromatographische Reinigung des viskosen Rohproduktes (EtOAc/MeOH 20:1) konnten die gewünschten silylierten Ketone erhalten werden.

**(vi) Entschützung**

Das C9-silylierte Keton (1 eq) wurde in abs. THF gelöst (5 ml/mmol Alkaloid), auf 0 °C eingekühlt und nach 10 min Rühren bei 0 °C unter Argon mit TBAF-Trihydrat (1.3 eq) versetzt. Das homogene schwach-gelbliche Reaktionsgemisch wurde 1 h lang bei 0 °C und 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ - und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung versetzt sowie mehrfach gründlich mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 4:1 oder 6:1) ermöglichte die Isolierung der ungeschützten Ketone. Im Falle der ungeschützten Quincoridin- und Quincorin-Ketone darf das Laufmittelgemisch nicht zu polar gewählt werden, da sonst die Abtrennung von TBAF-Zersetzungsprodukten erschwert ist.

**(4*S*,8*R*,9*S*)-9-<sup>t</sup>Butyldimethylsilyloxy-6'-methoxy-ruban-3-on 174a**

Chinidin **2** (16.20 g, 50.00 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVI** zum TBDMS-geschützten Rubanon **174a** (Gesamtausbeute: 38 %) umgesetzt. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum treten Signale zweier Konformere (Verhältnis: 86:14) auf, es werden allerdings nur die Signale des Hauptkonformers angegeben.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.75 (d, 1 H,  $J$  4.5 Hz, H-2'), 8.06 (d, 1 H,  $J$  9.2 Hz, H-8'), 7.49 (d, 1 H,  $J$  4.4 Hz, H-3'), 7.41 (d, 1 H,  $J$  9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 7.18 (d, 1 H,  $J$  2.7 Hz, H-5'), 5.73 (d, 1 H,  $J$  2.1 Hz, H-9), 4.09-4.05 (d, 1 H,  $J$  16.0 Hz, H-2<sub>endo</sub>), 3.97 (s, 3 H, H-11'), 3.15-3.10 (d, 1 H,  $J$  18.1 Hz, H-2<sub>exo</sub>), 3.09-3.00 (m, 1 H, H-8), 2.86-2.78 (m, 1 H, H-6), 2.69-2.59 (m, 1 H, H-6), 2.50-2.46 (m, 1 H, H-4), 2.39-2.33 (m, 1 H, H-7), 1.96-1.79 (m, 2 H, H-7, H-5), 1.62-1.53 (m, 1 H, H-5), 0.95 (m, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.15 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ) und -0.34 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

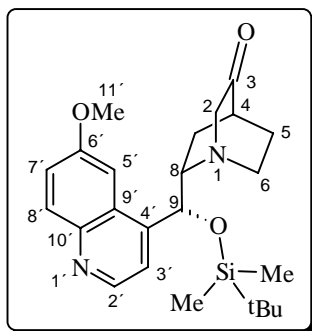
$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  219.24 (C, C-3), 158.13 (C, C-6'), 147.43 (CH, C-2'), 146.93 (C, C-10'), 144.33 (C, C-4'), 132.08 (CH, C-8'), 125.90 (C, C-9'), 121.58 (CH, C-7'), 118.54 (CH, C-3'), 100.35 (CH, C-5'), 72.56 (CH, C-9), 59.52 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 59.42 (CH, C-8), 55.76 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 50.91 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 40.79 (CH, C-4), 24.98 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 25.68 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 23.89 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 17.99 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -4.24 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ), -5.15 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2956  $\text{cm}^{-1}$  s, 2932 s, 2884 m, 2860 m, 1728 s, 1620 s, 1592 m, 1508 s, 1472 m, 1432 m, 1388 w, 1360 m, 1304 w, 1256 s, 1240 s, 1120 m, 1080 m, 1032 m, 1004 m, 840 s.

**MS-MAT** (130 °C):  $m/z$  426 ( $\text{M}^+$ , 18.96), 411 (7.36), 398 (100.00), 383 (16.34), 369 (25.13), 357 (22.78), 341 (53.62), 315 (5.43), 302 (19.03), 267 (13.21), 253 (13.52), 210 (14.89), 200 (9.61), 184 (7.33), 172 (39.78), 154 (5.80), 141 (7.70), 115 (7.45), 96 (64.47), 73 (75.25).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ ): ber.: 426.2339, gef.: 426.2337.

(4*S*,8*S*,9*R*)-9-<sup>t</sup>Butyldimethylsilanyloxy-6'-methoxy-ruban-3-on **175a**



Chinin **1** (16.2 g, 50.00 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVI** zum TBDMS-geschützten Rubanon **175a** (Gesamtausbeute: 36 %) umgesetzt. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum treten Signale zweier Konformere (Verhältnis: 78:22) auf, es werden allerdings nur die Signale des Hauptkonformers angegeben.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.76 (d, 1 H,  $J$  4.5 Hz, H-2'), 8.06 (d, 1 H,  $J$  9.3 Hz, H-8'), 7.52 (d, 1 H,  $J$  4.5 Hz, H-3'), 7.40 (d, 1 H,  $J$  9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 7.17 (d, 1 H,  $J$  2.7 Hz, H-5'), 5.71 (d, 1 H,  $J$  2.6 Hz, H-9), 3.96 (s, 3 H, H-11'), 3.77-3.66 (m, 1 H, H-8), 3.31-3.26 (d, 1 H,  $J$  18.6 Hz, H-2<sub>endo</sub>), 3.19-3.14 (d, 1 H,  $J$  18.7 Hz, H-2<sub>exo</sub>), 3.06-2.99 (m, 1 H, H-6), 2.94-2.83 (m, 1 H, H-6), 2.50-2.46 (m, 1 H, H-4), 2.41-2.34 (m, 1 H, H-7), 2.13-2.01 (m, 1 H, H-7), 1.97-1.86 (m, 1 H, H-5), 1.69-1.61 (m, 1 H, H-5), 1.01 (m, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.18 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ) und -0.36 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

**NOE** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): H-3' eingestr. (7.52): H-2' (16.17 %), H-9 (2.56 %), H-6 (1.37 %), H-7<sub>endo</sub> (3.82 %); H-5' eingestr. (7.17): H-2' (8.52 %), H-9 (14.42 %), H-11' (6.80 %), H-8 (2.61 %), H-7 (5.40 %); H-9 eingestr. (5.71): H-3' (3.93 %), H-5' (20.04 %), H-8 (2.36 %), H-

2 (1.04 %), H-6 (3.89 %), H-7 (1.43 %); H-2<sub>endo</sub> eingestr. (3.29): H-9 (1.33 %), H-8 (5.64 %), H-2<sub>exo</sub> (9.98 %); H-2<sub>exo</sub> eingestr. (3.17): H-8 (2.00 %), H-2<sub>endo</sub> (9.65 %), H-6 (7.11 %).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 219.76 (C, C-3), 158.09 (C, C-6'), 147.40 (CH, C-2'), 146.22 (C, C-10'), 144.28 (C, C-4'), 132.03 (CH, C-8'), 126.91 (C, C-9'), 121.64 (CH, C-7'), 118.39 (CH, C-3'), 100.48 (CH, C-5'), 72.14 (CH, C-9), 65.40 (CH<sub>2</sub>, C-2), 61.79 (CH, C-8), 55.73 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 42.54 (CH<sub>2</sub>, C-6), 40.63 (CH, C-4), 25.94 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.57 (CH<sub>2</sub>, C-7), 25.06 (CH<sub>2</sub>, C-5), 18.08 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.16 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -5.28 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

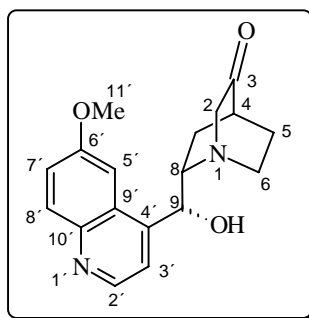
IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 2956 cm<sup>-1</sup> s, 2932 s, 2904 m, 2860 m, 1728 s, 1620 s, 1592 m, 1508 s, 1472 m, 1432 m, 1388 w, 1360 m, 1300 m, 1256 s, 1240 s, 1116 m, 1080 m, 1032 m, 1004 m, 840 s.

MS-MAT (130 °C): m/z 426 (M<sup>+</sup>, 8.48), 411 (7.92), 398 (100.00), 383 (17.22), 369 (15.26), 357 (23.65), 341 (54.66), 315 (5.26), 302 (13.30), 267 (13.85), 253 (14.52), 210 (13.91), 200 (9.33), 184 (8.21), 172 (38.18), 154 (5.51), 141 (10.10), 115 (8.93), 96 (72.91), 73 (73.44).

MS-FAB: m/z 427 (M<sup>+</sup>+1, 100), 398 (21), 369 (6), 341 (5), 317 (4), 303 (12), 136 (8).

HRMS (M<sup>+</sup> = C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si): ber.: 426.2339, gef.: 426.2338.

(4*S*,8*S*,9*R*)-9-Hydroxy-6'-methoxy-ruban-3-on **175b**



TBDMS-geschütztes Chinin-Rubanon **175a** (426 mg, 1.00 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVI** zum ungeschützten Chinin-Rubanon **175b** (92 %, 287 mg, 0.92 mmol) umgesetzt.

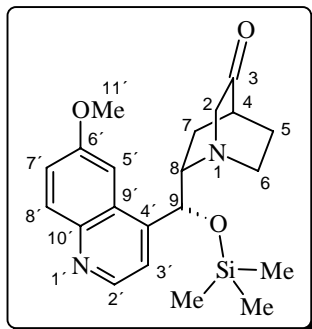
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 8.74 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-2'), 8.03 (d, 1 H, *J* 9.2 Hz, H-8'), 7.41 (d, 1 H, *J* 2.7 Hz, H-5'), 7.39 (d, 1 H, *J* 9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 7.33 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-3'), 6.57 (d, 1 H, *J* 7.4 Hz, H-9), 3.94 (s, 3 H, H-11'), 3.48-3.41 (m, 1 H, H-8), 3.33-3.25 (m, 1 H, H-6), 3.24-3.19 (d, 1 H, *J* 18.7 Hz, H-2<sub>endo</sub>), 3.14-3.08 (dd, 1 H, *J* 18.6 und 1.7 Hz, H-2<sub>exo</sub>), 2.82-2.74 (m, 1 H, H-6), 2.51-2.47 (m, 1 H, H-4), 2.17-2.04 (m, 3 H, H-7, H-7, H-5) und 1.97-1.89 (m, 1 H, H-5).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 221.72 (C, C-3), 158.92 (C, C-6'), 147.14 (CH, C-2'), 146.51 (C, C-10'), 143.97 (C, C-4'), 130.79 (CH, C-8'), 128.98 (C, C-9'), 120.73 (CH, C-7'), 118.77 (CH, C-3'), 102.09 (CH, C-5'), 70.22 (CH, C-9), 63.84 (CH<sub>2</sub>, C-2), 60.24 (CH, C-8), 55.15 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 40.80 (CH<sub>2</sub>, C-6), 39.92 (CH, C-4), 27.53 (CH<sub>2</sub>, C-7), 24.49 (CH<sub>2</sub>, C-5).

IR (KBr): ν 3391 cm<sup>-1</sup> w, 2947 s, 1730 s, 1621 s, 1591 m, 1509 s, 1472 m, 1432 m, 1410 w, 1364 m, 1313 m, 1256 s, 1242 s, 1187 w, 1110 m, 1083 m, 1032 m, 1004 m, 831 s.

MS-MAT (130 °C): m/z 426 (M<sup>+</sup>, 8.48), 411 (7.92), 398 (100.00), 383 (17.22), 369 (15.26), 357 (23.65), 341 (54.66), 315 (5.26), 302 (13.30), 267 (13.85), 253 (14.52), 210 (13.91), 200 (9.33), 184 (8.21), 172 (38.18), 154 (5.51), 141 (10.10), 115 (8.93), 96 (72.91), 73 (73.44).

Elementaranalyse: ber. für C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C: 69.21, H: 6.45, N: 8.97; gef.: C: 69.47, H: 6.33, N: 8.51.

*(4S,8S,9R)-9-Trimethylsilanyloxy-6'-methoxy-ruban-3-on 175c*

Ungeschütztes Chinin-C3-Keton **175b** (100 mg, 0.32 mmol, 1 eq) wurde unter Argon und bei Raumtemperatur in abs. DCM gelöst, auf 0 °C eingekühlt und nach 10 min bei 0 °C mit 2,6-Lutidin (74 µl, 0.64 mmol, 2 eq) versetzt. Die homogene gelbliche Reaktionslösung wurde 45 min lang bei 0 °C gerührt. Danach erfolgte die tropfenweise Zugabe von TMS-Trifluormethansulfonat (80 µl, 0.42 mmol, 1.3 eq). Das Reaktionsgemisch wurde 10 h lang bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt sowie mehrfach gründlich mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 20:1) wurde das TMS-geschützte Keton **175c** (84 %, 103 mg, 0.27 mmol) erhalten. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum sind einige Signale aufgrund von Koaleszenzeffekten stark verbreitert.

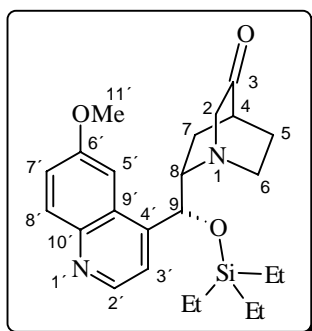
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.74 (m, 1 H, H-2'), 8.04 (d, 1 H, *J* 9.2 Hz, H-8'), 7.49 (brs, 1 H, H-3'), 7.39 (d, 1 H, *J* 9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 7.16 (brs, 1 H, H-5'), 5.75 (brs, 1 H, H-9), 3.93 (s, 3 H, H-11'), 3.76-3.65 (m, 1 H, H-8), 3.33-3.14 (m, 2 H, H-2, H-2), 3.11-3.00 (m, 1 H, H-6), 2.90-2.77 (m, 1 H, H-6), 2.49-2.34 (m, 2 H, H-4, H-7), 2.14-2.04 (m, 1 H, H-7), 1.95-1.86 (m, 1 H, H-5), 1.62-1.46 (m, 1 H, H-5) und 0.09 (m, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 218.92 (C, C-3), 157.88 (C, C-6'), 147.26 (CH, C-2'), 146.84 (C, C-10'), 144.22 (C, C-4'), 131.82 (CH, C-8'), 125.81 (C, C-9'), 121.35 (CH, C-7'), 118.09 (CH, C-3'), 100.31 (CH, C-5'), 72.26 (CH, C-9), 65.28 (CH<sub>2</sub>, C-2), 61.03 (CH, C-8), 55.52 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 42.61 (CH<sub>2</sub>, C-6), 40.34 (CH, C-4), 25.18 (CH<sub>2</sub>, C-7), 24.90 (CH<sub>2</sub>, C-5), -0.17 (C, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2958 cm<sup>-1</sup> s, 2872 m, 2835 m, 1730 s, 1621 s, 1592 m, 1509 s, 1471 m, 1432 m, 1408 w, 1363 m, 1301 m, 1254 s, 1240 s, 1174 w, 1121 s, 1082 m, 1064 m, 1033 s, 846 s.

**MS-MAT (100 °C)**: *m/z* 384 (M<sup>+</sup>, 3.42), 382 (21.31), 370 (14.94), 357 (100.00), 342 (25.42), 328 (8.34), 315 (24.71), 296 (5.35), 260 (33.39), 253 (12.31), 227 (7.82), 210 (19.36), 200 (10.72), 184 (11.49), 172 (38.02), 155 (5.80), 141 (5.62), 111 (3.06), 96 (56.99), 73 (67.74).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si): ber.: 384.1869, gef.: 384.1869.

*(4S,8S,9R)-9-Triethylsilanyloxy-6'-methoxy-ruban-3-on 175d*



Ungeschütztes Rubanon **175b** (220 mg, 0.71 mmol, 1 eq) wurde unter Argon und bei Raumtemperatur in abs. DCM gelöst, auf 0 °C eingekühlt und nach 10 min bei 0 °C mit 2,6-Lutidin (0.16 ml, 1.42 mmol, 2 eq) versetzt. Die homogene gelbliche Reaktionslösung wurde 45 min lang bei 0 °C gerührt. Danach erfolgte die tropfenweise Zugabe von TES-Trifluormethansulfonat (0.21 ml, 0.92 mmol, 1.3 eq). Das Reaktionsgemisch wurde 10 h lang bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt sowie mehrfach gründlich mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 20:1) wurde das TES-geschützte Keton **175d** (94 %, 282 mg, 0.66 mmol) erhalten. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum treten Signale zweier Konformere (Verhältnis: 79:21) auf, es werden jedoch nur die Signale des Hauptkonformers angegeben.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.71 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-2'), 8.01 (d, 1 H, *J* 9.3 Hz, H-8'), 7.48 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-3'), 7.34 (d, 1 H, *J* 9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 7.12 (d, 1 H, *J* 2.4 Hz, H-5'), 5.74 (d, 1 H, *J* 2.0 Hz, H-9), 3.89 (s, 3 H, H-11'), 3.73-3.63 (m, 1 H, H-8), 3.25-3.20 (d, 1 H, *J* 18.6 Hz, H-2<sub>endo</sub>), 3.14-3.10 (d, 1 H, *J* 18.5 Hz, H-2<sub>exo</sub>), 3.00-2.93 (m, 1 H, H-6), 2.85-2.75 (m, 1 H, H-6), 2.43-2.38 (m, 1 H, H-4), 2.38-2.30 (m, 1 H, H-7), 2.07-1.98 (m, 1 H, H-7), 1.91-1.80 (m, 1 H, H-5), 1.60-1.51 (m, 1 H, H-5), 0.89-0.83 (t, 9 H, *J* 7.9 Hz, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) und 0.56-0.50 (q, 6 H, *J* 7.9 Hz, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**NOE** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): H-3' eingestr. (7.48): H-2' (16.29 %), H-9 (2.72 %), H-8 (1.00 %), H-6 (2.05 %), H-7<sub>endo</sub> (2.54 %); H-5' eingestr. (7.12): H-2' (9.97 %), H-9 (14.22 %), H-11' (10.56 %), H-8 (1.97 %); H-9 eingestr. (5.71): H-3' (4.37 %), H-5' (17.96 %), H-8 (3.08 %), H-2 (1.91 %), H-6 (3.90 %), H-7 (1.33 %); H-8 eingestr. (3.73): H-3' (1.01 %), H-5' (0.96 %), H-9 (5.66 %), H-2 (25.5 %), H-7 (5.90 %); H-6 eingestr. (3.00): H-3' (1.89 %), H-5' (7.86 %), H-9 (3.99 %), H-5 (5.68 %).

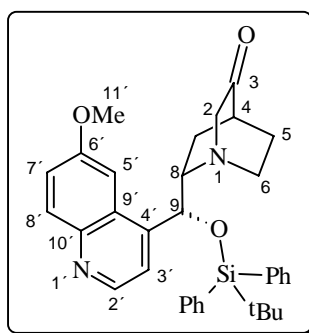
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 219.30 (C, C-3), 158.13 (C, C-6'), 147.52 (CH, C-2'), 147.43 (C, C-10'), 144.27 (C, C-4'), 132.01 (CH, C-8'), 126.01 (C, C-9'), 121.54 (CH, C-7'), 118.31 (CH, C-3'), 100.46 (CH, C-5'), 72.31 (CH, C-9), 65.48 (CH<sub>2</sub>, C-2), 61.68 (CH, C-8), 55.72 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 42.74 (CH<sub>2</sub>, C-6), 40.57 (CH, C-4), 25.84 (CH<sub>2</sub>, C-7), 25.17 (CH<sub>2</sub>, C-5), 6.86 (CH<sub>3</sub>, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.96 (CH<sub>2</sub>, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2958 cm<sup>-1</sup> s, 2912 s, 2904 m, 2878 m, 1729 s, 1621 s, 1592 m, 1509 s, 1471 m, 1432 m, 1410 w, 1363 w, 1302 w, 1253 s, 1240 s, 1121 m, 1082 m, 1033 m, 1006 s, 832 m.

**MS-MAT** (110 °C): *m/z* 426 (M<sup>+</sup>, 2.22), 398 (23.28), 383 (4.14), 357 (4.83), 302 (4.60), 274 (1.11), 253 (2.67), 226 (5.75), 200 (2.10), 171 (7.86), 136 (3.73), 115 (6.34), 96 (14.82), 75 (100.00).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si): ber.: 426.2339, gef.: 426.2339.

(4*S*,8*S*,9*R*)-9-<sup>t</sup>Butyldiphenylsilanyloxy-6'-methoxy-ruban-3-on **175e**



Ungeschütztes Rubanon **175b** (120 mg, 0.39 mmol, 1 eq) wurde unter Argon und bei Raumtemperatur in abs. DMF (0.2 ml) gelöst und mit Et<sub>3</sub>N (0.11 ml, 0.77 mmol, 2 eq)

versetzt. Die homogene gelbliche Reaktionslösung wurde 15 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Danach erfolgte die Zugabe von TBDPSCI (0.13 ml, 0.50 mmol, 1.3 eq). Das Reaktionsgemisch wurde 16 h lang bei 110 °C gerührt, nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt sowie mehrfach gründlich mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 20:1) konnte das TBDPS-geschützte Keton **175e** (57 %, 121 mg, 0.22 mmol) isoliert werden. Im <sup>1</sup>H-NMR- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum treten Signale zweier Konformere (Verhältnis: 48:52) auf, es werden jedoch in den meisten Fällen nur die Signale des Hauptkonformers angegeben.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.68 / 8.56 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-2'), 8.06 / 7.94 (d, 1 H, *J* 9.2 Hz, H-8'), 7.78 / 7.67 (m, 2 H, Ph-H), 7.58 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-3'), 7.52-7.43 (m, 1 H, H-7'), 7.42-7.37 (m, 2 H, Ph-H), 7.35-7.22 (m, 4 H, Ph-H), 7.14-7.10 (m, 2 H, Ph-H), 6.82 / 6.77 (d, 1 H, *J* 2.6 Hz, H-5'), 5.63 / 4.89 (d, 1 H, *J* 7.0 Hz, H-9), 3.98 / 3.77 (s, 3 H, H-11'), 3.74-3.64 (m, 1 H, H-8), 3.14-3.09 (d, 1 H, *J* 18.3 Hz, H-2<sub>endo</sub>), 2.88-2.82 (d, 1 H, *J* 18.7 Hz, H-2<sub>exo</sub>), 2.77-2.63 (m, 1 H, H-6), 2.51-2.43 (m, 1 H, H-6), 2.34-2.29 (m, 1 H, H-4), 2.20-2.09 (m, 1 H, H-7), 1.85-1.78 (m, 1 H, H-7), 1.77-1.64 (m, 1 H, H-5), 1.41-1.32 (m, 1 H, H-5) und 1.01 / 0.96 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**NOE** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): H-5' eingestr. (6.77): H-9 (16.61 %), H-11' (8.77 %), H-2 (1.34 %), H-6 (5.73 %); H-9 eingestr. (5.63): H-3' (2.39 %), H-7' (4.01 %), H-5' (18.65 %), H-2 (3.39 %), H-6 (1.72 %), H-7 (0.25 %); H-8 eingestr. (Konformer 1: 3.68): H-8' (14.19 %), H-5' (1.10 %), H-9 (1.55 %), H-2 (7.33 %), H-7 (6.34 %); H-8 eingestr. (Konformer 2: 3.27): H-8' (0.85 %), H-5' (2.96 %), H-9 (7.49 %), H-2 (27.27 %), H-7 (2.16 %).

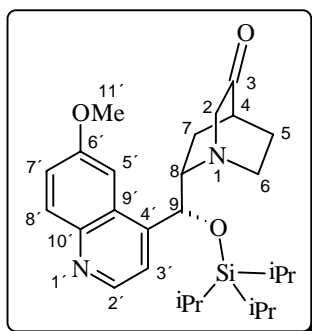
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 219.84 (C, C-3), 157.41 (C, C-6'), 147.39 (CH, C-2'), 145.41 (C, C-10'), 144.11 (C, C-4'), 136.09 (CH, 2 Ph-H), 135.85 (CH, 2 Ph-H), 133.09 (C, Ph-Si), 132.07 (C, Ph-Si), 131.82 (CH, C-8'), 130.19 (CH, Ph-H), 129.79 (CH, Ph-H), 127.84 (CH, 2 Ph-H), 127.31 (CH, 2 Ph-H), 126.85 (C, C-9'), 121.51 (CH, C-7'), 119.17 (CH, C-3'), 100.59 (CH, C-5'), 71.49 (CH, C-9), 64.99 (CH<sub>2</sub>, C-2), 61.01 (CH, C-8), 55.41 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 42.00 (CH<sub>2</sub>, C-6), 40.47 (CH, C-4), 29.45 (CH<sub>2</sub>, C-7), 26.95 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.17 (CH<sub>2</sub>, C-5), 19.32 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2959 cm<sup>-1</sup> s, 2860 m, 1729 s, 1621 s, 1591 m, 1509 s, 1473 m, 1429 m, 1408 w, 1362 w, 1307 w, 1252 s, 1241 s, 1230 s, 1112 s, 1105 s, 1091 s, 1033 m, 830 s.

**MS-MAT** (150 °C): *m/z* 550 (M<sup>+</sup>, 8.23), 522 (100.00), 507 (13.39), 493 (17.91), 465 (78.27), 439 (5.14), 415 (14.06), 398 (6.24), 382 (8.01), 322 (6.18), 295 (18.66), 267 (15.78), 253 (12.75), 224 (12.40), 199 (27.94), 172 (30.22), 135 (34.77), 96 (44.77), 75 (8.98).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si): ber.: 550.2652, gef.: 550.2650.

(4*S*,8*S*,9*R*)-9-Triisopropylsilyloxy-6'-methoxy-ruban-3-on **175f**



Ungeschütztes Rubanon **175b** (120 mg, 0.39 mmol, 1 eq) wurde unter Argon und bei Raumtemperatur in abs. DMF (0.2 ml) gelöst und mit Et<sub>3</sub>N (0.11 ml, 0.77 mmol, 2 eq)

versetzt. Die homogene gelbliche Reaktionslösung wurde 15 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Danach erfolgte die Zugabe von TIPSCl (0.11 ml, 0.50 mmol, 1.3 eq). Das Reaktionsgemisch wurde 16 h lang bei 110 °C gerührt, nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt sowie mehrfach gründlich mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 20:1) wurde das TIPS-geschützte Keton **175f** (48 %, 86 mg, 0.18 mmol) erhalten. Im <sup>1</sup>H-NMR- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum treten Signale der vier Hauptkonformere der *Cinchona* Alkaloide auf (Verhältnis: 47:18:26:9, Verhältnis *offen:geschlossen*: 65:35), es werden jedoch in den meisten Fällen nur die Signale des am stärksten populierte Konformers angegeben.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.77 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-2'), 8.07 (d, 1 H, *J* 9.3 Hz, H-8'), 7.59 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-3'), 7.42 (d, 1 H, *J* 9.3 und 2.6 Hz, H-7'), 7.17 (m, 1 H, H-5'), 5.91 / 5.83 / 5.10 / 5.01 (d, 1 H, *J* 4.0 / 9.7 Hz, H-9), 3.95 (s, 3 H, H-11'), 3.77-3.62 (m, 1 H, H-8), 3.29-3.23 (d, 1 H, *J* 18.9 Hz, H-2<sub>endo</sub>), 3.15-3.10 (d, 1 H, *J* 18.7 Hz, H-2<sub>exo</sub>), 3.02-2.95 (m, 1 H, H-6), 2.90-2.82 (m, 1 H, H-6), 2.52-2.47 (m, 1 H, H-4), 2.42-2.35 (m, 1 H, H-7), 2.12-2.05 (m, 1 H, H-7), 1.97-1.88 (m, 1 H, H-5), 1.85-1.71 (m, 1 H, H-5) und 1.05-0.85 (m, 21 H, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>).

NOE (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): H-3' eingestr. (7.59): H-2' (16.93 %), H-9 (1.56 %), H-8 (2.42 %), H-6 (3.19 %), H-7<sub>endo</sub> (2.74 %); H-5' eingestr. (7.17): H-2' (3.75 %), H-9 (11.15 %), H-11' (4.63 %), H-8 (0.57 %), H-6 (3.33 %); H-9 eingestr. (5.91): H-3' (1.47 %), H-5' (21.00 %), H-8 (2.35 %), H-2 (0.81 %), H-6 (4.09 %); H-2<sub>endo</sub> eingestr. (3.27): H-3' (0.82 %), H-5' (0.76 %), H-9 (0.47 %), H-2 (11.11 %), H-6 (6.53 %).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 219.65 (C, C-3), 158.05 (C, C-6'), 148.03 (CH, C-2'), 147.38 (C, C-10'), 144.22 (C, C-4'), 132.03 (CH, C-8'), 126.28 (C, C-9'), 121.68 (CH, C-7'), 118.67 (CH, C-3'), 100.55 (CH, C-5'), 72.37 (CH, C-9), 65.37 (CH<sub>2</sub>, C-2), 62.99 (CH, C-8), 55.63 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 42.51 (CH<sub>2</sub>, C-6), 40.67 (CH, C-4), 26.58 (CH<sub>2</sub>, C-7), 25.19 (CH<sub>2</sub>, C-5), 18.11 (CH<sub>3</sub>, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 12.93 (CH, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>).

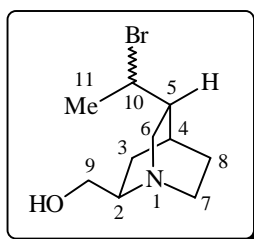
IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 2951 cm<sup>-1</sup> s, 2868 m, 1729 s, 1621 s, 1592 m, 1508 s, 1471 m, 1432 m, 1409 w, 1362 w, 1305 w, 1254 s, 1240 s, 1230 s, 1104 m, 1082 m, 1062 m, 1033 m, 1008 m, 833 s.

MS-MAT (120 °C): *m/z* 468 (M<sup>+</sup>, 8.04), 440 (25.76), 425 (9.24), 397 (16.71), 357 (3.50), 326 (2.17), 302 (3.64), 267 (4.98), 210 (4.87), 189 (9.72), 172 (7.76), 147 (38.87), 132 (100.00).

HRMS (M<sup>+</sup> = C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si): ber.: 468.2808, gef.: 468.2807.

#### 10.4.2 Synthese der C5-Ketoderivate des Quincorins und Quincoridins

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*,10*R/S*)-5-(10-Bromoethyl)-2-hydroxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **176a**



Quincoridin **63** (10.40 g, 62.28 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVI** zum Alkylbromid **176a** (86 %, 13.23 g, 53.56 mmol, 69:31 Diastereomeregemisch) umgesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.11 (m, 1 H, H-10), 4.05 (m, 1 H, OH), 3.51 (m, 1 H, H-9), 3.42 (dd, 1 H, *J* 11 und 5 Hz, H-9), 2.97-2.75 (4 H, H-7, H-7, H-6, H-2), 2.70 / 2.49 (ddd, 1 H,

$J$  14.2, 7.7 und 2.1 Hz, H-6), 1.92-1.81 (m, 2 H, H-5, H-4), 1.71 / 1.67 (d, 3 H,  $J$  6.5 Hz, H-11), 1.68-1.40 (m, 3 H, H-8, H-8, H-3) und 1.00-0.95 (m, 1 H, H-3).

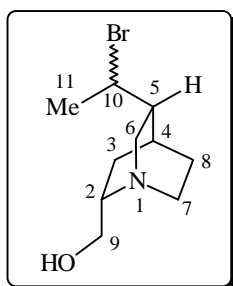
$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  62.01 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 57.24 ( $\text{CH}$ , C-2), 55.18 ( $\text{CH}$ , C-10), 48.98 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 48.54 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 45.34 ( $\text{CH}$ , C-5), 27.12 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 25.21 ( $\text{CH}$ , C-4), 25.12 ( $\text{CH}_3$ , C-11), 23.03 ( $\text{CH}_2$ , C-3).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3416  $\text{cm}^{-1}$  w, 2944 s, 2868 s, 1452 m, 1412 m, 1380 w, 1260 m, 1228 s, 1178 w, 1024 s, 836 m.

**MS-MAT** (80 °C):  $m/z$  249 ( $\text{M}^+$ , 1.10), 247 ( $\text{M}^+$ , 1.07), 168 (100.00), 159 (7.14), 124 (8.88).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}^{\text{Br}}$ ): ber.: 249.2583, gef.: 249.2584.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*,10*R/S*)-5-(10-Bromoethyl)-2-hydroxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **177a**



Quincorin **62** (11.50 g, 68.26 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVI** zum Alkylbromid **177a** (93 %, 15.68 g, 63.48 mmol, 65:35 Diastereomerenmischung) umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.15 (m, 1 H, H-10), 3.85 (s, 1 H, OH), 3.49-3.42 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.24-3.16 (dd, 1 H,  $J$  14.1 und 9.4 Hz, H-2), 3.02-2.89 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.72-2.70 (m, 1 H, H-6), 2.65-2.58 (m, 1 H, H-6), 1.96-1.93 (m, 2 H, H-5, H-4), 1.75 / 1.72 (d, 3 H,  $J$  6.5 Hz, H-11), 1.67-1.58 (m, 1 H, H-8), 1.56-1.41 (m, 2 H, H-8, H-3) und 0.83-0.75 (m, 1 H, H-3).

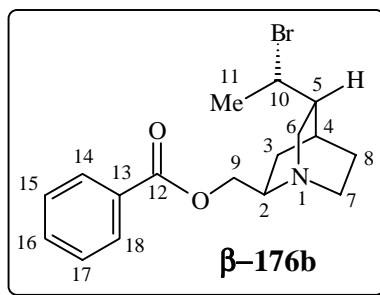
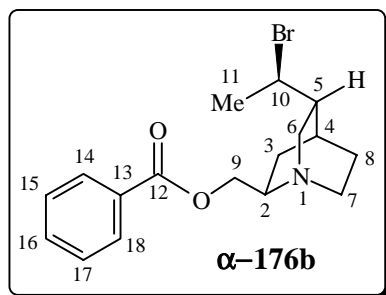
$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  62.89 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 57.61 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 57.38 ( $\text{CH}$ , C-2), 56.98 ( $\text{CH}$ , C-10), 45.59 ( $\text{CH}$ , C-5), 39.93 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 27.84 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 25.25 ( $\text{CH}$ , C-4), 25.02 ( $\text{CH}_3$ , C-11), 23.72 ( $\text{CH}_2$ , C-3).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3444  $\text{cm}^{-1}$  w, 2948 s, 2868 m, 1452 m, 1412 m, 1360 m, 1260 s, 1236 s, 1148 m, 1032 s, 832 m.

**MS-MAT** (70 °C):  $m/z$  249 ( $\text{M}^+$ , 1.66), 247 ( $\text{M}^+$ , 1.25), 168 (100.00), 159 (2.19), 138 (5.09).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}^{\text{Br}}$ ): ber.: 249.2583, gef.: 249.2569.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*,10*R/S*)-2-(Benzoyloxymethyl)-5-(10-bromoethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan **176b**



Benzoylchlorid (6.50 ml, 56.00 mmol, 1.3 eq) wurde tropfenweise zu einer bei 0 °C gerührten Lösung des Alkylbromids **176a** (10.63 g, 43.03 mmol, 1.0 eq) und von  $\text{Et}_3\text{N}$  (11.90 ml, 86.10 mmol, 2.00 eq) in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (90 ml) gegeben. Die orangefarbene Reaktionslösung wurde 14

h lang unter Argon gerührt, anschließend mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt und gründlich mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), abfiltriert und eingengt. Das resultierende Rohprodukt wurde abschließend säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1), wobei die geschützten C10-Bromide  $\alpha$ -**176b** und  $\beta$ -**176b** (Gesamtausbeute: 86 %, 12.99 g, 37.00 mmol) getrennt werden konnten (Diastereomerenverhältnis  $\alpha$ : $\beta$  = 69:31).

Daten für  $\alpha$ -**176b**:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.10-8.04 (m, 2 H, H-14, H-18), 7.91-7.88 (m, 3 H, H-15, H-16, H-17), 4.58-4.49 (dd, 1 H,  $J$  12.2 und 8.4 Hz, H-9), 4.39-4.34 (dd, 1 H,  $J$  12.2 und 4.7 Hz, H-9), 4.13-4.08 (dd, 1 H,  $J$  11 und 6.5 Hz, H-10), 3.49-3.46 (m, 1 H, H-2), 3.42-3.36 (m, 1 H, H-6), 3.22-3.04 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.81-2.76 (ddd, 1 H,  $J$  14.3, 8.2 und 2.5 Hz, H-6), 2.45 (m, 1 H, H-5), 2.02-1.93 (m, 1 H, H-4), 1.83-1.70 (m, 3 H, H-8, H-3, H-8), 1.74 (d, 3 H,  $J$  6.5 Hz, H-11) und 1.49-1.42 (m, 1 H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.63 (C, C-12), 133.05 (C, C-13), 130.94 (CH, Ar-H), 129.04 (CH, Ar-H), 128.80 (CH, Ar-H), 127.60 (CH, Ar-H), 127.15 (CH, Ar-H), 64.63 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 55.72 (CH, C-2), 52.50 (CH, C-10), 48.52 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 46.92 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 45.33 (CH, C-5), 27.21 (CH, C-4), 26.66 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 25.16 ( $\text{CH}_3$ , C-11), 24.27 ( $\text{CH}_2$ , C-3).

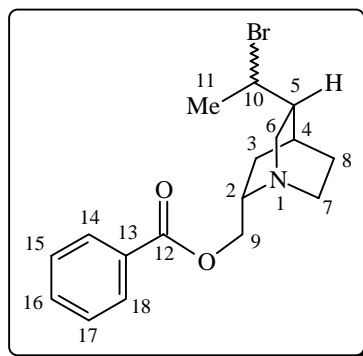
**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3008  $\text{cm}^{-1}$  w, 2948 s, 2876 m, 1716 s, 1600 m, 1452 s, 1316 m, 1272 m, 1224 s, 1178 w, 1116 m.

**MS-MAT** (50 °C):  $m/z$  353 ( $\text{M}^+$ , 0.68), 351 ( $\text{M}^+$ , 0.84), 272 (21.14), 166 (8.81), 150 (24.22), 136 (20.12), 123 (59.08), 105 (100.00).

**MS-FAB**:  $m/z$  354 ( $\text{M}^++1$ , 100), 352 (98), 272 (54).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_2^{79}\text{Br}$ ): ber.: 351.0834, gef.: 351.0837.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*,10*R*/*S*)-2-(Benzoyloxymethyl)-5-(10-bromoethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan **177b**



Benzoylchlorid (6.50 ml, 56.00 mmol, 1.3 eq) wurde tropfenweise zu einer bei 0 °C gerührten Lösung des Alkylbromids **177a** (10.63 g, 43.03 mmol, 1.0 eq) und von  $\text{Et}_3\text{N}$  (11.90 ml, 86.10 mmol, 2.0 eq) in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (90 ml) gegeben. Die orangefarbene Reaktionslösung wurde 14 h lang unter Argon gerührt, anschließend mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt und gründlich mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), abfiltriert, eingengt und das resultierende Rohprodukt abschließend säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1), wobei das geschützte C10-Bromid **177b** (88 %, 13.29 g, 37.87 mmol, Diastereomerenverhältnis 65:35) erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.12-8.04 (m, 2 H, H-14, H-18), 7.95-7.87 (m, 1 H, H-16), 7.50-7.42 (m, 2 H, H-15, H-17), 4.56-4.51 (dd, 1 H,  $J$  12.3 und 8.5 Hz, H-9), 4.47-4.42 (dd, 1 H,  $J$  12.3 und 5.0 Hz, H-9), 4.16-4.12 (dd, 1 H,  $J$  10.7 und 6.6 Hz, H-10), 3.73-3.62 (m, 1 H, H-7), 3.58-3.52 (dd, 1 H,  $J$  14.1 und 9.9 Hz, H-6), 3.39-3.26 (m, 1 H, H-2), 3.18-3.07 (m, 1 H, H-5), 3.06-3.00 (ddd, 1 H,  $J$  14.4, 8.3 und 2.6 Hz, H-6), 2.57-2.47 (m, 1 H, H-7), 2.23-1.87 (m, 3 H, H-4, H-8, H-3), 1.77 / 1.75 (d, 3 H,  $J$  6.5 Hz, H-11), 1.66-1.55 (m, 1 H, H-8) und 1.31-1.23 (m, 1 H, H-3).

**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.39 (C, C-12), 133.13 (C, C-13), 131.61 (CH, Ar-H), 129.95 (CH, Ar-H), 129.55 (CH, Ar-H), 128.36 (CH, Ar-H), 127.89 (CH, Ar-H), 64.09 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 55.58 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 54.56 (CH, C-2), 52.10 (CH, C-10), 44.05 (CH, C-5), 40.11 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 26.33 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 25.81 (CH, C-4), 24.88 ( $\text{CH}_3$ , C-11), 23.16 ( $\text{CH}_2$ , C-3).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3004  $\text{cm}^{-1}$  w, 2956 s, 2876 m, 1718 s, 1592 m, 1452 s, 1316 m, 1272 m, 1220 s, 1178 w, 1116 m.

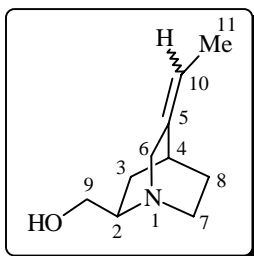
**MS-MAT** (60 °C):  $m/z$  353 ( $\text{M}^+$ , 0.54), 351 ( $\text{M}^+$ , 0.44), 272 (6.17), 168 (2.71), 150 (1.46), 136 (4.99), 122 (78.34), 105 (100.00).

**MS-FAB**:  $m/z$  354 ( $\text{M}^++1$ , 56), 352 (64), 272 (100).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_2^{79}\text{Br}$ ): ber.: 351.0834, gef.: 351.0819.

**Elementaranalyse**: ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{Br}$ : C: 57.96, H: 6.29, N: 3.97, gef.: C: 58.19, H: 6.14, N: 3.82.

(1*S*,2*R*,4*S*)-(E/Z)-5-Ethyliden-2-hydroxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **178a**



C10-Bromid **176a** (14.21 g, 57.30 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVI** zum *iso*-Quincoridin **178a** (76 %, 7.27 g, 43.55 mmol) umgesetzt.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.19-5.11 (m, 1 H, H-10), 3.71 (s, 1 H, OH), 3.58-3.54 (d, 1 H,  $J$  17.6 Hz, H-6), 3.50-3.38 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.27-3.23 (d, 1 H,  $J$  17.2 Hz, H-6), 3.08-2.98 (m, 1 H, H-7), 2.95-2.86 (m, 2 H, H-7, H-2), 2.29-2.27 (m, 1 H, H-4), 1.82-1.75 (m, 1 H, H-3), 1.71-1.62 (m, 1 H, H-8), 1.58-1.55 (m, 1 H, H-8), 1.50-1.47 (d, 3 H,  $J$  6.9 Hz, H-11) und 1.05-1.00 (m, 1 H, H-3).

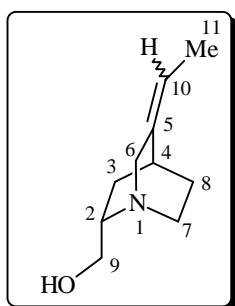
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  141.14 / 140.04 (C, C-5), 113.74 / 113.26 (CH, C-10), 62.84 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 57.61 (CH, C-2), 49.82 / 49.26 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 46.78 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 32.76 (CH, C-4), 30.62 / 29.38 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 27.49 / 26.65 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 12.58 / 12.27 ( $\text{CH}_3$ , C-11).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3000  $\text{cm}^{-1}$  w, 2940 s, 2860 m, 1452 m, 1412 m, 1336 w, 1236 s, 1088 m, 1048 s, 1016 m.

**MS-MAT** (80 °C):  $m/z$  167 ( $\text{M}^+$ , 100.00), 150 (76.13), 136 (95.61), 124 (15.64), 108 (26.07).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}$ ): ber.: 167.1310, gef.: 167.1310.

(1*S*,2*S*,4*S*)-(E/Z)-5-Ethyliden-2-hydroxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **179a**



C10-Bromid **177a** (17.00 g, 68.83 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVI** zum *iso*-Quincorin **179a** (77 %, 8.85 g, 53.00 mmol) umgesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.24-5.17 (m, 1 H, H-10), 3.68 (s, 1 H, OH), 3.59-3.32 (m, 4 H, H-6, H-9, H-9, H-6), 3.08-2.98 (m, 1 H, H-7), 2.95-2.86 (m, 1 H, H-7), 2.72-2.61 (m, 1 H, H-2), 2.29-2.26 (m, 1 H, H-4), 1.76-1.68 (m, 1 H, H-3), 1.71-1.62 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.51-1.48 (m, 3 H, H-11) und 1.05-0.99 (m, 1 H, H-3).

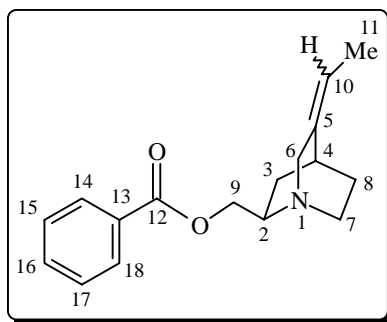
<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 141.38 / 140.80 (C, C-5), 114.80 / 114.28 (CH, C-10), 62.84 (CH<sub>2</sub>, C-9), 58.58 (CH, C-2), 57.63 / 55.96 (CH<sub>2</sub>, C-6), 41.78 / 40.77 (CH<sub>2</sub>, C-7), 32.73 (CH, C-4), 31.02 / 30.11 (CH<sub>2</sub>, C-8), 28.05 / 26.81 (CH<sub>2</sub>, C-3), 12.69 / 12.37 (CH<sub>3</sub>, C-11).

IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 3000 cm<sup>-1</sup> w, 2940 s, 2860 m, 1436 m, 1412 m, 1380 w, 1228 s, 1072 m, 1028 s, 1008 m.

MS-MAT (90 °C): *m/z* 167 (M<sup>+</sup>, 90.77), 150 (72.10), 136 (100.00), 122 (9.62), 108 (24.87).

HRMS (M<sup>+</sup> = C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO): ber.: 167.1310, gef.: 167.1295.

(1*S*,2*R*,4*S*)-2-(Benzoyloxymethyl)-(E/Z)-5-ethyliden-1-azabicyclo[2.2.2]octan **178d**



Benzoyliertes C10-Bromid **176b** (3.32 g, 9.46 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVI** zum benzoylierten *iso*-Quincoridin **178d** (87 %, 2.23 g, 8.23 mmol; *E/Z*-Gemisch: 76:24) umgesetzt.

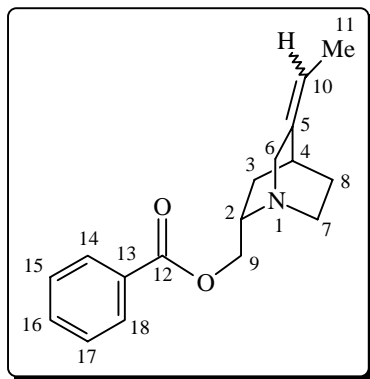
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.07-8.04 (m, 2 H, H-14, H-18), 7.56-7.51 (m, 1 H, H-16), 7.45-7.39 (m, 2 H, H-15, H-17), 5.23-5.19 (m, 1 H, H-10), 4.43-4.37 (dd, 1 H, *J* 11.5 und 8.0 Hz, H-9), 4.26-4.21 (dd, 1 H, *J* 11.7 und 5.5 Hz, H-9), 3.73-3.69 (m, 1 H, H-6), 3.42-3.30 (m, 2 H, H-6, H-7), 3.05-2.79 (m, 2 H, H-7, H-2), 2.37-2.35 (m, 1 H, H-4), 1.96-1.89 (m, 1 H, H-3), 1.75-1.64 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.60 / 1.53 (m, 3 H, H-11) und 1.40-1.35 (m, 1 H, H-3).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166.73 (C, C-12), 141.04 / 139.91 (C, C-5), 132.94 / 131.18 (CH, Ar-H), 130.15 (C, C-13), 129.73 (CH, Ar-H), 128.29 (CH, Ar-H), 113.92 / 113.46 (CH, C-10), 65.98 (CH<sub>2</sub>, C-9), 54.62 (CH, C-2), 49.98 / 49.61 (CH<sub>2</sub>, C-6), 48.01 (CH<sub>2</sub>, C-7), 32.85 (CH, C-4), 31.17 / 30.12 (CH<sub>2</sub>, C-8), 27.13 / 26.24 (CH<sub>2</sub>, C-3), 12.61 / 12.34 (CH<sub>3</sub>, C-11).

IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 3000 cm<sup>-1</sup> w, 2940 s, 2864 m, 1716 s, 1624 m, 1580 m, 1452 s, 1316 m, 1276 s, 1116 m, 1068 m, 1024 s.

MS-MAT (50 °C): *m/z* 271 (M<sup>+</sup>, 25.19), 256 (5.29), 181 (8.41), 166 (24.99), 150 (76.12), 136 (67.31), 105 (100.00).

HRMS (M<sup>+</sup> = C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>): ber.: 271.1361, gef.: 271.1401.

*(1S,2S,4S)*-2-(Benzoyloxymethyl)-(E/Z)-5-ethyliden-1-azabicyclo[2.2.2]octan **179d**

Benzoyliertes C10-Bromid **177b** (7.40 g, 21.10 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVI** zum benzoylierten *iso*-Quincorin **179d** (85 %, 4.87 g, 18.00 mmol) umgesetzt.

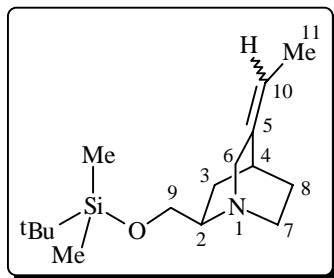
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.08-8.04 (m, 2 H, H-14, H-18), 7.55-7.50 (m, 1 H, H-16), 7.45-7.37 (m, 2 H, H-15, H-17), 5.28-5.21 (m, 1 H, H-10), 4.48-4.33 / 4.47-4.42 (dd, 1 H, *J* 11.5 und 8.2 Hz, H-9), 4.32-4.27 / 4.33-4.28 (dd, 1 H, *J* 11.5 und 5.8 Hz, H-9), 3.56-3.53 (m, 1 H, H-7), 3.32-3.23 (m, 1 H, H-6), 3.21-3.11 (m, 1 H, H-6), 2.87-2.78 (m, 2 H, H-7, H-2), 2.37-2.33 (m, 1 H, H-4), 1.94-1.85 (m, 1 H, H-3), 1.69-1.62 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.61 / 1.53 (m, 3 H, H-11) und 1.41-1.32 (m, 1 H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166.74 (C, C-12), 140.39 / 139.34 (C, C-5), 132.96 (CH, C-16), 130.13 (C, C-13), 129.51 (CH, Ar-H), 128.32 (CH, Ar-H), 114.94 / 114.49 (CH, C-10), 65.85 (CH<sub>2</sub>, C-9), 57.79 / 55.51 (CH<sub>2</sub>, C-6), 55.50 / 55.21 (CH, C-2), 41.93 (CH<sub>2</sub>, C-7), 32.86 (CH, C-4), 31.63 / 30.75 (CH<sub>2</sub>, C-8), 27.97 / 26.75 (CH<sub>2</sub>, C-3), 12.73 / 12.42 (CH<sub>3</sub>, C-11).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3008 cm<sup>-1</sup> w, 2944 s, 2860 m, 1716 s, 1600 m, 1448 m, 1388 w, 1316 m, 1276 s, 1116 m, 1068 m, 1024 s.

**MS-MAT** (60 °C): *m/z* 271 (M<sup>+</sup>, 37.34), 256 (5.05), 216 (4.87), 166 (19.70), 150 (62.18), 136 (44.96), 122 (13.63), 105 (100.00).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>): ber.: 271.1572, gef.: 271.1571.

*(1S,2R,4S)*-2-(*t*-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-(E/Z)-5-ethyliden-1-azabicyclo[2.2.2]octan **178b**

Ungeschütztes *iso*-Quincoridin **178a** (6.58 g, 39.40 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVI** zum TBDMS-geschützten *iso*-Quincoridin **178b** (69 %, 7.64 g, 27.20 mmol, *E/Z*-Verhältnis 73:27) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.18-5.12 / 5.11-5.06 (m, 1 H, H-10), 3.73-3.69 / 3.72-3.68 (dd, 1 H, *J* 10.1 und 5.8 Hz, H-9), 3.60-3.52 (m, 2 H, H-9, OH), 3.29-3.24 / 3.21-3.16 (d, 1 H, *J* 17.5 Hz, H-6), 2.95-2.74 (m, 4 H, H-6, H-7, H-2, H-7), 2.33-2.28 (m, 1 H, H-4), 1.82-1.76 (m, 1 H, H-3), 1.69-1.60 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.59-1.56 / 1.49-1.46 (m, 3 H, H-11), 1.46-1.39 (m, 1 H, H-3), 0.92-0.88 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) und 0.08-0.04 (m, 6 H, SiCH<sub>3</sub>).



