

Totalsynthese von Camptothecin

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultäten

der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Deshan Liu

aus Huaian

Göttingen 2008

D7

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

Korreferent: Jun.-Prof. Dr. C. Ducho

Tag der mündlichen Prüfung: 01. Juli 2008

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 2004 bis März 2008 unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Universität Göttingen angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze danke ich für die interessante Themenstellung, die Schaffung hervorragender Arbeitsbedingungen sowie für seine stete Unterstützung und Förderung während des Fortgangs dieser Arbeit.

Für meine Familie

INHALTSVERZEICHNIS

I	Einleitung	1
II	Theoretische Grundlagen	3
1	Der Naturstoff Camptothecin	3
1.1	Vorkommen	3
1.2	Entwicklung von Camptothecin und Derivaten.....	3
1.3	Ausgewählte Totalsynthese von Camptothecin.....	5
2	Diels-Alder-Reaktion	9
2.1	Allgemeines	9
2.2	Theorie der Diels-Alder-Reaktion	11
3	Domino-Reaktion	16
3.1	Konzept der Domino-Reaktion.....	16
3.2	Domino-Reaktionen in der organischen Synthese.....	16
III	Aufgabenstellung	20
1	Zielsetzung der Arbeit	20
2	Planung der Arbeit	21
IV	Darstellung der Ergebnisse	22
1	Synthese von Dienophilen	22
1.1	Untersuchung zur Synthese des Enolethers 63	22
1.2	Synthese des Enolethers 64	24
1.3	Untersuchung zur Synthese des Enolethers 65	24
2	Synthese von Aldehyden	27
2.1	Synthese des Chinolin-Gerüsts	27
2.2	Aufbau des C-Rings.....	31
2.2.1	Untersuchung mit verschiedenen Reduktionsmitteln	31
2.2.2	Synthese über Imin-Zwischenstufe	32
2.2.3	Bedeutung des Reduktionsmittels	33
2.2.4	Weitere Optimierung durch Zugabetechnik	33
2.3	Synthese des <i>N</i> -Bn-geschützten Aldehyds 94	34

2.3.1	Direkte Reduktion mit DIBAL-H.....	34
2.3.2	Indirekte Reduktion mit LiAlH ₄	34
2.4	Synthese des Cbz-geschützten Aldehyds 96	35
2.4.1	Synthese des Cbz-geschützten Esters 97	35
2.4.2	Versuch der Reduktion des <i>N</i> -Cbz-geschützten Esters 97	42
2.4.3	Synthese des <i>N</i> -Cbz-geschützten Aldehyds 96 durch direkte Umschätzung ...	43
2.4.4	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung 100	44
2.4.5	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung 96	46
2.5	Synthese der <i>N</i> -Troc- und <i>N</i> -ACE-geschützten Aldehyde 114 und 115	48
3	Durchführung der Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion und anschließende Bildung des Lactams.....	49
3.1	Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion bei Raumtemperatur und anschließende Lactambildung	49
3.1.1	Umsetzung des <i>N</i> -Bn-geschützten Aldehyds 94	49
3.1.2	Umsetzung des <i>N</i> -Cbz-geschützten Aldehyds 96	49
3.1.3	Umsetzung des <i>N</i> -Troc-geschützten Aldehyds 114	51
3.1.4	Umsetzung des <i>N</i> -ACE-geschützten Aldehyds 115	52
3.2	Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion bei erhöhter Temperatur und anschließende Lactambildung	53
3.2.1	Feststellung des Lactambildungsproblems	53
3.2.2	Durchführung der Domino-Reaktion mit dem <i>N</i> -Cbz-geschützten Aldehyd 96	54
3.2.3	Lactambildung	55
3.3	Beweis der Domino-Reaktionen.....	55
3.4	Mechanismus der Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion	56
4	Aufbau des Lactonrings und Synthese von Camptothecin	58
4.1	Untersuchung zur Funktionalisierung des Lactamrings	58
4.1.1	Aldol-Reaktion der Carbonsäure 129 und des Methylesters 132	58
4.1.2	Alkylierung des Acetals 134 mit Chlormethylbenzylether	60
4.1.3	Formylierung mit <i>Bedereck</i> -Reagenz	61
4.2	Untersuchung zur Funktionalisierung des Domino-Produktes.....	62
4.2.1	Aldol-Reaktion von 117	62
4.2.2	Alkylierung von 117 mit Chlormethylbenzylether.....	62
4.2.3	Formylierung von 118 mit Ameisensäureethylester.....	63

4.3	Lactonisierung durch <i>Danishefsky</i> -Methode	64
4.4	Synthese von (\pm)-Camptothecin	66
4.4.1	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten von (\pm)-Camptothecin	66
4.5	Untersuchung zur Synthese von (20 <i>S</i>)-Camptothecin	68
5	Solvolyse-Domino-Reaktion zum Aufbau des Lactonrings	70
5.1	Solvolyse-modifizierte Domino-Reaktion und Lactambildung	70
5.1.1	Optimierung der Methanolyse-Domino-Reaktionen	71
5.1.2	Durchführung der Methanolyse-Domino-Reaktion	73
5.1.3	Lactambildung	74
5.2	Aufbau des Lactonrings	75
5.2.1	Reduktive Differenzierung zwischen Methylester- und Carboxylgruppe	75
5.2.2	Acetal-Schützung des Aldehyds 62	77
5.2.3	Regioselektive Reduktion des Methylesters 157	79
5.2.4	Differenzierung zwischen Methylester- und <i>tert</i> -Butylestergruppe	87
5.3	Weitere Modifizierungen	90
V	Zusammenfassung	91
VI	Experimenteller Teil	96
1	Allgemeine Methoden	96
1.1	Instrumentelle Analytik und verwendete Geräte	96
1.2	Chromatographische Methoden	97
2	Synthese von Dienophilen	98
2.1	1,1-Dimethoxybutan (66)	98
2.2	1,1-Diethoxybutan (70)	98
2.3	1-Ethoxybut-1-en (64)	99
2.4	2-Oxobuttersäuremethylester (73)	100
2.5	2-Hydroxybuttersäuremethylester (74)	101
2.6	2-Benzyloxybuttersäure (78)	101
2.7	2-Benzyloxybuttersäuremethylester (75)	102
3	Synthese von Aldehyden	103
3.1	2-Chlor-3-chinolincarbaldehyd (80)	103
3.2	2-Iod-3-chinolincarbaldehyd (91)	104
3.3	(<i>E</i>)-3-(3-Formylchinolin-2-yl)acrylsäureethylester (81)	105

3.4	(2-Benzyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,4- <i>b</i>]chinolin-3-yl)-essigsäure-ethylester (93).....	106
3.5	(2-(4-Methoxybenzyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,4- <i>b</i>]chinolin-3-yl)- essigsäureethylester (100).....	107
3.6	(2-Benzyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,4- <i>b</i>]chinolin-3-yl)-acetaldehyd (94)....	108
3.7	(2-Benzylloxycarbonyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,4- <i>b</i>]chinolin-3-yl)- acetaldehyd (96)	109
3.8	(2-2,2,2-Trichlor-ethoxycarbonyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,4- <i>b</i>]chinolin-3-yl)- acetaldehyd (114)	111
3.9	(2-(4-Methoxybenzyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,4- <i>b</i>]chinolin-3-yl)- acetaldehyd (71)	112
3.10	(2-1-Chlor-ethoxycarbonyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,4- <i>b</i>]chinolin-3-yl)- acetaldehyd (115)	114
3.11	2-(2-Benzyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,4- <i>b</i>]chinolin-3-yl)-Ethanol (95).....	115
3.12	(2-2,2,2-Trichlor-ethoxycarbonyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,4- <i>b</i>]chinolin-3-yl)- Essigsäureethylester (110)	116
3.13	(2-Benzylloxycarbonyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,4- <i>b</i>]chinolin-3-yl)- Essigsäureethylester (97)	117
3.14	(2,3-dihydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,4- <i>b</i>]chinolin-3-yl)-Essigsäureethylester (98).....	118
4	Durchführung der Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion und anschließende Bildung des Lactams.....	119
4.1	4-(2-Benzylloxycarbonyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,4- <i>b</i>]chinolin-3-ylmethyl)- 6-ethoxy-5-ethyl-tetrahydropyran-2-on (117)	119
4.2	4-(2-2,2,2-Trichlor-ethoxycarbonyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,4- <i>b</i>]chinolin-3- ylmethyl)-6-ethoxy-5-ethyl-tetrahydropyran-2-on (118)	120
4.3	2-(9-Oxo-5b,6,7,8,9,11-hexahydro-indolizino[1,2- <i>b</i>]chinolin-7-yl)- butyraldehyd (61)	121
5	Aufbau des Lactonrings und Synthese von Camptothecin	123
5.1	2-(9-Oxo-5b,6,7,8,9,11-hexahydro-indolizino[1,2- <i>b</i>]chinolin-7-yl)-buttersäure (129).....	123
5.2	7-Propionyl-1 <i>H</i> -indolizino[1,2- <i>b</i>]chinolin-9-on (123).....	124
5.3	2-(9-Oxo-9,11-dihydro-indolizino[1,2- <i>b</i>]chinolin-7-yl)-butyraldehyd (122)	125
5.4	2-(9-Oxo-5b,6,7,8,9,11-hexahydro-indolizino[1,2- <i>b</i>]chinolin-7-yl)- buttersäuremethylester (132)	126

5.5	2-(9-Oxo-9,11-dihydro-indolizino[1,2- <i>b</i>]chinolin-7-yl)-buttersäuremethylester (20).....	127
5.6	20-Desoxycamptothecin (141)	128
5.7	4-Ethyl-4-hydroxymethyl-1,7-dihydro-4 <i>H</i> -2-oxa-6a,13-diaza-dibenzo[<i>b,g</i>]-fluoren-3,6-dion (142)	129
5.8	2-(9-Oxo-9,11-dihydro-indolizino[1,2- <i>b</i>]chinolin-7-yl)-buttersäure (143)....	130
5.9	(±)-Camptothecin (11)	131
6	Methanolyse-modifizierte Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion und Aufbau des Lactonrings	132
6.1	4-(2-Benzoyloxycarbonyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,4- <i>b</i>]chinolin-3-ylmethyl)-6-ethoxy-5-ethyl-3-methyloxycarbonyl-tetrahydropyran-2-on (146)	132
6.2	4-(2-2,2,2-Trichlor-ethoxycarbonyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,4- <i>b</i>]chinolin-3-ylmethyl)-6-ethoxy-5-ethyl-3-methyloxycarbonyl-tetrahydropyran-2-on (126)	133
6.3	2-(9-Oxo-8-methyloxycarbonyl-5b,6,7,8,9,11-hexahydro-indolizino[1,2- <i>b</i>]chinolin-7-yl)-butyraldehyd (62)	134
6.4	2-(9-Oxo-8-methyloxycarbonyl-5b,6,7,8,9,11-hexahydro-indolizino[1,2- <i>b</i>]chinolin-7-yl)-buttersäure (147)	135
6.5	2-(9-Oxo-8-methyloxycarbonyl-5b,6,7,8,9,11-hexahydro-indolizino[1,2- <i>b</i>]chinolin-7-yl)-buttersäuremethylester (148).....	135
6.6	2-(8-Methyloxycarbonyl-9-oxo-9,11-dihydro-indolizino[1,2- <i>b</i>]chinolin-7-yl)-buttersäuremethylester (157)	136
6.7	2-(8-Formyl-9-oxo-9,11-dihydro-indolizino[1,2- <i>b</i>]chinolin-7-yl)-buttersäuremethylester (158).....	137
6.8	2-(8-Isobutyloxycarbonyl-9-oxo-9,11-dihydro-indolizino[1,2- <i>b</i>]chinolin-7-yl)-buttersäuremethylester (160)	138
6.9	8-Methyloxycarbonyl-7-(1-dimethoxymethyl-propyl)-5b,7,8,11-tetrahydro-6 <i>H</i> -indolizino[1,2- <i>b</i>]chinolin-9-on (151).....	139
6.10	8-Methyloxycarbonyl-7-(1-dimethoxymethyl-propyl)-11 <i>H</i> -indolizino[1,2- <i>b</i>]chinolin-9-on (152).....	140
6.11	8-Hydroxymethyl-7-(1-dimethoxymethyl-propyl)-11 <i>H</i> -indolizino[1,2- <i>b</i>]chinolin-9-on (154).....	141
6.12	8-Hydroxymethyl-7-(1-methoxymethylen-propyl)-11 <i>H</i> -indolizino[1,2- <i>b</i>]chinolin-9-on (155).....	142

6.13	4-Ethyl-3-hydroxy-1,3,4,12-tetrahydro-2-oxa-6,12a-diaza-dibenzo[<i>b,h</i>]-fluoren-13-on (156)	143
6.14	2-(9-Oxo-8-methyloxycarbonyl-5b,6,7,8,9,11-hexahydro-indolizino[1,2- <i>b</i>]-chinolin-7-yl)-buttersäure- <i>tert</i> -butylester (161)	144
6.15	2-(8-Methyloxycarbonyl-9-oxo-9,11-dihydro-indolizino[1,2- <i>b</i>]chinolin-7-yl)-buttersäure- <i>tert</i> -butylester (162).....	145
6.16	2-(8-Formyl-9-oxo-9,11-dihydro-indolizino[1,2- <i>b</i>]chinolin-7-yl)-buttersäure- <i>tert</i> -butylester (163).....	146
6.17	2-(8-Hydroxymethyl-9-oxo-9,11-dihydro-indolizino[1,2- <i>b</i>]chinolin-7-yl)-buttersäure- <i>tert</i> -butylester (164).....	147
6.18	20-Desoxycamptothecin (141)	148
6.19	4-Ethyl-12 <i>H</i> -2-oxa-6,12a-diaza-dibenzo[<i>b,h</i>]fluoren-1,13-dion (165)	149
VII	Anhang	150
1	Verwendete Abkürzungen und Akronyme	150
2	Literaturverzeichnis	153
3	Danksagung	160
4	Lebenslauf	161

I EINLEITUNG

Die Chemie ist wie keine andere Naturwissenschaft ein allgegenwärtiger und unverzichtbarer Bestandteil unseres Lebens geworden. Innovative Entwicklungen in den Bereichen Pharmazie, Lebensmittel- und Kunststoffchemie sowie nicht zuletzt im Pflanzenschutz und der Düngemittelindustrie haben nicht nur zur hohen Lebensqualität der hochtechnisierten Nationen beigetragen, sondern liefern auch Voraussetzungen für die Befriedigung elementarer Grundbedürfnisse der gesamten Menschheit. Ein wichtiges Teilgebiet der Chemie stellt die organische Synthese dar, deren Grundstein im Jahr 1828 durch die Harnstoffsynthese von *F. Wöhler* gelegt wurde.¹ Einhergehend mit immer besseren Methoden hat sich die Synthesechemie seitdem explosionsartig entwickelt. Besonders im 20. Jahrhundert haben viele anspruchsvolle Totalsynthesen wie z. B. von Vitamin B₁₂,² Palytoxin³, Brevetoxin⁴ und Vancomycin⁵ den Beweis erbracht, dass jedes noch so komplexe Molekül synthetisch zugänglich ist.

Die chemische Synthese erweist sich für die Wirkstoffentwicklung im pharmazeutischen Bereich als unverzichtbar. Wirkstoffe können direkt aus Pflanzen, Schwämmen oder Mikroorganismen meist nur in geringen Mengen isoliert werden. Aufgabe des Chemikers ist es somit, einen möglichst kurzen Syntheseweg zu diesen Substanzen zu finden, so dass ihre industrielle Produktion in den benötigten Mengen realisiert werden kann. Ferner kommt vor allem eine chemische Derivatisierung der von der Natur vorgegebenen Leitstrukturen in Betracht, wenn die Verträglichkeit oder Wirksamkeit von natürlichen Wirkstoffen verbessert werden muss. Ein klassisches Beispiel ist die Entwicklungen von Aspirin[®],⁶ dem heutzutage erfolgreichsten Medikament. Während die Schmerz stillende und Fieber senkende Wirkung der aus Weidenrinde gewonnenen Salicylsäure bereits in der traditionellen Medizin der Maya bekannt war, erwies sich die orale Verträglichkeit doch als sehr schlecht. Durch eine einfache Acetylierung der Hydroxygruppe konnten die pharmakologischen Eigenschaften erheblich verbessert werden. Ein anderes Beispiel ist die Entwicklung von Camptothecin-Derivaten wie Irinotecan und Topotecan,⁷ die in der Krebstherapie klinisch eingesetzt werden. Das aus der Pflanze *Camptotheca acuminata* gewonnene Alkaloid Camptothecin zeigt zwar cytotoxische Wirkung, findet aber aufgrund geringer Wasserlöslichkeit und zu hoher Toxizität keine klinische Anwendung. Die Einführung bestimmter funktionellen Gruppen am Chinolinring (siehe **II** Theoretische Grundlagen, Kap. 1) kann die Löslichkeit und das pharmakologische Profil deutlich verbessern. Die zwei daraus resultierenden Derivate Irinotecan (Camptosar[®])

and Topotecan (Hycamptin[®]) werden für die Therapie verschiedenen Tumoren angewandt. Mehrere ähnliche Verbindungen befinden sich zur Zeit in klinischen Phasen.

Allerdings beschränken sich viele der veröffentlichten Synthesen auf die industrielle Anwendung. Eine Synthese, welche neben akademischem auch wirtschaftliches Interesse hervorrufen soll, muss sich auch im Hinblick auf ihre Effizienz, Ökobilanz, Ökonomie und Atomökonomie messen lassen. Hierbei kann das von *L. F. Tietze* entwickelte Domino-Konzept von erheblichen Nutzen sein. Bei Domino-Prozessen erfolgen mehrere Reaktionsschritte sequenziell unter gleichen Reaktionsbedingungen, wobei die nachfolgenden Reaktionen stets an den im vorherigen Reaktionsschritt gebildeten Funktionalitäten stattfinden. Eine solche Reaktionsführung ist sowohl aus ökonomischer als auch aus ökologischer Sicht von Vorteil, da sowohl die erforderliche Menge an Reagenzien und Lösungsmitteln als auch die entstehende Menge an Abfällen reduziert werden.⁸

In der vorliegenden Arbeit werden die in der Arbeitsgruppe von *L. F. Tietze* entwickelte Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion⁹ zur Totalsynthese von Camptothecin angewandt. Dies ermöglicht einen kurzen und effizienten Weg zur Zielverbindung und erlaubt auch eine Vielzahl an Analoga herzustellen.

II THEORETISCHE GRUNDLAGEN

1 Der Naturstoff Camptothecin

1.1 Vorkommen

Vor ca. funfzig Jahren startete das amerikanische *National Cancer Institute* (NCI) ein Programm, um die antitumorale Wirksamkeit von Verbindungen einschließlich 1000 Pflanzenextrakten zu überprüfen.¹⁰ Darunter war ein aus Blättern des chinesischen *Xi Shu*-Baums (*Camptotheca acuminata*) gewonnener Rohextrakt, der als einziger Extrakt hoch antitumorale Aktivität aufwies.

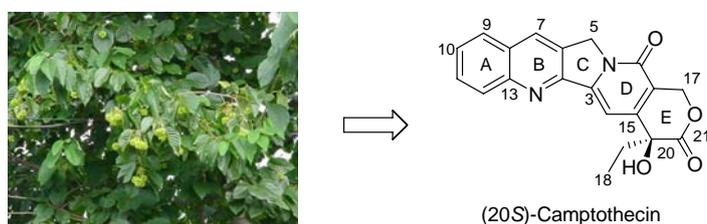


Abbildung 1. *Camptotheca acuminata* und (20S)-Camptothecin

Durch Röntgenstrukturanalyse konnten 1966 *M. E. Wall* und *M. C. Wani* die wirksame Komponente strukturell aufklären.¹¹ Es handelt sich um ein pentacyclisches Alkaloid mit einem Pyrochinolin-Ringsystem (Ring A–C), einer Pyridon-Komponente (Ring D) und einer Lacton-Einheit (Ring E) mit einem stereogenen Zentrum, das eine *S*-Konfiguration aufweist (siehe Abbildung 1). In Anlehnung an den botanischen Namen wird der Naturstoff als (20S)-Camptothecin (CPT) bezeichnet.

1.2 Entwicklung von Camptothecin und Derivaten

Aufgrund der sehr geringeren Wasserlöslichkeit von CPT (0.0025 mg/ml)¹² wurden Ende der sechziger Jahre die ersten klinischen Studien mit dem wasserlöslichen Natriumsalz (mit geöffnetem Lactonring) durchgeführt. Bei der Applikation beobachtete man eine geringe Effizienz und eine zu hohe, nicht tolerable Toxizität, die zum frühzeitigen Abbruch der Studie führten. Erst 1985 wurde die neuartige Wirkung von CPT als DNA Typ I Topoisomerase-Inhibitor entdeckt.¹³ Dies hatte ein wachsendes Interesse der Wissenschaft, verbunden mit weitergehenden Studien zur Synthese¹⁴ und Wirkung¹⁵ von CPT, zur Folge.

Studien zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen zeigten, dass der Lactonring intakt bleiben muss und Derivatisierungen an C-7, C-9 und C-10 keinen Einfluss auf die biologischen Eigenschaften haben.¹⁶ Dem zufolge konnte man maßgeschneiderte CPT-Derivate synthetisieren, die wasserlöslich sind und ein verbessertes Pharmaprofil zeigten. Als erste Generation von CPT-Derivaten ließen sich Topotecan¹⁷ und Irinotecan¹⁸ ausgehend von Camptothecin semi-synthetisch herstellen. Ende der neunziger Jahre wurden Topotecan (Hycamptin[®], TPT) und Irinotecan (Camptosar[®], CPT-11) zur Therapie verschiedener Tumoren wie z. B. Ovarian- und Colonkrebs zugelassen und von GlaxoSmithKline und Pharmacia (nun Pfizer) vermarktet. Sie wurden auch zur Behandlung von Lungen- und Colorectal-Krebs unter Kombination mit anderen Antikrebsmittel klinisch eingesetzt.¹⁹ Während beide Präparate Nebenwirkungen wie Myelosuppression, Nierentoxizität und Diarrhöen aufweisen, zeigen mehrere neue Derivate wie Silatecan oder Rubitecan (siehe Abbildung 3) bessere Ergebnisse. Sie sind zur Zeit als zweite Generation in der klinischen Phase-I/II.²⁰

Inzwischen ist bekannt, dass unter physiologischen Bedingungen das Gleichgewicht zwischen geschlossenem und offenkettigem E-Ring von CPT schnell auf die Seite der Carboxylatform verschoben wird (siehe Abbildung 2).²¹ Da Öffnung des Lactonrings zur erheblichen Reduzierung der antitumoralen Wirksamkeit und vielfachen Erhöhung der Toxizität führte,²² wurde eine Lactonstabilisierungsstrategie besonders durch 20-*O*-Veresterung und 20-*O*-Konjugate entwickelt.²³ Als Ergänzungen zu etablierten Struktur-Wirkungs-Beziehungen werden auch Modifizierung des E-Rings²⁴ und 14-Aza-camptothecinderivate²⁵ untersucht.

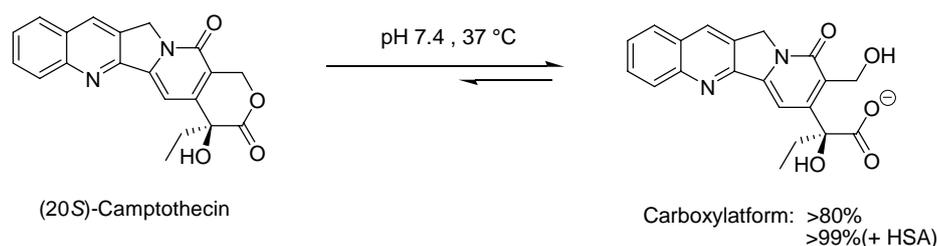


Abbildung 2. Reversible Öffnung des Lactonrings von CPT unter physiologischen Bedingungen (pH = 7.4 mit PBS-Puffer, 37 °C, HSA: Humanserumalbumin)

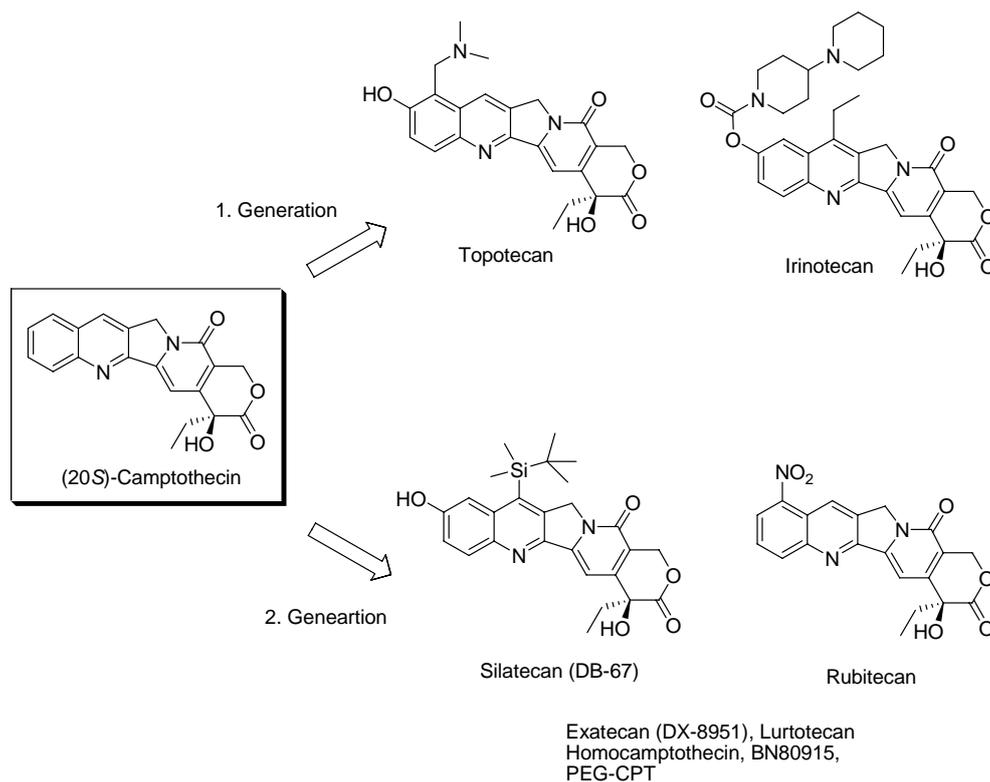
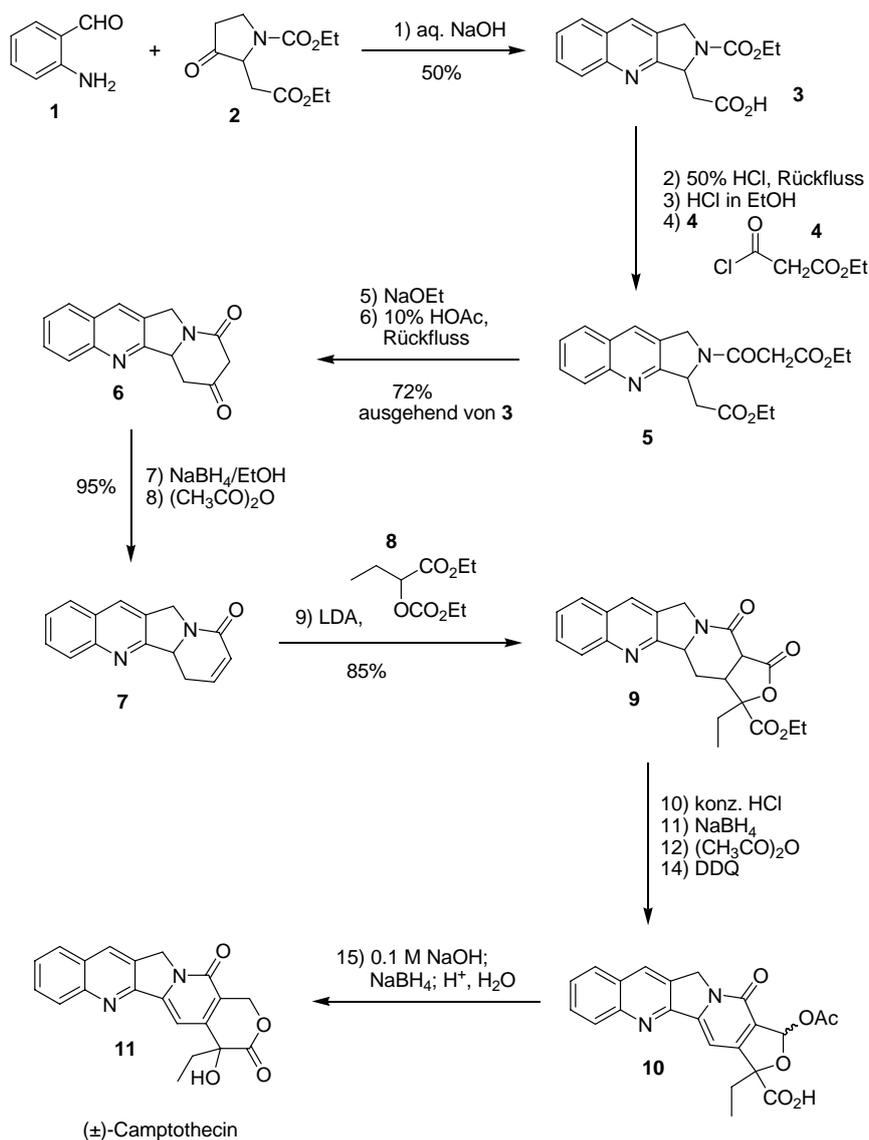


Abbildung 3. Entwicklung von CPT-Derivaten

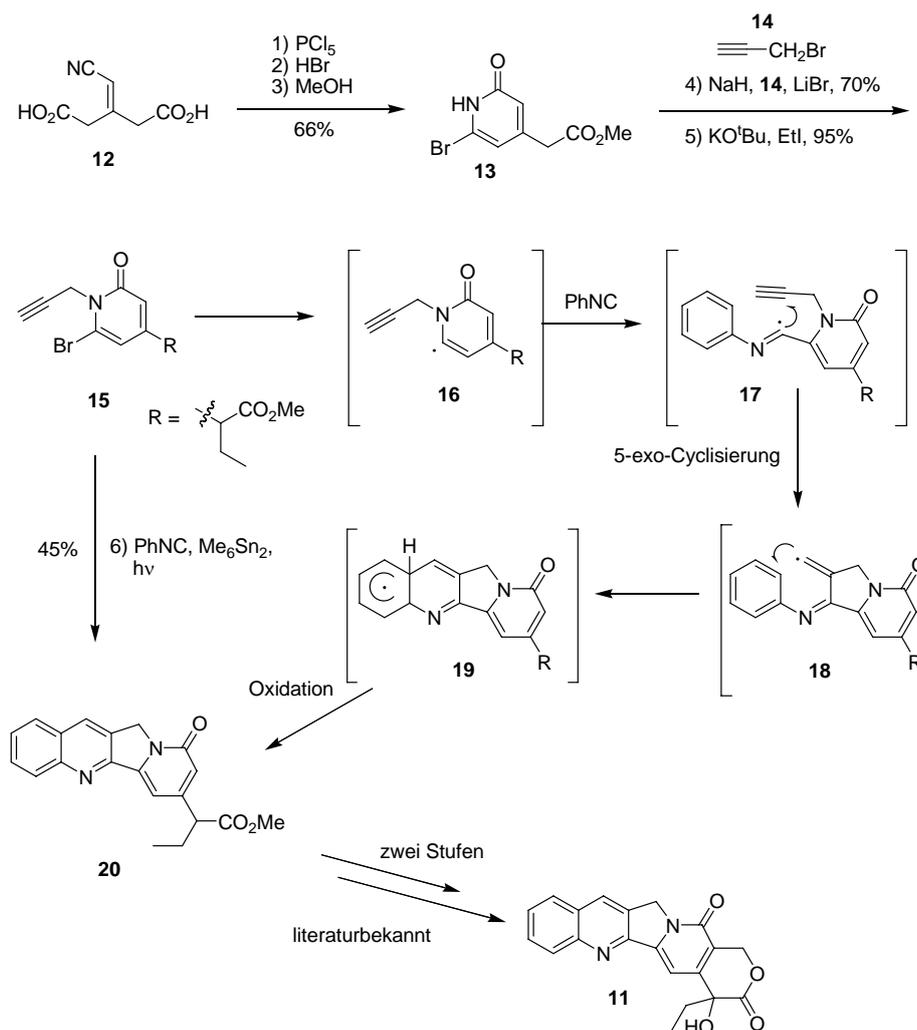
1.3 Ausgewählte Totalsynthese von Camptothecin

Die erkannte medizinische Bedeutung, die interessante pentacyclische Struktur sowie das seltene natürliche Vorkommen von CPT haben seit seiner Entdeckung das Interesse synthetisch arbeitender Chemiker auf diesen Naturstoff gelenkt. Die erste Totalsynthese wurde im Jahre 1971 von *G. Stork* publiziert.²⁶ Die *Friedlander* Kondensation des *o*-Aminobenzaldehyds (**1**) mit dem Pyrrolindon **2** lieferte die Carbonsäure **3**, die sich durch anschließende Hydrolyse sowie Veresterung und Amidierung in das Diesteramid **5** überführen ließ (siehe Schema 1). Die weitere NaOEt-induzierte Cyclisierung und nachfolgende Hydrolyse mit gleichzeitiger Decarboxylierung lieferten das β -Ketoamid **6**. Die Reduktion von **6** mit NaBH₄ und Acetylierung mit Essigsäureanhydrid stellten das Schlüsselfragment **7** bereit. In einer Additions-Cyclisierungs-Reaktion mit dem Lithiumsalz von **8** wurde **7** in das Lacton **9** mit 85% Ausbeute umgewandelt. Die weitere Hydrolyse, Reduktion, Acetylierung und DDQ-Dehydrierung lieferten das Pyridon **10**. Durch die nachfolgende Deacetylierung, Reduktion und Lactonisierung wurde die erste Totalsynthese von (\pm)-Camptothecin verwirklicht.



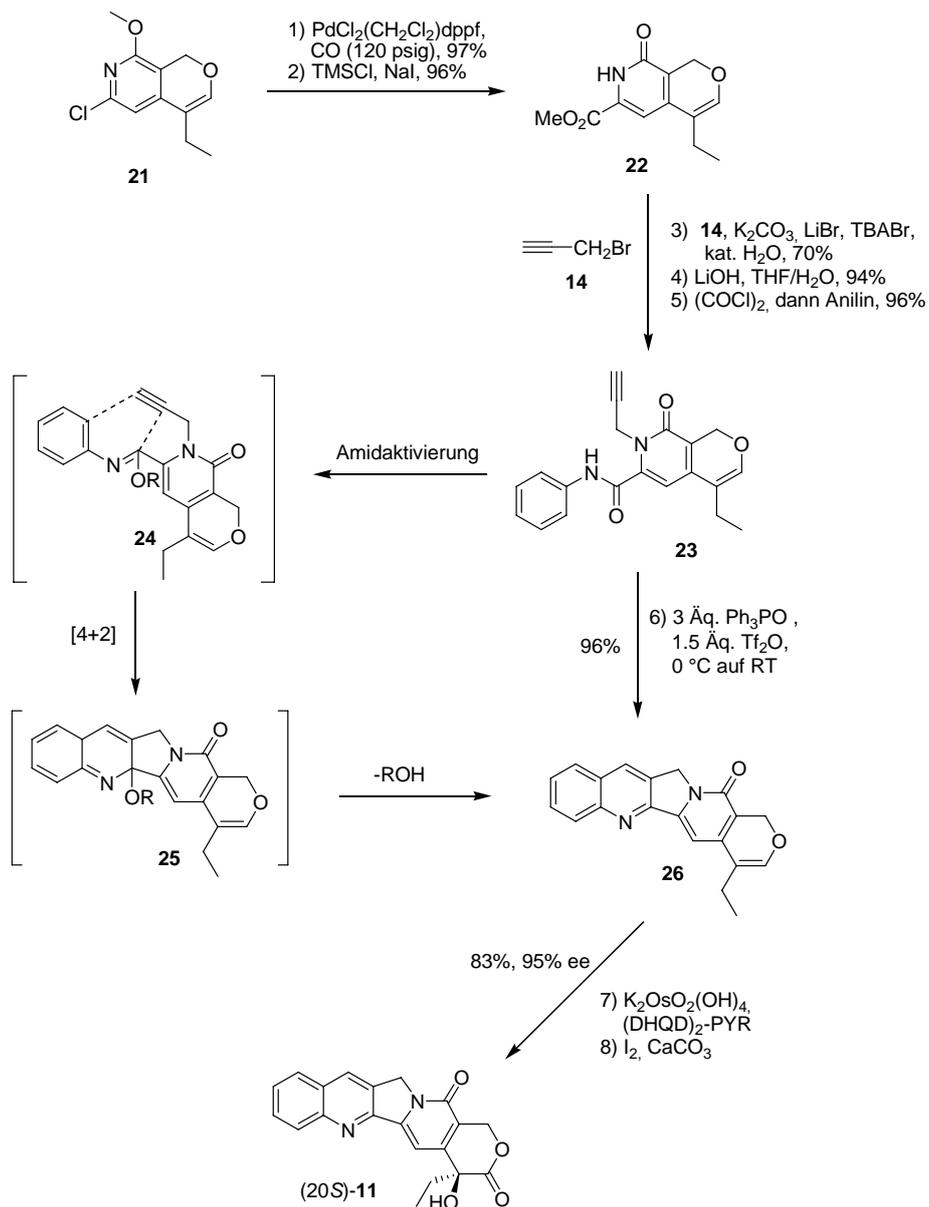
Schema 1. Die erste Totalsynthese von (±)-Camptothecin durch Addition-Cyclisierungsstrategie

D. P. Curran bediente sich einer radikalischen Annelierung zur Totalsynthese von (±)-Camptothecin (siehe Schema 2).²⁷ Die Umsetzung von **12** mit PCl_5 , gasförmigen HBr und Methanol lieferte das Brompyridon **13**, das durch die weitere *N*-Propargylierung und α -Alkylierung in **15** überführt wurde. In der (4+1)-radikalischen Annelierung von **15** mit Phenylisocyanid unter Lichtbestrahlung ließ sich über 5-exo-Cyclisierung der Ester **20** in 45% Ausbeute darstellen. Über weitere zwei literaturbekannte Stufen konnte **20** in (±)-Camptothecin umgewandelt werden.



Schema 2. Formale Totalsynthese von (\pm)-Camptothecin durch (4+1)-radikalische Annelierung

Vor kurzer Zeit gelang *Z. Yao* eine enantioselektive Totalsynthese von (2*S*)-Camptothecin.²⁸ Als Schlüsselschritt diente ein auf eine intramolekulare *aza-Diels-Alder*-Reaktion basierender hoch effizienter Domino-Prozess (siehe Schema 3). Ausgehend vom literaturbekannten Pyridinderivat **21** konnte der Ester **22** über die Palladium-katalysierte Carbonylierung und *O*-Demethylierung dargestellt werden. Die anschließende *N*-Propargylierung, Hydrolyse und Amidierung lieferten das Schlüsselfragment **23**. Durch die von Ph_3PO und Tf_2O initiierte Amidaktivierung konnte die intramolekulare Domino-Reaktion von **23** unter milden Bedingungen durchgeführt werden. Somit wurde der Enolether **26** in 96% Ausbeute gewonnen. Durch eine nachfolgende asymmetrische *Sharpless* Dihydroxylierung und Lactol-Oxidation wurde (2*S*)-Camptothecin in 47% Gesamtausbeute und 95% ee über acht Stufen ausgehend von **21** hergestellt.

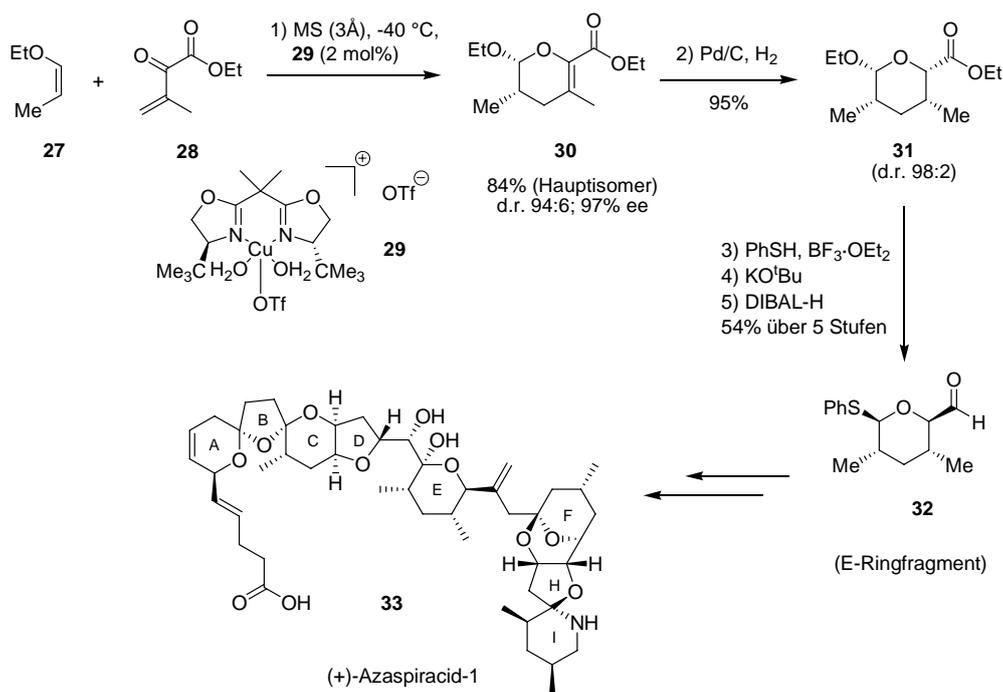


Schema 3. Enantioselektive Totalsynthese von (20S)-Camptothecin durch Domino-Reaktion

2 Diels-Alder-Reaktion

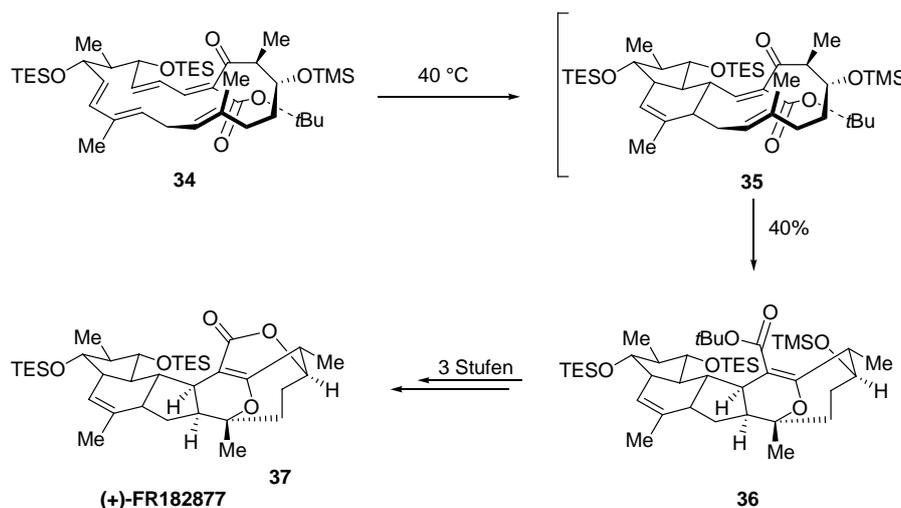
2.1 Allgemeines

Seit ihrer Entdeckung im Jahre 1928 durch *O. Diels* und *K. Alder*²⁹ wurde die *Diels-Alder*-Reaktion zu einer der leistungsfähigsten Methoden der organischen Synthese entwickelt. Bei der konzertierten und in den meisten Fällen regioselektiven Knüpfung von zwei Bindungen, können bis zu vier stereogene Zentren aufgebaut werden. Durch *Diels-Alder*-Reaktionen können durch inter- oder intramolekulare Cyclisierungen sechsgliedrige Carbo- oder Heterocyclen hergestellt werden. Die Variationsmöglichkeiten der Substrate und der Reaktionsführung sowie die große Toleranz gegenüber vielen verschiedenen Funktionalitäten führten dazu, dass die *Diels-Alder*-Reaktion heute eine der modernsten präparativen Methode darstellt. Sie hat große Bedeutung für die Synthese verschiedener Verbindungen, insbesondere auch von Naturstoffen. Ein eindrucksvolles Beispiel einer hoch stereoselektiven hetero-*Diels-Alder*-Reaktion zeigt kürzlich die Arbeitsgruppe von *D. A. Evans* bei der Totalsynthese von (+)-Azaspiracid-1 (siehe Schema 4).³⁰ Unter der katalytischen Wirkung des Cu^{2+} -Komplexes **29** konnte das Cycloaddukt **30** in der hetero-*Diels-Alder*-Reaktion mit hoher Diastereoselektivität und Enantioselektivität aus **27** und **28** aufgebaut werden. Über die anschließende diastereoselektive Hydrierung, nucleophile Substitution, Esterepimerisierung und Esterreduktion wurde der Aldehyd **32** mit hoher Diastereoselektivität als E-Ringfragment zur Totalsynthese bereitgestellt.



Schema 4. Stereoselektive hetero-*Diels-Alder*-Reaktion in der Totalsynthese von (+)-Azaspiracid-1

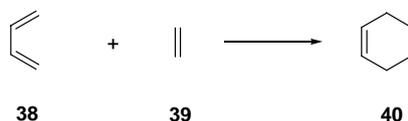
Eine doppelte transannulare *Diels-Alder*-Reaktion wurde von *E. J. Sorensen* zur Totalsynthese von (+)-FR182877 angewandt (siehe Schema 5).³¹ Unter leichter Erwärmung von **34** wurde eine Domino-Reaktion gestartet. Eine initiiierende transannulare *Diels-Alder*-Reaktion und nachfolgende terminierende transannulare hetero-*Diels-Alder*-Reaktion konnten in einem Schritt den Pentacyclus **36** liefern. Dieser hoch ökonomische und diastereoselektive Domino-Prozess veranschaulicht das bedeutsame synthetische Potential von *Diels-Alder*-Reaktionen.



Schema 5. Doppelte transannulare *Diels-Alder*-Reaktion in der Totalsynthese von (+)-FR182877

2.2 Theorie der Diels-Alder-Reaktion

Bei der *Diels-Alder*-Reaktion bildet sich ein einfach ungesättigter Sechsering in einer [4+2]-Cycloaddition. Das einfachste Beispiel ist die Reaktion von 1,3-Butadien (**38**) als Dien mit Ethen (**39**) als Dienophil zu Cyclohexen (**40**).



Schema 6. *Diels-Alder*-Reaktion

Viele mechanistische Gesetzmässigkeiten sind schon früh, zum Teil bereits von ihren Entdeckern formuliert worden.³² *R. B. Woodward* und *R. 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.³³ Demnach handelt es sich bei dieser Reaktion um eine thermisch erlaubte, orbitalkontrollierte [4+2]-Cycloaddition mit supra-suprafacialer Anordnung der reagierenden π -Systeme während des gesamten Reaktionsverlaufs. Nach dem Grenzorbitalmodell, das auf die Frontier-Molecular-Orbital-Theorie von *K. Fukui*³⁴ und den von *K. N. Houk*³⁵ beschriebenen Begriff des Orbitalkoeffizienten zurückgeht, ist die Reaktivität der beteiligten Systeme im wesentlichen abhängig von der Energiedifferenz zwischen dem höchsten besetzten (HOMO) und dem niedrigsten unbesetzten Molekülorbital (LUMO). Damit ermöglicht das Modell eine Erklärung für die Reaktivität der Edukte bei *Diels-Alder*-Reaktionen.

Die Energie ΔE , mit der der Übergangszustand stabilisiert wird, kann mit Hilfe der von *K. Klopmann* und *L. Salem* aufgestellten Gleichung 1 berechnet werden:

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

Gleichung 1. *Klopmann-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, 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 reagierenden Moleküle und beinhaltet den grössten Anteil der Aktivierungsenergie der Reaktion. Im zweiten Term werden die Coulomb-Wechselwirkungen der Moleküle betrachtet, die aber nur bei ionischen oder stark polaren Molekülen von Bedeutung sind. Der dritte Term beschreibt die Wechselwirkungen aller besetzten mit allen unbesetzten Molekülorbitalen korrekter Symmetrie.

Geht man davon aus, dass bei ähnlichen oder verwandten Reaktionswegen die „closed-shell“-Abstoßung gleich ist und es sich nicht um polare oder ionische Moleküle handelt, so können die ersten beiden Terme der Gleichung 1 vernachlässigt werden. Je größer die energetischen Differenzen von Molekülorbitalen werden, desto geringer wird ihre Bedeutung für die Größe des dritten Terms. Man kann sich daher auf die Betrachtung der energetisch am dichtesten zusammenliegenden Molekülorbitale, also auf das HOMO und das LUMO, den sogenannten Grenzorbitalen, beschränken und erhält daher folgende vereinfachte Gleichung 2:

$$\Delta E = \frac{\left(c_{1\text{HOMO}} c_{1' \text{LUMO}} \beta_{11'} + c_{4\text{HOMO}} c_{2' \text{LUMO}} \beta_{42'} \right)^2}{E_{\text{HOMO(Dien)}} - E_{\text{LUMO(Dienophil)}}} + \frac{\left(c_{1\text{LUMO}} c_{1' \text{HOMO}} \beta_{11'} + c_{4\text{LUMO}} c_{2' \text{HOMO}} \beta_{42'} \right)^2}{E_{\text{HOMO(Dienophil)}} - E_{\text{LUMO(Dien)}}$$

Gleichung 2. Vereinfachte *Klopman-Salem*-Gleichung

Die Orbitalenergien lassen sich experimentell bzw. quantenmechanisch bestimmen. Die HOMO-Energie entspricht dem negativen Wert des ersten Ionisierungspotentials und ist durch Photoelektronenspektroskopie ermittelbar.³⁶ Die LUMO-Energie ergibt sich aus polarographisch bestimmbaren Redoxpotentialen.³⁷

Aus der *Klopmann-Salem*-Gleichung geht hervor, dass der Energiegewinn einer Reaktion umso höher ist, je geringer die Energiedifferenz zwischen dem HOMO und dem LUMO der jeweiligen Reaktanden ist. Zum Erreichen einer Reaktivitätssteigerung muss die HOMO-Energie durch elektronenliefernde Substituenten angehoben und die LUMO-Energie durch elektronenziehende Substituenten abgesenkt werden. Je nach energetischer Lage der HOMOs und LUMOs der Reaktanden kann man die *Diels-Alder*-Reaktion in drei verschiedene Klassen unterteilen (siehe Abbildung 4).³⁸ Typ I wird als *Diels-Alder*-Reaktion mit normalen Elektronenbedarf bezeichnet. Bei diesem Typ dominiert die Wechselwirkung zwischen dem HOMO des Diens und dem LUMO des Dienophils. Elektronendonatoren im Dien und Elektronenakzeptoren im Dienophil erhöhen die Reaktivität. Die *Diels-Alder*-Reaktion mit neutralem Elektronenbedarf zeichnet sich durch ähnliche oder gleiche Orbitalenergien beider Reaktanden aus. Beide HOMO/LUMO-Wechselwirkungen müssen berücksichtigt werden, so dass sich die Einführung jeglicher Art von Substituenten reaktivitätssteigernd auswirkt. Bei der *Diels-Alder*-Reaktion mit inversen Elektronenbedarf dominiert die Wechselwirkung zwischen dem LUMO des Diens mit dem HOMO des Dienophils. Elektronenakzeptoren im Dien und Elektronendonatoren im Dienophil führen zu einer Reaktionsbeschleunigung.

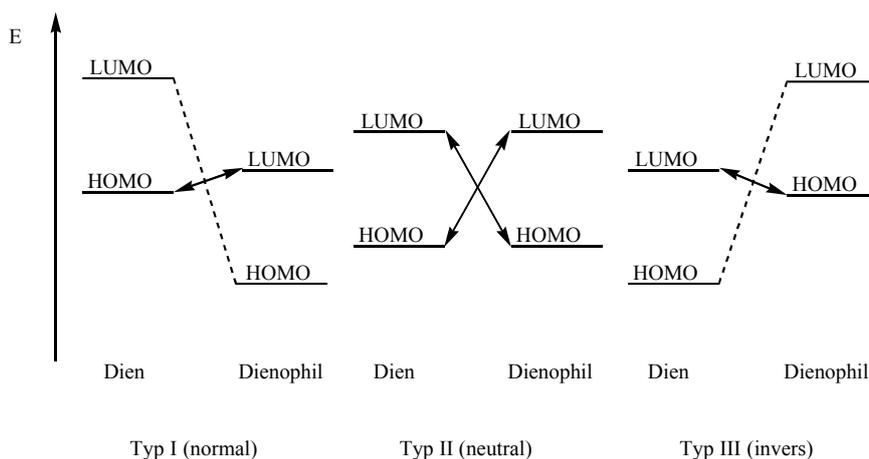


Abbildung 4. Einteilung der *Diels-Alder*-Reaktion nach dem Grenzorbitalmodell

Die Einflüsse der Substituenten auf die HOMO- und LUMO-Energien und die Größe der Orbitalkoeffizienten der reaktiven Zentren von Dien und Dienophil wurden von *K. N. Houk*³⁹ bestimmt. Nach ihrer Beeinflussung der energetischen Lage des HOMO und LUMO werden drei verschiedene Substituententypen unterschieden.⁴⁰

Abbildung 5 zeigt die unterschiedliche Beeinflussung der HOMO/LUMO-Energien und der Orbitalkoeffizientengröße beim Dien und Dienophil in Abhängigkeit vom Substituententyp.

