

**Untersuchungen zur Synthese von
Yohimban- und Camphoteca-Alkaloiden durch
Domino-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Katharina Anna Klapa
aus Kowary/Polen

Göttingen 2007

D 7

Referent: Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze

Korreferent: Prof. Dr. H. Laatsch

Tag der mündlichen Prüfung: 17.01.2007

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2003 bis Februar 2007 unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Universität Göttingen angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Dr. h. c. L. F. Tietze für die interessante Themenstellung sowie für die Unterstützung und Förderung während des Fortgangs dieser Arbeit.

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

ALLGEMEINER TEIL

<i>INHALTSVERZEICHNIS</i>	<i>I</i>
<i>ALLGEMEINER TEIL</i>	<i>I</i>
1. Einleitung	1
2. Alkaloide	3
2.1. Allgemeines	3
2.2. Klassifizierung der Alkaloide	5
2.3. Heterocyclische Alkaloide	6
2.3.1. Indol-Alkaloide	6
2.3.2. Yohimban-Alkaloide	7
2.3.2.1. Biosynthese von Yohimbin	8
2.3.2.2. Totalsynthese von Yohimbin (9)	11
2.3.3. Chinolin-Alkaloide	13
2.3.4. Camptotheca-Basen	14
2.3.4.1. Biosynthese von Camptothecin (44)	15
2.3.4.2. Totalsynthese von Camptothecin (44)	15
3. Theorie der Diels-Alder-Reaktion	19
3.1. Allgemeines	19

3.2.	Mechanismus	25
3.3.	Die Klopman-Salem-Gleichung	27
3.4.	Einteilung der Diels-Alder-Reaktionen	30
3.5.	Regioselektivität	33
3.6.	Stereoselektivität	36
4.	<i>Domino-Reaktionen</i>	38
4.1.	Das Konzept der Domino-Reaktion	38
4.2.	Domino-Reaktionen in der organischen Synthese	40
4.2.1.	Domino-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion	41
5.	<i>Problemstellung und Planung der Arbeit</i>	44
5.1	Einleitung	44
5.2.	Syntheseplanung	46
A)	Versuche zur Synthese von Yohimin (9)	52
6.	<i>Synthese des Enolethers 122</i>	52
6.1.	Versuche zur Synthese des Enolethers 122	52
6.2.	Synthese des Enolethers 122	54
6.3.	Versuche zur Synthese weiterer Enolether	58
7.	<i>Synthese des Aldehyds 121</i>	63
7.1.	Versuche zur Synthese des enantiomerenreinen (1S)-Tetrahydroiso- chinolins 121	63
7.2.	Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindung 174	72
8.	<i>Die Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion</i>	74
8.1.	Diskussion des Reaktionsmechanismus	74
8.2	Die biomimetische Cyclisierung	76

8.3.	Untersuchungen zur Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion	78
B)	Versuche zur Synthese von Camptothecin	82
9.	Versuche zur Synthese des enantiomerenreinen Aldehyds 130	82
10.	Versuche zur Synthese des Silylenolethers 129	86
11.	Zusammenfassung	89

EXPERIMENTELLER TEIL

1.	Allgemeine Arbeitstechniken	101
2.	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	105
A)	Versuche zur Synthese von Yohimban (9)	108
3.	Synthese des chiralen Hydrierungskatalysatorliganden	108
3.1.	(1S,2S)-N-Tosyl-1,2-diphenylethylendiamin (224)	108
3.2.	(1R,2R)-N-Tosyl-1,2-diphenylethylendiamin (224)	109
3.3.	Ru-Dimer für die Synthese von Katalysator 125	109
4.	Synthese des Aldehyds 121	110
4.1.	Carbathoxysäure (126)	110
4.2.	1-Carbathoxymethyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin (123)	111
4.3.	1-Carbathoxymethyl-2-benzyloxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin (173)	112
4.4.	Benzyl-1-(2-oxoethyl)-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-	

carboxylat (121)	113
5. Synthese des Aldehyds 118	115
5.1. 2-Benzyl-9-tert-butyl-1-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2,9-dicarboxylat (174)	115
5.2. 2-Benzyl-9-tert-butyl-1-(2-oxoethyl)-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2,9-dicarboxylat (118)	116
6. Synthese des enantiomerenreinen Esters S-123	118
6.1. Ethyl-2-(4,9-dihydro-3H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)acetate (124)	118
6.2. (S)-Ethyl-2-(2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)acetate (123)	118
7. Synthese der Imine 167 und 168	119
7.1. 2-(2,3,4,9-Tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)ethanol (164)	119
7.2. 1-(2-(Triisopropylsilyloxy)ethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol (166)	120
7.3. 1-(2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)ethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol (165)	121
7.4. 1-(2-(Triisopropylsilyloxy)ethyl)-4,9-dihydro-3H-pyrido[3,4-b]indol (167)	122
7.5. 1-(2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)ethyl)-4,9-dihydro-3H-pyrido[3,4-b]indol (168)	122
8. Synthese des Modellsystems 172 zur Überprüfung der Noyori-Reduktion	124
8.1. N-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylacetamid (170)	124
8.2. 6,7-Dimethoxy-1-methyl-3,4-dihydroisochinolin (171)	125

8.3.	(S)-6,7-Dimethoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (172)	126
9.	<i>Synthese der Acetale</i>	127
9.1.	5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)pentan-1-ol (132)	127
9.2.	5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)pentanal (133)	128
9.3.	tert-Butyl-(5,5-dimethoxypentyloxy)dimethylsilan (134)	129
9.4.	(5-(Benzyloxy)pentyloxy)-(tert-butyl)dimethylsilan (137)	130
9.5.	5-(Benzyloxy)pentan-1-ol (136)	131
9.6.	5-(Benzyloxy)pentanal (138)	132
9.7.	((5,5-Dimethoxypentyloxy)methyl)benzol (139)	133
9.8.	4,5-Dihydroxypentylacetat (163)	134
10.	<i>Synthese des Dienophils 122</i>	135
10.1.	Tetrahydrofuran-2-ol (141)	135
10.2.	5-Methoxypent-4-en-1-ol (148)	135
10.3.	1-Benzyloxy-5-methoxypent-4-en (122)	136
B)	Versuche zur Synthese von Camptothecin 44	138
11.	<i>Synthese des Modellsystems 218 zur Überprüfung der Totalsynthese von Camptotecin</i>	138
11.1.	2-(3,4-Dihydroisochinolin-1(2H)-yliden)essigsäureethylester (214)	138
11.2.	2-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-1-yl)essigsäureethylester (215)	139
11.3.	2-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-1-yl)ethanol (216)	140
11.4.	Benzyl-1-(2-hydroxyethyl)-3,4-dihydroisochinolin-2(1H)- carboxylat (217)	141
11.5.	Benzyl-1-(2-oxethyl)-3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-carboxylat (218)	142
12.	<i>Versuche zur Synthese des Dienophils 129</i>	144

12.1.	2-Oxobuttersäuremethylester (219)	144
12.2.	2-Acetoxybuttersäure (223)	144
13.	<i>Versuche zur Synthese des Aldehyds 130</i>	146
13.1.	4-Oxo-4-(phenylamino)but-2-ensäureethylester (200)	146
13.2.	4-Oxo-4-(phenylamino)-3-(prop-2-ynylamino)buttersäureethyl ester (202)	147
13.3.	3-(Benzylosycarbonyl)(prop-2-ynylamino)-4-oxo-4- (Phenylamino)buttersäureethylester (203)	148
13.4.	3-Aminoprapansäureessigester (208)	149

ANHANG

1.	<i>Verwendete Abkürzungen und Akronyme</i>	150
2.	<i>Literaturverzeichnis</i>	153
3.	<i>Danksagung</i>	164
4.	<i>Lebenslauf</i>	165

ALLGEMEINER TEIL

1. Einleitung

Seit *Wöhler* im Jahre 1828 die gezielte Darstellung von Harnstoff gelungen ist,^[1] hat sich die organische Chemie in einem solchen Maße weiterentwickelt, daß man annehmen mag, der Mensch könne jede beliebige Substanz herstellen.^[2] Die größten Herausforderungen an deren Synthese gehen dabei vom Gegenstand der medizinischen Forschung aus, von Krankheiten wie Krebs, AIDS, Diabetes und SARS. Oft ist es die Natur die uns den Weg weist und so begründet sich das rege Interesse an der Isolierung unbekannter Naturstoffe auf der Annahme, daß jedes natürliche Molekül auch eine Funktion besitzt und daß sich gegen viele Krankheiten auf dieser Welt in der Natur selbst ein geeignetes Gegenmittel finden lassen sollte. Allerdings ist die Isolierung größerer Mengen von Substanzen aus natürlichen Quellen oft problematisch. So war z. B. die immergrüne pazifische Eibe *Taxus brevifolia* durch den Bedarf an Taxol (0.004 % Taxol in der Rinde), einem potenten Antitumorwirkstoff gegen Leukämie und Brustkrebs, zeitweilig vor dem Aussterben bedroht.^[3] Die Behandlung nur eines Patienten erfordert sechs 100 Jahre alte Bäume. Aber auch die Synthese pharmakologisch interessanter Stoffe wie Taxol,^[4] Palytoxin,^[5] Brevetoxin,^[6] Erythromycin^[7] und Vancomycin^[8] liefert den Wirkstoff zunächst nur in analytischen Mengen. Die Totalsynthese von Taxol nach *R. A. Holton*^[9] mit 59 Schritten ergibt das Chemotherapeutikum in einer Gesamtausbeute von ca. 1 %. Heute, nach umfassender Forschung, wird Taxol in einem ebenfalls von *R. A. Holton* entwickelten semisynthetischen Verfahren aus 10-Deacetylbaccatin hergestellt, das das Taxol-Grundgerüst besitzt und in großen Mengen ohne Abholzung aus Blättern der englischen Eibe gewonnen werden kann. Solche Möglichkeiten bieten sich aber nicht immer. Daher ist die Entwicklung neuer, effizienter und selektiver Synthesemethoden von Bedeutung.^[10] Großes Interesse kommt dabei den Domino-Reaktionen^[11] zu, die unter gleichzeitiger Beachtung

atomökonomischer Aspekte^[12] der Forderung Rechnung tragen, die anfallende Menge an Abfall und Lösungsmitteln zu minimieren, die Umwelt zu entlasten und Kosten zu sparen. Weiterer Forschungsschwerpunkt liegt auf der Entwicklung chiraler Katalysatoren,^[13] deren Effizienz und Selektivität an enzymatische Systeme heranreicht oder diese sogar übertrifft. Die chirale Information eines Moleküls besitzt einen entscheidenden Einfluß auf die physiologische Wirkung wie sich beispielsweise bei der Verabreichung des racemischen Thalidomid (Contergan)^[14] zeigte. Während das eine Enantiomer die erwünschte sedierende Eigenschaft besitzt, führte die teratogene Wirkung des anderen Enantiomers zu den verheerenden fötalen Mißbildungen bei schwangeren Frauen.^[15] Aus diesem Grunde ist die Synthese enantiomerenreiner Verbindungen von großer zentraler Bedeutung. Die unterschiedliche Wirkungsweise von Stereoisomeren stellt wiederum neue Herausforderungen an die organische Synthese dar, da sie zur Herstellung von Stereoisomeren eines Naturstoffes sowie dessen Analoga und Derivate die aus dem Naturstoff selbst nicht zugänglich sind herangezogen wird.^[16] In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, wie aufbauend auf der von *L. F. Tietze* entwickelten *Domino-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion* ein neuer Zugang zu Yohimban- und Camptotheca-Alkaloiden geschaffen werden kann.^[17]

2. Alkaloide

2.1. Allgemeines

Der Begriff „Alkaloid“ leitet sich von den Wörtern Alkali und dem griechischen Ausdruck für Art bzw. Ähnlichkeit ab. Damit wird grundsätzlich eine Substanzklasse beschrieben, die alkaliähnliche Eigenschaften aufweist. Die eigentliche Begriffsbildung „Alkaloid“ wurde erstmals im Jahre 1819 von W. Meissner^[18] vorgeschlagen:

„Überhaupt scheint es mir auch angemessen, die bis jetzt bekannten Pflanzenstoffe nicht mit dem Namen Alkalien, sondern Alkaloide zu belegen, da sie doch in manchen Eigenschaften von den Alkalien sehr abweichen, sie würden daher in dem Abschnitt der Pflanzenchemie vor den Pflanzensäuren ihre Stelle finden.“

Einfach ausgedrückt, werden hier Alkaloide als alkalisch reagierende Pflanzenstoffe umschrieben. Zu dieser Zeit wurde dieser Begriff jedoch sehr großzügig ausgelegt. So waren die Möglichkeiten der Strukturaufklärung unbekannter Verbindungen im Wesentlichen auf Derivatisierung, kontrollierten chemischen Abbau und Verbrennungsanalyse beschränkt. Dieser Umstand führte dazu, dass man alle unbekannteren Verbindungen, die sich neben basischen Eigenschaften auch durch physiologische Aktivität jeglicher Art und Weise auswies, unter der Bezeichnung „Alkaloide“ zusammenfasste. Mit zunehmender Zahl der isolierten Alkaloide wurde auch deren Definition erweitert, wie zum Beispiel jene von Hegenauer,^[19] die auch *N*-heterocyclische, sich von Aminosäuren ableitende, sauer oder neutral reagierende Verbindungen wie Coffein, Theophyllin und Theobromin mit einschloß.^[20] Jedoch schien auch diese Erklärung nicht befriedigend, da es sich gezeigt hat, dass sich stickstoffhaltige Heterocyclen und Amine biosynthetisch auf Aminosäuren zurückführen lassen. Erfahrungsgemäß lassen sich alle Alkaloide auf dem Shikimisäure-, dem Polyketid- oder dem Mevalonsäurepfad in Kombination mit einer zumeist aromatischen Aminosäure, zu der Tryptophan, Phenylalanin als auch Tyrosin zählen, aufbauen. Ein Umstand, der folglich auch die Grundstruktur des Ringsystems

festlegt.^[21] Des Weiteren ist heute auch bekannt, dass das Vorkommen der Alkaloide nicht nur auf das Pflanzenreich beschränkt ist. Aufgrund dieser Tatsachen ergibt sich so als geltende Definition: Alkaloide sind stickstoffhaltige organische Verbindungen natürlichen Ursprungs mit mehr oder weniger ausgeprägten basischem Charakter.

Eine Vielzahl an Verbindungen dieser Substanzklasse zeichnet sich durch eine ausgeprägte biologische Aktivität aus,^[22] die die Menschheit schon früh zu nutzen wusste (Abbildung 1) So wurde in älteren Kulturen aus *Papaver somniferum*, dem Schlafmohn, Opium^[23] gewonnen, welches bis zur Mitte des 17. Jahrhunderts fast ausschließlich als Medikament zur Schmerzlinderung oder als Schlafmittel eingesetzt wurde. Coniin, das Hauptalkaloid des gefleckten Schierlings, wurde in der Antike zur Vollstreckung der Todesstrafe eingesetzt und Strychnin ist noch heutzutage ein Suizidgift. In der Medizin werden Reserpin (**10**) und Morphin (**2**) als Antisymphotonikum bzw. starkes Analgetikum eingesetzt. In neueren Arbeiten finden sie auch Anwendung als biogenetische oder evolutionäre Marker.^[24] Neben der pharmakologischen Wirkung spielen auch wirtschaftliche Aspekte eine entscheidende Rolle. Hierzu zählt vor allem Kaffee, welcher wohl das bedeutendste Genussmittel der Welt ist und zu 1–1.5 % das Alkaloid Coffein (**1**) enthält.

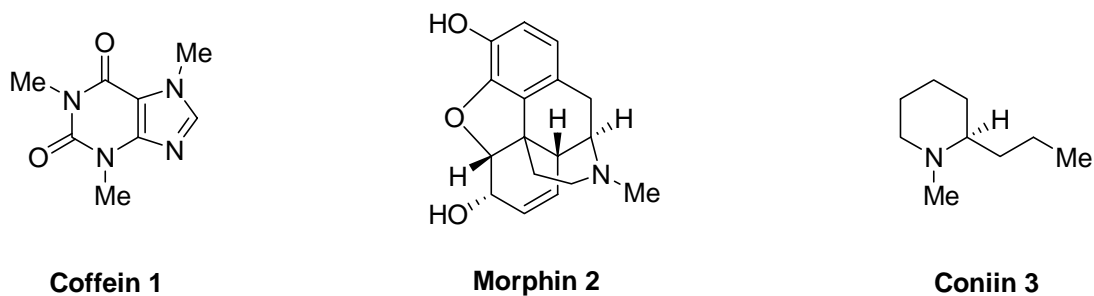


Abbildung 1: Pharmakologisch aktive Alkaloide.

Da Alkaloide Sekundärmetabolite darstellen und somit nichtessentiell für den jeweiligen Organismus sind, stellt sich die Frage, was deren eigentliche Funktion ist. So wird vermutet, dass Alkaloide aufgrund des oftmals bitteren Geschmacks von Pflanzen zum Schutz vor Fraßschäden gebildet werden. Allerdings haben sich einige

Tiere an deren Giftigkeit angepasst. So vertragen Hasen, Rehe und Kaninchen den Verzehr von Blättern der Tollkirsche, da sie über einen Entgiftungsmechanismus verfügen. Für Insekten sind diese Giftstoffe oftmals ungefährlich und können sogar im Organismus gespeichert werden, wodurch sie diesen Tieren als Selbstschutz dienen. Ferner erfüllen Alkaloide die Funktion als Pheromone,^[25] als Gifte zur Paralyse der Opfer oder auch als Sprühreagenzien zur Abschreckung von Feinden. Als Beispiel soll das Gift von Spinnen und Wespen aufgeführt werden, welches sich aus einem komplexen Gemisch freier Aminosäuren, hochmolekularer peptidischer Toxine, einzelner Purin-Basen und kleinerer Polyamin-Toxine zusammensetzt (Abbildung 2). Aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit gewissen pflanzlichen Alkaloiden werden die Polyamine zu den Alkaloiden gezählt. Von den über 100.000 Spinnenarten auf der Welt wurden bisher nur 20 Spezies untersucht, demzufolge existieren nur wenige Informationen auf dem Gebiet dieser Polyamin-Toxine.^[26]

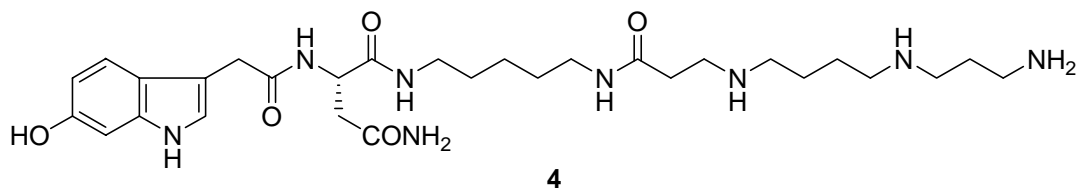


Abbildung 2: Struktur eines Polyamin-Toxins aus der Spinne.

2.2. Klassifizierung der Alkaloide

Alkaloide stellen eine der größten Klassen von natürlich vorkommenden Verbindungen dar. Nach groben Schätzungen konnten bisher aus pflanzlichen und tierischen Organismen oder Pilzen mehr als 10.000 Verbindungen isoliert oder nachgewiesen werden. Um sich in diesem Dschungel aus Verbindungen zurechtzufinden, ist eine Einteilung der Alkaloide in Substanzklassen notwendig.

Zu Beginn wurden die einzelnen Substanzen entsprechend der botanischen Klassifizierung bezeichnet, je nachdem, welcher Herkunft ihre Isolierung entsprach. Diese Herleitung begründete unter anderem die Namensgebung der Solanum-

Alkaloide, Papaver-Alkaloide, Angostura-Alkaloide, Lobelia-Alkaloide usw. Die stetige Entwicklung und Verbreitung moderner Methoden der Strukturaufklärung, insbesondere die der NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie ließen eine visuelle Darstellung unbekannter Moleküle zu, was zu einer weiteren Einordnung der Alkaloide hinsichtlich ihrer strukturellen Verwandtschaft führte, zum Beispiel Pyridin-,^[27, 28] Chinolin-^[29] oder Steroid-Alkaloide. Eine weitere Differenzierung dieser Verbindungsklasse wird nach deren Biosynthese vorgenommen. Das Einteilungsprinzip der Alkaloide erweist sich jedoch als sehr problematisch, da es häufig zu Überschneidungen von Merkmalen isolierter Verbindungen kommt, die ein einheitliches und somit widerspruchsfreies Einordnen nicht erlauben. In solchen Fällen kann ein Kompromiss der Klassifizierung erreicht werden, indem man als Richtlinie die Position des *N*-Atoms im Hauptstrukturelement nimmt und die Alkaloide danach unterscheidet. Daraus ergeben sich folgende Alkaloid-Klassen:

1. Heterocyclische Alkaloide
2. Alkaloide mit exocyclisch angeordneten Stickstoff-Atomen und aliphatische Amine
3. Putrescin-, Spermidin- und Spermin-Alkaloide
4. Terpen- und Steroid-Alkaloide

Die Mehrzahl der Alkaloide findet sich in der heterocyclischen Gruppe wieder, bei der das Stickstoff-Atom Teil eines Heterozyklus ist, während die restlichen drei Klassen die kleinste Einheit bilden.

2.3. Heterocyclische Alkaloide

2.3.1. Indol-Alkaloide^[30]

Die Gruppe der Indol-Alkaloide umfasst ungefähr 1.500 Verbindungen. Aufgrund ihrer vielfältigen pharmakologischen Wirkung besitzen sie eine große Bedeutung. Hierzu werden Alkaloide gezählt, die sowohl das eigentliche Indol-Chromophor enthalten

oder sich davon ableiten als auch jene, die zusätzlich einen anellierten Benzol- oder Pyridin-Ring enthalten wie Carbazole, β - und γ -Carboline und deren Derivate (Abbildung 3).

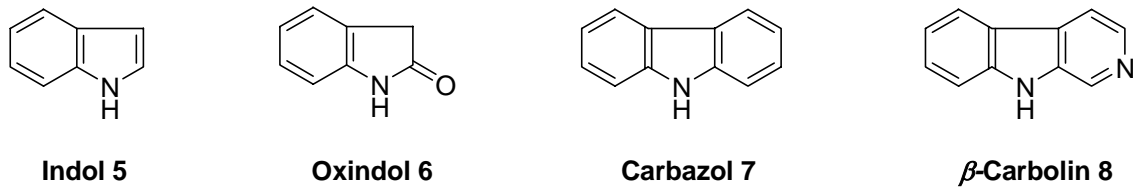


Abbildung 3: Indol-Alkaloide.

Als weitere Kriterien zur Unterteilung der Indol-Alkaloide werden strukturelle und biogenetische Kriterien angewandt.

2.3.2. Yohimban-Alkaloide^[31]

Yohimban-Alkaloide besitzen ein β -Carbolin-Grundgerüst, welches in der Natur sehr weit verbreitet ist. Diese Tatsache lässt sich vermutlich darauf zurückführen, dass deren Biogenese aus Tryptamin bzw. Tryptophan und Carbonylverbindungen relativ unkompliziert verläuft.

Die wichtigsten Vertreter dieser Gruppe sind Yohimbin (**9**), welches aus Pflanzen der Genera *Alchornea* (Euphorbiaceae), *Aspidosperma*, *Catharanthus*, *Diplorrhynchus*, *Rauvolfia* und *Vinca* (Apocynaceae), *Corynanthe* und *Pausinystalia* (Rubiaceae) isoliert werden kann und Reserpin (**10**), vorkommend in verschiedenen *Alstonia*-, *Excavatia*-, *Ochrosia*-, *Rauvolfia*-, *Tonduzia*-, *Vallesia*- und *Vinca*-Arten (Abbildung 4).^[32] Beide Basen existieren als verschiedene Stereoisomere, Konstitutionsisomere als auch als zahlreiche Derivate (Abbildung 4).

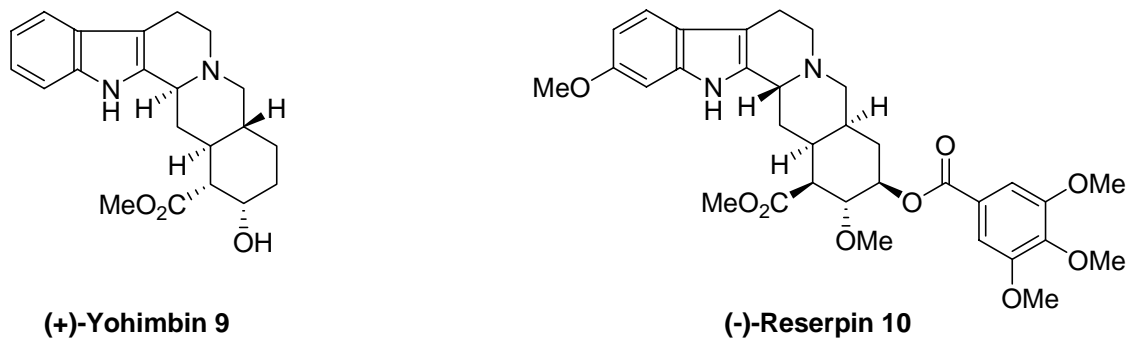


Abbildung 4: Yohimban-Alkaloide.

Yohimbin (**9**) wurde lange Zeit als Aphrodisiakum in der Tiermedizin genutzt, während Reserpin (**10**) wegen seiner hypotensiven (blutdrucksenkenden) und sedativen (beruhigenden) Wirkung eine besondere Bedeutung zukommt.^[33] Dieser Effekt beruht auf einer Senkung des Serotoninspiegels im Zentralnervensystem.

2.3.2.1. Biosynthese von Yohimbin^[34]

In der Biosynthese der monoterpenoiden Indol-Alkaloide gilt das Glucosidalkaloid Strictosidin (**18**) als eine Schlüsselverbindung, da es sowohl die erste stickstoffhaltige Vorstufe zu den Verbindungen wie Ajmalicin und Aspidospermin als auch zu den Cinchona-Alkaloiden wie Chinin oder den Pyrrolochinolizidin-Alkaloiden, zu denen unter anderem Camptothecin (**44**) gehört, darstellt. Generell leiten sich die Indol-Alkaloide von Tryptophan **AA** ab. Die Biosynthese von Yohimbin (**9**) verläuft ausgehend vom Tryptamin (**17**) und einer Dihydropyraneinheit, die sich wiederum von einem Terpen ableitet. Im ersten Schritt wird Geraniol (**11**) durch Oxidation zu 9-Hydroxygeraniol (**12**) umgesetzt, dessen Umlagerung und Phosphorylierung einen Ringschluss zum Cyclopentan-System **14** erlaubt. Aus diesem Vorläufermolekül kann dann Loganin (**15**) aufgebaut werden, welches durch oxidative Spaltung Secologanin (**16**) ergibt (Abbildung 5).

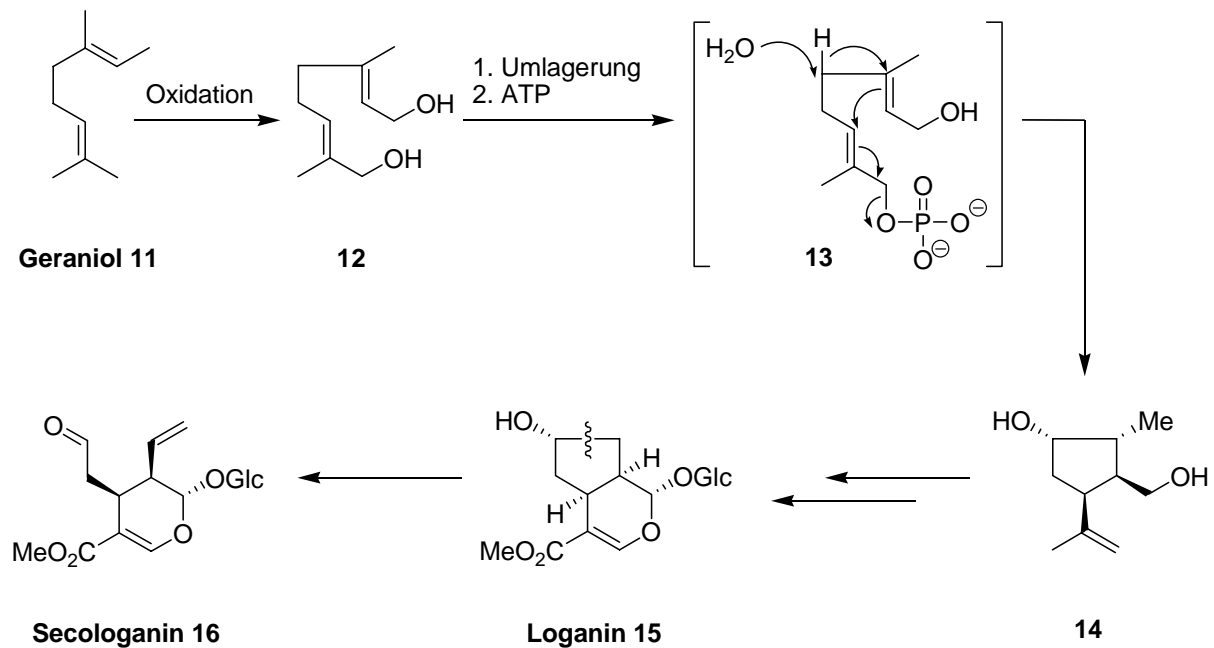


Abbildung 5: Biosynthese von Secologanin (16).

Primär wird in der Natur aus Secologanin (16) und Tryptamin (17) in einer *Pictet-Sprengler*-Cyclisierung, die durch das Enzym Strictosidin-Synthase katalysiert wird, stereoselektiv das Strictosidin 18 gebildet. Das C-3 Epimer Vincosid entsteht dabei nicht.^[35] Enzymatische Deglycosidierung ergibt über das Halbacetal die acyclische Aldehydform 19, die mit dem Stickstoff am Ring zu cyclisieren vermag.^[36] Dies ergibt das entsprechende Iminiumion 20, dessen Ausbildung kinetisch kontrolliert ist und zum Corynanthe-Ringgerüst führt. Bei der thermodynamisch kontrollierten Cyclisierung des Dialdehyds 19 entsteht dagegen das vinyloge Urethan Vallesiachotamin, welches unter anderem die Vorstufe zu Antirhin und 18,19-Dihydroantirhin beschreibt.

Eine anschließende Isomerisierung von 4,21-Dehydrocorynantheinaldehyd 20 liefert das Dehydrogeissochizin 21, welches ein zentrales Intermediat weiterer Indol-Alkaloide darstellt.^[37] Aus der Cyclisierung von Dehydrogeissochizin 21 resultiert letztendlich Yohimbin (9) (Abbildung 6).

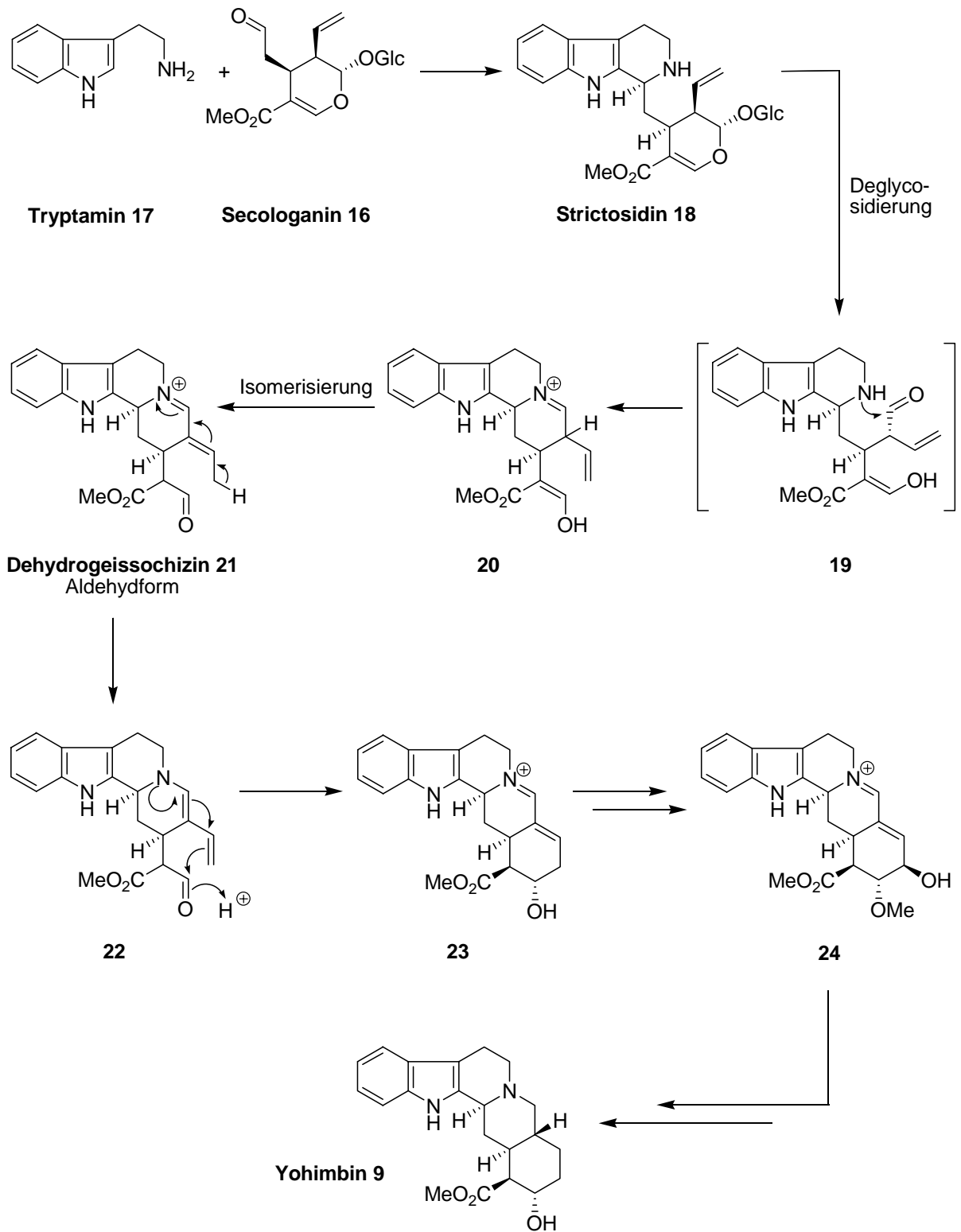


Abbildung 6: Biosynthese von Yohimbin (9).

2.3.2.2. Totalsynthese von Yohimbin (**9**)^[38]

Die vielversprechende biologische Aktivität sowie die interessante pentacyclische Struktur des Yohimbins (**9**) wie auch seiner Strukturanaloga haben seit ihrer Entdeckung das Interesse synthetisch arbeitender Chemiker auf sich gezogen. Die historisch bedeutsame Totalsynthese von Reserpin (**10**) durch *R. B. Woodward et al.*^[39] gilt noch heute als ein Vorzeigemodell in der Strategie der präparativen organischen Chemie. Auch die erste vollständige Synthese von Yohimin (**9**) im Jahre 1958 von *E. E. Tamelen*^[40] gehört zu den beeindruckendsten Erfolgen, die in der Naturstoffsynthese erzielt wurden. Asymmetrische Darstellungen der Yohimban-Alkaloide in enantiomerenreiner Form waren jedoch für lange Zeit trotz modernster Methoden erfolglos.^[41] Erst 1986 gelang *K. Szántay* die Synthese der enantiomerenreinen Form von (+)-Yohimbin (**9**), welches aber lediglich als geringere Komponente in einem 2:1-Verhältnis zu seinem C-17-Epimer isoliert wurde.^[42] Vier Jahre später publizierte *T. Momose* die formale Totalsynthese von (+)-Yohimbin (**9**), in der die stereogenen Zentren über eine asymmetrische intramolekulare *Michael*-Reaktion aufgebaut werden konnten.^[43] Eine erfolgreiche asymmetrische Totalsynthese von (+)-Yohimbin (**9**) lieferte die Arbeit von *J. Aubé*. Für die Synthese des *trans*-Hydrindanons **29** wurde Butadien (**25**) und Fumarsäure (**26**) in einer asymmetrischen *Diels-Alder*-Reaktion zum entsprechenden Cycloaddukt **27** mit 96 % de und 56 % Ausbeute überführt. Die folgende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid ergab ein Diol **28**, welches daraufhin in drei Schritten zum gewünschten *trans*-Hydrindanon **29** führte. Obwohl eine *Ruzicka*-Cyclisierung/Decarboxylierung mit BaO bei 260–270 °C das Keton **29** in nur einem einzigen Schritt lieferte, wurden bessere Ergebnisse mit der drei-stufigen Sequenz, die eine Dieckmann-Cyclisierung beinhaltet, erreicht. Das isolierte *trans*-Hydrindanons **29** wurde in der nächsten Stufe mit Osmiumtetroxid umgesetzt, gefolgt von einer Acylierung, die in der Bildung von dem Diacetoxyketon **30** resultierte. Kondensation von **30** mit Tryptamin (**17**) und Oxidation des daraus resultierenden Imins mit *m*CPBA erzielte eine Mischung von zwei Isomeren, bei der das Oxaziridin **31** als Hauptprodukt mit einer Ausbeute von 67 % hervorging.

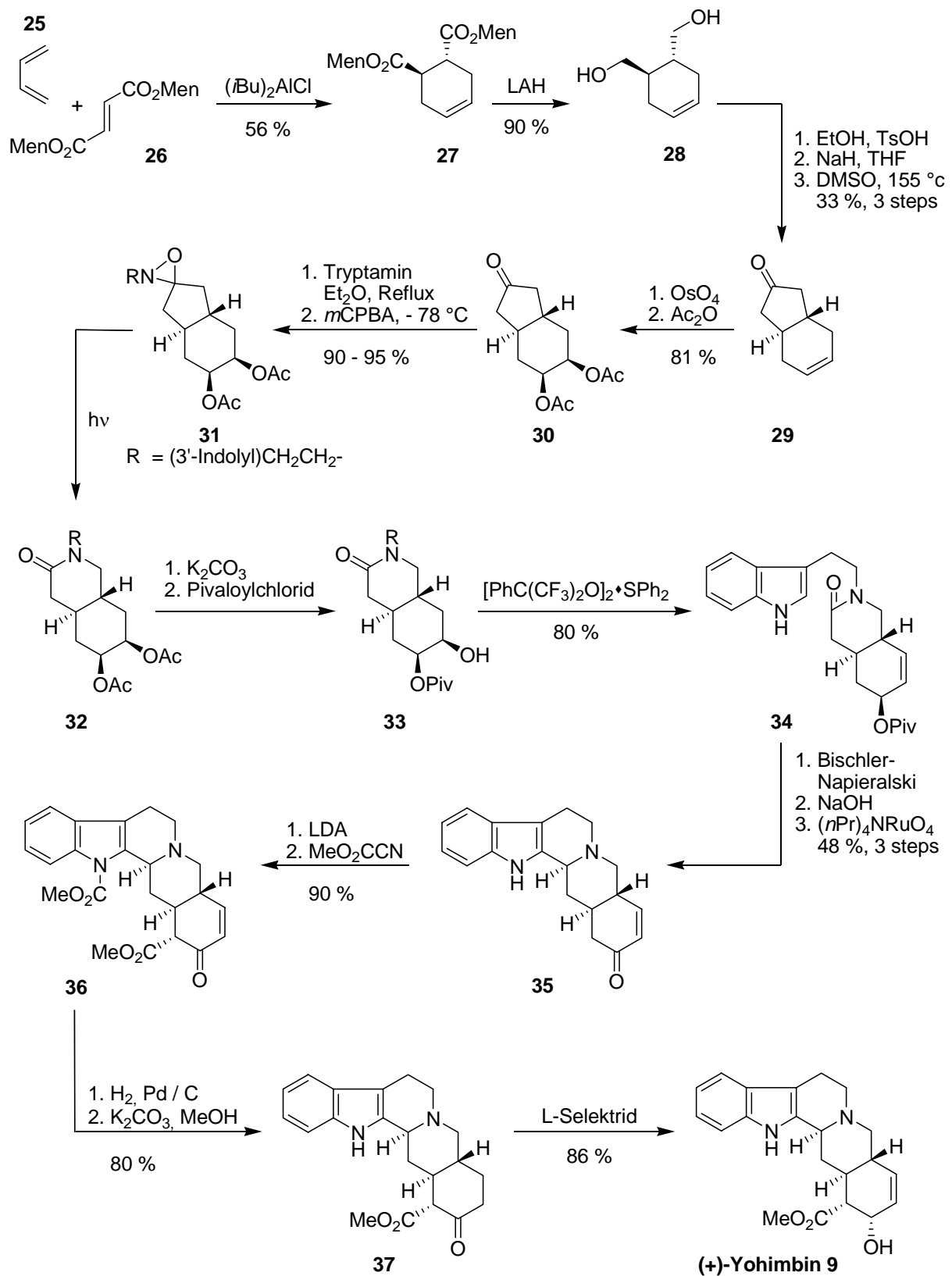


Abbildung 7: Asymmetrische Totalsynthese von (+)-Yohimbin (9) nach J. Aubé.

Anschließend wurde das Oxaziridin **31** einer Photolyse unterzogen, gefolgt von einer Hydrolyse und der selektiven Veresterung der äquatorialen Hydroxygruppe mit Pivaloylchlorid. Das aus dieser Transformation hervorgegangene Lactam **33** wurde mit *Martin's* Sulfuran-Reagenz umgesetzt, was eine Eliminierung der Hydroxygruppe bewirkte und somit Verbindung **34** zugänglich war. Die dreistufige Sequenz, bestehend aus einer *Bischler-Napieralski*-Cyclisierung, Hydrolyse des Pivalolylestere sowie einer Oxidation, ergab das Enon **35** in einer Ausbeute von 48 %. Die Anwesenheit der Enon-Funktionalität im Molekül **35** ermöglichte über eine Enolat-Bildung mit einem Überschuss an LDA und der anschließenden Versetzung mit *Mander's* Reagenz die regioselektive Einführung der Carbomethoxy-Gruppe am C-16 und somit die Bildung von **36**. Es folgten die Reduktion der Doppelbindung und die selektive Deacylierung des Indol-Stickstoffs mit K_2CO_3 zum Yohimbinon (**37**). Im letzten Schritt führte dann die Reduktion der Keto-Gruppe zum entsprechenden Alkohol zur enantioselektiven Totalsynthese von (+)-Yohimbin (**9**). Zusammenfassend wurde (+)-Yohimbin (**9**), ausgehend von Verbindung **30**, in 13 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 7.8 % erfolgreich synthetisiert (Abbildung 7).

2.3.3. Chinolin-Alkaloide^[44]

Chinolin-Alkaloide sind seltener vertreten und kommen im Pflanzenreich vorzugsweise in *Rutaceen* vor. Dabei unterscheidet man unter anderem folgende Chromophore:

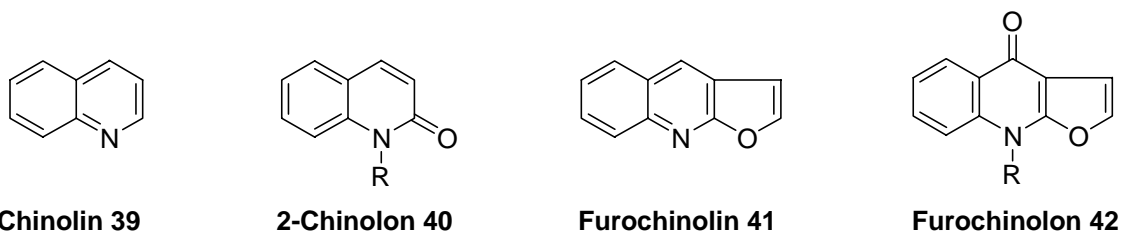
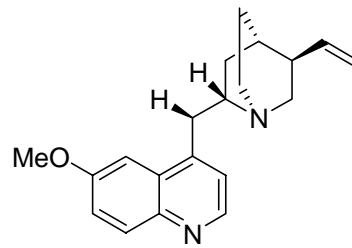


Abbildung 8: Chinolin-Alkaloide.

Neben Chinolin, das in *Camelia thea*, *Ciutrus bigaradia* und *Galipea officinalis* nachgewiesen wurde, findet man auch eine Vielzahl an pharmazeutisch wichtigen Chinolin-Alkaloiden. Das in der Chinarinde (*Chinchona*-Arten) bedeutende Chinin (**43**) zum Beispiel findet seine Verwendung in der Malariabehandlung, da es das Wachstum der Malariaerreger hemmt.

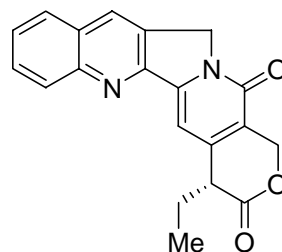


Chinin 43

Abbildung 9: Pharmazeutisch wirksames Chinin (**43**).

2.3.4. Camptotheca-Basen^[45]

Hauptvertreter der Camptotheca-Basen, einer Untergruppierung der Chinolin-Alkaloide, ist Camptothecin (**44**), welches biogenetisch mit den Indol-Alkaloiden verwandt ist.^[46] Sein Vorkommen ist pflanzlicher Natur, vorwiegend bei *Camptotheca*- (Nyssaceae) und *Mappia*-Arten (Olacaceae) und dessen biologische Herkunft auch für die Namensgebung genutzt wurde.



(+)-Camptothecin 44

Abbildung 10: Camptothecin (**44**).

2.3.4.1. Biosynthese von Camptothecin (44)

Die in den *Rutaceen* gefundenen Chinolin-Alkaloide leiten sich von der Anthranilsäure ab. Durch Aktivierung der Carbonsäure **45** durch Coenzym A findet der nukleophile Angriff eines Moleküls Acetylcoenzym A statt. Die nachfolgende Cyclisierung zum Lacton **47** ergibt dann das Chinolingrundgerüst (Abbildung 11).

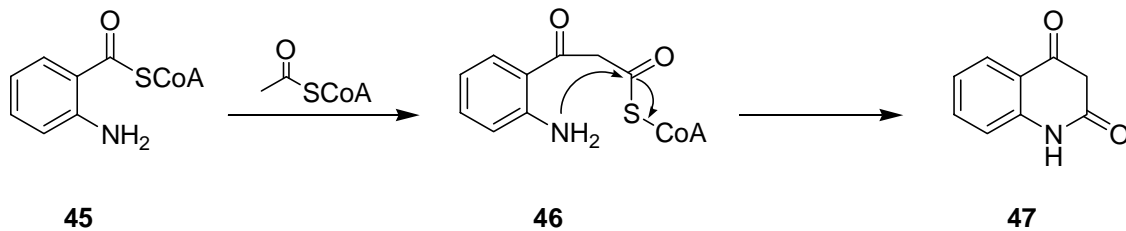


Abbildung 11: Biosynthese des Chinolingrundgerüsts **47**.

2.3.4.2. Totalsynthese von Camptothecin (44)^[47]

Seit der erstmaligen Isolierung von Camptothecin (**44**) aus der chinesischen Pflanze *Camptotheca acuminata*, *Nyssaceae* und seiner Strukturaufklärung im Jahre 1966 von *Wall et al.* sorgte dieses aufgrund seiner aussergewöhnlichen Antitumoraktivität für großes Interesse in der wissenschaftlichen Gemeinschaft.^[48, 49] Die anfängliche Begeisterung nahm jedoch angesichts der Probleme, die sich aus der Löslichkeit und Toxizität von Camptothecin (**44**) ergeben, schnell ab. Einige Jahre später führte aber die Erkenntnis, dass dieser Naturstoff eine einzigartige Wirkungsweise beruhend auf der selektiven Inhibition der DNA-Topoisomerase I besitzt, zu einem Wiederbeleben der Camptothecin-Chemie.^[50] Dies hat zu der Entwicklung von Topotecan^[51] und Irinotecan^[52] sowie weiteren Analoga^[53] geführt, deren pharmakologische Aktivität mit der von Camptothecin (**44**) vergleichbar ist. Seither wurde eine Vielzahl an verschiedenen Totalsynthesen von Camptothecin (**44**) veröffentlicht, die auf vier unterschiedlichen Strategien aufbauen (Abbildung 12).

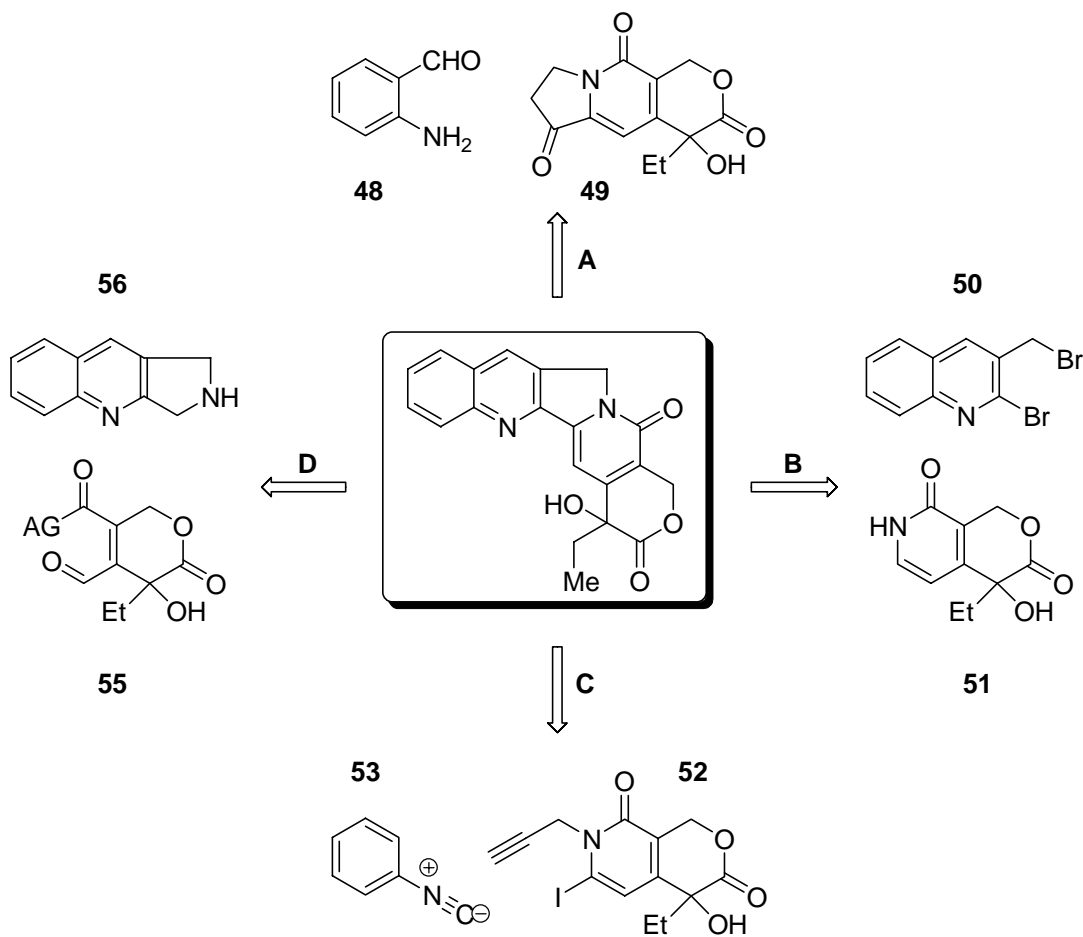


Abbildung 12: Synthesestrategien von Camptothecin (44).

Die Synthesestrategien A und B gehören dabei zur „klassischen“ Camptothecin-Chemie, während die modernen Routen C und D Möglichkeiten widerspiegeln, die die heutige Synthesetechnologie bietet.

Die folgende, racemische Totalsynthese von Camptothecin (44), publiziert von A. Kanazawa, basiert auf dem ersteren Weg. Für die Synthese des Hydroxypyridon 59 wurde die von A. Padwa entwickelte Chemie basierend auf Isomünchnon-Cyclisierungen angewendet. Dazu wurde das Diazoimid 56 in Isomünchnon 58 überführt, welches *in situ* eine Cycloaddition mit Methacrylat (57) zum Hydroxypyridon 59 eingeht. Decarboxylierung mit wässrigem Bromwasserstoff ergab die Struktur 60. Die Synthese wurde mit einer Etherbildung des Hydroxypyridons 60 mit (Z)-Methyl-4-chloro-2-methoxybut-2-enoat (61) und Cäsiumcarbonat fortgesetzt.

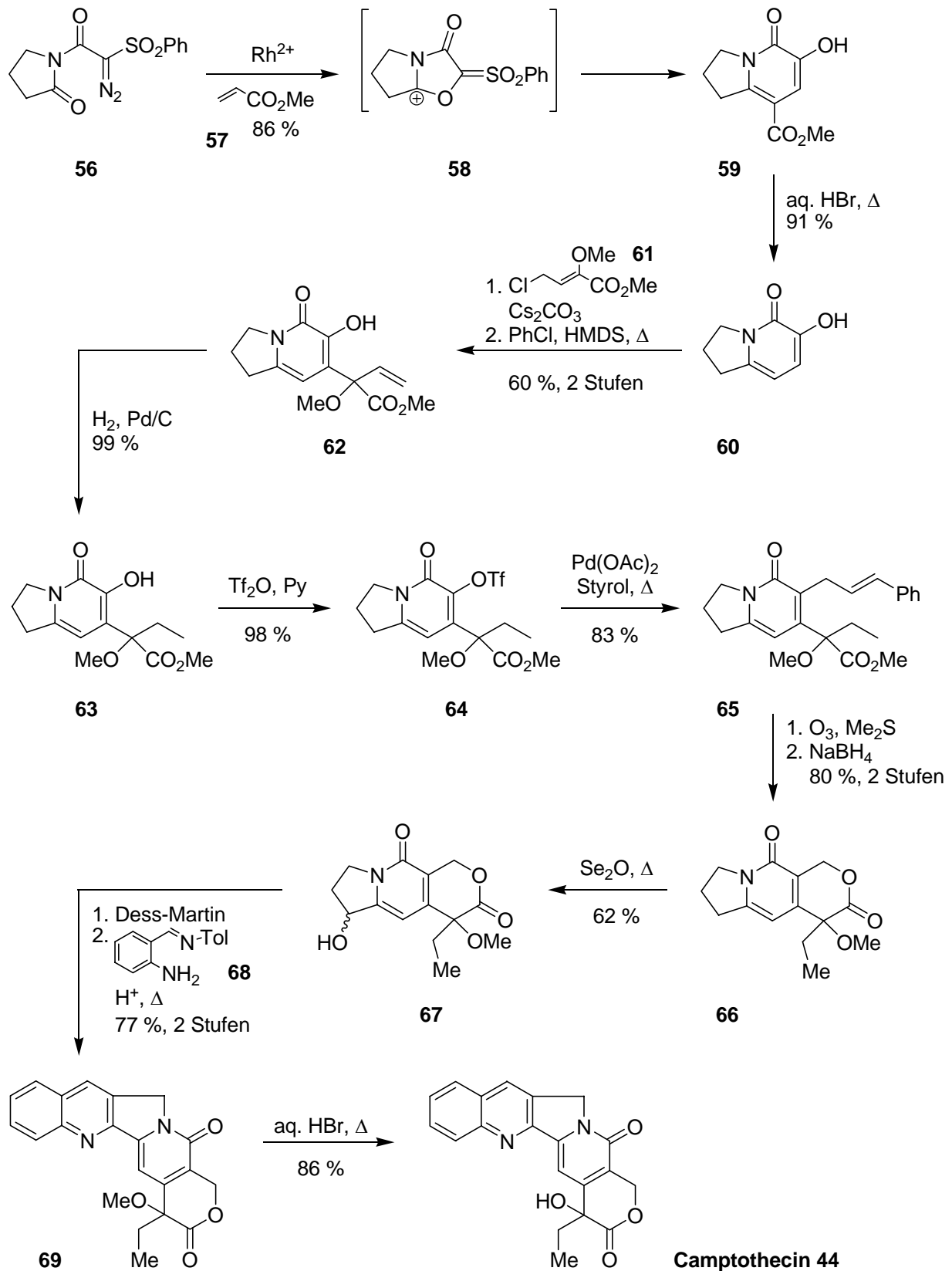


Abbildung 13: Totalsynthese von Camptothecin (**44**) nach A. Kanazawa.