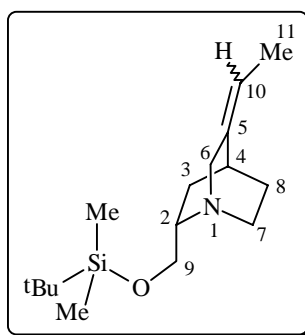
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  142.35 / 141.21 (C, C-5), 112.81 / 112.39 (CH, C-10), 65.91 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 57.35 (CH, C-2), 51.26 / 50.46 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 50.16 / 48.85 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 33.26 (CH, C-4), 31.48 / 30.49 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 27.54 / 26.66 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 25.98 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.81 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.78 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.39 / 18.08 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 12.56 / 12.23 ( $\text{CH}_3$ , C-11), -3.42 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ), -5.33 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2952  $\text{cm}^{-1}$  s, 2928 s, 2856 m, 1464 m, 1360 m, 1256 s, 1104 m, 1080 m, 1028 s.

**MS-MAT (RT)**:  $m/z$  281 ( $\text{M}^+$ , 23.23), 266 (17.00), 224 (98.70), 210 (8.21), 149 (15.71), 136 (30.57), 124 (38.99), 75 (100.00).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{N}_1\text{O}_1\text{Si}$ ): ber.: 281.2174, gef.: 281.2169.

(1*S*,2*S*,4*S*)-2-(*t*-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-(E/Z)-5-ethyliden-1-azabicyclo[2.2.2]octan **179b**



Ungeschütztes *iso*-Quincorin **179a** (8.80 g, 52.70 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVI** zum TBDMS-geschützten *iso*-Quincorin **179b** (73 %, 10.81 g, 38.47 mmol, E/Z Verhältnis 80:20) umgesetzt.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.34-5.25 (m, 1 H, H-10), 4.01-3.96 (dd, 1 H,  $J$  11.0 und 5.0 Hz, H-9), 3.76-3.72 (dd, 1 H,  $J$  11.0 und 5.2 Hz, H-9), 3.67-3.62 (d, 1 H,  $J$  18.7 Hz, H-6), 3.62-3.57 (m, 1 H, H-7), 3.42-3.33 (m, 1 H, H-6), 3.12-3.03 (m, 1 H, H-2), 2.92-2.83 (m, 1 H, H-7), 2.45-2.41 (m, 1 H, H-4), 1.81-1.60 (m, 4 H, H-3, H-8, H-8, H-3), 1.53-1.51 (d, 3 H,  $J$  6.9 Hz, H-11), 0.91-0.86 (s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ) und 0.09-0.05 (m, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

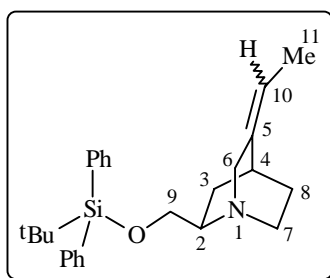
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  144.23 / 143.16 (C, C-5), 116.41 / 115.96 (CH, C-10), 64.18 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 58.64 / 58.33 (CH, C-2), 55.72 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 43.39 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 32.53 (CH, C-4), 29.53 / 28.73 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 26.66 / 25.13 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 25.93 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.74 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.59 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.29 / 18.04 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 12.76 / 12.55 ( $\text{CH}_3$ , C-11), -3.48 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ), -5.33 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2952  $\text{cm}^{-1}$  s, 2928 s, 2856 m, 1472 m, 1436 m, 1256 s, 1108 m, 1068 m, 1004 m.

**MS-MAT (RT)**:  $m/z$  282 ( $\text{M}^++1$ , 18.42), 281 ( $\text{M}^+$ , 6.20), 266 (13.55), 224 (100.00), 210 (4.27), 149 (12.36), 136 (22.97).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{N}_1\text{O}_1\text{Si}$ ): ber.: 281.2174, gef.: 281.2175.

(1*S*,2*R*,4*S*)-2-(*t*-Butyldiphenylsilyloxymethyl)-(E/Z)-5-ethyliden-1-azabicyclo[2.2.2]octan **178c**



Ungeschütztes *iso*-Quincoridin **178a** (4.50 g, 27.00 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVI** zum TBDPS-geschützten *iso*-Quincoridin **178c** (94 %, 10.26 g, 25.33 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.72-7.68 (m, 4 H, Ar-H), 7.46-7.37 (m, 6 H, Ar-H), 5.25-5.18 / 5.14-5.06 (m, 1 H, H-10), 3.85-3.74 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.71 (s, 1 H, OH), 3.37-3.32 (d, 1 H, *J* 17.4 Hz, H-6), 3.09-2.95 (m, 2 H, H-7, H-6), 2.94-2.80 (m, 2 H, H-7, H-2), 2.40-2.36 (m, 1 H, H-4), 1.89-1.83 (m, 1 H, H-3), 1.79-1.63 (m, 3 H, H-8, H-8, H-3), 1.62-1.58 / 1.49-1.46 (m, 3 H, H-11) und 1.09-1.05 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

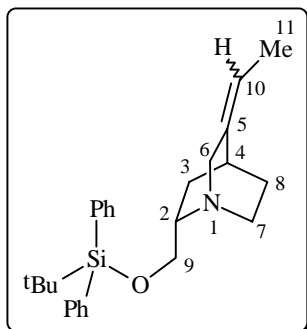
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 141.00 / 140.36 (C, C-5), 135.70 (CH, Ar-H), 133.49 (C, Ph-Si), 129.60 (CH, Ar-H), 127.67 (CH, Ar-H), 113.51 / 113.06 (CH, C-10), 66.28 / 65.97 (CH<sub>2</sub>, C-9), 57.37 / 57.20 (CH, C-2), 51.00 / 50.18 (CH<sub>2</sub>, C-6), 49.34 / 48.72 (CH<sub>2</sub>, C-7), 33.08 (CH, C-4), 30.80 / 29.97 (CH<sub>2</sub>, C-8), 27.70 / 26.29 (CH<sub>2</sub>, C-3), 26.91 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.26 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 12.59 / 12.29 (CH<sub>3</sub>, C-11).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3000 cm<sup>-1</sup> s, 2932 s, 2860 m, 1600 m, 1572 s, 1428 m, 1260 s, 1112 m, 1080 m, 1024 s.

**MS-MAT** (50 °C): *m/z* 405 (M<sup>+</sup>, 7.68), 391 (1.96), 348 (100.00), 266 (6.73), 199 (28.57), 183 (8.02), 136 (7.40).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>Si): ber.: 405.2488, gef.: 405.2489.

(1*S*,2*S*,4*S*)-2-(*t*-Butyldiphenylsilyloxymethyl)-(*E/Z*)-5-ethyliden-1-azabicyclo[2.2.2]octan **179c**



Ungeschütztes *iso*-Quincorin **179a** (5.00 g, 29.90 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVI** zum TBDPS-geschützten *iso*-Quincorin **179c** (90 %, 10.91 g, 26.95 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.74-7.68 (m, 4 H, Ar-H), 7.47-7.34 (m, 6 H, Ar-H), 5.29-5.19 (m, 1 H, H-10), 3.84-3.77 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.53-3.47 (d, 1 H, *J* 18.3 Hz, H-6), 3.43-3.37 (d, 1 H, *J* 18.3 Hz, H-6), 3.18-3.03 (m, 1 H, H-7), 2.99-2.91 (m, 1 H, H-7), 2.74-2.62 (m, 1 H, H-2), 2.37-2.33 (m, 1 H, H-4), 1.92-1.79 (m, 2 H, H-3, H-8), 1.69-1.57 (m, 2 H, H-8, H-3), 1.53-1.49 (d, 3 H, *J* 6.7 Hz, H-11) und 1.10 / 1.06 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

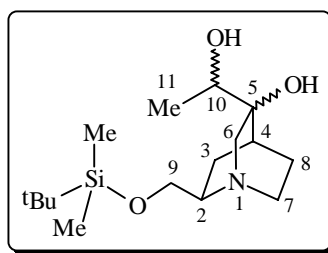
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 141.59 (C, C-5), 135.90 (CH, Ar-H), 134.92 (CH, Ar-H), 133.47 (C, Ph-Si), 129.64 (CH, Ar-H), 127.56 (CH, Ar-H), 114.66 / 114.45 (CH, C-10), 66.39 (CH<sub>2</sub>, C-9), 58.17 / 57.34 (CH, C-2), 55.59 (CH<sub>2</sub>, C-6), 43.12 / 42.37 (CH<sub>2</sub>, C-7), 33.01 (CH, C-4), 31.31 (CH<sub>2</sub>, C-8), 27.69 / 27.35 (CH<sub>2</sub>, C-3), 26.67 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.27 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 12.71 / 12.39 (CH<sub>3</sub>, C-11).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3000 cm<sup>-1</sup> s, 2932 s, 2892 m, 2860 m, 1600 m, 1472 s, 1428 m, 1318 w, 1260 s, 1112 m, 1068 m.

**MS-MAT** (50 °C): *m/z* 405 (M<sup>+</sup>, 3.24), 349 (5.36), 256 (2.38), 199 (100.00), 181 (4.07), 136 (1.82).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>Si): ber.: 405.2488, gef.: 405.2476.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*/*S*,10*R*/*S*)-2-(*t*-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-5-(5,10-dihydroxyethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan **180a**



TBDMS-geschütztes *iso*-Quincoridin **178b** (3.00 g, 10.70 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVI** zum TBDMS-geschützten *iso*-Quincoridin-Diol **180a** (73 %, 2.45 g, 7.79 mmol) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden nur die Signale der Hauptdiastereomere angegeben.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.98-3.94 (dd, 1 H, *J* 12.4 und 6.2 Hz, H-9), 3.89-3.84 (dd, 1 H, *J* 10.7 und 4.4 Hz, H-9), 3.77-3.74 (m, 1 H, H-10), 3.64-3.62 (m, 1 H, H-2), 2.97-2.93 / 2.88-2.85 (d, 1 H, *J* 14.3 Hz, H-6), 2.90-2.69 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.48-2.43 / 2.44-2.41 (d, *J* 14.6 Hz, H-6), 2.18-2.12 (m, 1 H, H-4), 2.01-1.93 / 1.83-1.81 (m, 1 H, H-3), 1.62-1.33 (m, 3 H, H-8, H-8, H-3), 1.16-1.13 / 1.09-1.08 (m/d, 3 H, *J* 6.3 Hz, H-11), 0.90 / 0.89 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) und 0.11-0.10 / 0.07-0.04 (m, 6 H, SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 73.70 (C, C-5), 69.64 / 67.54 (CH, C-10), 66.74 / 65.83 (CH<sub>2</sub>, C-9), 56.32 / 55.72 (CH, C-2), 55.53 / 54.29 (CH<sub>2</sub>, C-6), 49.82 / 49.13 (CH<sub>2</sub>, C-7), 29.68 / 28.35 (CH, C-4), 25.36 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.27 / 24.75 (CH<sub>2</sub>, C-8), 21.79 / 20.55 (CH<sub>2</sub>, C-3), 17.85 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 15.66 / 15.57 (CH<sub>3</sub>, C-11), -5.98 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -6.03 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

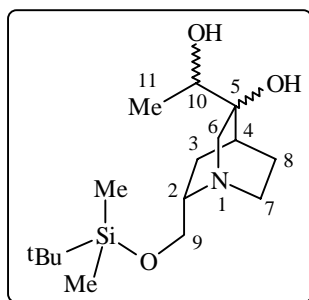
**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3436 cm<sup>-1</sup> w, 2952 s, 2932 s, 2856 m, 1460 m, 1388 w, 1312 m, 1256 s, 1120 m, 1080 m, 1000 m.

**MS-MAT** (90 °C): *m/z* 315 (M<sup>+</sup>, 10.23), 300 (11.46), 270 (6.81), 258 (88.95), 240 (5.93), 170 (100.00), 139 (7.58), 126 (8.83), 75 (52.75).

**MS-FAB**: 316 (M<sup>+</sup>+1, 100), 258 (20).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>Si): ber.: 315.2229, gef.: 315.2228.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*/*S*,10*R*/*S*)-2-(*t*-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-5-(5,10-dihydroxyethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan **181a**



TBDMS-geschütztes *iso*-Quincorin **179b** (6.00 g, 21.40 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVI** zum TBDMS-geschützten *iso*-Quincorin-Diol **181a** (79 %, 5.31 g, 16.90 mmol) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden nur die Signale der Hauptdiastereomere angegeben.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.92-3.83 (m, 1 H, H-9), 3.73-3.61 (m, 2 H, H-9, H-10), 3.11-2.96 (m, 2 H, H-7, H-2), 2.75-2.71 (d, 1 H, *J* 14.3 Hz, H-6), 2.57-2.45 (d, *J* 14.6 Hz, H-6), 2.49-2.43 (m, 1 H, H-7), 2.15-2.11 (m, 1 H, H-4), 1.99-1.95 (m, 1 H, H-3), 1.84-1.72 (m, 1 H, H-8), 1.55-1.40 (m, 1 H, H-8), 1.38-1.27 (m, 1 H, H-3), 1.19-1.14 (m, 3 H, H-11), 0.89 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) und 0.07-0.04 (m, 6 H, SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 73.39 / 73.14 (C, C-5), 69.38 / 68.52 (CH, C-10), 65.90 / 65.59 (CH<sub>2</sub>, C-9), 61.56 / 61.41 (CH<sub>2</sub>, C-6), 57.18 / 56.38 (CH, C-2), 41.97 / 41.84 (CH<sub>2</sub>, C-7), 29.54 / 29.16 (CH, C-4), 26.58 / 25.28 (CH<sub>2</sub>, C-8), 25.98 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.09 / 21.63 (CH<sub>2</sub>, C-3), 18.38 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.32 / 16.12 (CH<sub>3</sub>, C-11), -5.33 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

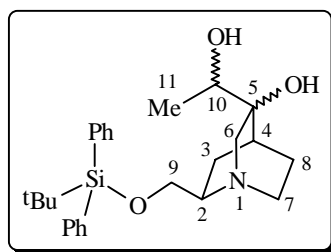
**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3420 cm<sup>-1</sup> w, 2956 s, 2928 s, 2856 m, 1472 m, 1388 w, 1308 m, 1256 s, 1120 s, 1092 m, 1052 m.

**MS-MAT (70 °C):** *m/z* 315 (M<sup>+</sup>, 9.56), 298 (16.16), 270 (5.83), 258 (100.00), 240 (7.62), 170 (73.13), 139 (8.55), 126 (7.31).

**MS-FAB:** 316 (M<sup>+</sup>+1, 100), 298 (17), 258 (19).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>Si): ber.: 315.2229, gef.: 315.2230.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R/S*,10*R/S*)-2-(<sup>1</sup>Butyldiphenylsilanyloxymethyl)-5-(5,10-dihydroxyethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan **180b**



TBDPS-geschütztes *iso*-Quincoridin **178c** (10.00 g, 24.69 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVI** zum TBDPS-geschützten *iso*-Quincoridin-Diol **180b** (78 %, 8.45 g, 19.30 mmol) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden nur die Signale der Hauptdiastereomere angegeben.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.70-7.63 (m, 4 H, Ar-H), 7.43-7.34 (m, 6 H, Ar-H), 3.84-3.70 (m, 2 H, H-9, H-10), 3.60-3.55 (m, 1 H, H-9), 2.90-2.75 (m, 3 H, H-2, H-7, H-7), 2.65-2.61 (d, 1 H, *J* 14.7 Hz, H-6), 2.43-2.39 (d, 1 H, *J* 14.7 Hz, H-6), 2.11-2.05 (m, 1 H, H-4), 1.96-1.88 (m, 1 H, H-3), 1.69-1.59 (m, 1 H, H-8), 1.57-1.43 (m, 1 H, H-8), 1.39-1.29 (m, 1 H, H-3), 1.13-1.11 / 0.98-0.97 (d, 3 H, *J* 6.2 Hz, H-11) und 1.07 / 1.05 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

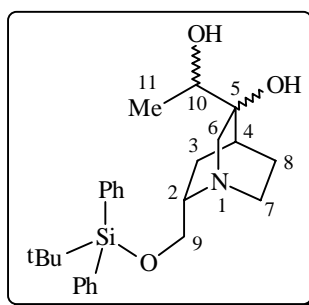
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 135.71 (CH, Ar-H), 133.49 (C, Ar-Si), 129.67 (CH, Ar-H), 127.66 (CH, Ar-H), 73.27 / 72.68 (C, C-5), 69.53 / 67.56 (CH, C-10), 66.87 / 66.23 (CH<sub>2</sub>, C-9), 56.56 / 55.68 (CH, C-2), 55.00 / 54.13 (CH<sub>2</sub>, C-6), 49.61 / 49.05 (CH<sub>2</sub>, C-7), 29.67 / 28.90 (CH, C-4), 26.92 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.02 / 24.22 (CH<sub>2</sub>, C-8), 22.54 / 21.21 (CH<sub>2</sub>, C-3), 19.24 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.26 / 16.19 (CH<sub>3</sub>, C-11).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3568 cm<sup>-1</sup> w, 3072 w, 2934 s, 2860 m, 1589 m, 1471 m, 1390 w, 1310 m, 1251 s, 1113 s, 997 m.

**MS-MAT (RT):** *m/z* 439 (M<sup>+</sup>, 4.18), 421 (3.26), 382 (100.00), 364 (8.18), 200 (12.49), 170 (27.93), 135 (7.79).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>Si): ber.: 439.2542, gef.: 439.2535.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*/*S*,10*R*/*S*)-2-(*t*-Butyldiphenylsilanyloxymethyl)-5-(5,10-dihydroxyethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan **181b**



TBDPS-geschütztes *iso*-Quincorin **179c** (10.00 g, 24.69 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVI** zum TBDPS-geschützten *iso*-Quincorin-Diol **181b** (84 %, 9.11 g, 20.70 mmol) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden nur die Signale der Hauptdiastereomere angegeben.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69-7.64 (m, 4 H, Ar-H), 7.42-7.34 (m, 6 H, Ar-H), 3.85-3.66 (m, 3 H, H-9, H-9, H-10), 3.13-3.05 (m, 1 H, H-7), 3.02-2.93 (m, 1 H, H-2), 2.73-2.66 (m, 1 H, H-6), 2.52-2.48 (d, 1 H, *J* 14.3 Hz, H-6), 2.46-2.38 (m, 1 H, H-7), 2.12-2.07 (m, 1 H, H-4), 1.93-1.78 (m, 1 H, H-3), 1.54-1.35 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.29-1.22 (m, 1 H, H-3), 1.16-1.10 (m, 3 H, H-11) und 1.05 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

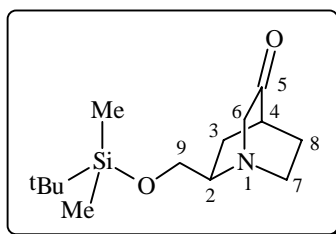
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 135.65 (CH, Ar-H), 133.75 (C, Ar-Si), 129.67 (CH, Ar-H), 127.68 (CH, Ar-H), 73.39 / 73.10 (C, C-5), 69.34 / 68.36 (CH, C-10), 66.69 / 66.48 (CH<sub>2</sub>, C-9), 61.56 / 61.42 (CH<sub>2</sub>, C-6), 57.02 / 56.28 (CH, C-2), 42.05 / 41.99 (CH<sub>2</sub>, C-7), 29.59 / 29.15 (CH, C-4), 26.90 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.84 / 25.52 (CH<sub>2</sub>, C-8), 23.13 / 21.59 (CH<sub>2</sub>, C-3), 19.27 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.29 / 16.09 (CH<sub>3</sub>, C-11).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3568 cm<sup>-1</sup> w, 3072 w, 2932 s, 2859 m, 1589 m, 1472 m, 1427 s, 1390 w, 1310 m, 1265 s, 1112 s, 998 m.

**MS-MAT (RT)**: *m/z* 439 (M<sup>+</sup>, 2.34), 408 (8.42), 383 (35.55), 351 (100.00), 294 (6.28), 274 (6.99), 199 (14.07), 183 (12.48), 135 (9.95), 110 (10.91).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>Si): ber.: 439.2542, gef.: 439.2539.

(1*S*,2*R*,4*S*)-2-(*t*-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-on **182a**



TBDMS-geschütztes *iso*-Quincoridin-Diol **180a** (630 mg, 2.00 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVI** zum TBDMS-geschützten Keton **182a** (91 %, 489 mg, 1.82 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.71-3.66 (dd, 1 H, *J* 19.5 und 5.1 Hz, H-6), 3.69-3.68 (d, 1 H, *J* 5.3 Hz, H-9), 3.68-3.67 (d, 1 H, *J* 5.3 Hz, H-9), 3.10-3.04 (d, 1 H, *J* 19.5 Hz, H-6), 3.07-3.02 (m, 1 H, H-7), 3.01-2.95 (m, 1 H, H-2), 2.91-2.83 (ddd, 1 H, *J* 14.7, 10.0 und 7.1 Hz, H-7), 2.47-2.45 (m, 1 H, H-4), 2.09-2.00 (m, 1 H, H-3), 1.99-1.91 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.90-1.84 (m, 1 H, H-3), 0.87 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.04 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und 0.03 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  219.76 (C, C-5), 65.52 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 58.83 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 56.28 (CH, C-2), 49.77 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 40.72 (CH, C-4), 27.90 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 25.87 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.04 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 18.26 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.51 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

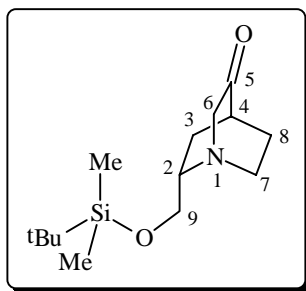
**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2952  $\text{cm}^{-1}$  s, 2928 s, 2856 m, 1728 s, 1468 m, 1404 m, 1360 w, 1256 s, 1178 w, 1124 s, 1096 m, 1028 s, 836 m.

**MS-MAT** (70 °C):  $m/z$  269 ( $\text{M}^+$ , 4.69), 254 (12.65), 241 (33.44), 212 (69.00), 200 (12.24), 184 (100.00), 156 (10.10), 110 (5.53), 101 (5.56).

**MS-FAB**: 270 ( $\text{M}^++1$ , 100), 212 (31), 184 (25).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_1\text{O}_2\text{Si}$ ): ber.: 269.1811, gef.: 269.1812.

(1*S*,2*S*,4*S*)-2-(*t*-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-on **183a**



TBDMS-geschütztes *iso*-Quincorin-Diol **181a** (1.00 g, 3.17 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVI** zum TBDMS-geschützten Keton **183a** (87 %, 0.74 g, 2.76 mmol) umgesetzt.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.79-3.76 (dd, 1 H,  $J$  10.4 und 5.9 Hz, H-9), 3.76-3.72 (dd, 1 H,  $J$  10.4 und 5.9 Hz, H-9), 3.36-3.31 (d, 1 H,  $J$  18.4 Hz, H-6), 3.29-3.24 (d, 1 H,  $J$  18.4 Hz, H-6), 3.32-3.25 (m, 1 H, H-7), 2.99-2.90 (m, 1 H, H-2), 2.82-2.73 (m, 1 H, H-7), 2.46-2.42 (m, 1 H, H-4), 2.09-2.02 (m, 1 H, H-3), 1.96-1.87 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.84-1.78 (ddd, 1 H,  $J$  13.5, 7.6 und 2.2 Hz, H-3), 0.90 (s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.08 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ) und 0.07 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  219.89 (C, C-5), 65.36 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 64.79 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 57.64 (CH, C-2), 41.79 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 40.45 (CH, C-4), 28.67 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 25.93 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.39 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 18.33 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.40 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

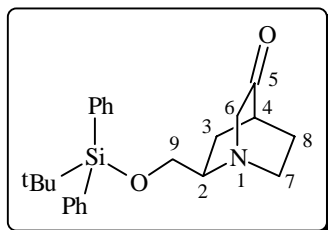
**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2956  $\text{cm}^{-1}$  s, 2928 s, 2900 m, 2856 m, 1728 s, 1472 m, 1408 m, 1256 s, 1116 s, 1048 m, 1004 m, 840 s.

**MS-MAT** (70 °C):  $m/z$  269 ( $\text{M}^+$ , 4.93), 254 (12.69), 241 (37.82), 212 (59.86), 201 (12.77), 184 (100.00), 156 (11.03), 110 (11.80), 101 (11.36).

**MS-FAB**: 270 ( $\text{M}^++1$ , 100), 212 (27), 184 (24).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_1\text{O}_2\text{Si}$ ): ber.: 269.1811, gef.: 269.1806.

(1*S*,2*R*,4*S*)-2-(*t*-Butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-on **182b**



TBDPS-geschütztes *iso*-Quincoridin-Diol **180b** (3.45 g, 7.86 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVI** zum TBDPS-geschützten Keton **182b** (93 %, 2.87 g, 7.31 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69-7.65 (m, 4 H, Ar-H), 7.47-7.37 (m, 6 H, Ar-H), 3.79-3.75 (dd, 1 H, *J* 10.5 und 5.5 Hz, H-9), 3.75-3.70 (dd, 1 H, *J* 10.5 und 5.5 Hz, H-9), 3.69-3.63 (dd, 1 H, *J* 19.3 und 1.0 Hz, H-6), 3.11-3.06 (d, 1 H, *J* 18.8 Hz, H-6), 3.09-3.02 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.92-2.84 (m, 1 H, H-2), 2.52-2.48 (m, 1 H, H-4), 2.13-2.07 (m, 1 H, H-3), 2.06-1.92 (m, 3 H, H-8, H-8, H-3) und 1.07 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 219.74 (C, C-5), 135.64 (CH, Ar-H), 133.27 (C, Ar-Si), 129.75 (CH, Ar-H), 127.75 (CH, Ar-H), 66.18 (CH<sub>2</sub>, C-9), 58.79 (CH<sub>2</sub>, C-6), 56.28 (CH, C-2), 49.77 (CH<sub>2</sub>, C-7), 40.71 (CH, C-4), 28.02 (CH<sub>2</sub>, C-3), 26.84 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.17 (CH<sub>2</sub>, C-8), 19.22 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

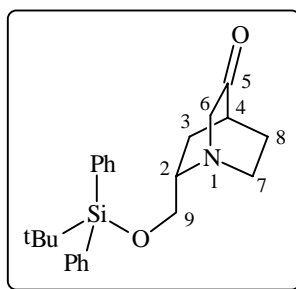
**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3052 cm<sup>-1</sup> w, 2956 s, 2859 m, 1728 s, 1471 m, 1427 m, 1265 s, 1113 s, 1026 m, 823 s.

**MS-MAT** (90 °C): *m/z* 378 (M<sup>+</sup>-Me, 1.41), 365 (15.49), 336 (100.00), 308 (91.65), 280 (2.84), 225 (5.36), 199 (16.48), 183 (12.25), 135 (8.35), 110 (4.25).

**MS-FAB**: 394 (M<sup>+</sup>+1, 65), 336 (100), 316 (95), 308 (74), 197 (30), 135 (51).

**HRMS** (M<sup>+</sup>-Me = C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>Si): ber.: 378.8189, gef.: 378.8176.

(1*S*,2*S*,4*S*)-2-(<sup>*t*</sup>Butyldiphenylsilanyloxymethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-on **183b**



TBDPS-geschütztes *iso*-Quincoridin-Diol **181b** (4.00 g, 9.11 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVI** zum TBDPS-geschützten Keton **183b** (90 %, 3.22 g, 8.20 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.72-7.68 (m, 4 H, Ar-H), 7.48-7.39 (m, 6 H, Ar-H), 3.85-3.83 (dd, 1 H, *J* 10.5 und 6.0 Hz, H-9), 3.84-3.82 (dd, 1 H, *J* 10.5 und 5.8 Hz, H-9), 3.40-3.35 (d, 1 H, *J* 18.6 Hz, H-6), 3.33-3.28 (d, 1 H, *J* 18.6 Hz, H-6), 3.32-3.23 (m, 1 H, H-7), 3.09-3.01 (m, 1 H, H-2), 2.87-2.78 (m, 1 H, H-7), 2.51-2.47 (m, 1 H, H-4), 2.15-2.07 (m, 1 H, H-3), 1.93-1.87 (m, 3 H, H-8, H-8, H-3) und 1.09 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

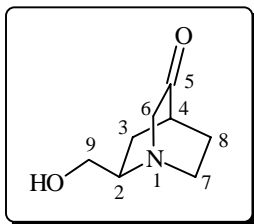
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 218.57 (C, C-5), 135.62 (CH, Ar-H), 133.26 (C, Ar-Si), 129.81 (CH, Ar-H), 127.77 (CH, Ar-H), 65.70 (CH<sub>2</sub>, C-9), 64.38 (CH<sub>2</sub>, C-6), 57.63 (CH, C-2), 41.70 (CH<sub>2</sub>, C-7), 40.31 (CH, C-4), 28.57 (CH<sub>2</sub>, C-3), 26.88 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.07 (CH<sub>2</sub>, C-8), 19.24 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3072 cm<sup>-1</sup> w, 2958 s, 2860 m, 1729 s, 1589 m, 1472 s, 1428 m, 1230 s, 1113 s, 1046 m, 999 m.

**MS-MAT** (90 °C): *m/z* 378 (M<sup>+</sup>-Me, 2.37), 365 (18.58), 336 (100.00), 308 (93.49), 280 (3.18), 225 (6.76), 199 (17.23), 183 (14.45), 134 (8.55), 110 (5.26).

**MS-FAB**: 394 (M<sup>+</sup>+1, 100), 365 (20), 336 (41), 316 (32), 308 (40), 197 (11), 135 (19).

**HRMS** (M<sup>+</sup>-Me = C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>Si): ber.: 378.8189, gef.: 378.8180.

*(1S,2R,4S)*-2-(Hydroxymethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-on **166**

TBDMS-geschütztes Keton **182a** (137 mg, 0.51 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVI** zum ungeschützten Keton **166** (97 %, 77 mg, 0.49 mmol) umgesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD): δ 3.50-3.38 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.37-3.27 (m, 2 H, H-2, OH), 3.15-2.98 (m, 3 H, H-6, H-6, H-7), 2.95-2.87 (m, 1 H, H-7), 2.44-2.40 (m, 1 H, H-4), 2.11-1.95 (m, 2 H, H-3, H-8), 1.66-1.59 (m, 1 H, H-8) und 1.44-1.34 (m, 1 H, H-3).

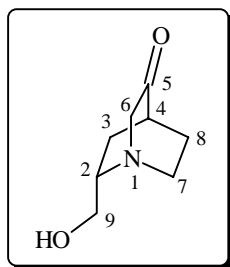
<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD): δ 216.41 (C, C-5), 62.60 (CH<sub>2</sub>, C-9), 56.65 (CH, C-2), 56.46 (CH<sub>2</sub>, C-6), 49.20 (CH<sub>2</sub>, C-7), 40.21 (CH, C-4), 27.56 (CH<sub>2</sub>, C-3), 25.31 (CH<sub>2</sub>, C-8).

IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 3360 cm<sup>-1</sup> w, 2964 s, 2876 m, 1728 s, 1456 m, 1404 w, 1232 s, 1148 m, 1052 m, 1020 s.

MS-MAT (50 °C): *m/z* 155 (M<sup>+</sup>, 20.62), 127 (100.00), 110 (43.04), 97 (40.89), 86 (23.03).

HRMS (M<sup>+</sup> = C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>): ber.: 155.0946, gef.: 155.0944.

Elementaranalyse: ber. für C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO: C: 61.92, H: 8.44, N: 9.03; gef.: C: 62.08, H: 8.59, N: 9.25.

*(1S,2S,4S)*-2-(Hydroxymethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-on **167**

TBDPS-geschütztes Keton **183b** (1.80 g, 4.58 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVI** zum ungeschützten Keton **167** (96 %, 682 mg, 4.39 mmol) umgesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD): δ 3.64-3.56 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.39-3.32 (d, 1 H, *J* 17.8 Hz, H-6), 3.25-3.19 (d, 1 H, *J* 18.1 Hz, H-6), 3.18-3.12 (m, 1 H, H-7), 3.07-2.99 (m, 1 H, H-2), 2.79-2.71 (m, 1 H, H-7), 2.42-2.39 (m, 1 H, H-4), 2.09-2.01 (m, 1 H, H-3), 1.90-1.85 (m, 1 H, H-8), 1.68-1.61 (m, 1 H, H-8) und 1.47-1.38 (m, 1 H, H-3).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD): δ 218.60 (C, C-5), 64.17 (CH<sub>2</sub>, C-9), 62.48 (CH<sub>2</sub>, C-6), 57.72 (CH, C-2), 39.89 (CH, C-4), 39.64 (CH<sub>2</sub>, C-7), 28.53 (CH<sub>2</sub>, C-3), 25.21 (CH<sub>2</sub>, C-8).

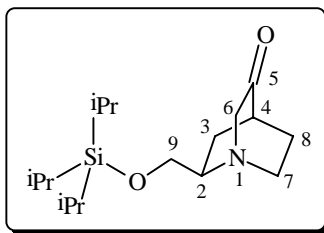
IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 3380 cm<sup>-1</sup> w, 2964 s, 2876 m, 1732 s, 1456 m, 1408 m, 1264 s, 1232 s, 1080 m, 1032 s.

MS-MAT (50 °C): *m/z* 155 (M<sup>+</sup>, 16.51), 127 (100.00), 110 (41.79), 96 (42.70), 86 (22.60).

HRMS (M<sup>+</sup> = C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>): ber.: 155.0946, gef.: 155.0947.

Elementaranalyse: ber. für C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO: C: 61.92, H: 8.44, N: 9.03; gef.: C: 62.16, H: 8.53, N: 9.31.



*(1S,2R,4S)*-2-(Triisopropylsilanyloxymethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-on **182c**

Ungeschütztes Quincoridin-Keton **166** (180 mg, 1.16 mmol, 1 eq) wurde unter Argon und bei Raumtemperatur in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) gelöst, nach 5 min Rühren mit  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.24 ml, 1.74 mmol, 1.5 eq) sowie DMAP (14 mg, 0.12 mmol, 0.1 eq) versetzt und auf 0 °C eingekühlt. Nach 15 min Rühren bei 0 °C erfolgte die tropfenweise Zugabe von TIPSCl (0.32 ml, 1.50 mmol, 1.3 eq). Die homogene gelbliche Reaktionslösung wurde 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ - und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung versetzt sowie mehrfach gründlich mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), abfiltriert und eingeeengt. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 20:1) konnte das gewünschte TIPS-geschützte Keton **182c** (91 %, 329 mg, 1.06 mmol) isoliert werden.

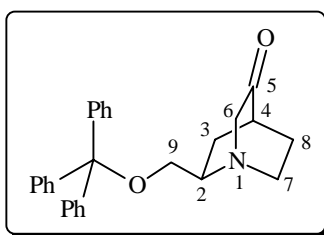
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.82-3.80 (d, 1 H,  $J$  5.2 Hz, H-9), 3.76-3.74 (d, 1 H,  $J$  5.2 Hz, H-9), 3.76-3.70 (d, 1 H,  $J$  19.7, H-6), 3.10-3.05 (d, 1 H,  $J$  19.4 Hz, H-6), 3.09-3.04 (m, 1 H, H-7), 3.04-2.98 (m, 1 H, H-2), 2.91-2.83 (m, 1 H, H-7), 2.50-2.45 (m, 1 H, H-4), 2.09-1.91 (m, 4 H, H-3, H-8, H-8, H-3) und 1.14-0.94 (m, 21 H,  $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  219.85 (C, C-5), 66.10 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 59.09 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 56.46 (CH, C-2), 49.90 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 40.77 (CH, C-4), 27.96 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 25.16 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 17.99 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$ ), 11.88 (CH,  $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2946  $\text{cm}^{-1}$  s, 2867 m, 1728 s, 1464 m, 1404 m, 1233 s, 1128 s, 1068 m, 1029 m, 997 m.

**MS-MAT** (70 °C):  $m/z$  311 ( $\text{M}^+$ , 17.11), 284 (18.82), 268 (70.59), 240 (100.00), 198 (7.06), 157 (4.77), 138 (5.98), 110 (6.09), 85 (20.73).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{N}_1\text{O}_2\text{Si}$ ): ber.: 311.2280, gef.: 311.2282.

*(1S,2R,4S)*-2-(Triphenylmethyloxymethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-on **182d**

Ungeschütztes Quincoridin-Keton **166** (155 mg, 1.00 mmol, 1 eq) wurde unter Argon und bei Raumtemperatur in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) gelöst, nach 5 min Rühren mit  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.21 ml, 1.50 mmol, 1.5 eq) sowie DMAP (12 mg, 0.10 mmol, 0.1 eq) versetzt und auf 0 °C eingekühlt. Nach 15 min Rühren bei 0 °C erfolgte die portionsweise Zugabe von Tritylchlorid (363 mg, 1.30 mmol, 1.3 eq). Die homogene hellgelbe Reaktionslösung wurde 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ - und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung versetzt sowie mehrfach gründlich mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), abfiltriert und eingeeengt. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 40:1) konnte das gewünschte Trityl-geschützte Keton **182d** (88 %, 349 mg, 0.88 mmol) isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.45-7.42 (m, 6 H, Ar-H), 7.30-7.26 (m, 6 H, Ar-H), 7.24-7.19 (m, 3 H, Ar-H), 3.45-3.40 (d, 1 H, *J* 19.1, H-6), 3.28-3.23 (dd, 1 H, *J* 9.3 und 6.8 Hz, H-9), 3.22-3.14 (m, 1 H, H-2), 3.12-3.03 (m, 1 H, H-7), 3.09-3.04 (d, 1 H, *J* 18.8 Hz, H-6), 3.02-2.97 (dd, 1 H, *J* 9.3 und 5.5 Hz, H-9), 2.93-2.85 (m, 1 H, H-7), 2.47-2.42 (m, 1 H, H-4), 2.15-2.08 (m, 1 H, H-3), 2.01-1.92 (m, 2 H, H-8, H-8) und 1.68-1.61 (m, 1 H, H-3).

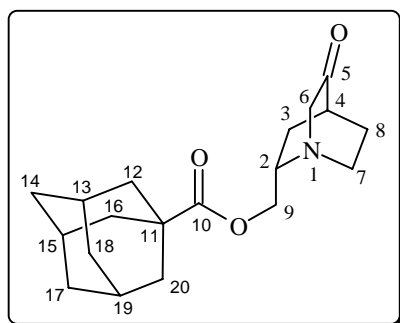
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 219.67 (C, C-5), 143.81 (C, Ar-C), 128.65 (CH, Ar-H), 127.81 (CH, Ar-H), 127.02 (CH, Ar-H), 86.71 (C, Ph<sub>3</sub>CO), 65.38 (CH<sub>2</sub>, C-9), 58.15 (CH<sub>2</sub>, C-6), 55.05 (CH, C-2), 49.62 (CH<sub>2</sub>, C-7), 40.58 (CH, C-4), 28.72 (CH<sub>2</sub>, C-3), 25.27 (CH<sub>2</sub>, C-8).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3062 cm<sup>-1</sup> w, 2999 m, 2950 s, 2873 m, 1729 s, 1597 m, 1491 m, 1449 w, 1316 w, 1230 s, 1080 m, 1033 s, 1001 m.

**MS-MAT** (110 °C): *m/z* 397 (M<sup>+</sup>, 1.42), 369 (33.39), 328 (6.26), 243 (100.00), 215 (1.98), 187 (9.42), 165 (17.16), 136 (8.95), 126 (11.49).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>): ber.: 397.2042, gef.: 397.2044.

(1*S*,2*S*,4*S*)-2-Adamantoyloxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-on **183c**



Ungeschütztes *iso*-Quincorin **179a** (500 mg, 3.00 mmol, 1 eq) wurde in einem <sup>t</sup>BuOH/H<sub>2</sub>O-Gemisch (1:1) gelöst und mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.24 g, 9.00 mmol, 1 eq) sowie K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] (2.96 g, 9.00 mmol, 3 eq) versetzt. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur erfolgte die Zugabe von festem OsO<sub>4</sub> (7.6 mg, 0.03 mmol, 0.01 eq) unter Argon. Das heterogene orangefarbene Reaktionsgemisch wurde 6 h lang bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit NaHSO<sub>3</sub>-Lösung (10 %) versetzt sowie mehrfach gründlich mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde in <sup>t</sup>BuOH/H<sub>2</sub>O (1:1) aufgenommen und mit NaIO<sub>4</sub> (1.3 g, 6.00 mmol, 2 eq) versetzt. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur erfolgte die Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, die mehrfache gründliche Extraktion mit CHCl<sub>3</sub> und die Trocknung der organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub>. Der nach dem Einengen verbliebene Rückstand wurde in DCM gelöst und nach 5 min Rühren mit Et<sub>3</sub>N (0.37 ml, 2.63 mmol, 2 eq) versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C eingekühlt, unter Argon mit Adamantoylchlorid (391 mg, 1.97 mmol, 1.5 eq) versetzt und 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und die mehrfache gründliche Extraktion der wässrigen Phase mit DCM. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Durch abschließende säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 20:1) konnte das geschützte Keton **183c** (31 %, 294 mg, 0.93 mmol) erhalten werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.26-4.21 (dd, 1 H, *J* 11.3 und 7.0 Hz, H-9), 4.14-4.09 (dd, 1 H, *J* 11.4 und 6.5 Hz, H-9), 3.37-3.32 (d, 1 H, *J* 18.7 Hz, H-6), 3.28-3.23 (d, 1 H, *J* 18.6 Hz, H-6), 3.21-3.10 (m, 2 H, H-2, H-7), 2.84-2.76 (m, 1 H, H-7), 2.45-2.42 (m, 1 H, H-4), 2.17-2.08 (m, 1 H, H-3), 2.04-1.98 (m, 3 H, H-13, H-15, H-19), 1.96-1.90 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.90-1.85 (m, 6 H, H-12, H-12, H-16, H-16, H-20, H-20), 1.74-1.68 (m, 6 H, H-14, H-14, H-17, H-17, H-18, H-18) und 1.67-1.60 (m, 1 H, H-3).

**$^{13}\text{C}$ -NMR-DEPT** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  218.29 (C, C-5), 176.48 (C, C-10), 64.04 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 63.63 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 53.95 (CH, C-2), 40.15 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 39.73 (C, C-11), 39.09 (CH, C-4), 37.79 ( $\text{CH}_2$ , C-12, C-16, C-20), 35.42 ( $\text{CH}_2$ , C-14, C-17, C-18), 28.25 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 26.86 (CH, C-13, C-15, C-19), 24.39 ( $\text{CH}_2$ , C-3).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2909  $\text{cm}^{-1}$  s, 2854 m, 1727 s, 1454 m, 1245 m, 1184 w, 1079 m.

**MS-MAT** (60 °C):  $m/z$  317 ( $\text{M}^+$ , 5.92), 290 (56.92), 261 (6.00), 232 (6.42), 207 (8.46), 199 (13.08), 179 (7.63), 163 (8.42), 149 (8.29), 135 (100.00), 126 (15.21), 110 (27.21), 83 (33.13).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_1\text{O}_3$ ): ber.: 317.1991, gef.: 317.1993.

### 10.4.3 Reaktionen der C3-Ketoderivate des Chinins und Chinidins mit Nucleophilen

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift XVII zur Reaktion von C3-Ketoderivaten der *Cinchona* Alkaloide und von C5-Ketoderivaten von Quincorin und Quincoridin mit Nucleophilen

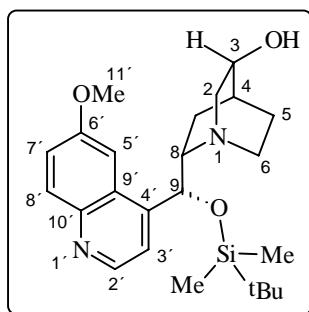
##### (i) Reaktionen mit *L*-Selectrid®:

Das betreffende geschützte Keton (1 eq) wurde unter Argon in abs. THF (10 ml/mmol) gelöst, auf -90 °C eingekühlt und nach 10 min Rühren bei -90 °C mit einer Lösung von *L*-Selectrid® in abs. THF (1.0 M, 1.5 eq) versetzt. Die homogene farblose Reaktionslösung wurde 3 h lang bei -78 °C gerührt, danach innerhalb von 1 h auf 0 °C erwärmt und nochmals 1 h lang bei 0 °C nachgerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung sowie die mehrfache gründliche Extraktion mit DCM. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, abfiltriert und eingeengt. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 6:1) konnten die gewünschten Reduktionsprodukte erhalten werden.

##### (ii) Reaktionen mit Grignard- und Alkynyllithium-Reagenzien:

Das betreffende Keton (1 eq) wurde unter Argon in abs. THF (8-10 ml/mmol) gelöst, auf -90 °C bis -78 °C eingekühlt und nach 10 min Rühren bei der erreichten Temperatur mit einer Lösung des entsprechenden Grignard- oder Alkynyllithium-Reagens in abs. THF (3 eq) versetzt. Die homogene farblose Reaktionslösung wurde 4 h lang bei -78 °C gerührt, danach innerhalb von 1 h auf 0 °C erwärmt und nochmals 1 h lang bei 0 °C nachgerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ - und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung sowie die mehrfache gründliche Extraktion mit DCM. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, abfiltriert und eingeengt. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 6:1) konnten die gewünschten tertiären Alkohole erhalten werden. Bei der Reaktion von TBDPS-geschützten Quincorin- und Quincoridin-Derivaten mit Alkynyllithium-Reagenzien erwies sich die Silylschutzgruppe in einigen Fällen als instabil.

##### (3*S*,4*S*,8*S*,9*R*)-9-*t*-Butyldimethylsilyloxy-3-hydroxy-6'-methoxy-ruban **185a**



TBDMS-geschütztes Rubanon **175a** (170 mg, 0.39 mmol, 1 eq) wurde mit *L*-Selectrid® (0.59 ml, 0.59 mmol, 1.5 eq) entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVII** zum TBDMS-

geschützten Rubanol **185a** (87 %, 149 mg, 0.35 mmol, 89:11 Diastereomerengemisch - 78 % de) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden nur die Daten des Hauptdiastereomers angegeben.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.63 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-2'), 7.93 (d, 1 H, *J* 9.3 Hz, H-8'), 7.48 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-3'), 7.38 (m, 1 H, H-5'), 7.32 (d, 1 H, *J* 9.2 und 2.5 Hz, H-7'), 6.02 (m, 1 H, H-9), 3.92 (s, 3 H, H-11'), 3.87-3.82 (m, 1 H, H-3), 3.74-3.60 (m, 1 H, H-8), 3.28-3.16 (m, 1 H, H-2), 3.12-3.03 (m, 1 H, H-2), 2.91-2.82 (m, 1 H, H-6), 2.76-2.62 (m, 1 H, H-6), 2.07-2.00 (m, 1 H, H-4), 1.99-1.88 (m, 1 H, H-7), 1.83-1.71 (m, 1 H, H-7), 1.62-1.52 (m, 1 H, H-5), 1.47-1.33 (m, 1 H, H-5), 0.96 (m, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.15 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und -0.41 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

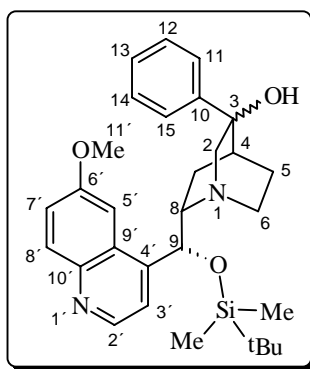
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 158.54 (C, C-6'), 146.71 (CH, C-2'), 145.19 (C, C-10'), 144.11 (C, C-4'), 131.31 (CH, C-8'), 126.07 (C, C-9'), 124.40 (CH, C-7'), 118.74 (CH, C-3'), 100.79 (CH, C-5'), 79.08 (CH, C-9), 67.92 (CH, C-3), 60.09 (CH, C-8), 56.59 (CH<sub>2</sub>, C-2), 55.43 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 42.19 (CH<sub>2</sub>, C-6), 28.39 (CH, C-4), 25.92 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.72 (CH<sub>2</sub>, C-7), 25.57 (CH<sub>2</sub>, C-5), 17.98 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.39 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -5.02 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3372 cm<sup>-1</sup> w, 2956 s, 2932 s, 2860 m, 1620 s, 1592 m, 1508 s, 1472 m, 1432 m, 1388 w, 1360 m, 1304 w, 1264 s, 1240 s, 1172 w, 1120 m, 1076 m, 1028 s, 964 w, 840 s.

**MS-MAT** (160 °C): *m/z* 428 (M<sup>+</sup>, 100.00), 413 (10.86), 398 (1.29), 371 (99.01), 357 (2.15), 302 (63.17), 258 (5.25), 212 (4.09), 198 (3.74), 185 (8.92), 173 (11.97), 154 (8.16), 126 (12.58), 105 (6.97), 95 (4.04), 73 (47.94).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si): ber.: 428.2495, gef.: 428.2495.

(3*S*,4*S*,8*S*,9*R*)-9-<sup>1</sup>Butyldimethylsilanyloxy-3-hydroxy-6'-methoxy-3-phenylruban **185b**



TBDMS-geschütztes Rubanon **175a** (120 mg, 0.28 mmol, 1 eq) wurde mit PhMgBr (0.85 ml, 0.85 mmol, 3 eq) entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVII** zum TBDMS-geschützten Rubanol **185b** (79 %, 112 mg, 0.22 mmol, 81:19 Diastereomerengemisch - 62 % de) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden nur die Daten des Hauptdiastereomers angegeben.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.61 (m, 1 H, H-2'), 7.97 (d, 1 H, *J* 9.2 Hz, H-8'), 7.49 (m, 1 H, H-3'), 7.38-7.27 (m, 5 H, H-7', 4 Ph-H), 7.23-7.16 (m, 2 H, H-5', Ph-H), 5.72 (m, 1 H, H-9), 4.00 (s, 3 H, H-11'), 3.56-3.46 (m, 1 H, H-8), 3.10-3.02 (m, 1 H, H-2), 2.96-2.88 (m, 1 H, H-2), 2.87-2.79 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.34-2.28 (m, 1 H, H-4), 2.01-1.94 (m, 1 H, H-7), 1.73-1.59 (m, 2 H, H-7, H-5), 1.58-1.49 (m, 1 H, H-5), 0.97 (m, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.17 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und -0.39 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 158.12 (C, C-6'), 147.17 (CH, C-2'), 145.08 (C, C-10'), 144.23 (C, C-4'), 131.76 (CH, C-8'), 128.45 (CH, C-11, C-15), 127.35 (CH, C-13), 126.19 (C, C-9'), 125.94 (C, C-10), 125.73 (CH, C-12, C-14), 121.66 (CH, C-7'), 118.77

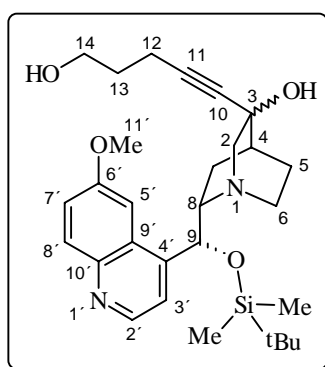
(CH, C-3'), 100.80 (CH, C-5'), 79.54 (CH, C-9), 72.73 (C, C-3), 64.49 (CH<sub>2</sub>, C-2), 60.61 (CH, C-8), 55.16 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 43.16 (CH<sub>2</sub>, C-6), 33.98 (CH, C-4), 28.51 (CH<sub>2</sub>, C-7), 25.97 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.08 (CH<sub>2</sub>, C-5), 18.07 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.08 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -4.99 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  3592 cm<sup>-1</sup> w, 2956 s, 2932 s, 2856 m, 1620 s, 1592 m, 1508 s, 1472 s, 1432 m, 1388 w, 1360 m, 1300 w, 1256 s, 1240 s, 1172 w, 1100 m, 1076 m, 1032 m, 1004 m, 840 s.

**MS-MAT** (150 °C):  $m/z$  504 (M<sup>+</sup>, 7.13), 489 (2.67), 429 (3.23), 398 (21.55), 357 (3.23), 341 (6.93), 303 (32.73), 267 (2.62), 202 (100.00), 184 (5.03), 171 (4.82), 96 (9.03), 86 (18.62).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si): ber.: 504.2808, gef.: 504.2806.

(3*S*/R,4*S*,8*S*,9*R*)-9-<sup>t</sup>Butyldimethylsilanyloxy-3-hydroxy-3-(14-hydroxy-pent-10-ynyl)-6'-methoxy-ruban **185c**



TBDMS-geschütztes Rubanon **175a** (104 mg, 0.24 mmol, 1 eq) wurde mit Pent-4-in-1-ol (0.07 ml, 0.73 mmol, 3 eq) und *n*-BuLi (0.46 ml, 0.73 mmol, 3 eq) entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVII** zum TBDMS-geschützten Rubanol **185c** (65 %, 81 mg, 0.16 mmol, 81:19 Diastereomergemisch - 62 % de) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden nur die Daten des Hauptdiastereomers angegeben.