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

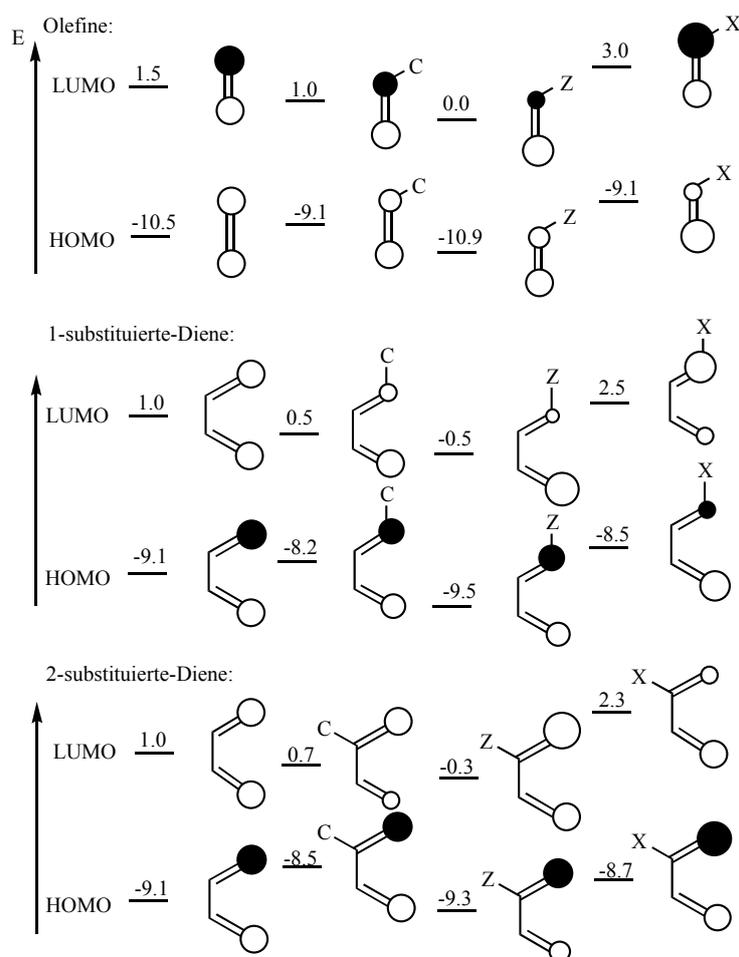


Abbildung 5. Einfluss unterschiedlicher Substituenten

Die Orbitalkoeffizienten haben einen nicht unerheblichen Anteil an der Regioselektivität und Reaktivität einer *Diels-Alder*-Reaktion. Eine bindende Überlappung zweier großer Orbitalkoeffizienten ist gegenüber einer Überlappung eines kleinen mit einem großen Orbitalkoeffizienten bevorzugt.

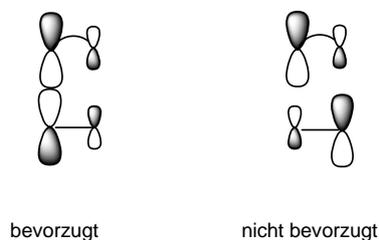


Abbildung 6. Überlappung von Grenzorbitalen

Der *endo*-Angriff des Dienophils auf das Dien zum thermodynamisch instabileren Produkt ist in der Regel bevorzugt, da der Übergangszustand aus sterischen Gründen, aufgrund von Lösungsmittelleffekten und eventuell auftretenden „Wasserstoffbrücken-Bindungen“ stabilisiert wird.⁴¹ Eine sekundäre Überlappung, wie oftmals angenommen, kann allenfalls eine marginale Stabilisierung hervorrufen. Außerdem kann die Reaktionsgeschwindigkeit unter Verwendung von Lewisäuren gesteigert und gleichzeitig eine höhere Regio- und Stereoselektivität bei der Bildung des Cycloadduktes erreicht werden.

Der Ablauf und die Richtung der *Diels-Alder*-Reaktion lassen sich anhand verschiedener, empirisch gefundener Gesetzmäßigkeiten vorhersagen:

- a) Das **cis-Prinzip**: Die relative Konfiguration der Substituenten am Dien und Dienophil bleibt auch im Cycloaddukt erhalten.
- b) Die **Alder-Regel**: Stark unterschiedliche elektronische Eigenschaften von Dien und Dienophil beschleunigen die Reaktion.
- c) Die **endo-Regel**: Bei Additionen an cyclische Diene entsteht häufig das thermodynamisch instabilere *endo*-Produkt im Überschuß.
- d) Die **ortho-Regel**: Unsymmetrisch substituierte Edukte vereinigen sich regioselektiv zum *ortho*-Cycloaddukt.

3 Domino-Reaktion

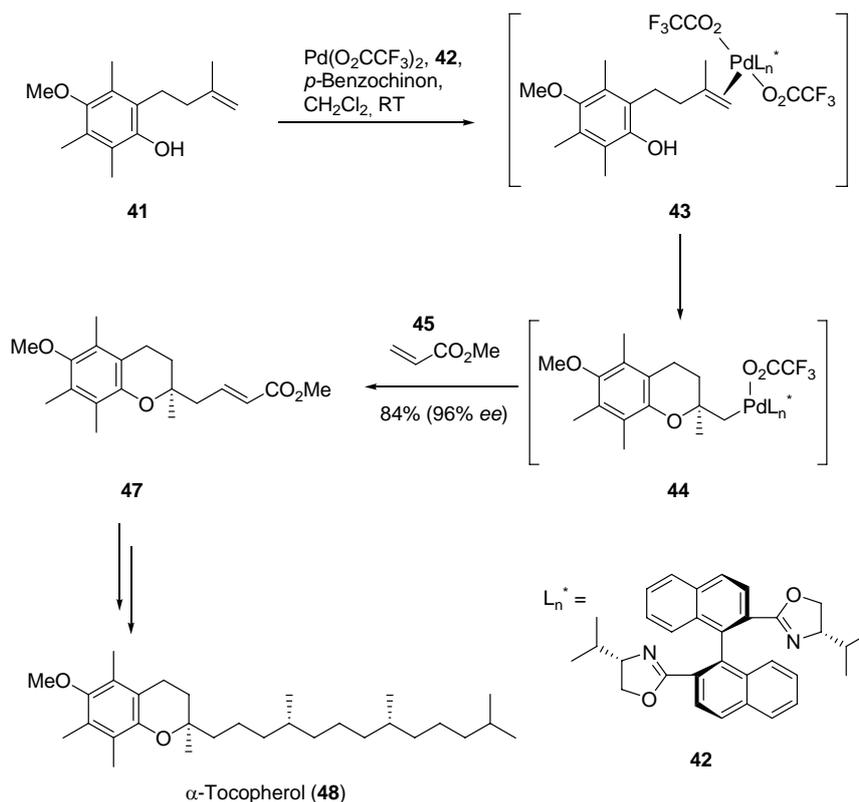
3.1 Konzept der Domino-Reaktion

Die Zukunft der organischen Synthese liegt u. a. in der Entwicklung neuer effizienter Methoden, die den Aufbau komplexer Moleküle in wenigen Schritten ausgehend von einfachen Substraten erlauben. Dies ist die Stärke von Domino-Reaktionen, die mehrere bindungsbildende Schritte unter identischen oder nahezu identischen Reaktionsbedingungen in einem Prozeß kombinieren und sich häufig durch große Eleganz, hohe Stereoselektivität und einfache Reaktionsführung auszeichnen.⁴²

Die Entwicklung derartiger Synthesemethoden bietet sowohl ökonomische als auch ökologische Vorteile: Die Menge unerwünschter Abfallprodukte wird eingeschränkt, die Zahl der Aufarbeitungsschritte und damit die benötigte Lösungs- und Elutionsmittelmenge beträchtlich verringert. Daraus erwächst sowohl ökologischer als auch ökonomischer Nutzen.⁴³

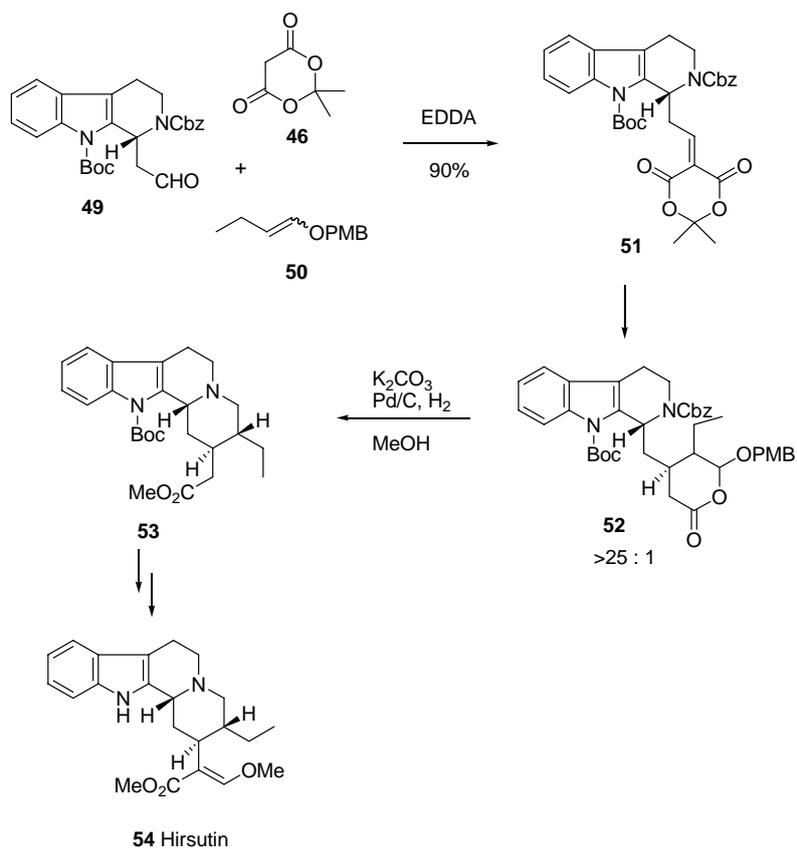
3.2 Domino-Reaktionen in der organischen Synthese

Mit einer Domino-*Wacker-Heck*-Reaktion gelang es *L. F. Tietze*, das Chromangerüst **47** des α -Tocopherols (**48**) enantioselectiv aufzubauen und gleichzeitig die Seitenkette einzuführen (siehe Schema 6).⁴⁴ Die Sequenz beginnt wahrscheinlich mit der enantiofacialen Koordination des Pd(II)-Komplexes an das 1,1-disubstituierte Alken **41** unter Bildung des Zwischenprodukts **43**. Eine intramolekulare Cyclisierung mit der freien Phenolfunktion erzeugt die δ -Alkyl-Pd(II)-Spezies **44**, welche aufgrund eines fehlenden β -Wasserstoffatoms keine Eliminierung eingehen konnte. Stattdessen schließt sich eine intermolekulare *Heck*-Reaktion mit Methylacrylat (**45**) an.



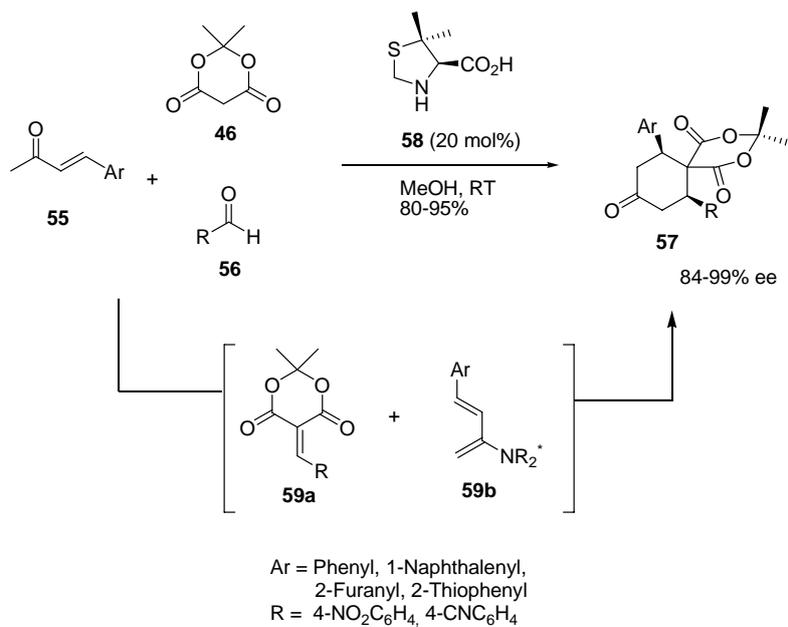
Schema 7. Palladium-katalysierte enantioselektive Domino-Wacker-Heck-Reaktion

Ein ebenfalls effizienter und eleganter Zugang zum Indolalkaloid Hirsutin wurde von *L. F. Tietze* über eine Domino-Reaktion, in diesem Fall unter Verwendung einer Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion entwickelt (Schema 7).⁴⁵ Die Knoevenagel-Kondensation des enantiomerenreinen Aldehyds **49** mit Meldrum-Säure (**46**) lieferte das 1,3-Oxabutadien **51**, welches sofort eine hetero-Diels-Alder Reaktion mit dem Enolether **50** einging. Dies geschah mit einer ausgezeichneten 1,3-Induktion von >25:1. In einem Eintopf-Prozess wurde das Rohprodukt mit Methanol in Gegenwart von Kaliumcarbonat versetzt und mit Palladium auf Kohle als Katalysator hydriert. Der dabei entstehende Aldehyd reagierte mit dem freigesetzten Amin zu einem Enamin, das stereoselektiv zu **53** hydriert werden konnte. Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe, Kondensation mit Ameisensäuremethylester und Behandlung mit Diazomethan konnte enantiomerenreines Hirsutin **54** erhalten werden. Aufbauend auf der Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Sequenz wurde von *L. F. Tietze et al.* das Konzept der stereochemischen Kombinatorik entwickelt, das u. a. den einfachen Aufbau einer Bibliothek von 12 Stereoisomeren des Ipecacuanha-Alkaloids Emetin ermöglichte.⁴⁶



Schema 8. Substrat-basierte stereoselektive Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion

Eine organo-katalysierte asymmetrische Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion wurde von *F. Barbas III* beschrieben.⁴⁷ In einer Amin(**58**)-katalysierten Domino-Reaktion konnten ausgehend von verschiedenen Enonen **55** und Aldehyden **56** in einem Schritt mehrere hoch substituierte Spiro[5,5]undecan-1,5,9-trione **57** in 80–95% Ausbeute und 84–99% ee dargestellt werden.



Schema 9. Organo-katalysierte asymmetrische Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion

III AUFGABENSTELLUNG

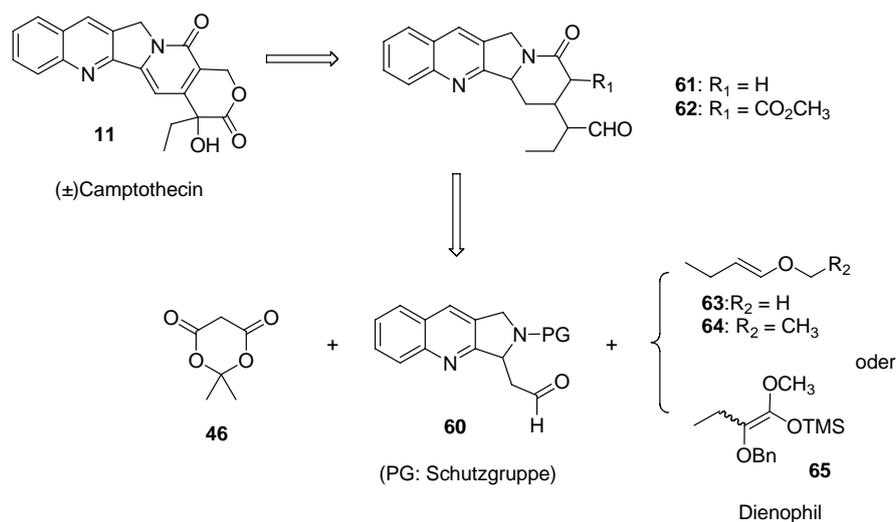
1 Zielsetzung der Arbeit

Aufgrund seiner Bedeutung für die Krebstherapie ist Camptothecin attraktives Synthesziel. Heute sind insgesamt ca. 30 Publikationen über seine Totalsynthese bekannt. Es fehlt aber noch ein effizienter Ansatz, welcher Camptothecin in großen Menge herzustellen ermöglicht. Domino-Reaktionen mit dem Vorteil, aus einfachen Substraten in wenigen Schritten komplexe Strukturen aufzubauen, gelten als richtungweisende Lösung. Neben der Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion⁹ sind in der Arbeitsgruppe von *L. F. Tietze* weitere wertvolle Transformationen wie die Domino-*Knoevenagel*-En-Reaktion,⁴⁸ Domino-*Pictet-Spengler*-En-Reaktion⁴⁹ und Domino-*Wacker-Heck*-Reaktion⁴⁴ entwickelt. Sie sind schon erfolgreich in der Synthese von Terpenen, Steroiden, Heterocyclen, Alkaloiden und Vitamin E eingesetzt worden.

In Anlehnung an die Arbeiten von *N. Rackelmann*⁵⁰ sollte mit Hilfe eines Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Prozesses und einer anschließenden Domino-Reaktion bestehend aus Hydrogenolyse und intramolekularer Lactamcyclisierung das Zielmolekül Camptothecin synthetisiert werden. Hierbei sollte auch der enantioselektive Aufbau des Stereozentrums (20*S*) untersucht werden, da nur das *S*-Enantiomer des Alkaloids bzw. seiner Derivate biologisch interessant ist.

2 Planung der Arbeit

Retrosynthetisch lässt sich der Naturstoff auf das Indolizinochinolin Grundgerüst **61** bzw. **62** zurückführen, das durch zwei aufeinanderfolgende Dominoprozesse aus einem Aldehyd **60** und Dienophilen **63**, **64** oder **65** zugänglich sein sollte. Die Methylestergruppe in **62** kann durch einen methanolyse-modifizierten Dominoprozess eingeführt werden.



Schema 10. Retrosynthese von (±)-Camptothecin

Zur effizienten Totalsynthese von Camptothecin ergeben sich damit die folgenden Aufgaben:

- Synthese von Dienophilen **63–65**
- Synthese von Aldehyden des Typs **60** über möglichst kurzen Weg sowie Optimierung der einzelnen Synthesestufen
- Durchführung der Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder* Reaktionen und der methanolyse-modifizierten Transformation
- Synthese von Camptothecin
- Untersuchungen zur enantioselektiven Synthese von (20*S*)-Camptothecin

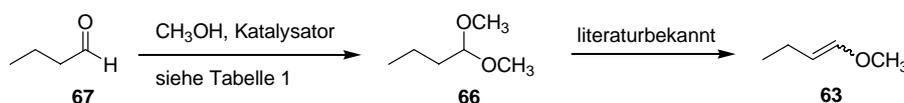
IV DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE

Im Rahmen der Totalsynthese von Camptothecin war es zunächst erforderlich, die Substrate zur Durchführung der Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktionen darzustellen.

1 Synthese von Dienophilen

1.1 Untersuchung zur Synthese des Enolethers **63**

Der Enolether **63** sollte zuerst durch säurekatalytische Eliminierung aus dem Acetal **66** dargestellt werden. Die Acetalbildung des Butyraldehyds (**67**) mit *p*-TSA⁵¹ und Methylorthoformiat gab zwar das Acetal **66** in 53% Ausbeute, allerdings bildeten sich bei der Reaktion Nebenprodukte, welche sich destillativ nicht entfernen ließen. Die Umsetzung mit Calciumchlorid als Trockenmittel und Katalysator lieferte das Acetal in ähnlicher Ausbeute aber sehr reiner Form. Letztlich ließ sich die Ausbeute unter katalytischer Wirkung von RuCl₃⁵² auf 68% erhöhen.

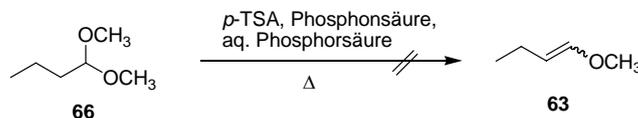


Schema 11. Synthese von **66**

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	1.0 Äq. 67 , 3.0 Äq. Methanol, 1.2 Äq. Methylorthoformiat, 0.022 mol% <i>p</i> -TSA·H ₂ O, 0 °C auf RT, 20 h	53%
2	1.0 Äq. 67 , 2.9 Äq. Methanol, 1.0 Äq. CaCl ₂ , RT, 3 h; dann über Nacht stehen	54%
3	1.0 Äq. 67 , 5.0 Äq. Methanol, 0.10 mol% RuCl ₃ ·xH ₂ O, 0 °C auf RT, 17 h	68%

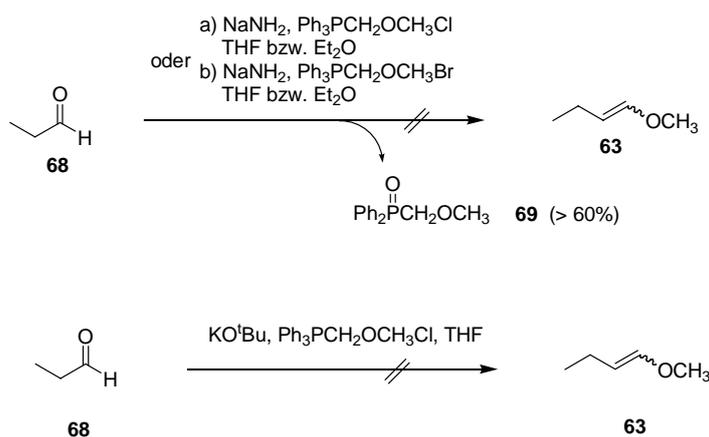
Tabelle 1. Synthese von **66** unter Einsatz verschiedener Katalysatoren

Für die anschließende Eliminierung wurden *p*-TSA, Phosphonsäure und aq. Phosphorsäure verwendet. Nach Destillation konnte kein Produkt detektiert und nur das Edukt zurückgewonnen werden.



Schema 12. Untersuchung der Synthese von **63** durch Eliminierung

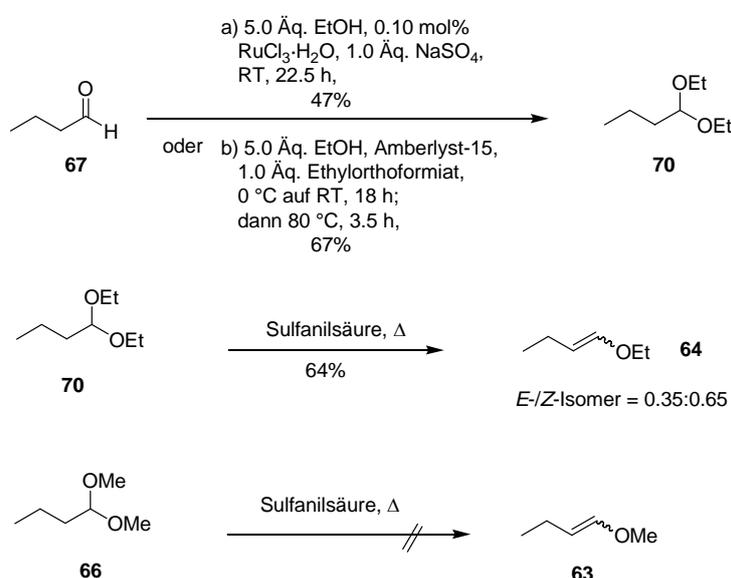
Als alternative Methode diente die *Wittig*-Reaktion ausgehend von Propionaldehyd (**68**) mit den Methoxymethyltriphenylphosphoniumsalzen MMTPBr oder MMTPCl. Trotz umfangreichen Versuchen ließ sich keine Produktbildung unter Verwendung von NaNH_2 in Tetrahydrofuran oder Diethylether bestätigen. Die Bildung des charakteristisch roten Ylids⁵³ war entsprechend auch nicht zu beobachten. In einzelnen Fällen konnte nur der entsprechende Phosphinoxid **69** in beträchtlichen Mengen (> 60%) isoliert werden. Sogar das Instant-Ylid,⁵⁴ ein kommerziell erhältliches Gemisch von MMTPBr und NaNH_2 (1:1) konnte nicht das gewünschte Produkt unter den Bedingungen darstellen. Ein Wechsel der Base zu KO^tBu konnte zwar das Ylid von MMTPCl liefern, die Isolierung des Produktes erwies sich aber als problematisch. Nach üblicher Aufarbeitung und sorgfältiger Entfernung des Lösungsmittels ließ sich kein Signal des Produktes im ^1H -NMR des Rohproduktes beobachten.



Schema 13. Untersuchung der Synthese von **63** durch *Wittig*-Reaktion

1.2 Synthese des Enolethers 64

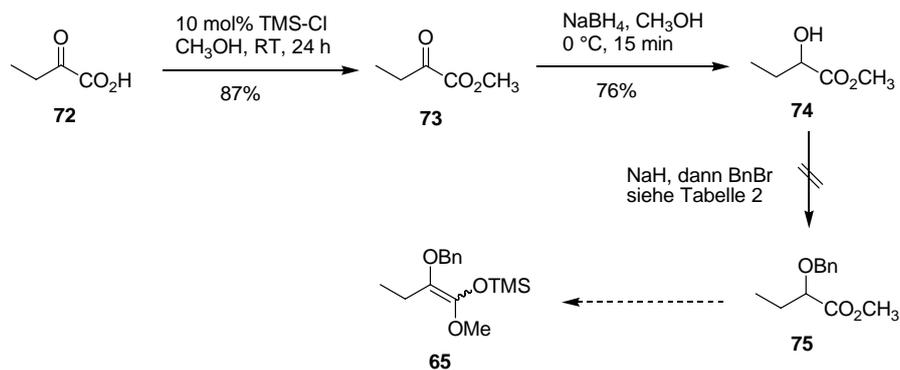
Aufgrund der Schwierigkeit, **63** zu synthetisieren, wurde die Synthese von **64** untersucht. Dazu wurde zuerst das Acetal **70** unter katalytischer Wirkung von RuCl_3 unter milden Bedingungen in 47% Ausbeute hergestellt. Eine Verbesserung wurde erzielt, indem die Acetalisierung bei erhöhter Temperatur unter Verwendung von Amberlyst-15 und Ethylorthoformiat durchgeführt wurde. Das Acetal konnte dann in 67% Ausbeute nach destillativer Reinigung dargestellt werden. Für die anschließende Herstellung des Enolethers **64** wurde Sulfanilsäure⁵⁵ verwendet. Im Gegensatz zum dimethyl-substituierten Acetal **66** konnte das diethyl-substituierte Acetal **70** in guter Ausbeute zu **64** eliminiert werden.



Schema 14. Synthese von **64**

1.3 Untersuchung zur Synthese des Enolethers 65

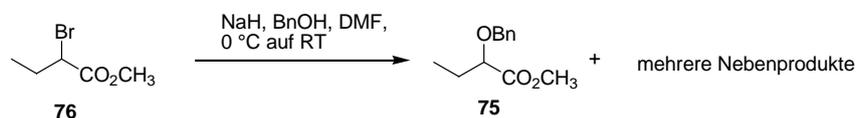
Zur Synthese von **65** wurde zuerst die kommerziell erhältliche α -Ketosäure **72** in Methanol mit katalytischen Mengen Chlortrimethylsilan⁵⁶ umgesetzt. Die Veresterung lieferte den Ester **73** ohne weitere Aufreinigung in 87% Ausbeute. Die anschließende selektive Reduktion der Ketofunktion konnte mit NaBH_4 in Methanol erreicht werden. Der Alkohol **74** wurde in 76% Ausbeute erhalten. Die geringere Ausbeute ließ sich auf die Bildung der doppelt reduzierten Spezies zurückführen, allerdings sollte sich dieses Nebenprodukt durch wässrige Aufarbeitung leicht entfernen lassen. Die anschließende *O*-Benzylierung ließ sich nicht durch konventionelle nucleophile Substitution realisieren. Der Wechsel zu DMF und TBAI konnte keine Verbesserung bewirken.

Schema 15. Untersuchung der Synthese von **65** ausgehend von α -Ketosäure **72**

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	1.0 Äq. 74 , 1.1 Äq. NaH, THF, 0 °C auf RT, 2.5 h; dann 1.0 Äq. BnBr, RT, 23 h	—
2	1.0 Äq. 74 , 1.1 Äq. NaH, DMF, 0 °C auf RT, 1.5 h; dann 1.0 Äq. BnBr, RT, 27 h	—
3	1.0 Äq. 74 , 1.0 Äq. BnBr, 1.1 Äq. NaH, 5.0 mol% TBAI, THF, 0 °C auf RT, 22 h; dann 40 °C, 2 h	—

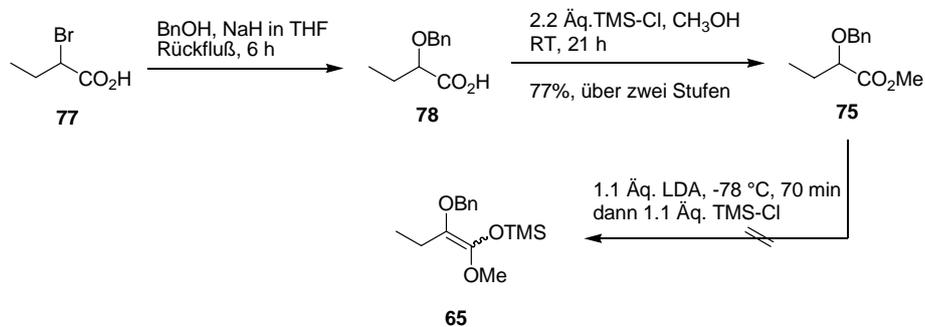
Tabelle 2. Untersuchung der *O*-Benzylierung von **74**

Ausgehend von α -Brommethylester **76** konnte mit Natriumbenzylalkoxid zwar α -Benzyloxyester **75** NMR-spektroskopisch detektiert werden, allerdings begünstigten die Reaktionsbedingungen hauptsächlich die Bildung der Eliminierungs- bzw. Umesterungsprodukte, weswegen für die weitere Umsetzung andere Bedingungen verwendet werden mussten.

Schema 16. Versuch zur Synthese von **75** aus **76**

Anschließend wurde die Synthese von **65** ausgehend von α -Brombuttersäure (**77**) untersucht. Die nucleophile Substitution mit Natriumbenzylalkoxid und anschließende Veresterung mit Methanol unter Chortrimethylsilan-Katalyse lieferten den α -Benzyloxyester **75** in einer Ausbeute von 77% über zwei Stufen. Die weitere Synthese des Enolethers **65** über

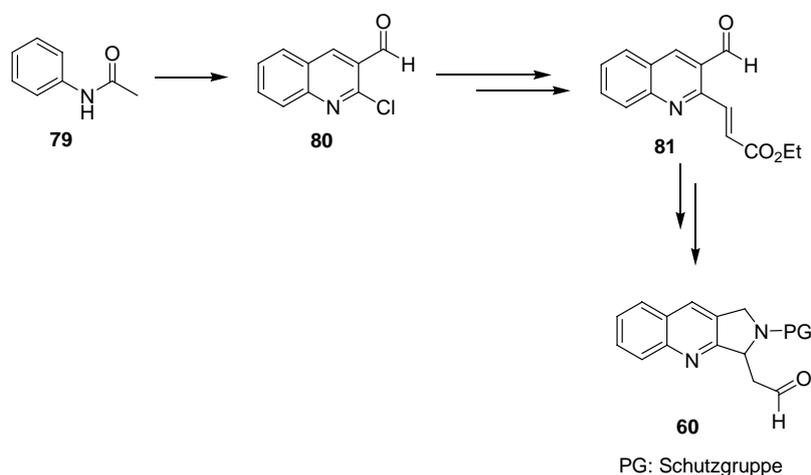
Enolatbildung blieb aber erfolglos. Obwohl ähnliche Umsetzungen mit LDA literaturbekannt sind,⁵⁷ konnte keine Reaktion unter den untersuchten Bedingungen beobachtet werden. Eine Massenanalyse des Rohproduktes gab keinen Hinweis auf das Vorliegen von **65**.



Schema 17. Untersuchung der Synthese von **65** ausgehend von α -Brombuttersäure (**77**)

2 Synthese von Aldehyden

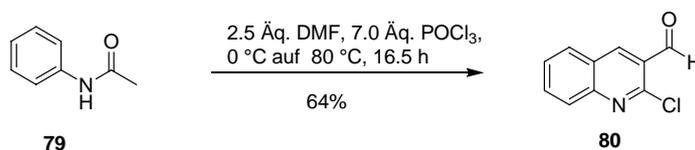
Basierend auf den Arbeiten von *S. P. Chavan*⁵⁸ sollten verschiedene Aldehyde des Typs **60** ausgehend von kommerziell erhältlichem Acetanilid (**79**) über die folgende Synthesewege als Vorläufer der Domino-Reaktionen dargestellt werden.



Schema 18. Vorgeschlagene Wege zur Synthese von Aldehyden

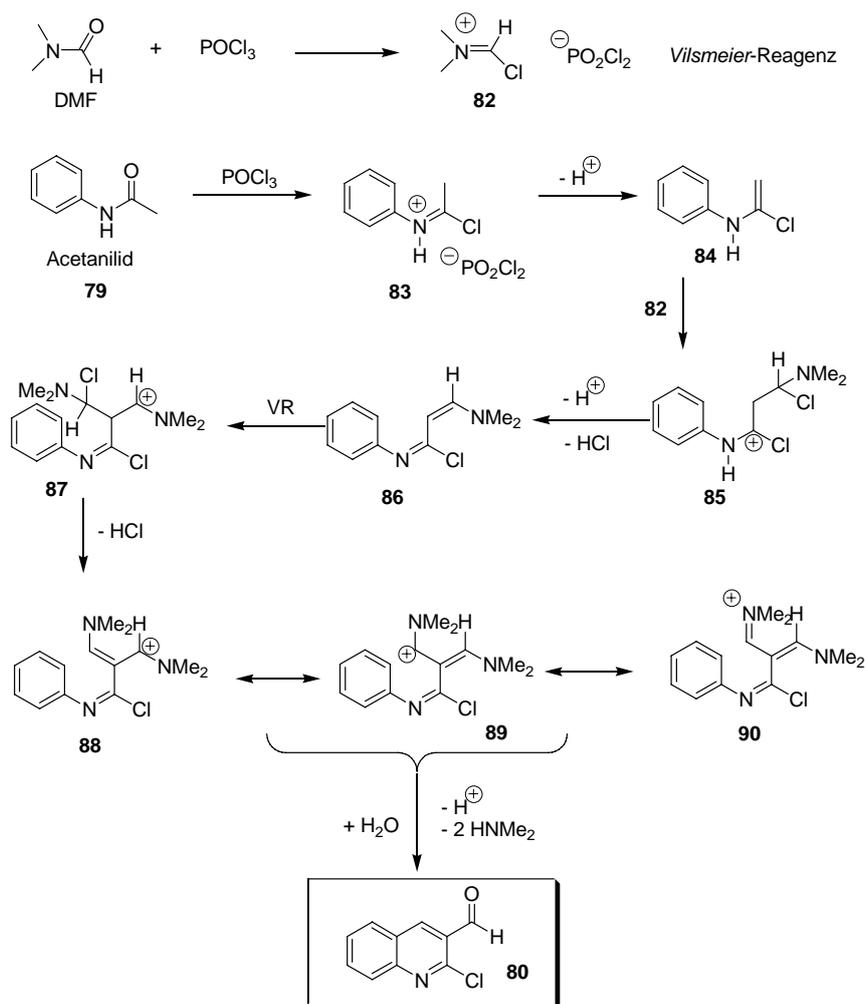
2.1 Synthese des Chinolin-Gerüsts

Der *Meth-Cohn*-Aldehyd **80** ließ sich durch *Vilsmeier-Haack* Cyclisierung⁵⁹ von Acetanilid (**79**) darstellen. Nach 16.5 Stunden bei 75 °C konnte **80** in 64% Ausbeute gewonnen werden. Der genaue Reaktionsverlauf lässt sich über den folgenden Mechanismus erklären (siehe Schema 20). Unter der Wirkung von Phosphoroxychlorid wird Acetanilid (**79**) in das Enamin (**84**) umgewandelt, welches anschließend auf das in situ gebildete Elektrophil (**82**, Vilsmeier-Reagenz) angreift. Weitere Eliminierung, Addition und intramolekulare aromatische Cyclisierung liefern den Aldehyd **80**.



Schema 19. Synthese von **80** durch *Vilsmeier-Haack* Cyclisierung

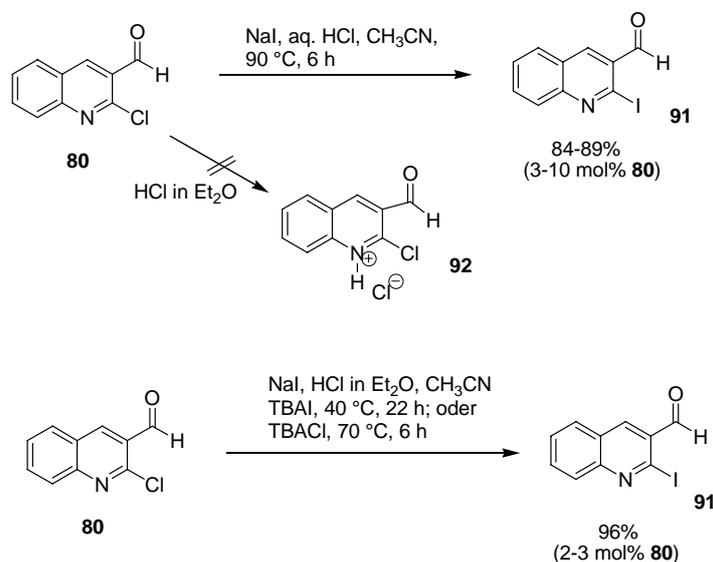
Vilsmeier-Haack Cyclisierung



Schema 20. Mechanismus für Vilsmeier-Haack Cyclisierung

Da Arylchlorid prinzipiell kein gutes Substrat für eine weitere Heck-Kupplung ist, wurde anschließend eine Iodierung durchgeführt. Durch Umsetzung von **80** mit Natriumiod und wäßriger HCl in Acetonitril unter Rückfluss⁶⁰ konnte das Iodchinolin **91** in hoher Ausbeute von 84–89% erhalten werden. Das Produkt enthielt 3–10 mol% des Eduktes. Die vollständige Entfernung des Eduktes aus dem Gemisch konnte weder durch Chromatographie noch Umkristallisation erreicht werden. Verwendung von einem höheren Überschuß von Natriumiod führte nicht zu einer Verbesserung der Reaktion. Anschließend wurde versucht, durch Bildung des Chinoliniums Salzes **92** einen Chlor-Iodaustausch zu bewirken, da sich diese Reaktion bei Aminalsalzen leicht vollzieht.⁶¹ Aber die Salzbildung mit trockenem HCl blieb erfolglos, wie sowohl durch ¹H-NMR-Analyse (CDCl₃ und d₆-DMSO) als auch EI-Massenanalyse nur **80** bestätigt wurde. Da sich Iodverbindungen bei höherer Temperatur zersetzen können, wurde die Umsetzung unter Zugabe des Phase-Transfer-Katalysators

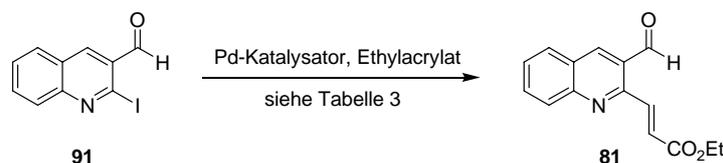
TBACl oder TBAI durchgeführt. Unter milden Bedingungen konnte **91** in 96% Ausbeute isoliert werden, wobei sich noch Spuren **80** in der Probe befanden.



Schema 21. Synthese von **91** durch Iodierung

Für die nachfolgende *Heck*-Kupplung mit Ethylacrylat lieferte eine Kombination von Pd(OAc)₂ und P(*o*-tolyl)₃ das gewünschte Produkt **81** in 65% Ausbeute. Da Liganden, Lösungsmittel, Temperatur und Katalysator eine Übergangsmetall-katalysierte Reaktion beeinflussen könnten, wurde eine Optimierung der *Heck*-Reaktion unter Einbeziehung dieser Parameter durchgeführt. (siehe Tabelle 3). Es konnte kaum Produkt isoliert werden, wenn P(*o*-tolyl)₃ durch den Phosphan- Liganden PPh₃ ersetzt wurde. Es führte auch der kommerzielle Katalysator Pd(PPh₃)₄ zu keinem signifikanten Umsatz (Eintrag 2 und 3). Die niedrige Ausbeute ist wahrscheinlich auf die Koordinationsfähigkeit des Chinolin-Stickstoffs zurückzuführen, welche in Konkurrenz zur Bindung der Phosphan-Liganden tritt. Der sperrigere Ligand P(*o*-tolyl)₃ konnte diese potenzielle Koordination verhindern und die erwünschte *Heck*-Kupplung erlauben. Bei der Umsetzung mit 1,4-Dioxan als Lösungsmittel statt DMF unter sonst gleichen Bedingungen konnte das Produkt nur in Spuren Mengen detektiert werden (Eintrag 4). Da bei einer Temperatur unterhalb 110 °C keine Umsetzung in DMF beobachtet werden konnte, wurden keine anderen Lösungsmittel untersucht. Andere Katalysatoren z. B. der *Herrmann-Beller*-Katalysator⁶² und Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂⁶³ stellten mit jeweils 20% und 30% Ausbeute keine Verbesserung dar (Eintrag 5 und 6). Es ist zu beachten, dass die Wahl des Laufmittels für die chromatographische Aufreinigung von **81** von großer Bedeutung war. Mit einem Gemisch von Pentan/EtOAc (4:1) war sehr viel Eluens

erforderlich. Es trat eine und geringe Zersetzung auf. Hingegen ließ sich mit einem Gemisch von $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (50:1) das Produkt effektiv und bequem isolieren.



Schema 22. Synthese von **81** durch *Heck*-Kupplung

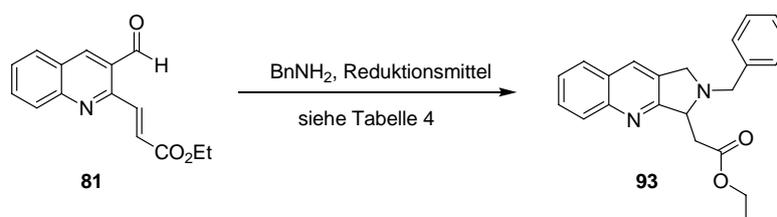
Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	1.0 Äq. 91 , 2.1 Äq. Ethylacrylat, 1.5 Äq. NaOAc, 5.3 mol% TBAI, 2.1 mol% Pd(OAc) ₂ , 4.3 mol% P(<i>o</i> -tolyl) ₃ , DMF, 120 °C, 12 h	65%
2	1.0 Äq. 91 , 2.0 Äq. Ethylacrylat, 4.0 Äq. NEt ₃ , 5.0 mol% Pd(OAc) ₂ , 12 mol% PPh ₃ , DMF, 110 °C, 19.5 h	Spuren
3	1.0 Äq. 91 , 2.0 Äq. Ethylacrylat, 1.4 Äq. NaOAc, 2.3 mol% Pd(PPh ₃) ₄ , DMF, 110 °C, 16.5 h	Spuren
4	1.0 Äq. 91 , 2.0 Äq. Ethylacrylat, 1.4 Äq. NaOAc, 5.0 mol% TBAI, 4.5 mol% Pd(OAc) ₂ , 9.2 mol% P(<i>o</i> -tolyl) ₃ , 1,4-Dioxan, 110 °C, 17 h, dann 120 °C, 22 h	Spuren
5	1.0 Äq. 91 , 1.4 Äq. Ethylacrylat, 1.1 Äq. NaOAc, 0.70 mol% TBABr, 0.10 mol% <i>Herrmann-Beller</i> -Katalysator, DMF, 125 °C, 4 h	20%
6	1.0 Äq. 91 , 1.5 Äq. Ethylacrylat, 2.0 Äq. NaOAc, 6.0 Äq. H ₂ O, 2.0 mol% Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂ , DMF, 110 °C, 5 h	37%

Tabelle 3. Untersuchung der Synthese von **81** durch *Heck*-Kupplung

2.2 Aufbau des C-Rings

Der Aufbau des C-Rings (siehe Abbildung 1) sollte mit Benzylamin durch reduktive Aminierung und intramolekulare 1,4-*Michael*-Addition erfolgen. Für eine optimale Umsetzung wurde verschiedene Reduktionsmittel untersucht.

2.2.1 Untersuchung mit verschiedenen Reduktionsmitteln



Schema 23. Synthese von **93**

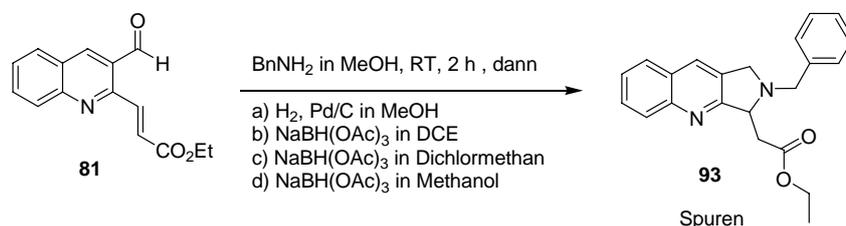
Zuerst wurde eine Umsetzung mit NaBH_4 durchgeführt. Nach der Iminbildung in Methanol erfolgte die Zugabe von NaBH_4 in mehreren Portionen. Trotz der in der Literatur angegebenen hohen Ausbeute⁵⁸ wurde festgestellt, dass unabhängig von der Zugabemenge und -geschwindigkeit des Reduktionsmittels eine Vielzahl von Nebenprodukten gebildet wird. Das Produkt **93** konnte auf diese Weise nur in einer Ausbeute von 31% isoliert werden (siehe Tabelle 4, Eintrag 1). Mit NaBH_3CN ⁶⁴ wurde das Produkt neben der Bildung mehrerer Nebenprodukte nur in Spuren dünnschichtchromatographisch beobachtet. Basierend auf Arbeiten von A. F. Abdel-Magid⁶⁵ konnte durch Verwendung von $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ in 1,2-Dichlorethan (DCE) mit Benzylammoniumchlorid und Triethylamin die Ausbeute dramatisch verbessert werden (Eintrag 3). Da sich die konkurrierende Aldehydreduktion zum Alkohol nicht ausschließen ließ, die unter sauren Bedingungen beschleunigt werden sollte, wurde die Umsetzung anschließend ohne Säure/Base-Zugabe unter langsamer Zugabe des Reduktionsmittels in mehreren Portionen durchgeführt. So konnte die Ausbeute bis auf 76% erhöht werden (Eintrag 4).

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	1.0 Äq. 81 , 1.1 Äq. BnNH ₂ , MS (3Å), MeOH, RT, 1 h; dann 2.0 Äq. NaBH ₄ , 0 °C to RT, 4.5 h	31%
2	1.0 Äq. 81 , 2.0 Äq. BnNH ₂ ·HCl, 1.0 Äq. BnNH ₂ , MS (3Å), MeOH, 0 °C, 50 min, dann 0.70 Äq. NaBH ₃ CN, 0 °C, 2 h; RT, 19 h	Spurenmengen
3	1.0 Äq. 81 , 1.1 Äq. BnNH ₂ ·HCl, 1.4 Äq. NEt ₃ , 3.0 Äq. NaBH(OAc) ₃ , DCE, 0 °C auf RT, 46 h	60%
4	1.0 Äq. 81 , 1.5 Äq. BnNH ₂ , DCE, 1.6 Äq. NaBH(OAc) ₃ (Zugabe über 1 h), RT, 4 h	76%

Tabelle 4. Synthese von **93** mit verschiedenen Reduktionsmitteln

2.2.2 Synthese über Imin-Zwischenstufe

Zur weiteren Optimierung wurde die Umsetzung in zwei separaten Schritten, d. h. einer in-situ Iminbildung und nachgefolgten Iminreduktion durchgeführt. Aufgrund der normalerweise schnellen Iminbildung in Methanol wurde die Reaktion nach zwei Stunden bei Raumtemperatur beendet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurden zur Reduktion H₂ auf Pd/C in Methanol und NaBH(OAc)₃ in 1,2-Dichlorethan, Dichlormethan oder Methanol für die Reduktion verwendet. In allen Fällen war eine Vielzahl von Nebenprodukten zu beobachten.



Schema 24. Synthese über Imin-Zwischenstufe

2.2.3 Bedeutung des Reduktionsmittels

Die geringe Ausbeute mit NaBH_4 ist einerseits auf die Unverträglichkeit der Doppelbindung,⁶⁶ andererseits auf die langsame und reversible Iminbildung zurückzuführen, was die schnelle Aldehydreduktion begünstigen kann. Da keine Imine isoliert werden konnten, kann darauf geschlossen werden, dass auch in-situ nur eine langsame Iminbildung erfolgt. Da die reduktive Aminierung mit NaBH_3CN saure Bedingungen voraussetzt, kann eine unerwünschte Chinolin-Aktivierung bzw. Reduktion nicht vermieden werden. Diese Unverträglichkeit lässt sich auch bei der Synthese von **105** (siehe Kap. 2.4.1.2, Schema 33) beobachten. Bei Verwendung von $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ wird nur eine geringe Reduktionsrate der Doppelbindung beobachtet, daher liefert dies Verfahren die beste Ausbeute.

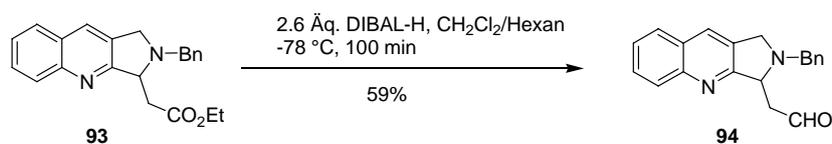
2.2.4 Weitere Optimierung durch Zugabetechnik

Bei einer reduktiven Aminierung ist ein Überschuss an primärem Amin notwendig, um eine zweifache Aminierung zu unterdrücken. Aus diesem Grund wurde das *Heck*-Produkt **81** als Lösung in 1,2-Dichlorethan äußerst langsam hinzugegeben. Damit konnte die Ausbeute auf 80% erhöht werden. Außerdem wurde hierdurch die Reaktionsdurchführung erheblich vereinfacht.

2.3 Synthese des *N*-Bn-geschützten Aldehyds **94**

2.3.1 Direkte Reduktion mit DIBAL-H

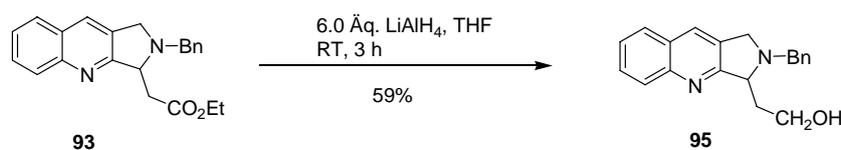
Die DIBAL-H-Reduktion von **93** lieferte den gewünschte Aldehyd **94** nach chromatographischer Reinigung höchstens in 59% Ausbeute, wobei die Anwendung vom überschüssigen DIBAL-H notwendig war, um das Edukt vollständig umzusetzen. Da sich das Produkt als instabil auf Kiesegel bewies, wurde Natriumhydrogensulfit zur Produktextraktion verwendet. Die geringere Ausbeute von 40–53% stellte aber keine Verbesserung dar.



Schema 25. Synthese von **94**

2.3.2 Indirekte Reduktion mit LiAlH₄

Im Hinblick auf einen geringen Anteil des Alkohols **95** bei überschüssigen Mengen an DIBAL-H wurde die Reduktion von **93** mit LiAlH₄ zum Alkohol **95** durchgeführt. **95** konnte in 59% Ausbeute isoliert werden. Dabei trat allerdings Zersetzung auf, welche darauf hinwies, dass das Chinolingerüst nicht geeignet zur LiAlH₄-Reduktion war.⁶⁷ Aufgrund der geringen Ausbeute wurde keine weitere Oxidation der Hydroxygruppe zum Aldehyd durchgeführt.

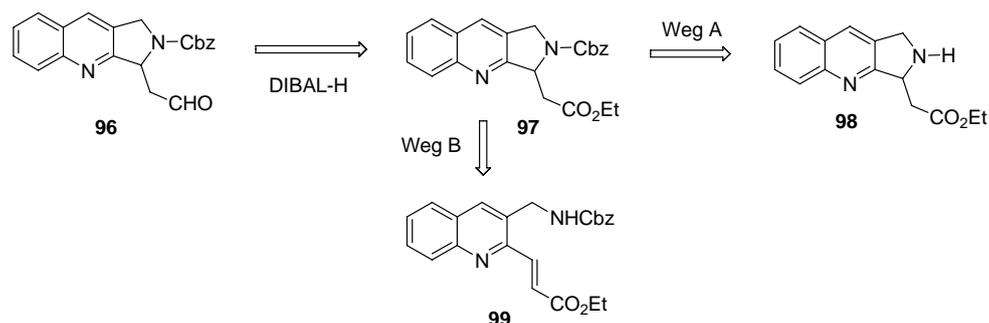


Schema 26. Synthese von **95**

2.4 Synthese des Cbz-geschützten Aldehyds **96**

2.4.1 Synthese des Cbz-geschützten Esters **97**

Um den *N*-Cbz-geschützten Aldehyd **96** darzustellen, sollte zuerst der entsprechende Ester **97** synthetisiert werden, der nachher zu **96** reduziert wird. Zur Synthese von **97** wurden zwei unterschiedene Wege A und B untersucht (siehe Schema 27).

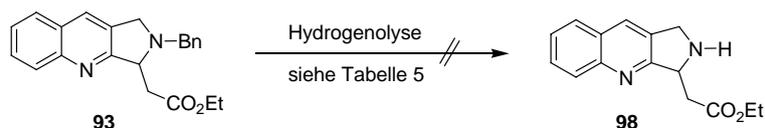


Schema 27. Retrosynthese von **96** über den Cbz-geschützte Ester **97**

2.4.1.1 Untersuchung zur Synthese des sekundären Amins **98** (Weg A)

2.4.1.1.1 Untersuchung der *N*-Debenzylierung von **93**

Zur Synthese des sekundären Amins **98** wurde vor allem die *N*-Debenzylierung von **93** untersucht. Trotz umfangreicher Versuche ließ sich die Benzylgruppe nicht hydrogenolytisch entfernen. Mittels Wasserstoff auf Pd/C wurde versucht, die Reaktion anhand des H_2 -Drucks, des Lösungsmittels und durch Säuren als Additive zu optimieren (siehe Tabelle 5). Dabei wurde gefunden, dass sich das Edukt über längere Zeit zersetzt, während es in kürzerer Zeit (typischerweise zwei Stunden) inert ist. Die Umsetzung unter Zusatz eines Phase-Transfer-Katalysators führte nicht zu einer Verbesserung.