Das entstandene Derivat wurde nun einer *Claisen*-Umlagerung unterzogen. Die Darstellung des Hydroxypyridons **62** verlief dabei in sehr guten Ausbeuten von 60 % ausgehend von Verbindung **60**. Es folgten eine Hydrierung der terminalen Doppelbindung über Pd/C zur gewünschten Verbindung **63**. Die Einführung des α -Substituenten in **65** gestaltete sich dagegen problematisch. Zwar gelang die Synthese des Triflat-Derivates **64**, doch schlugen viele *Heck*-Reaktionen unter Standardbedingungen mit Styrol oder Methylacrylat anfänglich fehl. Freilich konnte das gewünschte Produkt **65** nachgewiesen werden, jedoch gelang dessen Isolierung bestenfalls mit sehr schlechten Ausbeuten. Glücklicherweise konnte diese Transformation mit hervorragender Ausbeute von 83 % unter *Jeffery's* Konditionen verwirklicht werden. Dafür wurde Molekül **64** mit Palladiumacetat in Verbindung mit Tetrabutylammoniumacetat in Acetonitril bei 80 °C umgesetzt. Der Lacton-Aufbau wurde vervollständigt, indem man das Styrol **65** in Anwesenheit von Pyridin bei -100 °C mit Ozon versetzte und daraufhin der resultierende Aldehyd mit Natriumborhydrid zum Lacton **66** reduziert wurde. Der Einsatz von Seleniumoxid lieferte Verbindung **67**, die im darauffolgenden Schritt mit *Dess-Martin*-Reagenz zum Keton reagierte. Da sich das gebildete Keton als instabil herausstellte, wurde das Rohprodukt sofort mittels einer *Friedländer*-Kondensation mit einem *o*-Aminobenzaldehyd-Surrogat zum entsprechenden Chinolin **69** in 77 % Ausbeute über zwei Stufen umgesetzt. Erstaunlicherweise stellte man fest, dass Camptothecin (**44**) in heißem wässrigen Bromwasserstoff stabil ist, so dass auf diese Art die Methylschutzgruppe abgespalten werden konnte und die Totalsynthese von Camptothecin (**44**) mit einer Ausbeute von 86 % abgeschlossen wurde (Abbildung 13).

3. Theorie der *Diels-Alder*-Reaktion

3.1 Allgemeines

Im Jahre 1928 entdeckten *O. P. H. Diels* und *K. Alder*, dass die Reaktion von *p*-Chinon (**69**) und Cyclopentadien (**70**) zu zwei Cycloaddukten **71** und **72** führt, welches noch heute als Meilenstein in der Organischen Synthese betrachtet werden kann (Abbildung 14).^[54] Die Erkenntnis, aus leicht zugänglichen Edukten mittels einer einstufigen Cycloaddition einen neuen sechsgliedrigen Ring aufbauen zu können, ließ schon damals die Schlussfolgerung zu, dass diese Methode eines der wichtigsten Werkzeuge zur Synthese von Naturstoffen mit komplizierter Molekülstruktur darstellt. Diese Annahme wurde 1950 durch die Verleihung des Nobelpreises für diese heute unter den Namen *Diels-Alder*-Reaktion bezeichnete Transformation bestätigt.

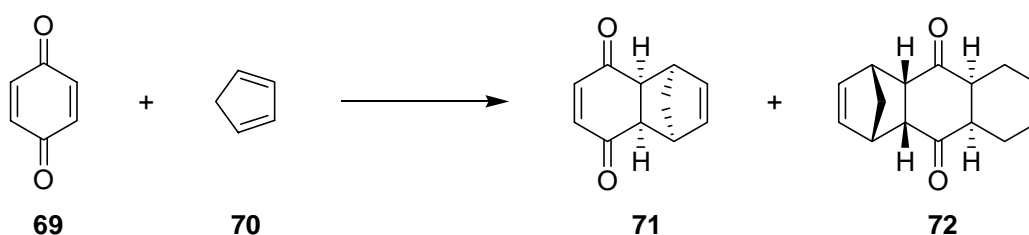


Abbildung 14: Historische *Diels-Alder*-Reaktion aus dem Jahr 1928.

Gut ein halbes Jahrhundert danach hat sich die *Diels-Alder*-Reaktion als eine der leistungsfähigsten Methoden in der modernen Organischen Synthesechemie etabliert und stellt ein nicht mehr wegzudenkendes Instrument in der Totalsynthese komplexer Naturstoffe dar.^[55] Die Popularität der Reaktion begründet sich zum einen in der zumeist einfachen Durchführbarkeit, zum anderen in der großen Variationsmöglichkeit hinsichtlich der einzelnen Komponenten. Desweiteren wird ihre breite Anwendbarkeit durch die Tolerierung einer Vielzahl funktioneller Gruppen gewährt, was einen leichten Zugang zu einer unbegrenzten Menge cyclischer Ringsysteme eröffnet. Oftmals ist sie das entscheidende Element einer eleganten Domino-Reaktion zur Herstellung komplizierter Molekülstrukturen.^[56] Die Reaktion verläuft konzentriert

unter Erhalt der Stereochemie der Edukte und in den meisten Fällen regioselektiv. Es werden hierbei zwei σ -Bindungen geknüpft und somit bis zu vier stereogene Zentren aufgebaut. Die Ausbildung von zwei σ -Bindungen unter gleichzeitiger Aufgabe zweier π -Bindungen resultiert in einem beträchtlichen Energiegewinn, der die Triebkraft der Reaktion, selbst wenn ein ringgespanntes Cycloaddukt entsteht, begründet. Es konnte sogar gezeigt werden, dass die *Diels-Alder*-Reaktion einen synthetischen Zugang zu schwierigen Brückenkopf-Olefinen, welche die *Bretsche* Regel verletzen, bietet. ^[57, 58] Bei der *Diels-Alder*-Reaktion bildet sich ein einfach ungesättigter Sechsring in einer [4+2]-Cycloaddition. Das einfachste Beispiel stellt die Reaktion zwischen 1,3-Butadien (**25**) als Dien mit Ethen (**73**) als Dienophil zum Cyclohexen (**74**) dar, die jedoch unter sehr drastischen Bedingungen abläuft (Abbildung 15).

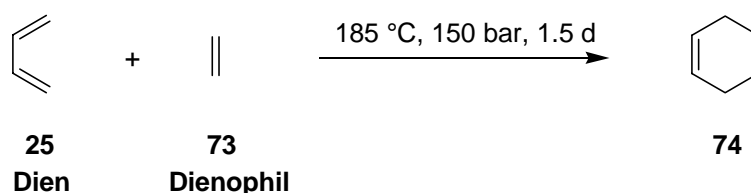


Abbildung 15: *Diels-Alder*-Reaktion mit 1,3-Butadien (**25**) mit Ethen (**73**).

Die *Diels-Alder*-Reaktion fand eine der ersten Anwendungen in der Naturstoffsynthese in den 50iger Jahren bei der Totalsynthese von Cortison, Cholesterol und Reserpin (**10**) nach *Woodward*.^[59] Neben der wichtigen pharmakologischen Eigenschaften war es auch die komplexe Molekülarchitektur sowie die vielschichtige Funktionalisierung dieser Verbindungen, die das Interesse des organischen Synthesechemikers weckten und hierbei vor große Herausforderungen an seine Synthesestrategie stellten. Ein bemerkenswertes Beispiel einer enantioselektiven *Diels-Alder*-Reaktion zeigte kürzlich die Arbeitsgruppe von *M. T. Crimmins*.^[60] bei der Totalsynthese der marinen und biologisch aktiven Naturstoffe Astrogorgin (**78**)^[61] und Ophirin B (**81**)^[62] (Abbildung 16 und 17).

Zunächst ergab eine vorangegangene Wittig-Olefinierung die Dienophile **76** und **75** in einem 3:1-Verhältnis. Anschließend wurde das Gemisch für mehrere Stunden bei

Raumtemperatur stengelassen, wobei eine intramolekulare *Diels-Alder*-Cycloaddition selektiv mit dem Isomer **76** zum gewünschten oxatricyclischen System **77** als einziges Diastereomer erfolgte. Das nicht umgesetzte Dienophil **75** konnte durch katalytische Mengen von PhSSPh anteilig zu Verbindung **76** isomerisiert werden und dieses wieder einer *Diels-Alder*-Reaktion unterzogen werden. Durch die Wiederholung dieser beiden Schritte konnte so die Ausbeute des *exo*-*Diels-Alder*-Addukts **77** auf 78 % gesteigert werden (Abbildung 16).

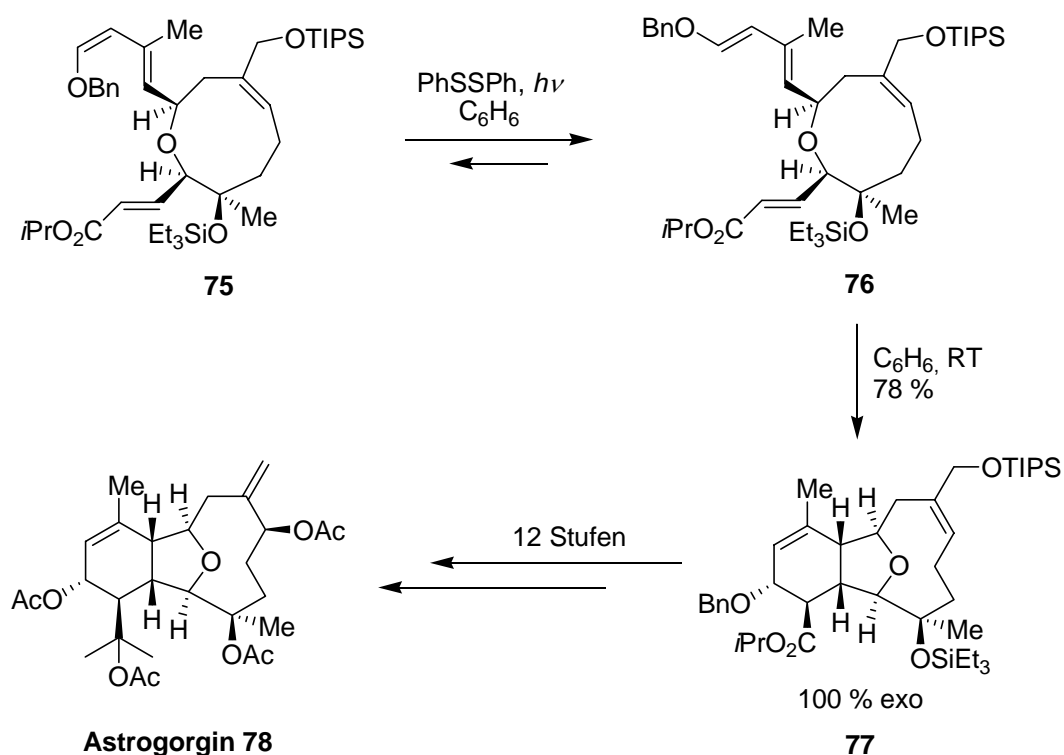


Abbildung 16: Intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion in *Crimmins* enantioselektiven Totalsynthese von Astrogorin (**78**).

Auf dieselbe Art und Weise konnten auch die vier stereogene Zentren des oxatricyclischen Grundgerüsts **80** enantioselektiv über eine intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion aufgebaut werden. In nur sieben weiteren Reaktionen gelang anschließend die Totalsynthese von Ophirin B (**81**) (Abbildung 17).

Beide Verbindungen gehören zu den Eunicellins, einer Unterklasse der C₂,C₁₁-cyclisierten cembranoiden Diterpenen, welche als Sekundär-Metabolite der gorgoni-

schen Octo-Koralle, vorkommend in der Karibik und dem westpazifischen Ozean, isoliert wurden.^[63] Seit der erstmaligen Entdeckung der Eucelline aus *Eunicella Stricta* im Jahre 1968^[64] führte die intensive Erforschung der gorgonischen Weich-Koralle zu einer Gewinnung von über 50 neuen Sekundär-Metaboliten dieser Klasse. Untersuchungen der biologischen Aktivität zeigten, dass diese Untergruppe neben einer Wachstumshemmung bei Insekten auch cytotoxische Eigenschaften gegenüber verschiedenen Krebsarten aufweisen. Somit ist das Interesse, Eunicelline synthetisch zugänglich zu machen, besonders aus pharmakologischer Sicht, sehr groß.

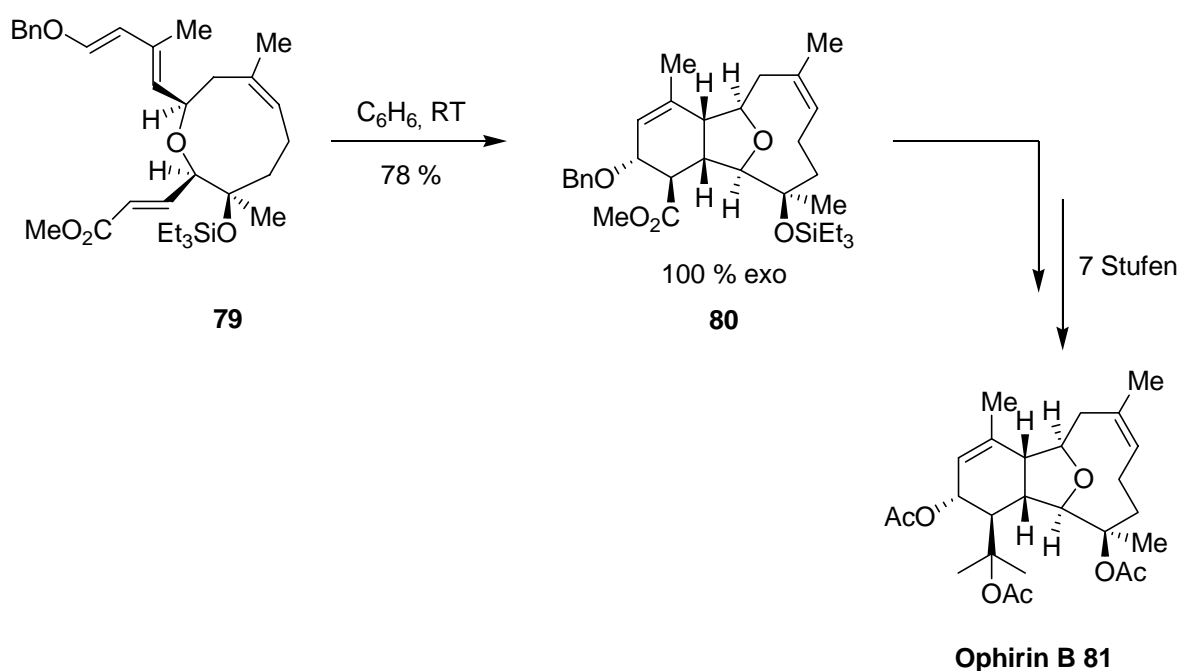


Abbildung 17: Intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion in *Crimmins* enantioselektiven Totalsynthese von Ophirin B (**81**).

Die Strategie von *A. G. Myers*^[65] zum Aufbau des (-)-Tetracyclins (**85**), eines Antibiotikums, das seit über 50 Jahren Verwendung in der Human- als auch Veterinärmedizin findet, verkörpert ebenso einen eindrucksvollen Meilenstein innerhalb der Naturstoffsynthese. Die Besonderheit dieser *Diels-Alder*-Cycloaddition liegt in einem als Cyclobutan maskierten Dien (**82**), welches *in situ* durch thermisch-induzierte konrotatorische elektrocyclische Ringöffnung für die *Diels-Alder*-Reaktion verfügbar gemacht wird. Eine direkte Umsetzung mit dem Vinylsulfid **83** unter

lösungsmittelfreien Reaktionsbedingungen führte zu einer Ausbeute von 64 % an dem hochkomplexen Tetracyclus **84**, dessen weitere Transformation in nur fünf Syntheseschritten das (-)-Tetracyclin (**85**) lieferte (Abbildung 18).

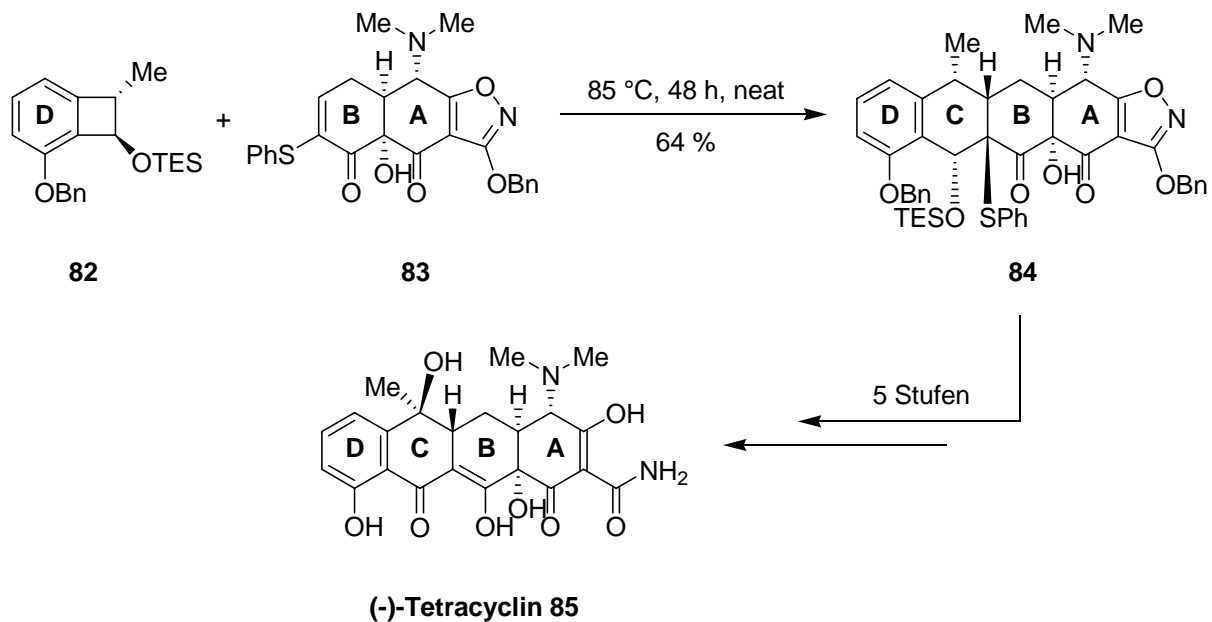


Abbildung 18: *Diels-Alder*-Reaktion unter Verwendung eines maskierten Diens **82** in der Totalsynthese von (-)-Tetracyclin (**85**) nach Myers.

Diels-Alder-Reaktionen beschränken sich nicht nur auf den Aufbau von Carbocyclen. Ferner ist es auch möglich, jede Position im Dien oder Dienophil von einem Heteroatom wie Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel zu besetzen, wodurch sich weitere Variationsmöglichkeiten bei der Synthese von Cycloaddukten eröffnen. Man spricht dann von der sogenannten *Hetero-Diels-Alder*-Reaktion, die einen einfachen und effizienten Zugang zu sechsgliedrigen Heterocyclen erlaubt und aufgrund dieser Tatsache in der modernen Naturstoffsynthese eine besondere Stellung einnimmt.^[66]

Der Arbeitsgruppe von A. S. Kende^[67] gelang es beispielsweise, das typischerweise aus verschiedenen Pilzen der Art *Penicillium* und *Aspergellius* isolierte Alkaloid (±)-Alantrypinon (**90**)^[68] über eine *Hetero-Diels-Alder*-Reaktion zwischen einem neuartigen, vollständig konjugierten 6*H*-Pyrazinol[2,1-*b*]-chinazolin-6-on **86** und 3-Methylenoxindol **87** aufzubauen (Abbildung 19). Das Dien **87** konnte vorher in einer 6-stufigen Synthese, ausgehend von Anthranilsäure, in einer Ausbeute von 38 %

erhalten werden. Die Reaktion erfolgte unter sehr milden Bedingungen, wobei die Stereoselektivität durch eine bereits bekannte Bevorzugung des *exo*-Übergangszustandes von 2-Azadienen gesteuert wurde. Das Cycloaddukt **88** konnte so in einem *exo/endo*-Verhältnis von 3.14:1 und in einer Ausbeute von 73 % synthetisiert werden.

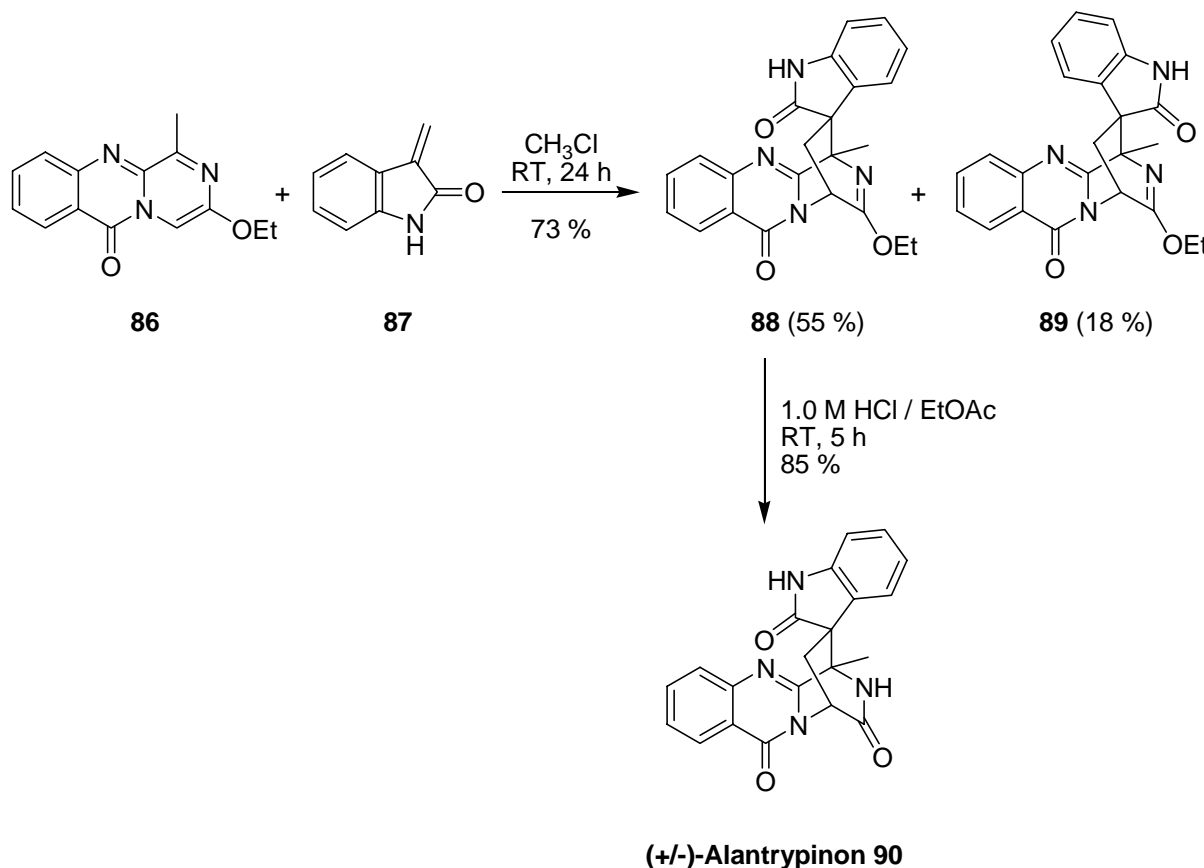


Abbildung 19: Synthese von (\pm)-Alantrypinon **90** nach Kende als Beispiel einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion.

Der Ablauf und die Richtung der *Diels-Alder*-Reaktion lassen sich anhand verschiedener, empirisch gefundener Gesetzmäßigkeiten vorhersagen.^[69]

1. Das ***cis*-Prinzip**: Die relative Konfiguration der Substituenten am Dien und Dienophil bleibt während der Reaktion erhalten und ist somit auch im Cycloaddukt in gleicher Form wiederzufinden.
2. Die ***Alder-Regel***: Unterschiedlich starke elektronische Eigenschaften von Dien und Dienophil beschleunigen die Reaktion.

3. Die **endo-Regel**: Bei Additionen an cyclische Diene entsteht häufig das thermodynamisch instabilere *endo*-Produkt im Überschuß.
4. Die **ortho-Regel**: Unsymmetrisch substituierte Edukte vereinigen sich regioselektiv zum *ortho*-Produkt.
5. **Lewis-Säurekatalyse**: Die Reaktionsgeschwindigkeit kann unter Verwendung von Lewissäuren gesteigert und gleichzeitig kann eine höhere Regio- und Stereoselektivität bei der Bildung des Cycloadduktes erreicht werden.
6. **Lösungsmittelleffekte**: Die Lösungsmittelabhängigkeit der *Diels-Alder*-Reaktion ist im Allgemeinen gering.

3.2. Mechanismus

Der detaillierte Mechanismus der *Diels-Alder*-Reaktion ist nach wie vor Gegenstand intensiver Forschung, wobei jedoch zumindest über bestimmte Theorien Einigkeit herrscht, die im Folgenden näher beschrieben werden sollen.

Viele mechanistische Gesetzmäßigkeiten sind schon früh, zum Teil bereits von ihren Entdeckern formuliert worden. Dennoch konnte für lange Zeit kein schlüssiger Mechanismus für deren Ablauf entwickelt werden. Ein Durchbruch wurde erst 1965 erzielt, als *R. B. Woodward* und *R. Hoffmann* das Prinzip der Erhaltung der Orbital-symmetrie formulierten und somit erstmals die empirischen Fakten gedeutet werden konnten.^[70]

Woodward und *Hoffmann* haben durch die Betrachtung der Symmetrie der Molekülorbitale (MOs), die durch Linearkombination der Atomorbitale eines Moleküls gebildet werden, viele Aspekte der *Diels-Alder*-Reaktion aufgeklärt.^[31] Sie kamen dabei zu der Feststellung, dass es sich bei dieser Reaktion um eine thermisch erlaubte, orbitalkontrollierte, konzertierte [4+2]-Cycloaddition mit supra-suprafacialer Anordnung der reagierenden π -Systeme während des gesamten Reaktionsverlaufs handelt. Diese Aussage deckt sich mit der empirisch entwickelten *cis*-Regel.

Ebenfalls müssen Zweistufenmechanismen über ionische oder biradikalische Intermediate berücksichtigt werden, da nur dann eine stereospezifische Reaktionsführung

gewährt ist, wenn die Rotation um die neugebildete Einfachbindung langsamer ist als der Ringschluss durch Ausbildung der zweiten σ -Bindung (Abbildung 20).

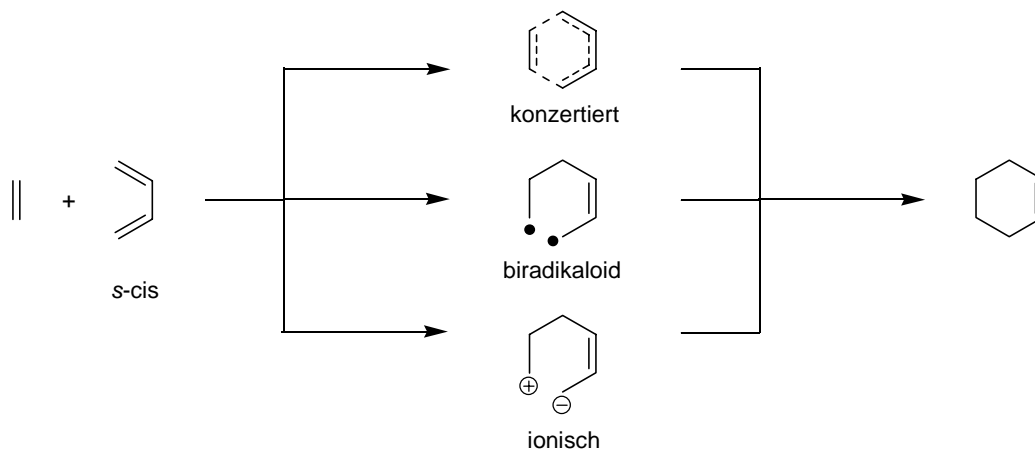


Abbildung 20: Mögliche Mechanismen der *Diels-Alder*-Reaktion

Ausschlaggebend für den erfolgreichen Ablauf einer *Diels-Alder*-Reaktion ist die *s-cis*-Anordnung im Dien, da ansonsten ein konzertierter Reaktionsverlauf nicht möglich ist. Jedoch befinden sich acyclische Diene üblicherweise in der thermodynamisch stabileren *s-trans*-Konformation. Aufgrund der niedrigen Rotationsbarriere von ca. 30 kJ mol^{-1} um die zentrale σ -Bindung erfolgt aber eine schnelle Rotation zur weniger bevorzugten aber reaktiven *s-cis*-Konformation. Eine *s-trans*-Anordnung würde bei einem zweistufigen Mechanismus eine energetisch relativ aufwendige Rotation um eine allylische Einfachbindung erfordern, sodass auf diesem Weg keine stereo-spezifische Reaktion zu erwarten ist.

Quantenmechanische *ab initio*-Berechnungen konnten zeigen, dass bei Homo-*Diels-Alder*-Reaktionen der konzertierte Reaktionsmechanismus im Allgemeinen energetisch günstiger ist.^[71] Ebenso deuten die stark negativen Aktivierungsentropien und Aktivierungsvolumina sowie die häufig beobachteten hohen Stereoselektivitäten darauf, dass sterisch kompakte und hochgeordnete Übergangsstrukturen ausgebildet werden, wie sie bei einem konzertierten Reaktionsverlauf anzunehmen sind. Es kann jedoch zwischen dem zweistufigen und dem konzertierten Reaktionsmechanismus Konkurrenz auftreten, wenn die gleichzeitige Bindungsbildung aus sterischen oder elektro-

nischen Gründen erschwert ist.^[72] Im Vergleich zu Homo-*Diels-Alder*-Reaktionen ist bei Hetero-Dienen der Unterschied in der Aktivierungsenergie zwischen dem einstufigen, konzertierten Reaktionspfad und dem zweistufigen Mechanismus weniger stark ausgeprägt. In diesem Zusammenhang treten unsymmetrische Übergangszustände auf und in Abhängigkeit von der Natur der Substituenten ein zweistufiger Prozess, der an der reagierenden Spezies durchlaufen werden kann, was durch experimentelle Daten auch belegt werden konnte.^[73]

3.3. Die Klopman-Salem-Gleichung

Nach dem Grenzorbitalmodell, das auf die Frontier-Molecular-Orbital-Theorie (FMO-Theorie) von *K. Fukui*^[74] und den von *K. N. Houk*^[75] beschriebenen Begriff des Orbitalkoeffizienten zurückzuführen ist, hängt die Reaktivität der beteiligten Systeme im Wesentlichen von den Wechselwirkungen zwischen dem höchsten besetzten Molekülorbital (HOMO) und dem niedrigsten unbesetzten Molekülorbital (LUMO) ab. Die bei Cycloadditionen auftretenden Übergangszustände werden elektronisch hauptsächlich durch bindende HOMO-LUMO-Wechselwirkungen stabilisiert. Der Energiegewinn ΔE und die damit verbundene Stabilisierung des Übergangszustandes ist am größten, je geringer die Energiedifferenz zwischen diesen Grenzorbitalen ist. Ausgehend von der Störungstheorie haben *K. Klopman* und *L. Salem* eine Gleichung (Gleichung 1) aufgestellt, mit derer sich die Energie ΔE berechnen lässt, die bei der Überlappung der Orbitale eines Reaktanden mit denjenigen eines anderen gewonnen bzw. verloren wird.^[76]

$$\Delta E = - \underbrace{\sum_{ab} (q_a + q_b) \beta_{ab} S_{ab}}_{\text{1. Term}} + \underbrace{\sum_{k < l} \frac{Q_k Q_l}{\epsilon R_{kl}}}_{\text{2. Term}} + \underbrace{\sum_r^{\text{bes.}} \sum_s^{\text{unbes.}} - \sum_s^{\text{bes.}} \sum_r^{\text{unbes.}} \frac{2 \left(\sum_{ab} c_{ra} c_{sb} \beta_{ab} \right)^2}{E_r - E_s}}_{\text{3. Term}}$$

Gleichung 1: *Klopman-Salem-Gleichung.*

Hierin bedeuten:

- q_a und q_b : die Elektronenpopulationen in den Atomorbitalen a und b.
 β_{ab} und S_{ab} : die Resonanz- bzw. Überlappungsintegrale der Atomorbitale a und b.
 Q_k und Q_l : die Gesamtladung an den Atomen a und b.
 ϵ : die lokale Dielektrizitätskonstante.
 R_{kl} : den Abstand zwischen den Atomen a und b.
 c_{ra} : den Koeffizienten des Atomorbitals a im Molekülorbital r.
 c_{sb} : den Koeffizienten des Atomorbitals b im Molekülorbital s.
 E_r und E_s : die Energien der Molekülorbitale r und s.

Die drei verschiedenen Terme repräsentieren dabei die unterschiedlichen Arten von Wechselwirkungen der sich annähernden Reaktanden. Der erste Term, die sogenannte *closed-shell*-Abstoßung, beschreibt die antibindenden Wechselwirkungen der besetzten Molekülorbitale der miteinander reagierenden Moleküle. Da es bei der Annäherung zweier Reaktionspartner in jedem Fall zu einem Energieanstieg kommt, beinhaltet dieser Term den größten Anteil der Aktivierungsenergie der Reaktion. Im zweiten Term werden die elektrostatischen *Coulomb*-Wechselwirkungen der Moleküle betrachtet, die vor allem bei ionischen oder stark polaren Spezies von Bedeutung sind. Term 3 veranschaulicht die Wechselwirkungen aller besetzten mit allen unbesetzten Molekülorbitalen korrekter Symmetrie (bindende Wechselwirkung). Er ist für die Reaktion zwischen unpolaren Reaktionspartnern, wie sie normalerweise bei *Diels-Alder*-Reaktionen auftreten, am wichtigsten und führt in jedem Fall zu einer Energieabsenkung.

Durch einige Näherungen lässt sich die *Klopman-Salem*-Gleichung erheblich vereinfachen. So kann man annehmen, dass die *closed-shell*-Abstoßung bei ähnlichen oder verwandten Reaktionswegen in etwa identisch ist und somit vernachlässigt werden kann. Außerdem kann, sofern es sich nicht um polare oder ionische Verbindungen handelt, auch der zweite Term unberücksichtigt bleiben. Bei näherer Betrachtung des dritten Term wird deutlich, dass die Beiträge energetisch sehr

unterschiedlicher Molekülorbitale vernachlässigbar klein sind ($E_r - E_s$ wird groß und steht im Nenner). Den größten Beitrag zu Term 3 liefern somit die energetisch am dichtesten zusammenliegenden Orbitalpaare, die HOMOs und LUMOs der Reaktionspartner. Nach *Fukui* ist demnach eine Beschränkung auf die Betrachtung der sogenannten Grenzorbitale zulässig. Bei der *Diels-Alder*-Reaktion werden nur die Wechselwirkungen zwischen den endständigen Atomen 1 des Diens mit 1' des Dienophils und 4 des Diens mit 2' des Dienophils betrachtet (Abbildung 21).

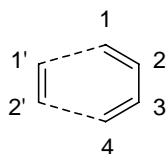


Abbildung 21: Wechselwirkende Atome bei der *Diels-Alder*-Reaktion.

Aufgrund dieser Näherungen vereinfacht sich die *Klopman-Salem*-Gleichung auf folgende Weise (Gleichung 2):

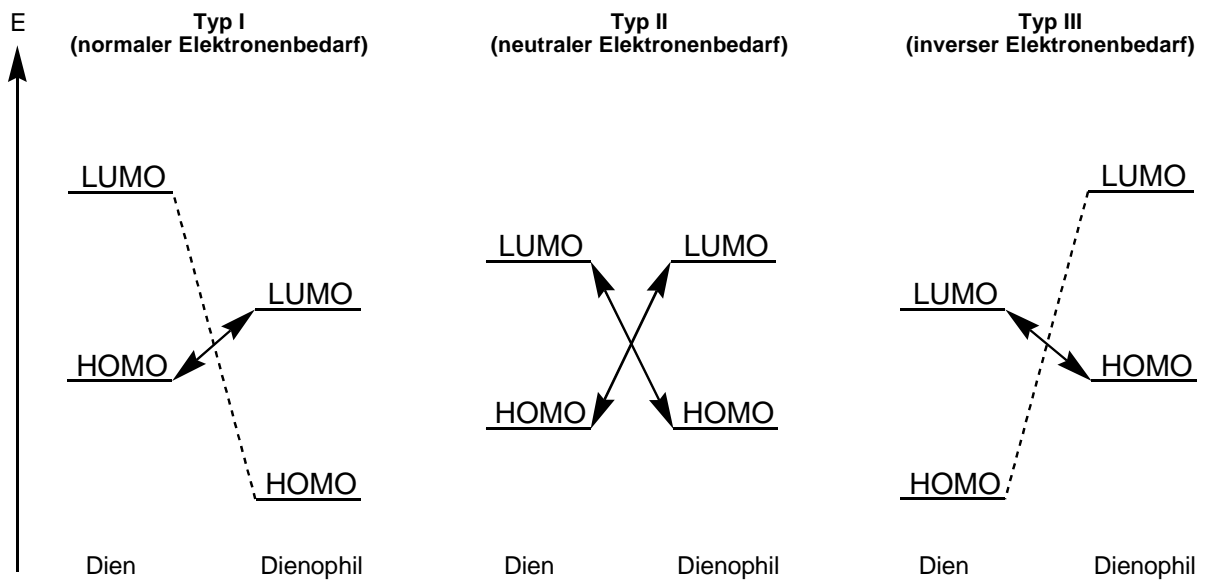
$$\Delta E = \frac{\left(c_{HOMO,1} c_{LUMO,1'} \beta_{1,1'} + c_{HOMO,4} c_{LUMO,2'} \beta_{4,2'} \right)^2}{E_{HOMO, Dien} - E_{LUMO, Dienophil}} + \frac{\left(c_{LUMO,1} c_{HOMO,1'} \beta_{1,1'} + c_{LUMO,4} c_{HOMO,2'} \beta_{4,2'} \right)^2}{E_{HOMO, Dienophil} - E_{LUMO, Dien}}$$

Gleichung 2: Vereinfachte *Klopman-Salem*-Gleichung.

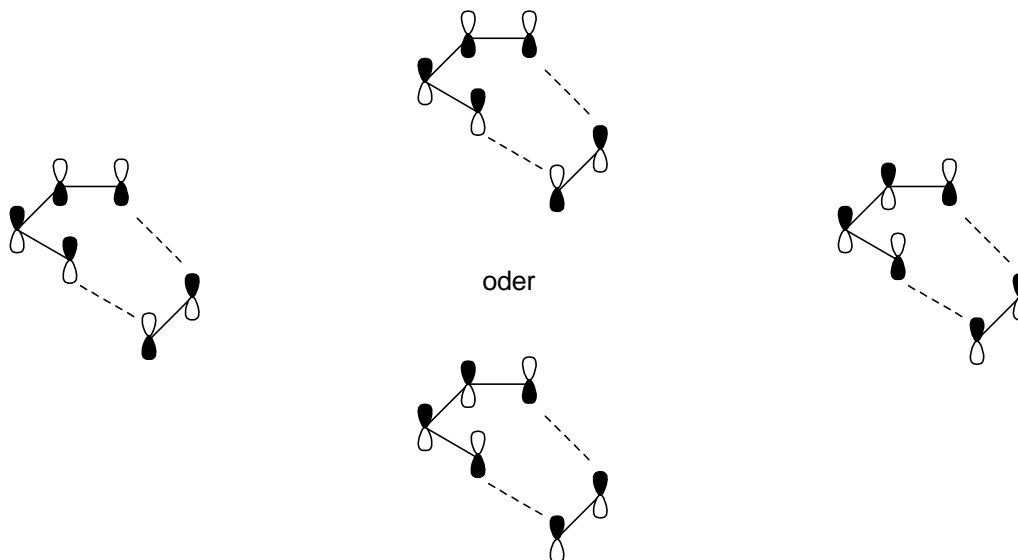
Aus der *Klopman-Salem*-Gleichung geht hervor, dass der Energiegewinn ΔE und somit die Reaktivität einer *Diels-Alder*-Reaktion umso höher ist, je geringer die Energiedifferenz zwischen dem HOMO und dem LUMO der jeweiligen Reaktanden ist. Vereinfachend ist, dass sich die Orbitalenergien im Gegensatz zu den Übergangsstrukturen leicht experimentell bzw. quantenmechanisch bestimmen lassen. So entspricht die HOMO-Energie ca. dem negativen Wert des ersten Ionisierungspotentials und ist demzufolge durch Photoelektronenspektroskopie ermittelbar.^[77] LUMO-Energien sind aus polarographisch bestimmbar Redoxpotentialen zugänglich.^[78]

3.4. Einteilung der *Diels-Alder*-Reaktionen

Aus der *Klopman-Salem*-Gleichung geht hervor, dass der Energiegewinn und damit die Reaktivität einer Reaktion umso größer sind, je geringer die Energiedifferenz zwischen dem HOMO und dem LUMO der einzelnen Reaktanden ist. Ein Ziel sollte daher sein, durch geeignete Substituenten der Reaktionspartner diese Energiedifferenz so weit wie möglich zu minimieren. Zum Erreichen einer Reaktivitätssteigerung muß daher die HOMO-Energie durch elektronenliefernde Substituenten angehoben und die LUMO-Energie durch elektronenziehende Substituenten abgesenkt werden. Je nach energetischer Lage der betrachteten Grenzorbitale lässt sich die *Diels-Alder*-Reaktion in drei verschiedenen Typen unterteilen (Abbildung 22).^[39] Typ I wird als *Diels-Alder*-Reaktion mit normalem Elektronenbedarf bezeichnet. Bei diesem Typ dominiert die Wechselwirkung zwischen dem HOMO des Diens und dem LUMO des Dienophils den energetischen Ablauf der Reaktion. Elektronenliefernde Substituenten im Dien bewirken eine Anhebung der HOMO-Energie und Elektronenakzeptoren im Dienophil eine Absenkung der LUMO-Energie. Dadurch rücken die Energien der Grenzorbitale näher zusammen und bewirken eine erhöhte Reaktivität. Folglich laufen *Diels-Alder*-Reaktionen mit normalem Elektronenbedarf zwischen elektronenreichen Dienen und elektronenarmen Dienophilen bevorzugt ab. Bei dem zweiten Typ handelt es sich um die so genannte neutrale *Diels-Alder*-Reaktion, welche sich durch ähnliche oder gleiche Orbitalenergien beider Reaktanden auszeichnet. In diesem Fall müssen beide Möglichkeiten der HOMO-LUMO-Wechselwirkungen berücksichtigt werden. Die Einführung jeglicher Art von Substituenten hat zur Folge, dass die Energiedifferenz HOMO-LUMO verringert wird und somit eine Reaktivitätssteigerung bewirkt wird. *Diels-Alder*-Reaktionen mit neutralem Elektronenbedarf laufen im Allgemeinen nur unter drastischen Bedingungen wie hohe Temperaturen, hoher Druck oder lange Reaktionszeiten ab (vgl. Abbildung 15).



schematisch:



Typ II steht die inverse *Diels-Alder*-Reaktion (Typ III) gegenüber. Hier dominiert die Wechselwirkung zwischen dem LUMO des Diens mit dem HOMO des Dienophils. Elektronenziehende Substituenten im Dien und Elektronendonatoren im Dienophil senken die Differenz der Grenzorbitalenergien und bewirken so eine Reaktionsbeschleunigung.

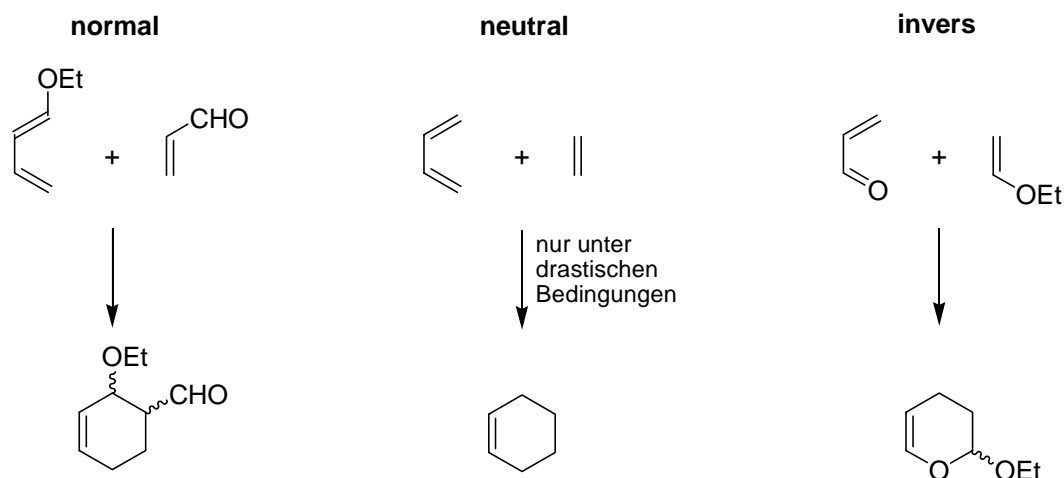
Beispiel:

Abbildung 23: Einteilung der *Diels-Alder*-Reaktionen nach ihrem Elektronenbedarf.

Diese Einteilung erlaubt eine qualitative Voraussage über das Reaktivitätsmuster einer *Diels-Alder*-Reaktion. Eine Klassifizierung setzt die Kenntnis der Beeinflussung der energetischen Lage der Grenzorbitale durch Substituenteneffekte voraus. Mit diesem Problem setzte sich *K. N. Houk* auseinander und schlug eine Gliederung der Substituenten in drei Klassen vor.^[79]

1. **C-Substituenten:** Zur Konjugation befähigte Systeme wie Phenyl- oder Vinylgruppen. Sie senken die LUMO-Energie und heben die HOMO-Energie an.
2. **Z-Substituenten:** Elektronenakzeptoren, z.B. Nitro-, Carbonyl- oder Cyano-
gruppen, senken sowohl die HOMO- als auch die LUMO-Energie.
3. **X-Substituenten:** Elektronendonatoren, wie Amino-, Alkyl- oder Alkoxygruppen, heben die HOMO- und LUMO-Energie an.

Aus dieser Gruppierung geht hervor, dass C-Substituenten generell aktivierend auf eine *Diels-Alder*-Reaktion wirken, während bei einer Umsetzung mit normalem Elektronenbedarf Z-Substituenten am Dienophil und X-Substituenten am Dien diese beschleunigt wird. *Diels-Alder*-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf verlaufen

dagegen deutlich schneller, wenn sich X-Substituenten am Dienophil und Z-Substituenten am Dien befinden.

3.5. Regioselektivität

Die Grenzorbitaltheorie bietet nicht nur eine gute Grundlage zum Verständnis der Reaktivität einer *Diels-Alder*-Reaktion, sie ermöglicht auch eine Erklärung der Regioselektivität bei einer Transformation zwischen unsymmetrischen Edukten. Diese wird durch die Molekülorbital-Koeffizienten der miteinander reagierenden Atome bestimmt, welche durch ESR-spektroskopische Messungen und quantenmechanische Rechnungen (PM3-Methode) ermittelt werden können.

Abbildung 24 zeigt die unterschiedliche Beeinflussung der HOMO-LUMO-Energien und der MO-Koeffizientengröße beim Dien und Dienophil in Abhängigkeit vom Substituententyp. Für die häufig auftretende *Diels-Alder*-Reaktion mit normalem Elektornenbedarf kann man die Wirkung der Substituenten auf die Orbitalkoeffizienten wie folgt zusammenfassen:

Im HOMO eines 1,3-Diens ist der MO-Koeffizient

1. an C-4 umso größer im Vergleich zu dem an C-1, je stärker der elektronengebende Effekt eines Substituenten an C-1 ist;
2. an C-1 umso größer im Vergleich zu dem an C-4, je stärker ein an C-2 gebundener Donor ist;
3. an C-4 größer als an C-1, wenn sowohl C-2 als auch C-1 denselben Donor-Substituenten besitzen.

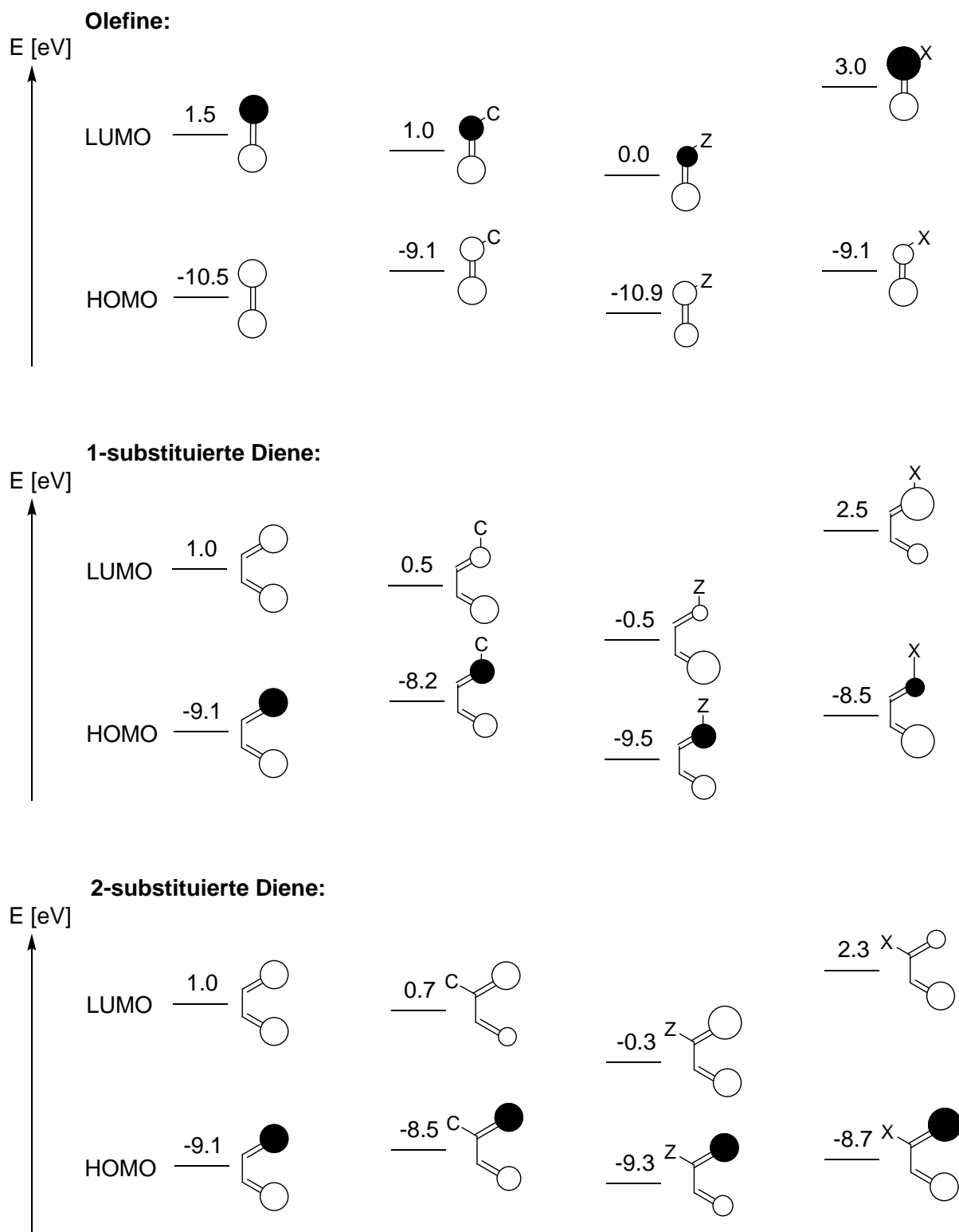


Abbildung 24: Einfluß unterschiedlicher Substituenten auf die Orbitalkoeffizienten und Grenzorbitalenergien nach K. N. Houk.

Im LUMO eines Dienophils ist der MO-Koeffizient

1. an C-2 umso größer im Vergleich zu dem an C-1, je höher die Anzahl elektronenziehender Substituenten an C-1 ist;
2. an C-2 umso größer als an C-1, je stärker der an C-1 gebundene Akzeptor ist.

Eine bindende Überlappung zweier großer bzw. kleiner Orbitalkoeffizienten ist gegenüber der eines kleinen mit einem großen Koeffizienten bevorzugt (Abbildung 25). Dieser Sachverhalt wird im Zähler des dritten Terms der *Klopman-Salem-Gleichung* quantifiziert: der Energiegewinn ΔE wird dann hoch, wenn das Produkt aus den MO-Koeffizienten der wechselwirkenden Zentren entsprechend groß ist.^[80]

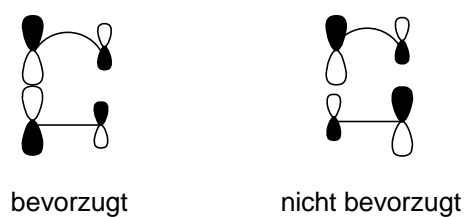


Abbildung 25: Atomorbitalüberlappung.

Die Reaktion des methoxysubstituierten Diens **92** mit dem Acrylsäuremethylester **57** veranschaulicht beispielhaft einen regioselektiven Verlauf einer *Diels-Alder-Reaktion*.