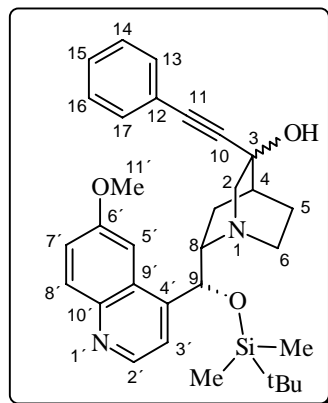
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.74 (m, 1 H, H-2'), 8.05 (m, 1 H, H-8'), 7.52 (m, 1 H, H-3'), 7.42-7.31 (m, 2 H, H-5', H-7'), 5.92 (m, 1 H, H-9), 3.98 (s, 3 H, H-11'), 3.87-3.79 (m, 1 H, H-8), 3.76-3.58 (m, 2 H, H-14, H-14), 3.28-3.19 (m, 1 H, H-2), 3.10-2.78 (m, 3 H, H-2, H-6, H-6), 2.18-2.09 (m, 1 H, H-4), 2.03-1.81 (m, 3 H, H-7, H-7, H-5), 1.49-1.43 (m, 1 H, H-5), 1.30-1.06 (m, 4 H, H-13, H-13, H-12, H-12), 0.99 (m, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.19 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und -0.39 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  158.61 (C, C-6'), 146.07 (CH, C-2'), 145.32 (C, C-10'), 144.69 (C, C-4'), 131.73 (CH, C-8'), 126.44 (C, C-9'), 121.97 (CH, C-7'), 118.85 (CH, C-3'), 100.71 (CH, C-5'), 88.92 (C, C-10), 81.71 (C, C-11), 72.13 (CH, C-9), 69.41 (C, C-3), 67.96 (CH<sub>2</sub>, C-14), 60.03 (CH, C-8), 58.22 (CH<sub>2</sub>, C-2), 56.21 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 41.85 (CH<sub>2</sub>, C-6), 32.05 (CH, C-4), 29.71 (CH<sub>2</sub>, C-13), 25.98 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.61 (CH<sub>2</sub>, C-7), 22.92 (CH<sub>2</sub>, C-5), 18.41 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.12 (CH<sub>2</sub>, C-12), -4.36 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -4.97 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  3360 cm<sup>-1</sup> w, 2956 s, 2932 s, 2860 m, 1620 s, 1592 m, 1508 s, 1472 m, 1432 m, 1360 m, 1304 w, 1256 s, 1240 s, 1172 w, 1112 m, 1080 m, 1032 s, 968 w, 840 s.

**MS-FAB**:  $m/z$  511 (M<sup>+</sup>+1, 67), 485 (100), 468 (11), 453 (6), 428 (12), 303 (32), 208 (12), 182 (19), 173 (9), 154 (22), 136 (35), 123 (17).

(3*S*/*R*,4*S*,8*S*,9*R*)-9-<sup>1</sup>Butyldimethylsilanyloxy-3-hydroxy-3-phenylacetylenyl-6'-methoxy-ruban **185d**



TBDMS-geschütztes Rubanon **175a** (104 mg, 0.24 mmol, 1 eq) wurde mit Phenylacetylen (0.08 ml, 0.73 mmol, 3 eq) und *n*-BuLi (0.46 ml, 0.73 mmol, 3 eq) entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVII** zum TBDMS-geschützten Rubanol **185d** (68 %, 88 mg, 0.17 mmol, 79:21 Diastereomergemisch - 58 % de) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden nur die Daten des Hauptdiastereomers angegeben.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.75 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-2'), 8.09 (d, 1 H, *J* 9.2 Hz, H-8'), 7.57 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-3'), 7.37-7.27 (m, 4 H, H-7', 3 Ph-H), 7.15-7.07 (m, 2 H, H-5', Ph-H), 6.87-6.84 (m, 1 H, Ph-H), 5.74 (m, 1 H, H-9), 3.95 (s, 3 H, H-11'), 3.58-3.47 (m, 1 H, H-8), 3.41-3.37 (d, 1 H, *J* 13.5 Hz, H-2), 3.24-3.15 (m, 1 H, H-6), 3.07-3.01 (d, 1 H, *J* 13.7 Hz, H-2), 2.90-2.78 (m, 1 H, H-6), 2.21-2.02 (m, 3 H, H-4, H-7, H-7), 1.66-1.45 (m, 2 H, H-5, H-5), 0.99 (m, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.18 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und -0.35 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

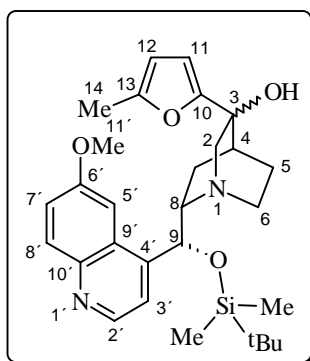
<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 158.11 (C, C-6'), 147.24 (CH, C-2'), 145.25 (C, C-10'), 144.13 (C, C-4'), 131.57 (CH, C-8'), 131.11 (CH, C-13, C-17), 128.32 (CH, C-15), 128.15 (CH, C-14, C-16), 127.07 (C, C-12), 126.15 (C, C-9'), 121.79 (CH, C-7'), 118.71 (CH, C-3'), 100.72 (CH, C-5'), 93.76 (C, C-10), 84.09 (C, C-11), 72.36 (CH, C-9), 69.15 (C, C-3), 67.14 (CH<sub>2</sub>, C-2), 59.97 (CH, C-8), 55.97 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 42.80 (CH<sub>2</sub>, C-6), 35.59 (CH, C-4), 29.69 (CH<sub>2</sub>, C-7), 25.98 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.15 (CH<sub>2</sub>, C-5), 18.12 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.22 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -5.07 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 3592 cm<sup>-1</sup> w, 2956 s, 2932 s, 2856 m, 1620 s, 1592 m, 1508 s, 1472 m, 1432 m, 1388 w, 1360 m, 1312 w, 1256 s, 1240 s, 1180 w, 1104 m, 1080 m, 1032 s, 1004 w, 840 s.

MS-MAT (170 °C): *m/z* 528 (M<sup>+</sup>, 4.93), 513 (2.50), 500 (2.07), 471 (9.18), 411 (1.57), 398 (6.88), 357 (2.53), 341 (3.63), 316 (2.09), 303 (100.00), 273 (1.64), 226 (26.65), 198 (4.76), 173 (9.94), 129 (7.10), 96 (9.60), 73 (15.79).

HRMS (M<sup>+</sup> = C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si): ber.: 528.2808, gef.: 528.2809.

(3*S*/*R*,4*S*,8*S*,9*R*)-9-<sup>1</sup>Butyldimethylsilanyloxy-3-hydroxy-6'-methoxy-3-(13-methylfuran-2-yl)-ruban **185e**



TBDMS-geschütztes Rubanon **175a** (100 mg, 0.24 mmol, 1 eq) wurde mit 2-Methylfuran (0.03 ml, 0.38 mmol, 1.6 eq) und *n*-BuLi (0.22 ml, 0.36 mmol, 1.5 eq) entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVII** zum TBDMS-geschützten Rubanol **185e** (62 %, 74 mg, 0.15 mmol, 73:27 Diastereomergemisch - 46 % de) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden nur die Daten des Hauptdiastereomers angegeben.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.68 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-2'), 8.02 (d, 1 H, *J* 9.2 Hz, H-8'), 7.48 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-3'), 7.38 (dd, 1 H, *J* 9.3 und 2.6 Hz, H-7'), 7.26 (m, 1 H, H-5'), 5.91 (d, 1 H, *J* 3.0 Hz, H-11), 5.72 (m, 1 H, H-12), 5.69 (m, 1 H, H-9), 3.99 (s, 3 H, H-11'), 3.57-3.44 (m, 1 H, H-8), 3.40-3.36 (d, 1 H, *J* 14.2 Hz, H-2), 2.97-2.93 (d, 1 H, *J* 14.3 Hz, H-2), 2.93-2.76 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.25-2.13 (m, 1 H, H-4), 2.09 (s, 3 H, H-14), 1.98-1.91 (m, 1 H, H-7), 1.74-1.45 (m, 3 H, H-7, H-5, H-5), 0.98 (m, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.16 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und -0.38 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

**NOE** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): H-3' eingestr. (7.48): H-2' (20.39 %), H-9 (3.04 %), H-7<sub>endo</sub> (4.47 %); H-5' eingestr. (7.26): H-2' (0.61 %), H-9 (8.61 %), H-11' (8.43 %), H-8 (1.12 %), H-6 (3.39 %); H-11 eingestr. (5.71): H-12 (24.67 %), H-2 (1.88 %), H-4 (1.74 %), H-14 (3.14 %); H-9 eingestr. (5.69): H-3' (1.78 %), H-9 (5.49 %), H-8 (1.27 %); H-2<sub>endo</sub> eingestr. (3.37): H-11 (10.81 %), H-12 (4.68 %), H-2<sub>exo</sub> (23.24 %), H-6 (7.18 %).

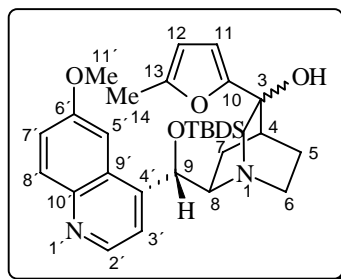
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 158.03 (C, C-6'), 156.62 (C, C-10), 151.70 (C, C-13), 147.22 (CH, C-2'), 145.24 (C, C-10'), 144.22 (C, C-4'), 131.74 (CH, C-8'), 126.19 (C, C-9'), 121.60 (CH, C-7'), 118.68 (CH, C-3'), 106.37 (CH, C-11), 105.89 (CH, C-12), 100.65 (CH, C-5'), 71.95 (CH, C-9), 69.85 (C, C-3), 63.88 (CH<sub>2</sub>, C-2), 60.10 (CH, C-8), 55.98 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 43.21 (CH<sub>2</sub>, C-6), 33.68 (CH, C-4), 28.96 (CH<sub>2</sub>, C-7), 25.97 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.91 (CH<sub>2</sub>, C-5), 18.06 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 13.63 (CH<sub>3</sub>, C-14), -4.13 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -5.07 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3588 cm<sup>-1</sup> w, 2956 s, 2932 s, 2856 m, 1620 s, 1592 m, 1508 s, 1472 s, 1432 m, 1388 w, 1360 m, 1300 w, 1264 s, 1240 s, 1172 w, 1100 m, 1080 m, 1032 s, 984 m, 840 s.

**MS-MAT** (180 °C): *m/z* 508 (M<sup>+</sup>, 4.82), 490 (9.37), 451 (5.84), 433 (6.16), 399 (2.41), 359 (1.71), 329 (2.93), 303 (27.63), 258 (2.11), 206 (100.00), 188 (6.13), 173 (3.62), 96 (4.97), 75 (25.31).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si): ber.: 508.2757, gef.: 508.2758.

(3*S*,4*S*,8*R*,9*S*)-9-<sup>t</sup>Butyldimethylsilanyloxy-3-hydroxy-6'-methoxy-3-(13-methylfuranyl)-ruban **184e**



TBDMS-geschütztes Rubanon **174a** (165 mg, 0.39 mmol, 1 eq) wurde mit 2-Methylfuran (0.06 ml, 0.62 mmol, 1.6 eq) und *n*-BuLi (0.36 ml, 0.58 mmol, 1.5 eq) entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVII** zum TBDMS-geschützten Rubanol **184e** (64 %, 126 mg, 0.25 mmol, 85:15 Diastereomergemisch - 70 % de) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden nur die Daten des Hauptdiastereomers angegeben.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.68 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-2'), 8.02 (d, 1 H, *J* 9.2 Hz, H-8'), 7.46 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-3'), 7.38 (dd, 1 H, *J* 9.3 und 2.6 Hz, H-7'), 7.29 (m, 1 H, H-5'), 6.18

(d, 1 H,  $J$  3.0 Hz, H-11), 5.97 (m, 1 H, H-12), 5.71 (m, 1 H, H-9), 3.98 (s, 3 H, H-11'), 3.64-3.59 (d, 1 H,  $J$  14.1 Hz, H-2), 3.09-2.98 (m, 2 H, H-8, H-2), 2.98-2.77 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.37-2.27 (m, 1 H, H-4), 2.29 (s, 3 H, H-14), 2.10-2.00 (m, 1 H, H-7), 1.98-1.87 (m, 1 H, H-7), 1.64-1.53 (m, 1 H, H-5), 1.34-1.23 (m, 1 H, H-5), 0.91 (m, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.08 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und -0.34 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  157.36 (C, C-6'), 156.63 (C, C-10), 151.73 (C, C-13), 147.10 (CH, C-2'), 145.09 (C, C-10'), 144.15 (C, C-4'), 131.67 (CH, C-8'), 126.31 (C, C-9'), 121.39 (CH, C-7'), 118.94 (CH, C-3'), 106.72 (CH, C-11), 105.99 (CH, C-12), 100.54 (CH, C-5'), 71.98 (CH, C-9), 70.31 (C, C-3), 59.88 (CH, C-8), 57.06 (CH<sub>2</sub>, C-2), 55.39 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 49.82 (CH<sub>2</sub>, C-6), 32.75 (CH, C-4), 28.65 (CH<sub>2</sub>, C-7), 25.96 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.27 (CH<sub>2</sub>, C-5), 18.06 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 13.64 (CH<sub>3</sub>, C-14), -3.44 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -4.77 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

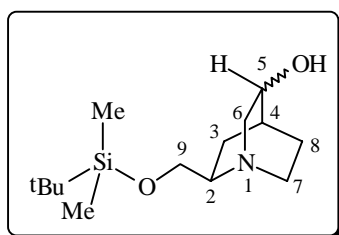
**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  3588 cm<sup>-1</sup> w, 2956 s, 2932 s, 2856 m, 1620 s, 1592 m, 1508 s, 1472 s, 1432 m, 1388 w, 1360 m, 1304 w, 1264 s, 1172 w, 1120 m, 1100 m, 1064 m, 1032 m, 1008 m, 836 s.

**MS-MAT** (60 °C):  $m/z$  508 (M<sup>+</sup>, 0.82), 490 (1.64), 451 (0.82), 433 (1.64), 348 (2.20), 330 (1.03), 303 (2.17), 258 (0.89), 206 (8.26), 173 (1.30), 147 (2.19), 85 (100.00), 75 (35.09).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si): ber.: 508.2757, gef.: 508.2760.

#### 10.4.4 Reaktionen der C5-Ketoderivate des Quincorins und Quincoridins mit Nucleophilen

(1*S*,2*R*,4*S*,5*S*/*R*)-2-(<sup>t</sup>Butyldimethylsilanyloxymethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ol **189a**



TBDMS-geschütztes Quincoridin-Keton **182a** (158 mg, 0.59 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVII** zum TBDMS-geschützten Quincoridinol **189a** (87 %, 138 mg, 0.51 mmol, 81:19 Diastereomergemisch - 62 % de) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden nur die Daten des Hauptdiastereomers angegeben.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.19-4.16 (dd, 1 H,  $J$  11.8 und 3.2 Hz, H-9), 4.15-4.09 (m, 1 H, H-5), 3.85-3.77 (m, 1 H, H-6), 3.72-3.66 (dd, 1 H,  $J$  11.8 und 4.9 Hz, H-9), 3.40-3.18 (m, 3 H, H-7, H-7, H-2), 3.14-3.09 (d, 1 H,  $J$  13.7 Hz, H-6), 2.42-2.29 (m, 2 H, H-4, H-3), 1.95-1.88 (m, 1 H, H-8), 1.78-1.62 (m, 2 H, H-8, H-3), 0.86 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.08 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und 0.06 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

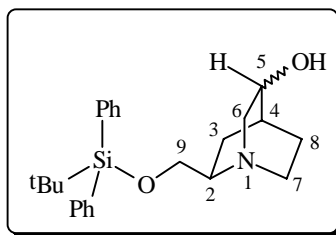
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  63.91 (CH, C-5), 62.02 (CH<sub>2</sub>, C-9), 57.35 (CH, C-2), 53.09 (CH<sub>2</sub>, C-6), 49.30 (CH<sub>2</sub>, C-7), 27.79 (CH, C-4), 25.89 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.65 (CH<sub>2</sub>, C-8), 18.19 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.53 (CH<sub>2</sub>, C-3), -5.43 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -5.55 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  2956 cm<sup>-1</sup> s, 2932 s, 2856 m, 1460 m, 1432 m, 1256 s, 1128 s, 1016 m.

**MS-MAT** (90 °C):  $m/z$  271 (M<sup>+</sup>, 6.21), 256 (8.96), 214 (100), 200 (1.50), 170 (4.22), 126 (13.51), 95 (9.93).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>Si): ber.: 271.1967, gef.: 271.1965.



*(1S,2R,4S,5S/R)-2-(<sup>t</sup>Butyldiphenylsilanyloxymethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ol 189b*

TBDPS-geschütztes Quincoridin-Keton **182b** (680 mg, 1.73 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVII** zum TBDPS-geschützten Quincoridinol **189b** (82 %, 560 mg, 1.42 mmol, 84:16 Diastereomergemisch - 68 % de) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden meistens nur die Daten des Hauptdiastereomers angegeben.

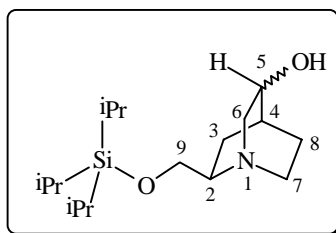
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.71-7.62 (m, 4 H, Ar-H), 7.43-7.35 (m, 6 H, Ar-H), 4.33-4.19 (brs, 1 H, OH), 3.95-3.83 (m, 2 H, H-9, H-5), 3.70-3.66 (dd, 1 H, *J* 11.2 und 4.9 Hz, H-9), 3.63-3.57 (m, 1 H, H-6), 3.17-2.98 (m, 3 H, H-7, H-7, H-2), 2.85-2.80 (d, 1 H, *J* 14.3 Hz, H-6), 2.15-2.06 (m, 2 H, H-4, H-3), 1.87-1.78 (m, 1 H, H-8), 1.58-1.46 (m, 2 H, H-8, H-3) und 1.07 / 1.05 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 135.68 / 134.89 (CH, Ar-H), 132.73 (C, Ar-Si), 129.95 (CH, Ar-H), 127.87 / 127.58 (CH, Ar-H), 64.84 / 65.63 (CH, C-5), 64.79 / 64.35 (CH<sub>2</sub>, C-9), 57.68 / 56.35 (CH, C-2), 53.24 / 52.22 (CH<sub>2</sub>, C-6), 49.17 / 48.68 (CH<sub>2</sub>, C-7), 28.34 (CH, C-4), 26.87 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.86 (CH<sub>2</sub>, C-8), 19.20 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.23 (CH<sub>2</sub>, C-3).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3052 cm<sup>-1</sup> w, 2933 s, 2860 m, 1589 m, 1471 m, 1428 s, 1392 w, 1239 s, 1113 s, 1019 m.

**MS-MAT** (50 °C): *m/z* 395 (M<sup>+</sup>, 1.51), 338 (39.89), 280 (6.80), 256 (2.79), 199 (100.00), 167 (11.07), 149 (22.87), 105 (11.60).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>Si): ber.: 395.2280, gef.: 395.2282.

*(1S,2R,4S,5S/R)-2-(Triisopropylsilanyloxymethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ol 189c*

TIPS-geschütztes Quincoridin-Keton **182c** (103 mg, 0.33 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVII** zum TIPS-geschützten Quincoridinol **189c** (79 %, 82 mg, 0.26 mmol, 86:14 Diastereomergemisch - 72 % de) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden meistens nur die Daten des Hauptdiastereomers angegeben.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.84-3.79 (m, 1 H, H-5), 3.78-3.74 / 3.72-3.68 (dd, 1 H, *J* 9.9 und 5.1 Hz, H-9), 3.67-3.63 / 3.61-3.57 (dd, 1 H, *J* 9.9 und 6.8 Hz, H-9), 3.38-3.32 (ddd, 1 H, *J* 14.6, 8.1 und 1.5 Hz, H-6), 2.99-2.78 (m, 3 H, H-7, H-7, H-2), 2.51-2.45 (d, 1 H, *J* 14.6 Hz, H-6), 1.95-1.87 (m, 2 H, H-4, H-3), 1.84-1.77 (m, 1 H, H-8), 1.43-1.34 (m, 2 H, H-8, H-3) und 1.09-1.02 (m, 21 H, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>).

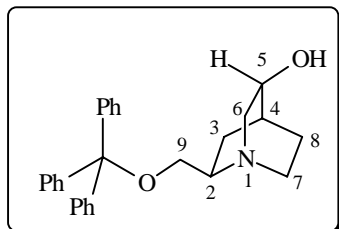
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 68.16 (CH, C-5), 66.34 / 66.10 (CH<sub>2</sub>, C-9), 56.12 / 56.10 (CH, C-2), 53.98 / 53.86 (CH<sub>2</sub>, C-6), 49.96 (CH<sub>2</sub>, C-7), 29.35 (CH, C-4), 28.15 (CH<sub>2</sub>, C-8), 18.33 (CH<sub>2</sub>, C-3), 18.05 (CH<sub>3</sub>, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 11.96 (CH, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2944 cm<sup>-1</sup> s, 2867 m, 1463 m, 1230 s, 1134 m, 1114 s, 1065 m, 1034 m.

**MS-MAT (RT):**  $m/z$  313 ( $M^+$ , 21.46), 295 (6.26), 271 (100.00), 228 (12.67), 186 (4.53), 139 (8.62), 95 (23.19).

**HRMS** ( $M^+ = C_{17}H_{35}NO_2Si$ ): ber.: 313.2437, gef.: 313.2438.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*S*)-2-(Triphenylmethoxy)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ol **189d**



Triptyl-geschütztes Quincoridin-Keton **182d** (110 mg, 0.28 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVII** zum Triptyl-geschützten Quincoridinol **189d** (91 %, 101 mg, 0.25 mmol, 98:02 Diastereomerenmischung - 96 % de) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.45-7.42 (m, 6 H, Ar-H), 7.32-7.28 (m, 6 H, Ar-H), 7.25-7.20 (m, 3 H, Ar-H), 3.83-3.79 (m, 1 H, H-5), 3.65-3.44 (m, 1 H, OH), 3.41-3.39 (m, 1 H, H-9), 3.34-3.25 (m, 1 H, H-6), 3.24-3.08 (m, 3 H, H-9, H-2, H-7), 3.05-2.96 (m, 1 H, H-7), 2.82-2.78 (d, 1 H,  $J$  14.3 Hz, H-6), 2.11-1.99 (m, 2 H, H-4, H-3), 1.89-1.81 (m, 1 H, H-8), 1.52-1.43 (m, 1 H, H-3) und 1.29-1.18 (m, 1 H, H-8).

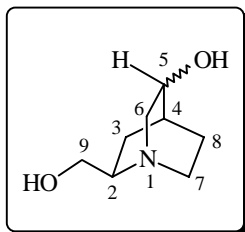
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  143.47 (C, Ar-C), 128.70 (CH, Ar-H), 127.96 (CH, Ar-H), 127.23 (CH, Ar-H), 87.46 (C,  $Ph_3CO$ ), 65.59 (CH, C-5), 63.96 ( $CH_2$ , C-9), 55.35 (CH, C-2), 52.59 ( $CH_2$ , C-6), 49.24 ( $CH_2$ , C-7), 28.09 (CH, C-4), 26.78 ( $CH_2$ , C-8), 17.24 ( $CH_2$ , C-3).

**IR** ( $CHCl_3$ ):  $\nu$  3062  $cm^{-1}$  w, 2932 s, 2873 m, 1599 m, 1449 m, 1324 m, 1230 s, 1153 m, 1089 m, 1034 s.

**MS-MAT (90 °C):**  $m/z$  399 ( $M^+$ , 3.78), 338 (8.62), 271 (4.93), 243 (100.00), 217 (4.26), 199 (7.49), 165 (31.11), 156 (90.81), 126 (7.95), 97 (10.38).

**HRMS** ( $M^+ = C_{27}H_{29}NO_2$ ): ber.: 399.2198, gef.: 399.2197.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*S/R*)-2-(Hydroxymethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ol **189e**



Ungeschütztes Quincoridin-Keton **166** (100 mg, 0.65 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVII** zum ungeschützten Quincoridinol **189e** (85 %, 86 mg, 0.55 mmol, 51:49 Diastereomerenmischung - 02 % de) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  4.15-3.98 (m, 2 H, OH), 3.86-3.82 (m, 1 H, H-5), 3.64-3.43 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.39-3.26 (m, 2 H, H-2, H-7), 3.21-3.09 (m, 1 H, H-6), 3.01-2.88 (m, 2 H, H-6, H-7), 2.19-2.07 (m, 2 H, H-4, H-3), 1.82-1.68 (m, 1 H, H-8), 1.58-1.44 (m, 1 H, H-8) und 1.29-1.24 (m, 1 H, H-3).

**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  65.41 (CH, C-5), 62.87 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 53.82 (CH, C-2), 52.10 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 49.78 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 27.83 (CH, C-4), 26.05 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 17.59 ( $\text{CH}_2$ , C-3).

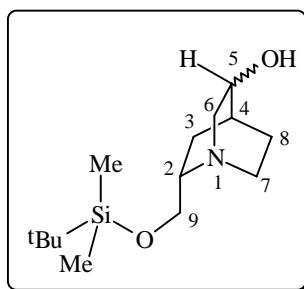
**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3358  $\text{cm}^{-1}$  w, 2932 s, 2874 m, 1460 m, 1408 m, 1232 s, 1148 m, 1040 m, 1018 s.

**MS-MAT** (70 °C):  $m/z$  157 ( $\text{M}^+$ , 8.40), 129 (100.00), 110 (16.38), 97 (10.56), 86 (24.14).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$ ): ber.: 157.1104, gef.: 157.1102;

**Elementaranalyse**: ber. für  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$ : C: 61.12, H: 9.62, N: 8.91; gef.: C: 60.73, H: 9.86, N: 8.72.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*S*/*R*)-2-(*t*-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ol **190a**



TBDMS-geschütztes Quincorin-Keton **183a** (143 mg, 0.53 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVII** zum TBDMS-geschützten Quincorinol **190a** (84 %, 121 mg, 0.45 mmol, 74:26 Diastereomergemisch - 48 % de) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden meistens nur die Daten des Hauptdiastereomers angegeben.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.10-3.98 (s, 1 H, OH), 3.85-3.82 (m, 1 H, H-5), 3.69-3.62 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.23-3.19 / 3.19-3.10 (dd, 1 H,  $J$  14.2 und 8.0 Hz, H-6), 3.08-2.97 (m, 2 H, H-7, H-2), 2.74-2.69 / 2.63-2.58 (m, 1 H, H-6), 2.52-2.45 (m, 1 H, H-7), 2.03-1.95 / 1.84-1.81 (m, 1 H, H-3), 1.93-1.88 (m, 1 H, H-4), 1.63-1.54 (m, 1 H, H-8), 1.39-1.28 (m, 1 H, H-8), 1.24-1.17 (m, 1 H, H-3), 0.89-0.86 (m, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ) und 0.06-0.04 (m, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

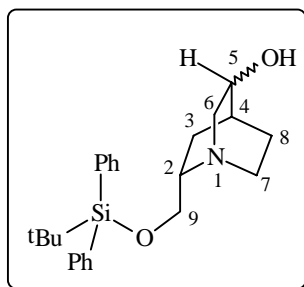
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  67.04 / 66.99 (CH, C-5), 65.44 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 60.55 / 59.86 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 56.84 / 56.64 (CH, C-2), 42.47 / 41.40 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 29.69 / 28.86 (CH, C-4), 25.96 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.75 / 24.26 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 22.31 / 18.85 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 18.35 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.37 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2952  $\text{cm}^{-1}$  s, 2928 s, 2856 m, 1472 m, 1360 w, 1256 s, 1116 m, 1032 m.

**MS-MAT** (70 °C):  $m/z$  271 ( $\text{M}^+$ , 7.44), 256 (7.50), 214 (100.00), 186 (1.38), 170 (6.91), 126 (8.66), 95 (9.24).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{N}_1\text{O}_2\text{Si}$ ): ber.: 271.1967, gef.: 271.1969.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*S*/*R*)-2-(*t*-Butyldiphenylsilyloxymethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ol **190b**



TBDPS-geschütztes Quincorin-Keton **183b** (770 mg, 1.96 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVII** zum TBDPS-geschützten Quincorinol **190b** (80 %, 619 mg,

1.57 mmol, 78:22 Diastereomerenmischung - 56 % de) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden meistens nur die Daten des Hauptdiastereomers angegeben.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.68-7.62 (m, 4 H, Ar-H), 7.44-7.35 (m, 6 H, Ar-H), 4.27-4.18 (m, 2 H, H-9, H-5), 3.73-3.64 (m, 2 H, H-9, H-7), 3.61-3.52 (m, 2 H, H-6, H-2), 3.32-3.10 (m, 2 H, H-6, H-7), 2.28-2.17 (m, 2 H, H-4, H-3), 1.88-1.65 (m, 3 H, H-8, H-8, H-3) und 1.07 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

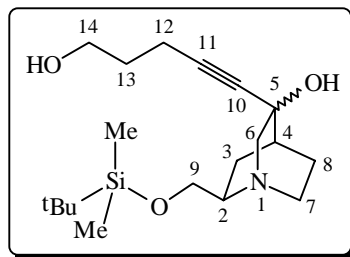
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 135.65 (CH, Ar-H), 132.08 / 131.93 (C, Ar-Si), 130.24 / 130.14 (CH, Ar-H), 128.06 (CH, Ar-H), 63.54 / 63.33 (CH, C-5), 62.87 (CH<sub>2</sub>, C-9), 59.21 / 58.60 (CH<sub>2</sub>, C-6), 58.21 / 57.62 (CH, C-2), 42.98 / 42.24 (CH<sub>2</sub>, C-7), 27.69 / 27.24 (CH, C-4), 26.89 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.26 / 20.92 (CH<sub>2</sub>, C-8), 19.21 / 17.19 (CH<sub>2</sub>, C-3), 19.18 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3317 cm<sup>-1</sup> w, 3073 w, 2961 s, 2860 m, 1589 m, 1471 m, 1460 m, 1428 w, 1240 s, 1113 s, 1013 m.

**MS-MAT (RT)**: *m/z* 395 (M<sup>+</sup>, 1.96), 364 (2.76), 338 (100.00), 294 (2.61), 262 (4.53), 199 (17.32), 185 (5.35), 114 (6.46).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>Si): ber.: 395.2280, gef.: 395.2281.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*S*/*R*)-2-(*t*-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-5-(14-hydroxy-pent-10-ynyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ol **193a**



TBDMS-geschütztes Quincoridin-Keton **182a** (100 mg, 0.37 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVII** zum TBDMS-geschützten Quincoridinol **193a** (69 %, 91 mg, 0.26 mmol, 82:18 Diastereomerenmischung - 64 % de) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden größtenteils nur die Daten des Hauptdiastereomers angegeben.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.94-3.90 (dd, 1 H, *J* 10.5 und 3.8 Hz, H-9), 3.79-3.75 (dd, 1 H, *J* 10.6 und 5.1 Hz, H-9), 3.77-3.68 (m, 2 H, H-14, H-14), 3.33-3.29 / 3.15-3.01 (m, 1 H, H-6), 2.89-2.79 (m, 2 H, H-7, H-2), 2.76-2.70 (m, 1 H, H-7), 2.64-2.60 (d, 1 H, *J* 14.7 Hz, H-6), 2.35-2.31 (m, 1 H, H-4), 2.09-2.04 (m, 1 H, H-3), 1.87-1.84 (m, 1 H, H-8), 1.80-1.61 (m, 2 H, H-8, H-3), 1.59-1.43 (m, 2 H, H-12, H-12), 1.39-1.29 (m, 2 H, H-13, H-13), 0.94-0.89 (m, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) und 0.13-0.10 / 0.09-0.06 (m, 6 H, SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 83.21 (C, C-10), 70.58 (C, C-5), 67.97 (C, C-11), 66.68 / 65.54 (CH<sub>2</sub>, C-9), 59.73 / 58.89 (CH<sub>2</sub>, C-14), 56.28 / 56.01 (CH, C-2), 49.41 / 48.62 (CH<sub>2</sub>, C-6), 39.91 (CH<sub>2</sub>, C-7), 32.65 (CH, C-4), 26.05 / 25.99 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.04 (CH<sub>2</sub>, C-8), 23.29 (CH<sub>2</sub>, C-12), 23.02 (CH<sub>2</sub>, C-3), 18.54 / 18.43 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.13 (CH<sub>2</sub>, C-13), -5.37 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -5.42 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

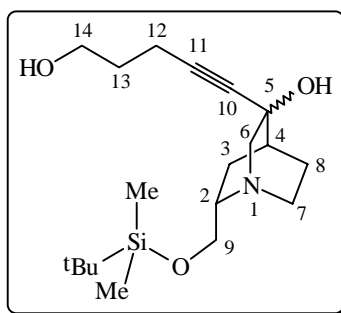
**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3304 cm<sup>-1</sup> w, 2956 s, 2932 s, 2860 m, 1468 m, 1256 s, 1120 s, 1020 m, 836 m.

**MS-MAT (70 °C)**: *m/z* 327 (M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>, 4.11), 312 (3.30), 270 (27.96), 242 (5.10), 212 (2.90), 182 (100.00), 110 (3.54).

**MS-FAB**: 353 (M<sup>+</sup>, 18), 327 (M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>, 100), 295 (8), 269 (12), 163 (30).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>Si): ber.: 353.8404, gef.: 353.8411.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*S*/*R*)-2-(*t*-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-5-(14-hydroxy-pent-10-ynyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ol **194a**



TBDMS-geschütztes Quincorin-Keton **183a** (100 mg, 0.37 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVII** zum TBDMS-geschützten Quincorinol **194a** (66 %, 87 mg, 0.25 mmol, 67:33 Diastereomerenmischung - 34 % de) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden größtenteils nur die Daten des Hauptdiastereomers angegeben.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.78-3.58 (m, 4 H, H-9, H-9, H-14, H-14), 3.10-2.94 (m, 2 H, H-6, H-7), 2.89-2.72 (m, 3 H, H-7, H-2, H-6), 2.56-2.48 (m, 1 H, H-4), 2.34-2.25 / 2.11-2.02 (m, 1 H, H-3), 1.85-1.72 (m, 1 H, H-8), 1.64-1.46 (m, 2 H, H-8, H-3), 1.40-1.17 (m, 4 H, H-12, H-12, H-13, H-13), 0.91-0.88 (m, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) und 0.08-0.05 (m, 6 H, SiCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 83.92 (C, C-10), 71.63 / 71.45 (C, C-5), 67.95 (C, C-11), 66.16 / 66.12 (CH<sub>2</sub>, C-9), 65.81 / 65.64 (CH<sub>2</sub>, C-14), 56.59 (CH, C-2), 42.09 / 41.71 (CH<sub>2</sub>, C-6), 40.64 / 39.93 (CH<sub>2</sub>, C-7), 32.28 / 32.19 (CH, C-4), 27.12 (CH<sub>2</sub>, C-12), 25.98 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.13 / 23.74 (CH<sub>2</sub>, C-8), 23.24 / 21.49 (CH<sub>2</sub>, C-3), 18.39 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.10 (CH<sub>2</sub>, C-13), -5.34 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -5.36 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

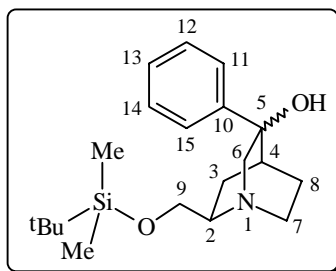
IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 3304 cm<sup>-1</sup> w, 2956 s, 2928 s, 2856 m, 1468 m, 1256 s, 1116 s, 1056 m, 1032 m, 840 s.

MS-MAT (70 °C): *m/z* 327 (M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>, 7.15), 312 (6.71), 271 (10.93), 242 (4.87), 182 (100.00), 127 (4.32), 110 (4.43).

MS-FAB: 353 (M<sup>+</sup>, 20), 327 (M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>, 100), 309 (8), 269 (13), 182 (19).

Elementaranalyse: ber. für C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>3</sub>Si: C: 64.49, H: 9.97, N: 3.96; gef.: C: 64.03, H: 9.88, N: 4.18.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*S*/*R*)-2-(*t*-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-5-phenyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ol **193b**



TBDMS-geschütztes Quincoridin-Keton **182a** (64 mg, 0.24 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVII** zum TBDMS-geschützten Quincoridinol **193b** (77 %, 64 mg, 0.18 mmol, 73:27 Diastereomerenmischung - 46 % de) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden größtenteils nur die Daten des Hauptdiastereomers angegeben.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.54-7.51 / 7.48-7.46 (m, 2 H, Ar-H), 7.39-7.35 / 7.31-7.26 (m, 3 H, Ar-H), 4.06-4.02 (dd, 1 H, *J* 10.6 und 3.7 Hz, H-9), 3.88-3.84 (dd, 1 H, *J* 10.5 und 5.2 Hz, H-9), 3.74-3.67 / 3.66-3.59 (m, 1 H, H-2), 3.55-3.49 / 3.16-3.12 (d, 1 H, *J* 15.2, H-6), 3.45-3.41 / 3.09-3.03 (d, 1 H, *J* 15.1 Hz, H-6), 2.94-2.85 (m, 1 H, H-7), 2.84-2.79 (m, 1 H, H-7), 2.49-2.45 (m, 1 H, H-4), 2.35-2.28 (m, 1 H, H-3), 2.19-2.15 / 1.88-1.84 (m, 1 H, H-8), 1.75-1.66 / 1.64-1.57 (m, 1 H, H-8), 1.53-1.46 / 1.45-1.39 (m, 1 H, H-3), 0.96 / 0.79 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.17 / 0.16 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und -0.01 / -0.03 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

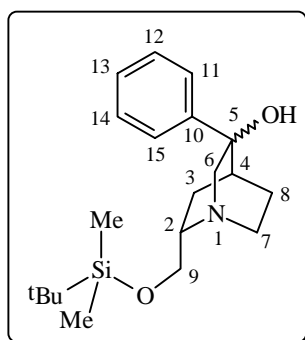
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 145.44 / 145.37 (C, Ph), 128.56 / 128.23 (CH, Ph), 127.52 / 127.11 (CH, Ph), 125.96 / 125.94 (CH, Ph), 72.67 / 72.16 (C, C-5), 67.95 / 66.61 (CH<sub>2</sub>, C-9), 58.81 / 57.82 (CH<sub>2</sub>, C-6), 56.41 / 56.22 (CH, C-2), 49.74 / 48.91 (CH<sub>2</sub>, C-7), 34.98 / 32.34 (CH, C-4), 26.08 / 25.86 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.03 / 22.82 (CH<sub>2</sub>, C-8), 22.41 / 20.75 (CH<sub>2</sub>, C-3), 18.59 / 18.30 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.37 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -5.52 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2956 cm<sup>-1</sup> s, 2928 s, 2856 m, 1599 m, 1464 m, 1256 s, 1120 s, 1080 m, 1020 s.

**MS-MAT** (70 °C): *m/z* 347 (M<sup>+</sup>, 2.34), 332 (2.76), 290 (10.45), 254 (2.36), 241 (6.02), 212 (13.95), 202 (100.00), 184 (22.90), 158 (3.61), 136 (2.56), 105 (15.92).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>Si): ber.: 347.2280, gef.: 347.2281.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*S*/*R*)-2-(<sup>*t*</sup>Butyldimethylsilanyloxymethyl)-5-phenyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ol  
**194b**



TBDMS-geschütztes Quincorin-Keton **183a** (116 mg, 0.43 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVII** zum TBDMS-geschützten Quincorinol **194b** (73 %, 109 mg, 0.31 mmol, 61:39 Diastereomergemisch - 22 % de) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden größtenteils nur die Daten des Hauptdiastereomers angegeben.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.49-7.44 (m, 2 H, Ar-H), 7.38-7.34 (m, 2 H, Ar-H), 7.29-7.26 (m, 1 H, Ar-H), 3.71-3.69 (d, 1 H, *J* 5.8 Hz, H-9), 3.68-3.65 (dd, 1 H, *J* 6.1 und 3.9 Hz, H-9), 3.56-3.52 / 3.39-3.35 (d, 1 H, *J* 14.3, H-6), 3.23-3.14 / 3.08-3.00 (m, 1 H, H-2), 3.13-3.08 / 3.06-3.02 (d, 1 H, *J* 14.1 Hz, H-6), 2.89-2.71 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.53-2.46 (m, 1 H, H-4), 2.29-2.22 (m, 1 H, H-3), 2.19-2.15 (m, 1 H, H-8), 1.48-1.39 (m, 1 H, H-8), 1.38-1.29 (m, 1 H, H-3), 0.92 / 0.89 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.09 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und 0.06 / 0.05 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

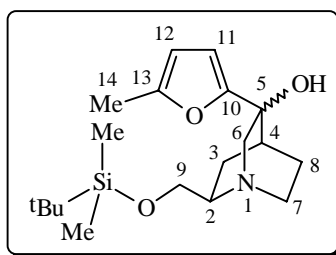
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 146.06 / 145.95 (C, Ph), 128.36 (CH, Ph), 127.27 (CH, Ph), 126.03 / 125.98 (CH, Ph), 72.71 / 72.41 (C, C-5), 65.59 / 65.32 (CH<sub>2</sub>, C-9), 64.74 / 64.64 (CH<sub>2</sub>, C-6), 56.55 / 56.49 (CH, C-2), 42.14 / 41.52 (CH<sub>2</sub>, C-7), 34.05 / 33.37 (CH, C-4), 26.06 / 24.92 (CH<sub>2</sub>, C-8), 25.99 / 25.57 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.04 / 21.29 (CH<sub>2</sub>, C-3), 18.35 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.34 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -5.37 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3060 cm<sup>-1</sup> w, 2956 s, 2928 s, 2856 m, 1600 m, 1472 m, 1256 s, 1116 s, 1028 m, 836 s.

**MS-MAT** (80 °C): *m/z* 347 (M<sup>+</sup>, 3.87), 332 (4.08), 290 (13.62), 272 (2.60), 242 (2.51), 212 (3.50), 202 (100.00), 184 (6.77), 158 (2.40), 105 (9.59), 84 (18.72).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>Si): ber.: 347.2280, gef.: 347.2284.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*S*/*R*)-2-(*t*-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-5-(13-methylfuran-2-yl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ol **193c**



TBDMS-geschütztes Quincoridin-Keton **182a** (100 mg, 0.37 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVII** zum TBDMS-geschützten Quincoridinol **193c** (76 %, 99 mg, 0.28 mmol, 71:29 Diastereomerenmischung - 42 % de) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden größtenteils nur die Daten des Hauptdiastereomers angegeben.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.18-6.17 / 6.12-6.11 (d, 1 H, *J* 3.0 Hz, H-11), 5.93-5.90 (m, 1 H, H-12), 3.82-3.76 (m, 1 H, H-9), 3.70-3.64 (m, 1 H, H-9), 3.51-3.48 / 3.42-3.39 (d, 1 H, *J* 13.5 Hz, H-6), 3.23-3.14 / 3.27-3.19 (m, 1 H, H-2), 3.18-3.14 / 3.11-3.08 (d, 1 H, *J* 13.6 Hz, H-6), 2.95-2.83 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.69-2.63 (m, 1 H, H-4), 2.33-2.25 (m, 1 H, H-3), 2.29-2.26 (m, 3 H, H-14), 1.87-1.73 (m, 1 H, H-8), 1.56-1.38 (m, 2 H, H-8, H-3), 0.93 / 0.90 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.09 / 0.08 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und 0.05 / 0.02 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 155.64 / 155.03 (C, C-13), 151.87 / 151.53 (C, C-10), 106.96 / 106.51 (CH, C-12), 106.11 / 106.02 (CH, C-11), 69.72 / 69.25 (C, C-5), 64.87 / 64.36 (CH<sub>2</sub>, C-9), 62.44 / 61.89 (CH<sub>2</sub>, C-6), 57.01 / 56.47 (CH, C-2), 47.99 / 47.32 (CH<sub>2</sub>, C-7), 33.09 / 32.65 (CH, C-4), 25.70 / 23.28 (CH<sub>2</sub>, C-8), 25.84 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.81 / 20.54 (CH<sub>2</sub>, C-3), 18.32 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 13.63 (CH<sub>3</sub>, C-14), -5.35 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -5.42 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

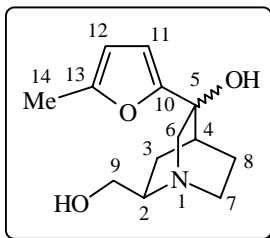
IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 2956 cm<sup>-1</sup> s, 2928 s, 2856 m, 1472 m, 1388 w, 1264 s, 1112 s, 1024 m, 836 s.

MS-MAT (50 °C): *m/z* 351 (M<sup>+</sup>, 3.86), 335 (M<sup>+</sup>-O, 3.99), 294 (8.46), 276 (3.31), 206 (100.00), 184 (6.04), 109 (4.68).

HRMS (M<sup>+</sup>-O = C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>Si): ber.: 335.2281, gef.: 335.2249.

Elementaranalyse: ber. für C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>Si: C: 64.97, H: 9.47, N: 3.99; gef.: C: 65.28, H: 9.60, N: 3.73.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*S*/*R*)-2-(Hydroxymethyl)-5-(13-methylfuran-2-yl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ol **193d**



TBDPS-geschütztes Quincoridin-Keton **182b** (200 mg, 0.51 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVII** zum ungeschützten Quincoridinol **193d** (65 %, 78 mg, 0.33 mmol, 58:42 Diastereomerenmischung - 16 % de) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden größtenteils nur die Daten des Hauptdiastereomers angegeben.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.16-6.14 / 6.11-6.09 (d, 1 H, *J* 3.1 Hz, H-11), 5.90-5.87 (m, 1 H, H-12), 3.79-3.73 (m, 1 H, H-9), 3.52-3.46 (m, 1 H, H-9), 3.43-3.39 / 3.34-3.16 (m, 1 H, H-6), 3.12-3.07 (m, 1 H, H-2), 2.99-2.89 (m, 1 H, H-7), 2.86-2.81 (d, 1 H, *J* 14.9 Hz, H-6),

2.78-2.72 (m, 1 H, H-7), 2.30-2.20 (m, 1 H, H-4), 2.25-2.24 / 2.23-2.22 (d, 3 H,  $J$  3.1 Hz, H-14), 1.82-1.75 (m, 1 H, H-3), 1.63-1.47 (m, 2 H, H-8, H-3) und 0.98-0.87 (m, 1 H, H-8).

**$^{13}\text{C}$ -NMR-DEPT** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155.80 / 155.14 (C, C-13), 151.99 / 151.97 (C, C-10), 106.98 / 106.83 (CH, C-12), 106.16 / 106.08 (CH, C-11), 69.69 / 69.05 (C, C-5), 62.16 / 62.01 (CH<sub>2</sub>, C-9), 61.97 / 61.82 (CH<sub>2</sub>, C-6), 57.68 / 57.23 (CH, C-2), 48.24 / 47.83 (CH<sub>2</sub>, C-7), 32.93 / 32.09 (CH, C-4), 25.51 / 22.50 (CH<sub>2</sub>, C-8), 22.38 / 19.96 (CH<sub>2</sub>, C-3), 13.61 / 13.58 (CH<sub>3</sub>, C-14).

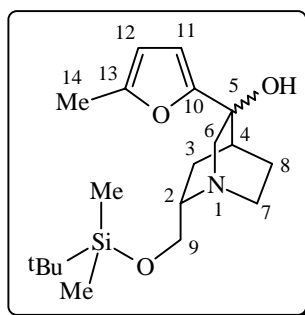
**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2974  $\text{cm}^{-1}$  s, 2873 m, 1559 m, 1413 m, 1371 m, 1231 s, 1145 m, 1025 s.

**MS-MAT** (60 °C):  $m/z$  237 ( $\text{M}^+$ , 1.28), 226 (3.51), 206 (100.00), 199 (13.54), 188 (1.84), 137 (15.54), 124 (8.40), 105 (16.57).

**MS-FAB**: 238 ( $\text{M}^++1$ , 100), 206 (52), 176 (15), 154 (19), 136 (14).

**Elementaranalyse**: ber. für  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ : C: 65.80, H: 8.07, N: 5.90; gef.: C: 66.07, H: 8.02, N: 5.68.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*S*/*R*)-2-(*t*-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-5-(13-methylfuran-2-yl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ol **194c**



TBDMS-geschütztes Quincorin-Keton **183a** (100 mg, 0.37 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVII** zum TBDMS-geschützten Quincorinol **194c** (72 %, 94 mg, 0.27 mmol, 59:41 Diastereomergemisch - 18 % de) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden größtenteils nur die Daten des Hauptdiastereomers angegeben.

**$^1\text{H}$ -NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.20-6.19 / 6.17-6.16 (d, 1 H,  $J$  3.1 Hz, H-11), 5.92-5.89 (m, 1 H, H-12), 3.85-3.79 (m, 1 H, H-9), 3.74-3.68 (m, 1 H, H-9), 3.56-3.53 / 3.47-3.43 (d, 1 H,  $J$  14.0 Hz, H-6), 3.28-3.19 (m, 1 H, H-7), 3.21-3.17 / 3.14-3.10 (d, 1 H,  $J$  14.2 Hz, H-6), 3.01-2.89 (m, 2 H, H-2, H-7), 2.68-2.64 (m, 1 H, H-4), 2.34-2.24 (m, 1 H, H-3), 2.28 (s, 3 H, H-14), 1.81-1.72 (m, 1 H, H-8), 1.52-1.41 (m, 2 H, H-8, H-3), 0.91 / 0.89 (s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.09 / 0.08 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ) und 0.07 / 0.05 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -NMR-DEPT** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155.73 / 155.25 (C, C-13), 152.11 (C, C-10), 106.94 / 106.90 (CH, C-12), 106.17 / 106.14 (CH, C-11), 69.88 / 69.59 (C, C-5), 64.79 / 64.68 (CH<sub>2</sub>, C-9), 62.51 / 62.46 (CH<sub>2</sub>, C-6), 56.84 / 56.49 (CH, C-2), 42.31 / 41.70 (CH<sub>2</sub>, C-7), 33.17 / 32.74 (CH, C-4), 25.95 (CH<sub>3</sub>,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.72 / 23.36 (CH<sub>2</sub>, C-8), 22.71 / 20.17 (CH<sub>2</sub>, C-3), 18.34 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 13.62 (CH<sub>3</sub>, C-14), -5.37 (CH<sub>3</sub>,  $\text{SiCH}_3$ ), -5.41 (CH<sub>3</sub>,  $\text{SiCH}_3$ ).

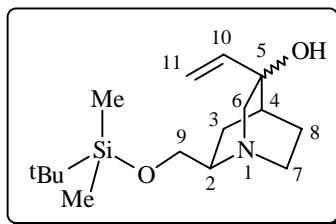
**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2956  $\text{cm}^{-1}$  s, 2928 s, 2856 m, 1472 m, 1360 w, 1264 s, 1112 s, 1028 m, 836 s.

**MS-MAT** (50 °C):  $m/z$  351 ( $\text{M}^+$ , 2.47), 336 (3.88), 294 (10.72), 276 (2.35), 206 (100.00), 184 (2.00), 137 (2.53), 109 (2.95), 75 (35.03).

**HRMS** ( $\text{M}^+-\text{O} = \text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{N}_1\text{O}_2\text{Si}$ ): ber.: 335.2281, gef.: 335.2185.

**Elementaranalyse**: ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Si}$ : C: 64.97, H: 9.47, N: 3.99; gef.: C: 65.34, H: 9.58, N: 3.79.



*(1S,2R,4S,5S/R)-2-(<sup>t</sup>Butyldimethylsilanyloxymethyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ol* **193e**

TBDMS-geschütztes Quincoridin-Keton **182a** (190 mg, 0.71 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVII** zum TBDMS-geschützten Quincoridinol **193e** (84 %, 176 mg, 0.59 mmol, 58:42 Diastereomergemisch - 16 % de) umgesetzt. In den nachfolgenden Spektren werden größtenteils nur die Daten des Hauptdiastereomers angegeben.

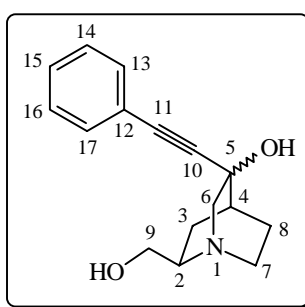
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.15-6.08 / 6.04-5.96 (dd, 1 H, *J* 17.3 und 10.8 Hz, H-10), 5.30-5.23 (ddd, 1 H, *J* 17.3, 9.3 und 1.5 Hz, H-11), 5.12-5.09 (d, 1 H, *J* 10.8 Hz, H-11), 3.91-3.87 (dd, 1 H, *J* 10.4 und 4.4 Hz, H-9), 3.79-3.74 (dd, 1 H, *J* 10.3 und 5.3 Hz, H-9), 3.67-3.66 (d, 1 H, *J* 5.6 Hz, H-2), 3.22-3.18 / 3.10-3.05 (dd, 1 H, *J* 14.8 und 1.5 Hz, H-6), 2.99-2.78 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.88-2.84 / 2.66-2.62 (d, 1 H, *J* 14.5 Hz, H-6), 2.10-2.04 (m, 1 H, H-4), 1.86-1.82 / 1.79-1.75 (m, 1 H, H-3), 1.71-1.61 (m, 1 H, H-8), 1.58-1.47 (m, 1 H, H-8), 1.44-1.37 (m, 1 H, H-3), 0.91 / 0.86 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.09 / 0.08 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und 0.04 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 142.91 / 142.79 (CH, C-10), 113.07 / 112.85 (CH<sub>2</sub>, C-11), 71.64 / 71.03 (C, C-5), 66.42 / 65.25 (CH<sub>2</sub>, C-9), 57.39 / 57.04 (CH<sub>2</sub>, C-6), 56.29 / 56.07 (CH, C-2), 49.36 / 49.01 (CH<sub>2</sub>, C-7), 34.22 / 33.43 (CH, C-4), 26.05 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.97 / 22.85 (CH<sub>2</sub>, C-8), 22.62 / 20.51 (CH<sub>2</sub>, C-3), 18.51 / 18.38 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.35 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -5.38 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2954 cm<sup>-1</sup> s, 2930 s, 2858 m, 1471 m, 1257 s, 1120 m, 1079 m, 1020 s, 838 s.

**MS-MAT** (70 °C): *m/z* 298 (M<sup>+</sup>+1, 11.99), 240 (30.04), 212 (3.44), 184 (4.81), 152 (100.00), 108 (3.94).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>Si): ber.: 297.2124, gef.: 297.2124.