Schema 28. Untersuchung der *N*-Debenzylierung von **93**

Ähnliche Probleme bei Debenzylierungen sind ebenfalls literaturbekannt bekannt.⁶⁸ Das ist einerseits auf zwei basische Stickstoffgruppen im Edukt zurückzuführen, welche den Pd/C-

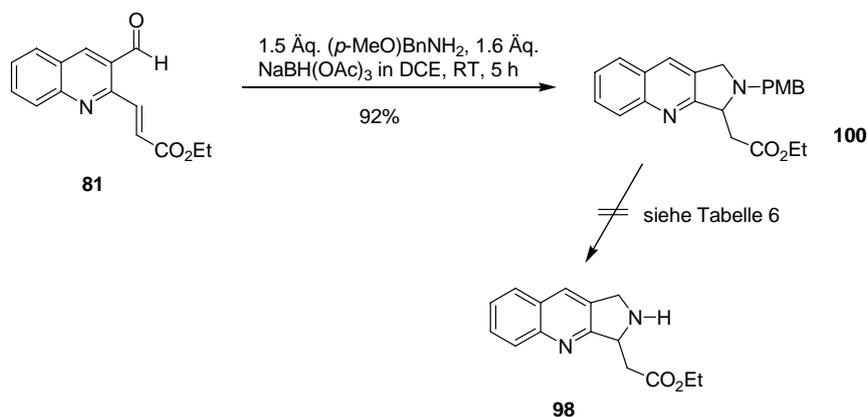
Katalysator deaktivieren können. Andererseits kann die dreifache ‚Benzyl-Position‘ des Stickstoffs innerhalb des C-Rings der gewünschten Debenzylierung entgegenwirken. Außerdem kann die Labilität von **98** auch dafür verantwortlich sein. Es wurde tatsächlich später gefunden, dass sich **98** bei Raumtemperatur schnell zersetzt (siehe Kap. **2.4.1.3**).

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	93 , 28% (bezogen auf Masse) Pd/C (10 Gew.%), H ₂ -Ballon, EtOH, RT, 22.5 h	Zersetzung
2	93 , 17% (bezogen auf Masse) Pd/C (10 Gew.%), H ₂ (30 psi), EtOH, RT, 120 min	Edukt
3	93 , 14% (bezogen auf Masse) Pd/C (10 Gew.%), H ₂ (50 psi), EtOAc, RT, 140 min	Edukt
4	93 ·HCl (Salz), 69% (bezogen auf Masse) Pd/C (10 Gew.%), H ₂ -Ballon, EtOH, RT, 150 min	Zersetzung
5	1.0 Äq. 93 , 56% (bezogen auf Masse) Pd/C (10 Gew.%), 3.0 Äq. HOAc, 5.0 Äq. 1,4-Cyclohexadien, EtOH, RT, 16 min	Edukt + Zersetzung

Tabelle 5. Untersuchung der *N*-Debenzylierung von **93**

2.4.1.1.2 Untersuchung der oxidativen Spaltung der *N*-PMB-Gruppe von **100**

Aufgrund des Debenzylierungsproblems wurde dann eine oxidative Spaltung der *N*-PMB-Gruppe von **100** untersucht. **100** ließ sich auf die ähnliche Weise wie bei der Synthese von **93** mit *para*-Methoxybenzylamin herstellen. Unter den beschriebenen optimierten Bedingungen konnte **100** in 92% Ausbeute isoliert werden (siehe Schema 29). Im Vergleich zur obigen Synthese von **93** (80% Ausbeute mit Benzylamin, siehe Kap. **2.2.4**) ist die bessere Ausbeute vermutlich auf die höhere Nucleophilie des Stickstoffes in *para*-Methoxybenzylamin zurückzuführen. Allerdings konnte die *N*-PMB-Gruppe durch anschließende Umsetzungen mit CAN oder DDQ nicht oxidativ entfernt werden. Im wesentlichen wurde das Edukt zurückgewonnen. Die Reaktion mit H₂ und Pd(OH)₂/C führte erwartungsgemäß ebenfalls nicht zu einer Spaltung.

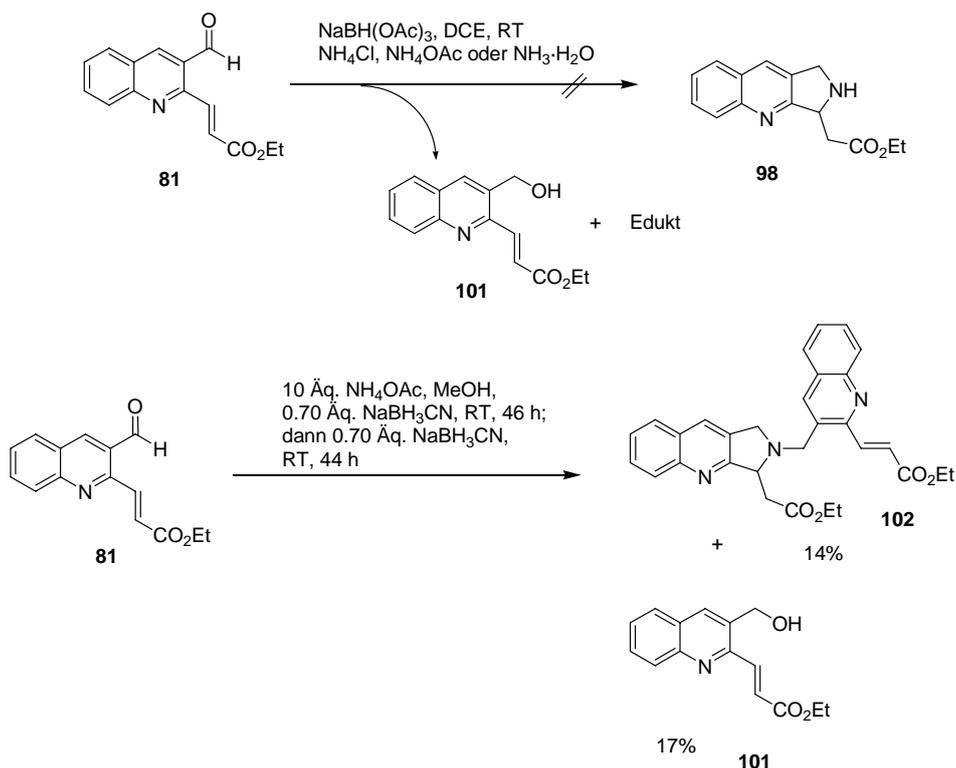

 Schema 29. Die Synthese von **100** und Untersuchung der oxidativen Spaltung der *N*-PMB-Gruppe

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	1.0 Äq. 100 , 1.2 Äq. DDQ, CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O (5:1), RT, 2 h	Edukt
2	1.0 Äq. 100 , 2.1 Äq. CAN, CH ₃ CN/H ₂ O (5:1), 0° C, 1 h; dann RT, 2 h	Edukt
3	100 , 35% (bezogen auf Masse) Pd(OH) ₂ /C (20 Gew.%), EtOH, RT, 5 h	Edukt

 Tabelle 6. Untersuchung der oxidativen Spaltung der *N*-PMB-Gruppe von **100**

2.4.1.1.3 Direkte Einführung der Cbz-Gruppe in **81**

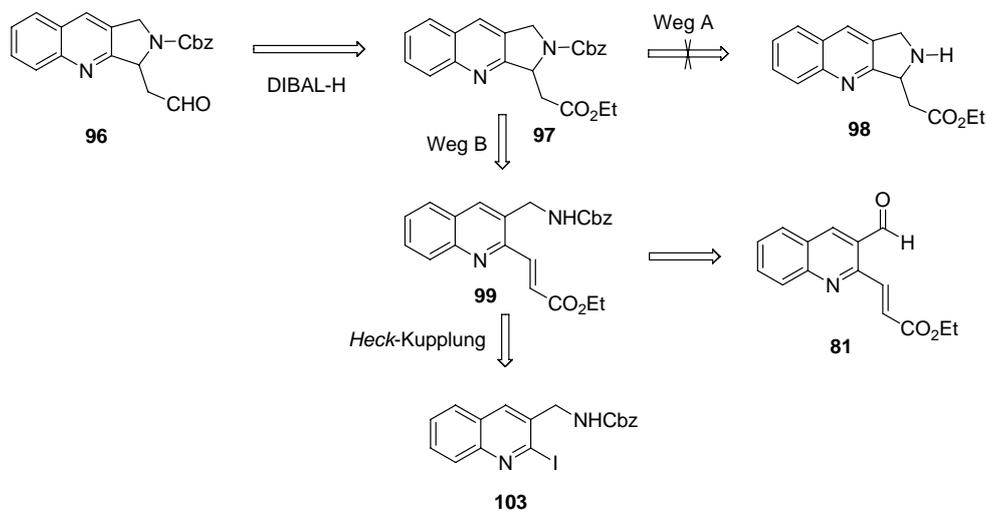
Zur Untersuchung der direkten Synthese von **98** aus **81** wurde Ammoniumsalze (NH₄Cl und NH₄OAc) und aq. Ammoniak-Lösung verwendet (siehe Schema 30). Es ließ sich keine Bildung von **98** beobachten. Mit NaBH(OAc)₃ wurde ausschließlich die Reduktion der Aldehydgruppe zum Alkohol **101** bestätigt. Mit NaBH₃CN konnten die Nebenprodukte von **102** und **101** in jeweils 14% bzw. 17% Ausbeute isoliert werden. Die Bildung von **102** konnte durch zweifache reduktive Aminierung und intramolekulare Cyclisierung erklärt werden. Das gewünschte sekundäre Amin **98** wird in situ gebildet. Aufgrund der stärkeren Nucleophile von **98** im Vergleich zu den Ammoniumsalzen konnte **98** aber nicht unter den Bedingungen isoliert werden. Deshalb wurde auf weitere Versuche in dieser Richtung verzichtet.



Schema 30. Untersuchung ausgehend von *Heck*-Produkt **81** zur Synthese von **98**

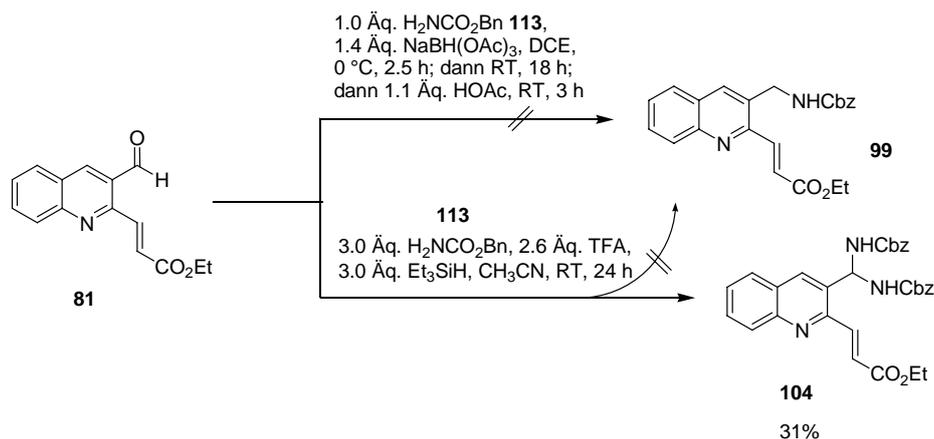
2.4.1.2 Versuch der Synthese von **99** (Weg B)

Da Weg A über die Synthese des sekundären Amins **98** soweit erfolglos blieb, wurde der Weg B über die Synthese des Esters **99** untersucht, welcher aus **81** oder **103** hergestellt werden konnte.



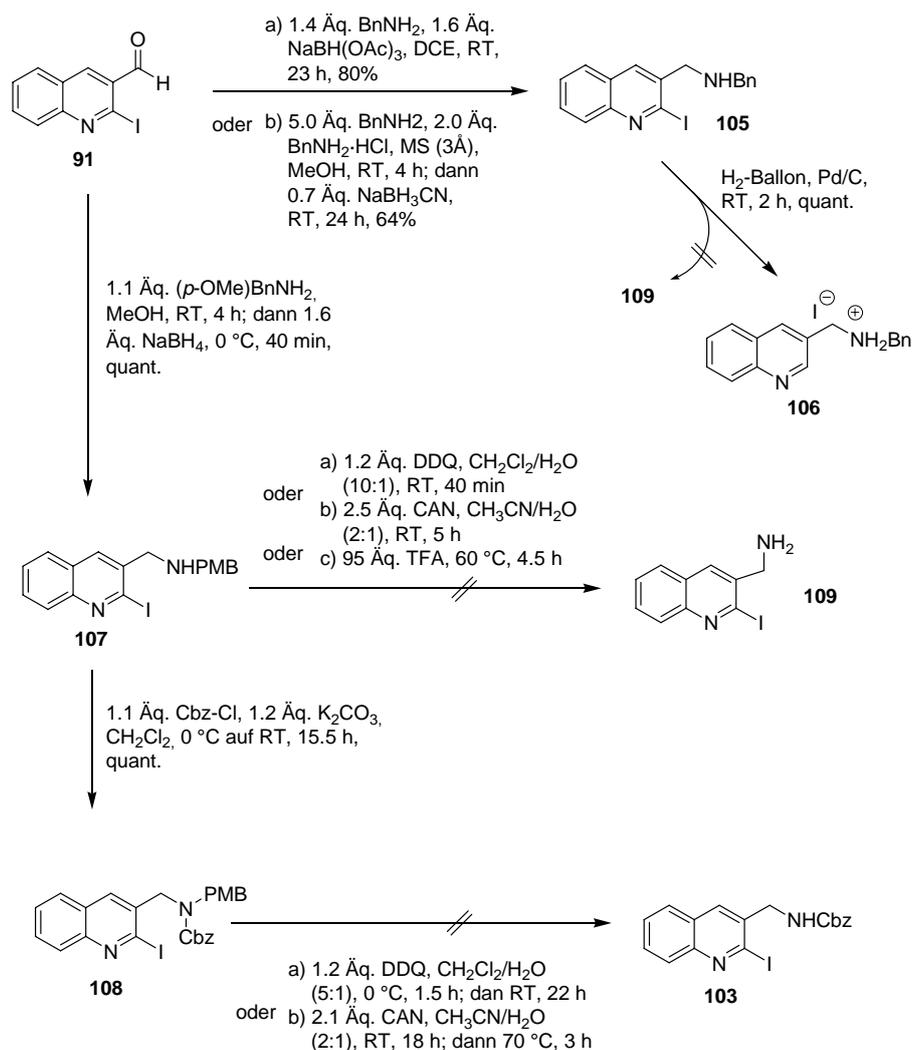
Schema 31. Retrosynthese von **96** über **99**

Ausgehend von dem *Hack*-Produkt **81** wurde zuerst eine reduktive Aminierung mit dem Benzylcarbammat **113** und $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ untersucht. Es konnte keine Reaktion beobachtet werden, was auf die geringe Nucleophilie des Stickstoffs im Benzylcarbammat **113** zurückzuführen ist. Durch die Zugabe von Essigsäure konnte auch keine Verbesserung erreicht werden. Umsetzungen unter Verwendung von TFA und Et_3SiH ⁶⁹ lieferten nicht **99**, sondern nur **104** in 31% Ausbeute.



Schema 32. Versuch der Synthese von **99** aus **81**

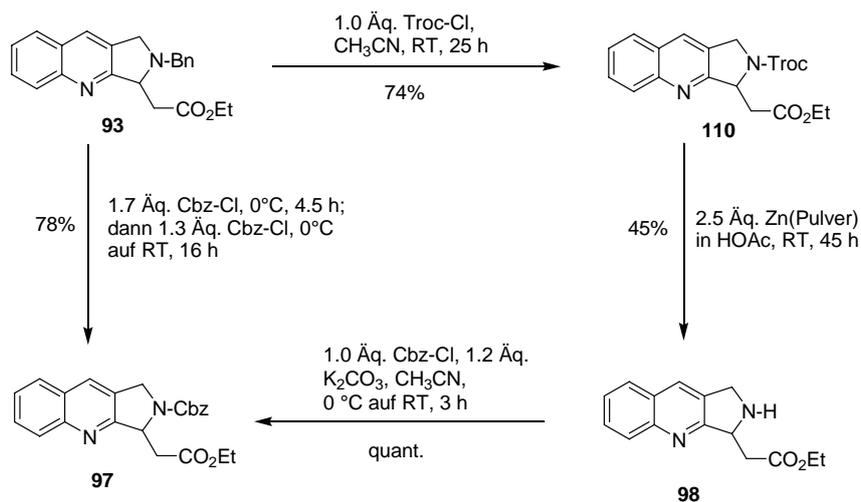
Anschließend wurde die Synthese von **103** untersucht. Die reduktive Aminierung von **91** mit Benzylamin gab, abhängig vom eingesetzten Reduktionsmitteln, das Amin **105** in jeweils 80% bzw. 64% Ausbeute (siehe Schema 33). Bei der weiteren Umsetzung des Amins unter hydrogenolytischen Bedingungen fand keine Debenzylierung, sondern Dehalogenierung zu **106** in statt. Die modifizierte reduktive Aminierung von **91** mit *p*-Methoxybenzylamin und NaBH_4 führte zwar zum Amin **107** in quantitativer Ausbeute, die anschließende Spaltung der PMB-Gruppe mit CAN, DDQ oder TFA gelang aber nicht. Die weitere Umsetzung des Amins **107** mit Benzylchlorformiat (Cbz-Cl) lieferte **108** in quantitativer Ausbeute. Die anschließende oxidative PMB-Entschützung von **108** gelang jedoch nicht.



Schema 33. Untersuchung der Synthese von **103** ausgehend von **91**

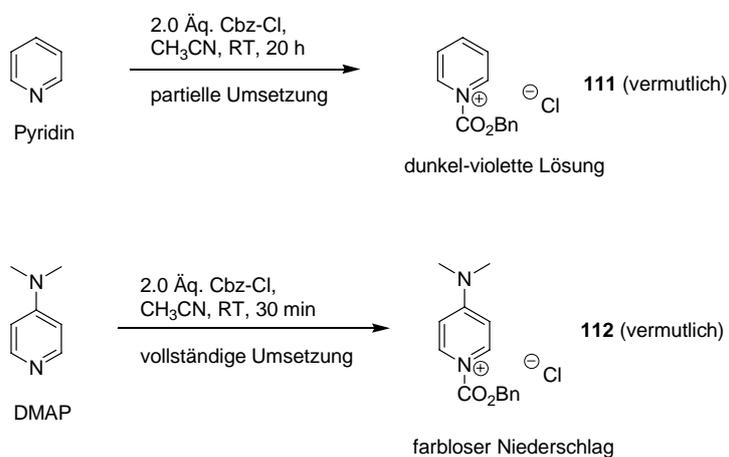
2.4.1.3 Synthese des *N*-Cbz-geschützten Esters **97** durch direkte Umschüttung

Eine Umschüttung des tertiärenamins **93** mit 2,2,2-Trichlorethylchlorformiat (Troc-Cl)⁷⁰ stellte einen guten Syntheseweg zum *N*-Troc-geschützten Amin **110** dar. Somit kann **110** in 74% Ausbeute dargestellt werden. Nach anschließender Troc-Entschüttung unter Standardbedingungen mit Zn/HOAc konnte das sekundäre Amin **98** in 45% Ausbeute isoliert werden. Dabei war zu beachten, dass sich das Amin **98** bereits bei Raumtemperatur langsam zersetzt. Die weitere Umsetzung desamins mit Cbz-Cl lieferte den *N*-Cbz-geschützte Ester **97** in quantitativer Ausbeute. Aufgrund der ähnlichen Struktur zwischen Cbz-Cl und Troc-Cl wurde eine direkte Umschüttung der *N*-Bn-Gruppe in **93** mit Cbz-Cl durchgeführt. Der *N*-Cbz-geschützte Ester **97** konnte in 78% Ausbeute isoliert werden.



Schema 34. Synthese des *N*-Cbz-geschützten Esters **97** mit Troc-Cl und Cbz-Cl

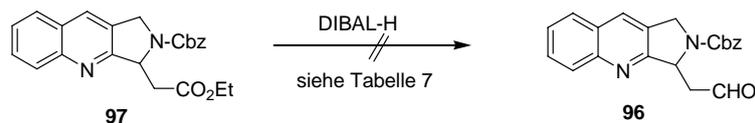
Weitere Optimierung der Ausbeute ließ sich nicht erreichen, da eine durch die Chinolinstickstoff-Gruppe ausgelöste Nebenreaktion nicht vermieden werden konnte. Testreaktionen von Pyridin und DMAP mit Cbz-Cl bestätigten diesen Umstand. Bei dünnschichtchromatographischer Reaktionskontrolle wurde bei Pyridin eine partielle Bildung der sehr polaren Verbindung **111** (vermutlich), und bei DMAP eine vollständige Bildung der sehr polaren Verbindung **112** (vermutlich) beobachtet.



Schema 35. Testreaktionen von Pyridin und DMAP mit Cbz-Cl

2.4.2 Versuch der Reduktion des *N*-Cbz-geschützten Esters **97**

Die Reduktion von **97** unter Verwendung von DIBAL-H wurde sorgfältig untersucht (siehe Tabelle 7). Es wurde festgestellt, dass keine Reaktion mit stöchiometrischem DIBAL-H in Toluol oder Dichlormethan bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ oder $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ stattfindet. Ein Überschuss an DIBAL-H führte zu einer Vielzahl von Nebenprodukten und erhöhte Temperatur erlaubte ebenfalls keine Verbesserung.



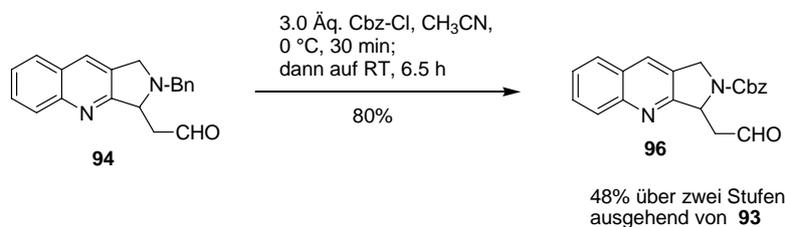
Schema 36. Versuche der Reduktion von **97**

Eintrag	Reaktionsbedingungen	96
1	1.0 Äq. 97 , 1.0 Äq. DIBAL-H, Toluol, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h; dann 1.0 Äq. DIBAL-H, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h; dann 1.0 Äq. DIBAL-H, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h; dann RT, 1.5 h	—
2	1.0 Äq. 97 , 1.4 Äq. DIBAL-H, Dichlormethan, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 25 min; dann 1.9 Äq. DIBAL-H, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h	—
3	1.0 Äq. 97 , 1.0 Äq. DIBAL-H, Dichlormethan, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h; dann 1.0 Äq. DIBAL-H, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3 h; dann RT, 17 h	—
4	1.0 Äq. 97 , 1.4 Äq. DIBAL-H, Dichlormethan, $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2.5 h; dann 0.60 Äq. DIBAL-H, $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h	—

Tabelle 7. Versuche der Reduktion von **97**

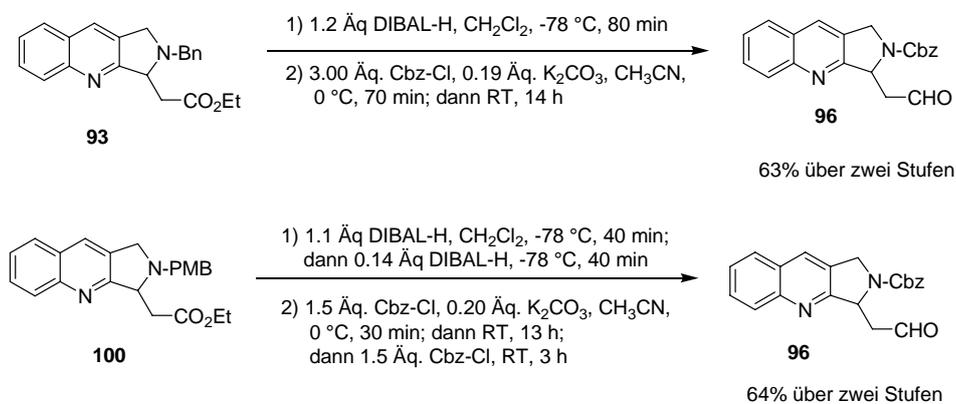
2.4.3 Synthese des *N*-Cbz-geschützten Aldehyds **96** durch direkte Umschüttung

Basierend auf obige Umschüttungsversuche mit *N*-Dealkylierungsreagenzien ergab sich dann zur Synthese von **96** ein neuer Weg durch die Umschüttung des *N*-Bn-geschützten Aldehyds **94** mit Cbz-Cl. Die Umsetzung lieferte den gewünschten Aldehyd in 80% Ausbeute.



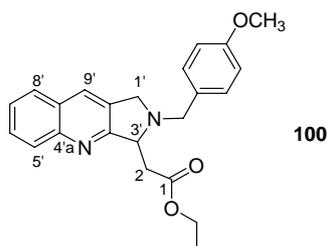
Schema 37. Synthese von **96**

Aufgrund der Labilität von **94** wurden die nachfolgende Umsetzungen ohne Reinigung von **94** durchgeführt. Ausgehend vom *N*-Bn-geschützten Ester **93** ließ sich **96** in 63% Ausbeute über zwei Stufen herstellen. Ausgehend vom *N*-PMB-geschützte Ester **100** konnte ebenfalls **96** in 64% Ausbeute auf ähnliche Weise erhalten werden.



Schema 38. Optimierte Synthese von **96**

2.4.4 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung **100**



Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (siehe Abbildung 7) der Verbindung **100** zeigt im Tieffeldbereich bei $\delta = 6.84\text{--}8.04$ die Signale mit dem typischen Kopplungsmuster der Chinolin-Einheit und des *para*-substituierten Aromaten. Das Singulett bei $\delta = 7.79$ lässt sich dem Proton an C-9' zuordnen. Über NOESY-Experimente konnten das Proton an C-8' bei $\delta = 7.73$ als Dublett mit einer *ortho*-Kopplungskonstante von $J = 8.0$ Hz sowie die zwei diastereotopen 1'-H in dem Multipllettbereich bei $\delta = 3.61\text{--}3.75$ und $4.11\text{--}4.27$ identifiziert werden. Das Proton an C-5' resoniert bei $\delta = 8.04$ in Form eines Dubletts mit einer *ortho*-Kopplungskonstante von $J = 8.5$ Hz. Über ein $^1\text{H-}^1\text{H}$ -Korrelationsexperiment ließen sich 6'-H und 7'-H als zentriertes Multipllett jeweils bei $\delta = 7.63$ und 7.46 identifizieren. Zwei Protonenpaare am Benzolring bzw. an der *meta*-Position (zur Methylengruppe) und *ortho*-Position sind jeweils chemisch äquivalent. Sie resonieren in Form eines Multipletts jeweils bei $\delta = 6.84\text{--}6.92$ und $7.29\text{--}7.36$. Die Zuordnung wurde durch ein selektives $^1\text{H-NOESY}$ -Experiment der sich an der *para*-Position befindlichen Methoxygruppe bestätigt. Der Methoxygruppe wird das Singulett bei $\delta = 3.80$ zugeordnet. Das Proton an C-3' resoniert als zentriertes Multipllett bei $\delta = 4.52$ und korreliert im $^1\text{H-}^1\text{H-COSY}$ -Spektrum mit zwei diastereotopen Protone an C-2, die beide als Dublett von Dublett jeweils bei $\delta = 3.25$ ($^2J = 15.7$ Hz und $^3J = 4.8$ Hz) und 2.97 ($^2J = 15.7$ Hz und $^3J = 5.9$ Hz) vorliegen. Die Protonen der Methylgruppe treten als Tripllett bei $\delta = 1.20$ in Resonanz. Die restlichen Protonen der Methylengruppe befinden sich in dem Multipllettbereich bei $\delta = 3.61\text{--}3.75$ und $4.11\text{--}4.27$.

Die Signale des ^{13}C -Spektrums konnten durch $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ -Korrelation zugeordnet werden. So findet man im Hochfeldbereich die Signale für die Methylgruppe und Methoxygruppe bei $\delta = 14.13$ und 55.19 sowie die Signale für die Methylengruppen bzw. C-2, C-1', CH_2Ph und OCH_2 jeweils bei $\delta = 38.84$, 55.38 , 57.92 und 60.32 . Das Kohlenstoffatom C-3' resoniert bei $\delta = 65.07$. Im Tieffeldbereich lassen sich zwei Paare Kohlenstoffatome am Benzolring an der *meta*-Position (zur Methylengruppe) sowie *ortho*-Position bei $\delta = 113.7$ bzw. 129.9 identifizieren. Die Kohlenstoffatome C-7' und C-5' resonieren bei $\delta = 125.9$ bzw. 129.0 . Die

Signale für C-6' und C-9' treten zusammen bei $\delta = 128.6$ auf. Das Signal bei $\delta = 127.6$ mit höherer Intensität lässt sich C-8' und C-9'a zuordnen. Charakteristisch für die Estergruppe und C-3'a sind chemische Verschiebungen bei $\delta = 172.0$ bzw. 164.3. Die restlichen Kohlenstoffatome resonieren bei $\delta = 130.6, 131.1, 147.8$ und 158.8 .

Entsprechend weist das IR-Spektrum eine Bande bei $\tilde{\nu} = 1730 \text{ cm}^{-1}$ für die C=O Streckschwingung auf. Das EI-Massenspektrum weist bei $m/z = 376.4$ einen Peak für das Molekölion auf. Die Peaks bei $m/z = 255.3$ und 121.2 lassen sich jeweils den Fragmenten $[\text{M}-\text{CH}_2\text{Ph}(p\text{-OCH}_3)]^+$ und $[\text{CH}_2\text{Ph}(p\text{-OCH}_3)]^+$ zuordnen.

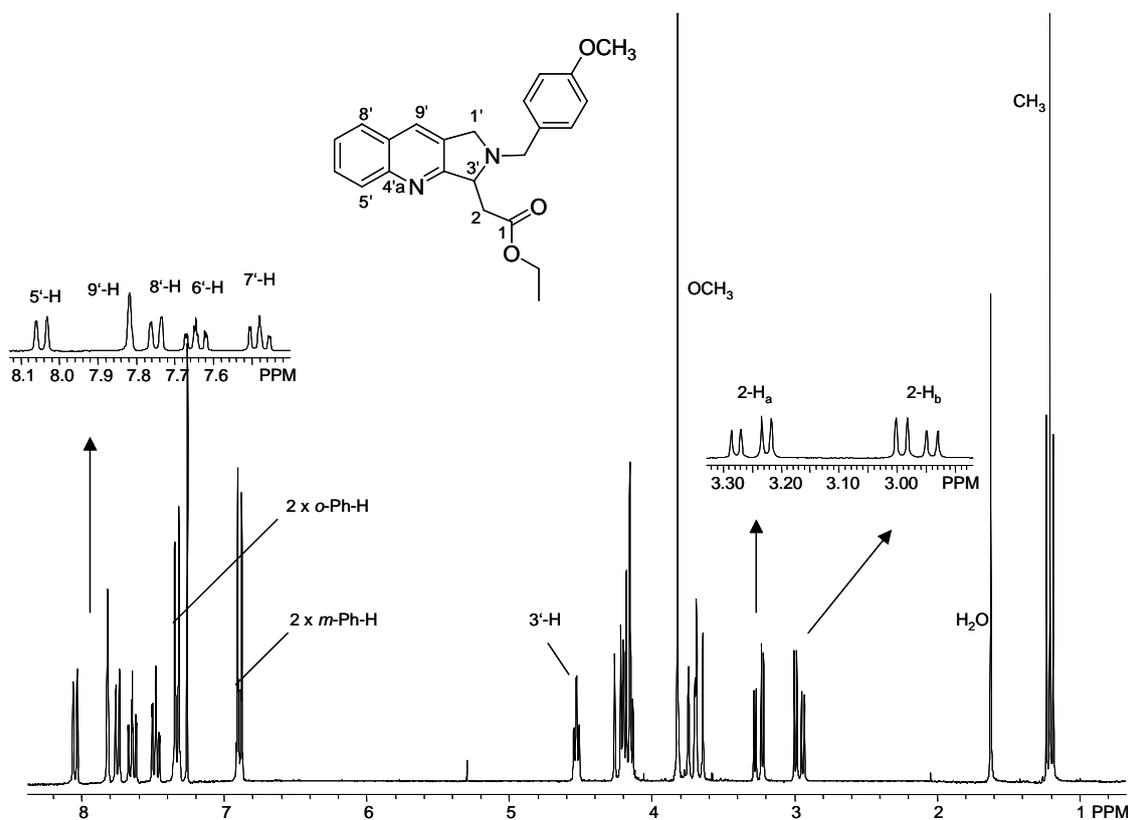
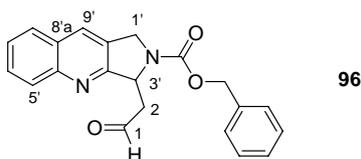


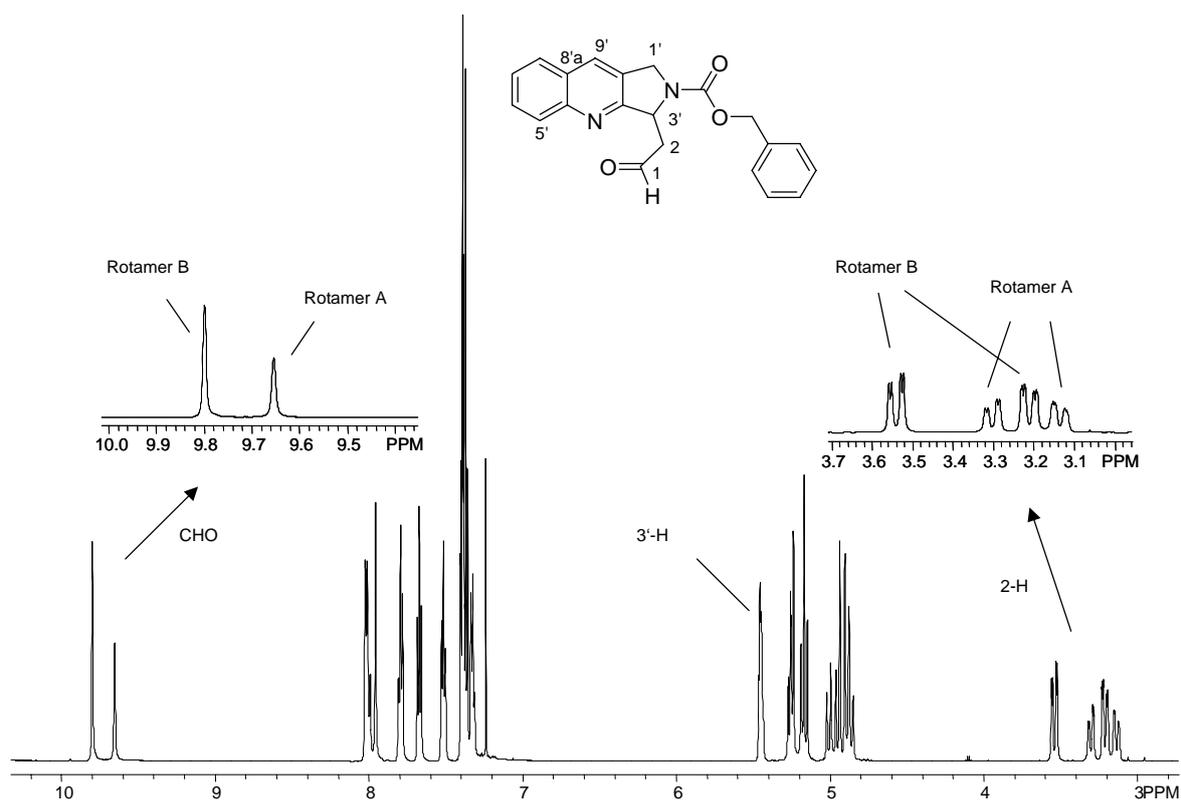
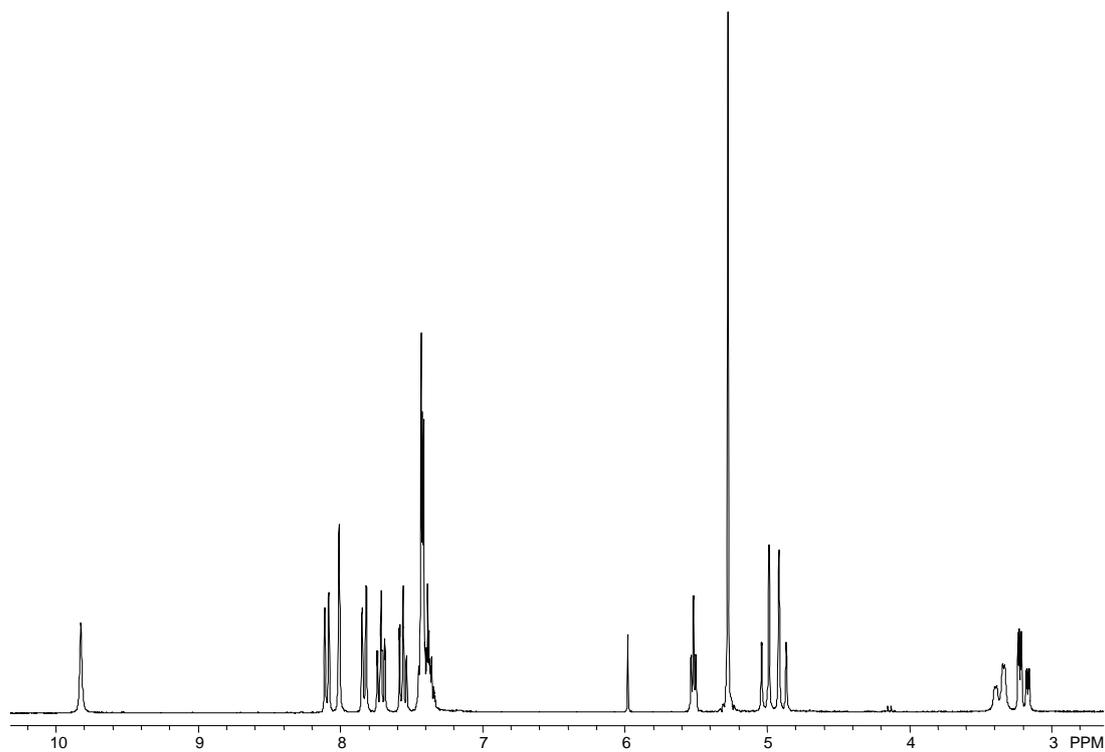
Abbildung 7. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 M) von **100**

2.4.5 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung **96**



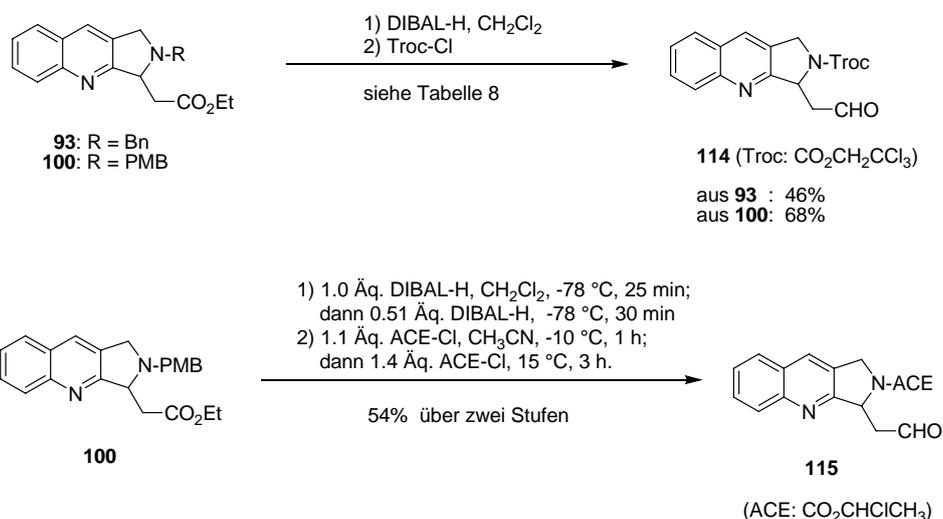
Im ^1H -NMR-Spektrum des Aldehyds **96** (siehe Abbildung 8) liegen zwei Rotamere A und B im Verhältnis 0.38:0.62 vor, was auf die Carbamatgruppe zurückzuführen ist. Mittels hochaufgelösten ^1H -NMR (600 MHz) werden zwei Rotamere im Tieffeld mit zwei separaten Singulett bei jeweils $\delta = 9.80$ und 9.65 aufgelöst, die charakteristisch für das Aldehydproton sind. Entsprechend sind im Hochfeld vier Resonanzsignale (alle als Dublett von Dublett) jeweils bei $\delta = 3.14$ und 3.21 im Verhältnis 0.38:0.62 sowie bei $\delta = 3.30$ und 3.54 im gleichen Verhältnis sichtbar. Sie lassen sich den diastereotopen Protonen an C-2 zuordnen. Es kann keine Kopplung zwischen dem Aldehydproton und 2-H beobachtet werden, was durch die beschränkten Torsionswinkel verursacht werden kann. Außer für 9'-H treten die restlichen Protonen als Multipllett auf. Mit Hilfe einer ^1H - ^1H und ^{13}C - ^1H -Korrelation lassen sie sich trotzdem gut zuordnen.

Im ^{13}C -Spektrum werden aufgrund des Vorliegens der beiden Rotamere vom Tieffeld zum Hochfeld immer zwei nebeneinander stehende Signale für ein einzelnes Kohlenstoffatom beobachtet. Die chemische Verschiebung bei $\delta = 199.22$, 199.52 ist charakteristisch für die Aldehydgruppe sowie 160.73 und 161.06 für C-3'a. Ausnahmsweise resoniert die Carbamatgruppe als ein Signal bei $\delta = 148.00$ ppm mit verstärkter Intensität. Das Aufheizen der Probe auf $100\text{ }^\circ\text{C}$ führt zur Koaleszenz der Rotamer-bedingten doppelten Signale (siehe Abbildung 9), weswegen darauf geschlossen werden kann, dass bei dieser Temperatur die Rotationsbarriere überwunden wird. Das hoch aufgelöste ESI-Massenspektrum weist ein Signal bei $m/z = 347.1390$ für $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Ber. $m/z = 347.1390$) auf.

Abbildung 8. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 M) von **96** bei RaumtemperaturAbbildung 9. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 300 M) von **96** bei $100\text{ }^\circ\text{C}$

2.5 Synthese der *N*-Troc- und *N*-ACE-geschützten Aldehyde **114** und **115**

Neben dem *N*-Cbz-geschützten Aldehyd **96** ließen sich andere Aldehyde auch mit *N*-Dealkylierungsreagenzien herstellen. Ausgewählt wurden der *N*-Troc-geschützte Aldehyd **114** und *N*-ACE-geschützte Aldehyd **115**. Der *N*-Bn-geschützte Ester **93** konnte über die DIBAL-H-Reduktion und anschließende Umschüttung mit Troc-Cl in **114** mit einer Ausbeute von 46% überführt werden (siehe Tabelle 8). Ausgehend vom *N*-PMB-geschützten Ester **100** konnte **114** in 68% Ausbeute dargestellt werden. Ähnliche Umsetzung von **100** mit 1-Chlorethylchlorformiat (ACE-Cl)⁷¹ lieferte **115** in 54% Ausbeute.



Schema 39. Synthese von **114** und **115**

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	1) 1.0 Äq. 93 , 1.4 Äq. DIBAL-H, Dichlormethan, $-78 \text{ }^\circ\text{C}$, 30 min; 2) 1.1 Äq. Troc-Cl, 2.3 Äq. NaHCO ₃ , DCE, $0 \text{ }^\circ\text{C}$, 2.5 h; dann 2.8 Äq. Troc-Cl, RT, 11 h	46%
2	1) 1.0 Äq. 100 , 1.1 Äq. DIBAL-H, Dichlormethan, $-78 \text{ }^\circ\text{C}$, 40 min; 2) 1.0 Äq. Troc-Cl, 0.20 Äq. K ₂ CO ₃ , Acetonitril, $-47 \text{ }^\circ\text{C}$, 1 h; dann $0 \text{ }^\circ\text{C}$, 2 h	68%

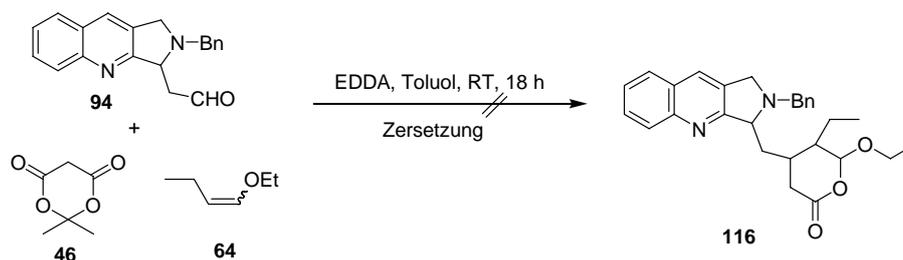
Tabelle 8. Synthese des *N*-Troc geschützten Aldehyds **114**

3 Durchführung der Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion und anschließende Bildung des Lactams

3.1 Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion bei Raumtemperatur und anschließende Lactambildung

3.1.1 Umsetzung des *N*-Bn-geschützten Aldehyds **94**

Zur Durchführung der Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion wurde der Aldehyd **94** mit 1.0 Äq. Meldrum-Säure (**46**), 2.0 Äq. des Enolethers **64** und einer katalytischen Menge EDDA in Toluol versetzt. Durch die dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrolle wurde gefunden, dass der Aldehyd **94** sehr schnell reagierte und in kurzer Zeit vollständig verbraucht wurde. Jedoch fand gleichzeitig Zersetzung statt, wobei sehr polare Substanzen in großer Menge gebildet wurden. Längere Reaktionszeiten bei Raumtemperatur führten nicht zu einer Verbesserung. Die Reaktion wurde daher nicht weiter verfolgt.



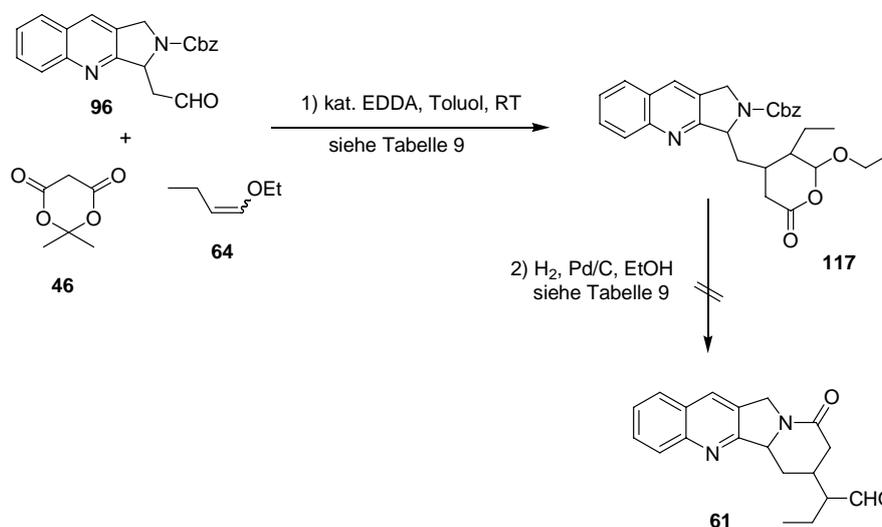
Schema 40. Versuch der Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion mit **94**

3.1.2 Umsetzung des *N*-Cbz-geschützten Aldehyds **96**

Zur Durchführung der Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion wurde der Aldehyd **96** mit Meldrum-Säure, dem Enolether **64** und einer katalytischen Menge EDDA in Toluol versetzt (siehe Tabelle 9). Das Domino-Produkt **117** konnte unabhängig von Reaktionsdauer in 50% Ausbeute chromatographisch isoliert werden (Eintrag 1 und 2). Aber die anschließende Lactambildung durch die Cbz-Entschützung und intramolekulare Cyclisierung war problematisch. Es konnte der Aldehyd **61** nur in Spuren Mengen detektiert werden.

Im Hinblick auf die Labilität auf Kiesegel des Dominoproduktes **117** wurden andere Versuche unter ähnlichen Bedingungen ohne chromatographische Isolierung von **117** durchgeführt

(Eintrag 3). Trotz der hohen Rohausbeute (111%) der Domino-Reaktion scheiterten sie an der anschließenden Lactambildung.



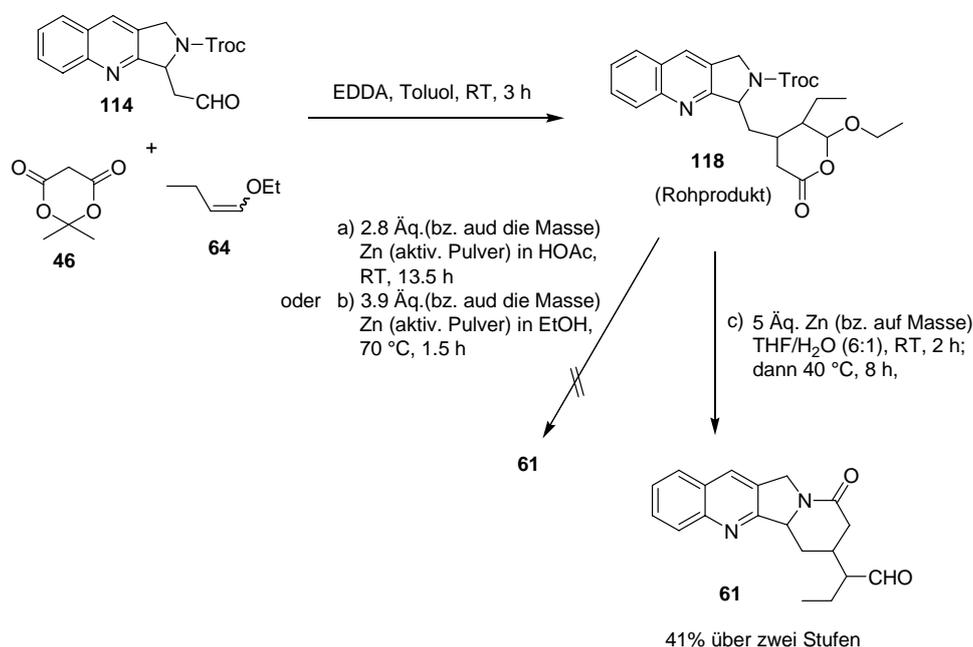
Schema 41. Versuch der Domino-Reaktion mit **96** und anschließende Lactambildung

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute von 61
1	1) 1.0 Äq. 96 , 1.0 Äq. Meldrum-Säure, 2.0 Äq. 44 , kat. EDDA, Toluol, RT, 5 h, 50% Ausbeute von 117 2) 20% (bezogen auf die Masse) Pd/C (10 Gew.%), H ₂ -Ballon, EtOH, RT, 22 h	—
2	1) 1.0 Äq. 96 , 1.0 Äq. Meldrum-Säure, 2.0 Äq. 44 , kat. EDDA, Toluol, RT, 24 h, 50% Ausbeute von 117 2) 125% (bezogen auf die Masse) Pd/C (10 Gew.%), H ₂ -Ballon, EtOH, RT, 1 h	—
3	1) 1.0 Äq. 96 , 1.0 Äq. Meldrum-Säure, 2.0 Äq. 44 , kat. EDDA, Toluol, RT, 4 h, 111% Rohausbeute von 117 2a) 69% (bezogen auf die Masse) Pd/C (10 Gew.%), EtOH, H ₂ (2 bar), , RT, 1.5 h; oder 2b) 85 Äq. Essigsäure, 77% (bezogen auf die Masse) Pd/C (10 Gew.%), H ₂ (2 bar), EtOH, RT, 1.5 h	—

Tabelle 9. Versuch der Synthese von **61** durch Domino-Reaktion und anschließende Lactambildung.

3.1.3 Umsetzung des *N*-Troc-geschützten Aldehyds **114**

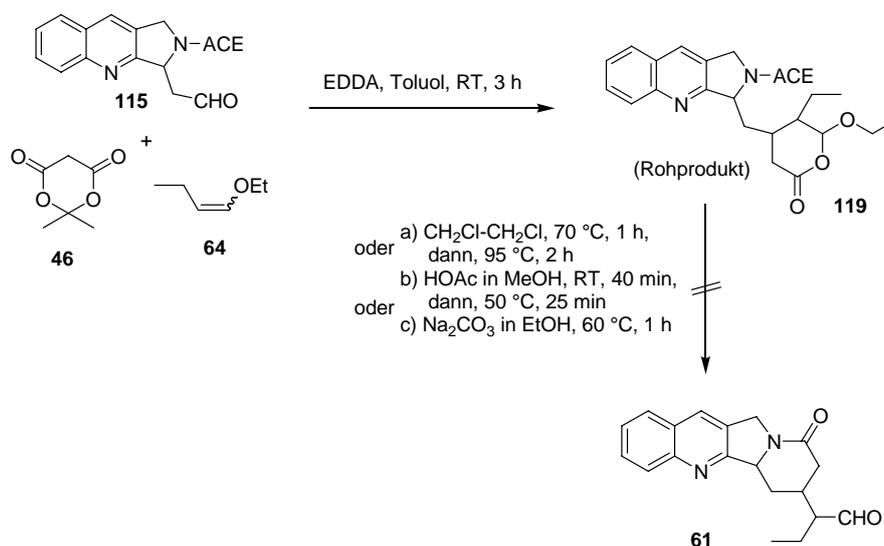
Der Aldehyd **114** wurde in einer Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion mit *Meldrum*-Säure und **64** umgesetzt. Nach drei Stunden Rühren in Toluol bei Raumtemperatur konnte das Rohprodukt durch einfache Konzentration gewonnen werden, welches ohne weitere Reinigung zur Troc-Entschützung mit aktiviertem Zink (Pulver)⁷² in Gegenwart von Essigsäure umgesetzt wurde. Neben minimaler Zersetzung konnte keine Bildung von **61** beobachtet werden. Ein Versuch der Reaktion in EtOH unter Erwärmung blieb ebenfalls erfolglos. Durch Zugabe von Wasser statt Essigsäure ließ sich **61** letztlich in einer Ausbeute von 41% über zwei Stufen dargestellt werden.