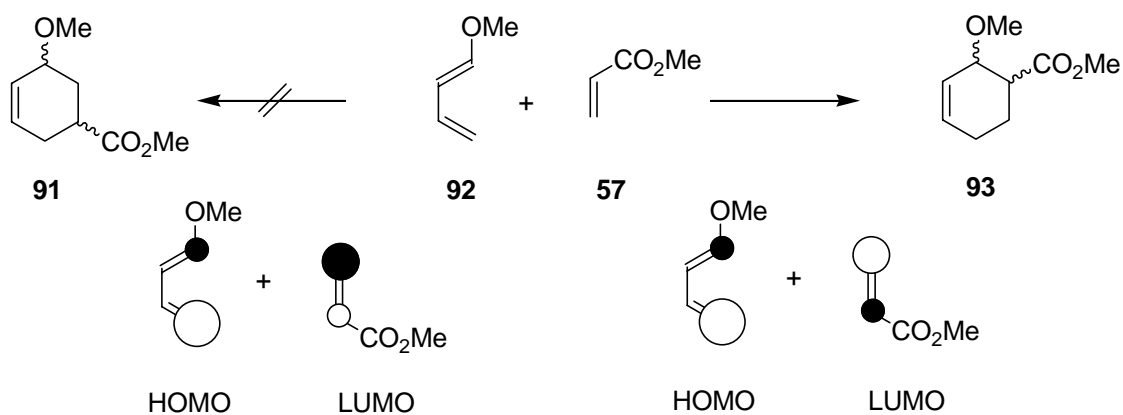


Abbildung 26: Steuerung der Regioselektivität durch MO-Koeffizienten.

3.6. Stereoselektivität

Die Stereochemie der *Diels-Alder*-Produkte ist von den unterschiedlichen Geometrien, die beim Übergangszustand auftreten können, abhängig.

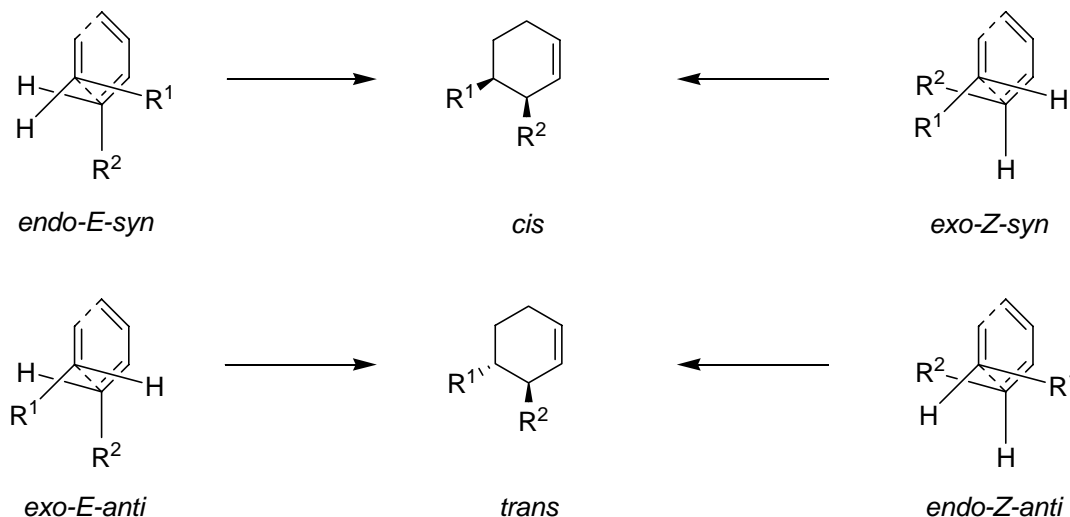


Abbildung 27: Mögliche Übergangsstrukturen intermolekularer *Diels-Alder*-Reaktionen.

Die Annäherung des Dienophils ist generell aus zwei verschiedenen Richtungen möglich (Abbildung 27). Orientiert sich der Substituent des Dienophils in Richtung des Diens, so wird dies als *endo*-Angriff bezeichnet. Bei der entgegengesetzten Konstellation, bei der der Substituent des Dienophils dem Dien abgewandt ist, wird vom *exo*-Angriff gesprochen. Bei mehrfach substituierten Dienophilen greifen die *Cahn-Ingold-Prelog*-Regeln (CIP-Regeln), die Bezeichnung richtet sich demzufolge nach dem Substituenten mit der höchsten Priorität. Hingegen wird bei *Hetero-Diels-Alder*-Reaktionen die Stellung des Substituenten mit der höchsten Priorität am Dienophil zum Heteroatom des Diens betrachtet. Die Orientierung des Dienophils im Übergangszustand und die Doppelbindungskonfiguration des Diens bestimmen hingegen die relative Konfiguration des Cycloaddukts.

Bei intramolekularen *Diels-Alder*-Reaktionen spielt die Orientierung der Kette von Atomen, durch die Dien und Dienophil miteinander verbunden sind, die tragende Rolle. Liegt die verbindende Kette ober- oder unterhalb der Ebene des Dienophils, so

wird der Übergangszustand als *endo* bezeichnet. Von einem *exo*-Übergangszustand (Abbildung 28) spricht man hingegen, wenn sich die Kette außerhalb der Dienebene befindet.

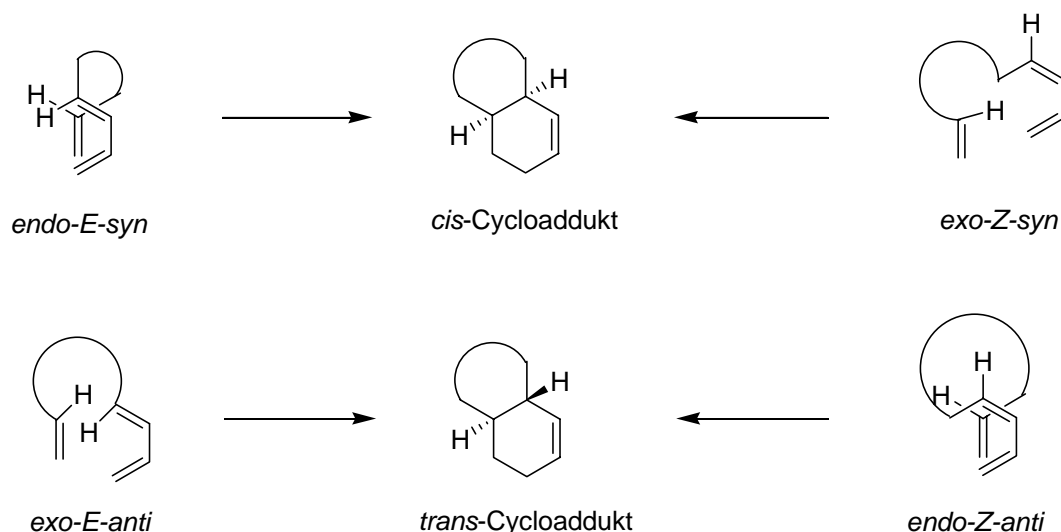


Abbildung 28: Mögliche Übergangsstrukturen intramolekularer *Diels-Alder*-Reaktionen.

Im Gegensatz zur Regioselektivität, die die FMO-Theorie treffend beschreibt, konnte bislang das häufige Auftreten der *endo*-Selektivität nicht bis ins letzte Detail aufgeklärt werden. So wurden lange Zeit stabilisierende, nichtbindende sekundäre Orbitalwechselwirkungen für das Zustandekommen der *endo*-Selektivität zur Begründung herangezogen. Es wurde angenommen, dass der sogenannte „Secondary-Overlap“-Effekt eine Herabsetzung der Aktivierungsenergie des *endo*-Übergangszustandes bewirkt, welcher dadurch dem *exo*-Übergangszustand zu bevorzugen sei.^[81] Berechnungen konnten jedoch zeigen, dass die Stabilisierung durch diesen Effekt weniger als 0.3 % der benötigten Aktivierungsenergie beträgt und somit keine ausreichende Erklärung für die *endo*-Selektivität darstellt.^[82] Neure Untersuchungen stützen eher die Annahme, dass die *endo*-Selektivität durch sterische Ursachen, Lösungsmittelleffekte oder eventuell auftretende „Wasserstoff-Bindungen“ ausgelöst wird.^[83]

4. Domino-Reaktionen

4.1. Das Konzept der Domino-Reaktion

Die Anforderungen, den die heutige moderne, organische Synthesechemie gerecht werden soll, werden immer größer. Ziel ist es nicht mehr allein, die oftmals von der Natur vorgegebenen komplexen Molekülarchitekturen nachzubauen. Vielmehr wird gerade im industriellen Bereich versucht, sich den gesellschaftlichen Bedürfnissen nach immer größeren Mengen an chemisch gefertigten Erzeugnissen anzupassen. Dies erfordert einen wohlüberlegten Umgang mit vorhandenen Rohstoffen und lässt somit ökologische und ökonomische Aspekte immer mehr in den Mittelpunkt rücken. Ein wegweisendes Konzept, das diese Ansprüche erfüllt, sind sogenannte Domino-Reaktionen.^[84] Nach *L. F. Tietze* definiert man damit einen Prozess, bei dem zwei oder mehrere Bindungsknüpfungen, üblicherweise C-C-Bindungen, oder Fragmentierungen unter identischen Reaktionsbedingungen stattfinden, wobei die nachfolgende Transformation an der im vorangegangenen Schritt gebildeten Funktionalität erfolgt. Solche Reaktionen zeichnen sich häufig durch große Eleganz, hohe Stereoselektivität und einfache Reaktionsführung aus und ermöglichen es, komplexe Moleküle in wenigen Stufen aufzubauen. Die Entwicklung derartiger Synthesemethoden erlaubt darüber hinaus die Minimierung unerwünschter Abfallprodukte durch das Einschränken von Aufarbeitungs- und Reinigungsschritten.

Domino-Reaktionen sind in der Natur häufig vertreten, insbesondere bei der Biosynthese von Alkaloiden, Terpenen und Steroiden. Ein faszinierendes Beispiel ist die Cyclisierung des Squalenoxids **94** zum Lanosterin (**95**), einem Steroidvorläufer (Abbildung 29).^[85] Dabei laufen diese Reaktionen in der Natur allerdings über die Multienzymkomplexe der Zelle ab, was eine synthetische Nachahmung im Labor erschwert.

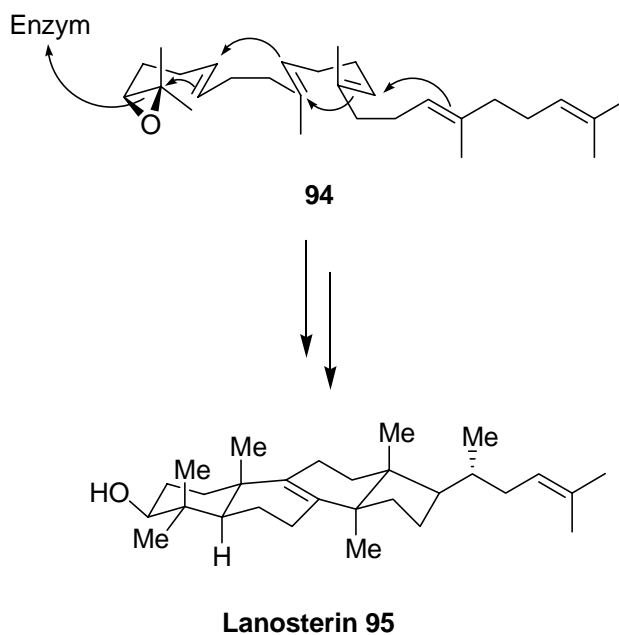


Abbildung 29: Biosynthese von Lanosterin (95).

Nach *L. F. Tietze* werden die einzelnen Transformationen Reaktionskategorien zugeordnet und die Dominoprozesse durch Art und Reihenfolge der vollzogenen Schritte beschrieben (Tabelle 1).

1. Transformation	2. Transformation
kationisch	kationisch, anionisch, radikalisch oder pericyclisch
anionisch	anionisch, kationisch, radikalisch oder pericyclisch
radikalisch	radikalisch, kationisch, anionisch oder pericyclisch
pericyclisch	pericyclisch, kationisch, anionisch oder radikalisch
photochemisch	anionisch oder radikalisch
carbenoid	
übergangsmetallinduziert	
oxidiert/reduziert	
enzymatisch	

Tabelle 1: Klassifizierung von Domino-Prozessen nach *L. F. Tietze*.

Als Hauptkriterium der schematischen Klassifizierung wurde die reaktive Spezies – Kation, Anion oder Radikal – gewählt, die generell in einer einleitenden Reaktion gebildet wird. Bei den meisten Domino-Prozessen verlaufen die beiden ersten Transformationen über den gleichen Typ, wobei die anionisch-anionischen Reaktionen am häufigsten vertreten sind. Bei vielen Domino-Reaktionen erfolgen zudem die zweiten und nachfolgenden Schritte intramolekular. Eine Vielzahl der möglichen Permutationen ist bereits bekannt. Doch läßt diese Art von Reaktionsführung soviel Raum, dass sie aktueller Gegenstand intensiver Forschung vieler Arbeitsgruppen ist.

4.2. Domino-Reaktionen in der organischen Synthese

Ein aktuelles Beispiel für die Effizienz der biomimetischen Domino-Reaktionen ist die von *E. J. Sorensen* entwickelte Totalsynthese von (+)-FR182877,^[86] bei der zwei transannulare *Diels-Alder*-Reaktionen zum Aufbau des polycyclischen Grundgerüsts verwendet wurden (Abbildung 30).

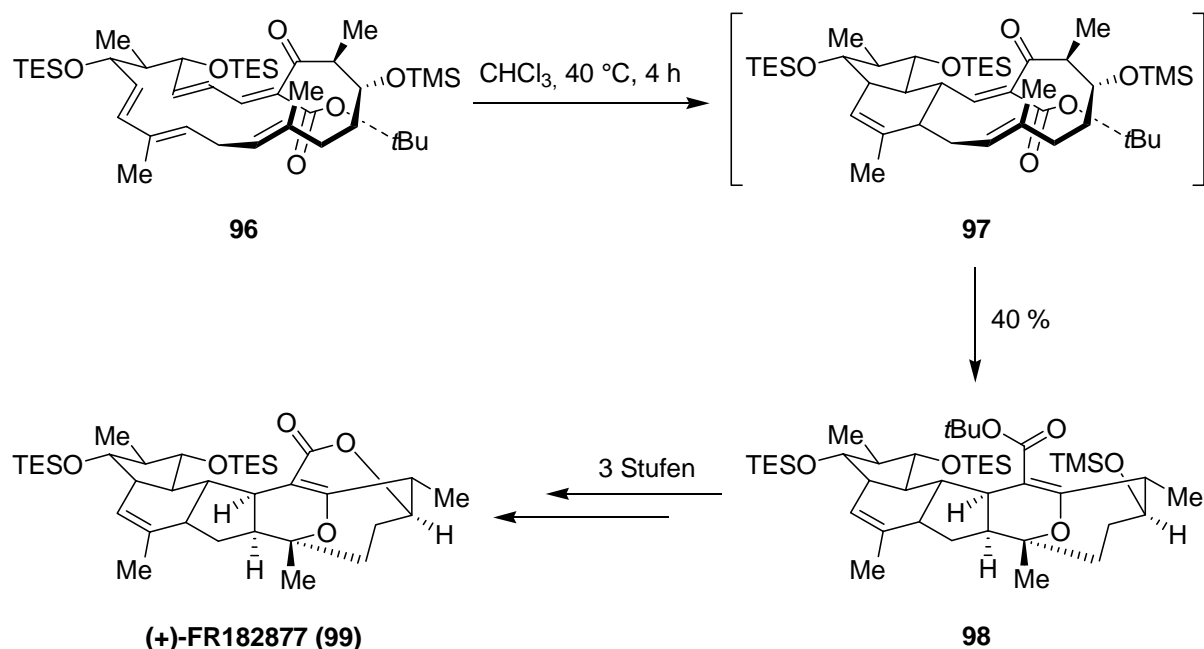


Abbildung 30: Totalsynthese von (+)-FR182877 (99) über eine doppelte transannulare *Diels-Alder*-Reaktionskaskade nach *E. J. Sorensen*.

Eine breite Anwendung in der Naturstoffsynthese fand auch die im Arbeitskreis von *L. F. Tietze* entwickelte Domino-Pictet-Spengler-En-Reaktion,^[87] Domino-Knoevenagel-En-Reaktion^[88] und Domino-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion.^[89] Durch die Domino-Knoevenagel-En-Reaktion als hochstereoselektive Synthesemethode für *trans*-1,2-disubstituierte Cyclohexane und Cyclopentane konnte in einer enantioselektiven Synthese das Sesquiterpen Veticadinol erhalten werden.^[90] Die Knoevenagel-Reaktion von Dimethylmalonat (**100**) mit dem eine En-Komponente enthaltenden Aldehyd **101** ergab das Dien **102**, das in der anschließenden En-Reaktion zum *trans*-1,2-disubstituierten Cyclohexan **103** abreagierte.

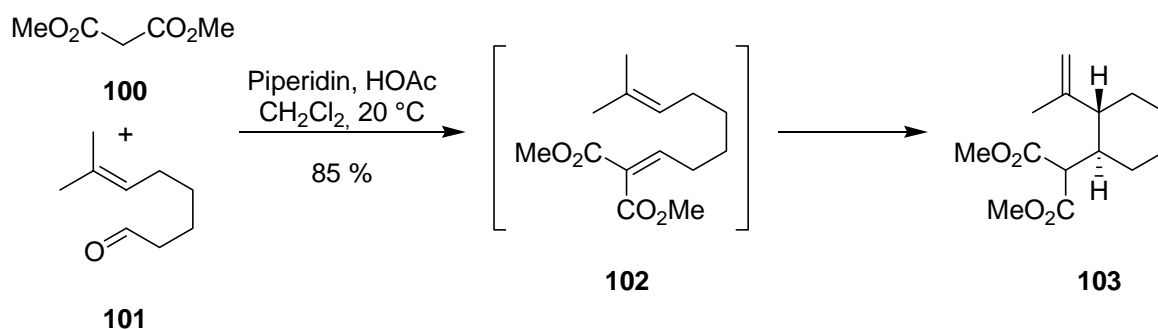


Abbildung 31: Domino-Knoevenagel-En-Reaktion.

4.2.1. Domino-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion

Die intensive Auseinandersetzung mit Domino-Reaktionen in den letzten Jahren hat insbesondere die Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion als ein potentes Werkzeug zur Synthese von komplexen Molekülstrukturen wie Naturstoffen in den Vordergrund gebracht.^[91]

Sie stellt eine Kombination aus einer Knoevenagel-Reaktion^[92] einer 1,3-Dicarbonylverbindung mit einem Aldehyd in Gegenwart einer schwachen Base wie EDDA oder Piperidiniumacetat und einer anschließenden hetero-Diels-Alder-Reaktion^[93] mit einem Enolether, Enamin oder alkylsubstituierten Alken dar. Die hetero-Diels-Alder-Reaktion des zuvor in der Kondensationsreaktion gebildeten 1-

Oxa-1,3-butadiens verläuft mit inversem Elektronenbedarf. Das bedeutet, dass die Wechselwirkung zwischen dem LUMO des Diens mit dem HOMO des Dienophils dominiert. Die Vielseitigkeit dieser sequentiellen Transformation ist vor allem darin begründet, dass sowohl cyclische Substrate wie *Meldrum*-Säure, Barbitursäure-Derivate und Dimedon als auch Cumarine und β -Ketoester sowie ihre Phosphor-, Stickstoff- und Schwefel-Analoga als 1,3-Dicarbonylenolate fungieren können. Desweiteren ist eine Reaktionsführung als zwei, drei oder vier Komponenten-Reaktion möglich.^[94]

Ein beeindruckendes Beispiel einer Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion spiegelt sich in der von *L. F. Tietze*^[95] entwickelten enantioselektiven Totalsynthese von dem *Ipecacuanha*-Alkaloids Emetin (**110**), einem Antiprotozoikum, wieder. Die Kondensation von Aldehyd **104** mit *Meldrum's*-Säure (**106**) liefert zunächst das Intermediat **107**, welches *in situ* mit dem anwesenden Enolether **105** in einer Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion zu dem nicht isolierten Cycloaddukt **108** weiter reagierte. Abschließende Fragmentierung unter Freisetzung von CO₂ und Aceton ergab das Zielprodukt **109** zusammen mit zwei Diastereomeren im Verhältnis von 1.5:1.0:1.8 in 86 % Ausbeute. Ausgehend von **109** konnte in nur vier weiteren Stufen Emetin (**110**) synthetisch bereitgestellt werden (Abbildung 32).

Aufbauend auf der Domino *Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktionssequenz wurde darüber hinaus ein Konzept der stereochemischen Kombinatorik entwickelt, das den einfachen und effizienten Aufbau einer Bibliothek von 12 Stereoisomeren des *Ipecacuanha*-Alkaloids Emetin (**110**) ermöglichte (Abbildung 32).

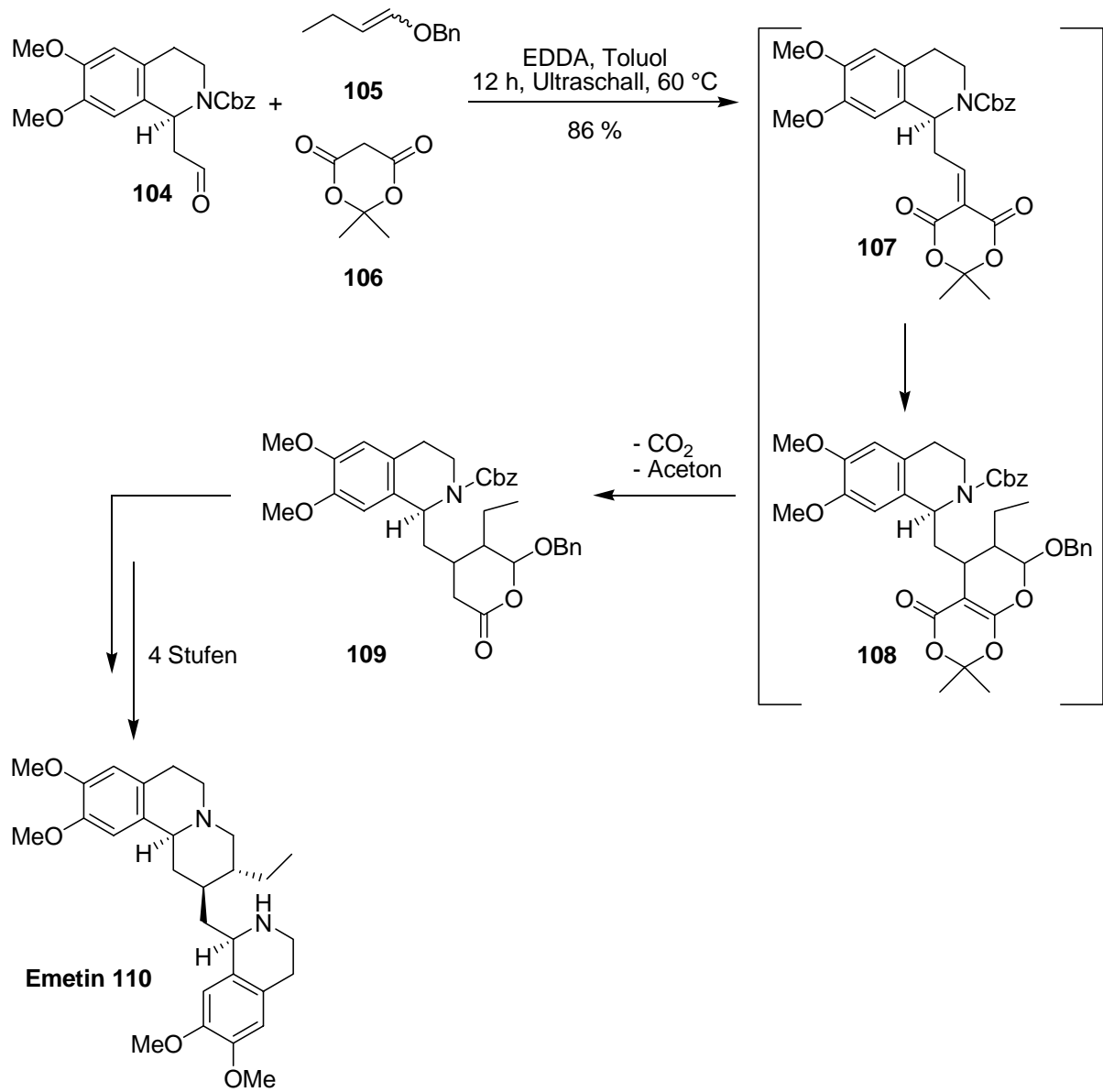


Abbildung 32: Domino Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktionssequenz zur Darstellung von Emetin (**110**).

5. Problemstellung und Planung der Arbeit

5.1 Einleitung

Viele Alkaloide, zu denen vornehmlich die aus Pflanzen isolierten Verbindungen zählen, sind durch biologisch eindrucksvolle Wirkungsweisen gekennzeichnet. Deren breiter Anwendungsbereich wird vor allem durch den Einsatz in vielen Arzneimitteln deutlich. Gemäss dem *International Drug Directory* von 1995 wurden unter anderem folgende Alkaloide aufgeführt, deren Nutzen für den Menschen außer Frage steht: Ajmalin mit antiadrenerger, in hohen Dosen auch sedativer Wirkung, und Spartein werden zur Behandlung von Arrhythmien eingesetzt. Codein, ein Antitussivum, das bedeutet ein den Hustenreflex hemmendes Mittel, weist auch opioide Eigenschaften auf, auch wenn diese geringer ausfallen als bei Morphin. Weitere Beispiele sind das Antimigränemittel Dihydroergotamin, Ergotamin als Wehenmittel sowie Chinin, welches als Antipyretikum und als Antimalaria-Medikament genutzt wird. Hervorzuheben sind auch diejenigen Alkaloide, die bei der Behandlung von Krebserkrankungen ihren Nutzen finden, so wie Vinblastin, Vincristin, Leurosidin und Leurosin. Diese vier Verbindungen konnten aus einer einzigen Pflanze extrahiert werden. Die Behandlung mit dem dimeren Indolalkaloid Vincristin hat dazu geführt, dass bei akuter Leukämie von Kindern, die früher tödlich war, eine Heilungschance von über 70 % erreicht wird. Eine beachtliche Menge der natürlichen Alkaloide wird dabei weiterhin aus Pflanzen direkt gewonnen, was sich als problematisch gestaltet, weil deren Anteil aus diesen Quellen oftmals sehr gering und der Aufwand der Isolierung groß ist. Aber gerade diese Gegebenheiten verdeutlichen das langanhaltende synthetische, pharmakologische und nicht zuletzt auch das finanzielle Interesse an effizienten Wegen zum Aufbau dieser Strukturen. Voraussetzung zur Nutzung dieses großen pharmakologischen Potentials sind daher kurze Synthesen, welche einen schnellen und variablen Zugang zu eben diesen Molekülstrukturen ermöglichen. Einer noch wichtigeren Bedeutung kommt jedoch der Verwendung von Alkaloid-Analoga als so genannte „Lead“-Substanzen zu. Hierbei handelt es sich um Struktur-Modifikationen, die dieselbe oder auch eine unterschiedliche Wirkung wie ihre

Vorbilder besitzen. So erlauben oft diese Derivate unerwünschte Begleiterscheinungen der alkaloidischen Substanzen zu beseitigen oder soweit wie möglich diese zumindest zu verringern. Moderne Verfahren, die dem hohen Anspruch der Naturstoffsynthese gerecht werden, sind oft Domino-Reaktionen. Diese zeichnen sich im Allgemeinen durch Ressourcenschonung, Abfallvermeidung und eine hohe Bindungseffizienz aus. Die im Arbeitskreis von *L. F. Tietze* entwickelte Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion mit einer darauf folgenden Cyclisierung stellt einen effizienten, ökonomisch und ökologisch sinnvollen Zugang zu monoterpenoiden Indolalkaloiden der *Vallesiachotamin*- und *Corynanthe*-Gruppe als auch der Isochinolinalkaloiden vom *Ipecacuanha*-Typ dar. Auf diese Weise konnten unter anderem Hirsutin **111**, Dihydrocorynanthein **112**, Dihydroantirhin **113**, Emetin **110** und Tubulosin **114** in enantiomerenreiner Form synthetisch zugänglich gemacht werden (Abbildung 33).

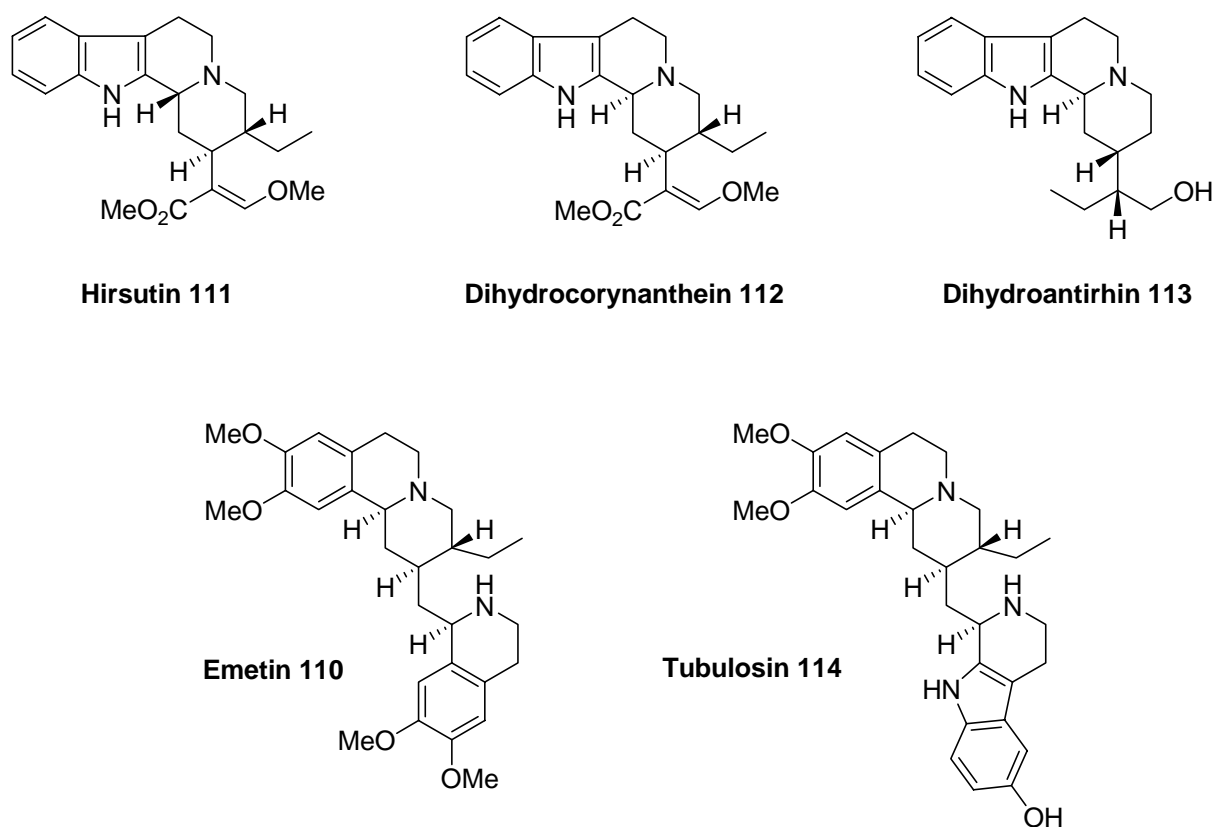


Abbildung 33: Alkaloide, die durch eine Domino Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktionen nach *Tietze* aufgebaut worden sind.

Hirtusin **111**, ein Indol-Alkaloid der *Corynanthe*-Klasse, wurde aus der Pflanze *Uncaria rhynchophylla* isoliert und für die Herstellung der chinesischen Volksmedizin „Kampo“ eingesetzt. Seine pharmakologische Wirkung besteht in einer erheblichen Inhibition des Influenza A Virus (Untergruppe H3N2), welche mit einem $EC_{50} = 0.40-0.57 \mu\text{g/ml}$, 11–20-mal höher als die des klinisch angewendeten Ribavirin ist. Die retrosynthetische Analyse von Hirtusin **111** führt zum (3*R*)-Tetrahydro- β -carbolinacetaldehyd **118**, Meldrum-Säure **108** und dem Enolether **119** über die Zwischenstufen **115**–**117** (Abbildung 34).

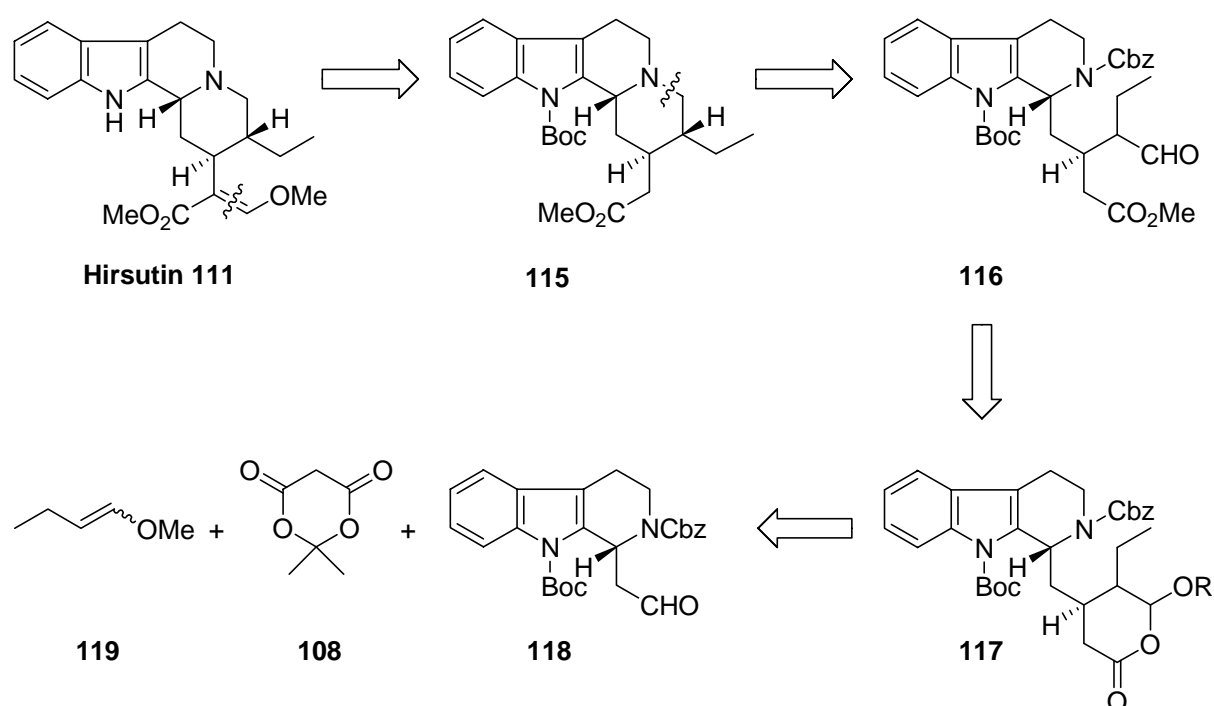


Abbildung 34: Retrosynthese Analyse von Hirtutin (**111**).

5.2. Syntheseplanung

In Anlehnung an die Arbeiten von *J. Wichmann*, *U. Griesbach*, *N. Rackelmann* und *Y. Zhou* ergab sich für die vorliegende Arbeit die Aufgabe, mit Hilfe einer Drei-Komponenten-Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion, gefolgt von einer weiteren Domino-Sequenz, bestehend aus Solvolyse, Hydrogenolyse, Kondensation

und Hydrierung das Yohimban-Alkaloid Yohimbin (**9**) und das Camptotheca-Alkaloid Camptothecin (**44**) enantiomerenrein aufzubauen.

Die retrosynthetische Analyse von Yohimbin (**9**) erfolgte unter der Option, den Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Prozess als Schlüsselreaktion einzusetzen. Das Lacton **120** könnte man so auf den enantiomerenreinen Aldehyd (1*S*)-**121** sowie auf den Enolether **122**, der als Dienophil dient, und die käufliche *Meldrum*-Säure (**108**) zurückführen (Abbildung 35).

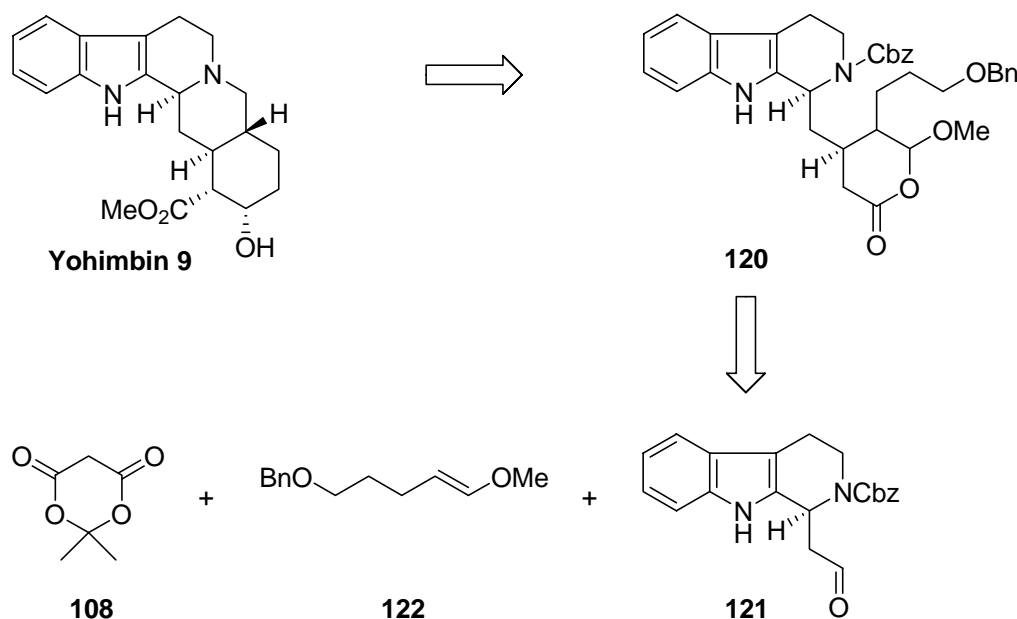


Abbildung 35: Retrosynthetische Analyse von Yohimbin (**9**).

Daraus ergab sich als erstes Ziel, den enantiomerenreinen Aldehyd (1*S*)-**121** aus dem racemischen Indol-Derivat **123** darzustellen (Abbildung 36). Die Reaktionssequenz sollte mit dem kommerziell erhältlichen Tryptamin Hydrochlorid (**17**) beginnen, der zum Imin **124** umgewandelt würde. Für die selektive Einführung des stereogenen Zentrums des chiralen Carbolins **121** sollte eine von *Noyori* entwickelte enantio-selektive Hydrierung einer C=N-Doppelbindung dienen. Hierzu sollte die racemische Verbindung **123** zuvor zum Imin **124** oxidiert und nachfolgend mit Hilfe einer asymmetrischen Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung mit HCO₂H/NEt₃ in

Gegenwart des Katalysators (*R,R*)-**125** zum enantioselektiven Indol-Aldehyd (*S*)-**121** umgesetzt werden.

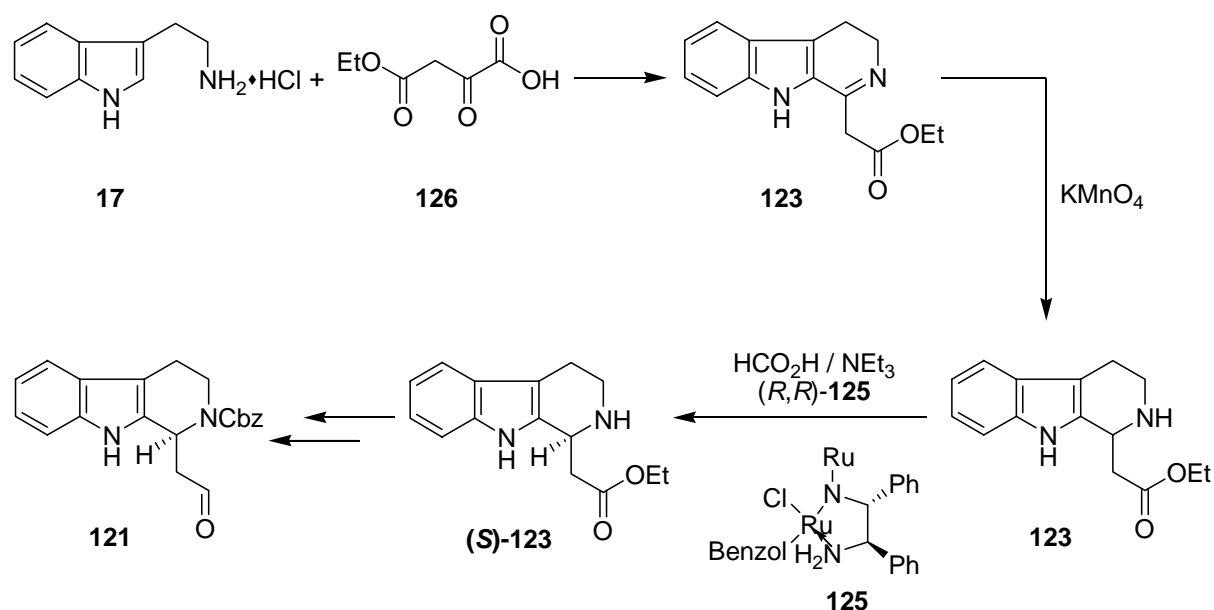


Abbildung 36: Synthese des enantiomerenreinen Aldehyds (*S*)-**121**.

Zur Synthese des erforderlichen Enolethers **122** sollte 1,5-Pentandiol (**127**) in mehreren Transformationen zu einem Acetal umgesetzt und aus diesem in einer Eliminierungsreaktion die ungesättigte Verbindung **122** gebildet werden (Abbildung 37).

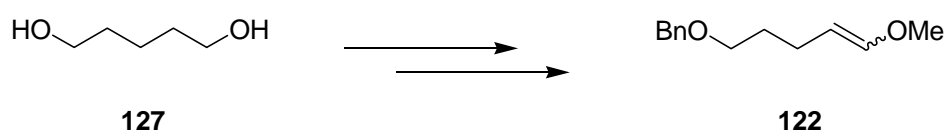


Abbildung 37: Synthese des Enolethers **122**.

Der Aldehyd **121** und der Enolether **122** sollten zusammen mit der käuflichen Meldrum-Säure (**108**) anschließend in einer Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion zu den entsprechenden Lactonen **120a** und **120b** umgesetzt werden. (Abbildung 38). Die Beeinflussung der facialen Selektivität durch die Einführung

eines Substituenten R am Indol-Stickstoff wurde schon bei früheren Untersuchungen im Arbeitskreis *Tietze* beobachtet und sollte auch hier zur Selektivitätssteigerung des Domino-Prozesses gegebenenfalls genutzt werden.

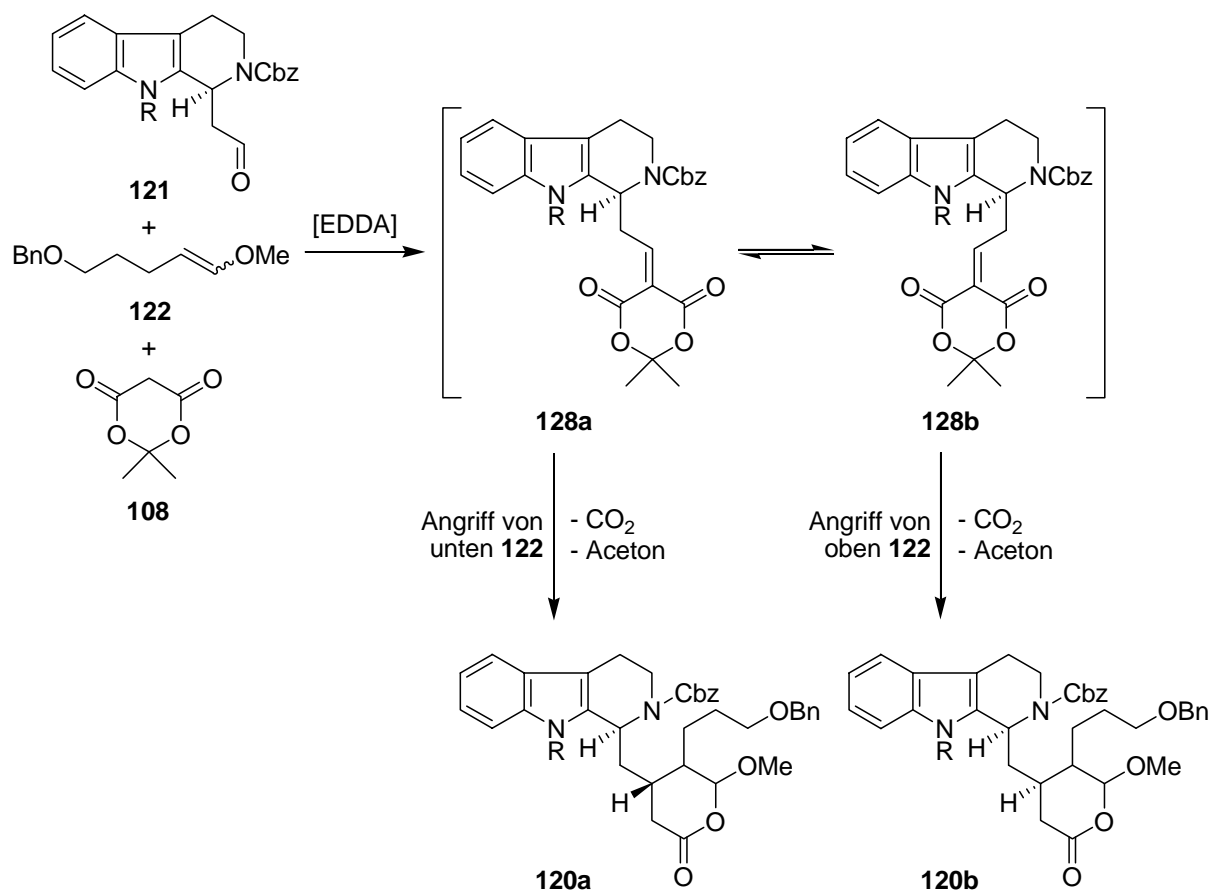


Abbildung 38: Einfluss von Substituenten am Indol-Stickstoff auf die Lage des Konformerengleichgewichts.

Eine weitere Aufgabe, die im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden sollte, war das an Yohimbin (**9**) vorgestellte Synthesekonzept auf die Totalsynthese von Camptothecin (**44**) zu erweitern. Die erfolgreiche Anwendung der Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion würde so einen völlig neuen synthetischen Zugang zum Aufbau von Camptotheca-Alkaloiden erlauben.

Der nachfolgend vorgestellte retrosynthetische Ansatz ist an dem von Yohimbin (**9**) angelehnt. Ein effizienter Aufbau des Zielmoleküls sollte über eine Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Umsetzung erfolgen, gefolgt von einer biomimetischen

Cyclisierung. Substrate für diese Reaktion sind die kommerziell erhältliche *Meldrum*-Säure (**108**), der als Dienophil fungierende Silylenolether **129** und der enantiomerenreine Aldehyd **130** (Abbildung 39). Letzteres würde enantioselectiv durch eine vorangegangene asymmetrische Hydrierung eines zuvor gebildeten Imins nach *Noyori* aufgebaut werden.

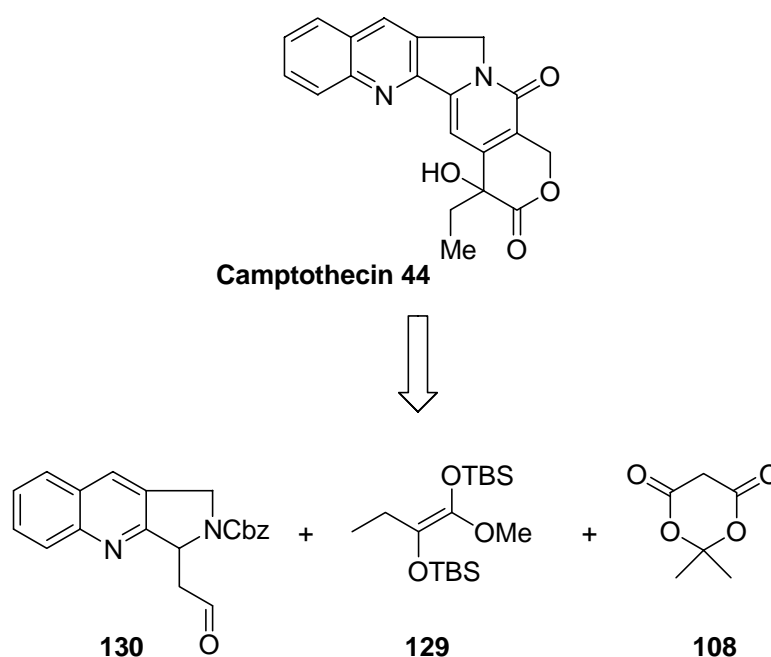


Abbildung 39: Retrosyntheschema zum Aufbau von Camptothecin (**44**).

Zur Synthese des Silylenolethers **129** bietet sich an, von der Ketocarbonsäure **131** auszugehen. Eine fünfstufige Synthesesequenz sollte es erlauben, das Dienophil **129** erfolgreich aufzubauen (Abbildung 40).

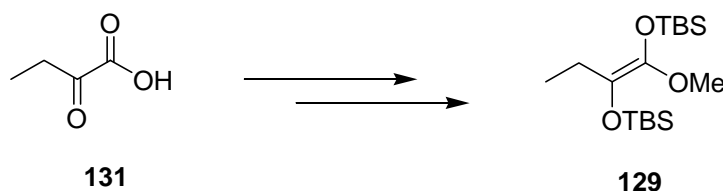


Abbildung 40: Synthese des Dienophils **129**.

Zusammenfassend ergaben sich also folgende Aufgaben:

A) *Enantioselektive Totalsynthese von Yohimbin*

- Synthese des enantiomerenreinen Aldehyds (1*S*)-**121**
- Synthese des Enolethers **122**
- Synthese des Indol-Alkaloids Yohimbin (**4**) über eine Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Sequenz als Schlüsselschritt
- Untersuchungen zur Faciale Differenzierung der Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion durch Variation des Substituenten am Indol-Stickstoff

B) *Enantioselektive Totalsynthese von Camptothecin*

- Synthese des enantiomerenreinen Aldehyds (1*S*)-**130**
- Synthese des Silylenolethers **129**
- Synthese des Chinolin-Alkaloids Camptothecin (**44**) über eine Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Sequenz als Schlüsselschritt

A) Versuche zur Synthese von Yohimin (9)

6. Synthese des Enolethers 122

6.1. Versuche zur Synthese des Enolethers 122

Die Darstellung einfacher Enolether wurde in der Literatur von *J. Bachmann* über eine säurekatalysierte Eliminierung eines Alkohols aus den entsprechenden Aldehyd-acetalen beschrieben. Diese gebräuchliche Methode sollte auch im vorliegenden Fall zum Einsatz kommen. Ausgehend vom kommerziell erhältlichen 1,5-Pentandiol (**127**) wurde eine Hydroxylgruppe mit TBSCl in Gegenwart von Imidazol in DMF in einer sehr guten Ausbeute von 92 % geschützt. Der monogeschützte Alkohol **132** wurde anschließend durch eine Oxidation mit NaClO und katalytischen Mengen an TEMPO in den Aldehyd **133** überführt und dieser wiederum im letzten Schritt nach einer literaturbekannten Vorschrift in das gewünschte Acetal **134** umgewandelt (Abbildung 41).

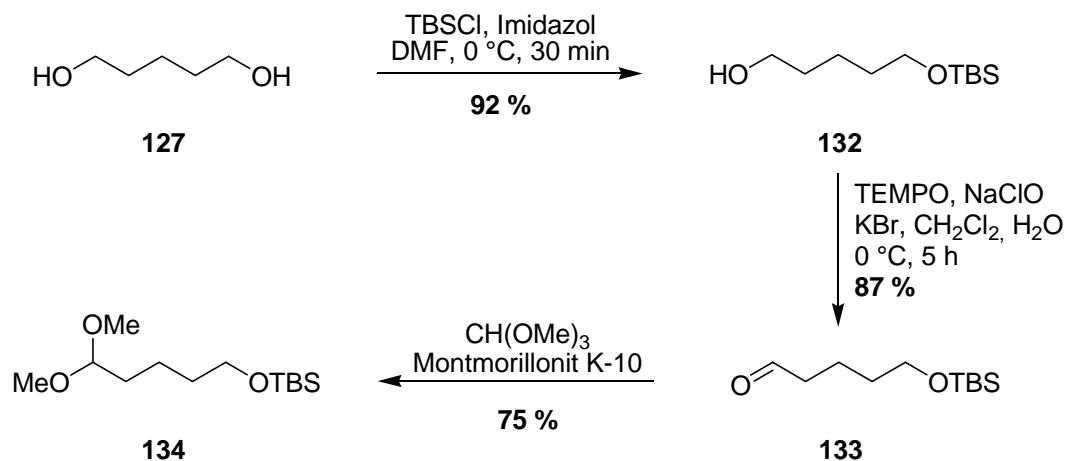


Abbildung 41: Synthese des Acetals **134**.

Trotz wiederholter Versuche gelang es jedoch nicht die Synthese von **135** über einen KHSO₄ vermittelten Eliminierungsprozess durchzuführen, obwohl in früheren

Arbeiten Enolether wie 1-(4-Methoxy)-buten und 1-Isopropoxybuten in guten Ausbeuten über diesen Reaktionsweg zugänglich waren (Abbildung 42).

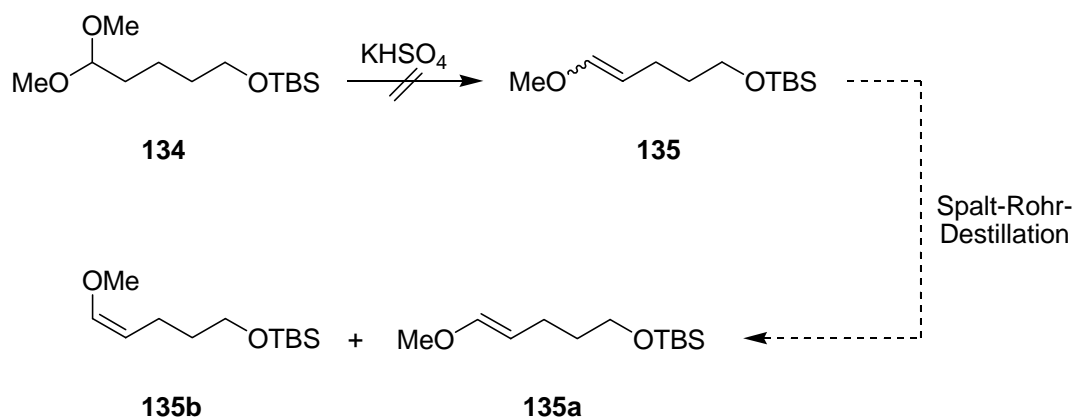


Abbildung 42: Versuche zur Synthese des Enolethers **135** mit einer Säure-katalysierten Eliminierung.