*(1S,2R,4S,5S/R)-2-(Hydroxymethyl)-5-phenylethynyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ol* **191a**

Ungeschütztes Quincoridin-Keton **166** (100 mg, 0.25 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVII** zum ungeschützten Quincoridinol **191a** (67 %, 44 mg, 0.17 mmol, 52:48 Diastereomergemisch - 04 % de) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.41-7.39 (m, 2 H, Ar-H), 7.33-7.26 (m, 3 H, Ar-H), 4.30-4.18 (s, 1 H, OH), 3.76-3.70 / 3.64-3.58 (m, 1 H, H-9), 3.53-3.46 (m, 2 H, H-9, H-7), 3.32-3.28 / 3.02-2.98 (d, 1 H, *J* 14.4 Hz, H-6), 3.23-3.19 / 2.94-2.89 (d, 1 H, *J* 13.8 Hz, H-6), 3.10-2.85 (m, 2 H, H-7, H-2), 2.18-2.09 (m, 2 H, H-4, H-3), 1.81-1.64 (m, 2 H, H-8, H-8) und 1.55-1.43 (m, 1 H, H-3).

**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  131.65 (CH, Ph), 128.52 / 128.35 (CH, Ph), 122.46 / 122.34 (C, Ph), 92.65 / 92.26 (C, C-10), 84.15 / 84.08 (C, C-11), 67.19 / 66.73 (C, C-5), 62.05 / 61.99 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 57.65 / 57.56 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 57.04 / 56.99 (CH, C-2), 48.09 / 47.88 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 34.53 / 34.33 (CH, C-4), 26.01 / 22.98 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 21.52 / 19.05 ( $\text{CH}_2$ , C-3).

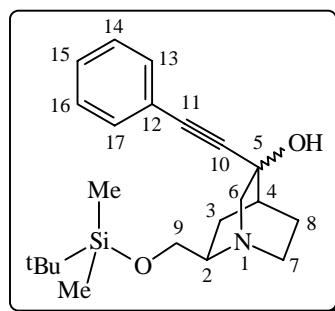
**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3421  $\text{cm}^{-1}$  w, 2999 w, 2971 s, 2873 m, 1599 m, 1443 m, 1412 m, 1371 w, 1236 s, 1143 m, 1024 s.

**MS-FAB**:  $m/z$  ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 240 (8), 226 (18), 176 (15), 137 (20).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_1\text{O}_2$ ): ber.: 257.3316, gef.: 257.3304.

**Elementaranalyse**: ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ : C: 74.68, H: 7.44, N: 5.44; gef.: C: 74.55, H: 7.31, N: 5.79.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*S*/*R*)-2-(*t*-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-5-phenylethynyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ol **191b**



TBDMS-geschütztes Quincoridin-Keton **182a** (86 mg, 0.32 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVII** zum TBDMS-geschützten Quincoridinol **191b** (71 %, 84 mg, 0.23 mmol, 70:30 Diastereomergemisch - 40 % de) umgesetzt.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.42-7.38 (m, 2 H, Ar-H), 7.32-7.27 (m, 3 H, Ar-H), 3.70-3.64 / 3.60-3.54 (dd, 1 H,  $J$  11.6 und 10.0 Hz, H-9), 3.49-3.39 (m, 2 H, H-9, H-6), 3.05-2.82 (m, 4 H, H-7, H-2, H-7, H-6), 2.15-2.11 (m, 1 H, H-4), 2.09-2.03 (m, 1 H, H-3), 1.79-1.71 / 1.68-1.59 (m, 1 H, H-8), 1.53-1.37 (m, 2 H, H-8, H-3), 1.26 (m, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ) und 0.04-0.03 (m, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

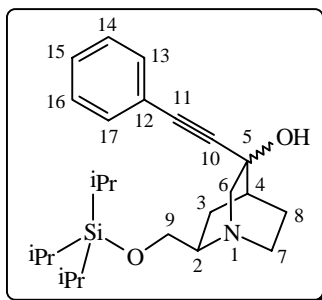
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  131.65 (CH, Ph), 128.45 / 128.25 (CH, Ph), 122.73 / 122.47 (C, Ph), 93.03 / 92.67 (C, C-10), 84.06 / 84.00 (C, C-11), 67.69 / 67.24 (C, C-5), 62.31 / 62.23 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 57.91 / 57.86 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 56.52 / 56.46 (CH, C-2), 48.31 / 48.10 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 34.82 / 34.51 (CH, C-4), 31.22 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.39 / 23.53 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 21.72 / 19.38 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 18.39 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.36 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ), -5.44 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3000  $\text{cm}^{-1}$  w, 2972 s, 2872 m, 1464 m, 1324 m, 1236 s, 1144 m, 1068 m, 1024 s, 904 m.

**MS-MAT** (90 °C):  $m/z$  371 ( $\text{M}^+$ , 3.51), 343 (3.40), 314 (11.18), 257 (13.94), 240 (4.31), 226 (100.00), 198 (36.58), 171 (24.95), 157 (19.05), 129 (18.21), 115 (21.33), 96 (28.07).

**MS-FAB**:  $m/z$  371 ( $\text{M}^+$ , 100), 313 (18), 281 (19), 257 (82), 225 (30), 153 (32), 136 (34).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_1\text{O}_2\text{Si}$ ): ber.: 371.2281, gef.: 371.2271.

*(1S,2R,4S,5S/R)-2-(Triisopropylsilanyloxymethyl)-5-phenylethynyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ol 191c*

TIPS-geschütztes Quincoridin-Keton **182c** (115 mg, 0.37 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVII** zum TIPS-geschützten Quincoridinol **191c** (65 %, 99 mg, 0.24 mmol, 85:15 Diastereomerenmisch - 70 % de) umgesetzt.

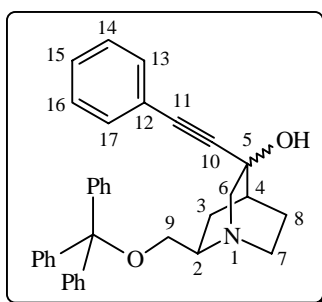
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.43-7.40 (m, 2 H, Ar-H), 7.32-7.29 (m, 3 H, Ar-H), 3.89-3.85 / 3.84-3.80 (dd, 1 H, *J* 9.5 und 5.1 Hz, H-9), 3.77-3.72 / 3.71-3.67 (dd, 1 H, *J* 9.4 und 8.2 Hz, H-9), 3.49-3.44 (dd, *J* 14.7 und 1.3 Hz, H-6), 2.99-2.86 (m, 4 H, H-6, H-7, H-2, H-7), 2.18-2.15 (m, 1 H, H-4), 2.08-1.99 (m, 1 H, H-3), 1.91-1.82 (m, 2 H, H-8, H-3), 1.48-1.40 (m, 1 H, H-8) und 1.11-0.99 (m, 21 H, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 131.63 (CH, Ph), 128.24 (CH, Ph), 122.77 (C, Ph), 93.34 (C, C-10), 83.84 / 83.81 (C, C-11), 68.03 (C, C-5), 65.95 / 65.74 (CH<sub>2</sub>, C-9), 60.04 / 59.96 (CH<sub>2</sub>, C-6), 56.20 / 56.18 (CH, C-2), 48.74 (CH<sub>2</sub>, C-7), 34.91 / 34.88 (CH, C-4), 27.89 / 27.80 (CH<sub>2</sub>, C-8), 19.37 / 18.69 (CH<sub>2</sub>, C-3), 18.00 (CH<sub>3</sub>, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 11.88 (CH, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2944 cm<sup>-1</sup> s, 2867 m, 1490 m, 1463 m, 1307 w, 1261 s, 1120 s, 1068 m, 1022 s, 883 m.

**MS-MAT** (70 °C): *m/z* 413 (M<sup>+</sup>, 46.85), 371 (65.66), 343 (9.52), 269 (15.52), 240 (15.04), 226 (100.00), 200 (35.10), 182 (10.94), 157 (5.46), 129 (11.48), 102 (11.44).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>Si): ber.: 413.2750, gef.: 413.2752.

*(1S,2R,4S,5S/R)-2-(Triphenylmethyloxymethyl)-5-phenylethynyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ol 191d*

Trityl-geschütztes Quincoridin-Keton **182d** (134 mg, 0.34 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVII** zum TIPS-geschützten Quincoridinol **191d** (79 %, 133 mg, 0.27 mmol, 93:07 Diastereomerenmisch - 86 % de) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.49-7.46 (m, 7 H, Ar-H), 7.34-7.27 (m, 5 H, Ar-H), 7.26-7.22 (m, 6 H, Ar-H), 7.20-7.16 (m, 2 H, Ar-H), 3.31-3.23 (m, 2 H, H-9, H-6), 3.14-3.09 (m, 1 H, H-9), 3.08-3.02 (m, 1 H, H-2), 2.99-2.89 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.89-2.85 (d, *J* 14.8 Hz, H-6), 2.15-2.11 (m, 1 H, H-4), 2.05-1.97 (m, 1 H, H-3), 1.94-1.87 (m, 1 H, H-8), 1.77-1.71 (m, 1 H, H-8) und 1.47-1.39 (m, 1 H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD): δ 144.07 (C, Ph), 131.72 (CH, Ph), 128.74 (CH, Ph), 128.26 (CH, Ph), 127.86 (CH, Ph), 126.88 (CH, Ph), 122.66 (C, Ph), 93.01 (C, C-

10), 86.62 (C, Ph<sub>3</sub>CO), 83.64 (C, C-11), 67.71 (C, C-5), 65.56 (CH<sub>2</sub>, C-9), 59.50 (CH<sub>2</sub>, C-6), 54.59 (CH, C-2), 48.47 (CH<sub>2</sub>, C-7), 34.63 (CH, C-4), 28.15 (CH<sub>2</sub>, C-8), 19.21 (CH<sub>2</sub>, C-3).

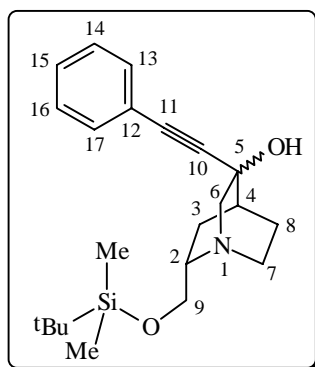
**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  3061 cm<sup>-1</sup> w, 2999 w, 2940 s, 2873 m, 1598 m, 1491 m, 1448 m, 1230 s, 1153 m, 1070 m, 1025 s.

**MS-MAT** (110 °C):  $m/z$  499 (M<sup>+</sup>, 3.06), 370 (8.78), 328 (3.42), 256 (17.80), 243 (100.00), 212 (40.22), 182 (11.62), 165 (22.66), 126 (7.82).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>): ber.: 499.2511, gef.: 499.2513.

**Elementaranalyse**: ber. für C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>: C: 84.14, H: 6.66, N: 2.80; gef.: C: 83.98, H: 6.40, N: 2.54.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*S*/*R*)-2-(<sup>t</sup>Butyldimethylsilanyloxymethyl)-5-phenylethynyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ol **192a**



TBDMS-geschütztes Quincorin-Keton **183a** (100 mg, 0.37 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVII** zum TBDMS-geschützten Quincorinol **192a** (75 %, 103 mg, 0.28 mmol, 58:42 Diastereomergemisch - 16 % de) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.49-7.40 (m, 2 H, Ar-H), 7.32-7.28 (m, 3 H, Ar-H), 3.61-3.49 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.41-3.37 (d, 1 H, *J* 14.0 Hz, H-6), 3.17-3.08 (m, 1 H, H-6), 3.02-2.94 (m, 1 H, H-2), 2.82-2.68 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.18-2.03 (m, 2 H, H-4, H-3), 1.58-1.51 / 1.36-1.28 (m, 1 H, H-8), 1.27 (m, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.09-1.02 (m, 1 H, H-8), 0.92-0.82 (m, 1 H, H-3) und 0.02-0.01 (m, 6 H, SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  131.66 (CH, Ph), 128.48 / 128.34 (CH, Ph), 122.54 / 122.47 (C, Ph), 92.82 / 92.77 (C, C-10), 84.27 / 83.92 (C, C-11), 67.82 / 67.51 (C, C-5), 66.47 / 66.31 (CH<sub>2</sub>, C-9), 62.72 / 62.59 (CH<sub>2</sub>, C-6), 56.69 / 56.29 (CH, C-2), 39.51 / 39.31 (CH<sub>2</sub>, C-7), 34.87 / 34.46 (CH, C-4), 31.23 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.02 / 23.74 (CH<sub>2</sub>, C-8), 23.29 / 19.78 (CH<sub>2</sub>, C-3), 18.32 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.31 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -5.37 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

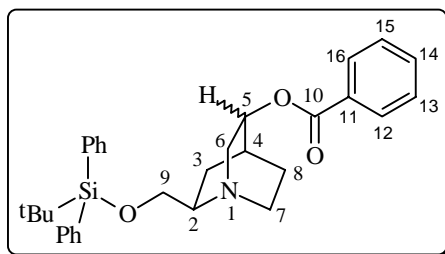
**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  2972 cm<sup>-1</sup> s, 2932 s, 2868 m, 1488 m, 1368 m, 1264 s, 1144 m, 1020 s, 904 m.

**MS-FAB**: 372 (M<sup>+</sup>+1, 23), 314 (10), 282 (27), 258 (100), 226 (21), 145 (10).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>Si): ber.: 371.2281, gef.: 371.2262.

#### 10.4.5 Reaktionen am Carbonylzentrum der C5-Ketoderivate von QCI und QCD

(1*S*,2*R*,4*S*,5*S*/*R*)-2-(<sup>t</sup>Butyldiphenylsilanyloxymethyl)-5-benzoyloxy-1-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ol **203**



TBDPS-geschütztes Quincoridinol **189b** (60 mg, 0.15 mmol, 1 eq) wurde unter Argon und bei Raumtemperatur in abs. DCM (4 ml) gelöst, nach 5 min Rühren mit abs. Et<sub>3</sub>N (32 µl, 0.23 mmol, 1.5 eq) versetzt und auf 0 °C eingekühlt. Nach weiteren 15 min Rühren erfolgte die tropfenweise Zugabe von Benzoylchlorid (23 µl, 0.19 mmol, 1.3 eq). Das homogene gelbliche Reaktionsgemisch wurde 1 h lang bei 0 °C, danach 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-, ges. NaCl-Lösung und H<sub>2</sub>O versetzt sowie mehrfach mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), abfiltriert und eingeeengt. Durch säulenchromatographische Reinigung (EtOAc/MeOH 20:1) konnte das doppelt geschützte Quincorin-5,9-diol **203** erhalten werden (77 %, 58 mg, 0.12 mmol, 84:16 Diastereomergemisch - 68 % de).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.05-8.02 (m, 2 H, Ph-H), 7.70-7.65 (m, 4 H, Ph-H), 7.47-7.37 (m, 9 H, Ph-H), 5.07-5.02 (m, 1 H, H-5), 3.85-3.81 (m, 1 H, H-9), 3.75-3.66 (m, 2 H, H-9, H-6), 3.12-2.92 (m, 3 H, H-2, H-7, H-7), 2.85-2.81 (d, 1 H, *J* 15.1 Hz, H-6<sub>exo</sub>), 2.34-2.29 (m, 1 H, H-4), 2.04-1.95 (m, 1 H, H-3), 1.94-1.84 (m, 1 H, H-8), 1.78-1.70 (m, 1 H, H-8), 1.65-1.53 (m, 1 H, H-3) und 1.08 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

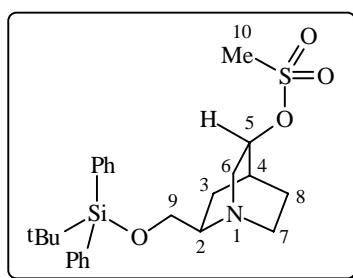
<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166.06 (C, C-10), 135.65 (CH, Ph-H), 133.16 (CH, C-14), 130.93 (C, C-11), 130.19 (C, Ph-Si), 129.77 (CH, Ph-H), 129.53 (CH, Ph-H), 128.44 (CH, Ph-H), 127.65 (CH, Ph-H), 71.07 (CH, C-5), 65.53 (CH<sub>2</sub>, C-9), 55.96 (CH, C-2), 51.02 (CH<sub>2</sub>, C-6), 49.31 (CH<sub>2</sub>, C-7), 26.90 (CH<sub>2</sub>, C-8), 26.83 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.19 (CH, C-4), 20.24 (CH<sub>2</sub>, C-3), 18.67 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 2959 cm<sup>-1</sup> s, 2860 m, 1713 s, 1602 w, 1471 m, 1451 m, 1428 m, 1391 w, 1315 m, 1275 s, 1177 w, 1113 s, 1069 m, 1026 m, 950 m, 823 w.

MS-MAT (130 °C): *m/z* 499 (M<sup>+</sup>, 1.59), 442 (67.13), 380 (47.92), 347 (4.84), 303 (8.47), 273 (4.41), 233 (4.21), 199 (16.33), 176 (6.30), 142 (96.62), 105 (100.00), 86 (66.25).

HRMS (M<sup>+</sup> = C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>Si): ber.: 499.2543, gef.: 499.2542.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*S*)-2-(*t*-Butyldiphenylsilanyloxymethyl)-5-methansulfonyloxy-1-azabicyclo[2.2.2]octan *anti*-**202**



Methansulfonylchlorid (1.3 eq) wurde tropfenweise zu einer eisgekühlten Lösung des TBDPS-geschützten Quincoridinols **189b** (560 mg, 1.42 mmol, 1 eq) und von Et<sub>3</sub>N (2.0 eq) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gegeben. Die homogene Reaktionslösung wurde 8 h lang bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und mehrfach mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Die abschließende säulenchromatographische Reinigung (EtOAc/MeOH 40:1) des schwach gelblichen Rohproduktes ermöglichte die Trennung der diastereomeren mesylierten Quincoridinole *anti*-**202** (79 %, 531 mg, 1.12 mmol) und *syn*-**202** (15 %, 100 mg, 0.21 mmol).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69-7.66 (m, 4 H, Ar-H), 7.47-7.38 (m, 6 H, Ar-H), 4.77-4.72 (m, 1 H, H-5), 3.72-3.67 (dd, 1 H, *J* 18.1 und 15.5 Hz, H-9), 3.69-3.64 (dd, 1 H, *J* 18.2 und 15.7 Hz, H-9), 3.53-3.47 (dd, 1 H, *J* 15.4 und 8.2 Hz, H-6<sub>endo</sub>), 3.03 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C-SO<sub>2</sub>), 2.96-2.92 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.91-2.84 (m, 1 H, H-2), 2.79-2.75 (d, 1 H, *J* 15.3 Hz, H-6<sub>exo</sub>), 2.30-2.25 (m, 1 H, H-4), 1.91-1.83 (m, 2 H, H-3, H-8), 1.52-1.43 (m, 2 H, H-8, H-3) und 1.08 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**NOE** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): H-5 eingestr. (4.72): H-6<sub>endo</sub> (4.8 %), H-3<sub>endo</sub> (4.8 %), H-4 (5.6 %); H-6<sub>endo</sub> eingestr. (3.53): H-5 (4.9 %), H-6<sub>exo</sub> (27.4 %).

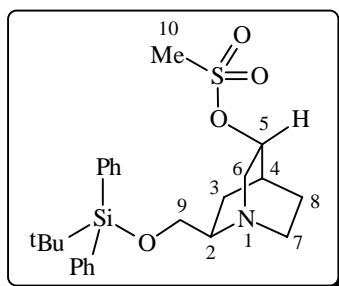
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 135.61 (CH, Ar-H), 133.32 (C, Ar-Si), 129.74 (CH, Ar-H), 127.75 (CH, Ar-H), 79.17 (CH, C-5), 66.11 (CH<sub>2</sub>, C-9), 55.67 (CH, C-2), 51.02 (CH<sub>2</sub>, C-6), 49.58 (CH<sub>2</sub>, C-7), 38.51 (CH<sub>3</sub>, Me-SO<sub>2</sub>), 27.57 (CH, C-4), 27.32 (CH<sub>2</sub>, C-8), 26.89 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.24 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.09 (CH<sub>2</sub>, C-3).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3051 cm<sup>-1</sup> w, 2945 s, 2860 m, 1589 m, 1471 m, 1428 w, 1360 m, 1230 s, 1174 m, 1113 s.

**MS-MAT** (50 °C): *m/z* 473 (M<sup>+</sup>, 1.34), 440 (1.62), 416 (100.00), 394 (24.68), 377 (15.20), 320 (22.70), 277 (4.95), 199 (12.18), 161 (8.85), 135 (15.46).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>SSi): ber.: 473.2056, gef.: 473.2054.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-(<sup>t</sup>Butyldiphenylsilanyloxymethyl)-5-methansulfonyloxy-1-azabicyclo[2.2.2]octan **syn-202**



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.73-7.69 (m, 4 H, Ar-H), 7.45-7.38 (m, 6 H, Ar-H), 4.79-4.74 (m, 1 H, H-5), 3.79-3.76 (d, 2 H, *J* 6.1 Hz, H-9, H-9), 3.16-3.13 (d, 1 H, *J* 14.7 Hz, H-6<sub>endo</sub>), 3.11-3.05 (m, 1 H, H-6<sub>exo</sub>), 2.97-2.85 (m, 2 H, H-7, H-2), 2.94 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C-SO<sub>2</sub>), 2.77-2.69 (m, 1 H, H-7), 2.24-2.21 (m, 1 H, H-4), 1.88-1.81 (m, 1 H, H-3), 1.80-1.72 (m, 1 H, H-8), 1.67-1.56 (m, 2 H, H-8, H-3) und 1.09 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**NOE** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): H-5 eingestr. (4.74): H-6<sub>exo</sub> (9.8 %), H-8<sub>exo</sub> (2.5 %), H-4 (3.9 %); H-6<sub>endo</sub> eingestr. (3.16): H-5 (9.8 %), H-6<sub>exo</sub> (16.3 %), H-7<sub>exo</sub> (4.1 %).

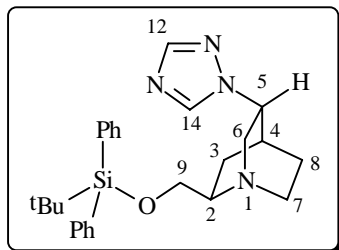
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 135.65 (CH, Ar-H), 133.49 (C, Ar-Si), 129.77 (CH, Ar-H), 127.72 (CH, Ar-H), 78.58 (CH, C-5), 65.73 (CH<sub>2</sub>, C-9), 56.96 (CH, C-2), 49.90 (CH<sub>2</sub>, C-6), 48.92 (CH<sub>2</sub>, C-7), 38.55 (CH<sub>3</sub>, Me-SO<sub>2</sub>), 27.92 (CH, C-4), 26.87 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.96 (CH<sub>2</sub>, C-8), 21.68 (CH<sub>2</sub>, C-3), 19.27 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3072 cm<sup>-1</sup> w, 2944 s, 2859 m, 1589 m, 1471 m, 1428 m, 1360 w, 1231 s, 1175 m, 1113 s.

**MS-MAT** (50 °C): *m/z* 473 (M<sup>+</sup>, 0.73), 416 (100.00), 394 (10.84), 377 (5.70), 320 (10.13), 278 (9.64), 199 (8.92), 135 (8.93).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>SSi): ber.: 473.2056, gef.: 473.2057.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-(<sup>t</sup>Butyldiphenylsilanyloxymethyl)-5-(10,11,13-triazolyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan **204**



Natriumtriazolat (143 mg, 1.57 mmol, 4 eq) wurde bei Raumtemperatur portionsweise zu einer Lösung von *anti*-**202** (186 mg, 0.39 mmol, 1 eq) in abs. DMF gegeben. Die homogene Reaktionslösung wurde danach 8 h lang bei 110 °C intensiv gerührt, nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit ges. NaHCO<sub>3</sub>- und ges. NaCl-Lösung versetzt und mehrfach mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und bei reduziertem Druck eingeeengt. Durch säulenchromatographische Reinigung (EtOAc/MeOH 20:1) konnte das epimerenreine Triazol **204** (74 %, 129 mg, 0.290 mmol) erhalten werden.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.04 (s, 1 H, Triazol-H), 7.92 (s, 1 H, Triazol-H), 7.71-7.66 (m, 4 H, Ar-H), 7.47-7.36 (m, 6 H, Ar-H), 4.34-4.30 (m, 1 H, H-5), 3.84-3.75 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.46-3.40 (ddd, 1 H, *J* 14.6, 6.9 und 2.2 Hz, H-6), 3.28-3.21 (dd, 1 H, *J* 14.6 und 9.7 Hz, H-6), 3.06-3.93 (m, 2 H, H-7, H-2), 2.89-2.77 (m, 1 H, H-7), 2.32-2.26 (m, 1 H, H-4), 1.85-1.60 (m, 4 H, H-3, H-8, H-8, H-3) und 1.04 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 151.41 (CH, triazol-C), 141.93 (CH, triazol-C), 135.68 (CH, Ar-H), 133.55 (C, Ar-Si), 129.65 (CH, Ar-H), 127.63 (CH, Ar-H), 67.40 (C, C-5), 65.75 (CH<sub>2</sub>, C-9), 57.13 (CH, C-2), 49.02 (CH<sub>2</sub>, C-6), 47.95 (CH<sub>2</sub>, C-7), 28.67 (CH, C-4), 26.91 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.55 (CH<sub>2</sub>, C-8), 23.47 (CH<sub>2</sub>, C-3), 19.26 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

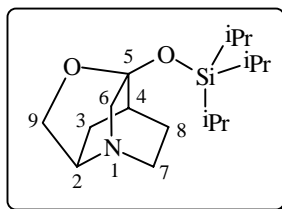
IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 3072 cm<sup>-1</sup> w, 2999 w, 2952 s, 2859 m, 1602 m, 1472 m, 1427 m, 1230 s, 1113 s, 1081 m, 1011 m.

MS-MAT (70 °C): *m/z* 390 (1.22), 377 (3.10), 320 (100.00), 278 (1.43), 254 (3.17), 213 (2.10), 199 (11.24), 183 (10.66), 161 (4.67), 135 (7.19), 84 (30.76).

MS-FAB 447 (M<sup>+</sup>+1, 53), 389 (29), 378 (100), 320 (18), 300 (8), 135 (7).

HRMS (M<sup>+</sup> = C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>1</sub>Si): ber.: 446.6158, gef.: 446.6152.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*S*)-5-Triisopropylsilanyloxy-10-oxa-1-azatricyclo[4.4.0.0<sup>4,5</sup>]decan **205**



Ungeschütztes Quinbiscoridin-5-on **166** (74 mg, 0.48 mmol, 1 eq) wurde unter Argon und bei Raumtemperatur in abs. THF (3 ml) gelöst, nach 5 min Rühren mit 2,6-Lutidin (0.11 ml, 0.96 mmol, 2 eq) versetzt und auf 0 °C eingekühlt. Nach weiteren 30 min Rühren bei 0 °C erfolgte die tropfenweise Zugabe von TIPS-Triflat (0.18 ml, 0.67 mmol, 1.4 eq). Die homogene gelbliche Reaktionslösung wurde 4 h lang bei 0 °C gerührt, danach mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und H<sub>2</sub>O versetzt sowie mehrfach mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Die abschließende säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 40:1) ermöglichte die Abtrennung des gewünschten Twistans **205** (34 %, 50 mg, 0.16 mmol) von TIPS-geschütztem Quinbiscoridin-5-on **182c** (59 %, 88 mg, 0.28 mmol).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.95-3.90 (dd, 1 H, *J* 10.7 und 4.8 Hz, H-9), 3.85-3.81 (d, 1 H, *J* 10.7 und 4.8 Hz, H-9), 3.26-3.14 (m, 4 H, H-2, H-6, H-6, H-7), 3.03-2.94 (m, 1 H, H-7), 2.58-2.54 (m, 1 H, H-4), 2.15-1.97 (m, 4 H, H-3, H-8, H-8, H-3) und 1.10-1.06 (m, 21 H, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>).

NOE (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): H-9 eingestr. (3.93): H-9 (17.31 %), H-6<sub>endo</sub> (12.17 %), H-3<sub>endo</sub> (1.28 %); H-9 eingestr. (3.82): H-9 (15.59 %), H-6<sub>endo</sub> (8.39 %), H-3<sub>endo</sub> (1.11 %).

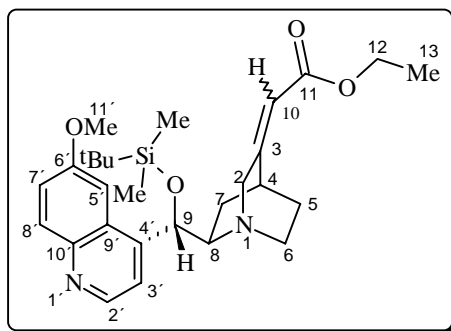
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 98.80 (C, C-5), 65.43 (CH<sub>2</sub>, C-9), 58.83 (CH<sub>2</sub>, C-6), 56.75 (CH, C-2), 49.82 (CH<sub>2</sub>, C-7), 40.39 (CH, C-4), 27.04 (CH<sub>2</sub>, C-8), 24.25 (CH<sub>2</sub>, C-3), 18.01 (CH<sub>3</sub>, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 11.88 (CH, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2946 cm<sup>-1</sup> s, 2867 s, 1603 w, 1463 m, 1384 w, 1261 m, 1232 m, 1171 w, 1128 m, 1069 m, 1028 s, 925 w, 882 m.

**MS-MAT** (50 °C): *m/z* 311 (M<sup>+</sup>, 15.89), 284 (17.31), 269 (65.24), 240 (100.00), 212 (2.60), 199 (8.02), 184 (5.58), 157 (4.87), 138 (6.23), 110 (6.44), 84 (15.29).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>Si): ber.: 311.2281, gef.: 311.2280.

(1*S*,4*S*,8*R*,9*S*)-9-(*t*-Butyldimethylsilanyloxy)-(*E/Z*)-3-ethoxycarbonylmethyliden-6'-methoxy-ruban **208**



TBDMS-geschütztes Chinidin-Keton **174a** (118 mg, 0.28 mmol, 1 eq) wurde in abs. Toluol (3 ml) gelöst und tropfenweise zu einer 30 min lang unter Argon vorgerührten Lösung von NaH (50 %, 40 mg, 0.83 mmol, 3 eq) und (EtO)<sub>2</sub>POCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et (0.17 ml, 0.83 mmol, 3 eq) in abs. Toluol gegeben. Das homogene, gelbe Reaktionsgemisch wurde 14 h lang bei 80 °C gerührt, nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und mehrfach gründlich mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Durch säulenchromatographische Reinigung (EtOAc/MeOH 20:1) wurde das Olefin **208** (81 %, 111 mg, 0.22 mmol, 1.24:1 *E/Z*-Gemisch) erhalten. Es werden in den meisten Fällen nur die Signale des Hauptdiastereomers angegeben.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.65 (m, 1 H, H-2'), 7.95 / 7.94 (d, 1 H, *J* 9.2 Hz, H-8'), 7.40 (m, 1 H, H-3'), 7.29 (dd, 1 H, *J* 9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 7.11 / 7.08 (m, 1 H, H-5'), 5.61-5.54 (m, 2 H, H-9, H-10), 5.51 (m, 1 H, H-10), 4.12-4.04 (m, 2 H, H-12, H-12), 3.88 / 3.86 (s, 3 H, H-11'), 3.55-3.48 (m, 1 H, H-8), 3.22-3.18 / 3.11-3.06 (d, 1 H, *J* 18.1 Hz, H-2), 3.00-2.94 (m, 1 H, H-6), 2.80-2.76 / 2.75-2.71 (dd, 1 H, *J* 18.2 und 4.3 Hz, H-2), 2.68-2.58 (m, 1 H, H-6), 2.53-2.46 / 2.44-2.40 (m, 1 H, H-4), 2.03-1.97 (m, 1 H, H-7), 1.96-1.76 (m, 3 H, H-7, H-5, H-5), 1.57-1.50 (m, 3 H, H-13), 0.84 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.11 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und -0.39 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.19 (C, C-3), 165.76 (C, C-11), 158.08 (C, C-6'), 147.41 (CH, C-2'), 147.01 (C, C-10'), 144.40 (C, C-4'), 131.99 (CH, C-8'), 126.15 (C, C-9'), 121.68 / 121.46 (CH, C-7'), 118.71 / 118.53 (CH, C-3'), 110.56 / 110.16 (CH, C-10), 100.46 (CH, C-5'), 72.82 / 72.51 (CH, C-9), 62.69 / 61.51 (CH<sub>2</sub>, C-12), 60.43 (CH, C-8), 59.63 (CH<sub>2</sub>, C-2), 55.79 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 51.14 (CH<sub>2</sub>, C-6), 35.07 / 34.97 (CH, C-4), 27.73 / 26.46 (CH<sub>2</sub>, C-7), 25.91 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.71 / 20.66 (CH<sub>2</sub>, C-5), 18.07 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.44 / 16.31 (CH<sub>3</sub>, C-13), -4.34 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -5.08 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

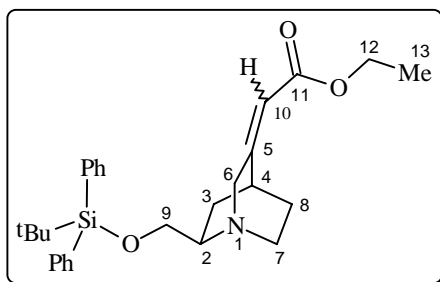
**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2996 cm<sup>-1</sup> s, 2956 s, 2932 s, 2860 m, 1734 s, 1620 s, 1592 m, 1508 s, 1472 s, 1433 w, 1392 m, 1369 m, 1258 s, 1164 s, 1144 m, 1118 s, 1025 s, 974 m, 919 w, 840 s.

**MS-FAB**: *m/z* 497 (M<sup>+</sup>+1, 100), 439 (8), 303 (15), 275 (5), 253 (16), 225 (48), 179 (15).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si): ber.: 496.2757, gef.: 496.2759.



(1*S*,2*R*,4*S*)-2-(*t*-Butyldiphenylsilanyloxymethyl)-(*E/Z*)-5-ethoxycarbonylmethyliden-1-azabicyclo[2.2.2]octan **209**



TBDPS-geschütztes Quinbiscoridin-5-on **182b** (140 mg, 0.36 mmol, 1 eq) wurde in abs. Toluol (5 ml) gelöst und tropfenweise zu einer 30 min lang unter Argon vorgerührten Lösung von NaH (50 %, 51 mg, 1.07 mmol, 3 eq) und (EtO)<sub>2</sub>POCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et (0.21 ml, 1.07 mmol, 3 eq) in abs. Toluol gegeben. Das homogene, gelbe Reaktionsgemisch wurde 16 h lang bei 80 °C gerührt, nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und gründlich mehrfach mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung des hellgelben viskosen Rohproduktes (EtOAc/MeOH 20:1) wurde das Olefin **209** (95 %, 157 mg, 0.34 mmol, 1.36:1 *E/Z*-Gemisch) erhalten. Es werden in den meisten Fällen nur die Signale des Hauptdiastereomers angegeben.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.60-7.56 (m, 4 H, Ph-H), 7.34-7.27 (m, 6 H, Ph-H), 5.57 / 5.48 (m, 1 H, H-10), 4.29-4.17 (m, 2 H, H-12, H-12), 3.78-3.72 / 3.19-3.14 (d, 1 H, *J* 19.9 Hz, H-6<sub>endo</sub>), 3.67-3.61 (m, 2 H, H-9), 2.94-2.68 (m, 4 H, H-2, H-6, H-7, H-7), 2.45-2.41 (m, 1 H, H-4), 1.97-1.80 (m, 2 H, H-3, H-8), 1.77-1.68 (m, 1 H, H-8), 1.64-1.57 (m, 1 H, H-3), 0.98 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) und 0.94-0.90 (m, 3 H, H-13).

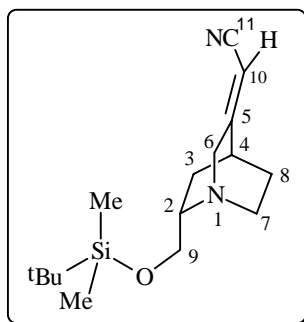
<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.48 (C, C-3), 166.55 (C, C-11), 135.64 (CH, Ph-H), 133.59 (C, Ph-Si), 129.65 (CH, Ph-H), 127.68 (CH, Ph-H), 110.76 (CH, C-10), 66.59 / 66.42 (CH<sub>2</sub>, C-9), 61.49 / 61.24 (CH<sub>2</sub>, C-12), 56.93 / 56.80 (CH, C-2), 52.23 / 50.09 (CH<sub>2</sub>, C-6), 48.19 / 46.89 (CH<sub>2</sub>, C-7), 33.73 (CH, C-4), 27.36 (CH<sub>2</sub>, C-8), 26.87 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.56 / 25.92 (CH<sub>2</sub>, C-3), 19.26 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.43 (CH<sub>3</sub>, C-13).

IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 2936 cm<sup>-1</sup> s, 2861 m, 1733 s, 1649 m, 1589 w, 1464 m, 1445 m, 1428 m, 1392 w, 1370 s, 1330 m, 1267 s, 1150 s, 1113 s, 1069 m, 1029 s, 973 m, 823 m.

MS-FAB: *m/z* 464 (M<sup>+</sup>+1, 100), 406 (30), 387 (10), 253 (23), 225 (21), 197 (36), 179 (11).

HRMS (M<sup>+</sup> = C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>Si): ber.: 463.2543, gef.: 463.2542.

(1*S*,2*R*,4*S*)-2-(*t*-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-(Z)-5-cyanomethyliden-1-azabicyclo[2.2.2]octan **210**



Diethylcyanomethylphosphonat (0.22 ml, 1.49 mmol, 4 eq) wurde unter Argon und bei Raumtemperatur in abs. THF gelöst und mit frischem NaNH<sub>2</sub> (58 mg, 1.49 mmol, 1 eq)

versetzt. Nach 4 h Rühren bei 70 °C erfolgte die tropfenweise Zugabe einer Lösung des TBDMS-geschützten Ketons **183a** (100 mg, 0.37 mmol, 1 eq) in abs. THF. Das homogene, hellgelbe Reaktionsgemisch wurde 14 h lang bei 70 °C gerührt, nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und mehrfach mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), abfiltriert und eingeeengt. Durch säulenchromatographische Reinigung (EtOAc/MeOH 20:1) wurde das Z-Olefin **210** (82 %, 89 mg, 0.30 mmol) erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.16-5.14 (m, 1 H, H-10), 3.73-3.70 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.63-3.59 (m, 1 H, H-6), 3.26-3.16 (m, 1 H, H-7), 3.14-3.10 (m, 1 H, H-4), 2.87-2.81 (m, 2 H, H-6, H-2), 2.76-2.67 (m, 1 H, H-7), 1.87-1.75 (m, 2 H, H-3, H-8), 1.70-1.60 (m, 1 H, H-8, H-3), 0.91 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.07 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und 0.07 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

NOE (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): H-10 eingestr. (5.15): H-4 (2.9 %), H-9 eingestr. (3.73): H-7<sub>endo</sub> (2.6 %), H-2 (4.5 %), H-3<sub>exo</sub> (2.3 %).

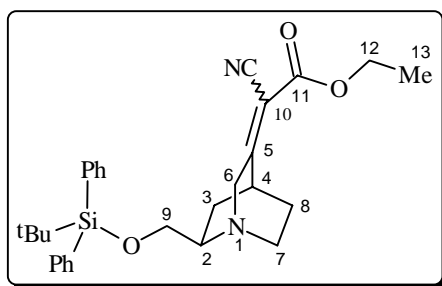
<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168.38 (C, C-3), 116.21 (C, C-11), 90.04 (CH, C-10), 65.25 (CH<sub>2</sub>, C-9), 58.05 (CH<sub>2</sub>, C-6), 57.85 (CH, C-2), 42.25 (CH<sub>2</sub>, C-7), 31.74 (CH, C-4), 29.51 (CH<sub>2</sub>, C-8), 25.95 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.90 (CH<sub>2</sub>, C-3), 18.37 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.36 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 2956 cm<sup>-1</sup> s, 2928 s, 2856 m, 2220 w, 1472 m, 1424 w, 1392 m, 1360 m, 1296 w, 1256 s, 1164 w, 1116 m, 1048 s, 1028 s, 976 m, 840 s.

MS-MAT (RT): *m/z* 292 (M<sup>+</sup>, 5.66), 277 (5.18), 254 (3.22), 235 (100.00), 212 (13.67), 184 (20.74), 152 (6.44), 125 (5.79), 101 (4.14), 75 (34.06).

HRMS (M<sup>+</sup> = C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>Si): ber.: 292.1971, gef.: 292.1969.

(1*S*,2*R*,4*S*)-2-(*t*-Butyldiphenylsilyloxymethyl)-(E/Z)-5-(10-cyano-10-ethoxycarbonylmethylen)-1-azabicyclo[2.2.2]octan **211**



TBDPS-geschütztes Quinbiscoridin-5-on **182b** (150 mg, 0.38 mmol, 1 eq) wurde in abs. Toluol (5 ml) gelöst und nach 5 min Rühren bei Raumtemperatur mit HOAc (12 mg, 0.19 mmol, 0.5 eq), Ammoniumacetat (2.9 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq) und abs. Ethylcyanacetat (0.04 ml, 0.38 mmol, 1 eq) versetzt. Das homogene, hellgelbe Reaktionsgemisch wurde 15 h lang bei 115 °C gerührt, nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und gründlich mehrfach mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Durch säulenchromatographische Reinigung (EtOAc/ MeOH 20:1) wurde das Olefin **211** (89 %, 166 mg, 0.34 mmol) erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.66-7.61 (m, 4 H, Ph-H), 7.43-7.33 (m, 6 H, Ph-H), 4.28-4.48 (d, 1 H, *J* 20.7 Hz, H-6<sub>endo</sub>), 4.18 (m, 2 H, H-12, H-12), 4.01-3.96 (d, 1 H, *J* 21.0 Hz, H-6<sub>exo</sub>), 3.84-3.80 (m, 1 H, H-9), 3.69-3.65 (dd, 1 H, *J* 10.8 und 5.2 Hz, H-9), 3.31-3.26 (m, 1 H, H-2), 3.10-2.99 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.79-2.75 (m, 1 H, H-4), 2.08-1.92 (m, 2 H, H-3, H-8), 1.82-1.70 (m, 2 H, H-8, H-3), 1.33-1.27 (m, 3 H, H-13) und 0.98 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

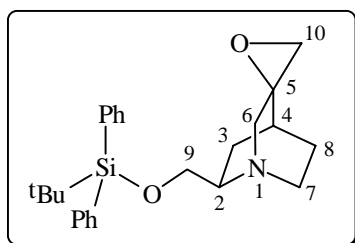
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  163.25 (C, C-11), 161.76 (C, C-3), 135.61 (CH, Ph-H), 133.08 (C, Ph-Si), 129.88 (CH, Ph-H), 127.82 (CH, Ph-H), 114.62 (C, CN), 99.67 (C, C-10), 65.86 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 62.89 ( $\text{CH}_2$ , C-12), 56.22 (CH, C-2), 53.77 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 49.38 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 34.47 (CH, C-4), 27.96 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 26.83 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.07 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 19.17 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 14.13 ( $\text{CH}_3$ , C-13).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3072  $\text{cm}^{-1}$  w, 2985 s, 2962 s, 2934 s, 2860 m, 2226 w, 1750 s, 1606 m, 1466 m, 1446 m, 1398 s, 1371 s, 1332 s, 1262 s, 1113 s, 1026 s, 935 w, 823 m.

**MS-MAT** (140 °C):  $m/z$  488 ( $\text{M}^+$ , 1.29), 431 (100.00), 403 (2.28), 359 (2.12), 325 (1.67), 279 (12.96), 253 (1.28), 221 (2.43), 199 (41.13), 167 (22.56), 149 (59.54), 113 (7.58).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ ): ber.: 488.2495, gef.: 488.2496.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-(*t*-Butyldiphenylsilanyloxymethyl)-5,10-epoxy-5-methylen-1-azabicyclo[2.2.2]octan **syn-212**



TBDPS-geschütztes Keton **182b** (100 mg, 0.25 mmol, 1 eq) wurde unter Argon und bei Raumtemperatur in abs. DMF gelöst und nach 5 min Rühren langsam zu einer homogenen Lösung von Trimethylsulfoxoniumiodid (73 mg, 0.33 mmol, 1.3 eq) und Natriumhydrid (16 mg, 0.33 mmol, 1.3 eq) in abs. DMF getropft. Die homogene intensiv orangefarbene Reaktionslösung wurde 3 h lang bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt und mehrfach gründlich mit DCM extrahiert. Nach der Trocknung und Einengung der organischen Phasen konnten die diastereomeren Epoxide **syn-212** (21 %, 22 mg, 0.05 mmol) und **anti-212** (37 %, 38 mg, 0.09 mmol) säulenchromatographisch (EtOAc/MeOH 20:1) getrennt werden.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.75-7.67 (m, 4 H, Ar-H), 7.46-7.37 (m, 6 H, Ar-H), 3.80-3.76 (dd, 1 H,  $J$  10.3 und 5.4 Hz, H-9), 3.73-3.69 (dd, 1 H,  $J$  10.4 und 6.6 Hz, H-9), 3.33-3.29 (d, 1 H,  $J$  14.9 Hz, H-6), 3.00-2.90 (m, 3 H, H-7, H-2, H-7), 2.71 (d, 1 H,  $J$  4.7 Hz, H-10), 2.64-2.61 (d, 1 H,  $J$  15.1 Hz, H-6), 2.59 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-10), 1.98-1.86 (m, 2 H, H-4, H-3), 1.76-1.68 (m, 1 H, H-8), 1.61-1.54 (m, 1 H, H-8), 1.47-1.43 (m, 1 H, H-3) und 1.07 (s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ).

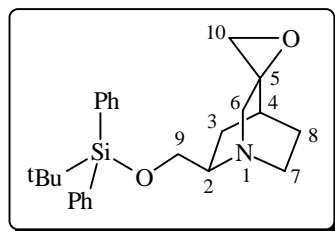
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  135.69 (CH, Ar-H), 134.81 (C, Ar-Si), 129.60 (CH, Ar-H), 127.72 (CH, Ar-H), 65.62 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 56.67 (CH, C-2), 50.34 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 49.42 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 31.93 ( $\text{CH}_2$ , C-10), 30.50 (CH, C-4), 29.70 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 26.57 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 22.69 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 19.30 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3072  $\text{cm}^{-1}$  w, 2961 s, 2930 s, 2858 m, 1589 w, 1464 s, 1428 m, 1411 w, 1363 w, 1261 s, 1099 s, 865 m, 818 s.

**MS-FAB**:  $m/z$  408 ( $\text{M}^+ + 1$ , 81), 330 (26), 281 (33), 221 (37), 207 (44), 199 (33), 191 (26), 147 (100), 133 (47).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_1\text{O}_2\text{Si}$ ): ber.: 407.2281, gef.: 407.2281.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*S*)-2-(<sup>t</sup>Butyldiphenylsilanyloxymethyl)-5,10-epoxy-5-methylen-1-azabicyclo[2.2.2]octan **anti-212**



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.75-7.69 (m, 4 H, Ar-H), 7.46-7.39 (m, 6 H, Ar-H), 3.85-3.76 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.12-3.07 (d, 1 H, *J* 15.6 Hz, H-6), 3.02-2.81 (m, 4 H, H-7, H-2, H-7, H-6), 2.75 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-10), 2.68 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-10), 1.94-1.87 (m, 1 H, H-3), 1.81-1.74 (m, 2 H, H-8, H-4), 1.63-1.54 (m, 1 H, H-8), 1.47-1.43 (m, 1 H, H-3) und 1.09 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 135.67 (CH, Ar-H), 134.82 (C, Ar-Si), 129.71 (CH, Ar-H), 127.69 (CH, Ar-H), 66.34 (CH<sub>2</sub>, C-9), 55.97 (CH, C-2), 51.21 (CH<sub>2</sub>, C-6), 49.58 (CH<sub>2</sub>, C-7), 31.93 (CH, C-4), 30.25 (CH<sub>2</sub>, C-10), 28.07 (CH<sub>2</sub>, C-8), 26.58 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.96 (CH<sub>2</sub>, C-3), 19.28 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 3072 cm<sup>-1</sup> w, 2956 s, 2930 s, 2858 m, 1602 w, 1471 s, 1428 m, 1391 w, 1363 w, 1261 s, 1113 s, 1008 m, 940 m, 821 s.

MS-FAB: *m/z* 408 (M<sup>+</sup>+1, 100), 350 (39), 259 (52), 199 (59), 147 (48), 135 (83).

HRMS (M<sup>+</sup> = C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>Si): ber.: 407.2281, gef.: 407.2284.

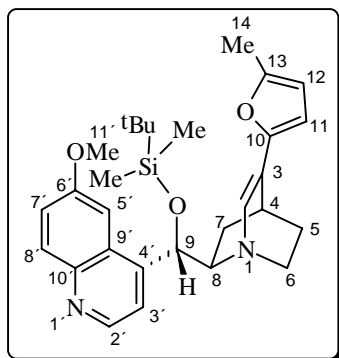
## 10.5 Versuche zu Abschnitt 6

### 10.5.1 Funktionalisierung an C2/C6 - Synthese von bicyclischen Enaminen

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift XVIII für die Synthese von Enaminen ausgehend von C3-/C5-Alkoholen

Der betreffende C3-/C5-Alkohol wurde in abs. HCOOH (10 ml/mmol) gelöst und 4 h lang bei 100 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit verd. KOH-Lösung und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert und anschließend mehrfach mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), abfiltriert und eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung (EtOAc/MeOH: 20:1 bei silylierten, 6:1 bei ungeschützten Alkaloiden) konnten die gewünschten endocyclischen Enamine isoliert werden.

(4*S*,8*R*,9*S*)-9-(<sup>t</sup>Butyldimethylsilanyloxy)-6'-methoxy-3-(13-methylfuran-2-yl)-rub-2-en **215**



TBDMS-geschütztes Chinidin-Rubanol **184e** (86 mg, 0.17 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVIII** zum Enamin **215** (97 %, 80 mg, 0.16 mmol) umgesetzt. Im  $^1\text{H-NMR}$ - und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum treten Signale zweier Konformere (Verhältnis: 79:21) auf, es werden jedoch nur die Signale des Hauptkonformers angegeben.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.77 (d, 1 H,  $J$  4.5 Hz, H-2'), 8.07 (d, 1 H,  $J$  9.2 Hz, H-8'), 7.50 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-3'), 7.42 (dd, 1 H,  $J$  9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 7.32 (m, 1 H, H-5'), 6.69 (s, 1 H, H-2), 6.25 (d, 1 H,  $J$  2.8 Hz, H-11), 6.03 (m, 1 H, H-12), 5.35 (m, 1 H, H-9), 4.04 (s, 3 H, H-11'), 3.36-3.29 (m, 1 H, H-8), 3.03-2.92 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.62-2.52 (m, 1 H, H-4), 2.34 (s, 3 H, H-14), 1.85-1.76 (m, 1 H, H-7), 1.70-1.62 (m, 1 H, H-7), 1.61-1.53 (m, 1 H, H-5), 1.51-1.42 (m, 1 H, H-5), 0.82 (m, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.08 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ) und -0.39 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

**NOE** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): H-3' eingestr. (7.50): H-2' (23.03 %), H-9 (2.33 %), H-7<sub>endo</sub> (2.04 %); H-2 eingestr. (6.69): H-5' (1.75 %), H-9 (2.49 %); H-11 eingestr. (6.25): H-12 (10.28 %), H-4 (8.53 %); H-12 eingestr. (6.03): H-11 (4.73 %), H-14 (1.95 %); H-9 eingestr. (5.35): H-3' (4.91 %), H-5' (15.22 %), H-2 (1.85 %), H-8 (2.99 %).

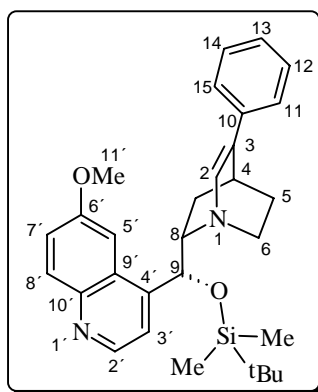
$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  157.84 (C, C-6'), 152.12 (C, C-10), 149.09 (C, C-13), 147.59 (CH, C-2'), 147.38 (C, C-10'), 144.34 (C, C-4'), 136.76 (C, C-3), 131.92 (CH, C-8'), 131.05 (CH, C-2), 126.78 (C, C-9'), 121.73 (CH, C-7'), 118.84 (CH, C-3'), 107.12 (CH, C-11), 106.54 (CH, C-12), 100.58 (CH, C-5'), 72.61 (CH, C-9), 65.66 (CH, C-8), 55.61 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 51.12 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 28.74 (CH, C-4), 26.73 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 25.72 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.05 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 17.91 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 13.67 ( $\text{CH}_3$ , C-14), -4.57 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ), -4.96 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2955  $\text{cm}^{-1}$  s, 1621 s, 1591 m, 1509 s, 1472 s, 1432 m, 1360 m, 1256 s, 1099 m, 1022 m, 890 m, 837 s.

**MS-MAT** (90 °C):  $m/z$  490 ( $\text{M}^+$ , 6.33), 433 (5.78), 199 (5.36), 149 (6.89), 118 (7.13), 83 (100.00), 75 (10.07).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ ): ber.: 490.2651, gef.: 490.2652.