Schema 42. Synthese von **61** durch Domino-Reaktion mit **114** und anschließende Lactambildung

3.1.4 Umsetzung des *N*-ACE-geschützten Aldehyds **115**

Die Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion mit dem Aldehyd **115** wurde auf ähnliche Weise wie die obigen bei Raumtemperatur durchgeführt. Das Rohprodukt wurde direkt zum anschließenden Lactamringaufbau verwendet. Bei der ersten Untersuchung mit 1,2-Dichlorethan als Lösungsmittel konnte keine Reaktion unter Erwärmung beobachtet werden. Hingegen in Methanol⁷¹ mit Essigsäure als Additiv oder in Ethanol mit Natriumcarbonat als Additiv fand Zersetzung sofort statt. Da **61** nicht spektroskopisch beobachtet werden konnte, wurde auf weitere Versuche verzichtet.

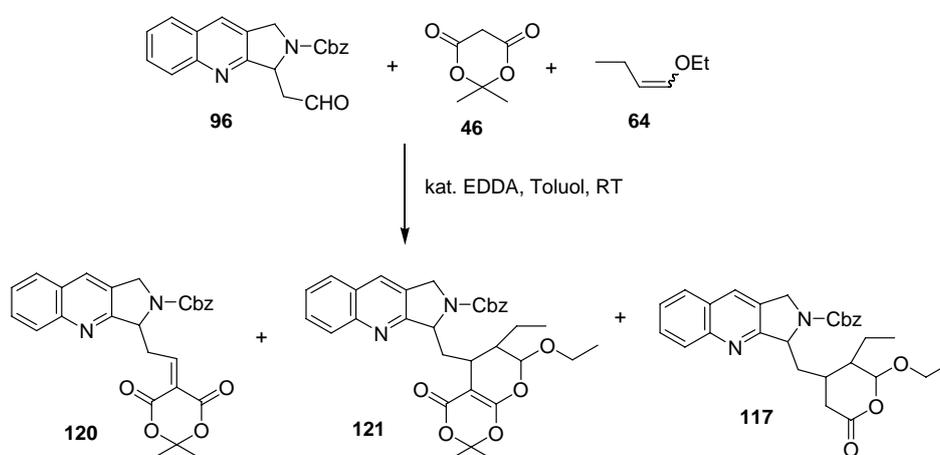


Schema 43. Versuch der Domino-Reaktion von **115** und anschließenden Lactambildung

3.2 Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion bei erhöhter Temperatur und anschließende Lactambildung

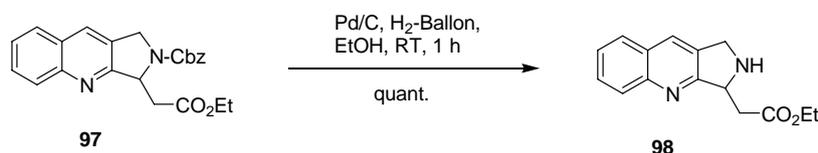
3.2.1 Feststellung des Lactambildungsproblems

Das Problem bei der Synthese von **61** (siehe Kap. 3.1.2) ließ sich aufklären, nachdem ESI-Massenspektren des Rohproduktes der Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion sorgfältig analysiert worden waren. Neben dem gewünschten Produkt **117** konnten das Zwischenprodukt **121** in hoher sowie das Knoevenagel-Produkt **120** in geringer Intensität nachgewiesen werden.



Schema 44. Produktverteilung der Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion bei Raumtemperatur

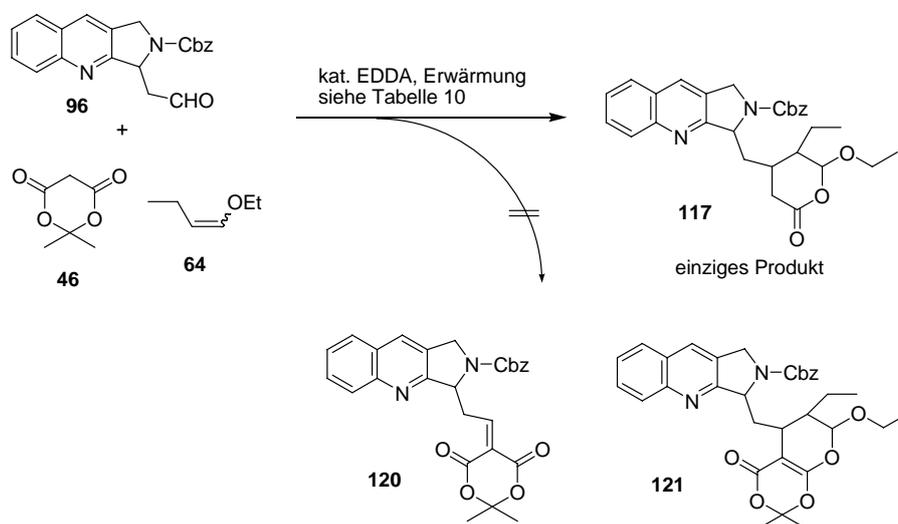
Es konnte die Vermutung, dass der Fehlschlag der Reaktion des Gemisches zu **61** auf Probleme bei der hydrogenolytischer Cbz-Entschützung zurückzuführen sei, durch die sehr schnell verlaufende *N*-Cbz-Entschützung von **97** mit gleicher Gerüststruktur wie **117** widerlegt werden (Schema 45).



Schema 45. Testreaktion der Cbz-Entschützung von **97**

3.2.2 Durchführung der Domino-Reaktion mit dem *N*-Cbz-geschützten Aldehyd **96**

Die Domino-Reaktion wurde erneut bei erhöhter Temperatur untersucht, um das gebildete Zwischenprodukt **121** sowie das *Knoevenagel*-Produkt **120** zum gewünschten Produkt umzusetzen. Während das polarere Lösungsmittel Acetonitril das Produkt **117** in einer geringeren Ausbeute 67% in drei Stunden liefern konnte, stellte Toluol das bessere Ergebnis mit 78% Ausbeute über längere Reaktionszeit dar (siehe Tabelle 10). Die Massenanalyse des isolierten Produktes konnte das Vorhandensein von **120** und **121** ausschließen. Es war zu bemerken, dass die Domino-Reaktion in Acetonitril zwar beschleunigt wurde, aber wesentliche Zersetzung auftrat. Höhere Temperatur (70–90 °C) führte zu mehr Zersetzung (Eintrag 3).



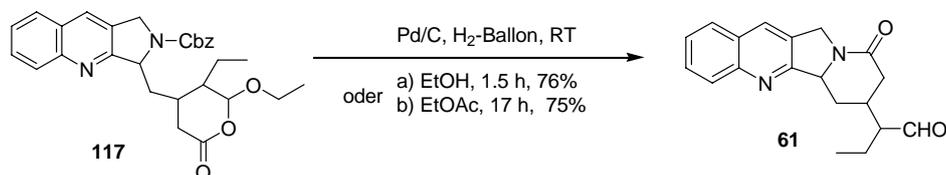
Schema 46. Domino-Reaktion mit **96** unter Erwärmung

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	1.0 Äq. 96 , 1.0 Äq. Meldrum-Säure, 5.0 Äq. 64 , 12 mol% EDDA, Acetonitril, 50 °C, 3 h	67%
2	1.0 Äq. 96 , 1.0 Äq. Meldrum-Säure, 4.0 Äq. 64 , 4.0 mol% EDDA, Toluol, 50 °C, 19 h	78%
3	1.0 Äq. 96 , 1.0 Äq. Meldrum-Säure, 4.2 Äq. 64 , 20 mol% EDDA, Toluol, 70 °C, 1.5 h; dann 90 °C, 3 h	28%

Tabelle 10. Synthese von **117** durch Domino-Reaktion unter Erwärmung

3.2.3 Lactambildung

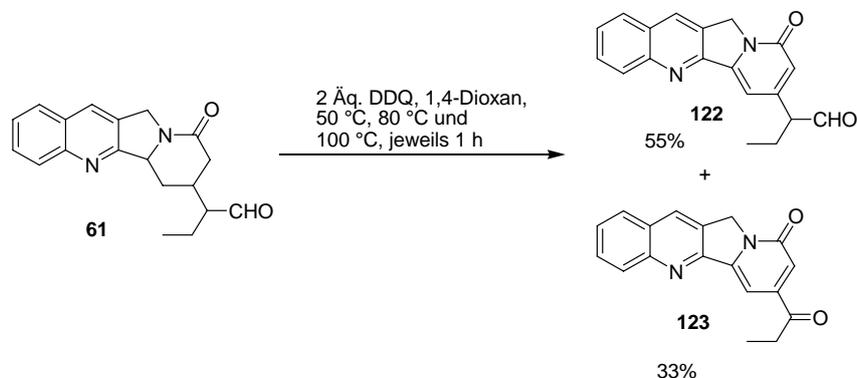
Der Aufbau des Lactamrings erfolgte durch eine zweite Domino-Reaktion bzw. Cbz-Entschützung und anschließende intramolekulare Lactamringschließung. Unter typischen hydrogenolytischen Bedingungen mit Ethanol als Lösungsmittel wurde **117** in 2.5 h in den Aldehyd **61** in 76% Ausbeute umgesetzt. Hingegen mit EtOAc als Lösungsmittel wurde die Reaktion so verlangsamt, dass die Reaktion über Nacht laufen lassen musste. Nach siebzehn Stunden konnte **61** in 75% Ausbeute isoliert werden. Es war bemerkenswert, dass die Ausbeute auf 86% erhöht werden konnte, wenn das Edukt **117** vorher zweimal chromatographisch gereinigt worden war.



Schema 47. Synthese des Aldehyds **61**

3.3 Beweis der Domino-Reaktionen

Da die Verbindung **61** als ein Gemisch von vier Diastereomern vorliegt, wurde auf einen genauen Strukturnachweis verzichtet. Vielmehr wurde **61** mit DDQ umgesetzt. Unter Erwärmung konnten die beiden Verbindungen **122** und **123** in 55% bzw. 33% Ausbeute isoliert werden. Die Bildung von **123** zeigt, dass eine Aldehydfunktionalität nicht ganz kompatibel mit DDQ-vermittelter Dehydrierung ist. Die Bildung von **123** könnte auf eine Spaltung der Enolform von **122** zurückgeführt werden.



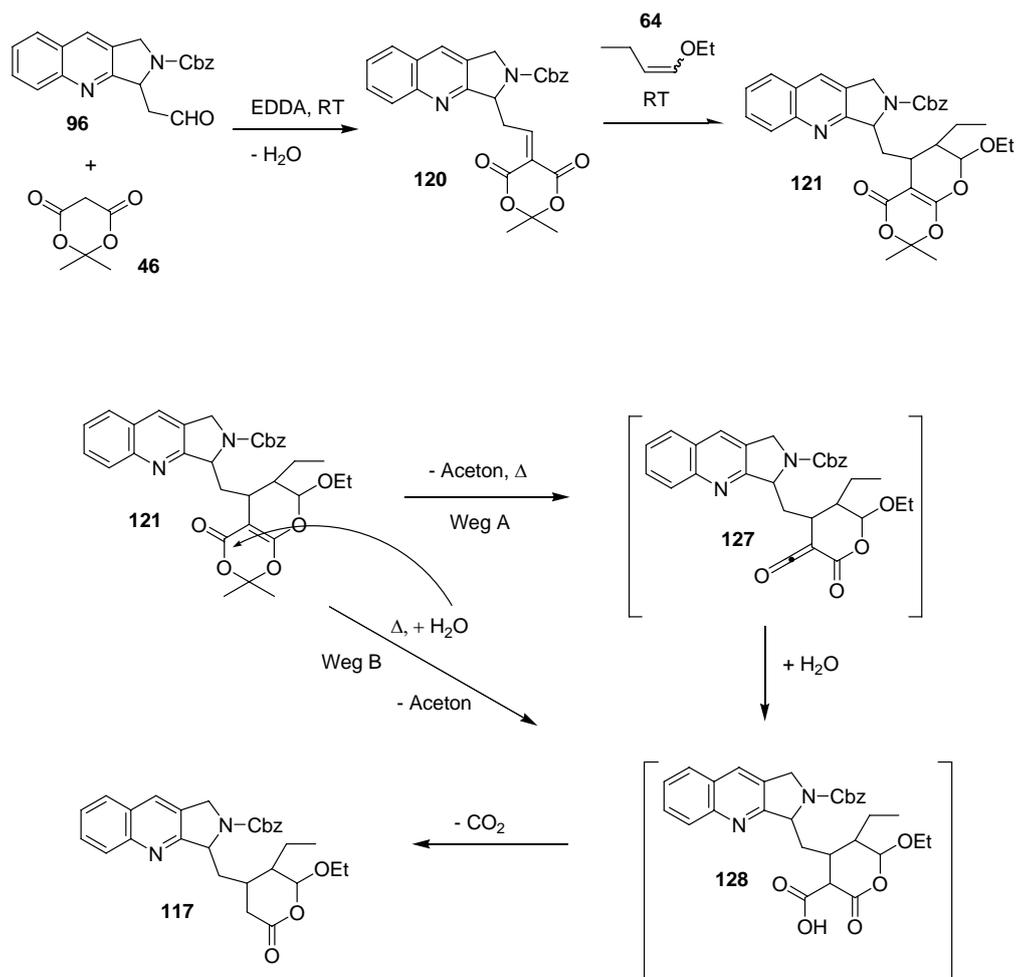
Schema 48. Beweis der Domino-Reaktionen durch Synthese von **122**

3.4 Mechanismus der Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion

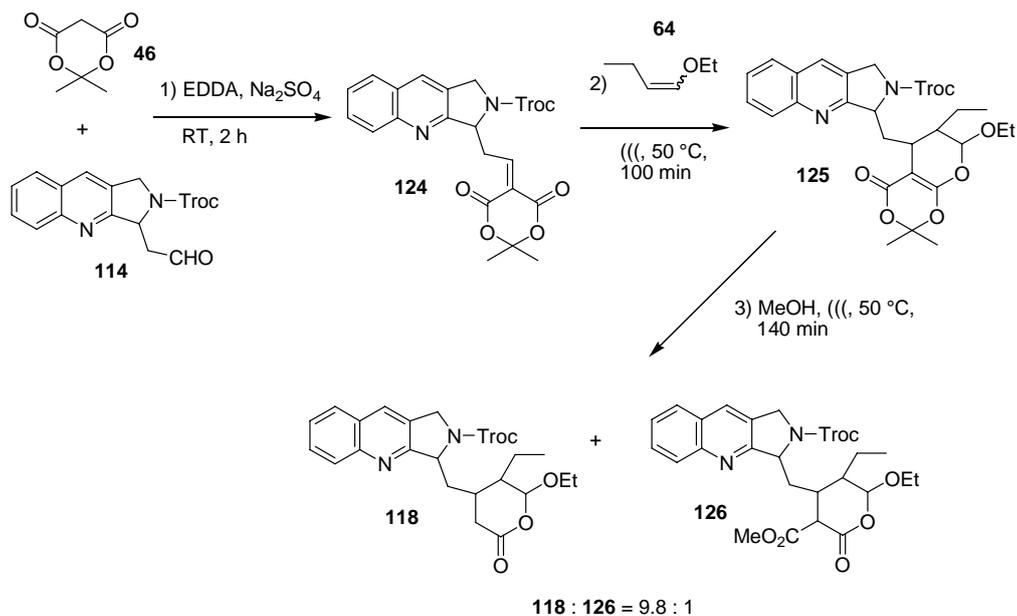
Aus der obigen Ergebnisse kann der folgende Mechanismus für die Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion unter Verwendung von **96** angenommen werden. Ähnliche Annahmen sollten auch für die Umsetzung der *N*-Troc- und *N*-ACE-geschützten Aldehyden **114** bzw. **115** gelten.

Zuerst wird durch eine Knoevenagel-Kondensation von **96** mit Meldrum-Säure das Oxa-1,3-butadien **120** gebildet (siehe Schema 49). Die anschließende hetero-Diels-Alder-Reaktion mit **64** liefert das Zwischenprodukt **121**. Es konnte nachgewiesen werden, dass **120** bei Raumtemperatur noch in einem geringen Anteil vorlag. Des weiteren stehen **121** zwei weitere Reaktionswege offen. Bei einem (Weg A) wird **121** durch Freisetzung von Aceton in das Keten **127** überführt. In einer folgenden Addition von Wasser, das bei der Knoevenagel-Kondensation gebildet wurde, wird die β -Keton-carbonsäure **128** geliefert, welche zum Domino-Produkt **117** decarboxyliert. **128** kann auch durch einen direkten Wasserangriff auf das reaktive Kohlenstoffzentrum (Weg B) von **121** gebildet werden. Beide Reaktionswege haben hierbei sicherlich den größeren Energiebedarf. Bei Raumtemperatur scheinen die Reaktionswege A und B nicht durchlaufen werden, wie die schlechte Ausbeuten der Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion bei Raumtemperatur zeigen. Erst bei höheren Temperaturen erfolgt die schnelle Umsetzung von **121** zu **117**.

Die Öffnung des 1,3-Dioxanringes kann auch durch Umsetzung in Gegenwart von Methanol erfolgen, wie von *H. Denzer*⁷³ beobachtet wurde. Dies wird hier für das *N*-Troc-geschützten Produkt **125** gezeigt (siehe Schema 50). Dabei wurde die eigentliche Domino-Reaktion in drei separaten Stufen durchgeführt. Zuerst wurde Meldrum-Säure mit dem Aldehyd **114** in Toluol unter trockenen Bedingungen umgesetzt. Nach Entfernung des Trockenmittels wurde das Dienophil **64** eingesetzt. Letztlich wurde Methanol zugegeben. Durch die Massenanalyse des Rohproduktes ließen sich zwei Verbindungen **118** und **126** nachweisen. Während die Bildung von **126** durch Methanolyse von **125** erklärt werden kann, zeigt die Bildung von **118**, dass bei 50 °C auch eine direkte Abspaltung von Aceton und CO zu **118** aus **125** möglich ist. Es muss hier aber darauf hingewiesen werden, dass die Bildung von **118** aus **125** auch auf geringe Mengen an Wasser in Reaktionsmedien zurückzuführen sein könnte, die trotz sehr sorgfältiger Reaktionsführung nicht ganz auszuschließen sind.



Schema 49. Mechanismus der Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion



Schema 50. Separate Umsetzungen zur Untersuchung der Domino-Reaktion

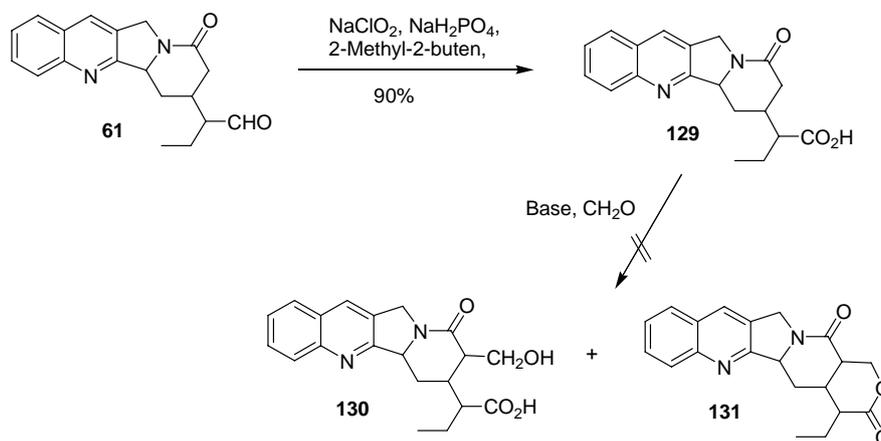
4 Aufbau des Lactonrings und Synthese von Camptothecin

Basierend auf der bereits literaturbekannten Einführung der Hydroxygruppe am Lactonring⁷⁴ sollte Camptothecin durch Bildung des Lactons vollendet werden. Der Aufbau des Lactonrings musste durch Einführung einer Funktionalität an der 3-Position des Lactamrings von **61** erfolgen. Ausgehend von einer Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion ergaben sich dann zur Funktionalisierung zwei Ausgangspunkte: Lactam-Derivate von **61** und Domino-Produkte (**117** oder **118**).

4.1 Untersuchung zur Funktionalisierung des Lactamrings

4.1.1 Aldol-Reaktion der Carbonsäure **129** und des Methylesters **132**

Die effektivste Methode zur Einführung einer Hydroxymethylgruppe ist eine Aldolreaktion der Carbonsäure **129** mit Formaldehyd. Dazu wurde der Aldehyd **61** erst unter Verwendung von NaClO_2 ⁷⁵ zur **129** in 90% Ausbeute oxidiert. Die anschließende Aldolreaktion wurde sowohl mit durch Thermolyse hergestelltem, gasförmigem Formaldehyd als auch mit frisch hergestellter Formaldehyd-Lösung⁷⁶ durchgeführt. Für die Enolatbildung des Amids von **129** wurden KHMDS, LiHMDS und LDA als Base eingesetzt (siehe Tabelle 11). Die jeweilige Massenanalyse des Rohproduktes konnte weder **130** noch **131** noch bestätigen.

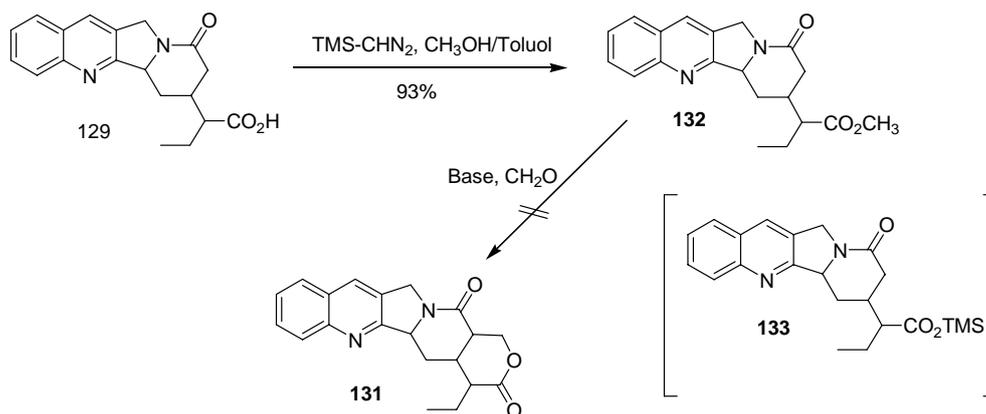


Schema 51. Untersuchung der Aldol-Reaktion der Carbonsäure **129**

Eintrag	Reaktionsbedingungen	130	131
1	1.0 Äq. 129 , 2.2 Äq. LiHMDS, 9.2 Äq. Paraformaldehyd, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min	—	—
2	1.0 Äq. 129 , 2.2 Äq. LiHMDS, Monomer-Lösung des Formaldehyds, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min	—	—
3	1.0 Äq. 129 , 2.2 Äq. LDA, 3.5 Äq. Paraformaldehyd, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 100 min	—	—
4	1.0 Äq. 129 , 2.1 Äq. LDA, Monomer-Lösung des Formaldehyds, THF, separate Sammlungen des Reaktionsgemischs jeweils bei a) $-48\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h; b) $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h; c) RT, 10 h	—	—
5	1.0 Äq. 129 , 2.2 Äq. KHMDS, Formaldehyd (gasförmig), THF, separate Sammlungen des Reaktionsgemischs jeweils bei $-43\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h; $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1.5 h	—	—

Tabelle 11. Untersuchung der Aldol-Reaktion der Carbonsäure **129**

Da die vorhandene Carboxylgruppe die Enolatbildung verhindern konnte, wurde die Carbonsäure **129** in den Methylester **132** überführt. Die Veresterung wurde mit TMS-CHN₂⁷⁷ durchgeführt, was eine gute Alternative zum gängigen Diazomethan darstellt. Der Ester **132** konnte unter Standard-Bedingungen in 93% Ausbeute erhalten werden, wobei die Bildung des Silylesters **133** als Konkurrenzreaktion nicht auftrat. Während mit KHMDS oder LDA in stöchiometrischer Menge neben geringer Zersetzung nur das Edukt zurückgewonnen werden konnte, führte ein Überschuss an Base zur Zersetzung (siehe Tabelle 12).

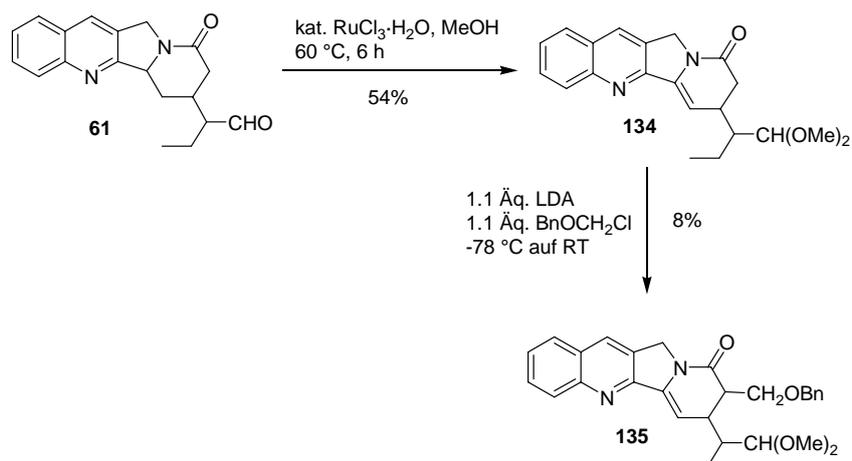
Schema 52. Untersuchung der Aldol-Reaktion des Methylesters **132**

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Aubeute
1	1.0 Äq. 132 , 1.1 Äq. KHMDS, Formaldehyd (gasförmig) in THF, $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf RT, 40 min	kein Umsatz
2	1.0 Äq. 132 , 1.1 Äq. LDA, Formaldehyd (gasförmig) in THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf RT, 2 h	kein Umsatz
3	1.0 Äq. 132 , 3.5 Äq. LDA, Formaldehyd (gasförmig) in THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h; dann $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 10 min	Zersetzung
4	1.0 Äq. 132 , 2.5 Äq. LDA, Formaldehyd (gasförmig) in THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1.5 h	Zersetzung

Tabelle 12. Untersuchung der Aldol-Reaktion des Methylesters **132**

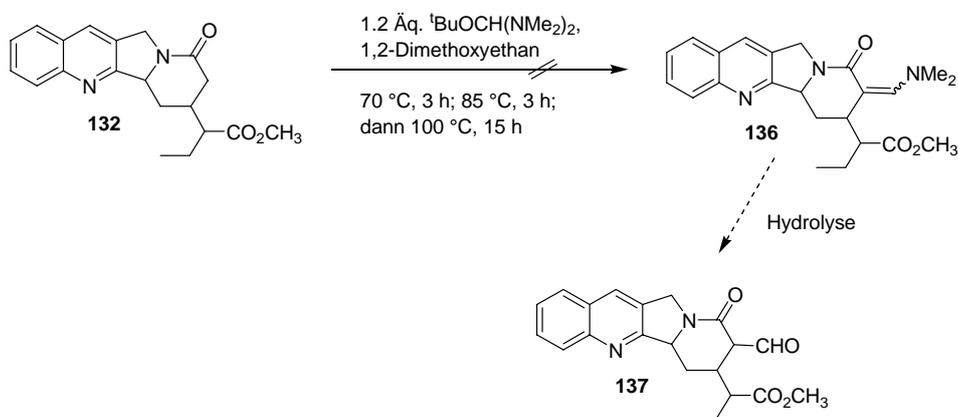
4.1.2 Alkylierung des Acetals **134** mit Chlormethylbenzylether

Um Nebenreaktionen des Aldehyds zu vermeiden, wurde die Aldehydgruppe in **61** in ein Acetal überführt. Das Acetal **134** konnte mit RuCl_3 als Katalysator unter Erwärmung in 54% Ausbeute dargestellt werden, wobei gleichzeitig die Einführung einer Doppelbindung stattfand. Da sich eine Benzyloxymethylgruppe durch Abspaltung der Benzylgruppe in eine Hydroxymethylgruppe überführen lässt, wurde eine Alkylierung des Acetals mit Chlormethylbenzylether durchgeführt. Die Umsetzung des Acetals **134** mit LDA bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ führte allerdings hauptsächlich zur Zersetzung des Eduktes. Nach der Zugabe von Chlormethylbenzylether konnte das Produkt **135** in 8% Ausbeute isoliert und das Edukt **134** in 29% Ausbeute zurückgewonnen werden. Mit KHMDS wurde keine Verbesserung beobachtet. Wegen der geringen Ausbeute wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt.

Schema 53. Alkylierung des Acetals **134**

4.1.3 Formylierung mit *Bedereck*-Reagenz

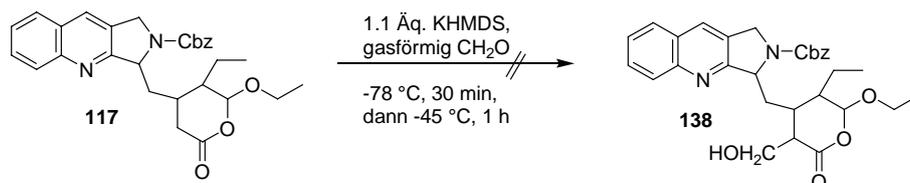
Da Formylierung eine gute Alternative zu Hydroxymethylierung ist, wurde *Bedereck*-Reagenz⁷⁸ (*t*-Butoxy-*N,N,N',N'*-tetramethyl-methandiamin) mit **132** umgesetzt. Trotz Erhitzen der Reaktion auf 100°C für fünfzehn Stunden war die Bildung des Enamins **136** nicht zu beobachten, welches durch Hydrolyse den Aldehyd **137** liefern sollte.

Schema 54. Formylierungsversuch von **132** mit *Bedereck*-Reagenz

4.2 Untersuchung zur Funktionalisierung des Domino-Produktes

4.2.1 Aldol-Reaktion von **117**

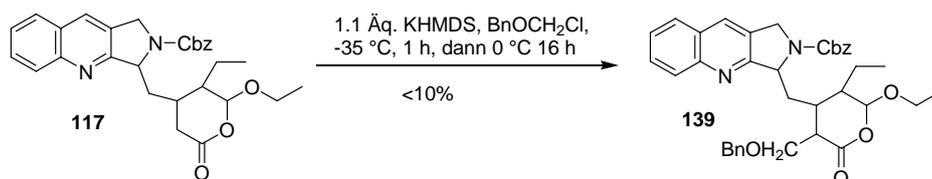
Das Domino-Produkt **117** wurde zuerst mit KHMDS umgesetzt. Dann wurde gasförmiger Formaldehyd bei tiefer Temperatur (-78 °C und -45 °C) langsam eingeleitet. Eine Massenanalyse des Rohproduktes zeigte, dass das gewünschte Produkt **138** nicht gebildet wurde, sondern Zersetzung auftrat.



Schema 55. Versuch der Aldol-Reaktion von **117**

4.2.2 Alkylierung von **117** mit Chlormethylbenzylether

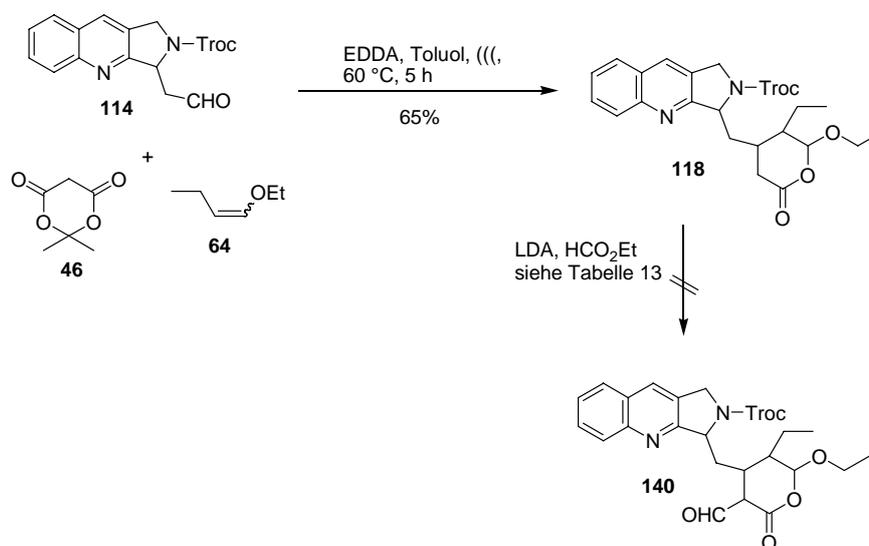
Die Alkylierung von **117** mit Chlormethylbenzylether sollte ebenfalls über ein intermediäres Enolat erfolgen. Da die Enolatbildung den Lactonring zerstören konnte, wurde eine Optimierung der Zugabe durchgeführt. Dabei wurde eine Lösung von **117** und Chlormethylbenzylether langsam zu KHMDS-Lösung bei -35 °C gegeben, anschließend ließ man die Reaktionsmischung bei erhöhter Temperatur reagieren. Es konnte zwar das Produkt **139** durch hochgelöste Massenanalyse bestätigt werden, die chromatographisch Reinigung lieferte aber nur eine Ausbeute von $<10\%$. In einem anderen Versuch unter gleichen Bedingungen wurde auf die chromatographische Reinigung von **139** verzichtet und das Rohprodukt wurde direkt zur hydrogenolytischen Cbz-Entschützung eingesetzt. Dabei ließ sich aber kein definiertes Produkt erhalten.



Schema 56. Alkylierung von **117** mit Chlormethylbenzylether

4.2.3 Formylierung von **118** mit Ameisensäureethylester

Um die Verbindung **118** in reiner Form zu gewinnen, wurden **114**, **46** und **64** in einer Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion für fünf Stunden unter Ultraschall bei 60 °C umgesetzt. **118** konnte in 65% Ausbeute als Gemisch von Diastereomeren isoliert werden. Für die Enolatbildung wurde **118** zuerst mit LDA umgesetzt, dann erfolgte die Zugabe von Ameisensäureethylester⁷⁹ als Formylierungsreagenz. Die Massenanalyse des Gemisches zeigte jedoch, dass eine Reaktion zu **140** nicht stattgefunden hat. Bei Verwendung von NaOEt als Base wurde die Bildung von **140** ebenfalls nicht beobachtet.



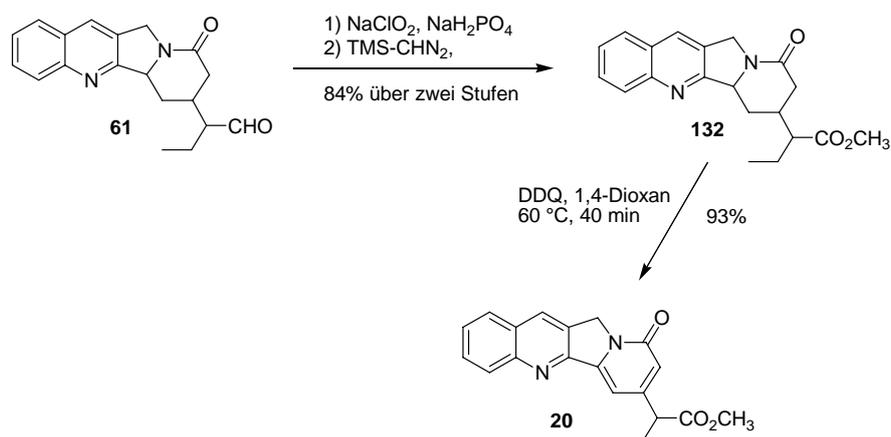
Schema 57. Formylierungsversuch von **118** mit Ameisensäureethylester

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	1.0 Äq. 118 , 2.5 Äq. LDA, 8.0 Äq. Ameisensäureethylester, THF, -78 °C, 30 min, dann RT, 2 h	—
2	1.0 Äq. 118 , 4.6 Äq. NaOEt, 8.0 Äq. Ameisensäureethylester, Et ₂ O, 0 °C auf RT, 2 h	—

Tabelle 13. Versuch der Synthese von **140**

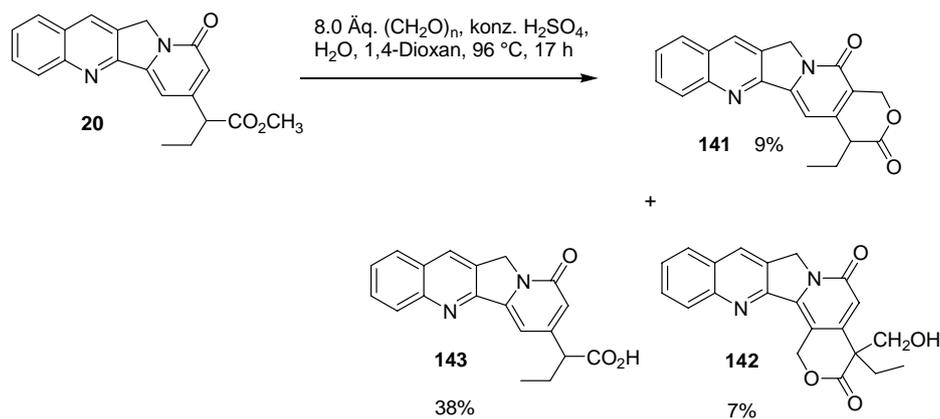
4.3 Lactonisierung durch *Danishefsky*-Methode

Für die Lactonisierung nach *S. Danishefsky*⁸⁰ sollte zuerst der Methylester **20** dargestellt werden. Ausgehend von **61** konnte **20** in insgesamt 78% Ausbeute über drei Stufen hergestellt werden. Dabei lieferte die Umsetzung von **132** mit DDQ unter Erwärmung auf 60 °C das gewünschte Produkt **20** in hoher Ausbeute von 93% liefern.

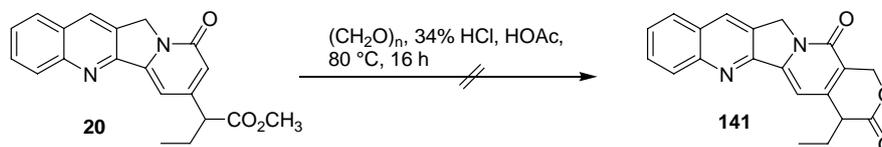


Schema 58. Synthese von **20**

Die anschließende Bildung des Lactonringes unter Einführung einer C₁-Einheit wurde unter den von *S. Danishefsky* beschriebenen Bedingungen bezüglich Konzentration, Temperatur und Reaktionszeit durchgeführt. Hierzu wurde eine Mischung von **20**, Paraformaldehyd, Wasser und konz. Schwefelsäure siebzehn Stunden in einem Druckkolben erwärmt. Eine Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zeigte die Bildung mehrerer Nebenprodukte. Das gewünschte Produkt **141** konnte nach chromatographischer Reinigung in 24% Ausbeute erhalten werden. Ähnliche Ausbeuten wurden schon berichtet.⁸⁰ Das Spektrum des literaturbekannten Beispiels wies ebenfalls Verunreinigungen auf, welche nach einmaliger chromatographischer Reinigung noch zu beobachten waren. Wiederholte chromatographische Reinigung lieferte das gewünschte Produkt **141** in 9% Ausbeute, wobei auch die Bildung von **142** und **143** in 7% bzw. 38% Ausbeute beobachtet werden konnte.

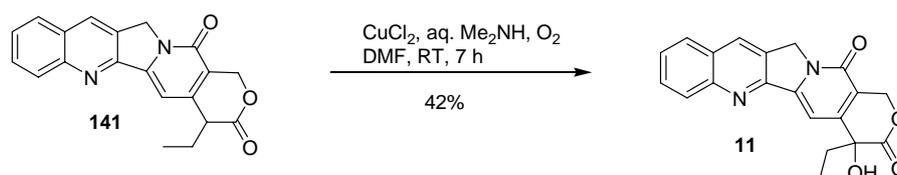

 Schema 59. Synthese von **141** durch *Danishefsky*-Methode

Da eine Variation der Reaktionsbedingungen dieser Transformation keine Verbesserungen der Ausbeute lieferte,⁸¹ wurde als alternativ Syntheseroute einer modifizierten *Mannich*-Reaktion⁸² erwogen. Das Edukt **20** wurde mit Paraformaldehyd, Essigsäure und Salzsäure (34%) in einem Druckkolben umgesetzt. Nach sechzehn Stunden bei 80 °C wurden neben 20% des Eduktes keine definierten Produkte erhalten, der Syntheseansatz wurde daher nicht weiter verfolgt.


 Schema 60. Versuch der Synthese von **141** durch modifizierte *Mannich*-Reaktion

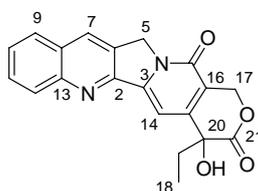
4.4 Synthese von (\pm)-Camptothecin

Die zur Synthese von Camptothecin erforderliche Hydroxylierung am Lactonring wurde nach Winterfeldt⁸³ durchgeführt. **141** wurde mit Kupfer(II)-chlorid und wässriger Dimethylamin-Lösung in DMF umgesetzt. Nach Einleitung von O₂ für sieben Stunden konnte racemisches Camptothecin in 42% Ausbeute isoliert werden. Aufgrund der Hydrolyseempfindlichkeit des Lactonrings wurde die Aufarbeitung bei pH = 4 durchgeführt. Die Ausbeuten dieser literaturbekannten Umsetzung variieren zwischen 65% und 100%.⁷⁴



Schema 61. Synthese von (\pm)-Camptothecin **11**

4.4.1 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten von (\pm)-Camptothecin



Das ¹H-NMR-Spektrum von (\pm)-Camptothecin (siehe Abbildung 10) zeigt im Tieffeld die für die Chinolin-Einheit charakteristischen Signale. Durch Vergleich mit Spektren seiner Vorläufer z. B. des Esters **100** lassen sich alle aromatischen Protonen zuordnen, wobei das Singulett bei $\delta = 8.39$ dem Proton an C-7 entspricht. 12-H und 9-H sind jeweils als Dublett bei $\delta = 8.24$ bzw. 7.94 zu finden. 11-H resoniert als zentriertes Multipllett bei $\delta = 7.83$, und 10-H sowie 14-H als Multiplletts bei $\delta = 7.63$ –7.70. Dem einen diastereotopen Proton an C-17 ist ein Dublett bei $\delta = 5.78$ mit einer großen geminalen Kopplungskonstante von $J = 16.2$ Hz zuzuordnen. Das Signal für das andere diastereotope Proton findet man gemeinsam mit den Signalen für diese zwei Protonen an C-5 in Form eines Multiplletts bei $\delta = 5.28$ –5.35. Die H-Atome der restlichen Methylene- und Methylgruppe resonieren als zentriertes Multipllett bei $\delta = 1.90$ bzw. als Tripllett bei $\delta = 1.04$.

Das IR-Spektrum weist eine Bande bei $\tilde{\nu} = 3277 \text{ cm}^{-1}$ für eine O-H Streckschwingung auf. Außerdem sind die Banden bei $\tilde{\nu} = 1755$ und 1651 cm^{-1} auf C=O Streckschwingungen zurückzuführen. Das hoch aufgelöste ESI-Massenspektrum weist ein Signal bei $m/z = 349.1183$ für $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Ber. $m/z = 349.1182$) auf.

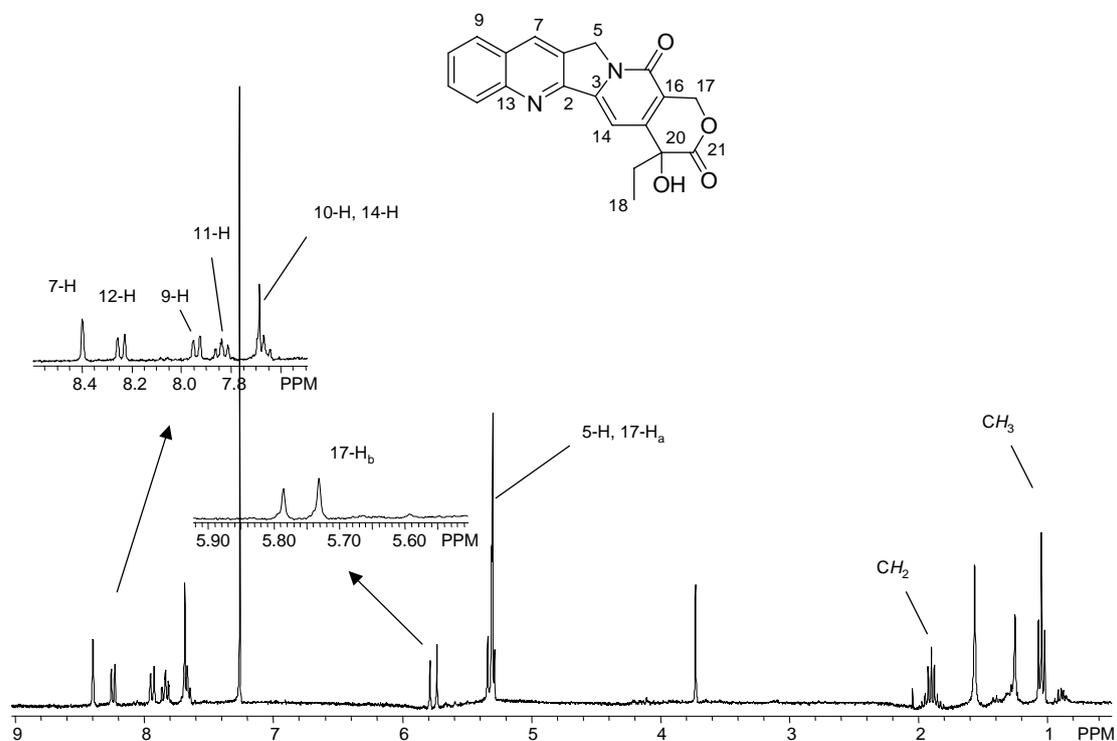
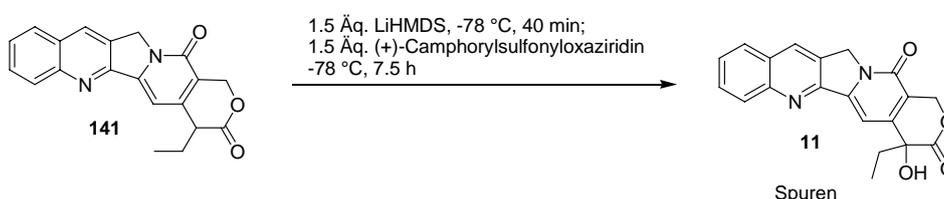


Abbildung 10. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 M) von (±)-Camptothecin

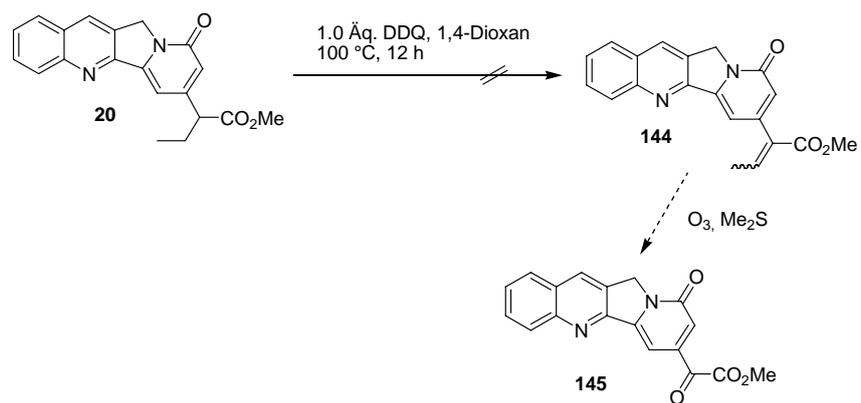
4.5 Untersuchung zur Synthese von (20*S*)-Camptothecin

Da Camptothecin in der Natur als enantiomerenreines (20*S*)-Camptothecin vorliegt und nur dieses Enantiomer biologisch und pharmazeutisch interessant ist, ist es daher sinnvoll die Zielverbindung enantioselektiv darzustellen. Die Umsetzung von **141** mit (+)-Camphorylsulfonyloxaziridin⁸⁴ war nicht erfolgreich. Nach verlängerter Reaktionsdauer bis zu 7.5 Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ konnten anhand der $^1\text{H-NMR}$ Analyse des Rohproduktes noch beträchtliche Mengen des Eduktes festgestellt werden. Das gewünschte Produkt war nur in Spuren vorhanden. Eine genauere Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie war nicht möglich, da Edukt und Produkt in verschiedenen Laufmitteln fast gleiche R_f -Werte aufwiesen.



Schema 62. Versuch mit (+)-Camphorylsulfonyloxaziridin

Alternativ war eine enantioselektive Addition von Diethylzink an die Keto-Verbindung **145** in Gegenwart eines Salen-Komplexes als chiralem Induktor vorgesehen.⁸⁵ Die Methode war schon zur enantioselektiven Synthese von (20*S*)-Camptothecin erfolgreich eingesetzt worden.⁸⁶ Der schnellste Zugang zu **145** bietet eine direkte Dehydrierung von **20** somit anschließende oxidative Spaltung der Doppelbindung. Die Umsetzung von **20** mit DDQ unter Erwärmung auf $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ lieferte jedoch nicht das gewünschte Produkt **144**. Neben 40% des zurückgewonnenen Eduktes wurden nur Zersetzungsprodukte beobachtet. Andere Syntheserouten zur Darstellung von **145** wurden nicht verfolgt, da sie eine deutlich höhere Zahl an Syntheseschritten benötigen.

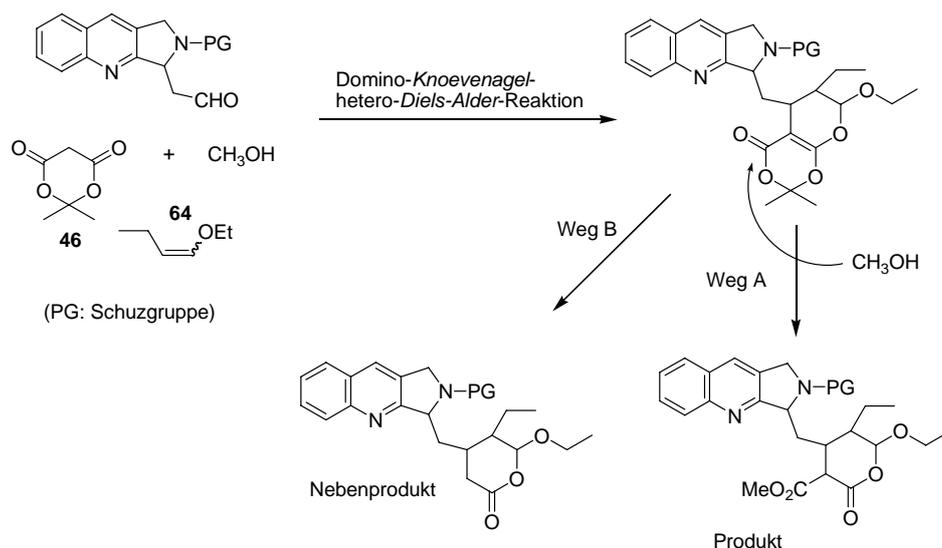
Schema 63. Versuch der Synthese von **144** durch DDQ-Dehydrierung

5 Solvolyse-Domino-Reaktion zum Aufbau des Lactonrings

Da bisherige Versuche einer effizienten Lactonbildung nicht so erfolgreich waren, wurde in der fortlaufenden Arbeit die Modifizierung der *Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder*-Reaktion und die anschließenden Syntheseschritte untersucht, um die Gesamteffizienz der Totalsynthese von Camptothecin zu erhöhen. Dieser Ansatz erfolgte in Anlehnung an die Untersuchungen von Herrn Bischoff aus dem Arbeitskreis von *L. F. Tietze*, der den Cbz-geschützten Aldehyd **96** verwendet hatte. Bei der nachfolgenden Domino-Reaktion wurde die Aldehyde **114** und **96** verwendet.

5.1 Solvolyse-modifizierte Domino-Reaktion und Lactambildung

Bei einer Solvolyse-modifizierten *Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder*-Reaktion sollte die über *Knoevenagel*-Kondensation und anschließende *hetero-Diels-Alder*-Reaktion gebildeten Zwischenprodukte durch nucleophilen Angriff von Alkoholen in das Produkt der Domino-Reaktion umgewandelt werden, wobei eine zusätzliche Estergruppe am Lactonring eingeführt wird (siehe Schema 64 und Mechanismus in Kap. 3.4). Für folgende Versuche wurde Methanol als Nucleophil verwendet werden, da die daraus resultierende Methylestergruppe später leichter zum Alkohol reduziert werden kann. Außerdem sollte Methanol aufgrund der besseren Nucleophilie gegenüber anderen Alkoholen die gewünschte Transformation begünstigen.