Die eigentliche Synthesevorschrift sah vor, zu dem auf ungefähr 80 °C erwärmten Acetal **134** eine katalytische Menge von Kaliumhydrogensulfat zuzugeben und das dabei entstehende Produkt über eine Vigreux-Kolonnen in eine mit wenig Kaliumcarbonat beschickte Vorlage zu destillieren. Da sich das Acetal **134** jedoch als eine bei 80 °C siedende und dadurch leicht flüchtige Verbindung herausstellte, wurde erstmals die Säure bei Raumtemperatur zugegeben. Das dabei gewonnene Destillat konnte dann aber nur als Ausgangsverbindung identifiziert werden. Daraufhin wurde KHSO_4 bei unterschiedlichen Temperaturen zwischen 50 und 75 °C zugegeben, wobei keine Umsetzung zu **135** erreicht werden konnte. Stattdessen verwandelte sich das farblose und flüssige Substrat in eine schwarze, klebrige Masse, was darauf schließen lässt, dass eine Polymerisation des Eduktes stattgefunden haben muss. Um dennoch eine Umsetzung zu bewirken, wurde versucht, durch das Einleiten eines Stickstoffstroms das als eines der beiden Eliminierungsprodukte eventuell gebildete Methanol auf diese Art und Weise aus dem Reaktionsgleichgewicht zu entfernen und somit eine Verschiebung des Prozesses in Richtung des Enolethers zu ermöglichen. Dieser Versuch blieb jedoch erfolglos. Weitere Versuche, durch Variation der Säure den

Enolether **135** zugänglich zu machen, blieben ebenfalls ergebnislos. Weder *p*-Toluolsulfonsäure noch Diphenylphosphinsäure führten zum Erfolg.

6.2. Synthese des Enolethers 122

Die missglückten Versuche zur Synthese von Verbindung **135** legten die Überlegung nahe, anstelle von **134** ein Acetal mit veränderter Alkoholschutzgruppe der Eliminierungsreaktion zum entsprechenden Enolether auszusetzen. Die Wahl fiel auf das benzylgeschützte Derivat **122** (Abbildung 43).

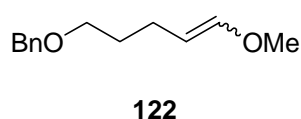


Abbildung 43: Alternativer Enolether **122** für die Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion.

Eine Möglichkeit, Substrat **122** darzustellen, basierte auf der einfachen Schützung von 1,5-Pentandiol (**127**) mit Benzylbromid. Der gewünschte Benzylether (**136**) konnte so in sehr guter Ausbeute von 88 % erhalten werden (Abbildung 44).

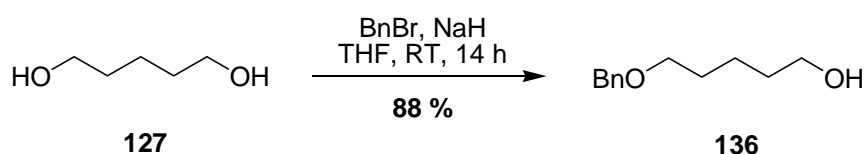


Abbildung 44: Synthese des monogeschützten Diols **136**.

In einer alternativen Synthesestrategie wurde das zuvor bereitgestellte und nun nicht mehr gebräuchliche Molekül **132** als Ausgangsverbindung verwendet. Analog der Benzylierung von 1,5-Pentandiol (**127**) ließ sich hier eine Benzyl-Schutzgruppe einführen. Zu diesem Zweck wurde der Ether **132** in THF gelöst und mit Benzylbromid umgesetzt, wobei 60 %-iges Natriumhydrid (in Weißöl) als Base diente. Im Anschluss daran wurde die TBS-Schutzgruppe mit Hilfe von Tetrabutylammonium-

fluorid entfernt. Es folgten die bereits aus der Darstellung von **134** bekannten Transformationen, die Oxidation der Hydroxylgruppe zum Aldehyd und die Acetalbildung. Die Bildung des Enolethers im letzten Schritt der Synthese des Dienophils gestaltete sich jedoch auch mit veränderter Schutzgruppe als problematisch. Zwar handelt es sich bei **139** um keine leicht flüchtige Verbindung, dennoch ließ sich das Acetal **139** wie sein Vorgänger **134** nicht zu einer Eliminierungsreaktion veranlassen (Abbildung 45).

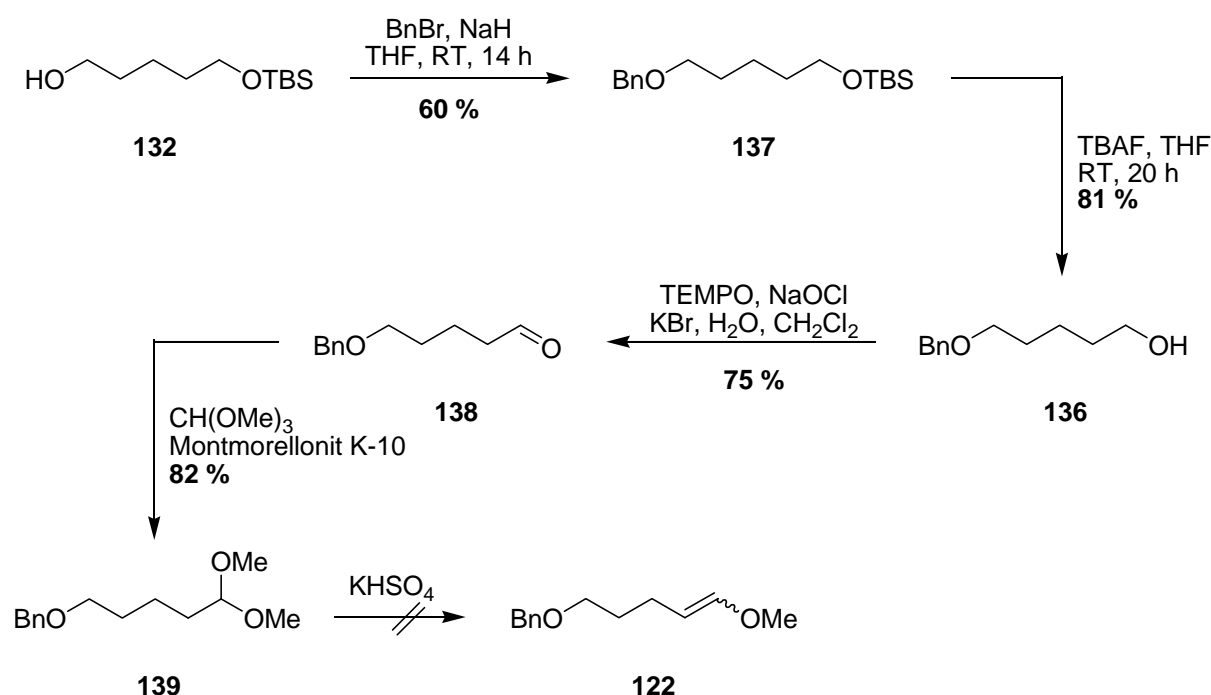


Abbildung 45: Versuche zur Synthese des Enolethers **122** über eine Eliminierungsreaktion.

Grundsätzlich ist die einstufige Synthese von **136** (Abbildung 44) der zweistufigen (Abbildung 45) vorzuziehen und insbesondere aus Sicht von ökologischen und ökonomischen Aspekten sinnvoll. Zusätzlich gewinnt der erste Weg an Attraktivität beim Vergleich der Ausbeuten, konnte Verbindung **136** doch in 88 % Ausbeute erhalten werden, während der zweite Weg nur eine Gesamtausbeute von 65 % liefert.

Die erfolglosen Bemühungen, die Enolether **135** und **122** über eine säurekatalysierte Eliminierung von einem Alkohol aus einem Aldehydacetal zugänglich zu machen,

machten eine neue Synthesestrategie unumgänglich. In einem alternativen Konzept wurde daher versucht, über eine Wittig-Reaktion zu einem Enolether vom Typ **122** zu gelangen. Dafür wurde die Synthese von 4-Hydroxybutanal (**142**) angestrebt, welches sich im Gleichgewicht zu seiner cyclischen Lactol-Form (**141**) befindet. Am sinnvollsten erschien es, den Aldehyd **142** über eine säurekatalysierte Addition von Wasser an die Doppelbindung von 2,3-Dihydrofuran zu synthetisieren. Dieser Ansatz stellte sich jedoch nur als bedingt durchführbar heraus. Die Umsetzung zur gewünschten Verbindung **141** ließ sich zwar realisieren, doch wurde dieser Erfolg durch den Umstand, dass es zur Ausbildung eines Trimers (**143**) kam, stark beeinträchtigt (Abbildung 46). Da Verbindung **143** als Hauptprodukt in einem Verhältnis von 2.7:1.0 zum Lactol **141** vorlag, lag der Anteil an **141** bezüglich der Gesamtausbeute des Gemisches bei nicht zufriedenstellenden 19 %.

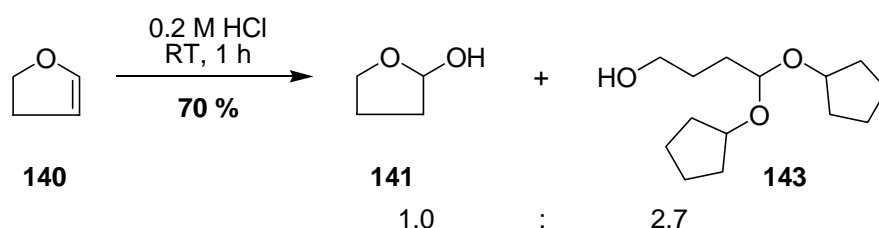


Abbildung 46: Versuch zur Synthese des Lactols **141** mittels einer Additionsreaktion.

Die Suche nach Ursachen legte die Überlegung nahe, dass durch den Einsatz einer schwächeren Säure als Katalysator die Bildung des Trimers **143** unterbunden werden könnte. Die Wahl fiel auf *para*-Toluolsulfonsäure, deren Acidität geringer als die von Salzsäure ist. Mit dem Einsatz eines 2-Phasen-Lösungsmittelsystems bestehend aus Diethylether und Wasser sollte dann das entstehende Lactol möglichst schnell aus der wässrigen Phase in die organische überführt werden, um Verluste möglichst gering halten (Abbildung 47). Leider konnte auch nach einer Reaktionszeit von 14 h dünn-schichtchromatographisch kein Umsatz beobachtet werden, so dass dieser Ansatz nicht weiter verfolgt wurde.

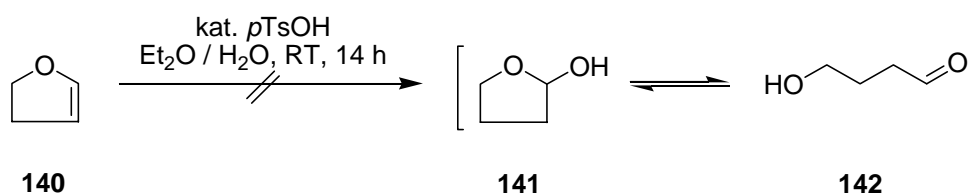


Abbildung 47: Versuche zur Synthese des Lactols **141**.

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von **141** bot die Reduktion der Keto-Funktionalität von γ -Butyrolacton (**144**) an. Der Einsatz von Diisobutylaluminiumhydrid als Reduktionsmittel erlaubte eine vollständige Umsetzung des Lactons **144** zum gewünschten Aldehyd **142**, das sich wie bereits erwähnt im Gleichgewicht zu seinem Lactol **141** befindet.

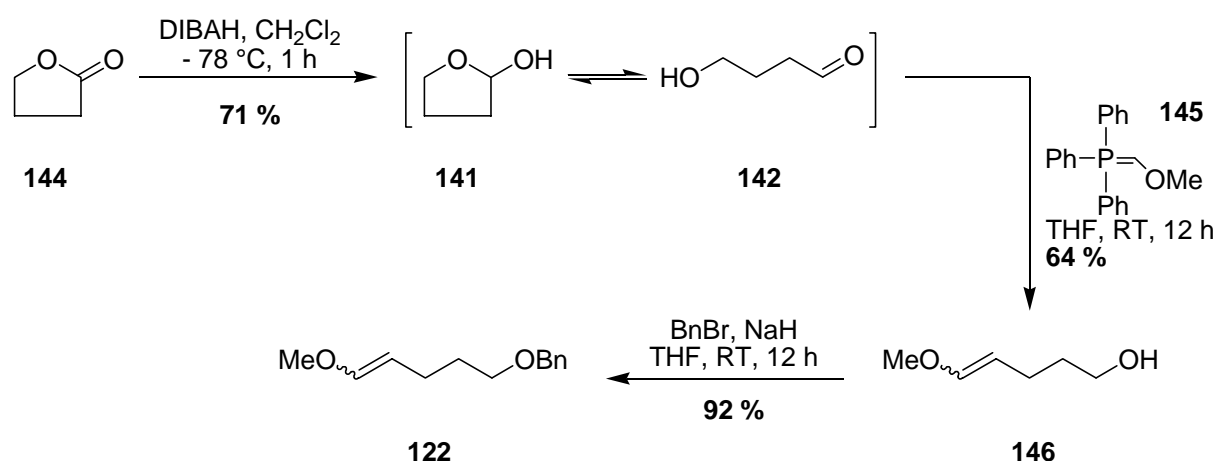


Abbildung 48: Synthese des Enolethers **122**.

Die Isolierung der gesamten Menge an der kleinen und polaren Verbindung **142** aus der wässrigen Phase konnte jedoch nicht erreicht werden. Reaktionen, die über einen Ansatz von 5 g γ -Butyrolacton (**144**) hinausgingen, resultierten in einem erheblichen Verlust der Ausbeute an **141** (30–50 %). Die besten Ergebnisse wurden mit Ansätzen zwischen 1 g und 2.5 g erreicht. Im Anschluss an die Reduktion sollte dann eine Wittig-Reaktion erfolgen. Für die Durchführbarkeit dieser Transformation musste im ersten Schritt aus (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid *in situ* das Phosphor-

Ylen **145** generiert werden, indem tropfenweise zu seiner Suspension in THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam eine *n*-Buthyllithium-Lösung zugegeben wurde. Die Entstehung des Ylens **145** zeigte sich dabei in der charakteristisch dunkelroten Verfärbung der Suspension, die zur Vervollständigung der Reaktion eine Stunde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt wurde. Alternativ konnte auch *s*-Butyllithium als Base eingesetzt werden. Das Zufügen von 4-Hydroxybutanal (**141**) erlaubte nach 14 h die Umsetzung zum entsprechenden Enolether **146** in 64 % Ausbeute. Letztendlich vollendete die Schützung der freien Alkoholgruppe von **146** mit Benzylbromid die erfolgreiche Synthese des für den Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Prozesses notwendigen Dienophils **122** (Abbildung 48).

6.3. Versuche zur Synthese weiterer Enolether

Anstelle eines benzylgeschützten Enolethers (**122**) wurden auch Versuche unternommen, Derivate dieser Verbindung herzustellen, um einerseits die Produktpalette der Indolalkaloide vom Yohimban-Typ zu erweitern und andererseits, um die Leistungsfähigkeit der Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion zu überprüfen. Aus einer schier unbegrenzten Anzahl an unterschiedlichsten Substraten, die als Dienophil für den Domino-Prozess als geeignet erschienen, wurde das geschützte Diol **157** ausgesucht. Diese Wahl lässt sich darauf begründen, dass die Entschützung des Diols den Zugang zu vielfältigen, an der Seitenkette in C-20 Position funktionalisierten Indolalkaloiden gestattet. Von den unterschiedlichen Synthesestrategien, die einen Zugang zum Triol **147** erlauben, wurden zwei Transformationen untersucht (Abbildung 49). Zum Einen wurde Pent-4-en-1-ol (**148**) an der terminalen Doppelbindung dihydroxyliert. Die üblicherweise verwendeten Reagenzien sind katalytische Mengen an Osmium(IV)-tetraoxid und der stöchiometrischer Einsatz von *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid, wobei alternativ in diesem Fall Trimethylamin-*N*-oxid als Oxidationsmittel verwendet wurde. Schwierigkeiten bereitete bei dieser Reaktion die Anwesenheit von Wasser als ein Lösungsmittelbestandteil neben *tert*-Butanol. Aufgrund der hohen Polarität des Triols **147** gelang die Überführung aus der wässrigen

in die organische Phase nur unzureichend mit einer Aubeute von nur moderaten 12 %. Deswegen erschien In diesem Fall der zweite Weg, die Reduktion von 2-Oxopentandicarbonsäure zu **147** als sinnvoller. Mit Hilfe von Lithiumaluminiumhydrid konnte die Dicarbonsäure **149** jedoch nur unzureichend zum Triol **147** reduziert werden. Die Hydrolyse des noch verbliebenen Lithiumaluminium-hydrids sollte mit einer geringen Menge von Wasser erfolgen. Überschüssiges Wasser sollte anschließend durch Zugabe von MgSO_4 gebunden werden, wobei eine gräulich-weiße Suspension entstehen sollte. Stattdessen beobachtete man ein Verklumpen des Reaktionsgemisches, so dass sich das Abtrennen von LiOH und MgSO_4 als sehr problematisch erwies. Obwohl der Filterkuchen mit reichlich Lösungsmittel gespült wurde, konnte nicht mehr als 18 % des Produktes **147** gewonnen werden. Möglicherweise lässt sich dieser Befund auf die Alterung des sehr empfindlichen Reagenzes zurückzuführen. Dennoch reichten die geringen isolierten Mengen an **147** aus, um nachfolgend die Alkohlfunktionalitäten in Position C-1 und C-2 mit 2,2-Dimethoxypropan zu schützen (Abbildung 49).

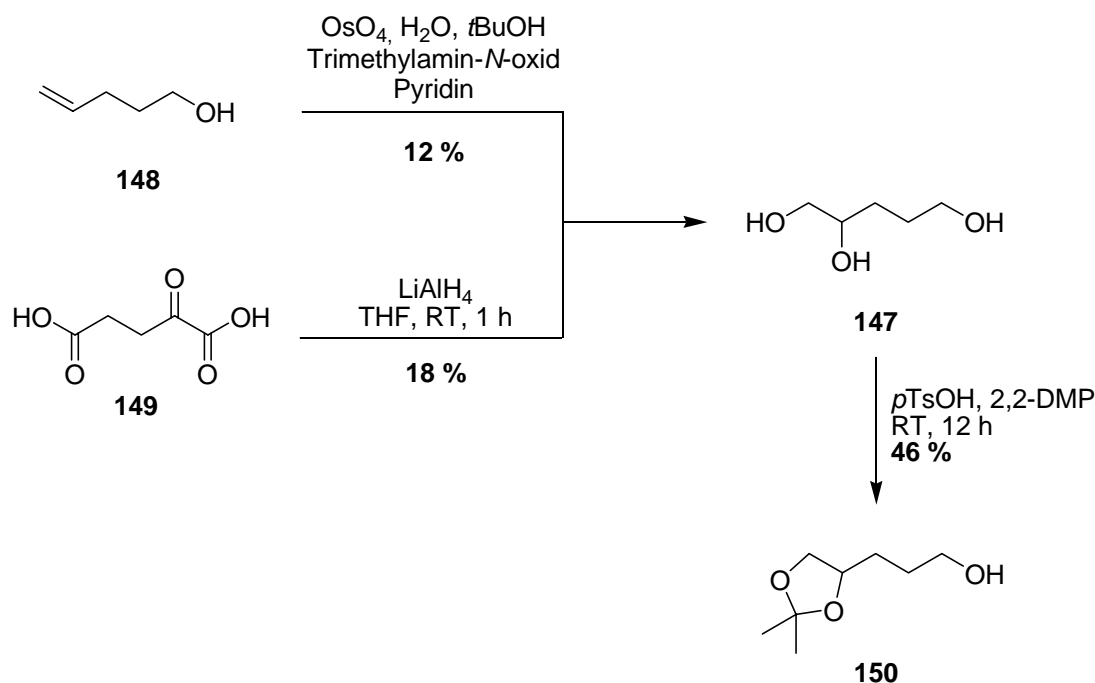


Abbildung 49: Synthese des Alkohols **150** über zwei Synthesestrategien.

Die problematische Darstellung von dem Triol **147** über die beschriebenen Umsetzungen (Abbildung 49) erforderte eine neue Strategie. Als interessante Alternative bot sich die von *C. L. Wilson* beschriebene Reaktion von Tetrahydrofuran- und Tetrahydropyran-Substraten mit Reagenzien wie Acetanhydrid oder Wasserstoffbromid zu offenkettigen Butan- oder Pentan-Derivaten an. Ziel war es, 1,2,5-Triacetoxypentan (**151**) ausgehend vom käuflichen Tetrahydrofurfurylalkohol (**152**) über eine Reaktion mit Zinkchlorid und Acetanhydrid zu erhalten. Dazu wurde das Edukt **152** solange mit Acetanhydrid als Lösungsmittel refluxiert, bis es dünnschichtchromatographisch nicht mehr detektierbar war. Fraktionierte Destillation der schwarz gewordenen Reaktionslösung ergab zwei Produkte, zum einen das gewünschte 1,2,5-Triacetoxypentan (**151**) und zum anderen Monoacetoxypentan **153**. Die Gesamtausbeute beider Verbindungen belief sich dabei auf 81 % (Abbildung 50).

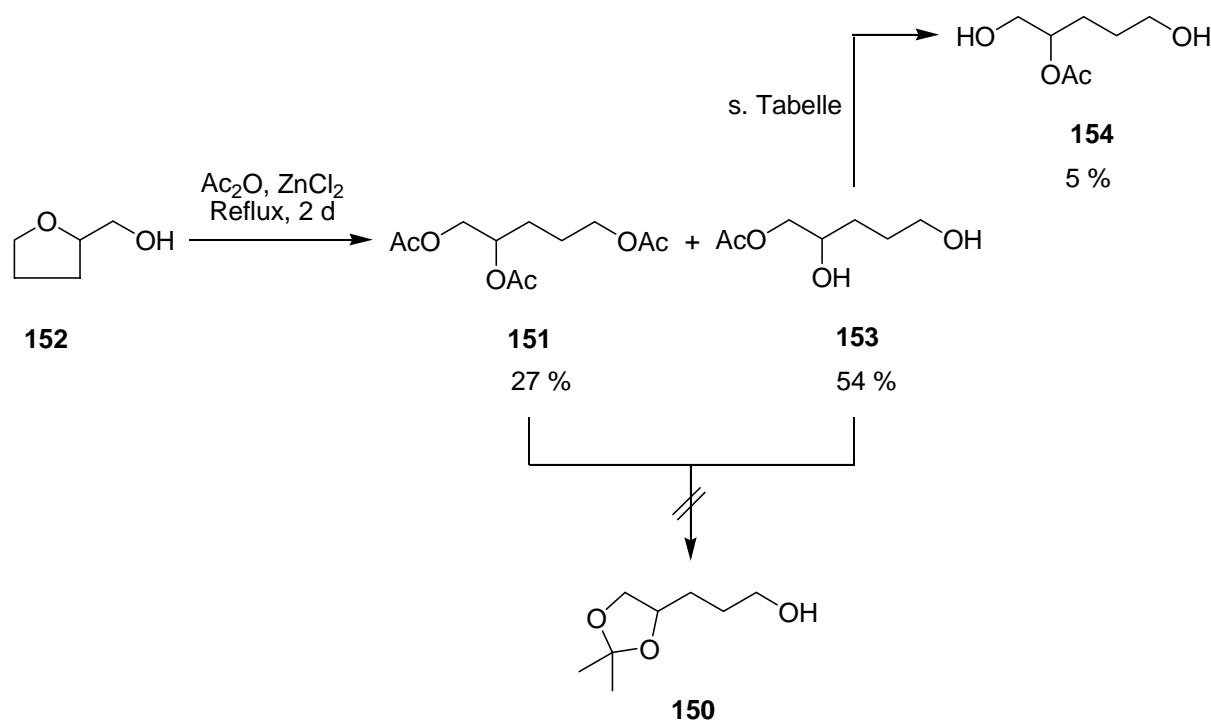


Abbildung 50: Versuche zur Synthese der Triacetoxo-Verbindung **151**.

Bei dem einfach acylierten Molekül **153** ließ sich aus den spektroskopischen Daten zunächst nicht erkennen, an welcher Position sich die Acetoxy-Gruppe befindet. Daher

wurde versucht, **153** analog dem Triol **151** mit 2,2-Dimethoxypropan zu schützen. Hätte sich die Acetoxy-Funktionalität in Position C-5 befunden, sollte eine Umsetzung beobachtet werden müssen. Da dies aber nicht der Fall war, kann man zumindest mit Sicherheit ausschließen, dass es sich um 5-Acetoxy-1,2-pentandiol handelt. Eine eindeutige Aussage darüber, ob es sich nun um Verbindung **153** oder das Regioisomer 2-Acetoxy-1,5-pentandiol handelt, konnte nicht getroffen werden. Einfachhalber wurde in Abbildung 50 auf die Darstellung des zweiten in Frage kommenden Isomers verzichtet.

Wenngleich vorangegangene Versuche, die Monoacetoxy-Verbindung **153** mit 2,2-Dimethoxypropan zu schützen, missglückt waren, wurde angenommen, die an sich unter leicht sauren Reaktionsbedingungen abspaltbare Acetoxy-Funktionalität sowohl bei **151** als auch bei **153** erfolgreich entfernen zu können. Hierzu wurde versucht, unter Verwendung unterschiedlicher saurer Reagenzien, den Alkohol **147** zu erhalten. Während die Spaltung der Acetyl-Gruppe beim Diol **153** im geringen Maße zu einer Acylgruppenwanderung führte (Tabelle 2), blieb 1,2,5-Triacetoxypentan (**161**) vollständig unangetastet. Weitere Untersuchungen zu diesem Syntheseansatz wurden deswegen eingestellt.

Nr.	Substrat	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	153	IR-120, Aceton, RT, 2 d	Acylgruppen-Wanderung
2	153	<i>p</i> TsOH, Aceton, RT, 2 d	Acylgruppen-Wanderung
3	153	<i>p</i> TsOH, 2,2-DMP, RT, 2 d	Acylgruppen-Wanderung
4	151	IR-120, Aceton, RT, 2 d	keine Umsetzung
5	151	<i>p</i> TsOH, Aceton, RT, 2 d	keine Umsetzung
6	151	<i>p</i> TsOH, 2,2-DMP, RT, 2 d	keine Umsetzung

Tabelle 2: Versuche zur Abstaltung der Acetoxy-Funktionalität bei **153** und **151**.

Darüberhinaus sah die eigentliche Syntheseplanung vor, den Alkohol **150** in drei aufeinanderfolgenden Schritten, bestehend aus einer Oxidation, einer Acetalbildung

und einer Eliminierung, zum Enolether **157** umzusetzen. Dabei war es, aufgrund der an anderen Substraten bereits festgestellten Problemen anzunehmen, die Säurekatalysierte Eliminierungsreaktion, in diesem Fall nicht zum gewünschten Dienophil **157** geführt hätte.

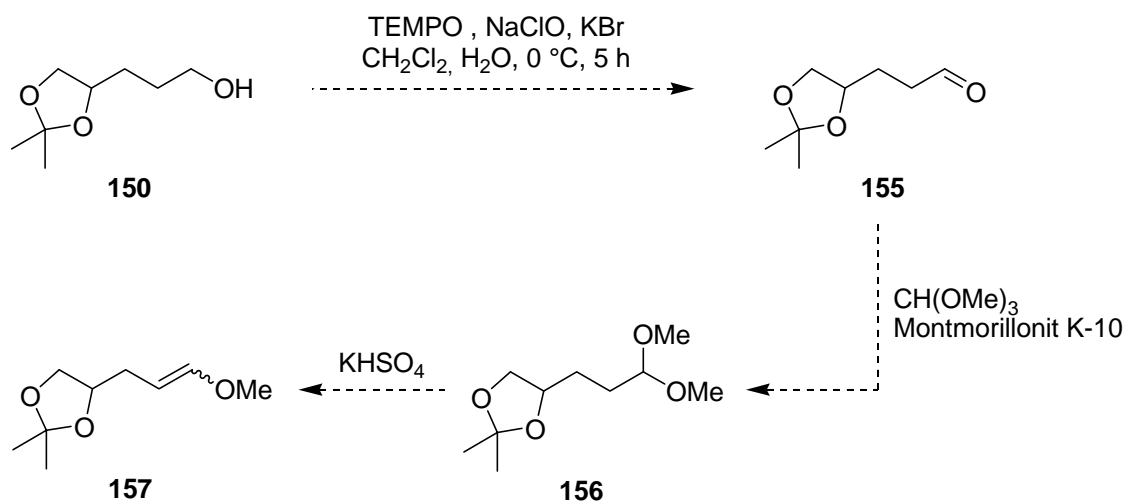


Abbildung 51: Synthesestrategie für die Darstellung von dem Enolether **157**.

7. Synthese des Aldehyds 121

7.1. Versuche zur Synthese des enantiomerenreinen (1*S*)-Tetrahydroisochinolins 121

Ein wesentlicher Aspekt der Synthese von Yohimbin (**9**) und eventueller Analoga war die Bildung des enantiomerenreinen Aldehyds (1*S*)-**121**, der in der Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion eingesetzt werden sollte. Das stereogene Zentrum C-1 sollte über einen katalytischen Prozess eingeführt werden. Zuvor war aber als ein Baustein des Aldehyds **121** die α -Ketocarbonsäure **126** zu synthetisieren. Einen einfachen und vor allem auch kostengünstigen Zugang dazu stellte Diethylnatriumoxalacetat (**158**) dar. Dieses wurde mittels einer Verseifung und anschließender saurer Aufarbeitung in die entsprechende Säure **126** überführt (Abbildung 52).

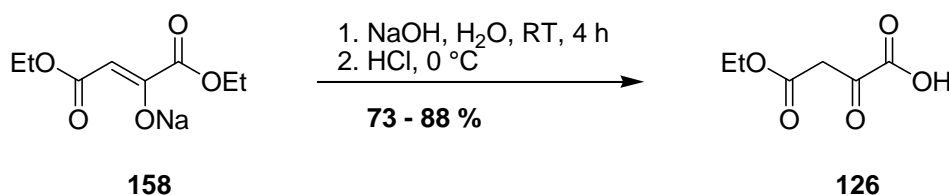


Abbildung 52: Synthese des Ketoesters **126** für die *Pictet-Sprengler*-Reaktion.

Als effizienteste Methode zur Synthese von 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolin-Systemen vom Typ **123** zeichnet sich die *Pictet-Sprengler*-Reaktion aus. Auch in der Biosynthese der Indolalkaloide spielt die analoge Transformation eine bedeutende Rolle. Erste Untersuchungen, die auf dieser Umsetzung basieren, wurden bereits 1911 von *A. Pictet* und *T. Sprengler* durchgeführt. Dabei wurde Tryptamin mit einem Aldehyd in Gegenwart von Säuren wie HCl zur Reaktion gebracht. Auf diese Weise gelang der Aufbau von vielen Tetrahydro- β -carbolin-Derivaten, die zudem durch die Verwendung von chiralen Substituenten bzw. von nachträglich abspaltbaren chiralen Hilfsstoffen stereoselektiv synthetisiert werden konnten. Als Beispiel solch einer

enantioselektiven Synthese kann hier der Einsatz von chiralen Sulfoxiden zur asymmetrischen Induktion angeführt werden.

Die Synthese des Cyclisierungsproduktes **123** über eine *Pictet-Sprengler*-Reaktion ist zwar bereits mehrfach im Arbeitskreis von *L. F. Tietze* durchgeführt worden, allerdings konnten dabei keine zufriedenstellenden Ausbeuten erreicht werden. Erste Versuche, Tryptamin-Hydrochlorid (**17**) mit der α -Ketocarbonsäure **126** in Ethanol zum korrespondierenden Ester **123** umzusetzen, ergaben in Übereinstimmung mit vorherigen Ergebnissen anderer Arbeiten nur Ausbeuten um 55 %. Die darauffolgende Optimierungsarbeit wurde dahingehend geleistet, indem zum einen mehr Carbonsäure **126** im Vergleich zu den bekannten Synthesevorschriften zur Reaktionslösung nachträglich gegeben wurde, eine Menge von 1.2 Äquivalenten an **126** gewährleistete schliesslich keinen vollständigen Umsatz. Andererseits zeigte der dünnschichtchromatographische Nachweis des Hydrochlorids von **123** in der Mutterlauge, dass dessen Auskristallisation aus dem Reaktionsmedium nur unzureichend stattgefunden hatte. Mehrmaliges Einengen der verbleibenden Lösung führte zum Ausfallen weiteren kristallinen Hydrochlorids und insgesamt zu einer Steigerung der Ausbeute von **123** auf respektable 80 % (Abbildung 53).

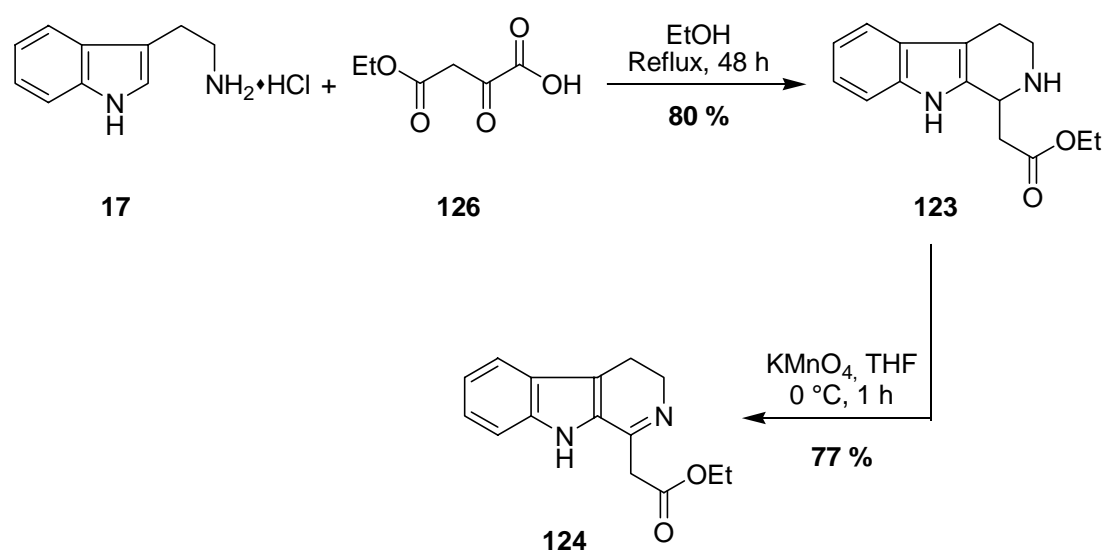


Abbildung 53: Synthese des Imins **124**.

Im nächsten Schritt galt es, in einer optimierten Synthesestrategie den *S*-konfigurierten Ester **123** und damit den Aldehyd **121** enantiomerenrein aufzubauen. Hierzu sollte eine enantioselektive Reduktion des Imins **124** dienen (Abbildung 54).

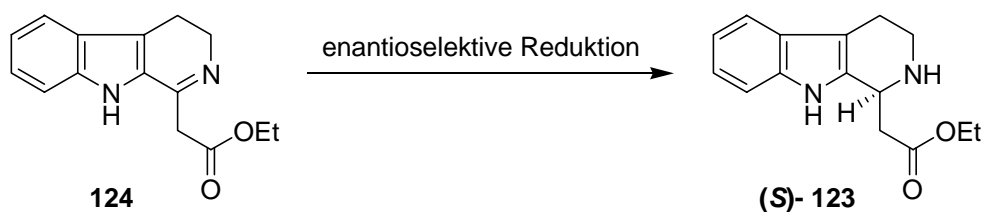


Abbildung 54: Synthese des enantiomerenreinen Aldehyds (*S*)-**123** aus dem Imin **124**.

Grundsätzlich stehen zahlreiche Synthesewege zur Darstellung enantiomerenreiner Tetrahydro- β -carbolin-Derivate zur Verfügung. Wie bereits kurz dargelegt, sollte in der vorliegenden Arbeit zur Einführung des stereogenen Zentrums C-1 einem katalytischen Prozess der Vorrang gegeben werden. Dies lässt sich damit begründen, dass sich katalytische Verfahren vor allem durch ihre Atomökonomie, Toleranz funktioneller Gruppen sowie der Ökobilanz auszeichnen und dadurch in zunehmendem Masse klassische Methoden verdrängen. Ein Blick in die Literatur bestätigt diesen Trend. So standen mehrere verschiedene Katalysator-Systeme, die innerhalb der letzten Jahre vorgestellt worden sind, zur Auswahl. Für die Synthese chiraler Amine wurde in der Regel ein gleicher Ansatz verfolgt, der eine asymmetrische Reduktion eines zuvor gebildeten Imins vorsieht. Als vielversprechend hatten sich unter anderem chirale Phosphin-Rhodium- oder Phosphin-Iridium-Katalysatoren herausgestellt. Ebenso wurden positive Resultate mit chiralen *Ansa*-Titanocen-Katalysatoren erreicht. Hydrosilylierungen mit den bereits erwähnten Rhodium-Komplexen als auch Hydroborierungen mit chiralen Oxazaborolidinen bewirkten gleichfalls eine asymmetrische Induktion, auch wenn der Enantiomerenüberschuss mit 60–70 % eher bescheiden ausfiel. Geeigneter schien daher die bereits im Jahre 1996 von *R. Noyori* entwickelte Transferhydrierung mit $\text{HCO}_2\text{H}/\text{NEt}_3$ als Wasserstoff-Quelle in Gegenwart von chiralen Ruthenium-Katalysatoren.

Zunächst war es notwendig, für die asymmetrische Transferhydrierung das Imin **124** bereitzustellen. Eine simple Oxidation des racemischen Tetrahydro- β -carbolin-Derivates **123** mit KMnO_4 bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ lieferte nach nur einer Stunde die gewünschte Verbindung **124**. Die Aubeuten variierten in Abhängigkeit der eingesetzten Menge am Edukt **123**. Als limitierender Faktor stellte sich Braunstein heraus, welches im Laufe der Reaktion als Folgeprodukt der Reduktion von Kaliumpermanganat gebildet wird und das Imin **124** zu absorbieren vermag. Grössere Ansätze von mehr als 10 g resultierten so in nur mäßigen Ausbeuten. Das beste Ergebnis wurde durch den Umsatz von 1 g Ester **123** mit 10 g KMnO_4 mit einer Ausbeute von 77 % erzielt.

Für die beabsichtigte asymmetrische Transferhydrierung standen zwei chirale Ruthenium-Katalysatoren zur Verfügung, die sich lediglich in der Struktur eines Substituenten unterscheiden. In der Arbeitsgruppe von *Noyori* wurden die Reaktionsbedingungen dieser Umsetzung detailliert untersucht. Bei der Verwendung diverser Ruthenium-Komplexe erwies sich insbesondere **125** als potenter Katalysator für die Reduktion von Iminen mit einem Tetrahydro- β -carbolin-Grundgerüst. Dagegen hat sich **159** zur Synthese enantiomerenreiner Isochinolin-Derivate etabliert.

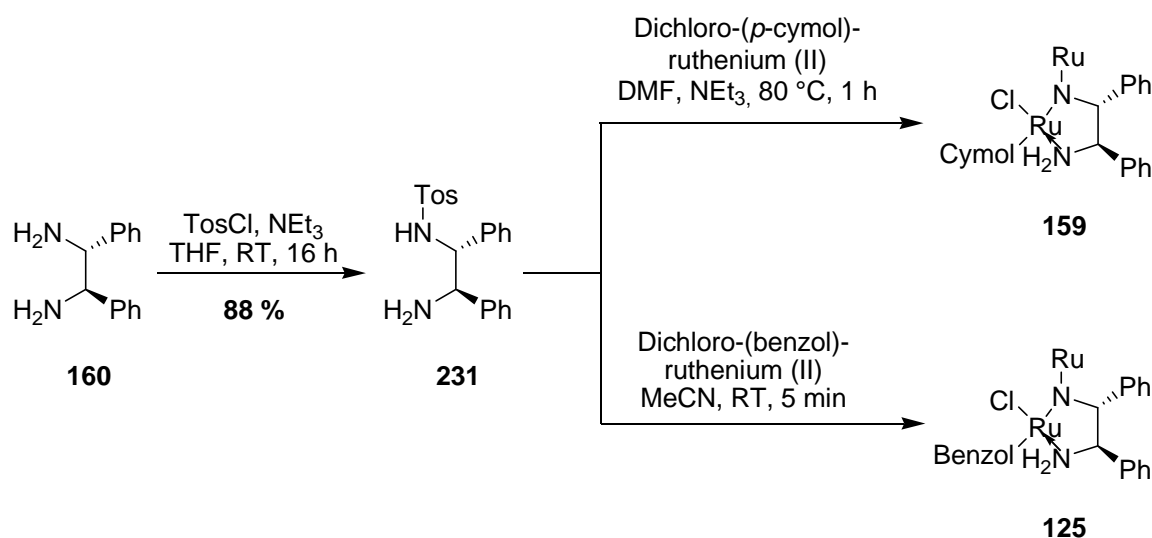


Abbildung 55: Synthese der chiralen Katalysatoren **159** und **125** für die asymmetrische Transferhydrierung.

Mit welchem Katalysator der Weg letztendlich erfolgreich beschriftet werden kann, sollte für das vorliegende System eingehend experimentell erprobt werden.

Die Tosylierung des käuflichen Diamins (*R,R*)-**160** mit Tosylchlorid wurde in THF durchgeführt und ergab nach 16 h bei Raumtemperatur den chiralen Liganden (*R,R*)-**161** in sehr guter Ausbeute (Abbildung 55). Nachfolgende *in situ* Generierung der Katalysatoren fand unter den in Abbildung 55 beschriebenen Reaktionsbedingungen statt. Anschließend sollte die asymmetrische Induktion des Imins **124** untersucht werden. Zunächst wurde versucht, den enantiomeren Ester **123** unter den von *Y. Zhou* verwendeten Reaktionsbedingungen zu synthetisieren.

Die in Tabelle 3 zusammengefassten Befunde erzielten nicht den erhofften Durchbruch, so dass weitere Optimierung notwendig war. Hierzu sollte der von *N. Rackelmann* verwendete Katalysator **159** zum Einsatz kommen, mit dem zuvor mit sehr guten Ausbeuten und Selektivitäten von 93 % bzw. >95 % *ee* das enantiomerenreine Isochinolin-System **163** synthetisch zugänglich gemacht werden konnte (Abbildung 56).

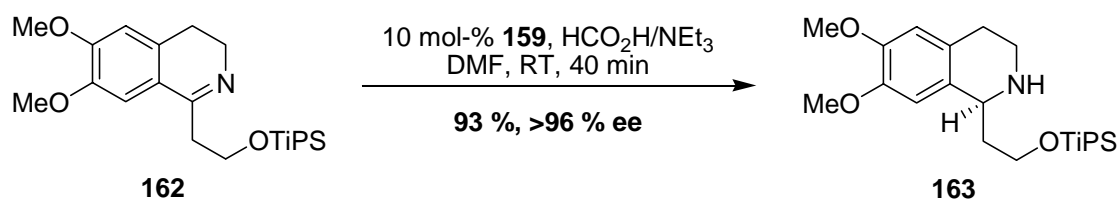


Abbildung 56: Synthese des enantiomerenreinen Isochinolin-Derivates (1*S*)-**163** von *N. Rackelmann*.

Wie bereits kurz erwähnt, gestaltete sich die asymmetrische Transferhydrierung mit dem Phenyl-substituierten Katalysator **125** entgegen den Literaturangaben als auch den im Arbeitskreis *Tietze* durchgeführten Versuchsreihen als unerwartet schwierig. Mit Acetonitril als Lösungsmittel und 2 mol% des Katalysators **125** konnte nach 5 Tagen nur eine mässige Ausbeute von 8 % verzeichnet werden. Erhöhung der Katalysatormenge um das 5-fache ergab ebenso keinen nennenswerten Anstieg der Ausbeute. Verantwortlich dafür lässt sich wohl eine zu geringe Konzentration der Reaktionslösung ausmachen. Aus diesem Grund wurde dieser Ansatz bei einer

höheren Konzentration als auch mit einer erhöhten Katalysatormenge wiederholt. Diese Vorgehensweise führte zu weitaus besseren Ausbeuten, allerdings stellten sich die Enantiomerenüberschüsse als nicht reproduzierbar heraus (siehe Tabelle 3).

Nr.	Katalysator	Reaktionsbedingungen	Ausbeute	<i>ee</i>
			[%]	[%]
1	2 mol% 125	25 mL CH ₃ CN/mmol 124 10 mL HCO ₂ H/NEt ₃ /mmol 124 , RT, 5 d	8	-
2	10 mol% 125	10 mL CH ₃ CN/mmol 124 10 mL HCO ₂ H/NEt ₃ /mmol 124 , RT, 5 d	21	-
3	20 mol% 125	2 mL CH ₃ CN/mmol 124 0.5 mL HCO ₂ H/NEt ₃ /mmol 124 , RT, 42 h	98	69
4	10 mol% 125	2 mL CH ₃ CN/mmol 124 0.5 mL HCO ₂ H/NEt ₃ /mmol 124 , RT, 16 h	91	84
5	10 mol% 125	2 mL CH ₃ CN/mmol 124 0.5 mL HCO ₂ H/NEt ₃ /mmol 124 , RT, 40 h	79	
6	10 mol% 125	2 mL CH ₃ CN/mmol 124 0.5 mL HCO ₂ H/NEt ₃ /mmol 124 , RT, 3 d	51	
7	10 mol% 125	2 mL DMF/mmol 124 0.5 mL HCO ₂ H/NEt ₃ /mmol 124 , RT, 5 d	keine Rkt.	-
8	10 mol% 125	2 mL CH ₂ Cl ₂ /mmol 124 0.5 mL HCO ₂ H/NEt ₃ /mmol 124 , RT, 3 d	kaum Umsatz	-
9	10 mol% 159	2 mL DMF/mmol 124 0.5 mL HCO ₂ H/NEt ₃ /mmol 124 , RT, 1 – 3 d	23 - 45	
10	10 mol% 159	2 mL CH ₃ CN/mmol 124 0.5 mL HCO ₂ H/NEt ₃ /mmol 124 , RT, 16 h	83	
11	10 mol% 159	2 mL CH ₂ Cl ₂ /mmol 124 0.5 mL HCO ₂ H/NEt ₃ /mmol 124 , RT, 2 d	keine Rkt.	-

Tabelle 3: Versuche zur Optimierung der asymmetrischen Transferhydrierung.

Entscheidender war, dass sich diese Resultate nicht auf grössere Reaktionsansätze übertragen liessen. Auch die Modifikation des Lösungsmittels ergab keine Verbesserung hinsichtlich der Ausbeuten und der *ee*-Werte. Schließlich wurde auf ein weiteres katalytisches System zurückgegriffen, welches in der Vergangenheit erfolgreich bei Isochinolinen eingesetzt worden ist. Trotz mehrmaliger Versuche unter verschiedenen Reaktionsbedingungen, gelang es jedoch auch mit dem Katalysator **159** nicht eine Verbesserung insbesondere der *ee*-Werte zu erzielen.

Es wurde ebenso untersucht, ob in einer alternativen Synthesestrategie, die von den geschützten Alkoholen **167** und **168** anstatt vom Ester **124** ausging, die Einführung des stereogenen Zentrums mittels der *Noyori*-Reduktion möglich war. Für diesen Umweg wurde die Ausgangsverbindung **123** zunächst mit Lithiumaluminiumhydrid zum korrespondierenden Alkohol **164** in hohen Ausbeuten von 88 % reduziert und dieser als TiPS- bzw. TBS-Ether geschützt (Abbildung 57). Die Oxidation mit Kaliumpermanganat lieferte dann die gewünschten Substrate **167** und **168** für die geplante asymmetrische Transferhydrierung. Allerdings konnten auch in diesen Fällen die gewünschten enantiomerenreinen Verbindungen **165** und **166** nicht erhalten werden.

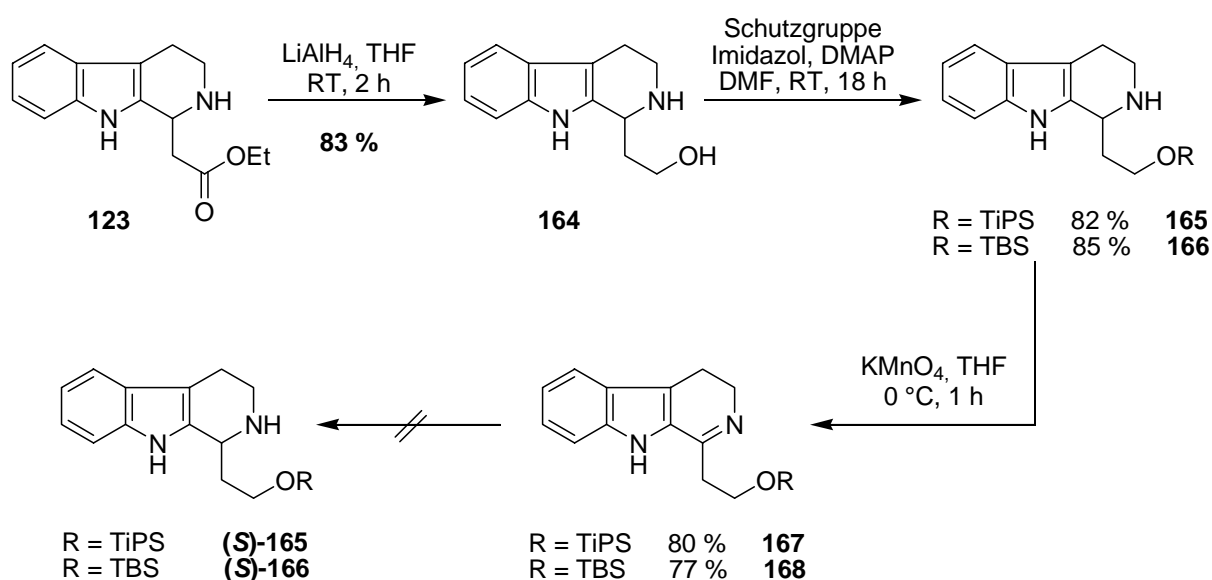


Abbildung 57: Versuche zur Synthese der enantiomerenreinen Silylether (1*S*)-**165** und (1*S*)-**166**.

Daraufhin wurde die Durchführbarkeit der *Noyori*-Hydrierung eingehend an einem literaturbekanntem Modellsystem untersucht.

Zunächst wurde das Ethylamin (**169**) zu **170** acyliert und konnte nach einigen Modifikationen der Synthesevorschrift in 86 % Ausbeute gewonnen werden. Anschließend wurde dieses in einer *Bischler-Napieralski*-Isochinolin-Synthese eingesetzt (Abbildung 58).

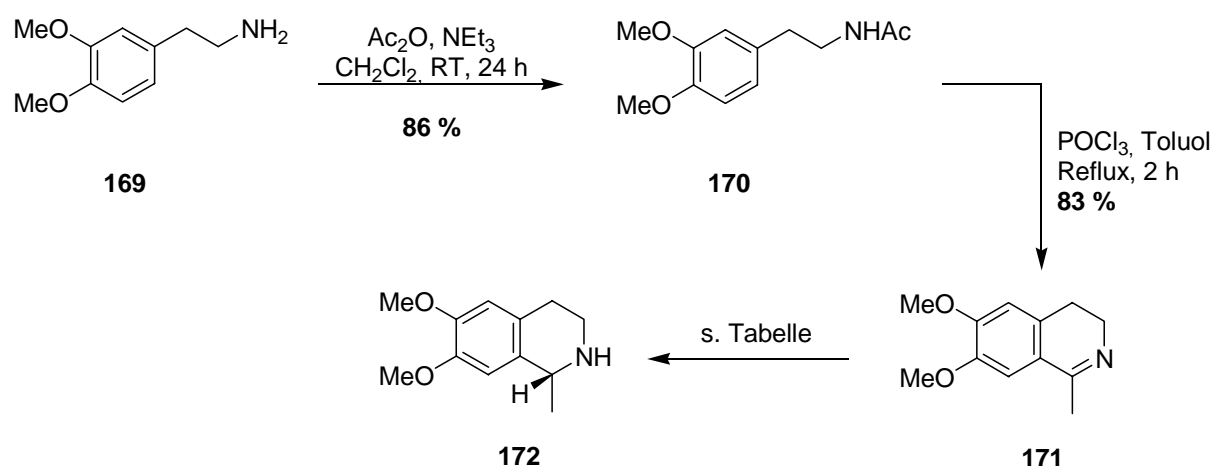


Abbildung 58: Modellsystem für die asymmetrische Transferhydrierung.

Das erhaltene Dihydroisochinolin **171** wurde dann unter bekannten Reaktionsbedingungen mit 0.2 mol% des Katalysators **159** umgesetzt, was allerdings nur eine Reisolierung des Eduktes **171** zur Folge hatte.

Nr.	Katalysator 159 [mol%]	Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1	0.2	$\text{HCO}_2\text{H}/\text{NEt}_3 = 5:2$ CH_3CN , RT, 17 h	Reisolierung von 171	-
2	10.0	$\text{HCO}_2\text{H}/\text{NEt}_3 = 5:2$ CH_3CN , RT, 17 h	81	13

Tabelle 4: Versuche zur Optimierung der asymmetrischen Transferhydrierung am Modellsystem.

Die Erhöhung der Katalysatormenge auf 10 mol% führte zwar zu der gewünschten Zielverbindung **172** in sehr guten Ausbeuten von 81 %, leider aber auch zu sehr niedrigen Enantiomerenüberschüssen. Das offensichtliche Problem der manchmal unzureichenden Reproduzierbarkeit der asymmetrischen Transferhydrierung nach *Noyori* wurde bereits in den Arbeiten von *Abraham* beschrieben.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurde daraufhin die enantioselektive Reaktionsführung zunächst aufgegeben und der Aldehyd **121** in racemischer Form aufgebaut. Hierbei wurde Tryptamin-Hydrochlorid (**17**) mit der Ketosäure **126** unter den zuvor optimierten Bedingungen zum Carbolin **123** umgesetzt. Die nachfolgende selektive Schützung des sekundären Stickstoff-Atoms mit CbzCl gefolgt von Reduktion des Esters **173** mit Diisobutylaluminiumhydrid führte zum gewünschten Produkt **121** und somit zu dem zweiten Baustein für die Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion.