(4*S*,8*S*,9*R*)-9-*t*-Butyldimethylsilanyloxy-6'-methoxy-3-phenyl-rub-2-en **216**



TBDMS-geschütztes Chinidin-Rubanol **185b** (83 mg, 0.16 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVIII** zum Enamin **216** (94 %, 75 mg, 0.15 mmol) umgesetzt. Im  $^1\text{H-NMR}$ - und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum treten Signale zweier Konformere (Verhältnis: 78:22) auf, es werden jedoch nur die Signale des Hauptkonformers angegeben.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.76 (d, 1 H,  $J$  4.5 Hz, H-2'), 8.05 (d, 1 H,  $J$  9.2 Hz, H-8'), 7.58 (m, 1 H, H-3'), 7.40-7.25 (m, 7 H, H-7', H-5', 5 Ph-H), 6.97 (s, 1 H, H-2), 5.97 (m, 1 H, H-9), 4.04 (s, 3 H, H-11'), 3.85-3.74 (m, 1 H, H-8), 3.26-3.19 (m, 1 H, H-6), 3.02-2.94 (m, 1 H, H-6), 2.68-2.59 (m, 1 H, H-4), 2.18-2.13 (m, 1 H, H-7), 1.99-1.90 (m, 1 H, H-7), 1.70-1.60 (m, 1 H, H-5), 1.34-1.26 (m, 1 H, H-5), 1.06 (m, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.27 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ) und -0.32 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

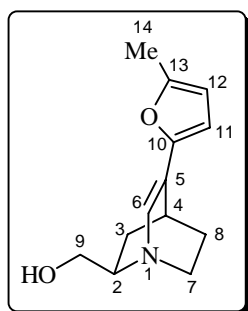
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  158.21 (C, C-6'), 147.25 (CH, C-2'), 146.01 (C, C-10'), 144.36 (C, C-4'), 136.85 (C, C-3), 131.85 (CH, C-8'), 131.46 (CH, C-2), 128.62 (CH, C-11, C-15), 127.79 (CH, C-13), 126.02 (C, C-9'), 124.92 (C, C-10), 124.78 (CH, C-12, C-14), 121.79 (CH, C-7'), 118.60 (CH, C-3'), 100.66 (CH, C-5'), 71.39 (CH, C-9), 64.00 (CH, C-8), 56.02 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 43.71 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 30.47 (CH, C-4), 29.70 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 26.04 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.72 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 18.13 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -4.05 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ), -5.11 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2955  $\text{cm}^{-1}$  s, 2932 s, 2859 m, 1621 s, 1591 m, 1509 s, 1472 m, 1433 m, 1389 w, 1362 m, 1300 w, 1257 s, 1240 s, 1173 w, 1108 m, 1068 m, 1031 m, 1006 m, 839 s.

**MS-MAT** (140 °C):  $m/z$  486 ( $\text{M}^+$ , 63.13), 429 (80.96), 401 (9.06), 355 (14.73), 329 (73.95), 303 (97.86), 258 (44.79), 214 (7.08), 184 (28.03), 158 (30.24), 91 (20.09), 73 (100.00).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ ): ber.: 486.2703, gef.: 486.2704.

(1*S*,2*R*,4*S*)-2-(Hydroxymethyl)-5-(13-methylfuranyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en **217**



Ungeschütztes Quincoridinol **193d** (82 mg, 0.35 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVIII** zum Enamin **217** (96 %, 73 mg, 0.33 mmol) umgesetzt.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  6.64 (s, 1 H, H-6), 6.34-6.32 (d, 1 H,  $J$  3.3 Hz, H-11), 5.90-5.87 (dd, 1 H,  $J$  3.3 und 1.0 Hz, H-12), 3.46-3.39 (m, 1 H, H-2), 3.39-3.34 (m, 1 H, H-9), 3.33-3.17 (m, 2 H, H-9, H-7), 3.07-3.04 (s, 1 H, H-4), 2.94-2.86 (m, 1 H, H-7), 2.31 (s, 3 H,  $J$  3.1 Hz, H-14), 2.00-1.93 (m, 1 H, H-3), 1.87-1.79 (m, 1 H, H-8), 1.69-1.61 (m, 1 H, H-8) und 0.99-0.95 (m, 1 H, H-3).

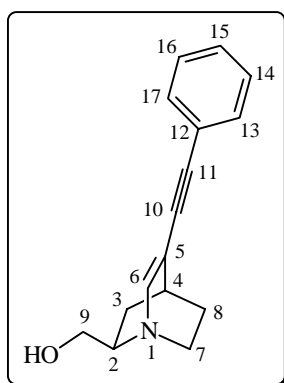
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  153.82 (C, C-13), 147.17 (C, C-10), 137.18 (C, C-5), 123.66 (CH, C-6), 109.08 (CH, C-12), 107.54 (CH, C-11), 64.19 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 63.67 (CH, C-2), 50.43 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 28.22 (CH, C-4), 29.69 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 24.66 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 13.71 ( $\text{CH}_3$ , C-14).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2999  $\text{cm}^{-1}$  w, 2957 s, 2871 m, 1591 m, 1412 m, 1284 s, 1134 m, 1076 s.

**MS-MAT** (90 °C):  $m/z$  219 ( $\text{M}^+$ , 86.70), 202 (14.79), 190 (24.75), 174 (8.91), 161 (100.00), 146 (26.76), 134 (8.38), 118 (36.17), 106 (12.36), 91 (14.90).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_1\text{O}_2$ ): ber.: 219.1259, gef.: 219.1259.

(1*S*,2*R*,4*S*)-2-(Hydroxymethyl)-5-phenylethynyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en **218**



Ungeschütztes Quincoridinol **191a** (50 mg, 0.19 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVIII** zum Enamin **218** (98 %, 46 mg, 0.19 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.44-7.39 (m, 2 H, Ar-H), 7.34-7.29 (m, 3 H, Ar-H), 6.71 (s, 1 H, H-6), 3.92-3.86 (m, 1 H, H-9), 3.77-3.67 (m, 1 H, H-9), 3.62-3.57 (m, 1 H, H-7), 3.34-3.09 (m, 2 H, H-7, H-2), 2.37-2.26 (m, 2 H, H-4, H-3), 1.95-1.84 (m, 1 H, H-8) und 1.75-1.62 (m, 2 H, H-8, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD): δ 131.75 (CH, Ph), 131.59 (C, C-5), 128.91 (CH, C-6), 128.71 (CH, Ph), 121.95 (C, Ph), 90.92 (C, C-10), 84.69 (C, C-11), 61.07 (CH<sub>2</sub>, C-9), 58.80 (CH, C-2), 56.54 (CH<sub>2</sub>, C-7), 33.92 (CH, C-4), 21.36 (CH<sub>2</sub>, C-8), 20.83 (CH<sub>2</sub>, C-3).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3595 cm<sup>-1</sup> w, 2999 w, 2947 s, 2874 m, 2228 w, 1599 m, 1443 m, 1412 m, 1325 w, 1265 s, 1138 m, 1067 s, 1024 s.

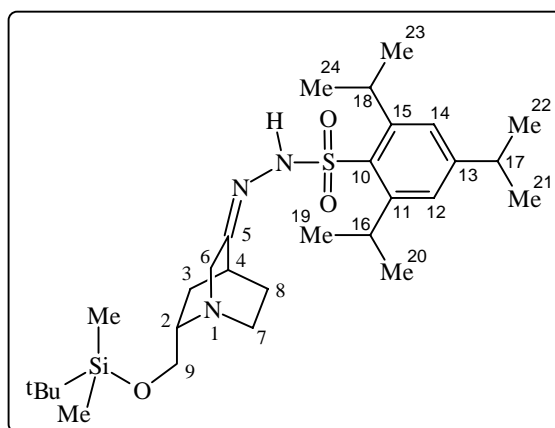
**MS-MAT** (180 °C): *m/z* 239 (M<sup>+</sup>, 31.20), 226 (100.00), 208 (25.12), 198 (40.08), 180 (22.00), 171 (29.01), 157 (22.37), 144 (14.83), 129 (23.79), 115 (27.40), 96 (31.67).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>): ber.: 239.1310, gef.: 239.1311.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift XIX für die Synthese von Enaminen über sulfonylierte C5-Hydrazone

Das betreffende silylierte Keton (1 eq) wurde unter Argon und bei Raumtemperatur in abs. Et<sub>2</sub>O gelöst und nach 5 min Rühren langsam portionsweise mit 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonylhydrazid (1.05 eq) versetzt. Das homogene intensiv-gelbe Reaktionsgemisch wurde 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt, wobei ein Teil des Produktes ausfiel. Anschließend erfolgte die Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und mehrfache Extraktion mit DCM. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), abfiltriert und eingengt. Das resultierende schwach-gelbliche Hydrazone wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 10:1) und danach in abs. THF aufgenommen. Die homogene Reaktionslösung wurde 10 min lang bei Raumtemperatur gerührt, auf -78 °C eingekühlt und nach 10 min mit *n*-BuLi (1.6 M Lösung in Hexan, 3 eq) versetzt. Das orangefarbene Reaktionsgemisch wurde 1 h lang bei -78 °C gerührt, danach auf 0 °C erwärmt und nach 40 min Rühren bei 0 °C langsam mit einer Lösung des gewünschten Kupplungspartners (Aldehyd oder Keton, z. B. Fluorenol, 2.5 eq) in abs. THF versetzt. Die jetzt hellgelbe Reaktionslösung wurde 2 h lang bei 0 °C gerührt, anschließend mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und mehrfach gründlich extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und eingengt. Durch abschließende säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 10:1) konnte das gewünschte Enamin erhalten werden. Die TBDPS-Schutzgruppe erwies sich als instabil gegenüber den gewählten Reaktionsbedingungen (3 eq *n*-BuLi).

(1*S*,2*S*,4*S*)-2-(<sup>*t*</sup>Butyldimethylsilanyloxymethyl)-5-triisopropylbenzolsulfonylhydrazono-1-azabicyclo[2.2.2]octan **219a**



TBDMS-geschütztes Keton **183a** (150 mg, 0.56 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XIX** zum TBDMS-geschützten Hydrazon **219a** (81 %, 248 mg, 0.45 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.05 (s, 2 H, H-12, H-14), 4.44-4.36 (m, 1 H, H-9), 4.30-4.23 (m, 1 H, H-9), 3.97-3.92 (m, 1 H, H-6), 3.70-3.65 (m, 1 H, H-2), 3.32-3.26 (m, 1 H, H-6), 2.92-2.80 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.60-2.57 (m, 1 H, H-4), 2.14-2.02 (m, 2 H, H-3, H-8), 2.01-1.92 (m, 2 H, H-8, H-3), 1.29-1.17 (m, 21 H, H-16 bis H-24), 0.89 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.09 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und 0.06 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

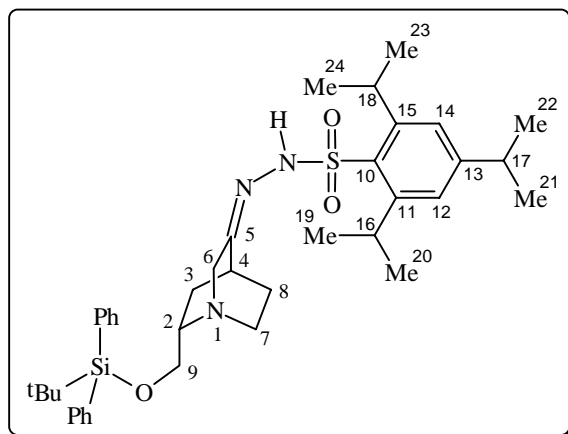
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 153.13 (C, C-5), 151.38 (C, C-10), 149.49 (C, C-13), 147.91 (C, C-11, C-15), 122.44 (CH, C-12, C-14), 64.27 (CH<sub>2</sub>, C-9), 56.62 (CH, C-2), 54.82 (CH<sub>2</sub>, C-6), 42.84 (CH<sub>2</sub>, C-7), 40.09 (CH, C-4), 34.32 (CH, C-17), 34.06 (CH, C-16, C-18), 27.15 (CH<sub>2</sub>, C-3), 25.66 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.47 (CH<sub>3</sub>, C-19, C-20, C-23, C-24), 23.91 (CH<sub>3</sub>, C-21, C-22), 23.82 (CH<sub>2</sub>, C-8), 18.15 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.57 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -5.92 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3052 cm<sup>-1</sup> w, 2956 s, 2928 s, 2904 m, 2868 m, 1660 m, 1460 m, 1424 m, 1384 w, 1264 s, 1164 m, 1120 m, 1084 m, 1052 m, 1012 m, 840 s.

**MS-MAT** (180 °C): *m/z* 549 (M<sup>+</sup>, 4.30), 534 (3.67), 506 (3.73), 492 (15.30), 464 (8.78), 376 (6.83), 358 (23.15), 325 (18.32), 283 (21.89), 267 (100.00), 244 (77.58), 212 (28.66), 189 (48.36), 156 (28.42), 108 (17.49), 96 (17.75), 82 (20.35), 72 (63.07).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>29</sub>H<sub>51</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SSi): ber.: 549.3420, gef.: 549.3417.

(1*S*,2*S*,4*S*)-2-(<sup>*t*</sup>Butyldiphenylsilanyloxymethyl)-5-triisopropylbenzolsulfonylhydrazono-1-azabicyclo[2.2.2]octan **219b**



TBDPS-geschütztes Keton **183b** (500 mg, 1.27 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XIX** zum TBDMS-geschützten Hydrazon **219b** (88 %, 753 mg, 1.12 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69-7.64 (m, 4 H, Ph-H), 7.45-7.36 (m, 6 H, Ph-H), 7.20 (s, 2 H, H-12, H-14), 4.31-4.23 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.83-3.69 (m, 2 H, H-6, H-6), 3.57-3.48 (m, 1 H, H-2), 2.97-2.87 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.60-2.56 (m, 1 H, H-4), 1.94-1.86 (m, 1 H, H-3), 1.76-1.64 (m, 3 H, H-8, H-8, H-3), 1.31-1.26 (m, 21 H, H-16 bis H-24) und 1.07 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 153.17 (C, C-5), 151.36 (C, C-10), 151.30 (C, C-13), 147.92 (C, C-11, C-15), 135.61 (CH, Ar-H), 133.26 (C, Ph-Si), 129.75 (CH, Ar-H), 127.72 (CH, Ar-H), 123.75 (CH, C-12, C-14), 65.67 (CH<sub>2</sub>, C-9), 58.11 (CH, C-2), 55.20 (CH<sub>2</sub>, C-6), 42.37 (CH<sub>2</sub>, C-7), 34.14 (CH, C-4), 32.30 (CH, C-17), 29.88 (CH, C-16, C-18), 28.21 (CH<sub>2</sub>,

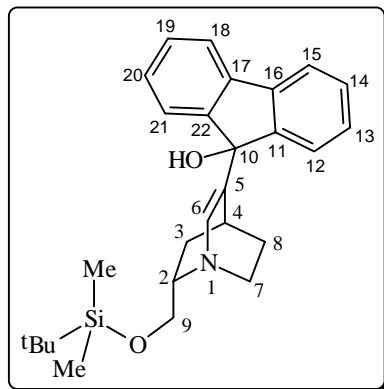


C-3), 26.86 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.79 (CH<sub>3</sub>, C-19, C-20, C-23, C-24), 23.85 (CH<sub>2</sub>, C-8), 23.55 (CH<sub>3</sub>, C-21, C-22), 19.23 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  3072 cm<sup>-1</sup> w, 2961 s, 2931 s, 2869 m, 1661 m, 1463 m, 1427 m, 1385 m, 1363 m, 1324 m, 1257 s, 1165 m, 1112 s, 1071 m, 1049 m, 1007 m, 940 m.

**MS-FAB:**  $m/z$  675 (M<sup>+</sup>+2, 100), 616 (17), 406 (10), 300 (7), 197 (7), 135 (14).

(1*S*,2*S*,4*S*)-2-(<sup>t</sup>Butyldimethylsilanyloxymethyl)-5-(10*H*-fluoren-10-yl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en **221a**



TBDMS-geschütztes Quincorin-Hydraxon **219a** (74 mg, 0.13 mmol, 1 eq) wurde mit Fluorenon (61 mg, 0.37 mmol, 2.5 eq) entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XIX** zum TBDMS-geschützten Enamin **221a** (57 %, 33 mg, 0.08 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.68-7.60 (m, 2 H, Ar-H), 7.47-7.25 (m, 6 H, Ar-H), 6.89 (s, 1 H, H-6), 3.78-3.71 (m, 1 H, H-9), 3.69-3.62 (m, 1 H, H-9), 3.46-3.42 (m, 1 H, H-2), 2.89-2.84 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.52-2.44 (m, 1 H, H-4), 1.88-1.83 (m, 1 H, H-3), 1.77-1.64 (m, 3 H, H-8, H-8, H-3), 0.93 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.11 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und 0.03 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

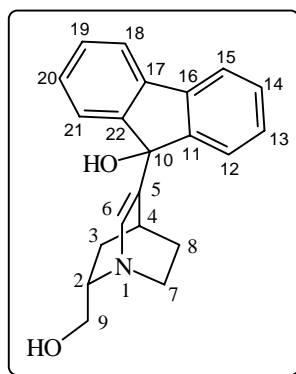
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  149.26 (C, C-11), 147.88 (C, C-22), 140.07 (C, C-16), 140.02 (C, C-17), 138.84 (C, C-5), 130.89 (CH, C-6), 128.27 (CH, Ar-H), 127.86 (CH, Ar-H), 124.18 (CH, Ar-H), 119.77 (CH, Ar-H), 69.22 (C, C-10), 64.56 (CH<sub>2</sub>, C-9), 61.29 (CH, C-2), 46.07 (CH<sub>2</sub>, C-7), 38.73 (CH, C-4), 25.94 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.20 (CH<sub>2</sub>, C-8), 22.99 (CH<sub>2</sub>, C-3), 19.19 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -3.57 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  3052 cm<sup>-1</sup> w, 2956 s, 2928 s, 2860 m, 1448 m, 1420 m, 1264 s, 1144 s, 1052 s.

**MS-MAT (180 °C):**  $m/z$  433 (M<sup>+</sup>, 0.87), 418 (0.98), 376 (5.16), 303 (6.12), 280 (6.55), 262 (18.12), 235 (3.74), 189 (3.36), 178 (100.00), 149 (40.15), 101 (7.41), 86 (35.18), 75 (75.31).

**FAB-MS:**  $m/z$  434 (M<sup>+</sup>+1, 20), 418 (14), 390 (6), 262 (31), 217 (13), 181 (15), 149 (100).

(1*S*,2*S*,4*S*)-2-(Hydroxymethyl)-5-(10*H*-fluoren-10-yl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en **221b**



TBDPS-geschütztes Quincorin-Hydraron **219b** (120 mg, 0.18 mmol, 1 eq) wurde mit Fluorenon (80 mg, 0.45 mmol, 2.5 eq) entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XIX** zum ungeschützten Enamin **221b** (66 %, 38 mg, 0.12 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.30-7.26 (m, 4 H, Ar-H), 7.04-6.96 (m, 4 H, Ar-H), 6.31 (s, 1 H, H-6), 4.04-3.98 (d, 1 H, *J* 11.2 Hz, H-9), 3.89-3.84 (d, 1 H, *J* 11.0 Hz, H-9), 3.61-3.53 (m, 1 H, H-2), 2.87-2.76 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.70-2.63 (m, 1 H, H-4), 2.00-1.93 (m, 1 H, H-3), 1.67-1.59 (m, 1 H, H-8) und 1.54-1.39 (m, 2 H, H-8, H-3).

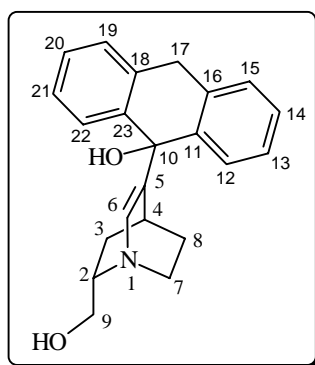
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.69 (C, C-11), 148.03 (C, C-22), 138.11 (C, C-16, C-17), 137.91 (C, C-5), 127.97 (CH, C-6), 127.71 (CH, Ar-H), 126.98 (CH, Ar-H), 125.93 (CH, Ar-H), 121.87 (CH, Ar-H), 69.16 (C, C-10), 63.53 (CH, C-2), 61.03 (CH<sub>2</sub>, C-9), 43.38 (CH<sub>2</sub>, C-7), 34.47 (CH, C-4), 27.93 (CH<sub>2</sub>, C-8), 23.79 (CH<sub>2</sub>, C-3).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2965 cm<sup>-1</sup> s, 2869 m, 1573 m, 1463 m, 1423 m, 1369 m, 1265 s, 1186 m, 1146 s, 1090 m, 1020 m.

**MS-MAT** (150 °C): *m/z* 319 (M<sup>+</sup>, 56.20), 303 (100.00), 289 (18.99), 284 (17.65), 254 (23.91), 231 (15.53), 215 (16.20), 199 (18.99), 180 (40.11), 152 (31.84), 125 (16.31), 99 (37.43), 85 (16.31).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>): ber.: 319.1572, gef.: 319.1572.

(1*S*,2*S*,4*S*)-2-(Hydroxymethyl)-5-(10-anthrolyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en **221c**



TBDPS-geschütztes Quincorin-Hydraron **219b** (120 mg, 0.18 mmol, 1 eq) wurde mit Anthron (86 mg, 0.47 mmol, 2.5 eq) entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XIX** zum ungeschützten Enamin **221c** (62 %, 37 mg, 0.11 mmol) umgesetzt.

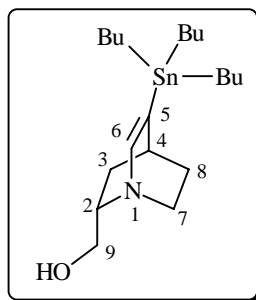
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.67-7.64 (m, 2 H, Ar-H), 7.47-7.42 (m, 2 H, Ar-H), 7.40-7.32 (m, 2 H, Ar-H), 7.29-7.24 (m, 2 H, Ar-H), 6.98 (s, 1 H, H-6), 3.82-3.76 (m, 1 H, H-9), 3.65-3.47 (m, 2 H, H-9, H-2), 2.91-2.79 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.10-1.95 (m, 1 H, H-4), 1.83-1.78 (m, 2 H, H-3, H-8), 1.44-1.35 (m, 2 H, H-8, H-3) und 1.30-1.19 (m, 2 H, H-17).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 150.57 (C, C-11), 149.78 (C, C-23), 147.25 (C, C-16), 145.98 (C, C-18), 140.32 (C, C-5), 129.68 (CH, C-6), 128.41 (CH, Ar-H), 124.39 (CH, Ar-H), 122.54 (CH, Ar-H), 120.26 (CH, Ar-H), 69.16 (C, C-10), 63.50 (CH, C-2), 61.27 (CH<sub>2</sub>, C-9), 43.54 (CH<sub>2</sub>, C-7), 34.30 (CH, C-4), 27.92 (CH<sub>2</sub>, C-8), 24.82 (CH<sub>2</sub>, C-3), 23.80 (CH<sub>2</sub>, C-17).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3314 cm<sup>-1</sup> w, 2965 s, 2869 m, 1573 m, 1450 m, 1423 m, 1369 m, 1331 w, 1265 s, 1197 m, 1087 m, 1051 m, 1014 s, 906 m.

**MS-MAT** (180 °C): *m/z* 333 (M<sup>+</sup>, 34.21), 316 (38.14), 302 (8.17), 283 (14.63), 256 (4.69), 235 (9.27), 205 (29.59), 189 (100.00), 177 (4.78), 161 (42.01), 138 (22.89), 105 (14.43).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>): ber.: 333.1728, gef.: 333.1729.

*(1S,2S,4S)*-2-(Hydroxymethyl)-5-tributylstannanyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en **221d**

TBDPS-geschütztes Quincorin-Hydraxon **219b** (300 mg, 0.45 mmol, 1 eq) wurde abweichend von der allgemeinen Vorschrift **XIX** in einem 1:1-Gemisch aus TMEDA (2 ml) und Cyclohexan (2 ml) gelöst und dann mit *n*-BuLi (0.84 ml, 1.34 mmol, 3 eq) und Tributylzinnchlorid (0.24 ml, 0.89 mmol, 2 eq) zum ungeschützten Vinylstannan **221d** (80 %, 152 mg, 0.36 mmol) umgesetzt.

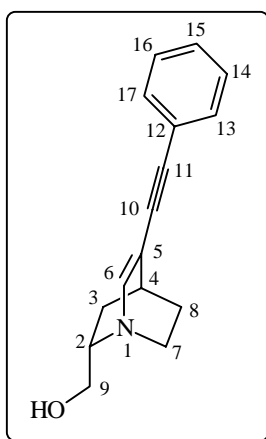
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.93 (s, 1 H, H-6), 3.94-3.90 (m, 1 H, H-9), 3.81-3.74 (m, 1 H, H-9), 3.40-3.32 (m, 1 H, H-2), 2.90-2.76 (m, 2 H, H-7, H-7), 1.90-1.81 (m, 1 H, H-4), 1.62-1.54 (m, 2 H, H-3, H-8), 1.48-1.42 (m, 2 H, H-8, H-3), 1.32-1.16 (m, 9 H, SnBu<sub>3</sub>) und 0.88-0.82 (m, 18 H, SnBu<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 135.93 (CH, C-6), 121.95 (C, C-5), 62.61 (CH, C-2), 61.07 (CH<sub>2</sub>, C-9), 43.16 (CH<sub>2</sub>, C-7), 34.32 (CH, C-4), 29.37 (CH<sub>2</sub>, SnBu<sub>3</sub>), 28.15 (CH<sub>2</sub>, SnBu<sub>3</sub>), 27.12 (CH<sub>2</sub>, SnBu<sub>3</sub>), 26.93 (CH<sub>2</sub>, SnBu<sub>3</sub>), 26.19 (CH<sub>2</sub>, C-8), 24.94 (CH<sub>3</sub>, SnBu<sub>3</sub>), 24.55 (CH<sub>3</sub>, SnBu<sub>3</sub>), 23.86 (CH<sub>3</sub>, SnBu<sub>3</sub>), 23.09 (CH<sub>2</sub>, C-3), -9.02 (CH<sub>2</sub>, SnBu<sub>3</sub>), -9.13 (CH<sub>2</sub>, SnBu<sub>3</sub>), -9.22 (CH<sub>2</sub>, SnBu<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3304 cm<sup>-1</sup> w, 2960 s, 2929 s, 2872 m, 1564 w, 1463 m, 1419 w, 1379 m, 1362 w, 1342 w, 1292 w, 1230 s, 1150 m, 1082 s, 1050 m, 1007 s, 939 m, 878 m.

**MS-MAT** (70 °C): *m/z* 313 (M<sup>+</sup>-2 Bu, 15.42), 292 (7.13), 269 (100.00), 239 (10.41), 213 (19.95), 195 (1.40), 177 (26.71), 155 (22.70), 121 (12.49).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>20</sub>H<sub>39</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub><sup>120</sup>Sn): ber.: 429.2054, gef.: 429.2054.

*(1S,2S,4S)*-2-(Hydroxymethyl)-5-phenylethynyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en **222**

Vinylstannan **221d** (152 mg, 0.36 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **IX** mit (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (13 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq), CuI (7 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq) und Phenylacetylen (55 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq) zum Enin **222** umgesetzt (69 %, 59 mg, 0.25 mmol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.41-7.37 (m, 2 H, Ar-H), 7.36-7.31 (m, 3 H, Ar-H), 6.68 (s, 1 H, H-6), 3.89-3.82 (m, 1 H, H-9), 3.76-3.69 (m, 1 H, H-9), 3.64-3.56 (m, 1 H, H-7),

3.30-3.04 (m, 2 H, H-7, H-2), 2.39-2.24 (m, 2 H, H-4, H-3), 2.01-1.89 (m, 1 H, H-8) und 1.73-1.64 (m, 2 H, H-8, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD): δ 131.54 (CH, Ph), 131.17 (C, C-5), 128.96 (CH, C-6), 128.74 (CH, Ph), 121.82 (C, Ph), 90.05 (C, C-10), 83.97 (C, C-11), 62.14 (CH<sub>2</sub>, C-9), 58.41 (CH, C-2), 43.85 (CH<sub>2</sub>, C-7), 34.07 (CH, C-4), 21.39 (CH<sub>2</sub>, C-8), 20.54 (CH<sub>2</sub>, C-3).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3590 cm<sup>-1</sup> w, 2999 w, 2954 s, 2876 m, 2220 w, 1599 m, 1447 m, 1409 m, 1330 w, 1260 s, 1138 m, 1067 s, 1024 s.

**MS-MAT** (180 °C): *m/z* 239 (M<sup>+</sup>, 18.46), 226 (100.00), 208 (20.98), 198 (32.60), 180 (29.75), 171 (17.44), 155 (51.68), 140 (16.83), 127 (22.13), 113 (23.40), 96 (35.72).

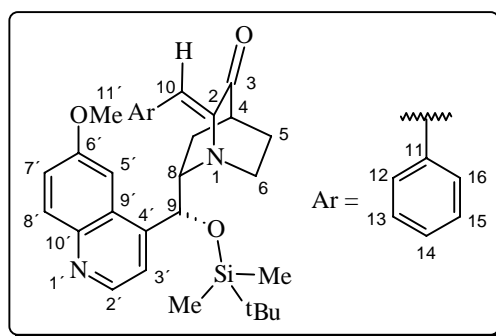
**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>): ber.: 239.1310, gef.: 239.1308.

### 10.5.2 Funktionalisierung an C2/C6 - Aldolreaktionen der Ketoderivate von Chinin, Quincorin und Quincoridin

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift XX für Aldolreaktionen mit *Cinchona* Alkaloid-Derivaten

Das betreffende C2/C6-Keton (1 eq) wurde unter Argon und bei Raumtemperatur in abs. EtOH gelöst und mit NaOH-Pellets (0.2 eq) versetzt. Nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur erfolgte die tropfenweise Zugabe einer Lösung des entsprechenden Aldehyds (1.05 eq) in abs. EtOH. Die entstandene orangefarbene Reaktionslösung wurde 5 h lang bei 65 °C und danach 8 h lang bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und mehrfach gründlich mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), abfiltriert und eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung des resultierenden Rohproduktes (EtOAc/MeOH 20:1) konnten die gewünschten α,β-ungesättigten Ketone erhalten werden. Die Reaktionstemperatur sollte 75 °C nicht übersteigen, da sonst *E/Z*-Gemische erhalten werden.

(4*S*,8*S*,9*R*)-9-<sup>t</sup>Butyldimethylsilanyloxy-(*Z*)-2-phenylmethyliden-6'-methoxy-ruban-3-on **228a**



TBDMS-geschütztes Chinin-Rubanon **175a** (100 mg, 0.24 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XX** zum α,β-ungesättigten Keton **228a** (79 %, 95 mg, 0.19 mmol) umgesetzt. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum treten Signale zweier Konformere (Verhältnis: 63:37) auf, es werden allerdings meistens nur die Signale des Hauptkonformers angegeben.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.81 / 8.70 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-2'), 8.08 / 8.02 (d, 1 H, *J* 9.3 Hz, H-8'), 7.70 (m, 2 H, Ar-H), 7.54 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-3'), 7.34-7.20 (m, 2 H, H-7', Ar-H), 7.17-7.12 (m, 2 H, Ar-H), 7.08 (d, 1 H, *J* 2.6 Hz, H-5'), 6.86 / 6.75 (s, 1 H, H-10), 5.76 / 5.09 (d, 1 H, *J* 4.7 Hz, H-9), 3.79 / 3.49 (s, 3 H, H-11'), 3.28-3.21 (m, 1 H, H-8), 2.96-2.87 (m, 1 H, H-6), 2.75-2.67 (m, 2 H, H-6, H-4), 2.28-2.21 (m, 1 H, H-7), 2.15-2.07 (m, 1 H, H-7), 2.05-1.93 (m, 2 H, H-5, H-5), 1.01 (m, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.24 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und -0.25 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

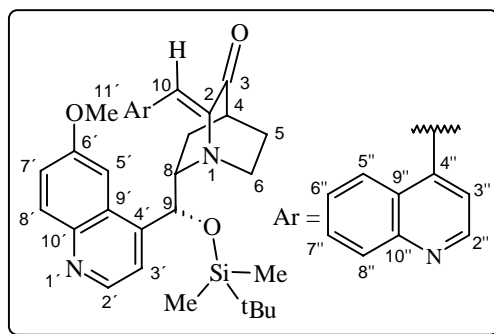
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  205.04 (C, C-3), 157.91 (C, C-6'), 147.88 (C, C-2), 147.52 (CH, C-2'), 145.64 (C, C-10'), 144.64 (C, C-4'), 133.62 (C, C-11), 131.86 (CH, C-8'), 128.27 (CH, C-14), 127.86 (CH, C-12, C-16), 126.88 (CH, C-13, C-15), 126.39 (C, C-9'), 123.34 (CH, C-10), 121.79 (CH, C-7'), 118.67 (CH, C-3'), 100.01 (CH, C-5'), 71.94 (CH, C-9), 60.89 (CH, C-8), 54.97 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 42.18 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 41.06 (CH, C-4), 29.68 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 26.43 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 25.85 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.09 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -4.28 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ), -5.18 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3000  $\text{cm}^{-1}$  w, 2956 s, 2932 s, 2856 m, 1700 s, 1620 s, 1508 m, 1472 m, 1448 m, 1432 w, 1360 m, 1300 w, 1252 s, 1180 w, 1100 s, 1076 m, 1028 m, 1004 m, 840 s.

**MS-MAT** (140 °C):  $m/z$  514 ( $\text{M}^+$ , 6.51), 499 (1.38), 457 (26.18), 351 (5.72), 316 (2.58), 302 (17.93), 266 (35.71), 237 (37.45), 218 (31.73), 192 (32.13), 167 (18.78), 135 (52.91), 116 (43.61), 105 (100.00), 91 (71.16), 77 (82.83).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ ): ber.: 514.2651, gef.: 514.2652.

(4*S*,8*S*,9*R*)-9-*t*-Butyldimethylsilanyloxy-(*Z*)-2-chinolinylmethyliden-6'-methoxy-ruban-3-on  
**228b**



TBDMS-geschütztes Chinin-Rubanon **175a** (213 mg, 0.50 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XX** zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **228b** (72 %, 203 mg, 0.36 mmol) umgesetzt. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum treten Signale zweier Konformere (Verhältnis: 55:45) auf, es werden allerdings meistens nur die Signale des Hauptkonformers angegeben.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.76 / 8.70 (d, 1 H,  $J$  4.5 Hz, H-2'), 8.52 (d, 1 H,  $J$  4.7 Hz, H-2''), 8.11-7.91 (m, 4 H, H-8', H-3', H-8'', H-3''), 7.75-7.45 (m, 4 H, H-5', H-5'', H-6'', H-7''), 7.33-7.30 / 7.18-7.14 (dd, 1 H,  $J$  9.2 und 2.7 Hz, H-7'), 6.96 (m, 1 H, H-10), 5.69 / 5.06 (d, 1 H,  $J$  4.9 Hz, H-9), 3.89-3.81 (m, 1 H, H-8), 3.72 / 3.32 (s, 3 H, H-11'), 3.25-3.18 (m, 1 H, H-6), 2.99-2.91 (m, 1 H, H-6), 2.84-2.77 (m, 1 H, H-4), 2.33-2.27 (m, 1 H, H-7), 2.12-1.97 (m, 3 H, H-7, H-5, H-5), 0.99 (m, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.21 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ) und -0.28 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

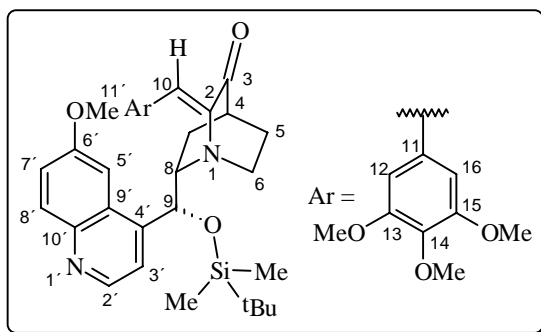
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  205.91 (C, C-3), 157.88 (C, C-6'), 150.96 (C, C-2), 149.63 (CH, C-2''), 148.49 (C, C-10''), 147.78 (CH, C-2'), 145.85 (C, C-10'), 144.14 (C, C-4'), 136.93 (CH, C-8''), 136.19 (C, C-4''), 132.01 (CH, C-8'), 130.23 (C, C-9''), 129.32 (CH, C-7''), 127.08 (CH, C-6''), 126.97 (C, C-9'), 126.34 (CH, C-5''), 122.99 (CH, C-10), 121.79 (CH, C-7'), 118.63 (CH, C-3'), 116.67 (CH, C-3''), 100.22 (CH, C-5'), 71.49 (CH, C-9), 60.70 (CH, C-8), 54.83 ( $\text{CH}_3$ , C-11'), 42.46 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 40.95 (CH, C-4), 26.84 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 26.07 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 25.86 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.09 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -4.49 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ), -5.18 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3072  $\text{cm}^{-1}$  w, 2956 s, 2884 m, 2860 m, 1708 s, 1620 s, 1588 m, 1508 s, 1472 m, 1432 m, 1360 m, 1300 w, 1256 s, 1236 s, 1180 w, 1136 m, 1100 s, 1032 m, 1004 m, 840 s.

**MS-MAT (160 °C):**  $m/z$  565 ( $M^+$ , 6.51), 508 (32.22), 398 (12.32), 341 (3.11), 302 (10.62), 282 (50.23), 254 (6.92), 186 (9.92), 159 (19.72), 129 (15.79), 115 (9.39), 83 (100.00).

**HRMS** ( $M^+ = C_{34}H_{39}N_3O_3Si$ ): ber.: 565.2760, gef.: 565.2761.

(4*S*,8*S*,9*R*)-9-*t*-Butyldimethylsilanyloxy-(*Z*)-2-(13,14,15-trimethoxyphenylmethyliden)-6'-methoxy-ruban-3-on **228c**



TBDMS-geschütztes Chinin-Rubanon **175a** (213 mg, 0.50 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XX** zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **228c** (74 %, 223 mg, 0.37 mmol) umgesetzt.

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.71 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-2'), 7.97 (d, 1 H,  $J$  9.2 Hz, H-8'), 7.60 (s, 2 H, H-12, H-16), 7.51 (d, 1 H,  $J$  4.5 Hz, H-3'), 7.26-7.23 (dd, 1 H,  $J$  9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 7.11 (m, 1 H, H-5'), 6.83 (s, 1 H, H-10), 5.88 (s, 1 H, H-9), 3.85-3.74 (m, 1 H, H-8), 3.92 (s, 3 H, H-11'), 3.90 (s, 9 H, Ar-OMe), 3.22-3.17 (m, 1 H, H-6), 3.05-2.96 (m, 1 H, H-6), 2.65-2.52 (m, 1 H, H-4), 2.44-2.37 (m, 1 H, H-7), 2.14-2.05 (m, 1 H, H-7), 2.02-1.93 (m, 1 H, H-5), 1.58-1.50 (m, 1 H, H-5), 1.05 (m, 9 H,  $SiC(CH_3)_3$ ), 0.21 (s, 3 H,  $SiCH_3$ ) und -0.29 (s, 3 H,  $SiCH_3$ ).

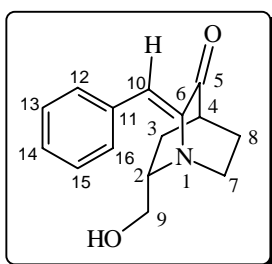
**$^{13}C$ -NMR-DEPT** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  205.73 (C, C-3), 158.05 (C, C-6'), 153.64 (C, C-13, C-14, C-15), 147.21 (C, C-2), 146.42 (CH, C-2'), 145.59 (C, C-10'), 144.26 (C, C-4'), 139.54 (C, C-11), 132.00 (CH, C-8'), 125.54 (C, C-9'), 122.96 (CH, C-10), 122.25 (CH, C-7'), 118.21 (CH, C-3'), 109.35 (CH, C-12, C-16), 99.12 (CH, C-5'), 73.50 (CH, C-9), 60.37 (CH, C-8), 56.26 (CH<sub>3</sub>, Ar-OMe), 56.11 (CH<sub>3</sub>, Ar-OMe), 56.04 (CH<sub>3</sub>, Ar-OMe), 54.51 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 42.41 (CH<sub>2</sub>, C-6), 40.96 (CH, C-4), 26.36 (CH<sub>2</sub>, C-7), 25.91 (CH<sub>3</sub>,  $SiC(CH_3)_3$ ), 23.54 (CH<sub>2</sub>, C-5), 18.09 (C,  $SiC(CH_3)_3$ ), -3.98 (CH<sub>3</sub>,  $SiCH_3$ ), -5.45 (CH<sub>3</sub>,  $SiCH_3$ ).

**IR** ( $CHCl_3$ ):  $\nu$  3092  $cm^{-1}$  w, 3000 m, 2956 s, 2936 s, 2860 m, 1700 m, 1620 s, 1576 m, 1504 s, 1464 m, 1416 m, 1388 m, 1360 w, 1332 m, 1248 s, 1184 w, 1128 s, 1100 m, 1032 m, 1004 m, 972 w, 840 s.

**MS-MAT (180 °C):**  $m/z$  604 ( $M^+$ , 90.69), 589 (40.49), 575 (2.08), 547 (52.62), 519 (1.91), 428 (3.49), 328 (2.02), 316 (5.91), 302 (100.00), 288 (1.67), 274 (20.87), 261 (10.65), 206 (7.62), 181 (9.92), 160 (2.80), 115 (3.03), 73 (68.41).

**HRMS** ( $M^+ = C_{34}H_{44}N_2O_6Si$ ): ber.: 604.2969, gef.: 604.2961.

(1*S*,2*S*,4*S*)-2-(Hydroxymethyl)-(Z)-6-phenylmethyliden-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-on **229a**



Ungeschütztes Quincorin-Rubanon **167** (291 mg, 1.08 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XX** bei 55 °C *Z*-selektiv zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **229a** (69 %, 181 mg, 0.75 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.91-7.88 (m, 2 H, Ph-H), 7.41-7.34 (m, 3 H, Ph-H), 7.08 (s, 1 H, H-10), 3.76-3.70 (dd, 1 H, *J* 11.2 und 10.6 Hz, H-9), 3.66-3.62 (dd, 1 H, *J* 11.4 und 5.2 Hz, H-9), 3.37-3.29 (m, 1 H, H-7), 3.23-3.14 (m, 1 H, H-2), 2.91-2.83 (m, 1 H, H-7), 2.66-2.62 (m, 1 H, H-4), 2.18-2.10 (m, 1 H, H-3), 2.02-1.88 (m, 2 H, H-8, H-8) und 1.43-1.36 (ddd, 1 H, *J* 13.3, 7.9 und 2.1 Hz, H-3).

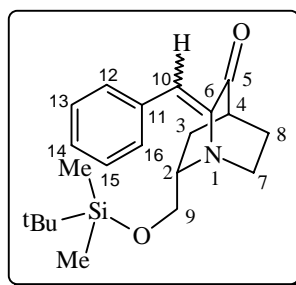
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  205.48 (C, C-5), 144.84 (C, C-6), 133.51 (C, C-11), 131.72 (CH, C-12, C-16), 129.78 (CH, C-14), 128.56 (CH, C-13, C-15), 124.85 (CH, C-10), 62.39 (CH<sub>2</sub>, C-9), 58.16 (CH, C-2), 40.42 (CH, C-4), 39.51 (CH<sub>2</sub>, C-7), 28.37 (CH<sub>2</sub>, C-3), 26.11 (CH<sub>2</sub>, C-8).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  3519 cm<sup>-1</sup> w, 3056 w, 2999 w, 2958 s, 2933 m, 2869 m, 1703 s, 1626 s, 1449 m, 1404 w, 1328 w, 1265 s, 1180 m, 1114 m, 1070 m, 1030 m.

**MS-MAT** (100 °C): *m/z* 243 (M<sup>+</sup>, 100.00), 216 (74.80), 199 (88.01), 184 (50.53), 157 (47.39), 130 (32.47), 117 (47.70), 103 (20.55), 91 (27.17), 77 (24.56).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>): ber.: 243.1259, gef.: 243.1260.

(1*S*,2*S*,4*S*)-2-(<sup>*t*</sup>Butyldimethylsilanyloxymethyl)-(E/*Z*)-6-phenylmethyliden-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-on **229b**



TBDMS-geschütztes Quincorin-Rubanon **183a** (269 mg, 1.00 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XX** bei 75 °C zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **229b** (73 %, 261 mg, 0.73 mmol, 66:34 *Z/E*-Gemisch) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.18-8.15 (m, 3 H, Ph-H), 7.92-7.89 (m, 2 H, Ph-H), 7.11 / 7.01 (s, 1 H, H-10), 3.90-3.85 (dd, 1 H, *J* 10.7 und 7.2 Hz, H-9), 3.81-3.77 (dd, 1 H, *J* 10.7 und 5.3 Hz, H-9), 3.44-3.31 (m, 1 H, H-7), 3.22-3.11 (m, 1 H, H-2), 2.92-2.80 (m, 1 H, H-7), 2.68-2.61 (m, 1 H, H-4), 2.19-2.10 (m, 1 H, H-3), 2.02-1.99 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.66-1.60 / 1.43-1.37 (ddd, 1 H, *J* 13.3, 7.5 und 2.1 Hz, H-3), 0.98 (m, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) und 0.15 (s, 6 H, SiCH<sub>3</sub>).

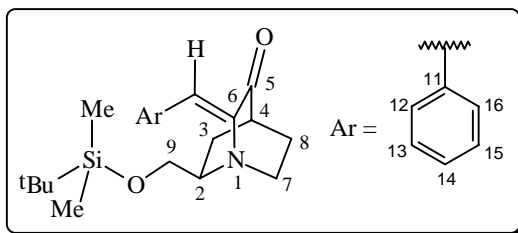
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  207.05 (C, C-5), 145.78 (C, C-6), 134.03 (C, C-11), 128.57 (CH, C-12, C-16), 127.57 (CH, C-14), 126.96 (CH, C-13, C-15), 124.09 (CH, C-10), 64.63 (CH<sub>2</sub>, C-9), 57.76 (CH, C-2), 41.07 (CH, C-4), 40.80 (CH<sub>2</sub>, C-7), 28.92 (CH<sub>2</sub>, C-3), 26.28 (CH<sub>2</sub>, C-8), 25.93 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.33 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.35 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  3000 cm<sup>-1</sup> w, 2956 s, 2928 s, 2860 m, 1700 s, 1672 m, 1624 s, 1492 w, 1448 m, 1388 w, 1312 w, 1264 s, 1180 m, 1116 s, 1072 m, 1028 m, 840 s.

**MS-MAT** (70 °C): *m/z* 357 (M<sup>+</sup>, 4.33), 342 (3.56), 328 (2.82), 301 (79.07), 273 (12.76), 243 (13.39), 222 (9.11), 198 (15.16), 184 (12.37), 131 (12.38), 108 (98.84), 91 (72.72), 79 (100.00).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>Si): ber.: 357.2124, gef.: 357.2124.

(1*S*,2*R*,4*S*)-2-(*t*-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-(*E*/*Z*)-6-phenylmethyliden-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-on **230a**



TBDMS-geschütztes Quincoridin-Rubanon **182a** (100 mg, 0.37 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XX** bei 55 °C *Z*-selektiv zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **230a** (65 %, 86 mg, 0.24 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.17-8.15 (m, 2 H, Ph-H), 7.39-7.25 (m, 3 H, Ph-H), 7.16 (s, 1 H, H-10), 3.63-3.56 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.36-3.21 (m, 2 H, H-2, H-7), 3.07-2.99 (m, 1 H, H-7), 2.65-2.62 (m, 1 H, H-4), 2.17-2.11 (m, 1 H, H-3), 2.03-1.96 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.73-1.65 (m, 1 H, H-3), 0.84 (m, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -0.08 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und -0.09 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

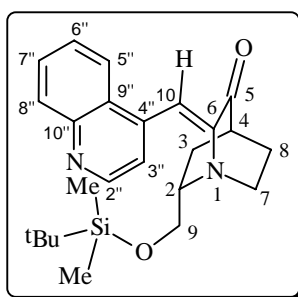
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  206.01 (C, C-5), 142.08 (C, C-6), 133.88 (C, C-11), 132.51 (CH, C-12, C-16), 129.61 (CH, C-14), 127.97 (CH, C-13, C-15), 126.42 (CH, C-10), 65.80 (CH<sub>2</sub>, C-9), 58.76 (CH, C-2), 48.94 (CH<sub>2</sub>, C-7), 40.52 (CH, C-4), 29.12 (CH<sub>2</sub>, C-3), 25.91 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.92 (CH<sub>2</sub>, C-8), 18.21 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.68 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  3000 cm<sup>-1</sup> w, 2956 s, 2928 s, 2856 m, 1700 s, 1672 m, 1620 s, 1492 w, 1464 m, 1448 m, 1388 w, 1336 w, 1264 s, 1164 m, 1100 s, 1028 m, 1004 m, 840 s.

**MS-MAT** (60 °C): *m/z* 357 (M<sup>+</sup>, 2.56), 342 (4.09), 328 (1.91), 300 (100.00), 272 (6.63), 266 (7.85), 237 (6.46), 224 (14.88), 192 (7.92), 167 (4.81), 135 (9.36), 123 (15.14), 91 (20.05).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>Si): ber.: 357.2124, gef.: 357.2125.

(1*S*,2*S*,4*S*)-2-(*t*-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-6-chinolinylmethyliden-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-on **229c**



TBDMS-geschütztes Quincorin-Rubanon **183a** (100 mg, 0.37 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XX** bei 55 °C *Z*-selektiv zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **229c** (75 %, 114 mg, 0.28 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.95 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-2''), 8.48 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-3''), 8.21 (d, 1 H, *J* 8.5 Hz, H-8''), 8.15 (dd, 1 H, *J* 8.5 und 1.5 Hz, H-5''), 7.77 (s, 1 H, H-10), 7.75-7.71 (ddd, 1 H, *J* 8.4, 6.9 und 1.4 Hz, H-7''), 7.62-7.58 (ddd, 1 H, *J* 8.3, 6.7 und 1.3 Hz, H-6''), 3.89-3.84 (dd, 1 H, *J* 10.7 und 7.5 Hz, H-9), 3.79-3.76 (dd, 1 H, *J* 10.7 und 5.1 Hz, H-9), 3.47-3.39 (m, 1 H, H-7), 3.21-3.15 (m, 1 H, H-2), 2.88-2.80 (m, 1 H, H-7), 2.72-2.68 (m, 1 H, H-4), 2.22-2.14 (m, 1 H, H-3), 2.02-1.95 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.73-1.67 (ddd, 1 H, *J* 13.4, 7.8 und 2.1 Hz, H-3), 0.93 (m, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) und 0.11 (s, 6 H, SiCH<sub>3</sub>).



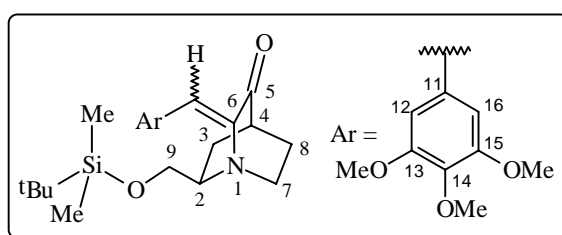
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  206.04 (C, C-5), 150.17 (CH, C-2''), 149.51 (C, C-6), 148.53 (C, C-10''), 137.52 (C, C-4''), 130.32 (CH, C-8''), 129.15 (CH, C-7''), 127.24 (C, C-9''), 126.94 (CH, C-6''), 123.41 (CH, C-5''), 123.19 (CH, C-10), 117.17 (CH, C-3''), 64.45 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 57.86 (CH, C-2), 41.05 (CH, C-4), 40.97 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 28.71 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 25.99 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 25.90 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.31 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.33 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2956  $\text{cm}^{-1}$  s, 2928 s, 2884 m, 2856 m, 1704 s, 1628 m, 1580 w, 1508 m, 1464 m, 1420 w, 1388 w, 1265 s, 1132 m, 1116 s, 1084 m, 1040 w, 840 s.

**MS-MAT** (110 °C):  $m/z$  408 ( $\text{M}^+$ , 7.47), 393 (3.73), 379 (1.67), 351 (100.00), 323 (10.32), 296 (3.15), 273 (7.78), 249 (3.97), 224 (4.90), 209 (4.90), 187 (6.08), 157 (14.14), 129 (12.52).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ ): ber.: 408.2233, gef.: 408.2232.