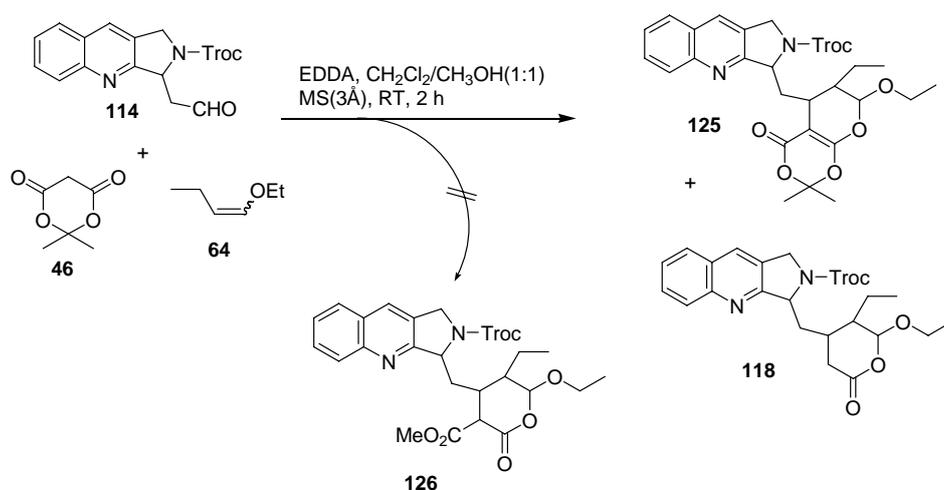
Schema 64. Verlauf der methanolyse-modifizierten Domino-Reaktion

5.1.1 Optimierung der Methanolyse-Domino-Reaktionen

Bei der Durchführung einer methanolyse-modifizierten Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion sollten drei Aspekte berücksichtigt werden:

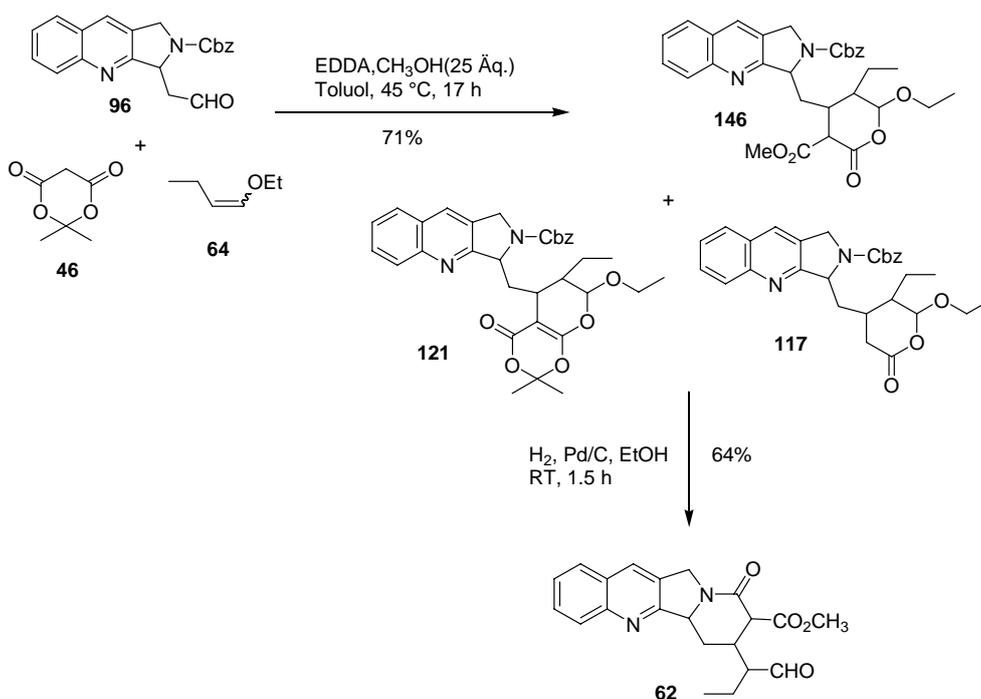
- Da Methanol wegen seiner hohen Nucleophilie den Lactonring öffnen kann, sollte die Reaktionstemperatur beachtet werden. Zu langes Erhitzen oder zu hohe Temperatur sind zu vermeiden.
- Für die Methanolyse gibt es zwei mögliche Durchführungsarten. Entweder kann das durch *Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion gebildete Cycloaddukt isoliert und dann in Methanol weiter umgesetzt werden. Anderenfalls kann eine Bildung des Cycloadduktes und die anschließende Methanolyse in einer Eintopfreaktion erfolgen.
- Aufgrund schneller Bildung des normalen Domino-Produktes (als Nebenprodukt an dieser Stelle, siehe Schema 64) bei Raumtemperatur in Abwesenheit von Methanol kann diese Nebenreaktion in Gegenwart von Methanol nicht ausgeschlossen werden. Somit kann das gewünschte Produkt unter den Bedingungen der methanolyse-modifizierten Domino-Reaktion verunreinigt werden.

Um eine geeignete Reaktionsbedingung bzw. Temperatur herauszufinden, wurde zuerst eine Testreaktion bei Raumtemperatur mit dem Aldehyd **114** in Gegenwart von aktiviertem Molsieb (3 Å), Dichlormethan und Methanol (1:1) durchgeführt. Unter diesen Bedingungen wurde jedoch nicht die Verbindung **126**, sondern ein Gemisch von **125** und **118** durch Massenanalyse beobachtet (siehe Schema 65). Deshalb wurde die Domino-Reaktion in den folgenden Versuchen bei höherer Temperatur (45–55 °C) durchgeführt.



Schema 65. Domino-Reaktion mit Methanol bei Raumtemperatur

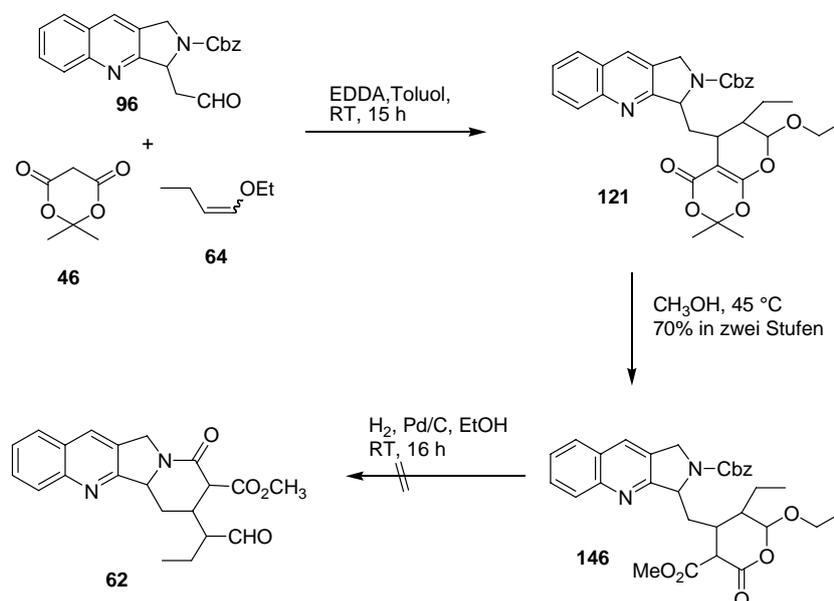
Da Toluol als optimales Lösungsmittel für die ursprüngliche Domino-Reaktion festgestellt wurde, wurde eine zweite Reaktion dieses mal unter Verwendung von **96** in Gegenwart von Methanol (25 Äq.) in Toluol durchgeführt. Nach siebzehn Stunden bei 45 °C konnte nach chromatographischer Trennung ein Gemisch von drei Verbindungen **146**, **121** und **117** in insgesamt 71% Ausbeute isoliert werden (siehe Schema 66), welche durch hoch aufgelöste Massenspektroskopie bestätigt werden konnten. Dabei wurde als Hauptprodukt **146** gebildet. Das deutet darauf, dass die Domino-Reaktion in Toluol nur langsam verläuft. Dies kann die Nebenproduktbildung von **117** durch thermische Eliminierung von **121** begünstigen. Deshalb wurde für weitere Untersuchungen der Domino-Reaktionen immer Methanol als ausschließliches Lösungsmittel verwendet. Die anschließende Lactambildung durch Umsetzung des Gemisches von **146**, **117** und **121** mit H₂ in Gegenwart von katalytischen Mengen an Pd/C lieferte **62** in 64% Ausbeute.



Schema 66. Methanolys-Domino-Reaktion in Toluol unter Erwärmung

Die dritte Reaktion wurde unter Isolierung des intermediär gebildeten Produktes **121** durchgeführt. **121** wurde durch die übliche Umsetzung mit **96** in Toluol bei Raumtemperatur hergestellt. Nach Konzentration des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt **121** in Methanol gelöst und die Reaktionsmischung auf 45 °C erwärmt. **146** konnte unter diesen Bedingungen in 70% Ausbeute über zwei Stufen erhalten werden. Allerdings schlug eine anschließende Lactambildung von **62** fehl, was auf Verunreinigungen in **146** zurückzuführen ist. Aus diesem

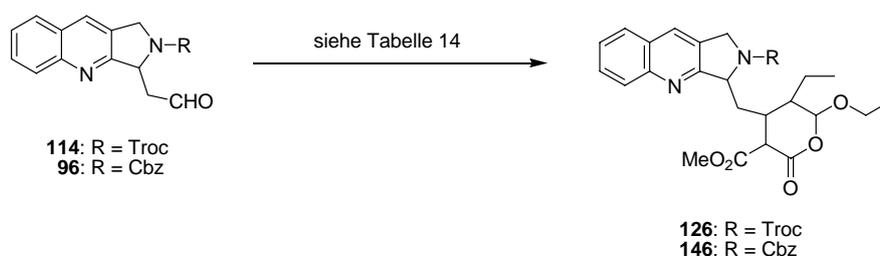
Grund sollte die methanolyse-modifizierte Domino-Reaktion nicht in separaten Stufen durchgeführt werden.



Schema 67. Methanolyse-Domino-Reaktion mit Isolierung des Zwischenproduktes **121**

5.1.2 Durchführung der Methanolyse-Domino-Reaktion

Basierend auf obigen Ergebnissen wurden zur methanolyse-modifizierten Domino-Reaktion alle Reagenzien in Methanol in einem Druckkolben umgesetzt. Ausgehend von dem *N*-Troc-geschützten und *N*-Cbz-geschützten Aldehyden **114** bzw. **96** konnten Domino-Produkte **126** und **146** jeweils in 85% und 76% Ausbeute dargestellt werden (siehe Tabelle 14). Die Zugabe von 3 Å Molsieb oder Methylorthoacetat sollte die möglicherweise durch H₂O ausgelöste Nebenreaktion unterdrücken, es konnte aber keine signifikante Verbesserung der Ausbeute erreicht werden (Eintrag 3 und 4).



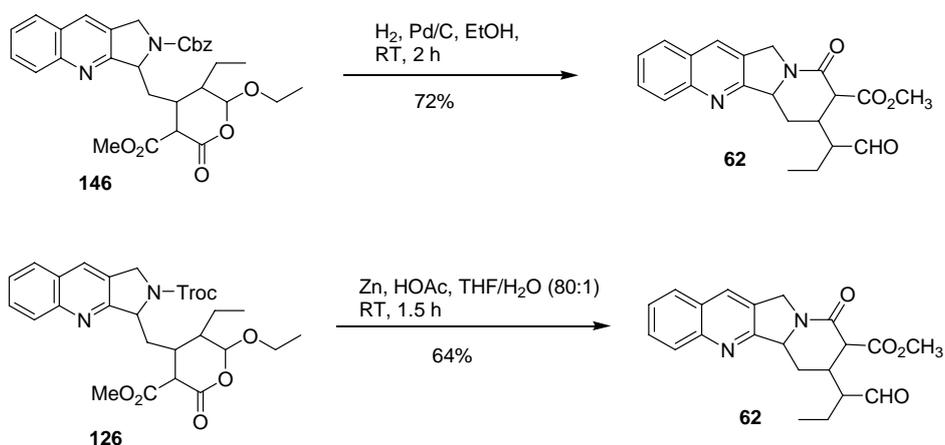
Schema 68. Methanolyse-Domino-Reaktion von **114** und **96**

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	1.0 Äq. 114 , 4.0 Äq. Enolether 64 , 1.1 Äq. Meldrum-Säure, aktiv. Molsieb (3 Å, Pulver), EDDA in Methanol, 50 °C, 2.5 h	80%
2	1.0 Äq. 114 , 4.0 Äq. Enolether 64 , 1.1 Äq. Meldrum-Säure, 2.0 Äq. Methylorthoacetat, EDDA in Methanol, 45 °C, 2 h	85%
3	1.0 Äq. 96 , 4.0 Äq. Enolether 64 , 1.1 Äq. Meldrum-Säure, 2.0 Äq. Methylorthoacetat, aktiv. Molsieb (3 Å, Kugel), EDDA in Methanol, 45 °C, 2 h 45 min	73%
4	1.0 Äq. 96 , 3.0 Äq. Enolether 64 , 1.0 Äq. Meldrum-Säure, EDDA in Methanol, 55 °C, 3 h	76%

Tabelle 14. Methanolyse-Domino-Reaktion von **114** und **96**

5.1.3 Lactambildung

Ausgehend von **146** erfolgte die Cbz-Entschützung und intramolekulare Lactambildung zu **62** in 72% Ausbeute. Die Bildung von **62** gelang auch durch Umsetzung von **126** mit Zn und HOAc in THF, wobei die Reaktion durch Wasserzugabe (Volumen THF/H₂O = 80:1) dramatisch beschleunigt. Unter Standard-Bedingungen (aktiviertes Zink-Pulver/Essigsäure) ließ sich keine gewünschte Reaktion beobachten. Erst nach Einsatz von Wasser als Additiv konnte ein Umsatz beobachtet werden.

Schema 69. Lactambildung aus **146** und **126**

5.2 Aufbau des Lactonrings

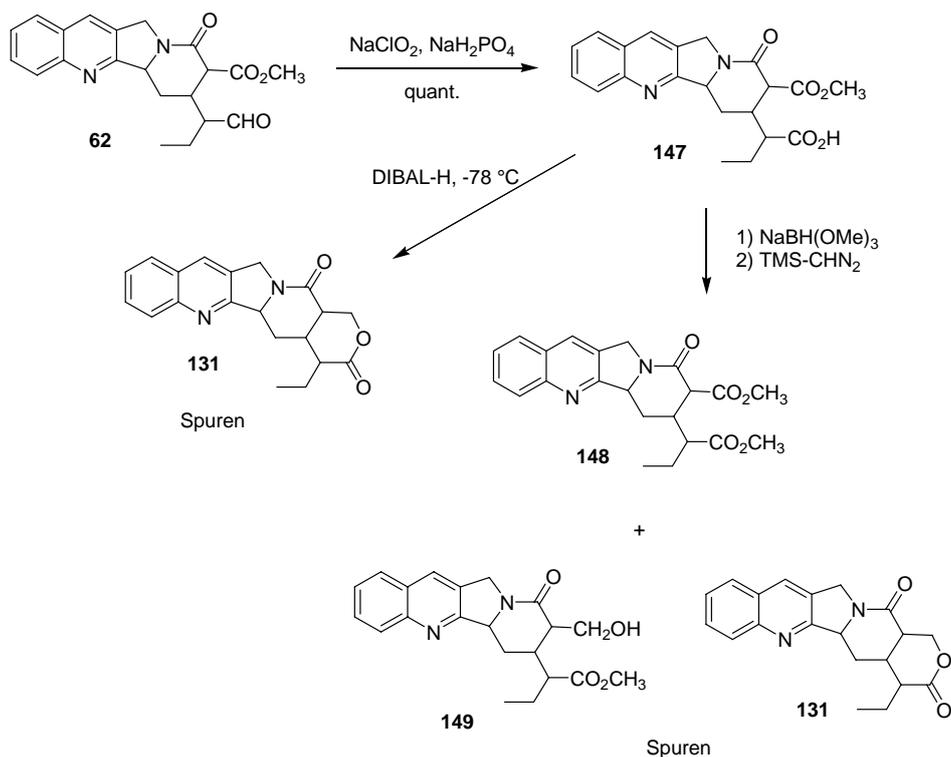
Um den Lactonring aufzubauen muss die Methylestergruppe zum Alkohol reduziert werden. Dabei ist es erforderlich, die Aldehydgruppe von **62** vorher in eine funktionale Gruppe zu überführen, die unter den Methylester-Reduktionsbedingungen inert ist. Damit ergeben sich vier Möglichkeiten: Carboxyl, Acetale, Methylester oder *tert*-Butylester.

5.2.1 Reduktive Differenzierung zwischen Methylester- und Carboxylgruppe

Der Aldehyd **62** wurde nach einer Vorschrift von Herrn Bischoff zuerst durch Oxidation mit NaClO₂ in die Carbonsäure **147** überführt. Die Differenzierung der Methylester- und Carboxylgruppe wurde durch Reduktion mit NaBH(OMe)₃ in 1,2-Dimethoxyethan (DME)⁸⁷ versucht (siehe Tabelle 15). Da die DC-Kontrolle keinen Hinweis auf die Bildung von Produkten geringerer Polarität gab und man annehmen konnte, dass der Lactonring unter den Reaktionsbedingungen nicht geschlossen sein konnte, wurde das Rohprodukt direkt mit TMS-CHN₂ umgesetzt, um die Carboxylgruppe in den Methylester zu überführen und so die Lactonisierung zu erleichtern.⁸⁸ Durch hoch aufgelöste Massenspektroskopie ließen sich die drei Produkte **148**, **149** und **131** nachweisen, wobei **148** das Hauptprodukt darstellte. Da weder das Edukt noch das Reduktionsmittel gut löslich in DME waren, wurde THF als Lösungsmittel für die obige Umsetzung verwendet. Trotz der guten Löslichkeit wurde keine deutliche Verbesserung beobachtet. Bei der Untersuchung mit DIBAL-H bei -78 °C wurde neben dem Edukt das gewünschte Produkt **131** in Spuren beobachtet. Die Umsetzung führte außerdem zu einem Massenverlust von 50%.

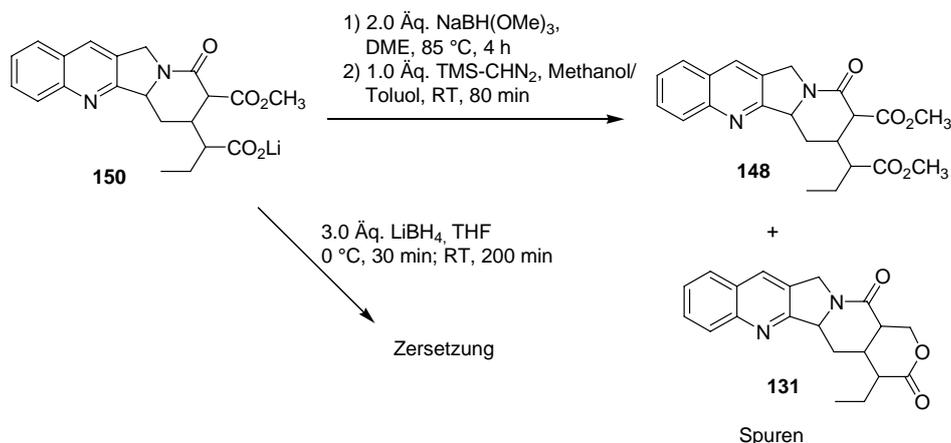
Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ergebnisse
1	1.0 Äq. 147 , 4.0 Äq. NaBH(OMe) ₃ , DME, 85 °C, 80 min; dann 1.0 Äq. TMS-CHN ₂ , Methanol/Toluol, RT, 80 min	148 (Spuren) 149 , 131
2	1.0 Äq. 147 , 4.0 Äq. NaBH(OMe) ₃ , THF, 65 °C, 4 h; dann 1.2 Äq. TMS-CHN ₂ , Methanol/Toluol, RT, 80 min	148 (Spuren) 131
3	1.0 Äq. 147 , 3.2 Äq. DIBAL-H, -78°C, 1 h	(Spuren) 131

Tabelle 15. Untersuchung der selektiven Reduktion von **147**



Schema 70. Untersuchung zur selektiven Reduktion der Carbonsäure **147**

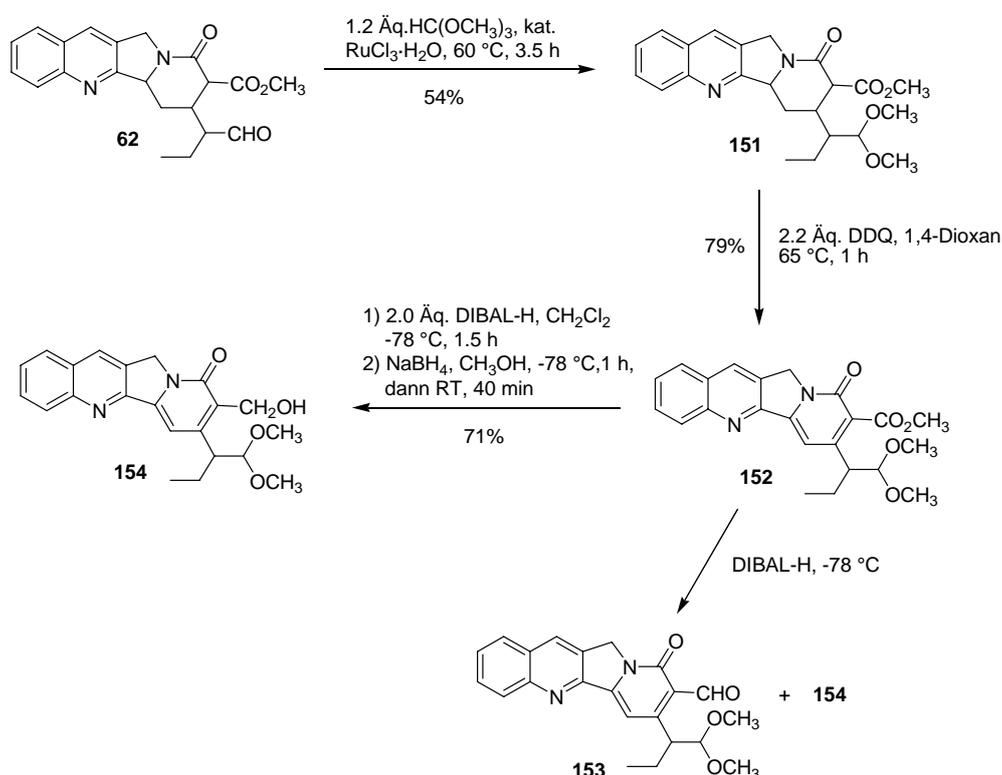
Da Carboxylate generell inert gegenüber den Reduktionsbedingungen sind,⁶⁶ wurde das Lithiumsalz der Carbonsäure **147** zur weiteren Untersuchung durch Umsatz mit LiOEt dargestellt. Während keine Verbesserung bei Umsatz mit $\text{NaBH}(\text{OMe})_3$ beobachtet werden konnte, führte die Verwendung von LiBH_4 zur Zersetzung, wobei über 90% Massenverlust beobachtet wurde.



Schema 71. Untersuchung der selektiven Reduktion des Salzes von **147**

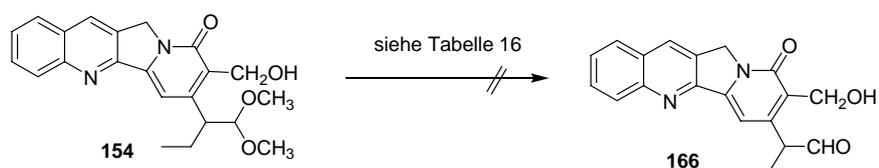
5.2.2 Acetal-Schützung des Aldehyds **62**

Um die Aldehydgruppe von **62** zu schützen und nachher wieder effektiv zu entschützen, sollte das Acetal **151** hergestellt werden, da acyclische Acetale im Vergleich zu cyclischen Acetale generell leichter hydrolysiert werden können. Die RuCl₃-katalysierte Acetalisierung und anschließende DDQ-vermittelte Dehydrierung lieferten **152** in 43% Ausbeute über zwei Stufen. Die Reduktion mit DIBAL-H im Überschuss bei -78 °C lieferte ein Gemisch von **153** und **154**. Die direkte Umsetzung des Gemisches mit NaBH₄ in Methanol gab den Alkohol **154** in 71% Ausbeute, wobei 6% des Eduktes **152** zurückgewonnen werden konnten.



Schema 72. Synthese von **154**

Die nachfolgende Entschützung der Acetalgruppe erwies sich jedoch als problematisch. Während wässrige TFA bei Raumtemperatur keine Umsetzung ermöglichte, führte *p*-TSA beim Erwärmen zur Zersetzung.

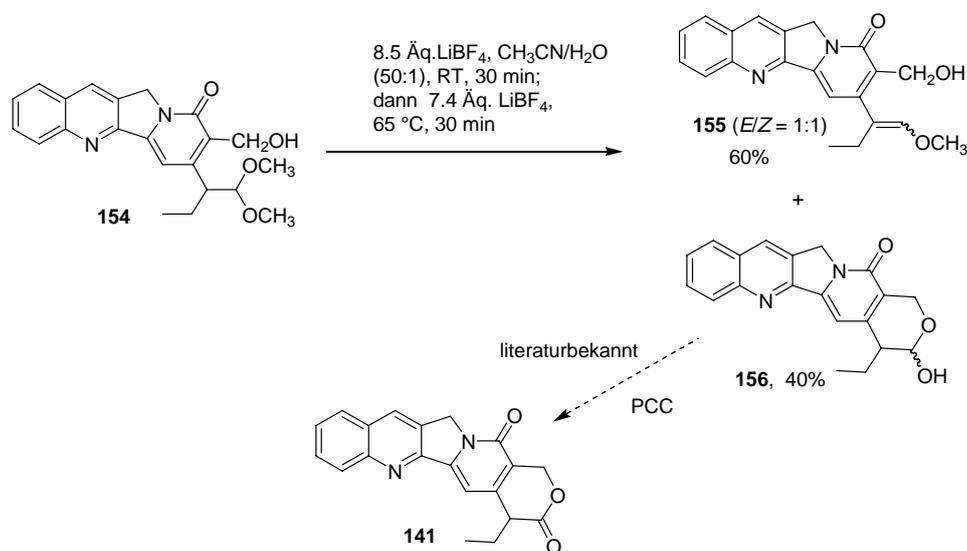


Schema 73. Untersuchung der Entschützung des Acetals **154**

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ergebnisse
1	1.0 Äq. 154 , 1.9 Äq. TFA (aq. 0.2 M) in CH ₂ Cl ₂ , RT, 35 min; dann 3.8 Äq. TFA (aq. 0.2 M), RT, 2.5 h	Edukt
2	1.0 Äq. 154 , 3.8 Äq. TFA (aq. 0.2 M) in THF, 45 °C, 70 min	Edukt
3	1.0 Äq. 154 , 3.0 Äq. <i>p</i> -TSA·H ₂ O, in Aceton/Wasser (2:1), 55 °C, 2 h	Zersetzung

Tabelle 16. Untersuchung der Entschützung des Acetals **154**

Unter Verwendung von LiBF₄⁸⁹ in einem Acetonitril/Wasser Gemisch konnten der Enolether **155** und das Lactol **156** in 60% bzw. 40% Ausbeute isoliert werden. Interessanterweise lässt sich der Enolether **155** durch modifizierter *Sharpless*-Dihydroxylierung zur enantioselektiven Synthese von Camptothecin nutzen.⁹⁰ Die Überführung des Lactols **156** in das Lacton **141** mit PCC war bereits literaturbekannt.⁹¹

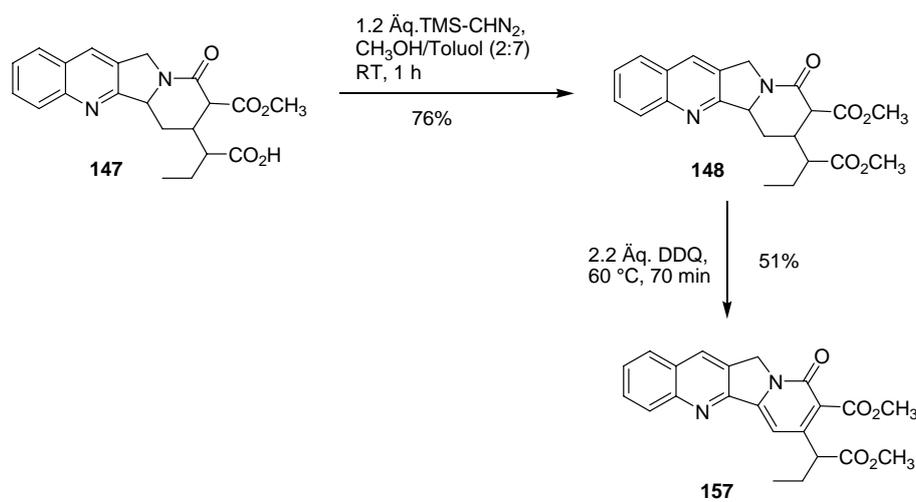
Schema 74. Entschützung des Acetals **154**

Obwohl die endgültige Zielverbindung über die Acetalbildung des Aldehyds **62** erreicht werden konnte, wies die Gesamtsynthese nur eine niedrige Gesamtausbeute auf. Es wurde daher noch ein weiterer Syntheseweg untersucht.

5.2.3 Regioselektive Reduktion des Methylesters **157**

5.2.3.1 Synthese des Methylesters **157**

Der neue Ansatz zur Synthese von Camptothecin sah die Synthese von **157** als Zwischenstufe vor. Die Veresterung der Carbonsäure **147** mit Trimethylsilyldiazomethan lieferte **148** in 76% Ausbeute. Die anschließende Dehydrierung mit DDQ lieferte den Methylester **157** mit einer Pyridon-Komponente in 51% Ausbeute.

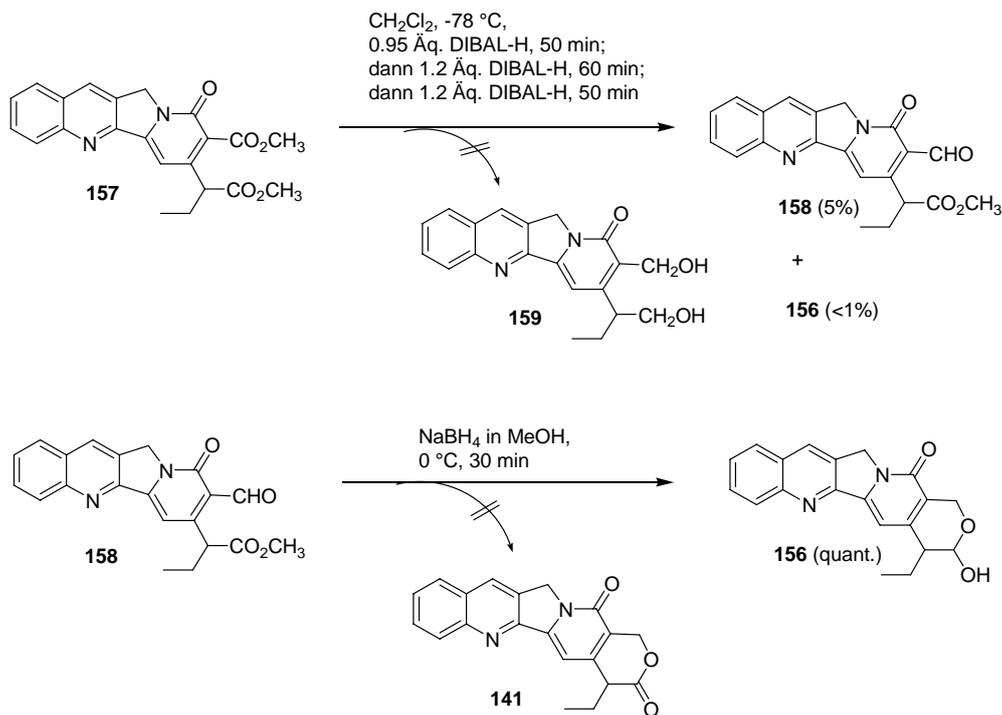


Schema 75. Synthese von **157**

5.2.3.2 Reduktion mit DIBAL-H

Eine regioselektive Reduktion von **157** wurde zuerst unter Verwendung von DIBAL-H untersucht. Der Methylester **157** wurde bei -78 °C mit einer verdünnten Lösung von DIBAL-H in stöchiometrischen Mengen umgesetzt. Es wurde nur das Edukt quantitativ zurückgewonnen werden. Es war zu beachten, dass direkte Zugabe von kommerziell erhältlicher DIBAL-H Lösung (1 M in Dichlormethan) zur partiellen Zersetzung des Substrates führte.

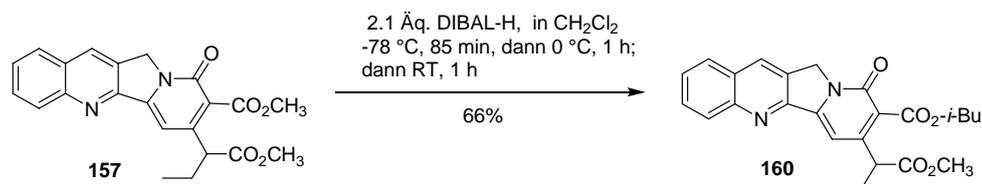
Beim zweiten Versuch wurde DIBAL-H dreimal in bestimmten Zeitabständen in insgesamt 3.35 Äquivalenten zugegeben (siehe Schema 76), um das Edukt **157** vollständig umzusetzen. Es wurde der Aldehyd **158** in 5% und das Lactol **156** in weniger als 1% Ausbeute isoliert. Zusätzlich entstand in größerer Menge ein Gemisch von höherer Polarität, dessen Strukturaufklärung jedoch nicht gelang. Aufgrund massenspektrometrischer Untersuchungen konnte aber eine Bildung des Diols **159** ausgeschlossen werden.



Schema 76. Regioselektive Reduktion von **157** und Synthese des Lactols **156**

Da das Signal für das Aldehyd-Proton von **158** in Form eines Singulets beobachtet wurde, muss sich die Formylgruppe am Pyridon-Ring befinden. Diese Vermutung wurde durch die Reaktion des Aldehyds **158** mit NaBH_4 zum Lactol **156**, einer literaturbekannten Verbindung,⁹¹ bestätigt. Das gewünschte Produkt **141** wurde unter den angegebenen Bedingungen jedoch nicht gebildet.

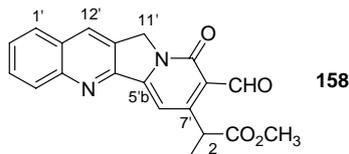
Bei dem weiteren Versuch wurde die Reaktionsmischung nach Zugabe von DIBAL-H von $-78\text{ }^\circ\text{C}$ auf Raumtemperatur erwärmt. Neben 31% des zurückgewonnenen Eduktes konnte der *iso*-Butylester **160** in 66% Ausbeute isoliert werden (siehe Schema 77). Durch Vergleich des NMR-Spektrums von **158** oder **157** mit **160** konnte die Position des *iso*-Butylesters zugeordnet werden.



Schema 77. Synthese des *iso*-Butylesters **160**

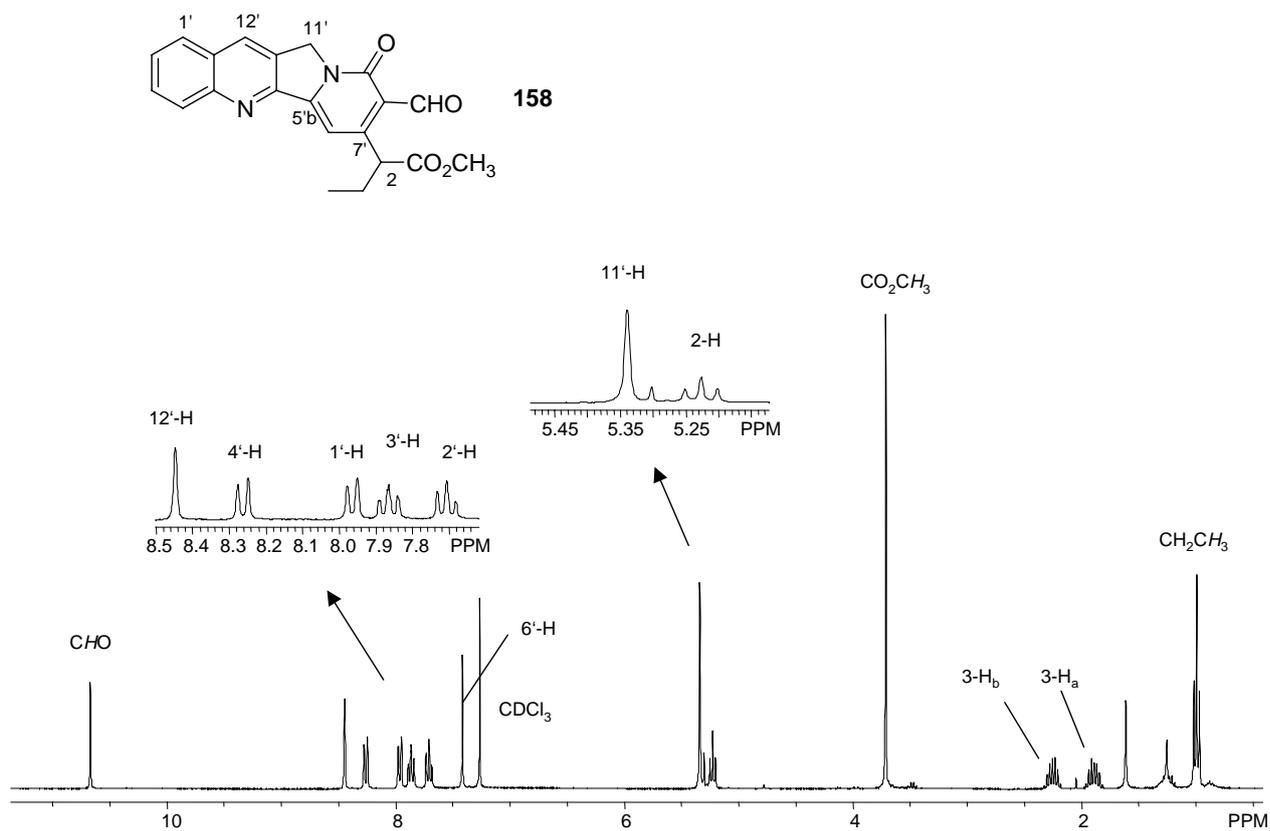
Obwohl es nicht gelang, **141** selektiv darzustellen, lieferten die Untersuchungen wichtige Informationen über die Reaktivität der Estergruppen. Dabei stellte sich heraus, dass die direkt am Pyridonring gebundene Esterfunktionalität eine höhere Reaktivität aufweist.

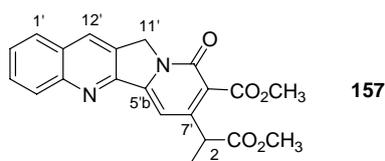
5.2.3.3 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindungen **158**, **157** und **160**



Das ¹H-NMR-Spektrum (siehe Abbildung 11) der Verbindung **158** zeigt im Tieffeldbereich bei $\delta = 7.70$ – 8.44 die Signale mit dem typischen Kopplungsmuster der Chinolin-Einheit. Das Singulett bei $\delta = 8.44$ lässt sich dem Proton an C-12' zuordnen. Die Protonen an C-1' und C-4' resonieren als Dublett jeweils bei $\delta = 7.97$ mit einer *ortho*-Kopplungskonstante von $J = 8.1$ Hz und 8.26 mit einer *ortho*-Kopplungskonstante von $J = 8.7$ Hz. Für 2'-H und 3'-H findet man die Signale als zentriertes Multipllett bei $\delta = 7.70$ bzw. 7.86 . Das Singulett bei $\delta = 10.67$ ist charakteristisch für das Proton der Aldehydgruppe. Das Proton an C-6' resoniert als Singulett bei $\delta = 7.41$. Da die zwei diastereotopen Protonen an C-11' weiter vom stereogenen Zentrum entfernt sind, lässt sich denen das Singulett bei $\delta = 5.34$ zuordnen. Das Proton an C-2 resoniert als Triplett ($^3J = 7.5$ Hz) bei $\delta = 5.22$. Im Hochfeldbereich werden das Singulett bei $\delta = 3.71$ für die Methylestergruppe und das Triplett ($^3J = 7.6$ Hz) bei $\delta = 0.99$ für die Methylgruppe identifiziert. Den zwei diastereotopen Protonen an C-3 sind die Signale als Multipllett bei $\delta = 2.17$ – 2.34 bzw. 1.80 – 1.98 zuzuordnen.

Das hoch aufgelöste ESI-Massenspektrum weist ein Signal bei $m/z = 363.1341$ für $[M+H]^+$ (Ber. $m/z = 363.1339$) auf.

Abbildung 11. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 M) von **158**



Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (siehe Abbildung 12) der Verbindung **157** stimmt sehr gut mit der Literatur⁹² überein. Es ist bemerkenswert, dass sich die zwei Estergruppen von **157** durch Vergleich des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums mit **158** identifizieren lassen, bzw. das Singulett bei $\delta = 3.99$ der direkt am Pyridonring gebundenen Estergruppe und das andere Singulett bei $\delta = 3.72$ der unteren Estergruppe zuzuordnen ist. Das IR-Spektrum weist drei Banden bei $\tilde{\nu} = 1734$, 1653 und 1606 cm^{-1} für die C=O Streckschwingungen sowie zwei Banden bei $\tilde{\nu} = 1169$ und 1128 cm^{-1} für die C–O Streckschwingungen auf. Das hoch aufgelöste ESI-Massenspektrum weist ein Signal bei $m/z = 393.1444$ für $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Ber. $m/z = 393.1445$) auf.

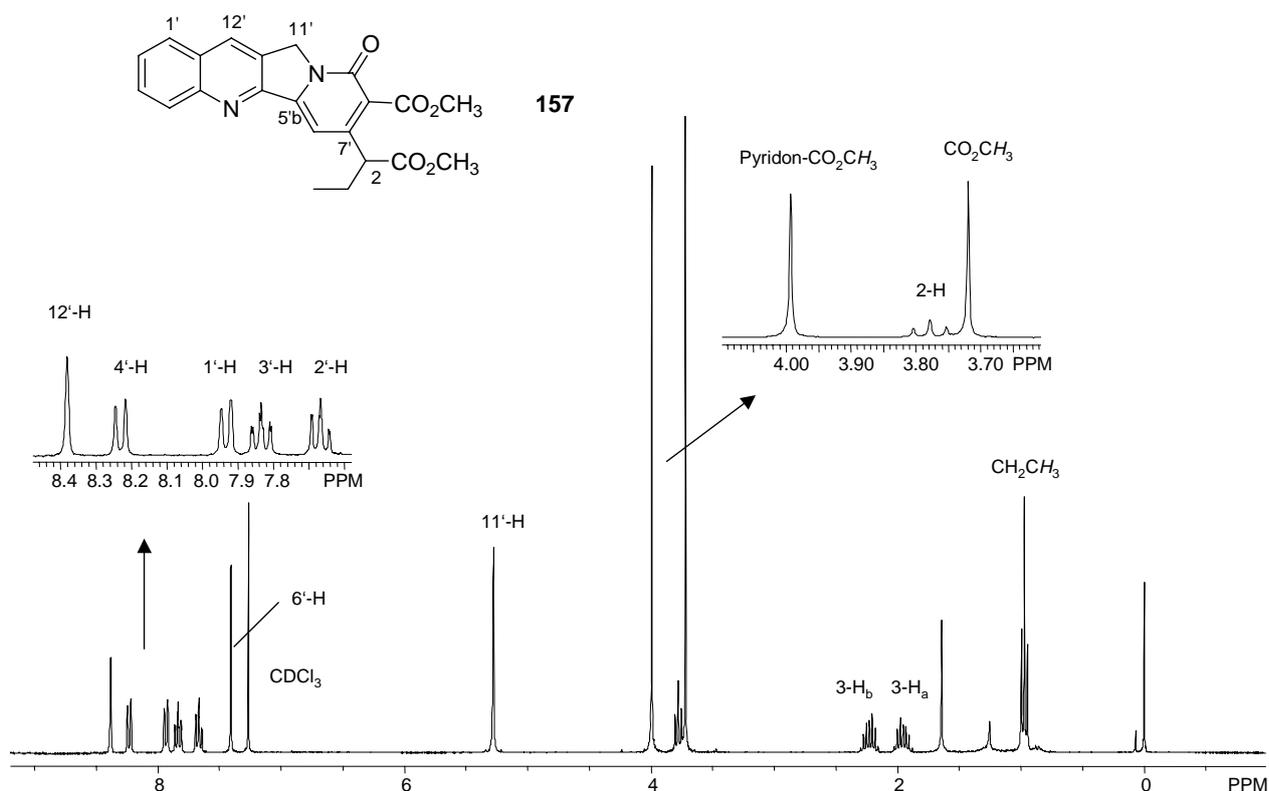
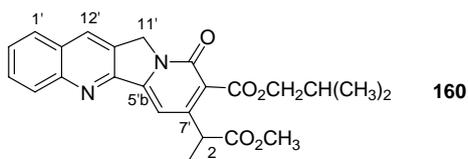
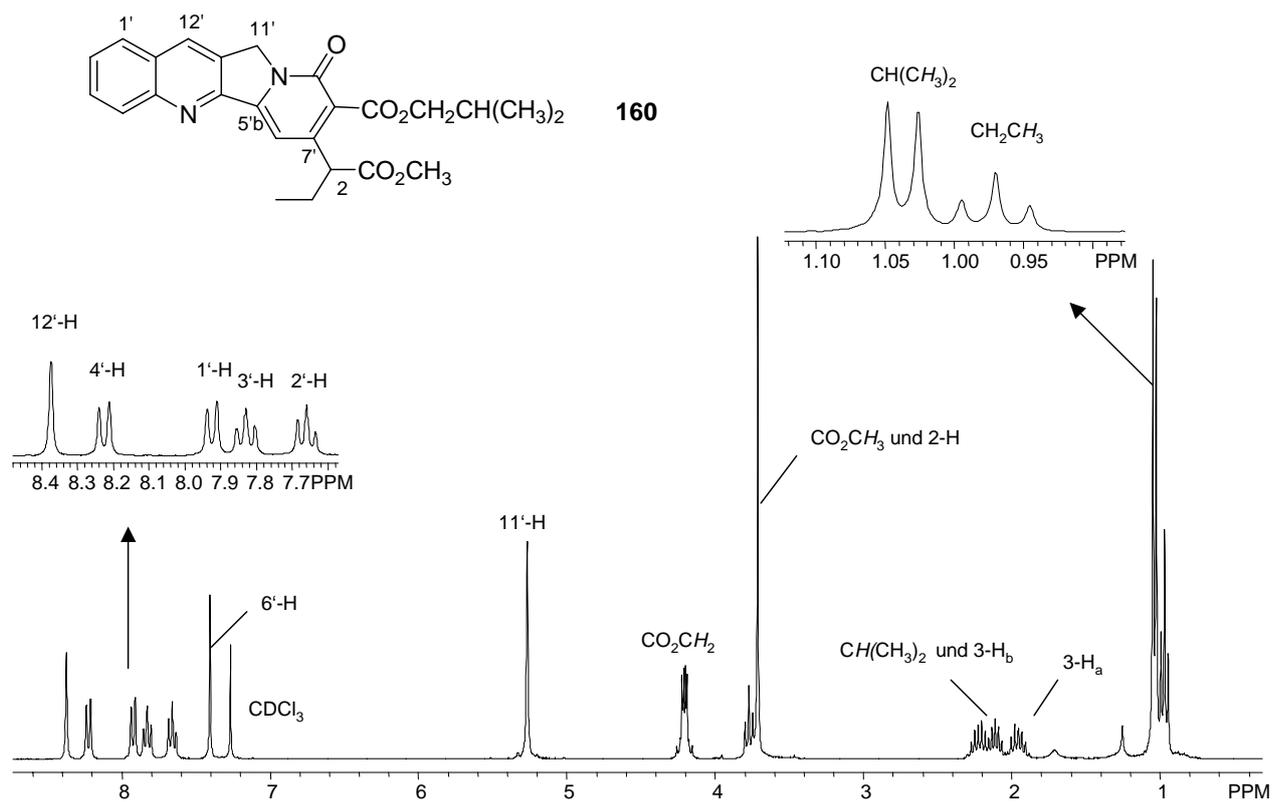


Abbildung 12. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 M) von **157**



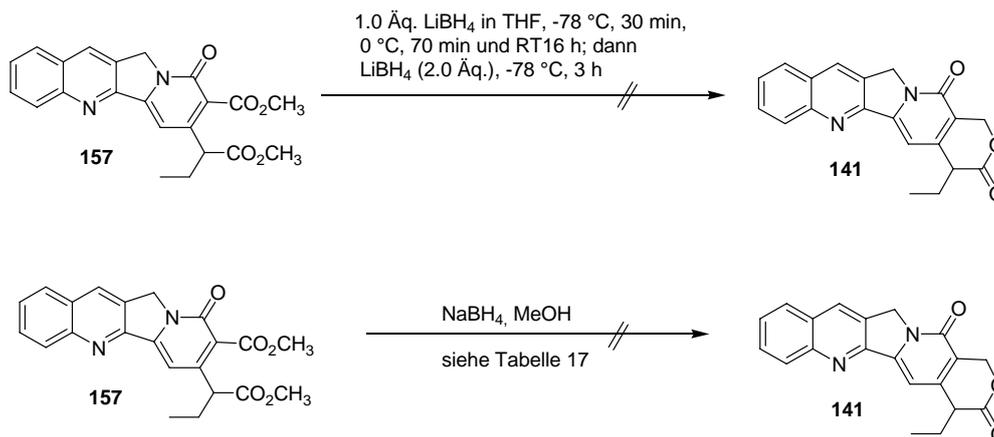
Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (siehe Abbildung 13) der Verbindung **160** ist denen von **158** bzw. **157** gut vergleichbar. Neben dem typischen Kopplungsmuster der Chinolin-Einheit im Tieffeldbereich bei $\delta = 7.66\text{--}8.37$ für die Protonen an C-12', C-4', C-1', C-3' und C-2' werden das Singulett bei $\delta = 7.40$ für das Proton an C-6' und das andere Singulett bei $\delta = 5.26$ für die zwei diastereotopen Protonen an C-11' identifiziert. Die Methyl estergruppe und 2-H resonieren als Multipllett bei $\delta = 3.63\text{--}3.84$ zusammen. Im Hochfeldbereich findet man das Tripllett bei $\delta = 0.97$ mit einer Kopplungskonstante von $J = 7.2$ Hz für 4-H und das Dublett bei $\delta = 1.04$ mit einer Kopplungskonstante von $J = 6.8$ Hz für die zwei Methylgruppen des *iso*-Butylesters. Der Methylengruppe des *iso*-Butylesters lässt sich das Signal als zentriertes Multipllett bei $\delta = 4.21$ zuordnen. Über ein $^1\text{H-}^1\text{H}$ -Korrelationsexperiment wurde ein diastereotopes Proton an C-3 als Multipllett bei $\delta = 1.87\text{--}2.03$ identifiziert. Das andere diastereotope Proton an C-3 und das restliche Proton des *iso*-Butylesters treten als Multipllett bei $\delta = 2.03\text{--}2.32$ zusammen auf.

Entsprechend weist das IR-Spektrum drei Banden bei $\tilde{\nu} = 1737, 1657$ und 1611 cm^{-1} für die C=O Streckschwingungen und zwei Banden bei $\tilde{\nu} = 1170$ und 1126 cm^{-1} für die C–O Streckschwingungen auf. Das hoch aufgelöste ESI-Massenspektrum weist ein Signal bei $m/z = 435.1915$ für $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Ber. $m/z = 435.1914$) auf.

Abbildung 13. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 M) von **160**

5.2.3.4 Untersuchungen mit anderen Reduktionsmitteln

Für die regioselektive Reduktion von **157** wurden weiter LiBH_4 und NaBH_4 als Reduktionsmittel untersucht. Beim stöchiometrischen Umsatz mit LiBH_4 konnte bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ keine Reaktion beobachtet werden. Weitere Erwärmung auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ und Raumtemperatur lieferte neben einer geringen Zersetzung keinen Umsatz liefern. Trotz überschüssiger Menge an LiBH_4 wurde **141** nicht gebildet.



Schema 78. Untersuchung mit LiBH_4 und NaBH_4

Obwohl Esterfunktionalitäten normalerweise inert gegenüber NaBH_4 sind, wurden versucht die am Pyridonring gebundene Estergruppe mit NaBH_4 zu reduzieren, da sie eine erhöhte Reaktivität aufweist. Selbst nach langer Reaktionszeit konnte jedoch nur das Edukt nachgewiesen.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ergebnisse
1	1.0 Äq. 157 , 8.0 Äq. NaBH ₄ in MeOH, RT, über Nacht	Edukt
2	1.0 Äq. 157 , 8.0 Äq. NaBH ₄ in MeOH, 65 °C, 2 h	Edukt und wenig Zersetzung

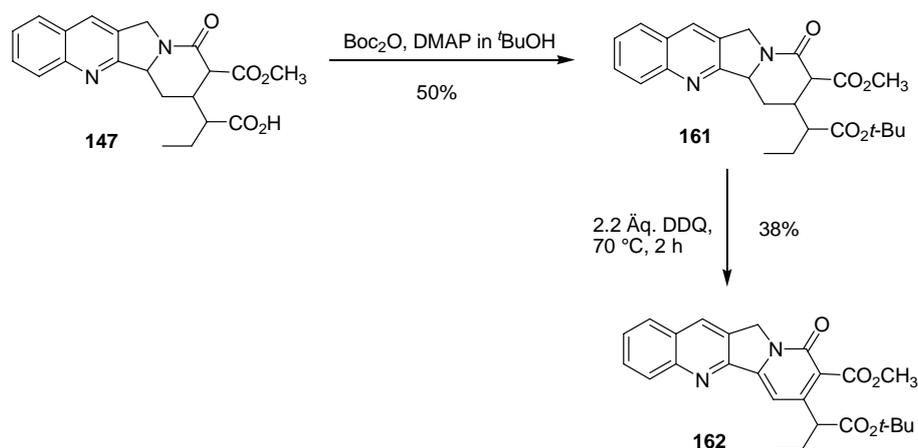
Tabelle 17. Untersuchung mit NaBH₄

5.2.4 Differenzierung zwischen Methylester- und *tert*-Butylestergruppe

Da die obige Differenzierung der Estergruppen nicht erfolgreich war, wurde die Einführung einer sperrigeren Estergruppe zur besseren Differenzierung geplant. Im Hinblick auf die geringere Effizienz des *iso*-Propylesters⁹² wurde ein *tert*-Butylester an dieser Stelle bevorzugt.

5.2.4.1 Synthese des *tert*-Butylesters **162**

Zur Synthese der benötigten Verbindung **162** wurde zuerst versucht **161** herzustellen. Die Umsetzung der Carbonsäure **147** mit DCC⁹³ in Gegenwart von DMAP und *tert*-Butanol führte jedoch nicht zum gewünschten Produkt (siehe Tabelle 18). Ebenfalls nicht erfolgreich war die Reaktion von **147** mit 2,2,2-Trichloracetimid säure-*tert*-butylester,⁹⁴ hier konnte **161** neben Zersetzungsprodukten nur in geringen Mengen erhalten werden. Mit Di-*tert*-butyldicarbonat (Boc₂O)⁹⁵ in Gegenwart von DMAP ließ sich jedoch das gewünschte Produkt in 50% Ausbeute isolieren. Weitere Versuche unter Einsatz von mehr Äquivalenten DMAP, Erwärmung (55 °C für 30 min) und längerer Reaktionszeit führten nicht zu einer Verbesserung der Reaktion. Durch Dehydrierung mit DDQ konnte der *tert*-Butylester **162** in 38% Ausbeute hergestellt werden. Es ist zu bemerken, dass **162** nach säulen-chromatographischer Reinigung noch Verunreinigungen enthielt.