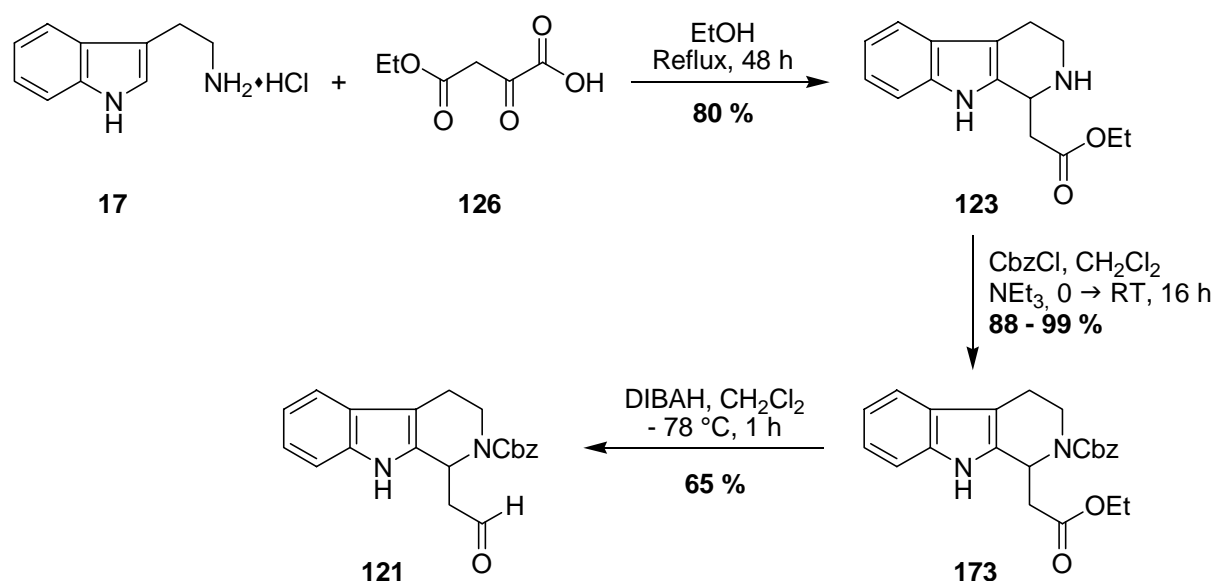


Abbildung 59: Synthese des racemischen Aldehyds **121** für die Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion.

Zusätzlich und in Hinblick auf eine stereoselektive Reaktionsführung bei dem Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Prozess sollte der Carbolin-Aldehyd **121** in

einer *N*-Boc-geschützten Form synthetisiert werden. Hierfür wurde der Ester **173** zuerst einer Boc-Schützung und dann einer DIBAH-Reduktion zum entsprechenden Aldehyd **118** unterzogen (Abbildung 60).

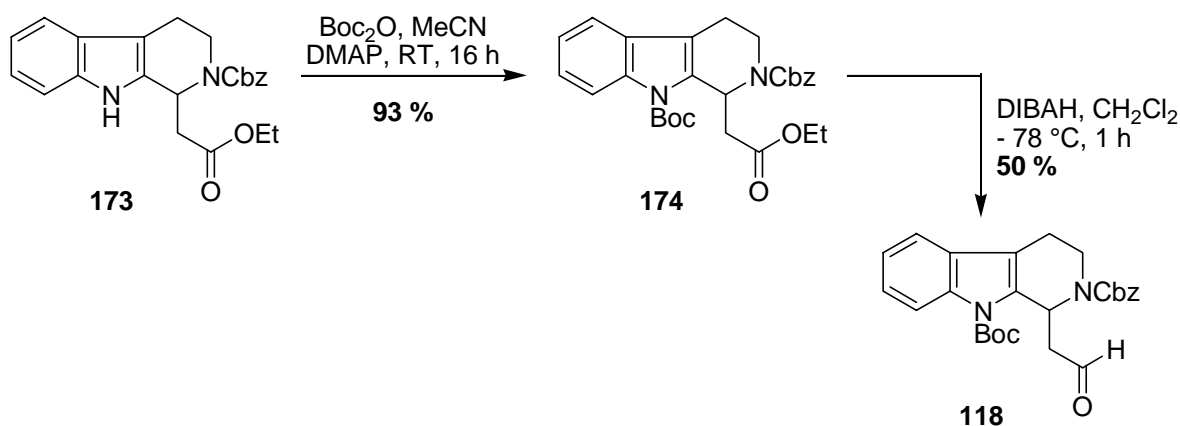


Abbildung 60: Synthese des Aldehyds **118**.

7.2. Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindung **174**

UV-, IR- und Massenspektren

Das UV-Spektrum des Esters **174** zeigt neben dem Absorptionsmaximum bei $\lambda = 228.5\text{ nm}$ zwei weitere Banden bei $\lambda = 266.0$ und 293.0 nm .

Im IR-Spektrum sieht man eine starke Doppelbande bei 1732 und 1699 cm^{-1} , die auf die Absorption der C=O-Streckschwingungen des Ethylesters und der beiden Urethan-Komponenten zurückzuführen ist. Die Streckschwingungen der aromatischen Protonen zeigen sich bei 3034 und 2978 cm^{-1} . Weitere auffällige Banden bei 1456 , 1423 und 1323 cm^{-1} sind den C-H-Deformationsschwingungen der Methylene- und Methylgruppen zuzuordnen. Zwei starke Absorptionen bei 751 und 698 cm^{-1} lassen auf die *out of plane*-Schwingungen der aromatischen Protonen zurückführen.

Im Massenspektrum von **174** wird der Basispeak vom Tropylium-Kation bei $m/z = 91$ gebildet, welches aus der schrittweisen Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe entsteht. Die zweitstärkste Intensität weist der Peak auf, dem das *tert*-Butyl-Kation bei $m/z = 57$

zuzuordnen ist, das aus der Boc-Gruppe resultiert. Infolge der Abspaltung der Schutzgruppen ist die Intensität des Molekülions bei $m/z = 492$ nur schwach.

NMR-Spektren

Die NMR-Spektren der Verbindung **174** sind durch das Auftreten von Rotameren etwa gleicher Intensität gekennzeichnet. So erscheinen im ^1H -NMR-Spektrum die Signale der drei chemisch äquivalenten Methylgruppen der *tert*-Butylgruppe als zwei Singulets bei $\delta = 1.59$ und 1.72 im Intensitätsverhältnis von etwa 6:5. Für 1-H findet man zwei Dubletts mit $J = 8.0$ Hz bei $\delta = 6.25$ und 6.35 . Das äquatoriale Proton an C-3 resoniert als zwei Dubletts von Dubletts mit $J = 13.2$ und 5.4 Hz bei $\delta = 4.38$ und 4.52 . Die beiden Rotamere sind isochron, so dass im Aromatenbereich kein doppelter Signalsatz in Erscheinung tritt. Die Substitution an N-9 mit Boc führt zu einer Tieffeldverschiebung von 8-H als Dublett mit $J = 7.2$ Hz bei $\delta = 8.16$.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum führt das Auftreten von Rotameren bei einigen Kohlenstoffatomen zu einem doppelten Signalsatz. Die Ester-Carbonylgruppe resoniert bei $\delta = 169.9$ und 170.1 . Die Signale des C-1 sind bei $\delta = 49.85$ und die des C-3 bei $\delta = 36.35$ und 39.10 zu finden.

8. Die Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion

8.1. Diskussion des Reaktionsmechanismus

Für den Domino-Prozess wird folgender Mechanismus angenommen:

Im ersten Schritt findet eine durch Ethylendiammoniumdiacetat katalysierte Kondensation der Meldrum-Säure (**108**) mit dem enantiomerenreinen Aldehyd **118** bzw. **121** statt. Das dabei gebildete 1-Oxa-1,3-butadien **176** bzw. **128** liegt aufgrund fehlender sterischer oder elektronischer Wechselwirkungen sowie freier Drehbarkeit um die Einfachbindung in zwei nahezu gleichberechtigten Konformeren **176a/128a** bzw. **176a/128b** vor. Die zuvor bei Versuchen von *N. Rackelmann* beobachtete und auch in diesem Fall zu erwartende fehlende Selektivität der folgenden hetero-Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf könnte an dieser Flexibilität des Systems liegen, wenn man annimmt, dass der Angriff des Dienophils **122** von der sterisch gehinderten Seite auf das Konformer **175a/128a** bzw. **175b/128b** stattfindet. Das Konformer **175a/128a** sollte dann das primäre Cycloaddukt **176a/177a** mit den H-Atomen *anti* bezüglich C-1 und C-4' zueinander und das Konformer **176b/128b** das Cycloaddukt **176b/177b** mit den H-Atomen *cis* bezüglich C-1 und C-4' zueinander bilden. Eine andere Erklärung für die mangelnde Selektivität könnte der fehlende Einfluss des Stereozentrums an C-1 auf den Angriff des Dienophils **122** sein. Die Reaktion fände dann ohne faciale Differenzierung statt. Experimente aus der Arbeit von *N. Rackelmann* legen nahe, dass die nicht vorhandene Fixiertheit des Systems als Grund für die fehlende Selektivität wahrscheinlich ist als ein Angriff ohne faciale Differenzierung. Der stereoselektive Aufbau von C-2' und C-3' ist nicht zu erwarten, da nur Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktionen, bei denen die hetero-Diels-Alder-Reaktion intramolekular verläuft, gute bis sehr gute *endo/exo*-Selektivitäten erzielt werden und das Dienophil zusätzlich noch als *E/Z*-Isomerengemisch eingesetzt wurde. Das Stereozentrum an Position C-2' sollte im weiteren Reaktionsverlauf ohnehin wieder aufgehoben werden, sodass eine Kontrolle diesbezüglich nicht erforderlich ist.

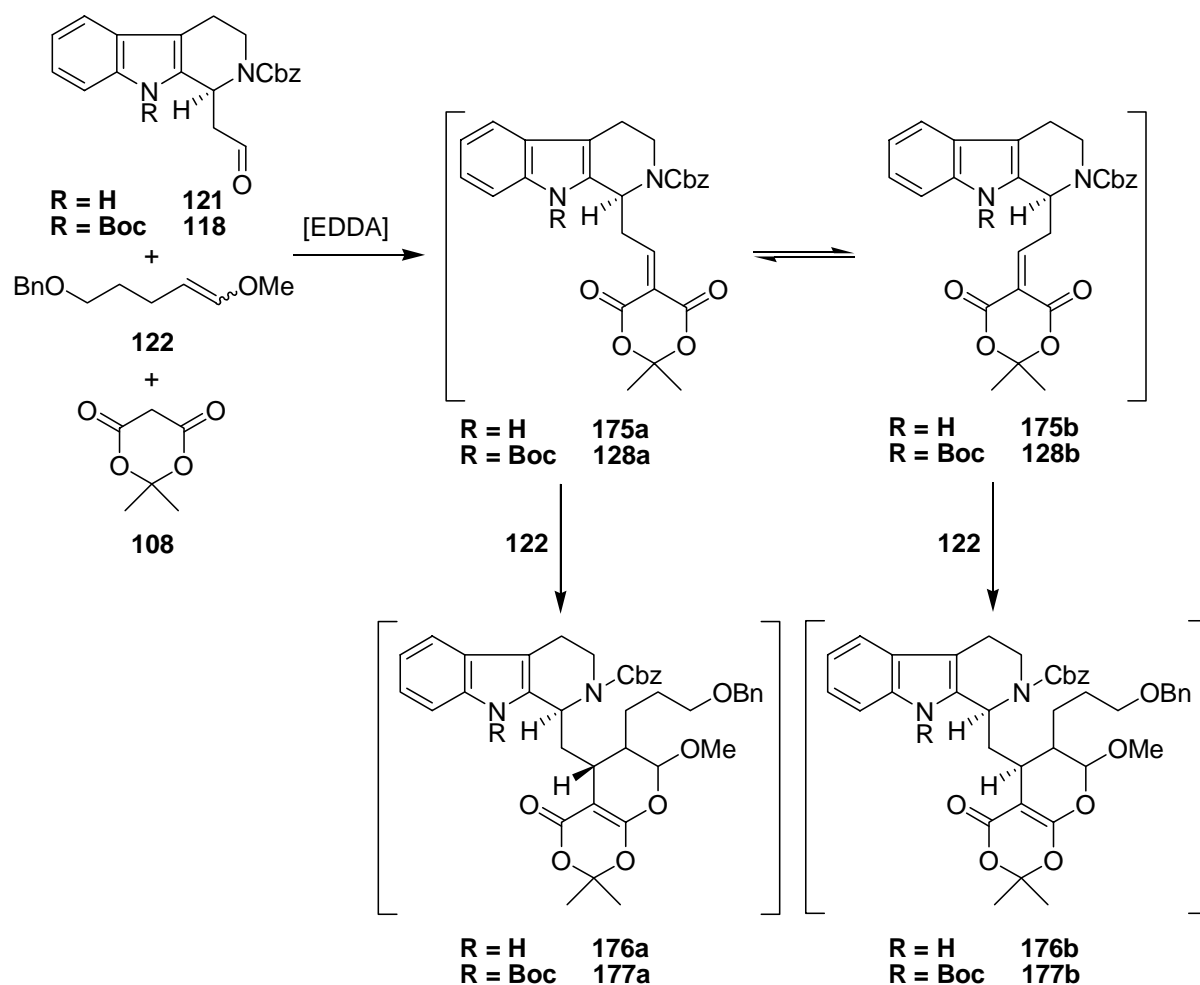


Abbildung 61: Reaktionsmechanismus der Domino *Knoevenagel-hetero-Diels-Alder*-Reaktion.

Für die Bildung von **120/178** aus **176a/177a** und **176b/177b** stehen nun zwei unterschiedliche Reaktionskanäle offen (Abbildung 62).

Zum einen könnte **176a/177a** bzw. **176b/177b** in einer *retro-Diels-Alder*-Reaktion unter Freisetzung von Aceton zum Keten **181/182** reagieren. In einer folgenden Addition von H₂O, das bei der *Knoevenagel*-Kondensation frei wird, könnte es dann zur Carbon-säure **179/180** reagieren. Alternativ könnten die Acetonide **176a/177a** bzw. **176b/177b** mit Wasser zu **179/180** reagieren, welches dann zu **120/178** decarboxyliert wird.

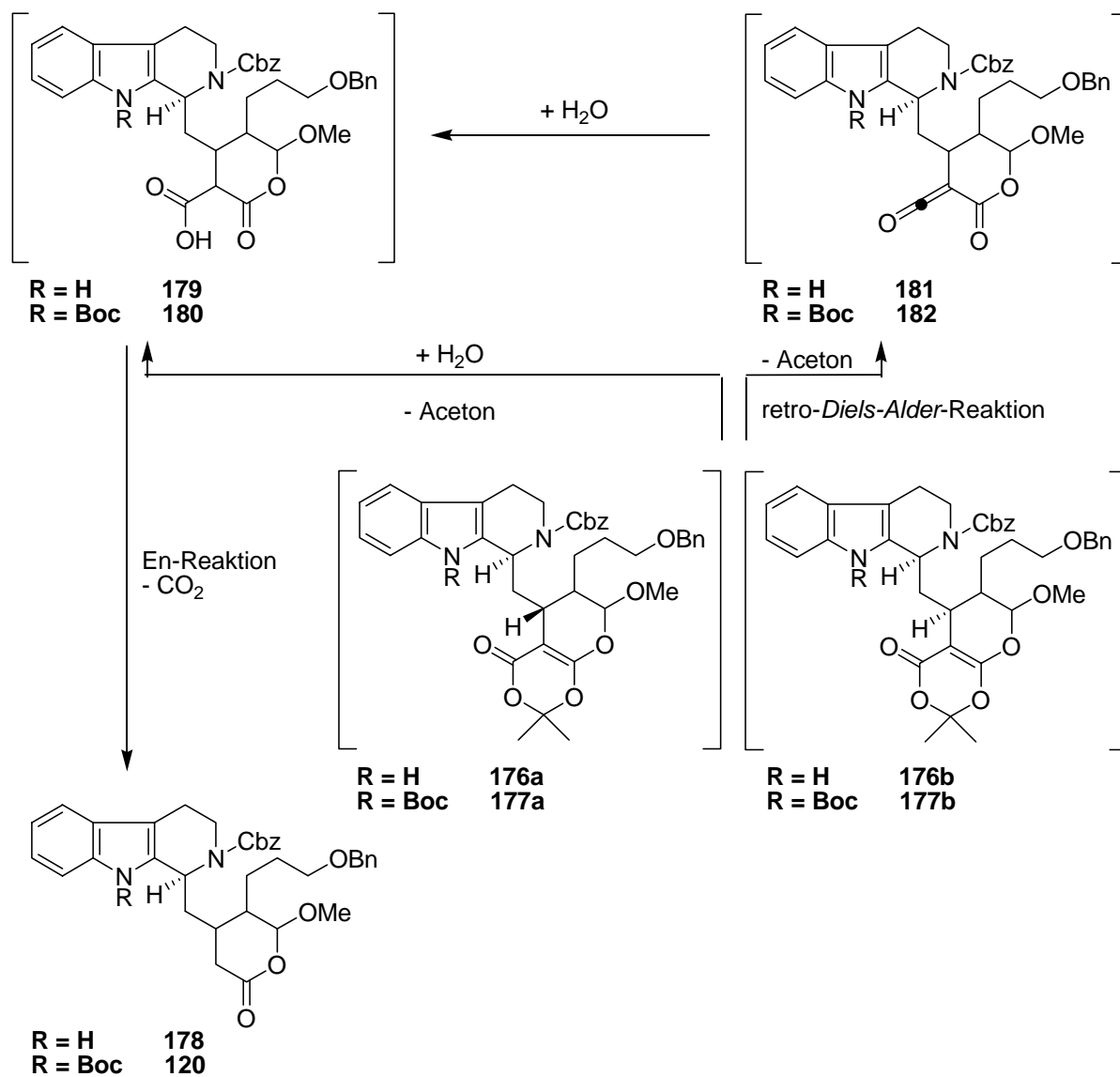


Abbildung 62: Bildung des Endprodukts **118/179** der Domino Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion.

8.2 Die biomimetische Cyclisierung

Für die biomimetische Cyclisierung wird folgender Mechanismus angenommen:

Das Lactonacetal **120/178** wird durch Methanol in Gegenwart von K₂CO₃ unter Bildung eines Carbonsäuremethylesters und eines Halbacetals, das anschließend zum Aldehyd **183/184** zerfällt, geöffnet.

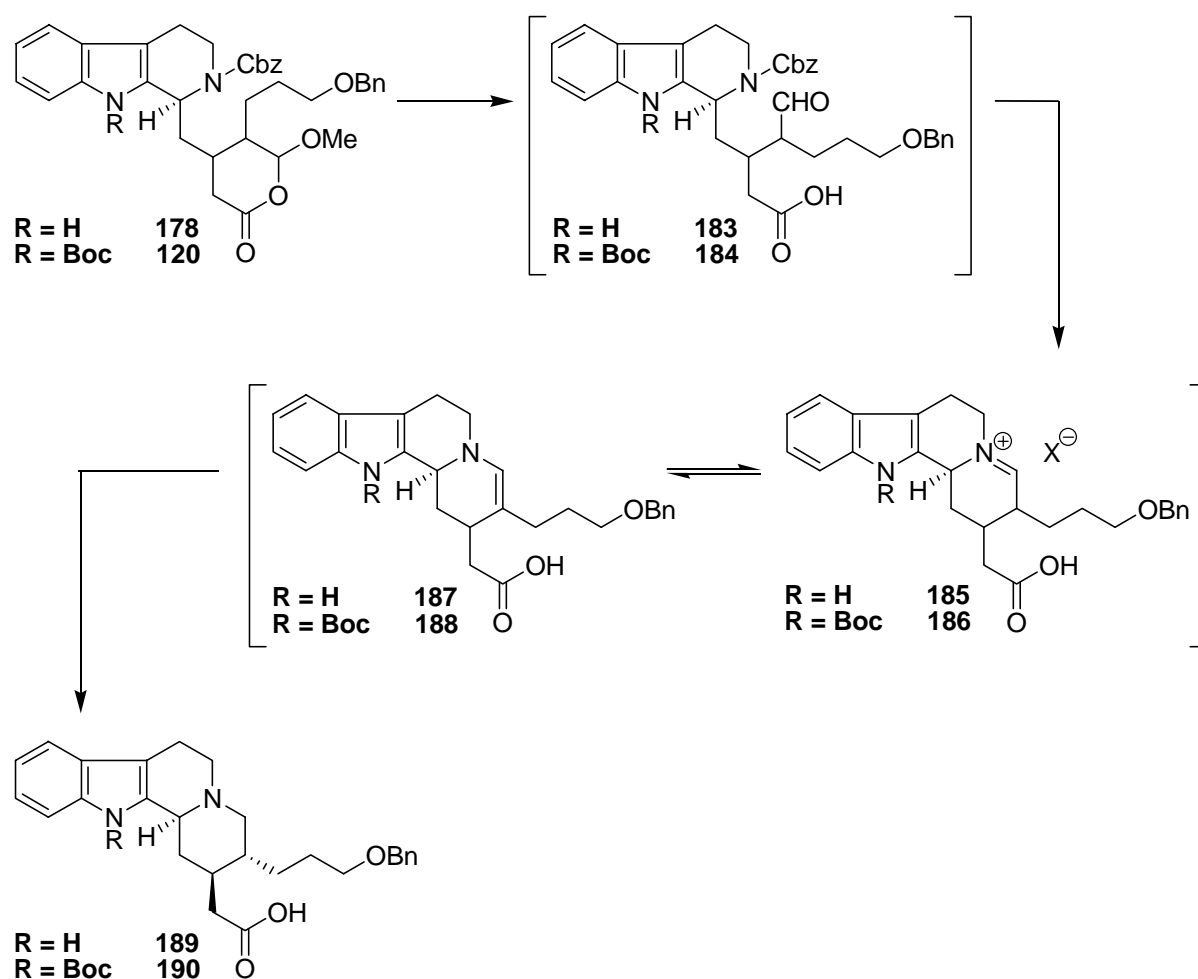


Abbildung 63: Mechanismus der biomimetischen Cyclisierung.

Nach hydrogenolytischer Abspaltung der Schutzgruppe (Cbz) am Stickstoff des Pyrans kondensiert der Aldehyd **183/184** intramolekular mit dem Stickstoffatom zu einem Tetrazyklus. Unter basischen Bedingungen kann das entstandene Iminiumion **185/186** zum Enamin **187/188** tautomerisieren, das unter den Reaktionsbedingungen hydriert wird. Allerdings besteht auch die Möglichkeit, dass das primär gebildete Iminiumion **185/187** direkt hydriert wird.

Bei Verwendung von **120** mit $R = \text{Boc}$ war nur ein Diastereomer zu erwarten, da im Übergangszustand das 1-Oxa-1,3-butadien aufgrund sterischer Wechselwirkung mit der *tert*-Butoxycarbonyl-Gruppe am Indol-Stickstoff fixiert ist.

8.3. Untersuchungen zur Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion

Mit Hilfe der hochkonvergenten drei Komponenten Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion und einem anschließenden zweiten biomimetischen Domino-Prozess sollte nun das Grundgerüst **18** des Yohimbins (**9**) aufgebaut werden. Hierzu wurden die racemische Aldehyde **121** und **118** mit *Meldrum-Säure* (**108**), dem Enolether **122** als Dienophil und einer katalytischen Menge EDDA versetzt und in wenig Benzol gelöst. Die Reaktion wurde in einem Druckkolben im Ultraschall-Bad durchgeführt.

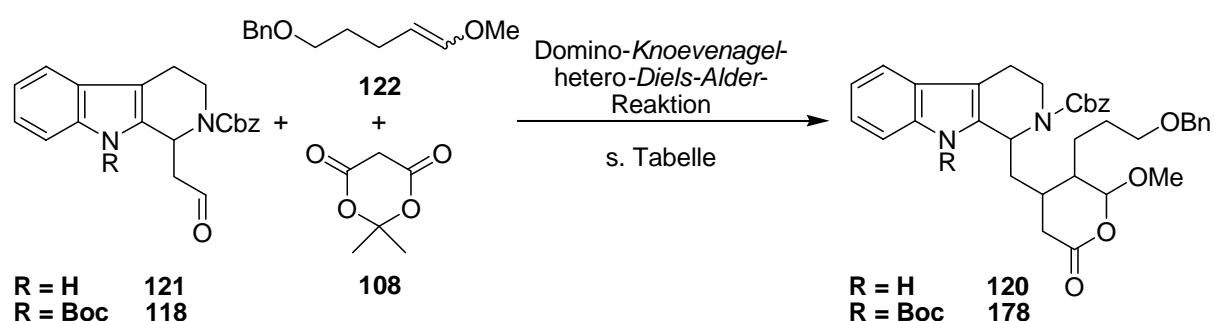


Abbildung 64: Domino Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion.

Im Fall der nicht Boc-geschützten Verbindung **118** wurde das gewünschte Produkt **178** zunächst in 12 % Ausbeute als Diastereomerenmisch erhalten, das auf dieser Stufe der Synthesesequenz allerdings nicht getrennt werden konnte. Weitere Versuche führten jedoch trotz umfangreicher Optimierungsversuche nur zu komplexen Gemischen aufgrund der offensichtlichen Instabilität der Pyrane **120/178**. Lediglich eine Beschleunigung der Umsetzung bei höheren Temperaturen konnte festgestellt werden.

Nr.	Rest R	Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%]
1	H	1.2 Äq. <i>Meldrum</i> -Säure, 3.0 Äq. 122 kat. EDDA, Benzol, RT, 2 d, Rühren	keine Umsetzung
2	H	1.2 Äq. <i>Meldrum</i> -Säure, 3.0 Äq. 122 kat. EDDA, Benzol, 60 °C, 7 h, Rühren	nächste Transformation
3	H	1.2 Äq. <i>Meldrum</i> -Säure, 3.0 Äq. 122 kat. EDDA, Benzol, 60 °C, 7 h, Ultraschall	12
4	H	1.2 Äq. <i>Meldrum</i> -Säure, 3.0 Äq. 122 kat. EDDA, Benzol, 60 °C, 7 h, Ultraschall	Zersetzung
5	H	1.2 Äq. <i>Meldrum</i> -Säure, 3.0 Äq. 122 kat. EDDA, Benzol, 60 °C, 16 h, Ultraschall	Multispot-Reaktion
6	H	1.2 Äq. <i>Meldrum</i> -Säure, 1.5 Äq. 122 kat. EDDA, Benzol, 60 °C, 16 h, Ultraschall	Multispot-Reaktion
7	H	1.2 Äq. <i>Meldrum</i> -Säure, 1.5 Äq. 122 kat. EDDA, Benzol, 60 °C, 5 h, Ultraschall	Multispot-Reaktion
8	H	1.2 Äq. <i>Meldrum</i> -Säure, 1.5 Äq. 122 kat. EDDA, Benzol, 80 °C, 4 h, Ultraschall	Multispot-Reaktion
9	H	1.2 Äq. <i>Meldrum</i> -Säure, 3.0 Äq. 122 kat. EDDA, Benzol, 80 °C, 4 h, Ultraschall	Multispot-Reaktion
10	H	1.2 Äq. <i>Meldrum</i> -Säure, 3.0 Äq. 122 kat. EDDA, Benzol, 90 °C, 4 h, Ultraschall	Gemisch
11	Boc	1.2 Äq. <i>Meldrum</i> -Säure, 3.0 Äq. 122 kat. EDDA, Benzol, RT, 2 d, Rühren	keine Umsetzung
12	Boc	1.2 Äq. <i>Meldrum</i> -Säure, 3.0 Äq. 122 kat. EDDA, Benzol, 60 °C, 7 h, Rühren	nächste Transformation
13	Boc	1.2 Äq. <i>Meldrum</i> -Säure, 3.0 Äq. 122 kat. EDDA, Benzol, 60 °C, 7 h, Ultraschall	Gemisch
14	Boc	1.2 Äq. <i>Meldrum</i> -Säure, 1.5 Äq. 122 kat. EDDA, Benzol, 60 °C, 16 h, Ultraschall	Zersetzung

15	Boc	1.2 Äq. <i>Meldrum</i> -Säure, 1.5 Äq. 122 kat. EDDA, Benzol, 60 °C, 5 h, Ultraschall	Multispot-Reaktion
16	Boc	1.2 Äq. <i>Meldrum</i> -Säure, 1.5 Äq. 122 kat. EDDA, Benzol, 80 °C, 4 h, Ultraschall	Multispot-Reaktion
17	Boc	1.2 Äq. <i>Meldrum</i> -Säure, 3.0 Äq. 122 kat. EDDA, Benzol, 80 °C, 4 h, Ultraschall	Multispot-Reaktion

Tabelle 5: Versuche zur Optimierung der Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktionssequenz zur Darstellung von **120/178**.

Es wurde auch versucht, das Reaktionsgemisch ohne Isolierung des Cycloaddukts **120** bzw. **178** direkt in der biomimetischen Cyclisierung umzusetzen. Dazu wurde die Reaktionslösung zunächst mit Kaliumcarbonat und Methanol versetzt, um eine Lactonöffnung zu bewirken und dann einer Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle unterzogen. Die gewünschten Produkte **191** und **192** konnten jedoch dabei nur massenspektroskopisch nachgewiesen werden.

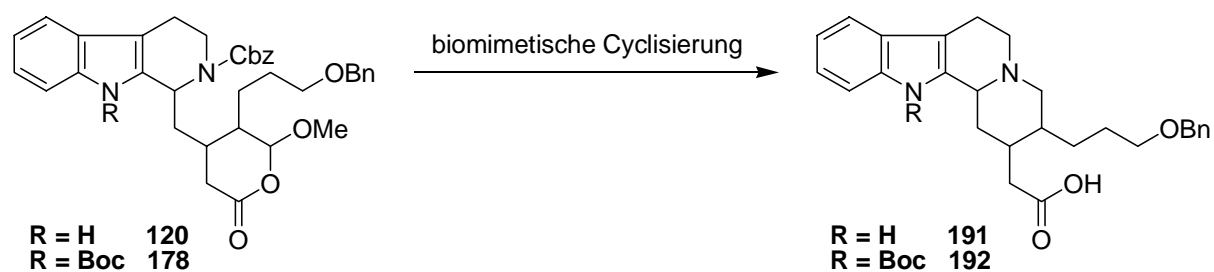


Abbildung 65: Biomimetische Cyclisierung des Domino-Produkte **120** und **178**.

In einer alternativen Strategie wurde derweilen versucht, cyclische Enolether als Dienophile einzusetzen. Hierfür wurden die kommerziell erhältlichen Verbindungen Dihydrofuran **140** und Dihydropyran **193** verwendet. In den erhaltenen komplexen Gemischen konnten die gewünschten Domino-Produkte nicht nachgewiesen werden.

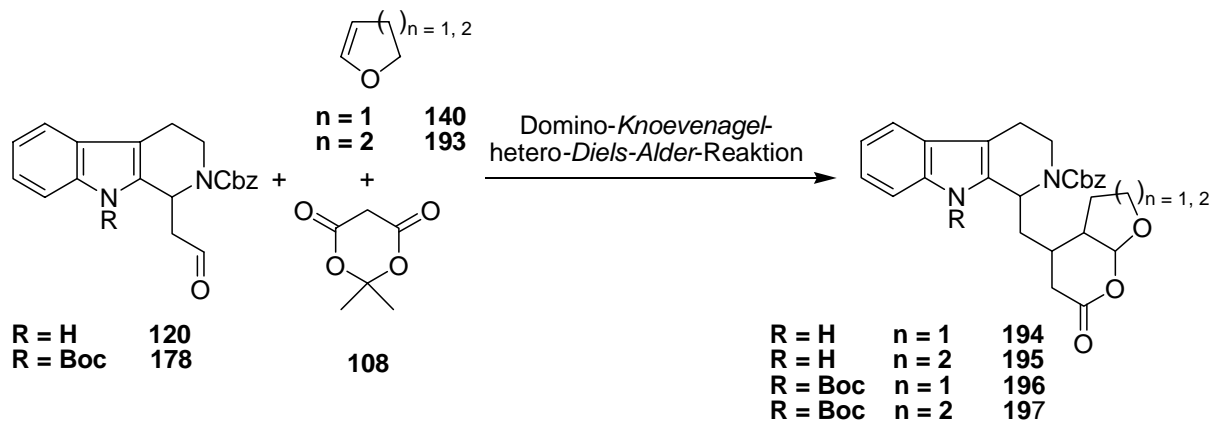


Abbildung 66: Domino Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion mit kommerziell erhältlichen Dienophilen.

B) Versuche zur Synthese von Camptothecin

9. Versuche zur Synthese des enantiomerenreinen Aldehyds 130

Im zweiten Teil dieser Arbeit sollte untersucht werden, inwieweit das bei Yohimbin (**9**) vorgestellte Synthesekonzept auf die Totalsynthese von Camptothecin (**44**) angewandt werden kann. Der erfolgreiche Einsatz der Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion sowie der darauf folgenden biomimetischen Cyclisierung würde so einen völlig neuen synthetischen Zugang zum Aufbau von Camptotheca-Alkaloiden erlauben.

Hierfür wurde im ersten Schritt Fumarsäuremonoethylester (**198**) mit Thionylchlorid zum Säurechlorid aktiviert und nachfolgend mit Anilin (**199**) und 1.0 Äq. Triethylamin in Dichlormethan innerhalb von 24 h in das entsprechende Amid **200** überführt. Da diese Reaktion nicht ohne die Bildung mehrerer Nebenprodukte verlief, gestaltete sich die Trennung des Amids vom Reaktionsgemisch als kompliziert und aufwendig. Der Versuch, bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C einen saubereren Reaktionsverlauf zu erzielen, erwies sich leider als erfolglos und bewirkte hinzu eine Herabsetzung der Ausbeute. In der folgenden *Michael*-Addition mit Propargylamin (**201**) wurde das Dienophil-Fragment für die angestrebte intramolekulare *Diels-Alder*-Cyclisierung mit einer mässigen Ausbeute von 57 % eingeführt und anschließend das sekundäre Stickstoff-Atom mit Carbobenzyloxychlorid geschützt. Die Verwendung von *Meerwein*-Salz sollte nun ermöglichen, ein Lactimether-Intermediat **204** zu bilden, welches dann in einer [4+2]-Cycloaddition das Chinolin **205** liefern sollte. Ein Versuch, diese Umsetzung erfolgreich durchzuführen, scheiterte jedoch. Vermutlich ist dafür die Alterung des *Meerwein*-Salzes verantwortlich. Bemühungen, diese Reaktion sowie die geplanten weiteren Transformationen zum Aldehyd **130** fortzusetzen, wurden zunächst an dieser Stelle eingestellt.

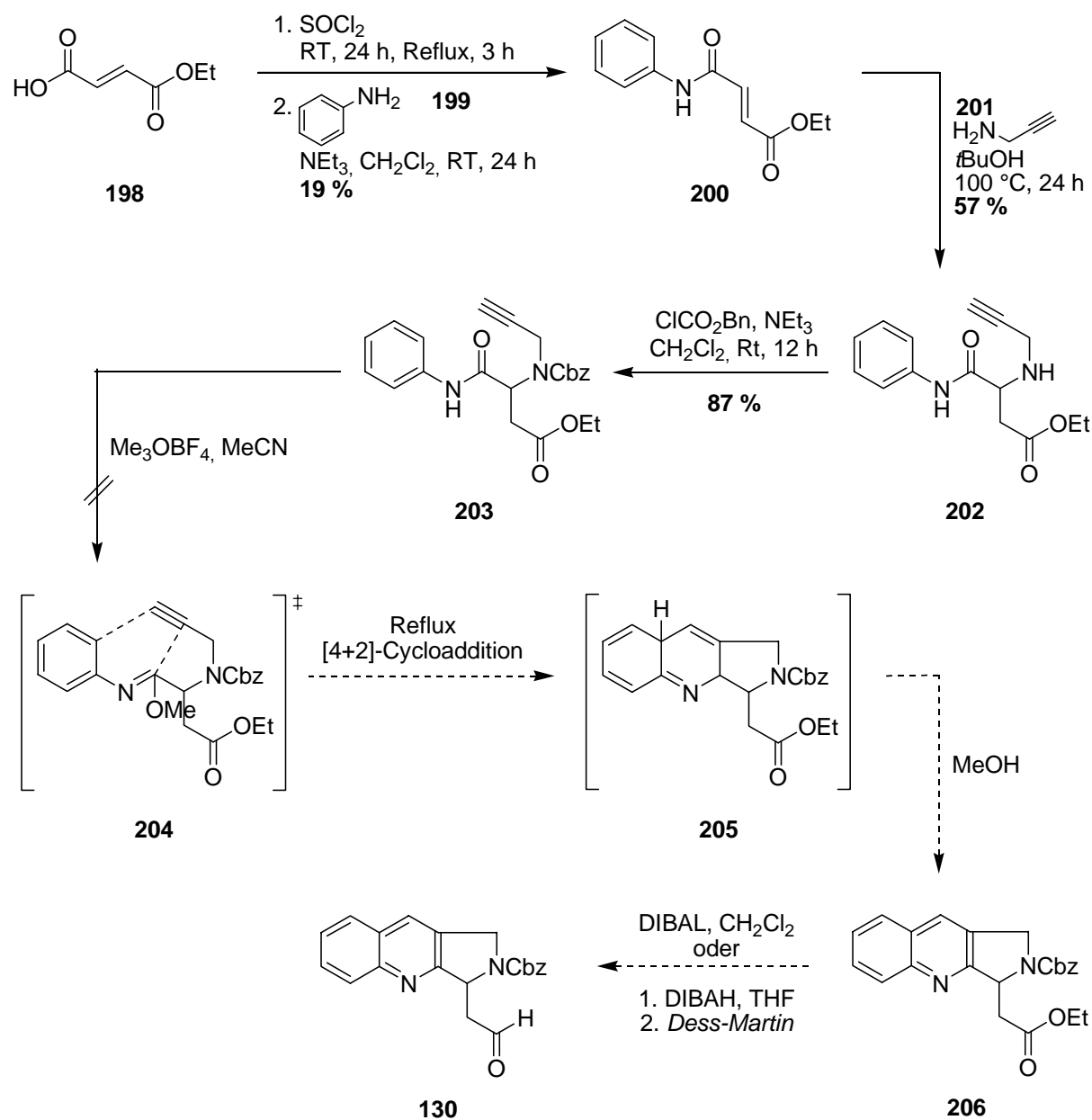


Abbildung 67: Synthesestrategie für den Aldehyd 130.

Parallel zu der oben beschriebenen Synthesestrategie wurde ein alternativer Zugang zu dem Aldehyd 130 untersucht. Dazu wurde die Aminosäure 207 mit Hilfe von Thionylchlorid in Ethanol zum gewünschten Ester 208 in quantitativer Ausbeute umgesetzt, gefolgt von einer Cbz-Schützung der Amino-Funktionalität. Darauf aufbauend sollte in einer *Michael*-Additions-, Substitutions- und Decarboxylierungs-

Sequenz Verbindung **209** dargestellt werden. Allerdings konnte diese Transformation trotz Variation der Reaktionsbedingungen nicht erfolgreich durchgeführt werden.

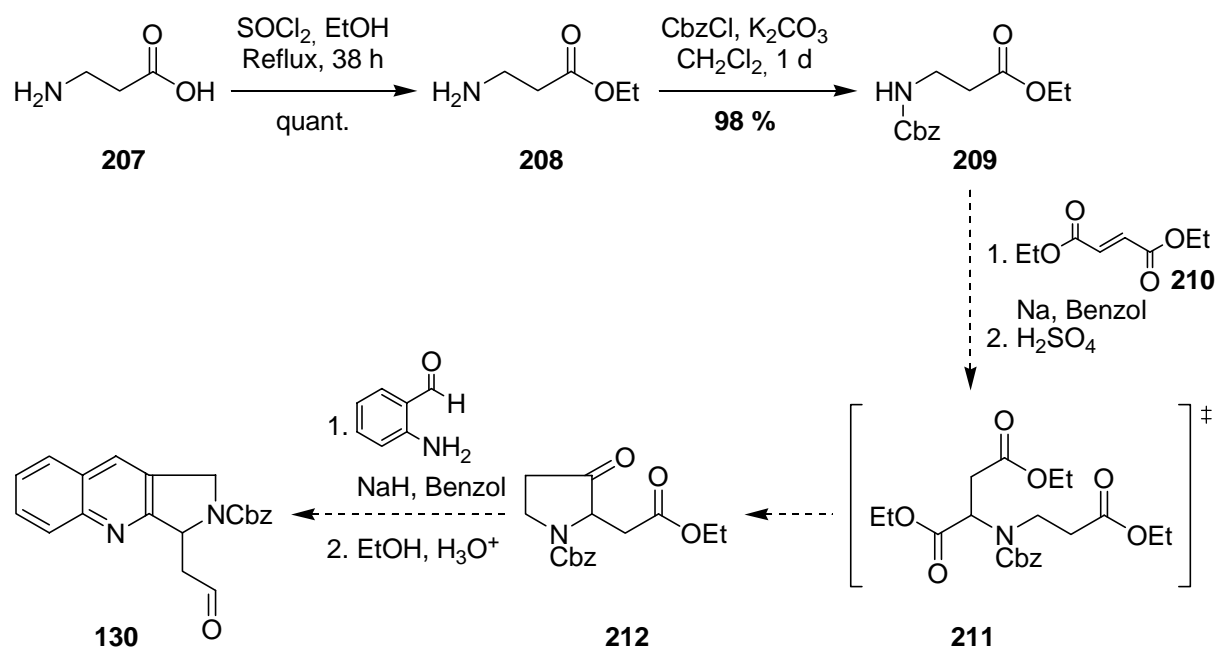


Abbildung 68: Alternative Synthesestrategie für **130**.

Aufgrund der Probleme, die bei der Synthese des Aldehyds **130** deutlich wurden, entschloß man sich den Einsatz des herzustellenden Dienophils **129** in der Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion vorher intensiv an einem Modellsystem zu testen. Entsprechend diesem Vorhaben wurde das Isochinolin-Derivat **218** in einer 5-stufigen Synthese aufgebaut. Begonnen wurde mit einer *Bischler-Napieralski*-Reaktion von **213**, wobei der Versuch, Verbindung **214** unter den klassischen Reaktionsbedingungen in guten Ausbeuten zu erhalten, zunächst misslang. Vor allem die Aufarbeitung des schwarzen klebrigen Rückstandes erwies sich als problematisch. Erst in Anlehnung an eine Veröffentlichung der Arbeitsgruppe *Bonwell et al.* konnte die Ausbeute des *Bischler-Napieralski*-Produktes **214** erheblich gesteigert werden. Mit einem Reagenzverhältnis von 5 Äq. Trifluormethansulfonsäureanhydrid zu 3 Äq. Dimethylaminopyridin lieferte die intramolekulare Kondensationsreaktion des Amids **213** in Dichlormethan innerhalb von 5 Tagen bei 0 °C bis Raumtemperatur akzeptable Ausbeuten von 70 %. Palladium-katalysierte Hydrierung des vinylogenen Urethans **214**

bei 4 bar in einem Ethanol/Essigsäure-Gemisch ergab Verbindung **215** in 73 % Ausbeute. Die anschließende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in THF zum entsprechenden Alkohol **216** mit nachfolgender Schützung der Amino-Funktionalität mit Carbobenzyloxychlorid in einem Zweiphasensystem bestehend aus CH_2Cl_2 und gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung lieferte **217**. Für die Oxidation des Alkohols **217** standen verschiedene Reagenzien zur Verfügung. Die Verwendung von 1.5 Äq. *Dess-Martin*-Periodinan als Oxidationsmittel stellte sich dabei als die geeignetste Methode heraus und führte so zu der Synthese des Aldehyds **218** in einer Ausbeute von 78 %.

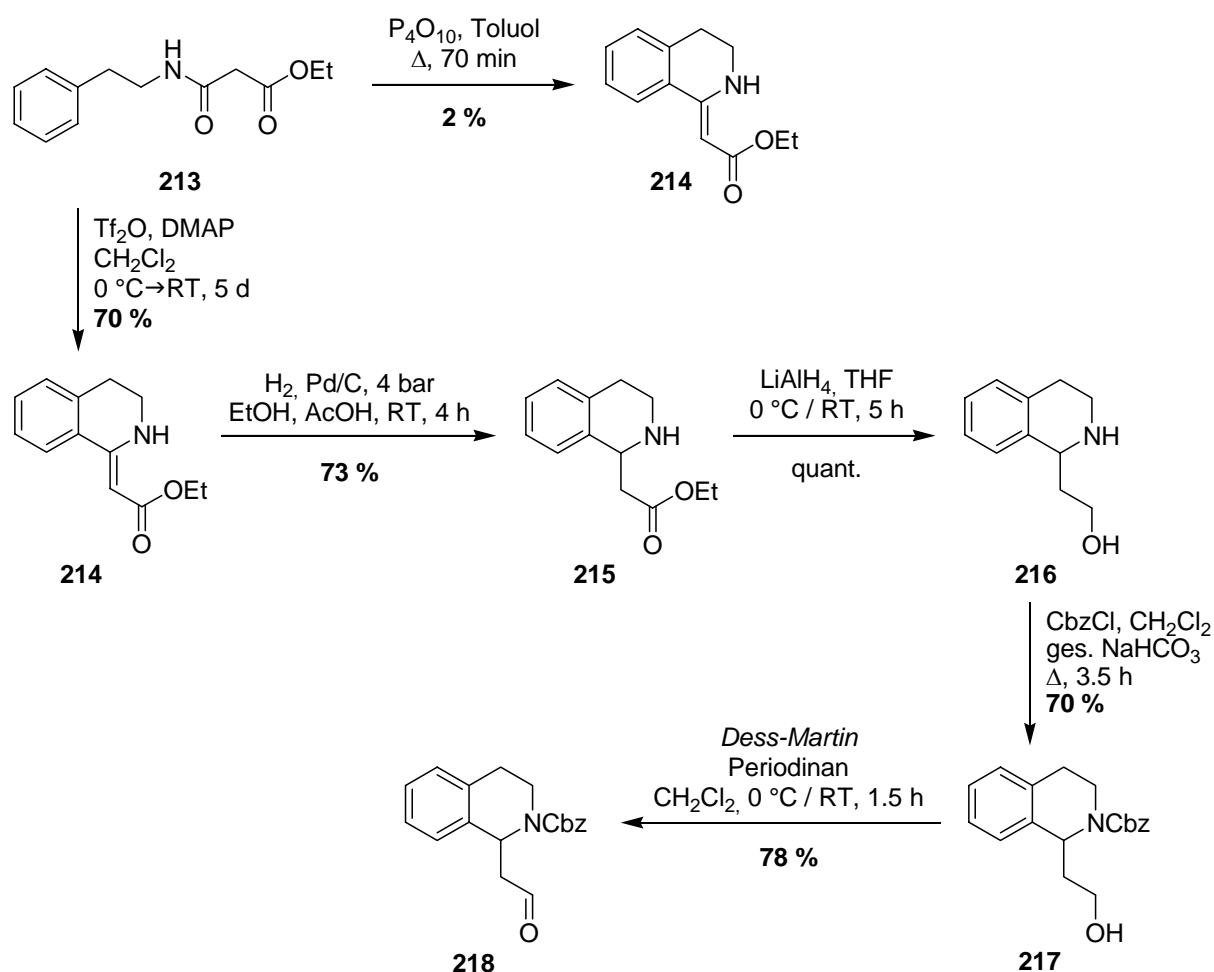


Abbildung 69: Modellsystem **218** für die Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion.

10. Versuche zur Synthese des Silylenolethers 129

Für die Synthese des Silylenolethers **129** bot sich die Ketocarbonsäure **131** als käufliche Ausgangsverbindung an. Eine fünfstufige Synthesesequenz sollte es gestatten, das Dienophil **129** erfolgreich aufzubauen. Zuerst wurde **131** mit katalytischen Mengen an Trimethylsilylchlorid und 2,2-Dimethoxypropan in Methanol bei Raumtemperatur verestert. Überraschender Weise gelang es aber nicht die Keto-Funktionalität zum korrespondierenden Alkohol **220** im darauffolgenden Schritt zu reduzieren (Abbildung 70).

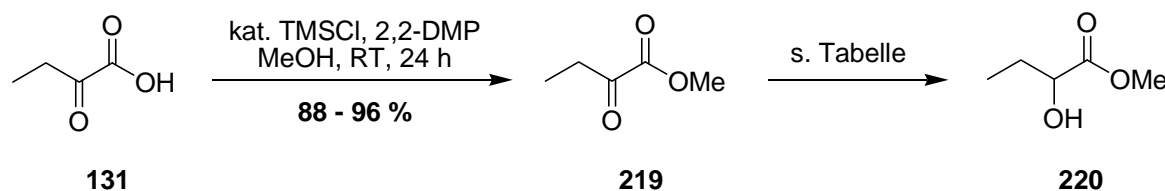


Abbildung 70: Versuche zur Synthese des Hydroxyesters **220**.

Die Reduktion eines Ketons zum Alkohol in Gegenwart einer Carbonsäure wird üblicherweise mit Natriumborhydrid erreicht. In diesem Fall konnte jedoch kein Reduktionsprodukt **220** isoliert werden. Erhöhung der Natriumborhydrid-Menge um 50 % (Nr. 2) auf 15.0 Äquivalente ergab eine klare Flüssigkeit, deren Molekülpeak in der massenspektroskopischen Messung der gewünschten Verbindung **220** entspricht, allerdings stimmen die NMR-Spektren nicht mit den für **220** erwarteten Daten überein. Eine weitere Variation der Lösungsmittelsysteme, der Temperatur, Reaktionszeit und der Äquivalente an Reduktionsmittel führten ebenfalls nicht zum Erfolg. Der Versuch, eventuell gebildeten Alkohol **220** ohne vorherige Isolierung als TBS-geschützte Verbindung **221** abzufangen, ließ sich ebenso wenig realisieren. Als weitere Möglichkeit bot sich eine Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle an, die aber wiederum eine Polymerisation zur Folge hatte (Tabelle 6).

Nr.	Reaktionsbedingungen	Ergebnisse
1	10 Äq. NaBH ₄ , MeOH, RT, 30 min	kein Produkt
2	15 Äq. NaBH ₄ , MeOH, RT, 30 min	nur massenspektroskopischer Nachweis
3	0.25 Äq. NaBH ₄ , <i>i</i> PrOH, RT, 3 h	kein Produkt
4	1. 1.4 Äq. NaBH ₄ , CH ₂ Cl ₂ , MeOH, RT, 30 min 2. 1.18 Äq. TBSCl, Imidazol, DMF, RT, 12 h	kein Produkt
5	3.0 Äq. NaBH ₄ , THF, MeOH, - 78 °C, 30 min	Zersetzung
6	6.5 Äq. NaBH ₄ , MeOH, RT, 30 min	Polymerisierung
7	H ₂ , Pd/C, MeOH, RT, 20 h	Polymerisierung

Tabelle 6: Versuche zur Durchführbarkeit der Reduktion von **219**.

Alternativ sollte für die Synthese der Hydroxycarbonsäure **219** ein anderer Weg beschrieben werden. Dazu wurde die α -Aminosäure **222** mit Hilfe von Natriumnitrit in Essigsäure acyliert und anschließend in der nächsten Transformation der Versuch unternommen, die Acetyl-Gruppe mittels Thionylchlorid zu entfernen (Abbildung 71). Die wiederholten Versuche des zweiten Schrittes führten bei jedem Experiment zur Gewinnung eines grünen Feststoffes, dessen Struktur sich nicht ermitteln ließ. Der erhoffte Alkohol **219** wurde dabei nicht gefunden.

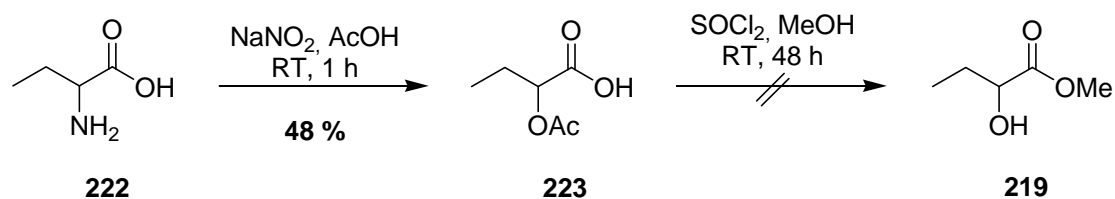


Abbildung 71: Alternative Synthese von **219**.

Die Öffnung eines Epoxides über eine nukleophile Substitutionsreaktion bot eine dritte Möglichkeit zur Darstellung des Alkohols **219**. Hierzu sollte die Doppelbindung des Esters **224** zuerst mit *para*-Chlorperbenzoesäure epoxidiert werden (Abbildung 72).

Auch wenn das Epoxid **225** nicht gewonnen werden konnte, ist davon auszugehen, dass diese Reaktion grundsätzlich funktionieren sollte. Womöglich wurde bei der Aufarbeitung der Reaktionslösung eine Epoxid-Öffnung bewirkt, so dass noch Optimierungsarbeit diesbezüglich erforderlich ist.

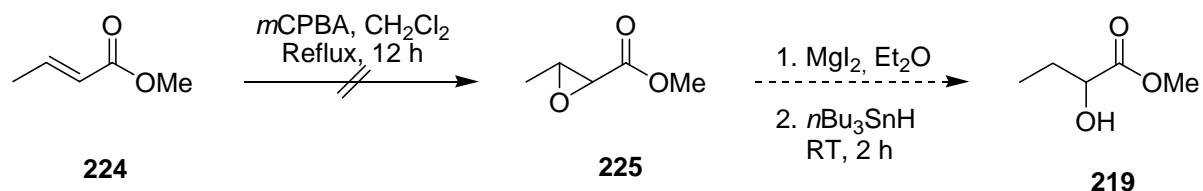


Abbildung 72: Alternative Synthese von **219**.

Ausgehend von der Hydroxycarbonsäure **219** fehlen zur Vollständigkeit dieser Synthese des Dienophils **129** nur eine Schützung des Alkohols **219** mit TBSCl, die Erzeugung des entsprechenden Enolats mit einer Base und dessen Silylierung zu **129** im abschließenden Schritt (Abbildung 73).

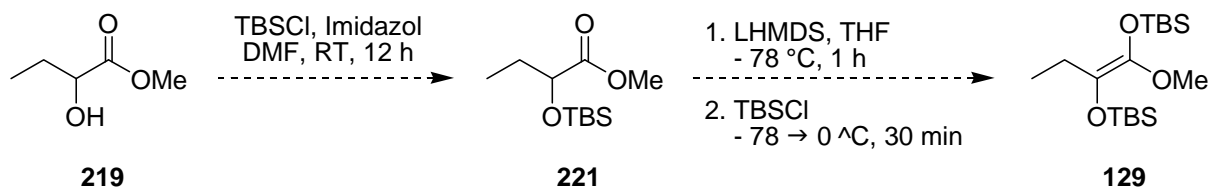


Abbildung 73: Synthesestrategie für die Darstellung des Silylenolethers **129**.