(1*S*,2*R*,4*S*)-2-(<sup>t</sup>Butyldimethylsilanyloxymethyl)-(E/Z)-6-(13,14,15-trimethoxyphenylmethyliden)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-on **230b**



TBDMS-geschütztes Quincoridin-Rubanon **182a** (100 mg, 0.37 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XX** bei 75 °C zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **230b** (68 %, 113 mg, 0.25 mmol, 71:29 *Z/E*-Gemisch) umgesetzt.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38 (s, 2 H, H-12, H-16), 7.16 (s, 1 H, H-10), 3.87 (s, 3 H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.92-3.83 (m, 8 H, Ar-OCH<sub>3</sub>, H-9, H-9), 3.35-3.25 (m, 2 H, H-2, H-7), 3.23-3.13 (m, 1 H, H-7), 2.65-2.61 (m, 1 H, H-4), 2.17-2.02 (m, 4 H, H-3, H-8, H-8, H-3), 0.86 (m, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ) und -0.08 (s, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

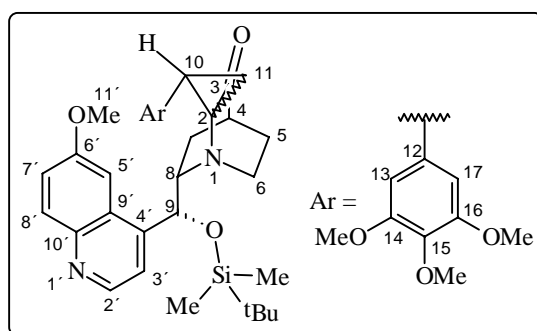
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  204.83 (C, C-5), 153.36 (C, C-13), 153.34 (C, C-14), 153.24 (C, C-15), 139.97 (C, C-6), 136.79 (C, C-11), 128.98 (CH, C-10), 109.02 (CH, C-12, C-16), 65.04 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 60.95 (CH, C-2), 56.16 ( $\text{CH}_3$ , OMe), 48.25 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 40.16 (CH, C-4), 27.75 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 25.95 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.27 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 18.16 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.43 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3008  $\text{cm}^{-1}$  s, 2960 s, 2940 s, 2872 w, 1700 m, 1620 s, 1576 s, 1504 s, 1464 s, 1420 m, 1376 w, 1328 m, 1248 s, 1128 s, 1104 m, 1024 m, 1000 m.

**MS-MAT** (100 °C):  $m/z$  447 ( $\text{M}^+$ , 1.11), 390 (2.05), 333 (2.94), 305 (2.29), 291 (1.25), 250 (1.14), 222 (1.48), 212 (2.63), 198 (100.00), 183 (15.54), 155 (7.14), 127 (22.90), 75 (36.64).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_1\text{O}_5\text{Si}$ ): ber.: 447.2441, gef.: 447.2444.

(2*R/S*,4*S*,8*S*,9*R*,10*R/S*)-9-(<sup>t</sup>Butyldimethylsilanyloxy)-2-[10-(13,14,15-trimethoxyphenyl)-cyclopropyl]-6'-methoxy-ruban-3-on **231**



TBDMS-geschütztes  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton **228c** (100 mg, 0.17 mmol, 1 eq) wurde in abs. DMF gelöst und tropfenweise zu einer 45 min lang bei Raumtemperatur unter Argon vorgerührten Lösung von Trimethylsulfoxoniumiodid (47 mg, 0.22 mmol, 1.3 eq) und NaH (10 mg, 0.22 mmol, 1.3 eq) in abs. DMF gegeben. Das orangefarbene Reaktionsgemisch wurde 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und mehrfach gründlich mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), abfiltriert und eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung des intensiv-gelben Rohproduktes (EtOAc/MeOH 20:1) wurde das Cyclopropan **231** (63 %, 64 mg, 0.10 mmol, 77:23 Diastereomergemisch bezogen auf die Konfiguration an C2) erhalten. In den folgenden Spektren werden meistens nur die Daten des Hauptdiastereomers angegeben.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.79 / 8.62 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-2'), 8.09 / 8.04 (d, 1 H, *J* 9.3 Hz, H-8'), 7.55 (d, 1 H, *J* 4.4 Hz, H-3'), 7.43-7.32 (m, 1 H, H-7'), 7.17 / 7.07 (d, 1 H, *J* 2.6 Hz, H-5'), 6.39 (s, 2 H, H-12, H-16), 5.61 / 5.35 / 4.89 / 4.78 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-9), 3.56 / 3.53 (s, 3 H, H-11'), 3.48 (s, 9 H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.24-3.15 (m, 1 H, H-8), 2.95-2.83 (m, 1 H, H-6), 2.71-2.62 (m, 3 H, H-6, H-10, H-4), 2.35-2.28 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.12-1.78 (m, 4 H, H-5, H-5, H-11, H-11), 0.92 / 0.85 / 0.82 / 0.80 (m, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.07 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und -0.39 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

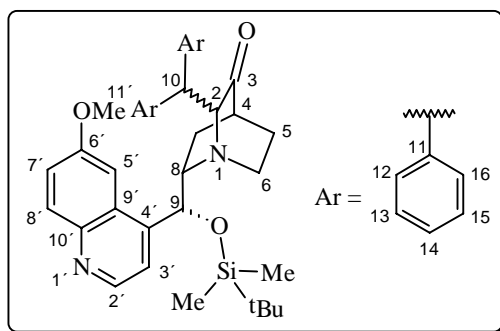
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  219.26 (C, C-3), 157.91 (C, C-6'), 152.76 (C, C-13, C-14, C-15), 147.63 (CH, C-2'), 146.58 (C, C-10'), 144.26 (C, C-4'), 136.91 (C, C-11), 131.85 (CH, C-8'), 126.51 (C, C-9'), 121.47 (CH, C-7'), 118.45 (CH, C-3'), 104.94 (CH, C-12, C-16), 101.17 (CH, C-5'), 71.69 (CH, C-9), 60.71 (CH, C-8), 56.08 (CH<sub>3</sub>, Ar-OMe), 55.93 (CH<sub>3</sub>, Ar-OMe), 55.57 (CH<sub>3</sub>, Ar-OMe), 55.42 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 42.22 (CH, C-4), 41.10 (CH<sub>2</sub>, C-6), 39.39 (CH, C-10), 34.58 (C, C-2), 29.69 (CH<sub>2</sub>, C-7), 26.77 (CH<sub>2</sub>, C-11), 25.80 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.86 (CH<sub>2</sub>, C-5), 17.97 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.65 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -5.25 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  3000 cm<sup>-1</sup> w, 2956 s, 2932 s, 2856 m, 1708 m, 1620 m, 1588 s, 1504 m, 1464 s, 1432 m, 1412 m, 1360 w, 1328 m, 1240 s, 1184 w, 1128 s, 1036 m, 1004 m, 872 m, 836 s.

**MS-FAB**: *m/z* 641 (M<sup>+</sup>+Na, 10), 619 (M<sup>+</sup>+1, 100), 604 (4).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>35</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si): ber.: 618.3125, gef.: 618.3124.

(2*R,S*,4*S*,8*S*,9*R*)-9-*t*-Butyldimethylsilanyloxy-2-(10,10-bisphenylmethyl)-6'-methoxy-ruban-3-on **232**



TBDMS-geschütztes  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton **228a** (156 mg, 0.30 mmol, 1 eq) wurde bei Raumtemperatur unter Argon in abs. Toluol (1.5 ml) gelöst, auf 0 °C eingekühlt und nach 10 min Rühren bei 0 °C tropfenweise mit einer Lösung von PhMgBr in Et<sub>2</sub>O (1.0 M Lösung, 0.46 ml, 0.46 mmol, 1.5 eq) versetzt. Das homogene gelbliche Reaktionsgemisch wurde 1 h lang bei 0 °C und 10 h lang bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit ges. NaHCO<sub>3</sub>- und ges. NaCl-Lösung versetzt und mehrfach mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und eingengt. Das gewünschte

Benzylidenderivat **232** konnte durch säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc) erhalten werden (52 %, 93 mg, 0.16 mmol, 56:44 Diastereomerengemisch).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.78 / 8.64 (d, 1 H, *J* 4.3 Hz, H-2'), 8.08 / 8.05 (d, 1 H, *J* 9.2 Hz, H-8'), 7.72 (d, 1 H, *J* 2.7 Hz, H-5'), 7.51-6.95 (m, 10 H, H-3', H-7', 8 Ar-H), 6.75-6.61 (m, 2 H, Ar-H), 5.67 / 5.03 (d, 1 H, *J* 4.7 Hz, H-9), 3.96 / 3.75 (s, 3 H, H-11'), 3.36-3.27 (m, 1 H, H-8), 3.09-2.98 (m, 1 H, H-2), 2.84-2.77 (m, 3 H, H-6, H-6, H-10), 2.55-2.48 (m, 1 H, H-4), 2.37-2.24 (m, 1 H, H-7), 2.15-2.00 (m, 1 H, H-7), 1.79-1.62 (m, 2 H, H-5, H-5), 0.96 (m, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.13 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>) und -0.32 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>).

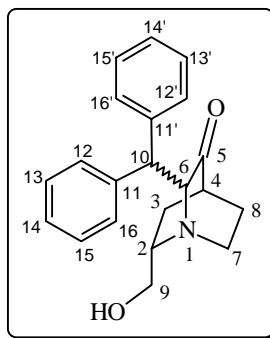
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 220.24 (C, C-3), 157.55 (C, C-6'), 147.39 (CH, C-2'), 145.38 (C, C-10'), 144.88 (C, C-4'), 136.66 (C, Ar-C), 134.82 (C, Ar-C), 131.79 (CH, C-8'), 128.43 (CH, Ar-H), 128.26 (CH, Ar-H), 127.76 (CH, Ar-H), 127.08 (CH, Ar-H), 126.15 (C, C-9'), 125.93 (CH, Ar-H), 125.09 (CH, Ar-H), 121.71 (CH, C-7'), 119.41 (CH, C-3'), 100.27 (CH, C-5'), 74.85 / 70.42 (CH, C-9), 58.15 (CH, C-8), 55.19 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 44.26 (CH<sub>2</sub>, C-6), 54.96 (CH, C-2), 38.72 (CH, C-4), 30.16 (CH, C-10), 28.91 (CH<sub>2</sub>, C-7), 25.81 (CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.74 (CH<sub>2</sub>, C-5), 18.07 (C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.71 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -5.18 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3000 cm<sup>-1</sup> m, 2956 s, 2932 s, 2856 m, 1724 m, 1620 s, 1600 m, 1508 m, 1472 s, 1452 m, 1360 m, 1300 w, 1256 s, 1240 s, 1180 w, 1096 s, 1076 s, 1032 m, 1004 m, 836 s.

**MS-MAT** (150 °C): *m/z* 592 (M<sup>+</sup>, 2.74), 564 (3.15), 535 (2.16), 461 (1.30), 419 (1.37), 397 (3.71), 326 (2.89), 299 (14.45), 263 (20.16), 237 (26.46), 209 (66.36), 193 (41.07), 180 (34.11), 149 (45.15), 135 (28.12), 105 (100.00), 91 (34.39), 78 (38.45).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>37</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si): ber.: 592.3121, gef.: 592.3126.

(1*S*,2*S*,4*S*,6*R*/*S*)-2-(Hydroxymethyl)-6-(10,10-bisphenylmethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-on **233a**



Ungeschütztes  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton **229a** (181 mg, 0.75 mmol, 1 eq) wurde bei Raumtemperatur unter Argon in abs. Toluol (1.5 ml) gelöst, auf 0 °C eingekühlt und nach 10 min Rühren bei 0 °C tropfenweise mit einer Lösung von PhMgBr in Et<sub>2</sub>O (1.0 M Lösung, 1.12 ml, 1.12 mmol, 1.5 eq) versetzt. Das homogene gelbliche Reaktionsgemisch wurde 10 h lang bei 0 °C gerührt, anschließend mit ges. NaHCO<sub>3</sub>- und ges. NaCl-Lösung versetzt und mehrfach mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc) konnte das gewünschte Benzylidenderivat **233a** (49 %, 117 mg, 0.36 mmol, 74:26 Diastereomerengemisch) erhalten werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.92-7.88 (m, 1 H, Ph-H), 7.70-7.65 (m, 1 H, Ph-H), 7.42-7.17 (m, 8 H, Ph-H), 3.77-3.61 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.38-3.31 (m, 1 H, H-7), 3.26-3.18 (m, 2 H, H-6, H-2), 2.95-2.86 (m, 1 H, H-7), 2.68-2.65 (m, 1 H, H-4), 2.20-2.13 (m, 1 H, H-3), 2.05-1.88 (m, 3 H, H-10, H-8, H-8) und 1.44-1.31 (m, 1 H, H-3).

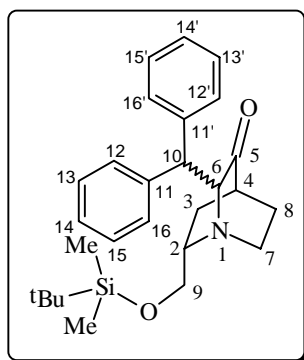
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  205.71 (C, C-5), 133.52 (C, Ar-C), 131.72 (CH, Ph-H), 129.83 (CH, Ph-H), 129.30 (CH, Ph-H), 128.59 (CH, Ph-H), 127.51 (CH, Ph-H), 62.39 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 58.19 (CH, C-2), 54.63 (CH, C-6), 40.44 (CH, C-4), 39.53 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 38.18 / 37.71 (CH, C-10), 28.39 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 26.15 ( $\text{CH}_2$ , C-8).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3491  $\text{cm}^{-1}$  w, 3056 w, 2999 m, 2949 s, 2869 m, 1730 s, 1625 s, 1602 m, 1453 m, 1409 w, 1338 w, 1254 m, 1230 s, 1180 w, 1114 m, 1066 m, 1030 s, 1015 s.

**MS-MAT** (140 °C):  $m/z$  321 ( $\text{M}^+$ , 90.15), 291 (100.00), 262 (91.87), 244 (69.47), 215 (54.16), 198 (69.85), 178 (31.49), 167 (81.86), 130 (47.87), 105 (97.27), 91 (89.38).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_1\text{O}_2$ ): ber.: 321.1729, gef.: 321.1731.

(1*S*,2*S*,4*S*,6*R*/*S*)-2-(*t*-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-6-(10,10-bisphenylmethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-on **233b**



TBDMS-geschütztes  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton **229b** (266 mg, 0.75 mmol, 1 eq) wurde bei Raumtemperatur unter Argon in abs. Toluol (1.5 ml) gelöst, auf 0 °C eingekühlt und nach 10 min Rühren bei 0 °C tropfenweise mit einer Lösung von  $\text{PhMgBr}$  in  $\text{Et}_2\text{O}$  (1.0 M Lösung, 1.12 ml, 1.12 mmol, 1.5 eq) versetzt. Das homogene gelbliche Reaktionsgemisch wurde 15 min lang bei 0 °C und 10 h lang bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ - und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung versetzt sowie mehrfach mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, abfiltriert und eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes ( $\text{EtOAc}$ ) konnte das gewünschte Benzylidenderivat **233b** (54 %, 175 mg, 0.40 mmol, 60:40 Diastereomergemisch) erhalten werden.

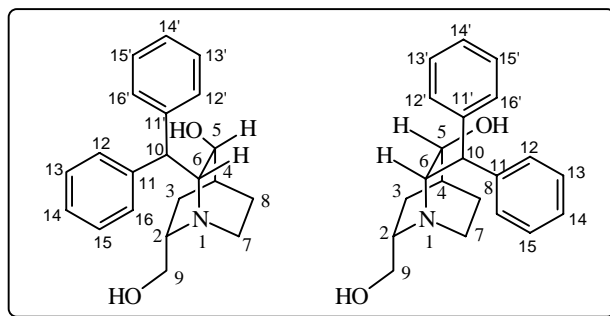
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.21-8.18 / 8.11-8.09 (m, 1 H, Ph-H), 7.73-7.70 / 7.66-7.64 (m, 1 H, Ph-H), 7.50-7.14 (m, 8 H, Ph-H), 3.96-3.88 (m, 1 H, H-9), 3.84-3.76 (m, 1 H, H-9), 3.44-3.30 (m, 1 H, H-7), 3.24-3.09 (m, 1 H, H-2), 2.89-2.81 (m, 2 H, H-7, H-6), 2.66-2.62 / 2.45-2.42 (m, 1 H, H-4), 2.19-2.09 (m, 1 H, H-3), 2.04-1.82 (m, 3 H, H-10, H-8, H-8), 1.68-1.62 (ddd, 1 H,  $J$  13.3, 7.6 und 2.1 Hz, H-3), 1.01 (m, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ) und 0.20 (s, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  219.49 / 217.91 (C, C-5), 134.01 (C, Ar-C), 133.42 (C, Ar-C), 132.45 (CH, Ph-H), 128.54 (CH, Ph-H), 128.13 (CH, Ph-H), 127.20 (CH, Ph-H), 126.41 (CH, Ph-H), 64.88 / 64.57 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 57.73 (CH, C-2), 51.72 / 50.11 (CH, C-6), 41.03 (CH, C-4), 40.72 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 38.68 / 38.17 (CH, C-10), 28.95 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 26.20 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 25.91 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.35 (C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.29 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3064  $\text{cm}^{-1}$  w, 3000 m, 2956 s, 2928 s, 2860 m, 1724 s, 1624 m, 1600 m, 1492 m, 1452 s, 1388 w, 1360 w, 1252 s, 1180 w, 1116 s, 1072 m, 1028 s, 836 s.

**MS-MAT** (130 °C):  $m/z$  435 ( $\text{M}^+$ , 4.33), 407 (3.40), 378 (3.90), 357 (3.44), 342 (4.27), 328 (3.69), 301 (100.00), 272 (15.32), 262 (9.29), 240 (7.02), 198 (8.70), 184 (8.74), 149 (23.19).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_1\text{O}_2\text{Si}$ ): ber.: 435.2594, gef.: 435.2599.

*(1S,2S,4S,5R/S,6R/S)-2-(Hydroxymethyl)-6-(10,10-bisphenylmethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ol 234*

Ungeschütztes Keton **233a** (115 mg, 0.36 mmol, 1 eq) wurde bei Raumtemperatur unter Argon in abs. THF gelöst, nach 5 min auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  eingekühlt und 15 min lang bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Danach erfolgte die tropfenweise Zugabe von L-Selectrid<sup>®</sup> (1.0 M Lösung in THF, 0.54 ml, 0.54 mmol, 1.5 eq). Die resultierende gelbliche Reaktionslösung wurde 4 h lang bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 2 h lang bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt und anschließend mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt sowie mehrfach gründlich mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), abfiltriert und eingengt. Durch abschließende säulenchromatographische Reinigung (EtOAc/MeOH 20:1) konnte das gewünschte Benzylidendiol **234** (69 %, 80 mg, 0.25 mmol, 69:31 Diastereomerenmischung) erhalten werden.

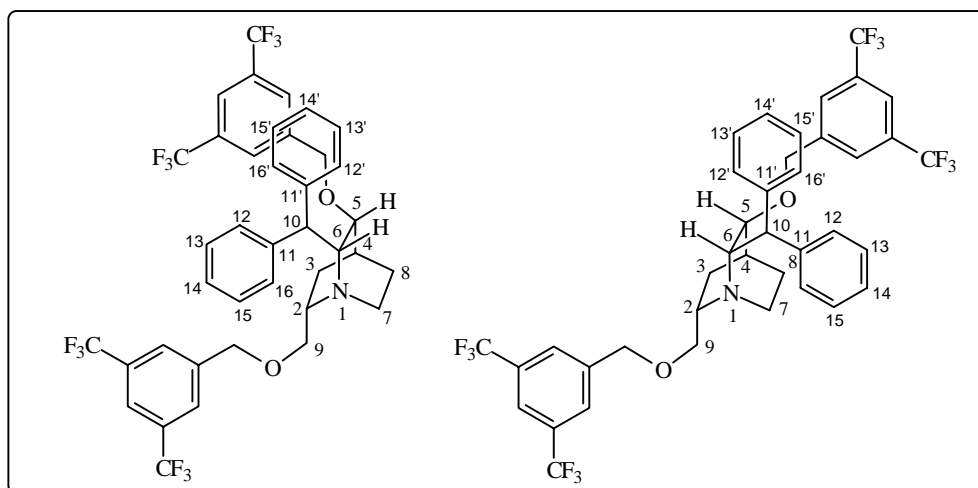
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.70-7.63 (m, 2 H, Ph-H), 7.40-7.21 (m, 8 H, Ph-H), 4.46 / 4.34 (d, 1 H,  $J$  4.0 Hz, H-5), 3.66-3.51 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.32-3.24 (m, 1 H, H-7), 3.20-3.08 (m, 2 H, H-6, H-2), 2.67-2.60 (m, 1 H, H-7), 2.16-2.11 (m, 1 H, H-4), 2.08-1.97 (m, 2 H, H-3, H-10), 1.66-1.58 (m, 1 H, H-8) und 1.53-1.23 (m, 2 H, H-8, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  135.53 (C, Ar-C), 129.29 (CH, Ph-H), 128.26 (CH, Ph-H), 127.94 (CH, Ph-H), 127.48 (CH, Ph-H), 127.13 (CH, Ph-H), 70.79 (CH, C-5), 62.08 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 58.03 (CH, C-2), 56.46 (CH, C-6), 40.38 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 37.69 (CH, C-4), 32.15 / 30.33 (CH, C-10), 27.73 / 24.87 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 21.93 / 19.58 ( $\text{CH}_2$ , C-8).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3603  $\text{cm}^{-1}$  w, 3064 w, 2999 m, 2933 s, 2868 m, 1726 s, 1601 m, 1449 m, 1406 w, 1365 m, 1263 m, 1230 s, 1176 w, 1117 w, 1018 s.

**MS-MAT** ( $140\text{ }^{\circ}\text{C}$ ):  $m/z$  323 ( $\text{M}^+$ , 1.21), 321 (22.37), 290 (21.30), 262 (7.03), 245 (100.00), 228 (6.49), 204 (71.57), 199 (27.62), 186 (40.84), 160 (18.64), 131 (26.25), 117 (41.14), 91 (48.06), 77 (30.77).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_1\text{O}_2$ ): ber.: 323.1815, gef.: 323.1813.

*(1S,2S,4S,5R/S,6R/S)-2-[3',5'-Bis-(trifluormethyl)benzyloxymethyl]-6-(10,10-bisphenylmethyl)-5-[3'',5''-Bis-(trifluormethyl)benzyloxy]-1-azabicyclo[2.2.2]octan 235*

Benzhydryldiol **234** (42 mg, 0.13 mmol, 1 eq) wurde unter Argon und bei Raumtemperatur in abs. THF gelöst, auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  eingekühlt und 15 min lang bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nach der Zugabe von KHMDS-Lösung (0.65 ml, 0.33 mmol, 2.5 eq) wurde die homogene Reaktionslösung 30 min lang bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt und mit Bistrifluormethylbenzylbromid (0.06 ml, 0.33 mmol, 2.5 eq) versetzt. Das resultierende hellgelbe Reaktionsgemisch wurde 4 h lang bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt, anschließend mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt und mehrfach gründlich mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), abfiltriert und eingengt. Durch abschließende säulenchromatographische Reinigung des resultierenden Rohproduktes (EtOAc) konnte der Benzylether **235** (82 %, 83 mg, 0.11 mmol, 69:31 Diastereomeren-gemisch) erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.01 (s, 3 H, Ar-H), 7.97-7.82 (m, 8 H, Ph-H), 7.34 (s, 3 H, Ar-H), 7.31-7.17 (m, 2 H, Ph-H), 4.87-4.73 (m, 4 H,  $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 4.24-4.21 / 4.09-4.07 (d, 1 H,  $J$  4.0 Hz, H-5), 3.88-3.78 (m, 1 H, H-9), 3.70-3.50 (m, 2 H, H-9, H-7), 3.29-3.15 (m, 2 H, H-6, H-2), 2.77-2.64 (m, 1 H, H-7), 2.42-2.38 / 2.36-2.32 (m, 1 H, H-4), 2.22-2.04 (m, 2 H, H-3, H-10), 1.74-1.63 (m, 1 H, H-8) und 1.50-1.24 (m, 2 H, H-8, H-3).

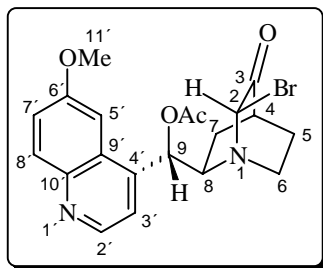
$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  146.84 (C, Ar-C), 140.55 / 139.20 (C, Ar-C), 134.62 (C, Ar-C), 131.91 (C, Ar-C), 131.58 (C, Ar-C), 131.24 (C, Ar-C), 131.15 (C, Ar-C), 128.81 (CH, Ar-H), 128.34 (CH, Ar-H), 127.26 (CH, Ar-H), 127.06 (CH, Ar-H), 126.51 (CH, Ar-H), 125.56 (CH, Ar-H), 124.77 (C,  $\text{CF}_3$ ), 123.97 (C,  $\text{CF}_3$ ), 123.73 (C,  $\text{CF}_3$ ), 123.54 (C,  $\text{CF}_3$ ), 120.92 (CH, Ar-H), 78.02 / 77.66 (CH, C-5), 70.83 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 70.24 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 67.95 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 53.89 (CH, C-2), 53.22 (CH, C-6), 40.23 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 39.04 (CH, C-4), 35.47 (CH, C-10), 29.39 / 26.96 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 23.69 / 22.11 ( $\text{CH}_2$ , C-8).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3087  $\text{cm}^{-1}$  w, 2931 m, 2866 m, 1730 m, 1624 m, 1492 w, 1467 m, 1384 s, 1280 s, 1251 m, 1181 s, 1143 s, 1030 w, 1001 w, 939 m, 895 s.

**MS-FAB**:  $m/z$  775 ( $\text{M}^+$ , 4), 774 ( $\text{M}^+ - 1$ , 8), 712 (10), 698 ( $\text{M}^+ - (4\text{ F}) - 1$ , 100), 678 (6), 606 (8), 548 (13), 530 (11), 482 (11), 470 (24), 454 (54), 409 (12), 305 (24), 281 (20).

### 10.5.3 1,2-Carbonyltransposition von $\alpha$ -bromiertem Rubanon

(2*S*,8*R*,9*S*)-9-Acetoxy-6'-methoxy-2-bromruban-3-on **236**



$\text{Br}_2$  (0.16 ml, 3 mmol, 3 eq) und  $\text{PBr}_3$  (0.11 ml, 1.2 mmol, 1.2 eq) wurden tropfenweise innerhalb eines Zeitraums von 15 min zu einer Lösung von acetyliertem Rubanon **174b** (1 mmol, 1 eq) in Essigsäure bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  unter Argon gegeben. Die homogene Reaktionslösung wurde 6 h lang bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt, anschließend mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ - und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung versetzt sowie mehrfach gründlich mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, abfiltriert und eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 20:1) konnte das gewünschte  $\alpha$ -Bromketon **236** (76 %, 328 mg, 0.76 mmol) isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.89 (d,  $J$  4.4 Hz, H-2'), 8.22 (d,  $J$  9.2 Hz, H-8'), 7.51 (dd,  $J$  9.2 und 2.5 Hz, H-7'), 7.47 (d,  $J$  4.6 Hz, H-3'), 7.39 (d,  $J$  2.6 Hz, H-5'), 6.75 (d,  $J$  6.4 Hz, H-

9), 6.02 (s, H-2), 4.04 (s, 3 H-11'), 3.73 (m, H-8), 3.45 (m, H-6), 2.93 (m, H-6), 2.74 (m, H-4), 2.24 (s, 3 H-13), 2.15-2.03 (m, 2 H-7) und 1.98-1.82 (m, 2 H-5).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 210.73 (C, C-3), 169.11 (C, C-12), 158.89 (C, C-6'), 147.41 (CH, C-2'), 145.61 (C, C-10'), 143.17 (C, C-4'), 130.49 (CH, C-8'), 126.72 (C, C-9'), 120.81 (CH, C-7'), 117.86 (CH, C-3'), 100.90 (CH, C-5'), 72.89 (CH, C-9), 68.10 (CH, C-2), 59.76 (CH, C-8), 56.08 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 44.68 (CH<sub>2</sub>, C-6), 40.27 (CH, C-4), 25.99 (CH<sub>2</sub>, C-5), 25.61 (CH<sub>2</sub>, C-7), 20.91 (CH<sub>3</sub>, C-13).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2944 cm<sup>-1</sup> s, 2872 m, 1736 s, 1714 m, 1620 m, 1592 s, 1508 m, 1472 m, 1432 w, 1372 m, 1308 w, 1228 s, 1132 s, 1080 m, 1028 s.

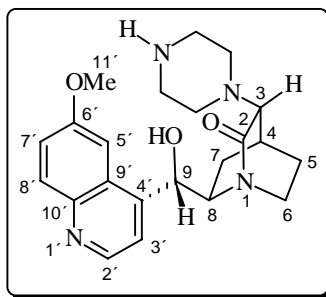
**MS-MAT** (230 °C): *m/z* 434 (M<sup>+</sup>, 6.14), 432 (M<sup>+</sup>, 6.38), 407 (23.92), 405 (22.04), 390 (11.87), 345 (14.56), 325 (65.20), 311 (5.61), 283 (27.78), 265 (92.49), 254 (16.82), 224 (12.35), 212 (15.11), 198 (19.80), 184 (13.27), 172 (100.00), 159 (9.04), 141 (8.22).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Br): ber.: 432.0685, gef.: 432.0661.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift XXI für die Synthese von Lactam-Alkaloiden über eine 1,2-Carbonyltransposition

α-Bromiertes Rubanon **236** (1 eq) wurde zu einer Lösung des betreffenden cyclischen sekundärenamins (10 eq) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml/mmol Alkaloid) gegeben. Die homogene Reaktionslösung wurde 10 h lang bei Raumtemperatur unter Argon gerührt und anschließend bei erhöhter Temperatur eingengt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels und des überschüssigen sekundärenamins wurde das resultierende Rohprodukt säulenchromatographisch (EtOAc/MeOH 6:1) gereinigt.

#### (3*R*,8*R*,9*S*)-6'-Methoxy-3-piperazinyl-ruban-2-on-9-ol **239d**



α-Bromiertes Rubanon **236** (432 mg, 1 mmol, 1 eq) und Piperazin (860 mg, 10 mmol, 10 eq) wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift XXI zum umgelagerten Lactamalkaloid **239d** (51 %, 201 mg, 0.51 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.71 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-2'), 8.03 (d, 1 H, *J* 9.2 Hz, H-8'), 7.46 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-3'), 7.44 (d, 1 H, *J* 2.6 Hz, H-5'), 7.37 (dd, 1 H, *J* 9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 5.05 (d, 1 H, *J* 4.7 Hz, H-9), 3.90 (s, 3 H, H-11'), 3.68 (m, 1 H, H-8), 3.54 (m, 2 H, H-15, H-15), 3.44 (m, 2 H, H-12, H-12), 3.35 (m, 1 H, H-3), 3.22-3.15 (m, 2 H, H-6, H-6), 3.07 (s, 1 H, NH), 2.96-2.85 (m, 4 H, H-13, H-13 H-14, H-14), 2.68 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.51 (m, 1 H, H-4) und 1.69-1.51 (m, 2 H, H-5, H-5).

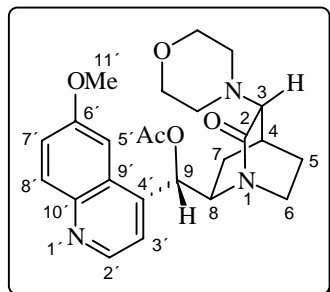
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.57 (C, C-2), 157.83 (C, C-6'), 147.47 (CH, C-2'), 146.48 (C, C-10'), 144.49 (C, C-4'), 131.56 (CH, C-8'), 127.71 (C, C-9'), 121.42 (CH, C-7'), 119.04 (CH, C-3'), 102.22 (CH, C-5'), 73.72 (CH, C-9), 70.41 (CH, C-3), 69.28 (CH, C-8), 57.26 (CH<sub>2</sub>, C-6), 55.79 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 53.51 (CH<sub>2</sub>, C-14), 51.99 (CH<sub>2</sub>, C-13), 46.01 (CH<sub>2</sub>, C-15), 41.93 (CH<sub>2</sub>, C-12), 39.37 (CH, C-4), 33.60 (CH<sub>2</sub>, C-7), 28.44 (CH<sub>2</sub>, C-5).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3604 cm<sup>-1</sup> w, 3440 m, 3072 w, 3000 m, 2972 s, 2860 s, 1624 s, 1508 m, 1472 m, 1432 w, 1368 m, 1300 w, 1240 s, 1172 m, 1144 m, 1116 s, 1084 s, 1032 m, 1008 m.

**MS-MAT (180 °C):**  $m/z$  396 ( $M^+$ , 15.18), 354 (5.42), 310 (100.00), 283 (21.08), 269 (20.41), 251 (15.33), 237 (11.89), 225 (15.92), 213 (83.47), 188 (25.25), 172 (17.40), 159 (25.83), 155 (22.69), 140 (16.86), 128 (11.02), 116 (23.79), 114 (22.95), 100 (17.48), 96 (9.62), 91 (14.36), 86 (8.47).

**MS-FAB:**  $m/z$  397 (48,  $M^+ + 1$ ).

(3*R*,8*R*,9*S*)-6'-Methoxy-3-morpholinyl-ruban-2-on-9-ol *endo*-239c



$\alpha$ -Bromiertes Rubanon **236** (432 mg, 1 mmol, 1 eq) und Morpholin (860 mg, 10 mmol, 10 eq) wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift XXI zum epimerenreinen umgelagerten Lactamalkaloid *endo*-**239d** (56 %, 223 mg, 0.56 mmol) umgesetzt. Veränderte Reaktionsbedingungen führten zur Epimerisierung an C3 und zur intramolekularen Cyclisierung zum tricyclischen Lactam **240**.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.85 (d, 1 H,  $J$  4.6 Hz, H-2'), 8.14 (d, 1 H,  $J$  9.3 Hz, H-8'), 7.53 (d, 1 H,  $J$  4.5 Hz, H-3'), 7.49 (dd, 1 H,  $J$  9.2 und 2.5 Hz, H-7'), 7.16 (d, 1 H,  $J$  2.5 Hz, H-5'), 5.06 (s, 1 H, H-9), 4.02 (s, 3 H, H-11'), 3.77 (m, 4 H, H-13, H-13, H-14, H-14), 3.67 (m, 2 H, H-15, H-15), 3.52 (m, 2 H, H-12, H-12), 3.23 (m, 1 H, H-3), 3.15 (m, 1 H, H-8), 2.79 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.28 (m, 1 H, H-4), 1.85 (m, 2 H, H-7, H-7) und 1.35 (m, 2 H, H-5, H-5).

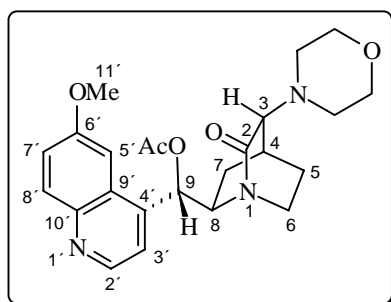
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  169.36 (C, C-2), 158.43 (C, C-6'), 147.26 (CH, C-2'), 144.57 (C, C-10'), 142.49 (C, C-4'), 131.98 (CH, C-8'), 126.29 (C, C-9'), 122.16 (CH, C-7'), 117.75 (CH, C-3'), 102.39 (CH, C-5'), 74.71 (CH, C-9), 73.19 (CH, C-3), 68.22 (CH, C-8), 67.59 (CH<sub>2</sub>, C-14), 66.83 (CH<sub>2</sub>, C-13), 57.34 (CH<sub>2</sub>, C-6), 55.79 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 46.67 (CH<sub>2</sub>, C-15), 44.71 (CH<sub>2</sub>, C-12), 40.35 (CH, C-4), 25.81 (CH<sub>2</sub>, C-7), 25.34 (CH<sub>2</sub>, C-5).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  3436 cm<sup>-1</sup> w, 3080 w, 3000 m, 2972 s, 2860 s, 1636 s, 1508 m, 1460 m, 1432 m, 1392 w, 1360 m, 1300 w, 1268 s, 1248 s, 1180 m, 1112 s, 1068 m, 1028 s, 832 s.

**MS-MAT (180 °C):**  $m/z$  397 ( $M^+$ , 37.04), 382 (2.68), 366 (3.12), 356 (5.44), 310 (100.00), 295 (11.69), 283 (99.82), 265 (51.09), 251 (17.56), 237 (13.89), 225 (15.04), 214 (82.53), 189 (25.66), 172 (18.06), 160 (31.17), 154 (31.52), 140 (14.97), 129 (30.55), 117 (24.20), 114 (20.83), 100 (33.19), 96 (19.64), 86 (39.22).

**HRMS** ( $M^+ = C_{22}H_{27}N_3O_4$ ): ber.: 397.0341, gef.: 397.0121.

(3*S*,8*R*,9*S*)-6'-Methoxy-3-morpholinyl-ruban-2-on-9-ol *exo*-239c



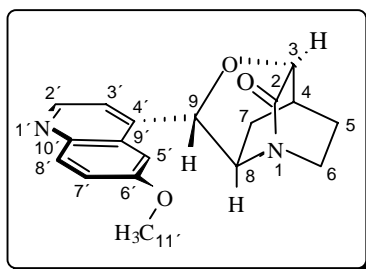
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.77 (d, 1 H,  $J$  4.4 Hz, H-2'), 8.08 (d, 1 H,  $J$  9.2 Hz, H-8'), 7.46 (m, 2 H, H-3', H-5'), 7.38 (dd, 1 H,  $J$  9.2 und 2.5 Hz, H-7'), 5.18 (s, 1 H, H-9), 3.95 (s, 3



H, H-11'), 3.61 (m, 1 H, H-8), 3.56 (m, 4 H, H-13, H-13, H-14, H-14), 3.33 (m, 2 H, H-15, H-15), 3.27 (m, 2 H, H-12, H-12), 3.23 (s, 1 H, H-3), 2.82 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.49 (m, 1 H, H-4), 2.45-2.39 (m, 2 H, H-5, H-5) und 1.72-1.51 (m, 2 H, H-7, H-7).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.12 (C, C-2), 158.27 (C, C-6'), 147.41 (CH, C-2'), 145.34 (C, C-10'), 144.49 (C, C-4'), 132.08 (CH, C-8'), 127.18 (C, C-9'), 121.44 (CH, C-7'), 118.65 (CH, C-3'), 100.99 (CH, C-5'), 71.49 (CH, C-9), 69.19 (CH, C-3), 67.52 (CH, C-8), 66.83 (CH<sub>2</sub>, C-14), 66.02 (CH<sub>2</sub>, C-13), 57.36 (CH<sub>2</sub>, C-6), 55.85 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 45.52 (CH<sub>2</sub>, C-15), 42.01 (CH<sub>2</sub>, C-12), 39.92 (CH, C-4), 29.33 (CH<sub>2</sub>, C-5), 25.31 (CH<sub>2</sub>, C-7).

(3*R*,8*R*,9*S*)-3,9-Epoxy-6'-methoxy-ruban-2-on **240**



$\alpha$ -Bromiertes Rubanon **236** (217 mg, 1 mmol, 1 eq) wurde zu einer Lösung von Piperazin (430 mg, 5 mmol, 5 eq) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) gegeben. Die homogene Reaktionslösung wurde 72 h lang bei Raumtemperatur unter Argon gerührt und anschließend teilweise eingengt. Danach erfolgte die Zugabe von KOH (280 mg, 5 mmol, 10 eq), TBAI (10 mg) und H<sub>2</sub>O (2 ml) sowie einstündiges Rühren bei 40°C. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und mehrfach gründlich mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), abfiltriert und eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung (EtOAc/MeOH 20:1) konnte das tricyclische Lactam **240** (53 %, 82 mg, 0.26 mmol) isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.85 (d, 1 H, *J* 4.6 Hz, H-2'), 8.14 (d, 1 H, *J* 9.2 Hz, H-8'), 7.52 (d, 1 H, *J* 4.5 Hz, H-3'), 7.48 (dd, *J* 9.2 und 2.6 Hz, H-7'), 7.16 (d, 1 H, *J* 2.5 Hz, H-5'), 6.43 (s, 1 H, H-9), 4.02 (s, 3 H, H-11'), 3.61 (m, 1 H, H-8), 3.49 (s, 1 H, H-3), 3.22 (m, 1 H, H-6), 3.05 (t, 1 H, *J* 4.3 Hz, H-4), 2.79 (m, 1 H, H-6), 1.84 (m, 2 H, H-7, H-7), 1.35 (m, 1 H, H-5), 0.96 (m, 1 H, H-5).

**NOE** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): H-5' eingestr. (7.16): H-9 (20.5 %), H-8 (6.4 %), H-11' (7.1 %), H-6 (0.7 %); H-9 eingestr. (6.43): H-8 (4.9 %), H-5' (21.6 %); H-3 eingestr. (3.49): H-6 (2.5 %), H-5 (2.6 %), H-4 (4.4 %), H-3' (2.3 %), H-9 (0.7 %); H-4 eingestr. (3.05): H-3 (5.2 %), H-7<sub>endo</sub> (6.6 %), H-5 (2.6 %), H-3' (1.7 %).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.23 (C, C-2), 158.43 (C, C-6'), 147.70 (CH, C-2'), 144.42 (C, C-10'), 139.29 (C, C-4'), 132.41 (CH, C-8'), 125.77 (C, C-9'), 121.64 (CH, C-7'), 118.79 (CH, C-3'), 100.96 (CH, C-5'), 79.96 (CH, C-9), 68.69 (CH, C-3), 62.23 (CH, C-8), 56.00 (CH<sub>3</sub>, C-11'), 52.39 (CH<sub>2</sub>, C-6), 43.55 (CH, C-4), 31.18 (CH<sub>2</sub>, C-7), 27.39 (CH<sub>2</sub>, C-5).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2960 cm<sup>-1</sup> s, 2880 s, 1744 s, 1668 m, 1620 s, 1596 m, 1508 m, 1472 m, 1432 w, 1360 w, 1344 m, 1264 s, 1232 s, 1180 w, 1108 m, 1084 s, 1028 s, 1004 m, 908 m.

**MS-MAT** (108 °C): *m/z* 310 (M<sup>+</sup>, 100.00), 295 (12.08), 281 (10.91), 269 (21.26), 265 (31.52), 251 (15.88), 241 (10.74), 223 (14.19), 210 (21.37), 201 (15.28), 184 (12.83), 172 (9.55), 159 (8.13), 141 (8.20), 116 (10.78), 96 (14.02).

**MS-FAB**: *m/z* 310 (M<sup>+</sup>, 310), 265 (56), 210 (24), 197 (36).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>): ber.: 310.1049, gef.: 310.0967.

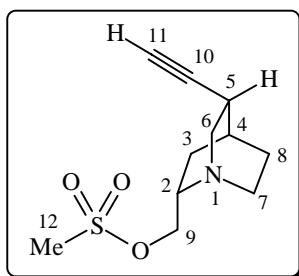
## 10.6 Versuche zu Abschnitt 7

### 10.6.1 Halogenierung von Quincorin- und Quincoridinderivaten an C9

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift XXII für die Synthese der C9-Halogenide

Das betreffende ungeschützte Quincorin- oder Quincoridinderivat (1 eq) wurde unter Argon und bei Raumtemperatur in abs. DCM (5 ml/mmol) gelöst, nach 10 min Rühren mit abs. Et<sub>3</sub>N (2.0 eq) versetzt und auf 0 °C eingekühlt. Nach 15 min Rühren bei 0 °C erfolgte die langsame tropfenweise Zugabe von Methansulfonsäurechlorid (1.3 eq). Das resultierende orangefarbene Reaktionsgemisch wurde 14 h lang bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit ges. NaHCO<sub>3</sub>- und NaCl-Lösung versetzt sowie mehrfach mit DCM extrahiert. Nach der Trocknung der vereinigten organischen Phasen (MgSO<sub>4</sub>) konnte das gewünschte C9-Mesylat durch säulenchromatographische Reinigung (EtOAc/MeOH 20:1) des resultierenden Rohproduktes erhalten werden. Im Anschluß daran wurde das C9-Mesylat in abs. Dioxan (2 ml/mmol) gelöst und mit fein gepulvertem Lithiumiodid (3 eq) versetzt. Das heterogene gelbliche Reaktionsgemisch wurde 6 h lang bei 100 °C gerührt und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit ges. NaHCO<sub>3</sub>- und ges. NaCl-Lösung versetzt sowie mehrfach mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und bei erhöhter Temperatur eingeeengt. Abschließend erfolgte die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (EtOAc/MeOH 20:1).

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-Methansulfonyloxymethyl-5-ethinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **259**



Ungeschütztes Didehydroquincorin **70** (569 mg, 3.47 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **XXII** mit MsCl (0.35 ml, 4.48 mmol, 1.3 eq) und Et<sub>3</sub>N (0.96 ml, 6.89 mmol, 2.0 eq) zum Mesylat **259** (88 %, 737 mg, 3.04 mmol) umgesetzt.

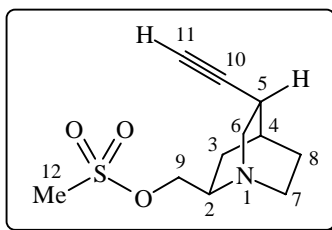
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.22-4.17 (dd, 1 H, *J* 10.8 und 9.2 Hz, H-9), 4.10-4.06 (dd, 1 H, *J* 10.8 und 5.1 Hz, H-9), 3.32-3.19 (m, 2 H, H-6, H-2), 3.06 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>), 2.96-2.85 (m, 2 H, H-6, H-7), 2.66-2.59 (m, 1 H, H-7), 2.55-2.49 (m, 1 H, H-5), 2.17-2.09 (m, 1 H, H-3), 2.09 (d, 1 H, *J* 2.5 Hz, H-11), 1.96-1.92 (m, 1 H, H-4), 1.54-1.38 (m, 2 H, H-8, H-8) und 0.99-0.92 (m, 1 H, H-3).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 87.32 (C, C-10), 69.12 (CH<sub>2</sub>, C-9), 68.98 (CH, C-11), 56.59 (CH<sub>2</sub>, C-6), 54.38 (CH, C-2), 40.38 (CH<sub>2</sub>, C-7), 37.44 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>), 27.24 (CH, C-5), 26.37 (CH, C-4), 25.86 (CH<sub>2</sub>, C-8), 24.49 (CH<sub>2</sub>, C-3).

IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 3305 cm<sup>-1</sup> s, 2952 s, 2870 m, 2110 w, 1474 w, 1453 m, 1414 w, 1398 w, 1342 s, 1265 s, 1230 m, 1137 w, 987 s, 961 s, 940 s, 789 s.

MS-MAT (90 °C): *m/z* 243 (M<sup>+</sup>, 10.23), 204 (3.91), 190 (1.24), 164 (6.08), 148 (31.48), 134 (100.00), 120 (2.50), 106 (10.92), 91 (5.33), 77 (9.66).

HRMS (M<sup>+</sup> = C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>S): ber.: 243.0929, gef.: 243.0929.

*(1S,2R,4S,5R)*-2-Methansulfonyloxymethyl-5-ethinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **260**

Ungeschütztes Didehydroquincoridin **71** (161 mg, 0.98 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **XXII** mit MsCl (0.10 ml, 1.27 mmol, 1.3 eq) und Et<sub>3</sub>N (0.27 ml, 1.95 mmol, 2.0 eq) zum Mesylat **260** (85 %, 202 mg, 0.83 mmol) umgesetzt.

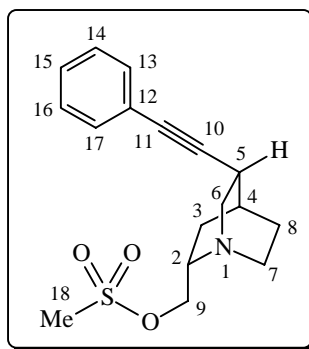
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.35-4.29 (dd, 1 H, *J* 11.0 und 9.4 Hz, H-9), 4.16-4.11 (dd, *J* 11.0 und 5.2 Hz, H-9), 3.22-3.16 (m, 1 H, H-6), 3.10 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>), 2.96-2.89 (m, 2 H, H-6, H-2), 2.87-2.81 (m, 1 H, H-7), 2.57-2.51 (m, 1 H, H-7), 2.49-2.45 (m, 1 H, H-5), 2.15-2.13 (d, 1 H, *J* 2.5 Hz, H-11), 2.00-1.96 (m, 1 H, H-4) und 1.69-1.55 (m, 4 H, H-3, H-8, H-8, H-3).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 86.72 (C, C-10), 69.83 (CH, C-11), 68.57 (CH<sub>2</sub>, C-9), 54.79 (CH, C-2), 48.48 (CH<sub>2</sub>, C-6), 48.42 (CH<sub>2</sub>, C-7), 37.76 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>), 27.94 (CH, C-5), 27.09 (CH, C-4), 24.98 (CH<sub>2</sub>, C-8), 23.87 (CH<sub>2</sub>, C-3).

IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 3305 cm<sup>-1</sup> s, 2949 s, 2870 m, 2112 w, 1456 m, 1414 w, 1342 s, 1254 m, 1230 m, 1174 s, 1139 w, 987 s, 960 s, 939 s, 791 s.

MS-MAT (70 °C): *m/z* 243 (M<sup>+</sup>, 15.31), 204 (6.79), 190 (1.53), 164 (14.59), 148 (29.79), 134 (100.00), 120 (2.42), 106 (11.12), 91 (6.04), 77 (11.82).

HRMS (M<sup>+</sup> = C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>S): ber.: 243.0929, gef.: 243.0928.

*(1S,2S,4S,5R)*-2-Methansulfonyloxymethyl-5-phenylethinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **263a**

Ungeschütztes Phenyl-Didehydroquincorin **88a** (340 mg, 1.41 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **XXII** mit MsCl (0.14 ml, 1.83 mmol, 1.3 eq) und Et<sub>3</sub>N (0.39 ml, 2.82 mmol, 2.0 eq) zum Mesylat **263a** (92 %, 414 mg, 1.29 mmol) umgesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.43-7.39 (m, 2 H, Ph-H), 7.33-7.29 (m, 3 H, Ph-H), 4.33-4.27 (dd, 1 H, *J* 10.9 und 9.2 Hz, H-9), 4.19-4.12 (dd, 1 H, *J* 10.9 und 5.0 Hz, H-9), 3.46-3.38 (m, 1 H, H-2), 3.40-3.34 (dd, 1 H, *J* 13.4 und 10.0 Hz, H-6), 3.11 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>), 3.08-2.99 (m, 2 H, H-6, H-7), 2.82-2.71 (m, 2 H, H-7, H-5), 2.29-2.21 (m, 1 H, H-3), 2.11-2.07 (m, 1 H, H-4), 1.62-1.51 (m, 2 H, H-8, H-8) und 1.08-1.02 (m, 1 H, H-3).

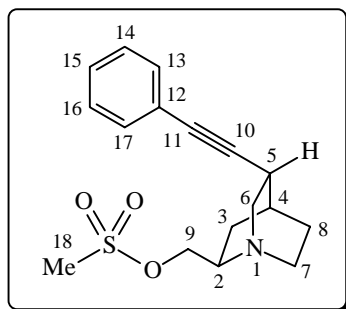
<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 131.60 (CH, C-13, C-17), 128.27 (CH, C-14, C-16), 127.84 (CH, C-15), 123.49 (C, C-12), 92.71 (C, C-10), 81.36 (C, C-11), 69.05 (CH<sub>2</sub>, C-9), 57.12 (CH<sub>2</sub>, C-6), 54.60 (CH, C-2), 40.53 (CH<sub>2</sub>, C-7), 37.96 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>), 28.18 (CH, C-5), 26.77 (CH, C-4), 25.98 (CH<sub>2</sub>, C-8), 24.81 (CH<sub>2</sub>, C-3).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  2952 cm<sup>-1</sup> s, 2888 m, 2869 m, 2224 w, 1599 m, 1490 m, 1454 m, 1413 m, 1344 s, 1258 m, 1230 m, 1175 s, 1132 w, 1050 m, 987 s, 961 s.

**MS-MAT** (80 °C):  $m/z$  319 (M<sup>+</sup>, 6.04), 283 (2.12), 210 (26.41), 128 (7.13), 85 (100.00).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>S): ber.: 319.1242, gef.: 319.1242.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-Methansulfonyloxymethyl-5-phenylethynyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **264**



Ungeschütztes Phenyl-Didehydroquincoridin **89a** (340 mg, 1.41 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **XXII** mit MsCl (0.14 ml, 1.83 mmol, 1.3 eq) und Et<sub>3</sub>N (0.39 ml, 2.82 mmol, 2.0 eq) zum Mesylat **264** (87 %, 392 mg, 1.23 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.41-7.37 (m, 2 H, Ph-H), 7.30-7.27 (m, 3 H, Ph-H), 4.42-4.36 (dd, 1 H,  $J$  10.9 und 9.3 Hz, H-9), 4.22-4.18 (dd, 1 H,  $J$  10.9 und 5.1 Hz, H-9), 3.26-3.14 (m, 2 H, H-6, H-2), 3.08 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>), 3.05-2.86 (m, 2 H, H-6, H-7), 2.78-2.73 (m, 1 H, H-7), 2.41-2.36 (m, 1 H, H-5), 2.08-2.03 (m, 1 H, H-4) und 1.71-1.58 (m, 4 H, H-3, H-8, H-8, H-3).

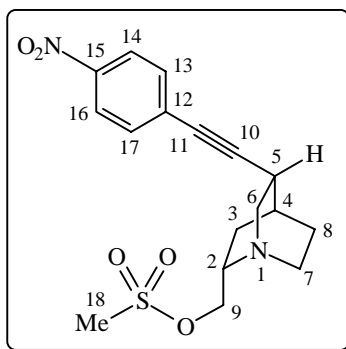
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  131.64 (CH, C-15), 128.33 (CH, C-13, C-17), 127.97 (CH, C-14, C-16), 123.33 (C, C-12), 91.91 (C, C-10), 82.16 (C, C-11), 68.53 (CH<sub>2</sub>, C-9), 54.88 (CH, C-2), 48.82 (CH<sub>2</sub>, C-6), 48.48 (CH<sub>2</sub>, C-7), 37.79 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>), 28.75 (CH, C-5), 27.34 (CH, C-4), 24.96 (CH<sub>2</sub>, C-8), 24.11 (CH<sub>2</sub>, C-3).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  2949 cm<sup>-1</sup> s, 2880 w, 2224 w, 1599 w, 1490 m, 1443 w, 1413 w, 1344 s, 1254 m, 1230 m, 1174 s, 1111 w, 1097 w, 1070 w, 987 s, 960 s, 941 s, 822 m.