Schema 79. Synthese von **162**

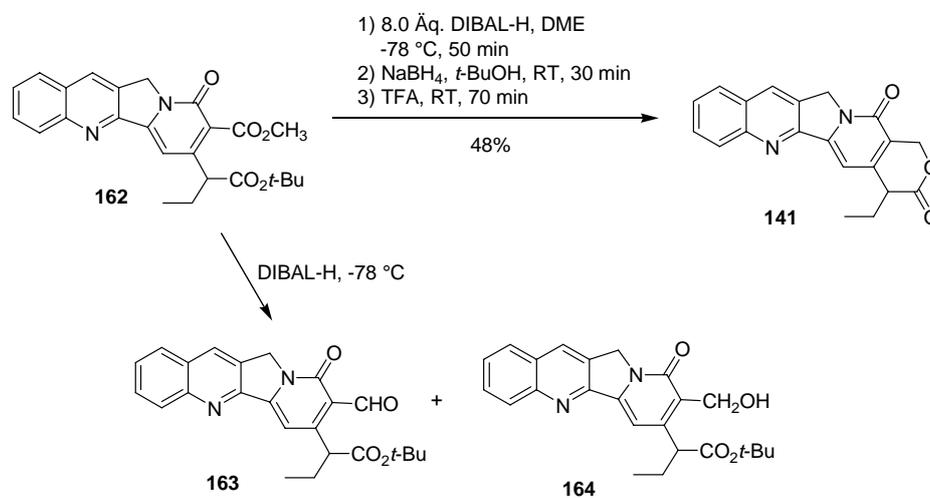
Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute (%)
1	1.0 Äq. 147 , 1.2 Äq. DCC, 0.29 Äq. DMAP, 7.8 Äq. <i>tert</i> -Butanol in CH_2Cl_2 , 0°C auf RT, 4 h	—
2	1.0 Äq. 147 , 1.6 Äq. 2,2,2-Trichloracetimidensäure- <i>tert</i> -Butylester, Cyclohexan/ CH_2Cl_2 , RT, 16 h	Spuren
3	1.0 Äq. 147 , 2.0 Äq. Boc_2O , 0.30 Äq. DMAP in <i>tert</i> -Butanol, RT, 20 h; dann 8.7 Äq. Boc_2O innerhalb 5 h	50%
4	1.0 Äq. 147 , 2.0 Äq. Boc_2O , 0.30 Äq. DMAP in <i>tert</i> -Butanol, RT, 2.5 h; dann 1.1 Äq. DMAP, 55°C für 30 min, dann RT 24 h; dann 16 Äq. Boc_2O , RT 24 h	49%

Tabelle 18. Synthese von **161**

5.2.4.2 Selektive Reduktion mit DIBAL-H und Lactonisierung

Die Methylestergruppe von **162** ließ sich mit einer verdünnten Lösung von DIBAL-H in 1,2-Dimethoxyethan⁸³ bei -78°C zu einem Gemisch von Aldehyd **163** und Alkohol **164** reduzieren. Die beiden Verbindungen ließen sich chromatographisch isolieren, allerdings zeigten ihre $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ähnliche Verunreinigungen wie die im Edukt. Das beste Ergebnis wurde erhalten, wenn das Gemisch ohne weitere Reinigung direkt mit NaBH_4 in *tert*-Butanol umgesetzt und anschließend mit TFA behandelt wurde. Das gewünschte Lacton

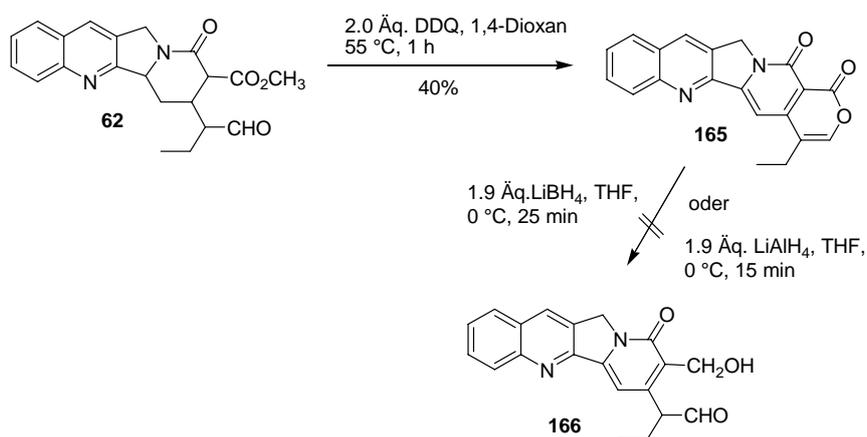
141 konnte in insgesamt 48% Ausbeute dargestellt werden. Die obigen Verunreinigungen ließen sich an dieser Stelle bequem chromatographisch entfernen.



Schema 80. Synthese des Lactons **141**

5.3 Weitere Modifizierungen

Eine DDQ-vermittelte Dehydrierung von **62** konnte interessanterweise die Verbindung **165** liefern, welche auf die Enolform der Aldehydgruppe zurückzuführen war, die durch intramolekulare Umersterung zur Bildung des Lactonrings führte. Bei der Umsetzung von **165** mit LiBH_4 oder LiAlH_4 ⁹⁶ wurde statt der Bildung von **166** eine rasche Zersetzung beobachtet.



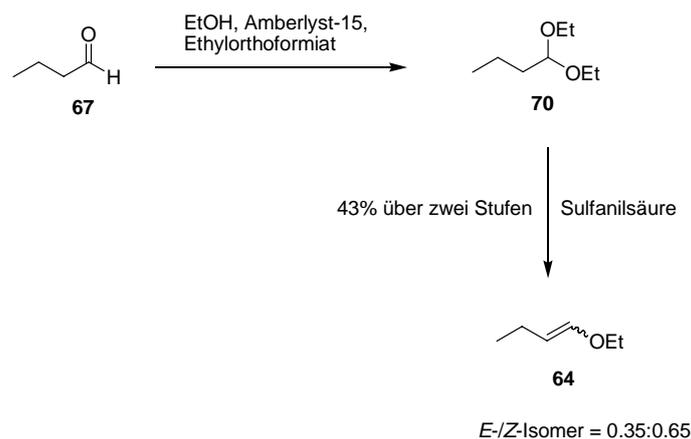
Schema 81. Synthese von **165**

Obwohl den untersuchten Reaktionsbedingungen die Zielverbindung nicht erhalten wurde, sind die erhaltenen Informationen nützlich für enantioselektive Synthese von (20*S*)-Camptothecin (siehe Schema 3).

V ZUSAMMENFASSUNG

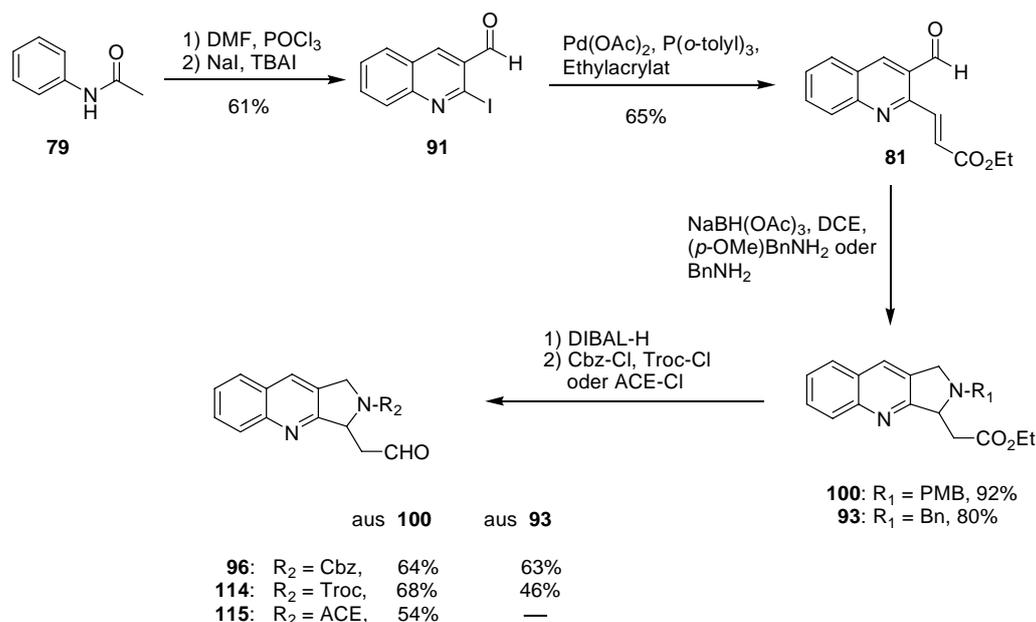
Das pentacyclische Alkaloid Camptothecin besitzt eine ausgeprägte Zytotoxizität. Im Rahmen von Struktur-Wirkungs-Untersuchungen konnten als Analoga von Camptothecin die Verbindungen Irinotecan (Camptosar[®]) and Topotecan (Hycamptin[®]) hergestellt werden, die in der Krebstherapie eingesetzt werden. Im Hinblick auf die leichte Zugänglichkeit der Derivate durch synthetische Methoden ist eine effiziente bzw. industriell anwendbare Totalsynthese von Camptothecin von großer Bedeutung. Da die bislang publizierten Totalsynthesen von Camptothecin sehr viele Reaktionsschritte benötigen, ist es wünschenswert neue Zugänge zu Camptothecin mit hoher Gesamteffizienz zu entwickeln. In dieser Arbeit wird eine neuartige Totalsynthese von Camptothecin beschrieben. Hierzu wurde eine Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion zum Aufbau des Indolizinochinolin-Gerüsts verwendet.

Für den Aufbau des Indolizinochinolin-Gerüsts im Rahmen einer Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion wurden der Enoether **64** und der Aldehyd **96**, **114** bzw. **115** erforderlich. Die Synthese von **64** gelang durch Überführung von Butyraldehyd (**67**) in das Diethylacetal **70** und nachfolgende säurekatalytische Eliminierung von EtOH unter Verwendung von Sulfanilsäure.



Schema 82. Synthese von **64**

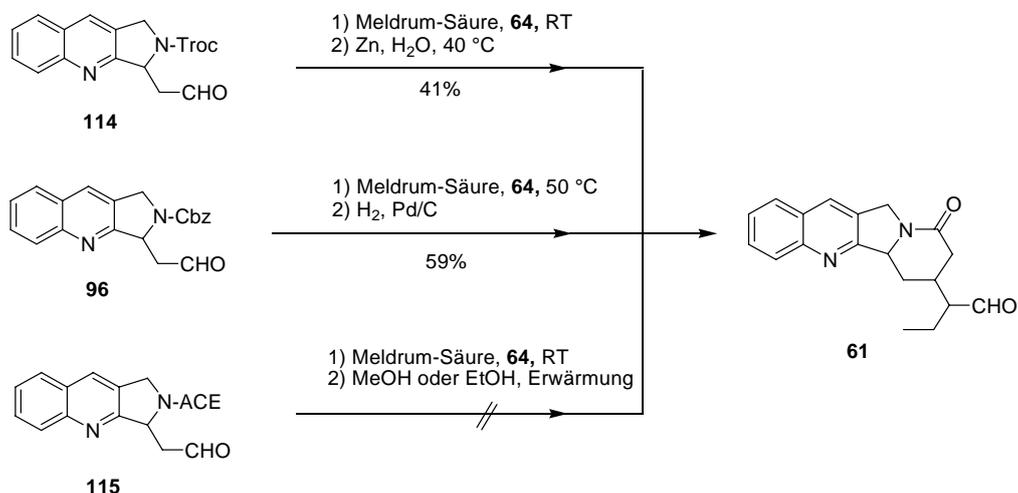
Für die Synthese des Aldehyds **91** wurde Acetanilid (**79**) nach der Methode von *Meth-Cohn* umgesetzt (siehe Schema 83). Die anschließende *Heck*-Kupplung mit dem sterisch anspruchsvollen Liganden $P(o\text{-tolyl})_3$ lieferte **81** in 65% Ausbeute liefern. Durch eine reduktive Aminierung von **81** mit *p*-Methoxybenzylamin bzw. Benzylamin unter Verwendung des Reduktionsmittels $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ in 1,2-Dichlorethan und nachfolgend intramolekulare 1,4-*Michael*-Addition wurden die Ester **100** und **93** in 92% bzw. 80% Ausbeute erhalten. Durch selektive DIBAL-H Reduktion und anschließende Umschätzung unter Verwendung der *N*-Dealkylierungsreagzien Cbz-Cl, Troc-Cl oder ACE-Cl konnten ausgehend von dem *N*-PMB-geschützten Ester **100** die gewünschten Aldehyde **96**, **114** und **115** in 64%, 68% bzw. 54% Ausbeute bereitgestellt werden. Im Vergleich dazu führte der *N*-Bn-geschützte Ester **93** unter ähnlichen Bedingungen zu den Aldehyden **96** und **114** in 63% bzw. 46% Ausbeute. Daraus lässt sich erkennen, dass die Verwendung von *p*-Methoxybenzylamin gegenüber Benzylamin vorteilhaft ist.



Schema 83. Synthese von Aldehyden

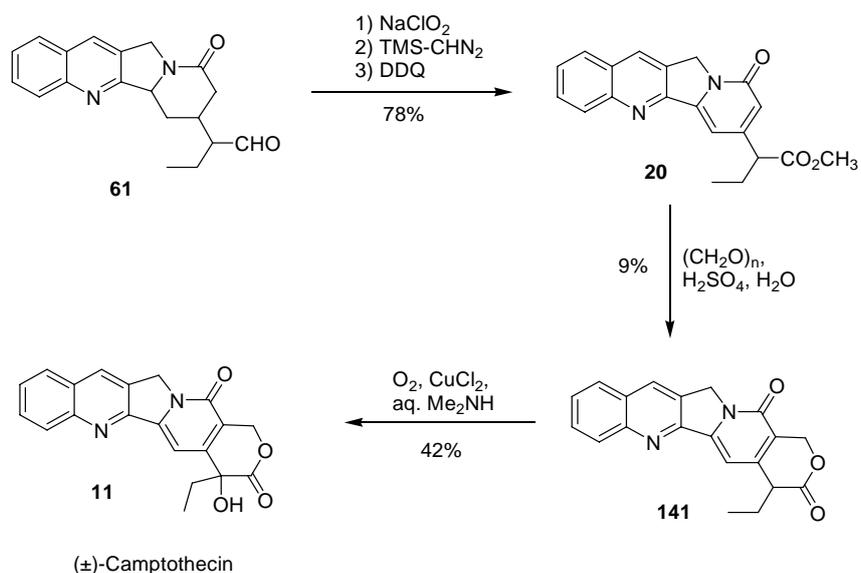
Die *Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder*-Reaktionen und anschließende Lactambildung wurden mit den Aldehyden **96**, **114** und **115**, Meldrum-Säure, und dem Dienophil **64** durchgeführt. Mit dem *N*-Troc-geschützten Aldehyd **114** ließ sich die *Domino*-Reaktion bei Raumtemperatur durchführen. Durch eine nachfolgende $\text{Zn}/\text{H}_2\text{O}$ -vermittelte *N*-Troc-Entschützung unter Erwärmung mit Lactambildung konnte das Indolizinochinolin **61** in 41% Ausbeute dargestellt werden (siehe Schema 84). Der *N*-Cbz geschützte Aldehyd **96** wurde bei erhöhter Temperatur unter ansonsten gleichen Reaktionsbedingungen in der *Domino*-

Reaktion umgesetzt, damit die anschließende Hydrogenolyse zu **61** stattfinden konnte. Das Indolizinochinolin **61** wurde somit in 59% Ausbeute hergestellt werden. Mit dem *N*-ACE-geschützten Aldehyd **115** gelang zwar die Domino-Reaktion aber nicht die Lactambildung.



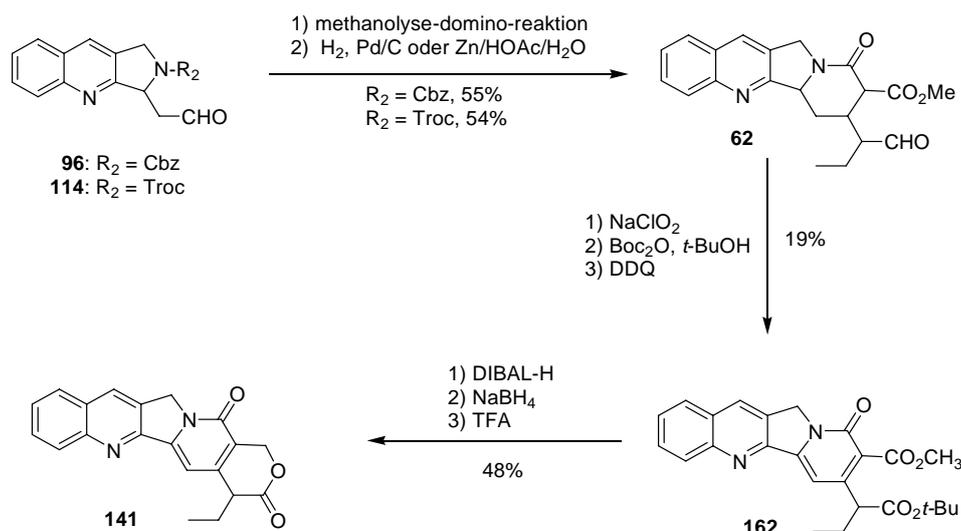
Schema 84. Synthese von **61** durch Domino-Reaktionen und anschließende Lactambildung

Durch die Oxidation mit NaClO₂, Veresterung mit TMS-CHN₂ und anschließende Dehydrierung mit DDQ wurde **61** in den Methylester **20** in 78% Ausbeute überführt. Die Bildung des Lactons **141** aus **20** nach der *Danishefsky*-Methode lieferte 20-Desoxycamptothecin **141** jedoch nur in einer geringen Ausbeute von 9%. Die nachfolgende Hydroxylierung mit O₂, CuCl₂ und wässrigem Me₂NH vervollständigte die Synthese der Zielverbindung (±)-Camptothecin in 42% Ausbeute.



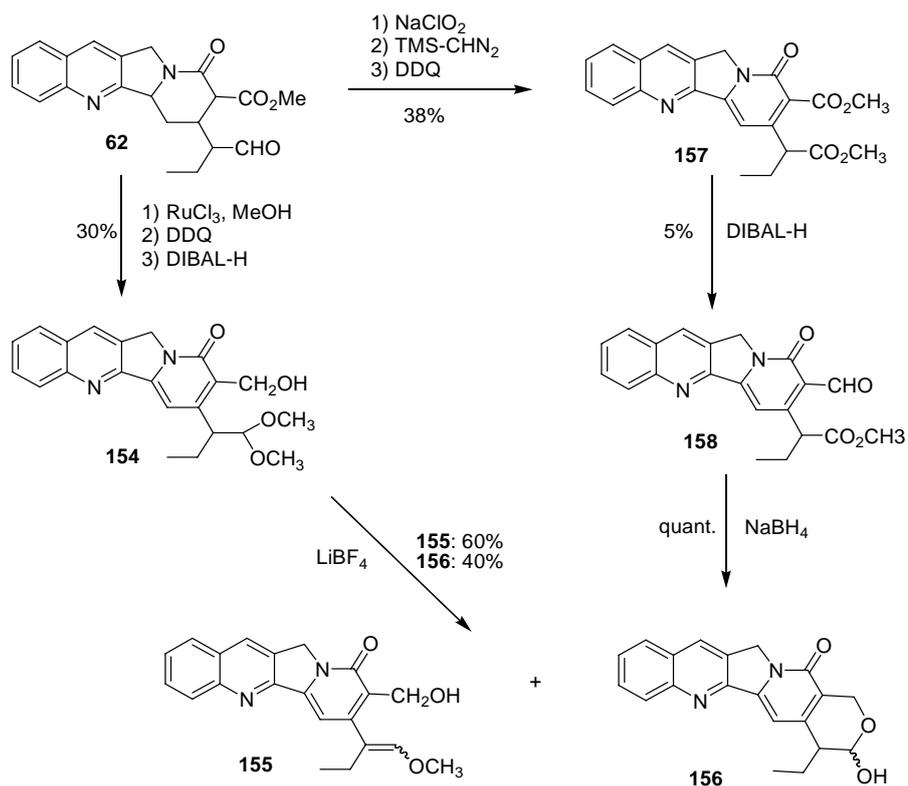
Schema 85. Synthese von (±)-Camptothecin

Durch eine Vierkomponenten-Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion von **96** bzw. **114** mit Meldrum-Säure, dem Enolether **64** und Methanol und anschließende Lactambildung konnte das Indolizinochinolingerüst **62** in 55% bzw. 54% Ausbeute dargestellt werden (siehe Schema 86). Oxidation, Veresterung mit (Boc)₂O und Dehydrierung von **62** lieferten den Ester **162** in 19% Ausbeute, der durch eine weitere Reduktion, TFA-katalysierte Hydrolyse des *tert*-Butylesters und Lactonisierung in 20-Desoxycamptothecin **141** mit insgesamt 48% umgewandelt wurde.



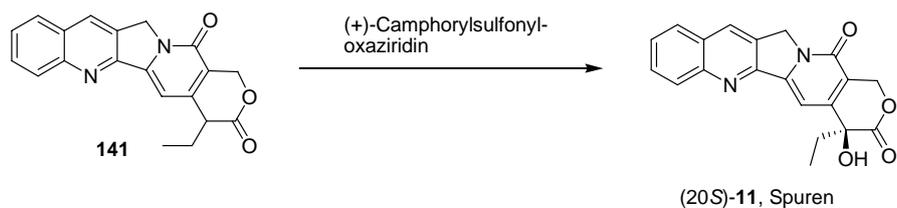
Schema 86. Synthese von 20-Desoxycamptothecin **141** durch Methanolyse-Domino-Reaktion

Ausgehend von **62** konnte auch der Diester **157** in 38% Ausbeute über drei Stufen hergestellt werden. Die regioselektive Reduktion lieferte jedoch den Aldehyd **158** in nur 5% Ausbeute (siehe Schema 87). Durch Reduktion und Cyclisierung von **158** mit NaBH₄/MeOH wurde das Lactol **156** in quantitativer Ausbeute gebildet. Bei der Acetalschutzung der Aldehydgruppe von **62** wurde das Acetal **154** über drei Stufen in 30% Ausbeute erhalten. Die weitere Entschützung mit LiBF₄ lieferte den Enolether **155** und das Lactol **156** in 60% bzw. 40% Ausbeute.



Schema 87. Synthese des Lactols **156**

Zur enantioselektiven Einführung der Hydroxygruppe in **11** wurde **141** mit (+)-Camphorylsulfonyloxaziridin umgesetzt. Die Reaktion war jedoch nicht erfolgreich, so wurde (2*S*)-Camptothecin (**11**) nur in Spuren gebildet werden.



Schema 88. Versuch der enantioselektiven Einführung der Hydroxygruppe

VI EXPERIMENTELLER TEIL

1 Allgemeine Methoden

Die Umsetzungen wurden soweit nötig in ausgeheizten Glasapparaturen unter einem leichten Argon-Überdruck durchgeführt. Die Lösungsmittel wurden entsprechend den üblichen Laboratoriumsmethoden getrocknet⁹⁷ und destilliert. Käufliche Produkte wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt. Das Entgasen von Lösungsmitteln geschah durch längeres Einleiten eines Argon-Gasstroms.

1.1 Instrumentelle Analytik und verwendete Geräte

Infrarotspektren: Die Infrarotspektren wurden mittels Modell Vector 22 der Firma *Bruker* aufgenommen. Feststoffe wurden als KBr-Presslinge, Flüssigkeiten als Film zwischen KBr-Platten 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. Der Messbereich umfasste eine Wellenlänge von 190–600 nm.

¹H-NMR-Spektren: Modelle Mercury-200 (200 MHz), Mercury-300 und Unity-300 (je 300 MHz), Inova-500 (500 MHz) sowie Unity Inova-600 (600 MHz) der Firma *Varian*. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der δ -Skala angegeben. Tetra-methylsilan ($\delta_{\text{TMS}} = 0.00$ ppm) oder das angegebene Lösungsmittel dienten als interner Standard. Zur Kennzeichnung der Multiplizitäten der Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quint (Quintett), m (Multiplet), m_c (zentriertes Multiplet), br (breites Signal). Die Spektren wurden in der Regel erster Ordnung entsprechend interpretiert. Die Kopplungs-konstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben.

¹³C-NMR-Spektren: Modelle Mercury-200 (50 MHz), Mercury-300 und Unity-300 (je 75 MHz), Inova-500 (125 MHz) sowie Unity Inova-600 (150 MHz). Als interner Standard diente Tetramethylsilan oder das angegebene Lösungsmittel. Die chemischen Verschiebungen sind den ¹H-breitbandenkoppelten Spektren entnommen, die Multiplizitäten der Signale wurden in multipliett-selection-Experimenten (APT-Pulsfolge) bestimmt. Signale, die nicht eindeutig zugeordnet werden konnten, sind mit einem Stern (*) gekennzeichnet.

Massenspektren: Die EI-, CI- und DCI-Spektren wurden mittels doppel fokussierendem Sektorfeld-Massenspektrometer MAT 95 der Firma *Finnigan* aufgenommen. ESI-Spektren wurden mit einem Triple-Stage-Quadrupol-Instrument TSQ 7000 oder einem Ion-Trap-Massenspektrometer LCQ der Firma *Finnigan* aufgenommen. Angegeben werden die Quotienten aus Masse zu Ladung sowie in Klammern die relativen Intensitäten bezogen 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 der Firma *Bruker* und einer Spritzenpumpe 74900 series der Firma *Cole-Parmer* ausgestattet ist.

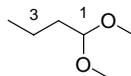
1.2 Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie (DC): Es wurden DC-Fertigfolien SIL G/UV254 und ALOX N/UV254 der Firma *Macherey-Nagel & Co.* (Schichtdicke 0.25 mm) verwendet. Angegebene R_f -Werte (Laufhöhe relativ zur Laufmittelfront) beziehen sich auf DC-Fertigfolien SIL G/UV254, wenn nichts anders bezeichnet wird. Neben der UV-Detektion dienten eine Vanillin-Schwefelsäure-Lösung (0.5 g Vanillin, 3 mL konz. Schwefelsäure, 85 mL Methanol und 10 mL Essigsäure) als Anfärbereagenzien.

Säulenchromatographie: Alle säulenchromatographischen Trennungen wurden mit Kieselgel 60 (Korngröße: 0.032–0.063 mm) der Firma *Merck* und Aluminiumoxid (aktiviert, neutral, 50–200 μm) der Firma *Acros* durchgeführt.

2 Synthese von Dienophilen

2.1 1,1-Dimethoxybutan (66)



Zu einer Mischung von $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (36% Ru, 56 mg) in Methanol (40.5 mL, 1.00 mol, 5.00 Äq.) bei 0 °C wurde Butyraldehyd (17.7 mL, 200 mmol, 1.00 Äq.) tropfenweise gegeben. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur (RT) erwärmt und weiter für 17 h gerührt. Durch Zugabe von Wasser (50 mL) wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (2 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über NaSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum (800 mbar/40 °C) eingeeengt. Destillation des Rückstands lieferte das Acetal **66** (16.0 g, 0.135 mmol, 68%) als farblose Flüssigkeit.

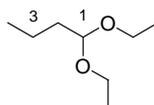
Sdp.: 110–112 °C (Normaldruck).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.89 (t, 3J = 7.2 Hz, 3 H, 4-H), 1.19–1.44 (m, 2 H, 3-H), 1.45–1.63 (m, 2 H, 2-H), 3.28 (s, 6 H, 2 × OCH_3), 4.34 (t, 3J = 5.8 Hz, 1 H, 1-H).

MS (CI, NH_3): m/z (%): 254.4 (2) [$2\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$, 136.2 (6) [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$, 89.1 (100) [Base].

$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_2$ (118.17).

2.2 1,1-Diethoxybutan (70)



Zu einer Mischung von Amberlyst-15 (1.24 g), Ethylorthoformiat (55.3 mL, 0.333 mmol, 1.00 Äq.) in Ethanol (107 mL, 1.83 mol, 5.51 Äq.) bei 0 °C wurde Butyraldehyd (30.0 mL, 0.333 mmol, 1.00 Äq.) tropfenweise innerhalb 15 min gegeben. Dann wurde das Reaktionsgemisch bei RT für 18 h gerührt und anschließend bei 80 °C für 3.5 h erhitzt. Nach

Abkühlung auf RT wurde Amberlyst-15 abfiltriert und mit Et₂O gewaschen. Die Mutterlauge wurde über K₂CO₃ getrocknet und filtriert. Nach Destillation des Rückstands wurde das Acetal **70** (31.8 g, 0.217 mmol, 65%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Sdp.: 143.5–144 °C (Normaldruck).

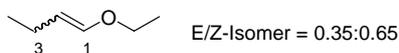
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (t, ³J = 7.4 Hz, 3 H, 4-H), 1.20 (t, ³J = 7.1 Hz, 6 H, 2 × OCH₂CH₃), 1.31–1.46 (m, 2 H, 3-H), 1.54–1.65 (m, 2 H, 2-H), 3.42–3.56 (m, 2 H, 2 × OCH_aH_bCH₃), 3.57–3.71 (m, 2 H, 2 × OCH_aH_bCH₃), 4.49 (t, ³J = 5.8 Hz, 1 H, 1-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 13.86 (C-4), 15.26 (2 × OCH₂CH₃), 17.99 (C-3), 35.61 (C-2), 60.70 (2 × OCH₂CH₃), 102.6 (C-1).

MS (CI, NH₃): *m/z* (%): 310.6 (2) [2M+NH₄]⁺, 164.3 (10) [M+NH₄]⁺, 89.2 (100) [Base].

C₈H₁₈O₂ (146.23).

2.3 1-Ethoxybut-1-en (64)



Ein Gemisch von **70** (20.0 mL, 16.2 g, 111 mmol, 1.00 Äq.) und Sulfanilsäure (250 mg, 1.44 mmol, 1.30 mol%) wurde auf 150 °C erhitzt. Mit einer aufgesetzten Vigreux-kolonnen (10 cm) wurde eine Fraktion in 40 min bei dem Siedepunkt von 64–73 °C in einem mit Na₂CO₃ beschichteten Vorlagekolben gesammelt. Nach leichter Abkühlung wurde **70** (10.0 mL) in den Reaktionskolben eingespritzt. Es wurde dann auf 160 °C erhitzt, eine zweite Fraktion bei dem Siedepunkt von 91 °C auf ähnliche Weise gesammelt. Danach wurde **70** (17.0 mL) gegeben, eine dritte Fraktion bei dem Siedepunkt von 74–96 °C gesammelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 5%-wässriger NaHCO₃-Lösung (4 × 50 mL) gewaschen, über K₂CO₃ getrocknet und filtriert. Destillation des Rückstands lieferte den Enolether **64** (16.7 g, 0.167 mmol, 64%) als farblose Flüssigkeit.

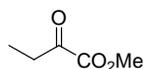
Sdp.: 94–98 °C (Normaldruck).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, *E*-Isomer/*Z*-Isomer = 0.35:0.65): δ = 0.91–1.01 (m, 3 H, 4-H), 1.20–1.30 (m, 3 H, OCH₂CH₃), 1.93 (d von quint, ³*J* = 7.4 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, 0.70 H, 3-H, *E*-Isomer), 2.09 (d von quint, ³*J* = 7.4 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1.30 H, 3-H, *Z*-Isomer), 3.69 (q, ³*J* = 7.1 Hz, 0.70 H, OCH₂CH₃, *E*-Isomer), 3.77 (q, ³*J* = 7.1 Hz, 1.30 H, OCH₂CH₃, *Z*-Isomer), 4.34 (q, ³*J* = 6.8 Hz, 0.65 H, 2-H, *Z*-Isomer), 4.80 (dt, ³*J* = 12.6, 7.0 Hz, 0.35 H, 2-H, *E*-Isomer), 5.90 (dt, ³*J* = 6.3 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz, 0.65 H, 1-H, *Z*-Isomer), 6.22 (dt, ³*J* = 12.6 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, 0.35 H, 1-H, *E*-Isomer).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = (*Z*-Isomer, *E*-Isomer jeweils) 14.49, 14.78 (C-4), 15.23, 15.34 (OCH₂CH₃), 17.34, 21.12 (C-3), 67.43, 64.50 (OCH₂CH₃), 108.8, 106.0 (C-2), 144.0, 145.4 (C-1).

C₆H₁₂O (100.16).

2.4 2-Oxobuttersäuremethylester (73)

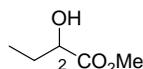


Zu einer Mischung von α-Ketobuttersäure (5.53 g, 54.2 mmol, 1.00 Äq.), Natriumsulfat (7.18 g, 50.5 mmol, 0.930 Äq.) in MeOH (60 mL, 1.48 mol, 27.0 Äq.) bei RT wurde Chlortrimethylsilan (0.700 mL, 5.54 mmol, 0.100 Äq.) gegeben. Es wurde weiter für 24 h gerührt. Nach Abfiltration von Natriumsulfat wurde die Mutterlauge konzentriert. Der Rückstand wurde in Et₂O aufgenommen und abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum (120 mbar, 40 °C) erhielt man den Methylester **73** (5.48 g, 47.2 mmol, 87%) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.13 (t, ³*J* = 7.2 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 2.87 (q, ³*J* = 7.2 Hz, 2 H, CH₂), 3.87 (s, 3 H, OCH₃).

C₅H₈O₃ (116.12).

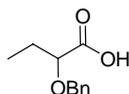
2.5 2-Hydroxybuttersäuremethylester (74)



Zu einer Lösung des Methylesters **73** (2.21 g, 19.0 mmol, 1.00 Äq.) in MeOH (100 mL) bei 0 °C wurde NaBH₄ (1.44 g, 38.1 mmol, 2.00 Äq.) gegeben. Nach 15 min wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser (20 mL), gesättigter NH₄Cl-Lösung (60 mL) und HCl-Lösung (2 N, 30 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (5 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Alkohol **74** (1.72 g, 14.5 mmol, 76%) als farblose Flüssigkeit gewonnen.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (t, ³J = 7.5 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.51–1.96 (m, 2 H, CH₂), 2.64 (s_{br}, 1 H, OH), 3.77 (s, 3 H, OCH₃), 4.15 (dd, ³J = 4.6 Hz, 6.6 Hz, 1 H, 2-H).
C₅H₁₀O₃ (118.13).

2.6 2-Benzyloxybuttersäure (78)



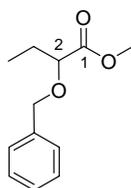
Zu einer Mischung von NaH (60% in Paraffinöl, 2.40 g, 60.0 mmol, 2.00 Äq.) in THF (40 mL) bei 0 °C wurde eine Lösung von Benzylalkohol (3.24 g, 30.0 mmol, 1.00 Äq.) in THF (10 mL) tropfenweise gegeben. Nach 30 min Rühren bei dieser Temperatur wurde die Reaktionsmischung auf RT erwärmt. Nach weiterem 30 min Rühren wurde die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt und eine Lösung von DL-2-Brombuttersäure (5.01 g, 30.0 mmol, 1.00 Äq.) in THF (10 mL) tropfenweise gegeben. Bei dieser Temperatur wurde die Reaktionsmischung für 30 min gerührt und danach bei 76 °C für 6 h erhitzt. Nach Abkühlen auf 0 °C wurde die Reaktion durch Zugabe von wässriger HCl-Lösung (2 N, 40 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 × 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert. Man erhielt das Rohprodukt

78 (6.75 g, 34.8 mmol, 116%) als hellgelbes Öl, welches ohne weitere Reinigung für die weitere Stufe eingesetzt wurde.

MS (DCI, NH₃): *m/z* (%): 406.4 (16) [2M+NH₄]⁺, 229.3 (32) [M+NH₃+NH₄]⁺, 212.2 (100) [M+NH₄]⁺.

C₁₁H₁₄O₃ (194.23).

2.7 2-Benzyloxybuttersäuremethylester (75)



Zu einer Lösung von **78** (4.85 g, 25.0 mmol, 1.00 Äq.) in MeOH (127 mL) bei RT wurde Chlortrimethylsilan (6.95 mL, 55.0 mmol, 2.20 Äq.) tropfenweise gegeben. Bei dieser Temperatur wurde für 21 h gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (Pentan/EtOAc = 3:1) gereinigt. Es wurde **75** (3.46 g, 16.6 mmol, 77% über zwei Stufen) als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f = 0.70 (Pentan/EtOAc = 6:1).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε) = 205.5 nm (3.922), 257.0 (2.368).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2969 cm⁻¹ (C-H), 1750 (C=O), 1496, 1455 (CH₃, CH₂), 1203, 1139 (C-O), 739, 698 (CH₃, CH₂).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (t, ³J = 7.5 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.71–1.87 (m, 2 H, CH₂CH₃), 3.74 (s, 3 H, OCH₃), 3.89 (t, ³J = 6.9 Hz, 1 H, 2-H), 4.42 (d, ²J = 11.7 Hz, 1 H, OCH_aH_b), 4.70 (d, ²J = 11.7 Hz, 1 H, OCH_aH_b), 7.24–7.41 (m, 5 H, 5 × Ph-H).

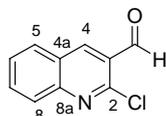
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 9.65 (CH₂CH₃), 26.16 (CH₂CH₃), 51.70 (OCH₃), 72.17 (OCH₂), 79.16 (C-2), 127.73 (*p*-Ph-C), 127.89 (2 × *m*-Ph-C), 128.30 (2 × *o*-Ph-C), 137.52 (*ipso*-Ph-C), 173.19 (CO₂Me).

MS (DCI, NH₃): *m/z* (%): 434.5 (2) [2M+NH₄]⁺, 226.3 (100) [M+NH₄]⁺.

C₁₂H₁₆O₃ (208.25).

3 Synthese von Aldehyden

3.1 2-Chlor-3-chinolincarbaldehyd (**80**)



Phosphoroxychlorid (96.0 mL, 1.05 mol, 7.00 Äq.) wurde innerhalb 100 min tropfenweise zu auf 0 °C gekühltem DMF (28.8 mL, 375 mmol, 2.50 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann auf RT erwärmt und für 20 min gerührt. Dann wurde Acetanilid (20.2 g, 150 mmol, 1.00 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung auf 80 °C für 16.5 h erhitzt, wobei die Inentempearatur bei 75 °C blieb. Nach Abkühlung auf RT wurde die Reaktionsmischung in Eiswasser (700 mL) gegossen, wobei sich gelbe Niederschläge bildeten. Nach 30 min Rühren unter Eiskühlung wurde der Feststoff filtriert, mit Wasser (300 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurde der Aldehyd **80** (18.3 g, 95.5 mmol, 64%) als gelben Feststoff erhalten.

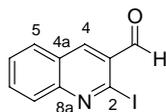
$R_f = 0.51$ (Petan/EtOAc = 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.65$ (m, 1 H, 6-H), 7.88 (m, 1 H, 7-H), 7.98 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, 5-H), 8.06 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H, 8-H), 8.74 (s, 1 H, 4-H), 10.55 (s, 1 H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 126.3$ (C-3*), 126.4 (C-4a*), 128.1 (C-6), 128.5 (C-8), 129.6 (C-5), 133.5 (C-7), 140.2 (C-4), 149.5 (C-2), 150.0 (C-8a), 189.0 (CHO).

$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{ClNO}$ (191.61).

3.2 2-Iod-3-chinolincarbaldehyd (**91**)



Zu einer Mischung von NaI (9.01 g, 60.0 mmol, 4.19 Äq.) in CH₃CN (50 mL) bei RT wurde **80** (2.75 g, 14.3 mmol, 1.00 Äq.) und TBAI (44.0 mg, 0.120 mmol, 0.840 mol%) gegeben. Nach Erwärmung auf 40 °C wurde HCl (2 M in Et₂O, 0.20 mL) gegeben. Es wurde bei dieser Temperatur für 22 h gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde mit Wasser (30 mL) und gesättigter Na₂CO₃-Lösung (4 mL) versetzt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 × 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Man erhielt **91** (3.90 g, 13.8 mmol, 96%) als gelben Feststoff.

R_f = 0.51 (Petan/EtOAc = 4:1).

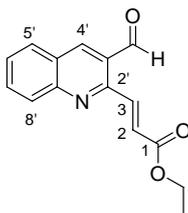
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.66 (m_c, 1 H, 6-H), 7.86 (m_c, 1 H, 7-H), 7.96 (d, ³J = 8.4 Hz, 1 H, 5-H), 8.09 (d, ³J = 8.7 Hz, 1 H, 8-H), 8.54 (s, 1 H, 4-H), 10.27 (s, 1 H, CHO).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 120.5 (C-2), 126.4 (C-4a), 128.3 (C-6), 128.6 (C-3), 128.8 (C-8), 129.7 (C-5), 133.4 (C-7), 138.7 (C-4), 151.5 (C-8a), 194.6 (CHO).

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 284.1 (9), 283.1 (100) [M]⁺, 156.1 (51) [M-I]⁺, 128.1 (43) [M-CO-I]⁺.

C₁₀H₆INO (283.07).

3.3 (*E*)-3-(3-Formylchinolin-2-yl)acrylsäureethylester (**81**)



Ein Mischung von **91** (10.4 g, 36.6 mmol, 1.00 Äq.), Ethylacrylat (8.50 mL, 78.0 mmol, 2.13 Äq.) in DMF wurde bei RT durch ein Argon-Ballon für 50 min entgast. Dann wurde Natriumacetat (4.48 g, 54.8 mmol, 1.50 Äq.) und TBAI (720 mg, 1.95 mmol, 5.33 mol%) zugegeben. Nach Erwärmung auf 40 °C wurde Pd(OAc)₂ (175 mg, 0.780 mmol, 2.13 mol%) und P(*o*-tolyl)₃ (475 mg, 1.56 mmol, 4.33 mol%) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei 120 °C für 12 h erhitzt und dann im Vakuum konzentriert. Nach Abkühlung auf 0 °C wurde der Rückstand with CH₂Cl₂ (400 mL), Wasser (200 mL) und gesättigter NaHCO₃-Lösung (50 mL) versetzt. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit Wasser (2 × 100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (CH₂Cl₂/EtOAc = 50:1) gereinigt. Man erhielt **81** (6.07 g, 23.8 mmol, 65%) als gelben Feststoff.

R_f = 0.36 (CH₂Cl₂/EtOAc = 50:1) oder 0.42 (Petan/EtOAc = 4:1).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε) = 208.0 nm (4.293), 270.5 (4.677).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1714 cm⁻¹ (C=O), 1370, 1294 (CH₂ und CH₃), 988 (CH=CH).

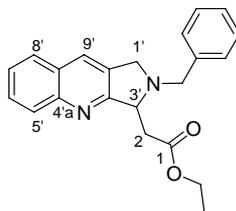
¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 1.29 (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H, CH₃), 4.24 (q, ³J = 7.1 Hz, 2 H, OCH₂), 7.09 (d, ³J = 15.4 Hz, 1 H, 2-H), 7.72 (m_c, 1 H, 6'-H), 7.94 (m_c, 1 H, 7'-H), 8.07 (d, ³J = 8.7 Hz, 1 H, 8'-H), 8.15 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H, 5'-H), 8.58 (d, ³J = 15.4 Hz, 1 H, 3-H), 8.96 (s, 1 H, 4'-H), 10.27 (s, 1 H, CHO).

¹³C-NMR (75 MHz, d₆-DMSO): δ = 14.02 (CH₃), 60.31 (OCH₂), 125.0 (C-2), 126.8 (C-4'a), 127.4 (C-3'), 128.3 (C-6'), 129.1 (C-8'), 129.2 (C-5'), 133.2 (C-7'), 139.6 (C-3), 144.4 (C-4'), 148.1 (C-8'a), 150.2 (C-2'), 165.6 (CO₂), 192.4 (CHO).

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 255.1 (6) [M]⁺, 182.1 (100) [M-CO₂C₂H₅]⁺.

C₁₅H₁₃NO₃ (255.27).

3.4 (2-Benzyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*b*]chinolin-3-yl)-essigsäure-ethylester (93)



Zur einer Mischung von Benzylamin (0.680 mL, 6.22 mmol, 1.51 Äq.), NaBH(OAc)₃ (1.32 g, 6.22 mmol, 1.50 Äq.) in 1,2-Dichlorethan (DCE, 14 mL) bei RT wurde eine Lösung von **81** (1.05 g, 4.11 mmol, 1.00 Äq.) in DCE (26 mL) innerhalb 100 min zugetropft. Dann wurde weiter für 6 h gerührt. Durch Zugabe von gesättigter Na₂CO₃-Lösung (10 mL) und Wasser (10 mL) wurde die Reaktion beendet. Die wäßrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (2 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Aluminiumoxid (neutral) (Pentan/EtOAc = 10:1) gereinigt. Man erhielt **93** (1.14 g, 3.29 mmol, 80%) als braun-gelbes Öl.

R_f = 0.36 (Pentan/EtOAc = 6:1).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε) = 193.0 nm (4.615), 209.5 (4.770), 230.5 (4.582), 234.0 (4.533), 264.5 (3.627), 306.5 (3.610), 319.5 (3.687).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1730 cm⁻¹ (C=O), 1243 (CH₂), 739 (CH₂).

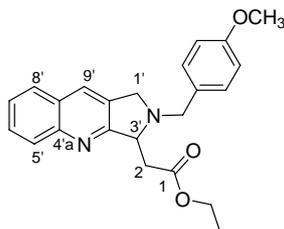
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H, CH₃), 2.98 (dd, ²J = 15.7 Hz, ³J = 5.9 Hz, 1 H, 2-H_a), 3.27 (dd, ²J = 15.7 Hz, ³J = 4.9 Hz, 1 H, 2-H_b), 3.64–3.75 (m, 2 H, 1'-H_a, CH_aH_bPh), 4.11–4.23 (m, 3 H, OCH₂, 1'-H_b), 4.31 (d, ²J = 13.5 Hz, 1 H, CH_aH_bPh), 4.54 (m_c, 1 H, 3'-H), 7.23–7.51 (m, 6 H, 5 × Ph-H, 7'-H), 7.62 (m_c, 1 H, 6'-H), 7.71 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H, 8'-H), 7.77 (s, 1 H, 9'-H), 8.05 (d, ³J = 8.3 Hz, 1 H, 5'-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.10 (CH₃), 38.83 (C-2), 55.48 (C-1'), 58.60 (CH₂Ph), 60.31 (OCH₂), 65.15 (C-3'), 125.9 (C-7'), 127.1 (*p*-Ph-C), 127.6 (C-9'a), 127.6 (C-8'), 128.3 (2 × *m*-Ph-C), 128.6 (C-6', C-9'), 128.7 (2 × *o*-Ph-C), 129.0 (C-5'), 131.1 (C-8'a), 138.6 (*ipso*-Ph-C), 147.8 (C-4'a), 164.2 (C-3'a), 172.0 (CO₂).

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 346.3 (23) [M]⁺, 259.2 (100) [M-CH₂CO₂C₂H₅]⁺, 255.2 (79) [M-CH₂C₆H₅]⁺, 91.1 (82) [CH₂C₆H₅]⁺.

C₂₂H₂₂N₂O₂ (346.42).

3.5 (2-(4-Methoxybenzyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*b*]chinolin-3-yl)-essigsäureethylester (100)



Zur einer Mischung von 4-Methoxybenzylamin (1.80 g, 12.4 mmol, 1.50 Äq.), NaBH(OAc)₃ (2.80 g, 13.2 mmol, 1.60 Äq.) in 1,2-Dichlorethan (DCE, 30 mL) bei RT wurde eine Lösung von **81** (2.11 g, 8.26 mmol, 1.00 Äq.) in DCE (45 mL) innerhalb 30 min zugetropft. Dann wurde weiter für 5 h gerührt. Durch Zugabe von gesättigter Na₂CO₃-Lösung (30 mL) und Wasser (30 mL) wurde die Reaktion beendet. Die wäßrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Aluminiumoxid (neutral) (Pentan/EtOAc = 6:1) gereinigt. Man erhielt **100** (2.86 g, 7.60 mmol, 92%) als gelbes Öl, welches bei Kühlung zum gelben Feststoff wurde.

R_f = 0.20 (Pentan/EtOAc = 8:1, Al₂O₃-Typ N) oder 0.45 (Pentan/EtOAc = 4:1 Kieselgel).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε) = 195.5 nm (4.754), 209.5 (4.754), 230.5 (4.691), 274.5 (3.751), 306.5 (3.626), 319.5 (3.706).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1730 cm⁻¹, (C=O), 1514 (CH₃), 1248 (CH₂), 1161, 1034 (C-O), 749 (CH₂).

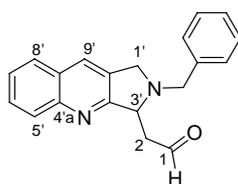
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (t, ³J = 7.2 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 2.97 (dd, ²J = 15.7 Hz, ³J = 5.9 Hz, 1 H, 2-H_a), 3.25 (dd, ²J = 15.7 Hz, ³J = 4.8 Hz, 1 H, 2-H_b), 3.61–3.75 (m, 2 H, 1'-H_a, CH_aH_bPh(*p*-OMe)), 3.80 (s, 3 H, OCH₃), 4.11–4.27 (m, 4 H, CO₂CH₂CH₃, 1'-H_b, CH_aH_bPh(*p*-OMe)), 4.52 (m_c, 1 H, 3'-H), 6.84–6.92 (m, 2 H, 2 × *m*-Ph(*p*-OMe)-H), 7.28–7.36 (m, 2 H, 2 × *o*-Ph(*p*-OMe)-H), 7.46 (m_c, 1 H, 7'-H), 7.63 (m_c, 1 H, 6'-H), 7.73 (d, ³J = 8.0 Hz, 1 H, 8'-H), 7.79 (s, 1 H, 9'-H), 8.04 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H, 5'-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.13 (CH₂CH₃), 38.84 (C-2), 55.19 (OCH₃), 55.38 (C-1'), 57.92 (CH₂Ph), 60.32 (OCH₂), 65.07 (C-3'), 113.7 (2 × *m*-Ph(*p*-OMe)-C), 125.9 (C-7'), 127.6 (C-9'a, C-8'), 128.6 (C-6', C-9'), 129.0 (C-5'), 129.9 (2 × *o*-Ph(*p*-OMe)-C), 130.6 (*ipso*-Ph(*p*-OMe)-C), 131.1 (C-8'a), 147.8 (C-4'a), 158.8 (*p*-Ph(*p*-OMe)-C), 164.3 (C-3'a), 172.0 (CO₂).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 376.4 (6) $[M]^+$, 255.3 (34) $[M-CH_2Ph(p-OCH_3)]^+$, 121.2 (100) $[CH_2Ph(p-OCH_3)]^+$.

C₂₃H₂₄N₂O₃ (376.45).

3.6 (2-Benzyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*b*]chinolin-3-yl)-acetaldehyd (**94**)



Zu einer Lösung von **93** (0.11 g, 0.31 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) bei $-78\text{ }^\circ C$ wurde DIBAL-H (1.0 M in Hexan, 0.81 mL, 2.6 Äq.) zugetropft. Es wurde bei dieser Temperatur für 100 min gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Methanol (1.0 mL) beendet. Die Mischung wurde auf RT erwärmt und mit gestättiger Natrium-Kalium-Tartrat-Lösung (5 mL) und Wasser (5 mL) versetzt. Die wäßrige Phase wurde mit EtOAc (2×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gestättiger NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (Pentan/EtOAc/ NEt_3 = 4:1:0.05 \rightarrow Pentan/EtOAc/MeOH = 1:1:0.2) gereinigt. Man erhielt den Aldehyd **94** (55 mg, 0.18 mmol, 59%) als braunes Öl.

R_f = 0.57 (Pentan/EtOAc = 2:1, Zersetzung auf Kieselgel).

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ) = 207.5 nm (4.700), 209.0 (4.701), 230.5 (4.540), 234.0 (4.500), 306.5 (3.619), 319.5 (3.665).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2800 cm^{-1} (Aldehyd C-H), 1722 (C=O), 1315 (CH_2), 751, 701 (CH_2).

¹H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.13 (ddd, 2J = 16.7 Hz, 3J = 5.2 Hz, 3J = 3.7 Hz, 1 H, 2- H_a), 3.29 (ddd, 2J = 16.7 Hz, 3J = 3.9 Hz, 3J = 1.1 Hz, 1 H, 2- H_b), 3.64 (d, 2J = 12.9 Hz, 1 H, CH_aH_bPh), 3.71 (d, 2J = 13.8 Hz, 1 H, 1'- H_a), 4.18 (d, 2J = 13.8 Hz, 1 H, 1'- H_b), 4.27 (d, 2J = 12.9 Hz, 1 H, CH_aH_bPh), 4.45 (m_c , 1 H, 3'-H), 7.26–7.37 (m, 5 H, 5 \times Ph-H), 7.49 (m_c , 1 H,

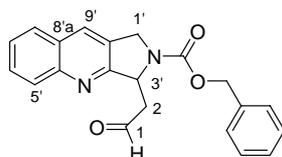
7'-H), 7.65 (m_c, 1 H, 6'-H), 7.75 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H, 8'-H), 7.83 (s, 1 H, 9'-H), 8.05 (d, ³J = 8.6 Hz, 1 H, 5'-H), 9.70 (dd, ³J = 3.7 Hz, ³J = 1.1 Hz, 1 H, CHO).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 45.45 (C-2), 55.52 (C-1'), 57.99 (CH₂Ph), 63.86 (C-3'), 126.2 (C-7'), 127.4 (*p*-Ph-C), 127.7 (C-9'a, C-8'), 128.5 (2 × *m*-Ph-C), 128.8 (2 × *o*-Ph-C), 128.9 (C-5'), 129.0 (C-9', C-6'), 131.2 (C-8'a), 138.1 (*ipso*-Ph-C), 147.9 (C-4'a), 163.8 (C-3'a), 201.7 (CHO).

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 302.3 (4) [M]⁺, 259.2 (100) [M-CH₂CHO]⁺, 91.1 (86) [CH₂C₆H₅]⁺.

C₂₀H₁₈N₂O (302.37).