11. Zusammenfassung

Die biologische Wirksamkeit vieler Naturstoffe haben die Menschen bereits seit ältesten Zeiten für sich zu nutzen gewusst. Insbesondere in der Naturstoffklasse der Alkaloide findet man eine Vielzahl an Verbindungen, die aufgrund ihrer naturbedingten Aktivität unter anderem als Pharmaka zur Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden. Deren Darstellung stellt noch heute eine besondere Herausforderung an den Synthesechemiker, gilt es doch stereochemische und regioselektive Kriterien zu beachten, um komplizierte Strukturen gezielt zu verändern oder gänzlich zu synthetisieren. Da die Isolierung grösserer Mengen aus natürlichen Quellen wie Mikroorganismen, Schwämmen, Pflanzen oder Metazoen aufgrund deren begrenzten Verfügbarkeit nur unzureichend gedeckt wird, ist eine chemische Totalsynthese oftmals unerlässlich. Darüber hinaus erlaubt dies Modifizierungen dieser Verbindungen um Struktur-Wirkung-Beziehungen zu erarbeiten, die Aktivität zu steigern, Nebenwirkungen zu minimieren, die pharmakologischen und chemischen Eigenschaften zu verändern und um aktive Teilstrukturen zu erkennen.

In Hinblick auf Effizienz, Wirtschaftlichkeit und Ressourcenschonung, die bei modernen Syntheseverfahren im zunehmenden Masse in den Mittelpunkt rücken, erweisen sich Domino-Reaktionen als besonders wertvoll. Hierzu zählt auch die im Arbeitskreis von *L. F. Tietze* entwickelte Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion mit einer darauf folgenden zweiten Domino-Sequenz, bestehend aus einer Solvolyse, Hydrogenolyse, Kondensation und Hydrierung, mit deren Hilfe ein gewählter Zugang zu monoterpenoiden Indolalkaloiden der Vallesiachotamin- und Corynanthe-Gruppe als auch der Isochinolinalkaloiden vom Ipecacuanha-Typs gelingt. Auf diese Weise konnten unter anderem Ementin (**110**), Hirsutin, Dihydrocorynanthein, Dihydroantirhin und Tubulosin synthetisch zugänglich gemacht werden (Abbildung 74).

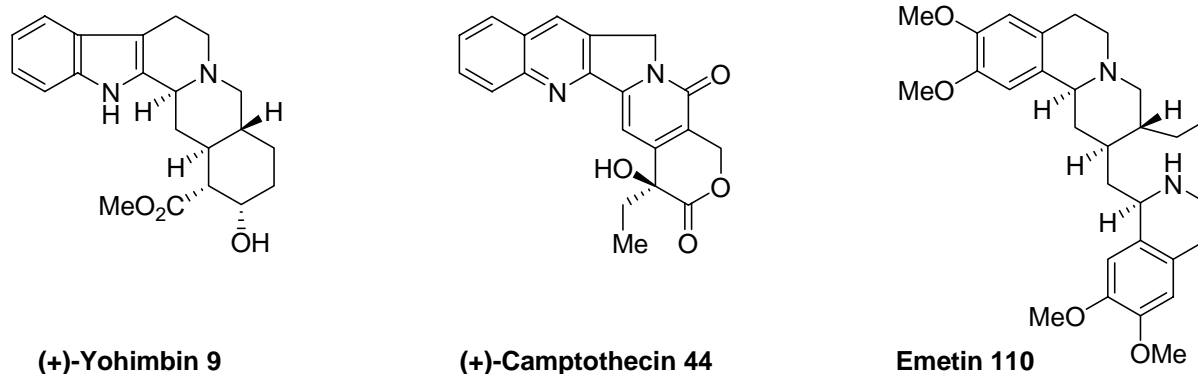


Abbildung 74: Alkaloide.

Ziel dieser Dissertaion war es, mit Hilfe einer drei Komponenten Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion und mit dem Einsatz der am Beispiel der Totalsynthese von Emetin (**110**) vorgestellten biomimetischen Cyclisierung das Yohimban-Alkaloid Yohimbin (**9**) und das *Camptotheca*-Alkaloid Camptothecin (**44**) enantiomerenrein aufzubauen. Zuvor sollten die stereogenen Zentren, die nicht über die Domino-Sequenz aufgebaut werden können, in Katalysator-kontrollierten Reaktionen synthetisiert werden. Die asymmetrische Transferhydrierung nach *Noyori* erschien hierfür als geeignet. Als effizienteste Methode zur Synthese des 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolin-Systems **123** hatte sich die *Pictet-Sprengler*-Reaktion, die bereits mehrfach in Arbeitskreis von *L. F. Tietze* durchgeführt worden war, etabliert. Erste Versuche, Tryptamin-Hydrochlorid (**17**) mit der α -Ketocarbonsäure **126** in Ethanol zum korrespondierenden Ester **123** umzusetzen, ergaben in Übereinstimmung mit vorherigen Ergebnissen anderer Arbeiten zunächst Ausbeuten von nur 55 %. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte die Aubeute von **123** auf 80 % gesteigert werden. Die Synthese des Imins **124** für die geplante asymmetrische Transferhydrierung wurde über eine einfache Oxidation des racemischen Tetrahydro- β -carbolin-Derivates **123** mit KMnO_4 bei 0 °C erreicht. Die Aubeuten variierten dabei in Abhängigkeit der eingesetzten Menge am Edukt **123**. Das beste Ergebnis konnte in einem Ansatz mit 10 g des Esters mit einer Ausbeute von 86 % erzielt werden (Abbildung 75).

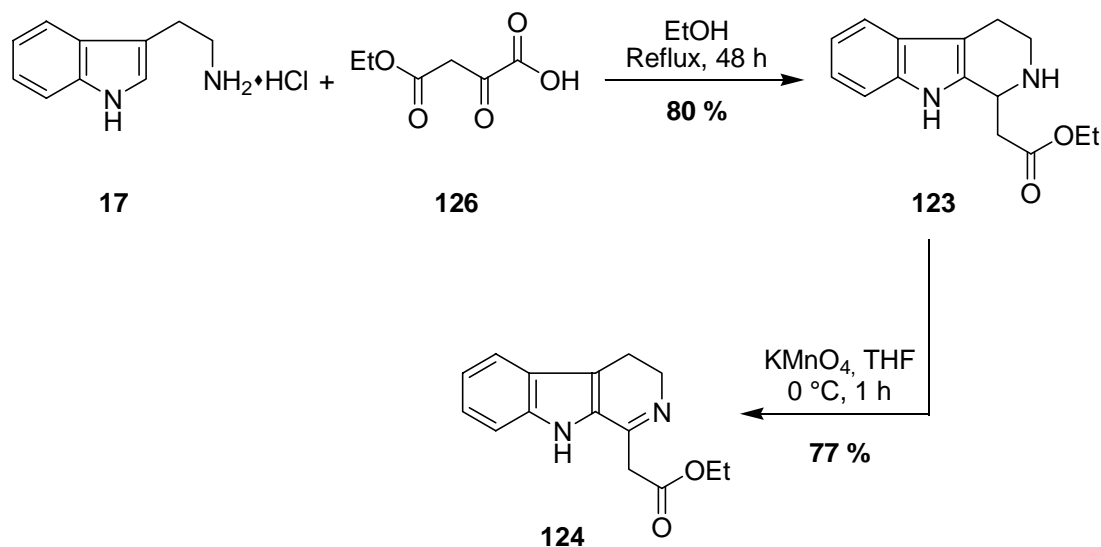


Abbildung 75: Synthese des Imins **124** für die asymmetrische Transferhydrierung.

Für die anschließende asymmetrische Transferhydrierung standen die beiden chiralen Ruthenium-Katalysatoren **125** und **159** zur Auswahl, wobei sich insbesondere **125** als effizienter Katalysator für die Reduktion von Iminen mit einem Tetrahydro- β -carbolin-Grundgerüst erwiesen hatte. **159** hatte sich dagegen bei der Synthese enantiomerenreiner Chinolin-Derivate bewährt.

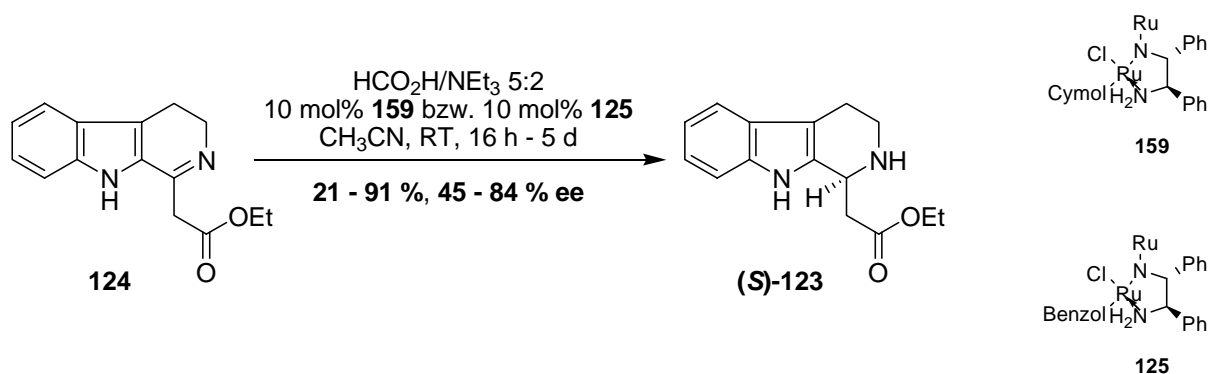


Abbildung 76: Asymmetrische Transferhydrierung.

Trotz umfangreicher Versuche, durch Variation der Katalysatormenge, des Lösungsmittels sowie der Reaktionszeit konnten aber nur moderate bis gute Ausbeuten

an (*S*)-**123** erhalten werden. Ebenso wenig gelang es, gute *ee*-Werte zu reproduzieren. Stattdessen bewegten sich die Enantiomerenüberschüsse zwischen 46–84 % *ee* (Abbildung 76).

Daraufhin wurde getestet, ob mittels eines Umweges, der auf der Verwendung der geschützten Alkohole **167** und **168** basierte, die Einführung des stereogenen Zentrums mittels der *Noyori*-Reduktion gelingen könnte. Für diese Synthesestrategie wurde die Ausgangsverbindung **123** zunächst mit Lithiumaluminiumhydrid zum korrespondierenden Alkohol **164** in hohen Ausbeuten von 88 % reduziert und dieser anschließend als TiPS- bzw. TBS-Ether geschützt (Abbildung 77). Die Oxidation mit Kaliumpermanganat lieferte die gewünschten Substrate **167** und **168** für die asymmetrische Hydrierung, die allerdings leider zur keiner Verbesserung führte.

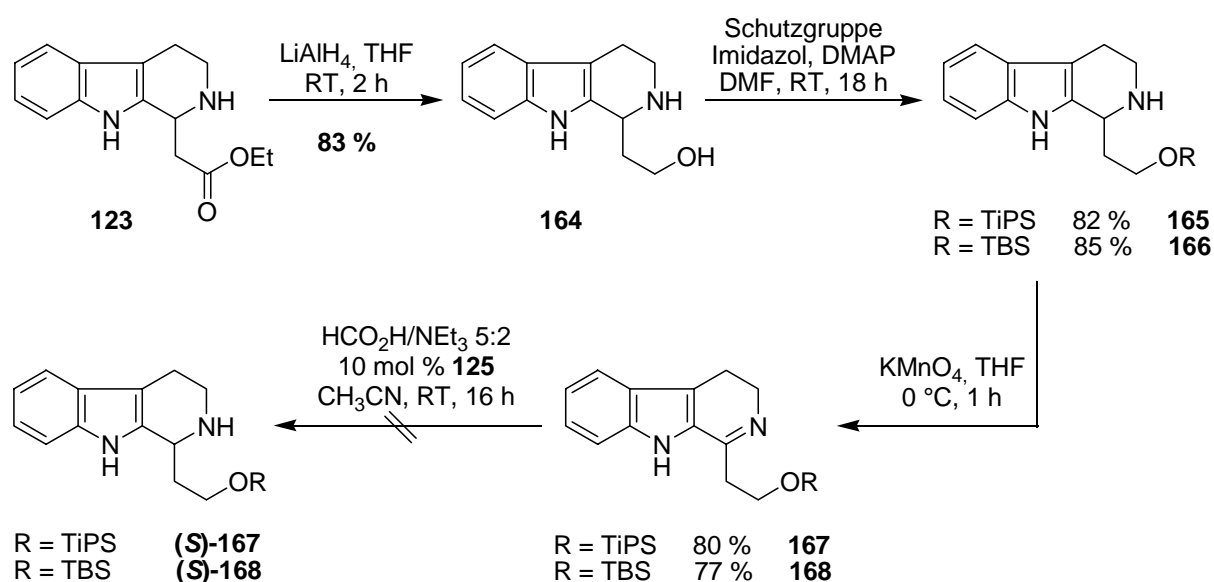


Abbildung 77: Versuche zur Synthese der enantiomerenreiner Aldehyde (*1S*)-**165** und (*1S*)-**168**.

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde die Durchführbarkeit der *Noyori*-Hydrierung eingehend an einem literaturbekanntem Modellsystem untersucht.

Hierzu wurde zunächst das Phenylethylamin **169** zu 86 % Ausbeute zu **170** acyliert. Eine *Bischler-Napieralski*-Isochinolin-Synthese lieferte das gewünschte Imin **171**

(Abbildung 78), welches dann unter bekannten Reaktionsbedingungen mit 0.2 mol% des Katalysators **159** umgesetzt wurde. Hierbei konnte allerdings nur das Edukt **171** reisoliert werden. Eine Erhöhung der Katalysatormenge auf 10 mol% führte zwar zu der gewünschten Zielverbindung **172** in sehr guten Ausbeuten von 80 %, allerdings nur mit einem ee-Wert von 13 %.

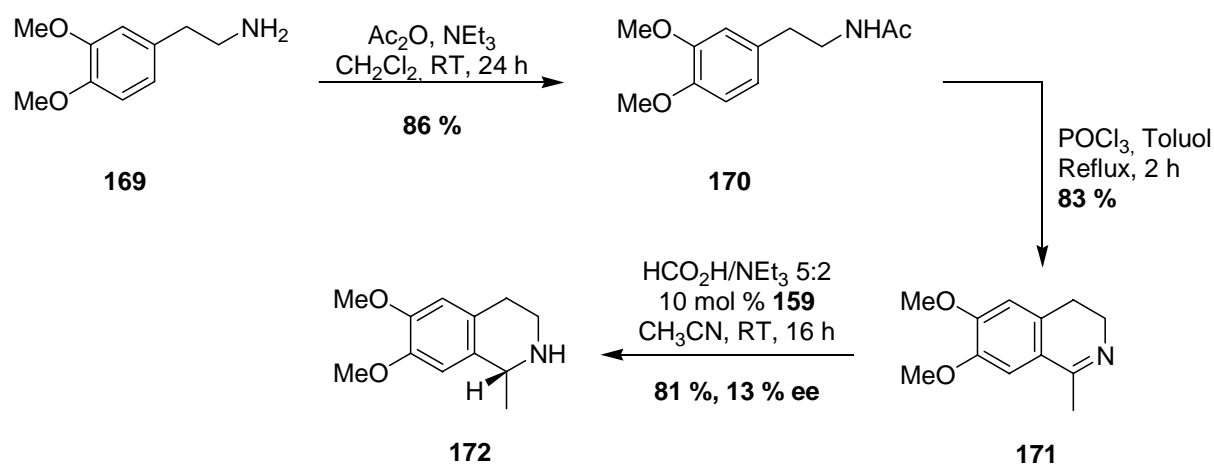


Abbildung 78: Asymmetrische Transferhydrierung an einem Modellsystem.

Aufgrund dieser negativen Resultate wurde daraufhin die enantioselektive Reaktionsführung zunächst aufgegeben und der Aldehyd **121** in racemischer Form aufgebaut.

Hierbei wurde Tryptamin-Hydrochlorid (**17**) mit der Ketosäure **126** unter den zuvor optimierten Bedingungen zum Carbolin **123** umgesetzt. Die nachfolgende selektive Schützung des sekundären Stickstoff-Atoms mit CbzCl gefolgt von Reduktion des Esters **173** mit Diisobutylaluminiumhydrid führte zum gewünschten Produkt **121** und somit zu dem ersten Baustein für die geplante Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion (Abbildung 79).

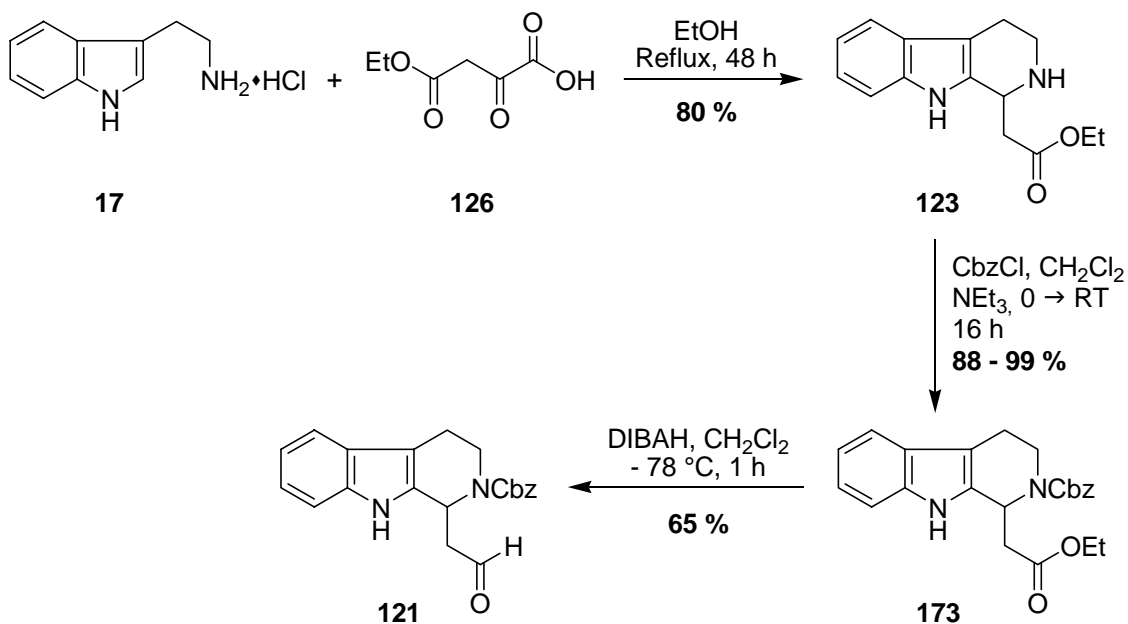


Abbildung 79: Synthese des racemischen Aldehyds **121**.

Zusätzlich und in Hinblick auf eine stereoselektive Reaktionsführung bei dem Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Prozess sollte der Carbolin-Aldehyd **173** in einer NBoc-geschützten Form synthetisiert werden. Dafür wurde der Ester **173** zuerst einer Boc-Schützung und dann einer DIBALH-Reduktion zum entsprechenden Aldehyd **118** unterzogen (Abbildung 80).

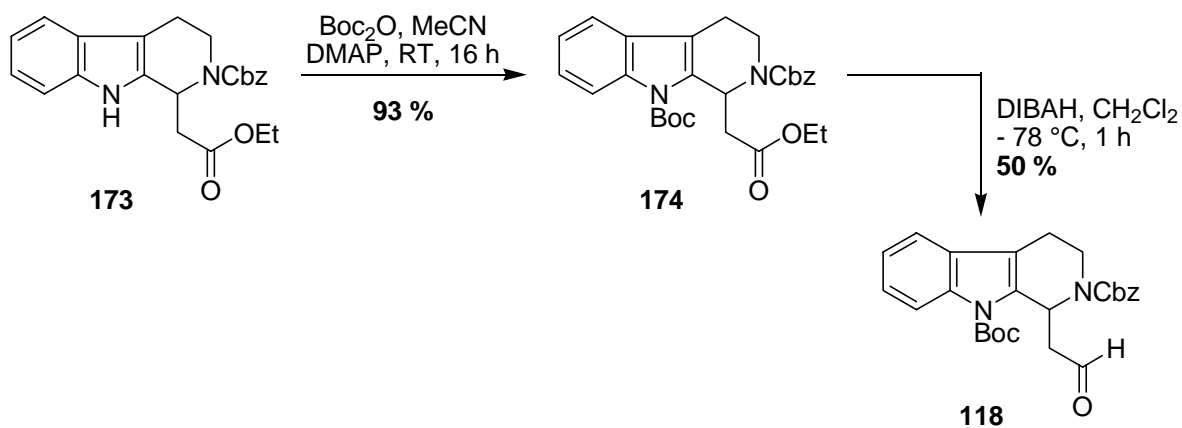


Abbildung 80: Synthese von dem Aldehyd **118**.

Im nächsten Schritt sollte der Enolether **135** als zweiter Baustein für die Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion über eine säurekatalysierte Eliminierung eines Alkohols aus den entsprechenden Acetalen generiert werden. Ausgehend vom kommerziell erhältlichen 1,5-Pentandiol (**127**) wurde eine Alkohol-Funktionalität mit TBSCl in Gegenwart von Imidazol in DMF mit einer sehr guten Ausbeute von 92 % geschützt. Der monogeschützte Alkohol **132** wurde anschließend durch eine Oxidation mit NaClO und katalytischen Mengen an TEMPO in den Aldehyd **133** überführt und dieser wiederum im letzten Schritt in den gewünschten Acetal **134** umgewandelt (Abbildung 81). Eine Eliminierung von Methanol aus **134** mit Kaliumhydrogensulfat ist in der nächsten Transformation nicht beobachtet worden. Weitere Versuche, durch Variation der Säure, die eigentlich als Katalysator die Spaltung der Alkoholkomponente veranlasst, den Enolether **135** herzustellen, blieben ebenfalls ergebnislos. Weder *p*-Toluolsulfonsäure noch Diphenylphosphinsäure führten zum Erfolg.

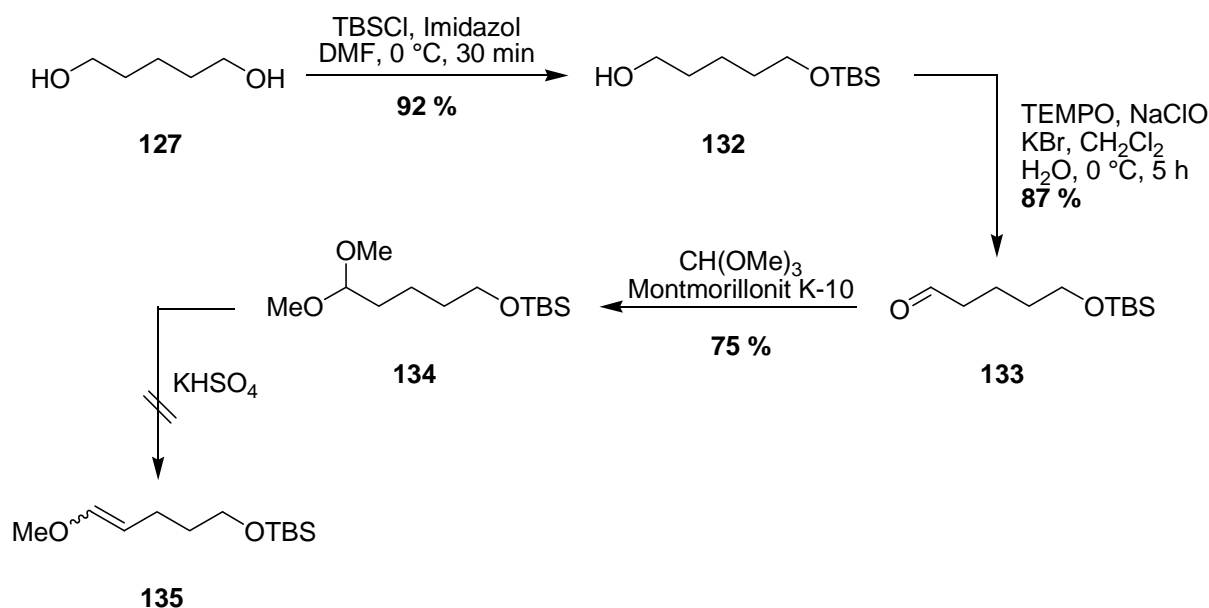


Abbildung 81: Versuche zur Synthese des Enolethers **135** mittels einer Säure-katalysierten Eliminierung.

Die erfolglosen Versuche zur Synthese von Verbindung **135** legten die Überlegung nahe, anstelle von **134** ein Acetal mit veränderter Alkoholschutzgruppe der Eliminierungsreaktion zum entsprechenden Enolether auszusetzen. Die Wahl fiel auf das

benzylgeschützte Derivat **139** (Abbildung 82). Analog zur Synthesestrategie von **134** konnte so das Acetal **139** in 28 % Ausbeute über vier Stufen erhalten werden. Leider erwies sich aber auch hier die Eliminierungsreaktion mit Kaliumhydrogen-sulfat als nicht durchführbar.

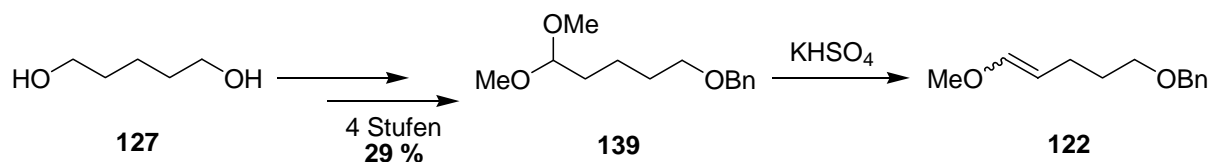


Abbildung 82: Versuche zur Synthese des Enolethers **122**.

Die ergebnislosen Bemühungen, die Enolether **136** und **122** über eine säurekatalysierte Eliminierung von einem Alkohol aus einem Aldehydacetal zugänglich zu machen, machten eine neue Synthesestrategie unumgänglich. In einem alternativen Konzept wurde daher versucht, über eine Wittig-Reaktion zu einem Enolether vom Typ **122** zu gelangen. Dazu wurde γ -Butyrolacton (**144**) mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Lactol **141** in 71 % Ausbeute reduziert, das sich im Gleichgewicht zu seinem offenkettigen Aldehyd **142** befindet. Wittig-Reaktion mit (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid führte zum Enolether **146** in guten Ausbeuten, dessen Schützung mit Benzylbromid die Synthese des Dienophils vervollständigte (Abbildung 83).

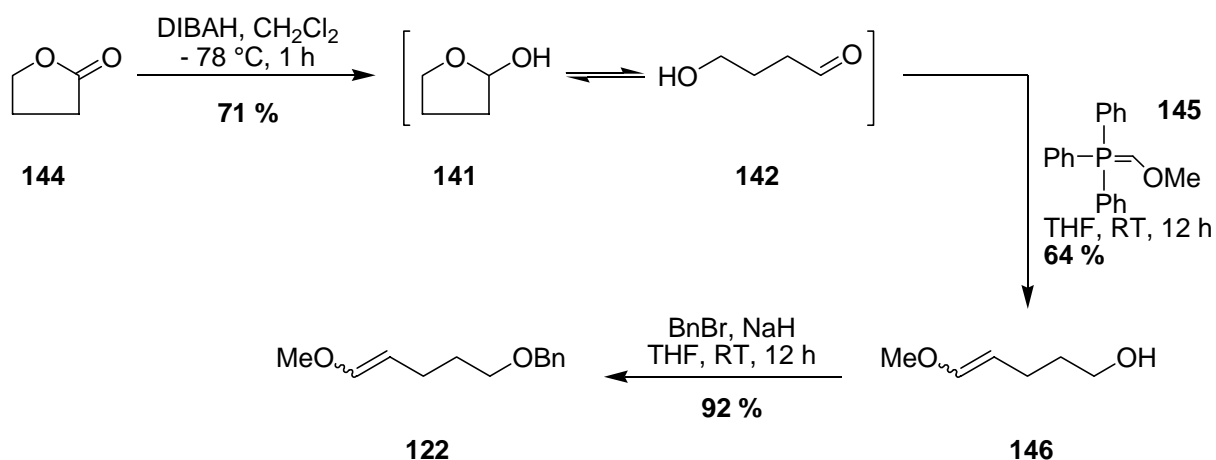


Abbildung 83: Synthese des Enolethers **122**.

Zusätzlich wurden auch Versuche unternommen, Derivate dieser Verbindung herzustellen, andere Enoether aufzubauen, die jedoch nicht erfolgreich waren.

Die Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion mit dem racemischen Aldehyd **121** sowie mit dem Boc-geschützten Amin **118**, Meldrum-Säure (**108**) und dem Enoether **122** konnte trotz intensiver Versuche zur Optimierung dieses Prozesses nur in einem Fall (Abbildung 84) das Domino-Produkt **178** liefern. Dabei konnten lediglich 12 % von **178** isoliert werden. Wiederholung der Transformation resultierte entweder in komplexen Gemischen, die sich nicht voneinander trennen ließen oder führte zur Zersetzung der Lactone **120** und **178**. Daher wurde **178** sofort in der darauffolgenden biomimetischen Cyclisierung ohne vorherige Reinigung eingesetzt. Das gebildete Substrat **192** lag dabei in so geringer Menge in der Reaktionslösung vor, dass es nur massenspektrometrisch nachgewiesen werden konnte.

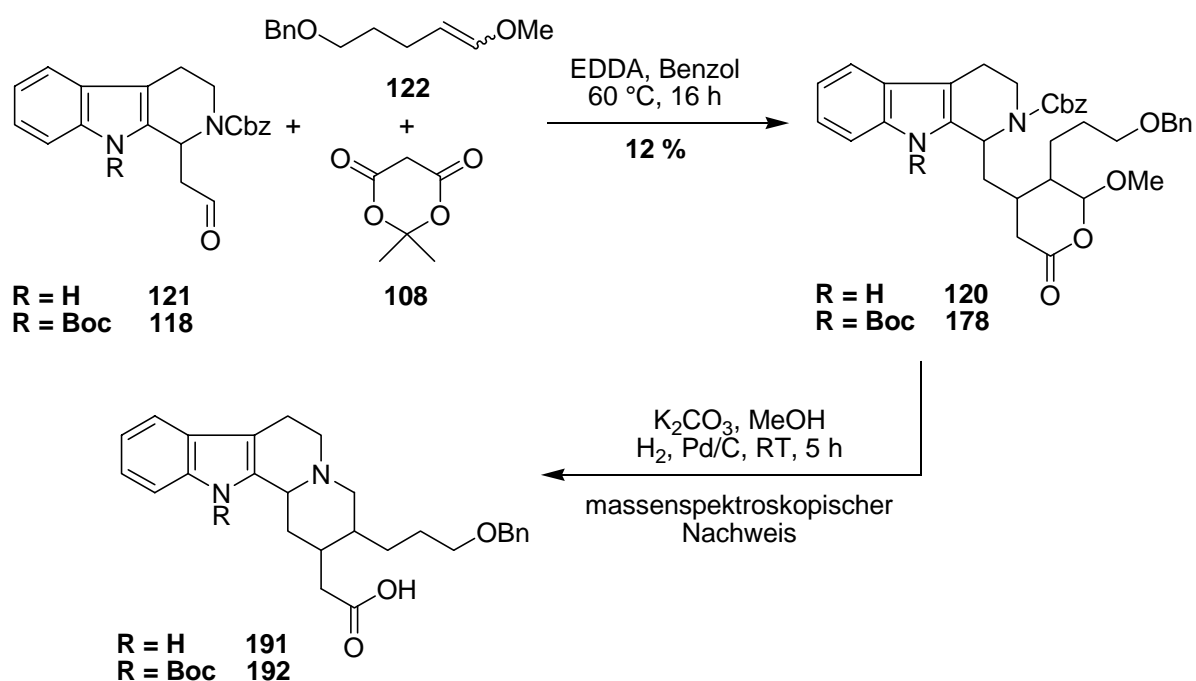


Abbildung 84: Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion.

Der Einsatz von cyclischen Ethern wie den kommerziell erhältlichen Verbindungen Dihydrofuran **140** und Dihydropyran **193** als Dienophile ergab gleichfalls komplexe

Gemische, in denen die gewünschten Domino-Produkte mittels Massenspektrometrie nicht detektiert werden konnten.

Für die Totalsynthese von Camphotecin (**44**) war analog der Synthesestrategie von Yohimbin (**9**) geplant, das *Corynanthe*-Grundgerüst mit Hilfe der bereits vorgestellten Domino-Sequenz und anschließender biomimetischer Cyclisierung aufzubauen. Der für den Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Prozess benötigte Aldehyd **130** sollte über zwei unterschiedliche Wege zugänglich gemacht werden. Das erste Konzept beinhaltete Fumarsäuremonoethylester (**198**) als Ausgangsverbindung, dessen Überführung in die Verbindung **203** in geringen Ausbeuten von nur 31 % gelang. Die Verwendung von *Meerwein*-Salz sollte nun ermöglichen, ein Lactimether-Intermediat **209** zu bilden, welches dann in einer [4+2]-Cycloaddition das Chinolin **210** liefern sollte. Dieser Versuch war jedoch nicht erfolgreich.

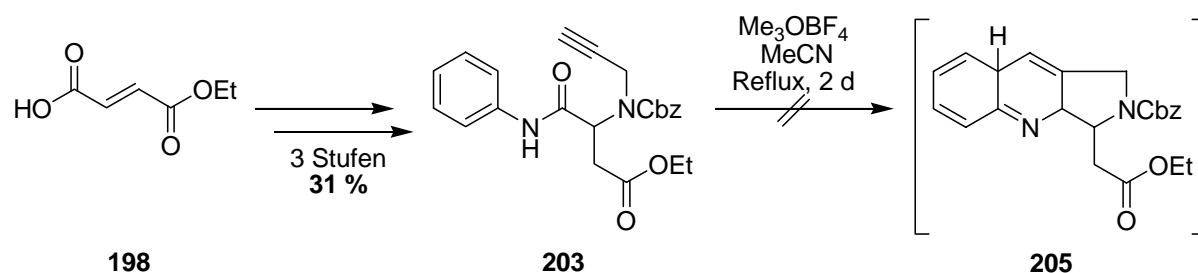


Abbildung 85: Versuche zur Synthese von **205**.

In einer alternativen Synthesestrategie von **130** wurde die β -Aminosäure **207** in zwei Schritten in einer Ausbeute von 98 % zum Cbz-geschützten Amin **2209** umgesetzt. Darauf aufbauend sollte in einer *Michael*-Additions-, Substitutions- und Decarboxylierungs-Sequenz Verbindung **212** dargestellt werden. Allerdings konnte diese Transformation trotz Variation der Reaktionsbedingungen nicht erfolgreich ausgeführt werden (Abbildung 86).

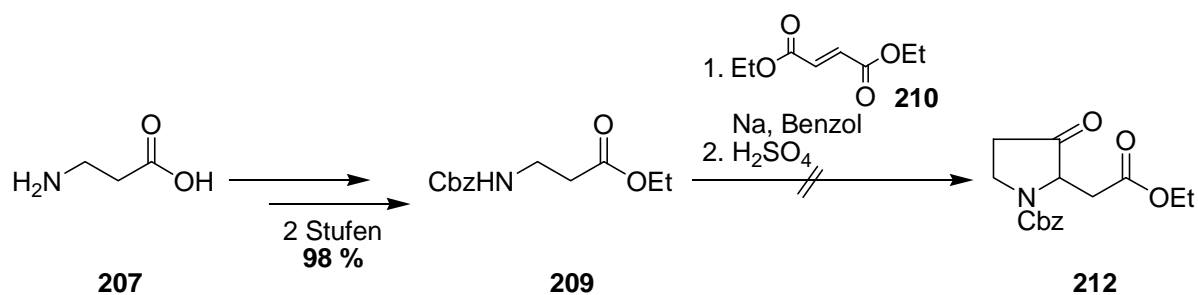


Abbildung 86: Versuche für die Synthese von **212**.

Aufgrund der Schwierigkeiten, die bei der Synthese des Aldehyds **130** deutlich geworden waren, sollte ein Modellsystem aufgebaut werden. Dazu wurde das Isochinolin-Derivat **218** in einer 5-stufigen Synthese aus **213** in 28 % Ausbeute hergestellt.

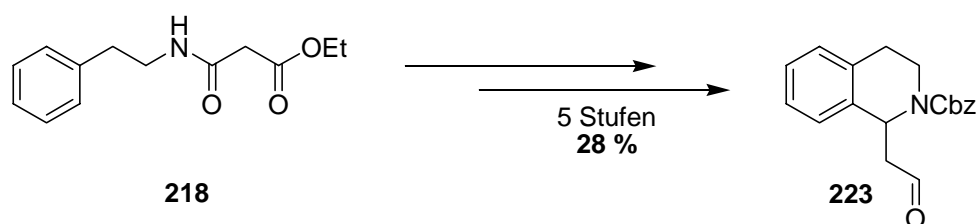


Abbildung 87: Synthese des Modellsystems **218**.

Die Durchführbarkeit der Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion für die Totalsynthese von Camptotecin (**44**) setzt die Darstellung des Silylenolethers **129** voraus. Dazu wurden gleich mehrere Ansätze gleichzeitig verfolgt. Ziel war es, die Alkohol-Funktion des 2-Hydroxybuttersäuremethylesters (**219**) mit TBSCl zu schützen, anschliessend ein Enolat zu erzeugen, um dieses im letzten Schritt zu Verbindung **129** silylieren. Eine Umwandlung von **219** und **223** in **129** gelang jedoch nicht.

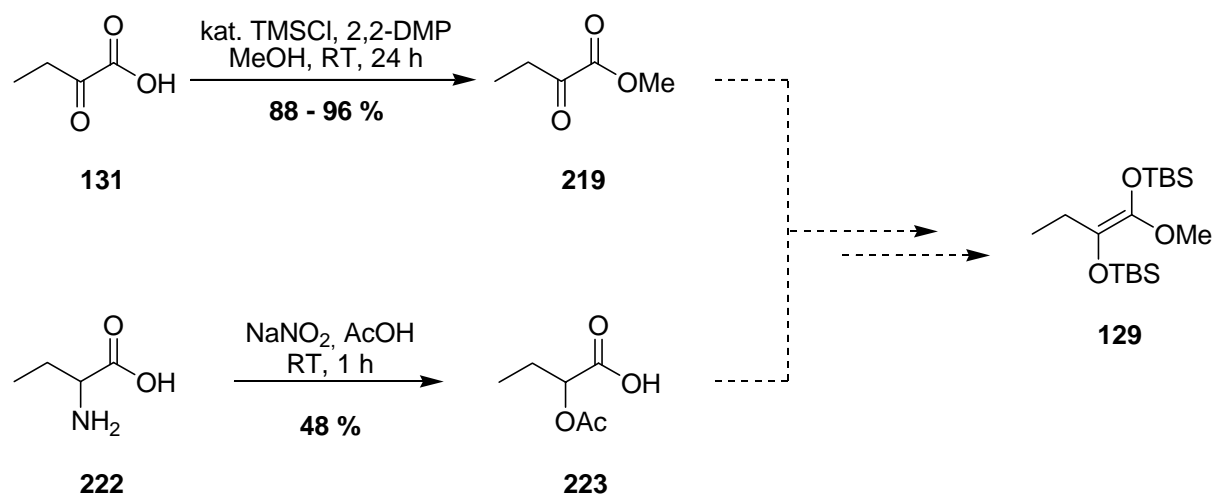


Abbildung 88: Versuche zur Synthese des Silylenolethers **129** über zwei Strategien.

EXPERIMENTELLER TEIL

1. Allgemeine Arbeitstechniken

Die Umsetzungen wurden, soweit erforderlich, in mit Septumkappen bzw. Argon-T-Stück ausgestatteten ausgeheizten Glasapparaturen unter leichtem Argon-Überdruck durchgeführt. Die Lösungsmittel wurden entsprechend den üblichen Laboratoriumsmethoden getrocknet bzw. vorgetrocknet und destilliert. Kommerziell erhältliche Produkte wurden, sofern nicht anders angegeben, ohne weitere Reinigung eingesetzt. Das Entgasen von Lösungsmitteln geschah durch längeres Einleiten eines Argon-Gasstroms und deren Entfernung im Vakuum mittels eines Rotationsverdampfers, dessen Wasserbadtemperatur dem jeweiligen Lösungsmittel sowie der Empfindlichkeit der Substanz angepasst war. Die Reaktionsführung bei tiefen Temperaturen erfolgte unter Verwendung üblicher Kühlmischungen (Trockeneis/Aceton; Natriumchlorid/Eis). Umsetzungen bei Temperaturen oberhalb des Lösungsmittel-Siedepunkts wurden in druckfesten Kolben mit Schraubverschluss durchgeführt.

Verwendete Geräte:

Schmelzpunkte: Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte mit dem Schmelzpunktbestimmungsgerät Modell FP 61 der Firma *Mettler*. Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert.

Drehwerte: Drehwerte wurden in einem Polarimeter der Firma *Perkin-Elmer*, Modell 241, gemessen.

Infrarotspektren: Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit dem Modell Vektor 22 der Firma *Bruker*. Nicht kristalline Substanzen wurden als Film zwischen NaCl-

Platten, kristalline Proben als KBr-Presslinge gemessen. Zur Kalibrierung diente die Polystyrolbande bei 1601 cm^{-1} .

UV/VIS-Spektren: UV-Spektren wurden mit dem Modell Lambda 2 der Firma *Perkin-Elmer* aufgenommen.

$^1\text{H-NMR-Spektren:}$ Die $^1\text{H-NMR-Spektren}$ wurden mit den Modellen Mercury-200 (200 MHz), Mercury-300, Unity-300 (je 300 MHz) und Inova-500 (500 MHz) sowie Unity Inova-600 (600 MHz) der Firma *Varian* aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in den Einheiten der δ -Skala angegeben. Referenziert wurde bei nicht silylierten Verbindungen auf Tetramethylsilan (TMS, $\delta = 0.00\text{ ppm}$) als internen Standard oder auf das jeweilige Lösungsmittel. Zur Kennzeichnung der Signalmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, s_b = breites Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, dd = Dublett vom Dublett, dt = Dublett vom Triplett, m = Multiplett, m_c = zentriertes Multiplett. Phenylsubstituenten wurden mit der Abkürzung Ph und aromatische Systeme mit Ar gekennzeichnet. Signale, deren Zuordnung nicht eindeutig war, tragen den Index *. Im Fall diastereotoper Protonen wurde dem tieffeldverschobeneren Signal ein tiefgestelltes A und dem hochfeldverschobenerem Signal ein tiefgestelltes B zugeordnet. Die Spektren wurden als solche erster Ordnung interpretiert. Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) aufgeführt.

$^{13}\text{C-NMR-Spektren:}$ Die $^{13}\text{C-NMR-Spektren}$ wurden mit den Modellen Mercury-200 (50.3 MHz), Mercury-300 und Unity-300 (je 75.5 MHz) sowie Unity Inova-600 (150 MHz) der Firma *Varian* gemessen. Referenziert wurde bei nicht silylierten Verbindungen auf Tetramethylsilan (TMS, $\delta = 0.00\text{ ppm}$) als internen Standard oder auf das jeweilige Lösungsmittel. Die chemischen Verschiebungen sind den ^1H -breitbandenkoppelten Spektren entnommen, die Signalmultiplizitäten wurden in multiplett-selectio-Experimenten (APT-Plusfolge) bestimmt. Die Abkürzung Ph gilt

Phenylsubstituenten und Ar wurde für Aromaten verwendet. Unsichere Zuordnungen sind durch den Index * ausgezeichnet.

Massenspektren: Zur Aufnahme der EI-Spektren diente ein doppelfokussierendes Sektorfeld-Massenspektrometer MAT 95 der Firma *Finnigan*. ESI-Spektren wurden mit einem Triple-Stage-Quadrupol-Instrument TSQ 7000 oder einem Ion-Trap-Massenspektrometer LCQ der Firma *Finnigan* aufgenommen. Die angegebenen reaktiven Peakintensitäten beziehen sich auf den Basispeak ($I = 100\%$). Die Messung der ESI-HRMS-Spektren erfolgte an einem 7 Tesla-Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance (FTICR)-Massenspektrometer APEX IV der Firma *Bruker*, das mit einer Apollo-Quelle dergleichen Firma und einer Spritzenpumpe 74900 Series der Firma *Cole-Parmer* ausgestattet ist. Der Fluss der Spritzpumpe betrug $2\ \mu\text{L}/\text{min}$. Aufnahme und Auswertung der Spektren wurde mit dem Programm XMASS vorgenommen.

Ultraschallbad: Für die Durchführung der Domino-Reaktion wurde das Modell Sonorex RK102 der Firma *Bandelin* verwendet.

Elementaranalyse: Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Labor des Institutes für Organische und Biomolekulare Chemie der Universität Göttingen durchgeführt.

Chromatographische Methoden:

Dünnschichtchromatographie (DC): Zur dünnschichtchromatographischen Kontrolle der Reaktionen kamen DC-Fertigfolien Alugram SIL G/UV₂₅₄, Schichtdicke 0.25 mm, der Firma *Macherey-Nagel GmbH & Co. KG* zum Einsatz. Angegeben sind R_f -Werte (Laufhöhe relativ zur Laufmittelfront). Neben der UV-Detektion diente Vanillin-Schwefelsäure-Lösung (900 mL MeOH, 100 mL Eisessig, 30 mL konz. H₂SO₄ und 5 g Vanillin) als Anfärbereagenz. Die verwendeten Eluentien wurden wie

folgt abgekürzt: PE (Pentan), E (Ether), CH₂Cl₂ (Dichlormethan), EE (Essigsäureethylester) und MeOH (Methanol).

Säulenfiltration und Säulenchromatographie (SC): Für die säulenchromatographische Trennung unter erhöhtem Druck (Flashchromatographie bei Drücken von 120-150 kPa) wurde Kieselgel der Firma *Merck* (Korngröße 0.040-0.063 mm) verwendet.

Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC): Die analytischen Trennungen erfolgten mit einer HPLC-Anlage der Firma *Kontron* mit Lösungsmittelpumpen des Typs 422, Programer, Mischkammer M800 und Steuerung. Das Computerprogramm und die Software zur Auswertung der Daten stammten ebenfalls von der Firma *Kontron* (Kroma System). Des Weiteren waren ein automatischer Probenwechsler (Autosampler 360) und ein UV-Detektor (Diode Array Detector 440) angeschlossen. Zur Trennung kam eine Fertigsäule Chiracel OD (250 × 4.6 mm) (Säule **A**) der Firma *Baker* zum Einsatz. Die Lösungsmittelgemische wurden von der verwendeten Anlage auf der Hochdruckseite erzeugt.

2. Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

Silylierung von Alkoholen (AAV 1)

Zu einer Lösung des Alkohols (1.0 Äq.), Imidazol (1.2 Äq.) und einer katalytischen Menge DMAP in DMF (2.8 mL pro mmol Alkohol) tropft man Silylchlorid (1.2 Äq.). Der Ansatz wird bei Raumtemperatur gerührt und der Fortgang der Reaktion mittels DC verfolgt. Nach vollständigem Umsatz (18 h) versetzt man den Reaktionsansatz mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (7.0 mL pro mmol) und H₂O (7.0 mL pro mmol) und extrahiert die wässrige Phase mit Et₂O (4 x 7.0 mL pro mmol). Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt.

DIBAH-Reduktion von Estern zu Aldehyden (AAV 2)

Essigsäureester (1.0 Äq.) wird in wasserfreiem CH₂Cl₂ (10 mL pro mmol) gelöst und bei -78 °C eine auf -78 °C vorgekühlte DIBAH-Lösung (1.1–1.6 Äq., 1 M in Hexan) über eine Transferkanüle zugetropft. Der Ansatz wird bei -78 °C gerührt und der Fortgang der Reaktion mittels DC verfolgt. Nach vollständigem Umsatz (2 h) gibt man bei -78 °C eine Mischung aus MeOH und 2 N HCl (9 : 1, 3.0 mL pro mmol Ester) *vorsichtig* zur Reaktionsmischung, lässt zügig mittels Wasserbad auf Raumtemperatur erwärmen und nimmt in gesättigter NH₄Cl-Lösung (10 mL pro mmol Ester) auf. Man extrahiert zweimal mit dem gleichen Volumen CH₂Cl₂, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, trocknet über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt.

LiAlH₄-Reduktion von Estern zu Alkoholen (AAV 3)

Zu einer Suspension von LiAlH₄ (3.0 Äq.) in THF (4.5 mL pro mmol) tropft man bei 0 °C eine Lösung des Essigsäureesters (1.0 Äq.) in THF (2.5 mL pro mmol) dazu. Der Ansatz wird bei Raumtemperatur gerührt und der Fortgang der Reaktion mittels DC verfolgt. Nach vollständigem Umsatz (0.5–3 h) wird der Reaktionsansatz mit MgSO₄ (0.25 mg) und H₂O (156 µL) bei 0 °C versetzt und so lange gerührt, bis sich ein feiner

weißer Niederschlag bildet. Dieser wird abfiltriert und je zweimal mit dem gleichen Volumen Et₂O und EE gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt.

KMnO₄-Oxidation von Aminen zu Iminen (AAV 4)

Zu einer Lösung des Amins (1.0 Äq.) in THF bzw. CH₃CN/MeOH (2:1) (15 mL pro mmol) gibt man bei 0 °C pulverisiertes KMnO₄ (2.1–6.3 Äq.) in kleinen Portionen dazu. Der Ansatz wird weiter bei 0 °C gerührt und der Fortgang der Reaktion mittels DC verfolgt. Nach vollständigem Umsatz (1–2 h) wird der gebildete Braunstein abgenutscht und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird direkt weiter umgesetzt.

Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion (AAV 5)

Aldehyd (1.0 Äq.), Meldrum-Säure (1.2 Äq.), Enolether (3.0 Äq.) und wenige Kristalle Ethylendiammoniumdiacetat (EDDA) werden in einem Rundhochdruckkolben in Benzol (1.0 mL pro mmol Aldehyd) gelöst. Der Ansatz wird unter Argonatmosphäre dicht verschlossen und die rote Lösung bei 60 °C gerührt. Der Fortgang der Reaktion wird mittels DC verfolgt. Nach vollständigem Umsatz (8–20 h) wird in jedem Fall eine rötlich-klare Reaktionslösung erhalten, die entweder durch Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel gereinigt oder direkt weiter umgesetzt wird.

Hydrogenolyse von Lactonacetalen (AAV 6)

Lactonacetal (1.0 Äq.) wird in MeOH (20 mL pro mmol) gelöst und unter Rühren festes trockenes K₂CO₃ hinzu gegeben. Der Ansatz wird 30–50 min bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktionslösung anschließend mittels einer Spritze zu einer zuvor mit H₂ gesättigten Suspension von Palladium auf Kohle (10 % Pd; 50 Gewicht-% des Katalysators bezogen auf Lactonacetal) in MeOH (10 mL pro mmol Lactonacetal) gegeben. Der Ansatz wird bei Raumtemperatur gerührt und der Fortgang der Reaktion mittels DC verfolgt. Nach vollständigem Umsatz (8–20 h) wird der Katalysator abfiltriert und mit MeOH (3 x 20 mL pro mmol) ausgewaschen. Nach

Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt.

Katalytische asymmetrische Transferhydrierung nach Noyori (AAV 7)

Synthese des Katalysators 159

In einem geschlossenen Kolben wird eine Lösung von Dichlor-(*p*-cymol)-ruthenium(II) Dimer (1.0 Äq.), 1,2-(*R,R*)-*N*-Tosyl-1,2-diphenyldiamin (2.2 Äq.) und NEt₃ (4.0 Äq.) in DMF bzw. CH₃CN (0.01 mL pro μ mol Ru-Dimer) für 60 min bei einer Temperatur von 80 °C gerührt. Die warme Lösung wird direkt in der Transfer-Hydrierung eingesetzt.

Synthese des Katalysators 125

In einem geschlossenen Kolben wird eine Lösung von Dichlor-(η^6 -benzol)-ruthenium(II) Dimer (1.0 Äq.) und 1,2-(*R,R*)-*N*-Tosyl-1,2-diphenyldiamin (2.2 Äq.) in CH₃CN (0.01–0.5 mL pro μ mol Ru-Dimer) für 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird direkt in der Transfer-Hydrierung eingesetzt.

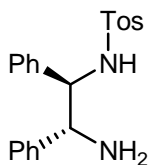
Transfer-Hydrierung

Zu einer Lösung des Imins (1.0 Äq.) in DMF bzw. CH₃CN (2.0–6.0 mL pro mmol Imin) wird Katalysator **159** bzw. Katalysator **125** gegeben, die Lösung auf 0 °C gekühlt. Und eine Mischung von Ameisensäure/Net₃ (5:2, 0.5 mL pro mmol Imin) tropfenweise hinzu gegeben. Der Ansatz wird bei Raumtemperatur gerührt und der Fortgang der Reaktion mittels DC verfolgt. Nach vollständigem Umsatz (8–48 h) wird gesättigte Na₂CO₃-Lösung zugegeben und gerührt, bis sich pH-Wert von 10–12 eingestellt hat. Man extrahiert dreimal mit dem doppelten Volumen Essigester, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung, trocknet über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt.

A) Versuche zur Synthese von Yohimbin (9)

3. Synthese des chiralen Hydrierungskatalysatorliganden

3.1. (1*S*,2*S*)-*N*-Tosyl-1,2-diphenylethyldiamin (224)



Zu einer Lösung von (1*S*,2*S*)-1,2-Diphenylethyldiamin (258 mg, 1.22 mmol, 1.0 Äq.) und NEt₃ (0.52 mL, 1.0 Äq.) in THF (10.0 mL, 8.50 mL pro mmol) gab man bei 0 °C tropfenweise eine Lösung von TosCl (233 mg, 1.22 mmol, 1.0 Äq.) in THF (2.70 mL, 2.21 mL pro mmol Chlorid) und ließ 16 h bei Raumtemperatur rühren. Die Reaktion wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (EE) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (256 mg, 0.70 mmol, 58 %) als weißen Feststoff.

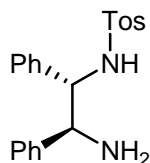
R_f = 0.65 (EE).

[α]_D²⁰ = 33.0° (*c* = 0.2, CHCl₃).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε): 192.5 nm (2.442).

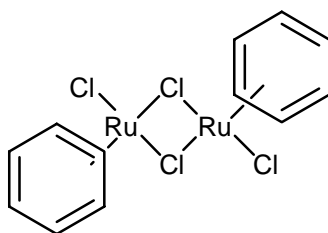
IR (KBr): ν = 3344 cm⁻¹ (NH), 1329 (CH₃), 1155, 698, 670, 571, 543.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.35 (s, 3 H, Ar-CH₃), 4.26 (d, 1 H, -CHPh-NH₂, *J* = 6.0 Hz), 4.48 (d, 1 H, -CHPh-NHAr, *J* = 6.0 Hz), 6.94 (d, 2 H, *m*ArH, *J* = 8.0 Hz), 7.09 (s, 5 H, Ph-*H*), 7.14 (s, 5 H, Ph-*H*), 7.32 (d, 2 H, *o*ArH, *J* = 8.5 Hz).

3.2. (1*R*,2*R*)-*N*-Tosyl-1,2-diphenylethyldiamin (224)

(1*R*,2*R*)-*N*-Tosyl-1,2-diphenylethyldiamin (450 mg, 2.12 mmol, 1.0 Äq.) wurde analog zu (1*S*,2*S*)-1,2-Diphenylethyldiamin synthetisiert. Man erhielt die Titelverbindung (694 mg, 1.90 mmol, 90 %) als weißen Feststoff. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen von Verbindung (1*S*,2*S*)-**224** überein.