**MS-MAT** (110 °C):  $m/z$  319 (M<sup>+</sup>, 23.56), 283 (3.93), 240 (3.54), 224 (29.93), 210 (100.00), 182 (11.26), 154 (5.65), 128 (41.32), 91 (4.47).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>S): ber.: 319.1242, gef.: 319.1243.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-Methansulfonyloxymethyl-5-(15-nitrophenyl-ethynyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan **263b**



Ungeschütztes *p*-Nitrophenyl-Didehydroquincoridin **88c** (970 mg, 3.39 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **XXII** mit MsCl (0.34 ml, 4.41 mmol, 1.3 eq) und Et<sub>3</sub>N (0.94 ml, 6.78 mmol, 2.0 eq) zum Mesylat **263b** (90 %, 1110 mg, 3.05 mmol) umgesetzt.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.18-8.15 (d, 2 H,  $J$  8.9 Hz, H-14, H-16), 7.55-7.52 (d, 2 H,  $J$  8.9 Hz, H-13, H-17), 4.32-4.26 (dd, 1 H,  $J$  10.9 und 9.2 Hz, H-9), 4.18-4.14 (dd, 1 H,  $J$  10.9 und 5.0 Hz, H-9), 3.41-3.34 (m, 2 H, H-6, H-2), 3.10 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{SO}_2$ ), 3.06-2.99 (m, 2 H, H-6, H-7), 2.85-2.80 (m, 1 H, H-5), 2.78-2.70 (m, 1 H, H-7), 2.23-2.16 (m, 1 H, H-3), 2.12-2.08 (m, 1 H, H-4), 1.62-1.51 (m, 2 H, H-8, H-8) und 1.10-1.04 (m, 1 H, H-3).

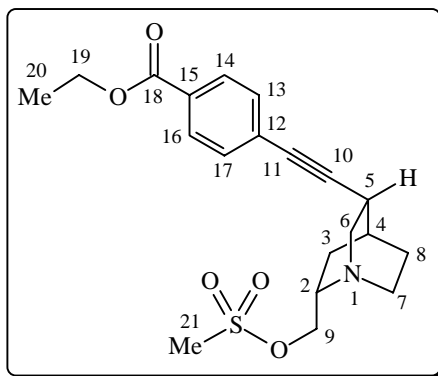
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  144.92 (C, C-15), 130.50 (CH, C-13, C-17), 128.72 (C, C-12), 121.67 (CH, C-14, C-16), 97.03 (C, C-10), 78.03 (C, C-11), 67.25 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 54.92 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 52.78 (CH, C-2), 38.60 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 36.05 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{SO}_2$ ), 26.55 (CH, C-5), 24.82 (CH, C-4), 24.09 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 23.02 ( $\text{CH}_2$ , C-3).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2946  $\text{cm}^{-1}$  s, 2870 w, 2223 w, 1595 s, 1520 s, 1492 w, 1453 w, 1344 s, 1308 m, 1284 w, 1262 s, 1230 m, 1175 s, 1108 m, 1051 w, 988 s, 961 s, 855 s, 823 s.

**MS-FAB**:  $m/z$  365 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 349 (6), 307 (13), 289 (7), 269 (6), 255 (12), 176 (6).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ ): ber.: 364.1093, gef.: 364.1092.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-Methansulfonyloxymethyl-5-(15-ethanoylphenylethynyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan **263c**



Ungeschütztes *p*-Ethanoylphenyl-Didehydroquincorin **88d** (800 mg, 2.56 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **XXII** mit  $\text{MsCl}$  (0.26 ml, 3.32 mmol, 1.3 eq) und  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.71 ml, 5.11 mmol, 2.0 eq) zum Mesylat **263c** (87 %, 869 mg, 2.22 mmol) umgesetzt.

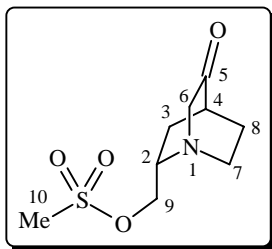
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.99-7.96 (d, 2 H,  $J$  8.6 Hz, H-14, H-16), 7.47-7.45 (d, 2 H,  $J$  8.5 Hz, H-13, H-17), 4.41 (q, 2 H,  $J$  7.2 Hz, H-19), 4.32-4.27 (dd, 1 H,  $J$  10.9 und 9.2 Hz, H-9), 4.19-4.15 (dd, 1 H,  $J$  10.9 und 5.0 Hz, H-9), 3.43-3.34 (m, 2 H, H-6, H-2), 3.10 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{SO}_2$ ), 3.07-2.99 (m, 2 H, H-6, H-7), 2.83-2.70 (m, 2 H, H-7, H-5), 2.26-2.19 (m, 1 H, H-3), 2.11-2.03 (m, 1 H, H-4), 1.64-1.49 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.42-1.38 (t, 3 H,  $J$  7.2 Hz, H-20) und 1.08-1.02 (m, 1 H, H-3).

**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.09 (C, C-18), 131.52 (CH, C-13, C-17), 129.56 (C, C-12), 129.42 (CH, C-14, C-16), 128.18 (C, C-15), 96.03 (C, C-10), 80.87 (C, C-11), 69.09 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 61.11 ( $\text{CH}_2$ , C-19), 56.97 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 54.64 (CH, C-2), 40.51 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 37.96 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{SO}_2$ ), 28.34 (CH, C-5), 26.76 (CH, C-4), 26.00 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 24.87 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 14.32 ( $\text{CH}_3$ , C-20).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  2954  $\text{cm}^{-1}$  m, 2870 w, 2222 w, 1712 s, 1606 m, 1508 w, 1453 m, 1406 m, 1344 s, 1307 m, 1286 s, 1275 s, 1266 s, 1236 m, 1175 s, 1108 s, 1050 w, 1019 w, 987 m, 961 s.

**MS-MAT** (110 °C):  $m/z$  391 ( $\text{M}^+$ , 3.75), 283 (13.80), 244 (2.99), 210 (2.28), 83 (100.00).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_1\text{O}_5\text{S}$ ): ber.: 391.1453, gef.: 391.1455.

*(1S,2S,4S)*-2-Methansulfonyloxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-on **267**

Ungeschütztes Quinbiscorin-5-on **167** (577 mg, 3.72 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **XXII** mit MsCl (0.38 ml, 4.84 mmol, 1.3 eq) und Et<sub>3</sub>N (1.04 ml, 7.44 mmol, 2.0 eq) zum Mesylat **267** (85 %, 737 mg, 3.16 mmol) umgesetzt.

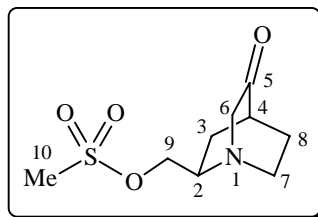
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.37-4.32 (dd, 1 H, *J* 10.9 und 8.9 Hz, H-9), 4.21-4.17 (dd, 1 H, *J* 11.0 und 5.3 Hz, H-9), 3.38-3.33 (d, 1 H, *J* 18.7 Hz, H-6), 3.27-3.12 (m, 3 H, H-6, H-2, H-7), 3.07 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>), 2.86-2.78 (m, 1 H, H-7), 2.45-2.41 (m, 1 H, H-4), 2.17-2.10 (m, 1 H, H-3), 1.93-1.88 (m, 2 H, H-8, H-8) und 1.56-1.49 (ddd, 1 H, *J* 13.7, 8.0 und 2.3 Hz, H-3).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 218.23 (C, C-5), 68.82 (CH<sub>2</sub>, C-9), 64.26 (CH<sub>2</sub>, C-6), 55.21 (CH, C-2), 40.44 (CH<sub>2</sub>, C-7), 39.80 (CH, C-4), 37.95 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>), 28.62 (CH<sub>2</sub>, C-3), 25.26 (CH<sub>2</sub>, C-8).

IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 3041 cm<sup>-1</sup> m, 2961 s, 2874 m, 1733 s, 1475 w, 1455 m, 1411 m, 1350 s, 1292 m, 1265 m, 1230 s, 1175 s, 1096 m, 1083 m, 1057 m, 990 s, 953 s, 925 m, 817 s.

MS-MAT (70 °C): *m/z* 233 (M<sup>+</sup>, 3.11), 205 (74.46), 190 (3.16), 177 (3.38), 164 (12.72), 150 (3.15), 126 (95.93), 110 (100.00), 96 (41.74), 81 (15.15), 68 (42.26).

HRMS (M<sup>+</sup> = C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>S): ber.: 233.0722, gef.: 233.0722.

*(1S,2R,4S)*-2-Methansulfonyloxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-on **268**

Ungeschütztes Quinbiscoridin-5-on **166** (600 mg, 3.88 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **XXII** mit MsCl (0.39 ml, 5.03 mmol, 1.3 eq) und Et<sub>3</sub>N (1.08 ml, 7.74 mmol, 2.0 eq) zum Mesylat **268** (81 %, 731 mg, 3.14 mmol) umgesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.27-4.22 (dd, 1 H, *J* 11.2 und 8.8 Hz, H-9), 4.14-4.09 (dd, 1 H, *J* 11.2 und 5.1 Hz, H-9), 3.52-3.47 (dd, 1 H, *J* 19.3 und 2.1 Hz, H-6<sub>endo</sub>), 3.38-3.30 (m, 1 H, H-2), 3.17-3.12 (d, 1 H, *J* 19.3 Hz, H-6<sub>exo</sub>), 3.11-3.05 (m, 1 H, H-7), 3.10 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>), 2.99-2.91 (m, 1 H, H-7), 2.51-2.48 (m, 1 H, H-4), 2.24-2.16 (m, 1 H, H-3), 2.06-1.99 (m, 2 H, H-8, H-8) und 1.59-1.52 (m, 1 H, H-3).

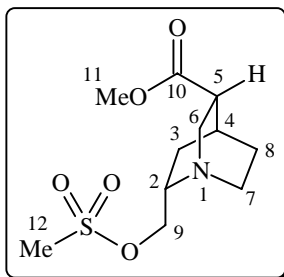
<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 217.85 (C, C-5), 68.87 (CH<sub>2</sub>, C-9), 57.09 (CH<sub>2</sub>, C-6), 54.06 (CH, C-2), 49.25 (CH<sub>2</sub>, C-7), 40.01 (CH, C-4), 37.89 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>), 27.41 (CH<sub>2</sub>, C-3), 24.88 (CH<sub>2</sub>, C-8).

IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 2957 cm<sup>-1</sup> s, 2874 m, 1733 s, 1456 m, 1411 m, 1347 s, 1230 s, 1175 s, 1091 m, 1057 w, 992 s, 964 s, 926 s, 809 s.

**MS-MAT (100 °C):**  $m/z$  233 ( $M^+$ , 2.98), 205 (90.59), 190 (2.31), 177 (3.16), 164 (13.16), 150 (3.31), 126 (96.98), 110 (100.00), 96 (37.07), 81 (15.53), 68 (38.82).

**HRMS ( $M^+$  =  $C_9H_{15}N_1O_4S$ ):** ber.: 233.0722, gef.: 233.0722.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-Methansulfonyloxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-carbonsäure-methylester **269**



Ungeschützter Quincorin-C10-Ester **143** (488 mg, 2.45 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **XXII** mit  $MsCl$  (0.25 ml, 3.19 mmol, 1.3 eq) und  $Et_3N$  (0.68 ml, 4.91 mmol, 2.0 eq) zum Mesylat **269** (86 %, 584 mg, 2.11 mmol) umgesetzt.

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  4.39-4.34 (dd, 1 H,  $J$  11.0 und 9.0 Hz, H-9), 4.16-4.11 (dd, 1 H,  $J$  11.0 und 5.2 Hz, H-9), 3.70 (s, 3 H,  $H_3CO_2CR$ ), 3.37-3.31 (ddd, 1 H,  $J$  14.5, 7.0 und 2.3 Hz, H-6), 3.19-3.12 (m, 1 H, H-2), 3.08 (s, 3 H,  $CH_3SO_2$ ), 3.00-2.84 (m, 3 H, H-6, H-7, H-7), 2.55-2.50 (m, 1 H, H-5), 2.23-2.19 (m, 1 H, H-4), 1.66-1.53 (m, 3 H, H-3, H-8, H-8) und 1.26-1.17 (m, 1 H, H-3).

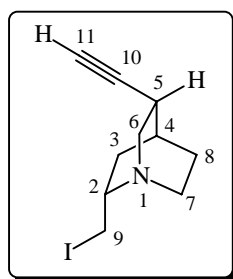
**$^{13}C$ -NMR-DEPT** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  174.81 (C, C-10), 69.11 ( $CH_2$ , C-9), 54.72 (CH, C-2), 51.93 ( $CH_3$ , C-11), 48.88 ( $CH_2$ , C-6), 43.83 ( $CH_2$ , C-7), 41.19 (CH, C-5), 37.73 ( $CH_3$ ,  $CH_3SO_2$ ), 25.64 ( $CH_2$ , C-3), 25.17 (CH, C-4), 24.55 ( $CH_2$ , C-8).

**IR** ( $CHCl_3$ ):  $\nu$  3042  $cm^{-1}$  w, 2952 s, 2871 m, 1726 s, 1458 m, 1437 m, 1414 w, 1361 s, 1198 m, 1175 s, 1140 w, 1110 w, 1027 m, 986 s, 960 s, 818 m.

**MS-MAT (80 °C):**  $m/z$  277 ( $M^+$ , 22.38), 246 (14.95), 218 (14.67), 198 (48.60), 182 (100.00), 168 (33.70), 150 (21.83), 114 (6.67), 96 (9.69), 82 (18.00).

**HRMS ( $M^+$  =  $C_{11}H_{19}N_1O_5S$ ):** ber.: 277.0984, gef.: 277.0983.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-Ethynyl-2-iodomethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **261**



Mesyliertes Didehydroquincorin **259** (600 mg, 2.47 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **XXII** mit  $LiI$  (993 mg, 7.41 mmol, 3 eq) zum Iodid **261** (77 %, 523 mg, 1.90 mmol) umgesetzt.

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  3.34-3.16 (m, 4 H, H-9, H-9, H-6, H-2), 2.96-2.84 (m, 2 H, H-6, H-7), 2.67-2.59 (m, 1 H, H-7), 2.54-2.48 (m, 1 H, H-5), 2.35-2.28 (m, 1 H, H-3), 2.11 (d, 1 H,  $J$  2.5 Hz, H-11), 2.02-1.98 (m, 1 H, H-4), 1.58-1.49 (m, 1 H, H-8), 1.49-1.41 (m, 1 H, H-8) und 1.10-1.04 (m, 1 H, H-3).

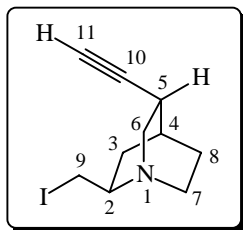
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  87.21 (C, C-10), 69.35 (CH, C-11), 57.31 (CH, C-2), 56.73 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 39.79 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 29.34 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 27.79 (CH, C-5), 26.76 (CH, C-4), 25.75 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 8.84 ( $\text{CH}_2$ , C-9).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3305  $\text{cm}^{-1}$  s, 2999 w, 2952 s, 2868 m, 2111 w, 1471 w, 1454 m, 1421 w, 1345 w, 1322 m, 1263 m, 1197 w, 1180 m, 1109 w, 1047 m, 834 w.

**MS-MAT (RT)**:  $m/z$  275 ( $\text{M}^+$ , 13.43), 236 (4.63), 182 (23.62), 148 (100.00), 91 (9.34).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_1\text{D}$ ): ber.: 275.0171, gef.: 275.0165.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-5-Ethynyl-2-iodomethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **262**



Mesyliertes Didehydroquincoridin **260** (200 mg, 0.82 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **XXII** mit LiI (331 mg, 2.47 mmol, 3 eq) zum Iodid **262** (73 %, 165 mg, 0.60 mmol) umgesetzt.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.42-3.37 (dd, 1 H,  $J$  9.9 und 7.8 Hz, H-9), 3.30-3.25 (dd,  $J$  9.9 und 7.8 Hz, H-9), 3.13-3.04 (m, 2 H, H-6, H-2), 2.98-2.86 (m, 3 H, H-6, H-7, H-7), 2.57-2.52 (m, 1 H, H-5), 2.13-2.12 (d, 1 H,  $J$  2.5 Hz, H-11), 2.03-2.00 (m, 1 H, H-4), 1.84-1.76 (m, 1 H, H-3), 1.71-1.57 (m, 2 H, H-8, H-8) und 1.55-1.48 (m, 1 H, H-3).

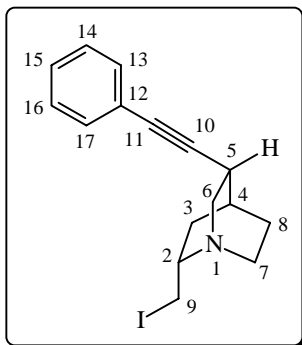
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  86.79 (C, C-10), 69.69 (CH, C-11), 57.76 (CH, C-2), 48.73 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 47.95 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 28.58 (CH, C-5), 28.46 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 27.85 (CH, C-4), 24.51 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 8.55 ( $\text{CH}_2$ , C-9).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3305  $\text{cm}^{-1}$  s, 2999 w, 2947 s, 2870 w, 2110 w, 1456 m, 1421 w, 1321 w, 1261 m, 1230 m, 1176 m, 1141 w, 1096 m, 1046 m, 1004 w, 862 w.

**MS-MAT (RT)**:  $m/z$  275 ( $\text{M}^+$ , 19.78), 236 (5.80), 182 (22.58), 148 (100.00), 91 (10.17).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_1\text{D}$ ): ber.: 275.0171, gef.: 275.0171.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-Iodomethyl-5-phenylethynyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **265a**



Mesyliertes Phenyl-Didehydroquincorin **263a** (349 mg, 1.09 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **XXII** mit LiI (440 mg, 3.28 mmol, 3 eq) zum Iodid **265a** (79 %, 303 mg, 0.86 mmol) umgesetzt.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.41-7.38 (m, 2 H, Ph-H), 7.31-7.26 (m, 3 H, Ph-H), 3.42-3.36 (dd, 1 H,  $J$  13.5 und 10.0 Hz, H-6), 3.25-3.20 (m, 3 H, H-9, H-9, H-2), 3.05-2.99 (m, 1 H, H-6), 2.94-2.85 (m, 1 H, H-7), 2.72-2.62 (m, 2 H, H-7, H-5), 2.40-2.33 (m, 1 H, H-3), 2.09-2.05 (m, 1 H, H-4), 1.59-1.44 (m, 2 H, H-8, H-8) und 1.11-1.05 (m, 1 H, H-3).



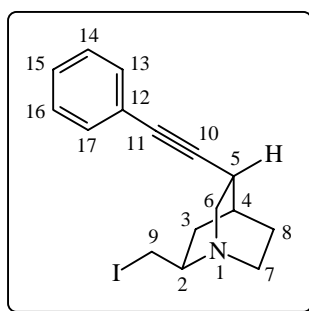
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  131.59 (CH, C-13, C-17), 128.24 (CH, C-14, C-16), 127.73 (CH, C-15), 123.63 (C, C-12), 93.10 (C, C-10), 81.18 (C, C-11), 57.43 (CH, C-2), 57.34 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 39.84 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 29.67 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 28.27 (CH, C-5), 27.80 (CH, C-4), 26.11 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 9.57 ( $\text{CH}_2$ , C-9).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3062  $\text{cm}^{-1}$  w, 2999 m, 2950 s, 2885 m, 2868 m, 2225 w, 1598 m, 1491 m, 1444 m, 1421 w, 1345 m, 1264 m, 1180 m, 1081 w, 1070 w, 1031 w, 997 w.

**MS-MAT** (70 °C):  $m/z$  351 ( $\text{M}^+$ , 11.43), 224 (100.00), 182 (7.99), 153 (3.83), 128 (28.14).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_1\text{I}$ ): ber.: 351.0484, gef.: 351.0486.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-Iodomethyl-5-phenylethynyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **266**



Mesyliertes Phenyl-Didehydroquincoridin **264** (300 mg, 0.94 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **XXII** mit LiI (378 mg, 2.82 mmol, 3 eq) zum Iodid **266** (76 %, 251 mg, 0.71 mmol) umgesetzt.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.43-7.39 (m, 2 H, Ph-H), 7.33-7.29 (m, 3 H, Ph-H), 3.42-3.37 (dd, 1 H,  $J$  10.0 und 8.2 Hz, H-9), 3.35-3.31 (dd, 1 H,  $J$  10.0 und 7.5 Hz, H-9), 3.17-3.10 (dd, 1 H,  $J$  14.2 und 10.1 Hz, H-6), 3.09-3.00 (m, 1 H, H-2), 2.99-2.92 (m, 3 H, H-6, H-7, H-7), 2.75-2.70 (m, 1 H, H-5), 2.10-2.06 (m, 1 H, H-4), 1.84-1.71 (m, 2 H, H-3, H-8), 1.66-1.58 (m, 1 H, H-8) und 1.57-1.47 (m, 1 H, H-3).

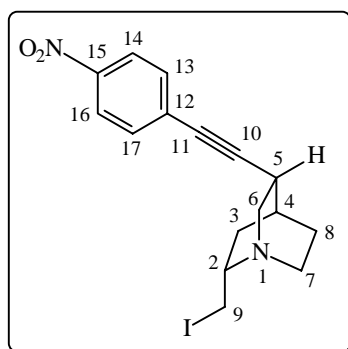
**$^{13}\text{C-NMR-DEPT}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  131.59 (CH, C-15), 128.26 (CH, C-13, C-17), 127.79 (CH, C-14, C-16), 123.51 (C, C-12), 92.61 (C, C-10), 81.81 (C, C-11), 57.70 (CH, C-2), 48.86 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 48.41 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 28.91 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 28.89 (CH, C-5), 28.77 (CH, C-4), 24.79 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 9.31 ( $\text{CH}_2$ , C-9).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3063  $\text{cm}^{-1}$  w, 2999 w, 2946 s, 2876 m, 2225 w, 1599 m, 1490 m, 1455 m, 1443 w, 1322 m, 1261 w, 1176 m, 1138 w, 1092 m, 1075 w, 1045 m, 1031 w, 934 w.

**MS-MAT** (90 °C):  $m/z$  351 ( $\text{M}^+$ , 14.26), 275 (6.52), 224 (100.00), 182 (12.82), 165 (4.83), 148 (42.07), 128 (39.54), 109 (4.52), 91 (9.22), 77 (7.49).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_1\text{I}$ ): ber.: 351.0484, gef.: 351.0484.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-Iodomethyl-5-(15-nitrophenyl-ethynyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan **265b**



Mesyliertes *p*-Nitrophenyl-Didehydroquincorin **263b** (675 mg, 1.85 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **XXII** mit LiI (745 mg, 5.56 mmol, 3 eq) zum Iodid **265b** (82 %, 581 mg, 1.52 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.19-8.15 (d, 2 H, *J* 8.9 Hz, H-14, H-16), 7.55-7.52 (d, 2 H, *J* 8.9 Hz, H-13, H-17), 3.45-3.39 (dd, 1 H, *J* 13.7 und 10.0 Hz, H-6), 3.26-3.16 (m, 3 H, H-9, H-9, H-2), 3.06-3.00 (m, 1 H, H-6), 2.96-2.87 (m, 1 H, H-7), 2.78-2.64 (m, 2 H, H-7, H-5), 2.36-2.29 (m, 1 H, H-3), 2.13-2.09 (m, 1 H, H-4), 1.62-1.46 (m, 2 H, H-8, H-8) und 1.15-1.08 (m, 1 H, H-3).

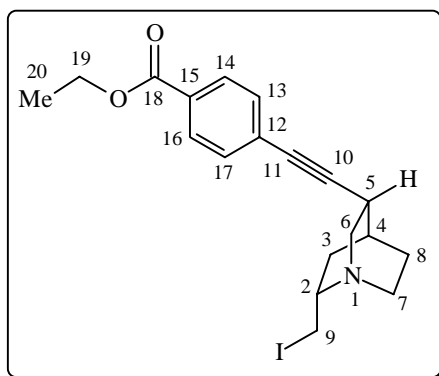
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.71 (C, C-15), 132.34 (CH, C-13, C-17), 130.71 (C, C-12), 123.53 (CH, C-14, C-16), 99.24 (C, C-10), 79.81 (C, C-11), 57.42 (CH, C-2), 57.07 (CH<sub>2</sub>, C-6), 39.79 (CH<sub>2</sub>, C-7), 29.66 (CH<sub>2</sub>, C-8), 28.16 (CH, C-5), 27.99 (CH, C-4), 25.98 (CH<sub>2</sub>, C-3), 9.42 (CH<sub>2</sub>, C-9).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3081 cm<sup>-1</sup> w, 2999 m, 2944 s, 2886 m, 2869 m, 2224 m, 1595 s, 1519 s, 1491 m, 1452 m, 1421 w, 1378 m, 1344 s, 1308 m, 1284 m, 1265 m, 1179 m, 1108 m, 855 s.

**MS-MAT** (80 °C): *m/z* 396 (M<sup>+</sup>, 8.86), 351 (11.56), 269 (53.60), 224 (100.00), 182 (14.02), 165 (8.87), 129 (34.86), 109 (7.76), 91 (6.72).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>I): ber.: 396.0335, gef.: 396.0334.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-(15-Ethanoyl-phenylethynyl)-2-iodomethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **265c**



Mesyliertes *p*-Ethanoylphenyl-Didehydroquincorin **263c** (629 mg, 1.61 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **XXII** mit LiI (647 mg, 4.83 mmol, 3 eq) zum Iodid **265c** (75 %, 510 mg, 1.21 mmol) umgesetzt.

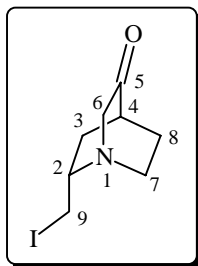
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.99-7.96 (d, 2 H, *J* 8.5 Hz, H-14, H-16), 7.47-7.45 (d, 2 H, *J* 8.5 Hz, H-13, H-17), 4.41-4.35 (q, 2 H, *J* 7.2 Hz, H-19, H-19), 3.44-3.38 (dd, 1 H, *J* 13.6 und 9.9 Hz, H-6), 3.26-3.18 (m, 3 H, H-9, H-9, H-2), 3.06-2.99 (m, 1 H, H-6), 2.96-2.87 (m, 1 H, H-7), 2.74-2.63 (m, 2 H, H-7, H-5), 2.40-2.32 (m, 1 H, H-3), 2.11-2.07 (m, 1 H, H-4), 1.61-1.48 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.42-1.38 (t, 3 H, *J* 7.2 Hz, H-20) und 1.13-1.07 (m, 1 H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.86 (C, C-18), 134.23 (CH, C-13, C-17), 134.04 (C, C-12), 132.14 (CH, C-14, C-16), 131.05 (C, C-15), 99.15 (C, C-10), 83.46 (C, C-11), 63.83 (CH<sub>2</sub>, C-19), 60.11 (CH, C-2), 59.99 (CH<sub>2</sub>, C-6), 42.56 (CH<sub>2</sub>, C-7), 32.42 (CH<sub>2</sub>, C-8), 30.97 (CH, C-5), 30.67 (CH, C-4), 28.80 (CH<sub>2</sub>, C-3), 17.06 (CH<sub>3</sub>, C-20), 12.25 (CH<sub>2</sub>, C-9).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2944 cm<sup>-1</sup> s, 2869 m, 2223 w, 1712 s, 1606 s, 1508 m, 1471 m, 1452 m, 1406 m, 1369 s, 1345 w, 1307 s, 1275 s, 1176 s, 1108 s, 1020 m, 858 m.

**MS-MAT** (100 °C): *m/z* 423 (M<sup>+</sup>, 14.19), 378 (7.64), 296 (100.00), 282 (10.35), 268 (5.05), 236 (7.57), 200 (13.48), 182 (6.47), 155 (8.74), 126 (6.64).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>I): ber.: 423.0695, gef.: 423.0694.

*(1S,2S,4S)*-2-Iodomethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-on **270a**

Mesyliertes Quinbiscorinon **267** (448 mg, 1.92 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **XXII** mit LiI (773 mg, 5.77 mmol, 3 eq) zum Iodid **270a** (71 %, 367 mg, 1.38 mmol) umgesetzt.

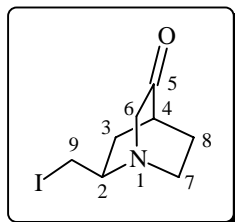
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.43-3.38 (d, 1 H, *J* 18.7 Hz, H-6), 3.32-3.29 (m, 3 H, H-9, H-9, H-6), 3.16-3.06 (m, 2 H, H-2, H-7), 2.83-2.75 (m, 1 H, H-7), 2.46-2.43 (m, 1 H, H-4), 2.33-2.26 (m, 1 H, H-3), 1.96-1.91 (m, 2 H, H-8, H-8) und 1.64-1.58 (ddd, 1 H, *J* 13.8, 7.5 und 2.3 Hz, H-3).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 218.50 (C, C-5), 64.16 (CH<sub>2</sub>, C-6), 57.99 (CH, C-2), 40.82 (CH, C-4), 39.76 (CH<sub>2</sub>, C-7), 32.74 (CH<sub>2</sub>, C-3), 25.37 (CH<sub>2</sub>, C-8), 8.13 (CH<sub>2</sub>, C-9).

IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 2962 cm<sup>-1</sup> s, 2873 m, 1732 s, 1472 m, 1457 m, 1407 m, 1308 m, 1281 m, 1230 s, 1183 s, 1083 s, 1071 m, 1028 m, 985 m.

MS-MAT (RT): *m/z* 265 (M<sup>+</sup>, 9.02), 237 (56.12), 182 (1.07), 111 (100.00), 82 (11.47).

HRMS (M<sup>+</sup> = C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>I): ber.: 264.9964, gef.: 264.9965.

*(1S,2R,4S)*-2-Iodomethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-on **271a**

Mesyliertes Quinbiscoridinon **268** (483 mg, 2.08 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **XXII** mit LiI (834 mg, 6.23 mmol, 3 eq) zum Iodid **271a** (74 %, 407 mg, 1.53 mmol) umgesetzt.

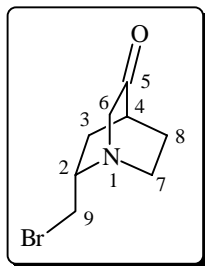
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.38-3.32 (dd, 1 H, *J* 19.2 und 1.6 Hz, H-6), 3.20-3.13 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.12-2.92 (m, 4 H, H-2, H-6, H-7, H-7), 2.50-2.46 (m, 1 H, H-4), 2.34-2.27 (m, 1 H, H-3), 2.02-1.90 (m, 2 H, H-8, H-8) und 1.60-1.53 (m, 1 H, H-3).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 218.41 (C, C-5), 56.85 (CH, C-2), 56.39 (CH<sub>2</sub>, C-6), 41.18 (CH<sub>2</sub>, C-7), 40.97 (CH, C-4), 32.34 (CH<sub>2</sub>, C-3), 24.53 (CH<sub>2</sub>, C-8), 7.88 (CH<sub>2</sub>, C-9).

IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 2961 cm<sup>-1</sup> s, 2874 m, 1732 s, 1454 m, 1454 w, 1407 m, 1308 w, 1231 s, 1186 s, 1170 w, 1073 s, 1038 m, 863 m.

MS-MAT (RT): *m/z* 265 (M<sup>+</sup>, 8.73), 237 (71.28), 182 (1.58), 111 (100.00), 82 (11.12).

HRMS (M<sup>+</sup> = C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>I): ber.: 264.9964, gef.: 264.9964.

*(1S,2S,4S)*-2-Bromomethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-on **270b**

Mesyliertes Quinbiscorinon **267** (100 mg, 0.43 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **XXII** mit LiBr (112 mg, 1.29 mmol, 3 eq) zum Bromid **270b** (73 %, 68 mg, 0.31 mmol) umgesetzt.

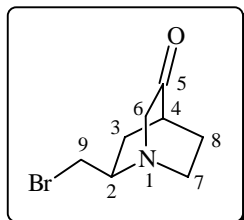
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.57-3.52 (dd, 1 H, *J* 10.4 und 8.1 Hz, H-9), 3.49-3.45 (dd, 1 H, *J* 10.4 und 7.1 Hz, H-9), 3.54-3.40 (d, 1 H, *J* 19.8 Hz, H-6<sub>endo</sub>), 3.34-3.28 (dd, 1 H, *J* 19.7 und 2.2 Hz, H-6<sub>exo</sub>), 3.23-3.09 (m, 2 H, H-2, H-7), 2.89-2.81 (m, 1 H, H-7), 2.48-2.45 (m, 1 H, H-4), 2.33-2.25 (m, 1 H, H-3), 1.98-1.92 (m, 2 H, H-8, H-8) und 1.67-1.61 (ddd, 1 H, *J* 13.7, 7.5 und 2.2 Hz, H-3).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 218.42 (C, C-5), 64.29 (CH<sub>2</sub>, C-6), 57.57 (CH, C-2), 40.37 (CH, C-4), 39.77 (CH<sub>2</sub>, C-7), 34.16 (CH<sub>2</sub>, C-9), 31.81 (CH<sub>2</sub>, C-8), 25.37 (CH<sub>2</sub>, C-3).

IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 2963 cm<sup>-1</sup> s, 2873 m, 1732 s, 1457 m, 1429 w, 1408 m, 1340 w, 1309 m, 1230 s, 1174 m, 1083 s, 1032 m, 991 m, 877 w.

MS-MAT (RT): *m/z* 219 (M<sup>+</sup>, 2.89), 217 (M<sup>+</sup>, 2.83), 191 (10.01), 189 (9.96), 136 (1.06), 110 (100.00), 96 (1.17), 81 (8.23).

HRMS (M<sup>+</sup> = C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub><sup>79</sup>Br): ber.: 217.0102, gef.: 217.0103.

*(1S,2R,4S)*-2-Bromomethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-on **200**

Mesyliertes Quinbiscoridinon **268** (100 mg, 0.43 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **XXII** mit LiBr (112 mg, 1.29 mmol, 3 eq) zum Bromid **200** (70 %, 65 mg, 0.30 mmol) umgesetzt.<sup>309</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.41-3.35 (m, 2 H, H-6, H-9), 3.30-3.19 (m, 2 H, H-9, H-2), 3.15-3.04 (m, 2 H, H-6, H-7), 3.00-2.92 (m, 1 H, H-7), 2.49-2.46 (m, 1 H, H-4), 2.32-2.25 (m, 1 H, H-3), 2.04-1.93 (m, 2 H, H-8, H-8) und 1.63-1.57 (m, 1 H, H-3).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 218.27 (C, C-5), 56.77 (CH<sub>2</sub>, C-6), 56.43 (CH, C-2), 49.41 (CH<sub>2</sub>, C-7), 40.61 (CH, C-4), 33.90 (CH<sub>2</sub>, C-9), 31.16 (CH<sub>2</sub>, C-8), 24.69 (CH<sub>2</sub>, C-3).

IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 2963 cm<sup>-1</sup> s, 2874 m, 1732 s, 1455 m, 1437 w, 1408 m, 1339 w, 1290 w, 1230 s, 1176 w, 1104 w, 1077 s, 1041 m, 976 m, 873 m.

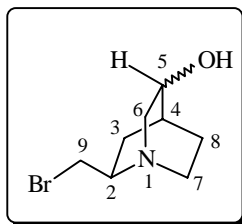
MS-MAT (RT): *m/z* 219 (M<sup>+</sup>, 4.04), 217 (M<sup>+</sup>, 3.98), 191 (14.02), 189 (15.14), 134 (1.41), 111 (100.00), 96 (1.54), 82 (11.96).

HRMS (M<sup>+</sup> = C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub><sup>79</sup>Br): ber.: 217.0102, gef.: 217.0105.

<sup>309</sup> Von Kristallen des Bromketons **200** konnte eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt werden. Die zugehörigen Daten und Kristallbilder sind in den Abschnitten 5.6 und 11.1 aufgeführt.

**Elementaranalyse:** ber. für  $C_8H_{12}NOBr$ : C: 44.06, H: 6.36, N: 6.42; gef.: C: 43.74, H: 6.55, N: 6.21.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*S*/*R*)-2-(Bromomethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ol **201**



C9-bromiertes Quincoridin-Keton **200** (102 mg, 0.47 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Vorschrift **XVII** zum bromierten Quincoridinol **201** (85 %, 87 mg, 0.40 mmol, 69:31 Diastereomergemisch - 38 % de) umgesetzt.<sup>310</sup> In den nachfolgenden Spektren werden meistens nur die Daten des Hauptdiastereomers angegeben.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  4.08-4.03 (m, 1 H, H-5), 3.85-3.81 / 3.61-3.56 (m, 1 H, H-6), 3.74-3.71 / 3.42-3.35 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.51-3.44 / 3.32-3.23 (m, 2 H, H-7, H-2), 3.15-3.07 / 3.04-2.97 (m, 1 H, H-7), 2.91-2.86 (d, 1 H, *J* 13.1 Hz, H-6), 2.14-2.10 (m, 1 H, H-4), 2.00-1.94 / 1.87-1.79 (m, 1 H, H-3), 1.76-1.67 / 1.63-1.53 (m, 1 H, H-8) und 1.43-1.36 (m, 2 H, H-8, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  64.83 / 64.63 (CH, C-5), 58.02 / 56.76 (CH, C-2), 51.86 / 50.95 ( $CH_2$ , C-6), 49.26 / 48.63 ( $CH_2$ , C-7), 31.78 / 30.94 ( $CH_2$ , C-9), 29.38 / 23.77 ( $CH_2$ , C-8), 28.67 / 28.27 (CH, C-4), 21.57 / 16.72 ( $CH_2$ , C-3).

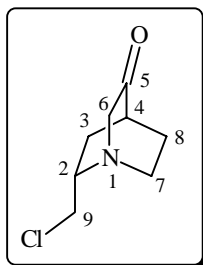
**IR** ( $CHCl_3$ ):  $\nu$  3385  $cm^{-1}$  w, 2955 s, 2928 s, 1453 m, 1230 s, 1116 s, 1081 m, 1028 s.

**MS-MAT** (70 °C): *m/z* 222 ( $M^+ + H$ , 8.26), 220 ( $M^+ + H$ , 8.39), 178 (1.58), 176 (1.45), 164 (1.32), 162 (1.46), 140 (100.00), 126 (11.64), 110 (2.87), 96 (3.94).

**HRMS** ( $M^+ = C_8H_{14}N_1O_1^{79}Br$ ): ber.: 219.0259, gef.: 219.0258.

**Elementaranalyse:** ber. für  $C_8H_{14}NOBr$ : C: 43.65, H: 6.41, N: 6.36; gef.: C: 43.86, H: 6.58, N: 6.09.

(1*S*,2*S*,4*S*)-2-Chloromethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-on **270c**



Mesyliertes Quinbiscorinon **267** (104 mg, 0.45 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **XXII** mit LiCl (58 mg, 1.34 mmol, 3 eq) zum Chlorid **270c** (68 %, 53 mg, 0.30 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  3.71-3.65 (dd, 1 H, *J* 11.3 und 8.2 Hz, H-9), 3.62-3.57 (dd, 1 H, *J* 11.3 und 6.9 Hz, H-9), 3.45-3.40 (d, 1 H, *J* 18.7 Hz, H-6<sub>endo</sub>), 3.34-3.28 (dd, 1 H, *J* 18.7

<sup>310</sup> Die diastereomeren Alkohole *anti*-**201** und *syn*-**201** konnten fraktioniert kristallisiert und mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse untersucht werden (Daten und Kristallbilder in den Abschnitten 5.6 und 11.1).

und 2.2 Hz, H-6<sub>exo</sub>), 3.20-3.10 (m, 2 H, H-2, H-7), 2.90-2.82 (m, 1 H, H-7), 2.48-2.45 (m, 1 H, H-4), 2.30-2.22 (m, 1 H, H-3), 1.98-1.92 (m, 2 H, H-8, H-8) und 1.65-1.59 (ddd, 1 H, *J* 13.8, 7.6 und 2.2 Hz, H-3).

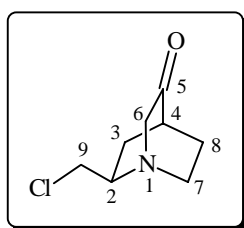
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 218.49 (C, C-5), 64.40 (CH<sub>2</sub>, C-6), 57.67 (CH, C-2), 45.71 (CH<sub>2</sub>, C-9), 40.47 (CH, C-4), 40.14 (CH<sub>2</sub>, C-7), 30.95 (CH<sub>2</sub>, C-8), 25.39 (CH<sub>2</sub>, C-3).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2960 cm<sup>-1</sup> s, 2873 m, 1733 s, 1458 w, 1408 m, 1343 m, 1310 w, 1230 s, 1174 s, 1083 s, 1041 m, 990 m, 823 m.

**MS-MAT (RT)**: *m/z* 175 (M<sup>+</sup>, 2.55), 173 (M<sup>+</sup>, 6.30), 145 (19.35), 130 (1.57), 110 (100.00), 90 (4.20), 81 (7.76).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub><sup>35</sup>Cl): ber.: 173.0607, gef.: 173.0607.

(1*S*,2*R*,4*S*)-2-Chloromethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-on **271c**



Mesyliertes Quinbiscoridinon **268** (113 mg, 0.48 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **XXII** mit LiCl (63 mg, 1.45 mmol, 3 eq) zum Chlorid **271c** (61 %, 51 mg, 0.29 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.58-3.53 (dd, 1 H, *J* 11.3 und 8.2 Hz, H-9), 3.47-3.42 (dd, 1 H, *J* 11.3 und 7.0 Hz, H-9), 3.45-3.39 (dd, 1 H, *J* 19.2 und 1.8 Hz, H-6<sub>endo</sub>), 3.27-3.20 (m, 1 H, H-2), 3.19-3.13 (d, 1 H, *J* 19.2 Hz, H-6<sub>exo</sub>), 3.15-3.07 (m, 1 H, H-7), 3.03-2.95 (m, 1 H, H-7), 2.51-2.47 (m, 1 H, H-4), 2.31-2.24 (m, 1 H, H-3), 2.05-1.98 (m, 2 H, H-8, H-8) und 1.65-1.58 (m, 1 H, H-3).

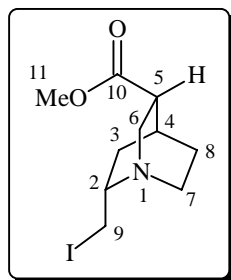
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 218.26 (C, C-5), 56.95 (CH<sub>2</sub>, C-6), 56.52 (CH, C-2), 49.39 (CH<sub>2</sub>, C-7), 45.49 (CH<sub>2</sub>, C-9), 40.31 (CH, C-4), 30.15 (CH<sub>2</sub>, C-8), 24.79 (CH<sub>2</sub>, C-3).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2959 cm<sup>-1</sup> s, 2873 m, 1733 s, 1455 m, 1408 m, 1340 w, 1308 m, 1230 s, 1175 m, 1080 s, 1047 m, 983 m, 862 w.

**MS-MAT (RT)**: *m/z* 175 (M<sup>+</sup>, 2.83), 173 (M<sup>+</sup>, 8.33), 130 (2.53), 110 (100.00), 82 (11.71).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub><sup>35</sup>Cl): ber.: 173.0607, gef.: 173.0606.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-Iodomethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-carbonsäure-methylester **272**



Mesylierter Quincorin-C10-Ester **269** (300 mg, 1.08 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **XXII** mit LiI (436 mg, 3.25 mmol, 3 eq) zum Iodid **272** (81 %, 271 mg, 0.88 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.71 (s, 3 H, H<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>CR), 3.36-3.31 (dd, 1 H, *J* 9.9 und 7.9 Hz, H-9), 3.29-3.22 (m, 2 H, H-6, H-9), 3.01-2.83 (m, 4 H, H-2, H-6, H-7, H-7), 2.53-2.48 (m, 1 H, H-5), 2.24-2.21 (m, 1 H, H-4), 1.76-1.69 (m, 1 H, H-3), 1.59-1.54 (m, 2 H, H-8, H-8) und 1.28-1.22 (m, 1 H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.94 (C, C-10), 57.61 (CH, C-2), 51.87 (CH<sub>3</sub>, C-11), 49.22 (CH<sub>2</sub>, C-6), 43.30 (CH<sub>2</sub>, C-7), 41.34 (CH, C-5), 29.29 (CH<sub>2</sub>, C-3), 26.68 (CH, C-4), 25.38 (CH<sub>2</sub>, C-8), 9.38 (CH<sub>2</sub>, C-9).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2999 cm<sup>-1</sup> w, 2951 s, 2871 m, 1725 s, 1456 m, 1436 m, 1368 m, 1324 m, 1249 m, 1198 s, 1175 s, 1141 w, 1100 m, 1047 m, 1031 m, 1008 w, 863 m.

**MS-MAT (RT)**: *m/z* 309 (M<sup>+</sup>, 24.24), 278 (7.70), 268 (8.57), 250 (1.28), 182 (100.00), 168 (4.19), 140 (1.09), 122 (4.15), 96 (3.44), 82 (4.81).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>I): ber.: 309.0226, gef.: 309.0225.

### 10.6.2 Synthese von 1-Azabicyclo[3.2.2]nonanen

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift XXIII für die Ringerweiterung von Quincorin- und Quincoridin-Iodidderivaten mit Silbersalzen

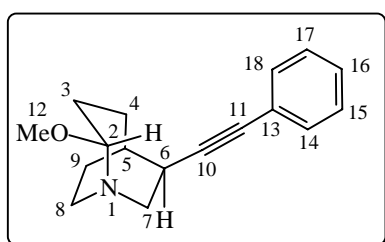
##### (i) Reaktionen mit AgOTf

Das betreffende Iodid wurde unter Argon und bei Raumtemperatur in abs. MeOH (4 ml/mmol) gelöst, 5 min lang gerührt und danach mit fein gepulvertem, getrocknetem Silbertrifluormethansulfonat (1.05 eq) versetzt. Das hellgelbe Reaktionsgemisch wurde 7 h lang bei 40 °C gerührt, wobei zuerst eine Gelb- (AgI) und nach 3 h eine Schwarzfärbung auftrat. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Niederschlag abgenutscht, mit MeOH gewaschen und die klare Lösung eingengt. Der Rückstand wurde in DCM gelöst, mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und die wäßrige Phase mehrfach mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (MTBE) konnten die entsprechenden 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane isoliert werden.

##### (ii) Reaktionen mit AgOBz

Das betreffende Iodid wurde unter Argon und bei Raumtemperatur in abs. MeOH (5 ml/mmol Alkaloid) gelöst, 5 min lang gerührt und danach mit fein gepulvertem, frisch hergestelltem Silberbenzoat (1.1 eq) versetzt. Das hellgelbe Reaktionsgemisch wurde 16 h lang bei 50 °C gerührt, wobei zuerst eine Gelb- (AgI) und anschließend eine Graufärbung auftrat. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Niederschlag abgenutscht, mit MeOH gewaschen und die resultierende klare Lösung eingengt. Der Rückstand wurde in DCM aufgenommen, mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und die wäßrige Phase mehrfach mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), abfiltriert und eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (MTBE) konnten die entsprechenden 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane isoliert werden.

#### (1*S*,2*R*,5*R*,6*R*)-2-Methoxy-6-phenylethynyl-1-azabicyclo[3.2.2]nonan 277a



C9-Iodiertes Phenyl-Didehydroquincorin **265a** (256 mg, 0.73 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **XXIII** mit AgOBz (184 mg, 0.80 mmol, 1.1 eq) zum 1-Azabicyclo[3.2.2]nonan **277a** (82 %, 153 mg, 0.59 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.41-7.39 (m, 2 H, Ph-H), 7.30-7.25 (m, 3 H, Ph-H), 3.92-3.89 (dd, 1 H, *J* 10.1 und 4.5 Hz, H-2), 3.58-3.52 (dd, 1 H, *J* 14.2 und 9.4 Hz, H-7<sub>exo</sub>), 3.24 (s, 3 H, OMe), 3.11-3.03 (m, 1 H, H-8), 2.98-2.92 (ddd, 1 H, *J* 14.2, 6.1 und 2.5 Hz, H-7<sub>endo</sub>), 2.89-2.84 (m, 1 H, H-6), 2.61-2.53 (m, 1 H, H-8), 2.17-2.07 (m, 2 H, H-5, H-3), 1.98-1.92 (m, 1 H, H-4), 1.76-1.60 (m, 3 H, H-9, H-4, H-3) und 1.55-1.47 (m, 1 H, H-9).

**NOE** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): H-2 eingestr. (3.89): H-12 (6.89 %), H-7<sub>endo</sub> (8.19 %), H-3 (0.99 %), H-4 (3.61 %); H-7<sub>exo</sub> eingestr. (3.58): H-7<sub>endo</sub> (24.43 %), H-6 (10.68 %), H-8 (4.63 %); H-8<sub>endo</sub> eingestr. (3.11): H-2 (1.01 %), H-8<sub>exo</sub> (23.18 %), H-9 (7.98 %); H-7<sub>endo</sub> eingestr. (2.98): H-2 (13.69 %), H-7<sub>exo</sub> (27.07 %), H-4 (2.05 %); H-8<sub>exo</sub> eingestr. (2.61): H-7<sub>exo</sub> (4.28 %), H-8<sub>endo</sub> (24.51 %), H-6 (1.59 %), H-9 (5.18 %).

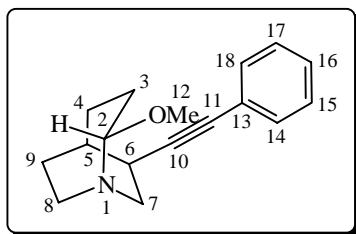
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 131.53 (CH, C-13, C-17), 128.21 (CH, C-14, C-16), 127.59 (CH, C-15), 123.92 (C, C-12), 97.55 (CH, C-2), 93.69 (C, C-10), 83.05 (C, C-11), 54.17 (CH<sub>3</sub>, C-12), 54.16 (CH<sub>2</sub>, C-7), 37.90 (CH<sub>2</sub>, C-8), 33.60 (CH, C-6), 31.91 (CH, C-5), 30.48 (CH<sub>2</sub>, C-4), 25.90 (CH<sub>2</sub>, C-9), 23.75 (CH<sub>2</sub>, C-3).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 3060 cm<sup>-1</sup> w, 2999 m, 2935 s, 2870 s, 2826 w, 2219 w, 1598 m, 1490 m, 1452 m, 1359 m, 1271 m, 1230 m, 1179 w, 1140 s, 1114 s, 1075 s, 995 m, 966 m, 915 m.

**MS-MAT** (70 °C): *m/z* 255 (M<sup>+</sup>, 65.39), 240 (18.77), 224 (67.49), 196 (100.00), 182 (92.04), 167 (23.07), 155 (12.20), 141 (19.08), 128 (23.65), 115 (30.52), 102 (5.37), 91 (14.42).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>): ber.: 255.1623, gef.: 255.1624.

(1*S*,2*S*,5*R*,6*R*)-2-Methoxy-6-phenylethynyl-1-azabicyclo[3.2.2]nonan **278**



C9-Iodiertes Phenyl-Didehydroquincoridin **266** (351 mg, 1.00 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **XXIII** mit AgOBz (252 mg, 1.10 mmol, 1.1 eq) zum 1-Azabicyclo[3.2.2]nonan **278** (70 %, 179 mg, 0.70 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.39-7.36 (m, 2 H, Ph-H), 7.29-7.25 (m, 3 H, Ph-H), 3.94-3.90 (dd, 1 H, *J* 10.0 und 4.5 Hz, H-2), 3.28 (s, 3 H, OMe), 3.24-3.18 (ddd, 1 H, *J* 14.4, 6.8 und 2.2 Hz, H-7<sub>endo</sub>), 3.17-3.10 (dd, 1 H, *J* 14.4 und 9.9 Hz, H-7<sub>exo</sub>), 3.06-2.98 (m, 1 H, H-8), 2.97-2.89 (m, 1 H, H-8), 2.85-2.79 (m, 1 H, H-6), 2.26-2.15 (m, 2 H, H-5, H-3), 2.06-1.95 (m, 2 H, H-9, H-9), 1.81-1.73 (m, 1 H, H-4), 1.71-1.62 (m, 1 H, H-4) und 1.46-1.38 (m, 1 H, H-3).

**NOE** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): H-2 eingestr. (3.90): H-12 (7.99 %), H-8 (6.43 %), H-9 (5.53 %), H-4 (1.18 %), H-3 (1.17 %); H-7<sub>endo</sub> eingestr. (3.24): H-2 (0.78 %), H-7<sub>exo</sub> (27.05 %), H-6 (2.34 %), H-3 (5.91 %); H-7<sub>exo</sub> eingestr. (3.15): H-7<sub>endo</sub> (24.38 %), H-6 (11.10 %), H-8<sub>exo</sub> (4.38 %).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 131.55 (CH, C-13, C-17), 128.30 (CH, C-14, C-16), 127.54 (CH, C-15), 123.94 (C, C-12), 96.50 (CH, C-2), 92.12 (C, C-10), 82.21 (C, C-11), 54.15 (CH<sub>3</sub>, C-12), 47.08 (CH<sub>2</sub>, C-7), 45.54 (CH<sub>2</sub>, C-8), 32.08 (CH, C-6), 30.83 (CH<sub>2</sub>, C-4), 29.52 (CH<sub>2</sub>, C-9), 29.25 (CH, C-5), 28.27 (CH<sub>2</sub>, C-3).