3.7 (2-Benzyloxycarbonyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*b*]chinolin-3-yl)-acetaldehyd (96)



Zu einer Lösung von **100** (2.15 g, 5.71 mmol, 1.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (60 mL) bei -78 °C wurde DIBAL-H (1.0 M in Dichlormethan, 6.00 mL, 1.10 Äq.) zugetropft. Dann wurde für 40 min gerührt. Bei dieser Temperatur wurde DIBAL-H (1.0 M in Dichlormethan, 0.800 mL, 0.140 Äq.) weiter gegeben. Nach 40 min Rühren wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol (2.0 mL) und Wasser (10 mL) beendet. Die Mischung wurde auf 0 °C erwärmt und mit Et₂O (200 mL) versetzt. Die organische Phase wurden nachfolgend mit wässriger NaOH-Lösung (1 N, 2 × 60 mL), Wasser (60 mL) und gestättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das erhaltene dunkle Öl (1.90 g) wurde mit CH₃CN (40 mL) und K₂CO₃ (160 mg, 1.16 mmol, 0.203 Äq.) versetzt. Zu dieser Mischung bei 0 °C wurde Cbz-Cl (1.20 mL, 8.44 mmol, 1.48 Äq.) gegeben. Es wurde für 30 min bei dieser Tempeartur und dann bei RT für 13 h gerührt. Danach wurde Cbz-Cl (1.20 mL, 8.44 mmol, 1.48 Äq.) weiter gegeben und die Reaktionsmischung für 3 h gerührt. K₂CO₃ wurde abfiltriert und mit EtOAc gewaschen. Nach Konzentration der Mutterlauge wurde der Rückstand durch zweimalige Säulenchromatographie auf Kieselgel (CH₂Cl₂/Et₂O = 6:1; dann

Pentan/EtOAc = 6:1) gereinigt. Man erhielt den Aldehyd **96** (1.27 g, 3.67 mmol, 64% über zwei Stufen) als weißen Feststoff.

R_f = 0.30 (CH₂Cl₂/Et₂O = 6:1) oder 0.58 (Petan/EtOAc = 1:1).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 209.0 nm (4.769), 226.0 (4.548), 229.0 (4.546), 281.5 (3.536), 287.0 (3.533), 293.5 (3.563), 299.5 (3.568), 306.0 (3.709), 312.5 (3.647), 320.0 (3.858).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2955 cm⁻¹ (C-H), 2879, 2841 (Aldehyd C-H), 1713 (C=O), 1405 (CH₂), 1099, 1025 (C-O), 758, 695 (CH₂).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, Rotamer A/B = 0.38:0.62): δ = 3.14 (dd, ²*J* = 17.5 Hz, ³*J* = 4.2 Hz, 0.38 H, 2-H_a, Rotamer A), 3.21 (dd, ²*J* = 17.5 Hz, ³*J* = 4.2 Hz, 0.62 H, 2-H_a, Rotamer B), 3.30 (dd, ²*J* = 17.5 Hz, ³*J* = 4.2 Hz, 0.38 H, 2-H_b, Rotamer A), 3.54 (dd, ²*J* = 17.5 Hz, ³*J* = 4.2 Hz, 0.62 H, 2-H_b, Rotamer B), 4.82–5.04 (m, 2 H, 1'-H), 5.11–5.21 (m, 1 H, CH_aH_bPh), 5.21–5.31 (m, 1 H, CH_aH_bPh), 5.41–5.50 (m, 1 H, 3'-H), 7.30–7.44 (m, 5 H, 5 × Ph-H), 7.48–7.57 (m, 1 H, 7'-H), 7.63–7.72 (m, 1 H, 6'-H), 7.75–7.84 (m, 1 H, 8'-H), 7.96 (s, 1 H, 9'-H), 7.97–8.06 (m, 1 H, 5'-H), 9.65 (s, 0.38 H, CHO, Rotamer A), 9.80 (s, 0.62 H, CHO, Rotamer B).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, Rotamer): δ = 47.34, 48.34 (C-2), 49.98, 50.34 (C-1'), 58.40, 58.95 (C-3'), 67.20, 67.48 (CH₂Ph), 126.52, 126.57 (C-7'), 127.45 (C-8'a), 127.73, 127.78 (C-8'), 127.93, 128.05, 128.13, 128.21, 128.28, 128.44, 128.49, 128.55 (C-9'a, *p*-Ph-C, 2 × *o*-Ph-C, 2 × *m*-Ph-C), 128.82, 129.70 (C-5'), 129.39 (C-6'), 129.55 (C-9'), 135.94, 136.22 (*ipso*-Ph-C), 148.00 (NCO₂), 154.57, 154.74 (C-4'a), 160.73, 161.06 (C-3'a), 199.22, 199.52 (CHO).

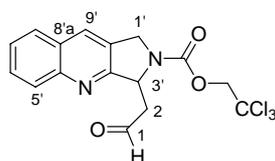
MS (ESI): *m/z* (%) = 347.1 (100) [M+H]⁺, 303.1 (49) [M-CH₂CHO]⁺.

C₂₁H₁₈N₂O₃ (346.38)

Ber.: 347.1390 [M+H]⁺

Gef.: 347.1390 (ESI-HRMS)

3.8 (2-2,2,2-Trichlor-ethoxycarbonyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*b*]chinolin-3-yl)-acetaldehyd (**114**)



Zu einer Lösung von **100** (202 mg, 0.537 mmol, 1.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (5.5 mL) bei -78 °C wurde DIBAL-H (1.0 M in Dichlormethan, 0.600 mL, 1.12 Äq.) zugetropft. Es wurde bei dieser Temperatur für 40 min gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter Natrium-Kalium-Tartrat-Lösung (4.5 mL) beendet. Die Mischung wurde auf 0 °C erwärmt und mit Et₂O (40 mL) und Wasser (10 mL) versetzt. Die organische Phase wurde nachfolgend mit wässriger NaOH-Lösung (1 N, 2 × 20 mL), Wasser (20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das erhaltene hellbraune Öl wurde mit CH₃CN (10 mL) und K₂CO₃ (15.0 mg, 0.109 mmol, 0.202 Äq.) versetzt. Zu dieser Mischung bei -47 °C wurde Troc-Cl (74.0 µL, 0.550 mmol, 1.02 Äq.) gegeben. Nach 1 h wurde auf 0 °C erwärmt und für 2 h gerührt. K₂CO₃ wurde abfiltriert. Nach Konzentration der Mutterlauge wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (Pentan/EtOAc = 3:1) gereinigt. Man erhielt den Aldehyd **114** (142 mg, 0.366 mmol, 68% über zwei Stufen) als weißen Feststoff.

R_f = 0.31 (Pentan/EtOAc = 3:1).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε) = 208.0 nm (4.707), 225.0 (4.509), 281.5 (3.558), 287.0 (3.557), 293.0 (3.585), 299.5 (3.588), 306.0 (3.714), 312.5 (3.652), 319.5 (3.847).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2951 cm⁻¹ (C-H), 1720 (C=O), 1405 (CH₂), 1124, 1059 (C-O), 858, 817 (C-Cl), 755, 709 (CH₂).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, Rotamer A/B = 0.56:0.44): δ = 3.26 (dd, ²J = 17.9 Hz, ³J = 4.7 Hz, 0.56 H, 2-H_a, Rotamer A), 3.39 (dd, ²J = 17.9 Hz, ³J = 3.5 Hz, 0.44 H, 2-H_a, Rotamer B), 3.58 (dd, ²J = 17.9 Hz, ³J = 4.7 Hz, 1 H, 2-H_b), 4.75 (d, ²J = 12.0 Hz, 0.56 H, OCH_aH_b, Rotamer A), 4.81 (d, ²J = 12.0 Hz, 0.44 H, OCH_aH_b, Rotamer B), 4.86–4.97 (m, 1.44 H, OCH_aH_b, 1'-H_a), 4.98–5.08 (m, 1.56 H, 1'-H_a, 1'-H_b), 5.45 (m_c, 0.56 H, 3'-H, Rotamer A), 5.49 (m_c, 0.44 H, 3'-H, Rotamer B), 7.49–7.57 (m, 1 H, 7'-H), 7.65–7.72 (m, 1 H, 6'-H), 7.81

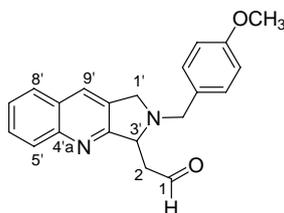
(d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, 8'-H), 7.98–8.06 (m, 2 H, 5'-H, 9'-H), 9.74 (s, 0.44 H, CHO, Rotamer B), 9.77 (s, 0.56 H, CHO, Rotamer A).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , Rotamer): $\delta = 46.91, 47.71$ (C-2), 50.23, 50.85 (C-1'), 58.66, 59.15 (C-3'), 74.95, 75.04 (OCH_2), 95.30, 95.44 (CCl_3), 126.71 (C-7'), 127.56 (C-8'a), 127.84, 127.88 (C-8'), 127.91, 128.10 (C-9'a), 128.91, 128.95 (C-9'), 129.54, 129.59 (C-6'), 129.73, 129.75 (C-5'), 148.14, 148.17 (NCO_2), 152.79, 152.97 (C-4'a), 160.33, 160.80 (C-3'a), 198.88, 199.09 (CHO).

MS (ESI): m/z (%) = 389.0 (40), 387.0 (42) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 344.9 (96), 342.9 (100) $[\text{M}-\text{CH}_2\text{CHO}]^+$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_3$ (387.64)	Ber.:	387.0064, 389.0035	$[\text{M}+\text{H}]^+$
		342.9802, 344.9772	$[\text{M}-\text{CH}_2\text{CHO}]^+$
	Gef.:	387.0065, 389.0035	(ESI-HRMS)
		342.9803, 344.9773	

3.9 (2-(4-Methoxybenzyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-3-yl)-acetaldehyd (71)



Zu einer Lösung von **100** (111 mg, 0.295 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (3 mL) bei -78 °C wurde DIBAL-H (1.0 M in Dichlormethan, 0.300 mL, 1.02 Äq.) zugetropft. Nach 25 min Rühren bei dieser Temperatur wurde DIBAL-H (1.0 M in Dichlormethan, 0.150 mL, 0.508 Äq.) weiter gegeben. Nach 30 min Rühren wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol (1.0 mL) beendet. Die Mischung wurde dann auf 0 °C erwärmt und mit gesättigter Natrium-Kalium-Tartrat-Lösung (5 mL) und Wasser (5 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurden mit CH_2Cl_2 (2×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Man erhielt das Rohprodukt des Aldehyds **71** (99 mg, 0.298 mmol, 101%) als braunes Öl. Ein Teil (22 mg) des Rohproduktes wurde in Et_2O (5 mL) aufgenommen und mit wässriger gesättigter NaHSO_3 -Lösung (3×5 mL)

extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden auf 0 °C gekühlt und mit Natronlauge (5 N, 17 mL) versetzt, wobei der pH-Wert bei 13 lag. Die wässrige Phase wurde dann mit Et₂O (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dann mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels erhielt man den Aldehyd **71** (12 mg, 0.036 mmol, 55%) als braunes Öl.

R_f = 0.43 (Petan/EtOAc = 2:1, Zersetzung auf DC-Kieselgel).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε) = 195.5 nm (4.554), 209.0 (4.511), 230.5 (4.447), 273.5 (3.640), 306.5 (3.477), 319.5 (3.514).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2962 cm⁻¹ (C-H), 2834 (Aldehyd C-H), 1721 (C=O), 1511 (CH₃), 1252 (CH₂), 1033 (C-O), 818 (CH₂).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 3.11 (ddd, ²J = 16.6 Hz, ³J = 5.4 Hz, ³J = 3.9 Hz, 1 H, 2-H_a), 3.27 (ddd, ²J = 16.6 Hz, ³J = 3.9 Hz, ³J = 1.1 Hz, 1 H, 2-H_b), 3.59 (d, ²J = 12.9 Hz, 1 H, CH_aH_bPh(*p*-OMe)), 3.70 (d, ²J = 13.7 Hz, 1 H, 1'-H_a), 3.80 (s, 3 H, OCH₃), 4.16 (d, ²J = 13.7 Hz, 1 H, 1'-H_b), 4.19 (d, ²J = 12.9 Hz, 1 H, CH_aH_bPh(*p*-OMe)), 4.42 (m_c, 1 H, 3'-H), 6.85–6.89 (m, 2 H, 2 × *m*-Ph(*p*-OMe)-H), 7.24–7.27 (m, 2 H, 2 × *o*-Ph(*p*-OMe)-H), 7.48 (m_c, 1 H, 7'-H), 7.65 (m_c, 1 H, 6'-H), 7.74 (d, ³J = 8.2 Hz, 1 H, 8'-H), 7.83 (s, 1 H, 9'-H), 8.04 (d, ³J = 8.6 Hz, 1 H, 5'-H), 9.70 (dd, ³J = 3.9 Hz, ³J = 1.1 Hz, 1 H, CHO).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 45.43 (C-2), 55.24 (OCH₃), 55.41 (C-1'), 57.29 (CH₂Ph), 63.76 (C-3'), 113.8 (2 × *m*-Ph(*p*-OMe)-C), (126.2 (C-7'), 127.7 (C-9'a), 127.7 (C-8'), 128.9 (C-5'), 128.9 (C-9'), 129.0 (C-6'), 130.0 (2 × *o*-Ph(*p*-OMe)-C), 130.1 (*ipso*-Ph(*p*-OMe)-C), 131.2 (C-8'a), 147.9 (C-4'a), 158.9 (*p*-Ph(*p*-OMe)-C), 163.8 (C-3'a), 201.8 (CHO).

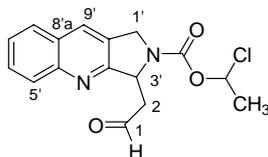
MS (ESI): *m/z* (%) = 333.2 (35) [M+H]⁺, 289.1 (54) [M-CH₂CHO]⁺.

C₂₁H₂₀N₂O₂ (332.40)

Ber.: 333.1597 [M+H]⁺

Gef.: 333.1598 (ESI-HRMS)

3.10 (2-1-Chlor-ethoxycarbonyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*b*]chinolin-3-yl)-acetaldehyd (**115**)



Das Rohprodukt (siehe **3.9** bei der Synthese von **71**) des Aldehyds **71** (77 mg, 0.23 mmol, 1.0 Äq.) wurde ohne weitere Reinigung in CH₃CN gelöst und auf -10 °C gekühlt. ACE-Cl (28 µL, 0.26 mmol, 1.1 Äq.) wurde gegeben. Nach 1 h Rühren bei dieser Temperatur wurde ACE-Cl (35 µL, 0.32 mmol, 1.4 Äq.) weiter gegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann bei 15 °C für 3 h gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (Pentan/EtOAc = 2:1) gereinigt. Man erhielt den Aldehyd **115** (40 mg, 0.12 mmol, 54% über zwei Stufen) als hellgelbes Öl.

R_f = 0.36 (Petan/EtOAc = 2:1).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε) = 208.0 nm (4.681), 225.0 (4.485), 281.0 (3.577), 293.0 (3.585), 299.5 (3.584), 306.0 (3.701), 312.5 (3.642), 319.5 (3.827).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2925 cm⁻¹ (C-H), 1729 (C=O), 1403 (CH₂), 1325 (CH₃), 1131, 1097, 1030 (C-O), 901, 861 (C-Cl), 757, 735 (CH₂, CH₃).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, Rotamer A/B = 4:1): δ = 1.84–1.94 (m, 3 H, CH₃), 3.11–3.82 (m, 2 H, 2-H), 4.80–5.09 (m, 2 H, 1'-H), 5.36–5.54 (m, 1 H, 3'-H), 6.56–6.77 (m, 1 H, OCHCl), 7.46–7.61 (m, 1 H, 7'-H), 7.63–7.76 (m, 1 H, 6'-H), 7.82 (d, ³J = 8.2 Hz, 1 H, 8'-H), 7.95–8.08 (m, 2 H, 5'-H, 9'-H), 9.78 (s, 0.80 H, CHO, Rotamer A), 9.80 (s, 0.20 H, CHO, Rotamer B).

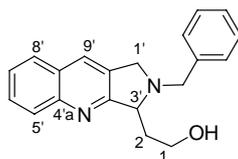
MS (ESI): *m/z* (%) = 319.1 (74) [M+H]⁺, 275.1 (100) [M-CH₂CHO]⁺.

C₁₆H₁₅ClN₂O₃ (318.75)

Ber.: 319.0844 [M+H]⁺

Gef.: 319.0844 (ESI-HRMS)

3.11 2-(2-Benzyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*b*]chinolin-3-yl)-Ethanol (**95**)



Zu einer Mischung von LiAlH_4 (5.4 mg, 0.14 mmol, 1.0 Äq.) in THF (2 mL) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde eine Lösung von **93** (49 mg, 0.14 mmol, 1.0 Äq.) in THF (2 mL) zugetropft. Es wurde für 1 h bei dieser Temperatur gerührt und dann auf RT erwärmt. Nach 24 h wurde LiAlH_4 (26 mg, 0.70 mmol, 5.0 Äq.) hinzugefügt und die Reaktionsmischung für 3 h bei RT gerührt. Bei Abkühlung auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ wurde vorsichtig Wasser (5 mL) zugegeben dann wieder auf RT erwärmt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 ($2 \times 10\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden filtriert, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in Et_2O aufgenommen. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel entfernt. Man erhielt **95** (25 mg, 0.082 mmol, 59%) als braunes Öl.

$R_f = 0.27$ (Petan/EtOAc = 2:1).

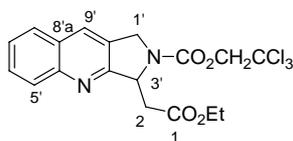
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.23\text{--}2.45$ (m, 2 H, 2-H), 3.60 (d, $^2J = 12.8\text{ Hz}$, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3.71 (d, $^2J = 14.0\text{ Hz}$, 1 H, 1'- H_a), 3.86–3.96 (m, 2 H, CH_2OH), 4.14–4.25 (m, 2 H, 3'-H, 1'- H_b), 4.41 (d, $^2J = 12.8\text{ Hz}$, 1 H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 6.33 (s_{br}, 1 H, OH), 7.27–7.45 (m, 5 H, $5 \times \text{Ph-H}$), 7.50 (m_c, 1 H, 7'-H), 7.66 (m_c, 1 H, 6'-H), 7.76 (d, $^3J = 8.1\text{ Hz}$, 1 H, 8'-H), 7.85 (s, 1 H, 9'-H), 8.05 (d, $^3J = 8.4\text{ Hz}$, 1 H, 5'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 33.02$ (C-2), 55.62 (C-1'), 58.55 (CH_2Ph), 61.09 (CH_2OH), 69.82 (C-3'), 126.4 (C-7'), 127.5 (*p*-Ph-C), 127.6 (C-9' a *), 127.7 (C-8' *), 128.6 (C-5', $2 \times m$ -Ph-C), 129.0 ($2 \times o$ -Ph-C), 129.1 (C-6'), 129.4 (C-9'), 131.2 (C-8' a), 137.8 (*ipso*-Ph-C), 147.1 (C-4' a), 164.4 (C-3' a).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 304.2 (2) $[\text{M}]^+$, 259.2 (100) $[\text{M}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}]^+$, 91.1 (72) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (304.39).

3.12 (2-2,2,2-Trichlor-ethoxycarbonyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*b*]chinolin-3-yl)-Essigsäureethylester (**110**)



Zu einer Lösung von **93** (150 mg, 0.433 mmol, 1.00 Äq.) in CH₃CN (3 mL) bei RT wurde Troc-Cl (58.0 µL, 0.433 mmol, 1.00 Äq.) gegeben. Es wurde für 16 h gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (Pentan/EtOAc = 5:1) gereinigt. Man erhielt den Ester **110** (138 mg, 0.320 mmol, 74%) als braunes Öl.

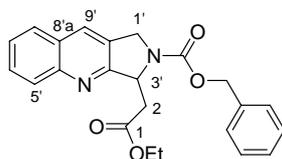
R_f = 0.80 (Petan/EtOAc/MeOH = 1:1:0.2).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, Rotamer A/B = 0.5:0.5): δ = 1.09 (m_c, 3 H, CH₃), 3.29 (dd, ²J = 16.8 Hz, ³J = 3.5 Hz, 0.5 H, 2-H_a, Rotamer A), 3.39 (dd, ²J = 16.8 Hz, ³J = 2.6 Hz, 0.5 H, 2-H_a, Rotamer B), 3.47–3.62 (m, 1 H, 2-H_b, Rotamer A und B), 3.84–4.03 (m, 2 H, CH₂CH₃), 4.74–5.12 (m, 4 H, CH₂CCl₃, 1'-H), 5.35–5.48 (m, 1 H, 3'-H), 7.54 (m_c, 1 H, 7'-H), 7.70 (m_c, 1 H, 6'-H), 7.83 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H, 8'-H), 7.98–8.11 (m, 2 H, 5'-H, 9'-H).

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 432.0 (81), 430.0 (84) [M]⁺, 345.0 (96), 343.0 (100) [M-CH₂CO₂Et]⁺, 169.1 (78) [M-CH₂CO₂Et-CO₂CH₂CCl₃]⁺.

C₁₈H₁₇Cl₃N₂O₄ (431.69).

3.13 (2-Benzyloxycarbonyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*b*]chinolin-3-yl)- Essigsäureethylester (**97**)



Zu einer Lösung von **93** (398 mg, 1.15 mmol, 1.00 Äq.) in CH₃CN (8 mL) bei 0 °C wurde Cbz-Cl (0.270 mL, 1.90 mmol, 1.65 Äq.) gegeben. Nach 4.5 h Rühren bei dieser Temperatur wurde Cbz-Cl (0.220 mL, 1.50 mmol, 1.35 Äq.) weiter gegeben und die Reaktionsmischung auf RT erwärmt. Nach 16 h wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NaHCO₃-Lösung (10 mL) und Wasser (5 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (Pentan/EtOAc = 4:1) gereinigt. Man erhielt den Ester **97** (349 mg, 0.893 mmol, 78%) als weißen Feststoff.

R_f = 0.18 (Pentan/EtOAc = 4:1).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε) = 208.5 nm (4.805), 226.0 (4.582), 229.0 (4.583), 305.5 (3.742), 312.0 (3.675), 319.5 (3.893).

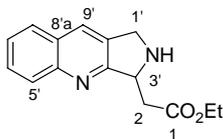
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2980 cm⁻¹ (C-H), 1706 (C=O), 1405, 1356, 1325 (CH₂), 1112, 1016 (C-O), 755, 698 (CH₂).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, Rotamer A/B = 0.5:0.5): δ = 1.01–1.12 (m, 3 H, CH₃), 3.17–3.36 (m, 1.5 H, 2-H_a, Rotamer A und 2-H, Rotamer B), 3.55 (dd, ²J = 16.8 Hz, ³J = 4.9 Hz, 0.5 H, 2-H_b, Rotamer A), 3.84–4.02 (m, 2 H, CH₂CH₃), 4.80–5.06 (m, 2 H, 1'-H), 5.15–5.43 (m, 3 H, 3'-H, CH₂Ph), 7.29–7.47 (m, 5 H, 5 × Ph-H), 7.51 (m_c, 1 H, 7'-H), 7.67 (m_c, 1 H, 6'-H), 7.75–7.85 (m, 1 H, 8'-H), 7.90–8.10 (m, 2 H, 5'-H, 9'-H).

MS (ESI): *m/z* (%) = 391.1 (100) [M+H]⁺.

C₂₃H₂₂N₂O₄ (390.43)	Ber.:	391.1652	[M+H] ⁺
		413.1471	[M+Na] ⁺
		429.1211	[M+K] ⁺
	Gef.:	391.1650	(ESI-HRMS)
		413.1470	
		429.1208	

3.14 (2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*b*]chinolin-3-yl)-Essigsäureethylester (98)



Ausgehend von **110** durch *N*-Troc-Entschützung

Zu einer Lösung von **110** (790 mg, 1.83 mmol, 1.00 Äq.) in Essigsäure (15 mL) bei RT wurde Zink (Pulver, 299 mg, 4.57 mmol, 2.50 Äq.) gegeben. Nach 45 h wurde Zink-Pulver abfiltriert und mit Ethanol gewaschen. Die Mutterlauge wurde im Vakuum konzentriert und der Rückstand in EtOAc (100 mL), gesättigter Na₂CO₃-Lösung (15 mL) und Wasser (10 mL) aufgenommen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (Pentan/EtOAc/MeOH = 1:1:0.4) gereinigt. Man erhielt das Amin **98** (212 mg, 0.827 mmol, 45%) als braunes Öl.

Ausgehend von **97** durch *N*-Cbz-Entschützung

Eine Mischung von **97** (17 mg, 0.044 mmol, 1.0 Äq.) und Pd/C (10% Pd, 5 mg) in EtOH (0.9 mL) wurde bei RT unter H₂-Atmosphäre für 1 h gerührt. Pd/C wurde abfiltriert und die Konzentration der Mutterlauge lieferte das Amin **98** (11 mg, 0.044 mmol, quant.) als hellbraunes Öl.

R_f = 0.28 (Pentan/EtOAc/MeOH = 1:1:0.2).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.27 (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H, CH₃), 2.48 (s_{br}, 1 H, NH), 2.69 (dd, ²J = 16.6 Hz, ³J = 9.8 Hz, 1 H, 2-H_a), 3.32 (dd, ²J = 16.6 Hz, ³J = 2.9 Hz, 1 H, 2-H_b), 4.20 (q, ³J = 7.1 Hz, 2 H, CH₂CH₃), 4.42 (s, 2 H, 1'-H), 4.89 (dd, ³J = 2.9, 9.8 Hz, 1 H, 3'-H), 7.51 (m_c, 1 H, 7'-H), 7.67 (m_c, 1 H, 6'-H), 7.79 (d, ³J = 8.2 Hz, 1 H, 8'-H), 7.96 (s, 1 H, 9'-H), 8.05 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H, 5'-H).

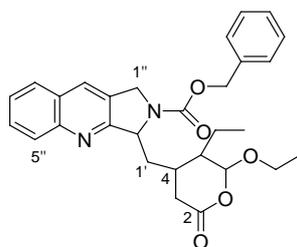
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.20 (CH₃), 39.90 (C-2), 48.97 (C-1'), 59.30 (C-3'), 60.55 (CH₂CH₃), 126.1 (C-7'), 127.5 (C-9'a*), 127.7 (C-8'*), 128.9 (C-5', C-6'), 129.2 (C-9'), 132.4 (C-8'a), 147.9 (C-4'a), 164.9 (C-3'a), 172.3 (CO₂Et).

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 256.1 (33) [M]⁺, 183.1 (23) [M-CO₂Et]⁺, 169.1 (100) [M-CH₂CO₂Et]⁺.

C₁₅H₁₆N₂O₂ (256.30)

4 Durchführung der Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion und anschließende Bildung des Lactams

4.1 4-(2-Benzoyloxycarbonyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-b]chinolin-3-ylmethyl)-6-ethoxy-5-ethyl-tetrahydropyran-2-on (117)



Eine Mischung von **96** (769 mg, 2.22 mmol, 1.00 Äq.), Meldrum-Säure (320 mg, 2.22 mmol, 1.00 Äq.), EDDA (16.0 mg, 89.0 μ mol, 4.00 mol%) und **64** (889 mg, 8.88 mmol, 4.00 Äq.) in Toluol (22 mL) wurde bei 50 °C für 19 h erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde die Reaktionsmischung über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (Pentan/EtOAc = 2:1) gereinigt. Man erhielt das Domino-Produkt **117** (846 mg, 1.73 mmol, 78%) als hellgelben Feststoff.

R_f = 0.19–0.36 (Pentan/EtOAc = 2:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ausgewählt): δ = 3.41–3.62 (m, 1 H, OCH_aH_bCH₃), 3.79–4.02 (m, 1 H, OCH_aH_bCH₃), 4.68–4.88 (m, 1 H, NCH_aH_b) 4.92–5.41 (m, 5 H, NCH_aH_b, CH₂Ph, 3''-H, 6-H), 7.29–7.50 (m, 5 H, 5 \times Ph-H), 7.55 (m_c, 1 H, 7''-H), 7.71 (m_c, 1 H, 6''-H), 7.81 (d, ³J = 7.9 Hz, 1 H, 8''-H), 7.94–8.13 (m, 2 H, 5''-H, 9''-H).

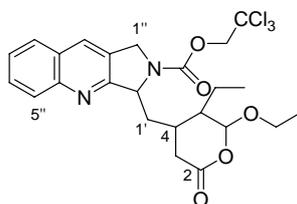
MS (ESI): m/z (%) = 489.2 (100) [M+H]⁺.

C₂₉H₃₂N₂O₅ (488.57)

Ber.: 489.2384 [M+H]⁺

Gef.: 489.2383 (ESI-HRMS)

4.2 4-(2-2,2,2-Trichlor-ethoxycarbonyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*b*]chinolin-3-ylmethyl)-6-ethoxy-5-ethyl-tetrahydropyran-2-on (118)



Eine Lösung des Enolethers **64** (99 mg, 0.99 mmol, 4.5 Äq.) in Toluol (2 mL) wurde zu einer Mischung von EDDA (3 mg), **114** (85 mg, 0.22 mmol, 1.0 Äq.) und Meldrum-Säure (32 mg, 0.22 mmol, 1.0 Äq.) in einem Druckkolben gegeben. Die Reaktion wurde im Ultraschallbad (58 °C) durchgeführt. Nach 5 h Reaktionszeit wurde das Reaktionsgemisch über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (Pentan/EtOAc = 3:1) gereinigt. Man erhielt das Domino-Produkt **118** (76 mg, 0.14 mmol, 65%) als weißen Feststoff.

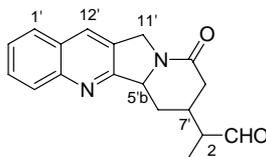
$R_f = 0.25$ (Petan/EtOAc = 3:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ausgewählt): $\delta = 3.43\text{--}3.63$ (m, 1 H, OCH_aH_bCH₃), 3.78–4.02 (m, 1 H, OCH_aH_bCH₃), 4.73–5.42 (m, 6 H, NCH₂, CH₂Cl₃, 3''-H, 6-H), 7.57 (m_c, 1 H, 7''-H), 7.73 (m_c, 1 H, 6''-H), 7.84 (d, ³J = 8.0 Hz, 1 H, 8''-H), 8.02–8.12 (m, 2 H, 5''-H, 9''-H).

MS (ESI): m/z (%) = 531.1 (96), 529.1 (100) [M+H]⁺.

C₂₄H₂₇Cl₃N₂O₅ (529.84)	Ber.:	529.1058	[M+H] ⁺
		531.1028	
	Gef.:	529.1058	(ESI-HRMS)
		531.1028	

4.3 2-(9-Oxo-5b,6,7,8,9,11-hexahydro-indolizino[1,2-*b*]chinolin-7-yl)-butyraldehyd (**61**)



Ausgehend von dem Dominoprodukt 117 über eine Stufe

Eine Suspension von **117** (330 mg, 0.675 mmol, 1.00 Äq.) und Palladium auf Aktivkohle (10% Pd, 72 mg) in Ethanol (30 mL) wurde bei RT unter H₂-Atmosphäre (H₂-Ballon) für 1.5 h gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung über Celite[®] filtriert und die Mutterlauge im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (EtOAc/NEt₃ = 20:1) gereinigt. Man erhielt den Aldehyd **61** (158 mg, 0.512 mmol, 76%) als sehr hellbraunen Feststoff.

Ausgehend von dem Aldehyd 114 über zwei Stufen

Eine Mischung von **64** (84 mg, 0.84 mmol, 2.0 Äq.), EDDA (eine Spatelspitze), **114** (0.16 g, 0.42 mmol, 1.0 Äq.) und Meldrum-Säure (61 mg, 0.42 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (5 mL) wurde bei RT für 3 h gerührt. Konzentration der Reaktionsmischung im Vakuum lieferte das Rohprodukt von **118** (243 mg, 0.46 mmol, 109%) als gelben Feststoff.

Ein Teil des Rohproduktes von **118** (36 mg) wurde zu einer Mischung von Zn-Pulver (186 mg) in THF (3 mL) und Wasser (0.5 mL) gegeben. Nach 2 h Rühren bei RT wurde die Reaktionsmischung bei 40 °C für 8 h erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde Zn-Pulver über Celite[®] abfiltriert und die Mutterlauge im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (Petan/EtOAc = 2:1 → EtOAc) gereinigt. Man erhielt den Aldehyd **61** (7.8 mg, 25 μmol, 41% über zwei Stufen) als sehr hellbraunen Feststoff.

R_f = 0.35 (EtOAc/NEt₃ = 20:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ausgewählt, 4 Diastereomer A:B:C:D = 1:1:1:1): δ = 0.86–1.07 (m, 3 H, CH₃), 1.63–1.92 (m, 2 H, CH₂CH₃), 4.58–4.76 (m, 1 H, 11'-H), 4.85–5.04 (m, 1 H, 5'b-H), 5.15 (d, ²J = 7.8 Hz, 0.25 H, 11'-H, Diastereomer A), 5.21 (d, ²J = 7.7 Hz, 0.25 H, 11'-H, Diastereomer B), 5.31 (d, ²J = 16.3 Hz, 0.50 H, 11'-H, Diastereomer C und D), 7.56 (m_c, 1 H, 2'-H), 7.72 (m_c, 1 H, 3'-H), 7.83 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H, 1'-H), 8.00–8.15 (m, 2 H, 4'-H, 12'-H), 9.67–9.76 (m, 1 H, CHO).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, ausgewählt): δ = 11.33, 11.39, 11.47, 11.64 (CH₃), 19.03, 19.25, 19.79, 19.81 (CH₂CH₃), 161.4, 161.5, 162.0, 162.1 (C-5'a), 168.1, 168.1, 169.6, 169.8 (NCO), 203.4, 203.6, 203.7 (CHO).

MS (ESI): m/z (%) = 331.1 (98) [M+Na]⁺, 309.1 (100) [M+H]⁺.

C₁₉H₂₀N₂O₂ (308.37)

Ber.: 309.1597 [M+H]⁺

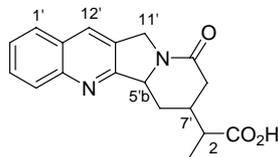
331.1417 [M+Na]⁺

Gef.: 309.1597 (ESI-HRMS)

331.1417

5 Aufbau des Lactonrings und Synthese von Camptothecin

5.1 2-(9-Oxo-5b,6,7,8,9,11-hexahydro-indolizino[1,2-*b*]chinolin-7-yl)-buttersäure (**129**)



Zu einer Mischung von **61** (134 mg, 0.434 mmol, 1.00 Äq.), 2-Methyl-2-buten (3.50 mL) in *tert*-BuOH (8 mL) und Wasser (2 mL) bei RT wurde NaH₂PO₄·H₂O (599 mg, 4.34 mmol, 10.0 Äq.) und NaClO₂ (80% tech., 490 mg, 4.34 mmol, 10.0 Äq.) gegeben. Nach 25 min Rühren wurden 5 mL einer Pufferlösung (pH=7) hingefügt. Die wäßrige Phase wurde mit EtOAc (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels erhielt man die Carbonsäure **129** (122 mg, 0.376 mmol, 90%) als weißen Feststoff.

R_f = 0.31 (EtOAc/HOAc = 30:1).

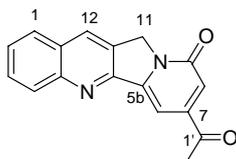
MS (ESI): *m/z* (%) = 325.1 (100) [M+H]⁺.

C₁₉H₂₀N₂O₃ (324.37)

Ber.: 325.1546 [M + H]⁺

Gef.: 325.1547 (ESI-HRMS)

5.2 7-Propionyl-11*H*-indolizino[1,2-*b*]chinolin-9-on (**123**)



Zu einer Lösung des Aldehyds **61** (39 mg, 0.13 mmol, 1.0 Äq.) in 1,4-Dioxan (1.3 mL) wurde DDQ (57 mg, 0.25 mmol, 2.0 Äq.) gegeben. Es wurde nachfolgend bei 50 °C, 80 °C und 100 °C jeweils für 1 h gerührt, wobei sich Niederschlag bildete. Nach Abkühlung auf RT wurde der Niederschlag abfiltriert und mit CH₂Cl₂ gewaschen. Die Mutterlauge wurde im Vakuum konzentriert und der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH = 20:1) gereinigt. Man erhielt zwei Fraktionen bzw. das Keton **123** (12 mg, 41 µmol, 33%) als braunen Feststoff und den Aldehyd **122** (21 mg, 69 µmol, 55%) als hellgelben Feststoff.

$R_f = 0.35$ (CH₂Cl₂/MeOH = 20:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.26 (t, ³J = 7.2 Hz, 3 H, CH₃), 3.01 (q, J = 7.2 Hz, 2 H, CH₂CH₃), 5.24 (s, 2 H, 11-H), 7.16 (d, ⁴J = 1.4 Hz, 1 H, 6-H), 7.60–7.68 (m, 2 H, 8-H, 2-H), 7.81 (m_c, 1 H, 3-H), 7.89 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H, 1-H), 8.20 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H, 4-H), 8.34 (s, 1 H, 12-H).

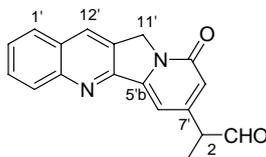
MS (ESI): m/z (%) = 291.1 (100) [M+H]⁺.

C₁₈H₁₄N₂O₂ (290.32)

Ber.: 291.1128 [M+H]⁺

Gef.: 291.1126 (ESI-HRMS)

5.3 2-(9-Oxo-9,11-dihydro-indolizino[1,2-b]chinolin-7-yl)-butyraldehyd (122)



(Durchführung siehe 5.2 bei der Synthese von 123).

$R_f = 0.21$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20:1$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.00$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H, CH_3), 1.82–1.98 (m, 1 H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$), 2.20 (m_c, 1 H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$), 3.46 (m_c, 1 H, 2-H), 5.29 (s, 2 H, 11'-H), 6.62 (d, $^4J = 1.4$ Hz, 1 H, 8'-H), 7.21 (d, $^4J = 1.4$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.66 (m_c, 1 H, 2'-H), 7.83 (m_c, 1 H, 3'-H), 7.94 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, 1'-H), 8.22 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, 4'-H), 8.40 (s, 1 H, 12'-H), 9.76 (d, $^3J = 1.7$ Hz, 1 H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.68$ (CH_3), 22.31 (CH_2CH_3), 49.81 (C-11'), 60.50 (C-2), 101.1 (C-6'), 120.1 (C-8'), 127.9 (C-2'), 128.1 (C-1'), 128.1 (C-12'a*), 128.8 (C-11'a*), 129.6 (C-4'), 130.5 (C-3'), 131.1 (C-12'), 146.4 (C-5'b), 148.8 (C-7'), 150.6 (C-4'a), 152.6 (C-5'a), 161.2 (C-9'), 199.1 (CHO).

MS (ESI): m/z (%) = 327.1 (55) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 305.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (304.34)

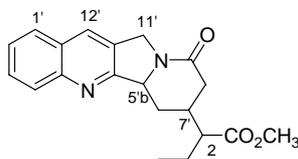
Ber.: 305.1284 $[\text{M}+\text{H}]^+$

327.1104 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Gef.: 305.1284 (ESI-HRMS)

327.1104

5.4 2-(9-Oxo-5b,6,7,8,9,11-hexahydro-indolizino[1,2-*b*]chinolin-7-yl)- buttersäuremethylester (**132**)



Ausgehend von dem Aldehyd **61** über zwei Stufen

Zu einer Mischung von **61** (96 mg, 0.31 mmol, 1.0 Äq.), 2-Methyl-2-buten (2.5 mL) in *tert*-BuOH (6 mL) und Wasser (1.5 mL) bei RT wurde NaH₂PO₄·H₂O (0.43 g, 3.1 mmol, 10 Äq.) und NaClO₂ (80% tech., 0.35 g, 3.1 mmol, 10 Äq.) gegeben. Nach 40 min Rühren wurden 4 mL einer Pufferlösung (pH=7) und Wasser (4 mL) hingefügt. Die wäßrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels erhielt man die Carbonsäure **129** (0.11 mg) als weißen Feststoff.

Die Carbonsäure **129** (0.11 mg) wurde ohne weitere Reinigung in Methanol (2.8 mL) und Toluol (10 mL) aufgenommen. Dann wurde TMS-CHN₂ (2 M in Et₂O, 0.20 mL, 0.40 mmol, 1.3 Äq.) bei RT zugetropft. Nach 45 min Rühren wurde die Reaktionsmischung im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (EtOAc/NEt₃ = 200:9) gereinigt. Man erhielt den Methylester **132** (88 mg, 0.26 mmol, 84% über zwei Stufen).

R_f = 0.38 (EtOAc/NEt₃ = 20:1).

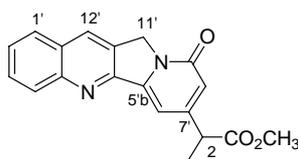
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ausgewählt, 4 Diastereomer A:B:C:D = 1:1:1:1): δ = 0.95 (m_c, 3 H, CH₂CH₃), 1.64–1.89 (m, 2 H, CH₂CH₃), 3.72 (s, 0.75 H, CO₂CH₃, Diastereomer A), 3.74 (s, 0.75 H, CO₂CH₃, Diastereomer B), 3.75 (s, 0.75 H, CO₂CH₃, Diastereomer C), 3.77 (s, 0.75 H, CO₂CH₃, Diastereomer D), 4.66 (m_c, 1 H, 11'-H), 4.83–5.03 (m, 1 H, 5'-b-H), 5.16 (d, ²J = 5.4 Hz, 0.25 H, 11'-H, Diastereomer A), 5.21 (d, ²J = 5.4 Hz, 0.25 H, 11'-H, Diastereomer B), 5.30 (d, ²J = 16.5 Hz, 0.50 H, 11'-H, Diastereomer C und D), 7.56 (m_c, 1 H, 2'-H), 7.72 (m_c, 1 H, 3'-H), 7.83 (d, ³J = 7.9 Hz, 1 H, 1'-H), 8.04–8.12 (m, 2 H, 4'-H, 12'-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, ausgewählt): δ = 11.71, 11.73, 11.75, 11.82 (CH₂CH₃), 22.61, 22.80, 23.06, 23.34 (CH₂CH₃), 161.6, 161.7, 162.2, 162.3 (C-5'a), 168.4, 169.8, 169.9 (NCO), 174.8, 174.9, 175.1 (CO₂CH₃).

MS (ESI): *m/z* (%) = 339.1 (100) [M+H]⁺.

C₂₀H₂₂N₂O₃ (338.40)	Ber.:	339.1703	[M + H] ⁺
		361.1522	[M+Na] ⁺
		377.1262	[M+K] ⁺
	Gef.:	339.1702	(ESI-HRMS)
		361.1521	
		377.1259	

5.5 2-(9-Oxo-9,11-dihydro-indolizino[1,2-*b*]chinolin-7-yl)-buttersäuremethylester (**20**)



Der Methylester **132** (52 mg, 0.16 mmol, 1.0 Äq.) und DDQ (80 mg, 0.35 mmol, 2.2 Äq.) wurden in 1,4-Dioxan (1.5 mL) gelöst. Es wurde bei 60 °C für 40 min erhitzt, wobei sich Niederschlag bildete. Nach Abkühlung auf RT wurde der Niederschlag abfiltriert und mit CH₂Cl₂ gewaschen. Die Mutterlauge wurde im Vakuum konzentriert und der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (EtOAc/NEt₃ = 20:1) gereinigt. Man erhielt den Ester **20** (48 mg, 0.14 mmol, 90%) als hellgelben Feststoff.

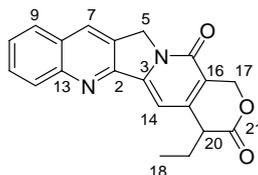
R_f = 0.32 (EtOAc/MeOH = 20:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (t, ³J = 7.3 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.79–1.97 (m, 1 H, CH_aH_bCH₃), 2.05–2.22 (m, 1 H, CH_aH_bCH₃), 3.45 (t, ³J = 7.7 Hz, 1 H, 2-H), 3.69 (s, 3 H, CO₂CH₃), 5.18 (s, 2 H, 11'-H), 6.61 (t, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, 8'-H), 7.27 (d, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, 6'-H), 7.58 (m_c, 1 H, 2'-H), 7.76 (m_c, 1 H, 3'-H), 7.86 (d, ³J = 8.2 Hz, 1 H, 1'-H), 8.16 (d, ³J = 8.6 Hz, 1 H, 4'-H), 8.30 (s, 1 H, 12'-H).

MS (ESI): *m/z* (%) = 335.1 (100) [M+H]⁺.

C₂₀H₁₈N₂O₃ (334.37)	Ber.:	335.1390	[M+H] ⁺
	Gef.:	335.1390	(ESI-HRMS)

5.6 20-Desoxycamptothecin (141)



Eine Mischung von **20** (0.11 g, 0.33 mmol, 1.0 Äq.), konz. Schwefelsäure (66 mg), Paraformaldehyd (78 mg) und Wasser (0.40 mL) in 1,4-Dioxan (11 mL) im Druckkolben wurde bei 95 °C für 17 h erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde halbgesättigte NaCl-Lösung (10 mL) hingefügt und die wäßrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ (10 mL) aufgenommen. Der unlösliche Feststoff wurde abfiltriert und mit CH₂Cl₂ gewaschen. Weitere Trocknung des Feststoffs im Hochvakuum lieferte die Carbonsäure **143** (40 mg, 0.12 mmol, 38%) als gelben Feststoff. Die Mutterlauge wurde konzentriert und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH = 20:1) gereinigt. Man erhielt zwei Fraktionen bzw. das Lacton **141** (26 mg, 78 µmol, 24%) als gelben Feststoff und den Alkohol **142** (8.2 mg, 23 µmol, 7%) als gelbes Öl.

Ein Teil des erhaltenen Lactons **141** (16 mg) wurde wiederum durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (EtOAc/MeOH = 40:1) gereinigt. Somit wurde das Lacton **141** (6.3 mg, 9% bezogen auf das Edukt) in viel reinerer Form gewonnen.

$R_f = 0.33$ (CH₂Cl₂/MeOH = 20:1) oder 0.35 (EtOAc/MeOH = 40:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 (t, ³J = 7.3 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 2.03–2.18 (m, 2 H, CH₂CH₃), 3.64 (t, ³J = 6.6 Hz, 1 H, 20-H), 5.31 (s, 2 H, 5-H), 5.40 (d, ²J = 16.3 Hz, 1 H, 17-H_a), 5.58 (d, ²J = 16.3 Hz, 1 H, 17-H_b), 7.19 (s, 1 H, 14-H), 7.67 (m_c, 1 H, 10-H), 7.84 (m_c, 1 H, 11-H), 7.95 (d, ³J = 8.3 Hz, 1 H, 9-H), 8.22 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H, 12-H), 8.40 (s, 1 H, 7-H).

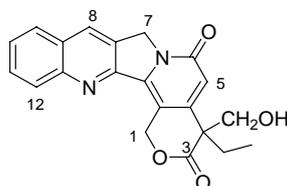
MS (ESI): m/z (%) = 333.1 (100) [M+H]⁺.

C₂₀H₁₆N₂O₃ (332.35)

Ber.: 333.1233 [M+H]⁺

Gef.: 333.1234 (ESI-HRMS)

5.7 4-Ethyl-4-hydroxymethyl-1,7-dihydro-4*H*-2-oxa-6a,13-diazadibenzo[*b,g*]-fluoren-3,6-dion (142)



(Durchführung siehe 5.6 bei der Synthese von 141).

$R_f = 0.23$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20:1$).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1.84–2.01 (m, 1 H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$), 2.06–2.25 (m, 1 H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$), 4.02 (d, $^2J = 10.4$ Hz, 1 H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OH}$), 4.32 (d, $^2J = 10.4$ Hz, 1 H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OH}$), 5.07 (m_c, 2 H, 7-H), 6.13 (d, $^2J = 15.4$ Hz, 1 H, 1- H_a), 6.33 (d, $^2J = 15.4$ Hz, 1 H, 1- H_b), 6.67 (s, 1 H, 5-H), 7.54 (m_c, 1 H, 10-H), 7.65–7.84 (m, 2 H, 9-H, 11-H), 8.03–8.22 (m, 2 H, 8-H, 12-H).

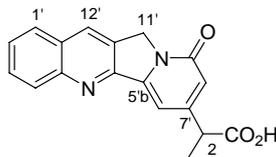
MS (ESI): m/z (%) = 363.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (362.38)

Ber.: 363.1339 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Gef.: 363.1339 (ESI-HRMS)

5.8 2-(9-Oxo-9,11-dihydro-indolizino[1,2-*b*]chinolin-7-yl)-buttersäure (143)



(Durchführung siehe **5.6** bei der Synthese von **141**).

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO): δ = 0.91 (t, 3J = 7.2 Hz, 3 H, CH₃), 1.67–1.86 (m, 1 H, CH_aH_bCH₃), 1.93–2.10 (m, 1 H, CH_aH_bCH₃), 3.48–3.61 (m, 1 H, 2-H), 5.22 (s, 2 H, 11'-H), 6.50 (d, 4J = 1.0 Hz, 1 H, 8'-H), 7.16 (d, 4J = 1.0 Hz, 1 H, 6'-H), 7.70 (m_c, 1 H, 2'-H), 7.85 (m_c, 1 H, 3'-H), 8.07–8.22 (m, 2 H, 1'-H, 4'-H), 8.67 (s, 1 H, 12'-H), 11.98 (br, 1 H, COOH).

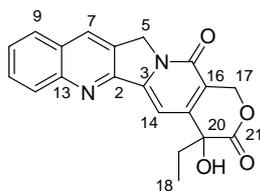
MS (ESI): m/z (%) = 321.1 (100) [M+H]⁺.

C₁₉H₁₆N₂O₃ (320.34)

Ber.: 321.1233 [M+H]⁺

Gef.: 321.1233 (ESI-HRMS)

5.9 (±)-Camptothecin (11)



Zu einer Lösung von **141** (6.3 mg, 19 μmol , 1.00 Äq.), 25%-wäßrige Me_2NH -Lösung (19 mg), CuCl_2 (10 mg) in DMF (1 mL) bei RT wurde Sauerstoff (O_2 -Ballon) für 7 h eingeleitet. Anschließend wurden Wasser (5 mL) und ein Tropfen Salzsäure (5%) gegeben, wobei der pH-Wert bei 4 lag. Die wäßrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (8×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 30:1$) gereinigt. Man erhielt (±)-Camptothecin **11** (2.8 mg, 8.0 μmol , 42%) als gebrochen-weißen Feststoff.

$R_f = 0.18$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 30:1$).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 194.5 nm (4.454), 218.5 (4.527), 252.5 (4.434), 288.5 (3.767), 362.5 (4.243), 377.5 (4.174).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3277 \text{ cm}^{-1}$ (O-H), 2925 (C-H), 1755, 1651, (C=O), 1583, 1500, 1460 (CH_2), 1158, 1100, 1039 (C-O), 788, 767, 724 (CH_2).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.04$ (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3 H, CH_3), 1.90 (m, 2 H, CH_2CH_3), 5.28–5.35 (m, 3 H, 5-H, 17- H_a), 5.78 (d, $^2J = 16.2$ Hz, 1 H, 17- H_b), 7.63–7.70 (m, 2 H, 10-H, 14-H), 7.83 (m, 1 H, 11-H), 7.94 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, 9-H), 8.24 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, 12-H), 8.39 (s, 1 H, 7-H).

MS (ESI): m/z (%) = 349.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

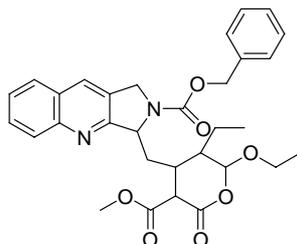
$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (348.35)

Ber.: 349.1182 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Gef.: 349.1183 (ESI-HRMS)

6 Methanolyse-modifizierte Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion und Aufbau des Lactonrings

6.1 4-(2-Benzoyloxycarbonyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*b*]chinolin-3-ylmethyl)-6-ethoxy-5-ethyl-3-methyloxycarbonyl-tetrahydropyran-2-on (146)



Zu einer Suspension von **96** (262 mg, 0.756 mmol, 1.00 Äq.) und EDDA (6 mg) in Methanol (7 mL) in einem Druckkolben wurden Meldrum-Säure (109 mg, 0.756 mmol, 1.00 Äq.) und eine Lösung des Enolethers **64** (227 mg, 2.27 mmol, 3.00 Äq.) in Methanol (0.5 mL) gegeben. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch bei 55 °C für 3 h gerührt. Nach Abkühlung auf RT wurde die Reaktionsmischung im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (Pentan/EtOAc = 2.5:1) gereinigt. Man erhielt **146** (316 mg, 0.578 mmol, 76%) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.31-0.46$ (Pentan/EtOAc = 2:1).

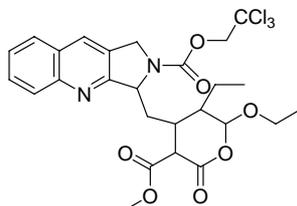
MS (ESI): m/z (%) = 547.2 (100) $[M+H]^+$.

C₃₁H₃₄N₂O₇ (546.61)

Ber.: 547.2438 $[M+H]^+$

Gef.: 547.2437 (ESI-HRMS)

6.2 4-(2-2,2,2-Trichlor-ethoxycarbonyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*b*]chinolin-3-ylmethyl)-6-ethoxy-5-ethyl-3-methyloxycarbonyl-tetrahydropyran-2-on (126)



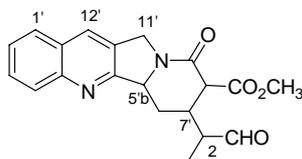
Eine Mischung von **114** (98 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äq.), Meldrum-Säure (39 mg, 0.27 mmol, 1.1 Äq.), EDDA (4 mg), **64** (0.10 g, 1.0 mmol, 4.0 Äq.), Methylorthoacetat (63 μ L, 0.50 mmol, 2.0 Äq.) in Methanol (2.5 mL) wurde bei 45 °C für 2 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (Pentan/EtOAc = 2.5:1) gereinigt. Man erhielt **126** (126 mg, 0.214 mmol, 85%) als weißen Feststoff.