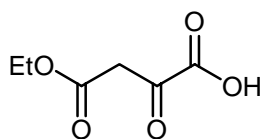
$[\alpha]_D^{20} = -41.8^\circ$ ($c = 0.11$, CHCl_3).

3.3. Ru-Dimer für die Synthese von Katalysator 125

Eine Mischung aus $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (600 mg, 2.9 mmol, 1.0 Äq. 41 % Ru), Ethanol (8.0 mL) und 1,4-Cyclohexandien (6.0 mL) wurde für 6 h refluxiert. Der entstandene Niederschlag wurde abgenutscht und unter vermindertem Druck getrocknet. Man erhielt den Ruthenium-Dimer (527 mg, 1.05 mmol, 87 %) als orange-rotes Pulver.

4. Synthese des Aldehyds 121

4.1. Carbethoxysäure (126)



Zu einer Lösung von Diethylnatriumoxalacetat (42.0 g, 200 mmol, 1.0 Äq.) in Wasser (400 mL) wurde tropfenweise 6 N Natriumhydroxid (33.4 mL, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Man gab 6 N Salzsäure (70.0 mL, 2.1 Äq.) bei 0° C hinzu und extrahierte die wässrige Phase mit Diethylether (8 × 140 mL) und Ethylacetat (3 × 140 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt die Titelverbindung (28.0 g, 175 mmol, 88 %) als orangene Suspension, bestehend aus der kristallinen Enolform und der öligen Ketoform.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 194.0 nm (0.196), 211.5 (0.126), 257.0 (0.353).

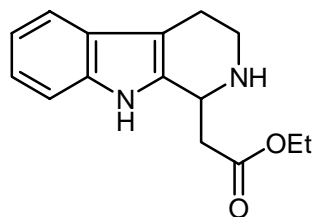
IR (KBr): ν = 2986 cm⁻¹ (CH), 1729 (C=O), 1415 (CH₂), 1217, 1026 (OCH₂), 853, 787.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (t (Enolform), 2.4 H, CH₃, J = 7.0 Hz), 1.29 (t (Ketoform), 3.0 H, CH₃, J = 7.0 Hz), 4.09 (q (Enolform), 1.5 H, CH₂, J = 7.0 Hz), 4.25 (q (Ketoform), 2 H, CH₂, J = 7.0 Hz), 5.93 (s (Enolform), 0.6 H, CH).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 14.30, 14.36 (OCH₂CH₃), 47.72 (OCH₂CH₃), 61.74, 61.90 (CH₂), 96.89 (CH), 169.98 (COOH), 170.67 (C=O-OCH₂CH₃), 172.36 (C=O-COOH).

MS (DCI-NH₃): m/z (%) = 178 (29) [M+18]⁺, 195 (11) [M+17+18]⁺.

C₆H₈O₅ (160.04)

4.2. 1-Carbethoxymethyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin (123)

Zu einer refluxierenden Lösung von Tryptamin Hydrochlorid (25.0 g, 127 mmol, 1.0 Äq.) in Ethanol (400 mL) wurde tropfenweise eine Lösung von Carbethoxypyruvinsäure (28.4 g, 178 mmol, 1.4 Äq.) in Ethanol (85 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung 40 h unter Rückfluss erhitzt. Die einsetzende Kristallisation wurde durch Übernachtstellen in den Kühlschrank vervollständigt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit kaltem Diethylether gewaschen, in ges. NaHCO₃-Lsg. (400 mL) aufgenommen und die Suspension so lange kräftig gerührt, bis sich der Feststoff vollständig aufgelöst hatte. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2 × 400 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und man erhielt die Titelverbindung (36.7 g, 142 mmol, 80 %) als ein hellbraunes, klebriges Öl.

R_f = 0.55 (MeOH/EE/NEt₃ = 1:3:1%).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 195.0 nm (1.183), 226.5 (1.659), 280.5 (0.390), 289.0 (0.314).

IR (KBr): ν = 3400 cm⁻¹ (N-H Indole), 2930 (C-H), 1722 (C=O), 1451 (CH₂), 1373 (CH₃), 1157 (C-O-Et), 1112, 1023 (OCH₂), 742 (Ph-H).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (t, 3 H, CH₃, J = 7.0 Hz), 1.90 (s_b, 1 H, NH), 2.72 (m, 2 H, 4-H₂), 2.79 (d, 2 H, 1'-H₂, J = 7.0 Hz), 3.07 (dt, 1 H, 3-H_a, J = 5.5, 13.0 Hz), 3.21 (dt, 1 H, 3-H_b, J = 5.5, 13.0 Hz), 4.20 (q, 2 H, 3'-H₂, J = 7.0 Hz), 4.44 (t, 1 H, 1-H, J = 7.0 Hz), 7.10 (dtd, 2 H, H-6, H-7, J = 1.0, 7.0, 7.0 Hz), 7.28 (d, 1 H, H-8, J = 10 Hz), 7.48 (d, 1 H, H-5, J = 10 Hz), 8.64 (s_b, 1 H, N-H Indole).

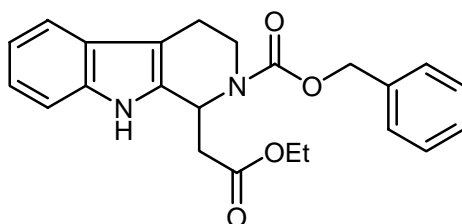
¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 14.07 (C-4'), 22.45 (C-4), 40.64 (C-1'), 41.79 (C-3), 48.72 (C-1), 60.95 (C-3'), 108.87 (C-4a), 110.84 (C-8), 117.99 (C-5), 119.13 (C-7), 121.56 (C-6), 127.04 (C-4b), 134.86 (C-9a), 135.43 (C-8a), 173.03 (C=O).

MS (DCI-NH₃): m/z (%) = 259 (100) [M+1]⁺, 517 (20) [2M+1]⁺.

C₁₅**H**₁₈**N**₂**O**₂ (258.14)

4.3. 1-Carbethoxymethyl-2-benzyloxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-β-carbolin

(173)



Zu einer Lösung von dem Ester **123** (7.28 g, 28.0 mmol, 1.0 Äq.), Triethylamin (11.64 mL, 84 mmol, 3.0 Äq.) und katalytischen Mengen von DMAP in CH₂Cl₂ (28 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung von Chlorameisensäurebenzylester (4.78 mL, 33.6 mmol, 1.2 Äq.) in CH₂Cl₂ (17 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Man wusch mit Wasser (45 mL), 2 N Salzsäure (45 mL), Wasser (45 mL), ges. Na₂CO₃-Lsg. (45 mL) und ges. NaCl-Lsg. (45 mL), trocknete die organische Phase über Na₂SO₄ und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhielt die Titelverbindung 9.8 g, 25.0 mmol, 89 %) als ein hellbraunes, klebriges Öl.

R_f = 0.69 (EE).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 224.0 (1.107), 273.0 (0.237), 278.5 (0.235), 289.0 (0.176)

IR (KBr): ν = 3395 cm⁻¹ (N-H Indol), 2981 (CH), 1699 (C=O), 1424, 1361 (CH₃), 1266, 1218 (O-Ar), 1100, 1020 (OCH₂), 742 (1,2-disubst. Benzol), 699 (monosubst. Benzol).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.26 (td, 3 H, CH₃, J = 3.5, 7.0 Hz), 2.67-2.99 (m, 4 H, 4-H₂, 1'-H₂), 3.14 (m_c, 1 H, 3-H_a), 4.20 (m, 2 H, CH₂), 4.51 (ddd, 1 H, 1-H, J = 5.0, 13.0, 39.0 Hz), 5.19 (s, 2 H, Ph-CH₂), 5.67 (ddd, 1 H, 3-H_b, J = 4.0, 8.0, 25.0 Hz), 7.08 (dd, 1 H, 8-H, J = 7.1, 7.1 Hz), 7.16 (ddd, 1 H, 9-H, J = 1.0, 7.1, 7.1 Hz), 7.32-7.42

(m, 6 H, 7-H, Ph-H), 7.47 (dd, 1 H, 10-H, $J = 7.1, 7.1$ Hz), 8.75, 8.91 (2 s_{br}, 1 H, Indol-NH).

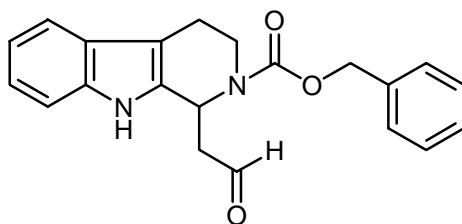
¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.05$ (CH₃), 21.05 (C-4), 39.00 (C-1'), 39.06 (C-2''), 39.29 (C-3), 47.52 (C-1), 61.16 (CH₂), 108.12 (C-5), 111.06 (C-10), 118.03 (C-7), 119.29 (C-9), 121.92 (C-8), 126.25 (C-6), 127.82, 128.03, 128.48, 132.95 (Ph-C), 135.59 (C-11), 136.49 (C-13), 155.01 (C-1''), 172.90 (C-2').

MS (DCI-NH₃): m/z (%) = 393 (70) [M+1]⁺, 410 (62) [M+18]⁺.

C₂₃H₂₄N₂O₄ (392.17)

4.4. Benzyl-1-(2-oxoethyl)-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxylat

(121)



Analog AAV 2 setzte man den Ester **173** (8.6 g, 21.9 mmol, 1.0 Äq.) mit DIBAH (33.0 mL, 32.9 mmol, 1.5 Äq., 1 M in Hexan) bei -78 °C in CH₂Cl₂ (219 mL,) innerhalb von 2 h um. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (EE/P). Man erhielt die Titelverbindung (4.92 g, 14.1 mmol, 65 %) als einen farblosen Schaum.

R_f = 0.61 (EE/P = 1:1).

Smp. = 65 °C

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 223 (4.534), 273 (3.862), 279 (3.859), 289 (3.888).

IR (KBr): $\nu = 3395$ cm⁻¹ (NH), 1692 (C=O), 698 (Phenyl-H).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.66 - 2.92$ (m, 2 H, 4-H₂), 3.02 – 3.21 (m, 3 H, 1'-H₂, 3-H_a), 4.46, 4.77 (2 dd (Rotamere), 1 H, 4-H_b, $J = 5.0, 12.0$ Hz), 5.16 (m_c, 2 H, Ph-CH₂), 5.68, 5.75 (2 d (Rotamere), 1 H, 1-H, $J = 8.0$ Hz), 7.08 (ddd, 1 H, 6-H, $J = 1.0, 7.0, 7.0$ Hz), 7.15 (ddd, 1 H, 7-H, $J = 1.0, 7.0, 7.0$ Hz), 7.27 – 7.40 (m, 6 H, 8-H, Ar-

H), 7.44 (1 H, 5-H), 8.43, 8.57 (2 s_b (Rotamere), 1 H, NH), 9.84, 9.88 (2 s (Rotamere), 1 H, 2'-H).

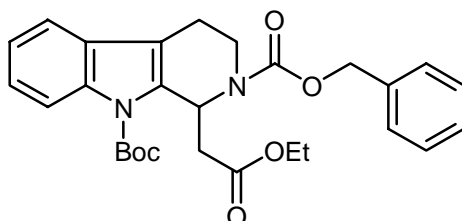
¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 21.32 (C-4), 39.31 (C-3), 46.46 (C-1), 49.47 (C-1'), 67.59 (Ph-CH₂), 108.7 (C-4a), 111.2 (C-8), 118.2 (C-7), 119.6 (C-5), 122.2 (C-6), 126.5 (C-4b), 127.9 (Ph-C-2'', Ph-C-6''), 128.2 (Ph-C-4''), 128.6 (Ph-C-3'', Ph-C-5''), 132.5 (C-9a), 136.1 (C-8a), 136.6 (Ph-C-1''), 155.2 (C-2''), 201.8 (C-2').

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 91 (100) [C₇H₇]⁺, (80) [M-C₇H₇]⁺, 213 (60) [M-Cbz]⁺, 348 (40) [M]⁺.

C₂₁H₂₀N₂O₃ (348.15)

5. Synthese des Aldehyds 118

5.1. 2-Benzyl-9-tert-butyl-1-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2,9-dicarboxylat (174)



Zu einer Lösung des Amins **121** (9.6 g, 24.5 mmol, 1.0 Äq.) in CH₃CN (80 mL, 3.0 mL pro mmol) wurde eine Lösung von 2,2-Dimethylpropionsäureanhydrid (6.8 g, 31.2 mmol, 1.27 Äq.) in CH₃CN (80 mL, 3.0 mL pro mmol Anhydrid) und DMAP (826 mg, 6.8 mmol, 0.28 Äq.) bei Raumtemperatur dazugegeben und die resultierende Reaktionsmischung wurde 12 h bei der selben Temperatur gerührt. Anschließend wurde mit 0.4 N HCl (160 mL) gequentscht und die organische Phase mit CH₂Cl₂ (2 x 160 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO₃- und NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt die Titelverbindung (11.2 g, 22.7 mmol, 93 %) als ein hellbraunes Öl.

R_f = 0.41 (EE/P = 1:4).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε) = 228.5 (0.557), 265.5 (0.336), 293.0 (0.093).

IR (KBr): ν = 2980 cm⁻¹ (CH), 1732 (C=O), 1457 (CH₂), 1424, 1323 (CH₃), 1141 (C-O), 1116, 1036 (OCH₂), 855, 749 (1,2-disubst. Benzol), 699 (monosubst. Benzol).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.16 (m, 3 H, CH₃), 1.60, 1.73 (2 s (Rotameres), 9 H, C(CH₃)₃), 2.60-3.10 (m, 4 H, 4-H₂, 1'-H₂), 3.32 (m_c, 1 H, 3-H_a), 3.99-4.15 (m, 2 H, CH₂), 4.40 (dd (Rotamere), 0.6 H, 3-H_b, J = 6.0, 14.4 Hz), 4.52 (m (Rotamere), 0.4 H, 3-H_b), 5.14, 5.18 (2 s (Rotameres), 2 H, Ph-CH₂), 6.27, 6.37 (2 dd, 1 H, 1-H, J = 3.5, 10.2 Hz), 7.18-7.44 (m, 8 H, 7-H, 8-H, 9-H, Ph-H), 8.18 (d, 1 H, 10-H, J = 7.0 Hz).

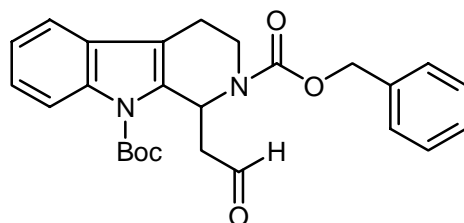
¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 14.11 (CH₃), 20.59, 21.26 (C-4), 28.08, 28.21 (C(CH₃)₃), 36.35, 36.80 (C-3), 38.96, 39.10 (C-1'), 49.86 (C-1), 60.66 (CH₂), 67.34,

67.75 (Ph-CH₂), 84.77 (C(CH₃)₃), 115.38 (C-5), 115.86 (C-10), 117.99, 118.10 (C-9), 122.87 (C-7), 124.64 (C-8), 124.74, 128.03, 128.23 (Ph-C-2'', 6'', 4''), 128.44 (Ph-C-3'', 5''), 128.63 (C-6), 133.53 (C-11), 136.30 (C-11), 136.68 (C-13), 136.68 (Ph-C-1''), 149.76 (N-12-C=O), 155.45 (N-2-C=O), 169.91, 170.15 (C-2').

MS (DCI-NH₃): m/z (%) = 510 (74) [M+18]⁺, 493 (38) [M+1]⁺.

C₂₈H₃₂N₂O₆ (492.23)

5.2. 2-Benzyl-9-tert-butyl-1-(2-oxoethyl)-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2,9-dicarboxylat (118)



Analog AAV 2 setzte man den Ester **174** (11.2 g, 22.7 mmol, 1.0 Äq.) mit DIBAH (27.2 mL, 27.2 mmol, 1.2 Äq., 1 M in Hexan) bei -78 °C in CH₂Cl₂ (230 mL) innerhalb von 2 h um. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (EE/P). Man erhielt die Titelverbindung (5.07 g, 11.3 mmol, 50 %) als einen farblosen Schaum.

R_f = 0.32 (EE/P = 1:2).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 228.5 (0.621), 264.5 (0.361), 293.0 (0.102).

IR (KBr): ν = 2979 cm⁻¹ (CH), 1725 (C=O), 1456 (CH₂), 1423, 1369 (CH₃), 1235 (O-Ar), 1143 (C-O), 1117, 1016 (OCH₂), 853, 751 (1,2-disubst. Benzol), 699 (monosubst. Benzol).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.58, 1.69 (2 s (Rotamere), 9 H, C(CH₃)₃), 2.50-3.30 (m, 5 H, 3-H_a, 4-H₂, 1'-H₂), 4.37, 4.51 (2 dd (Rotamere), 1 H, 3-H_b, J = 5.0, 13.8 Hz), 5.16 (dd, 2 H, Ph-CH₂, J = 15.0 Hz), 6.38, 6.53 (2 d (Rotamere), 1 H, 1-H, J = 8.9 Hz),

7.17-7.38 (m, 8 H, 7-H, 8-H, 9-H, Ph-H), 8.07 (d, 1 H, 10-H, $J = 7.5$ Hz), 9.77, 9.90 (2 d (Rotamere), 1 H, CHO, $J = 4.0$ Hz).

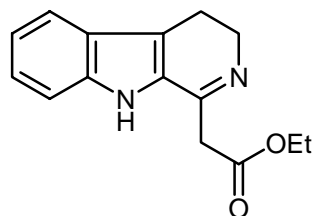
$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.41, 21.00$ (C-4), 28.08 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 36.39, 36.78 (C-3), 47.67 (C-1'), 48.16 (C-1), 67.46, 67.76 (Ph- CH_2), 84.60 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 115.43, 115.97 (C-5), 115.79 (C-10), 117.94, 118.03 (C-9), 122.92 (C-7), 124.51, 124.60 (C-8), 127.73, 128.03, 128.29 (Ph-C-2'', 4'', 6''), 128.41 (Ph-C-3'', 5''), 128.49 (C-6), 133.51 (C-13), 135.61 (C-11), 136.22 (Ph-C-1''), 149.85 (N-12-C=O), 155.47 (N-2-C=O), 200.07, 200.86 (C-2').

MS (DCI- NH_3): m/z (%) = 466 (100) $[\text{M}+18]^+$, 914 (3) $[2\text{M}+18]^+$.

$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ (448.20)

6. Synthese des enantiomerenreinen Esters S-123

6.1. Ethyl-2-(4,9-dihydro-3H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)acetate (124)



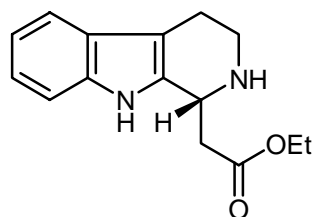
Analog AAV 4 setzte man das Amin **123** (10.0 g, 38.8 mmol, 1.0 Äq.) mit KMnO_4 (38.6 g, 244 mmol, 6.3 Äq.) bei 0 °C in THF (350 mL) innerhalb von 2 h um. Man erhielt die Titelverbindung (7.68 g, 30.0 mmol, 77 %) als ein braun-violetter Feststoff.

$R_f = 0.75$ (EE).

MS (DCI- NH_3): m/z (%) = 257 (100) $[\text{M}+1]^+$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (256.12)

6.2. (S)-Ethyl-2-(2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)acetate (123)

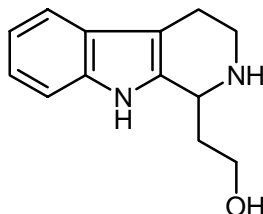


Analog AAV 7 setzte man das Imin **124** (50 mg, 195 μmol , 1.0 Äq.) mit dem Katalysator **125** (5.7 mg, 19.5 μmol , 0.1 Äq.) und einer Mischung von Ameisensäure / Net_3 (5 : 2, 0.1 mL) bei Raumtemperatur in CH_3CN (0.4 mL) für 42 h um. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (EE/P). Man erhielt die Titelverbindung (46 mg, 177 μmol , 91 %) als dunkelbraunes Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +23^\circ$ ($c = 0.2$, CHCl_3).

7. Synthese der Imine 167 und 168

7.1. 2-(2,3,4,9-Tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-1-yl)ethanol (164)



Analog AAV 3 setzte man den Ester **123** (500 mg, 1.94 mmol, 1.0 Äq.) mit LiAlH₄ (220 mg, 5.81 mmol, 3.0 Äq.) in THF (30.0 mL) innerhalb von 2 h um. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (EE/P). Man erhielt die Titelverbindung (344 mg, 1.61 mmol, 83 %) als einen weißen Schaum.

R_f = 0.53 (EE).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε) = 202.5 (0.910), 224.5 (1.690), 281.0 (0.368), 289.5 (0.298).

IR (KBr): ν = 3288 cm⁻¹ (NH, OH), 2925 (CH), 1452 (CH₂), 1301, 1157, 1112, 1063, 739 (Phenyl-H).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.91 (q, 2 H, 1-H₂, *J* = 6.0 Hz), 2.70 (m_c, 2 H, 4'-H₂), 3.00 (m_c, 1 H, 3'-H_a), 3.20 (dt, 1 H, 3'-H_b, *J* = 6.5, 15.5 Hz), 3.48 (s_b, 2 H, NH, OH), 3.80 (m_c, 2 H, 2-H₂), 4.19 (t, 1 H, 1'-H, *J* = 7.2 Hz), 7.10 (quind, 2 H, 2 x Ar-H, *J* = 1.5, 9.0 Hz), 7.24 – 7.28 (m, 1 H, Ar-H), 7.44 – 7.48 (m, 1 H, Ar-H), 8.56 (s, 1 H, Indol-H).

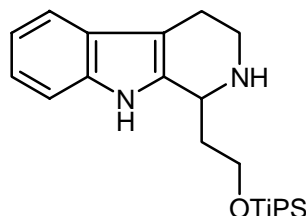
¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 22.49 (C-4'), 38.17 (C-1), 42.82 (C-3'), 52.70 (C-1'), 62.33 (C-2), 108.01 (C-5'), 110.75 (C-10'), 118.04 (C-7'), 119.01 (C-9'), 121.25 (C-8'), 127.55 (C-6'), 135.45 (C-12'), 136.44 (C-11').

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 43 (100) [C-CH₂-OH]⁺, 171 (17) [M-CH₂-CH₂-OH]⁺, 216 (3) [M]⁺.

C₁₃H₁₆N₂O (216.13)

7.2. 1-(2-(Triisopropylsilyloxy)ethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol

(166)



Analog AAV 1 setzte man den Alkohol **164** (170 mg, 785 μmol , 1.0 Äq.) mit TiPSCl (0.2 mL, 940 μmol , 1.2 Äq.), Imidazol (64 mg, 940 μmol , 1.2 Äq.) und DMAP (9.5 mg, 79 μmol , 0.1 Äq.) in DMF (2.5 mL) innerhalb von 12 h um. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (EE/P). Man erhielt die Titelverbindung (212 mg, 642 μmol , 82 %) als gelben Feststoff.

$R_f = 0.62$ (EE/P = 1:1).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ) = 193.5 (0.802), 227.5 (1.047), 281.5 (0.240).

IR (KBr): $\nu = 3395 \text{ cm}^{-1}$, 2936, 1657, 1452, 1264, 1210, 1111, 938, 741.

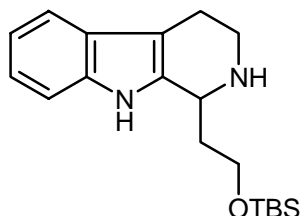
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.13$ (dd, 18 H, 3 x CH(CH₃)₂, $J = 3.0, 9.2$ Hz), 1.84-2.12 (m, 3 H, 3 x CH(CH₃)₂), 2.75 (m_c, 2 H, 4-H₂), 3.07 (ddd, 1 H, 3-H_a, $J = 8.5, 12.1, 19.3$ Hz), 3.33 (dt, 1 H, 3-H_b, $J = 8.5, 19.3$ Hz), 3.98 (t, 2 H, 1'-H₂, $J = 6.9$ Hz), 4.22 (m_c, 1 H, 1-H), 7.04-7.30 (m, 3 H, Indol-H), 7.50 (d, 1 H, $J = 11.0$ Hz), 9.17 (s_b, 1 H, Indol-NH).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.74$ (3 x CH(CH₃)₂), 17.86 (3 x CH(CH₃)₂), 22.49 (C-4), 38.17 (C-1'), 42.82 (C-3), 52.70 (C-1), 62.33 (C-2'), 108.01 (C-8), 110.75 (C-5), 118.04 (C-6), 119.01 (C-7), 121.25 (C-4a), 127.55 (C-4b), 135.45 (C-9a), 136.44 (C-8a).

MS (DCI-NH₃): m/z (%) = 373 (100) [M+1]⁺, 746 (4) [2M+1]⁺.

C₂₂H₃₆N₂OSi (372.26)

7.3. 1-(2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)ethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol (165)



Analog AAV 1 setzte man den Alkohol **164** (315 mg, 1.46 mmol, 1.0 Äq.) mit TBSCl (264 mg, 1.75 mmol, 1.2 Äq.), Imidazol (119 mg, 1.75 mmol, 1.2 Äq.) und DMAP (18.0 mg, 146 μ mol, 0.1 Äq.) in DMF (5.0 mL) innerhalb von 12 h um. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (EE/P). Man erhielt die Titelverbindung (242 mg, 733 μ mol, 50 %) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.64$ (EE/P = 1:1).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 202.0 (0.695), 224.5 (1.177), 281.5 (0.261), 289.5 (0.214).

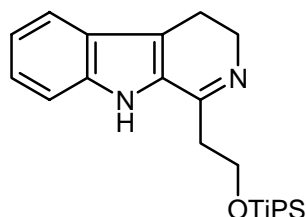
IR (KBr): $\nu = 3395$ cm⁻¹ 2927, 1455, 1300, 1255, 1116, 1077, 1028, 1009, 966, 838, 777, 735.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.05, 0.10$ (2 x s, 6 H, 2 x CH₃), 0.92 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.93-2.03 (m, 1 H, 1'-Ha), 2.13-2.21 (m, 1 H, 1'-Hb), 2.62-2.81 (m, 3 H, 3-Ha, 4-H₂), 2.95 (ddd, 1 H, 3-Hb, $J = 8.0, 12.2, 18.5$ Hz), 3.24-3.36 (m, 1 H, 1-H), 3.83 (m_c, 2 H, 2'-H₂), 6.81-7.09 (m, 2 H, Indol-H), 7.27 (d, 1 H, Indol-H, $J = 9.3$ Hz), 7.38 (d, 1 H, Indol-H, $J = 9.3$ Hz).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.36$ (2 x CH₃), 19.06 (C(CH₃)₃), 22.96 (C(CH₃)₃), 26.40 (C-4), 37.18 (C-1'), 43.37 (C-3), 52.96 (C-1), 62.24 (C-2'), 108.99 (C-6), 111.78 (C-8), 118.55 (C-5), 119.64 (C-7), 121.98 (C-4a), 128.63 (C-4b), 136.19 (C-9a), 137.65 (C-8a).

MS (DCI-NH₃): m/z (%) = 331 (100) [M+1]⁺, 348 (24) [M+18]⁺, 661 (6) [2M+1]⁺.

C₁₉H₃₀N₂OSi (330.21)

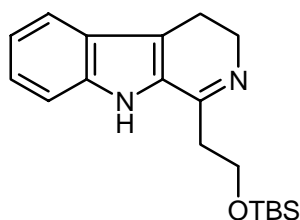
7.4. 1-(2-(Triisopropylsilyloxy)ethyl)-4,9-dihydro-3H-pyrido[3,4-b]indol (167)

Analog AAV 4 setzte man das Amin **166** (473 mg, 1.27 mmol, 1.0 Äq.) mit KMnO_4 (422 mg, 2.67 mmol, 2.1 Äq.) bei 0 °C in CH_3CN (12.0 mL) und MeOH (2.0 mL) innerhalb von 1 h bei 0 °C um. Man erhielt die Titelverbindung (362 mg, 0.98 mmol, 77 %) als einen braun-violetten Feststoff.

$R_f = 0.78$ (EE).

MS (DCI- NH_3): m/z (%) = 371 (100) $[\text{M}+1]^+$, 741 (32) $[2\text{M}+1]^+$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{OSi}$ (370.24)

7.5. 1-(2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)ethyl)-4,9-dihydro-3H-pyrido[3,4-b]indol (168)

Analog AAV 4 setzte man das Amin **165** (222 mg, 0.67 mmol, 1.0 Äq.) mit KMnO_4 (221 mg, 1.40 mmol, 2.1 Äq.) bei 0 °C in CH_3CN (6.0 mL) und MeOH (1.0 mL) innerhalb von 1 h bei 0 °C um. Man erhielt die Titelverbindung (176 mg, 0.54 mmol, 80 %) als einen braun-violetten Feststoff.

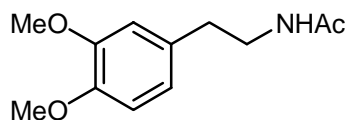
$R_f = 0.80$ (EE).

MS (DCI-NH₃): m/z (%) = 329 (100) [M+1]⁺, 676 (42) [2M+18]⁺.

C₁₉H₂₈N₂OSi (328.20)

8. Synthese des Modellsystems 172 zur Überprüfung der *Noyori-Reduktion*

8.1. *N*-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylacetamid (170)



Eine Lösung von 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin (4.5 g, 24.8 mmol, 1.0 Äq.) und DMAP (303 mg, 2.48 mmol, 0.1 Äq.) in CH_2Cl_2 (25.0 mL, 1.0 mL pro mmol Amin) wurde bei 0 °C mit NEt_3 (12.5 mL) versetzt. Acetanhydrid (2.5 mL) wurde tropfenweise bei derselben Temperatur zugegeben und das Reaktionsgemisch für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wurde mit H_2O (200 mL), 2 N HCl (100 mL), gesättigter NaHCO_3 - (2 x 200 mL) und NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt umkristallisiert (EE/P). Man erhielt die Titelverbindung (4.74 g, 21.2 mmol, 86 %) als farblose Kristalle.

$R_f = 0.71$ (CH_2Cl_2 :MeOH; 7:1).

Smp. = 94 °C.

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ): 201.5 nm (2.611), 230.0 (0.468), 280.0 (0.164).

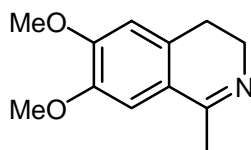
IR (KBr): $\nu = 3254 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 1634 (*N,N*-disubst. Amid), 1518 (C=C-Aromat), 1263 (O-Ar), 1156, 1139, 1020 (O- CH_3) 815 (aromat. H), 767, 611.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.90$ (s, 3 H, CH_3), 2.76 (t, 2 H, 1- H_2 , $J = 7.0$ Hz), 3.48 (dt, 2 H, 2- H_2 , $J = 6.0, 7.0$ Hz), 3.85 (s, 3 H, OCH_3), 3.86 (s, 3 H, OCH_3), 5.93 (s_b , 1 H, NH), 6.71-6.82 (m, 3 H, Aryl-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.08$ (CH_3), 35.01 (C-1), 40.64 (C-2), 55.65, 55.71 (2 x OCH_3), 111.15, 111.68, 120.42 (C-2', C-5', C-6'), 131.24 (C-1'), 147.44 (C-4'), 148.79 (C-3'), 169.97 (C=O).

MS (DCI- NH_3): m/z (%) = 241 (100) $[\text{M}+18]^+$, 447 (11) $[2\text{M}+1]^+$, 464 (11) $[2\text{M}+18]^+$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (223.12)

8.2. 6,7-Dimethoxy-1-methyl-3,4-dihydroisochinolin (171)

Das Amid **170** (6.0 g, 26.9 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Toluol (30.0 mL, 1.0 mL pro mmol) gelöst und POCl₃ (5.91 mL) langsam über 15 min zugegeben. Die Reaktionslösung wurde unter Reflux für 2 h gerührt und anschließend bei 4 °C für 12 h, wobei man eine gelbe Suspension erhielt. Der Rückstand wurde abfiltriert und mit kaltem Methanol und Essigester gewaschen. Dieser wurde dann umkristallisiert (MeOH/EE). Man erhielt die Titelverbindung (4.55 g, 22.2 mmol, 83 %) als einen weißen Feststoff.

R_f = 0.69 (CH₂Cl₂/MeOH = 7:1).

Smp. = 202-203 °C.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε): 231.0 nm (0.551), 243.5 (0.671), 301.5 (0.398), 352.0 (0.309).

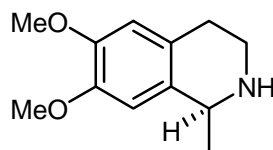
IR (KBr): ν = 2611 cm⁻¹, 1656 (C=N), 1565 (C=C-Aromat), 1335, 1278 (O-Ar), 1167, 1069 (OCH₃).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.36 (s, 3 H, CH₃), 2.64 (t, 2 H, 4-H₂, J = 7.0 Hz), 3.63 (td, 2 H, 3-H₂, J = 1.5, 7.0 Hz), 3.88 (s, 3 H, OCH₃), 3.92 (s, 3 H, OCH₃), 6.68 (s, 1 H, 5-H), 6.98 (s, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 19.38 (CH₃), 24.89 (C-4), 40.43 (C-3), 56.24, 56.38 (2 x OCH₃), 110.63 (C-8), 111.03 (C-5), 117.71 (C-9), 132.70 (C-10), 148.50 (C-7), 156.09 (C-6), 173.51 (C-1).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 205 (100) [M]⁺, 190 (48) [M-CH₃]⁺, 174 (9) [M-OCH₃]⁺.

C₁₂H₁₅NO₂ (205.11)

8.3. (S)-6,7-Dimethoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (172)

Zu einer Lösung von dem Imin **171** (1.35 g, 6.60 mmol, 1.0 Äq.) und den *in situ* generierten Katalysator **159** (430 mg, 0.66 mmol, 1.0 Äq.) in CH₃CN (13.2 mL, 2.0 mL pro mmol Imin) wurde ein azeotropisches Gemisch aus Ameisensäure und NEt₃ (5:2, 3.3 mL) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 17 h bei Raumtemperatur gerührt, durch Zugabe von gesättigter Na₂CO₃-Lösung auf pH 8–9 gebracht und mit Essigester (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (EE/MeOH/NEt₃) gereinigt und man erhielt die Titelverbindung (1.11 g, 5.34 mmol, 81 %) als braunes Öl.

R_f = 0.38 (CH₂Cl₂:MeOH; 7:1).

[α]_D²⁰ = 10.8° (*c* = 0.25, CHCl₃).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε): 201.0 nm (1.759), 282.5 (0.186).

IR (KBr): ν = 2932 cm⁻¹ (C-H), 1610, 1512 (C=C-Aromat), 1464 (CH₂), 1372 (CH₃), 1256, 1126, 1030 (OCH₃), 857, 790.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.42 (3 H, CH₃, *J* = 6.7 Hz), 1.66 (s_b, 1 H, NH), 2.55–2.88 (m, 2 H, 4-H₂), 2.99 (m_c, 1 H, 3-H_a), 3.25 (dt, 1 H, 3-H_b, *J* = 4.5, 12.0 Hz), 3.85 (s, 3 H, OCH₃), 3.86 (s, 3 H, OCH₃), 4.04 (q, 1 H, 1-H, *J* = 6.7 Hz), 6.57, 6.62 (2 H, 6-H, 7-H).

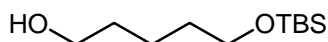
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 22.78 (CH₃), 29.48 (C-4), 41.77 (C-3), 51.13 (C-1), 55.73, 55.86 (2 x OMe), 108.89 (C-8), 111.62 (C-5), 126.72 (C-10), 132.39 (C-9), 147.07 (C-6), 147.15 (C-7).

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 192 (100) [M-CH₃]⁺, 207 (10) [M]⁺.

C₁₂H₁₇NO₂ (207.13)

9. Synthese der Acetale

9.1. 5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)pentan-1-ol (132)



Zu einer Lösung von Imidazol (32.0 g, 0.46 mol, 1.3 Äq.) in DMF (350 mL, 0.18 mL pro mmol Diol) wurde bei Raumtemperatur 1,5-Pentandiol (210 mL, 2.0 mol, 5.6 Äq.) dazugegeben und die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde TBSCl (54.0 g, 0.36 mol, 1.0 Äq.) zugetropft und weitere 30 min bei 0 °C gerührt, mit Ether (350 mL) verdünnt und dann mit H₂O (350 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (700 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Ether (4 x 700 mL) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde fraktioniert destilliert. Man erhielt die Titelverbindung (72.3 g, 0.33 mol, 92 %) als ein farbloses Öl.

R_f = 0.55 (P/EE = 1:1).

Smp. = 75 – 83 °C bei 0.3 mbar.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε): 297.5 nm (0.007).

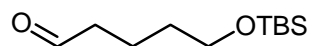
IR (KBr): ν = 3395 cm⁻¹, 2933, 2859, 1651, 1472, 1388, 1255, 1102, 939, 837, 776, 662.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.00 (s, 6 H, 2 x SiCH₃), 0.85 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.28-1.63 (m, 6 H, 2-H₂, 3-H₂, 4-H₂), 3.59 (q, 4 H, 1-H₂, 5-H₂, J = 6.3 Hz).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = -5.3 (SiCH₃), 18.3 (C(CH₃)₃), 22.0 (C-3), 25.9 (C(CH₃)₃), 32.4, 32.4 (C-2, C-4), 62.7, 63.1 (C-1, C-5).

MS (DCI-NH₃): m/z (%) = 236 (100) [M+18]⁺, 219 (97) [M+1]⁺.

C₁₁H₂₆O₂Si (218.17)

9.2. 5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)pentanal (133)

Variante 1:

Zu einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung von DMSO (5.24 mL, 74.0 mmol, 3.2 Äq.) in CH_2Cl_2 (70.0 mL, 3.0 mL pro mmol Alkohol) wurde eine auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ vorgekühlte Lösung von Oxalylchlorid (3.21 mL, 36.8 mmol, 1.6 Äq.) in CH_2Cl_2 (140 mL, 6.0 mL pro mmol Alkohol) durch eine Transferkanüle getropft. Nachdem 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt worden ist, wurde eine Lösung von dem Alkohol **132** (5.0 g, 23.0 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (45 mL, 2.0 mL pro mmol Alkohol) und nach weiteren 90 min NEt_3 (13.8 mL, 0.6 mL pro mmol Alkohol) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde noch weitere 5 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und dann 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Man gab H_2O (160 mL, 7.0 mL pro mmol Alkohol) zu und extrahierte mit CH_2Cl_2 (4 x 160 mL, 7.0 mL pro mmol Alkohol). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (EE/P) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (2.8 g, 13.0 mmol, 57 %) als leicht gelbliches Öl.

Variante 2:

Zu einer Lösung des Alkohols **132** (13.6 g, 62.4 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (240 mL, 3.8 mL pro mmol) wurde bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine wässrige 1 M KBr-Lösung (3.12 mL, 3.12 mmol, 0.05 Äq.), TEMPO (98 mg, 0.62 mmol, 10 mol-%) und eine frisch zubereitete Lösung bestehend aus einer 1:1-Mischung aus einer 2.1 M wässrigen NaClO -Lösung (17.8 mL, 37.4 mmol, 0.6 Äq., wässrige Lösung mit 13 % aktivierten Chlor) und gesättigter NaHCO_3 (17.8 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h sehr stark bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurden die Phasen getrennt und die wässrige mit dem-selben Volumen an Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H_2O und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt

säulenchromatographisch (EE/P) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (4.98 g, 32.1 mmol, 74 %) als ein leicht gelbliches Öl.

$R_f = 0.70$ (P/EE = 3:1).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 226.0 nm (0.031).

IR (KBr): $\nu = 3395$ cm⁻¹, 2713, 1729, 1472, 1389, 1256, 1102, 1008, 837, 776, 662.

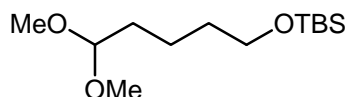
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.00$ (s, 6 H, 2 x SiCH₃), 0.86 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.42-1.78 (m, 4 H, 3-H₂, 4-H₂), 2.41 (dt, 2 H, 2-H₂, $J = 1.8, 7.3$ Hz), 3.58 (t, 2 H, 5-H₂, $J = 5.6$ Hz), 9.73 (t, 1 H, 1-H, $J = 1.8$ Hz).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.3$ (SiCH₃), 18.3 (C(CH₃)₃), 18.6 (C-3), 25.9 (C(CH₃)₃), 32.1 (C-4), 43.6 (C-2), 62.6 (C-5), 202.7 (C-1).

MS (DCI-NH₃): m/z (%) = 234 (100) [M+18]⁺, 450 (42) [2 x M+18]⁺.

C₁₁H₂₄O₂Si (216.15)

9.3. *tert*-Butyl-(5,5-dimethoxypentyloxy)dimethylsilan (134)



K-10 Montmorellonit-Pulver (77.0 g, 1.38 g pro mmol Aldehyd) wurde mit CH(OMe)₃ (57.8 mL, 1.04 mL pro mmol Aldehyd) und MeOH (57.8 mL, 1.04 mL pro mmol Aldehyd) gemischt. Die resultierende Mischung wurde einige Minuten gerührt und dann abfiltriert. Der nasse Filterkuchen wurde sofort weiterverarbeitet. Der Aldehyd **133** (12.0 g, 55.6 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit 2/3 der Menge der Suspension aus K-10 Montmorellonit und CH(OMe)₃ in CH₂Cl₂ (240 mL, 4.2 mL pro mmol) für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde über Celite 521 filtriert, hintereinander mit gesättigter NaHCO₃-, H₂O und NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (EE/P) gereinigt und man erhielt die Titelverbindung (10.9 g, 41.6 mmol, 75 %) als leicht gelbliches Öl.

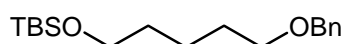
$R_f = 0.64$ (EE/P = 1:4).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.02$ (s, 6 H, 2 x SiCH_3), 0.92 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.29-1.56 (m, 6 H, 2- H_2 , 3- H_2 , 4- H_2), 3.29 (s, 6 H, 2 x OCH_3), 3.79 (t, 2 H, 1- H_2 , $J = 6.8$ Hz), 4.22 (t, 1 H, 5-H, $J = 6.2$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.72$ (SiCH_3), 16.08 (C-3), 18.16 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.81 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 33.54 (C-2), 33.87 (C-4), 54.53 (OCH_3), 103.93 (C-5).

$\text{C}_{14}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$ (276.21)

9.4. (5-(Benzyloxy)pentyl)-(*tert*-butyl)dimethylsilan (137)



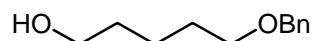
Zu einer Lösung des Alkohols **132** (4.36 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.) in THF (20.0 mL, 1.0 mL pro mmol) wurde bei Raumtemperatur NaH (0.96 g, 24.0 mmol, 1.2 Äq., 60 %-ig in Weißöl) und Benzylbromid (4.10 g, 24.0 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 12 h bei Raumtemperatur gerührt, mit der doppelten Menge Ether (40.0 mL) verdünnt und die organische Phase mit H_2O (40 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen. Es wurde über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (EE/P) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (3.74 g, 12.1 mmol, 60 %) als ein farbloses Öl.

$R_f = 0.59$ (EE/P = 1:24).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.01$ (s, 6 H, 2 x CH_3), 0.85 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.16-1.68 (m, 6 H, 2- H_2 , 3- H_2 , 4- H_2), 3.43 (t, 2 H, 5- H_2 , $J = 9.5$ Hz), 3.56 (t, 2 H, 1- H_2 , $J = 8.5$ Hz), 4.46 (s, 2 H, Benzyl- H_2), 7.28-7.32 (m, 5 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.82$ (SiCH_3), 18.14 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 21.94 (C-3), 25.68 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 30.01 (C-4), 33.29 (C-2), 65.28 (C-1), 72.02 (C-5), 74.93 (Ph- CH_2), 127.42, 127.98, 128.75, 137.50 (Ph-C).

$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$ (308.22)

9.5. 5-(Benzyloxy)pentan-1-ol (136)

Variante 1:

Zu einer Lösung des Silylethers **137** (3.6 g, 11.8 mmol, 1.0 Äq.) in THF (120 mL, 10.0 mL pro mmol) gab man bei Raumtemperatur TBAF-Trihydrat (14.89 g, 47.2 mmol, 4.0 Äq.) zu und ließ für 20 h rühren. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf Kieselgel (36.0 g, 3.0 g pro mmol) adsorbiert und das Rohprodukt säulenchromatographisch (EE/P) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (1.84 g, 9.51 mmol, 81 %) als ein leicht gelbliches Öl.

Variante 2:

Zu einer Lösung von 1,5-Pentandiol (30.0 g, 30.3 mL, 288 mmol, 1.0 Äq.) in THF (400 mL, 1.4 mL pro mmol) wurde in kleinen Portionen NaH (11.8 g, 297 mmol, 1.03 Äq., 60 %-ig in Weißöl) gegeben und die Suspension für 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung Benzylbromid (19.32 g, 13.44 mL, 113 mmol, 0.39 Äq.) in THF (70.0 mL, 0.6 mL pro mmol Chlorid) zugetropft und die Suspension unter Reflux für 36 h gerührt. Es wurde auf 0 °C gekühlt und mit H₂O (30.0 mL) gequentscht. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und die wässrige mit Ether (3 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (EE/P) gereinigt und man erhielt die Titelverbindung (19.2 g, 99.2 mmol, 87.8 %) als ein farbloses Öl.

$R_f = 0.15$ (EE/P = 1:4).

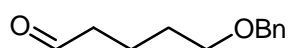
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.22-1.72$ (m, 6 H, 2-H₂, 3-H₂, 4-H₂), 1.81 (s_b, 1 H, OH), 3.48 (t, 2 H, 5-H₂, $J = 9.5$ Hz), 3.63 (t, 2 H, 1-H₂, $J = 9.0$ Hz), 4.50 (s, 2 H, Ph-CH₂), 7.26-7.36 (m, 5 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.99$ (C-3), 32.40 (C-4), 33.31 (C-2), 62.89 (C-1), 72.98 (C-5), 75.52 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 126.65, 127.97, 138.20 (Ph-C).

MS (DCI- NH_3): m/z (%) = 212 (19) $[\text{M}+18]^+$, 195 (2) $[\text{M}+1]^+$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (194.13)

9.6. 5-(Benzyloxy)pentanal (138)



Zu einer Lösung des Alkohols **136** (18.5 g, 95.4 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (300 mL, 3.8 mL pro mmol) wurde bei 0 °C eine wässrige 1 M KBr-Lösung (9.54 mL, 9.54 mmol, 0.05 Äq.), TEMPO (297 mg, 1.90 mmol, 10 mol-%) und eine frisch zubereitete Lösung bestehend aus einer 1:1-Mischung aus einer 0.5 M wässrigen NaClO -Lösung (232.4 mL, 114.4 mmol, 1.2 Äq.) und gesättigter NaHCO_3 (232.4 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h sehr stark bei 0 °C gerührt. Anschließend wurden die Phasen getrennt und die wässrige mit demselben Volumen an Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H_2O und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (EE/P) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (15.1 g, 78.6 mmol, 82 %) als ein leicht orangenes Öl.

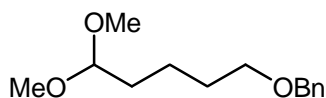
$R_f = 0.53$ (EE/P = 1:4).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.46\text{-}1.62$ (m, 4 H, 3- H_2 , 4- H_2), 2.40 (dt, 2 H, 2- H_2 , $J = 2.0, 6.8$ Hz), 3.37 (t, 2 H, 5- H_2 , $J = 4.9$ Hz), 7.31-7.39 (m, 5 H, Ph-H), 9.72 (d, 1 H, 1-H, $J = 2.0$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.63$ (C-3), 29.52 (C-4), 44.35 (C-2), 72.04 (C-5), 74.9 (CH_2Ph), 126.98, 128.54, 138.22 (Ph-C), 202.12 (C=O).

MS (DCI- NH_3): m/z (%) = 402 (6) $[2\text{M}+18]^+$, 210 (100) $[\text{M}+18]^+$, 193 (5) $[\text{M}+1]^+$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (192.12)

9.7. ((5,5-Dimethoxy-pentyloxy)methyl)benzol (139)

K-10 Montmorellonit-Pulver (71.9 g, 1.38 g pro mmol Aldehyd) wurde mit $\text{CH}(\text{OMe})_3$ (54.2 mL, 1.04 mL pro mmol Aldehyd) und MeOH (54.2 mL, 1.04 mL pro mmol Aldehyd) gemischt. Die resultierende Mischung wurde einige Minuten gerührt und dann abfiltriert. Der nasse Filterkuchen wurde sofort weiterverarbeitet. Der Aldehyd **138** (10.0 g, 52.1 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit 2/3 der Menge der Suspension aus K-10 Montmorellonit und $\text{CH}(\text{OMe})_3$ in CH_2Cl_2 (220 mL, 4.2 mL pro mmol) für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde über Celite 521 filtriert, hintereinander mit gesättigter NaHCO_3 -, H_2O und NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (EE/P) gereinigt und man erhielt die Titelverbindung (9.84 g, 41.3 mmol, 79 %) als leicht gelbliches Öl.

$R_f = 0.58$ (EE/P = 1:6).

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ): 205.5 nm (0.407), 251.5 (0.013), 257.5 (0.013), 263.0 (0.010).

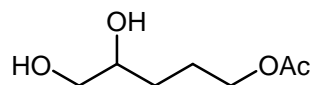
IR (KBr): $\nu = 2945 \text{ cm}^{-1}$, 1454, 1363, 1119, 736, 698.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.29\text{-}1.59$ (m, 6 H, 2- H_2 , 3- H_2 , 4- H_2), 3.24 (s, 6 H, 2 x OCH_3), 3.37 (t, 2 H, 5- H_2 , $J = 5.5$ Hz), 4.19 (t, 1 H, 1-H, $J = 6.5$ Hz), 4.63 (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 7.31-7.39 (m, 5 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.43$ (C-3), 30.20 (C-4), 34.12 (C-2), 53.47 (OCH_3), 72.08 (C-5), 74.94 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 127.23, 129.04, 136.99 (Ph-C).

MS (DCI- NH_3): m/z (%) = 495 (7) $[2\text{M}+18]^+$, 256 (9) $[\text{M}+18]^+$.

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (238.16)

9.8. 4,5-Dihydroxypentylacetat (163)

Zu einer refluxierenden Lösung von Acetanhydrid (170 mL, 0.34 mL pro mmol Alkohol) und Zinkchlorid (0.83 g, 6.1 mmol, 0.12 Äq.) wurde langsam Tetrahydrofurfurylalkohol (51.0 g, 48.4 mL, 500 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft und die Reaktionslösung für weitere 24 h unter Rühren refluxiert. Anschließend wurde fraktioniert destilliert. Man erhielt Pentan-1,2,5-tyltriacetat (56.5 g, 230 mmol, 70 %) und 4,5-Dihydroxypentylacetat (12.6 g, 78 mmol, 16 %) als farbloses Öl.

R_f = 0.44 (EE/P = 1:2).

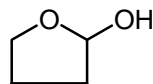
Sdp. = 67 °C bei 3.5 Torr.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.52-1.66 (m, 1 H, 3-H_a), 1.82-2.09 (m, 3 H, 3-H_b, 4-H₂), 2.07 (s, 3 H, CH₃), 3.72-4.19 (m, 1-H₂, 2-H, 5-H₂).

C₁₁H₁₈O₆ (246.11)

10. Synthese des Dienophils 122

10.1. Tetrahydrofuran-2-ol (141)



Zu einer rührenden Lösung von γ -Butyrolacton (10.0 g, 116 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (116 mL, 1.0 mL pro mmol) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ langsam DIBAH (136 mL, 136 mmol, 1.17 Äq., 1 M Lösung in Hexan) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, auf Raumtemperatur gebracht und anschließend mit MeOH (90.0 mL) versetzt, wobei die Lösung zu gelieren begann. Darauf hin wurde soviel einer gesättigten K^+/Na^+ -Tartrat-Lösung dazugegeben, bis man eine klare Lösung erhielt. Dazu wurde weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit CH_2Cl_2 (3 x 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (EE/P) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (7.26 g, 82.5 mmol, 71 %) als farbloses Öl.

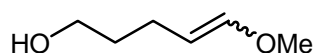
$R_f = 0.35$ (EE/P = 1:4).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.52\text{-}1.66$ (m, 1 H, 3- H_a), $1.82\text{-}2.09$ (m, 3 H, 3- H_b , 4- H_2), 2.07 (s, 3 H, CH_3), $3.72\text{-}4.19$ (m, 1- H_2 , 2-H, 5- H_2).

MS (DCI- NH_3): m/z (%) = 88 (100) [$\text{M-}18+18$] $^+$.

$\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ (88.05)

10.2. 5-Methoxy-pent-4-en-1-ol (148)



In einen getrockneten Kolben wurde (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (33.0 g, 96.5 mmol, 2.4 Äq.) für 1 h an die Hochvakuumpumpe angeschlossen, um alle

Feuchtigkeit zu entfernen. Anschließend wurde THF (200 mL, 2.0 mL pro mmol Chlorid) dazugegeben und die Suspension auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. n-BuLi (38.6 mL, 120.6 mmol, 3.0 Äq.) wurde tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung für 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Danach wurde eine Lösung des Lactols **141** (3.54 g, 40.2 mmol, 1.0 Äq.) in THF (50.0 mL) zugetropft und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (200 mL) gequentscht, die Lösung mit Ether (200 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ether (2 x 200 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (EE/P) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (2.96 g, 25.5 mmol, 63 %) als leicht orangenes, flüssiges Öl.

$R_f = 0.47$ (EE/P = 1:4).

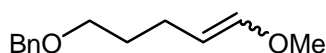
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.60$ (m, 2 H, 2- H_2), 2.02 (q, 1 H, 3- H_a , $J = 7.5$ Hz), 2.15 (q, 2 H, 3- H_b , OH, $J = 7.5$ Hz), 3.51 (s, 1.5 H, OCH_3), 3.59 (s, 1.5 H, OCH_3), 3.63 (q, 2 H, 1- H_2 , $J = 6.5$ Hz), 4.37 (dt, 0.5 H, 4-H, $J = 8.0, 13.9$ Hz), 4.73 (dt, 0.5 H, 4-H, $J = 7.3, 12.8$ Hz), 5.94 (dt, 0.5 H, 5-H, $J = 1.4, 6.0$ Hz), 6.32 (dt, 0.5 H, 5-H, $J = 1.2, 13.6$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.60, 23.92$ (C-3), 31.83, 33.41 (C-2), 55.82, 59.46 (OCH_3), 61.69, 62.03 (C-1), 102.19, 105.61 (C-4), 146.74, 147.25 (C-5).