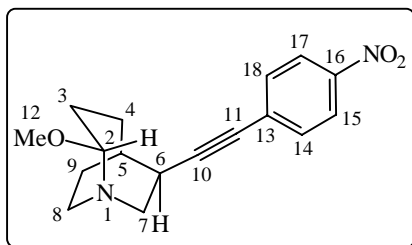


**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3062  $\text{cm}^{-1}$  w, 2999 m, 2934 s, 2872 s, 2825 w, 2223 w, 1598 m, 1491 m, 1456 m, 1443 m, 1346 m, 1315 m, 1269 m, 1176 m, 1158 m, 1103 s, 1093 s, 1071 s, 995 m.

**MS-MAT (RT)**:  $m/z$  255 ( $\text{M}^+$ , 27.57), 240 (8.46), 224 (29.37), 196 (42.98), 182 (8.52), 167 (11.22), 155 (6.52), 141 (8.23), 122 (84.01), 105 (100.00), 90 (10.28), 77 (54.98).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_1\text{O}_1$ ): ber.: 255.1623, gef.: 255.1622.

(1*S*,2*R*,5*R*,6*R*)-2-Methoxy-6-(16-nitro-phenylethynyl)-1-azabicyclo[3.2.2]nonan **277b**



C9-Iodiertes *p*-NO<sub>2</sub>-Phenyl-Didehydroquincorin **265b** (500 mg, 1.26 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **XXIII** mit AgOBz (318 mg, 1.39 mmol, 1.1 eq) zum 1-Azabicyclo[3.2.2]nonan **277b** (77 %, 292 mg, 0.97 mmol) umgesetzt.<sup>311</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.16-8.14 (d, 2 H, *J* 8.8 Hz, H-15, H-17), 7.54-7.51 (d, 2 H, *J* 8.8 Hz, H-14, H-18), 3.93-3.89 (dd, 1 H, *J* 10.2 und 5.4 Hz, H-2), 3.63-3.57 (dd, 1 H, *J* 13.3 und 8.6 Hz, H-7<sub>exo</sub>), 3.25 (s, 3 H, OMe), 3.15-3.06 (m, 1 H, H-8), 3.01-2.91 (m, 2 H, H-7<sub>endo</sub>, H-6), 2.64-2.56 (m, 1 H, H-8), 2.21-2.15 (m, 1 H, H-5), 2.10-1.94 (m, 2 H, H-3, H-4), 1.80-1.62 (m, 3 H, H-9, H-4, H-3) und 1.58-1.51 (m, 1 H, H-9).

**NOE** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): H-2 eingestr. (3.91): H-12 (9.73 %), H-7<sub>endo</sub> (9.97 %), H-3 (4.38 %), H-4 (3.97 %); H-7<sub>exo</sub> eingestr. (3.59): H-7<sub>endo</sub> (28.10 %), H-6 (10.07 %), H-8 (4.93 %); H-8<sub>endo</sub> eingestr. (3.10): H-2 (1.53 %), H-8<sub>exo</sub> (24.59 %), H-9 (8.37 %); H-7<sub>endo</sub> eingestr. (2.96): H-2 (6.45 %), H-7<sub>exo</sub> (15.64 %), H-5 (2.87 %), H-4 (2.51 %); H-8<sub>exo</sub> eingestr. (2.60): H-7<sub>exo</sub> (5.79 %), H-8<sub>endo</sub> (26.90 %), H-6 (1.62 %), H-9 (4.71 %).

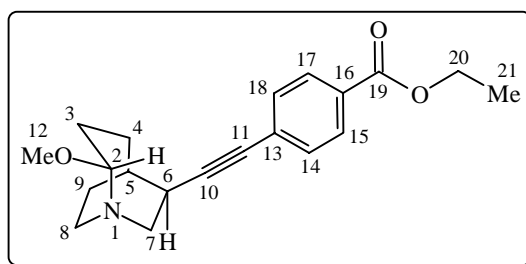
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  146.66 (C, C-16), 132.23 (CH, C-15, C-17), 130.95 (C, C-13), 123.48 (CH, C-14, C-18), 99.91 (C, C-10), 97.51 (CH, C-2), 81.71 (C, C-11), 54.16 (CH<sub>3</sub>, C-12), 53.73 (CH<sub>2</sub>, C-7), 37.79 (CH<sub>2</sub>, C-8), 33.81 (CH, C-6), 31.78 (CH, C-5), 30.42 (CH<sub>2</sub>, C-4), 25.72 (CH<sub>2</sub>, C-9), 23.87 (CH<sub>2</sub>, C-3).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3081  $\text{cm}^{-1}$  w, 2999 m, 2936 s, 2870 s, 2827 w, 2219 m, 1594 s, 1519 s, 1492 m, 1451 m, 1344 s, 1311 m, 1284 m, 1271 m, 1176 m, 1151 m, 1140 m, 1112 s, 1075 s, 855 s.

**MS-MAT (120 °C)**:  $m/z$  300 ( $\text{M}^+$ , 58.88), 285 (34.93), 269 (69.20), 257 (10.16), 241 (100.00), 223 (6.33), 194 (6.34), 183 (17.32), 165 (12.86), 153 (21.66), 138 (11.49).

**HRMS** ( $\text{M}^+ = \text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ ): ber.: 300.1474, gef.: 300.1474.

(1*S*,2*R*,5*R*,6*R*)-2-Methoxy-6-(16-ethanoyl-phenylethynyl)-1-azabicyclo[3.2.2]nonan **277c**



<sup>311</sup> Von Kristallen des 1-Azabicyclo[3.2.2]nonans **277c** konnte eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt werden. Die zugehörigen Daten und Kristallbilder sind in den Abschnitten 7.5 und 11.1 aufgeführt.

C9-Iodiertes *p*-EtO<sub>2</sub>C-Phenyl-Didehydroquincorin **265c** (462 mg, 1.09 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **XXIII** mit AgOBz (275 mg, 1.20 mmol, 1.1 eq) zum 1-Azabicyclo[3.2.2]nonan **277c** (74 %, 264 mg, 0.81 mmol) umgesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.97-7.95 (d, 2 H, *J* 8.7 Hz, H-15, H-17), 7.46-7.44 (d, 2 H, *J* 8.6 Hz, H-14, H-18), 4.39-4.33 (q, 2 H, *J* 7.0 Hz, H-20), 3.93-3.89 (dd, 1 H, *J* 10.0 und 4.3 Hz, H-2), 3.60-3.54 (dd, 1 H, *J* 14.0 und 9.3 Hz, H-7<sub>exo</sub>), 3.25 (s, 3 H, OMe), 3.12-3.05 (m, 1 H, H-8), 2.99-2.88 (m, 2 H, H-7<sub>endo</sub>, H-6), 2.62-2.54 (m, 1 H, H-8), 2.18-2.03 (m, 2 H, H-5, H-3), 1.99-1.93 (m, 1 H, H-4), 1.77-1.60 (m, 3 H, H-9, H-4, H-3), 1.56-1.48 (m, 1 H, H-9) und 1.40-1.36 (t, 3 H, *J* 7.2 Hz, H-21).

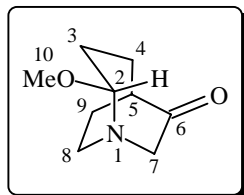
<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166.16 (C, C-19), 131.49 (CH, C-15, C-17), 129.47 (C, C-16), 129.44 (CH, C-14, C-18), 128.67 (C, C-13), 97.63 (C, C-10), 97.11 (CH, C-2), 82.69 (C, C-11), 61.11 (CH<sub>2</sub>, C-20), 54.25 (CH<sub>3</sub>, C-12), 54.04 (CH<sub>2</sub>, C-7), 37.93 (CH<sub>2</sub>, C-8), 33.83 (CH, C-6), 31.94 (CH, C-5), 30.55 (CH<sub>2</sub>, C-4), 25.92 (CH<sub>2</sub>, C-9), 23.90 (CH<sub>2</sub>, C-3), 14.41 (CH<sub>3</sub>, C-21).

IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 2985 cm<sup>-1</sup> m, 2936 s, 2870 s, 2827 w, 2219 m, 1711 s, 1606 s, 1507 w, 1471 m, 1451 m, 1406 m, 1368 s, 1307 s, 1275 s, 1239 m, 1176 s, 1151 m, 1140 m, 1109 s, 1075 s.

MS-MAT (90 °C): *m/z* 327 (M<sup>+</sup>, 57.81), 312 (11.06), 297 (47.05), 283 (20.59), 266 (87.24), 240 (5.75), 211 (9.43), 182 (13.68), 167 (10.57), 153 (11.33), 136 (10.98), 105 (100.00).

HRMS (M<sup>+</sup> = C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>): ber.: 327.1834, gef.: 327.1833.

(1*S*,2*R*,5*R*)-2-Methoxy-1-azabicyclo[3.2.2]nonan-6-on **279**



C9-Iodiertes Quinbiscorin-5-on **270a** (250 mg, 0.94 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **XXIII** mit AgOTf (255 mg, 0.99 mmol, 1.05 eq) zum 1-Azabicyclo[3.2.2]nonan **279** (47 %, 75 mg, 0.44 mmol) umgesetzt.

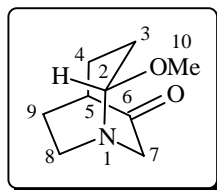
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.82-3.77 (dd, 1 H, *J* 10.4 und 4.2 Hz, H-2), 3.26-3.22 (d, 1 H, *J* 14.7 Hz, H-7<sub>exo</sub>), 3.19 (s, 3 H, OMe), 3.07-2.99 (m, 1 H, H-8), 2.96-2.92 (dd, 1 H, *J* 14.9 und 2.4 Hz, H-7<sub>endo</sub>), 2.64-2.56 (m, 1 H, H-8), 2.18-2.08 (m, 1 H, H-5), 2.00-1.90 (m, 1 H, H-3), 1.90-1.83 (m, 1 H, H-4), 1.81-1.61 (m, 3 H, H-9, H-4, H-3) und 1.61-1.50 (m, 1 H, H-9).

<sup>13</sup>C-NMR-DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 216.00 (C, C-6), 96.51 (CH, C-2), 58.44 (CH<sub>2</sub>, C-7), 54.13 (CH<sub>3</sub>, C-10), 38.19 (CH<sub>2</sub>, C-8), 33.76 (CH, C-5), 30.42 (CH<sub>2</sub>, C-4), 22.70 (CH<sub>2</sub>, C-9), 22.39 (CH<sub>2</sub>, C-3).

IR (CHCl<sub>3</sub>): ν 2999 cm<sup>-1</sup> m, 2942 s, 2872 m, 1730 s, 1470 m, 1451 m, 1385 w, 1357 m, 1334 w, 1265 s, 1230 m, 1146 m, 1112 s, 1090 m, 1060 s, 1039 m, 1002 m, 957 m.

MS-MAT (70 °C): *m/z* 171 (M<sup>+</sup> + 2, 44.08), 169 (11.97), 154 (17.21), 126 (17.03), 110 (45.82), 100 (100.00), 84 (16.08), 71 (57.26).

HRMS (M<sup>+</sup> = C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>): ber.: 169.1103, gef.: 169.1099.

*(1S,2S,5R)-2-Methoxy-1-azabicyclo[3.2.2]nonan-6-on 280*

C9-Iodiertes Quinbiscoridin-5-on **271a** (307 mg, 1.16 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **XXIII** mit AgOTf (312 mg, 1.22 mmol, 1.05 eq) zum 1-Azabicyclo[3.2.2]nonan **280** (41 %, 80 mg, 0.47 mmol) umgesetzt.

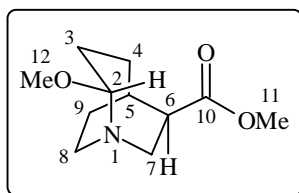
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.85-3.81 (dd, 1 H, *J* 10.6 und 4.2 Hz, H-2), 3.49-3.43 (dd, 1 H, *J* 19.2 und 2.4 Hz, H-7<sub>exo</sub>), 3.26 (s, 3 H, OMe), 3.14-3.09 (dd, 1 H, *J* 19.2, H-7<sub>endo</sub>), 3.04-2.96 (m, 1 H, H-8), 2.88-2.80 (m, 1 H, H-8), 2.29-2.25 (m, 1 H, H-5), 2.12-1.97 (m, 2 H, H-3, H-4), 1.95-1.85 (m, 2 H, H-9, H-4), 1.78-1.68 (m, 1 H, H-3) und 1.53-1.46 (m, 1 H, H-9).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 215.41 (C, C-6), 94.82 (CH, C-2), 53.55 (CH<sub>3</sub>, C-10), 52.94 (CH<sub>2</sub>, C-7), 44.09 (CH<sub>2</sub>, C-8), 31.92 (CH, C-5), 29.07 (CH<sub>2</sub>, C-4), 28.02 (CH<sub>2</sub>, C-9), 26.19 (CH<sub>2</sub>, C-3).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2999 cm<sup>-1</sup> m, 2936 s, 2873 m, 1720 s, 1458 m, 1405 w, 1349 w, 1260 m, 1230 m, 1179 w, 1142 m, 1107 s, 1074 m, 1047 s, 1008 m, 956 w.

**MS-MAT (RT)**: *m/z* 169 (M<sup>+</sup>, 24.01), 168 (43.52), 152 (34.59), 138 (20.20), 126 (29.10), 112 (17.92), 71 (100.00).

**HRMS** (M<sup>+</sup> = C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>): ber.: 169.1103, gef.: 169.1098.

*(1S,2R,5R,6R)-2-Methoxy-1-azabicyclo[3.2.2]nonan-6-carbonsäure-methylester 281*

An C9-iodierter Quincorin-C10-Ester **272** (190 mg, 0.62 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der AAV **XXIII** mit AgOBz (155 mg, 0.68 mmol, 1.1 eq) zum 1-Azabicyclo[3.2.2]nonan **281** (75 %, 98 mg, 0.46 mmol) umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.86-3.82 (dd, 1 H, *J* 10.5 und 4.1 Hz, H-2), 3.69 (s, 3 H, H-11), 3.54-3.48 (ddd, 1 H, *J* 14.8, 7.0 und 2.4 Hz, H-7<sub>exo</sub>), 3.25 (s, 3 H, OMe), 3.03-2.88 (m, 3 H, H-8, H-8, H-7<sub>endo</sub>), 2.62-2.56 (m, 1 H, H-6), 2.40-2.34 (m, 1 H, H-5), 2.04-1.97 (m, 1 H, H-3), 1.88-1.78 (m, 2 H, H-4, H-4), 1.70-1.56 (m, 2 H, H-9, H-9) und 1.41-1.32 (m, 1 H, H-3).

**NOE** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): H-2 eingestr. (3.84): H-12 (4.37 %), H-7<sub>endo</sub> (7.39 %), H-4 (3.21 %), H-3 (1.33 %); H-7<sub>exo</sub> eingestr. (3.51): H-7<sub>endo</sub> (21.49 %), H-8 (5.89 %); H-6 eingestr. (2.59): H-7<sub>exo</sub> (6.13 %), H-5 (3.79 %), H-9 (2.40 %).

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.63 (C, C-10), 95.48 (CH, C-2), 52.92 (CH<sub>3</sub>, C-12), 50.61 (CH<sub>3</sub>, C-11), 45.03 (CH<sub>2</sub>, C-7), 41.06 (CH, C-6), 40.96 (CH<sub>2</sub>, C-8), 31.17 (CH<sub>2</sub>, C-4), 29.01 (CH, C-5), 27.93 (CH<sub>2</sub>, C-9), 27.32 (CH<sub>2</sub>, C-3).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): ν 2999 cm<sup>-1</sup> m, 2939 s, 2871 s, 2825 w, 1726 s, 1459 m, 1435 m, 1368 m, 1347 m, 1267 m, 1195 s, 1175 s, 1159 s, 1139 m, 1098 s, 1072 s, 1002 m, 968 m, 928 w.

**MS-MAT (60 °C):**  $m/z$  213 ( $M^+$ , 65.22), 198 (41.91), 182 (100.00), 170 (14.97), 154 (36.62), 138 (5.89), 126 (36.27), 112 (2.58), 82 (3.05).

**HRMS ( $M^+ = C_{11}H_{19}N_1O_3$ ):** ber.: 213.1365, gef.: 213.1364.

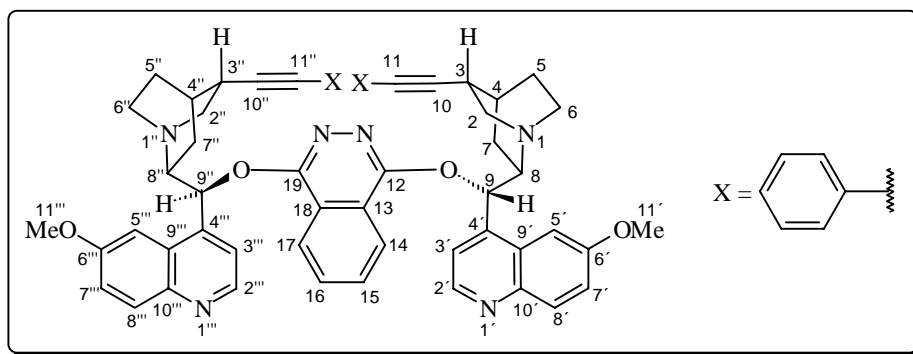
## 10.7 Versuche zu Abschnitt 8

### 10.7.1 Synthese von Sharpless-AD-Liganden

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift XXIV zur Kupplung von ungeschützten Didehydrochinindderivaten mit 1,4-Dichlorphthalazin

Das betreffende ungeschützte Didehydrochinindderivat (1 eq),  $K_2CO_3$  (1.5 eq) und 1,4-Dichlorphthalazin (0.5 eq) wurden in abs. Toluol gelöst und in einer Dean-Stark-Apparatur unter Argon 2 h lang bei 140 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur erfolgte die Zugabe von fein gepulvertem KOH (1.5 eq). Das orangefarbene Reaktionsgemisch wurde erneut unter azeotroper Entfernung des entstandenen Wassers 12 h lang bei 140 °C gerührt. Das heterogene Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit ges.  $NaHCO_3$ -Lösung,  $H_2O$  und  $CHCl_3$  versetzt sowie mehrfach gründlich extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $MgSO_4$  getrocknet, abfiltriert und eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung des resultierenden intensiv gelben Rohproduktes (EtOAc/MeOH 10:1) konnten die gewünschten verbrückten Liganden isoliert werden.

(3*R*,3''*R*,4*S*,4''*S*,8*R*,8''*R*,9*S*,9''*S*)-1,4-Bis[11-phenyl-10,11-didehydro-6'-methoxy-cinchonan-9-oxyl]-phthalazin **294a**



Ungeschütztes Phenyl-Didehydrochinidin **85a** (650 mg, 1.63 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **XXIV** mit  $K_2CO_3$  (338 mg, 2.45 mmol, 1.5 eq), KOH (137 mg, 2.45 mmol, 1.5 eq) und 1,4-Dichlorphthalazin (163 mg, 0.82 mmol, 0.5 eq) zum dimeren Liganden (PDDQD)<sub>2</sub>PHAL **294a** umgesetzt (63 %, 486 mg, 0.51 mmol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.47 (m, 2 H, H-2', H-2'''), 8.33 (m, 2 H, H-14, H-17), 8.03 (m, 2 H, H-8', H-8'''), 7.59 (m, 2 H, H-15, H-16), 7.50-7.40 (m, 6 H, H-3', H-3''', 4 Ar-H), 7.39-7.25 (m, 6 H, Ar-H), 7.24-7.17 (m, 4 H, H-5', H-5''', H-7', H-7'''), 6.78 (m, 2 H, H-9, H-9'), 3.84 (s, 6 H, H-11', H-11'''), 3.43-3.25 (m, 4 H, H-2, H-2'', H-8, H-8''), 3.07-2.99 (m, 2 H, H-2, H-2''), 2.97-2.88 (m, 2 H, H-6, H-6''), 2.73-2.59 (m, 4 H, H-6, H-6'', H-3, H-3''), 2.14-2.08 (m, 2 H, H-4, H-4''), 1.63-1.41 (m, 6 H, H-7, H-7', H-7'', H-7''', H-5, H-5'') und 1.22-1.13 (m, 2 H, H-5, H-5'').

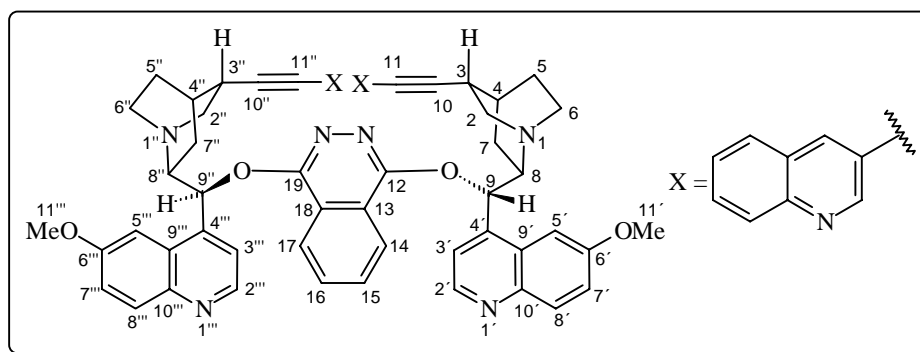
**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  157.82 (C, C-6', C-6'''), 156.27 (C, C-12, C-19), 147.23 (C, C-10', C-10'''), 144.59 (CH, C-2', C-2'''), 144.20 (C, C-4', C-4'''), 132.24 (CH, C-14, C-17), 131.85 (CH, Ar-H), 131.48 (CH, C-8', C-8'''), 128.34 (CH, Ar-H), 127.85 (CH,

Ar-H), 127.73 (C, C-13, C-18), 126.58 (C, C-9', C-9'''), 123.67 (C, Ar-C), 122.95 (CH, C-15, C-16), 122.07 (CH, C-7', C-7'''), 118.35 (CH, C-3', C-3'''), 101.47 (CH, C-5', C-5'''), 93.14 (C, C-11, C-11''), 81.61 (C, C-10, C-10''), 76.62 (CH, C-9, C-9''), 59.25 (CH, C-8, C-8''), 55.53 (CH<sub>3</sub>, C-11', C-11'''), 50.74 (CH<sub>2</sub>, C-2, C-2''), 49.81 (CH<sub>2</sub>, C-6, C-6''), 28.94 (CH, C-3, C-3''), 28.49 (CH, C-4, C-4''), 25.65 (CH<sub>2</sub>, C-7, C-7''), 25.06 (CH<sub>2</sub>, C-5, C-5'').

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  3000 cm<sup>-1</sup> m, 2948 s, 2876 m, 2836 w, 2224 w, 1620 s, 1596 m, 1552 m, 1508 s, 1472 s, 1432 m, 1380 s, 1352 s, 1304 m, 1228 s, 1164 m, 1092 m, 1032 m, 988 m, 844 m.

**MS-FAB:**  $m/z$  945 (M<sup>+</sup> + Na, 7), 923 (M<sup>+</sup> + 1, 28), 636 (7), 543 (11), 399 (9), 381 (100).

(3*R*,3''*R*,4*S*,4''*S*,8*R*,8''*R*,9*S*,9''*S*)-1,4-Bis[11-chinolinyl-10,11-didehydro-6'-methoxy-cinchonanyl-9-oxy]-phthalazin **294b**



Ungeschütztes Chinolinyl-Didehydrochinidin **85b** (420 mg, 0.94 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **XXIV** mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (194 mg, 1.40 mmol, 1.5 eq), KOH (79 mg, 1.40 mmol, 1.5 eq) und 1,4-Dichlorphthalazin (93 mg, 0.47 mmol, 0.5 eq) zum dimeren Liganden (CDDQD)<sub>2</sub>PHAL **294b** umgesetzt (66 %, 316 mg, 0.31 mmol).

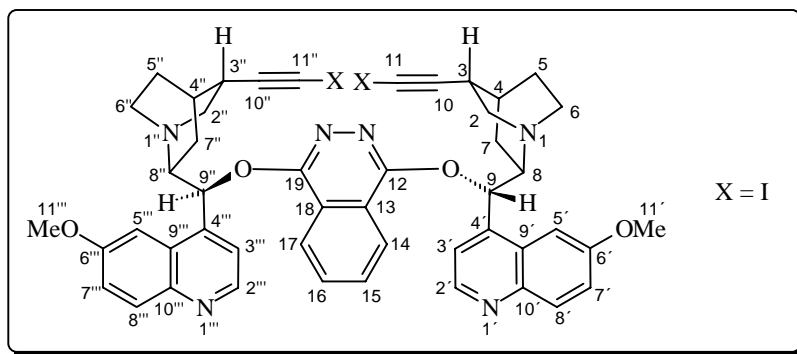
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.91 (m, 2 H, Chinolinyl-H), 8.63 (m, 2 H, H-2', H-2'''), 8.46 (m, 2 H, H-14, H-17), 8.17 (m, 2 H, Chinolinyl-H), 8.09 (m, 2 H, Chinolinyl-H), 8.01 (m, 2 H, H-8', H-8'''), 7.80-7.65 (m, 6 H, Chinolinyl-H), 7.63-7.60 (m, 2 H, H-15, H-16), 7.58-7.51 (m, 2 H, H-3', H-3'''), 7.45-7.32 (m, 4 H, H-5', H-5''', H-7', H-7'''), 6.35-6.25 (m, 2 H, H-9, H-9''), 3.86 (s, 6 H, H-11', H-11'''), 3.54-3.38 (m, 4 H, H-2, H-2'', H-8, H-8''), 3.05-2.96 (m, 2 H, H-2, H-2''), 2.81-2.74 (m, 2 H, H-6, H-6''), 2.62-2.50 (m, 4 H, H-6, H-6'', H-3, H-3''), 2.39 (m, 2 H, H-4, H-4''), 1.84-1.47 (m, 6 H, H-7, H-7', H-7'', H-7''', H-5, H-5'') und 1.30-1.22 (m, 2 H, H-5, H-5'').

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  157.85 (C, C-6', C-6'''), 156.36 (C, C-12, C-19), 152.44 (CH, Chinolinyl-C), 146.95 (C, C-10', C-10'''), 146.59 (C, Chinolinyl-C), 144.16 (CH, C-2', C-2'''), 143.78 (C, C-4', C-4'''), 138.35 (CH, Chinolinyl-C), 132.05 (CH, C-14, C-17), 131.94 (CH, C-8', C-8'''), 129.44 (CH, Chinolinyl-C), 129.23 (CH, Chinolinyl-C), 127.49 (C, C-13, C-18), 127.41 (CH, Chinolinyl-C), 127.24 (C, Chinolinyl-C), 127.21 (CH, Chinolinyl-C), 126.99 (C, C-9', C-9'''), 122.37 (CH, C-15, C-16), 121.90 (CH, C-7', C-7'''), 117.86 (CH, C-3', C-3'''), 117.80 (C, Chinolinyl-C), 101.81 (CH, C-5', C-5'''), 96.28 (C, C-11, C-11''), 78.93 (C, C-10, C-10''), 72.05 (CH, C-9, C-9''), 56.92 (CH, C-8, C-8''), 55.66 (CH<sub>3</sub>, C-11', C-11'''), 50.69 (CH<sub>2</sub>, C-2, C-2''), 49.72 (CH<sub>2</sub>, C-6, C-6''), 29.18 (CH, C-3, C-3''), 28.78 (CH, C-4, C-4''), 27.32 (CH<sub>2</sub>, C-7, C-7''), 22.66 (CH<sub>2</sub>, C-5, C-5'').

**IR** (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  3068 cm<sup>-1</sup> w, 2956 s, 2872 m, 2220 w, 1668 m, 1620 s, 1600 m, 1568 w, 1508 s, 1472 m, 1432 m, 1380 m, 1348 m, 1228 s, 1164 w, 1092 m, 1032 m, 984 w, 840 m.

**MS-FAB:**  $m/z$  1026 (M<sup>+</sup> + 2, 17), 603 (8), 595 (22), 577 (28), 551 (42), 450 (23), 432 (100).

(3*R*,3''*R*,4*S*,4''*S*,8*R*,8''*R*,9*S*,9''*S*)-1,4-Bis[11-iodo-10,11-didehydro-6'-methoxy-cinchonanyl-9-oxy]-phthalazin **294c**



Ungeschütztes Iod-Didehydrochinidin **73a** (520 mg, 1.16 mmol, 1 eq) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **XXIV** mit  $K_2CO_3$  (240 mg, 1.74 mmol, 1.5 eq), KOH (98 mg, 1.74 mmol, 1.5 eq) und 1,4-Dichlorphthalazin (115 mg, 0.58 mmol, 0.5 eq) zum dimeren Liganden (IDDQD)<sub>2</sub>PHAL **294c** umgesetzt (59 %, 349 mg, 0.34 mmol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.83 (d, 2 H, *J* 4.6 Hz, H-2', H-2''), 8.63 (m, 2 H, H-14, H-17), 8.06 / 8.00 (d, 2 H, *J* 9.2 Hz, H-8', H-8''), 7.96 (m, 2 H, H-15, H-16), 7.49 (d, 2 H, *J* 2.6 Hz, H-5', H-5''), 7.42-7.34 (m, 4 H, H-5', H-5'', H-7', H-7''), 7.12 (m, 2 H, H-9, H-9''), 3.88 (s, 6 H, H-11', H-11''), 3.57-3.49 (m, 2 H, H-2, H-2''), 3.40-3.24 (m, 2 H, H-8, H-8''), 3.07-2.92 (m, 4 H, H-2, H-2'', H-6, H-6''), 2.89-2.77 (m, 2 H, H-6, H-6''), 2.50-2.41 (m, 1 H, H-3, H-3''), 2.15-2.10 (m, 2 H, H-4, H-4''), 2.03-1.91 (m, 2 H, H-7, H-7'') und 1.70-1.43 (m, 6 H, H-7, H-7'', H-5, H-5'', H-5'', H-5'').

**<sup>13</sup>C-NMR-DEPT** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  157.91 (C, C-6', C-6''), 156.39 (C, C-12, C-19), 147.78 (C, C-10', C-10''), 144.62 (CH, C-2', C-2''), 144.13 (C, C-4', C-4''), 132.07 (CH, C-14, C-17), 131.59 (CH, C-8', C-8''), 126.97 (C, C-13, C-18), 125.74 (C, C-9', C-9''), 122.47 (CH, C-15, C-16), 121.27 (CH, C-7', C-7''), 118.52 (CH, C-3', C-3''), 101.03 (CH, C-5', C-5''), 87.63 (C, C-11, C-11''), 78.88 (C, C-10, C-10''), 76.33 (CH, C-9, C-9''), 59.59 (CH, C-8, C-8''), 55.82 (CH<sub>3</sub>, C-11', C-11''), 49.58 (CH<sub>2</sub>, C-2, C-2''), 47.77 (CH<sub>2</sub>, C-6, C-6''), 28.17 (CH, C-3, C-3''), 27.88 (CH, C-4, C-4''), 25.13 (CH<sub>2</sub>, C-7, C-7''), 22.89 (CH<sub>2</sub>, C-5, C-5'').

**IR** ( $CHCl_3$ ):  $\nu$  3096  $cm^{-1}$  m, 2948 s, 2880 m, 2836 w, 2112 w, 1620 s, 1596 m, 1552 m, 1508 s, 1472 s, 1432 m, 1380 s, 1356 s, 1300 m, 1264 s, 1228 s, 1164 w, 1092 m, 1032 m, 844 m.

**MS-FAB**: *m/z* 1024 ( $M^+ + 2$ , 5), 924 (9), 794 (10), 772 (32), 449 (100), 305 (98), 292 (26).

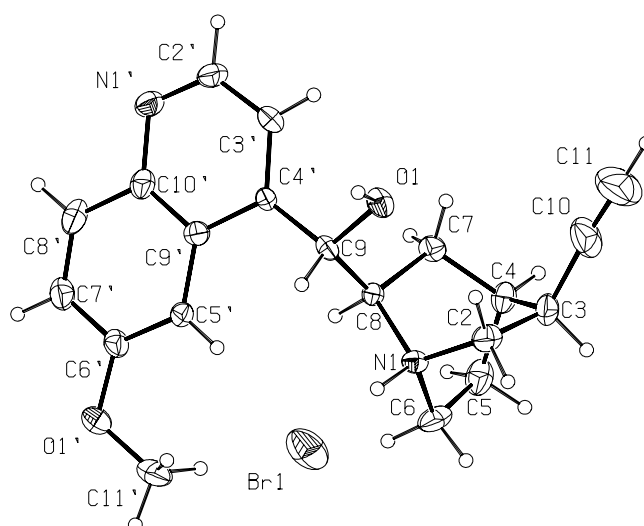
## 11 Anhang

### 11.1 Röntgenstrukturanalysen

Neben den im Rahmen dieser Arbeit angegebenen Kristalldaten sind zusätzliche Informationen zu den Röntgenstrukturen verfügbar:

- Details der Strukturbestimmung
- Koordinaten und äquivalente isotrope thermische Parameter der Atome (C, N, O, Br)
- Atompositionen und isotrope Parameter der Wasserstoffatome
- Bindungslängen, Bindungswinkel und Torsionswinkel

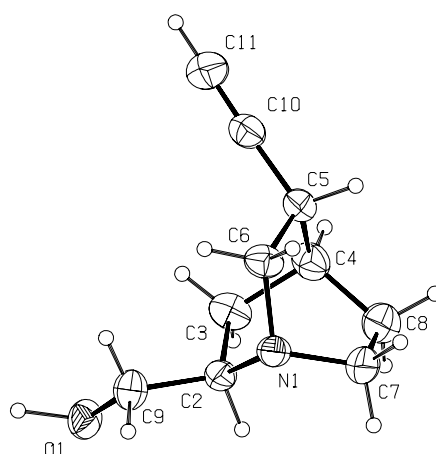
#### *Kristallstruktur des ungeschützten Didehydrochinidin-Hydrobromids 64a-HBr:*



|  |  |            |           |
|--|--|------------|-----------|
| Summenformel                             | C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Br |            |           |
| Molekulargewicht [g/mol]                 | 403.32   |            |           |
| Temperatur [K]                           | 300  |            |           |
| Kristallfarbe                            | farblos  |            |           |
| Einkristallmaße [mm]                     | 0.23 × 0.33 × 0.35   |            |           |
| Kristallsystem                           | monoklin   |            |           |
| Raumgruppe                               | P21 (No. 4)  |            |           |
| Gitterparameter a, b, c [Å]              | 9.218 (2)  | 11.508 (2) | 9.564 (2) |
| Gitterparameter α, β, γ [°]              | 90   | 104.93 (2) | 90        |
| Zellvolumen V [Å <sup>3</sup> ]          | 980.3 (4)  |            |           |
| Formeleinheiten Z                        | 2  |            |           |
| Berechnete Dichte D [g/cm <sup>3</sup> ] | 1.366  |            |           |
| F (000) [Elektronen]                     | 416  |            |           |
| 2θ Min-Max [°]                           | 4.4 - 48.5   |            |           |

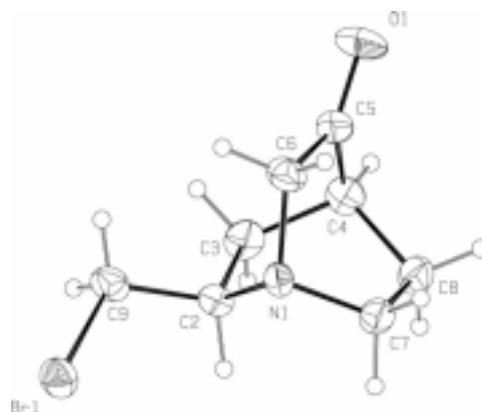
|  |             |
|--|-------------|
| Zahl der gemessenen Reflexe                            | 10080       |
| Zahl unabhängiger Reflexe                              | 3056        |
| $N_{\text{ref}}, N_{\text{par}}$                       | 3056, 234   |
| R1-Wert  | 0.0345      |
| wR2-Wert   | 0.0605      |
| S  | 0.82        |
| Restelektronendichte Min, Max [ $e \text{ \AA}^{-3}$ ] | -0.24, 0.21 |

**Kristallstruktur des ungeschützten Didehydroquincoridins 71:**

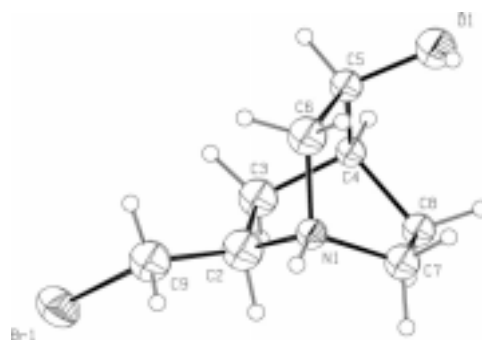


|  |  |           |            |
|--|--|-----------|------------|
| Summenformel   | $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_1\text{O}_1$ |           |            |
| Molekulargewicht [g/mol]                               | 165.24   |           |            |
| Temperatur [K]   | 300  |           |            |
| Kristallfarbe  | farblos  |           |            |
| Einkristallmaße [mm]                                   | $0.78 \times 0.26 \times 0.28$                   |           |            |
| Kristallsystem   | orthorhombisch                                   |           |            |
| Raumgruppe   | P21 21 21 (No. 19)                               |           |            |
| Gitterparameter a, b, c [ $\text{\AA}$ ]               | 7.702 (1)  | 9.844 (1) | 12.706 (2) |
| Gitterparameter $\alpha, \beta, \gamma$ [ $^\circ$ ]   | 90   | 90        | 90         |
| Zellvolumen V [ $\text{\AA}^3$ ]                       | 963.3 (2)  |           |            |
| Formeleinheiten Z                                      | 4  |           |            |
| Berechnete Dichte D [ $\text{g/cm}^3$ ]                | 1.139  |           |            |
| F (000) [Elektronen]                                   | 360  |           |            |
| $2\theta$ Min-Max [ $^\circ$ ]                         | 5.1 - 48.0                                       |           |            |
| Zahl der gemessenen Reflexe                            | 5335   |           |            |
| Zahl unabhängiger Reflexe                              | 1441   |           |            |
| $N_{\text{ref}}, N_{\text{par}}$                       | 1441, 113  |           |            |
| R1-Wert  | 0.0289   |           |            |
| wR2-Wert   | 0.0478   |           |            |
| S  | 1.00   |           |            |
| Restelektronendichte Min, Max [ $e \text{ \AA}^{-3}$ ] | -0.08, 0.07                                      |           |            |



**Kristallstruktur des C9-Bromketons 200:**

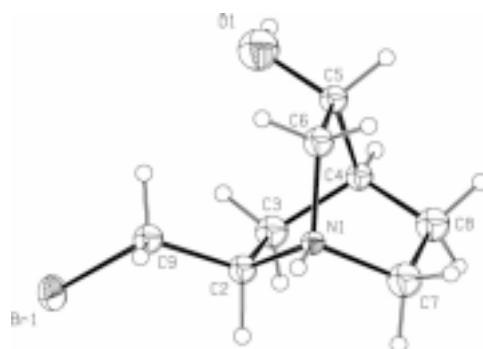
|  |   |            |            |
|--|---|------------|------------|
| Summenformel                                       | C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>1</sub> O <sub>1</sub> Br |            |            |
| Molekulargewicht [g/mol]                           | 218.09  |            |            |
| Temperatur [K]                                     | 300   |            |            |
| Kristallfarbe                                      | farblos   |            |            |
| Einkristallmaße [mm]                               | 0.19 × 0.41 × 0.27  |            |            |
| Kristallsystem                                     | orthorhombisch  |            |            |
| Raumgruppe   | P 21 21 21 (No. 19)   |            |            |
| Gitterparameter a, b, c [Å]                        | 7.002 (10)  | 7.432 (10) | 16.762 (2) |
| Gitterparameter α, β, γ [°]                        | 90  | 90         | 90         |
| Zellvolumen V [Å <sup>3</sup> ]                    | 872.3 (2)   |            |            |
| Formeleinheiten Z                                  | 4   |            |            |
| Berechnete Dichte D [g/cm <sup>3</sup> ]           | 1.661   |            |            |
| F (000) [Elektronen]                               | 440   |            |            |
| 2θ Min-Max [°]                                     | 2.4 - 56.8  |            |            |
| Zahl der gemessenen Reflexe                        | 6316  |            |            |
| Zahl unabhängiger Reflexe                          | 1378  |            |            |
| N <sub>ref</sub> , N <sub>par</sub>                | 6316, 101   |            |            |
| R1-Wert  | 0.0762  |            |            |
| wR2-Wert   | 0.0495  |            |            |
| S  | 0.927   |            |            |
| Restelektronendichte Min, Max [e Å <sup>-3</sup> ] | -0.62, 0.41   |            |            |

**Kristallstruktur des C9-bromierten anti-Quincoridinol-Hydrobromids anti-201-HBr:**

|                          |  |  |
|--------------------------|--|--|
| Summenformel             | C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> N <sub>1</sub> O <sub>1</sub> Br <sub>2</sub> |  |
| Molekulargewicht [g/mol] | 299.53   |  |

|  |                     |           |            |
|--|---------------------|-----------|------------|
| Temperatur [K]                                     | 300                 |           |            |
| Kristallfarbe                                      | farblos             |           |            |
| Einkristallmaße [mm]                               | 0.66 × 0.22 × 0.27  |           |            |
| Kristallsystem                                     | orthorhombisch      |           |            |
| Raumgruppe   | P 21 21 21 (No. 19) |           |            |
| Gitterparameter a, b, c [Å]                        | 7.097 (10)          | 9.942 (2) | 29.770 (4) |
| Gitterparameter $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ [°]  | 90                  | 90        | 90         |
| Zellvolumen V [Å <sup>3</sup> ]                    | 2100.5 (6)          |           |            |
| Formeleinheiten Z                                  | 1                   |           |            |
| Berechnete Dichte D [g/cm <sup>3</sup> ]           | 1.989               |           |            |
| F (000) [Elektronen]                               | 1184                |           |            |
| 2 $\theta$ Min-Max [°]                             | 4.9 - 38.0          |           |            |
| Zahl der gemessenen Reflexe                        | 13406               |           |            |
| Zahl unabhängiger Reflexe                          | 3316                |           |            |
| N <sub>ref</sub> , N <sub>par</sub>                | 3316, 125           |           |            |
| R1-Wert  | 0.2733              |           |            |
| wR2-Wert   | 0.2796              |           |            |
| S  | 0.988               |           |            |
| Restelektronendichte Min, Max [e Å <sup>-3</sup> ] | -1.24, 0.91         |           |            |

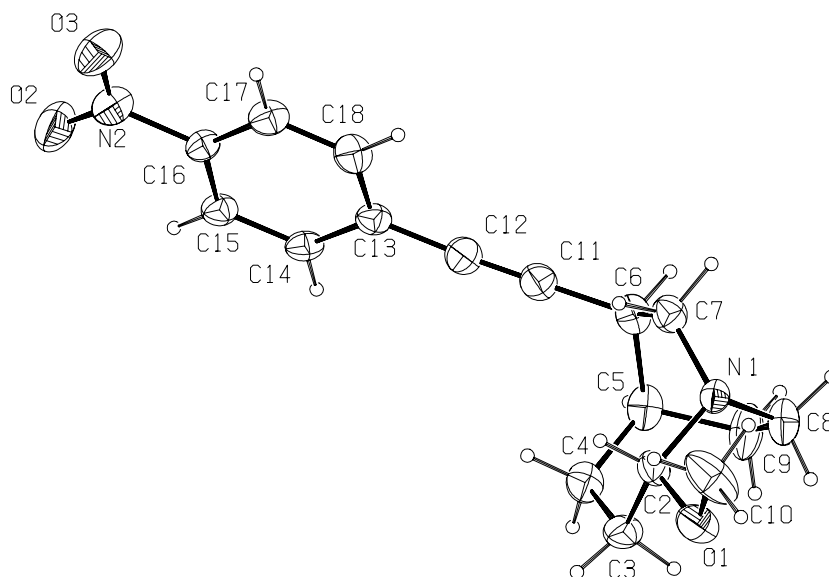
**Kristallstruktur des C9-bromierten syn-Quincoridinol-Hydrobromids syn-201-HBr:**



|   |  |             |            |
|---|--|-------------|------------|
| Summenformel                                      | C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> N <sub>1</sub> O <sub>1</sub> Br <sub>2</sub> |             |            |
| Molekulargewicht [g/mol]                          | 299.53   |             |            |
| Temperatur [K]                                    | 300  |             |            |
| Kristallfarbe                                     | farblos  |             |            |
| Einkristallmaße [mm]                              | 0.38 × 0.17 × 0.23   |             |            |
| Kristallsystem                                    | orthorhombisch   |             |            |
| Raumgruppe  | P 21 21 21   |             |            |
| Gitterparameter a, b, c [Å]                       | 6.7100 (10)  | 6.7120 (10) | 23.212 (2) |
| Gitterparameter $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ [°] | 90   | 90          | 90         |
| Zellvolumen V [Å <sup>3</sup> ]                   | 1045.4 (2)   |             |            |
| Formeleinheiten Z                                 | 4  |             |            |
| Berechnete Dichte D [g/cm <sup>3</sup> ]          | 1.913  |             |            |
| F (000) [Elektronen]                              | 592  |             |            |
| 2 $\theta$ Min-Max [°]                            | 6.3 - 41.8   |             |            |
| Zahl der gemessenen Reflexe                       | 1331   |             |            |

|  |             |
|--|-------------|
| Zahl unabhängiger Reflexe                              | 900         |
| $N_{\text{ref}}, N_{\text{par}}$                       | 900         |
| R1-Wert  | 0.1053      |
| wR2-Wert   | 0.3551      |
| S  | 1.319       |
| Restelektronendichte Min, Max [ $e \text{ \AA}^{-3}$ ] | -1.72, 1.08 |

**Kristallstruktur des 1-Azabicyclo[3.2.2]nonans 277b:**



|  |  |            |            |
|--|--|------------|------------|
| Summenformel   | $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ |            |            |
| Molekulargewicht [g/mol]                               | 300.36   |            |            |
| Temperatur [K]   | 300  |            |            |
| Kristallfarbe  | farblos  |            |            |
| Einkristallmaße [mm]                                   | 0.18 × 0.09 × 0.33                               |            |            |
| Kristallsystem   | orthorhombisch                                   |            |            |
| Raumgruppe   | P 21 21 21 (No. 19)                              |            |            |
| Gitterparameter a, b, c [ $\text{\AA}$ ]               | 7.096 (1)  | 11.671 (1) | 19.277 (2) |
| Gitterparameter $\alpha, \beta, \gamma$ [ $^\circ$ ]   | 90   | 90         | 90         |
| Zellvolumen V [ $\text{\AA}^3$ ]                       | 1596.5 (3)                                       |            |            |
| Formeleinheiten Z                                      | 4  |            |            |
| Berechnete Dichte D [ $\text{g/cm}^3$ ]                | 1.250  |            |            |
| F (000) [Elektronen]                                   | 640  |            |            |
| 2 $\theta$ Min-Max [ $^\circ$ ]                        | 4.1, 48.2  |            |            |
| Zahl der gemessenen Reflexe                            | 10666  |            |            |
| Zahl unabhängiger Reflexe                              | 2526   |            |            |
| $N_{\text{ref}}, N_{\text{par}}$                       | 2526, 199  |            |            |
| R1-Wert  | 0.0318   |            |            |
| wR2-Wert   | 0.0442   |            |            |
| S  | 0.78   |            |            |
| Restelektronendichte Min, Max [ $e \text{ \AA}^{-3}$ ] | -0.10, 0.08                                      |            |            |

## 11.2 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Jens Frackenpohl  
Geburtsdatum: 08. 07. 1972  
Geburtsort: Bremerhaven  
Familienstand: ledig  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Eltern: Rolf Frackenpohl  
Margret Frackenpohl, geb. Hapke

### Schulbildung:

Aug. 1979 - Juni 1983 Grundschule Heinrich-Luden-Schule Loxstedt  
Aug. 1983 - Juli 1985 Haupt- und Realschule mit Orientierungsstufe Loxstedt  
Aug. 1985 - Juli 1989 Gymnasium Loxstedt  
Aug. 1989 - Juli 1992 Gymnasium Wesermünde  
Mai 1992 Allgemeine Hochschulreife (Gesamtnote: 1.1)

### Studium:

Okt. 1992 Beginn des Chemiestudiums an der Universität Hannover  
Sept. 1994 Diplomvorprüfungen, Gesamtnote: Sehr gut  
Okt. 1995 - März 1996 Studienaufenthalt an der Universität Cambridge (UK) im Arbeitskreis von Dr. I. Fleming (2 Trimester); Thema der Arbeit: *Reactions of Aziridines, Azetidines and Secondary Amines with Dimethyl(phenyl)silyllithium*  
Nov. 1996 Hauptdiplomprüfungen  
Dez. 1996 - Juni 1997 Anfertigung der Diplomarbeit im Arbeitskreis von Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover; Thema: *Synthese tricyclischer Chinaalkaloide und diastereoselektive Derivatisierung des Chinidins*  
Juni 1997 Abschluß des Chemiestudiums, Gesamtnote: Sehr gut - mit Auszeichnung

### Promotion:

Juli 1997 - Dez. 1999 Anfertigung der vorliegenden Arbeit im Arbeitskreis von Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover.

### Studienförderung:

Juli 1993 - Juni 1997 Förderung durch die Studienstiftung der Riedel-de-Haën AG, Seelze  
Okt. 1995 - März 1996 ERASMUS-Stipendium für einen Studienaufenthalt an der University of Cambridge (UK)  
Okt. 1997 - Sept. 1999 Doktorandenstipendium der Stiftung Stipendien-Fonds des Verbandes der Chemischen Industrie e.V.  
seit März 1998 Mitgliedschaft im Förderkreis des Hochschuldialogs der Bayer AG, Leverkusen  
Okt. 1999 - Dez. 1999 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover

### 11.3 Publikationsliste

#### [1] Veröffentlichungen in Fachzeitschriften:

„Cleavage of sulfonamides with phenyldimethylsilyllithium“, Ian Fleming, Jens Frackepohl and Hiriyakkanavar Ila, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1229-1235.

„Synthesis of tricyclic N,O-acetals from  $\alpha$ -functionalized rubanone. A masked 1,2,3-tricarbonyl system from quinidine“, Peter Langer, Jens Frackepohl and H. M. R. Hoffmann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 801-806.

„Synthesis of Oxazastitanes and their Homo- and Bishomo-Analogues from Quinidine - Medium Ring Systems Derived from Cinchona Alkaloids“, Wilfried Braje, Jens Frackepohl, Peter Langer and H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 3495-3512.

„1,2-Carbonyl-Transposition of a Protected Rubanone. Stereoselective Synthesis of Bicyclic and Tricyclic Lactams derived from Quinidine.“, Jens Frackepohl, Peter Langer and H. Martin R. Hoffmann, *Helv. Chim. Acta*, **1998**, 81, 1429-1438.

„Novel Bridged Bicyclic  $\alpha$ -Amino Acid Esters and Key Derivatives from Quincorine and Quincoridine“, Olaf Schrake, Volker S. Rahn, Jens Frackepohl, Wilfried M. Braje, and H. Martin R. Hoffmann, *Org. Lett.*, **1999**, 1, 1607-1610.

„Synthesis of Enantiopure Quinuclidin-3-one Analogues with Three Stereogenic Centres: (1*S*,2*R*,4*S*)- and (1*S*,2*S*,4*S*)-2-(Hydroxymethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-5-one and Stereocontrol of Nucleophilic Addition to Carbonyl Group“, Jens Frackepohl and H. Martin R. Hoffmann, eingereicht zur Veröffentlichung in *J. Org. Chem.*

„Synthesis of 10,11-Didehydro-Cinchona Alkaloids and Key Derivatives“, Wilfried M. Braje, Jens Frackepohl, Olaf Schrake, Rudolf Wartchow, H. Martin R. Hoffmann, eingereicht zur Veröffentlichung in *Helv. Chim. Acta*.

„Synthesis of Functionalized 1-Azabicyclo[3.2.2]nonanes: A New Class of Enantiopure Amines with Four Stereogenic Centres“, Stefanie Röper, Jens Frackepohl, Olaf Schrake, R. Wartchow, H. Martin R. Hoffmann, in Vorbereitung zur Veröffentlichung in *Org. Lett.*

#### [2] Weitere Veröffentlichungen:

„Morphin und Opioid-Analgetika“, Jens Frackepohl, *Chemie in unserer Zeit*, **2000**, angenommen und in Vorbereitung zum Druck.

„Treffpunkt Zukunft - Das JCF auf der Hannover Messe 1998“, G. Patzke, J. Frackepohl, *Nachr. Chem. Tech. Lab.*, **1998**, 46, 1007-1008.

„Personalmarkt Hannover Messe '99 - Meet Your Career“, J. Frackepohl, G. Patzke, H. Stückmann, *Nachr. Chem. Tech. Lab.*, **1999**, 47, 1167-1168.

#### [3] Posterveröffentlichungen und Konferenzbeiträge:

Wilfried Braje, Jens Frackepohl, Peter Langer, *Posterbeitrag zur ORCHEM '98-Tagung, Bad Nauheim*, **1998**.

Jens Frackepohl, Olaf Schrake, *Posterbeitrag zum Tag der Forschung 1998, Universität Hannover*, **1998**.

H. M. R. Hoffmann, W. Braje, J. Frackepohl, M. H. Franz, J. Holzgreffe, V. S. Rahn, S. Röper, O. Schrake, *Posterbeitrag zum 37. IUPAC-Kongreß, Berlin*, **1999**.