R_f = 0.33–0.52 (Pentan/EtOAc = 2:1).

MS (ESI): m/z (%) = 589.1 (96), 587.1 (100) $[M+H]^+$.

C₂₆H₂₉Cl₃N₂O₇ (587.88)	Ber.:	587.1113, 589.1083	$[M+H]^+$
		609.0932, 611.0903	$[M+Na]^+$
	Gef.:	587.1112, 589.1082	(ESI-HRMS)
		609.0931, 611.0902	

6.3 2-(9-Oxo-8-methyloxycarbonyl-5b,6,7,8,9,11-hexahydro-indolizino[1,2-*b*]-chinolin-7-yl)-butyraldehyd (**62**)



Ausgehend von **146**

Eine Suspension von **146** (316 mg, 0.578 mmol, 1.00 Äq.) und Palladium auf Aktivkohle (10% Pd, 62 mg) in Ethanol (25 mL) wurde bei RT unter H₂-Atmosphäre (H₂-Ballon) für 2 h gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung über Celite[®] filtriert und die Mutterlauge im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (Pentan/EtOAc = 1:2) gereinigt. Man erhielt den Aldehyd **62** (152 mg, 0.415 mmol, 72%) als weißen Feststoff.

Ausgehend von **126**

Eine Mischung von **126** (80 mg, 0.14 mmol, 1.0 Äq.), aktiviertem Zn-Pulver⁷² (150 mg), Essigsäure (40 mg, 0.67 mmol, 4.9 Äq.) in THF (8 mL) wurde bei RT für 30 min gerührt. Anschließend wurde Wasser (0.10 mL) hingefügt und für 30 min gerührt. Dann wurden Wasser (0.10 mL) und zwei Tropfen Essigsäure zugegeben und weiter bei RT für 30 min gerührt. Nach Zugabe von K₂CO₃ (0.20 g) wurde die Reaktionsmischung über Celite[®] filtriert und die Mutterlauge im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (Pentan/EtOAc = 1:2) gereinigt. Man erhielt den Aldehyd **62** (32 mg, 0.087 mmol, 64%) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.24\text{--}0.29$ (Pentan/EtOAc = 1:2).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ausgewählt): $\delta = 0.99\text{--}1.10$ (m, 3 H, CH₂CH₃), 3.80–3.85 (m, 3 H, CO₂CH₃), 4.65–4.80 (m, 1 H, 11'-H_a), 4.87–5.35 (m, 2 H, 11'-H_b, 7'-H), 7.57 (m_c, 1 H, 2'-H), 7.73 (m_c, 1 H, 3'-H), 7.84 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H, 1'-H), 8.03–8.11 (m, 2 H, 4'-H, 12'-H), 9.66–9.79 (m, 1 H, CHO).

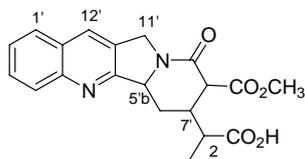
MS (ESI): m/z (%) = 367.1 (100) [M+H]⁺.

C₂₁H₂₂N₂O₄ (366.41)

Ber.: 367.1652 [M+H]⁺

Gef.: 367.1652 (ESI-HRMS)

6.4 2-(9-Oxo-8-methyloxycarbonyl-5b,6,7,8,9,11-hexahydro-indolizino[1,2-*b*]-chinolin-7-yl)-buttersäure (147)



Zu einer Mischung von **62** (151 mg, 0.412 mmol, 1.00 Äq.), 2-Methyl-2-buten (3.50 mL) in *tert*-BuOH (8 mL) und Wasser (2 mL) bei RT wurde NaH₂PO₄·H₂O (569 mg, 4.12 mmol, 10.0 Äq.) und NaClO₂ (80% tech., 466 mg, 4.12 mmol, 10.0 Äq.) gegeben. Nach 25 min Rühren wurden 5 mL einer Pufferlösung (pH=7) hingefügt. Die wäßrige Phase wurde mit EtOAc (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (40 mL) und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels erhielt man die Carbonsäure **147** (157 mg, 0.412 mmol, 100%) als weißen Feststoff.

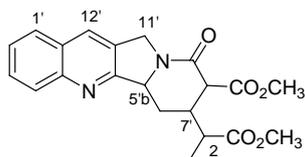
MS (ESI): m/z (%) = 383.1 (100) [M+H]⁺.

C₂₁H₂₂N₂O₅ (382.41)

Ber.: 383.1601 [M+H]⁺

Gef.: 383.1600 (ESI-HRMS)

6.5 2-(9-Oxo-8-methyloxycarbonyl-5b,6,7,8,9,11-hexahydro-indolizino[1,2-*b*]-chinolin-7-yl)-buttersäuremethylester (148)



Zu einer Suspension von **147** (14 mg, 44 µmmol, 1.0 Äq.) in Methanol (0.4 mL) und Toluol (1.4 mL) bei RT wurde TMS-CHN₂ (2.0 M in Et₂O, 26 µL, 53 µmol, 1.2 Äq.) gegeben. Nach 1 h Rühren wurde die Reaktionsmischung im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde

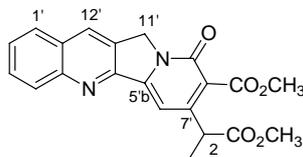
durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (Pentan/EtOAc = 1:2) gereinigt. Man erhielt **148** (11 mg, 33 μ mol, 76%) als weißen Feststoff.

R_f = 0.33–0.36 (Pentan/EtOAc = 1:2).

MS (ESI): m/z (%) = 397.1 (100) $[M+H]^+$.

C₂₂H₂₄N₂O₅ (396.44)	Ber.:	397.1758	$[M+H]^+$
		419.1577	$[M+Na]^+$
	Gef.:	397.1758	(ESI-HRMS)
		419.1577	

6.6 2-(8-Methyloxycarbonyl-9-oxo-9,11-dihydro-indolizino[1,2-*b*]chinolin-7-yl)-buttersäuremethylester (**157**)



Eine Mischung von **148** (10 mg, 25 μ mol, 1.0 Äq.) und DDQ (13 mg, 55 μ mol, 2.2 Äq.) in 1,4-Dioxan (0.6 mL) im Druckkolben wurde bei 60 °C für 70 min gerührt, wobei sich Niederschlag bildete. Nach Abkühlung auf RT wurde der Niederschlag abfiltriert und mit CH₂Cl₂ gewaschen. Die Mutterlauge wurde im Vakuum konzentriert und der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (EtOAc/NEt₃ = 40:1) gereinigt. Man erhielt **157** (5.0 mg, 13 μ mol, 51%) als hellgelben Feststoff.

R_f = 0.40 (EtOAc/NEt₃ = 20:1).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ) = 194.5 nm (4.531), 217.5 (4.614), 253.0 (4.516), 288.0 (3.828), 365.0 (4.331), 378.0 (4.277).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2953 cm⁻¹ (C-H), 1734, 1653, 1606 (C=O), 1531, 1433, 1403 (CH₃), 1169, 1128 (C-O), 785, 758, 725 (CH₃).

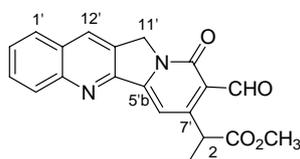
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (t, ³*J* = 7.7 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.87–2.05 (m, 1 H, 3-H_a), 2.15–2.32 (m, 1 H, 3-H_b), 3.72 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.77 (t, ³*J* = 7.7 Hz, 1 H, 2-H), 3.99

(s, 3 H, Pyridon-CO₂CH₃), 5.25 (s, 2 H, 11'-H), 7.40 (s, 1 H, 6'-H), 7.65 (m_c, 1 H, 2'-H), 7.82 (m_c, 1 H, 3'-H), 7.92 (d, ³J = 8.2 Hz, 1 H, 1'-H), 8.22 (d, ³J = 8.6 Hz, 1 H, 4'-H), 8.37 (s, 1 H, 12'-H).

MS (ESI): *m/z* (%) = 415.1 (100) [M+Na]⁺.

C₂₂H₂₀N₂O₅ (392.40)	Ber.:	393.1445	[M+H] ⁺
		415.1264	[M+Na] ⁺
		431.1003	[M+K] ⁺
	Gef.:	393.1444	(ESI-HRMS)
		415.1263	
		431.1003	

6.7 2-(8-Formyl-9-oxo-9,11-dihydro-indolizino[1,2-*b*]chinolin-7-yl)-buttersäure-methylester (**158**)



Zu einer Lösung von **157** (8.4 mg, 21 μmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (2 mL) bei -78 °C wurde DIBAL-H (1.0 M in Dichlormethan, 20 μL, 20 μmol, 0.95 Äq.) tropfenweise gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 50 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde eine verdünnte Lösung von DIBAL-H (1.0 M in Dichlormethan, 26 μL, 26 μmol, 1.2 Äq.) in Dichlormethan (0.2 mL) tropfenweise gegeben. Nach 1 h Rühren bei -78 °C wurde DIBAL-H (1.0 M in Dichlormethan, 26 μL, 26 μmol, 1.2 Äq.) zugetropft und weiter für 50 min bei dieser Temperatur gerührt. Durch Zugabe von Methanol (0.1 mL) und Wasser (4 mL) wurde die Reaktion beendet. Die Mischung wurde dann auf RT erwärmt und die wäßrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (EtOAc/Methanol = 20:1) gereinigt. Man erhielt den Aldehyd **158** (0.40 mg, 1.1 μmol, 5%) als gelben Feststoff.

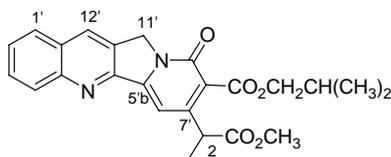
$R_f = 0.59$ (EtOAc/Methanol = 20:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99$ (t, $^3J = 7.6$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1.80–1.98 (m, 1 H, 3- H_a), 2.17–2.34 (m, 1 H, 3- H_b), 3.71 (s, 3 H, CO_2CH_3), 5.22 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H, 2-H), 5.34 (s, 2 H, 11'-H), 7.41 (s, 1 H, 6'-H), 7.70 (m_c, 1 H, 2'-H), 7.86 (m_c, 1 H, 3'-H), 7.97 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1 H, 1'-H), 8.26 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 1 H, 4'-H), 8.44 (s, 1 H, 12'-H) 10.67 (s, 1 H, CHO).

MS (ESI): m/z (%) = 363.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (362.38)	Ber.:	363.1339	$[\text{M}+\text{H}]^+$
		385.1158	$[\text{M}+\text{Na}]^+$
	Gef.:	363.1341	(ESI-HRMS)
		385.1159	

6.8 2-(8-Isobutyloxycarbonyl-9-oxo-9,11-dihydro-indolizino[1,2-b]chinolin-7-yl)-buttersäuremethylester (160)



Zu einer Lösung von DIBAL-H (1.0 M in Dichlormethan, 45 μL , 45 μmol , 2.1 Äq) in Dichlormethan (1.0 mL) bei -78 °C wurde eine Lösung von **157** (8.4 mg, 21 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (1 mL) gegeben. Nach 85 min Rühren bei dieser Temperatur wurde die Reaktionsmischung nachfolgend bei 0 °C und RT jeweils für 1 h gerührt. Durch Zugabe von wässriger 1%-HCl-Lösung (3 mL) wurde die Reaktion beendet. Die wäßrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} = 1:2$) gereinigt. Man erhielt zwei Fraktionen bzw. **160** (6.0 mg, 14 μmol , 66%) als hellgelben Feststoff und das Edukt **157** (2.6 mg, 6.6 μmol , 31%) als hellgelben Feststoff.

$R_f = 0.53$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} = 1:3$).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 195.5 nm (4.487), 217.5 (4.592), 253.0 (4.497), 288.0 (3.838), 365.0 (4.319), 378.5 (4.261).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2962 \text{ cm}^{-1}$ (C-H), 1737, 1657, 1611 (C=O), 1535, 1458, 1405 (CH_3), 1170, 1126 (C-O), 786, 757, 725 (CH_3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97$ (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1.04 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.87–2.03 (m, 1 H, 3- H_a), 2.03–2.32 (m, 2 H, 3- H_b , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.63–3.84 (m, 4 H, CO_2CH_3 , 2-H), 4.21 (m_c, 2 H, CO_2CH_2), 5.26 (s, 2 H, 11'-H), 7.40 (s, 1 H, 6'-H), 7.66 (m_c, 1 H, 2'-H), 7.83 (m_c, 1 H, 3'-H), 7.92 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1 H, 1'-H), 8.22 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, 4'-H), 8.37 (s, 1 H, 12'-H).

MS (ESI): m/z (%) = 435.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ (434.48)

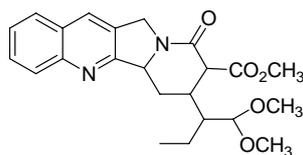
Ber.: 435.1914 $[\text{M}+\text{H}]^+$

457.1732 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Gef.: 435.1915 (ESI-HRMS)

457.1734

6.9 8-Methyloxycarbonyl-7-(1-dimethoxymethyl-propyl)-5b,7,8,11-tetrahydro-6H-indolizino[1,2-b]chinolin-9-on (151)

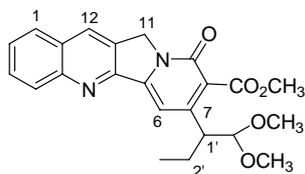


Eine Mischung von **62** (10 mg, 27 μmol , 1.0 Äq.), $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (eine Spatelspitze), Methylorthoformat (3.5 mg, 33 μmol , 1.2 Äq.) in Methanol (1 mL) im Druckkolben wurde bei 60 °C für 3.5 h gerührt. Durch Zugabe von wässriger 5%- NaHCO_3 -Lösung (5 mL) wurde die Reaktion beendet. Die wäßrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (Pentan/EtOAc = 1:1) gereinigt. Man erhielt das Acetal **151** (6.0 mg, 15 μmol , 54%) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.24\text{--}0.28$ (Petan/EtOAc = 1:1).

$C_{23}H_{28}N_2O_5$ (412.48).

6.10 8-Methyloxycarbonyl-7-(1-dimethoxymethyl-propyl)-11H-indolizino[1,2-*b*]-chinolin-9-on (152)



Eine Mischung von **151** (14 mg, 34 μmol , 1.0 Äq.) und DDQ (15 mg, 68 μmol , 2.0 Äq.) in 1,4-Dioxan (2 mL) wurde bei 65 °C für 1 h gerührt, wobei sich Niederschlag bildete. Nach Abkühlung auf RT wurde der Niederschlag abfiltriert und mit CH_2Cl_2 gewaschen. Die Mutterlauge wurde im Vakuum konzentriert und der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (EtOAc/ $\text{NEt}_3 = 20:1$) gereinigt. Man erhielt **152** (11 mg, 27 μmol , 79%) als hellgelben Feststoff.

$R_f = 0.38$ (EtOAc/ $\text{NEt}_3 = 20:1$).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.87$ (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1.70–1.88 (m, 1 H, 2'- H_a), 1.88–2.06 (m, 1 H, 2'- H_b), 3.04–3.16 (m, 1 H, 1'-H), 3.32 (s, 3 H, OCH_3), 3.41 (s, 3 H, OCH_3), 3.96 (s, 3 H, CO_2CH_3), 4.58 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 1 H, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 5.28 (s, 2 H, 11-H), 7.34 (s, 1 H, 6-H), 7.66 (m_c, 1 H, 2-H), 7.83 (m_c, 1 H, 3-H), 7.93 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1 H, 1-H), 8.23 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H, 4-H), 8.38 (s, 1 H, 12-H).

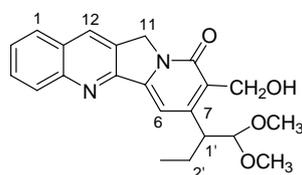
MS (ESI): m/z (%) = 431.1 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

$C_{23}H_{24}N_2O_5$ (408.45)

Ber.:	409.1758	$[\text{M}+\text{H}]^+$
	431.1577	$[\text{M}+\text{Na}]^+$
	447.1316	$[\text{M}+\text{K}]^+$

Gef.:	409.1757 (ESI-HRMS)
	431.1576
	447.1316

6.11 8-Hydroxymethyl-7-(1-dimethoxymethyl-propyl)-11*H*-indolizino[1,2-*b*]-chinolin-9-on (**154**)



Zu einer Lösung von **152** (11 mg, 27 μmol , 1.0 \AA q.) in Dichlormethan (1.5 mL) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde DIBAL-H (1.0 M in DCM, 54 μL , 54 μmol , 2.0 \AA q.) tropfenweise gegeben. Es wurde bei dieser Temperatur für 1.5 h gerührt. Anschließend wurden Methanol (2 mL) und NaBH_4 (12 mg, 0.32 mmol, 12 \AA q.) gegeben. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt und für 40 min gerührt. Durch Zugabe von Natronlauge (1 N, 5 mL) wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 ($3 \times 10\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (EtOAc/MeOH = 20:1) gereinigt. Man erhielt zwei Fraktionen bzw. den Alkohol **154** (7.3 mg, 19 μmol , 71%) als gelben Feststoff und das Edukt **152** (0.70 mg, 1.7 μmol , 6%) als hellgelben Feststoff.

$R_f = 0.20$ (EtOAc/MeOH = 30:1).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 197.5 nm (4.466), 220.5 (4.529), 244.5 (4.419), 252.5 (4.455), 290.0 (3.826), 332.5 (3.916), 367.5 (4.252).

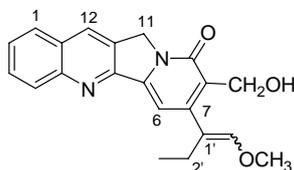
IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3355\text{ cm}^{-1}$ (O-H), 2961 (C-H), 1653 (C=O), 1589, 1455, 1401 (CH_3 , CH_2), 1143, 1066 (C-O), 754, 724 (CH_3 , CH_2).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.84 (t, ³J = 7.0 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.71–1.91 (m, 1 H, 2'-H_a), 1.91–2.10 (m, 1 H, 2'-H_b), 3.23–3.38 (m, 4 H, 1'-H, OCH₃), 3.45 (s, 3 H, OCH₃), 4.00 (m_c, 1 H, OH), 4.58 (d, ³J = 7.4 Hz, 1 H, CH(OCH₃)₂), 4.69–4.80 (m, 1 H, CH_aH_bOH), 4.89–5.01 (m, 1 H, CH_aH_bOH), 5.27 (s, 2 H, 11-H), 7.30 (s, 1 H, 6-H), 7.64 (m_c, 1 H, 2-H), 7.81 (m_c, 1 H, 3-H), 7.92 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H, 1-H), 8.22 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H, 4-H), 8.36 (s, 1 H, 12-H).

MS (ESI): *m/z* (%) = 381.1 (100) [M+H]⁺.

C₂₂H₂₄N₂O₄ (380.44)	Ber.:	381.1808	[M+H] ⁺
		403.1628	[M+Na] ⁺
	Gef.:	381.1808	(ESI-HRMS)
		403.1628	

6.12 8-Hydroxymethyl-7-(1-methoxymethylen-propyl)-11H-indolizino[1,2-*b*]-chinolin-9-on (**155**)



Eine Mischung von **154** (3.2 mg, 8.4 μmol, 1.0 Äq.) und LiBF₄ (6.7 mg, 71 μmol, 8.5 Äq.) in CH₃CN/H₂O (50:1, 0.3 mL) wurde bei RT für 30 min und danach bei 65 °C für 70 min gerührt. Nach leichter Abkühlung wurden LiBF₄ (5.8 mg, 62 μmol, 7.4 Äq.) und ein Mischung von CH₃CN/H₂O (50:1, 0.1 mL) zugegeben. Dann wurde die Reaktionsmischung bei 65 °C für 30 min gerührt. Durch Zugabe von wässriger 5%-NaHCO₃-Lösung (1 mL) wurde die Reaktion beendet. Die wäßrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (EtOAc/NEt₃ = 40:3 → EtOAc/MeOH = 20:1) gereinigt. Man erhielt zwei Fraktionen bzw. den Enolether **155** (1.7 mg, 5.0 μmol, 60%) als weißen Feststoff und das Lactol **156** (1.1 mg, 3.3 μmol, 40%) als hellgelben Feststoff.

$R_f = 0.31$ (EtOAc/NEt₃ = 20:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, Z/E-Isomer = 0.5:0.5): $\delta = 1.04$ – 1.17 (m, 3 H, CH₂CH₃), 1.72 – 1.87 (m, 1.5 H, 2'-H, Isomer A und 2'-H_a, Isomer B), 2.62 (m_c, 0.5 H, 2'-H_b, Isomer B), 2.89 (s_{br}, 1 H, OH), 3.50 (s, 1.5 H, OCH₃, Isomer A), 3.54 (s, 1.5 H, OCH₃, Isomer B), 4.65 (dd, ³J = 1.4 Hz, ²J = 17.1 Hz, 0.5 H, CH_aH_bOH, Isomer A), 4.77 – 4.95 (m, 2.5 H, CH_aH_bOH, Isomer A und CHOCH₃), 5.25 (s, 2 H, 11-H), 7.19 (s, 0.5 H, 6-H, Isomer A), 7.32 (s, 0.5 H, 6-H, Isomer B), 7.63 (m_c, 1 H, 2-H), 7.81 (m_c, 1 H, 3-H), 7.92 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H, 1-H), 8.20 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H, 4-H), 8.35 (s, 1 H, 12-H).

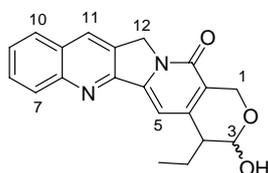
MS (ESI): m/z (%) = 349.1 (100) [M+H]⁺.

C₂₁H₂₀N₂O₃ (348.40)

Ber.: 349.1546 [M+H]⁺

Gef.: 349.1547 (ESI-HRMS)

6.13 4-Ethyl-3-hydroxy-1,3,4,12-tetrahydro-2-oxa-6,12a-diaza-dibenzo[*b,h*]-fluoren-13-on (156)



Ausgehend von dem Alkohol 154

(Durchführung siehe 6.12 bei der Synthese von 155)

Ausgehend von dem Aldehyd 158

Zu einer Suspension des Aldehyds **158** (0.4 mg, 1 μ mol, 1 \ddot{A} q.) in Methanol (1 mL) bei 0 °C wurde NaBH₄ (1mg) gegeben. Nach 30 min Rühren bei dieser Temperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von wässriger 1%-HCl-Lösung (2 mL) beendet. Die wäßrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 \times 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels erhielt man das Lactol **156** (0.4 mg, 1 μ mol, quant.)

$R_f = 0.13$ (EtOAc/ $\text{NEt}_3 = 20:1$) oder 0.22 (EtOAc/MeOH = 40:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.07$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1.80 (m_c, 1 H, CH_2CH_3), 2.67 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 1 H, 4-H), 2.97 (s_{br}, 1 H, OH), 4.85 (m_c, 2 H, 1-H), 5.24 (s, 2 H, 12-H), 5.35–5.44 (m, 1 H, 3-H), 7.19 (s, 1 H, 5-H), 7.63 (m_c, 1 H, 9-H), 7.80 (m_c, 1 H, 8-H), 7.91 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, 10-H), 8.20 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, 7-H), 8.34 (s, 1 H, 11-H).

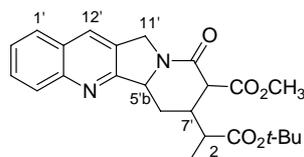
MS (ESI): m/z (%) = 335.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (334.37)

Ber.: 335.1390 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Gef.: 335.1390 (ESI-HRMS)

6.14 2-(9-Oxo-8-methyloxycarbonyl-5b,6,7,8,9,11-hexahydro-indolizino[1,2-*b*]-chinolin-7-yl)-buttersäure-*tert*-butylester (161)



Zu einer Suspension von **147** (41 mg, 0.11 mmol, 1.0 Äq.) und DMAP (3.9 mg, 32 μmol , 0.30 Äq.) in *tert*-BuOH (1.5 mL) bei RT wurde Boc_2O (46 μL , 0.21 mmol, 2.0 Äq.) zuge tropft. Es wurde bei dieser Temperatur für 20 h gerührt. Anschließend wurde innerhalb von 5 h Boc_2O (0.2 mL, 0.93 mmol, 8.5 Äq.) in 4 Portionen gegeben. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (Pentan/EtOAc = 1:1) gereinigt. Man erhielt **161** (24 mg, 54 μmol , 50%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.32$ (Petan/EtOAc = 1:1).

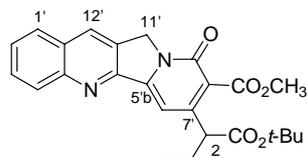
MS (ESI): m/z (%) = 439.2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ (438.52)

Ber.: 439.2227 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Gef.: 439.2226 (ESI-HRMS)

6.15 2-(8-Methyloxycarbonyl-9-oxo-9,11-dihydro-indolizino[1,2-*b*]chinolin-7-yl)-buttersäure-*tert*-butylester (162)



Eine Mischung von **161** (24 mg, 54 μmol , 1.0 Äq.) und DDQ (27 mg, 0.12 mmol, 2.2 Äq.) in 1,4-Dioxan (1.0 mL) wurde bei 70 °C für 2 h gerührt, wobei sich Niederschlag bildete. Nach Abkühlung auf RT wurde der Niederschlag abfiltriert und mit CH_2Cl_2 gewaschen. Die Mutterlauge wurde im Vakuum konzentriert und der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{NEt}_3 = 5:1:0.25$) gereinigt. Man erhielt den *tert*-Butylester **162** (9.0 mg, 21 μmol , 38%) als gelben Feststoff.

$R_f = 0.21$ (Petan/EtOAc = 1:2).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98$ (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1.44 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.88–2.02 (m, 1 H, 3- H_a), 2.14–2.29 (m, 1 H, 3- H_b), 3.66 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H, 2-H), 3.99 (s, 3 H, CO_2CH_3), 5.23 (s, 2 H, 11'-H), 7.45 (s, 1 H, 6'-H), 7.64 (m_c, 1 H, 2'-H), 7.81 (m_c, 1 H, 3'-H), 7.90 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1 H, 1'-H), 8.20 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, 4'-H), 8.35 (s, 1 H, 12'-H).

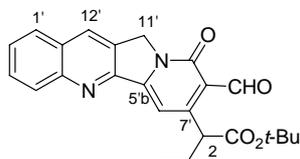
MS (ESI): m/z (%) = 435.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ (434.48)

Ber.: 435.1914 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Gef.: 435.1915 (ESI-HRMS)

6.16 2-(8-Formyl-9-oxo-9,11-dihydro-indolizino[1,2-*b*]chinolin-7-yl)- buttersäure-*tert*-butylester (163)



Zu einer Lösung von **162** (8.4 mg, 19 μmol , 1.0 Äq.) in DME (0.6 mL) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde eine verdünnte DIBAL-H-Lösung (0.4 M in Hexan/DME (2:3), 0.15 mL, 60 μmol , 3.1 Äq.) zugetropft. Nach 80 min Rühren bei dieser Temperatur wurde DIBAL-H (0.4 M in Hexan/DME (2:3), 0.27 mL, 0.11 mmol, 5.6 Äq.) gegeben und weiter für 75 min gerührt. Durch Zugabe von MeOH (0.5 mL) und Wasser (2 mL) wurde die Reaktion beendet. Nach Erwärmung auf RT wurde die Reaktionsmischung mit wässriger 5%-HCl-Lösung (5 mL) versetzt und die wäßrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 ($3 \times 10\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger 5%- NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} = 3:1 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 15:1$) gereinigt. Man erhielt zwei Fraktionen bzw. den Aldehyd **163** (2.0 mg, 4.9 μmol , 26%) als gelben Feststoff und den Alkohol **164** (4.0 mg, 9.8 μmol , 51%) als gelbes Öl.

$R_f = 0.38$ (Petan/EtOAc = 1:2).

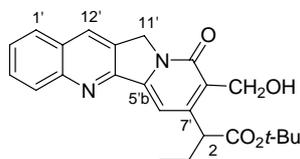
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.00$ (t, $^3J = 7.4\text{ Hz}$, 3 H, CH_2CH_3), 1.44 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.79–1.95 (m, 1 H, 3- H_a), 2.12–2.30 (m, 1 H, 3- H_b), 5.06 (t, $^3J = 7.1\text{ Hz}$, 1 H, 2-H), 5.34 (s, 2 H, 11'-H), 7.47 (s, 1 H, 6'-H), 7.70 (m_c, 1 H, 2'-H), 7.85 (m_c, 1 H, 3'-H), 7.95 (d, $^3J = 8.1\text{ Hz}$, 1 H, 1'-H), 8.26 (d, $^3J = 8.6\text{ Hz}$, 1 H, 4'-H), 8.44 (s, 1 H, 12'-H), 10.67 (s, 1 H, CHO).

MS (ESI): m/z (%) = 405.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ (404.46)

Ber.:	405.1808	$[\text{M}+\text{H}]^+$
	427.1628	$[\text{M}+\text{Na}]^+$
	443.1367	$[\text{M}+\text{K}]^+$
Gef.:	405.1809	(ESI-HRMS)
	427.1628	
	443.1367	

6.17 2-(8-Hydroxymethyl-9-oxo-9,11-dihydro-indolizino[1,2-*b*]chinolin-7-yl)-buttersäure-*tert*-butylester (164)



(Durchführung siehe **6.16** bei der Synthese von **163**)

$R_f = 0.28$ (EtOAc/MeOH = 40:1).

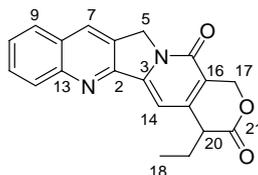
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98$ (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1.43 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.82–1.98 (m, 1 H, 3- H_a), 2.19–2.34 (m, 1 H, 3- H_b), 3.90 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 1 H, 2-H), 4.87 (m_c, 2 H, CH_2OH), 5.28 (s, 2 H, 11'-H), 7.47 (s, 1 H, 6'-H), 7.64 (m_c, 1 H, 2'-H), 7.81 (m_c, 1 H, 3'-H), 7.91 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1 H, 1'-H), 8.22 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, 4'-H), 8.36 (s, 1 H, 12'-H).

MS (ESI): m/z (%) = 407.2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ (406.47)

Ber.:	407.1965	$[\text{M}+\text{H}]^+$
	429.1784	$[\text{M}+\text{Na}]^+$
	445.1524	$[\text{M}+\text{K}]^+$
Gef.:	407.1965	(ESI-HRMS)
	429.1784	
	445.1524	

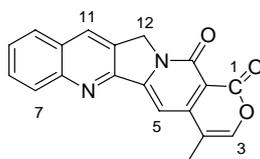
6.18 20-Desoxycamptothecin (**141**)



*Direkte Synthese von **141** ausgehend von **162***

Zu einer Lösung von **162** (9.0 mg, 21 μmol , 1.0 Äq.) in DME (0.6 mL) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde eine auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlte verdünnte DIBAL-H-Lösung (0.4 M in Hexan/DME (2:3), 0.50 mL, 0.20 mmol, 9.5 Äq.) innerhalb von 10 min zugetropft. Nach 50 min Rühren bei dieser Temperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von MeOH (0.4 mL), Wasser (2 mL) und gesättigter Na-K-Tartrat-Lösung (2 mL) beendet. Nach Erwärmung auf RT wurde die wäßrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 ($2 \times 15\text{ mL}$) extrahiert und dann mit Natronlauge (1 N, 3 mL) versetzt. Dann wurde die wässrige Phase wieder mit CH_2Cl_2 ($2 \times 5\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in *tert*-BuOH (2 mL) aufgenommen und mit NaBH_4 (2.8 mg) versetzt. Nach 30 min bei RT wurde die Reaktion durch Zugabe von wässriger 5% NaHCO_3 -Lösung (5 mL) beendet. Die wäßrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 ($3 \times 15\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in TFA (1 mL) aufgenommen und bei RT für 70 min gerührt. Dann wurde Toluol (25 mL) zur azeotropen Entfernung von TFA gegeben. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 30:1$) gereinigt. Man erhielt **141** (3.3 mg, 10 μmol , 48%) als gelben Feststoff.

(Spektroskopische Dateien von **141** siehe 5.6 bei der Synthese von **141**)

6.19 4-Ethyl-12*H*-2-oxa-6,12a-diaza-dibenzo[*b,h*]fluoren-1,13-dion (165)

Eine Mischung von **62** (58 mg, 0.16 mmol, 1.0 Äq.) und DDQ (72 mg, 0.32 mmol, 2.0 Äq.) in 1,4-Dioxan (1.6 mL) wurde bei 55 °C für 1 h gerührt, wobei sich Niederschlag bildete. Nach Abkühlung auf RT wurde der Niederschlag abfiltriert und mit 1,4-Dioxan gewaschen. Die Mutterlauge wurde im Vakuum konzentriert und der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (EtOAc/NEt₃ = 20:1) gereinigt. Man erhielt **165** (21 mg, 64 µmol, 40%) als hellgelben Feststoff.

R_f = 0.19 (EtOAc/NEt₃ = 20:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.35 (t, ³J = 7.5 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 2.68 (q, 1 H, CH₂CH₃), 5.39 (s, 2 H, 12-H), 7.32 (s, 1 H, 3-H*), 7.35 (s, 1 H, 5-H*), 7.72 (m_c, 1 H, 9-H), 7.87 (m_c, 1 H, 8-H), 7.97 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H, 10-H), 8.27 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H, 7-H), 8.43 (s, 1 H, 11-H).

MS (ESI): *m/z* (%) = 353.0 (20) [M+Na]⁺, 331.1 (100) [M+H]⁺.

C₂₀H₁₄N₂O₃ (330.34)

Ber.: 331.1077 [M+H]⁺

353.0896 [M+Na]⁺

Gef.: 331.1078 (ESI-HRMS)

353.0897

VII ANHANG

1 Verwendete Abkürzungen und Akronyme

Ac	Acetyl
APT	attached proton test
aq.	wässrig(e)
Äq.	Äquivalente
Ber.	Berechnet
Bn	Benzyl
(BOC) ₂ O	Di- <i>tert</i> -Butyldicarbonat
bzg.	bezogen
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAN	Ammoniumcer-IV-nitrat (NH ₄) ₂ [Ce(NO ₃) ₆]
Cbz	Benzyloxycarbonyl
Cbz-Cl	Benzylchlorformiat
COSY	Correlation Spectroscopy
CPT	Camptothecin
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis (diastereomeric ratio)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	1,2-Dichlorethan
DCI	Direkte Chemische Ionisation
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N, N'</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDDA	Ethylendiammoniumdiacetat
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	Elektronenspray-Ionisation
Et	Ethyl
EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess)
EWG	Elektronenziehende Gruppe

FMO	Grenzmolekülorbital (Frontier Molecular Orbital)
Gef.	gefunden
gesätt.	gesättigt
h	Stunde(n)
HOAc	Essigsäure
HOMO	besetztes Molekülorbital mit der höchsten Energie (Highest Occupied Molecular Orbital)
HRMS	hoch aufgelöstes Massenspektrum
Hz	Hertz
<i>i</i>	iso
IR	Infrarot-Spektroskopie
kat.	katalytische Mengen
KHMDS	Kalium-bis(trimethylsilyl)amid
konz.	konzentriert(e)
LDA	Lithiumdiisopropylamin
LHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid
LUMO	unbesetztes Molekülorbital mit der niedrigsten Energie (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)
<i>m</i>	<i>meta</i>
Me	Methyl
MeOH	Methanol
min	Minute(n)
MO	Molecular Orbital
MMTPCl	Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid
MMTPBr	Methoxymethyltriphenylphosphoniumbromid
MS 3 Å	Molsieb 3 Å
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernmagnetische Resonanz (Nuclear Magnetic Resonance)
NOESY	Kern-Overhauser-Effekt-Spektroskopie (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy)
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
PG	Schutzgruppe (Protectiv Group)
Ph	Phenyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
<i>p</i> -TSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
quant.	quantitativ
R _f	Retentionswert der Dünnschichtchromatographie

RT	Raumtemperatur
Sdp.	Siedepunkt
<i>t</i>	<i>tert</i>
TBACl	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumchlorid
TBAI	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodid
<i>tert</i>	tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS-Cl	Chlortrimethylsilan
TMS-CHN ₂	Trimethylsilyldiazomethan
Troc	2,2,2-Trichlorethyloxycarbonyl
Troc-Cl	2,2,2-Trichlorethylchlorformiat
UV	Ultraviolett-Spektroskopie
z. B.	zum Beispiel
*	Zuordnung unsicher
)))	Ultraschall
Δ	Erwärmung

2 Literaturverzeichnis

- ¹ F. Wöhler, *Ann. Phys. Chem.* **1828**, *12*, 253.
- ² K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**.
- ³ (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.
- ⁴ (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.
- ⁵ (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; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2700–2704; (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; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *37*, 2704–2708; (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. 4 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.
- ⁶ www.aspirin.de
- ⁷ (a) W. J. Slichenmyer, E. K. Rowinsky, R. C. Donehower, S. H. Kaufmann, *J. Natl. Cancer I.* **1993**, *85*, 271–291; (b) M. L. Rothenberg, *Ann. Oncol.* **1997**, *8*, 837–855; (c) R. Garcia-Carbonero, J. G. Supko, *Clin. Cancer Res.* **2002**, *8*, 641–661.
- ⁸ (a) L. F. Tietze, U. Beifuß, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137–170; (b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136.

- ⁹ (a) L. F. Tietze, N. Rackelmann, *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 1967–1983; (b) L. F. Tietze, *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 47–69; (c) L. F. Tietze, N. Rackelmann, The Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder Reaction and Related Transformations in "Multicomponent Reactions", (Hrsg.: J. Zhu, O. Bienaymé), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 121–168; (d) L. F. Tietze, N. Rackelmann, I. Müller, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2722–2731; (e) L. F. Tietze, N. Rackelmann, *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.* **2004**, 468–477; (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.
- ¹⁰ N. H. Oberlies, D. J. Kroll, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 129–135.
- ¹¹ M. E. Wall, M. C. Wani, C. E. Cook, K. H. Palmer, A. T. Mcphail, G. A. Sim, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3888–3890.
- ¹² W. Kingsbury, J. Boehm, D. Jakas, K. Holden, S. Hecht, G. Gallagher, M. Caranfa, F. McCabe, L. Faucette, R. Johnson, R. Hertzberg, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 98–107.
- ¹³ Y. Hsiang, R. Hertzberg, S. Hecht, L. F. Liu, *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 14873–14878.
- ¹⁴ (a) S. P. Chavan, A. B. Pathak, U. R. Kalkote, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6561–6563; (b) C. Tang, M. Babjak, R. J. Anderson, A. E. Greene, A. Kanazawa, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3757–3759; (c) R. Peters, M. Althaus, A. Nagy, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 498–509; (d) R. J. Anderson, G. B. Raolji, A. Kanazawa, A. E. Greene, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2989–2991; (e) W. Du, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8649–8687; (f) H. Josien, S. Ko, D. Bom, D. P. Curran, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 67–83.
- ¹⁵ (a) B. L. Staker, K. Hjerrild, M. D. Feese, C. A. Behnke, A. B. Burgin, L. Stewart, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2002**, *99*, 15387–15392; (b) M. R. Redinbo, L. Stewart, P. Kuhn, J. J. Champoux, W. G. J. Hol, *Science* **1998**, *279*, 1504–1513; (c) R. P. Hertzberg, M. J. Caranf, S. M. Hecht, *Biochemistry* **2004**, *28*, 4629–4638.
- ¹⁶ D. F. S. Kehrler, O. Soepenber, W. J. Loos, J. Verweij, A. Sparreboom, *Anti-Cancer Drugs* **2001**, *12*, 89–105.
- ¹⁷ (a) J. L. Wood, J. M. Fortunak, A. R. Mastrocola, M. Mellinger, P. L. Burk, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5739–5740; (b) 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.
- ¹⁸ S. Sawada, S. Okajima, R. Aiyama, K. Nokata, T. Furuta, T. Yokokura, E. Sugino, K. Yamaguchi, T. Miyasaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1446–1454.

- ¹⁹ (a) D. N. Carney, *N. Engl. J. Med.* **2002**, *346*, 126–128; (b) K. Fujiwara, H. Ueoka, K. Kiura, M. Tabata, N. Takigawa, K. Hotta, S. Umemura, K. Sugimoto, T. Shibayama, H. Kamei, S. Harita, N. Okimoto, M. Tanimoto, *Cancer Chemother Pharmacol* **2006**, *57*, 757–760; (c) K. Noda, Y. Nishiwaki, M. Kawahara, S. Negoro, T. Sugiura, A. Yokoyama, M. Fukuoka, K. Mori, K. Watanabe, T. Tamura, S. Yamamoto, N. Saijo, *N. Engl. J. Med.* **2002**, *346*, 85–91; (d) U. Vanhoefer, A. Harstrick, W. Achterrath, S. Cao, S. Seeber, Y. M. Rustum, *J. Clin. Oncol.* **2001**, *19*, 1501–1518; (e) J. A. Meyerhardt, R. J. Mayer, *N. Engl. J. Med.* **2005**, *352*, 476–487; (f) L. B. Saltz, J. V. Cox, C. Blanke, L. S. Rosen, L. Fehrenbacher, M. J. Moore, J. A. Maroun, S. P. Ackland, P. K. Locker, N. Pirota, G. L. Elfring, L. L. Miller, *N. Engl. J. Med.* **2000**, *343*, 905–914.
- ²⁰ (a) J. F. Pizzolato, L. B. Saltz, *The LANCET* **2003**, *361*, 2235–2241; (b) H. Ulukan, P. W. Swaan, *Drugs* **2002**, *62*, 2039–2057; (c) C. J. Thomas, N. J. Rahier, S. M. Hecht, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1585–1604. (d) siehe Lit. 10.
- ²¹ T. G. Burke, Z. Mi, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 40–46.
- ²² (a) M. C. Wani, P. E. Ronman, L. T. Lindley, M. E. Wall, *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 554–560; (b) B. C. Giovanella, H. R. Hinz, A. J. Kozielski, J. S. Stehlin, R. Silber, M. Potmesil, *Cancer Res.* **1991**, *51*, 3052–3055.
- ²³ (a) X. Pan, R. Han, P. Sun, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3739–3741; (b) H. Zhao, C. Lee, P. Sai, Y. H. Choe, M. Boro, A. Pendri, S. Guan, R. B. Greenwald, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4601–4606; (c) P. V. Paranjpe, S. Stein, P. J. Sinko, *Anti-Cancer Drugs* **2005**, *16*, 763–775.
- ²⁴ (a) R. S. Tangirala, S. Antony, K. Agama, Y. Pommier, B. D. Anderson, R. Bevins, D. P. Curran, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6202–6212; (b) N. J. Rahier, B. M. Eisenhauer, R. Gao, S. J. Thomas, S. M. Hecht, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1381–1386; (c) O. Lavergne, L. Lesueur-Ginot, F. P. Rodas, P. G. Kasprzyk, J. Pommier, D. Demarquay, G. Prévost, G. Ulibarri, A. Rolland, A.-M. Schiano-Liberatore, J. Harnett, D. Pons, J. Camara, D. C. H. Bigg, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5410–5419.
- ²⁵ (a) M. A. Elban, W. Sun, B. M. Eisenhauer, R. Gao, S. M. Hecht, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3513–3516; (b) N. J. Rahier, K. Cheng, R. Gao, B. M. Eisenhauer, S. M. Hecht, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 835–837; (c) K. Cheng, N. J. Rahier, B. M. Eisenhauer, R. Gao, S. J. Thomas, S. M. Hecht, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 838–839.
- ²⁶ G. Stork, A. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4074–4075.
- ²⁷ D. P. Curran, H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5864–5866.

- ²⁸ H. Zhou, G. Liu, Z. Yao, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2003–2006.
- ²⁹ O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *44*, 98–122.
- ³⁰ D. A. Evans, T. B. Dunn, L. Kværnø, André, Beauchemin, B. Raymer, E. J. Olhava, J. A. Mulder, M. Juhl, K. Kagechika, D. A. Favor, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4698–4703.
- ³¹ D. A. Vosburg, C. D. Vanderwal, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4552–4553.
- ³² J. Sauer, *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 76–94.
- ³³ R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie*, Verlag Chemie, Weinheim **1970**; R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 797–869.
- ³⁴ K. Fukui, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 57–64.
- ³⁵ K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 361–396.
- ³⁶ R. Schubert, R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2739–2742.
- ³⁷ G. Desimoni, P. P. Righetti, E. Selva, G. Tacconi, V. Rigante, M. Specchiraello, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2829–2830.
- ³⁸ R. Sustmann, *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569–593.
- ³⁹ K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4092–4094; K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts, L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7301–7315.
- ⁴⁰ I. Fleming, *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, VCH, Weinheim, **1979**.
- ⁴¹ J. I. Garcia, J. A. Mayoral, L. Salvatella, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 658–664.
- ⁴² (a) L. F. Tietze, F. Hünert, *Domino Reactions in Organic Synthesis. An Approach to Efficiency, Elegance, Ecological Benefit. Economic Advantage and Preservation of Our Resources in Chemical Transformations*, in: *Stimulating Concepts in Chemistry* (Hrsg.: F. Vögtle, J. F. Stoddart, M. Shibasaki), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 39–64; (b) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, S. A. Snyder, *Chem. Commun.* **2003**, 551–564; (c) siehe auch Lit. 8.
- ⁴³ A. Bruggink, R. Schoevaart, T. Kieboom, *Concepts of Nature in Organic Synthesis: Cascade Catalysis and Multistep Conversions in Concert*, *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 622–640.
- ⁴⁴ L. F. Tietze, K. M. Sommer, J. Zinngrebe, F. Stecker, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 262–264; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 257–259.
- ⁴⁵ L. F. Tietze, Y. Zhou, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2076–2078; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2045–2047.

- ⁴⁶ L. F. Tietze, N. Rackelmann, G. Sekar, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4386–4389.
- ⁴⁷ D. B. Ramachary, N. S. Chowdari, C. F. Barbas III, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4233–4237.
- ⁴⁸ L. F. Tietze, U. Beifuss, M. Ruther, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3120–3129.
- ⁴⁹ L. F. Tietze, J. Wichmann, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1091–1092; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1079–1080.
- ⁵⁰ N. Rackelmann, *Dissertation*, Göttingen, **2004**.
- ⁵¹ Y. Zhou, *Dissertation*, Göttingen, **1998**.
- ⁵² (a) S. K. De, R. A. Gibbs, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8141–8144; (b) J. Qi, J. Ji, C. Yueng, H. Kwong, A. S. C. Chan, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7719–7721.
- ⁵³ D. S. Reddy, S. A. Kozmin, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4860–4862.
- ⁵⁴ M. Schlosser, B. Schaub, *Chimia* **1982**, *36*, 396–397.
- ⁵⁵ A. Rohrer, R. Ocampo, H. J. Callot, *Synthesis* **1994**, *45*, 923–925.
- ⁵⁶ P. J. Belshaw, S. Mzengeza, G. A. Lajoie, *Synthetic Commun.* **1990**, *20*, 3157–3160.
- ⁵⁷ C. H. Heathcock, M. C. Pirrung, S. D. Young, J. P. Hagen, E. T. Jarvi, U. Badertscher, H. Märki, S. H. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8161–8174.
- ⁵⁸ S. P. Chavan, R. Sivappa, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3113–3115.
- ⁵⁹ O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowski, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1981**, 1520–1530.
- ⁶⁰ O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowski, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1981**, 2509–2517.
- ⁶¹ C. Wolf, G. E. Tumambac, C. N. Villalobos, *Synlett* **2003**, 1801–1804.
- ⁶² W. A. Herrmann, C. Brossmer, C. Reisinger, T. H. Riermeier, K. Öfele, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1357–1364.
- ⁶³ Z. J. Song, M. Zhao, L. Frey, J. Li, L. Tan, C. Y. Chen, D. M. Tschaen, R. Tillyer, E. J. J. Grabowski, R. Volante, P. J. Reider, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3357–3360.
- ⁶⁴ R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *93*, 2897–2904.
- ⁶⁵ A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849–3862.
- ⁶⁶ E. Schenker, *Angew. Chem.* **1961**, *106*, 81–107.
- ⁶⁷ M. A. Ciufolini, F. Roschangar, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11049–11060.
- ⁶⁸ B. V. Yang, D. O'Rourke, J. Li, *Synlett* **1993**, 195–196.
- ⁶⁹ D. Dubé, A. A. Scholte, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2295–2298.
- ⁷⁰ K. Yamada, T. Kurokawa, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6630–6631.

- ⁷¹ R. A. Olofson, J. T. Martz, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2081–2082.
- ⁷² E. Erdir, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2203–2212.
- ⁷³ H. Denzer, *Dissertation*, Göttingen, **1995**.
- ⁷⁴ (a) C. S. F. Tang, C. J. Morrow, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *97*, 159–167; (b) R. T. Brown, J. Liu, C. A. M. Santos, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 859–862; (c) W. Shen, C. A. Coburn, W. G. Bornmann, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 611–617.
- ⁷⁵ B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.
- ⁷⁶ M. Schlosser, T. Jenny, Y. Guggisberg, *Synlett* **1990**, 704.
- ⁷⁷ (a) E. Kühnel, D. D. P. Laffan, G. C. Lloyd-Jones, T. Martínez del Campo, I. R. Shepperson, J. L. Slaughter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7075–7078; (b) A. K. Chakraborti, A. Basak, V. Grover, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8014–8017.
- ⁷⁸ (a) S. Danishefsky, E. Berman, L. A. Clizbe, M. Hiram, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4385–4386; (b) E. Morera, F. Pinne, G. Lucente, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1139–1142.
- ⁷⁹ (a) A. Padwa, M. D. Danca, K. I. Hardcastle, M. S. McClure, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 929–941; (b) D. F. Taber, J. F. Mack, A. L. Rheingold, S. J. Geib, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3831–3836.
- ⁸⁰ S. Danishefsky, R. Volkmann, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2521–2524.
- ⁸¹ D. P. Curran, H. Liu, H. Josien, S. Ko, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11385–11404.
- ⁸² T. Brunin, L. Legentil, J. Hénichart, Benoît Rigo, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3959–3968.
- ⁸³ M. Boch, T. Korth, J. M. Nelke, D. Pike, H. Radunz, E. Winterfeldt, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 2126–2142.
- ⁸⁴ (a) K. Tagami, N. Nakazawa, S. Sano, Y. Nagao, *Heterocycles* **2000**, *53*, 771–775; (b) F. A. Davis, M. C. Weismiller, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3715–3717.
- ⁸⁵ E. F. DiMauro, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12668–12669.
- ⁸⁶ siehe Lit. 14b.
- ⁸⁷ (a) R. A. Bell, M. B. Gravestock, *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 2099–2102; (b) H. C. Brown, E. J. Mead, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 6263–6265.
- ⁸⁸ H. Tanaka, T. Kamikubo, N. Yoshida, H. Sakagami, T. Taniguchi, K. Ogasawara, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 679–681.
- ⁸⁹ (a) D. A. Evans, D. J. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1048–1049; (b) M. Bonin, J. Royer, D. S. Grierson, H. -P. Husson, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1569–1572.
- ⁹⁰ B. S. J. Blagg, D. L. Boger, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6343–6349.

- ⁹¹ (a) M. –L. Bennasar, E. Zulaica, C. Juan, Y. Alonso, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7465–7474; (b) siehe Lit. 74b.
- ⁹² siehe Lit. 91a.
- ⁹³ B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522–524.
- ⁹⁴ (a) J. Thierry, C. Yue, P. Potier, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1557–1560; (b) A. Armstrong, I. Brackenridge, R. F. W. Jackson, J. M. Kirk, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2483–2486.
- ⁹⁵ K. Takeda, A. Akiyama, H. Nakamura, S. Takizawa, Y. Mizuno, H. Takayanagi, Y. Harigaya, *Synthesis* **2007**, *46*, 7075–7078
- ⁹⁶ (a) J. N. Chatterjea, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 2636–2638; (b) J. N. Chatterjea, B. K. Banerjee, H. C. Jha, *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3279–3285.
- ⁹⁷ D. D. Perrin, W. L. F. Arnarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Ed., Pergamon Press, Oxford, **1988**.

3 Danksagung

Zunächst möchte ich den Mitarbeitern der NMR-Abteilung bestehend aus: Herrn R. Machinek, Frau C. Zolke usw. für die Aufnahme unzähliger NMR-Spektren danken. Daneben gilt mein Dank Herrn Dr. Holm Frauendorf und Frau G. Udvarnoki für die Messung der Massenspektren. Ebenso danke ich Evelyn Pfeil für die Aufnahme der UV/IR-Spektren. Vielen Dank auch an Martina Pretor, Tom Kinzel für die Hilfe bei Computerproblemen.

Ebenfalls möchte ich mich bei Marcel Alexander Düfert und Michael Müller für das sorgfältige und rechtzeitliche Korrekturlesen dieser Arbeit bedanken. Herzlich danke ich Christian Brazel, Marcel Alexander Düfert, Niels Böhnke, Christian Raith, Florian Stecker, Florian Lotz und Dirk Spiegl für die stetige Hilfsbereitschaft.

Ohne viel Materialhilfe von meinen Kollegen könnte meine Arbeit nicht so reibungslos gehen. Ich bin herzlich Guanghai An und dankbar für alle Abende, an den er mich zur Arbeit begleitet hat.

Zuletzt danke ich besonders meiner Frau für ihre stetige Unterstützung während meiner ganzen Diplomarbeit.

4 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Deshan Liu
Geburtsdatum: 30.12.1976
Geburtsort: Huaian, Jiangsu Provinz, China
Staatsangehörigkeit: chinesisch
Familienstand: verheiratet

Schulbildung

1983–1988 Huaian Shifan-Schule, Huaian
1988–1994 Huaian-Gymnasium, Huaian
1994–1998 Nankai Universität, Tianjin

Studium

09/1994–07/1998 Nankai Universität, Tianjin
04/2002–07/2004 Studium der Chemie, Georg-August-Universität Göttingen
03/2004–05/2004 Diplomarbeit am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August-Universität zu Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze über die "*Synthese von Aminonaphthalinen unter Verwendung eines Mikroreaktors*"
09/07/2004 Diplom-Chemiker-Hauptprüfung
09/2004–03/2008 Dissertation am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August-Universität zu Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze über die "*Totalsynthese von Camptothecin*"
07/2008 Mündliche Promotionsprüfung