MS (DCI- NH_3): m/z (%) = 134 (100) $[\text{M}+18]^+$, 250 (12) $[2\text{M}+18]^+$, 117 (7) $[\text{M}+1]^+$, 151 (5) $[\text{M}+17+18]^+$.

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2$ (116.08)

10.3. 1-Benzoyloxy-5-methoxypent-4-en (122)



Zu einer Lösung von dem Alkohol **148** (2.83 g, 24.4 mmol, 1.0 Äq.) in THF (60.0 mL, 2.5 mL pro mmol) wurde NaH (1.17 g, 29.3 mmol, 1.2 Äq., 60 %-ig in Weißöl) und Benzylbromid (3.5 mL, 29.3 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung für

20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit der doppelten Menge Ether (120 mL) verdünnt und die organische Phase mit H₂O (120 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (120 mL) gewaschen. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt die Titelverbindung (4.62 g, 22.4 mmol, 92 %) als farbloses Öl.

R_f = 0.30 (EE/P = 1:2).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.56 (m_c, 2 H, 2-H₂), 1.94 (q, 1 H, 3-H_a, *J* = 7.5 Hz), 2.04 (q, 1 H, 3-H_b, *J* = 7.5 Hz), 3.37 (q, 2 H, 1-H₂, *J* = 5.6 Hz), 3.50 (s, 1.5 H, OCH₃), 3.59 (s, 1.5 H, OCH₃), 4.37 (dt, 0.5 H, 4-H, *J* = 8.0, 13.9 Hz), 4.67 (dt, 0.5 H, 4-H, *J* = 7.3, 12.8 Hz), 4.69 (s, 2 H, CH₂-Ph), 5.94 (dt, 0.5 H, 5-H, *J* = 1.4, 6.0 Hz), 6.41 (dt, 0.5 H, 5-H, *J* = 1.2, 13.6 Hz), 7.33-7.42 (5 H, Ph-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 24.92, 26.31 (C-3), 29.83, 31.53 (C-2), 55.82, 58.86 (OCH₃), 72.69, 74.03 (C-1), 75.87 (CH₂Ph), 102.19, 105.44 (C-4), 125.79, 126.90, 183.21 (Ph-C), 145.64, 149.33 (C-5).

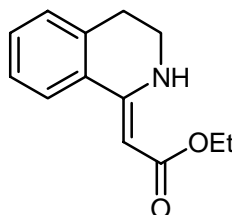
MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 91 (72) [M-OCH₂CH₂CH₂CH=CHOMe]⁺, 107 (18) [M-CH₂CH₂CH₂CH=CHOMe]⁺.

C₁₃H₁₈O₂ (206.13)

B) Versuche zur Synthese von Camptothecin (44)

11. Synthese des Modellsystems 218 zur Überprüfung der Totalsynthese von Camptotecin

11.1. 2-(3,4-Dihydroisochinolin-1(2H)-yliden)essigsäureethylester (214)



Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 3-Oxo-3-(phenylethylamino)propansäureethylester (4.5 g, 19.0 mmol, 1.0 Äq.) und DMAP (6.96 g, 57.0 mmol, 3.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (513 mL, 27.0 mL pro mmol Ester) wurde innerhalb von 15 min eine auf 0 °C vorgekühlte Lösung von Tf₂O (16.1 mL, 95.0 mmol, 5.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (17.3 mL, 0.91 mL pro mmol Ester) zugetropft. Man ließ auf Raumtemperatur kommen und rührte die Reaktionsmischung für 5 Tage. Anschließend wurde mit CH₂Cl₂ (750 mL) verdünnt, mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung (400 mL), 20 %-iger Essigsäure (400 mL) und wieder mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung (400 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Man entfernte das Lösungsmittel im Vakuum und reinigte das Rohprodukt säulenchromatographisch (Alox neutral, EE). Man erhielt die Titelverbindung (2.88 g, 13.3 mmol, 70 %) als braun-rötliches Öl.

R_f = 0.94 (Alox N, EtOAc).

IR (Film): $\nu = 3295 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 2978 (CH), 1649, 1601 (C=C), 1568, 1483, 1266, 1160 (C-OEt), 1034 (O-Et), 771 (*ortho* disubst. Ar).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ): 205.5 nm (4.347), 247.0 (4.035), 332.5 (3.998).

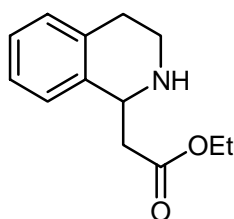
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.30$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, CH₃), 2.91 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H, 4-H₂), 3.44 (td, $J = 6.4, 3.3$ Hz, 2 H, 3-H₂), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 5.17 (s, 1 H, 2'-H), 7.14 – 7.41 (m, 3 H, Ar-H), 7.67 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1 H, 8-H), 9.06 (s_b, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): δ =14.65 (CH_3), 29.03 (C-4), 38.74 (C-3), 58.63 (OCH_2), 78.11 (C-2'), 125.2 (C-8), 126.9 (C-6), 128.2 (C-7), 129.6 (C-8a), 130.3 (C-5), 136.4 (C-4a), 156.2 (C-1), 171.3 (CO_2Et).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 217.1 (36) $[\text{M}]^+$, 172.1 (34) $[\text{M}-\text{OEt}]^+$, 145.1 (100) $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}+1]^+$, 115.1 (44) $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}-\text{CH}_2\text{NH}]^+$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (217.11)

11.2. 2-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-1-yl)essigsäureethylester (215)



Variante 1:

Analog AAV 3 setzte man den Ester **214** (1.5 g, 6.8 mmol, 1.0 Äq.) mit LiAlH_4 (0.78 g, 20.5 mmol, 3.0 Äq.) in THF (70.0 mL) innerhalb von 5 h um. Man erhielt die Titelverbindung (1.2 g, 6.8 mmol, 97 %) als ein hellbraunes Öl.

Variante 2:

Zu einer Lösung des Esters **214** (2.2 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) in Ethanol (15.0 mL) und Eisessig (11.0 mL) in einem Hydrierkolben gab man Pd/C (0.44 g, 4.66 mol-%, 10 %) und ließ die Suspension unter einer H_2 -Atmosphäre (4.0 bar) schütteln. Der Katalysator wurde abfiltriert und Ethanol im Vakuum entfernt. Die verbleibende Lösung wurde mit H_2O (25 mL) verdünnt und mit K_2CO_3 vorsichtig auf pH 8–10 gebracht. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit EE (2 x 25 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (EE) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (1.6 g, 7.3 mmol, 73 %) als hellbraunes Öl.

$R_f = 0.28$ (EtOAc/MeOH 4:1).

IR (Film): $\nu = 3348 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 2980 (CH), 1731 (C=O), 1655, 1455, 1370, 1176 (C–OEt), 1036 (O–Et), 747 (*ortho* disubst. Ar).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ): 265.5 nm (3.168), 272.5 (3.506), 296.0 (3.559).

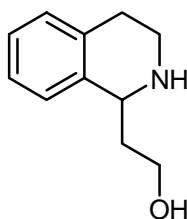
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.27$ (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H, CH₃), 2.27 (s_b, 1 H, NH), 2.65 – 3.30 (m, 6 H, 3-H₂, 4-H₂, 2'-H₂), 4.18 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4.47 (dd, $J = 9.4, 3.6$ Hz, 1 H, 1-H), 7.05 – 7.19 (m, 4 H, Ar-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.18$ (CH₃), 29.76 (C-4), 40.59, 41.34 (C-2', C-3), 52.64 (C-1), 60.53 (OCH₂), 125.9, 126.3, 129.4 (Ar), 135.4 (C-8a), 137.5 (C-4a), 172.3 (CO₂Et).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 219.2 (4) [M]⁺, 132.1 (100) [M–CH₂CO₂Et]⁺, 117.1 (8) [M–CH₂CO₂Et–NH]⁺.

C₁₃H₁₇NO₂ (219.13)

11.3. 2-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-1-yl)ethanol (216)



Analog AAV 3 setzte man den Ester **215** (1.5 g, 6.8 mmol, 1.0 Äq.) mit LiAlH₄ (0.78 g, 20.5 mmol, 3.0 Äq.) in THF (70.0 mL) innerhalb von 5 h um. Man erhielt die Titelverbindung (1.2 g, 6.8 mmol, 97 %) als ein hellbraunes Öl.

$R_f = 0.22$ (EtOAc/MeOH 4:1).

IR (Film): $\nu = 3297 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 2924 (CH), 1603, 1454, 1066 (CH₂–OH), 742 (*ortho* disubst. Ar).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ): 194.0 nm (4.515), 257.5 (2.963), 265.0 (2.974), 272.5 (2.967), 294.5 (2.927).

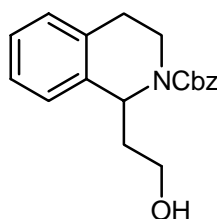
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.83 – 2.02 (m, 1 H, 1'-H), 2.02 – 2.30 (m, 1 H, 1'-H), 2.62 – 2.95 (m, 2 H, 4-H₂), 2.95 – 3.13 (m, 1 H, 3-H), 3.15 – 3.23 (m, 1 H, 3-H), 3.65 (s_b, 1 H, OH), 3.72 – 4.00 (m, 2 H, 2'-H₂), 4.27 (dd, J = 9.3, 3.1 Hz, 1 H, 1-H), 6.97 – 7.35 (m, 4 H, Ar-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 29.25 (C-4), 35.97 (C-1'), 39.49 (C-3), 56.86 (C-1), 62.77 (C-2'), 126.0, 126.2, 126.2, 129.4 (Ar), 134.8, 138.0 (C-4a, C-8a).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 355.4 (2) [2 M+1]⁺, 178.1 (100) [M+1]⁺.

C₁₁H₁₅NO (177.12)

11.4. Benzyl-1-(2-hydroxyethyl)-3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-carboxylat (**217**)



Zu einem heftig gerührten Zweiphasensystem von **216** (1.0 g, 5.65 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (22.0 mL) und gesättigter NaHCO₃-Lösung (22.0 mL) wurde bei Raumtemperatur Chlorameisensäurebenzylester (1.1 g, 0.88 mL, 6.22 mmol, 1.2 Äq.) tropfenweise gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 3.5 h unter Rückfluss gerührt, anschließend die Phasen getrennt und die wässrige mit CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (EE/P) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (1.26 g, 4.28 mmol, 75 %) als orangenes Öl.

R_f = 0.63 (EtOAc).

IR (Film): ν = 3444 cm⁻¹ (OH), 2947 (CH), 1695 (C=O), 1428, 1333 (O-CO), 1228 (CH₂-OCO), 1122 (O-CO st sy), 1055 (CH₂-OH), 761 (*ortho* disubst. Ar), 698 (monosubst. Ar).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 257.5 nm (2.729), 263.5 (2.763), 271.0 (2.626).

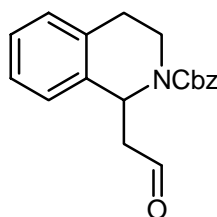
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.71 – 1.90 (m, 1 H, 1'-H), 1.92 – 2.25 (m, 1 H, 1'-H), 2.75 (dt, J = 16.1, 4.2 Hz, 1 H, 4-H), 2.85 – 3.05 (m, 1 H, 4-H), 3.16 – 3.34 (m, 1 H, 3-H), 3.47 – 3.77 (m, 2 H, 2'-H₂), 3.80 – 4.04 (s_b, 1 H, OH), 4.13 (dt, J = 13.2, 4.2 Hz, 1 H, 3-H), 5.17 (d, J = 12.3 Hz, 1 H, PhCH₂), 5.25 (d, J = 12.3 Hz, 1 H, PhCH₂), 5.36 (dd, J = 11.9, 3.3 Hz, 1 H, 1-H), 7.07 – 7.25 (m, 4 H, Ar-H), 7.31 – 7.45 (m, 5 H, Ph-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 28.90 (C-4), 38.59, 39.22 (C-1', C-3), 51.52 (C-1), 58.71 (C-2'), 67.89 (Ph-CH₂), 126.7, 126.9, 127.2, 128.1, 128.4, 128.8, 129.0 (Ar, Ph), 133.9, 136.7, 137.5 (C-4a, C-8a, CPh-CH₂), 157.0 (NCO₂)

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 640.5 (1) [2 M+18]⁺, 329.3 (51) [M+18]⁺, 312.2 (31) [M+1]⁺, 178.1 (100) [M-Cbz+2 H]⁺.

C₁₉H₂₁NO₃ (311.15)

11.5. Benzyl-1-(2-oxethyl)-3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-carboxylat (218)



Zu einer Suspension des *Dess-Martin*-Reagenzes (636 mg, 1.5 mmol, 1.5 Äq.) in CH₂Cl₂ (10.0 mL) wurde bei 0 °C tropfenweise eine Lösung von dem Alkohol **217** (296 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (5.0 mL) gegeben. Man ließ auf Raumtemperatur kommen und 1.5 h rühren. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ether (10.0 mL) verdünnt und mit 1 N NaOH-Lösung (20.0 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit geättigter NaCl-Lösung (20.0 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (EE/P) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (241 mg, 0.78 mmol, 78 %) als farbloses Öl.

R_f = 0.65 (EtOAc).

IR (Film): $\nu = 2932 \text{ cm}^{-1}$ (CH), 1697 (C=O, Cbz und CHO), 1428, 1327 (O–CO), 1296, 1226 (CH₂–OCO), 1122 (O–CO), 765 (*ortho* disubst. Ar), 699 (monosubst. Ar).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ): 257.0 nm (2.916), 263.5 (2.916), 271.5 (2.812).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.97 - 4.33$ (m, 4 H, 4-H₂, 2'-H₂), 3.20 – 3.55 (m, 1 H, 3-H), 2.70 – 3.09 (m, 1 H, 3-H), 5.13 (d, $J = 12.3$ Hz, 1 H, PhCH₂-), 5.20 (d, 12.3 Hz, 1 H, PhCH₂-), 5.64 – 5.90 (m, 1 H, 1-H), 7.10 – 7.25 (m, 4 H, Ar-H), 7.33 – 7.41 (m, 5 H, Ph-H), 9.69 – 9.94 (m, 1 H, CHO).

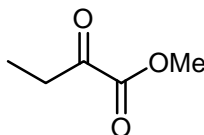
¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 28.47$ (C-4), 38.75 (C-3), 50.37 (C-2'), 51.13 (C-1), 67.43 (Ph-CH₂), 126.7, 127.2, 127.9, 128.1, 128.2, 128.5, 129.0 (Ar, Ph), 129.2 (C-8a), 134.1 (CPh-CH₂), 135.6 (C-4a), 155.4 (NCO₂), 200.1 (CHO).

MS (DCI-NH₃) m/z (%) = 636.5 (3) [2M+18]⁺, 327.3 (28) [M+18]⁺, 310.2 (100) [M+1]⁺, 266.2 (20) [M-CH₂CHO]⁺.

C₁₉H₁₉NO₃ (309.14)

12. Versuche zur Synthese des Dienophils 129

12.1. 2-Oxobuttersäuremethylester (219)



Zu einer rührenden Lösung von α -Ketobuttersäure (3.06 g, 30.0 mmol, 1.0 Äq.), 2,2-Dimethoxypropan (48.0 mL, 1.6 mL pro mmol) und MeOH (12.0 mL, 0.4 mL pro mmol) wurde TMSCl (0.38 mL, 3.0 mmol, 0.1 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Man erhielt die Titelverbindung (3.29 g, 28.4 mmol, 95 %) als gelbliche Flüssigkeit.

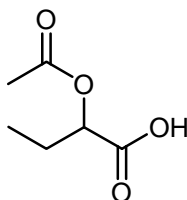
$R_f = 0.78$ (EE/P = 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.06$ (t, 3 H, CH_3 , $J = 10.4$ Hz), 2.81 (q, 2 H, CH_2 , $J = 10.4$ Hz), 3.80 (s, 3 H, OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.42$ (C-4), 24.61 (C-3), 52.20 (OCH_3), 161.26 (C-1), 197.18 (C-2).

$\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3$ (116.05)

12.2. 2-Acetoxybuttersäure (223)



Zu einer Lösung von 2-Aminobuttersäure (3.09 g, 30.0 mmol, 1.0 Äq.) in Eisessig (90.0 mL, 3.0 mL pro mmol) wurde portionsweise unter Kühlung mit einem Eis-Wasser-Bad NaNO_2 (4.14 g, 60.0 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Es wurde für 1 h bei

Raumtemperatur gerührt und anschließend die Essigsäure im Vakuum entfernt. Nach Zugabe von H₂O (90.0 mL) wurde die wässrige Phase mit EE (3 x 90.0 mL) und Ether (3 x 90.0 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Man erhielt die Titelverbindung (1.62 g, 11.2 mmol, 37 %) als gelbliche Flüssigkeit.

R_f = 0.14 (EE/P = 1:4).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (t, 3 H, 4-h, *J* = 11.8 Hz), 1.89 (m_c, 2 H, 3-H₂), 2.12 (s, 3 H, CH₃), 4.95 (q, 1 H, 2-H, *J* = 10.6 Hz), 9.48 (s_b, 1 H, OH).

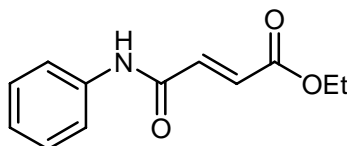
¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 7.73 (C-4), 21.54 (CH₃), 22.88 (C-3), 86.72 (C-2), 173 (C=O), 174.97 (C-1).

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 99 (80) [M-OAc]⁺, 131 (48) [M-CH₃]⁺.

C₆H₁₀O₄ (146.06)

13. Versuche zur Synthese des Aldehyds 130

13.1. 4-Oxo-4-(phenylamino)but-2-ensäureethylester (200)



Fumarsäuremonoethylester (1.44 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit SOCl_2 (3.26 mL, 45.0 mmol, 4.5 Äq.) versetzt und für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde für 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wurde der Überschuß an SOCl_2 im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (10 mL) gelöst und bei 0 °C zu einer Lösung von frisch destilliertem Anilin (1.00 mL, 11.0 mmol, 1.1 Äq.) und NEt_3 (2.79 mL, 20.0 mmol, 2.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (50 mL, 5.0 mL pro mmol Ester) tropfenweise über eine Transferkanüle gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 5 %-iger HCl (25 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (50 mL) gewaschen und die wässrige Phase nochmals mit CH_2Cl_2 (2 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Mg SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der schwarze, klebrige Rückstand wurde säulenchromatographisch (EE/P) gereinigt und man erhielt die Titelverbindung (0.42 g, 1.90 mmol, 19 %) als orangenes Pulver.

$R_f = 0.36$ (EE/P = 1:4).

IR (Film): $\nu = 3489 \text{ cm}^{-1}$, 3256, 1720, 1699, 1687, 1672, 1651, 1638, 1613, 1556, 1509, 1240, 1163, 843, 830.

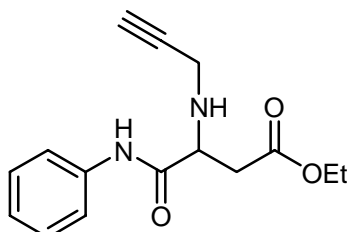
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.33$ (t, 3 H, CH_3 , $J = 10.2$ Hz), 4.28 (q, 2 H, CH_2 , $J = 10.2$ Hz), 7.0 (q, 2 H, 2-H, 3-H, $J = 17.5$ Hz), 7.30-7.71 (m, 5 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.01$ (CH_3), 61.38 (CH_2), 120.19 (Ar-C), 124.90 (C-3), 128.93 (Ar-C), 130.82 (C-2), 137.24 (Ar-C), 137.51 (Ar-C), 161.85 (C-4), 165.96 (C-).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 146 (70) $[M-COOEt]^+$, 219 (53) $[M]^+$, 127 (24) $[M-Ph-NH-C]^+$, 174 (17) $[M-OEt]^+$.

C₁₂H₁₃NO₃ (219.09)

13.2. 4-Oxo-4-(phenylamino)-3-(prop-2-ynylamino)buttersäureethylester (202)



Zu einer Lösung von dem Ester **200** (100 mg, 0.46 mmol, 1.0 Äq.) in *t*BuOH (1.2 mL, 2.6 mL pro mmol) wurde bei Raumtemperatur Propargylamin (0.14 mL, 1.38 mmol, 3.0 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung für 24 h bei 100 °C gerührt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit EE (4.0 mL) verdünnt und mit 10 %-iger HCl (3 x 1.85 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung auf pH 8 gebracht und mit EE (3 x 1.85 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (5.0 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (EE/P) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (71.8 mg, 0.26 mmol, 57 %) als orangenes Öl.

R_f = 0.27 (EE/P = 1:4).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 199.0 nm (1.118), 242.5 (0.530).

IR (Film): ν = 3389 cm⁻¹, 3199, 2048, 1734, 1650, 1605, 1552, 1514, 1464, 1272, 1248, 1178, 1165, 833.

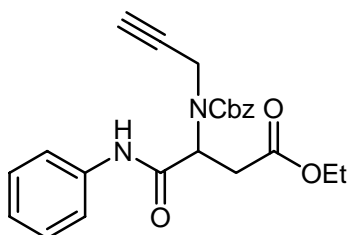
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (t, 3 H, CH₂CH₃, J = 7.1 Hz), 2.24 (t, 1 H, Alkenyl-H, J = 2.4 Hz), 2.81 (q, 1 H, 2-H_a, J = 7.3, 16.6 Hz), 2.94 (q, 1 H, 2-H_b, J = 4.2, 16.6 Hz), 3.45, 3.55 (dd, 2 H, CH₂NH, J = 2.4, 17.0 Hz), 3.65 (dd, 1 H, 3-H, J =

4.3, 7.3 Hz), 4.14 (q, 2 H, CH_2CH_3 , $J = 7.1$ Hz), 6.82-6.95 (m, 3 H, Ph-H), 7.46 (d, 2 H, Ph-H, $J = 8.9$ Hz), 9.13 (sb, 1 H, NH).

MS (DCI- NH_3): m/z (%) = 274 (100) $[\text{M}+1]^+$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (274.13)

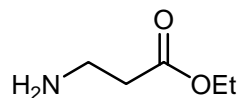
13.3. 3-(Benzylosycarbonyl)(prop-2-ynyl)amino)-4-oxo-4-(Phenylamino)buttersäureethylester (203)



Zu einer Lösung von dem Ester **202** (65 mg, 0.24 mmol, 1.0 Äq.), Triethylamin (71.8 mg, 0.1 mL, 0.71 mmol, 3.0 Äq.) und katalytischen Mengen von DMAP in CH_2Cl_2 (0.5 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung von Chlorameisensäurebenzylester (0.04 mL, 0.29 mmol, 1.2 Äq.) in CH_2Cl_2 (0.25 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Man wusch mit Wasser (10 mL), 2 N Salzsäure (10 mL), Wasser (10 mL), ges. Na_2CO_3 -Lsg. (10 mL) und ges. NaCl -Lsg. (10 mL), trocknete die organische Phase über Na_2SO_4 und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhielt die Titelverbindung (85.2 mg, 0.21 mmol, 87 %) als ein orangenes, klebriges Öl.

$R_f = 0.45$ (EE/P = 1:2).

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ (408.17)

13.4. 3-Aminoprapansäureessigester (208)

Zu einer rührenden Lösung von β -Alanin (89 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.), 2,2-Dimethoxypropan (1.6 mL, 1.6 mL pro mmol Amin) und Ethanol (0.6 mL, 0.6 mL pro mmol Amin) wurde TMSCl (0.013 mL, 0.1 mmol, 0.1 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde abgenutscht, mit kaltem Diethylether gewaschen, in ges. NaHCO₃-Lsg. (10 mL) aufgenommen und die Suspension so lange kräftig gerührt, bis sich der Feststoff vollständig aufgelöst hatte. Die wässrige Phase wurde mit Ether (4 × 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und man erhielt die Titelverbindung (117 mg, 1.0 mmol, 100 %) als ein farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.30 (t, 3 H, CH₂CH₃, J = 6.1 Hz), 2.01 (s_b, 1 H, NH), 2.51 (t, 2 H, 1-H₂, J = 4.8 Hz), 3.04 (t, 2 H, 2-H₂, J = 4.8 Hz), 4.12 (t, 2 H, CH₂CH₃, J = 6.1 Hz).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 14.11 (CH₂CH₃), 38.30 (C-2), 38.99 (C-3), 61.32 (CH₂CH₃), 173.47 (C-1).

C₅H₁₁NO₂ (117.08)

ANHANG

1. Verwendete Abkürzungen und Akronyme

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
Äq.	Äquivalente
APT	attached proton test
Ar	Aryl
Ber.	Berechnet
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
BuLi	Butyllithium
Bz	Benzyloxy
bzw.	beziehungsweise
Cbz	Benzyloxycarbonyl
d	Tage
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	Direkte Chemische Ionisation
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDDA	Ethylendiamindiacetat
ee	Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess)
EE	Essigester
EI	Elektronenstoß-Ionisation

ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
EtOH	Ethanol
Gef.	Gefunden
h	Stunde
HOAc	Essigsäure
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HPLC	High-Pressure Liquid Chromatography
HRMS	Hochaufgelöste Massenspektroskopie
Hz	Hertz
I	Intensität
<i>i</i>	iso
IR	Infrarotspektroskopie
konz.	Konzentriert
l	flüssig (liquid)
L	Ligand / Liter
LDA	Lithiumdiisopropylamin
Lsg.	Lösung
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
<i>m</i>	meta
M	Molar
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
min	Minute
MO	Molekülorbital
MS	Massenspektrometrie
MS 4 Å	Molsieb 4 Å
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Buthyllithium
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid

NMR	nuclear magnetic resonance
Nu	Nucleophil
<i>o</i>	ortho
OMe	Methoxy
<i>p</i>	para
PE	<i>n</i> -Pentan
PG	Schutzgruppe
Ph	Phenyl
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
quant	quantitativ
R _f	Retentionswert bei Dünnschichtchromatographie
RT	Zimmertemperatur (ca. 20–25 °C)
SC	Säulenchromatographie
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
<i>t</i>	tert
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
<i>t</i> -BuOH	<i>t</i> -Butanol
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>tert</i>	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TiPS	Trisopropylsilyl
TMOF	Trimethylorthoformiat
TMS	Trimethylsilyl
Tos	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
UV	Ultraviolettpektroskopie
vgl.	vergleiche
VSS	Vanillin-Schwefelsäure
X	Halogen
z. B.	zum Beispiel

2. Literaturverzeichnis

- [1] F. Wöhler, *Ann. Phys. Chem.* **1828**, 12, 253.
- [2] J. Pietruszka, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1998**, 46, 963–971.
- [3] S. Christensen, *Newsweek* **05.08.1991**, 118, 1191.
- [4] a) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 38–69; b) L. Wessjohann, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1011–1013; c) K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sørensen, *Nature* **1994**, 367, 630–634; d) R. A. Holton, C. Somoza, H.-B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatmen, M. Shindo, C.C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, V. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1597–1598; e) R. A. Holton, H.-B. Kim, C. Somoza, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatmen, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1599–1600; f) J. J. Masters, J. T. Link, L. B. Snyder, W. B. Young, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1886–1888; g) K. C. Nicolaou, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2247–2259; h) K. C. Nicolaou, P. G. Nantermet, H. Ueno, R. K. Guy, E. A. Couladouros, E. J. Sørensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 624–633; i) K. C. Nicolaou, J.-J. Liu, Z. Yang, H. Ueno, E. J. Sørensen, C. F. Claiborne, R. K. Guy, C.-K. Hwang, M. Nakada, P. G. Nantermet, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 634–644; j) K. C. Nicolaou, Z. Yang, J.-J. Liu, P. G. Nantermet, C. F. Claiborne, J. Renaud, R. K. Guy, K. Shibayama, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 645–652; k) K. C. Nicolaou, H. Ueno, J.-J. Liu, P. G. Nantermet, Z. Yang, J. Renaud, K. Paulvannan, R. Chadha, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 653–659; l) S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. B. Snyder, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Alaimao, C. A. Coburn, M. J. Di Grandi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2843–2859; m) P. A. Wender, N. F. Badham, S. P. Conway, P. E. Floreancig, T. E. Glass, C. Gränicher, J. B. Houze, J. Jänichen, D. Lee, D. G. Marquess, P. L. McGrane, W. Meng, T. P. Mucciario, M. Mühlebach, M. G. Natchus, H. Paulsen, D. B. Rawlins, J.

- Satkofsky, A. J. Shuker, J. C. Sutton, R. E. Taylor, K. Tomooka, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2755–2756; n) P. A. Wender, N. F. Badham, S. P. Conway, P. E. Floreancig, T. E. Glass, J. B. Houze, N. E. Krauss, D. Lee, D. G. Marquess, P. L. McGrane, W. Meng, M. G. Natchus, A. J. Shuker, J. C. Sutton, R. E. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2757–2758.
- [5] a) R. W. Armstrong, J.-M. Beau, S. H. Cheon, W. J. Christ, H. Fujioka, W.-H. Ham, L. D. Hawkins, H. Jin, S. H. Kang, Y. Kishi, M. J. Martinelli, W. W. McWhorter, M. Mizuno, M. Nakata, A. E. Stutz, F. X. Talamas, M. Taniguchi, J. A. Tino, K. Udea, J. Uenishi, J. B. White, M. Yonaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7525–7530; b) R. W. Armstrong, J.-M. Beau, S. H. Cheon, W. J. Christ, H. Fujioka, W.-H. Ham, L. D. Hawkins, H. Jin, S. H. Kang, Y. Kishi, M. J. Martinelli, W. W. McWhorter, M. Mizuno, M. Nakata, A. E. Stutz, F. X. Talamas, M. Taniguchi, J. A. Tino, K. Udea, J. Uenishi, J. B. White, M. Yonaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7530–7533; c) Y. Kishi, *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 313–324; d) E. M. Suh, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11205–11206.
- [6] a) K. C. Nicolaou, E. A. Theodorakis, F. P. J. T. Rutjes, J. Tiebes, M. Sato, E. Untersteller, X.-Y. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1171–1172; b) K. C. Nicolaou, F. P. J. T. Rutjes, E. A. Theodorakis, J. Tiebes, M. Sato, E. Untersteller, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1173–1174; c) K. C. Nicolaou, F. P. J. T. Rutjes, E. A. Theodorakis, J. Tiebes, M. Sato, E. Untersteller, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10252–10263.
- [7] a) E. J. Corey, P. B. Hopkins, S. Kim, S. Yoo, K. P. Nambiar, J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7131–7134; b) R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3215–3217; c) G. Stork, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1564–1565; c) G. Stork, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1565–1567; d) G. Stork, S. D. Rychnovsky, *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 767–772; e) R. Stürmer, K. Ritter, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 112–114.
- [8] a) D. A. Evans, M. R. Wood, B. W. Trotter, T. I. Richardson, J. C. Barrow, J. L. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2864–2868; b) D. A. Evans, C. J. Dinsmore, P. S. Watson, M. R. Wood, T. I. Richardson, B. W. Trotter, J. L. Katz, *Angew.*

- Chem.* **1998**, *110*, 2868–2872; c) K. C. Nicolaou, S. Natarajan, H. Li, N. F. Jain, R. Hughes, M. E. Solomon, J. M. Ramanjulu, C. N. C. Boddy, M. Takayanagi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2872–2878; d) K. C. Nicolaou, N. F. Jain, S. Natarajan, R. Hughes, M. E. Solomon, H. Li, J. M. Ramanjulu, M. Takayanagi, A. E. Koumbis, T. Bando, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2879–2881; e) K. C. Nicolaou, M. Takayanagi, N. F. Jain, S. Natarajan, A. E. Koumbis, T. Bando, J. M. Ramanjulu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2881–2883; f) J. Zhang, K. Burgess, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 666–669; g) K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Bräse, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2230–2287; h) K. C. Nicolaou, H. Li, C. N. C. Boddy, J. M. Ramanjulu, T.-Y. Yue, S. Natarajan, X.-J. Chu, S. Bräse, F. Rübsam, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2584–2601; i) K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, H. Li, A. E. Koumbis, R. Hughes, S. Natarajan, N. F. Jain, J. M. Ramanjulu, S. Bräse, M. E. Solomon, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2602–2621; j) K. C. Nicolaou, A. E. Koumbis, M. Takayanagi, S. Natarajan, N. F. Jain, T. Bando, H. Li, R. Hughes, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2622–2647; k) K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, N. F. Jain, T. Bando, R. Hughes, N. Winssinger, S. Natarajan, A. E. Koumbis, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2648–2667; l) D. L. Boger, S. Miyazaki, S. H. Kim, J. H. Wu, O. Loiseleur, S. L. Castle, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3226–3227.
- [⁹] a) R. A. Holton, C. Somoza, K. B. Kim, F. Liang, R. J. Biedinger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597–1598; b) R. A. Holton, C. Somoza, K. B. Kim, F. Liang, R. J. Biedinger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599–1600.
- [¹⁰] a) H.-J. Böhm, G. Klebe, H. Kubinyi, *Wirkstoffdesign*, Spektrum, Heidelberg, **1996**; b) D. Lednicer, *Strategies for Organic Drug Synthesis and Design*, Wiley, New York, **1998**.
- [¹¹] a) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137–170; b) L. F. Tietze, *Chem. Ind.* **1995**, 453–457; c) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136; d) L. F. Tietze, *Nachr. Chem. Lab.* **1997**, *45*, 1181–1187; e) L. F. Tietze, F.

- Hauert in: *Stimulating Concepts in Chemistry*, F. Vögtle, J. F. Stoddart, M. Shibasaki (Hrsg.) **2000**, Wiley-VCH, Weinheim, S. 40.
- [12] B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285–307.
- [13] W. A. Herrmann, B. Cornils, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, VCH, Weinheim, **1996**.
- [14] A. Hegstrom, D. K. Kondepudi, *Spektrum Wiss.* **1990**, *3*, 56.
- [15] a) J. W. Scott, *Top. Stereochem.* **1989**, *19*, 209; b) E. Mutschler, *Arzneimittelwirkungen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **1991**.
- [16] a) E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1989**; b) K. C. Nicolaou, E. J. Sørensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**.
- [17] a) L. A. Thompson, J. A. Ellmann, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555–600. b) S. R. Wilson, A. W. Czarnik (Hrsg.), *Combinatorial Chemistry*, Wiley, New York, **1997**.
- [18] W. Meissner, 'Über ein neues Pflanzenalkali (Alkaloid)', *J. Chemie und Physik (Schweiger)* **1819**, *25*, 379.
- [19] <http://pharm1.pharmazie.uni-greifswald.de/systematik/ergaenz/alkaloid.htm>.
- [20] S. W. Pelletier, *Alkaloids-Chemical and Biologically Properties*, Vol. 1. S. 1, Siley, New York **1983**.
- [21] K. B. G. Torssell, *Natural Product Chemistry*, Apotekarsocieteten, Stockholm **1997**, S. 348.
- [22] W. A. Creasey in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, A. Weisenberger und E. C. Taylor, Vol. 25, Part 4, S. 783, Wiley, New York **1983**.
- [23] M. Seefelder, *Opium, eine Kulturgeschichte*, ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberg **1996**.
- [24] D. S. Siegler, *The Alkaloids*, **1977**, *16*, R.H.F. Manske (Hrsg.), Academic Press, New York.
- [25] <http://heilpflanzen.m-ww.de/zzwirkstoffe/alkaloide.html>.
- [26] A. Schäfer, H. Benz, W. Friedler, A. Guggisberg, S. Bienz, M. Hesse, 'Polyamine Toxins from Spider and Wasps', *The Alkaloids* **1994**, *45*, 1.

- [27] R. K. Hill, 'Pyrrolidine, Piperidine, Pyridine and Imidazole Alkaloids', in S. W. Pelletier (Ed.), *Chemistry of the Alkaloids*, Van Nostrand, New York **1970**, 385.
- [28] a) G. M. Strunz, J. A. Findlay, 'Pyridine and Piperidine Alkaloids', *The Alkaloids* **1985**, 26, 89; b) W. A. Ayer, T. E. Habgood, 'The Pyridine Alkaloids', *The Alkaloids* **1968**, 11, 459; c) D. Gross, 'Naturstoffe mit Pyridinstruktur und ihre Biosynthese', *Fortschr. Chem. Organ. Naturstoffe* **1970**, 28, 109.
- [29] a) H.-P. Ros, R. Kyburz, N. W. Preston, R. T. Gallagher, I. R. C. Bick, M. Hesse, 'The Structure of the Alkaloid Peduncularine', *Helv. Chim. Acta* **1985**, 24, 113; b) H.-J. Borschberg, 'Aristolelia Alkaloids', *The Alkaloids* **1996**, 48, 192.
- [30] *Allgemeine Übersicht:* a) A. R. Battersby, 'Recent Researches on Indole Alkaloids', *Pure Appl. Chem* **1963**, 6, 471; b) L. Marion, 'The Indole Alkaloids', *The Alkaloids* **1952**, 2, 369; c) N. Neuss, 'Indole Alkaloids' in S. W. Pelletier (Ed.), *Chemistry of the Alkaloids*, Van Nostrand, New York **1970**, 213; d) J. E. Saxton, 'The Indole Alkaloids', *The Alkaloids* **1960**, 7, 1; e) J. E. Saxton, 'The Indole Alkaloids excluding Harmine and Strychnine', *Quart. Rev.* **1956**, 10, 108; f) W. I. Taylor, *Indole Alkaloids, an Introduction to the Enamine Chemistry of Natural Products*, Pergamon Press, Inc., New York **1966**.
- [31] a) C. Szántay, G. Blaskó, K. Honty, G. Dörnyei, 'Corynantheine, Yohimbine and Related Alkaloids', *The Alkaloids* **1986**, 27, 131; b) E. Schlittler, 'Rauwolfia Alkaloids with Special Reference to the Chemistry of Reserpine', *The Alkaloids* **1965**, 8, 287; c) R. T. Brown in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, J. E. Saxton (Ed.), John Wiley and Sons, New York **1983**, Vol. 25, S. Pt. 4, S. 147-199; d) A. Chatterjee, *Pure Appl. Chem.* **1986**, 58, 685; e) S. Szantay, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 1299; f) E. W. Baxter, P. S. Mariano in *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, S. Q. Pelletier (Ed.), Springer-Verlag, New York **1992**, Vol. 8, 197.
- [32] a) R. E. Woodson, H. W. Youngken, E. Schlittler, J. A. Schneider in *Rauwolfia: Botany, Pharmacognosy, Chemistry and Pharmacology*, Little Brown and Co., Boston **1957**; b) S. C. Bergmeier, P. P. Seth, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3237.

- [33] J. A. Scott, F. T. Crews, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1983**, 224, 640.
- [34] a) G. Habermehl, P. E. Hammann, *Naturstoffchemie: Eine Einführung*, Springer-Verlag, New York **1992**; b) G. A. Cordell, *Introduction to Alkaloids, A Biogenetic Approach*, Wiley-Interscience, New York **1981**, 574.
- [35] J. F. Treimer, M. H. Zenk, *Eur. J. Biochem.* **1979**, 101, 225-233.
- [36] T. Hemscheid, M. H. Zenk, *FEBS Lett.* **1980**, 110, 187-191.
- [37] R. T. Brown in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, A. Weisenberger, E. C. Taylor (Hrsg.), Vol. 25, Part 4, Wiley, New York **1983**.
- [38] J. Aubé, S. Ghosh, M. Tanol, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9009.
- [39] R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *Tetrahedron* **1958**, 2, 1-57.
- [40] a) E. E. van Tamelen, M. Shamma, A. W. Burgstahler, J. Wolinsky, R. Tamm, P. E. Aldrich *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 5006; b) E. E. van Tamelen, M. Shamma, A. W. Burgstahler, J. Wolinsky, R. Tamm, P. E. Aldrich *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 7315.
- [41] a) M. E. Kuehne, R. S. Muth, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2701-2712; b) N. Aimi, E. Yamanaka, J. Endo, S. Sakai, J. Haginiwa, *Tetrahedron* **1973**, 29, 2015-2021; c) K. Okamura, S.-I. Yamada *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, 26, 2305-2311; d) T. Kametani, N. Takagi, N. Kanaya, T. Honda, K. Fukumoto, *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 19, 1217-1219; e) M. Isobe, N. Fukami, T. Goto, *Chem. Lett.* **1985**, 71-74; f) R. Riva, L. Banfi, B. Danieli, G. Guanti, G. Lesma, G. Palmisano, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 299-300; g) A. I. Meyers, D. B. Miller, F. H. White, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4778-4787; h) J. Aubé, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4509-4512; i) D. H. Hua, S. N. Bharathi, F. Takusagawa, A. Tsujimoto, J. A. Panangadan, M.-H. Hung, A. A. Bravo, A. M. Epelding, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5659-5662; j) J. Aubé, Y. Wang, M. Hammond, M. Tanol, F. Takusagawa, D. Vander Velde, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4879-4891; k) A. I. Meyers, T. K. Highsmith, T. P. Buonora, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2960-2964; l) D. H. Hua, S. N. Bharathi, J. A. K. Panangadan, A. Tsujimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6998-7007; m) Y. Hirai, T. Terada, T. Yamazaki, T. Momose, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 517-524.

- [42] G. Blaskó, H. Knight, K. Honty, C. Szántay, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 655-663.
- [43] Y. Hirai, T. Terade, Y. Okaji, T. Yamazaki, T. Momose, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4755-4756.
- [44] H. T. Openshaw, 'Quinoline Alkaloids, other than those of Chinchona', *The Alkaloids* **1953**, *3*, 65; *ibid.* **1960**, *7*, 229; *ibid.* **1967**, *9*, 223.
- [45] a) M. J. Luzzio, J. M. Bestermann, D. L. Emerson, M. G. Evans, K. Lackey, P. L. Leitner, G. McIntyre, B. Morton, P. L. Myers, M. Peel, J. M. Sisco, D. D. Sternbach, W. Q. Tong, A. Truesdale, D. E. Uehling, A. Vuong, J. Yates, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 395; b) D. E. Uehling, S. S. Nanthakumar, D. Croom, D. L. Emerson, P. L. Leitner, M. J. Luzzio, G. McIntyre, B. Morton, S. Profeta, J. M. Sisco, D. D. Sternbach, W. Q. Tong, A. Vuong, J. Yates, J. M. Bestermann, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1106.
- [46] a) M. E. Wall, M. C. Wani in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Monoterpenoid Indole Alkaloids*, J. E. Saxton (Ed.), John Wiley and Sons: Chichester, UK **1994**, Vol. 25 (4), 689-713; b) M. E. Wall, M. C. Wani, A. W. Nicholas, G. Manikuma, C. Tele, L. Moore, A. Truesdale, P. Leitner, J. M. Besterman, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2689; c) M. Suffness, G. A. Cordell in *The Alkaloids*, A. Brossi (Ed), Academic Press, Orlando, FL **1985**, Vol. 25, ch. 1, 75; d) J. C. Cai, C. R. Hutchinson, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1983**, *25*, 753; e) C. R. Hutchinson, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1047; f) J. C. Cai, C. R. Hutchinson, *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*, A. Brossi (Ed), Academic Press, Orlando, FL **1983**, Vol. 21, 101; g) A. G. Schultz, *Chem. Rev.* **1973**, *73*, 385; h) M. Shamma, *Experientia*, **1968**, *24*, 107.
- [47] a) M. A. Ciufolini, F. Roschangar, *Tetrahedron* **1997**, Vol. 53, 32; b) R. J. Anderson, G. B. Raolji, A. Kanazawa, A. E. Greene, *Org. Lett.* **2005**, Vol. 7, 2989-2991.
- [48] M. E. Wall, M. C. Wani, C. E. Cook, K. H. Palmer, A. T. MacPhail, G. A. Sim, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3888-3890.
- [49] a) W. Du, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8649-8687; b) A. Lansiaux, C. Bailly, *Bull. Cancer* **2003**, *90*, 239-245; c) *Camptothecins: New Anticancer Agents*, M. Potmesil, H. Pinedo (Ed), CRC Press: Boca Raton **1995**; d) S. Sawada, T.

- Yokokura, T. Miyakasa, *Curr. Pharm. Des.* **1995**, *1*, 113-132; e) M. Torck, M. Pinkas, *J. Pharm. Belg.* **1996**, *51*, 200-207; f) C. R. Hutchinson, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1047-1065.
- [50] Y. H. Hsiang, R. Hertzberg, S. Hecht, L. F. Liu, *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 14873-14878.
- [51] W. D. Kingsbury, J. C. Boehm, D. R. Jakas, K. G. Holden, S. M. Hecht, G. Gallagher, M. J. Caranfa, F. L. McCabe, L. F. Faucette, R. K. Johnson, R. P. Hertzberg, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 98-107.
- [52] a) S. Negoro, M. Fukuoka, N. Masuda, M. Takada, Y. Kusunoki, K. Matsui, N. Takifuji, S. Kudoh, H. Niitani, T. Taguchi, *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, *83*, 1164-1168; b) Y. Kawato, M. Aonuma, Y. Hirota, H. Kuga, K. Sato, *Cancer Res.* **1991**, *51*, 4187-4191.
- [53] a) G. M. Cragg, D. J. Newman, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 232-244; b) M. Butler, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 162-195.
- [54] O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *44*, 98-122.
- [55] umfassender Aufsatz: K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. E. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1742-1773; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668-1698.
- [56] K.C. Nicolaou, Scott A. Snyder, T. Montagnon, G. E. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1742-1773.
- [57] a) K. C. Nicolaou, J.-K. Jung, W. H. Yoon, Y. He, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1899-1902; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1829-1832; b) K.C. Nicolaou, J. Jung, W. H. Yoon, K. C. Fong, H.-S. Choi, Y. He, Y.-L. Zhong, P. S. Baran *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2183-2189; c) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, K. C. Fong, H.-S. Choi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2190-2201; d) K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, J. Jung, H.-S. Choi, W. H. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2202-2211.
- [58] N. Waizumi, T. Itoh, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7825-7826.
- [59] M. E. Layton, C. A. Morales, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 773-775.

- [60] N. Fusetani, H. Nagata, H. Hirota, T. Tsuyuki, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7079-7082.
- [61] Y. Seo, J.-R. Rho, K. W. cho, J. Shin, *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 171-174.
- [62] M. T. Crimmins, B. H. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10264-10266.
- [63] a) P.-S. Sung, M.-C. Chen, *Heterocycles* **2002**, 57, 1705-1715; b) P. Bernadelli, L.A. Paquette, *Heterocycles* **1998**, 49, 531-556; c) A. Rodríguez, *Tetrahedron* **1995**, 51, 4571-4618; d) J. C. Coll, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 613-631.
- [64] O. Kennard, D. G. Watson, L. Riva di Sanseverino, B. Tursch, R. Bosmans, C. Djerassi, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 2879-2884.
- [65] M. G. Charest, D. R. Siegel, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8292-9293.
- [66] L. F. Tietze, G. Ketschau in *Topics in Current Chemistry*, Vol. 189, Springer, **1997**, 1-120.
- [67] Z. Chen, J. Fan, A. S. Kende, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 79-85.
- [68] T. O. Larsen, K. Frydenvang, J. C. Frisvad, C. Christophersen, *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 1154-1157.
- [69] a) K. Alder, G. Stein, *Angew. Chem.* **1937**, 50, 510-519; b) J. Sauer, *Angew. Chem.* **1967**, 79, 76-94; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, 6, 16-25.
- [70] a) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie*, Verlag Chemie, Weinheim **1970**; b) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 797-869, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, 8, 781-853.
- [71] K. N. Houk, Y. Li, J. D. Evanseck, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 711-739; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, 31, 682-708.
- [72] J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, 19, 779-807; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1990**, 19, 779-807.
- [73] a) L. F. Tietze, M. Bratz, R. Machinek, G. v. Kiedrowski, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1638-1640; b) L. F. Tietze, T. Brumby, S. Brand, M. Bratz, *Chem. Ber.* **1988**, 121, 499-506.
- [74] K. Fukui, *Acc. Chem. Res.* **1971**, 4, 57-64.
- [75] K. N. Houk, *Acc. Cem. Res.* **1975**, 8, 361-396.

- [76] a) G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 233–234; b) L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 543–552; c) L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 553–566.
- [77] R. Sustmann, R. Schubert, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2739–2742.
- [78] G. Desimoni, P. P. Righetti, E. Selva, G. Tacconi, V. Rigante, M. Specchiraello, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2829–2830.
- [79] a) K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4092–4094; b) K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts, L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7301–7315.
- [80] I. Fleming, *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, VCH, Weinheim, **1979**.
- [81] D. Ginsburg, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2095–2135.
- [82] M. A. Fox, R. Cardona, N. J. Kiewiet, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1469–1474.
- [83] J. I. Garcia, J. A. Mayornal, L. Salvatella, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 658–664.
- [84] a) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 131–163; b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136; c) L. F. Tietze, F. Hünert in *Stimulating Concepts in Chemistry*, F. Vögtle, J. F. Stoddart, M. Shibasaki (Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim **2000**; d) L. F. Tietze, A. Modi, *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 304–322.
- [85] a) E. J. Corey, P. R. Ortiz de Montellano, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4750–4751, b) E. J. Corey, S. C. Vergil, D. R. Liu, S. Sarshar, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1524–1527.
- [86] D. A. Vosburg, C. D. Vanderwal, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4552–4553.
- [87] L. F. Tietze, J. Wichmann, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1091–1092.
- [88] a) L. F. Tietze, U. Beifuss, M. Ruther, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3120–3129, b) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Org. Synth.* **1992**, *71*, 167–174.
- [89] a) L. F. Tietze, J. Bachmann, J. Wichmann, Y. Zhou, T. Raschke, *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 881–886, b) L. F. Tietze, J. Bachmann, J. Wichmann, O. Burkhardt, *Synthesis* **1994**, 1185–1194, c) L. F. Tietze, J. Bachmann, W. Schul, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 983–985.

- [⁹⁰] L. F. Tietze, U. Beifuss, J. Antel, G. M. Sheldrick, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 739–741.
- [⁹¹] a) L. F. Tietze, N. Rackelmann in *Multicomponent Reactions*, **2004**, J. Zhu, O. Binaymé (Hrsgs.), Wiley-VCH, Weinheim, submitted; b) L. F. Tietze, N. Rackelmann, I. Müller, *Chem.-Eur. J.* **2004**, in press; c) L. F. Tietze, N. Rackelmann, *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.* **2004**, submitted; d) L. F. Tietze, Y. Zhou, E. Töpken, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2247-2252; e) L. F. Tietze, Y. Zhou, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2076-2078; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2045-2047; f) L. F. Tietze, J. Bachmann, J. Wichmann, Y. Zhou, T. Raschke, *Liebigs Ann./Receuil* **1997**, 881-886; g) L. F. Tietze, J. Bachmann, J. Wichmann, O. Burkhardt, *Synthesis* **1994**, 1185-1194; h) L. F. Tietze, J. Bachmann, W. Schul, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 983-985.
- [⁹²] L. F. Tietze, U. Beifuss in *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**, B. M. Trost (Hrsgs.), Pergamon Press, Oxford, Vol. 2, S.341.
- [⁹³] L. F. Tietze, A. Steinmetz, F. Balkenhohl, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **1997**, *7*, 1303-1306.
- [⁹⁴] L. F. Tietze, G. Ketschau, J. A. Gewert, A. Schuffenhauer, *Curr. Org. Chem.* **1998**, *2*, 19-62.
- [⁹⁵] L. F. Tietze, N. Rackelmann, *Pure Appl. Chem*, **2004**, Vol. 76, 1967-1983.

3. Danksagung

Den Damen und Herren der NMR-Abteilung Carola Zolke, Matthias Decke, Andrea Godawa, Christiane Siebert, Reinhard Machinek und Ulrich Leonhardt danke ich vielmals für das schnelle Messen zahlreicher NMR-Spektren. Bei Frau Evelyn Pfeil möchte ich mich für die Aufnahme der IR- und UV-Spektren und die Ermittlung vieler spezifischer Drehwerte bedanken. Weiterhin gilt mein Dank Frau Gvörgvi Udvarnoki und Herrn Dr. Holm Frauendorf für die Aufnahme der Massenspektren und Herrn Olaf Senge für das Anfertigen der HPLC-Analysen. Dr. Sascha Hellkamp und Martina Pretor ist die Instandhaltung der EDV-Infrastruktur und Dr. Sören Hölsken, Dr. Holger Braun sowie Niels Böhnke die Verteilung der Materialien zu verdanken.

Meinen beiden Korrekturlesern Konrad und Julia danke ich sehr für die Ausdauer und Geduld, die sie für das Korrigieren dieser Arbeit aufgebracht haben. Insbesondere meiner kleinen Schwester Julia kann ich nicht genug danken, dass sie trotz der Lernphase für ihr zweites Jura-Staatsexamen und zusätzlich als Frau nicht vom Fach sich die Mühe gemacht und Zeit genommen hat, eine für sie eher dem chinesisch gleichende Arbeit durchzulesen. Damit hast du meine grenzenlose Hochachtung!

Auch wenn es nicht einfach gewesen ist, Timo als Sitznachbar im Mathematik-Leistungskurs in der Schule gehabt zu haben oder als Praktikumpartner während des Studiums, so kann ich mich doch sehr glücklich schätzen, in ihm einen wahren Freund gefunden zu haben. Timo danke ich daher für sehr viele tolle und lustige Momente während der Zeit in Göttingen und darüber hinaus.

Den größten Dank bin ich jedoch meinen Eltern, meiner Schwester Julia und Konrad verpflichtet. Dafür, dass meine Schwester sich auf das Abenteuer eingelassen hat, mit mir zusammenzuziehen und wir somit sechs aufregende und unvergessene Jahre gemeinsam erleben konnten mit allen Hoch und Tiefs, dafür, daß unsere Mutter uns immer mit bester Hausmannskost "über"-versorgt hat und unser Vater allzeit mit seinem Werkzeug zur Hilfe stand. Und vor allem dafür, daß Konrad mein Leben auf eine ganz besondere Weise bereichern konnte.

4. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Katharina-Anna Klapa
Geburtsdatum: 04.03.1978
Geburtsort: Kowary
Eltern: Richard und Maria Klapa, geb. Jabłońska
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung

1984 – 1985 Grundschule in Soest
1985 - 1986 Grundschule in Kassel-Waldau
1986 - 1988 Grundschule in Baunatal
1988 - 1997 Wilhelmsgymnasium in Kassel
Juli 1997 Allgemeine Hochschulreife

Studium

Okt. 1997 – Juli 2003 Studium der Chemie an der Georg-August-Universität in Göttingen
05. Juli 2000 Diplom-Chemiker-Vorprüfung
Juli 2002 – Juli 2003 Diplomarbeit am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Universität Göttingen unter Anleitung von Prof. Dr. Dr. h.c. C. Schneider über das Thema *“Zirkonium-katalysierte Tishchenko-Reduktion von β -Hydroxyketonen”*
11. Juli 2003 Diplom-Chemiker-Hauptprüfung
Nov. 2003 – Jan. 2007 Dissertation am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Universität Göttingen unter Anleitung von Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze über das Thema *“Untersuchungen zur Synthese von Yohimban- und Camptotheca-Alkaloiden durch Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion”*
